



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Annals of the Rheumatic Diseases

journal homepage: <https://www.sciencedirect.com/journal/annals-of-the-rheumatic-diseases>



Rheumatoid arthritis

Spacing of a TNF inhibitor or dose reduction of methotrexate vs continued treatment in patients with rheumatoid arthritis in remission or low disease activity: a randomised, controlled trial (SORAIRO trial)

Yuki Imai¹, Michihito Kono², Tomonori Ishii³, Toshihisa Kojima⁴,
Shintaro Hirata⁵, Yoshiya Tanaka^{6,7}, Eiichi Tanaka⁸, Koichiro Ohmura⁹,
Shunsuke Okamoto¹⁰, Rumiko Matsumoto¹⁰, Yuri Sato¹⁰, Takashi Yamamura¹⁰,
Tsutomu Takeuchi^{1,11}, Yuko Kaneko^{1,*}

背景 - RA治療とテーパリング

- ・ 関節リウマチ (RA) は滑膜炎を中心とした慢性の全身性自己免疫疾患.
メトトレキサート (MTX) をベースとした早期最適化治療, b/tsDMARDsで管理は大きく進歩した.
- ・ 治療目標達成後 ⇒ DMARDsを「中止」ではなく「漸減 (taper)」が推奨.
 - ✓ 寛解状態を維持.
 - ✓ 有害事象を最小限に.
 - ✓ 医療費を削減.
- ・ ただしMTXとTNF阻害薬 (TNFi) を組み合わせた標準化されたテーパリング法は未確立.

背景 - 先行テーパリング試験

試験	発行年	対象	介入	結果
1. PRESERVE	2013	MTX+ETNでLDA達成した患者	ETN減量	LDA維持率は同等
2. STRASS	2016	ETN or ADAで寛解の患者	投与間隔延長	継続治療より再燃多い
3. MUSICA	2016	MTXで非寛解の患者	MTX+ADA vs 減量MTX+ADA	減量MTX+ADAは非劣性示さず
4. MIRACLE	2023	MTXで非寛解の患者	MTX+ADA vs 減量MTX+ADA	減量MTX+ADAは非劣性
5. ARCTIC REWIND	2023	TNFiで寛解維持した患者	TNFi漸減中止	治療継続より再燃多い
6. ACT-TAPER	2018	TCZ+MTXで改善した患者	MTX漸減	MTX漸減はMTX維持と非劣性

⇒ TNFi・MTX の漸減戦略は試験ごとに結論が分かれる。
急な減量や中止ではなく緩徐な減量が鍵？

LDA：低疾患活動性

1. Smolen JS. Lancet. 2013;381(9870):918-929.
2. Fautrel B. Ann Rheum Dis. 2016;75(1):59-67.
3. Kaeley GS. J Rheumatol. 2016;43(8):1480-1489.
4. Tamai H. Lancet Rheumatol. 2023;5(4):e215-e224..
5. Lillegraven S. Ann Rheum Dis. 2023;82(11):1394-1403.
6. Edwards CJ. Rheumatology). 2018;57(1):84-91.

背景 - オゾラリズマブ (OZR)

- ・ラクダ科由来の重鎖抗体の可変領域「NANOBODY」を基盤とする三価構造 (抗ヒトTNF α ×2 + 抗ヒト血清アルブミン×1) の次世代TNF α i.
- ・Fc領域を持たず分子量は約38 kDaと小さい。血清アルブミン結合により半減期は約18日。速やかな効果発現.
- ・先行第III相での有効性 (30 mg sc/4週)

1. OZR + MTX (OHZORA trial)	92.3 / 79.7 / 60.8% (52週ACR20/50/70)
2. OZR 単独 (NATSUZORA trial)	72.3 / 51.1 / 30.9% (52週ACR20/50/70)

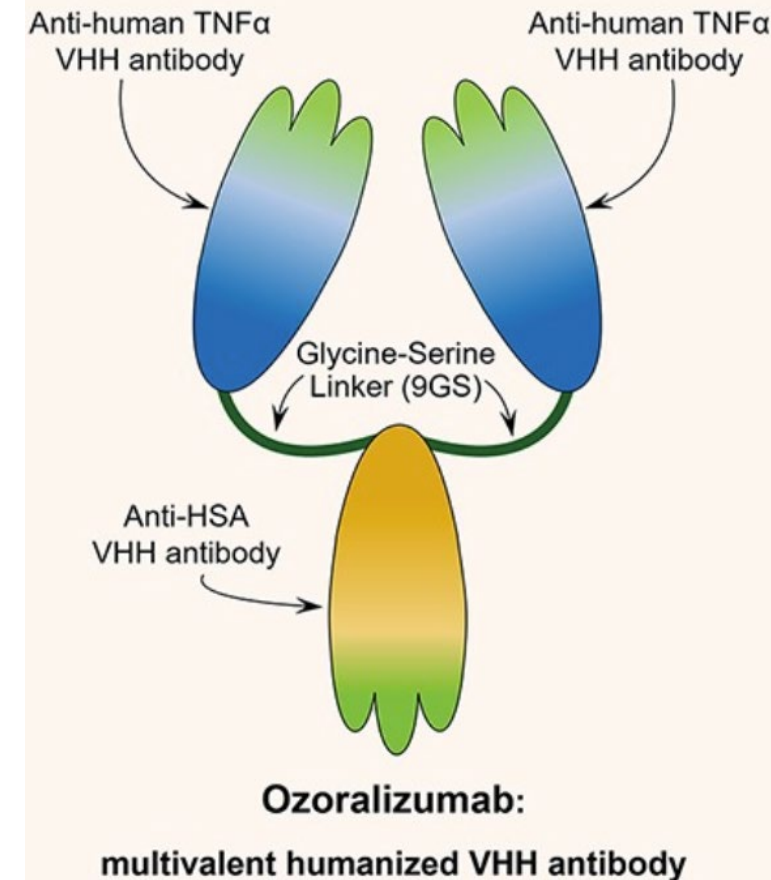


図: Takeuchi T. Mod Rheumatol. 2023;33(6):1059-1067. より

目的

OZR + MTXで寛解・低疾患活動性 (LDA) を達成・維持しているRA患者で,

① 継続治療

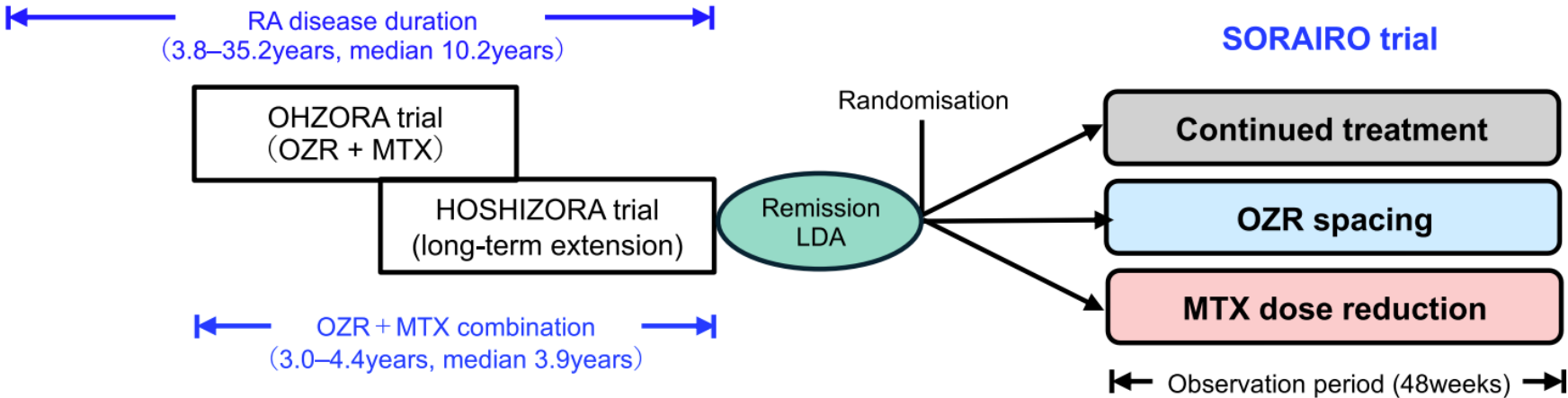
に対して

② OZRの投与間隔延長

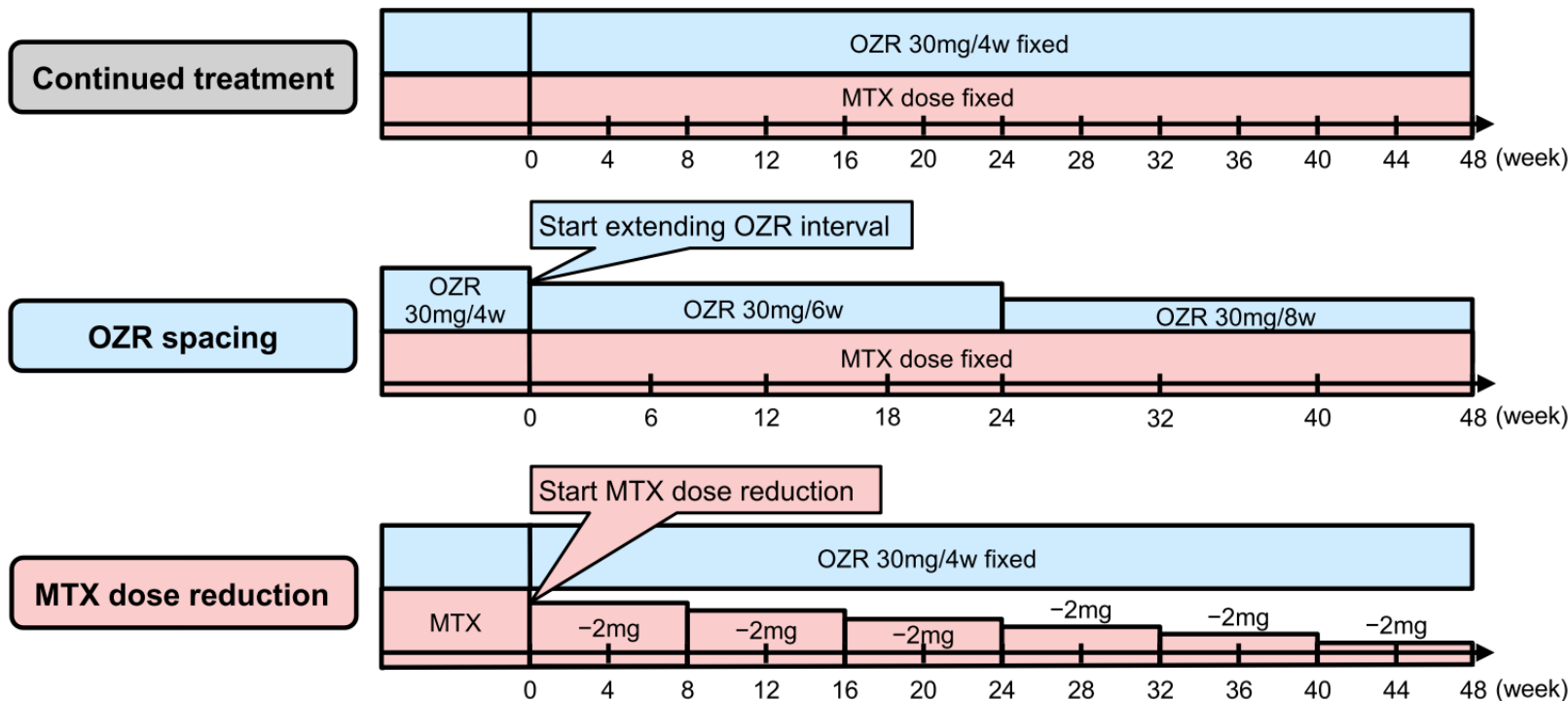
③ MTXの減量

は非劣性か, を検証する.

試験デザイン



- ・ 先行第III相OHZORA → 長期継続 HOSHIZORA完了例から組み入れ.
- ・ OZR+MTXを継続し安定した集団.
- ・ 1:1:1で3群に無作為化 (48週観察).



○漸減スケジュール

- ・ 継続 :
OZR 30mg/4w + MTX固定
- ・ **OZR間隔延長** :
4w→6w(～24w)→8w(～48w)
- ・ **MTX減量** :
8週ごとに -2mg/w (中止可)

参加・レスキュー基準

組み入れ基準

- ・ 20-75歳, 2010EULAR/ACR分類基準を満たす.
- ・ 先行試験でMTX不応 → OZR+MTXで治療.
- ・ CDAI $\leq$ 10 (寛解/LDA) を登録前4週以上維持.
- ・ 登録前の連続2回の受診で寛解/LDAを確認.
- ・ 無作為化時点で OZR 30mg/4週, MTX同量を4週以上継続.

併用・レスキュー規定

- ・ PSL換算 10 mg/日未満のGC併用可.
MTX以外のcsDMARD・他のb/tsDMARDは禁止.
- ・ CDAI > 10にならない限り規定通り漸減を必須.
- ・ 再燃 (CDAI > 10) 時は元のOZR間隔/MTX量へ段階的に復帰 (第1レスキュー).
- ・ 不十分ならGC開始/増量・鎮痛薬・関節注射可.
レスキュー後は再漸減しない.
- ・ OZR継続困難な患者は除外.

評価項目

主要評価項目 48週時にCDAI $\leq$ 10 (LDA) を維持した患者の割合

副次評価項目

- ・ CDAI寛解率,
SDAI・DAS28-CRP/ESRでの寛解/LDA率,
Boolean寛解率.
- ・ 再燃率.
- ・ 各指標 (CDAI, SDAI, DAS28, mTSS),
CRP, ESR, MMP-3, RFのベースからの変化.

探索的・post hoc

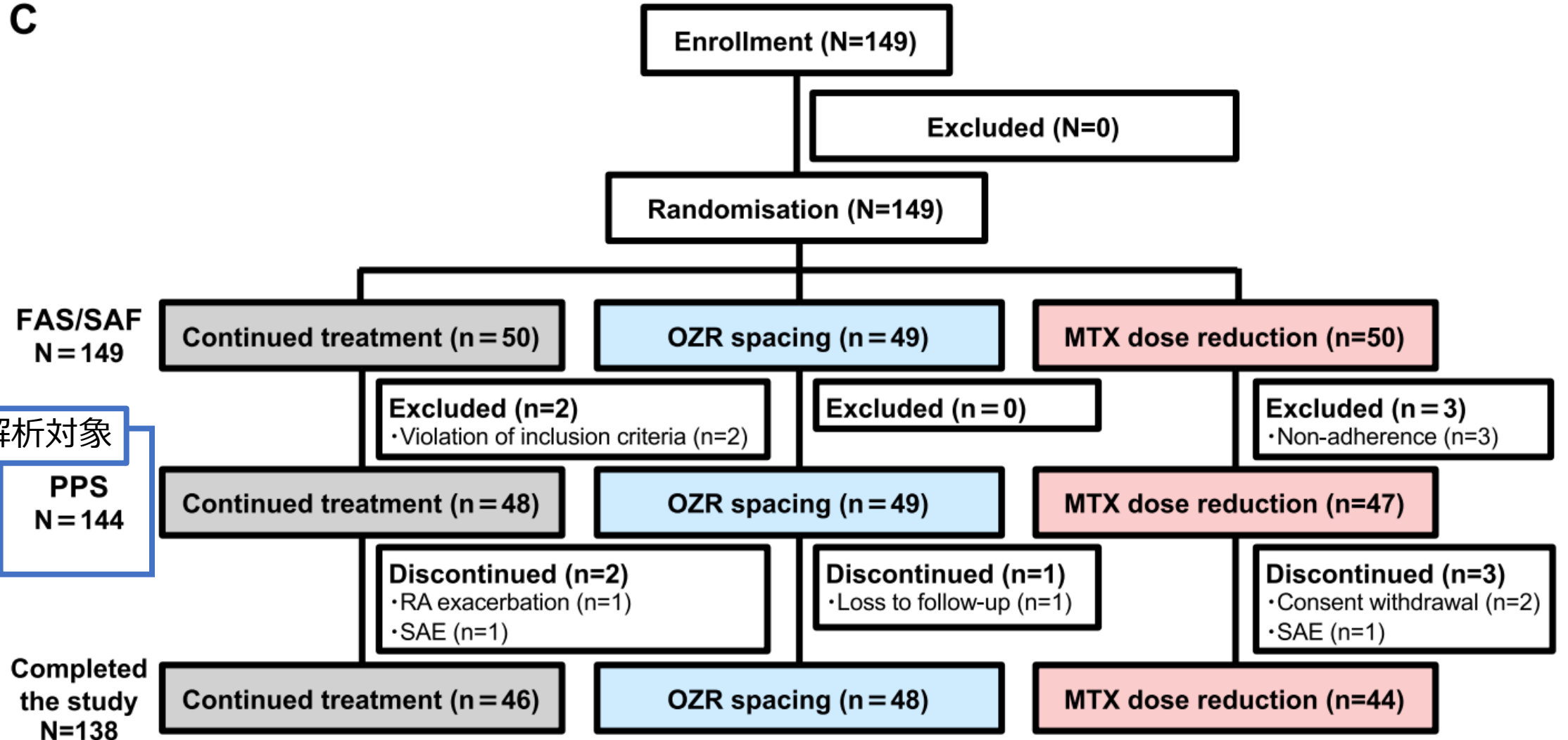
- ・ ベースラインCDAIによるサブグループ解析.
- ・ 機能的寛解 (HAQ-DI $\leq$ 0.5).
構造的寛解 (Δ mTSS $\leq$ 0.5).
- ・ MTX-free達成 (44週までに中止し再開なし).
- ・ 経口GC用量の推移.
- ・ 再燃時のCDAI構成要素の比較.

統計解析

- ・ 非劣性マージン： **-18%**
 - 先行OHZORA試験で観察されたOZRのプラセボ調整後効果量 (37.8%) の半分.
- ・ CDAI $\leq$ 10 維持率 92%と仮定. 片側 α 水準 2.5%, 検出力 80%.
 - 各群47例 (計141例)が必要.
 - 目標サンプルサイズ： **177例** (脱落20%見込み).
- ・ 主解析に**プロトコル遵守集団 (PPS)**, 感度解析に最大解析対象集団 (FAS) を指定.
- ・ 非劣性の判定： 48週時点で寛解/LDA維持率の**差の95%CI下限が -18%を上回る**.
- ・ 差と95%CIは割付因子 (ベースラインCDAI, MTX投与量) 調整下でNewcombe法で算出.
- ・ 連続変数は分散分析, カテゴリ変数は χ^2 検定を実施.
- ・ レスキューを要した患者は「維持失敗」として扱う.

患者フローチャート

C



ベースライン特性

Baseline characteristics (per-protocol set)

Characteristics	All, N = 144	Continued treatment, n = 48	OZR spacing, n = 49	MTX dose reduction, n = 47
Age (y)	58.2 (10.7)	57.7 (10.2)	59.0 (11.2)	57.7 (10.8)
Female	108 (75.0)	32 (66.7)	40 (81.6)	36 (76.6)
Body weight (kg)	58.8 (11.9)	60.6 (11.7)	56.7 (11.8)	59.3 (12.3)
Disease duration (y)	10.5 (6.2)	9.4 (5.5)	11.0 (7.0)	11.2 (5.9)
CRP (mg/dL)	0.18 (0.47)	0.11 (0.26)	0.32 (0.72)	0.11 (0.22)
ESR (mm/h)	19.7 (19.1)	15.0 (13.2)	25.0 (21.7)	18.9 (20.3)
MMP-3 (ng/mL)	70.0 (77.4)	77.4 (78.9)	75.0 (86.2)	57.3 (40.5)
Positivity for rheumatoid factor	87 (60.4)	23 (47.9)	36 (73.5)	28 (59.6)
Positivity for anti-CCP antibody ^a	112 (81.8)	33 (71.7)	43 (89.5)	36 (83.7)
Tender joint count in 68 joints	0.6 (1.1)	0.6 (1.2)	0.8 (1.1)	0.5 (0.9)
Swollen joint count in 68 joints	0.6 (1.3)	0.5 (1.0)	0.8 (1.4)	0.6 (1.4)
CDAI	2.70 (2.57)	2.60 (2.78)	3.01 (2.81)	2.49 (2.06)
CDAI ≤2.8	89 (61.8)	32 (66.7)	30 (61.2)	27 (57.4)
SDAI	2.88 (2.72)	2.70 (2.80)	3.33 (3.13)	2.60 (2.11)
DAS28-CRP	1.68 (0.61)	1.61 (0.57)	1.82 (0.73)	1.62 (0.49)
DAS28-ESR	2.29 (0.89)	2.11 (0.92)	2.53 (0.97)	2.24 (0.73)
Boolean remission	72 (50.0)	28 (58.3)	22 (44.9)	22 (46.8)
HAQ-DI score	0.21 (0.37)	0.20 (0.36)	0.24 (0.40)	0.19 (0.36)
MTX dose (mg/wk)	8.7 (2.8)	8.8 (2.8)	8.4 (2.6)	8.9 (3.0)
Glucocorticoid use	32 (22.2)	15 (31.3)	7 (14.3)	10 (21.3)
Prednisolone dose (mg/d)	3.8 (2.9)	4.0 (2.0)	3.3 (1.7)	4.0 (4.5)
Biologic-naïve before OZR initiation	89 (61.8)	35 (72.9)	29 (59.2)	25 (53.2)

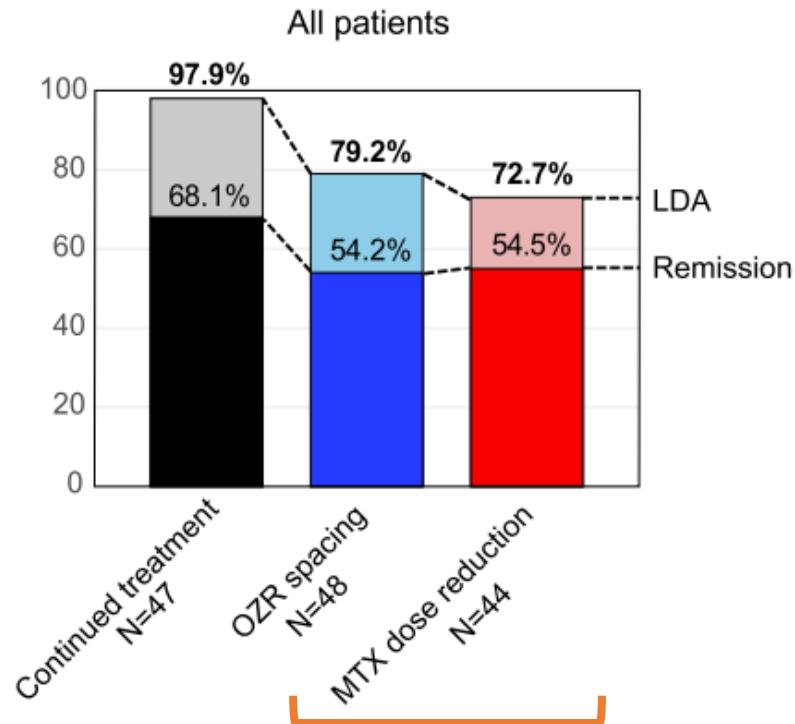
要点

- 全体集団 (N = 144) :
女性75%, 平均58.2歳,
罹病10.5年,
MTX 8.7 mg/週
平均CDAI 2.7,
CDAI寛解 61.8%

主要評価項目 - 48週時LDA維持率

48週時点での寛解/LDA維持率
(CDAIに基づく)

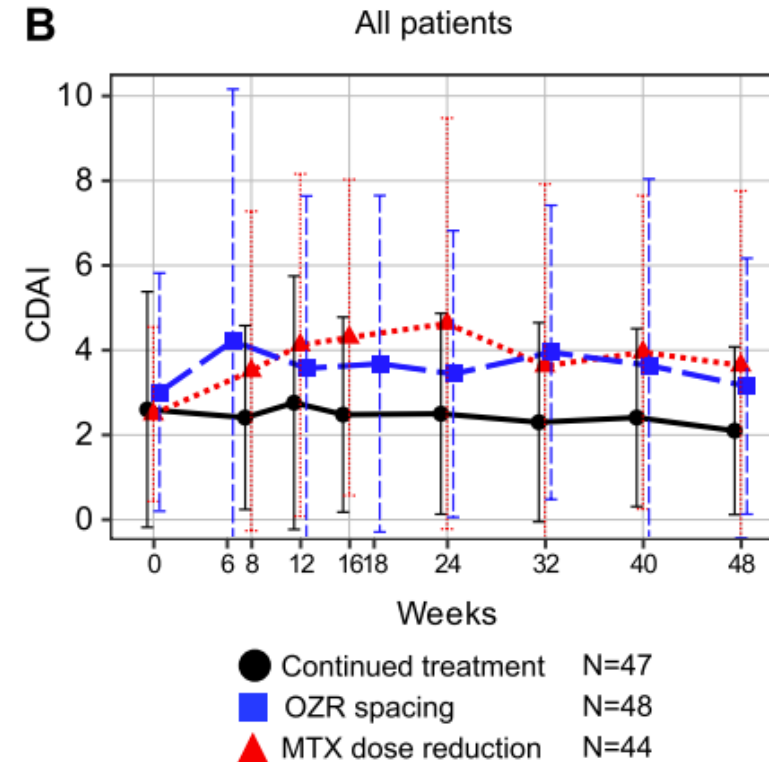
A



OZR間隔延長 79.2% (95%CI -39.9~-5.7)
MTX減量 72.7% (95%CI -54.0~-10.5)
→ 両群とも非劣性を満たさず

平均CDAI推移

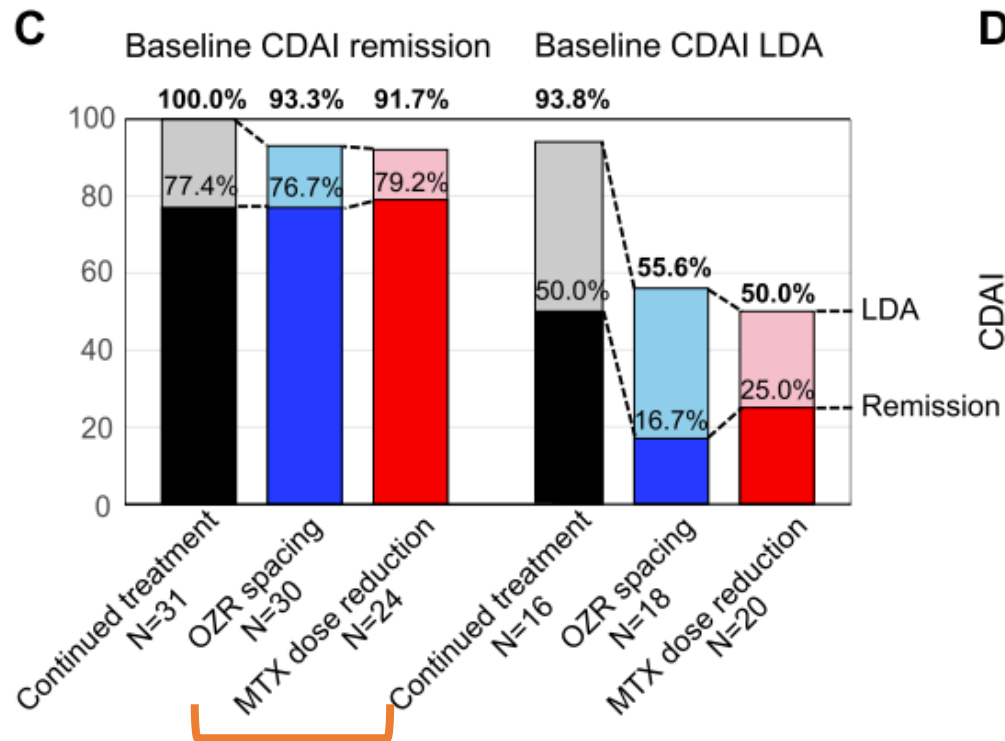
B



治療継続群が
一巻して低い

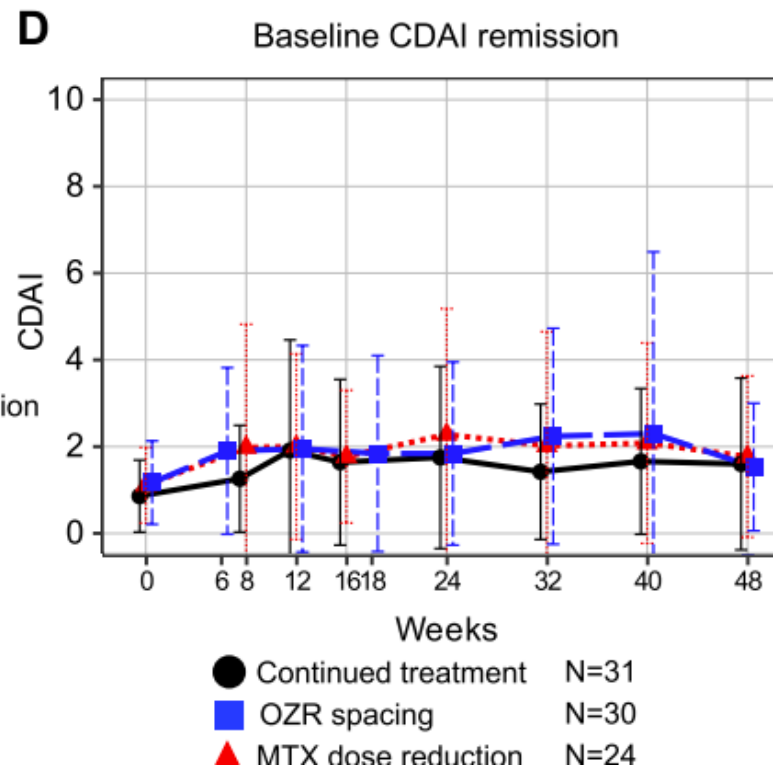
ベースラインでの寛解/LDAグループ別解析

ベースラインでの寛解/LDAグループ毎の
48週時点での寛解/LDA維持率 (CDAIに基づく)



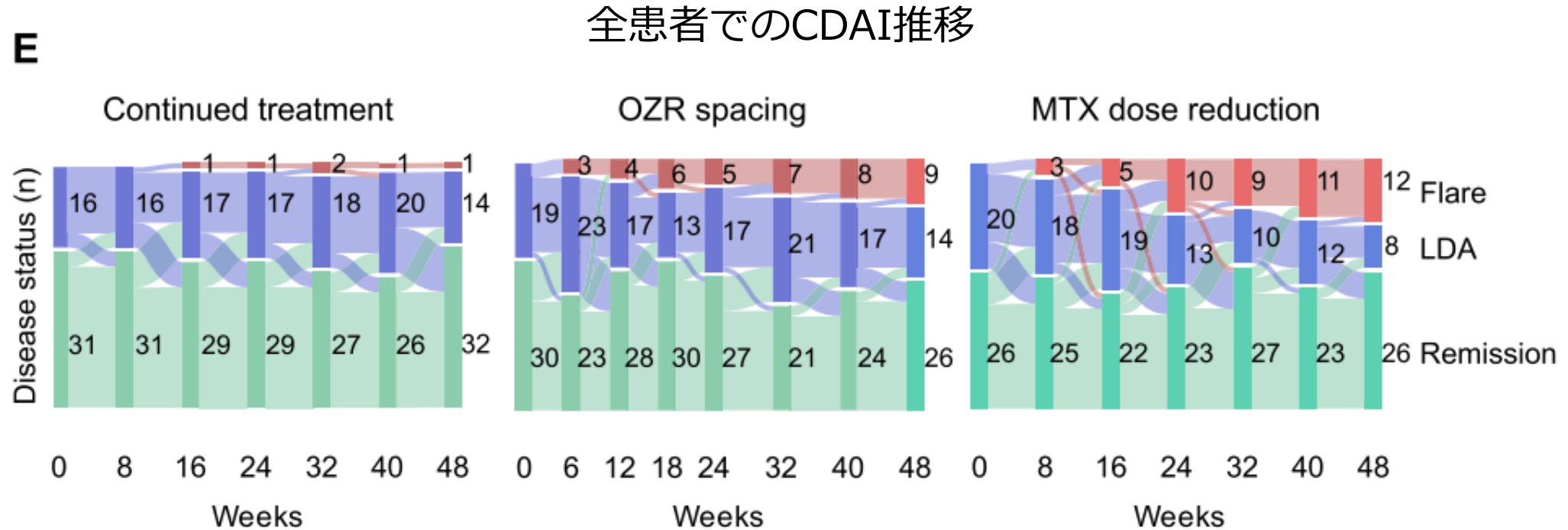
OZR間隔延長 93.3% (95%CI -17.9~2.6)
MTX減量 91.7% (95%CI -23.2~3.3)
→ **OZR間隔延長群は非劣性を満たす**

ベースラインでの寛解グループの
平均CDAI推移



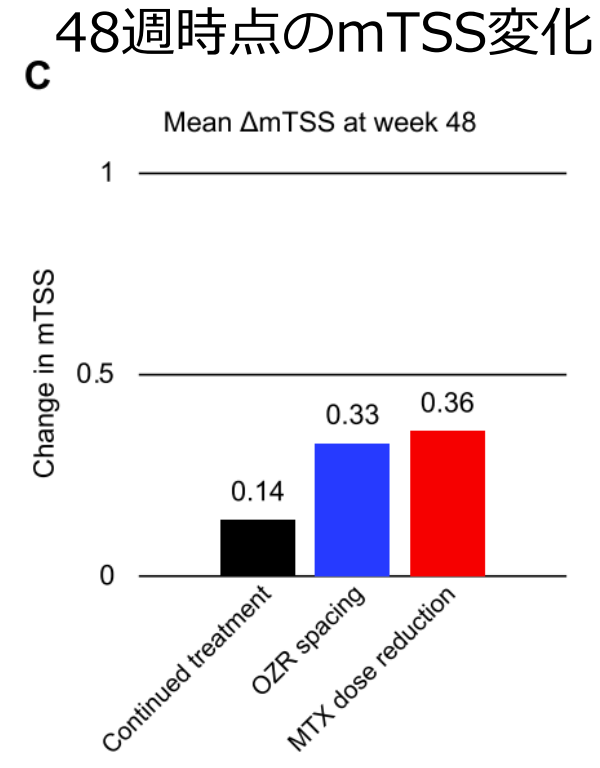
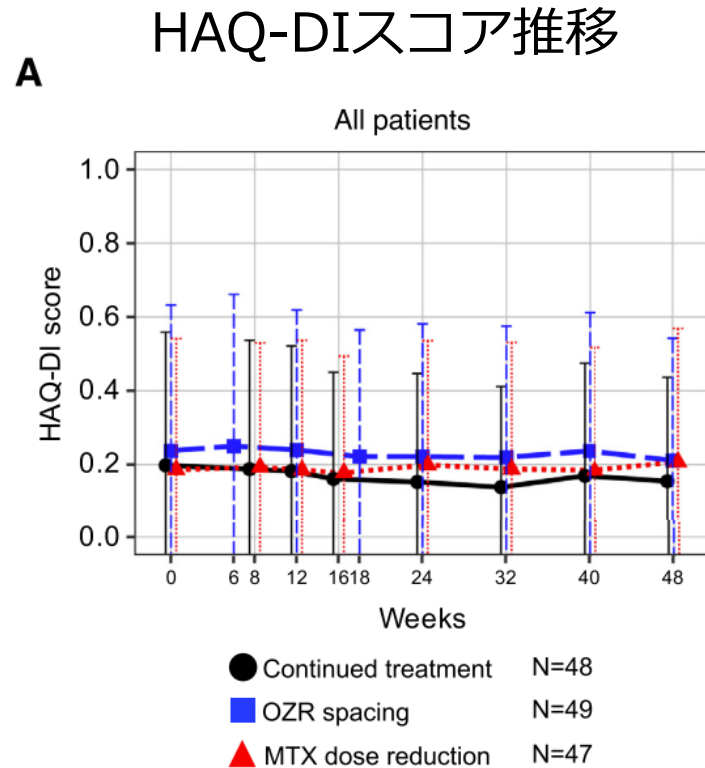
全体通じて同等

副次評価項目 - 再燃, レスキュー



- OZR間隔延長群の再燃例 63.6%が前半 (6週間隔) で発生.
- MTX減量群の再燃時MTX変化: -4.0 mg/週 (中央値).
- レスキュー21例の大半がLDAに回復 (OZR間隔延長群88.9% / MTX減量群83.3%).

副次評価項目 – HAQ, mTSS



- ・ 機能的寛解 ($\text{HAQ-DI} \leq 0.5$) : 83.0 / 87.5 / 81.8%.
- ・ 構造的寛解 ($\Delta\text{mTSS} \leq 0.5$) : 93.5 / 93.8 / 83.7%.
- ・ MTX-free達成 : MTX減量群の53.5%.
- ・ 有害事象 : 68.0 / 59.2 / 58.0%. (治療継続群 / OZR間隔延長群 / MTX減量群)

考察

- OZR間隔延長/MTX減量は継続治療に非劣性とならなかった。
ETN減量しても同等を示したPRESERVE試験と不一致 →
種類 (ETN or OZR), MTX量, 戦略の違い (減量 / 投与間隔延長) が背景.
- ベースラインCDAI寛解例では同等に寛解維持 → 深い寛解がTNFi漸減成功の鍵か.

Smolen JS. Lancet. 2013;381(9870):918-929.

- MTX減量群の半数がMTX-freeを達成 → 個人差が大きい.

Manders SH. RMD Open. 2015;1(1):e000147.

- CDAI上昇/再燃は漸減開始早期に集中. 寛解例では起きにくい →
LDA例の減量は難しそう.
- 再燃後はほぼ全例が元のレジメン復帰で寛解/LDAを回復 → 安心材料.

limitation

- ・ 非盲検試験であり, 割付時の認識が評価に影響しうる.
サンプルサイズが比較的小さい (規定数には到達).
- ・ OZRは特異構造で, 結果の一般化に注意.
- ・ 最終用量到達後の48週の観察では遅発性の再燃を捉えきれない可能性.
- ・ 寛解/LDAの正確な持続期間は評価できず (本来先行試験のデータとなるため).
- ・ MTX中止時期が患者毎に異なり, 曝露の不均一性が残る.

結論

- ・寛解/LDA達成例で「継続治療」「OZR投与間隔延長」「MTX減量」を直接比較したRCT.
- ・48週時のLDA維持は治療継続群に対していずれも非劣性を示さなかった.
- ・ただしベースラインCDAI寛解例では3群の寛解維持率は同等.
- ・再燃例の大半はレスキュー (元の間隔/量へ復帰) で回復した.
- ・TNFi + MTXでCDAI寛解を達成した患者は, 慎重な臨床モニタリング下でテーパリングが可能かもしれない.
しかしLDAにとどまる患者では困難かもしれない.