

---

# Safety and efficacy of secukinumab in patients with giant cell arteritis (TitAIN): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial



*Nils Venhoff, Wolfgang A Schmidt, Raoul Bergner, Jürgen Rech, Leonore Unger, Hans-Peter Tony, Stephanie Finzel, Ioana Andreica, David M Kofler, Stefan M Weiner, Peter Lamprecht, Hendrik Schulze-Koops, Christine App, Effie Pournara, Meryl H Mendelson, Christian Sieder, Meron Maricos, Jens Thiel*

Lancet Rheumatol. 2023;5(6):e341-50.

膠原病ジャーナルクラブ

2023/7/25 田口 宏和

# 背景

✓ これまでの治療上の問題点→**安全性の高い治療法**が期待されている。

**TCZ**

RCTでの成績<sup>1</sup>はあるが, CRPが陰性化する。

**MTX**

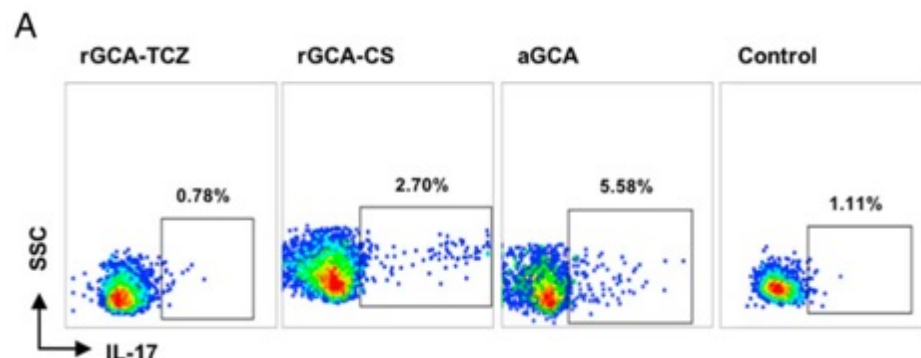
有効性がそれほど高くない<sup>2</sup>。

**背景**

GCAは高齢者が多く, 85歳以上の治療中死亡率は3倍<sup>3</sup>。

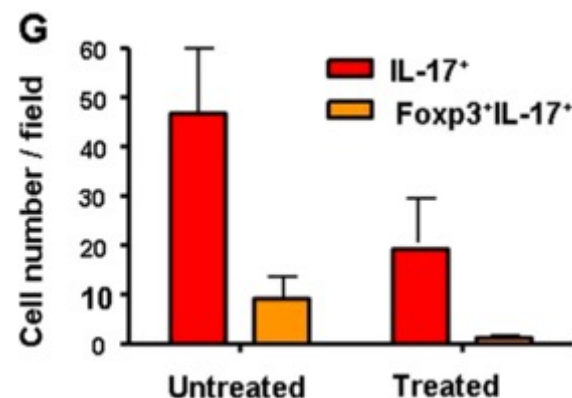
✓ IL-17AがGCAの治療に関連することが示唆されている<sup>4,5</sup>。

[血漿中IL-17は寛解すると低下]



- rGCA-TCZ: TCZで寛解したGCA
- rGCA-GC: GCで寛解したGCA
- aGCA: 活動性GCA
- Control: 健常人

[治療後に側頭動脈でIL-17A陽性細胞が減少]



1. Stone JH, et al. N Engl J Med. 2017;377:317-28.
2. Hoffman GS, et al. Arthritis Rheum. 2002;46:1309-18.
3. Liozon E, et al. Semin Arthritis Rheum. 2019;49:288-95.
4. Espígol-Frigolé G, et al. Ann Rheum Dis. 2013;72:1481-7.
5. Miyabe C, et al. Ann Rheum Dis. 2017;76:898-905.

# 今回の論文

- ・ IL-17A選択的阻害薬であるセクキヌマブ(SEC)のGCAへの有効性を見た初めての臨床試験.
- ・ SECの有効性と安全性を評価.

- P** 新規あるいは再発の50歳以上GCAで, PSL(換算) 25-60mg/日をすでに投与されている
- I** SEC 300mg(s.c) + GC tapering
- C** PBO (s.c) + GC tapering
- O** 28週目までの持続寛解達成割合(PSL regimen遵守かつ再燃がない)

## [GCAの診断]

- ・ 50歳以上で発症.
- ・ CRP  $\geq 1.0$  mg/dLまたはESR  $\geq 30$  mm/h.
- ・ GCAによるCranial symptoms  $\pm$  PMR症状.
- ・ 検査所見(画像/生検)でLV-GCAまたはCranial GCAの所見.

## [寛解の定義: GCAによる以下を満たす]

- ・ 兆候/症状が消失するかつCRP  $< 1.0$  mg/dL

## [再燃の定義: GCAによる以下を満たす]

- ・ 兆候/症状が寛解後に再出現する.
- ・ CRP  $\geq 1.0$  mg/dLまたはESR  $\geq 30$  mm/h

# 試験の全体像

## ✓ 試験の概要

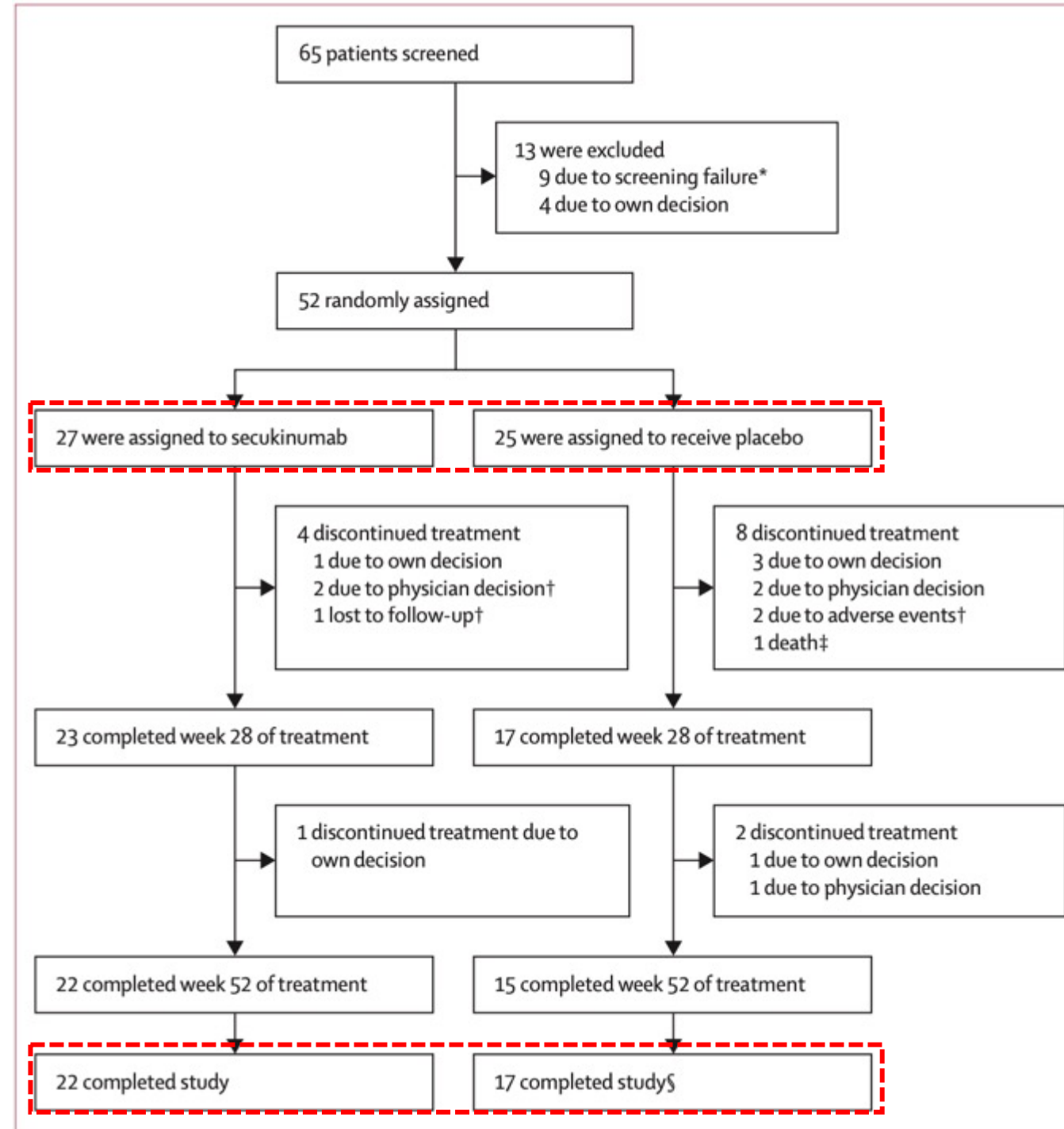
- ・ドイツ11施設が参加. 2019/1/30-2020/3/30に登録.
- ・ベイズ法による無作為化, 二重盲検, 並行群間, プラセボ対照, 多施設共同, **第2相試験**.
- ・n=52, SECあるいはPBOに1:1に割付.
- ・患者, 研究者, 治験担当者は盲検.
- ・薬剤師は非盲検だが, 試験内容には非関与.

## 適格基準

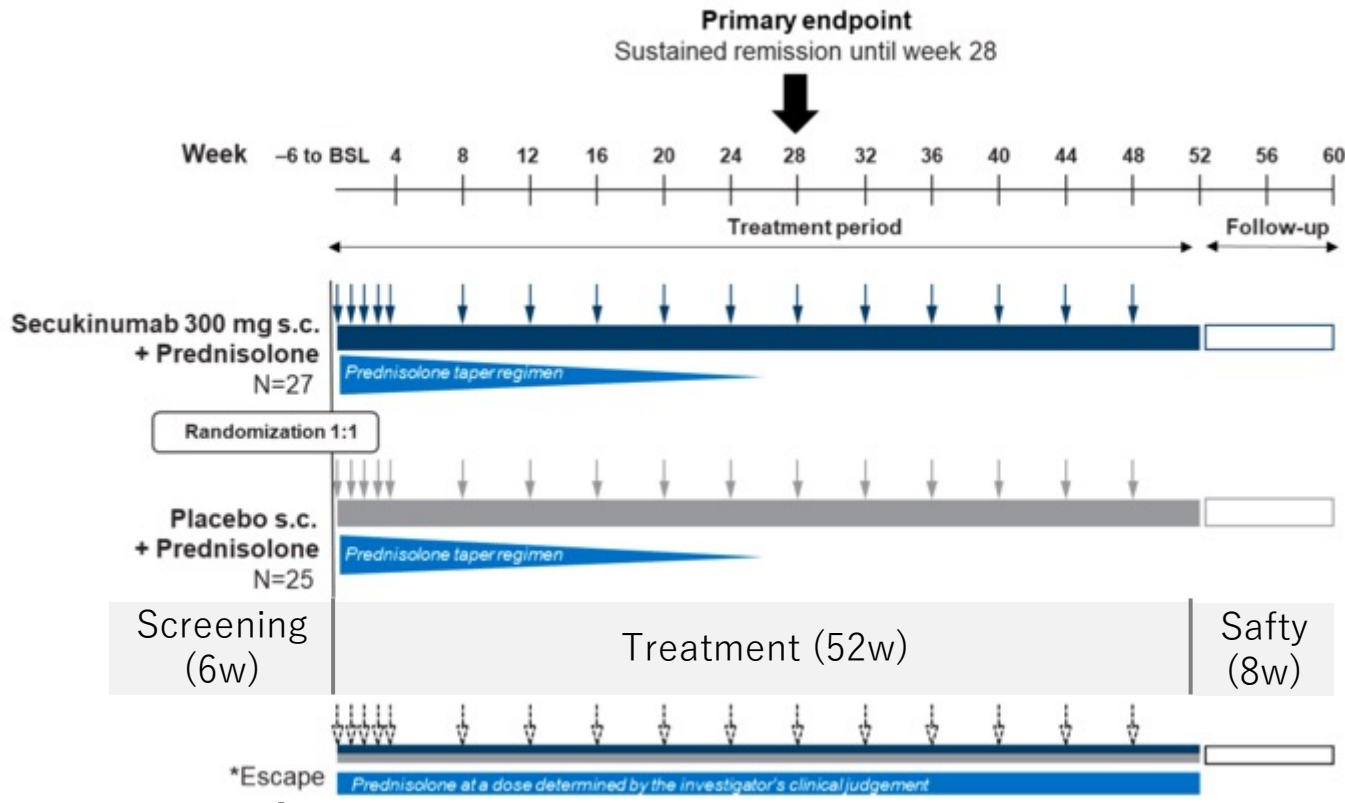
- ・50歳以上の新規あるいは再発GCA.
- ・PSL(換算) 25-60mg/日使用中.

## 主な除外基準

- ・薬剤に関する制約(後述).
- ・妊婦, 授乳婦.
- ・スクリーニング12週以内のGCAに関連しない虚血.
- ・4年以上のGC服用歴がある.



# 介入方法



↓ SEC 300mg s.c

↓ PBO s.c

⋮ SEC 300mg or PBO  
(Blinded manner)

- weeklyに5回投与.その後4wに1回(-48w目).
- PSLは26週間かけて漸減(非盲検).

- ✓ 以下のどれかに該当する患者はEscapeへ.
  - 12週目までに寛解しない (PsA/乾癬の第3相試験では12wには寛解していたことを意識).
  - 寛解後に再燃.
  - PSL 漸減遵守できない.
- ✓ 治験責任医師の臨床判断で決定したPSLを投与される.
- ✓ Escape したあともPBOまたはSEC の投与は継続される(二重盲検は継続).
- ✓ Escape に入った患者は, 解析では非反応者に分類される.

# 評価項目

## Primary Outcome

**28週目までの持続寛解達成割合.**  
(GC漸減 regimen遵守かつ再燃がない)

## Secondary Outcome

- ・ 52週までの持続寛解達成割合.
- ・ ベースから52週までの寛解後, 最初の再燃までの時間.
- ・ 28週, 52週におけるGCの累積投与量.
- ・ QOL : Doctor VAS, Patient VAS, SF-36.  
慢性疾患治療機能評価, EQ-5D.
- ・ CRP, ESRのベースから28週, 52週の変化.

## Exploratory Endpoint

GC関連毒性の発生率  
(Glucocorticoid Toxicity Index Ver 1.0, GTI)

## Safety

など

完全解析セット  
で分析.

安全性セット  
で分析.

\*完全解析セット : 無作為化時に割り当てられた治療を少なくとも1回以上受けた全患者.

\*安全性セット : 少なくとも1回の治療を受けた全患者. 治療群ごとに評価.

# 併用薬剤

## GC

- ・スクリーニング期間のGC使用の取り決めはない。
- ・試験期間中は, TCZやMavrilimumabの研究と同様に26週減量レジメン。
- ・右のプロトコルから外れたら, Escape groupへ。
- ・Escape groupに入ったら, 治験担当医師の判断した量にGCを増量。

## GC以外

### [併用可能薬剤]

- ・MTX：少なくとも3ヶ月以上使用しており, 4週間投与量が安定していれば継続使用可能。

### [Wash out 期間と禁止薬剤]

- ・4週間：HCQ, CyA, AZA, SASP, MMF.
- ・8週間：IVIg, PE, LEF(11日コレステラミン服用していれば4週間).
- ・6ヶ月：CY, Tac, everolimus.
- ・禁止薬：生物学的製剤すべて。

| Week | Dose mg/day | Week | Dose mg/day |
|------|-------------|------|-------------|
| 0    | 60-40       | 0    | 40-25       |
| 1    | 55-35       | 1    | 35-22       |
| 2    | 50-30       | 2    | 30-21       |
| 3    | 45-28       | 3    | 27-20       |
| 4    | 35-25       | 4    | 25-19       |
| 5    | 30-22       | 5    | 22-18       |
| 6    | 25-21       | 6    | 20-17       |
| 7    | 20          | 7    | 16          |
| 8    | 15          | 8    | 15          |
| 9    | 13          | 9    | 13          |
| 10   | 12          | 10   | 12          |
| 11   | 10          | 11   | 10          |
| 12   | 9           | 12   | 9           |
| 13   | 8           | 13   | 8           |
| 14   | 7           | 14   | 7           |
| 15   | 6           | 15   | 6           |
| 16   | 6           | 16   | 6           |
| 17   | 5           | 17   | 5           |
| 18   | 5           | 18   | 5           |
| 19   | 4           | 19   | 4           |
| 20   | 4           | 20   | 4           |
| 21   | 3           | 21   | 3           |
| 22   | 3           | 22   | 3           |
| 23   | 2           | 23   | 2           |
| 24   | 2           | 24   | 2           |
| 25   | 1           | 25   | 1           |
| 26   | 1           | 26   | 1           |
| 27   | 0           | 27   | 0           |
| 28   | 0           | 28   | 0           |

# 統計解析

## ✓ Proof-of-concept(PoC) trial

- 以下を満たすと第3相試験に進める
  - SECに何らかの効果がある確率が90%以上(risk difference, RD>0.0)
  - SECに関連する効果がある確率が50%以上(RD>0.22)
- 寛解維持率の差の事後分布に関する算出法：ベイズ法.
  - SEC：無情報事前分布を使用.
  - PBO：事前分布(GiACTA試験で得られたPBOの寛解率)を使用.
- サンプルサイズ：GiACTA試験で確認された奏効率を元に算出し, 各群25人が必要と算出.

## ■ Primary outcome

- 28週目までの持続寛解の割合：ベイズ要約統計,ロジスティック回帰分析.

## ■ Secomdary outcome

- 52週目までの持続寛解の割合：exact Clopper-Pearson法.
- 初めて再燃するまでの時間：Kaplan Meier 曲線.
- その他の項目：記述的要約.

### \*Proof-of-Concept, PoC

- 目標(Outcome)が実現可能なものかを検討する方法(医学実験ではいわゆる第IIa相試験)<sup>1</sup>.
- PoCをする目的：製品化のスピードアップ, 机上でなく実際に検証する, 大規模な取り組みを細分化する(リスク回避).



## 患者背景

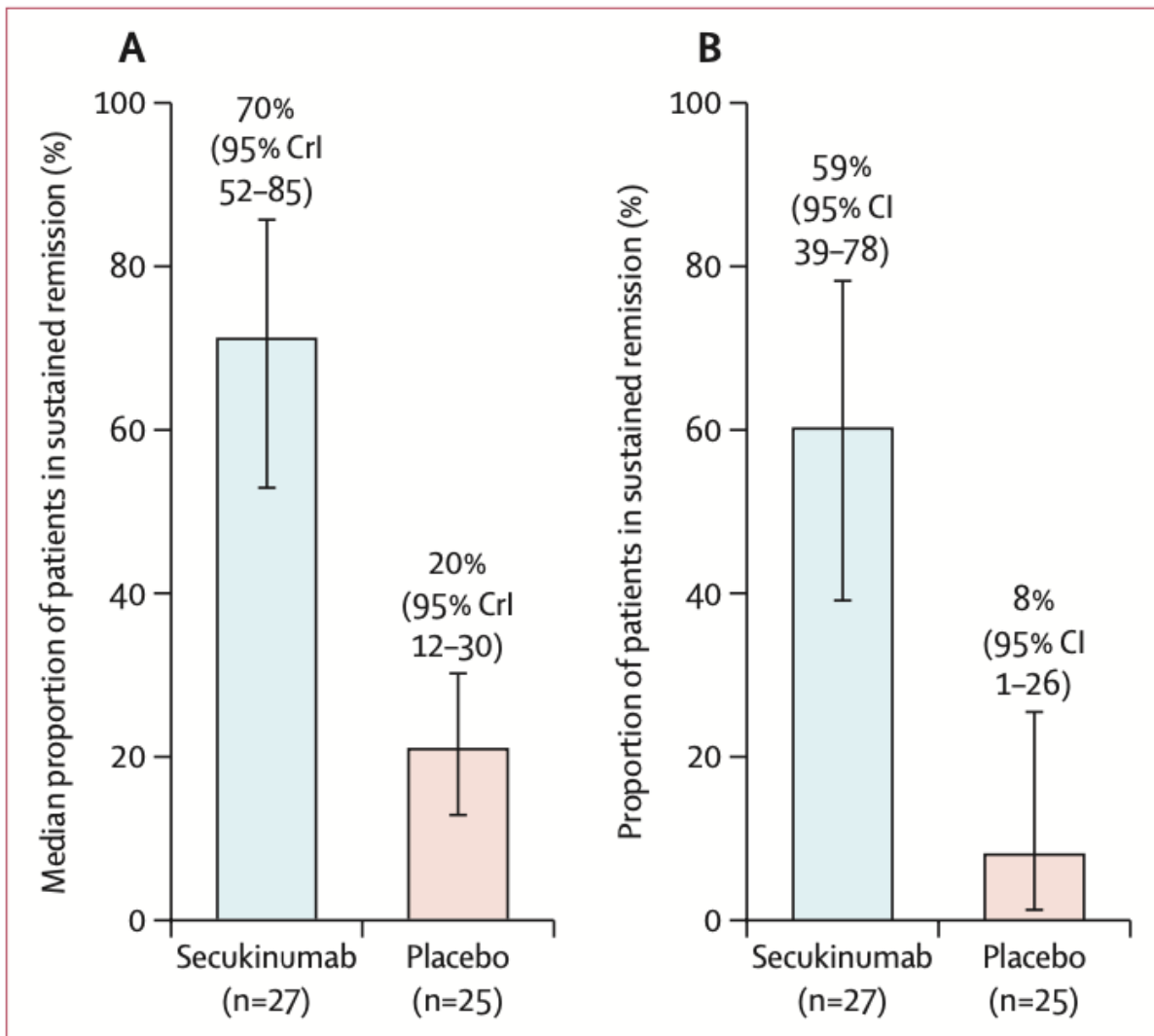
|  | Secukinumab group<br>(n=27) | Placebo group<br>(n=25) | Total (n=52)  |
|--|-----------------------------|-------------------------|---------------|
| Age, years   | 77 (71-80)                  | 71 (63-76)              | 75 (69-79)    |
| Sex  |                             |                         |               |
| Female, n (%)  | 17 (63%)                    | 18 (72%)                | 35 (67%)      |
| Male, n (%)  | 10 (37%)                    | 7 (28%)                 | 17 (33%)      |
| Race, n (%)  |                             |                         |               |
| White  | 27 (100%)                   | 25 (100%)               | 52 (100%)     |
| Giant cell arteritis diagnosis, n (%)                          |                             |                         |               |
| New onset giant cell arteritis                                 | 23 (85%)                    | 19 (76%)                | 42 (81%)      |
| Relapsing giant cell arteritis                                 | 4 (15%)                     | 6 (24%)                 | 10 (19%)      |
| Time since diagnosis of giant cell arteritis, months           | 1.0 (0.6-1.3)               | 0.8 (0.7-1.4)           | 0.9 (0.6-1.4) |
| Time since first giant cell arteritis symptom, months          | 3.0 (1.7-8.4)               | 4.4 (1.6-10.5)          | 3.1 (1.7-9.5) |
| Baseline coadministered prednisolone treatment category, n (%) |                             |                         |               |
| ≥40 mg/day   | 19 (70%)                    | 14 (56%)                | 33 (63%)      |
| <40 mg/day   | 8 (30%)                     | 11 (44%)                | 19 (37%)      |

Data are median (IQR) or n (%).

高齢者が対象

新規発症が85%

ベースのGCの使用量はSEC群が多い。



## A : 28週の持続寛解達成率 (主要評価項目)

✓ Risk Difference(RD) : **0.50**  
95%CI: 0.29-0.67, RR : 3.43, 95%CrI: 2.10-5.87

- RD>0.00 (probability of any effect)
  - RD>0.22 (probability of a relevant effect)
- を満たす確率が99%以上であると示された。

\*ベイズ法

第3相試験の実施基準を満たした。

## B : 52週の持続寛解達成率

\*ロジスティック回帰分析でORを算出すると有意差を認めた。

## 寛解から再発までの時間

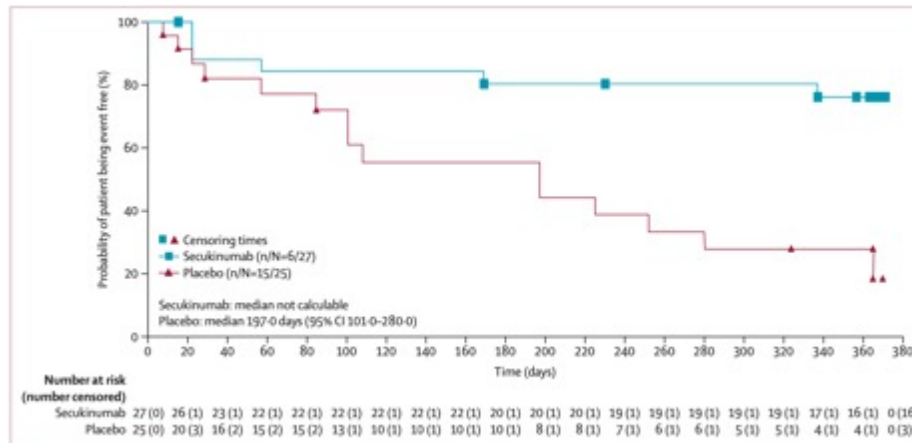
**SEC**

再燃<50%のため算出不可.

**PBO**

197.0日 (95%CI 101-280日)

\*median



## GC累積使用量

| Time period         | Co-administered prednisolone treatment, mg | Secukinumab N=27      | Placebo N=25          |
|---------------------|--|-----------------------|-----------------------|
| Baseline to week 28 | Mean (SD)                                  | 2689.7 (935.9)        | 2693.7 (1241.9)       |
|                     | Median (Min-Max)                           | 2506.0 (990.0-6156.0) | 2359.0 (441.0-4996.0) |
| Baseline to week 52 | Mean (SD)                                  | 2841.3 (1116.2)       | 3375.6 (1721.0)       |
|                     | Median (Min-Max)                           | 2506.0 (990.0-6156.0) | 3466.0 (441.0-6274.0) |

## Escape groupへ移行した患者のGC量

| PSL ≤ 5mgの割合     | 19週目                | 28週目                | 52週目                |
|------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| <b>SEC (9人)</b>  | <b>88%</b> [22/25人] | <b>83%</b> [19/23人] | <b>90%</b> [19/21人] |
| <b>PBO (19人)</b> | <b>50%</b> [10/20人] | <b>45%</b> [9/20人]  | <b>76%</b> [13/17人] |

TCZ (52週の累積GC使用量) <sup>1</sup>

TCZ q1w **1862**mg (95%CI 1582-1942)

TCZ q2w **3296**mg (95%CI 2730-4204)

\* 26週Tapering PBO群: 3818mg

## QOL評価

|                                 | Secukinumab<br>N=27 |              | Placebo<br>N=25 |              |
|---------------------------------|---------------------|--------------|-----------------|--------------|
|                                 | n                   | Mean (SD)    | n               | Mean (SD)    |
| <b>PhGA, mm</b>                 |                     |              |                 |              |
| Baseline                        | 27                  | 13.2 (19.3)  | 25              | 13.8 (20.1)  |
| Week 28                         | 23                  | 6.0 (8.9)    | 19              | 15.8 (18.7)  |
| Change from baseline to week 28 | 23                  | -5.4 (15.6)  | 19              | 3.9 (21.5)   |
| Week 52                         | 21                  | 5.3 (8.1)    | 16              | 16.6 (24.6)  |
| Change from baseline to week 52 | 21                  | -9.5 (16.7)  | 16              | 4.0 (21.2)   |
| <b>PGA, mm</b>                  |                     |              |                 |              |
| Baseline                        | 27                  | 45.5 (29.0)  | 25              | 49.9 (26.7)  |
| Week 28                         | 23                  | 30.0 (25.2)  | 19              | 41.6 (29.8)  |
| Change from baseline to week 28 | 23                  | -14.4 (25.5) | 19              | -8.0 (31.3)  |
| Week 52                         | 21                  | 24.9 (25.5)  | 16              | 30.0 (26.7)  |
| Change from baseline to week 52 | 21                  | -19.2 (27.4) | 16              | -15.9 (24.0) |

\*その他のQOL指標

- SF-36：physical function以外はSEC群>PBO群で改善.
- FACIT Fatigue score：SEC群とPBO群で差はない.
- EQ-5D：SEC群とPBO群で差はない.

## 炎症反応

\*データに大きなばらつき有り.

|                                 | Secukinumab<br>N=27 |                 | Placebo<br>N=25 |                 |
|---------------------------------|---------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                                 | n                   | Mean (SD), mg/L | n               | Mean (SD), mg/L |
| <b>CRP</b>                      |                     |                 |                 |                 |
| Baseline                        | 27                  | 4.8 (5.2)       | 25              | 4.6 (5.4)       |
| Week 28                         | 23                  | 8.8 (13.0)      | 19              | 8.8 (8.8)       |
| Change from baseline to week 28 | 23                  | 4.4 (9.7)       | 19              | 5.2 (9.0)       |
| Week 52                         | 21                  | 5.7 (10.5)      | 16              | 8.0 (14.1)      |
| Change from baseline to week 52 | 21                  | 1.4 (8.8)       | 16              | 4.7 (14.4)      |
| <b>ESR</b>                      |                     |                 |                 |                 |
| Baseline                        | 27                  | 18.6 (15.5)     | 25              | 14.1 (12.6)     |
| Week 28                         | 23                  | 21.7 (18.0)     | 18              | 29.2 (23.6)     |
| Change from baseline to week 28 | 23                  | 4.0 (16.2)      | 18              | 14.7 (23.9)     |
| Week 52                         | 21                  | 14.7 (10.6)     | 16              | 24.3 (22.1)     |
| Change from baseline to week 52 | 21                  | -3.3 (10.6)     | 16              | 10.0 (14.9)     |

- 両群ともCRPは上昇.
- ESRはSECで低下, PBOで上昇.  
(SDが大きいので解釈に注意が必要と記載あり)

# 有害事象

## 治療と関連した有害事象

\*ほぼ軽症-中等症

SEC

59%(16/27)

PBO

56%(14/25)

## 重篤な有害事象

\*虚血イベントの記載なし.

- 重篤な有害事象：SEC 3[11%], PBO 8[32%].
- 重篤な感染症：SEC 2[7%], PBO 1[4%].  
\* SEC:細菌性髄膜炎1, 丹毒1 PBO:UTI1
- 試験中止に至るAE：SEC 2[7%], PBO 2[8%]  
\*内容の詳細は記載なし.
- 死亡：SEC 1(転倒+心不全), PBO 1(誤嚥→窒息)  
\*ともに治験薬と無関係と判定.

## GCに関連した有害事象

SEC

85%(23/27)

PBO

84%(21/25)

|   | Secukinumab group (n=27) | Placebo group (n=25) | Total (n=52) |
|---|--------------------------|----------------------|--------------|
| Any adverse event   | 27 (100%)                | 24 (96%)             | 51 (98%)     |
| Adverse events suspected to be related to study treatment       | 16 (59%)                 | 14 (56%)             | 30 (58%)     |
| Adverse events leading to study treatment discontinuation       | 2 (7%)                   | 2 (8%)               | 4 (8%)       |
| Adverse events leading to study dose adjustment or interruption | 1 (4%)                   | 5 (20%)              | 6 (12%)      |
| Any serious adverse event                                       | 6 (22%)                  | 11 (44%)             | 17 (33%)     |
| Fatal serious adverse events                                    | 1 (4%)                   | 1 (4%)               | 2 (4%)       |
| Most frequent adverse events by preferred term                  |                          |                      |              |
| Hypertension  | 6 (22%)                  | 8 (32%)              | 14 (27%)     |
| Nasopharyngitis   | 5 (19%)                  | 5 (20%)              | 10 (19%)     |
| Headache  | 4 (15%)                  | 3 (12%)              | 7 (13%)      |
| Urinary tract infections  | 4 (15%)                  | 2 (8%)               | 6 (12%)      |
| Oral candidiasis  | 4 (15%)                  | 1 (4%)               | 5 (10%)      |
| Muscle spasms   | 4 (15%)                  | 1 (4%)               | 5 (10%)      |
| Arthralgia  | 3 (11%)                  | 3 (12%)              | 6 (12%)      |
| Osteoarthritis  | 3 (11%)                  | 2 (8%)               | 5 (10%)      |
| Bursitis  | 3 (11%)                  | 1 (4%)               | 4 (8%)       |
| Fall  | 3 (11%)                  | 1 (4%)               | 4 (8%)       |
| Dizziness   | 3 (11%)                  | 1 (4%)               | 4 (8%)       |
| Peripheral oedema   | 2 (7%)                   | 4 (16%)              | 6 (12%)      |
| Haematoma   | 2 (7%)                   | 3 (12%)              | 5 (10%)      |
| Back pain   | 0                        | 5 (20%)              | 5 (10%)      |
| Selected adverse events of special interest                     |                          |                      |              |
| Infections  | 20 (74%)                 | 16 (64%)             | 36 (69%)     |
| Serious infections  | 2 (7%)                   | 1 (4%)               | 3 (6%)       |
| Hypersensitivity  | 6 (22%)                  | 3 (12%)              | 9 (17%)      |
| Malignancy  | 0                        | 2 (8%)               | 2 (4%)       |
| Major adverse cardiovascular events                             | 1 (4%)                   | 0                    | 1 (2%)       |
| Interactions with live vaccines                                 | 0                        | 1 (4%)               | 1 (2%)       |

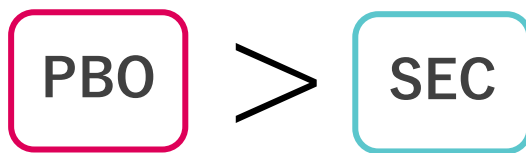


# GTI

| 得点の変化                     | Secukinumab<br>N=27 |                  | Placebo<br>N=25 |                  |
|---------------------------|---------------------|------------------|-----------------|------------------|
|                           | n                   | Mean (SD) change | n               | Mean (SD) change |
| <b>At week 28</b>         |                     |                  |                 |                  |
| Total GTI (v1.0) score    | 20                  | 2.8 (19.4)       | 15              | 10.3 (15.5)      |
| BMI                       | 24                  | 1.1 (6.5)        | 19              | 2.2 (6.6)        |
| Blood pressure            | 23                  | 0.2 (11.1)       | 19              | 8.8 (13.1)       |
| Glucose tolerance         | 23                  | -0.2 (10.3)      | 18              | -0.4 (1.9)       |
| Infection                 | 23                  | 0.0 (0.0)        | 18              | 0.0 (0.0)        |
| Lipids                    | 21                  | 1.1 (6.7)        | 16              | -0.4 (6.4)       |
| Neuropsychiatric toxicity | 23                  | 0.5 (2.3)        | 19              | 0.0 (0.0)        |
| Skin toxicity             | 23                  | 0.7 (2.3)        | 19              | 0.0 (0.0)        |
| Glucocorticoid myopathy   | 23                  | 0.0 (0.0)        | 19              | 0.0 (0.0)        |
| <b>At week 52</b>         |                     |                  |                 |                  |
| Total GTI (v1.0) score    | 15                  | -0.5 (9.3)       | 13              | 19.9 (22.6)      |
| BMI                       | 21                  | 2.0 (6.3)        | 16              | 5.3 (9.4)        |
| Blood pressure            | 21                  | 0.3 (10.4)       | 15              | 8.2 (10.8)       |
| Glucose tolerance         | 18                  | -3.6 (4.1)       | 16              | 0.0 (0.0)        |
| Infection                 | 21                  | 0.0 (0.0)        | 15              | 0.0 (0.0)        |
| Lipids                    | 17                  | 1.2 (4.7)        | 15              | -0.5 (5.6)       |
| Neuropsychiatric toxicity | 21                  | 0.5 (2.4)        | 16              | 0.0 (0.0)        |
| Skin toxicity             | 20                  | 0.4 (1.8)        | 16              | 0.5 (2.0)        |
| Glucocorticoid myopathy   | 21                  | 0.0 (0.0)        | 16              | 3.9 (15.8)       |

- SEC ≧ PBOでBMI, 耐糖能, 血圧の改善.
- PBOはSECよりも脂質の改善が良かった.

Total GTI score  
の平均変化量



| 変化を示した割合  | Secukinumab<br>(N=27) | Placebo<br>(N=25) |
|---|-----------------------|-------------------|
| <b>Change in GTI (v1.0) domains at week 28, n (%)</b> |                       |                   |
| <b>BMI</b>  |                       |                   |
| No change in BMI                                      | 20 (83.3)             | 17 (89.5)         |
| Improvement in BMI                                    | 2 (8.3)               | 0                 |
| Moderate increase in BMI                              | 2 (8.3)               | 2 (10.5)          |
| <b>Blood pressure</b>                                 |                       |                   |
| No change in blood pressure                           | 9 (37.5)              | 10 (52.6)         |
| Improvement in blood pressure                         | 9 (37.5)              | 1 (5.3)           |
| Worsening hypertension                                | 5 (20.8)              | 7 (36.8)          |
| Worsening hypertension despite treatment              | 0                     | 1 (5.3)           |
| <b>Glucose tolerance</b>                              |                       |                   |
| No change in glucose tolerance                        | 16 (66.7)             | 17 (89.5)         |
| Improvement in glucose tolerance                      | 6 (25.0)              | 1 (5.3)           |
| Worsening in glucose tolerance                        | 1 (4.2)               | 0 (0.0)           |
| No significant infection                              | 23 (95.8)             | 18 (94.7)         |
| <b>Lipids</b>   |                       |                   |
| No change in lipids                                   | 11 (45.8)             | 9 (47.4)          |
| Improvement in lipids                                 | 4 (16.7)              | 4 (21.1)          |
| Worsening hyperlipidemia                              | 6 (25.0)              | 3 (15.8)          |
| <b>Neuropsychiatric toxicity</b>                      |                       |                   |
| No neuropsychiatric symptoms                          | 22 (91.7)             | 19 (100.0)        |
| Mild neuropsychiatric symptoms                        | 1 (4.2)               |                   |
| <b>Skin toxicity</b>                                  |                       |                   |
| No skin toxicity                                      | 21 (87.5)             | 19 (100.0)        |
| Mild skin toxicity                                    | 2 (8.3)               | 0 (0.0)           |
| No steroid myopathy                                   | 23 (95.8)             | 19 (100.0)        |
| <b>Change in GTI (v1.0) domains at week 52 n (%)</b>  |                       |                   |
| <b>BMI</b>  |                       |                   |
| No change in BMI                                      | 19 (90.5)             | 12 (75.0)         |
| Improvement in BMI                                    | 0 (0.0)               | 0 (0.0)           |
| Moderate increase in BMI                              | 2 (9.5)               | 4 (25.0)          |
| <b>Blood pressure</b>                                 |                       |                   |
| No change in blood pressure                           | 10 (47.6)             | 7 (43.8)          |
| Improvement in blood pressure                         | 7 (33.3)              | 1 (6.3)           |
| Worsening hypertension                                | 4 (19.0)              | 7 (43.8)          |
| <b>Glucose tolerance</b>                              |                       |                   |
| No change in glucose tolerance                        | 10 (47.6)             | 16 (100.0)        |
| Improvement in glucose tolerance                      | 8 (38.1)              | 0 (0.0)           |
| No significant infection                              | 21 (100.0)            | 15 (93.8)         |
| <b>Lipids</b>   |                       |                   |
| No change in lipids                                   | 13 (61.9)             | 10 (62.5)         |
| Improvement in lipids                                 | 1 (4.8)               | 3 (18.8)          |
| Worsening hyperlipidemia                              | 3 (14.3)              | 2 (12.5)          |
| <b>Neuropsychiatric toxicity</b>                      |                       |                   |
| No neuropsychiatric symptoms                          | 20 (95.2)             | 16 (100.0)        |
| Mild neuropsychiatric symptoms                        | 1 (4.8)               | 0 (0.0)           |
| <b>Skin toxicity</b>                                  |                       |                   |
| No skin toxicity                                      | 19 (90.5)             | 15 (93.8)         |
| Mild skin toxicity                                    | 1 (4.8)               | 1 (6.3)           |
| <b>Steroid myopathy</b>                               |                       |                   |
| No steroid myopathy                                   | 21 (100.0)            | 15 (93.8)         |
| Moderate steroid myopathy or greater                  | 0 (0.0)               | 1 (6.3)           |

# Discussion

- ✓ 主要評価項目(28週持続寛解維持)を達成することができた.
- Risk Differenceの結果からSECが効果がある可能性 $\geq 99\%$ となり, 第3相試験を実施する事になった.
- TCZやMavrilimumabの試験で使用されている26週GC漸減レジメンを用いて結果を出すことができた. ほとんどの患者について19週目までにPSL $\leq 5\text{mg}$ まで減量し, 52週まで維持できた.
- GCの累積使用はPBOよりもSEC群で少なく, GTIの変化率もSECのほうが良かった.  
(PBO群の試験中止が多かったため, 実際にはさらにSECとPBOではGCの使用量に差があるかもしれない.)
- 安全性についてはこれまでの他疾患での報告と同様で, 忍容性も良かった.

|       | SEC[28w]      | SEC[52w]      | TCZ/w[52w]    | TCZ/2w[52w]   |
|-------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| 寛解維持率 | 70%           | 59%           | 56%           | 53%           |
| 再燃まで  | 算出×(再燃が少ないため) |               |               |               |
| GC積算  | <b>2506mg</b> | <b>2506mg</b> | <b>1862mg</b> | <b>3296mg</b> |

TCZ/wとTCZ/2wの間くらいのGC量.

## ✓ Limitation

- 本文中にはLimitationについての記載なし.
- 試験の脱落者が多い(SEC:5/27, PBO:10/25).

## Comparative Efficacy of Secukinumab Versus Tumor Necrosis Factor Inhibitors for the Treatment of Takayasu Arteritis

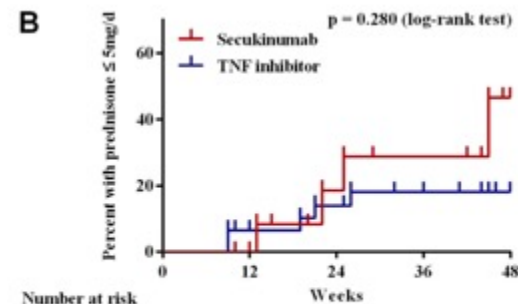
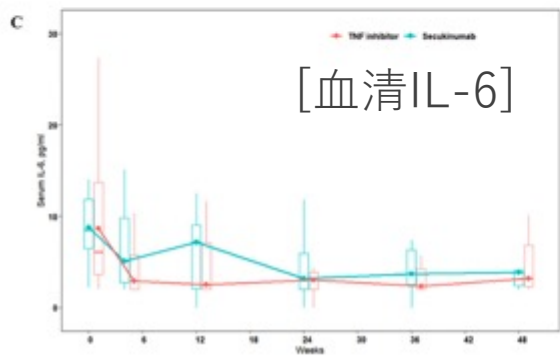
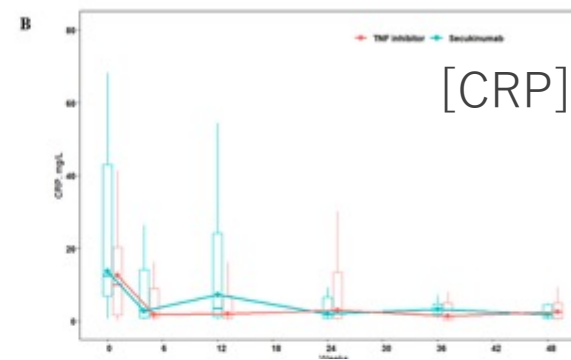
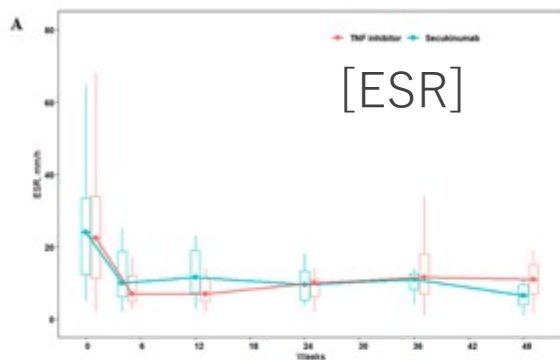
Xiping Tian,<sup>1\*</sup> Mengtao Li,<sup>1\*</sup> Nan Jiang,<sup>1\*</sup> Yang Zhao,<sup>2</sup> Jing Li,<sup>1</sup> Yangzhong Zhou,<sup>1</sup> Yahong Wang,<sup>3</sup> Ying Wang,<sup>3</sup> Taotao Li,<sup>4</sup> Yunjiao Yang,<sup>1</sup> Yanhong Wang,<sup>5</sup> Peter A. Merkel,<sup>6</sup> and Xiaofeng Zeng<sup>1</sup>

- 中国単施設, 非盲検, 前向き試験.
- 活動性TAK 34人:
  - GC+2種類のISに抵抗性
  - GC+1種類のIS+TCZに抵抗性
- SECとTNF-i(ADA, GOL, IFX)を比較.
- 主要評価項目: 6ヶ月後の全寛解率.
- \*全寛解率: 完全+部分寛解率.

|   | Secukinumab group (n = 19) | TNFi group (n = 34) | P     |
|---|----------------------------|---------------------|-------|
| Age, median (IQR) years   | 25.0 (22.0-35.0)           | 30.0 (26.0-34.3)    | 0.339 |
| Disease duration, median (IQR) years                                | 2.9 (2.1-6.5)              | 2.8 (1.6-4.9)       | 0.447 |
| Classification of Takayasu arteritis (Numano subtype)               |                            |                     |       |
| I   | 5 (26.3)                   | 6 (17.6)            | 0.697 |
| Ia  | 4 (21.1)                   | 6 (17.6)            |       |
| Ib  | 2 (10.5)                   | 8 (23.5)            |       |
| II  | 0                          | 0                   |       |
| IV  | 0                          | 1 (2.9)             |       |
| ESR, median (IQR) mm/hour   | 24.0 (11.0-35.0)           | 22.5 (11.0-34.8)    | 0.578 |
| CRP, median (IQR) mg/liter  | 13.74 (6.69-51.26)         | 12.63 (1.61-28.89)  | 0.201 |
| Serum IL-6, median (IQR) pg/ml                                      | 8.80 (6.40-14.00)          | 8.65 (3.68-20.28)   | 0.817 |
| Serum TNF, median (IQR) pg/ml                                       | 5.30 (4.00-8.30)           | 5.70 (4.90-8.10)    | 0.292 |
| Glucocorticoid dose (prednisone or equivalent), median (IQR) mg/day | 10.00 (7.50-10.00)         | 10.00 (10.00-15.00) | 0.011 |
| Concurrent immunosuppressive agent                                  |                            |                     |       |
| Methotrexate  | 16 (84.2)                  | 21 (61.8)           | 0.078 |
| MMF   | 15 (78.9)                  | 18 (52.9)           | 0.080 |
| Leflunomide   | 3 (15.8)                   | 4 (11.8)            | 0.691 |
| Azathioprine  | 0                          | 9 (26.5)            | 0.019 |
| Cyclosporin A   | 1 (5.3)                    | 0                   | 0.358 |
| Sirolimus   | 2 (10.5)                   | 0                   | 0.124 |
| Tacrolimus  | 0                          | 1 (2.9)             | >0.99 |
| Hydroxychloroquine  | 4 (21)                     | 11 (32.4)           | 0.528 |
| Cyclophosphamide†   | 3 (15.8)                   | 13 (38.2)           | 0.123 |
| Combination   | 14 (73.7)                  | 17 (50)             | 0.093 |
| Previous biologics  |                            |                     |       |
| Tocilizumab   | 5 (26.3)                   | 7 (20.6)            | 0.633 |
| TNFi  | 2 (10.5)                   | 3 (8.8)             | 0.463 |
| TNFi  | 3 (15.8)                   | 0                   | 0.041 |
| Both  | 1 (5.3)                    | 0                   | 0.358 |

- TAKでもTh17陽性細胞とIL-17Aの関与が示唆される.
- 臨床試験も報告されている.

|                             | 12 weeks             |               |       | 24 weeks             |               |       |
|-----------------------------|----------------------|---------------|-------|----------------------|---------------|-------|
|                             | Secukinumab (n = 19) | TNFi (n = 34) | P     | Secukinumab (n = 19) | TNFi (n = 34) | P     |
| Intention-to-treat analysis |                      |               |       |                      |               |       |
| Overall response            | 6 (31.6)             | 20 (58.8)     | 0.057 | 10 (52.6)            | 22 (64.7)     | 0.389 |
| Complete response           | 6 (31.6)             | 18 (52.9)     | 0.134 | 9 (47.3)             | 19 (55.9)     | 0.552 |
| Partial response            | 0                    | 2 (5.9)       | -     | 1 (5.3)              | 3 (8.8)       | 1.0   |



[PSL ≤ 5mgの割合]