

全身性強皮症に伴う
間質性肺疾患 (SSc-ILD) 患者に対する

呼吸機能低下抑制の意義

— SENS CIS 試験から見てきたものとは

呼吸器内科の立場から

- 開催日：2019年8月29日（木）
- 開催地：北海道札幌市
- 主催：日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社



札幌医科大学医学部 呼吸器・アレルギー内科学講座 准教授 千葉 弘文 先生

全身性強皮症は、結合組織に病変をきたす治療が難しい希少な自己免疫疾患です。この疾患は、間質性肺疾患を伴うことも多く、治療に難渋するケースもあります。本日は、SENS CIS 試験に参加した札幌医科大学医学部 呼吸器・アレルギー内科学講座に所属する千葉 弘文 先生に全身性強皮症に伴う間質性肺疾患の現状と、SENS CIS 試験についてお伺いしました。

1 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患は
アンメットメディカルニーズが高い疾患

2 SSc-ILD の診断における検査の重要性

3 今後の抗線維化薬の方向性について

4 SENS CIS 試験におけるオフエブの
安全性と副作用マネジメント

1 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患は アンメットメディカルニーズが高い疾患

当科では複数の全身性強皮症に伴う間質性肺疾患 (SSc-ILD) の患者を診療していますが、その多くを膠原病・リウマチ内科と連携して診療しています。特に ILD は SSc 患者の多くにみられ、死亡原因の多くを占めることが報告されています¹⁾。その SSc-ILD の臨床経過は、初診時からほとんど進行しない非進行例から、数年の経過を経て急速に呼吸不全になる進行例まで多彩ですが、特発性肺線維症 (IPF) に比べると、呼吸機能の低下の進行は緩徐な印象があります。当科の SSc-ILD 患者のなかには、10 年以上通院している方もいるため、長期的な視野に立って、有害事象なども十分に管理していく必要があると感じています。

これまで、SSc-ILD を適応症として承認されている薬剤はなく、肺の線維化が慢性的に進行する患者において、治療に難渋することは少なくありません。そのため、SSc-ILD はアンメットメディカルニーズの高い疾患として、新規の治療薬の登場が待ち望まれていました。

1) Tyndall AJ, et al.: Ann Rheum Dis 2010; 69(10): 1809-1815.

[INDEXへ](#)

2 SSc-ILDの診断における検査の重要性

SSc-ILD の診断は、胸部 X 線検査などだけでは困難な場合が多く、高分解能 CT (HRCT) がより有用とされています。しかしながら、被曝量などの問題から必要に応じて行うことが重要です。そうしたなか、我々は SSc 患者を対象とした検討において、血清 SP-D 値は ILD を検出するための有用なマーカーであることを 2000 年に報告しています (表 1)²⁾。当科で紹介される SSc-ILD 患者は、すでに重症化していることが少なくありません。肺の線維化は不可逆性であることから、膠原病・リウマチ内科に通院中に ILD が疑われたら、まずは血清マーカー検査を行い、SP-D 値や KL-6 値の上昇が認められた場合は、速やかに HRCT によるスクリーニングを行うことが重要だと思います。

2) Takahashi H, et al. Am J Respir Care Med 2000; 162: 258-263

表1 各種パラメーターの感度および特異度

各種パラメーターの感度および特異度*

	感度 (%)	特異度 (%)
SP-A	33	100
SP-D	77	83
LDH	17	100

SP-A:サーファクタントプロテインA SP-D:サーファクタントプロテインD LDH:乳酸脱水素酵素
*カットオフ値: SP-A 43.8ng/ml SP-D 110ng/ml LDH 440 IU/L

Takahashi H, et al. Am J Respir Care Med 2000; 162: 258-263より作成 

【対象】進行性全身性硬化症 (全身性強皮症) 42 例

【方法】ELISA 法を用いて、SP-A および SP-D を測定し、間質性肺疾患 (ILD) 診断のバイオマーカーとしての有用性を検討した。

[INDEXへ](#)

結果として、主要評価項目である52週間のFVC年間減少率は、プラセボ群の-93.3mL/年に対し、オフエブ群では-52.4mL/年で、呼吸機能低下が相対的に約44%抑制しました(図3)。

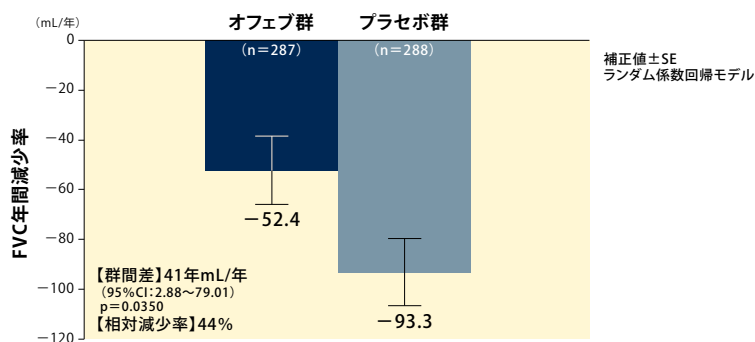
私は、SSc-ILDの進行は緩徐であることが多いことから、当初は52週間で有意差が認められるのか不安視していましたが、群間差は40.95mL/年であり、両群間で統計学的な有意差が認められました(p=0.0350、ランダム係数回帰モデル)。呼吸機能低下はSSc-ILD患者の生命予後に直結するため、いかに呼吸機能を維持もしくは低下を抑制するかが重要になります。実臨床でSSc-ILD患者を診る際にもFVCの減少率を疾患進行の根拠としており、本試験においてFVC年間減少率を主要評価項目として有意差が示されたことは、大きな臨床的意義があると感じています。

さらに、主要評価項目の部分集団解析では、事前に計画されたすべての部分集団においてオフエブの効果は一貫して認められており(図4)、幅広い背景を有するSSc-ILD患者にベネフィットが期待できると思います。SSc-ILDは罹病期間が長くなるほど肺の線維化が問題になることも多いことから、特に若年の患者にはなるべく早期からオフエブの使用を検討したいと考えています。また、こうしたSSc-ILDの治療法があることを医師や患者などに広く周知する必要があると感じています。

図3 FVC年間減少率 [主要評価項目]

FVC年間減少率 [主要評価項目]

52週間のFVCの年間減少率 (検証的な解析結果)



【解析方法】カテゴリカル変数の固定効果として、投与群、ATAの状態、性別、連続変数の固定効果として、時間、ベースライン時のFVC、年齢、身長、投与群×時間の交互作用、ベースライン値×時間の交互作用を含めたランダム係数回帰モデルに基づく、ランダム効果として、患者個別の切片および時間を含めた。患者内誤差は、無構造の分散共分散行列によりモデル化した。個体間誤差は、分散成分の分散共分散行列によりモデル化した。

1) Distler O, et al.: N Engl J Med 2019; 380 (26): 2518-2528.
本試験はベーリンガーインゲルハイム社の支援により行われました。
2) 社内資料 第III相国際共同試験 (1199.214試験) [承認時評価資料]

図4 FVC年間減少率：部分集団解析

FVC年間減少率：部分集団解析

各部分集団における52週間のFVC年間減少率

解析変数	解析数		推定群間差 (95%CI)	p値 (治療×時間×部分集団の交互作用項)
	プラセボ群	オフエブ群		
ATA ⁺ の状態	陽性	177	29.86 (-19.06~78.79)	p=0.49
	陰性	111	57.22 (-3.51~117.95)	
性別	男性	76	58.55 (-18.04~135.13)	p=0.59
	女性	212	34.56 (-9.30~78.41)	
年齢	65歳未満	229	44.40 (1.41~87.40)	p=0.73
	65歳以上	59	28.07 (-54.24~110.38)	
人種	白人	186	45.84 (-0.83~92.52)	p=0.73
	アジア人	81	44.50 (-32.90~121.90)	
	黒人・アフリカ系アメリカ人	16	-20.35 (-176.67~135.98)	
地域	アジア	71	43.41 (-37.01~123.83)	p=0.28
	EU	126	39.65 (-16.58~95.89)	
	カナダ・米国 その他	73 18	10.27 (-65.55~86.09) 178.43 (28.12~328.74)	
ミコフェノール酸 ¹⁾ (MMF)	あり	140	26.33 (-27.93~80.59)	p=0.45
	なし	148	55.40 (2.30~108.50)	
皮膚硬化の範囲による分類	dcSSc ²⁾	146	56.56 (3.17~109.95)	p=0.42
	lcSSc ³⁾	142	25.33 (-28.91~79.57)	
全集団	288	287	40.95 (2.88~79.01)	

¹⁾ 全身性強皮症の適応は未承認。 #ミコフェノール酸(モフェチル/ナトリウム)

²⁾ 1 ATA: 抗トポイソメラーゼ I 抗体、³⁾ 2 dcSSc: びまん性皮膚硬化型SSc、³⁾ 3 lcSSc: 限局性皮膚硬化型SSc

【解析方法】投与群、ATAの状態および性別をカテゴリカル変数の固定効果としてモデルに含め、時間、ベースライン時のFVC、年齢、身長、投与群×時間の交互作用およびベースライン値×時間の交互作用を含めたランダム係数回帰モデルの固定効果として、患者個別の切片および時間をランダム効果として含めた。交互作用に関しては、ATAの状態および性別をカテゴリカル変数の固定効果として、ベースライン時のFVC、年齢、身長、ベースライン時のFVC×時間、投与群×部分集団、投与群×部分集団×時間の交互作用を連続変数の固定効果として、患者個別の切片および時間をランダム効果として含めた。

1) Distler O, et al.: N Engl J Med 2019; 380 (26): 2518-2528.
本試験はベーリンガーインゲルハイム社の支援により行われました。
2) 社内資料 第III相国際共同試験 (1199.214試験) [承認時評価資料]

INDEX

4 SENSCIS試験におけるオフエブの安全性と副作用マネジメント

SENSCIS試験における投与52週までの有害事象について、スライドに示す通りです(表2)。オフエブ群の主な有害事象は、下痢218例(75.7%)、悪心91例(31.6%)、嘔吐71例(24.7%)、皮膚潰瘍53例(18.4%)などでした。

表2 SENSCIS試験：安全性(投与52週間後までの有害事象)

SENSCIS試験：安全性(投与52週間後までの有害事象)

投与52週間における有害事象は、オフエブ群288例中283例(98.3%)、プラセボ群288例中276例(95.8%)に認められました。

主な有害事象および副作用

<有害事象>

10%以上に発現した有害事象は、オフエブ群288例中、下痢218例(75.7%)、悪心91例(31.6%)、嘔吐71例(24.7%)、皮膚潰瘍53例(18.4%)、上咽頭炎36例(12.5%)、咳嗽34例(11.8%)、体重減少34例(11.8%)、腹痛33例(11.5%)、上気道感染33例(11.5%)、疲労31例(10.8%)でした。プラセボ群288例においては、下痢91例(31.6%)、咳嗽52例(18.1%)、皮膚潰瘍50例(17.4%)、上咽頭炎49例(17.0%)、悪心39例(13.5%)、上気道感染35例(12.2%)、嘔吐30例(10.4%)でした。

<副作用>

10%以上に発現した副作用は、オフエブ群288例においては、下痢197例(68.4%)、悪心71例(24.7%)、嘔吐51例(17.7%)、プラセボ群288例においては下痢57例(19.8%)でした。

投与中止に至った有害事象

オフエブ群288例中46例(16.0%)に認められ、主なものは下痢20例(6.9%)、悪心6例(2.1%)、嘔吐4例(1.4%)でした。

重篤な有害事象

オフエブ群288例中69例(24.0%)に認められ、主なものは肺炎8例(2.8%)、間質性肺疾患7例(2.4%)、肺高血圧症4例(1.4%)でした。

死亡に至った有害事象

オフエブ群288例中5例(1.7%)に認められ、内訳は肺腺癌、血栓性微小血管症・強皮症腎クリーゼ、不整脈、肺炎、急性肺損傷が各1例(0.3%)でした。

有害事象名はMedDRA ver.21.1の「器官別大分類」および「基本語」に基づいて評価した。投与52週間における集計

1) Distler O. et al.: N Engl J Med 2019; 380(26): 2518-2528.
本試験はペーリンガー・インゲルハイム社の支援により行われました。
2) 社内資料 第III相国際共同試験(1199.214試験) [承認時評価資料]

全期間における有害事象を示します。全期間における有害事象は、オフエブ群288例中283例(98.3%)、プラセボ群288例中281例(97.6%)に認められました。主な有害事象(いずれかの治療群で発現率5%以上の有害事象)を表に示します(図5)。

図5 SENSCIS試験：安全性(全期間における有害事象)①

SENSCIS試験：安全性(全期間*における有害事象)①

全期間における有害事象は、オフエブ群288例中283例(98.3%)、プラセボ群288例中281例(97.6%)に認められました。主な有害事象(いずれかの治療群で発現率5%以上の有害事象)を表に示します。

●全期間におけるいずれかの治療群で発現率5%以上の有害事象

有害事象名	オフエブ群 (n=288)	プラセボ群 (n=288)	有害事象名	オフエブ群 (n=288)	プラセボ群 (n=288)	有害事象名	オフエブ群 (n=288)	プラセボ群 (n=288)
下痢	220(76.4)	94(32.6)	尿路感染	29(10.1)	28(9.7)	浮動性めまい	19(6.6)	15(5.2)
悪心	96(33.3)	41(14.2)	食欲減退	28(9.7)	14(4.9)	γ-GTP	19(6.6)	4(1.4)
嘔吐	78(27.1)	33(11.5)	呼吸困難	27(9.4)	31(10.8)	肺炎	18(6.3)	8(2.8)
皮膚潰瘍	57(19.8)	56(19.4)	関節痛	23(8.0)	23(8.0)	インフルエンザ	17(5.9)	15(5.2)
上咽頭炎	43(14.9)	56(19.4)	気管支炎	22(7.6)	28(9.7)	筋肉痛	16(5.6)	11(3.8)
咳嗽	41(14.2)	63(21.9)	間質性肺疾患	22(7.6)	13(4.5)	AST増加	16(5.6)	1(0.3)
上気道感染	39(13.5)	44(15.3)	ALT増加	22(7.6)	4(1.4)	便秘	15(5.2)	19(6.6)
体重減少	39(13.5)	15(5.2)	上腹部痛	21(7.3)	15(5.2)	四肢痛	15(5.2)	14(4.9)
腹痛	36(12.5)	21(7.3)	胃食道逆流性疾患	20(6.9)	26(9.0)	気道感染	13(4.5)	16(5.6)
頭痛	34(11.8)	28(9.7)	背部痛	20(6.9)	15(5.2)	鼻出血	8(2.8)	16(5.6)
疲労	33(11.5)	21(7.3)	発熱	20(6.9)	15(5.2)			

*全期間-最後の患者の投与期間が52週に到達した時点、最長100週までの試験期間全体のこと

発現症例数(発現率%)
有害事象名はMedDRA ver.21.1の「基本語」に基づいて評価した
全期間における集計

社内資料 第III相国際共同試験(1199.214試験) [承認時評価資料]

重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象はスライドに示す通りです(表3)。

オフエブの有害事象の特徴として、下痢や悪心などの発現頻度が高いことがあげられますが、こうした消化器症状は治療脱落につながることもあるため、適切な対処が求められます。IPF患者へのオフエブの使用経験から、特に下痢に関しては患者の状態などによって適宜用量を調節したり、止瀉薬を適切に用いることでコントロール可能だと考えています。また、あらかじめ患者に消化器症状などの有害事象について説明することも大切です。そうすることで患者も心構えができるため、実際に発現した場合の心理面への悪影響も少なく、治療に対するモチベーションも維持できると思います。

表3

SENSICIS試験：安全性(全期間*における有害事象)②

SENSICIS試験：安全性(全期間*における有害事象)②


重篤な有害事象はオフエブ群88例に認められ、主なもの(発現率1%以上)は間質性肺疾患、肺炎が各10例(3.5%)、呼吸困難、肺高血圧症が各5例(1.7%)、肺動脈性肺高血圧症、肺線維症が各4例(1.4%)、全身性硬化症肺、急性腎障害、気道感染、卵巣嚢胞が各3例(1.0%)でした。

オフエブ群における投与中止に至った有害事象は50例に認められました。

死亡に至った有害事象はオフエブ群6例に認められ、内訳は肺腺癌、血栓性微小血管症・強皮症腎クリーゼ、不整脈、肺炎、急性肺損傷、悪性中皮腫が各1例でした。このうち1例(急性肺損傷)は試験薬との因果関係が否定されませんでした。

また、全期間における副作用は、オフエブ群288例中238例(82.6%)、プラセボ群288例中133例(46.2%)に認められました。

*全期間:最後の患者の投与期間が52週に到達した時点、最長100週までの試験期間全体のこと

社内資料 第Ⅲ相国際共同試験(1199.214試験) [承認時評価資料] 

[INDEXへ](#)

[添付文書情報はこちら](#)