

JAMA | **Original Investigation**

Effect of Therapeutic Drug Monitoring vs Standard Therapy During Maintenance Infliximab Therapy on Disease Control in Patients With Immune-Mediated Inflammatory Diseases A Randomized Clinical Trial

Silje Watterdal Syversen, MD, PhD; Kristin Kaasen Jørgensen, MD, PhD; Guro Løvik Goll, MD, PhD; Marthe Kirkesæther Brun, MD; Øystein Sandanger, MD, PhD; Kristin Hammersbøen Bjørlykke, MD; Joseph Sexton, PhD; Inge Christoffer Olsen, PhD; Johanna Elin Gehin, MD; David John Warren, PhD; Rolf Anton Klaasen, PhD; Geir Noraberg, MD; Trude Jannecke Bruun, MD; Christian Kvikne Dotterud, MD, PhD; Maud Kristine Aga Ljoså, MD; Anne Julsrud Haugen, MD, PhD; Rune Johan Njålla, MD; Camilla Zettel, MD; Carl Magnus Ystrøm, MD; Yngvill Hovde Bragnes, MD; Svanaug Skorpe, MD; Turid Thune, MD; Kathrine Aglen Seeberg, MD; Brigitte Michelsen, MD, PhD; Ingrid Marianne Blomgren, MD; Eldri Kveine Strand, MD; Pawel Mielnik, MD, PhD; Roald Torp, MD; Cato Mørk, MD, PhD; Tore K. Kvien, MD, PhD; Jørgen Jahnsen, MD, PhD; Nils Bolstad, MD, PhD; Espen A. Haavardsholm, MD, PhD

膠原病・リウマチ内科 ジャーナルクラブ

2022/01/26

岡 秀樹

EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update

Box 1 Research agenda

20. Will therapeutic drug monitoring improve disease course and outcome and support decisions about switching within or between drugs?

TDMは疾患の経過や転帰を改善させ、薬剤変更の決定をサポートするのか？

Background

- TNF阻害薬は, 開始1年以内に30-50%が治療失敗となる.
- 治療効果の低下は, 薬物濃度の低下と中和抗体と考えられている.
- TNF製剤の長期的な有効性を高めるために, 血中濃度と薬物抗体を測定するproactive TDMが提唱.
- RCTが無いため, 各疾患のRecommendationで勧告が異なる.
- NOR-DRUM B trialは, 維持療法のIFXが疾患コントロール維持にproactive TDMの有効かを評価.

Method

◆ Study Design and Participants

- 52-week randomized, open-label, parallel-group trial
- ノルウェーの病院
- The Norwegian Regional Health Authoritiesから資金提供
- RA, PsA, SpA, UC, CD, psoriasisに対してIFX(BS含む)を最短30週, 最大3年使用している患者
- IFXの治療継続の適応が参加条件であり,寛解かどうかは含まれない.

Method

- Inclusion criteria

1. 適応疾患

- rheumatoid arthritis (RA)
- spondyloarthritis (SpA)
- psoriatic arthritis (PsA)
- ulcerative colitis (UC)
- Crohn's disease (CD)
- chronic plaque psoriasis

2. 年齢：18歳以上,75歳以下

3. IFX使用期間：最短30週間, 最長3年間

4. 今後もIFXでの治療継続の適応がある

Method

● Exclusion criteria

5年以内の悪性腫瘍の既往, 重症DM, 重症感染症, コントロール不能なHTN,
重症な心血管疾患/呼吸器疾患, 重症な慢性疼痛症候群, 脱髄性疾患,
その他臨床医がIFXの禁忌と判断した

精神疾患, アルコール依存, 違法薬物使用者

UC,CDの場合は, 人工肛門がある方や広範な大腸切除をした方(25cm未満の結腸)

Method

◆Randomization

TDM群と標準治療群を1:1にコンピューターで無作為に割り付け
疾患, 過去のNOR-DRUM A試験の参加歴, TDMの測定歴で層別化
本試験はopen label

無作為化後に患者と主治医には結果を公開した.

◆Intervention and Assessments

TDM群はIFX 3-8 mg/dLになるように血中濃度を調整
中和抗体 50 μ g/L以上が発現すればIFXの中止を推奨
標準治療群のIFXの投与量や回数は治験担当者の裁量に委ねられた.
中和抗体も測定されたが,利用はできなかった.

Method

Serum INX level (mg/L)	≤2.0	2.1 – 2.9	3.0 – 8.0	8.1 – 10.0	>10.0
Action	<p>Increase dose if no ADA_b or low level ADA_b (<50 µg/L)</p> <p>or</p> <p>Switch therapy if high levels of ADA_b (>50 µg/L) If possible to another TNFi</p>	Consider increasing dose	No action	Consider decreasing dose	Decrease dose
Guideline for action	Increase the dose preferably by increasing the given dose by 2-2,5 mg/kg to a maximum dose of 10 mg/kg or by decreasing the dose interval by 2 weeks to a minimum of 4 weeks	Consider (based on clinical judgement and the patient's factors given below*) increasing the dose preferably by increasing the given dose by 2-2.5 mg/kg to a maximum dose of 10 mg/kg or by decreasing the interval by 2 weeks to a minimum of 4 weeks	Within target range. Continue with the same dose and dosing interval	Consider (based on clinical judgement and the patient factors given below*) to decrease the dose preferably by increasing the dose interval by 2 weeks to a maximum of 10 weeks or by decreasing the given dose by 2-2.5 mg/kg	Decrease the dose preferably by increasing the dose interval by 2 weeks to a maximum of 10 weeks or by decreasing the given dose by 2-2,5 mg/kg

Method

◆ Outcome Measures

- Primary outcome: 52週の間疾患の悪化なくコントロールされること

疾患悪化の定義：疾患特異的なスコア, 治療の大きな変更になる疾患の悪化に関する医者-患者間でのコンセンサス(他のBioに変更, 免疫抑制剤の追加, IFXの増量など)

- 疾患活動性の評価 (増悪の定義)

RA/PsA: DAS28 (1.2点以上増加し3.2点以上)

SpA: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (1.1点以上増加し2.1点以上)

UC: Partial Mayo Score (3点以上増加し5点以上)

CD: Harvey-Bradshaw Index (4点以上増加し7点以上)

Psoriasis: Psoriasis Area and Severity Index (3点以上増加し5点以上)

- Secondary outcome: 悪化までの時間, PhGA, PGA, ESR, CRP,

Method

◆ Sample Size Calculation

標準的なIFX治療の先行研究を基に, 疾患コントロールの持続率を70%とした.

TDMと標準治療を比較した先行研究で, TDMは10-15%の病勢悪化の可能性が示唆された.

12.5%の差を検出するため, 両側検定, $\alpha = 0.05$ の有意水準にすると, 414人の患者を対象として85%の検出力が必要と推定.

◆ Statistical Analyses

Primary outcome: ロジステック回帰分析

Secondary outcome: binaryはmixed effectロジステック回帰, continuousは線形回帰

Result

Table 1. Baseline Participant Characteristics

Characteristics	Therapeutic drug monitoring (n = 227)	Standard therapy (n = 227)
Age, mean (SD), y	45.1 (14.2)	44.6 (14.3)
Sex, No. (%)		
Women	117 (51.5)	99 (43.6)
Men	110 (48.5)	128 (56.3)
Disease duration, median (IQR), y	6.2 (2.0-15.1)	5.3 (2.1-12.8)
Diagnosis, No. (%)		
Spondyloarthritis	68 (30.0)	70 (30.8)
Ulcerative colitis	38 (16.7)	43 (18.9)
Rheumatoid arthritis	39 (17.2)	40 (17.6)
Crohn disease	34 (15.0)	32 (14.1)
Psoriatic arthritis	28 (12.3)	25 (11.0)
Psoriasis	20 (8.8)	17 (7.5)
Therapy		
Infliximab treatment duration, median (IQR), wk	40.0 (37.9-61.0)	39.9 (37.9-61.0)
Concomitant immunosuppressive therapy, No. (%) ^a	123 (54.2)	130 (57.3)
Concomitant use of glucocorticoids, No. (%)	15 (6.6)	13 (5.7)
Use of biologic therapy prior to infliximab, No. (%) ^b	62 (27.3)	63 (27.8)
Use of tumor necrosis factor inhibitor prior to infliximab, No. (%) ^c	62 (27.3)	61 (26.9)
Use of other biologic therapy prior to infliximab, No. (%) ^d	6 (2.6)	12 (5.3)
Exposed to therapeutic drug monitoring prior to randomization, No. (%) ^e	90 (39.6)	92 (40.5)
Disease activity at baseline		
Erythrocyte sedimentation rate, median (IQR), mm/h ^f	7.0 (3.0-12.0)	5.0 (2.0-11.0)
C-reactive protein, median (IQR), mg/L ^g	1.0 (1.0-3.0)	1.0 (1.0-3.0)
Patient global assessment of disease activity, mean (SD) ^h	25.8 (21.6)	22.5 (19.1)
Physician global assessment of disease activity, mean (SD) ^h	13.8 (15.8)	11.2 (12.6)

Result

Table 1. Baseline Participant Characteristics (continued)

Characteristics	Therapeutic drug monitoring (n = 227)	Standard therapy (n = 227)
Disease-specific characteristics		
Spondyloarthritis		
HLA-B27 positive, No. (%)	52 (82.5)	53 (79.1)
Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, mean (SD) ⁱ	1.6 (0.8)	1.5 (0.8)
Ulcerative colitis, median (IQR)		
Partial Mayo Score ^j	0.0 (0.0-2.0)	0.0 (0.0-2.0)
Fecal calprotectin level, mg/kg ^k	43.0 (15.0-95.0)	114.0 (25.0-237.0)
Rheumatoid arthritis		
Anticitrullinated protein antibody positive, No. (%)	28 (71.8)	30 (75.0)
Rheumatoid factor positive, No. (%)	24 (61.5)	27 (71.1)
Disease Activity Score in 28 Joints, mean (SD) ^l	2.4 (1.0)	2.3 (1.2)
Crohn disease, median (IQR)		
Harvey-Bradshaw Index ^m	3.0 (1.0-6.0)	3.0 (1.0-4.0)
Fecal calprotectin level, mg/kg ^k	51.0 (16.0-113.0)	67.0 (38.0-120.5)
Psoriatic arthritis		
Disease Activity Score in 28 Joints, mean (SD) ^l	2.1 (1.1)	1.6 (1.0)
Psoriasis		
Psoriasis Area and Severity Index, mean (SD) ⁿ	2.4 (1.7)	2.3 (1.4)

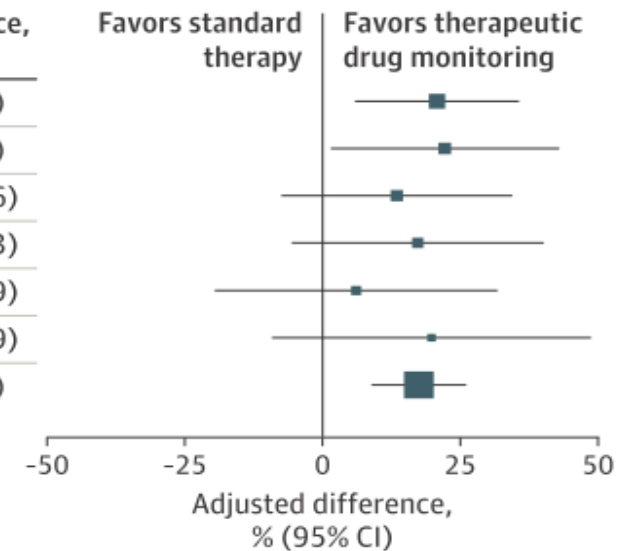
寛解: DAS28 < 2.6, ASDAS < 1.3

Result

◆ Primary outcome

Figure 2. Sustained Disease Control With No Disease Worsening (Primary Outcome)

	Sustained disease control, No./total (%)		Adjusted difference, % (95% CI)
	Therapeutic drug monitoring	Standard therapy	
Spondyloarthritis	54/68 (79.4)	41/70 (58.6)	20.9 (6.0 to 35.8)
Ulcerative colitis	27/38 (71.1)	21/43 (48.8)	22.3 (1.6 to 43.1)
Rheumatoid arthritis	27/39 (69.2)	22/40 (55.0)	13.6 (-7.4 to 34.6)
Crohn disease	24/34 (70.6)	17/32 (53.1)	17.4 (-5.5 to 40.3)
Psoriatic arthritis	19/28 (67.9)	16/25 (64.0)	6.2 (-19.5 to 31.9)
Psoriasis	16/20 (80.0)	10/17 (58.8)	19.9 (-9.1 to 48.9)
Overall	167/227 (73.6)	127/227 (55.9)	17.6 (9.0 to 26.2)

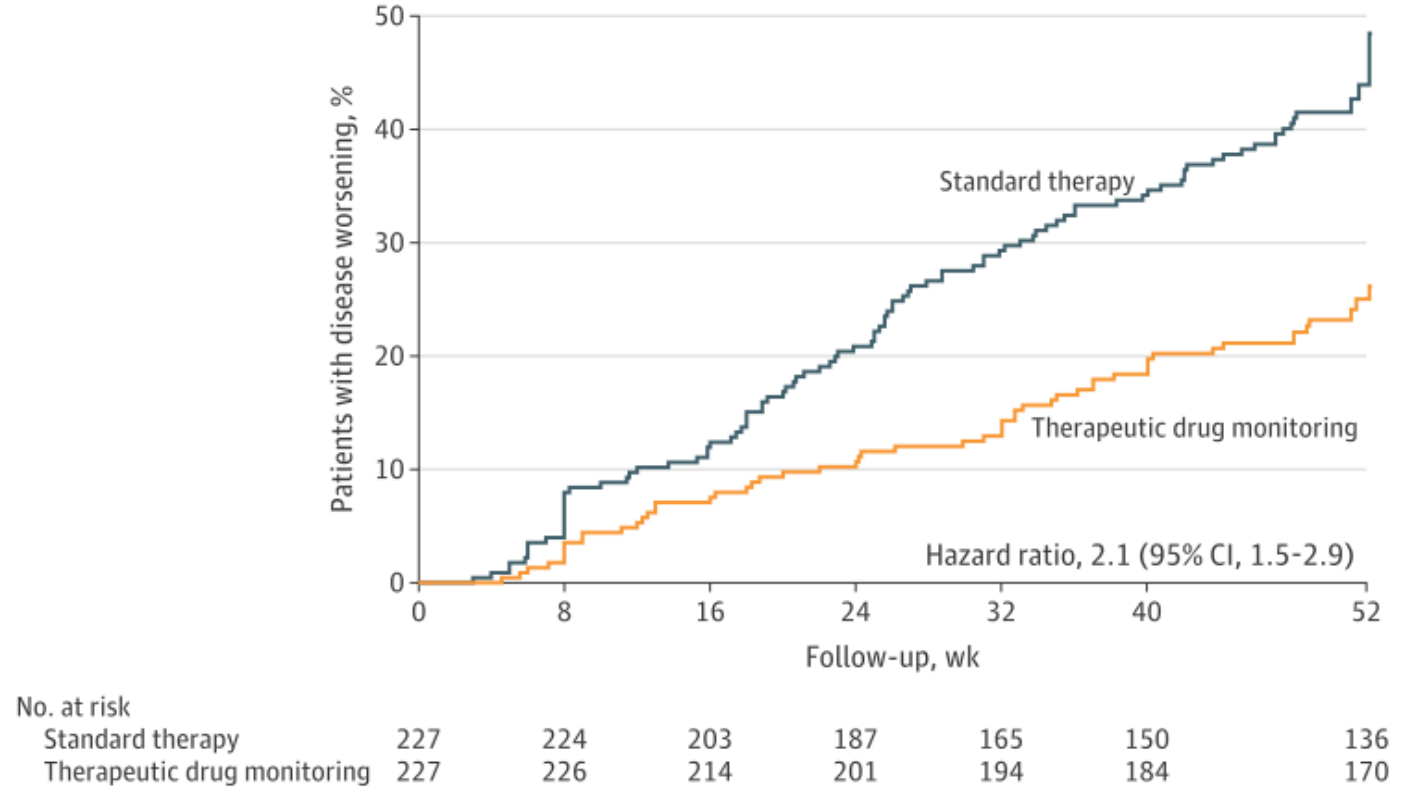


TDM群 **73.6%** vs 標準治療群 **55.9%**, adjusted difference **17.6%** ($P < 0.001$)

Result

◆Secondary outcome

Figure 3. Time to Disease Worsening



疾患悪化のハザード比 **2.1** (95%CI 1.5-2.9)

Result

◆ Secondary outcome

eTable 5. Results Secondary Endpoints

	Baseline		Week 52		Adjusted Difference at 52 weeks (95% CI)
	Therapeutic Drug Monitoring	Standard Therapy	Therapeutic Drug Monitoring	Standard Therapy	
	Observed values		Change from baseline		
Continuous endpoints					
Measures of disease activity					
Physician's global assessment ^a	13.8 (15.8)	11.2 (12.6)	-1.5 (18.5)	0.2 (15.6)	0.5 (-2.0,3.0)
Patient's global assessment ^b	25.8 (21.6)	22.5 (19.1)	-0.3 (21.3)	2.4 (20.2)	0.9 (-2.4,4.2)
Erythrocyte sedimentation rate ^c , mm/hr	7.0 (3.0,12.0)	5.0 (2.0,11.0)	0.0 (6.0)	1.5 (9.9)	0.6 (-0.5,1.8)
C-reactive protein ^d , mg/L	1.0 (1.0,3.0)	1.0 (1.0,3.0)	0.1 (3.8)	0.8 (15.6)	0.9 (-0.3,2.0)
Disease Activity Score 28 joints ^e RA/PsA	2.3 (1.0)	2.0 (1.2)	-0.1 (0.9)	0.1 (1.0)	0.1 (-0.2,0.3)

Result

◆Treatment Algorithm and Drug Consumption

IFX平均投与量 4.8mg/kg

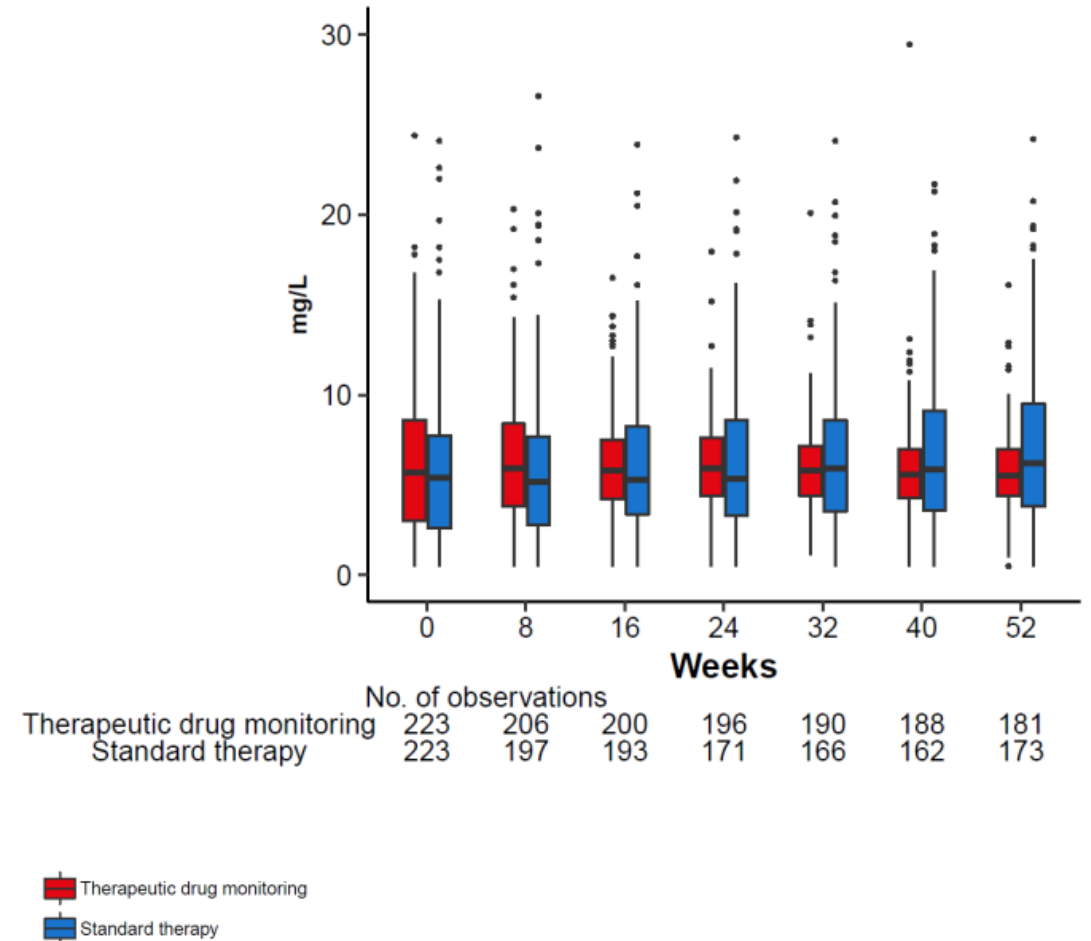
疾患悪化後のIFX増量は標準治療群が多かった（標準治療群 51%, TDM群 31%）

両群とも15%がIFX中止された。

Result

◆ Infliximab Levels and Antidrug Antibodies

- IFX平均血中濃度 5.8 mg/L
- TDM群 30%, 標準治療群 17%のIFX濃度は、試験期間を通じて治療域にあった。
- TDM群 19%, 標準治療群 27%が1回はIFX濃度(≤ 2 mg/L)が低値を示した。
- TDM群 9.2%, 対照群 15%で有意なレベルの抗薬物抗体($\geq 50 \mu\text{g/L}$)を発現。



Result

◆ Adverse Events

有害事象は, TDM群60%, 標準治療群63%

感染症はTDM群で多く認められた.

Infusion reactionは, 標準治療群で3例,

TDM群で1例.

Table 2. Treatment-Emergent Adverse Events

Events	No. (%) of participants	
	Therapeutic drug monitoring (n = 227)	Standard therapy (n = 227)
Serious adverse events ^a	16 (7)	18 (8)
Adverse events	137 (60)	142 (63)
Most frequent adverse events ^b		
Upper respiratory tract infection ^c	70 (31)	58 (26)
Rash	9 (4)	14 (6)
Gastroenteritis	8 (4)	8 (4)
Herpes virus infection	8 (4)	4
Pneumonia	8 (4)	4
Most frequent serious adverse events ^d		
Bacterial infection ^e	3 (1)	3 (1)
Bone fracture	1 (<1)	3 (1)
Acute appendicitis	2 (1)	1 (<1)
Cholelithiasis	1 (<1)	2 (1)

Discussion

- IFXで維持療法中の免疫介在性炎症性疾患のproactive TDMは, 病勢を維持するのに有効.
- IBD患者を対象とした試験では, proactive TDMが有用な報告と有用でない報告がある.
- 本試験のprimary outcomeと長期的な疾患のアウトカム(不可逆的な臓器障害や身体障害など)の関連は不明
- NOR-DRUM A trialでは, IFXの寛解導入時のproactive TDMは有用性を示せなかった.
- 薬物濃度の低下が治療失敗の重要な因子となる維持時期と異なり, 寛解導入期は薬物濃度が高く proactive TDMのメリットが少ない.
- 対費用効果があるか不明
- 治療失敗した時にTDMと抗薬物抗体を測定するreactive TDMとの比較はしていない.

Limitation

- Open label
- 疾患活動性の指標は主観的と客観的な内容が含まれている。
増悪の定義に患者-主治医間のコンセンサスも入れている。標準治療群でこの悪化が多い。
- 各疾患ごとのproactive TDMの有用性は検討は,検出力がなかった。
- 患者によっては設定された治療域以上の濃度が有効な場合がある。
- 抗薬物抗体の濃度カットオフ値が標準化されていない。

当院でのオーダー方法

インフリキシマブキット レミチェックQ

●重要な基本的注意

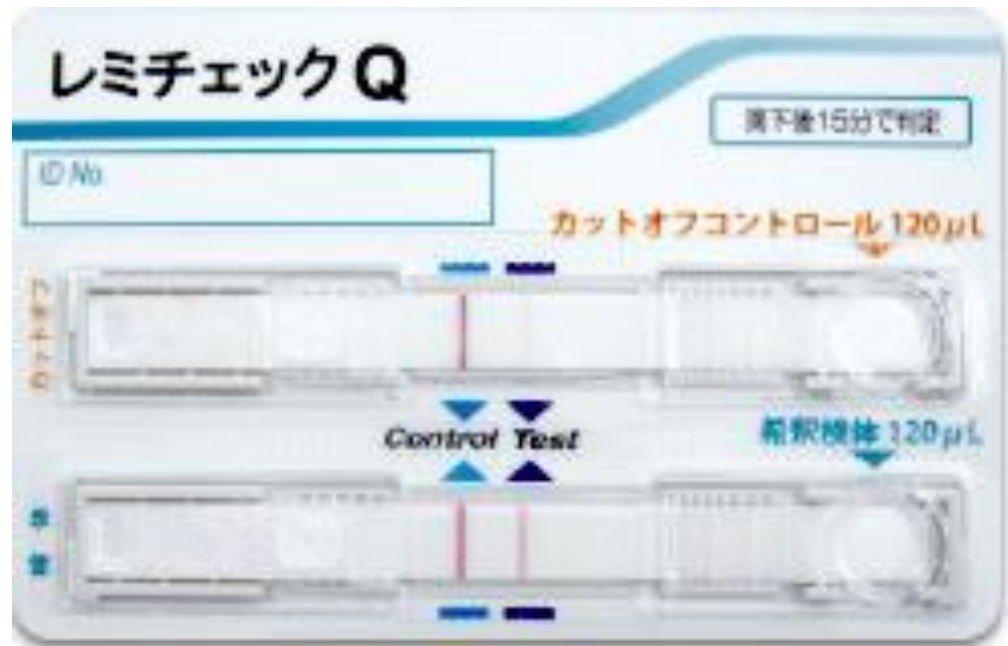
本品は、インフリキシマブ投与中の関節リウマチ患者において、効果不十分と判断された患者に対し増量等を判断するための補助に用います。バイオ後続品を含めた類似の抗体製剤については有効性が十分に確認されていません。

●測定結果の判定法

1. 判定方法

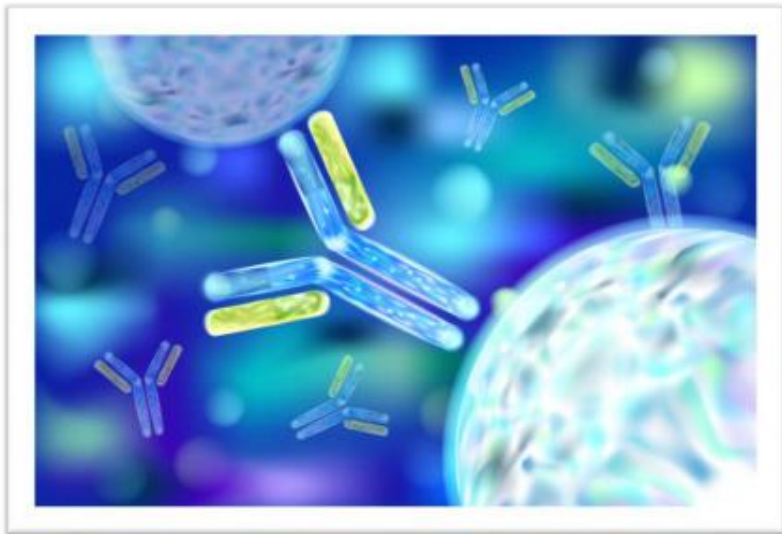
検体及びカットオフコントロールの判定部[C]及び判定部[T]に現れる赤紫色のラインで判定を行います。

- 1) 検体及びカットオフコントロールの判定部 [C] に赤紫色のラインが出現し、検体判定部 [T] に出現したラインの発色が、カットオフコントロール判定部[T]に出現したラインの発色と同等以上に強い場合には、1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上 (+) と判定します。
- 2) 検体及びカットオフコントロールの判定部 [C] にラインが出現し、検体判定部 [T] にラインが出現しない場合、又は検体判定部 [T] に出現したラインの発色が、カットオフコントロール判定部[T]に出現したラインの発色より弱い場合には、1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満 (-) と判定します。



レミケード血中濃度測定のご案内

株式会社ケー・イー・シー(KAC)薬物動態グループでは、医療機関様からご依頼のレミケード血中濃度及びATI(中和抗体)の測定を実施しております。



弊社のレミケード測定(ELISA法)は、販売元の田辺三菱製薬の要請により、製造元の Janssen Biotech, Inc. から測定技術及び抗体試薬等の提供を受けており、レミケード血中濃度測定及び中和抗体測定を実施することができるのは国内では弊社のみです。



株式会社 ケーイーシー

2020/03 作成

測定費用

測定費用(単価)は以下の通りとなります。

なお、送料・梱包資材・ドライアイスは、ご依頼者様のご負担となります。

測定内容	費用(円)(消費税別)
① インフリキシマブ濃度測定	6,000
② ATI 測定(スクリーニング試験)	3,000
③ ATI 測定(力価・中和試験)	12,000

検体調製方法

血清分離剤入り採血管で採血後、遠心分離し、血清のみ(必要量:0.5 mL)プラスチック製の密封容器に入れ、検体発送まで凍結保存(-20℃以下推奨)をお願い致します。

測定法

レミケード(一般名:インフリキシマブ)濃度及びATI(中和抗体)測定は、ELISA法のサンドイッチ法で行っています。ATI測定のご指示を頂いた場合は、スクリーニング試験を実施した結果が疑陽性の場合に、力価及び中和試験を実施致します。

