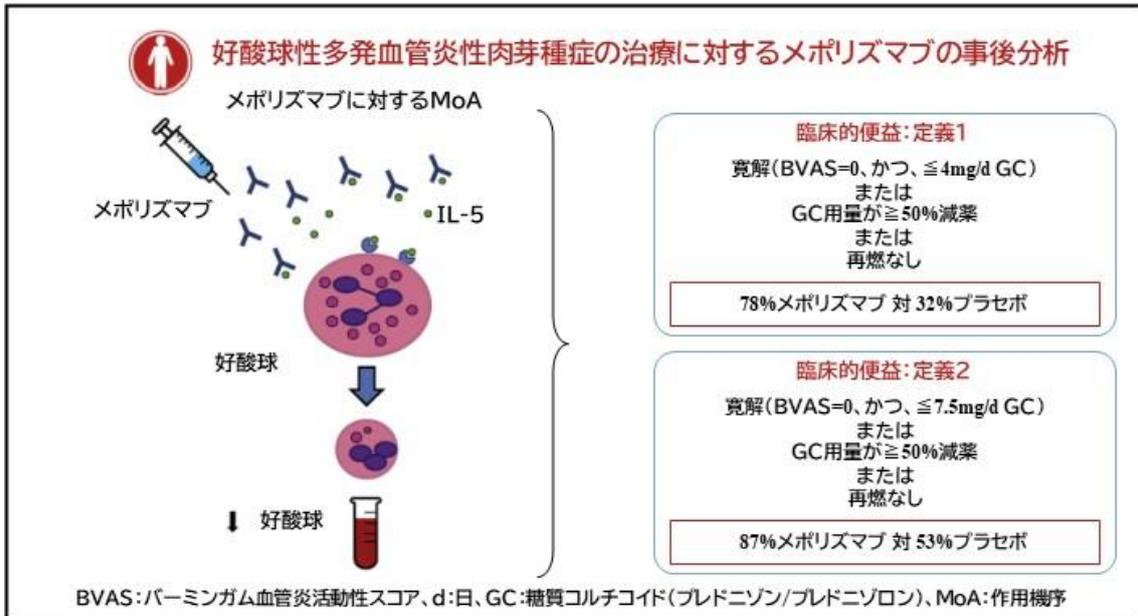


好酸球性多発血管炎性肉芽腫症罹患者がメボリズマブ治療から得られる臨床的便益の評価
 ジョナサン・スタインフェルド、エリック・ブラッドフォード、ジュディス・ブラウン、ス
 テファン・マレット、スティーブン・ヤンシー、プラヴィーン・アクトータ、マリア・シド、
 ジェラルド・グライヒ、デイビッド・ジェイン、パニーズ・クーリー、キャロル・ラングフ
 ォード、ピーター・メルケル、フランク・ムーシグ、ウルリッヒ・スペックス、ピーター・
 ウェラー、マイケル・ウェクスラー



図を用いた概要

背景:最近の第III相試験(NCT02020889)で、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)罹患者について、プラセボ治療の19%に対してメボリズマブ治療の53%がプロトコル定義の寛解を達成した。

目的:寛解、経口糖質コルチコイド(OGC)用量の減薬、EGPA再燃を含む、便益の包括的な定義を用いて、EGPA罹患者におけるメボリズマブの臨床的便益を事後調査することを目的とする。

方法:無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群試験で、4週間以上、安定してOGC(プレドニゾン/プレドニソン、 $\geq 7.5\sim 50\text{mg/d}$)を投与できる再燃性/難治性EGPA罹患者を募集した。罹患者は4週間おきに300mgの皮下メボリズマブまたはプラセボを52週間投与された。臨床的便益は、事後的に以下のように—任意の時点での寛解(2つの定義を使用)、すなわち48~52週間にOGC用量が50%以上減薬した、またはEGPA再燃がない—定義した。2つの寛解の定義は、バーミンガム血管炎活動性スコアが0、かつ、OGC用量が4mg/d以下(寛解1/臨床的便益1)または7.5mg/d以下(寛解2/臨床的便益2)である。臨床的

便益は、ベースライン時の血中好酸球数が 150 細胞/ μ L 未満、またはベースライン時の OGC 用量が 20mg/d を超える、または体重が 85kg を超える、すべての罹患者およびサブグループで評価された。

結果:メボリズマブとプラセボで、罹患者の 78%対 32%が臨床的便益 1 を経験し、罹患者の 87%対 53%が臨床的便益 2 を経験した(いずれも $P<0.001$)。好酸球数が 150 細胞/ μ L 未満のサブグループ(72%対 43%、 $P=0.033$)、体重が 85kg を超えるサブグループ(68%対 23%、 $P=0.005$)の場合、メボリズマブの罹患者の方が、プラセボの罹患者よりも多くの臨床的便益 1 を経験した。OGC が 20mg/d を超えるサブグループの場合、結果はそれほどでもないが、メボリズマブの方が優位だった(60%対 36%、 $P=0.395$)。

結論:無作為化比較試験から得たデータに臨床的便益の包括的な定義を適用したところ、EGPA 罹患者の 78%~87%がメボリズマブで便益を経験した。

以前はチャージ・スト劳斯症候群として知られていた好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)は、喘息、副鼻腔炎、血液および組織の好酸球増多、全身性壊死性血管炎を特徴とする稀な多臓器疾患である。好酸球が EGPA の病理に果たす正確な役割は依然として不明である。しかし、血中好酸球増多の証拠 — 肺、心臓、消化管の好酸球性組織浸潤、および血管内、血管外の好酸球性肉芽腫性炎症 — は、好酸球が EGPA の機序の中心であることを示唆する。

糖質コルチコイドは、アポトーシスを誘導し、生存促進シグナル伝達経路を阻害することで、血液および組織の好酸球数を減少させる。罹患者の生存が向上していることを示す長期的な研究に基づき、経口糖質コルチコイド(OGC)が現在、EGPA の第一治療として推奨されている。しかし、再燃が頻繁に起こり、多くの罹患者は OGC 用量を減薬したり、OGC 治療を中止したりできない。慢性的かつ高用量の OGC 使用は、感染リスクの増加、骨粗鬆症、二次性副腎機能不全を含む、深刻で、場合によっては取り返しのつかない副作用と関連する。高用量の OGC を短期に服用しても副作用と関連する。免疫抑制療法も、EGPA 罹患者の寛解誘導に向けて、また維持療法としても推奨される。OGC や免疫抑制療法は一般的に使用されるが、EGPA の対照試験で体系的に調査されてこなかった。更に、専門家の意見や小規模な研究では、免疫抑制剤の使用は再燃率に大きな影響を与えないことが示唆されている。再燃なし寛解を誘導する際の OGC の効果が不十分な点、そして OGC および他の免疫抑制薬に関連する重大な副作用の負荷を考慮すると、EGPA に対するより効果的で耐容性のある治療選択肢が緊急に求められる。

血液および気道の好酸球数を減少させる抗 IL-5 mAb であるメボリズマブは、EGPA 罹患者に対して考えられ得る治療法として検討されてきた。最近、再燃性および難治性 EGPA 罹患者に対するメボリズマブの有効性と安全性を 52 週間にわたって評価する第 III 相試験が実施された。この試験では 2 つの一次エンド・ポイント — 総累積寛解週数(バーミンガム血管炎活動性スコア[BVAS]が 0、かつ、OGC 用量が ≤ 4 mg/d)と、36 週目と 48 週目で寛解を

達成した罹患者の割合¹ を評価した。全体として、メボリズマブを投与された罹患者の 28%、プラセボを投与された罹患者の 3%が、24 週間以上の累積寛解を経験した。36 週目と 48 週目で寛解したのは、それぞれ 32%と 3%だった。いずれの一次エンド・ポイントを達成したものの、メボリズマブ治療群の多くの罹患者は、プロトコル定義の寛解を達成しなかった。しかし、メボリズマブ治療は、この試験で事前定義された寛解のエンド・ポイントに含まれていない臨床的便益をもたらした、という仮説が更に示されている。

プロトコル定義の寛解以外にも、EGPA 罹患者における治療の有効性を評価する場合、考慮するにあたり重要な臨床的便益の側面がいくつかある。従って、第Ⅲ相試験の一次エンド・ポイントと二次エンド・ポイントに加えて、メボリズマブ治療が臨床パラメータに及ぼす効果を特定することは、臨床医および EGPA 罹患者にとって重要である。この事後評価の目的は、元の分析で示された臨床的便益に加えて、更なる臨床的便益があるかどうかを調査することにより、EGPA におけるメボリズマブの有効性をより広く把握することである。これを行うために、3 つの治療目的¹ —寛解、OGC 用量の減薬、再燃率の低下— に基づく臨床的便益の複合した定義を用いて、罹患者の奏効を評価した。

方法

研究デザインと治療法

第Ⅲ相試験(GSK ID 115921 および NCT02020889)の研究デザインと治療スケジュールは過去に報告されている。簡単に言うと、本研究は無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群、多施設試験である。ベースライン時の 1~4 週間前に実施されたスクリーニング後、罹患者は、標準治療に加えて、52 週間にわたり(最終投与は 48 週目)、4 週間おきに 300mg の皮下メボリズマブ(グラクソ・スミスクライン社、フィラデルフィア、ペンシルベニア州)を投与する群と、プラセボを投与する群に無作為(1:1)に割り振られた。その後、8 週間の経過観察期間を設けた。罹患者の OGC 用量は、スクリーニング開始時(-4 週目)~4 週目まで一定量を維持しなければならなかったが、その後は、推奨される減薬スケジュールで、調査者が減薬できた。

罹患者

本研究に参加する罹患者は、18 歳以上であり、再燃性または難治性 EGPA の診断を少なくとも 6 ヶ月前に受け、本研究に参加する 4 週間以上前に、免疫抑制療法が追加されたかどうかにかかわらず、一定用量の OGC(プレドニゾロンまたはプレドニゾン、 $7.5 \leq \sim \leq 50 \text{mg/d}$)を服用していなければならなかった。参加者選考基準の更なる詳細は、原著論文に記載されている。

本試験はヘルシンキ宣言、医薬品の臨床試験の実施に関する基準ガイドライン、適用可能な国別要件に従って実施された。すべての参加者は、書面によるインフォームド・コンセントを提出した。元の研究は、各地域の機関審査委員会によって承認されていた。

表 1. EGPA 罹患者の人口統計学的特徴、診断的特徴、ベースライン時の特徴(as-treated な集団)

特徴	すべての罹患者 (n=136)	BEC<150	BEC≥150
		細胞/μL (n=57)	細胞/μL (n=79)
年齢(歳)、平均(SD)	48.5(13.3)	50.4(12.8)	47.1(13.6)
男性、人(%)	56(41)	28(49)	28(35)
ANCA 陽性状態、人(%)*	13(10)	5(9)	8(10)
BVAS>0、人(%)†	85(63)	35(61)	50(63)
ベースライン時の免疫抑制療法、人(%)	72(53)	34(60)	38(48)
疾患経過のいずれかの時点における EGPA 診断の際の疾患特徴の存在、人(%)			
好酸球増多を伴う喘息	136(100)	57(100)	79(100)
生検の証拠‡	56(41)	22(39)	34(43)
神経障害§	56(41)	23(40)	33(42)
非固定の肺浸潤	98(72)	43(75)	55(70)
鼻副鼻腔異常	128(94)	55(96)	73(92)
心筋症∥	20(15)	9(16)	11(14)
糸球体腎炎	1(<1)	1(2)	0
肺胞出血	4(3)	1(2)	3(4)
触知可能な紫斑	17(13)	4(7)	13(16)
ANCA 陽性	26(19)	12(21)	14(18)
再燃性疾患、人(%)	100(74)	45(79)	55(70)
難治性疾患、人(%)	74(54)	28(49)	46(58)
EGPA の診断までの期間(年)、平均(SD)	5.5(4.6)	6.1(5.0)	5.2(4.3)
診断までの免疫抑制療法、人(%)	105(77)	45(79)	60(76)
ベースライン時の OGC 用量(mg/d)、人(%)			
≤7.5	18(13)	5(9)	13(16)
7.5<~≤12	55(40)	16(28)	39(49)
12<~≤20	42(31)	21(37)	21(27)
20<	21(15)	15(26)	6(8)

ANCA：抗好中球細胞質抗体

* ミエロペルオキシダーゼまたはプロテイナーゼ 3 に対する陽性 ANCA 状態は、スクリーニング時、コーヴァンス研究所(ニュージャージー州プリンストン)と Q²ソリューションズ社(ノースカロライナ州モリスビル)で実施された免疫測定法により評価された。

‡ 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。

† 生検の証拠は、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標本と定義した。

§ 神経障害は、単発性神経障害または多発性神経障害(運動障害または神経伝導異常)と定義した。

∥ 心筋症の存在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。

事後評価とエンド・ポイント

臨床的便益は、罹患者が、すべて元の研究で事前定義された以下の 3 つの要素 —(1)本研究期間中(1 週~52 週の間)の任意の時点で寛解する、(2)48 週~52 週の間 OGC 用量が

50%以上減薬される、(3)本研究期間中(1週～52週の間)にEGPA再燃がない— から成るエンド・ポイントのうち少なくとも1つを満たせば達成される、複合的エンド・ポイントとした。元の研究と同様に、寛解は2つの別々の基準を使って定義した。1つ目は、BVASが0、かつ、OGC用量が4mg/d以下(寛解1)、2つ目は、欧州リウマチ学会(EULAR)の全身性血管炎における臨床研究への提言に基づく代替定義(BVASが0、かつ、OGC用量が ≤ 7.5 mg/d[寛解2])、である。従って、臨床的便益は、寛解1の基準を含む臨床的便益1、或いは寛解2の基準を含む臨床的便益2、のいずれか、として定義した。EGPA再燃は、①活動性血管炎(BVAS >0)、②「喘息管理質問票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、③4mg/d以上のOGC用量の増薬、免疫抑制療法の開始または増量、入院を必要とする悪化した副鼻腔症状、と定義した。

記述統計を用いて、臨床的便益のそれぞれの定義を満たす罹患者の割合(人数および合計の割合)を要約した。分析は、as-treatedな集団を用いて実施した。メボリズムマブ対プラセボの治療奏効の統計的分析は、フィッシャーの両側正確確率検定を用いて実施した。

臨床的関心のサブグループ

150細胞/ μ L未満のベースライン時の血中好酸球数(BEC)、20mg/dを超えるベースライン時のOGC用量を含む、臨床的関心の特定のサブグループでもエンド・ポイントを評価した。累積寛解期間の観点で言うと、メボリズムマブへの奏効は、これらの罹患者の集団の方が、一般的なEGPAの集団よりも低いことが報告されている。この生物学的製剤に対する薬物動態的曝露に関連している唯一の特徴が体重であることから、体重が85kgを超える罹患者のサブグループも調査した。

結果

罹患者の集団

第III相試験に参加した151人の罹患者のうち、136人が無作為化された。68人が無作為にメボリズムマブを投与、68人が無作為にプラセボを投与するように割り振られた。すべての罹患者が今回の分析に含まれた。プラセボに無作為化された1人の罹患者はメボリズムマブを投与され、メボリズムマブに無作為化されたもう1人の罹患者はプラセボを投与されたため、分析は、無作為化された治療割付ではなく、as-treatedな治療グループ割付で実施した。罹患者の人口統計学的特徴とベースライン時の臨床学的特徴を表Iにまとめる。

as-treatedな集団内の有効性

複合的エンド・ポイント。複合的エンド・ポイントを用いることにより、メボリズムマブ治療後に臨床的便益を経験した罹患者の割合は、プラセボを受けた罹患者の32%～53%と比較し、使用された寛解基準に依存して78%～87%(図1)の範囲になった。

本研究期間中の任意の時点でBVASが0、かつ、OGC用量が4mg/d以下(寛解1)のとき寛

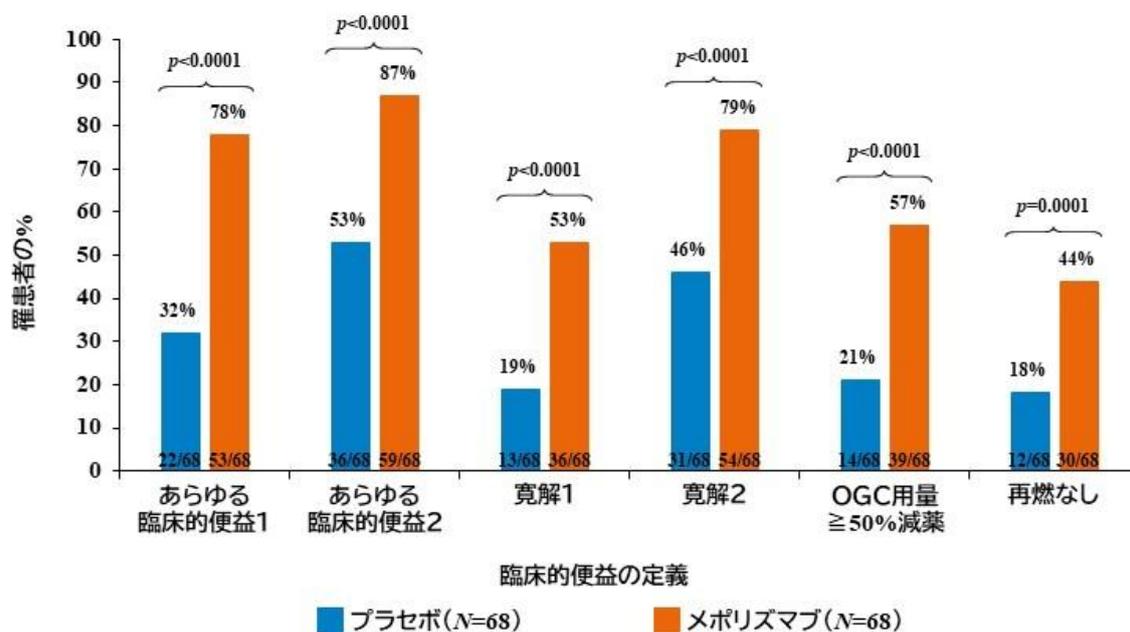


図 1. プラセボまたはメボリズマブ治療後の臨床的便益の概要(as-treated な集団)。臨床的便益は以下のとおり定義する。臨床的便益 1(研究治療期間中の任意の時点での寛解 1、すなわち 48~52 週の間平均 OGC 用量が $\geq 50\%$ 減薬した、または研究期間中に EGPA 再燃がない)、または臨床的便益 2(研究治療期間中の任意の時点での寛解 2、すなわち 48~52 週の間平均 OGC 用量が $\geq 50\%$ 減薬した、または研究期間中に EGPA 再燃がない)。寛解 1 基準:BVAS スコアが 0、かつ、OGC 用量が 4mg/d 以下、寛解 2 基準:BVAS スコアが 0、かつ、OGC 用量が 7.5mg/d 以下。

解であると定義した場合、プラセボ群の罹患者の 32%(22/68)に対し、メボリズマブ群の罹患者の 78%(53/68)が、臨床的便益 1 を経験した($P<0.001$ 、図 1)。

臨床的便益の定義に、BVAS が 0、かつ、OGC 用量が 7.5mg/d 以下(寛解 2)である EULAR 寛解基準を含めると、臨床的便益 2 を経験した罹患者の割合は、プラセボ群の 53%(36/68)に対し、メボリズマブ群で 87%(59/68)だった($P<0.001$ 、図 1)。臨床的便益を経験する罹患者の割合に見られるこのような増加は、本研究期間中に EULAR 定義の寛解へ到達した罹患者が、メボリズマブ群で 79%(54/68)、プラセボ群で 46%(31/68)にまで増加したことによって引き起こされた。

複合的エンド・ポイントの個々の要素。複合的エンド・ポイントから個々の要素を評価すると、本研究期間中の任意の時点で寛解 1(BVAS=0、かつ、OGC 用量が $\leq 4\text{mg/d}$)を達成した罹患者は、プラセボを投与された群の 19%(13/68)に対し、メボリズマブを投与された群では 53%(36/68)だった($P<0.001$)。更に、OGC 用量を 50%以上減薬できた罹患者は、プラセボを投与された群の 21%(14/68)に対し、メボリズマブを投与された群では 57%(39/68)であ

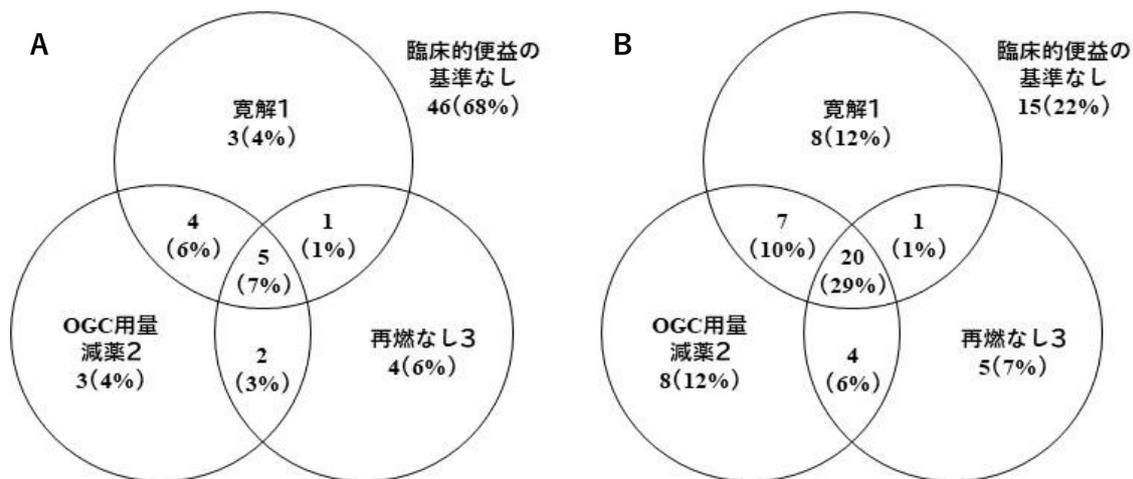
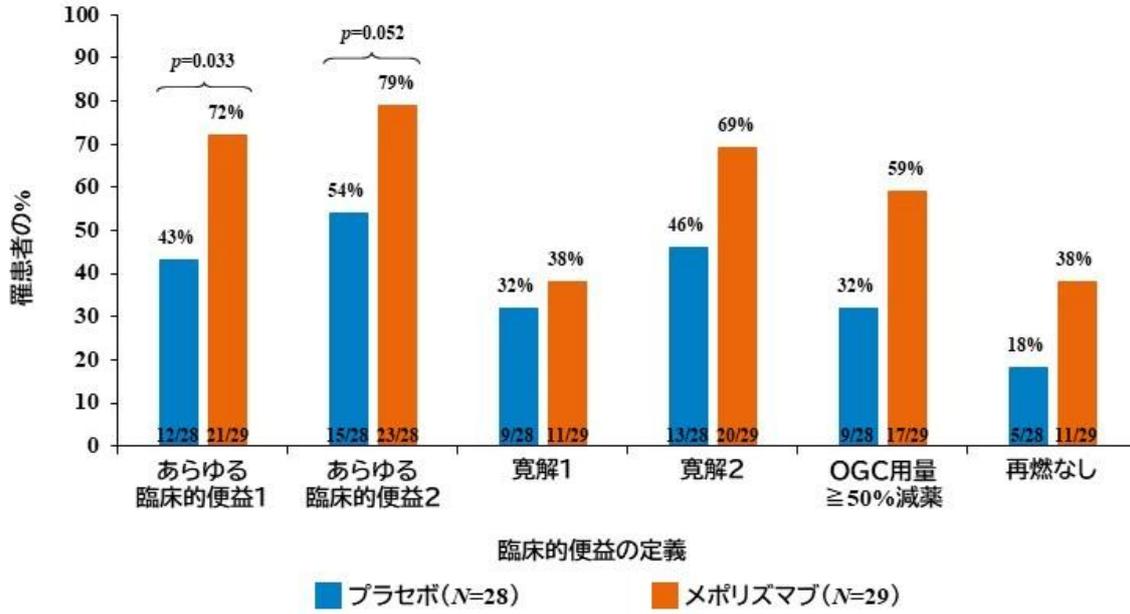


図 2. 臨床的便益のそれぞれの定義を満たす、プラセボ([A] $n=68$)およびメポリズマブ([B] $n=68$)を投与された罹患者の割合の要約。寛解 1 基準:研究治療期間中の BVAS スコアが 0、かつ、OGC 用量が 4mg/d 以下、寛解 2 基準:48~52 週の間平均 OGC 用量が 50%以上減薬、寛解 3 基準:研究治療期間中に EGPA 再燃なし。

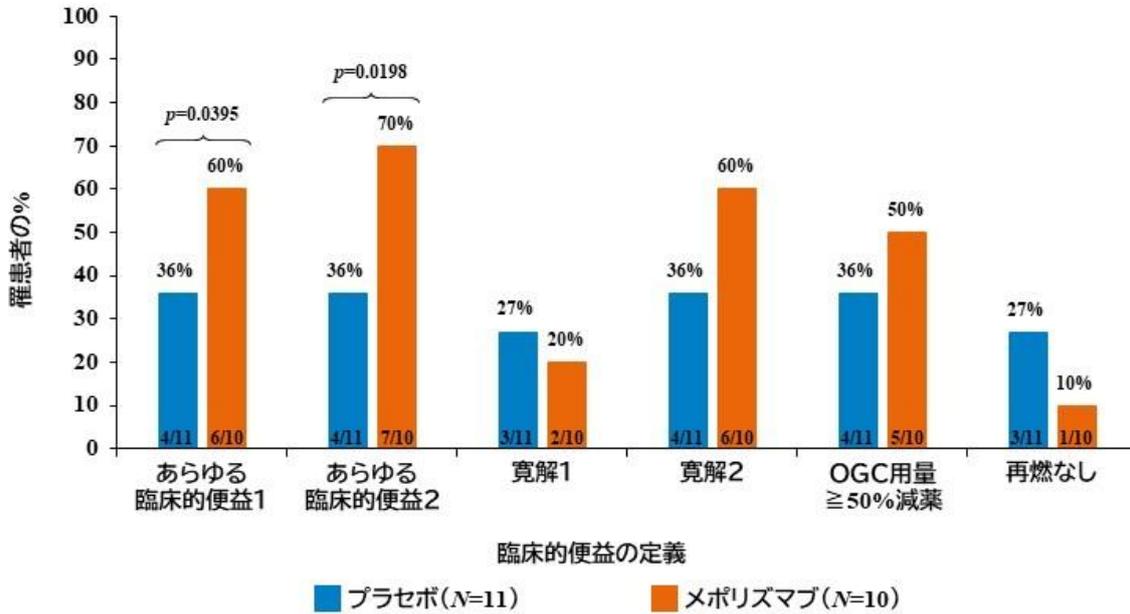
り ($P<0.001$)、再燃しなかった罹患者は、プラセボを投与された群の 18%(12/68)に対し、メポリズマブを投与された群では 44%(30/68)だった ($P=0.001$ 、図 1)。

複合的エンド・ポイントに含まれる要素の組み合わせ。複合的エンド・ポイントを満たした罹患者の割合を評価することに加え、エンド・ポイントの要素の各組み合わせを満たした罹患者の割合について、より詳細な分析を行った(図 2)。全体として、臨床的便益 1(任意の時点での寛解 1[BVAS=0、かつ、OGC 用量 \leq 4mg/d]、かつ、OGC 用量が \geq 50%減薬、および EGPA 再燃なし)の 3つの定義すべてを満たした罹患者は、プラセボ群のわずか 7%(5/68)に対し、メポリズマブ群では 29%(20/68)だった(図 2)。特筆すべきは、寛解 1(BVAS=0、かつ、OGC 用量 \leq 4mg/d)を達成しなかったにも拘らず、OGC 用量の 50%以上の減薬、EGPA 再燃なし、或いはその両方を達成した罹患者は、プラセボを投与された群の 13%(9/68)に対し、メポリズマブを投与された群では 25%(17/68)だったことである。臨床的便益の 3つの要素のいずれも満たせなかった罹患者は、プラセボを投与した群で 46人(68%)だったのに対し、メポリズマブを投与された群では 15人(22%)だった(図 2)。

A



B



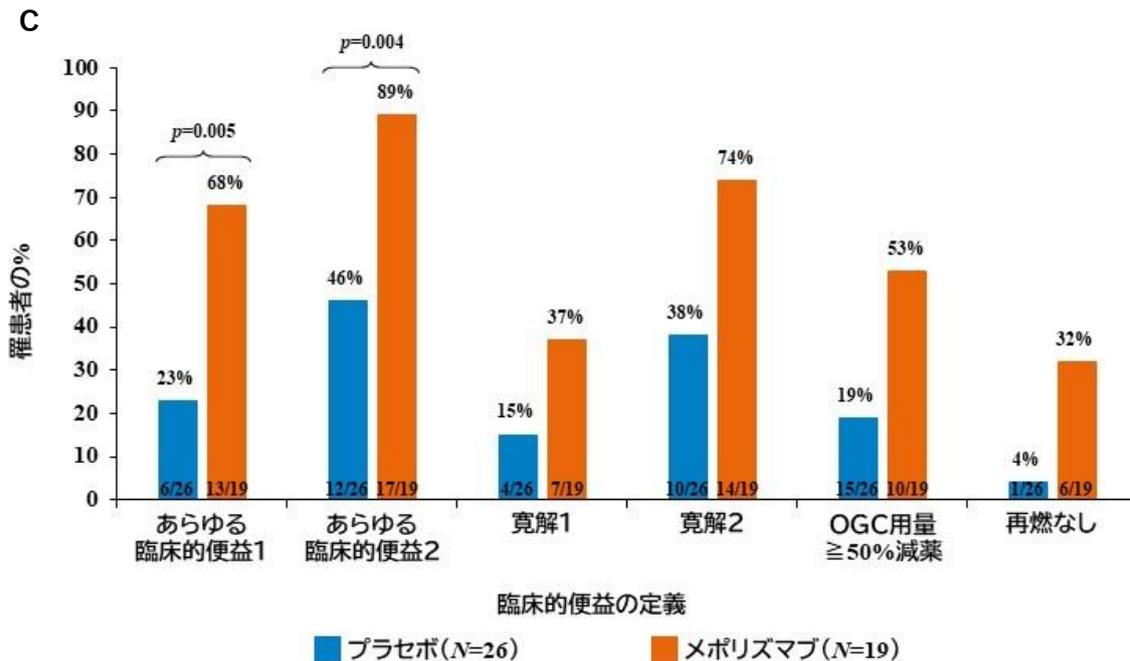


図 3. ベースライン時の BEC が 150 細胞/ μ m 未満のサブグループ([A] $n=57$)、ベースライン時の OGC 用量が 20mg/d を超えているサブグループ([B] $n=21$)、体重が 85kg を超えているサブグループ([C] $n=45$)、における臨床的便益の要約。臨床的便益は以下のとおり定義する。臨床的便益 1(研究治療期間中の任意の時点での寛解 1、すなわち 48~52 週の間平均 OGC 用量が \geq 50%減薬した、または研究期間中に EGPA 再燃がない)、または臨床的便益 2(研究治療期間中の任意の時点での寛解 2、すなわち 48~52 週の間平均 OGC 用量が \geq 50%減薬した、または研究期間中に EGPA 再燃がない)。寛解 1 基準:BVAS スコアが 0、かつ、OGC 用量が 4mg/d 以下、寛解 2 基準:BVAS スコアが 0、かつ、OGC 用量が 7.5mg/d 以下。

選択された臨床サブグループ内の有効性

ベースライン時の BEC。 ベースライン時の BEC が 150 細胞/ μ L 未満の罹患者の場合、メボリズマブ治療から得られる臨床的便益の証拠が認められた。臨床的便益が寛解 1(BVAS=0、かつ、OGC \leq 4mg/d)を含む場合、メボリズマブを投与されたこのサブグループの罹患者は、プラセボを投与された罹患者よりも有意に大きな臨床的便益を経験した。全体として、臨床的便益 1 を経験した罹患者は、プラセボを投与された群の 43%(12/28)に対し、メボリズマブを投与された群では 72%(21/29)だった($P=0.033$ 、図 3-A)。臨床的便益が寛解 2(BVAS=0、かつ、OGC 用量 \leq 7.5mg/d)を含む場合、メボリズマブを投与された罹患者とプラセボを投与された罹患者の間で観察された臨床的便益の増加は、5%レベルで顕著とは言えないものの、方向的にはメボリズマブに優位だった。臨床的便益 2 を経験した罹患者は、プラセボを

投与された群の 54%(15/28)に対し、メボリズマブを投与された群では 79%(23/29)だった ($P=0.052$ 、図 3-A)。

OGC 用量。 ベースライン時の OGC 用量が 20mg/d を超えた罹患者の場合、メボリズマブ治療は、プラセボ治療と比較して臨床的便益に有意な増加をもたらさなかった。しかし、方向的に見ると、結果はプラセボと比べてメボリズマブに優位だった。臨床的便益が寛解 1(BVAS=0、かつ、OGC 用量 \leq 4mg/d)を含む場合、臨床的便益 1 を経験した罹患者は、プラセボ群の 36%(4/11)に対し、メボリズマブ治療群では 60%(6/10)だった ($P=0.359$ 、図 3-B)。臨床的便益が寛解 2 を含む場合、臨床的便益 2 を経験した罹患者は、プラセボ群の 36%(4/11)に対し、メボリズマブ治療群では 70%(7/10)だった ($P=0.198$ 、図 3-B)。

ベースライン時の体重。 ベースライン時の体重が 85kg を超える罹患者のサブグループ内では、臨床的便益のいずれの定義に対しても、メボリズマブはプラセボより大きな臨床的便益をもたらした。臨床的便益が、BVAS が 0、かつ、OGC 用量が 4mg/d 以下の寛解定義(寛解 1)を含む場合、臨床的便益 1 を経験した罹患者は、プラセボを投与された群の 23%(6/26)に対し、メボリズマブを投与された群では 68%(13/19)だった ($P=0.005$ 、図 3-C)。臨床的便益が EULAR の寛解基準(寛解 2)を含む場合、臨床的便益 2 を経験した罹患者は、プラセボを投与された群の 46%(12/26)に対し、メボリズマブを投与された群では 89%(17/19)だった ($P=0.004$ 、図 3-C)。

考察

最近の第Ⅲ相試験のデータを用いることにより、これらの事後分析は、再燃性または難治性 EGPA 罹患者におけるメボリズマブの有効性のより広い概観を提供する。この分析の結果は、使用された複合的エンド・ポイントに関して、臨床的便益を経験した罹患者は、プラセボ治療群よりもメボリズマブ治療群の方が多かったことを示している。このエンド・ポイントには、第Ⅲ相試験の事前定義された一次エンド・ポイント(1~52 週目の任意の時点での寛解[BVAS=0、かつ、OGC 用量 \leq 4mg/d])、または EULAR の寛解基準で定義された寛解(BVAS=0、かつ、OGC 用量 \leq 7.5mg/d)、並びに、医療提供者や EGPA 罹患者にとって意味のある臨床奏効を更に評価することを目的として本試験で追加した、事前定義され、臨床的に関連性のある 2 つのエンド・ポイント(48~52 週間に OGC 用量が \geq 50%減薬、および 1~52 週間に EGPA 再燃がない)が含まれていた。

第Ⅲ相臨床試験の一次エンド・ポイントである総累積寛解時間は、規制を目的として米国食品医薬品局と一緒に開発したものであり、頻繁な再燃を伴う疾患の治療であるがゆえに、意味のある違いを捉えるようデザインされた。ここで注目すべきなのは、罹患者が、EGPA 再燃が殆どない、或いは OGC 用量が減少したといった、罹患者が経験した疾患に大きな影響を与える追加的な臨床的便益の形態も経験していた、という点である。より広範でありつつも臨床的に関連性のある臨床的便益の定義を用いることで、これらの評価はメボリズマブ治療に対する罹患者の奏効について、更なる洞察を提供する。

罹患者が臨床的便益の一方の定義を満たすのに、もう一方の定義を満たすことができなかった理由は、疾患の特異な性質に依存して多岐にわたる。特に、20mg/d を超える用量で本試験に参加した高負荷の疾患を患っている罹患者にとって、(プロトコル定義の寛解を満たすために必要とされる)4mg/d 以下の OGC 用量を達成することは困難だった。しかし、今回の評価結果は、寛解を達成しなかった罹患者でも、ベースライン時と比較して1日 OGC 用量を 50%以上減薬し、本研究期間を通じて再燃がない(悪化しなかった)といった他の臨床的便益を経験していたかもしれないことを示している。

いずれの寛解基準を用いた臨床的便益の定義を採用しても、プラセボ群は比較的高い奏効率(最大で 53%)だった。このことは、多くの罹患者がベースライン時に必要以上に多くの OGC 用量を投与されていたことを示唆しており、臨床実践における罹患者の OGC 用量の最適化の重要性を浮き彫りにする。

全体として、ベースライン時の BEC が 150 細胞/ μ L 未満の罹患者の場合、プラセボよりもメボリズマブの方が臨床的便益を経験した罹患者の割合が高かった。このサブグループでは、48~52 週の間 OGC 用量を 50%以上減薬し、治療期間中に再燃しなかった罹患者の割合は、プラセボ群と比較して、メボリズマブを投与された群の方が高かった。臨床的便益 1(寛解基準 1:BVAS=0、かつ、OGC \leq 4mg/d)の場合、あらゆる臨床的便益を経験した罹患者の割合は、プラセボを投与された群に対し、メボリズマブを投与された群の方が有意に多かったが、臨床的利益 2(寛解基準 2:BVAS=0、かつ、OGC \leq 7.5mg/d)の場合、そうではなかった。注目すべきは、BEC が 150 細胞/ μ L 未満の罹患者は、ベースライン時の OGC 用量が高いことが普通であり、推奨される減薬スケジュールを遵守しながらプロトコル定義の寛解を達成することが困難だった点である。これが、なぜ以前の研究で、メボリズマブと短い累積寛解期間との関連性が、BEC が 150 細胞/ μ L 以上の罹患者に比べて、BEC が 150 細胞/ μ L 未満の罹患者において認められたのか、を一部説明しているかもしれない。ベースライン時の OGC 用量が 20mg/d を超える罹患者のサブグループでは、複合的エンド・ポイントの個々の要素に対する結果は一貫していなかった。しかし、あらゆる臨床的便益 1 と臨床的便益 2 を経験した罹患者の割合は、プラセボ治療群よりもメボリズマブ治療群の方が多かった(有意ではない)。更に、体重が 85kg を超える罹患者のサブグループでは、臨床的便益 1 と臨床的便益 2 を経験した罹患者の割合は、プラセボ治療群よりもメボリズマブ治療群の方が有意に多かった。

EGPA 治療に対するメボリズマブの使用を調査した他の研究でも、寛解を誘導し、再燃を防止し、糖質コルチコイド用量を減薬させるメボリズマブの効能が報告されている。EGPA 罹患者を対象としたメボリズマブのパイロット試験では、メボリズマブの糖質コルチコイドの減薬効果が、一次エンド・ポイントとして調査された。平均 OGC 用量は、ベースライン時の 12.9mg/d から 12 週間の治療後の 4.6mg/d まで($P<0.001$)、64%減薬されたことが観測された。更に、メボリズマブの第 II 相試験では、80%(8/10)の罹患者が 32 週目に寛解(EULAR の寛解基準)に達し、100%(10/10)の罹患者が治療中に EGPA 再燃を経験せず、1 日糖質コル

チコイド用量の中央値は、ベースライン時の 19mg から 32 週目の 4mg にまで減薬した ($P=0.006$)。メボリズマブによる糖質コルチコイドの減薬効果も、最近の第Ⅲ相試験の結果によって支持されている。48~52 週の間、プラセボを投与された罹患者の 7%(5/68)に対し、メボリズマブを投与された罹患者の 44%(30/68)が、OGC 用量を 4mg/d 以下に減薬でき、それぞれ 3%(2/68)に対し、18%(12/68)が OGC を完全に中止できた。これらの結果は、EGPA 罹患者におけるメボリズマブの臨床奏効が寛解を超えて広がり、OGC 服用に関連した副作用の減少の可能性とともに、1 日 OGC 用量の減薬を含めた他の便益を包括するものである、という考えを支持する。現在、更なる研究が、EGPA 罹患者の疾患活動性や再燃を予測できるバイオマーカーを特定するために進行中であり、治療によりよい奏効をもたらすことのできるバイオマーカーを特定する役に立つかもしれない。

本分析にはいくつかの制限がある。第一に、ベースライン時に OGC 用量が 20mg/d を超えるサブグループの罹患者数が少なく ($n=21$)、従って、この特定のサブグループに対する結果を解釈する場合、注意を払うべきである。第二に、BEC を抑制する OGC の能力ゆえに、ベースライン時に OGC 用量が多い罹患者は、ベースライン時の BEC が低かった可能性が高い。従って、ベースライン時に 20mg/d を超える OGC 用量と、ベースライン時に 150 細胞/ μ L 未満の好酸球数のサブグループとの間には、注目すべき相関があった。

最近のメボリズマブ第Ⅲ相臨床試験のこのような評価は、再燃性または難治性 EGPA 罹患者の治療奏効を分類し、評価するのに役立つ臨床的便益のより広い定義を調査するものである。本論文で示した結果は、殆どの罹患者で、メボリズマブ治療が、OGC 用量を減薬することにより臨床的便益を提供することを示している。更に、罹患者は、EGPA 再燃の回数の減少を通じて臨床的便益を経験しており、このことは、寛解していなくても、疾患を管理するにあたって糖質コルチコイド用量の増薬の頻度を減らすことを意味する。全体として、本研究で行われた分析は、第Ⅲ相試験の一次エンド・ポイント評価で得られた洞察を補完する洞察を提供し、罹患者と医療提供者の双方にとって意味のあるメボリズマブへの臨床奏効を特定するものである。

臨床的意義:メボリズマブは、再燃性または難治性 EGPA 罹患者において、寛解、糖質コルチコイド用量の減薬、再燃の減少という観点で、臨床的便益を提供する。