

膠原病 Journal Club

2026/9/15 住友

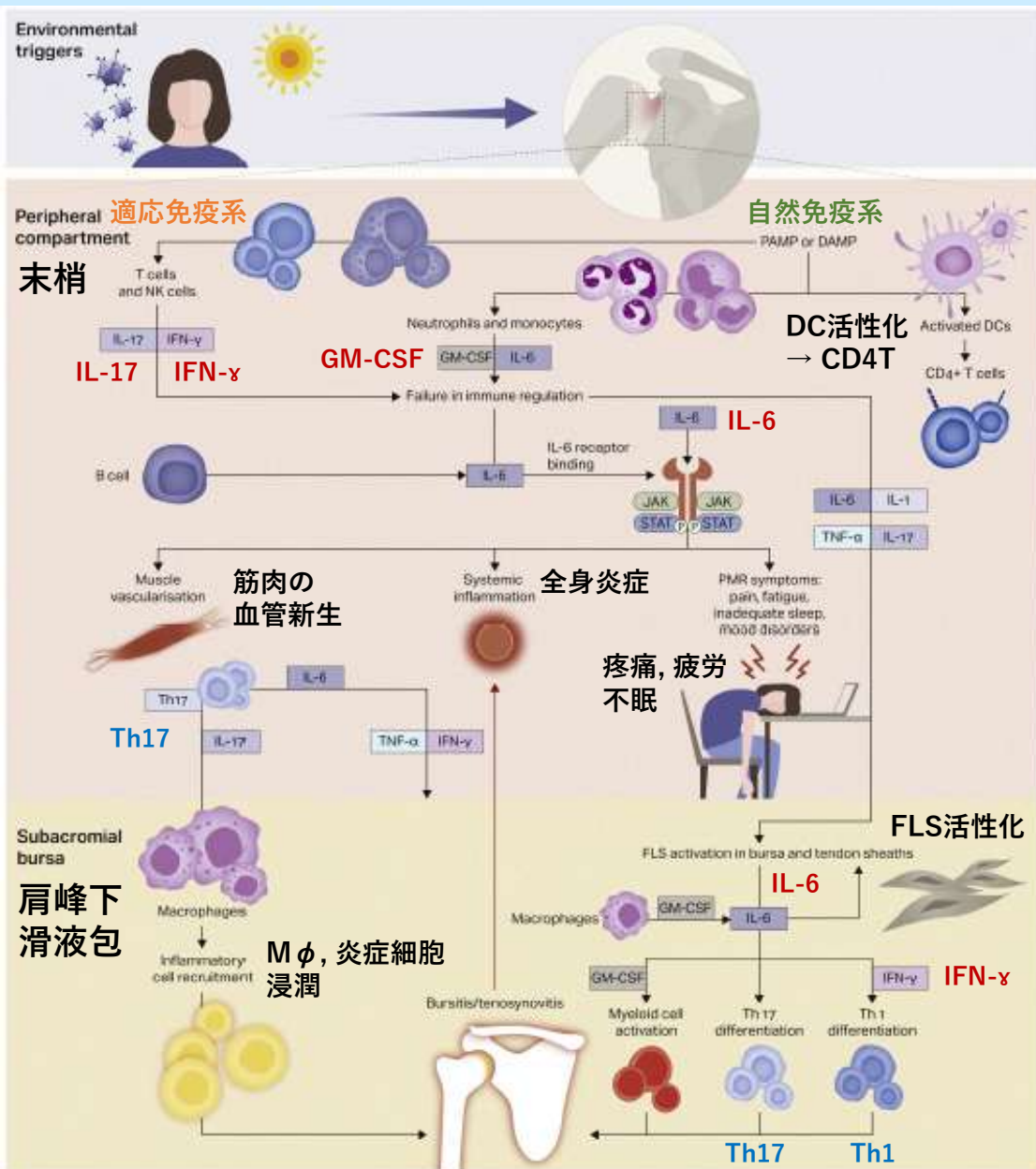
(REPLENISH trial)

Phase 3 Trial of Secukinumab in Polymyalgia Rheumatica

J.H. Stone,^{1,2} F. Buttgereit,^{3,4} A. Saraux,⁵ W.A. Schmidt,^{6,7} C. Dejaco,^{8,9} R. Spiera,¹⁰ B. Dasgupta,¹¹ E. Drescher,¹²
A. Jordan,¹³ L. Novosad,¹⁴ D. Nakagomi,¹⁵ Y. Koyama,¹⁶ S. Duran-Barragan,^{17,18} G. Tracey,^{19,20} A. Ruyssen-Witrand,²¹
A. Rubbert Roth,²² J. Fang,²³ J. Ng,²³ R. Hiremath,²⁴ R. Raffner,²⁵ R. Martin,²³ S. Napoletano,²⁶ S. Huang,²³ J. Storim,²⁵
and M. Patekar,²⁵ for the REPLENISH Investigators*

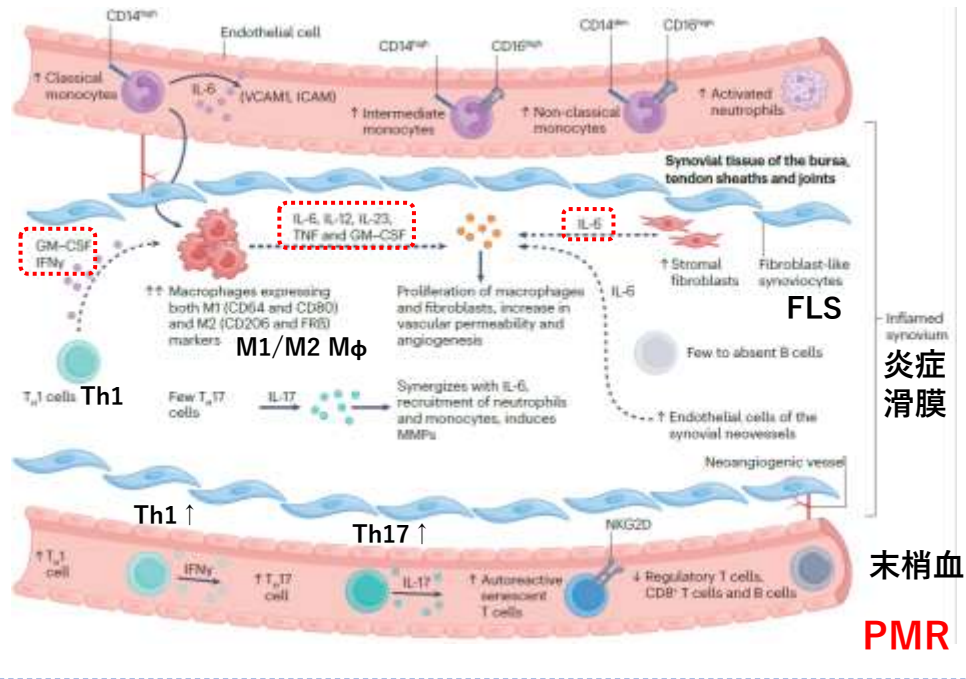
[N Engl J Med. 2026;395(7):637-647.]

PMRの病態生理



- 加齢を背景に
 - Immunosenescence/Inflammaging
 - 自然免疫 (Mono/Mφ), Th1/Th17 ↑
 - Cytokine (**IL-6**, IL-17, IFN-γ, GM-CSF)
 - FLS活性化 → 滑液包炎 → 全身炎症
- 末梢血：IL-6, IL-17, IFN-γ, IL-1β上昇
 - DC → CD4 → Th1/Th17系, Mono/Mφ 活性化
 - IL-6：Th17分化, IFN-γ：Th1分化
- 滑液包（滑膜組織）：炎症の主座
 - Mφ / 炎症細胞 / Th分化 → FLS活性化 → IL-6 → 全身炎症
 - Th17/IL-17は滑膜組織での報告は乏しい

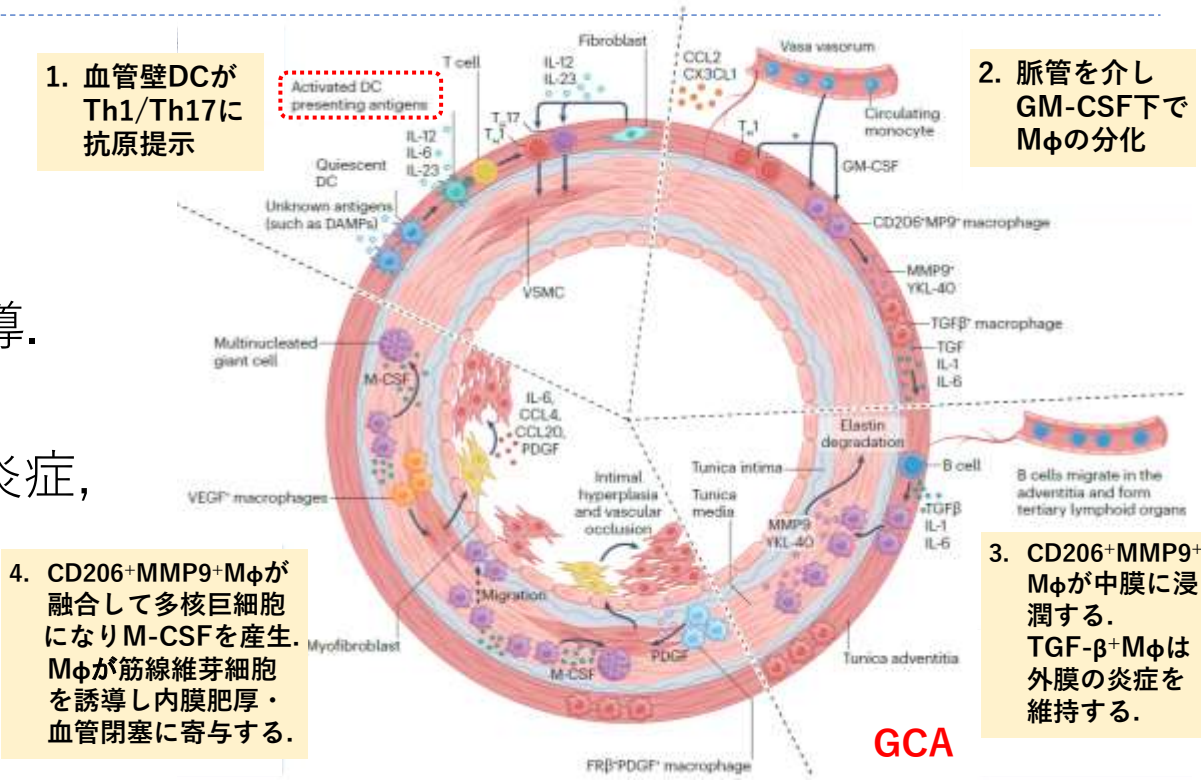
PMRとGCAの類似点・相違点



- PMR/GCAが同スペクトラムの疾患(GPA-PMR spectrum disease: GPSPD)という説がある。
[Nat Rev Rheumatol. 2023;19(7):446-459.]
- PMR**：滑液包/腱鞘滑膜/滑膜が病変の主座。
- 滑膜組織にはMφが最も多く, Th1がそれに続く
- MφがIL-6/GM-CSF/TNFを産生し炎症の中心を担う
- 末梢血にTh17は増えるが, 滑液包組織には多くはない。

- GCA**：血管壁DCが抗原提示し, Th1とTh17を誘導。
- IFN- γ とIL-17を介してMφが活性化される。
- Mφは弾性板破壊, 中膜肥厚, 血管新生, 肉芽腫性炎症, 血管リモデリングを形成する。
- 炎症関連細胞/cytokineはPMRと共通点が多い。
- 病態形成する軸が複数存在する複雑な構成。

[Nat Rev Rheumatol. 2025;21(9):546-565.]

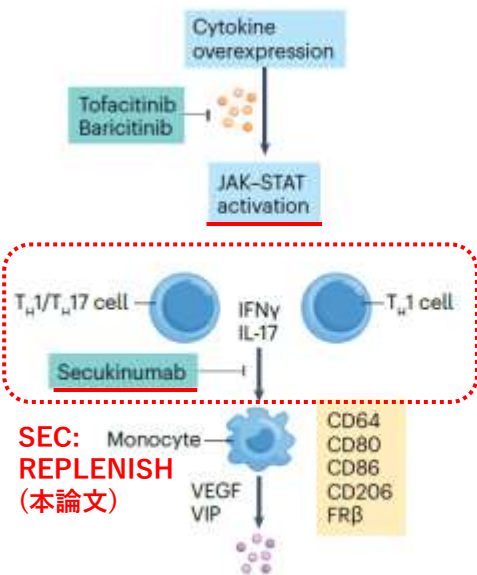


- 血管壁DCがTh1/Th17に抗原提示
- 脈管を介しGM-CSF下でMφの分化
- CD206+MMP9+Mφが融合して多核巨細胞になりM-CSFを産生。Mφが筋線維芽細胞を誘導し内膜肥厚・血管閉塞に寄与する。
- CD206+MMP9+Mφが中膜に浸潤する。TGF- β +Mφは外膜の炎症を維持する。

GCA

PMRとGCAの治療標的

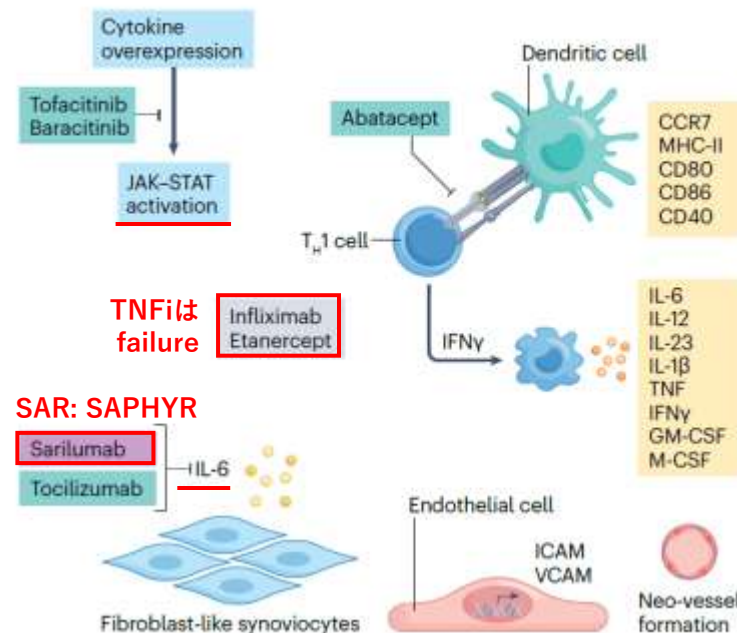
滑液



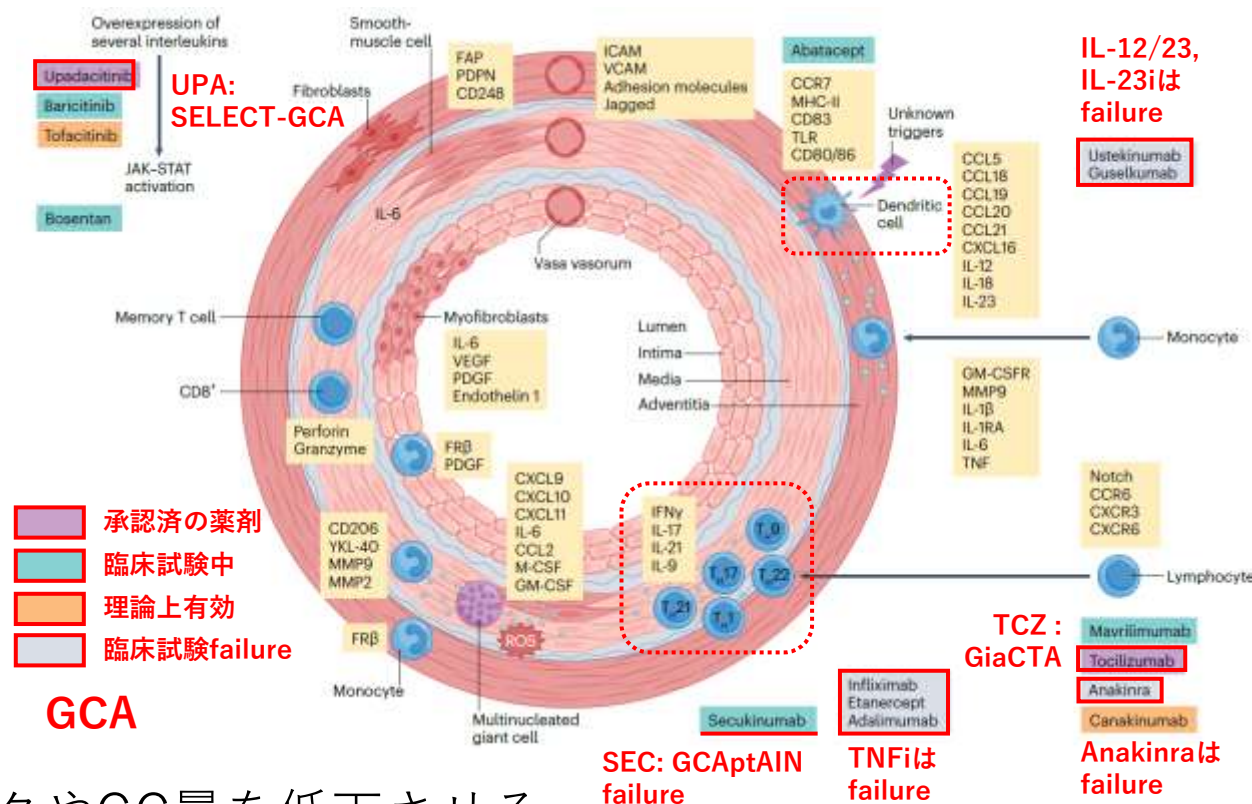
PMR

- IL-6はPMR/GCA両者の治療標的であり, 再発リスクやGC量を低下させる. failure failure failure
- JAKiはGCAの再発リスクとGC量を低下させる (SELECT-GCA).
- TNFiは, GCAでは肉芽腫性炎症を認めるため期待されたが有効性を認めなかった. PMRでも failure.
- SEC (抗IL-17A抗体) はGCAに対して有効性を認めなかった (p2 TitAINで有望, p3 GCaptAINで failure).
- PMRとGCAの治療標的に大きな違いはないが, PMRでは滑膜組織の炎症が主座である一方, GCAでは血管壁内に複数の炎症・リモデリング経路が存在する. [Nat Rev Rheumatol. 2026;22:411-424]

肩峰下滑液包, 滑膜組織



GCA

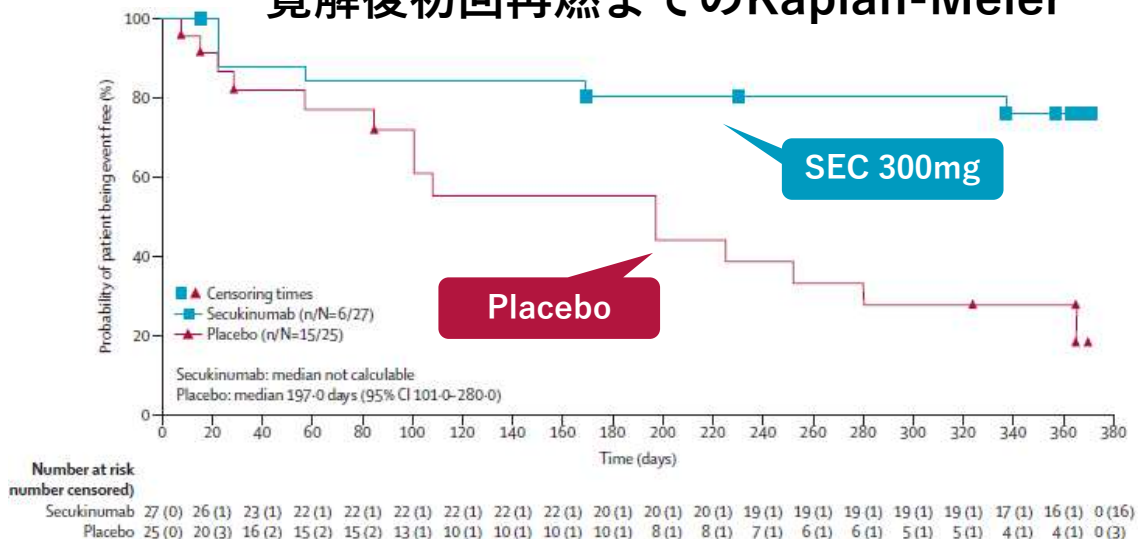


TitAIN (2025)

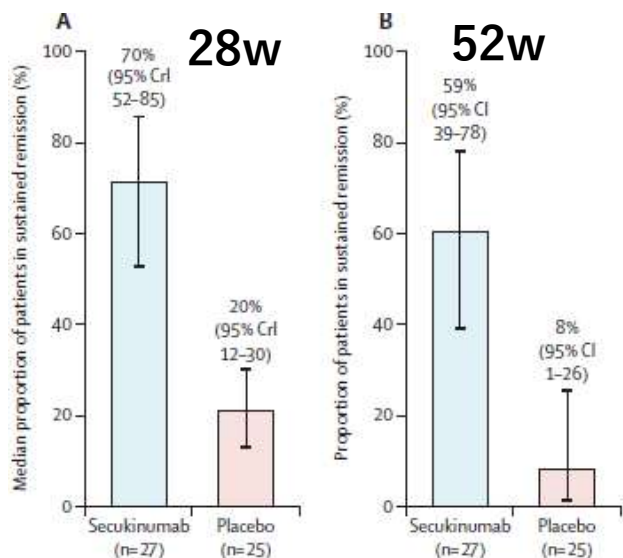
[Lancet Rheumatol. 2023;5(6):e341-e350.]

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

寛解後初回再燃までのKaplan-Meier



持続的寛解率



Secukinumab = ヒト型抗IL-17A monoclonal抗体

- Double-blind, 11施設(ドイツ), phase 2 RCT
- Bio未投与, ≥50歳, 新規 or 再発GCA (PSL 25-50mg)
- 52人 を1:1でランダム化
 - **SEC群** (n=27): 4wまで300mg/w, 52wまで/4w sc
 - **Placebo群** (n=25)
- PSL併用: 両群とも26wかけて漸減中止
- 主要評価項目: 28週までの持続的寛解率
 - SEC群 70% [52-85%]
 - Placebo群 20% [12-30%]
- 有害事象率: SEC 100%, Placebo 96%で同等
- 各群1例ずつ死亡したがいずれも治験と無関係
- 結論: active GCAでGC漸減併用下で SEC群は Placeboより28週時点の持続的寛解率が高かった.
- SECは忍容性高く安全上の懸念を認めなかった.

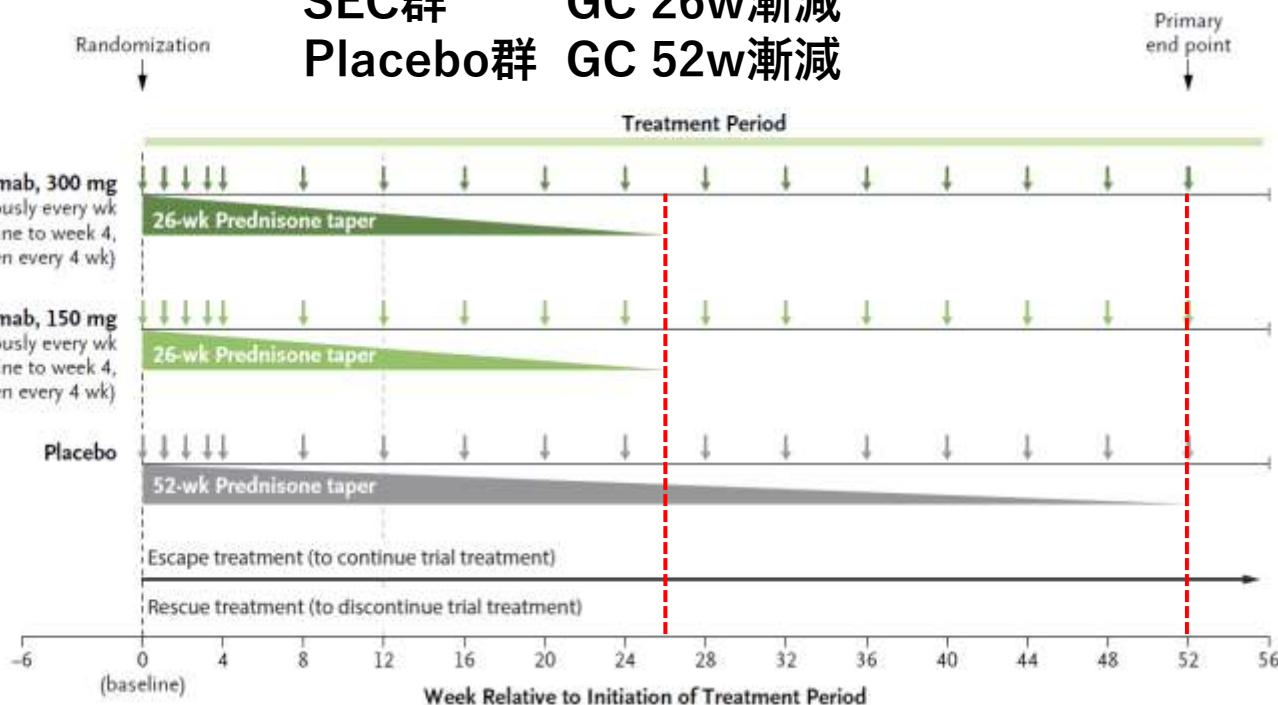
Secukinumab for Giant Cell Arteritis

GCaptAIN (2026)

GCA phase3
Secukinumab

[NEJM Evid. 2026;5(7): EVIDoa2600112.]

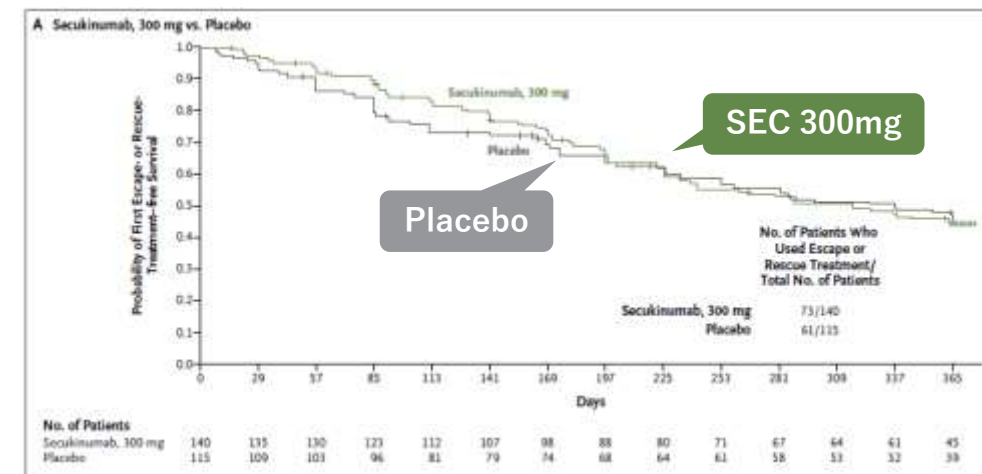
SEC群 GC 26w漸減
Placebo群 GC 52w漸減



持続的寛解率

Endpoint	Secukinumab 300 mg (N=140)	Placebo compared to secukinumab 300 mg (enrolled before and after protocol change)† (N=115)	Secukinumab 150 mg (N=98)	Subset of placebo group compared to secukinumab 150 mg group (enrolled after protocol change)† (N=96)
Sustained remission at week 52 — n/m (%)‡	35/140 (25.0)	20/115 (17.4)	19/98 (19.4)	17/96 (17.7)
Estimated response proportion (95% CI)	25.6 (18.3 to 32.9)	16.9 (10.1 to 23.7)	19.4 (11.8 to 26.9)	17.7 (10.0 to 25.5)
Marginal difference (95% CI)	8.7 (-1.3 to 18.8)		1.6 (-9.2 to 12.4)	
P value	0.09			

Escape/Rescue治療free率



- Double-blind, 多施設共同 phase 3 RCT
- SEC-300, SEC-150, Placeboに 1:1:1割付
- SEC-300 (n=140), SEC-150 (n=98), Placebo (n=115)
- SEC群はGC 26w, PlaceboはGC 52w漸減
- Primary outcome: 52週 持続的寛解率
- SEC-300とplacebo, SEC-150とplaceboで 52週 持続的寛解率に有意差がなかった。

REPLENISH試験：試験デザイン

- Phase 3 二重盲検化ランダム化プラセボ比較試験 (28カ国 148施設)

P

- 1回以上再発したPMR患者 381名, 1:1:1 割り付け(各群n=127).

I

- Secukinumab 300mg/4w 52週まで皮下注射, PSL 24週漸減
- Secukinumab 150mg/4w 52週まで皮下注射, PSL 24週漸減
4週目まで週1回, その後4週毎皮下注射

C

- Placebo 皮下注射, PSL 24週漸減

O

- Primary outcome : **52週の持続的寛解** [12w~ PMR症状/GCA Dx/治療強化なし]
- Secondary outcome : 52週の完全寛解 [ESR<40, CRP<1], 年間GC累積量, 再燃までの期間, Δ FACIT-Fatigue, Δ HAQ-DI

組み入れ基準・除外基準

組み入れ基準

- 50歳以上
- EULAR-ACR PMR分類基準
- 両肩に疼痛の既往がある
- CRP $\geq$ 1mg/dL or ESR $\geq$ 30mm/1h
- Baselineの12週前までに1回以上再燃歴がある (PSL $\geq$ 5mg/d)
- PSL $\geq$ 10mg/dを8週以上投与歴

除外基準

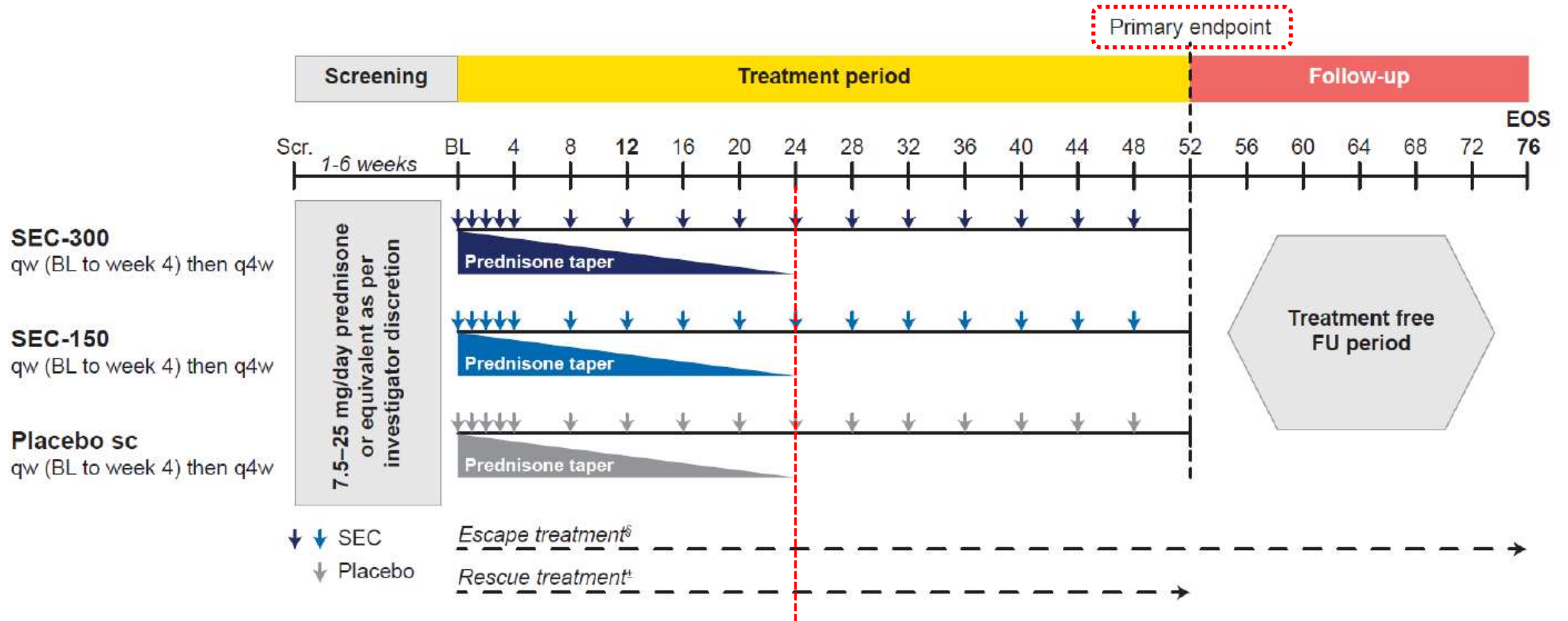
- GCAの既往・合併は除外
- 他のリウマチ性疾患は除外
- IL-17阻害薬の既使用は除外
- IL-6阻害薬はbaseline前12週は不可.
不応だった患者 or 投与中再燃は不可.
- MTXは使用可能 (baseline 2M前から使用,
4w以上使用量安定)
- 活動性感染症, 活動性IBD, 重篤な心血管・肝疾患,
血球減少, HBV/HCV/HIV, 最近5年間の悪性腫瘍

GC投与スケジュール

Baseline	Prednisone (mg/day)	
Week	15 mg/day	10 mg/day
1+2	15	10
3+4	12.5	9
5+6	10	8
7+8	9	7
9+10	8	6
11+12	7	5
13+14	6	4
15+16	5	3
17+18	4	2
19+20	3	1
21+22	2	0
23+24	1	0
25-52	0	0

- SEC-300mg, SEC-150mg, Placebo群とも共通のGC投与スケジュール
- Entry前の再燃時に内服していたGC量と, PMRの活動性に基づき, 10mg or 15mgを選択 (10mg が7割)
- PSL 15mg or 10mgを2週間, 以後漸減

試験デザインの概要



- Escape treatment：担当医判断でGC増量, または GC再開する対応→ SEC/placebo 継続
- Rescue treatment：PMRを制御するための代替治療を追加する対応→ SEC/placebo 中止

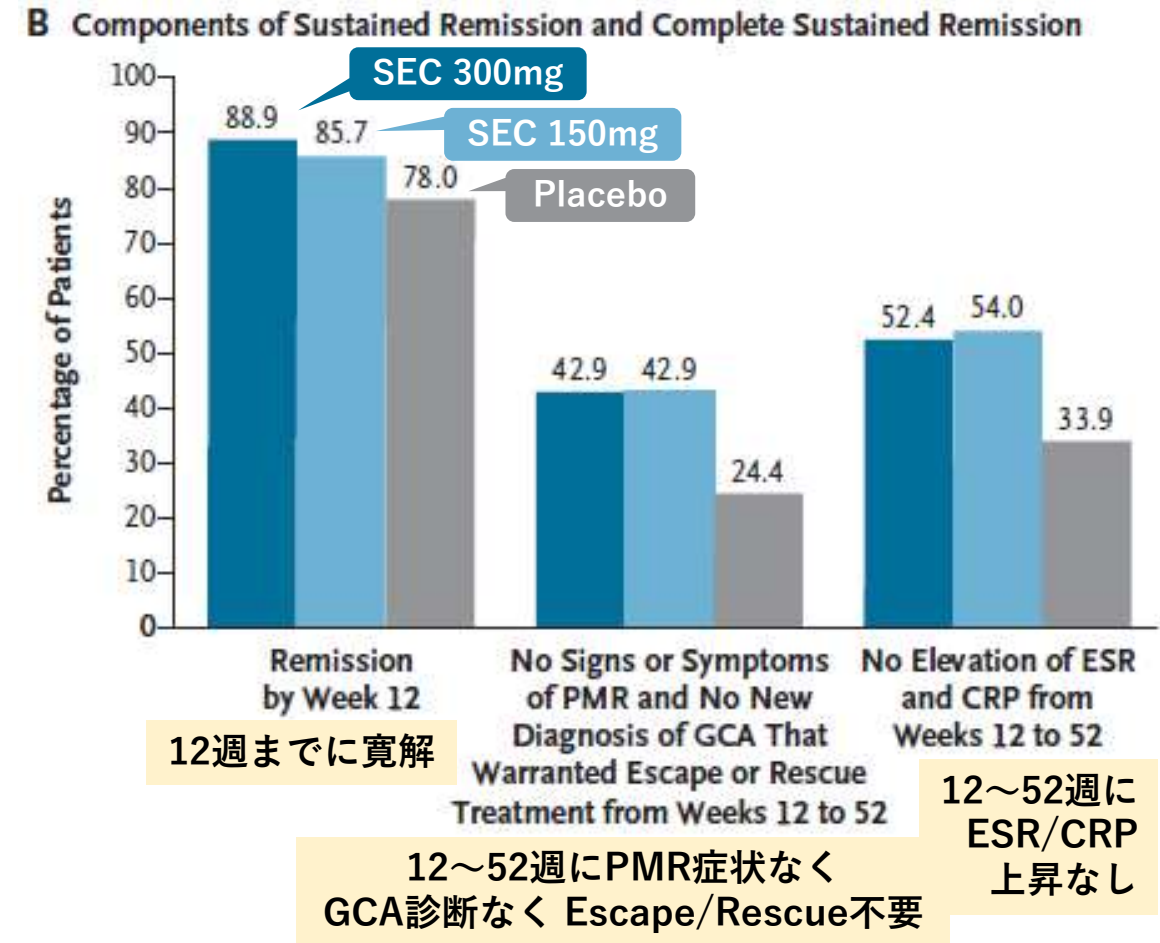
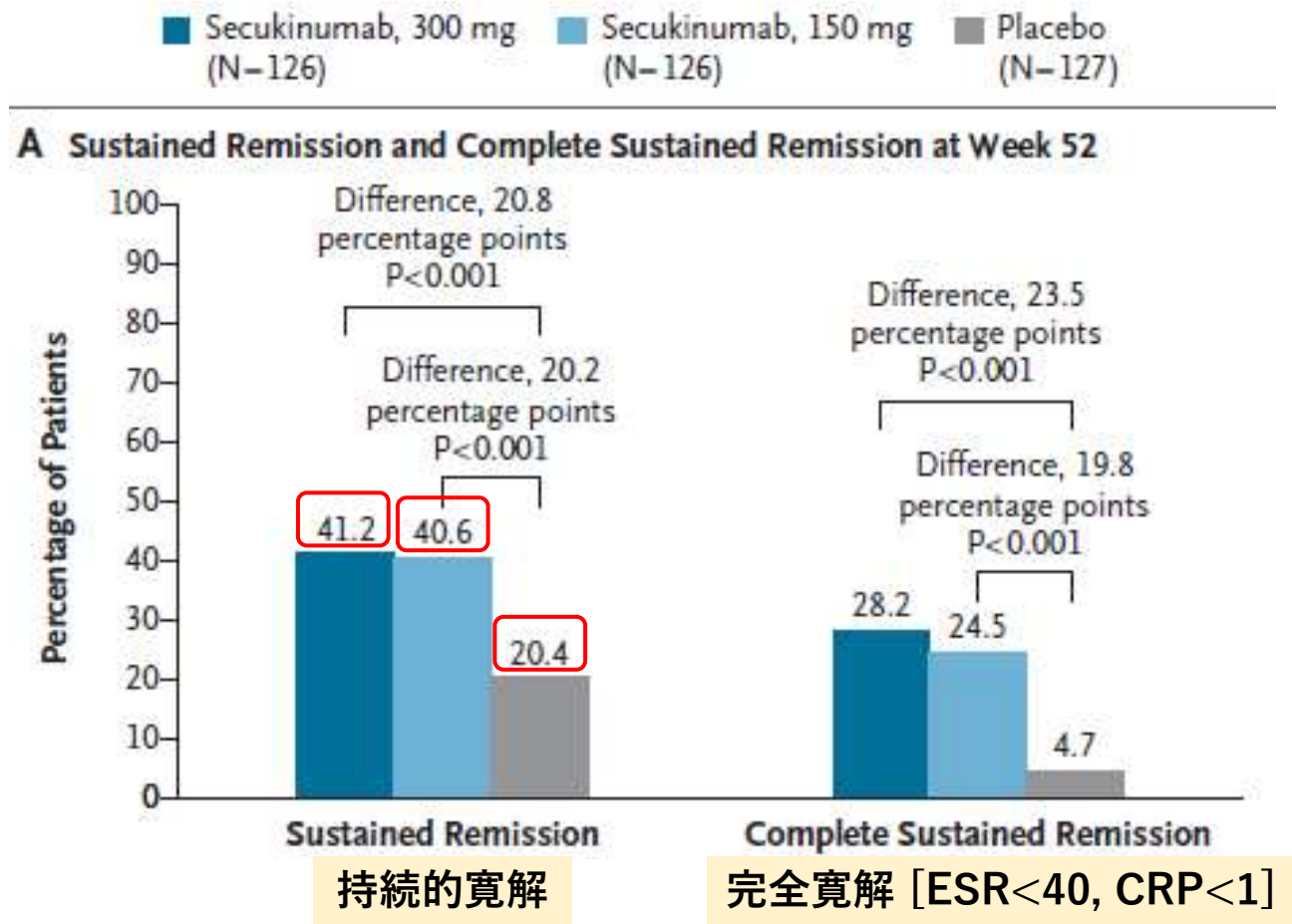
ベースラインの患者背景

Table 1. Demographic and Disease Characteristics at Baseline.*

Characteristic	Secukinumab, 300 mg (N=127)	Secukinumab, 150 mg (N=127)	Placebo (N=127)
Age — yr	69.9±8.04	70.3±7.57	69.8±9.03
Female sex — no. (%)	96 (75.6)	86 (67.7)	86 (67.7)
Weight — kg	76.0±16.2	75.7±17.2	73.6±17.2
Body-mass index†	28.7±5.7	28.2±5.2	27.3±5.7
Race or ethnic group — no. (%)‡			
White	92 (72.4)	88 (69.3)	85 (66.9)
Asian	16 (12.6)	16 (12.6)	17 (13.4)
Other	19 (15.0)	23 (18.1)	25 (19.7)
Hispanic or Latino ethnic group — no. (%)‡			
Yes	18 (14.2)	16 (12.6)	19 (15.0)
No	90 (70.9)	98 (77.2)	87 (68.5)
Not reported or unknown	19 (15.0)	13 (10.2)	21 (16.5)
Signs and symptoms of active polymyalgia rheumatica — no. (%)	107 (84.3)	111 (87.4)	110 (86.6)
Previous polymyalgia rheumatica relapses — no. (%)			
1	64 (50.4)	51 (40.2)	54 (42.5)
>1	62 (48.8)	76 (59.8)	73 (57.5)
Missing data	1 (0.8)	0	0
Starting prednisone dose at baseline — no. (%)			
10 mg	88 (69.3)	87 (68.5)	92 (72.4)
15 mg	38 (29.9)	39 (30.7)	35 (27.6)
Missing data	1 (0.8)	1 (0.8)	0
High-sensitivity C-reactive protein level — mg/liter§	9.8±17.8	8.2±13.1	7.1±12.2
Erythrocyte sedimentation rate — mm/hr§	29.0±21.6	29.4±25.2	27.9±22.9

- 3群とも同様
- 平均年齢：70歳
- 女性：70.3%
- 白人：70.0%
- PMR診断後：median 1.2年
- 再燃回数：1回 44.4%, 2 ≥ 55.3%
- 開始PSL：10mg 70%, 15mg 29.4%
- CRP：0.71~0.98 mg/dl
- ESR：27.9~29.4 mm/h

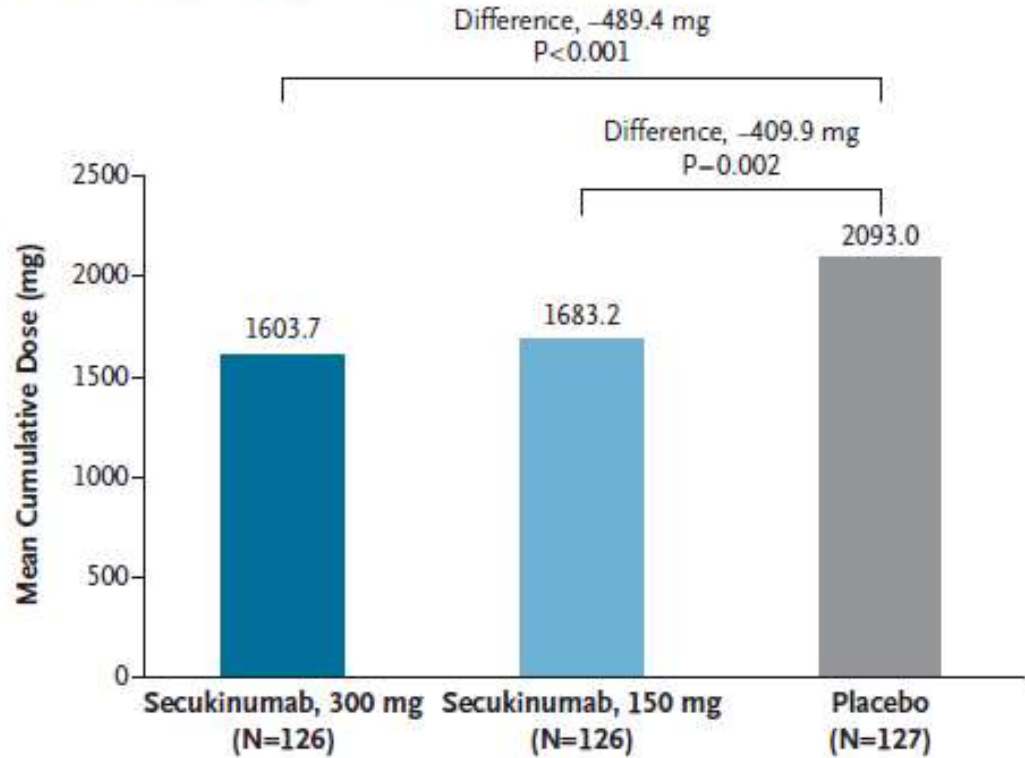
52週時点の持続的寛解/完全寛解と各要素



- Primary outcome (52週の持続的寛解) はSEC各群はPlaceboより高かった ($P<0.001$).
- 52週の完全寛解率もSEC各群はPlaceboより有意に高かった ($P<0.001$).
- 各構成要素率も, SEC各群はPlaceboより高い. GCA 2例発症 (SEC-300 1, Placebo 1).

調整年間累積GC量, GTI

C Adjusted Annual Cumulative Glucocorticoid Dose



- SEC各群はPlaceboより少なかった (SEC 300mg $p<0.001$, pSEC 150mg $P=0.002$).

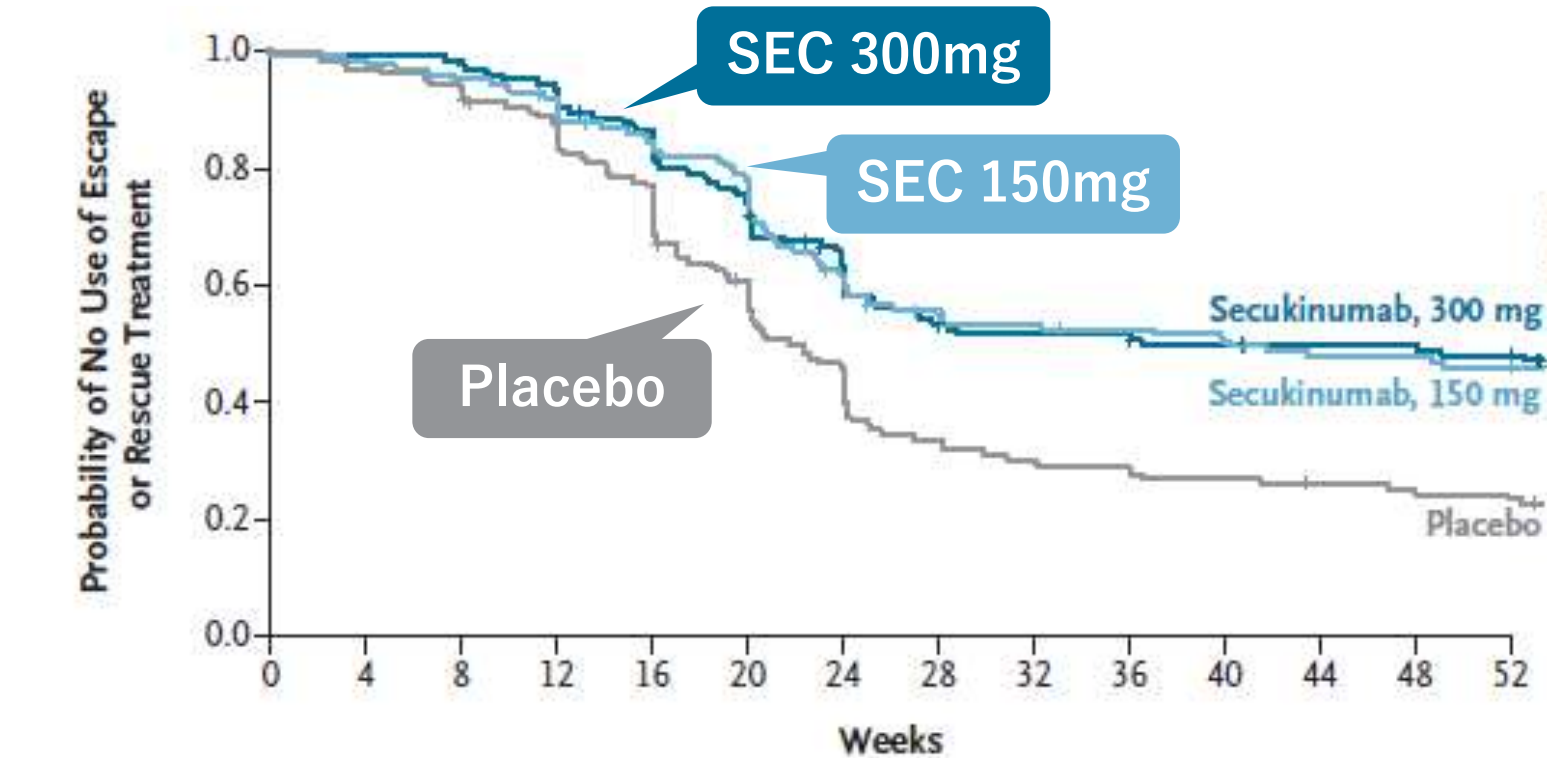
Parameters	SEC-300 (N=126)		SEC-150 (N=126)		Placebo (N=127)
	Within treatment LSM (SE)	Treatment difference versus placebo LSM (95% CI)	Within treatment LSM (SE)	Treatment difference versus placebo LSM (95% CI)	Within treatment LSM (SE)
GTI-AIS	32.4 (10.84)	-51.9 (-88.9, -14.8)	54.0 (13.5)	-30.3 (-70.8, 10.3)	84.3 (15.5)
GTI-CWS	69.0 (11.5)	-54.6 (-94.6, -14.5)	90.1 (14.6)	-33.4 (-77.6, 10.8)	123.5 (17.0)

The GTI-AIS score excluding BMD is presented.

AIS, Aggregate Improvement Score; BMD, bone mineral density; CI, confidence interval; CWS, Cumulative Worsening Score; GTI, Glucocorticoid Toxicity Index; LSM, least squares mean; SE, standard error; SEC-150, secukinumab 150 mg; SEC-300, secukinumab 300 mg.

- SEC群はPlaceboよりGTI-AIS (総合改善), GTI-CWS (累積悪化)とも低い傾向 (Table S6)

初回Escape/Rescue治療までの期間



No. of Patients													
Secukinumab, 126	125	124	117	107	92	76	64	61	61	57	56	56	54
300 mg													
Secukinumab, 126	124	119	114	104	96	75	65	61	59	57	53	53	51
150 mg													
Placebo	127	123	119	109	96	74	56	41	37	35	33	31	28

	No. of Events/Total No. of Patients	
Secukinumab, 300 mg	64/126	(50.8%)
Secukinumab, 150 mg	65/126	(51.6%)
Placebo	96/127	(75.6%)

Hazard ratio for escape or rescue treatment:

Secukinumab, 300 mg vs. placebo,
0.5 (95% CI, 0.4–0.7); P<0.001

Secukinumab, 150 mg vs. placebo,
0.5 (95% CI, 0.4–0.7); P=0.002

- Escape/Rescue治療までの期間は、SEC各群とPlaceboで有意差あり
- Escape/Rescue治療を受けるHRは、Placeboと比較してSEC各群が低い

有害事象

Table 2. Overview of Adverse Events.*

Event	Secukinumab, 300 mg (N=126)	Secukinumab, 150 mg (N=126)	Placebo (N=127)
	<i>number of patients (percent)</i>		
Any adverse event	115 (91.3)	111 (88.1)	114 (89.8)
Mild	49 (38.9)	49 (38.9)	46 (36.2)
Moderate	58 (46.0)	50 (39.7)	54 (42.5)
Severe	8 (6.3)	12 (9.5)	14 (11.0)
Adverse events reported in >10% of patients			
Nasopharyngitis	18 (14.3)	23 (18.3)	11 (8.7)
Urinary tract infection	14 (11.1)	14 (11.1)	7 (5.5)
Arthralgia	17 (13.5)	10 (7.9)	14 (11.0)
Diarrhea	12 (9.5)	7 (5.6)	13 (10.2)
Serious adverse event	17 (13.5)	20 (15.9)	18 (14.2)
Fatal serious adverse event	0	2 (1.6)	1 (0.8)
Adverse event leading to discontinuation of the trial regimen	4 (3.2)	4 (3.2)	8 (6.3)
Adverse event leading to interruption of the trial regimen	16 (12.7)	13 (10.3)	14 (11.0)
Adverse event of interest			
Infection or infestation†	73 (57.9)	77 (61.1)	68 (53.5)
Serious infection	4 (3.2)	3 (2.4)	4 (3.1)
Fungal infection	8 (6.3)	13 (10.3)	4 (3.1)
Hypersensitivity reaction‡	18 (14.3)	18 (14.3)	12 (9.4)

- 有害事象：SEC-300の91.3%, SEC-150の88.1%, Placeboの89.8%に認めた
- 大部分で軽度～中等度
- PlaceboよりSEC群で高頻度に認められた有害事象：鼻咽頭炎, 尿路感染症, 上気道感染症
- SAE: SEC-300 13.5%, SEC-150 15.9%, Placebo 14.2%
- 試験治療の中止に至った有害事象: SEC群 3.2%, Placebo 6.3%
- AE of interest：真菌感染症はSECで多くみとめた. 過敏性反応もSECが多い.
- 死亡例：3例 (SEC-150 クリプトコッカス髄膜炎, 心不全, Placebo 自殺)

Discussion

- SEC 150/300 mg + 24週GC taperは, 再発性PMRで52週持続寛解率を有意に改善した.
- 完全寛解, 身体機能, 疲労も改善し, IL-17A pathwayの臨床的意義を支持する.
- 年間累積GC量を20–23%減少させ, GC関連毒性 (GTI) も軽減した.
- 感染症・過敏症反応は増加したが, 重篤な感染症は増加せず, 安全性は既知のSEC profileと整合した.
- 限界: 1年以上の有効性は不明. placebo群の中止率が高く, 24週GC taperの影響も考慮が必要である.