

2023年4月27日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

関節リウマチ治療におけるキードラッグである  
メトトレキサート減量の可能性が明らかに  
— 生物学的製剤を開始する際のメトトレキサート減量試験 —

慶應義塾大学医学部内科学教室（リウマチ・膠原病）の金子祐子教授、玉井博也特任助教授らの研究グループは、エーザイ株式会社との共同研究において、関節リウマチ患者に対して TNF 阻害薬（注 1）であるアダリムマブを開始する際、併用するメトトレキサート（注 2）を半減可能であることを国際共同臨床試験で示しました。

関節リウマチの治療は、まずメトトレキサートで治療を開始し、効果不十分な場合に、関節リウマチの炎症に関与する TNF と呼ばれる物質を阻害する薬剤などを追加することが全世界で推奨されています。TNF 阻害薬はメトトレキサートを継続して併用すると有効性が高まることは知られていましたが、必要なメトトレキサートの用量に関しては十分明らかとなっておらず、一般的には同量の継続が行われていました。本臨床試験では TNF 阻害薬の 1 つであるアダリムマブを追加する際にメトトレキサートを半減しても、有効性が劣らず、有害事象は少ない傾向にあることを示しました。

本研究により、TNF 阻害薬を開始する際の有害事象や医療費を減らし患者さんにより安全な治療を提供できることが期待されます。

本研究成果は *Lancet Rheumatology* 誌に 2023 年 3 月 20 日付け（英国時間）で掲載されました。

## 1. 研究の背景

関節リウマチは免疫の異常により全身の関節に炎症を起こし、関節の腫れ・痛みのみならず、関節変形を来して機能障害をもたらす疾患です。メトトレキサートなど従来の抗リウマチ薬に加え、近年、炎症を起こす特定の分子を標的にした生物学的製剤（注 3）や JAK 阻害薬（注 4）が使用可能となり、多くの方で病勢のコントロール、関節変形進行の抑制が可能となりました。

関節リウマチと診断された場合、まずはメトトレキサートで治療を行い、6 ヶ月時点で治療目標を達成しない場合には生物学的製剤や JAK 阻害薬を使用することが世界中で標準的な治療として推奨されています。生物学的製剤を追加する場合、メトトレキサートを継続する事で治療効果が高まることが知られており、それまで使用していたメトトレキサートの同量継続が一般的に行われて来ました。一方、メトトレキサートの用量が多いほど、消化器症状・脱毛・肝障害・血球減少などの副作用が増えることが知られており、生物学的製剤追加時に使用するメトトレキサートを減量することができないか検討されてきたものの、標準的な治療を行った際にメトトレキサートがどの程度減量できるのかは明らかになっていませんでした。

## 2. 研究の成果

MIRACLE 試験は慶應義塾大学医学部内科学教室（リウマチ・膠原病）の金子祐子教授、玉井博也特任助教らが中心となり国内 12 施設、韓国 6 施設、台湾 6 施設で行ったエーザイ株式会社との共同研究で、300 名の早期関節リウマチ患者が試験に参加しました。

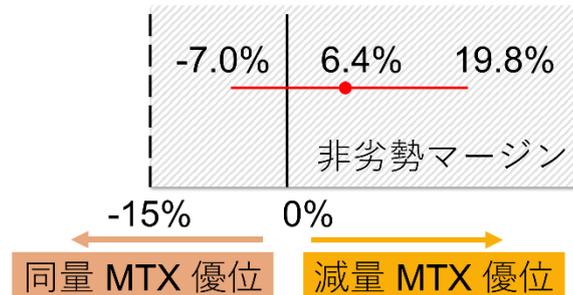
試験ではまずメトトレキサート内服による治療を 24 週間行い、治療目標（「寛解」と呼ばれる病勢がコントロールされている状態）を達成しない場合には TNF 阻害薬の 1 つであるアダリムマブの皮下注射治療を追加します。この際、同時に使用するメトトレキサートを同量継続する群と 6~8 mg/週に減量する群の 2 群に 1:1 で割付け、さらに 24 週後に治療目標を達成する割合を比較しました。

治療目標を達成した割合はメトトレキサート同量継続群で 38%、減量群で 44%と減量群で効果は劣らず、関節破壊の程度や機能障害に関しても差を認めませんでした。一方、アダリムマブを追加した後の有害事象に関してはメトトレキサート同量継続群で 35%、減量群で 20%と減量群で少ない傾向にありました。メトトレキサートの用量は同量継続群が 13.2 mg/週、減量群が 7.6 mg/週でした（下図）。

## 主要評価項目

### SDAI 寛解率 (48週時)

アダリムマブ + 同量MTX 25/66 (38%) vs アダリムマブ + 減量MTX 27/61 (44%)



### 減量MTX群の同量MTX群に対する非劣性が証明された

本臨床試験では、早期関節リウマチ患者に対してガイドラインに従い、まずメトトレキサートで治療を開始し、効果不十分であった場合に TNF 阻害薬であるアダリムマブを追加する際には、併用するメトトレキサートを半減しても、有効性は劣らず、有害事象は少ない傾向である事を世界で初めて示しました。

## 3. 今後の展開

本研究結果から、アダリムマブをメトトレキサートに追加した際の有害事象を減らす事、薬剤費の削減、また、関節リウマチの寛解が一定期間維持された後の薬剤減量が早まる事が期待されます。今後長期観察時の有効性と安全性の評価を行うとともに、減量が推奨される集団を明らかにする事で、より安全性の高い治療方法を提供できると考えています。

#### 4. 特記事項

本研究はエーザイ株式会社から研究経費の提供を受けて共同研究として実施されました。

#### 5. 論文

英文タイトル： Reduced versus maximum tolerated methotrexate dose concomitant with adalimumab in patients with rheumatoid arthritis (MIRACLE): a randomised, open-label, non-inferiority trial

和文タイトル： 関節リウマチ患者におけるアダリムマブ併用時のメトトレキサート減量群と最大耐用量群による無作為化非盲検非劣性試験（MIRACLE 試験）

著者名： 玉井博也、池田啓、宮本俊明、田口博章、Chang-Fu Kuo、Kichul Shin、平田信太郎、岡野裕、佐藤慎二、安岡秀剛、桑名正隆、石井智徳、亀田秀人、小嶋俊久、谷長丈廣、森雅彦、宮岸秀明、佐藤泰憲、Wen-Chan Tsai、竹内勤、金子祐子

掲載誌： *Lancet Rheumatology*

DOI： 10.1016/S2665-9913(23)00070-X

#### 【用語解説】

(注1) TNF 阻害薬：生物学的製剤の一種。関節リウマチの炎症に関与する TNF- $\alpha$  の作用を抑える薬剤。

(注2) メトトレキサート：世界中で最も広く使用されている関節リウマチの治療薬。口内炎、嘔気、脱毛、肝障害、血球減少などの副作用が知られている。

(注3) 生物学的製剤：バイオテクノロジー（遺伝子組換え技術や細胞培養技術）を用いて製造された薬剤で、特定の分子を標的としている。高分子蛋白質であり、内服すると消化されてしまうため、点滴あるいは皮下注射で投与される。バイオ製剤とも呼ばれる。

(注4) JAK 阻害薬：炎症性サイトカインによる刺激が細胞内に伝達される際に必要な JAK (Janus kinase (ヤヌスキナーゼ)) という酵素を阻害する内服薬。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

---

#### 【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部 内科学教室（リウマチ・膠原病）

教授 金子 祐子（かねこ ゆうこ）

TEL：03-3353-1211 E-mail：ykaneko.z6@keio.jp

#### 【本リリースの配信元】

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課：山崎・飯塚・奈良

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL：03-5363-3611 FAX：03-5363-3612 E-mail：med-koho@adst.keio.ac.jp

<https://www.med.keio.ac.jp>