

Efficacy, safety, and target engagement of dazukibart, an IFN β specific monoclonal antibody, in adults with dermatomyositis: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial

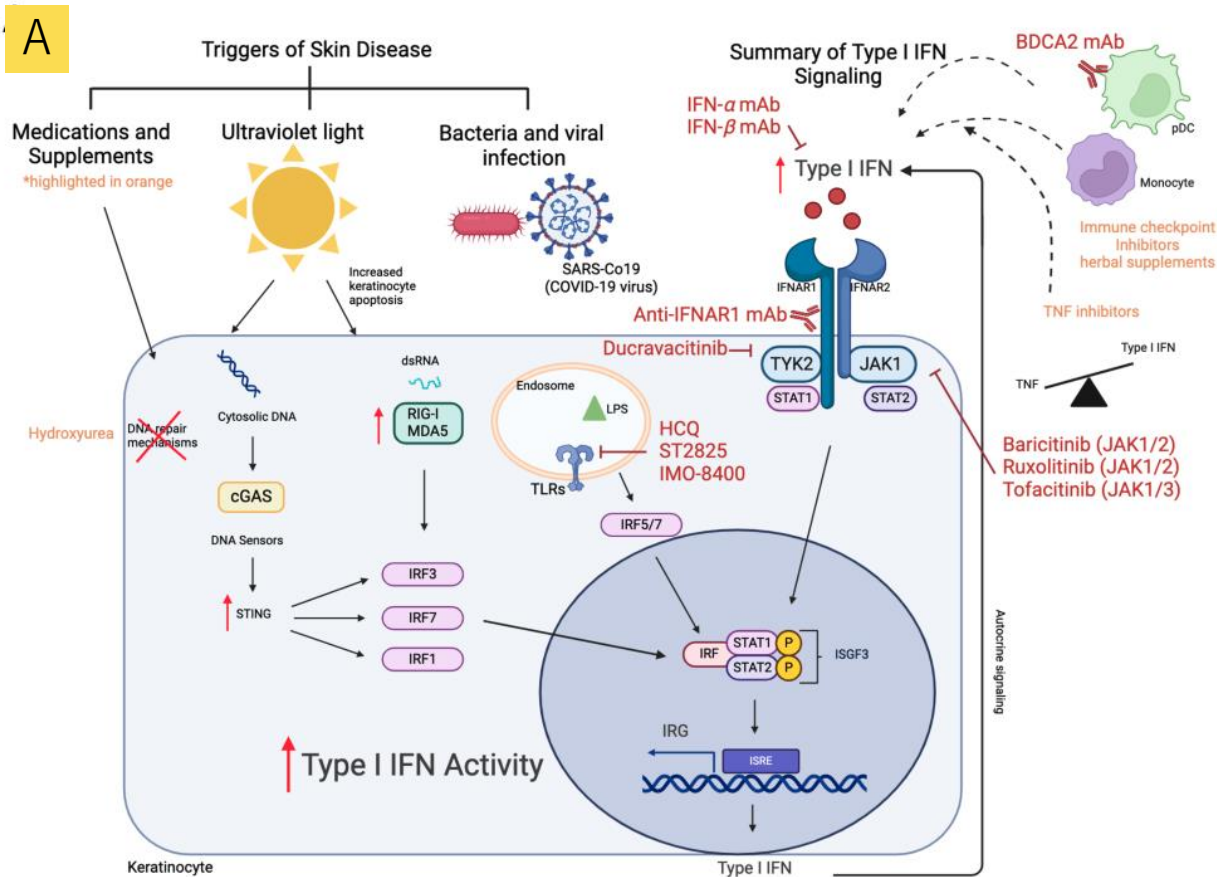
[Lancet. 2025 Jan 11;405(10473):137-146.]

膠原病ジャーナルクラブ 2025.2.25

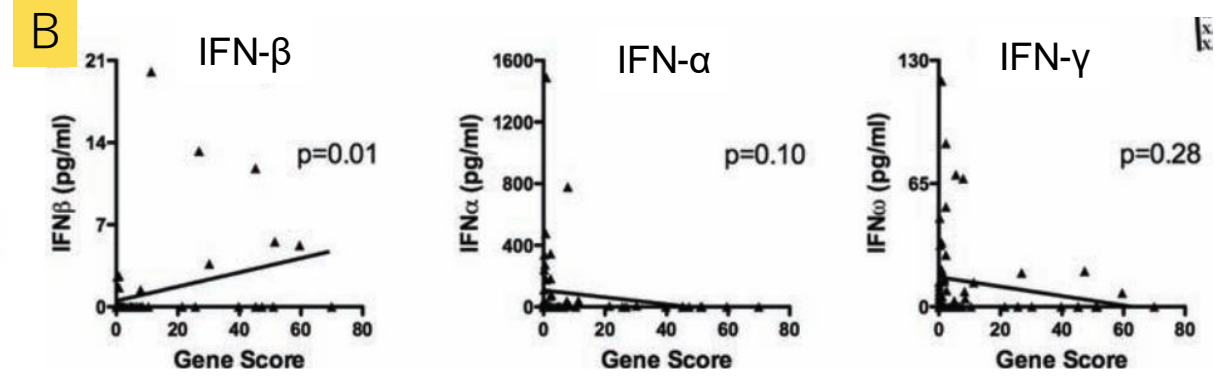
田口 宏和

皮膚筋炎におけるインターフェロンβ

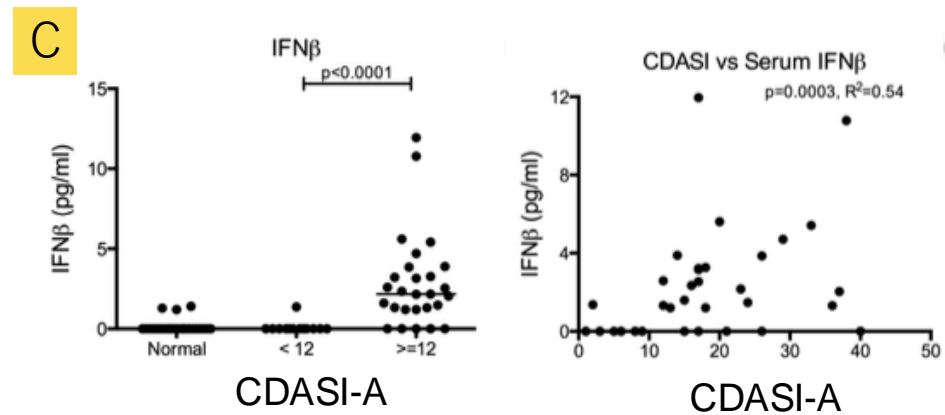
- 皮膚筋炎患者の血液, 皮膚, 筋肉の組織では健常人と比較して1型IFNが過剰発現している[A].
- IFNα/γではなく, IFNβが皮膚筋炎患者における末梢血1型IFN gene scoreと線形相関[B].
- 皮膚筋炎においてCDASI-Aと血清IFN-βとの間に相関関係がある[C].



Hile GA. Arthritis Rheumatol. 2025;77:1-11.



Liao AP. Ann Rheum Dis. 2011;70:831-6.



Huard C. Br J Dermatol. 2017;176:1224-30.

Dazukibartの非臨床試験

- IFN β を標的とし, IFNARを介したシグナル伝達を阻害するヒト化IgG1中和抗体.
- 血中薬物動態(カニクイザルに対する投与試験)
 - IgGモノクローナル抗体に典型的な血中濃度/濃度推移(皮下注, 静注で確認).
 - 皮下注において用量依存性の濃度上昇
 - 抗薬物抗体は反復静注あるいは皮下注投与において36%で出現.
- 非臨床安全性試験
 - CDCは誘導できず, ADCCの誘導を起こす可能性は低い.
 - TNF α , IL-6, IFN γ の放出を誘導しない.
 - ヒト/カニクイザルの両上皮組織においてdazukibartは細胞質内に染色された.
 - カニクイザルへのDazukibart 500mg/kg/回(静注)の投与において, 特記すべき有害事象なし.
 - カニクイザル雌の生殖器官への影響は見られない.

Dazukibartの第1相臨床試験

- 第1相, 無作為化, 二重盲検プラセボ対照試験.
- 62人の18-55歳の健康な男女に治験薬を単回(SAD)あるいは反復漸増投与(MAD).

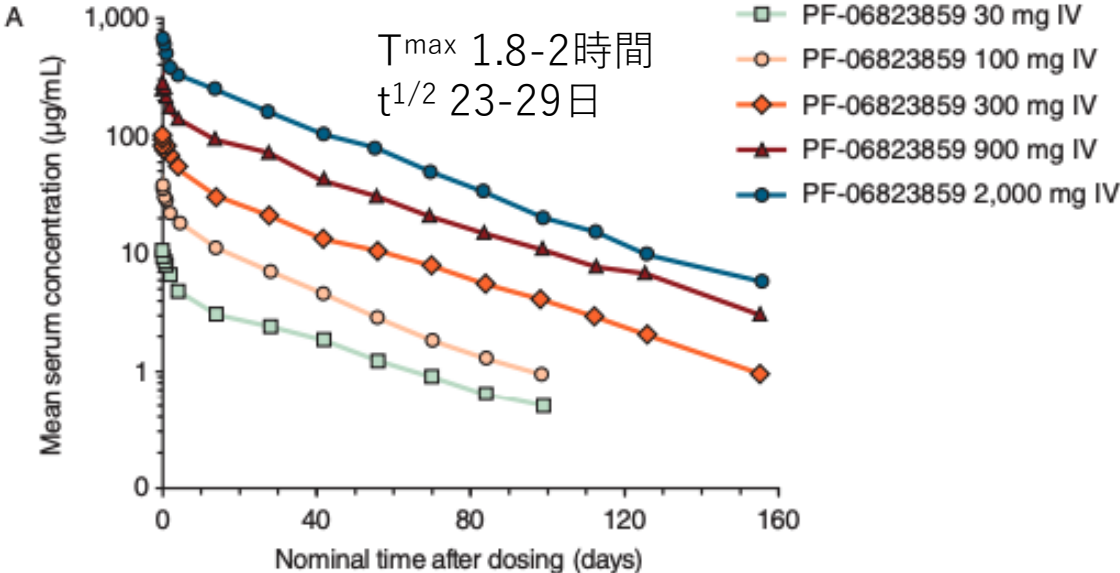
有害事象

- SAD 53.8%(プラセボ 44.4%), MAD 63.6%(プラセボ 80%).
- SADは全員軽度. MADは治験薬関連は軽度.
- VZV/重度のウイルス感染, 治験薬減量/中止, 死亡なし.

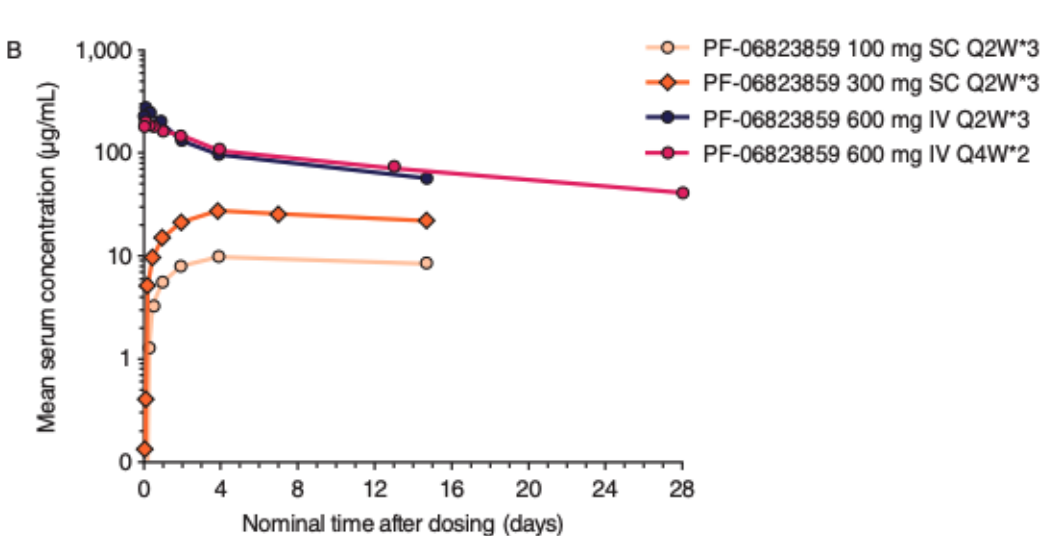
抗薬物抗体(ADA)

- 6/48人(SAD11.5%, MAD9.1%).
- うち一人で中和抗体が出現.
- ADAの出現による問題は生じなかった.

単回投与後の血中濃度

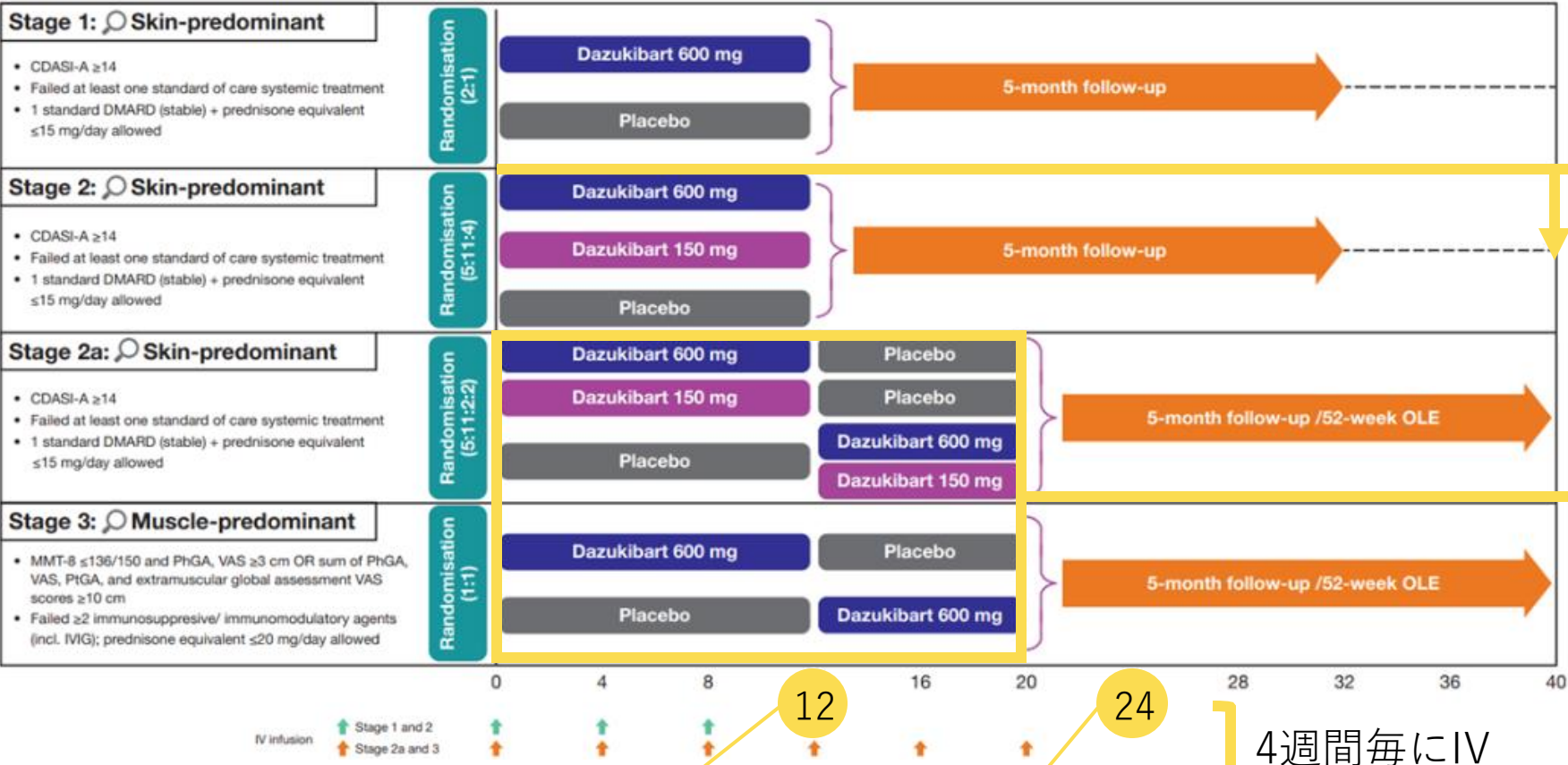


反復投与後の血中濃度



今回の論文の概要

- 多施設, 二重盲検, 無作為化, PBO対照, 第2A相試験. 2018.1-2022.2
- 25の大学附属病院および外来施設(独1施設, ハンガリー1施設, ポーランド2施設, 西2施設, 米19施設).
- 途中で試験デザインが調整されており, 複数の試験デザイン(stage1, 2, 2a, 3と呼称)で行われている.



試験チームと独立した非盲検チームによって中間解析して用量を追加.

Stage2a, 3では3回ずつ試験薬+PBO投与

S1,2,2aのPrimary endpoint

S3のPrimary endpoint

4週間毎にIV

*患者, 研究者, 結果評価者, 資金提供者は割当盲検化
SoC:標準治療, MSA: 筋炎特異抗体, OLE: オープンラベル延長試験

今回の論文の概要

適格基準

皮膚筋炎と診断された18-80歳. 酸素需要なしの間質性肺炎はO.K.

- Stage 1, 2, 2a (Skin): CDASI-A \geq 14点, かつSoCを1回以上して効果がなく, かつ以下のどれか2つ以上を認める(ゴットロン丘疹/徴候, ヘルパルプ疹, 特徴的な爪郭変化, 光線過敏性紫紅色斑, MSAの存在).
- Stage 3 (muscle): MMT-8 \leq 136/150点, かつPhVAS \geq 3/10またはVAS(Ph+Pt+筋外) \geq 1mm. 免疫抑制薬/調整薬を2回以上失敗している必要がある.
- Stage 2aと3とともに適格性があり, stage 3の枠に余りがあればstage 3に組入.

除外基準 (主要なもののみ)

- 薬剤: 現在のPSL \geq 15mg/日, B細胞枯渇療法/TACI-Igでの治療歴.
 - 30日以内のGC関注, GCsの用量変更, IVIGの用量変更, タクロリムスの併用.
 - 60日以内の点滴または筋肉内GC, JAK阻害薬, DMARDsの用量変更, 吸入GCの用量変更.
 - 90日以内のTNF阻害薬, PSL > 100mg, ステロイドパルス.
 - 180日以内のBio, anti-BAFF or BLyS, CY.
- 3つ以上のGCsを要する併存症, 脱髄性疾患, 重度の神経疾患, 妊婦/授乳婦.

今回の論文の概要

CDASI-A

- Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severe Index(CLASI)
- CLASIでは皮膚筋炎の皮膚所見をActivity(0-100点)とDamage(0-32点)に分けて評価.
- CLASI-Aでは紅斑, 癍痕, 隆起/潰瘍, 爪郭周囲変化, 脱毛, ゴットロン徴候を評価する.

Yassae M. Br J Dermatol. 2010.162:669-73.

MMT-8

- 頸部屈筋, 三角筋, 上腕二頭筋, 手首伸筋, 大殿筋, 中殿筋, 大腿四頭筋, 足関節背屈筋のMMTを合計したもの.
- 全体のMMTと相関するとされている.
- 150点満点で高いほどよい

Ride G L. Arthritis Care Res. 2010;62:465-72.

今回の論文の概要

評価項目(stage1, 2, 2a): Skin

- 主要評価項目: Stage 1+pool皮膚完全解析セットにおける, ベースから12週時点でのCDASI-Aの変化量.
- 副次評価項目: 24週目までの各VisitでのCDASI-Aの変化量(5点以上あるいは40%以上の変化)
- 探索的評価項目(12週目に評価): 各Visitにおける5D-Itch scale scoreおよびPhVASのベースからの変化, 病変部皮膚での13 gene signatureの変化, IFN- γ 誘導蛋白10(IP-10)濃度のベースからの変化.

※5D-Itch scale score: かゆみを5-25点で評価(高いと悪い).

※13 gene signature: *CMPK2, CXCL1, EPST1, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IFIT1, IFIT3, ISG15, MX1, OAS3, RSAD2*

評価項目(Stage 3): Muscle

- 主要評価項目: 筋肉完全解析セットにおける安全性.
- 副次評価項目: CDASI-Aのベースからの評価, TISのベースからの変化, TISの各項目のベースからの変化

その他

- 全体の探索的評価項目(12週に評価): 血中13 gene signatureのベースからの変化, 総IFN β 濃度の平均など.
- 安全性(AE, バイタル/心電図変化), 事後評価項目(12週における皮膚寛解: CDASI-A \leq 8).

TIS: Total Improvement Score

$$[\mathbf{PhGA} \times \mathbf{2}] + [\mathbf{PtGA}] + [\mathbf{MMT8} \times \mathbf{3}] + [\mathbf{HAQ} \times \mathbf{1.5}] + [\mathbf{Extramuscular} \times \mathbf{1.5}] + [\mathbf{筋原性酵素}]$$

- 以下の6項目の合計で計算される*(ネットに計算機あり)
 - ・ 中核指標：**MMT-8**(0-150点)
 - ・ Visual Analogue Scale(0-10点)：
Physician(PhGA)/Patient's global assessment(PtGA) of disease activity
Extra-muscular disease activity
 - ・ その他：HAQ(8項目各3点)、筋原性酵素(CK/AST/ALT/LDH/aldolase)
- *最低限 MMT-8とPhGAがあれば計算できる。
**頸部屈筋、三角筋、上腕二頭筋、手首伸筋、大殿筋、中殿筋、大腿四頭筋、足関節背屈筋

- TISの得点の評価
 - ・ 0-100点で、数字が大きいくほど改善。
 - ・ TIS ≥ 20点を改善と取る (minimal improvement)。
 - ・ TIS ≥ 40点 (moderate), TIS ≥ 60点 (Major)。

Core Set Measure*	Level of Improvement Based on an absolute percentage change	Improvement Score
Physician Global Activity	Worsening to 5% improvement	0
	>5% to 15% improvement	7.5
	>15% to 25% improvement	15
	>25% to 40% improvement	17.5
	>40% improvement	20
Patient or Parent Global Activity	Worsening to 5% improvement	0
	>5% to 15% improvement	2.5
	>15% to 25% improvement	5
	>25% to 40% improvement	7.5
	>40% improvement	10
Manual Muscle Testing or Childhood Myositis Assessment Scale	Worsening to 2% improvement	0
	>2% to 10% improvement	10
	>10% to 20% improvement	20
	>20% to 30% improvement	27.5
	>30% improvement	32.5
(Childhood) Health Assessment Questionnaire	Worsening to 5% improvement	0
	>5% to 15% improvement	5
	>15% to 25% improvement	7.5
	>25% to 40% improvement	7.5
	>40% improvement	10
Enzyme (most abnormal) or CHQ-PhS	Worsening to 5% improvement	0
	>5% to 15% improvement	2.5
	>15% to 25% improvement	5
	>25% to 40% improvement	7.5
	>40% improvement	7.5
Extramuscular Activity or Disease Activity Score	Worsening to 5% improvement	0
	>5% to 15% improvement	7.5
	>15% to 25% improvement	12.5
	>25% to 40% improvement	15
	>40% improvement	20

統計解析(SAS9.4またはR4.4.1で解析)

各項目の評価方法

- 連続データはmixed model for repeated measures (MMRM)を用いて解析.
- 平均変化量/平均値は, 固定効果として治療/来院時期/ベース/治療-来院時期の交互作用を用いた. 非構造共分散行列をモデリングに使用.
- 血液/皮膚の13 gene signatureのベースからの変化/12週の血清総IFN- β 濃度の変化量: 共分散分析(ANCOVA)を用いて評価.
- 項目ごとに適切なStageの患者を選択して解析された.
- 安全性解析は1回以上Dazukibartの投与を受けた全員, 免疫原性に関する解析は1回以上Dazukibartの投与を受けて抗薬物抗体の測定を受けた全員を解析.

統計学的有意差の設定

- 片側p値, 両側90%信頼区画は多重性の補正を行わなかった.
- 統計学的有意水準は片側p値 <0.05 と設定.
- Stage 2, 2a, 3のp値は記述的なものにとどまる.

患者背景 1

- 125人の皮膚筋炎患者の適格性を評価され、75人が試験に参入。
- Dazukibart 150 mg(15人), Dazukibart 600 mg(37人), PBO(23人)。

	Skin	Muscle	
年齢, mean (SD)	52.4 (13.2)	44.9 (14.4)	
女性の割合	93%	72%	体格が良い 白人の女性
白人の割合	93%	89%	
体重, mean (SD)	79 (19.7) kg	75.0 (16.3) kg	
罹病期間, median(Q1, Q3)	5.0年 (1.9, 8.9)	2.2年 (1.1, 7.1)	非急性期
ベースのPSL使用率	49%	72%	
ベースのPSL量, median(Q1, Q3)	5.0 mg (3.8, 10)	6.3 mg (5, 10)	少ない
IVIIGの使用歴	23%	44%	
ベースの免疫抑制薬	84%	100%	
MTX	21%	44%	
AZA	7%	0%	
MMF	23%	28%	

患者背景 2

	Skin	Muscle
CDASI-A, median (Q1, Q3)	31 (24, 39)	13 (7, 21)
CDASI-A ≥ 14点	100%	50%
MMT-8, mean (SD)	N/A	110.4 (21.5)
PtGA, mean (SD)	69.7 (22.2) mm	62.4 (18.2) mm
PhGA, mean (SD)	6.0 (1.8) cm	5.3 (2.3) cm
HAQ-DI, median (Q1, Q3)	0.1 (0.0, 0.4)	1.0 (0.4, 1.6)
筋外VAS, median (Q1, Q3)	N/A	4.1 cm (2.5, 4.5)
CK, median (Q1, Q3)	79.0 (59, 134)	102.0 (71, 349)
ILDの割合	4%	22%

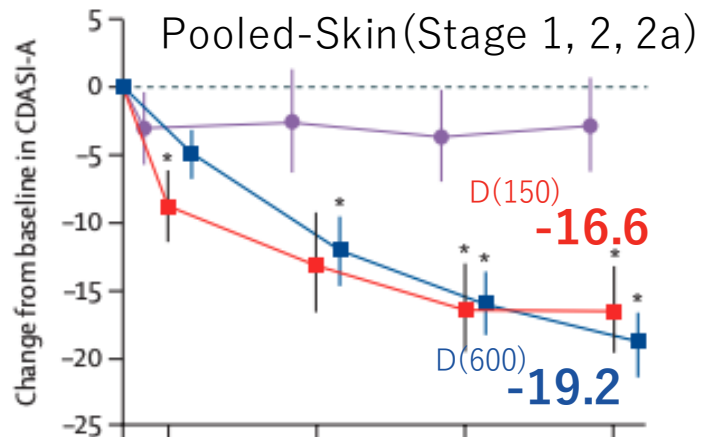
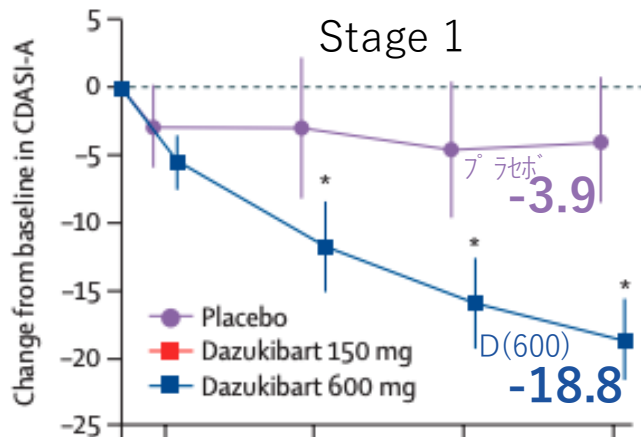
皮膚は重症(特にSkin predominant)
 医師/患者ともに症状を問題としている

筋病変の重症度はさほど高くない群
 CK/HAQ-DIはあまり高くない。

※ CLASI-A: 0-100点
 ※ MMT-8: 150点満点

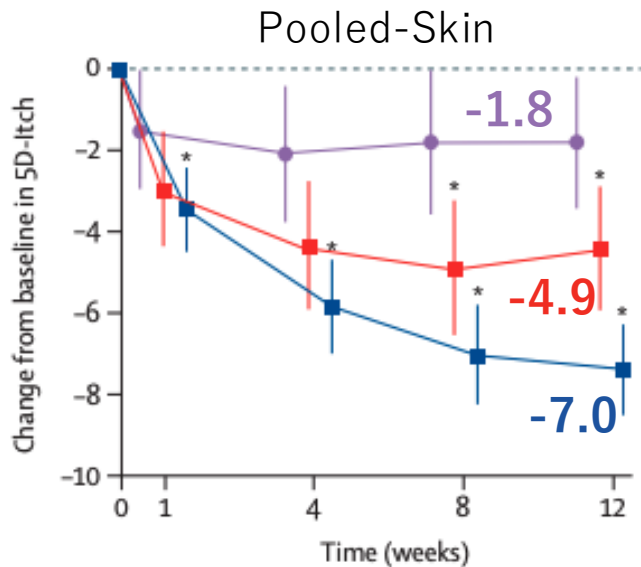
Skin predominantの結果 *片側p値<0.05

CDASI-Aの変化量(12週)

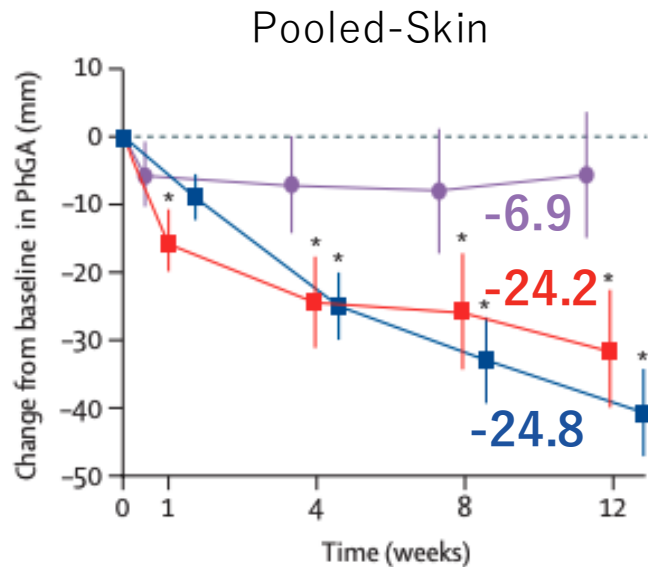


- CDASI-Aの改善は24週まで持続.
- 治験薬投与を受けた42/43で臨床的に意義のあるとされるCDASI-Aの減少(≧5点)を達成.
- CDASI-A減少 ≧ 40%: 600mg群(80%), 150mg群(82%), プラセボ (7%)

5D-itchの変化量(12週)



PhGAの変化量(12週)

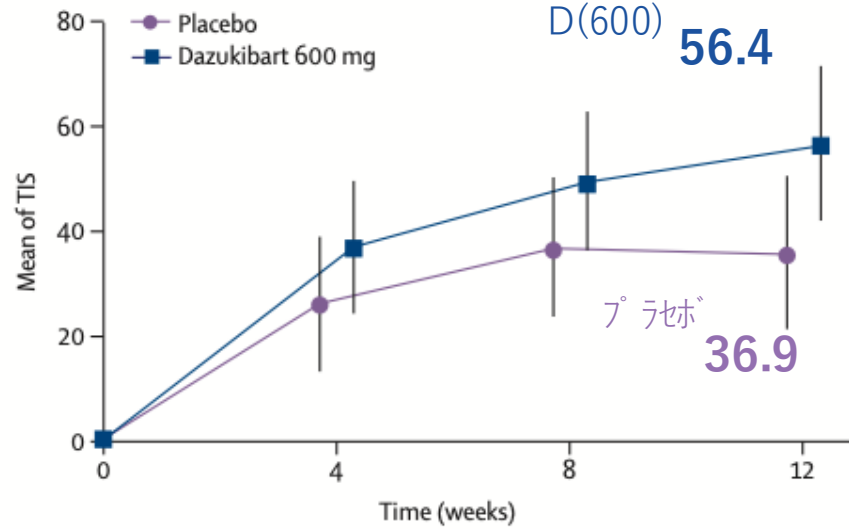


※ 5D-Itch scale score: かゆみを5-25点で評価。(高いと悪い).

Muscle predominantの結果

TISの変化量(12週)

※TIS: Total Improvement Score



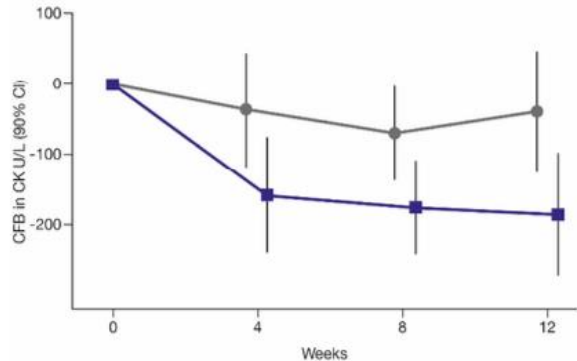
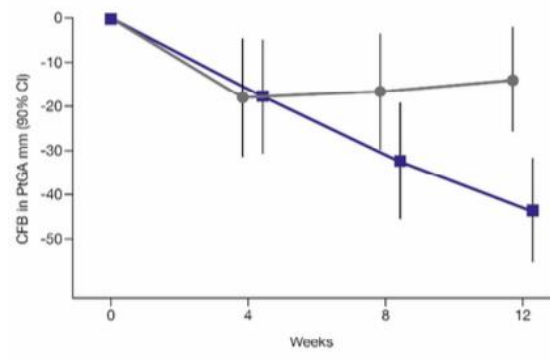
- Dazukibartとプラセボの間で12週まで有意差は発生しなかった(p=0.065)が、効果の差は開き続けた。
- Dazukibartの効果は+56.4で中等度の効果と判定。

※ TISの改善評価: 0-100点で大きいほど改善
 TIS ≥ 20: 改善
 TIS ≥ 40: 中等度の改善
 TIS ≥ 60: 大きな改善.

- プラセボで禁止薬を使用された患者の単一時点を除外する(事前に規定)と有意差を認めた。
 - Dazukibart 56.4%, プラセボ 35.6%, p=0.0497.

PtGA

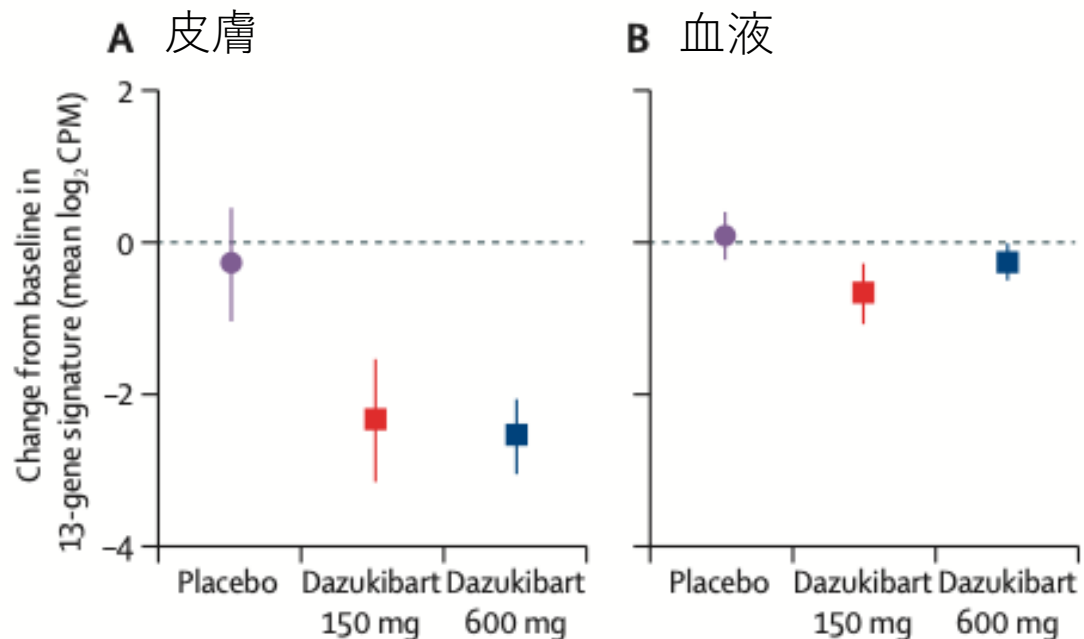
CK



- PtGA, CKも12週で有意差あり。
- 12週目におけるDazukibartの平均CK変化量-185.8。

13-gene signatureの変化, 血中濃度

13-gene signatureの変化 (log₂, 12週)



- 13-gene signatureの変化.
 - 皮膚では, 150/600 mgの両群でプラセボより有意に変化量が高かった[A].
 - 血液中ではほとんど変化がなかった[B].

A: Pooled-Skin(Stage 1, 2, 2a)における皮膚

B: 全体(Stage 1-3)における血液

※ 13 gene signature: *CMPK2, CXCL1, EPST1, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IFIT1, IFIT3, ISG15, MX1, OAS3, RSAD2*

Dazukibartの血中濃度

- Dazukibartの血中濃度はベースから24週まで安定.
- skin predominantでは150-600 mgの範囲では用量依存性に濃度増加を認めた.

皮膚病理像の変化(代表例を提示)

ベースライン

12週

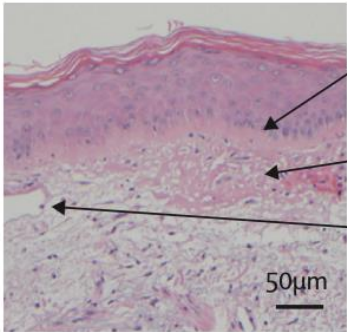
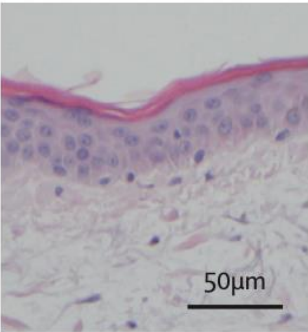
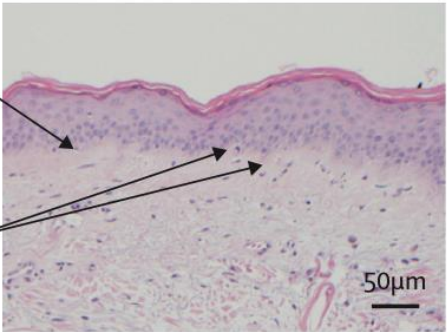
- Interface dermatitisの改善.
- その他DMの皮膚病理像が軽減.

病変部皮膚

正常皮膚

病変部皮膚

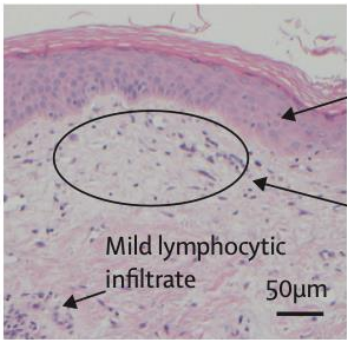
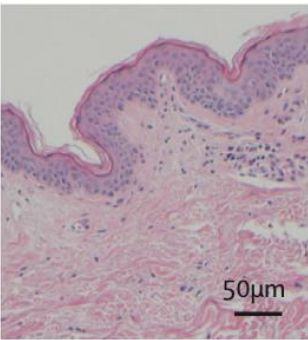
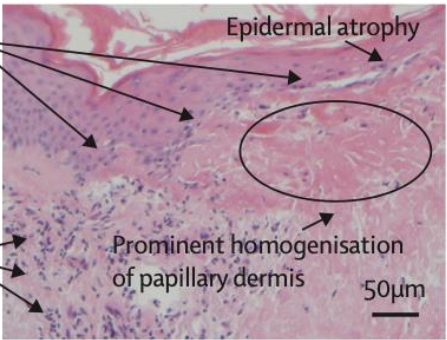
Thick basement membrane zone
Placebo
Vacuolar interface change, dyskeratotic keratinocytes



Very thick basement membrane zone
Homogenisation of dermal collagen
Dilation of dermal blood vessels

プラセボ

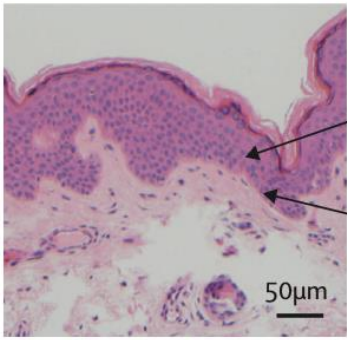
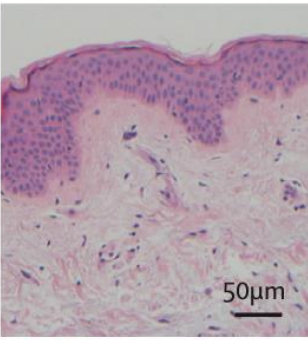
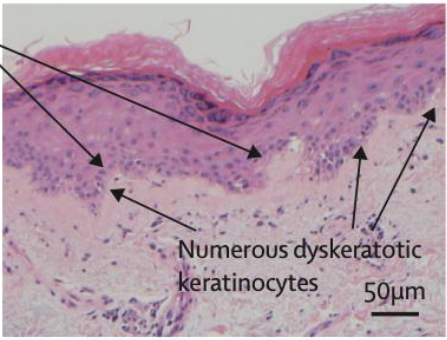
Robust interface activity with dyskeratotic keratinocytes
Dazukibart 150 mg
Focal, robust interface lymphocytic infiltrate



Necrotic keratinocytes absent
Normal papillary dermal collagen

Dazukibart 150 mg

Diffuse basal vacuolar interface change
Dazukibart 600 mg



Dyskeratotic keratinocytes absent
No pronounced vacuolar interface activity

Dazukibart 600 mg

免疫原性解析, 副作用

抗中和抗体(ADA)

※ 参考(健常人): 6/48人でADA陽性

- 8%(5/64, 3/5で中和抗体)でDazukibart投与後に抗薬物抗体が出現: 治療による誘発4, 治療による増強1.
- ADA陽性になるまでの期間は30日前後.
- 5例全例で抗体はDazukibartの薬物動態や総IFN β の濃度に影響しなかった.

有害事象(12週)

TEAE: 治験薬の投与後に発生した有害事象, SAE: 重篤な有害事象

	TEAE	SAE	死亡	薬剤中止	感染	VZV
プラセボ	78%	0%	9%	9%	30%	0%
Dazukibart 150 mg	80%	11%	0	0%	13%	
Dazukibart 600 mg	81%	4%	0	2%	32%	

- 発生した有害事象は全例軽微なものであった. ECG/バイタルサイン/トロポニンへの影響なし.
- 2人以上に発生したTEAE: 下痢, 嘔気, 上気道感染, 寄生虫感染(詳細不明), 関節痛, 頭痛, 掻痒感
- SAE/死亡(HLH/MASで1名死亡)は全例治療と無関係のものと判断された.

DMにおけるIFN β の有効性を評価した初めての臨床試験

本試験の新しい点/発見

- 12週においてCDASI-Aの有意な改善を示し, 試験薬終了後にも効果の持続を認めた.
- 筋炎に関する評価項目(TIS, MMT-8, CKなど)においても改善を認めた.
- 安全性においても大きな問題は発生しなかった.
- 13 gene signatureの変化は皮膚で低下したが, 血液中では変化が見られなかった.

本試験の限界

- サンプルサイズが小さい.
- muscle predominantに有意差が出るような試験デザイン設計ではなかった.
- 2017年ACR/EULAR分類基準は, 試験開始後に発表されたため, 適格性評価に使用できなかった.
- IFN scoreは他のIFNの影響を受けている可能性がある.

第3相試験(NCT05895786)が進行中.