

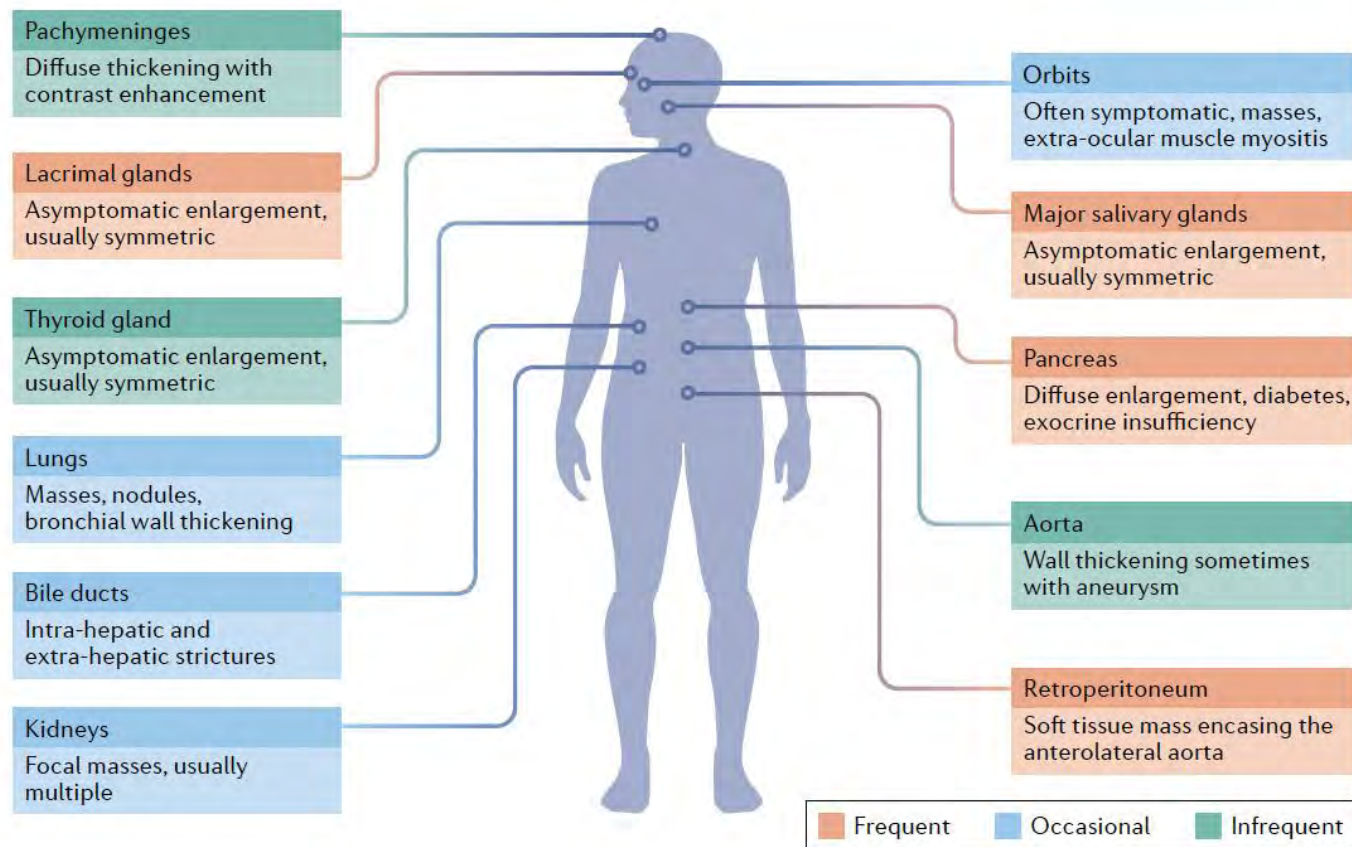


# Evaluation of the safety, efficacy, and mechanism of action of obexelimab for the treatment of patients with IgG4-related disease: an open-label, single-arm, single centre, phase 2 pilot trial

*Cory A Perugino, Zachary S Wallace, Debra J Zack, Shauna M Quinn, Allen Poma, Ana D Fernandes, Paul Foster, Steve DeMattos, Bart Burington, Hang Liu, Hugues Allard-Chamard, Nathan Smith, Xin Kai, Kelly Xing, Shiv Pillai, John H Stone*

膠原病・リウマチ内科 Journal Club 2023/10/31 加地紫苑

# Background



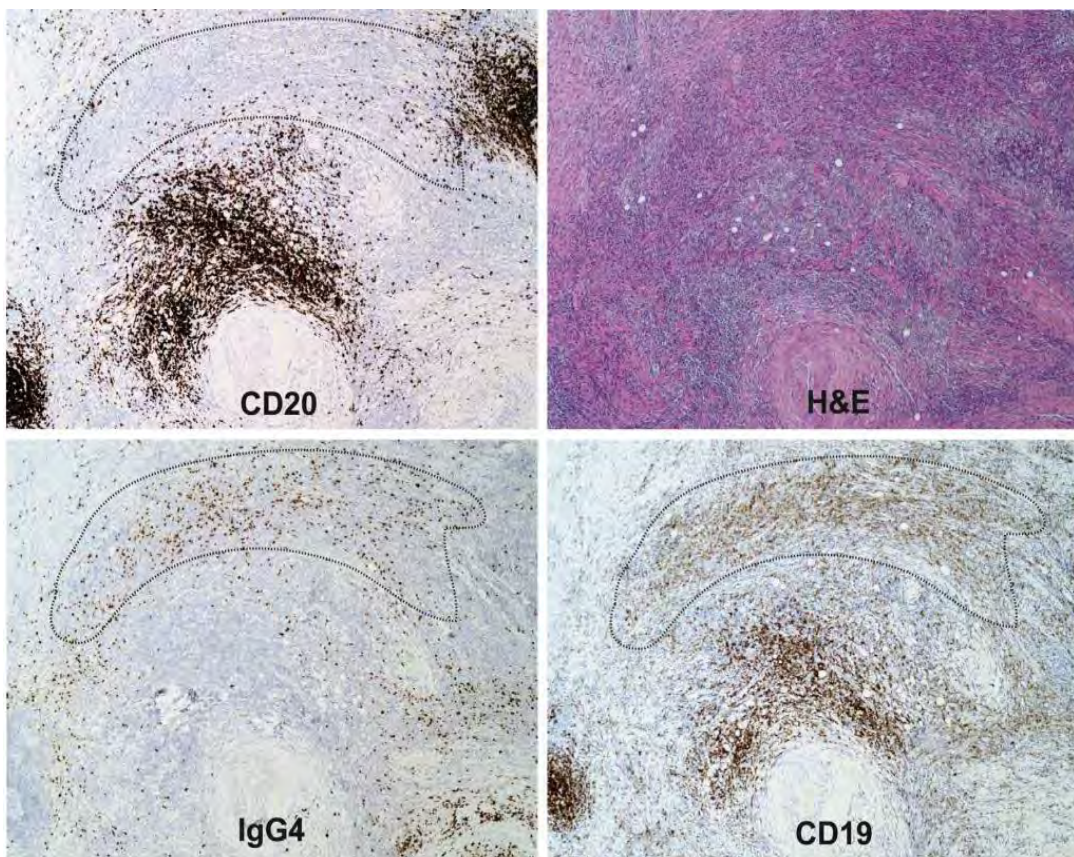
Nat Rev Rheumatol. 2020;16(12):702-714.

- IgG4関連疾患(IgG4RD)は多臓器が障害される, 慢性の免疫介在性線維炎症性疾患である.
- IgG4RDの標準治療薬GCsは漸減・中止するとしばしば再燃する.
- AZA, MMF, ABT, MTXなども有効なGCs sparing効果を示せていない.
- 循環B細胞subsetの増加や, Rituximabが有効な点はB細胞が病態生理に深く関わっていることを示している.



# Background

[組織にはCD19+CD20-Bcellが多数浸潤]

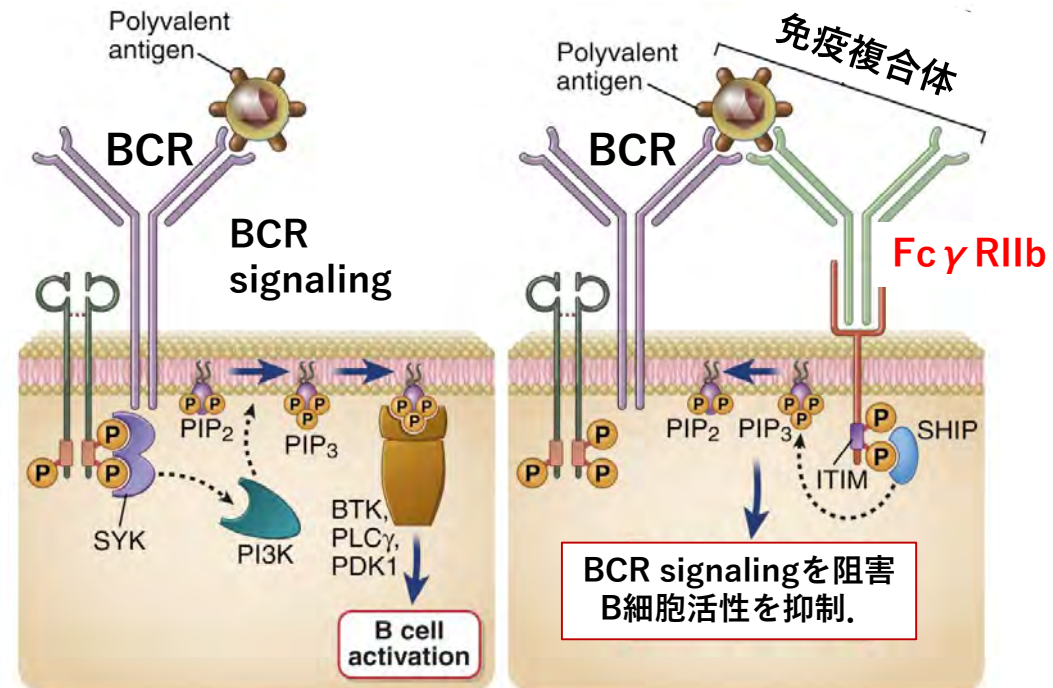
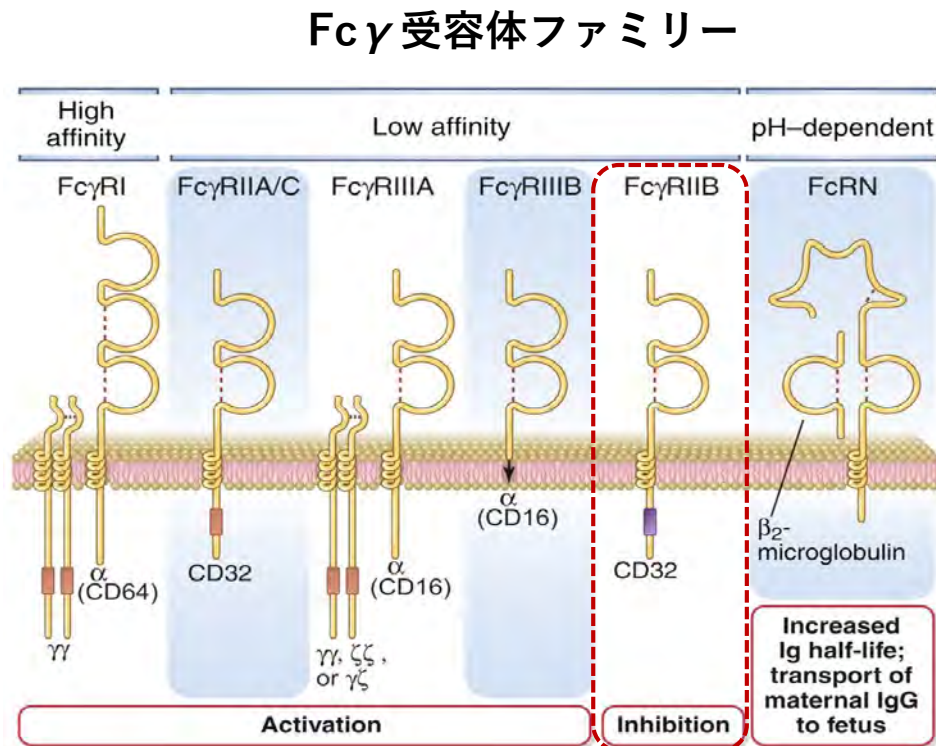


- B cell depletion therapyは、高ガンマグロブリン血症と plasmablastsの増多を特徴とするIgG4RDの寛解, 維持療法として研究されている.
- B細胞の持続的な抑制は、ワクチン反応の低下や、低ガンマグロブリン血症, 重症感染症による死亡率増加と関連する.
- B細胞の枯渇を長引かせることなくB細胞機能を可逆的に阻害できることは, IgG4RDや他のB細胞介在性の自己免疫疾患の治療では重要なアンメット・ニーズである.

# Fc $\gamma$ R II bの役割

- B細胞上に発現している唯一の**抑制性**受容体で、抗体フィードバックとして作用する。
- 免疫複合体を介してFc $\gamma$ R II bはBCRと共凝集し、
  1. BCR を介したB cell stimulators (BLyS)受容体のup-regulationを抑制し、
  2. B細胞の増殖・分化に作用するBLySの産生を制御する。

Blood. 2009;113:1464-1473.  
J Immunol. 2011;186(7):4223-4233.





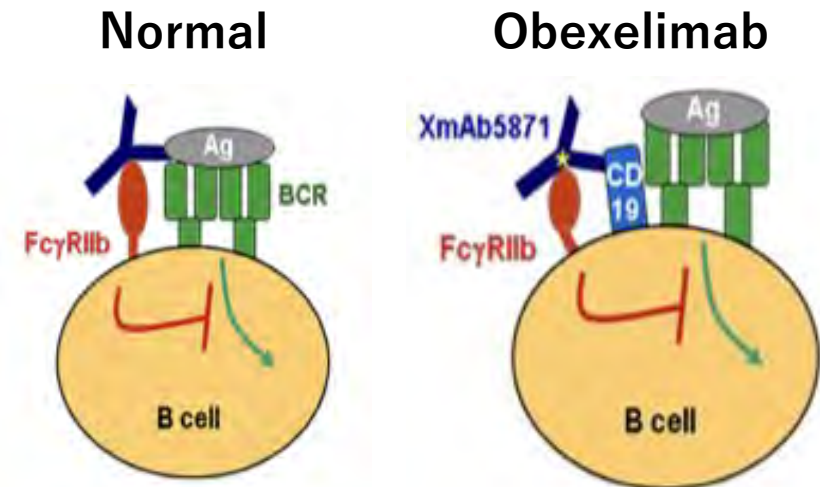
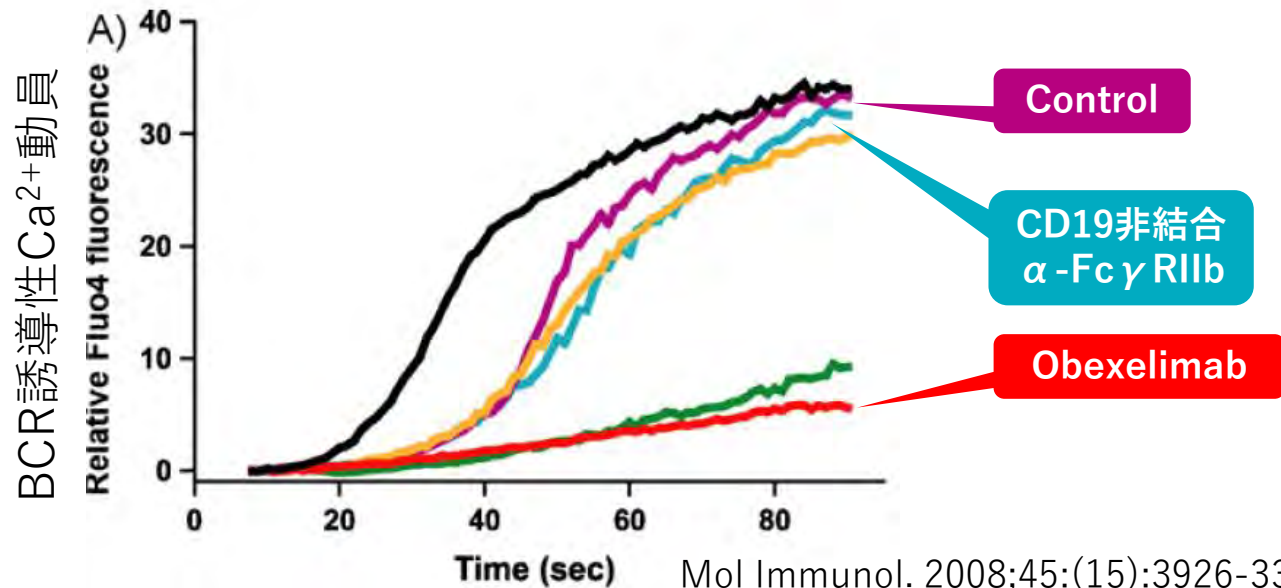
# Obexelimab

CD19とFcγRIIbの両方に結合する非細胞溶解性ヒトモノクローナル抗体。

- FcγRIIbのみの結合では、B細胞の増殖抑制効果は弱い。
- BCR共受容体複合体の1つであるCD19に結合させることで、FcγRIIb親和性を最大限に高め、B細胞, plasmablasts, CD19+plasma cellsの活性を阻害する。

Blood. 2009;113:1464–1473.  
J Immunol. 2011;186(7):4223–4233.

ヒトB細胞の増殖抑制効果



Annals of the Rheumatic Diseases 2015;74:481.

# Methods

- open-label, single-arm, single centre, phase 2 pilot trial

## Inclusion Criteria

- 18-80歳
- IgG4RD responder index(RI) $\geq$ 3
- IgG4RDに矛盾ない臓器障害を認める.
- 病理で確定診断(リンパ形質細胞の浸潤, 花筵状線維化, 閉塞性静脈炎から2つ以上満たす).
- 血清IgG4の上昇, もしくはplasmablast $>$ 900 cells/dL
- 2ヶ月以内にGlucocorticoids(GCs)を中止できる可能性がある.

## Exclusion Criteria

- PSL $>$ 40mg/day
- 3カ月以内のRTX投与歴(3カ月以上経過し, plasmablast $>$ 900 cells/dLなら可).
- 3カ月以内の免疫抑制薬の使用(MTX, MMF, AZA, CYC, Tacなど).

- Obexelimab IV (5mg/kg)を2wkごと最大12回投与
- 再燃: IgG4RD RIがベースラインから2以上増加 and/or GCs増量や追加治療が必要

# Methods

## Outcomes

主要評価項目 : day169のIgG4RD RI  $\geq 2$ 改善を認めた割合(primary responder)

副次評価項目 : 各visitのIgG4RD RI, PGAS (physician and Patient),

primary responderの改善までの期間

day57以降のGCs free+ flareなし+day169のIgG4RD RI  $\geq 2$ 改善

Adverse events

探索的分析 : ObexelimabによるCD19受容体(CD19R)占有率, total B細胞, plasmablast, CD4<sup>+</sup>cytotoxic T lymphocyte(CD4<sup>+</sup>CTL)数の薬物動態・薬物力学を評価.

【各細胞の定義(2000万細胞/mL)】

B細胞系: CD79b [Ig $\beta$ ]

Plasmablast : CD79b<sup>+</sup> CD20<sup>-</sup> CD27<sup>Hi</sup> CD38<sup>Hi</sup>

CD4<sup>+</sup>CTL : CD4<sup>+</sup> SLAMF7<sup>+</sup> CD45RO<sup>+</sup> CD27<sup>-</sup>

# IgG4-RD Responder Index

- IgG4-RDの活動性を評価する指標.
- 障害臓器の活動性と血清IgG4値でスコアリング

## Organ/Site score

- [4] 治療にもかかわらず疾患活動性が悪化した
- [3] 臓器に新たな疾患活動性または再発した
- [2] 疾患活動性が持続  
(前回の診察から変化なく, まだ活動性がある),
- [1] 改善されたがまだ存在する
- [0] 臓器系が正常であるか、以前の疾患活動性が消失した.

## Serum IgG4 score

- [4] 治療にもかかわらず血清濃度が上昇
- [3] 新規または再発の血清IgG4上昇
- [0] 血清IgG4濃度が正常な患者

- 治療を緊急で開始する必要がある場合, 個々の臓器系のスコアは2倍.

[Int J Rheumatol. 2012;2012:259408]

IgG4-RD Responder Index				
Date form completed: (e.g., 7 / July / 2050) _ / _ / _			Case number: _____	
<b>Scoring Rules</b> Scoring refers to manifestations of disease activity present in the <u>last 28 days</u>				
Scoring: 0 Normal or resolved 1 Improved 2 Persistent (Unchanged from previous visit; still active) 3 New / Recurrence 4 Worsened despite treatment				
<b>Definitions</b> <b>Organ/Site score:</b> The overall level of IgG4-RD activity within a specific organ system <b>Symptomatic:</b> Is the disease manifestation in a particular organ system symptomatic? (Y = yes; N = no) <b>Urgent disease:</b> Disease that requires treatment immediately to prevent serious organ dysfunction (Y = yes; N = no) (Presence of <b>urgent disease</b> within an organ leads to <b>DOUBLING</b> of that organ system score) <b>Damage:</b> Organ dysfunction that has occurred as a result of IgG4-RD and is considered permanent (Y = yes; N = no)				
Organ/Site	Organ/Site Score (0-4)	Activity		Damage Present (Yes/No)
		Symptomatic (Yes/No)	Urgent (Yes/No)	
Pachymeninges				
Pituitary gland				
Orbits and lacrimal glands				
Salivary glands				
Thyroid				
Lymph nodes				
Lungs				
Aorta and large blood vessels				
Retroperitoneum, mediastinum, and mesentery				
Pancreas				
Bile duct and liver				
Kidney				
Skin				
Other sclerosis/mass formation				
Score	Level mg/dl	Descriptor		
		Serum IgG4 concentration		
Steroid dose at the time of assessment (prednisone equivalent): _____ mg/day				
Cumulative steroid dose in the past 28 days: _____ mg prednisone equivalent				
<b>Total Activity Score</b> = Organ/sites x 2 (if urgency) PLUS serum IgG4 score = _____				
Total number of <b>urgent</b> organs: _____				
Total number of <b>damaged</b> organs: _____				

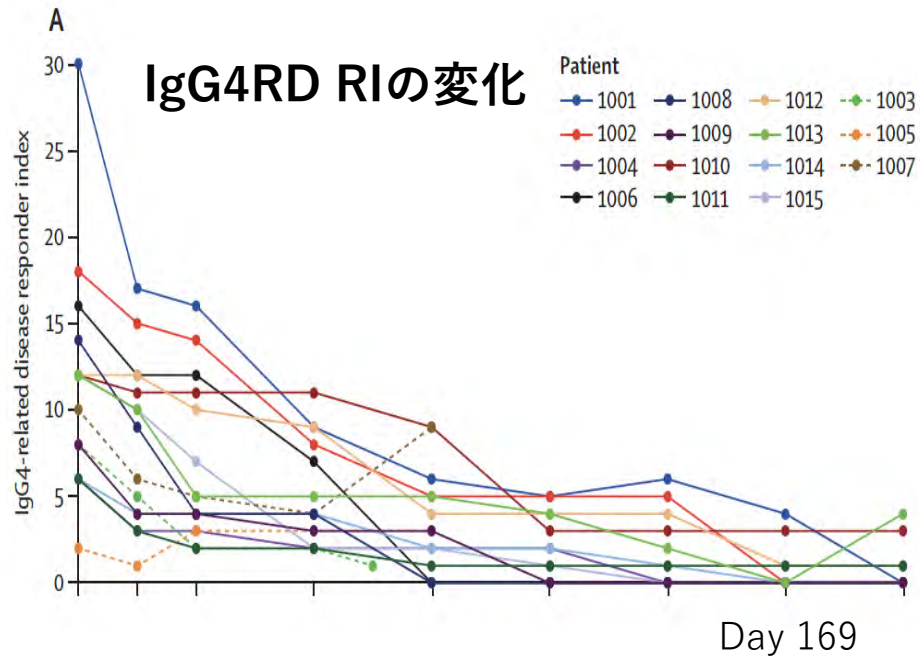


# Patient characteristics

Patients with IgG4-related disease (n=15)	
Age, years	63 (52-65)
Sex	
Male	10 (67%)
Female	5 (33%)
Race	
Asian	2 (13%)
Black or African American	1 (7%)
White	12 (80%)
Duration of IgG4-related disease, months	32 (11-88)
IgG4-related disease responder index score	12 (7-13)
Serum IgG4 concentration, mg/dL	220 (124-441)
Number of organs involved	4 (4-6)
Frequencies of organ or tissue involvement	
Lymph nodes	10 (67%)
Submandibular glands	9 (60%)
Parotid glands	8 (53%)
Lacrimal glands	7 (47%)
Constitutional symptoms	6 (40%)
Kidney	5 (33%)
Lungs	4 (27%)
Other	4 (27%)
Heart or pericardium	3 (20%)
Nasal cavity	3 (20%)
Bile ducts	2 (13%)
Orbit	2 (13%)
Other ear, nose, or throat lesions	2 (13%)
Sinusitis	2 (13%)
Other salivary glands	1 (7%)
Pancreas	1 (7%)
Retroperitoneal fibrosis	1 (7%)

- 登録した**15名**の患者背景
- 障害臓器 4つ (median) [9例(60%) 顎下腺, 8例(53%) 耳下腺, 7例(47%) 涙腺].
- IgG4RD responder index 12 (median)
- 血清IgG4 220 mg/dL (median)
- 過去治療歴のある10例のうち50%は既存治療で寛解.
- 過去の治療の内訳  
Glucocorticoids (GCs) 7例(47%)  
RTX 5例(33%) 最終投与は8ヶ月以上前  
MTX or MMF 2例(13%)

# Results



## • 主要評価項目

169日時点で、IgG4RD RI  $\geq 2$ 改善は12例(80%)で達成(primary responder).

IgG4RD-RI低下 11.5(median)

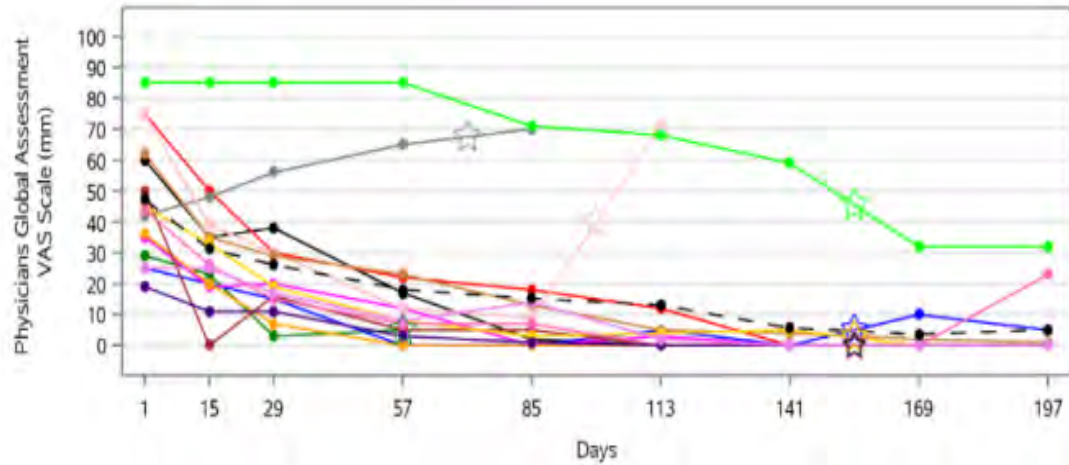
---

• **副次評価項目** 57日以降のGCs free+再燃なし+169日のIgG4RD RI  $\geq 2$ 改善は、全てのprimary responderで達成.

- 少なくとも1回でも、IgG4RD-RI 2以上の減少した患者は14人(93%).
- その反応までの時間は15日(median).

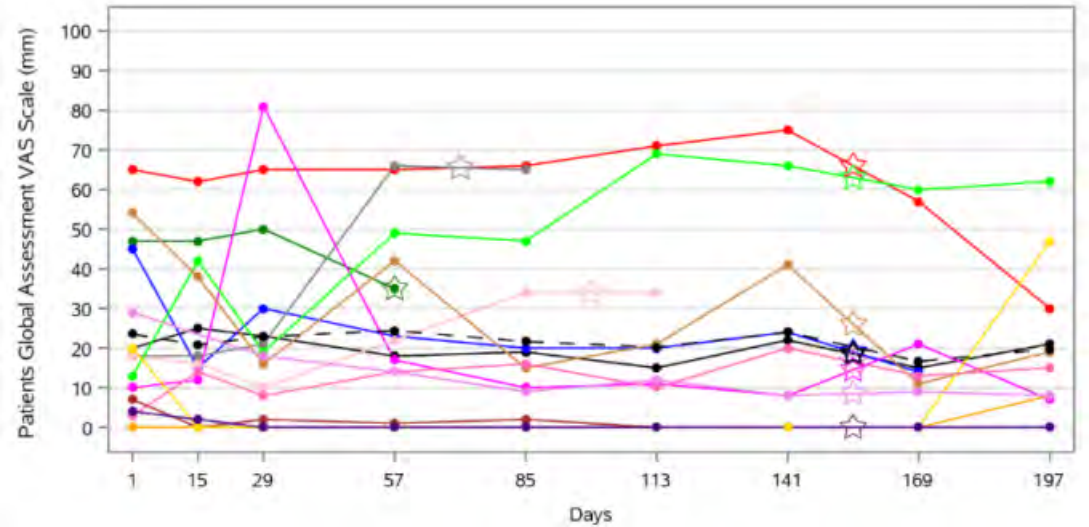
# Results

[Physician VAS]



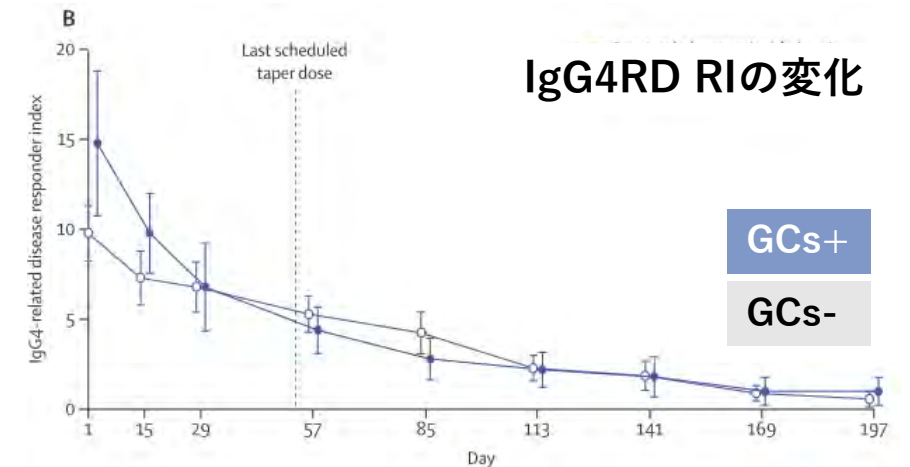
Physician VAS(median) 44→0

[Patient VAS]

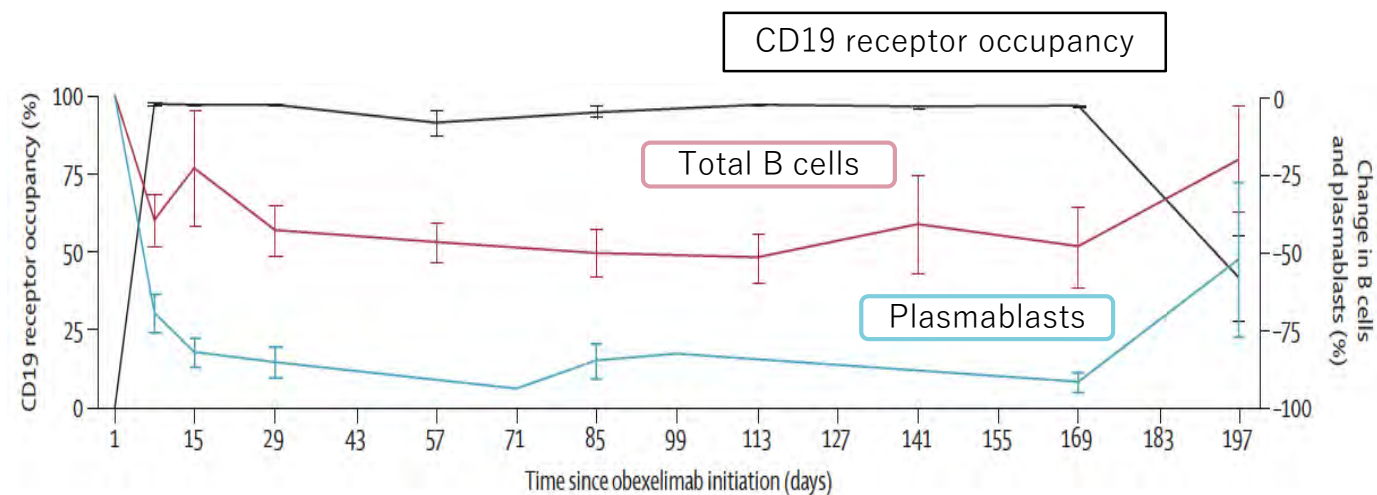


Patient VAS(median) 18→12

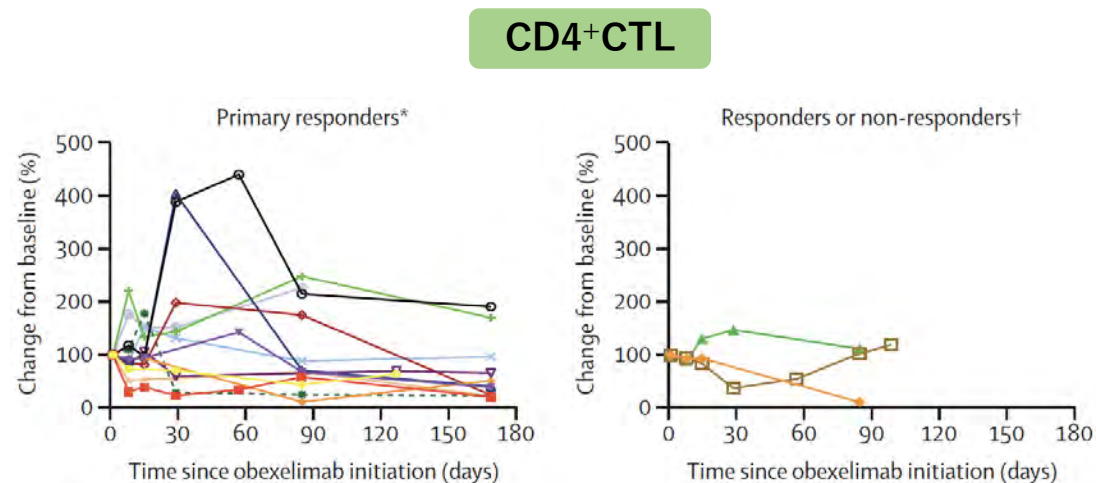
- 血清IgG4濃度変化率 -36.2%(median)
- 血清IgE濃度 -27.5%(median)
- GCsの有無でIgG4RD-RIの変化に差はなかった.



# CD19 receptor occupancy & circulating cells



- CD19受容体(CD19R)占有率はday169まではほぼ全例で100%を維持.
- B細胞数, plasmablasts数は減少したが, 投与終了後は回復した[後述].

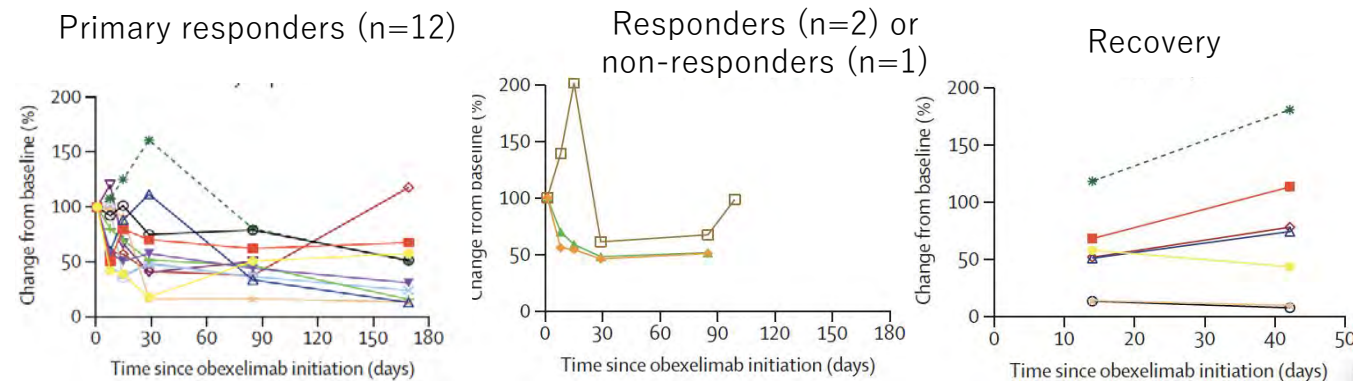


- CD4+CTLは12例で減少.
- そのうち83%はGCs未投与で減少.
- Primary respondersの3例は治療期間中, ベースラインを超える濃度まで上昇.



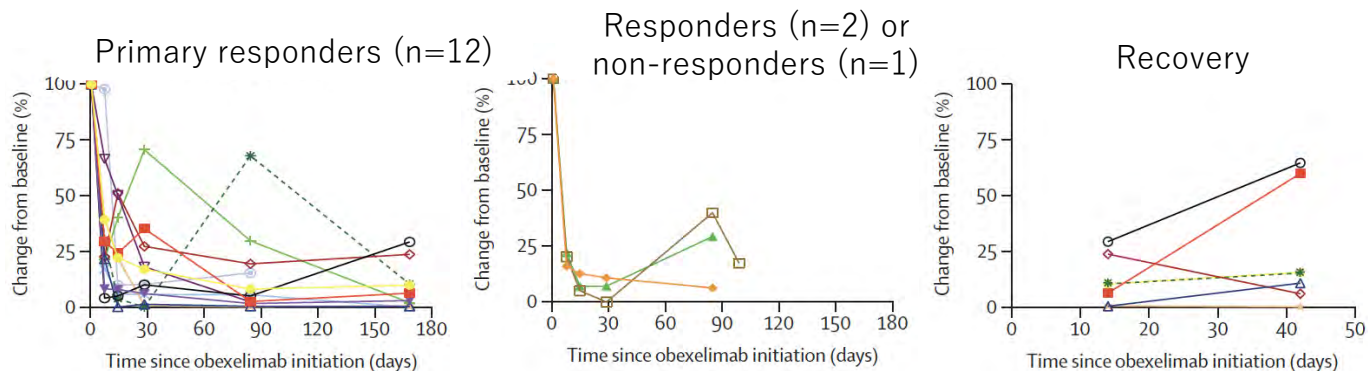
# CD19 receptor occupancy & circulating cells

## Total B cells



- B細胞数はベースラインの約50%に減少.
- 測定感度以下にはならず.
- 最終投与から43日までにB細胞はベースラインの75%まで回復.

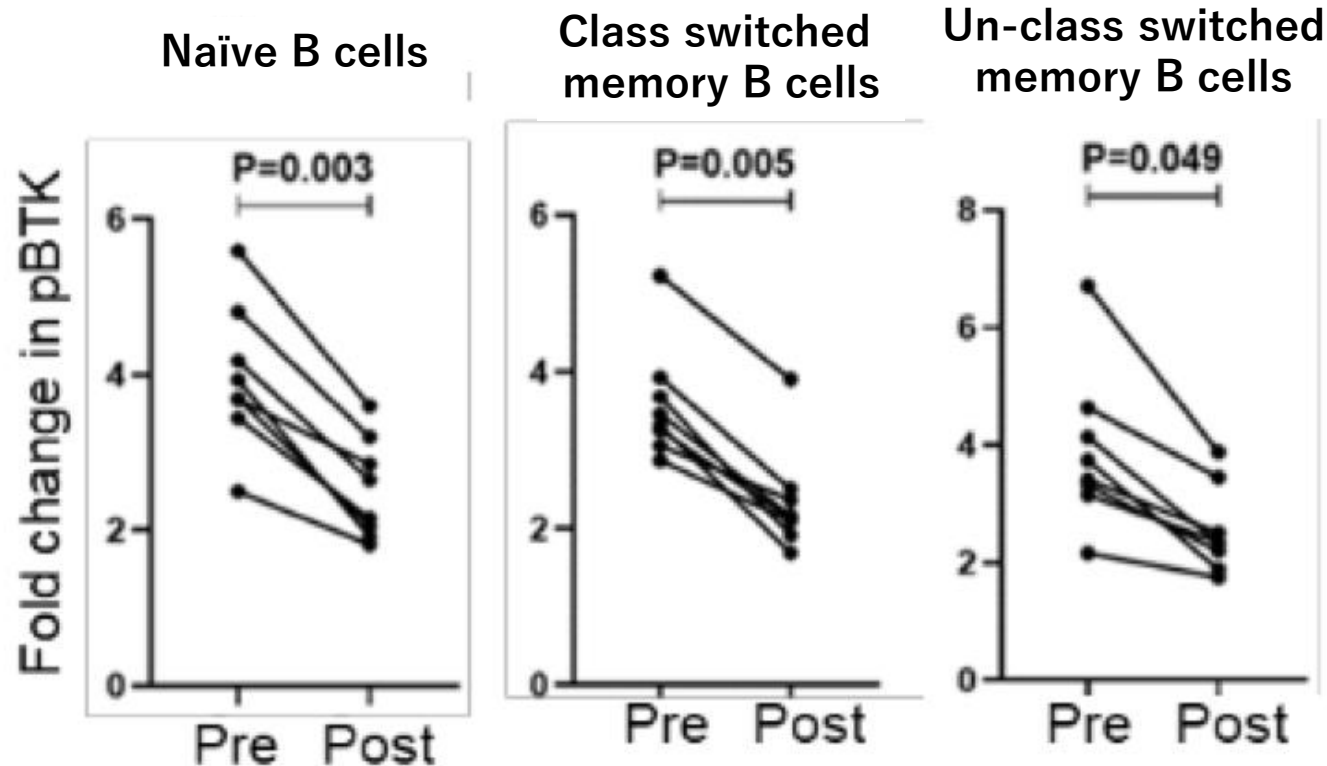
## Plasmablasts



- plasmablastはベースライン値の10%~20%の減少に留まる.
- Primary responderは持続的に低下したまま.
- 最終投与から43日までにベースラインに向かって部分的に回復.

- 治療反応後に再発した患者では、再発前にB細胞, plasmablast, CD4<sup>+</sup>CTLは顕著に増加.
- B細胞, plasmablastsの減少の程度と, IgG4RD-RI変化に基づく臨床反応の間に有意な相関関係は観察されず.

# Mechanism underlying B/T cell reductions



BTK :

Tec family 非受容体型  
チロシンキナーゼでB細胞に  
発現しB細胞分化, 成熟  
B細胞の活性化と生存に関与

- 治療前と比較し, Obexilimab投与後の各段階でのB細胞のBTKリン酸化が低下, B細胞活性阻害を示唆.

- B細胞, CD4<sup>+</sup>T細胞, CD8<sup>+</sup>T細胞にアポトーシスの所見はなかった.

# Safety

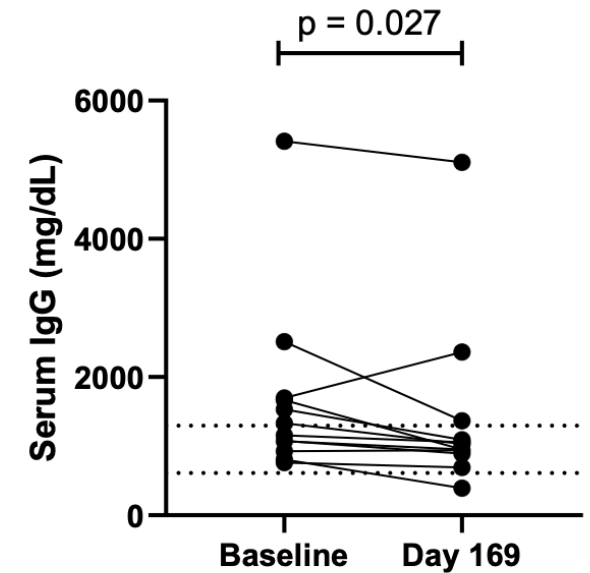
Event	Obexelimab 5 mg/kg (N=15)
Any adverse event	13 (87)
<u>Drug-related adverse event</u>	<u>8 (53)</u>
Serious adverse event	1 (7)
Adverse event leading to discontinuation	1 (7)

Adverse event reported for $\geq 2$ patients	Patients with:	
	Any event	Drug-related event
Abdominal pain	3 (20)	2 (13)
Nausea	2 (13)	2 (13)
Diarrhoea	2 (13)	2 (13)
Chills	2 (13)	2 (13)
Headache	2 (13)	2 (13)

- 8例の有害事象が報告され, CTCAE grade 1 or 2が多い.
- 消化器症状が多い.
- 5例(33%)で抗薬物抗体が発現, うち1例でgrade2のinfusion reactionで中止.
- 死亡例なし.

## [低ガンマグロブリン血症]



- IgGは有意に減少したが, 正常値を下回ったのは7例.

# Discussion

- ObexelimabはIgG4 RDの臨床的改善をもたらすことが示された(1人を除く).
- ほとんどの患者で, Obexelimab投与2か月後にGCsなしで完全な臨床寛解を達成.
- 臨床的改善とはB細胞, Plasmablasts, CD4<sup>+</sup>CTL減少が関連.
- 再燃前のB細胞, Plasmablasts, CD4<sup>+</sup>CTLの増加は疾患活動性のモニタリングの有用性を示唆.



# Discussion

- 背景の免疫細胞活性の動態について

CD19R占有率の高さと疾患活動性低下が相関→BCRを介したシグナル伝達阻害を示唆した.

CD20標的療法と異なり, 投与中止後にB細胞数は回復した.

B細胞のアポトーシスを誘導せず, リンパ器官や骨髄へshiftした可能性がある.

Plasmablastの低下より, BCRを介した抗体産生細胞の産生を阻害した.

non-responderのplasmablasts低下は, 活動性を反映していない→別のB cell subsetが関与.

GCsなしでのCD4+CTLの減少は, B細胞の抗原提示細胞としての重要な役割を示唆した.

# Discussion

## 【Strengths】

- GCsの有無でObexelimabの有用性を検討
- 薬力学的評価によってIgG4RDのメカニズムやバイオマーカーを特定

## 【Limitations】

- 単一の施設・診療科
- 比較対象がない
- 小規模
- 長期投与による低 $\gamma$ グロブリン血症やワクチン抗体価への影響について今後の蓄積が求められる。