DRUG EVALUATION

JAPANESE JOURNAL OF INFLAMMATION

慢性関節リウマチに対するブレディニン®錠の用量比較試験(2)

——多施設共同研究による市販後臨床試験(長期投与成績)——

ブレディニン® RA 特別調査研究会世話人会

近藤啓文*¹⁾, 小池隆夫*²⁾, 斎藤輝信*³⁾, 粕川禮司*⁴⁾, 柏木平八郎*⁵⁾,
 秋月正史*⁶⁾, 藤 治言*⁷⁾, 水島 裕*⁸⁾, 橋本 明*⁹⁾,
 鳥飼勝隆*¹⁰⁾, 長屋郁郎*¹¹⁾, 越智隆弘*¹²⁾, 小松原良雄*¹³⁾,
 江澤英光*¹⁴⁾, 山本純己*¹⁵⁾, 延永 正*¹⁶⁾, 柏崎禎夫*^{17,a)}

Dose comparison of Bredinin® on rheumatoid arthritis: A multicenter, long-term administration post-marketing surveillance study

In order to objectively compare the efficacy and the safety of Bredinin for long-term treatment of rheumatoid arthritis, a multicenter, randomized, post-marketing surveillance study was conducted using two different daily doses of 150 and 300 mg per day. One hundred and thirty-three patients participated in this study which lasted 48 weeks or longer. Efficacy was assessed with a total of 104 cases (63 cases: 150 mg/day, 41 cases: 300 mg/day). Safety was assessed with a total of 133 cases (77 cases: 150 mg/day, 56 cases: 300 mg/day). The following are a summary of the study.

1. In the assessment of efficacy, there were no significant differences in the clinical parameters between the 150 and 300 mg/day patient groups.
2. The combined percentages of patients with a final global assessment of "improved" and better in the 150 and 300 mg groups were 38.1 % and 53.7 % respectively. The percentages of patients with a final global assessment of "slightly improved" and better in the 150 and 300 mg groups were 66.7 % and 80.5 % respectively. Although the differences were not statistically significant, the percentage of patients showing improvements was higher in the 300 mg group than in the 150 mg group.
3. The overall safety rating showed the incidence of adverse reactions in the 150 and 300 mg groups to have been 1.3 % and 7.1 %, respectively, which were not statistically different.
4. As for rheumatoid arthritis activity measures which include swollen and painful joint counts, grip strength, morning stiffness, Lansbury's activity index and ADL scores, similar degrees of improvements were observed both in the 150 and 300 mg groups. However, improvement in swollen joint count was more marked in the 300 mg group than in the 150 mg group.
5. The results of the present study indicate that mizoribine (150 or 300 mg/day) is a useful drug for the long-term treatment of rheumatoid arthritis.

Rec. 11/14/1997, Acc. 12/11/1997, pp 61~80

The Steering Committee of The Bredinin® RA Clinical Study Group
 Hirobumi Kondo*¹⁾, Takao Koike*²⁾, Terunobu Saito*³⁾, Reiji Kasukawa*⁴⁾,
 Heihachiro Kashiwagi*⁵⁾, Masashi Akizuki*⁶⁾, Haruaki Warabi*⁷⁾,
 Yutaka Mizushima*⁸⁾, Akira Hashimoto*⁹⁾, Katsutaka Torigai*¹⁰⁾, Ikuo Nagaya*¹¹⁾,
 Takahiro Ochi*¹²⁾, Yoshio Komatsubara*¹³⁾, Hidemitsu Ezawa*¹⁴⁾,
 Sumiki Yamamoto*¹⁵⁾, Tadashi Nobunaga*¹⁶⁾, Sadao Kashiwazaki*^{17,a)}

key words : mizoribine, rheumatoid arthritis, PMS, dose-comparison,
 long-term treatment

ブレディニン®錠(一般名:ミゾリビン)は、本邦において開発された免疫抑制剤で、現在、腎移植における拒否反応の抑制、一次性のネフローゼ症候群、ループス腎炎、慢性関節リウマチ(RA)と幅広い領域で臨床適用が認められている。

本剤はRAの適応取得時にその用量が150～300 mg/日とされた。その際に用量別の有効性および安全性を再確認し、日常診療での使い分けを検討する必要が指摘された。そこで市販後臨床試験として24週投与での用量比較試験が1993年1月より1994年12月までの間に、全国165施設の共同研究として実施された。登録された症例は499例(150 mg群251例, 300 mg群248例)で、有効性は300 mg群ですぐれ($p < 0.05$)、副作用発現率は300 mg群で高率($p < 0.05$)という成績であった¹⁾。

一方、RA治療薬の薬効評価にはより長期に渡る経過観察が重要とされる。しかし本剤の長期投与(48週以上)の有効性および安全性に関する報告は少なく、その情報の集積が待たれていた。

そこで筆者らは、前述の用量比較試験の登録症例のうち24週以降も継続調査が可能であった53施設133症例を対象に、本剤の長期投与時におけ

る投与量別の有効性ならびに安全性について検討したので報告する。

対象と方法

(1) 対象症例

対象は、アメリカリウマチ協会(ARA, 1958年)の診断基準でClassicalまたはDefinite RAと診断され、活動性を有するものとした。

前治療として、非ステロイド性抗炎症剤(非ス剤)に加えて他の抗リウマチ薬(抗RA薬)が投与され、少なくともその1剤で十分な効果が得られなかった患者、または投与中止を要する副作用が発現した患者とした。

下記の項目に該当する患者は対象より除外した。

- ① 年齢が20歳未満の患者。
- ② 妊婦、授乳中の婦人、妊娠している可能性のある婦人および本試験中に妊娠を希望する婦人。
- ③ 白血球数 $3,000/\text{mm}^3$ 以下の患者。
- ④ 本剤に対して過敏症の既往歴のある患者。
- ⑤ その他担当医師が本試験の対象として不適当と判断した患者。

*1) Department of Internal Medicine, Kitasato University School of Medicine 北里大学医学部内科学教室

*2) The Second Department of Internal Medicine, Hokkaido University School of Medicine 北海道大学医学部第二内科学教室

*3) Division of Arthritis and Connective Tissue Diseases, Tohoku Rosai Hospital 東北労災病院リウマチ膠原病科

*4) The Second Department of Internal Medicine, Fukushima Medical College 福島県立医科大学第二内科学教室

*5) Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba (Tsukuba Kinen Hospital) 筑波大学臨床医学系内科(現・筑波記念病院)

*6) Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine(Department of Internal Medicine, Yokohama Shimin Hospital) 慶應義塾大学医学部内科学教室(現・横浜市立市民病院内科)

*7) Department of Internal Medicine, Self Defence Force Central Hospital(Department of Internal Medicine, Misyuku Hospital, FNPS and APMAA) 自衛隊中央病院内科(現・国家公務員等共済組合連合会総合病院三宿病院内科)

*8) Institute of Medical Science, St. Marianna University School of Medicine 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター

*9) Department of Internal Medicine, National Hospital of Itoh Spa(Section of Rheumatology, Fukuhara Hospital) 国立伊東温泉病院内科(現・福原病院リウマチ科)

*10) Section of Rheumatology, Department of Internal

Medicine, Fujita Health University School of Medicine 藤田保健衛生大学医学部感染症膠原病内科学教室

*11) Department of Orthopedic Surgery, Nagoya National Hospital(Aichi D. R. G. Foundation) 国立名古屋病院整形外科(現・愛知糖尿病リウマチ痛風財団)

*12) Department of Environmental Medicine, Osaka University Medical School(Department of Orthopedic Surgery, Osaka University Medical School) 大阪大学医学部環境医学教室(現・大阪大学医学部整形外科教室)

*13) Department of Orthopedic Surgery, The Center for Adult Diseases, Osaka(Department of Rheumatology, Yukioka Hospital) 大阪府立成人病センター整形外科(現・行岡病院リウマチ科)

*14) Department of Internal Medicine, Kurashiki Kosai Hospital 倉敷廣済病院内科

*15) Center for Rheumatic Disease, Matsuyama Red Cross Hospital 松山赤十字病院リウマチセンター

*16) Department of Clinical Immunology, Medical Institute of Bioregulation, Kyushu University(Department of Internal Medicine, Chiyomachi Hayashi Hospital) 九州大学生体防御医学研究所臨床免疫学部門(現・千代町林病院内科)

*17) Institute of Rheumatology, Tokyo Women's Medical College 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター

a) Study director 試験総括医師

Offprint requests to: Hirobumi Kondo, Department of Internal Medicine, Kitasato University, School of Medicine, 1-15-1 Kitasato, Sagami-hara, Kanagawa 228-8555, Japan

表 1 試験実施施設一覧

施設名	施設名	施設名
福島県立リハビリテーション飯坂温泉病院 整形外科 栢病院 内科 太田綜合太田熱海病院 内科 太田綜合太田熱海病院 整形外科 太田綜合太田記念病院 内科 太田綜合太田西ノ内病院 内科 保科病院 内科 福島県立会津綜合病院 内科 竹田綜合病院 内科 公立岩瀬病院 整形外科 自治医科大学 アレルギー膠原病内科 日立製作所多賀綜合病院 リウマチ膠原病センター 国立水戸病院 整形外科 筑波大学 内科 浦和市立病院 内科 国立国際医療センター 膠原病科 東京女子医科大学 膠原病リウマチ痛風センター	慶應義塾大学 内科 東京女子医科大学第二病院 整形外科 昭和大学 リハビリテーション医学診療科 東邦大学大橋病院 第四内科 帝京大学 第二内科 日本大学板橋病院 整形外科 帝京大学市原病院 内科 川崎市立川崎病院 内科 聖マリアンナ医科大学東横病院 内科 横浜市立大学浦丹病院 第一内科 国立相模原病院 整形外科 長野厚生連篠ノ井綜合病院 内科 国立金沢病院 内科 国立金沢病院 整形外科 金沢大学 第一内科 金沢リハビリテーション病院 リウマチ膠原病センター 浜松医科大学 第三内科 豊橋市民病院 整形外科	藤田保健衛生大学 感染症膠原病内科 国立名古屋病院 整形外科 名古屋市立大学 第二内科 名古屋市立大学 整形外科 中部労災病院 整形外科 鈴鹿中央綜合病院 整形外科 日野記念病院 整形外科 桜井病院 整形外科 和歌山労災病院 整形外科 社保広島市民病院 理学診療科 広島大学 整形外科 山口大学 第二内科 徳島大学 整形外科 道後温泉病院 リウマチセンター 松山赤十字病院 リウマチセンター 愛媛大学 整形外科 国立病院九州医療センター 内科 日本赤十字社長崎原爆病院 整形外科

表 2 試験スケジュールおよび検査・評価項目

登 録		電話登録法により150mg群あるいは300mg群に無作為に割り付ける											
時 期 (週)	0 4 8 12 16 20 24 36 48										可能であればその後2年間まで調査する		
	12週までは副作用が出現した場合を除き、指示された用量を極力守ることとする												
試 験 薬 剤		プレドニン® 錠25または同錠50を登録時に指示された用量に基づき、1回ミゾリピンとして50mgあるいは100mgを1日3回服用する											
併 用 薬		非ス剤 ^{*1)} 、St剤 ^{*2)} 、抗RA薬・免疫抑制剤等 ^{*3)}											
検 査 お よ び 評 価	R A の 症 状 等	活動性関節数 ^{*4)} 、朝のこわばり持続時間 ^{*5)} 、握力 ^{*6)} 、赤沈 ^{*7)} 、ADL ^{*8)}	○	△	○	○	○	△	○	○	○	48週以降は12週毎	
		Class(ACR)による)	○							○		○	2年後(最終時)
	臨床検査	血 液	RBC, Hb, Ht, WBC, PLT	○	△	○	○	○	△	○	○	○	48週以降は12週毎
		血 清 生 化 学	TP, A/G比, GOT, GPT, ALP, T-Bil, BUN, Cr, UA, CRP	○	△	○	○	○	△	○	○	○	48週以降は12週毎
		尿	蛋白, 糖, 沈渣	○	△	○	○	○	△	○	○	○	48週以降は12週毎
副 作 用		随 時											
総合評価(最終全般改善度, 有用度)									○		○	2年後(最終時)	

○:必須, △:可能な限り

*1) 特に規定しない

*2) 試験開始後の増量は原則として行わない

*3) 原則として使用しない

*4) 疼痛関節数および腫脹関節数

*5) “リウマチ日記”の記載から診察前1週間の平均または評価日の値

*6) 水銀握力計で初圧20mmHgにて左右各3回測定し、それぞれの最高値

*7) Westergren法で1時間値

*8) “リウマチ日記”の記載から診察前1週間の平均または評価日の値

表 3 症例の構成

	投与群	有効性			有用性			安全性
		除外	A採用	B採用	除外	A採用	B採用	
48週時	150mg群	9	6 3	5	7	6 2	5	7 4
	300mg群	8	4 1	7	6	4 6	7	5 9
終了時	150mg群	9	6 1	9	7	6 1	9	7 7
	300mg群	8	3 8	8	6	4 2	8	5 6

- 有効性の評価
除外：プレディニン投与期間が40週以下の症例。
A採用 実施要綱を遵守した症例。
B採用 { 試験期間中に抗RA薬を追加あるいは増量した症例。
St剤をプレドニゾン換算7.6mg/日を上回る増量がなされた症例。
- 有用性の評価
除外：有効性の評価から除外した症例で、副作用を認めなかった症例。
A採用 { 有効性の評価でA採用となった症例。
副作用を認めた症例。
B採用：有効性の評価でB採用となった症例で、副作用を認めなかった症例。
- 安全性の評価：全例を対象。
- 投与群の決定
投与量200mg/日以下の症例は150mg群として採用。
投与量を変更した症例は、評価時期の前20週に渡り維持された投与群で採用、これに満たない場合は全投与期間の長い投与群で採用。
副作用発現症例は、副作用発現時の投与群で採用。

表 4 有効性ならびに有用性からの除外およびB採用の理由

除外あるいはB採用の理由		有効性				有用性			
		除外		B採用		除外		B採用	
		150mg群	300mg群	150mg群	300mg群	150mg群	300mg群	150mg群	300mg群
48週時	投与期間40週以下	9	8			7	6		
	St剤の追加あるいは増量			1	5			1	5
	抗RA薬の追加あるいは増量			5	4			5	4
	計	9	8	5	7	7	6	5	7
終了時	投与期間40週以下	9	8			7	6		
	St剤の追加あるいは増量			3	3			3	3
	抗RA薬の追加あるいは増量			8	5			8	5
	計	9	8	9	8	7	6	9	8

○内の数字は重複例数を示す

表 5 有効性評価対象の患者背景 (48 週時)

背 景 因 子		A 採用(104例)		χ^2 検定	A + B 採用(116例)		χ^2 検定
		150mg群 (63例)	300mg群 (41例)		150mg群 (68例)	300mg群 (48例)	
性 別	女 男	5 2 1 1	3 0 1 1	NS	5 5 1 3	3 5 1 3	NS
年 齢 (歳)	～ 39 ～ 49 ～ 59 ～ 69 70 ～	2 6 2 5 2 0 1 0	2 6 1 1 1 1 1 1	NS	2 6 2 6 2 2 1 2	2 6 1 3 1 4 1 3	NS
体 重 (kg)	～ 39 ～ 49 ～ 59 60 ～ 不 明	8 1 7 2 5 1 2 1	6 1 8 1 2 5 0	NS	8 1 8 2 9 1 2 1	7 2 0 1 5 6 0	NS
診 断	Classical Definite	4 4 1 9	2 7 1 4	NS	4 7 2 1	3 1 1 7	NS
機能障害度 (Class)	1 2 3 4	2 4 0 1 9 2	3 2 5 1 2 1	NS	2 4 4 2 0 2	3 2 9 1 5 1	NS
罹病期間 (年)	～ 0.9 ～ 2.9 ～ 6.9 ～ 11.9 12.0 ～	5 4 2 0 1 2 2 2	6 3 9 6 1 7	NS	6 4 2 3 1 3 2 2	7 5 1 1 6 1 9	NS
合 併 症	な し あ り	3 7 2 6	2 1 2 0	NS	3 9 2 9	2 4 2 4	NS
既 往 歴	な し あ り	4 3 2 0	2 4 1 7	NS	4 7 2 1	2 9 1 9	NS
抗 RA 薬 使用 歴	な し あ り	1 2 5 1	1 2 2 9	NS	1 2 5 6	1 3 3 5	NS
St剤併用	な し あ り	2 6 3 7	1 5 2 6	NS	2 8 4 0	1 6 3 2	NS
抗RA薬併用	な し あ り	5 4 9	3 6 5	NS	5 4 1 4	3 9 9	NS

NS:有意差なし

長期投与試験は、先の用量比較試験の参加施設のうち、継続調査が可能であった 53 施設(表 1)において、患者の同意が得られた症例を対象として 1993 年 8 月より 1996 年 3 月までに行われた。

(2) 試験方法

1) 試験薬剤

市販のプレディニン®錠 25 または同錠 50 を使用した。

2) 患者の登録および用量の割り付け

方法は、電話登録により無作為に割り付ける前向き試験とした。すなわち担当医師は患者の適格条件を確認し、同意取得後登録センターへ連絡し、指示された用量(150 mg/日または 300 mg/日)を 1 日 3 回毎食後にわけて服用することとした。投与開始後 12 週までは副作用などの問題がない限りその投与量を極力守り、その後は 300 mg/日を

表 6 臨床評価項目の初期値の比較 (48 週時, 有効性評価対象)

項 目		投与群	A 採 用				A + B採用			
			n	mean	SD	t 検定	n	mean	SD	t 検定
活 動 性 関 節 数	腫脹関節数	150mg群	63	5.3	5.4	NS	68	5.3	5.3	NS
		300mg群	41	5.6	4.6		47	5.8	4.7	
	疼痛関節数	150mg群	63	9.0	7.2	NS	68	8.9	7.0	NS
		300mg群	41	10.1	7.0		47	10.4	7.1	
朝のこわばり持続時間 (分)		150mg群	60	105.3	124.5	NS	65	99.5	121.9	NS
		300mg群	38	95.9	118.5		43	93.9	119.7	
握 力 (mmHg)		150mg群	58	121.8	66.1	NS	63	125.5	65.2	NS
		300mg群	39	122.0	61.4		44	120.0	67.2	
赤 沈 値 (mm/1時間)		150mg群	62	64.5	27.0	NS	67	66.1	28.4	NS
		300mg群	39	65.2	27.5		44	66.3	28.0	
Lansbury活動性指数 (%)		150mg群	56	58.8	24.5	NS	61	58.0	23.7	NS
		300mg群	37	59.0	18.6		42	60.0	18.8	

NS:有意差なし

図 1 全般改善度 (48 週時)

上限とする変更を可とした。

長期試験の目標投与期間は 48 週以上とし、その後も調査可能な症例についてはさらに長期の投与を目標とした。

3) 併用薬・併用療法

非ス剤および鎮痛剤はその種類および用法・用量を規定せず、副腎皮質ホルモン剤(St 剤)は試験開始後の増量は原則として行わないこととした。

抗 RA 薬、免疫抑制剤およびこれらの薬剤と類似薬理作用を有する薬剤は、本試験中は原則とし

て使用しないこととした。

その他、本剤の効果に直接影響を及ぼさないと考えられる他の疾患治療剤は必要に応じて投与可能とした。また、本試験中の理学療法は可とした。

(3) 臨床評価

1) 有効性に関する評価項目と調査時期

臨床症状および臨床検査は、表 2 に示した項目について、投与開始時およびその後 4, 8, 12, 16, 24, 36, 48 週時に調査し、48 週以降は 12 週ごとに調査した。なお、Lansbury 活動性指数は、関節

表 7 全般改善度の推移 (A採用)

	投与群	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化
24週時	150mg群	6	17	15	27	1	0
	300mg群	4	19	12	9	1	0
48週時	150mg群	5	19	18	16	4	1
	300mg群	2	20	11	7	1	0
終了時	150mg群	5	16	16	19	4	1
	300mg群	2	19	9	7	0	1

図 2 全般改善度の推移 (A採用)

点数(疼痛関節数), 握力, 朝のこわばり持続時間, 赤沈値の4項目より算出した。

2) 安全性に関する評価項目

副作用発現時および臨床検査値の異常変動が担当医師によって本剤の副作用と判断されたものについては, 症状の種類, 発現日, 程度, 処置(本剤の減量, 休薬, 中止を含む)および転帰を記録するとともに, 本剤との因果関係についての見解を5段階(確実にあり, 多分あり, 可能性あり, 不明, なし)で判定した。

3) 総合評価

担当医師が, 24週時, 48週時あるいは試験終了時に本剤の総合評価として, 以下の全般改善度および有用度について評価した。

① 全般改善度

本剤投与後の有効性評価項目を投与開始時と比較して, 7段階(著明改善, 改善, やや改善, 不変, やや悪化, 悪化, 著明悪化)で判定した。

② 有用度

有効性および安全性を総合的に判断し, 5段階(きわめて有用, 有用, やや有用, どちらともい

表 8 24週以降に発現した副作用の種類・発現率

投与群	150mg群	300mg群
総症例数	77例	56例
副作用発現例数	1例	4例
副作用発現件数	1件	5件
副作用発現症例率	1.3%	7.1%
副作用の種類	件数(%)	件数(%)
消化器		2
胸やけ 胃重		1(1.8) 1(1.8)
過敏症		1
かゆみ		1(1.8)
肝		2
GOT, GPTの上昇 γ-GTPの上昇		1(1.8) 1(1.8)
腎	1	
腎機能障害	1(1.3)	

ない, 有用性なし)で判定した。

(4) 症例の取扱い

試験実施要綱の遵守状況から, 有効性および有用性の評価対象例は, 症例検討会において [A採用] (問題なし), [B採用] (一部問題あり), [除外] (不適切) に分類した(表 3)。

(5) 解析方法

データの解析はA採用症例を中心に行い, A採用にB採用を加えた症例についても解析し参考とした。有意差の検定は, 患者背景因子の等質性は2×n分割表による χ^2 検定を, 臨床評価項目および臨床検査値はStudentのt検定をそれぞれ用

表 9 副作用一覧表

投与量	性・年齢	副作用の種類	程度	発現日(日)	本剤の処置	転帰	因果関係	他の因果関係	併用薬	経過
150mg	女・58	腎機能障害	中等度	337	休薬	回復・消失	多分あり	なし	プレドニン, ボルタレン, オステン, アルサルミン, ロカルトロール	BUN:16.6→24.8→17.9 UP:(-)→(+)(-)→(-) s-Cr:0.6→0.7
300mg	女・76	胸やけ・胃重	軽微	218	中止	軽快	不明	なし	プレドニン, フェルデン, ガスター	
300mg	男・65	かゆみ	軽微	355	中止	軽快	不明	不明	パラメゾン, ナボルS, ボルタレン坐	
300mg	女・44	GOT, GPTの上昇	中等度	253	中止	回復・消失	多分あり	なし	プレドニン, インフリー, メトトレキサート	GOT:17→79→26 GPT:10→65→14
300mg	男・52	γ -GTPの上昇	軽微	358	継続	不変	可能性あり	不明	インダシノカプセル, ミナルフェン	γ -GTP:30→32→56→61

いた。最終全般改善度および有用度の検定は Mann-Whitney の U 検定を行い参考とした。

有意水準は両側 5% とし, **: $p < 0.01$, *: $0.01 \leq p < 0.05$, +: $0.05 \leq p < 0.1$, NS (有意差なし): $p \geq 0.1$ と表示した。

試験成績

(1) 症例構成

症例の構成は表 3 に示した。全 133 例の平均投与期間は 59 ± 20.8 週で、40 週以下が 17 例、最長は 129 週であった。

有効性の評価の A 採用症例は 150 mg 群 63 例、300 mg 群 41 例の計 104 例であり、B 採用症例は 150 mg 群 5 例、300 mg 群 7 例の計 12 例であった。

有用性の評価の A 採用症例は 150 mg 群 62 例、300 mg 群 46 例の計 108 例であり、B 採用症例は 150 mg 群 5 例、300 mg 群 7 例の計 12 例であった。

有効性および有用性評価における除外および B 採用の理由と両群の症例数は表 4 に示した。

(2) 患者背景

有効性評価対象例の患者背景を A 採用症例および A + B 採用症例のおののについて検討した。各項目において、両群間に有意差を認めなかった(表 5)。また開始時の RA 活動性においても両群間に有意差を認めなかった(表 6)。

(3) 総合評価

1) 全般改善度

48 週時点で「改善」以上および「やや改善」以上と判定された症例(A 採用)は、150 mg 群 38.1% および 66.7%, 300 mg 群 53.7% および 80.5% であり、両群に有意差は認めないが、300 mg 群で高率であった。A + B 採用症例においてもほぼ同様の結果であった(図 1)。

また、試験終了時(A 採用: 150 mg 群平均 62.8 ± 20.1 週, 300 mg 群平均 63.5 ± 23.1 週)では、「改善」以上および「やや改善」以上と判定された症例は、150 mg 群 34.4% および 60.7%, 300 mg 群 55.3% および 78.9% で、300 mg 群の効果が 150 mg を上回る傾向($p < 0.1$)が認められた。また、試験終了時と 24 週時、48 週時とは差が認められなかった(表 7, 図 2)。

2) 安全性の評価

24 週以降に発現した副作用の種類および発現率の集計結果を表 8 に示した。

副作用の発現例数(発現症例率)は、150 mg 群で 1 例(1.3%), 300 mg 群で 4 例(7.1%)で、300 mg 群の発現率が高率であったが、有意ではなかった。

その内訳は消化器症状 2 件、過敏症状 1 件、肝障害 2 件、腎機能障害 1 件であった。程度は軽微 4 件、中等度 2 件であった。転帰は“ γ -GTP の上昇”の不変を除いて、回復・消失または軽快している(表 9)。

また、腎機能障害と判定された症例は、58 歳、女性、罹病期間 11 年で、10 歳時に急性糸球体腎炎

表 10 有用性評価対象の患者背景 (48 週時)

背 景 因 子		A 採用(108例)		χ^2 検定	A + B 採用(120例)		χ^2 検定
		150mg群 (62例)	300mg群 (46例)		150mg群 (67例)	300mg群 (53例)	
性 別	女 男	5 2 1 0	3 4 1 2	NS	5 5 1 2	3 9 1 4	NS
年 齢 (歳)	～ 39 ～ 49 ～ 59 ～ 69 70 ～	2 6 2 5 2 0 9	2 8 1 2 1 1 1 3	NS	2 6 2 6 2 2 1 1	2 8 1 4 1 4 1 5	NS
体 重 (kg)	～ 39 ～ 49 ～ 59 60 ～ 不 明	8 1 6 2 6 1 1 1	7 2 1 1 2 6 0	NS	8 1 7 3 0 1 1 1	8 2 3 1 5 7 0	NS
診 断	Classical Definite	4 2 2 0	3 1 1 5	NS	4 5 2 2	3 5 1 8	NS
機能障害度 (Class)	1 2 3 4	2 3 9 1 9 2	3 2 9 1 3 1	NS	2 4 3 2 0 2	3 3 3 1 6 1	NS
罹病期間 (年)	～ 0.9 ～ 2.9 ～ 6.9 ～ 11.9 12.0 ～	5 5 1 9 1 1 2 2	7 3 1 0 7 1 9	NS	6 5 2 2 1 2 2 2	8 5 1 2 7 2 1	NS
合 併 症	な し あ り	3 8 2 4	2 3 2 3	NS	4 0 2 7	2 6 2 7	NS
既 往 歴	な し あ り	4 3 1 9	2 8 1 8	NS	4 7 2 0	3 3 2 0	NS
抗RA薬 使用歴	な し あ り	1 2 5 0	1 2 3 4	NS	1 2 5 5	1 3 4 0	NS
St剤併用	な し あ り	2 6 3 6	1 5 3 1	NS	2 8 3 9	1 6 3 7	NS
抗RA薬併用	な し あ り	5 3 9	4 0 6	NS	5 3 1 4	4 3 1 0	NS

NS:有意差なし

の既往歴のある患者であった。腎機能障害は、本剤投与開始後 337 日(本剤投与量 150 mg/日)に BUN の上昇(開始時 16.6 → 24.8 mg/dl)が認められた。その後 6 カ月間本剤は継続されたが、依然 BUN は高値を示し尿蛋白(+)となり本剤を中止した。中止後 2 カ月にて BUN 17.9 mg/dl, 尿蛋白(-)となったが、他の因果関係もないと思われる、「多分本剤によるもの」と判定された。なお経

過観察中 s-Cr は 0.7 mg/dl 以下と正常であった。

3) 有用度

有用性評価対象例の患者背景(A採用, A + B採用症例)を表 10, 11 に示す。患者の背景因子は両群間に有意差を認めなかった。

有用度の評価結果(48 週時)を図 3 に示した。「有用」以上および「やや有用」以上と判定された

表 11 臨床評価項目の初期値の比較 (48 週時, 有用性評価対象)

項 目		投与群	A 採 用				A + B採用			
			n	mean	SD	t 検定	n	mean	SD	t 検定
活 動 性 関 節 数	腫脹関節数	150mg群	62	5.3	5.4	NS	67	5.3	5.3	NS
		300mg群	46	5.8	4.6		52	6.0	4.7	
	疼痛関節数	150mg群	62	9.1	7.1	NS	67	9.0	6.9	NS
		300mg群	46	10.1	7.4		52	10.4	7.4	
朝のこわばり持続時間 (分)		150mg群	59	104.9	125.7	NS	64	99.0	123.1	NS
		300mg群	43	91.9	113.1		48	90.6	114.8	
握 力 (mmHg)		150mg群	56	122.6	67.2	NS	61	126.3	66.1	NS
		300mg群	44	118.0	59.9		49	116.6	65.3	
赤 沈 値 (mm/1時間)		150mg群	61	65.8	27.4	NS	66	67.4	28.7	NS
		300mg群	44	64.0	27.6		49	65.1	28.1	
Lansbury活動性指数 (%)		150mg群	54	59.2	24.8	NS	59	58.5	24.0	NS
		300mg群	42	58.4	18.5		47	59.3	18.7	

NS:有意差なし

図 3 有用度 (48 週時)

症例(A採用)は, 150 mg 群 43.5%および 67.7%, 300 mg 群 50.0%および 78.3%で両群間に有意差を認めなかった. A + B採用症例においてもほぼ同様であった.

また評価の推移を表 12, 図 4 に示した. 試験終了時(A採用: 150 mg 群平均 62.9±21.0 週, 300 mg 群平均 60.5±22.7 週)で, 「有用」以上および「やや有用」以上と判定された症例は, 150 mg 群 41.0%および 65.6%, 300 mg 群 52.4%および 78.6%とほぼ同程度で両群間に差は認められな

かった. また, 試験終了時と 24 週時, 48 週時とは差がなかった.

(4) 評価項目別臨床推移

RA の臨床症状の評価項目ごとに投与開始時に対する変動値(平均値)の推移を, 図 5 に示した. 解析は群内では初期値と比較し, 群間では同一時期で比較した.

腫脹関節数, 疼痛関節数, 平均握力, 朝のこわばり持続時間, Lansbury 活動性指数, ADL スコアは, 両群ともに開始より 24 週まで良好に推移

表 12 有用度の推移 (A 採用)

	投与群	極めて有用	有用	やや有用	どちらとも いえない	有用性なし
24週時	150mg群	7	18	11	30	0
	300mg群	5	19	14	9	1
48週時	150mg群	6	21	15	18	2
	300mg群	2	21	13	8	2
終了時	150mg群	5	20	15	19	2
	300mg群	2	20	11	8	1

図 4 有用度の推移 (A 採用)

し、それ以降も効果が保持されていた。

試験終了時において赤沈値は両群で、CRP は 150 mg 群で有意な改善が認められたが、その推移は顕著なものではなかった。

両群間の比較では、全体として 300 mg 群の改善度が良好で、特に腫脹関節数では、36 週で 300 mg 群が 150 mg 群にくらべて有意に減少した。

(5) 層別解析

患者の背景因子の各項目について層別し、両群の全般改善度(48 週時、A 採用)を解析した(表 13)。

体重別の層別解析において、40~49 kg 群($p < 0.1$)を除く各群で両群間で有意差が認められ、300 mg 群がすぐれていた。また、診断が Definite RA、合併症なし例においても両群間で有意差が認められ、300 mg 群がすぐれていた。

(6) 服薬の継続状況

本剤の中止時期と理由を表 14 に示す。中止理由は本剤無効とされたものが、150 mg 群 14 例、300 mg 群 6 例であった。本剤による副作用での中止は、150 mg 群 3 例、300 mg 群 3 例であったが、こ

のうち 2 例は 24 週未満に発現していた掻痒感、肝機能異常で、減量投与されていたが、長期試験での副作用としては取り上げなかった。

(7) その他の解析

1) 臨床検査値の変動

安全性対象症例の臨床検査項目の変動について表 16 に示した。長期観察の間、300 mg 群で白血球数が有意な増加を示したものの正常域内での変動であった。その他、肝機能検査値、腎機能検査値において変動は認められなかった。

また投与前後の尿蛋白所見の推移は、正常不変 76 例(67.9%)、不変が 12 例(10.7%)、改善 14 例(12.5%)、悪化 10 例(8.9%)であった(図 6)。悪化 10 例のうち 1 例が副作用(一→+)とされたが、その他は他要因による変動と判定された。

2) 高齢者への投与

A 採用症例について、高齢者(60 歳以上)と成人(60 歳未満)にわけて本薬の有用性(終了時)を表 16 に示した。

Classical RA において、やや有用以上で、高齢 85.7%、成人 52.9%、罹病期間が 12 年以上で高齢 87.5%、成人 42.9%で、有用性は高齢者において有意に高かった。その他、性別で女性において高齢 77.8%、成人 55.6%と高齢者で有用性がすぐれる傾向を認めた。

長期投与で副作用発現のあった 5 例のうち 2 例が高齢者であったが、成人とくらべて副作用の頻度において違いは認められなかった。

考 察

RA は長期にわたり慢性的に進行することが多い。RA の寛解導入には抗 RA 薬が広く使用される。しかし抗 RA 薬の長期使用に際しての効果減

図 5 臨床評価項目の推移 (A 採用)

表 13 層別での全般改善度 (48 週時, A 採用)

項 目		投 与 群	最 終 全 般 改 善 度							症 例 数	改 善 率 (%)			
			著 明 改 善	改 善	やや 改 善	不 変	やや 悪 化	悪 化	著 明 悪 化		改 善 以 上	χ ² 検 定	やや 改 善 以 上	χ ² 検 定
性 別	男	150mg群	1	5	4	0	1	0	0	11	54.5	NS	90.9	NS
		300mg群	0	7	2	2	0	0	0	11	63.6		81.8	
	女	150mg群	4	14	14	16	3	1	0	52	34.6	NS	61.5	+
		300mg群	2	13	9	5	1	0	0	30	50.0		80.0	
年 齢 (歳)	～ 39	150mg群	0	1	1	0	0	0	0	2	50.0	NS	100.0	NS
		300mg群	1	1	0	0	0	0	0	2	100.0		100.0	
	40 ～ 49	150mg群	1	1	2	2	0	0	0	6	33.3	NS	66.7	NS
		300mg群	0	3	1	2	0	0	0	6	50.0		66.7	
	50 ～ 59	150mg群	0	7	7	8	2	1	0	25	28.0	NS	56.0	NS
		300mg群	0	5	4	1	1	0	0	11	45.5		81.8	
	60 ～ 69	150mg群	1	7	5	6	1	0	0	20	40.0	NS	65.0	NS
		300mg群	1	6	2	2	0	0	0	11	63.6		81.8	
	70 ～	150mg群	3	3	3	0	1	0	0	10	60.0	NS	90.0	NS
		300mg群	0	5	4	2	0	0	0	11	45.5		81.8	
体 重 (kg)	～ 39	150mg群	2	0	1	3	2	0	0	8	25.0	*	37.5	*
		300mg群	1	4	1	0	0	0	0	6	83.3		100.0	
	40 ～ 49	150mg群	0	8	2	6	1	0	0	17	47.1	+	58.8	NS
		300mg群	1	2	8	6	1	0	0	18	16.7		61.1	
	50 ～ 59	150mg群	3	6	8	7	0	1	0	25	36.0	*	68.0	NS
		300mg群	0	9	2	1	0	0	0	12	75.0		91.7	
	60 ～	150mg群	0	4	7	0	1	0	0	12	33.3	*	91.7	NS
		300mg群	0	5	0	0	0	0	0	5	100.0		100.0	
	不 明	150mg群	0	1	0	0	0	0	0	1	100.0	—	100.0	—
		300mg群	0	0	0	0	0	0	0	0	—		—	
診 断	Classical	150mg群	2	15	13	11	2	1	0	44	38.6	NS	68.2	NS
		300mg群	0	13	7	6	1	0	0	27	48.1		74.1	
	Definite	150mg群	3	4	5	5	2	0	0	19	36.8	NS	63.2	*
		300mg群	2	7	4	1	0	0	0	14	64.3		92.9	
Class	1	150mg群	0	2	0	0	0	0	0	2	100.0	NS	100.0	NS
		300mg群	0	2	1	0	0	0	0	3	66.7		100.0	
	2	150mg群	4	13	13	7	2	1	0	40	42.5	NS	75.0	NS
		300mg群	2	13	5	5	0	0	0	25	60.0		80.0	
	3	150mg群	1	3	5	8	2	0	0	19	21.1	NS	47.4	NS
		300mg群	0	4	5	2	1	0	0	12	33.3		75.0	
	4	150mg群	0	1	0	1	0	0	0	2	50.0	NS	50.0	NS
		300mg群	0	1	0	0	0	0	0	1	100.0		100.0	

*:p<0.05, +:p<0.1, NS:有意差なし

表13 のつづき

項 目		投 与 群	最 終 全 般 改 善 度							症 例 数	改 善 率 (%)			
			著 明 改 善	改 善	やや 改 善	不 変	やや 悪 化	悪 化	著 明 悪 化		改 善 以 上	≥ 検 定	やや 改 善 上	≥ 検 定
罹 病 期 間 (年)	～ 0.9	150mg群	2	1	1	0	1	0	0	5	60.0		80.0	
		300mg群	1	4	1	0	0	0	0	6	83.3	NS	100.0	NS
	1.0 ～ 2.9	150mg群	0	2	1	0	1	0	0	4	50.0		75.0	
		300mg群	0	3	0	0	0	0	0	3	100.0	NS	100.0	NS
	3.0 ～ 6.9	150mg群	1	6	7	6	0	0	0	20	35.0		70.0	
		300mg群	0	5	2	2	0	0	0	9	55.6	NS	77.8	NS
	7.0 ～ 11.9	150mg群	0	3	4	3	2	0	0	12	25.0		58.3	
		300mg群	0	4	1	1	0	0	0	6	66.7	+	83.3	NS
	12.0 ～	150mg群	2	7	5	7	0	1	0	22	40.9		63.6	
		300mg群	1	4	7	4	1	0	0	17	29.4	NS	70.6	NS
合 併 症	な し	150mg群	4	9	11	10	2	1	0	37	35.1		64.9	
		300mg群	1	15	4	1	0	0	0	21	76.2	**	95.2	**
	あ り	150mg群	1	10	7	6	2	0	0	26	42.3		69.2	
		300mg群	1	5	7	6	1	0	0	20	30.0	NS	65.0	NS
既 往 歴	な し	150mg群	3	14	12	10	3	1	0	43	39.5		67.4	
		300mg群	2	11	6	4	1	0	0	24	54.2	NS	79.2	NS
	あ り	150mg群	2	5	6	6	1	0	0	20	35.0		65.0	
		300mg群	0	9	5	3	0	0	0	17	52.9	NS	82.4	NS
抗 RA 薬 による 治療 歴	な し	150mg群	1	4	3	2	2	0	0	12	41.7		66.7	
		300mg群	0	8	3	1	0	0	0	12	66.7	NS	91.7	NS
	あ り	150mg群	4	15	15	14	2	1	0	51	37.3		66.7	
		300mg群	2	12	8	6	1	0	0	29	48.3	NS	96.6	NS
St 剤 併 用	な し	150mg群	1	11	6	5	2	1	0	26	46.2		69.2	
		300mg群	0	10	3	2	0	0	0	15	66.7	NS	86.7	NS
	あ り	150mg群	4	8	12	11	2	0	0	37	32.4		64.9	
		300mg群	2	10	8	5	1	0	0	26	46.2	NS	76.9	NS
抗 RA 薬 併 用	な し	150mg群	4	17	14	15	4	0	0	54	38.9		64.8	
		300mg群	2	18	9	6	1	0	0	36	55.6	NS	80.6	NS
	あ り	150mg群	1	2	4	1	0	1	0	9	33.3		77.8	
		300mg群	0	2	2	1	0	0	0	5	40.0	NS	80.0	NS

**:p<0.01, *:p<0.05, +:p<0.1, NS:有意差なし

弱や、副作用による中止も多く、長期的に満足のいく結果が得られる薬剤は少ない。

ブレディニン®錠(一般名:ミゾリビン)は、本邦で開発され、RAに対する効能・効果が承認された唯一の免疫抑制剤で、現在広く臨床に用いられている。しかし、これまでのブレディニン®錠のRAにおける治療成績の報告は、観察期間が24週までのものが多く、慢性疾患として薬効を評価す

る意味では十分とはいえず、長期投与における有効性・安全性の知見が待たれていた。

そこで今回筆者らは、全国規模の市販後臨床試験として実施された用量比較試験(24週時までの比較)の参加165施設のうち、継続調査が可能であった53施設を対象に長期用量比較試験(48週以上)を実施し、133例の症例を収集した。

登録症例は症例検討会において検討され、試験

表 14 中止脱落時期と理由

中止・脱落時期(週)	投与群	中止・脱落の理由										症例数	累積症例数
		症状の改善	効果減弱	本剤無効	本剤による副作用	他剤による副作用	合併症	患者の転院	来院せず	患者判断・身都合	その他		
24 ～ 31	150mg群				1*							1	1
	300mg群								1			1	1
32 ～ 39	150mg群			2	1*		1	1	1	1		7	8
	300mg群				1			2				3	4
40 ～ 47	150mg群			1								1	9
	300mg群			2	1							3	7
48 ～ 55	150mg群	1	1	8							1	11	20
	300mg群			3	1			1				5	12
56以降	150mg群			3	1	1			1	2		8	28
	300mg群			1								1	13
合 計	150mg群	1	1	14	3	1	1	1	2	3	1		
	300mg群			6	3			3	1				
総症例	150mg群	16			5			7				28	
	300mg群	6			3			4				13	

注) *印の副作用は24週未満に発現したもので、長期試験での副作用としては取り上げていない。

実施要綱の遵守状況により [A採用], [B採用], [除外] に分類された。

A採用症例の全般改善度(48週後)は、「改善」以上および「やや改善」以上で、150 mg 群 38.1%および 66.7%, 300 mg 群 53.7%および 80.5%であり、両群に有意差は認めないが 300 mg 群で改善率が高かった。また改善度の推移では、24 週時で「改善」以上および「やや改善」以上と判定された症例は、150 mg 群 34.8%および 57.6%, 300 mg 群 51.1%および 77.8%で両群に「やや改善」以上の χ^2 検定で有意差($p<0.05$)を認め、試験終了時でも 150 mg 群 34.4%および 60.7%, 300 mg 群 55.3%および 78.9%と 300 mg 群で高い改善傾向($p<0.1$)が認められた。

先の用量比較試験の全般改善度(24 週時判定)は、150 mg 群 21.1%および 45.9%, 300 mg 群 25.5%および 57.5%で両群間に有意差($p<0.05$)を認め、有効性における用量相関が認められると結論した。今回の結果(48 週時)は、両群間に有意差は認めないものの両群間の改善率の差はむしろ拡大しており、本剤は長期投与においても用量相

関をもつものと推定された。この点は体重別で層別すると各群で 300 mg 群の改善率が有意に高いことから裏付けられた。

長期投与でもその効果に用量相関が認められたということは、24 週時に得られた本剤に対する治療反応性と用量相関性は、投与を継続しても安定して保持されることが示唆された。

RA 活動性指標の推移では、腫脹関節数、疼痛関節数、朝のこわばり持続時間、平均握力、Lansbury 活動性指数、ADL スコアで、150 mg 群および 300 mg 群ともに投与開始時とくらべ 24 週時まで経時的な改善が得られ、その後も効果が維持されており、全般改善度の経時的推移と符合するものであった。

両群間の比較では、腫脹関節数の推移で 300 mg 群の効果が顕著であった。この結果は 24 週時までの成績を引き続いており、抗 RA 薬の効果を評価するに際し重要視されている腫脹関節数の改善で用量相関性を認めることは、本剤の特徴を示す成績と考えられた。

一方、先の試験では有意な改善を認めなかった

表 15 臨床検査項目の変動 (平均値)

項 目	投与群	開 始 時			終 了 時			変 動 値			
		n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	t 検定
R B C ($10^4/\text{mm}^3$)	150mg群	73	407.5	48.1	71	405.4	40.9	70	-0.5	32.9	NS
	300mg群	56	401.3	42.9	53	409.8	49.2	53	6.7	42.6	NS
H b (g/dl)	150mg群	73	11.4	1.7	71	11.2	1.6	70	-0.1	1.3	NS
	300mg群	56	11.2	1.7	53	11.5	1.7	53	0.2	1.2	NS
H t (%)	150mg群	73	35.2	4.9	71	35.1	4.8	70	-0.01	4.0	NS
	300mg群	56	34.7	4.7	53	35.9	5.0	53	1.0	4.0	NS
W B C ($10^3/\text{mm}^3$)	150mg群	73	7.6	2.1	71	7.8	2.3	70	0.2	2.0	NS
	300mg群	56	7.5	2.7	53	8.3	3.5	53	0.8	2.3	*
P L T ($10^4/\text{mm}^3$)	150mg群	73	33.8	11.6	70	42.0	52.8	69	2.0	19.6	NS
	300mg群	56	33.5	9.2	52	32.2	11.1	52	-1.1	9.4	NS
T P (g/dl)	150mg群	70	7.4	0.6	69	7.4	0.6	67	-0.05	0.6	NS
	300mg群	56	7.2	0.6	53	7.2	0.7	53	0.05	0.6	NS
A / G 比	150mg群	63	1.3	0.6	56	1.4	0.8	54	0.08	0.4	NS
	300mg群	50	1.2	0.5	39	1.3	0.6	39	0.04	0.3	NS
G O T (U)	150mg群	74	18.9	5.8	70	17.4	6.9	70	-1.6	6.8	NS
	300mg群	56	17.9	7.7	53	17.7	5.6	53	-0.3	8.1	NS
G P T (U)	150mg群	74	15.0	11.4	69	13.1	11.2	69	-2.1	9.7	NS
	300mg群	56	14.0	10.9	53	12.8	7.3	53	-1.3	11.8	NS
A L P (U)	150mg群	71	223.2	112.6	67	213.0	100.7	65	-12.7	60.3	NS
	300mg群	52	214.6	96.5	51	244.1	100.9	49	25.5	90.7	NS
T-Bill (mg/dl)	150mg群	72	0.4	0.2	64	0.4	0.2	63	0.001	0.2	NS
	300mg群	55	0.4	0.1	47	0.5	0.2	47	0.02	0.2	NS
B U N (mg/dl)	150mg群	74	17.9	5.9	69	17.7	5.6	69	-0.4	5.2	NS
	300mg群	56	18.3	5.5	52	18.6	5.5	52	0.1	3.9	NS
C r (mg/dl)	150mg群	74	0.7	0.2	69	0.7	0.2	69	-0.01	0.2	NS
	300mg群	56	0.7	0.2	53	0.7	0.2	53	-0.03	0.1	NS
U A (mg/dl)	150mg群	69	4.8	1.2	54	4.9	1.3	54	0.05	0.8	NS
	300mg群	56	4.7	1.4	50	5.5	5.3	50	0.8	5.3	NS

*: $p < 0.05$, NS: 有意差なし

終了時 開始時	-	±	+	2+	3+
-	7 6	6	4		悪 化
±	1 0	6			
+	2	1	5		
2+		1			
3+	改 善				1

図 6 尿蛋白所見の推移（安全性評価症例）（n=112）

赤沈値、CRP は、本試験でも最終観察時においてのみで、赤沈値、150 mg 群の CRP で有意な改善を示したにすぎなかった。

先の用量比較試験、開発時の試験報告^{2~4)}では本剤の治療効果発現が、関節症状・ADL の改善など QOL と結びついた臨床指標でみられ、炎症性のパラメータの変動とは一致しなかったが、今回の長期の経過観察においても、本剤の効果判定には腫脹関節や疼痛関節で認められた。

本試験の安全性評価は、150 mg 群 77 例、300 mg 群 56 例につき実施され、副作用発現率はそれぞれ 1.3% (1 例)、7.1% (4 例) と 300 mg 群において高頻度であったが有意差は認められなかった。副作用の種類は、消化器系、過敏症、肝、腎に対するものであり、他の抗 RA 薬とくらべても特に問題となるものは認められず、本剤の長期投与における安全性は高いといえよう。

先の用量比較試験において、副作用はその約半数が投与開始 1 カ月以内に発現し、副作用の発現頻度とその程度には用量相関が認められた。長期試験においても発現頻度は低率ではあるが、300 mg 群において副作用が高頻度であったことは、本剤の高用量を投与する際には安全性への配慮が必要と考える。

抗 RA 薬の副作用として、蛋白尿や血尿などの腎障害をしばし経験する。今回、腎機能障害を認めた症例があった。本例は、本剤投与開始後 337 日に BUN の上昇を認め、その後 6 カ月間本剤は継

続されたが、尿蛋白(+)となり本剤中止に至った。しかし先の用量比較試験¹⁾で、本剤は腎障害例に対しても、投与可能であったと結論された。最近、抗 RA 薬の腎障害例に対して本剤が有用であったとの報告^{5,6)}もある。今回の試験でも腎障害に効果があった症例があり、腎障害例にも注意して使用すれば有用であると考えられた。

しかし、本剤は腎排泄型⁷⁾の薬剤であり、腎機能障害を有する場合は、血中半減期の延長を示し、血中濃度が高まる。したがって本剤は、腎機能の程度により投与量を調節することとなっている。さらに今回副作用として取り上げた腎機能障害例は高齢でまた急性糸球体腎炎の既往のある症例であったが、本剤にもこのような腎障害がまれではあるが起こることも念頭におくべきだろう。本剤を長期に安全に使用するには、臨床検査を定期的に行う必要がある。

試験終了時における本剤の投与継続状況は、48 週時点で 150 mg 群 74.0%、300 mg 群 76.8% であり、56 週以降では 150 mg 群 63.6%、300 mg 群 76.8% であった。また中止理由は本剤無効とされたものが、150 mg 群 14 例、300 mg 群 6 例であった。副作用による中止は、150 mg 群 3 例、300 mg 群 3 例であった。

本剤の投与中止に至る要因を考えるうえでは、本剤が遅効性であることと、その副作用が問題となる。先の用量比較試験において、中止脱落例のうち、その多くが 12 週までに中止となっていた。その理由として本剤の遅効性の問題に加え、両群とも全副作用の 80% が 12 週までに発現していたことが考えられる。今回の症例はこれらの時期を乗り越えた症例であるとの背景があるものの、24 週以降では重篤な副作用もなく中止例が少なく、良好に継続されたと思われる。したがって長期投与における中止理由の多くは本剤が無効とされた症例であった。

先の用量比較試験で 150 mg より投与を開始し、効果不十分との理由で 300 mg に増量し、改善となった症例を報告した。本剤の効果に長期投与においても用量相関が認められたことより、150 mg での無効例については 300 mg への増量によ

表 16 高齢者に対する有用性 (終了時, A採用)

項 目		年 齢 群	有 用 度					症 例 数	有 用 率 (%)			
			極 め て 有 用	有 用	や や 有 用	ど ち い ら え と な い	有 用 性 な し		有 用 以 上	χ ² 検 定	や や 有 用 以 上	χ ² 検 定
性 別	男	高 齢	1	7	4	1	0	13	61.5	NS	92.3	NS
		成 人	0	4	4	1	0	9	44.4		88.9	
	女	高 齢	3	15	10	8	0	36	50.0	NS	77.8	+
		成 人	3	14	8	17	3	45	37.8		55.6	
診 断	Classical	高 齢	2	17	11	5	0	35	54.3	+	85.7	**
		成 人	1	9	8	13	3	34	29.4		52.9	
	Definite	高 齢	2	5	3	4	0	14	50.0	NS	71.4	NS
		成 人	2	9	4	5	0	20	55.0		75.0	
Class	1	高 齢	0	1	0	0	0	1	100	NS	100	NS
		成 人	0	2	1	0	0	3	66.7		100	
	2	高 齢	3	16	10	6	0	35	54.3	NS	82.9	NS
		成 人	2	13	6	9	2	32	46.9		65.6	
	3	高 齢	1	4	4	3	0	12	41.7	NS	75.0	NS
		成 人	1	1	5	9	1	17	11.8		41.2	
	4	高 齢	0	1	0	0	0	1	100	NS	100	NS
		成 人	0	2	0	0	0	2	100		100	
罹 病 期 間 (年)	～ 0.9	高 齢	1	2	0	1	0	4	75.0	NS	75.0	NS
		成 人	2	4	1	1	0	8	75.0		87.5	
	1.0 ～ 2.9	高 齢	0	3	0	1	0	4	75.0	NS	75.0	NS
		成 人	0	1	2	1	0	4	25.0		75.0	
	3.0 ～ 6.9	高 齢	0	8	5	1	0	14	57.1	NS	92.9	NS
		成 人	1	5	5	4	0	15	40.0		73.3	
	7.0 ～ 11.9	高 齢	0	6	1	4	0	11	54.5	NS	63.6	NS
		成 人	0	2	1	2	1	6	33.3		50.0	
	12.0～	高 齢	3	3	8	2	0	16	37.5	NS	87.5	*
		成 人	0	6	3	10	2	21	28.6		42.9	
合 併 症	な し	高 齢	2	13	5	3	0	23	65.2	NS	87.0	NS
		成 人	3	11	8	9	3	34	41.2		64.7	
	あ り	高 齢	2	9	9	6	0	26	42.3	NS	76.9	NS
		成 人	0	7	4	9	0	20	35.0		55.0	
抗 RA 薬 に よ る 治 療 歴	な し	高 齢	1	9	5	2	0	17	58.8	NS	88.2	NS
		成 人	0	6	0	1	0	7	85.7		85.7	
	あ り	高 齢	3	13	9	7	0	32	50.0	NS	78.1	NS
		成 人	3	12	12	17	3	47	31.9		68.1	

**:p<0.001, *:p<0.05, +:p<0.1, NS:有意差なし

り効果が得られることも期待できる。しかし、300 mg での無効例については、本剤への反応性がなかったものと思われる。抗 RA 薬には、レスポンダー、ノンレスポンダーが存在するといわれるが、本剤にもこのような症例があり、この場合は他剤への変更や追加併用療法なども検討する必要がある。

今回、高齢者への有用性を検討するために、高齢者(60 歳以上)と成人(60 歳未満)とで終了時の有用度を層別解析した。その結果、高齢者に長期間投与しても特に効果、副作用で問題となることは認められなかった。RA は慢性疾患で、患者は高齢へ移行していく。高齢 RA 患者の特徴として、腎機能低下や合併症のための治療薬を使用している症例が多い。高齢者に使う抗 RA 薬に特に求められる特徴としては副作用の少ないことがあげられる。今回の結果から、本剤は比較的副作用が少なく、他の薬剤との相互作用の報告もみられないことから、高齢 RA に対しても有用性の高い薬剤と考える。

これまでの用量比較試験を総括し、本剤の RA への適用の留意点を示した。

① 有効性は 300 mg/日がすぐれる。

② 副作用は 300 mg/日が頻度・程度ともに高いが、種類には差がない。発現時期に関しては用量相関がなく、大半は投与開始後 12 週までに発現する。

③ 効果発現には 8~12 週の観察が必要である。長期治療を念頭とした場合、臨床効果を 3 期にわけて考えると理解しやすい。I 期：開始~12 週：発現準備期、II 期：12~24 週：効果伸長期、III 期：24 週以降：効果安定期

④ 効果発現ならび維持の判定には、関節症状(腫脹関節数、疼痛関節数)に重きをおくべきであろう。

⑤ 投与開始後は定期的な臨床検査を行う。

まとめ

本試験は市販後における免疫抑制剤ブレディニン®錠の RA に対する長期投与(48 週)における 150 mg/日あるいは 300 mg/日投与の有効性と安

全性について、多施設共同研究として実施した。投与量の割り付けは登録センターを設置し、無作為に行った。登録症例のうち、24 週以降も継続調査が可能であった 53 施設 133 例について解析した。

① 症例は、試験実施要綱の遵守性より、[A 採用](問題なし)、[B 採用](一部問題あり)、[除外](問題あり)に分類し評価した。

② A 採用(48 週時)は、有効性評価対象例 104 例(150 mg 群 63 例、300 mg 群 41 例)、有用性評価対象例 108 例(150 mg 群 62 例、300 mg 群 46 例)であった。また安全性評価対象例(終了時)は 133 例(150 mg 群 77 例、300 mg 群 56 例)であった。

③ 全般改善度(48 週時)は、「改善」以上で、150 mg 群 38.1%、300 mg 群 53.7%、「やや改善」以上では、150 mg 群 66.7%、300 mg 群 80.5%で、両群間に有意差は認められなかったが、300 mg 群で高率であった。

④ 副作用発現症例率は、150 mg 群 1.3%、300 mg 群 7.1%であったが、両群間に差を認めなかった。

⑤ 有用度(48 週時)は、「有用」以上で、150 mg 群 43.5%、300 mg 群 50.0%、「やや有用」以上で、150 mg 群 67.7%、300 mg 群 78.3%で、両群間に差を認めなかった。

⑥ 臨床指標の推移では、腫脹関節数、疼痛関節数、平均握力、朝のこわばり持続時間、Lansbury 活動性指数、ADL スコアにおいて、150 mg 群、300 mg 群とも経時的に改善が得られた。用量間の比較では、腫脹関節数において 300 mg 群でその効果が有意に高かった。

⑦ 高齢者に対し、長期投与でも有用性が認められた。

文 献

- 1) 柏崎禎夫, 近藤啓文, 小池隆夫, 斎藤輝信, 粕川禮司・他: 慢性関節リウマチに対するブレディニン®錠の用量比較試験—多施設共同研究による市販後臨床試験一。炎症 16(4): 269-289, 1996。
- 2) 塩川優一, 廣瀬俊一, 藤 治言, 本間光夫, 宮本昭正・他: 免疫抑制剤ミゾリビンの慢性関節リウマチに対する臨床的検討—第二相臨床試験一。炎症 8(3): 263-275, 1988。

- 3) 塩川優一, 本間光夫, 七川欽次, 宮本昭正, 廣瀬俊一・他: 慢性関節リウマチに対する免疫抑制剤ミゾリビンの臨床評価—基礎治療をもとにプラセボを対照薬とした多施設二重盲検比較試験, 医学のあゆみ 156(12): 811-831, 1991.
- 4) 塩川優一, 本間光夫, 七川欽次, 宮本昭正, 廣瀬俊一・他: 慢性関節リウマチに対するミゾリビンの二重盲検試験—ロベンザリットニナトリウムを対照薬とした長期投与での多施設共同研究, 炎症 11(4): 375-396, 1991.
- 5) 大口義人, 吉田 浩: DMARDs による腎障害例へのミゾリビンの使用経験, リウマチ科 13(4): 341-346, 1995.
- 6) 根岸雅夫, 金光裕仁, 橋本幹生, 笠間 毅, 井手宏嗣: DMARDs 誘起性腎障害を有する慢性関節リウマチに対するミゾリビンの効果, リウマチ科 16(3): 325-332, 1996.
- 7) 草場亮輔, 大坪 修, 稲井綱政, 辻野正俊, 石川浩明: 新しい免疫抑制剤 bredinin の体内動態に関する研究, 移植 17(suppl.), 585-593, 1982.