
Bispecific T cell engager therapy for refractory rheumatoid arthritis

Received: 13 December 2023

Accepted: 1 April 2024

Published online: 26 April 2024

 Check for updates

Laura Bucci^{1,2,7}, Melanie Hagen^{1,2,7}, Tobias Rothe^{1,2}, Maria Gabriella Raimondo^{1,2}, Filippo Fagni^{1,2}, Carlo Tur^{1,3}, Andreas Wirsching^{1,2}, Jochen Wacker^{1,2}, Artur Wilhelm^{1,4}, Jean-Philippe Auger^{1,2}, Milena Pachowsky ^{1,2}, Markus Eckstein ⁵, Stefano Alivernini ³, Angelo Zoli³, Gerhard Krönke^{1,4}, Stefan Uderhardt^{1,2}, Aline Bozec^{1,2}, Maria-Antonietta D'Agostino ³, Georg Schett ^{1,2,3,6,8}  & Ricardo Grieshaber-Bouyer ^{1,2,8}

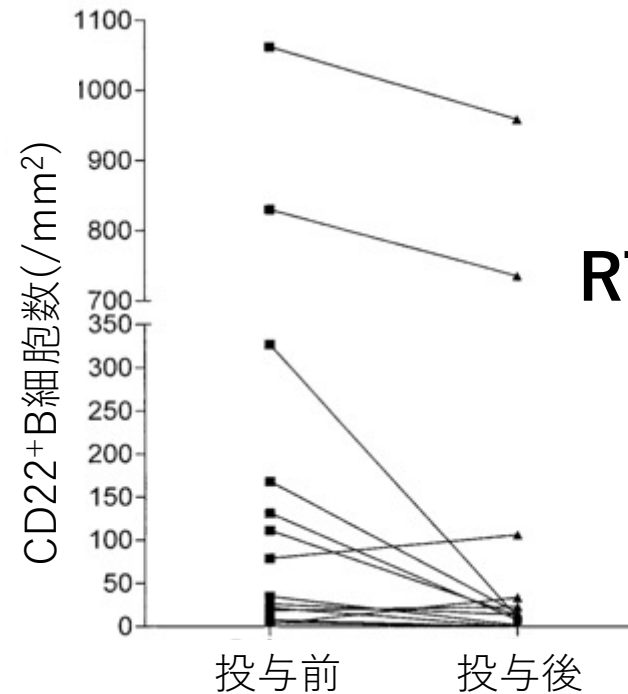
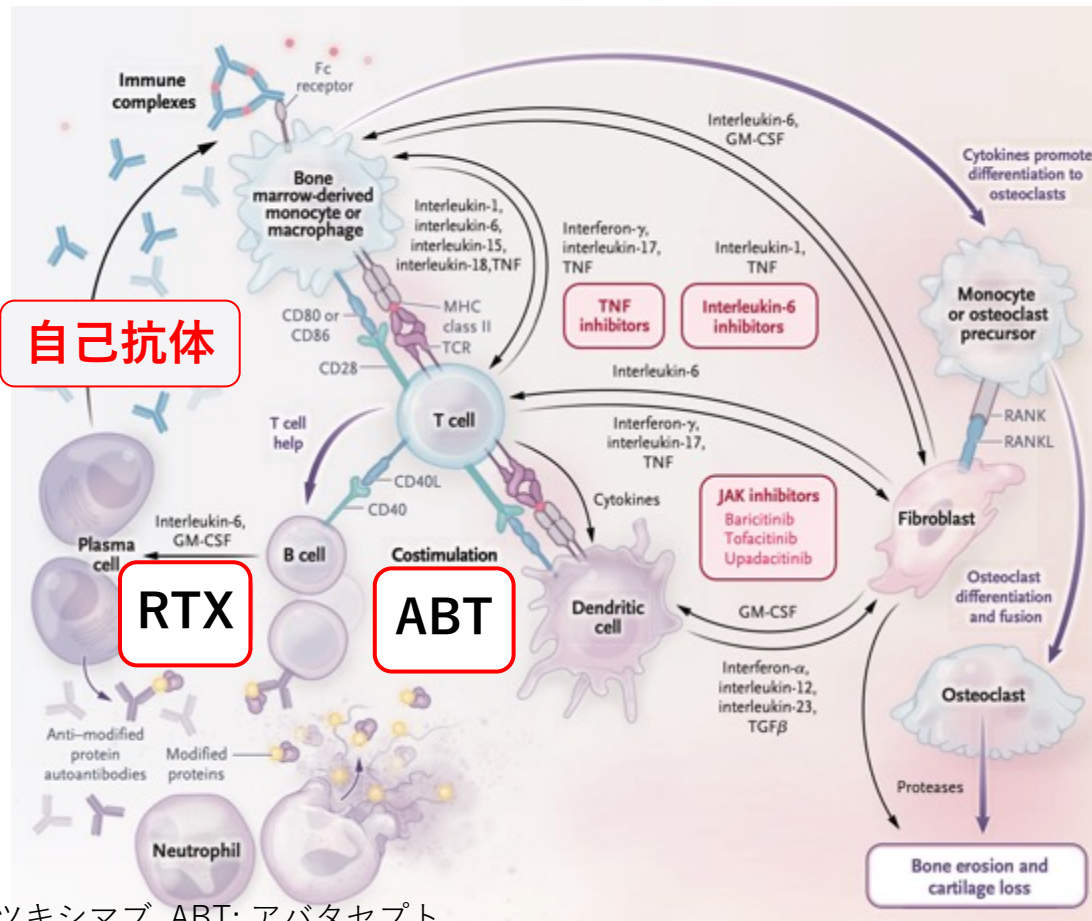
[Nat Med. 2024 Apr 26. doi: 10.1038/s41591-024-02964-1.]

膠原病 Journal club 2024/7/16

田口 宏和

背景: RAに対する細胞標的療法

- RAの病態にはB細胞とT細胞の両方が重要であり, RTX/ABTの有効性が示されている.
- 一方で, RTXでは滑膜組織中のB細胞を完全には枯渇しきれない.
- RAに対するB細胞標的療法として, CD19-CART療法の症例が最近報告されている.



RTX投与前後での滑膜B細胞

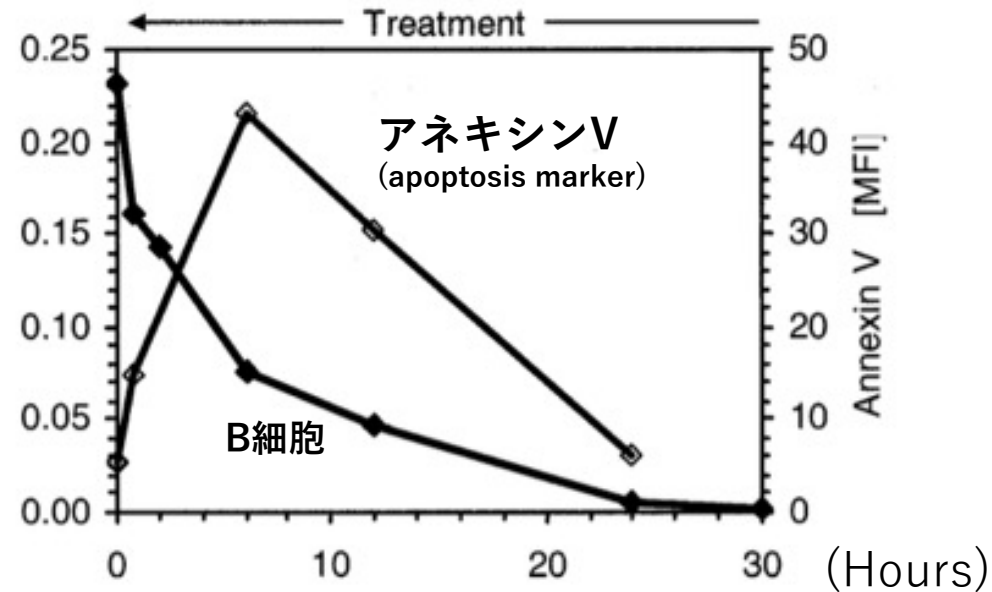
Vos K, et al. Arthritis Rheum. 2007;56:772.
Gravallese EM, et al. N Engl J Med. 2023;388:529.
Haghikia A, et al. Ann Rheum Dis. 2024 Jun. online ahead of print

RTX: リツキシマブ, ABT: アバタセプト

背景: BiTE (Bispecific T cell Engager) Therapy

BiTE: 二重特異性抗体(BsAb)の一つ.

- BiTEにも様々な種類がある: CD20/CD3(エプコリタマブなど), CD19/CD3(ブリナツモマブ)
- 可変領域のみからなる小分子(55kDa)で, Fc領域を持たないため血清半減期が短い.
- 低濃度で強力な抗腫瘍効果を発揮することが可能.



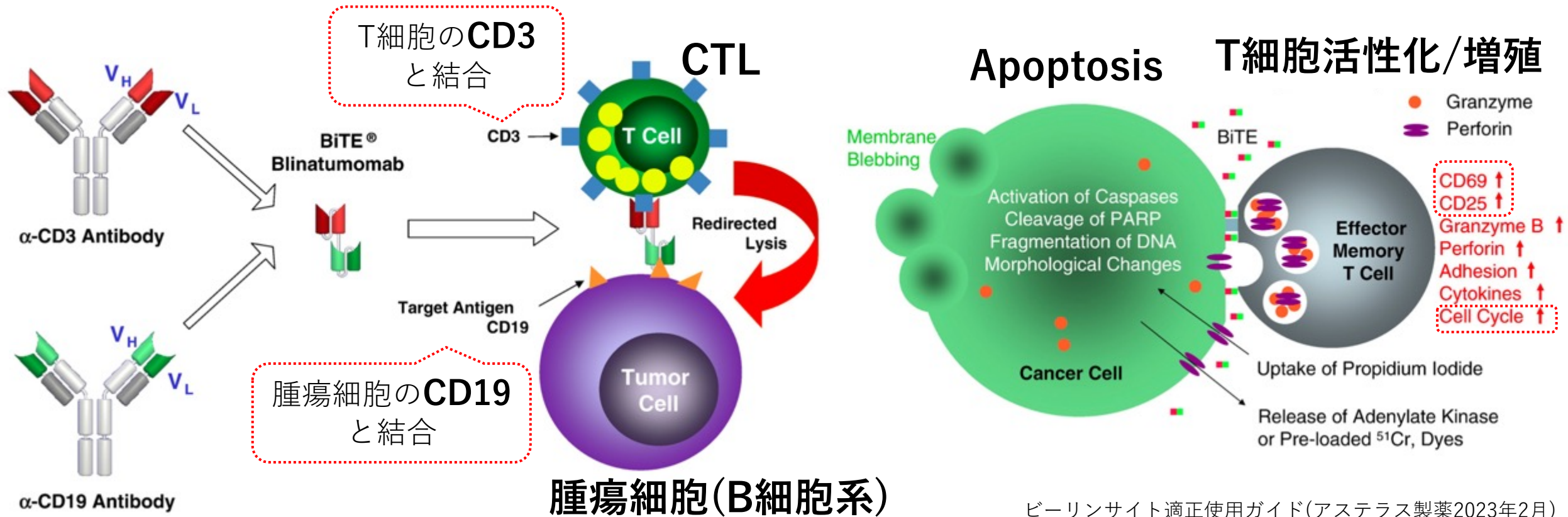
Kontermann RE, et al. Drug Discov Today. 2015;20:838.

Lantz J, et al. Curr Hematol Malig Rep. 2024;19:1.

Bargou R, et al. Science. 2008;321:974.

背景: ブリナツモマブ(ビーリンサイト®)

- 再発難治性B細胞性ALLが適応(薬価: 285961円/瓶). 28日持続投与を複数サイクル行う.
- MHCに依存せず, 任意のT細胞/腫瘍細胞と結合.
- 腫瘍細胞とT細胞を近接させて腫瘍細胞を障害, アポトーシスに導く.
- この局所でT細胞が増加し, 更に腫瘍細胞の障害が生じる.



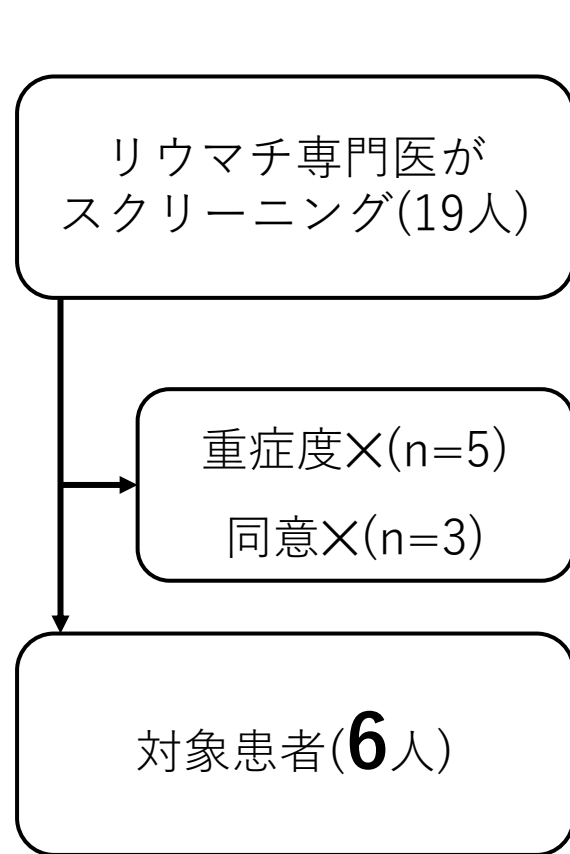
ビーリンサイト適正使用ガイド(アステラス製薬2023年2月)
Nagorsen D, et al. Exp Cell Res. 2011;317:1255.

CTL: Cytotoxic T lymphocyte

背景: CAR-Tとの相違点

	CAR-T	BiTE
デザイン	合成CARの発現により腫瘍関連抗原を標的とするように体外で遺伝子操作を加えた T細胞	CD3と腫瘍関連抗原を認識するscFvをリンカーで繋いだ組み換え可溶性 蛋白
製造	大量生産 できない (高価)	大量生産 可能 (比較的安価)
MHC/TCR	MHC非依存性. TCRは活性には影響しない	
効果機序	CAR-T細胞 からのperforin/granzymeの放出	BiTEによって活性化された 宿主T細胞 からのperforin/granzymeの放出
前投薬	必要(通常フルダラビン+IVCY)	不要
用量	通常一定量を使用する	用量依存性に効果が上昇する
有害事象	BiTEのほうがCRSの発症は速いが持続は短く, ICANS(神経毒性)は少なくて軽度.	
長期効果	単回投与で長期効果持続	持続/反復投与が必要 (血中半減期が2時間と短い)

方法: 患者選択/ブリナツモマブ投与の承認/評価項目



1. ACR/RULAR2010分類基準を満たす.
2. RF陽性, 抗CCP抗体, 滑膜中B細胞のどれかが存在する.
3. DAS28(CRP) ≥ 3.2
4. MTXおよび最低3種類の生物学的製剤に抵抗性.

■ ブリナツモマブの投与承認

- 重症患者に対するCompassionate use (CU)として実施.
- 特定の患者で試験的にCUが認められる: 重篤な疾患に罹患, 既存治療が無効, 当該疾患に置いて当該治療が有効という科学的根拠が存在する.

■ 評価項目

- 圧痛関節数(0-28), 腫脹関節数(0-28), 患者VAS(0-100), DAS-28(CRP)
- 筋骨格系超音波検査(OMERACTのスコアリングに従う)
- フローサイトメトリー: 末梢血のT/B細胞分画を確認.
- (P2のみ)68Ga-FAPI-04-PET-CT
- (P1, 4, 6のみ)滑膜病理: エコーガイド下で滑膜生検を施行. 免疫染色ではCD15, CD19, CD20, CD68, CD138, CD31を確認.

結果①: 患者背景

53 歳, 罹病 6 年*

DAS28(CRP) **5.1***

- ・ 圧痛関節: 3-27
- ・ 腫脹関節: 2-19

*中央値

Patient no.	1	2	3	4	5	6
Demographic characteristics						
Age (years)	55	48	51	31	60	55
Sex	M	F	F	F	M	M
Body mass index	28	33	23	25	35	21
Disease-specific characteristics						
Disease duration (years)	6	4	27	6	18	3
DAS28 (units)	5.70	5.54	5.52	4.62	4.05	4.13
Tender joint count (no.)	27	11	3	9	7	9
Swollen joint count (no.)	10	12	19	4	2	7
Global activity (VAS) (mm)	81	72	47	62	51	61
Global pain (VAS) (mm)	62	60	41	56	58	61
Health assessment questionnaire (units)	1.75	1.38	1.75	1.0	1.5	1.75
ACPA (U ^l)	0.8	155	2	301	163	64
RF (U ^l)	<5	417	165	18	222	64
CRP (mg ^l)	3.6	13.2	23.7	4.5	3.2	0.5

Patient no.	1	2	3	4	5	6
Previous antirheumatic treatments						
Methotrexate	+	+	+	+	+	+
Leflunomide	+	+	+	+	+	+
TNF inhibitor	+	+	+	+	+	+
IL-6 inhibitor	+	-	+	+	+	+
Upadacitinib	+	+	+	+	+	+
Baricitinib	+	-	+	+	+	+
Filgotinib	+	-	-	+	-	+
Tofacitinib	-	-	+	-	-	-
Abatacept	+	+	+	-	-	-
Rituximab	+	-	+	-	+	-
Last antirheumatic treatment						
Methotrexate	+	+	+	-	+	-
Filgotinib	+	-	-	+	-	+
Adalimumab	-	+	+	-	-	+
Rituximab	-	-	-	-	+	-

過去の使用薬剤

- ・ **全員**にMTX, TNF, JAKの使用歴.
- ・ 使用薬剤 **7** 種類(中央値).
- ・ IL-6 **5**, ABT **3**, RTX **3**.

現在の使用薬剤

- ・ MTX **4** (全員他剤に併用).
- ・ FIL **3**, ADA **3**, RTX **1**.

ブリナツモマブの投与

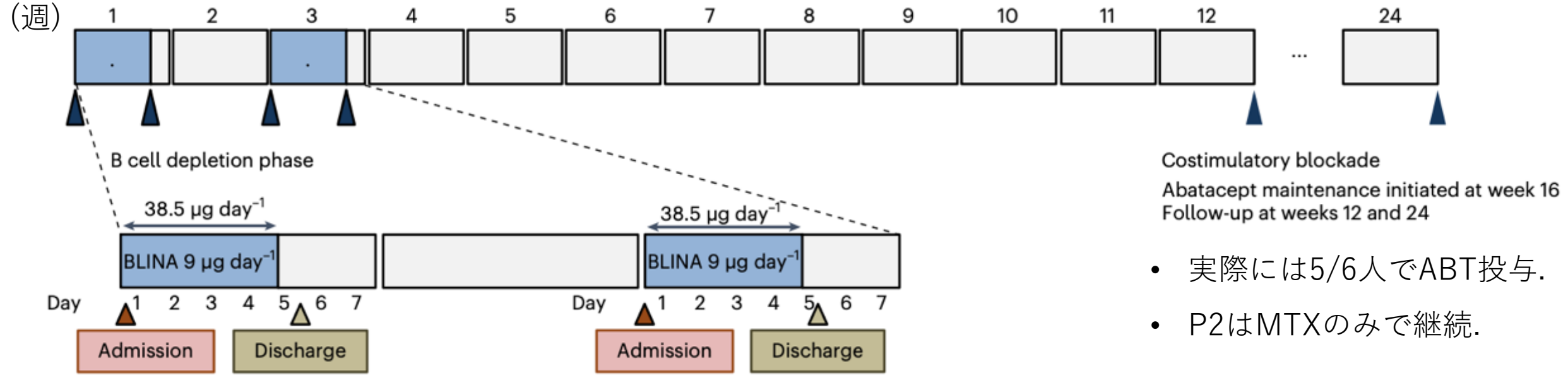
既存薬

- MTXは継続
- その他の薬剤はブリナツモマブ投与3週間前に中止。

治療薬

- 1サイクルあたり、ブリナツモマブ 9 μ g/日を5日間連続投与。
- 合計2サイクル投与。
- 12週目からABT(sc, 週1回)で後療法を行う。
- 12週, 24週の2点で有効性を評価。

*投与量はALLの投与量に準じて決定. ALLより低用量かつ短期間.



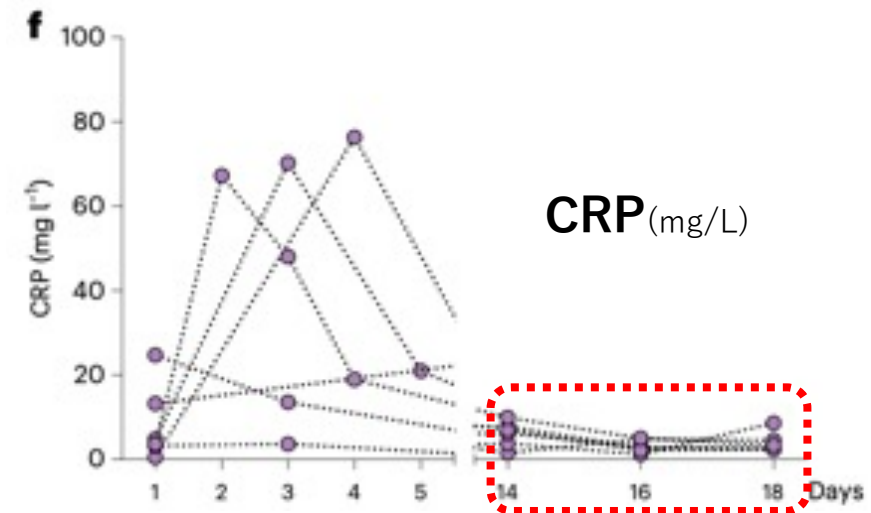
- 実際には5/6人でABT投与。
- P2はMTXのみで継続。

結果②: 安全性は高い(重篤な有害事象無し)

Patient no.	1	2	3	4	5	6
Inflammation						
Subfebrile state	Week 1 of 3	Week 1 of 3	0	0	Week 1	Week 1
Chills	Week 1 of 3	0	0	0	0	0
Fever	0	0	0	0	0	0
Elevated CRP	Week 1	Week 1	0	Week 1	0	Week 1
Worsening of RA	0	0	0	0	0	0
Neurotoxicity						
Headache, malaise, confusion	0	0	0	0	0	0
Infections						
Urinary tract Infection	0	0	0	Week 1	0	0
Herpes simplex	0	Week 3	0	0	0	0
SARS-CoV-2	0	Week 12	0	0	0	0
Opportunistic	0	0	0	0	0	0
Myelotoxicity						
Neutropenia	0	0	0	0	0	0
Thrombocytopenia	0	0	0	0	0	0
Liver enzymes	0	0	0	0	0	0
Hypogammaglobulinemia	0	0	0	0	0	Week 3
Others						
Nausea	Week 3 of 5	0	0	0	0	0
Tachycardia	Week 2	0	0	Week 9	0	0
Headache	0	0	0	Week 1	0	0

薬剤関連有害事象

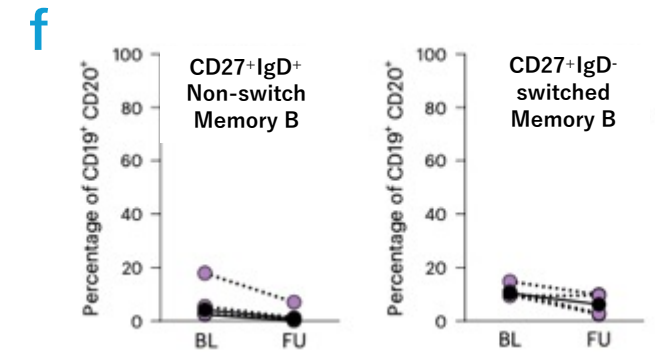
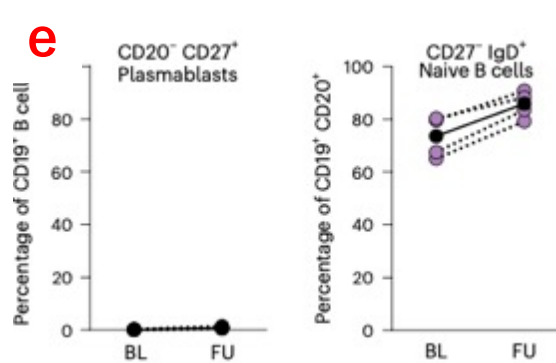
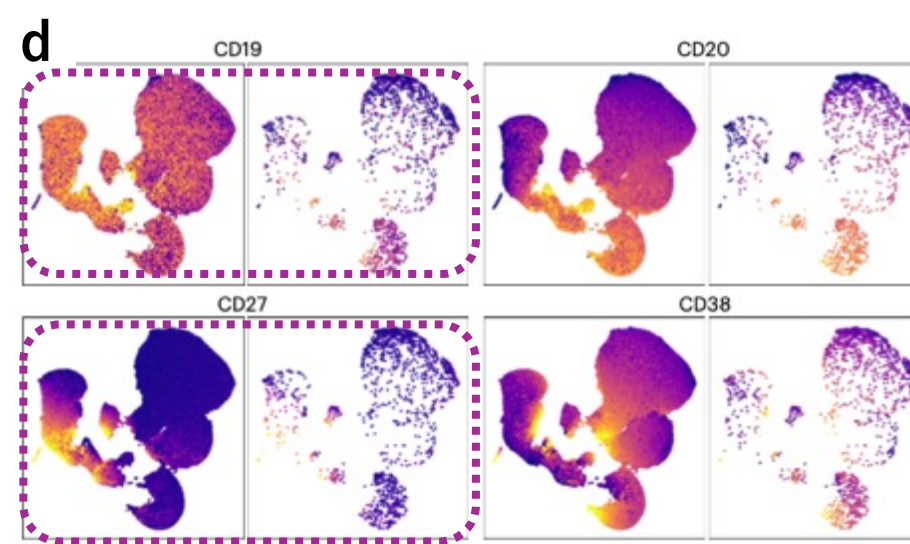
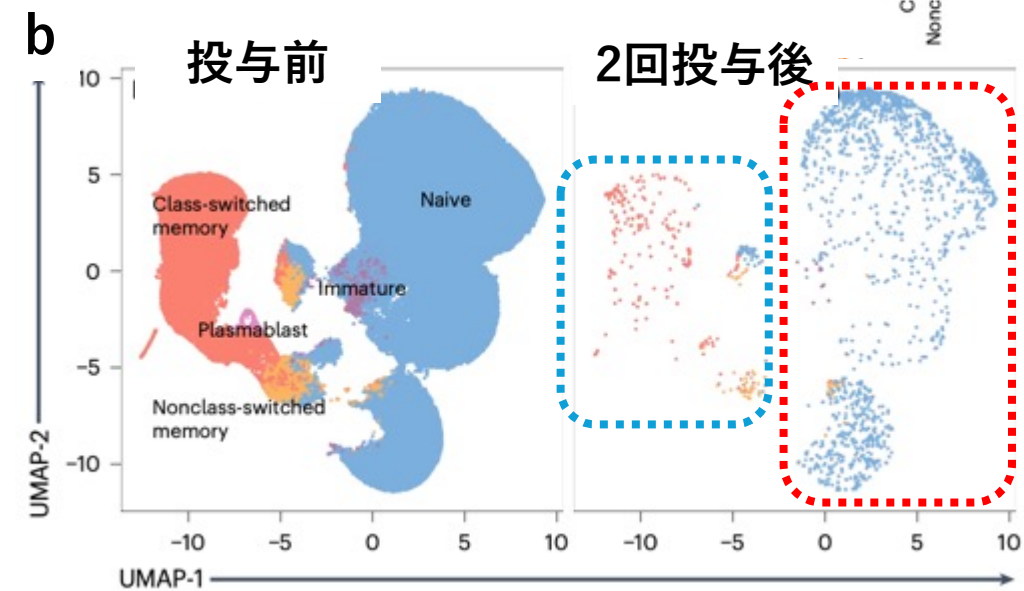
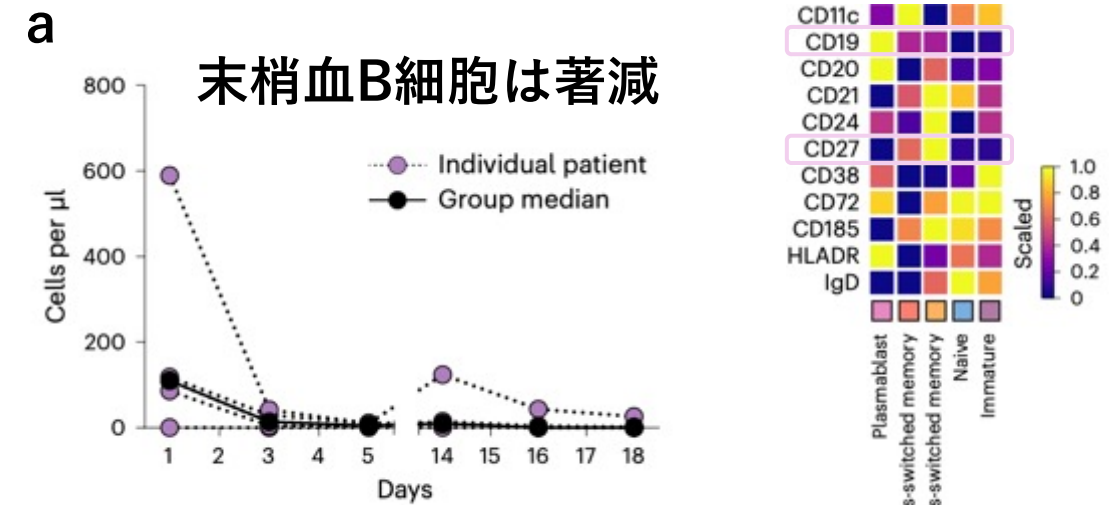
- CRP上昇 **4**, 微熱 **4**, 悪寒 **1**, 洞性頻脈 **1**
- 神経毒性 **0**, 骨髄抑制 **0**, 低ガンマグロブリン **1**
- 感染: UTI 1, COVID-19 1, HSV再活性化 1



発熱/CRP上昇: 全て軽度で1週間以内に発生

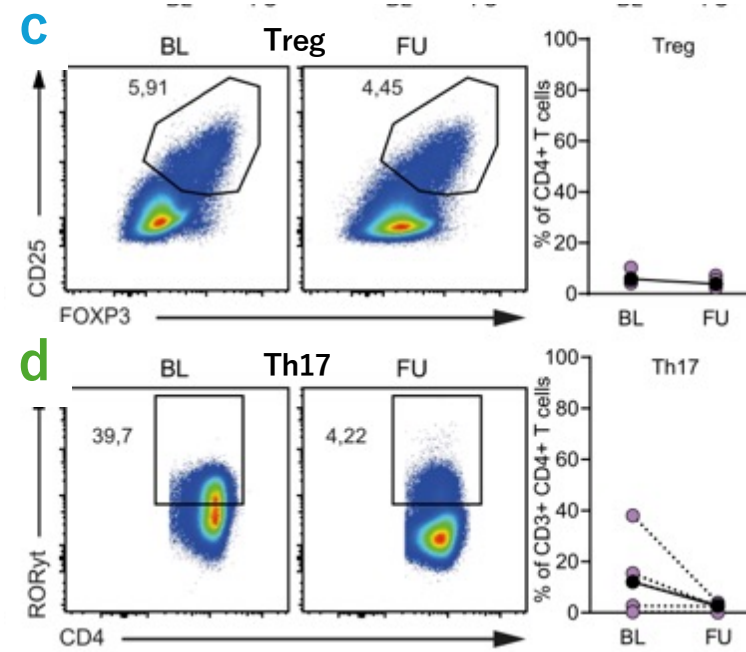
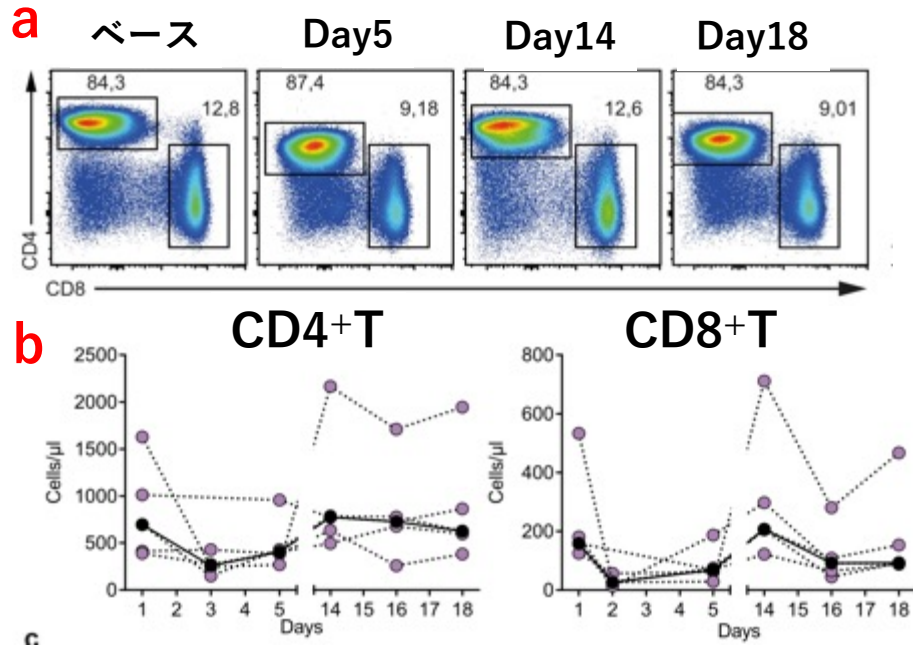
- 発熱: すべて38°C未満で, 自然に解熱.
- CRP上昇: 初回投与1日後に観察され, 3日以内に正常化. 2回目の投与では観察されず(赤枠).
- 血圧低下: 無し.
- サイトカインの解析では1回目の投与後に炎症性サイトカインの発現増加があったが, 2回目投与後はなし.

結果③: B細胞の挙動



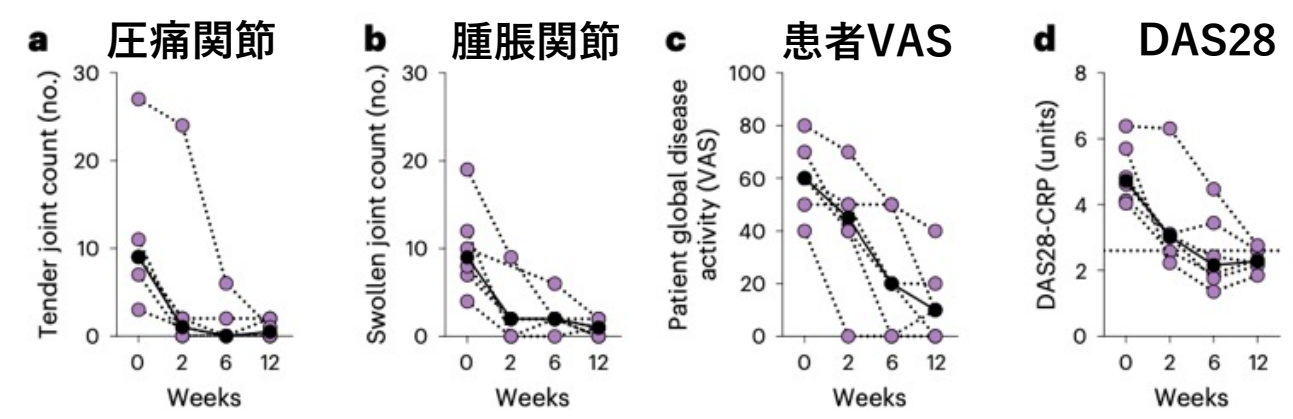
- CD27-Naive Bは増加(b, d, e).
- CD27⁺Memory B/CD19⁺Plasmablastが減少(b, d, f).

結果④: T細胞の挙動



- 顕著なT細胞分画の変化はないが、投与後CD8+T細胞が減少(**a-b**).
- ALLでブリナツモマブ抵抗性と関連するFoxp3+Treg数は変化せず(**c**).
- Th17は治療後に減少: 自己反応性B細胞が枯渇した影響で、Th17へのサイトカイン刺激が減少した可能性(**d**).

結果⑤: 臨床効果(左:12週, 右:24週)

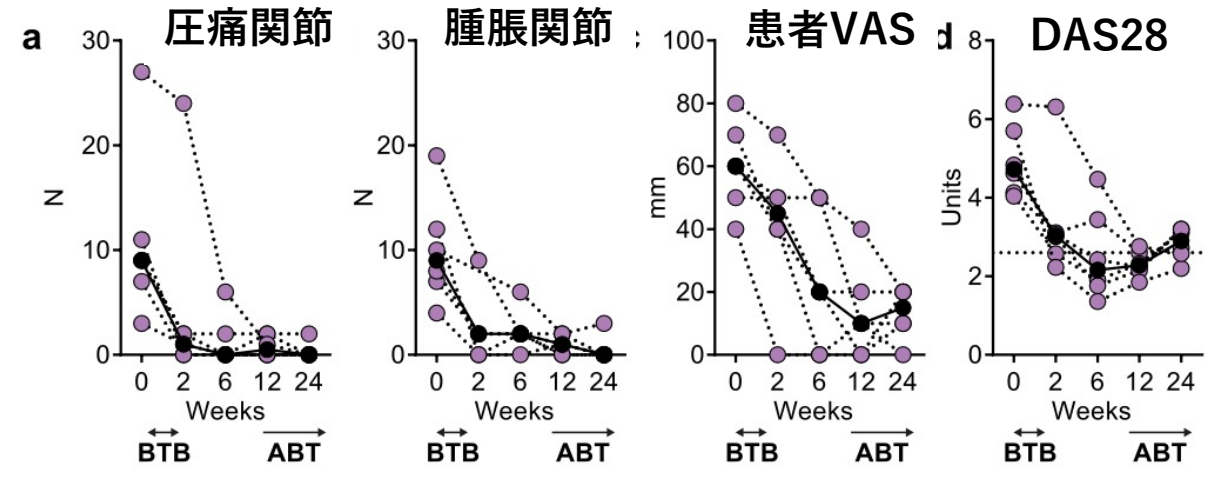
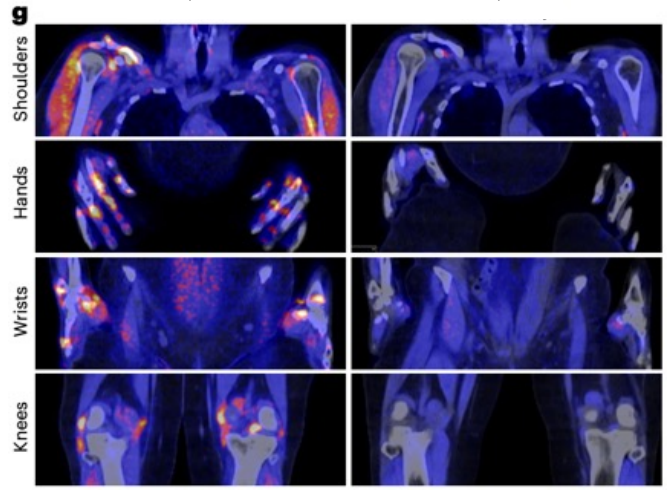
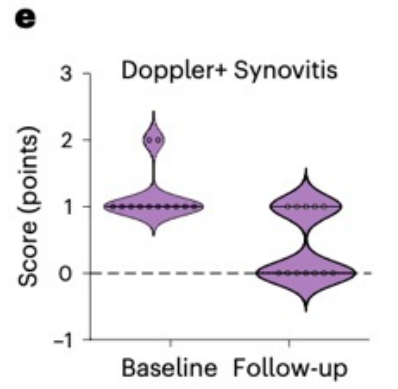


12週後のDAS28(CRP)

4.72→2.28

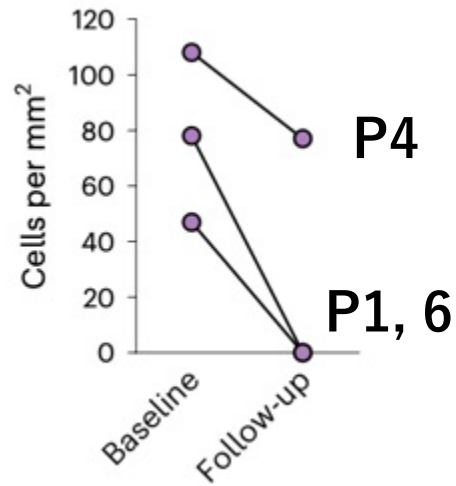
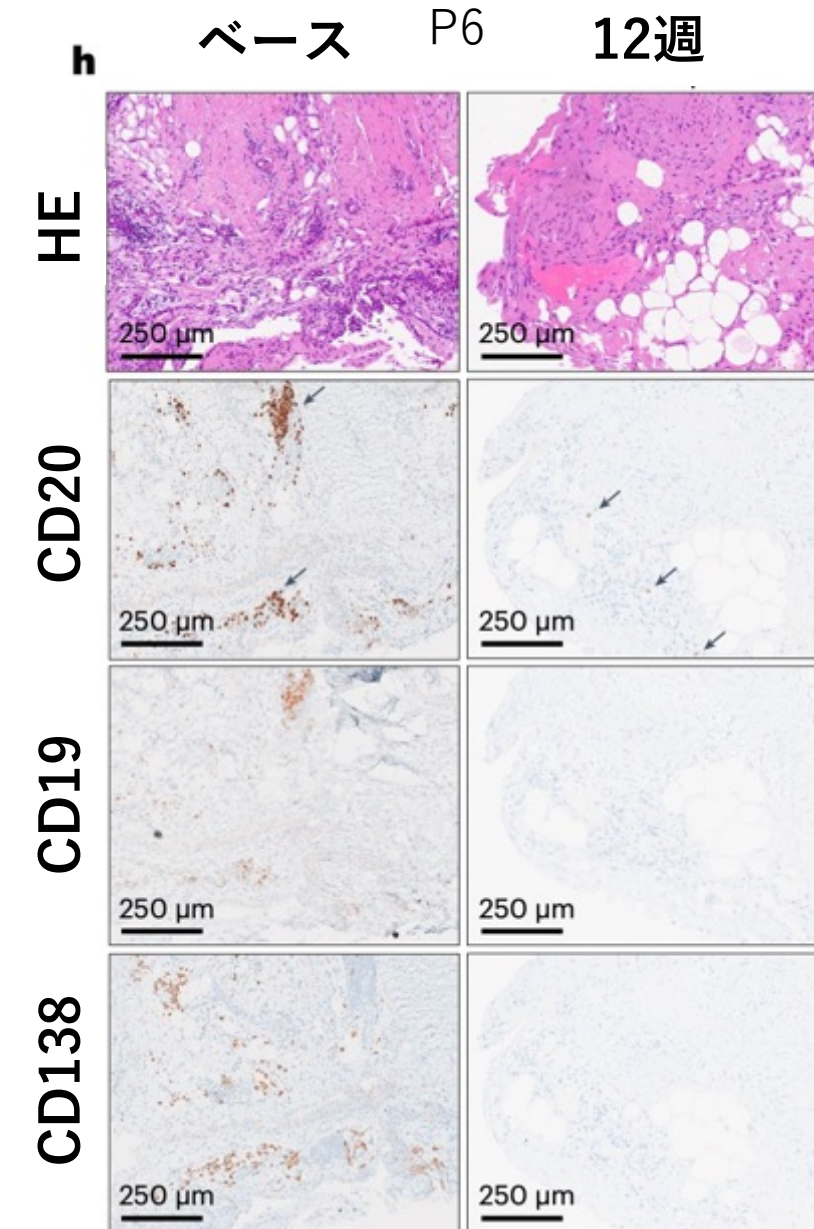
腫脹関節: 9→1/圧痛関節: 9→0.5/患者VAS: 60→10

関節のPDスコア
P6のFAPI-PET (治療前→12週後)



- 24週での圧痛関節数 **0**, 腫脹関節痛 **0** (中央値)
- 過去にABTが無効だった3人(P1-3)でも効果維持.
- P4(31, F, 6年罹病, base DAS 4.62)については ABTを開始する前の3-4ヶ月目に症状が悪化.

結果⑥: 臨床効果(12週)



低用量のブリナツモマブ
組織中B細胞の枯渇に十分量ではない？

ベースライン

- P1はPIP関節, P4とP6では手関節から滑膜生検を施行.
- 3人ともCD19+CD20+B細胞の浸潤有り.

12週間後

- P1とP6では滑膜からB細胞が消失した.
- P6(左図)では治療開始時に**CD138+**のPB/PCがいたが, 治療後消失.
- 12-16週ごろに再燃したP4では, 12週目でも滑膜B細胞は残存.

結果⑦: 臨床効果(12週, 右図)

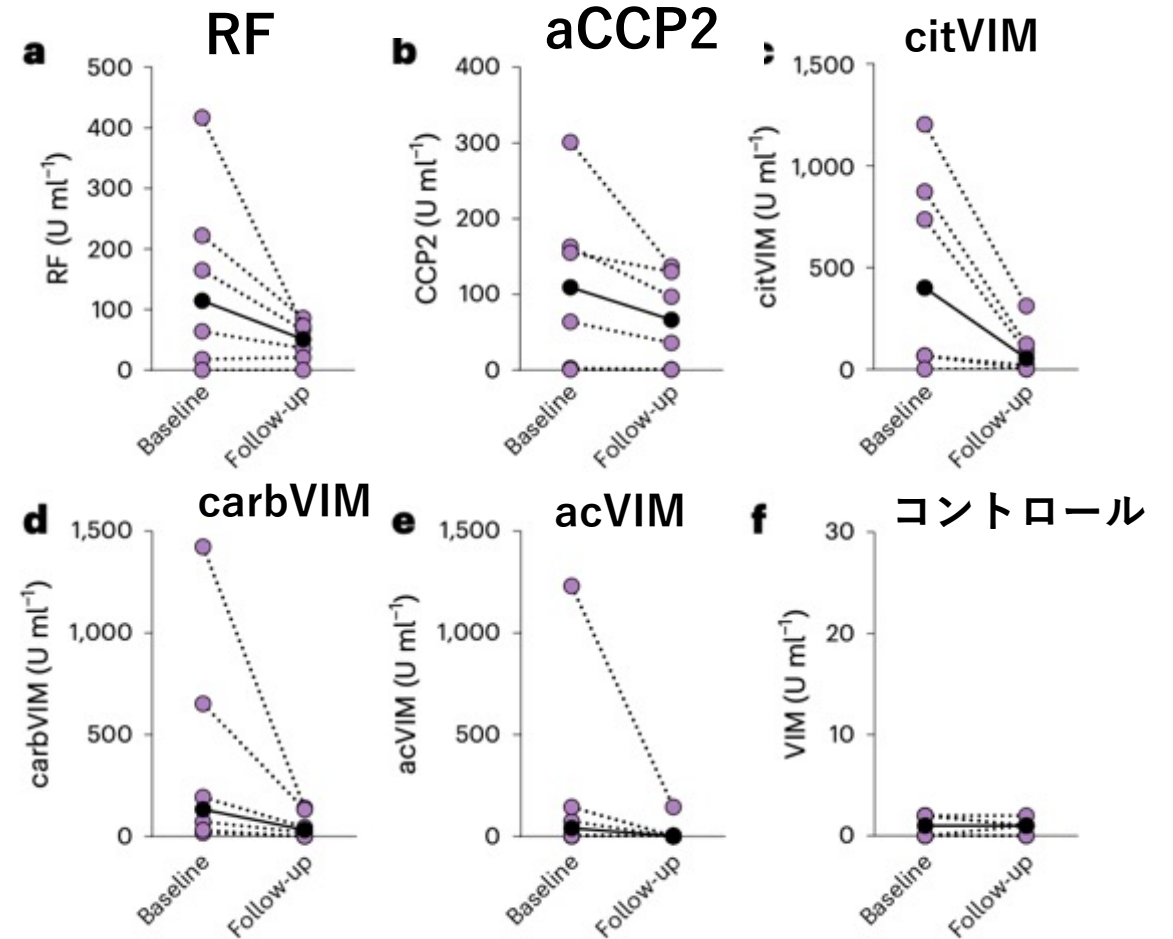
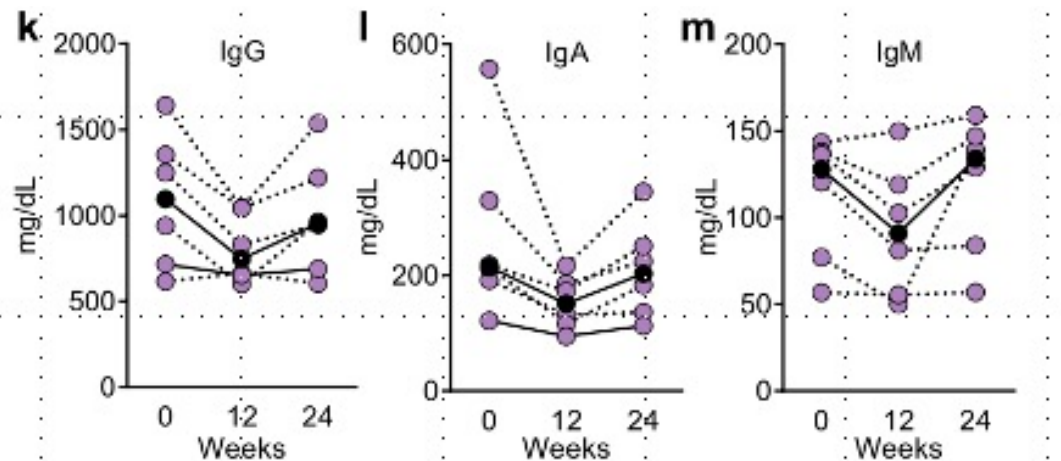
自己抗体

- RF 113→51 U/mL, aCCP2抗体: 109→66 U/mL.
- 抗シトルリン化(citVIM), 抗カルバミル化(carbVIM), 抗アセチル化抗体(acVIM)は75-96%減少.
- 自己抗体の減少は24週目の評価でも維持.

*全て中央値

免疫グロブリン

- 12週: IgG 1096→747, IgA 215→151, IgM 128→91.
- 24週: 免疫グロブリンは僅かに上昇(下図).



考察: 治療抵抗性RAの新しい治療として期待される

- 実際にBiTEのRAへの使用が現実的であることが示唆された(DAS改善, 自己抗体減少など).
- CD19-CART療法のように, Naïve B細胞を保持しつつ, 自己反応性B細胞を減少させた.

■ これまでの細胞標的治療(主にRTX)との違い

- ブリナツモマブは**CD3⁺T細胞によるCD19⁺B細胞のアポトーシスを促進する**ことによって作用する.
- RTXができなかった滑膜組織でのB細胞枯渇を達成できる可能性がある.
- B細胞だけでなくT細胞(特にCD8⁺T細胞)が減少する.

■ 自己免疫性疾患におけるブリナツモマブの使い方

- 増量すればより深いB細胞の枯渇とRAの寛解を誘導できる可能性がある.
- 有害事象は軽度であり, 安全性はCD19-CART療法と同様に, 血液悪性腫瘍よりも良いかもしれない.

■ 研究の限界

- 少数の試験, 観察期間が24週間と短い.
- 効果を直接プラセボやB細胞枯渇療法(RTXなど)と比較していない.
- 使用方法についての検討が十分でなく, 増量した際に有害事象が増加する可能性がある.
- 他の標的抗原(CD20やBCMAなど)の方が適しているかは不明.