

Safety and efficacy of subcutaneous iscalimab (CFZ533) in two distinct populations of patients with Sjögren's disease (TWINSS): week 24 results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b dose-ranging study

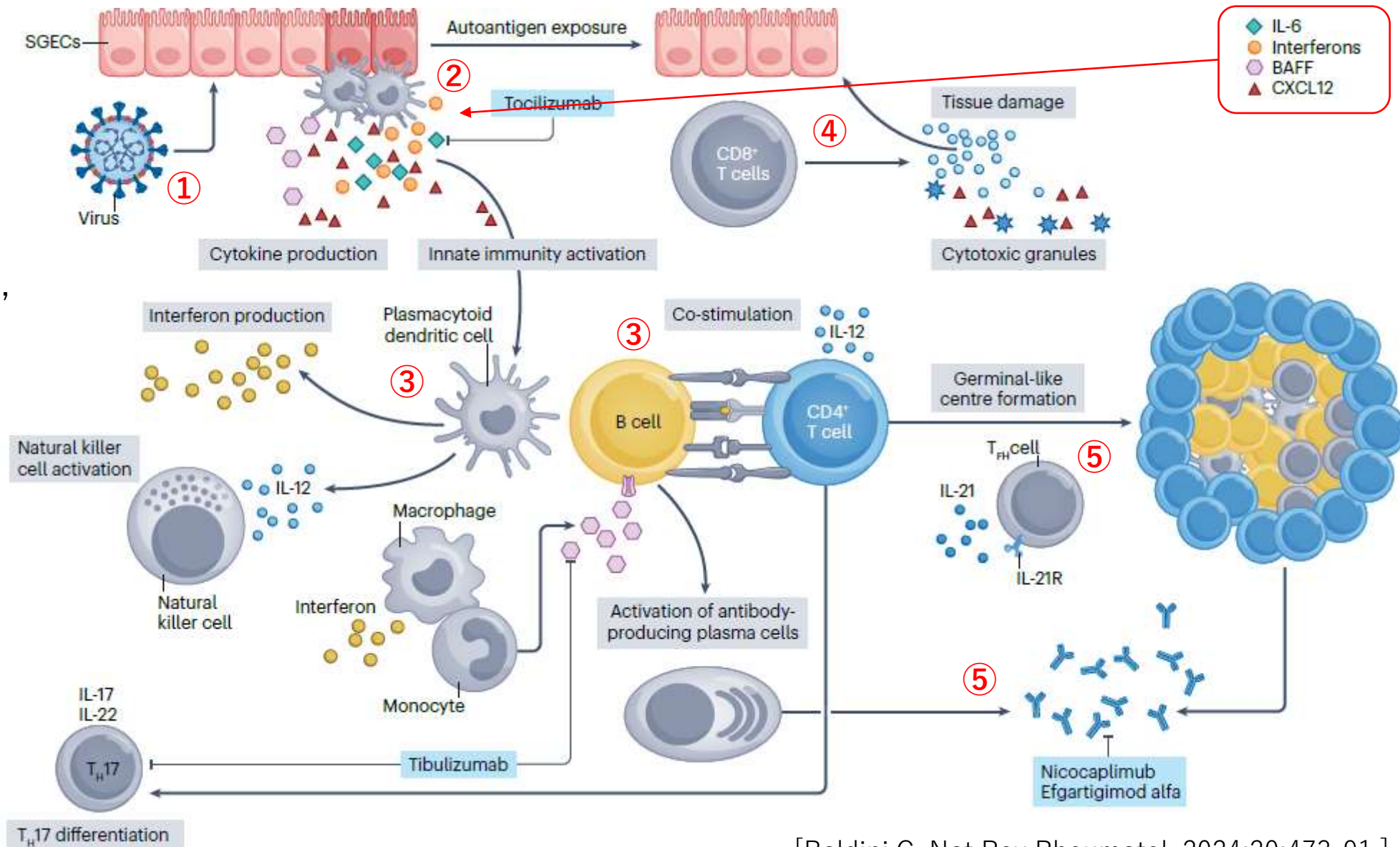
Benjamin A Fisher, Xavier Mariette*, Athena Papas, Thomas Grader-Beck, Hendrika Bootsma, Wan-Fai Ng, P L A van Daele, Stephanie Finzel, Ghaith Noaiseh, Sergio Elgueta, Josef Hermann, Sara S McCoy, Esen Akpek, Arthur Bookman, Monika Sopala, Michela Montecchi-Palmer, Wen-Lin Luo, Cornelia Scheurer, Wolfgang Hueber, for the TWINSS study group*

2024/9/24

神戸市立医療センター 膠原病内科 奥村友貴

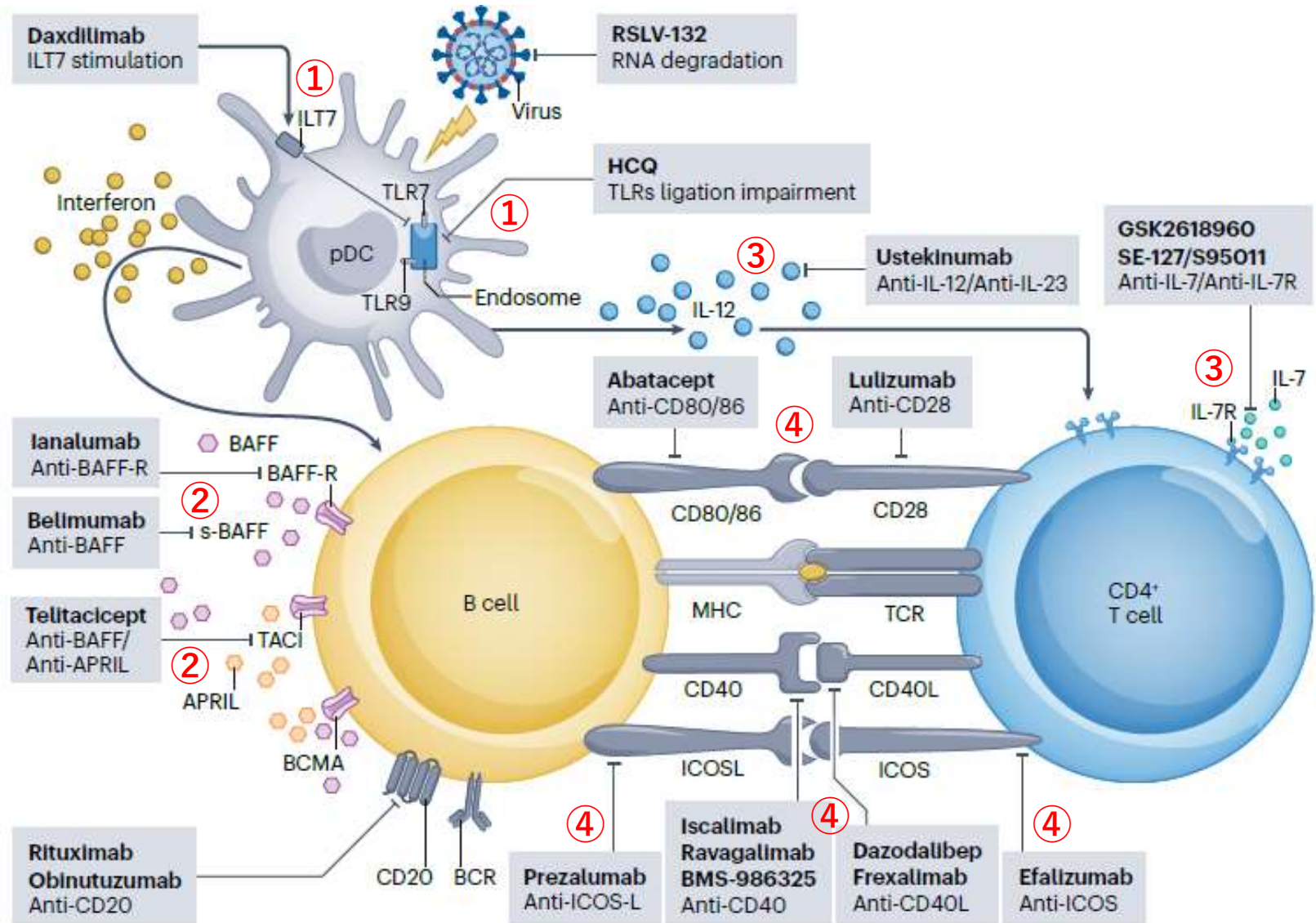
シェーグレン症候群の病因モデル

- ① 遺伝的に感受性の高いヒトのウイルス感染が唾液腺上皮細胞 (SGEC) を活性化
- ② SGECがAPCとして機能し, IL-6, type 1 IFN, CXCL12, BAFF産生
- ③ 免疫細胞のhoming, pDCの活性化, Bの分化/活性化
- ④ 活性化したCD8⁺ TとICによりSGECの損傷が持続し, 自然免疫の活性化が恒常化する
- ⑤ IL-21産生Tfhが胚中心様構造の形成に主要な役割を果たす



シェーグレン症候群の治療標的

- ① **TLR7とILT7**：唾液腺上皮細胞由来の壊死物質はpDC上のTLR7/TLR9を介してIFN α 産生を増加させる。本経路はILT7によって抑制される。
- ② **BAFFと受容体**：BAFFはIFNにより誘導され、B細胞の生存、成熟、分化を促進する。BAFFはBAFF-RだけでなくTACIとBCMAにも結合する。TACIとBCMAは、形質細胞の生存をサポートするAPRILにも結合する。
- ③ **T細胞の活性化**：T細胞の増殖と恒常性は、IL-12やIL-7などのIL-2 familyのサイトカインに制御される。
- ④ **共刺激経路**：抗原と結合して活性化したB細胞は、1stシグナル(MHCを介しTCRに抗原提示)と2ndシグナル(共刺激経路)をT細胞に提供してT細胞を活性化する。重要な共刺激経路：CD80/86とCD28、CD40とCD40L、ICOSLとICOS。

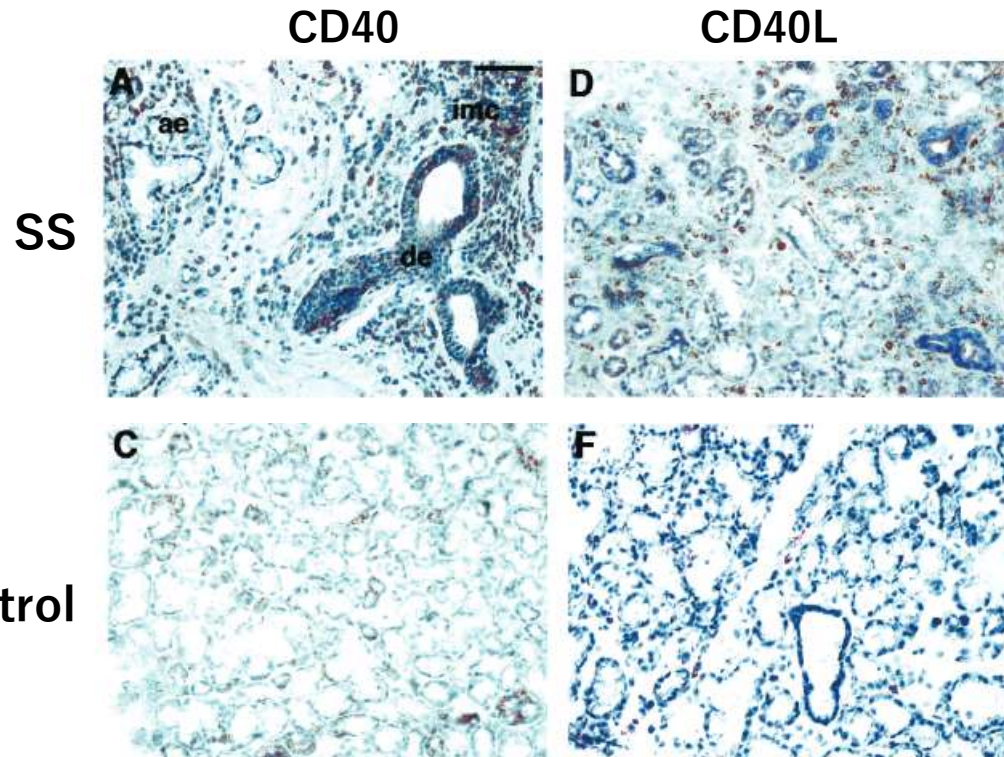


シェーグレン症候群の臨床試験

- シェーグレン症候群の臨床試験は多くあるが, 大部分がfailure
- 著者らが検索したSSに対する30 個の介入試験のうち, 主要評価項目を達成したのは下記 5 試験のみだった.
 - 1) Iscalimab (anti-CD40 mAb)
 - 2) lanalumab (anti-BAFF-R mAb)
 - 3) Remibrutinib (BTK inhibitors)
 - 4) Telitacicept (TACI-Fc fusion蛋白)
 - 5) 低用量IL-2 agonist

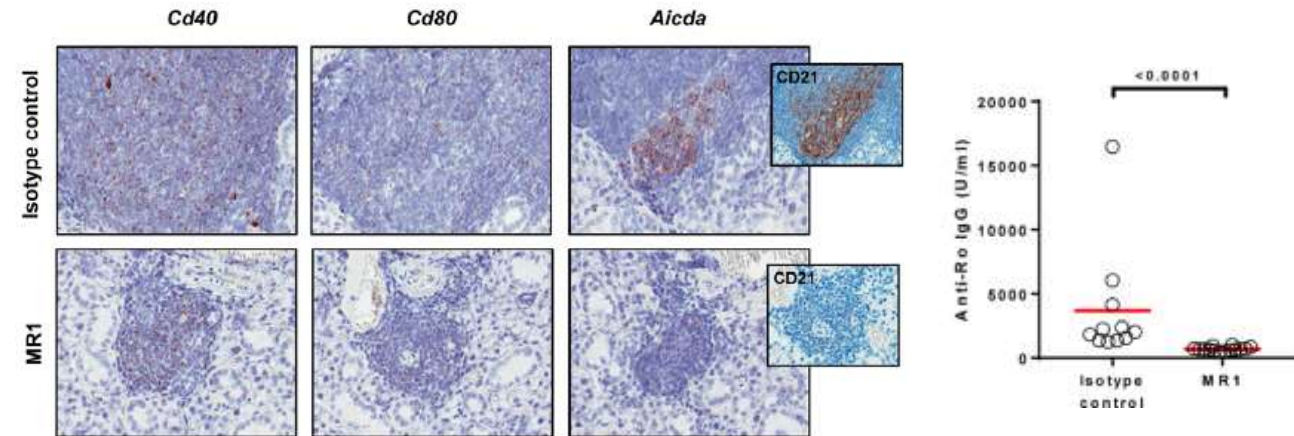
CD40-CD40Lとシェーグレン症候群

- SS患者唾液腺；
CD40が浸潤単核細胞や導管上皮で、
CD40Lがリンパ濾胞で高発現する。



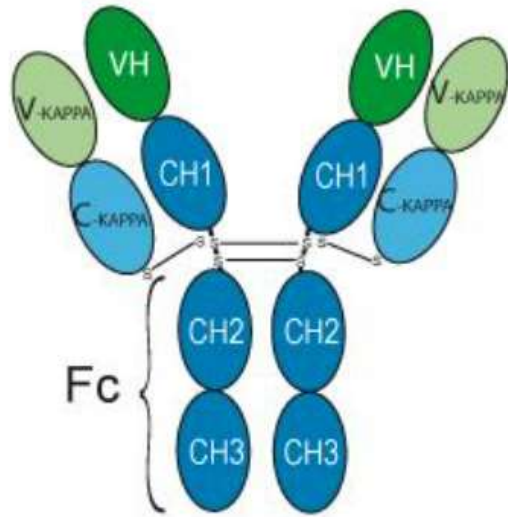
[Ohlsson M, Scand J Immunol. 2002;56:561-71.]

- SSモデルマウス (NOD) 唾液腺で
CD40と下流遺伝子の発現が亢進.
- 抗CD40L抗体(MR1)投与により、
唾液腺炎が抑制され、抗Ro抗体・
抗SS-B抗体産生が低下した。

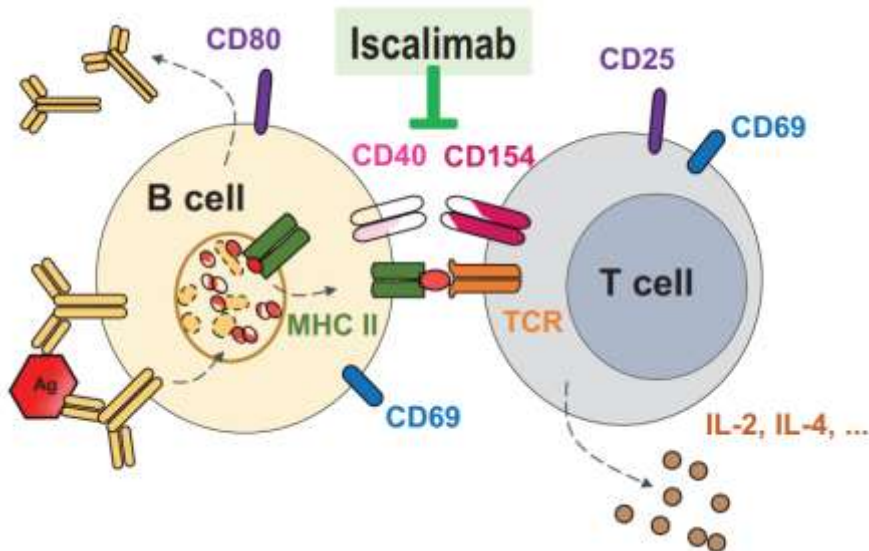


[Wieczorek G, Ann Rheum Dis 2019;78:974-78.]

Iscalimab : 抗CD40抗体



- 抗CD40モノクローナルIgG1抗体
- CD40Lを介したCD40活性化を阻害し、T細胞依存性抗体反応を阻害する.
- FcをsilencingしておりB細胞を枯渇させない.

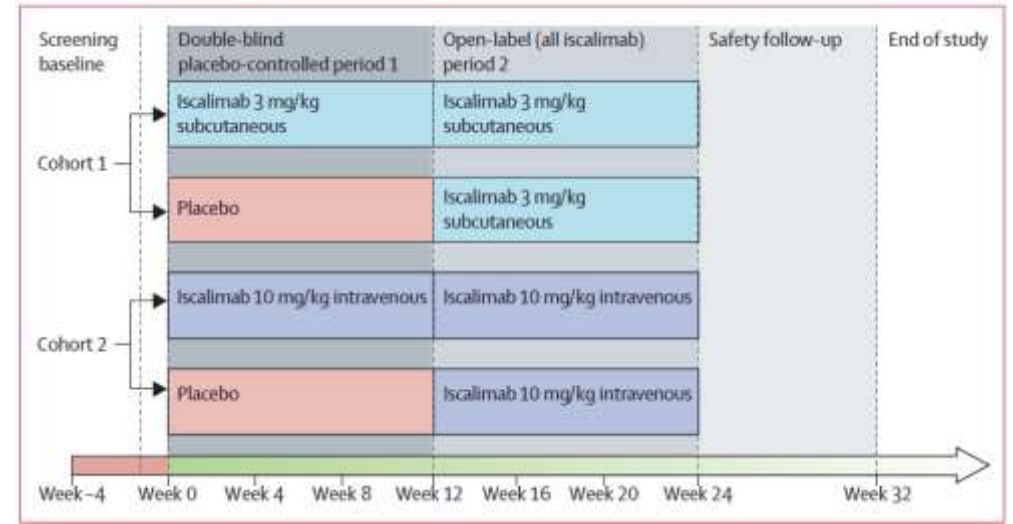
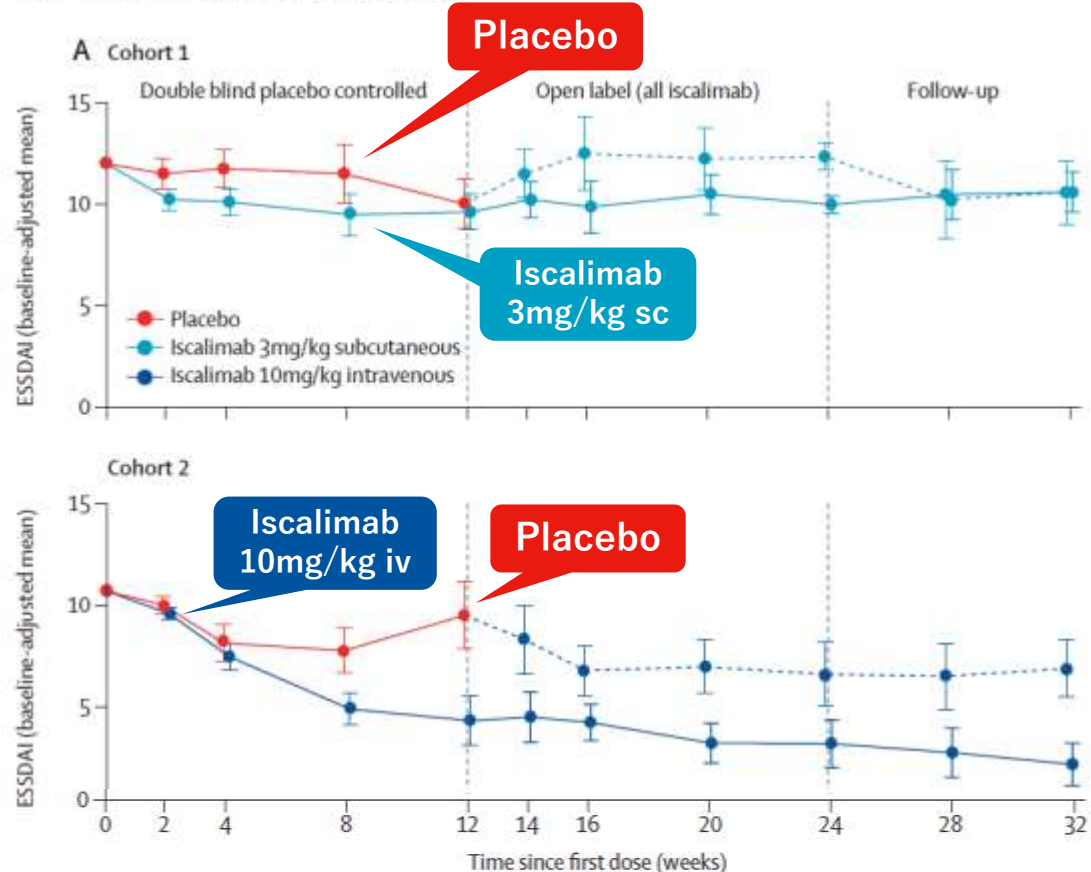


- 臓器移植の拒絶反応, 重症筋無力症, 甲状腺機能亢進症に対して使用が試みられている.

SSを対象としたIscalimabの小規模RCT

Assessment of the anti-CD40 antibody iscalimab in patients with primary Sjögren's syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study

Benjamin A Fisher, Antonia Szanto, Wan-Fai Ng, Michele Bombardieri, Maximilian G Posch, Athena S Papas, Arwa M Farag, Thomas Daikeler, Bettina Bannert, Diego Kyburz, Alan J Kivitz, Steven E Carsons, David A Isenberg, Francesca Barone, Simon J Bowman, Pascal Espiè, David Floch, Cyrielle Dupuy, Xiaohui Ren*, Petra M Faerber†, Andrew M Wright, Hans-Ulrich Hoyer‡, Michael Rotte, Julie Milojevic, Alexandre Avrameas, Marie-Anne Valentin, James S Rush§, Peter Gergely§



- TWINSSの前段階の小規模二重盲検RCT
- ESSDAI ≥ 6 の活動性患者を対象とする。
- Cohort 1 (PB 4人, Iscalimab sc 8人)
- Cohort 2 (PB 11人, Iscalimab iv 21人)
- Iscalimab 10mg/kg ivは12週のESSDAIを有意に改善。
- Iscalimab 3mg/kg scはESSDAI改善の有意差なし。

[Fisher BA, Lancet Rheumatol. 2020;2:e142-52.]

TWINSS試験：試験デザイン

- 二重盲検ランダム化プラセボ比較 Phase 2b試験 (23か国, 71施設)
- 2つの異なる試験で構成されたバスケット試験 (Cohort 1, 2)

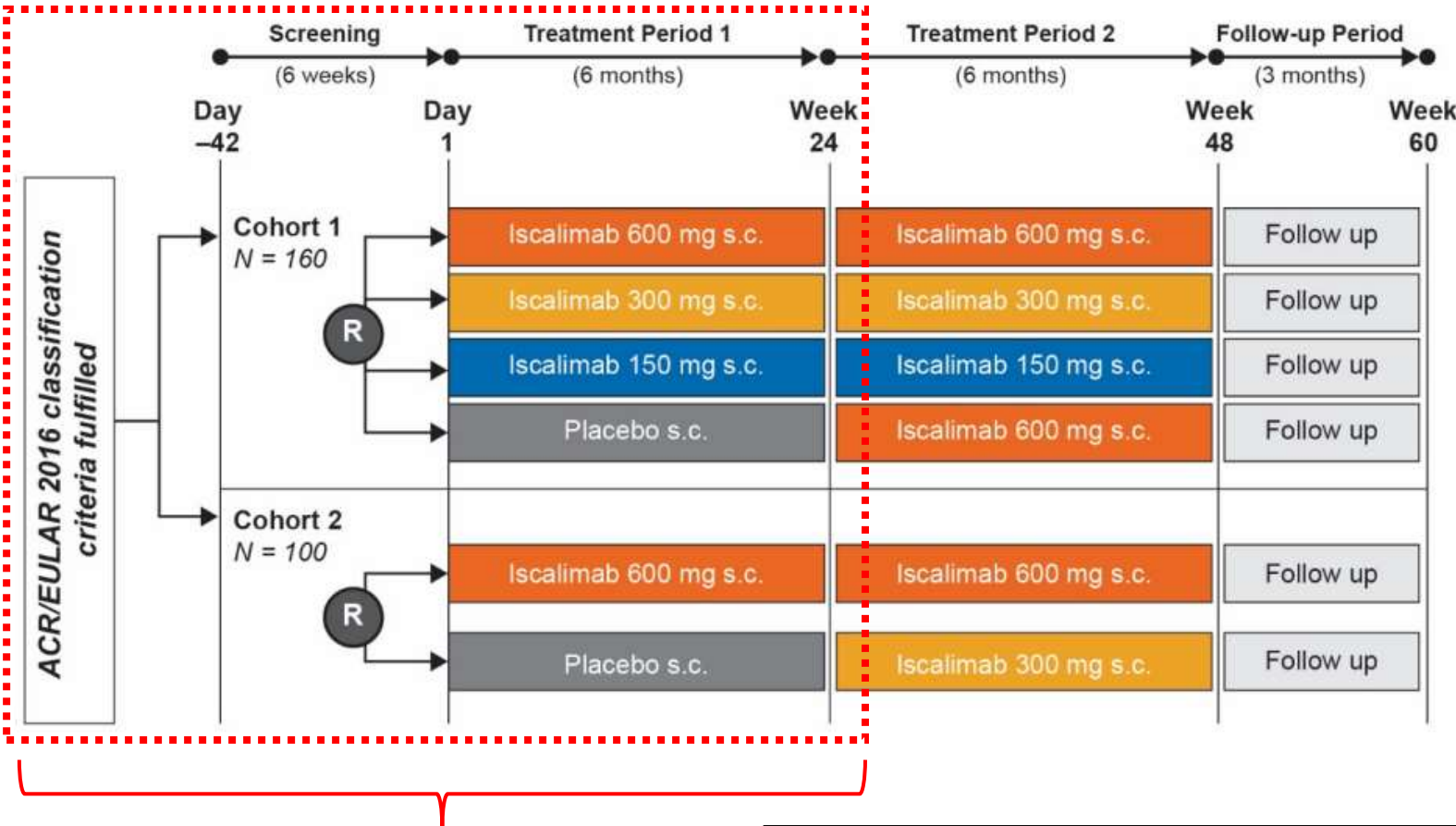
P SS (2016 ACR/EULAR), Cohort 1: ESSDAI ≥ 5 かつ ESSPRI ≥ 5
Cohort 2: ESSDAI < 5 かつ ESSPRI ≥ 5 , 眼乾燥 score ≥ 30

I Cohort 1: Iscalimab 150mg, 300mg, 600mg sc/2週
Cohort 2: Iscalimab 600mg sc/2週

C Cohort 1, 2: Placebo sc/2週

O Primary end point; Cohort 1: 24週までのESSDAIへのIscalemabの用量反応関係
Cohort 2: 24週目のESSPRIのbaseからの変化

TWINSS試験：試験デザイン



本論文は治療期間1についての報告

以下の期間で構成

- ・ 6週間のスクリーニング期間
- ・ 2回の24週間の二重盲検治療期間
- ・ 12週間の治療後追跡期間

Cohort 1 (dose-ranging)

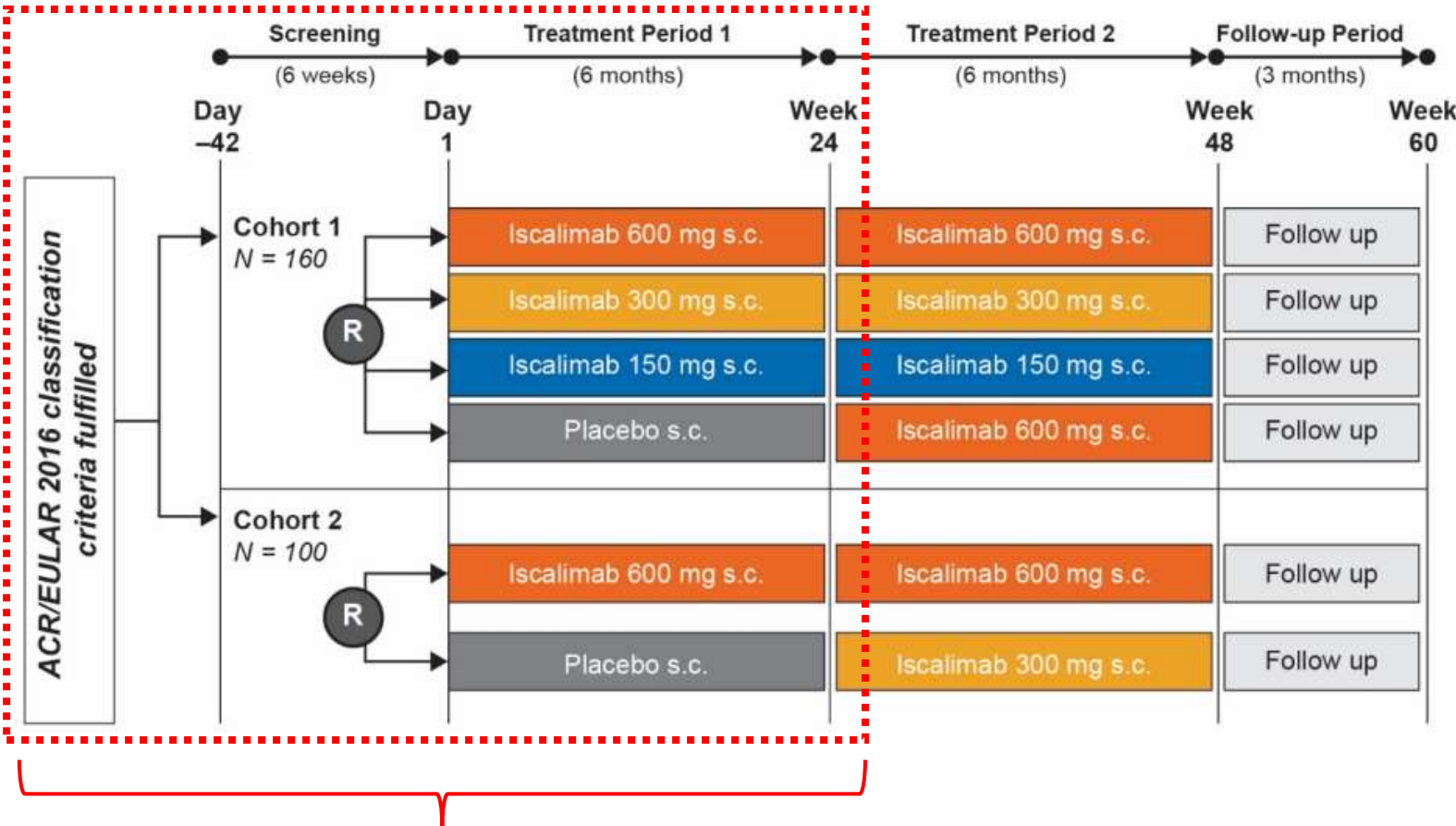
全身活動性が高く (ESSDAI ≥ 5)
症状負荷の高い (ESSPRI ≥ 5)
SS患者に対する容量範囲試験

Cohort 2 (proof-of-concept)

全身活動性が低い (ESSDAI < 5) が
症状強い (ESSPRI(乾燥 or 疲労) ≥ 5 ,
眼乾燥スコア ≥ 30)

SS患者を対象とした実証試験

TWINSS試験：試験デザイン



本論文は治療期間1についての報告

Cohort 1 (dose-ranging)

- 0週目: Iscalimab 600mg
- 1, 2週目: PlaceboかIscalimab 600mgを皮下注射
- 4週～24週: PlaceboかIscalimab 150/300/600mgを2週間ごとsc

Cohort 2 (proof-of-concept)

- 0, 1, 2週目: PlaceboかIscalimab 600mgを皮下注射
- 4週～24週: PlaceboかIscalimab 600mgを2週間ごとsc

治療期間1終了後: Cohort 1, Cohort 2とも
Placebo群はiscalimab 300/600mgにrandom割付.
実薬群は継続.

組み入れ基準・除外基準

Inclusion criteria

- 18歳以上
- ACR/EULAR 2016分類基準を満たすSS
- 抗Ro/SSA抗体陽性 かつ
刺激全唾液流量 $\geq 0.1\text{mL/分}$

Cohort 1

- ESSDAI ≥ 5 and ESSPRI ≥ 5

Cohort 2

- ESSDAI < 5 and ESSPRI(乾燥or疲労) ≥ 5
and IDELL* ≥ 30

Exclusion criteria

- 免疫抑制治療を要する活動性自己免疫疾患の合併
- 6か月以内の生物学的製剤や免疫抑制剤の使用
- 3か月以内の一定用量でないGC or DMARDの使用
- 口腔・眼乾燥をおこす薬剤の使用
- 悪性腫瘍, 活動性感染症
- 避妊に不同意の妊娠可能な女性

* IDEEL (Impact of Dry Eye on Everyday Life) : 眼乾燥の患者QOL質問紙スコア

評価項目

主要評価項目

- Cohort 1：ESSDAIのBaselineから24週目の変化をもとにした、Iscalimabの用量反応関係
- Cohort 2：ESSPRIのBaselineから24週目の変化

副次評価項目

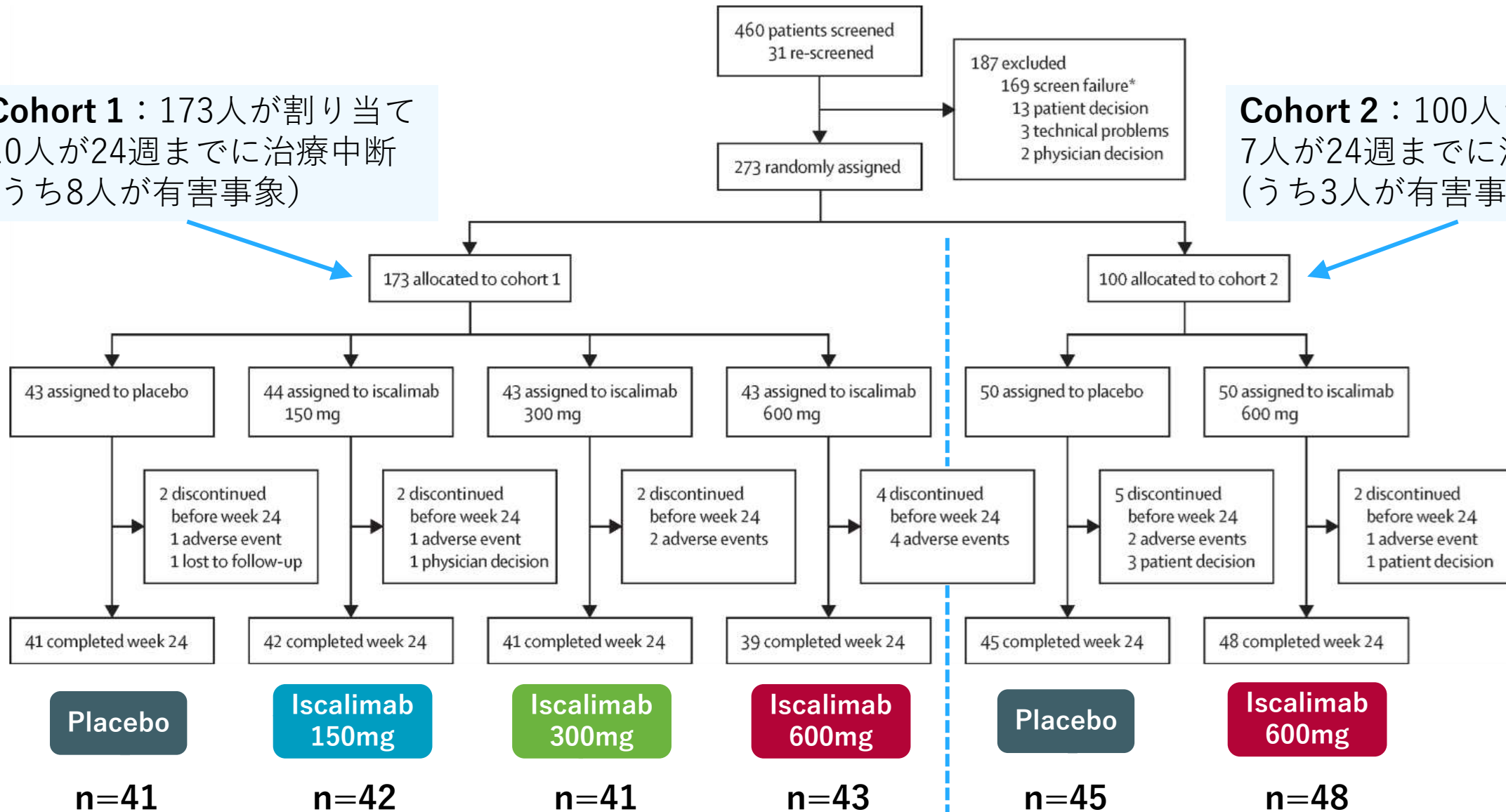
- FACIT-F, PhGA, PaGA, SSSD*, IDEEL (Cohort 2), ESSPRIの変化 (Cohort 1), ESSDAIの変化 (Cohort 2)
- バイオマーカー (IgG, IgM, CXCL13, FLC [free light chain])

* SSSD (Sjögren's Syndrome Symptom Diary)：眼乾燥, 口腔乾燥, 皮膚乾燥, 性器乾燥 (女性のみ), 疲労, 筋肉関節痛の重症度を測定する質問紙スコア

各群の割り当て

Cohort 1 : 173人が割り当て
10人が24週までに治療中断
(うち8人が有害事象)

Cohort 2 : 100人が割り当て
7人が24週までに治療中断
(うち3人が有害事象)



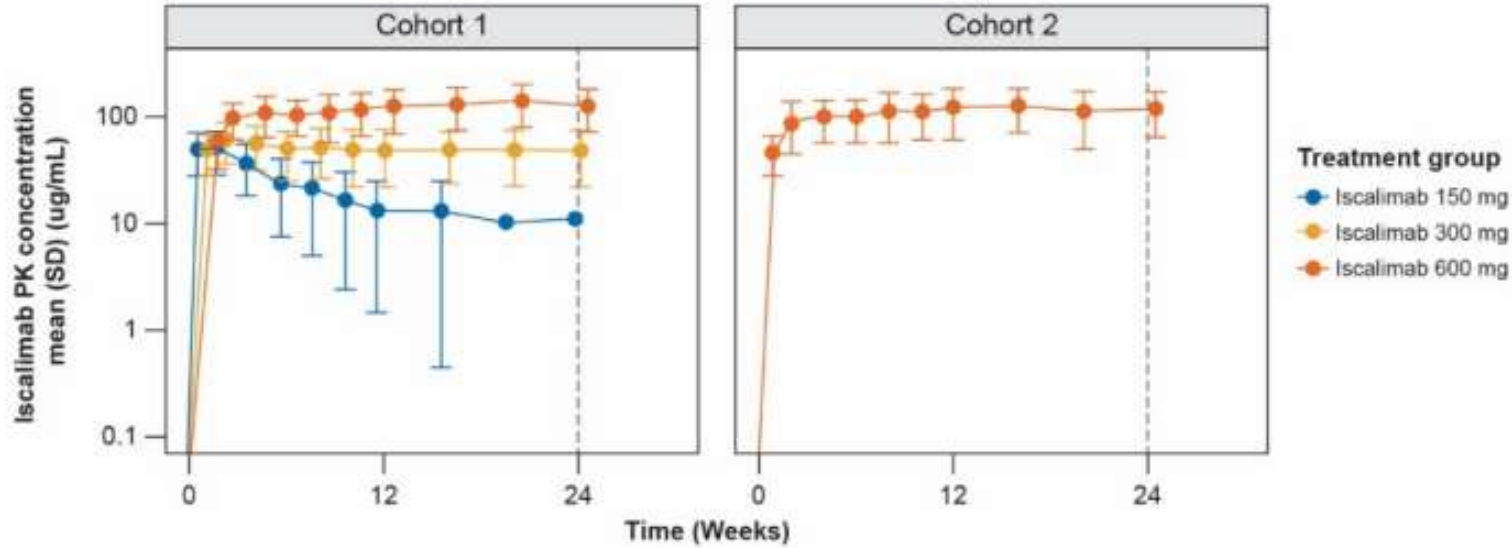
患者背景

- Baselineの背景は, Cohort 1, 2
でほぼ均衡が保たれていた
- Cohort 1のIscalimab 300mg群
は, ESSDAI高値患者率が高く,
DMARD使用率・生物学的製剤
使用歴が多かった.

	Cohort 1				Cohort 2	
	Placebo (n=43)	Iscalimab 150 mg (n=44)	Iscalimab 300 mg (n=43)	Iscalimab 600 mg (n=43)	Placebo (n=50)	Iscalimab 600 mg (n=50)
Age, years	55.0 (47.0-59.0)	52.5 (39.5-62.0)	52.0 (39.0-58.0)	56.0 (40.0-61.0)	49.0 (40.0-61.0)	55.5 (44.0-63.0)
Sex						
Female	41 (95%)	42 (95%)	41 (95%)	40 (93%)	48 (96%)	50 (100%)
Male	2 (5%)	2 (5%)	2 (5%)	3 (7%)	2 (4%)	0
Time since diagnosis, years	4.1 (1.9-10.0)	4.2 (2.1-9.1)	4.0 (1.9-10.2)	4.4 (1.8-7.9)	5.6 (1.4-11.2)	4.8 (1.6-9.7)
Disease activity						
ESSDAI score	10.0 (8.0-13.0)	10.0 (8.0-13.5)	12.0 (8.0-18.0)	12.0 (8.0-16.0)	2.0 (2.0-4.0)	3.0 (2.0-4.0)
ESSDAI score ≤13	35 (81%)	33 (75%)	24 (56%)	31 (72%)	50 (100%)	49 (98%)
ESSDAI score >13	8 (19%)	11 (25%)	19 (44%)	12 (28%)	0	1 (2%)
PhGA, mm	63.0 (56.0-67.0)	55.0 (42.0-63.5)	59.0 (51.0-68.0)	56.0 (44.0-63.0)	37.5 (24.0-52.0)	37.5 (24.0-53.0)
Symptom severity						
ESSPRI score	7.3 (6.7-8.3)	6.7 (5.7-7.7)	7.0 (6.3-8.0)	7.0 (6.3-7.7)	6.5 (5.3-7.7)	6.5 (5.3-7.7)
ESSPRI—dryness score	8.0 (7.0-9.0)	7.0 (6.0-8.0)	7.0 (7.0-8.0)	7.0 (6.0-9.0)	8.0 (7.0-9.0)	7.0 (7.0-8.0)
ESSPRI—fatigue score	7.0 (6.0-8.0)	6.5 (6.0-8.0)	8.0 (6.0-8.0)	7.0 (6.0-8.0)	7.0 (5.0-8.0)	7.0 (6.0-8.0)
ESSPRI—pain score	7.0 (6.0-9.0)	6.0 (5.0-7.0)	7.0 (5.0-8.0)	7.0 (6.0-8.0)	5.5 (4.0-7.0)	5.0 (3.0-7.0)
PaGA, mm	67.0 (53.0-77.0)	63.0 (55.5-72.0)	60.0 (51.0-70.0)	61.0 (55.0-73.0)	58.5 (48.0-71.0)	57.5 (40.0-68.0)
FACIT-F score	25.0 (15.0-32.0)	28.0 (21.5-33.5)	22.0 (20.0-30.0)	26.0 (17.0-33.0)	26.5 (17.0-37.0)	28.5 (20.0-36.0)
IDEEL score	65.0 (52.5-85.0)	54.4 (45.1-66.3)	68.8 (48.8-78.8)	65.0 (52.5-78.8)	60.7 (51.2-76.3)	56.9 (46.3-70.0)
SSSD score	8.0 (8.0-9.0)	8.0 (7.0-9.0)	9.0 (7.0-10.0)	9.0 (8.0-10.0)	9.0 (8.0-10.0)	8.0 (7.0-9.0)
Unstimulated salivary flow rate, mL/min	0.08 (0.04-0.18)	0.10 (0.04-0.30)	0.08 (0.02-0.15)	0.08 (0.03-0.20)	0.06 (0.02-0.15)	0.08 (0.04-0.10)
Stimulated salivary flow rate, mL/min	0.22 (0.10-0.64)	0.54 (0.18-0.98)	0.26 (0.16-0.58)	0.32 (0.13-0.62)	0.21 (0.13-0.46)	0.30 (0.17-0.48)
Positive for anti-Ro/SSA antibodies*	43 (100%)	39 (89%)	42 (98%)	40 (93%)	49 (98%)	48 (96%)
Positive for rheumatoid factor	24 (56%)	26 (59%)	22 (51%)	19 (44%)	31 (62%)	33 (66%)
Any DMARDs	24 (56%)	24 (55%)	31 (72%)	24 (56%)	21 (42%)	26 (52%)
Hydroxychloroquine	20 (47%)	21 (48%)	30 (70%)	23 (53%)	21 (42%)	22 (44%)
Methotrexate	5 (12%)	6 (14%)	8 (19%)	3 (7%)	1 (2%)	7 (14%)
Azathioprine	1 (2%)	3 (7%)	2 (5%)	2 (5%)	0	0
Leflunomide	1 (2%)	0	0	1 (2%)	0	1 (2%)
Corticosteroids†	17 (40%)	13 (30%)	13 (30%)	15 (35%)	9 (18%)	8 (16%)
Previous use of any biologics	8 (19%)	9 (20%)	12 (28%)	6 (14%)	5 (10%)	2 (4%)

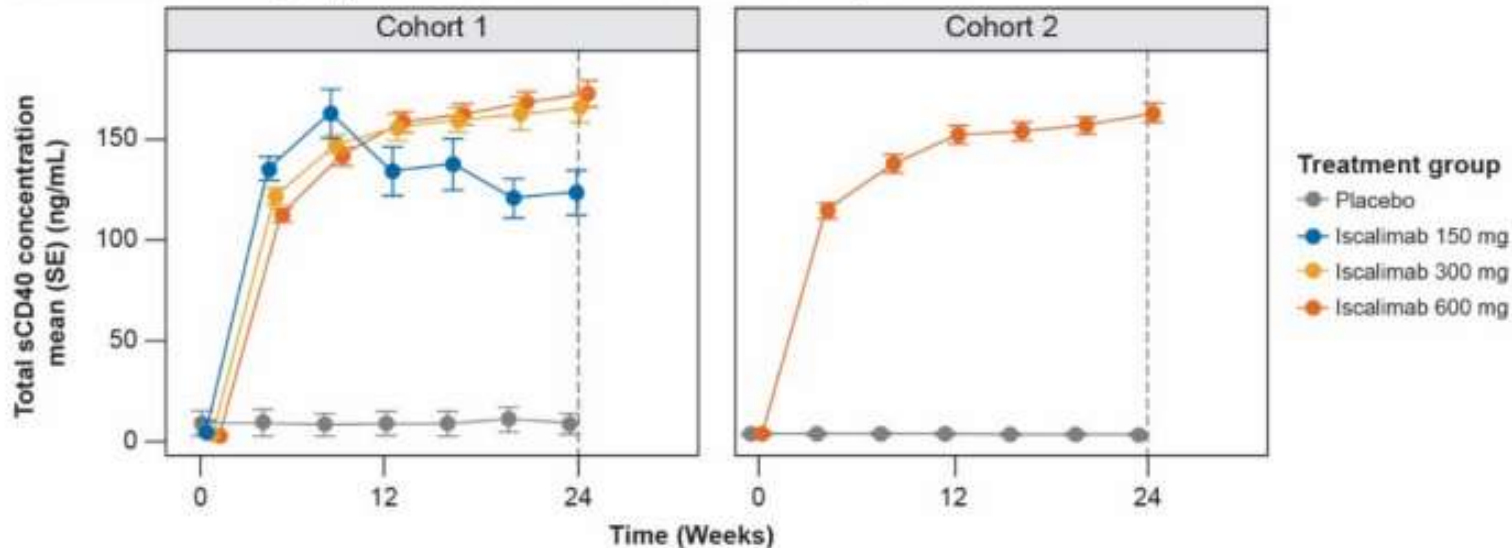
Iscalimab血中濃度と血漿可溶性CD40

A. Arithmetic mean (SD) plasma PK concentration vs. time profiles



- Iscalimab血中濃度は、用量依存的に増加した。

B. Arithmetic mean (SD) plasma sCD40 concentration vs. time profiles



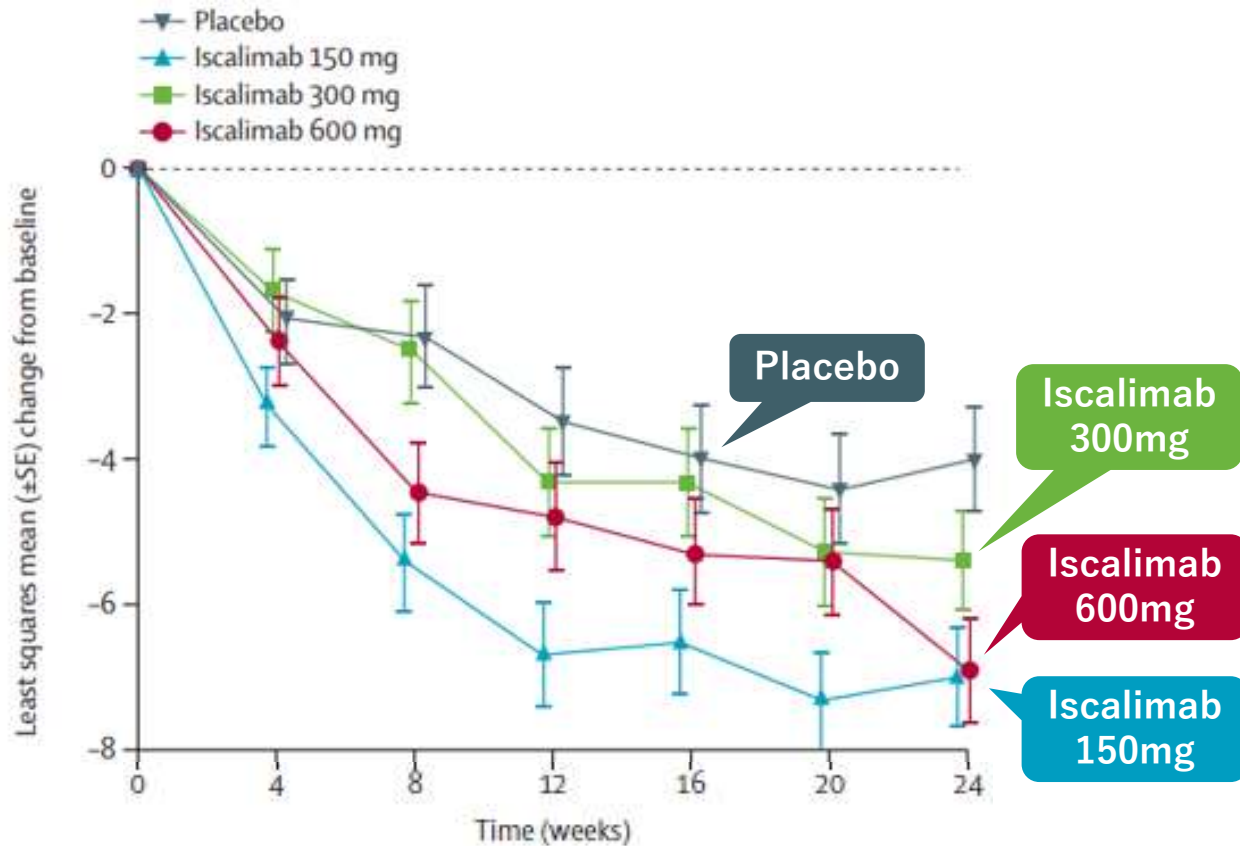
- 可溶性CD40濃度は上昇した。
- 約12週で定常状態に達した。
Iscalimab 300/600mgで ≥ 150 ng/mL
Iscalimab 150mgで ≥ 100 ng/mL

Iscalimab血中濃度

血漿 sCD40濃度

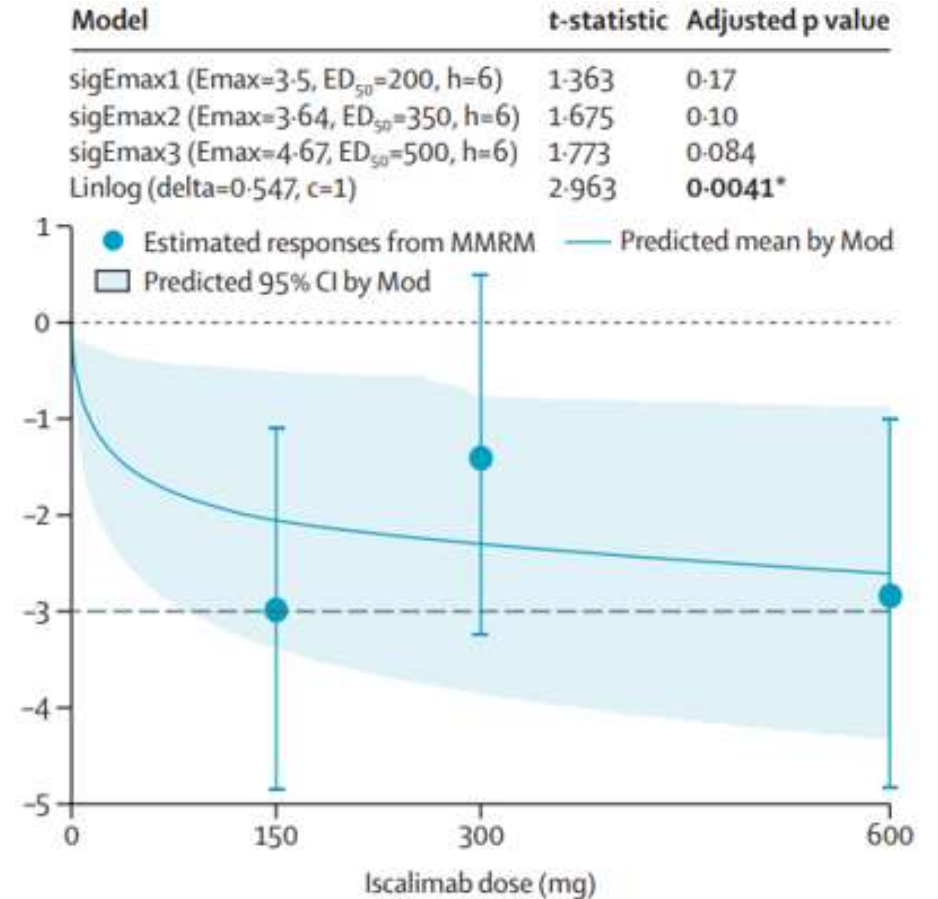
ESSDAI (Cohort 1 : 主要評価項目)

BaselineからのESSDAI変化 (SE)



- Iscalimab 150mgと600mgで、24週目のESSDAIに有意な改善を認めた。
- Iscalimab 300mgでは有意差はなかった ($p=0.16$).

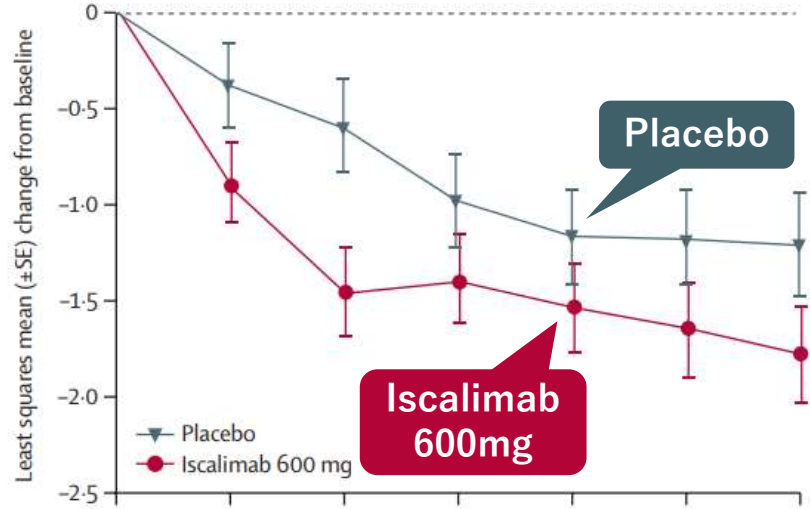
24週時点のESSDAIの用量反応関係



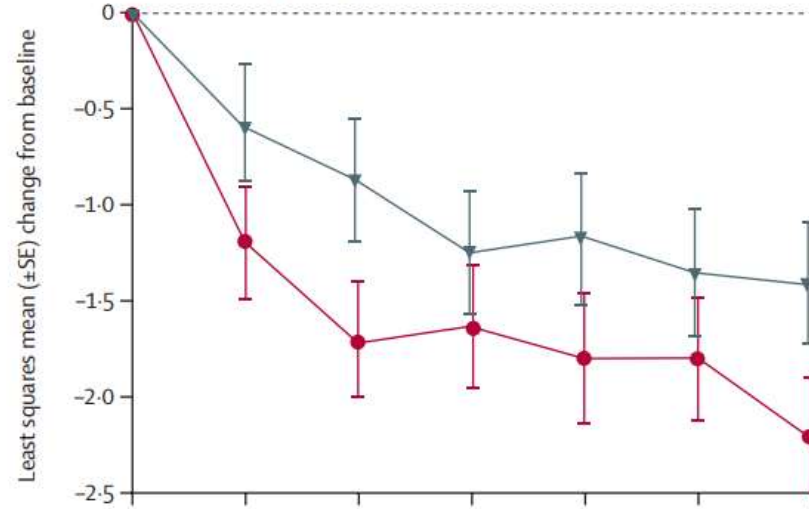
- IscalimabのESSDAIに対する用量反応関係が示された。
- 150mg以上の投与で効果が安定する。

ESSPRI (Cohort 2: 主要評価項目)

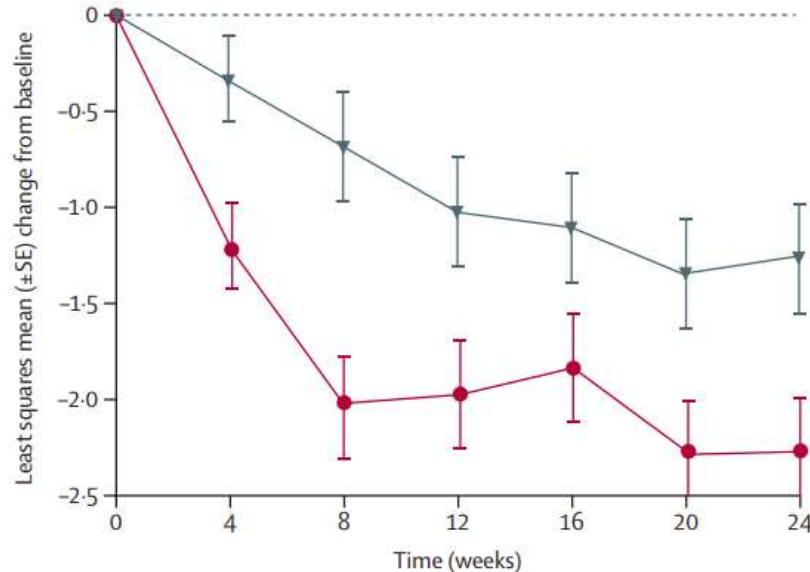
C ESSPRI score の変化 (24週)



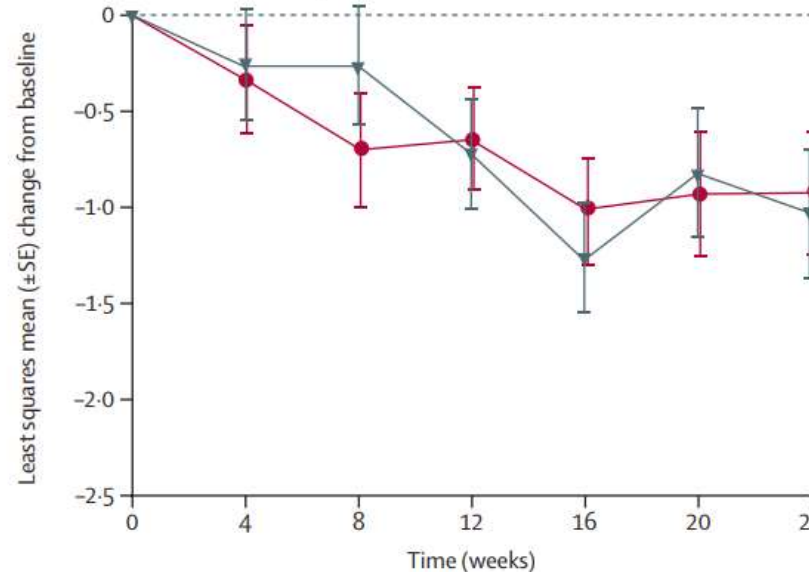
D ESSPRI-fatigue の変化 (24週)



E ESSPRI-dryness の変化 (24週)



F ESSPRI-pain の変化 (24週)



- 24週目のESSPRIは、Iscalimab群で改善の傾向を認めた($p=0.12$)が、有意差は得られなかった。

- ESSPRIのサブスケール解析より、疲労と乾燥の改善が大きく、疼痛には影響が小さいと考えられた。

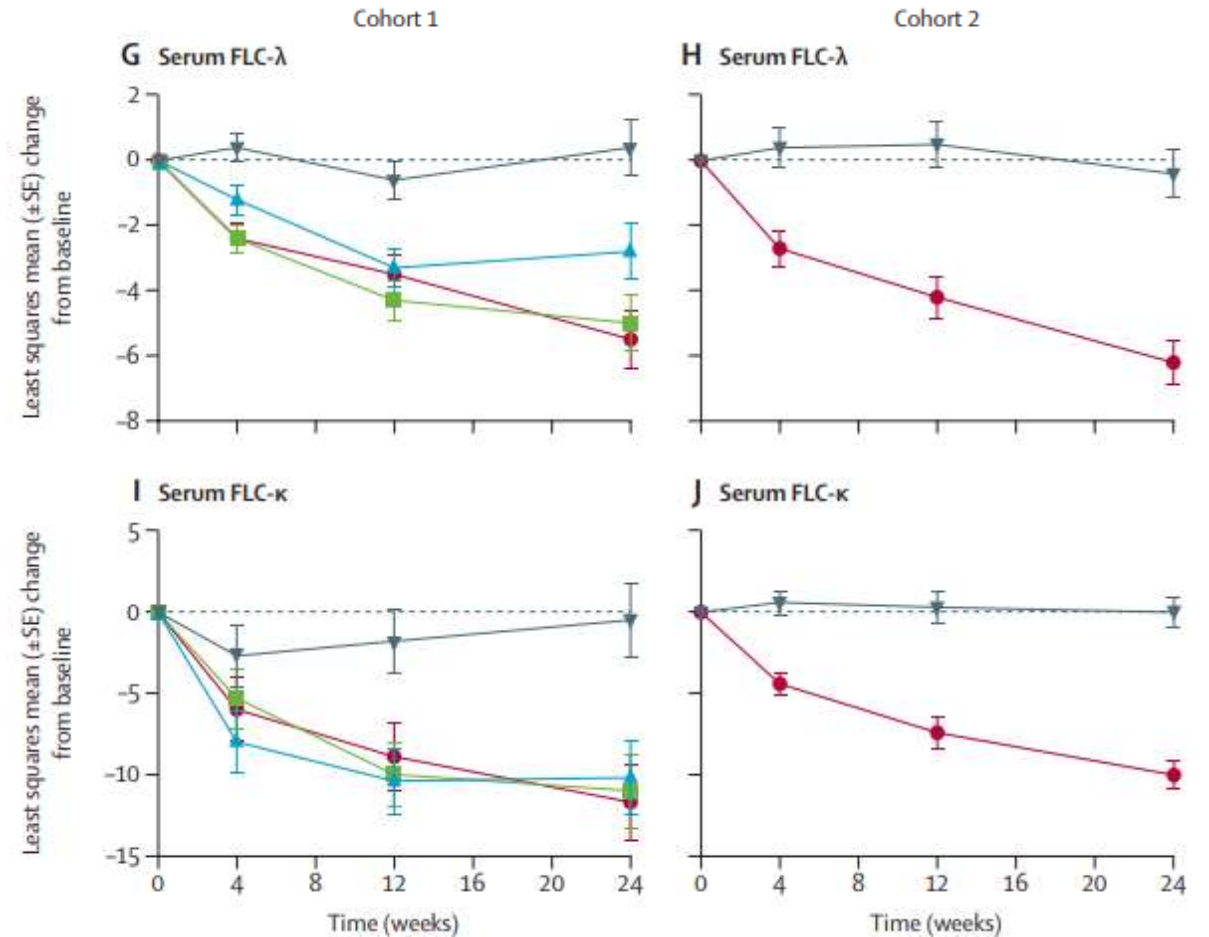
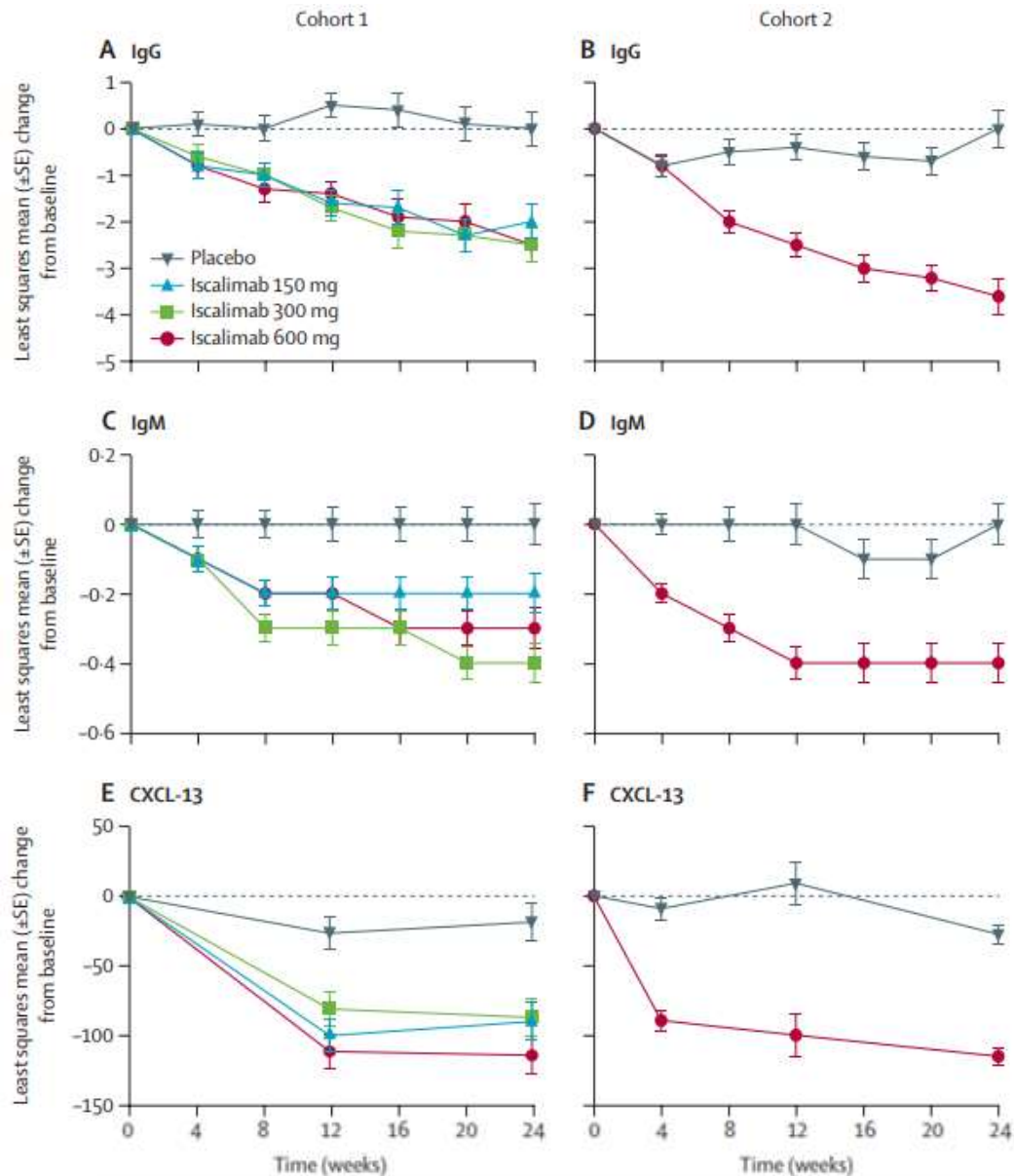
副次評価項目

Cohort 1	n*	Mean (SD)	LS mean (SE) change from baseline at week 24	Difference in LS mean (95% CI), iscalimab - placebo
ESSPRI				
Placebo (n=43)	39	5.8 (2.13)	-1.3 (0.3)	..
Iscalimab 150 mg (n=44)	42	4.8 (2.01)	-1.8 (0.3)	-0.5 (-1.4 to 0.3)
Iscalimab 300 mg (n=43)	40	5.5 (2.45)	-1.6 (0.3)	-0.3 (-1.1 to 0.6)
Iscalimab 600 mg (n=43)	39	5.1 (2.16)	-1.8 (0.3)	-0.5 (-1.4 to 0.3)
FACIT-F				
Placebo (n=43)	40	31.5 (10.84)	7.0 (1.5)	..
Iscalimab 150 mg (n=44)	42	35.2 (11.19)	8.6 (1.5)	1.6 (-2.4 to 5.6)
Iscalimab 300 mg (n=43)	40	32.7 (11.20)	8.0 (1.5)	1.0 (-3.0 to 5.0)
Iscalimab 600 mg (n=43)	39	34.9 (10.67)	10.3 (1.5)	3.3 (-0.7 to 7.3)
PhGA				
Placebo (n=43)	36	35.5 (22.35)	-23.9 (2.9)	..
Iscalimab 150 mg (n=44)	40	26.7 (18.08)	-31.6 (2.8)	-7.7 (-15.6 to 0.2)
Iscalimab 300 mg (n=43)	39	29.3 (20.35)	-27.0 (2.9)	-3.1 (-11.0 to 4.8)
Iscalimab 600 mg (n=43)	35	27.1 (19.37)	-30.8 (3.0)	-6.9 (-15.0 to 1.3)
PaGA				
Placebo (n=43)	40	50.3 (19.39)	-12.7 (3.3)	..
Iscalimab 150 mg (n=44)	42	44.7 (20.89)	-17.3 (3.2)	-4.6 (-13.5 to 4.2)
Iscalimab 300 mg (n=43)	40	42.6 (21.75)	-19.2 (3.3)	-6.5 (-15.4 to 2.4)
Iscalimab 600 mg (n=43)	39	43.8 (24.93)	-18.4 (3.3)	-5.7 (-14.7 to 3.2)
SSSD				
Placebo (n=43)	37	6.3 (2.21)	-1.9 (0.3)	..
Iscalimab 150 mg (n=44)	37	5.9 (2.37)	-2.2 (0.3)	-0.3 (-1.2 to 0.6)
Iscalimab 300 mg (n=43)	40	5.7 (2.17)	-2.7 (0.3)	-0.8 (-1.7 to 0.0)
Iscalimab 600 mg (n=43)	35	5.5 (2.39)	-3.3 (0.3)	-1.4 (-2.3 to -0.5)
IgM rheumatoid factor				
Placebo (n=43)	40	43.3 (75.60)	-9.6 (7.4)	..
Iscalimab 150 mg (n=44)	40	27.9 (43.17)	-37.0 (7.3)	-27.4 (-47.1 to -7.6)
Iscalimab 300 mg (n=43)	40	28.7 (87.05)	-30.1 (7.3)	-20.5 (-40.1 to -0.9)
Iscalimab 600 mg (n=43)	38	13.1 (41.10)	-46.4 (7.4)	-36.7 (-56.4 to -17.0)

Cohort 2	n*	Mean (SD)	LS mean (SE) change from baseline at week 24	Difference in LS mean (95% CI), iscalimab - placebo
ESSDAI				
Placebo (n=50)	45	3.1 (2.23)	0.2 (0.3)	..
Iscalimab 600 mg (n=50)	47	2.6 (3.00)	-0.3 (0.3)	-0.5 (-1.4 to 0.4)
FACIT-F				
Placebo (n=50)	45	31.9 (11.21)	5.7 (1.3)	..
Iscalimab 600 mg (n=50)	49	34.6 (11.41)	7.3 (1.3)	1.6 (-1.9 to 5.1)
PhGA				
Placebo (n=50)	45	26.2 (18.71)	-10.4 (2.4)	..
Iscalimab 600 mg (n=50)	46	21.0 (17.22)	-15.8 (2.3)	-5.4 (-11.8 to 1.1)
PaGA				
Placebo (n=50)	45	48.6 (20.27)	-9.7 (3.0)	..
Iscalimab 600 mg (n=50)	49	40.9 (20.62)	-14.7 (2.8)	-5.0 (-12.8 to 2.8)
SSSD				
Placebo (n=50)	42	6.6 (1.99)	-1.9 (0.3)	..
Iscalimab 600 mg (n=50)	42	5.6 (2.42)	-2.8 (0.3)	-0.8 (-1.6 to 0.0)
IgM rheumatoid factor				
Placebo (n=50)	46	78.4 (127.00)	-1.0 (14.1)	..
Iscalimab 600 mg (n=50)	48	21.2 (36.25)	-66.1 (13.7)	-65.1 (-104.1 to -26.2)

- RF-IgGは約半数の患者で認め、投与群で大きく減少.
- 用量依存性は不明だった.

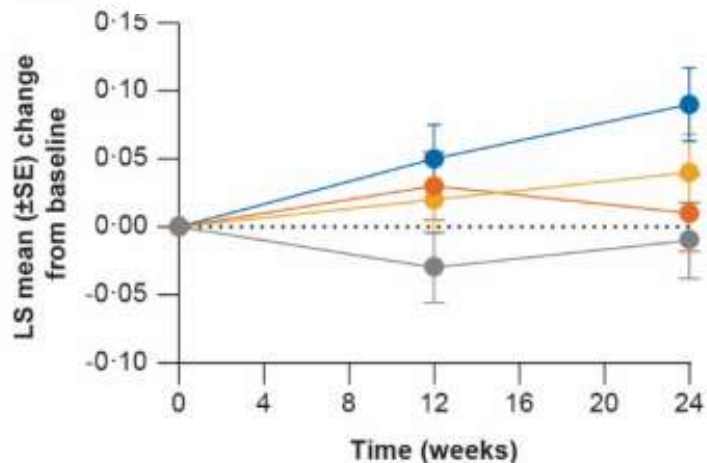
IgG, IgM, CXCL13, FLC



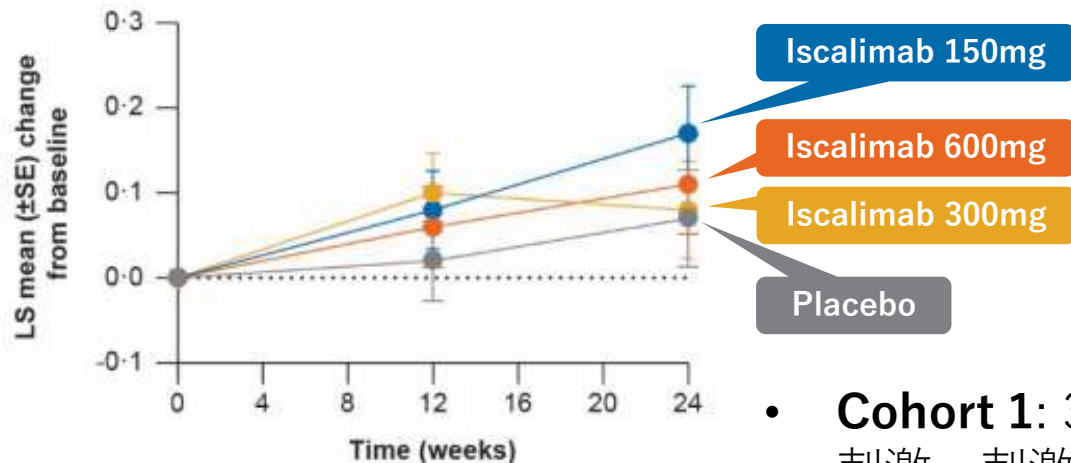
- バイオマーカーはIscalemab投与で改善した。
- IgM, FLC- γ を除いて用量差はみられなかった。

非刺激・刺激唾液流量の変化

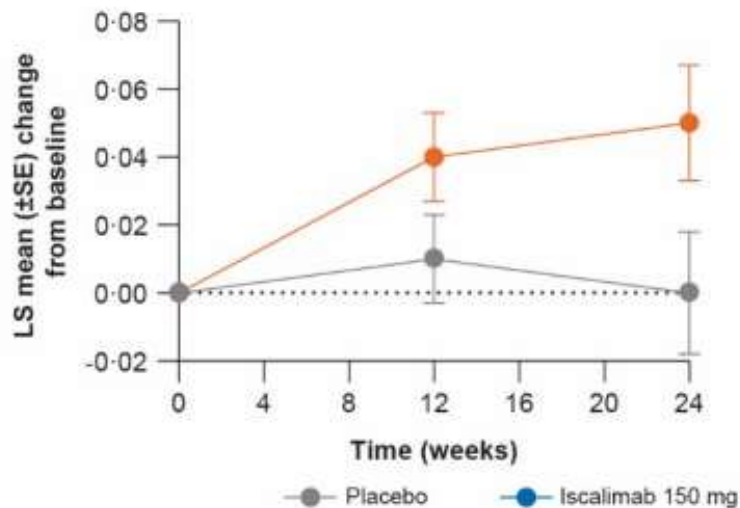
Cohort 1: 非刺激唾液流量



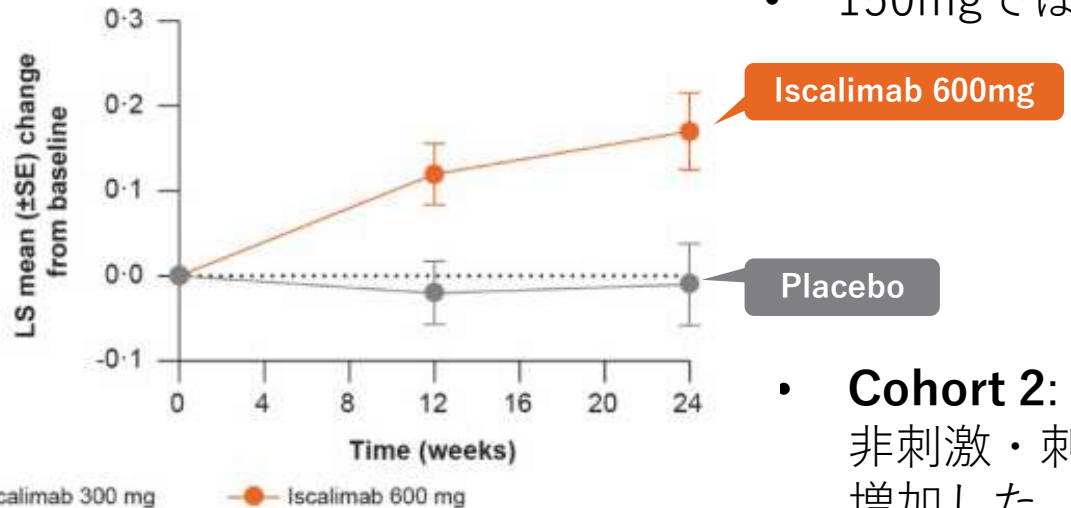
Cohort 1: 刺激唾液流量



Cohort 2: 非刺激唾液流量



Cohort 2: 刺激唾液流量



- **Cohort 1:** 300mg/600mgで非刺激・刺激とも唾液流量改善
- 150mgでは非刺激のみ改善.

- **Cohort 2:** Iscalimab投与群で非刺激・刺激とも唾液流量が増加した.

有害事象

	Cohort 1				Cohort 2	
	Placebo (n=43)	Iscalimab 150 mg (n=44)	Iscalimab 300 mg (n=42)	Iscalimab 600 mg (n=44)	Placebo (n=50)	Iscalimab 600 mg (n=50)
Any adverse event	31 (72%)	37 (84%)	32 (76%)	35 (80%)	32 (64%)	41 (82%)
Any serious adverse event	1 (2%)	1 (2%)	3 (7%)	4 (9%)	2 (4%)	2 (4%)
Serious adverse events related to infections	0	0	1 (2%)	2 (5%)	1 (2%)	1 (2%)
Discontinued for any adverse event	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)	5 (11%)	3 (6%)	1 (2%)
Common adverse events by system organ class and preferred term						
Infections and infestations	17 (40%)	20 (45%)	11 (26%)	19 (43%)	20 (40%)	28 (56%)
Nasopharyngitis	2 (5%)	4 (9%)	6 (14%)	5 (11%)	3 (6%)	3 (6%)
Urinary tract infection	2 (5%)	1 (2%)	2 (5%)	2 (5%)	0	5 (10%)
COVID-19	2 (5%)	1 (2%)	2 (5%)	2 (5%)	7 (14%)	4 (8%)
Oral herpes	2 (5%)	1 (2%)	1 (2%)	3 (7%)	1 (2%)	0
Herpes simplex	1 (2%)	3 (7%)	0	1 (2%)	0	3 (6%)
Rhinitis	1 (2%)	0	0	1 (2%)	2 (4%)	4 (8%)
Conjunctivitis	0	0	0	1 (2%)	3 (6%)	0
General disorders and administration site conditions	9 (21%)	9 (20%)	11 (26%)	9 (20%)	8 (16%)	9 (18%)
Fatigue	1 (2%)	0	1 (2%)	3 (7%)	0	2 (4%)
Pyrexia	3 (7%)	3 (7%)	1 (2%)	0	0	2 (4%)
Gastrointestinal disorders	7 (16%)	8 (18%)	10 (24%)	12 (27%)	15 (30%)	13 (26%)
Diarrhoea	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)	3 (7%)	6 (12%)	4 (8%)
Abdominal pain upper	2 (5%)	1 (2%)	3 (7%)	0	0	2 (4%)
Nausea	0	0	1 (2%)	2 (5%)	3 (6%)	2 (4%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	6 (14%)	12 (27%)	6 (14%)	9 (20%)	11 (22%)	6 (12%)
Arthralgia	4 (9%)	4 (9%)	0	4 (9%)	4 (8%)	4 (8%)
Back pain	1 (2%)	2 (5%)	0	0	3 (6%)	1 (2%)
Nervous system disorders	8 (19%)	6 (14%)	11 (26%)	11 (25%)	10 (20%)	6 (12%)
Headache	5 (12%)	6 (14%)	4 (10%)	6 (14%)	5 (10%)	3 (6%)
Dizziness	2 (5%)	0	2 (5%)	4 (9%)	2 (4%)	0

Other common adverse events by preferred term

Hypertension	4 (9%)	1 (2%)	0	0	3 (6%)	1 (2%)
Alopecia	0	0	0	3 (7%)	2 (4%)	1 (2%)
Rash	0	0	1 (2%)	1 (2%)	4 (8%)	3 (6%)
Pruritus	1 (2%)	0	0	1 (2%)	3 (6%)	2 (4%)
Vaccination complication	2 (5%)	0	3 (7%)	0	0	0
Haematoma	0	0	0	3 (7%)	0	0
Neutropenia	0	0	3 (7%)	1 (2%)	0	1 (2%)
Eczema	0	2 (5%)	1 (2%)	1 (2%)	2 (4%)	3 (6%)

Cohort 1

- 有害事象は Iscalimab 150mg群でわずかに多かった。
- 感染症の用量依存性の増加はみられなかった。
- 感染症関連の有害事象は Iscalimab 300mgで少なかった。
- 感染症のうち鼻咽頭炎はプラセボより多かった。

Cohort 2

- 投与群でより多くの有害事象が発生した。

重篤な有害事象

Table S3. Serious adverse events

n (%)	Cohort 1				Cohort 2	
	Placebo (n=43)	Iscalimab 150 mg (n=44)	Iscalimab 300 mg (n=42)	Iscalimab 600 mg (n=44)	Placebo (n=50)	Iscalimab 600 mg (n=50)
Subjects with at least one serious adverse event	1 (2%)	1 (2%)	3 (7%)	4 (9%)	2 (4%)	2 (4%)
Anaemia	0	0	0	1 (2%)	0	0
Vertigo	0	0	0	0	1 (2%)	0
Haematochezia	0	0	1 (2%)	0	0	0
Appendicitis	0	0	0	1 (2%)	0	0
COVID-19	0	0	1 (2%)	0	0	0
Postoperative wound infection	0	0	0	1 (2%)	0	0
Retroperitoneal abscess	0	0	0	1 (2%)	0	0
Wound abscess	0	0	0	1 (2%)	0	0
Laryngitis bacterial	0	0	0	0	1 (2%)	0
Pneumonia	0	0	0	0	0	1 (2%)
Fibula fracture	0	0	0	1 (2%)	0	0
Tibia fracture	0	0	0	1 (2%)	0	0
Bladder cancer	0	0	0	1 (2%)	0	0
Cerebrovascular disorder	0	1 (2%)	0	0	0	0
Migraine	0	0	1 (2%)	0	0	0
Transient ischaemic attack	0	0	0	0	0	1 (2%)
Glomerulonephritis	1 (2%)	0	0	0	0	0

n (%), represents subjects with at least one event.

Cohort 1

- 8件の有害事象のうち3件はIscalimabとは無関係と判断された。
- Treatment Period 1で死亡者はなかった。
- 治療中止に至る有害事象は600mgで多く、残りの群では差はでなかった。

Cohort 2

- 群間でSAEの件数に差はなかった。
- 治療中止となった理由は好中球減少症だった。

Discussion : Cohort 1

- Placeboと比較して, 150mgと600mg群で主要評価項目を達成した.
- 300mgで不達成だった要因として, baselineの差が影響した可能性がある (生物学的製剤使用歴が多い, 免疫抑制剤使用が多い, ESSDAIが高い).
- すべての用量で臨床転機に有効であることと一致して, バイオマーカーの減少は用量間で大きな差は見られなかった.
- CD40の挙動はどの用量でも同様であり, 有効性のプラトーに近い用量が150mgであることを示す根拠となる.
- 150mg投与時のCD40は, 300/600mgと比較して30%低い. 臨床効果を得るために受容体の完全な占有が必要ではないことを示唆する.

Discussion : Cohort 1

- 副次評価項目はいずれも統計的有意性を示す検出力はなかった.
- これまでの試験ではPROの有意な改善は示すことができておらず、本研究で一貫した改善傾向を示した点は有望な結果である.
- これらの結果から最適な用量での、より大規模な試験でPROの変化を確認する必要がある.

Discussion : Cohort 2

- ESSPRIは, 24週目のIscalelimab投与群で改善の傾向は認められた.
- ESSPRIのsubscaleの評価では, 乾燥・疲労に対して効果が大きく, 疼痛の改善はなかった. CD40経路が疼痛に与える影響が小さいことを示唆する.
- 唾液腺流量は大きく改善し, 口腔合併症を軽減する可能性がある.
- 有害事象はPlaceboより発生数は多く, 研究終了時点で追加の評価を実施する予定である.
- 明らかな安全性の懸念はなく, 忍容性は良好であった.

Discussion : Limitation

- サンプルサイズが比較的小規模であること
- 患者割付時点で群間に差が生じており，結果の解釈に影響を及ぼしている可能性がある
- CD40経路と疼痛の関連が少ない可能性が示唆されたが，疼痛の正確な評価は困難であり結果の解釈は慎重にしなければならない