

Long-term outcomes of abatacept in individuals at risk of developing rheumatoid arthritis (ALTO): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial

*Andrew P Cope, Marianna Jasenecova, Joana C Vasconcelos, Sumera Qureshi, Karin A van Schie, Andrew Filer, Karim Raza, Maria Antonietta D'Agostino, Iain B McInnes, Stefan Siebert, John D Isaacs, Arthur G Pratt, Benjamin A Fisher, Christopher D Buckley, Paul Emery, Kulveer Mankia, Pauline Ho, Maya H Buch, Coziana Ciurtin, Dirkjan van Schaardenburg, Tom W J Huizinga, René E M Toes, Evangelos Georgiou, Joanna Kelly, Caroline Murphy, and A Toby Prevost, on behalf of the ALTO Study Investigators**

[Lancet Rheumatol. 2026;8(3):e171–e180. Epub 2026 Jan 20.]

2026年6月16日 新田美歩

背景

- RA発症者の保存血清を解析した結果、抗CCP抗体やIgM-RFが症状出現前から検出された。

[Arthritis Rheum 2004;50(2):380-386,]
[Ann Rheum Dis 2012;71(5):638-641.]

- 関節痛や、画像上の炎症 (MRIやUS) も発症前に認められた。

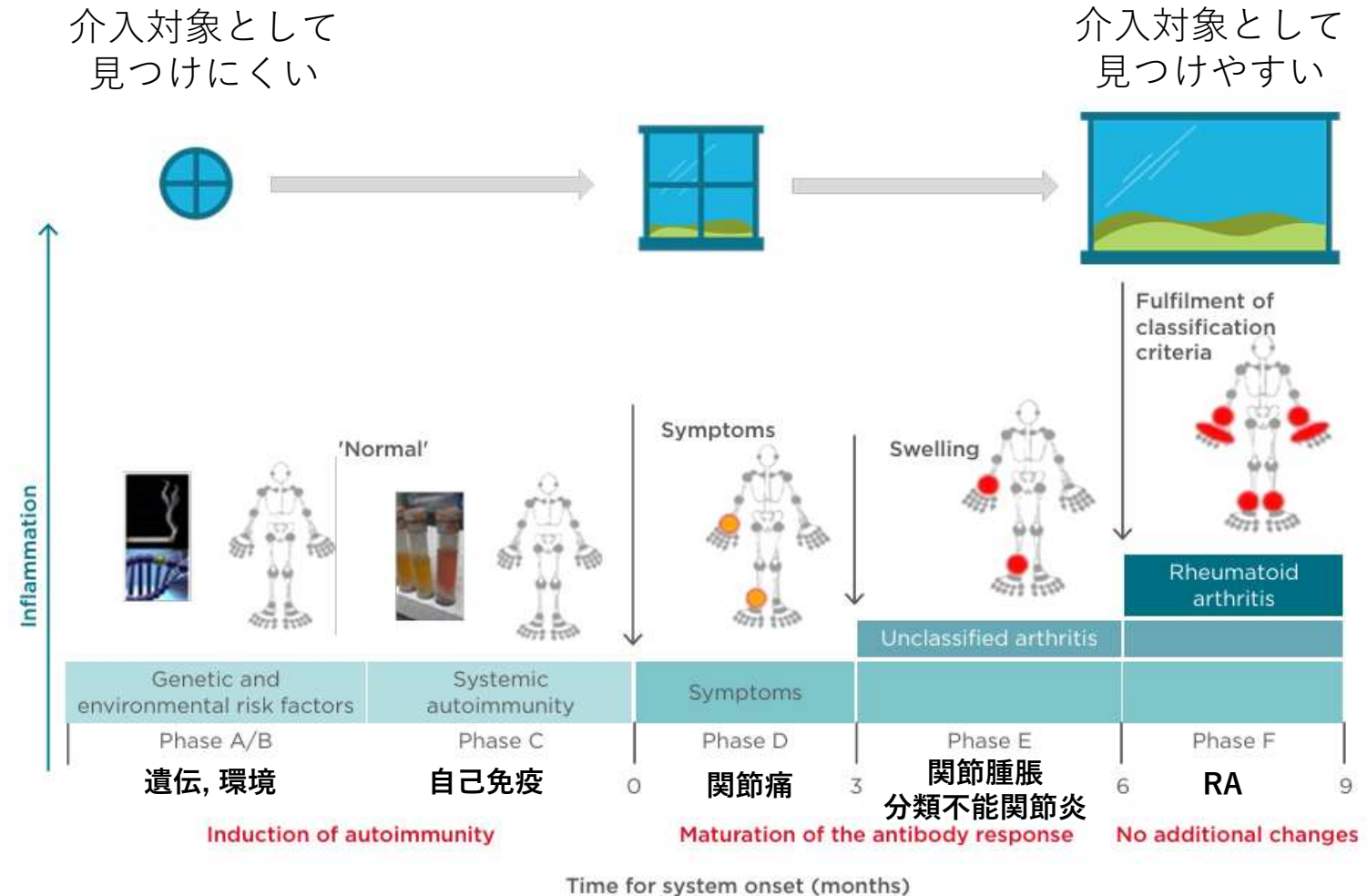
[Ann Rheum Dis 2017;76(3):491-496.]
[Ann Rheum Dis 2016;75(10):1824-1830.]
[Ann Rheum Dis 2016;75(12):2060-2067.]

- EULAR 2012 recommendationsでは、発症前段階について整理された。

[Ann Rheum Dis 2012;71(5):638-641.]

- Pre RAにおけるwindow of opportunityについて検討されている。

[EMJ Rheumatol 2019;6(1):64-71.]



[EMJ Rheumatol 2019;6(1):64-71.]

RA発症後、レトロスペクティブに「a+b+d を有する Pre-RA」のように表す。

背景

- Pre-RA時点で介入することでRA発症の遅延・予防を目的とした研究が行われている.
- RAを必ず発症するとは限らない点, 未発症時点で治療する危険性, 費用対効果, 発症予防か遅延か, 対象者の選定が課題となる.
- しかし, 下記の中で予防効果を示したものはなかった.

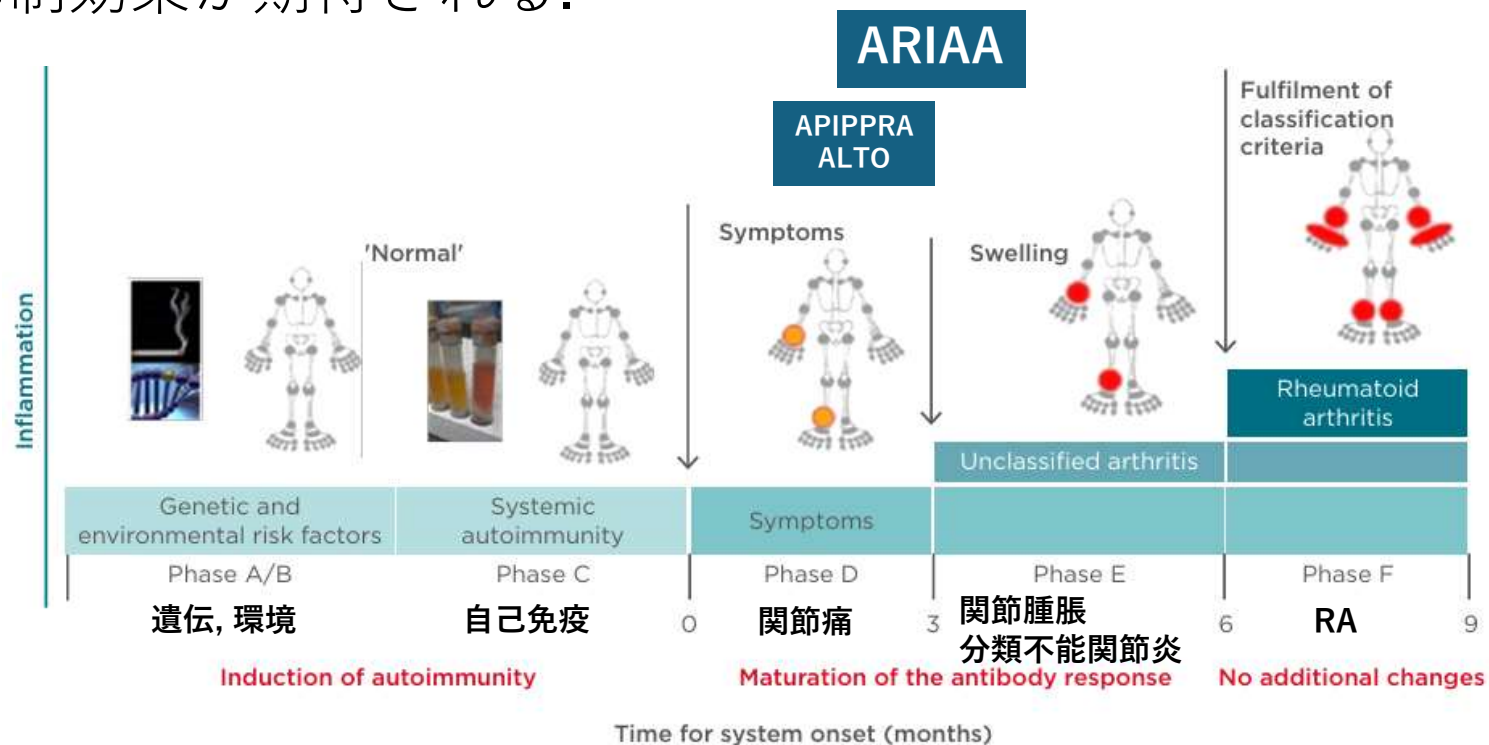
試験名	Pre-RAのPhase	薬剤	RA発症予防効果	Reference
Dexamethasone	Phase C～D	DEX筋注	予防効果なし	Bos WH, et al. Ann Rheum Dis 2010;69(3):571-574.
PRAIRI	Phase C～D	RTX単回	約12か月遅延	Gerlag DM, et al. Ann Rheum Dis 2019;78(2):179-185.
StopRA	Phase C～D	HCQ	予防効果なし	Deane KD, et al. Arthritis Rheumatol 2026;78(4):809-820.
STAPRA	Phase C～D	Atorvastatin	効果示せず	van Boheemen L, et al. RMD Open 2021;7(1):e001591.
TREAT EARLIER	Phase D後半～ E手前	mPSL + MTX	発症予防なし, 症状/MRI改善	Krijbolder DI, et al. Lancet 2022;400(10348):283-294.

Abataceptによるpre-RA介入試験

- Abatacept (CTLA-4-Ig) は、抗原提示細胞上のCD80/86とT細胞上のCD28の共刺激シグナルを阻害することでT細胞活性化を抑える。
- Pre-RAでは自己抗体産生, T・B細胞活性化, 不顕性滑膜炎の進行があるため, T細胞共刺激阻害によりRA発症効果の抑制効果が期待される。

- Abataceptによるpre-RAに対する介入試験：

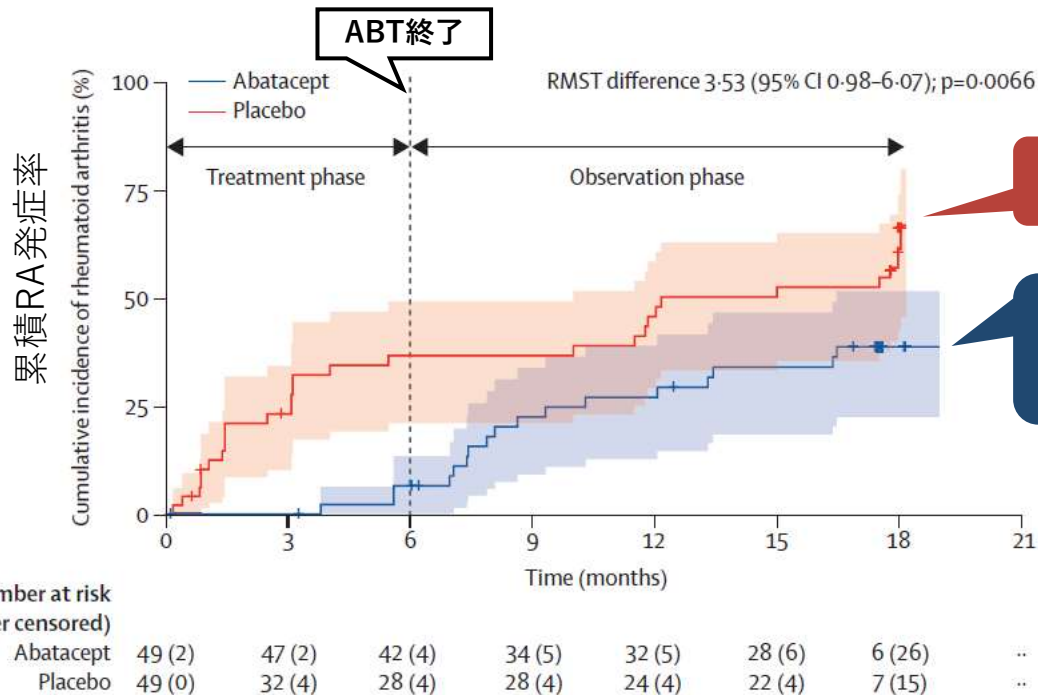
- ARIAA試験
- APIPPRA試験
- ALTO試験（抄読論文）



ARIAA試験

Phase D 後半～E直前

- 対象：ACPA陽性で関節痛があり，MRIで滑膜炎・腱鞘炎・骨炎のいずれかを認めるが，関節腫脹はないRA発症リスクが高い成人（欧州14施設）
- 介入：ABT 125mg/w scを6ヶ月投与後，12ヶ月無治療で観察，placeboと比較。
- 主要評価項目：6か月時点でMRIの炎症所見(滑膜・腱鞘・骨)が1点以上改善した割合



Placebo：特に最初の3ヶ月にRA発症が多かった

Abatacept：RA発症が大きく抑制された。
18か月時点でRA発症が増加したが，プラセボとの差は残存した

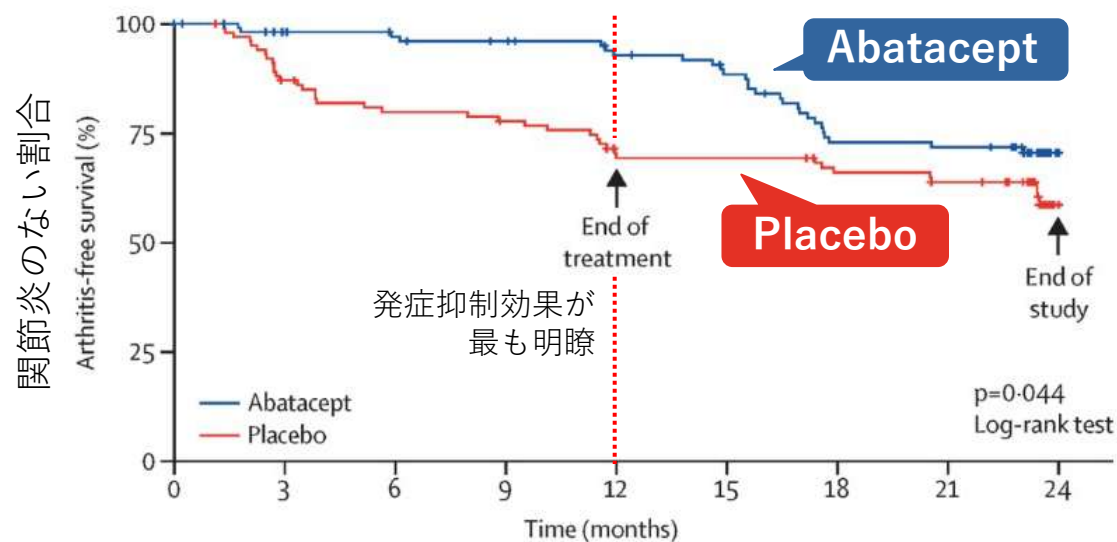
- RA発症までの期間は，Abatacept群の方が6か月で平均1.41か月，18か月で3.53か月長く，AbataceptはRA発症までの期間を有意に延長した。

[Lancet. 2024;403(10429):850-859.]

APIPPRA試験

Phase D 後半

- ACPA陽性で関節痛があり, 関節腫脹はないRA発症リスクが高い成人(UK28 + オランダ3施設)
- Abatacept 125mg/w sc 52週投与後, 12ヶ月無治療で観察(110例), プラセボ群(103例)と比較.
- 主要評価項目: ①②のいずれか早い方が生じるまでの時間
 - ①評価者2名の腫脹確認 + 6ヶ月毎の超音波で判断された3関節以上の臨床的滑膜炎
 - ②ACR/EULAR 分類基準2010でRAと診断



	Abatacept	プラセボ
12か月で主要評価項目到達	6%	29%
24か月でRA進展	25%	37%
12か月 arthritis-free survival	92.8%	69.2%
24か月 arthritis-free survival	70.4%	58.5%

- 12ヶ月時点でRA発症を強く抑制したが, 24カ月時点で差が縮小し, 長期予防か発症遅延かはこの時点では不明であった.

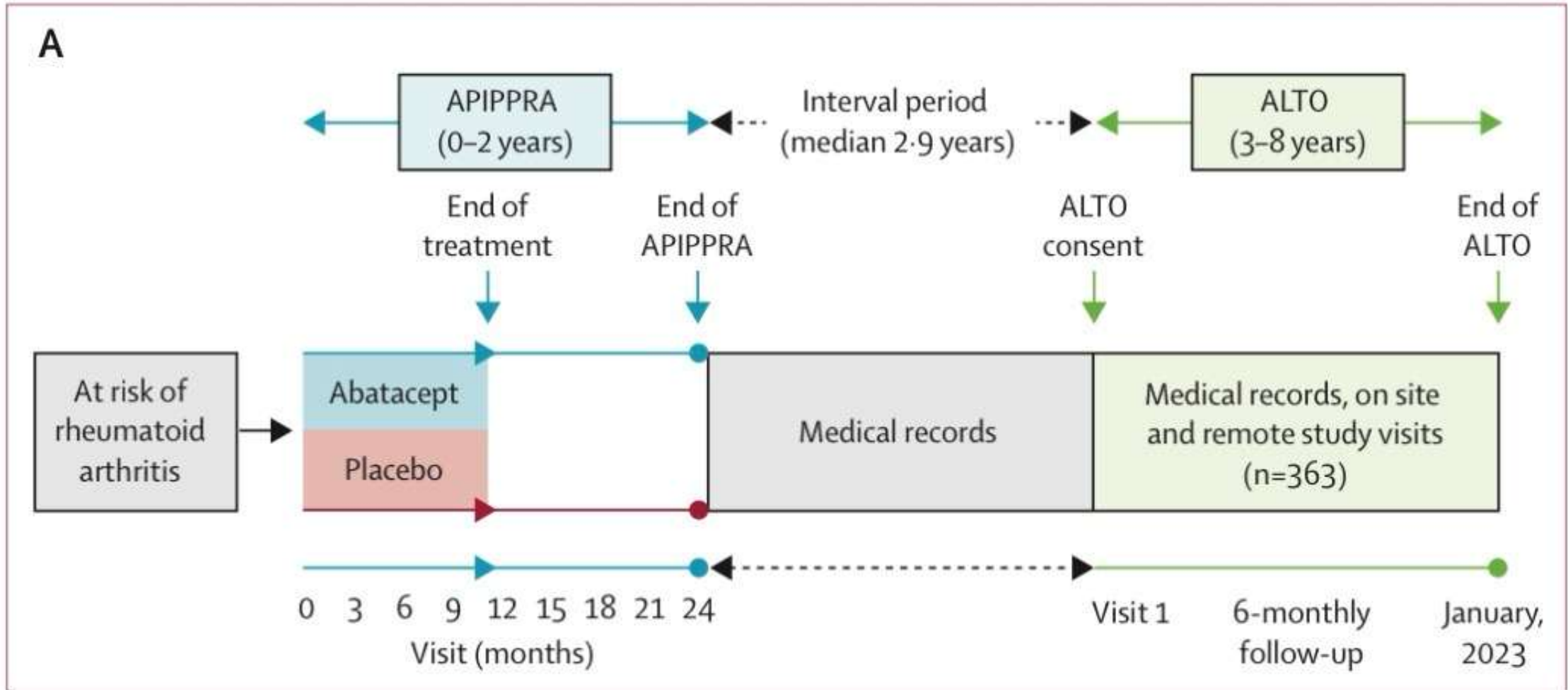
[Lancet. 2024;403(10429):838–849.]

ALTO試験

APIPPRA試験参加者を追跡し, 効果が4～8年続くかを検証した試験

- ① P APIPPRA試験参加者213例のうち, 長期追跡に参加した143例
- ② I Abatacept 125mg皮下注 週1回×52週投与後 71名
- ③ C プラセボ 皮下注 週1回×52週投与後 72名
- ④ O 割り付けから①②③のいずれか早いものが生じるまでの時間
 - ① 3関節以上の臨床的滑膜炎
 - ② ACR/EULAR 2010年基準でRAと診断
 - ③ DMARD開始

方法



APIPPRAの213例中, ALTOに143例が参加.
Abatacept群 71例, プラセボ群 72例

患者背景

	All randomly assigned (n=213)			Followed up in ALTO (n=143)		
	Abatacept n=110	Placebo n=103	Total n=213	Abatacept n=71	Placebo n=72	Total n=143
Age, years	48.3 (11.6)	48.8 (10.9)	48.5 (11.2)	47.2 (12.6)	49.1 (9.5)	48.2 (11.2)
Sex						
Male	26 (24%)	22 (21%)	48 (23%)	17 (24%)	14 (19%)	31 (22%)
Female	84 (76%)	81 (79%)	165 (77%)	54 (76%)	58 (81%)	112 (78%)
Ethnicity						
White	89 (81%)	85 (83%)	174 (82%)	55 (77%)	61 (85%)	116 (81%)
Mixed	3 (3%)	2 (2%)	5 (2%)	3 (4%)	1 (1%)	4 (3%)
Asian	11 (10%)	9 (9%)	20 (9%)	9 (13%)	6 (8%)	15 (10%)
Black	7 (6%)	6 (6%)	13 (6%)	4 (6%)	4 (6%)	8 (6%)
Other	0	1 (1%)	1 (<1%)	0	0	0
Smoking						
Current	21 (19%)	21 (20%)	42 (20%)	8 (11%)	15 (21%)	23 (16%)
Previous	44 (40%)	47 (46%)	91 (43%)	32 (45%)	31 (43%)	63 (44%)
Never	45 (41%)	35 (34%)	80 (38%)	31 (44%)	26 (36%)	57 (40%)
IgG ACPA						
≥340 IU/mL	41 (37%)	40 (39%)	81 (38%)	28 (39%)	29 (40%)	57 (40%)
<340 IU/mL	69 (63%)	63 (61%)	132 (62%)	43 (61%)	43 (60%)	86 (60%)
Serotypes*						
5	23 (21%)	27 (26%)	50 (23%)	13 (18%)	19 (26%)	32 (22%)
<5	87 (79%)	76 (74%)	163 (77%)	58 (82%)	53 (74%)	111 (78%)
Primary endpoint during APIPPRA						
Yes	27 (25%)	38 (37%)	65 (31%)	22 (31%)	23 (32%)	45 (31%)
No	83 (75%)	65 (63%)	148 (69%)	49 (69%)	49 (68%)	98 (69%)

Data are mean (SD) or n (%). ACPA=anti-citrullinated protein autoantibodies. ALTO=APIPPRA. Long-Term Outcome. APIPPRA=arthritis prevention in the pre-clinical phase of rheumatoid arthritis with abatacept. *The five serotypes include rheumatoid factor, IgG ACPA, IgA ACPA, antibodies to acetylated protein antigens, and antibodies to carbamylated protein antigens.

Table 1: Baseline characteristics comparing those in APIPPRA with those followed up in ALTO by group

参加者の平均年齢48.2歳,

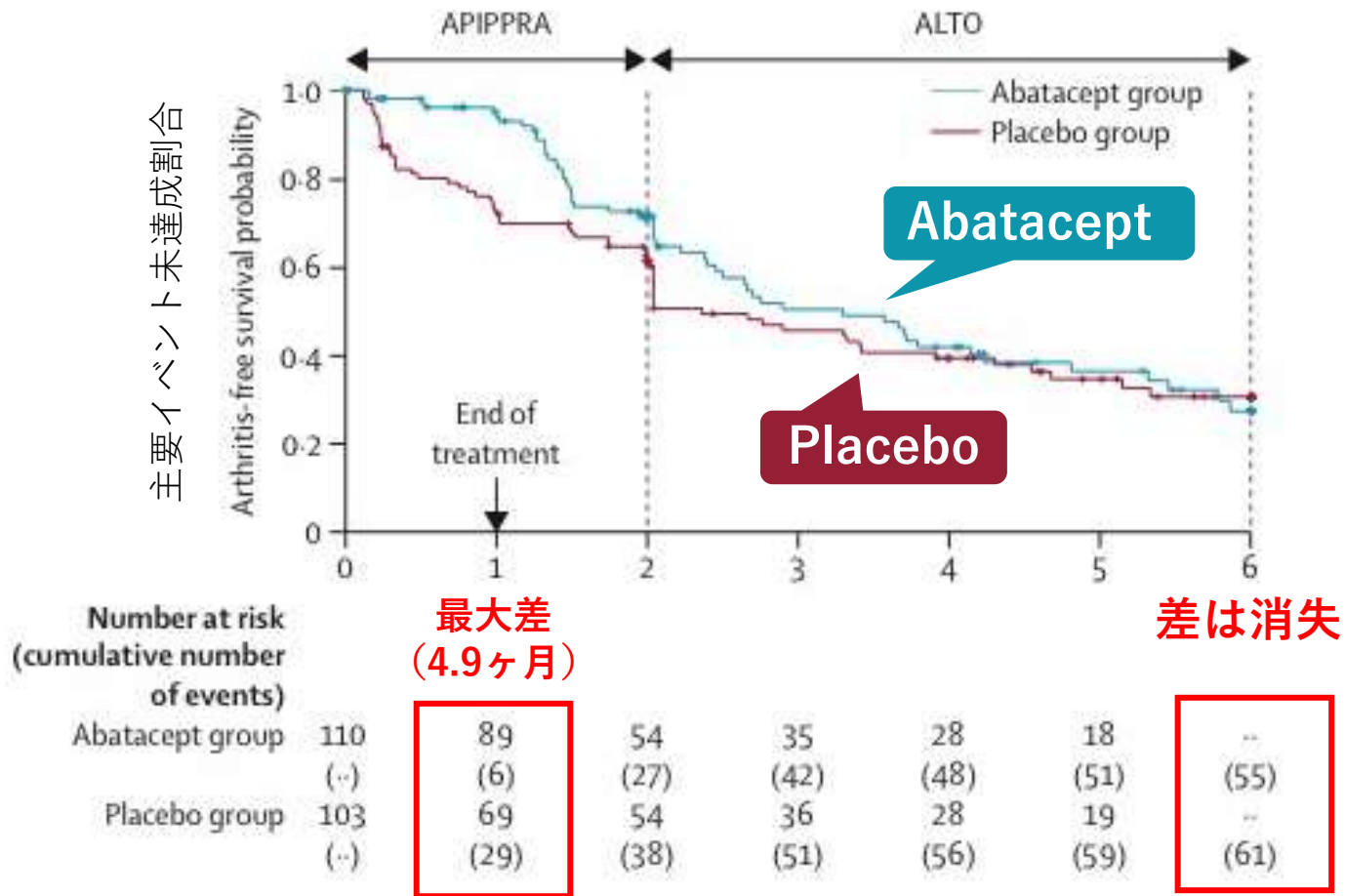
女性78%

白人81%

ACPA高値が40%

RA自己抗体を5種類持っているのは22%

関節腫脹・RA発症・DMARD開始までの時間

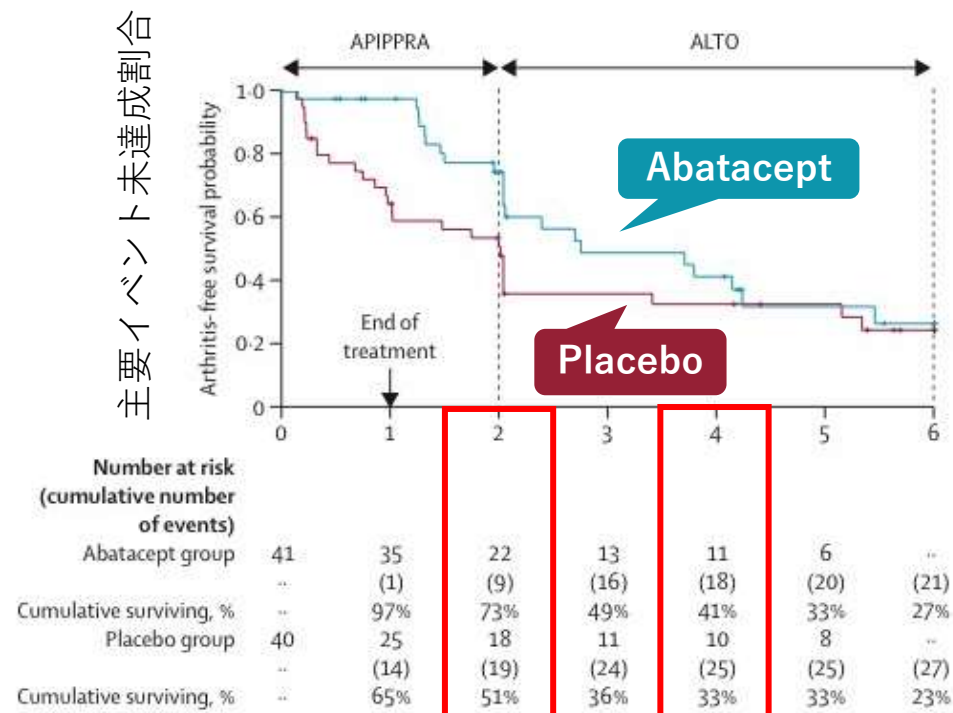


Number at risk : Outcome未達成
() : Outcome達成

- Abatacept群はプラセボ群よりも4年後まで有意にRA発症を遅らせたが、以降の差は徐々に縮小した。
- APIPPRA試験終了時に関節腫脹・RA発症・DMARD開始となった患者は65例。
- ALTO試験で54例が達成し、合計119例となった

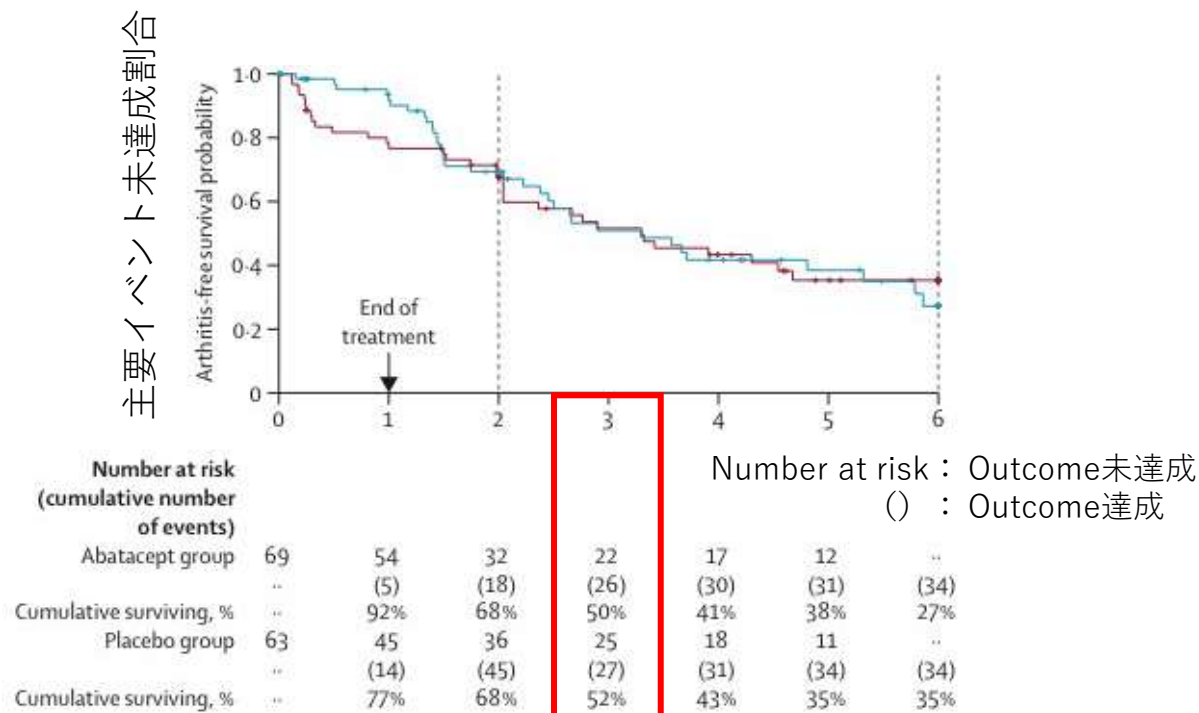
ACPA値による比較

ACPA高値



ACPA高値群ではAbataceptに反応しやすかった

ACPA低値



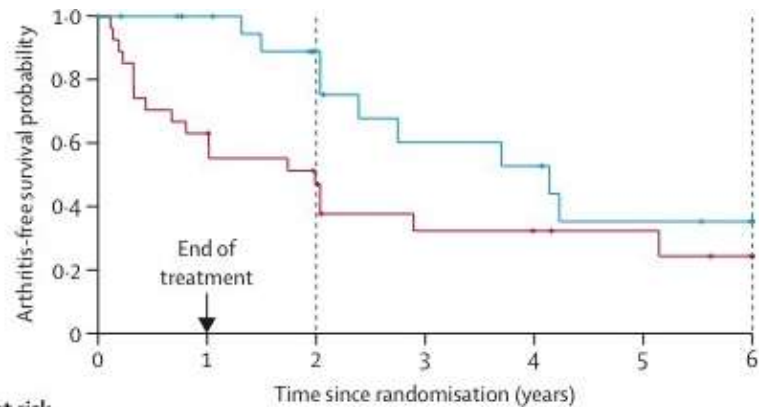
18か月頃までに群間差がほぼなくなる

- ACPA高値はRA発症高リスクだが, アバタセプトによる発症遅延効果も大きかった.
- ACPA低値群では発症遅延効果は明確ではなかった.

RA関連抗体*の種類による比較

5種類全て陽性

主要イベント未達成割合

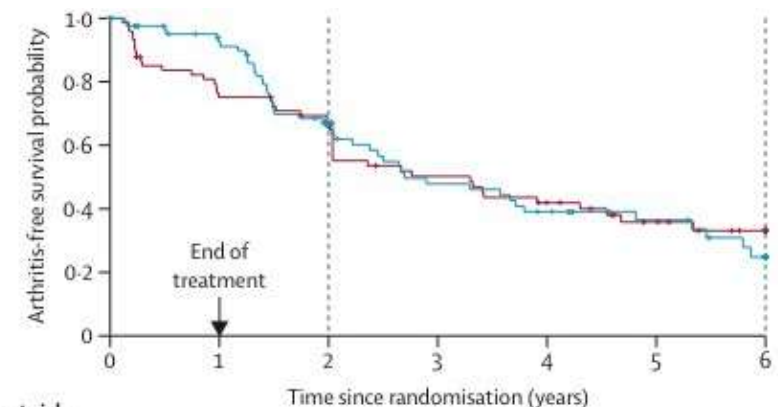


Number at risk (cumulative number of events)						
Abatacept group	23	19 (0)	13 (2)	8 (6)	7 (7)	4 (9)
Cumulative surviving, %	..	100%	88%	60%	53%	36%
Placebo group	27	17 (10)	11 (14)	6 (17)	5 (17)	4 (17)
Cumulative surviving, %	..	63%	47%	33%	33%	24%

Abatacept群とプラセボ群の差が6年まで持続

5種類未満

主要イベント未達成割合



Number at risk (cumulative number of events)						
Abatacept group	87	70 (6)	41 (25)	27 (36)	21 (41)	14 (42)
Cumulative surviving, %	..	93%	66%	47%	38%	25%
Placebo group	76	53 (18)	43 (24)	30 (34)	23 (39)	15 (42)
Cumulative surviving, %	..	76%	67%	51%	42%	33%

Abatacept群とプラセボ群の曲線が早い段階で近づく、18か月頃には差がほぼ消失

- RA関連抗体*を複数持つほどRA発症リスクが高いが、Abataceptに反応しやすかった。

* RA関連抗体：RF, IgG ACPA, IgA ACPA, 抗カルバミル化蛋白抗体, 抗アセチル化蛋白抗体

3～7年の症状・病勢・QOL

	Mean (SE) AUC† abatacept	Mean (SE) AUC† placebo	Difference‡ (95% CI)	Corresponding standardised effect size (95% CI)§
Disease activity score in 28 joints	-0.01 (0.12)	0.00 (0.12)	-0.01 (-0.34 to 0.33)	-0.01 (-0.29 to 0.28)
Tender joint count of 68 joints	0.7 (0.9)	-1.6 (0.9)	2.3 (-0.2 to 4.8)	0.2 (-0.02 to 0.5)
Swollen joint count of 66 joints	1.6 (0.3)	2.1 (0.3)	-0.5 (-1.3 to 0.3)	-0.4 (-0.9 to 0.2)
Simple Disease Activity Index	1.2 (0.8)	0.0 (0.9)	1.2 (-1.2 to 3.6)	0.2 (-0.2 to 0.5)
Clinical Disease Activity Index	1.3 (0.8)	0.0 (0.9)	1.3 (-1.0 to 3.6)	0.2 (-0.1 to 0.5)
Pain VAS (range 0 to 100 mm)	-1.4 (2.3)	-3.1 (2.4)	1.7 (-4.7 to 8.1)	0.1 (-0.2 to 0.4)
EQ-5D index (range -0.3 to 1)	0.050 (0.015)	0.023 (0.015)	0.027 (-0.009 to 0.063)	0.155 (-0.049 to 0.359)
EQ-5D VAS (range 0 to 100)	4.1 (2.2)	2.3 (2.3)	1.8 (-4.4 to 8.0)	0.1 (-0.2 to 0.4)
Health Assessment Questionnaire-Disability Index (range 0 to 3)	0.05 (0.05)	0.11 (0.05)	-0.05 (-0.19 to 0.08)	-0.08 (-0.27 to 0.12)
Health Assessment Questionnaire-VAS pain (range 0 to 100)	0.1 (2.5)	-2.3 (2.6)	2.3 (-4.7 to 9.3)	0.1 (-0.2 to 0.3)

AUC=area under curve. VAS=visual analogue score. *For all measures, except for the EQ-5D index and EQ-5D VAS, a higher score is indicative of a worse outcome. †AUC of the change from baseline of the outcome over time, obtained from the linear mixed effects model. It is divided by the time range to be on the same scale and units as the outcome measure. ‡Difference between groups (abatacept-placebo) in the AUC. §The widths of the confidence intervals have not been adjusted for multiplicity and ought not to be used in place of hypothesis testing. This column is obtained by dividing the effect by the SD at baseline, except for swollen joints which uses the control group at 24 months. In terms of magnitude (ie, without sign), values of 0.2-0.5 are considered small, values of 0.5-0.8 are considered medium, and values greater than 0.8 are considered large.

Table 2: Secondary outcomes* compared between groups over years 3-7

有意差のある項目はなく，治療終了後の症状抑制効果は持続しなかった

安全性

	Abatacept	Placebo
APIPPRA serious adverse events	Death of patient due to bronchopneumonia; adenocarcinoma of the lung*; endometrial cancer*; hysterectomy*; nodular melanoma; right knee replacement; syncope vasovagal*; pregnancy (n=4; *for one of them); pregnancy for partner (n=2 but in same participant)	Death shortly after ascent of Everest*; acute cholecystitis*; chest pain (ruled out unstable angina and pulmonary embolism)*; elective left total knee replacement; ischaemic heart disease—triple vessel coronary artery disease*; left shoulder replacement surgery*; multifocal recurrence of urothelial cancer*; pulmonary embolus right lung; septic tenosynovitis*; total knee replacement for osteoarthritis*; viral infection; pregnancy
ALTO serious adverse events	Right total wrist fusion with partial denervation; extensor carpi ulnaris tenosynovectomy and distal radial ulnar joint synovectomy*; appendicectomy*; uncontrolled hypertension†; allergic reaction to ondansetron; breast cancer*†	Left knee arthroscopy plus partial meniscectomy
Number of ALTO events of special interest by body system		
Respiratory	17	15
Genitourinary	9	10
Cardiovascular	3	5
Gastrointestinal	6	2
Dermatological	5	0
Musculoskeletal	0	3
Haematological	1	2
Eye, ear, nose, and throat	3	0
Neoplasia	0	1
Endocrine	1	0
Immunological	0	1
Pregnancies	5	4
Other	1 (dental infection)	1 (abscess)
Total number of events of special interest	51	44
Total number of participants with at least one event of special interest	28	25

ALTO=APIPPRA Long-Term Outcome. APIPPRA=Arthritis Prevention in the Pre-clinical Phase of Rheumatoid Arthritis with Abatacept. *Severe serious adverse events. †These were also classified as events of special interest.

Table 3: Safety—serious adverse events and events of special interest

- 重篤な有害事象

Abatacept 18件 (15/110例)

プラセボ 13件 (12/103例)

いずれも薬剤との関連なし

- 特別関心事象

Abatacept 51件 (28/110例)

プラセボ 44件 (25/103例)

大半は軽症, 薬剤との関連なし.

ただし, Abataceptの爪白癬は

薬剤関連の可能性がある.

考察

- ARIAA試験 (APIPPRA試験よりRA発症に近い集団) では, Abatacept 6ヶ月投与が, 治療中～中止1年後までRA発症の抑制・遅延をもたらした.
- APIPPRA試験では, Abatacept 1年間の投与が, 治療中～中止1年後までRA発症の抑制・遅延をもたらした.
- APIPPRA試験を長期追跡したALTO試験では, Abatacept 1年間の投与が, RA発症を最大4年遅らせた.
- 予防ではなく発症遅延にとどまるも, 自己抗体を複数もつ高リスク群ほど発症遅延効果が大きく, RA予防におけるリスク層別化とそれに応じた予防介入の重要性を示した.

限界

- APIPPRA試験終了からALTO試験登録までに中央値 2.9年の期間が空いている.
- 全APIPPRA参加者を追跡できていない（70例が不参加）.
- ALTO試験のoutcomeであるDMARD開始が, RA診断基準を満たしていたか不明である.
- 画像評価が不十分な点.
- 自己抗体を複数もつ, あるいはACPA高値の患者において, 予防効果
が大きい可能性が示されたが, 今後の検証が必要.
- 大半が欧米人の集団であった点.