

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症に対するメボリズマブ:ヨーロッパの多施設観察研究

アレッサンドラ・ベッティオール、マリア・レティツィア・ウルバン、ロレンツォ・ダグニャ、ヴィンセント・コッティン、フランコ・フランチェスキーニ、ステファノ・デル・ジャッコ、フランコ・スキアヴォン、トーマス・ノイマン、ジュゼッペ・ロバルコ、パヴェル・ノヴィコフ、キアラ・バルディーニ、カルロ・ロンバルディ、アルヴィーゼ・ベルティ、フェデリコ・アルベリチ、マルコ・フォルチ、シモーネ・ネグリーニ、レナート・アルベルト・シニコ、ルカ・クアルトゥッチョ、クラウディオ・ルナルディ、パオラ・パロンキ、フランク・ムージ、ジョルジーナ・エスピゴール・フリゴール、ヤン・シュレーダー、アンナ・ルイーゼ・ケルンデル、サラ・モンティ、エットーレ・シルヴァーニ、クラウディア・クリミ、フランチェスコ・チネット、パオロ・フラティチェッリ、ダリオ・ロッカテッロ、アンジェロ・ヴァッカ、アラジン・モハメド、ベルンハルト・ヘルミツヒ、マキシム・サムソン、エレナ・バルガグリ、ヤン・ウィレム・コーエン・テルヴァールト、カミッロ・リビ、ダヴィデ・フィオーリ、フェデリカ・ベッロ、フィリッポ・ファーニ、ルカ・モローニ、ジュゼッペ・アルヴィーゼ・ラミレス、ムハマド・ナセル、キアラ・マルヴィーギ、パオラ・トニアーティ、ダヴィデ・フィリヌ、ロベルト・パドアン、アリソン・イーガン、ベンジャミン・シーリガー、フロレンツォ・イアンノーネ、カルロ・サルヴァラーニ、デイビッド・ジェイン、ドメニコ・プリスコ、アウグスト・ヴァリオ、ジャコモ・エミ

目的。無作為化制御の MIRRA 試験において、メボリズマブは、4 週間ごとに 300mg 投与すれば好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)の治療に有効であることが証明された。最近報告されたいくつかの研究で、重度の好酸球性喘息の治療に承認された用量(4 週間ごとに 100mg 投与)で、実用的に成功した体験記録が観察されている。私たちは、ヨーロッパに住む大規模な EGPA コホートで、メボリズマブを 4 週間ごとに 100mg、4 週間ごとに 300mg 投与したときの有効性と安全性を評価するために、本研究を実施した。

方法。2015~2020 年に募集センターでメボリズマブ治療を受けたすべての EGPA 罹患者を対象にした。治療奏効をメボリズマブ開始後 3~24 ヶ月で評価した。疾患活動なし(バーミンガム血管炎活動性スコア[BVAS]=0)、かつ、プレドニゾロンまたはプレドニゾンの用量(または同等量)が $\leq 4\text{mg/日}$ 、のとき治療に対して完全奏効と定義した。呼吸器系のアウトカムには、喘息および耳鼻咽喉(ENT)の悪化を含めた。

結果。203 人の罹患者が含まれていて、そのうち 191 人に、安定した用量でメボリズマブを投与した(158 人が 4 週間ごとに 100mg、33 人が 4 週間ごとに 300mg 投与された)。25 人(12.3%)が 3 ヶ月後に治療に対して完全奏効を示した。完全奏効率は 12 ヶ月と 24 ヶ月でそれぞれ 30.4%と 35.7%に上昇し、メボリズマブを 4 週間ごとに 100mg 投与と、4 週間ごとに 300mg 投与の完全奏効率は同等だった。メボリズマブは BVAS スコア、プレドニゾン用量、好酸球数を 3~24 ヶ月で著しく減少させ、4 週間ごとに 100mg 投与と 4 週間ごとに 300mg

投与の間で有意な差は認められなかった。82 人(40.4%)の罹患者が喘息の悪化を経験し(4 週間ごとに 100mg 投与した 158 人のうち 57 人[36%]、4 週間ごとに 300mg 投与した 33 人のうち 17 人[52%])、31 人(15.3%)の罹患者が ENT の悪化を経験した。44 人(21.7%)の罹患者が有害事象(AE)を経験し、その大半は重篤でない AE(44 人中 38 人)だった。

結論。メボリズマブを 4 週間ごとに 100mg 投与しても、4 週間ごとに 300mg 投与しても、EGPA の治療に効果がある。対照臨床試験の環境で 2 つの投与量を比較すべきである。

導入

好酸球性多発血管炎性肉芽腫(EGPA)は、喘息、耳鼻咽喉(ENT)の病変、血液および組織の好酸球増多、全身性血管炎の症状を特徴とする抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連の血管炎である。治療は主に、全身性糖質コルチコイドと、呼吸器症状に対する吸入療法に依存する。EGPA は通常、慢性的な再燃経過をたどる。そのため、罹患者は永久的な組織損傷や臓器損傷のリスクを抱えており、それらは糖質コルチコイド関連の毒性によっても発生する可能性がある。従って、免疫抑制治療がしばしば必要であり、それは糖質コルチコイド抑制薬としても用いられる。

新規治療の選択肢のうち、メボリズマブは、好酸球の成熟、分化、生存に関与するサイトカインであるインターロイキン-5(IL-5)を標的とするモノクローナル抗体である。IL-5 の血清レベルの上昇は、EGPA を含む好酸球性疾患で観察され、ゲノム全体の関連研究では IL-5 領域が EGPA に関連する主要な遺伝子座の一つであることが示された。

メボリズマブは、重度の好酸球性喘息の治療に対して 4 週間ごとに 100mg、高好酸球症候群(HES)の治療に対して 4 週間ごとに 300mg の投与が承認されている。過去の研究での好意的な結果を受けて、第Ⅲ相 MIRRA 試験では、再燃性または難治性 EGPA に対してメボリズマブを 4 週間ごとに 300mg 皮下投与することの有効性が証明され、米国食品医薬品局(FDA)による承認を受けた。一方、ヨーロッパでは現在、非認可で使用されている。

最近のより小規模な研究で、EGPA 治療、特に呼吸器症状の管理に対して、メボリズマブを 4 週間ごとに 100mg 使用して問題ないことが示された。しかし、全身性および呼吸器系の EGPA 病変に対して、メボリズマブを 4 週間ごとに 100mg 投与と、4 週間ごとに 300mg 投与との便益と副作用はこれまで比較されていない。従って、最適な用量は依然として議論の余地がある。本研究は、ヨーロッパに住む大規模な EGPA 罹患者コホートにおいて、メボリズマブを 4 週間ごとに 100mg 投与と 300mg 投与との有効性と安全性を調査することを目的とした。

罹患者と方法

研究デザインと環境。この多施設後ろ向き研究は、2015 年 5 月から 2020 年 2 月の間に、8 ヶ国(イタリア、フランス、ドイツ、イギリス、ロシア、スペイン、スイス、スウェーデン、欧州 EGPA 研究グループのメンバーについては付録 A を参照のこと)の 38 の EGPA 紹介セ

ンターでメボリズマブ治療を受けた EGPA 罹患者コホートを対象に実施した。本研究はフイレンツェ大学倫理委員会(参考番号 16821_OSS)から承認された。

研究の母集団と治療。コホートには、米国リウマチ学会の EGPA 分類基準または MIRRA 試験で提案された基準を満たす成人罹患者が含まれ、地域の診療所に従いメボリズマブを 4 週間ごとに 100mg、または 4 週間ごとに 300mg 投与した。メボリズマブ初回投与後の経過観察が<3 ヶ月の罹患者、或いは臨床試験に登録している罹患者は除外した。

データ収集とアウトカム評価。人口統計学的、臨床学的、ラボ、治療関連のデータは、メボリズマブ開始時(時間 0)および 3 ヶ月、6 ヶ月、12 ヶ月、24 ヶ月の経過観察の医療記録から遡及的に収集した。メボリズマブが全身性疾患の活動性を管理する有効性は、バーミンガム血管炎活動性スコア(BVAS)を用いて評価した。MIRRA 試験で定義されたように、疾患活動なし(BVAS=0)、かつ、プレドニゾロンまたはプレドニゾンの用量(または同等量)が $\leq 4.0\text{mg/日}$ 、のとき治療に対して完全奏効と定義した。疾患活動なし、かつ、プレドニゾロンまたはプレドニゾンの用量が $>4.0\text{mg/日}$ のとき治療に対して部分奏効と定義した。

再燃は、治療に対して完全奏効が達成された罹患者のみで評価され、MIRRA 試験と同様、以下の基準の少なくとも 1 つを満たせば、再燃と定義した。1)活動性血管炎(BVAS >0 と定義される)、および/または、2)プレドニゾロンまたはプレドニゾンの用量が $>4.0\text{mg/日}$ に増加、新たな免疫抑制療法の開始、または入院に至る、喘息および/または ENT 症状の悪化。呼吸器系のアウトカムに関して、私たちは喘息の悪化を評価し、以下のいずれかの事象があれば、喘息の悪化と定義した。①経口プレドニゾン用量の増加が必要な喘息発作、②喘息関連の救急外来入院、および/または、③急性経口糖質コルチコイド、抗生物質、または短時間作用型 β_2 刺激薬の使用。更に、メボリズマブが肺機能に与える効果は、気管支拡張薬前の強制呼気量の 1 秒間の変化(FEV₁)によってモニタリングした。前回の時点で症状が完全な管理下にあった後に ENT 症状が再発したとき、ENT 再発と定義した。

評価された追加アウトカムには、臓器症状の変化(BVAS 項目とは別に評価)、糖質コルチコイド抑制と疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARD)抑制の効果、ANCA 陽性罹患者の割合の変動、好酸球数の減少を含めた。

経過観察の間、月ごとのメボリズマブ用量や治療中止の変動を記録した。治療中に発生したすべての有害事象(AE)も記録し、その重症度は世界保健機関の基準に従って評価した。すべての研究アウトカム尺度はコホート全体で分析し、メボリズマブを 4 週間ごとに 100mg 投与する安定した治療を受けている罹患者と、4 週間ごとに 300mg 投与する治療を受けている罹患者とを比較した。経過観察全体を通じて月ごとのメボリズマブ用量に変化がないとき、安定した治療と定義した。

表 1. メボリズマブ開始時の EGPA 罹患者の特性*

	全体 (n=203)	メボリズマブ 100mg/4 週 (n=158)	メボリズマブ 300mg/4 週 (n=33)	P
女性	116(57.1)	88(55.7)	22(66.7)	0.333
喫煙状況				
過去に吸っていた	44(21.7)	36(22.8)	5(15.2)	0.640
現在吸っている	3(1.5)	3(1.9)	0	
診断の年齢、中央値(IQR)年	49.1(37.7~57.1)	48.7(37.9~57.5)	49.2(39.8~53.4)	0.380
メボリズマブ開始時の年齢、 中央値(IQR)年	55.1(46.7~62.5)	55.1(46.7~62.8)	53.0(47.3~59.3)	0.426
メボリズマブ開始時の疾患の継続期間、 中央値(IQR)年	48(4.9~9.2)	4.9(1.6~8.9)	3.9(1.1~14.1)	0.921
メボリズマブ開始時の活動性の臓器病変				
体質	55.6(27.6)	50(31.7)	3(9.1)	0.009
紫斑	15(7.4)	11(7.0)	2(6.1)	1.000
ENT	145(71.4)	121(76.6)	17(51.5)	0.005
肺	182(89.7)	141(89.2)	29(87.9)	0.765
心臓	10(4.9)	8(5.1)	1(3.0)	1.000
胃腸	9(4.4)	8(5.1)	1(3.0)	1.000
腎臓	5(2.5)	5(3.2)	0	NA
末梢神経	46(22.7)	36(22.8)	6(18.2)	0.650
メボリズマブ開始時の活動性疾患 (BVAS>0)	187(92.1)	144(91.1)	31(93.9)	0.792
メボリズマブ開始時の BVAS スコア、 中央値(IQR)	4(2~8)	4(2~8)	4(2~7)	0.163
メボリズマブ開始時の ラボ・パラメータ†				
ANCA 陽性	38(20.0)	28(18.9)	9(27.3)	0.339
核周囲型 ANCA	34(17.9)	26(17.6)	8(24.2)	
細胞質 ANCA	4(2.1)	2(1.4)	1(3.0)	
MPO ANCA	34(17.9)	27(18.2)	8(24.2)	
PR3 ANCA	4(2.1)	2(1.4)	1(3.0)	
好酸球数、中央値(IQR)‡	610(200~1,040)	700(200~1,080)	440(200~910)	0.328
メボリズマブ開始前に実施された 薬理学的治療				
経口糖質コルチコイド	201(99.0)	156(98.7)	33(100.0)	NA
アザチオプリン	91(44.8)	69(43.7)	17(51.5)	0.446
メトトレキサート	78(38.4)	56(35.4)	18(54.6)	0.050
シクロホスファミド	57(28.1)	44(27.9)	11(33.3)	0.531
ミコフェノール酸	39(19.2)	29(18.4)	6(18.2)	1.000
シクロスポリン	21(10.3)	18(11.4)	1(3.0)	0.206
リツキシマブ	39(19.2)	36(22.8)	3(9.1)	0.097
IV 免疫グロブリン	18(8.9)	17(10.8)	1(3.0)	0.321
オマリズマブ	17(8.4)	13(8.2)	2(6.1)	1.000
その他の免疫抑制剤	16(7.9)	13(8.2)	1(3.0)	0.471
メボリズマブ開始時の薬理学的治療				
過去 3 ヶ月間のプレドニゾン換算 1 日投与量、中央値(IQR)§	10(5~20)	10(5~20)	10(5~22.5)	0.854
経口糖質コルチコイド	194(95.6)	149(94.3)	33(100.0)	NA
プレドニゾン換算 1 日投与量、 中央値(IQR)	10(5~20)	10(5~20)	10(5~25)	0.511
メトトレキサート	38(18.7)	29(18.4)	9(27.3)	0.240
アザチオプリン	23(11.3)	19(12.0)	3(9.1)	0.772

ミコフェノール酸	18(8.9)	12(7.6)	4(12.1)	0.486
シクロスポリン	2(1.0)	1(0.6)	0	NA
リツキシマブ	23(11.3)	20(12.7)	3(9.1)	0.771
IV 免疫グロブリン	12(5.9)	11(7.0)	1(3.0)	0.695
その他の免疫抑制剤	5(2.5)	3(1.9)	1(3.0)	0.535
喘息に対する吸入療法	192(95.0)	150(94.9)	30(90.9)	0.407

* 特に断りのない限り、数値は人数(%)を示す。EGPA=好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、IQR=四分位数範囲、ENT=耳鼻咽喉、NA=該当なし、BVAS=バーミンガム血管炎活動性スコア、ANCA=抗好中球細胞質抗体、MPO=ミエロペルオキシダーゼ、PR3=プロテイナーゼ 3、IV=静脈内投与。

† 全体で 190 人の罹患者—メボリズマブを 100mg/4 週で投与した 148 人の罹患者、メボリズマブを 300mg/4 週で投与した 33 人の罹患者—のデータが利用可能だった。

‡ 全体で 194 人の罹患者—メボリズマブを 100mg/4 週で投与した 152 人の罹患者、メボリズマブを 300mg/4 週で投与した 32 人の罹患者—のデータが利用可能だった。

§ 全体で 195 人の罹患者—メボリズマブを 100mg/4 週で投与した 151 人の罹患者、メボリズマブを 300mg/4 週で投与した 32 人の罹患者—のデータが利用可能だった。

統計分析。データは、連続変数の場合、中央値と四分位数範囲(IQR)、定性変数の場合、絶対数と%として示される。3～24 ヶ月の連続評価項目は、ウィルコクソン符号順位検定を用いて時間 0(ベースライン)と比較し、定性変数は、マクネマー検定で比較した。データの分布が正規型でなかったため、ノンパラメータ検定を用いた。完全奏効率、部分奏効率、AE 率を、メボリズマブを 4 週間ごとに 100mg 投与する安定した治療を受けている罹患者と、4 週間ごとに 300mg 投与している罹患者とで、フィッシャーの正確検定を用いて比較した。喘息および ENT の悪化の経時的な発生に対し、コックス比例ハザード回帰モデルを用いて、カプラン・マイヤー曲線を導出し、ハザード比(HR)および 95%信頼区間(95%CI)を推定した。

経過観察の任意の時点で、罹患者がメボリズマブ治療を受けているのに、EGPA の症状、BVAS スコア、および/または 1 日糖質コルチコイド用量に関するデータが欠損している場合、これらのパラメータは本研究の主要アウトカム尺度を評価するのに必要であるため、最後に観察された値で補完する方法を用いて、そのデータを補填した。その他の臨床パラメータおよびラボ・パラメータについては、任意の時点で利用可能なデータを保有する被験者のみを対象に分析を行った。

統計分析は Stata バージョン 14 を用いて実施した。0.05 未満の *P* 値は有意とみなした。

データの利用可能性。匿名化された個人の参加者データは、対応著者への合理的な要請に基づき、入手できる。

結果

私たちは 203 人の罹患者を含め、そのうち 57.1%が女性だった(表 1)。メボリズマブ開始時の年齢の中央値は 55.1 歳で(IQR : 46.7～62.5)、疾患期間の中央値は 4.8 年(IQR : 4.9～9.2)

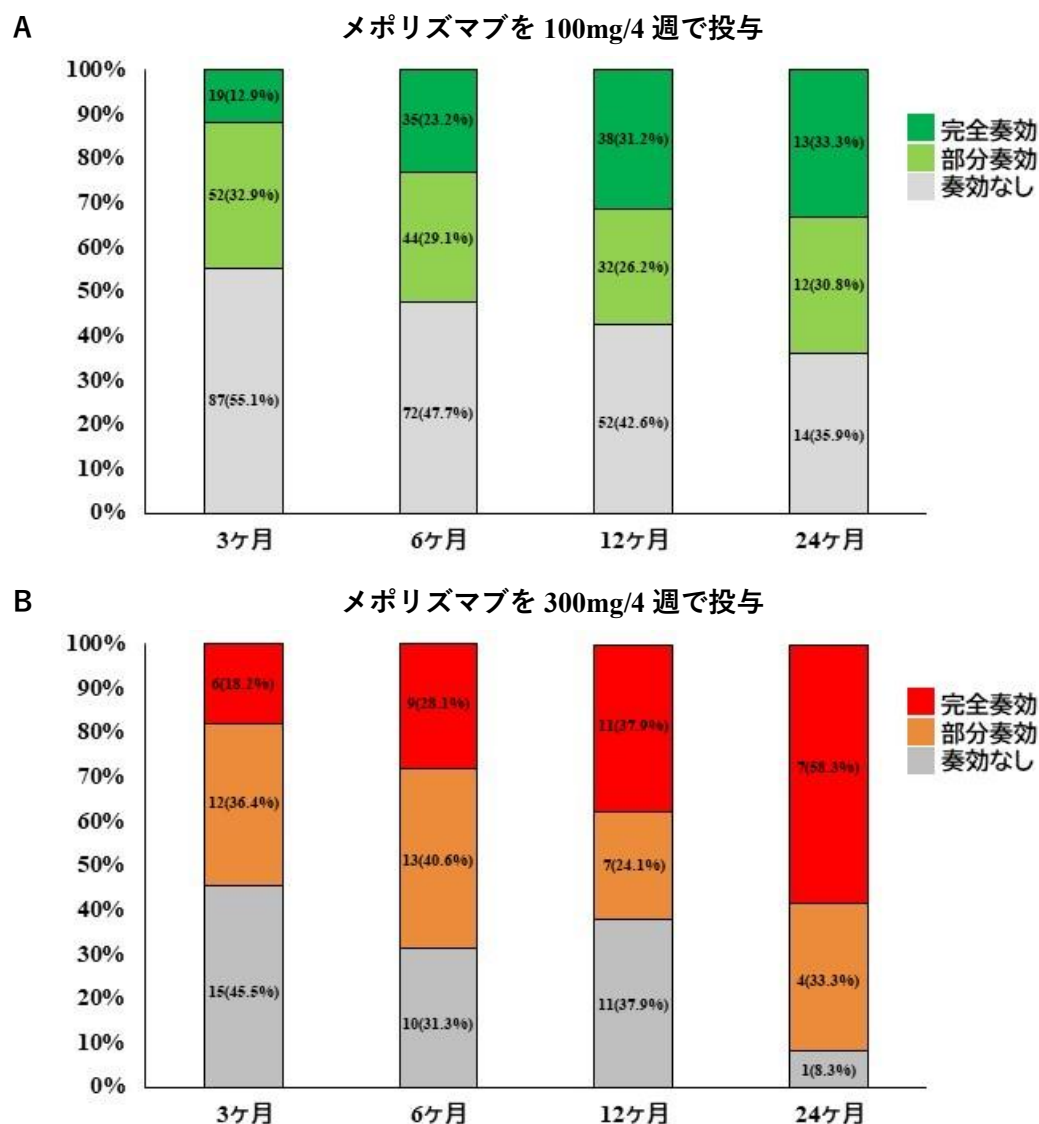


図 1. メポリズマブを 4 週間ごとに 100mg 投与(A)、4 週間ごとに 300mg 投与(B)する安定した治療を受けている好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の罹患者における完全奏効率と部分奏効率。疾患活動性なし(バーミンガム血管炎活動性スコア[BVAS]=0)、かつ、1日プレドニゾン投与量が $\leq 4\text{mg/日}$ のとき、完全奏効と定義する。疾患活動性なし(BVAS=0)、かつ、1日プレドニゾン投与量が $> 4\text{mg/日}$ のとき、部分奏効と定義する。活動性疾患あり(BVAS > 0)のとき、奏効なしと定義する。

だった。EGPA 診断時点で、ANCA 陽性罹患者は 70 人(34.5%)おり、その多くが核周囲型 ANCA またはミエロペルオキシダーゼ ANCA(84.3%)を保有していた。メポリズマブ治療開始前、203 人中 150 人(73.9%)が従来の DMARD を、51 人(25.1%)が生物学的 DMARD を、18 人(9.0%)が静注用免疫グロブリンを投与していた。臨床判断によれば、誘導療法後に 120

人の罹患者で疾患寛解が認められた。メボリズマブ開始時(ベースライン)で、92.1%の罹患者が活動性疾患を持ち、BVAS スコアの中央値は 4(IQR: 2~8)だった。最も一般的な症状は、肺(89.7%)、ENT(71.4%)、体質(27.6%)、末梢神経(22.7%)で認められた。ベースライン時で心臓病変が認められた罹患者は 10 人で、そのうち 1 症例が心膜炎、1 症例が心筋炎、8 症例が心不全を伴う心筋症だった。利用可能な ANCA 検査結果を保有する 190 人の罹患者のうち、メボリズマブ開始時に 38 人(20.0%)が ANCA 陽性であり、その多くが核周囲型 ANCA またはミエロペルオキシダーゼ ANCA(89.5%)を保有していた。ベースライン時に、ほぼすべての罹患者(95.6%)が過去 3 ヶ月に安定した糖質コルチコイド治療を受けており、プレドニゾン用量の中央値は 10mg/日(IQR: 5~20)だった。追加の治療法には従来の DMARD —主にはメトトレキサート(18.7%)、アザチオプリン(11.3%)、リツキシマブ(11.3%)、または静注用免疫グロブリン(5.9%)— が含まれた。192 人(95%)の罹患者が喘息の吸入療法を受けていた。

168 人の罹患者が 4 週間ごとに 100mg、35 人が 4 週間ごとに 300mg のメボリズマブを最初に投与された。経過観察の間、効果が薄れたことを理由に 10 人の罹患者が 4 週間ごとに 100mg 投与から 300mg 投与に切り替えた。更に 2 人の罹患者が、個人的な理由により、4 週間ごとに 300mg 投与から 100mg 投与に切り替えた(補足の図 1、[関節炎・リウマチ科のウェブサイト](#)で閲覧可能)。逆に、158 人(77.8%)と 33 人(16.3%)は、それぞれ 4 週間ごとに 100mg、4 週間ごとに 300mg のメボリズマブ投与による安定した治療が、経過観察全体を通じて維持された。

ベースライン時の人口統計学的特徴および臨床学的特徴はこれら 2 つのグループで同等だが、メボリズマブを 4 週間ごとに 100mg 投与した罹患者の間で、4 週間ごとに 300mg 投与した罹患者よりも多く発生した体質症状と ENT 症状は例外である(それぞれ、31.7%対 9.1%[$P=0.009$]、および 76.6%対 51.5%[$P=0.005$])(表 1)。

メボリズマブの全身性疾患の活動性に対する有効性。 3 ヶ月で、203 人のうち 25 人(12.3%)の罹患者が治療に対して完全奏効を達成したのに対し、64 人(31.5%)の罹患者が部分奏効を達成した(補足の表 1、[関節炎・リウマチ科のウェブサイト](#)で閲覧可能)。完全奏効率は 6 ヶ月で 23.6%、12 ヶ月で 30.4%、24 ヶ月で 35.7%に増加した。メボリズマブを 4 週間ごとに 100mg 投与した罹患者と、4 週間ごとに 300mg 投与した罹患者の間で奏効率は同等だった(図 1)。特に、4 週間ごとに 100mg 投与、4 週間ごとに 300mg 投与した罹患者の、それぞれ 12.0%と 18.2%が 3 ヶ月で治療に対する完全奏効を達成しており、4 週間ごとに 100mg 投与、4 週間ごとに 300mg 投与した罹患者の、それぞれ 32.9%と 36.4%が 3 ヶ月で治療に対する部分奏効を達成した($P=0.474$)。どちらの治療群も、完全奏効率は経過観察中に更に増加した(6 ヶ月と 12 ヶ月における、メボリズマブの 4 週間ごとの 100mg 投与と 300mg 投与の比較に対し、それぞれ $P=0.204$ 、 $P=0.809$)。24 ヶ月で経過観察データが利用可能だったのは、メボリズマブを 4 週間ごとに 100mg 投与した 39 人の罹患者と、4 週間ごとに 300mg 投与した

12 人の罹患者だけだった。メボリズマブを 4 週間ごとに 300mg 投与した罹患者の大部分が、治療に対する完全奏効(58.3%対 33.3%)または治療に対する部分奏効(33.3%対 30.8%)を示したが、これらの差は統計的に有意ではなかった($P=0.168$)。経過観察の異なる時点での罹患者、特にメボリズマブを 4 週間ごとに 300mg 投与した罹患者の数が少なかったため、検出力が充分でなく、異なる時点における 2 回の投与の間で、完全奏効の割合に有意な差を検出できなかった点は注意を要する(補足の表 2、[関節炎・リウマチ科のウェブサイト](#)で閲覧可能)。

治療に対する完全奏効を達成した 71 人の罹患者のうち、22 人(31.0%)が中央値 6 ヶ月後(IQR: 6~9)に再燃した。すべての時点で、2 つの治療群の再燃率は同等であり(6 ヶ月と 12 ヶ月で $P=1.000$ 、24 ヶ月で $P=0.642$)、メボリズマブの 4 週間ごとの 100mg 投与と 300mg 投与の比較に対し、全体の再燃率はそれぞれ 32.1%(53 人中 17 人)と 25.0%(16 人中 4 人)だった。再燃までの期間の中央値は、メボリズマブを 4 週間ごとに 100mg 投与した群を、4 週間ごとに 300mg 投与した群と比較して、6 ヶ月(IQR: 3~9)と 10 ヶ月(IQR: 9~12)だった($P=0.081$)。ANCA 陰性罹患者の奏効率は、特に 24 ヶ月で高かったが、その差は統計的に有意ではなかった(補足の表 3、[関節炎・リウマチ科のウェブサイト](#)で閲覧可能)。

メボリズマブを 4 週間ごとに 100mg 投与から、4 週間ごとに 300mg 投与に切り替えた 10 人の罹患者の有効性アウトカムは、[補足の図 2](#)にまとめている。月あたりのメボリズマブ用量を増加した後の、EGPA 管理に関する明確な便益は、経過観察データから示されなかった。

メボリズマブが様々な疾患症状に与える影響は、表 2 および補足の表 4([関節炎・リウマチ科のウェブサイト](#)で閲覧可能)にまとめている。メボリズマブを 4 週間ごとに安定的に 100mg 投与した罹患者では、わずか 3 ヶ月で、すべての活動性症状の顕著な減少が観察された。経過観察中に、体質、肺、ENT、末梢神経の症状管理が維持された。メボリズマブを 4 週間ごとに 300mg 投与すると、肺症状と ENT 症状を持つ罹患者の割合が、すべての時点で顕著に減少した一方で、非呼吸器症状には明確な効果が認められなかった。

全身性疾患の活動性も、2 つの治療群で経過観察中に減少し、全コホートの BVAS スコアの中央値は、ベースライン時の 4(IQR: 2~8)から、3 ヶ月で 2(IQR: 0~4)にまで低下した($P<0.001$)。その後の時点で、BVAS スコアの中央値は更に 0 にまで低下した(2 つの治療群に対し、6 ヶ月、12 ヶ月、24 ヶ月で $P<0.001$)([図 2A](#))。同様に、どちらのメボリズマブ用量でも 1 日糖質コルチコイド用量の顕著な減少と関連しており([図 2B](#))、糖質コルチコイドの使用を中止できる罹患者の割合は顕著だった(24 ヶ月の 100mg メボリズマブ群と 300mg メボリズマブ群の比較に対し、それぞれ 29.2%と 41.7%)(補足の表 5、[関節炎・リウマチ科のウェブサイト](#)で閲覧可能)。同時に、どちらの治療群でも DMARD 抑制効果が観察されたが、統計的有意性は、メボリズマブを 4 週間ごとに 100mg 投与した群のみで達成した(補足の表 5)。

表 2. メボリズマブを 4 週間ごとに 100mg または 300mg 投与する安定した治療を受けている EGPA 罹患者の臓器病変*

	メボリズマブ 開始 (ベースライン) (n=158/33)	3 ヶ月 (n=158/33)	P、3 ヶ月 vs ベースライン	6 ヶ月 (n=151/32)	P、6 ヶ月 vs ベースライン	12 ヶ月 (n=122/29)	P、12 ヶ月 vs ベースライン	24 ヶ月 (n=39/12)	P、24 ヶ月 vs ベースライン
全身性症状									
100mg/4 週	50(31.7)	25(15.8)	<0.001	23(15.2)	<0.001	15(12.3)	<0.001	6(15.4)	0.035
300mg/4 週	3(9.1)	0	NA	2(6.3)	0.564	2(6.9)	1.564	0	NA
紫斑									
100mg/4 週	11(7.0)	6(3.8)	0.025	4(2.7)	0.014	3(2.5)	0.008	0	NA
300mg/4 週	2(6.1)	1(3.0)	0.317	1(3.1)	0.317	2(6.9)	1.000	0	NA
ENT									
100mg/4 週	121(76.6)	64(40.5)	<0.001	55(36.4)	<0.001	34(27.9)	<0.001	8(20.5)	<0.001
300mg/4 週	17(51.5)	12(36.4)	0.025	7(21.9)	0.003	8(27.6)	0.034	0	NA
肺									
100mg/4 週	141(89.2)	61(38.6)	<0.001	46(30.5)	<0.001	37(30.3)	<0.001	7(18.0)	<0.001
300mg/4 週	29(87.9)	10(30.3)	<0.001	5(15.6)	<0.001	9(31.0)	<0.001	1(8.3)	0.005
心臓									
100mg/4 週	8(5.1)	4(2.5)	0.046	4(2.7)	0.046	3(2.5)	0.046	1(2.6)	0.317
300mg/4 週	1(3.0)	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA
胃腸									
100mg/4 週	8(5.1)	0	0.005	5(3.3)	0.257	4(3.3)	0.2574	0	0.083
300mg/4 週	1(3.0)	1(3.0)	NA	0	NA	0	NA	0	NA
腎臓									
100mg/4 週	5(3.2)	1(0.6)	0.046	0	NA	1(0.8)	0.180	0	0.317
300mg/4 週	0	2(6.1)	0.157	0	NA	1(3.5)	0.317	0	NA
末梢神経									
100mg/4 週	36(22.8)	23(14.6)	0.005	21(13.9)	0.001	15(12.3)	0.001	2(5.1)	0.005
300mg/4 週	6(18.2)	6(18.2)	NA	3(9.4)	0.157	2(6.9)	0.157	0	NA

*特に断りのない限り、値は人数(%)を示す。*n* 値は、メボリズマブを 4 週間ごとに 100mg 投与された罹患者の人数/メボリズマブを 4 週間ごとに 300mg 投与された罹患者の人数。

EGPA＝好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、NA＝該当なし、ENT＝耳鼻咽喉。

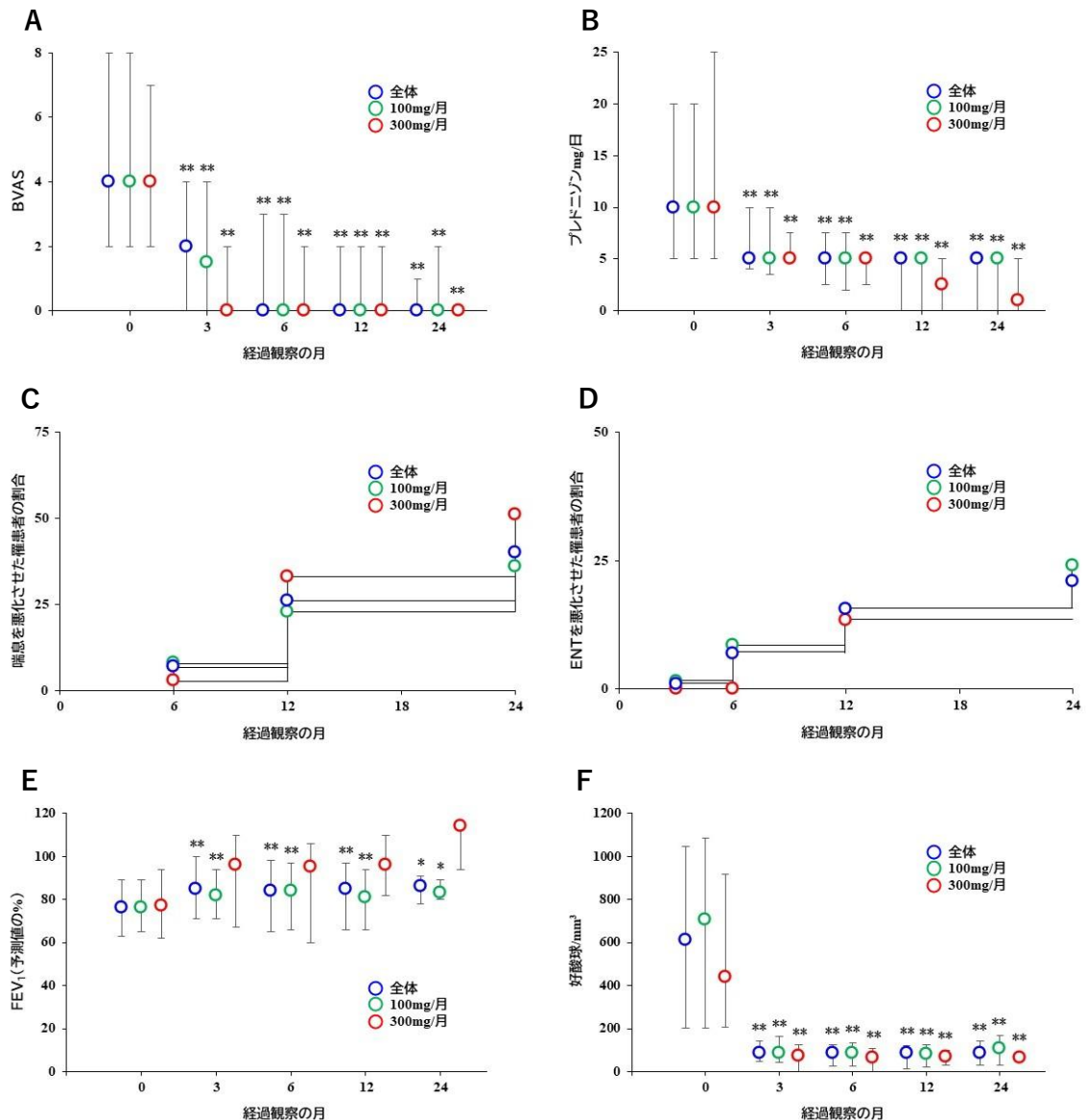


図 2. A と B、メボリズマブを 4 週間ごとに 100mg 投与した EGPA 罹患患者と、メボリズマブを 4 週間ごとに 300mg 投与した EGPA 罹患患者における、パーミンガム血管炎活動性スコア(BVAS)を用いた疾患活動性の変動(A)、1 日プレドニゾン換算投与量の変動(B)。C と D、メボリズマブ治療中の罹患患者の呼吸器系のアウトカム。 Kaplan・マイヤー曲線は喘息の悪化の発生(C)、耳鼻咽喉(ENT)の悪化の発生(D)を示す。E と F、1 秒間の強制呼気量(FEV₁)の変動(E)、好酸球数の変動(F)。A、B、E、F の値は中央値と四分位数範囲を示す。*= $P<0.05$ 、**= $P<0.01$ 、ベースライン時との比較。

呼吸器系のアウトカムに対するメボリズマブの有効性。呼吸器系のアウトカムは図 2C～F および補足の表 6 で報告している。全体で 82 人(40.4%)の罹患者が、中央値 12 ヶ月(IQR: 12～24)後に喘息の悪化を経験した。メボリズマブを 4 週間ごとに安定的に 100mg 投与した罹患者の 36.1%と、メボリズマブを 4 週間ごとに 300mg 投与した罹患者の 51.5%で、喘息の悪化が起きた($P=0.139$)(図 2C)。ENT 再発は中央値 12 ヶ月(IQR: 6～12)後に、メボリズマブを 4 週間ごとに 100mg 投与した 25 人(15.8%)の罹患者と、4 週間ごとに 300mg を投与した 4 人(12.2%)の罹患者と、メボリズマブの用量を切り替えた 2 人の罹患者で発生した(メボリズマブを 4 週間ごとに 300mg 投与と、4 週間ごとに 100mg 投与の比較に対し、未調整ハザード比 0.67[95%CI: 0.23～1.91]、 $P=0.450$)(図 2D)。

肺機能に関しては、メボリズマブを 4 週間ごとに 100mg 投与し始めてからわずか 3 ヶ月で、FEV₁ の顕著な改善が観察された(図 2E)。また、メボリズマブを 4 週間ごとに 300mg 投与した罹患者でも FEV₁ は改善したが、統計的有意性は認められなかった。

追加のアウトカム。どちらのメボリズマブ・レジメンも、わずか 3 ヶ月で好酸球数の劇的な減少に関連した。これは経過観察全体を通じて維持された(図 2F)。ANCA 検査は、経過観察中、罹患者のごく一部のサブグループに対してのみ利用可能だったが、メボリズマブを 4 週間ごとに安定的に 100mg 投与した罹患者と、4 週間ごとに 300mg 投与した罹患者の間で、ANCA 陽性罹患者の割合の顕著な減少が観察された(補足の図 3、[関節炎・リウマチ科のウェブサイト](#)で閲覧可能)。

治療の持続性と安全性。23 人の罹患者がメボリズマブを中止した。その罹患者うち 16 人はメボリズマブを 4 週間ごとに 100mg 投与していた。中止の理由は、6 症例が AE(2 人の罹患者は倦怠、1 人は関節痛、1 人は帯状疱疹の再活性化、2 人は報告なし)、3 症例は効果が薄れたためだった。残りの 7 人の罹患者は、治療中止の理由が不明だった。メボリズマブを 4 週間ごとに 300mg 投与した 7 人の罹患者は、効果が薄れたため(4 人の罹患者)、或いは不明の理由(3 人の罹患者)により中止した。

44 人(21.7%)の罹患者が AE を経験し、その多くは下気道感染症や筋肉痛、関節痛に関連していた。すべての時点において、メボリズマブを 4 週間ごとに 300mg 投与した罹患者で、AE がより頻繁に見られた(表 3)。全体で 6 件の AE が入院を必要とし、そのうち 4 件は、メボリズマブを 4 週間ごとに 100mg 投与した罹患者で発生した(下気道感染症、二次性副腎不全、一時的脳虚血発作、中心静脈カテーテル感染)。残りの 2 件の AE は、メボリズマブを 4 週間ごとに 300mg 投与した罹患者(下気道感染症および心筋炎)で発生した。

表 3. メボリズマブ治療中に発生した EGPA 罹患者の AE*

	0～3 ヶ月	4～6 ヶ月	7～12 ヶ月	13～24 ヶ月
少なくとも 1 回 AE を経験した罹患者の数/ すべての罹患者の数(%)	21/203(10.3)	20/195(10.3)	16/161(9.9)	9/56(16.1)
メボリズマブを 100mg/4 週で投与する 安定的な治療を受けている	10/158(6.3)	13/151(8.6)	6/122(4.9)	3/39(7.7)
メボリズマブを 300mg/4 週で投与する 安定的な治療を受けている	9/33(27.3)	5/32(15.6)	10/29(34.5)	6/12(50.5)
<i>P</i>	<0.001	0.322	<0.001	0.003
入院を必要とする AE の罹患者の数	0	2	2	2
メボリズマブを 100mg/4 週で投与する 安定的な治療を受けている	0	1	2	1
メボリズマブを 300mg/4 週で投与する 安定的な治療を受けている	0	1	0	1
治療中止を必要とする AE	2	3	1	0
メボリズマブを 100mg/4 週で投与する 安定的な治療を受けている	2	3	1	0
メボリズマブを 300mg/4 週で投与する 安定的な治療を受けている	0	0	0	0
AE のタイプと症例数				
病原菌と寄生虫の感染症				
上気道感染症	4	3 [†]	7 [†]	2
下気道感染症	2	—	—	1
その他の感染症	—	2 [†]	1	1
骨格筋と結合組織の疾患				
筋肉痛/関節痛	3	1	1	—
骨粗鬆症/骨折	1	1	1	1
上顎炎	—	1	—	—
神経系の疾患				
めまい	1	—	1	—
頭痛	2	1	—	—
一過性の色覚異常	—	1	—	—
皮膚と皮下組織の疾患				
湿疹/蕁麻疹	2	1	—	—
乳頭浮腫	—	—	1	—
一般的な疾患と投与部位の状態				
倦怠	2	—	—	—
注射部位の腫脹	1	—	—	—
内分泌腺の疾患				
二次性副腎機能低下症	—	—	—	1 [†]
血管系とリンパ系の疾患				
唾液腺炎	—	1	—	—
心臓の疾患				
心筋炎	—	—	—	1 [†]
肝胆汁性疾患				
急性肝炎	—	—	1	—
腎臓と泌尿器の疾患				
腎疝痛	—	1	—	—
呼吸器、肺、縦隔の疾患				
肺硬変	—	—	1	—
血管の疾患				
TIA	—	—	1 [†]	—

*AE=有害事象、EGPA=好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、TIA=一過性脳虚血発作

† 1 人の罹患者で入院が必要だった。

考察

本研究で私たちは、メボリズマブ治療を受けた EGPA 罹患者について、私たちの知る限り、これまでに報告された中で最大規模のシリーズ研究を実施し、メボリズマブを 4 週間ごとに 100mg 投与しても、4 週間ごとに 300mg 投与しても、全身性および呼吸器系の疾患症状の管理において効果的かつ安全であることを観察した。EGPA にメボリズマブを使用することには確かな証拠がある。実際、無作為化制御の MIRRA 試験では、再燃性および/または難治性 EGPA の場合、プラセボと比較して、メボリズマブを 4 週間ごとに 300mg 投与する方が優れていることが証明され、FDA はメボリズマブを 4 週間ごとに 300mg 投与することを承認した。

それにも拘わらず、実際の臨床では、殆どの EGPA 罹患者が、メボリズマブを 4 週間ごとに 300mg 投与されるよりも寧ろ、重度の好酸球性喘息で承認された用量である、4 週間ごとに 100mg 投与されていることを、私たちのデータは示している。この処方はおそらく、メボリズマブを 4 週間ごとに 100mg 投与することが、EGPA の一定の特徴である重度の好酸球性喘息を効果的に管理しており、また、メボリズマブを 4 週間ごとに 300mg 投与することが現在ヨーロッパで承認されていないため、規制上の理由により運用されていた、という理由に基づいている。

MIRRA 試験で、この用量は、重度の好酸球性喘息、および HES の試験における、メボリズマブの後期第Ⅱ相/第Ⅲ相の用量範囲決定研究に基づいて選択された。この選択は、EGPA が HES と同様に、好酸球性喘息と比較すると攻撃的な状態である、という概念によっても支持された。FDA が、EGPA に対してメボリズマブを 4 週間ごとに 300mg 投与することを承認した後、EGPA に対してメボリズマブを 4 週間ごとに 100mg 投与してもよいことを示唆する、実際の臨床実践からもたらされる文献が増えている。特筆すべきは、これらの研究に含まれるすべての罹患者において、メボリズマブが主に喘息の管理のために開始されており、治療開始時に疾患が寛解中だった、または疾病活動性が低かった点である。

私たちの結果は、メボリズマブを 4 週間ごとに 100mg 投与するにせよ、4 週間ごとに 300mg 投与するにせよ、呼吸器系の EGPA 症状の効果的な管理と、全身性疾患の活動性の改善とに関連していることを示した。いずれも糖質コルチコイドの抑制を可能にした。

また、ANCA 陽性罹患者の割合は予想外に顕著に減少した。それでも、ANCA(再)検査を受けた罹患者数が少ないことを踏まえ、この知見は慎重に解釈されるべきである。ANCA 陽性から陰性へ切り替わる正確なメカニズムは不明だが、これは抗 IL-5 によって媒介される好酸球減少によって説明されるかもしれない。好酸球は、B 細胞の生存、T 細胞非依存性 B 細胞および T 細胞依存性 B 細胞の活性化と増殖、免疫グロブリン分泌を促進することが示されている。B 細胞とその産生物は ANCA を産生、放出する。従って、メボリズマブ治療後の好酸球減少は抗原提示と形質細胞生存の低下、ひいては ANCA 抗体価の低下の原因であるかもしれない。

完全奏効の割合は経過観察を通じて着実に増加し、メボリズマブを 4 週間ごとに 100mg 投

与と4週間ごとに300mg投与の比較に対し、12ヶ月でそれぞれ31.2%と37.9%、24ヶ月でそれぞれ33.3%と58.3%に到達し、疾患を再燃した罹患者はごく一部に留まった。しかし、メボリズマブを4週間ごとに100mg投与した39人の罹患者、および4週間ごとに300mgを投与した12人の罹患者しか、利用可能な経過観察データを保有していないため、24ヶ月の奏効率は注意して解釈しなければならない。特筆すべきは、2つの用量で観測された完全奏効率は、メボリズマブを4週間ごとに300mg投与した場合、MIRRA試験で報告されたものとほぼ同等であり、36週目と48週目のいずれにおいても罹患者の32%で治療に対する完全奏効を達成した点である。私たちの研究の奏効率は、小規模なEGPAコホートを対象としたカンツィアンらによる観察研究よりも低かった(メボリズマブを4週間ごとに100mg投与と4週間ごとに300mg投与の比較に対し、完全奏効をBVAS=0かつプレドニゾン用量 ≤ 5 mg/日と定義したとき、12ヶ月の完全奏効率はそれぞれ76%と82%)。

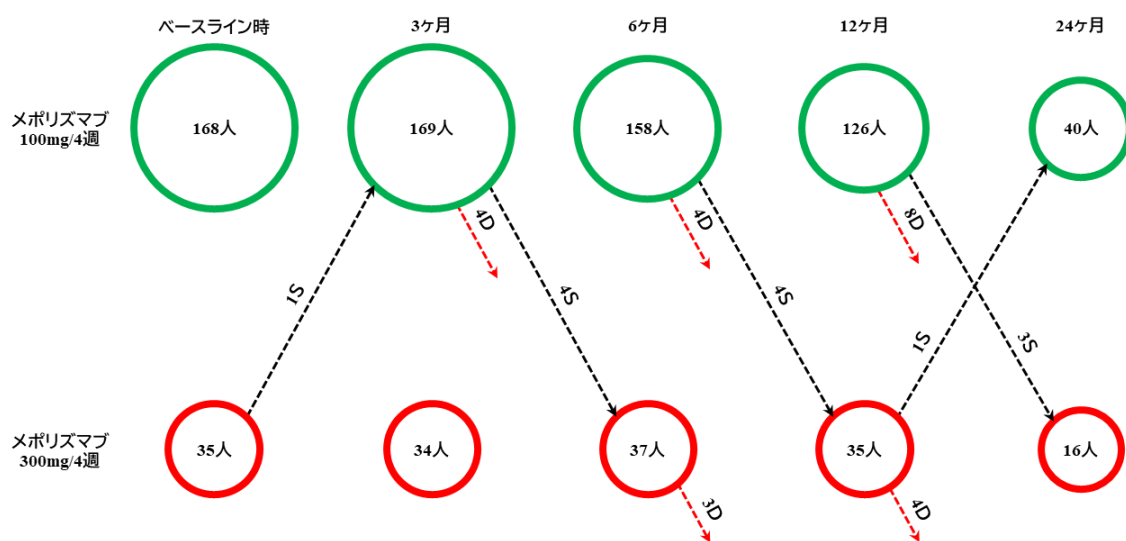
私たちの研究だと、ANCA陰性罹患者で完全奏効率が高いように見えなかったが、サブグループが小さすぎて結論を出すことはできない。これらの知見は、ANCA陽性のEGPAとANCA陰性のEGPAとの性質の違いを反映しており、後者は伝統的により顕著な好酸球表現型と関連している、と私たちは推測する。

喘息および肺機能の改善という観点からすると、メボリズマブのいずれのレジメンでも、全身性疾患の活動性は管理されていた。興味深いのは、低い方のメボリズマブ用量が、経過観察中に喘息を再び悪化させるリスクの増加と関連しなかった点である。加えて、最近のデータによれば、どちらのメボリズマブ用量も、ENT症状の良好な管理と関連していた。更に、メボリズマブ治療中に末梢神経障害の著しい減少も私たちは観察した。EGPAの場合、神経障害は、血管炎の病因だけでなく、主に好酸球産物による神経毒性の病因もあるように思える。従って、メボリズマブによる好酸球減少は、この病因的メカニズムを効果的に打ち消す可能性があるだろう。これまでのところ、メボリズマブがEGPAの神経症状の管理に果たすと考えられる役割は、6人の罹患者を対象とした後ろ向き研究でのみ報告されている。しかし、神経障害の改善には、進行性の神経機能回復や、過去の治療および併用の治療の遅延効果を含む他の要因が関与しているかもしれないので、私たちの結果は注意して捉えなければならない。私たちの研究では、メボリズマブは概ね良好な耐容性があった。罹患者の約1/5がAEを経験し、4週間ごとに100mg投与することと、AEの発生率の低さとは、関連性があるように見えた。殆どのAEは、MIRRA試験で観察されたように、感染症や筋肉痛/関節痛に関連していた。治療中止や入院が必要なAEはごくわずかだった。しかし、すべての後ろ向き研究の症例と同様、AEの報告漏れは排除できない。

私たちの研究には、主に後ろ向き研究の性質に関連する他の制約もある。第一に、データは医療記録から遡及的に取得したため、一部のデータが欠落しており、臨床パラメータの評価が体系的でない。第二に、センター間の臨床管理における異質性が排除できない。第三に、MIRRA試験と一致して、標準評価ツールはEGPAに対して特に正当であると認められていないので、病変活動性および治療アウトカムを遡及的に評価するにあたって、BVAS計算

を用いた。それでも、慢性的または持続的な損傷に関連する項目が BVAS スコアに誤ってカウントされた点は除外できない。第四に、4 週間ごとに 100mg 投与した群と、4 週間ごとに 300mg 投与した群のサンプル・サイズの不均衡により、明確な結論を導き出すことができなかった。最後に、サンプル・サイズが少ないことを考慮すると、4 週間ごとに 100mg 投与して不適切な反応を示した罹患者におけるメボリズマブの投与量の漸増効果は明らかにできなかった。これらの制約にも拘わらず、本研究には、長期にわたる経過観察期間、ヨーロッパの臨床環境を代表する大規模なサンプル・サイズ、詳細な縦断的臨床データの利用可能性を含む、いくつかの強みもある。

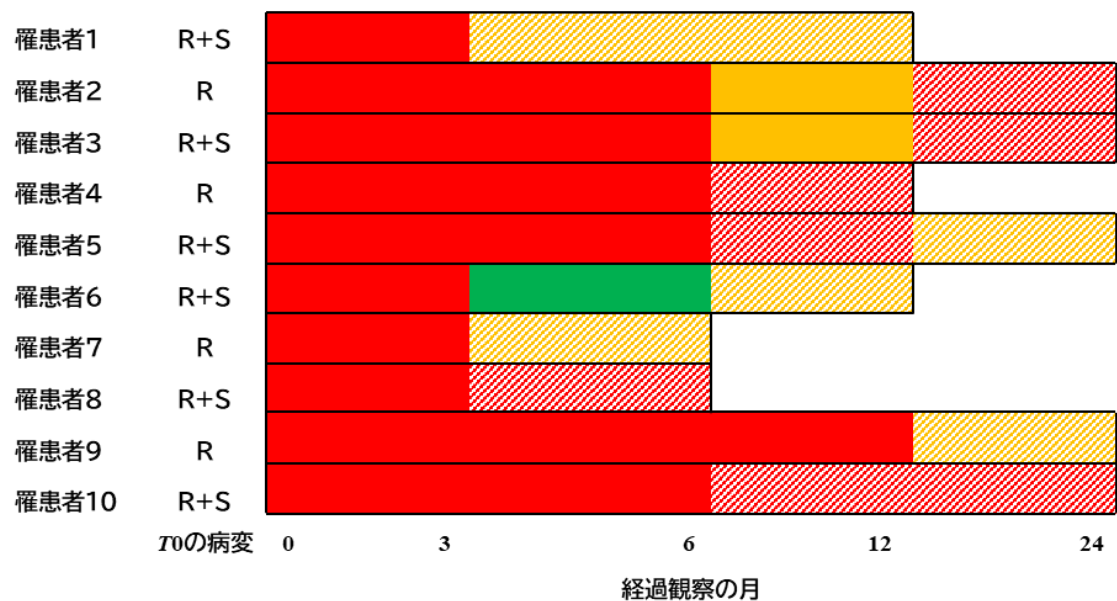
結論として、この大規模なヨーロッパの実世界研究は、メボリズマブは呼吸器系の EGPA 症状の効果的な管理に関連しており、良好な安全性プロファイルを有していることを示している。更に、私たちの結果は、全身性症状の治療におけるメボリズマブの役割を示唆しているが、全身性疾患の活動性の後ろ向き評価には、これらの知見の慎重な解釈が必要である。また、私たちのデータは、メボリズマブを 4 週間ごとに 100mg 投与することが EGPA 罹患者にとって許容可能な用量であり、この治療指標に対して承認された用量(4 週間ごとに 300mg 投与)の正当な代替となり得ることを示唆している。それでも、喘息の管理に向けて抗 IL-5 治療を受けた罹患者に全身性疾患の再燃リスクがあることを示唆する報告もあるため、注意が必要である。これら 2 つの EGPA 治療レジメンの有効性と安全性を比較し、臨床反応が不十分な場合に、4 週間ごとに 100mg 投与から 300mg 投与へ用量を漸増することが有効となり得るかどうかを評価し、併せて、他の生物学的製剤療法を使った代替治療または逐次治療として、メボリズマブの EGPA に対する有効性を比較するために、無作為化臨床試験が推奨される。



補足の図 1. 経過観察中のメボリズマブ投与の変動と治療中止

黒色破線は、メボリズマブを 100mg/4 週で投与から 300mg/4 週で投与へ、またはその逆へ切り替えた罹患者を示す。切り替えた罹患者の人数は、対応する線の横に報告されている (#S)。

赤色破線は、メボリズマブ治療を中止した罹患者を示す。中止した罹患者の人数は対応する線の横に報告されている (#D)。各観察経過時点における、薬剤中止に関連しない治療からの離脱は、データ収集が終了する前の 24 ヶ月未満でメボリズマブ治療が開始されたため、経過観察が不十分だったことに起因する。



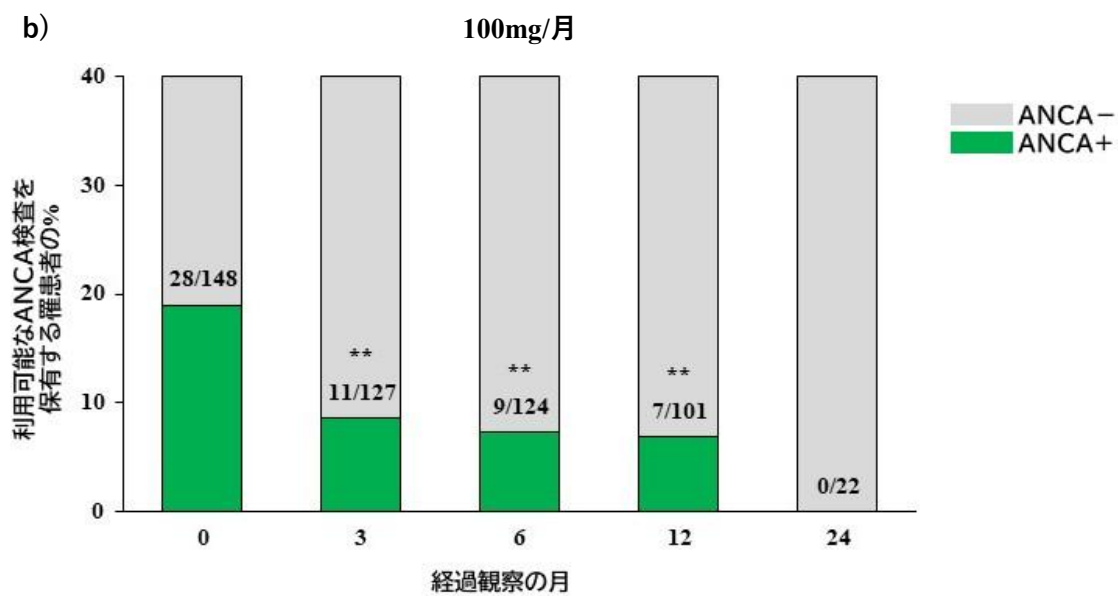
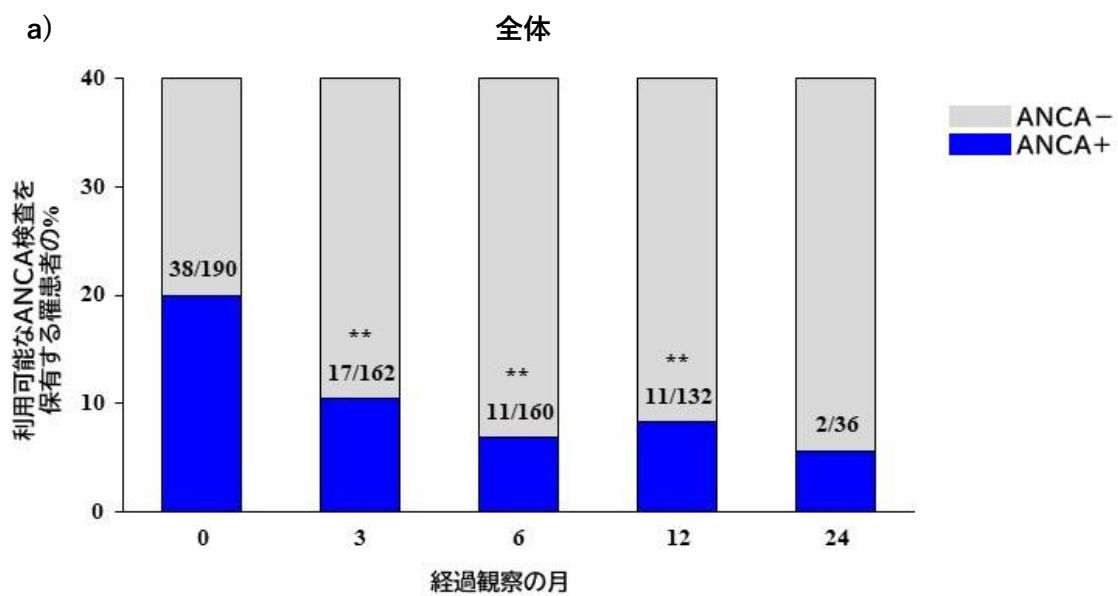
補足の図 2. メポリズマブを 100mg/4 週で投与から 300mg/4 週で投与に切り替えた 10 人の罹患者の完全奏効、部分奏効、疾患再燃

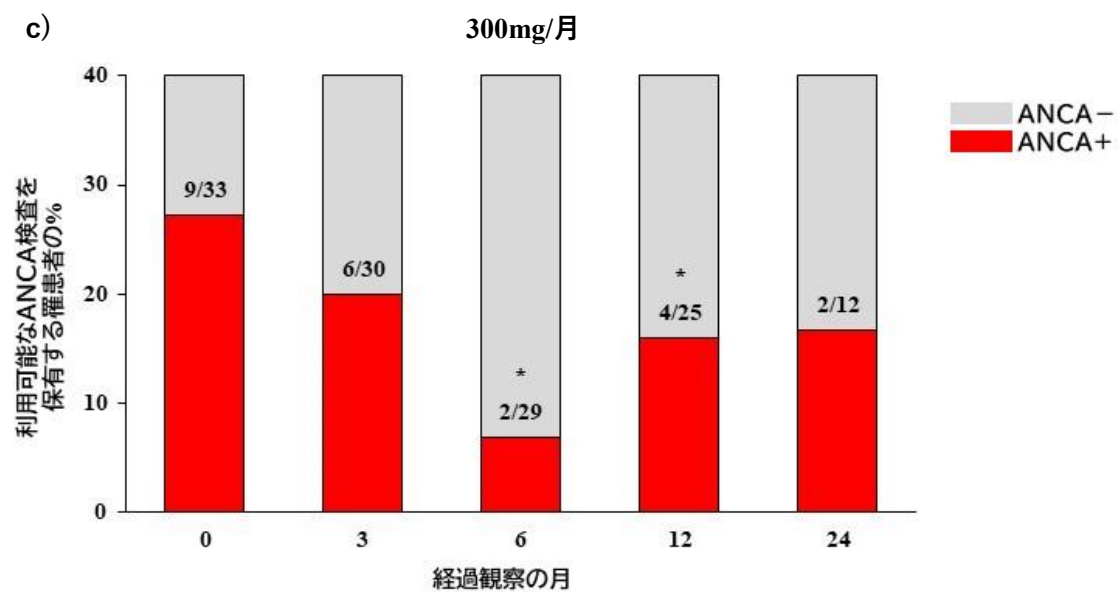
R=活動性の呼吸器病変

S=活動性の全身性症状

赤枠は、BVAS>0 で定義される奏効なしを示す。黄枠は、疾患活動性なし(BVAS=0)かつ 1 日プレドニゾン投与量が>4mg/日で定義される部分奏効を示す。緑枠は、疾患活動性なし (BVAS=0)かつ 1 日プレドニゾン投与量が≤4mg/日で定義される完全奏効を示す。

塗りつぶし枠は、メポリズマブを 100mg/月で投与した期間を示し、斜線枠は、メポリズマブを 300mg/4 週で投与した期間を示す。





補足の図 3. メポリズマブを a)任意の用量、b)100mg/4 週、c)300mg/4 週で投与する治療を行っている間の ANCA 陽性罹患者の割合の変動

*ベースライン時と比較して $p<0.05$ 、**ベースライン時と比較して $p<0.01$

補足の表 1. メポリズマブ治療中の完全奏効、部分奏効、疾患再燃(任意の用量)

	経過観察			
罹患者	3 ヶ月	6 ヶ月	12 ヶ月	24 ヶ月
合計人数	203	195	161	56
奏効のタイプ(%)				
完全	25(12.3)	46(23.6)	49(30.4)	20(35.7)
部分	64(31.5)	60(30.8)	44(27.3)	18(32.1)
なし	114(56.2)	89(45.6)	68(42.2)	18(32.1)
再燃*	—	5/25(20.8)	12/39(30.8)	5/20(25.0)

*前回の経過観察時点における完全奏効の罹患者のうち

補足の表 2. メポリズマブを 100mg/4 週、300mg/4 週で投与したとき、完全奏効の割合を比較するための検出力の計算

経過観察時点	α 誤差	n/N グループ 1 の被験者 (100mg/4 週)	n/N グループ 2 の被験者 (300mg/4 週)	実際の検出力*
3 ヶ月	5%	19/158	6/33	10.8%
6 ヶ月	5%	35/151	9/32	6.1%
12 ヶ月	5%	38/122	11/29	7.6%
24 ヶ月	5%	13/39	7/12	23.1%

*2 つの割合を比較するにあたって、フィッシャーの正確検定の使用を考慮して計算した

補足の表 3. ANCA 陽性に準じた、メポリズマブ治療中の完全奏効、部分奏効、疾患再燃

	経過観察中に利用可能な ANCA と臨床反応を保有する罹患者の人数(%)											
	T3			T6			T12			T24		
	ANCA+	ANCA-	P 値	ANCA+	ANCA-	P 値	ANCA+	ANCA-	P 値	ANCA+	ANCA-	P 値
合計	38	152	—	35	147	—	29	122	—	9	39	—
完全奏効(CR)	4 (10.5)	20 (13.2)	0.333	5 (14.3)	37 (25.2)	0.028	7 (24.1)	41 (33.6)	0.074	1 (11.1)	18 (46.2)	0.062
部分奏効(PR)	9 (23.7)	53 (34.9)		7 (20.0)	51 (34.7)		5 (17.2)	38 (31.2)		3 (33.3)	13 (33.3)	
奏効なし	25 (65.8)	79 (52.0)		23 (65.7)	59 (40.1)		17 (58.6)	43 (35.3)		5 (55.6)	8 (20.5)	
再燃*/見積もられた CR	—	—		1/4 (25.0)	4/19 (21.1)	1.000	2/4 (50.0)	8/32 (25.0)	0.305	0/1 (0)	4/18 (22.2)	NA

*前回の経過観察時点における完全奏効の罹患者のうち

NA：該当なし

補足の表 4. メボリズマブ治療中の臓器病変(任意の用量)

	<i>T0</i> [§]	<i>T3</i>		<i>T6</i>		<i>T12</i>		<i>T24</i>	
	人数(%)	人数(%)	<i>P</i> 値(対 <i>T0</i>)	人数(%)	<i>P</i> 値(対 <i>T0</i>)	人数(%)	<i>P</i> 値(対 <i>T0</i>)	人数(%)	<i>P</i> 値(対 <i>T0</i>)
活動性の疾患症状	203	203		195		161		56	
全身症状	56(27.6)	28(13.8)	<0.001	27(13.9)	<0.001	19(11.8)	<0.001	7(12.5)	0.046
紫斑	15(7.4)	9(4.4)	0.014	7(3.6)	0.008	5(3.1)	0.011	0	NA
耳鼻咽喉	145(71.4)	79(38.9)	<0.001	65(33.3)	<0.001	46(28.6)	<0.001	8(14.3)	<0.001
肺	182(89.7)	81(39.9)	<0.001	59(30.3)	<0.001	52(32.3)	<0.001	12(21.4)	<0.001
心臓	10(4.9)	5(2.5)	0.025	5(2.6)	0.025	5(3.1)	0.046	2(3.6)	0.317
胃腸	9(4.4)	1(0.5)	0.005	5(2.6)	0.157	4(2.5)	0.103	0	NA
腎臓	5(2.5)	3(1.5)	0.414	0	0.046	2(1.2)	0.414	0	NA
末梢神経	46(22.7)	34(16.8)	0.011	27(13.9)	<0.001	21(13.0)	0.001	4(7.1)	0.020

§ メボリズマブ開始時

NA：該当なし

補足の表 5. 経口糖質コルチコイドおよび/または疾患修飾性抗リウマチ薬を投与している罹患者の割合

		<i>T0</i> [§]	<i>T3</i>		<i>T6</i>		<i>T12</i>		<i>T24</i>	
	メボリズマブ用量	人数(%)	人数(%)	<i>P</i> 値 (対 <i>T0</i>)	人数(%)	<i>P</i> 値 (対 <i>T0</i>)	人数(%)	<i>P</i> 値 (対 <i>T0</i>)	人数(%)	<i>P</i> 値 (対 <i>T0</i>)
各時点で観察された 罹患者の人数	全体	203	203		195		161		56	
	100mg/4 週	158	158		151		122		39	
	300mg/4 週	33	33		32		29		12	
経口糖質コルチコイド	全体	194(95.6)	178(87.7)	0.001	161(82.6)	<0.001	117(72.7)	<0.001	40(71.4)	0.012
	100mg/4 週	149(94.3)	137(86.7)	0.007	122(80.8)	<0.001	89(73.0)	<0.001	28(71.8)	0.132
	300mg/4 週	33(100.0)	29(87.9)	0.046	27(84.4)	0.025	18(62.1)	0.001	7(58.3)	0.025
DMARD	全体	108(53.2)	88(43.4)	<0.001	71(36.4)	<0.001	57(35.4)	<0.001	20(35.7)	0.001
	100mg/4 週	84(53.2)	63(39.9)	<0.001	52(34.4)	<0.001	42(34.4)	<0.001	11(28.2)	0.001
	300mg/4 週	19(57.6)	19(57.6)	1.000	15(46.9)	0.180	13(44.8)	0.103	8(66.7)	1.000

DMARD：疾患修飾性抗リウマチ薬

§ メボリズマブ開始時

補足の表 6. メポリズマブ治療中に新たに発生した呼吸器系のアウトカム(任意の用量)

	<i>T0</i> [§]	<i>T3</i>		<i>T6</i>		<i>T12</i>		<i>T24</i>	
呼吸器系のアウトカム	人数(%)	人数(%)	<i>P</i> 値 (対 <i>T0</i>)	人数(%)	<i>P</i> 値 (対 <i>T0</i>)	人数(%)	<i>P</i> 値 (対 <i>T0</i>)	人数(%)	<i>P</i> 値 (対 <i>T0</i>)
過去 3 ヶ月に少なくとも 1 回の喘息発作を起こした罹患者(経口プレドニゾン投与量を増やす必要あり)	136/188 (72.3)	18/170 (10.6)	<0.001	18/183 (9.8)	<0.001	18/154 (11.7)	<0.001	6/54 (11.1)	<0.001
過去 3 ヶ月に少なくとも 1 回の急性経口糖質コルチコイド投与を必要とした罹患者	136/189 (72.0)	16/165 (9.7)	<0.001	18/182 (9.9)	<0.001	18/154 (11.7)	<0.001	6/54 (11.1)	<0.001
過去 3 ヶ月に急性 SABA を必要とした罹患者	103/172 (59.9)	14/164 (8.5)	<0.001	20/170 (11.8)	<0.001	17/147 (11.6)	<0.001	10/53 (18.9)	<0.001
過去 3 ヶ月に抗生物質投与を必要とした罹患者	62/198 (31.3)	16/168 (9.5)	<0.001	22/184 (12.0)	<0.001	21/154 (13.6)	<0.001	9/54 (16.7)	0.285
過去 3 ヶ月に喘息に関連した救急外来入院を必要とした罹患者	32/198 (16.2)	3/171 (1.8)	<0.001	3/185 (1.6)	<0.001	5/154 (3.3)	<0.001	1/54 (1.9)	0.059

SABA：短時間作用型 β 2 刺激薬

§ メポリズマブ開始時