

アレルギー性および炎症性疾患における、好酸球(IL-5/IL-5R)、IgE、IL-4/IL-13 を標的とした生物学的製剤の組み合わせ

ミッチェル・ピトリック、タナイ・ボンディー

概要

生物学的製剤治療の適応症は拡大しつつある。患者は、別々の病状に対して異なる生物学的製剤から、或いは異なる生物学的製剤が標的とする複数の機序を持つ一つの病状から、恩恵を受けるかもしれない。私たちは、大規模な学術医療システムに紹介された患者において、IgE、IL-5、IL-5R、IL-4/IL-13 を標的とした生物学的製剤の組み合わせの頻度と安全性を、後ろ向きカルテ・レビューを通じて確定しようとした。2015年1月1日～2021年7月31日にかけて、複数の生物学的製剤を同時に投与している25人の患者を割り出した。組み合わせには、オマリズマブ+メポリズマブ($n=11$)、オマリズマブ+デュピルマブ($n=6$)、オマリズマブ+ベンラリズマブ($n=4$)、メポリズマブ+デュピルマブ($n=3$)、オマリズマブ+デュピルマブ+メポリズマブ($n=1$)が含まれた。16人の患者が、同じ病状—最も共通していたのは喘息($n=10$)—に対して複数の生物学的製剤を投与していた。9人の患者は、別々の病状—慢性突発性蕁麻疹とアトピー性皮膚炎が最も一般的な組み合わせである($n=3$)—を治療した。組み合わせ生物学的製剤の使用期間の中央値は17.5ヶ月だった。アナフィラキシー、他のアレルギー反応、免疫機能障害、肺炎、悪性腫瘍の発症、の報告はなかった。この症例シリーズでは、複数の生物学的製剤の使用は耐容性良好だったように思える。このアプローチの有効性、安全性、費用対効果をより良好に確定するためには、前向き研究が必要である。

編集者へ:

アレルギー疾患における生物学的製剤治療の適応症は拡大しつつある。この拡大が続く中で、患者は、慢性突発性蕁麻疹(CSU)やアトピー性皮膚炎(AD)といった別々の病状に対して異なる生物学的製剤から恩恵を受けるかもしれない。そうではなく、ある患者は、別々のターゲットに効く生物学的製剤が標的とするかもしれない複数の機序を持つ一つの病状に罹っているかもしれない。喘息は1つの代表例であり、IgE(オマリズマブ)、IL-5(メポリズマブ、ベンラリズマブ、レスリズマブ)、IL-4/IL-13(デュピルマブ)、胸腺間質性リンパ球新生因子(TSLP)(テゼベルマブ)を標的とした治療すべてが特定の臨床状況で認可されている。患者や医療従事者が複数の生物学的製剤の選択を検討している中で、組み合わせ生物学的製剤治療の安全性に関するデータは乏しい。ある以前の症例シリーズでは、CSUに加えて追加の炎症病状を患う10人の患者が、オマリズマブと、腫瘍壊死因子アルファまたはIL-17を標的とした生物学的製剤とを使って3~12ヶ月間治療し、重大な副作用はなかった、と報告された。他の症例報告では、喘息またはアレルギー性気管支肺アスペルギルス症(ABPA)の1~3人の患者が、オマリズマブと、メポリズマブ、ベンラリズマブ、デュピルマブのいずれか、を使って治療した、と記述している。最近の症例シリーズでは、様々な生物学的製剤の組み合わせで治療された25人の患者—そのうち15人は喘息で認可された生物学的製剤の組み合わせ(IL-5+IgE、IgE+IL-4/13、IL-5+IL-4/13)—について記述された。このシリーズの治療期間は3~49ヶ月の範囲で、治療を制限する副作用の報告はなかった。この研究で私たちは、大規模な学術医療システムで複数の生物学的製剤を同時に投与されている患者を割り出し、特定の生物学的製剤の組み合わせの頻度を記述し、組み合わせ生物学的製剤治療に関連した考えられ得る安全性の問題を検討することを目的とする。この研究は、メイヨー・クリニック機関審査委員会(IRB#22-004408)によって審査され、審査免除と判断された。

メイヨー・クリニックで、少なくとも2種類の生物学的製剤を同時に投与されて診察を受けている患者の、以下の主要要素—人口統計的特徴、生物学的製剤の使用の適応症、ベースライン時の検査値、副作用—を含む後ろ向きカルテ・レビューが実施された。評価された生物学的製剤には、オマリズマブ、メポリズマブ、ベンラリズマブ、デュピルマブが含まれた。薬剤リストに記載されており、関心のある生物学的製剤を2種類以上、同時に使っている医療記録のある当機関のあらゆる患者を割り出すにあたって、Epic®の Slicer Dicer 検索ツールを用いて患者を割り出した。その後、複数の生物学的製剤が実際に同時に使用されているかどうかを確定するために、これらのカルテをレビューした。複数の生物学的製剤を投与された患者は、いかなる理由があろうと除外しなかった。生物学的製剤の選択は、評価時の提供者または外部紹介医のいずれかによって判断された。著者らは、患者の治療には関与しなかった。調査された特定の副作用には、アナフィラキシーやその他のアレルギー反応、肝機能障害または腎機能障害、悪性腫瘍、妊娠関連合併症、複数の生物学的製剤治療中の肺炎、免疫機能障害が含まれた。

表 1. 複数の生物学的製剤で同時に治療された患者の特徴

患者	年齢/性別	生物学的製剤 1 ^a	生物学的製剤 2	用量 1	用量 2	適応症 1	適応症 2	生物学的製剤開始の期間 (月)	ベースライン時の AEC ^b	ベースライン時の IgE ^b	空気アレルギー過敏症 ^c	組み合わせ生物学的製剤の使用期間(月)	副作用 ^d
1	42F	オマリズマブ	デュピルマブ	300mg q4w	300mg q2w	CSU	AD	12	0.7	66	あり	24	なし
2	58M	オマリズマブ	デュピルマブ	300mg q4w	300mg q2w	CSU	AD	12	不明	462	あり ^e	3	なし
3	42M	オマリズマブ	デュピルマブ	375mg q2w	300mg q2w	ABPA	ABPA	6	0.95	1,958	なし	10	なし
4	63F	オマリズマブ	デュピルマブ	125mg q4w	300mg q2w	CSU	CSU	3	0.74	不明	なし	24	なし
5	56F	オマリズマブ	デュピルマブ	300mg q4w	300mg q2w	蕁麻疹様皮膚炎	蕁麻疹様皮膚炎	4	0.2	不明	なし	2	なし
6	26F	オマリズマブ	デュピルマブ	150mg q4w	300mg q2w	CSU	AD	16	0.53	不明	あり ^e	17	なし
7	53F	オマリズマブ	ベンラリズマブ	300mg q4w	30mg q8w	喘息	喘息	不明	0.4	不明	なし	不明	なし
8	75F	オマリズマブ	ベンラリズマブ	300mg q4w	30mg q4w	喘息	喘息	不明	0.52	390	なし	3	なし
9	45F	オマリズマブ	ベンラリズマブ	150mg q4w	30mg q4w	喘息	喘息	不明	1.65	9,296	あり	36	なし
10	27F	オマリズマブ	ベンラリズマブ	150mg q4w	30mg q4w	喘息	喘息	不明	0.9	8	なし	12	なし
11	54M	メボリズマブ	デュピルマブ	300mg q4w	300mg q2w	HES	AD	13	1.1	64	なし	24	なし
12	41F	メボリズマブ	デュピルマブ	300mg q4w	300mg q2w	EGPA	CRSwNP	62	1.4	174	なし	1	なし
13	40M	メボリズマブ	デュピルマブ	100mg q4w	300mg q2w	喘息	CRSwNP	62	0.4	35	なし	15	なし
14	52F	オマリズマブ	メボリズマブ	不明	100mg q4w	喘息	EGPA	不明	0.46	1,511	なし	7	なし
15	63F	オマリズマブ	メボリズマブ	225mg q4w	300mg q4w	喘息	喘息	6	0.66	464	なし	24	なし
16	12F	オマリズマブ	メボリズマブ	300mg q4w	100mg q4w	喘息	喘息	36	1.3	475	なし	3	なし
17	73F	オマリズマブ	メボリズマブ	300mg q4w	100mg q4w	喘息	喘息	24	1	274	なし	18	なし
18	68M	オマリズマブ	メボリズマブ	375mg q4w	100mg q4w	ABPA	ABPA	16	0.7	1,309	あり	36	なし

19	47F	オマリズマブ	メボリズマブ	不明	100mg q4w	CSU	喘息	25	0.62	14	あり	24	なし
20	71M	オマリズマブ	メボリズマブ	300mg q4w	100mg q4w	喘息	喘息	72	不明	不明	なし	36	なし
21	63M	オマリズマブ	メボリズマブ	300mg q4w	100mg q4w	喘息	喘息	33	0.47	104	あり	51	なし
22	68M	オマリズマブ	メボリズマブ	375mg q4w	100mg q4w	ABPA	ABPA	10	0.5	1,700	なし	12	なし
23	51M	オマリズマブ	メボリズマブ	300mg q4w	100mg q4w	喘息	喘息	23	不明	591	なし	60	なし
24	66F	オマリズマブ	メボリズマブ	300mg q4w	300mg q4w	CRSwNP	HES	6	5.56	1,016	なし	1	なし
25 ^f	55M	オマリズマブ	メボリズマブ	375mg q4w	100mg q4w	非特異的 炎症性 肺疾患	非特異的 炎症性 肺疾患	13	不明	不明	なし	48	なし

略語 AEC:絶対好酸球数、IgE:免疫グロブリン E、q4w:4 週間ごと、q2w:2 週間ごと、q8w:8 週間ごと、CSU:慢性自発性蕁麻疹、AD:アトピー性皮膚炎、ABPA:アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、HES:好酸球増多症候群、EGPA:好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、CRSwNP:鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎

a. 生物学的製剤 1 は、すべての患者に対して開始された最初の生物学的製剤である。

b. 参照範囲 AEC:0.03~0.48×10⁹/L、IgE:<214kU/L。

c. 皮膚ブリックテスト陽性により判定される。

d. 有害事象には、アナフィラキシー、その他のアレルギー反応、肝機能障害と腎機能障害、悪性腫瘍、肺炎、免疫機能障害、妊娠関連合併症が含まれる。

e. 生物学的製剤療法中に免疫療法を受けた患者。

f. 患者 25 は改善が見られず、同じ病状に対して 3 つ目の生物学的製剤(デュビルマブ 300mg q2w)を開始した。3 つの生物学的製剤の投与期間は 24 ヶ月だった。

2015年1月1日～2021年7月31日にかけて、薬剤リストに記載されている複数の生物学的製剤を使っている51人の患者が割り出され、そのうち25人が複数の生物学的製剤を同時に使用していた。各個人の特徴を表1に示す。生物学的製剤の組み合わせには、オマリズマブ+メポリズマブ($n=11$)、オマリズマブ+デュピルマブ($n=6$)、オマリズマブ+ベンラリズマブ($n=4$)、メポリズマブ+デュピルマブ($n=3$)、オマリズマブ+メポリズマブ+デュピルマブ($n=1$)が含まれた。16人の患者は、同じ病状に対して複数の生物学的製剤を受けており、最も一般的なのは喘息($n=10$)、次いでABPA($n=3$)、CSU($n=1$)、蕁麻疹様皮膚炎($n=1$)、非特異的炎症性肺炎患($n=1$)だった。9人の患者は別々の病状で治療されており、最も一般的な組み合わせは、CSUとAD($n=3$)だった。その他の組み合わせには、AD+好酸球増多症候群(HES)、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)+鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎(CRSwNP)、喘息+CRSwNP、喘息+EGPA、喘息+CSU、CRSwNP+HESが含まれた。各生物学的製剤の組み合わせの人口統計、検査値、転帰の概要を表2に示す。あらゆる生物学的製剤の開始前の、絶対好酸球数とIgEのベースライン時中央値は、それぞれ $0.70 \times 10^9/L$ (参照: $0.03 \sim 0.48 \times 10^9/L$)および $462kU/L$ (参照: $<214kU/L$)だった。組み合わせた生物学的製剤の平均期間は17.5ヶ月(範囲:1.60ヶ月)だった。複数の生物学的製剤を使用したどの時点においても、アナフィラキシーやその他のアレルギー反応を起こした患者はいなかった。複数の生物学的製剤の使用後に新たな悪性腫瘍、肝機能障害または腎機能障害、肺炎、免疫機能障害は報告されず、治療中に妊娠した患者もいなかった。

私たちの研究は、これまでに集められた、組み合わせ生物学的製剤治療の最大規模の症例シリーズの一つを記述する。1～10人の患者に関する過去の報告では、オマリズマブと、抗TNF、抗IL-5/IL-5R、またはデュピルマブのいずれか、を最大2年間組み合わせたと記述されている。25人の患者に関する最近のシリーズでも、喘息で認可された2種類の異なる生物学的製剤の組み合わせ、並びに、喘息用生物学的製剤と幅広い非喘息用生物学的製剤(カナキヌマブ、エタネルセプト、リツキシマブ、ウステキヌマブなど)との最大49ヶ月間の組み合わせ、は複数回使用しても安全かつ効果的である、と記述された。私たちの報告では、期間の中央値は17.5ヶ月(過去の報告と同様)だったが、多くの患者は、最大60ヶ月間、生物学的製剤併用治療を、重大な副作用なく継続した。生物学的製剤の適応症が拡大するにつれて、異なる生物学的製剤が標的とする複数の病状を呈する患者や、異なる作用機序に効く複数の生物製剤が標的とし得る一つの病状を呈する患者が増えているのかもしれない。私たちの研究は、組み合わせ生物学的製剤治療が、私たちのコホートにおいてアナフィラキシーやその他のアレルギー反応の報告がなかった限りにおいて、どちらの実例においても安全であるかもしれない、と示唆している。更に、私たちのコホートでは悪性腫瘍や肺炎が報告されなかったが、これらの合併症のリスクをより明確に確定するには、より長い経過観察が必要である。

表 2. 人口統計、検査値、転帰の概要

特徴	合計 (n=25)	Oma+Mepo (n=11)	Oma+Dupi (n=6)	Oma+Benra (n=4)	Mepo+Dupi (n=3)	Oma+Mepo+Dupi (n=1)
年齢中央値、歳(最小～最大)	54(12～75)	63(12～73)	49(26～53)	49(27～75)	41(40～54)	55(55～55)
性別、女性(%)	16(64)	7(63.6)	4(66.7)	4(100)	1(33.3)	0(0)
治療期間中央値、月(最小～最大)	17.5(1～60)	24(1～60)	17(1～24)	7.5(3～12)	15(1～24)	48(0)
生物学的製剤前の AEC 中央値 ^a (最小～最大)	0.70(0.20～5.56)	0.66(0.46～5.56)	0.70(0.20～0.95)	0.71(0.40～1.65)	1.10(0.40～1.40)	NA
生物学的製剤前の IgE 中央値 ^a (最小～最大)	462(8.2～9,296)	533(14.3～1,700)	462(66.6～1,958)	390(8.2～9,296)	64.3(35.2～174)	NA
生物学的製剤前の AEC 中央値 ^a (最小～最大) ^b	0.07(0～1.17)	0.10(0.04～0.29)	0.34(0～1.17)	0(0～0.09)	0.04(0～0.20)	0
生物学的製剤前の IgE 中央値 ^a (最小～最大) ^b	130.5(19～6,300)	130.5(85～300)	617.5(67～1168)	3,404.5(590～6,300)	37.2(19～55.3)	NA
有害事象 ^c	0	0	0	0	0	0

略語 SD:標準偏差、AEC:絶対好酸球数、IgE:免疫グロブリン E、Oma:オマリズマブ、Mepo:メボリズマブ、Dupi:デュピルマブ、Benra:ベンラリズマブ

a.生物学的製剤 1 は、すべての患者に対して開始された最初の生物学的製剤である。

b.参照範囲 AEC:0.03～0.48×10⁹/L、IgE:<214kU/L。

c.皮膚ブリックテスト陽性により判定される。

d.有害事象には、アナフィラキシー、その他のアレルギー反応、肝機能障害と腎機能障害、悪性腫瘍、肺炎、免疫機能障害、妊娠関連合併症が含まれる。

e.生物学的製剤療法中に免疫療法を受けた患者。

f.患者 25 は改善が見られず、同じ病状に対して 3 つ目の生物学的製剤(デュピルマブ 300mg q2w)を開始した。3 つの生物学的製剤の投与期間は 24 ヶ月だった。

この研究の弱点には、安全性に関するロバストな結論を体系的なやり方で導き出す能力を制約する後ろ向き研究の本質が含まれる。特に、私たちは、喘息といった同じ病状に対して複数の生物学的製剤を使用する場合、生物学的製剤を切り替えるのとは対照的に、生物学的製剤を組み合わせる根拠を厳密に評価できなかった。一部の(すべてではない)患者の医療記録に記載されている理由の一つは、一部の患者は、好酸球表現型とアレルギー表現型の客観的証拠のある多因子型喘息を呈しており、両方の病原性メカニズムを治療するにあたって複数の生物学的製剤治療に相乗効果があった、という評価結果だった。炎症カスケードの上流にいる TSLP を阻害することで、すべてのタイプ 2 バイオマーカーを阻害することが知られているテゼベルマブの使用は、複数の生物学的製剤治療とは対照的に、これらの患者において一つの選択肢となるかもしれない。更に、試験におけるテゼベルマブの安全性は、複数のタイプ 2 バイオマーカーに及ぼすテゼベルマブの前述の効果を踏まえると、喘息における複数の生物学的製剤使用の安全性への手掛かりとなる可能性が高い。

その他の弱点としては、利用可能な客観的データが限られていたため、有効性の評価を実施できなかったことが含まれる。また、後ろ向きデザインにより、抗薬抗体を測定することも、痰パラメータの変化を評価することも叶わなかった。更に、この研究は大規模な学術機関で行われたため、私たちのコホートの調査結果を一般集団に一般化することを制約する紹介バイアスが存在しているかもしれない。更に、重要な実用的問題として、組み合わせ生物学的製剤治療の実現可能性を制約するかもしれない生物学的製剤の高いコストが挙げられる。最近の研究では、1種類の生物学的製剤で治療する喘息の患者の場合、費用対効果を改善するために、生物学的製剤のコストを大幅に削減しなければならないことが示された。従って、有効性と安全性の要素に加え、複数の生物学的製剤の使用に関連するコストによって、患者は慎重な選択を迫られるだろう。私たちの研究デザインでは、複数の生物学的製剤治療を検討する際に、有益となりそうな情報である費用対効果分析を行う機会がなかった。複数の生物学的製剤の使用は、広範な治療法とは対照的に、慎重に選ばれた患者集団で用いられる治療戦略となる可能性が高い点は強調すべきである。

まとめると、私たちは、IgE、IL-5、IL-5R、IL-4/IL-13 を標的とした組み合わせ生物学的製剤治療に安全に耐えた 25 人の患者について記述した。有効性を確定し、組み合わせ生物学的製剤治療から恩恵を受けるかもしれない最適な患者集団を決定するためには、前向き縦断研究が必要である。