








OPEN ACCESS

CLINICAL SCIENCE

Efficacy and safety of mavrilimumab in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Maria C Cid ¹, Sebastian H Unizony,² Daniel Blockmans,³ Elisabeth Brouwer ⁴, Lorenzo Dagna ^{5,6}, Bhaskar Dasgupta,⁷ Bernhard Hellmich ⁸, Eamonn Molloy,⁹ Carlo Salvarani ^{10,11}, Bruce C Trapnell,¹² Kenneth J Warrington,¹³ Ian Wicks,^{14,15} Manoj Samant,¹⁶ Teresa Zhou,¹⁶ Lara Pupim,¹⁶ John F Paolini,¹⁶ For the KPL-301-C001 Investigators

膠原病 Journal club 2022/6/28 田口 宏和

*マブリリムマブ：抗GM-CSF製剤

GM-CSF

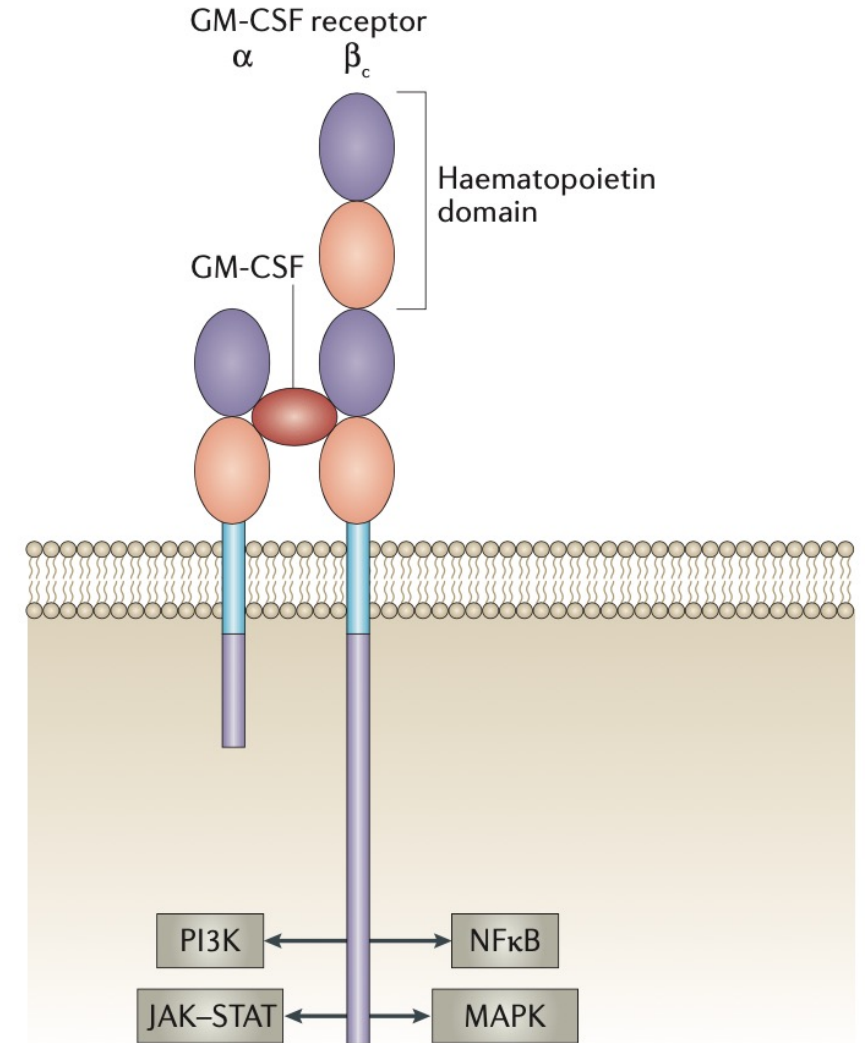
様々な細胞 (T, B, myeloid, tissue resident cells) で産生

骨髄系細胞の
分化促進

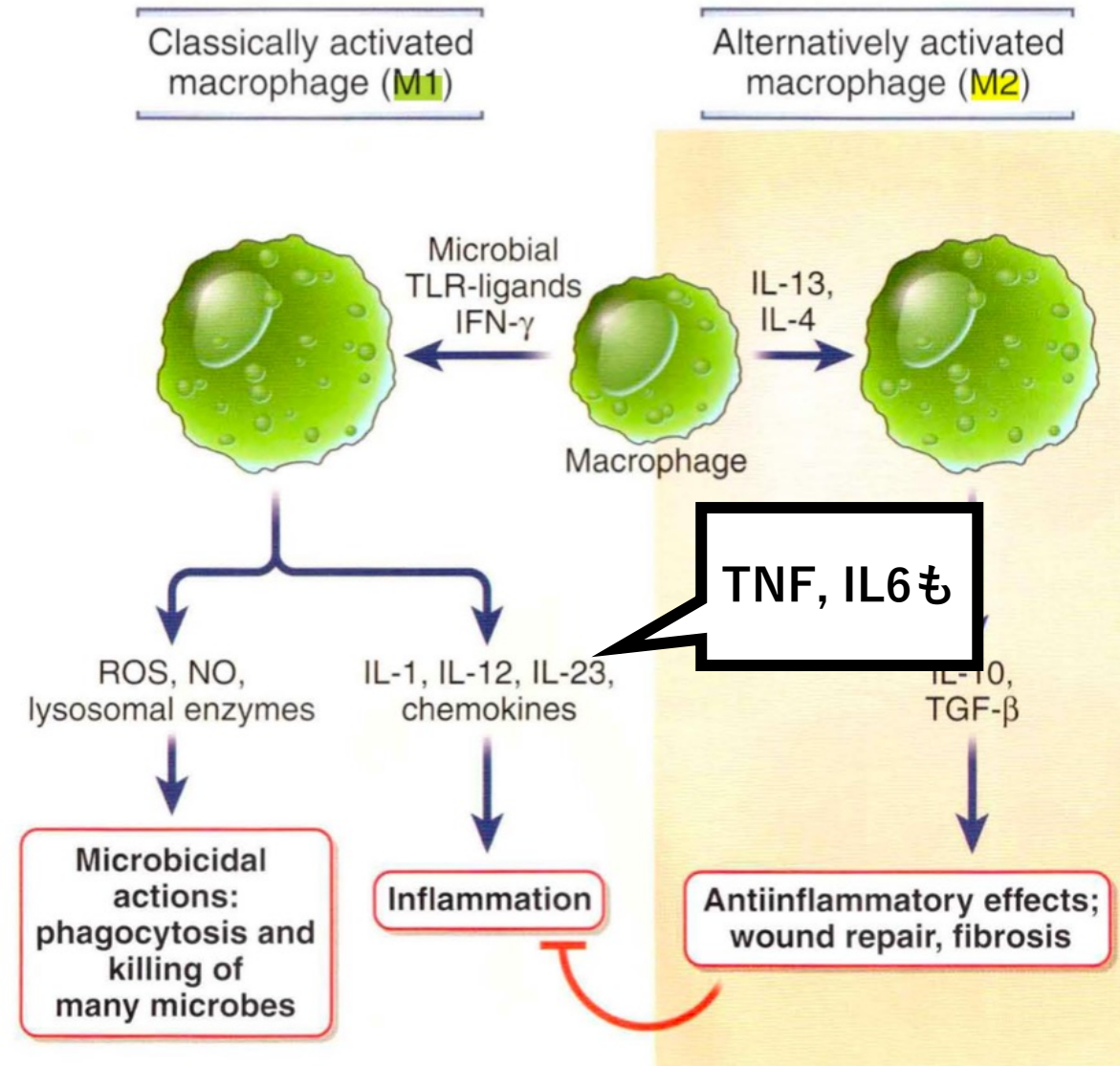
M ϕ の
M1極性化

好中球活性化

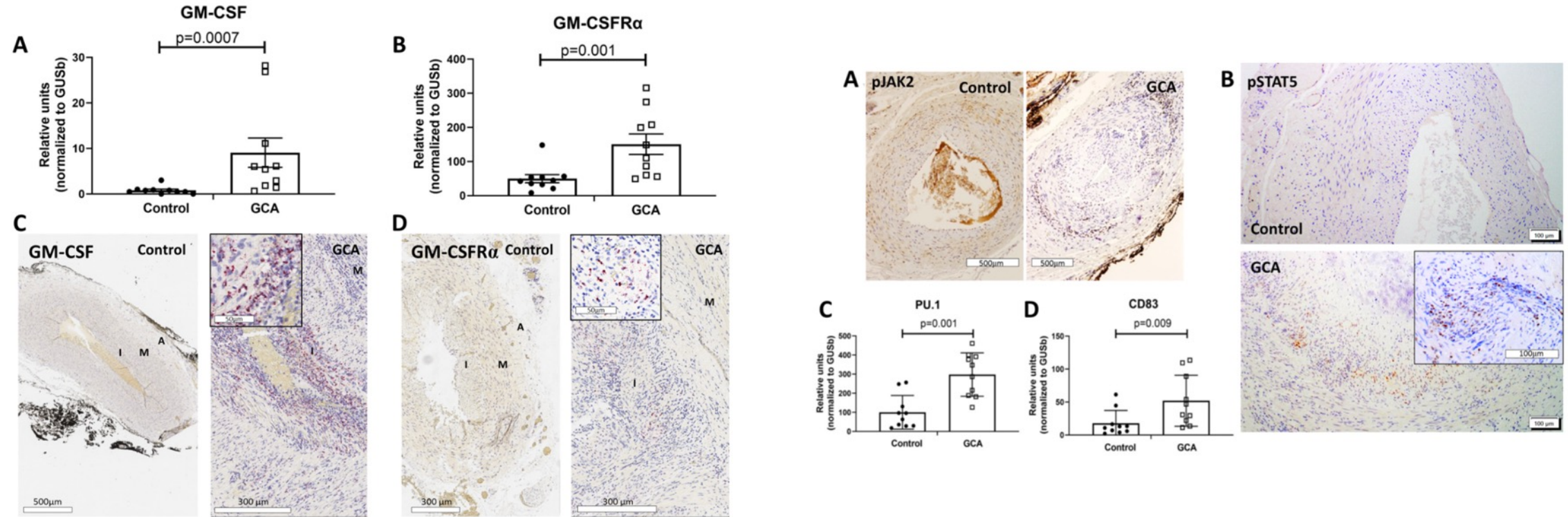
血管新生



M1-M2 マクロファージ



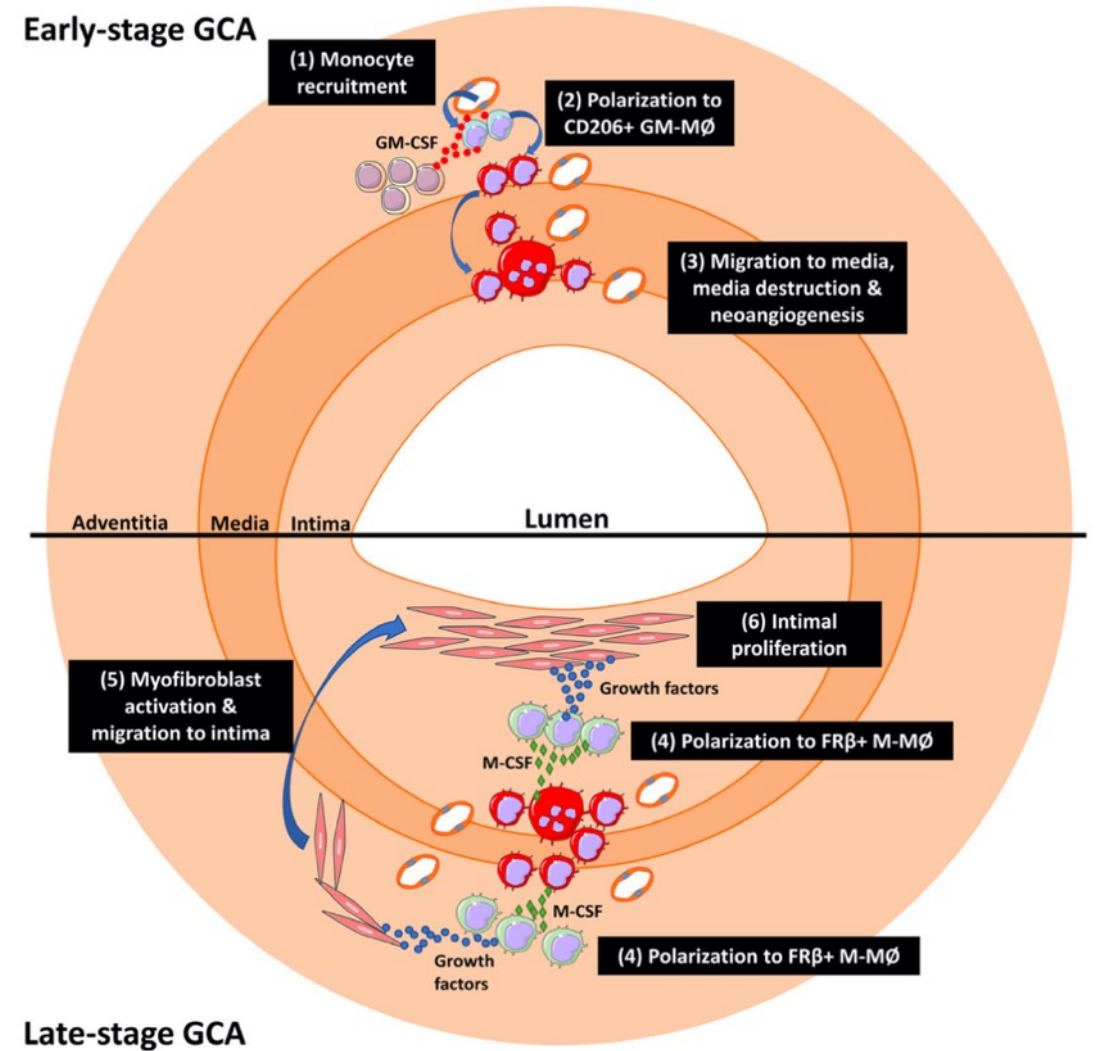
GCAにおけるGM-CSF



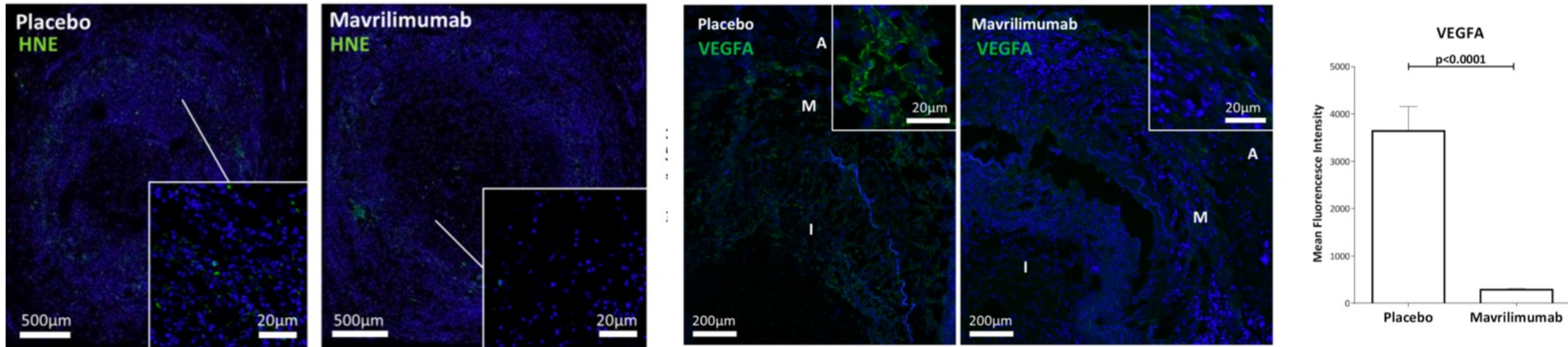
GCAの病変部位では
GM-CSF発現亢進+下流のJAK-STAT系のリン酸化が生じている

GCAにおけるGM-CSFの働き

- ① T細胞・血管平滑筋により単球が局所に浸潤。
- ② GM-CSFによってMφに分化。
- ③ 中膜へ移動し、組織障害性、血管新生が起こる。
- ④ 内膜へ移動したMφによって筋線維芽細胞が増殖し血管閉塞する。



マブリリムマブは炎症と破壊を抑える



HNE：脂質過酸化化物で、組織障害をすすめる
VEGFA：血管新生因子

今回の論文

P：活動性のあるGCA患者(新規+再発)

I：PSL+ Mavrilimumab 150mg 皮下注/2週間

C：PSL+ プラセボ 皮下注/2週間

O：再燃するまでの期間

研究の背景

- TCZ投与患者の24～30%が1年以内に再燃し、そのうち約5～8%が副作用のために治療を中断している。
- TCZを使用するとCRP/ESRの信頼性が低くなる。
- MTXやABTその他など他の薬剤は効果が限定的とされている。

CRP/ESRでのモニタリングを可能にしながら、GCAの寛解を安全に維持する新しい治療法が必要とされている

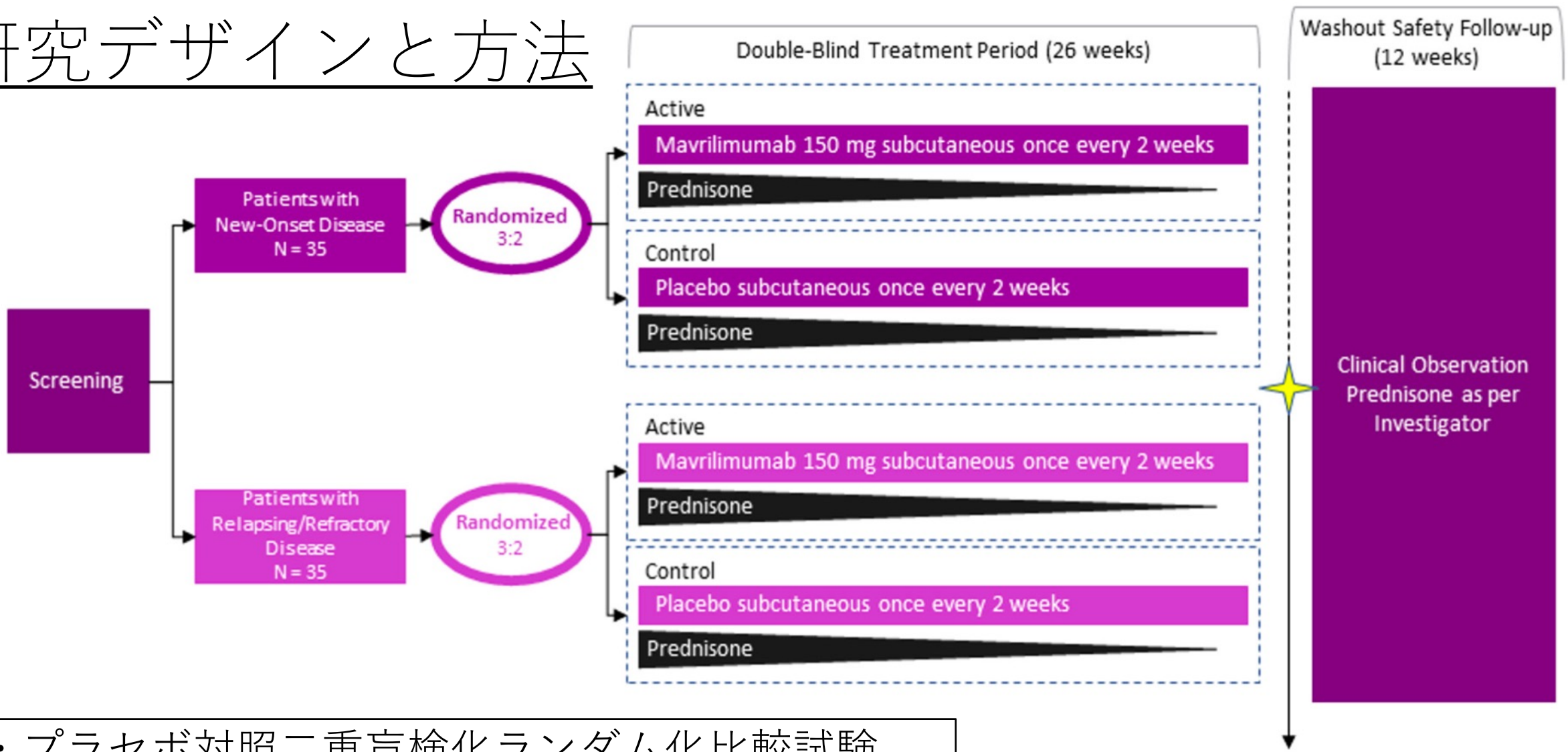
主な適格基準

- ・新規発症あるいは、再燃/治療抵抗性のGCA
- *GCAの診断：TAB、画像(側頭動脈エコー、CTA、MRA、PET-CT)
- ・6週間のスクリーニング期間が設けられ、スクリーニング0日目に全患者がPSL 60mg内服を開始している。

主な除外基準

- ・スクリーニング前8週間に生物学的製剤を使用
- ・スクリーニング前4週間にHCQ、AZA、CY、MMFを使用(MTX o.k.)
- ・スクリーニング前4週間にGC(筋注・関節注射・静注)を使用

研究デザインと方法



- プラセボ対照二重盲検化ランダム化比較試験
- 15カ国(北米、欧州、豪州)にある50の医療機関
- 2018年9月20日から2020年1月27日

Primary Efficacy Endpoint
Time to Flare

GCの減量

- Giacta studyの26wk減量レジメン(26週で0mgに減量)
- 再燃などで減量プロトコルから外れた場合には研究から除外

再燃時の対応

- マブリリムマブ/プラセボは中止
- GCの増量、免疫抑制薬を追加

*寛解の定義：GCAの兆候と症状がなく、ESR<20mmまたはCRP<1mg/dL

*再燃の定義：ESR \geq 30 mmまたはCRP \geq 1 mg/dLの上昇、かつGCAの兆候の出現/悪化

Cranial	<ul style="list-style-type: none">• 頭痛、側頭部圧痛、頭皮痛、虚血症状、顎跛行• GCAに関連したTIAや脳卒中(治験担当医師の判断)
Extra cranial	<ul style="list-style-type: none">• PMR症状、末梢循環不全による跛行• 画像所見の新規出現、または悪化

主要評価項目

再燃までの期間(<26週)

副次評価項目(一部)

26週における寛解維持率 (Keyとなる副次評価項目)

ESR/CRPの上昇までの時間

GC tapering終了、かつESR/CRPの陰性化持続の割合

結果

患者背景 (ランダム化3日前)

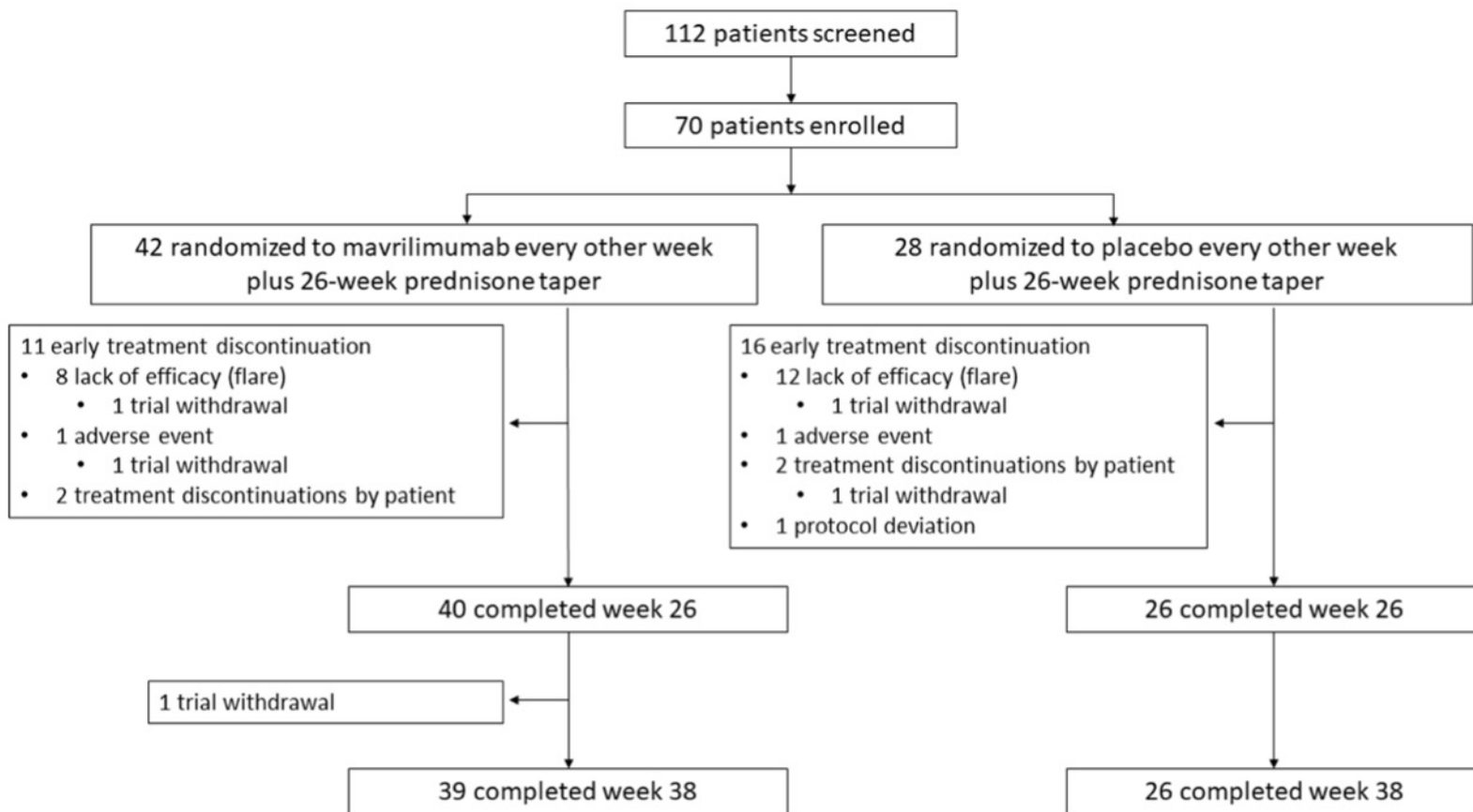
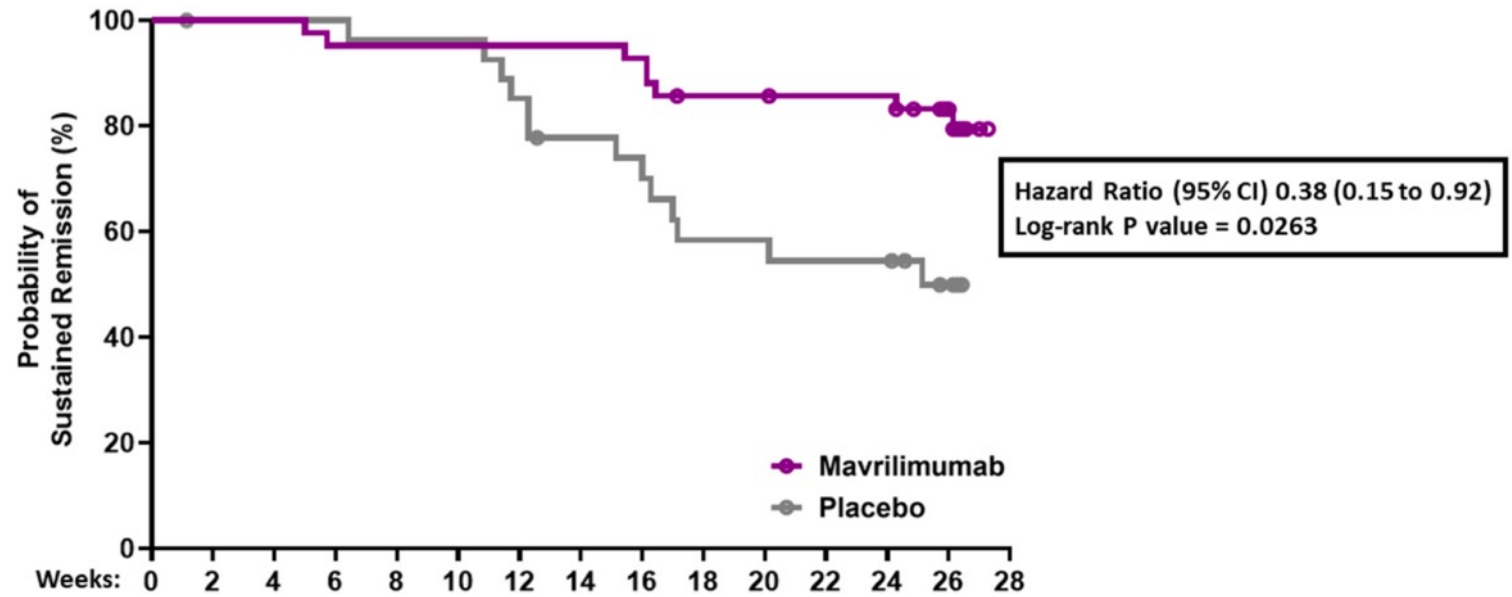


Table 1 Baseline characteristics of the intention-to-treat population†

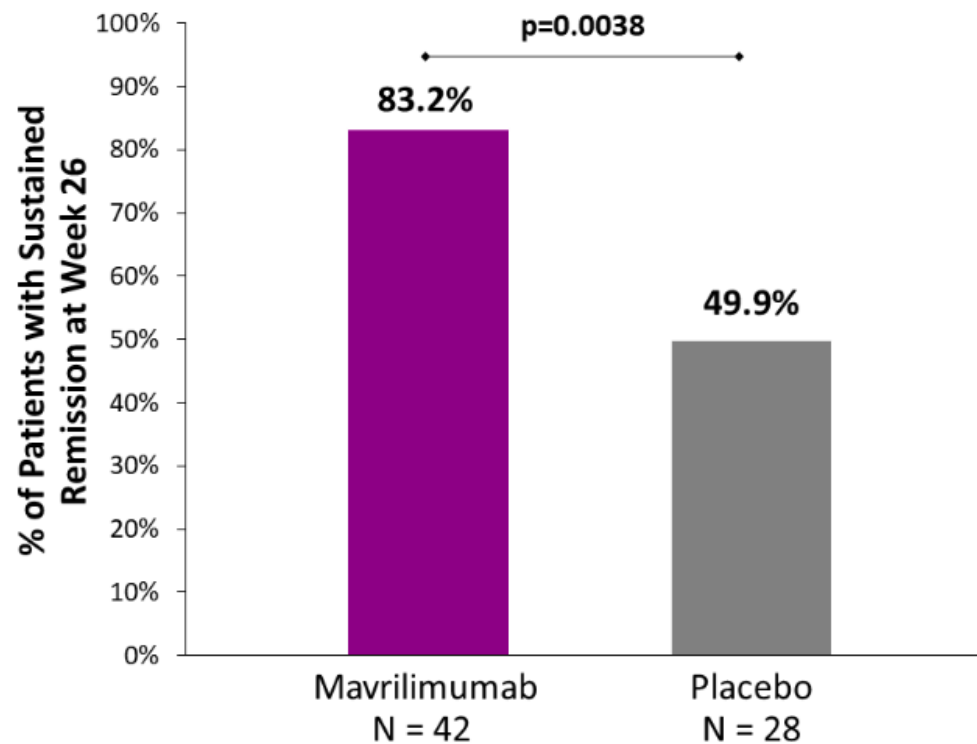
	Mavrilimumab‡ (n=42)	Placebo (n=28)
Age (years)	69.7 (7.0)	69.7 (8.3)
Sex		
Male	10 (24%)	10 (36%)
Female	32 (76%)	18 (64%)
Race		
White	40 (95%)	28 (100%)
Other	2 (5%)	0
Hispanic or Latino ethnicity	1 (2%)	2 (7%)
Weight (kg)	70.9 (18.7)	71.1 (12.0)
Body mass index (kg/m ²)	26.2 (6.8)	26.1 (3.6)
Prior treatment		
Glucocorticoids	42 (100%)	27 (96%)
Methotrexate	0	1 (4%)
Diagnostic confirmation		
By positive temporal artery biopsy	22 (52%)	9 (32%)
By positive imaging	29 (69%)	22 (79%)
Time since diagnosis (months)	7.9 (15.4)	9.8 (21.8)
Giant-cell arteritis		
New onset*	24 (57%)	11 (39%)
Relapsing/refractory*	18 (43%)	17 (61%)
Giant-cell arteritis type		
Cranial signs or symptoms	32 (76%)	21 (75%)
Extracranial signs or symptoms	9 (21%)	6 (21%)
C reactive protein level (study eligibility value) (mg/dL)	4.7 (4.7)	3.6 (3.2)
Erythrocyte sedimentation rate (study eligibility value) (mm/hour)	57.0 (24.6)	55.1 (30.2)
Prednisone starting dose		
≤30 mg	16 (38.1)	14 (50.0)
>30 mg	26 (61.9)	14 (50.0)

再燃までの時間(主要評価項目)



再燃までの時間	マブリリムマブ(週)	プラセボ(週)	HR(週)	p value(週)
全患者(42人)	Not estimable(NE)	25.1 _(16-NE)	0.38 _(0.15-92)	0.026
新規発症患者(24人)		NE _(11.7-NE)	0.29 _(0.06-1.31)	-
再燃患者(18人)		22.6 _(16-NE)	0.43 _(0.14-1.3)	-

寛解維持率の差(Keyとなる副次評価項目)



寛解維持(副次評価項目)がプラセボより良かった。

その他の副次評価項目

	マブリリムマブ	プラセボ	P value
ESR上昇までの時間(週)	26.1(16.1-NE)	12.1(8.1-16.6)	0.028
CRP上昇までの時間(週)	NE(8.1-NE)	12.3(3.3-12.4)	0.038
GCAの兆候/画像所見出現までの時間(週)	NE(NE-NE)	25.1(15.1-NE)	0.065
26週でのGC積算量	2074mg	2403mg	0.067
26週でESR上昇なくGC tapering*できた割合	19人(45.2%)	4人(14.3%)	0.020
26週でCRP上昇なくGC tapering*できた割合	10人(23.8%)	4人(14.3%)	0.55
26週でGCAの兆候なくGC tapering*できた割合	30人(71.4%)	9人(32.1%)	0.0031
38週でのGC積算量	2465mg	2845mg	0.16

*26週までに開始時にGC 60mgだった場合には1mg/dayに、<60mgだった場合は終了できている

安全性

- 有害事象はマブリリムマブで78.6%、プラセボで89.3%
- 視力低下、死亡、肺胞蛋白症のイベントはなかった。
- 感染症はマブリリムマブで42.9%、プラセボで35.7%で重篤なものはなし。
- 投与中止になった契機の有害事象(各1件) *試験薬と無関係と判断
：マブリリムマブで認知症、プラセボで胸痛

Discussion

◎プラセボに比較して寛解維持率が高く、安全性も示された。

- これまでの薬剤(CD4⁺TH17)と異なり、CD4⁺Th1の活性を抑えられるのが再燃が少ない原因かもしれない。
- GCの累積投与量は、プラセボ群の再発までの期間が平均25.1週と観察期間(26週)と近かったことも影響し有意差が出なかった。
→より長期の観察期間があれば有意差があったかもしれない。
- Entryの時点で初発と再燃を均等配分できなかった。
- 主要評価項目は統計的な有意差を出すことができなかった(設定の問題?)。