

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症に対するメボリズマブまたはプラセボ

マイケル・ウェクスラー、プラヴィーン・アクトータ、デイヴィッド・ジェイン、パニーズ・クーリー、エイミー・クリオン、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、マリア・シド、ラーシッド・ルクマニ、ジュディス・ブラウン、スティーブン・マレット、リチャード・フィリップソン、スティーブ・ヤンシー、ジョナサン・スタインフェルド、ピーター・ウェラー、ジェラルド・グライヒ

概要

背景

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症は好酸球性血管炎である。抗インターロイキン-5 モノクローナル抗体であるメボリズマブは、血中好酸球数を減少させ、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療に有用であるかもしれない。

方法

今回の多施設、二重盲検、並行群、第Ⅲ相試験で、私たちは、少なくとも 4 週間の治療を受けており、安定したプレドニゾロンまたはプレドニゾン用量を服用している、再燃性または難治性の好酸球性多発血管炎性肉芽腫症を患う参加者を、52 週間にわたる標準治療に加え、メボリズマブ 300mg を 4 週間おきに皮下投与する群と、プラセボを皮下投与する群に無作為に割り振った。2 つの一次エンド・ポイントは、カテゴリー的数量化に従って、52 週間にわたる蓄積寛解週数と、36 週目と 48 週目に寛解した参加者の割合とした。二次エンド・ポイントには、最初の再燃までの時間と、平均の 1 日糖質コルチコイド用量(48 週目～52 週目)を含めた。年換算の再燃率と安全性を評価した。

結果

合計 136 人の参加者が無作為化を受け、そのうち 68 人の参加者がメボリズマブの投与、68 人がプラセボの投与に割り振られた。メボリズマブ治療はプラセボよりも、蓄積寛解週数が有意に長く(参加者の 28%対 3%が ≥ 24 週間の蓄積寛解週数だった、オッズ比は 5.91、95%信頼区間[CI]は 2.68～13.03、 $P<0.001$)、36 週目と 48 週目に寛解した参加者の割合が高かった(32%対 3%、オッズ比は 16.74、95%CI は 3.61～77.56、 $P<0.001$)。プラセボ群の 81%に対し、メボリズマブ群の 47%で寛解が認められなかった。年換算の再燃率は、プラセボ群の 2.27 に比べて、メボリズマブ群で 1.14 だった(レート比は 0.50、95%CI は 0.36～0.70、 $P<0.001$)。48 週目～52 週目の間に平均のプレドニゾロンまたはプレドニゾン用量が 4.0mg/日以下になったのは、プラセボ群の 7%に比べて、メボリズマブ群にいる参加者では合計 44%だった(オッズ比は 0.20、95%CI は 0.09～0.41、 $P<0.001$)。メボリズマブの安全性プロファイルは、これまでの研究で観察されたものと類似していた。

結論

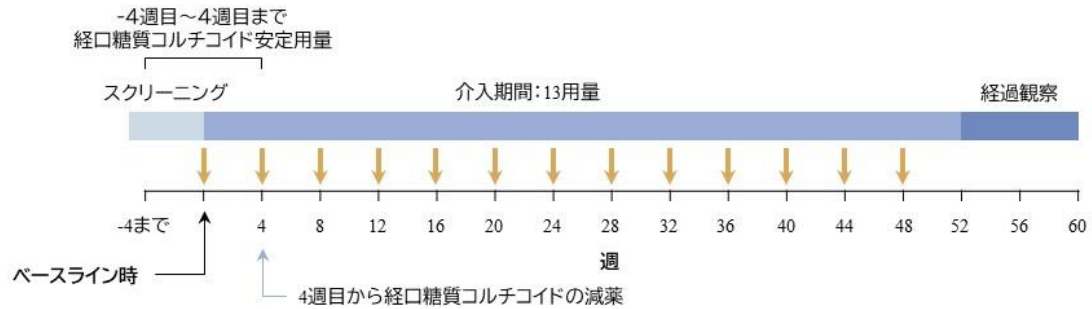
好酸球性多発血管炎性肉芽腫症を患う参加者では、メボリズマブはプラセボよりも寛解週数が有意に長く、寛解した参加者の割合も高く、従って糖質コルチコイドの使用を減少させる効果があった。それでも、プロトコル定義の寛解を達成したのは、メボリズマブで治療を受けた参加者の約半数に留まった(グラクソ・スミスクライン社と国立アレルギー感染症研究所の資金提供、臨床試験登録番号:[NCT02020889](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02020889))。

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(旧称チャージ・ストラウス症候群)は、喘息、副鼻腔炎、肺浸潤、神経障害、1つ以上の末端臓器の好酸球性血管炎を特徴とする。好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の罹患者において、好酸球は、様々な媒介物質を通じた組織と血管の浸潤および炎症によって、病原性効果を誘発すると考えられている。

全身性糖質コルチコイドは好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療の基盤を形成するが、殆どの罹患者は糖質コルチコイド療法に依存したままになり、再燃するのが普通である。更に、糖質コルチコイドに対して十分な奏効が得られない罹患者もいる。度重なる再燃は、罹患者に永久的な組織損傷や臓器損傷のリスクをもたらすため、再燃性または難治性の好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の罹患者において、このコンテキストでの有効性を支持する証拠は乏しいものの、寛解の誘導と維持に向けて免疫抑制剤が用いられている。糖質コルチコイドや免疫抑制剤の長期かつ高用量の使用に関連する副作用を考慮すると、これとは別の、より効果的な治療法が必要である。

インターロイキン-5というサイトカインは、好酸球の増殖、成熟、分化を調節し、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の罹患者の場合、増加したレベルで存在する。インターロイキン-5を中和させることは、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の罹患者に対して可能性のある治療的選択肢を提供する。メボリズマブ(グラクソ・スミスクライン社)は、インターロイキン-5に結合し、好酸球表面の受容体との相互作用を防ぐ抗インターロイキン-5モノクローナル抗体である。メボリズマブ治療により、結果的に絶対好酸球数が一貫して減少し、重度の好酸球性喘息といった他の好酸球性疾患の罹患者で臨床的改善を確認している。予備的研究で、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の罹患者の治療におけるインターロイキン-5遮断の有効性について概念実証の証拠が示されている。本試験の目的は、再燃性または難治性の好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の罹患者に向けた追加療法として、52週間の期間にわたり、プラセボに対するメボリズマブの有効性と安全性を調査することである。

A 試験デザイン



B 無作為化と経過観察

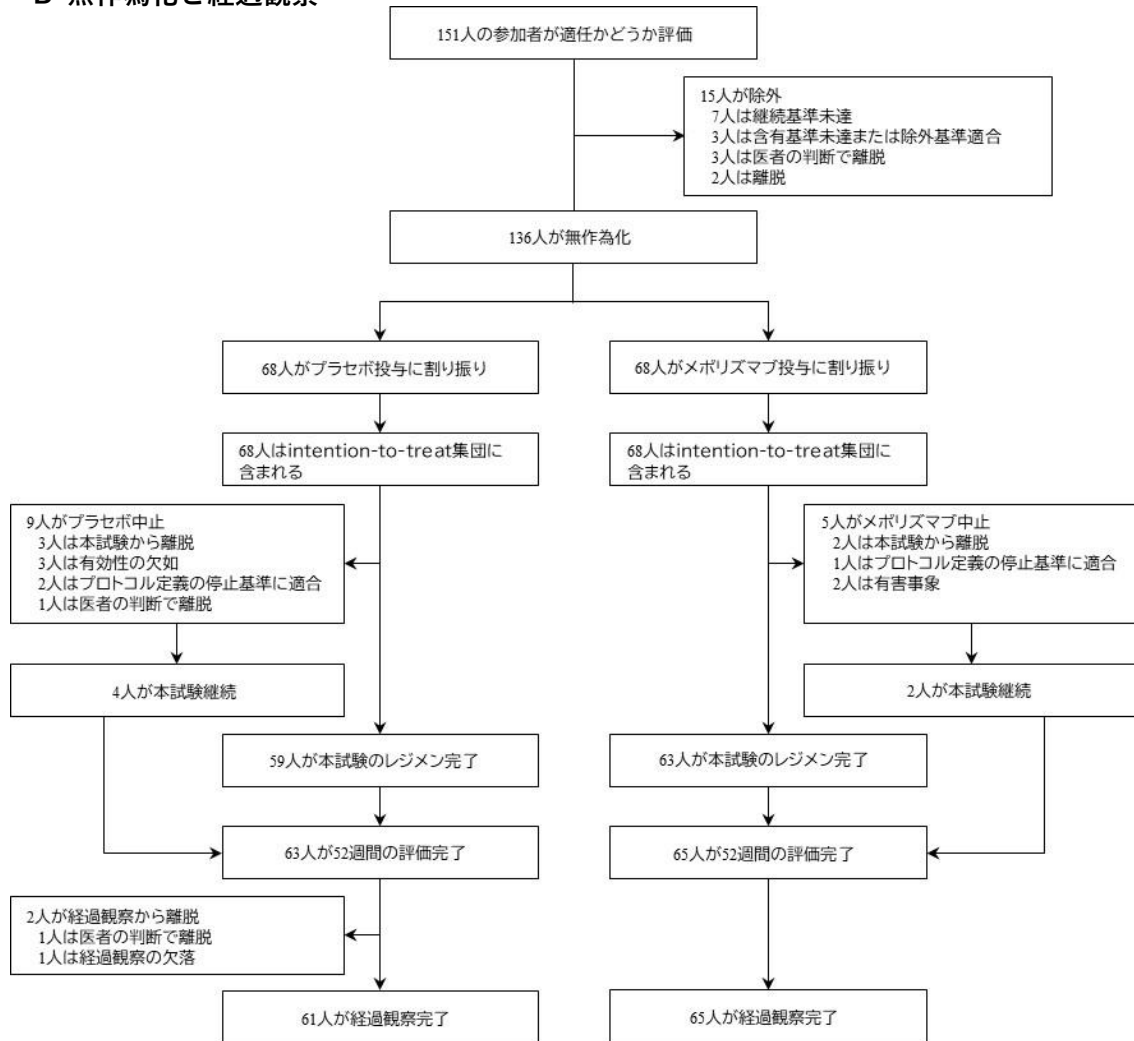


図 1. 試験デザイン、無作為化、および参加者の経過観察

継続基準(すなわち、無作為化を受けるために必要な基準)には以下 ①糖質コルチコイド療法および免疫抑制療法の安定性(無作為化前の ≥ 4 週間、用量が安定している)、②容認できるラボ評価、肝炎の状態、肝機能検査(補足資料参照)、③心電図検査で臨床的に顕著な異常がない— が含まれた。介入期間中、メボリズマブ群にいたる参加者はメボリズマブ 300mg と標準治療を、プラセボ群にいたる参加者は等量のプラセボと標準治療を受けた。メボリズマブまたはプラセボは皮下投与された。一次分析には、intention-to-treat 集団を用いた。

方法

試験デザイン

私たちは、9ヶ国31ヶ所の学術センターおよび病院で、今回の無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群、第Ⅲ相試験を実施した([補足資料](#)参照、NEJM.org で本論文の本文全文が入手可能)。本試験は、グラクソ・スミスクライン社、国立アレルギー感染症研究所(NIAID)、国立衛生研究所の共同研究である。NIAID は、研究者主導の臨床試験の申請に資金を提供し、この申請を通じて、米国の8ヶ所の臨床施設のうち5ヶ所が、本試験への参加を支援した。試験デザイン、データ収集、分析、原稿作成に向けた著者らの貢献(グラクソ・スミスクライン社の従業員である著者の貢献を含む)に関する情報は、[補足資料](#)で提供される。すべての著者らがデータにアクセスし、データと分析の正確性と完全性を保証した。編集支援(原稿の初稿作成、表や図の組み立て、著者らのコメントの整理、文法編集、参考文献の収集を含む)は、グラクソ・スミスクライン社の資金提供を受けたフィシャワック・インディア社が提供した。本試験[プロトコル](#)はNEJM.org で入手可能である。

スクリーニング(1~4週間先行)後、参加者は、52週間の標準治療(免疫抑制療法の有無に拘らず、糖質コルチコイド治療)に加え、4週間おきに300mgの用量でメボリズマブを皮下投与とする群と、それと等量のプラセボを皮下投与する群に、1:1の比率で無作為に割り振られ、その後8週間の経過観察が行われた(図1Aおよび表S1)。糖質コルチコイド用量は、ベースライン時(外来2で実施された無作為化)から4週目まで安定して服用しなければならず、その後は標準化された推奨の減薬スケジュールに従って、研究者の裁量で減薬することができた。免疫抑制療法を受けていた参加者は、ベースライン時より前および本試験期間中、安定した用量を服用することが求められた。

無作為化は、集中型コンピュータが生成した並べ替えブロック・スケジュールを用いて実施され、3つのサブグループ——米国でのメカニスティック・バイオマーカーの下位研究への参加、日本での募集、募集された残りの参加者——に従って分類された。メボリズマブとプラセボは、本試験の群の割り当ては把握していたが、本試験の評価には関与していないスタッフによって用意された。メボリズマブとプラセボの調合は、外観が同一で、どちらか分からない方法で行われた。参加者を治療し、評価する臨床医は、本試験期間中の試験薬剤の準備、本試験の群の割り当て、白血球数および白血球分画数について知らなかった。

本試験は、ヘルシンキ宣言の倫理原則、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、適用される国別規制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・コンセントを提供した。

参加者

登録された参加者は少なくとも 18 歳で、少なくとも過去 6 ヶ月に再燃性または難治性の好酸球性多発血管炎性肉芽腫症と診断され、ベースライン時の外来の少なくとも 4 週間前からプレドニゾロンまたはプレドニゾンを用いた用量で(追加の免疫抑制療法の有無に拘らず 7.5≦～≦50.0mg/日)服用していた。①喘息の既往があるか、喘息に罹っている、②血中好酸球レベルが 10%、または絶対好酸球数が 1,000 細胞/mm³を超えている、③好酸球性多発血管炎性肉芽腫症に典型的な 2 つ以上の基準(㊦好酸球性血管炎の組織病理学的証拠、④血管周囲の好酸球浸潤、㊧好酸球リッチな肉芽腫性炎症、神経障害、肺浸潤、鼻副鼻腔異常、心筋症、糸球体腎炎、肺胞出血、触知可能な紫斑、コーヴァンス研究所と Q²ソリューションズ社で評価された抗好中球細胞質抗体[ANCA]陽性率)が認められる、ときに好酸球性多発血管炎性肉芽腫症と定義した。スクリーニング時に多発血管炎性肉芽腫症または顕微鏡的多発血管炎を患っていた参加者は除外され、スクリーニング以前の 3 ヶ月以内に臓器を脅かす、または生命を脅かす好酸球性多発血管炎性肉芽腫症に罹った罹患者も除外された。再燃性および難治性疾患の包含基準と除外基準、停止基準、定義に関する追加情報は[補足資料](#)で提供される。

エンド・ポイント

本試験には 2 つの有効性の一次エンド・ポイントを設けた。第一の一次エンド・ポイントは、総合蓄積寛解週数である。バーミンガム血管炎活動性スコア(BVAS)バージョン 3 が 0(0～63 のスケールで、スコアが高いほど疾患活動性が高いことを示す)、かつ、52 週間にわたりプレドニゾロンまたはプレドニゾン用量が 4.0mg/日以下の服用のとき、寛解と定義した。このエンド・ポイントは、0 週目、0 週目～12 週目、12 週目～24 週目、24 週目～36 週目、少なくとも 36 週目(カテゴリー的数量化)に寛解した参加者の割合として報告された。第二の一次エンド・ポイントは、36 週目と 48 週目に寛解した参加者の割合である。

二次エンド・ポイントは、①最初の 24 週間以内に寛解し、52 週目まで寛解を維持した参加者の割合、②好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の最初の再燃までの期間、③48 週目～52 週目の期間に、平均のプレドニゾロンまたはプレドニゾン用量が 0mg/日、0mg/日～4.0mg/日、4.0mg/日～7.5mg/日、7.5mg/日以上参加者の割合、とした。一次エンド・ポイントと二次エンド・ポイントの寛解基準の一部に、4.0mg/日以下の用量を用いていたため、適応基準を考慮すると、これらのエンド・ポイントに関してベースライン時で寛解した参加者はいなかった。欧州リウマチ学会(EULAR)の全身性血管炎における臨床試験に対する提言に基づき、私たちは、以下の二次エンド・ポイント — ①52 週間にわたる総合蓄積寛解週数、②36 週目と 48 週目に寛解した参加者の割合、③最初の 24 週間以内に寛解し、52 週目まで寛解を維持した参加者の割合 — に対して、BVAS が 0、かつ、プレドニゾロンまたはプレドニゾン用量が 7.5mg/日以下という、第 2 の、あまり厳しくない寛解の定義を用いた。参加者は本試験への参加前に少なくとも 7.5mg/日のプレドニゾロンまたはプレドニゾンを服用するこ

とが求められていたため、これらのエンド・ポイントに関してベースライン時で寛解した参加者も数人いる可能性があった。

以下のカテゴリー —①活動性血管炎(BVAS>0)、②「喘息管理質問票バージョン 6(ACQ-6、範囲は 0~6 点、スコアが高いほど疾患管理が悪いことを示す、臨床的に重要な最小差は 0.5 点)」において対応する悪化を伴う活動性喘息の症状または兆候、③以下 —⑦プレドニゾロン(または同等の薬)で 4.0mg/日以上にまで増薬した糖質コルチコイド用量、④免疫抑制療法の開始または増加、⑤入院 — の 1 つに進んだ少なくとも 1 つの鼻副鼻腔症状の項目において対応する悪化を伴う活動性鼻副鼻腔疾患 — のすべてを満たすとき、再燃と定義した。再燃は、地元の研究者によって、複数のタイプがあるものとして分類されることがあり得る。使用される装置に関する詳細、およびその他の事前指示されたエンド・ポイント(例えば、①1 秒間の強制呼気量、②強制肺活量、③ACQ-6 スコア、④副鼻腔自覚症状検査-22 スコア[範囲は 0~110 点、スコアが高いほど QOL が悪いことを示す、臨床的に重要な最小差は 8.9 点]、⑤血管損傷指数スコア[範囲は 0~63 点、スコア 0 は損傷なしを示す]、⑥BVAS 値、のベースライン時からの変化)は[補足資料](#)で提供される。年換算の再燃率(すなわち、1 年あたりの再燃回数と定義され、負の二項モデルから推定される比率)も評価した。安全変数には、有害事象、および全身性反応と局所的な注射部位反応を含む重篤な有害事象、を含んだ。

統計分析

サンプル・サイズの計算は、52 週間の期間にわたる総合蓄積寛解週数の一次エンド・ポイントに基づく。私たちは、130 人の参加者(各グループ 65 人の参加者)の推定サンプルであれば、少なくとも 24 週間寛解した参加者の割合において、グループ間で 29 パーセント・ポイントの有意差(両側 P 値が 0.05)を検出するにあたり、少なくとも 90%の検出力を有する試験を提供するだろう、と計算した。検出力の計算には割合の検定を用い、少なくとも 24 週間の蓄積寛解を達成する参加者は、メボリズマブ群の 54%に比べて、プラセボ群では 25%だろう、と推定した。これらの値はオッズ比 3.5 に相当する。本試験が成功したとみなされるために、2つの一次エンド・ポイントは、第一種誤差が制御されていることを示すプラスでなければならない。多重比較のプロトコルごとの調整については[補足資料](#)に記載されている。実際、調整は必要なかった。

有効性のエンド・ポイントは、無作為化され、少なくとも 1 回のメボリズマブ投与またはプラセボ投与を受けたすべての参加者を含む intention-to-treat な集団内で評価し、無作為化された試験群に従って分析した。安全性のエンド・ポイントは、受けた実際のレジメンに従って分析した。順序づけされたカテゴリー・データは、比例オッズ回帰を用いて分析した。寛解の場合、オッズ比が 1 を超えると、プラセボ群よりもメボリズマブ群の方が、寛解期間の長いカテゴリーにいる参加者の割合が高く、寛解期間の短いカテゴリーにいる参加者の割合が低いことを示す。経口糖質コルチコイド用量の減薬については、オッズ比が 1 未満で

表 1. Intention-to-Treat 集団における好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)の人口統計的特徴、診断の特徴、ベースライン時の特徴[☆]

特徴	メボリズマブ(N=68)	プラセボ(N=68)
年齢－歳	49±12	48±14
男性－人(%)	26(38)	30(44)
ANCA 陽性状態－人(%) [†]	7(10)	6(9)
絶対好酸球数/mm ³ [‡]	177±1.29	172±1.35
BVAS>0－人(%) [§]	37(54)	48(71)
プレドニゾロンまたはプレドニゾン－mg/日		
中央値	12.0	11.0
範囲	7.5～40.0	7.5～50.0
ベースライン時の免疫抑制療法－人(%)	41(60)	31(46)
EGPA 診断の疾患の特徴－人(%)		
好酸球増多を伴う喘息	68(100)	68(100)
生検の証拠 [¶]	25(37)	31(46)
神経障害 ^{//}	32(47)	24(35)
非固定の肺浸潤	50(74)	48(71)
鼻副鼻腔の異常	64(94)	64(94)
心筋症 ^{☆☆}	13(19)	7(10)
糸球体腎炎	1(1)	0
肺胞出血	3(4)	1(1)
触知可能な紫斑	9(13)	8(12)
ANCA 陽性状態	13(19)	13(19)
再燃性疾患－人(%)	51(75)	49(72)
難燃性疾患－人(%)	34(50)	40(59)
EGPA の診断までの期間－年	5.2±4.4	5.9±4.9
診断までの免疫抑制療法－人(%)	56(82)	49(72)

☆ プラス・マイナスの値は平均値±SD である。ベースライン時においてグループ間に有意な差はなかった。人口統計的特徴は外来 2 で評価した。

† ミエロペルオキシダーゼまたはプロテイナーゼ 3 に対する陽性抗好中球細胞質抗体(ANCA)状態は、コーヴァンス研究所と Q² ソリューションズ社で実施された免疫測定法により評価された。

‡ 絶対好酸球数は、標準偏差の対数が付与された幾何平均で提示される。

§ バーミングハム血管炎活動性スコア(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。

// 気泡神経障害は、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。

あれば、プラセボ群よりもメボリズマブ群の方が、用量の少ないカテゴリーにいる参加者の割合が高く、用量の多いカテゴリーにいる参加者の割合が低いことを示す。二項結果はロジスティック回帰を用いて分析した。最初の再燃までの時間と最初の重篤な再燃(臓器を脅か

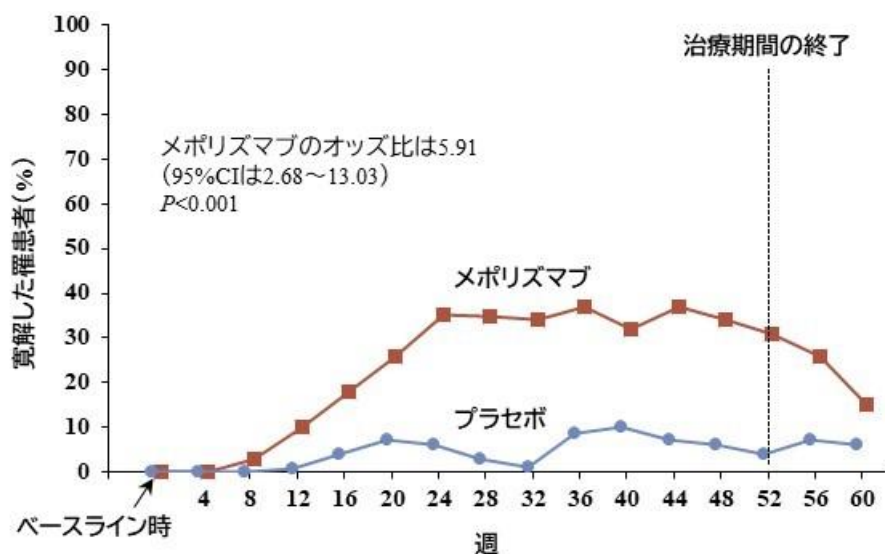
表 2. Intention-to-Treat 集団における有効性のエンド・ポイント☆

エンド・ポイント	メボリズム (N=68) 参加者の人数(%)	プラセボ (N=68) 参加者の人数(%)	オッズ比または ハザード比 (95%CI)	P 値
一次エンド・ポイント				
52 週間にわたる蓄積寛解週数			5.91 (2.68～13.03)	<0.001
0 週目	32(47)	55(81)		
0～12 週目	8(12)	8(12)		
12～24 週目	9(13)	3(4)		
24～36 週目	10(15)	0		
≧36 週目	9(13)	2(3)		
36 週目と 48 週目の寛解	22(32)	2(3)	16.74 (3.61～77.56)	<0.001
その他のエンド・ポイント				
52 週目まで維持した、最初の 24 週間以内の寛解	13(19)	1(1)	19.65 (2.30～167.93)	0.007
最初の EGPA 再燃	38(56)	56(82)	0.32 (0.21～0.50)	<0.001

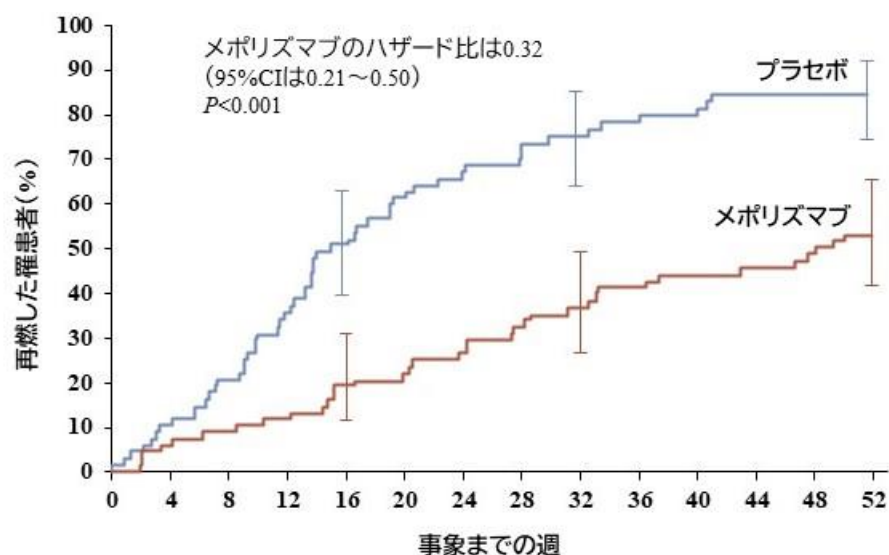
☆ 2 つの一次エンド・ポイント、および 52 週目まで持続した、24 週間以内の寛解の二次分析に対しては、オッズ比が示されている。蓄積寛解週数の分析に対しては、蓄積寛解週数が 24 週以上の場合、オッズ比が示されている。BVAS が 0(0～63 のスケール、スコアが高いほど疾患活動性が高いことを示す)、かつ、プレドニゾロンまたはプレドニゾン用量が 4.0mg/日以下のとき、寛解と定義する。最初の EGPA 再燃までの「事象までの時間」分析に対しては、ハザード比が示されている。最初の EGPA 再燃の罹患者とは、計画された試験期間の完了前に再燃したか、本試験から早期に離脱した罹患者のことである。

す事象、生命を脅かす事象、BVAS≧6、入院を必要とする喘息または鼻副鼻腔炎、として定義する)は、コックス比例ハザード回帰を用いて分析した。再燃頻度と重篤な再燃頻度は、対数リンク関数を用いた負の二項一般化線形モデルを用いて分析した。複数のタイム・ポイントで評価された結果は、混合モデル、反復測定法を用いて分析した。プレドニゾロンまたはプレドニゾンのベースライン時の用量、ベースライン時の BVAS、地理的地域(北米、ヨーロッパ、日本)は、上記で具体化した分析において、共変量として用いた。人口統計的特徴(intention-to-treat な集団内の)と安全性のエンド・ポイント(as-treated な集団内の)は、連続変数の *t* 検定とカテゴリー変数のフィッシャーの正確確率検定を用いて評価した。メボリズムまたはプラセボを中止した参加者は可能な限り本試験の終了まで追跡を続け、すべての有効性データを分析に含めた。すべての分析は SAS ソフトウェア・バージョン 9(SAS 研究所)を使用して実施された。

A 寛解



B 再燃



リスクの人数

プラセボ	68	33	16	9
メボリズマブ	68	55	43	25

図 2. Intention-to-Treat 集団における好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の寛解と最初の再燃

バーミンガム血管炎活動性スコアが0(0~63のスケール、スコアが高いほど疾患活動性が高いことを示す)、かつ、プレドニゾロンまたはプレドニゾン用量が4.0mg/日以下であるとき、寛解と定義する(図A)。再燃のデータは、統計分析計画を通じて52週目で打ち切られた(図B)。16週目、32週目、52週目のI字バーは95%信頼区間を示す。

結果

参加者集団

参加者は、2014 年 2 月～2015 年 6 月まで募集された。経過観察は 2016 年 9 月まで続けた。合計で 151 人の参加者が登録され、136 人が無作為化され、そのうち 68 人がメボリズマブを投与するよう、68 人がプラセボを投与するよう無作為に割り振られた。すべての参加者は少なくとも 1 回、本試験のレジメンの用量を投与され、intention-to-treat な集団内に含まれた。合計 14 人の参加者(メボリズマブ群で 5 人、プラセボ群で 9 人の参加者)が早期にメボリズマブまたはプラセボを中止し、10 人の参加者(メボリズマブ群で 3 人、プラセボ群で 7 人)が本試験から離脱した(図 1B、表 S2)。ベースライン時の参加者の特徴と、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の既往歴は、表 1 と表 S3 に示されている。

有効性

本試験は 2 つの一次エンド・ポイントを満足した。メボリズマブ群にいる参加者は、52 週間の期間にわたり、プラセボ群よりも寛解の蓄積時間が有意に長かった。プラセボ群の 3% に比べて、メボリズマブ群にいる参加者の 28%が、少なくとも 24 週間の寛解を達成した(オッズ比は 5.91、95%信頼区間[CI]は 2.68～13.03、 $P<0.001$)(表 2、図 2A)。この一次エンド・ポイントの定義に従うと、プラセボ群の 81%に比べて、メボリズマブ群にいる参加者の合計 47%が寛解しなかった。36 週目と 48 週目に寛解した参加者の割合は、プラセボ群よりもメボリズマブ群の方が高かった(32%対 3%、オッズ比は 16.74、95%CI は 3.61～77.56、 $P<0.001$)(表 2)。サブグループに従った寛解の蓄積週数の分析は表 S4 に示されている。

ベースライン時の絶対好酸球数が 150 細胞/mm³ 未満である 57 人の参加者で認められた、メボリズマブとプラセボの有効性は限定的だった(≧24 週間の寛解を達成した参加者の 21%対 7%、オッズ比は 0.95、95%CI は 0.28～3.24)。対照的に、ベースライン時の絶対好酸球数が 150 細胞/mm³ 以上である 79 人の参加者では、プラセボよりもメボリズマブの方が有利だった(≧24 週間の寛解を達成した参加者の 33%対 0%、オッズ比は 26.10、95%CI は 7.02～97.02)。本試験の最初の 24 週間以内に寛解し、52 週目まで寛解を維持した参加者は、プラセボ群よりもメボリズマブ群の方が多かった(19%対 1%、オッズ比は 19.65、95%CI は 2.30～167.93、 $P=0.007$)(表 2)。EULAR 寛解基準(BVAS が 0、かつ、プレドニゾロンまたはプレドニゾン用量が ≦7.5mg/日)を用いた寛解のエンド・ポイントは、図 S1 および表 S5 に示されている。

52 週間の期間にわたる最初の再燃までの時間は、プラセボを投与した参加者よりもメボリズマブを投与した参加者の方が有意に長かった(参加者の 56%対 82%が 52 週間の期間内に再燃した、ハザード比は 0.32、95%CI は 0.21～0.50、 $P<0.001$)(表 2、図 2B)。年換算の再燃率は、プラセボ群よりもメボリズマブ群の方が 50%低かった(1.14 対 2.27、率比は 0.50、95%CI は 0.36～0.70、 $P<0.001$)(表 S6)。血管炎の再燃は、メボリズマブを投与した参加者の 43%、プラセボを投与した参加者の 65%で発生した。喘息の再発の場合、対応する数字は

37%と 60%、鼻副鼻腔炎の再発の場合は 35%と 51%だった。全体として、血管炎のみとして分類される再燃が参加者の 20%に認められ、喘息または鼻副鼻腔炎の再燃を合併した血管炎として分類される再燃が 54%に認められた(表 S7)。最初の重篤な再燃までの時間は、プラセボ群にいる参加者よりもメボリズマブ群にいる参加者の方が有意に長かった(参加者の 22%対 35%が 52 週間の期間内に重篤な再燃を発症した、ハザード比は 0.51、95%CI は 0.26～0.98、 $P=0.04$)。重篤な再燃に対する年換算の再燃率は、プラセボ群よりもメボリズマブ群の方が 44%低かった(0.12 対 0.21、率比は 0.56、95%CI は 0.28～1.14、 $P=0.11$)。

メボリズマブを投与した参加者は、48 週目～52 週目にかけての平均のプレドニゾロンまたはプレドニゾン用量がプラセボ群よりも低かった(オッズ比は 0.20、95%CI は 0.09～0.41、 $P<0.001$)(表 S6、図 S2)。48 週目～52 週目にかけて、糖質コルチコイド用量が 4.0mg/日以下にまで減薬できた参加者は、プラセボを投与した群の 5 人(7%)と比べて、メボリズマブを投与した群では合計 30 人(44%)だった。プレドニゾロンまたはプレドニゾンを完全に中止できた参加者は、プラセボを投与した 2 人(3%)に比べて、メボリズマブを投与した群では合計 12 人(18%)だった。52 週間の期間にわたって平均化した、平均の 1 日プレドニゾロンまたはプレドニゾン用量は、メボリズマブ群で 9.2mg、プラセボ群で 13.5mg だった。その他のすべての結果に関する詳細は図 S2、図 S3、図 S4 で提供される。

安全性

有害事象を起こした参加者の割合(それぞれ 97%と 94%)について、メボリズマブ群とプラセボ群の間に有意な差はなかったが、本試験の期間中の重篤な有害事象に関しては不均衡(18%対 26%)な結果となった(表 3)。重篤な有害事象のいくつかは疾患活動性に関連しており、従って好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の再燃とみなされる可能性もある。全体として、最も多く報告された有害事象は、頭痛(メボリズマブ群にいる参加者の 32%、プラセボ群にいる参加者の 18%)、鼻咽頭炎(それぞれ 18%と 24%)、関節痛(22%と 18%)、副鼻腔炎(21%と 16%)、上気道感染症(21%と 16%)だった。喘息の激化または悪化が、最も頻繁に起きた重篤な有害事象だった(プラセボ群にいる参加者の 6%に対して、メボリズマブ群にいる参加者の 3%)。全身性反応は稀で、プラセボ群よりもメボリズマブ群の方が、発生率が高い、と報告された。局所注入部位反応の発生率は 2 つのグループで類似していた。心血管の有害事象は稀だったが、メボリズマブ群にいる参加者 1 人(47 歳男性)が本試験の期間中に心停止で死亡した。この参加者は冠動脈疾患の既往歴があった。いずれのタイム・ポイントにおいても、ポリズマブ中和抗体に対して陽性を示す参加者は、メボリズマブ群にはいなかった。

表 3. 有害事象と重篤な有害事象☆

事象	メポリズマブ (N=68)	プラセボ (N=68)
参加者の人数(%)		
有害事象		
すべての事象	66(97)	64(94)
研究者が試験薬剤と関連していると考えた事象	35(51)	24(35)
試験薬剤の中止または試験の離脱に繋がった事象	2(3)	1(1)
死亡	1(1) [†]	0
重篤な事象‡		
すべての事象	12(18)	18(26)
研究者が試験薬剤と関連していると考えた事象	3(4)	3(4)
全身性反応または局所的反応§		
全身性反応	4(6)	1(1)
局所的反応	10(15)	9(13)
研究者が試験薬剤と関連していると考えたアナフィラキシー	0	0
心血管の有害事象¶		
不整脈	2(3)	3(4)
心臓発作または TIA	1(1)	0
鬱血性心不全	0	1(1)
心筋梗塞または不安定狭心症	1(1)	1(1)

☆ グループ間に有意な差はなかった。TIA は一過性脳虚血発作を示す。

† この事象(心停止)は、担当医が本試験のレジメンに関連していると考えなかった。

‡ ①死亡に至る、②生命を脅かす、③入院、或いは、すでに入院している場合は、その延長を招く、④障害または機能不全を引き起こす、⑤先天性異常または先天性欠損である、⑥高ビリルビン血症を伴う薬剤誘導性肝障害の可能性を示唆する、いかなる有害な医学的事象も重篤な有害事象と定義した。

§ 全身性反応または局所的反応は、全身性反応データの収集のためにデザインされた電子症例報告形式により特定した。

¶ 心血管の有害事象は、心血管事象データの収集のためにデザインされた電子症例報告形式により特定した。

考察

再燃性または難治性の好酸球性多発血管炎性肉芽腫症を患い、標準治療を受けていた参加者を対象とした、この無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験で、メポリズマブ治療は、2つの一次エンド・ポイントとすべての二次エンド・ポイントに基づいて有効性を示した。メポリズマブはプラセボよりも蓄積寛解時間が長く、再燃頻度が低かったため、メポリズマブ群では糖質コルチコイド用量の減薬が認められた。蓄積寛解期間と少ない再燃は、どちらも重要な臨床目標であり、メポリズマブは、この母集団でニーズを満たした。メポリズマブの有害事象プロファイルは、以前の研究で観察されたものと類似しており、新たな安全性シグナルは観察されなかった。これらの結果は注目に値するが、与えられたメポリズマブ用量の

場合、一次エンド・ポイントの寛解定義を満たさない参加者は、プラセボ群の 81%に比べて、メボリズマブ群では 47%だった。メボリズマブ群の参加者の半数近くが再燃したが、本試験においてプラセボで観察されたものと比べて、メボリズマブ治療での再燃率は 50%低く、重度の好酸球性喘息のような他の好酸球性疾患を患った参加者を対象とした臨床試験で観察された比率とほぼ同等だった。

プロトコル定義の寛解に関して、メボリズマブが約半数の参加者に効果的であったのに、本試験のコホート全体では効果がなかった理由については依然として不明である。一つの考えられることとして、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症が、好酸球由来ではない症状を伴う異質な疾患である点が挙げられる。もう一つの可能性として、抗インターロイキン-5 療法に対して難治性である長期的で不可逆的な血管炎損傷を負っていた参加者がいたのかもしれない。或いは、メボリズマブは血中好酸球を減少させたが、その用量では組織の好酸球を除去するには不十分だったのかもしれない。好酸球性多発血管炎性肉芽腫症を患う参加者を対象とした、メボリズマブについての過去の非盲検研究では、より多い用量(750mg、4 週間おきに静注)が検討されたが、本試験で使用された用量(300mg、皮下投与)よりも多いメボリズマブが、結果的に一部の参加者でより好ましい奏効もたらし得たかどうかは不明である。最後に、一部の参加者で、長期間にわたる糖質コルチコイドの使用による副腎不全が、プロトコル定義の寛解をもたらす適切な糖質コルチコイドの減薬を妨げていたかもしれない。私たちの結果は、この複雑で異質な疾患の機序における好酸球の正確な役割に疑問を投げ掛けるものだが、NIAID(助成金番号、U01 AI097073)は、罹患者のサブグループから採取した血液、尿、痰、組織のサンプルに関する更なる「オーミクス」研究を支援し、疾患リスクや病理的特徴、並びに治療への奏効に関する疑問に取り組んでいる。

本試験の集団は、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症に罹患し、追加の免疫抑制療法の有無に拘らず糖質コルチコイドで治療されている罹患者を代表するものである。すべての参加者は、好酸球性喘息の既往歴があり、ほぼ全員が鼻副鼻腔異常の既往歴があった。参加者の 15%は心筋症の既往歴があり、41%は活動性神経障害の既往歴があり、19%は疾患の経過のいずれかの時点で ANCA 陽性だった。更に、ベースライン時で大多数の参加者の BVAS スコアは 0 以上、平均の血管損傷指数スコアは、顕著なレベルの血管炎活動性とかなりの蓄積損傷を示す 4.6 だった。観察された再燃の性質も、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の自然な経過を反映するものであり、参加者のうち血管炎のみに分類される再燃はわずか 20%だったが、54%は喘息の再発、または鼻副鼻腔炎の再発を併発する血管炎に分類される再燃だった。

この知見は、この稀な疾患を患う参加者が多数登録したこと、参加したセンターの専門性、本試験を通じて糖質コルチコイドの使用を記録する包括的なアプローチ、を含む本試験の強みを反映したものである。糖質コルチコイド用量の減薬に関する研究では、このような記録を取ることは難しいことが多い。

本試験にも制約がある。第一に、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症に特化して正当性を認められた標準評価ツールがないため、疾患の活動性と結果を特徴づけるにあたり、血管炎の評価

のために開発されたツールである BVAS を用いたことである。第二に、参加者は、自分の担当医から処方された用量を服用しながら本試験に臨んだため、本試験のエントリー時の糖質コルチコイド用量がばらついていたことである。しかし、本試験のグループ割付を知らない研究者が減薬を行ったので、本試験の最後の 4 週間で観察された糖質コルチコイド用量への効果は目減りしているはずである。第三に、参加者は本試験のエントリー時に糖質コルチコイド療法を受けていたため、炎症マーカーが抑制されおり、メボリズマブ治療による更なる減薬の機会が殆ど残されていなかった可能性があることである。第四に、ベースライン時に ANCA 陽性の参加者が 10%未満だったため、ANCA 状態に従った結果の分析が行われなかったことである。

私たちの試験の結果は、この稀な疾患を患う罹患者にとって一つの進展を示すものである。メボリズマブ治療を受けた、再燃性または難治性の好酸球性多発血管炎性肉芽腫症を患う罹患者の約半数は、プロトコル定義の寛解率および再燃率において、臨床的に有意な改善が見られ、糖質コルチコイドの使用の減少を可能にした。プラセボ群にいる参加者の 81%は蓄積寛解週数が 0 だったが、メボリズマブ群の 47%もプロトコル定義の寛解を得られず、このことは、すべての罹患者が同じ便益を得られるわけではないことを示唆する。

補足資料

3.研究が実施された国

ベルギー($n=3$)、カナダ($n=6$)、フランス($n=13$)、ドイツ($n=19$)、イタリア($n=13$)、日本($n=6$)、スペイン($n=4$)、イギリス($n=13$)、アメリカ($n=59$)。

4.包含基準と除外基準

包含基準

- a. **インフォームド・コンセント**：本研究に参加する前に、同意書に記載された要件や制限事項を遵守する能力を含む、書面によるインフォームド・コンセントを提出できる。参加者は、研究の関連資料を完成させるのに十分なレベルで、読むこと、理解すること、執筆することができなければならない。
- b. **年齢と性別**： ≥ 18 歳の男性もしくは女性の参加者。
- c. **EGPA 診断**：少なくとも 6 ヶ月間、喘息、かつ、好酸球増多($>1.0 \times 10^9/L$ および/または白血球が $>10\%$)、かつ、以下の EGPA の追加的特徴のうち少なくとも 2 つ、の既往歴を持つ、または症状がある EGPA と診断された参加者：
 - ・ 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
 - ・ 鼻副鼻腔異常
 - ・ 心筋症(心エコー検査または MRI 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
 - ・ ANCA 陽性検査(MPO または PR3)
- d. **再燃性疾患または難治性疾患の病歴は以下のように定義する。**
 - ・ **再燃性疾患**：参加者は、過去 2 年以内に少なくとも 1 回は確認された(すなわち、経口副腎皮質ステロイド[OCS]用量の増薬、免疫抑制療法の開始/増量、入院、を必要とした)EGPA 再燃の病歴を過去に持って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)用量を投与している間であって、スクリーニング(外来 1)の少なくとも 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**：参加者は、過去 2 年以内に少なくとも 1 回は確認された(すなわち、OCS 用量の増薬、静注(IV)プレドニゾロン(または同等の薬)の開始/増量、免疫抑制療法の開始/増量、IV 免疫グロブリン(IVIG)の開始/増量、入院、を必要とした)EGPA 再燃の病歴を過去に持って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)用量を投与している間であって、スクリーニング(外来 1)の少なくとも 12 週間前に発生したものである。

- ・ **難治性疾患**：以下の A もしくは B：

A：標準レジメンの導入治療を少なくとも 3 ヶ月実施した後、6 ヶ月以内に寛解の達成に失敗したこと(バーミンガム血管炎活動性スコア[BVAS、スケール 0~63]=0、および OCS 用量がプレドニゾロンまたは同等の薬で $\leq 7.5\text{mg/日}$)。

注：

- a. シクロホスファミド導入レジメンを受けた参加者は、無作為化の前に総白血球数が $\geq 4 \times 10^9/\text{L}$ (必要に応じて、地元のラボで検査)であれば、1 日の経口シクロホスファミドの最終投与から最低 2 週間後、またはベースライン時(外来 2)より前のパルス IV シクロホスファミドの最終投与から最低 3 週間後に、対象となるかもしれない。
- b. 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の導入レジメンを受けた参加者は、ベースライン時(外来 2)より前の少なくとも 4 週間、安定した用量を投与していれば、対象となるかもしれない。
- c. 糖質コルチコイドのみを用いた導入レジメンを受けた参加者は、治療の 3 ヶ月後に寛解に達しなかった、**かつ**ベースライン時(外来 2)より前の 4 週間、糖質コルチコイド用量がプレドニゾロンまたは同等の薬で $\geq 15\text{mg/日}$ である場合にのみ、対象となるかもしれない。

B：スクリーニング(外来 1)より前の 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、OCS 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。

- e. **糖質コルチコイド療法**：参加者は、ベースライン時(外来 2)より前の少なくとも 4 週間、 $\geq 7.5\text{mg/日}$ (しかし $>50\text{mg/日}$ ではない)の経口プレドニゾロンまたはプレドニゾンを経口して服用しなければならない。
- f. **免疫抑制療法**：免疫抑制療法(シクロホスファミドを除く)を受けている場合、ベースライン時(外来 2)より前の 4 週間および本研究中は、用量が安定していなければならない(安全性を理由にした用量の減薬は許可される)。
- g. **ECG 測定**：参加者に対し、脚ブロックで $QT_c(F) < 450\text{msec}$ または $QT_c(F) < 480\text{msec}$ であること：
 - ・ QT_c は、バゼットの公式(QT_cB)、フリーデリシアの公式(QT_cF)、または他の方法、機械、手動による読み込み、に従って心拍数を補正した QT 間隔のことである。
 - ・ 参加者の適任性と離脱決定には、 QT_cF が使用される。
 - ・ 両方の補正式を用いたデータを収集し、分析するが、データ分析の目的には、まず QT_cF が使用される。 QT_c は、短い記録期間にわたって得られたトリプリケート心

電図(ECG)の単一または平均化された QT_c 値に基づいて行うべきである。

- h. **女性の参加者**：本研究への参加が適任であるために、出産の可能性のある女性は、同意取得時、本試験の期間中、最後の研究薬を投与した後の 4 ヶ月間、容認できる避妊方法の一貫した正しい使用を約束しなければならない。
- i. **フランスの参加者**：フランスでは、社会保障カテゴリーの加入者または受給者である場合のみ、参加者は本研究の対象として適任性がある。

除外基準

- a. 多発血管炎性肉芽腫症(ウェゲナー肉芽腫症)または顕微鏡的多発血管炎性肉芽腫症の診断。
- b. **臓器を脅かす EGPA**：ELULAR 基準に従う — すなわち、スクリーニング(外来 1)より前の 3 ヶ月以内に、活動性血管炎による臓器不全、クレアチニンが $>5.8\text{g/dL}$ ($>513\mu\text{mol/L}$) — 臓器を脅かす EGPA。
- c. **生命を脅かす EGPA**：スクリーニング(訪問 1)より前の 3 ヶ月以内に、以下のいずれかとして定義される、差し迫った生命を脅かす EGPA 疾患：
 - ・ 集中治療が必要
 - ・ 肺泡出血が原因の 48 時間にわたる、重度の肺泡出血、または輸血や換気が必要とする咳血、またはヘモグロビンが $<8\text{g/dL}$ ($<80\text{g/L}$)、またはヘモグロビンが $>2\text{g/dL}$ ($>20\text{g/L}$) 低下
 - ・ 48 時間にわたって、クレアチニンが $>2.5\text{mg/dL}$ ($>221\mu\text{mol/L}$)、またはクレアチニンが $>2\text{mg/dL}$ ($>177\mu\text{mol/L}$) 上昇を伴う、急速に進行する糸球体腎炎。
 - ・ 重度の消化器系障害、例えば、壊疽や手術が必要な出血
 - ・ 重度の中樞神経系病変
 - ・ 重度の心病変、例えば、生命を脅かす不整脈、心不全(駆出率 $<20\%$ 、ニューヨーク心臓協会クラス III/IV、急性心筋梗塞)
- d. **悪性腫瘍**：スクリーニング前の <12 ヶ月間、寛解している状況で、現在、悪性腫瘍である、または癌の既往歴がある(治療のために切除された皮膚の局所性癌(基底細胞または扁平上皮)を患っていた罹患者は除外されない)。
- e. **肝疾患**：不安定な肝疾患(腹水、脳症、凝血障害、低アルブミン血症、食道静脈瘤、胃静脈瘤、持続性黄疸の存在によって定義される)、肝硬変、既知の胆管異常(ギルバート症候群または無症状胆石を除く)。
- f. **心疾患**：以下を含むが、以下に限定されない、標準治療で管理されていない重度または臨床的に顕著な心疾患を持つ参加者：
 - ・ 既知の駆出率が $<30\%$ 、または
 - ・ ニューヨーク心臓協会クラス IV に該当する重度の心不全、または
 - ・ ニューヨーク心臓協会クラス III に該当する重度の心不全で、外来 1 の 12 ヶ月前に入院、または

- ・ 外来 1(スクリーニング)前の 3 ヶ月未満または外来 1 で診断された狭心症
- g. **その他の合併医療状態**：既知の、既存の臨床的に重要な内分泌、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を持つ参加者。
- h. **感染症**：全身治療が必要な慢性的または進行中の活動性感染症。
- i. **寄生虫感染症**：スクリーニング(外来 1)より前の 6 ヶ月以内に寄生虫感染症に罹った参加者。
- j. **肝炎の状態**：スクリーニング(外来 1)で B 型肝炎表面抗原(HBsAg)が陽性だと認められた慢性 B 型肝炎。

日本限定：スクリーニング(外来 1)で HBsAg、HBsAg 抗体 —すなわち B 型肝炎表面抗体(HBsAb)— または B 型肝炎コア抗原— すなわち B 型肝炎コア抗体(HBcAb)— が陽性の参加者

注：B型肝炎ワクチン接種歴がある(すなわち HBsAg と HBcAb が陰性)だけで、HBsAg 抗体、すなわち HBsAb が陽性の参加者は対象になり得る。

- k. **HIV**：HIV 感染が既知の参加者。
- l. **過敏症**：モノクローナル抗体または生物学的治療に対する既知のアレルギーまたは不耐性を持つ参加者。
- m. **過去にメボリズマブを投与**：スクリーニング(外来 1)より前の 1 年以内にメボリズマブをかつて投与された参加者。
- n. **禁止薬物**：以下のいずれかを投与している参加者：
 - ・ **OCS**：ベースライン時(外来 2)より前の 4 週間内に経口糖質コルチコイドをプレドニゾロン/プレドニゾンで>50mg/日必要とする参加者
 - ・ ベースライン時(外来 2)より前の 4 週間内に **IV、皮下注射(SC)糖質コルチコイド**
 - ・ スクリーニング(外来 1)より前の 130 日以内に**オマリズマブ**
 - ・ **シクロホスファミド**：総白血球数が $4 \times 10^9/L$ (必要に応じて地元のラボを使って測定)の場合、ベースライン時(外来 2)より前の 2 週間以内に経口シクロホスファミド、ベースライン時(外来 2)より前の 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)より前の 12 ヶ月以内に**リツキシマブ**、加えて、参加者は末梢 B 細胞数が正常範囲内まで回復していることを示さなければならない
 - ・ スクリーニング(外来 1)より前の 6 ヶ月以内に **IV または SC 免疫グロブリン**
 - ・ スクリーニング(外来 1)より前の 6 ヶ月以内に**インターフェロン α**
 - ・ スクリーニング(外来 1)より前の 12 週間以内に**抗腫瘍壊死因子療法**
 - ・ スクリーニング(外来 1)より前の 6 ヶ月以内に**抗 CD52(アレムツズマブ)**
- o. **その他のラボ・パラメータ除外事項**：
 - ・ クレアチニン>2.5mg/dL(221 μ mol/L)
 - ・ 白血球数< $4 \times 10^9/L$

- ・ 血小板数 $<120,000/\text{mm}^3$
 - ・ ヘモグロビン $<8\text{g/dL}$ ($<80\text{g/L}$)
- p. **妊娠**：妊娠中または授乳中の参加者。研究に参加している期間中に妊娠する予定がある場合、参加者は登録すべきではない。
- q. **アルコール/物質乱用**：スクリーニング(外来 1)より前の 2 年以内にアルコール乱用または薬物乱用の既往歴(または、その疑いのある既往歴)
- r. **その他の治験薬剤**：スクリーニング(外来 1)より前の、過去 30 日以内、または薬剤の 5 終末相半減期、のいずれか長い期間、治験薬剤を使った治療を受けていた参加者(これには、市販製品の治験製薬も含む)。
- s. **その他の臨床研究**：現在、他の介入的臨床研究に参加している参加者。
- t. **遵守**：処方された薬の遵守および/または医師の指示に従う能力の欠如の証拠が認められる。

フランスの参加者：過去 30 日間または 5 半減期(いずれか長い方)に治験薬剤を使用した研究に参加したフランスの参加者

5. 肝臓の化学的停止基準

1. アラニン・トランスアミナーゼ(ALT) $\geq 3 \times$ 正常値の上限(ULN)、およびビリルビン $\geq 2 \times$ ULN($>35\%$ の直接ビリルビン)(または ALT $\geq 3 \times$ ULN、および国際標準化比[INR]を測定した場合、INR >1.5)
2. ALT $\geq 8 \times$ ULN
3. ALT $\geq 5 \times$ ULN、但し、 ≥ 2 週間持続して $<8 \times$ ULN
4. 肝炎(疲労、吐き気、嘔吐、右上腹部の痛みや圧痛、黄疸といった)、または過敏症(発熱、発疹、好酸球増多といった)に関連すると考えられる症状(新規または悪化)を伴う場合、ALT $\geq 3 \times$ ULN
5. ALT $\geq 5 \times$ ULN、但し、 $<8 \times$ ULN、かつ、 ≥ 2 週間のモニタリングができない罹患者

6. 無作為化後の再燃性および難治性疾患の定義

$\geq 7.5\text{mg/日}$ のプレドニゾロン(または同等の薬)用量を投与している間であって、過去 2 年以内に、糖質コルチコイド用量の増薬、他の免疫抑制療法の開始または増加、入院を必要とした再燃の病歴があるとき、**再燃性疾患**と定義する。

1) 標準的な導入レジメンを少なくとも 3 ヶ月間実施した後で寛解の達成に失敗した、または 2) $\geq 7.5\text{mg}$ のプレドニゾロン(または同等の薬)用量にまで糖質コルチコイドを減薬している間であって、過去 6 ヶ月以内に EGPA の症状が再燃したとき、**難治性疾患**と定義する。

7. その他のエンド・ポイント

その他の事前に規定されたエンド・ポイントには、①本研究期間中における EGPA のすべ

での再燃、および重篤な再燃(臓器または生命を脅かす事象、BVAS \geq 6、入院を必要とする喘息や鼻副鼻腔炎の再発、のとき重篤な再燃と定義する)の頻度、②最初の重篤な再燃までの時間、③48 週目～52 週目の平均の 1 日プレドニゾロン/プレドニゾン用量の減薬率、④ BVAS のベースライン時からの変化の平均、⑤血管損傷指数(VDI)、⑥肺機能(1 秒間の強制呼気量[FEV₁]と強制肺活量[FVC])、⑦喘息管理質問票(ACQ)-6 スコア、⑧副鼻腔自覚症状検査(SNOT)-22 スコア、⑧炎症のバイオマーカー(C 反応性タンパク質と赤血球沈降速度)、が含まれる。絶対好酸球数も評価され、ベースライン時に対する比率として表される。

8.多重のための調整

プロトコルに従い、多重のための調整は、有効性の一次エンド・ポイントの下に入れ込まれた二次エンド・ポイントでの閉検定手順の後、更に二次エンド・ポイント内で階層手順を用いて行われた。二次変数の順序づけは以下のとおり：

1. 最初の EGPA 再燃までの時間
2. 研究治療期間の最後の 4 週間における平均の 1 日プレドニゾロン/プレドニゾン用量
3. 本研究の最初の 24 週間以内に寛解(BVAS=0、かつ、プレドニゾロン/プレドニゾン用量が \leq 4mg/日)を達成し、その後、研究治療の残りの期間も寛解を維持している参加者の割合
4. 52 週間の研究にわたる総合蓄積寛解(BVAS=0、かつ、プレドニゾロン/プレドニゾン用量が \leq 7.5mg/日と定義する)期間
5. 本研究の 36 週目と 48 週目に寛解(BVAS=0、かつ、プレドニゾロン/プレドニゾン用量が \leq 7.5mg/日と定義する)している参加者の割合
6. 本研究の最初の 24 週間以内に寛解(BVAS=0、かつ、プレドニゾロン/プレドニゾン用量が \leq 7.5mg/日と定義する)を達成し、その後、研究治療の残りの期間も寛解を維持している参加者の割合

実際には、一次エンド・ポイントも二次エンド・ポイントもすべて統計的に有意であり、調整は必要なかった。

9.研究のエンド・ポイントのスコア範囲

- ・ BVAS の範囲は 0～63 点である。スコア 0 は疾患活動性がないことを示す。臨床的に重要な最小差はまだ特定されていない。
- ・ ACQ-6 の範囲は 0～6 点である。スコアが高いほど管理しにくいことを意味する。臨床的に重要な最小差は 0.5 点である。
- ・ SNOT-22 の範囲は 0～110 点である。スコアが高いほど QOL が悪いことと関係する。臨床的に重要な最小差は 8.9 点である。
- ・ VDI の範囲は 0～64 である。スコア 0 は損傷がないことを示す。臨床的に重要な最小差はまだ特定されていない。

10.メボリズマブ研究用量の理論的根拠

EGPA に対するメボリズマブの治療用量は、許容できる安全性プロファイルを維持しつつ、血中好酸球の減少を最大化する用量であるべきだ、と考えられた。従って、重度の喘息プログラムを通じて得られたメボリズマブの薬理学の理解に基づき、4 週間おきにメボリズマブ 300mg の SC 投与が選択された。重度の好酸球性喘息の罹患者に対して 4 週間おきに 75mg、250mg、750mg を IV 投与して調査を行った後期第 II 相/第 III 相の投与範囲決定研究 MEA112997(DREAM)では、4 週間おきに 250mg を IV 投与しても 750mg を IV 投与しても類似の血中好酸球の減少をもたらすことが分かり、この減少は 4 週間おきに 75mg を IV 投与するよりも大きかった。従って、250mg の IV 投与まで増薬(メボリズマブの絶対バイオアベイラビリティに基づく約 300mg の SC 投与に相当)することは、可能性として 75mg の IV 投与よりも追加の便益をもたらし得るが、250mg を超える用量に増やしたところで、追加の薬理学的便益は得られないだろう。

11.補足的な図と表

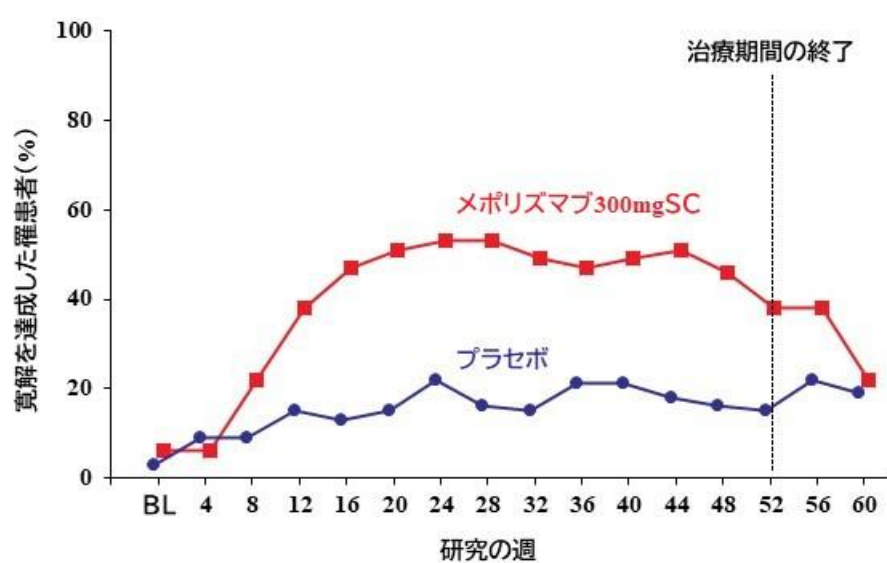


図 S1. 外来ごとの、寛解(BVAS^a=0、プレドニゾロン/プレドニゾン用量≤7.5mg/日)を達成した罹患者の割合

a BVAS スケール：0～63、BVAS：バーミンガム血管炎活動性スコア、SC：静注

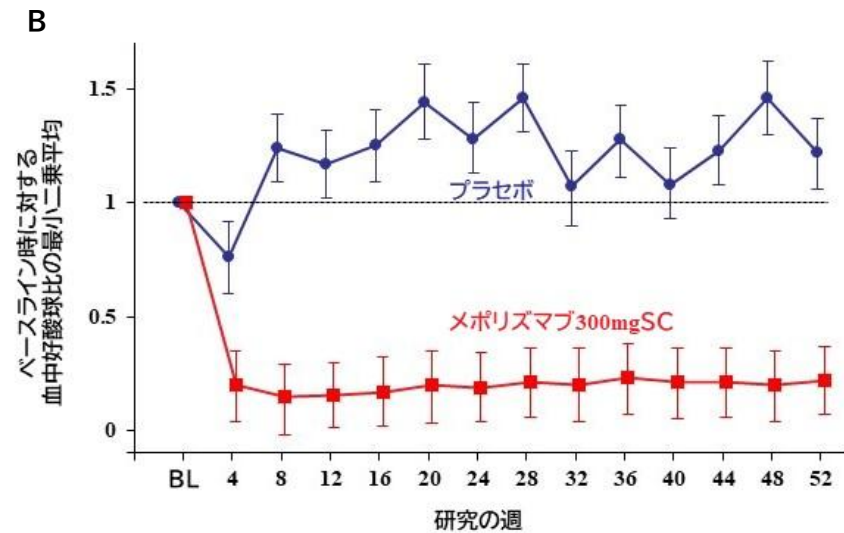
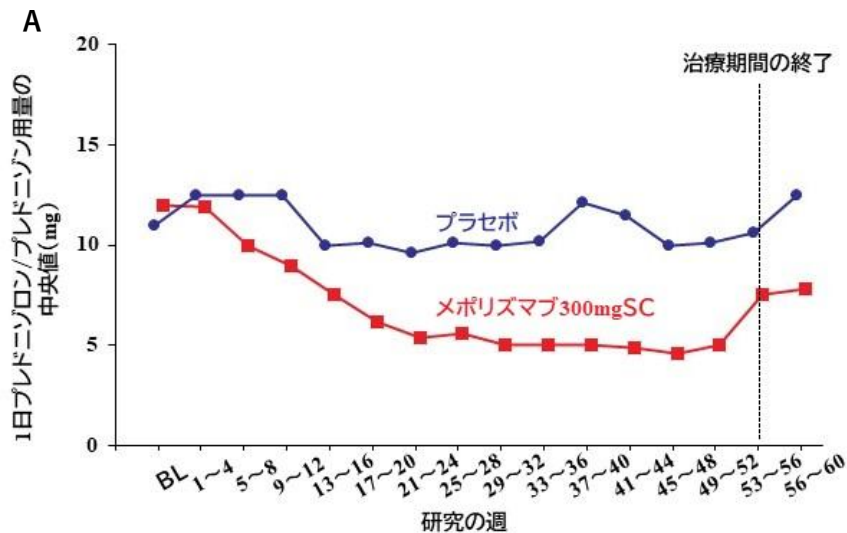


図 S2. (A)各報告期間におけるプレドニゾロン/プレドニゾン用量の中央値(mg/日)、(B)ベースライン時に対する血中好酸球数比の最小二乗平均^{a, b}(ITT 集団)

a エラー・バーは平均の標準誤差を示す。

b 分析は、治療群、ベースライン時の1日プレドニゾロン/プレドニゾン用量、ベースライン時のBVASスコア、地域、ベースライン時の値、外来、ベースライン値による外来、治療群による外来を項に持つ、混合モデル反復測定法(すなわち、本分析に寄与する治療期間に収集したデータのみ)を用いて実施した。データは対数変換した。結果が0と記録された場合、対数変換の前に最小値(すなわち、欠損していない値のすべての結果の最小値/2)を加算した。BL：ベースライン、ITT：intention-to-treat、SC：静注

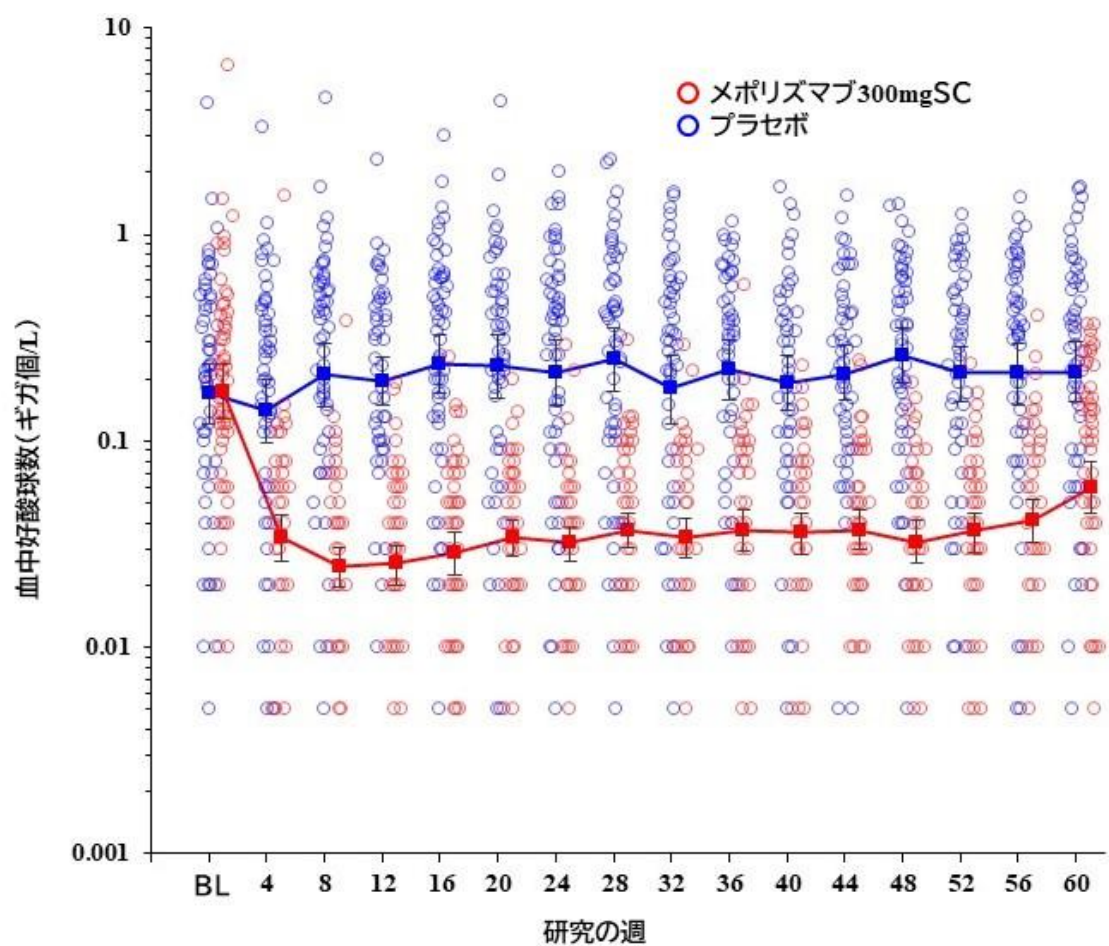


図 S3. メポリズマブ治療の参加者とプラセボ治療の参加者に対する治療期間および経過観察期間にわたる絶対好酸球数プロファイル

SC：静注

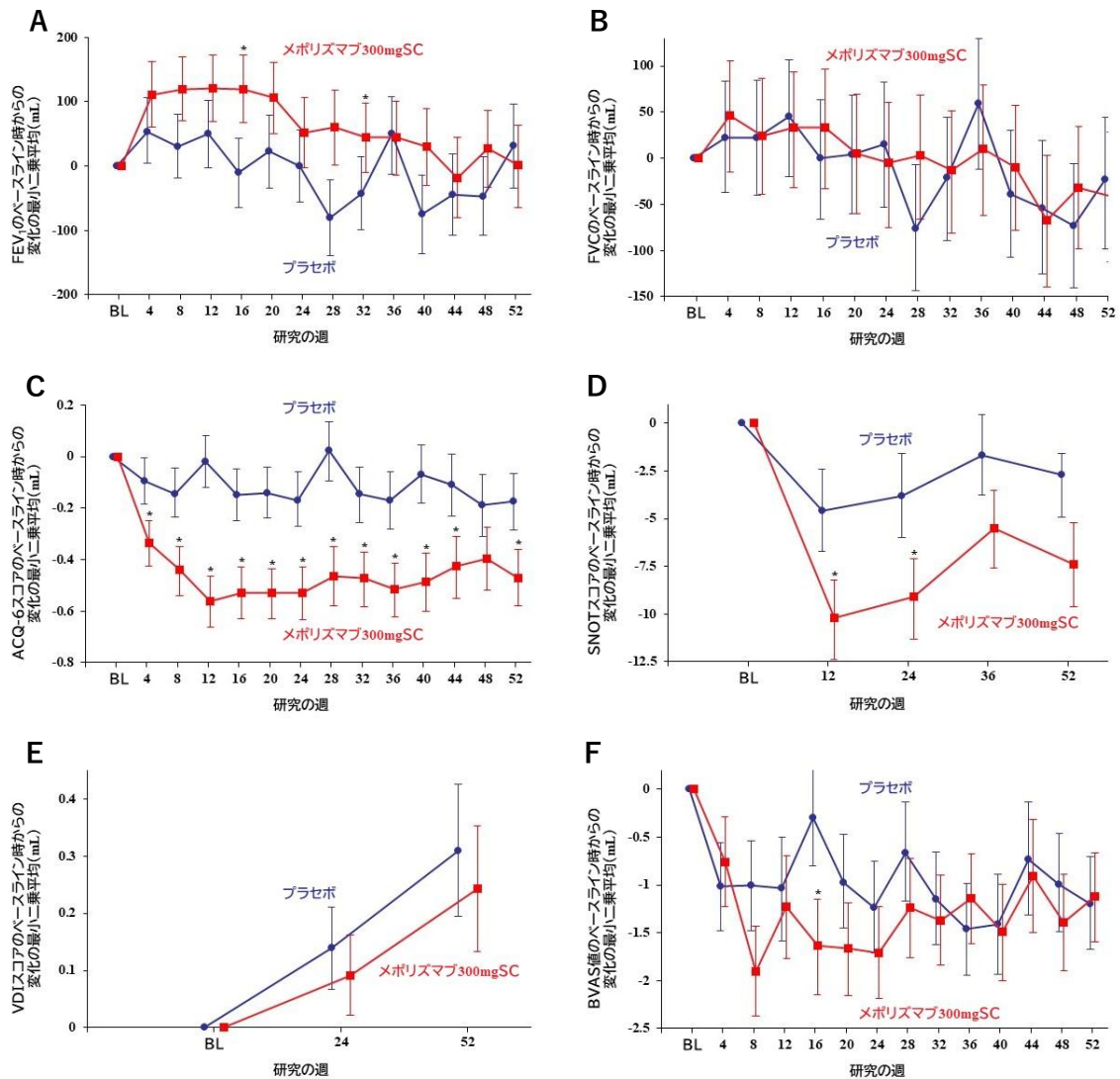


図 S4. (A)外来ごとの FEV₁(mL)のベースライン時からの変化、(B)外来ごとの FVC(mL)のベースライン時からの変化、(C)外来ごとの ACQ-6^a スコアのベースライン時からの変化、(D)外来ごとの SNOT-22^b スコアのベースライン時からの変化、(E)外来ごとの VDI^c スコアのベースライン時からの変化、(F)外来ごとの BVAS^d 値のベースライン時からの変化

エラー・バーは平均の標準誤差を示す。*はメポリズマブとプラセボの間の統計的有意差を示す。a)ACQ-6 スケールは 0～6 点、臨床的に重要な最小差は 0.5 点、b)SNOT-22 スケールは 0～110 点、臨床的に重要な最小差は 8.9 点、c)VDI スケールは 0～64、d)BVAS スケールは 0～63 点。

ACQ：喘息管理質問票、BL：ベースライン時、BVAS：バーミンガム血管炎活動性スコア、FEV₁：1 秒間の強制呼気量、FVC：強制肺活量、SC：静注、SNOT：副鼻腔自覚症状検査、VDI：血管障害指数

表 S1. 治療期間中に実施された標準のケア・セラピー

	プラセボ(N=68)	メボリズマブ(N=68)
治療期間中、糖質コルチコイドを服用していた参加者、人(%) ^a		
プレドニゾン	49(72)	47(69)
プレドニゾロン	22(32)	22(32)
メチルプレドニゾロンコハク酸ナトリウム	4(6)	6(9)
メチルプレドニゾロン	4(6)	4(6)
デキサメタゾン	3(4)	1(1)
ヒドロコルチゾンコハク酸ナトリウム	2(3)	1(1)
ヒドロコルチゾン	0(0)	1(1)
トリアムシノロン	1(1)	0(0)
トリアムシノロンアセトニド	0(0)	1(1)
ベースライン時に免疫抑制療法を受けていた参加者、人(%)		
アザチオプリン	10(15)	20(29)
メトトレキサート	11(16)	13(19)
ミコフェノール酸	6(9)	6(9)
シクロスポリン	3(4)	0(0)
ヒドロキシウレア/ヒドロキシカルバミド	2(3)	0(0)
レフルノミド	1(1)	1(1)
ミコフェノール酸モフェチル	0(0)	1(1)

a)本研究期間中に罹患者が複数の種類の糖質コルチコイドを服用する可能性があったため、割合の合計は100%を超える。

表 S2. 治療中止の理由

	プラセボ(N=68)	メボリズマブ(N=68)
早期に治療を中止した参加者、人(%)	9(13)	5(7)
中止の理由、人(%)		
有害事象	0(0)	2(3)
有効性の欠如	3(4)	0(0)
プロトコルの逸脱	0(0)	0(0)
参加者がプロトコル定義の停止基準を満たした	2(3)	1(1)
研究終了/中断	0(0)	0(0)
経過観察のし忘れ	0(0)	0(0)
研究者の裁量	1(1)	0(0)
参加者または代理人による決定	3(4)	2(3)
その他	0(0)	0(0)

表 S3. 参加者の人口統計的特徴、EGPA 診断とベースライン時の特徴のまとめ(ITT 集団)

	プラセボ (N=68)	メボリズマブ (N=68)
EGPA の既往歴		
EGPA と診断した疾患の特徴(既往歴または罹患中)		
好酸球増多を伴う喘息、人(%)	68(100)	68(100)
生検の証拠 ^a 、人(%)	31(46)	25(37)
神経障害、単発性または多発性 ^b 、人(%)	24(35)	32(47)
肺浸潤、非固定、人(%)	48(71)	50(74)
鼻副鼻腔異常、人(%)	64(94)	64(94)
心筋症 ^c 、人(%)	7(10)	13(19)
糸球体腎炎、人(%)	0(0)	1(1)
肺胞出血、人(%)	1(1)	3(4)
触知可能な紫斑、人(%)	8(12)	9(13)
ANCA 陽性(MPO または PR3)、人(%)	13(19)	13(19)
再燃性疾患、人(%)	49(72)	51(75)
難治性疾患、人(%)	40(59)	34(50)
導入療法の失敗、人(%)	5(7)	1(1)
減薬中の症状の再発、人(%)	35(51)	33(49)
EGPA 期間 ^d (年)、平均(SD)	5.9(4.9)	5.2(4.4)
過去 2 年の EGPA 再燃、人(%)	N=67	N=68
0	3(4)	2(3)
1	19(28)	20(29)
2	12(18)	22(32)
3~5	18(26)	15(22)
>5	15(22)	9(13)
診断までの免疫抑制療法の要求、人(%)	49(72)	56(82)
ベースライン時の特徴(外来 2)		
年齢、平均(SD)	48(14)	49(12)
男性、人(%)	30(44)	26(38)
ボディ・マス指数、kg/m ² 、平均(SD)	28.2(5.7)	27.5(4.4)
ANCA 陽性(MPO または PR3) ^e 、人(%)	6(9)	7(10)
絶対好酸球数、細胞/μL、幾何平均(標準対数)	172(1,352)	177(1,289)
BVAS ^f >0、人(%)	48(71)	37(54)
VDI ^g 、平均(SD)	4.4(2.8)	4.7(3.4)
プレドニゾン/プレドニゾン用量(mg/日)、中央値(最小、最大)	11.0(7.5, 50.0)	12.0(7.5, 40.0)
免疫抑制療法の要求、人(%)	31(46)	41(60)

a)好酸球性血管炎、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、b)単発性または多発性(運動障害または神経伝導異常)、c)心エコー検査または MRI により立証、d)診断日から、e)コーヴァンス研究所を使って実施された免疫測定法、f)BVAS スコアは 0~63 点、g)VDI スコアは 0~64。

ANCA：抗好中球細胞質抗体、BVAS：バーミングハム血管炎活動性スコア、EGPA：好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、ITT：intention-to-treat、MPO：ミエロペルオキシダーゼ、MRI：磁気共鳴画像法、PR3、プロテインナーゼ 3、SD：標準偏差、VDI：血管炎損傷指数

表 S4. サブグループに準じた 52 週間の治療期間にわたる蓄積寛解期間

52 週間の治療期間にわたる蓄積寛解 期間	プラセボ(N=68)	メボリズマブ(N=68)	プラセボ(N=68)	メボリズマブ(N=68)
地域	北米		残りの国	
人数	32	33	36	35
0 週目、人(%)	27(84)	18(55)	28(78)	14(40)
0～12 週目、人(%)	4(13)	5(15)	4(11)	3(9)
12～24 週目、人(%)	0(0)	2(6)	3(8)	7(20)
24～36 週目、人(%)	0(0)	4(12)	0(0)	6(17)
≧36 週目、人(%)	1(3)	4(12)	1(3)	5(14)
オッズ比(95%CI)、メボリズマブ/プラセボ	7.41(2.12, 25.85)		5.38(1.90, 15.19)	
年齢	<50 歳		≧50 歳	
人数	33	31	35	37
0 週目、人(%)	26(79)	12(39)	29(83)	20(54)
0～12 週目、人(%)	5(15)	6(19)	3(9)	2(5)
12～24 週目、人(%)	2(6)	4(13)	1(3)	5(14)
24～36 週目、人(%)	0(0)	4(13)	0(0)	6(16)
≧36 週目、人(%)	0(0)	5(16)	2(6)	4(11)
オッズ比(95%CI)、メボリズマブ/プラセボ	8.05(2.50, 25.88)		4.77(1.46, 15.16)	
性別	女性		男性	
人数	38	42	30	26
0 週目、人(%)	33(87)	19(45)	22(73)	13(50)
0～12 週目、人(%)	3(8)	5(12)	5(17)	3(12)
12～24 週目、人(%)	2(5)	5(12)	1(3)	4(15)
24～36 週目、人(%)	0(0)	6(14)	0(0)	4(15)
≧36 週目、人(%)	0(0)	7(17)	2(7)	2(8)
オッズ比(95%CI)、メボリズマブ/プラセボ	9.71(3.02, 31.23)		4.32(1.33, 14.02)	
人種	白人		その他	
人数	61	64	7	4
0 週目、人(%)	48(79)	30(47)	7(100)	2(50)

0～12 週目、人(%)	8(13)	8(13)	0(0)	0(0)
12～24 週目、人(%)	3(5)	9(14)	0(0)	0(0)
24～36 週目、人(%)	0(0)	10(16)	0(0)	0(0)
≧36 週目、人(%)	2(3)	7(11)	0(0)	2(50)
オッズ比(95%CI)、メボリズマブ/プラセボ	5.23(2.34, 11.66)		N/A	
ベースライン時の免疫抑制療法の活用	はい		いいえ	
人数	31	41	37	27
0 週目、人(%)	24(77)	21(51)	31(84)	11(41)
0～12 週目、人(%)	2(6)	3(7)	6(16)	5(19)
12～24 週目、人(%)	3(10)	7(17)	0(0)	2(7)
24～36 週目、人(%)	0(0)	5(12)	0(0)	5(19)
≧36 週目、人(%)	2(6)	5(12)	0(0)	4(15)
オッズ比(95%CI)、メボリズマブ/プラセボ	7.41(2.12, 25.85)		5.38(1.90, 15.19)	
EGPA 期間	≦4 年		>4 年	
人数	32	34	36	34
0 週目、人(%)	30(94)	17(50)	25(69)	15(44)
0～12 週目、人(%)	2(6)	6(18)	6(17)	2(6)
12～24 週目、人(%)	0(0)	3(9)	3(8)	6(18)
24～36 週目、人(%)	0(0)	4(12)	0(0)	6(18)
≧36 週目、人(%)	0(0)	4(12)	2(6)	5(15)
オッズ比(95%CI)、メボリズマブ/プラセボ	17.08(3.41, 85.54)		4.26(1.53, 11.91)	
ベースライン時の血中好酸球数^b	≧150 細胞/μL		<150 細胞/μL	
人数	40	39	28	29
0 週目、人(%)	36(90)	14(36)	19(68)	18(62)
0～12 週目、人(%)	3(8)	6(15)	5(18)	2(7)
12～24 週目、人(%)	1(3)	6(15)	2(7)	3(10)
24～36 週目、人(%)	0(0)	6(15)	0(0)	4(14)
≧36 週目、人(%)	0(0)	7(18)	2(7)	2(7)
オッズ比(95%CI)、メボリズマブ/プラセボ	26.10(7.02, 97.02)		0.95(0.28, 3.24)	

ベースライン時の VDI ^c スコア	<5		≧5	
人数	36	38	32	30
0 週目、人(%)	27(75)	17(45)	28(88)	15(50)
0～12 週目、人(%)	5(14)	6(16)	3(9)	2(7)
12～24 週目、人(%)	2(6)	6(16)	1(3)	3(10)
24～36 週目、人(%)	0(0)	4(11)	0(0)	6(20)
≧36 週目、人(%)	2(6)	5(13)	0(0)	4(13)
オッズ比(95%CI)、メボリズマブ/プラセボ	4.03(1.49, 10.87)		24.12(4.91, 118.50)	

a) BVAS(スケール 0～63)=0、かつ、プレドニゾロン/プレドニゾン用量が≤4 mg/日、b) ベースライン時の絶対好酸球数の閾値は、元々 200 細胞/μL だったが、重症の好酸球性喘息の罹患者におけるメボリズマブの米国処方情報に整合させるため、非盲検試験後に 150 細胞/μL に変更された、c) VDI スケール 0～64。

CI：信頼区間、BVAS：バーミンガム血管炎活動性スコア、EGPA：好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、VDI：血管損傷指数

表 S5. 寛解(BVAS^a=0、かつ、プレドニゾロン/プレドニゾン用量が $\leq 7.5\text{mg/日}$)エンド・ポイント(ITT 集団)のまとめ

エンド・ポイント	プラセボ(N=68)	メボリズマブ(N=68)
52 週間の治療期間にわたる蓄積寛解期間		
0 週目、人(%)	36(53)	15(22)
0～12 週目、人(%)	19(28)	15(22)
12～24 週目、人(%)	0(0)	7(10)
24～36 週目、人(%)	7(10)	9(13)
≧36 週目、人(%)	6(9)	22(32)
オッズ比(95%CI)、メボリズマブ/プラセボ	5.31(2.63, 10.74)、 <i>p</i> <0.001	
36 週目と 48 週目の寛解		
参加者の人数、人(%)	7(10)	28(41)
オッズ比(95%CI)、メボリズマブ/プラセボ	7.19(2.60, 19.87)、 <i>p</i> <0.001	
52 週目まで維持した、最初の 24 週間以内の寛解		
参加者の人数、人(%)	2(3)	16(24)
オッズ比(95%CI)、メボリズマブ/プラセボ	11.39(2.35, 55.24)、 <i>p</i> =0.003	

a)BVAS スコアは 0～63 点。

BVAS：バーミンガム血管炎活動性スコア、CI：信頼区間、ITT：intention-to-treat

表 S6. 追加の有効性アウトカムのまとめ(ITT 集団)

エンド・ポイント	プラセボ(N=68)	メボリズマブ(N=68)
年換算の再燃率		
再燃率	2.27	1.14
率比(95%CI)、メボリズマブ/プラセボ	0.50(0.36, 0.70)、 <i>p</i> <0.001	
48～52 週目の平均の 1 日プレドニゾロン/プレドニゾン用量		
0、人(%)	2(3)	12(18)
0～4.0mg/日、人(%)	3(4)	18(26)
4～7.5mg/日、人(%)	18(26)	10(15)
≧7.5mg/日、人(%)	45(66)	28(41)
オッズ比(95%CI)、メボリズマブ/プラセボ	0.20(0.09, 0.41)、 <i>p</i> <0.001	
48～52 週目の平均のプレドニゾロン/プレドニゾン用量のベースライン時からの減薬の割合		
減薬なし、または治療からの離脱 ^a 、人(%)	33(49)	14(21)
<25%減薬、人(%)	9(13)	8(12)
25～50%減薬、人(%)	11(16)	8(12)
50～75%減薬、人(%)	11(16)	16(24)
75～100%減薬、人(%)	3(4)	10(15)
100%減薬、人(%)	1(1)	12(18)
オッズ比(95%CI)、メボリズマブ/プラセボ	4.32(2.28, 8.19)、 <i>p</i> <0.001	

a)48～52 週目の間に平均のプレドニゾロン/プレドニゾン用量が 0 を達成したが、治療から離脱した被験者 1 名を含む。

CI：信頼区間、ITT：intention-to-treat

表 S7. EGPA 再燃カテゴリー

	プラセボ(N=68)	メボリズマブ(N=68)
52 週間の研究期間中の EGPA 再燃		
すべての再燃		
参加者の人数、人(%)	56(82)	38(56)
事象の数	154	88
血管炎 ^a		
参加者の人数、人(%)	15(22)	12(18)
事象の数	18	12
喘息 ^b		
参加者の人数、人(%)	22(32)	13(19)
事象の数	31	21
副鼻腔炎 ^c		
参加者の人数、人(%)	8(12)	4(6)
事象の数	9	4
血管炎/喘息		
参加者の人数、人(%)	13(19)	8(12)
事象の数	20	9
血管炎/鼻副鼻腔炎		
参加者の人数、人(%)	12(18)	5(7)
事象の数	15	6
喘息/鼻副鼻腔炎		
参加者の人数、人(%)	17(25)	12(18)
事象の数	31	18
血管炎/喘息/鼻副鼻腔炎		
参加者の人数、人(%)	16(24)	10(15)
事象の数	30	18
すべての血管炎 ^d		
参加者の人数、人(%)	44(65)	29(43)
事象の数	83	45
すべての喘息 ^d		
参加者の人数、人(%)	41(60)	25(37)
事象の数	112	66
すべての鼻副鼻腔炎 ^d		
参加者の人数、人(%)	35(51)	24(35)
事象の数	85	46

a)活動性血管炎(BVAS(スコア 0~63)>0)、b)ACQ-6(スコア 0~6 点、臨床的に重要な最小差は 0.5 点)スコアにおいて対応する悪化を伴う、c)「喘息管理質問票」の 1 項目において対応する悪化を伴う活動性鼻疾患および/または活動性副鼻腔疾患、d)他の再燃カテゴリーが定義されている、または定義されていない再燃カテゴリー。

ACQ：喘息管理質問票、BVAS：バーミンガム血管炎活動性スコア、EGPA：好酸球性多発血管炎性肉芽腫症