

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症に対するベンラリズマブとメボリズマブの比較 マイケル・ウェクスラー、パラメスワラン・ネール、ベンジャミン・テリア、バステアン・ ワルツ、アルノー・ブルダン、デビッド・ジェイン、デビッド・ジャクソン

概要

背景

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)は、好酸球性炎症を特徴とする血管炎である。好酸球上に発現するインターロイキン-5 α 受容体に対するモノクローナル抗体であるベンラリズマブは、EGPA の治療選択肢となるかもしれない。

方法

私たちは、メボリズマブと比較したベンラリズマブの有効性と安全性を評価するため、多施設、二重盲検、第Ⅲ相、無作為化、実薬対照、非劣性試験を実施した。標準治療を受けている再燃性または難治性 EGPA の成人罹患者を 1:1 の比率で無作為に割り振り、52 週間、4 週間ごとにベンラリズマブ(30mg)またはメボリズマブ(300mg)を皮下投与した。主要評価項目は、36 週目と 48 週目の寛解(事前に規定された非劣性マージン：-25 パーセントポイント)とした。副次的評価項目は、蓄積された寛解期間、最初の再燃までの期間、経口糖質コルチコイドの使用、好酸球数、安全性とした。

結果

合計 140 名の罹患者が無作為化(各群 70 名ずつ)された。36 週目と 48 週目の調整後寛解率は、ベンラリズマブ群で 58%、メボリズマブ群で 56%であり(差：1 パーセントポイント、95%信頼区間[CI]：-14~17、優越性に対して $P=0.88$)、ベンラリズマブはメボリズマブに対して非劣性は示したが、優越性は示さなかった。蓄積された寛解期間と最初の再燃までの期間は、両群で同等だった。48 週目から 52 週目にかけて経口糖質コルチコイドの完全退薬を達成したのは、ベンラリズマブを投与した罹患者の 41%、メボリズマブを投与した罹患者の 26%だった。ベースライン時の血中好酸球数の平均(\pm SD)は、ベンラリズマブ群で $306.0 \pm 225.0/\mu\text{L}$ 、メボリズマブ群で $384.9 \pm 563.6/\mu\text{L}$ であり、52 週目にはそれぞれ $32.4 \pm 40.8/\mu\text{L}$ 、 $71.8 \pm 54.4/\mu\text{L}$ に減少した。有害事象は、ベンラリズマブ群の罹患者の 90%、メボリズマブ群の罹患者の 96%で報告され、重篤な有害事象はそれぞれ 6%と 13%で報告された。

結論

再燃性または難治性 EGPA 罹患者の寛解導入について、ベンラリズマブはメボリズマブに対して非劣性であった。

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)は、喘息、壊死性血管炎、血管外肉芽腫、血液および組織の好酸球増多を特徴とする稀な炎症性疾患である。経口糖質コルチコイドと免疫抑制剤は、厄介な副作用とは裏腹に、長年 EGPA 治療の基礎となってきた。EGPA に対して公式に承認されてはいないが、重症例の寛解導入にはシクロホスファミドまたはリツキシマブによる治療が推奨されており、アザチオプリン、メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチルは寛解維持に役立つ。しかし、経口糖質コルチコイドによる長期治療は再燃のリスクを低減するものの、進行性の毒性効果を伴う。経口糖質コルチコイドの減薬中にも再燃はよく見られ、罹患者は治療を完全に中止できないことがよくある。

好酸球性炎症を標的とすることは、EGPA の治療戦略として広く認識されている。過去の臨床試験では、インターロイキン-5 に結合して好酸球の活性化と分化を阻害するモノクローナル抗体であるメボリズマブによる EGPA の治療の方が、プラセボと比較して寛解期間が長くなり、寛解に至る罹患者の割合が高くなり、再燃する罹患者の割合が低くなり、経口糖質コルチコイドの使用が少なくなる結果が示された。これらの所見に基づき、メボリズマブは EGPA に対して承認された最初の標的治療薬となった。

ベンラリズマブは、好酸球上に発現するヒト・インターロイキン-5 受容体 α サブユニット(インターロイキン-5R α)に対して高い親和性と特異性を有するヒト化アフコシル化モノクローナル抗体であり、重度の好酸球性喘息の治療薬として承認されている。ベンラリズマブは、インターロイキン-5 シグナル伝達を阻害することに加え、抗体依存性細胞損傷を介して好酸球のアポトーシスを引き起こす。重度の好酸球性喘息において、ベンラリズマブは、経口プレドニゾンの使用の際に見られる血中好酸球の減少と同様に、血中および組織中の好酸球を急速かつほぼ完全に減少させる。ベンラリズマブが血中および組織中の好酸球を減少させる能力は、ベンラリズマブも EGPA の治療選択肢になるかもしれないことを示唆する。

後ろ向き研究とパイロット・スタディから得られた証拠は、重度の好酸球性喘息に承認されている用量(8 週間ごと 30mg)のベンラリズマブが、経口糖質コルチコイドの減薬を含む EGPA の緩和に関連していることを示唆する。本レポートは、標準治療を受けている再燃性または難治性 EGPA 罹患者を対象に、52 週間にわたるメボリズマブと比較したベンラリズマブ(4 週間ごと)の有効性と安全性を評価した第Ⅲ相試験の結果について述べる。

方法

試験デザイン

私たちは、9ヶ国 50 施設において、少なくとも 1 年間の非盲検継続投与を含む、二重盲検、52 週間、第Ⅲ相、無作為化、実薬対照、非劣性、直接臨床比較試験である MANDARA 試験を実施した。適任の罹患者を 1:1 の割合で無作為に割り振り、ベンラリズマブ(30mg を 1 回注射)またはメボリズマブ(300mg を 100mg ずつ 3 回注射)を 4 週間ごと、52 週間にわたり皮下投与した(図 S1)。喘息よりも EGPA の方がベンラリズマブの投与頻度が多い(30mg を 4

週間ごと、対 8 週間ごと)のは、EGPA の好酸球数を減らすためであり、4 週間ごとの投与計画が許容可能な副作用プロファイルを示し、血液および組織の好酸球レベルが効果的に低下した、過好酸球増多症候群(EGPA と好酸球負荷が類似しており、臨床学的特徴と組織学的特徴の一部を共有している)の罹患者における予備データに基づいている。

ベースライン時から 4 週目まで、罹患者は安定した用量の経口糖質コルチコイドを継続して服用する必要があった(上方修正が許可された)。4 週目以降、罹患者のバーミンガム血管炎活動性スコア(BVAS)が 0(スコアの範囲は 0~63 で、スコアが高いほど、より重度の疾患であることを示す)の場合、標準的な方法に従って経口糖質コルチコイドの用量を漸減した。BVAS が 0 より大きい場合、治験責任医師の裁量で経口糖質コルチコイドの用量を漸減することができた。

試験監督

本試験はヘルシンキ宣言の倫理原則に従って実施され、医薬品規制調和国際会議の「医薬品の臨床試験の実施の基準」のガイドライン、適用される規制要件、アストラゼネカの生命倫理に関する方針に準拠する。BVAS、血管炎損傷指数、盲検のやり方による再燃・寛解評価を審査することにより、データの質と信頼性を保証するために、試験監督委員会が任命された。すべての罹患者は書面によるインフォームド・コンセントを提出した。プロトコルと統計分析計画は [NEJM.org](https://www.nejm.org) で見ることができる。

本試験は、スポンサーの従業員と教育機関の著者らによってデザインされ、データが収集された。データはスポンサーの従業員である著者らによって分析された。筆頭著者と残りの 8 人の著者らは、データの正確性と完全性、およびプロトコルに対する試験の忠実性を保証する。原稿の初稿は、アストラゼネカから資金提供を受けた医事文筆家らによって、パブリケーション実施基準の 2022 年版ガイドラインに従って執筆された。著者らは原稿を投稿して出版することを決定した。すべての治験責任医師はスポンサーと秘密保持契約を締結した。

参加者と適任基準

病歴に基づき EGPA と診断された、或いは喘息と血中好酸球増多症(好酸球数 $>1.0 \times 10^9/L$ 、 $>10\%$ 、またはその両方)に加え、更に EGPA の少なくとも 2 つの追加の特徴と、安定した免疫抑制療法の有無を問わず、7.5~50.0mg/日の経口糖質コルチコイド、またはそれと同等のプレドニゾロンの投与(ベースライン前の ≥ 4 週間の安定投与)を使った治療にも拘わらず再燃性疾患または難治性疾患の履歴を有している成人(年齢 ≥ 18 歳)は、参加するのに適任とした。初診の 3 ヶ月以内に臓器または生命を脅かす EGPA に罹った罹患者は除外された。詳細な適任基準は[補足資料](#)で提供される。

評価項目

主要な評価項目は、36 週目と 48 週目の寛解(BVAS が 0、経口糖質コルチコイド投与 $\leq 4\text{mg/日}$ と定義した)とした。欧州リウマチ学会(EULAR)が定義した寛解(BVAS が 0、経口糖質コルチコイド投与量 $\leq 7.5\text{mg/日}$)は支持的分析で検討され、かつて実施した EGPA におけるメボリズマブの試験から引用した過去のプラセボ群との間接的なプロトコル準拠比較も実施した。

副次的評価項目には、①蓄積された合計の寛解期間(0 週間[寛解なし]、0~12 週間、12~24 週間、24~36 週間、 ≥ 36 週間)、②最初の 24 週間以内での寛解と 52 週目までの寛解維持、③無作為化から最初の再燃までの期間(以下のいずれか 1 つが存在するとき、再燃と定義する、㉗活動性血管炎(BVAS が >0)、④6 項目の「喘息管理質問票」において対応する悪化スコアを伴う活動性喘息の症状、徴候、またはその両方、㉘「副鼻腔症状質問票」の少なくとも 1 つの質問への回答が反映している対応の悪化と、プレドニゾロンの $>4\text{mg/日}$ に相当する経口糖質コルチコイド療法の 1 日総投与量の増加を伴う活動性鼻疾患、副鼻腔疾患、またはその両方、㉙免疫抑制療法の投与量の増加、または追加、㉚悪化した EGPA に関連する入院)、④深刻な再燃(㉗臓器または生命を脅かす EGPA イベント、④BVAS が ≥ 6 [再燃が認められた際に、全身症状に加えて少なくとも 2 つの臓器系が関与していること]、㉘入院に至る喘息再発、㉙入院に至る副鼻腔再発、と定義する)、⑤二重盲検期間中の再燃頻度、⑥48 週目から 52 週目にかけての平均の 1 日経口糖質コルチコイド投与量、⑦48 週目から 52 週目にかけての経口糖質コルチコイド投与量の少なくとも 50%および 100%の減薬、⑧血中好酸球数、が含まれる。その他の副次的評価項目は補足資料で述べる。安全性と副作用プロファイルは、有害事象、重篤な有害事象、臨床検査結果として評価された。

統計分析

主要分析には、プロトコルの遵守および試験への継続参加の有無に拘わらず、治療意図の原則に基づいて本分析に組み入れられた、無作為化され、二重盲検期間中に少なくとも 1 回の治療を受けた全罹患者が含まれる。主要分析は、主要評価項目である寛解に基づいた、ベンラリズマブのメボリズマブに対する非劣性の試験であり、ロジスティック回帰における周辺標準化法を用いて、かつ、治療群、ベースライン時の経口糖質コルチコイド投与量、ベースライン時の BVAS、地域(北米、日本、またはその他の地域)で調整して実施した。このモデルから、寛解を達成した罹患者の割合の絶対差(ベンラリズマブからメボリズマブを差し引いたもの)が、関連する両側 95%信頼区間と併せて推定された。非劣性を示すには、ベンラリズマブとメボリズマブの絶対差の 95%信頼区間の下限が、事前に規定されたマージンである-25 パーセントポイントを上まわる必要があった。この希少疾患の罹患者の母数が少なかったため、この非劣性マージンが必要だった。メボリズマブとベンラリズマブがいずれも罹患者の 32%に寛解をもたらすと仮定すると、140 人の罹患者は、片側 2.5%有意水準で-25 パーセントポイントの非劣性マージンを有する非劣性を示すにあたって、約 90%の検出

力を提供する。主要分析が非劣性を示す場合、同じモデルを用いて、ベンラリズマブのメボリズマブに対する優位性の公式な試験が実施されたことになる。その結果を、EGPA を対象としたメボリズマブの過去の試験で寛解した罹患者の割合と比較した。

副次的評価項目は、①ロジスティック回帰における周辺標準化法(48 週目から 52 週目にかけての経口糖質コルチコイド用量の減薬、最初の 24 週間の寛解、52 週目までの寛解維持の分析)、②負の二項モデル(二重盲検期間における再燃頻度の分析)、③コックス比例ハザード・モデル(再燃までの時間の分析)、④比例オッズ・モデル(蓄積された寛解期間、および 48 週目から 52 週目にかけての平均の 1 日経口糖質コルチコイド投与量の分析)、⑤反復測定共分散分析(血中好酸球数の分析)、を用いて分析した。副次的評価項目またはその他の評価項目の試験、或いはサブグループ分析に対して多重度の補正対策は計画されていなかったため、これらの分析の結果は、点推定値と 95%信頼区間として報告される。信頼区間の幅は、多重度に対して調整されておらず、副次的評価項目に対する明確な治療効果を推測するために使用すべきではない。

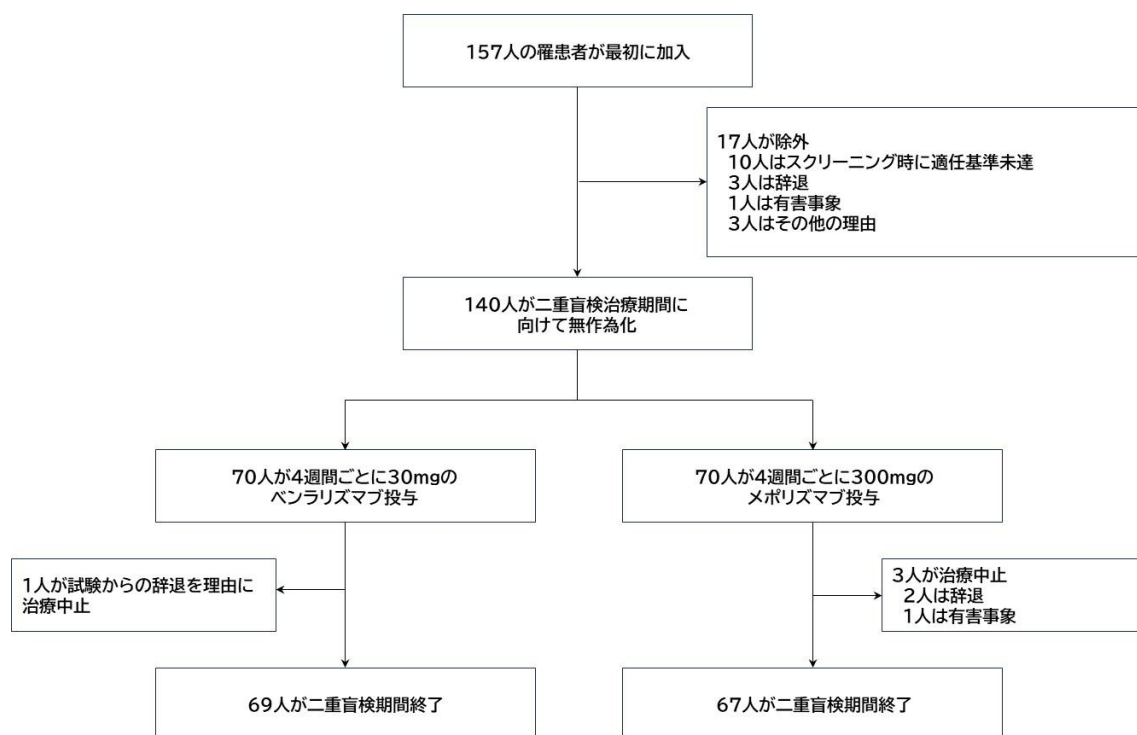


図 1 加入、無作為化、経過観察

二重盲検期間中に治療の全用量を投与された追加の罹患者 1 名が、非盲検継続投与フェーズへの移行を妨げる有害事象に陥った

結果

人口統計学的特徴と臨床学的特徴

本試験の二重盲検期間は2019年10月29日に開始され、2023年8月10日に終了した。非盲検継続期間は現在も進行中である。全体で140人の罹患者が無作為化され、70人がベンラリズマブ群に、70人がメポリズマブ群に割り振られた。合計でベンラリズマブ治療の罹患者69人(99%)、メポリズマブ治療の罹患者67人(96%)が52週間の二重盲検期間を完了した(図1)。治療期間中の標準治療は表S1に記載されている。ベースライン時の罹患者の人口統計学的特徴と臨床学的特徴は治療群の間で均衡しており、60%が女性で、平均(±SD)年齢は52.3±14.1歳だった(表1および表S2)。

寛解

36週目と48週目で寛解した罹患者の調整後割合は、ベンラリズマブ群で58%、メポリズマブ群で56%であり(差:1パーセントポイント、95%信頼区間[CI]:-14~17、優越性に対して $P=0.88$)、95%信頼区間の下限が-25パーセントポイントを超え、優越性に対する P 値が0.05よりも大きいため、ベンラリズマブはメポリズマブに対して非劣性は示したが、優越性は示さなかった(表2、図S2、図S3)。

36週目と48週目でEULARが定義した寛解を達成した罹患者の調整後割合は、ベンラリズマブ群で79%、メポリズマブ群で74%だった(差:5パーセントポイント、95%CI:-7~18)。人口統計学的特徴と主要な臨床学的特徴に基づく事前に規定された分析により、両治療群のサブグループで寛解した罹患者の割合が検討された(図S4)。かつて実施したメポリズマブのプラセボ対照試験から引用した過去のプラセボ群と過去のメポリズマブ群で、寛解した罹患者の割合と比較したものを表S3に示す。

ベンラリズマブとメポリズマブによる寛解の蓄積された期間の合計は、表2と表S4に示されている(オッズ比:1.32、95%CI:0.72~2.40)。合計でベンラリズマブ群の罹患者の42%とメポリズマブ群の罹患者の36%が治療開始24週間以内に寛解に達し、52週目まで寛解を維持した(差:6パーセントポイント、95%CI:-9~20)。

再燃

両群とも罹患者の30%に再燃が見られ、最初の再燃までの期間は両群で同等だった(ハザード比:0.98、95%CI:0.53~1.82)(図2)。ベンラリズマブ群では34例、メポリズマブ群では30例の再燃が見られた(各群で21人の罹患者)。年換算の再燃率は、ベンラリズマブ群で0.50/年、メポリズマブ群で0.49/年だった(率比:1.03、95%CI:0.56~1.90)。ベンラリズマブ群では重大な再燃は起こらなかったが、メポリズマブ群では4例(3人の罹患者[4%])に深刻な再燃が起こった(表S5)。

表 1 ベースライン時における罹患者の人口統計学的特徴と疾患の特徴☆

特徴	ベンラリズマブ (N=70)	メボリズマブ (N=70)	合計 (N=140)
年齢－歳	52.0±13.9	52.7±14.4	52.3±14.1
中央値(範囲)	55.0(20～76)	55.0(19～79)	55.0(19～79)
女性－人数(%)	45(64)	39(56)	84(60)
地域－人数(%)			
北米	16(23)	16(23)	32(23)
日本	4(6)	4(6)	8(6)
残りの国	50(71)	50(71)	100(71)
EGPA 疾患タイプ－人数(%)			
再燃性	45(64)	48(69)	93(66)
難治性	42(60)	42(60)	84(60)
再燃性かつ難治性	18(26)	20(29)	38(27)
EGPA の診断までの期間－年	5.39±5.38	4.93±5.92	5.16±5.64
範囲	0.6～24.0	0.1～38.0	0.1～38.0
ANCA 陽性状態－人数(%)			
スクリーニング時 [†]	7(10)	7(10)	14(10)
スクリーニング時か過去	18(26)	22(31)	40(29)
血中好酸球数/μL [‡]	306.0±225.0	384.9±563.6	345.4±429.4
中央値(範囲)	240(30～920)	225(0～3830)	230(0～3830)
EGPA 疾患の特徴－人数(%)			
喘息	70(100)	70(100)	140(100)
血中好酸球増多	70(100)	70(100)	140(100)
好酸球性血管炎の生検の証拠 [§]	20(29)	33(47)	53(38)
末梢神経障害 [¶]	38(54)	45(64)	83(59)
非固定の肺浸潤	49(70)	43(61)	92(66)
副鼻腔の異常	63(90)	66(94)	129(92)
心筋症	17(24)	13(19)	30(21)
糸球体腎炎	4(6)	2(3)	6(4)
触知可能な紫斑	7(10)	10(14)	17(12)
経口糖質コルチコイドの投与量－ mg/日☆☆	11.09±4.58	10.95±5.88	11.02±5.25
中央値(範囲)	10.0(5.0～30.0)	10.0(7.5～40.0)	10.0(5.0～40.0)
経口糖質コルチコイドの投与量の階 層－人数(%)☆☆			
≥12mg/日	18(26)	14(20)	32(23)
<12mg/日	52(74)	56(80)	108(77)
非経口糖質コルチコイドの免疫抑制 療法－人数(%)	26(37)	24(34)	50(36)
アザチオプリン	15(21)	13(19)	28(20)
メトトレキサート	7(10)	5(7)	12(9)
ミコフェノール酸モフェチル	4(6)	3(4)	7(5)
メトトレキサートナトリウム	1(1)	1(1)	2(1)
ヒドロキシクロロキン	0	1(1)	1(1)
BVAS ^{††}	2.3±3.5	1.9±2.9	2.1±3.2

BVAS>0－人数(%) ^{††}	34(49)	33(47)	67(48)
VDI スコア ^{‡‡}	4.0±1.8	4.0±1.8	4.0±1.8
VDI スコア≧5－人数(%) ^{‡‡}	23(33)	21(30)	44(31)
気管支拡張薬の投与前 FEV ₁ －L	2.520±0.925	2.622±0.873	2.570±0.898

☆ プラスマイナスの値は平均値±SDである。ANCAは抗好中球細胞質抗体、EGPAは好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、FEV₁は1秒間の強制呼気量を指す。

† ANCA陽性の罹患者の割合は登録時に約10%に制限された。

‡ 登録時、血中好酸球数が150/μL未満の罹患者の割合は約40%に制限された。

§ 証拠とは、好酸球性血管炎、血管周囲の好酸球浸潤、好酸球リッチな肉芽腫性炎症の組織病理学的証拠を示す生検と定義した。

¶ 単発性神経障害と多発性神経障害(運動障害または神経伝導異常)はこのカテゴリーに含まれる。

// 心筋症は、心エコー検査または磁気共鳴画像法により立証されたものでなければならない。

☆☆ 経口糖質コルチコイドの投与量は、投与理由に拘わらず、プレドニゾンまたはプレドニゾロンの1日投与量で算出した。

†† バーミンガム血管炎活動性スコア(BVAS)は0～63の範囲で、スコアが高いほど重篤な疾患であることを示す。

‡‡ 血管炎損傷指数(VDI)のスコアは0～64の範囲で、スコアが高いほど臓器損傷が大きいことを示す。

経口糖質コルチコイドの使用

ベースライン時の平均(±SD)経口糖質コルチコイド投与量は11.02±5.25mg/日だった。48週目から52週目にかけて、ベンラリズマブ群の罹患者の68%とメボリズマブ群の罹患者の70%が、1日4mg以下の経口糖質コルチコイド投与量を受けた(オッズ比:1.38、95%CI:0.75～2.54)(図S5A、図S5B、表S6)。1日経口糖質コルチコイド投与量の平均の経時変化を図S5Cに示す。本試験の最後の4週間、1日経口糖質コルチコイド投与量は、ベンラリズマブ群で3.01±3.78mg、メボリズマブ群で3.43±4.12mg(それぞれ中央値:1.2mg[範囲:0.0～16.6]、3.0mg[範囲:0.0～25.7])だった。

48週目から52週目にかけて、合計でベンラリズマブ群の罹患者の85%とメボリズマブ群の罹患者の74%で経口糖質コルチコイドの投与量が少なくとも50%減少した(差:11パーセントポイント、95%CI:-2～24)(表2および図S5A)。48週目から52週目にかけて経口糖質コルチコイドの完全退薬を達成したのは、ベンラリズマブ群の罹患者の41%とメボリズマブ群の罹患者の26%だった(差:16パーセントポイント、95%CI:1～31)(表2および図S5A)。

血中好酸球数

両群において、血中好酸球数の減少は1週目という早い段階で観察され、すべての時点で維持された。ベースラインの血中好酸球数は、ベンラリズマブ群で306.0±225.0/μL、メボリズマブ群で384.9±563.6/μLであり、1週目にはそれぞれ46.7±39.8/μL、119.8±136.4/μLに減少し、52週目にはそれぞれ32.4±40.8/μL、71.8±54.4/μLに減少した。ベースライン時に対する1週目の血中好酸球数の最小二乗平均比率は、ベンラリズマブ群で0.15、メボリズマブ

群で 0.39 であり、52 週目の比率はそれぞれ 0.10 と 0.26 だった(群間の調整後幾何平均比率は、1 週目で 0.38[95%CI: 0.29~0.49]、52 週目で 0.36[95%CI: 0.27~0.49])(図 S6)(追加の副次的評価項目のデータは、図 S7~S14 および表 S7~S14 に示されている)。

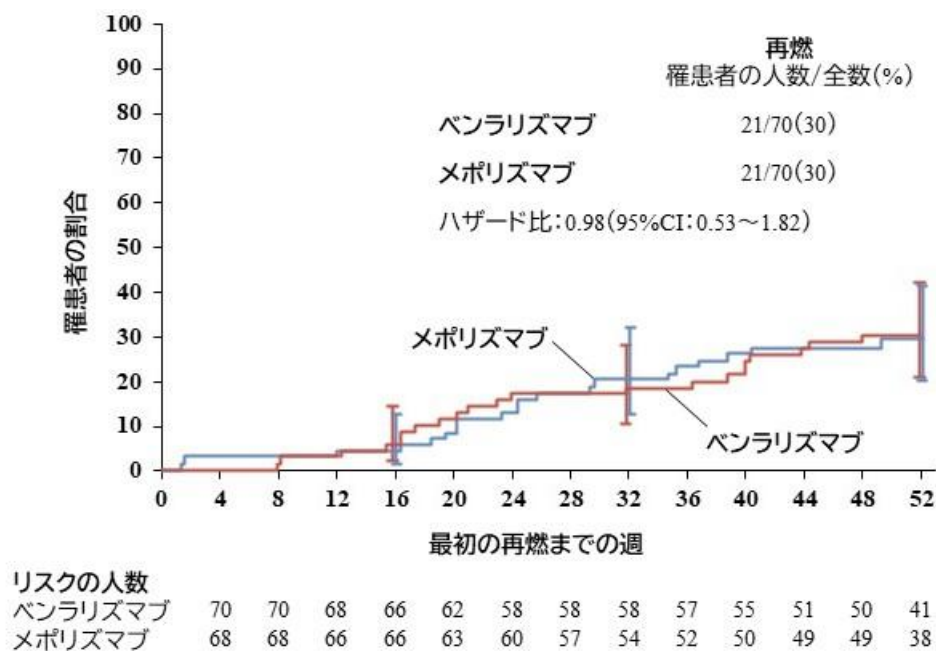


図 2 最初の再燃までの期間

以下のいずれか 1 つが存在するとき、再燃と定義した、㊦活動性血管炎(バーミンガム血管炎活動性スコア[BVAS]が>0)、㊦6 項目の「喘息管理質問票(ACQ-6)」において対応する悪化スコアを伴う活動性喘息の症状、徴候、またはその両方、㊦「副鼻腔症状質問票」の少なくとも 1 つの質問への回答が反映している対応の悪化と、プレドニゾロンの >4mg/日に相当する経口糖質コルチコイド療法の 1 日総投与量の増加を伴う活動性鼻疾患、副鼻腔疾患、またはその両方、㊦免疫抑制療法の増量、または追加、㊦好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)の悪化に関連する入院。ハザード比(ベンラリズマブ対メポリズマブ)と 95%信頼区間はコックス回帰モデルを使用して推定した。このモデル内の共変量には、治療群、ベースライン時の経口糖質コルチコイド投与量、ベースライン時の BVAS、地域、が含まれている。エラー・バーは 95%信頼区間を示す。信頼区間は多重度に対して調整されておらず、治療効果の推定には使用できない。ACQ-6 スコアは 0(喘息が完全に管理されている状態)~6(喘息が管理されておらず深刻な状態)の範囲である。BVAS は 0~63 の範囲で、スコアが高いほど疾患が重篤であることを示す。

表 2 主要結果と副次的結果

評価項目	ベンラリズマブ (N=70)	メボリズマブ (N=70)	差またはオッズ比 (95%CI)
主要評価項目：36 週目と 48 週目の寛解－罹患者の調整後割合	58	56	1(-14～17) ^{†‡}
副次的評価項目☆			
蓄積された寛解期間－人数(%)			1.32(0.72～2.40) [§]
0 週間	9(13)	15(21)	
0～12 週間	13(19)	10(14)	
12～24 週間	8(11)	8(11)	
24～36 週間	20(29)	19(27)	
≧36 週間	20(29)	18(26)	
48 週目から 52 週目にかけての平均の 1 日経口糖質コルチコイド投与量－人数(%) [¶]			1.38(0.75～2.54) [§]
0mg	29(41)	19(27)	
0～4mg	19(27)	30(43)	
4～7.5mg	15(21)	13(19)	
≧7.5mg	7(10)	8(11)	
経口糖質コルチコイド用量の減薬－罹患者の調整後割合 [¶]			
≧50%減薬	85	74	11(-2～24) [‡]
100%減薬	41	74	16(1～31) [‡]

☆ 副次的評価項目の信頼区間は多重度に対して調整されておらず、治療効果の推定には使用できない。

† $P=0.88$ 。

‡ 値はパーセントポイントの差である。%およびパーセントポイントの差は、ロジスティック回帰モデルにおける周辺標準化法を用いて推定され、治療群、ベースライン時の経口糖質コルチコイド投与量、ベースライン時の BVAS、地域、を共変量とした。

§ 値はオッズ比である。オッズ比は、治療群、ベースライン時の経口糖質コルチコイド投与量、ベースライン時の BVAS、地域、を共変量とする比例オッズ・モデルを使用して推定した。

¶ 経口糖質コルチコイド投与量は、投与理由に拘わらずプレドニゾンまたはプレドニゾロンの 1 日投与量として算出した。52 週目の前に試験を中止した罹患者については、過去 28 日間の 1 日経口糖質コルチコイド投与量を用いて、48～52 週目における平均の 1 日投与量およびベースライン時からの投与量減少率を算出した。48 週目の前に治療を中止した罹患者は、経口糖質コルチコイド投与量の減少率の分析において奏功なしとみなした。

表 3 二重盲検フェーズ中の有害事象☆

事象	ベンラリズマブ (N=70)	メポリズマブ (N=70)
罹患者の人数(%)		
すべての有害事象	63(90)	67(96)
もっとも一般的な有害事象†		
COVID-19	15(21)	19(27)
頭痛	12(17)	11(16)
関節痛	12(17)	8(11)
鼻咽頭炎	6(9)	10(14)
副鼻腔炎	5(7)	8(11)
すべての重篤な有害事象	4(6)	9(13)
重篤な有害事象		
COVID-19	1(1)	1(1)
虫垂炎	0	1(1)
気管支炎	1(1)	0
尿路感染	0	1(1)
傷口感染	0	1(1)
胆管炎	0	1(1)
好酸球性肝浸潤	0	1(1)
前立腺がん	0	2(3)
末梢神経障害	1(1)	0
失神	1(1)	0
急性呼吸不全	0	1(1)
治療中止に繋がったすべての有害事象	0	2(3)
中止に繋がった有害事象		
前立腺がん	0	2(3)
死亡を伴うすべての有害事象	0	0

☆ 有害事象は、国際医薬用語集バージョン 26.0 の優先用語を用いて分類した。二重盲検期間中の総曝露期間は、ベンラリズマブ群で 70.2 罹患年、メポリズマブ群で 70.3 罹患年であった。Covid-19 は 2019 年コロナウイルス感染症を指す。

† 最も一般的な 5 つの事象を記載する。

安全性

有害事象は、ベンラリズマブを投与した罹患者の 90%、メポリズマブを投与した罹患者の 96%で報告された(表 3)。最も多く報告された有害事象は、コロナウイルス 2019 感染症 (COVID-19)(ベンラリズマブ群の罹患者の 21%、メポリズマブ群の罹患者の 27%)、頭痛 (17%と 16%)、関節痛(17%と 11%)だった(表 3 と表 S15)。ベンラリズマブ群の罹患地で、治療中止に繋がる有害事象は認められなかったが、メポリズマブを投与した 2 名の罹患者は、治療との関連性はないと判断されたものの、結果的に本試験の参加を中止した重篤な有害事象(前立腺がん)が認められた。

二重盲検フェーズ中の有害事象

重篤な有害事象は、ベンラリズマブ群の罹患者の 6%、メボリズマブ群の罹患者の 13%で報告された(表 3)。最も多く報告された重篤な有害事象は、COVID-19(各群の罹患者の罹患者の 1%)と前立腺がん(ベンラリズマブ群では罹患者なし、メボリズマブ群では 3%)だった。死亡例は発生しなかった。

考察

EGPA 罹患者を対象とした、この無作為化直接臨床比較試験で、36 週目と 48 週目の寛解導入において、ベンラリズマブはメボリズマブに対して非劣性を示した。疾患活動性の制御、奏功の持続性、蓄積され持続された寛解期間を含む副次的評価項目の結果は、2 つの群で同等であるように見えたが、確固たる結論は導き出せないかもしれない。年換算の再燃率と最初の再燃までの期間も、2 つの群で同等だった。各群の罹患者の 70%以上において、経口糖質コルチコイドの投与量が少なくとも 50%減少した。48 週目から 52 週目にかけて経口糖質コルチコイドの完全退薬を達成したのは、ベンラリズマブ群の罹患者で 41%、メボリズマブ群の罹患者で 26%であり、このことは、ベンラリズマブまたはメボリズマブを使った EGPA 治療が、経口糖質コルチコイドへの依存度を軽減し、関連疾病率を低減する役に立つかもしれないことを示唆する。これらの結果は、EGPA の治療戦略として好酸球を標的とすることで、経口糖質コルチコイドの使用量を大幅に削減したにも拘わらず、寛解する罹患者の割合を高め、再燃率を低下させることができることを示唆しており、EGPA の根底にある病態生理学的プロセスにおいて好酸球が重要な役割を果たしていることの更なる証拠となる。しかし、抗インターロイキン-5 薬や抗インターロイキン-5R α 薬は主に好酸球を標的とするが、肥満細胞や好塩基球といった他の免疫細胞にも影響を与える。

本試験の母集団は、過去のプラセボ対照メボリズマブ試験で見られたものと同等の臨床兆候の範囲だった。本試験でメボリズマブを投与され、寛解が得られた罹患者の割合は過去の試験よりも高いように見えるが、メボリズマブを投与され、経口糖質コルチコイドを完全に中止できた罹患者の割合も高いように見える。この差は一部、試験デザインの違いによるものかもしれない。今回の試験は実薬対照試験であるのに対し、過去の試験はプラセボ対照試験であった。2 つの試験の間の年月で臨床診療は進化しているし、医師らは好酸球を標的とした EGPA 治療を使用し、経口糖質コルチコイドの完全中止を目指すことについてより多くの経験を積んできた。そのため、今回の試験では、医師らが経口糖質コルチコイドの減薬に対してより自信を持っていたかもしれない。今回の試験で再燃した罹患者の割合が低かったのは、以前、喘息の悪化の頻度の減少と関連していることが示されている、COVID-19 パンデミック中のソーシャル・ディスタンスと隔離措置の効果を部分的に反映しているかもしれない。

この試験では、ベンラリズマブとメボリズマブはどちらも許容できる副作用プロファイルを示し、重篤な有害事象は殆どなく、新たな安全性シグナルもなかった。ベンラリズマブの

安全性プロファイルはメボリズマブのそれと有意な差を示さなかったし、重度の好酸球性喘息の罹患者を対象とした試験、ならびに EGPA 罹患者におけるベンラリズマブのリアル・ワールド分析で、過去に観察された安全性プロファイルと同等だった。メボリズマブの安全性プロファイルは、過去のプラセボ対照メボリズマブ試験で観察されたものと一致した。今回の試験の強みには、①直接臨床比較試験であること、②罹患者の維持率が高いこと、③ BVAS、血管炎損傷指数、主要評価項目に関するステータスを試験監督委員会がレビューしていること、④試験期間全体にわたり経口糖質コルチコイドの使用状況を記録していること、が含まれる。制約には、疾患の希少性によりサンプル数が少ないことが含まれ、その制約により、サブグループ分析に基づく結論を導き出したり、代替投与戦略の検討を行うことができない。更に、副次的評価項目は多重度が補正されておらず、その解釈に制約があった。最後に、二重盲検期間と、ベースライン時の経口糖質コルチコイドの開始用量の差により、すべての罹患者が経口糖質コルチコイドを中止できなかったのかもしれない。臓器を脅かす活動性 EGPA の兆候を管理する際に、抗インターロイキン-5 薬および抗インターロイキン-5R α 薬の役割を理解するには、更なる研究が必要である。EGPA 罹患者における好酸球の減少が経口糖質コルチコイド治療の完全中止と関連しているかどうかを判断するためにも今後の研究は必要だが、本試験と過去の試験の結果は、好酸球を標的とする薬の投与中に、経口糖質コルチコイドの完全中止が達成可能な治療目標となるかもしれないことを示唆する。

本試験は、標準治療を受けている再燃性または難治性 EGPA 罹患者において、36 週目と 48 週目の寛解達成に関して、ベンラリズマブはメボリズマブに対して非劣性を示した。

補足資料

補足的な方法

試験デザインと設定

適任の罹患者は、1:1(地域：北米、その他の地域、日本で階層化)に無作為化され、52 週間、4 週間ごとにベンラリズマブ 30mg またはメポリズマブ 300mg を皮下(SC)注射で投与された。盲検化を維持するために、罹患者は治療外来ごとに 4 回の注射 —ベンラリズマブ 30mg の SC 注射 1 回と、メポリズマブに対するプラセボの SC 注射 3 回、或いはメポリズマブ 100mg の SC 注射 3 回と、ベンラリズマブに対するプラセボの SC 注射 1 回— を受けた。

研究監督委員会

本研究のデータ品質とデータの信頼性を支持するために研究監督委員会(SOC)が設立され、すべての施設にわたる研究全体を通じてデータ収集への一貫したアプローチが使用されるようにする責任を負った。SOC は、バーミンガム血管炎活動性スコア(BVAS)と血管炎損傷指数(VDI)の適切な使用を支持するために、事前に定義されたデータの独立した盲検レビューを実施した。SOC はまた、主要評価項目を支持するデータの完全性と誠実性を確保し、研究の質、研究の実施、BVAS と VDI の完了、再燃と寛解の評価を監視することを目的として、プロトコルで規定された定義の正確性とコンプライアンスを確保するために、再燃と寛解の評価を見直した。SOC 会議は少なくとも四半期ごとに開催された。SOC は、本試験に参加したすべての罹患者のすべての外来に対して、BVAS、VDI、再燃、寛解に関するデータをレビューした。

適任基準

◆包含基準

- ・ 罹患者は、強制的な研究固有の手順、サンプリング、分析の前に、署名と日付が記入された書面によるインフォームド・コンセント形式を提供しなければならない。
- ・ 適任の罹患者は、スクリーニング外来前の ≥ 6 ヶ月、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)の書面による診断を下された成人(≥ 18 歳)とした。外来 1 の日付は、喘息の病歴または存在、かつ、書面による好酸球増加($>1.0 \times 10^9/L$ および/または白血球が $>10\%$)、かつ、以下の EGPA の追加的特徴が ≥ 2 記録されていること、に基づく。
 - 好酸球性血管炎、または血管周囲の好酸球浸潤、または好酸球リッチな肉芽腫性炎症、の組織病理学的証拠を示す生検。
 - 神経障害、単発性または多発性(運動障害または神経伝導異常)。
 - 肺浸潤、非固定。
 - 副鼻腔の異常。
 - 心筋症(心エコー検査または磁気共鳴画像法による立証)。

- －糸球体腎炎(血尿、赤血球円柱、タンパク尿)。
- －肺胞出血(気管支肺胞洗浄による)。
- －触知可能な紫斑。
- －抗好中球細胞質抗体の蛍光抗体法による陽性検査、および/または、MPO 抗体および/または PR3 抗体の陽性検査。
- ・罹患者は、以下のように定義される再燃性疾患または難治性疾患の病歴を持っていないなければならない。
 - －再燃性疾患：罹患者は、過去 2 年以内に少なくとも 1 回は確認された(すなわち、治験責任医師が開始する OGC 投与量の増加、免疫抑制療法の開始/増量、入院、を必要とした)EGPA 再燃の病歴を持っていないなければならない。EGPA 再燃とは、 $\geq 7.5\text{mg/日}$ のプレドニゾロン(または同等の薬)の用量を投与している間であって、スクリーニング(外来 1)の ≥ 12 週間前に発生したものである。
 - －日本限定の再燃性疾患の定義：罹患者は、過去 2 年以内に少なくとも 1 回は確認された(すなわち、治験責任医師が開始する OGC 投与量の増加、静注(IV)プレドニゾロン(または同等の薬)の開始、免疫抑制療法の開始/増量、IV 免疫グロブリンの開始/増量、入院、を必要とした)EGPA 再燃の既往歴を持っていないなければならない。EGPA 再燃とは、 $\geq 7.5\text{mg/日}$ のプレドニゾロン(または同等の薬)の用量を投与している間であって、スクリーニング(外来 1)の ≥ 12 週間前に発生したものである。
 - －難治性疾患：標準投与計画による導入治療を ≥ 3 ヶ月実施した後、外来 1 前の 6 ヶ月以内に寛解の達成に失敗したこと(BVAS[スケール 0~63]=0、および OGC 投与量がプレドニゾロンまたは同等の薬で $\leq 7.5\text{mg/日}$)、**または**スクリーニング(外来 1)前の 6 ヶ月以内に、EGPA の症状が再燃したこと(必ずしも再燃のプロトコル定義を満たしているとは限らない)。この再燃は、OGC の減薬中であって、プレドニゾロンまたは同等の薬で $\geq 7.5\text{mg/日}$ の任意の用量レベルで発生したものである。
- ・最初の加入と登録基準の確認(外来 1)後、潜在的に適任の罹患者は 1~4 週間のスクリーニング期間に入り、ベースライン時(外来 2)の ≥ 4 週間前から安定した用量の OGC(7.5~50mg/日の OGC)を服用する必要があった。免疫抑制療法を受けている罹患者は、ベースライン時(外来 2)の ≥ 4 週間前から安定した用量を服用しなければならず、二重盲検期間を通じて同じ用量を維持しなければならない。安全上の理由による減薬は許可された。

◆除外基準

- ・多発血管炎性肉芽腫症(以前はウェゲナー肉芽腫症として知られていた)または顕微鏡的多発血管炎性肉芽腫症の診断。
- ・最近または進行中(外来 1 前の 3 ヶ月以内)の、臓器を脅かすまたは生命を脅かす EGPA。
- ・悪性腫瘍または肝疾患を現在患っている、または病歴を持っている。
- ・管理されていない心血管疾患。

- ・ 感染症または寄生虫感染症。
- ・ 免疫不全または HIV 検査陽性。
- ・ 生物学的療法またはワクチンに対するアレルギー、不耐性、アナフィラキシー、或いは治験薬に対するアレルギーまたは反応の病歴。
- ・ 既知の、既存の、臨床学的に重要な内分泌、自己免疫、代謝、神経、腎臓、胃腸、肝臓、血液、呼吸器の異常、または EGPA に関連せず、標準治療で管理されていないその他のシステム異常。
- ・ 禁止薬物：以下のいずれかを投与している罹患者。
 - － ベースライン時の 4 週間前に >50mg/日の OGC を投与。
 - － ベースライン(外来 2)時の 4 週間前に IV、筋肉内、SC 副腎皮質ステロイド。
 - － スクリーニング(外来 1)前の 130 日以内にオマリズマブ。
 - － ベースライン(外来 2)時の前の 2 週間以内に経口シクロホスファミド、およびベースライン(外来 2)時の前の 3 週間以内に IV シクロホスファミド。
 - － スクリーニング(外来 1)前の 6 ヶ月以内にリツキシマブ。更に、罹患者は末梢 B 細胞の数が正常範囲内に回復していることを示していなければならない。
 - － スクリーニング(外来 1)前の 30 日以内に IV または SC 免疫グロブリン。
 - － スクリーニング(外来 1)前の 6 ヶ月以内にインターフェロン α 。
 - － スクリーニング(訪問 1)前の 12 週間以内に抗腫瘍壊死因子療法。
 - － スクリーニング(訪問 1)前の 6 ヶ月以内に抗 CD52(アレムツズマブ)。
 - － 市販または治験中の生物学的製剤としてのメボリズマブ、レスリズマブ、デュピルマブ、ベンラリズマブを用いた過去の、または現在の治療。
 - － スクリーニング前の 4 ヶ月または 5 半減期のいずれか長い方の期間以内に他の市販または治験中の生物学的製剤。

ベンラリズマブ研究用量の理論的根拠

ベンラリズマブの治療用量は、EGPA の希少性のために公式な用量範囲研究が実現できるとは考えられなかったため、重度の喘息および過好酸球増加症候群(HES)の臨床試験を引用した過去のデータに基づく。重度の喘息におけるベンラリズマブの承認された投与計画は、最初の 3 回の投与で 30 mg SC Q4W 実施、その後 Q8W 実施するというものだが、より頻度の高い 30 mg SC Q4W 投与計画も重要な試験で評価した結果、投与頻度の間で安全性プロファイルに差異は見られなかった。EGPA は喘息よりも重篤な疾患であり、他の臓器の血管炎病変を伴うことが多く、EGPA 罹患者の好酸球負荷はしばしば好酸球性表現型の喘息罹患者よりも高いことから、EGPA に対して、ベンラリズマブの 30mg SC Q4W 投与計画は必要であると考えられていた。EGPA の好酸球負荷が HES で観察されたものと類似しており、いずれの疾患もいくつかの臨床学的特徴と組織学的特徴を共有しているため、HES の臨床試験のデータは、EGPA でのベンラリズマブの Q4W 投与の使用を支持するものとなっ

た。ベンラリズマブの 30 mg Q4W は忍容性が高く、HES の臨床サブタイプのいくつかを患っている罹患者の血液および組織の好酸球増加症の軽減に効果があった。ベンラリズマブの安全性プロファイルは、両方の投与計画と一致していた。

副次的評価項目

- ・ 以下のカテゴリーの蓄積された合計の寛解期間。0 週間(寛解に達していない)、0～12 週間、12～24 週間、24～36 週間、 ≥ 36 週間。
- ・ 最初の 24 週間以内に寛解を達成し、二重盲検治療期間の残りの期間、寛解を維持した罹患者の割合。
- ・ 無作為化から EGPA の最初の再燃までの期間。
- ・ 深刻な再燃までの期間。
- ・ 年換算の再燃率。
- ・ 48 週目から 52 週目にかけての平均の 1 日 OGC 投与量(0mg、0～4mg、4～7.5mg、>7.5mg)、およびベースライン時からの減少率(減少または治療の中止、<25%減少、25～50%減少、50～75%減少、75～100%減少、100%減少)。毎日の OGC 使用状況評価は、電子式の罹患者報告アウトカム・デバイスを使用して、毎晩罹患者が実施した。
- ・ 臨床学的有益性または完全奏効を達成した罹患者の割合。
- ・ BVA。
- ・ VDI。
- ・ 肺機能の結果(1 秒間の強制呼気量[FEV₁]と強制肺活量)
- ・ 喘息症状管理(喘息管理質問票[ACQ-6])スコア。ベースライン時からスコアが少なくとも 0.5 ポイント低下したとき、奏功したと定義される)。
- ・ 副鼻腔症状(副鼻腔自覚症状検査 22 質問票[SNOT-22]と副鼻腔症状質問表[SSQ]スコア)。
- ・ 健康関連の生活の質(健康状態スタディ 36 項目略式バージョン 2[SF-36v2])。
- ・ 罹患者の印象の結果(罹患者が感じている重症度の印象全般[PGIS]と罹患者が感じている変化の印象全般[PGIC]スコア)。
- ・ 仕事の生産性と活動障害の健康全般(WPAI-GH)スコア。
- ・ 血中好酸球数(≤ 30 細胞/ μL 、 ≤ 150 細胞/ μL 、ベースライン時から $\geq 0.90\%$ 減少)
- ・ 薬物動態(血清ベンラリズマブ濃度)とベンラリズマブ免疫原性(抗ベンラリズマブ抗体および中和抗体)。

◆副次的評価項目の定義

再燃

- ・ 活動性血管炎(BVAS>0)、または活動性喘息症状および/または ACQ-6 スコアで対応する悪化を伴う徴候、または副鼻腔症状質問票の質問の少なくとも 1 つで対応する悪化が

あり、かつプレドニゾロンの $>4\text{mg/日}$ に相当する OGC 療法の 1 日総投与量の増加を必要とする活動性の鼻疾患および/または副鼻腔疾患、**または**免疫抑制療法の投与量の増加または追加、**または** EGPA の悪化に関連する入院。

深刻な再燃

- ・ 臓器または生命を脅かす EGPA イベント、**または** $\text{BVAS} \geq 6$ (再燃が認められた際に、全身症状に加えて少なくとも 2 つの臓器系が関与していること (例えば、筋肉痛、関節痛/関節炎、 $>38^\circ\text{C}$ の発熱または $>2\text{kg}$ の体重減少))、**または** 入院を必要とする喘息の再発、**または** 入院を必要とする副鼻腔炎の再発。

臨床学的有益性

- ・ 以下の**いずれか**に該当し、完全奏効は以下の**すべて**に該当するものとして定義される。
 - － 二重盲検治療期間中の任意の時点における寛解。
 - － 48 週目から 52 週目にかけての平均の 1 日 OGC 投与量の 50% 減少。
 - － 二重盲検治療期間中の EGPA 再燃なし。

統計的手法：副次的評価項目

蓄積された合計の寛解期間

- ・ 治療群、ベースライン時の 1 日 OGC 投与量、ベースライン時の BVAS、地域、を含む比例オッズ・モデルを使用した。

再燃までの期間

- ・ 治療群、ベースライン時の 1 日 OGC 投与量、ベースライン時の BVAS、地域、を共変量として含むコックス比例ハザード・モデルを使用して分析した。同値を制御するエフロン法を使用した。

年換算の再燃率

- ・ 治療群、ベースライン時の 1 日 OGC 投与量、ベースライン時の BVAS、地域、を共変量とする負の二項モデルを使用して分析した。モデル推定には周辺標準化手法を使用した。

48 週目から 52 週目にかけて必要な平均の 1 日 OGC 投与量

- ・ 治療群、ベースライン時の 1 日 OGC 投与量、ベースライン時の BVAS、地域、を共変量として含む比例オッズ・モデルを使用した。比例オッズ・モデルを使用して、48 週目から 52 週目にかけて平均の OGC 投与量についてベースライン時からの減少率も分析した。

臨床学的有益性

- ・ ロジスティック回帰を使用して、24 週間以内の寛解と二重盲検期間の寛解維持を分析した。このモデルには、治療群、ベースライン時の 1 日 OGC 投与量、ベースライン時の BVAS、地域、の共変量が含まれている。モデル推定には周辺標準化手法を使用した。

BVAS

- ・ BVAS は 0～63 のスケールで評価され、スコアが高いほど疾患活動性が高いことを示す。
- ・ 治療群、ベースライン時の 1 日 OGC 投与量、ベースライン時の BVAS、地域、を共変量として反復測定共分散分析(ANCOVA)を使用して分析した。
- ・ BVAS の奏功症例は、治療群、ベースライン時の 1 日 OGC 投与量、ベースライン時の BVAS、地域、を共変量として使用するロジスティック回帰モデルを使用して分析した。

VDI スコア

- ・ VDI の範囲は 0～64 で、スコア 0 は損傷がないことを示す。
- ・ VDI スコアのベースライン時からの変化は、共変量として VDI を追加して、反復測定 ANCOVA によって分析した。
- ・ 観察された VDI 値と、ベースライン時から変化した VDI 値について、記述統計が提供される。

気管支拡張薬の投与前 FEV₁

- ・ ベースライン時からの変化は、治療群、ベースライン時の 1 日 OGC 投与量、ベースライン時の BVAS スコア、地域、ベースライン時の気管支拡張薬の投与前 FEV₁、タイムポイント、治療群ごとのタイムポイント、を共変量とする反復測定 ANCOVA によって分析した。

ACQ-6 スコア

- ・ ACQ-6 スコアの範囲は 0～6 で、スコアが高いほど喘息の管理が悪いことを示す。喘息における臨床的に意味のある最小差=0.5。
- ・ 治療群、ベースライン時の 1 日 OGC 投与量、ベースライン時の BVAS スコア、地域、ベースライン時の ACQ-6 スコア、期間、治療群ごとの期間、を共変量として反復測定 ANCOVA によって分析した。
- ・ 調整後奏効率は、治療群、ベースライン時の 1 日 OGC 投与量、ベースライン時の BVAS、ベースライン時の ACQ-6 スコア、地域、に合わせて調整されたロジスティック回帰モデルにおける周辺標準化を用いて推定した。
- ・ 最初の持続的奏効までの期間は、コックス比例ハザード・モデルを使用して分析した。
- ・ 治療群、ベースライン時の 1 日 OGC 投与量、ベースライン時の BVAS、ベースライン

時の ACQ-6 スコア、地域、が共変量としてモデルに含まれるだろう。

- ・ 観察された ACQ-6 スコアと、ACQ-6 スコアにおけるベースライン時からの経時変化について、治療群ごとに記述統計が提供された。

SNOT-22 スコア

- ・ SNOT-22 スコアの範囲は 0～110 で、スコアが高いほど罹患者の機能または症状の重症度が高いことを示す。鼻ポリープの有無に拘わらず慢性副鼻腔炎における臨床的に意味のある最小差=8.9。
- ・ 治療群、ベースライン時の 1 日 OGC 投与量、ベースライン時の BVAS スコア、地域、ベースライン時の SNOT-22 スコア、外来、治療群ごとの期間、を共変量として反復測定 ANCOVA によって分析した。
- ・ 観察された値と、ベースライン時からの経時的な値の変化について、治療群ごとに記述統計が提供された。

SSQ スコア

- ・ SSQ スコアの範囲は 0～4 で、スコアが高いほど重症度が高いことを示す。
- ・ 観察された SSQ と、SSQ におけるベースライン時からの経時変化について、治療群ごとに記述統計が提供された。

SF-36v2 スコア

- ・ SF-36v2 スコアの範囲は 0～100 で、スコアが高いほど健康状態が良好であることを示す。
- ・ 治療群、ベースライン時の 1 日 OGC 投与量、ベースライン時の BVAS スコア、地域、ベースライン時の SF-36v2、外来、治療群ごとの期間、を共変量として反復測定 ANCOVA によって分析した。
- ・ 52 週目の SF-36v2 の奏功症例(個人レベルでの変化を解釈するのに適切な閾値)を、治療群、ベースライン時の 1 日 OGC 投与量、ベースライン時の BVAS、ベースライン時の SF-36v2、地域、に対して調整されたロジスティック回帰モデルを用いて、個人の変化閾値に基づき分析した。
- ・ 観察された SF-36v2 と、SF-36v2 におけるベースライン時からの経時変化について、治療群ごとに記述統計量が提供された。

PGIS スコアと PGIC スコア

- ・ PGIS と PGIC の経時的な奏功について、記述統計が提供された。この尺度は、7 段階評価(1=「はるかによい」から 7=「はるかに悪い」まで)を使用して、治療による奏功に対する罹患者の全体的な評価を捉えている。

WPAI-GH スコア

- ・ WPAI-GH スコアは障害率として表され、数値が高いほど障害が大きいことを示す。
- ・ WPAI-GH の記述統計は、経時的に提供される。

血中好酸球数

- ・ ベースライン時からの変化は、治療群、ベースライン時の 1 日 OGC 投与量、ベースライン時の BVAS スコア、地域、ベースライン時の好酸球数、タイムポイント、治療群ごとのタイムポイント、を共変量として反復測定 ANCOVA によって分析した。
- ・ 血中好酸球数の減少 — ≤ 30 細胞/ μL 、 ≤ 150 細胞/ μL 、 $\geq 90\%$ 減少(装置感度に基づく閾値)— を経験した罹患者の割合は、治療群、ベースライン時の 1 日 OGC 投与量、ベースライン時の BVAS スコア、ベースライン時の好酸球数、地域、を共変量として含むロジスティック回帰モデルをタイムポイントごとに使用して分析した。モデル推定には周辺標準化手法を使用した。
- ・ 無作為化から、血中好酸球数が初めて ≤ 30 細胞/ μL (装置感度に基づいて決定された閾値)に減少するまでの期間は、治療群、ベースライン時の 1 日 OGC 投与量、ベースライン時の BVAS スコア、ベースライン時の好酸球数、地域、を共変量として、コックス比例ハザード・モデルを使用して分析した。

補足的な図

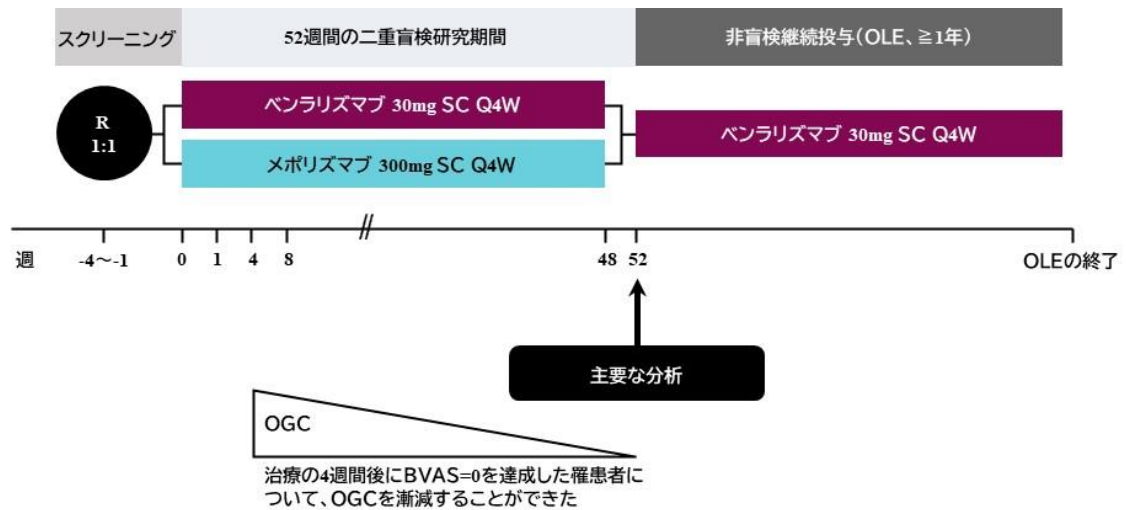


図 S1 研究デザイン

BVAS はバーミンガム血管炎活動性スコア(範囲は 0~63、総合スコアが高いほど疾患は重篤である)を、OGC は経口糖質コルチコイドを、OLE は非盲検継続投与を、Q4W は 4 週間ごとを、R は無作為化を、SC は皮下投与を示す。

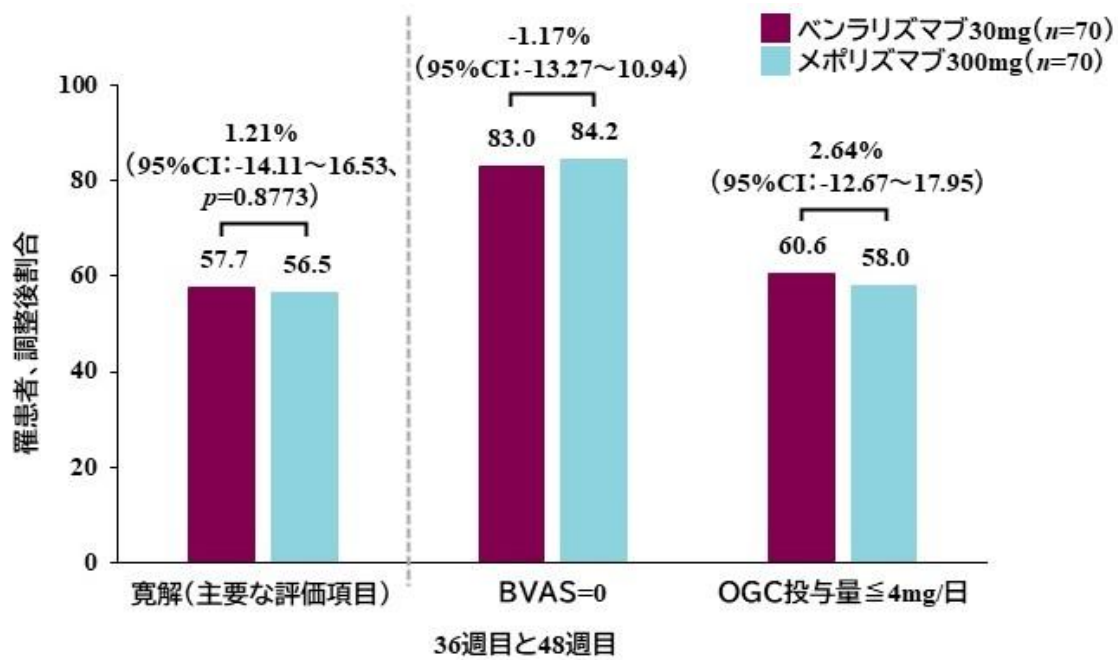


図 S2 36 週目と 48 週目で寛解を達成した罹患者の割合

OGC 投与量は、投与理由に拘わらず、プレドニゾンまたはプレドニゾロンの 1 日投与量として算出した。罹患者の割合と差は、ロジスティック回帰モデルにおける周辺標準化法を用いて推定され、治療群、ベースライン時の OGC 投与量、ベースライン時の BVAS、地域、を共変量とした。BVAS はバーミンガム血管炎活動性スコア(範囲：0～63、総合スコアが高いほど疾患は重篤である)、CI は信頼区間、OGC は経口糖質コルチコイドを示す。

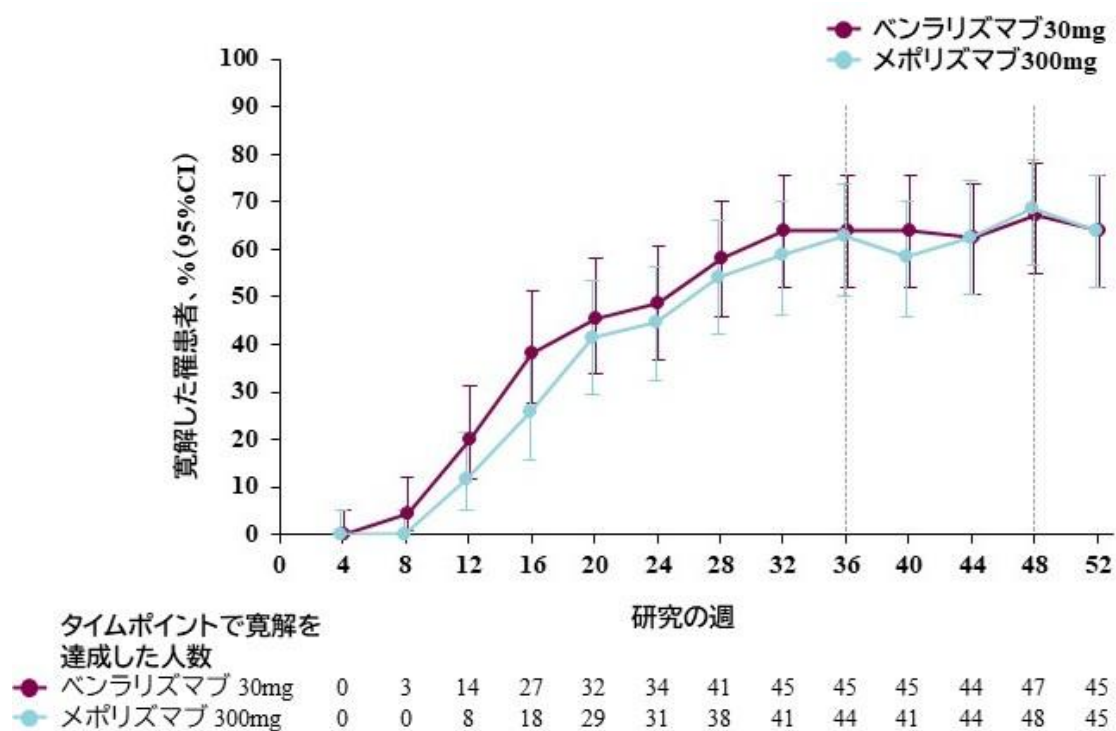


図 S3 タイムポイントごとの寛解を達成した罹患者の割合

寛解は BVAS=0 かつ OGC 投与量 \leq 4mg/日と定義した(ある罹患者が、寛解を達成し、それに続く任意の時点で、4mg/日以上 OGC 投与量の増薬、またはその他の重大な臨床的介入や検査を要しない BVAS=1 を達成している場合、その罹患者は寛解が持続しているとみなした)。信頼区間は多重度に対して調整されておらず、治療効果の推定には使用できない。縦線は 95%信頼区間を示し、BVAS と地域を共変量として、クロッパー・ピアソン法を使用して算出した。BVAS はバーミンガム血管炎活動性スコア(範囲: 0~63、総合スコアが高いほど疾患は重篤である)、CI は信頼区間、OGC は経口糖質コルチコイドを示す。

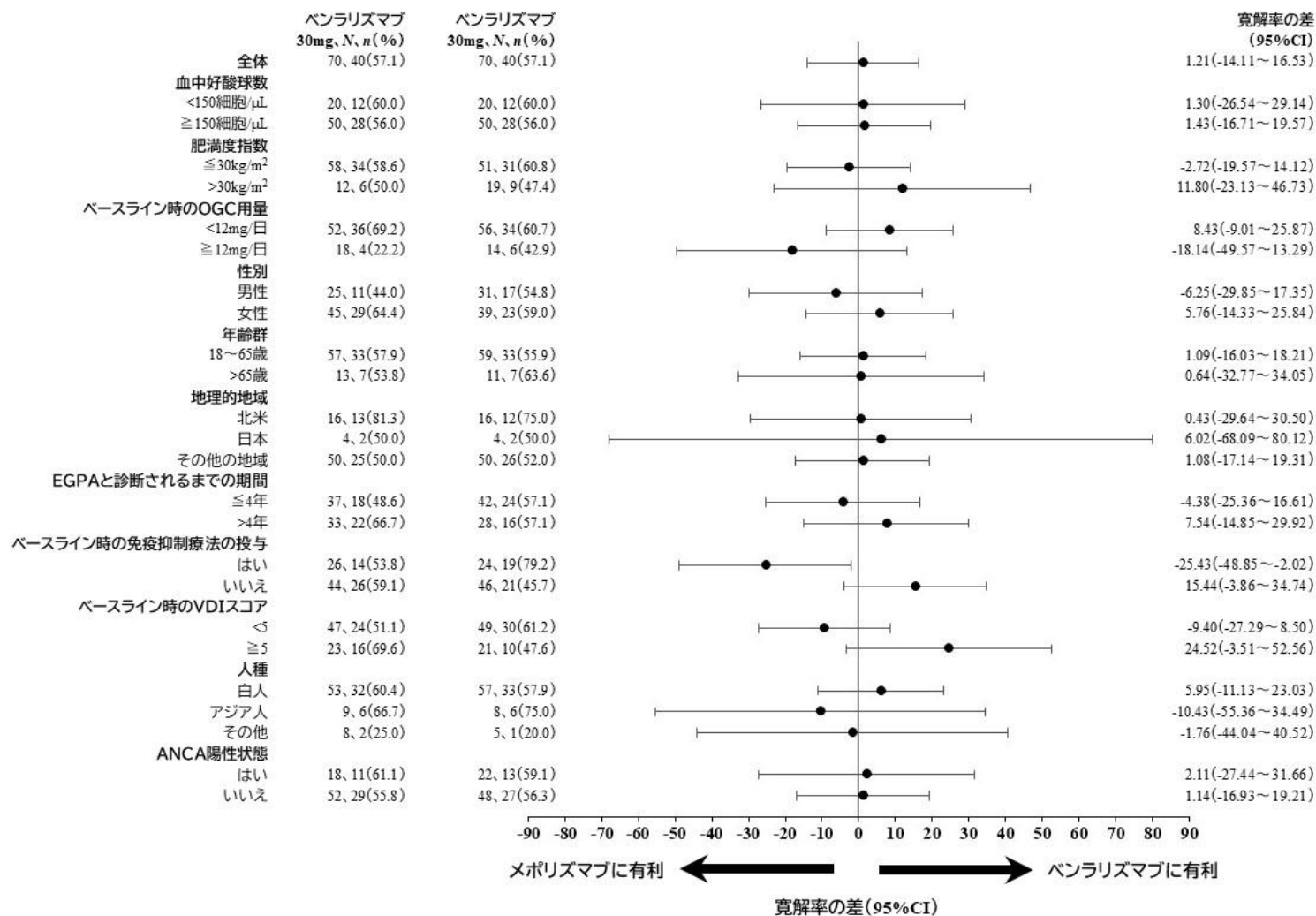


図 S4 36 週目と 48 週目で寛解を達成した罹患者の割合に関するサブグループ分析

寛解は BVAS=0 かつ OGC 投与量 $\leq 4\text{mg/日}$ と定義した(ある罹患者が、寛解を達成し、それに続く任意の時点で、 4mg/日 以上の OGC 投与量の増薬、またはその他の重大な臨床的介入や検査を要しない BVAS=1 を達成している場合、その罹患者は寛解が持続しているとみなした)。

36 週目と 48 週目に寛解した罹患者の割合、ならびにその差(ベンラリズマブーメポリズマブ)は、ロジスティック回帰モデルにおける周辺標準化法を用いて推定した。このモデル内の共変量には、治療群、ベースライン時の OGC 投与量、ベースライン時の BVAS、地域、サブグループ、治療群とサブグループの相互作用(治療群 \times サブグループ)、が含まれている。交絡を避けるため、サブグループが地理的地域または人種の場合、共変量である地域はモデルから除外した。信頼区間は多重度に対して調整されておらず、治療効果の推定には使用できない。

OGC 投与量は、投与理由に拘わらず、プレドニゾンまたはプレドニゾロンの 1 日投与量として算出した。

ANCA は抗好中球細胞質抗体、BVAS はバーミンガム血管炎活動性スコア(範囲：0～63、総合スコアが高いほど疾患は重篤である)、CI は信頼区間、EGPA は好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、OGC は経口糖質コルチコイド、VDI は血管炎損傷指数(範囲：0～64、総合スコアが高いほど臓器損傷が大きい)を示す。

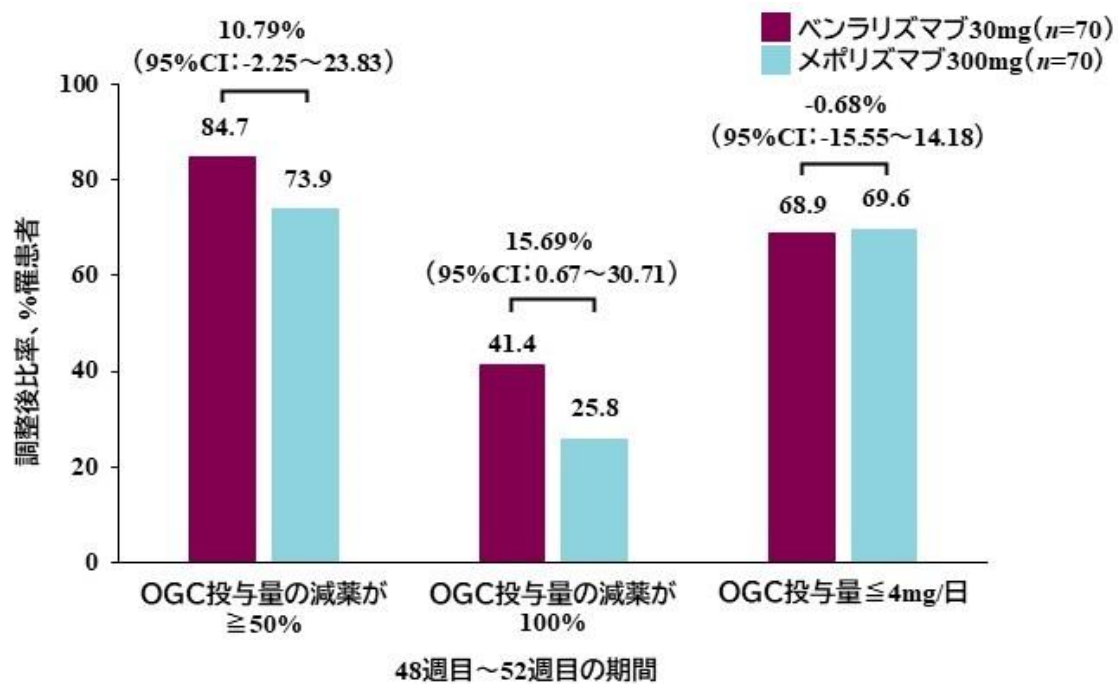


図 S5(A) 48 週目から 52 週目にかけて平均の 1 日経口糖質コルチコイド投与量を、ベースライン時から減薬した罹患者の割合

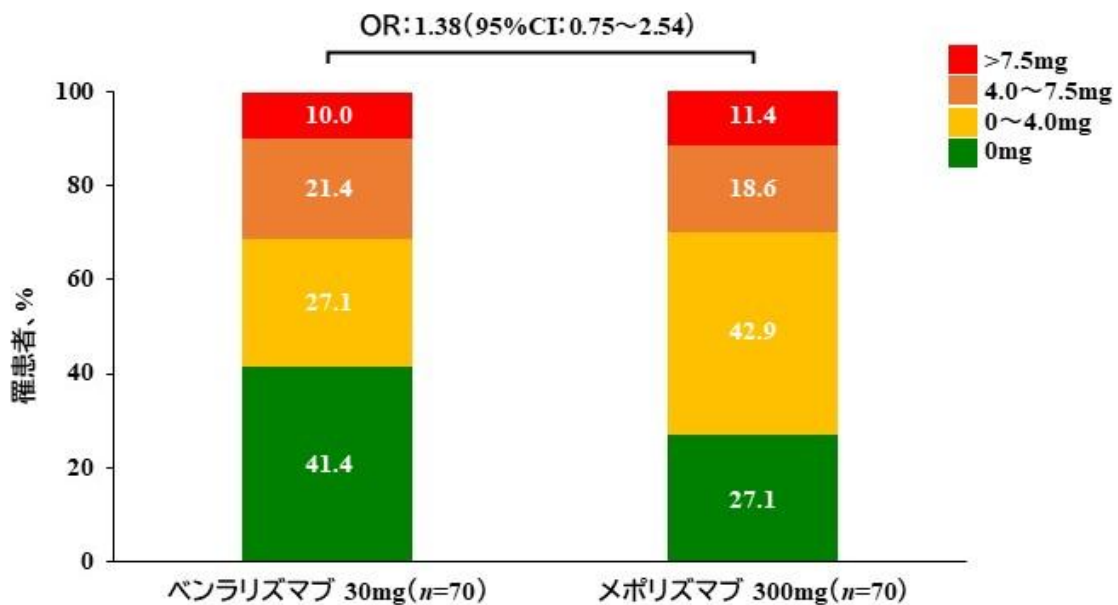


図 S5(B) 48 週目から 52 週目にかけてのプレドニゾン/プレドニゾンの平均の 1 日投与量

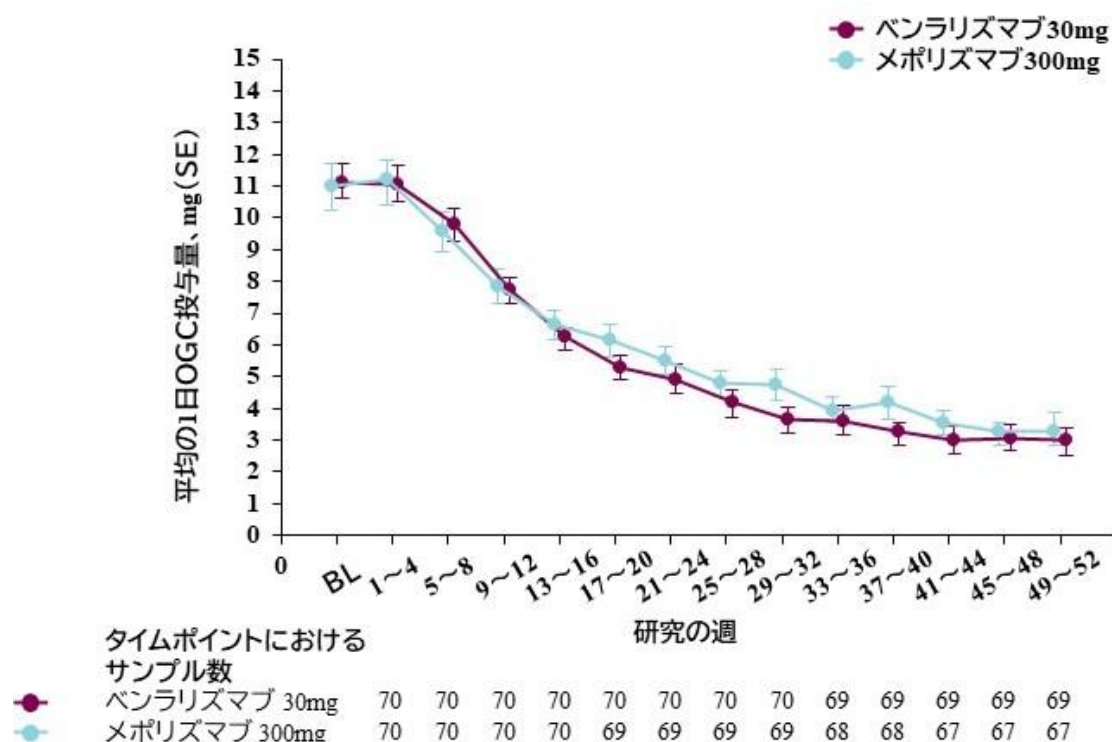


図 S5(C) 時間ごとの平均の 1 日 OGC 投与量

OGC 投与量は、投与理由に拘わらずプレドニゾンまたはプレドニゾロンの 1 日投与量で算出した。

(A) 罹患者の割合と差は、ロジスティック回帰モデルにおける周辺標準化法を用いて推定され、治療群、ベースライン時の OGC 投与量、ベースライン時の BVAS、地域、を共変量とした。52 週目の前に本研究を中止した罹患者については、過去 28 日間の 1 日 OGC 投与量を用いて、48~52 週目における平均の 1 日 OGC 投与量およびベースライン時からの投与量減少率を算出した。48 週目の前に治療を中止した罹患者は、OGC の減少率において奏功なしとみなした。(B) プレドニゾロン/プレドニゾンの平均 1 日投与量に対するオッズ比および 95%信頼区間は、比例オッズ・モデルを使用して推定した。このモデル内の共変量には、治療群、ベースライン時のプレドニゾン投与量、ベースライン時の BVAS、地域、が含まれている。オッズ比>1 はベンラリスマブが有利であることを意味する。ある罹患者が 52 週目の前に本研究を早期に中止した場合、過去 28 日間の 1 日プレドニゾロン/プレドニゾン投与量を用いて、48~52 週目における平均の 1 日投与量を算出した。信頼区間は多重度に対して調整されておらず、治療効果の推定には使用できない。(C) 縦棒は標準誤差を示す。BVAS はバーミンガム血管炎活動性スコア(範囲: 0~63、総合スコアが高いほど疾患は重篤である)、CI は信頼区間、OGC は経口糖質コルチコイドを示す。

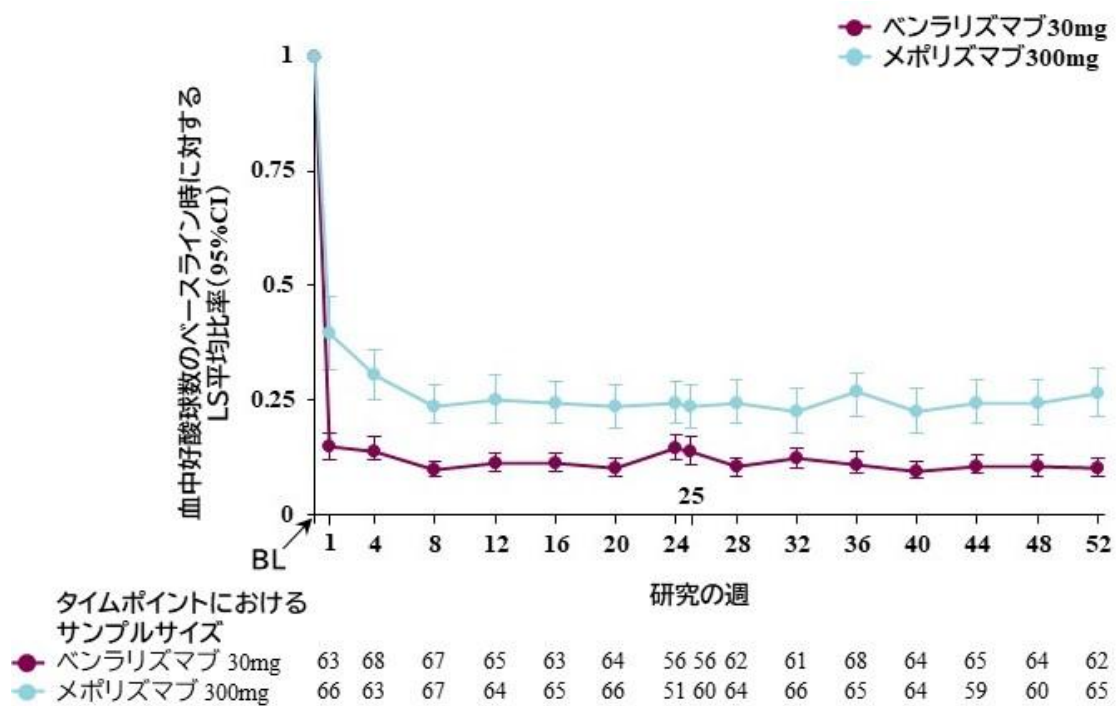


図 S6 経時の血中好酸球数

縦棒は 95%信頼区間を示す。信頼区間は多重度に対して調整されておらず、治療効果の推定には使用できない。CI は信頼区間、LS は最小二乗を示す。

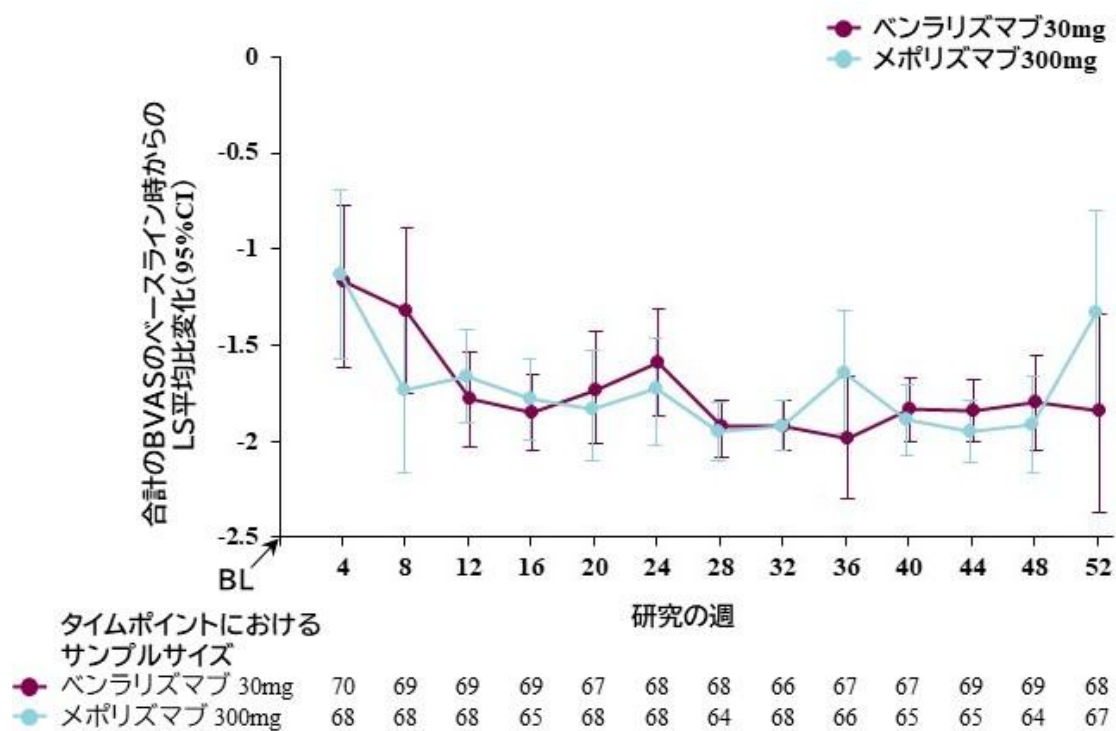


図 S7 BVAS とベースライン時からの経時変化

縦棒は 95%信頼区間を示す。信頼区間は多重度に対して調整されておらず、治療効果の推定には使用できない。BVAS はバーミンガム血管炎活動性スコア(範囲：0～63、総合スコアが高いほど疾患は重篤である)、LS は最小二乗を示す。

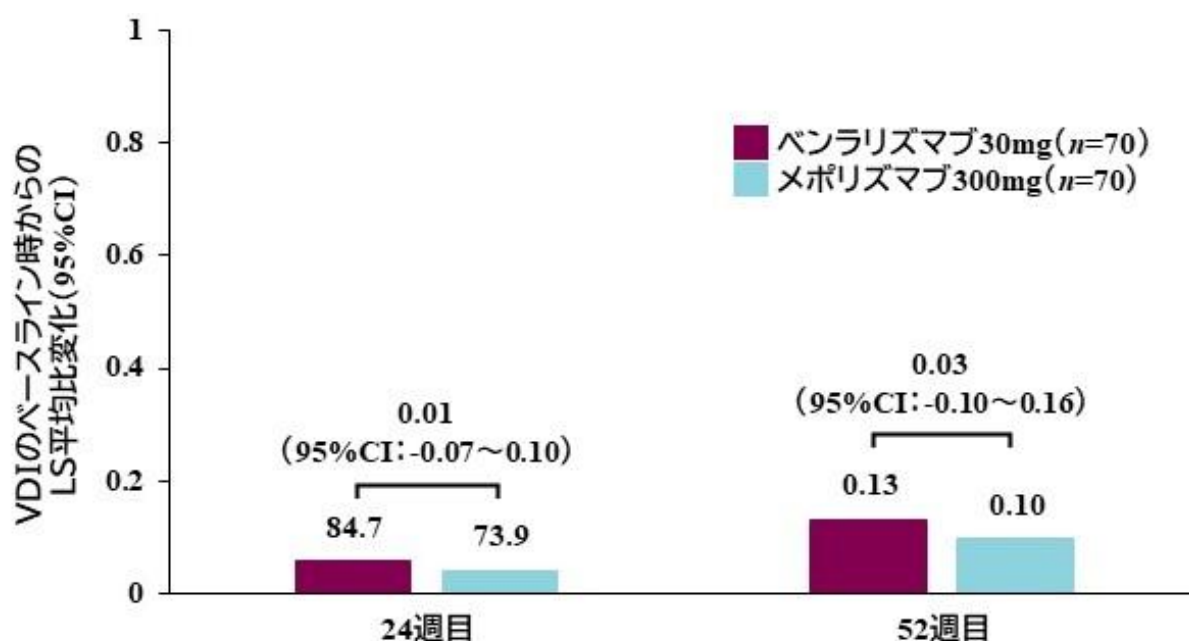


図 S8 24 週目と 52 週目における血管炎損傷指数スコアのベースライン時からの変化

非構造化分散共分散行列を用いた反復測定 ANCOVA 分析。共変量には、治療群、ベースライン時の OGC 投与量、ベースライン時の BVAS スコア、地域、ベースライン時の VDI、外来(24 週目と 52 週目)、治療群ごとの外来、が含まれている。OGC 投与量は、投与理由に拘わらず、プレドニゾンまたはプレドニゾロンの 1 日投与量として算出した。信頼区間は多重度に対して調整されておらず、治療効果の推定には使用できない。

ANCOVA は共分散分析、BVAS はバーミンガム血管炎活動性スコア(範囲：0～63、総合スコアが高いほど疾患は重篤である)、CI は信頼区間、LS は最小二乗、OGC は経口糖質コルチコイド、VDI は血管炎損傷指数(範囲：0～64、総合スコアが高いほど臓器損傷が大きい)を示す。

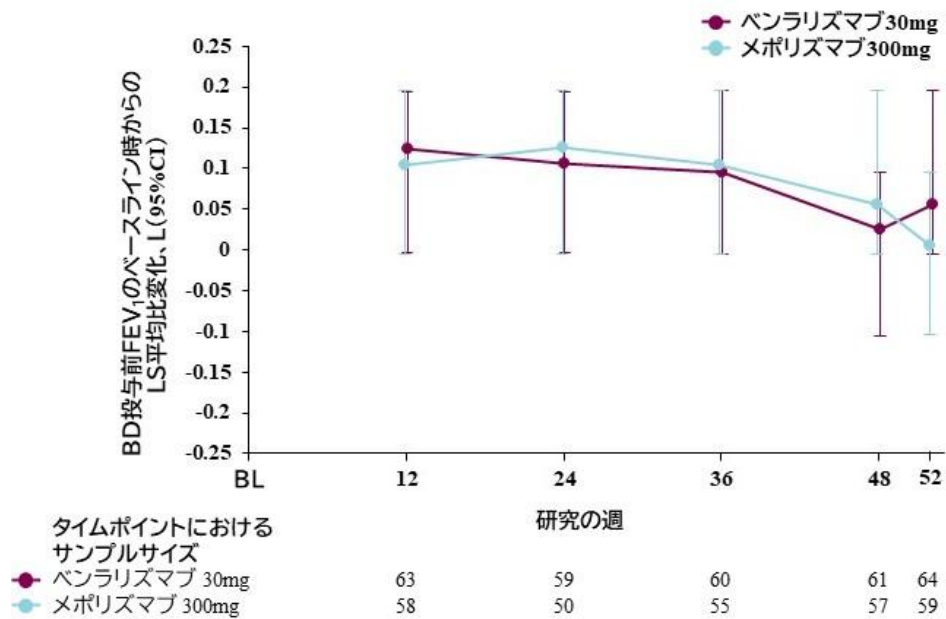


図 S9(A) 気管支拡張薬の投与前 FEV₁ のベースライン時からの経時変化

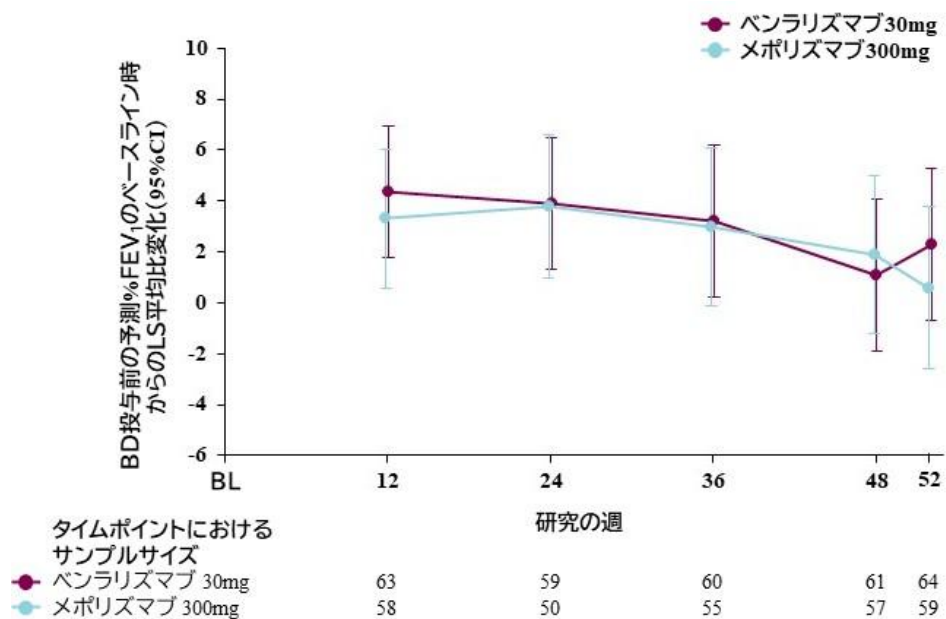


図 S9(B) 気管支拡張薬の投与前の予測%FEV₁ のベースライン時からの経時変化(事後分析)

縦棒は 95%信頼区間を示す。信頼区間は多重度に対して調整されておらず、治療効果の推定には使用できない。

BD は気管支拡張薬、FEV₁ は 1 秒間の強制呼気量、LS は最小二乗、CI は信頼区間を示す。

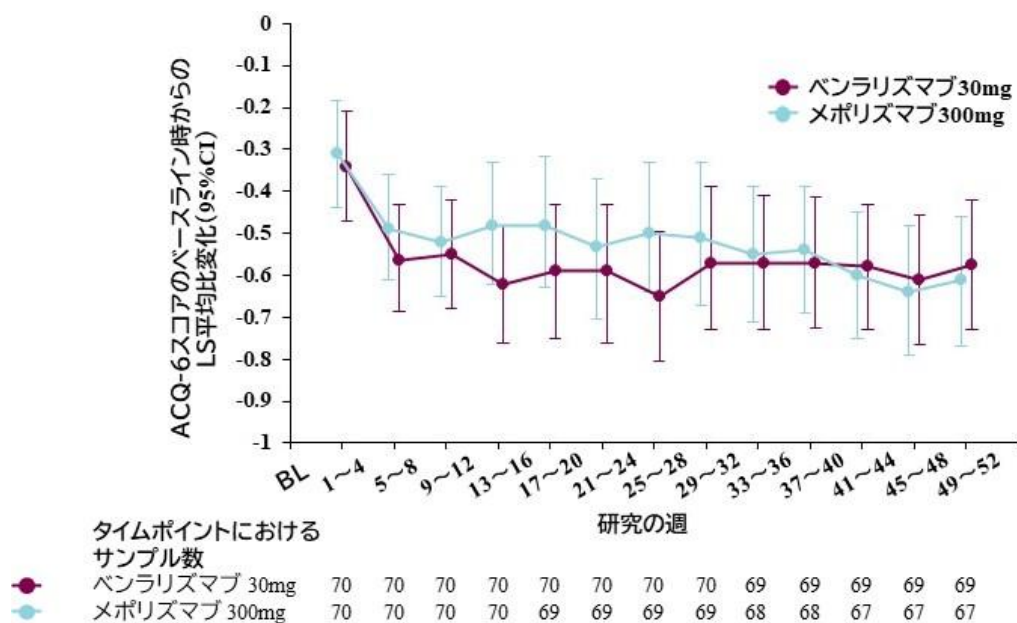


図 S10(A) ACQ-6 スコアのベースライン時からの変化

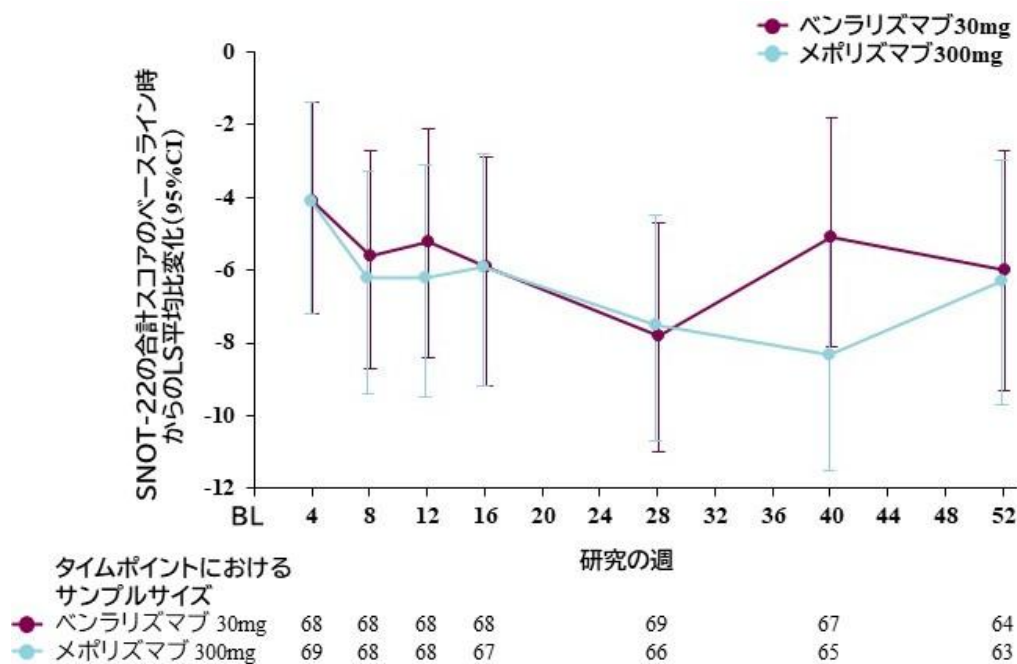


図 S10(B) SNOT-22 の合計スコアのベースライン時からの変化

縦棒は 95%信頼区間を示す。信頼区間は多重度に対して調整されておらず、治療効果の推定には使用できない。

ACQ-6 は喘息管理質問票(スコア範囲：0[完全に管理されている状態]～6[管理されておらず深刻な状態]、喘息における臨床的に意味のある最小差=0.5)、LS は最小二乗、SNOT-22 は副鼻腔自覚症状検査 22 質問票(スコア範囲：0～110、スコアが高いほど副鼻腔炎関連の健康負荷が大きい、SNOT-22 の合計スコアにおける臨床的に意味のある最小差=8.9)を示す。

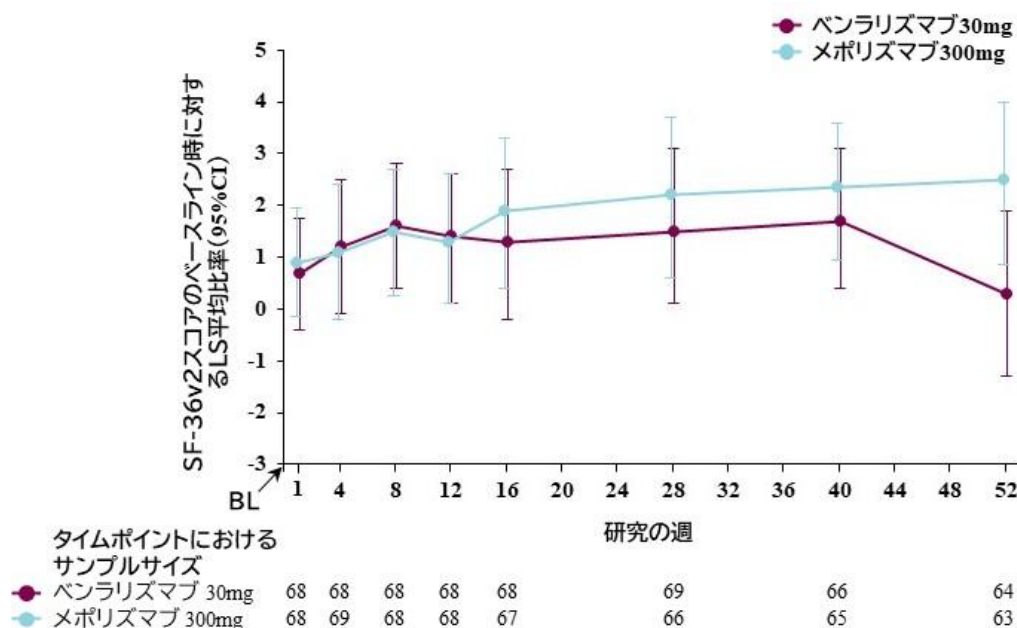


図 S11(A) SF-36v2 における身体的側面のベースライン時からの平均の経時変化

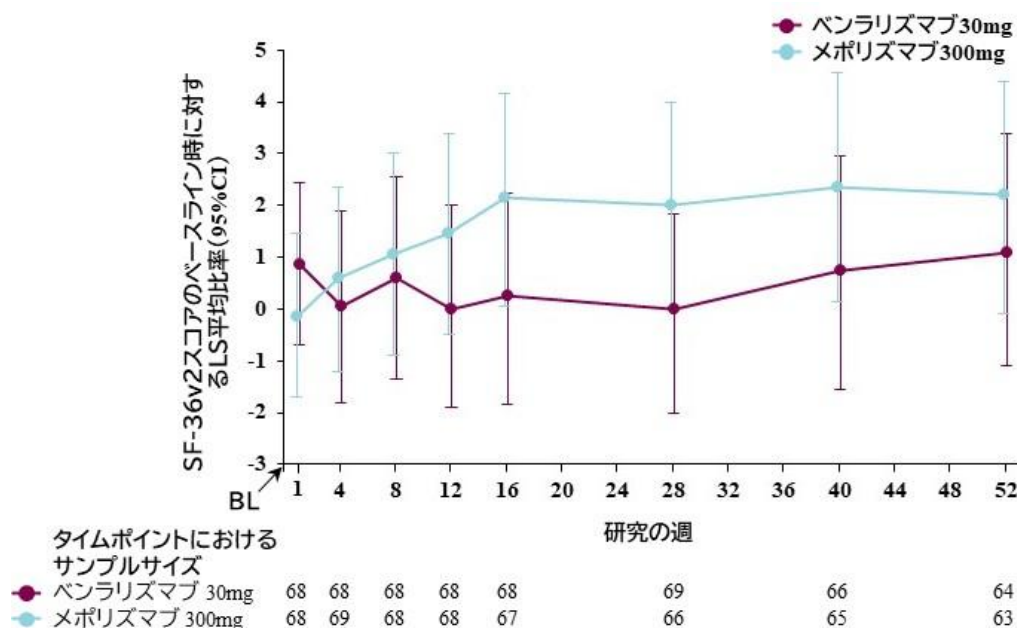


図 S11(B) SF-36v2 における精神的側面のベースライン時からの平均の経時変化

縦棒は 95%信頼区間を示す。信頼区間は多重度に対して調整されておらず、治療効果の推定には使用できない。

LS は最小二乗、SF-36v2 は健康状態スタディ 36 項目略式バージョン 2(範囲：0～100、スコアが高いほど健康状態が良好である)を示す。

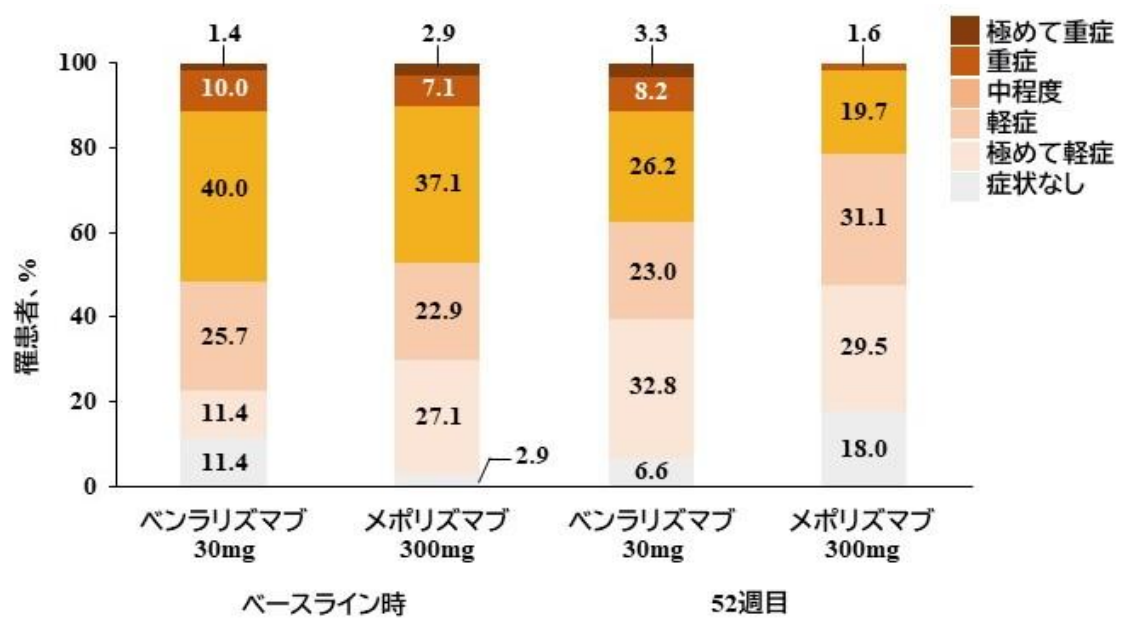


図 S12 ベースライン時と 52 週目における PGI-S カテゴリー

PGI-S は罹患者が感じている重症度の印象全般を示す。

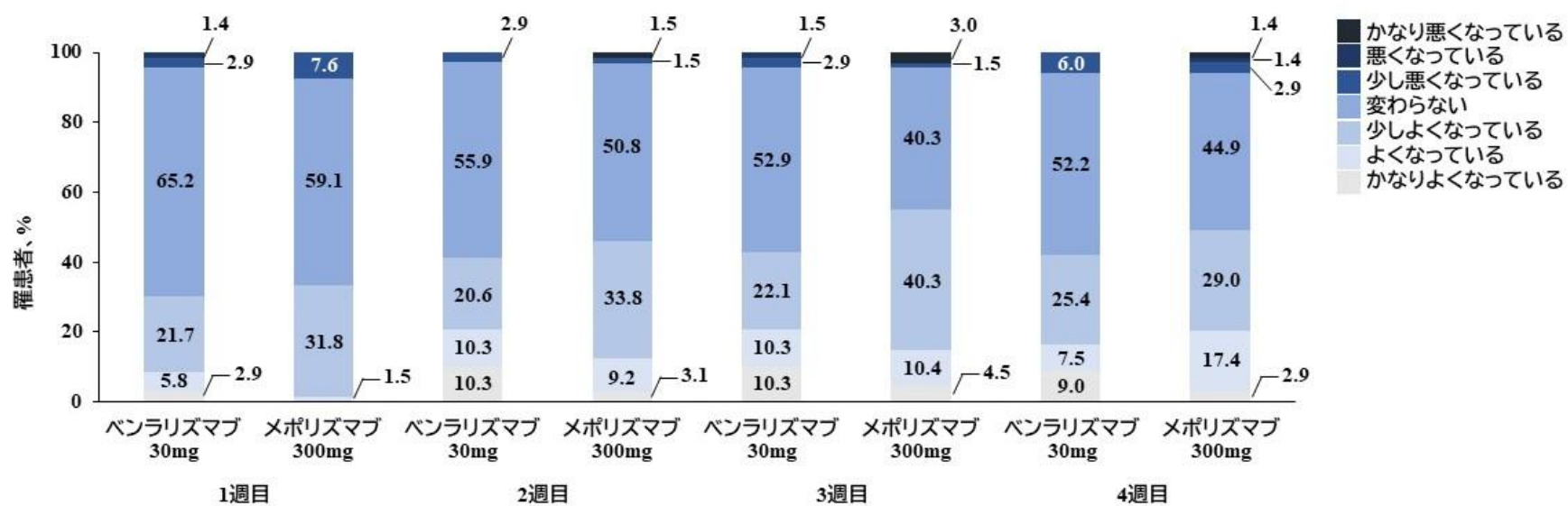


図 S13 1 週目から 4 週目にかけての PGI-S カテゴリー

PGI-S は罹患者が感じている重症度の印象全般を示す。

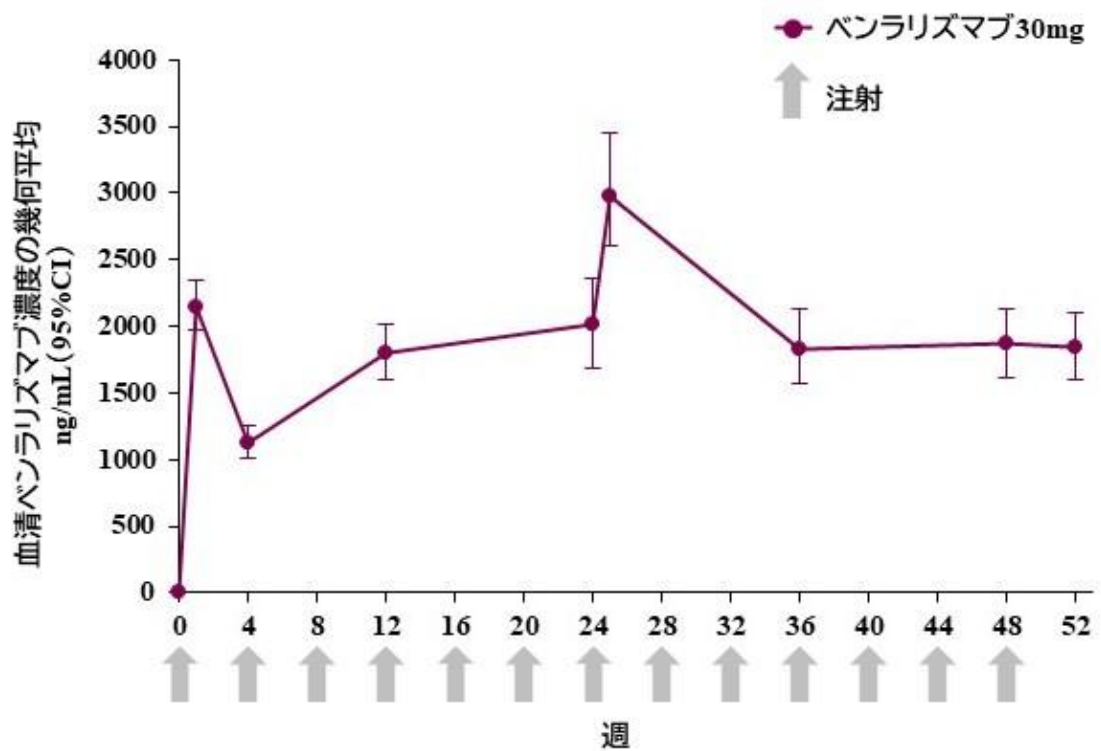


図 S14 血清ベンラリズマブ濃度(ng/mL、PK 分析セット)

1 週目と 25 週目のピークは治療投与の 1 週間後に見られ、その他のデータ・ポイントは治療投与の 4 週間前に見られる。

CI は信頼区間、PK は薬物動態を示す。

補足的な表

表 S1 研究参加者が治療期間中に受けた標準のケア・セラピー

標準のケア・セラピー	ベンラリズマブ 30mg(N=70)	メボリズマブ 300mg(N=70)	合計 (N=140)
全身性糖質コルチコイド、人数(%)			
プレドニゾン	48(68.6)	41(58.6)	89(63.6)
プレドンゾロン	23(32.9)	28(40.0)	51(36.4)
メチルプレドニゾロン	2(2.9)	4(5.7)	6(4.3)
ヒドロコルチソン	1(1.4)	0	1(0.7)
他の免疫抑制療法、人数(%)			
アザチオプリン	15(21.4)	13(18.6)	28(20.0)
メトトレキサート	7(10.0)	5(7.1)	12(8.6)
ミコフェノール酸モフェチル	4(5.7)	3(4.3)	7(5.0)
メトトレキサートナトリウム	1(1.4)	1(1.4)	2(1.4)
ヒドロキシクロロキン	0	1(1.4)	1(0.7)

複数の薬剤を服用している罹患者は、各 ATC 分類および優先用語ごとに 1 回ずつカウントされた。
ATC は解剖治療化学分類法を示す。

表 S2 研究参加者の代表性

カテゴリー	記述
調査疾患	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)
関連する特別な考慮事項	
性別とジェンダー	EGPA において性別による差は報告されていないが、本研究および過去の研究では女性被験者がわずかに多かった。本研究の母集団は、EGPA の臨床試験および疾患全体から予想される母集団を代表している。
年齢	EGPA はあらゆる年齢で発症する可能性があるが、小児では極めて稀である。診断時の平均年齢は 35～50 歳である。
人種や民族	知られている差はない
地理	知られている差はない
他の考慮事項	なし
本試験の全体的な代表性	本研究の母集団は、EGPA 臨床試験および疾患全体から予測される母集団を代表している。私たちの母集団の試験対象罹患患者基準は喘息の診断歴を必要としたが、これは EGPA におけるメボリズマブの過去のプラセボ対照試験と一致していた。

表 S3 36 週目と 48 週目に寛解を達成した罹患者の割合、ベンラリズマブ vs 過去のプラセボ(過去のプラセボ対照メボリズマブ試験より)、およびメボリズマブ vs 過去のメボリズマブ(MIRRA 試験より)の治療比較

治療群	寛解を達成した罹患者 人数(%)	割合の差、%(95%CI)
ベンラリズマブ 30mg(<i>n</i> =70)	40(57.1)	54.2
過去のプラセボ(<i>n</i> =68)	2(2.9)	(41.93~66.47)
メボリズマブ 300mg(<i>n</i> =70)	40(57.1)	24.8
過去のメボリズマブ 300mg(<i>n</i> =68)	22(32.4)	(8.73~40.85)

注：MANDARA 試験で寛解した罹患者の割合は調整されていない割合であるのに対し、図 2 の割合はベースライン期の共変量で調整されたモデルである。

寛解は BVAS=0 かつ OGC 投与量 \leq 4mg/日と定義した(ある罹患者が、寛解を達成し、それに続く任意の時点で、4mg/日以上 OGC 投与量の増薬、またはその他の重大な臨床的介入や検査を要しない BVAS=1 を達成している場合、その罹患者は寛解が持続しているとみなした)。

OGC 投与量は、投与理由に拘わらずプレドニゾンまたはプレドニゾロンの 1 日投与量として算出した。プラセボおよびメボリズマブ投与後に寛解した罹患者の過去の割合は、第Ⅲ相試験 MIRRA で観察された罹患者から収集された。

信頼区間は多重度に対して調整されておらず、治療効果の推定には使用できない。

BVAS はバーミンガム血管炎活動性スコア(範囲：0~63、総合スコアが高いほど疾患は重篤である)、CI は信頼区間、OGC は経口糖質コルチコイドを示す。

表 S4 二重盲検フェーズを通じて蓄積された寛解期間

カテゴリー	治療群	既定の蓄積された寛解期間を有する罹患者、人数(%)					グループ間比較* オッズ比(95%CI)
		0 週間	0～12 週間	12～24 週間	24～36 週間	≧36 週間	
寛解	ベンラリズマブ 30mg(<i>n</i> =70)	9(12.9)	13(18.6)	8(11.4)	20(28.6)	20(28.6)	13.2(0.72～2.40)
	メポリズマブ 300mg(<i>n</i> =70)	15(21.4)	10(14.3)	8(11.4)	19(27.1)	18(25.7)	
OGC 投与量≦4mg/日	ベンラリズマブ 30mg(<i>n</i> =70)	9(12.9)	11(15.7)	9(12.9)	19(27.1)	22(31.4)	1.27(0.70～2.31)
	メポリズマブ 300mg(<i>n</i> =70)	12(17.1)	12(17.1)	8(11.4)	18(25.7)	20(28.6)	
BVAS=0	ベンラリズマブ 30mg(<i>n</i> =70)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.9)	6(8.6)	62(88.6)	1.50(0.54～4.15)
	メポリズマブ 300mg(<i>n</i> =70)	0(0.0)	2(2.9)	2(2.9)	7(10.0)	59(84.3)	
EULAR が定義した寛解	ベンラリズマブ 30mg(<i>n</i> =70)	2(2.9)	2(2.9)	5(7.1)	16(22.9)	45(64.3)	1.12(0.55～2.29)
	メポリズマブ 300mg(<i>n</i> =70)	4(5.7)	3(4.3)	4(5.7)	15(21.4)	44(62.9)	

*オッズ比とその 95%信頼区間は比例オッズ・モデルを用いて推定した。このモデル内の共変量には治療群、ベースライン時の OGC 投与量、ベースライン時の BVAS、地域、が含まれている。オッズ比>1 はベンラリズマブが有利であることを意味する。信頼区間は多重度に対して調整されておらず、治療効果の推定には使用できない。

寛解は BVAS=0 かつ OGC 投与量≦4mg/日と定義した(ある罹患者が、寛解を達成し、それに続く任意の時点で、4mg/日以上の OGC 投与量の増薬、またはその他の重大な臨床的介入や検査を要しない BVAS=1 を達成している場合、その罹患者は寛解が持続しているとみなした)。

EULAR が定義した寛解は、BVAS=0 かつ OGC 投与量≦7.5mg/日と定義した(ある罹患者が、寛解を達成し、それに続く任意の時点で、7.5mg/日以上の OGC 投与量の増薬、またはその他の重大な臨床的介入や検査を要しない BVAS=1 を達成している場合、その被験者は寛解が持続しているとみなした)。

OGC 投与量は、投与理由に拘わらずプレドニゾンまたはプレドニゾロンの 1 日投与量として算出した。

BVAS はバーミンガム血管炎活動性スコア(範囲：0～63、総合スコアが高いほど疾患は重篤である)、CI は信頼区間、OGC は経口糖質コルチコイドを示す。

表 S5 二重盲検研究期間中に深刻な再燃を経験した罹患者

	ベンラリズマブ 30mg (n=70)	メボリズマブ 300mg (n=70)
少なくとも 1 つの深刻な再燃、人数(%)	0	3(4.3)
罹患者あたりの深刻な再燃、人数(%)		
0	70(100)	67(95.7)
1	0	2(2.9)
2	0	1(1.4)
≧3	0	0
罹患者あたりの年換算の深刻な再燃率		
平均(SD)	0.00(0.000)	0.05(0.277)
中央値(範囲)	0.00(0.0~0.0)	0.00(0.0~2.0)

年換算の再燃率=365.25×再燃の合計人数/治療群における経過観察の合計(日数)。

再燃は、活動性血管炎(BVAS>0)、または ACQ-6 スコアにおいて対応する悪化を伴う活動性喘息症状および/またはその徴候、または「副鼻腔症状質問票」の少なくとも 1 つの質問において対応する悪化、OGC 療法の増薬、免疫抑制剤の増加または追加、或いは EGPA 悪化に関連する入院、を伴う活動性鼻疾患および/または副鼻腔疾患、を特徴とする活動性疾患の悪化または持続と定義する。

深刻な再燃は、臓器または生命を脅かす EGPA イベント、または BVAS≧6(再燃が認められた際に、全身症状に加えて少なくとも 2 つの臓器系が関与していること(例えば、筋肉痛、関節痛/関節炎、>38°C の発熱または>2 kg の体重減少))、または入院を必要とする喘息の再発、または入院を必要とする副鼻腔炎の再発、と定義する。

ACQ-6 は喘息管理質問票(6 項目バージョン)(スコア範囲: 0[完全に管理されている状態]~6[管理されておらず深刻な状態]、喘息における臨床的に意味のある最小差=0.5)、BVAS はバーミングハム血管炎活動性スコア(範囲: 0~63、総合スコアが高いほど疾患は重篤である)、EGPA は好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、OGC は経口糖質コルチコイド、SD は標準偏差を示す。

表 S6 48 週目から 52 週目にかけての 1 日 OGC 投与量

	ベンラリズマブ 30mg (n=70)	メボリズマブ 300mg (n=70)	オッズ比 (95%CI)
48 週目から 52 週目にかけての平均の 1 日 OGC 投与量、mg			
0	20(41.4)	19(27.1)	
0～4	19(27.1)	30(42.9)	1.38
4～7.5	15(21.4)	13(18.6)	(0.75～2.54)
>7.5	7(10.0)	8(11.4)	
48 週目から 52 週目にかけての平均の 1 日 OGC 投与量のベースライン時からの減薬、人数(%)			
減薬なし/IP の中止	3(4.3)	7(10.0)	
<25%減薬	0(0.0)	2(2.9)	
25～50%減薬	8(11.4)	9(12.9)	1.76
50～75%減薬	19(27.1)	17(24.3)	(0.96～3.22)
75～100%減薬	11(15.7)	17(24.3)	
100%減薬	29(41.4)	18(25.7)	

OGC 投与量は、投与理由に拘わらずプレドニゾンまたはプレドニゾロンの 1 日投与量として算出した。平均の 1 日 OGC 投与量と%減薬のオッズ比、および関連する 95%CI は、治療群、ベースライン時の OGC 投与量、ベースライン時の BVAS、地域、を共変量とする比例オッズ・モデルを用いて推定した。信頼区間は多重度に対して調整されておらず、治療効果の推定には使用できない。

BVAS はバーミンガム血管炎活動性スコア(範囲：0～63、総合スコアが高いほど疾患は重篤である)、CI は信頼区間、IP は治験薬、OGC は経口糖質コルチコイドを示す。

表 S7 血中好酸球数の減少が ≤ 30 細胞/ μL である罹患者の調整後割合

週	ベンラリズマブ 30mg (n=70)	メボリズマブ 300mg (n=70)	治療効果 減少比の差(95%CI)
1	51.5	12.1	39.45(25.51~53.40)
4	56.0	12.8	43.26(29.27~57.25)
8	68.5	13.5	55.07(41.58~68.57)
12	64.4	16.8	47.59(33.26~61.91)
16	68.2	26.2	41.93(26.58~57.27)
20	68.0	20.7	47.26(32.80~61.72)
24	57.8	19.2	38.55(23.23~53.88)
25	55.9	18.3	37.64(22.16~53.12)
28	68.4	21.6	46.72(32.06~61.37)
32	59.8	20.8	39.03(23.47~54.58)
36	61.4	12.4	49.01(35.57~62.44)
40	70.2	16.9	53.31(39.18~67.44)
44	66.6	14.9	51.66(37.20~66.12)
48	66.1	18.6	47.55(32.73~62.38)
52	69.4	16.5	52.88(39.04~66.72)

減少した罹患者の割合、その差(ベンラリズマブーメボリズマブ)、および 95%CI は、ロジスティック回帰モデルにおける周辺標準化法を用いて推定した。このモデル内の共変量には、治療群、ベースライン時の OGC 投与量、ベースライン時の BVAS、ベースライン時の好酸球数、地域、が含まれている。信頼区間は多重度に対して調整されておらず、治療効果の推定には使用できない。

BVAS はバーミンガム血管炎活動性スコア(範囲: 0~63、総合スコアが高いほど疾患は重篤である)、CI は信頼区間、OGC は経口糖質コルチコイドを示す。

表 S8 血中好酸球数の減少が<150 細胞/ μ L である罹患者の調整後割合

週	ベンラリズマブ 30mg (n=70)	メボリズマブ 300mg (n=70)	治療効果 減少比の差(95%CI)
1	94.1	76.1	17.96(7.28~28.64)
4	92.2	91.1	1.06(-8.00~10.11)
8	97.7	99.2	-1.47(-4.40~1.46)
12	99.2	99.2	-0.01(-0.03~0.01)
16	95.9	94.7	1.19(-4.76~7.14)
20	98.3	94.2	4.13(-2.07~10.34)
24	93.0	92.1	0.90(-8.90~10.70)
25	88.5	98.8	-10.30(-18.40~-2.19)
28	96.8	93.8	3.04(-3.96~10.04)
32	95.2	97.0	-1.81(-8.55~4.92)
36	94.0	95.5	-1.57(-8.80~5.67)
40	98.6	100.0	-1.36(-4.32~1.60)
44	96.9	98.3	-1.45(-6.76~3.86)
48	96.7	96.9	-0.22(-6.36~5.91)
52	95.5	98.7	-3.21(-8.91~2.49)

減少した罹患者の割合、その差(ベンラリズマブーメボリズマブ)、および 95%CI は、ロジスティック回帰モデルにおける周辺標準化法を用いて推定した。このモデル内の共変量には、治療群、ベースライン時の OGC 投与量、ベースライン時の BVAS、ベースライン時の好酸球数、地域、が含まれている。信頼区間は多重度に対して調整されておらず、治療効果の推定には使用できない。

BVAS はバーミンガム血管炎活動性スコア(範囲: 0~63、総合スコアが高いほど疾患は重篤である)、CI は信頼区間、OGC は経口糖質コルチコイドを示す。

表 S9 血中好酸球数がベースライン時から $\geq 90\%$ 減少した罹患者の調整後割合

週	ベンラリズマブ 30mg (n=70)	メボリズマブ 300mg (n=70)	治療効果 減少比の差(95%CI)
1	34.5	2.4	32.08(20.16~44.00)
4	33.3	7.5	25.81(14.89~36.74)
8	51.2	15.0	36.23(23.54~48.92)
12	47.6	13.3	34.33(21.97~46.68)
16	55.8	17.8	38.05(25.80~50.29)
20	53.1	17.4	35.71(23.05~48.36)
24	41.2	14.2	27.00(13.46~40.54)
25	43.5	17.6	25.88(12.10~39.66)
28	61.7	16.8	44.88(31.83~57.94)
32	46.3	17.8	28.56(16.26~40.86)
36	47.0	13.9	33.13(21.31~44.94)
40	53.5	17.5	36.00(23.27~48.72)
44	47.4	13.8	33.56(21.68~45.44)
48	44.7	22.2	22.50(9.67~35.34)
52	60.5	14.0	46.52(34.70~58.34)

減少した罹患者の割合、その差(ベンラリズマブーメボリズマブ)、および 95%CI は、ロジスティック回帰モデルにおける周辺標準化法を用いて推定した。このモデル内の共変量には、治療群、ベースライン時の OGC 投与量、ベースライン時の BVAS、ベースライン時の好酸球数、地域、が含まれている。信頼区間は多重度に対して調整されておらず、治療効果の推定には使用できない。

BVAS はバーミンガム血管炎活動性スコア(範囲: 0~63、総合スコアが高いほど疾患は重篤である)、CI は信頼区間、OGC は経口糖質コルチコイドを示す。

表 S10 臨床学的有益性と完全奏功を達成した罹患者の割合

	治療	罹患者、人数(%)	罹患者の調整後割合(%)	罹患者の割合の差(95%CI)
臨床学的利便性を達成				
臨床学的有益性	ベンラリズマブ 30mg(N=70)	66(94.3)	94.4	4.60(-4.22～13.41)
(OGC 投与量≦4mg/日閾値)*	メポリズマブ 300mg(N=70)	63(90.0)	89.8	
臨床学的有益性	ベンラリズマブ 30mg(N=70)	68(97.1)	97.3	-1.13(-5.86～3.59)
(OGC 投与量≦7.5mg/日閾値)*	メポリズマブ 300mg(N=70)	69(98.6)	98.5	
完全奏功を達成				
完全奏功	ベンラリズマブ 30mg(N=70)	43(61.4)	62.5	7.90(-7.32～23.12)
(OGC 投与量≦4mg/日閾値)*	メポリズマブ 300mg(N=70)	39(55.7)	54.6	
完全奏功	ベンラリズマブ 30mg(N=70)	45(64.3)	64.9	6.93(-8.42～22.28)
(OGC 投与量≦7.5mg/日閾値)*	メポリズマブ 300mg(N=70)	41(58.6)	57.9	

*寛解の定義に関連する OGC 投与量。

臨床学的利便性は以下の**いずれか**に該当し、完全奏効は以下の**すべて**に該当するものとして定義される。①任意の時点における寛解、②48 週目から 52 週目にかけて平均の 1 日 OGC(プレドニゾン/プレドニゾロン)投与量の \geq 50%減少、③二重盲検治療期間中の EGPA 再燃なし。

罹患者の割合、その差(ベンラリズマブーメボリズマブ)、および 95%CI は、ロジスティック回帰モデルにおける周辺標準化法を用いて推定した。このモデル内の共変量には、治療群、ベースライン時の OGC 投与量、ベースライン時の BVAS、地域、が含まれている。信頼区間は多重度に対して調整されておらず、治療効果の推定には使用できない。

OGC 投与量は、投与理由に拘わらずプレドニゾンまたはプレドニゾロンの 1 日投与量として算出した。

BVAS はバーミンガム血管炎活動性スコア(範囲：0～63、総合スコアが高いほど疾患は重篤である)、CI は信頼区間、OGC は経口糖質コルチコイドを示す。

表 S11 SSQ スコアとタイムポイントごとのベースラインからの変化

症状	タイムポイント	ベンラリズマブ 30mg(N=70)		メボリズマブ 300mg(N=70)	
		SSQ スコア 平均±SD	ベースライン時からの変化 平均±SD	SSQ スコア 平均±SD	ベースライン時からの変化 平均±SD
鼻水	ベースライン時	1.0±0.85		1.2±1.00	
	49～52 週目	1.2±0.98	0.2±1.13	1.0±0.96	-0.1±0.97
後鼻漏	ベースライン時	1.1±1.00		1.2±1.06	
	49～52 週目	1.1±0.96	-0.0±1.09	1.0±0.95	-0.1±0.93
顔面痛/顔面圧迫	ベースライン時	0.7±0.95		0.6±0.94	
	49～52 週目	0.7±0.90	0.0±0.86	0.6±0.87	0.0±0.73
味覚/嗅覚の喪失 または減少	ベースライン時	1.3±1.32		1.2±1.43	
	49～52 週目	1.5±1.40	0.2±1.30	1.1±1.35	-0.0±1.13
鼻の閉塞/詰まり	ベースライン時	1.3±1.07		1.4±1.15	
	49～52 週目	1.5±1.07	0.2±1.18	1.3±1.03	-0.0±0.94

SD は標準偏差、SSQ は副鼻腔症状質問票(スコアは 0～4 で、スコアが高いほど重篤である)を示す。

表 S12 ベースライン時と 52 週間の WPAI-GH の常習的欠勤スコアとプレゼンティーズム・スコア、およびベースライン時からの変化

評価項目	タイムポイント	ベンラリズマブ 30mg(N=70)		メボリズマブ 300mg(N=70)	
		人数	WPAI-GH、平均±SD	人数	WPAI-GH、平均±SD
健康上の問題による損失時間、平均(SD)	ベースライン時	34	4.2±8.31	37	8.0±14.86
	4 週目	36	6.3±14.27	33	3.9±8.44
	8 週目	34	6.2±12.75	33	3.8±9.93
	12 週目	35	7.5±14.20	31	2.7±7.42
	16 週目	33	10.0±15.59	32	6.1±12.78
	28 週目	33	6.4±11.85	33	6.8±13.06
	40 週目	30	3.7±10.26	31	2.4±7.44
	52 週目	32	6.8±12.47	29	5.5±18.24
	ベースライン時	34	34.0±12.07	37	30.3±20.21
実際の労働時間、平均(SD)	4 週目	36	31.9±14.78	33	36.3±13.46
	8 週目	34	33.3±12.01	33	35.8±13.32
	12 週目	35	28.2±15.78	31	30.7±16.84
	16 週目	33	30.3±14.21	32	33.4±15.24
	28 週目	33	31.9±14.52	33	34.1±15.76
	40 週目	30	33.4±17.24	31	30.1±16.22
	52 週目	32	34.6±15.64	29	34.7±16.76
	ベースライン時	34	9.73±18.540	37	19.06±35.294
	4 週目	36	11.93±25.428	33	9.42±20.028
常習的欠勤、%	8 週目	34	11.75±21.872	33	7.13±16.656
	12 週目	35	15.33±28.893	31	6.49±16.300
	16 週目	33	19.43±29.928	32	10.08±19.014
	28 週目	33	14.65±22.392	33	14.00±26.259
	40 週目	30	6.18±15.168	31	7.91±21.393
	52 週目	32	15.49±25.800	29	7.55±20.532

プレゼンティーイズム、%	ベースライン時	33	30.00±23.049	31	16.77±22.119
	4 週目	33	22.12±20.118	32	19.69±24.027
	8 週目	33	26.06±24.231	32	23.13±25.708
	12 週目	30	23.33±20.567	29	20.34±24.565
	16 週目	30	27.67±25.008	31	18.71±21.870
	28 週目	32	26.88±24.021	31	20.32±25.623
	40 週目	26	19.23±25.127	27	17.04±20.905
	52 週目	30	28.00±30.671	27	15.19±18.265

SD は標準偏差、WPAI-GH は仕事の生産性と活動障害の健康全般質問票(スコアは障害率として表され、数値が高いほど障害が大きい)を示す。

表 S13 ベンラリズマブに対する抗薬物抗体反応

<i>n/N(%)</i>	ベンラリズマブ 30mg(<i>N</i> =70)
ADA 陰性(すべての外来、ベースライン時、ベースライン後)	61/67(91.0)
ベースライン時および/またはベースライン後に ADA 陽性	6/67(9.0)
ベースライン時のみ ADA 陽性	0/67(0.0)
ベースライン時とベースライン以降のいずれも ADA 陽性	0/67(0.0)
治療創発性 ADA 陽性/ADA 発生*	6/67(9.0)
治療誘発性 ADA 陽性†	6/67(9.0)
治療増強性 ADA 陽性‡	0/67(0.0)
非治療創発性 ADA 陽性§	0/67(0.0)
持続的に ADA 陽性¶	3/67(4.5)
一時的に ADA 陽性**	3/67(4.5)
「ベースライン後の最大抗体価>ベースライン後の最大抗体価の中央値」となる治療創発性 ADA 陽性††	1/67(1.5)
nAb 罹患‡‡	1/67(1.5)
nAb 発生§§	1/67(1.5)

ベンラリズマブ群のみににおいて抗薬物抗体を評価した。

* ベースライン後に陽性の結果であって、治療誘発性 ADA 陽性または治療増強性 ADA 陽性のいずれか。

† ベースライン時に ADA 陰性であり、ベースライン後に少なくとも 1 回 ADA 陽性と評価されたとき、治療誘発性 ADA 陽性と定義する。

‡ ベースライン時に ADA 陽性であり、ベースライン時の抗体価がベースライン後の 1 回の評価において分析の変動を超えて(すなわち ≥ 4 倍)増強されたとき、治療増強性 ADA 陽性と定義する。

§ ADA 陽性だが、治療創発性 ADA 陽性の上記条件を満たさないとき、非治療創発性 ADA 陽性と定義する。

¶ ベースライン時に ADA 陰性であり、ベースライン後の ≥ 2 の評価において ADA 陽性(最初の陽性と最後の陽性の間隔が ≥ 16 週間)、またはベースライン後の最後の評価で ADA 陽性であるとき、持続的に ADA 陽性と定義する。

** ベースライン時に ADA 陰性であり、ベースライン後の ≥ 1 の評価において ADA 陽性だが、「持続的に陽性」の条件を満たさないとき、一時的に ADA 陽性と定義する。

†† ベースライン後の最大抗体価の中央値は、ADA 陽性のそれぞれの罹患患者のベースライン後の最大抗体価に基づいて算出する。

‡‡ ベースライン時および/またはベースライン後を含むいずれかの外来において nAb 陽性のとき、nAb 罹患と定義する。

§§ ベースライン時に nAb 陰性(またはベースライン時に ADA 陰性)であり、ベースライン後いずれかの外来において nAb 陽性のとき、nAb 発生と定義する。

ADA は抗薬物抗体、nAb は中和抗体を示す。

表 S14 ペンラリズマブに対する抗薬物抗体反応に基づく、36 週目と 48 週目の寛解

	ペンラリズマブ 30mg(N=70)					
	ADA 陰性	治療創発性 ADA 陽性*	持続的な ADA 陽性†	一時的な ADA 陽性‡	「ベースライン後の最大抗体価>ベースライン後の最大抗体価の中央値」となる治療創発性 ADA 陽性§	nAb 陽性¶
寛解、n/N	34/61	3/6	3/3	0/3	1/1	1/1
EULAR が定義した寛解、n/N	47/61	5/6	3/3	2/3	1/1	1/1

ペンラリズマブ群のみにおいて抗薬物抗体を評価した。

* ベースライン後に陽性の結果であって、治療誘発性 ADA 陽性または治療増強性 ADA 陽性のいずれか。

† ベースライン時に ADA 陰性であり、ベースライン後の ≥ 2 の評価において ADA 陽性(最初の陽性と最後の陽性の間隔が ≥ 16 週間)、またはベースライン後の最後の評価で ADA 陽性であるとき、持続的に ADA 陽性と定義する。

‡ ベースライン時に ADA 陰性であり、ベースライン後の ≥ 1 の評価において ADA 陽性だが、「持続的に陽性」の条件を満たさないとき、一時的に ADA 陽性と定義する。

§ ベースライン後の最大抗体価の中央値は、ADA 陽性のそれぞれの罹患者のベースライン後の最大抗体価に基づいて算出する。

¶ ベースライン時および/またはベースライン後を含むいずれかの外来において nAb 陽性

ADA は抗薬物抗体、nAb は中和抗体を示す。

寛解は BVAS=0 かつ OGC 投与量 $\leq 4\text{mg/日}$ と定義した(ある罹患者が、寛解を達成し、それに続く任意の時点で、 4mg/日 以上の OGC 投与量の増薬、またはその他の重大な臨床的介入や検査を要しない BVAS=1 を達成している場合、その罹患者は寛解が持続しているとみなした)。

EULAR が定義した寛解は、BVAS=0 かつ OGC 投与量 $\leq 7.5\text{mg/日}$ と定義した(ある罹患者が、寛解を達成し、それに続く任意の時点で、 7.5mg/日 以上の OGC 投与量の増薬、またはその他の重大な臨床的介入や検査を要しない BVAS=1 を達成している場合、その被験者は寛解が持続しているとみなした)。OGC 投与量は、投与理由に拘わらずブレドニゾンまたはブレドニゾロンの 1 日投与量として算出した。

表 S15 優先用語ごとの最も一般的な有害事象(各治療群における罹患者の>3%)

国際医薬用語集の優先用語、人数(%)	ベンラリズマブ 30mg (N=70)	メボリズマブ 300mg (N=70)
すべての有害事象	51(72.9)	61(87.1)
COVID-19	15(21.4)	19(27.1)
頭痛	12(17.1)	11(15.7)
関節痛	12(17.1)	8(11.4)
鼻咽頭炎	6(8.6)	10(14.3)
副鼻腔炎	5(7.1)	8(11.4)
倦怠感	5(7.1)	6(8.6)
気管支炎	5(7.1)	5(7.1)
細菌性副鼻腔炎	5(7.1)	3(4.3)
上気道感染症	4(5.7)	4(5.7)
インフルエンザ様疾患	4(5.7)	3(4.3)
吐き気	1(1.4)	6(8.6)
ウィルス性上気道感染症	1(1.4)	6(8.6)
無力症	6(8.6)	0(0.0)
高血圧	1(1.4)	5(7.1)
注射部位腫脹	2(2.9)	4(5.7)
注射部位の痛み	3(4.3)	3(4.3)
驚口瘡	2(2.9)	4(5.7)
発疹	4(5.7)	2(2.9)
尿路感染	5(7.1)	1(1.4)
背痛	2(2.9)	3(4.3)
下痢	2(2.9)	3(4.3)
筋肉痛	4(5.7)	1(1.4)
皮膚裂傷	1(1.4)	4(5.7)
歯の感染症	3(4.3)	2(2.9)
腹痛	0(0.0)	4(5.7)
副腎機能障害	1(1.4)	3(4.3)
喘息	1(1.4)	3(4.3)
打撲傷	1(1.4)	3(4.3)
筋痙攣	3(4.3)	1(1.4)
四肢の痛み	0(0.0)	4(5.7)
鼻炎	1(1.4)	3(4.3)
嘔吐	1(1.4)	3(4.3)
便秘	3(4.3)	0(0.0)
带状疱疹	0(0.0)	3(4.3)
骨減少	0(0.0)	3(4.3)

同一の優先用語で複数の事象を有する罹患者は、当該優先用語において 1 回のみのカウントとした。複数の優先用語で事象を有する罹患者は、各優先用語においてそれぞれ 1 回のみのカウントとした。

COVID-19 は 2019 年コロナウイルス感染症、MedDRA v26.0 は国際医薬用語集バージョン 26.0 を示す。