

乾癬性関節炎 (PsA)

ガイドライン、評価指標、
生物学的製剤での治療

M14: 乾癬性関節炎(PsA) Part 2

項目

- ・ガイドライン・マネジメント
- ・乾癬性関節炎で使用される主な評価指標
- ・乾癬性関節炎における治療成績
 - PsAにおけるアプレミラスト
 - PsAにおけるアダリムマブ
 - PsAにおけるインフリキシマブ
 - PsAにおけるウステキヌマブ
 - PsAにおけるセクキヌマブ
 - PsAにおけるイキセキズマブ
 - PsAにおけるグセルクマブ
 - PsAにおけるセルトリズマブペゴル



ガイドライン・マネジメント

日本の診療ガイドライン

● 日本皮膚科学会 乾癬性関節炎診療ガイドライン2019

- 国内で乾癬の診療に携わるすべての医師にPsA の正確な知識を提供し、治療を含め日常診療に活用されることで、PsA の早期発見および適切な治療を通じた患者QOL の向上に寄与することを目的とする
- 国内外で発表された最新の知見に基づいて、疾患概念、臨床症状と診断、画像所見、治療に至るまで記述されている
- Clinical question(CQ)の章では、特に治療薬やその他の治療方法に関するエビデンスの収集を行っている
- 海外のPsA 治療ガイドラインも参考にするとともに、国内の事情に合わせPsA の治療に関する推奨を行っている

乾癬性関節炎診療ガイドライン2019 PsAの治療の流れ

診察

診断

問診(適宜、質問票の活用)

併存疾患の確認

理学的所見

皮膚所見・爪所見

皮膚生検(必要に応じて)

血液検査

(活動性指標: 血沈、CRP、MMP-3など)

(RAや他の膠原病の鑑別: ANA、RF、抗CCP抗体など)

(感染症検査: 梅毒、HBV、HIV、クラミジアの除外)

画像検査

(単純X線写真/MRI/US など: 部位にも規定)

可能な限り専門医が確認
(皮膚科医/
リウマチ医/整形外科医)

「CASPAR分類基準」を参考

鑑別疾患を除外、ただし合併もある
(とくにOA/RA/AS)

罹患部位、病型(治療領域)の把握

末梢関節炎 乾癬皮疹
体軸関節炎 爪乾癬
付着部炎
指趾炎

病勢(重症度)の評価

HIV: Human Immunodeficiency Virus (ヒト免疫不全ウイルス), OA: osteoarthritis(変形性関節症), AS: ankylosing spondylitis(強直性脊椎炎)

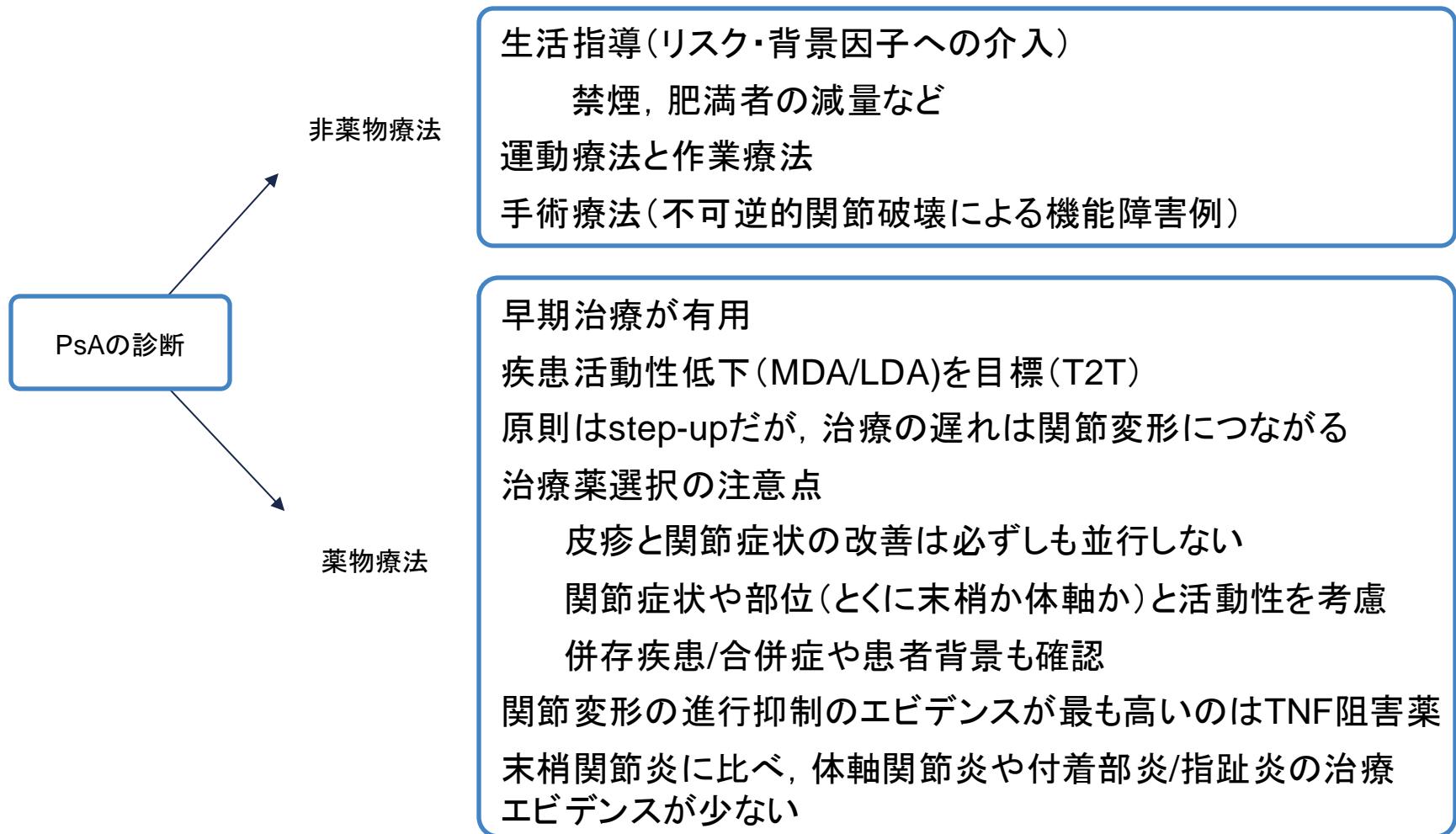
乾癬性関節炎診療ガイドライン2019 PsAの鑑別診断と診断のポイント

| | PsA | 関節リウマチ(RA) | 痛風 | 変形性関節炎(OA) |
|------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------|---------------------------------|
| 発症時罹患関節 | 左右非対称性 | 対称性 | 非対称性 | 非対称性 |
| 罹患関節数 | 少(2~4)関節 | 多関節炎 | 単 or 少関節 | 単 or 少関節 |
| 指趾の罹患部位 | 遠位 | 近位 | 遠位 | 遠位 |
| 罹患関節 | 1本の指の すべての関節 (Ray現象) | すべての指趾 (PIPs/MCPs/MTPs) | 通常単関節 | すべての指趾 (DIPs/PIPs/ 第1CMC) |
| 圧痛誘発の強さ(kg/cm ²) | 7 | 4 | NA | NA |
| 関節表面紫色変化 | あり | なし | あり | なし |
| 脊椎病変 | 多い | まれ | なし | 非炎症性の変性 |
| 仙腸関節炎 | 多い | なし | なし | なし |

Ritchlin CT, et al. N Engl J Med. 2017; 376:957-970.

日本皮膚科学会乾癬性関節炎診療ガイドライン作成委員会 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 乾癬性関節炎研究班, 朝比奈 昭彦ほか: 日皮会誌. 2019; 129:2675-2733.

乾癬性関節炎診療ガイドライン2019 PsA治療の一般的な概念



GRAPPAガイドライン

GRAPPA: Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriasis Arthritis

乾癬性関節炎患者に対して、エビデンスに基づいた推奨される治療ガイドラインを作成することを目標として、2003年に設立された各国のリウマチ専門医、皮膚科専門医等により構成されている国際的グループである

以下の7項目中5項目を満たす患者はMDAに分類される：

- 圧痛関節数：1関節以下 (68関節評価)
- 腫脹関節数：1関節以下 (66関節評価)
- PASI ≤ 1 (Max 72) または BSA ≤ 3 (Max 100)
- 患者による疼痛評価 (VAS) ≤ 15 (Max 100)
- 患者による疾患活動性全般評価 (VAS) ≤ 20 (Max 100)
- HAQ ≤ 0.5 (Max 3)
- 付着部圧痛点：1箇所以下 (13部位評価)

最適な治療を行うことでMDAを達成することが、PsA(乾癬性関節炎)の治療目標である

BSA: Body Surface Area, GRAPPA: The Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis

HAQ: Health Assessment Questionnaire, PASI: Psoriasis Area and Severity Index

GRAPPAガイドライン（2009）

疾患重症度

| | 軽症 | 中等症 | 重症 |
|-------|---|--|---|
| 末梢関節炎 | 5関節(腫脹または圧痛)未満 X線画像上、関節破壊なし 機能障害なし QOLに軽度の影響 患者による評価は軽症 | 5関節(腫脹または圧痛)以上 X線画像上、関節破壊あり 軽症の治療に対し効果不十分 中等度の機能障害 QOLに中等度の影響 患者による評価は中等症 | 5関節(腫脹または圧痛)以上 X線画像上、重度の関節破壊あり 軽症～中等症の治療に対して 効果不十分 重度の機能障害 QOLに重度の影響 患者による評価は重症 |
| 皮膚症状 | BSA <5, PASI <5 症状なし | 外用剤治療の効果なし DLQI <10, PASI <10 | BSA >10, DLQI >10, PASI >10 |
| 脊椎炎 | 軽度の疼痛 機能障害なし | 機能障害、または BASDAI >4 | 機能不全 |
| 付着部炎 | 1～2部位 機能障害なし | 2部位を超える、または 機能障害 | 2部位を超える、または 機能障害および機能不全 |
| 指趾炎 | 疼痛なし～軽症 機能正常 | 骨びらん、または機能障害 | 機能不全 |

BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disability Index, BSA: Body Surface Area, DLQI: Dermatology Life Quality Index, GRAPPA: The Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis, PASI: Psoriasis Activity Severity Index, QOL: Quality of Life

GRAPPAガイドライン (2015)

PsAの罹患部位別の推奨治療 (GRADEシステム)

| 症状 | 強く推奨する | 場合によっては推奨する | まったく推奨しない | エビデンス不足 |
|---|---|--|-----------------------------|---------------------|
| 末梢関節炎 DMARD未治療 | DMARD (MTX, SSZ*, LEF*), TNF阻害薬 | NSAID, 経口ステロイド、 ステロイド関節腔投与、PDE4阻害薬 | | ウステキヌマブ、 IL17阻害薬 |
| 末梢関節炎 DMARD効果不十分 | TNF阻害薬、ウステキヌマブ、 PDE4阻害薬 | NSAID, 経口ステロイド、 ステロイド関節腔投与、IL17阻害薬 | | |
| 末梢関節炎 生物学的製剤効果不十分 | TNF阻害薬 | NSAID, 経口ステロイド、 ステロイド関節腔投与、ウステキヌマブ、 IL17阻害薬、PDE4阻害薬 | | |
| Axial PsA 生物学的製剤未治療 (ASの文献に基づき) | NSAID, 理学療法、鎮痛薬、 TNF阻害薬 | IL17阻害薬、ステロイド仙腸関節注射、 ビスホスホネート*、(ウステキヌマブ) | DMARD, IL6阻害薬*、 CD20阻害薬* | |
| Axial PsA 生物学的製剤効果不十分 (ASの文献に基づき) | 理学療法、鎮痛薬 | NSAID, TNF阻害薬、 ウステキヌマブ、IL17阻害薬 | | |
| 付着部炎 | TNF阻害薬、ウステキヌマブ | NSAID, 理学療法、 ステロイド関節腔投与(細心の注意を払う*)、 PDE4阻害薬、IL17阻害薬 | | DMARD |
| 指趾炎 | TNF阻害薬 (インフリキシマブ、アダリムマブ、 ゴリムマブ*、セルトリズマブペゴル*) | ステロイド注射、DMARD (MTX, LEF*、 SSZ*), TNF阻害薬(エタネルセプト*)、 ウステキヌマブ、IL17阻害薬、PDE4阻害薬 | | |
| 乾癬(局型) | 外用療法、光線療法、DMARD (MTX, LEF*, CyA*) TNF阻害薬、ウステキヌマブ、 IL17阻害薬、PDE4阻害薬 | | | |
| 爪乾癬 | TNF阻害薬、ウステキヌマブ | 外用療法、外科的処置、DMARD (CyA, LEF*, acitretin*, MTX)、 IL17阻害薬、PDE4阻害薬 | | |

* 本邦では乾癬に対して適応なし

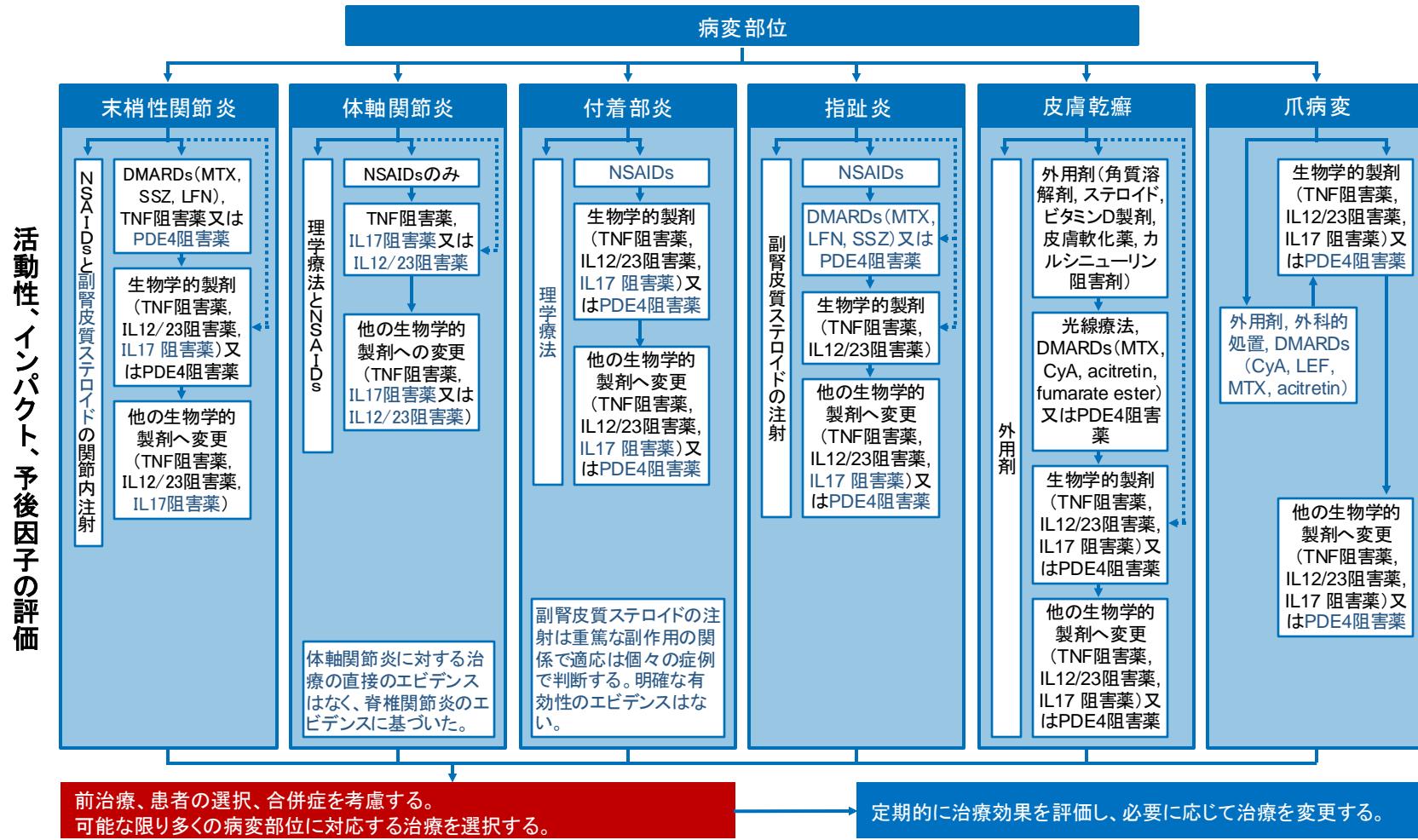
DMARD: Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug, MTX: Methotrexate, SSZ: Sulfasalazine, LEF: Leflunomide,

NSAIDs: Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, PDE-4: Phosphodiesterase 4, CyA: Cyclosporin A.

Coates LC, et al. Arthritis Rheumatol. 2016; 68: 1060-71.

GRAPPAガイドライン (2015)

疾患の特徴と罹患部位による最適な治療の提言



青文字: 条件付の推奨(承認外あるいはエビデンスが抄録のみ)

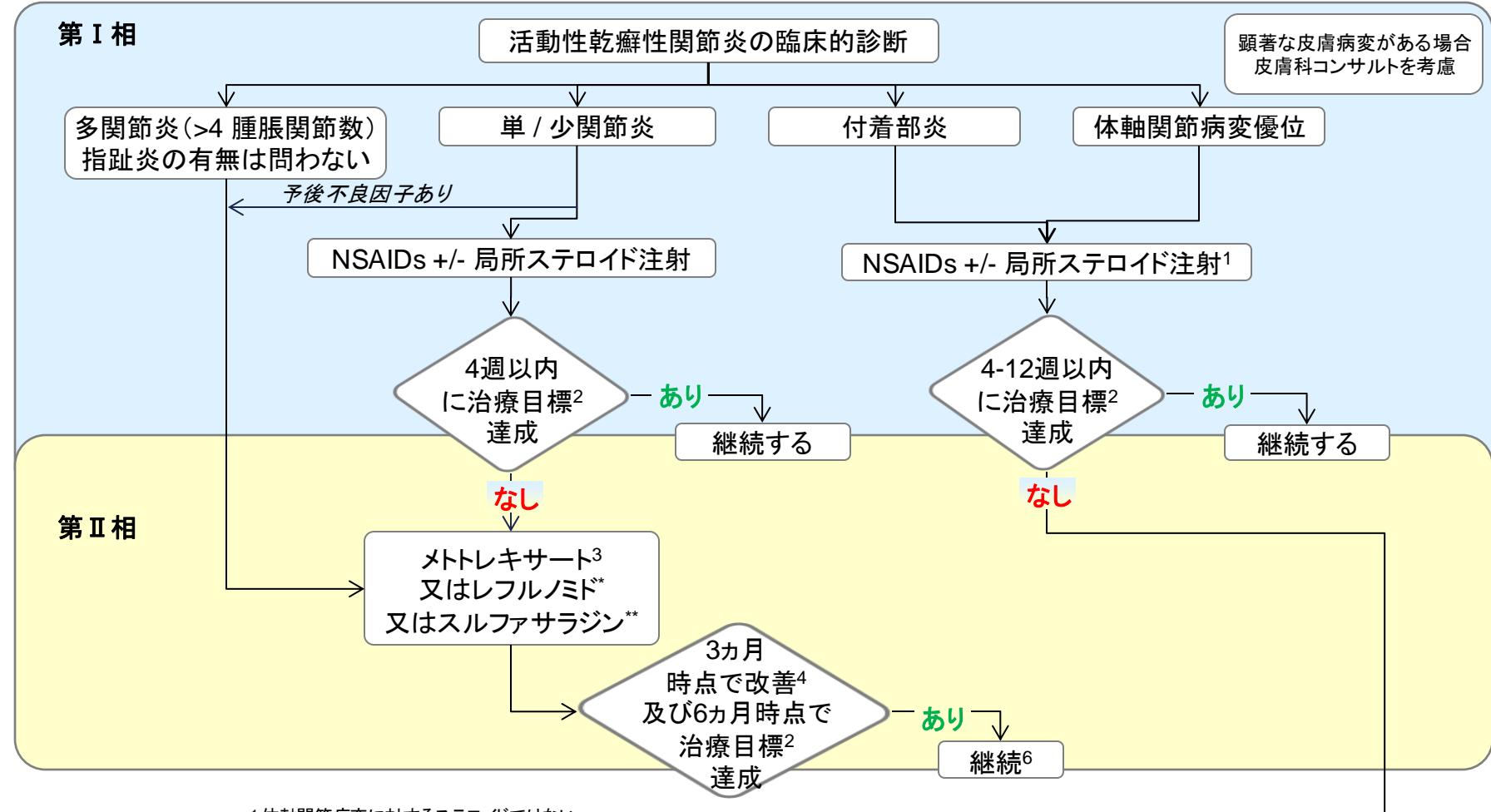
EULAR 乾癬性関節炎

EULAR: European League Against Rheumatism

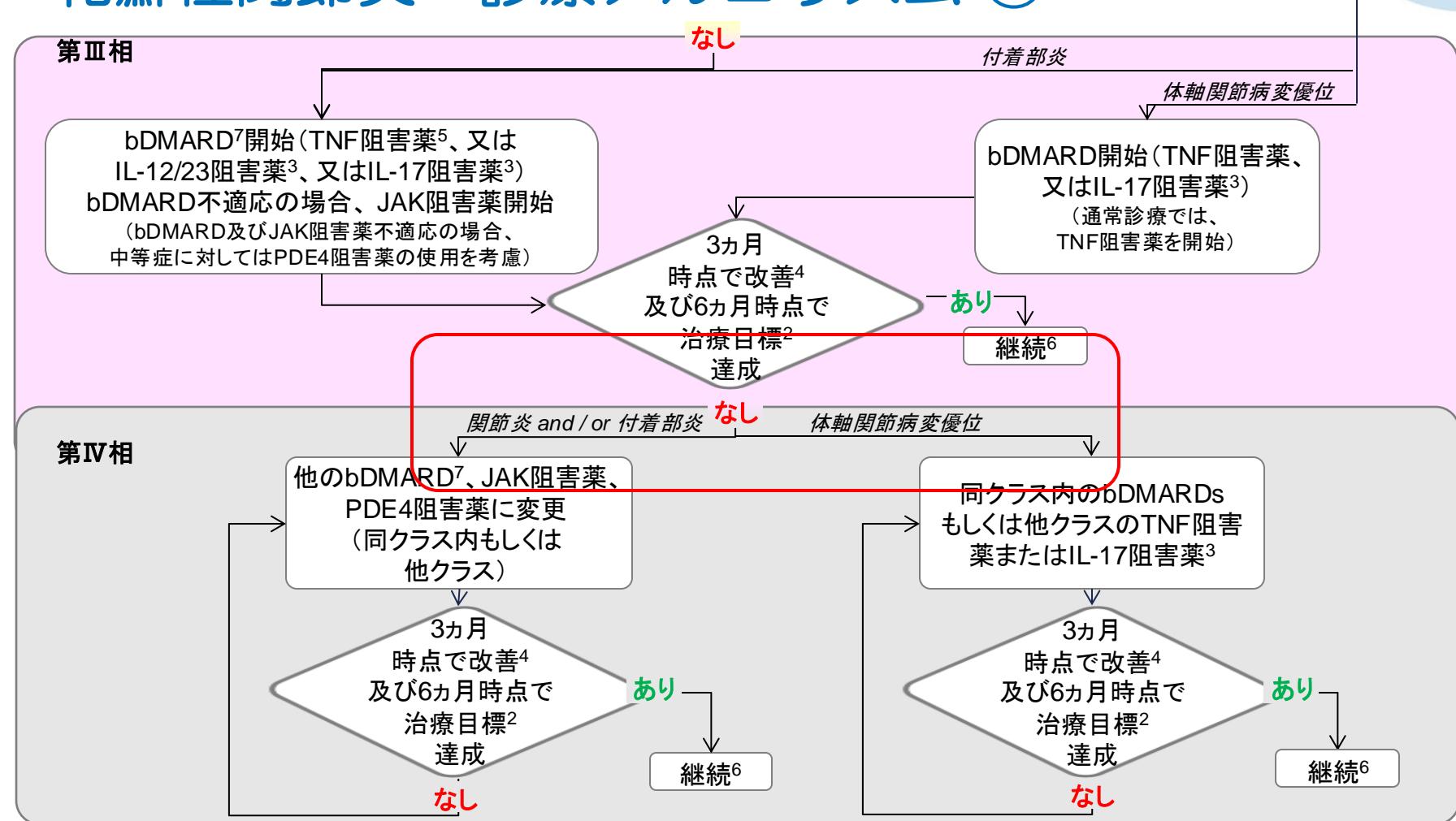
EULARは、リウマチ性疾患に対する研究、予防、治療、リハビリテーションの向上を目的として、1947年に設立され、ヨーロッパ各国の医療従事者、研究者、患者により組織された学術団体である

EULARでは、Rheumatologyの範囲を結合組織、運動組織、筋骨格系におけるリウマチ性疾患と定義している

EULARは各種委員会によって構成されており、研究、患者ケア、教育等複数の活動を実施している

¹ 体軸関節病変に対するステロイドではない² 治療目標は、treat-to-targetの推奨事項に従い、寛解又は(特に治療が長期に渡る場合においては)疾患活動性の低下とする³ 皮膚病変の存在下で推奨されるが、炎症性腸疾患又はブドウ膜炎が併発する場合、TNF阻害剤が推奨される⁴ 改善は、少なくとも50%の疾患活動性低下を意味する⁵ 寛解維持においては慎重な漸減を考慮

*本邦では乾癬に対する適応なし **本邦では乾癬に対する適応なし、和名一般名はサラゾスルファピリジン



²治療目標は、treat-to-targetの推奨事項に従い、寛解又は(特に治療が長期に渡る疾患においては)疾患活動性の低下とする

³皮膚病変の存在下で推奨されるが、炎症性腸疾患又はブドウ膜炎が併発する場合、TNF阻害剤が推奨される

⁴改善は、少なくとも50%の疾患活動性低下を意味する ⁶寛解維持においては慎重な漸減を考慮

⁵メトトレキサートに追加する

⁷アバセプト^{*}を含む

*本邦では乾癬に対する適応なし

米国リウマチ学会/米国乾癬財団 治療ガイドライン¹⁾

- 米国リウマチ学会(ACR)ならびに米国乾癬財団(NPF)の協働によって、乾癬性関節炎(PsA)の薬物療法及び非薬物療法に関するエビデンスに基づく治療ガイドラインが作成された
- 本ガイドラインは、活動性PsA未治療患者および、治療継続中の活動性PsA患者を対象としたものである
- 乾癬に伴う脊椎炎や付着部炎、ならびに炎症性腸疾患や糖尿病、重篤な感染症を併発した場合の治療に関する推奨事項を記述している

2つの治療選択肢を比較した場合の推奨度の違いを中心に記載し、実施の製剤の使用順序を明確には述べていない。ただし、活動性のPsAを前提とした場合、エビデンスの強さに鑑みれば、TNF阻害薬が通常は第一選択薬となり、MTXをNSAIDに優先させている²⁾

PsA患者に対するメトトレキサートの効果

- 活動性PsA患者を対象としたメトトレキサート(MTX)15mg/週の6か月間投与のランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験(英国)¹
 - MTX投与群(n=109)の患者背景
 - ✓ 罹病期間:1年(範囲:1-5年)、TJC:9(範囲:4-15)、SJC:6(3-12)
 - 結果
 - ✓ 3か月および6か月時点の主要PsA評価項目(PsARC, ACR20, DAS-28)では、プラセボとMTXの間に有意差は認められなかった
- MTXナイーブの活動性PsA患者を対象としたMTX単剤およびMTX+IFX併用投与の16週間のランダム化オープンラベル試験(RESPOND試験)²
 - MTX投与群(n=54)の患者背景
 - ✓ 罹病期間:3.7±2.7年(SD)、TJC:20.1±11.2 (SD)、SJC:14.3±9.5 (SD)
 - 結果
 - ✓ 16週時点で、MTX単剤投与群でACR20が66.7%(併用群86.3%)、MDAが24.1%(併用群58.9%)達成された

これらの試験では、滑膜炎、付着部炎、指趾炎および脊椎炎に対する治療効果は検討されておらず
PsAを含む末梢性脊椎関節炎患者を対象にMTXの有効性について追加評価をする必要がある^{3,4}

ACR: American College of Rheumatology, DAS: Disease Activity Score, IFX: Infliximab (インフリキシマブ), MDA: Minimum Disease Activity, PsA: Psoriatic Arthritis (乾癬性関節炎), PsARC: Psoriatic Arthritis Response Criteria, TJC: Tender Joint Count, SJC: Swollen Joint Count, SD: Standard Deviation (標準偏差)

1. Kingsley GH, et al. Rheumatology. 2012; 51: 1368-77.
2. Baranauskaite A, et al. Ann Rheum Dis. 2012; 71: 541-8.
3. Dougados M. Rheumatology. 2012; 51: 1343-4.
4. Mease P. Bull Hosp Jt Dis (2013). 2013; 71(Suppl 1): S41-5.

PsAに対する DMARD・シクロスボリンの効果（参考文献）

- **シクロスボリン**

Salvarani C, et al. J Rheumatol. 2001; 28: 2274-82.
Fraser AD, et al. Ann Rheum Dis. 2005; 64: 859-64.

- **サラゾスルファピリジン* (SASP)**

Salvarani C, et al. J Rheumatol. 2001; 28: 2274-82.
Ash Z, et al. Ann Rheum Dis. 2012; 71: 319-26.

- **レフルノミド***

Kaltwaser JP, et al. Arthritis Rheum. 2004; 50: 1939-50.
Ash Z, et al. Ann Rheum Dis. 2012; 71: 319-26.

- **オーラノфин* (金製剤)**

Carette S, et al. Arthritis Rheum. 1989; 32: 158-65.
Ash Z, et al. Ann Rheum Dis. 2012; 71: 319-26.

- **アザチオプリン***

Nash P, et al. Ann Rheum Dis. 2005; 64(Suppl 2): ii74-7.
Lee JC, et al. J Clin Rheumatol. 2001; 7: 160-5.

他にはPsAに対して、タクロリムス、クロロキン、コルヒチン、ソマトスタチン、ミコフェノール酸モフェチルを投与した報告がある

*本邦では乾癬に対する適応なし



乾癬性関節炎で使用される 主な評価指標

乾癬性関節炎の各種評価指標

- 疼痛(圧痛)/腫脹関節数¹
- Visual Analogue Scale(VAS)¹
- ACR Response Criteria^{2,3}
- Disease Activity Score (DAS)²
- Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC)²
- Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index(BASDAI)³
- 付着部炎スコア^{2,4}
- 指趾炎スコア^{2,4}
- X線検査 (Modified Total Sharpスコア)⁵
- Psoriatic Arthritis Screening and Evaluation (PASE)質問票⁶
- Toronto Psoriatic Arthritis Screening (ToPAS)⁷
- 皮膚所見 (PASI、標的病変、静的全般評価)^{2,3,9}
- Function/Disability/HRQoL Indices (HAQ, SF-36, DLQI, PsAQoL)^{2-6,8,9}
- Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire(WPAI)¹¹
- Disease Activity index for Psoriatic Arthritis (DAPSA)¹²
- 複合指標: Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS)¹⁰
- Arithmetic Mean of Desirability Functions (AMDF)¹⁰
- Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI)¹³

ACR: American College of Rheumatology, DLQI: Dermatology Life Quality Index, HAQ: Health Assessment Questionnaire, PASI: Psoriasis Area and Severity Index, QOL: Quality of Life

1. 抗リウマチ薬の臨床評価に関するガイドライン, 薬食審査発第0217001号(厚生労働省)
URL: <https://www.ryumachi-jp.com/pdf/mh060217.pdf> (アクセス日: 2018年12月6日)

2. Kyle S, et al. Rheumatology (Oxford). 2005; 44: 390-7. 3. Gladman DD, et al. Arthritis Rheum. 2004; 50: 24-35.

4. Gladman DD, et al. J Rheumatol. 2007; 34: 1167-70. 5. Gladman DD, et al. Arthritis Rheum. 2007; 56: 476-88.

6. Husni ME, et al. J Am Acad Dermatol 2007; 57: 581-7. 7. Gladman DD, et al. Ann Rheum Dis. 2009; 68: 497-501.

8. Mease PJ, et al. Arthritis Rheum. 2005; 52: 3279-89. 9. Kane D, et al. Rheumatology (Oxford). 2003; 42: 1460-8.

10. Helliwell PS, et al. Ann Rheum Dis. 2013; 72: 986-91. 11. Tang K, et al. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011; 63(Suppl 11): S337-49.

12. Schoels M, et al. Ann Rheum Dis. 2010; 69: 1441-7. 13. Fitzgerald O, et al. Ann Rheum Dis. 2012; 71: 358-62.



疼痛（压痛）／腫脹関節数

疼痛(圧痛) 関節数／腫脹関節数

1. 疼痛(圧痛)関節数(0-68)

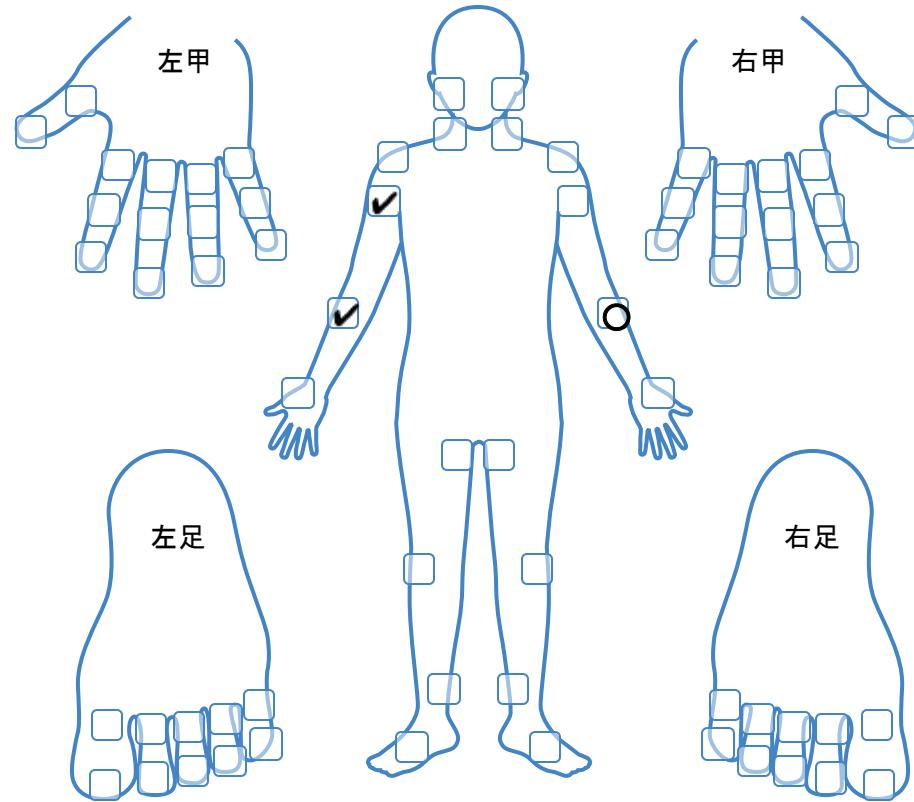
圧痛関節は68関節で、自発痛および関節の圧迫等によって誘導される疼痛(圧痛)を評価する

2. 腫脹関節数(0-66)

腫脹関節は、股関節を除く66関節で腫脹の有無を評価する

対象関節(関節数):

| | | |
|---------|-----------|-----------|
| 頸関節(2) | 手関節(2) | 足関節(2) |
| 胸鎖関節(2) | 手指 | 足趾 |
| 肩鎖関節(2) | MCP関節(10) | 足根骨部(2) |
| 肩関節(2) | 拇指IP関節(2) | MTP関節(10) |
| 肘関節(2) | DIP関節(8) | 拇指IP関節(2) |
| 股関節(2) | PIP関節(8) | PIP関節(8) |
| 膝関節(2) | | (計68関節) |



疼痛(圧痛)関節:✓または×を記入 腫脹関節:○を記入

- 疼痛(圧痛)関節数、腫脹関節数はACRコアセット、DAS28(評価指標として28関節を用いる方法が一般的)、その他評価指標等に含まれる

ACR: American College of Rheumatology, DAS: Disease Activity Score, DIP: Distal Interphalangeal, IP: Interphalangeal, MCP: Metacarpophalangeal, MTP: Metatarsophalangeal, PIP: Proximal Interphalangeal

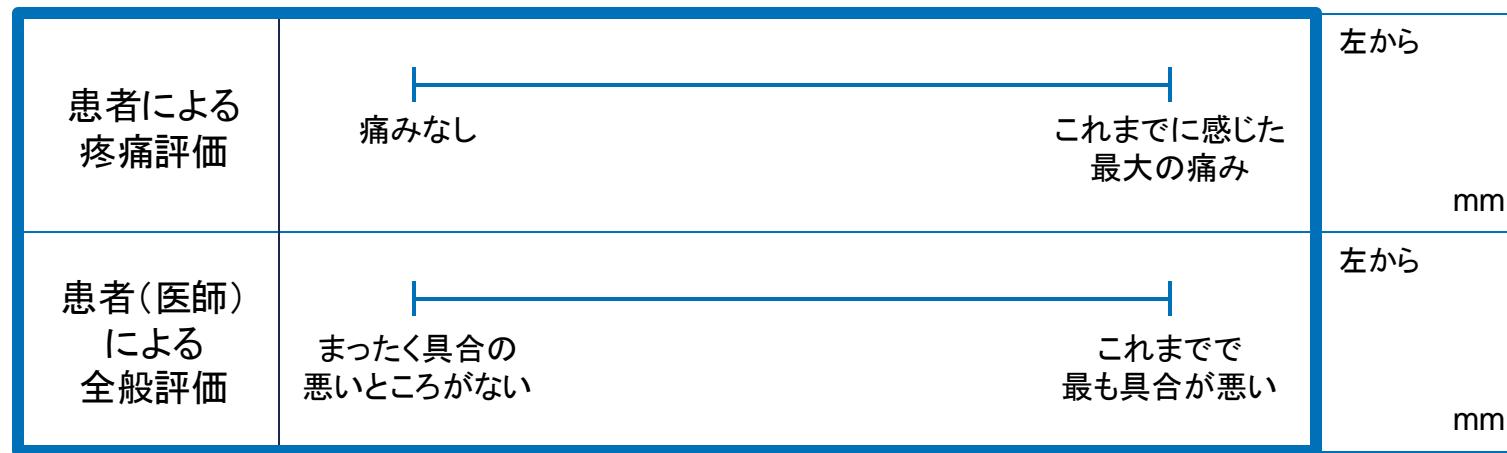


VAS

Visual Analogue Scale

Visual Analogue Scale (VAS) による評価

- 患者による疼痛度の評価
 - 患者が疼痛の強さを10cmの線上に記入するVASによって評価する
直線の右端は今まで経験した最も強い疼痛である
- 患者による疾患活動性の全般的評価
 - 患者が自分の全身状態について10cmの線上に記入するVASによって評価する
直線の右端は今まで経験した最も悪い全身状態である
- 医師による疾患活動性の全般的評価
 - 医師が患者の全般的活動性について10cmの線上に記入するVASによって評価する
直線の右端は「担当する医師が今まで経験した患者のうちで最も悪い状態」である





関節症状に対する疾患活動性評価： 米国リウマチ学会 (ACR) 改善基準

米国リウマチ学会（ACR）改善基準

- 関節リウマチおよび乾癬性関節炎に対する臨床試験ではACRコアセットを用いたACR改善基準が世界的基準として用いられている¹
- 米国FDAが関節リウマチに対する新規治療薬の有効性を試験する際にACR20を有効性評価として用いることを推奨しており、以降に実施された治験ではACR改善基準が最も広く使用されている²
- ACR改善基準は治療法による改善度の違いを患者母集団において検出することを目的としている為、集団としての効果予測には有用である³

ACR: American College of Rheumatology, AIMS: Arthritis Impact Measurement Scales, CRP: C-Reactive Protein (C反応性タンパク),
FDA: Food and Drug Administration HAQ: Health Assessment Questionnaire

1. Gladman DD, et al. Arthritis Rheum. 2004; 50: 24-35.

2. Felson DT, et al. Arthritis Res Ther. 2014; 16: 101.

3. 日本リウマチ学会/日本リウマチ財団 編. リウマチ病学テキスト. 診断と治療社; 2010; 106-7.

米国リウマチ学会 (ACR) 改善基準

- ACR改善基準では20%、50%、70%改善のように症状改善の程度に応じて分別される²
- ACR20%改善では項目1, 2において疼痛(圧痛)関節数、腫脹関節数が20%以上減少し、かつ以下の項目において3項目以上で20%の改善を示した場合を指す^{1,2}
- 50%, 70%も同様に計算される²

ACRのコアセットと臨床的改善の評価基準¹

コアセット

1. 疼痛(圧痛)関節数(0–68関節)
2. 腫脹関節数(0–66関節)
3. 患者による疼痛度の評価(analog scale 又はLikert scale)
4. 患者による疾患活動性の全般的評価(〃)
5. 医師による疾患活動性の全般的評価(〃)
6. 患者による身体機能の評価(AIMS、HAQ 等)
7. 急性期炎症反応物質(赤沈値又はCRP 濃度)
8. X線所見等の画像診断法

関節リウマチの臨床的改善の評価基準

以下のA及びBを満たすとき、改善したと判定する。

- A.上記項目の1及び2とともに20%以上の改善がみられること
- B. 3~7の5項目のうち、いずれか3項目で20%以上の改善がみられること

ACR: American College of Rheumatology, AIMS: Arthritis Impact Measurement Scales, CRP: C-Reactive Protein (C反応性タンパク)
HAQ: Health Assessment Questionnaire

1. 抗リウマチ薬の臨床評価に関するガイドライン、薬食審査発第0217001号(厚生労働省)、より作図

URL: <https://www.ryumachi.jp.com/pdf/mh060217.pdf> (アクセス日: 2015年4月23日)

2. 日本リウマチ学会/日本リウマチ財団 編. リウマチ病学テキスト. 診断と治療社; 2010; 106-7.



関節症状に対する疾患活動性評価： 欧洲リウマチ学会 (EULAR) 改善基準 Disease Activity Score (DAS)

欧洲リウマチ学会 (EULAR) 改善基準/ 疾患活動性スコア (Disease Activity Score: DAS)

- EULAR改善基準/疾患活動性スコア(Disease Activity Score: DAS)は、ACRコアセットとともに関節症状に対する臨床試験に使用されている¹
- ACRコアセットが症状改善の程度を集団で評価するのに対し、EULAR改善基準では、個々の患者における治療に対する反応性を、DASの変化の大きさと絶対値で評価することができる¹
- EULAR改善基準は、治療の目標となる低疾患活動性を臨床的に評価するのに有用である¹

ACR: American College of Rheumatology, EULAR: European League Against Rheumatism

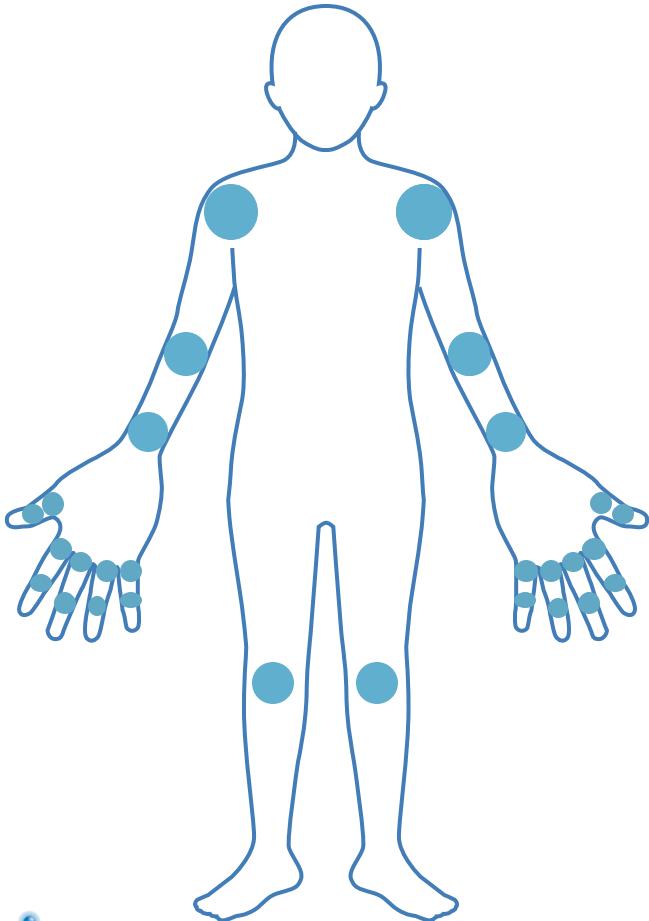
欧洲リウマチ学会 (EULAR) 改善基準/ 疾患活動性スコア (Disease Activity Score: DAS)

- 患者個々の疾患活動性を計算式で算出する評価指標である
- ①疼痛・圧痛関節数
②腫脹関節数
③赤沈値(もしくはCRP)
④患者による全般的健康状態(VAS)を測定し、公式を用いて算出する
- 評価関節は28関節を用いる方法が一般的であり、DAS28と呼ばれる

CRP: C-Reactive Protein (C反応性タンパク), EULAR: European League Against Rheumatism, VAS: Visual Analogue Scale

DAS28

DA28で用いる28関節



DAS28の計算

- 赤血球沈降速度(ESR)を用いる場合

$$\text{DAS28} = 0.56 \times \sqrt{\text{TJC28}} + 0.28 \times \sqrt{\text{SJC28}} + 0.70 \times \ln(\text{ESR}) + 0.014 \times \text{GH}$$

- C反応性蛋白(CRP)を用いる場合

$$\text{DAS28} = 0.56 \times \sqrt{\text{TJC28}} + 0.28 \times \sqrt{\text{SJC28}} + 0.36 \times \ln(\text{CRP}+1) + 0.014 \times \text{GH} + 0.96$$

- 圧痛関節(TJC28)
- 肿脹関節数(SJC28)
- ESR(mm/hr) \ln は自然対数
- 全般的健康状態(GH, 100mmのVAS)
(ACR コアセットの疾患活動性の全般的評価と同一とみなしてよい)

| 現在のDAS28 | DAS28 改善* | | |
|-----------------------|-----------|----------------|----------|
| | 改善 > 1.2 | 0.6 < 改善 ≤ 1.2 | 改善 ≤ 0.6 |
| < 3.2 低疾患活動性 | 反応良好 | | |
| 3.2 ~ 5.1 中等度疾患活動性 | | 中等度反応 | |
| > 5.1 高疾患活動性 | | | 反応なし |

*治療前のDAS28 - 現在のDAS28

ACR: American College of Rheumatology, DAS: Disease Activity Score, EULAR: European League Against Rheumatism,
GH: General Health, VAS: Visual Analogue Scale



Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC)

Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC)

- 乾癬性関節炎における関節の改善効果を評価する判定基準
(皮膚症状の評価ではない)
- 以下4項目中2項目以上の改善を認めた患者の割合(%)で評価する
(1項目は圧痛関節スコアまたは腫脹関節スコアとする)
 - 医師による全般評価(Likert Scale 5段階評価で1単位以上の減少)
 - 患者による全般評価(Likert Scale 5段階評価で1単位以上の減少)
 - 0-68関節を対象とした圧痛関節数 (ベースラインの関節数から30%以上減少)
 - 0-66関節を対象とした腫脹関節数 (ベースラインの関節数から30%以上減少)
- 上記のいずれの項目にも悪化が認められること

Likert Scale: 患者が自身の全身状態について、または医師が患者の疾患活動性の全般的評価について
5段階(なし、軽度、中等度、高度、きわめて高度)にて評価する



Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)

Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)

- 強直性脊椎炎型のPsAの推定罹患率は約5%とされており、BASDAIは強直性脊椎炎を中心とした脊椎関節炎の疾患活動性評価として、現在もっとも信頼され、汎用されている^{1,2}
- 6項目の質問で構成され、評価前1週間の症状についてVAS(0-10)を用いて患者が自己評価をする³
- スコア幅は最低を0点、最高を10点とし、本邦のガイドラインでは体軸関節炎についてはBASDAI評価で4以上の活動性が認められる患者を生物学的製剤投与の基準とする^{3,4}

VAS: Visual Analogue Scale

1. 浦野 房三: 症例から学ぶ脊椎関節炎—強直性脊椎炎、未分化型脊椎関節炎ほか. 新興医学出版社; 2008; 29-30.

2. Bruce IN, et al. BioDrugs. 1998; 9: 271-8.

3. Garrett et al, J. Rheumatol. 1994; 21: 2286-91.

4. 大槻 マミ太郎 ほか: 日皮会誌. 2011; 121: 1561-72.

Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)

BASDAI評価の質問票

(1) この1週間の疲労感の程度はどの程度でしたか？

全くない _____ 非常に強い

(2) この1週間の首の痛み、腰や背中の痛み、股関節の痛みはどの位でしたか？

全くない _____ 非常に強い

(3) この1週間の首、腰、背中、股関節以外の関節の痛みや腫れはどの程度でしたか？

全くない _____ 非常に強い

(4) この1週間で、触ったり、押したりして不快な感じの場所がありましたか？

その不快感の程度を示してください

全くない _____ 非常に強い

(5) この1週間、起床時から身体のこわばり感(指、四肢、腰背部などどこでも)がありましたか？

全くない _____ 非常に強い

(6) この1週間、朝のこわばり感は起床後どれくらい続きましたか？



BASDAIの項目には(1)から(6)までの質問項目がある

上記の直線は10cmVASを記せるように作成されており、患者のチェックした点を測ると各項目のVASの点数が出る
次のように足し算をして合計点を得る

$A = (1) + (2) + (3) + (4) + (5) \times 0.5 + (6) \times 0.5$ この合計点数AIに0.2をかけるとBASDAIの点数が得られる

1. Garrett S, et al. J Rheumatol. 1994; 21: 2286-91.

2. 浦野 房三: 症例から学ぶ脊椎関節炎—強直性脊椎炎、未分化型脊椎関節炎ほか. 新興医学出版社; 2008; 29-30. より抜粋

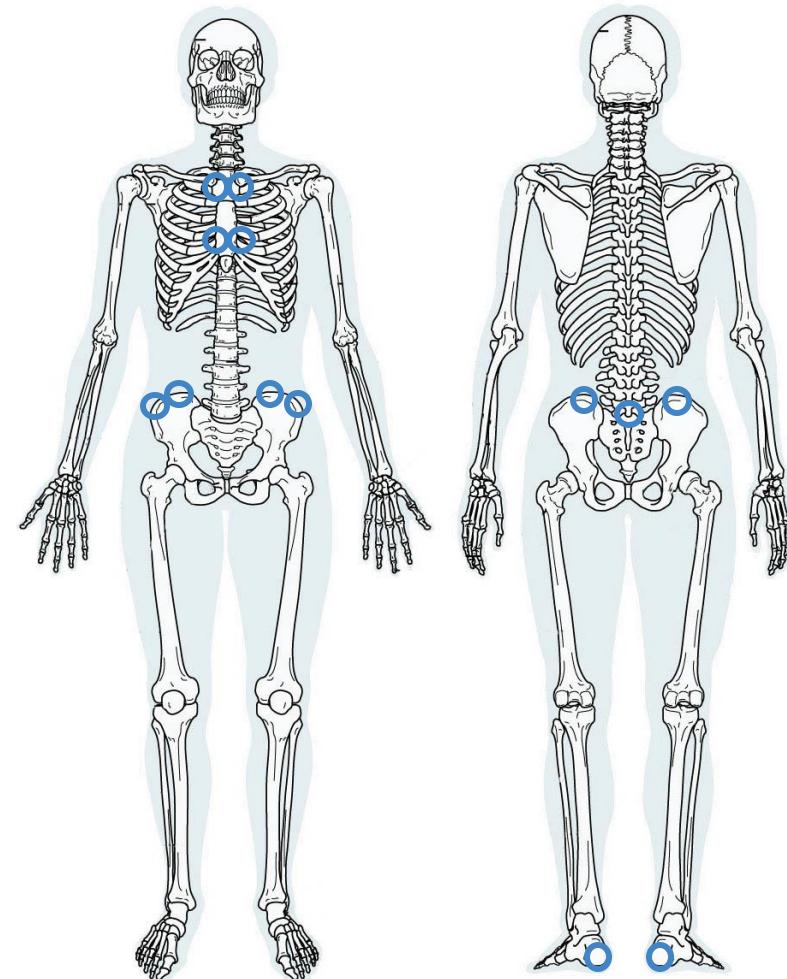


付着部炎の評価

腱付着部炎圧痛評価

Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASES)

- 付着部炎に伴う圧痛の程度を示す指標
- MRIや超音波所見をもとに右図の13カ所の付着部炎部位に関して疼痛の有無を症状改善の指標として用いる
- 部位の数で評価する(1部位が1点)
- オランダのMaastricht大学で開発





指趾炎の評価

指趾炎の評価 (Dactylitis score)

現在、妥当性が検証された指趾炎の評価方法はないが、一般的に臨床試験等で下記の評価方法が用いられることが多い

- 20本すべての指趾に対して評価する
- 指趾ごとに重症度に応じて、0～3点で評価する
 - 0 = 指趾炎所見なし
 - 1 = 軽度の指趾炎所見あり
 - 2 = 1より重症であるが、3ほど重症ではない
 - 3 = 指全体の腫脹、紅斑および指標となるすべての部位の歪みが著明
- スコア幅は0点(なし)～60点(最重症)



Modified Total Sharp Score(mTSS)

Modified Total Sharp Score (mTSS)

- 手足のX線写真を用いて、骨びらんおよび関節裂隙狭小化をスコア化し、関節リウマチ、乾癬性関節炎における関節破壊の程度を評価する指標
- 乾癬性関節炎の関節破壊の評価に用いられるmTSSは、関節リウマチとは異なり、遠位指節間(DIP)関節も評価対象とする

Modified Total Sharp Score (mTSS) 算出方法

● 骨びらんスコア

指(趾)の関節ごとに重症度に応じて、
手は0~5点、足は0~10点で評価する

0 = 骨びらんなし

1 = 個々に骨びらんが存在する場合

2-4 = 関節表面の面積に応じて評価

5 = 関節が完全に破壊

手:最大200点 足:最大120点 (合計:320点)

● 関節裂隙狭小化スコア

指(趾)の関節ごとに重症度に応じて、
0~4点で評価する

0 = 異常なし

1 = 局所的または疑い

2 = 本来の関節裂隙の50%以上が残る

3 = 本来の関節裂隙の50%以下が残る
または亜脱臼

4 = 骨性強直または脱臼

手:最大160点 足:最大48点 (合計:208点)

- 骨びらんスコアと関節裂隙狭小化スコアの合計によりmTSSが算出される
(最大528点)



Psoriatic Arthritis Screening and Evaluation Tool (PASE質問票)

Psoriatic Arthritis Screening and Evaluation Tool (PASE質問票)

- 乾癬と乾癬性関節炎の鑑別診断として用いられる質問票
- 症状に関する7問(Symptoms sub-scale)、日常活動に関する8問(Function sub-scale)の合計15の質問から構成される
- Strong Disagreeを1点とし、Strong Agreeを5点とする5段階評価の点数の合算にて算出される
- スコア幅は最低15点、最高75点として、44点～47点以上を乾癬性関節炎とする報告がある

Psoriatic Arthritis Screening and Evaluation Tool (PASE質問票)

| 症状に関する質問 | 全く同意しない | 同意しない | どちらでもない | 同意する | 強く同意する |
|--|----------------------------|-------|---------|------|--------|
| 1. ほぼ1日中、疲労感がある | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 2. 関節が痛む | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 3. 背中が痛む | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 4. 関節が腫れる | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 5. 関節に熱感がある | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 6. 時々、手または足の指全体が腫れ、「ソーセージ」のように見えることがある | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 7. 関節の痛みが、関節から別の関節に移動する (例:手指が数日痛くなった後、膝が痛くなる) | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 症状スコア(最大35点) | 質問1~7のスコアを合計してA欄に記入してください | | | | A |
| 日常活動に関する質問 | 全く同意しない | 同意しない | どちらでもない | 同意する | 強く同意する |
| 8. 関節の問題が自分の仕事に影響を与えていると感じる | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 9. 関節の問題が自分の身の回りのことを行う能力に影響を与えている (例:服を着る、歯を磨く) | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 10. 指輪や腕時計をすることに困難がある | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 11. 車の乗り降りが困難である | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 12. 以前ほど活発に行動できない | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 13. 朝の起床時に2時間以上こわばりを感じる | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 14. 1日のうち、朝が一番辛い | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 15. 時間帯に関係なく一日中、うまく動けるまで数分かかる | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 機能スコア(最大40点) | 質問8~15のスコアを合計してB欄に記入してください | | | | B |
| PASEスコア総合計(最大 75点) | A欄とB欄のスコアを合計してC欄に記入してください | | | | C |



Toronto Psoriatic Arthritis Screening Questionnaire (ToPAS)

Toronto Psoriatic Arthritis Screening Questionnaire (ToPAS)

- 乾癬性関節炎のスクリーニング用として作成された質問票
- 皮膚(3)・関節(3)・爪(2)のドメインからなり、下記の計算式で8点以上をcut offとする(yesを1点)

$$\text{皮膚ドメイン点数} + \text{爪ドメイン点数} + (\text{関節ドメイン点数} \times 2)$$

ToPASの感度および特異度

| 患者群 | 感度 | 特異度 |
|-------|----------------------|-----------------------|
| 乾癬 | 89.1% (83.0%, 93.2%) | 86.3% (76.4% - 92.5%) |
| 皮膚科 | 91.9% (85.7%, 95.6%) | 95.2% (88.0% - 98.2%) |
| リウマチ科 | 92.6% (86.4%, 96.1%) | 85.7% (76.9% - 91.5%) |
| 開業医 | 90.4% (83.9%, 94.5%) | 100% |

Toronto Psoriatic Arthritis Screening Questionnaire (ToPAS)



図1
肘の皮疹



図2
爪の点状陥凹



図3
爪甲剥離

Q1 過去に赤みを帯びた皮疹および図1のような銀白色の鱗状病変が特に肘および膝、頭部に発現したことがありますか？

「はい」の場合 → 最初に皮疹に気が付いたのは何歳の時でしたか？

→ 現在も皮疹がありますか？

Q2 以下のような爪の症状に気が付いたことがありますか？

- ・図2のような爪の点状陥凹
- ・図3のように爪床から爪が浮き上がっている

「はい」の場合 → 最初にこれらの症状に気が付いたのは何歳の時でしたか？

→ 現在もこれらの爪症状はありますか？

Q3 皮疹について医師の診察を受けたことがありますか？

Q4 医師から乾癬と診断されたことがありますか？

「はい」の場合 → 診断されたのは何歳の時でしたか？

Q5 怪我をした時以外に、関節痛または関節のこわばり、赤く腫れた関節を経験したことがありますか？

「はい」の場合 → 最初にこれらの症状に気が付いたのは何歳の時でしたか？

→ 現在も症状がありますか？

はい いいえ

_____歳

はい いいえ

はい いいえ

_____歳

はい いいえ

はい いいえ

_____歳

はい いいえ

_____歳

はい いいえ

Q6 怪我をした時以外に、「ソーセージ様指趾」と呼ばれる手の指または足の指の腫れを経験したことがありますか？

「はい」の場合 → 最初にこれらの症状に気が付いたのは何歳の時でしたか？

はい いいえ

_____歳

Q7 怪我をした時以外に、3か月以上続く頸の痛みを経験したことがありますか？

「はい」の場合 → 頸の痛みとともにこわばりもありましたか？
→ 現在も首の痛みはありますか？

はい いいえ

はい いいえ

Q8 怪我をした時以外に、3か月以上続く背中の痛みがありますか？

「はい」の場合 → 背中の痛みとともにこわばりもありましたか？
→ 現在も背中の痛みはありますか？

はい いいえ

はい いいえ

はい いいえ

Q9 皮疹(体のどこかの部分)と関節痛または関節のこわばり、赤く腫れた関節を同時に経験したことがありますか？

「はい」の場合 → 最初にこれらの症状に気が付いたのは何歳の時でしたか？
→ 現在もこれらの症状はありますか？

_____歳

はい いいえ

Q10 関節痛について医師の診察を受けたことがありますか？

「はい」の場合 → どのタイプの関節炎でしたか(該当するものすべて選択)？

はい いいえ

はい いいえ

はい いいえ

関節リウマチ はい いいえ

変形性骨関節炎

はい いいえ

ループス(SLE) はい いいえ

繊維筋痛

はい いいえ

強直性脊椎炎 はい いいえ

強皮症

はい いいえ

その他(具体的に)

はい いいえ

Q12 乾癬性関節炎と医師に診断されたことがありますか？

「はい」の場合 → 最初に診断されたのは何歳の時でしたか？

_____歳

_____歳

皮膚ドメイン: Q1, 3, 4 爪ドメイン: Q2(点状陥凹、爪甲剥離) 関節ドメイン: Q5, 6, 10

Gladman DD, et al. Ann Rheum Dis. 2009; 68: 497-501.



身體機能障礙指數

Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI)

Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI)

- ACR コアセットの中のQOLを評価する指標
- 当初は関節リウマチの患者を評価するために開発されたが、PsAにおいても有効であることが証明された
- 日常生活の8つのカテゴリー（衣服着脱・身支度、起立、食事、歩行、衛生、伸展、握力、活動）によぶ20の質問から構成される

HAQ (Health Assessment Questionnaire) とmodified HAQ

| | | 支障なくできる | 少しむずかしい | とてもむずかしい | できない |
|------|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| ①身支度 | A. 靴ひもを結んだり、ボタンをかけるなどの身支度ができますか | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | B. 自分で洗髪ができますか | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ②起立 | C. ひじかけがないイスから立つことができますか | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | D. 寝たり起きたりの動作ができますか | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ③食事 | E. 肉料理を切ることができますか | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | F. 水の入ったコップを口元に持っていくことができますか | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | G. 新しい牛乳パックをあけることができますか | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ④歩行 | H. 平らな道を歩くことができますか | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | I. 5段の階段を上ることができますか | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ⑤衛生 | J. 身体全体を洗い、タオルでふくことができますか | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | K. 浴槽につかることができますか | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | L. トイレで座ったり立ったりできますか | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ⑥伸展 | M. 頭の高さにある2kgくらいのもの（ノートパソコンなど）を取ることができますか | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | N. 腰をまげて、床にあら衣類を拾い上げることができますか | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ⑦握力 | O. 自動車のドアを開くことができますか | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | P. 広口ビンのフタを開くことができますか（すでに口を切ってあるもの） | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Q. 水道の蛇口の開け閉めができますか | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ⑧活動 | R. 用事や買い物にでかけることができますか | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | S. 車の乗り降りができますか | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | T. 掃除機をかけたり、庭掃除などの家事ができますか | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

HAQ機能障害指数：①～⑧の各カテゴリーの最高点をその点数とし、最高点の総和/回答したカテゴリー数を求める

modified HAQ：太字の質問項目のみの回答を得て、HAQと同様に計算して求める



仕事の生産性及び活動障害に関する質問票 Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI)

仕事の生産性及び活動障害に関する質問票 Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI)

- 患者の仕事の生産性及び活動性に及ぼす影響を評価する質問票^{1,2}
- 質問票、評価方法および算出法はReilly Associatesのホームページに公開されている²
- 過去7日間の「就労状況」、「疾患に起因して休んだ時間数」、「他の理由で休んだ時間数」、「実際の労働時間数」、「疾患が労働の生産性に及ぼした割合」、「疾患が仕事以外の日常生活に及ぼした影響」の割合を質問し、評価する²
- 点数の幅は0-100%で、数値が大きいほど生産性および活動性に及ぼす影響が大きいと判断される¹



Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis (DAPSA)

Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis (DAPSA)

- DAPSA: 以下の項目から乾癬性関節炎の疾患活動性を評価する指標^{1,2}
 - 68関節を対象とした圧痛関節数 TJC (0-68)
 - 66関節を対象とした腫脹関節数 SJC (0-66)
 - 患者による全般評価:PtGA (NRS 0-10)
 - 疼痛(NRS 0-10)
 - CRP(mg/dL)
- 上記項目の数値を合計した値にて算出^{2,3}
- 計算式 : SJC66 + TJC68 + PtGA + 疼痛 + CRP^{2,3}
- DAPSAによる重症度の判定⁴
 - DAPSA \leq 18.5 : 低疾患活動性
 - 18.5 $<$ DAPSA $<$ 45.1 : 中疾患活動性
 - 45.1 \leq DAPSA : 高疾患活動性

CRP: C-Reactive Protein (C反応性タンパク), NRS: Numeric Rating Scale, PtGA: Patient Global Assessment, SJC: Swollen Joint Count, TJC: Tender Joint Count

1. Wong PC, et al. Int J Rheumatol. 2012; 839425.
2. Schoels M, et al. Ann Rheum Dis. 2010; 69: 1441-7.
3. Salaffi F, et al. Biomed Resarch Int. 2014; 528105.
4. Helliwell PS, et al. J Rheumatol. 2014; 41: 1212-7.



Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI)

Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI)

- CPDAI: PsAIにおける以下の5徴候を疾患活動性に応じてスコア化し、治療前後による反応性を評価する指標(0-15点)¹

| | 0点 | 軽症 1点 | 中等症 2点 | 重症 3点 |
|-------|------|---------------------------------|---|--------------------------|
| 末梢関節炎 | 症状なし | 4関節以下(腫脹または圧痛関節) 機能障害なし | 4関節以下、機能障害あり、 または4関節以上、機能障害なし | 4関節より多い、機能障害あり |
| 皮膚症状 | 症状なし | PASI \leq 10およびDLQI \leq 10 | PASI \leq 10, DLQI $>$ 10 またはPASI $>$ 10, DLQI \leq 10 | PASI $>$ 10, DLQI $>$ 10 |
| 脊椎炎 | 症状なし | BASDAI $<$ 4, 機能障害なし | BASDAI $>$ 4, 機能障害なし またはBASDAI $<$ 4, 機能障害あり | BASDAI $>$ 4, 機能障害あり |
| 付着部炎 | 症状なし | 3部位以下 機能障害なし | 3部位以下、機能障害あり または3部位以上、機能障害なし | 3部位より多い、機能障害あり |
| 指趾炎 | 症状なし | 3本以下 機能障害なし | 3本以下、機能障害あり または3本以上、機能障害なし | 3本より多い、機能障害あり |

- CPDAIによる重症度の判定²

- CPDAI \leq 4.0 : 低疾患活動性
- 4.0 $<$ CPDAI $<$ 8.0 : 中疾患活動性
- 8.0 \leq CPDAI : 高疾患活動性



BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disability Activity Index,
DLQI: Dermatology Life Quality Index, PASI: Psoriasis Activity Severity Index

1. Mumtaz A, et al. Ann Rheum Dis. 2011; 70: 272-7.
2. Helliwell PS, et al. J Rheumatol. 2014; 41: 1212-7.



Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS)

Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS)

● PASDAS:以下の項目を含むPsAに対する複合的な評価指標^{1,2}

- 患者・医師による全般評価 (VAS:0-100mm)
- 68関節を対象とした圧痛関節数 TJC (0-68)
- 66関節を対象とした腫脹関節数 SJC (0-66)
- 指趾炎(0-20)
- 付着部炎(0-6)
- Predicted physical component score(SF-36)
- CRP(mg/dL)

● 計算式^{1,2}

$$\begin{aligned} &= (0.18 \times \sqrt{\text{physician global VAS}}) + (0.159 \times \sqrt{\text{patient global VAS}}) \\ &- (0.253 \times \sqrt{\text{SF-36-PCS}}) + (0.101 \times \ln[\text{swollen joint count} + 1]) \\ &+ (0.048 \times \ln[\text{tender joint count} + 1]) + (0.23 \times \ln[\text{Leeds enthesitis count} + 1]) \\ &+ (0.377 \times \ln[\text{dactylitis count} + 1]) + (0.102 \times \ln[\text{CRP} + 1] + 2) \times 1.5 \end{aligned}$$

● PASDASによる重症度の判定²

- スコア幅:0(なし)~10(最重症)
- PASDAS \leq 3.2 : 低疾患活動性
- 3.2<PASDAS<5.4 : 中疾患活動性
- 5.4 \leq PASDAS : 高疾患活動性



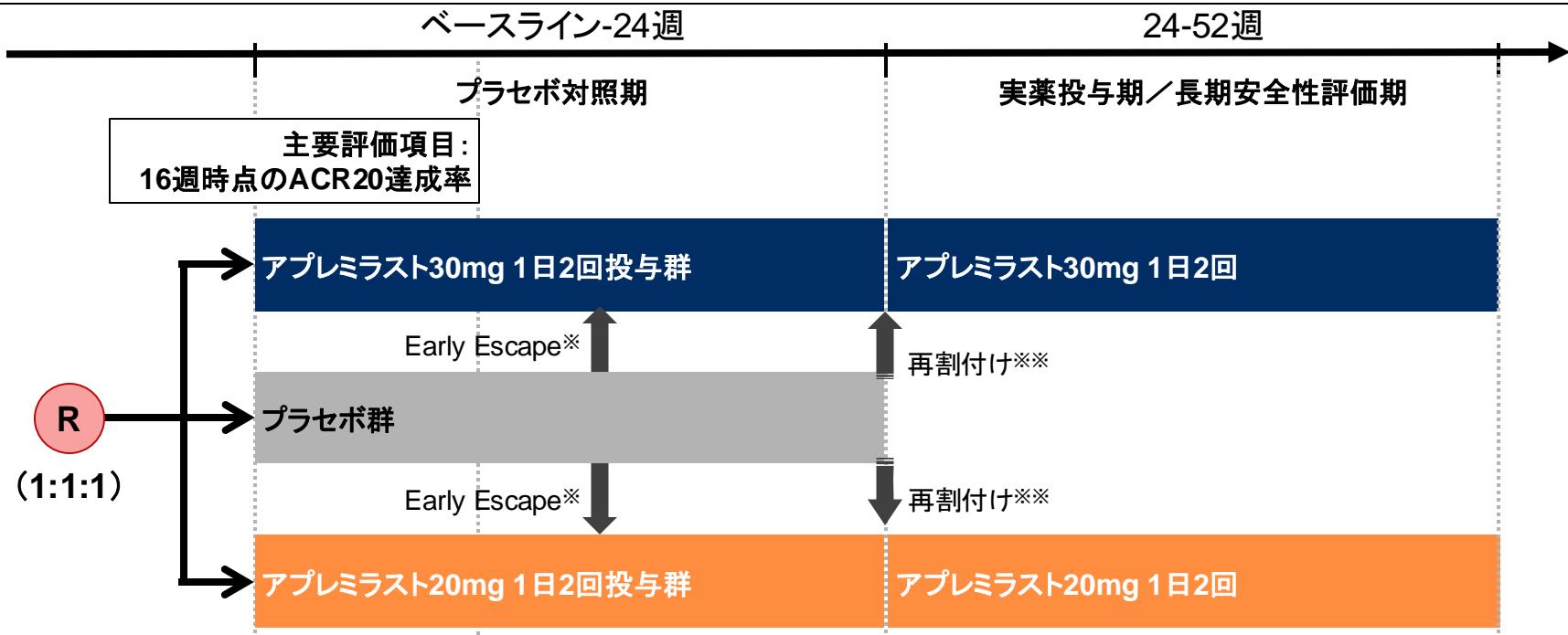
乾癬性関節炎における治療成績



乾癬性関節炎における アプレミラスト PDE4阻害薬

アプレミラスト PALACE試験 試験デザイン

対象:乾癬性関節炎の確定診断から6ヶ月以上経過し、DMARDsによる前治療、又はそれらによる治療にもかかわらず活動性(圧痛関節数3以上及び腫脹関節数3以上)を示す乾癬性関節炎患者 計1,493例
(PALACE 1試験¹⁾: 504例、PALACE 2試験²⁾: 484例、PALACE 3試験³⁾: 505例)
乾癬性関節炎の確定診断から3ヶ月以上経過し、低分子DMARDsによる前治療歴のない乾癬性関節炎患者527例(PALACE 4試験⁴⁾)

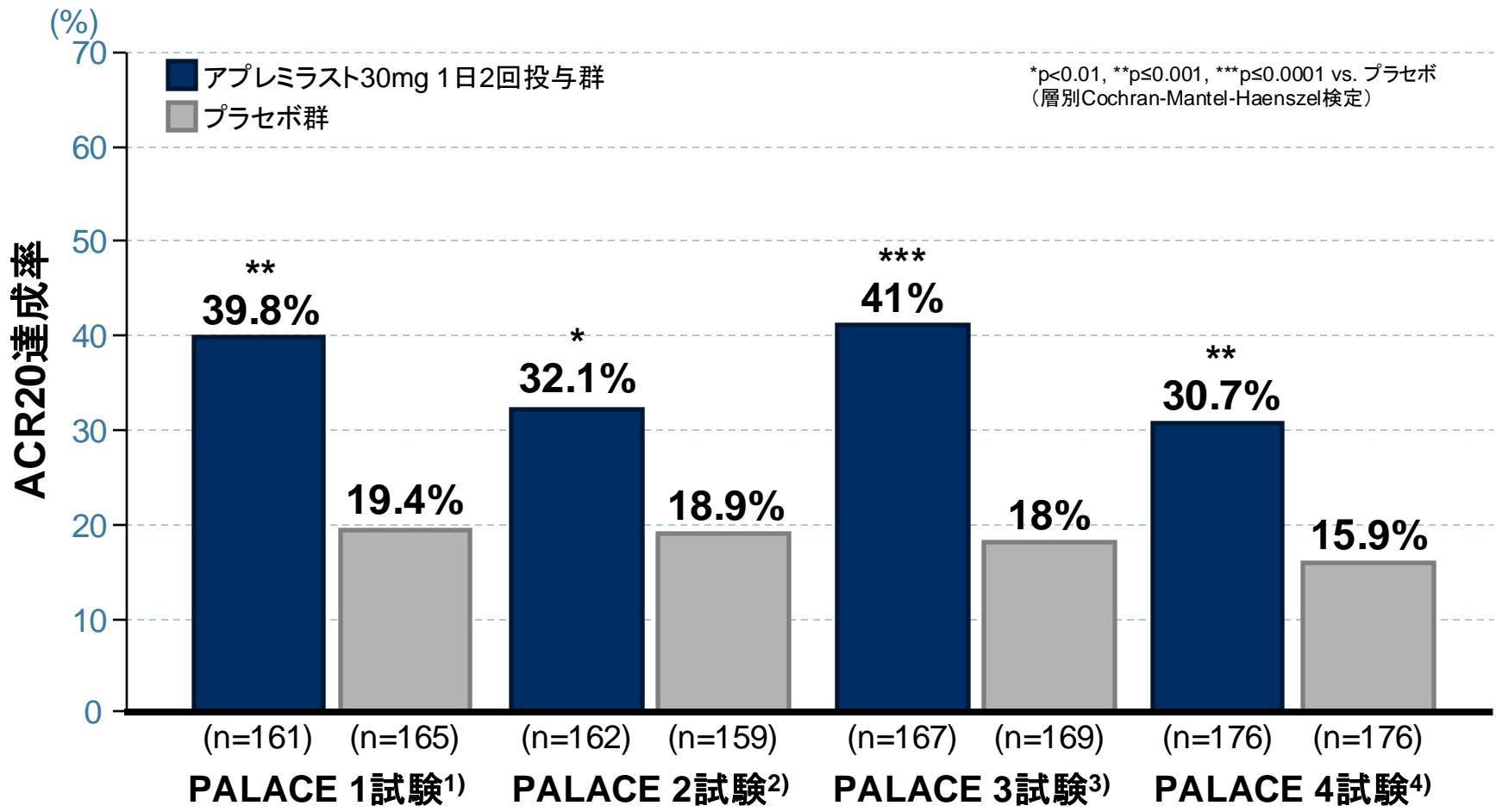


※: 16週時に圧痛関節数又は腫脹関節数が20%以上改善しなかった場合、早期離脱として1:1の割合で、アプレミラスト30mg 1日2回投与もしくはアプレミラスト20mg 1日2回投与へ盲検化で移行し、投与した。

***: 24週時に、プラセボ投与群をアプレミラスト30mg 1日2回投与もしくはアプレミラスト20mg 1日2回投与へ再割付した。

アプレミラスト PALACE試験 有効性（乾癬性関節炎）

16週におけるACR20達成率（NRI*）



*Non responder imputation

1. Kavanaugh A, et al. Ann Rheum Dis. 2014; 73: 1020-6. 2. Cutolo M, et al. J Rheumatol. 2016; 43: 1724-34.

3. Edwards CJ, et al.. Ann Rheum Dis. 2016; 75:1065-73. 4. Wells A, et al. Arthritis Rheumatol. 2014; 66(suppl 10): S680.



乾癬性関節炎における アダリムマブ TNF阻害薬

アダリムマブ PsA 海外の主な第Ⅲ相試験

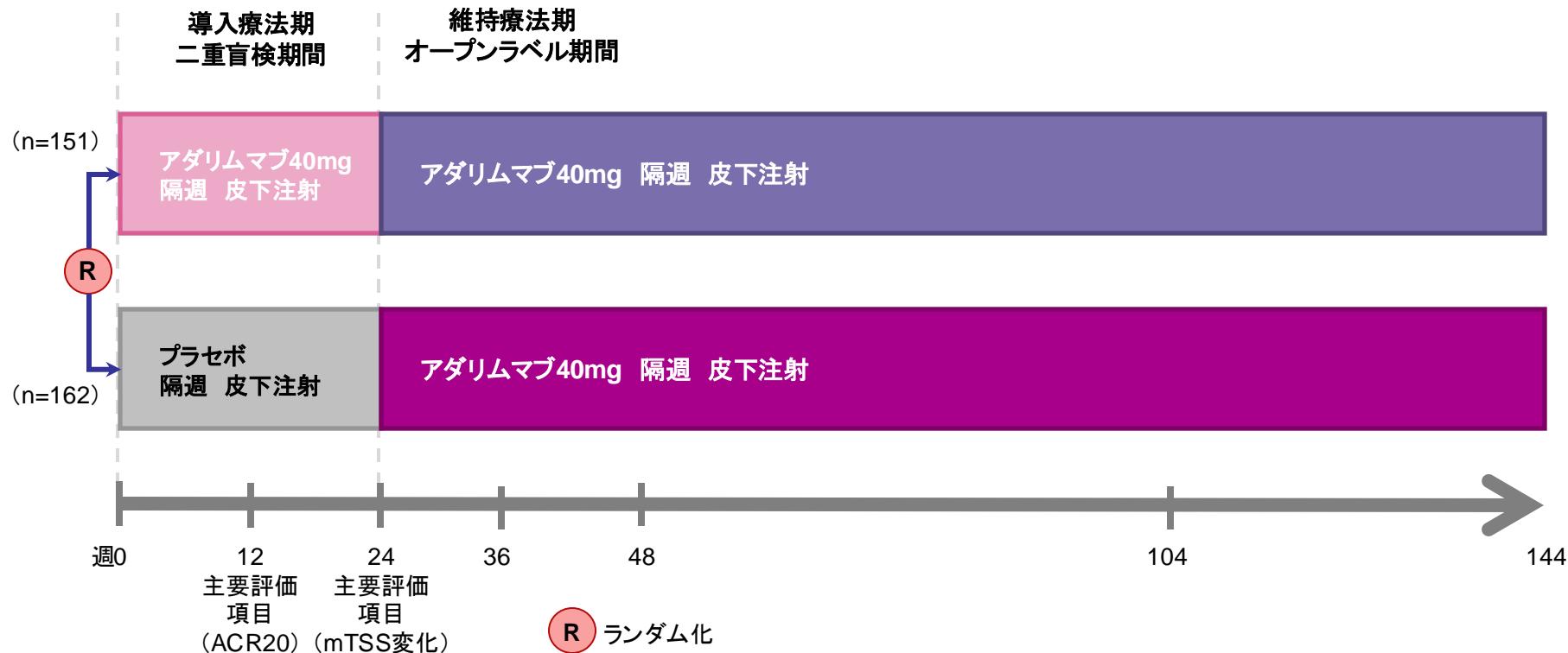
| 試験名 | 症例数 | 試験期間 (盲検/ 非盲検) | 対象患者 | 治療 | 主要評価項目 | Reference |
|---------------------|-----|-----------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|---|---|
| ADEPT ^A | 315 | 24週、 盲検 +144週 OLE* | 活動性の皮疹もしくは乾癬の治療歴を有するNSAIDで効果不十分の患者 | アダリムマブ40mg 2週ごとに自己注射 もしくはプラセボ | 12週時点におけるACR20反応率、 24週時点における四肢のレントゲンにおけるmodified TSSの変化量 | Mease PJ, et al. Arthritis Rheum. 2005; 52: 3279-89. Mease PJ, et al. Ann Rheum Dis. 2009; 68: 702-9. |
| — | 100 | 12週、 盲検 | DMARDで効果不十分な乾癬性関節炎患者 | アダリムマブ40mg 2週ごとに自己注射 もしくはプラセボ | 12週時点におけるACR20反応率 | Genovese MC, et al. J Rheumatol. 2007; 34:1040-50. |
| STEREO ^B | 442 | 12週 もしくは 20週、 非盲検 | 1剤以上のDMARDで効果不十分な成人の活動性乾癬性関節炎患者 | アダリムマブ40mg 2週ごとに自己注射 +既存治療 | ACR20反応率、 PsARC, PhysGA, 安全性パラメータ, PRO | Van den Bosch F, et al. Ann Rheum Dis. 2010;69: 394-9. Anandarajah AP, et al. Ann Rheum Dis. 2010; 69: 206-209. (MRI Results) |

^A メトトレキサート使用の有無ならびに乾癬の改善の程度(≥ 3 or < 3)によって層別化された患者

^B 実際の医療現場で行われた試験

*OLE: Open-label extension

アダリムマブ ADEPT 試験デザイン



目的:乾癬性関節炎(PsA)患者におけるアダリムマブの安全性および有効性をプラセボと比較すること
対象:NSAID不応の中等度から重度の活動性PsA患者345例

ACR: American College of Rheumatology, mTSS: Modified Total Sharp Score, NSAID: Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug (非ステロイド性抗炎症薬)

Mease PJ, et al. Arthritis Rheum. 2005; 52: 3279-89. より改変

アダリムマブ ADEPT 患者背景

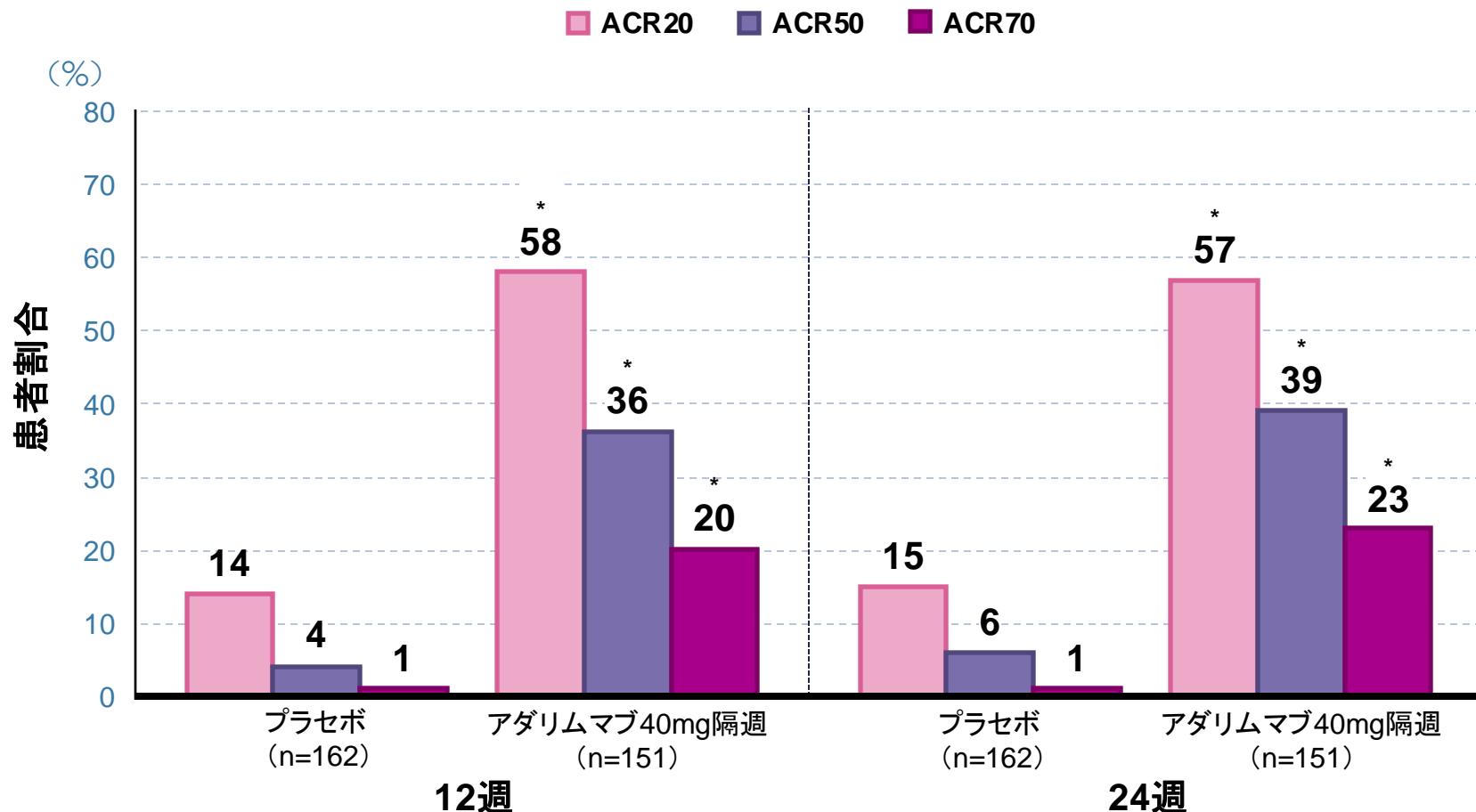
| | プラセボ (n=162) | アダリムマブ40mg 隔週投与 (n=151) |
|------------------------|--------------|----------------------------|
| 年齢 (歳) | 49.2 ± 11.1 | 48.6 ± 12.5 |
| 男性(%) | 54.9 | 56.3 |
| 白人(%) | 93.8 | 97.4 |
| PsA罹病期間(年) | 9.2 ± 8.7 | 9.8 ± 8.3 |
| 乾癬罹病期間(年) | 17.1 ± 12.6 | 17.2 ± 12.0 |
| リウマトイド因子陰性(%) | 90.1 | 89.4 |
| CRP(mg/dL) (正常値<0.287) | 1.4 ± 1.7 | 1.4 ± 2.1 |
| 前治療でのDMARD数 | 1.5 ± 1.2 | 1.5 ± 1.2 |
| ベースライン時のMTX使用率(%) | 50 | 51 |
| TJC(圧痛関節数) | 25.8 ± 18.0 | 23.9 ± 17.3 |
| SJC(腫脹関節数) | 14.3 ± 11.1 | 14.3 ± 12.2 |
| HAQスコア | 1.0 ± 0.7 | 1.0 ± 0.6 |
| BSA ≥3%(n) | 70 | 70 |
| PASI | 8.3 ± 7.2 | 7.4 ± 6.0 |

特記がない限り、数値は平均±標準偏差

BSA: Body Surface Area, CRP: C-Reactive Protein, DMARD: Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug, HAQ: Health Assessment Questionnaire

PASI: Psoriasis Area and Severity Index

アダリムマブ ADEPT ACR20, 50, 70達成患者の割合



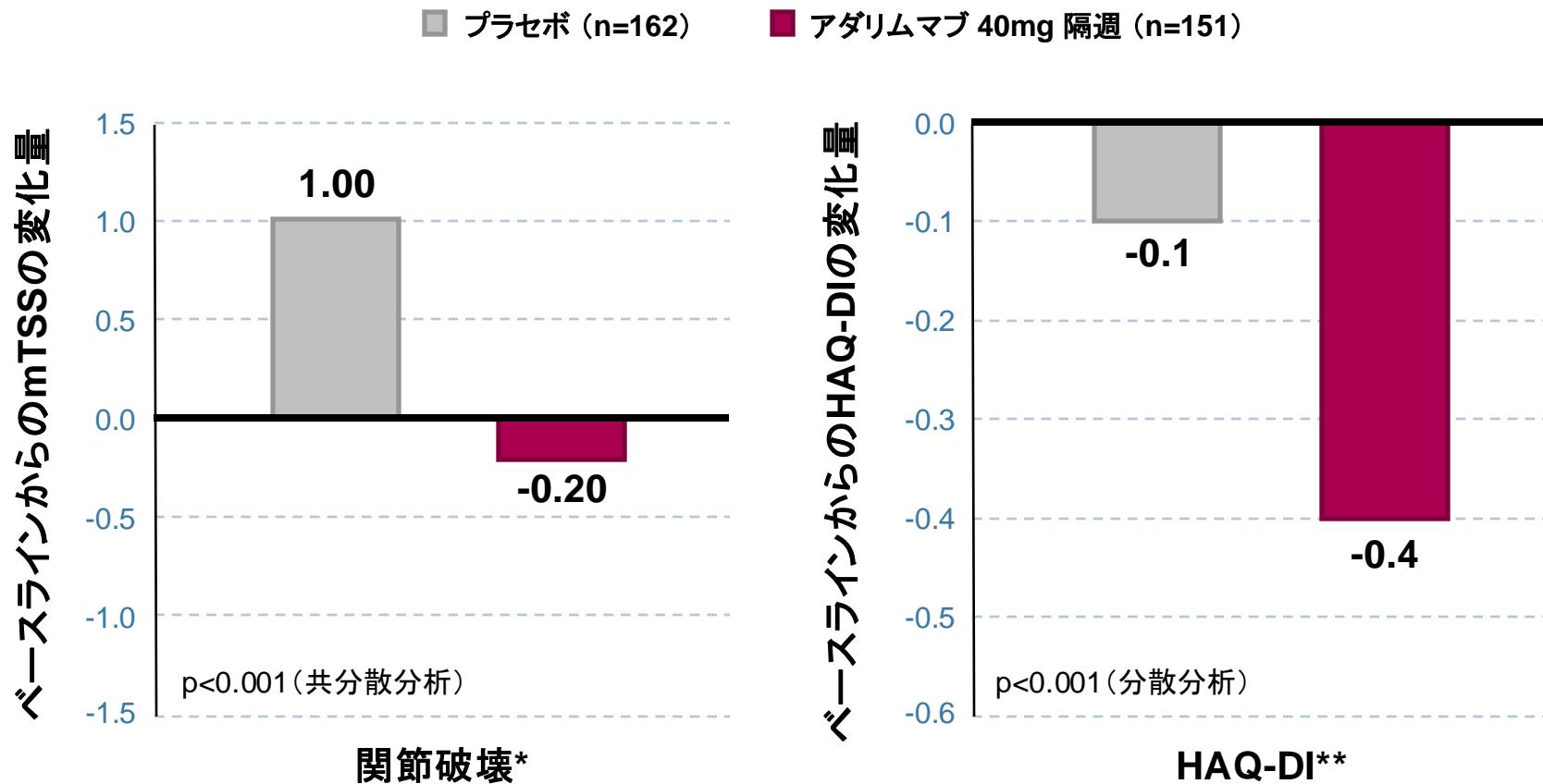
* p<0.001 vs. プラセボ (Cochran-Mantel-Haenszel 検定、ベースラインにおけるMTX**使用の有無および乾癬の範囲で補正)
欠測値はnon-responder imputation法で補完

**本邦では乾癬に対する適応なし

ACR: American College of Rheumatology, MTX: Methotrexate

Mease PJ, et al. Arthritis Rheum. 2005; 52: 3279-89.

アダリムマブ ADEPT 24週時の関節破壊 (mTSS) およびQOL (HAQ-DI)



* 欠測値はzero imputation法、worst rank imputation法、50th percentile imputation法、75th percentile imputation法で補完し、どの補完方法でも有意差はあった

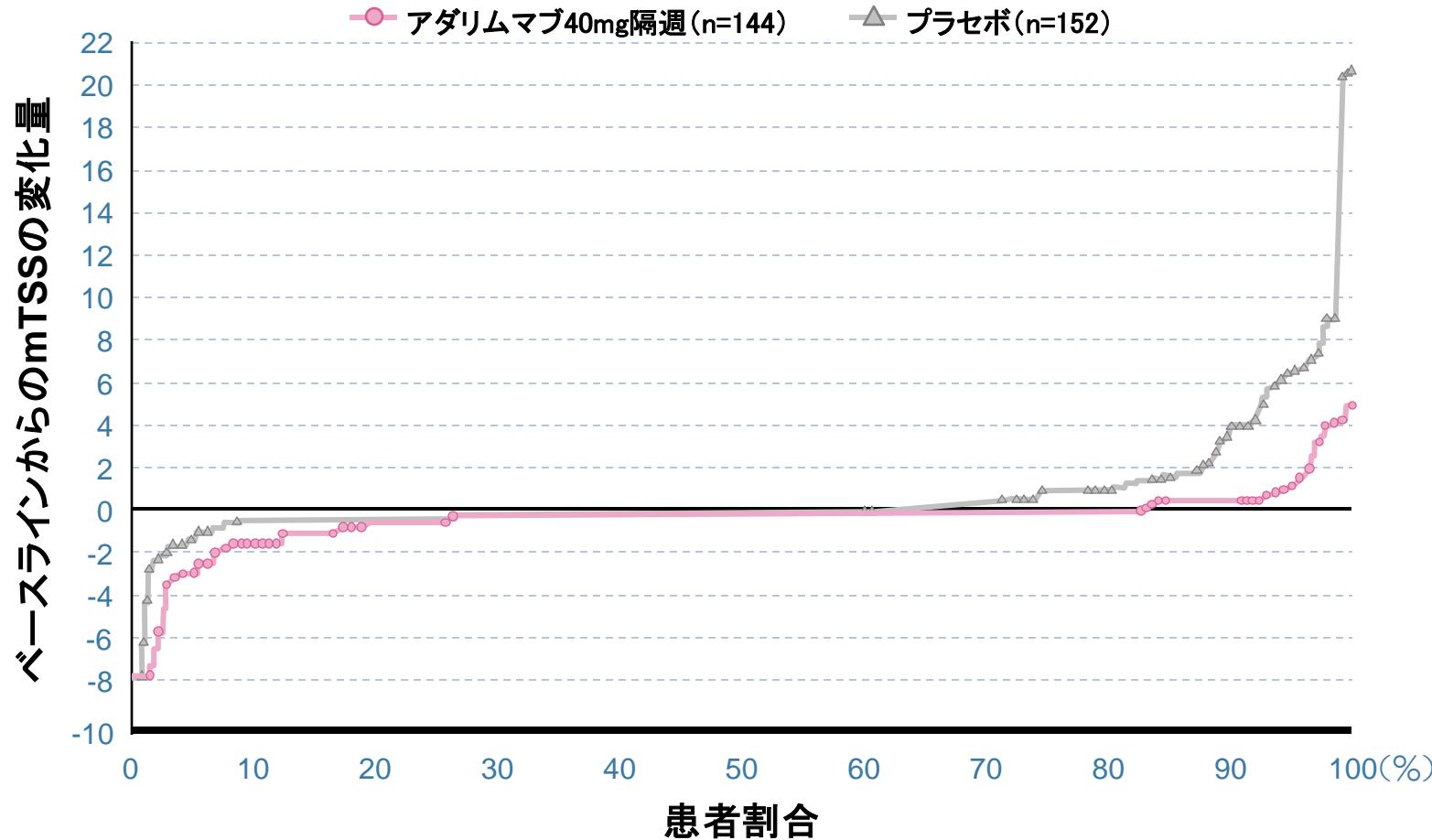
** 欠測値はlast observation carried forward法で補完

HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index, mTSS: Modified Total Sharp Score

Mease PJ, et al. Arthritis Rheum. 2005; 52: 3279-89. より改変

アダリムマブ ADEPT

24週時の関節破壊抑制効果（累積確率プロット）



欠測値の補完なし
mTSS: Modified Total Sharp Score

Gladman DD, et al. Arthritis Rheum. 2007; 56: 476-88.

アダリムマブ ADEPT 24週までの有害事象

有害事象(両群で発現率5%以上の共通する副作用)

| 有害事象 | プラセボ (n=162)、n(%) | アダリムマブ 40mg 隔週 (n=151)、n(%) |
|-------------|----------------------|-----------------------------------|
| 上気道感染(NOS) | 24(14.8) | 19(12.6) |
| 鼻咽頭炎 | 15(9.3) | 15(9.9) |
| 注射部位反応(NOS) | 5(3.1) | 10(6.6) |
| 頭痛(NOS) | 14(8.6) | 9(6.0) |
| 高血圧(NOS) | 5(3.1) | 8(5.3) |
| 乾癬性関節炎増悪 | 11(6.8) | 5(3.3) |
| 関節痛 | 9(5.6) | 3(2.0) |
| 乾癬増悪 | 10(6.2) | 3(2.0) |
| 下痢(NOS) | 9(5.6) | 3(2.0) |

アダリムマブ ADEPT 付着部炎および指趾炎の改善

- 投与48週時点に認められた付着部炎および指趾炎の改善率は、2年間の投与期間中維持された
- アダリムマブ投与48~104週時点の指趾炎のベースラインからの変化量は一定であった
 - 48週時点で-1.3単位、104週時点で-1.4単位
- アダリムマブ投与48~104週時点における付着部炎のベースラインからの平均変化量も一定であった(-0.4単位)

アダリムマブ ADEPT 有害事象 (2年間のオープンラベル期間)

| 有害事象、n(%) | 24週 | | | | 2年 | |
|-----------------------------|---------------|-------------------|-----------------|-------------------|-----------------|-------------------|
| | プラセボ n=162 | 件数 (件数/100 PY) | アダリムマブ n=151 | 件数 (件数/100 PY) | アダリムマブ n=298 | 件数 (件数/100 PY) |
| 有害事象 | 130 (80.2) | 487 (684.8) | 122 (80.8) | 430 (644.1) | 273 (91.6) | 1977 (292.2) |
| 治験薬との因果関係が否定できない有害事象 | 47 (29.0) | 138 (194.0) | 64 (42.4) | 156 (233.7) | 160 (53.7) | 556 (82.2) |
| 重度の有害事象 | 11 (6.8) | 13 (18.3) | 5 (3.3) | 5 (7.5) | 54 (18.1) | 71 (10.5) |
| 重篤な有害事象 | 7 (4.3) | 11 (15.5) | 5 (3.3) | 5 (7.5) | 50 (16.8) | 62 (9.2) |
| 投与中止に至った有害事象 | 5 (3.1) | 6 (8.4) | 6 (4.0) | 6 (9.0) | 20 (6.7) | 22 (3.3) |
| 感染症 | 64 (39.5) | 109 (153.3) | 68 (45.0) | 88 (131.8) | 207 (69.5) | 521 (77.0) |
| 重篤な感染症 | 1 (0.6) | 1 (1.4) | 1 (0.7) | 1 (1.5) | 15 (5.0) | 16 (2.4) |
| 悪性腫瘍 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (1.3) | 4 (0.6) |
| リンパ腫 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) | 1 (0.1) |
| 非黒色腫皮膚癌 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (0.7) | 2 (0.3) |
| その他の悪性腫瘍 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) | 1 (0.1) |
| 脱髓性疾患 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 注射部位反応 | 5 (3.1) | 36 (50.6) | 10 (6.6) | 39 (58.4) | 43 (14.4) | 221 (32.7) |
| 結核を除く日和見感染症* | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (1.3) | 4 (0.6) |
| 結核性腹膜炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) | 1 (0.1) |
| ループスおよびループス様症候群 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| うつ血性心不全 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 死亡† | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (1.0) | 3 (0.4) |

* 全4例が口腔カンジダ症、† 1例はアダリムマブ最終投与後70日(アダリムマブ半減期の5倍に相当)に認められた
PY: Patient Year

Mease PJ, et al. Ann Rheum Dis. 2009; 68: 702-9. より改変

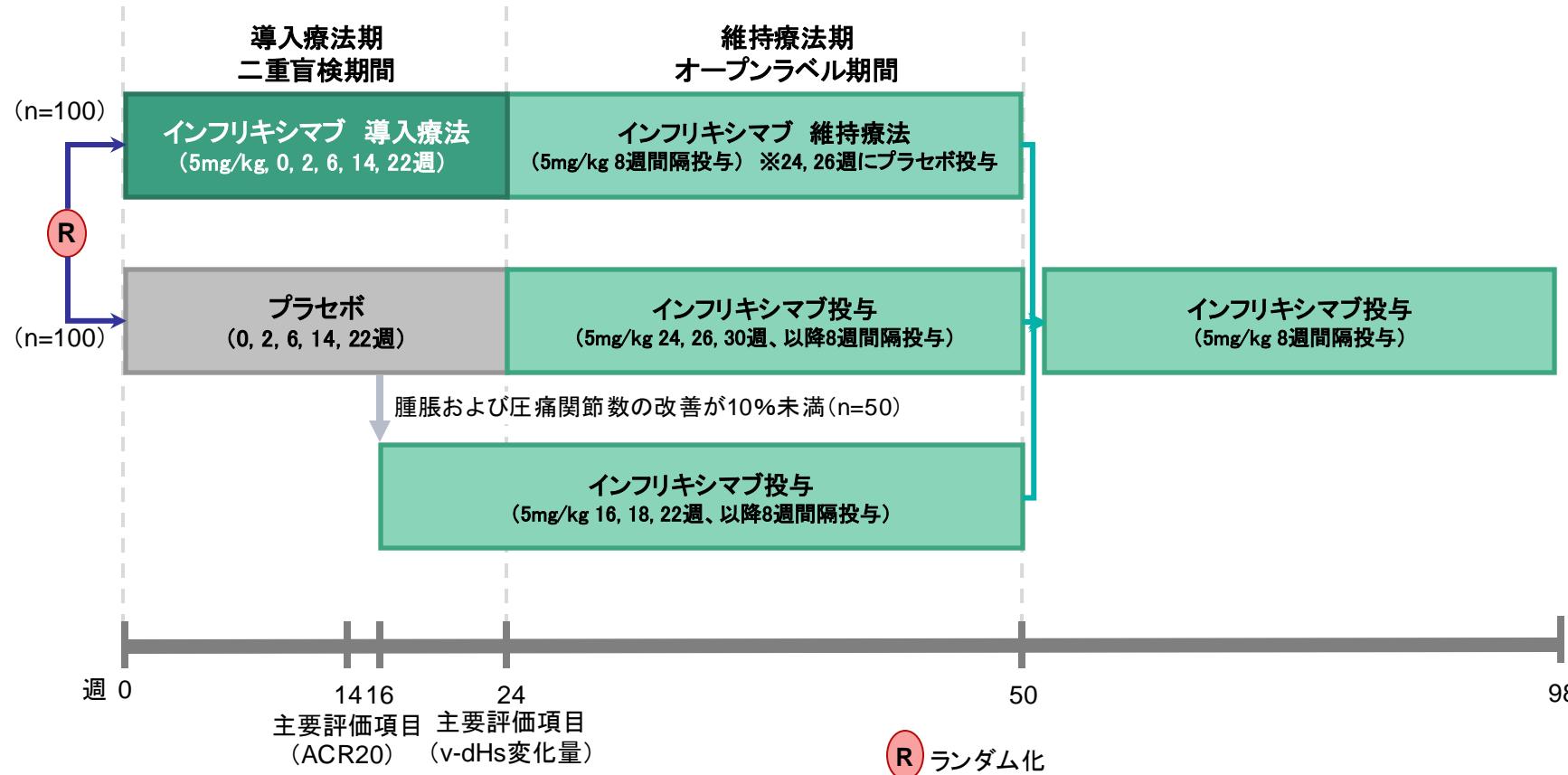


乾癬性関節炎における インフリキシマブ TNF阻害薬

インフリキシマブ PsA 海外の主な臨床試験

| 試験名 | 症例数 | 試験期間 (盲検/ 非盲検) | 対象患者 | 治療 | 主要評価項目 | Reference |
|---|-----|----------------------|--|---|--|---|
| IMPACT (第Ⅱ相試験) 医師主導 治験 | 104 | 94週、 盲検 | DMARDで 効果不十分な 活動性の 乾癬性関節炎 患者 | プラセボもしくは インフリキシマブ5mg/kgを 0, 2, 6, 14 週に投与、 その後は、 16 週以降インフリキシマブ 5mg/kgを投与 | 16週時点における ACR20改善率 | Antoni CE, et al. Arthritis Rheum. 2005; 52: 1227-36. Antoni CE, et al. J Rheumatol. 2008; 35: 869-76. |
| IMPACT2 (第Ⅲ相試験) | 200 | 46 週、 盲検 | DMARDで 効果不十分な 活動性の 乾癬性関節炎 患者 | プラセボもしくは インフリキシマブ5mg/kgを 0, 2, 6, 14, 22週に投与、 その後は インフリキシマブ5mg/kg を 8 週間隔で投与 | 14週時点における ACR20改善率 24週時点における v-dHs変化量 | Antoni C, et al. Ann Rheum Dis. 2005; 64: 1150-7. Kavanaugh A, et al. Ann Rheum Dis. 2007; 66: 498- 505. van der Heijde D, et al. Arthritis Rheum. 2007; 56: 2698-2707. |

インフリキシマブ IMPACT2 試験デザイン



目的: 活動性乾癬性関節炎(PsA)患者におけるインフリキシマブの安全性および有効性をプラセボと比較する
対象: 1剤以上のDMARD又はNSAIDで効果不十分な活動性PsA患者200例

ACR: American College of Rheumatology, DMARD: Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug,
NSAID: Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug, mTSS: Modified Total Sharp Score

1. Antoni C, et al. Ann Rheum Dis. 2005; 64: 1150-7. より改変
2. Kavanaugh A, et al. Ann Rheum Dis. 2007; 66: 498-505. より改変

インフリキシマブ IMPACT2 患者背景

| | プラセボ | インフリキシマブ | | プラセボ | インフリキシマブ |
|--------------------------------------|-------------|-------------|----------------------------|---------------|---------------|
| ランダム化された患者数 | 100 | 100 | 患者による疼痛評価 (VAS; 0-10cm) | 5.9 (2.3) | 5.6 (2.1) |
| 男性(%) | 49 | 29 | HAQ DI(0-3) | 1.1 (0.6) | 1.1 (0.6) |
| 年齢、歳 | 46.5 (11.3) | 47.1 (12.8) | 朝のこわばりの持続時間 (0-1440分) | 183.4 (308.8) | 216.0 (376.0) |
| PsAサブタイプ | | | 1つ以上の指趾炎を有する患者(%) | 41 | 40 |
| DIP関節を含む関節炎(%) | 23 | 26 | 腱の付着部炎を有する患者(%) | 35 | 42 |
| 破壊性関節炎(%) | 2 | 1 | 乾癬評価 | | |
| 非対称性末梢関節炎(%) | 22 | 18 | BSA \geq 3%(%) | 87 | 83 |
| 多発性関節炎(%) | 47 | 53 | PASIスコア、0-72 | 10.2 (9.0) | 11.4 (12.7) |
| 末梢関節炎を伴う脊椎炎(%) | 6 | 2 | 標的病変スコア、0-12 | 6.2 (1.9) | 5.9 (2.2) |
| PsA罹病期間、年 | 7.5 (7.8) | 8.4 (7.2) | SF-36スコア | | |
| ACR基準項目 | | | 身体的評価項目(0-100) | 31.0 (9.0) | 33.0 (9.4) |
| 腫脹関節数 | 14.4 (8.9) | 13.9 (7.9) | 精神的評価項目(0-100) | 47.0 (11.9) | 45.5 (11.9) |
| 圧痛関節数 | 25.1 (13.3) | 24.6 (14.1) | ベースライン時の投与薬 | | |
| CRP, mg/L | 23 (34) | 19 (21) | MTX*投与(%) | 45 | 47 |
| 医師による疾患活動性の 全般評価 (VAS; 0-10cm) | 5.9 (1.7) | 5.5 (1.8) | 経口ステロイド薬投与(%) | 10 | 15 |
| 患者による疾患活動性の 全般評価 (VAS; 0-10cm) | 5.9 (2.2) | 5.4 (2.1) | NSAID投与(%) | 73 | 71 |

ACR: American College of Rheumatology, BSA: Body Surface Area, CRP: C-Reactive Protein

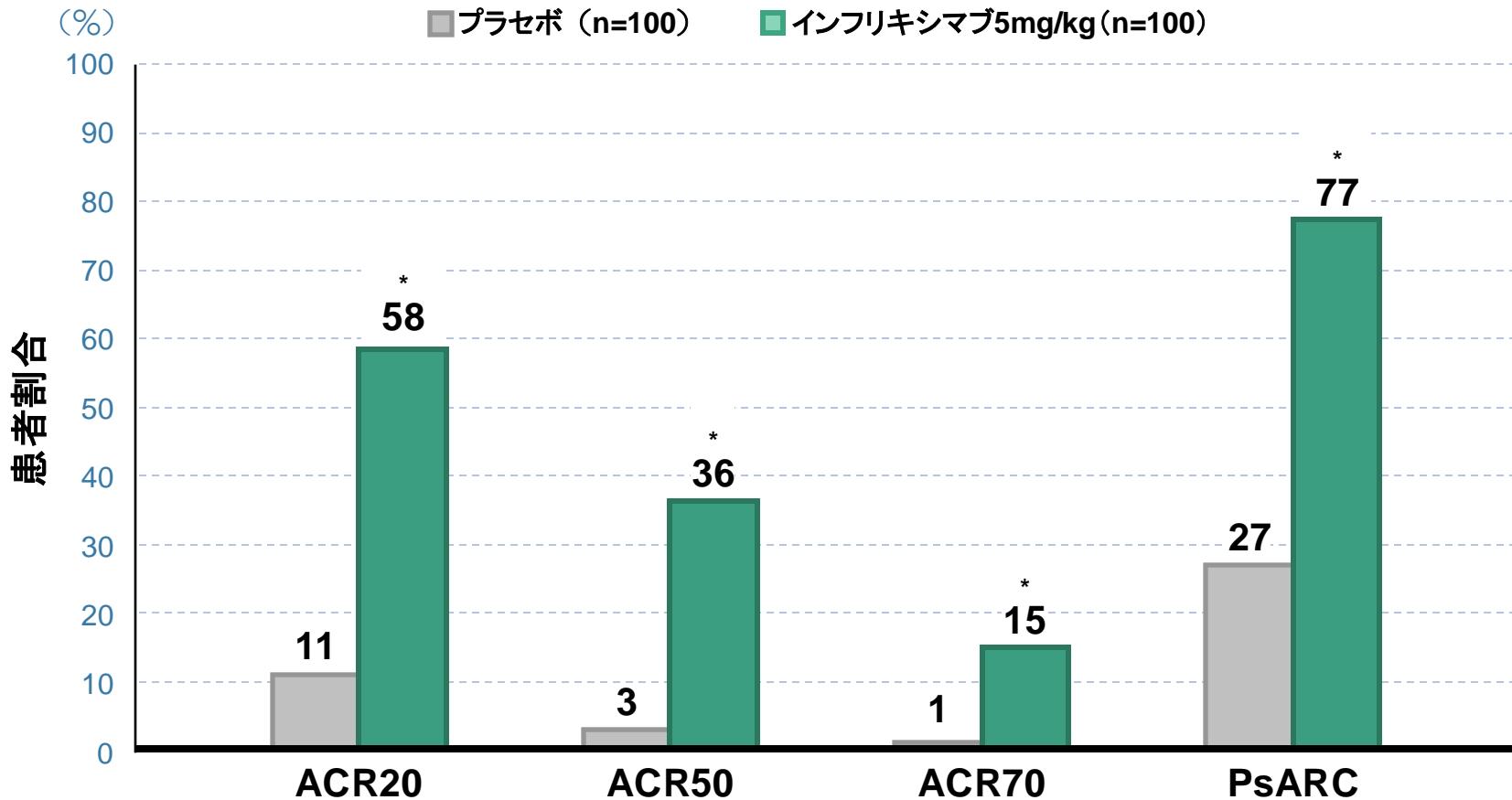
平均値(標準偏差)

HAQ DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index, MTX: Methotrexate, NSAID: Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug

PASI: Psoriasis Area and Severity Index, SF-36:Health related quality of lifeを測定するための尺度, VAS: Visual Analog Scale

*本邦では乾癬に対する適応なし

インフリキシマブ IMPACT2 14週後のACR20, 50, 70達成患者の割合



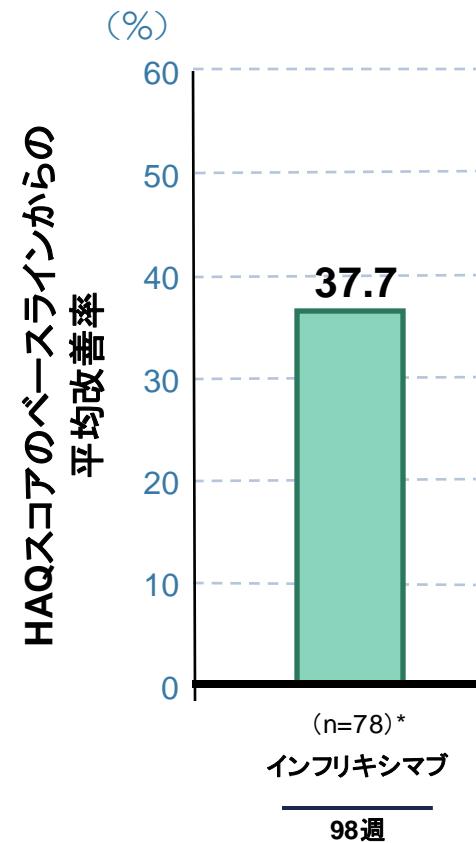
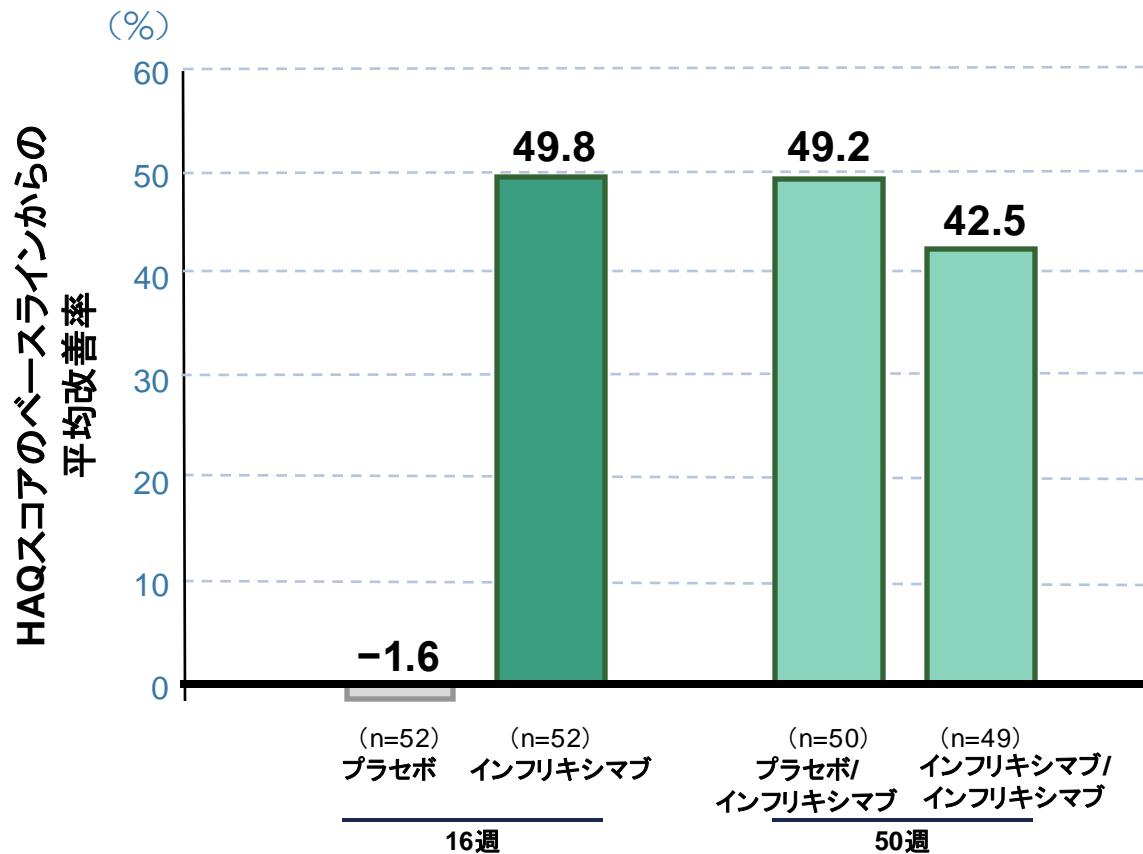
* p<0.001 vs. プラセボ (Cochran-Mantel-Haenszel χ^2 検定)

欠測値はnon-responder imputation法で補完

ACR: American College of Rheumatology, PsARC: Psoriatic Arthritis Response Criteria

Antoni C, et al. Ann Rheum Dis. 2005; 64: 1150-7. より改変

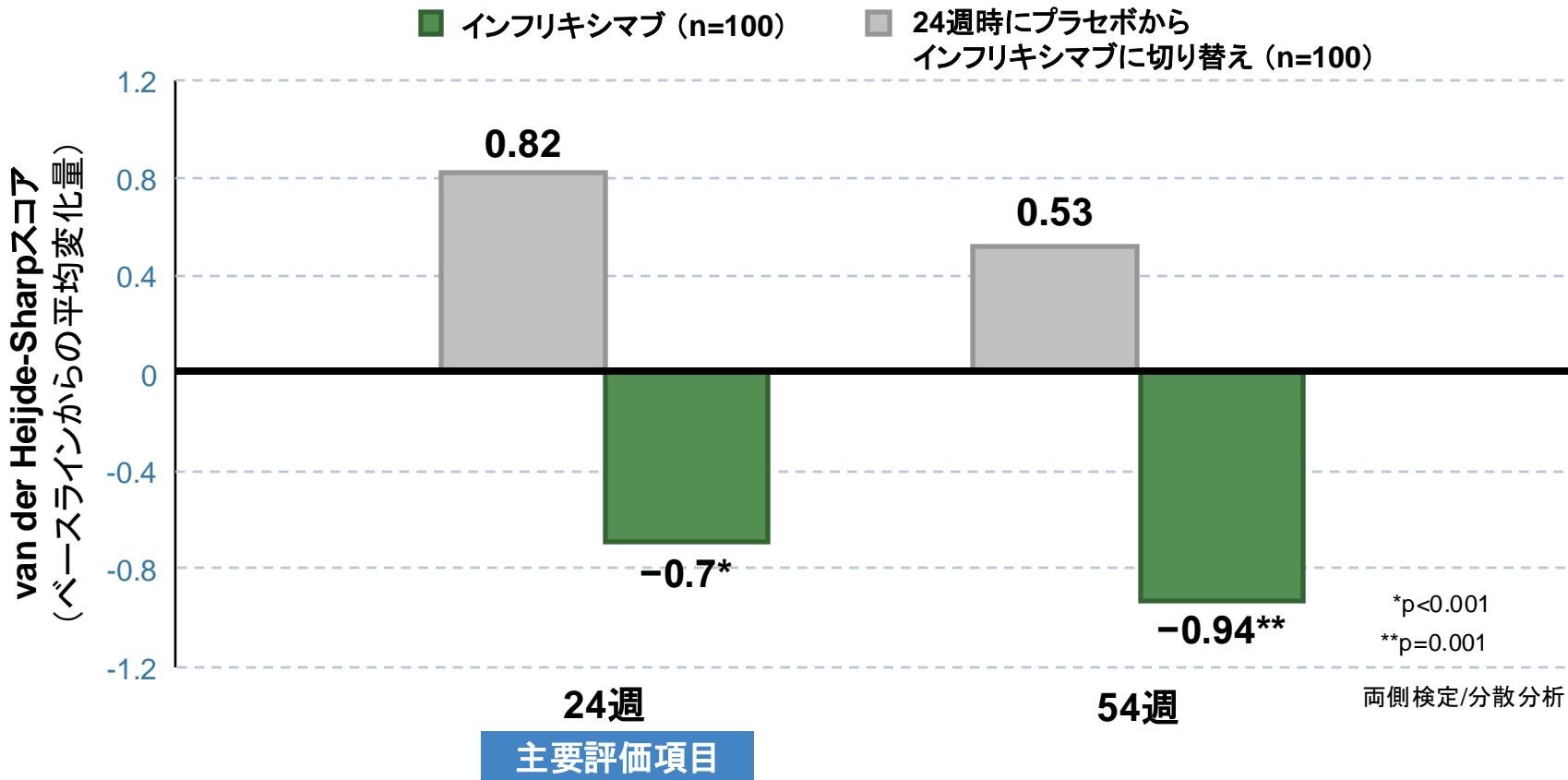
インフリキシマブ IMPACT2 16, 50および98週のHAQスコアのベースライン からの平均改善率



HAQ: Health Assessment Questionnaire

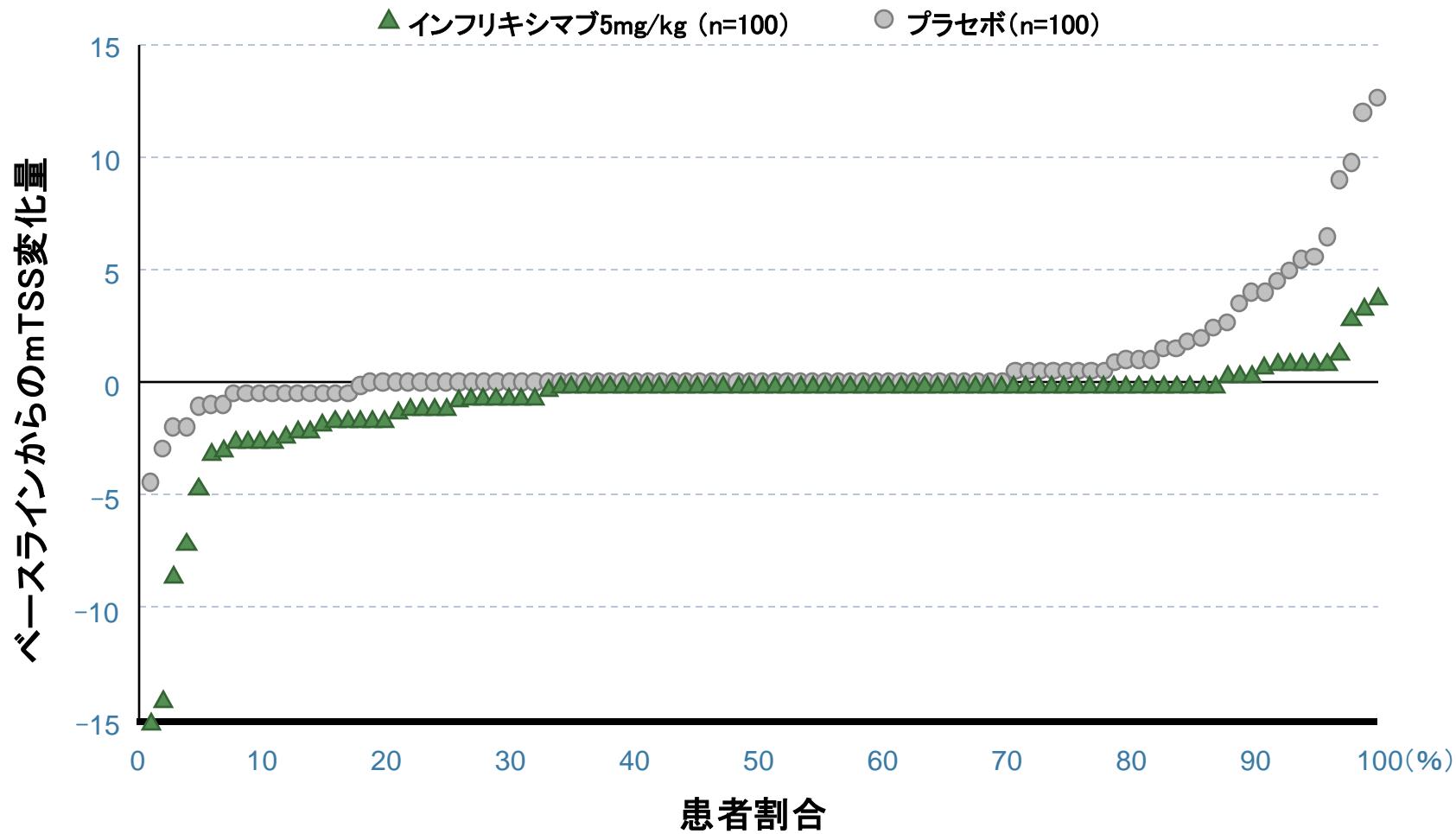
1. Antoni CE, et al. Arthritis Rheum. 2005; 52: 1227-36. より作図
2. Antoni CE, et al. J Rheumatol. 2008; 35: 869-76. より作図

インフリキシマブ IMPACT2 24および54週の関節破壊抑制効果



欠測値はlinear extrapolation法または線形補完するにはX線データが不十分な場合はmedian imputation法で補完

インフリキシマブ IMPACT2 24週時の関節破壊抑制効果（累積確率プロット）

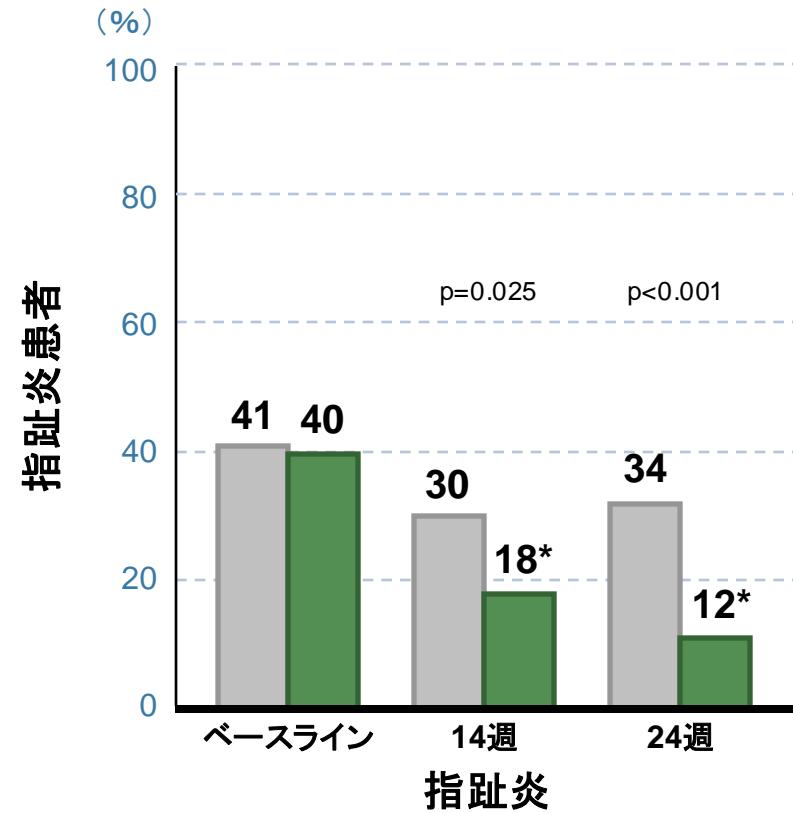
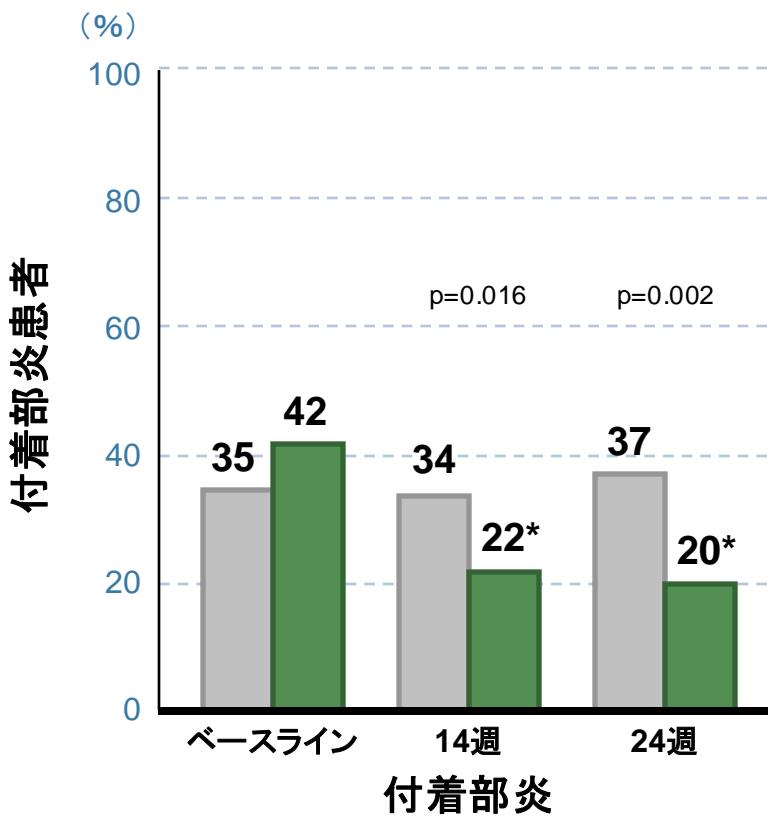


欠測値はlinear extrapolation法または線形補完するにはX線データが不十分な場合はmedian imputation法で補完
mTSS: Modified Total Sharp Score

van der Heijde D, et al. Arthritis Rheum. 2007; 56: 2698-707.

インフリキシマブ IMPACT2 14および24週の付着部炎および指趾炎

■ プラセボ (n=100) ■ インフリキシマブ (n=100)



*P<0.001vs プラセボ (Cochran-Mantel-Haenszel χ^2 検定)

欠測値はlast observation carried forward法で補完

インフリキシマブ IMPACT2 24週までの安全性および忍容性

| 有害事象、n (%) | プラセボ群 (n=97) | 統合群* (n=150) |
|--------------------------------------|--------------|--------------|
| すべての有害事象 | 65 (67) | 100 (67) |
| よく認められた有害事象(WHO-ART基本語) [†] | | |
| - 上気道感染 | 14 (14) | 15 (10) |
| - 頭痛 | 5 (5) | 9 (6) |
| - ALT上昇 | 1 (1) | 9 (6) |
| - 咽頭炎 | 4 (4) | 8 (5) |
| - 副鼻腔炎 | 4 (4) | 8 (5) |
| - 浮動性めまい | 5 (5) | 6 (4) |
| 投与中止に至った有害事象 | 1 (1) | 6 (4) |
| 重篤な有害事象 | 6 (6) | 13 (9) |
| 投与時反応 | 6 (6) | 11 (7) |

* 統合群には、インフリキシマブ群に無作為割付けしたすべての患者と、プラセボ群に無作為割付けされ16週に早期に切り替えたか、誤ってインフリキシマブを投与したすべての患者を含む

[†] プラセボ群またはインフリキシマブ群で発現率>5%の有害事象
インフリキシマブ群において発現率の高い有害事象の順に記載

ALT: Alanine Aminotransferase, WHO-ART: World Health Organization Adverse Reaction Terminology

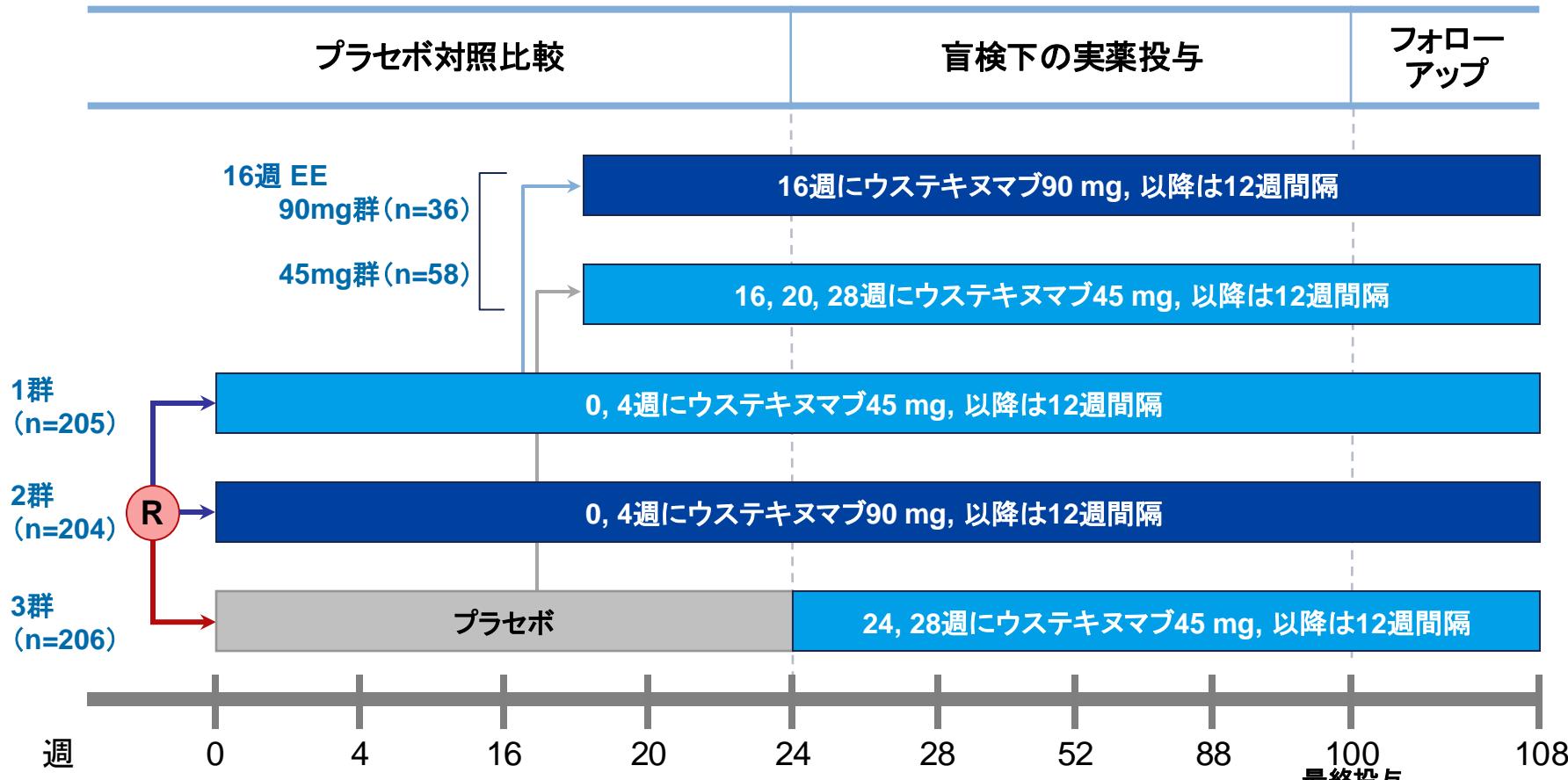


乾癬性関節炎における ウステキヌマブ IL-12/23阻害薬

ウステキヌマブ PsA 海外の主な第Ⅲ相試験

| 試験名 | 症例数 | 試験期間 (盲検/ 非盲検) | 対象患者 | 治療 | 主要評価項目 | Reference |
|----------|-----|----------------------|--|--|-----------------------|--|
| PSUMMIT1 | 615 | 104週、 盲検 | DMARDまたは NSAIDで 効果不十分な 活動性の 乾癬性関節炎 患者 | プラセボもしくは ウステキヌマブ 45mgまたは90mgを0.4週に投与、 その後は、 12週以降ウステキヌマブを 投与 | 24週時点における ACR20改善率 | McInnes IB, et al. Lancet. 2013; 382: 780-9. Kavanaugh A, et al. Arthritis Care Res (Hoboken). 2015; 67: 1739-49. |
| PSUMMIT2 | 312 | 52週、 盲検 | DMARD, NSAID またはTNF阻害 薬で 効果不十分な 活動性の 乾癬性関節炎 患者 | プラセボもしくは ウステキヌマブ 45mgまたは90mgを0.4週に投与、 その後は、 12週以降ウステキヌマブを 投与 | 24週時点における ACR20改善率 | Ritchlin C, et al. Ann Rheum Dis. 2014; 73: 990-9. |

ウステキヌマブ PSUMMIT1 試験デザイン



目的:活動性乾癬性関節炎(PsA)患者におけるウステキヌマブの安全性および有効性の検討
対象:DMARDおよび/またはNSAIDで効果不十分な活動性PsA患者

EE(Early Escape):16週の評価において圧痛関節数および腫脹関節数の初回投与前からの改善が5%未満の患者

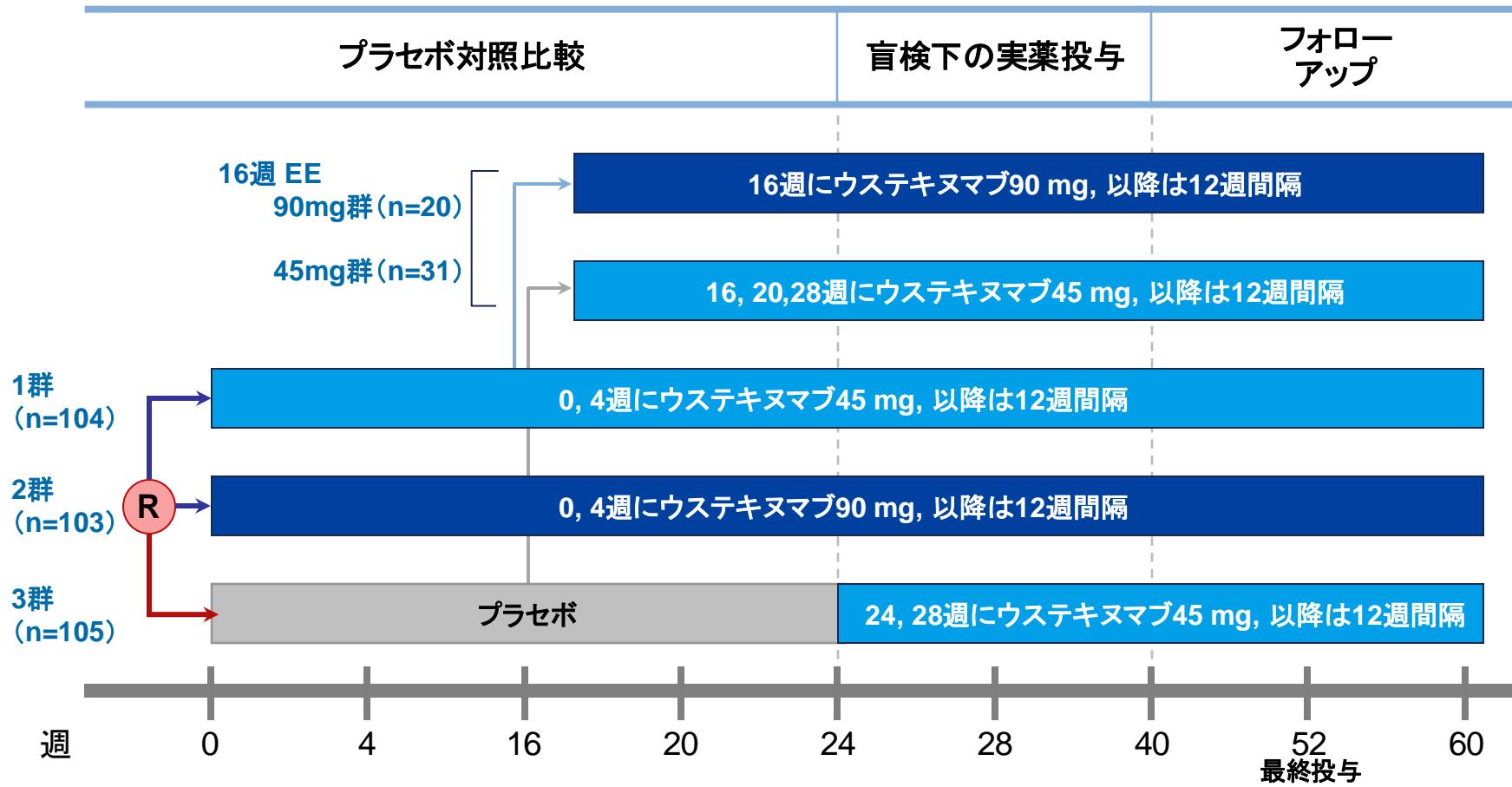
DMARD: Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug , NSAID: Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug , PsA: Psoriatic Arthritis

TNF: Tumor Necrosis Factor

McInnes IB, et al. Lancet. 2013; 382: 780-9. より改変

Kavanaugh A, et al. Arthritis Care Res Hoboken. 2015; 67:1739-49. より改変

ウステキヌマブ PSUMMIT2 試験デザイン



EE(Early Escape): 16週の評価において圧痛関節数および腫脹関節数の初回投与前からの改善が5%未満の患者
DMARD: Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug, NSAID: Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug, PsA: Psoriatic Arthritis, TNF: Tumor Necrosis Factor

ウステキヌマブ PSUMMIT1 患者背景

| | プラセボ (n=206) | ウステキヌマブ 45mg (n=205) | ウステキヌマブ 90mg(n=204) | | プラセボ (n=206) | ウステキヌマブ 45mg (n=205) | ウステキヌマブ 90mg(n=204) |
|------------------------|---------------------|-------------------------|------------------------|----------------------|---------------------|-------------------------|------------------------|
| 男性 | 108 (52.4%) | 106 (51.7%) | 116 (56.9%) | 1つ以上の指趾炎 を有する患者 | 96 (46.6%) | 101 (49.3%) | 99 (48.5%) |
| 年齢、歳 | 48.0 (39.0–57.0) | 48.0 (39.0–55.0) | 47.0 (38.5–54.0) | 指趾炎スコア | 4.5 (2.0–10.0) | 4.0 (2.0–9.0) | 4.0 (2.0–11.0) |
| BMI, kg/m ² | 29.7 (25.4–35.2) | 29.4 (25.6–33.9) | 30.0 (25.7–34.2) | 腱の付着部炎 を有する患者 | 145 (70.4%) | 142 (69.3%) | 154 (75.5%) |
| 罹病期間(年) | | | | 腱の付着部炎 スコア | 4.0 (2.0–8.0) | 4.0 (2.0–7.0) | 5.0 (2.0–8.0) |
| 乾癬性関節炎 | 3.6 (1.0–9.7) | 3.4 (1.2–9.2) | 4.9 (1.7–8.3) | SF-36 | | | |
| 乾癬 | 13.1 (5.3–23.5) | 12.0 (4.1–22.2) | 14.1 (5.4–22.4) | 精神的 評価項目 | 42.5 (37.2–46.2) | 42.8 (38.7–48.0) | 41.8 (37.7–46.9) |
| BSA ≥3% | 146 (70.9%) | 145 (70.7%) | 149 (73.0%) | 身体的 評価項目 | 35.8 (31.8–40.1) | 35.5 (30.6–40.1) | 36.5 (30.2–40.1) |
| PASIスコア | 8.8 (4.4–14.3) | 7.1 (3.3–15.3) | 8.4 (4.8–14.7) | MTX *投与 | 96 (46.6%) | 99 (48.3%) | 101 (49.5%) |
| DLQIスコア | 11.0 (5.0–18.0) | 10.0 (5.0–16.0) | 9.0 (5.0–16.0) | 投与量(mg/週) | 15.0 (12.5–20.0) | 15.0 (10.0–20.0) | 15.0 (15.0–20.0) |
| 腫脹関節数 | 12.0 (8.0–19.0) | 10.0 (7.0–15.0) | 10.0 (7.0–16.0) | 平均投与量 (SD) (mg/週) | 15.8 (4.7) | 15.9 (4.8) | 16.5 (4.8) |
| 圧痛関節数 | 22.0 (13.0–33.0) | 18.0 (12.0–28.0) | 20.0 (12.0–32.0) | 経口ステロイド薬 投与 | 32 (15.5%) | 36 (17.6%) | 28 (13.7%) |
| CRP, mg/L | 9.6 (6.0–18.6) | 10.0 (5.9–21.1) | 12.3 (6.5–21.7) | 投与量(mg/日) | 5.0 (5.0–7.5) | 7.5 (5.0–10.0) | 5.0 (5.0–10.0) |
| HAQ-DIスコア | 1.3 (0.8–1.8) | 1.3 (0.8–1.8) | 1.3 (0.8–1.6) | 平均投与量 (SD) (mg/日) | 5.9 (2.2) | 6.9 (2.8) | 6.9 (2.6) |
| DAS28-CRP | 5.2 (4.4–6.0) | 5.2 (4.6–5.7) | 5.2 (4.6–5.8) | NSAID投与 | 151 (73.3%) | 156 (76.1%) | 151 (74.0%) |

n (%)

*本邦では乾癬に対する適応なし

中央値(四分位範囲)

BMI: Body Mass Index, BSA: Body Surface Area, CRP: C-Reactive Protein, DAS: Disease Activity Score, DLQI: Dermatology Life Quality Index

HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index, MTX: Methotrexate, NSAID: Non Steroidal Anti-Inflammatory Drug

PASI: Psoriasis Area and Severity Index

McInnes IB, et al. Lancet. 2013; 382: 780-9.

ウステキヌマブ PSUMMIT2 患者背景

| | プラセボ (n=104) | ウステキヌマブ 45mg (n=103) | ウステキヌマブ 90mg(n=105) | | プラセボ (n=104) | ウステキヌマブ 45mg (n=103) | ウステキヌマブ 90mg(n=105) |
|-------------------------------|----------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------------|---------------------|-------------------------|------------------------|
| 女性 | 53 (51.0) | 55 (53.4) | 56 (53.3) | 腱付着部炎 | 73 (70.2) | 72 (69.9) | 76 (72.4) |
| 年齢(歳) | 48.0 (38.5-56.0) | 49.0 (40.0-56.0) | 48.0 (41.0-57.0) | 腱付着部炎 スコア | 4.0 (2.0-8.0) | 6.0 (3.0-9.0) | 5.0 (3.0-8.0) |
| BMI (kg/m²) | 30.5 (26.8-35.7) | 30.2 (25.5-36.9) | 30.3 (25.3-37.1) | 脊椎炎/ 末梢関節炎 | 22 (21.2) | 26 (25.2) | 22 (21.0) |
| 罹病期間(年) | | | | BASDAIスコア | 6.6 (5.8-7.8) | 7.6 (5.7-8.2) | 7.1 (5.8-7.9) |
| 乾癬性関節炎 | 5.5 (2.3-12.2) | 5.3 (2.3-12.2) | 4.5 (1.7-10.3) | BSA\geq3% | 80 (76.9) | 80 (77.7) | 81 (77.1) |
| 乾癬 | 11.4 (6.0 - 22.0) | 13.3 (5.0-24.4) | 11.3 (4.5-21.4) | PASIスコア | 7.9 (4.5-16.0) | 8.6 (4.5-18.3) | 8.8 (4.5-18.0) |
| 腫脹関節数 | 11.0 (7.0-18.0) | 12.0 (8.0-19.0) | 11.0 (7.0-17.0) | DLQIスコア | 11.0 (5.0-16.5) | 11.0 (6.0-18.0) | 10.0 (6.0-18.0) |
| 圧痛関節数 | 21.0 (11.0-30.0) | 22.0 (15.0-33.0) | 22.0 (14.0-36.0) | FACIT-Fatigue スコア | 28.0 (17.0-34.5) | 26.0 (17.0-33.0) | 24.5 (17.0-34.5) |
| CRP (mg/L) | 8.5 (4.6-22.0) | 13.0 (4.5-36.3) | 10.1 (4.8-19.8) | SF-36 | n=104 | n=102 | n=104 |
| HAQ-DIスコア | 1.3 (0.8-1.8) | 1.4 (0.8-1.9) | 1.3 (0.8 - 1.9) | 精神的 評価項目 | 41.8 (31.6-53.5) | 43.7 (33.0-54.6) | 41.4 (33.8-54.9) |
| DAS28-CRP スコア | 5.2 (4.4-5.9) | 5.6 (4.9-6.3) | 5.3 (4.7 - 6.0) | 身体的 評価項目 | 29.4 (23.3-36.2) | 28.0 (22.6-34.0) | 28.2 (21.8-33.6) |
| 1つ以上の指趾炎 を有する 患者 | 38 (36.5) | 48 (46.6) | 41 (39.0) | MTX * 投与 | 49 (47.1) | 54 (52.4) | 52 (49.5) |
| 指趾炎スコア | 7.0 (3.0-14.0) | 5.0 (2.0-13.0) | 7.0 (2.0 - 15.0) | 投与量(mg/週) | 17.4/17.5 | 17.2/15.0 | 15.9/15.0 |
| | | | | 経口ステロイド薬 投与 | 13 (12.5) | 21 (20.4) | 16 (15.2) |
| | | | | 投与量(mg/日) | 8.0/7.5 | 7.0/5.0 | 7.5/7.5 |
| | | | | NSAID投与 | 77 (74.0) | 72 (69.9) | 70 (66.7) |

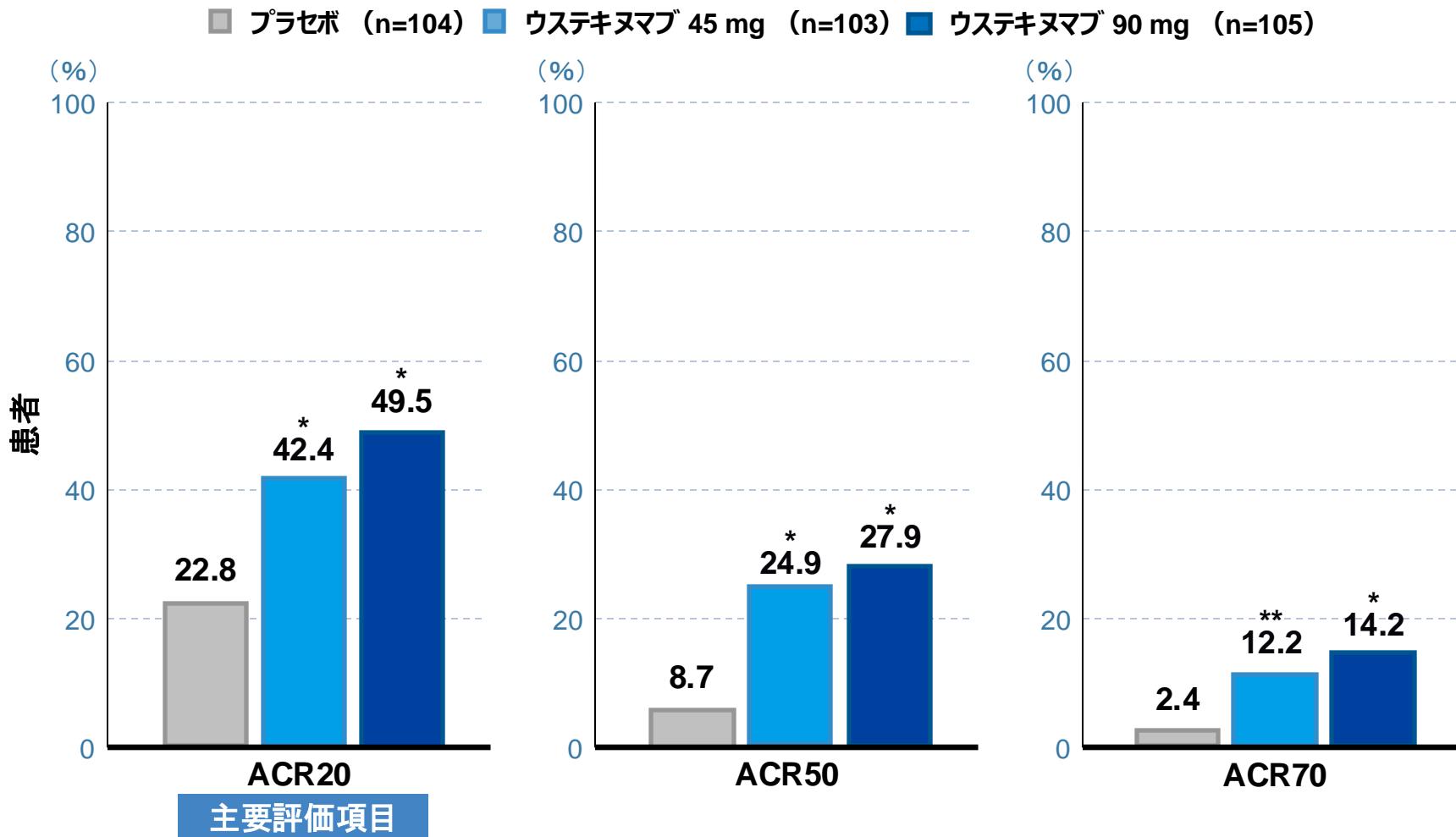
BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index,
 BMI: Body Mass Index, BSA: Body Surface Area, CRP: C-Reactive Protein,
 DAS: Disease Activity Score, DLQI: Dermatology Life Quality Index,
 FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue,
 HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index, MTX: Methotrexate,
 NSAID: Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug,
 PASI: Psoriasis Area and Severity Index

n (%)
 中央値(四分位範囲)
 平均値/中央値

*本邦では乾癬に対する適応なし

Ritchlin C, et al. Ann Rheum Dis. 2014; 73: 990-9. より改変

ウステキヌマブ PSUMMIT1 24週のACR20, 50, 70達成患者の割合

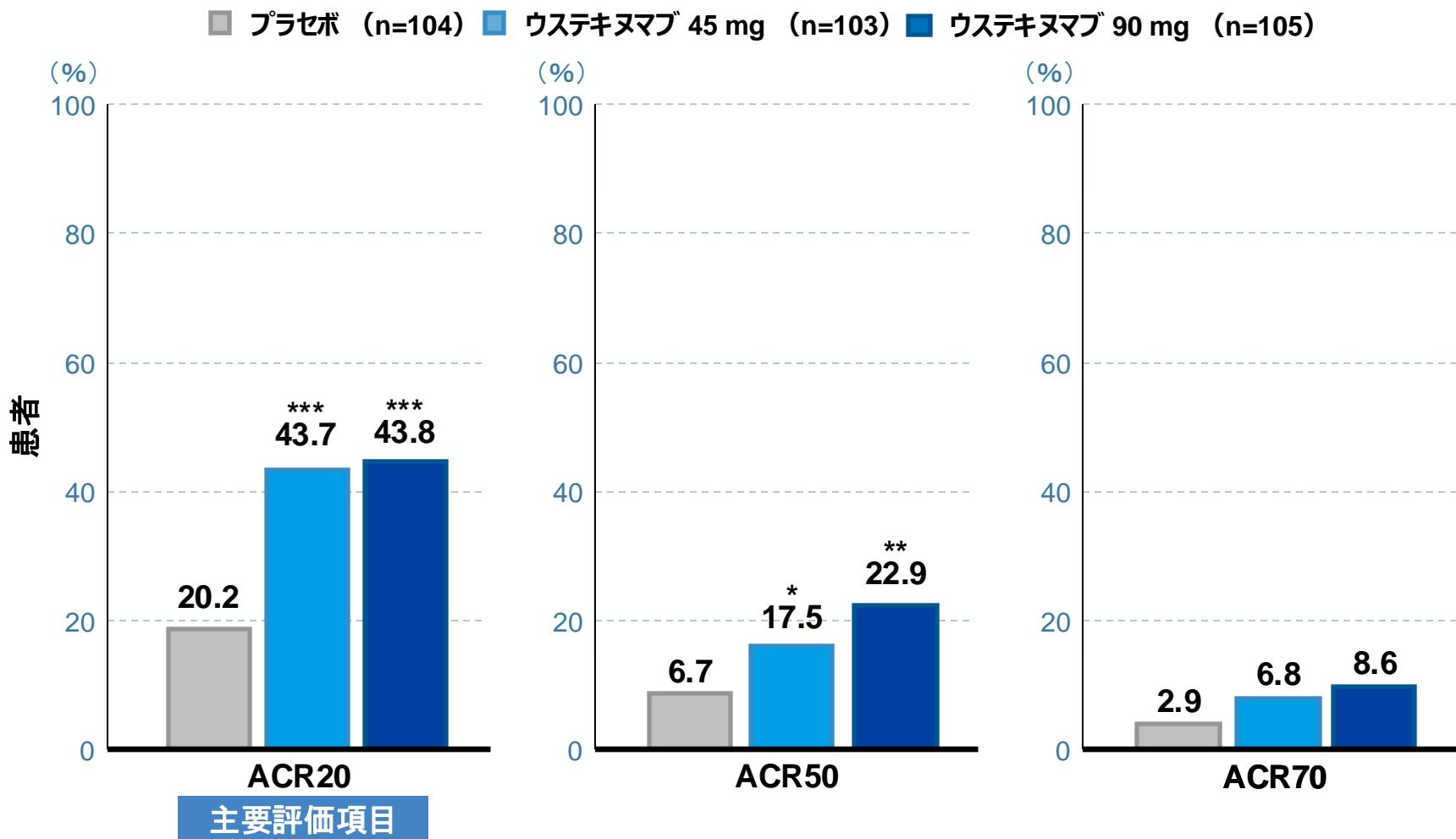


* p<0.0001, ** p=0.0001 (対プラセボ、van der Waerden法、ベースラインにおけるメトトレキサート使用の有無で補正)
欠測値はnon-responder imputation法で補完

ACR: American College of Rheumatology

McInnes IB, et al. Lancet. 2013; 382: 780-9. より改変

ウステキヌマブ PSUMMIT2 24週のACR20, 50, 70達成患者の割合



* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001 (対プラセボ、van der Waerden法、ベースラインにおけるメトトレキサート使用の有無で補正)
欠測値はnon-responder imputation法で補完

ACR: American College of Rheumatology

ウステキヌマブ PSUMMIT1&2 24および52週のHAQ-DIスコアの ベースラインからの変化量（中央値）

■ プラセボ

■ プラセボ→ウステキヌマブ 45 mg

■ ウステキヌマブ 45 mg

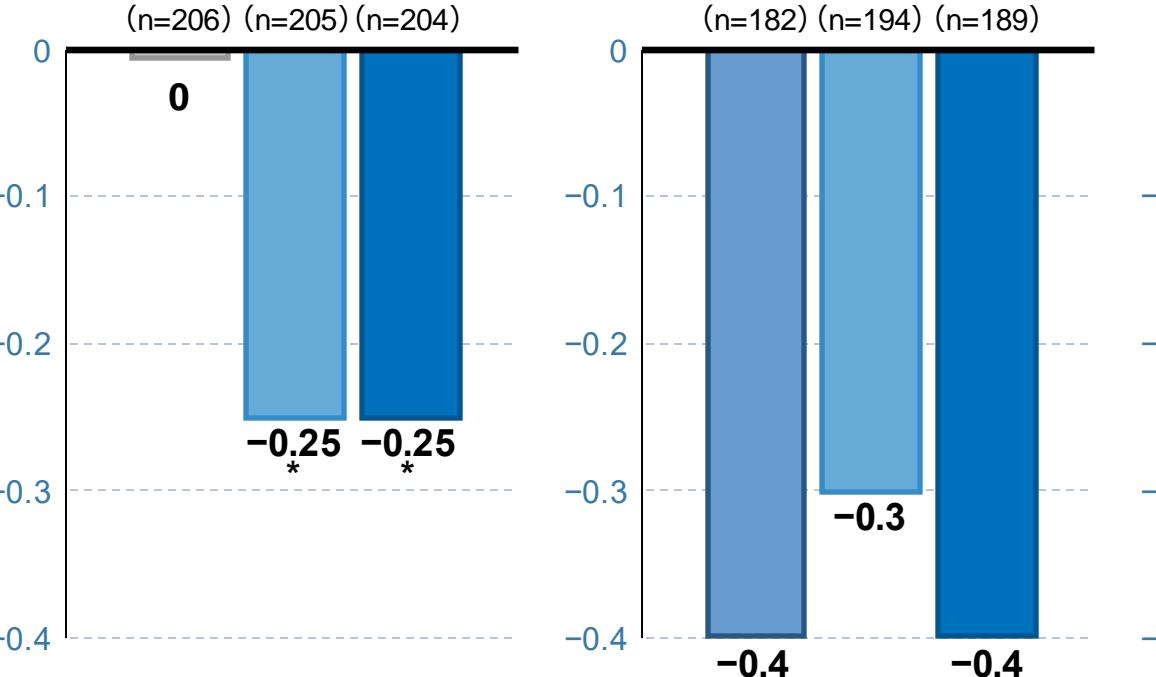
■ ウステキヌマブ 90 mg

PSUMMIT 1 試験¹

24週[†]

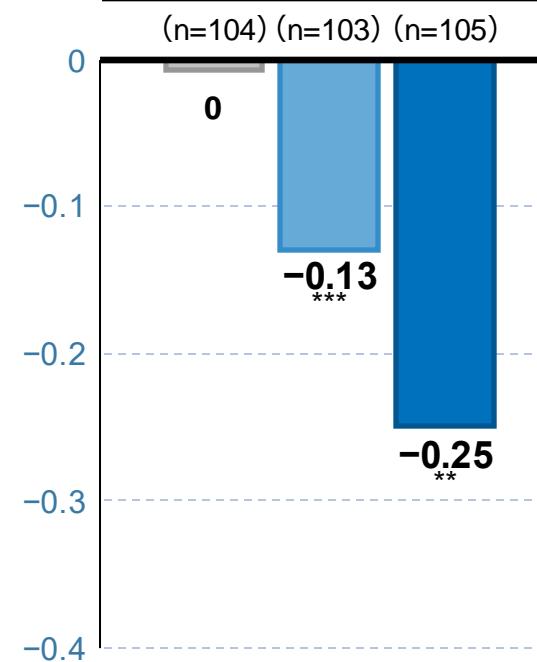
52週^{††}

変化量中央値



PSUMMIT 2 試験²

24週[†]



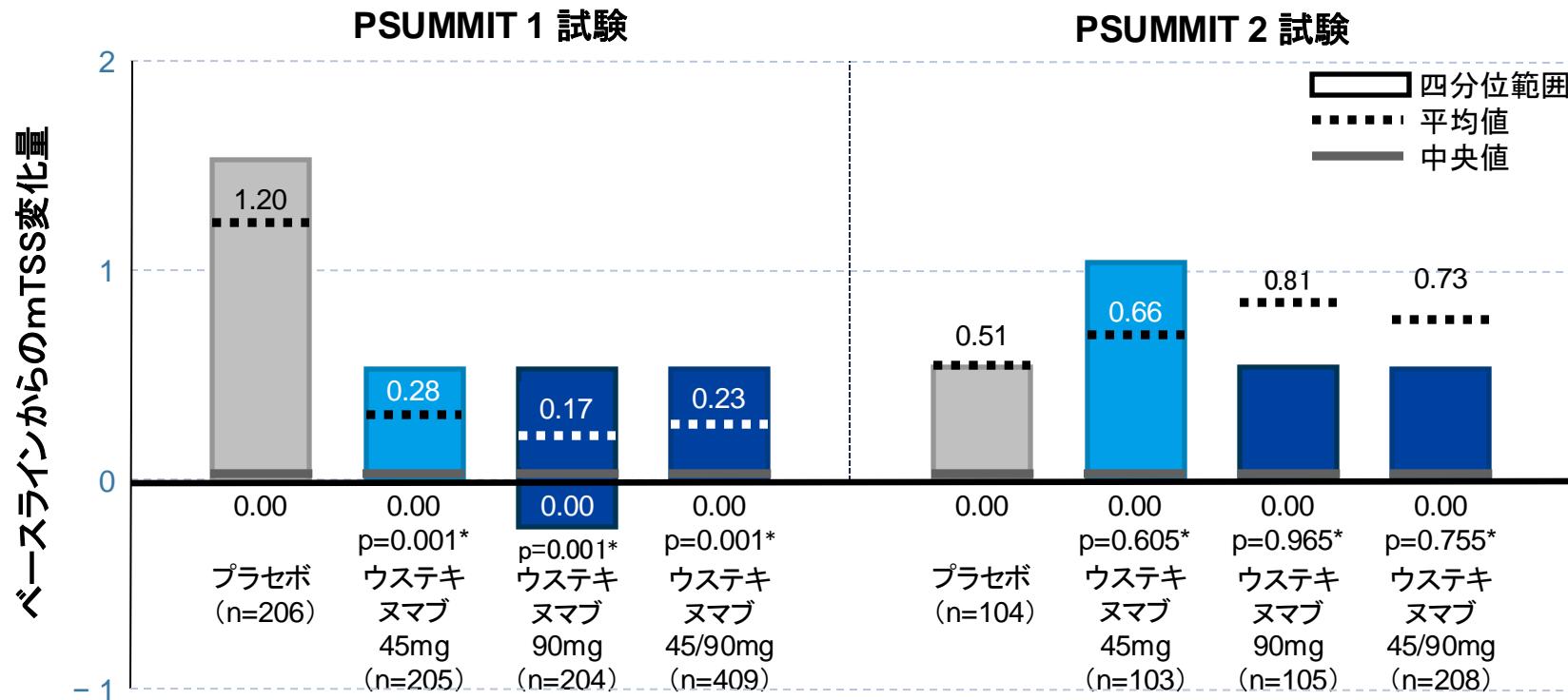
* p<0.0001, ** p<0.001, *** p<0.01 (対プラセボ、van der Waerden法、ベースラインにおけるメトレキサート使用の有無で補正)

† 欠測値はnon-responder imputation法で補完、†† 欠測値の補完なし

1. McInnes IB, et al. Lancet. 2013; 382: 780-9. より作図

2. Ritchlin C, et al. Ann Rheum Dis. 2014; 73: 990-9. より作図

ウステキヌマブ PSUMMIT 1&2 24週までの関節破壊抑制効果

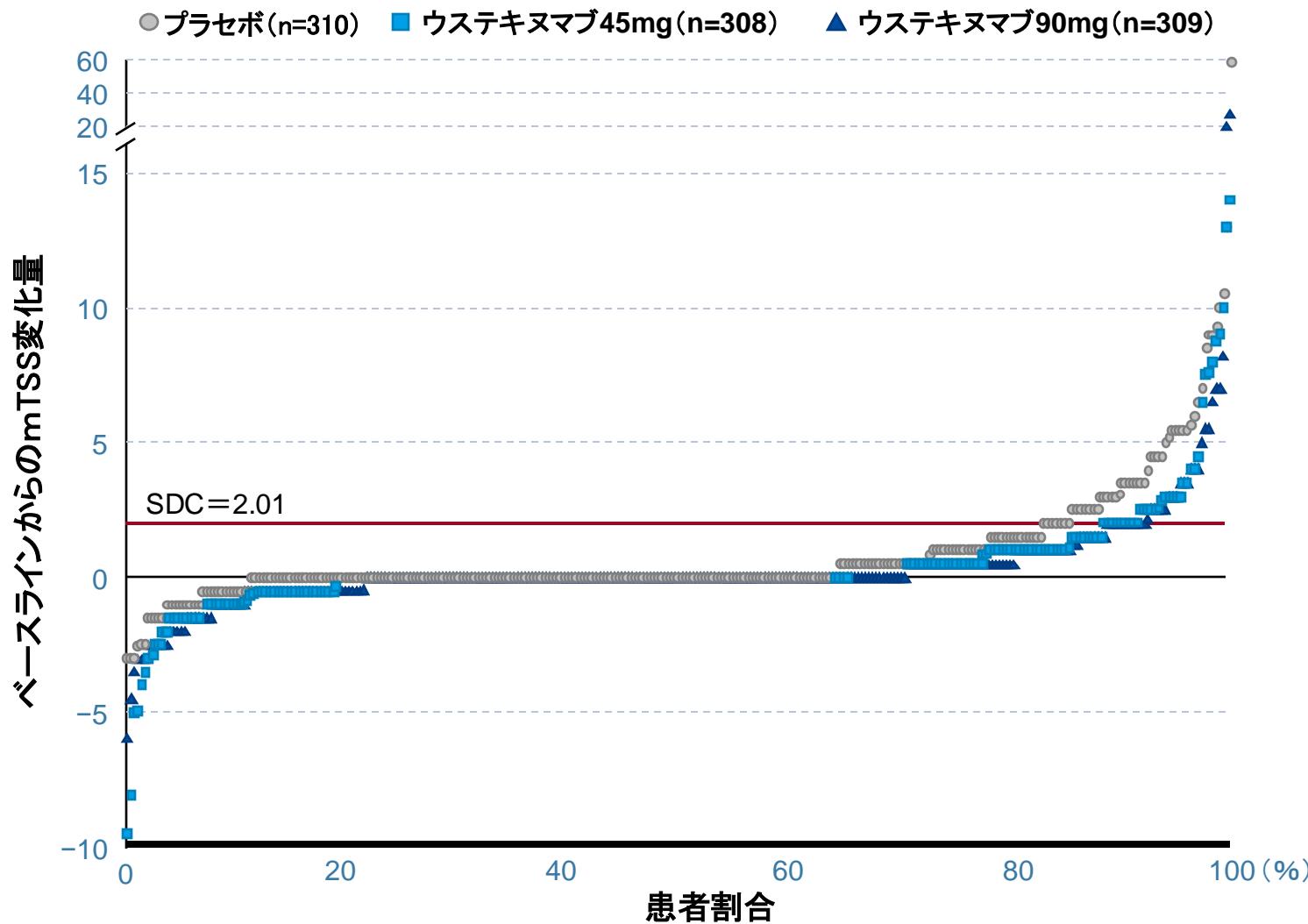


* vs. プラセボ (Cochran-Mantel-Haenszel検定、ベースラインにおけるメトトレキサート使用の有無で補正)

欠測値はlinear extrapolation法または線形補完するにはX線データが不十分な場合はmedian imputation法で補完

mTSS: Modified Total Sharp Score

ウステキヌマブ PSUMMIT1&2 24週時の関節破壊抑制効果（累積確率プロット）



欠測値はlinear extrapolation法または線形補完するにはX線データが不十分な場合はmedian imputation法で補完
mTSS: Modified Total Sharp Score, SDC: Smallest Detectable Change

Kavanaugh A, et al. Ann Rheum Dis. 2014; 73: 1000-6.

ウステキヌマブ PSUMMIT1 16週までの安全性の要約

| | プラセボ | ウステキヌマブ 45 mg | ウステキヌマブ 90 mg | ウステキヌマブ 統合群 |
|-------------|------------|------------------|------------------|----------------|
| 投与患者数 | 205 | 205 | 204 | 409 |
| 平均追跡調査期間（週） | 16.2 | 16.2 | 16.0 | 16.1 |
| 有害事象 | 86 (42.0%) | 82 (40.0%) | 89 (43.6%) | 171 (41.8%) |
| 感染症 | 43 (21.0%) | 34 (16.6%) | 40 (19.6%) | 74 (18.1%) |
| 重篤な有害事象 | 4 (2.0%) | 4 (2.0%) | 3 (1.5%) | 7 (1.7%) |

- 16週までにMACEイベントは報告されていない

MACE: Major Adverse Cardiac Events

ウステキヌマブ PSUMMIT2 24週までの安全性の要約

| | プラセボ (n=104) | EE プラセボ → 45 mg (n=31) | ウステキヌマブ 45 mg (n=103) | ウステキヌマブ 90 mg (n=104) |
|--------------|-----------------|---------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 有害事象 | 66 (63.5%) | 13 (41.9%) | 73 (70.9%) | 72 (69.2%) |
| 感染症 | 30 (28.8%) | 4 (12.9%) | 42 (40.8%) | 36 (34.6%) |
| 重篤な有害事象 | 5 (4.8%) | 1 (3.2%) | 0 | 2 (1.9%) |
| 投与中止に至った有害事象 | 11 (10.6%) | 0 | 2 (1.9%) | 3 (2.9%) |

EE: Early Escape, MACE: Major Adverse Cardiac Events

ウステキヌマブ PSUMMIT1 52週までの安全性の要約

| | プラセボ → ウステキヌマブ45 mg | ウステキヌマブ45 mg | ウステキヌマブ90 mg |
|-------------|------------------------|--------------|--------------|
| 投与患者数 | 189 | 205 | 204 |
| 平均追跡調査期間（週） | 29.8 | 50.4 | 50.2 |
| 有害事象 | 78 (41.3%) | 137 (66.8%) | 132 (64.7%) |
| 感染症 | 39 (20.6%) | 77 (37.6%) | 84 (41.2%) |
| 重篤な有害事象 | 10 (5.3%) | 12 (5.9%) | 7 (3.4%) |
| 悪性腫瘍 | 0 | 0 | 0 |

- 52週までに結核、日和見感染または悪性腫瘍の症例は報告されていない



乾癬性関節炎における セクキヌマブ IL-17A阻害薬

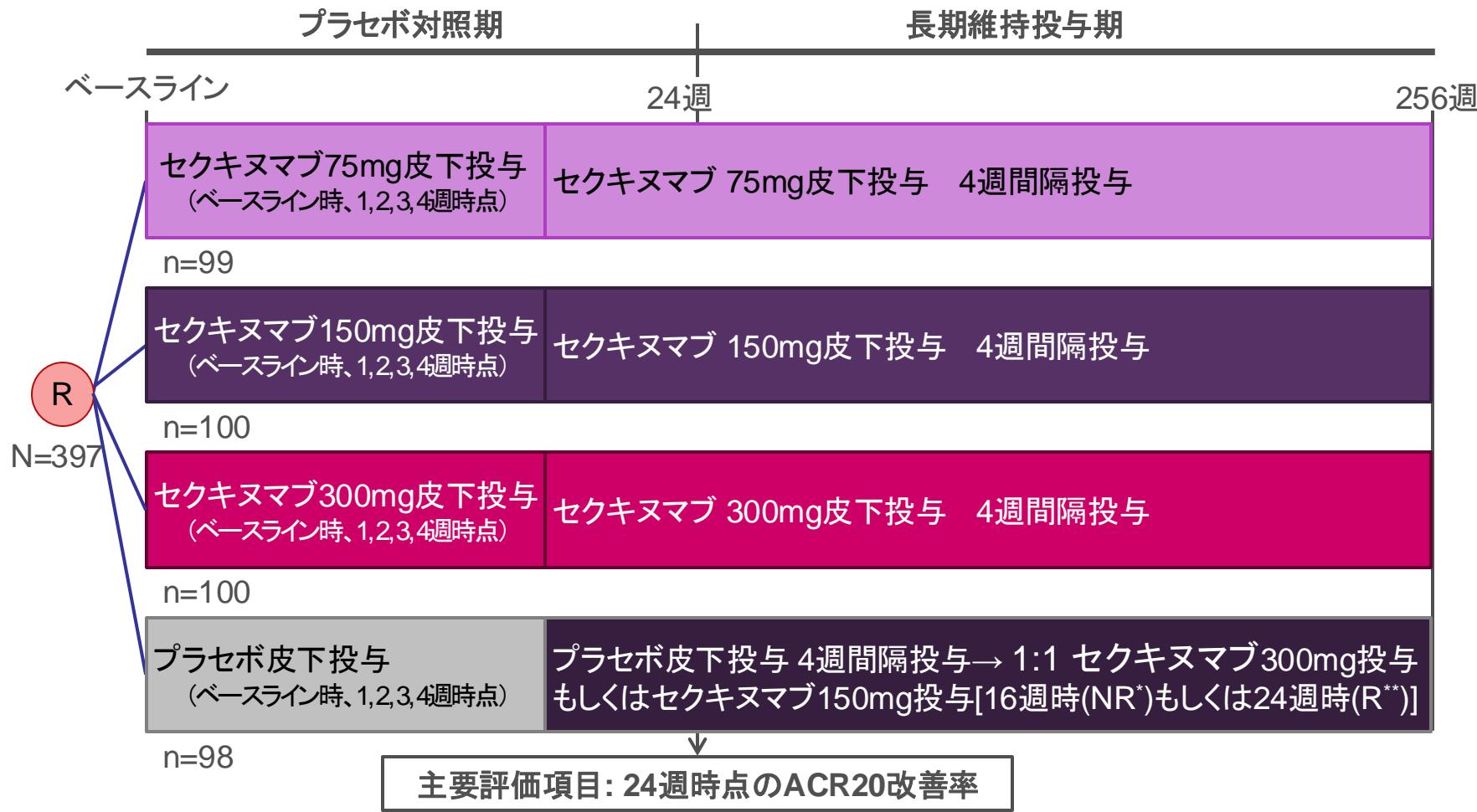
セクキヌマブ PsA

乾癬性関節炎での主要な第Ⅲ相試験

| 試験名 | 症例数 | 試験期間 (盲検/ 非盲検) | 対象患者 | 治療 | 主要 評価項目 | Reference |
|---------|-----|----------------------|--|--|-------------------------------|--|
| FUTURE1 | 606 | 52週, 盲検 | DMARD, NSAIDまたは TNF阻害薬で 効果不十分な 活動性の 乾癬性関節炎 患者* | セクキヌマブ10mg/kg 静注 (0週, 2週, 4週) + セクキヌマブ75mg皮下投与 (1群) セクキヌマブ150mg皮下投与 (2群) プラセボ投与 (3群) 8週、以降4週ごとに投与 | 24週時点 における ACR20改善 率 | Mease PJ, et al. N Engl J Med. 2015; 373: 1329-39. |
| FUTURE2 | 397 | 52週, 盲検 | DMARD, NSAIDまたは TNF阻害薬で 効果不十分な 活動性の 乾癬性関節炎 患者* | セクキヌマブ75mg皮下投与(1群) セクキヌマブ150mg皮下投与(2群) セクキヌマブ300mg皮下投与(3群) プラセボ投与 (4群) 0週、1週、2週、3週、4週、以降4週ごとに投 与 | 24週時点 における ACR20改善 率 | McInnes IB, et al. Lancet 2015, 386: 1137-46. |

* : CASPAR分類に合致した症例を乾癬性関節炎とした

セクキヌマブ FUTURE 2 試験デザイン



R: ランダム化

*NR: 16週時点で圧痛関節数 (TJC) および腫脹関節数 (TJC) の減少が20%未満だった患者

**R: 24週時点で圧痛関節数 (TJC) および腫脹関節数 (TJC) の減少が20% 以上だった患者

セクキヌマブ FUTURE 2

患者背景①

| | プラセボ群 (n=98) | セクキヌマブ 75mg投与群 (n=99) | セクキヌマブ 150mg投与群 (n=100) | セクキヌマブ 300mg投与群 (n=100) |
|--|-----------------|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 年齢 (歳) | 49.9 | 48.6 | 46.5 | 46.9 |
| 女性 n(%) | 59(60) | 52(53) | 45(45) | 49(49) |
| 乾癬病変がBSA3%以上の患者の割合 n(%) | 43(44) | 50(51) | 58(58) | 41(41) |
| PASIスコア≤10*の患者の割合 n(%) | 23(53) | 28(56) | 25(43) | 21(51) |
| PASIスコア>10*の患者の割合 n(%) | 20(47) | 22(44) | 33(57) | 20(49) |
| 指趾炎のある患者の割合 n(%) / 指趾炎数 | 27(28) / 2.7 | 33(33) / 3.0 | 32(32) / 4.5 | 46(46) / 3.6 |
| 付着部炎のある患者の割合 n(%) / 付着部炎数 | 65(66) / 3.1 | 68(69) / 3.2 | 64(64) / 3.2 | 56(56) / 2.8 |
| TJC -78 joints-/SJC -76 joints- | 23.4 / 12.1 | 22.2/10.8 | 24.1 / 11.9 | 20.2 / 11.2 |
| DAS28(CRP) | 4.7 | 4.7 | 4.9 | 4.8 |
| PASI* | 11.6 | 12.1 | 16.2 | 11.9 |
| Physician / Patient global assessment (VAS) | 55.0 / 57.6 | 59.0 / 59.0 | 56.7 / 62.0 | 55.0 / 60.7 |
| HAQ-DI | 1.2 | 1.2 | 1.2 | 1.3 |
| 痛み (VAS) | 55.4 | 56.7 | 58.9 | 57.7 |
| SF36-PCS | 37.4 | 36.2 | 36.2 | 36.9 |

特記がない限り、数値は平均値または割合(%)、*ベースラインにおいてBSAが3%以上であった患者を評価した

セクキヌマブ FUTURE 2

患者背景②

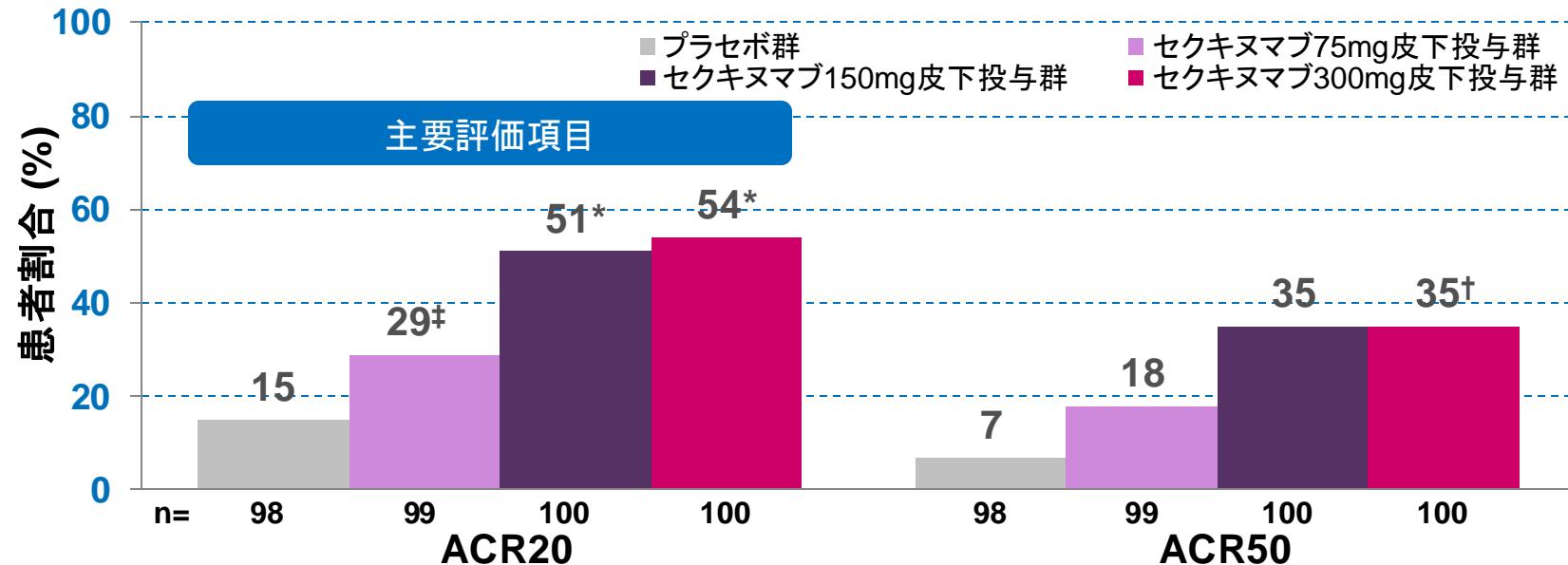
| | プラセボ群 (n=98) | セクキヌマブ 75mg投与群 (n=99) | セクキヌマブ 150mg投与群 (n=100) | セクキヌマブ 300mg投与群 (n=100) |
|--------------------|-----------------|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 人種 n(%) | | | | |
| 白人 | 94 (96) | 90 (91) | 90 (90) | 96 (96) |
| 黒人 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1) |
| アジア人 | 1 (1) | 5 (5) | 6 (6) | 2 (2) |
| 不明 | 0 (0) | 1 (1) | 0 (0) | 0 (0) |
| その他 | 3 (3) | 3 (3) | 4 (4) | 1 (1) |
| 体重 (kg) | 86.2 | 85.6 | 91.2 | 85.4 |
| 治療歴 n(%) | | | | |
| TNF阻害薬による乾癬性関節炎治療例 | | | | |
| 未使用 | 63 (64) | 65 (66) | 63 (63) | 67 (67) |
| 1剤 | 16 (16) | 21 (21) | 26 (26) | 16 (16) |
| 2-3剤 | 19 (19) | 13 (13) | 11 (11) | 17 (17) |
| メトトレキサート* 使用例# | 50 (51) | 47 (47) | 44 (44) | 44 (44) |
| 全身性グルココルチコイド使用# | 21 (21) | 19 (19) | 23 (23) | 18 (18) |

Anti-TNF: anti-Tumor Necrosis Factor; #: ランダム化の際に使用, *: 本邦では乾癬に対して適応なし

特記がない限り、数値は平均値または割合(%)、

セクキヌマブ FUTURE 2 24週時のACR20, 50

24週時点のACR20 / 50 達成率



ITT解析; *:p<0.0001; ‡:p=0.0399; †:p=0.0040 vs プラセボ

24週時点における疾患活動性

| 24週時点におけるDAS28(CRP)のベースラインからの平均変化量(p値) | |
|--|------------------|
| プラセボ群 | -0.96 |
| セクキヌマブ 75mg 皮下投与群 | -1.12 (NS) |
| セクキヌマブ 150mg 皮下投与群 | -1.58 (p=0.0057) |
| セクキヌマブ 300mg 皮下投与群 | -1.61 (p=0.0013) |

セクキヌマブ FUTURE 2 16週時点までの有害事象

| | プラセボ群 (n=98) | セクキヌマブ 75mg投与群 (n=99) | セクキヌマブ 150mg投与群 (n=100) | セクキヌマブ 300mg投与群 (n=100) |
|---------------------------|-----------------|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 有害事象発現率 n(%) | 57(58) | 48(48) | 57(58) | 56(56) |
| 重篤な有害事象発現率n(%) | 2(2) | 4(4) | 1(1) | 5(5) |
| 死亡率 n(%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 有害事象により継続不能となった患者の割合 n(%) | 3(3) | 2(2) | 0 | 2(2) |
| 感染症および寄生虫症 n(%) | 30(31) | 23(23) | 30(30) | 29(29) |
| 一般的な有害事象*n(%) | | | | |
| 上気道感染症 | 7(7) | 10(10) | 8(8) | 4(4) |
| 鼻咽頭炎 | 8(8) | 6(6) | 4(4) | 6(6) |
| 下痢 | 3(3) | 3(3) | 2(2) | 2(2) |
| 頭痛 | 4(4) | 2(2) | 4(4) | 7(7) |
| 嘔気 | 4(4) | 4(4) | 4(4) | 3(3) |
| 副鼻腔炎 | 1(1) | 0 | 2(2) | 1(1) |
| 乾癬性関節炎 | 2(2) | 1(1) | 3(3) | 0 |
| 尿路感染 | 4(4) | 1(1) | 4(4) | 2(2) |
| 血尿 | 1(1) | 1(1) | 3(3) | 2(2) |
| 嘔吐 | 1(1) | 2(2) | 2(2) | 2(2) |

*一般的な有害事象:MedDRAに基本語として登録されており、セクキヌマブ投与群で16週時点までに少なくとも2%以上に認められた有害事象

セクキヌマブ FUTURE 2

52週時点までの有害事象および忍容性

| | プラセボ群 (n=98) | セクキヌマブ 75mg投与群 (n=99) | セクキヌマブ 150mg投与群 [†] (n=143) | セクキヌマブ 300mg投与群 [†] (n=145) |
|---------------------------|-----------------|-----------------------------|--|--|
| 有害事象発現率 n(/100人年) | 61(323.5) | 77(175.3) | 117(209.0) | 113(189.1) |
| 重篤な有害事象発現率 n(/100人年) | 3(8.6) | 12(11.2) | 8(5.1) | 10(6.4) |
| 死亡率 n(%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 有害事象により継続不能となった患者の割合 n(%) | 4(4) | 5(5) | 1(1) | 2(2) |
| 感染症もしくは寄生虫症 n(/100人年) | 30(108.0) | 48(63.7) | 82(86.7) | 78(78.7) |
| 一般的な有害事象 n(/100人年)* | | | | |
| 上気道感染症 | 7(20.7) | 21(21.8) | 25(17.6) | 26(17.9) |
| 鼻咽頭炎 | 8(24.2) | 11(10.5) | 18(12.3) | 20(13.5) |
| 下痢 | 3(8.8) | 8(7.4) | 8(5.1) | 10(6.3) |
| 頭痛 | 5(14.9) | 5(4.6) | 10(6.5) | 9(5.9) |
| 嘔気 | 4(11.9) | 6(5.6) | 8(5.2) | 7(4.5) |
| 副鼻腔炎 | 1(2.9) | 5(4.6) | 6(3.8) | 10(6.5) |
| 乾癬性関節炎 | 2(5.8) | 6(5.5) | 10(6.5) | 5(3.1) |
| 尿路感染 | 4(11.8) | 4(3.6) | 6(3.9) | 6(3.8) |
| 血尿 | 1(2.9) | 3(2.7) | 4(2.5) | 2(1.3) |
| 嘔吐 | 2(5.8) | 4(3.6) | 4(2.5) | 3(1.9) |

100人年:1人の対象者を100年観察もしくは100人の患者を1年間観察した場合に起こる事象を表している

†:16週または24週時点での治療反応により、投与量の変更を行った症例を含む

*一般的な有害事象:MedDRAに基本語として登録されており、セクキヌマブ投与群で全治療期間において少なくとも5/100人年に認められた副作用

McInnes IB, et al. Lancet. 2015; 386: 1137-46.

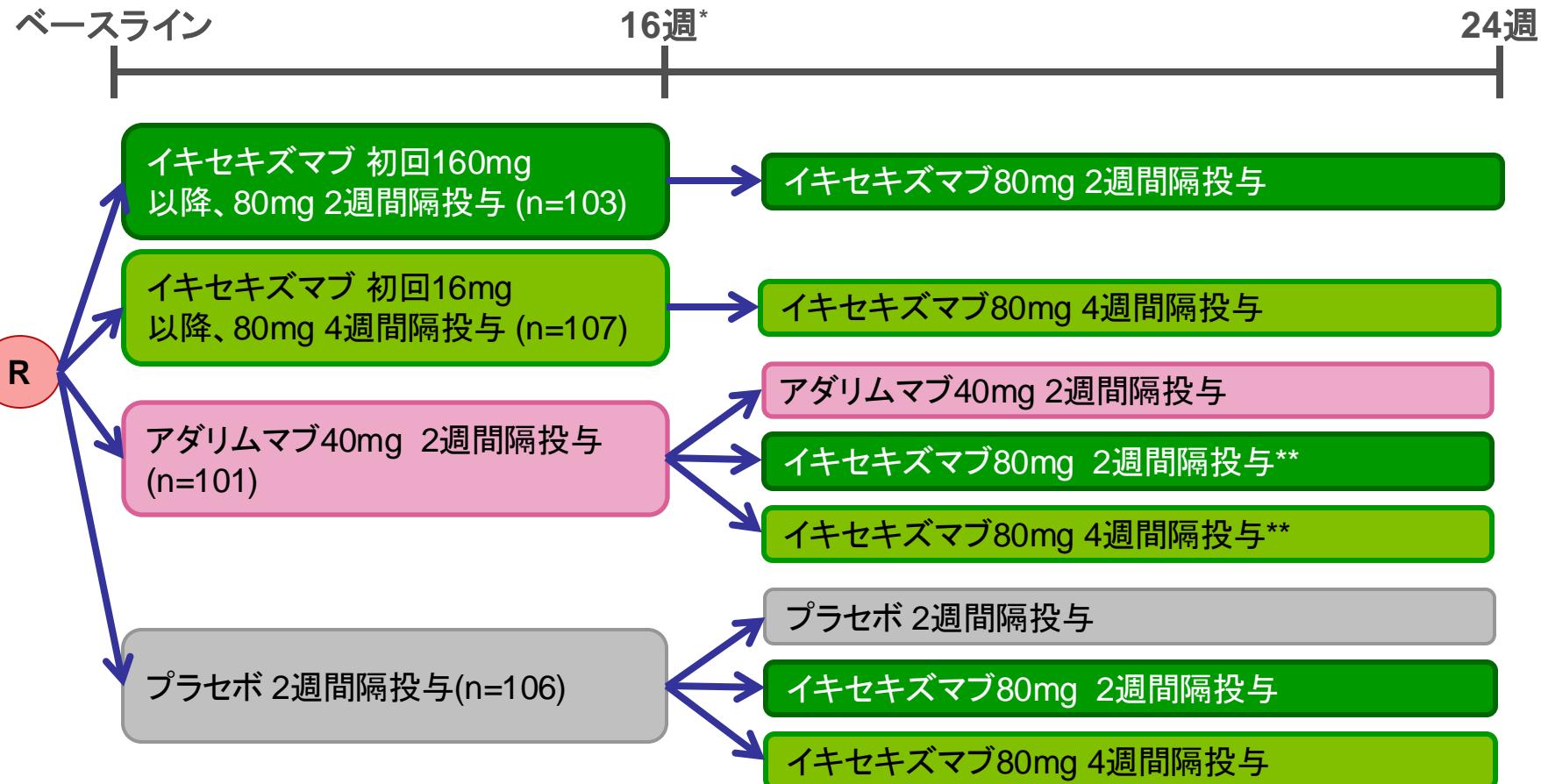


乾癬性関節炎における イキセキズマブ IL-17阻害薬

イキセキズマブ PsA 乾癬性関節炎での主要な第Ⅲ相試験

| 試験名 | 症例数 | 試験期間 (盲検/ 非盲検) | 対象患者 | 治療 | 主要評価項目 | Reference |
|--------------------|-----|-------------------|--|---|---------------------------|--|
| SPIRIT P1 (第Ⅲ相) | 417 | 24週、 盲検 | bDMARDによる 治療歴のない 活動性乾癬性 関節炎患者 CASPAR分類に よって乾癬性関 節炎と診断され た患者 | イキセキズマブ80mg 4週間隔投与、 イキセキズマブ80mg 2週間隔投与、 プラセボ 2週間隔投与、 アダリムマブ40mg 2週間隔投与 | 24週時点に おける ACR20改善率 | Mease PJ, et al. Ann Rheum Dis. 2017; 76: 79-87. |

イキセキズマブ SPIRIT-P1 試験デザイン



*16週時に効果不十分例(圧痛関節数及び腫脹関節数のベースラインからの改善がいずれも20%未満であった患者)に対して救済治療を追加
**プラセボによるウォッシュアウト(8週間)後にイキセキズマブを投与

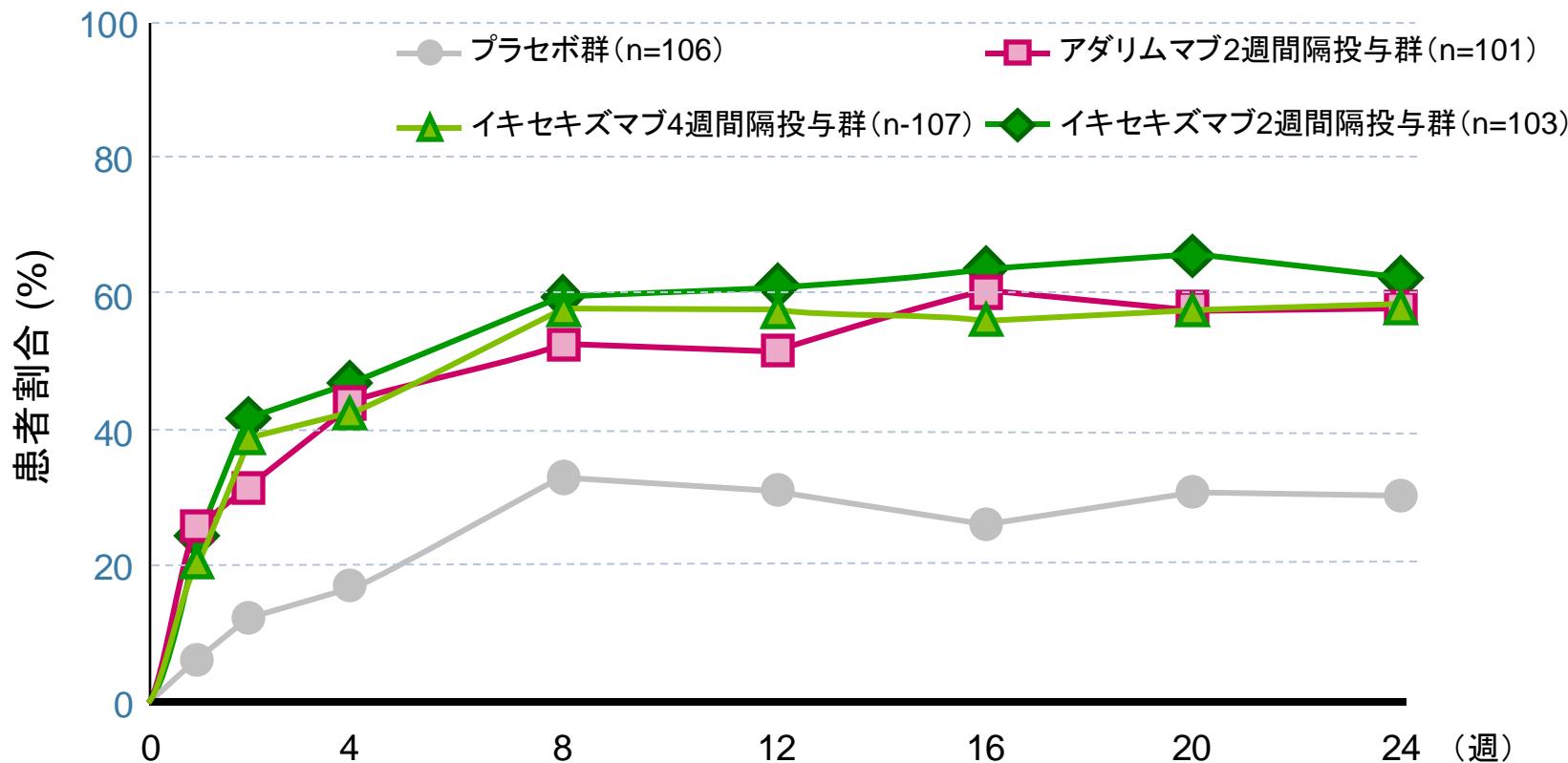
イキセキズマブ SPIRIT-P1

患者背景

| | プラセボ群 (n=106) | イキセキズマブ 4週間隔投与群 (n=107) | イキセキズマブ 2週間隔投与群 (n=103) | アダリムマブ 投与群 (n=101) |
|--------------------------------------|------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------|
| 年齢、歳 | 50.6 (12.3) | 49.1 (10.1) | 49.8 (12.6) | 48.6 (12.4) |
| 男性 | 48 (45.3%) | 45 (42.1%) | 48 (46.6%) | 51 (50.5%) |
| 体重、kg | 83.8 (19.6) | 85.5 (23.0) | 81.6 (17.5) | 91.6 (21.9)* |
| BMI, kg/m² | 29.2 (6.3) | 30.2 (8.4) | 28.6 (6.6) | 32.1 (11.4)** |
| 人種 | | | | |
| 白人 | 99 (93.4%) | 102 (95.3%) | 96 (93.2%) | 95 (94.1%) |
| アジア人 | 5 (4.7%) | 2 (1.9%) | 5 (4.9%) | 3 (3.0%) |
| American Indian または Alaska native | 2 (1.9%) | 2 (1.9%) | 2 (1.9%) | 3 (3.0%) |
| その他 | 0 | 1 (0.9%) | 0 | 0 |
| 乾癬性関節炎の罹病期間、年 | 6.3 (6.9) | 6.2 (6.4) | 7.2 (8.0) | 6.9 (7.5) |
| 乾癬の罹病期間、年 | 16.0 (13.8) | 16.5 (13.8) | 17.0 (14.0) | 15.7 (12.7) |

特記がない限り数値は平均(標準偏差)またはn(%) *:p ≤ 0.01 vs placebo, **p ≤ 0.05 vs P placebo
BMI, Body-Mass Index. BSA, Body Surface Area

イキセキズマブ SPIRIT-P1 24週までのACR20達成率



| | ACR20達成率 |
|----------------|----------|
| プラセボ群 | 30.2 % |
| イキセキズマブ4週間隔投与群 | 57.9 % |
| イキセキズマブ2週間隔投与群 | 62.1 % |
| アダリムマブ2週間隔投与群 | 57.4 % |

イキセキズマブ SPIRIT-P1 24週までの有害事象①

| | プラセボ群 (n=106) | イキセキズマブ 4週 間隔投与群 (n=107) | イキセキズマブ 2週 間隔投与群 (n=102) | アダリムマブ 投与群 (n=101) |
|-------------------------------|------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------|
| 有害事象発現例数(%) | 50 (47.2) | 71 (66.4) [†] | 67 (65.7) [†] | 65 (64.4) [‡] |
| 一般的な有害事象 ^① , n (%) | | | | |
| 注射部位反応 | 0 | 13 (12.1) ^{**} | 16 (15.7) ^{**} | 2 (2.0) |
| 注射部位紅斑 | 0 | 7 (6.5) [‡] | 13 (12.7) ^{**} | 2 (2.0) |
| 鼻咽頭炎 | 5 (4.7) | 7 (6.5) | 3 (2.9) | 7 (6.9) |
| 頭痛 | 1 (0.9) | 4 (3.7) | 4 (3.9) | 3 (3.0) |
| 上気道感染 | 7 (6.6) | 5 (4.7) | 3 (2.9) | 5 (5.0) |
| ALT増加 | 0 | 3 (2.8) | 4 (3.9) | 3 (3.0) |
| 下痢 | 3 (2.8) | 2 (1.9) | 5 (4.9) | 3 (3.0) |
| 痙攣 | 1 (0.9) | 3 (2.8) | 4 (3.9) | 1 (1.0) |
| 気管支炎 | 3 (2.8) | 3 (2.8) | 3 (2.9) | 4 (4.0) |
| AST増加 | 0 | 2 (1.9) | 3 (2.9) | 2 (2.0) |
| 嘔気 | 2 (1.9) | 0 | 5 (4.9) | 4 (4.0) |
| 乾癬性関節炎 | 1 (0.9) | 3 (2.8) | 2 (2.0) | 3 (3.0) |
| 腰痛 | 0 | 2 (1.9) | 2 (2.0) | 3 (3.0) |

† p≤0.01 vs プラセボ群、‡ p≤0.025 vs プラセボ群、** p≤0.001 vs プラセボ投与群

① MedDRA Version.17.1に標準語として掲載されており、イキセキズマブ投与の2群において2.0%以上発現した有害事象

ALT: Alanine Aminotransferase(アラニンアミノ基転移酵素)、AST: Aspartate Aminotransferase(アスパラギンアミノ酸転移酵素)

イキセキズマブ SPIRIT-P1 24週までの有害事象②

| | プラセボ群 (n=106) | イキセキズマブ 4週 間隔投与群 (n=107) | イキセキズマブ 2週 間隔投与群 (n=102) | アダリムマブ 投与群 (n=101) |
|---------------------------------|------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------|
| 重篤な有害事象発現例数(%) | 2 (1.9) | 6 (5.6) | 3 (2.9) | 5 (5.0) |
| 重篤な感染症発現例数(%) | 0 | 1 (0.9) | 2 (2.0) | 2 (2.0) |
| 有害事象による中止 | 2 (1.9) | 2 (1.9) | 4 (3.9) | 2 (2.0) |
| 注目すべき有害事象 ^{††} , n (%) | 36 (34.0) | 52 (48.6) [§] | 56 (54.9) [†] | 45 (44.6) |
| 感染症 | 27 (25.5) | 30 (28.0) | 24 (23.5) | 26 (25.7) |
| 注射部位反応 | 5 (4.7) | 26 (24.3) ^{**} | 27 (26.5) ^{**} | 6 (5.9) |
| 肝イベント | 7 (6.6) | 5 (4.7) | 9 (8.8) | 13 (12.9) |
| アレルギー反応/過敏症 | 3 (2.8) | 2 (1.9) | 5 (4.9) | 5 (5.0) |
| 血球減少(全種類) | 6 (5.7) | 1 (0.9) | 4 (3.9) | 4 (4.0) |
| 抑うつ | 0 | 2 (1.9) | 1 (1.0) | 1 (1.0) |
| 心血管イベント | 0 | 0 | 0 | 3 (3.0) |
| 悪性腫瘍 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 1 (1.0) |

† p≤0.01 vs プラセボ群、‡ p≤0.025 vs プラセボ群、§ p<0.05 vs プラセボ群、** p≤0.001 vs プラセボ投与群

††注目すべき有害事象は、有害事象として報告されMedDRA version. 17としてコード化された。注目すべき有害事象には全ての群で報告されなかったニューモシスチス肺炎、クローン病/潰瘍性大腸炎、および間質性肺炎が含まれていた。



乾癬性関節炎における グセルクマブ IL-23阻害薬

グセルクマブ

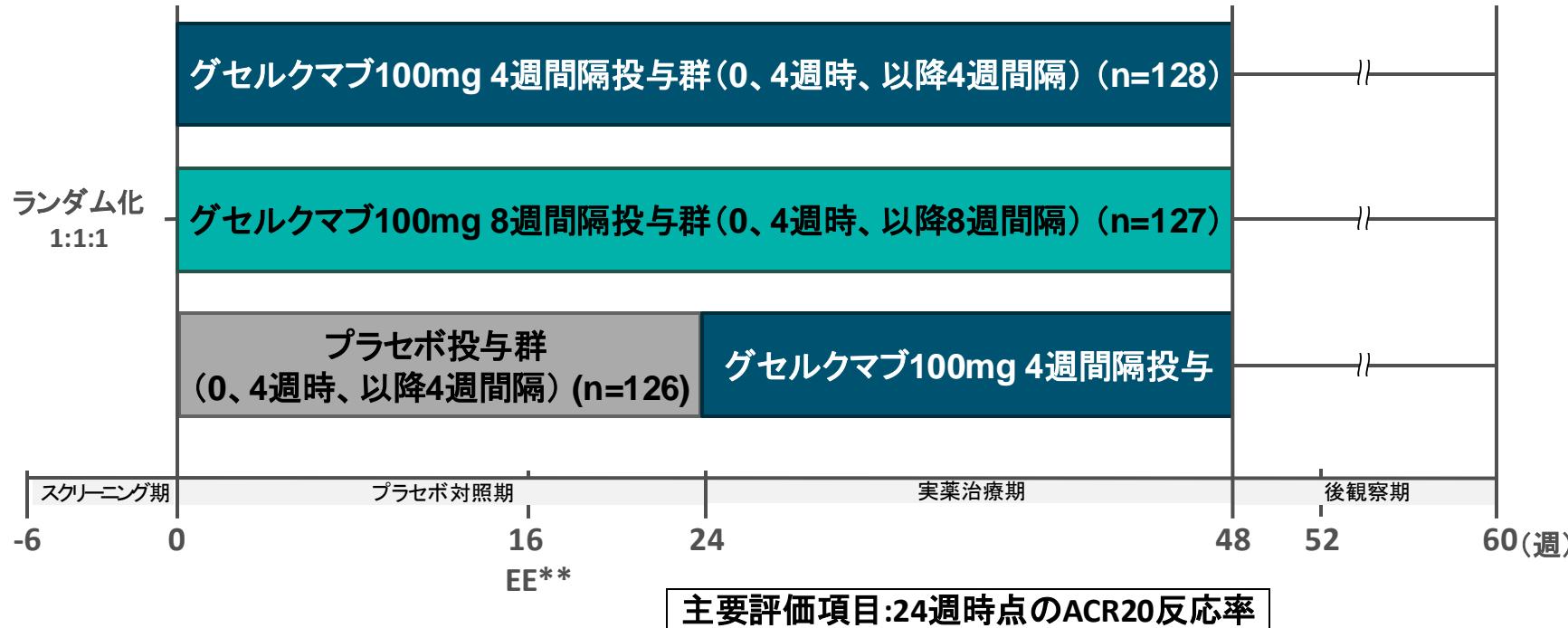
乾癬性関節炎での主要な第Ⅲ相試験

| 試験名 | 症例数 | 試験期間 (盲検/ 非盲検) | 対象患者 | 治療 | 主要評価項目 | Reference |
|--------------------|-----|---|--|--|---------------------------|---|
| DISCOVER1 (第Ⅲ相) | 381 | 60週、盲検 (0-24週: プラセボ対照、 24-52週: 実薬治療 【最終投与48週】、 52-60週: 安全性追跡) | nbDMARDs、 アプレミラスト、NSAIDsで 効果不十分な 活動性の 乾癬性関節炎患者 対象患者の30%は TNF阻害薬による 前治療歴があった | グセルクマブ100mg 4週間隔投与、 グセルクマブ100mg 8週間隔投与、 プラセボ投与 | 24週時点に おける ACR20改善率 | Deodhar A, et al. Lancet. 2020; published online March 13. doi:10.1016/ S0140- 6736(20)30265- 8. |
| DISCOVER2 (第Ⅲ相) | 739 | 112週、盲検 (0-24週: プラセボ対照、 24-100週: 実薬治療、 100-112週: 安全性追跡) | nbDMARDs、 アプレミラスト、NSAIDsで 効果不十分な 活動性の 乾癬性関節炎患者 生物学的製剤、 JAK阻害薬による 治療歴のある患者は 除外された | グセルクマブ100mg 4週間隔投与、 グセルクマブ100mg 8週間隔投与、 プラセボ投与 | 24週時点に おける ACR20改善率 | Mease PJ, et al. Lancet. 2020; published online March 13. doi:10.1016/S0 140- 6736(20)30263- 4. |

ACR: American College of Rheumatology response criteria, nbDMARDs: non-biologic disease-modifying antirheumatic drugs, NSAIDs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs,
TNF: tumour necrosis factor(腫瘍壊死因子), JAK: janus kinase(ヤヌスキナーゼ)

グセルクマブ DISCOVER1 試験デザイン

対象: nbDMARDs、アプレミラスト、NSAIDsで効果不十分な活動性の乾癬性関節炎患者381例
対象患者の30%はTNF阻害薬による前治療歴があった



**16週時点で、圧痛関節数及び腫脹関節数の改善が5%未満の改善であった患者は、全例early escape (EE)の対象となった。EE基準を満たした被験者は、治験医の裁量により、許可された併用薬の内、1つを開始または最大用量まで增量することが許可された。

維持量での使用が許可された併用薬: NSAIDs、経口CS、nbDMARDs (MTX, SSZ, HCQ, LEFの内1剤)

ACR: American College of Rheumatology response criteria, NSAIDs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, CS: corticosteroids, MTX: Methotrexate, SSZ: Sulfasalazine, LEF: Leflunomide, HCQ: Hydroxychloroquine, nbDMARDs: non-biologic disease-modifying antirheumatic drugs, TNF: tumour necrosis factor(腫瘍壊死因子)

グセルクマブ DISCOVER1

患者背景

記載のないものは全て平均値(SD)

| | グセルクマブ 100mg 4週間隔 投与群 (n=128) | グセルクマブ 100mg 8週間隔 投与群 (n=127) | プラセボ 投与群 (n=126) | | グセルクマブ 100mg 4週間隔 投与群 (n=128) | グセルクマブ 100mg 8週間隔 投与群 (n=127) | プラセボ 投与群 (n=126) |
|--|---|---|------------------------|--|---|---|------------------------|
| 年齢、歳 n(平均値) | 47.4(11.6) | 48.9 (11.5) | 49.0 (11.1) | Physician's global assessment, 0-10 cm VAS | 6.2 (1.6) | 6.2 (1.7) | 6.3 (1.7) |
| 性別 n(%) | | | | HAQ-DI | 1.1 (0.6) | 1.2 (0.6) | 1.1 (0.6) |
| 女性 | 62 (48%) | 59 (46%) | 65 (52%) | CRP、mg/dL 中央値(IQR) | 0.6(0.3-1.3) | 0.7 (0.4-1.9) | 0.8 (0.3-1.5) |
| 男性 | 66 (52%) | 68 (54%) | 61(48%) | Psoriatic BSA | 15.0% (16.0) | 13.1% (18.0) | 12.0% (16.0) |
| 人種 n(%) | | | | IGAスコア3もしくは4 | 62 (48%) | 57 (45%) | 43 (34%) |
| 白人 | 121 (95%) | 116 (91%) | 112 (89%) | PASIスコア0-72 | 9.5 (10.1) | 8.4 (9.8) | 7.7 (8.8) |
| その他 | 7 (5%) | 11 (9%) | 14 (11%) | 付着部炎併発患者数 | 73 (57%) | 72 (57%) [†] | 77 (61%) |
| 体重、kg | 86.7 (17.7) | 86.3 (20.0) | 85.2 (18.8) | 付着部炎スコア1-6 [‡] | 3.0 (1.5) | 2.7 (1.6) | 2.8 (1.6) |
| PsA罹患期間、年 | 6.6 (6.3) | 6.4 (5.9) | 7.2 (7.6) | 指趾炎併発患者 | 38 (30%) | 49 (39%) | 55 (44%) |
| 腫脹関節数0-66 | 8.6 (5.8) | 10.9 (9.3) | 10.1 (7.1) | 指趾炎スコア1-60 [§] | 9.4 (12.5) | 8.2 (10.0) | 6.6 (7.4) |
| 圧痛関節数0-68 | 17.7 (13.1) | 20.2 (14.5) | 19.8(14.4) | SF-36 | | | |
| Patient's assessment of pain, 0-10 cm VAS | 5.9 (2.0) | 6.0 (2.1) | 5.8 (2.2) | 身体的側面サマリースコア 0-100 | 35.9 (8.3) | 34.1 (7.6) | 33.8 (8.5) |
| Patient's global assessment - arthritis, 0-10 cm VAS | 6.1 (2.0) | 6.5 (2.0) | 6.1 (2.2) | 精神的側面サマリースコア 0-100 | 46.5 (9.8) | 47.0 (11.1) | 48.7 (9.6) |

†:ベースラインで未測定の1例を除いた126を対象とした、‡:ベースラインにおける付着部炎スコアを測定できた患者(グセルクマブ100mg4週間隔投与群 n=73、グセルクマブ100mg8週間隔投与群 n=72、プラセボ投与群 n=77)。§:ベースラインにおける指趾炎スコアを測定できた患者(グセルクマブ100mg 4週間隔投与群 n=38、グセルクマブ100mg 8週間隔投与群: n=49; プラセボ投与群 n=55)。CRP: C-reactive protein, HAQ-DI: health assessment questionnaire-disability index, BSA: Body Surface Area, IGA: investigator global assessment, PASI: psoriasis area and severity index, PsA: psoriatic arthritis, SF-36: short-form 36

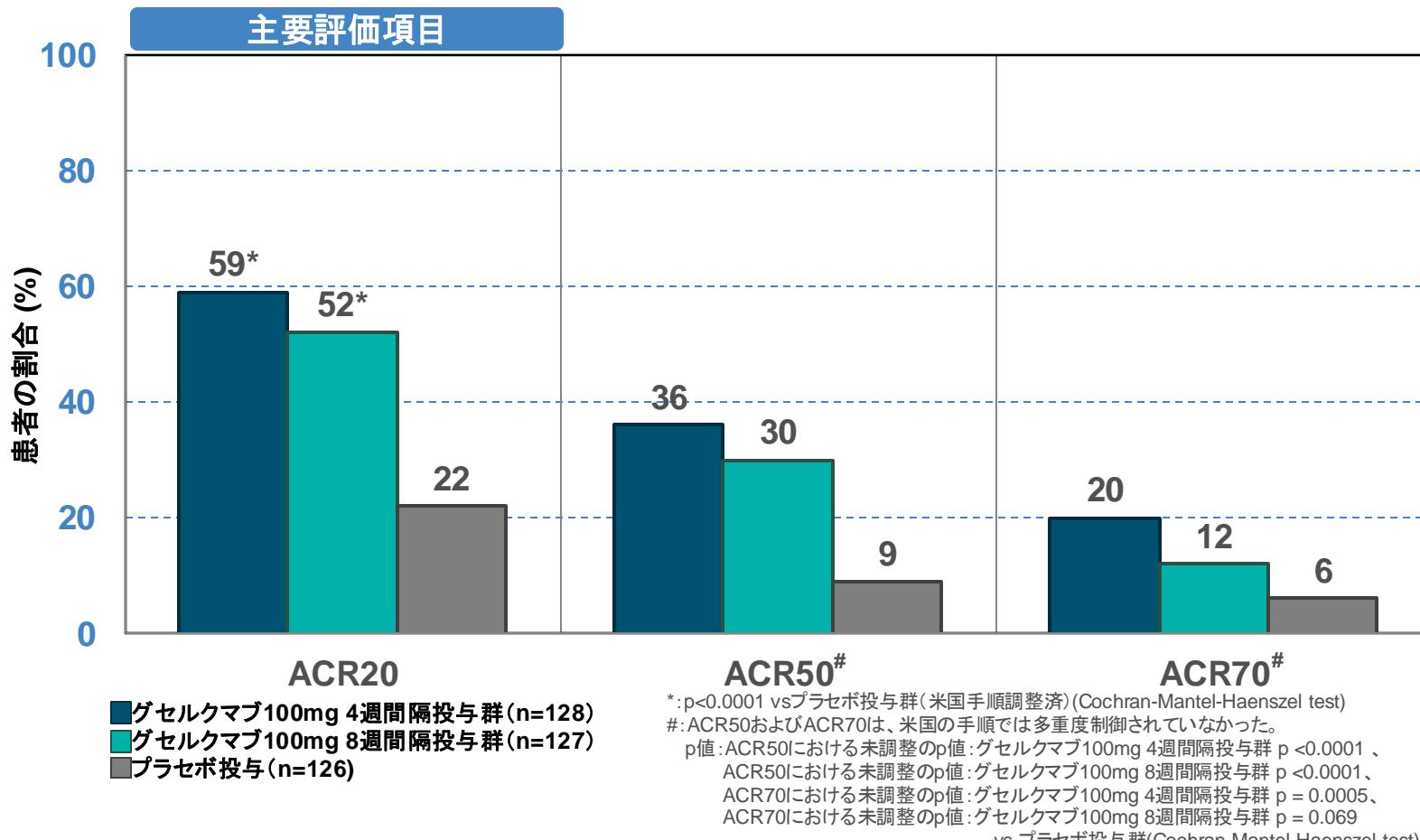
グセルクマブ DISCOVER1 前治療薬およびベースライン時の治療薬

記載のないものは全てn (%)

| | グセルクマブ100mg 4週間隔投与群 (n=128) | グセルクマブ100mg 8週間隔投与群 (n=127) | プラセボ投与群 (n=126) |
|------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------------|
| TNF阻害薬による前治療 | 38 (30%) | 41 (32%) | 39 (31%) |
| TNF阻害薬1剤 | 33 (26%) | 34 (27%) | 35 (28%) |
| TNF阻害薬2剤 | 5 (4%) | 7 (6%) | 4 (3%) |
| 前治療で使用したTNF阻害薬による効果なし | 17 (13%) | 15 (12%) | 12 (10%) |
| アプレ未ラストによる前治療 | 2 (2%) | 6 (5%) | 4 (3%) |
| ベースラインにおけるPsA治療薬 | | | |
| DMARDs | 82 (64%) | 83 (65%) | 82 (65%) |
| MTX | 72 (56%) | 68 (54%) | 71 (56%) |
| MTXの用量 mg/週 (平均値) | 15.6 (4.1) | 16.7 (5.4) | 15.9 (4.5) |
| 経口コルチコステロイド | 16 (13%) | 18 (14%) | 20 (16%) |
| プレドニゾン換算量 mg/日 (平均値) | 6.4 (2.2) | 6.0 (1.9) | 6.4 (2.4) |
| NSAIDs | 69 (54%) | 71 (56%) | 77 (61%) |

DMARDs: disease modifying antirheumatic drugs, MTX: Methotrexate, NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs, PsA: psoriatic arthritis;
TNF: tumor necrosis factor (腫瘍壊死因子)

グセルクマブ DISCOVER1 24週時のACR20/50/70

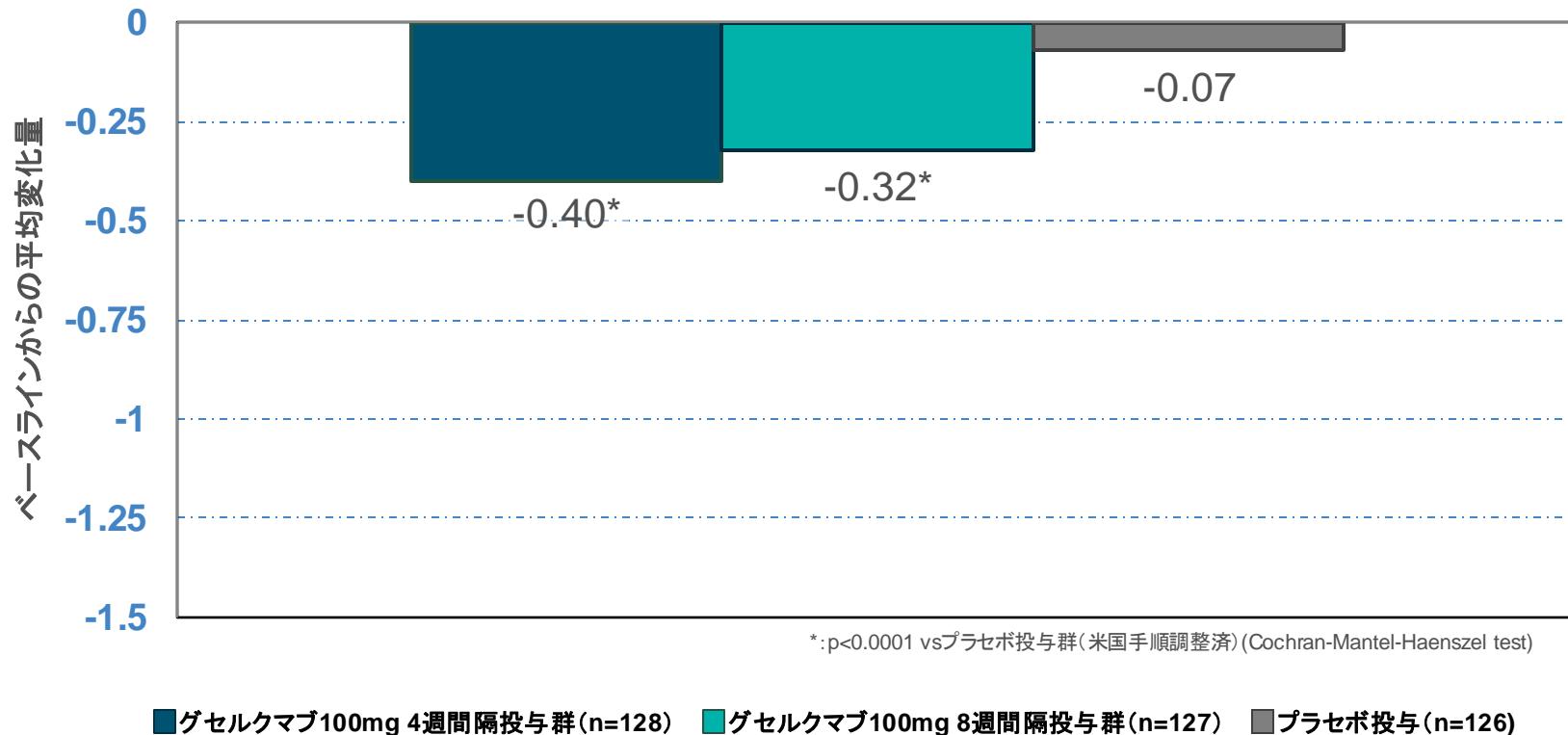


対象: nbDMARDs、アプレミラスト、NSAIDsで効果不十分な活動性の乾癬性関節炎患者381例(対象患者の30%はTNF阻害薬による前治療歴があった)

方法: 対象を無作為に1:1:1の割合で、グセルクマブ100mgを0.4週時、以降4週間隔で投与する群(グセルクマブ100mg 4週間隔投与群)(n=128)、グセルクマブ100mgを0.4週時、以降8週間隔で投与する群(グセルクマブ100mg 8週間隔投与群)(n=127)、プラセボを0.4週時、以降4週間隔で投与する群(プラセボ投与群)(n=126)の3群に割り付けた。16週時点での圧痛関節数及び腫脹関節数の改善が5%未満の改善であった患者は、全例early escape(EE)の対象となった。EE基準を満たした被験者は、治験医の裁量により、許可された併用薬の内、1つを開始または最大用量まで增量することが許可された。24週時にプラセボ投与群は全例グセルクマブ100mg 4週間隔投与に切り替えた。各群24週から52週までを実薬治療期とし(最終投与は48週時)、52-60週時点までを安全性追跡期間とした。

ACR: American College of Rheumatology response criteria, NSAIDs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, nbDMARDs: non-biologic disease-modifying antirheumatic drugs, TNF: tumour necrosis factor(腫瘍壊死因子)

グセルクマブ DISCOVER1 24週時のHAQ-DIのベースラインからの平均変化量



対象: nbDMARDs、アプレミラスト、NSAIDsで効果不十分な活動性の乾癬性関節炎患者381例(対象患者の30%はTNF阻害薬による前治療歴があった)

方法: 対象を無作為に1:1:1の割合で、グセルクマブ100mgを0.4週時、以降4週間隔で投与する群(グセルクマブ100mg 4週間隔投与群)(n=128)、グセルクマブ100mgを0.4週時、以降8週間隔で投与する群(グセルクマブ100mg 8週間隔投与群)(n=127)、プラセボを0.4週時、以降4週間隔で投与する群(プラセボ投与群)(n=126)の3群に割り付けた。16週時点での圧痛関節数及び腫脹関節数の改善が5%未満の改善であった患者は、全例early escape(EE)の対象となった。EE基準を満たした被験者は、治験医の裁量により、許可された併用薬の内、1つを開始または最大用量まで增量することが許可された。24週時にプラセボ投与群は全例グセルクマブ100mg 4週間隔投与に切り替えた。各群24週から52週までを実薬治療期とし(最終投与は48週時)、52-60週時点までを安全性追跡期間とした。

HAQ-DI: health assessment questionnaire disability index, NSAIDs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, nbDMARDs: non-biologic disease-modifying antirheumatic drugs, TNF: tumour necrosis factor(腫瘍壊死因子)

グセルクマブ DISCOVER1 24週時点の有害事象

記載のないものは全てn (%)

| | グセルクマブ100mg 4週間隔投与群 (n=128) | グセルクマブ100mg 8週間隔投与群 (n=127) | プラセボ投与群 (n=126) |
|-----------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------------|
| 平均追跡期間、週 平均値(SD) | 23.9 (0.9) | 23.9 (0.8) | 23.7 (2.4) |
| 平均投与回数 平均値(SD) | 5.9 (0.4) | 5.9 (0.5) | 5.8 (0.8) |
| すべての有害事象 | 71 (55%) | 68 (54%) | 75 (60%) |
| 5%以上発生した有害事象 | | | |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 5 (4%) | 8 (6%) | 3 (2%) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 3 (2%) | 9 (7%) | 3 (2%) |
| 鼻咽頭炎 | 7 (5%) | 16 (13%) | 8 (6%) |
| 上気道感染炎 | 11 (9%) | 7 (6%) | 8 (6%) |
| 死亡 | 0 | 0 | 1 (1%) |
| 重篤な有害事象 | 0 | 4 (3%)* | 5 (4%)† |
| 投与中止に至った有害事象 | 1 (1%)‡ | 3 (2%)§ | 3 (2%)¶ |
| 主要心血管イベント | 0 | 0 | 1 (1%) |
| 悪性腫瘍 | 0 | 1 (1%) | 0 |
| 感染症** | 31 (24%) | 33 (26%) | 32 (25%) |
| 重篤な感染症 | 0 | 0 | 2 (2%) |
| 注射部位反応 | 1 (1%) | 2 (2%) | 0 |
| 自殺念慮 | 0 | 1 (1%) | 1 (1%) |

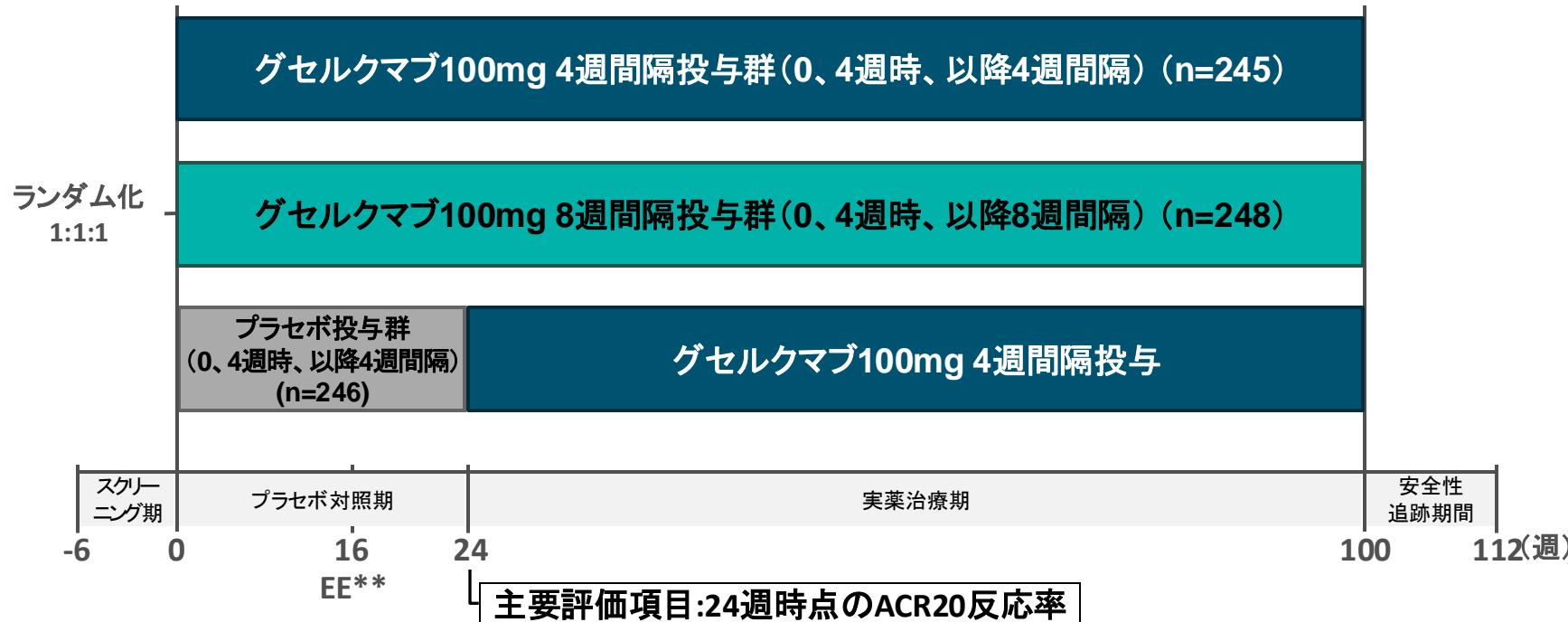
:心不全、慢性閉塞性肺疾患、肢腫瘍、疼痛、上気道感染炎が各1例、:子宮頸部異形成、イレウス、形質細胞骨髄腫、上室性不整脈が各1例、

†:心不全1例及び乾癬の悪化2例、§:気管支炎、形質細胞骨髄腫、乾癬性関節症の悪化が各1例、‡:消化性ディスペシア、星状炎、裂孔ヘルニアが各1例

**:治験担当医師が感染症として特定した有害事象

グセルクマブ DISCOVER2 試験デザイン

対象: nbDMARDs、アプレミラスト、NSAIDsで効果不十分な活動性の乾癬性関節炎患者739例
生物学的製剤、JAK阻害薬による治療歴のある患者は除外された



**16週時点で、圧痛関節数及び腫脹関節数の改善が5%未満の改善であった患者は、全例early escape (EE)の対象となった。EE基準を満たした被験者は、治験医の裁量により、許可された併用薬の内、1つを開始または最大用量まで增量することが許可された。

維持量での使用が許可された併用薬: NSAIDs、経口CS、nbDMARDs (MTX, SSZ, HCQ, LEFの内1剤)

ACR: American College of Rheumatology response criteria, NSAIDs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, CS: corticosteroids, MTX: Methotrexate, SSZ: Sulfasalazine, LEF: Leflunomide, HCQ: Hydroxychloroquine, nbDMARDs: non-biologic disease-modifying antirheumatic drugs, JAK: janus kinase(ヤヌスキナーゼ)

Mease PJ, et al. Lancet. 2020;395:1126-1136.

グセルクマブ DISCOVER2

患者背景

記載のないものは全て平均値(SD)

| | グセルクマブ 100mg 4週間隔 投与群 (n=245) | グセルクマブ 100mg 8週間隔 投与群 (n=248) | プラセボ 投与群 (n=246) | | グセルクマブ 100mg 4週間隔 投与群 (n=245) | グセルクマブ 100mg 8週間隔 投与群 (n=248) | プラセボ 投与群 (n=246) |
|--|---|---|------------------------|---|---|---|------------------------|
| 年齢、歳 n(平均値) | 45.9 (11.5) | 44.9 (11.9) | 46.3 (11.7) | Physician's global assessment, 0-10 cm VAS | 6.6 (1.5) | 6.6 (1.6) | 6.6 (1.5) |
| 性別 n(%) | | | | HAQ-DI | 1.2 (0.6) | 1.3 (0.6) | 1.3 (0.6) |
| 女性 | 103 (42%) | 119 (48%) | 129 (52%) | CRP、mg/dL 中央値(IQR) | 1.2 (0.6–2.3) | 1.3 (0.7–2.5) | 1.2 (0.5–2.6) |
| 男性 | 142 (58%) | 129 (52%) | 117 (48%) | Psoriatic BSA | 18.2% (20.0) | 17.0% (21.0) | 17.1% (20.0) |
| 人種 n(%) | | | | IGAスコア3もしくは4 | 117 (48%) | 108 (44%) | 115 (47%) |
| 白人 | 242 (99%) | 240 (97%) | 242 (98%) | PASIスコア0-72 | 10.8 (11.7) | 9.7 (11.7) | 9.3 (9.8) |
| アジア人 | 3 (1%) | 8 (3%) | 4 (2%) | 付着部炎併発患者数 | 27.2 (42.2) | 23.0 (37.8) | 23.8 (37.8) |
| 体重、kg | 85.8 (19.5) | 83.0 (19.3) | 84.0 (19.7) | 付着部炎スコア1-6* | 170 (69%) | 158 (64%) | 178 (72%) |
| PsA罹患期間、年 | 5.5 (5.9) | 5.1 (5.5) | 5.8 (5.6) | 指趾炎併発患者 | 3.0 (1.7) | 2.6 (1.5) | 2.8 (1.6) |
| 腫脹関節数0-66 | 12.9 (7.8) | 11.7 (6.8) | 12.3 (6.9) | 指趾炎スコア1-60† | 121 (49%) | 111 (45%) | 99 (40%) |
| 圧痛関節数0-68 | 22.4 (13.5) | 19.8 (11.9) | 21.6 (13.1) | SF-36 | | | |
| Patient's assessment of pain, 0-10 cm VAS | 6.2 (2.0) | 6.3 (2.0) | 6.3 (1.8) | 身体的側面サマリースコア 0-100 | 33.3 (7.1) | 32.6 (7.9) | 32.4 (7.0) |
| Patient's global assessment - arthritis, 0-10 cm VAS | 6.4 (1.9) | 6.5 (1.9) | 6.5 (1.8) | 精神的側面サマリースコア 0-100 | 48.4 (11.0) | 47.4 (10.8) | 47.2 (12.0) |

*:ベースラインにおける付着部炎スコアを測定できた患者(グセルクマブ100mg4週間隔投与群 n=166、グセルクマブ100mg8週間隔投与群 n=157、プラセボ投与群 n=175)、†:ベースラインにおける指趾炎スコアを測定できた患者(グセルクマブ100mg 4週間隔投与群 n=121、グセルクマブ100mg 8週間隔投与群:n=111;プラセボ投与群 n=99)

CRP: C-reactive protein, HAQ-DI: health assessment questionnaire disability index, IGA: investigator global assessment, PASI: psoriasis area and severity index, PsA: psoriatic arthritis;

SF-36: short-form 36.

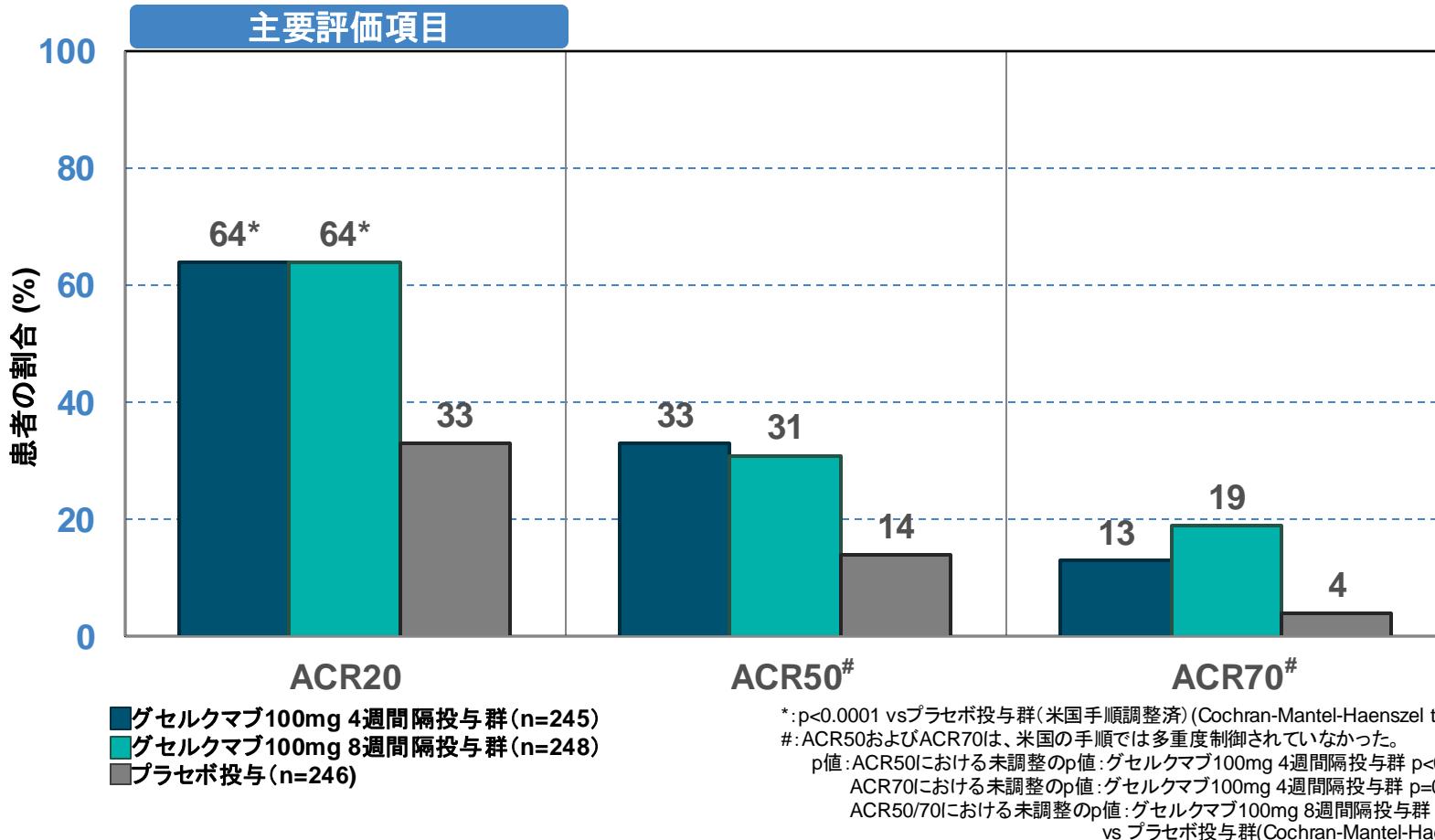
グセルクマブ DISCOVER2 前治療薬およびベースライン時の治療薬

記載のないものは全てn (%)

| | グセルクマブ100 mg 4週間隔投与群 (n=245) | グセルクマブ100 mg 8週間隔投与群 (n=248) | プラセボ投与群 (n=246) |
|-------------------------|------------------------------------|------------------------------------|--------------------|
| アプレミラストによる治療歴 | 5 (2%) | 4 (2%) | 4 (2%) |
| ベースラインにおけるPsAに対する治療薬 | | | |
| DMARDs | 170 (69%) | 170 (69%) | 172 (70%) |
| MTX | 146 (60%) | 141 (57%) | 156 (63%) |
| MTXの用量, mg/週 平均値(SD) | 15.6 (5.0) | 15.3 (5.2) | 15.2 (4.6) |
| 経口コルチコステロイド | 46 (19%) | 50 (20%) | 49 (20%) |
| プレドニゾン換算量, mg/日 平均値(SD) | 7.0 (2.4) | 6.8 (2.5) | 7.8 (2.5) |
| NSAIDs | 171 (70%) | 165 (67%) | 168 (68%) |

DMARDs: disease modifying antirheumatic drugs, MTX: Methotrexate, NSAIDs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, PsA: psoriatic arthritis.

グセルクマブ DISCOVER2 24週時のACR20/50/70

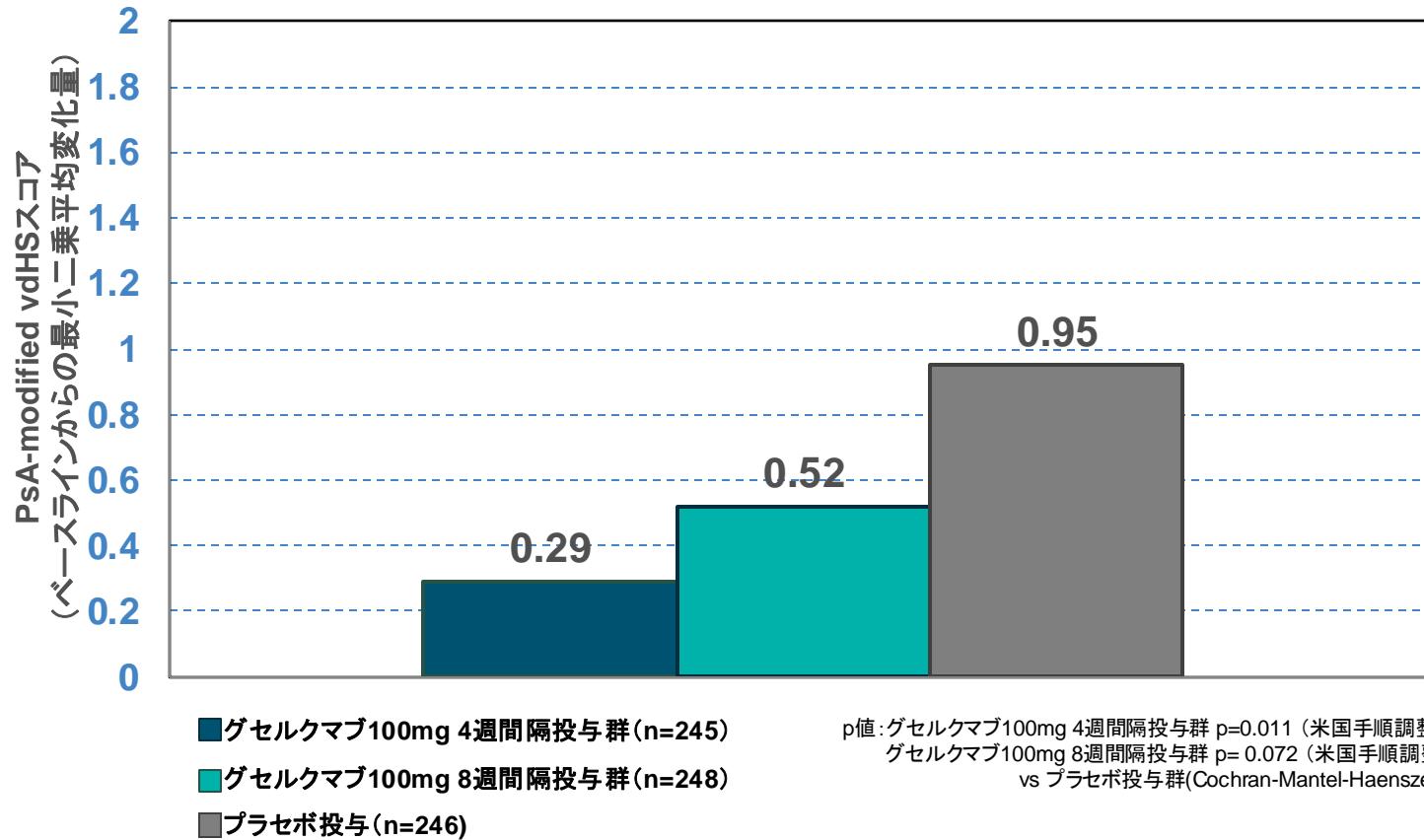


対象: nbDMARDs、アプレミラスト、NSAIDsで効果不十分な活動性の乾癐性関節炎患者739例(生物学的製剤、JAK阻害薬による治療歴のある患者は除外された)

方法: 対象を無作為に1:1:1の割合で、Gsulimumab 100mgを0.4週時、以降4週間隔で投与する群(Gsulimumab 100mg 4週間隔投与群) (n=245)、Gsulimumab 100mgを0.4週時、以降8週間隔で投与する群(Gsulimumab 100mg 8週間隔投与群) (n=248)、プラセボを0.4週時、以降4週間隔で投与する群(プラセボ投与群) (n=246)の3群に割り付けた。16週時点での圧痛関節数及び腫脹関節数の改善が5%未満の改善であった患者は、全例early escape(EE)の対象となった。EE基準を満たした被験者は、治験医の裁量により、許可された併用薬の内、1つを開始または最大用量まで增量することが許可された。24週時にプラセボ投与群は全例Gsulimumab 100mg 4週間隔投与に切り替えた。各群24週から100週までを実薬治療期とし、100週-112週時点までを安全性追跡期間とした。

ACR: American College of Rheumatology response criteria, NSAIDs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs,
nbDMARDs: non-biologic disease-modifying antirheumatic drugs, JAK: janus kinase(ヤヌスキナーゼ)

グセルクマブ DISCOVER2 24週時の関節破壊抑制効果

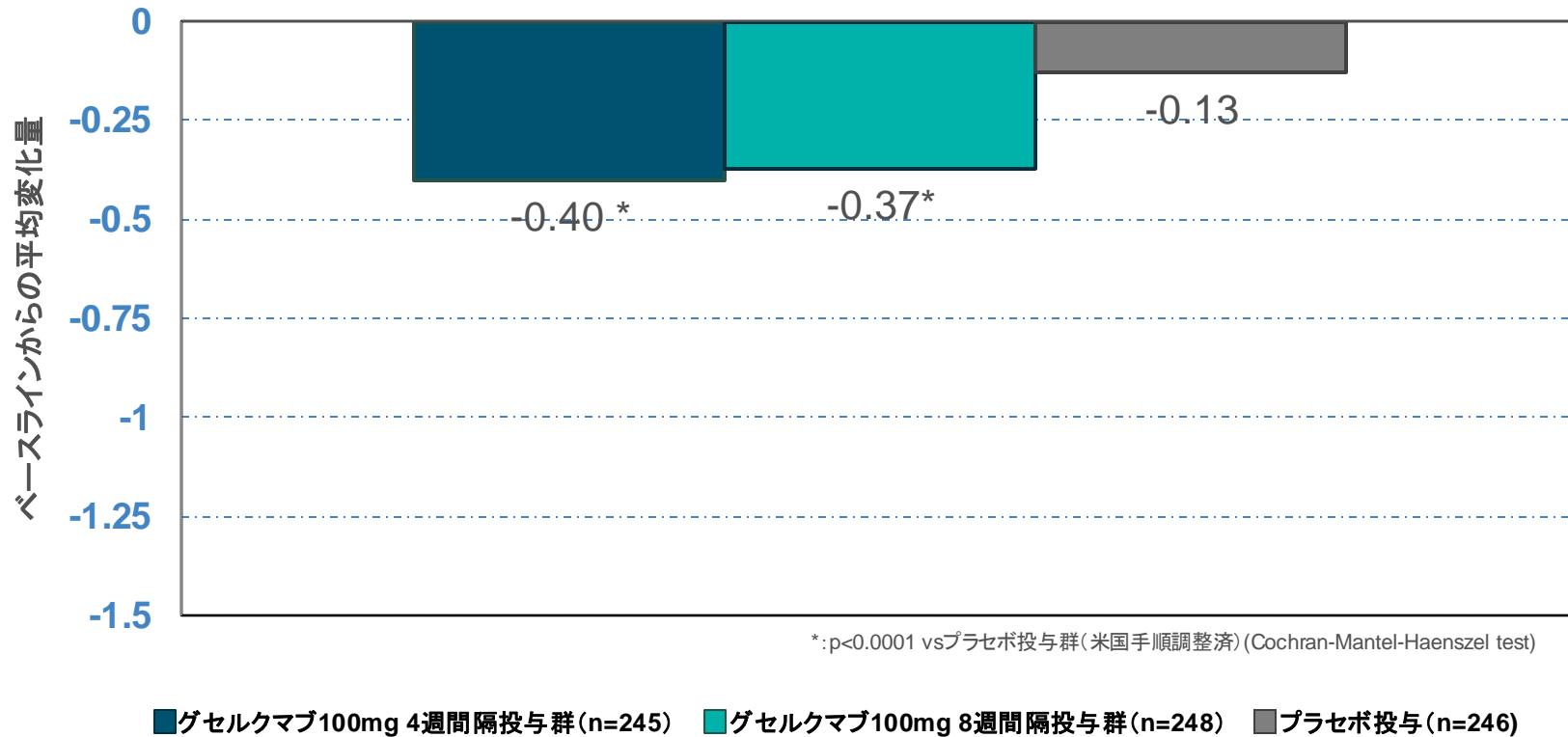


対象: nbDMARDs、アプレミラスト、NSAIDsで効果不十分な活動性の乾癐性関節炎患者739例(生物学的製剤、JAK阻害薬による治療歴のある患者は除外された)

方法: 対象を無作為に1:1:1の割合で、グセルクマブ100mgを0.4週時、以降4週間隔で投与する群(グセルクマブ100mg 4週間隔投与群) (n=245)、グセルクマブ100mgを0.4週時、以降8週間隔で投与する群(グセルクマブ100mg 8週間隔投与群) (n=248)、プラセボを0.4週時、以降4週間隔で投与する群(プラセボ投与群) (n=246)の3群に割り付けた。16週時点での圧痛関節数及び腫脹関節数の改善が5%未満の改善であった患者は、全例early escape (EE)の対象となった。EE基準を満たした被験者は、治験医の裁量により、許可された併用薬の内、1つを開始または最大用量まで增量することが許可された。24週時にプラセボ投与群は全例グセルクマブ100mg 4週間隔投与に切り替えた。各群24週から100週までを実薬治療期とし、100週-112週時点までを安全性追跡期間とした。

NSAIDs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs , nbDMARDs: non-biologic disease-modifying antirheumatic drugs, JAK: janus kinase (ヤヌスキナーゼ)

グセルクマブ DISCOVER2 24週時のHAQ-DIのベースラインからの平均変化量



対象: nbDMARDs、アプレミラスト、NSAIDsで効果不十分な活動性の乾癬性関節炎患者739例(生物学的製剤、JAK阻害薬による治療歴のある患者は除外された)

方法: 対象を無作為に1:1:1の割合で、グセルクマブ100mgを0.4週時、以降4週間隔で投与する群(グセルクマブ100mg 4週間隔投与群)(n=245)、グセルクマブ100mgを0.4週時、以降8週間隔で投与する群(グセルクマブ100mg 8週間隔投与群)(n=248)、 placeboを0.4週時、以降4週間隔で投与する群(placebo投与群)(n=246)の3群に割り付けた。16週時点での圧痛関節数及び腫脹関節数の改善が5%未満の改善であった患者は、全例early escape(EE)の対象となった。EE基準を満たした被験者は、治験医の裁量により、許可された併用薬の内、1つを開始または最大用量まで增量することが許可された。24週時に placebo投与群は全例グセルクマブ100mg 4週間隔投与に切り替えた。各群24週から100週までを実薬治療期とし、100週-112週時点までを安全性追跡期間とした。

HAQ-DI: health assessment questionnaire disability index, NSAIDs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs
nbDMARDs: non-biologic disease-modifying antirheumatic drugs, JAK: janus kinase(ヤヌスキナーゼ)

グセルクマブ DISCOVER2 24週時点の有害事象

記載のないものは全てn (%)

| | グセルクマブ100mg 4週間隔投与群 (n=245) | グセルクマブ100mg 8週間隔投与群 (n=248) | プラセボ投与群 (n=246) |
|-----------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------------|
| 平均追跡期間、週 平均値(SD) | 23.8 (1.9) | 23.9 (1.3) | 24.0 (0.5) |
| 平均投与回数 平均値(SD) | 5.9 (0.7) | 5.9 (0.5) | 5.9 (0.3) |
| すべての有害事象 | 113 (46%) | 114 (46%) | 100 (41%) |
| 3%以上発生した有害事象 | | | |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 25 (10%) | 15 (6%) | 11 (4%) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 11 (4%) | 14 (6%) | 6 (2%) |
| 気管支炎 | 10 (4%) | 1 (<1%) | 3 (1%) |
| 鼻咽頭炎 | 12 (5%) | 10 (4%) | 9 (4%) |
| 上気道感染炎 | 12 (5%) | 6 (2%) | 8 (3%) |
| 重篤な有害事象 | 8 (3%)* | 3 (1%)† | 7 (3%)‡ |
| 投与中止に至った有害事象 | 6 (2%)§ | 2(1%)¶ | 4 (2%) |
| 主要心血管イベント | 1 (<1%) | 0 | 0 |
| 悪性腫瘍 | 0 | 1 (<1%) | 1 (<1%) |
| 感染症 | 49 (20%) | 40 (16%) | 45 (18%) |
| 重篤な感染症** | 3 (1%) | 1 (<1%) | 1 (<1%) |
| 注射部位反応 | 3 (1%) | 3 (1%) | 1 (<1%) |
| 自殺念慮 | 1 (<1%) | 0 | 1 (<1%) |

‡: 腎明細胞癌、イソニアジド誘発性肝障害、炎症性腸疾患(疑い)、肥満、術後瘻、尿細管間質性腎炎、不安定狭心症が各1例、†: 足首骨折、冠動脈疾患、発熱が各1例、*: 急性B型肝炎、ブルートー症候群、大腿骨骨折、インフルエンザ肺炎、虚血性脳卒中、下肢骨折および金属中毒、卵巣炎、変形性関節症が各1例、||: 腎明細胞癌、イソニアジド誘発性肝障害、炎症性腸疾患(疑い)、尿細管間質性腎炎が各1例、¶: 発疹、上皮性悪性黒色腫が各1例、§: 急性B型肝炎(再活性化)、アレルギー性皮膚炎、イソニアジド誘発性肝障害、虚血性脳卒中、ライノウイルス感染、注射部位の発赤・腫脹・熱感が各1例、**: 治験担当医が感染症と特定した有害事象。



乾癬性関節炎における セルトリズマブペゴル 抗TNF α 製剤

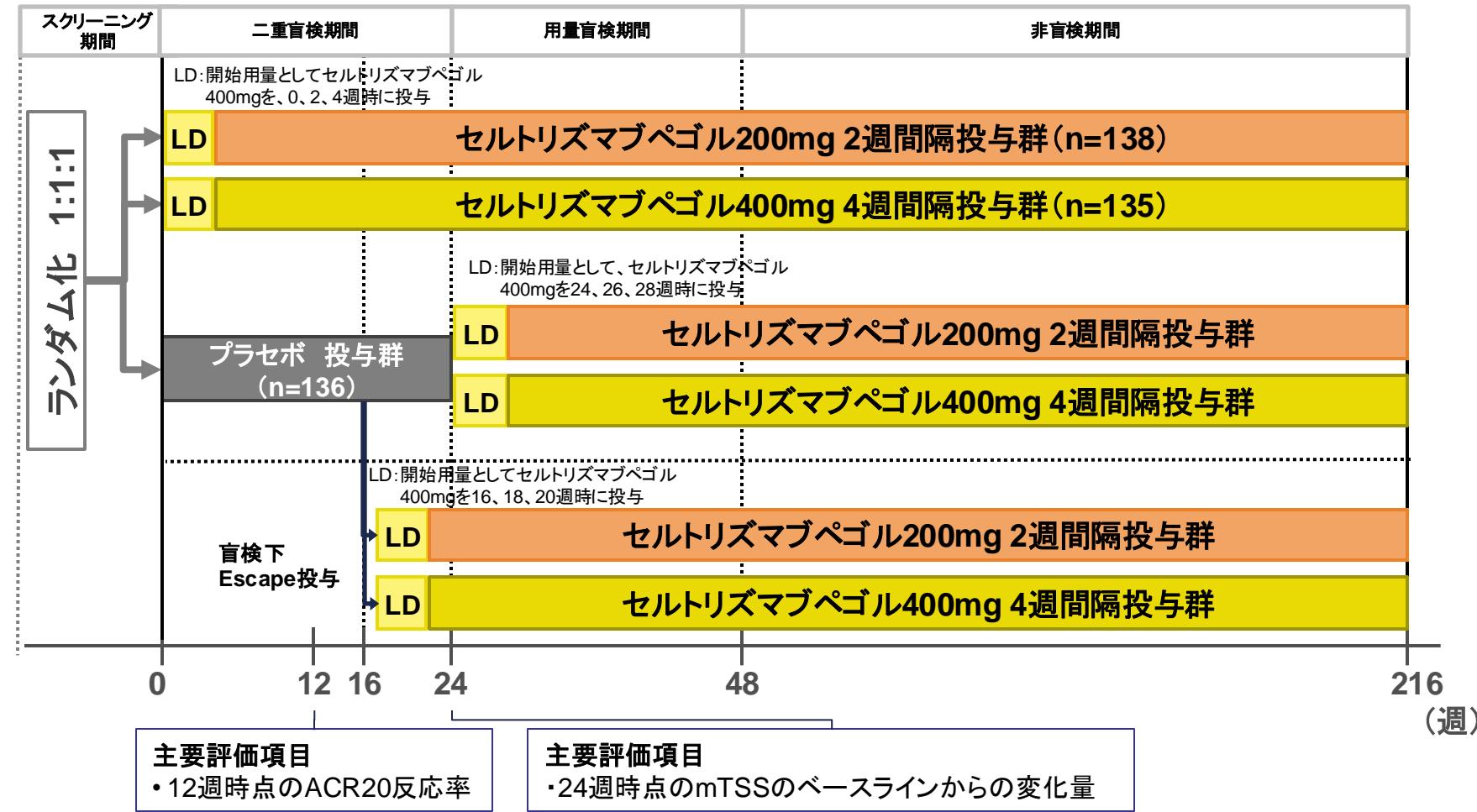
セルトリズマブペゴル 乾癬性関節炎での主要な第Ⅲ相試験

| 試験名 | 症例数 | 試験期間 (盲検/ 非盲検) | 対象患者 | 治療 | 主要評価項目 | Reference |
|--------------------|-----|--|--|--|--|---|
| RAPID-PsA (第Ⅲ相) | 409 | 216週 (0-24週:二重盲検、 24-48週:用量盲検、 48週以降:非盲検) | CASPAR分類に基づき、成人発症の乾癬性関節炎と診断され、6ヶ月以上経過した患者 1剤以上のDMARDで効果不十分な乾癬性関節炎患者 | セルトリズマブペゴル 200mg 2週間隔投与、 セルトリズマブペゴル 400mg 4週間隔投与、 プラセボ投与 | 12週時点における ACR20反応率 24週時における mTSSのベースラインからの変化量 | Mease PJ, et al. Ann Rheum Dis. 2014; 73: 48-55. |

ACR: American College of Rheumatology response criteria, DMARDs: disease modifying antirheumatic drugs

セルトリズマブペゴル RAPID-PsA 試験デザイン

対象: 1剤以上のDMARDで効果不十分な乾癬性関節炎患者409例



ACR: American College of Rheumatology response criteria, DMARDs: disease modifying antirheumatic drugs, mTSS: modified Total Sharp Score

Mease PJ, et al. Ann Rheum Dis. 2014; 73: 48-55.

セルトリズマブペゴル RAPID-PsA

患者背景

記載のないものは全て平均値±SD

| | プラセボ投与群 (n=136) | セルトリズマブ ペゴル200mg 2週間隔投与群 (n=138) | セルトリズマブ ペゴル400mg 4週間隔投与群 (n=135) | | プラセボ投与群 (n=136) | セルトリズマブ ペゴル200mg 2週間隔投与群 (n=138) | セルトリズマブ ペゴル400mg 4週間隔投与群 (n=135) | |
|--|------------------------|---|---|---|--------------------|---|---|--|
| 人口統計学的特徴 | | | | HAQ-DI (範囲0-3) | 1.3±0.7 | 1.3±0.7 | 1.3±0.6 | |
| 年齢、歳 | 47.3±11.1 | 48.2±12.3 | 47.1±10.8 | 付着部炎、% [¶] | 66.9 | 63.8 | 62.2 | |
| 女性 | 58.1% | 53.6% | 54.1% | LEI ^{**} | 2.9±1.6 | 3.1±1.7 | 2.9±1.6 | |
| 白人 | 97.1% | 97.8% | 98.5% | 指趾炎、% ^{††} | 25.7 | 25.4 | 28.1 | |
| 体重、kg | 82.6±19.9 [†] | 85.8±17.7 | 84.8±18.7 | LDI ^{**} | 65.6±90.4 | 45.3±36.0 | 56.8±75.9 | |
| BMI、kg/m ² | 29.2±6.7 [†] | 30.5±6.2 | 29.6±6.6 | 乾癬の特徴 | | | | |
| 関節炎の特徴 | | | | BSA ≥3%の尋常性乾癬 | 63.2% | 65.2% | 56.3% | |
| PsA罹患期間 [‡] 、年 | 7.9±7.7 | 9.6±8.5 | 8.1±8.3 | PASI 中央値(最小値-最大値)^{‡‡} | 7.1 (0.3-55.2) | 7.0 (0.6-72.0) | 8.1 (0.6-51.8) | |
| CRP [§] 、mg/L 中央値(最小値-最大値) | 9.0 (0.2-131.0) | 7.0 (0.2-238.0) | 8.7 (0.1-87.0) | 爪病変 | 75.7% | 66.7% | 77.8% | |
| ESR、mm/h 中央値(最小値-最大値) | 34.0 (6.0-125.0) | 35.0 (5.0-125.0) | 33.0 (4.0-120.0) | mNAPSI | 3.4±2.2 | 3.1±1.8 | 3.4±2.2 | |
| 圧痛関節数(0-68関節) | 19.9±14.7 | 21.5±15.3 | 19.6±14.8 | ベースライン時のMTX服用 | 61.8% | 63.8% | 65.2% | |
| 腫脹関節数(0-66関節) | 10.4±7.6 | 11.0±8.8 | 10.5±7.5 | ベースライン時の DMARDs非服用 | 35.3% | 28.3% | 25.9% | |
| mTSS | 24.4±49.7 | 18.0±30.6 | 22.8±46.5 | DMARDsによる治療歴 | | | | |
| 骨びらんスコア | 14.0±27.0 | 10.3±17.3 | 13.4±25.2 | 1 | 54.4% | 44.2% | 53.3% | |
| 関節裂隙スコア | 10.4±23.3 | 7.7±14.5 | 9.4±22.1 | ≥2 | 44.1% | 52.9% | 44.5% | |
| 治験医による疾患活動性評価(VAS)、mm | 58.7±18.7 | 56.8±18.2 | 58.2±18.9 | NSAIDsによる治療歴 | 83.8% | 81.9% | 91.1% | |
| 患者による疾患活動性評価 | 57.0±22.4 | 60.2±21.0 | 60.2±18.4 | TNF阻害剤治療歴 | 19.1% | 22.5% | 17.0% | |
| 患者による関節痛の評価(VAS)、mm | 60.0±22.0 | 59.7±20.7 | 61.1±18.5 | ¶:ベースラインにおいてLEIスコア>0の患者を付着部炎と定義 **:LEI及びLDIはそれぞれ、ベースラインで付着部炎及び指趾炎と診断された患者について報告 ††:ベースラインにおける指趾炎の診断はLDIを用いて評価 ‡:ベースラインにおける皮疹の体表面積が3%以上の患者のPASIスコア §:CRPの正常範囲は8.0 mg/L未満 | | | | |

†:n=135

‡:原疾患の発生時期からの期間

§:CRPの正常範囲は8.0 mg/L未満

¶:ベースラインにおいてLEIスコア>0の患者を付着部炎と定義

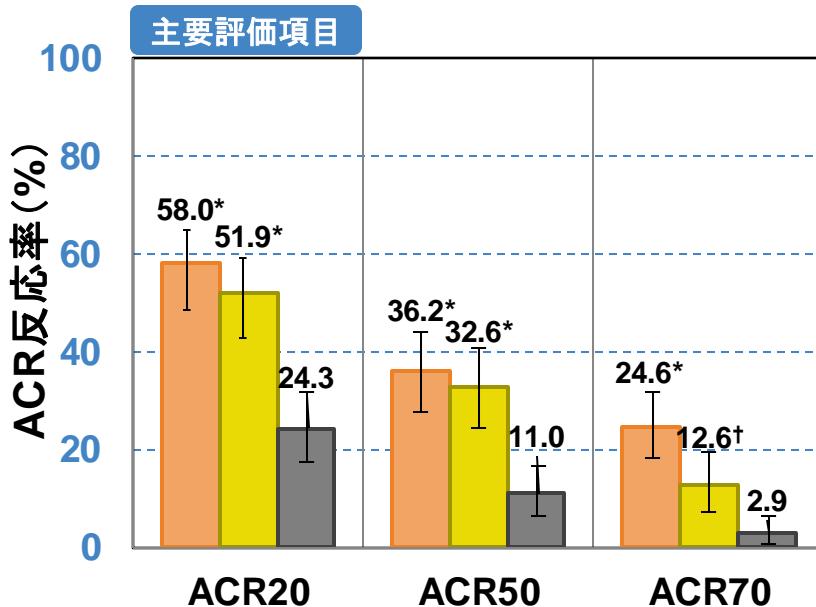
**:LEI及びLDIはそれぞれ、ベースラインで付着部炎及び指趾炎と診断された患者について報告

††:ベースラインにおける指趾炎の診断はLDIを用いて評価

‡:ベースラインにおける皮疹の体表面積が3%以上の患者のPASIスコア

セルトリズマブペゴル RAPID-PsA 12週および24週時のACR20/50/70

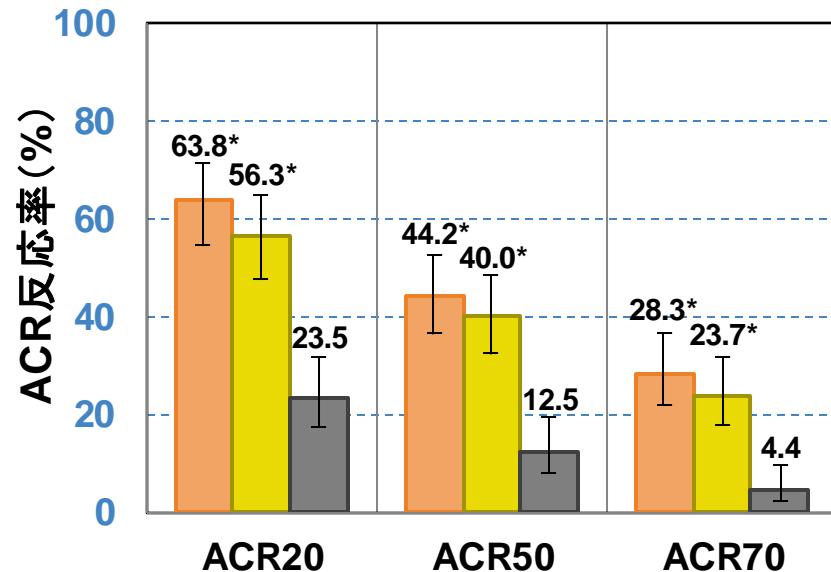
<12週時点>



*p<0.001, †p=0.003

vs プラセボ投与群 Wald漸近検定 (有意水準両側5%)

<24週時点>



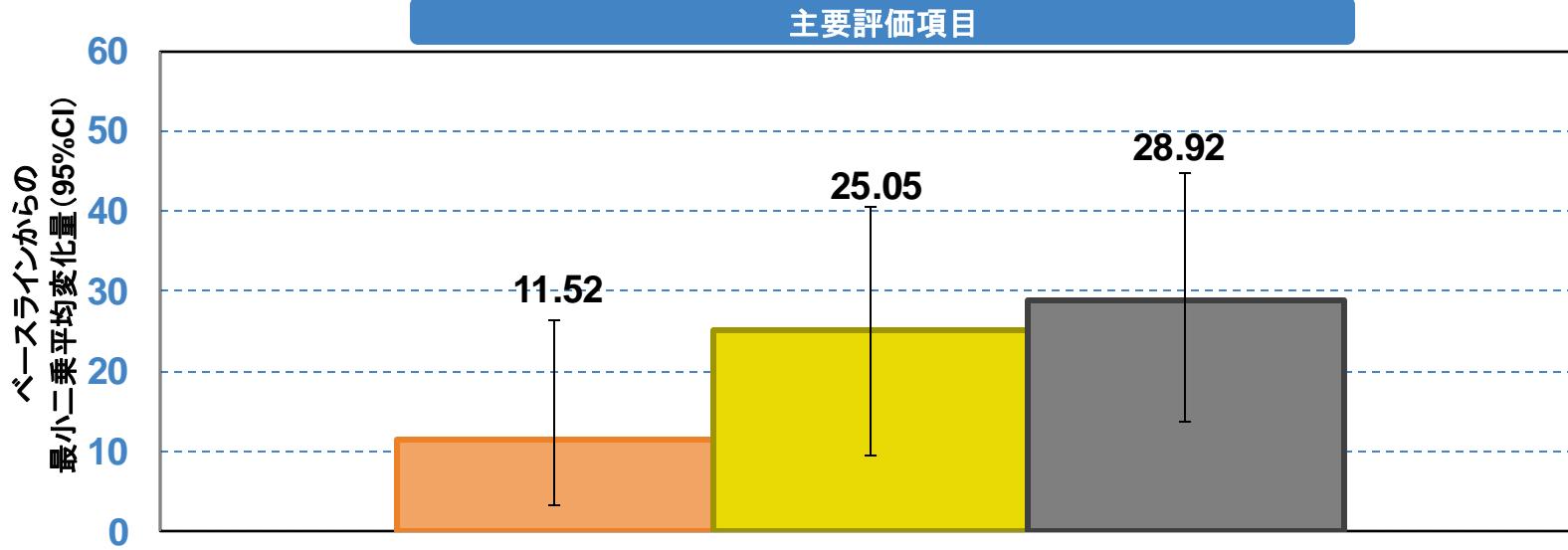
■ セルトリズマブペゴル 200mg 2週間隔投与群 (n=138)
■ セルトリズマブペゴル 400mg 4週間隔投与群 (n=135)
■ プラセボ 2週間隔投与群 (n=136)

対象: 1剤以上のDMARDで効果不十分な乾癐性関節炎患者409例

方法: セルトリズマブペゴル200mg 2週間隔投与群、セルトリズマブ400mg 4週間隔投与群又はプラセボ投与群のいずれかに1:1:1の割合で無作為に割り付けた。セルトリズマブペゴル200mg 2週間隔投与群は開始用量としてセルトリズマブペゴル400mgを0、2、4週に3回投与し、その2週後よりセルトリズマブペゴル200mgを2週間隔で継続投与。セルトリズマブ400mg 4週間隔投与群は開始用量としてセルトリズマブペゴル400mgを0、2、4週に3回投与し、その4週後よりセルトリズマブペゴル400mgを4週間隔で継続投与した。プラセボ投与群は、24週までプラセボを2週間隔で投与し、24週時よりセルトリズマブペゴル200mg 2週間隔投与又はセルトリズマブペゴル400mg 4週間隔投与のいずれかに1:1の割合で無作為に割り付けた。なおプラセボ投与群は、14週時又は16週時に圧痛関節数及び腫脹関節数両方の10%以上の改善が認められなかった場合、盲検下でセルトリズマブペゴル200mg 2週間隔投与又はセルトリズマブペゴル400mg 4週間隔投与によるEscape投与に移行した。

ACR: American College of Rheumatology response criteria, DMARDs: disease modifying antirheumatic drugs

セルトリズマブペゴル RAPID-PsA mTSSの変化量（解析計画書で規定の補完ルールを用いた解析結果）



■ セルトリズマブペゴル200mg 2週間隔投与群 (n=138)
■ セルトリズマブペゴル400mg 4週間隔投与群 (n=135)
■ プラセボ 2週間隔投与群 (n=136)

解析計画書で規定した補完ルール

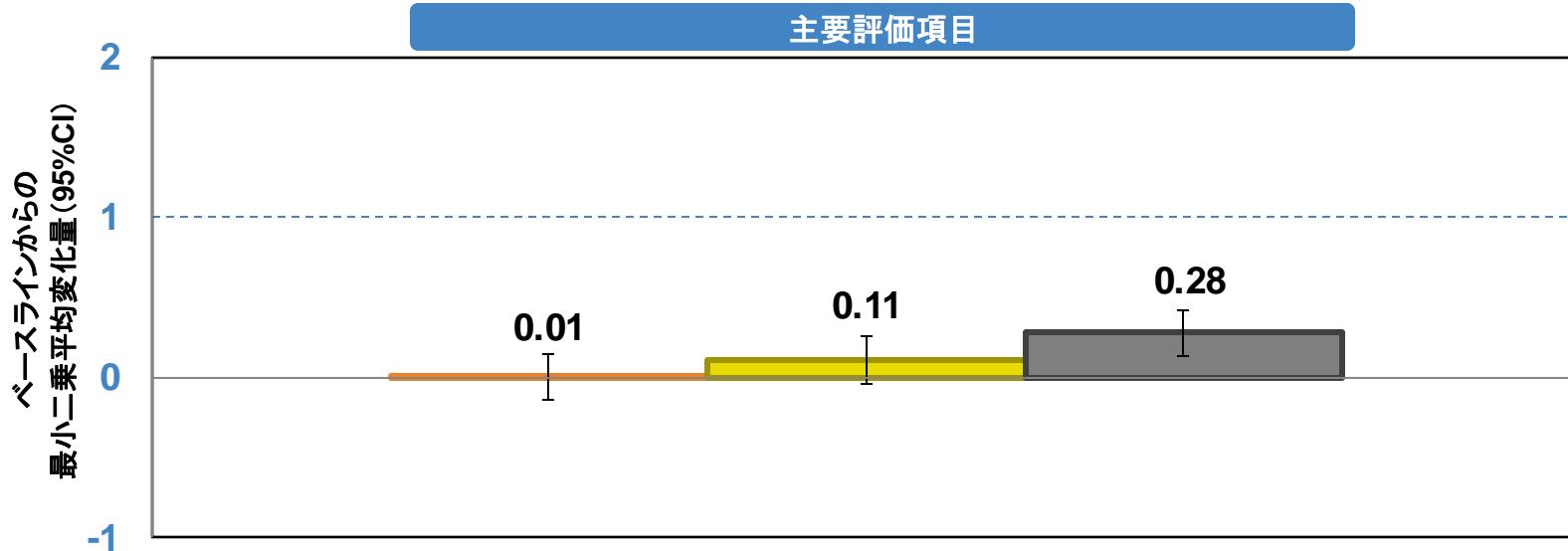
欠測値は線形外挿法で補完。ただし、X線検査の結果が0又は1つの場合は、ベースラインのmTSSは試験集団の最も低いベースライン値(0)を、24週時のmTSSは試験集団の最も高い24週時の値(356.5)を用いた

対象: 1剤以上のDMARDで効果不十分な乾癐性関節炎患者409例

方法: セルトリズマブペゴル200mg 2週間隔投与群、セルトリズマブ400mg 4週間隔投与群又はプラセボ投与群のいずれかに1:1:1の割合で無作為に割り付けた。セルトリズマブペゴル200mg 2週間隔投与群は開始用量としてセルトリズマブペゴル400mgを0、2、4週に3回投与し、その2週後よりセルトリズマブペゴル200mgを2週間隔で継続投与。セルトリズマブペゴル400mg 4週間隔投与群は開始用量としてセルトリズマブペゴル400mgを0、2、4週に3回投与し、その4週後よりセルトリズマブペゴル400mgを4週間隔で継続投与した。プラセボ投与群は、24週までプラセボを2週間隔で投与し、24週時よりセルトリズマブペゴル200mg 2週間隔投与又はセルトリズマブペゴル400mg 4週間隔投与のいずれかに1:1の割合で無作為に割り付けた。なおプラセボ投与群は、14週時又は16週時に圧痛関節数及び腫脹関節数両方の10%以上の改善が認められなかった場合、盲検下でセルトリズマブペゴル200mg 2週間隔投与又はセルトリズマブペゴル400mg 4週間隔投与によるEscape投与に移行した。

DMARDs: disease modifying antirheumatic drugs, mTSS: Modified Total Sharp Score, TNF: tumor necrosis factor(腫瘍壊死因子)

セルトリズマブペゴル RAPID-PsA mTSSの変化量（新補完ルールを用いた事後解析結果）



$p=0.004$ セルトリズマブペゴル200mg 2週間隔投与群 vs プラセボ2週間隔投与群
 $p=0.072$ セルトリズマブペゴル400mg 2週間隔投与群 vs プラセボ2週間隔投与群
投与群、地域及び過去のTNF阻害薬の使用の有無を因子とし、ベースライン値を
共変量としたANCOVAモデル

セルトリズマブペゴル200mg 2週間隔投与群 (n=138)
セルトリズマブペゴル400mg 4週間隔投与群 (n=135)
プラセボ 2週間隔投与群 (n=136)

事後解析で規定した新補完ルール

欠測値は線形外挿法で補完。ただし、X線検査の結果が0又は1つの場合は、試験集団の24週時のベースライン
からの変化量の中央値(この場合は0)を用いた

対象: 1剤以上のDMARDで効果不十分な乾癐性関節炎患者409例

方法: セルトリズマブペゴル200mg 2週間隔投与群、セルトリズマブ400mg 4週間隔投与群又はプラセボ投与群のいずれかに1:1:1の割合で無作為に割り付けた。セルトリズマブペゴル200mg 2週間隔投与群は開始用量としてセルトリズマブペゴル400mgを0、2、4週に3回投与し、その2週後よりセルトリズマブペゴル200mgを2週間隔で継続投与。セルトリズマブペゴル400mg 4週間隔投与群は開始用量としてセルトリズマブペゴル400mgを0、2、4週に3回投与し、その4週後よりセルトリズマブペゴル400mgを4週間隔で継続投与した。プラセボ投与群は、24週までプラセボを2週間隔で投与し、24週時よりセルトリズマブペゴル200mg 2週間隔投与又はセルトリズマブペゴル400mg 4週間隔投与のいずれかに1:1の割合で無作為に割り付けた。なおプラセボ投与群は、14週時又は16週時に圧痛関節数及び腫脹関節数両方の10%以上の改善が認められなかった場合、盲検下でセルトリズマブペゴル200mg 2週間隔投与又はセルトリズマブペゴル400mg 4週間隔投与によるEscape投与に移行した。

DMARDs: disease modifying antirheumatic drugs, mTSS: Modified Total Sharp Score, TNF: tumor necrosis factor(腫瘍壊死因子)

Mease PJ, et al. Ann Rheum Dis. 2014; 73: 48-55.

シムジア®皮下注200mg シリンジ・オートクリックス® インタビューフォーム2019年12月改訂(第13版)より作成

セルトリズマブペゴル RAPID-PsA 24週までの有害事象

| TEAE | プラセボ投与群 (n=136) [*] | セルトリズマブペゴル 200mg 2週間隔投与群 (n=138) | セルトリズマブペゴル 400mg 4週間隔投与群 (n=135) |
|---------------|---------------------------------|--|--|
| すべての有害事象 | 92 (67.6) | 94 (68.1) | 96 (71.1) |
| 重症度別 | | | |
| 軽度 | 74 (54.4) | 78 (56.5) | 77 (57.0) |
| 中等度 | 49 (36.0) | 47 (34.1) | 45 (33.3) |
| 重度 | 2 (1.5) | 7 (5.1) | 7 (5.2) |
| 有害事象による投与中止 | 2 (1.5) | 4 (2.9) | 6 (4.4) |
| 治験薬と関連のある有害事象 | 37 (27.2) | 39 (28.3) | 41 (30.4) |
| 重篤な有害事象 | 6 (4.4) | 8 (5.8) | 13 (9.6) |
| 感染症 | 52 (38.2) | 60 (43.5) | 54 (40.0) |
| 上気道感染炎 | 21 (15.4) | 38 (27.5) | 38 (28.1) |
| 重篤な感染症 | 1 (0.7) | 2 (1.4) | 2 (1.5) |
| 注射部位反応 | 3 (2.2) | 6 (4.3) | 13 (9.6) |
| 注射部位疼痛 | 2 (1.5) | 3 (2.2) | 1 (0.7) |
| 死亡 | 0 | 1 (0.7) [†] | 1 (0.7) [‡] |

*16週時点でEscape投与の対象になったプラセボ投与群の調整データは存在しない

†心筋梗塞による死亡

‡原因不明の突然死

TEAE:治験薬の導入開始後発生した全ての事象