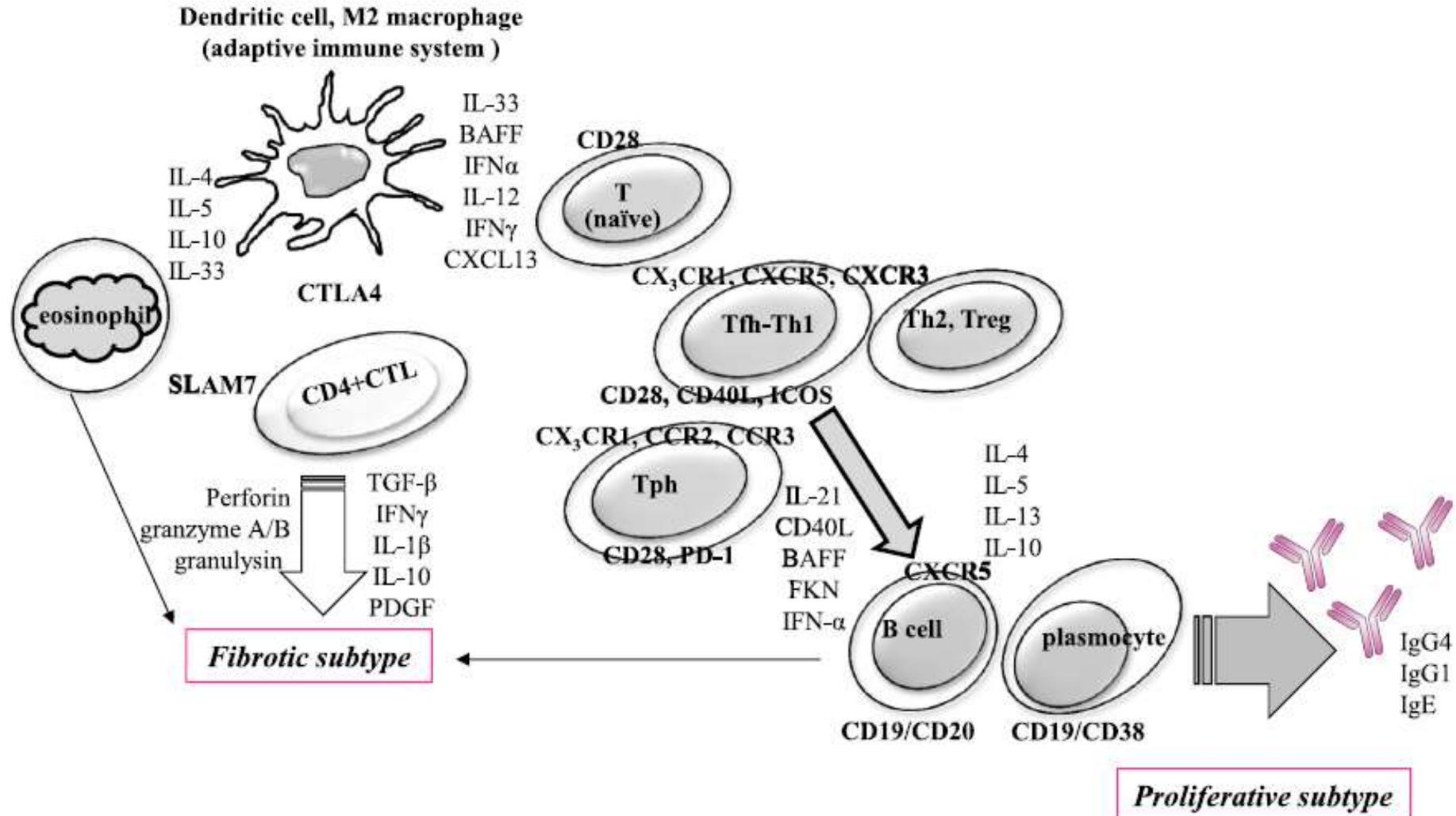




ORIGINAL ARTICLE

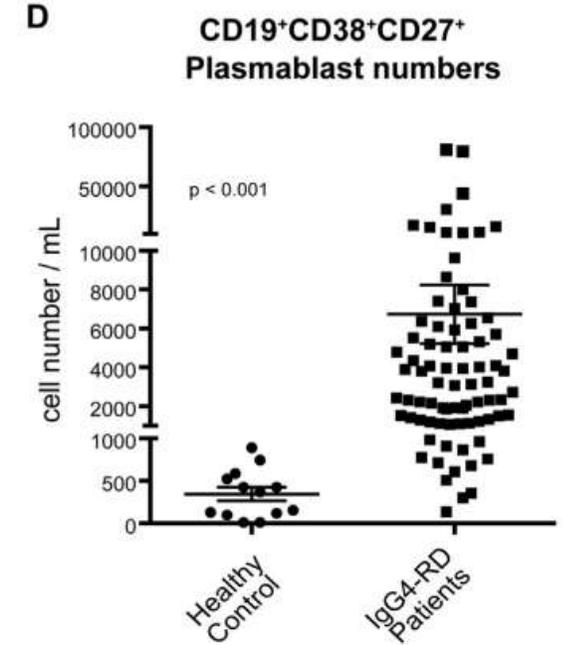
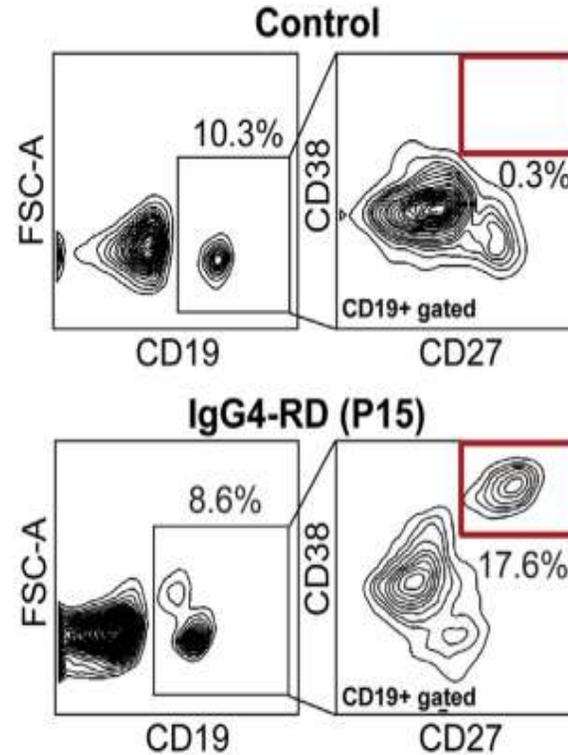
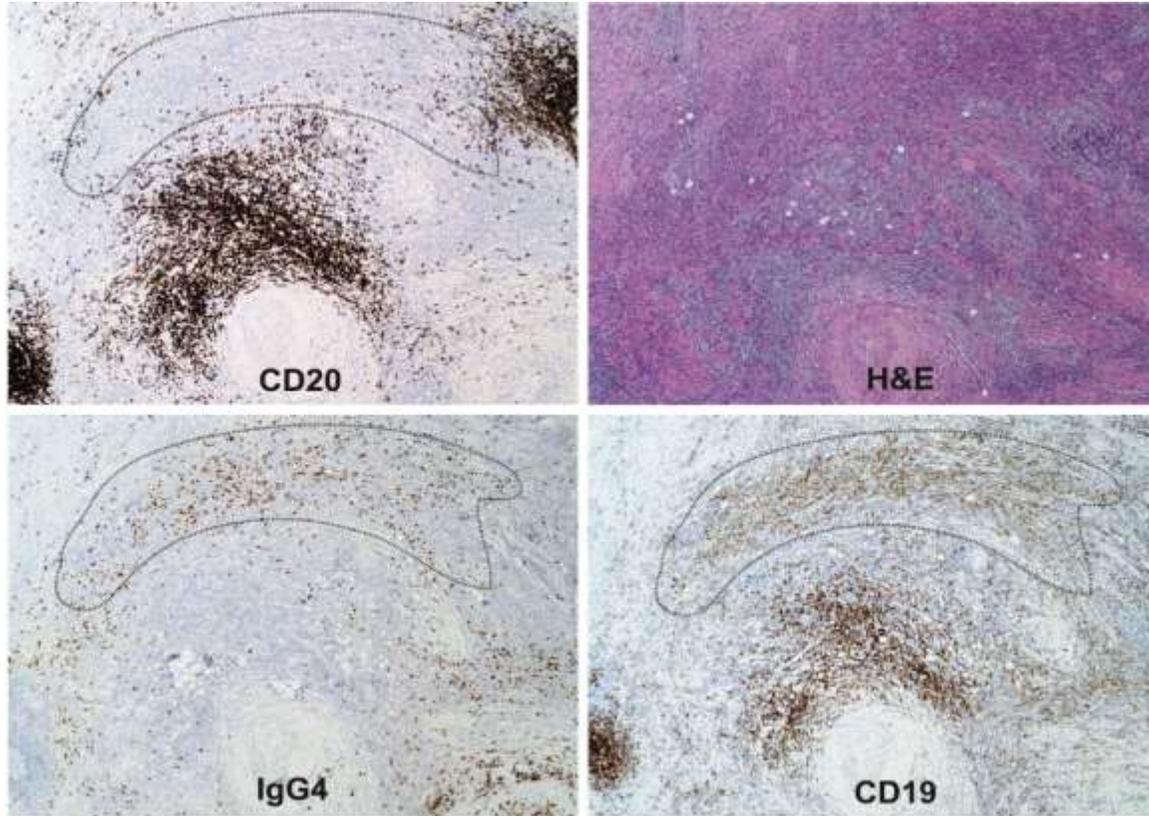
Inebilizumab for Treatment of IgG4-Related Disease

J.H. Stone, A. Khosroshahi, W. Zhang, E. Della Torre, K. Okazaki, Y. Tanaka,
J.M. Löhr, N. Schleinitz, L. Dong, H. Umehara, M. Lanzillotta, Z.S. Wallace,
M. Ebbo, G.J. Webster, F. Martinez Valle, M.K. Nayar, C.A. Perugino, V. Rebours,
X. Dong, Y. Wu, Q. Li, N. Rampal, D. Cimbora, and E.L. Culver,
for the MITIGATE Trial Investigators*



Intro

IgG4RDではCD19 + B細胞に富むPlasmablastが炎症と繊維化を引き起こしている



CD19+CD27+CD38+のplasmablastが増殖.

末梢でCD19+CD20-Bcellが多数浸潤している.

Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial

Mollie N Carruthers,¹ Mark D Topazian,² Arezou Khosroshahi,³ Thomas E Witzig,⁴ Zachary S Wallace,¹ Philip A Hart,² Vikram Deshpande,⁵ Thomas C Smyrk,⁶ Suresh Chari,² John H Stone¹

- Massachusetts General Hospital と Mayo Clinic 2施設
 - 米国人30人 (白人87%)
 - RTX (1000mg) 2回 PSL free
- 治療前の活動性vs治療後の活動性の比較

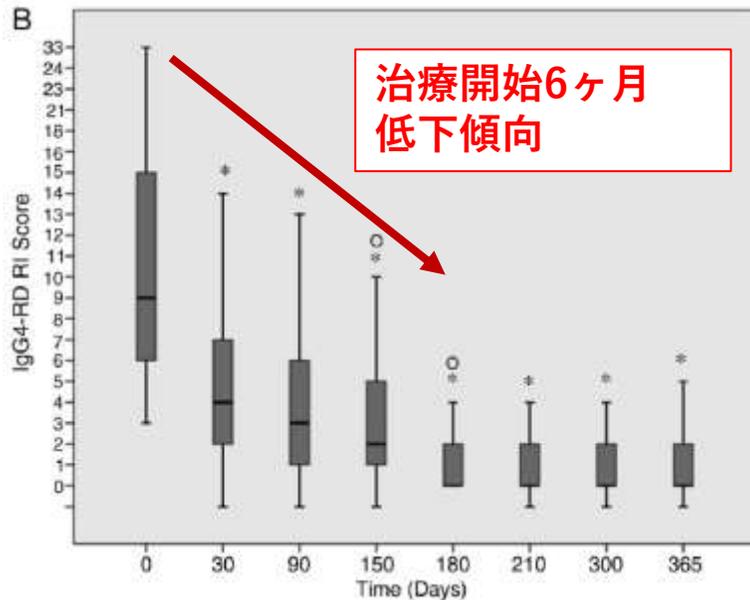
疾患活動性はIgG4RDRI, PGAで評価

◆主要endpoint

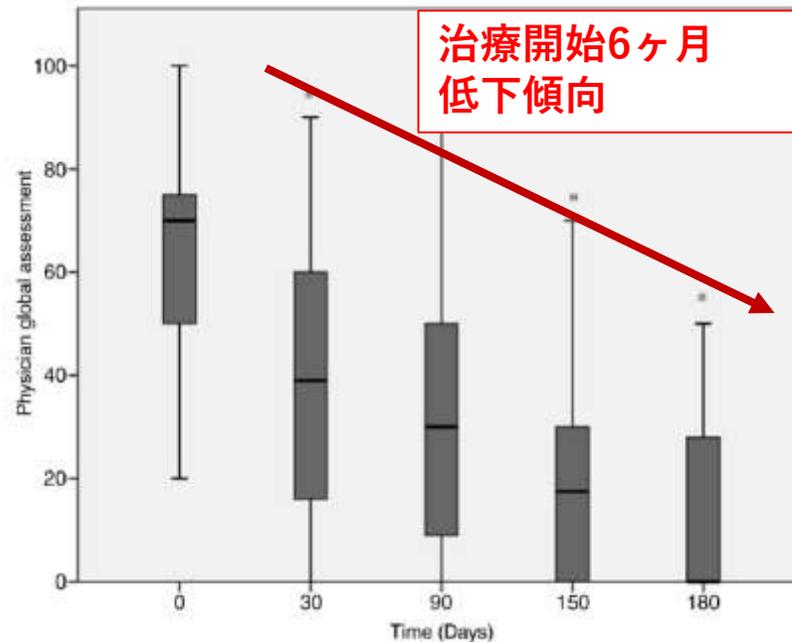
- (1) ベースラインと比較してIgG4-RD RIが2ポイント以上低下
- (2) 6ヵ月目までに疾患の再燃がない
- (3) 2~6ヵ月目にGCを使用していない

(1)治療開始6ヶ月目のIgG4-RD RI、PGAともに低下 (P<0.00001)

- RTX単剤でのIgG4-RDに効果を認めた



治療開始からのIgG4-RD RIの変化



治療開始からのPGAの変化

P：活動性のあるIgG 4 関連疾患を有する成人

I：イネビリズマブ300mgを治療開始1日目、15日目、26日目に点滴静注

C：プラセボ

O：治療開始から再燃までの期間

Study design

- ・ 2020年9月～2023年4月までの間
- ・ 22ヶ国 80施設
- ・ 二重盲検無作為化プラセボ対象試験

Inclusion criteria

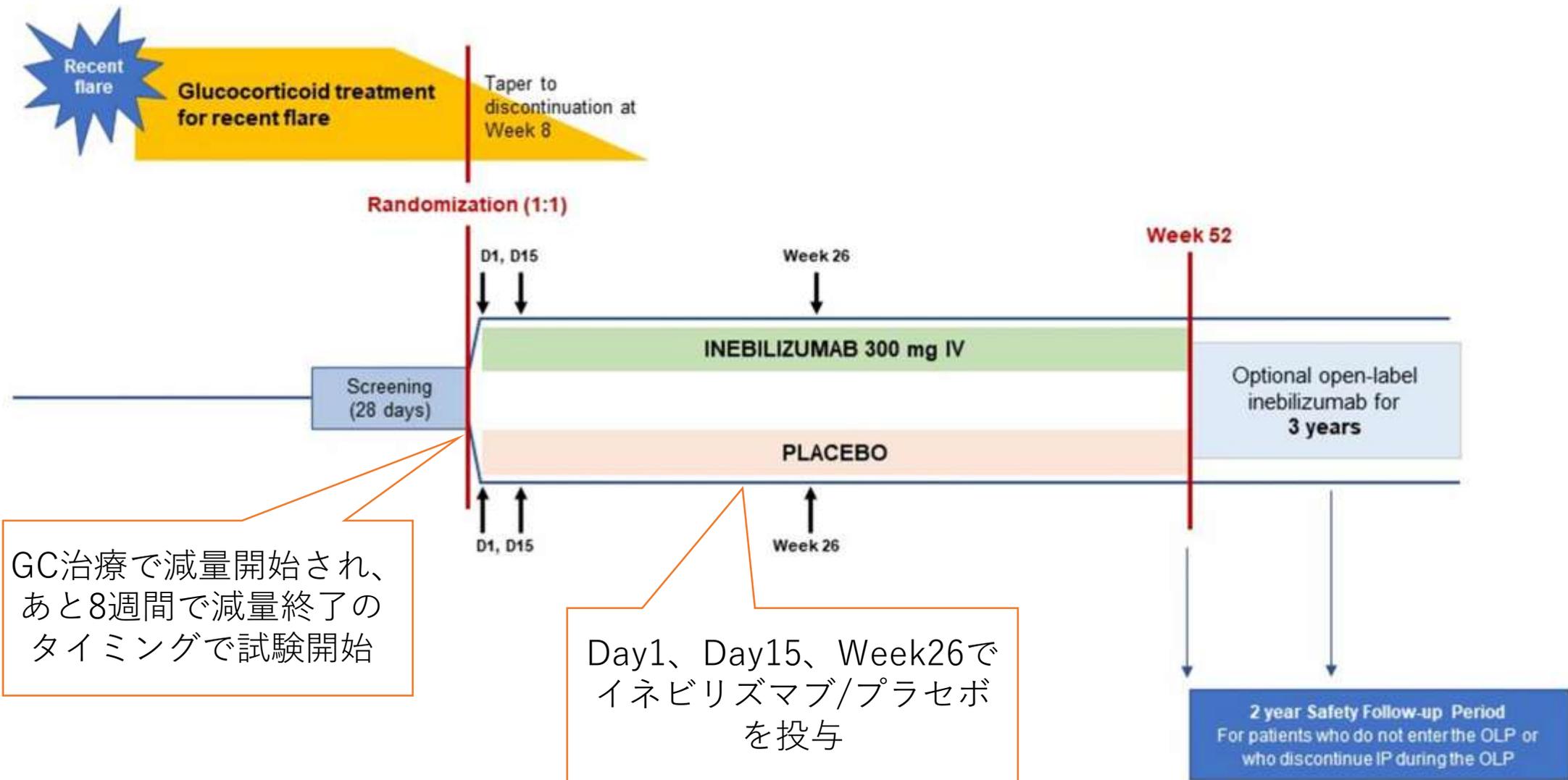
- ・ 18歳以上の成人
- ・ 2019ACR/EULARの分類基準 20点以上
- ・ 登録時にGC療法を受けている
- ・ 2つ以上の臓器・部位に疾患があり1つ以上で最近活動性を示している。

Exclusion criteria

- ・ 1臓器・部位の疾患しかない患者
- ・ ランダム化前にすべての維持療法（MMF、AZA、MTXなど 4週間以上、RTX6ヶ月以上）を中断できていない患者

方法

- ・患者は無作為化の前日にPSL換算20mg/dayの容量を内服する。
- ・ランダム化後は2週間ごとに5mg漸減し、8週間でPSL内服中止まで漸減する
- ・イネビリズマブ群、プラセボ群は1:1に割付ける
- ・イネビリズマブ群は1日目、15日目、26週目にイネビリズマブ300mgを静脈内投与する
- ・プラセボ群は同じタイミングで対応するプラセボ薬を静脈内投与する



◇Primary Endpoint

治療期間中にtime-to-event解析で最初に判定された再燃までの期間

◇Secondary Endpoint

- 年率換算した再燃率
- GCの治療なしで完全寛解状態

◇統計

- ・ サンプルサイズ160人であれば、疾患再燃は39人となり、52週間の治療期間中に疾患再燃のリスクが65%減少することを検出する90%の検出力が得られると判断し、両側 α レベルを0.05とした。

（プラセボ群で判定された疾患フレアの確率0.35に基づく）

- ・ 統計計算は SASソフトウェア、バージョン9.4またはそれ以上 (SAS Institute) を用いて行った

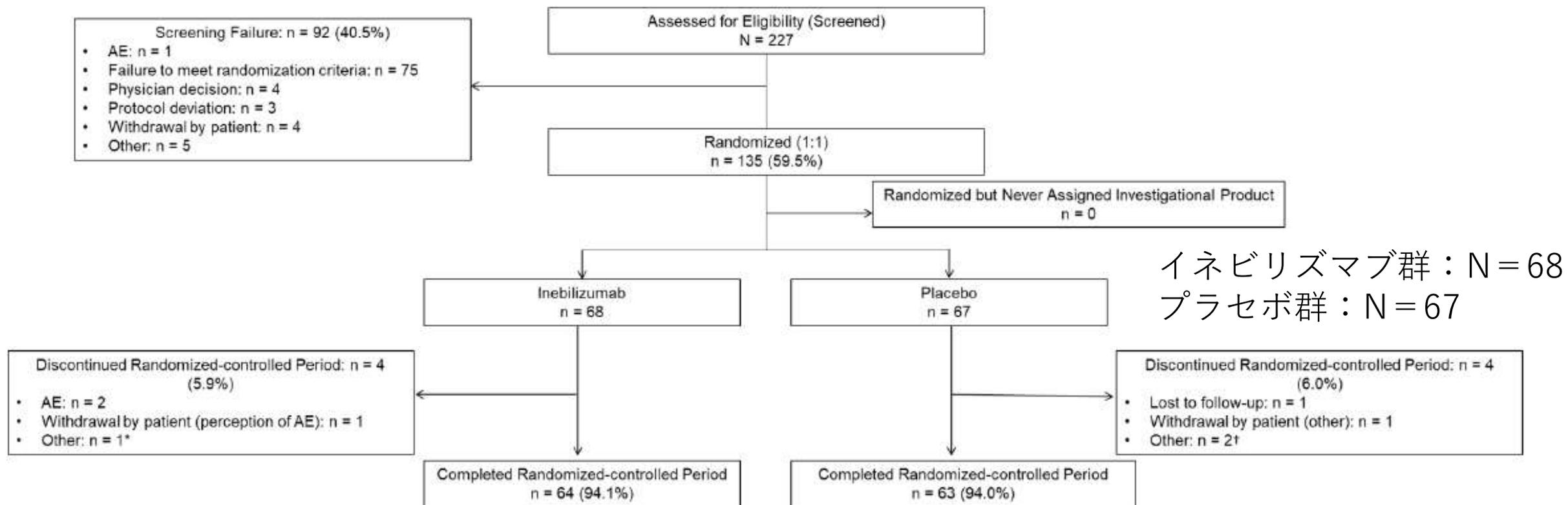
- ・ 参加者はintention-to-treatベースで評価された。

- ・ 一次解析は52週間の治療期間終了後に行われ、Cox比例ハザードモデルを用いて両側 α 値0.05で検定された。

- ・ flare-free寛解および年率フレア率の群間差は、それぞれロジスティック回帰モデルおよび負の二項モデルを用いて評価した。

Results

Patient disposition



イネビリズマブ群 N=64

AE：2名

取り消し：1名

その他：1名

プラセボ群 N=63

Lost to follow-up：1名

取り消し：1名

その他：2名

イネビリズマブ プラセボ 全体

Table 1. Characteristics of the Participants at Baseline (Full Analysis Population).*

Characteristic	Inebilizumab (N=68)	Placebo (N=67)	Overall (N=135)
Age — yr	58.2±11.5	58.2±12.2	58.2±11.8
Male sex — no. (%)	39 (57)	49 (73)	88 (65)
Race or ethnic group — no. (%)†			
Asian	38 (56)	25 (37)	63 (47)
White	21 (31)	32 (48)	53 (39)
Other	9 (13)	10 (15)	19 (14)
Region — no. (%)‡			
United States	7 (10)	14 (21)	21 (16)
European Union	20 (29)	26 (39)	46 (34)
Asia	34 (50)	18 (27)	52 (38)
IgG4-related disease manifestation			
Recurrent — no. (%)	37 (54)	36 (54)	73 (54)
Newly diagnosed — no. (%)	31 (46)	31 (46)	62 (46)
Disease duration — yr§	2.6±3.7	2.5±3.1	2.6±3.4
Median among patients with recurrent disease (range)	3.6 (0.2–20.5)	3.6 (0.1–12.5)	3.6 (0.1–20.5)
Median among patients with newly diagnosed disease (range)	0.2 (0.1–3.8)	0.1 (0.1–7.3)	0.2 (0.1–7.3)

試験患者の平均年齢：58.2 ± 11.8
 試験患者の男性割合：65.2%

⇒ 一般的なIgG4RD患者集団と同じ

再燃した患者： 54.1%
 初発の患者： 45.9%

イネビリズマブ プラセボ 全体

Disease duration — yr [§]	2.6±3.7	2.5±3.1	2.6±3.4
Median among patients with recurrent disease (range)	3.6 (0.2–20.5)	3.6 (0.1–12.5)	3.6 (0.1–20.5)
Median among patients with newly diagnosed disease (range)	0.2 (0.1–3.8)	0.1 (0.1–7.3)	0.2 (0.1–7.3)
Median ACR–EULAR score (IQR) [¶]	38.7 (31.0–46.5)	36.3 (29.2–44.7)	36.7 (30.0–46.2)
No. of organs ever affected by IgG4-related disease — no. of participants (%)			
2	15 (22)	7 (10)	22 (16)
3 or 4	24 (35)	34 (51)	58 (43)
>4	29 (43)	26 (39)	55 (41)
Previous surgery or medical procedure, other than biopsy, associated with IgG4-related disease — no. (%) ^{**}	14 (21)	19 (28)	33 (24)
Previous treatments for IgG4-related disease — no. (%)			
Immunosuppressants other than glucocorticoids for treatment of disease flare	6 (9)	11 (16)	17 (13)
Maintenance therapy ^{††}	11 (16)	12 (18)	23 (17)

GC以外の免疫抑制治療を受けた事のある患者の割合：13%

AZA、MTX、MMF、RTXなどのメンテナンス療法を受けた事のある割合：17%

Results

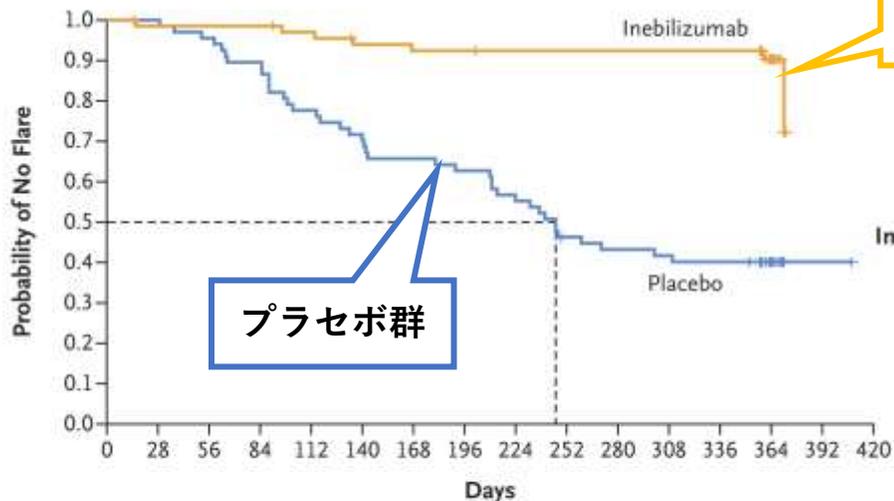
イネビリズマブ治療による有効性

Table 2. Primary and Key Secondary Efficacy End Points (Full Analysis Population).

End Point	Inebilizumab (N=68)	Placebo (N=67)	Effect vs. Placebo (95% CI)	P Value
Primary: time to first treated and adjudicated IgG4-related disease flare — no. (%)	7 (10.3)	40 (59.7)	0.13 (0.06–0.28)*	<0.001
Key secondary				
Annualized flare rate: treated and adjudicated IgG4-related disease flares — no. (95% CI)	0.10 (0.05–0.21)	0.71 (0.53–0.94)	0.14 (0.06–0.31)†	<0.001
Flare-free, treatment-free complete remission at wk 52 — no. (%)‡	39 (57.4)	15 (22.4)	4.68 (2.21–9.91)§	<0.001
Flare-free, glucocorticoid-free complete remission at wk 52 — no. (%)¶	40 (58.8)	15 (22.4)	4.96 (2.34–10.52)§	<0.001

イネビリズマブ群で再燃リスク87%減少

- イネビリズマブ群で
- ・フレア発生率は低下
 - ・治療/GC-freeの寛解者増



	No. of Participants with Flares	Median days
Inebilizumab	7	NA
Placebo	40	246.0

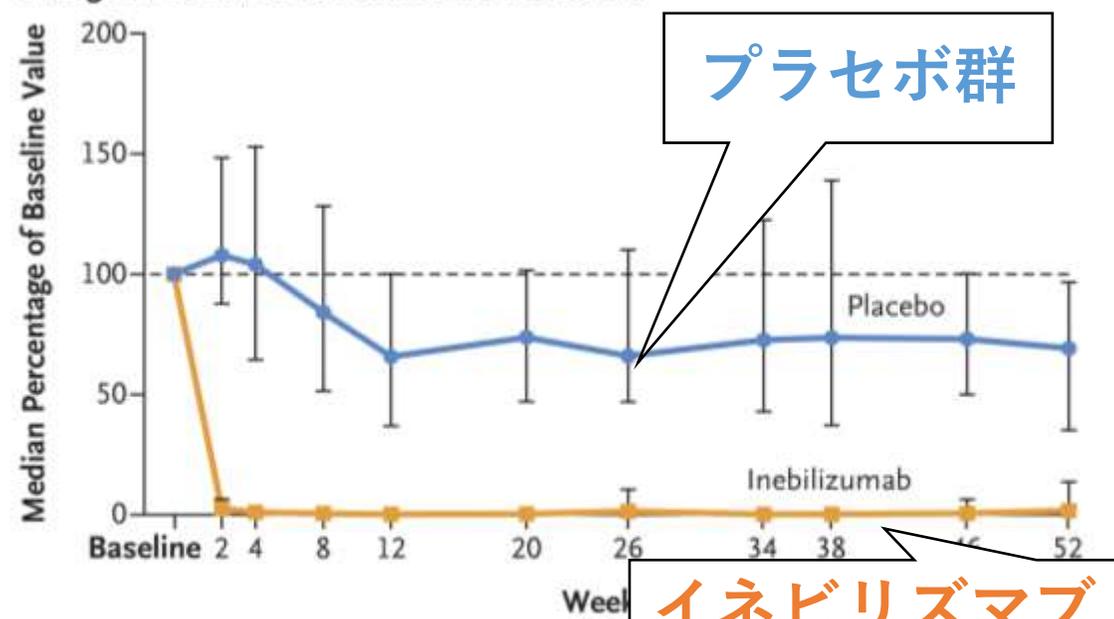
イネビリズマブ群で再燃までの期間が大幅に引き延ばされた。
 <再燃までの期間>
 プラセボ群中央値 : 246日
 イネビリズマブ群中央値 : 420日時点で判定できず

No. at Risk	0	28	56	84	112	140	168	196	224	252	280	308	336	364	392	420
Inebilizumab	68	66	66	66	64	61	60	60	59	59	59	59	59	37	0	
Placebo	67	67	64	60	52	48	44	42	38	30	28	27	26	16	1	0

Results

イネビリズマブ治療による有効性

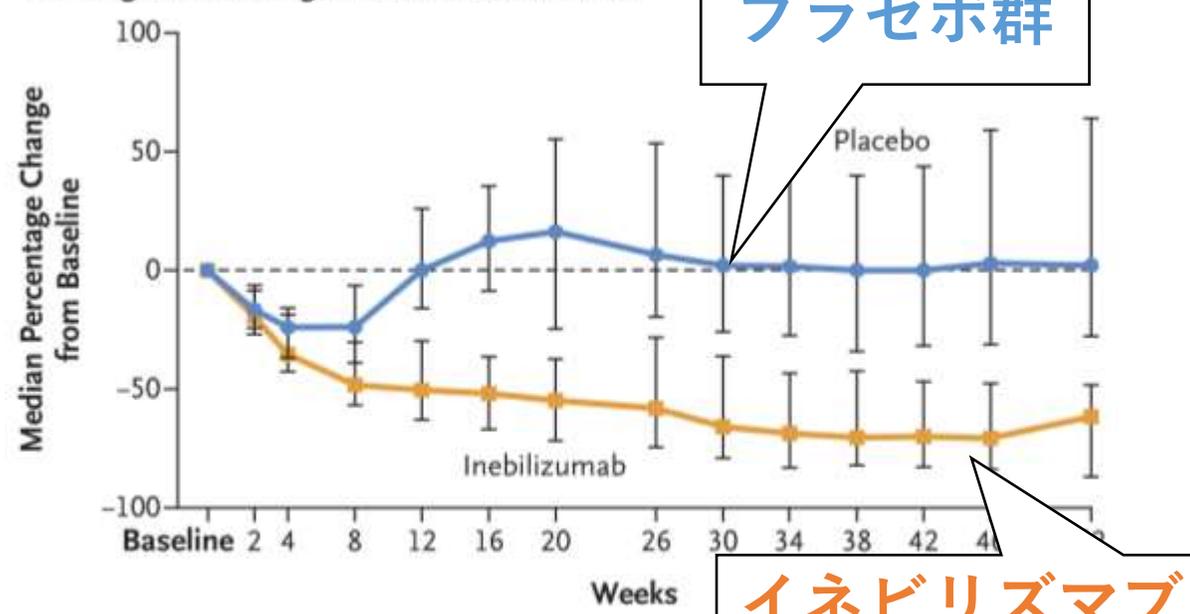
Change in CD20+ B-Cell Counts from Baseline



No. at Risk

Placebo	57	52	49	49	44	45	44	48	45	46
Inebilizumab	61	50	35	31	35	41	29	34	33	37

Change in Serum IgG4 Levels from Baseline



No. at Risk

Placebo	67	64	64	62	58	58	61	60	61	61	59	60	60
Inebilizumab	68	61	60	64	62	60	58	61	58	62	59	58	63

イネビリズマブ群で早期にCD20 + B細胞の減少、血清IgG4レベルの低下を認めた

イネビリズマブ プラセボ

Table 3. Common Adverse Events Occurring during Treatment Period and Adverse Events of Special Interest (Safety Analysis Population).*

Event	Inebilizumab (N=68)	Placebo (N=67)
	<i>no. of participants (%)</i>	
Event occurring during treatment period†		
Covid-19	16 (24)	13 (19)
Lymphopenia	11 (16)	6 (9)
Urinary tract infection	8 (12)	4 (6)
Headache	6 (9)	7 (10)
Abdominal pain	4 (6)	7 (10)
Arthralgia	4 (6)	7 (10)
Upper respiratory tract infection	4 (6)	8 (12)
Diarrhea	3 (4)	9 (13)
Asthenia	2 (3)	8 (12)
Serious event occurring during treatment period	12 (18)	6 (9)

イネビリズマブ プラセボ

Event of special interest occurring in ≥1 participant	23 (34)	15 (22)
Cytopenia	17 (25)	9 (13)
Lymphopenia‡	13 (19)	6 (9)
Neutropenia	4 (6)	2 (3)
Anemia§	2 (3)	2 (3)
Cytopenia	1 (1)	0
Leukopenia	1 (1)	1 (1)
Thrombocytopenia¶	1 (1)	2 (3)
Serious or opportunistic infection	6 (9)	2 (3)
Herpes zoster	2 (3)	2 (3)
Appendicitis	1 (1)	0
Covid-19**	2 (3)	0
Diverticulitis	1 (1)	0
Infusion-related reaction	3 (4)	5 (7)
Anaphylaxis and serious hypersensitivity reactions	1 (1)	0
Anaphylactic reaction	1 (1)††	0

- 両群ともにCOVID感染とリンパ球減少が最も頻度が多かった
- 重篤な有害事象はイネビリズマブ群で多い傾向
- イネビリズマブ群でアナフィラキシー反応があった（前投薬を行わないミスあり）

プラセボ

イネビリズマブ

	Placebo (n=67)	Inebilizumab (n=68)
Treatment-emergent SAEs	6 (9.0)	12 (17.6)
COVID-19†	0	2 (2.9)
Anal cancer	0	1 (1.5)
Anaphylactic reactions	0	1 (1.5)
Appendicitis	0	1 (1.5)
Deep vein thrombosis	0	1 (1.5)
Diverticulitis	0	1 (1.5)
Femoral neck fracture	0	1 (1.5)
Fibroadenomatoid mastopathy	0	1 (1.5)
Gout	0	1 (1.5)
Hyponatremia	0	1 (1.5)
Pulmonary atypical adenomatous hyperplasia	0	1 (1.5)
Pulmonary embolism	0	1 (1.5)
Acute kidney injury	1 (1.5)	0
Epistaxis	1 (1.5)	0
Coronary artery stenosis	1 (1.5)	0
Diabetes mellitus	1 (1.5)	0
Hepatic function abnormal	1 (1.5)	0
Sinus disorder	1 (1.5)	0

COVID-19, coronavirus disease 2019; SAE, serious adverse event.

- 両群ともに複数の参加者に発生した重篤な有害事象は認めなかった

- ・小規模な試験ではより多数の患者に投与した場合の安全性や有効性を正確に予測できない可能性がある
- ・治験責任医師が報告したIgG4関連疾患の治療歴のある参加者の数が少なかった。
- ・試験全体の罹病期間の中央値が3.6年と短く、再燃患者と新規に診断された患者の臨床的な利益が同等であった可能性がある。
- ・組み入れ基準に2つ以上の臓器病変があるという基準により一部の単一臓器疾患の患者が除外された可能性がある。

Discussion

- ・ イネビリズマブは52週間の治療期間中、プラセボと比較して疾患の再燃リスクと年率での再燃率を減少させた。
- ・ イネビリズマブ投与群ではプラセボ投与群と比較して無治療でGCなしの完全寛解に至った患者数が多かった。
- ・ 有害事象はの発生率はイネビリズマブ群とプラセボ群で同程度であった。
- ・ Grade 3 以上の重篤な有害事象はイネビリズマブ群の方が多かった。
- ・ 有効性の結果からIgG4関連疾患の治療選択肢としてイネビリズマブが推奨される。

Discussion

- ・ イネビリズマブはCD20+ B細胞除去には有効な手段であるが他の治療との有効性、安全性を比較していく必要がある。
- ・ イネビリズマブの本邦の現在の薬価（「ユプリズナ点滴静注100mg」3,495,304円）から1回の治療で300mg 3回投与であり1000万円以上の価格となるため、治療適応となつ患者群の層別化ができる指標の探索も重要であると考ええる。