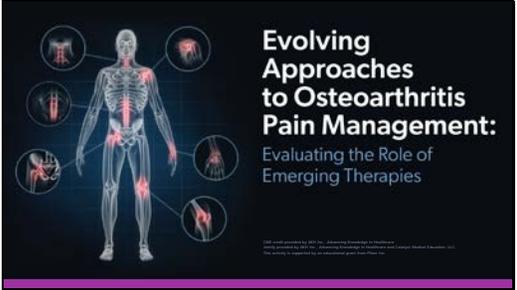
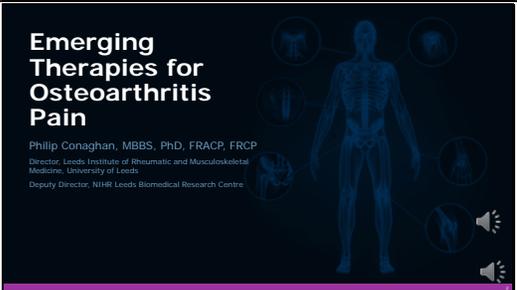
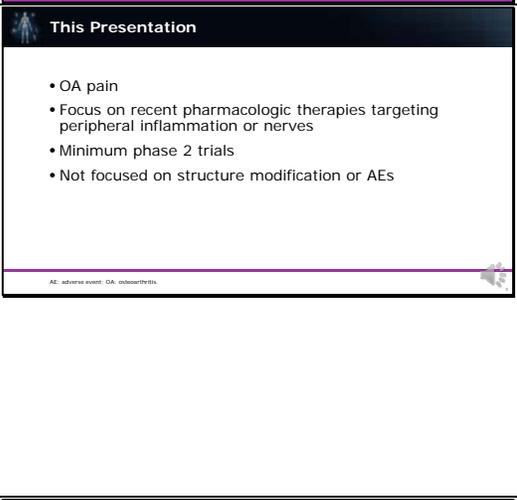
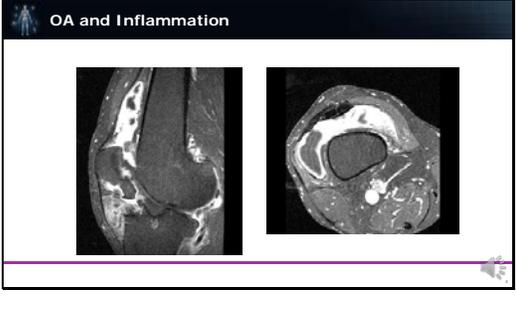


Evolving Approaches to Osteoarthritis Pain Management: Evaluating the Role of Emerging Therapies

Emerging Therapies for Osteoarthritis Pain

1		
2		<p>フィリップ・コナガン博士：みなさん、こんにちは。フィリップ・コナガンです。私はリウマチ専門医で、イギリス北部のリーズ大学の学者です。変形性関節症による疼痛のために開発されたいくつかの治療についてお話します。</p>
3		<p>さて、本日のプレゼンテーションでは、先ほど申し上げたとおり、原因療法よりむしろ変形性関節症の疼痛に着目します。治療についての比較的最近の文献を中心に、薬剤開発の成功をみていきます。そして、そうなれば、炎症または神経そのもののいずれかに焦点が絞られることとなります。</p> <p>本日お話しするのは第Ⅱ相試験のみです。ですから、少なくともそこまでについては理解する必要があります。また、時間に限りがあるため、有害事象については、あまり触れていません。</p>
4		<p>変形性関節症では炎症が非常に一般的であることは驚くことではないでしょう。そして、超音波、MRI、造影剤を使用しないMRIなど、どの感度のモダリティを使用するかによりますが、患者の80%から95%のいずれかの割合で膝の炎症を認めることができます。ですから、おわかりのとおり、変形性関節症、特に進行している器質的疾患では、滑膜炎および浸出が極めて一般的です。</p>

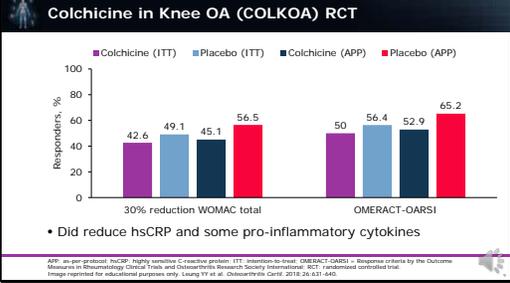
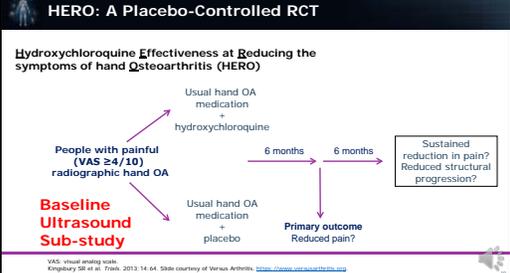
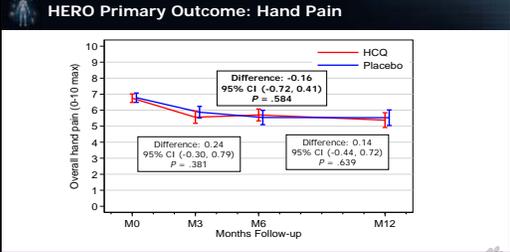
Evolving Approaches to Osteoarthritis Pain Management: Evaluating the Role of Emerging Therapies

Emerging Therapies for Osteoarthritis Pain

<p>5</p>		<p>しかし、ここ10年から15年、末梢侵害性疼痛について、そしてこれらの疼痛伝達経路における重要なメディエーターについても多くのことがわかりました。これらはおそらく、主によく知られている炎症性サイトカイン、神経成長因子すなわちNGFでもあるプロスタサイクリンです。これらについては後ほどまたお話しします。</p> <p>ですから、炎症と末梢侵害性疼痛双方は密接に関連しています。さらに、これらの因子がいかにして末梢神経の受容体に結合するかについても我々は理解しています。</p>
<p>6</p>		<p>さて、炎症の治療について何が起きているのでしょうか。</p>
<p>7</p>		<p>そうですね。非常に長い間、変形性関節症疼痛の治療に関節内ステロイド注射が用いられてきました。もっと最近の臨床試験では、コルチコステロイドが徐々に放出される徐放性微細粒子が対象となり、この場合、関節環境でゆっくり作用するトリアムシノロンです。この試験では、通常のトリアムシノロン注入に比べ、またはプラセボと比較して、新たな治療には12週以上というベネフィットがあることが示されました。ただし、12週がプライマリエンドポイントでした。さらに、皆さんの多くがご存知のWOMAC-AまたはWOMAC疼痛サブスケールを使用した際、徐放性の場合では通常のトリアムシノロンとの差別化がありました。12週持続しました。ですから従来の薬剤の新処方です。</p>
<p>8</p>		<p>この臨床試験も含めました。おそらく興味深いと考えたからです。注入は時間とともに効力が失われるということはだれもが耳にしたことがあるでしょう。どのタイムスパンで効力が無くなるかを知ることが困難です。しかし徐放性トリアムシノロンを用いたこ</p>

Evolving Approaches to Osteoarthritis Pain Management: Evaluating the Role of Emerging Therapies

Emerging Therapies for Osteoarthritis Pain

		<p>の反復投与の研究で、第12週、16週、20週、または24週のいずれの時点で2回目の注入を行うかによって、同等の鎮痛反応が得られたかわかるでしょう。ですから、時と共に反応性が失われていくかという以前からの問題についてさらに理解する必要があります。</p>																
9	 <p>Colchicine in Knee OA (COLKOA) RCT</p> <p>Legend: Colchicine (ITT), Placebo (ITT), Colchicine (APP), Placebo (APP)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Outcome</th> <th>Colchicine (ITT)</th> <th>Placebo (ITT)</th> <th>Colchicine (APP)</th> <th>Placebo (APP)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>30% reduction WOMAC total</td> <td>42.6</td> <td>49.1</td> <td>45.1</td> <td>56.5</td> </tr> <tr> <td>OMERACT-OARSI</td> <td>50</td> <td>56.4</td> <td>52.9</td> <td>65.2</td> </tr> </tbody> </table> <p>• Did reduce hsCRP and some pro-inflammatory cytokines</p>	Outcome	Colchicine (ITT)	Placebo (ITT)	Colchicine (APP)	Placebo (APP)	30% reduction WOMAC total	42.6	49.1	45.1	56.5	OMERACT-OARSI	50	56.4	52.9	65.2	<p>私はこの研究でコルヒチンに重点を置きました。というのも、少なくとも変形性関節症後期では、結晶が存在するからです。ですから、あるドイツの研究では、後期疾患患者ほぼ全員について、軟骨での結晶が示されました。そして今、結晶誘発性炎症の治療に有用であった治療法があるのは興味深いことです。これはシンガポールの集団で実施した適切な無作為化対照試験でした。変形性膝関節症について選択されたこの患者群ではコルヒチンからはなんのベネフィットも得られないことが効果的に示されました。このように残念なことに、そこではベネフィットは示されませんでした。高感度CRPおよび一部の炎症性サイトカインの減少において何らかのベネフィットがありました。</p>	
Outcome	Colchicine (ITT)	Placebo (ITT)	Colchicine (APP)	Placebo (APP)														
30% reduction WOMAC total	42.6	49.1	45.1	56.5														
OMERACT-OARSI	50	56.4	52.9	65.2														
10	 <p>HERO: A Placebo-Controlled RCT</p> <p>Hydroxychloroquine Effectiveness at Reducing the symptoms of hand Osteoarthritis (HERO)</p> <p>Flowchart: People with painful (VAS ≥4/10) radiographic hand OA → Baseline Ultrasound Sub-study → 6 months (Usual hand OA medication + hydroxychloroquine) → 6 months (Usual hand OA medication + placebo) → Primary outcome: Reduced pain? → Sustained reduction in pain? Reduced structural progression?</p>	<p>私たちは、長年にわたって変形性手関節症の疼痛に用いられてきたとされるヒドロキシクロロキンに注目してリーズ大学で試験を行いました。さらに、通常の鎮痛剤にヒドロキシクロロキンを追加する大規模無作為化比較試験も実施しました。6か月の疼痛のプライマリアウトカムを観察し、さらに6か月または12ヶ月目にX線でアウトカムを確認しました。</p>																
11	 <p>HERO Primary Outcome: Hand Pain</p> <p>Line graph: Overall hand pain (0-10 max) vs Months Follow-up (M0, M3, M6, M12). HCO (red line) and Placebo (blue line) groups.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Comparison</th> <th>Difference</th> <th>95% CI</th> <th>P-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HCO vs Placebo (M0-M3)</td> <td>-0.16</td> <td>(-0.72, 0.41)</td> <td>.584</td> </tr> <tr> <td>HCO vs Placebo (M0-M6)</td> <td>0.24</td> <td>(-0.30, 0.79)</td> <td>.381</td> </tr> <tr> <td>HCO vs Placebo (M0-M12)</td> <td>0.14</td> <td>(-0.44, 0.72)</td> <td>.639</td> </tr> </tbody> </table>	Comparison	Difference	95% CI	P-value	HCO vs Placebo (M0-M3)	-0.16	(-0.72, 0.41)	.584	HCO vs Placebo (M0-M6)	0.24	(-0.30, 0.79)	.381	HCO vs Placebo (M0-M12)	0.14	(-0.44, 0.72)	.639	<p>あいにくここでも、やはりヒドロキシクロロキンでの6か月後の疼痛のアウトカムには明白な相違は認められませんでした。そしてベネフィットも認められませんでした。</p>
Comparison	Difference	95% CI	P-value															
HCO vs Placebo (M0-M3)	-0.16	(-0.72, 0.41)	.584															
HCO vs Placebo (M0-M6)	0.24	(-0.30, 0.79)	.381															
HCO vs Placebo (M0-M12)	0.14	(-0.44, 0.72)	.639															

Evolving Approaches to Osteoarthritis Pain Management: Evaluating the Role of Emerging Therapies

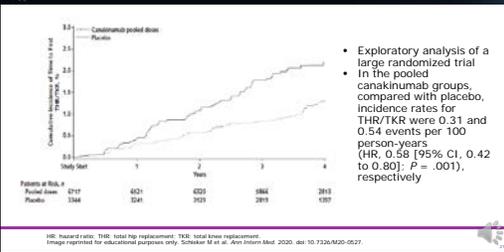
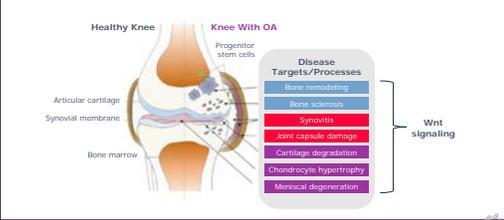
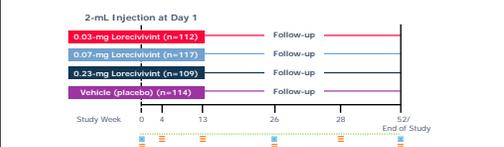
Emerging Therapies for Osteoarthritis Pain

<p>12</p>	<p>HERO: Response by Ultrasound Synovitis</p>	<p>12ヶ月後のX線のアウトカムも同様でした。ベースラインでの炎症の度合いが反応性を予測したかについても検討し、本研究では一部の被験者に対して超音波を使用しました。しかし髄膜炎のグレースケール、髄膜炎の血管側面に貢献するパワードプラ陽性のいずれも反応性には関連しませんでした。残念ながらヒドロキシクロロキンから得られるベネフィットはありませんでした。</p>
<p>13</p>	<p>PROMOTE: Methotrexate in Knee OA RCT</p> <p>Multicenter (15 UK sites), randomized, double-blind, placebo-controlled trial</p>	<p>英国の複数施設にわたって、変形性膝関節症に対する通常の治療にメトトレキサートを追加した大規模無作為化対照試験も実施しました。やはり、この試験でのコンセプトは疼痛緩和のために炎症を治療することでした。ここでのプライマリアウトカムは6か月後の疼痛でした。滑液量にも着目し、メトトレキサートが疼痛に与えたメカニズムであることを確認しました。</p>
<p>14</p>	<p>PROMOTE Primary Outcome: Overall Knee Pain</p>	<p>6月後に示された結果は、メトトレキサート治療群での疼痛の有意な相違でした。これはVIS疼痛スケールを使用したものです。いえ、NRS疼痛スケールでした。ここで認められた相違の程度は、おそらく臨床的意味があるでしょう。</p>
<p>15</p>	<p>PROMOTE: Secondary Outcomes</p>	<p>セカンダリアウトカムの点で、WOMACの疼痛は数値化スケール疼痛で認められたベネフィットを示しませんでした。しかしWOMACのサブスケール、こわばりおよび身体機能では6か月時点でかなり有意な相違が示されました。これはメトトレキサートによるベネフィットがあると思われます。ただし、ここでの2つの疼痛のアウトカム全体で一貫しているわけではありません。</p>
<p>16</p>	<p>PROMOTE: Imaging Substudy</p> <ul style="list-style-type: none"> 96 patients (62%) had analyzable MRI data at baseline and 80 patients (52%) at 6 months No change in total synovial volume observed Baseline synovitis group not linked to MTX effectiveness ($P = .565$) 	<p>試験の6か月を通して、2群間で滑液量に相違はありませんでした。ベースラインで髄膜炎の程度が高いか低いかのいずれであったかに注目しましたが、反応性は予測できませんでした。ですから、メトトレキサートの効果は少なくとも滑液量の減少には関連していないと思われます。もちろん、滑液量のみでは測定できない炎症マーカーに対する影響は他にたくさんあります。</p>

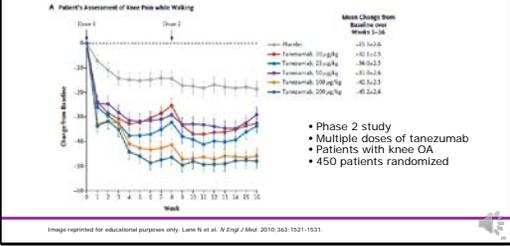
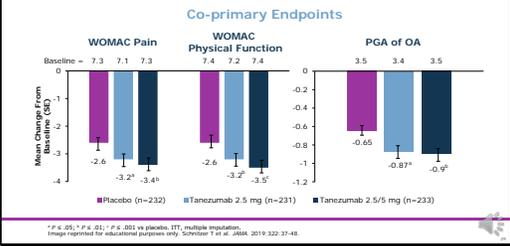
Evolving Approaches to Osteoarthritis Pain Management: Evaluating the Role of Emerging Therapies

Emerging Therapies for Osteoarthritis Pain

<p>17</p>	<p>Adalimumab in Hand OA: HUMOR Trial</p> <ul style="list-style-type: none"> American College of Rheumatology criteria for hand OA Hand pain $\geq 5/10$ ≥ 1 x-ray erosive joint, synovitis on MRI Randomized to placebo (25 patients) or adalimumab 40 mg SC (18 patients) twice weekly for 12 weeks, 8-week washout crossover design, follow for 12 weeks Primary outcome: change in VAS hand pain over 12 weeks Structural outcomes: HOAMRIS synovitis, bone marrow lesions <p><small>HOAMRIS: hand OA MRI score. SC, subcutaneous. Aikhan D et al. Osteoarthritis Cartil. 2018;26:880-887.</small></p>	<p>リウマチ性関節炎で滑液量を見事に減少させるTNF阻害薬の役割に注目した臨床試験は数多くあります。これらの治験の大半は陰性です。さらにもっと最近実施された変形性手関節症の治験は、中間に休薬期間を設けた二重盲験比較設計で、治験の各構成要素において12週にわたって患者の治療が行われました。プライマリアウトカムは、三か月間におけるビジュアルアナログスコアでの手の疼痛の変化でした。</p>
<p>18</p>	<p>Adalimumab in Hand OA: HUMOR Trial (cont)</p> <ul style="list-style-type: none"> No change in AUSCAN, HOAMRIS features <p><small>Australian/Canadian Hand OA Index. printed for educational purposes only. Aikhan D et al. Osteoarthritis Cartil. 2018; 26:880-887.</small></p>	<p>ここでも、やはり残念ながら患者が報告したアウトカム、疼痛および身体機能であるAUSCANに変化は認められず、特徴についてのHOAMRIS MRIスコアについても同様でした。VAS疼痛についてわかったことは、ベネフィットは得られないというプライマリエンドポイントでした。他のTNF臨床試験と同様、変形性関節症の疼痛においてはTNF阻害薬から得られるベネフィットはありません。</p>
<p>19</p>	<p>Anti-IL-1α and -β With Lutikizumab: ILLUSTRATE-K Trial Design</p> <p><small>JSM, joint space narrowing. Q2W, every 2 weeks. WOMAC, Whole-Organ Therapeutic Response Imaging Score. Fleischman IM et al. Arthritis Rheumatol. 2019;71:1056-1068.</small></p>	<p>さらに最近になって、インターロイキン-1アンタゴニストの潜在的なベネフィットについて再び研究が行われました。インターロイキン-1が変形性関節症関節で生じる病理学的プロセスの多くにとってまさに不可欠であることはすでに分かっています。これは、IL-1αおよびβ両方を阻害するルチキズマブと呼ばれる分子についての大規模無作為試験でした。この試験はILLUSTRATE-Kトライアルと呼ばれました。</p> <p>ここでお見せするのは、漸増試験で、3つの異なる投与量の薬剤、合理的な人数の患者、16週での疼痛のコプライマリエンドポイント、および20週でのMRI検査での炎症エンドポイントです。</p>
<p>20</p>	<p>Anti-IL-1α and -β With Lutikizumab: ILLUSTRATE-K Trial Results: Pain</p> <p><small>Printed for educational purposes only. Fleischman IM et al. Arthritis Rheumatol. 2019; 71:1056-1068.</small></p>	<p>構造的炎症エンドポイントという点ではやはりベネフィットは確認されませんでした。</p>

<p>21</p>	<p>Canakinumab and Joint Replacement</p>  <ul style="list-style-type: none"> Exploratory analysis of a large randomized trial In the pooled canakinumab groups, compared with placebo, incidence rates for THR/TKR were 0.31 and 0.54 events per 100 person-years (HR, 0.58 [95% CI, 0.42 to 0.80]; $P = .001$), respectively <p><small>THR, Total hip replacement; TKR, Total knee replacement. Image reprinted for educational purposes only. Schuckel M et al. Ann Intern Med. 2020. doi:10.7326/M20-0527.</small></p>	<p>しかし、最近、カナキヌマブの大規模臨床試験からのデータを報告しました。現在のところ、カナキヌマブはもう一つの抗IL-1モノクローナル抗体です。この治験は、変形性関節症の臨床試験が主ではなく、心血管リスクについて選択された心筋梗塞の既往および中等度のCRP上昇少なくとも高感度CRPを有する患者での治験でした。この治験の主たる目的は、カナキヌマブを使用した治療が心血管エンドポイントを減少させるか理解することでした。</p> <p>ところが、ここで二次的および有害事象に着目すると、カナキヌマブにより治療を受けた患者で、この治験終了後約3年半の期間で全人工股関節置換術および全膝関節置換術の実施率が40%まで減少したことがわかりました。</p> <p>これは非常に興味深いことです。というのも、これまでに実施されたIL-1臨床試験ではベネフィットが示されなかったからです。そして、ここで全身性炎症要素について選択された患者群では、大多数が3か月、長期にわたり治療を受け、ベネフィットがあ</p> <p>ったと思われます。ですから、このことから、IL-1および変形性関節症におけるその役割、これを阻害する潜在的な役割について新たな疑問が呈されました。</p>
<p>22</p>	<p>Wnt Signaling Pathway in OA</p>  <p><small>Image reprinted for educational purposes only. Corcos RL, Montegano S. Rheumatol Ther. 2020;7:256-270.</small></p>	<p>Wntシグナリングもまた、健康な関節、軟骨の構造維持にとって不可欠な部分です。ここではWnt伝達経路は多面的な役割を果たします。Wntシグナリングが障害されると、軟骨退化、骨再形成、炎症を生じることがわかっています。</p>
<p>23</p>	<p>Loxecivint: Phase 2a: Study Design</p>  <p>Primary objective: Change from baseline in WOMAC Pain at week 13</p> <p>Clinical assessments: WOMAC Function, Pain; Patient and MD Global Assessment; SF-36</p> <p>Imaging: Fixed flexion knee X-ray with QuAP™ positioner</p> <p>Safety assessments: AEs, vital signs, physical examination, laboratory panels</p> <p><small>SP-36: 36-Item Short-Form Survey. Image reprinted for educational purposes only. Yabisi Y et al. WJCD 2018. Oral presentation 054.</small></p>	<p>現在ロレシビビントと呼ばれる小分子Wnt阻害剤が存在します。ロレシビビントはこれまで臨床試験が行われ、現在も治験が進行中です。これは初期第II相臨床試験からのデータです。もちろん漸増試験で、プライマリアウトカムはWOMAC疼痛でした。変形性膝関節症に対する関節内注入です。</p>

<p>24</p>		<p>ここで治療意図でのコホートにおいてはいずれの投与量でも明確なベネフィットは得られなかったことがおわかりでしょう。しかし、所定のアウトカムである片側性の症状を呈する患者群または広汎性疼痛を有さない片側性の症状を呈する患者群に注目すると、実際、投与量0.07ミリグラムで有意なベネフィットが得られました。</p> <p>このことは、ここ数年で変形性関節症疼痛の臨床試験の実施方法がますますわかり始めたことを示しています。というのも、プラセボ応答はかなり高くなり得るため、大きな問題の1つは、実薬投与をプラセボと区別することです。片側性疼痛を有し、特に広範囲に及ぶ身体疼痛を伴わない患者群に注目することで、これらの試験の反応性が向上することがわかります。疼痛に対する興味深いシグナルが初期第II相臨床試験によって明らかになりました。</p>
<p>25</p>		<p>後期第II相試験において、疼痛数値化スケールアウトカムおよび患者包括アウトカムについて0.07ミリグラムで一定の分離も確認しました。興味深い早期シグナルです。ロレシビビントは現在第III相プログラムへと移行しています。</p>
<p>26</p>		<p>さて、炎症伝達経路の様々な部分を治療することから話題を移し、神経関連についてお話しします。</p>
<p>27</p>		<p>神経成長因子および疼痛におけるその重要な役割について先ほど触れました。これはNICEレビューからで、NGFおよびこの伝達経路における複数の役割に着目しています。TrkAすなわちトロポミオシン受容体キナーゼAと結合し、後根神経節および脊髄背角に関わるイベントの連鎖を刺激します。基本的に脳への侵害受容体シグナリングを増加させます。</p>

		<p>また、炎症メディエーターの放出とも局所的に関連しています。ですから疼痛伝達経路におけるNGFの役割は非常に複雑です。</p>
<p>28</p>	<p>Monoclonal Antibody to NGF: Tanezumab</p>  <ul style="list-style-type: none"> Phase 2 study Multiple doses of tanezumab Patients with knee OA 450 patients randomized <p><small>Image reprinted for educational purposes only. Lane N et al. N Engl J Med. 2010;363:1521-1531.</small></p>	<p>10年前Nancy Laneらが、NGFの初期のモノクローナル抗体の一つであるタネズマブの漸増試験で、静脈投与によりNGFに対して非常に大きな用量反応性を示したこのデータをニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディスンに発表したとき、皆さんはとてもわくわくしたと思います。ええ、とても画期的なデータでした。しかしその後、</p> <p>変形性関節症が急激に進行するという問題が生じました。これらの薬剤によるこの話題については、後ほどお話しします。そしてその後、交感神経毒性の可能性の問題も起きました。これは実際には問題ではないことが判明しました。しかし、これらの事柄は、プログラムが持つ弱点の原因でした。</p> <p>第Ⅲ相プログラムは適切に進行していることが確認されています。</p>
<p>29</p>	<p>Tanezumab: Phase 3 in Knee and Hip OA</p>  <p><small>* P < .05, ** P < .01, *** P < .001 vs placebo. ITT, multiple imputation. Image reprinted for educational purposes only. Schettler S et al. JAMA. 2014;312:37-48.</small></p>	<p>2つの大規模第Ⅲ相試験の結果が公表されました。これはこの第Ⅲ相試験の1つです。変形性関節症の疼痛、身体機能、患者包括評価のコプライマリエンドポイントを見るとこれらの治験での制約が引き上げられていることがおわかりでしょう。これらの試験では、タネズマブ2.5ミリグラムが皮下投与されています。16週にわたって二回投与されるか、8週にわたって初回2.5ミリグラムの投与から5ミリグラムまで増加させています。</p> <p>タネズマブの16週での両方の投与量について統計的に有意なベネフィットが確認できます。皮下投与薬剤は、患者の疼痛、身体機能、包括評価についてプラスのベネフィットを示すという十分なエビデンスです。</p>

Evolving Approaches to Osteoarthritis Pain Management: Evaluating the Role of Emerging Therapies

Emerging Therapies for Osteoarthritis Pain

<p>30</p>	<p>Tanezumab: Phase 3 in Knee and Hip OA (cont)</p> <p>Co-primary Endpoints</p> <p>WOMAC Pain: Placebo (n=282) -2.24, Tanezumab 2.5 mg (n=283) -2.77, Tanezumab 5 mg (n=284) -2.85*</p> <p>Physical Function: Placebo (n=282) -2.11, Tanezumab 2.5 mg (n=283) -2.7, Tanezumab 5 mg (n=284) -2.82*</p> <p>PGA of OA: Placebo (n=282) 3.55, Tanezumab 2.5 mg (n=283) 3.61, Tanezumab 5 mg (n=284) 3.56</p> <p><small>* P < .05, ** P < .001 vs placebo, 111, multiple comparison. Image reprinted for educational purposes only. Birnbaum F et al. Ann Rheum Dis. 2020; 79:800-810.</small></p>	<p>これはつい最近公表された2つ目の第Ⅲ相試験です。そしてここでもタネズマブとプラセボが比較されています。タネズマブ2.5ミリグラムを3回投与、または5ミリグラムを3回投与しました。疼痛および身体機能についてやはり統計的に有意なベネフィットが得られました。2.5ミリグラムのタネズマブでは患者の包括的ベネフィットは得られませんでした、5ミリグラム投与については得られました。したがって、疼痛緩和の点で、近いうちに何かしら判明するかもしれません。</p>																																								
<p>31</p>	<p>The Efficacy, Tolerability, and Joint Safety of Fasinumab in Osteoarthritis Pain: A Phase IIb/III Trial</p> <p>Mean (SD) Change From Baseline vs Time (weeks)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Time (weeks)</th> <th>Placebo</th> <th>Fasinumab 10 mg</th> <th>Fasinumab 5 mg</th> <th>Fasinumab 2 mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>-0.2</td> <td>-0.4</td> <td>-0.5</td> <td>-0.6</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>-0.3</td> <td>-0.5</td> <td>-0.6</td> <td>-0.7</td> </tr> <tr> <td>12</td> <td>-0.4</td> <td>-0.6</td> <td>-0.7</td> <td>-0.8</td> </tr> <tr> <td>16</td> <td>-0.5</td> <td>-0.7</td> <td>-0.8</td> <td>-0.9</td> </tr> <tr> <td>20</td> <td>-0.6</td> <td>-0.8</td> <td>-0.9</td> <td>-1.0</td> </tr> <tr> <td>24</td> <td>-0.7</td> <td>-0.9</td> <td>-1.0</td> <td>-1.1</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Image reprinted for educational purposes only. Dalin F, et al. Arthritis Rheumatol. 2019;71(11):1828-1834.</small></p>	Time (weeks)	Placebo	Fasinumab 10 mg	Fasinumab 5 mg	Fasinumab 2 mg	0	0	0	0	0	4	-0.2	-0.4	-0.5	-0.6	8	-0.3	-0.5	-0.6	-0.7	12	-0.4	-0.6	-0.7	-0.8	16	-0.5	-0.7	-0.8	-0.9	20	-0.6	-0.8	-0.9	-1.0	24	-0.7	-0.9	-1.0	-1.1	<p>モノクローナルに対する抗体、失礼しました、神経成長因子に対するモノクローナル抗体を使用するという事です。このようなモノクローナル抗体がほかにもあります。これはファシヌマブ、NGFに対するIgG4モノクローナル抗体で、後期第Ⅱ相臨床試験段階です。漸増試験が確認できます。そしてやはり、ファシヌマブには統計的に有意なベネフィットがありますが、ここでは用量反応、あらゆる用量における明確な反応性は明白でないかもしれません。少なくとも短期臨床試験では疼痛緩和について非常に有望と思われる薬物群でしょう。</p>
Time (weeks)	Placebo	Fasinumab 10 mg	Fasinumab 5 mg	Fasinumab 2 mg																																						
0	0	0	0	0																																						
4	-0.2	-0.4	-0.5	-0.6																																						
8	-0.3	-0.5	-0.6	-0.7																																						
12	-0.4	-0.6	-0.7	-0.8																																						
16	-0.5	-0.7	-0.8	-0.9																																						
20	-0.6	-0.8	-0.9	-1.0																																						
24	-0.7	-0.9	-1.0	-1.1																																						
<p>32</p>	<p>Tanezumab: Rapid Progression of OA</p> <p>Time to Event Analysis of Rapid Progression of OA (Older Phase 3 Program)</p> <p>Percent of Patients vs Time (Days)</p> <p>Legend: Tanezumab 2.5 mg + NSAID, Tanezumab 5 mg + NSAID, Tanezumab 10 mg + NSAID, Tanezumab 2.5 mg + NSAID, active comparator placebo</p> <p><small>ADD: non-steroidal anti-inflammatory drug. Hochberg MC, et al. Arthritis Rheumatol. 2016; 68:350-361. Image reprinted for educational purposes only.</small></p>	<p>しかし急速進行性変形性関節症と呼ばれる潜在的な問題を無視することはできません。これは、数年前に発表されたタネズマブに関する初期の治験からのデータで、タネズマブに対する経時的な用量反応性があると思われることが示されています。そしてまた、抗炎症薬との併用に関連しているようです。そしてこのデータによると確かにこれらを常時使用することは賢明ではありません。</p> <p>急速進行性OAについて理解すべきことはまだまだたくさんあるでしょう。2つのタイプがあるとされるからです。タイプ1は、関節腔喪失が進行し、タイプ2は比較的まれですが、より破壊的な関節症を伴うと思われます。これら薬剤が認可される前に、その潜在的毒性についても理解すべきことがあります。</p>																																								

Evolving Approaches to Osteoarthritis Pain Management: Evaluating the Role of Emerging Therapies

Emerging Therapies for Osteoarthritis Pain

33	<p>TRPV1 Modulation: CNTX-4975 Phase 2 RCT</p> <p><small>AUS: area under the curve; LSM: LSM difference; OA1: pain with walking on a flat surface. Image reprinted for educational purposes only. Stevens MS et al. Arthritis Rheumatol 2019; 71: 1524-1533.</small></p>	<p>TRPV1モジュレーターなど、神経に関するその他のことですが、TRPV1には長い名称がありますが、おそらくカプサイチン受容体として最もよく知られていることでしょう。これ</p> <p>週まで維持し、WOMACの疼痛が有意に軽減することがおわかりでしょう。これはその時のWOMAC第1質問項目のスコアです。やはり、変調抹消疼痛侵害受容性が有益な成果をもたらす可能性があります。ですからこの薬剤に関する第Ⅲ相のデータが待たれます。</p>
34	<p>Final Thoughts</p>	
35	<p>Conclusions</p> <ul style="list-style-type: none"> Existing pharmacotherapies are limited Some new therapies are promising, especially targeting nerve pathways Hip vs knee vs hand Many lessons learnt about trial inclusions, outcomes (symptoms and structure) Keep everyone strong!!!!!! 	<p>これらをすべてまとめますと、変形性関節症についてはごく限定的な疼痛の薬物療法があるに過ぎません。しかし有望視されているものもあり、神経伝達経路を標的にするものについてはなおさらでしょう。これらすべての製品を変形性股関節症、膝関節症、手関節症に対して一般化するには慎重な態度をとるべきと思われます。これらの疾患の軌跡はそれぞれ異なり、治療するためにはそれぞれのサブセットが必要です。</p> <p>これまでの10年間で、広汎性疼痛の多くを生じている患者についてはシグナルを確認することが難しいため、これを除外するよう努めながら、どの患者を対象に疼痛の臨床試験を実施すべきか、多くのことがわかりました。また、対症療法、原因療法のいずれについても多くのことがわかりました。その一方で、このシンポジウムで他のスピーカーの方々と言及したとおり、だれもが関節痛を軽減させられる筋肉の強化など、患者のためになる事柄に重点を置くことが重要です</p>

Evolving Approaches to Osteoarthritis Pain Management: Evaluating the Role of Emerging Therapies
Emerging Therapies for Osteoarthritis Pain

36	<p>Contact Details</p>  <p>p.conaghan@leeds.ac.uk</p>	<p>これで私の発表は終わりです。本日はご清聴ありがとうございました。</p>
----	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------