ヌーカラ皮下注用100mg

製造販売承認申請書添付資料

第２部（モジュール２）CTDの概要（サマリー）

2.5.　臨床に関する概括評価

グラクソ・スミスクライン株式会社

Feb 10 2016 10:11:39

臨床に関する概括評価の目次

頁

2.5. 臨床に関する概括評価 1

2.5.1. 製品開発の根拠 1

2.5.1.1. 気管支喘息 1

2.5.1.2. 喘息の薬物療法 1

2.5.1.3. 重症喘息治療に対するアンメット・メディカル・ニーズ 2

2.5.1.4. メポリズマブの特徴・作用機序 3

2.5.1.5. 臨床データパッケージ 4

2.5.1.6. 海外における承認申請状況 8

2.5.1.7. 本邦で実施中の臨床試験 8

2.5.1.8. その他の適応症の開発 8

2.5.1.9. GCP の遵守 9

2.5.2. 生物薬剤学に関する概括評価 10

2.5.2.1. 背景及び外観 10

2.5.2.2. 生物薬剤学的特徴 10

2.5.3. 臨床薬理に関する概括評価 11

2.5.3.1. 薬物動態 11

2.5.3.2. 薬力学 11

2.5.3.3. PK に及ぼす民族的影響 12

2.5.3.4. 免疫原性 12

2.5.3.5. 心血管系に及ぼす影響 12

2.5.3.6. まとめ 12

2.5.4. 有効性の概括評価 14

2.5.4.1. 対象患者集団の選択、試験のデザイン及び評価項目 14

2.5.4.2. 有効性解析及び統計学的考察 17

2.5.4.3. 有効性の結果 17

2.5.4.4. 日本人におけるメポリズマブの有効性（民族的要因の影響の検討） 28

2.5.4.5. 有効性の結論 31

2.5.4.6. 臨床推奨用法・用量の設定根拠 32

2.5.5. 安全性の概括評価 36

2.5.5.1. はじめに 36

2.5.5.2. 曝露状況 37

2.5.5.3. 比較的よく見られる有害事象 37
2.5.5.4. 治験薬との因果関係がある有害事象 39
2.5.5.5. 臨床検査値 45
2.5.5.6. バイタルサイン及び心電図 46
2.5.5.7. 長期安全性 46
2.5.5.8. 部分集団における安全性 46
2.5.5.9. 安全性の結論 49
2.5.5.10. 妊娠 50
2.5.5.11. 離脱症状 51
2.5.5.12. 薬物乱用及び過量投与 51
2.5.5.13. 市販後の使用経験 51
2.5.5.14. 潜在的リスクの予防、軽減又は管理方法 51
2.5.6. ベネフィットとリスクに関する結論 52
2.5.6.1. ベネフィット 52
2.5.6.2. リスク 54
2.5.6.3. ベネフィットとリスクに関する民族的要因の影響 56
2.5.6.4. ベネフィットとリスクのまとめ 56
2.5.7. 参考文献 58

2.5.の略号等一覧

略号	内容
ACQ	ぜんそくの管理に関するアンケート
ACT	喘息コントロールテスト
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AQLQ	Asthma Quality of Life Questionnaire
AT	As Treated
ATS	米国胸部学会
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
BA	バイオアベイラビリティ
CEC	Clinical Endpoint Committee
CI	信頼区間
CL	クリアランス
Cmax	最高血漿中濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
COPD	慢性閉塞性肺疾患
CrCL	クレアチニンクリアランス
CSR	総括報告書
CV	変動係数
CVT	血栓塞栓性
CYP	チトクローム 450
EoE	好酸球性食道炎
ERS	欧州呼吸器学会
ESA	Ethnic Sensitivity Assessment
FAAN	Food Allergy and Anaphylaxis Network
FDA	米国食品医薬品局
FEV1	1 秒量
GCP	医薬品の臨床試験の実施の基準
GINA	Global Initiative for Asthma
hERG	human Ether-a-go-go Related Gene
HES	好酸球増加症候群
ICS	吸入ステロイド薬
IDMC	独立データモニタリング委員会
IgE	免疫グロブリン E
IgG	免疫グロブリン G
IL-4	インターロイキン 4
IL-5	インターロイキン 5
IL-13	インターロイキン 13
ISE	Integrated Summary of Efficacy
ISS	Integrated Summary of Safety
ITT	Intent-to-Treat
IV	静脈内投与
LABA	長時間作用性 β_2 刺激薬
LTRA	ロイコトリエン受容体拮抗薬
MCID	臨床的に意義のある差
MDP1	メポリズマブ製剤 1
MDP2	メポリズマブ製剤 2
MedDRA	ICH 国際医薬用語集

略号	内容
NIAID	National Institute of Allergy and Infectious Disease
OCS	経口ステロイド薬
OLE	オープンラベル延長投与試験
PCSA	Placebo controlled severe asthma study
PD	薬力学
PEF	最大呼気流量
PK	薬物動態
QOL	生活の質
QTc	補正した QT 間隔
RMP	Risk Management Plan
SABA	短時間作用性 β_2 刺激薬
SC	皮下投与
SD	標準偏差
SGRQ	呼吸器疾患に関する質問票
SMQ	MedDRA 標準検索式
SOC	器官別大分類
t1/2	半減期
Th2	ヘルパーT2 細胞
tmax	最高血漿中濃度到達時間
Vd	分布容積
Vss	定常状態における分布容積

2.5.　臨床に関する概括評価

2.5.1.　製品開発の根拠

2.5.1.1.　気管支喘息

気管支喘息（以下、喘息）は気道の慢性炎症、気道過敏性の亢進及び可逆性の気道閉塞を特徴とする多様な慢性肺疾患であり、国内外でその定義は同様である[GINA, 2014；JGL, 2012；JPGL, 2011]。世界で 3 億人が喘息に罹患していると推定されており[Bousquet, 2010]、日本における有症率は小児・成人共に 1960 年代では 1%程度であったものの、最近では小児で 10%以上、成人でも 6～10%程度まで増加していると推定されている[JGL, 2012]。

喘息の重症度分類は軽症間欠型、軽症持続型、中等症持続型、重症持続型に分類される。未治療の喘息患者はこの重症度に応じて治療が選択され、最終的には日常の喘息症状をコントロールするのに要した薬剤の種類と量を加味して喘息重症度を判断する[GINA, 2014；JGL, 2012]。

喘息の罹病率及び死亡率は多大な社会的負担及び経済的負担（直接的な医療費及び生産性の損失による間接的な損失等）となっている[Barnes, 1996]。また、コントロール不良な重症喘息患者は喘息患者集団全体の 5%に満たないとされているものの[Barnes, 1998]、これらの患者の予後は不良であり[Polosa, 2008]、その医療費は喘息関連医療費全体の約 50%を占めるとされている[Cisternas, 2003]。

重症喘息患者は好酸球性喘息フェノタイプを含む複合的なフェノタイプで構成される[Chung, 2014；竹村, 2014]。重症喘息患者を対象とした研究では、ステロイド薬による治療を受けても好酸球性気道炎症が持続する患者が半数を超えることが示されている[Wenzel, 2005；ENFUMOSA, 2003]。好酸球性炎症は血中及び組織中のいずれでも測定可能とされているが、最近の研究ではコントロール不良の喘息増悪型のフェノタイプにおいて、高用量 ICS 使用下での血中好酸球数の閾値を設定することにより明確に重症好酸球性喘息を特徴づけられることが報告されている[Pavord, 2012；Katz, 2014]。

2.5.1.2.　喘息の薬物療法

喘息の管理治療指針については、国内では喘息予防・管理ガイドライン（JGL）2012 が用いられており、欧米においては Global Initiative for Asthma（GINA）が広く使用されている。JGL 2012 で推奨されている喘息治療ステップを表 2.5.1-1 に示した。同ガイドラインでは 4 段階の治療ステップを設定しており、治療目標を達成するために喘息コントロールに応じて、ステップアップ又はステップダウンすることとされている[JGL, 2012]。またこの治療指針については小児患者においても同様である[GINA, 2014；JPGL, 2011]。

表 2.5.1-1　　JGL2012 における喘息治療ステップ

		治療ステップ 1	治療ステップ 2	治療ステップ 3	治療ステップ 4
長期管理薬	基本治療	吸入ステロイド（低用量）	吸入ステロイド（低～中用量）	吸入ステロイド（中～高用量）	吸入ステロイド（高用量）
		上記が使用できない場合は以下のいずれかを用いる LTRA テオフィリン徐放製剤 （症状が稀ならば必要なし）	上記で不十分な場合に以下のいずれか 1 剤を併用 LABA （配合剤の使用可 [5]） LTRA テオフィリン徐放製剤	上記に下記のいずれか 1 剤、あるいは複数を併用 LABA （配合剤の使用可 [5]） LTRA テオフィリン徐放製剤	上記に下記の複数を併用 LABA （配合剤の使用可） LTRA テオフィリン徐放製剤 上記のすべてでも管理不良の場合は下記のいずれかあるいは両方を追加 抗 IgE 抗体 [2] 経口ステロイド剤 [3]
	追加治療	LTRA 以外の抗アレルギー薬 [1]			
発作治療 [4]		吸入 SABA	吸入 SABA [5]	吸入 SABA [5]	吸入 SABA

[JGL, 2012]
LTRA=ロイコトリエン受容体拮抗薬、LABA=長時間作用性 β_2 刺激薬、SABA=短時間作用性 β_2 刺激薬
1. 抗アレルギー薬は、メディエーター遊離抑制薬、ヒスタミン H_1 拮抗薬、トロンボキサン A_2 阻害薬、Th2 サイトカイン阻害薬を指す。
2. 通年性吸入抗原に対して陽性かつ血清総 IgE 値が 30～700 IU/mL の場合に適用となる。
3. 経口ステロイド薬は短期間の間欠的投与を原則とする。他の薬剤で治療内容を強化し、かつ短期間の間欠投与でもコントロールが得られない場合は、必要最少量を維持量とする。
4. 軽度の発作までの対応を示す。
5. ブデソニド／ホルモテロール配合剤を長期管理薬と発作治療薬の両方に使用する方法で薬物療法を行っている場合には、ブデソニド／ホルモテロール配合剤を発作治療に用いることもできる。長期管理と発作治療をあわせて 1 日 8 吸入までとするが、一時的に 1 日合計 12 吸入（ブデソニドとして 1920 μg、ホルモテロールフマル酸水和物として 54 μg）まで増量可能である。ただし、1 日 8 吸入を超える場合は速やかに医療機関を受診するよう患者に説明する。

GINA においても喘息の重症度に応じた 5 つのステップからなる段階的薬物治療が採用されており[GINA, 2014]、その治療指針は JGL 2012 と同様である。

2.5.1.3.　　重症喘息治療に対するアンメット・メディカル・ニーズ

近年、多くの喘息患者は国内外のガイドラインにおいて推奨されている段階的薬物治療[GINA, 2014；NIH, 2007；JGL, 2012]によりコントロール可能になり、喘息死も減少した。しかし、一部の重症喘息患者ではガイドラインに規定された適切な薬物療法にもかかわらずコントロールが不良で喘息増悪を繰り返すため生活の質が低下し、多くの場合、喘息増悪に対して全身性ステロイド薬による治療が必要となり、入院を必要とすることもある。

ステロイド薬はあらゆる重症度の持続型喘息に対して、最も有効な抗炎症薬と考えられている[GINA, 2014；JGL, 2012]。重症喘息に関する米国胸部学会／欧州呼吸器学会（ATS/ERS）タスクフォースは、経口ステロイド薬（OCS）連日使用又はオマリズマブの追加を試みる前に、高用量 ICS によるコントロールを試みるべきであると勧告している[Chung, 2014]。OCS の定期使用による副作用は十分に認識されており、OCS による短期的な治療に

より緑内障、体液貯留、血圧上昇、気分変動、体重増加などのリスクが高まる。また、OCSの長期的な治療により、成長抑制[JPGL, 2011]、白内障、糖尿病、感染症、骨粗鬆症、骨折、月経不順、副腎ホルモンの産生抑制及び皮膚菲薄化のリスクが高まる[Manson, 2009]。喘息患者では、十分なデータが得られていないものの、リウマチ性炎症疾患等を対象とした研究では、prednisoneを使用した場合、高血圧、糖尿病及び感染症の発生率、並びに死亡率が上昇することが示されている[Laan, 1993；Pincus, 1994；Kirwan, 1995；Svensson, 2005；Wassenberg, 2005；Caplan, 2007；Bakker, 2012；Buttgereit, 2013]。これらの理由から医師及び患者は喘息コントロールを目的としたOCSの定期使用に消極的である。ステロイド減量効果のある既存薬を用いた研究（メトトレキサート[Shiner, 1990；Davies, 2000]、シクロスポリン[Lock, 1996；Nizankowska, 1995]、経口金製剤[Evans, 2001]等）では、OCS減量効果はわずかで一貫性がなく、かつ毒性が高いことが示されているため現行のガイドラインではこれらの薬剤の使用は推奨されていない[GINA, 2014；JGL, 2012]。

オマリズマブは、遺伝子組換えヒト化抗ヒトIgEモノクローナル抗体であり、JGL 2012治療ステップ4及びGINA治療ステップ5（アレルギー性喘息に対する上乗せ治療）で使用が推奨されている。しかし、重症喘息患者のうち、通年性吸入抗原に対して陽性であることに加え、体重及びIgE濃度が一定範囲内であることに基づき投与されるため投与対象は一部の患者となる[Normansell, 2014]。

以上のように、一部の重症喘息患者ではガイドラインに規定された適切な薬物療法にもかかわらずコントロールが不良である。また、OCSの安全性プロファイルに懸念があること及びオマリズマブが適応となる重症喘息患者が限定されていることから、重症喘息患者では喘息増悪頻度及び全身性ステロイド薬への依存度を低減するための治療選択肢は非常に限られている。従って、この少数の喘息患者集団においては全身性ステロイド薬による副作用を伴わない、よりよい治療選択肢に対するアンメット・メディカルニーズが依然として高い。

2.5.1.4.　メポリズマブの特徴・作用機序

メポリズマブ（遺伝子組換え）（SB-240563）（以下、メポリズマブ）は血中及び組織中好酸球を調節する主なサイトカインであるヒトインターロイキン5（IL-5）に高い特異性及び親和性で結合するヒト化モノクローナル抗体（IgG1、κ）である。気道の好酸球性炎症は、喘息病態において中心的な役割を果たし[Seminario, 1994；Rothenberg, 1998；Wardlaw, 2000；Cohn, 2004]、好酸球性炎症はヘルパーT2（Th2）細胞が産生するサイトカイン（IL-5、IL-4及びIL-13等）により亢進する。IL-5の産生亢進は喘息を含む様々な好酸球性疾患の患者で報告されている[Robinson, 1992；Sur, 1995]。メポリズマブはIL-5を標的とすることにより、好酸球表面に発現するIL-5受容体複合体のα鎖にIL-5が結合するのを阻止し、IL-5のシグナル伝達、並びに末梢血中及び組織中好酸球の産生亢進を阻止する。

これまでに好酸球減少により健康状態へ悪影響が生じないことが示されている[Gleich, 2013]。また、免疫不全症又はIgGを介する好酸球前駆細胞の破壊により好酸球が減少している患者においては、好酸球減少に関連する異常は認められていない。

従って、メポリズマブによりIL-5を阻害する治療は最適な標準的治療にもかかわらずコントロール不良である好酸球性炎症を伴う重症喘息患者に対して、標準治療へ上乗せ投与す

ることで好酸球数減少により重要な臨床的ベネフィットをもたらす標的治療となりうると考え、開発に着手した。

2.5.1.5.　臨床データパッケージ

2.5.1.5.1.　国際共同開発における臨床開発プログラム

重症好酸球性喘息の適応に係るメポリズマブの海外の承認申請に用いた臨床試験一覧を表2.5.1-2 に示す。これらの試験により以下の項目を明らかにすることを目的とした。

- 市販予定製剤の用法・用量
- 静脈内投与及び皮下投与した時の薬物動態（PK）、バイオアベイラビリティ、有効性及び安全性の比較
- 血中好酸球に対する薬力学的作用（PD）
- 治療応答を予測するための臨床的指標及び血中バイオマーカー
- 臨床的に重要な喘息増悪の減少効果［第 IIb/III 相臨床試験（MEA112997 試験）及び国際共同第 III 相臨床試験（MEA115588 試験）の主要評価項目］
- OCS の減量効果［第 IIIa 相臨床試験（MEA115575 試験）の主要評価項目］
- 喘息コントロール及び肺機能に対する効果
- QOL、並びに被験者／医師による治療応答に関する総合評価に対する効果
- 有害事象及び重篤な有害事象（注目すべき有害事象の評価を含む）
- オープンラベル延長試験（MEA115661 及び MEA115666 試験）中に使用されたメポリズマブ製剤 2（MDP2）の安全性
- 免疫原性

表 2.5.1-2　　海外の承認申請に用いた臨床試験一覧

試験のタイプ	Phase	試験番号
臨床薬理試験		
軽症喘息患者を対象とした試験	IIa	SB-240563/001
軽症喘息患者を対象とした試験	I	SB-240563/035
アトピー型喘息患者を対象とした試験	II	SB-240563/036
用量設定試験（PK/PD）	IIa	MEA114092
軽症喘息患者を対象とした試験	II	SB-240563/017
健康被験者を対象とした試験	I	SB-240563/018
日本人健康被験者を対象とした試験	I	MEA115705
Proof-of-Concept 試験 [a]	IIa	CRT110184
	IIa	SB-240563/046
中等症喘息患者を対象とした試験	IIa	SB-240563/006
用量設定試験／喘息増悪評価試験	IIb/III	MEA112997
喘息増悪評価試験	III	MEA115588
OCS 減量試験	IIIa	MEA115575
オープンラベル延長試験	III	MEA115661
	III	MEA115666
好酸球増加症候群（HES）患者を対象とした試験	III	MHE100185
	III	MHE100901
	Compassionate Use Program	MHE104317
好酸球性食道炎（EoE）患者を対象とした試験	II	MEE103226
小児 EoE 患者を対象とした試験	I/II	MEE103219
アトピー性皮膚炎患者を対象とした試験	IIa	SB-240563/045

a. 医師主導型臨床試験

臨床薬理試験として健康成人又は軽症喘息患者を対象とした第 I 相試験（SB-240563/018、SB-240563/035 及び MEA115705 試験）及び第 II 相臨床試験（SB-240563/001 及び SB-240563/017 試験）を実施した。

中等症の喘息患者を対象とした第 II 相試験（SB-240563/006 試験）及びアトピー型喘息患者を対象とした第 II 相試験（SB-240563/036 試験）を実施した結果、本剤の喘息増悪に対する有効性が示唆された。その後、医師主導型喘息増悪評価試験（CRT110184 試験）及び医師主導型 OCS 減量試験（SB-240563/046 試験）2 試験が実施され、本剤が喘息増悪頻度の抑制及び OCS 減量に対して有用である可能性が示された[Haldar, 2009；Nair, 2009]。

これらの結果を踏まえ、好酸球性炎症を伴う重症難治性喘息を対象とした用量設定試験／喘息増悪評価試験（MEA112997 試験）を実施した。また用量設定試験（PK/PD）である MEA114092 試験を実施し、第 III 相臨床試験で検討する用法・用量を決定した。

第 III 相臨床試験として、12 歳以上の好酸球性炎症を伴う重症喘息患者を対象とした国際共同第 III 相試験（MEA115588 試験）及び OCS 減量試験（MEA115575 試験）を実施し、MEA115588 及び MEA115575 試験のオープンラベル延長試験（MEA115661 試験）、及び本適応が承認されるまでメポリズマブを投与する MEA112997 試験のオープンラベル延長試験（MEA115666 試験）を実施した。

メポリズマブは開発初期に静脈内投与を検討したが、患者及び医療従事者の負担軽減を図る目的で皮下投与の開発を進めることとした。重症好酸球性喘息患者を対象とした海外の申請用法・用量は、メポリズマブ 100 mg の 4 週間ごとの皮下投与である。

なお、MEA115661 及び MEA115666 試験の実施期間中、治験薬を変更し、1 バイアル当たりの含量を 250 mg（[redacted]）から 100 mg（[redacted]）に変更した。[redacted] から [redacted] へは製造工程の若干の変更を伴う（2.3.P.2.2.）。

2.5.1.5.2.　国内臨床データパッケージ

2.5.1.5.2.1.　民族的要因の影響

本邦における喘息の適応に係るメポリズマブの臨床開発データパッケージを構築するにあたり、メポリズマブの民族的要因の影響について評価した。以下に詳細を示した。

2.5.1.1.及び 2.5.1.2.に示したように喘息の定義及び治療指針は国内外で同様である。

また、日本人健康成人を対象とした第 I 相臨床試験（MEA115705 試験）を実施し、日本人におけるメポリズマブの安全性を検討するとともに、外国人（SB-240563/018 試験）と日本人との PK を比較した。その結果、日本人健康成人で問題となる安全性の所見は認められず、外国人と日本人でのメポリズマブの PK パラメータに明らかな民族差はみられないと考えられた（2.7.2.3.4.1.）。

このことから、MEA114092 及び MEA112997 試験の結果より選択した用法・用量である 100 mg 皮下投与（SC）及び 75 mg 静脈内投与（IV）を用いて、12 歳以上の好酸球性炎症を伴う重症喘息患者における有効性及び安全性を評価する国際共同第 III 相試験である MEA115588 試験及びそのオープンラベル延長投与試験である MEA115661 試験（100 mg SC のみ）に 12 歳以上の患者を対象として日本からも参加し、メポリズマブの有効性、安全性、PK 及び PD に対する民族的要因の影響について検討した。その結果、2.5.4.4.、2.5.4.6.2.1.及び 2.5.5.8.1.に示すように、メポリズマブ 100 mg SC 及び 75mg IV において日本人と全被験者集団の間でメポリズマブの有効性及び安全性に一貫性が認められ、PK 及び PD においても臨床的に意義のある差はないと考えられた。

これらのことから、国際共同試験を主体とする重症好酸球性喘息患者を対象とした本申請の臨床データパッケージから得られた有効性、安全性、PK 及び PD の結果は日本人にあてはめることが可能であると考えられた。

2.5.1.5.2.2.　臨床データパッケージ

本邦における気管支喘息の適応に係るメポリズマブの臨床開発データパッケージについては、医薬品医療機器総合機構との対面助言（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施、番号 P2575）における医薬品医療機器総合機構からの助言に基づき構築した（2.5.1.5.2.3.）。

2.5.1.5.2.1.に示したように、本申請の臨床データパッケージから得られた有効性、安全性、PK 及び PD の結果は日本人にあてはめることが可能であると考えられることから海外の承認申請に用いた臨床試験のうち 19 試験から構築した。19 試験の中で 7 試験（MEA114092、SB-240563/018、MEA115705、MEA112997、MEA115588、MEA115575 及び MEA115661 試験）を評価資料とした。有効性又は安全性の評価に用いた試験のうち、中等症の喘息患者を対象とした SB-240563/006 試験、日本から参加しなかったオープンラベル延長試験である MEA115666 試験及び喘息以外の適応症の 6 試験の計 8 試験を参考資料とした（表 2.5.1-3）。

以上のことから、表 2.5.1-3 に示した試験を用いて本邦におけるメポリズマブの気管支喘息の適応に係る承認申請のための臨床開発データパッケージとした。

表 2.5.1-3　　臨床薬理、有効性及び安全性の評価に用いた臨床試験

試験のタイプ	Phase	試験番号	評価/参考
臨床薬理試験			
日本人健康被験者を対象とした PK 試験	I	MEA115705	評価
健康被験者を対象とした BA 試験	I	SB-240563/018	評価
軽症喘息患者を対象とした PK 試験	IIa	SB-240563/001	参考
軽症喘息患者を対象とした PK 試験	I	SB-240563/035	参考
アトピー型喘息患者を対象とした PD 試験	II	SB-240563/036	参考
軽症喘息患者を対象とした PK 試験	II	SB-240563/017	参考
有効性／安全性評価試験			
中等症喘息患者を対象とした試験	IIa	SB-240563/006	参考
用量設定試験／喘息増悪評価試験	IIb/III	MEA112997	評価
喘息増悪評価試験	III	MEA115588[a, b]	評価
OCS 減量試験	IIIa	MEA115575	評価
オープンラベル延長投与試験	III	MEA115661[a]	評価
	III	MEA115666	参考
用量設定試験（PK/PD）	IIa	MEA114092[b]	評価
HES 患者を対象とした試験	III	MHE100185	参考
	III	MHE100901	参考
	Compassionate Use Program	MHE104317[c]	参考
EoE 患者を対象とした試験	II	MEE103226	参考
小児 EoE 患者を対象とした試験	I/II	MEE103219[b]	参考
アトピー性皮膚炎患者を対象とした試験	IIa	SB-240563/045[b]	参考

a. 日本人を含む国際共同試験
b. 薬物動態も評価した
c. Compassionate use study

2.5.1.5.2.3.　　規制当局による助言

本邦でのメポリズマブの気管支喘息の適応に係る開発計画において、本剤の開発戦略及び臨床開発データパッケージについて助言を得るため、医薬品医療機器総合機構と医薬品[redacted]相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施、番号 P2575）を行った。

医薬品医療機器総合機構からの助言の主な内容は以下のとおりであった。なお、本相談の議事録は 1.13.に添付した。

- 期待される成績が得られることを前提に提示された臨床データパッケージは受け入れ可能と考える。
- [redacted]で可能な限り[redacted]を取得することを考慮して、[redacted]である[redacted]に[redacted]を[redacted]、[redacted]は[redacted]ことでやむを得ないと考える。
- [redacted]の[redacted]の[redacted]のみならず、これに連動して[redacted]、[redacted]も[redacted]ことが示されることが、最低限必要と考える。

対面助言から得られたこれらの助言に関し、助言に基づいて[redacted]に[redacted]であった[redacted]についても[redacted]に[redacted]こととし、最終的に[redacted]計画を立案した。更にこれらの[redacted]のうち、[redacted]に[redacted]を[redacted]に[redacted]、[redacted]の[redacted]及び[redacted]を評価する計画を立案した。

2.5.1.6.　海外における承認申請状況

米国においては 12 歳以上の喘息患者に対して 2014 年 11 月に承認申請を行い、2015 年 11 月に承認を取得した。また、欧州においては、18 歳以上の喘息患者に対して 2014 年 11 月に承認申請を行い、2015 年 12 月に承認を取得した。（2015 年 12 月 3 日時点）（1.5.1.）

2.5.1.7.　本邦で実施中の臨床試験

本邦において、今回の承認申請で評価資料及び参考資料とした臨床試験を除き、[redacted]を対象とした[redacted]試験（[redacted]試験）に参加している。[redacted]試験は、[redacted]の[redacted]試験（[redacted]試験）を完了した患者のうち、[redacted]、あるいは[redacted]を有し、かつ[redacted]を対象とした[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]試験である。[redacted]、2.5.1.5.2.に示した[redacted]、[redacted]。

2.5.1.8.　その他の適応症の開発

2.5.1.8.1.　小児開発

2.5.1.8.1.1.　海外開発計画

2016 年 1 月時点における欧米の海外開発計画を下記に示す。

2.5.1.8.1.1.1.　米国

小児開発計画に関して米国食品医薬品局（FDA）と合意した。2014 年 11 月の承認申請では 12～17 歳及び成人（18 歳以上）に対して承認申請し、2015 年 11 月に承認を取得した。6～11 歳に対しては小児開発の猶予（deferral）が認められ、市販後に国際共同第 II 相臨床試験（200363 試験）を実施するよう要求された。本試験は現在実施中である。なお、6 歳未満については開発対象とはしない旨合意されている。

2.5.1.8.1.1.2.　欧州

小児開発計画に関して欧州医薬品庁と合意した。2014 年 11 月の承認申請では、成人（18 歳以上）のみを対象に申請した。6～11 歳の好酸球数上昇を呈する重症喘息患者を対象とし、主要目的として PK／PD を評価する 200363 試験を実施中であり、[redacted]及び[redacted]における[redacted]

[redacted]が[redacted]ことが確認された場合に[redacted]の[redacted]及び[redacted]の結果を[redacted]に[redacted]予定である。これらのデータ及び本申請時点で既に[redacted]、[redacted]及び[redacted]試験より得られている[redacted]を主体として、[redacted]（[redacted]）適応について追加申請を予定している。なお、[redacted]旨合意されている。

2.5.1.8.1.2.　国内開発計画

上記海外の開発計画を鑑み、日本人小児の好酸球性炎症を伴う重症喘息患者における PK、PD、安全性及び有効性データを取得するため本邦からも 200363 試験に参加している。（2016 年 1 月時点）

2.5.1.8.2.　喘息以外の適応症の開発

本邦において、喘息以外の対象疾患として、慢性閉塞性肺疾患及び好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の適応症でメポリズマブの開発を進めている（[redacted]年[redacted]月時点）。

2.5.1.9.　GCP の遵守

すべての試験は GCP に適合する標準手順書に従い実施された。すべての試験は、治験実施医療機関の治験審査委員会又は倫理委員会による承認のもとに行われた。インフォームド・コンセントが各被験者及び/又は代諾者から得られ、また試験はヘルシンキ宣言を遵守して実施された。試験の実施に先立ち規制当局の承認が必要な国では、承認を取得した。

2.5.2.　生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1.　背景及び外観

メポリズマブ（遺伝子組換え）（以下、メポリズマブ）は好酸球の増殖、分化、動員、活性化及び生存に中心的な役割を果たすヒトサイトカインであるインターロイキン 5（IL-5）に対するヒト化モノクローナル抗体（免疫グロブリン G1（IgG1）、κ、mAb）である。メポリズマブはヒト IL-5 に結合することで好酸球細胞表面に発現している IL-5 受容体複合体の α 鎖に IL-5 が結合するのを阻止し、シグナル伝達を妨げることが知られている。また、メポリズマブの IL-5 活性に対する中和作用により、好酸球の生産速度の低下及び生存期間の減少がみられ、好酸球数が減少することで好酸球が関与する病態に対して治療効果を示すと考えられる。

2.5.2.1.1.　製剤開発の経緯

メポリズマブ製剤の組成及び剤形は、臨床試験に使用した全含量のメポリズマブ製剤で同一である。非臨床試験及び初期臨床試験では 50 mg/バイアル、主要な試験（MEA112997、MEA115588 及び MEA115575 試験）では 250 mg/バイアル、第 III 相試験（MEA115661 及び MEA115666 試験）では 250 mg/バイアル及び 100 mg/バイアルを使用した。250 mg/バイアルの製剤と 100 mg/バイアルの製剤については、製造過程で同等性／同質性が確認されている。また、これらの製剤をヒトに投与した際の好酸球数の減少及び安全性に明らかな差異は認められていない。これらのことから、100 mg/バイアルと 250 mg/バイアルの製剤間のヒト生物学的同等性試験は実施していない。

2.5.2.2.　生物薬剤学的特徴

2.5.2.2.1.　皮下投与時のバイオアベイラビリティ

メポリズマブを喘息患者に皮下投与したときの吸収は良好であり、絶対的バイオアベイラビリティは 74～80%であった（2.7.1.2.1）。この結果は可溶性リガンドを標的とするモノクローナル抗体の予測値と一致している[Keizer, 2010]。また、注射部位（腹部、腕部及び大腿部）の絶対的バイオアベイラビリティ（それぞれ約 64、75 及び 71%）における差はわずかであった[Ortega, 2013]。

2.5.3.　臨床薬理に関する概括評価

海外及び国内で実施したメポリズマブ（遺伝子組み換え）（以下、メポリズマブ）の臨床薬理試験で得られた薬物動態（PK）及び薬力学（PD）の結果を以下に示す。

2.5.3.1.　薬物動態

メポリズマブの PK は用量比例性を示し、時間非依存的であった。メポリズマブを皮下投与時の吸収は良好であり、絶対的バイオアベイラビリティは 74～80%、最高濃度到達時間（tmax）は 4～8 日、分布相の半減期（t1/2）は 1～2 日であった。メポリズマブは血漿量と同程度の Vd（55～85 mL/kg）で血漿及び細胞間隙に分布し、全身の蛋白質分解酵素によって分解され、標的介在性のクリアランス経路を介さないと考えられた。メポリズマブのクリアランス（CL）は 1.9～3.3 mL/日/kg、終末相の t1/2 は約 20 日であった。メポリズマブを 4 週間毎に反復投与した際に蓄積率は約 2 となり、t1/2 が長いことと一致した（2.7.2.3.1.）。静脈内投与時のメポリズマブの PK は 1 次分布及び消失過程を含む 2-コンパートメントモデルで記述された。PK は試験間、疾患間及び人種間で差異が確認されず、小児 PK は成人 PK の成績から予測可能であると考えられた（2.7.2.3.1.2.4.2）。体重は CL 及び V1 に対して統計学的に有意な共変量であったが、体重が曝露量に及ぼす影響の臨床的意義は低く、特別な集団（体重、身長、年齢、性別、人種、試験実施国、対象疾患の状態、CrCL 及び肝機能）で投与量を調整する必要はないと考えられた。

メポリズマブは高分子（分子量：149.2 kD）のヒト化モノクローナル抗体であり、一般にモノクローナル抗体の消失に糸球体ろ過は関与しない。また、メポリズマブは肝組織以外にも体内に広範に分布する蛋白質分解酵素で分解されると考えられた。これらのことから、腎及び肝機能の変化はメポリズマブの消失に影響を及ぼさないと考えられた（2.7.2.3.1.2.4）。

メポリズマブの標的分子は IL-5 であり、IL-5 は好酸球の増殖、分化及び生存を促すことが知られている。IL-5 受容体が肝細胞に発現している報告は見い出せず、IL-5 活性の中和が CYP 及びトランスポーターの遺伝子発現に変化を及ぼす可能性は低いと考えられる（2.7.2.2.1.2.4）。また、メポリズマブの標的分子及び消失機序に加えて、750 mg までの静脈内投与時の安全性プロファイルから、薬物相互作用が発現する可能性は低いと考えられた。また、母集団 PK 解析の結果、高い頻度で併用投与される可能性が高い低分子薬（吸入及び経口コルチコステロイド等）がメポリズマブの曝露量に影響を及ぼす可能性は低く、これらの低分子薬の投与量の調整も必要ないと考えられた。

2.5.3.2.　薬力学

メポリズマブの投与により、血中好酸球数は持続的に減少し、その程度及び持続期間に用量依存性が確認された。その際、喀痰及び骨髄中の好酸球数の減少も確認され、血中好酸球数に非線形の用量反応性及び濃度反応性が認められた。バイオアベイラビリティで補正した用量反応性は投与経路の違い（静脈内及び皮下投与）で変化しなかった。PK/PD 試験（MEA114092 試験）では、皮下投与後の好酸球減少における ID50 及び ID90 はそれぞれ 11 及び 99 mg と考えられた（2.7.2.2.1.2.5）。メポリズマブの治療用量（100 mg の皮下投与）については、血中好酸球数に関する用量反応関係の検討に加えて、用量設定試験

（MEA112997 試験）の成績を踏まえて選択した。皮下投与での投与量は重症喘息の第 III 相試験（MEA115588 試験）で対応する 2 用量（75 mg 静脈内投与及び 100 mg 皮下投与）の血中好酸球数減少が同程度であることから、投与量の妥当性が確認された。

2.5.3.3.　PK に及ぼす民族的影響

日本人健康成人の第 I 相試験（MEA115705 試験）の PK パラメータを外国人健康成人の第 I 相試験（SB-240563/018 試験）の成績と比較した結果、PK パラメータに明らかな民族差はないと考えられた。また、成人及び青年期（12～17 歳）のコントロール不良な重症難治性喘息患者に 75 mg を静脈内投与、100 mg を皮下投与したときの母集団 PK を解析した結果、民族はメポリズマブの曝露量に対する共変量とは特定されず、PK パラメータに明らかな民族差はないと考えられた。

2.5.3.4.　免疫原性

メポリズマブを 1 回以上投与した後の抗メポリズマブ抗体の陽性例は 3%（28/893 例）であり、このうち 100 mg 皮下投与（260 例）では抗メポリズマブ抗体の陽性例は 6%（15/260 例）であった。抗体産生はほとんどが一過性であり、抗体価も低かった。また、中和抗体は 1 例のみで産生された。

以上のことから、メポリズマブの免疫原性が PK 及び PD（血中好酸球数で評価）に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。また、メポリズマブ投与後の抗体価と血中好酸球数との間に相関はみられなかった（2.7.2.4）。

2.5.3.5.　心血管系に及ぼす影響

高分子蛋白質であるメポリズマブは細胞膜を通過してイオンチャンネルの分子内ポアーに接近できる可能性が低いことから、hERG チャネルと相互作用する可能性は低いと考えられた。また、サル 6 ヵ月反復投与毒性試験で 100 mg/kg 静脈内投与群の心電図に影響は認められていない（2.6.2.6.2）。更に、SB-240563/001 試験、SB-240563/035 試験及び SB240563/018 試験で QTc と PK（Cmax 及び AUC）との間で相関は認められなかった。

以上のことから、メポリズマブは QT を延長する可能性は低いと考えられた。

2.5.3.6.　まとめ

- メポリズマブは IgG1 モノクローナル抗体であり、その PK プロファイルは可溶性リガンドを標的とする他のモノクローナル抗体と一致した。静脈内及び皮下投与後の PK はいずれも線形性及び投与量比例性を示し、時間非依存的であった。
- メポリズマブの標的分子は IL-5 であり、メポリズマブによる IL-5 活性の中和が CYP 及びトランスポーターの遺伝子発現に変化を及ぼす可能性は低いと考えられた。また、750 mg まで静脈内投与したときの安全性プロファイルから、薬物相互作用が発現する可能性は低いと考えられた。
- 母集団 PK 解析では、臨床的意義のある共変量は特定されず、特殊な集団で投与量を調整する必要はないと考えられた。

- MEA114092 試験では、静脈内投与から皮下投与への投与量換算の妥当性を支持する PK/PD データが得られた。本試験で血中好酸球数減少の用量反応関係が確認され、メポリズマブの治療用量を 100 mg 皮下投与と設定することは妥当であると考えられた。

2.5.4.　有効性の概括評価

本承認申請における喘息患者を対象としたメポリズマブの有効性は表 2.5.4-1 に示す臨床試験に基づいて評価する。

表 2.5.4-1　本承認申請におけるメポリズマブの有効性の評価に用いた臨床試験

試験のタイプ	Phase	試験番号	評価/参考
中等症喘息患者を対象とした試験	IIa	SB-240563/006	参考
用量設定試験［薬物動態（PK）／薬力学的作用（PD）］	IIa	MEA114092	評価
用量設定試験／喘息増悪評価試験	IIb/III	MEA112997	評価
喘息増悪評価試験	III	MEA115588[a]	評価
経口ステロイド（OCS）減量試験	IIIa	MEA115575	評価
オープンラベル延長試験	III	MEA115661[a]	評価
	III	MEA115666	参考

a. 日本人を含む国際共同試験

本概括評価ではメポリズマブの有効性について 2.5.4.3.で述べる。また、日本人が参加した MEA115588 試験の結果を用いてメポリズマブの有効性及び PD における民族的要因の影響を評価した結果を 2.5.4.4.に示す。なお、MEA115661 試験における日本人の結果を 2.5.4.4.に示す。日本人重症好酸球性喘息患者において推奨されるメポリズマブの用法・用量について 2.5.4.6.で述べる。

なお、有効性データの詳細な要約は、2.7.3.臨床的有効性に示す。

2.5.4.1.　対象患者集団の選択、試験のデザイン及び評価項目

2.5.4.1.1.　対象患者集団の選択

メポリズマブは、その作用メカニズムと血中及び組織中の好酸球数減少効果から、好酸球性炎症を伴う重症喘息患者を対象とすることが適切と考えられる。これらの患者を特定するため血中好酸球数の閾値を設定した。更に、好酸球性気道炎症のコントロールは肺機能又は症状の改善よりも喘息増悪の発現頻度の減少と直接関連するため[Green, 2002]、標準的治療［高用量吸入ステロイド（ICS）薬及びその他の長期管理薬を併用、経口ステロイド薬（OCS）の継続的使用の有無を問わない］にもかかわらず喘息増悪を繰り返すことを選択基準に設定した。以下に詳細を示す。

開発初期の段階に海外で実施した SB-240563/006 試験は、中用量 ICS を投与されていた中等症喘息患者集団を対象とした試験であり、血中又は喀痰中の好酸球数の閾値又は 2 回以上の喘息増悪の既往歴を選択・除外基準に設定しなかった（2.7.6. SB-240563/006 試験）。本試験では肺機能及び喘息症状におけるメポリズマブの有効性は限定的であった。しかし、本試験における喘息増悪の回数の総数は比較的少なかったものの、最高用量であるメポリズマブ 750 mg 静脈内投与（IV）群で喘息増悪の発現頻度がプラセボ群と比較して減少した。本試験の結果に基づき、メポリズマブ投与の臨床的ベネフィットが期待される集団を特定するため、以後の試験において喘息増悪の既往歴を有することを選択基準に設定した。

好酸球数増加（喀痰中好酸球数が 3%以上）を伴う気道炎症を呈し、かつ過去 1 年間に高用量 ICS 使用下で 2 回以上の喘息増悪の既往歴を有する重症喘息患者を対象とした医師主導型臨床試験において、喘息増悪の発現頻度がプラセボ群と比較して有意に減少した[Haldar, 2009]。

12 歳以上の好酸球性炎症を伴う重症喘息患者を対象とした MEA112997 試験においては選択基準として「血中好酸球数が 300/μL 以上、喀痰中好酸球数が 3%以上、呼気中一酸化窒素濃度が 50 ppb 以上、又は過去 12 ヵ月間に ICS 又は OCS の通常の維持用量の 25%以内の減量後に喘息コントロールが急速に悪化」を設定し、好酸球性気道炎症を伴う喘息患者を特定した。更に過去 1 年間に高用量 ICS 使用下で OCS を必要とする喘息増悪が 2 回以上認められることも選択基準に設定した。本試験の部分集団解析の結果、血中好酸球数がベースライン時に 150/μL 以上又は試験開始前 12 ヵ月間に 300/μL 以上が認められた患者で喘息増悪の発現頻度の減少量が大きかった（2.7.3.3.3.1.5.）。ベースライン時の末梢血中好酸球数が 150/μL 未満であり、かつ試験開始前 12 ヵ月間 300/μL 未満の患者ではメポリズマブの臨床的ベネフィットがみられなかったが、末梢血中好酸球数が組入れ時に 150/μL 以上、又は試験開始前 12 ヵ月間に 300/μL 以上であった患者では喘息増悪の発現頻度の減少が大きいことが示された。これらの結果に基づきその後に実施した MEA115588 及び MEA115575 試験で「末梢血中好酸球数が組入れ時に 150/μL 以上であること又は試験開始前 12 ヵ月間に 300/μL 以上が認められること」を選択基準に設定した。好酸球数の閾値の妥当性は MEA115588 及び MEA115575 試験において確認された。

2.5.4.1.2.　喘息増悪評価試験（MEA112997 及び MEA115588 試験）、OCS 減量試験（MEA115575 試験）及びオープンラベル延長試験（MEA115661 試験）のデザインと評価項目

MEA112997 試験は 12 歳以上の好酸球性炎症を伴う重症喘息患者を対象にメポリズマブ 75 mg、250 mg 及び 750 mg を 4 週間間隔で 52 週間静脈内投与した時の有効性及び安全性を評価する二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、用量設定試験であった。MEA115588 試験は 12 歳以上の好酸球性炎症を伴う重症喘息患者を対象にメポリズマブ 75 mg IV 及びメポリズマブ 100 mg 皮下投与（SC）を 4 週間間隔で 32 週間投与した時の有効性及び安全性を評価する二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較試験であった。
MEA115575 試験は全身性ステロイド薬投与中の 12 歳以上の好酸球性炎症を伴う重症喘息患者を対象にメポリズマブ 100 mg を 4 週間間隔で 24 週間の皮下投与した時の OCS 減量効果を評価する二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であった。MEA115661 試験は 12 歳以上の好酸球性炎症を伴う重症喘息患者を対象にメポリズマブ 100 mg を 52 週間皮下投与した時の安全性を検討する、MEA115588 及び MEA115575 試験のオープンラベル延長（OLE）試験であった。その他の臨床試験のデザインについては 2.7.3.1.2.に示した。

MEA112997 及び MEA115588 試験いずれにおいても有効性の主要評価項目は臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度であった。臨床的に重要な喘息増悪とは、経口／全身性ステロイド薬の使用、及び／又は入院及び／又は救急外来の受診が必要と判断された喘息の悪化と定義

した。治験責任（分担）医師が記録した喘息増悪については、喘息増悪に関連して朝の最大呼気流量（PEF）の変化、救済薬の使用、救済薬を必要とする喘息症状による夜間覚醒又は症状が認められることを確認した。

喘息増悪の評価期間について、MEA112997 試験は 52 週間の評価期間、MEA115588 試験は 32 週間の評価期間で実施した。評価期間について、メポリズマブの第 III 相試験（MEA115588 及び MEA115575 試験）開始時に発出されていた欧州におけるガイダンス（Clinical Investigation of Medicinal Products in the treatment of Asthma、CPMP/EWP/2922/01、2003 年 5 月施行）で喘息増悪を評価項目とする長期管理薬の試験期間の要件が 6 ヵ月以上と規定されていたことに基づき評価期間を設定した。

肺機能について、医療機関来院時にサルブタモール投与前後に FEV1 を測定し、また朝の PEF を毎日患者日記に記録させた。

MEA112997 試験では Asthma Quality of Life Questionnaire（AQLQ）を使用したが、MEA115588 及び MEA115575 試験では呼吸器疾患に関する質問票（SGRQ）[Jones, 1992]に変更した。喘息増悪を頻回に繰り返す重症喘息患者において表面的妥当性が AQLQ と比較して高いため SGRQ を選択した。SGRQ には喘息増悪を頻回に繰り返す重症喘息患者集団にとって意義のある「呼吸器症状」を具体的に質問する項目がある一方、AQLQ の項目（環境刺激など）は喘息増悪を頻回に繰り返す重症喘息患者集団では SGRQ ほど反応性が高くないと考えられている。また、SGRQ は喘息及び慢性閉塞性肺疾患（COPD）等の慢性気流制限を有する患者でその妥当性が確認されており、一連の呼吸器疾患及び重症度にわたり妥当性が確立されている[Jones, 1991]。更に喘息及び COPD いずれについても臨床的に意義のある最小変化量（MCID）が 4 ポイント以上の減少であることが確認されている[Jones, 2002]。重症喘息患者では、喘息増悪の既往歴の多い患者（2 回以上）及び少ない患者（2 回未満）の間で SGRQ の差が認められた[Kupczek, 2014]。また、コントロール不良な重症喘息患者を対象とした試験[de Carvalho-Pinto, 2012]では SGRQ の合計スコア及びドメインスコアがぜんそくの管理に関するアンケート（ACQ）及び喘息コントロールテスト（ACT）いずれにおいても強い相関を示したことも報告されている。これらのことより、SGRQ は構成概念妥当性を有し、かつ重症喘息患者で反応性を示すことを裏付けるエビデンスが得られている評価指標である。

喘息コントロールは ACQ-6 及び ACQ-5 [Juniper, 2005]により評価した。MEA112997 試験では ACQ-6 を用いたものの、その後の第 III 相臨床試験（MEA115588、MEA115575、MEA115661 及び MEA115666 試験）では ACQ-5 を使用しており、この変更に伴い主な評価対象が喘息症状となり救済薬使用に関する項目が削減となった。

被験者及び医師による治療応答に関する総合評価は、治験責任（分担）医師及び被験者による評価スケール［1（大幅に改善した）～7（大幅に悪化した）］を用いて別々に評価した。

MEA115575 試験の有効性の主要評価項目は OCS 投与量のベースラインからの減量率であった。OCS 維持療法を受けている重症喘息患者では全身性ステロイド薬の使用による副作用の発現リスクがある。医師主導型臨床試験[Nair, 2009]ではメポリズマブが prednisone 用量の減量に有効であり、かつ喘息増悪の予防、血中及び喀痰中好酸球数の減少、肺機能及び QOL を改善することが示された。多くの患者は最適な用量の OCS を使用しておらず必要量

より高用量を投与されており、高いプラセボ効果がみられる可能性があるため OCS の減量試験を計画・解析することは難しいと考えられる。このことから MEA115575 試験では患者が喘息コントロールに OCS を確実に必要としていることを確認するため、またその OCS の必要量を確認するため二重盲検期間前に OCS の最適化期間を設けた。このデザイン上の特徴により本試験では医師主導型臨床試験[Nair, 2009]及び他の OCS 減量試験[Davies, 2000; Evans, 2001; Lock 1996; Nizankowska, 1995; Shiner, 1990]と比較してプラセボ効果が低かった可能性が高いと考えられる。二重盲検期間中の OCS の減量は ACQ-5 により喘息コントロールが確認され、かつ減量が適切であると治験責任（分担）医師が判断した場合に限り可能とした。

2.5.4.2.　有効性解析及び統計学的考察

MEA112997 及び MEA115575 試験の有効性の解析対象集団は、いずれも Intent-to-Treat（ITT）集団（無作為割付けされ、治験薬が 1 回以上投与された被験者集団と定義）であった。MEA115588 試験の解析対象集団は Modified ITT 集団（無作為割付けされた治療と実際の治療が異なる場合、実際に受けた治療に基づいた被験者集団）であった。

MEA115661 及び MEA115666 試験の有効性の解析対象集団は、いずれも As Treated（AT）集団（メポリズマブが 1 回以上投与された被験者集団と定義）であった。

MEA112997 及び MEA115588 試験のメタアナリシスの解析対象集団は、無作為割付けされ、治験薬が 1 回以上投与された被験者集団で、実際に受けた治療に基づいた被験者集団であり、本解析対象集団をメタアナリシスの ITT 集団とした。

有効性に関する統計解析手法は 2.7.3.1.5.に示した。

2.5.4.3.　有効性の結果

2.5.4.3.1.　人口統計学的及びその他の基準値の特性

喘息増悪評価試験（MEA112997 及び MEA115588 試験）の大部分は白人（84%）であり、平均年齢は 49.3 歳（12～82 歳）であった。12～17 歳の被験者 26 例（2%）及び 65 歳以上の高齢者 105 例（9%）が含まれた。ヒスパニック／ラテン系の被験者の割合は 9%であった。スクリーニング前 12 ヵ月間の喘息増悪回数が 2 回以上である被験者の割合は 99.7%であった。また、半数以上の被験者（55%）でスクリーニング前 12 ヵ月間の喘息増悪回数が 3 回以上であった。スクリーニング前 12 ヵ月間に、入院及び／又は救急外来の受診を必要とする喘息増悪歴のある被験者の割合は 39%、入院を必要とする喘息増悪歴のある被験者の割合は 22%であった。喘息増悪評価試験の人口統計学的特性に、投与群間で大きな違いは認められなかった（2.7.3.3.1.2.1.）。

OCS 減量試験（MEA115575 試験）の大部分は白人（95%）であり、平均年齢は 49.9 歳（16～74 歳）であった。12～17 歳の被験者 2 例及び高齢者（65 歳以上）14 例が本試験に組み入れられた。ヒスパニック／ラテン系の被験者の割合は ITT 集団の 4%であった。いずれの群においても被験者の大半（プラセボ群 85%、メポリズマブ 100 mg SC 群 83%）で、スクリーニング前 12 ヵ月間に 1 回以上の喘息増悪が報告された。この期間中の喘息増悪の平

均発現頻度は、メポリズマブ 100 mg SC 群 3.3 件/年、プラセボ群 2.9 件/年であった（2.7.3.3.1.2.2.）。

2.5.4.3.2.　喘息増悪

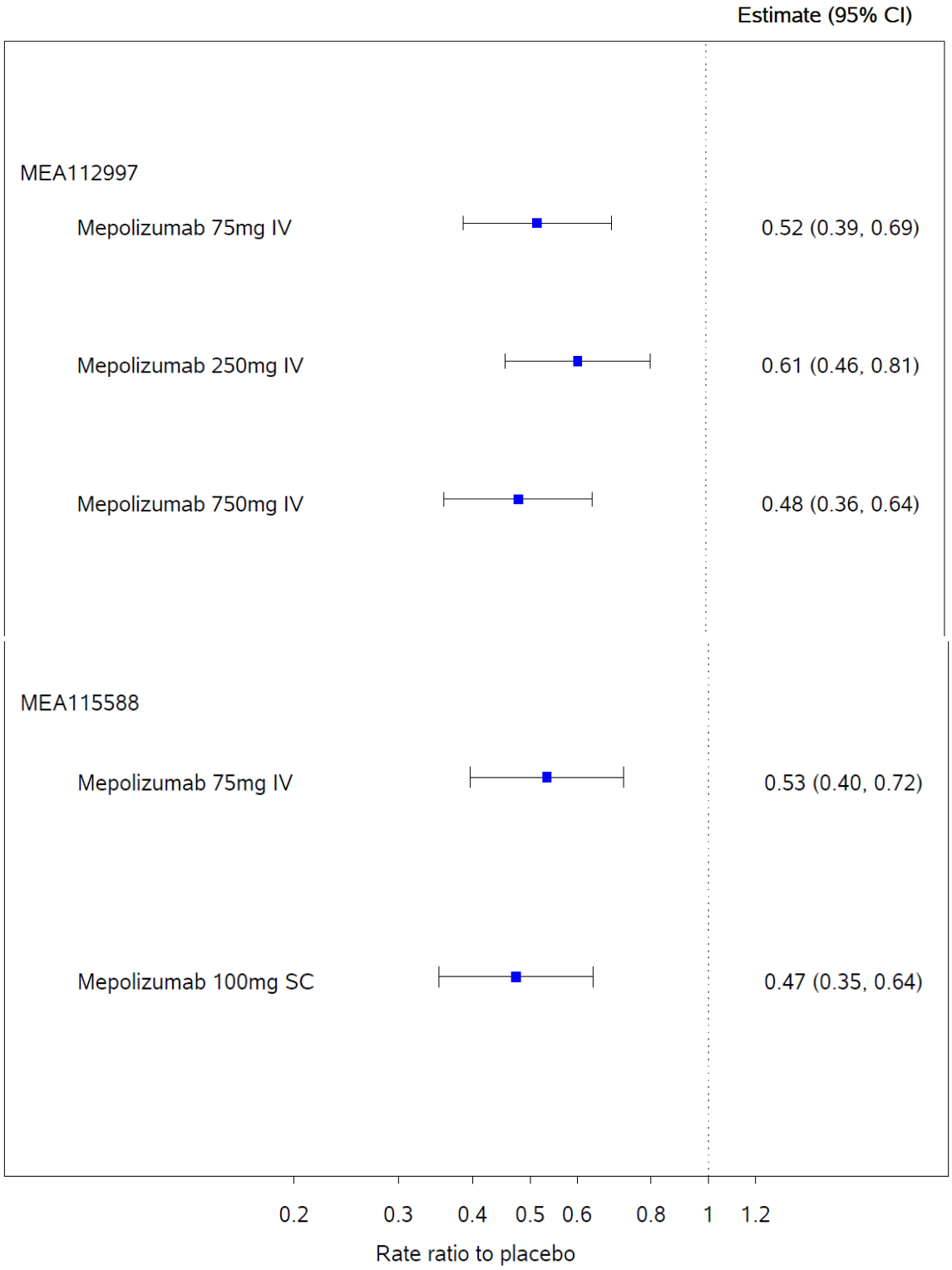
2.5.4.3.2.1.　臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度

MEA112997 試験では、臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度においてプラセボ群と比較してメポリズマブ 75 mg IV 群で 48%の減少が認められ、統計学的に有意（$p<0.001$）かつ臨床的に意義のある減少が認められた（図 2.5.4-1）。

MEA115588 試験では、臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度においてプラセボ群と比較してメポリズマブ 100 mg SC 群及びメポリズマブ 75 mg IV 群でそれぞれ 53%及び 47%の減少が認められ、投与経路にかかわらず統計学的に有意（$p<0.001$）かつ臨床的に意義のある減少が認められた（図 2.5.4-1）。

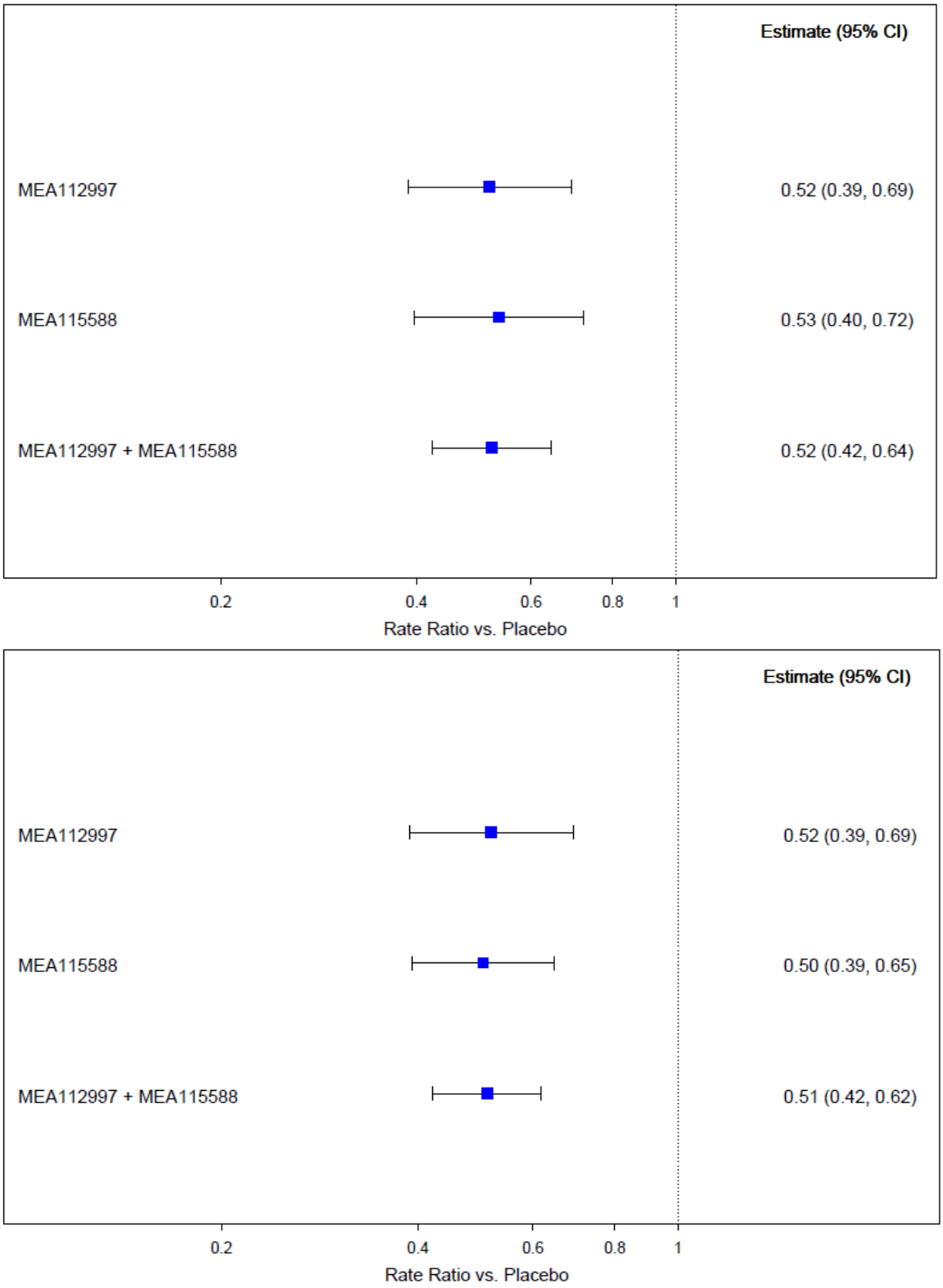
MEA112997 及び MEA115588 試験のメタアナリシスにおいて、MEA115588 試験のメポリズマブ 100 mg SC 群と同様にメポリズマブ 100 mg SC／メポリズマブ 75 mg IV 群（併合群）でプラセボ群と比較して臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度の減少が確認された（49%の減少、$p<0.001$）（図 2.5.4-2）。

MEA115588 試験で、欠測値が臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度に及ぼす影響を検討するために感度分析を実施した結果、すべての感度分析において、臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度の統計学的に有意な減少（プラセボ群との比較）が認められ（$p<0.001$）、頑健性が示された（2.7.3.3.2.1.1.1.）。



Data Source: ISE Figure 3.001, Figure 3.002
Note: Horizontal bars represent 95% confidence intervals

図 2.5.4-1　臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度のプラセボ群との比
（MEA112997 及び MEA115588 試験、ITT 集団）



Data Source: ISE Figure 3.001, ISE Figure 3.002
Note: Horizontal bars represent 95% confidence intervals.

図 2.5.4-2　臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度のプラセボ群との比（MEA112997、MEA115588 試験及びメタアナリシス、ITT 集団）
（上：75 mg IV vs. Placebo；下：75 mg IV/100 mg SC vs. Placebo）

MEA112997 試験の Post-hoc 解析として、MEA115588 試験で用いたスクリーニング時の血中好酸球数の基準（スクリーニング前 12 ヵ月以内の血中好酸球数が 300/μL 以上、又はスクリーニング時の血中好酸球数が 150/μL 以上）を用いて喘息増悪の発現頻度を評価した結果、メポリズマブ全用量群のプラセボ群に対する臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度の減少は、血中好酸球数の基準に該当した被験者及び該当しなかった被験者でそれぞれ 51%及び 10%であり、同基準に該当しなかった被験者と比較して該当する被験者集団で高かった（2.7.3.3.3.1.5.）。これらの結果より対象患者の選択における血中好酸球数の基準の妥当性が支持された。

MEA115575 試験では、OCS 維持用量を減量しつつ喘息増悪の発現頻度の減少が認められた。メポリズマブ 100 mg SC 群ではプラセボ群と比較して臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度が 32%減少した（オッズ比：0.68、95%信頼区間：0.47～0.99、p=0.042）（2.7.3.3.2.1.2.1.）。本試験では、喘息増悪に関する既往歴を組入れ基準に設定しなかったが、試験開始前 12 ヵ月間に 1 回以上の喘息増悪があった被験者の割合は 84%（平均値 3.1 回）、2 回以上の喘息増悪があった被験者の割合は 67%であり、この試験対象集団は全身性ステロイド薬を含む最大限の喘息治療を実施していたにもかかわらずコントロール不良な患者集団であった。

2.5.4.3.2.2.　入院又は救急外来の受診を必要とする喘息増悪の発現頻度

MEA115588 試験において、入院又は救急外来の受診を必要とする喘息増悪の発現頻度はメポリズマブ 100 mg SC 群ではプラセボ群と比較して 61%減少し（p=0.015）、MEA112997 及び MEA115588 試験のメポリズマブ 75 mg IV 群ではプラセボ群と比較してそれぞれ 60%及び 32%減少した（p=0.011 及び p=0.299）。

MEA115588 及び MEA112997 試験のメタアナリシスにおいて、入院又は救急外来の受診を必要とする喘息増悪の発現頻度はメポリズマブ 100 mg SC／メポリズマブ 75 mg IV 群で MEA115588 試験のメポリズマブ 100 mg SC 群と同様の減少が認められた（2.7.3.3.2.1.1.2.）。

2.5.4.3.2.3.　入院を必要とする喘息増悪の発現頻度

MEA115588 試験において、入院を必要とする喘息増悪の発現頻度はメポリズマブ 100 mg SC 群ではプラセボ群と比較して 69%減少し（p=0.034）、MEA112997 及び MEA115588 試験のメポリズマブ 75 mg IV 群ではプラセボ群と比較していずれも 39%減少した（p=0.214 及び p=0.334）。

MEA115588 及び MEA112997 試験のメタアナリシスの結果から、入院を必要とする喘息増悪の発現頻度はメポリズマブ 100 mg SC／メポリズマブ 75 mg IV 群でプラセボ群と比較して 50%減少した（p=0.018）（2.7.3.3.2.1.1.3.）。

2.5.4.3.2.4.　臨床的に重要な喘息増悪の初回発現までの期間

MEA115588 試験において、臨床的に重要な喘息増悪の初回発現までの期間はメポリズマブ 100 mg SC 群でプラセボ群と比較して有意に延長した。Week 32（治療期間終了）までに臨床的に重要な喘息増悪が発現する確率が低く（メポリズマブ 100 mg SC 群 32.8%、プラセ

ボ群 56.4%、ハザード比 0.44、95%信頼区間 0.32～0.60、p<0.001）、メポリズマブ 75 mg IV 群（37.2%）と同程度であった（2.7.3.3.2.1.1.4.）。

MEA112997 試験では、臨床的に重要な喘息増悪の初回発現までの期間は、メポリズマブ 75 mg IV 群でプラセボ群と比較して延長した。Week 32 までに臨床的に重要な喘息増悪が発現する確率はメポリズマブ 75 mg IV 群 38.2%、プラセボ群 60.4%であった（ハザード比 0.45、95%信頼区間 0.33～0.61、p<0.001）（2.7.3.3.2.1.1.4.）。

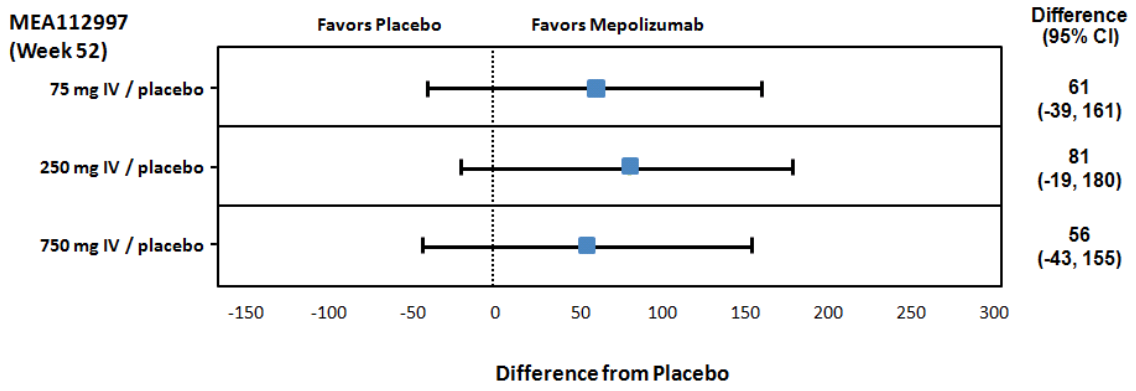
2.5.4.3.2.5.　対象集団の部分集団における喘息増悪の発現頻度

喘息増悪評価試験（MEA112997 及び MEA115588 試験）の臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度について、性別、年齢、人種、地域、ベースラインの好酸球数及び体重の部分集団解析について、メタアナリシスのデータを用いて解析を実施した結果、いずれの部分集団解析でもプラセボに対する有効性が確認された（2.7.3.3.3.）。

2.5.4.3.3.　肺機能

2.5.4.3.3.1.　気管支拡張薬投与前の FEV1

MEA112997 試験では、Week 52 における気管支拡張薬投与前の FEV1 のベースラインからの変化量において、メポリズマブ 75 mg IV 群でプラセボ群と比較してわずかな増加が認められた（図 2.5.4-3）。52 週間の治療期間終了時で、メポリズマブ 75 mg IV 群における気管支拡張薬投与前の FEV1 のベースラインからの変化量のプラセボ群に対する差は 61 mL（95%信頼区間：-39～161）であり、統計学的に有意でなかった（2.7.3.3.2.2.1.1.）。

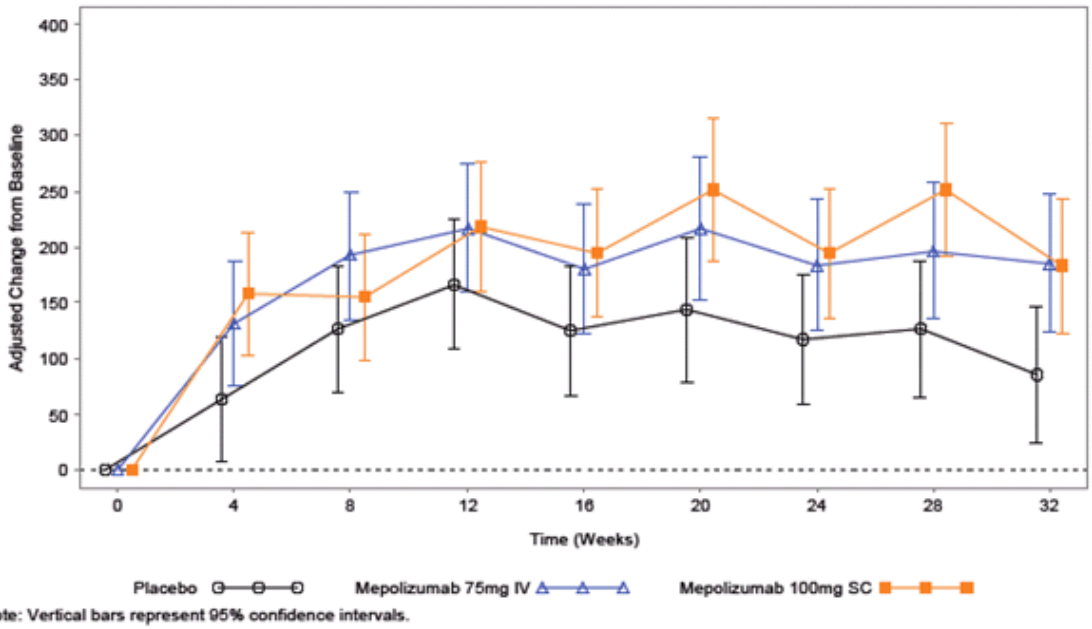


Data Source: ISE Table 3.048
Note: Horizontal bars represent 95% CIs

図 2.5.4-3　Week 52 における気管支拡張薬投与前の FEV1（mL）のベースラインからの変化量（MEA112997 試験、ITT 集団）

MEA115588 試験ではプラセボ群と比較してメポリズマブ群で FEV1 の改善が試験期間を通して認められた（図 2.5.4-4）。32 週間の治療期間終了時におけるメポリズマブ 75 mg IV 群及びメポリズマブ 100 mg SC 群の気管支拡張薬投与前の FEV1 のベースラインからの変化量のプラセボ群に対する差は、それぞれ 100 mL（95%信頼区間：13～187；p=0.025）及び

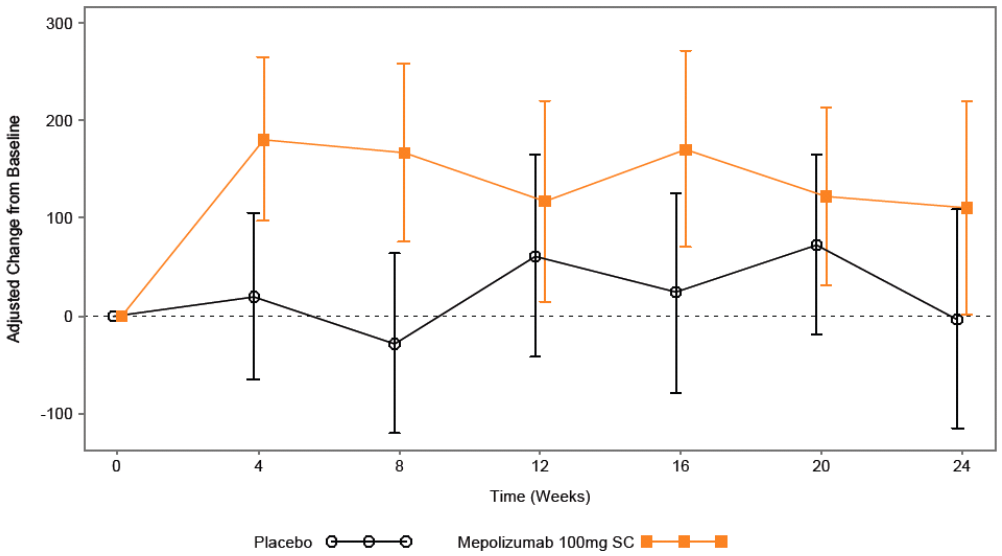
98 mL（95%信頼区間：11～184；p=0.028）であった（2.7.3.3.2.2.1.1.）。この重症喘息患者集団は喘息罹患期間が長く、高用量 ICS 及び／又は OCS を含めて最大限の標準的治療を受けていることを勘案すると、これらの変化は臨床的に意義があると考えられる。



Data Source: MEA115588 CSR Figure 6.11
Note: Vertical bars represent 95% CIs

図 2.5.4-4　気管支拡張薬投与前の FEV1（mL）のベースラインからの変化量に関する反復測定解析（MEA115588 試験、Modified ITT 集団）

MEA115575 試験においても同様に、プラセボ群と比較してメポリズマブ 100 mg SC 群で FEV1 の改善が試験期間を通して認められた（図 2.5.4-5）。24 週間の治療期間終了時には気管支拡張薬投与前の FEV1 のベースラインからの変化量のプラセボ群に対する差は 114 mL（95%信頼区間：-42～271；p=0.151）であった（2.7.3.3.2.2.1.2.）。



Note: Vertical bars represent 95% confidence intervals.

Data Source: MEA115575 CSR Figure 6.08

図 2.5.4-5　　気管支拡張薬投与前の FEV1（mL）のベースラインからの変化量に関する反復測定解析（MEA115575 試験、ITT 集団）

2.5.4.3.3.2.　　朝の PEF

MEA115588 及び MEA115575 試験において 4 週間毎の朝の PEF のベースラインからの改善が認められ、肺機能の改善が支持された。

MEA115588 試験ではメポリズマブ 100 mg SC 群及びメポリズマブ 75 mg IV 群で投与期間における朝の PEF のベースラインから変化量はそれぞれ 14.9～32.3 L/min 及び 12.0～25.0 L/min の増加が認められたのに対し、プラセボ群では-1.5～8.1 L/min であった（2.7.3.3.2.2.2.1.）。

MEA115575 試験でも同様にメポリズマブ 100 mg SC 群で 14.0～20.4 L/min の増加が認められたのに対し、プラセボ群では-2.5～4.1 L/min であった（2.7.3.3.2.2.2.2.）。

MEA112997 試験では、プラセボ群と比較してメポリズマブ 75 mg IV 群における朝の PEF の改善（10 L/min 未満）は統計学的に有意ではなかった（2.7.3.3.2.2.2.1.）。

2.5.4.3.4.　　ヘルスアウトカムズ

2.5.4.3.4.1.　　SGRQ

MEA115588 及び MEA115575 試験では SGRQ を使用した。

MEA115588 試験で、Week 32 における SGRQ 総スコアについて、メポリズマブ 75 mg IV 群及びメポリズマブ 100 mg SC 群とプラセボ群の差は、それぞれ-6.4（95%信頼区間：-9.7～-3.2）及び-7.0（95%信頼区間：-10.2～-3.8）であり、メポリズマブ 75 mg IV 群及びメポリズマブ 100 mg SC 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた（いずれも $p<0.001$）（2.7.3.3.2.3.1.1.）。

MEA115575 試験では Week 24 における SGRQ 総スコアについて、プラセボ群との差は

-5.8（95%信頼区間：-10.6～-1.0；p=0.019）であり、メポリズマブ 100 mg SC 群でプラセボ群に対して統計学的に有意な改善が認められた（2.7.3.3.2.3.1.2.）。

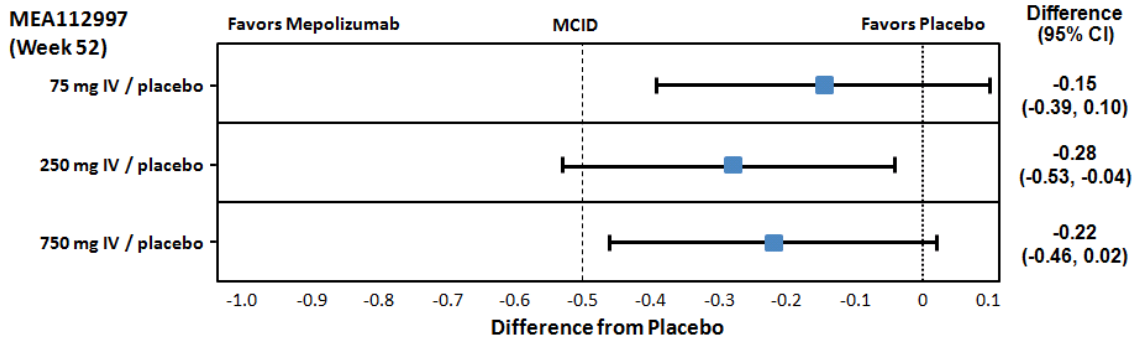
いずれの試験においても治療期間終了時の投与群間差は SGRQ 総スコアの MCID（4.0 以上の減少[Jones, 1994; Jones, 2002]）を上回った。

2.5.4.3.4.2.　ACQ スコア

MEA112997、MEA115588 及び MEA115575 試験において、ベースラインの ACQ スコアは 1.5 以上であり、標準的治療を受けても喘息コントロールが不良であったことが示された。

投与期間終了時の ACQ-5 スコアは、MEA115588 及び MEA115575 試験においてメポリズマブ群で改善が認められ、MEA115588 試験ではプラセボ群との差が MCID（0.5 以上の減少）と同様であった。また、MEA115575 試験ではプラセボ群との差が MCID を上回った。

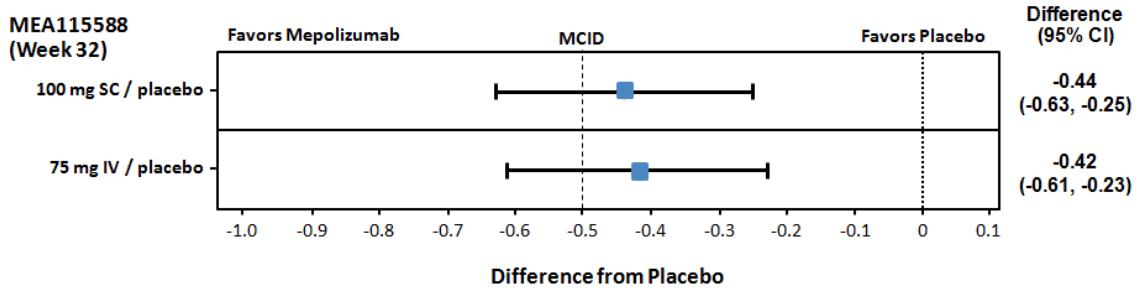
MEA112997 試験では ACQ-6 スコアにおいて、Week 52 にメポリズマブ 75 mg IV 群でプラセボ群を上回るわずかな改善が認められたが（図 2.5.4-6）、プラセボ群との統計学的な有意差は認められなかった（2.7.3.3.2.3.2.1.）。



Data Source: ISE Table 3.057
Note: Horizontal bars represent 95% CIs

図 2.5.4-6　Week 52 における ACQ-6 スコアのベースラインからの変化量（MEA112997 試験、ITT 集団）

MEA115588 試験では ACQ-5 スコアにおいてメポリズマブ群で試験期間を通してプラセボ群を上回る改善が認められた（2.7.3.5.3.1.）。Week 32 におけるプラセボ群に対する差はメポリズマブ 100 mg SC 群及びメポリズマブ 75 mg IV 群でそれぞれ-0.44（95%信頼区間：-0.63～-0.25；p<0.001）及び-0.42（95%信頼区間：-0.61～-0.23；p<0.001）であり（図 2.5.4-7）、統計学的に有意な差が認められた（2.7.3.3.2.3.2.1.）。



Data Source: ISE Table 3.057
Note: Horizontal bars represent 95% CIs

図 2.5.4-7　Week 32 における ACQ-5 スコアのベースラインからの変化量（MEA115588 試験、Modified ITT 集団）

MEA115575 試験では Week 24 における ACQ-5 のベースラインからの変化量においてメポリズマブ 100 mg SC 群でプラセボ群と比較して改善が認められた。投与群間差は-0.52（95%信頼区間：-0.87～-0.17）であり、統計学的に有意な差が認められた（p=0.004）（2.7.3.3.2.3.2.2.）。

2.5.4.3.4.3.　医師／被験者による治療応答に関する総合評価

MEA112997、MEA115588 及び MEA115575 試験において、医師及び被験者による治療応答に関する総合評価で改善が認められた。

各試験の治療期間終了時には、医師及び被験者による治療応答に関する総合評価のいずれにおいても、改善（「大幅に改善した」又は「改善した」と判定）を示した被験者の割合が、メポリズマブ 100 mg SC 群及びメポリズマブ 75 mg IV 群でプラセボ群を上回った（MEA115588 で p≤0.003、MEA115575 試験で p≤0.002 及び MEA112997 試験で p≤0.003）（2.7.3.3.2.3.3.1.及び 2.7.3.3.2.3.3.2.）。

MEA112997 試験では、Week 32 に認められた治験責任（分担）医師による治療応答に関する総合評価において、プラセボ群と比較したメポリズマブ 75 mg IV 群の改善は、Week 52（治療期間終了時点）まで持続した（2.7.3.3.2.3.3.1.）。

MEA115588 試験で Week 32 における被験者による治療応答に関する総合評価において、メポリズマブ 75 mg IV 群及びメポリズマブ 100 mg SC 群におけるオッズ比はそれぞれ 1.74（p=0.003）及び 2.98（p<0.001）であり、メポリズマブ群で明らかな改善が認められた（2.7.3.3.2.3.3.1.）。同様に、医師による治療応答に関する総合評価についてもメポリズマブ 75 mg IV 群及びメポリズマブ 100 mg SC 群におけるオッズ比はそれぞれ 2.10（p<0.001）及び 3.29（p<0.001）であった（2.7.3.3.2.3.3.1.）。

MEA115575 試験で Week 24 における被験者による治療応答に関する総合評価において、メポリズマブ 100 mg SC 群におけるオッズ比は 2.73（p=0.002）であり、メポリズマブ 100 mg SC 群で明らかな改善が認められた。同様に、医師による治療応答に関する総合評価についても、メポリズマブ 100 mg SC 群におけるオッズ比は 3.05（p<0.001）であった（2.7.3.3.2.3.3.2.）。

2.5.4.3.4.4.　AQLQ スコア

MEA112997 試験では AQLQ を使用した。

Week 52 における AQLQ スコアについて、メポリズマブ 75 mg IV 群でプラセボ群と比較して有意ではないものの、ベースラインからのわずかな増加［0.08（95%信頼区間：-0.16～0.32）］が認められた（2.7.3.3.2.3.4.1.）。

2.5.4.3.5.　OCS の減量

MEA115575 試験の主要評価項目である OCS のベースラインからの減量率において、プラセボ群と比較してメポリズマブ 100 mg SC 群で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差が認められた。Week 20～24 において喘息コントロールを維持した上での OCS 減量率がプラセボ群と比較してメポリズマブ 100 mg SC 群で大きかった（p=0.008）（2.7.3.2.2.1.）。

OCS 減量に関する副次評価項目の解析結果は、主要評価項目の結果と一貫性が認められた。

Week 20～24 に、OCS の 1 日投与量がベースラインから 50%以上減量した被験者の割合は、プラセボ群及びメポリズマブ 100 mg SC 群でそれぞれ 33%及び 54%であった（p=0.027）。OCS の 1 日投与量が 5.0 mg 以下に減量した被験者の割合は、プラセボ群及びメポリズマブ 100 mg SC 群でそれぞれ 32%及び 54%であった（p=0.025）。

OCS 投与量の完全な減量（100%）を達成した（OCS 投与量が 0 mg になった）被験者数は、メポリズマブ 100 mg SC 群 10 例（14%）及びプラセボ群 5 例（8%）であり、プラセボ群と比較してメポリズマブ 100 mg SC 群で多かったものの、被験者数が少なかったため、統計学的に有意な差は認められなかった。

OCS の 1 日投与量のベースラインからの減量率（中央値）はメポリズマブ 100 mg SC 群で 50.0%であったのに対し、プラセボ群で 0.0%であった（p=0.007）（2.7.3.3.2.4.1.）。

2.5.4.3.6.　血中好酸球数

MEA112997、MEA115588 及び MEA115575 試験では、メポリズマブ 100 mg SC 群又はメポリズマブ 75 mg IV 群において血中好酸球数の速やかな減少がみられ、ベースライン時の 250～290/μL から初回評価時（Week 4）では 40～60/μL まで約 80%減少した（2.7.3.3.2.5.1.及び 2.7.3.3.2.5.2.）。この減少作用は投与期間を通じて持続した。

メポリズマブの IL-5 に特異的な作用機序から、様々な宿主免疫反応の恒常性を維持できる程度の好酸球は残存すると考えられる。

MEA115661 試験では、先行試験（MEA115588 又は MEA115575 試験）でメポリズマブ群であった被験者における好酸球数が引き続き低値を示し、薬力学的作用が長期間持続することが示された。先行試験でプラセボ群であった被験者では、好酸球数において MEA115661 試験のベースラインからの減少が認められた。

MEA115661 及び MEA115666 試験の実施期間中、治験薬を変更し、1 バイアル当たりの含量を 250 mg（メポリズマブ製剤 1、MDP1）から 100 mg（メポリズマブ製剤 2、MDP2）に

変更した。MDP1 から MDP2 へは製造工程の若干の変更を伴う。データカットオフ日の [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに収集された血中好酸球数のデータを用いた併合解析において、MDP1 投与中の最終測定時と MDP2 投与中の初回測定時では血中好酸球数の幾何平均値に差は認められず（両測定値ともに 50/μL、MEA115666 及び MEA115661 試験の幾何平均比は 1.01）、これらの 2 種類の製剤は血中好酸球数への効果が同等であることが示された（2.7.3.3.2.5.3.）。

2.5.4.3.7.　長期投与時の有効性

MEA112997 及び MEA115588 試験では、それぞれメポリズマブ 75 mg IV 群での 52 週間の治療期間、並びにメポリズマブ 75 mg IV 群及びメポリズマブ 100 mg SC 群での 32 週間の治療期間を通してメポリズマブの有効性は持続し、効果の減弱は認められなかった。MEA115588 試験では、喘息増悪の発現頻度の減少、血中好酸球数の減少、FEV1 及び喘息コントロールの改善は治療期間を通して維持された。

MEA115661 試験では、年換算の喘息増悪の発現頻度、FEV1 及び ACQ-5 について、先行試験（MEA115588 及び MEA115575 試験）でメポリズマブ群に組み入れられた被験者で効果の持続が確認された。また、先行試験でプラセボ群に組み入れられた被験者では、先行試験のメポリズマブ群と同様に改善効果が認められ、治療期間を通して維持された（2.7.3.2.3.1.）。

2.5.4.4.　日本人におけるメポリズマブの有効性（民族的要因の影響の検討）

好酸球性炎症を伴う日本人重症喘息患者に対するメポリズマブの有効性及び PD について、本承認申請におけるメポリズマブの有効性評価に用いた試験から得られた結果より評価することの妥当性を示すため、本邦から参加した MEA115588 試験の結果を用いて、メポリズマブの有効性に関する民族的要因の影響について検討を行った。なお、MEA115661 試験における日本人の結果を本項に示す。

本項では日本の被験者集団を「日本人」、その他の地域の被験者集団を「日本人以外」とし、全体（全被験者）集団を「全被験者集団」と表記することとした。

2.5.4.4.1.　MEA115588 試験

2.5.4.4.1.1.　被験者集団

本試験に割り付けられ、かつ治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者は全被験者集団 576 例（メポリズマブ 75 mg IV 群で 191 例、メポリズマブ 100 mg SC 群で 194 例、プラセボ群で 191 例）及び日本人で 50 例（メポリズマブ 75 mg IV 群で 17 例、メポリズマブ 100 mg SC 群で 17 例、プラセボ群で 16 例）であり、全被験者集団に対する日本人の割合はいずれの投与群でも同程度であった（2.7.3.3.3.2.2.1.）。

2.5.4.4.1.2.　人口統計学的特性

日本人では全被験者集団と比較して年齢がやや高い等の傾向も認められ、人口統計学的特性に軽微な違いがいくつか認められたものの、全被験者集団とおおむね一致していた（2.7.3.3.3.2.2.1.3.）。

2.5.4.4.1.3.　有効性

好酸球性炎症を伴う重症喘息患者を対象として、メポリズマブ 75 mg を静脈内に又はメポリズマブ 100 mg を皮下に 4 週間間隔で投与した時の有効性を検討した。

主要評価項目である臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度で、日本人及び全被験者集団で一貫性が認められ、メポリズマブ 75 mg IV 群及びメポリズマブ 100 mg SC 群いずれにおいてもプラセボ群と比較して改善が認められた（表 2.5.4-2）。

表 2.5.4-2　臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度
（MEA115588 試験、日本人、日本人以外及び全被験者集団、Modified ITT 集団）

Rate of Clinically Significant Exacerbations (Primary Endpoint)	Placebo N=191	Mepolizumab 75 mg IV N=191	Mepolizumab 100 mg SC N=194
Japan			
n	16	17	17
Exacerbation Rate/Year	2.32	0.23	0.88
Comparison Mepolizumab vs. Placebo			
Rate Ratio (Mepolizumab/Placebo)	-	0.10	0.38
95% CI	-	0.02, 0.57	0.12, 1.18
Unadjusted p-value	-	0.010	0.094
Not-Japan			
n	175	174	177
Exacerbation Rate/Year	1.68	1.00	0.83
Comparison Mepolizumab vs. Placebo			
Rate Ratio (Mepolizumab/Placebo)	-	0.60	0.50
95% CI	-	0.44, 0.81	0.36, 0.67
Unadjusted p-value	-	<0.001	<0.001
Overall			
n	191	191	194
Exacerbation Rate/Year	1.74	0.93	0.83
Comparison Mepolizumab vs. Placebo			
Rate Ratio (Mepolizumab/Placebo)	-	0.53	0.47
95% CI	-	0.40, 0.72	0.35, 0.64
Unadjusted p-value	-	<0.001	<0.001
Adjusted p-value[1]	-	<0.001	<0.001

Data Source: MEA115588 CSR Table 6.04 (Overall), ESA MEA115588 Table 6.04 (Japan, Not-Japan)
Note: Analysis performed using a negative binomial model with covariates of treatment group, baseline maintenance OCS therapy (OCS vs. no OCS), region (Overall only), exacerbations in the year prior to the study (as an ordinal variable) and baseline % predicted FEV1 and with logarithm of time on treatment as an offset variable.
1.　p-values adjusted for multiplicity using the truncated Hochberg procedure with gamma parameter of 1. A closed testing procedure was used to provide strong control of type I error for multiplicity across treatment comparisons and primary and secondary endpoints (MEA115588 CSR Section 6.4).

副次評価項目である入院又は救急外来の受診を必要とする喘息増悪の発現頻度において、日本人でも全被験者集団と同様にメポリズマブ 75 mg IV 群及びメポリズマブ 100 mg SC 群いずれにおいてもプラセボ群と比較して臨床的に意義のある改善が認められた。

入院を必要とする臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度において、日本人でも全被験者集団と同様にメポリズマブ 75 mg IV 群及びメポリズマブ 100 mg SC 群いずれにおいてもプラセボ群と比較して臨床的に意義のある改善が認められた。

日本人における Week 32 の来院時における気管支拡張薬投与前の FEV1 のベースラインからの平均変化量において、プラセボ群、メポリズマブ 75 mg IV 群及びメポリズマブ 100 mg SC 群いずれにおいても増加が認められたものの、メポリズマブ群でプラセボ群に対する改善は認められなかった。日本人における FEV1 について更に検討するため Post-hoc 解析として平均変化量カテゴリー別の被験者数の分布を用いて評価した。その結果、Week 32 において気道可逆性判定のカットオフ値であり、明らかな肺機能の改善である 200 mL 以上の改善がみられた被験者は、プラセボ群 3 例（20%）に対してメポリズマブ 75 mg IV 群 6 例（43%）及びメポリズマブ 100 mg SC 群 7 例（47%）であった。なお、0 mL 超の悪化がみられた被験者はプラセボ群とメポリズマブ群でおおむね同程度であった。平均変化量カテゴリー別の被験者数の分布を用いた評価においては、日本人及び日本人以外でおおむね同様の傾向が認められた（2.7.3.3.3.2.3.1.2.）。

Week 29～32 における朝の PEF のベースラインからの平均変化量で、日本人の結果は全被験者集団の結果と同様の改善を示し、メポリズマブ 75 mg IV 群及びメポリズマブ 100 mg SC 群でプラセボ群と比較して臨床的に意義のある改善が認められた。

Week 32 における SGRQ 総スコアのベースラインからの平均変化量について、日本人の結果は全被験者集団の結果と同様の傾向を示した。日本人でも全被験者集団と同様にメポリズマブ 75 mg IV 群（-15.1）及びメポリズマブ 100 mg SC 群（-8.9）いずれにおいてもプラセボ群（-5.7）と比較して臨床的に意義のある改善が認められた。また、全被験者集団と同様に日本人ではいずれの投与群においてもプラセボ群と比較して SGRQ 総スコアの MCID を上回る改善が認められた。

Week 32 の ACQ-5 スコアのベースラインからの平均変化量について、日本人の結果は全被験者集団の結果と同様の傾向を示した。日本人でメポリズマブ 75 mg IV 群（-0.75）及びメポリズマブ 100 mg SC 群（-0.73）いずれにおいてもプラセボ群（-0.03）と比較して臨床的に意義のある改善が認められた。また、日本人ではいずれの投与群においてもプラセボ群と比較して ACQ スコアの MCID を上回る改善が認められた。

血中好酸球数減少効果については日本人及び全被験者集団で同様であった（2.7.3.3.3.2.3.1.4.）。

2.5.4.4.2.　MEA115661 試験

2.5.4.4.2.1.　被験者集団

全被験者集団について先行試験である MEA115588 又は MEA115575 試験を完了した合計 651 例が組み入れられ、治験薬が 1 回以上投与された。日本人については MEA115588 試験を完了した合計 43 例が組み入れられ、治験薬が 1 回以上投与された（2.7.3.3.2.3.1.及び 2.7.3.3.3.2.2.2.）。全被験者集団及び日本人ではそれぞれ 585 例及び 42 例が本試験を完了した（2.7.3.3.3.2.2.2.）。

2.5.4.4.2.1.1.　人口統計学的特性

日本人における人口統計学的特性はMEA115588試験とおおむね一致していた（2.7.3.3.3.2.2.2.）。

2.5.4.4.2.1.2.　有効性

年換算の喘息増悪の発現頻度について、日本人で全被験者集団と同様に改善が認められた（2.7.3.3.3.2.3.2.1.）。また、喘息増悪の発現頻度（発現回数別）について、日本人において全被験者集団と同様に半数以上の被験者で治療期間中に喘息増悪の発現は認められなかった（2.7.3.3.3.2.3.2.1.）。Week 52における気管支拡張薬投与前のFEV1のMEA115661試験のベースラインからの変化量は、日本人において先行試験（MEA115588試験）でプラセボが投与されていた被験者で-55 mL、先行試験でメポリズマブが投与されていた被験者で2 mLであった（2.7.3.3.3.2.3.2.2.）。Week 52におけるACQ-5スコアのMEA115661試験のベースラインからの変化量は、日本人において先行試験でプラセボが投与されていた被験者で-0.12、先行試験でメポリズマブが投与されていた被験者で0.06であった（2.7.3.3.3.2.3.2.3.）。血中好酸球数について日本人では全被験者集団と同様に先行試験でプラセボが投与されていた被験者のWeek 4の血中好酸球数にMEA115661試験のベースラインからの減少が認められ、その減少は治験期間を通じて維持された。先行試験でメポリズマブが投与されていた被験者では血中好酸球数はほとんど変化しなかった（2.7.3.3.3.2.3.2.4.）。

2.5.4.4.3.　メポリズマブの有効性に関する民族差の検討結果の結論

日本から参加したMEA115588試験について、有効性評価項目及び薬力学的評価項目の成績を全被験者集団と日本人で比較したところ、日本人における結果は全被験者集団の結果とおおむね同様であることが示された。

これらの結果を踏まえ、2.5.1.5.2.1.に示したように本承認申請におけるメポリズマブの有効性評価に用いた試験全体の有効性の結果は日本人にあてはめることができると考えられた。

2.5.4.5.　有効性の結論

MEA112997、MEA115588及びMEA115575試験の結果より、メポリズマブの有効性が示され、12歳以上の好酸球性炎症を伴う重症喘息患者の治療における上乗せ治療としてメポリズマブ100 mgの4週間毎の皮下投与を使用することの妥当性が支持された。これらの試験で検討したメポリズマブ75 mg IV又はメポリズマブ100 mg SCにより以下の結果が得られた。また、2.5.4.4.に示したようにMEA115588試験の日本人における結果は全被験者集団の結果とおおむね同様であることが示された。

- MEA112997及びMEA115588試験において臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度がプラセボ群と比較して約50%減少した。
- MEA115588試験において入院又は救急外来の受診を必要とする喘息増悪の発現頻度がプラセボ群と比較して32～61%減少した。

- MEA115588 試験において FEV1、SGRQ、ACQ-5、医師及び被験者による治療応答に関する総合評価にプラセボ群と比較して統計学的に有意及び／又は臨床的に意義のある改善が認められた。
- MEA112997 及び MEA115588 試験において血中好酸球数はいずれの試験においても Week 4 でプラセボ群と比較して減少し、投与期間を通して持続した。
- MEA115575 試験では、OCS を必要とする患者にメポリズマブ 100 mg を皮下投与したところ、喘息コントロールを維持した上での OCS 減量率がプラセボ群と比較して大きかった。OCS の 1 日投与量のベースラインからの減量率（中央値）は、メポリズマブ群で 50.0%、プラセボ群で 0.0%であった。
- 喘息増悪の発現頻度の減少効果は、MEA112997 試験（52 週間）及び MEA115588 試験（32 週間）いずれにおいても投与期間にわたり持続し、効果の減弱は認められなかった。

2.5.4.6.　臨床推奨用法・用量の設定根拠

2.5.4.6.1.　国際共同開発における臨床推奨用法・用量の設定根拠

国際共同開発における推奨用法・用量については、主に、有効性、安全性、PK 及び PD に基づいて設定した。

2.5.4.6.1.1.　投与間隔

投与間隔については、健康被験者にメポリズマブを静脈内及び皮下投与、喘息の患者にメポリズマブを皮下投与した時の血漿中メポリズマブの t1/2 がいずれの投与経路でも約 3 週間であったこと（2.7.1.2.1.1.及び 2.7.1.2.1.2.）、及びメポリズマブ 75 mg 静脈内投与／100 mg 皮下投与よりも高用量を 4 週間毎の投与間隔で投与したとき、持続的に血中好酸球数が減少したことを踏まえて設定した。

12 歳以上の好酸球性炎症を伴う重症喘息患者を対象とした MEA112997 試験においてメポリズマブ 75 mg、250 mg 及び 750 mg を 4 週間間隔で静脈内投与した結果、いずれの投与群においても血中好酸球数の減少が持続した。本試験において、最終投与から 8 週間後にいずれの投与群においても血中好酸球数がベースライン値に戻る傾向が認められた（図 2.7.3.4-1）。この結果から、メポリズマブ 75 mg IV 時に血中好酸球数の減少を持続させるためには、4 週間間隔で投与する必要があることが示された。更に 4 週間毎に投与したこれらのいずれの用量においても喘息増悪の発現頻度の減少が確認された。

MEA114092 試験において、メポリズマブ 75 mg の IV、メポリズマブ 125 mg 及びメポリズマブ 250 mg の SC を 4 週間間隔で実施したところ、いずれの投与群においても喀痰中好酸球の減少が持続した。

4 週間毎の投与間隔での血中好酸球数の減少及び有効性の持続性は、その後に実施した MEA115588 試験において、メポリズマブ 75 mg IV 群及びメポリズマブ 100 mg SC 群のいずれにおいても確認された。

2.5.4.6.1.2.　用法・用量

MEA114092 試験では、4 週間毎のメポリズマブ 12.5～250 mg SC 及びメポリズマブ 75 mg IV により、血中好酸球数の減少に用量反応関係が示された。また血中好酸球数に基づいて構築した用量反応モデルに基づく解析により、血中好酸球数の最大抑制効果の 90%を生じる用量（ID90）は約 100 mg SC［メポリズマブ SC の絶対的バイオアベイラビリティは約 75%（2.7.1.2.1.1.）と算出され、メポリズマブ 75 mg IV に相当すると考えられた］であることが示された。MEA112997 試験で得られた静脈内投与時のデータを重ね合わせることで上記のモデルは検証され、絶対的バイオアベイラビリティ（75%）で調整後に投与経路間で PD に差がないことが示された。更に、MEA115588 試験において、メポリズマブ 75 mg IV 群とメポリズマブ 100 mg SC 群で血中好酸球数の減少が同程度であることが示され、絶対的バイオアベイラビリティの調整後に IV 及び SC における PD は同様であることが確認された（図 2.7.3.4-2）。

12 歳以上の好酸球性炎症を伴う重症喘息患者を対象とした MEA112997 試験では、主要評価項目の臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度においてメポリズマブ 75 mg IV 群、250 mg IV 群、750 mg IV 群いずれにおいても、プラセボ群と比較して統計学的に有意な（$p<0.001$）かつ臨床的に重要な減少が認められた。血中好酸球数の減少は用量依存的であったものの、臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度の減少はいずれのメポリズマブ群でも同程度であり（2.7.3.4.1.）、メポリズマブ 75 mg を 4 週間毎に静脈内投与した時の血中好酸球数の減少により重症好酸球性喘息患者において期待される臨床効果を得られることが示された。

これらの結果から、メポリズマブ 75 mg IV 及びメポリズマブ 100 mg SC を重症好酸球性喘息患者を対象とした MEA115588 試験で用いる用法・用量として設定した。

12 歳以上の好酸球性炎症を伴う重症喘息患者を対象とした MEA115588 試験ではメポリズマブ 75 mg IV 群及びメポリズマブ 100 mg SC 群でプラセボ群と比較して臨床的に重要な喘息増悪発現頻度の 47～53%の低下が認められた。これは、MEA112997 試験においてメポリズマブ 75～750 mg を 4 週間毎に静脈内投与した際の臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度の 39～52%の低下と一致していた。

以上のことから米国では 12 歳以上及び欧州では 18 歳以上の重症好酸球性喘息患者に対する臨床推奨用法・用量として、メポリズマブ 100 mg を 4 週間間隔で皮下に投与することを申請した。

2.5.4.6.2.　日本人重症好酸球性喘息患者における臨床推奨用法・用量

2.5.4.6.2.1.　メポリズマブの PK/PD 作用の検討

2.5.4.6.2.1.1.　日本人及び外国人における薬物動態

日本人健康成人及び欧米人健康成人にメポリズマブ 250 mg を静脈内投与した時の PK パラメータを比較した。その結果、健康成人にメポリズマブ 250 mg を静脈内投与した時の Cmax（平均値）は日本人で 79.3 μg/mL、欧米人で 109 μg/mL と日本人の方が約 27%低かったものの、AUC(0-inf)は日本人で 1699 μg· day/mL、欧米人で 1557 μg· day/mL と同程度であった。また、メポリズマブ 250 mg 投与時の t1/2 は日本人で 36.1 日、欧米人で 18.5 日と日本

人の方が約 2 倍高かったものの、日本人にメポリズマブ 75 mg 及び 750 mg 投与時の t1/2 はそれぞれ 19.8 日及び 22.6 日と欧米人のメポリズマブ 250 mg 投与時と同程度であった（2.7.3.4.2.1.）。

以上のことから、健康成人にメポリズマブを静脈内投与した時の PK に明らかな民族差はないと考えられた。

2.5.4.6.2.1.2.　MEA115588 試験

日本人、韓国人、日本人及び韓国人以外の外国人の重症好酸球性喘息患者にメポリズマブ 75 mg を静脈内投与又はメポリズマブ 100 mg を皮下投与した。日本人患者にメポリズマブを静脈内又は皮下投与した時の定常状態における血漿中メポリズマブの曝露量（Cmax ss 及び AUC ss）は韓国人及びそれ以外の外国人の範囲と同程度であった（2.7.3.4.2.1.）。

以上のことから、重症好酸球性喘息患者にメポリズマブを静脈内及び皮下投与した時の定常状態における血漿中メポリズマブの曝露量に明らかな人種差はないと考えられた。

2.5.4.6.2.1.3.　静脈内投与及び皮下投与における薬物動態

血中好酸球数が 200 /μL 以上の外国人の成人喘息患者にメポリズマブ 12.5 mg、125 mg、250 mg を皮下投与又は 75 mg を静脈内投与し、血中好酸球及び血漿中メポリズマブ濃度の関係を母集団 PK/PD で解析したところ、最大抑制率は 93%、IC50 は 1.26 μg/mL であった。Week 12 における血中好酸球数の ID50 及び ID90 はメポリズマブ皮下投与の用量でそれぞれ 11 mg 及び 99 mg と考えられた。ID50 は検討した最小用量（12.5 mg 皮下投与）に対応した。メポリズマブは皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティが約 75%であり、メポリズマブ 100 mg SC がメポリズマブ 75 mg IV に相当することから、ID90 は MEA115588 及び MEA112997 試験で検討した静脈内投与の用量（メポリズマブ 75 mg IV）に対応すると考えられた。

また、MEA115588 試験で喘息患者を対象にメポリズマブ 100 mg を皮下投与したところ、好酸球数の減少はおおむね母集団 PK/PD による予測値の 95%信頼区間の範囲内であった。更に、メポリズマブの好酸球数に対する反応性に関して、投与経路の違いは影響しないことが示された。

以上のことから、外国人の成人喘息患者でメポリズマブの好酸球数に対する反応性に投与経路の違いは影響せず、血中好酸球数の ID90 はメポリズマブ SC で約 100 mg と考えられた。更に、日本人及び外国人の喘息患者での PK に明らかな人種差が確認されていないことから、日本人でも同様に血中好酸球数の ID90 はメポリズマブ SC で約 100 mg と考えられた（2.7.3.4.2.1.）。

2.5.4.6.2.2.　第 III 相臨床試験（MEA115588 及び MEA115661 試験）における日本人の臨床試験成績

喘息の定義及び治療指針は国内外で同様であること（2.5.1.）、日本人及び白人の健康被験者でのメポリズマブの PK に問題となる民族差が確認されなかったことから（2.5.4.6.2.1.1.）、MEA112997 及び MEA114092 試験の結果から選択したメポリズマブ

100 mg SC（メポリズマブ 75 mg IV に相当）を用いた MEA115588 及び MEA115661 試験に本邦からも参加し、有効性、PD 及び安全性における民族差の有無を評価し、日本人における用法・用量の妥当性について検討した。

MEA115588 試験の有効性及び PD について部分集団解析を行い、日本人及び全被験者集団との比較を行った。また安全性についても MEA115588 及び MEA115661 試験について、試験毎に部分集団解析を行い、日本人及び全被験者集団との比較を行った。

その結果、日本人患者で評価した結果の大部分は全被験者集団で認められた結果とおおむね一致しており、明らかな民族差は認められなかった（2.5.4.4.及び 2.5.5.8.1）。

2.5.4.6.2.3.　12～14 歳の重症好酸球性喘息患者における推奨用法・用量

MEA115588 試験で対象とした 12～14 歳の小児重症喘息患者について、一般にこれらの年齢層の患者では病態、症状及び治療法については成人とほぼ同様であり[JGL, 2012; JPGL, 2011]、体重及び身長は成人と大きく異ならない[文部科学省, 2014]。

本試験の全被験者集団における 12～17 歳の年齢別の部分集団解析の有効性の結果を 2.7.3.3.3.1.2.に、PCSA グループにおける 12～17 歳の年齢別の部分集団解析の安全性の結果を 2.7.4.5.1.2.1.に示した。また、メポリズマブの PK には、性別及び年齢による差異も認められず、体重で調整した際の年齢は共変量とみなされなかった（2.7.2.2.1.2.2.2.）。

MEA115588 試験では 12～14 歳の年齢層の日本人患者 1 例（14 歳）がメポリズマブ 100 mg SC 群に組み入れられた。本被験者の有効性及び安全性の結果は日本人成人の結果と大きく異なるものではなかった（2.7.3.4.2.2.及び 2.7.4.5.1.4.4.）。

これらのことから海外と同様の年齢層（12 歳以上）の重症好酸球性喘息患者にメポリズマブ 100 mg を 4 週間毎に皮下投与することは可能であると考えられた。

2.5.4.6.3.　日本人において推奨される用法・用量の結論

喘息の定義及び治療指針は国内外で同様であること（2.5.1.）、MEA115705 及び SB240563/018 試験の結果より健康成人にメポリズマブを静脈内投与した時の PK/PD に明らかな民族差がないこと、MEA115588 及び MEA115661 試験の結果より日本人と全被験者集団における有効性及び安全性の結果の大部分はおおむね一致しており、メポリズマブの PK/PD に明らかな民族差は認められていないことから本申請における有効性及び安全性の評価に用いた臨床試験から得た結果は、日本人の結果にあてはめることができると考えられる。

したがって、国際共同開発で設定された臨床推奨用法・用量を 12 歳以上の日本人重症好酸球性喘息患者にあてはめることは妥当であると考え、本剤の用法・用量を「通常、成人及び 12 歳以上の小児にはメポリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 100 mg を 4 週間毎に皮下に注射する。」と設定した。

2.5.5.　安全性の概括評価

2.5.5.1.　はじめに

本承認申請では、メポリズマブの臨床試験のうち、合計 19 試験の安全性データを用いて、メポリズマブの安全性を評価した。本承認申請の安全性評価に用いた臨床試験を 2.7.4.1.1.2.に示す。

また、日本人が参加した国際共同試験（MEA115588 及び MEA115661 試験）の結果を用いてメポリズマブの安全性における民族的要因の影響を検討した結果を 2.7.4.5.1.4.に示す。

本承認申請ではメポリズマブの安全性を評価するため、好酸球性炎症を伴う重症喘息患者を対象としたプラセボ対照試験グループ（PCSA グループ：MEA112997、MEA115588 及び MEA115575 試験）の併合解析結果、並びに MEA115588 及び MEA115575 試験のオープンラベル延長投与（OLE）試験である MEA115661 試験の結果を示す。また、MEA115661 試験と MEA115666 試験（MEA112997 試験の OLE 試験）の併合解析結果を OLE グループとして示す。なお、MEA112997 試験ではメポリズマブ 75 mg、250 mg 及び 750 mg を静脈内投与（IV）した時の安全性を検討したところ、本試験の用量範囲内で有害事象発現頻度に差異は見られなかったため（2.7.6. MEA112997 試験）、本概括評価における安全性については、本申請における用量であるメポリズマブ 100 mg 皮下投与（SC）及びその同等用量であるメポリズマブ 75 mg IV の結果を中心に示す。

臨床薬理試験の安全性データを 2.7.4.5.9.に示す。これらのデータからは有害事象、好酸球数を除く臨床検査値（血液学的検査及び生化学検査）、バイタルサイン及び心電図に臨床的に重要な異常は見られず、良好な忍容性が認められたため、本概括評価では考察を行っていない。

MEA115661 試験における安全性の解析では、As Treated（AT）集団（治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者から構成される集団）を用いて実施した。安全性データの併合解析は、安全性解析対象集団（治験薬が 1 回以上投与された被験者で構成される集団）を用いて実施した。

PCSA グループ及び OLE 試験において、注目すべき有害事象は「全身性反応（アレルギー反応／過敏症及び非アレルギー反応）、局所性反応、重篤な心血管系、血栓塞栓性（CVT）及び虚血性の事象、感染症、悪性腫瘍」と定義した。これらの事象については、2.5.5.4.4.に示す。

MEA115661 及び MEA115666 試験の併合解析では、データカットオフ日である [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに収集したデータに基づいて安全性を評価した。また、MEA115666 試験単独の評価におけるデータカットオフ日は [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日である。

MEA115661 及び MEA115666 試験の実施期間中、治験薬を変更し、1 バイアル当たりの含量を 250 mg（メポリズマブ製剤 1、MDP1）から 100 mg（メポリズマブ製剤 2、MDP2）に変更した。MDP1 から MDP2 へは製造工程の若干の変更ため、本項では両製剤の有害事象プロファイルを比較した。

2.5.5.2.　曝露状況

2.5.5.2.1.　PCSA グループ

PCSA グループにおいて、合計 915 例がメポリズマブを 1 回以上投与された（表 2.5.5-1）。そのうち、263 例がメポリズマブ 100 mg を皮下投与、344 例がメポリズマブ 75 mg を静脈内投与された。合計 528 例（58%）が 12 ヵ月未満の期間でメポリズマブを投与され、このうち 263 例がメポリズマブ 100 mg を皮下投与された（表 2.5.5-1）。合計 387 例（42%）が 12 ヵ月以上 24 ヵ月未満の期間にわたりメポリズマブを投与され、すべての被験者が静脈内投与された（表 2.5.5-1）（2.7.4.1.2.1.1.）。

表 2.5.5-1　曝露状況（PCSA グループ）（安全性解析対象集団）

		Mepolizumab				
Treatments administered	Placebo N=412	100 SC N=263	75 IV N=344	250 IV N=152	750 IV N=156	All Doses N=915
Mean (SD) Min, Max	8.9 (3.05) 1, 14	7.2 (1.48) 1, 8	9.5 (3.04) 1, 14	12.0 (2.67) 1, 14	11.8 (2.90) 1, 14	9.7 (3.19) 1, 14
Treatment Exposure						
Total Subject-Years[1]	284.02	147.48	254.25	142.19	143.50	687.43
Exposure (months)						
Mean (SD) Median Min, Max	8.3 (2.83) 7.5 1, 13	6.7 (1.39) 7.4 1, 8	8.9 (2.81) 7.6 1, 13	11.2 (2.48) 12.0 1, 13	11.0 (2.70) 12.0 1, 14	9.0 (2.97) 7.6 1, 14
Range of Exposure (months)						
<12, n (%) 12 - <24, n (%)	288 (70) 124 (30)	263 (100) 0	217 (63) 127 (37)	22 (14) 130 (86)	26 (17) 130 (83)	528 (58) 387 (42)

Data Source: ISS Table 1.007, Table 1.008
Note: Studies included: MEA112997, MEA115588 and MEA115575
1. Sum across subjects of (treatment stop date - treatment start date + 29)/365.25

2.5.5.2.2.　OLE 試験

2.5.5.2.2.1.　MEA115661 試験

MEA115661 試験におけるメポリズマブ 100 mg の皮下投与回数の中央値は 13 回（範囲：1～14）であった。投与回数は 13 回の被験者が最も多く、被験者全体の 80%を占めた（2.7.4.1.2.1.2.1.）。

2.5.5.2.2.2.　OLE グループ

OLE グループにおいて、合計 998 例がメポリズマブ 100 mg を 1 回以上皮下投与された。このうち 887 例（89%）に MDP1 を用いて投与し、893 例（89%）に MDP2 を用いて投与した（2.7.4.1.2.1.2.2.）。

2.5.5.3.　比較的よく見られる有害事象

2.5.5.3.1.　PCSA グループ

有害事象の発現頻度はプラセボ群、メポリズマブ 100 mg SC 群及びメポリズマブ 75 mg IV 群で同程度であった（2.7.4.2.1.1.1.1. 表 2.7.4.2-1）。主な有害事象は頭痛及び鼻咽頭炎であり、喘息患者集団で比較的よく見られる事象であった。

メポリズマブ 100 mg SC 群又はメポリズマブ 75 mg IV 群における発現頻度が 3%以上で、かつプラセボ群における発現頻度より高かった有害事象を表 2.5.5-2 に示す。メポリズマブの IV 又は SC における有害事象プロファイルについて、注射部位反応の発現頻度がメポリズマブ 100 mg SC 群で高かったものの、それ以外の事象の発現頻度は投与経路にかかわらず同程度であった。

表 2.5.5-2　いずれかのメポリズマブ群において 3%以上で認められ、かつプラセボ群より高頻度に認められた有害事象（PCSA グループ、安全性解析対象集団）

Adverse Event (Preferred Term)	Number (%) of Subjects		
	Placebo N=412	Mepolizumab 100 SC N=263	Mepolizumab 75 IV N=344
Any Event	338 (82)	209 (79)	287 (83)
頭痛	74 (18)	53 (20)	78 (23)
鼻咽頭炎	80 (19)	43 (16)	79 (23)
背部痛	20 (5)	16 (6)	22 (6)
疲労	17 (4)	12 (5)	14 (4)
インフルエンザ	15 (4)	7 (3)	16 (5)
四肢痛	16 (4)	12 (5)	8 (2)
注射部位反応	13 (3)	21 (8)	10 (3)
尿路感染	9 (2)	10 (4)	13 (4)
高血圧	12 (3)	4 (2)	13 (4)
下気道感染	10 (2)	7 (3)	10 (3)
アレルギー性鼻炎	7 (2)	3 (1)	12 (3)
胃腸炎	9 (2)	6 (2)	14 (4)
咽頭炎	8 (2)	7 (3)	13 (4)
上腹部痛	8 (2)	7 (3)	10 (3)
発熱	9 (2)	8 (3)	8 (2)
鼻閉	4 (<1)	7 (3)	10 (3)
湿疹	2 (<1)	11 (4)	5 (1)
歯痛	6 (1)	7 (3)	5 (1)
そう痒症	5 (1)	7 (3)	6 (2)
胃食道逆流性疾患	8 (2)	8 (3)	2 (<1)
筋痙縮	4 (<1)	7 (3)	7 (2)
不眠症	5 (1)	7 (3)	5 (1)
耳感染	6 (1)	2 (<1)	9 (3)
肺炎	5 (1)	7 (3)	1 (<1)

Data Source: ISS Table 2.003
MedDRA Version 16.1/MedDRA J Version 17.0
Note: Studies included: MEA112997, MEA115588 and MEA115575

2.5.5.3.2.　OLE 試験

2.5.5.3.2.1.　MEA115661 試験

MEA115661 試験において、治療期間中のメポリズマブ 100 mg SC 群の有害事象の発現頻度は 86%であった。主な有害事象は鼻咽頭炎（30%）、上気道感染（16%）、頭痛（14%）及び喘息（14%）であり、PCSA グループと同様であった。また、MDP1 及び MDP2 投与時に最も多く報告された有害事象はいずれも鼻咽頭炎（各 16%及び 22%）であった（2.7.4.2.1.1.1.2.1.）。

2.5.5.3.2.2.　OLE グループ

OLE グループにおける有害事象プロファイルは MEA115661 試験と同様であった（2.7.4.2.1.1.1.2.2.）。MDP2 に切り替えた場合も有害事象プロファイルは変化せず、新たな安全性シグナルは検出されなかった。

2.5.5.4.　治験薬との因果関係がある有害事象

2.5.5.4.1.　PCSA グループ

治療期間中の治験薬との因果関係がある有害事象の発現頻度は、プラセボ群で 16%、メポリズマブ 100 mg SC 群で 23%、メポリズマブ 75 mg IV 群で 18%であった。プラセボ群、メポリズマブ 100 mg SC 群及びメポリズマブ 75 mg IV 群における主な治験薬との因果関係がある有害事象は、頭痛及び注射部位反応であった（2.7.4.2.1.1.2.1.）。

2.5.5.4.2.　OLE 試験

2.5.5.4.2.1.　MEA115661 試験

MEA115661 試験において、治験薬との因果関係がある主な有害事象は注射部位反応（4%）、頭痛（3%）及び関節痛（2%）であった（2.7.4.2.1.1.2.2.1.）。

2.5.5.4.2.2.　OLE グループ

OLE グループにおける主な治験薬との因果関係がある有害事象は注射部位反応及び頭痛であった。その他の治験薬との因果関係がある有害事象の発現頻度はいずれも 1%未満であった（2.7.4.2.1.1.2.2.2.）。

2.5.5.4.3.　死亡及びその他の重篤な有害事象

2.5.5.4.3.1.　死亡

PCSA グループ及び OLE 試験では 6 例の死亡が報告された。

PCSA グループにおける死亡例は、プラセボ群 2 例（1%未満）及びメポリズマブ群 3 例（1%未満）で投与群間で同程度であり、いずれの死亡も治験薬との因果関係なしと治験責任（分担）医師により判断された。その内訳はプラセボ群で交通事故 1 例、誤嚥及び胃腸出血 1 例、メポリズマブ 750 mg IV 群で窒息 1 例、メポリズマブ 250 mg IV 群で急性膵炎／敗血症性ショック 1 例、並びに喘息 1 例であった（2.7.4.2.1.2.1.）。

MEA115661 試験では死亡に至った有害事象は報告されなかった（2.7.4.2.1.2.1.）。

MEA115666 試験においてはメポリズマブ 100 mg SC 群で呼吸停止 1 例が認められ、治験薬との因果関係なしと判断された（2.7.4.2.1.2.1.）。

2.5.5.4.3.2.　その他の重篤な有害事象

2.5.5.4.3.2.1.　PCSA グループ

その他の重篤な有害事象（死亡を除く）の発現頻度はプラセボ群 15%、メポリズマブ 100 mg SC 群 6%及びメポリズマブ 75 mg IV 群 10%であり、プラセボ群で高かった。主なその他の重篤な有害事象（死亡を除く）は喘息で、その発現頻度はプラセボ群 9%、メポリズマブ 100 mg SC 群 2%、メポリズマブ 75 mg IV 群 6%であり、プラセボ群で高かった。その他の重篤な有害事象（死亡を除く）の大部分について、メポリズマブ群における発現頻度はプラセボ群と比較して同程度以下であった（2.7.4.2.1.3.1. 表 2.7.4.2-7）。

2.5.5.4.3.2.2.　OLE 試験

2.5.5.4.3.2.2.1.　MEA115661 試験

MEA115661 試験において、その他の重篤な有害事象（死亡を除く）の発現頻度は 14%であり、PCSA グループと同様に主なその他の重篤な有害事象（死亡を除く）は喘息（6%）であった（2.7.4.2.1.3.2.1.）。

2.5.5.4.3.2.2.2.　OLE グループ

OLE グループにおいて、治療期間中にメポリズマブ 100 mg SC 群でその他の重篤な有害事象（死亡を除く）が合計 83 例（8%）で報告された。MEA115661 試験と同様に、主な重篤な有害事象（死亡を除く）は喘息で、40 例（4%）で報告された（2.7.4.2.1.3.2.2.）。

2.5.5.4.3.3.　試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象

2.5.5.4.3.3.1.　PCSA グループ

PCSA グループでは試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は低く、プラセボ群 3%、メポリズマブ 100 mg SC 群及びメポリズマブ 75 mg IV 群各 1%であった。主な試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象は喘息であり、プラセボ群 3 例、メポリズマブ 75 mg IV 群 1 例に見られ、メポリズマブ 100 mg SC 群では認められなかった。過敏症による中止例はプラセボ群 2 例（1%未満）であったが、メポリズマブ 100 mg SC 群及びメポリズマブ 75 mg IV 群いずれにおいても認められなかった。その他の試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度はメポリズマブ群でプラセボ群と比較して同程度であった（2.7.4.2.1.4.1.1.）。

2.5.5.4.3.3.2.　OLE 試験

2.5.5.4.3.3.2.1.　MEA115661 試験

MEA115661 試験において、有害事象により 12 例が試験を中止又は治験薬の投与を中止した。このうち 6 例は、重篤な有害事象により試験を中止した［脳挫傷、脳出血及び頭蓋骨骨折（同一の 1 例）、蜂巣炎、ブドウ球菌性菌血症、喘息、乳癌並びに 4 型過敏症］。また、2 例以上に認められた試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象は動悸 2 例（1%未満）であった（2.7.4.2.1.4.1.2.1.）。

2.5.5.4.3.3.2.2.　OLE グループ

OLE グループにおいても、MEA115661 試験と同様、試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は低かった。2 例以上に認められた試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象は喘息、疲労及び頭痛各 2 例（1%未満）であった（2.7.4.2.1.4.1.2.2.）。

2.5.5.4.4.　注目すべき有害事象

注目すべき有害事象（グループ）を全身性反応（アレルギー反応／過敏症及び非アレルギー反応）、局所性反応、重篤な CVT 及び虚血性の事象、感染症及び悪性腫瘍と定義し、評価した。

注目すべき有害事象について、PCSA グループにおいて、メポリズマブ 100 mg SC 群及びメポリズマブ 75 mg IV 群を併合し（メポリズマブ 100 mg SC 群／75 mg IV 群）、プラセボ群と比較した。

PCSA グループにおいて、注目すべき有害事象のうち最もよく見られたグループは感染症で、その発現頻度はプラセボ群 58%及びメポリズマブ 100 mg SC／75 mg IV 群 57%であり同程度であった。その他の注目すべき有害事象の発現頻度は全身性反応（プラセボ群及びメポリズマブ 100 mg SC／75 mg IV 群でそれぞれ 5%及び 3%）及び局所性反応（3%及び 5%）であり、プラセボ群及びメポリズマブ 100 mg SC／75 mg IV 群で同程度であった。重篤な CVT 及び虚血性の事象、並びに悪性腫瘍の発現頻度はプラセボ群及びメポリズマブ 100 mg SC／75 mg IV 群において低かった（1%未満）。治験薬との因果関係があると判断されたアナフィラキシーは報告されなかった。また、メポリズマブの全用量群を併合した場合も同様の傾向が認められた（2.7.4.2.1.4.2.）。

2.5.5.4.4.1.　全身性反応（アレルギー反応／過敏症及び非アレルギー反応）

PCSA グループ及び OLE 試験では、すべての全身性反応の観察、記録及び評価を詳細に行った。全身性反応は治験責任（分担）医師が National Institute of Allergy and Infectious Disease（NIAID）/Food Allergy and Anaphylaxis Network（FAAN）（NIAID/FAAN）のアナフィラキシーに関する第 2 回共同シンポジウム（2006 年）で要約されているアナフィラキシーの診断基準[Sampson, 2006]を用いてプロスペクティブに評価した。

その結果、PCSA グループ及び OLE 試験においても、治験薬との因果関係があると判断されたアナフィラキシーは治験責任（分担）医師により報告されなかった。治験責任（分担）医師により特定されなかったアナフィラキシー反応がないか、アナフィラキシー反応の MedDRA 標準検索式（SMQ）を使用してレトロスペクティブに検討したところ、過敏症が疑われる反応は確認されなかった（2.7.4.2.1.4.2.1.）。

PCSA グループにおいて治験責任（分担）医師が特定した全身性反応（アレルギー反応／過敏症）の発現頻度は 2%以下であり、いずれの投与群においても同程度であった（2.7.4.2.1.4.2.1.1.）。治験責任（分担）医師が特定した全身性反応（非アレルギー反応）はメポリズマブ 100 mg SC 群 2%、並びにプラセボ群及びメポリズマブ 75 mg IV 群各 3%で報

告された。治験責任（分担）医師が特定した全身性反応に伴ってよく見られた症状は頭痛、発疹、そう痒症、疲労及び浮動性めまいであった（2.7.4.2.1.4.2.1.1.）。

PCSA グループでは、湿疹／発疹、呼吸困難及び鼻閉に関連する有害事象についてプラセボ群と比較して発現頻度が高い傾向であったため、過去に認識されていなかった過敏症又はアナフィラキシー様反応と関連がないか確認するためこれらの有害事象を検討した（2.7.4.2.1.4.2.1.1.）。これらの事象のいずれかを発現した 182 例で見られた湿疹／発疹、呼吸困難及び鼻閉に関連する有害事象を検討したところ、過去に認識されていなかったアナフィラキシー様反応又は過敏症を示唆するような有害事象は特定されなかった。

MEA115661 試験において、全身性反応（アレルギー反応／過敏症及び非アレルギー反応）はメポリズマブ 100 mg SC 群で 2%（13 例）で報告された。また、治験責任（分担）医師により、報告された全身性反応のうち治験薬との因果関係があるアナフィラキシー反応と特定された事象はなかった。重篤な 4 型過敏症が 1 例に認められた。本事象はメポリズマブの 9 回目の投与の 3 日後に発現し、アドレナリン投与後に回復した（2.7.4.2.1.4.2.1.2.）。

OLE グループにおいて治験責任（分担）医師が特定した全身性反応（アレルギー反応／過敏症及び非アレルギー反応）の発現頻度は 1%未満であった（2.7.4.2.1.4.2.1.2.）。製剤別に評価したところ、治験責任（分担）医師が特定した全身性反応の発現頻度及び種類は MDP1 及び MDP2 の両製剤で同様であった（2.7.4.2.1.4.2.1.2.）。

2.5.5.4.4.2.　局所性反応

PCSA グループにおいて、局所性反応が報告された被験者の割合はメポリズマブ 100 mg SC 群 8%、メポリズマブ 75 mg IV 群 3%及びプラセボ群 3%であり、メポリズマブ 100 mg SC 群で高かった（2.7.4.2.1.4.2.1.1.）。局所性反応はいずれも非重篤で、軽度又は中等度であり、大半は数日以内に回復した。よく見られた症状は疼痛、紅斑、腫脹、そう痒及び灼熱感であった（2.7.4.2.1.1.1.1.）。

MEA115661 試験において、局所性反応は 4%（29 例）で報告された（2.7.4.2.1.4.2.1.2.）。

OLE グループでは、製剤別に評価したところ、治験責任（分担）医師が特定した局所性反応の発現頻度は MDP1 及び MDP2 の両製剤で同様であった（2.7.4.2.1.4.2.1.2.）。

2.5.5.4.4.3.　感染症

PCSA グループにおいて、感染症（重篤な感染症及び日和見感染を含む）の発現頻度はプラセボ群 58%及びメポリズマブ（全用量を併合）群 57%で同程度であった。日和見感染（主に帯状疱疹）の発現頻度は低く、その発現率はメポリズマブ（全用量を併合）群及びプラセボ群のいずれにおいても 1%未満であった。

MEA115661 試験において、器官別大分類「感染症および寄生虫症」に分類された有害事象は、メポリズマブ 100 mg SC 群で 455 例（70%）で報告された。主な事象は、PCSA グループと同様に、鼻咽頭炎（30%）、上気道感染（16%）及び気管支炎（12%）であった。また、日和見感染はメポリズマブ 100 mg SC 群で 10 例（2%）で報告され、2 例以上で発現した日和見感染は食道カンジダ症（3 例）、帯状疱疹（2 例）及びアスペルギルス感染（2 例）であった（2.7.4.2.1.4.2.2.2.）。

OLE グループにおいて、日和見感染はメポリズマブ 100 mg SC 群で 8 例（1%未満）で報告された。2 例以上で発現した日和見感染は帯状疱疹及び食道カンジダ症のみで、各 3 例（1%未満）であった。寄生虫感染は報告されなかった（2.7.4.2.1.4.2.2.2.）。

IL-5 拮抗作用により、寄生蠕虫のクリアランスを遅らせる可能性はあるが、クリアランス自体が妨げられること、及び寄生虫感染を起こしやすくすることはないことが報告されている[Kopf, 1996]。メポリズマブ投与期間中には血中好酸球は完全には消失しないため、残存する好酸球が適切な生理的免疫反応を起こし、寄生虫感染のリスク又は寄生虫感染に対する治療応答への影響は最小化されていると考えられる。臨床試験はメポリズマブの蠕虫感染に対するリスク又は蠕虫感染に対する治療応答への影響を検討するためのデザインではなく、寄生虫感染が確認されている被験者は臨床試験から除外した。PCSA グループ及び OLE 試験における蠕虫感染の発現頻度は、1000 例当たり 1 例未満であった（2.7.4.2.1.4.2.2.1.）。

2.5.5.4.4.4.　悪性腫瘍

IL-5 及び好酸球の既知の生物学的作用からは、IL-5 受容体への IL-5 の結合をメポリズマブにより阻害しても悪性腫瘍に対する宿主の免疫機構を低下させる免疫抑制作用が誘導される可能性は低いことと推測される。

PCSA グループにおいて、新生物（良性及び悪性）はプラセボ群で 9 例（2%）、メポリズマブ 100 mg SC 群で 2 例（1%未満）、メポリズマブ 75 mg IV 群で 4 例（1%）及びメポリズマブ 250 mg IV 群で 1 例（1%未満）で報告され、その発現頻度はいずれの投与群においても同程度であった（2.7.4.2.1.4.2.3.1.）。悪性腫瘍はプラセボ群で 3 例（1%未満）、メポリズマブ 75 mg IV 群及びメポリズマブ 250 mg IV 群で各 1 例（1%未満）で報告された。報告された悪性腫瘍の種類は基底細胞癌、基底扁平上皮癌、前立腺癌、扁平上皮癌及び子宮癌であり、一般集団で比較的よく見られる事象であった。いずれの種類の悪性腫瘍も 2 例以上には報告されなかった。また、メポリズマブの曝露量の増加に伴い、プラセボ群と比べて発現頻度の増加は認められなかった。

MEA115661 試験において、新生物（良性及び悪性）は 15 例（2%）で報告され、そのうち悪性腫瘍は 4 例（乳癌、胃癌、膀胱癌及び子宮内膜癌各 1 例）で、いずれも重篤な有害事象として報告された（2.7.4.2.1.4.2.3.2.）。

OLE グループにおいて、新生物（良性及び悪性）は 11 例（1%）で報告され、そのうち悪性腫瘍は 4 例（1%未満）で報告されており、その発現頻度は MEA115661 試験と同様であった。2 例以上で報告された悪性腫瘍は乳癌（2 例）のみであった（2.7.4.2.1.4.2.3.2.）。

喘息患者を対象とした臨床試験では全身性の免疫抑制を示唆するようなリンパ腫又はその他のリンパ球増殖性の癌は報告されていない。

2.5.5.4.4.5.　重篤な心血管系、血栓塞栓性及び虚血性の事象

MEA112997 試験では重篤な心臓障害（MedDRA の器官別大分類「心臓障害」）の発現例数はメポリズマブ群 7 例（75 mg IV 群、250 mg IV 群及び 750 mg IV 群でそれぞれ 2 例、1 例及び 4 例）及びプラセボ群 1 例であり、偏りが認められた。これらの被験者のうち、メポ

リズマブ 750 mg IV 群 1 例を除く全例でベースライン時に心血管系（CV）リスク因子を有していた（2.7.4.2.1.4.2.4.1.）。

すべての重篤な CVT の事象（MedDRA の器官別大分類で「心臓障害」に該当する事象に加え、器官別大分類「血管障害」及び「神経系障害」に分類された事象を含む）を特定し、更に重篤な虚血性の事象を特定するため、すべての重篤な有害事象のレビューを実施した結果、器官別大分類「心臓障害」に分類された事象だけでなく、「血管障害」及びその他の器官別大分類に分類された事象の発現例数はいずれの投与群でも同程度であることが示された（2.7.4.2.1.4.2.4.1.）。MEA112997 試験で、重篤な心臓障害の発現例数に偏りが認められたことから、第 III 相臨床試験（MEA115588、MEA115575、MEA115661 及び MEA115666 試験）では、独立データモニタリング委員会（IDMC）及び Clinical Endpoint Committee（CEC）による、事前に規定した CV 事象及び全死因の判定等の包括的な CV モニタリング手順を用いた（2.7.4.2.1.4.2.4.2.）。

MEA112997 試験で認められた重篤な心臓障害の発現例数の偏りは、喘息患者を対象としたその他の比較対照試験（SB-240563/006、SB-240563/017 及び SB-240563/036 試験）及び好酸球増加症候群等のその他の試験対象集団においても認められておらず、またその後に実施したプラセボ対照第 III 相臨床試験（MEA115588 及び MEA115575 試験）では再現されていない。

PCSA グループの併合解析において、重篤な CVT 及び虚血性の事象の発現頻度は低く、プラセボ群及びメポリズマブ（全用量を併合）群で各 3%であった（2.7.4.2.1.4.2.）。重篤な CVT 及び虚血性の事象それぞれの発現頻度はいずれの投与群でも同程度であった（2.7.4.2.1.4.2.4.3.）。MEA115588 試験では CV の事象又は死亡として 3 事象（プラセボ群 2 事象、及びメポリズマブ 75 mg IV 群 1 事象）が CEC に報告されたのみであり、MEA115575 試験の事象で、CEC による CV の事象の判定基準に該当するものはなかった（2.7.4.2.1.4.2.4.2.）。CEC と IDMC により CV 事象と判定した事象を別々に再検討したところ、MEA112997 試験で認められた重篤な心臓障害の発現例数の偏りは支持されなかった。

MEA115661 試験において、PCSA グループと同様に、メポリズマブ 100 mg SC 群で、CVT の重篤な事象が 2%で報告された。2 例以上で発現した事象は心房細動（3 例、1%未満）であった。また、虚血性の重篤な事象は 4 例（1%未満）で報告され、その内訳は心筋梗塞、深部静脈血栓症、狭心症及び肺栓塞症（各 1 例）であった（2.7.4.2.1.4.2.4.4.）。

OLE グループにおいても、MEA115661 試験と同様にメポリズマブ 100 mg SC 群における重篤な CVT の発現頻度が 1%未満であった（2.7.4.2.1.4.2.4.4.）。

非臨床及び臨床試験の結果からメポリズマブの CV への毒性が低いことが支持されている。メポリズマブは高分子の治療薬であるため、hERG チャネルの直接阻害に起因する心毒性は一般に懸念されず[Vargas, 2008]、最長 6 ヵ月間の反復投与毒性試験で心電図への影響は見られなかったことから（2.6.2.6.2.）、QT 延長を介して不整脈が引き起こされるリスクは低いと考えられる。更に、PCSA グループ及び OLE 試験において、補正した QT 間隔（QTc）に対して治験薬との因果関係がある影響は認められなかった（2.7.4.4.2.）。

2.5.5.5.　臨床検査値

PCSA グループでは、臨床上問題となる生化学検査値（カルシウム低下、ナトリウム低下、カリウム増加／低下、グルコース増加／低下）が一過性にわずかに認められたが、これらの事象の発現頻度はプラセボ群及びメポリズマブ群で同程度であり（1%未満）、臨床的に意義のある傾向は認められていない。また、臨床上問題となる可能性のある血液学的検査値が認められた被験者は認められず、かつ臨床的に意義のある傾向は認められなかった（2.7.4.3.）。

MEA115661 試験の生化学検査において、ベースライン後のいずれかの評価時点で基準値外の値及びベースラインから基準値外への変動（高値又は低値）が認められた被験者がみられたものの、臨床的に問題となる可能性のある検査値（カリウム増加及びグルコース増加／低下）が認められた被験者の割合は 1%未満であった。また、血液学的検査において、ベースライン後のいずれかの評価時点で基準値外の値及びベースラインから基準値外への変動（高値又は低値）が認められた被験者がみられたものの、臨床的に問題となる可能性のある検査値はいずれの被験者でも認められなかった（2.7.4.3.）。

OLE グループでは、臨床上問題となる生化学検査値（ナトリウム低下、カリウム増加、グルコース増加）が一過性にわずかに認められたが、これらの事象の発現頻度は低く（1%未満）、臨床的に意義のある傾向は認められていない。また、血液学的検査値において臨床的に意義のある傾向は認められなかった（2.7.4.3.）。

治験実施計画書に規定した肝機能検査値に基づく中止基準に該当する肝機能検査値の上昇が認められた被験者は極めて少なく 1%未満であった。

PCSA グループで、肝機能検査値に基づく中止基準に該当する肝機能検査値の上昇が認められた被験者はプラセボ群及びメポリズマブ 75 mg IV 群で各 3 例であり、メポリズマブ 100 mg SC 群では認められなかった（2.7.4.3.2.1.1.）。これらの 6 例のうち、4 例（プラセボ群 3 例及びメポリズマブ 75 mg IV 群 1 例）では総ビリルビン高値を伴わないアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）上昇が見られた。

MEA115661 試験において、治験実施計画書で規定された中止基準に該当する肝機能検査値の上昇（ALT 又は AST）が 3 例で見られた。このうち 2 例は治療期間中に発現し、この 2 例中 1 例は自己免疫性肝炎であることが示唆されたため、試験を中止し、その後回復した。もう 1 例は原因不明の肝機能値上昇（単回）が認められたが、治験薬との因果関係なしと判断されたため、試験を継続した。3 例目の被験者では、肝機能値上昇が治験薬投与終了後に認められたものの、試験を完了した（2.7.4.3.2.1.2.1.）。

OLE グループで、肝機能検査値に基づく中止基準に該当する肝機能検査値の上昇が認められた被験者はメポリズマブ 100 mg SC 群 5 例であった。これらの 5 例では総ビリルビン高値を伴わない ALT 上昇が見られた（2.7.4.3.2.1.2.2.）。

メポリズマブは肝臓以外の組織にも広く存在する細網内皮系の細胞における蛋白質分解酵素により代謝されること（2.7.2.2.1.2.2.4.）から、これらの肝機能パラメータの上昇は、メポリズマブとは関連しないと考えられた。

2.5.5.6.　バイタルサイン及び心電図

バイタルサインに関して、メポリズマブの投与や用量に関連した所見は認められなかった（2.7.4.4.4.1.）。

PCSA グループでは、メポリズマブ群において QTc 延長の徴候及び心電図異常の増加は認められなかった。プラセボ群、メポリズマブ 100 mg SC 群及びメポリズマブ 75 mg IV 群の 92～93%の被験者ではベースライン以降における Fridericia の式による補正 QT 間隔［QTc（F）］の最大値は 450 msec 以下であった（2.7.4.4.2.1.）。ベースライン以降に「臨床的に重要な異常」と判定された被験者の割合はプラセボ群、メポリズマブ 100 mg SC 群及びメポリズマブ 75 mg IV 群で同程度であった（2.7.4.4.2.1.）。心拍数に対するメポリズマブ投与の影響は認められず、ベースラインからの平均変化量はプラセボ群及びメポリズマブ 100 mg SC 群及びメポリズマブ 75 mg IV 群で同程度であった（2.7.4.4.2.1.）。

MEA115661 試験で、QTc（F）のベースラインからの平均変化量は Week 52 で-3.5 msec であった。被験者の大半（96%）で、ベースライン後の QTc（F）の最大値は 450 msec 以下であり、480 msec を超えた被験者は 2 例であった。QTc（F）のベースラインからの最大変化量が 30 msec 以上、60 msec 未満であった被験者は 20 例（3%）であった。60 msec 以上の最大変化量が 1 例で見られた。心拍数のベースラインからの変化量は小さく、平均変化量は Week 52 で 0.4 bpm であった。ベースライン後の評価時において、被験者の大半は「正常」（262/638 例）又は「臨床的に重要でない異常」（295/638 例）と判定され、「臨床的に重要な異常」と判定された被験者の割合は 81/638 例であった（2.7.4.4.2.2.1.）。

更に、過去に実施した QT/QTc データに関する試験間の比較解析ではメポリズマブは QT/QTc 間隔に影響を及ぼさず、CV の有害事象プロファイルから刺激伝導系に影響を及ぼさないことが示唆された（2.7.4.4.2.）。

2.5.5.7.　長期安全性

PCSA グループについて有害事象を発現時期別に検討した結果、長期投与により有害事象の発現頻度及び種類が増加することはなかった（2.7.4.2.1.1.4.1.）。

MEA115661 試験において、PCSA グループと同様に、有害事象の発現頻度は治療期間が長くなるに従い増加することはなく、有害事象のパターンに変化は見られなかった（2.7.4.2.1.1.4.2.1.）。

OLE グループについて有害事象を発現時期別に検討した結果、MEA115661 試験と同様に長期投与により有害事象の発現頻度及び種類が増加することはなかった（2.7.4.2.1.1.4.2.2.）。

2.5.5.8.　部分集団における安全性

PCSA グループにおいて、性別、年齢、人種及び地域別の部分集団について、被験者数にばらつきはあったものの、器官別大分類の有害事象のプロファイルは全被験者集団における発現頻度とおおむね同程度であった。これらの部分集団では器官別大分類別の有害事象の発現頻度に投与又は用量と関連した影響は認められなかった（2.7.4.5.1.及び 2.7.4.5.2.）。

2.5.5.8.1.　日本人におけるメポリズマブの安全性（民族的要因の影響の検討）

好酸球性炎症を伴う日本人重症喘息患者に対する安全性について、本承認申請におけるメポリズマブの安全性評価に用いた試験の結果から評価することの妥当性を示すため、本邦から参加した 2 本の第 III 相臨床試験（MEA115588 及び MEA115661 試験）の結果を用いて、メポリズマブの安全性に関する民族的要因の影響について検討を行った。

本項では、日本の被験者集団を「日本人」及び各試験の全被験者集団を「全被験者集団」と表記することとした。

2.5.5.8.1.1.　MEA115588 試験

2.5.5.8.1.1.1.　被験者集団

日本人で無作為割付けされ、治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者は 50 例（メポリズマブ 75 mg IV 群で 17 例、メポリズマブ 100 mg SC 群で 17 例、プラセボ群で 16 例）であり、全被験者集団では無作為割付けされた 580 例のうち、治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者は 576 例（メポリズマブ 75 mg IV 群で 191 例、メポリズマブ 100 mg SC 群で 194 例、プラセボ群で 191 例）であった（2.7.4.5.1.4.2.1.）。

2.5.5.8.1.1.2.　曝露状況

日本人及び全被験者集団の平均投与回数はいずれの投与群においてもおおむね同様であり、日本人で 6.9～7.6 回、全被験者集団で 7.6～7.7 回の範囲であった（2.7.4.5.1.4.3.1.1.）。

2.5.5.8.1.1.3.　有害事象

有害事象の発現頻度はメポリズマブ群において日本人（71～76%）及び全被験者集団（78～84%）で同様であった。日本人でよく見られた有害事象の発現頻度及び傾向は全被験者集団とおおむね同様であった。メポリズマブ群で最も高頻度に認められた有害事象は鼻咽頭炎（メポリズマブ 100 mg SC 群及びメポリズマブ 75 mg IV 群でそれぞれ 24%及び 41%）で、鼻咽頭炎は全被験者集団（それぞれ 17%及び 24%）でも同様に最も高頻度に認められた有害事象であり、その発現頻度に顕著な違いは認められなかった。治験薬との因果関係がある有害事象の発現頻度は全被験者集団及び日本人でおおむね同程度であった。治験薬との因果関係がある有害事象の種類については日本人の結果は全被験者集団の結果と同様の発現傾向であった。

死亡例は全被験者集団ではプラセボ群で 1 例（交通事故）が認められたものの、日本人で死亡例は認められなかった。日本人において、その他の重篤な有害事象（死亡を除く）はプラセボ群 4 例（喘息 3 例及び喘息／熱射病 1 例）、メポリズマブ 75 mg IV 群 1 例（尾骨骨折）及びメポリズマブ 100 mg SC 群 4 例（喘息／インフルエンザ、帯状疱疹、胆嚢障害及び喘息各 1 例）であった。試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象は日本人では見られなかった（2.7.4.5.1.4.3.2.1.）。

2.5.5.8.1.1.4.　注目すべき有害事象

Risk Management Plan（RMP）で重要な特定されたリスクとした「全身性反応（アレルギー反応／過敏症及び非アレルギー反応）及び注射部位局所反応」の結果を以下に示した。

全身性反応の有害事象の発現頻度は全被験者集団でメポリズマブ 75 mg IV 群及びメポリズマブ 100 mg SC 群各 2%であったものの、日本人では見られなかった。

注射部位局所反応の有害事象の発現頻度は全被験者集団でメポリズマブ 75 mg IV 群及びメポリズマブ 100 mg SC 群でそれぞれ 3%及び 9%で見られ、日本人ではメポリズマブ 100 mg SC 群でのみ注射部位反応が 1 例（6%）で認められた。

これらのことから全被験者集団と比べ、日本人の各投与群の被験者数は少なかったものの、「全身性反応（アレルギー反応／過敏症及び非アレルギー反応）及び注射部位局所反応」の発現頻度について全試験者集団及び日本人で顕著な差は認められなかった（2.7.4.5.1.4.3.2.1.）。

2.5.5.8.1.2.　MEA115661 試験

2.5.5.8.1.2.1.　被験者集団

MEA115661 試験に組み入れられた被験者は日本人 43 例、全被験者集団 651 例であった（2.7.4.5.1.4.2.2.）。

2.5.5.8.1.2.2.　曝露

日本人及び全被験者集団の平均投与回数は同様であった。日本人及び全被験者集団のいずれも投与回数は 13 回が多かった（2.7.4.5.1.4.3.1.2.）。

2.5.5.8.1.2.3.　有害事象

有害事象の発現頻度は日本人（95%）及び全被験者集団（86%）で同程度であった。日本人及び全体集団いずれにおいても最も高頻度に認められた有害事象は鼻咽頭炎であった。鼻咽頭炎の発現頻度は日本人（65%）での発現頻度が全被験者集団（30%）よりも高かったが、他剤を含めて本邦における喘息患者を対象としたオープンラベル長期投与試験において比較的よく見られる傾向であった。鼻咽頭炎以外の有害事象の発現頻度及び種類に日本人及び全被験者集団で顕著な違いは認められなかった。治験薬との因果関係がある有害事象の発現頻度は日本人 5%及び全被験者集団 18%であり、日本人の発現頻度は低かった。

死亡に至った有害事象は日本人及び全被験者集団で認められなかった。その他の重篤な有害事象（死亡を除く）は日本人 9 例で認められ、主な事象は全被験者集団と同様に喘息であった。その他の重篤な有害事象は日本人ではいずれも治験薬との因果関係なしと治験責任（分担）医師により判断された。試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象は日本人では見られなかった（2.7.4.5.1.4.3.2.2.）。

2.5.5.8.1.2.4.　　注目すべき有害事象

RMP で重要な特定されたリスクとした「全身性反応（アレルギー反応／過敏症及び非アレルギー反応）及び注射部位局所反応」の結果を以下に示した。

全身性反応の有害事象の発現頻度は全被験者集団で 2%であり、日本人では認められなかった。

注射部位局所反応の有害事象の発現頻度は全被験者集団（4%）及び日本人（2%）で同程度であった。

これらのことから全被験者集団と比べ日本人被験者数は少なかったものの、RMP で重要な特定されたリスクとした「全身性反応（アレルギー反応／過敏症及び非アレルギー反応）及び注射部位局所反応」の発現頻度について全試験者集団及び日本人で顕著な差は認められなかった（2.7.4.5.1.4.3.2.2.）。

2.5.5.8.1.2.5.　　長期投与時の安全性

日本人において有害事象の発現頻度は 95%、治験薬との因果関係がある有害事象の発現頻度は 5%であった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 9 例で認められたが、いずれの事象も因果関係なしと判断された。試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象は見られなかった。これらのことから長期投与時の懸念を示唆する結果は認められなかった（2.7.4.5.1.4.3.2.2.）。

2.5.5.8.1.3.　　メポリズマブの安全性に関する民族差の結論

日本から参加した国際共同試験（MEA115588 及び MEA115661 試験）について、安全性プロファイルを全被験者集団と日本人で比較したところ、日本人における結果は全被験者集団の結果とおおむね同様であることが示された。また日本人及び全被験者集団におけるメポリズマブの安全性プロファイルにプラセボとの顕著な差は見られなかった。

これらの結果を踏まえて、2.5.1.5.2.1.に示したように本承認申請におけるメポリズマブの安全性評価に用いた試験の安全性の結果は日本人にあてはめることができると考えられた。

2.5.5.9.　　安全性の結論

好酸球性炎症を伴う重症喘息患者を対象とした臨床試験において、メポリズマブ群の安全性プロファイルはプラセボとおおむね同様であった。メポリズマブの安全性プロファイルは静脈内投与において、75～750 mg の 10 倍の用量範囲において同様であった。本申請時点ではメポリズマブの投与に明らかに起因する重篤なリスクは確認されていない。また、2.5.5.8.1.に示したように MEA115588 及び MEA115661 試験の日本人における結果は全被験者集団の結果とおおむね同様であることが示された。

PCSA グループ（MEA112997、MEA115588 及び MEA11575 試験）では、以下の結果が得られた。

- 有害事象の発現頻度はプラセボ群（82%）及びメポリズマブ群（メポリズマブ 100 mg SC 群 79%及びメポリズマブ 75 mg IV 群 83%）で同程度であった。主な有害事

象は頭痛（プラセボ群、メポリズマブ 100 mg SC 群及びメポリズマブ 75 mg IV 群でそれぞれ 18%、20%及び 23%）及び鼻咽頭炎（19%、16%及び 23%）であった。

- その他の重篤な有害事象（死亡を除く）の発現頻度は、プラセボ群 15%、メポリズマブ 100 mg SC 群 6%及びメポリズマブ 75 mg IV 群 10%であり、プラセボ群と比較してメポリズマブ群で低かった。また、試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は低く、プラセボ群 3%、メポリズマブ 100 mg SC 群及びメポリズマブ 75 mg IV 群各 1%であった。
- メポリズマブ群において、臨床検査値及び心電図に対し、メポリズマブ投与による影響は認められなかった。
- メポリズマブ群において、治験薬との因果関係があると判断されたアナフィラキシーは報告されておらず、メポリズマブ投与により過敏症反応を含む全身性反応の全般的リスクは上昇しなかった。また、局所性反応はいずれも非重篤で、軽度又は中等度であり、大半は数日以内に回復した。
- メポリズマブ群において、感染症（重篤な感染症及び日和見感染を含む）、新生物（良性及び悪性）又は悪性腫瘍のリスクは上昇しなかった。
- メポリズマブ群において、重篤な CVT の事象、又は重篤な虚血性の事象のリスクは全般的に低かった。

また、PCSA グループ及び OLE 試験について有害事象を発現時期別に検討した結果、長期投与により有害事象の発現頻度及び種類が増加することはなかった。

2.5.5.10.　妊娠

非臨床試験において、母動物、胚・胎児及び出生後の発生に対する影響は認められなかった（2.4.4.6.）。

好酸球性炎症を伴う重症喘息患者は年齢が比較的高い傾向にあったため（PCSA グループにおける平均年齢 49.4 歳）、安全性データのカットオフ日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の時点で、PCSA グループ及び OLE 試験において報告された妊娠例（11 例 11 件）は少数であった（2.7.4.5.4.）。このうち 5 例について妊娠の転帰が確認された。その内訳は自然流産 2 例（プラセボ群 1 例及びメポリズマブ群 1 例）、人工流産 1 例（メポリズマブ群）、生産 2 例（メポリズマブ群）であった。残り 6 例（メポリズマブ群）は妊娠継続中であった。なお、データカットオフ日時点で妊娠継続中であった 6 例中 4 例は MEA115661 試験で報告されたものであり、これら 4 例の MEA115661 試験の最終解析時の妊娠の転帰は、3 例が生産、1 例が自然流産であった。

その他の適応症の試験における投与例においても、妊娠例 6 例 7 件が報告された（2.7.4.5.4.）。妊娠の転帰は生産 5 例（プラセボ群 1 例及びメポリズマブ群 4 例）、自然流産 1 例（メポリズマブ群）、人工流産 1 例（メポリズマブ群）であった（人工流産の 1 例は生産の 1 例と重複）。

喘息患者を対象としたメポリズマブの臨床試験では十分な妊娠データが得られていないため、妊娠転帰及び先天性欠損の評価を目的とする観察研究を海外で計画している。

2.5.5.11.　離脱症状

PCSA グループの後観察期間及び後観察期間終了後の期間には、治療中止後の症状の増悪・再発を裏付ける有害事象は得られていなかった（2.7.4.5.7.）。疾患の「反跳現象」を示す医師記載名又は疾患の増悪を示すその他の有害事象の報告はなかった。12 ヵ月間の医師主導型の後観察研究ではメポリズマブ投与中止後に重症喘息増悪の頻度が増加したが、投与終了後 12 ヵ月時点における喘息増悪の頻度において、プラセボ群であった被験者における喘息増悪の頻度と有意差は認められなかった[Haldar, 2014]。メポリズマブ投与終了後、症状が悪化したものの、他の臨床的指標の変化又は好酸球性気道炎症の悪化を伴わなかったことから、リバウンド現象の徴候ではないと判断した。

2.5.5.12.　薬物乱用及び過量投与

メポリズマブの乱用を示すエビデンスはない。

臨床試験では、過量投与に関するデータは得られていない。メポリズマブの最大耐量は確認されていない。MEE103226 試験において、好酸球性食道炎患者に 1500 mg までの用量を単回静脈内投与した時、毒性の徴候は見られなかった。メポリズマブは、医療現場において医療従事者の監督下で皮下投与されるため、過量投与される可能性は低い。

2.5.5.13.　市販後の使用経験

メポリズマブは本承認申請以降、米国で 2015 年 11 月 4 日に世界で初めて承認され、また欧州で 2015 年 12 月 2 日に承認された。

2.5.5.14.　潜在的リスクの予防、軽減又は管理方法

本承認申請時に医薬品リスク管理計画書（案）を添付する（1.11.）。

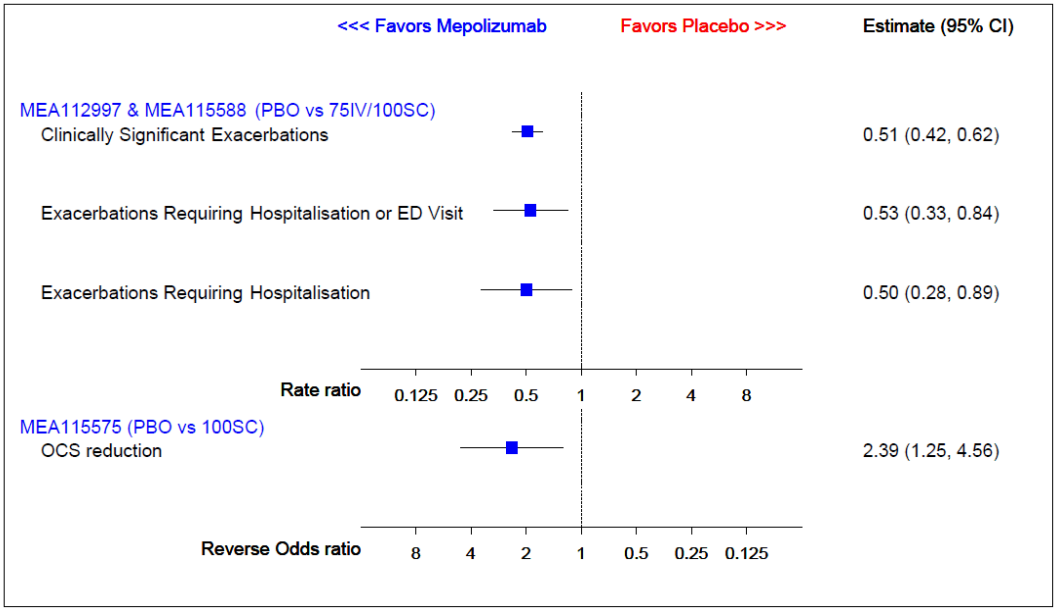
2.5.6.　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1.　ベネフィット

2.5.6.1.1.　喘息増悪の減少

12 歳以上の好酸球性炎症を伴う重症喘息患者（重症好酸球性喘息患者）を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（MEA115588 試験）において、標準的治療に上乗せしてメポリズマブ 100 mg 皮下投与（SC）又は 75 mg 静脈内投与（IV）を 4 週間ごとに投与した結果、プラセボと比較して主要評価項目である臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度がそれぞれ 53%及び 47%減少し、統計学的に有意（いずれも $p<0.001$）かつ臨床的に意義のある変化が認められ、喘息増悪の減少に対するメポリズマブの効果が示された。また、より重度の高い増悪である、入院又は救急外来受診を必要とする喘息増悪、及び入院を必要とする喘息増悪の発現頻度も同様に有意に減少した。更に、MEA115588 試験と MEA112997 試験（12 歳以上の重症好酸球性喘息患者を対象とした国際共同第 IIb/III 相臨床試験）のメタアナリシスの結果、100 mg SC／75 mg IV 併合群でプラセボ群と比較して喘息増悪の発現頻度が 49%減少し（$p<0.001$）、喘息増悪の減少に対するメポリズマブの効果が示された。また、より重度の高い入院又は救急外来受診を必要とする喘息増悪、並びに入院を必要とする喘息増悪の発現頻度も同様に減少した（図 2.5.6-1）。

現在、重症の喘息患者で吸入ステロイド薬（ICS）及びその他の長期管理薬に追加して使用可能な治療薬としては、全身性ステロイド薬の他にオマリズマブがあるが、オマリズマブは通年性吸入抗原に対して陽性、体重及び IgE 値の規定により限られた患者においてのみ使用可能であり、治療選択肢は非常に限られている。一方、喘息増悪は患者の生活の質（QOL）に悪影響を及ぼすのみでなく、不可逆的な肺組織障害のリスク増大と正の相関を示すと考えられていることから［Bai, 2007］、頻回の喘息増悪が生じるリスクが高い患者では喘息増悪の減少が極めて重要である。よって、重症好酸球性喘息患者に対して、喘息増悪の発現頻度の減少を示したメポリズマブの新たな治療選択肢としての意義は大きい。



Data Source: ISE Figure 3.020

図 2.5.6-1　　メポリズマブの有効性
（MEA112997／MEA115588 試験併合、及び MEA115575 試験）

2.5.6.1.2.　　肺機能

MEA115588 及び MEA115575 試験では、気管支拡張薬投与前の FEV1 がメポリズマブ 100 mg SC 群及び 75 mg IV 群においてプラセボ群と比較して臨床的に意義のある改善を示した。なお、MEA112997 試験ではプラセボ群との差は限定的であった。

MEA115588 及び MEA115575 試験では、PEF においてもメポリズマブ 100 mg SC 群及び 75 mg IV 群においてプラセボ群と比較して改善を示した。

高用量 ICS 及びその他の長期管理薬による最大限の標準的治療を受けている重症の患者において、さらなる肺機能の改善が認められた臨床的意義は大きい。

2.5.6.1.3.　　QOL を含むヘルスアウトカムズ

MEA115588 及び MEA115575 試験ではメポリズマブ 100 mg SC 群及び 75 mg IV 群において、呼吸器疾患に関する質問票（SGRQ）総スコアはプラセボ群と比較して統計学的に有意に改善し、かつその群間差は臨床的に意義のある最小変化量（MCID）を上回っており、QOL の顕著な改善が示された。

MEA115588 及び MEA115575 試験ではメポリズマブ 100 mg SC 群及び 75 mg IV 群において、ぜんそくの管理に関するアンケート（ACQ-5）スコアがプラセボ群と比較して統計学的に有意に改善し、MEA115575 試験ではこの改善が MCID を上回り、メポリズマブ投与による喘息コントロールの改善が示された。

また、MEA115588 及び MEA115575 試験において、メポリズマブ 100 mg SC 群及び 75 mg IV 群で医師及び患者による治療応答に関する総合評価でプラセボ群と比較して有意差が認められた。

2.5.6.1.4.　OCS 減量

MEA115575 試験において、100 mg SC により、喘息コントロールを維持しつつ、主要評価項目である OCS の 1 日投与量がベースラインと比較して統計学的に有意に減少した（p=0.008、図 2.5.6-1）。OCS の 1 日投与量のベースラインからの減量率（中央値）はメポリズマブ群で 50%であったのに対し、プラセボ群では 0%であった。OCS の 1 日投与量が 5 mg 以下に減量した被験者の割合は、メポリズマブ群では 54%、プラセボ群では 32%であった。

OCS は様々な全身性副作用を引き起し得ること、並びに MEA112997 及び MEA115588 試験においてそれぞれ 33%及び 30%の被験者で OCS が連日投与されていたことを考慮すると、MEA115575 試験で示された OCS 減量は多くの重症好酸球性喘息患者に臨床的ベネフィットを与える可能性がある。

2.5.6.1.5.　長期投与時の有効性

MEA115588 及び MEA112997 試験では、32 週間及び 52 週間の投与期間にわたり血中好酸球数減少及び喘息増悪の発現頻度の減少が持続し、効果の減弱は見られなかった。また、MEA115588 及び MEA115575 試験のオープンラベル延長投与試験（MEA115661 試験）において血中好酸球数減少及び喘息増悪の発現頻度の減少の持続が認められた。

2.5.6.2.　リスク

2.5.6.2.1.　安全性所見

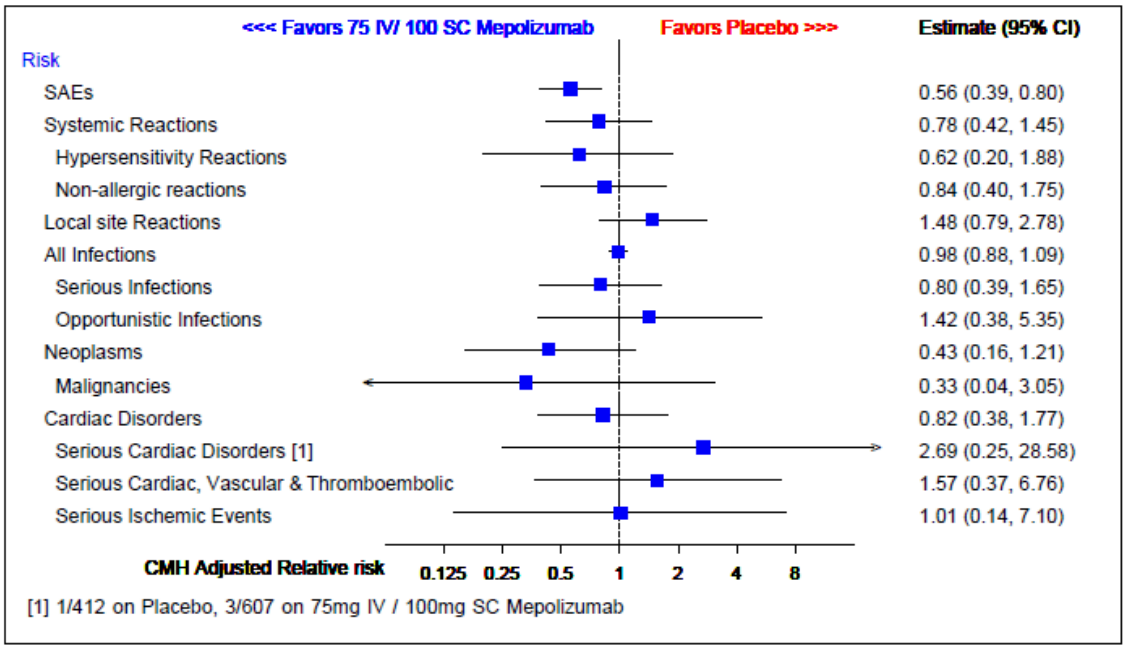
12 歳以上の重症好酸球性喘息患者を対象とした MEA112997（52 週間、75、250、750 mg IV）、MEA115588（32 週間、100 mg SC 及び 75 mg IV）、及び MEA115575 試験（24 週間、100 mg SC）の併合解析の結果、メポリズマブ群の安全性プロファイルは良好であり、プラセボ群における安全性所見とおおむね同様であった。メポリズマブの安全性プロファイルは静脈内投与において、75～750 mg の 10 倍の用量範囲において同様であった。また、年齢別の部分集団（12～17 歳、18～64 歳、65 歳以上）において、器官別大分類の有害事象の発現頻度は全被験者集団とおおむね同様であった。なお、注射部位反応の発現頻度はプラセボ群と比較してメポリズマブ 100 mg SC 群の方が高かったが、発現頻度自体は低く（100 mg SC 群 8%、プラセボ群 3%）、大部分の事象は軽度又は中等度かつ一過性であり、通常の処置で管理可能であった。

2.5.6.2.2.　長期投与時の安全性

MEA112997／MEA115588／MEA115575 試験の併合解析の結果、長期投与により有害事象の発現頻度及び種類が増加することはなかった。また、オープンラベル延長投与試験（MEA115661 試験）においても長期投与により有害事象の発現頻度及び種類が増加することはなかった。

2.5.6.2.3.　　薬理作用等に基づく特定されたリスク及び潜在的リスク

メポリズマブにおいて特定されたリスク及び潜在的リスクとみなされる事象は、全身性反応（アレルギー反応／過敏症及び非アレルギー反応）及び局所性反応、感染症、悪性腫瘍、重篤な心血管系、血栓塞栓性及び虚血性の事象である。MEA112997、MEA115588 及び MEA115575 試験の併合解析の結果、メポリズマブ 100 mg SC／75 mg IV（併合）において、これらの事象の発現リスクは全般的に低かった（図 2.5.6-2）。以下に詳細を示す。



Data Source: ISS Figure 2.13
Note: Horizontal bars represent 95% confidence intervals
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel

図 2.5.6-2　　メポリズマブの安全性リスク
（MEA112997／MEA115588／MEA115575 試験併合）

全身性反応（アレルギー反応／過敏症及び非アレルギー反応）及び局所性反応

メポリズマブ投与との因果関係があると判断されたアナフィラキシー反応は報告されなかった。メポリズマブ投与後に急性及び遅発型の全身性反応（過敏症等）が認められたが（100 mg SC 群 3%、75 mg IV 群 3%、及びプラセボ群 5%）、大部分の事象は非重篤であり、治療により後遺症なく回復した。局所性反応の発現頻度はプラセボ群で 3%、メポリズマブ 100 mg SC 群で 8%であったが、発現頻度自体は低く、非重篤、軽度又は中等度で、大部分の事象は数日以内に回復した。

過敏症については、本邦においても海外と同様に、添付文書（案）の重要な基本的注意の項で注意喚起を行うこととした。また、本邦における製造販売後調査において「全身性反応（アレルギー反応／過敏症及び非アレルギー反応）及び注射部位局所反応」を重点調査事項として調査し、情報の収集を行う予定である。

感染症

感染症の発現頻度はメポリズマブ群でプラセボ群と同様であった。日和見感染の発現頻度は低く、プラセボ群と同程度であった。臨床試験全体における蠕虫感染の発現頻度は、1000例当たり1例未満であった。

特に注意が必要と考えられる寄生虫（蠕虫）感染については、添付文書（案）の重要な基本的注意の項で注意喚起を行うこととした。

悪性腫瘍

悪性腫瘍の発現頻度はメポリズマブ群で低く、プラセボ群と同様であった（1%未満）。また、悪性腫瘍の種類は、一般集団で比較的よく見られるものであった。これまでに実施されたメポリズマブの臨床試験において、悪性腫瘍発現とメポリズマブ投与の関連を示唆する結果は得られていない。

重篤な心血管系、血栓塞栓性及び虚血性の事象

MEA115588及びMEA115575試験では、メポリズマブ100 mg SC群及び75 mg IV群において、心血管系の毒性（QT/QTc延長、虚血障害に該当する事象等）の発現頻度は全般的に低く、プラセボ群と同様であることが確認された。MEA112997試験では、重篤な心臓障害の器官別大分類（SOC）の発現頻度が、プラセボ群1例に対して、メポリズマブ75 mg IV群2例、250 mg IV群1例、750 mg IV群4例と偏りが認められたが、この偏りはその後に実施されたMEA115588及びMEA115575試験では認められなかった。

2.5.6.2.4.　免疫原性

MEA112997、MEA115588及びMEA115575試験の併合解析の結果、メポリズマブを1回以上投与した後の抗メポリズマブ抗体の陽性例は、メポリズマブ100 mg SC群において6%と低く、抗メポリズマブ抗体の検出はおおむね一過性であった。この結果から、メポリズマブは免疫原性が低く、メポリズマブ投与の全般的な臨床的ベネフィットに影響を及ぼさないと予想される。

2.5.6.3.　ベネフィットとリスクに関する民族的要因の影響

喘息の定義及び治療指針は国内外で同様である（2.5.1.1.、2.5.1.2.）。

2.5.4.4.、2.5.5.8.1.、及び2.7.2.3.4.に示したように、メポリズマブの有効性、安全性、PK及びPDにおいて民族的要因の影響は認められなかった。よって、2.5.6.1.及び2.5.6.2.で示した国際共同試験を主体とした本申請のデータパッケージに基づくリスクベネフィットを日本人のリスクベネフィットとして用いることが可能であると考えられる。

2.5.6.4.　ベネフィットとリスクのまとめ

12歳以上の重症好酸球性喘息患者において、メポリズマブ100 mg、4週間ごと、皮下投与による喘息増悪、肺機能、QOLを含むヘルスアウトカムズ、及びOCS減量におけるベネフィットが確認された。

12 歳以上の重症好酸球性喘息患者におけるメポリズマブ 100 mg、4 週間ごと、皮下投与により認められた安全性評価の結果はプラセボ群とおおむね同様であり、長期投与時を含めて忍容性は良好であった。また、メポリズマブは免疫原性が低いと考えられる。

以上より、12 歳以上の重症好酸球性喘息患者におけるメポリズマブの「100 mg、4 週間ごと、皮下投与」の標準的治療への上乗せ投与はそのベネフィットがリスクを上回ると判断した。

2.5.7. 参考文献

Bai TR, Vonk JM, Postma DS, et al. Severe exacerbations predict excess lung function decline in asthma. *Eur Respir J.* 2007;30(3):452-6.

Bakker MF, Jacobs JW, Welsing PM, et al. Low-dose prednisone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis: A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2012;156:329-339.

Barnes PJ, Jonsson B, Klim JB. The costs of asthma. *Eur Respir J.* 1996;9:636-42.

Barnes PJ, Woolcock AJ. Difficult asthma. *Eur Respir J.* 1998;12:1209-1218.

Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:926-38.

Buttgereit F, Mehta D, Kirwan J, et al. Low-dose prednisone chronotherapy for rheumatoid arthritis: A randomised clinical trial (CAPRA-2). *Ann Rheum Dis.* 2013;72:204-210.

Caplan L, Wolfe F, Russell AS, et al. Corticosteroid use in rheumatoid arthritis: Prevalence, predictors, correlates, and outcomes. *J Rheumatol.* 2007;34:696-705.

Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014;43:343-373.

Cisternas MG, Blanc PD, Yen IH, et al. A comprehensive study of the direct and indirect costs of adult asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(6):1212-18.

Cohn L, Elias JA, Chupp GL. Asthma: mechanisms of disease persistence and progression. *Ann Rev Immunol.* 2004;22:789-815.

Davies H, Olson L, Gibson P. Methotrexate as a steroid sparing agent for asthma in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD000391.

de Carvalho-Pinto RM, Cukier A, Angelini L, et al. Clinical characteristics and possible phenotypes of an adult severe asthma population. *Respir Med.* 2012;106:47-56.

European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma (ENFUMOSA). The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma, *Eur Respir J*; 2003. 22:470-77.

Evans DJ, Cullinan P, Geddes DM, et al. Gold as an oral corticosteroid sparing agent in stable asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(3):CD002985.

GINA. Global Initiative for Asthma, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2014: *Available at URL (2015.03): http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2014_Aug12.pdf.*

Gleich GJ, Klion AD, Lee JJ, et al. The consequences of not having eosinophils. *Allergy.* 2013;68:829-35.

Green RH, Brightling CE, McKenna S, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;360:1715-21.

Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2009;360:973-84.

Haldar P, Brightling CE, Singapuri A, et al. Outcomes after cessarion of mepolizumab therapy in severe eosinophilic asthma: A 12-month follow-up analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:921-23.

JGL. *喘息予防・管理ガイドライン 2012 作成委員, 喘息予防・管理ガイドライン 2012.* 第 1 版 ed. 東京:協和企画; 2012. Available on Request

Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Resp Med.* 1991;85(Sup B):25-31.

Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, et al. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation - the St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145:1321-27.

Jones PW. Quality of life, symptoms and pulmonary function in asthma: long-term treatment with nedocromil sodium examined in a controlled multicentre trial. Nedocromil Sodium Quality of Life Study Group. *Eur Respir J.* 1994;7:55-62.

Jones PW. Interpreting thresholds for a clinically significant change in health status in asthma and COPD. *Eur Respir J.* 2002;19:398-404.

JPGL. *日本小児アレルギー学会, 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2012.* 第 1 版 ed. 東京:協和企画; 2011. Available on Request

Juniper EF, Svensson K, Mőrk AC, et al. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Resp Med.* 2005;99:553-558.

Katz LE, Gleich GJ, Hartley BF, et al. Blood eosinophil count is a useful biomarker to identify patients with severe eosinophilic asthma. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11(4):531-36.

Keizer RJ, Huitema ADR, Schellens JHM, et al. Clinical Pharmacokinetics of Therapeutic Monoclonal Antibodies. *Clin Pharmacokinet.* 2010;49:493-507.

Kirwan JR. The effects of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 1995;333:142-146.

Kopf M, Brombacher F, Hodgkin PD, et al. IL-5-Deficient Mice Have a Developmental Defect in CD5+ B-1 Cells and Lack Eosinophilia but Have Normal Antibody and Cytotoxic T Cell Responses. *Immunity.* 1996;4:15-24.

Kupczek M, ten Brinke A, Sterk PJ, et al. Frequent exacerbators – a distinct phenotype of severe asthma. *Clin Exp Allergy.* 2014;44:212-21.

Laan RF, van Riel PL, van de Putte LB, et al. Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, controlled study. *Ann Intern Med.* 1993;119:963-968.

Lock SH, Kay AB, Barnes NC. Double-blind, placebo-controlled study of cyclosporin A as a corticosteroid-sparing agent in corticosteroid-dependent asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153:509-14.

Manson SC, Brown RE, Cerulli A, et al. The cumulative burden of oral corticosteroid side effects and the economic implications of steroid use. *Respir Med.* 2009;103:975-94.

Nair P, Pizzichini M, Kjarsgaard M, et al. Mepolizumab for Prednisone-Dependent Asthma with Sputum Eosinophilia. *N Engl J Med.* 2009;360:985-93.

National Institutes of Health (NIH). National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: guidelines for the diagnosis and management of asthma.August, ; 2007. NIH publication no. 07-4051.

Nizankowska E, Soja J, Pinis G, et al. Treatment of steroid-dependent bronchial asthma with cyclosporin. *Eur Respir J.* 1995;8:1091-9.

Normansell R, Walker S, Milan SJ, et al. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;1:CD003559.

Ortega H, Yancey S, Cozens S. Pharmacokinetics and Absolute Bioavailability of Mepolizumab Following Administration at Subcutaneous and Intramuscular Sites. *Clinical Pharmacology in Drug Development.* 2013;3:57-62.

Pavord ID, Korn S, Howarth P et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012;380:651-59.

Pincus T, Brooks RH, Callahan LF. Prediction of long-term mortality in patients with rheumatoid arthritis according to simple questionnaire and joint count measures. *Ann Intern Med.* 1994;120:26-34.

Polosa R, Morjaria J. Immunomodulatory and biologic therapies for severe refractory asthma. *Respir Med.* 2008;102:1499-1510.

Robinson DS, Hamid Q, Ying, S, et al. Predominant TH2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. *N Engl J Med.* 1992;326(5):298-304.

Rothenberg ME. Eosinophilia. *N Engl J Med.* 1998;338(22):1592-600.

Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol.* 2006(2);117:391-397.

Seminario MC, Gleich GJ. The role of eosinophils in the pathogenesis of asthma. *Curr Opin Immunol.* 1994;6:860-4.

Shiner RJ, Nunn AJ, Chung KF, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of methotrexate in steroid-dependent asthma. *Lancet.* 1990;336:137-40.

Sur S, Gleich GJ, Swanson MC, et al. Eosinophilic inflammation is associated with elevation of interleukin-5 in the airways of patients with spontaneous symptomatic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1995;96(5 Part 1):661-68.

Svensson B, Boonen A, Albertsson K, et al. Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate: A two-year randomized trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3360-3370.

Vargas HM, Bass AS, Breidenbach A, et al. Scientific review and recommendations on preclinical cardiovascular safety evaluation of biologics. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 2008;58:72-76.

Wardlaw AJ, Brightling C, Green R, et al. Eosinophils in asthma and other allergic diseases. *Br Med Bull.* 2000;56(4):985-1003.

Wassenberg S, Rau R, Steinfeld P, et al. Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years: A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3371-3380.

Wenzel S. Severe asthma in adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:149-160.

文部科学省. 平成 26 年度学校保健統計調査(確定値). 2014:
Available at URL (2015.03):
http://www.mext.go.jp/component/b_menu/other/__icsFiles/afieldfile/2015/03/27/1356103_3.pdf

竹村 昌也, 新実 彰男. 重症喘息の分類. *アレルギーの臨床*. 2014;34(6):536-540.