

67

Cell-Targeted Biologics and Emerging Targets: Rituximab, Abatacept, and Other Biologics

PETER C. TAYLOR



R4.1.12 SR2 北井順也

KEY POINT

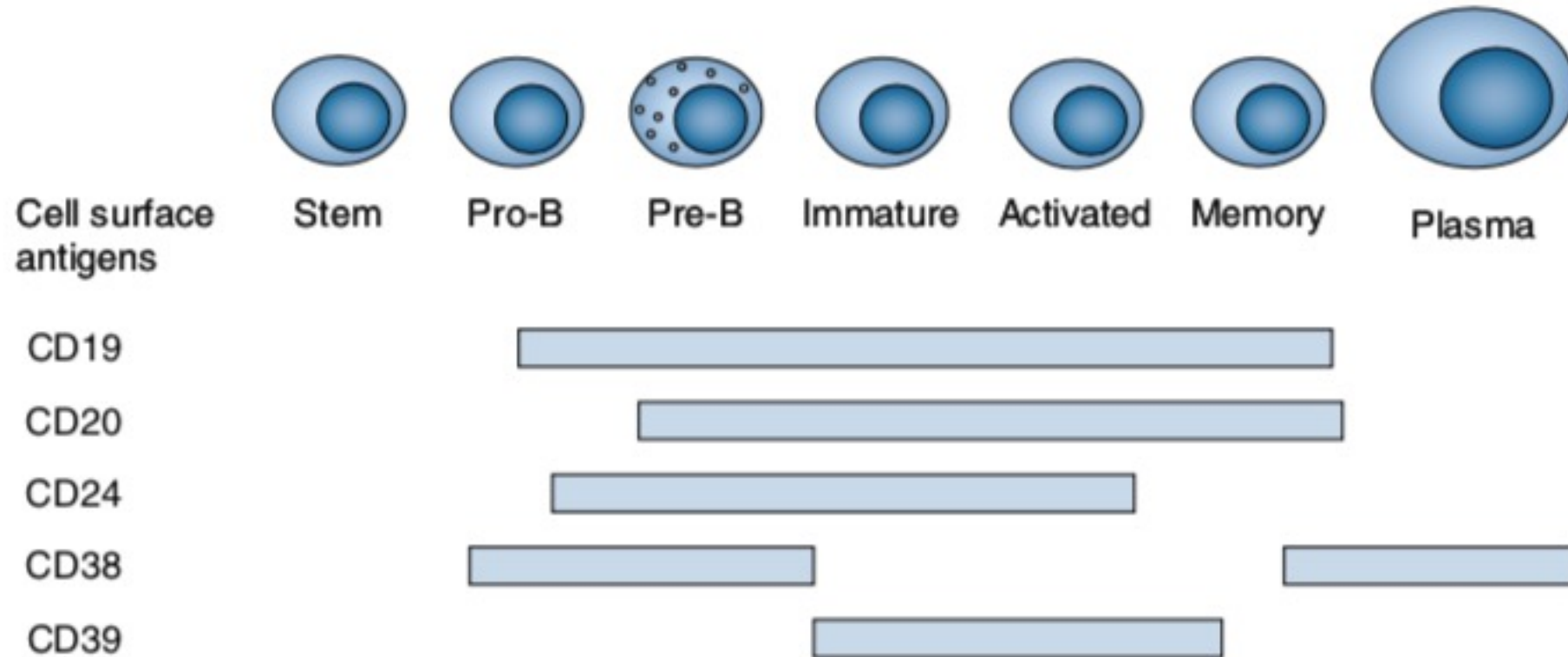
リツキシマブ

- ✓ RA患者, 特にseropositiveの患者に効果がある
- ✓ MTXと併用することでTNF阻害剤と同等の臨床効果がある
- ✓ RTXの投与間隔は6~12カ月が最も適切
- ✓ 繰り返しの投与によりACR responseは初回投与の同等以上の効果があり, 持続時間は同等
- ✓ infusion reactionは軽度から中等度であり, mPSL投与により頻度と重症度は軽減される

RAにおけるB細胞の役割

- ✓ 抗原提示, 炎症性サイトカインの分泌, RF産生, 免疫複合体の形成, T細胞の共刺激などで病態を形成している.
- ✓ 特に免疫複合体は, TNFやその他の炎症性サイトカインの産生を促す.
- ✓ B細胞は, 滑膜における異所性リンパ器官形成にも関与する.

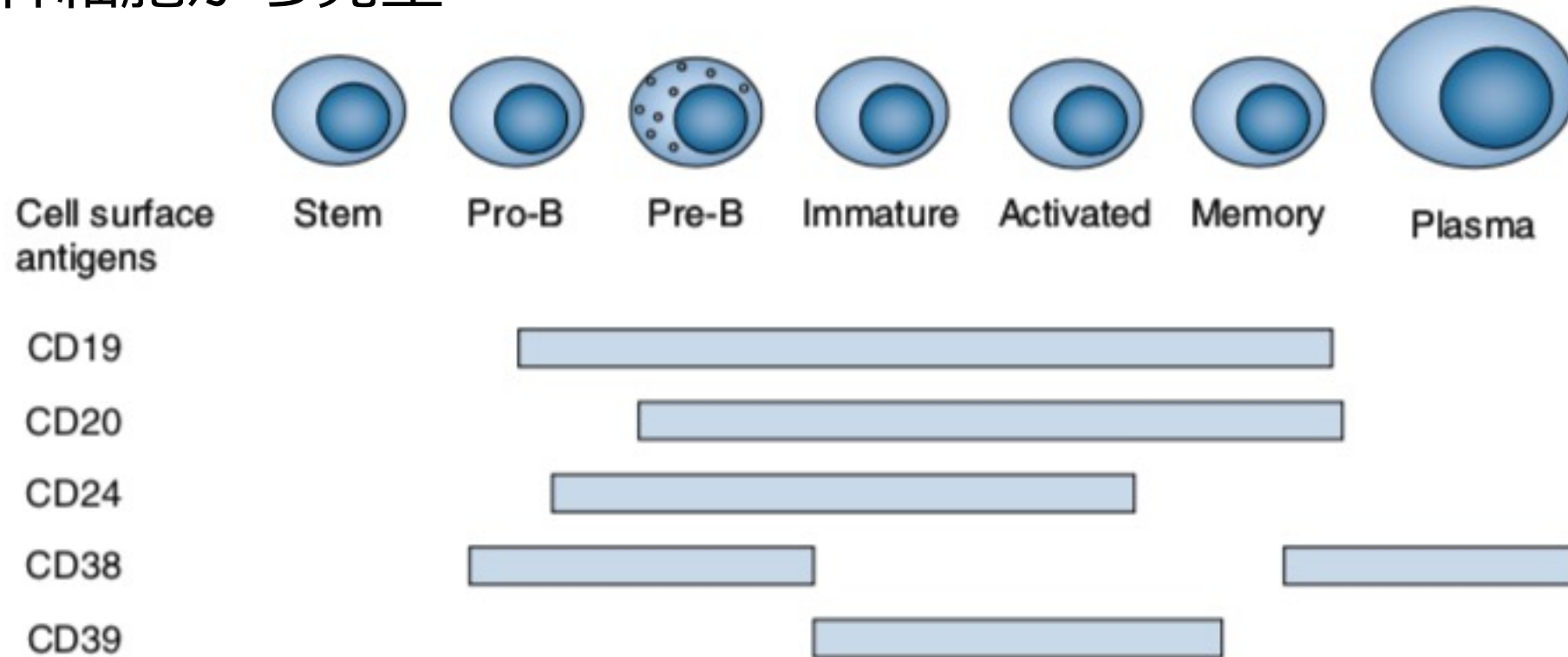
B細胞の成熟



• **Fig. 67.1** Expression of the CD20 antigen on B lineage cells.

B細胞の成熟

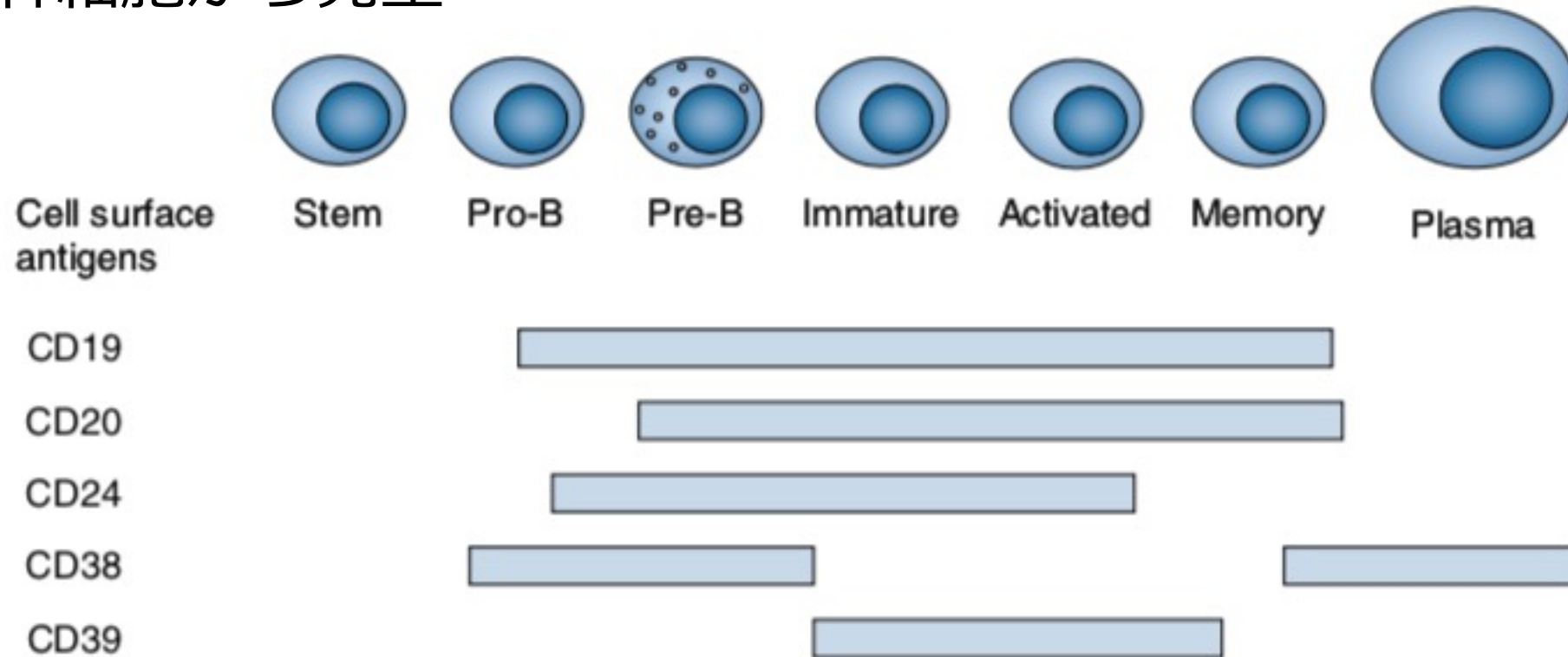
骨髄の幹細胞から発生



• **Fig. 67.1** Expression of the CD20 antigen on B lineage cells.

B細胞の成熟

骨髄の幹細胞から発生



特有の可変領域を持つ抗体受容体を獲得

on B lineage cells.

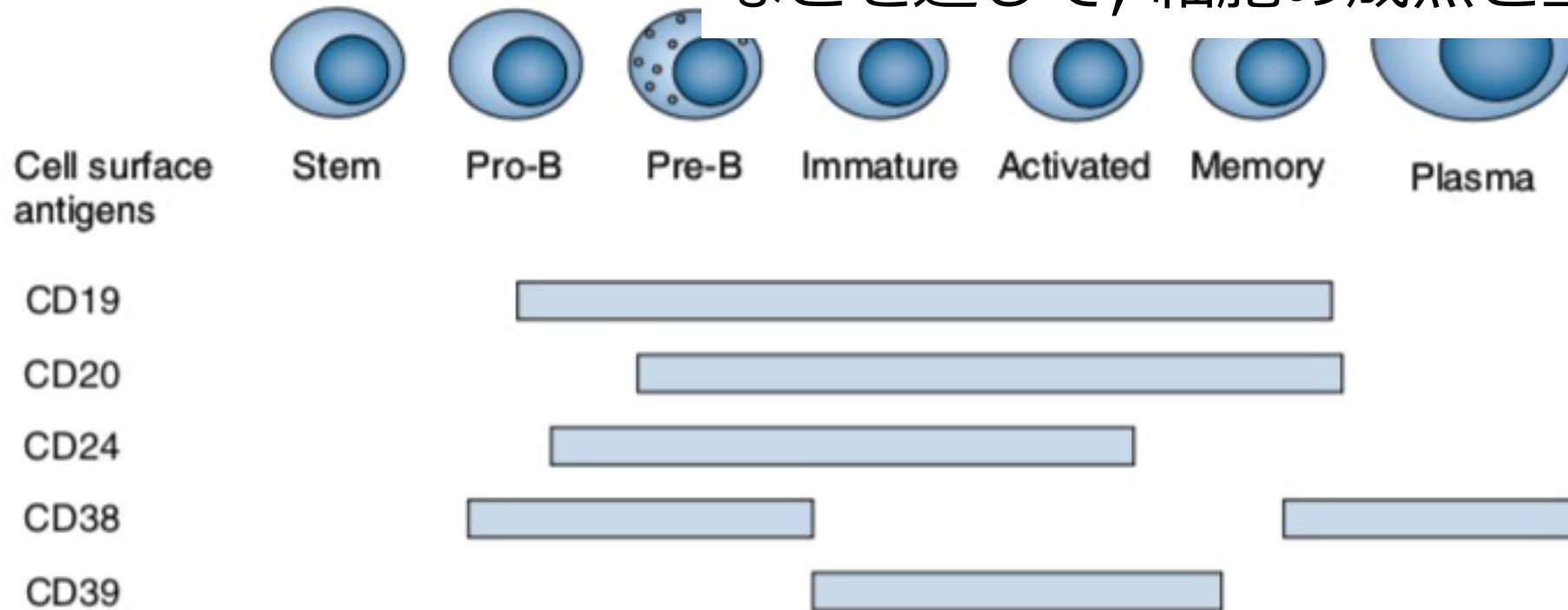
B細胞の成熟

骨髄の幹細胞から発生

血管細胞接着分子-1 (VCAM-1)

Bリンパ球刺激因子 (BLyS)

などを通じて, 細胞の成熟と生存を制御



特有の可変領域を持つ抗体受容体を獲得

on B lineage cells.

滑膜FcRγIIIaにより炎症が生じる

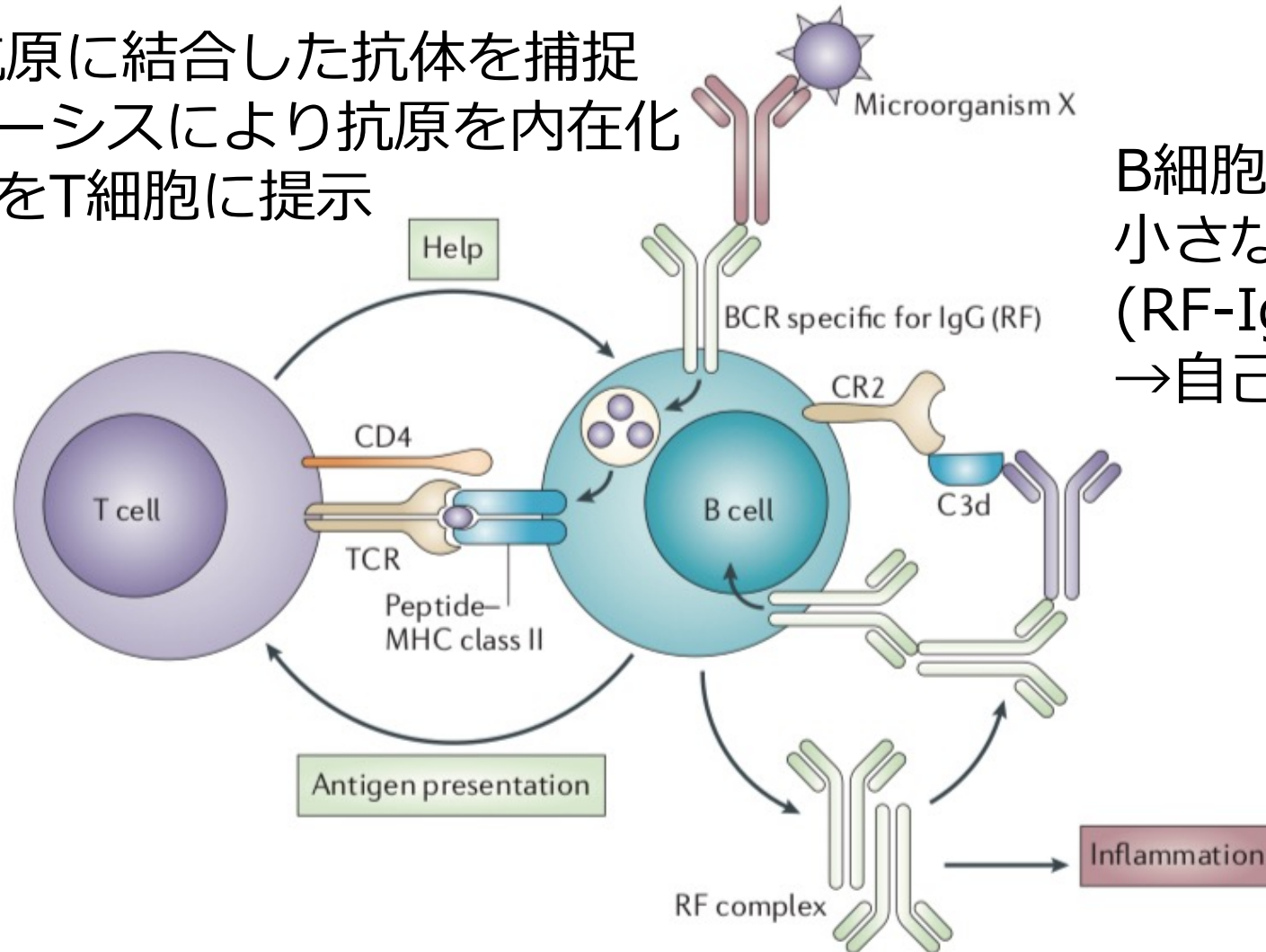
- ✓ 自己増殖するB細胞の低親和性IgG受容体FcRγIIIaに免疫複合体が結合することで、炎症が惹起される。
- ✓ seropositiveRA患者において、滑膜やその他の関節外組織でFcRγIIIaが高レベルに発現。

Bhatia A, et al. *Immunology* 94(1):56–63, 1998.

Abrahams VM, et al. *Arthritis Rheum* 43(3):608– 616, 2000.

RF産生B細胞の自己増殖

RF産生細胞抗原に結合した抗体を捕捉
エンドサイトーシスにより抗原を内在化
ペプチド断片をT細胞に提示



B細胞受容体と
小さな免疫複合体
(RF-IgG + C3d)が結合
→自己増殖シグナルを発する

RAにおけるB細胞の役割

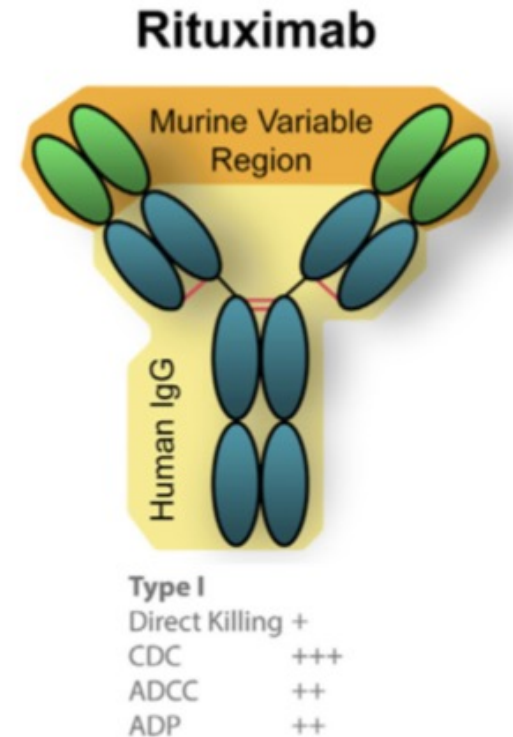
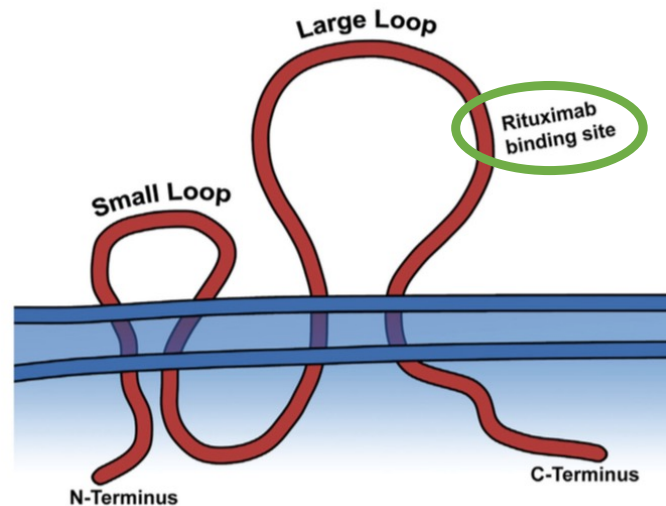
- ✓ 自己増殖する自己反応性B細胞が発生し、正常な制御機構から逃れた場合、B細胞枯渇による治療で、自己反応性B細胞クローンとその抗体産物が除去されると予測される。

CD20

- ✓ 内在化されず、プレB細胞/未熟なB細胞/活性化細胞/メモリー細胞などの様々な系統のB細胞に高発現する。
- ✓ 幹細胞/樹状細胞/形質細胞には見られない。
- ✓ モノクローナル抗体によるB細胞枯渇療法の理想的な標的である。

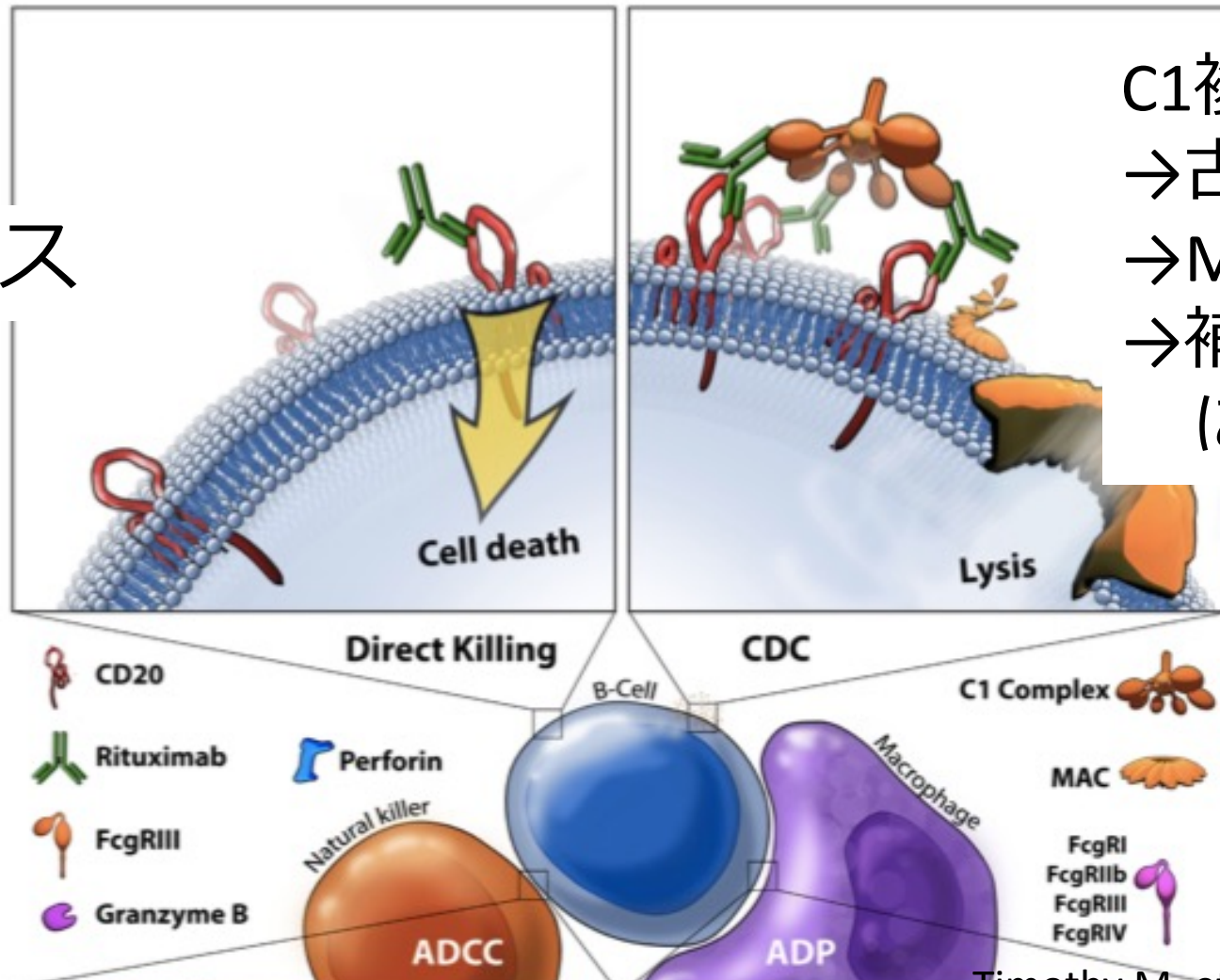
RTXの作用機序

- ✓ IgG1モノクローナルキメラ抗体.
- ✓ CD20(ほとんどのB細胞に発現)をターゲットとし, B細胞を枯渇させることで作用.
- ✓ B細胞枯渇は免疫機能の調整に長時間作用する.



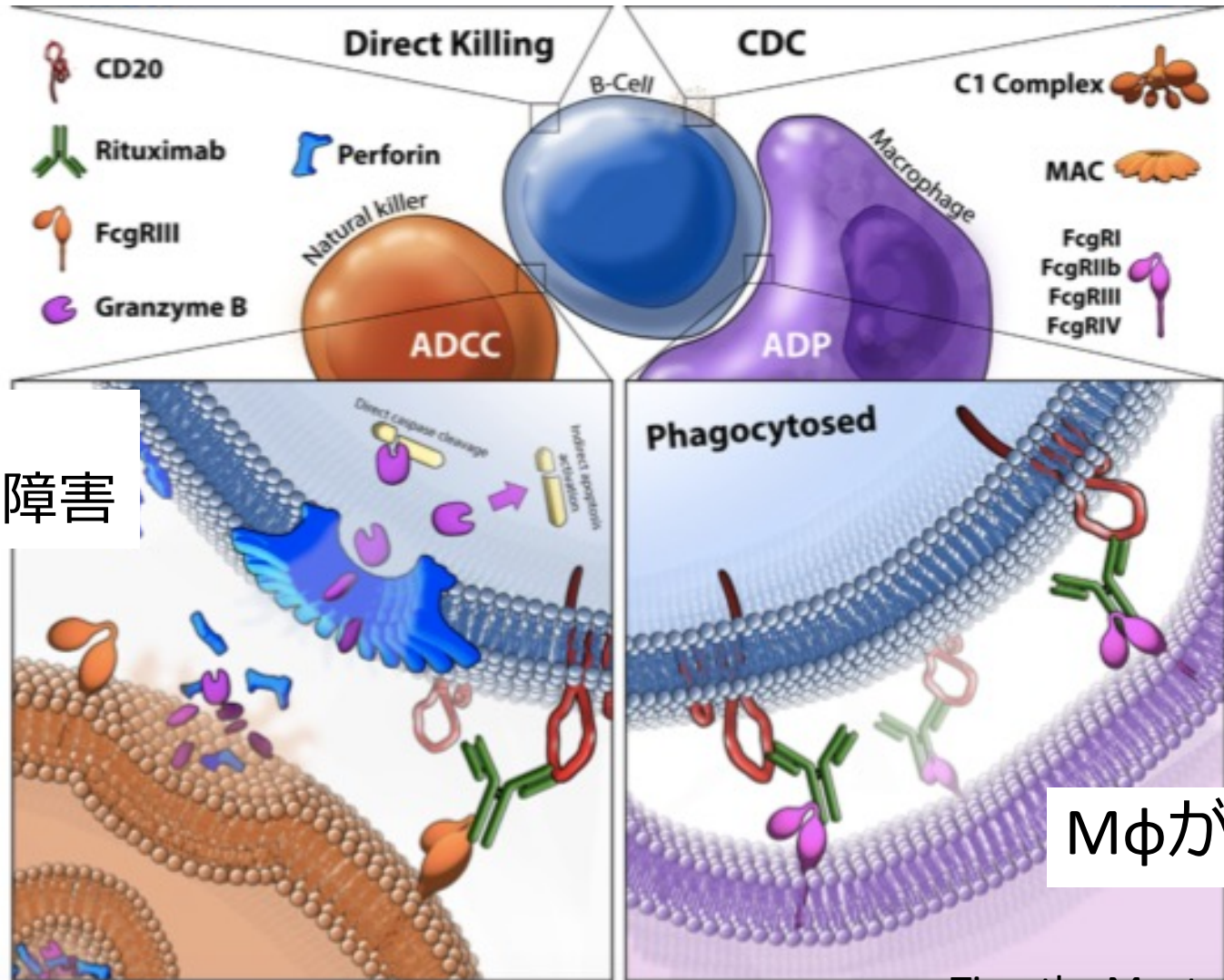
FabとCD20との結合

アポトーシス



C1複合体の動員
→古典的経路
→MACを挿入
→補体依存性細胞障害
による細胞融解

FcによるNK細胞/MΦの活性化



NK細胞を動員
→抗体依存性細胞障害

Mφが抗体依存性に貪食

RTXとRA

- ✓ RTX治療を受けたRA患者の滑膜組織において, ほとんどの患者で滑膜B細胞および形質細胞の減少を認めた.

Kavanaugh A, et al. *Ann Rheum Dis* 67(3):402–408, 2008.
Teng YK, et al. *Ann Rheum Dis* 68(6):1011–1016, 2009.

- ✓ 早期に再発する患者は, IgD+およびIgD-CD27+メモリーB細胞数が多いことが分かっている.

Roll P, et al. *Arthritis Rheum* 58(6):1566–1575, 2008.

- ✓ RFやACPAの血中の値の低下は, B細胞の枯渇と関連していると報告されている.
- ✓ これらの血清学的変化と臨床反応との関係には, さらなる研究が必要.

Thurlings RM, et al. *Ann Rheum Dis* 67(7):917–925, 2008.

RA患者でのRTXの使用

- ✓ RTXは、様々な層のRA患者に対して有効.
- ✓ 特にSeropositiveのRA患者に対して有効.
- ✓ 活動性高いRA患者を対象とした臨床試験では、週1回のMTXを併用して、1回1gを2回投与する1クールが、持続的な臨床効果をもたらすことが確認されている.
- ✓ 500mgを2回投与する治療サイクルも有効だが、寛解率は低くなる可能性がある.

MTX併用下でRTXは寛解率上昇

**TABLE
67.1**

**Percentage of Patients Achieving Responses at
24 Weeks in the DANCER and REFLEX Studies**

Study	Drug Regimen	ACR20	ACR50	ACR70
Phase IIa ¹⁹	1 g rituximab × 2 + methotrexate	73	43	23
	Methotrexate	38	13	5
Phase IIb DANCER ²⁰	1 g rituximab × 2 + methotrexate	54	34	20
	Methotrexate	28	13	5
Phase III REFLEX ²¹	1 g rituximab × 2 + methotrexate	51	27	12
	Methotrexate	18	5	1

RTX投与と副作用

- ✓ RTX投与により, infusion reactionが起こる可能性があり, その多くは軽度から中等度である.
- ✓ infusion reactionの頻度と重症度は, RTX投与前にmPSLを静注することで減少する.
- ✓ RTXを投与されたRA患者の稀な合併症として, 進行性多巣性白質脳症がある.

RTX投与と血中B細胞数

- ✓ 抗CD20療法により, 末梢血B細胞は減少する.
- ✓ 末梢血のB細胞数は数ヶ月後に回復する.
- ✓ 再増殖は主にimmature/naiive B細胞で行われる.
- ✓ (末梢血のB細胞数は全B細胞の2%程度)

RTX投与と重篤な有害事象

- ✓ B細胞をターゲットとした治療では、液性免疫に毒性をきたす可能性がある。
- ✓ しかし、**重篤な有害事象はまれ**であり、しばしば心肺疾患や血中のがん細胞の数が多いなどの危険因子と関連している。
- ✓ リンパ腫の集団において、長期の末梢B細胞除去は、蓄積毒性や日和見感染の増加と**関連していない**。

McLaughlin P, et al. *J Clin Oncol* 16(8):2825–2833, 1998.

McLaughlin P, et al. *Semin Oncol* 26(5 Suppl 14):79–87, 1999.

Coiffier B, et al. *N Engl J Med* 346(4):235–242, 2002.

RTX投与と血中Ig

- ✓ RA患者においては、血中総IgG値の低下を認めしたが、**正常範囲内**にとどまった。

Higashida J, et al. *J Rheumatol* 32(11):2109–2115, 2005.
Edwards JC, et al. *N Engl J Med* 350(25):2572–2581, 2004.
Emery P, et al. *Arthritis Rheum* 54(5):1390–1400, 2006.
De Vita S, et al. *Arthritis Rheum* 46(8):2029–2033, 2002.

- ✓ 破傷風トキソイドの既存の抗体価は、RTX治療の1コースによって影響を受けない。

Emery P, et al. *Arthritis Rheum* 52(Suppl):S709, 2005.

- ✓ Open-label studyで、数年にわたりRTX治療を何コースか受けている患者では、血中総Ig濃度が正常範囲を下回るという報告もある。

- ✓ しかし、これにより**感染症のリスク**が上がるかは不明である。

Edwards JC, et al. *Nat Rev Immunol* 6(5):394–405, 2006.

Infusion reaction

- ✓ Infusion reactionは、RTX投与開始後30-120分以内に起こる一連の徴候/症状であり、RTX初回投与時に起こりやすい。
- ✓ RTX投与を受けたRA患者の20-30%に生じる。
- ✓ 一般的な症状
頭痛/発熱/悪寒/発汗/皮疹/呼吸困難/軽度の低血圧/吐き気/鼻炎/掻痒症/無力症/背痛/軽度の舌と喉の腫脹感（血管性浮腫）
- ✓ 気管支痙攣/重篤な低血圧は10%未満
- ✓ Grade3/4の重篤な反応やアナフィラキシーを示唆する反応は5%未満

Infusion reaction

- ✓ Infusion reactionは,RTX(抗体)とリンパ球上のCD20(抗原)との間の抗体-抗原相互作用に関連し, B細胞からサイトカインが放出されることで発生すると考えられている.
- ✓ 大規模なレジストリでは, 致命的なInfusion reactionはなく, 投与中止/抗ヒスタミン薬/グルココルチコイドでinfusion reactionはすべて消失したと報告されている.

Salmon JH, et al. Rheumatology (Oxford). 2018;57(1):134.

Infusion reaction

DANCER (Dose-ranging Assessment: International Clinical Evaluation of Rituximab in RA) Trial

✓ Patient

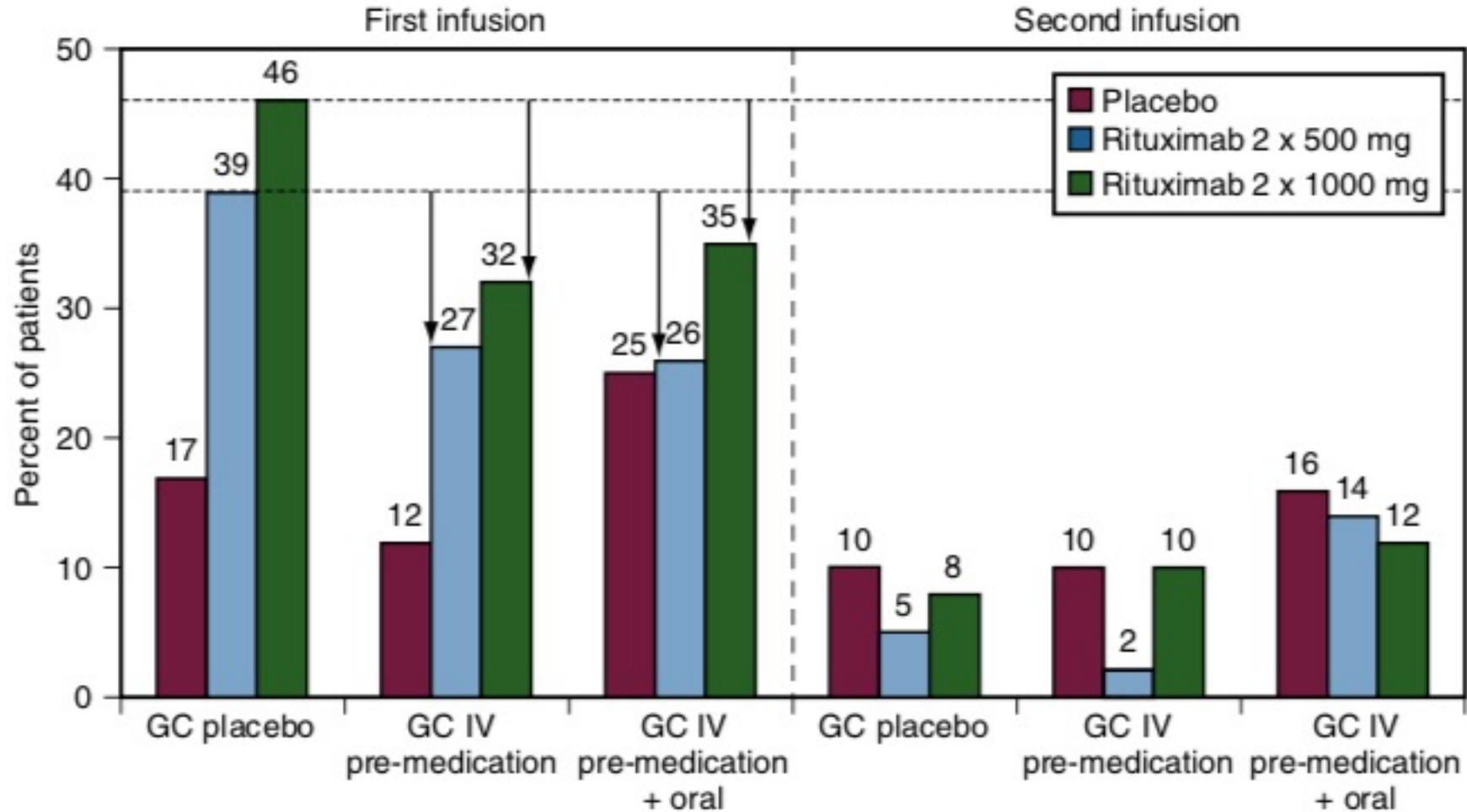
MTX治療抵抗性のRA患者

✓ I/C

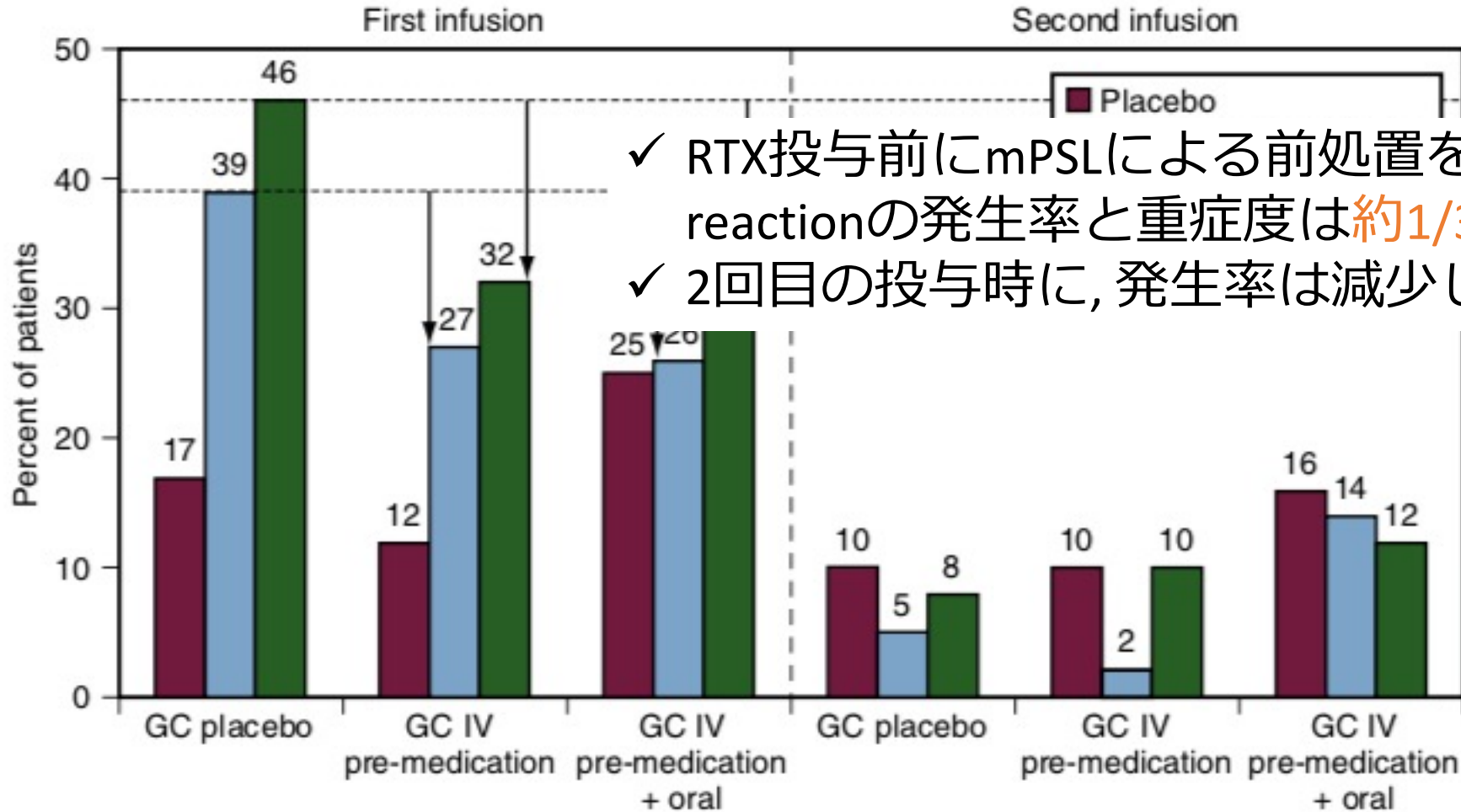
- placebo vs RTX:500mg vs RTX:1g を1日目,15日目に投与
- RTX投与前に, placebo vs mPSL:100mg vs mPSL:100mg +GC po

Emery P, et al. *Arthritis Rheum* 54(5):1390–1400, 2006.

Infusion reaction



Infusion reaction



- ✓ RTX投与前にmPSLによる前処置を行うことで, infusion reactionの発生率と重症度は約1/3減少した.
- ✓ 2回目の投与時に, 発生率は減少した.

Infusion reaction

- ✓ 感染症(主に上気道感染)
placebo : 28% vs RTX : 35%
- ✓ 重篤な感染症 : 6例
placebo : 2例, RTX(1000mg) : 4例, RTX(500mg) : 1例
- ✓ 日和見感染症や結核の再活性化は報告されず。

Emery P, et al. *Arthritis Rheum* 54(5):1390–1400, 2006.

進行性多巣性白質脳症

- ✓ efalizumab, natalizumab, rituximabと進行性多巣性白質脳症(PML)との関連が報告されている。

Fleischmann RM. et al, *Arthritis Rheum* 60(11):3225–3228, 2009.

- ✓ PMLは、血液疾患やSLEおよびRAの治療でRTXを投与された患者で報告されている。

Fleischmann RM. et al, *Arthritis Rheum* 60(11):3225–3228, 2009.

Calabrese LH. et al, *Arthritis Rheum* 56(7):2116– 2128, 2007.

- ✓ PMLの累積発症率は、RA入院患者1/10万人と推定されており、その多くはHIV/悪性腫瘍/骨髄または臓器移植などの危険因子を併発していた。

Molloy ES, et al. *Arthritis Rheum* 60(12):3761–3765, 2009.

ワクチン接種

- ✓ B細胞枯渇により, 新たなワクチン接種による抗体反応を抑制したり, 過去のワクチン接種による抗体を減少させる可能性が懸念される.
- ✓ RTX投与後4-8週間で, ワクチン反応が最も低下する可能性がある.
- ✓ 過去のワクチン接種やRTX投与後のワクチン投与のタイミングによって, 免疫反応に影響を与える可能性はあるが, 末梢B細胞の再構成と免疫反応との間に直接的な関係は存在しない.
- ✓ RTX投与前, B細胞枯渇後は数ヶ月後にワクチン接種を行うべき.

van Assen S, et al. *Arthritis Rheum* 62(1):75–81, 2010.
Bingham 3rd CO, et al. *Arthritis Rheum* 62(1):64–74, 2010.
Rehnberg M, et al. *Arthritis Res Ther* 12(3):R111, 2010.

悪性腫瘍

- ✓ 2728人の患者を登録したメタ解析では、非メラノーマ皮膚癌はRTX群で多く発生(RTX群:0.8%, 対照群:なし)
- ✓ 悪性腫瘍の全発生率は、RTX群で高かった(RTX群:2.1%, 対照群:0.6%)

Volkman ER, et al. *Clin Med Insights Ther* 2:749–760, 2010.

RTX複数回投与の有効性と安全性

- ✓ RTX投与を1クール以上受けた2578人のRA患者を対象(5013人年)
- ✓ RTX初回投与においては, infusion reactionが1/4の患者に発生.
- ✓ 重篤とみなされたのは1%であった.
- ✓ 重篤なものを含む有害事象の発生率は投与回数が増えるにつれて低下.
- ✓ 重篤なものを含む感染症は, 5クール目で4-6例/100人年であった.
- ✓ 結核, 播種性真菌感染症, その他の重篤な日和見感染症は認めなかった.

その他の副作用

- ✓ 大規模なシリーズにおける帯状疱疹の発生率は0.98例/100人年, 他のRA集団で報告されているのと同様.
- ✓ PMLは, 化学療法と放射線療法を受けた1例で発生
RTX最終投与から約18カ月, 化学療法と放射線療法投与から9カ月後
- ✓ RA集団/米国の一般集団と比較しても,
悪性腫瘍のリスクの増加は認められなかった.

その他の副作用

- ✓ 心筋梗塞は0.56例/100人年であったが、これはRA患者の疫学調査で報告された割合と一致.
- ✓ RTXは、生物学的製剤の使用歴のあるRA患者の中で、B型肝炎ウイルス再活性化のリスクが最も高いと報告されている(調整ハザード比>16)

RTX投与とB細胞の枯渇

- ✓ RTXの反復投与により, 初回投与と同等以上の臨床効果が得られ, 効果持続期間も同等.
- ✓ RTX投与後に, 全てのB細胞集団は枯渇する.
- ✓ 残存するB細胞のうち, 80%以上がメモリー細胞もしくはは形質細胞の前駆体である.
- ✓ B細胞の再増殖は
RTX投与後8ヶ月程度で起こり, ナイーブB細胞の形成に依存.

RTX投与とBLySの関係

BLySの役割

- ✓ Bリンパ球は, BLySによって成熟した形質細胞に成長する.
- ✓ RA患者において, BLyS濃度の上昇により自己抗体が産生される.

RTX投与後の血中BLyS濃度の変化

- ✓ 末梢B細胞の枯渇により, 血中BLyS濃度は上昇.
- ✓ B細胞の増殖に伴い血中BLyS濃度は低下.

血中BLyS濃度と治療効果

✓ RTXによる臨床効果が長く続く症例では、
B細胞枯渇期を越えてより緩徐に血中BLyS濃度が低下している。

→BLySは病原性自己反応性B細胞の生存あるいは再生に
寄与している可能性がある。

この仮説は、B細胞の枯渇に加え、BLyS遮断も治療的役割の可能性があると示唆する。

AAVにおけるRTXの使用

- ✓ ANCAが寿命の長い形質細胞ではなく寿命の短いB系列細胞によって産生されると仮定すれば, CD20+B細胞前駆体を除去することで, 病原性抗体の一過性の除去および寛解につながる可能性がある.
- ✓ さらにAAVでは, 血中の活性化されたBリンパ球の数は, 疾患活動性および組織病変と相関している.

AAVにおけるRTXの使用

RAVE trial

- ✓ RTX(375mg/m²)を週1回, 4週間投与
- ✓ CYC(2mg/kg/日)を経口投与
- ✓ Primary endpoint(BVAS/WG:0点, 6ヶ月時点でのPSL漸減成功)
- ✓ RTX群:63例(64%)、対照群:52例(53%)であり, 非劣性を証明(P<0.001)

AAVにおけるRTXの使用

RAVE trial

- ✓ RTX群はCYC群よりも再発病変の寛解導入に有効 (??)
- ✓ RTX群 34/51例(67%) vs CYC群 21/50例(42%)
- ✓ RTXは、腎疾患または肺胞出血を有する患者においても、CYCと同程度の有効性を示した。
- ✓ 有害事象の発生率に関しても、治療群間に有意差は認めなかった。

SLEにおけるRTXの使用

- ✓ SLEにおいて, B細胞コンパートメントの異常が示唆されている.
- ✓ 難治性または頻繁に再発する患者における臨床経験, case series, 小規模な前向き非対照試験によって, AAVまたはSLE患者の治療にRTXを使用することが支持されている.

Walsh M, et al. *Kidney Int* 72(6):676– 682, 2007.

Ng KP, et al. *Ann Rheum Dis* 66(9):1259–1262, 2007.

ループス腎炎におけるRTX使用

Furie RA, et al. *Ann Rheum Dis* 69(Suppl 3):549, 2010.

LUNAR trial

- ✓ class III/IVのループス腎炎患者でU-TP/Cr > 1g/gCrの144例が対象
- ✓ MMFおよびGCを併用
- ✓ RTX:1000mgを1,15,168,182日目に投与し, placebo群と比較
- ✓ ds-DNA-IgGの有意な低下とC3の上昇を認めた.
- ✓ 52週目における腎臓の完全寛解/部分寛解に有意差は認めず.
- ✓ 感染症などの重篤な有害事象は, 2つの患者群間で同等であった.

中等度以上のSLEにおけるRTX使用

Merrill JT, et al. *Arthritis Rheum* 62(1):222–233, 2010.

EXPLORER trial

- ✓ 免疫抑制剤とステロイドの治療でも中等度～重症の疾患活動性を有するSLE患者が対象（活動性の腎炎を有する患者は除外）
- ✓ 初回投与後52週間, 週4回, BILAG indexを用いて評価
- ✓ RTX群:75.1%, placebo群:66%で寛解
- ✓ 中等度/重度のフレイル発生するまでの期間は両群間で差がなかった.
- ✓ 78週時点の有害事象/感染症は両群間で同等.
- ✓ placebo群では重症感染症がより多く認められた.

SLE患者ではRTXの有効性は示せていない

- ✓ LUNAR試験およびEXPLORER試験では, RTXの有効性が示せなかった.
- ✓ ステロイドの併用や免疫抑制治療の継続が, RTXの有効性を隠す可能性がある.
- ✓ SLE患者におけるRTXの最適な投与量と投与レジメン, 関係する臓器に対する調整に関して、コンセンサスが得られていない.

SLE患者ではRTXの有効性は示せていない

- ✓ EXPLORER試験には、中等量から高用量のGCで治療を受けている疾患活動性の高い患者が含まれているため、短期的に治療効果を示すのが困難であったかもしれない。
- ✓ EXPLORERとLUNARの両試験で、アフリカ系アメリカ人とヒスパニック系の被験者のoutcomeがより良好であった。