

Autoinflammatory disorders

Two-year efficacy and safety of anti-interleukin-5/ receptor therapy for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis

Peter A. Merkel^{1,*}, Parameswaran K. Nair², Nader Khalidi², Benjamin Terrier³,
Bernhard Hellmich⁴, Arnaud Bourdin⁵, David R.W. Jayne⁶, David J. Jackson^{7,8},
Florence Roufosse⁹, Christian Pagnoux¹⁰, Ulrich Specks¹¹, Lena Börjesson Sjö¹²,
Calvin N. Ho¹³, Maria Jison¹³, Christopher McCrae¹⁴, Sofia Necander¹²,
Eva Rodríguez-Suárez¹⁵, Anat Shavit¹⁶, Claire Walton¹⁷, Michael E. Wechsler¹⁸,
on behalf of the MANDARA Study Group

膠原病 Journal Club 2025年9月30日 志水 隼人

Benralizumab versus Mepolizumab for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis

P

PSL $\geq 7.5\text{mg}$ を
使用中の
再燃性/難治性
EGPA患者

I

Benralizumab
30mg q4w sc

C

Mepolizumab
300mg q4w sc

O

主要評価項目

36週目と48週目
における寛解
(BVAS 0かつ
PSL $\leq 4\text{mg}$)

ORIGINAL ARTICLE

Benralizumab versus Mepolizumab for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis

主要評価項目

- 36週目と48週目における寛解

Benralizumab 59%

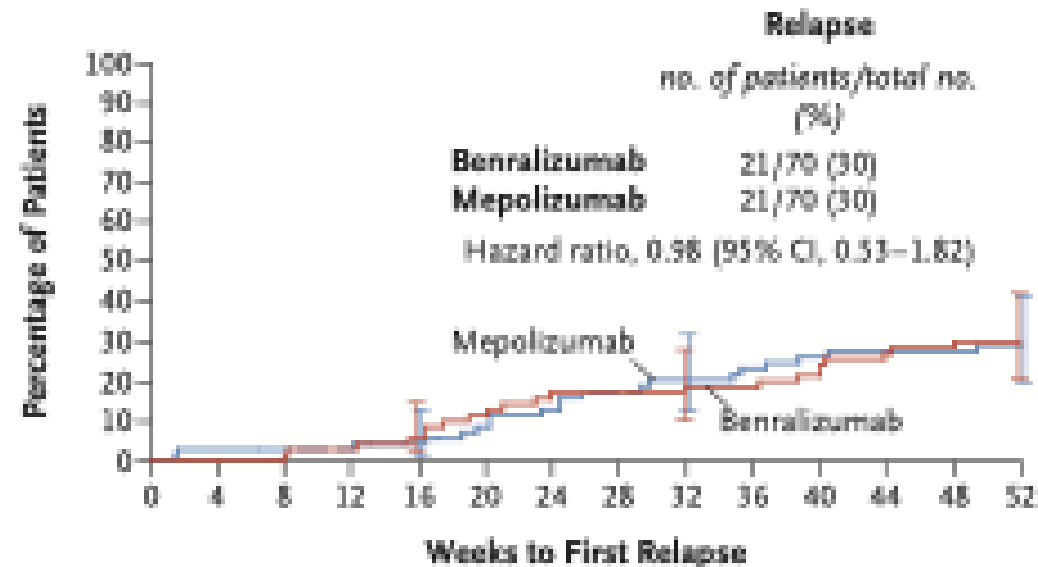
Mepolizumab 56%

群間差 3% (95%CI -13 to 18)

MANDARA試験

N Engl J Med 2024;390:911-21.

初回再燃までの期間



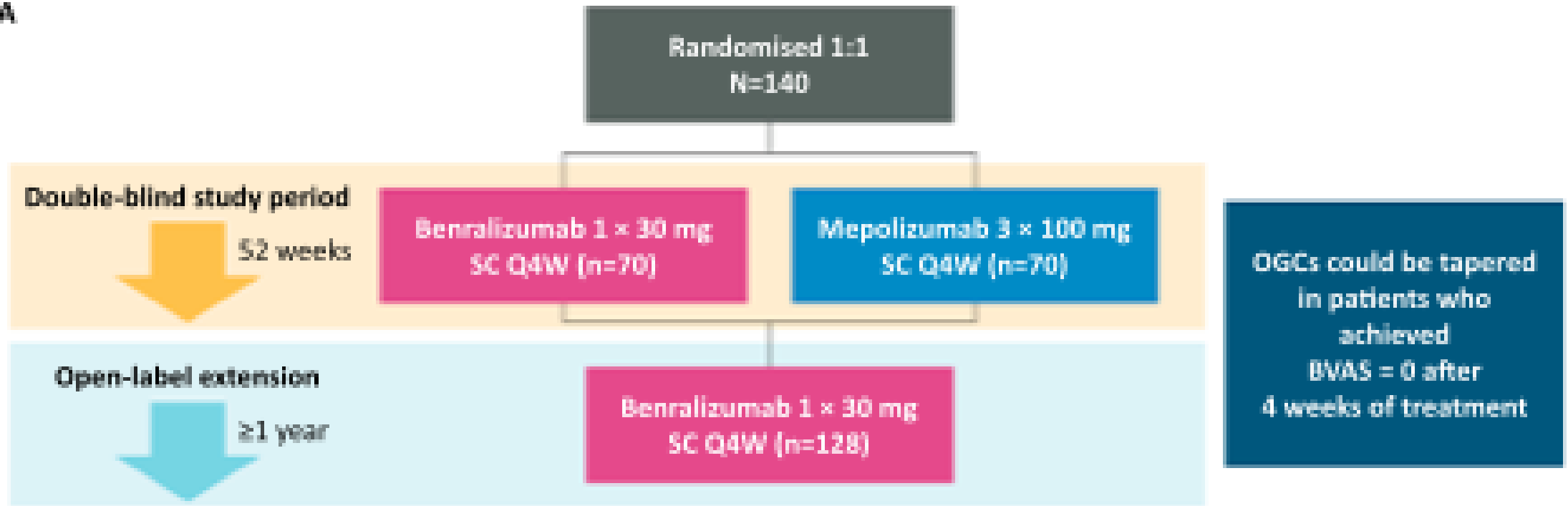
No. at Risk													
Benralizumab	70	70	68	66	62	58	58	58	57	55	51	50	41
Mepolizumab	68	68	66	66	63	60	57	54	52	50	49	49	38

目的

EGPA患者における2年間の抗IL-5/R療法
(ベンラリズマブ継続、もしくはメポリズマブ
からベンラリズマブへの切り替え)の有効性と
安全性を評価する

方法

A



52週の第3相二重盲検化ランダム化比較試験（MANDARA）と、
それに続くオープンラベル延長試験（OLE）の最初の1年を統合した解析

対象患者

- 診断から6か月以上経過している18歳以上のEGPA患者
- 喘息と末梢血好酸球増多 ($>1,000/\mu\text{L}$ and/or $>10\%$) がある
- 2つ以上のEGPAの特徴がある
- 内服GC (PSL $\geq 7.5\text{mg/d}$) で再燃/難治な状態
- 免疫抑制薬の使用の有無は問わない
- 臓器・生命を脅かすEGPA患者は除外

アウトカム

- 寛解について

- 104週までの寛解達成率
- 104週までのEULAR-defined remission
36週/48週の寛解達成率 (MANDARAでの主要評価項目)も記録
- 寛解の累積期間
- 二重盲検期間の最初の24週以内に寛解を達成し、104週まで維持した患者の割合

寛解：BVAS 0かつPSL $\leq$ 4mg/d

EULAR-defined remission：BVAS 0かつPSL $\leq$ 7.5mg/d

アウトカム

- 再燃について

- 再燃率
- 重大な再燃率 (major relapse)
- 年間再燃率

再燃：BVAS>0, 喘息悪化, 活動性鼻・副鼻腔病変, 免疫抑制薬の増量
あるいは追加, EGPA悪化による入院, のいずれか

重大な再燃：臓器・生命を脅かすEGPAイベント, BVAS $\geq$ 6 (全身症状に加え、
2つ以上の臓器が関与), 入院を要する喘息/鼻・副鼻腔症状, のいずれか

アウトカム

- GC使用について

- 100-104週までの4週間ごとの平均GC量
- ベースラインからのGC減少量
- 累積GC使用量

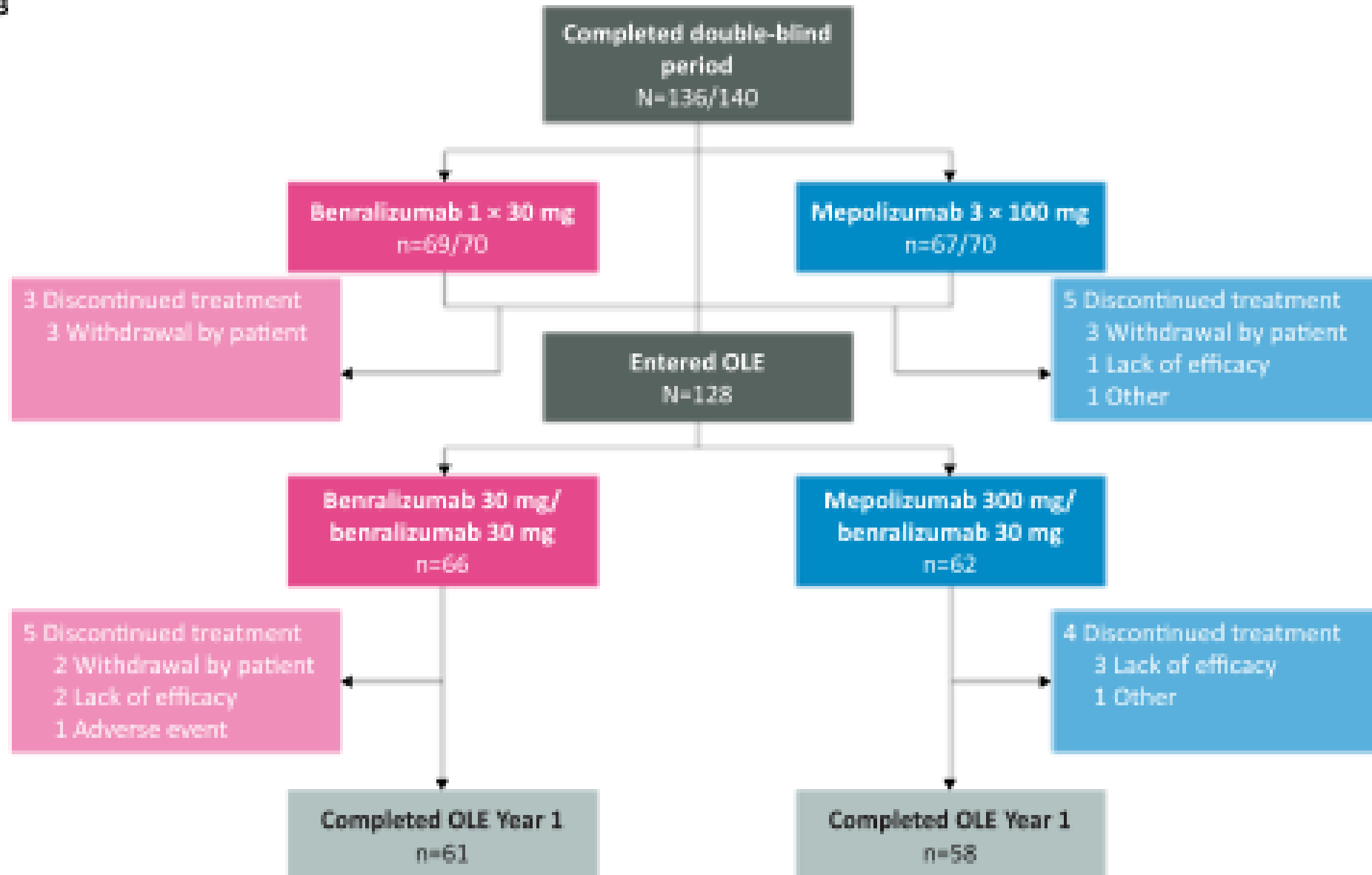
アウトカム

- その他

- ベースラインから104週までの末梢血好酸球絶対数、末梢血好酸球数 $\leq 30 / \mu\text{L}$ の患者割合
- 安全性、など

結果

B



患者背景

Table 1
Baseline demographics and disease characteristics of patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in the open-label extension period based on or prior to the date of randomisation into the double-blind period

Characteristics	Benralizumab/benralizumab (n = 66)	Mepolizumab/benralizumab (n = 62)	Total (N = 128)
Age, y			
Mean (SD)	52.5 (13.60)	53.0 (14.46)	52.8 (13.97)
Median (min, max)	55.5 (20, 76)	55.5 (19, 79)	55.5 (19, 79)
Female, n (%)	42 (63.6)	35 (56.5)	77 (60.2)
Region, n (%)			
North America	15 (22.7)	14 (22.6)	29 (22.7)
Japan	4 (6.1)	4 (6.5)	8 (6.3)
Rest of the world	47 (71.2)	44 (71.0)	91 (71.1)
EGPA disease type, n (%)			
Relapsing disease	41 (62.1)	44 (71.0)	85 (66.4)
Refractory disease	40 (60.6)	36 (58.1)	76 (59.4)
Relapsing and refractory	16 (24.2)	18 (29.0)	34 (26.6)
Time since diagnosis of EGPA, y			
Mean (SD)	5.41 (5.31)	5.15 (6.17)	5.28 (5.72)
Median (min, max)	3.37 (0.6, 24.0)	2.18 (0.6, 38.0)	2.89 (0.6, 38.0)
ANCA status, n (%)			
Positive at screening	6 (9.1)	4 (6.5)	10 (7.8)
Positive at screening or history	17 (25.8)	18 (29.0)	35 (27.3)
Blood eosinophil count, cells/ μ L			
Mean (SD)	309.2 (228.86)	334.2 (400.02)	321.3 (322.22)
Median (min, max)	240.0 (30, 920)	205.0 (0, 2670)	225.0 (0, 2670)

罹病期間：5-6年

ANCA陽性：30%弱

再燃例：60-70%

難治例：60%弱

末梢血好酸球数

- 平均 300/ μ L強
- 中央値 200/ μ L強

Table 1
 Baseline demographics and disease characteristics of patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in the open-label extension period based on or prior to the date of randomisation into the double-blind period

Characteristics	Benralizumab/benralizumab (n = 66)	Mepolizumab/benralizumab (n = 62)	Total (N = 128)
EGPA-related disease characteristics, n (%)			
Asthma	66 (100)	62 (100)	128 (100)
Eosinophilia	66 (100)	62 (100)	128 (100)
Biopsy evidence of eosinophilic vasculitis/inflammation ^a	19 (28.8)	31 (50.0)	50 (39.1)
Neuropathy ^b	34 (51.5)	42 (67.7)	76 (59.4)
Nonfixed pulmonary infiltrates	47 (71.2)	37 (59.7)	84 (65.6)
Sino-nasal abnormality	59 (89.4)	58 (93.5)	117 (91.4)
Cardiomyopathy (by ECG/MRI) ^c	17 (25.8)	12 (19.4)	29 (22.7)
Glomerulonephritis	3 (4.5)	1 (1.6)	4 (3.1)
Alveolar haemorrhage	1 (1.5)	2 (3.2)	3 (2.3)
Palpable purpura	7 (10.6)	10 (16.1)	17 (13.3)
Dose of oral glucocorticoids (prednisolone or prednisone)			
Mean (SD), mg/d	11.27 (4.65)	10.92 (6.09)	11.10 (5.38)
Median (min, max), mg/d	10.0 (5.0, 30.0) ^d	9.5 (7.5, 40.0)	10.0 (5.0, 40.0)
≥12 mg/d, n (%)	18 (27.3)	12 (19.4)	30 (23.4)
<12 mg/d, n (%)	48 (72.7)	50 (80.6)	98 (76.6)
Immunosuppressive therapy at baseline, n (%)	23 (34.8)	24 (38.7)	47 (36.7)
Birmingham Vasculitis Activity Score			
Mean (SD)	2.0 (3.21)	1.9 (3.06)	2.0 (3.12)
>0, n (%)	31 (47.0)	28 (45.2)	59 (46.1)
Vasculitis Damage Index score			
Mean (SD)	3.9 (1.72)	4.1 (1.72)	4.0 (1.71)
≥5, n (%)	20 (30.3)	18 (29.0)	38 (29.7)
ACQ-6, mean (SD)	1.39 (1.18)	1.11 (0.95)	1.26 (1.08)
Prebronchodilator FEV ₁ , L, mean (SD)	2.50 (0.92)	2.59 (0.81)	2.54 (0.87)
Postbronchodilator FEV ₁ , % PN, mean (SD)	86.92 (20.35)	87.54 (16.75)	87.22 (18.60)

症状

- 喘息 100%
- 末梢神経障害 60%前後
- 心筋症 20%前後

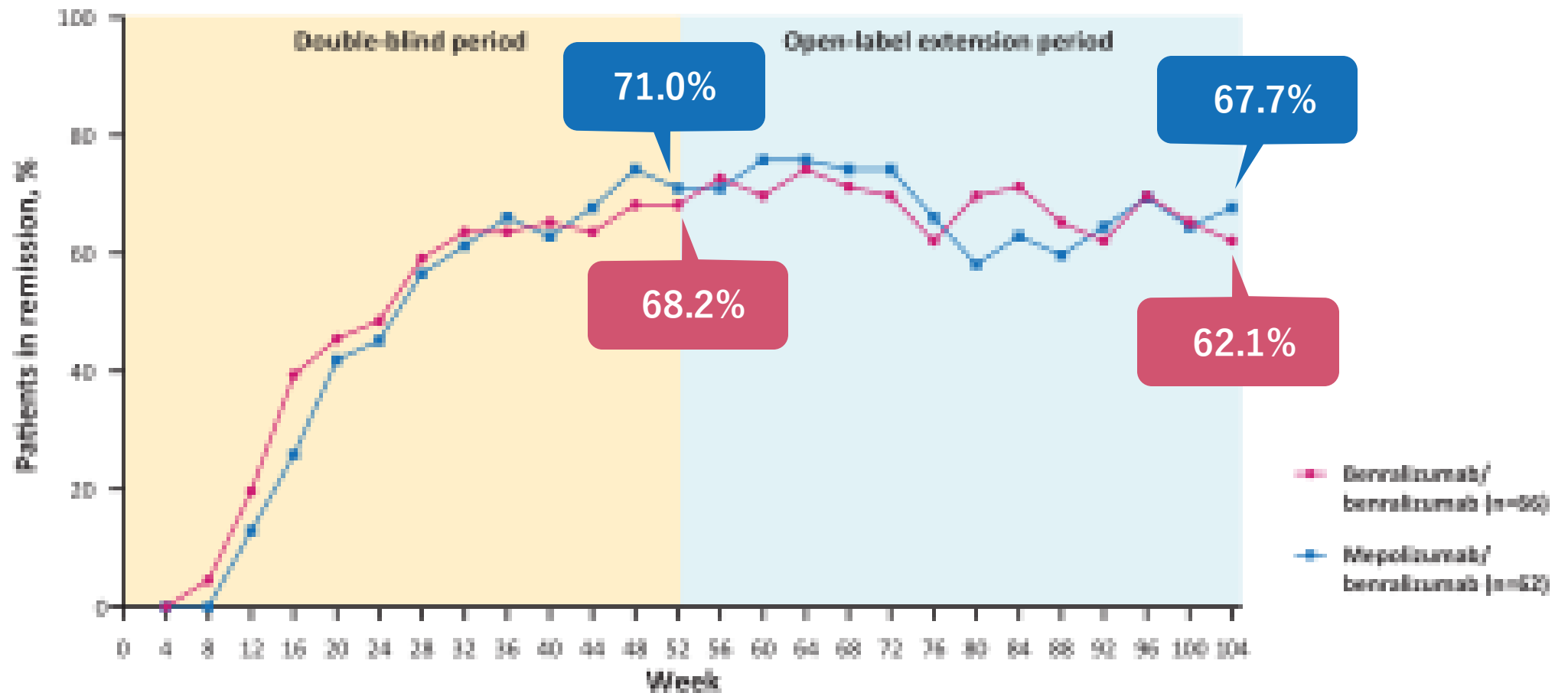
PSL量

- 平均 約11 mg/dL
- 中央値 約10 mg/dL

BVAS

- 平均 2
- BVAS>0 50%弱

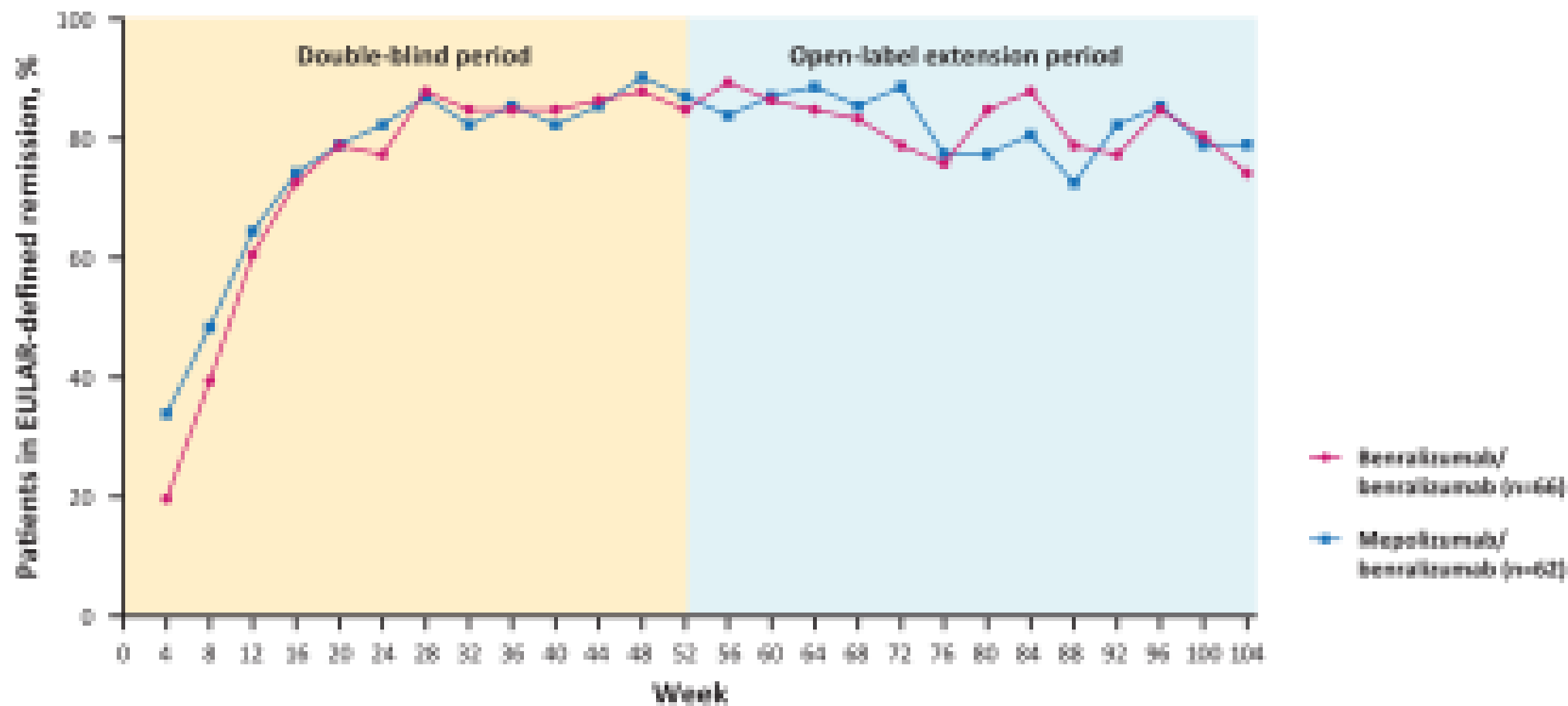
寛解率



Number in remission

Benralizumab/benralizumab:	0	3	13	26	39	33	39	43	42	43	42	45	45	48	46	49	47	46	41	46	47	43	41	46	43	43
Mepolizumab/benralizumab:	0	0	8	16	26	28	35	38	41	39	42	46	44	44	47	47	46	46	41	36	39	37	40	43	40	42

EULAR-defined remission : BVAS 0かつPSL $\leq$ 7.5mg/d

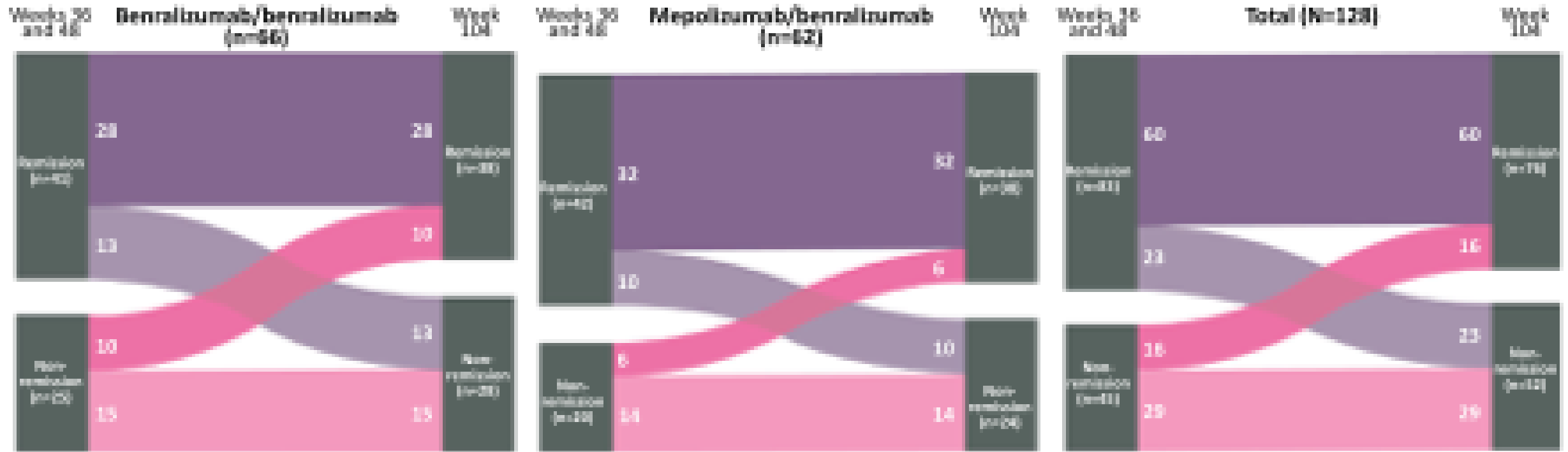


Number in EULAR-defined remission

Benralizumab/benralizumab: 13 36 40 48 52 51 58 56 56 56 57 58 56 59 57 56 55 53 58 56 58 52 51 56 53 49

Mepolizumab/benralizumab: 21 30 40 46 49 51 54 51 53 51 53 56 54 53 54 55 53 55 48 48 50 45 51 53 49 49

C



二重盲検期間の終了時(week 36と48の両方)とOLE期間の終了時(week 104)で寛解を達成していた患者は、ベンラリズマブ継続群で42.4%, 切り替え群で51.6%だった

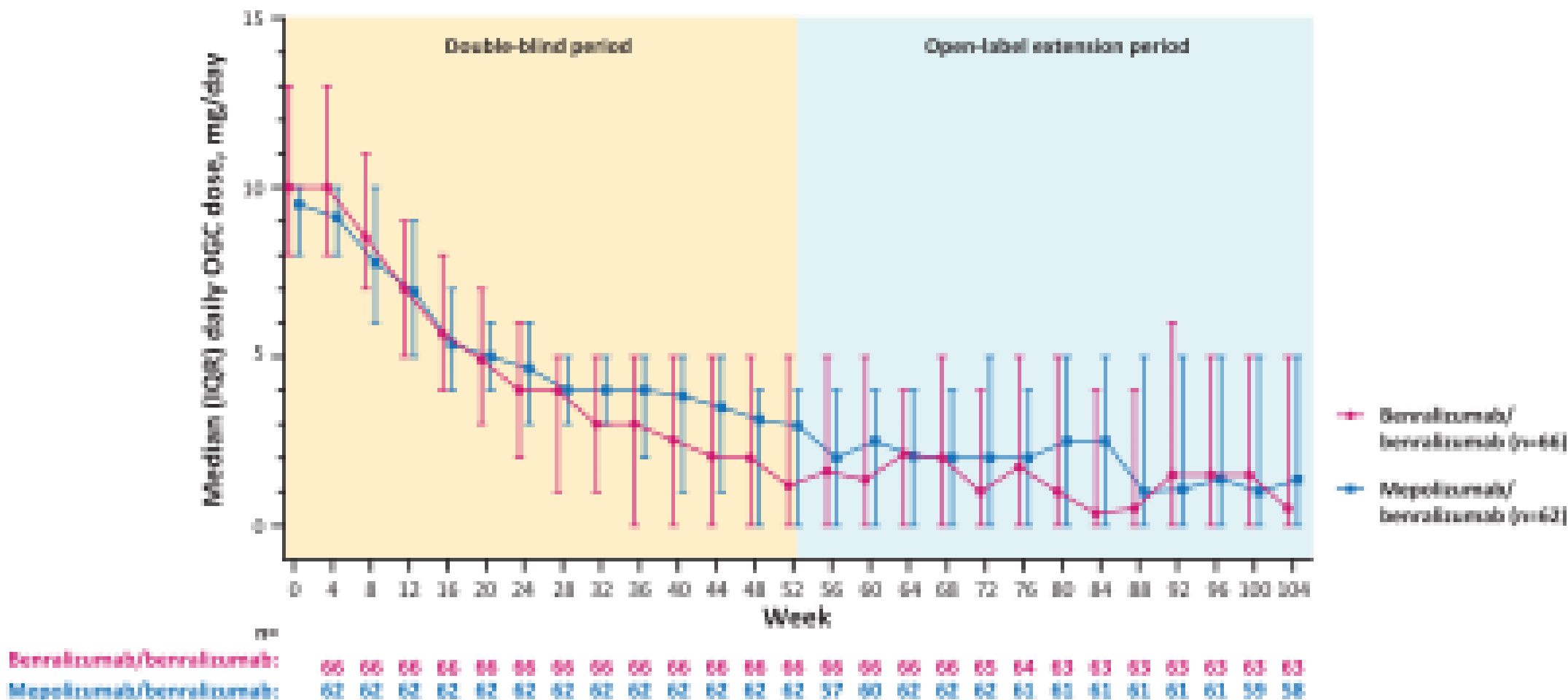
再燃

- **DB + OLE期間に再燃がなかった患者**
 - ・ベンラリズマブ継続群 59.1%
 - ・切り替え群 56.5%
- **OLE期間の1年目に再燃がなかった患者**
 - ・ベンラリズマブ継続群 77.3%
 - ・切り替え群 67.7%

再燃の多く(約70%)は気道関連病変(喘息/鼻・副鼻腔病変)だった

内服GC

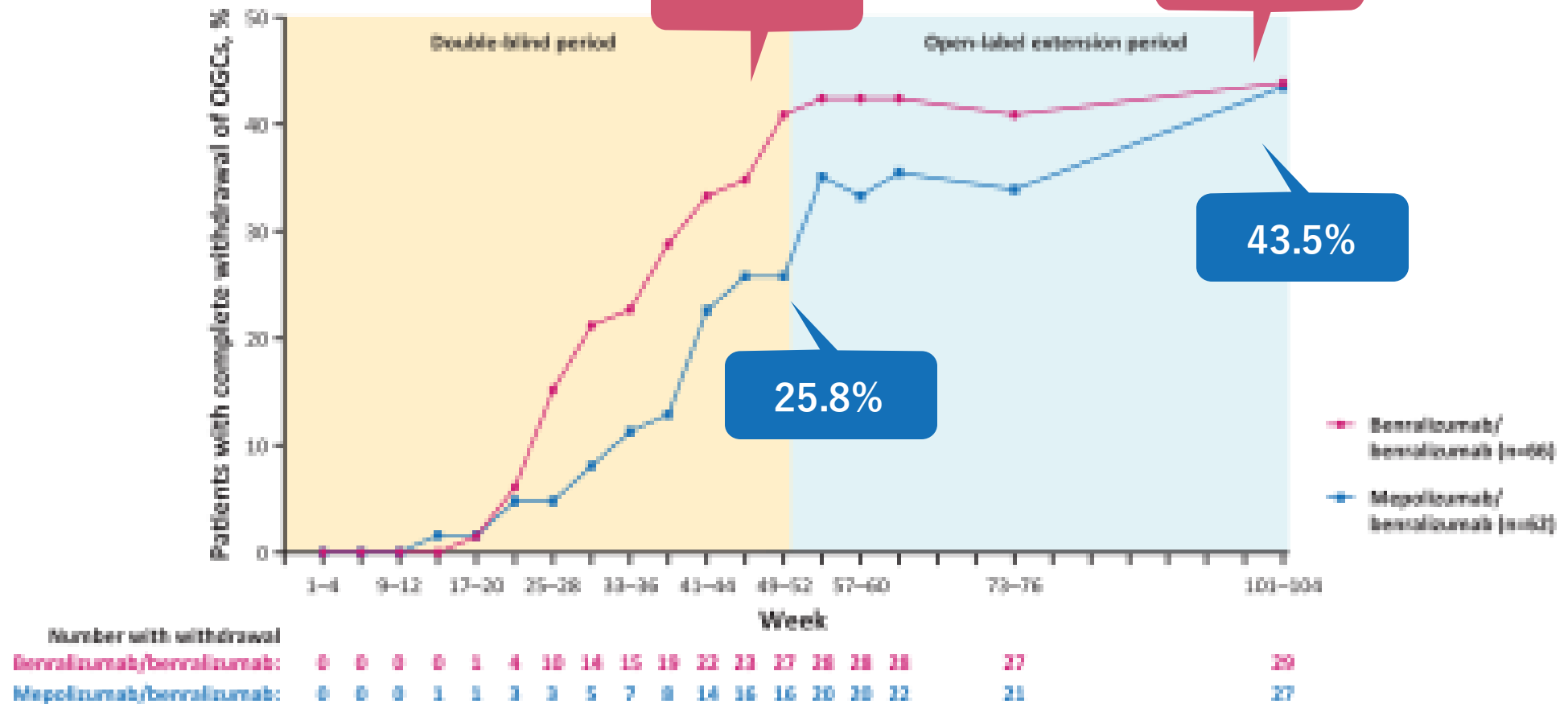
A



Week 101-104でのGC中央値

ベンラリズマブ継続群 0.5mg/d, 切り替え群 1.36mg/d

GC中止率

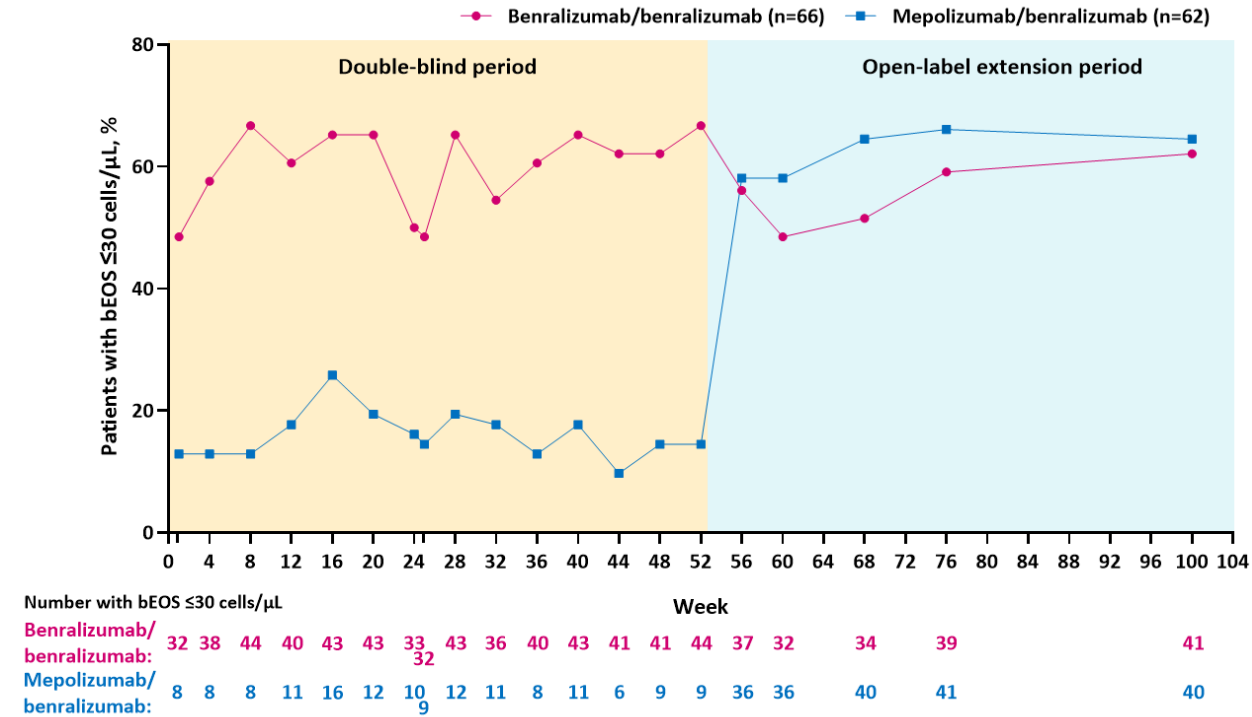
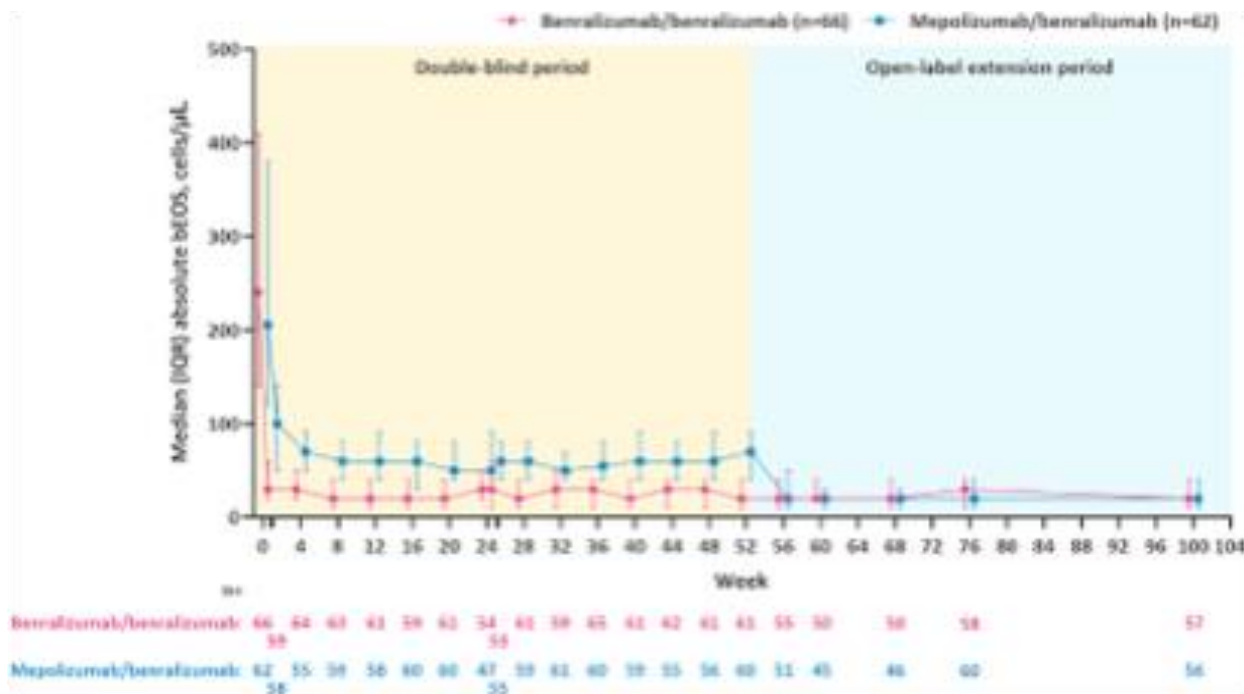


Week 101-104でのGC中止率

ベンラリズマブ継続群 43.9%, 切り替え群 43.5%

末梢血好酸球数

末梢血好酸球数 $\leq 30/\mu\text{L}$ の患者割合



メポリズマブ→ベンラリズマブへの切り替え4週間以内に、末梢血好酸球数はさらに低下する（中央値 $70/\mu\text{L} \rightarrow 20/\mu\text{L}$ ）

安全性

Adverse events, n (%)	Open-label extension		Double-blind and open-label extension		
	Benralizumab/ benralizumab (n = 66)	Mepolizumab/ benralizumab (n = 62)	Benralizumab/ benralizumab (n = 66)	Mepolizumab/ benralizumab (n = 62)	Total while on benralizumab (N = 128)
Any AE	60 (90.9)	61 (98.4)	64 (97.0)	62 (100)	125 (97.7)
AEs by preferred term ^a					
COVID-19	25 (37.9)	33 (53.2)	35 (53.0)	47 (75.8)	68 (53.1)
Nasopharyngitis	8 (12.1)	15 (24.2)	12 (18.2)	20 (32.3)	27 (21.1)
Sinusitis	16 (24.2)	7 (11.3)	20 (30.3)	10 (16.1)	27 (21.1)
Headache	4 (6.1)	5 (8.1)	13 (19.7)	14 (22.6)	18 (14.1)
Arthralgia	4 (6.1)	4 (6.5)	14 (21.2)	11 (17.7)	18 (14.1)
Influenza-like illness	10 (15.2)	8 (12.9)	13 (19.7)	10 (16.1)	21 (16.4)
Bronchitis	8 (12.1)	3 (4.8)	12 (18.2)	7 (11.3)	15 (11.7)
Upper respiratory tract infection	5 (7.6)	7 (11.3)	7 (10.6)	10 (16.1)	14 (10.9)
Back pain	4 (6.1)	6 (9.7)	6 (9.1)	8 (12.9)	12 (9.4)
Urinary tract infection	4 (6.1)	5 (8.1)	8 (12.1)	6 (9.7)	13 (10.2)
Any serious AE	14 (21.2)	18 (29.0)	15 (22.7)	22 (35.5)	33 (25.8)
Serious AEs by system organ class					
Infections and infestations	6 (9.1)	6 (9.7)	6 (9.1)	9 (14.5)	12 (9.4)
Gastrointestinal disorders	1 (1.5)	4 (6.5)	1 (1.5)	4 (6.5)	5 (3.9)
Immune system disorders	2 (3.0)	3 (4.8)	2 (3.0)	3 (4.8)	5 (3.9)
Injury, poisoning, and procedural complications	2 (3.0)	3 (4.8)	2 (3.0)	3 (4.8)	5 (3.9)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	2 (3.0)	3 (4.8)	2 (3.0)	3 (4.8)	5 (3.9)
Nervous system disorders	1 (1.5)	1 (1.6)	3 (4.5)	1 (1.6)	4 (3.1)
Cardiac disorders	1 (1.5)	2 (3.2)	1 (1.5)	2 (3.2)	3 (2.3)
Hepatobiliary disorders	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	3 (4.8)	2 (1.6)
Endocrine disorders	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	2 (3.2)	2 (1.6)
Any AE leading to discontinuation of treatment	2 (3.0)	3 (4.8)	2 (3.0)	3 (4.8)	5 (3.9)
Any AE with an outcome of death	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)

Discussion

- ベンラリズマブ継続群と切り替え群で、寛解達成率は同等だった。
- 切り替え群では、メポリズマブからベンラリズマブへの切り替え後にGC中止患者割合が増加し、104週時点では両群同等となった。
- MIRRA試験のOLEでは、22-24か月時点でのGC中止率は21%で、試験終了時点では28%だった。
Arthritis Rheumatol 2025;77:1052-1062.
- このような結果の差異は、MIRRA試験発表以降の臨床現場での治療方針が変化し、IL-5阻害薬使用中におけるGC減量に対して信頼が高まったためと考えられる。

Discussion

- メポリズマブからベンラリズマブへの切り替え群では、切り替え後に末梢血好酸球数はさらに低下した。この結果は、ベンラリズマブとメポリズマブの作用機序の違いと一致している。
- ただし、より高度の好酸球減少と臨床的ベネフィットとの間の相関は明らかではない。

Limitation

- GCおよび他の免疫抑制薬減量の減量レジメンは義務づけられていなかった。
- 新規発症例、より”vasculitic”な症状の患者、重症で生命を脅かす症状の症例は除外されているため、このような患者に対するベンラリズマブの有効性・安全性プロファイルの一般化には限界がある。
- メポリズマブ治療を2年間受けた場合に、ベンラリズマブ群と同様のGC中止率が得られたかどうかは明らかではない。