

膠原病・リウマチ勉強会 at 6西

2023年2月21日



関節リウマチの治療

膠原病・リウマチ内科

岡 秀樹

関節リウマチの治療 ③

Infliximab (レミケード)



- レミケード (先発品, 田辺三菱) : TNF- α 阻害薬, キメラ型モノクローナル抗体
- 保険適応 : 2002年
- 薬価 : 100mg/瓶 75,009円 (2022年4月), 点滴製剤
- 適応 : 関節リウマチ, ベーチェット病, 尋常性乾癬, クローン病, 潰瘍性大腸炎など
- 用量 : 3mg/kgを初回, 2週後, 6週後に投与, 以降は8週毎
効果不十分であれば6mg/kg, 10mg/kgに増量可能.
- 注意点 : MTXの併用が必要.
Infusion reaction.

4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患

- 関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)
- ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎

- 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
- 強直性脊椎炎
- 腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病
- 川崎病の急性期
- 次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法 (既存治療で効果不十分な場合に限り)
中等度から重度の活動期にある患者
外瘻を有する患者
- 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療 (既存治療で効果不十分な場合に限り)

6. 用法及び用量

〈関節リウマチ〉

通常、インフリキシマブ (遺伝子組換え) として、体重1kg当たり3mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は段階的に行う。1回の体重1kg当たりの投与量の上限は、8週間の間隔であれば10mg、投与間隔を短縮した場合であれば6mgとする。また、最短の投与間隔は4週間とする。本剤は、メトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。

Infliximab (レミケード)の特徴

- 用量と投与期間の調整
- 関節破壊抑制効果
- 血中濃度と抗体
- TNF- α 血中濃度
- MTXの併用
- csDMARDs vs Infliximab
- 副作用(Infusion reaction, 感染症)
- 減量・中止

- 初めてのTNF- α 阻害薬

TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS WITH
CHIMERIC MONOCLONAL ANTIBODIES TO
TUMOR NECROSIS FACTOR α

MICHAEL J. ELLIOTT, RAVINDER N. MAINI, MARC FELDMANN, ALICE LONG-FOX,
PETER CHARLES, PETER KATSIKIS, FINNULA M. BRENNAN, JEAN WALKER, HANNY BIEL,
JOHN GHRAYER, and JAMES N. WOODY

RAに対して初めてTNF- α 阻害薬を投与した研究

[Arthritis Rheum. 1993;36(12):1681-90.]

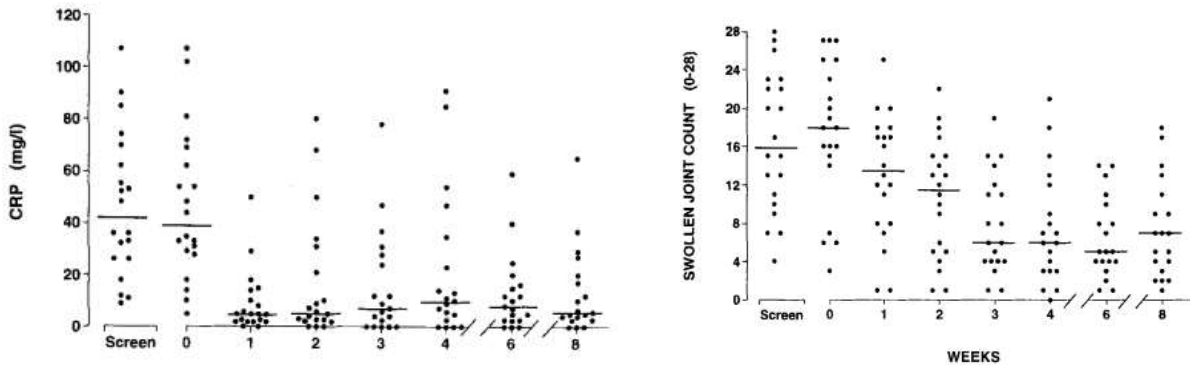
骨びらんを有する20名のRA(17名はseropositive)にcA2(キメラ化ヒトマウス抗TNF α モノクローナル抗体)を投与したopen label, uncontrolled試験

全てのDMARDsは1カ月前に中止
NSAIDsとGCsは許可.

Pt 1-5,11-20はcA2 10mg/kgを0,14の2回投与
Pt 6-10は0,4,8,12にcA2 5mg/kgを4回投与

- 安全性
8週間で重篤な有害事象はなかった。
2例で気管支炎とUTI.

- 有効性
全ての評価項目で改善を示し, 3週目から最大化した。
19例中18例で評価項目の50%が改善した。
CRP高値の19例中17例が正常化した。



Week of trial	Morning stiffness, minutes	Pain score, 0-10 cm	Ritchie index, 0-69	Swollen joint count, 0-28	Grip strength, 0-300 mm Hg		IDA, 1-4	Patient's assessment, no. grades improved, 0-3
					Left hand	Right hand		
Screen	135, 0-600	7.4, 4-9.7	23, 4-51	16, 4-28	84, 45-300	96, 57-300	3, 2.3-3.3	NA
0	180, 20-600	7.1, 2.7-9.7	28, 4-52	18, 3-27	77, 52-295	92, 50-293	3, 2-3.5	NA
1	20, 0-180 (<0.001 †)	2.6, 0.6-7.8 (<0.001 †)	13, 2-28 (<0.001 ; <0.002 †)	13.5, 1-25 (>0.05)	122, 66-300 (>0.05)	133, 57-300 (>0.05)	2, 1.5-3.3 (<0.001 †)	1, 1-3
2	15, 0-150 (<0.001 †)	3.0, 0.3-6.4 (<0.001 †)	13, 1-28 (<0.001 †)	11.5, 1-22 (<0.003 ; <0.02 †)	139, 75-300 (<0.03 ; >0.05 †)	143, 59-300 (>0.05)	2, 1.5-3.2 (<0.001 †)	1.5, 1-3
3	5, 0-150 (<0.001 †)	2.2, 0.2-7.4 (<0.001 †)	8, 0-22 (<0.001 †)	6, 1-19 (<0.001 ; <0.002 †)	113, 51-300 (>0.05)	142, 65-300 (>0.05)	2, 1.2-3.2 (<0.001 †)	2, 1-2
4	15, 0-90 (<0.001 †)	1.9, 0.1-5.6 (<0.001 †)	10, 0-17 (<0.001 †)	6, 0-21 (<0.001 ; <0.002 †)	124, 79-300 (<0.02 ; >0.05 †)	148, 64-300 (<0.03 ; >0.05 †)	1.8, 1.3-2.7 (<0.001 †)	2, 1-2
6	5, 0-90 (<0.001 †)	1.9, 0.1-6.2 (<0.001 †)	6, 0-18 (<0.001 †)	5, 1-14 (<0.001 †)	119, 68-300 (<0.04 ; >0.05 †)	153, 62-300 (<0.05 ; >0.05 †)	1.7, 1.3-2.8 (<0.001 †)	2, 1-2
8	15, 0-60 (<0.001 †)	2.1, 0.2-7.7 (<0.001 †)	8, 1-28 (<0.001 †)	7, 1-18 (<0.001 †)	117, 69-300 (<0.03 ; >0.05 †)	167, 53-300 (<0.03 ; >0.05 †)	1.8, 1.5-2.8 (<0.001 †)	2, 1-3

TNF- α 阻害薬の有効性を検証した初のRCT

[Lancet 1994;344(8930):1105-10.]

Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor α (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis

Michael J Elliott, Ravinder N Maini, Marc Feldmann, Joachim R Kalden, Christian Antoni, Josef S Smolen, Burkhard Leeb, Ferdinand C Breedveld, John D Macfarlane, Harry Bijl, James N Woody

P : 73名のRAを対象とした4施設RCT.

I/C : 1mg/kg or 10mg/kgのcA2(キメラモノクローナル抗体)単回投与とPBOを比較.

O : 4週目のPaulus 20%, 50%で評価

Paulus 20%:1mg/kg 群では25人中11人 ($p=0.0083$), 10mg/kg群では24人中19人 ($p<0.0001$)がPBOと差あり.

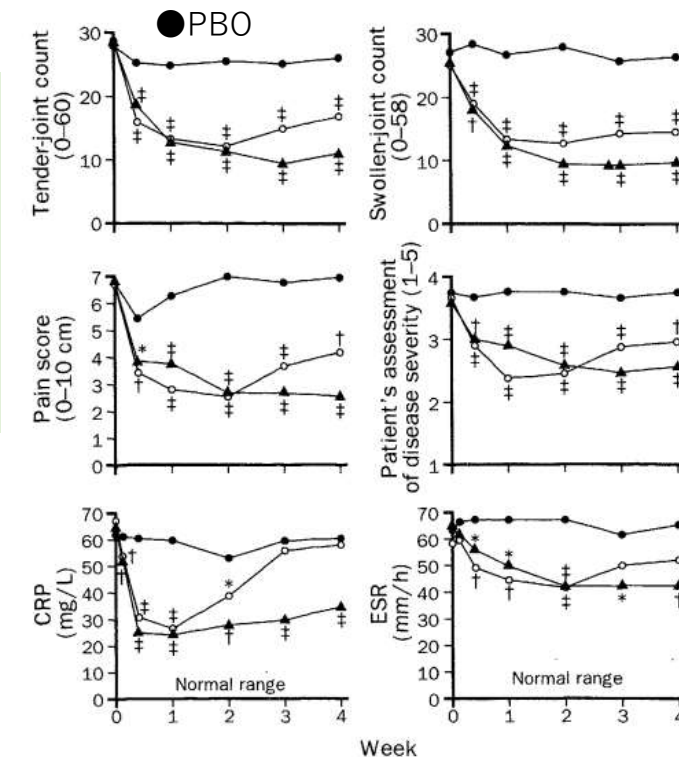
10mg/kg群の半数以上は, 50%Paulus基準で効果あり($p<0.0005$).

有害事象は1mg/kg群で1人の肺炎(関連あり), 10mg/kg群で1人の骨折(関連なし)

その後, 7名の患者に2-4回繰り返し投与する追試でも, 良好な臨床効果を得ていた. しかし, 最大で50%にcA2抗体が産生.

[Lancet 1994;344(8930):1125-7]

	Data summary			Statistical analysis vs placebo					
	Placebo	1 mg/kg cA2	10 mg/kg cA2	1 mg/kg cA2			10 mg/kg cA2		
				LR	95% CI	p	LR	95% CI	p
Paulus 20%									
Day 3	2 (8%)	8 (32%)	7 (29%)	3.8	1.1, 14.0	0.0738	3.5	0.9, 13.4	0.1365
Week 1	2 (8%)	13 (52%)	16 (67%)	6.2	2.1, 18.6	0.0015	8.0	3.0, 21.5	0.0001
Week 2	3 (13%)	15 (60%)	18 (75%)	5.0	2.1, 12.2	0.0008	6.0	2.7, 13.5	<0.0001
Week 3	4 (17%)	12 (48%)	21 (88%)	2.9	1.2, 7.1	0.0322	5.3	2.7, 10.3	<0.0001
Week 4	2 (8%)	11 (44%)	19 (79%)	5.3	1.7, 16.9	0.0083	9.5	3.9, 23.4	<0.0001
Paulus 50%									
Day 3	1 (4%)	6 (24%)	2 (8%)	5.8	1.0, 33.1	0.0983	2.0	0.2, 20.0	1.0000
Week 1	1 (4%)	11 (44%)	12 (50%)	10.6	2.5, 44.6	0.0019	12.0	3.0, 47.6	0.0007
Week 2	0	11 (44%)	12 (50%)	NA	NA	0.0002	NA	NA	<0.0001
Week 3	2 (8%)	7 (28%)	13 (54%)	3.4	0.9, 13.0	0.1383	6.5	2.2, 19.2	0.0013
Week 4	2 (8%)	7 (28%)	14 (58%)	3.4	0.9, 13.0	0.1383	7.0	2.5, 20.0	0.0005



Infliximab (レミケード)の特徴

- 用量と投与期間の調整
- 関節破壊抑制効果
- 血中濃度と抗体
- TNF- α 血中濃度
- MTXの併用
- csDMARDs vs Infliximab
- 副作用(Infusion reaction, 感染症)
- 減量・中止

Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor α monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial

Ravinder Maini, E William St Clair, Ferdinand Breedveld, Daniel Furst, Joachim Kalden, Michael Weisman, Josef Smolen, Paul Emery, Gregory Harriman, Marc Feldmann, Peter Lipsky, for the ATTRACT Study Group

MTX + IFXはMTX monoより有効
3mg/kg q8wは, 3mg/kg q4wや10mg/kg q8wと効果は同等

[Lancet 1999;354(9194):1932-9.]

MTX-IR 428名

IFX 3mg/kg q4w or q8w, 10mg/kg q4w or q8w(Inductionは0,2,6で行い, 合計8回) vs MTX + PBO

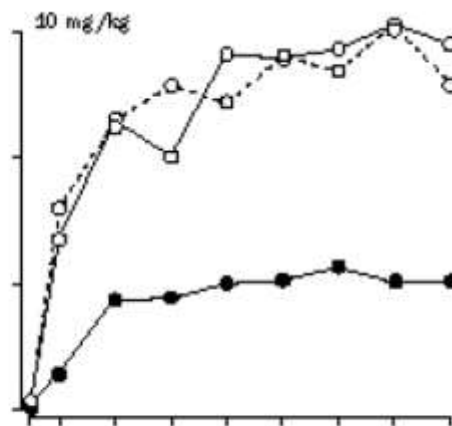
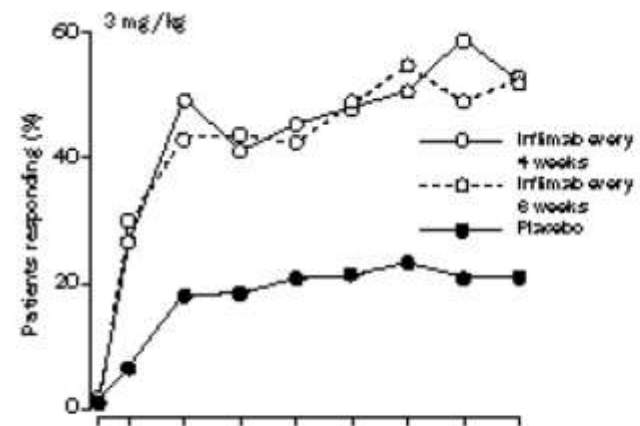
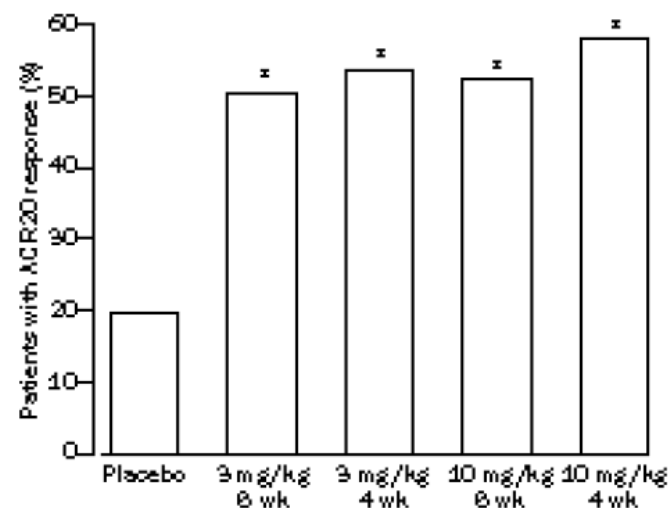
Outcome:30週時点でのACR20改善率

IFX群でACR20%達成率は高い(17% vs 52%, $p < 0.001$),

ACR20%達成率: 3mg/kg 8w 53%, 4w 50%, 10mg/kg 4w 58%, 8w 52%, PBO 20%

MTX + PBOとのOR: 3.9(3mg/kg q8w), 3.9(q4w), 4.2(10mg/kg q8w), 5.4(q4w)

ACR50,70もIFX群で良好, 3mg/kgと10mg/kgで大差なし



(%) ACR20

- IFX群で16-20%の infusion reaction. 速度を遅くするか, 抗ヒスタミン薬で対応可能.
- 10mg/kg 4wは感染症の割合が高い.

Response	Placebo+ methotrexate (n=84)	Infliximab plus methotrexate			
		3 mg/kg every 8 wk (n=83)	3 mg/kg every 4 wk (n=85)	10 mg/kg every 8 wk (n=85)	10 mg/kg every 4 wk (n=80)
ACR 50	4 (5%)	22 (27%)	25 (29%)	26 (31%)	21 (26%)
p	..	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
ACR 70	0 (0%)	7 (8%)	9 (11%)	15 (18%)	9 (11%)
p	..	0.007	0.002	<0.001	0.002

3mg/kgで効果不十分なら、漸増していけば効果あり

[Ann Rheum Dis. 2007;66(9):1233-8.]

IFX 3mg/kgで効果不十分例に漸増の有効性を検討した研究

IFX 0,2,6,14で3mg/kgを投与(n=329).

22,30,38,46で効果不十分(TJC/SJCが20%改善しない:primary non responder)・再燃

(TJC/SJCが50%悪化:secondary non responder)例に対して1.5mg/kgずつ増量.

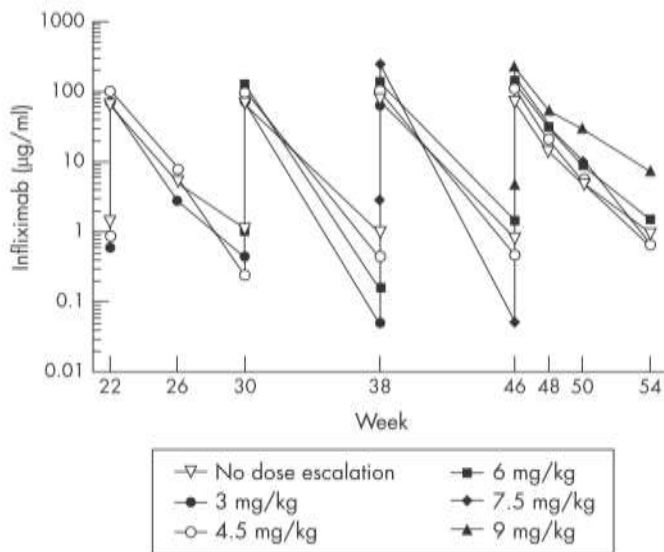
ACR20は,2週36.0%,6週49%,14週55.0%,22週58%.

2/3の患者が3mg/kgで1年間継続できた.

Patients and responders	Received dose escalation*	Primary non-responders*‡	Secondary non-responders* §
Patients whose dose was escalated correctly	100	53	47
Patients with one dose escalation	59	23	36
Responders, No (%)†	51 (86.4)	21 (91.3)	30 (83.3)
Patients with two dose escalations	21	13	8
Responders, No (%)†	17 (81.0)	11 (84.6)	6 (75.0)
Patients with three dose escalations	13	10	3
Responders, No (%)†	12 (92.3)	9 (90.0)	3 (100.0)
Patients with four dose escalations	7	7	0
Responders, No (%)†	0 (0.0)	0 (0.0)	NA

全体の80%が増量に反応する(20% TJC/SJC改善)
Primary nonresponderは77%, secondary non responderは83%が増量に反応.

用量漸増群(n=105)は28.6%,非用量漸増群(n=215)は19.5%で抗体陽性.
その差は有意ではない(p=0.087)
抗体保有でもIFX増量で効果は期待できる



有害事象や感染症は同値度

増量が必要なかった群(▽)は
血中濃度が1-2µg/mlで保た
れる.

4回増量した7名のうち抗体保有は1名のみ.
抗体の存在のみが効果不十分の原因ではない

Infliximab (レミケード)の特徴

- 用量と投与期間の調整
- 関節破壊抑制効果
- 血中濃度と抗体
- TNF- α 血中濃度
- MTXの併用
- csDMARDs vs Infliximab
- 副作用(Infusion reaction, 感染症)
- 減量・中止

INFLIXIMAB AND METHOTREXATE IN THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS

PETER E. LIPSKY, M.D., DESREE M.F.M. VAN DER HEIJDE, M.D., E. WILLIAM ST. CLAIR, M.D., DANIEL E. FURST, M.D.,
FERDINAND C. BREEVELD, M.D., JOACHIM R. KALDEN, M.D., JOSEF S. SMOLEN, M.D., MICHAEL WEISMAN, M.D.,
PAUL EMERY, M.D., MARC FELDMANN, M.B., B.S., Ph.D., GREGORY R. HARRISMAN, M.D.,
AND RAVINDER N. MAHL, F.R.C.P., FOR THE ANTI-TUMOR NECROSIS FACTOR TRIAL IN RHEUMATOID ARTHRITIS
WITH CONCOMITANT THERAPY STUDY GROUP

IFXを1年間投与して，関節破壊抑制効果を証明したRCT

[New Engl J Med 2000;343(22):1594-602.]

MTX-IRの428名

IFX 3mg/kg, 10mg/kg + MTX (0,2,6,以降は4 or 8週毎)

PBO + MTX, 他のcsDMARDの併用不可

Outcome:58週目のACR 20,50,70, X線はmodified Sharp score.

IFX群がMTX monoよりACR 20,50,70で有意に改善.

投与間隔は8週毎でも4週毎でもさほど差はない.

有害事象は両群で同じ(重篤な感染症 MTX 8%vsIFX 6%)

関節損傷の進行は，MTX-monoで大きい(P<0.001).

total radiographic scoreはMTX-monoで9-10%上昇，

IFX群は変化なし(p=0.43)

10mg/kg群は3mg/kg群よりACR response rateが良い
臨床的に効果が乏しくてもIFXはX線進行を抑制.

ADVERSE EVENT	METHOTREXATE PLUS PLACEBO (N=86)*	3 mg OF INFLIXIMAB/kg EVERY 8 WK PLUS METHOTREXATE (N=88)*	3 mg OF INFLIXIMAB/kg EVERY 4 WK PLUS METHOTREXATE (N=86)	10 mg OF INFLIXIMAB/kg EVERY 8 WK PLUS METHOTREXATE (N=87)	10 mg OF INFLIXIMAB/kg EVERY 4 WK PLUS METHOTREXATE (N=81)
Serious adverse events — no. (%)†	18 (21)	10 (11)	14 (16)	17 (20)	16 (20)
Serious infections — no. (%)‡	7 (8)	2 (2)	6 (7)	7 (8)	6 (7)

VARIABLE	METHOTREXATE PLUS PLACEBO (N=64)	3 mg OF INFLIXIMAB/kg EVERY 8 WK PLUS METHOTREXATE (N=71)	3 mg OF INFLIXIMAB/kg EVERY 4 WK PLUS METHOTREXATE (N=71)	10 mg OF INFLIXIMAB/kg EVERY 8 WK PLUS METHOTREXATE (N=77)	10 mg OF INFLIXIMAB/kg EVERY 4 WK PLUS METHOTREXATE (N=66)
Radiographic score					
Total score (increase or decrease from base line)	7.0±10.3	1.3±6.0	1.6±8.5	0.2±3.6	-0.7±3.8
P value		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Erosion score (increase or decrease from base line)	4.0±7.9	0.2±2.9	0.3±4.7	0.2±2.9	-0.7±3.0
P value		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Joint-space narrowing score (increase from base line)	2.9±4.2	1.1±4.4	0.7±4.3	0.0±3.1	0.0±2.5
P value		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Major progression (% of patients)	31	8	13	1	0
P value		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Improvement (% of patients)	14	44	48	39	55
P value		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Clinical response†					
No. of patients	14	35	36	48	44
Total radiographic score (increase from base line)	6.0±8.7	1.5±7.2	0.7±5.5	0.1±3.8	1.4±4.0
P value		0.017	0.009	0.006	<0.001
No clinical response†					
No. of patients	50	36	35	29	22
Total radiographic score (increase from base line)	7.2±10.8	1.1±4.7	2.6±10.7	0.2±3.4	0.7±3.2
P value		<0.001	<0.001	<0.001	0.002
Duration of disease ≤3 yr					
No. of patients	14	15	16	17	4
Total radiographic score (increase or decrease from base line)	9.1±7.7	0.4±4.5	-1.1±6.4	0.6±2.7	0.3±3.3
P value		<0.001	<0.001	<0.001	0.007

RESPONSE	METHOTREXATE PLUS PLACEBO (N=88)	3 mg OF INFLIXIMAB/kg EVERY 8 WK PLUS METHOTREXATE (N=86)	3 mg OF INFLIXIMAB/kg EVERY 4 WK PLUS METHOTREXATE (N=86)	10 mg OF INFLIXIMAB/kg EVERY 8 WK PLUS METHOTREXATE (N=87)	10 mg OF INFLIXIMAB/kg EVERY 4 WK PLUS METHOTREXATE (N=81)
ACR criteria					
20% improvement (%)	17	42	48	59	59
P value		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
50% improvement (%)	8	21	34	39	38
P value		0.027	<0.001	<0.001	<0.001
70% improvement (%)	2	10	17	25	19
P value		0.04	0.001	<0.001	<0.001
Decrease in no. of swollen joints (%)	13±61	37±62	50±54	60±38	63±34
P value		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Decrease in no. of tender joints (%)	23±63	49±52	55±48	56±52	65±33
P value		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Serum C-reactive protein (mg/dl)	2.8±3.1	1.6±1.9	1.5±2.5	1.2±1.7	1.1±1.4
P value		0.006	<0.001	<0.001	<0.001

A Randomized, Controlled Trial

E. William St.Clair,¹ Désirée M. F. M. van der Heijde,² Josef S. Smolen,³ Ravinder N. Maini,⁴ Joan M. Bathon,⁵ Paul Emery,⁶ Edward Keystone,⁷ Michael Schiff,⁸ Joachim R. Kalden,⁹ Ben Wang,¹⁰ Kimberly DeWoody,¹⁰ Roberta Weiss,¹⁰ and Daniel Baker,¹⁰ for the Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset Study Group

earlyRAでMTX + IFXは, MTX-monoよりも疾患活動性を改善し, X線の進行を抑制する

[Arthritis Rheum. 2004;50(11):3432-43]

Early RA(3年未満)のMTX-naïve(n=1049)にIFX + MTXの効果を検証したRCT

- MTX + PBO(n=282)
- MTX + 3mg/kg q8w(n= 359)
- MTX + 6mg/kg q8w(n= 363)

MTXは7.5mg/週から開始,4週目に15mg/週,8週目に20mg/週まで漸増
有害事象でMTX<7.5mg/wになったら脱落.
アウトカム：54wのACR improvement(ACR-N)

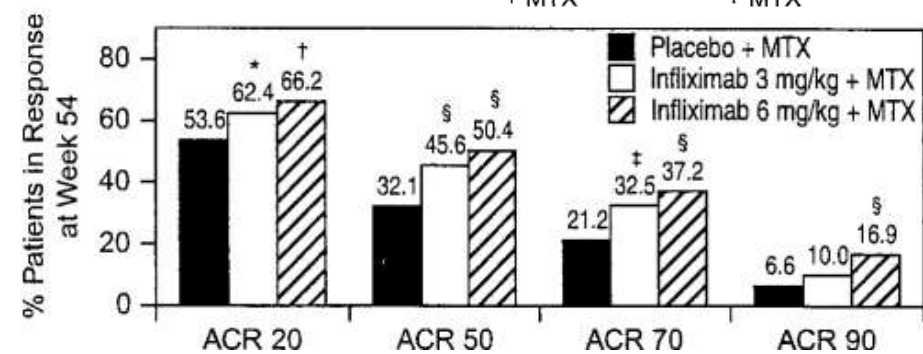
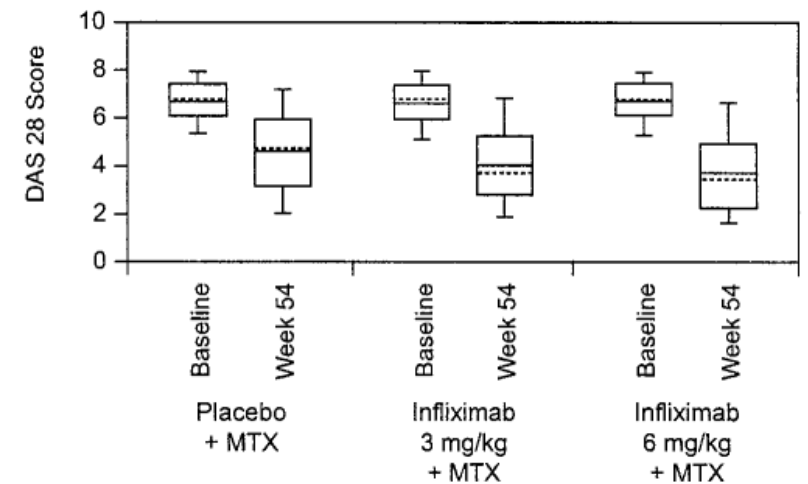
54週目のMTXの平均SD量:PBO群15.1 ± 8.0mg, 3mg/kg群15.5 ± 7.6 mg, 6mg/kg群 14.9 ± 7.7 mg, 群間のMTX投与量は同程度.
PBO群 72.8%, 3mg/kg群 69.7%, 6mg/kg群 67.2%が20mg/wまで増量可能であった.

IFX群はACR20,50,70達成率がPBOより高い.
3mg/kgと6mg/kgでは有意差なし
DAS28 scoreの低下と寛解率も向上も証明
mTSSもIFX群で有意に低い

IFX抗体は3mgで14.5%, 6mgで6.7%

重篤な感染症
3mg 5.6%
6mg 5.0%
PBO 2.1%
肺炎が最多
TB 4例

	MTX + placebo (n = 282)	MTX + 3 mg/kg infliximab (n = 359)	MTX + 6 mg/kg infliximab (n = 363)
Change in van der Heijde modification of the total Sharp score from baseline to week 54†			
Mean ± SD	3.7 ± 9.6	0.4 ± 5.8	0.5 ± 5.6
Median (IQR)	0.43 (0.0, 4.5)	0.0 (-0.8, 1.3)	0.0 (-1.0, 1.3)
P‡		<0.001	<0.001
Change in erosion score from baseline to week 54§			
Mean ± SD	3.0 ± 7.8	0.3 ± 4.9	0.1 ± 4.2
Median (IQR)	0.3 (0.0, 3.8)	0.0 (-0.8, 1.3)	0.0 (-1.0, 1.0)
P‡		<0.001	<0.001
Change in PSN score from baseline to week 54§			
Mean ± SD	0.6 ± 2.1	0.1 ± 1.6	0.2 ± 1.4
Median (IQR)	0.0 (0.0, 0.4)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 0.20)
P‡		<0.001	0.130



Predictors of Joint Damage in Patients With Early Rheumatoid Arthritis Treated With High-Dose Methotrexate With or Without Concomitant Infliximab

Results From the ASPIRE Trial

Josef S. Smolen,¹ Désirée M. F. M. van der Heijde,² E. William St.Clair,² Paul Emery,³ Juan M. Bathin,³ Edward Keystone,⁴ Ravinder N. Maini,⁵ Joachim R. Kalden,⁶ Michael Schiff,⁶ Daniel Baker,¹⁰ Chenglong Han,¹⁰ John Han,¹⁰ and Mohan Bala,¹⁰ for the Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset (ASPIRE) Study Group

Early RAでCRP/ESR高値でも, MTX + IFXは関節破壊が進行せず.

[Arthritis Rheum. 2006;54(3):702-10.]

ASPIRE trialのsub解析

Early RAでX線の進行の予測因子を検討した研究

ASPIRE trialより

MTX + PBO(n=282)

MTX + 3mg/kg q8w(n= 359)

MTX + 6mg/kg q8w(n= 363)

MTXは7.5mg/週から開始,4週目に15mg/週,8週目に20mg/週まで漸増
有害事象でMTX<7.5mg/wになったら脱落.

アウトカム: 54wのACR improvement(ACR-N)

ベースラインのCRP/ESR高値と関節損傷の悪化はMTX群では関連していたがIFX群は関連せず(単変量解析).

多変量解析では,関節損傷の悪化は, MTX群はESR高値と腫脹関節が関連したが, IFX群は関連せず.

- CRP/ESR正常ならMTX群もX線で関節破壊は進行せず.
- 試験期間中のCRP/ESR/腫脹関節の増加はMTX群では関節破壊の進行と関連したが,IFX群では関連せず
→炎症や腫脹関節が残っていても関節破壊は進行しない可能性

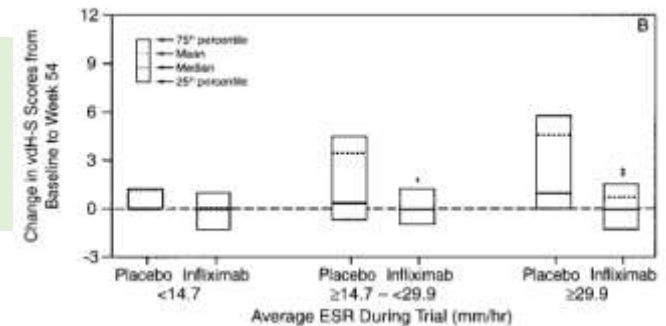
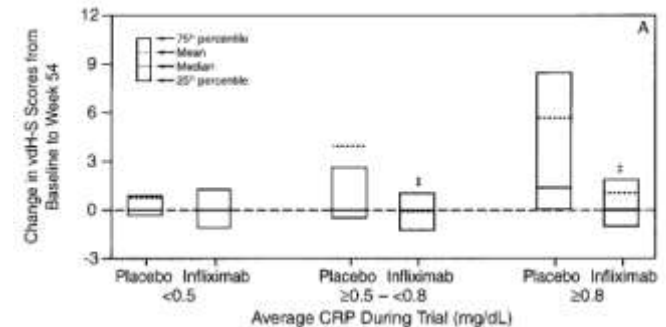


Table 2. Baseline variables associated with worsening in joint damage at week 54 in logistic regression analyses*

Baseline characteristic	MTX plus placebo			MTX plus infliximab		
	β coefficient	P	OR (95% CI)	β coefficient	P	OR (95% CI)
Age (per 5 years)	-0.009	0.424		0.021	0.002	1.02 (1.01-1.04)
Sex (male)	0.0555	0.861		-0.004	0.984	
Swollen joint count (0-44; per swollen joint)	0.039	0.010	1.04 (1.01-1.07)	0.002	0.866	
Tender joint count (0-44; per tender joint)	-0.007	0.511		-0.002	0.728	
RF (mg/dl; per unit)	-0.0003	0.491		0.000	0.695	
CRP (mg/dl; per unit)	0.048	0.430		0.033	0.291	
ESR (mm/hour; per unit)	0.018	0.003	1.02 (1.01-1.03)	0.004	0.335	
SHS (0-440; per 10 score)	0.005	0.583		-0.016	0.007	0.99 (0.97-1.0)

- 14wでのDAS28 > 4.02は54wでの関節破壊進行と関連(MTX群)

Evidence of Radiographic Benefit of Treatment With Infliximab Plus Methotrexate in Rheumatoid Arthritis Patients Who Had No Clinical Improvement

A Detailed Subanalysis of Data From the Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis With Concomitant Therapy Study

J. S. Smolen,¹ C. Han,² M. Bala,² R. N. Maini,² J. R. Kalden,³ D. van der Heijde,⁴ E. C. Breedveld,⁵ D. E. Furst,⁷ and P. E. Lipsky,⁸ for the ATTRACT Study Group

関節の改善が乏しく,CRP陽性でもIFXは関節破壊進行を抑制.

[Arthritis Rheum. 2005;52(4):1020-30.]

ATTRACT studyのsub解析

ACR 20 non-responderでIFXとMTXの臨床的効果とX線での関節破壊を評価した研究

ATTRACT studyより

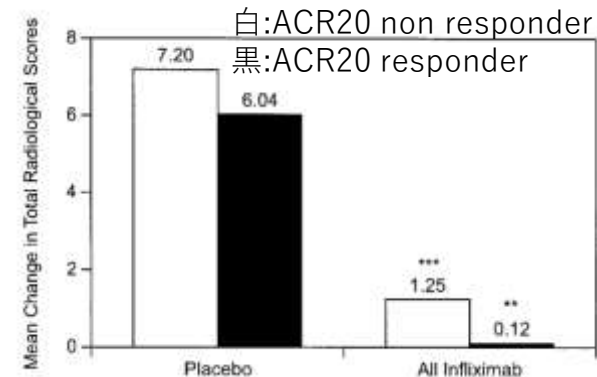
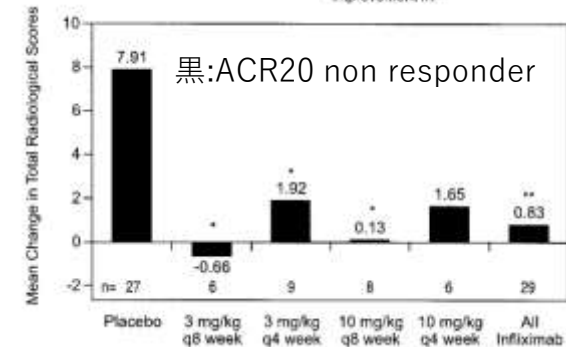
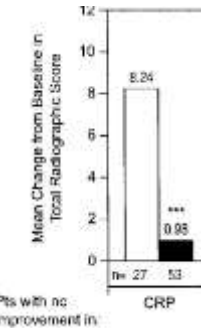
MTX-IRの428名

IFX 3mg/kg, 10mg/kg + MTX (0,2,6,以降は4 or 8週毎)

PBO + MTX, 他のcsDMARDの併用不可

Outcome:58週目のACR 20,50,70, X線はmodified Sharp scoring system.

- ACR20 non responderの中で, IFX群はMTX群よりACR componentsの多くを上回っていた(IFXは炎症過程を反映する項目に影響する).
- ACR20 non responderでは, IFX群はどの投与量でも関節破壊抑制効果あり($P=0.002$), MTX群は臨床的効果の有無に関わらず関節破壊が進行
- ACR20 responderのMTX群は, ACR20 non responderのIFX群と比べてX線の破壊進行が高度.
- CRPとX線での関節破壊進行はMTX群では関連あるも($P<0.001$),IFX群では関連がなかった($P=0.75$)



Infliximab（レミケード）の特徴

- 用量と投与期間の調整
- 関節破壊抑制効果
- 血中濃度と抗体
- TNF- α 血中濃度
- MTXの併用
- csDMARDs vs Infliximab
- 副作用(Infusion reaction, 感染症)
- 減量・中止

The Relationship of Serum Infliximab Concentrations to Clinical Improvement in Rheumatoid Arthritis

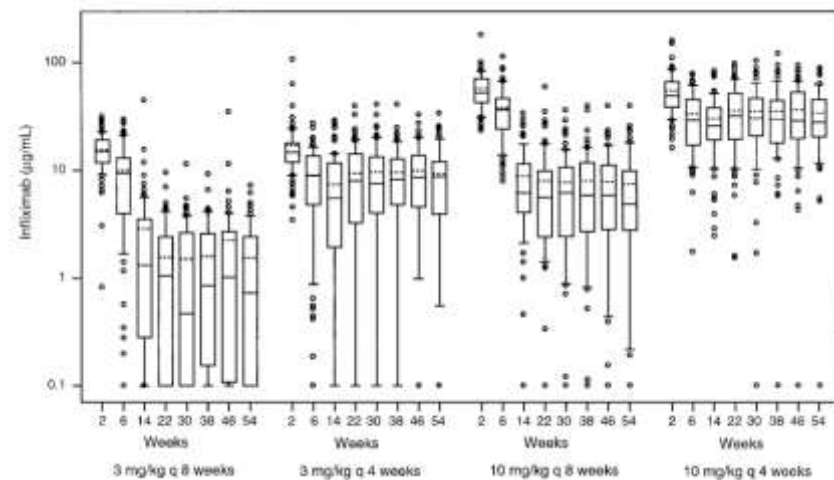
Results From ATTRACT, a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial

E. William St.Clair,¹ Carrie L. Wagner,² Adedun A. Fasanmade,² Benjamin Wang,² Thomas Schauble,² Arthur Kavanaugh,² and Edward C. Keystone²

背景：過去の研究でIFX10mg/kgの方が3mg/kgより臨床的な反応が良い結果が報告。IFX血中濃度と臨床的な反応の関係を検討。

MTX-IR 428名

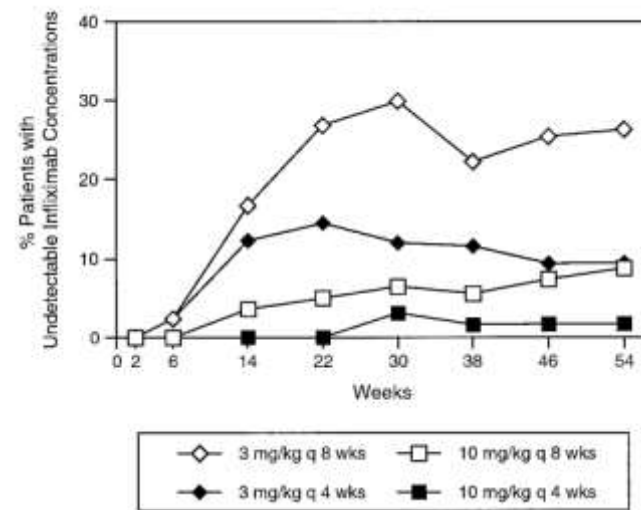
IFX 3mg/kg q4w or q8w, 10mg/kg q4w or q8w
(Inductionは0,2,6で行い, 合計8回) vs MTX+PBO



投与量に応じて投与1h後の血中濃度は高くなる
3mg/kg q8w群がトラフ最も低い
10mg/kg q8wと3mg/kg q4wはトラフ濃度が同じ

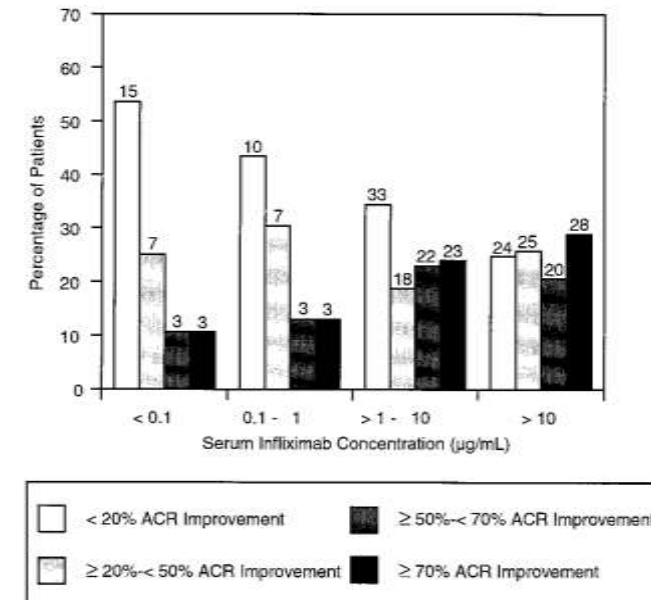
IFX血中濃度が高い方が, 関節所見は改善する.
100mg(/1瓶)増量より期間短縮の方が血中の濃度は上昇

[Arthritis Rheum 2002;46(6):1451-9.]



3mg/kg q8wは22~30%
3mg/kg q4wは9~15%
10mg/kg q8wは5~9%
10mg/kg q4wは2名のみ
で54週後は下限以下

血中濃度は100mg増量より, 8w→6wに期間短縮した方が上昇.



IFX血中濃度が高いほどACR response rateは高くなる。
特に1µg/ml以上は反応良い
＜0.1 µg/mlでもACR 50,70は存在。
IFX濃度高値は,CRPの減少率とX線のTSS進行が少ないことと関連.(p<0.001,0.004)

血中濃度が高いほど関節所見は改善

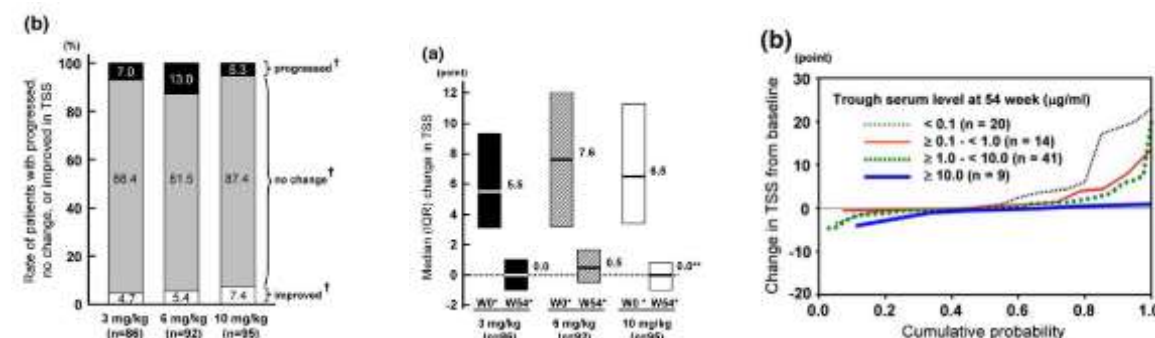
[Mod Rheumatol. 2009;19(5):478-87.]

IFX 3mg/kgと10mg/kgの有効性をトラフ濃度を確認して比較した研究

MTX-IR(n=314), 14週目まで0,2,6でIFX 3mg/kgをopen labelで投与
 10週目に3群に割り付け(ACR20,50が均等になるように)
 3mg/kg q8w(n=99), 6mg/kg q8w(n=104), 10mg/kg q8w(n=104)
 アウトカム：54wまでの平均ACR-N, mTSSやACR20/50/70なども評価
 54w目にIFXトラフを測定

- 10mg/kgは3mg/kgよりACR-Nが高い(p=0.024)
- DAS28 remissionでは各群有意差なかったが, EULAR responseでは10mg/kgが有意差あり.
- 10w目に3mg/kgでEULAR no response(n=38), 54w目には6mg, 10mgではmoderate responseが多い(p<0.001)
- X線で進行がみられない割合やmTSS変化量は3mgと10mgで有意差なし.6mgはmTSSで変化あり.
- 血中濃度(>1.0 $\mu\text{g/ml}$)は臨床効果(EULAR response,DAS28 remission),関節破壊と関連あり.
- 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下なら関節破壊が進行.トラフが高いほどearly RAはmTSS累積変化率が低くなる.

	3 mg/kg (n = 99)	6 mg/kg (n = 104)	10 mg/kg (n = 104)
Reducing signs and symptoms			
ACR-N, mean (SD), %	51.3 (32.1)	53.8 (34.4)	58.3 (31.3)*
Reduction in DAS28, mean (SD)	2.30 (1.56)	2.57 (1.69)	2.80 (1.58)**
EULAR response, no. (%)			
Moderate or good response	78 (78.8)	87 (83.7)	94 (90.4)**
Good response	37 (37.4)	52 (50.0)*	52 (50.0)*
DAS28 remission (DAS28 < 2.6), no. (%)	25 (25.3)	34 (32.7)	34 (32.7)
Improving physical function			
Improvement in HAQ score, mean (SD)	0.48 (0.70)	0.56 (0.64)	0.59 (0.63)
Rates of clinically meaningful improvement, no. (%)	69 (69.7)	75 (72.1)	76 (73.1)



IFX抗体の出現はIFX血中濃度低下と関連

[Arthritis Rheum. 2006;54(12):3782-9.]

IFXの血中濃度と抗体産生の関連を調査した研究

IFX投与されている106名(MTX使用 63名)とBio投与歴がない206名を比較.

抗IFX抗体保有率:1.5か月後 13%, 3か月後 30%, 6か月後 44%

抗体発生と抗体濃度上昇はIFX血中濃度低下と関連していた.

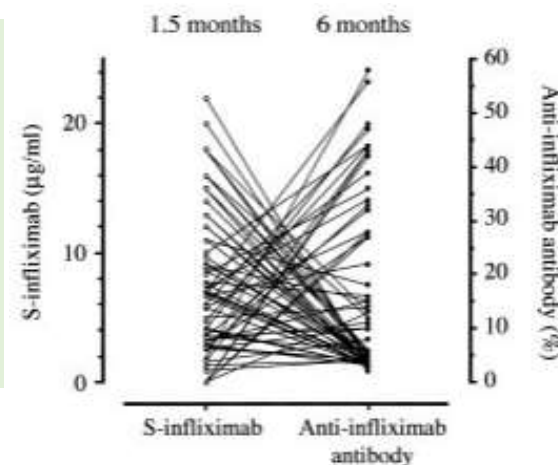
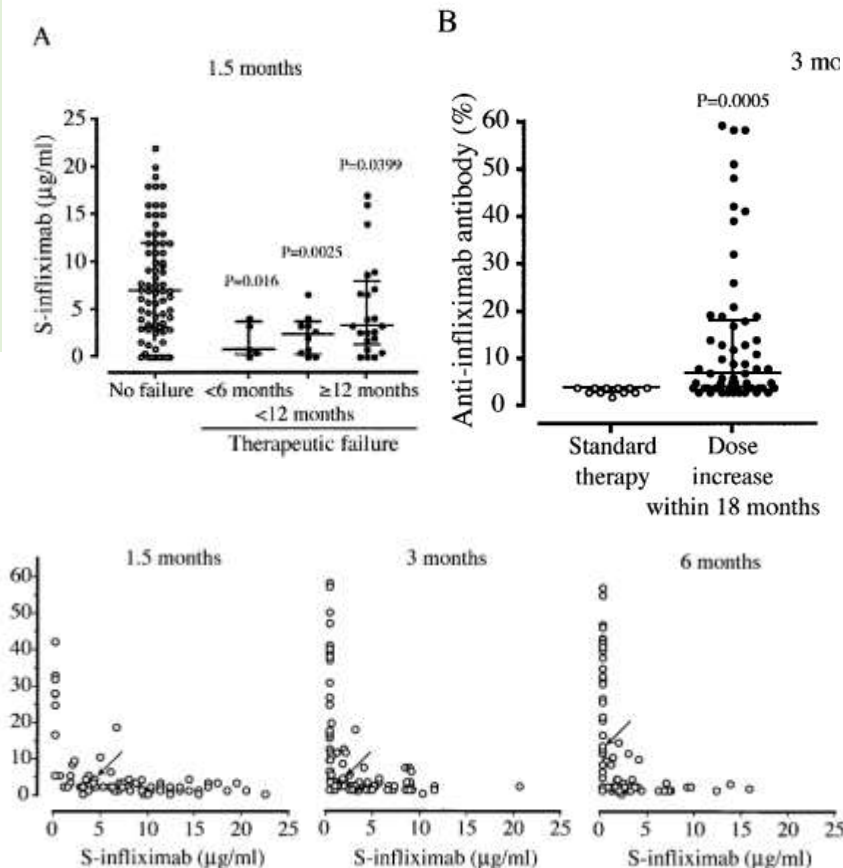
IFX抗体とETN,ADAの結合率はIFXと比較して0.001倍.

血中濃度の低さは治療失敗と関連(A).

3カ月以内に抗体出現すると効果不十分のためIFX増量された(B).

治療失敗と抗体出現は関連(P=0.009).

- IFX2回目投与後のトラフが低いことは抗体出現は関連.
- CRP>40 $\mu\text{g/ml}$ はトラフ低値と関連(P=0.004)
- 6か月後のIFX抗体産生とMTX併用の有無は関連なし(MTX+ 40%, MTX- 50%).



維持療法中のIFX proactive TDMは疾患コントロールを良好にするかもしれない。

[JAMA. 2021;326(23):2375-2384]

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が提唱され、維持療法のIFXが活動性維持にproactive TDMが有効かをRCT(open label)で検証

- ノルウェー
- 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
- TDM群(n=227,RA=39)はIFX 3-8 mg/Lになるように血中濃度を調整, 標準治療群はn=227(RA=40)
- 薬物抗体 50 μ g/L以上が発現すればIFXの中止を推奨

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

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

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

RA TDM群 **69.2%** vs 標準治療群 **55.0%**, adjusted difference **13.6%** (95%CI -7.4-34.6)

(疾患ごとでは検出力不足)

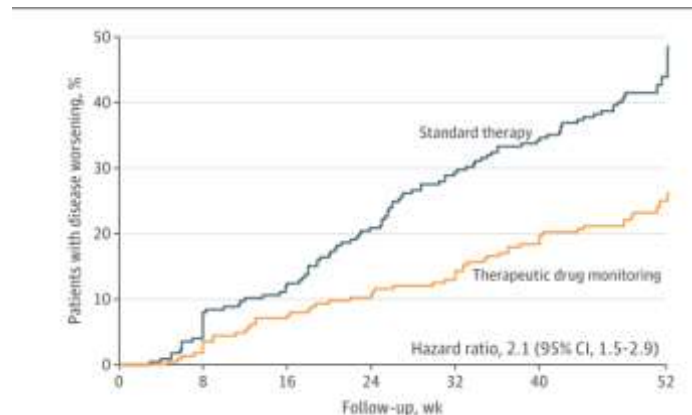
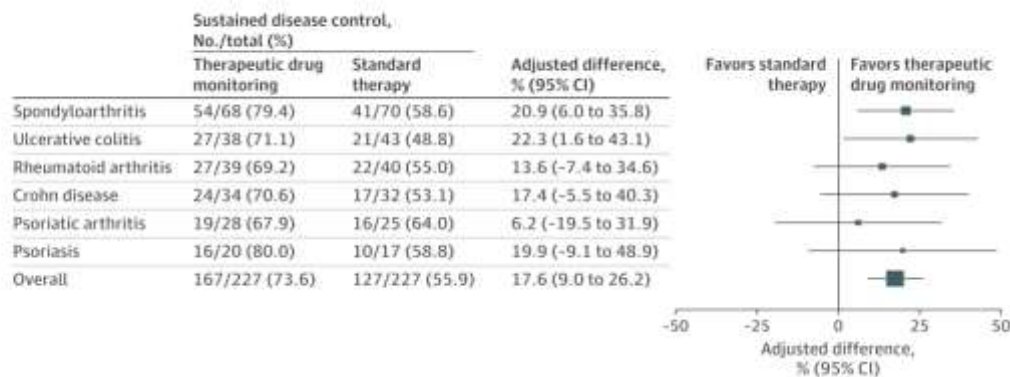


Figure 2. Sustained Disease Control With No Disease Worsening (Primary Outcome)



- 悪化までHazard ratio **2.1** (95%CI 1.5-2.9).
- TDM群 9.2%, 対照群 15%で抗薬物抗体を発現.
- 有害事象: TDM群で感染症が多い.

Serum IFX level (mg/L)	<2.0	2.1 – 2.9	3.0 – 8.9	9.0 – 10.9	≥10.0
Action	Discontinue drug (due to effects of low level below 1 mg/L) or Switch therapy to a higher dose of 10 mg/kg (if possible to another TNF)	Consider increasing dose	No action	Consider decreasing dose	Increase 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's 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

Infliximab (レミケード)の特徴

- 用量と投与期間の調整
- 関節破壊抑制効果
- 血中濃度と抗体
- TNF- α 血中濃度
- MTXの併用
- csDMARDs vs Infliximab
- 副作用(Infusion reaction, 感染症)
- 減量・中止

Baseline tumour necrosis factor alpha levels predict the necessity for dose escalation of infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis

Tsutomu Takeuchi,¹ Nobuyuki Miyasaka,² Yoshihiro Tatsu,³ Toshiro Yano,³ Toru Yoshinari,² Tohru Abe,⁴ Takao Kohno²

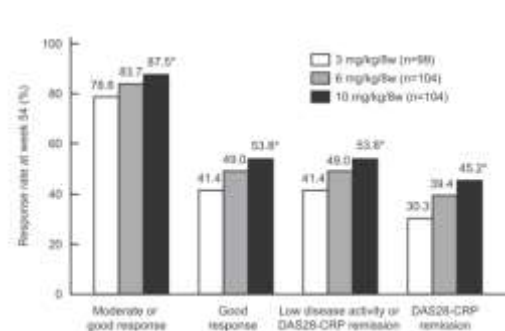
TNF- α 低値にIFX増量は効果が低い.
TNF- α 高値にはIFX増量は効果がある

[Ann Rheum Dis. 2011;70(7):1208-15.]

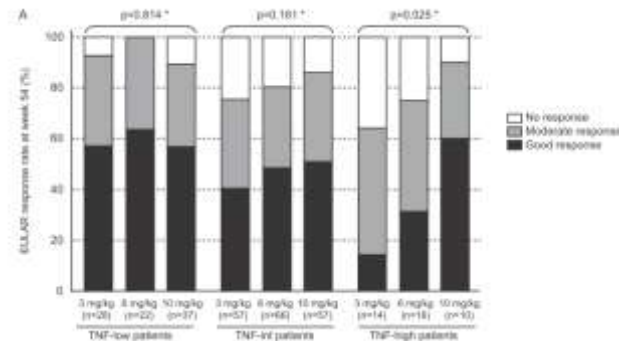
MTX-IR 327名にIFX 3mg/kg(0,2,6)で投与し,10週目の評価で3mg/kg,6mg/kg,10mg/kgの3群に割り付ける試験.

TNF- α 濃度(ELISA法)をIFX投与前,2w,4wと測定. TNF- α : low(<0.55pg/ml),int(0.55-1.65pg/ml),high(>1.65pg/ml)

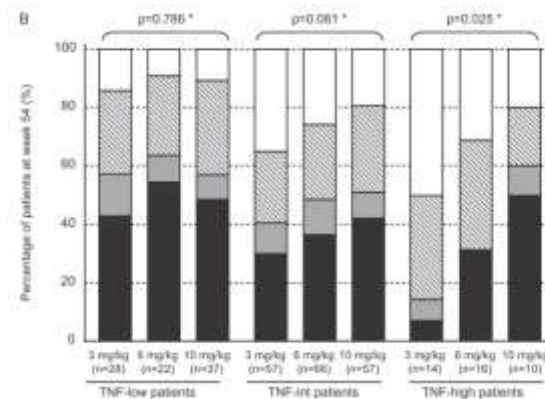
臨床所見は,54週にDAS28-CRPとEULAR criteriaで評価



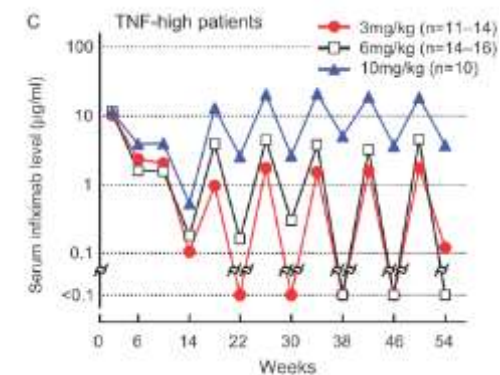
・10mgは3mgと比較して remissionの割合が高い (p<0.05)



・Low群は臨床効果と用量依存は認めない.3mg,6mg,10mgで臨床効果は同等.
・Int群は用量増加で臨床効果はあるが有意差なし.
・High群は用量依存性に臨床効果あり (p<0.025).



・DAS28-CRPも同様にhigh群で効果を認め有意差あり



・ベースラインのTNF- α 濃度はIFX血中濃度に影響を与える.
・Low群でも3mgは最低血中トラフ濃度 1 μ g/mlを維持.
・High群では3mg, 6mgのトラフは検出できず.

※いずれの群もX線の進行とは関連なし

TNF- α 濃度に基づいてIFX用量設定を行っても,54週後のSDAI,DAS28-ESRは有意差なし.その後のIFX中止維持率も同等

[Ann Rheum Dis. 2020;79(1):94-102.]

TNF- α 濃度に基づいてIFXの投与量を調整する治療戦略が,54週後の臨床的寛解とその後の1年間のIFX持続的中止に有益であるかどうかを検討したRCT.

MTX-IR 405名

Standard IFX群(n=167)：0,2,6wに3mg/kg,以降は54wまで8w毎に投与.

Programmed IFX群(n=170)：0,2,6wに3mg/kg,14wにベースのTNF- α 濃度で投与量を変更.

両群とも54wにSDAI<3.3ならIFX中止.

0.55 pg/mL $\leq$ ：3mg/kg q8w

0.55 pg/mL~1.65 pg/mL：6mg/kg q8w

$\geq$ 1.65 pg/mL：14wに6mg/kg, 22wに10mg/kg q8w

アウトカム：54w時にIFXを中止した1年後に中止を維持している割合

ベースラインSDAI<26.0は1年後の持続的治療中止の予測因子(Programmed群：OR=2.97%,95%CI 1.37~6.43, Standard群：OR=2.83%, 95%CI 1.24~6.50)

アウトカム: Programmed群 23.5(40/170),
Standard群 21.6%(36/167),
両群に有意差なし (差 2.2,95%CI -6.6~11.0 ; p=0.631)

SDAIとDAS28- ESRの54週目の寛解の割合は,
Standard群32.3%, 31.1%,
Programmed群 39.4%,40.0%.
最小二乗平均値は有意な差なし.

