

膠原病 Journal Club

2023/6/27 住友

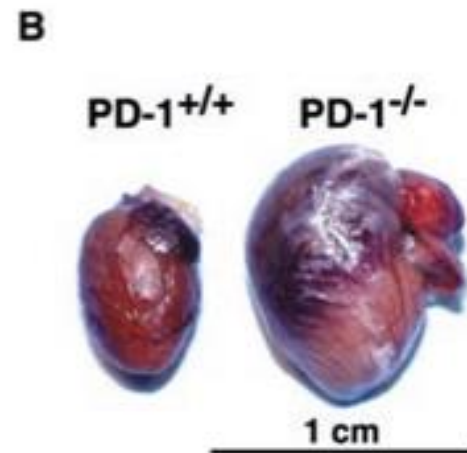
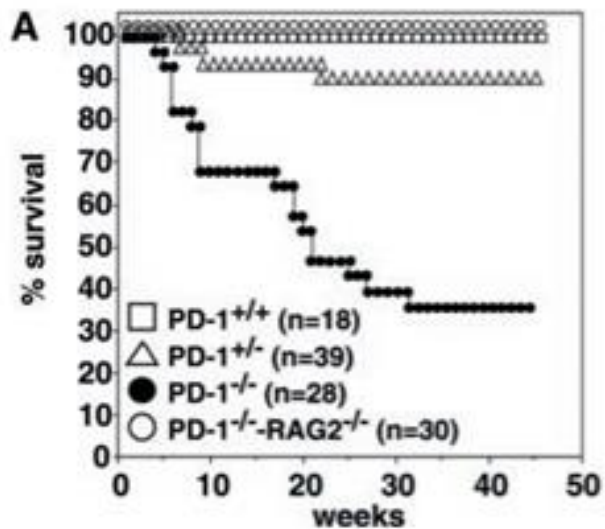
A Phase 2 Trial of Peresolimab for Adults with Rheumatoid Arthritis

Jay Tuttle, Ph.D., Edit Drescher, M.D., Jesus Abraham Simón-Campos, M.D.,
Paul Emery, M.D., Maria Greenwald, M.D., Alan Kivitz, M.D.,
Hyungmin Rha, Ph.D., Pia Yachi, M.D., Ph.D., Christina Kiley, Ph.D.,
and Ajay Nirula, M.D., Ph.D.

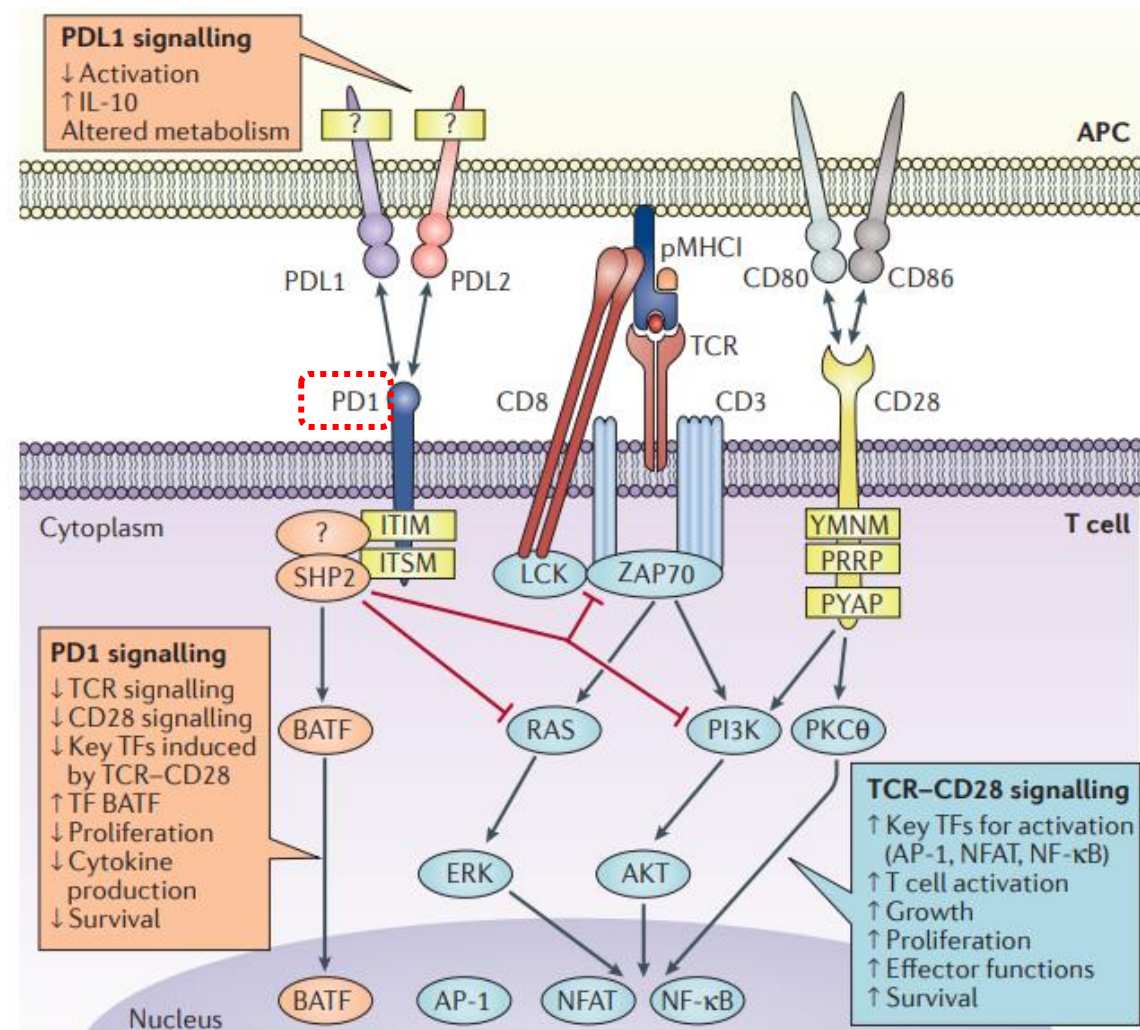
[N Engl J Med. 2023;388(20):1853-62.]

PD-1 (Programmed cell death 1)

- T細胞上に発現する, 免疫反応を負に制御する抑制性受容体
- 末梢免疫寛容に極めて重要
- PD-L1/PD-L2 がリガンド
- PD-1欠損マウスでは自己免疫反応が亢進する.



[Science. 2001;291(5502):319-22.]



[Nat Rev Immunol. 2018;18(3):153-167.]

PD-1と腫瘍免疫

- 腫瘍細胞はPD-L1を発現し、免疫監視から逃避している。
- 抗PD-1/PD-L1抗体を担癌マウスに投与すると、抑制シグナルが解除されてT細胞が活性化し、腫瘍増殖や転移を抑制する。
- PD-1/PD-L1経路を標的とした免疫療法は、多様ながんに対する有効性が示されている。
- 免疫関連有害事象(irAE)の一つに炎症性関節炎があり、滑膜免疫恒常性におけるPD-1経路の重要性が示唆される。

PD-1 is an immune suppressive molecule to avoid over-activation

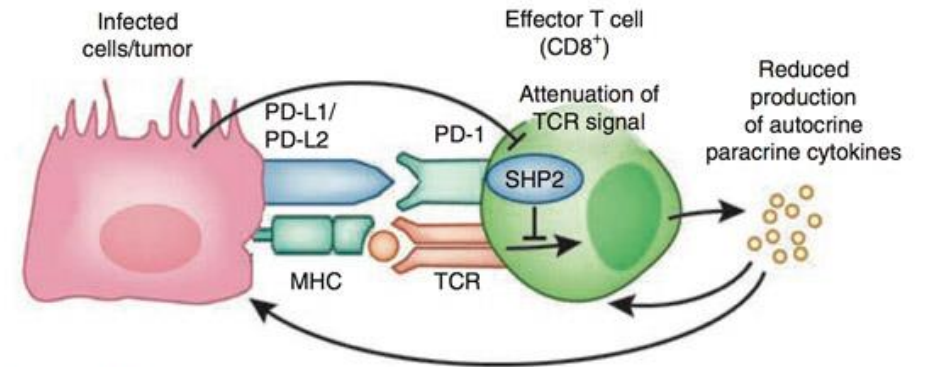


Figure 1

Okazaki et al. Nat Immunol. (2013)

PD-1 blockade inhibits metastasis of melanoma (mouse model)

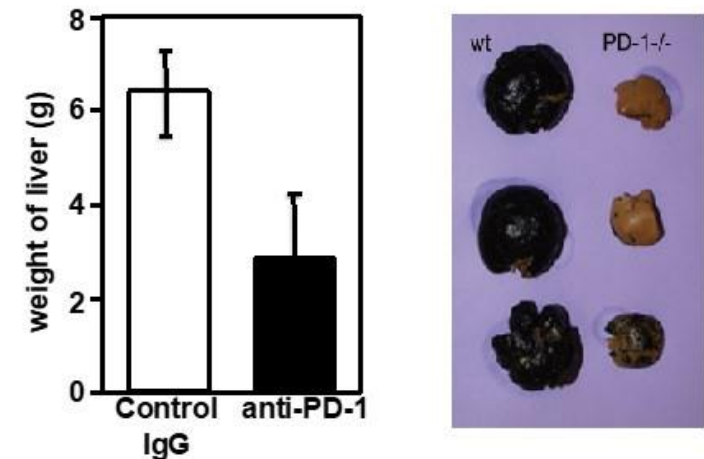
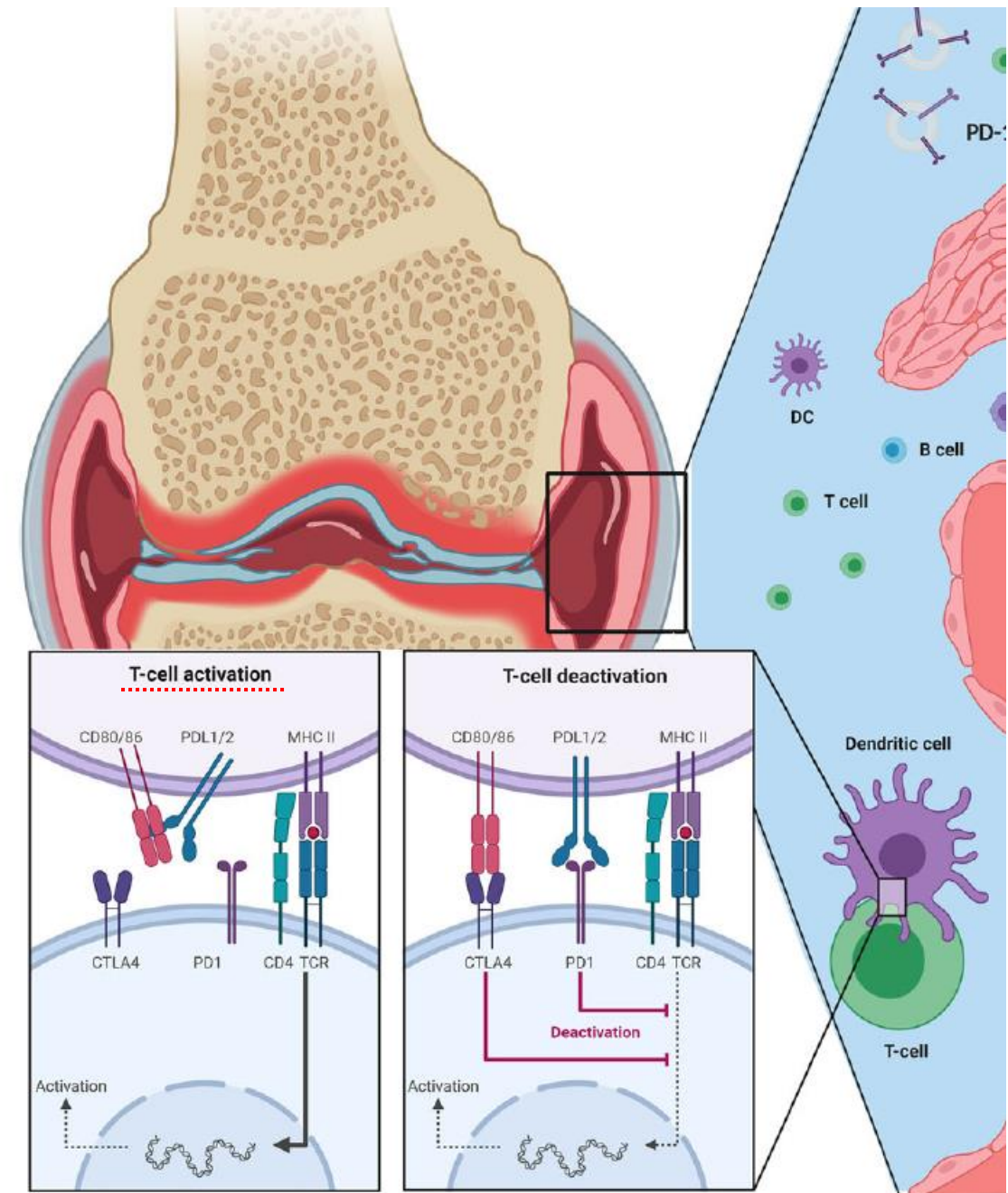


Figure 2

Iwai et al. Int. Immunol. [2005]

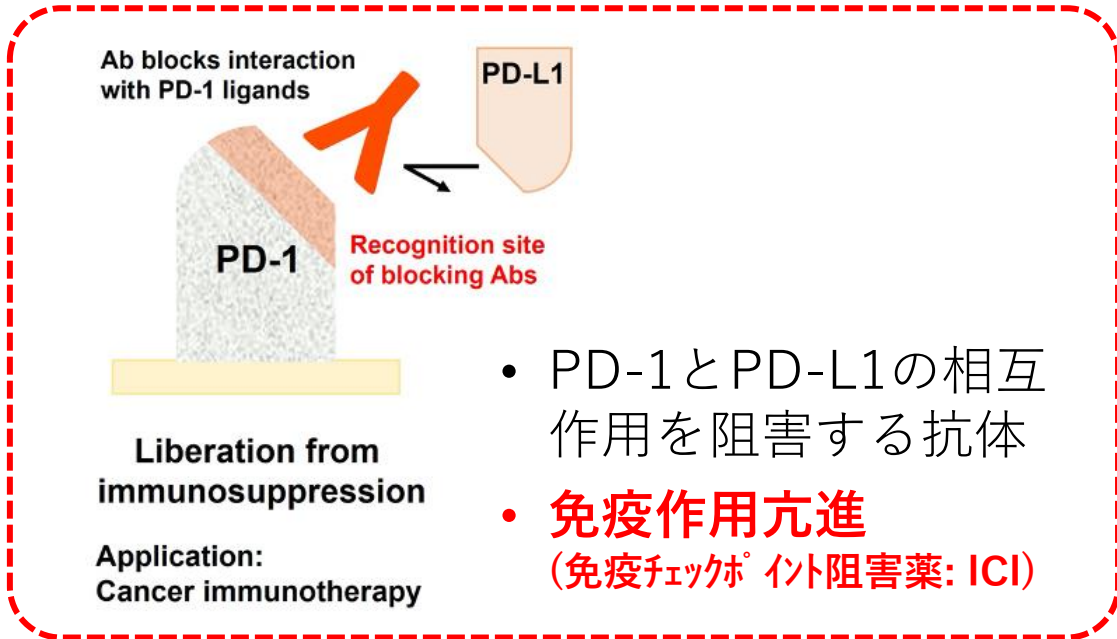
PD-1と関節リウマチ

- RAでは、滑膜やT細胞 (Tph) のPD-1発現は亢進しており、疾患活動性とも関連する。
[Arthritis Rheum. 2010;62:1870-80.]
[Nature 2017;542:110-4.]
- 一方、RAではPD-1/PD-L1 経路の障害がみられ、そのためpathogenicな反応が抑制できない可能性がある。
 - PD-L1発現の低下
 - CD80, sPD-1, sPD-L1の競合
 - PD-1経路の阻害抗体の産生

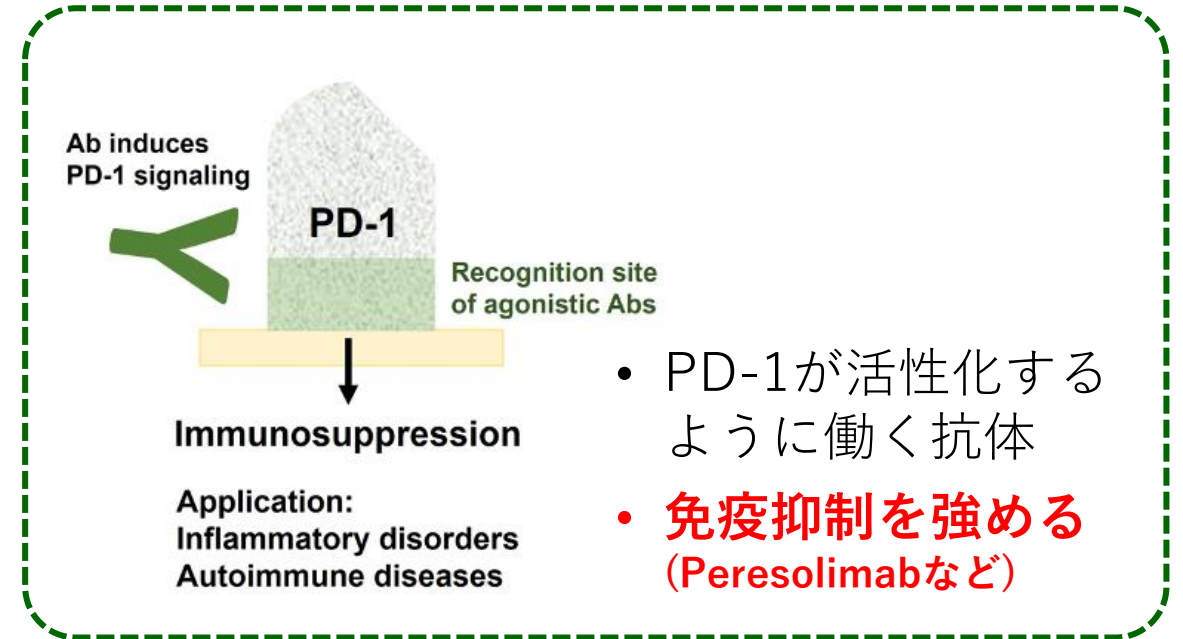


抗PD-1抗体 (Blocking抗体, Agonist抗体)

抗PD-1 Blocking 抗体



抗PD-1 Agonist 抗体

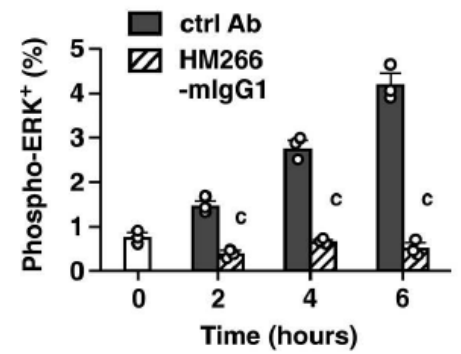
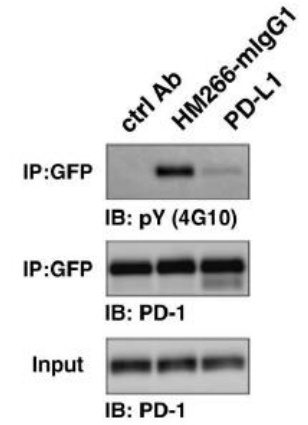
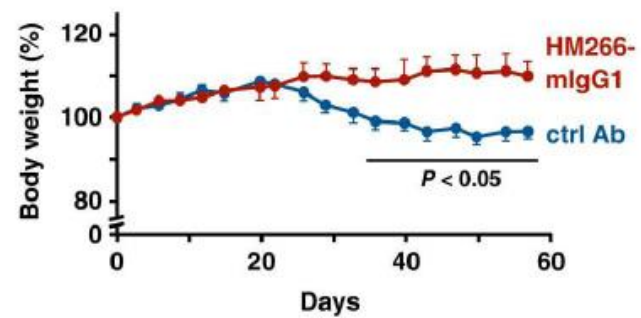
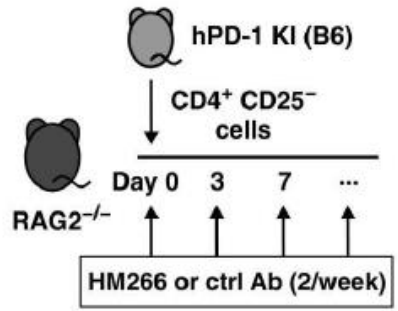


- 抗PD-1 Agonist抗体は, PD-1を活性化し, 免疫抑制を強める作用がある.
- PD-1は主に活性化 T 細胞に発現するため, 他の細胞分画への影響を抑えながら免疫抑制することが期待される.

Anti-PD-1 antibodies recognizing the membrane-proximal region are PD-1 agonists that can down-regulate inflammatory diseases

Kensuke Suzuki^{1,2†}, Masaki Tajima^{1,3†}, Yosuke Tokumaru^{1,2}, Yuya Oshiro^{1,2}, Satoshi Nagata⁴, Haruhiko Kamada⁴, Miho Kihara⁵, Kohei Nakano⁵, Tasuku Honjo⁶, Akio Ohta^{1*}

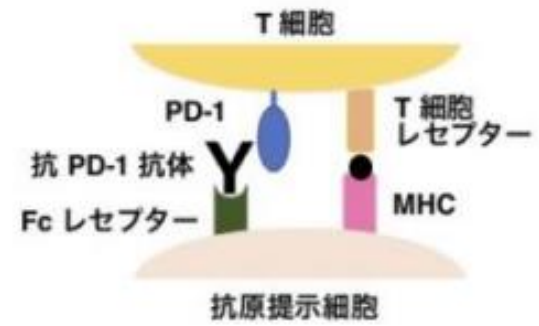
[Sci Immunol. 2023;8(79):eadd4947.]



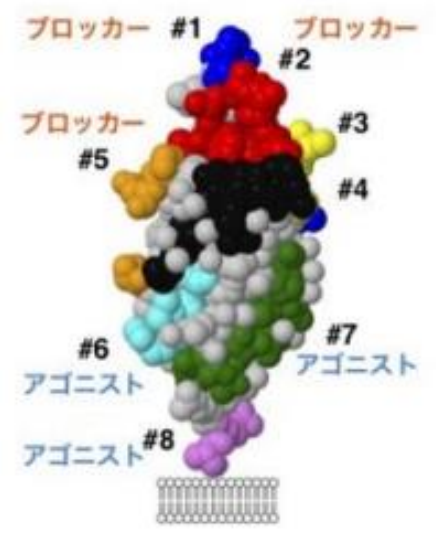
Colon length (cm)
 HM266-mIgG1 7.4 ± 0.2^a
 ctrl Ab 6.7 ± 0.2

- 抗PD-1 agonist抗体が、PD-1を介してTCR signalを抑える

- 抗PD-1 agonist抗体が、腸炎モデルを改善する (*in vivo*)



抗 PD-1 アゴニスト抗体の作用イメージ
 Fc レセプターに結合したアゴニスト抗体が PD-1 の細胞内シグナルを誘導し、T 細胞の活性化を抑制する

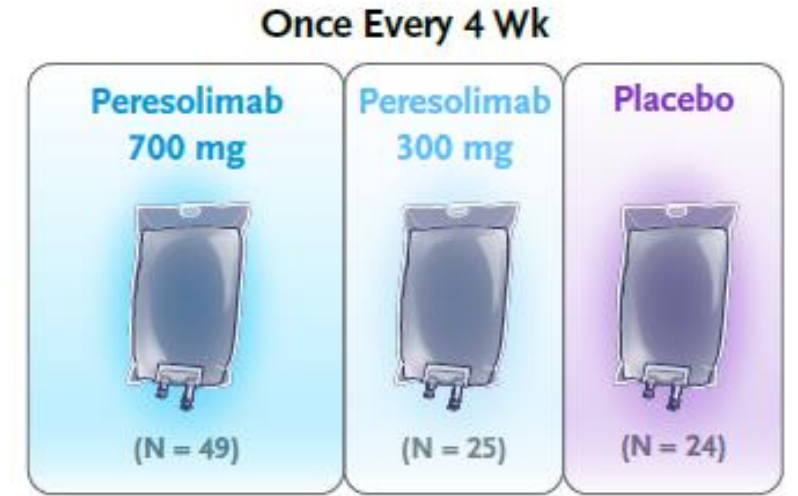


抗 PD-1 抗体の結合部位

図に示したのはヒト PD-1 の細胞外部分だが、ブロッキング抗体の認識部位は遠位に集中しており、リガンド分子との相互作用が起こる部分と重なっている。これに対し、細胞膜近傍部にアゴニスト抗体は結合する。アゴニスト抗体はリガンド分子との相互作用を阻害しないので、これらの免疫抑制作用は互いに相加的である。

試験概要

- 試験デザイン： Phase 2a 二重盲検化 RCT



- P** • cs/b/tsDMARDsの効果が不十分な Moderate～Severe RA
- I** • Peresolimab (抗PD-1 agonist 抗体, humanized IgG1 mAb) : 700mg or 300mg (4週に1回点滴)
- C** • Placebo (4週に1回点滴)
- O** • Primary outcome : 12週後の Δ DAS28-CRP (Peresolimab 700mg vs PBO)
Secondary outcome : 12週後のACR20, ACR50, ACR70

方法

- 対象: cs/b/tsDMARD 反応不十分なRA (ACR 2010 criteria満たし ≥ 18 歳)
 - 疾患活動性 (moderate-severe): SJC >6 (66), TJC >6 (68), 手に ≥ 1 罹患関節
 - 併用薬: DMARDs, NSAIDs, GCの使用を許容
 - ランダム化: Peresolimab 700mg, 300mg, Placebo に 2:1:1
-
- 介入: Peresolimab 700mg, 300mg, Placeboを4週毎点滴投与
 - Period 1: 12週まで, 二重盲検化期間
 - Period 2: Peresolimab群で14週のCDAI ≤ 10 のLDAの場合同量継続し, 24週で安全性と活動性評価. それ以外の患者は標準治療
 - Period 2終了後: 12週間の観察期間を設ける
-
- **Primary endpoint**: 12週後の Δ DAS28-CRP (700mgとPlacebo比較)
 - Secondary endpoint: 12週後のACR20, ACR50, ACR70

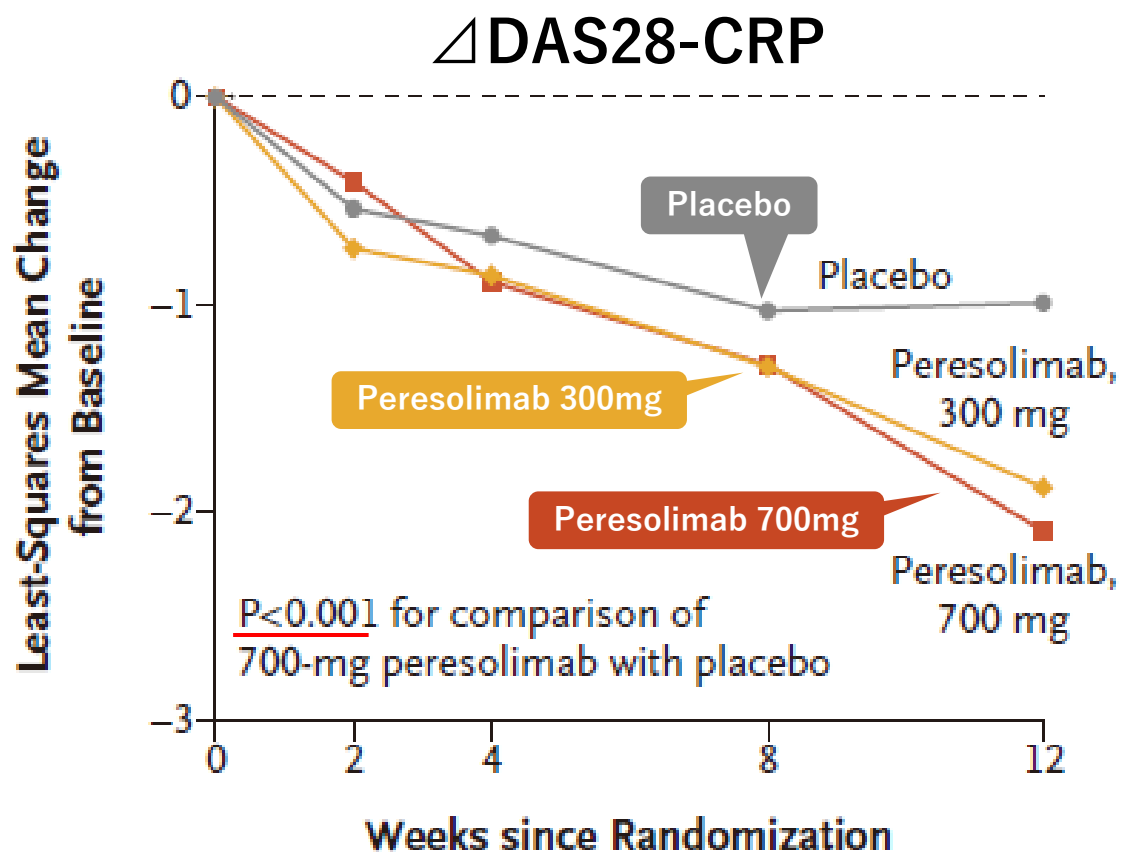
結果：患者背景

- 98人がランダム化
 - Peresolimab (700mg) 49
 - Peresolimab (300mg) 25
 - Placebo 24
- 大部分が女性 (84%)
- 平均年齢 51.7歳
- 罹病期間 10.0年
- DAS28-CRP 5.9 ± 0.8
(High disease activity)
- b/tsDMARD歴+ 42%

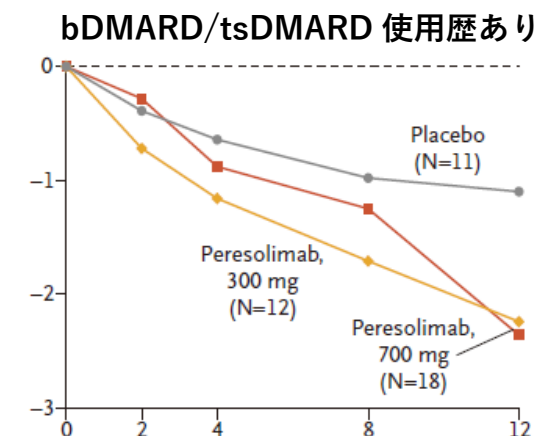
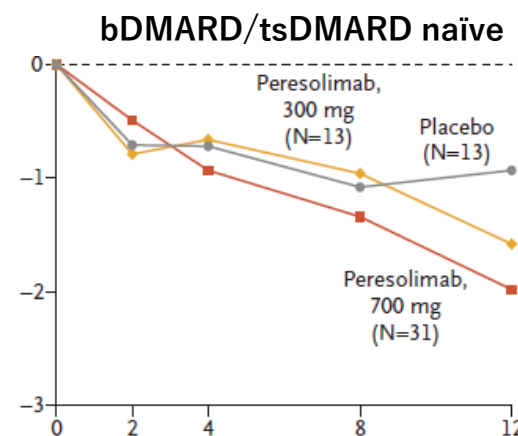
Characteristic	Placebo (N=24)	Peresolimab, 300 mg (N=25)	Peresolimab, 700 mg (N=49)
Female sex — no. (%)	19 (79)	20 (80)	43 (88)
Age — yr	55.8±11.1	50.1±15.8	50.5±11.2
Body-mass index†	28.2±4.8	28.2±3.7	29.3±6.8
Race or ethnic group — no. (%)‡			
American Indian or Alaska Native	7 (29)	10 (40)	13 (27)
Black or African American	0	0	2 (4)
White	17 (71)	15 (60)	34 (69)
Seropositivity — no. (%)§			
For anti-CCP antibody or rheumatoid factor	20 (83)	22 (88)	45 (92)
For anti-CCP antibody	19 (79)	22 (88)	42 (86)
For rheumatoid factor	18 (75)	19 (76)	44 (90)
Use of glucocorticoids — no. (%)	14 (58)	15 (60)	30 (61)
Duration of rheumatoid arthritis — yr	10.9±8.4	9.8±8.9	9.7±7.5
DAS28-CRP¶	5.66±0.59	5.91±0.98	6.00±0.87

Primary outcome

Primary outcome	Placebo (N=24)	Peresolimab, 300 mg (N=25)	Peresolimab, 700 mg (N=49)
DAS28-CRP			
Change from baseline	-0.99±0.26	-1.88±0.25	-2.09±0.18
Difference in change vs. placebo (95% CI)	—	-0.88 (-1.60 to -0.16)	-1.09 (-1.73 to -0.46)†



- 12週後のDAS28-CRPは, Peresolimab 700mgはPlaceboより有意に低下した ($P < 0.001$).
- b/tsDMARD使用歴の有無に関わらず結果は同様だった.



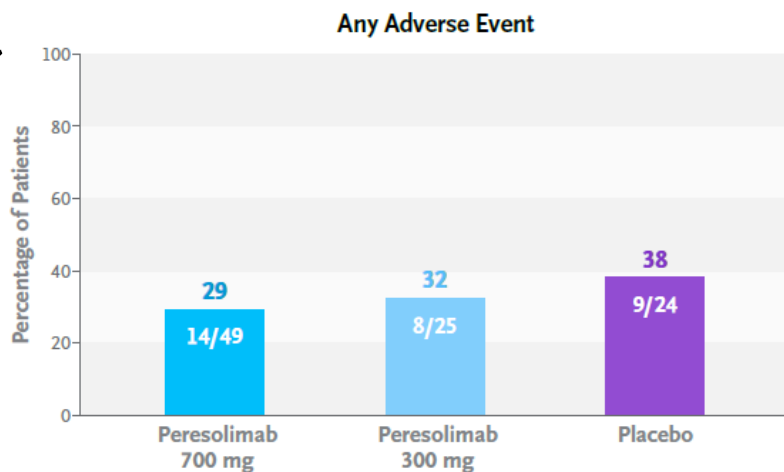
Secondary outcome

Outcome	Placebo (N= 24)	Peresolimab, 300 mg (N= 25)	Peresolimab, 700 mg (N= 49)
Secondary outcomes			
ACR20 response‡			
No. of patients (%)	10 (42)	11 (44)	35 (71)
<u>Least-squares mean difference vs. placebo (95% CI)</u>	—	2.3 (-25.4 to 30.0)	29.8 (6.3 to 53.2)
ACR50 response‡			
No. of patients (%)	5 (21)	5 (20)	19 (39)
<u>Least-squares mean difference vs. placebo (95% CI)</u>	—	-0.8 (-23.4 to 21.7)	17.9 (-3.3 to 39.2)
ACR70 response‡			
No. of patients (%)	4 (17)	1 (4)	10 (20)
<u>Least-squares mean difference vs. placebo (95% CI)</u>	—	-12.7 (-29.4 to 4.1)	3.7 (-15.0 to 22.4)

- ACR20 (12週後)は, Peresolimab 700mg群でPlaceboより改善傾向 (有意差はつかず)
- ACR50, ACR70は, 差を認めなかった.
- PtGA, SF-36にも差を認めなかった.

安全性

- 3群の安全性は類似していた。
- 重篤な有害事象：Peresolimab 700mg群 1例 (甲状腺機能低下), 治療と関連ないと判断。
- 中止：Peresolimab 300mg群 1例 (下腿皮膚感染症), Placebo群 1例 (低悪性度Bリンパ腫)
- 死亡：なし



Event	Placebo (N=24)	Peresolimab, 300 mg (N=25)	Peresolimab, 700 mg (N=49)
	no. of patients (%)		
Adverse event during the treatment period			
Overall	9 (38)	8 (32)	14 (29)
According to severity†			
Mild	6 (25)	5 (20)	9 (18)
Moderate	3 (12)	3 (12)	5 (10)
Severe	0	0	0
Serious adverse event	0	0	1 (2)
Discontinuation of placebo or peresolimab because of adverse event	1 (4)	1 (4)	0
Infections and infestations‡			
Nasopharyngitis	1 (4)	2 (8)	1 (2)
Coronavirus disease 2019	0	1 (4)	1 (2)
Vulvovaginal candidiasis	0	0	1 (2)§
Gastroenteritis	0	1 (4)	0
Helicobacter infections	0	1 (4)	0
Herpes simplex	1 (4)	0	0
Mastitis	0	1 (4)	0
Rhinitis	0	0	1 (2)
Sinusitis	0	1 (4)	0
Skin bacterial infection	0	1 (4)	0
Tooth abscess	1 (4)	0	0
Upper respiratory tract infection¶	0	0	1 (2)
Upper respiratory tract infection bacterial¶	0	0	1 (2)
Urinary tract infections	0	0	1 (2)
Neoplasma benign, malignant, and unspecified, including cysts and polyps: B-cell lymphoma‡	1 (4)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders‡			
Pruritus	1 (4)	0	1 (2)
Dermatitis atopic	0	0	1 (2)
Onycholysis	1 (4)	0	0

Discussion

- Peresolimab 700mg : PlaceboよりDAS28-CRP (12w) は有意に抑制, ACR20(12w)は抑制傾向を示したが, ACR50/ACR70は差を認めず.
- Peresolimab 300mg : ACR20/ACR50/ACR70で有効性を示せず.
- bDMARD歴のある方が, naïveより一般に奏効率が低いが, 本試験では bDMARD歴の有無で有効性に差がなかった.
- 腫瘍性疾患に対するPD-1阻害剤の有効性を考慮すると, がんのリスクに対するPeresolimabの影響は, 慎重に評価する必要がある.
- 本試験のlimitationは 短期で小規模な点にあり, 有効性と安全性の評価には, より長期かつ大規模な試験が必要である.