

ORIGINAL ARTICLE

# Trial of Intravenous Immune Globulin in Dermatomyositis

R. Aggarwal, C. Charles-Schoeman, J. Schessl, Z. Bata-Csörgő, M.M. Dimachkie, Z. Griger, S. Moiseev, C. Oddis, E. Schiopu, J. Vencovský, I. Beckmann, E. Clodi, O. Bugrova, K. Dankó,\* F. Ernste, N.A. Goyal, M. Heuer, M. Hudson, Y.M. Hussain, C. Karam, N. Magnolo, R. Nelson, N. Pozur, L. Prystupa, M. Sárdy, G. Valenzuela, A.J. van der Kooi, T. Vu, M. Worm, and T. Levine, for the ProDERM Trial Group†

ProDERM trial (Progress in Dermatomyositis trial)

膠原病 Journal club 2022/11/1 田口 宏和

# 皮膚筋炎に対するIVIgの位置づけ

IVIgは皮膚筋炎に対する治療の**2nd line** (重症/嚥下機能障害ありなら1st line)  
2g/kg を2-5日間で分割 4-6週毎に6回まで。

Connolly M C, et al. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2022 Jun;36(2):101762  
Enk A, et al. Eur J Dermatol. 2009 Jan-Feb;19(1):90-8

## [既報：質の高い研究はほとんどどない]

- 15人の再発性皮膚筋炎に対するIVIgの効果を見た**RCT**。  
IVIg 2g/kg単回投与/月を3回またはPBOと比較。IVIg群で有意に筋力が回復した。  
Dalakas C M, et al. N Engl J Med. 1993 Dec 30;329(27):1993-2000
- 26人のIIM(PM16人/DM10人)に対するIVIgの効果を見た**RCT**(日本)。  
IVIg 0.4g/kg/dayを5日間またはPBOと比較。MMTもCKも改善に有意差がなかった。  
Saito E, et al. Mod Rheumatol. 2008;18(1):34-44
- 15人のPSL $\geq$ 1mg/kgで治療されたことがある皮膚筋炎に対するIVIgの効果を見た12週間の**観察研究**(日本)。  
IVIg 0.4g/kg/dayを5日間。MMT、CK値(12週後に1259.8 IU/L $\rightarrow$ 219.3 IU/L)が改善した。  
Miyasaka N, et al. Mod Rheumatol. 2012 Jun;22(3):382-93
- 7人の治療抵抗性IIM(PM4人/DM3人)に対するMMF+IVIgの効果を見た平均41ヶ月の**観察研究**。  
IVIg 1g/kg(2日間投与)/月を6回。MMT、CK(1869 IU/L $\rightarrow$ 153 IU/L)が改善した。  
Danieli G M, et al. Autoimmun Rev. 2009 Dec;9(2):124-7

# 皮膚筋炎におけるIVIgの作用機序

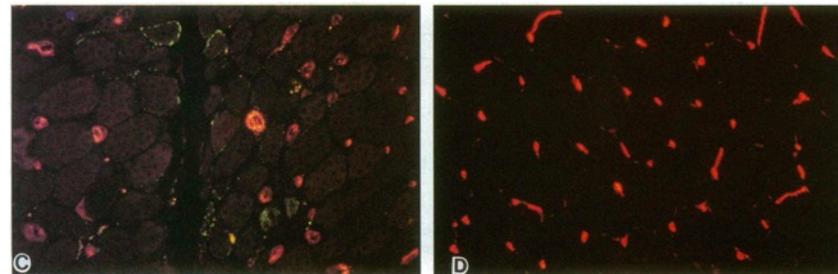
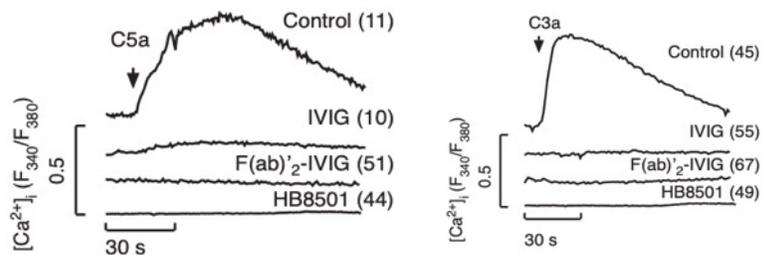
- IVIgの作用機序の詳細はわかっていない。
- 下記の機序も臨床的にどう重要かは不明。

[現時点で推測されていること：補体の沈着による筋障害の抑制が主な機序?]

- 皮膚筋炎ではMACが筋肉内毛細血管に沈着することによって微小血管障害が生じる。

Kissel T J, et al. N Engl J Med. 1986 Feb 6;314(6):329-34

- in vivoでIVIgを投与するとC3a/C5aによる反応が抑制される。
- 皮膚筋炎患者の血清にIVIgを投与すると、筋肉内のMAC沈着が消失する<sup>3)</sup>。



\*緑がMAC

左(C)：IVIg 前

右(D)：IVIg 後

Basta M, et al. Nat Med. 2003 Apr;9(4):431-8

Basta M, et al. J Clin Invest. 1994 Nov;94(5):1729-35

- Cellular Fc  $\gamma$  Rへの自己抗体の結合を阻害している可能性がある(IIMでは検証されていない)。

Lünemann D J, et al. Nat Rev Neurol. 2015 Feb;11(2):80-9

# 今回の論文：ProDERM trial

- これまでに質の良いIVIgの研究はなく、FDAにも承認されていない。  
(\*ProDERM trialの結果を受けて2021年にFDA承認)
- 皮膚筋炎におけるIVIgの有効性と安全性を検討するために行われた。

Aggarwal R, et al. Medicine (Baltimore). 2021 Jan 8;100(1):e23677

**P**

18-80歳の活動性の皮膚筋炎

**I**

IVIg 2.0g/kg(各2-5日で分割) 4wkごと4回

**C**

PBO(0.9%NaCl) (各2-5日で分割) 4wkごと4回

**O**

16週時点でTotal Improvement Scoreが改善を維持

# 研究デザインと方法

- 2017/2-2019/11、北米と欧州の36医療機関
- 二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験(第3相)
- PhGAで層別化(0-3/4-6/7-10)
- n=95でIVIg : PBO=1 : 1に配分

1

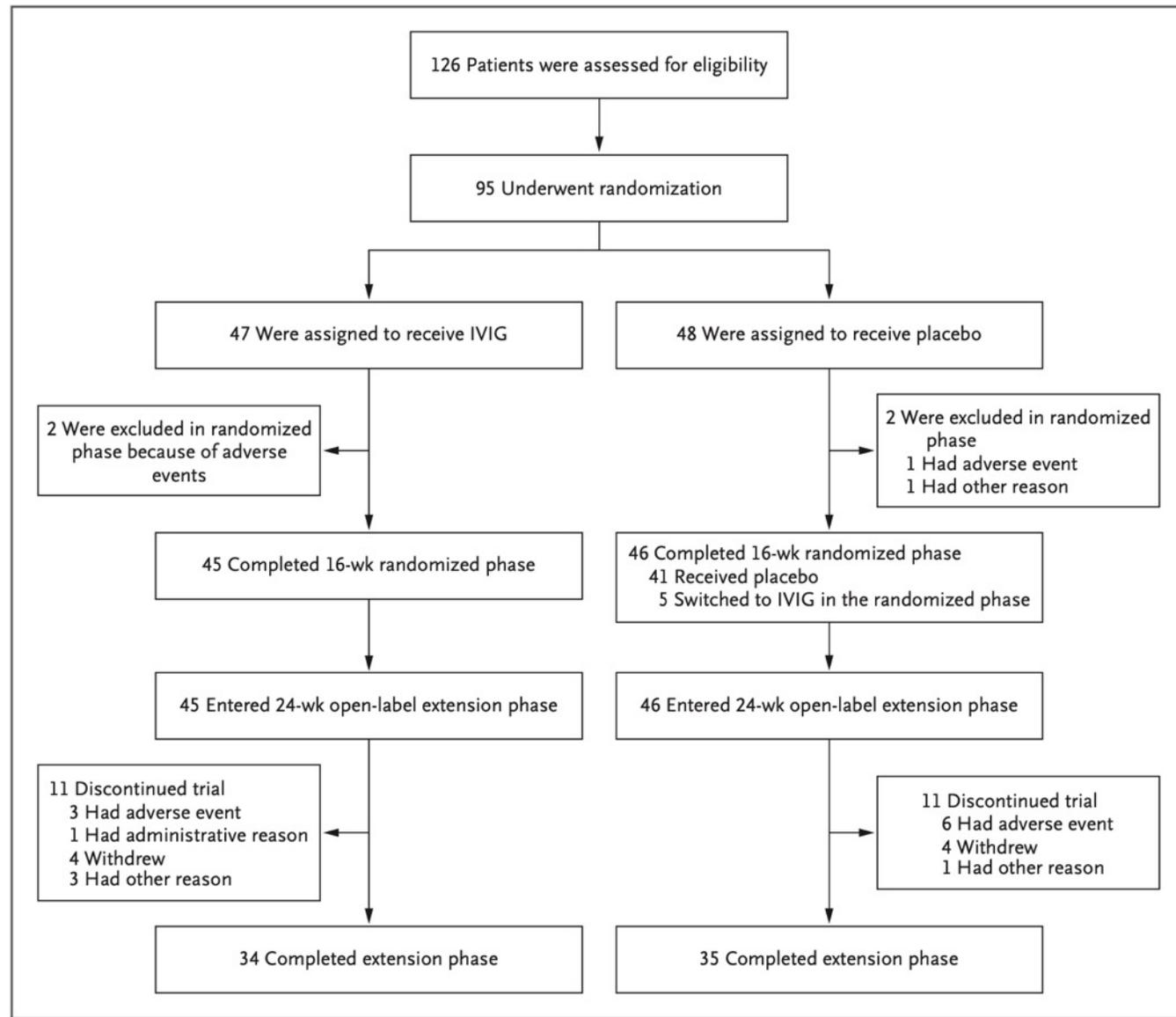
16週の Randomized phase

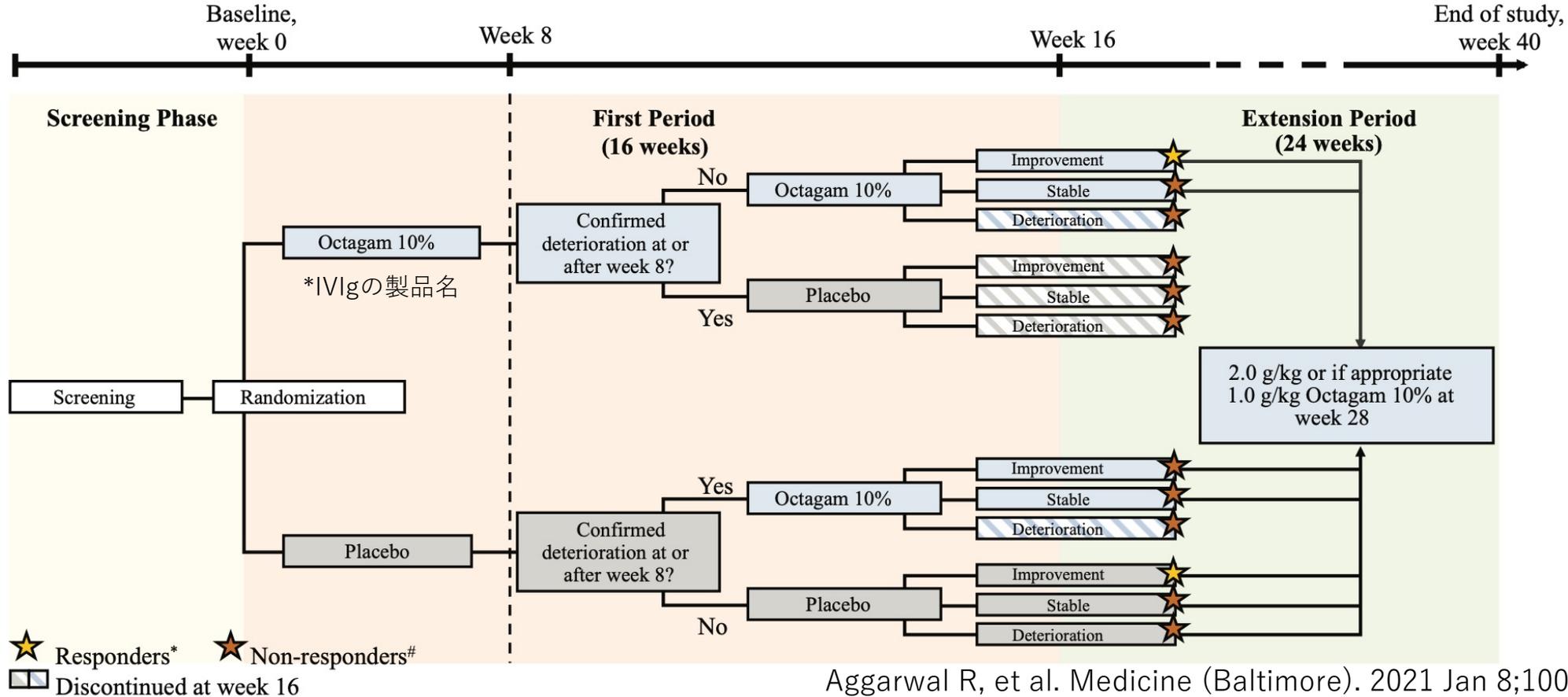
- \* IVIg 47名→45名(96%)が完遂
- \* PBO 48名→46名(96%)が完遂

2

24週の Open-Label Extension phase

- \* IVIg 45名→34が完遂
- \* PBO 46名→35名が完遂





Aggarwal R, et al. Medicine (Baltimore). 2021 Jan 8;100(1):e23677

- ・盲検化：医師・患者は盲検化、薬剤師は非盲検。輸液パックはカバーで隠される。
- ・悪化時には別の群へ移行(-8週)、または試験から除外される(8-16週)。
  - PBO群→IVIg群は5名(2名は悪化により、3名は誤って移行した)。IVIg群→PBO群は0名。
- ・悪化した人以外全員が16-40wkの非盲検期間に移行。全患者がIVIgを2g/kgで4週ごとに6回投与。
- ・治験担当医師の判断で安定した患者は28週から1g/kgに減量できる。
- ・全期間で、血栓塞栓症が疑われる場合には試験から除外：Well'sスコア・下肢エコー・D-dimerで評価する。

# 主な適格基準

- ・ 18-80歳でBohan and Peter criteriaでdefiniteあるいはprobable(筋生検は不要)。
- ・ MMT-8<142点でかつ他の5つの指標の2個以上が異常。
- ・ GC±2剤までの免疫抑制薬を使用しており、治療が4週以上安定している。

5つの指標：Physician's VAS、Patients VAS、筋外病変 VAS、HAQ、筋原性酵素(CK/AST/ALT/LDH/aldolase)

# 主な除外基準

- ・ IBM、JDM、ADM、壊死性筋炎、PM、Overlap myositis(SS除く)、悪性腫瘍関連、薬剤性。
- ・ PSL>20mg、指定以外の治療薬(事項で記載)。
- ・ 血栓塞栓性イベントの既往がある、NYHA≧IIIの心疾患。

# 薬剤、悪化時の対応

## ○他剤の使用(右表のものが使用可能)

- ・登録の3ヶ月以上前に開始し、4週間以上前に投与量が安定。
- ・Bio、CY、IVIg、GC外用は登録前特定期間は使用不可。
- ・非盲検期間：併用薬の漸減/中止は治験担当医師の裁量で可能。

## ○GCの減量

- ・盲検期間は登録時の投与量を維持しなければならない。
- ・非盲検期間は漸減、中止可能。
- ・減量プロトコルはなく、治験担当医師の裁量による。

## ○悪化時の対応

- ・8週以後で悪化：盲検化維持のまま他方の群に移動。
- ・8-16週で悪化：16週時点で試験から除外。

\*悪化の定義：以下のどれかを満たす場合。

- ・PhGAの2点以上の悪化 + MMT-8が20%以上悪化する。
- ・global extra-muscular activityが2点以上悪化する。
- ・6項目のうち3項目が20%以上悪化する。

Drug	Washout Period	Maximally allowed stable dose as concomitant therapy
<b>Immunosuppressive Drugs</b>		
Methotrexate	8 weeks	25 mg/week
Azathioprine	8 weeks	2 mg/kg
Cyclosporine	8 weeks	2 mg/kg
Tacrolimus	8 weeks	0.2 mg/kg
Mycophenolate mofetil	8 weeks	3000 mg daily
Leflunomide	3 months	20 mg daily
<b>Other</b>		
Hydroxychloroquine	8 weeks	200 mg daily
Corticosteroids	8 weeks	20 mg daily

Drug	Washout Period
Monoclonal antibodies (e.g. adalimumab, infliximab, certolizumab, golimumab, abatacept, tocilizumab)	8 weeks
Rituximab	12 months or 6 months plus normal CD19 count
Cyclophosphamide	3 months
IGIV	6 months
Etanercept	4 weeks
Anakinra	2 weeks

# 主要評価項目

**16週におけるTISの改善(TIS  $\geq$  20点)率**

## Keyとなる副次評価項目

TIS  $\geq$  40点 (Moderate improvement)

TIS  $\geq$  60点 (Major improvement)

Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severe Indexの変化

\*CDASI：皮膚筋炎の皮膚所見の評価指標。

- ・ ActivityとDamageに分けて部位ごとに計算。
- ・ Activity：紅斑、癬痕、隆起/潰瘍、爪周囲の変化、脱毛、Gottron兆候
- ・ Damage：色素沈着/毛細血管拡張、石灰沈着、Gottron兆候

# Total Improvement Score, TIS

$$[\mathbf{PhGA} \times 2] + [\text{PtGA}] + [\mathbf{MMT8} \times 3] + [\text{HAQ} \times 1.5] + [\text{Extramuscular} \times 1.5] + [\text{筋原性酵素}]$$

○以下の6項目の合計で計算される\*(ネットに計算機あり)

- 中核指標：**MMT-8**(0-150点)
- Visual Analogue Scale(0-10点)：  
**Physician(PhGA)/Patient's global assessment(PtGA)** of disease activity  
Extra-muscular disease activity
- その他：HAQ(8項目各3点)、筋原性酵素(CK/AST/ALT/LDH/aldolase)

\*最低限 MMT-8とPhGAがあれば計算できる。

\*\*頸部屈筋、三角筋、上腕二頭筋、手首伸筋、大殿筋、中殿筋、大腿四頭筋、足関節背屈筋

○TISの得点の評価

- 0-100点で、数字が大きいくほど改善。
- TIS  $\geq$  20点を改善と取る (minimal improvement)。
- TIS  $\geq$  40点 (moderate), TIS  $\geq$  60点 (Major)。

Core Set Measure*	Level of Improvement Based on absolute percentage change	Improvement Score
Physician Global Activity	Worsening to 5% improvement	0
	>5% to 15% improvement	7.5
	>15% to 25% improvement	15
	>25% to 40% improvement	17.5
	>40% improvement	20
Patient or Parent Global Activity	Worsening to 5% improvement	0
	>5% to 15% improvement	2.5
	>15% to 25% improvement	5
	>25% to 40% improvement	7.5
	>40% improvement	10
Manual Muscle Testing or Childhood Myositis Assessment Scale	Worsening to 2% improvement	0
	>2% to 10% improvement	10
	>10% to 20% improvement	20
	>20% to 30% improvement	27.5
	>30% improvement	32.5
(Childhood) Health Assessment Questionnaire	Worsening to 5% improvement	0
	>5% to 15% improvement	5
	>15% to 25% improvement	7.5
	>25% to 40% improvement	7.5
	>40% improvement	10
Enzyme (most abnormal) or CHQ-PhS	Worsening to 5% improvement	0
	>5% to 15% improvement	2.5
	>15% to 25% improvement	5
	>25% to 40% improvement	7.5
	>40% improvement	7.5
Extramuscular Activity or Disease Activity Score	Worsening to 5% improvement	0
	>5% to 15% improvement	7.5
	>15% to 25% improvement	12.5
	>25% to 40% improvement	15
	>40% improvement	20

# 統計解析

## ○サンプルサイズ

- ・ 16週時点での群間の反応率の差( $\Delta$ )=PRO(IVIg群)-PRP(PBO群)  
 $\Delta$ (95%CIの最小値) $>0$ で主要評価項目達成と判定する。PRO=0.6/PRP=0.3と仮定。
- ・  $\chi$ 二乗検定(両側  $\alpha=0.05$ )を用いて計算し、80%の検出力を得るために脱落も考慮してn=95に設定。
- ・ 副次評価項目については検出力の設定は行われていない。

## ○有効性の解析

### <主要評価項目>

- ・ Modified intention-to-treat
- ・ PhGAで層別化を行いCochran-Mantel-Haenszel 検定を行った(両側  $\alpha=0.05$ )。
- ・ 感度分析はPhGAを共変量としてロジスティック回帰分析を用いた。

### <副次評価項目>

- ・ 多重性の補正を行っていないため、値の解釈を行うことはできない。
- ・ TIS改善までの期間についてはKaplan-Meier推定量を用いて推定する。

# 結果

## 患者背景

### 自己抗体

\*カッコ内数字は人数。確認されていない患者もいる。

Myositis antibody : 47 \*うち14はMSA/MAAがdouble positive

anti-MSA(36) \*うち4人はMSAがdouble positive

ARS(16) : Jo-1(11)、PL-7(3)、PL-12(2)、その他(0)

MDA-5(1)、TIF1(4)、SAE(2)、NXP-2(4)、Mi-2(9)、SRP(5)

anti-MAA(20) \*うち2人はMAAがdouble positive

Ku(1)、PM-Sci(6)、Ro(8)、SSA(2)、U1RNP(2)、その他(1)

### 過去の使用薬剤

\*カッコ内数字は人数

Systemic GC(93)、MTX(42)、HCQ(22)、MMF(21)、Cyclosporine(7)、

Corticotropin(3)、RTX(3)、Tacrolimus(3)、Leflunomide(2)

Tacrolimus外用(3)、Topical GC(11)

\*嚥下機能障害や呼吸苦の有無は記載なし

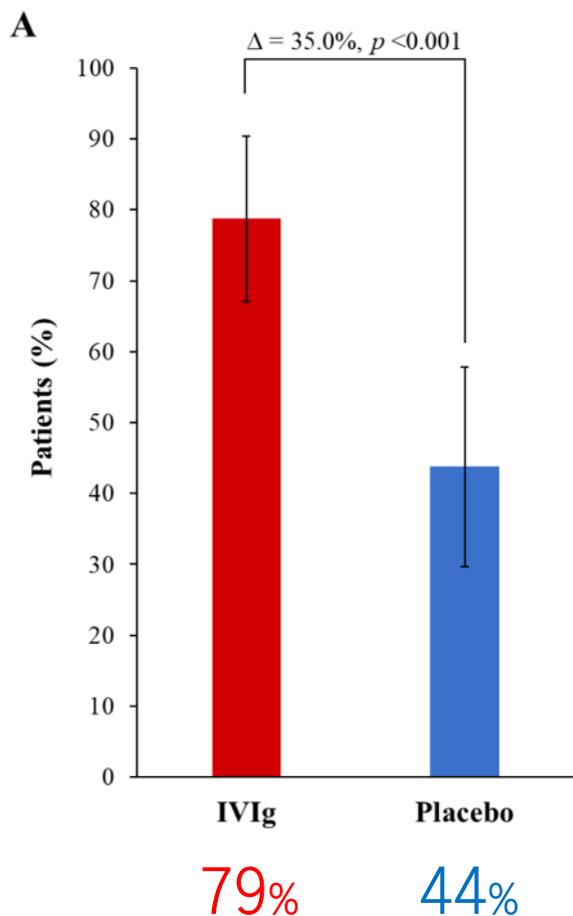
Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.\*

Characteristics	IVIG (N=47)	Placebo (N=48)	Total (N=95)
Median age (range) — yr	55.0 (22.0–77.0)	51.5 (22.0–79.0)	52.0 (22.0–79.0)
Female sex — no. (%)	36 (77)	35 (73)	71 (75)
Race — no. (%)†			
White	44 (94)	43 (90)	87 (92)
Asian	1 (2)	1 (2)	2 (2)
Black	2 (4)	3 (6)	5 (5)
Other	0	1 (2)	1 (1)
Ethnic group — no. (%)†			
Hispanic or Latino	0	5 (10)	5 (5)
Not Hispanic or Latino	47 (100)	43 (90)	90 (95)
Median time since diagnosis (range) — yr	2.4 (0.1–48.7)	2.9 (0.1–18.4)	2.6 (0.1–48.7)
Criteria of Bohan and Peter — no. (%)‡			
Symmetric proximal muscle weakness	47 (100)	48 (100)	95 (100)
Evidence of myositis on muscle biopsy	23 (49)	23 (48)	46 (48)
Elevation of serum skeletal muscle enzymes	43 (91)	44 (92)	87 (92)
Electromyographic finding consistent with myositis	31 (66)	26 (54)	57 (60)
Typical skin rash of dermatomyositis	47 (100)	48 (100)	95 (100)
Classification of dermatomyositis according to criteria of Bohan and Peter — no. (%)‡			
Definite	34 (72)	33 (69)	67 (71)
Probable	13 (28)	15 (31)	28 (29)
Dermatomyositis activity — no. (%)§			
Mild	11 (23)	15 (31)	26 (27)
Moderate	29 (62)	27 (56)	56 (59)
Severe	7 (15)	6 (12)	13 (14)
Concomitant medication for dermatomyositis — no. (%)¶			
Systemic glucocorticoid	40 (85)	44 (92)	84 (88)
Nonglucocorticoid medication	31 (66)	34 (71)	65 (68)
TIS core-set measures			
Mean MMT-8 score	119.5	122.2	120.9
Mean PhGA disease-activity score	5.13	4.82	4.97
Mean PtGA disease-activity score	5.86	5.79	5.82
Mean HAQ total score	1.35	1.26	1.31
Mean extramuscular disease-activity score	4.23	4.17	4.20
Median muscle enzyme level: creatine kinase — U/liter	141.0	113.0	127.0

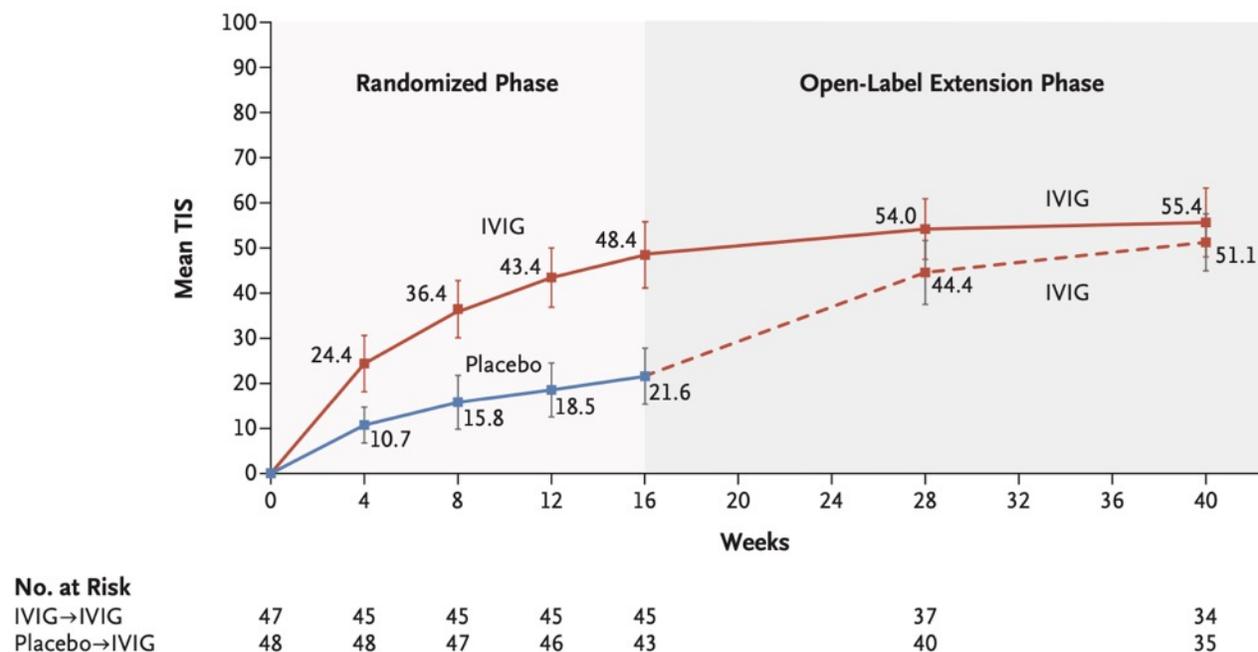
# 結果

## 主要評価項目とSupportive 解析

16週でのTIS  $\geq 20$ の割合



16週での平均TIS



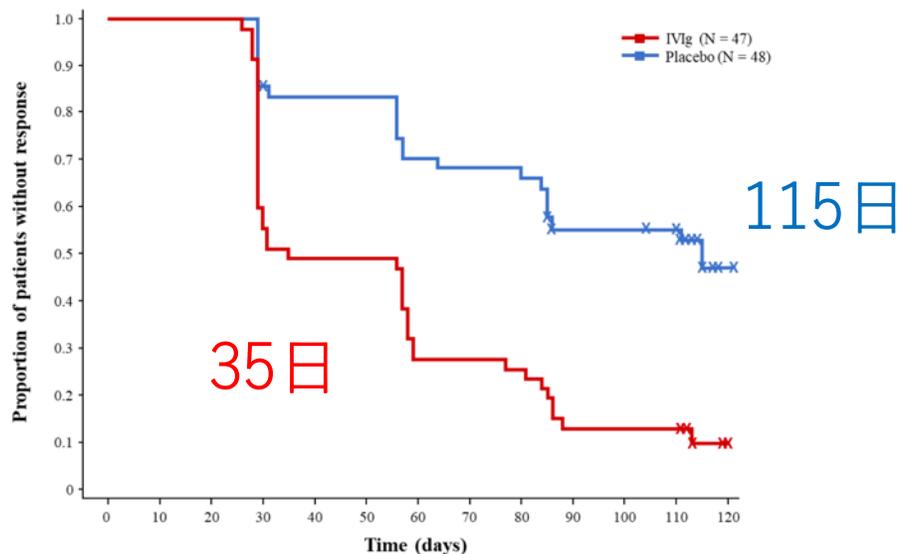
[平均2.4分割で免疫グロブリン投与]

# 結果

## 主な副次評価項目 (有意差は示せない)

TIS  $\geq 20$  までの平均時間

CDASIの変化



End Point	IVIg (N=47)	Placebo (N=48)	Difference (95% CI)
<b>Modified CDASI**</b>			
Mean change in total activity score (95% CI)			
Baseline to week 16	-9.4 (-12.5 to -6.2)	-1.2 (-3.3 to 1.0)	-8.0 (-11.5 to -4.6)††
Week 16 to week 40	-1.8 (-3.3 to -0.3)	-8.5 (-12.5 to -4.5)	
Mean change in total damage score (95% CI)			
Baseline to week 16	-0.7 (-1.2 to -0.1)	-0.02 (-0.26 to 0.21)	-0.6 (-1.1 to -0.1)††
Week 16 to week 40	0.3 (-0.5 to 1.0)	-0.2 (-0.6 to 0.1)	

その他

- ① TIS  $\geq 40/60$  までの期間
- ② 16週でのTIS  $\geq 40/60$  の割合

①	TIS $\geq 40$	TIS $\geq 60$
IVIg	85日 (12週)	283日 (40週)
PBO	197日 (28週)	
②	TIS $\geq 40$	TIS $\geq 60$
IVIg	68%	32%
PBO	23%	8%

# 結果

# 安全性

40週目まで評価

## ○IVIgの主なAE

- ・頭痛(42%)、発熱(19%)、悪心(16%)  
\*92%で点滴終了から72hr以内に発生。

## ○重篤なAE(盲検化期間中)

- ・IVIg(3人、6%)：敗血症1人、PVC1人  
呼吸苦+筋痙攣1人
- ・PBO(2人、4%)：熱性痙攣1人、  
HT+洞性頻脈1人

## ○血栓塞栓性イベント

- ・盲検化期間中には発生しなかった。
- ・非盲検化期間に6件発生した。  
→この6件を含む8名で試験中止。

\*投与速度の減速で、血栓塞栓発生率が低下。

## ○その他

- ・死亡：なし
- ・DMの悪化：2名(PBO群)

Adverse Event	Randomized, Placebo-Controlled Phase		Randomized and Open-Label Extension Phases
	IVIg (N=52)	Placebo (N=48)	IVIg (N=95)
Any related adverse event — % of patients (no. of events)	58 (113)	23 (38)	65 (282)
Most frequent related adverse event occurring in ≥5% of patients — % of patients			
Headache	37	6	42
Pyrexia	19	6	19
Nausea	12	4	16
Vomiting	6	0	8
Chills	6	2	7
Myalgia	6	0	7
Hypertension	6	6	6
Positive Coombs' test	4	0	5
Serious related nonthromboembolic adverse event — no. of patients/no. of events	1/2	0	2/3
Muscle spasm	1/1*	0	1/1*
Dyspnea	1/1*	0	1/1*
Loss of consciousness	0	0	1/1
Serious related thromboembolic adverse event — no. of patients/no. of events	0	0	5/6
Deep-vein thrombosis	0	0	1/1†
Pulmonary embolism	0	0	1/1†
Cerebrovascular accident	0	0	1/1
Cerebral infarction	0	0	1/1
Hypoesthesia	0	0	1/1
Pulmonary embolism	0	0	1/1
Related adverse events leading to discontinuation — % of patients (no. of events)	2 (6)	0	8 (19)
Fatal adverse events — no. of events	0	0	0

# Discussion

## [有効性]

- これまでの報告よりも規模が大きく、かつ質の高い研究で有効性を示すことができた。
- 本研究ではIVIgの投与量は2g/kgを4回投与。
  - ： 過去2つのRCTではNEJMのものは2g/kgを3回-日本のものは2g/kg(0.4/kg\*5)を単回。
  - 定期的な投与によって差が出たと思われる。
- 治療抵抗性皮膚筋炎でGC使用中の20%がGCを非盲検期間に減量あるいは中止できた。
  - 今回の研究では試験の性質上GC sparing agentとなりうるかは不明。

## [安全性]：血栓塞栓性イベントが6件発生した。

- 投与速度の早さ/投与量( $\geq 1\text{g/kg/回}$ )/1日の投与時間( $\geq 8\text{hr}$ )などでリスクが高いことが既知<sup>1)</sup>。
- 機序はPltの活性化、血管攣縮、血液粘稠度の増加と推測されている<sup>2)</sup>。
- 投与速度を減速( $0.72\text{mg/kg/h} \rightarrow 0.24\text{mg/kg/h}$ )すると血栓塞栓の発生率1/3に低下した。  
既報<sup>2)</sup>では $0.83\text{mg/kg/h}$ 以下で安全に投与できるとあり、2.4分割であるのが原因かもしれない。

1. Ammann M E, et al. Am J Hematol. 2016.91(6):594-605

2. Orbach H., et al. Clin Rev Allergy Immunol. 2005.29(3):173-84

# Discussion

## [Limitation]

- ・ 無作為化観察期間が16週間と短い。
- ・ ADM、PM、悪性腫瘍関連筋炎など多くのIIMが除外されている。
- ・ 無作為化中は登録時のGCや免疫抑制薬投与量を維持しなければならない。
- ・ IVIgのGC減量効果は試験の性質上示せない。
- ・ 自己抗体ごとの有効性は比較できていない。
- ・ TISの設定値やPhGA/PtGAなどの主観項目が結果に影響しているかもしれない。
- ・ 3例でPBO→IVIgに誤って移動している。
- ・ Octapharma社(免疫グロブリン製剤を作成)が資金提供を行っている。