

Arthritis & Rheumatology

Vol. 73, No. 4, April 2021, pp 587-595

DOI 10.1002/art.41555

© 2020 The Authors. *Arthritis & Rheumatology* published by Wiley Periodicals LLC on behalf of American College of Rheumatology.

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

AMERICAN COLLEGE
of RHEUMATOLOGY
Empowering Rheumatology Professionals

Efficacy and Safety of E6011, an Anti-Fractalkine Monoclonal Antibody, in Patients With Active Rheumatoid Arthritis With Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Study

膠原病リウマチ内科

Journal Club

2021年4月28日

岡秀樹

ケモカインの種類

約50種類あるケモカイン

CXC,CC,Cサブファミリー,CX3Cの4つに分類

Fractalkineは膜結合型蛋白質として産生

メタロプロテアーゼに切断、分泌型蛋白質になる

分泌型はNK細胞,単球,T細胞に細胞遊走活性を示す

血管内皮細胞でTNF- α ,IFN- γ に発現が誘導される

Fractalkineは細胞遊走性活性と
接着因子としての特徴を有する

ケモカイン

報告された主な標的細胞

CXC(α)ケモカイン

ELR モチーフケモカイン

IL-8

好中球, NK 細胞, メモリー T 細胞

Gro/MGSA- α

好中球, メモリー T 細胞

Gro/MGSA- β

好中球

Gro/MGSA- γ

好中球

NAP-2

好中球

ENA-78

好中球

GCP-2

好中球

非 ELR モチーフケモカイン

PF-4

繊維芽細胞, 血管内皮細胞

IP-10

活性化 T 細胞

MIG

活性化 T 細胞

I-TAC

活性化 T 細胞

SDF-1/PBSF

B 細胞, T 細胞, CD34 陽性前駆細胞

BLC/BCA-1

B 細胞

BRAK/Bolekin

?

CC(β)ケモカイン

MCP-1

単球, メモリー T 細胞, 好塩基球

MCP-2

単球, メモリー T 細胞, 好酸球

MCP-3

単球, メモリー T 細胞, 好酸球

MCP-4

単球, メモリー T 細胞, 好酸球

Eotaxin

好酸球, 好塩基球

MIP-1 α

単球, メモリー T 細胞

MIP-1 β

単球, メモリー T 細胞

RANTES

単球, メモリー T 細胞, 好酸球, 好塩基球

I-309

単球, T 細胞

MPIF-1

単球, T 細胞

HCC-1

単球

Leukotactin-1

単球, 好中球, リンパ球

LEC

単球, 好酸球

PARC/DC-CK1/AMAC-1

T 細胞

MPIF-2/Eotaxin-2

好酸球, 好塩基球, T 細胞

Eotaxin-3

好酸球, 好塩基球

TARC

CD4 陽性メモリー T 細胞

MDC/STCP-1

CD4 陽性メモリー T 細胞

LARC/MIP-3 α /Exodus

T 細胞, B 細胞, 未熟樹状細胞

ELC/MIP-3 β

T 細胞, B 細胞, 成熟樹状細胞

SLC/6Ckine/Exodus-2

T 細胞, B 細胞, 成熟樹状細胞

TECK

T 細胞

ILC/CTACK/ESkine

T 細胞

MEC/CCL28

T 細胞

C(γ)ケモカイン

Lymphotactin/SCM-1/ATAC

NK 細胞, CD8 陽性 T 細胞

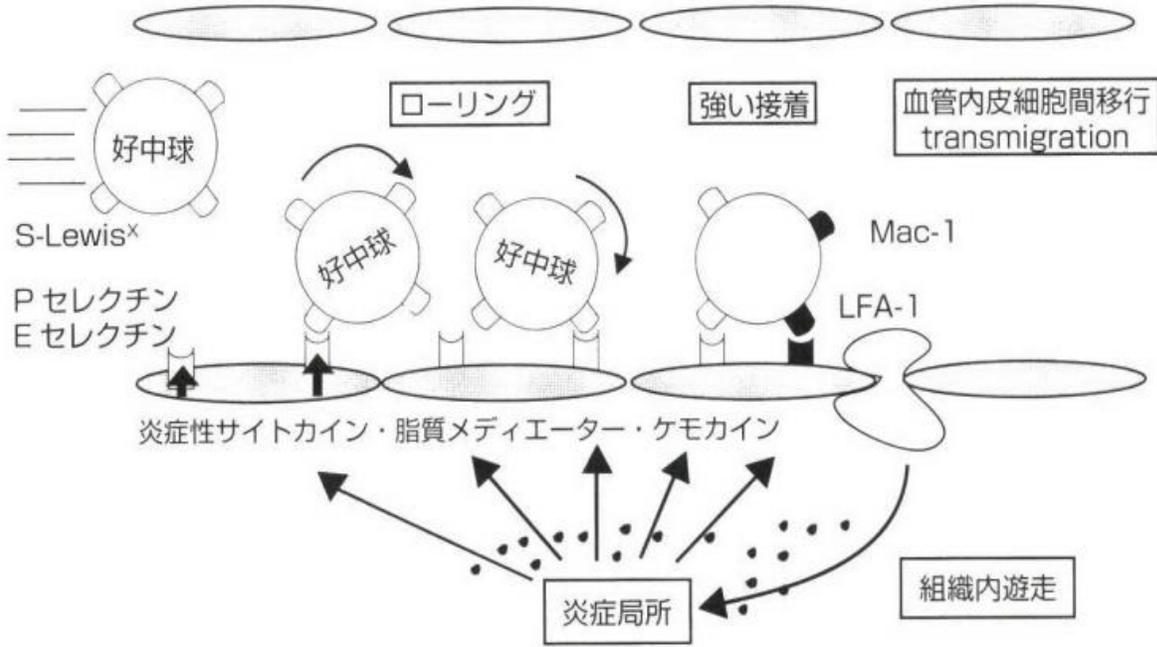
CX3C(δ)ケモカイン

Fractalkine/Neurotactin

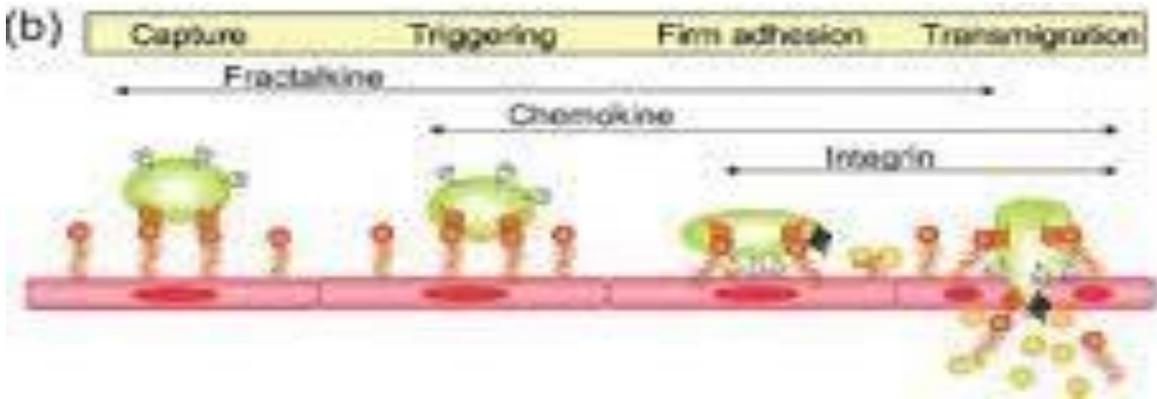
CD8 陽性 T 細胞, NK 細胞, 単球

Fractalkineと接着

図 74 好中球の炎症局所への遊走

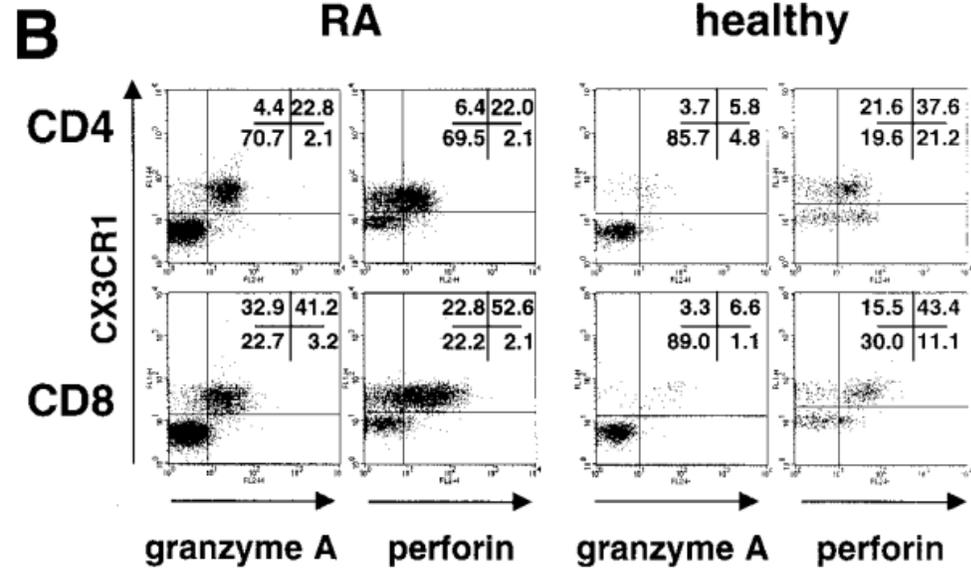


- CXC3R1はfractalkineと単独で強固に接着
- シグナル伝達を必要としない
- 膜結合fractalkineは,CXC3R1と結合してインテグリンを活性化させICAM-1やフィブロネクチンへの接着を誘導し細胞接着を増強する
- つまり、インテグリン依存性と非依存で接着を行い血管外に白血球の移動を促進させる

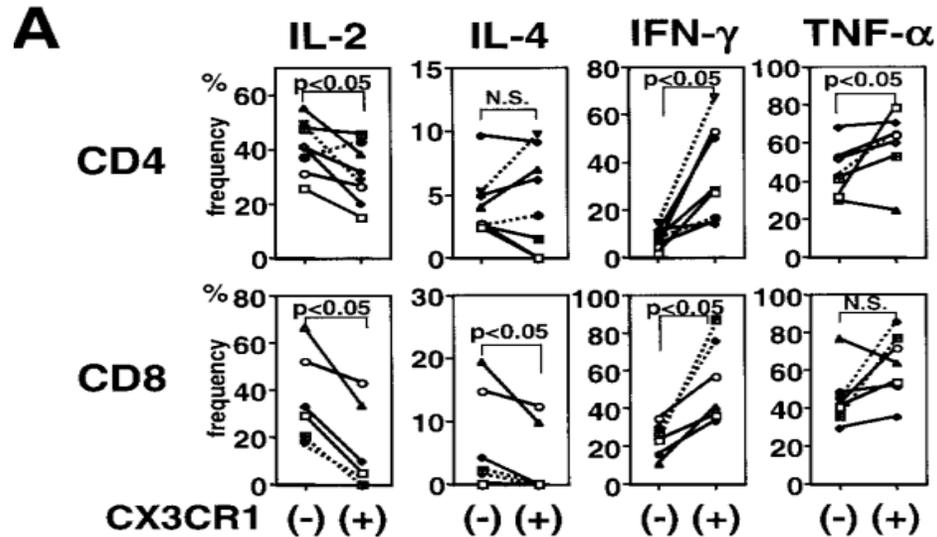


RA & CX3CR1

Migration of CX3CR1-Positive T Cells Producing Type 1 Cytokines and Cytotoxic Molecules Into the Synovium of Patients With Rheumatoid Arthritis



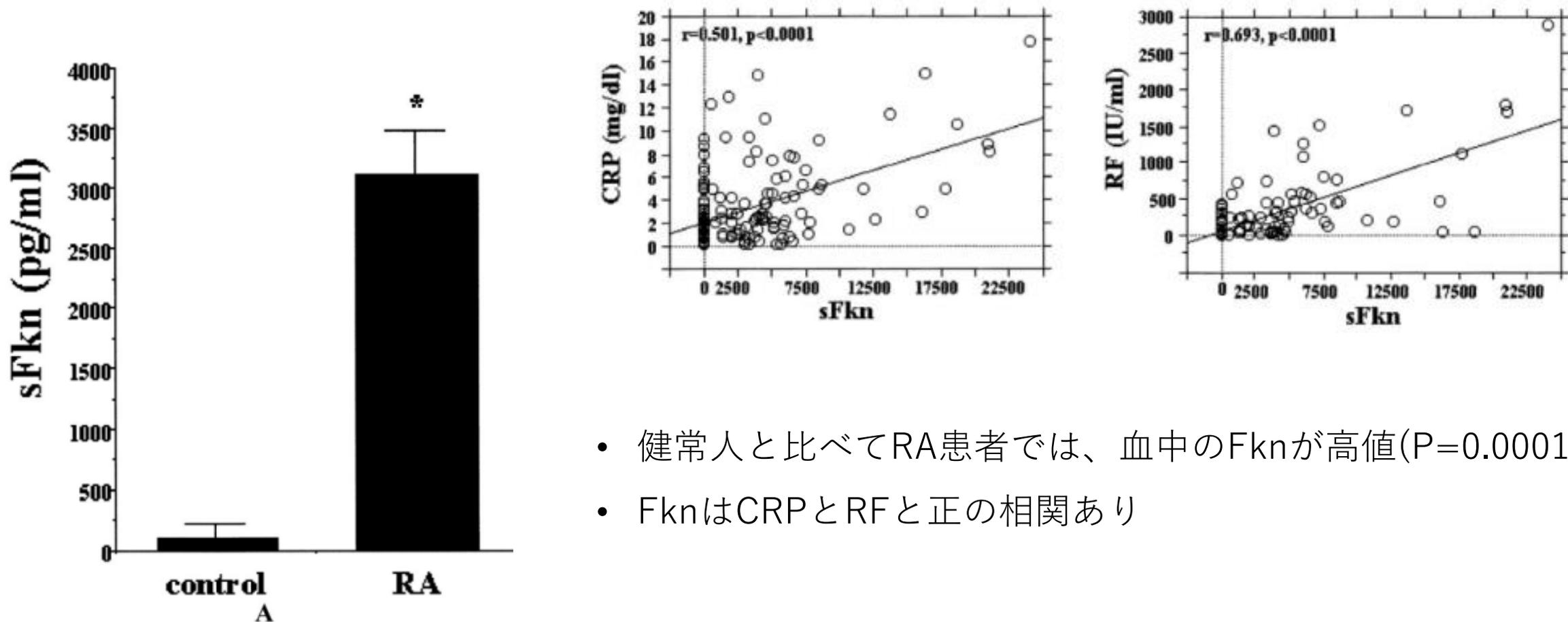
- RAでは末梢血のCX3CR1発現のCD4/CD8 T細胞が健常人より多い
- CX3CR1発現CD4/CD8 T細胞はgranzyme A/perforinが優位に発現



- CX3CR1発現CD4/CD8 T細胞はINF- γ , TNF- α を優位に発現

Increased Serum Levels of Soluble Fractalkine (CX₃CL1) Correlate With Disease Activity in Rheumatoid Vasculitis

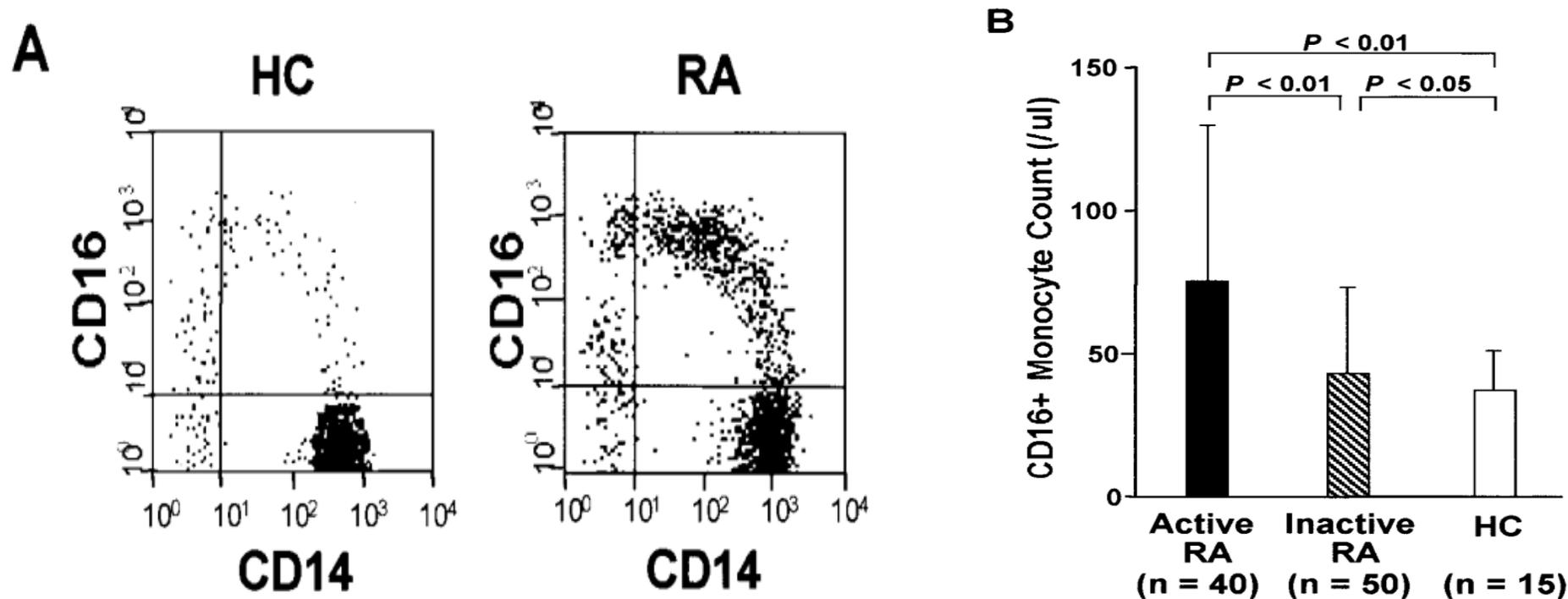
Mizuho Matsunawa, Takeo Isozaki, Tsuyoshi Odai, Nobuyuki Yajima, Hiroko T. Takeuchi, Masao Negishi, Hirotsugu Ide, Mitsuru Adachi, and Tsuyoshi Kasama



- 健常人と比べてRA患者では、血中のFknが高値(P=0.0001)
- FknはCRPとRFと正の相関あり

CD14+,CD16+ Blood Monocytes and Joint Inflammation in Rheumatoid Arthritis

Norikuni Kawanaka,¹ Masahiro Yamamura,¹ Tetsushi Aita,¹ Yoshitaka Morita,¹
Akira Okamoto,¹ Masanori Kawashima,¹ Mitsuhiro Iwahashi,¹ Akiko Ueno,¹
Yasukazu Ohmoto,² and Hirofumi Makino¹



- 血中のCD14 + monocyteの中で,CD16 + の割合はRAが健常者に比べて優位に高かった
- また、HADのRAではCD16 + monocyteの増加が認められた
- CD14,16 monocytesがTNF α を高産生する

CD14+,CD16+ Blood Monocytes and Joint Inflammation in Rheumatoid Arthritis

Norikuni Kawanaka,¹ Masahiro Yamamura,¹ Tetsushi Aita,¹ Yoshitaka Morita,¹
Akira Okamoto,¹ Masanori Kawashima,¹ Mitsuhiro Iwahashi,¹ Akiko Ueno,¹
Yasukazu Ohmoto,² and Hirofumi Makino¹

Table 2. Changes in disease activity and CD14+,CD16+ blood monocyte frequencies after 3 months of drug therapy in patients with RA of recent onset or an exacerbation of RA*

Clinical parameters	Responders (n = 5)		Nonresponders (n = 5)	
	Baseline	3 months	Baseline	3 months
Tender joint count (0–68 joints)	9.4 ± 4.8	4.4 ± 1.5†	9.2 ± 7.0	12.8 ± 4.1
Swollen joint count (0–66 joints)	7.0 ± 3.3	4.4 ± 3.2‡	5.8 ± 2.9	7.8 ± 4.9
Morning stiffness, minutes	204 ± 109	84 ± 68†	156 ± 131	180 ± 284
ESR, mm/hour	73 ± 43	45 ± 19	57 ± 20	85 ± 20‡
CRP level, mg/liter	94.0 ± 110.2	17.4 ± 28.6	33.2 ± 26.3	58.0 ± 16.9
RF titer, units/ml	329 ± 505	218 ± 328	182 ± 148	186 ± 121
CD14+,CD16+ monocytes, %	13.7 ± 3.1	8.9 ± 2.0†	11.3 ± 1.6	13.5 ± 5.1

* Responders to therapy were those who had ≥20% improvement from baseline values in at least 4 of the 6 parameters evaluated. Values are the mean ± SD. See Table 1 for definitions.

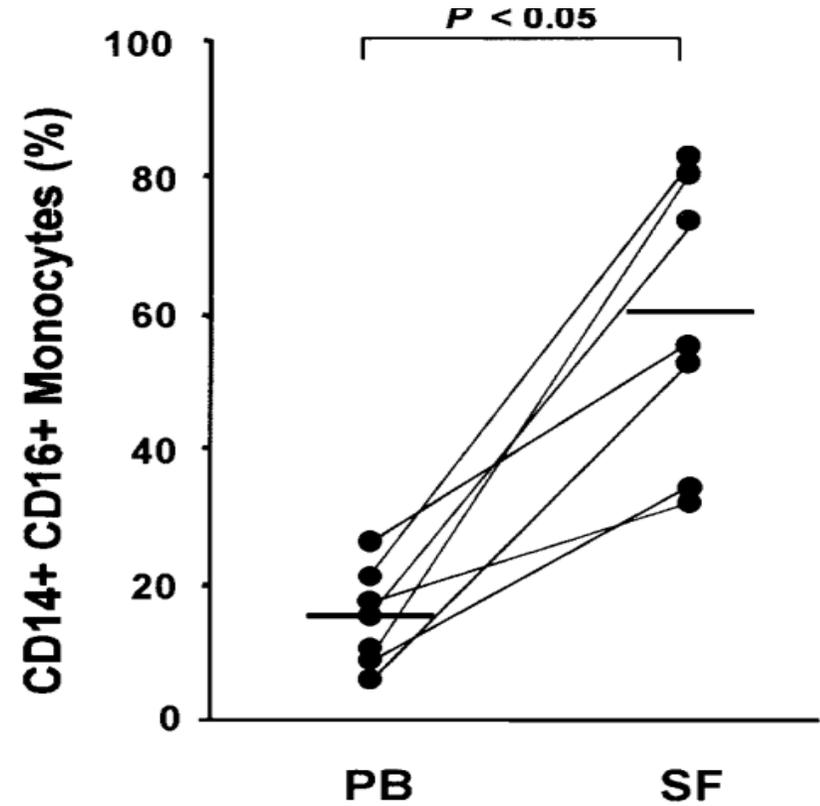
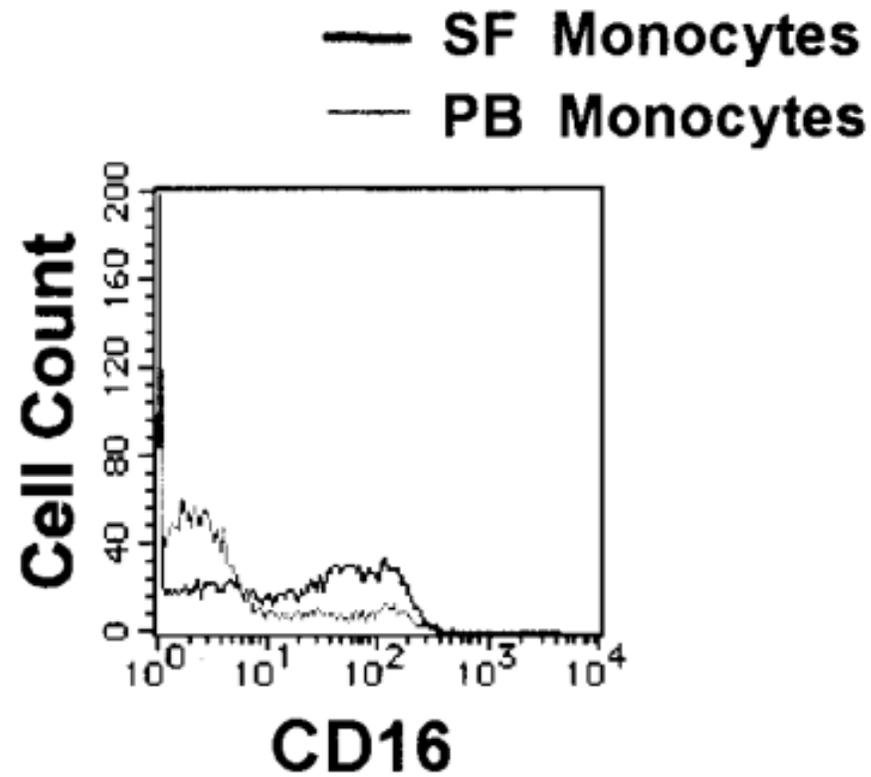
† $P < 0.05$ versus baseline.

‡ $P < 0.01$ versus baseline.

RAの治療効果に伴い,CD14 + CD16 + monocytesは減少する
CD16 + monocytesとCRPの低下には正の相関あり (P=0.05)

CD14+,CD16+ Blood Monocytes and Joint Inflammation in Rheumatoid Arthritis

Norikuni Kawanaka,¹ Masahiro Yamamura,¹ Tetsushi Aita,¹ Yoshitaka Morita,¹
Akira Okamoto,¹ Masanori Kawashima,¹ Mitsuhiro Iwahashi,¹ Akiko Ueno,¹
Yasukazu Ohmoto,² and Hirofumi Makino¹



RAでは血中より滑液中のCD16+ monocytesが高い

本論文のPICO

P: MTX-IRの日本人, active RA

I: Fractalkine抗体 100mg,200mg,400/200mg

C: Placebo

O: 12週時点でのACR 20 response rate

Study design

日本国内における多施設RCT phase 2

期間:2016/11-2019/11

治療群:E6011 100mg,200mg,400/200mg,placebo

スクリーニング→観察→治療(double-blind)→延長(open-label)→フォロー

患者数:273人

Incrusion criteria

- 1987年ACR分類基準 or 2010年ACR/EULAR分類基準を満たす
- 18歳から74歳までの日本人RA
- 12週以上MTX(6-16mg)を使用したか68関節の内,腫脹/圧痛関節 > 6
かつCRP \geq 0.6 or ESR > 28
- 4週間以上MTXを継続して内服できている
- X線で1ヶ所以上の骨びらんを認め、RF or ACPAが陽性
- 体重は > 30kg, < 100kg

Excrusion criteria

- Bioによる治療歴があり、効果不十分で中止した場合
- 12週間以内にBioによる治療歴がある場合
- スクリーニング時点でClassIVのRA
- 5年以内に悪性腫瘍の既往がある
- T-SPOT陽性,X線で結核を疑う所見がある
- 臨床的に不安定な心筋梗塞,不安定狭心症,脳梗塞,脳出血

ランダム化と盲検化

- Placebo,100mg,200mg,400mg/200mg 群を無作為に2:1:2:2に割り付け
- 無作為化はinteractive web response systemを用いて中央で行われた
- 無作為化担当者は薬剤に番号をふり、治験担当者に通達し盲検化した
- 治験担当者は、患者情報を登録した後、無作為に治療群を割付けられ、薬剤番号が通達される
- Placebo,E6011は0,1,2,4,6,8,,,,,,,,,22で投与された

intervention

- Placebo, 100mg, 200mgは0, 1, 2, 4, 6, 8, …, 22とq2wで投与
- 400mg/200mgは0, 1, 2, 4, 6, 8, 10まで400mg, それ以降は200mgをq2wで22wまで継続
- 24w-104wまではopen-labelで200mg q2wで継続
- 製剤が100mg規格のため400mgは1度に4回皮下注

Primary outcome

- 12週時点でのACR 20 response rate

secondary outcome

- 24週時点でのACR 20 response rate
- 12週/24週時点でのACR 50/70 response rate
- 24週間におけるACR構成要素（圧痛/腫脹関節数、PGA、HAQ、CRP）の改善
- 24週にわたるDAS28-CRP, CDAIの変化
- 0,2,4,8,12,24週のCD16⁺ monocytesを測定

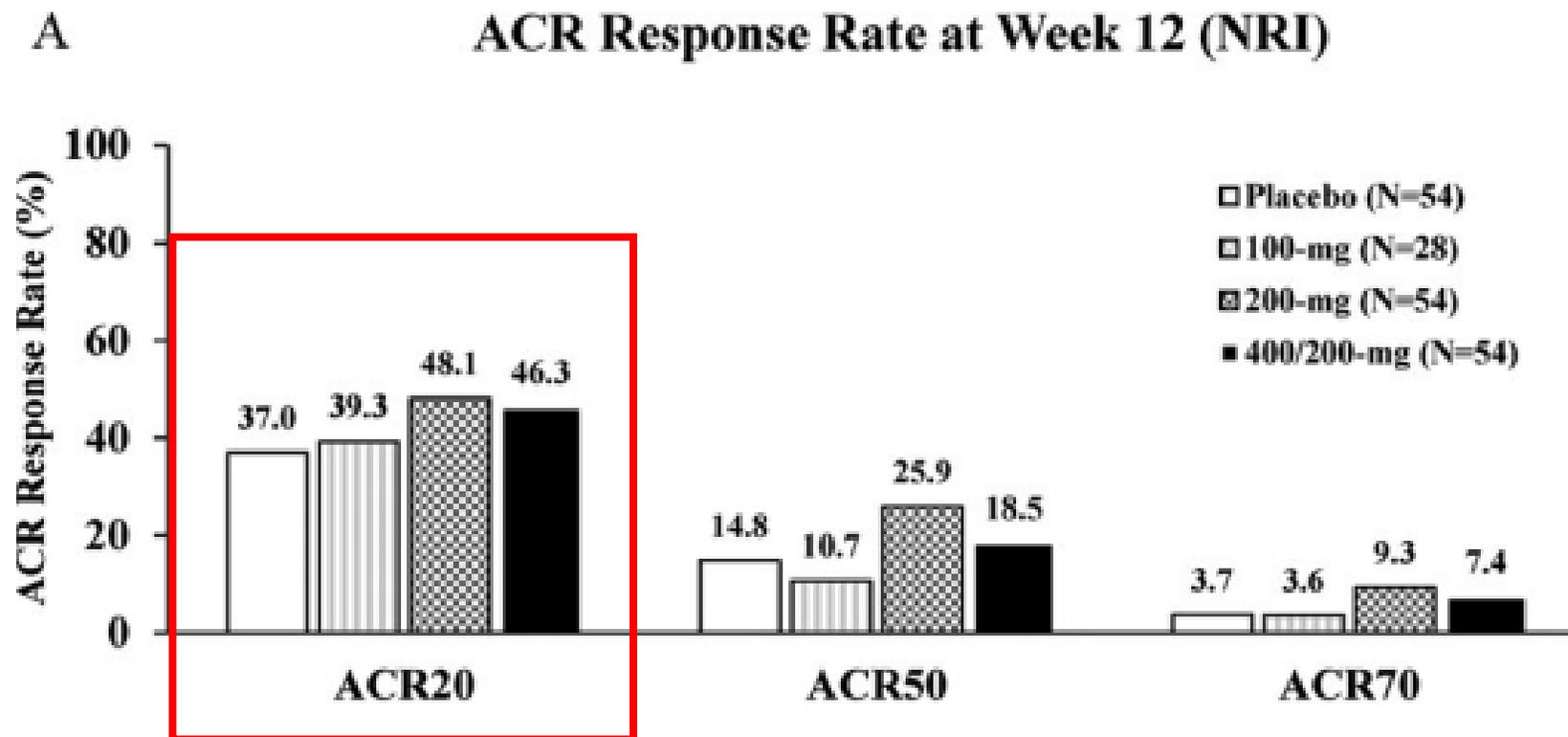
characteristics

- 年齢:50代
- 性別:80%女性
- 罹患期間:6-7年程度
- 過去のBio使用歴:20%前後
- MTX用量:10mg
- PSL使用歴:40%前後(400/200mg群で多め)
- DAS28-CRP:5前後

	E6011 /200-mg group (n = 54)
Age, years	55.2 ± 9.13
Sex, no. (%)	
Male	15 (27.8)
Female	39 (72.2)
Weight, kg	55.7 ± 11.2
RA duration, y	7.6 ± 7.38
Prior biologic	12 (22.2)
MTX dose, mg	10.1 ± 3.10
Oral glucocort	
Yes, no. (%)	31 (57.4)
Dose, mg/day	3.54 ± 2.13
RF-positive, no	44 (81.5)
Anti-CCP-posit	45 (83.3)
TJC (of 68 joint	16.6 ± 9.61
SJC (of 66 joint	13.5 ± 6.41
CRP at screen	1.34 ± 1.53
CRP at baselin	1.24 ± 1.63
DAS28-CRP	5.20 ± 0.93

Primary outcome

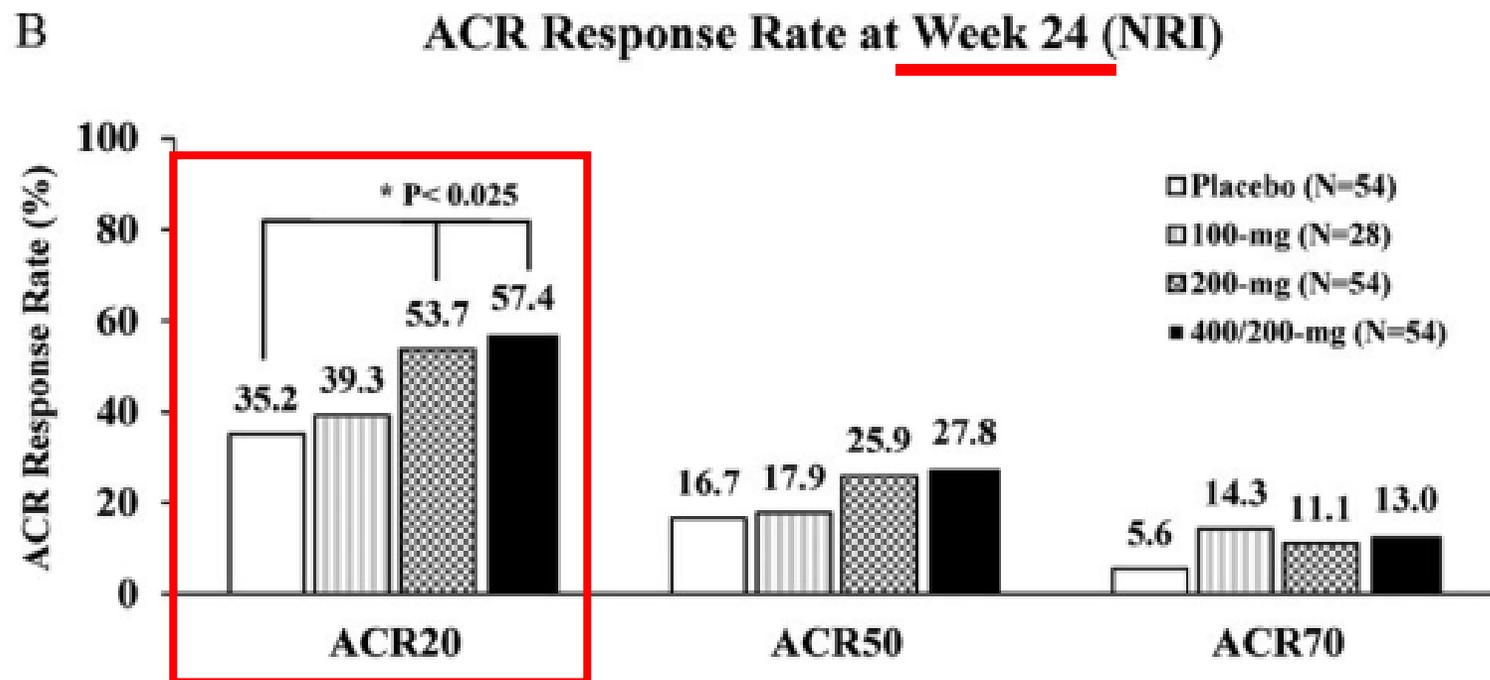
有意差なし



Placebo 37%, 200mg 48%, 400mg/200mg 46% (P=0.188)

secondary outcome

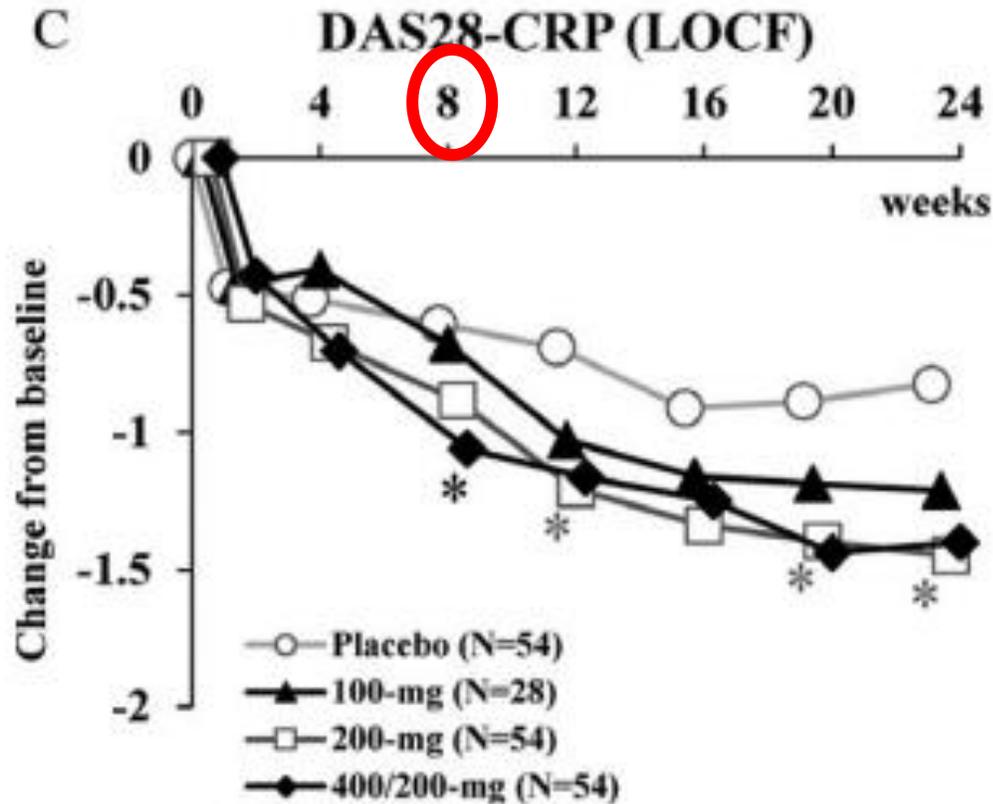
有意差あり



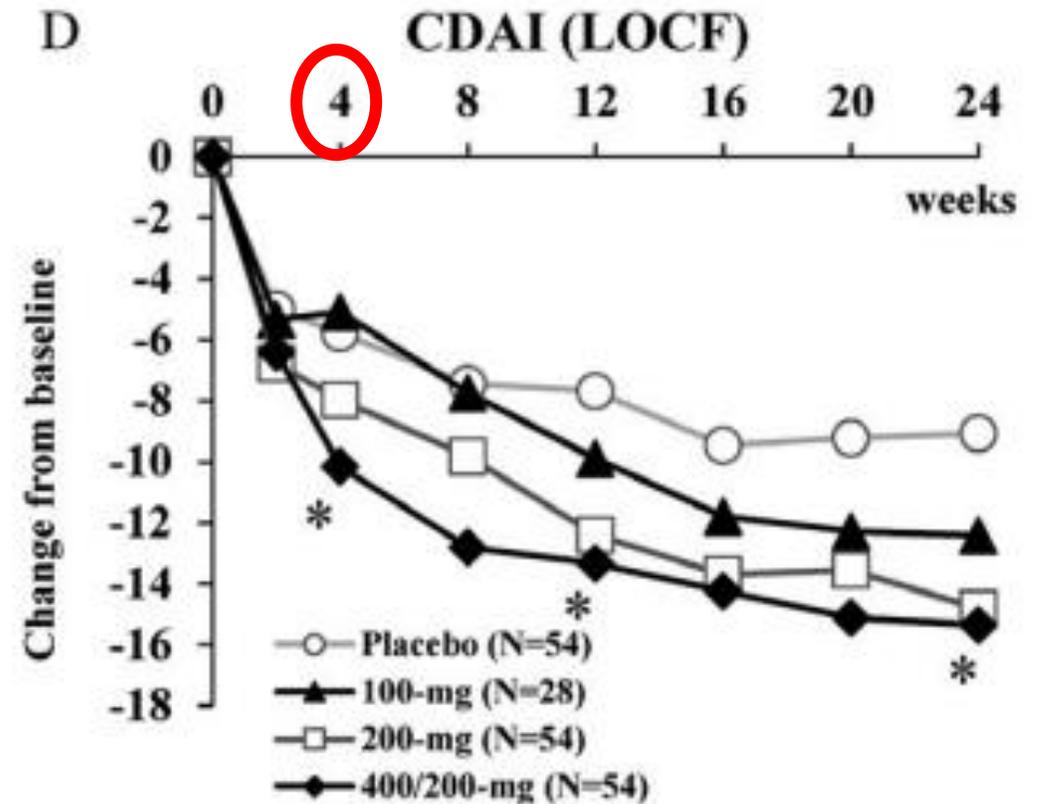
Placebo 35%, 100mg 39%, 200mg 53%, 400/200mg 57%
($P=0.023$ (200mg群), $P=0.01$ (400/200mg群))

secondary outcome

有意差あり



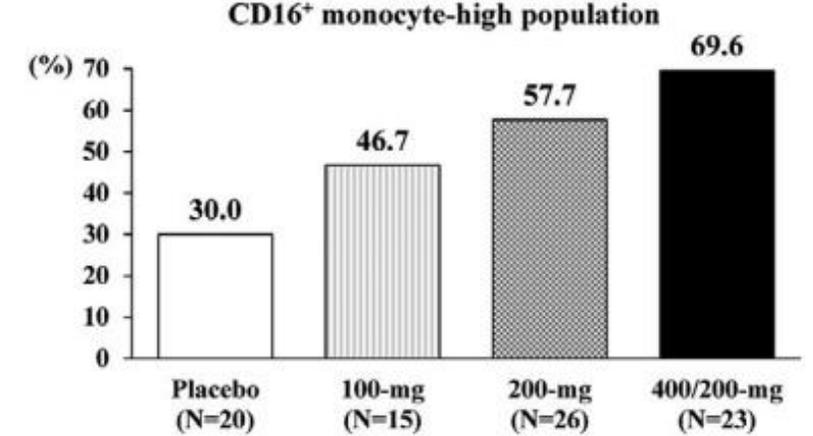
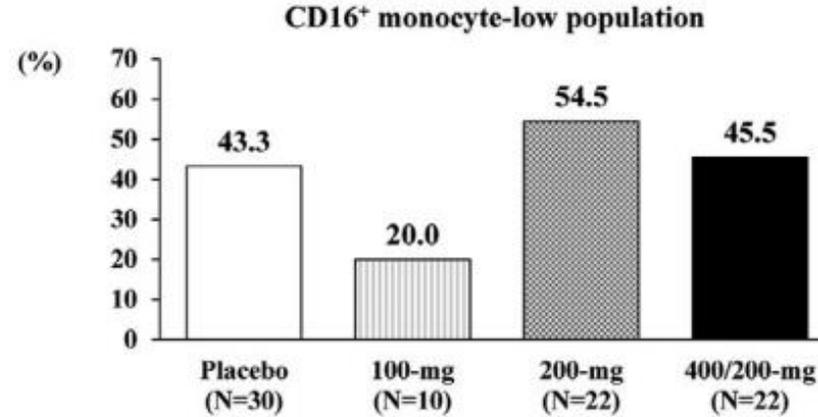
Placeboと比較して200mg,400/200mgは8週目に有意差あり



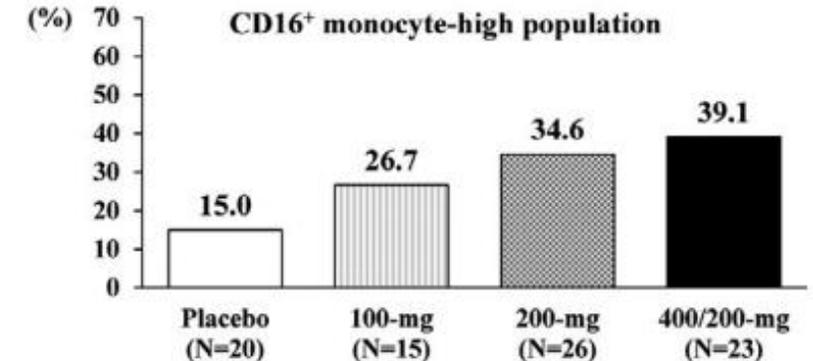
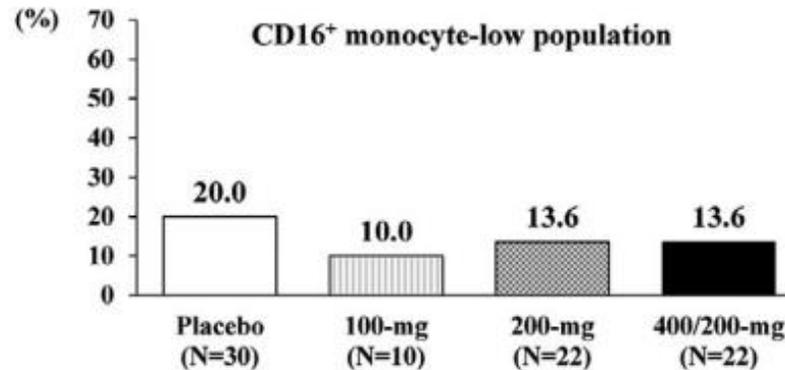
Placeboと比較して200mg,400/200mgは4週目に有意差あり

Biomarker

A ACR 20 Response Rate at Week 24 (NRI)

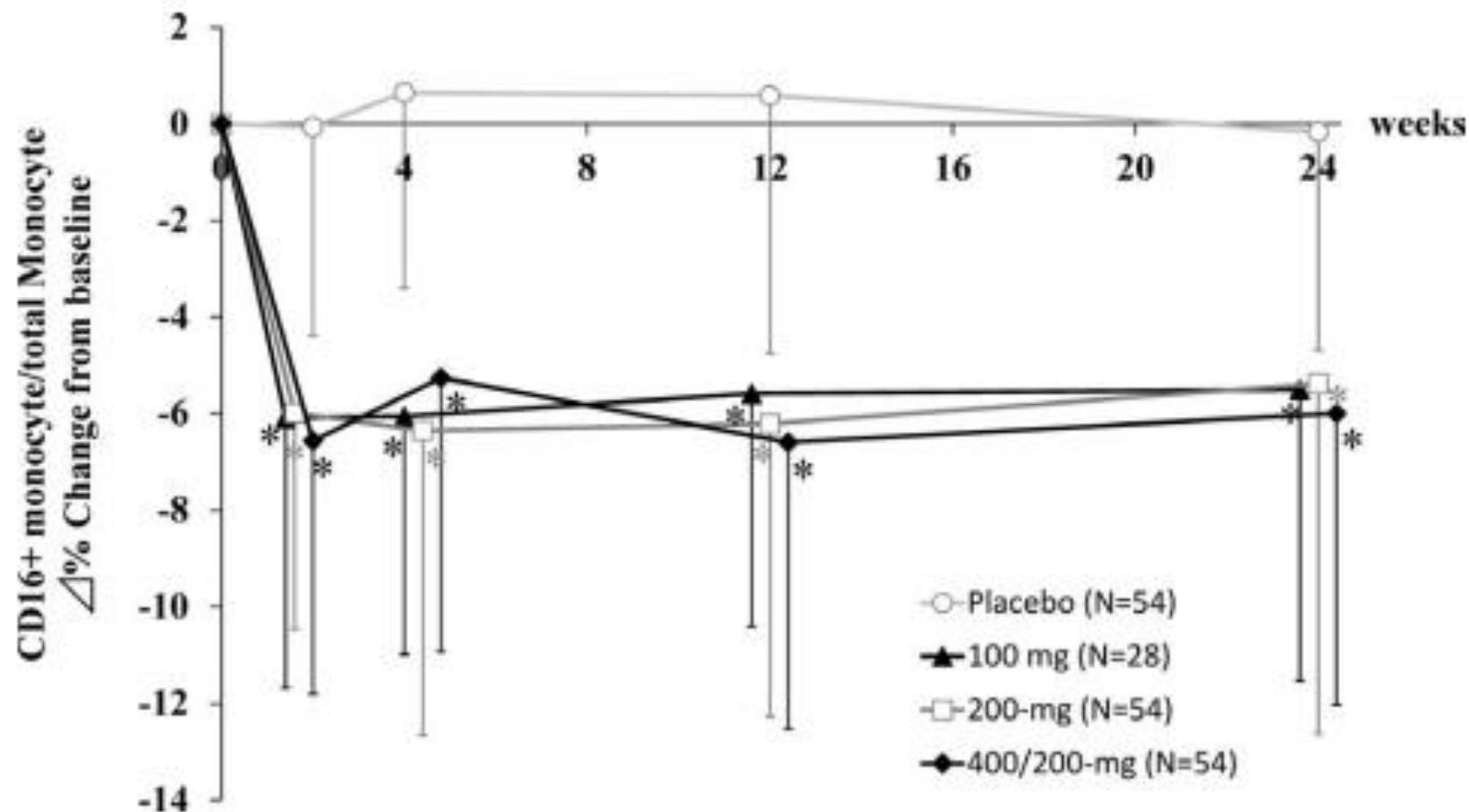


B ACR 50 Response Rate at Week 24 (NRI)



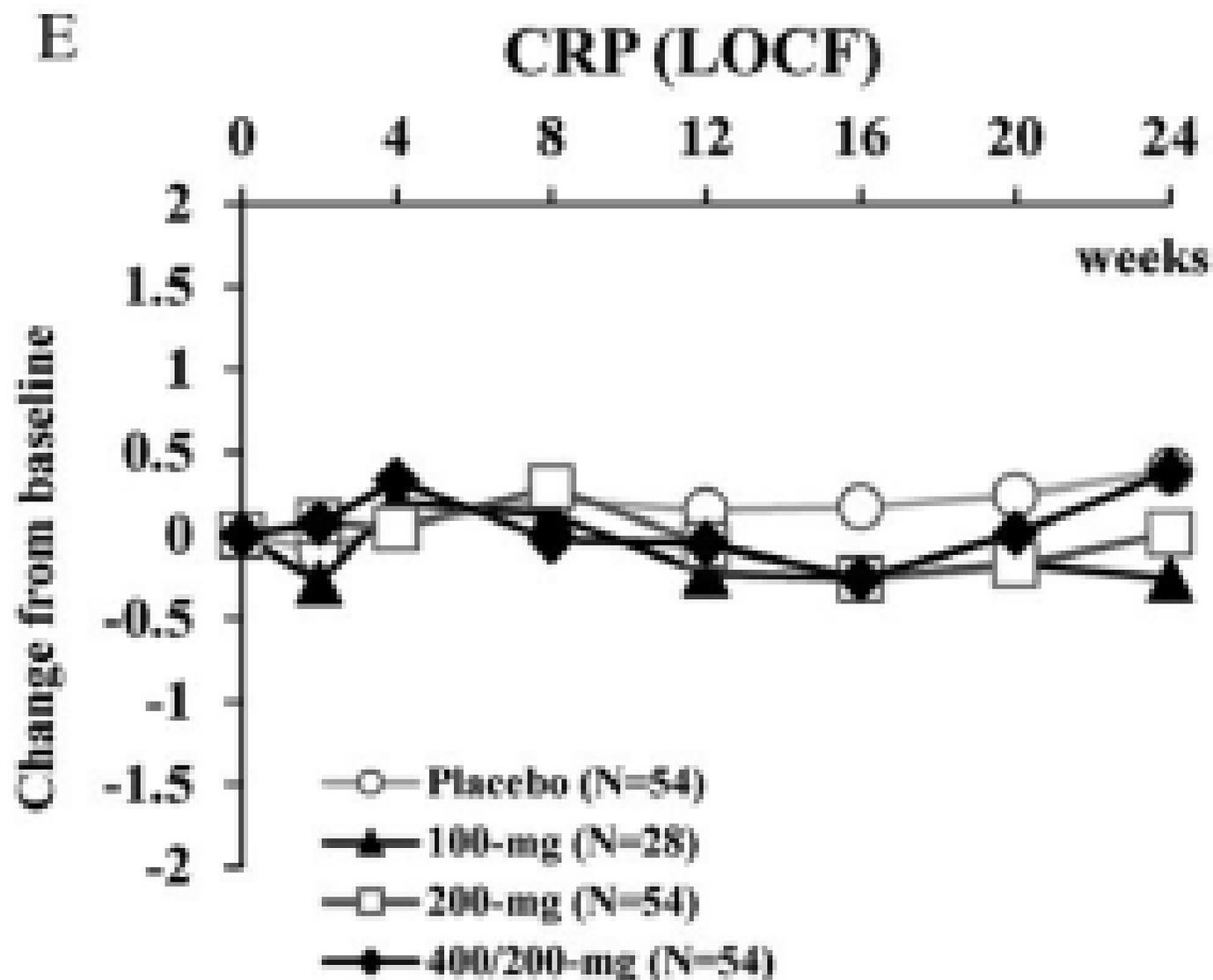
CD16⁺ monocyte高値群は用量依存性にACR20/50の反応率が高い

Biomarker



用量依存性にCD16⁺ monocyteが低下するわけではない

Biomarker



CRPは下がらない

safety

治療関連AEsは用量依存性の増加はない

死亡例なし

- 口内炎
- 気管支炎
- 腰痛
- 齲齒

	Placebo group (n = 54)	E6011 100-mg group (n = 28)	E6011 200-mg group (n = 54)	E6011 400/200-mg group (n = 54)	E6011 total (n = 136)
All AEs	34 (63.0)	19 (67.9)	38 (70.4)	43 (79.6)	100 (73.5)
Treatment-related AEs	12 (22.2)	13 (46.4)	18 (33.3)	23 (42.6)	54 (39.7)
AF maximum grade					
Grade 1	7 (13.0)	4 (14.3)	10 (18.5)	9 (16.7)	23 (16.9)
Grade 2	25 (46.3)	13 (46.4)	25 (46.3)	32 (59.3)	70 (51.5)
Grade 3	2 (3.7)	1 (3.6)	3 (5.6)	0	4 (2.9)
Grade 4	0	1 (3.6)	0	2 (3.7)	3 (2.2)
Grade 5	0	0	0	0	0
Serious AEs	2 (3.7)	1 (3.6)	2 (3.7)	3 (5.6)	6 (4.4)
Death	0	0	0	0	0
AEs leading to withdrawal	2 (3.7)	1 (3.6)	0	2 (3.7)	3 (2.2)
AEs that occurred in ≥5% of patients in any group					
Nasopharyngitis	16 (29.6)	7 (25.0)	10 (18.5)	18 (33.3)	35 (25.7)
URI	2 (3.7)	2 (7.1)	4 (7.4)	2 (3.7)	8 (5.9)
Stomatitis	1 (1.9)	0	2 (3.7)	5 (9.3)	7 (5.1)
Bronchitis	1 (1.9)	2 (7.1)	1 (1.9)	3 (5.6)	6 (4.4)
Back pain	1 (1.9)	1 (3.6)	3 (5.6)	2 (3.7)	6 (4.4)
Pharyngitis	2 (3.7)	0	3 (5.6)	2 (3.7)	5 (3.7)
Dental caries	0	0	0	3 (5.6)	3 (2.2)
Headache	3 (5.6)	0	0	1 (1.9)	1 (0.7)
Laboratory data					
Hemoglobin, gm/liter	-2.0 ± 9.7	-1.6 ± 7.2	0.5 ± 10.3	-3.3 ± 10.4	-1.4 ± 9.9
Lymphocytes, 10 ⁹ /liter	-0.05 ± 0.61	0.08 ± 0.38	-0.01 ± 0.34	-0.06 ± 0.57	-0.01 ± 0.45
Neutrophils, 10 ⁹ /liter	-0.09 ± 2.02	-0.40 ± 1.42	-0.34 ± 1.49	-0.39 ± 2.22	-0.37 ± 1.79
ALT, units/liter	0.6 ± 12.0	3.9 ± 26.5	3.4 ± 12.8	0.3 ± 14.1	2.3 ± 16.9
Creatinine, μmoles/liter	0.7 ± 5.7	1.9 ± 6.1	0.7 ± 5.2	2.0 ± 21.3	1.4 ± 14.0
HDL cholesterol, mmoles/liter	-0.04 ± 0.28	0.05 ± 0.28	0.02 ± 0.24	0.05 ± 0.28	0.04 ± 0.26
LDL cholesterol, mmoles/liter	0.01 ± 0.44	-0.05 ± 0.40	-0.03 ± 0.55	0.03 ± 0.44	-0.01 ± 0.48
Creatine kinase, IU/liter	5.4 ± 25.3	7.2 ± 26.4	2.1 ± 34.8	18.4 ± 74.0	9.6 ± 53.1

limitation

- 日本人のみの試験であるが、多施設で介入されている
- サンプルサイズ計算で12wのACR20を60%と評価していたが、結果は大幅に下回っていた
- CRPは低下せず全身性の炎症を抑制できないため、寛解を維持できず長期的に関節外症状の進行が懸念される
- 安全性について長期のフォローアップが必要
- X線での関節破壊の進行の評価が行われていない