

鼻ポリープを伴う慢性鼻副鼻腔炎の 臨床的負担の最小化

免責事項

- 未承認医薬品や、承認医薬品の承認されていない使用法について講演者が論じることがありますが、そのような場合、1つ以上の法域での承認状況を表している可能性があります
- 講演者が適応外使用や未承認使用について言及する場合には、その旨を必ず開示するようUSF HealthおよびtouchIMEから通知を受けています
- USF HealthやtouchIMEの活動においてこれらの製品や使用方法が言及されても、未承認製品や未承認の使用方法をUSF HealthおよびtouchIMEが推奨したり暗示したりするものではありません
- USF HealthおよびtouchIMEは、誤謬や不作為によるいかなる責任も負いません

座談会参加者：



Sietze Reitsma博士

Amsterdam University Medical Centers

、
オランダ



Valerie Lund教授

University College London、
英国

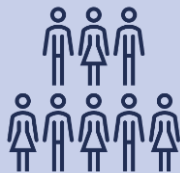
早期診断でいかにしてCRSwNPの負担を軽減できるか

Sietze Reitsma
博士



CRSwNPの有病率、症状、負担

有病率



- 世界人口の2～4%がCRSwNPを患っている¹⁻³
- CRSwNP対CRSSNPの発症率は83 (±13) 対1048 (±78) 例/10万人年と報告されている³
- 喘息患者のうち20～57%にCRSが認められる^{3,5}

症状



- 嗅覚機能の低下、鼻閉、鼻漏・後鼻漏³
- 顔面痛/顔面圧迫感³
- 口臭^{*6}
- 聴覚障害^{*6}

負担



- 75%が睡眠の質不良、54%が疲労感を愁訴^{1,3}
- 認知機能、機能的ウェルビーイング、HRQoLに著しい影響¹⁻³
- 患者の11～40%に抑うつ症状^{1,3}

*EUFORIAの患者諮問委員会の参加者15名で評価した症状。

CRS、慢性鼻副鼻腔炎；CRSSNP、鼻ポリープを伴わない慢性鼻副鼻腔炎；CRSwNP、鼻ポリープを伴う慢性鼻副鼻腔炎；EUFORIA、European Forum for Research and Education in Allergy and Airways Diseases；HRQoL、健康関連の生活の質。

1. Orlandi RR, et al. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2021;11:213–739; 2. Morse JC, et al. *J Asthma Allergy.* 2021;14 873–82; 3. Fokkens WJ, et al. *Rhinology.* 2020;58(Suppl. S29):1–464;

4. Bachart C, et al. *J Asthma Allergy.* 2021;14:127–34; 5. Maspero JM, et al. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8:527–39.e9; 6. Claeys N, et al. *Front Allergy.* 2021;2:1–9.

*CRSwNP*の病態生理は、
治療方針の決定にどのように役立つか。

Sietze Reitsma
博士



CRSwNPに関連するエンドタイプ

	サイトカイン ^{1,2}	起源細胞 ¹	エフェクター細胞 ¹
1型	IFN- γ IL-12	Th1 CTL ILC1	M1マクロファージ NK細胞
2型	IL-4 IL-5 IL-13	Th2 MC ILC2	M2マクロファージ 好酸球 好塩基球
3型	IL-17 IL-22	Th17 ILC3	好中球

- 2型が主なエンドタイプであるが、CRSwNP患者の有病率には地理的に著しいばらつきがある²



米国及び欧州 ～85%²



東アジア 50%未満であるが増加の傾向^{1,3}

- 2型炎症を伴うCRSwNPの患者は、他のエンドタイプの患者に比べて疾患負担が大きい¹

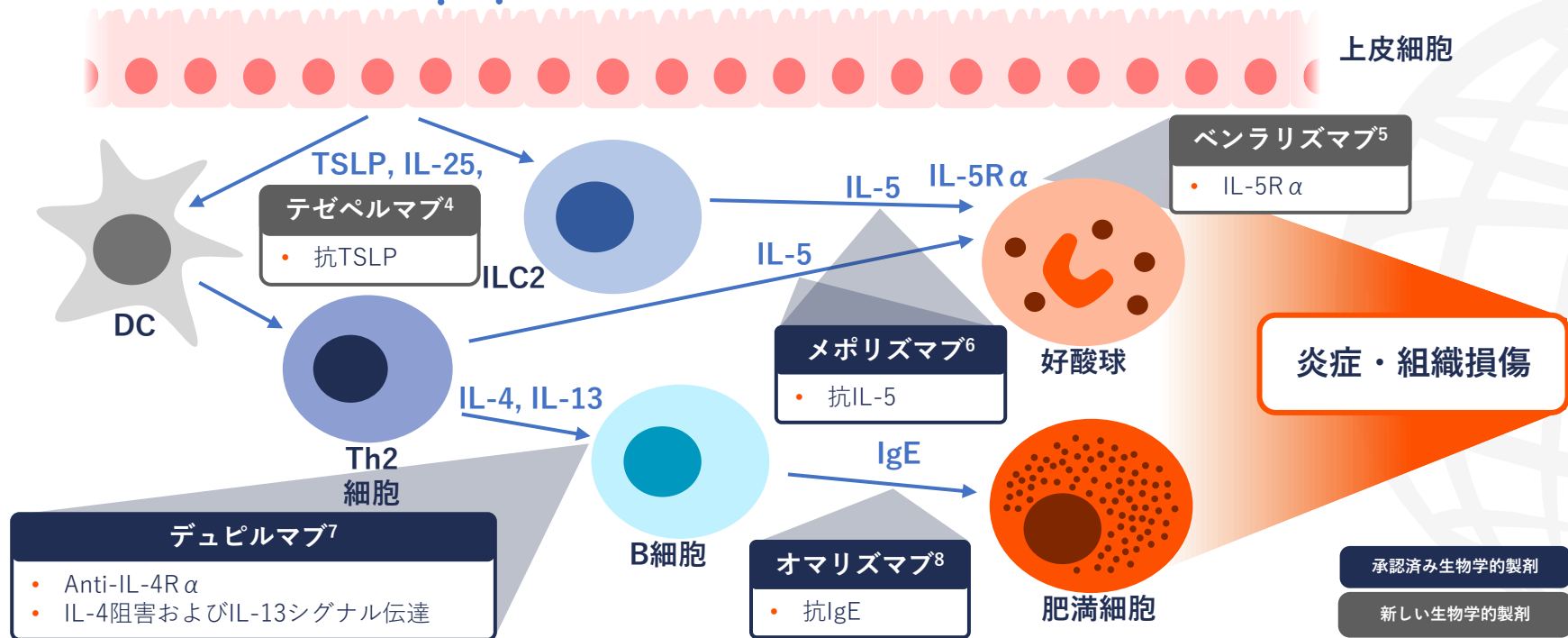
CRSwNP、鼻ポリープを伴う慢性鼻副鼻腔炎；CTL、細胞傷害性Tリンパ球；IFN、インターフェロン；IL、インターロイキン；ILC、自然リンパ球；MC、肥満細胞；NK、ナチュラルキラー；Th、Tヘルパー。

1. Kato A, et al. *Allergy*. 2021;77:812–26; 2. Staudacher AG, et al. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124:318–25;

3. Cho SW, et al. *Asia Pac Allergy*. 2017;7:121–30.

CRSwNPにおける2型炎症と関連する生物学的製剤¹⁻³

アレルゲンまたは病原体



CRSwNP、鼻ポリープを伴う慢性鼻副鼻腔炎；DC、樹状細胞；IgE、免疫グロブリンE；IL、インターロイキン；ILC2、2型自然リンパ球；Rα、アルファ受容体；Th2、Tヘルパー2；TSLP、胸腺間質性リンパ球新生因子。

1. Morse C, et al. *J Asthma Allergy*. 2021;14:873-82; 2. Hulse KE, et al. *Clin Exp Allergy*. 2015;45:328-46; 3. Ahern S, Cervin A. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55:95;

4. Emson C, et al. *J Asthma Allergy*. 2021;14:91-9; 5. Bachert C, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2021. doi:10.1016/j.jaci.2021.08.030;

6. Han C, et al. *Lancet Resp Med*. 2021;9:1141-5; 7. Bachert C, et al. *Lancet*. 2019;394:1638-50; 8. Gevaert P, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146:595-605.

*CRSwNP*患者の現在および新たな治療選択肢

Sietze Reitsma
博士



CRSwNPの管理と再発

CRSwNPの段階的治療法

ICS

OCS

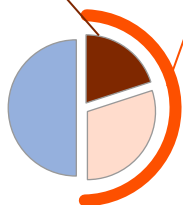
外科手術

疾患の再発

病勢コントロール
の失敗

患者の20%が5年以内に
再手術となる¹

患者の50%で5年
以内に再発する¹



生物学的治療に関して考慮すべきこと²

- 2型炎症のエビデンス
- コントロールができていない重症CRSwNPの確定診断*
- 喘息またはN-ERDの合併

デュピルマブ、メポリズマブまたはオマリズマブ

- 生物学的製剤による治療の6ヶ月後および12ヶ月後に患者をモニターし、治療の継続、切り替え、手術について患者に情報を提供すべきである²

*コントロールされていない重症喘息の定義：長期ICSにもかかわらず、CRSwNPが持続または再発；全身性ステロイド（過去2年間に1コース以上）および/または副鼻腔手術歴（手術禁忌患者・手術拒否患者でない場合）、両側CRSwNPでNPS4以上。

CRSwNP、鼻ポリープを伴う慢性鼻副鼻腔炎；ICS、吸入ステロイド剤；N-ERD、非ステロイド性抗炎症薬増悪型呼吸器疾患；NPS、鼻内ポリープスコア；OCS、経口ステロイド剤。

1. Fokkens WJ, et al. *Allergy*. 2019;74:2312–19; 2. Bachert C, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147:29–36.

CRSwNPの承認済み生物学的製剤：RCTデータの概要

デュピルマブ（抗IL-4R α ）¹

LIBERTY NP SINUS-24 (NCT02912468)
およびSINUS-52 (NCT02898454)、第III相



- 成人患者
- 重度のCRSwNP

N=724

NPSが24週
で改善

鼻づまり・鼻閉が
24週で改善

NPS

NCS/
NOS

SINUS-24、-2.06 ($p<0.0001$) SINUS-24、-0.89 ($p<0.0001$)
SINUS-52、-1.80 ($p<0.0001$) SINUS-52、-0.87 ($p<0.0001$)

デュピルマブとプラセボの比較

AROMA (NCT04959448)、第IV相

主要データ確定予定：2026年8月

オマリズマブ（抗IgE）²

POLYP 1 (NCT03280550) および
POLYP 2 (NCT03280537)、第III相



- 成人患者
- 両側鼻ポリープの持続とオマリズマブ投与可能な血清IgE値

N=265

NPSが24週で
改善

NCSが24週で
改善

NPS

NC
S

POLYP 1、-1.14 ($p<0.0001$) POLYP 1、-0.55 ($p=0.0004$)
POLYP 2、-0.59 ($p=0.0140$) POLYP 2、-0.50 ($p=0.0017$)

オマリズマブとプラセボの比較

EVEREST (NCT04998604)、第IV相

主要データ確定予定：2023年10月

メポリズマブ（抗IL-5）³

SYNAPSE (NCT03085797)、第III相



- 成人患者
- 再発、難治性、重度、両側鼻ポリープ

N=407

NPSが52週で
改善

鼻閉は49週から52週
にかけて改善

NPS

VAS

-0.73 ($p<0.0001$)

-3.14 ($p<0.0001$)

メポリズマブとプラセボの比較

MERIT (NCT04607005)、第III相

主要データ確定予定：2023年4月

CRSwNP、鼻ポリープを伴う慢性鼻副鼻腔炎；IgE、免疫グロブリンE；IL、インターロイキン；IL-4R α 、IL-4受容体アルファ；NCS、鼻閉スコア；NOS、鼻閉スコア；NPS、鼻ポリープスコア；RCT、無作為化比較試験；VAS、視覚アナログスケール。

1. Bachert C, et al. *Lancet*. 2019;394:1638–50; 2. Gevaert P, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146:595–605; 3. Han C, et al. *Lancet Resp Med*. 2021;9:1141–53.

識別子別の臨床試験：ClinicalTrials.gov（2022年1月28日にアクセス）。

CRSwNPの新たな生物学的製剤：RCTデータの概要

ベンラリズマブ（抗IL-5R α ）¹

OSTRO（NCT03401229）、第III相



N=413

- 成人患者
- 重度のCRSwNP
- 標準治療を受けても症候あり

NPSが40週で
改善



($P \leq 0.005$)

NBSが40週で
改善



($P \leq 0.005$)

ベンラリズマブ
とプラセボの比較

ORCHID

(NCT04157335)、
第III相

- 鼻ポリープを伴うECRSの成人
- 登録中（推定登録数：276）
- 主要データ確定予定：2023年9月

テゼペルマブ（抗TSLP）²

PATHWAY（NCT04851964）の事後解析、第IIb相



n=82

- N=550例の重症喘息成人患者
- 試験対象集団の15.2%に
鼻ポリープあり

52週で同等のAAER減少

CRSwNP



-75%

CRSsNP



-73%

テゼペルマブとプラセボ
の比較

WAYPOINT

(NCT04851964)、
第III相

- CRSwNPの成人
- 登録中（推定登録数：400）
- 主要データ確定予定2024年2月

AAER、年間喘息増悪率；CRSsNP、鼻ポリープを伴わない慢性副鼻腔炎；CRSwNP、鼻ポリープを伴う慢性副鼻腔炎；ECRS、好酸球性慢性鼻副鼻腔炎；IL-5R α 、IL-5受容体アルファ；NBS、鼻閉スコア；NPS、鼻ポリープスコア；RCT、無作為化比較試験、TSLP、胸腺間質性リンパ球新生因子。
1. Bachert C, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2021. doi:10.1016/j.jaci.2021.08.030; 2. Emson C, et al. *J Asthma Allergy*. 2021;14:91-9.
識別子別の臨床試験: ClinicalTrials.gov (2022年1月28日アクセス)。