

厚生労働省「強皮症における病因解明と根治的治療法の開発」研究班2010年度班会議
第14回強皮症研究会議・合同会議

ACRLレポート

平成23年1月15日

東京大学大学院医学系研究科・医学部 皮膚科学
浅野善英

2010 the 74th Annual Scientific Meeting of American College of Rheumatology

November 7 – 11, 2010 at Georgia World Congress Center, Atlanta, GA, USA

Atlanta **ACR/ARHP 10**
Scientific Meeting

Pre-Conference Courses: November 6-7, 2010
Annual Scientific Sessions: November 7-11, 2010

- 総演題数：2284題
- SScに関する演題：142題
 - Plenary Session: 3題
 - Concurrent Abstract Session: 21題
- SScに関するシンポジウム
 - Systemic Sclerosis: New Therapeutic Approaches
 - Immunopathogenesis of Systemic Sclerosis
- SScに関する特別講演
 - ACR State-of-the-Art Lecture: Prof. John Varga
 - REF Paul Klemperer Memorial Lectureship: Prof. Frank C.
- 臨床試験に関する演題
 - メシル酸イマチニブ
 - アンブリセンタン
 - シタキセンタン
 - シルデナフィル
 - タダラフィル
 - ミコフェノール酸モフェ

メシル酸イマチニブに関する演題

臨床試験

560. Distler O., et al.

A multi-center, open-label, proof of concept study of imatinib mesylate demonstrates no benefit for the treatment of fibrosis in patients with early, diffuse systemic sclerosis.

566. Denton CP., et al.

Comparative analysis of change in modified Rodnan skin score in patients with diffuse systemic sclerosis receiving imatinib mesylate suggests similar disease course to matched patients receiving standard therapy.

2193. Spiera RF., et al.

Imatinib mesylate (Gleevec™) in the treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis: results of a one year, phase IIa, single arm, open label clinical trial.

基礎データ

573. Chung L., et al.

Evaluation of an imatinib response gene signature in patients with systemic sclerosis.

1990. Gordon JK., et al.

Does treatment with imatinib modify gene expression in the skin and peripheral blood mononuclear cells of patient with systemic sclerosis?

1997. Li Z. and Jimenez SA.

Imatinib mesylate and rottlerin abrogate transforming growth factor-induction of endothelial-to-mesenchymal transition in primary lung endothelial cells.

メシル酸イマチニブの臨床試験①

560. Distler O., et al.

A multi-center, open-label, proof of concept study of imatinib mesylate demonstrates no benefit for the treatment of fibrosis in patients with early, diffuse systemic sclerosis.

566. Denton CP., et al.

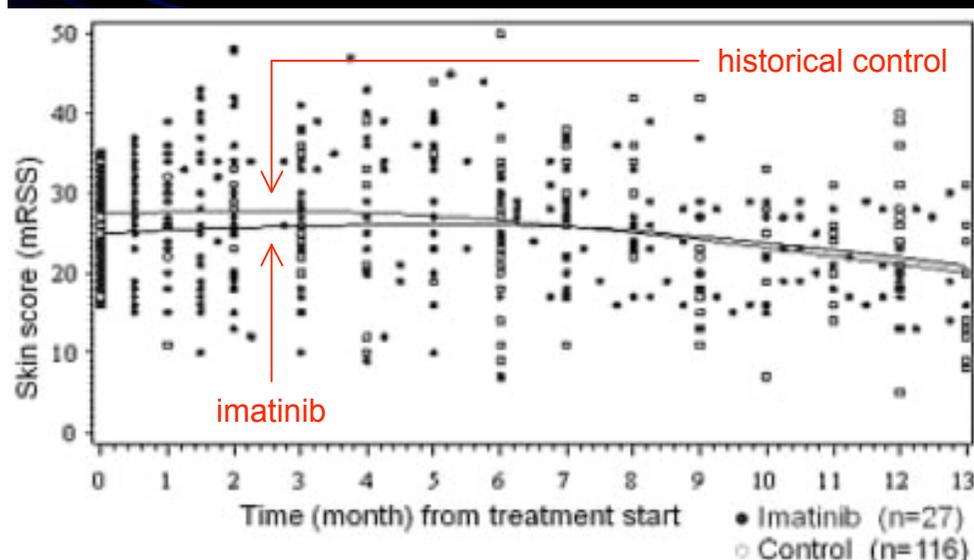
Comparative analysis of change in modified Rodnan skin score in patients with diffuse systemic sclerosis receiving imatinib mesylate suggests similar disease course to matched patients receiving standard therapy.

多施設共同オープンラベル形式で行われた第2相概念実証試験

対象: dcSSc早期例(発症後18カ月未満)

デザイン: イマチニブ200mg/day → 400mg/day → 600mg/day, 合計24週間まで内服

観察期間: 投与中止後24週まで(治療開始後48週まで)



結果

27例がエントリー、16例がプロトコール完遂。
重篤な副作用は5例。
治療開始後24週では改善なし(+9.9%)。
治療開始後48週では、mTSSは21%改善。

一般的な免疫抑制療法により加療されているdcSScとほぼ同様のmTSSの変化を示した。

メシル酸イマチニブの臨床試験②

2193. Spiera RF., et al.

Imatinib mesylate (Gleevec™) in the treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis: results of a one year, phase IIa, single arm, open label clinical trial.

オープンラベル形式で行われた第2相臨床試験

対象: dcSSc 30例 (罹病期間: 3.4 +/- 2.3 years)

デザイン: イマチニブ400mg/dayを12カ月間投与

評価法: mTSS, 呼吸機能検査, 胸部X線写真, 心エコー, 皮膚生検

結果

30例中24例がプロトコールを完遂。脱落症例は6例。

- mTSSは有意に改善した($\Delta = -6.6 \pm 4.7$, $p < 0.001$)。罹病期間に関係なく有意差あり。
- %VCは有意に改善した($82.9 \pm 21.1\%$ to $89.3 \pm 25.2\%$, $p = 0.008$)。
- %DLcoは悪化傾向はなし($78.0 \pm 22.9\%$ to $83.5 \pm 29.2\%$, $p = 0.12$)。
- 皮膚生検: 膠原線維が減少。正常な皮膚の構造が回復。
- 副作用: 浮腫(80%), 嘔気 (73%), 筋痛(67%), CK上昇(43%)。重篤な副作用: 2例。

メシル酸イマチニブに関する基礎データ

573. Chung L., et al.

Evaluation of an imatinib response gene signature in patients with systemic sclerosis.

イマチニブが著効するSScでは、治療後に共通した遺伝子の発現パターンの変化が見られる。

1990. Gordon JK., et al.

Does treatment with imatinib modify gene expression in the skin and peripheral blood mononuclear cells of patient with systemic sclerosis?

イマチニブは皮膚と末梢血単核球において、PI3 kinase signalingを抑制する。

1997. Li Z. and Jimenez SA.

Imatinib mesylate and rottlerin abrogate transforming growth factor-induction of endothelial-to-mesenchymal transition in primary lung endothelial cells.

イマチニブは、TGF- β によるマウス肺血管内皮細胞のendothelial mesenchymal transitionを抑制する。

エンドセリン受容体拮抗薬に関する演題

臨床試験

565. Seibold JR. et al.

Combined analysis of outcomes of sitaxentan treatment of pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis.

574. Bose N. et al.

Evaluation of the effect of ambrisentan on digital microvascular flow in patients with systemic sclerosis using laser doppler perfusion imaging.

基礎データ

1214. Wang Y. et al.

Effect of selective and dual endothelin receptor antagonists (ERAs) on SSc and control endothelial cells apoptosis.

エンドセリン受容体拮抗薬の臨床試験

565. Seibold JR. et al.

Combined analysis of outcomes of sitaxentan treatment of pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis.

STRIDE1, 2, 4 のサブ解析 (Sitaxentane[100mg]とBosentan[125mg]の比較)

デザイン: Sitaxentaneに関しては無作為化二重盲検試験、bosentanはオープン試験

対象: SSc-PAH 54例

結果

6分間歩行、WHO機能分類については治療前後で有意差なし。

臨床的悪化例がシタキセンタンではボセンタンおよびプラセボと比較して有意に少なかった。肝機能悪化例なし(ボセンタンでは19%)。副作用で中止した例なし(ボセンタンでは13%)。

574. Bose N. et al.

Evaluation of the effect of ambrisentan on digital microvascular flow in patients with systemic sclerosis using laser doppler perfusion imaging.

無作為化二重盲検試験

対象: lcSSc 20例 (罹病期間7年未満) (PH, digital ulcerを有する症例は除外)

デザイン: アンブリセンタン(15mg) 15例, プラセボ 5例, 1週間投与, LDPIで評価

結果

室温、寒冷暴露時におけるRCS, S-HAQ, P-VASはアンブリセンタンで改善傾向を示したが、治療前後で有意差はなし。

エンドセリン受容体拮抗薬に関する基礎データ

1214. Wang Y. et al.

Effect of selective and dual endothelin receptor antagonists (ERAs) on SSc and control endothelial cells apoptosis.

- エンドセリンによる血管内皮細胞の抗アポトーシス作用は type B receptor依存性である。
- SScのMVECでは type A, type B receptor の発現が共に亢進しているが、特に type A receptor の発現が亢進している。
- SScのMVECはアポトーシスへの感受性が高く、エンドセリンによる抗アポトーシス作用は正常のMVECに比べると弱い

| | | |
|--------------------------------------|---|------------------------|
| selective type A receptor antagonist | → | ETによる抗アポトーシス作用が維持される |
| dual receptor antagonist | } | → ETによる抗アポトーシス作用が失われる。 |
| selective type B receptor antagonist | | |



selective type A receptor antagonistの方がSScの血管病変には有用性が高い可能性がある。

ホスホジエステラーゼ5 阻害薬の臨床試験

593. Bellando-Randone S., et al.

Sildenafil increases vasodilation in systemic sclerosis: an interim analysis from a single centre pilot study.

オープン試験

対象: SSc 45例

デザイン: シルデナフィル(60mg/day) 15例, プロスタノイド静注 15例, 併用 15例, 3か月間投与

結果 ●全ての群でRCSは有意に改善。
●SF36, S-HAQ, NVC patternには変化なし。

2086. Agarwal V., et al.

Efficacy of tadalafil in Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a double blind randomized placebo controlled parallel group multicentric study.

無作為化二重盲検試験

対象: SSc 53例(平均年齢 36.8歳、平均罹病期間 62.8カ月)

デザイン: タダラフィル (20mg)あるいはプラセボを8週間投与 (実薬: 26例、プラセボ: 27例)

結果 実薬群では、治療前後で

レイノー現象の頻度・持続時間・重症度が有意に改善

実薬群では、プラセボ群と比較して

①レイノー現象の頻度・持続時間・重症度が有意に改善

②指尖部潰瘍の治癒率が有意に高かった(14/18 vs 5/13, $p < 0.026$)

③指尖部潰瘍の新生が有意に減少した(1/26 vs 9/27, $p < 0.004$)

ミコフェノール酸モフェチルの臨床試験

2192. Le E., et al.

Long-Term Benefit of Mycophenolate Mofetil for Treatment of Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis.

後ろ向き観察研究

対象: dcSSc 99例 (2571例から選択) (平均年齢48.2 \pm 11.2歳) 罹病期間 (21.8 \pm 77.5か月)

デザイン: MMF投与量は平均3g/day (range 0.5 - 3 g/day)、12か月間投与

コントロール: 他の薬剤に対する無作為化二重盲試験に参加した患者群

結果

MMF投与群では治療前と比較して、

- ①6か月、9か月、12か月後においてmTSSが有意に改善
- ②HAQ disability index, general/muscle Medsger severity scoreが有意に改善
- ③%VCと%DLcoは変化なし

MMF投与群ではコントロール群と比較して、

12か月後においてmTSSが有意に改善

ゲノムワイド関連解析(GWAS)について

2214. Gorlova O., et al.

Genome-Wide Association Study of Systemic Sclerosis Clinical Features Identifies New Disease Risk Variants.

対象: SSc 5471例, control 10143例

デザイン: 病型(dcSSc,lcSSc),自己抗体(ACA,Topo-I)との関連を解析

lcSScと相関のあるSNPを持つ遺伝子

- IRF8 (rs11642873) ($P=5.42 \times 10^{-12}$, OR = 0.75)
- GRB10 (rs12540874) ($P=1.31 \times 10^{-6}$, OR = 1.15)

ACAと相関のあるSNPを持つ遺伝子

- SOX5 (rs11047102) ($P=1.04 \times 10^{-7}$, OR = 1.36)

SScと相関のあるSNPを持つ遺伝子

- DGKQ (rs11724804) ($P=1.79 \times 10^{-6}$, OR=1.12) (cell signal transduction)
- PSMD1 (rs1868929) ($P=3.27 \times 10^{-6}$, OR=1.27) (immuno-proteosome subunit)
- JAZF1 (rs10275834) ($P=9.44 \times 10^{-6}$, OR=1.12) (transcriptional repressor)

2011 the 75th Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology

Chicago **ACR/ARHP 11**
Scientific Meeting

Pre-Conference Courses: November 4-5, 2011
Annual Scientific Sessions: November 5-9, 2011



CHICAGO
to the premier meeting in rheumatology

November 5 – 9, 2011
at McCormick's Place Convention Center
in Chicago, IL, USA