

封入体筋炎患者を対象とする BYM338 の 後期第 II 相 / 第 III 相試験 (RESILIENT) : 日本人部分集団データ

森 まどか^{1)*} 山下 賢²⁾ 鈴木 直輝³⁾ 勝野 雅央⁴⁾ 村田 顕也⁵⁾
野寺 裕之⁶⁾ 手島 梨恵⁷⁾ 稲村 達海⁷⁾ 西野 一三⁸⁾ 青木 正志³⁾

要旨：抗アクチビン受容体 II 型抗体 BYM338 (bimagrumab) 10, 3, 1 mg/kg の 4 週間に 1 回の静脈内投与が、封入体筋炎患者において投与開始 52 週後に運動機能を改善することを検証するために、国際共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験を実施した。日本人部分集団 20 名 (5 名 / 群) を解析した結果、6 分間歩行距離のベースラインから 52 週目までの変化量 (主要評価項目) はいずれの BYM338 用量群でもプラセボ群と比較して改善が認められなかった。一方、骨格筋量の指標とした除脂肪体重は BYM338 用量依存的にプラセボ群と比較して改善した。これらの結果は全体集団 (計 251 名) と同様の傾向であった。

(臨床神経 2019;59:806-813)

Key words : 封入体筋炎, BYM338, bimagrumab, アクチビン受容体 II 型, 第 III 相

はじめに

封入体筋炎 (sporadic inclusion body myositis; sIBM) は、原因不明の希少筋疾患であり、炎症的側面と筋変性的側面の特徴を有することが知られている。近位及び遠位筋群、特に大腿四頭筋や手指屈筋群において左右非対称の筋力低下と筋萎縮が徐々に進行する¹⁾²⁾。病理学的には筋線維の大小不同がみられ、炎症病態を反映した非壊死線維への単核球の侵入や単核球による包囲が認められることに加えて、sIBM に特異的ではないものの特徴的な所見として縁取り空胞を伴う筋線維や筋線維内異常蛋白凝集がみられる³⁾。本疾患の診断基準は 1995 年に Griggs らが提唱した基準を基に検討が重ねられてきたが、2014 年には本邦の診断基準も作成された³⁾。

sIBM は、海外において 50 歳超で発症する特発性炎症性ミオパチーとしては最も一般的で、女性よりも男性に多い (2~3 倍)⁴⁾。最近のメタアナリシス (対象論文 9 報) によると、100 万人あたりの sIBM 有病率は 24.8 人 (95%信頼区間:20.0~29.6 人) であり、50 歳超では 77.0 人 (95%信頼区間:60.9

~93.1 人) と報告されている⁵⁾。本邦での有病率は海外と比較すると低いものの徐々に増加しており、1991 年では 100 万人あたり 1.28 人に対し、2003 年では 9.83 人と推定された⁶⁾。本邦では 1,000~1,500 人の sIBM 患者が存在すると推定されている³⁾。

sIBM が進行した場合、筋萎縮により身体機能が低下し、移動には補助具を要し、最終的に車椅子生活を余儀なくされる¹⁾²⁾。しかし、本疾患に有効な治療法は確立されていない⁷⁾。

BYM338 (bimagrumab) は、アクチビン受容体 II 型 (actinin type II receptor; ActRII) に競合的に結合する完全ヒト化モノクローナル抗体であり、筋量増加を抑制する内因性リガンドのアクチビンやマイオスタチンよりも ActRII に対する親和性が高い⁸⁾。sIBM 患者では筋線維で ActRII 下流の Smad 2/3 リン酸化レベルが他の筋疾患患者よりも高く、ActRII 下流の活性化が報告され、筋萎縮する病態への関連性も示唆されている⁹⁾。sIBM における BYM338 の効果を検討する proof-of-concept 試験として、外国人 sIBM 患者 (11 名) に BYM338 30 mg/kg を単回静脈内投与した結果、投与 8 週後の大腿筋量及び除脂肪

*Corresponding author: 国立精神・神経医療研究センター病院脳神経内科 [〒 187-8551 東京都小平市小川東町 4-1-1]

¹⁾ 国立精神・神経医療研究センター病院脳神経内科

²⁾ 熊本大学病院脳神経内科

³⁾ 東北大学病院脳神経内科

⁴⁾ 名古屋大学医学部附属病院脳神経内科

⁵⁾ 和歌山県立医科大学附属病院脳神経内科

⁶⁾ 徳島大学病院脳神経内科

⁷⁾ ノバルティスファーマ株式会社開発本部

⁸⁾ 国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第一部

(Received May 24, 2019; Accepted September 6, 2019; Published online in J-STAGE on November 23, 2019)

doi: 10.5692/clinicalneurolog.cn-001325

体重がプラセボ群（3名）と比較して有意に増加し、16週後の運動機能（6分間歩行距離 [6-minute walking distance; 6MWD]）がプラセボ群と比較して有意に改善した⁹⁾。日本人健康成人を対象としたBYM338単回投与試験でも日本人の除脂肪体重は外国人と同程度に増加し、安全性プロファイルも同様に忍容性が認められた（未発表データ）。以上の結果から、sIBMにより萎縮した骨格筋量を増加させ、身体機能を改善する治療効果がBYM338には期待された。

本報告の後期第 II 相 / 第 III 相試験 (RESILIENT) は、BYM338 10, 3, 1 mg/kg の 4 週間に 1 回の静脈内投与がプラセボ投与と比較して、投与開始 52 週後に sIBM 患者の運動機能を改善することを検証するために実施した。本試験は sIBM に対する国際共同試験として実施した最大規模のランダム化比較対照試験 (sIBM 患者 251 名) であり、日本人患者も参加した。全体の成績は既に報告されているので¹⁰⁾、本報告では日本人部分集団 (20 名) の結果を中心に示し、最後に全体集団の結果と比較考察した。

対象・方法

試験対象集団

本試験は、Medical Research Council 基準 (2010 年改変)¹¹⁾¹²⁾ に従い、病理所見及び臨床所見に基づき sIBM と確定診断を受けた男女 (36~85 歳) を対象とした。他疾患により運動機能が大きく制限されている患者、筋同化又は筋異化作用を示す薬剤を使用中の患者、悪液質又は筋萎縮を伴う sIBM 以外の慢性活動性疾患を有する患者、重度のビタミン D 欠乏症を有する患者、試験参加能力を制限する可能性があるコントロール不良疾患を有する患者等は除外した。なお 6MWD が 1 m 超

の患者を対象としたが、400 m 超の患者の登録は全体の 20% 以下となるように調整した。

本試験は International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) ガイドラインの Good Clinical Practice (医薬品の臨床試験の実施に関する基準)、各国の規制要件及びヘルシンキ宣言の倫理原則に従って実施した。試験開始前に、試験実施計画書及び同意説明文書は各実施医療機関の試験審査委員会 / 独立倫理委員会による審査・承認を受け、全患者から書面による同意を取得した。

試験デザイン

本試験は 10 ヶ国における多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量設定試験であり、2013 年 9 月~2016 年 1 月に実施した (ClinicalTrials.gov number: NCT01925209)。本邦からは下記 7 施設が参加した。

- ・東北大学病院 神経内科
- ・国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科
- ・名古屋大学医学部附属病院 神経内科
- ・大阪市立総合医療センター 神経内科
- ・和歌山県立医科大学附属病院 神経内科
- ・徳島大学病院 神経内科
- ・熊本大学医学部附属病院 神経内科

本試験は、28 日間のスクリーニング期 (-28~-1 日目)、52 週間の治療期 (1 日~52 週目)、0~52 週間の継続治療期、及び投与終了後 28 日間の追跡調査期で構成した (Fig. 1)。治療期の最終投与は 48 週目に実施し、その後、継続治療期に移行した患者は、最後の患者が 48 週目の投与を受けるまで治療を継続した (治療期と継続治療期の合計は最長で 104 週)。

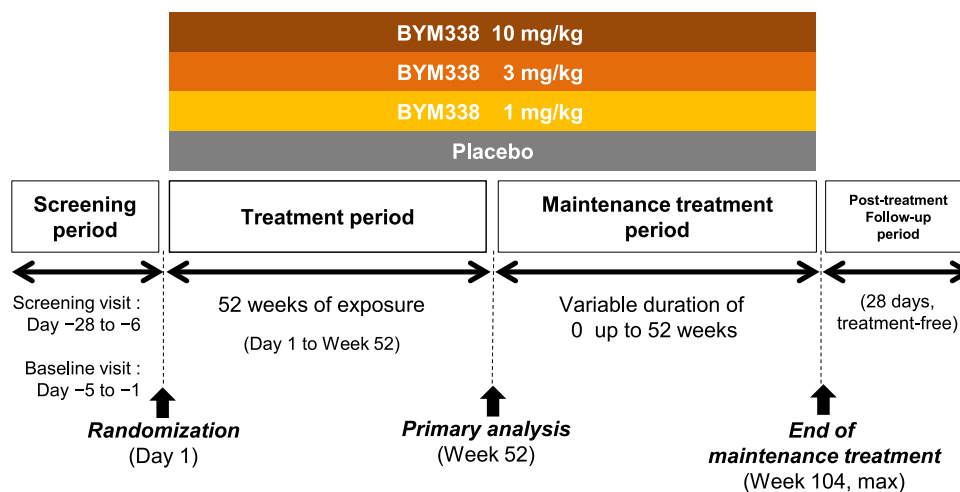


Fig. 1 Study design.

A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study was conducted. This study consisted of a maximum 28-day screening period (Day -28 to -1), a 52-week treatment period (Day 1 to Week 52), a variable 0 to 52-week maintenance treatment period, and a 28-day post-treatment follow-up period. Eligible participants were randomly assigned (1:1:1:1) to receive intravenous infusions of BYM338 10, 3, or 1 mg/kg, or matching placebo.

ランダム化及び盲検化

適格患者はBYM338 10, 3, 1 mg/kg ならびにプラセボの、4 週間に 1 回の静脈内投与に、1 : 1 : 1 : 1 の割合で日本人を含む地域を層としてランダム化した。双方向電話自動応答システム又は双方向ウェブ自動応答システムを用いて患者にランダム化番号を割り当て、この番号により患者を 4 つの治療群のいずれかに割り付けるとともに、当該患者用の治験薬（固有の薬剤番号）を特定した。割り付けは、治験依頼者、患者、治験責任医師、治験分担医師及び治験協力者に対して盲検化した。盲検性はランダム化からデータベース固定まで、実施医療機関内での独立した盲検化されていない薬剤師、モニター等により維持した。

評価項目

有効性は、6MWD¹³⁾ のベースラインから 52 週目までの変化量を主要評価項目とし、以下の指標のベースラインから 52 週目までの変化量を主な副次評価項目とした：除脂肪体重（二重 X 線吸収測定法による測定値）、筋力 (BTE Evaluator 携帯型固定式ダイナモメーター [BTE Technologies 社, メリーランド州, 米国] 又は同等の装置を用いた大腿四頭筋での定量的筋力テストによる測定値)、身体機能 (sIBM functional assessment [sIFA]¹⁴⁾¹⁵⁾ を用いた患者報告に基づくアウトカムスコア)。安全性は、治療期～継続治療期に発現した有害事象に基づいて評価した。

解析方法

有効性評価は各群について、52 週目までの各評価時点におけるベースラインからの変化量の平均値（除脂肪体重のみ変化率の幾何平均）と標準偏差 (standard deviation; SD) を算出した。安全性評価の有害事象は、ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) ver.18.1 の器官別大分類及び基本語ごとに各群について発現率 (%) を算出した。なお、有効性評価はランダム化後に治験薬を 1 回以上投与され、かつベースライン後に有効性評価を 1 回以上受けた患者を対象とし、安全性評価はランダム化後に治験薬を 1 回以上投与された患者を対象とした。

結 果

患者の内訳

本治験全体では、sIBM 患者 251 名がランダム化され、全員が治験薬の投与を受け、222 名 (88.4%) が試験を完了した。

日本人患者は、治験参加に同意し、スクリーニングを受けた 28 名のうち、適格性基準を満たした 20 名がランダム化され、治験薬の投与を受けた (各群 5 名) (Table 1)。52 週目までに 10 mg/kg 群及びプラセボ群の各 1 名で、それぞれ治験担当医師の判断及び同意撤回により投与が中止された。中止患者の治験薬投与期間は、10 mg/kg 群の 1 名が 163 日、プラセボ群の 1 名が 174 日であった。

患者背景

日本人患者のベースラインにおける人口統計学的及びその他の特性を Table 2 に示す。

各群の平均年齢は 66.6~76.8 歳であった。平均体重は 52.6~62.6 kg であり、非日本人 (77.3~82.2 kg) との差があったが、治験薬投与量は体重により補正したため有効性及び安全性評価に大きく影響しないものと考えた。また、1 群 5 名と患者数が少なく、人口統計学的特性にはバラツキがみられたが、群間で明確な差異は認められなかった。

sIBM 診断後の平均期間 (年) は 10 mg/kg 群では 6.2 年であり、他の群 (1.8~3.4 年) と比較して最も長かった。

ベースラインにおける 6MWD は、患者によるバラツキが大きかったが、平均値では 10 mg/kg 群が 174.2 m であり、他の群 (212.7~253.2 m) と比較して最も短かった。sIBM 患者の身体機能を評価する目的で開発された sIFA スコア (高値ほど身体機能が低い) の平均値は 10 mg/kg 群で 70.9 と最も大きく、次いでプラセボ群 (62.2)、3 mg/kg 群 (52.2)、1 mg/kg 群 (48.9) の順であった。以上のように、患者数は限られ、各評価項目のバラツキは大きかったものの、10 mg/kg 群では他の 3 群よりも身体機能が低い傾向にあった。

有効性評価

日本人患者の有効性に関する結果を以下に示す。

6MWD のベースラインから 52 週目までの平均変化量は、プラセボ群 (4 名) では 42.4m と増加が認められたのに対し、10 mg/kg 群 (4 名)、3 mg/kg 群 (5 名)、1 mg/kg 群 (5 名) では、それぞれ -31.6、-21.9、-8.8 m と減少した (Fig. 2)。バラツキが大きく、経時変化を含め、群間で明確な差異は示されなかった。

除脂肪体重のベースラインからの平均変化率は、BYM338 群では 12 週時点でプラセボ群より高値を示し、その差はいずれの用量群でも 52 週目まで概ね維持された (Fig. 3)。除脂肪体重は 52 週目までの平均変化率として、プラセボ群 (4 名) で

Table 1 Patient disposition (baseline to Week 52).

Status	BYM338 10 mg/kg	BYM338 3 mg/kg	BYM338 1 mg/kg	Placebo
Randomized and treated, n	5	5	5	5
Completed, n	4	5	5	4
Discontinued, n	1*	0	0	1 †

* Physician decision. † Subject/guardian decision.

Table 2 Baseline characteristics of the patients.

Variable Statistic/Category	BYM338 10 mg/kg [n = 5]	BYM338 3 mg/kg [n = 5]	BYM338 1 mg/kg [n = 5]	Placebo [n = 5]
Age (years)				
Mean ± SD	69.2 ± 6.9	76.8 ± 4.2	72.8 ± 8.9	66.6 ± 11.5
Sex, n				
Male	4	4	2	3
Female	1	1	3	2
Weight (kg)				
Mean ± SD	62.6 ± 10.9	58.6 ± 2.2	52.6 ± 15.2	57.7 ± 11.0
Height (cm)				
Mean ± SD	167.4 ± 4.8	160.3 ± 2.8	154.8 ± 12.4	162.9 ± 11.4
Time since diagnosis (years)				
Mean ± SD	6.2 ± 3.7	2.2 ± 2.7	1.8 ± 2.4	3.4 ± 2.0
6MWD (meter)				
Mean ± SD	174.2 ± 122.0	248.4 ± 107.1	212.7 ± 109.3	253.2 ± 104.3
Assistance or aid used to perform 6MWD test, n				
No	1	1	3	3
Unilateral	3	3	1	2
Bilateral	1	0	0	0
Walker	0	1	1	0
Muscle strength (Newton) of the right quadriceps by QMT				
Mean ± SD	12.9 ± 17.0	44.5 ± 37.3	59.3 ± 63.4	20.9 ± 15.6
sIFA total score				
Mean ± SD	70.9 ± 13.3	52.2 ± 19.3	48.9 ± 10.8	62.2 ± 11.9

SD, standard deviation; 6MWD, 6-minute walking distance; QMT, quantitative muscle testing; sIFA, sporadic inclusion body myositis functional assessment.

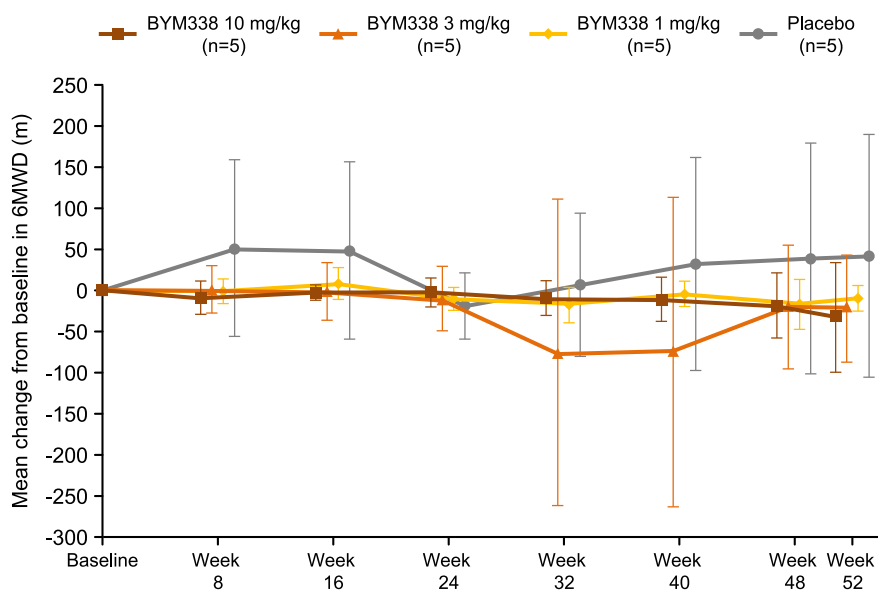


Fig. 2 Mean change from baseline over time in 6-minute walking distance. Error bar represents standard deviation. 6MWD, 6-minute walking distance.

は94.4%に減少したのに対し、10 mg/kg 群(3名)では103.0%に増加した。3 mg/kg 群(5名)、1 mg/kg 群(5名)ではそれぞれ99.3%、99.1%とプラセボ群より減少幅が小さく、除脂肪体重の変化にはBYM338用量依存的傾向が認められた。

右大腿四頭筋力のベースラインから52週目までの平均変化量は、プラセボ群(4名)では11.1 Newton (N)と増加が認められたのに対し、10 mg/kg 群(3名)、3 mg/kg 群(5名)及び1 mg/kg 群(5名)では、それぞれ-7.7、-8.6、-31.1 Nと減少した(Fig. 4)。バラツキが大きく、経時変化を含め、群間で明確な差異は示されなかった。

sIFAスコアは、いずれの群でも52週目までに増加(悪化)したが、ベースラインからの平均変化量はプラセボ群(4名:7.3)と10 mg/kg 群(4名:6.4)では同程度であり、これらと比較して3 mg/kg 群(5名:16.4)と1 mg/kg 群(5名:16.7)では増加したが、用量に関連した明確な傾向は認められなかった(Fig. 5)。

安全性評価

日本人患者の安全性に関する要約と発現率の高かった有害事象(いずれかの群で2名以上に発現)をTable 3に示す。

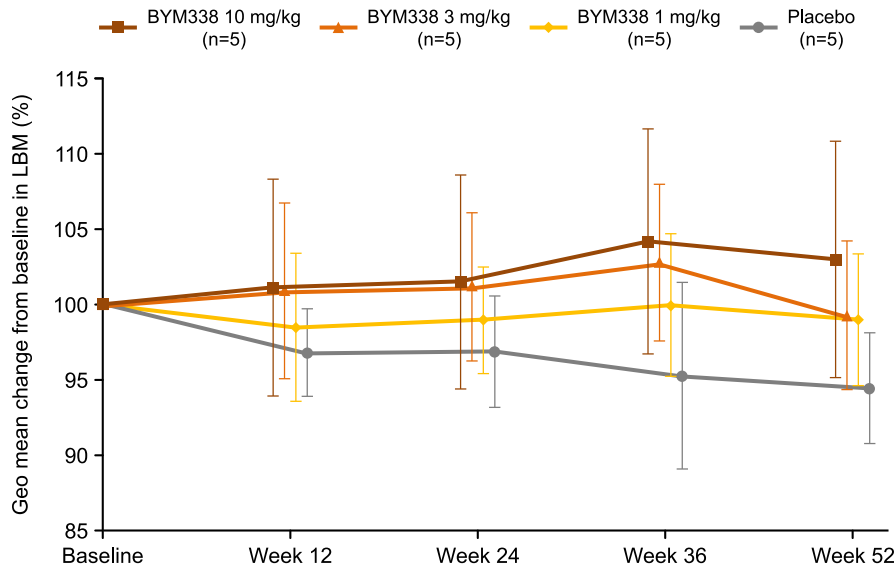


Fig. 3 Geo mean change from baseline over time in lean body mass. Error bar represents standard deviation. LBM, lean body mass.

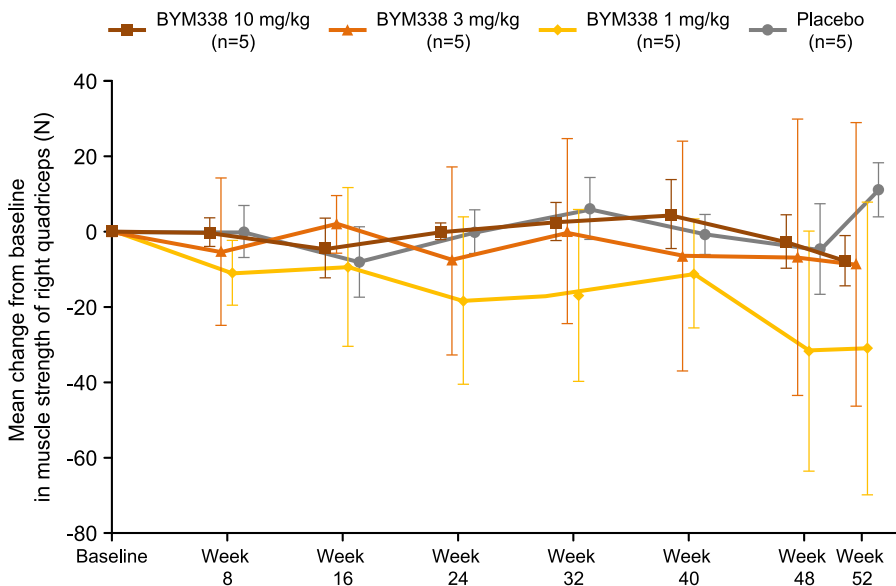


Fig. 4 Mean change from baseline over time in muscle strength of the right quadriceps measured by quantitative muscle testing. Error bar represents standard deviation.

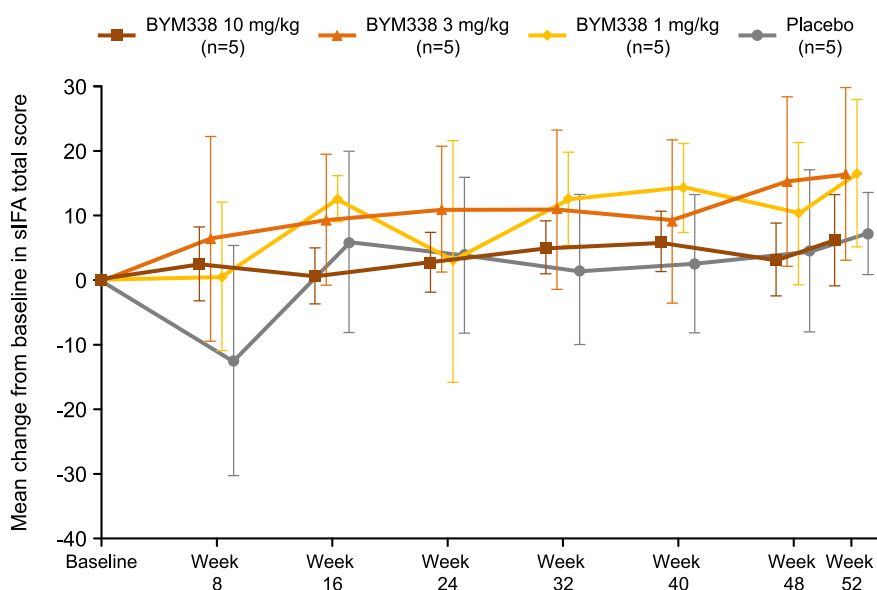


Fig. 5 Mean change from baseline over time in the total score for sporadic inclusion body myositis functional assessment. Increase change means deterioration. Error bar represents standard deviation. sIFA, sporadic inclusion body myositis functional assessment.

Table 3 A summary of adverse events and list of frequent events (≥ 2 patients in any group).

Category or System organ class Preferred terms	BYM338 10 mg/kg n	BYM338 3 mg/kg n	BYM338 1 mg/kg n	Placebo n
Any adverse event	5	5	5	5
Serious adverse event	1	0	0	1
Death	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	2	3	1	3
Diarrhoea	2	1	1	1
Infections and infestations	3	3	3	2
Nasopharyngitis	1	3	2	1
Injury, poisoning and procedural complications	3	5	5	5
Fall	3	5	5	5
Contusion	2	2	4	3
Foot fracture	0	1	2	0
Ligament sprain	0	2	1	3
Musculoskeletal and connective tissue disorders	4	4	1	3
Muscle spasms	1	4	0	2
Arthralgia	2	0	1	0
Back pain	2	0	1	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2	1	1	1
Rhinitis allergic	2	0	1	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	3	4	2	2
Acne	2	1	1	0
Rash	2	1	1	2

全投与期間中(治療期～継続治療期)にすべての患者で1件以上の有害事象が発現したが、有害事象により治験薬投与を中止した患者は認められなかった。いずれの群でも死亡は認められず、重篤な有害事象は10 mg/kg 群とプラセボ群の各1名で報告された(10 mg/kg 群: 頸椎部脊髄損傷[原疾患に伴う転倒による事象であり、治験分担医師は治験薬との関連性を否定した]、プラセボ群: 回転性めまい、嚥下障害)。

いずれかのBYM338用量群で発現患者数がプラセボ群より2名以上多かった有害事象は、鼻咽頭炎、足骨折、筋痙縮、関節痛、背部痛、アレルギー性鼻炎、ざ瘡であった。

考 察

BYM338の後期第II相/第III相国際共同試験は、sIBM患者を対象とした本邦初のランダム化比較対照試験である。有効な治療法が確立されていない難治性希少筋疾患のsIBMは、本邦の推定患者数が1,000～1,500人程度であり³⁾、本治験の日本人患者数も20名(1群5名)と少なく、当該部分集団での評価には限界がある。しかしながら、本治験に組み入れられた日本人患者の背景は既報¹⁶⁾と大きく異ならず、本邦のsIBM患者を代表していると考えられた。また、ランダム化時の患者特性として、10 mg/kg 群では他の3群と比較して診断からの期間が長く、ベースラインの身体機能が低い傾向が認められたが、このような患者特性のバラツキが本治験におけるBYM338の有効性評価にどのように影響したかは不明である。

BYM338の有効性として、主要評価項目6MWDのほか、大腿四頭筋の筋力やsIFAスコアを指標とした身体機能の改善に関し、日本人部分集団では明確な傾向が認められなかった。本治験の全体集団(計251名、1群62～63名)においても、sIFAスコアのベースラインから52週後までの増加が、BYM338 10 mg/kg 群ではプラセボ群よりも統計学的に有意に少ないことが示されたのみで、6MWDや筋力の評価ではBYM338群とプラセボ群との間で統計学的有意差は認められず、BYM338投与のベネフィットを明確に示すには至らなかった¹⁰⁾。

一方、骨格筋量の指標である除脂肪体重については、ベースラインから52週後までの変化率として、全体集団ではBYM338用量依存の結果が認められ、10 mg/kg 群及び3 mg/kg 群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な増加又は減少抑制がみられた¹⁰⁾。日本人部分集団でも同様の傾向が示され、本邦のsIBM患者においても全身の骨格筋量を増加させるBYM338の薬力学的効果が確認された。

本治験の日本人部分集団では、有害事象による治験薬の投与中止は認められず、BYM338 1～10 mg/kg 投与の忍容性は良好であった。また、プラセボ群と比較して発現率が高い有害事象(筋痙縮、ざ瘡等)を含め、安全性プロファイルにおいて全体集団¹⁰⁾との顕著な差はないと考えられた。

以上のように、BYM338の有効性及び安全性プロファイルは、全体集団と大きな差異はないと考えられた。

日本人部分集団では、全体集団と比較してさらにデータの

バラツキが大きく、6MWDではBYM338群よりもむしろプラセボ群において投与後8週、16週では改善傾向がみられた。筋疾患における運動機能の有効性評価項目としては6MWD等が使用されるが、一般に6MWDは患者や評価者の主観がバイアスとなり得ることが知られている¹⁷⁾¹⁸⁾。現在、sIBMに対する有効な治療薬はなく、今回の組み入れ症例は遠方からの通院例も多いため、患者の本治験治療に対する期待が非常に高く、これがバラツキの一因となった可能性がある。今後の希少筋疾患に対する治療薬開発に際しては、より客観的で感度と特異性の高い運動機能評価法の確立や、バイアスを避けるための試験デザインの検討が重要であると考えられた。

結 論

本治験は、sIBM患者を対象とした本邦初のランダム化比較対照試験であった。運動機能の改善を指標としてBYM338の有効性を検証することはできなかったものの、ActRIIを介するシグナル伝達を抑制するBYM338が、全体集団と同様に日本人sIBM患者においても除脂肪体重を指標とした骨格筋量を増加させることが確認された。本治験の結果がsIBMに対する今後の治療薬開発の一助になると期待したい。

謝辞: 本治験のデータ収集等にご尽力いただきました故 中野 智先生(大阪市立総合医療センター 神経内科)が、本治験実施期間中に逝去されました。中野 智先生の本治験に対する貢献に深謝するとともに、心よりご冥福をお祈り申し上げます。加えて、本治験にご協力いただきました先生方ならびに患者様、ご家族の皆様へ深謝いたします。また、本稿執筆にあたりEMC株式会社よりメディカルライティング及び図表の作成に関する編集支援を受けました。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業・組織や団体

○開示すべきCOI状態がある者

報酬額: 手島梨恵: ノバルティスファーマ、稲村達海: ノバルティスファーマ

講演料: 西野一三: 日本血液製剤機構、サノフィ、青木正志: 田辺三菱製薬、大塚製薬

研究費・助成金: 西野一三: 第一三共

企業などが提供する寄付講座: 青木正志(多発性硬化症治療学寄附講座): 中外製薬、化学及血清療法研究所、旭化成メディカル、田辺三菱製薬、武田薬品工業、コスミックコーポレーション(2016年5月～2019年4月、設置責任者)

○開示すべきCOI状態がない者

森まどか、山下賢、鈴木直輝、勝野雅央、村田顕也、野寺裕之

文 献

- 1) Benveniste O, Guiguet M, Freebody J, et al. Long-term observational study of sporadic inclusion body myositis. *Brain* 2011;134:3176-3184.
- 2) Cox FM, Titulaer MJ, Sont JK, et al. A 12-year follow-up in sporadic inclusion body myositis: an end stage with major disabilities. *Brain* 2011;134:3167-3175.

- 3) 青木正志, 鈴木直輝, 加藤昌昭ら. 封入体筋炎の診断基準と病態に関する最近の知見. 臨床神経 2014;54:1115-1118.
- 4) Dimachkie MM, Barohn RJ. Inclusion body myositis. *Neurol Clin* 2014;32:629-646.
- 5) Callan A, Capkun G, Vasanthaprasad V, et al. A systematic review and meta-analysis of prevalence studies of sporadic inclusion body myositis. *J Neuromuscul Dis* 2017;4:127-137.
- 6) Suzuki N, Aoki M, Mori-Yoshimura M, et al. Increase in number of sporadic inclusion body myositis (sIBM) in Japan. *J Neurol* 2012;259:554-556.
- 7) Gallay L, Petiot P. Sporadic inclusion-body myositis: recent advances and the state of the art in 2016. *Rev Neurol (Paris)* 2016;172:581-586.
- 8) Lach-Trifilieff E, Minetti GC, Sheppard K, et al. An antibody blocking activin type II receptors induces strong skeletal muscle hypertrophy and protects from atrophy. *Mol Cell Biol* 2014; 34:606-618.
- 9) Amato AA, Sivakumar K, Goyal N, et al. Treatment of sporadic inclusion body myositis with bimagrumab. *Neurology* 2014;83: 2239-2246.
- 10) Hanna MG, Badrising UA, Benveniste O, et al. Safety and efficacy of intravenous bimagrumab in inclusion body myositis: a phase 2b, randomised, double-blind, placebo-controlled study (RESILIENT). *Lancet Neurol* 2019;18:834-844.
- 11) Hilton-Jones D, Miller A, Parton M, et al. Inclusion body myositis: MRC Centre for Neuromuscular Diseases, IBM workshop, London, 13 June 2008. *Neuromuscul Disord* 2010;20: 142-147.
- 12) Hohlfeld R. Update on sporadic inclusion body myositis. *Brain* 2011;134:3141-3145.
- 13) ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS Statement: guidelines for the 6-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:111-117.
- 14) DeMuro C, Lewis S, Lowes L, et al. Development of the sporadic inclusion body myositis physical functioning assessment. *Muscle Nerve* 2016;54:653-657.
- 15) Williams V, Coles T, Gnanasakthy A, et al. Psychometric validation of a patient-reported measure of physical functioning in sporadic inclusion body myositis. *Muscle Nerve* 2016;54:658-665.
- 16) Suzuki N, Mori-Yoshimura M, Yamashita S, et al. Multicenter questionnaire survey for sporadic inclusion body myositis in Japan. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11:146.
- 17) Weir NA, Brown AW, Shlobin OA, et al. The influence of alternative instruction on 6-min walk test distance. *Chest* 2013;144:1900-1905.
- 18) 宮地克維. II 肺高血圧症を診断する, 2. 肺高血圧症の診断のポイントと注意点, E. 6分間歩行距離, 心肺運動負荷試験. 伊藤浩, 松原広己編. 肺高血圧症診療マニュアル. 東京: 南江堂; 2012. p. 40-41.

Abstract

Late phase II/III study of BYM338 in patients with sporadic inclusion body myositis (RESILIENT): Japanese cohort data

Madoka Mori-Yoshimura, M.D., Ph.D.¹⁾, Satoshi Yamashita, M.D., Ph.D.²⁾, Naoki Suzuki, M.D., Ph.D.³⁾, Masahisa Katsuno, M.D., Ph.D.⁴⁾, Kenya Murata, M.D., Ph.D.⁵⁾, Hiroyuki Nodera, M.D.⁶⁾, Rie Teshima⁷⁾, Tatsumi Inamura⁷⁾, Ichizo Nishino, M.D., Ph.D.⁸⁾ and Masashi Aoki, M.D., Ph.D.³⁾

¹⁾Department of Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry

²⁾Department of Neurology, Kumamoto University Hospital

³⁾Department of Neurology, Tohoku University Hospital

⁴⁾Department of Neurology, Nagoya University Hospital

⁵⁾Department of Neurology, Wakayama Medical University Hospital

⁶⁾Department of Neurology, Tokushima University Hospital

⁷⁾Development Division, Novartis Pharma K.K.

⁸⁾Department of Neuromuscular Research, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry

A global, randomized, double-blind placebo-controlled study was conducted to confirm that BYM338 (bimagrumab), an anti-activin type II receptor antibody, improves motor function in patients with sporadic inclusion body myositis after 52 weeks' treatment consisting of intravenous administration every 4 weeks at doses of 10, 3, and 1 mg/kg. In a Japanese sub-population (20 patients in total, 5 per dose group), no significant differences in the change from baseline of the 6-minute walking distance at Week 52 (primary endpoint) were observed between the placebo group and each BYM338 dose group. Furthermore, the lean body mass as an indicator of skeletal muscle mass increased in all BYM338 groups compared with the placebo group and the effects were dose-dependent. Overall, the Japanese sub-population showed similar trends as observed in the entire population (251 patients in total).

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2019;59:806-813)

Key words: sporadic inclusion body myositis, BYM338, bimagrumab, activin type II receptor, phase III