

「和らげる、遅らせる」から「止める」時代へ

埼玉医科大学 総合医療センター
リウマチ・膠原病内科

竹内 勤

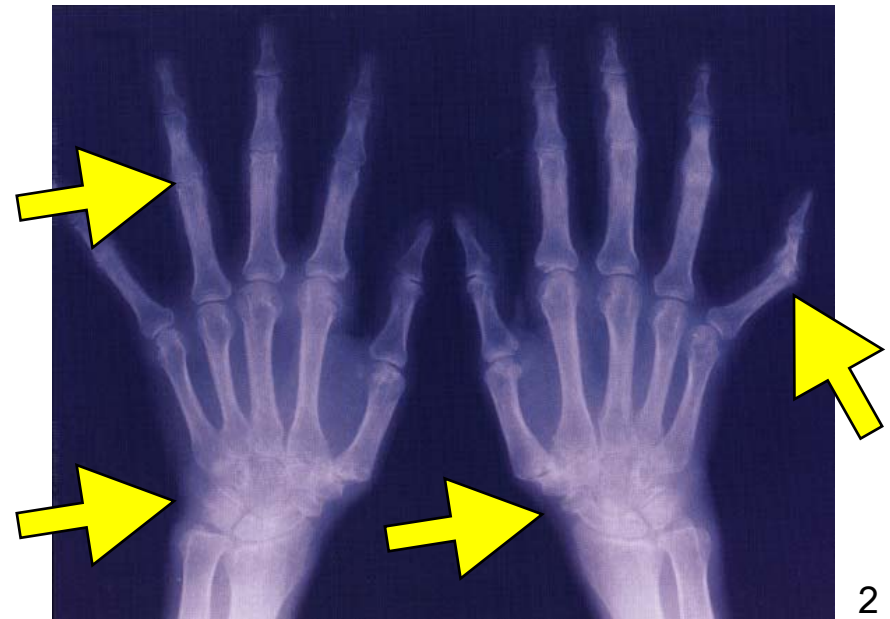
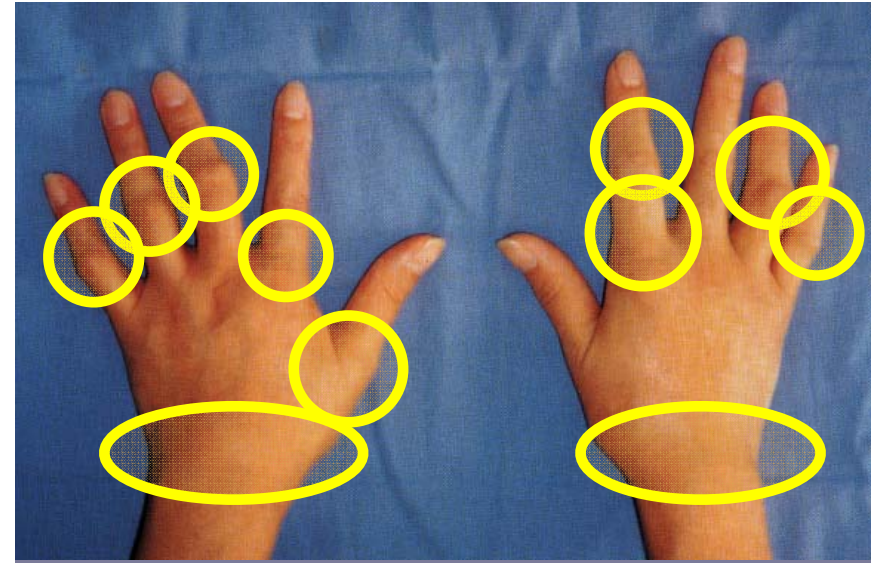
本プレゼンテーションには、医薬品（開発品を含む）に関する情報が含まれていますが、それらは宣伝・広告や医学的なアドバイスを目的とするものではありません。

膠原病・リウマチ性疾患の疫学

	患者数	男女比
■ 関節リウマチ (RA)	70万人	1:4
■ シェーグレン症候群 (SjS)	5万人	1:14
■ 全身性エリテマトーデス (SLE)	5万人	1:8
■ 強皮症 (SSc)	1.4万人	1:7
■ 多発性筋炎/皮膚筋炎 (PM/DM)	1.0万人	1:2
■ 混合性結合組織病 (MCTD)	0.7万人	1:14~16
■ 血管炎		
■ 結節性多発動脈炎 (PN)	0.1万人	1:1
■ ウェゲナー肉芽腫症 (WG)	0.6万人	1:1
■ 顕微鏡的多発血管炎 (MPA)	0.4万人	1:2

関節リウマチ(Rheumatoid Arthritis : RA)

- 進行性・全身性・炎症性疾患
- 対称性・びらん性・破壊性関節炎
- 多彩な全身症状
- 有病率0.5～1%、男女比1:4
- 輸血で感染しない
- 半数は10年後に高度の寝たきり



関節リウマチの現状認識

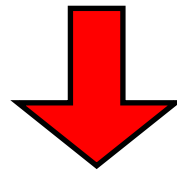
- RAは重篤で、進行性の疾患である
- 予後不良である
 - 50%は10年後に寝たきり
 - 平均余命は10年短い
 - ホジキン病第4期、冠動脈疾患3枝病変と同等
- 医療費は膨大で、労働可能時間は少ない
- リウマチ専門医の診察前にすでに就労不能に→社会への広報
- **関節破壊は早期に起り、障害進行する→早期治療**

関節リウマチの新薬物治療戦略

		初診時	診断時	
RA薬物治療	消炎鎮痛作用を有し QOL改善効果を期待	NSAID (コキシブを含む)		関節疼痛・腫脹に 最初から使用
	抗リウマチ作用を有し 関節破壊抑制効果を期待	少量 ステロイド		NSAID/DMARD 効果不良または使用 不可の場合に使用し、 徐々に減量
		DMARD (MTXを含む)		診断後3ヵ月以内に 使用(効果不十分または 副作用発現により中止/ 変更)
		生物学的 製剤		既存治療で効果 不十分の場合に 使用

関節リウマチの治療目標

- 短期的: 痛み、腫れ、こわばりを軽減させ、QOLを高める
(より高い臨床効果を、早期に達成→**臨床的寛解**)
- 中・長期的: 関節破壊を抑え、身体機能を保持する
(関節破壊の進行を止める→**真の寛解**)



NSAID、ステロイド→あくまでも対症療法
抗リウマチ薬→疾患の自然経過を変える薬剤
抗リウマチ薬で関節炎・関節破壊の抑制を図る

生物学的製剤によって寛解が現実的な目標に！！

関節リウマチの治療目標

EULAR2005

“The main goal of therapy is remission”



EULAR2006

“Remission is realistic goal in early RA”



“Drug free Remission is possible for pts with early active RA” (2007’)

関節リウマチの治療目標

- **臨床的寛解**：炎症反応正常 + 臨床的滑膜炎なし、ACR/DAS基準
- **画像的寛解**：高感度画像検査で滑膜炎なし
- **真の寛解**：関節破壊進行のない低活動性状態

MTX、生物学的製剤が原動力！

生物学的製剤の構造とその標的

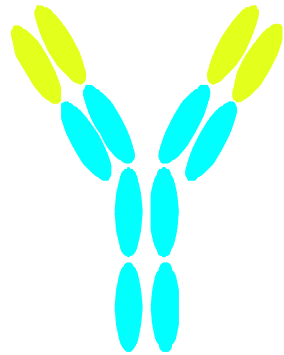
抗体製剤



マウス蛋白



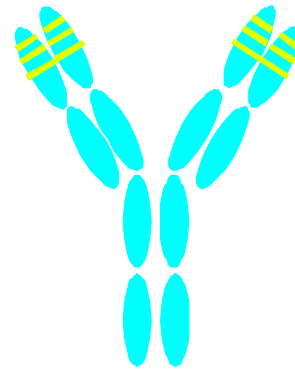
ヒト蛋白



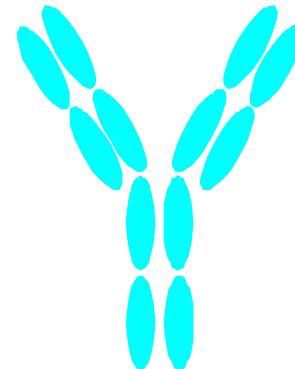
キメラ型
抗TNF α 抗体
インフリキシマブ



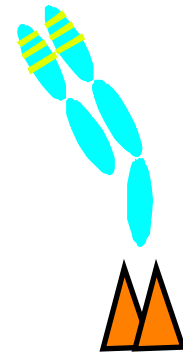
ヒト化
抗IL-6R抗体
トシリズマブ



ヒト化
抗CD20抗体
オクレリツマブ

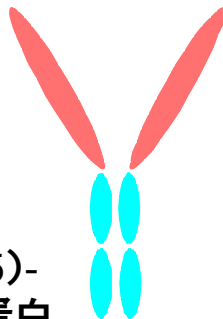


ヒト型抗体
抗TNF α 抗体
アダリムマブ
ゴリムマブ

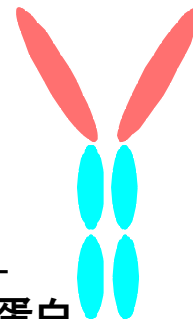


ヒト化抗体
抗TNF α Fab'
セルトリツマブ

受容体-Ig 融合蛋白など



TNFR2(p75)-
IgGFc 融合蛋白
エタネルセプト

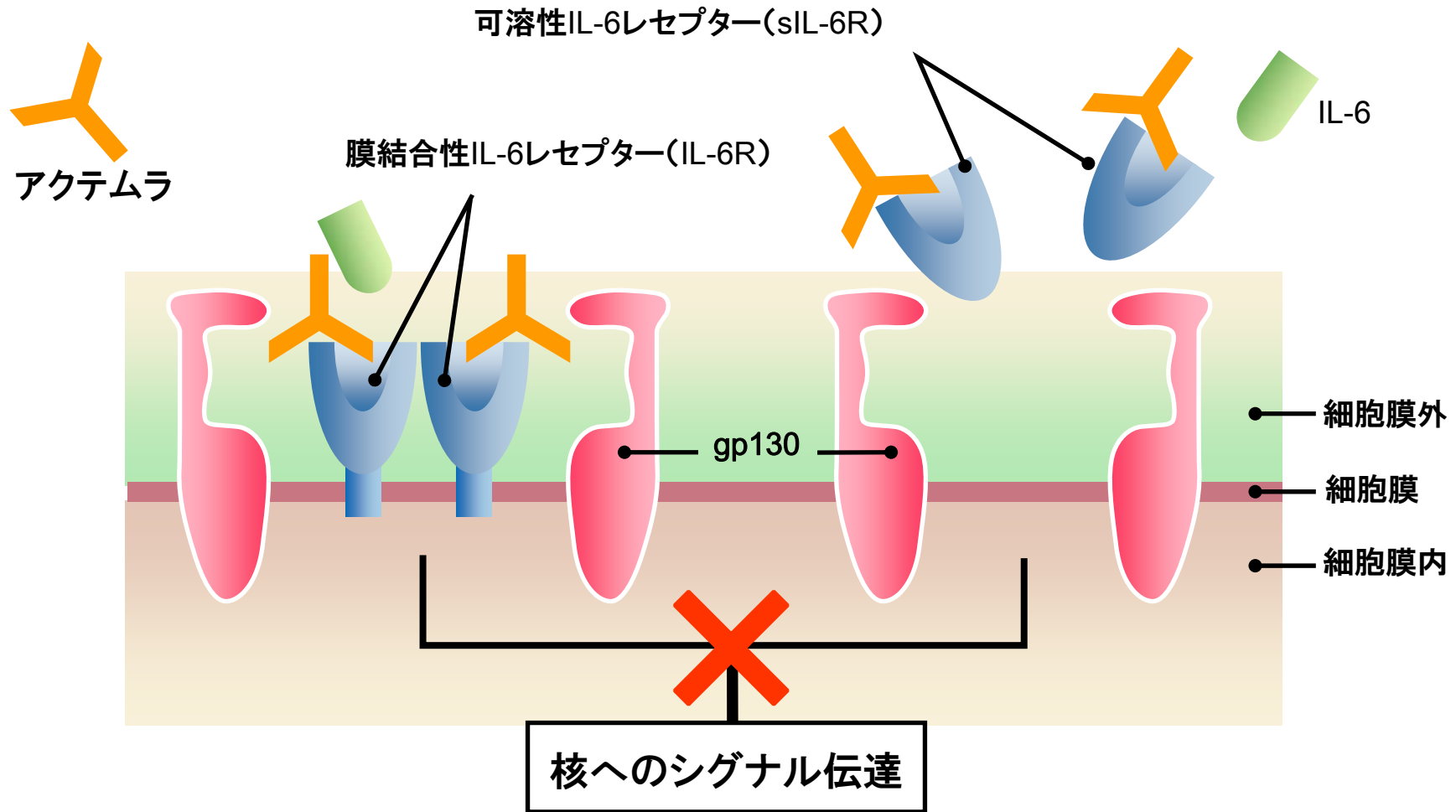


CTLA-4-
IgGFc 融合蛋白
アバタセプト



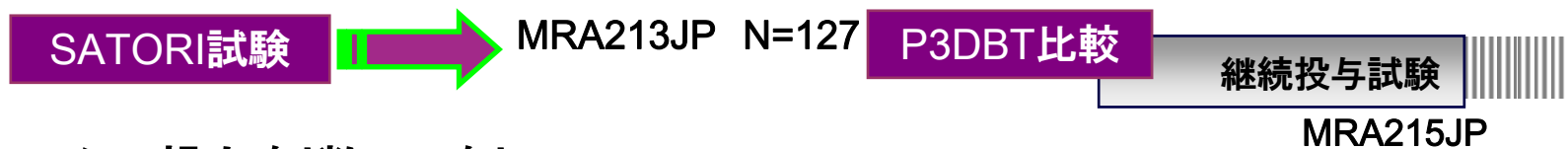
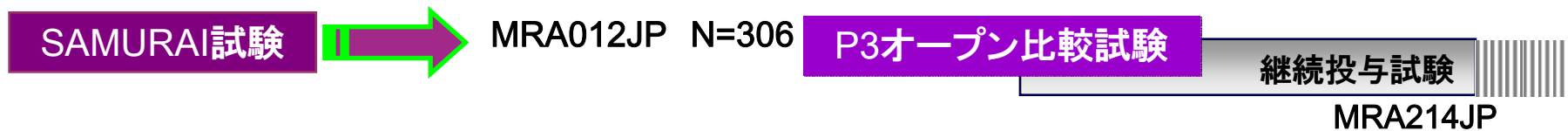
IL-1-受容体
アンタゴニスト
アナキンラ

アクテムラ(抗IL-6受容体抗体)の作用機序



臨床試驗成績

国内開発治験一覧(RA)



総アクテムラ投与例数601例
1891.3 patient year

投与期間:0.1年~8.1年
中央値:2.9年



海外開発治験一覧(RA)

試験名	試験デザイン・対象	比較群	例数	主要評価項目
OPTION	二重盲検比較試験 MTX 効果不十分例	TCZ 4mg/kg+MTX TCZ 8mg/kg+MTX MTX+ プラセボ	623	ACR20(24w)
TOWARD	二重盲検比較試験 DMARDs 効果不十分例	TCZ 8mg/kg+DMARDs DMARDs+ プラセボ	1220	ACR20 (24w)
AMBITION	二重盲検比較試験 MTX6カ月以上未使用例	TCZ 8mg/kg+MTXプラセボ MTX+ TCZプラセボ	673	ACR20 (24w)
RADIATE	二重盲検比較試験 抗TNF治療効果不十分例	TCZ 4mg/kg+MTX TCZ 8mg/kg+MTX MTX+ プラセボ	499	ACR20 (24w)
LITHE	二重盲検比較試験 中程度、高度の症例	TCZ 4mg/kg+MTX TCZ 8mg/kg+MTX MTX+ TCZプラセボ	1196	ACR20(24w) TSS (52w) HAQ (52w)

後期第Ⅱ相試験

試験概要(後期第Ⅱ相試験)

目的

有効性、安全性に関する至適用量の検討

種類

二重盲検群間比較試験

対象

1剤以上のDMARDsあるいは免疫抑制剤で効果が不十分であった罹患歴6ヵ月以上の活動性を有する関節リウマチ患者

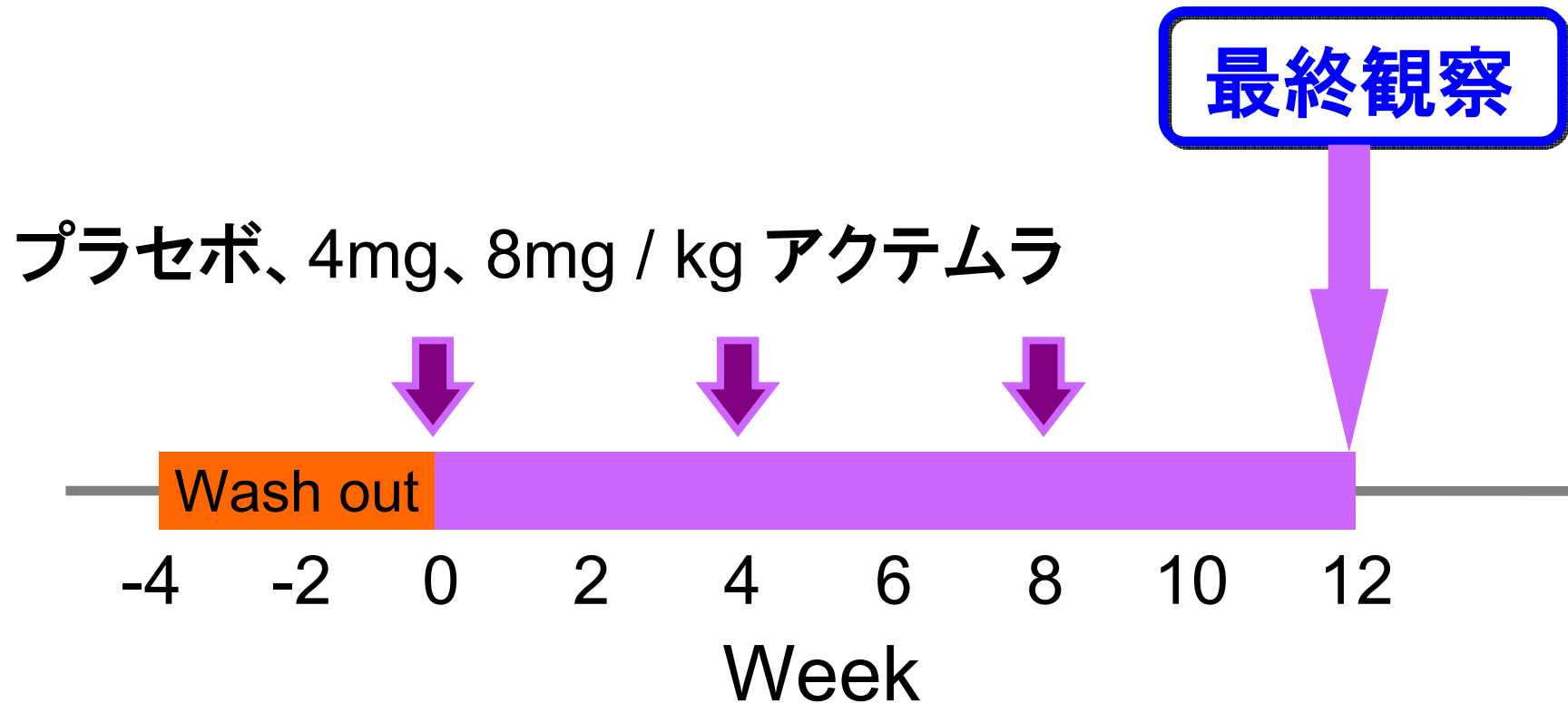
方法

プラセボ群、アクテムラ4mg/kg群、8mg/kg群を1回投与量として、4週間隔で3回点滴静注

被験者数

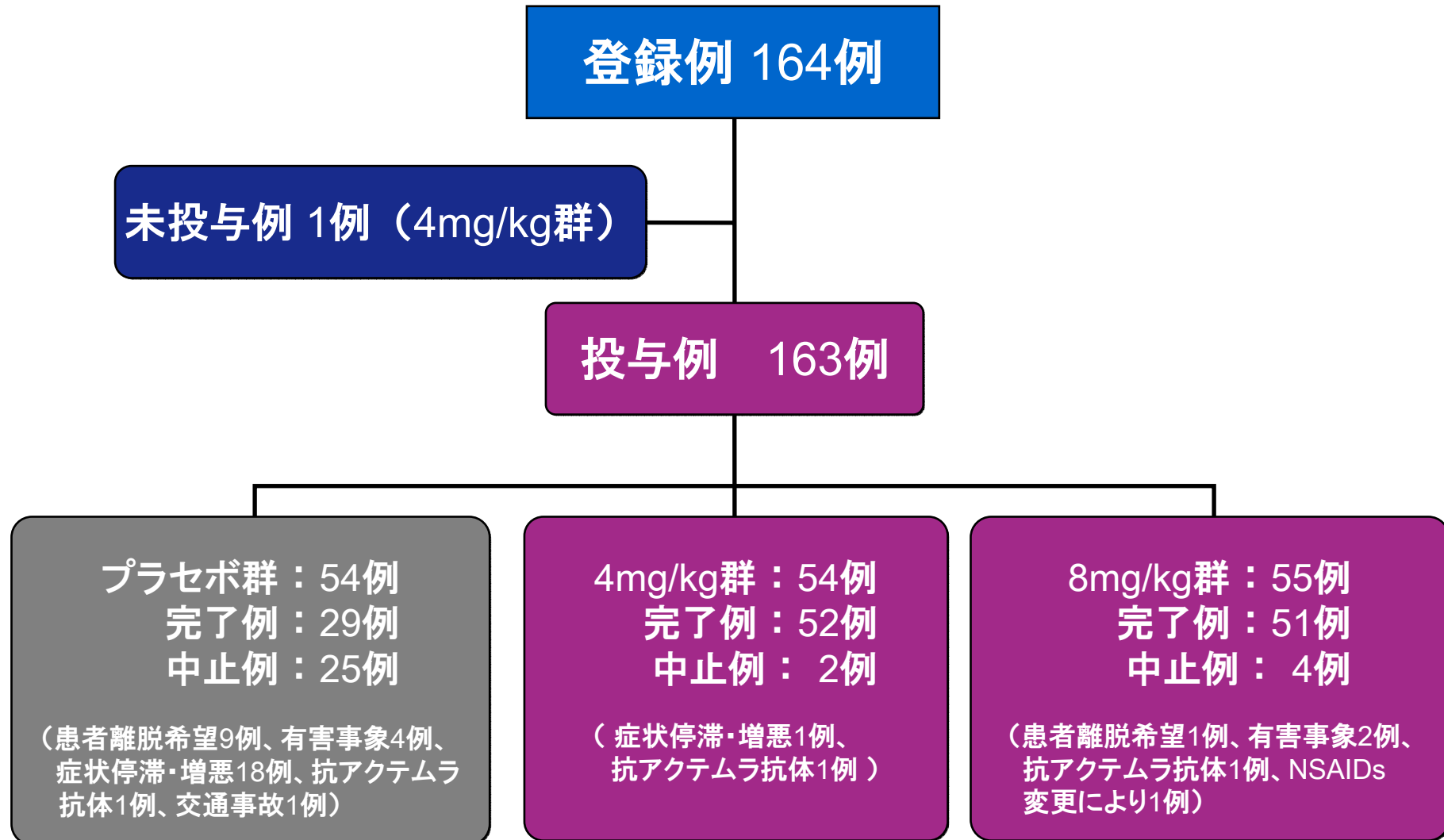
164名

試験のデザイン(後期第Ⅱ相試験)



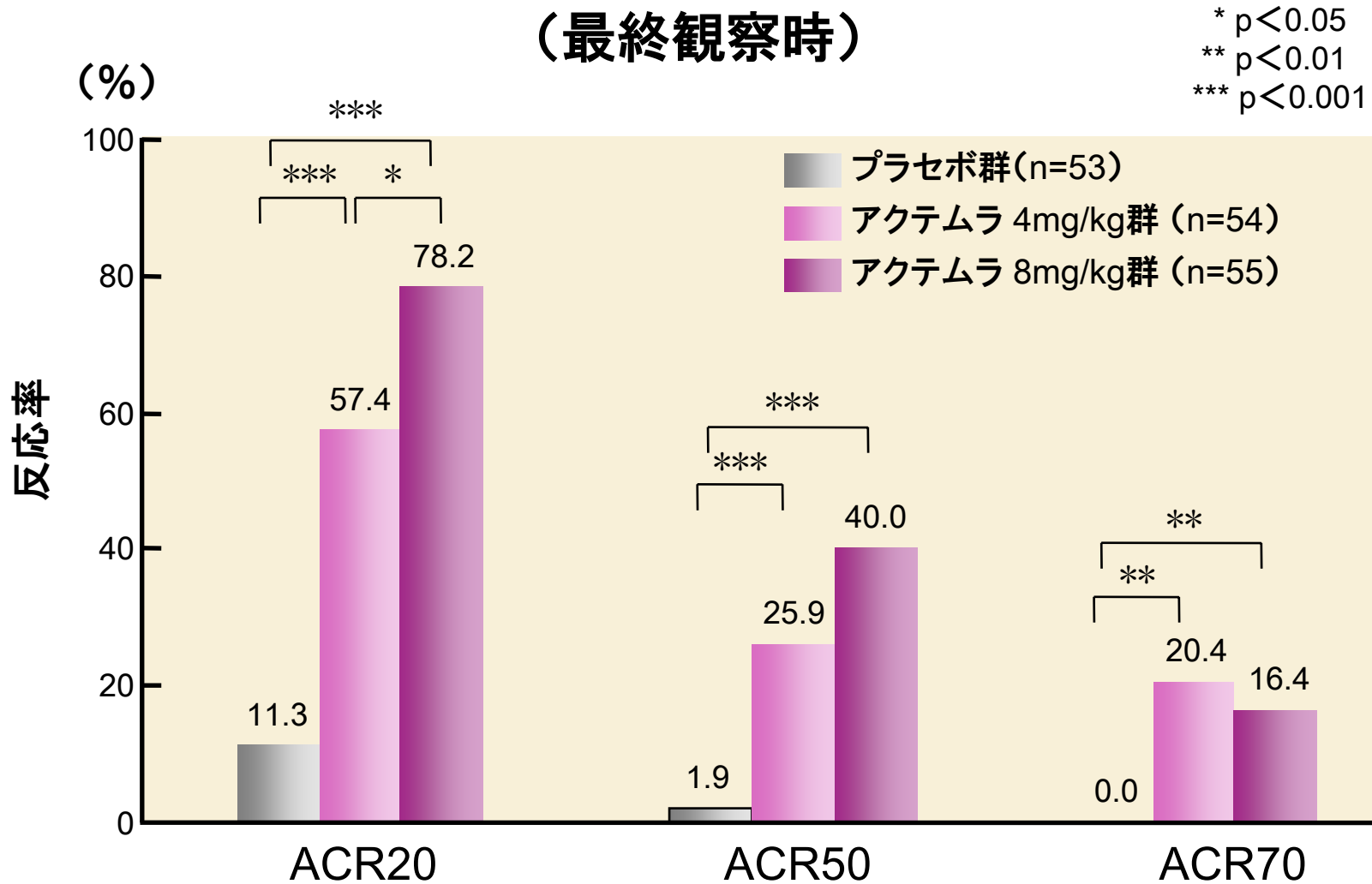
主要評価項目: ACR20%改善度

症例の内訳(後期第Ⅱ相試験)



※ 中止例:複数選択理由を含む

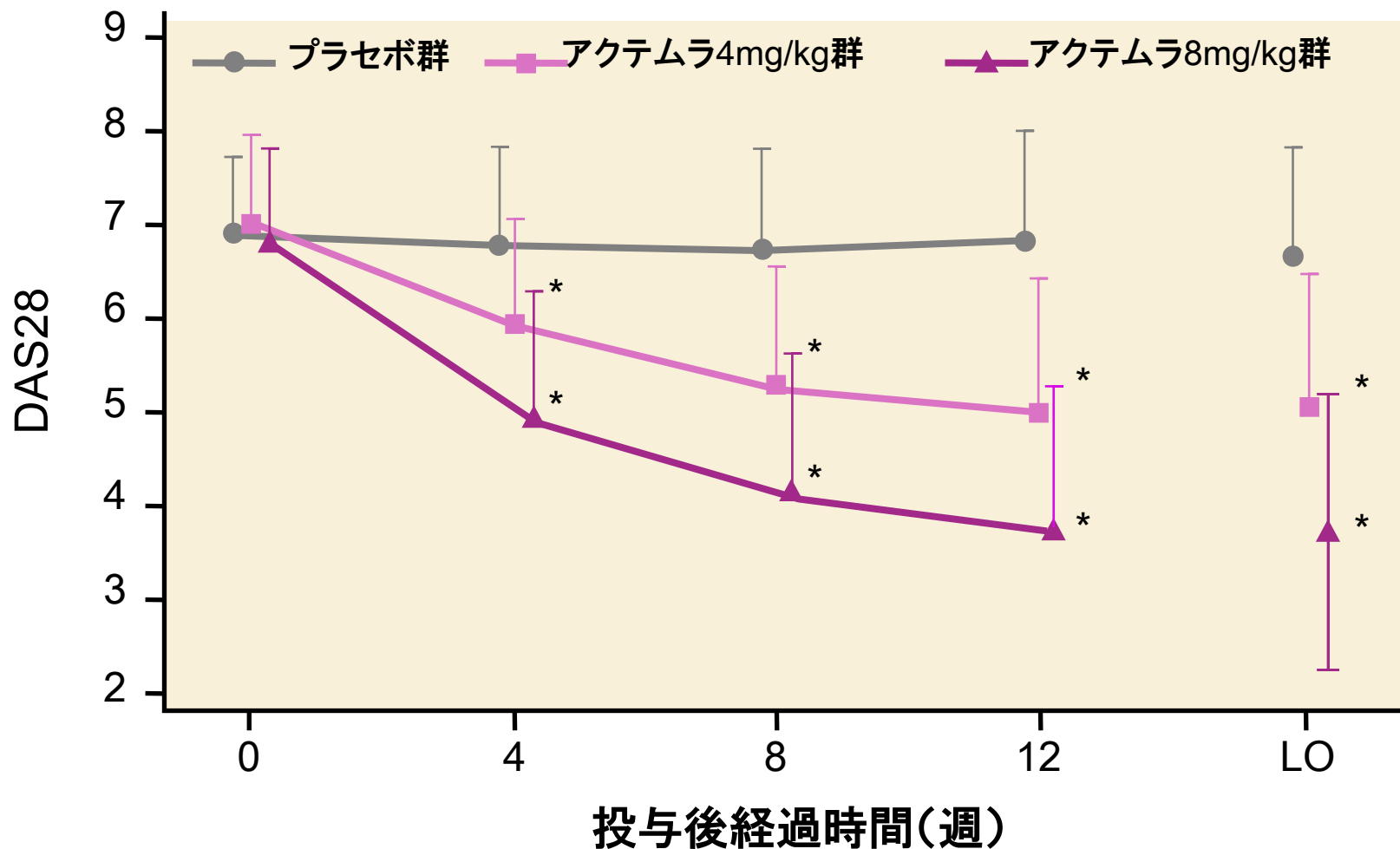
ACR反応率(後期第Ⅱ相試験)



DAS28の推移(後期第Ⅱ相試験)

DAS28-ESR の推移

*p<0.001



第Ⅲ相試験

—SAMURAI試験—

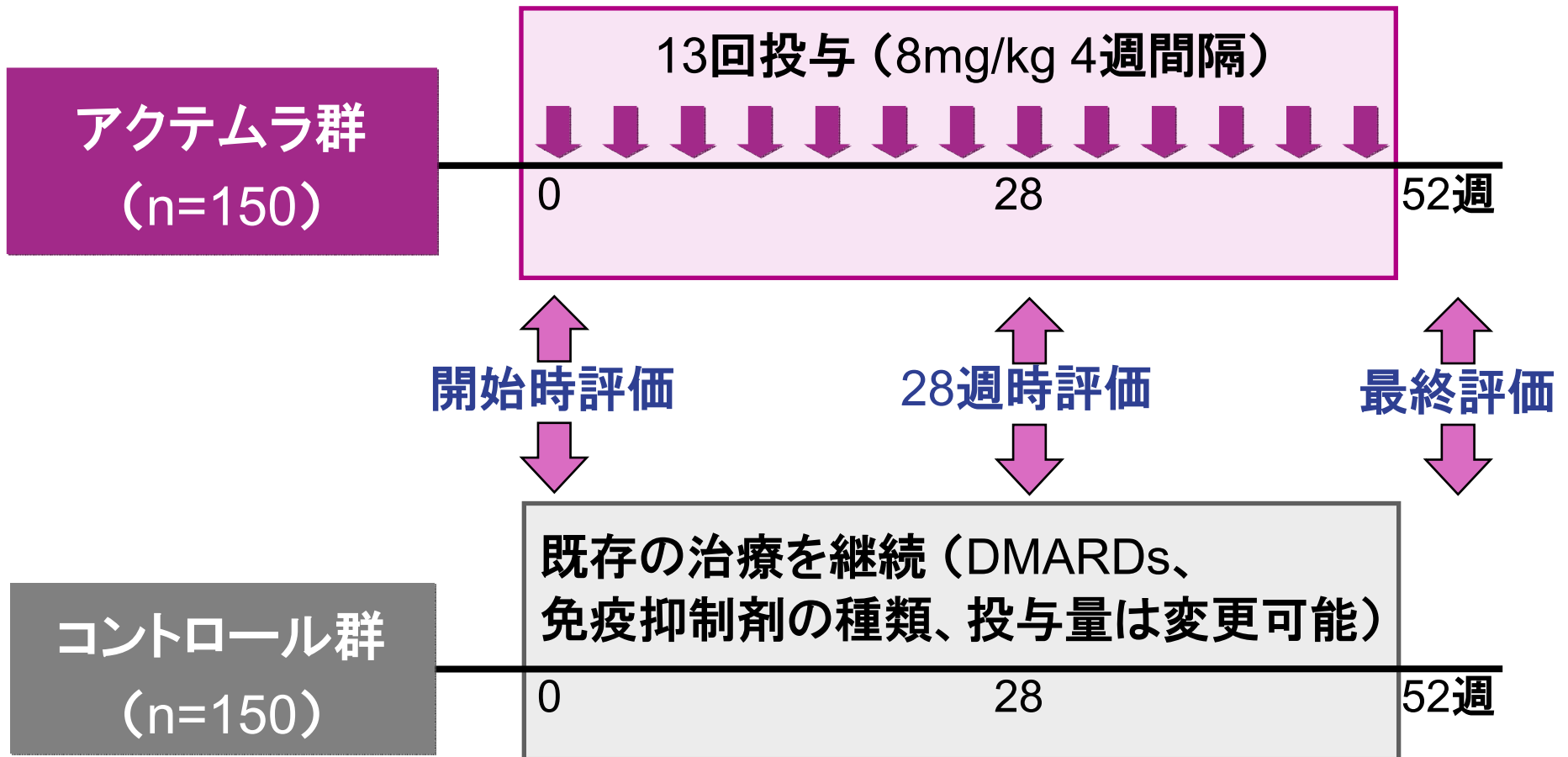
S *Study of*
A *Active controlled*
M *Monotherapy*
U *Used for*
R *Rheumatoid*
A *Arthritis, an*
I *L-6 inhibitor (SAMURAI)*

試験概要(第Ⅲ相試験) —SAMURAI試験—

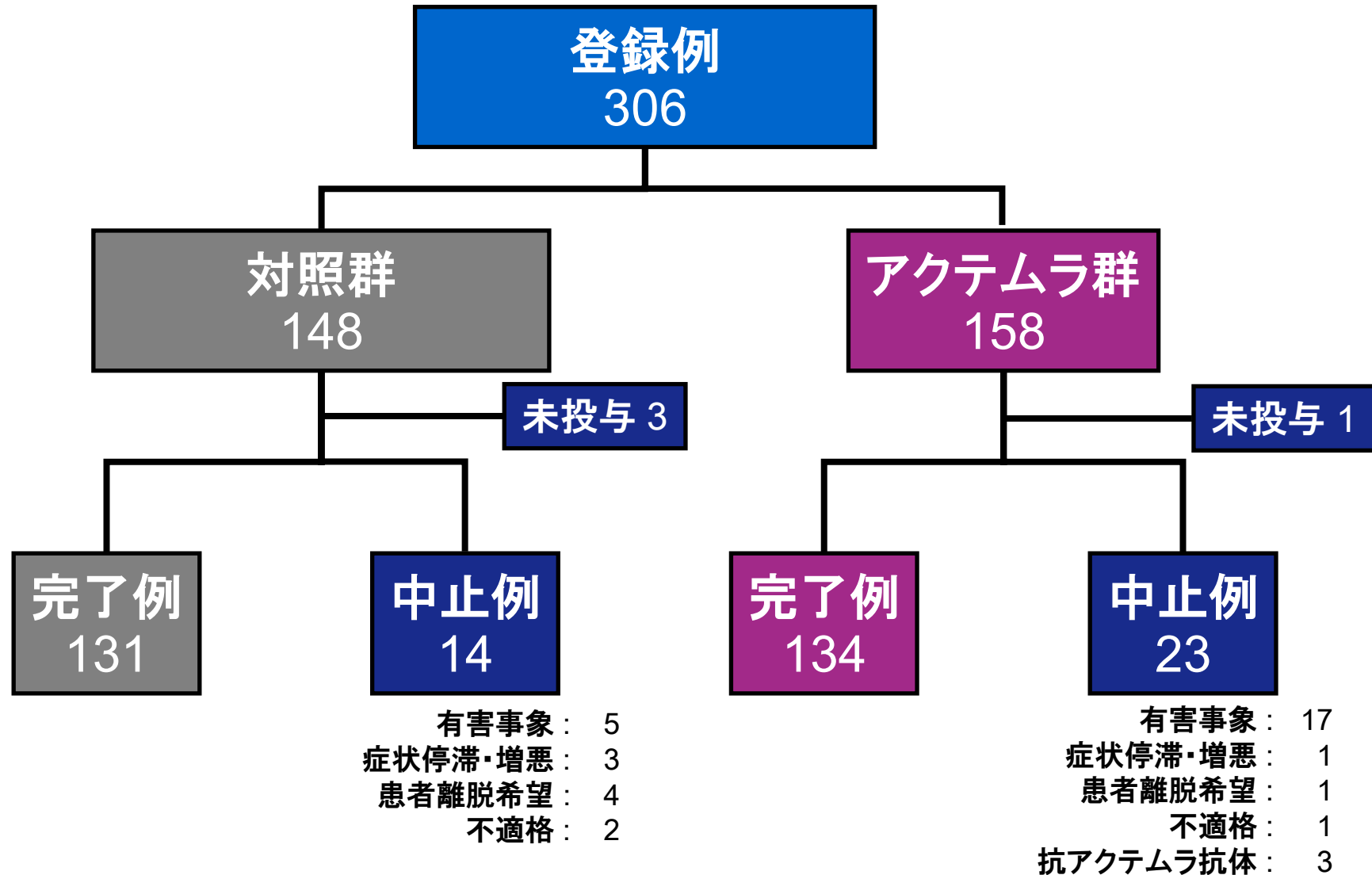
目的	骨・関節破壊に対する遅延効果および関節リウマチの症状に対する有効性と安全性の検討
種類	非盲検化群間比較試験(X線評価者盲検化比較試験)
対象	1剤以上のDMARDsあるいは免疫抑制剤で効果が不十分であった罹患歴6ヵ月以上5年未満の活動性を有する関節リウマチ患者
方法	①対照群 既存治療を継続(52週間) ②アクテムラ群 アクテムラ8mg/kgを4週に1回、計13回(52週間)投与
被験者数	306名

試験デザイン –SAMURAI試験–

～ X線評価者盲検化比較試験 ～



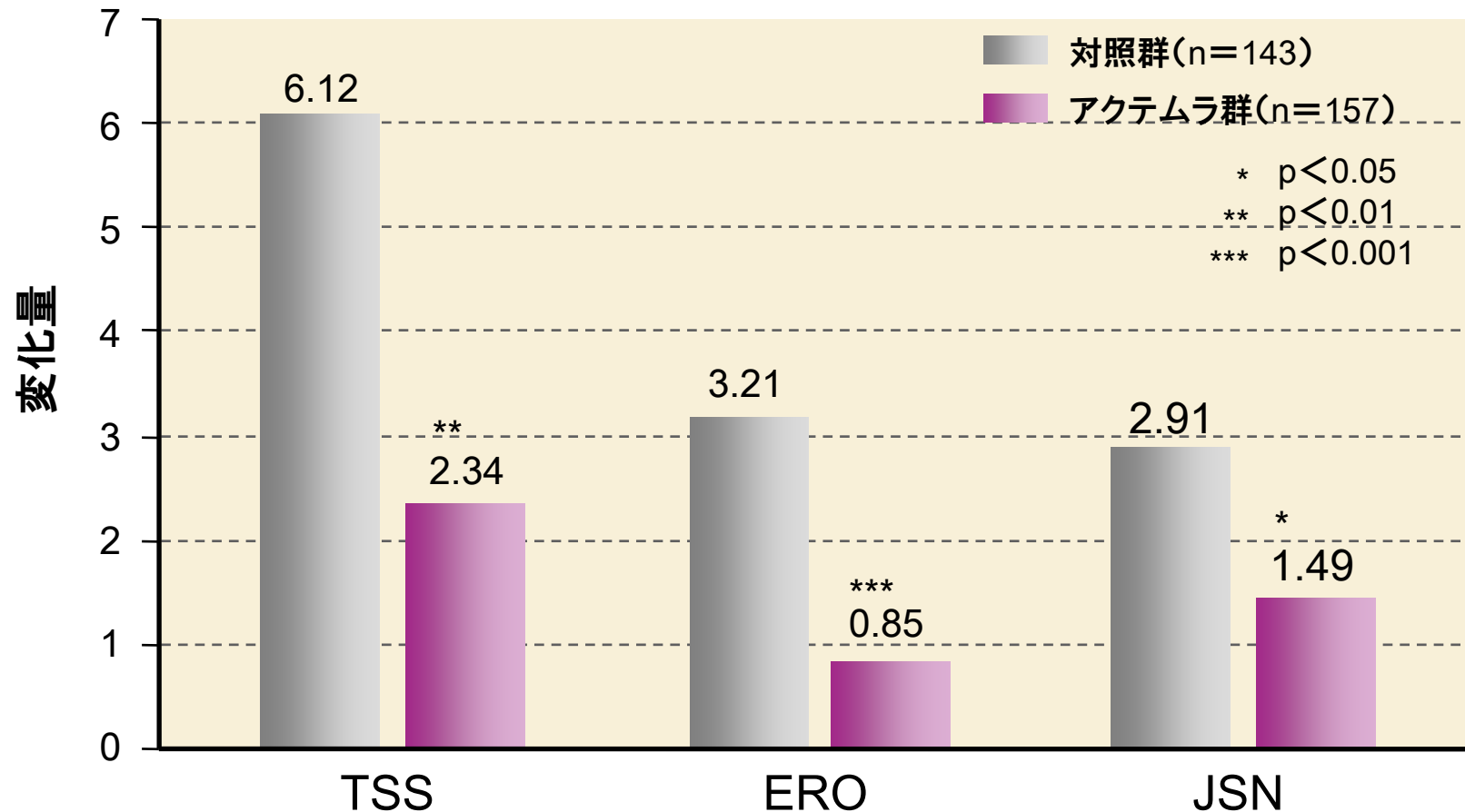
症例の内訳 —SAMURAI試験—



患者背景 —SAMURAI試験—

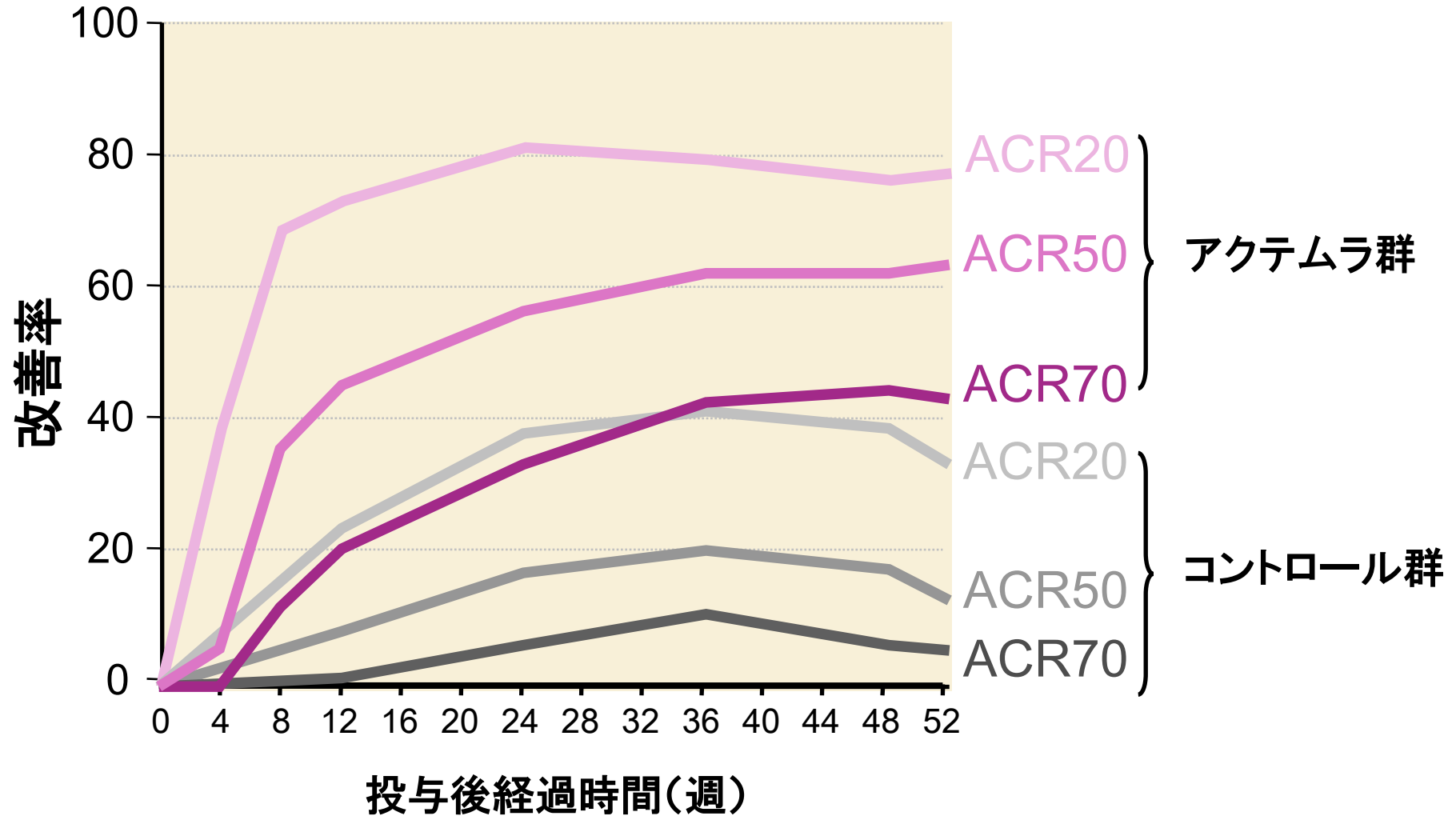
	対照群	アクテムラ群
MTXまたはDMARDs使用患者数 (%)	53 (37)	43 (27)
MTX単独使用患者数 (%)	44 (30)	73 (46)
DMARDs/免疫抑制剤使用数 (%)	32 (22)	30 (19)
MTX投与量 (mg)	7.1 (4-13)	6.9 (2-13)
ベースラインのTotal Sharpスコア	30.6 (0-209)	28.3 (0-261)
PSL換算によるステロイド量 (mg)	5.4±3.2	5.4±3.1

Radiographic Scores の平均変化量(52週後)

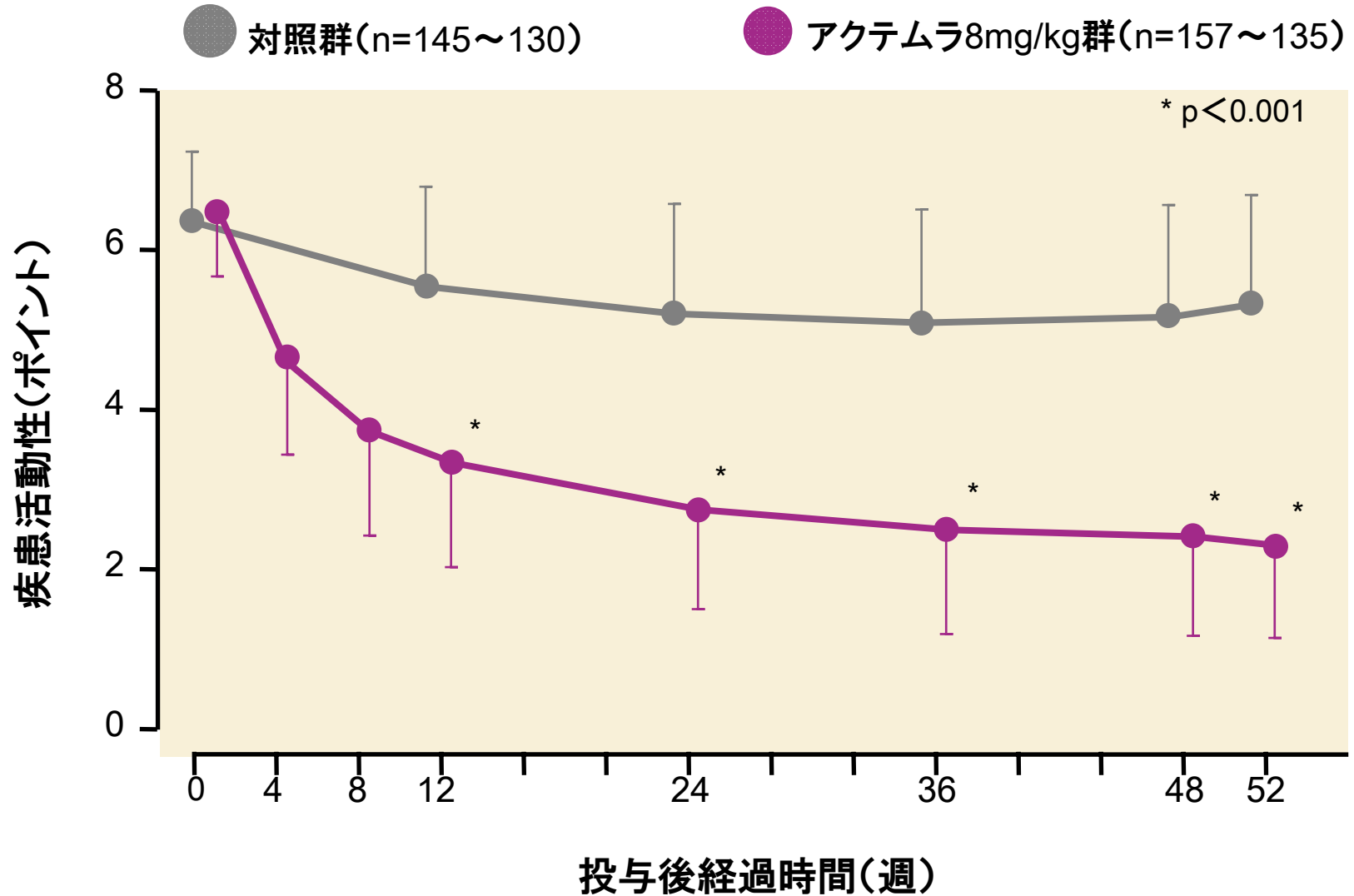


ERO = Erosion, JSN = Joint Space Narrowing

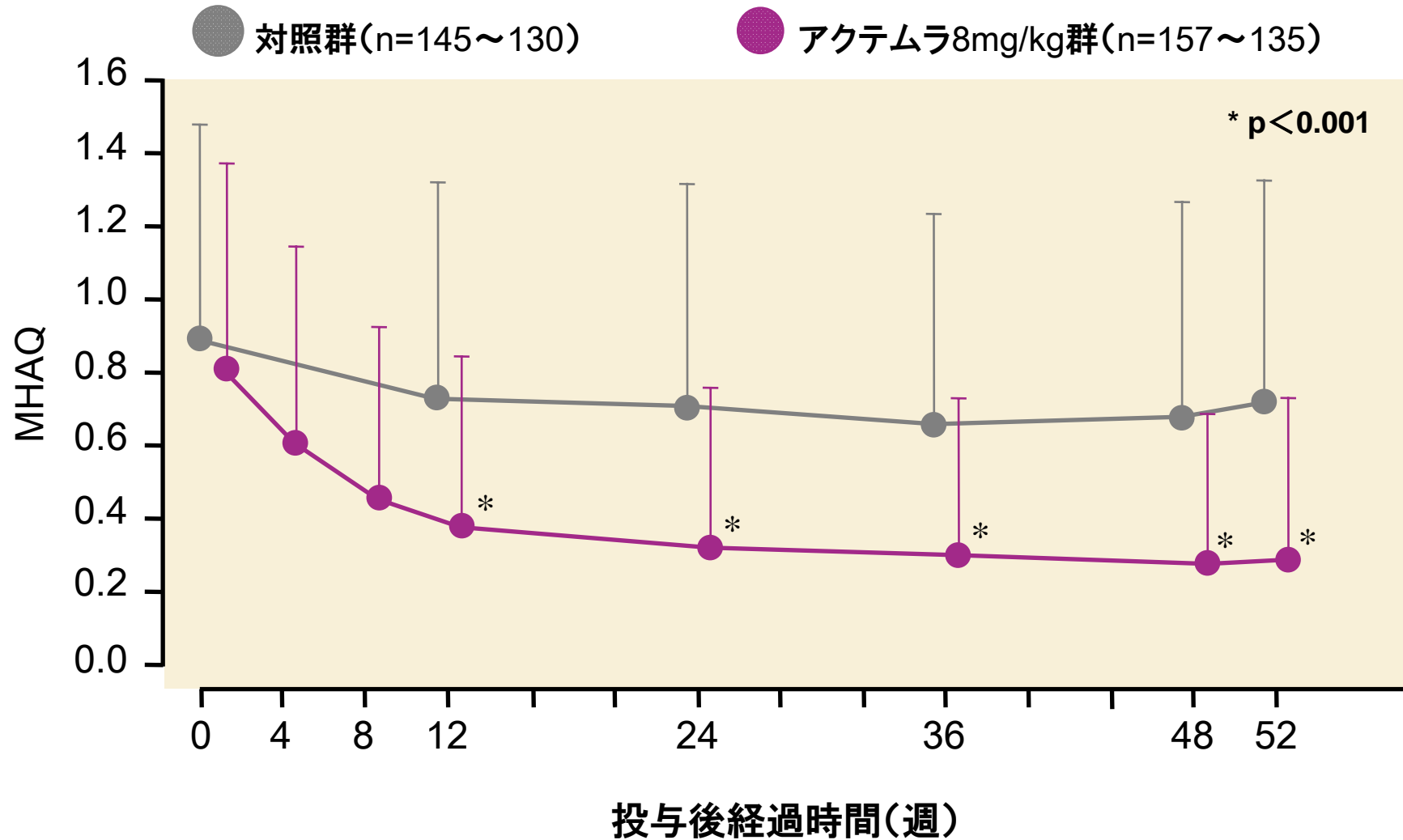
ACR反応率の推移 (ITT:52週)



DAS28(ESR)の推移



MHAQの推移



有害事象(頻度5%以上)

	コントロール群 (n=145)	アクテムラ群 (n=157)
発現例数 (%)	119 (82.1)	140 (89.2)
有害事象名 (≥5%) (発現例数 (%))		
鼻咽頭炎	47 (32.4)	56 (35.7)
発疹	6 (4.1)	17 (10.8)
下痢	13 (9.0)	13 (8.3)
頭痛	3 (2.1)	11 (7.0)
口内炎	13 (9.0)	9 (5.7)
湿疹	6 (4.1)	9 (5.7)
悪心	2 (1.4)	9 (5.7)
そう痒症	2 (1.4)	9 (5.7)
爪囲炎	1 (0.7)	9 (5.7)
嘔吐	5 (3.4)	8 (5.1)
脊椎圧迫骨折	8 (5.5)	3 (1.9)

アクテムラの関節リウマチに対する 第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験 (二重盲検試験)

S *Study of*
A *Active controlled*
T *TOcilizumab monotherapy for*
R *Rheumatoid arthritis patients with an*
I *Inadequate response to MTX (SATORI)*

試験概要(第Ⅲ相試験) – SATORI試験 –

目的

有効性、安全性の検討
(MTX投与群に対する優越性の検証)

種類

二重盲検比較試験

対象

MTX使用中で一定の疾患活動性を有する関節リウマチ患者

方法

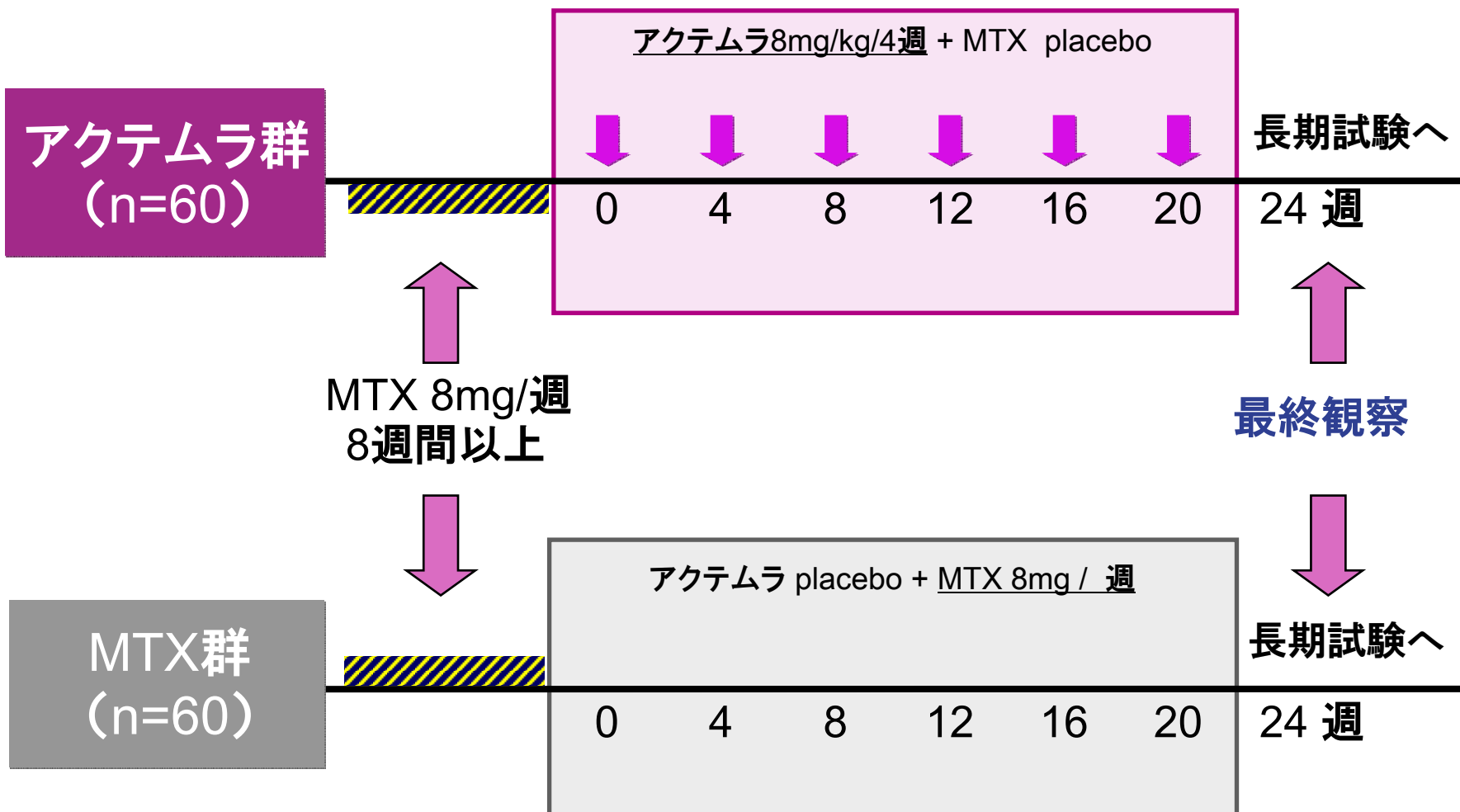
MTX8mg/週を1週ごとに24回投与、アクテムラ8mg/kgを
4週間隔で計6回投与(24週間)

被験者数

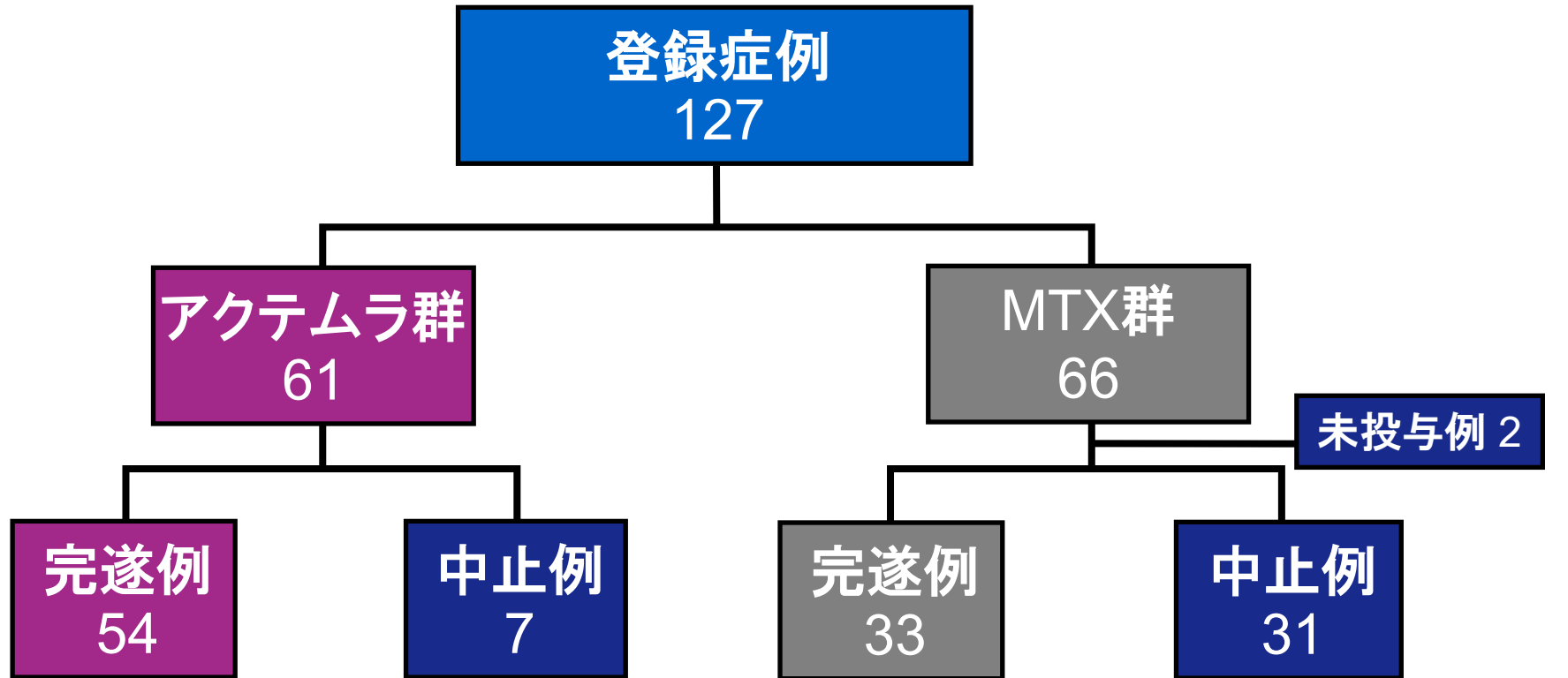
127名

試験デザイン -SATORI試験-

- ・二重盲検
- ・ダブルダミー



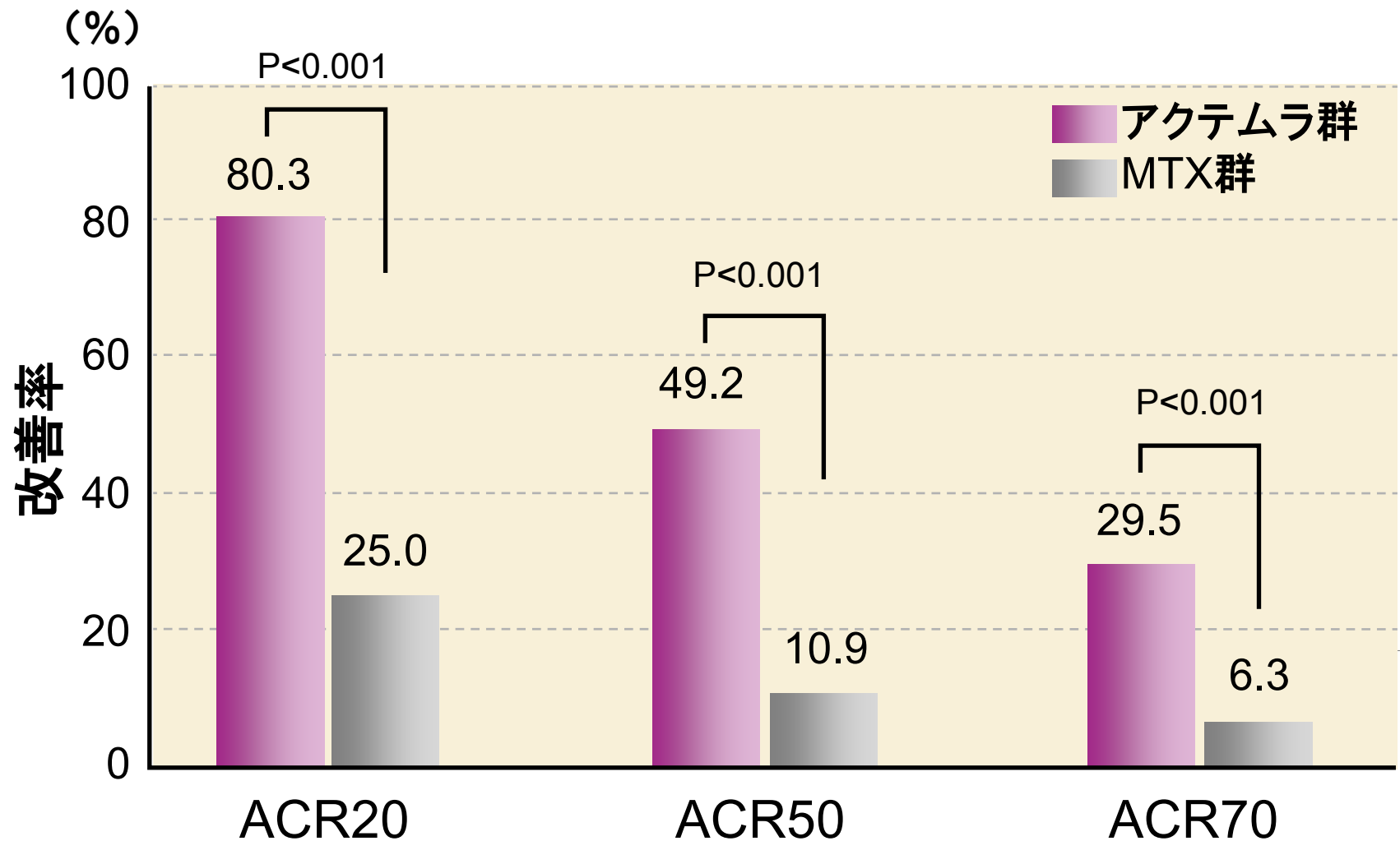
症例の内訳 —SATORI試験—



症状停滞あるいは増悪 : 1
有害事象 : 2
プロトコルの逸脱 : 2
その他 : 2

症状停滞あるいは増悪 : 20
有害事象 : 3
患者希望 : 3
プロトコルの逸脱 : 4
その他 : 1

ACR反応率(最終観察日)



有害事象

	アクテムラ群 (61例)	MTX群 (64例)
有害事象	211件	104件
感染症	31件	19件
重篤な有害事象	4件	3件
感染症	2件	1件

有効性のまとめ

臨床試験成績よりアクテムラは、「単独投与」で

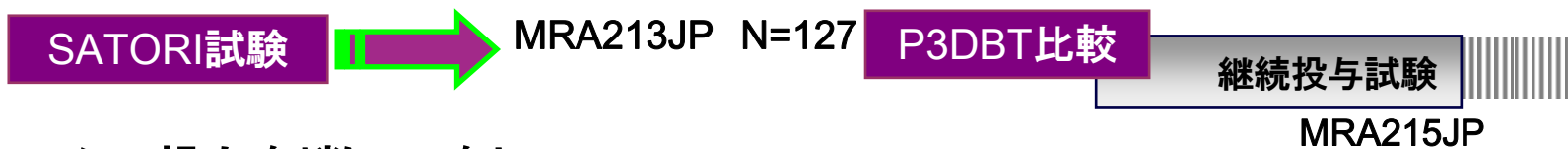
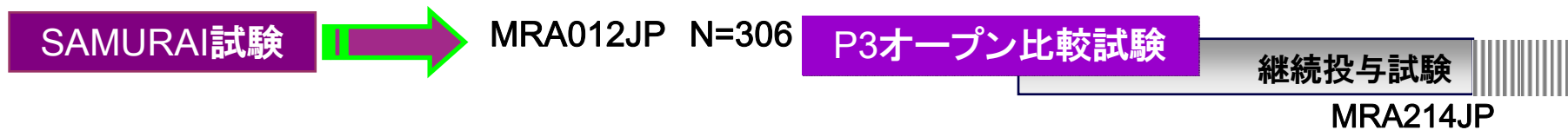
- ・既存治療に効果不十分な症例に対する高い有効性
- ・関節破壊抑制効果
- ・高い投与継続率
- ・長期投与における効果の維持

を有することが明らかとなった

安全性

—国内臨床試験を中心に—

国内開発治験一覧(RA)



総アクテムラ投与例数601例
1891.3 patient year

投与期間:0.1年~8.1年
中央値:2.9年



国内RA患者の患者背景 n=601

年齢(歳)		53.1±11.4*	*平均±SD
		54.0(21-80)**	**中央値 (range)
女性比率		80.4 %	
罹病期間(年)		6.5±7.1*	
		4.1**	
Class	I	8.2 %	
	II	72.2 %	
	III	19.6 %	
Stage	I	4.3 %	
	II	33.9 %	
	III	29.6 %	
	IV	22.6 %	

Total patient-year 1891.3

副作用発現数(RA)

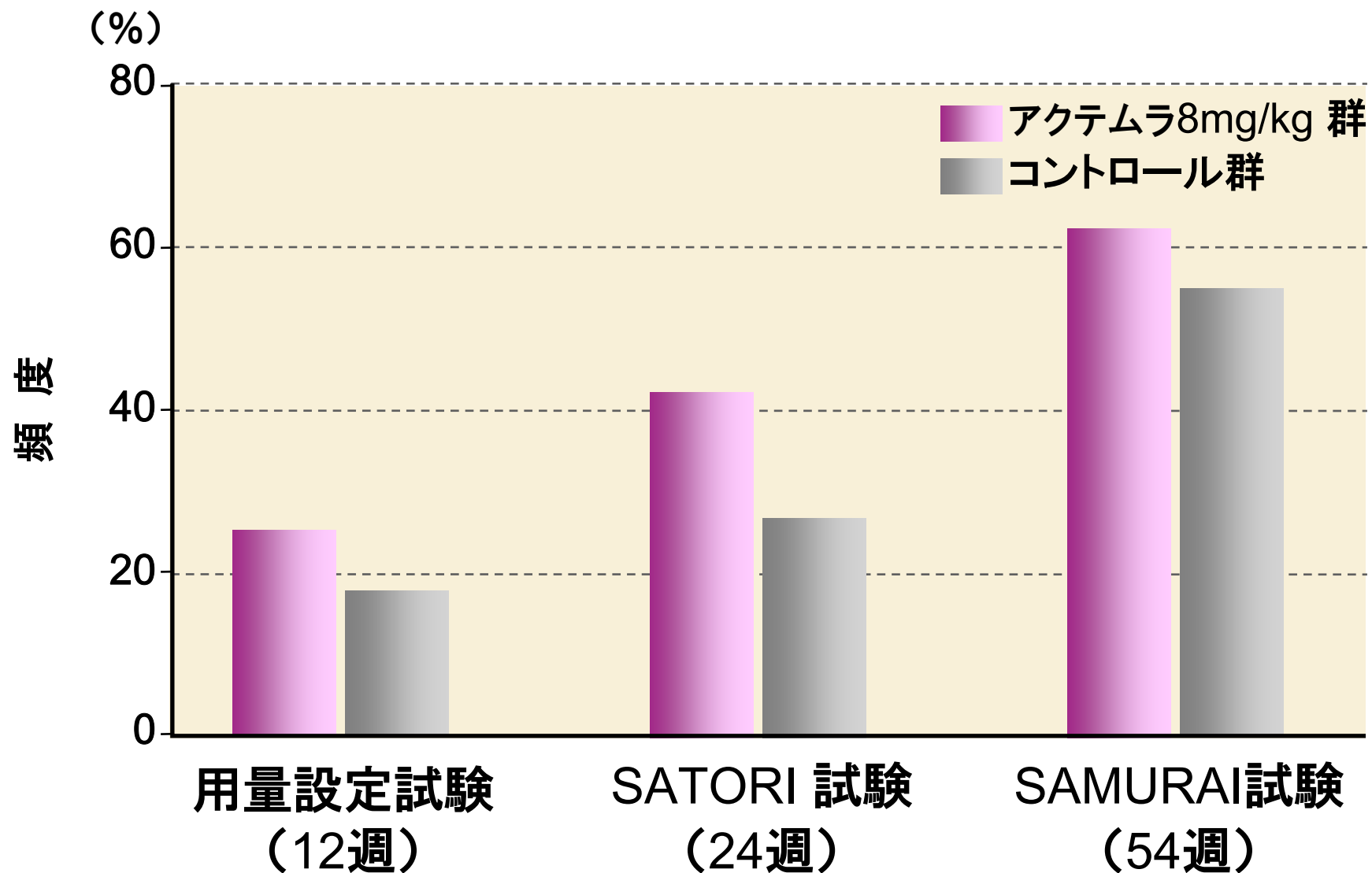
	例数	件数
全副作用	585 (97.3%)	5,822
	307.8 / 100 pt years	
重篤な副作用	114 (19.0%)	191
	10.1 / 100 pt years	

国内RA患者の主な副作用

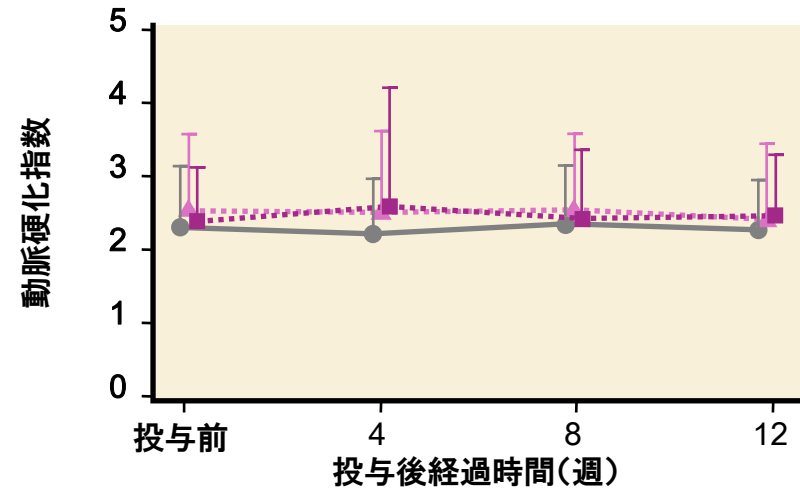
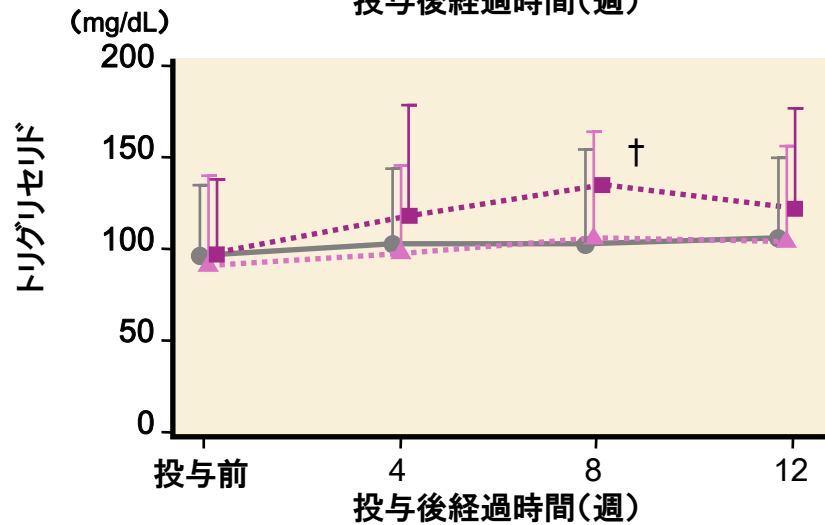
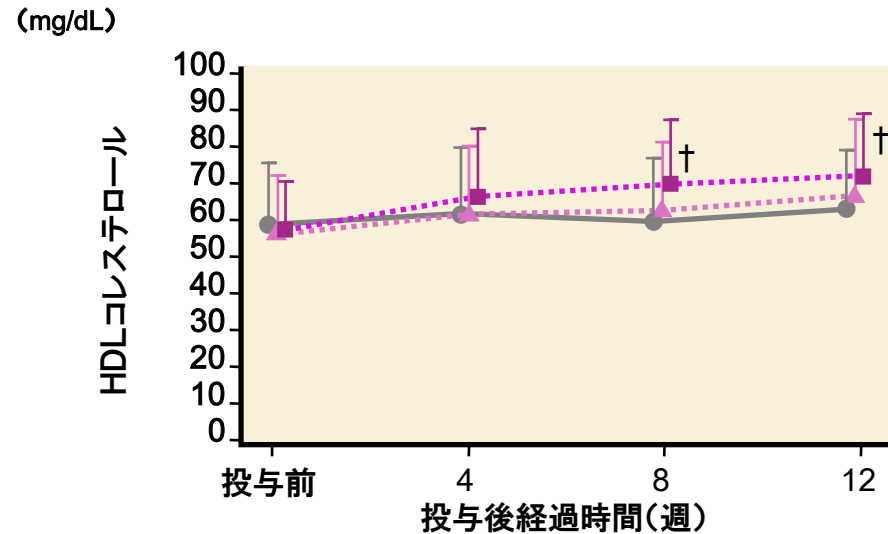
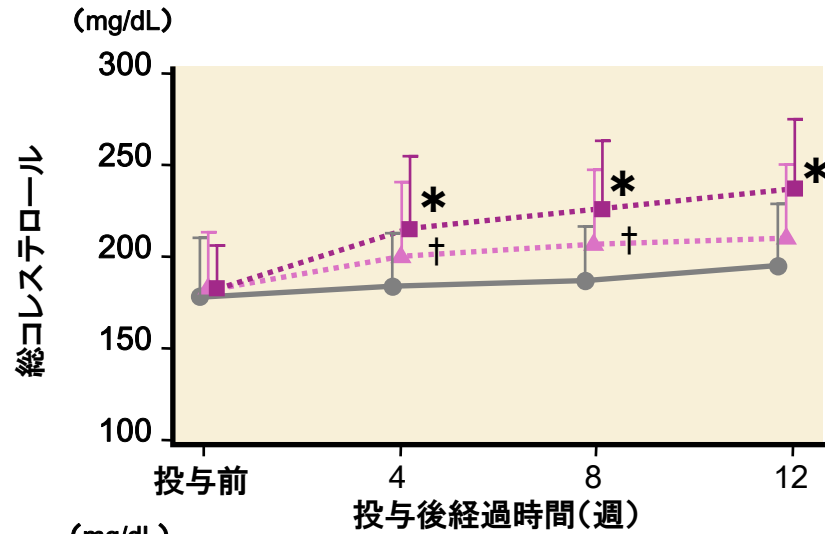
SOC分類 : System Organ Class (器官別大分類)	件数	Events/ 100patient-year
感染症および寄生虫症	1888	99.8
良性、悪性および詳細不明の新生物	30	1.6
神経系障害	254	13.4
眼障害	125	6.6
心臓障害	37	2.0
血管障害	84	4.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	326	17.2
胃腸障害	506	26.8
皮膚および皮下組織障害	403	21.3
筋骨格系および結合組織障害	106	5.6
全身障害および投与局所様態	171	9.0
臨床検査	1632	86.3

Total patient-year : 1891.3

比較試験における感染症発現頻度



脂質関連検査(後期第Ⅱ相試験)



● プラセボ群 ▲ 4mg/kg群 ■ 8mg/kg群

*p<0.001

†p<0.05

Arthritis Rheum, 50:1761-9 2004

国内における抗アクテムラ抗体発現頻度

	中和抗体 例数(%)	IgE抗体 例数(%)	抗アクテムラ抗体 例数(%)
2mg/kg	0/5 (0.0)	0/5 (0.0)	0/5 (0.0)
4mg/kg	0/59 (0.0)	3/59 (5.1)	3/59 (5.1)
8mg/kg	5/556 (0.9)	11/556 (2.0)	16/556 (2.9)
計	5/620 (0.8)	14/620 (2.3)	19/620 (3.1)

※疾患別

関節リウマチ:601例中18例(3.0%)、

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎:19例中1例(5.3%)

欧州のRAに対する第Ⅱ相臨床試験における抗体発現頻度

	アクテムラ (mg/kg)	中和抗体 例数(%)	IgE抗体 例数(%)	抗アクテムラ抗体 例数(%)	計 例数(%)
MTX (-)	2	10/53 (18.9)	9/53 (17.0)	14/53 (26.4)	22/159 (13.8%)
	4	2/54 (3.7)	7/54 (13.0)	8/54 (14.8)	
	8	0/52 (0.0)	0/52 (0.0)	0/52 (0.0)	
MTX (+)	2	0/52 (0.0)	2/52 (3.8)	2/52 (3.8)	3/151 (2.0%)
	4	1/49 (2.0)	0/49 (0.0)	1/49 (2.0)	
	8	0/50 (0.0)	0/50 (0.0)	0/50 (0.0)	

※MTX併用なしでも、8mg/kg 投与群では抗体の発現は認められていない

安全性(副作用)

□ 783例において副作用は751例(95.9%)に認められた

- キャッスルマン病 :35例
- 関節リウマチ:601例
- 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 :19例
- 全身型若年性特発性関節炎:128例

□ 主な副作用

- 鼻咽頭炎 421件(53.8%)
- コレステロール増加 292件(37.3%)
- LDL増加 148件(18.9%)
- トリグリセリド増加 126件(16.1%)
- ALT(GPT)上昇 119件(15.2%)

安全性(重大な副作用)

- アナフィラキシーショック(頻度不明^{注1})、
アナフィラキシー様症状(0.4%)
- 感染症：
 - 肺炎(7.8%)、帯状疱疹(6.4%)、感染性胃腸炎(3.4%)、
蜂巣炎(3.3%)、感染性関節炎(0.9%)、敗血症(0.4%)、
まれに非結核性抗酸菌症(0.4%)、結核(0.3%)、
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎(0.1%)等
- 腸管穿孔(頻度不明^{注1})
- 好中球減少(7.0%)
- 心不全(頻度不明^{注2})

注1) 海外臨床試験での発現のため頻度不明

注2) 承認適応症外での発現のため頻度不明

効能・効果

既存治療で効果不十分な下記疾患

1. 関節リウマチ※
(関節の構造的損傷の防止を含む)
2. 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎※
3. 全身型若年性特発性関節炎#

※過去の治療において、少なくとも1剤の抗リウマチ薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に投与すること

#過去の治療において、副腎皮質ステロイド薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に投与すること