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）

2.7.　臨床概要

グラクソ・スミスクライン株式会社

Feb 09 2016 14:47:09

臨床概要の目次

	項目 - 頁
2.7. 臨床概要	2.7.1 - p.1
2.7.1. 生物薬剤学試験及び関連する分析法	2.7.1 - p.1
2.7.1.1. 背景及び概観	2.7.1 - p.1
2.7.1.2. 個々の試験結果の要約	2.7.1 - p.3
2.7.1.3. 全試験を通しての結果の比較と解析	2.7.1 - p.4
2.7.1.4. 付録	2.7.1 - p.6
2.7.2. 臨床薬理試験	2.7.2 - p.1
2.7.2.1. 背景及び概観	2.7.2 - p.1
2.7.2.2. 個々の試験結果の要約	2.7.2 - p.1
2.7.2.3. 全試験を通しての結果の比較と解析	2.7.2 - p.20
2.7.2.4. 特別な試験	2.7.2 - p.29
2.7.2.5. 付録	2.7.2 - p.31
2.7.3. 臨床的有効性	2.7.3 - p.1
2.7.3.1. 背景及び概観	2.7.3 - p.1
2.7.3.2. 個々の試験結果の要約	2.7.3 - p.13
2.7.3.3. 全試験を通しての結果の比較と解析	2.7.3 - p.23
2.7.3.4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	2.7.3 - p.110
2.7.3.5. 効果の持続、耐薬性	2.7.3 - p.117
2.7.3.6. 付録	2.7.3 - p.121
2.7.4. 臨床的安全性	2.7.4 - p.1
2.7.4.1. 医薬品への曝露	2.7.4 - p.1
2.7.4.2. 有害事象	2.7.4 - p.14
2.7.4.3. 臨床検査値の評価	2.7.4 - p.49
2.7.4.4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目	2.7.4 - p.52
2.7.4.5. 特別な患者集団及び状況下における安全性	2.7.4 - p.56
2.7.4.6. 市販後データ	2.7.4 - p.87
2.7.4.7. 付録	2.7.4 - p.87
2.7.5. 参考文献	2.7.5 - p.1
2.7.6. 個々の試験のまとめ	2.7.6 - p.1
SB-240563/018 試験	2.7.6 - p.5
SB-240563/001 試験	2.7.6 - p.11

SB-240563/035 試験 ..... 2.7.6 - p.19
SB-240563/017 試験 ..... 2.7.6 - p.25
MEA115705 試験..... 2.7.6 - p.30
MEA114092 試験..... 2.7.6 - p.39
SB-240563/036 試験 ..... 2.7.6 - p.50
MEA112997 試験..... 2.7.6 - p.56
MEA115588 試験..... 2.7.6 - p.265
MEA115575 試験..... 2.7.6 - p.428
MEA115661 試験..... 2.7.6 - p.493
MEA115666 試験..... 2.7.6 - p.834
SB-240563/006 試験 ..... 2.7.6 - p.850
MHE100185 試験 ..... 2.7.6 - p.865
MHE100901 試験 ..... 2.7.6 - p.880
MHE104317 試験 ..... 2.7.6 - p.892
MEE103226 試験..... 2.7.6 - p.909
MEE103219 試験..... 2.7.6 - p.922
SB-240563/045 試験 ..... 2.7.6 - p.939

2.7.1 および 2.7.2 の略号等一覧

略号（略称）	内容
ADA	抗薬物抗体
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC(0-inf)	投与後無限時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC(0-tau)	投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積
BA	バイオアベイラビリティ
CI	信頼区間
CL	クリアランス
CLcr	クレアチニンクリアランス
Cmax	最高血漿中濃度
CYP	チトクローム P450
ED50	50%有効用量
HES	好酸球増加症候群
IC50	50%抑制濃度
ID50	50%抑制用量
ID90	90%抑制用量
Ig	免疫グロブリン
IgG	免疫グロブリン G
IL-5	インターロイキン 5
Imax	好酸球に対する最大抑制率
OCS	経口ステロイド
PD	薬力学
PK	薬物動態
PK/PD	薬物動態と薬力学の関連性
t1/2	半減期
tmax	最高血漿中濃度到達時間
Vss	定常状態における分布容積

2.7.　臨床概要

2.7.1.　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1.　背景及び概観

メポリズマブ（遺伝子組換え）（以下、メポリズマブ）はヒトインターロイキン-5（IL-5）に対する特異的なヒト化 IgG1 モノクローナル抗体製剤である（2.4.1）。メポリズマブはヒト IL-5 に結合することで好酸球の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、シグナル伝達経路を妨害することが知られている。IL-5 は喘息の気道炎症を特徴付ける好酸球の増殖・活性化因子であり、好酸球の局所への浸潤・活性化に必須のサイトカインである。メポリズマブが IL-5 を中和し、好酸球の生産速度が低下することで好酸球数が減少し、好酸球が原因の病態に対して治療効果をもたらすことが期待される。

本項では、メポリズマブの生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要を示す。生物薬剤学試験としては、健康被験者及び喘息患者で 3 試験実施した。今回実施した生物薬剤学試験の一覧を表 2.7.1.1-1 に、関連する分析法を表 2.7.1.4-1 に示す。

表 2.7.1.1-1　メポリズマブの生物薬剤学試験の一覧

試験番号	試験の目的	被験者	投与方法
SB-240563/018	絶対的バイオアベイラビリティ	健康被験者	250 mg SC, 腹部; 単回投与 250 mg SC, 上腕部; 単回投与 250 mg SC, 大腿部; 単回投与 250 mg IM, 大腿部; 単回投与 250 mg IV, 前腕静脈; 単回投与
MEA114092	IV 及び SC 反復投与時の薬力学、薬物動態及び安全性	喘息患者	12.5 mg SC 125 mg SC 250 mg SC 75 mg IV 4 週間隔で 1 回、12 週間投与
MEA115588	有効性及び安全性	好酸球性炎症を伴う重症喘息患者	100 mg SC＋プラセボ IV 75 mg IV＋プラセボ SC プラセボ IV＋プラセボ SC 4 週間隔で 1 回、32 週間投与

2.7.1.1.1.　製剤開発の経緯

臨床開発段階では、以下の 3 種類の含量の製剤を使用した。

- 50 mg/バイアル（非臨床、第Ⅰ相及び前期第Ⅱ相試験）
- 250 mg/バイアル（第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験）
- 100 mg/バイアル（第Ⅲ相試験及び市販予定製剤）

メポリズマブ製剤の組成及び剤型は上記 3 種の製剤全てで同一である。臨床試験の初期段階では、処方及び製造工程を若干変更したものの、予定の市販用工程を用いた製造経験及び詳細な特性解析において、これらの変更が品質に影響を及ぼさず、100 mg/バイアルと 250 mg/バイアルの間で同等性/同質性が確認されている（2.3.P.2.3.）。更に、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（2.7.3.3.2.5.3.、2.7.4）。なお、同等性/同質性に関する考えについては、FDA との Type B

Meeting（Reference ID 3257882）及び CHMP との Follow-up Scientific Advice Meeting（EMEA/H/SA/436/2/FU/1/2012/I）に加え、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構と医薬品品質相談（1.13.）を実施し、特段の異論がないことを確認している。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。

2.7.1.1.2.　分析方法

血漿中メポリズマブ濃度の測定では酵素免疫測定法を用いた。これらの方法は予めバリデーションを行い、定量下限値（LLQ）は 50 ng/mL であった（表 2.7.1.4-1）。

2.7.1.1.3.　メポリズマブ注射用製剤の組成

重症好酸球性喘息患者の前期第 II 相臨床薬理試験（MEA114092 試験）、第 IIb/III 相臨床試験（MEA112997 試験）、第 III 相臨床試験（MEA112997 試験、MEA115588 試験及び MEA115575 試験）及び延長投与試験（MEA115666 試験及び MEA115661 試験）の開始時は [redacted]（[redacted]）及びそれを用いて製造した製剤（[redacted]：250 mg/バイアル）を使用した。なお、工程変更前後の原薬及び製剤の品質に問題がないことを分析試験で確認し、延長投与試験（MEA115661 及び MEA115666 試験）を含む全ての臨床試験で変更後の原薬及び製剤（MDS2/MDP2）の 100 mg/バイアルを使用した。市販予定の注射用製剤に含まれる成分及び含量を表 2.7.1.1-2 に示す。

表 2.7.1.1-2　本剤の処方

成分	配合目的	規格	分量（mg/バイアル）[1]
メポリズマブ（遺伝子組換え）	有効成分	別紙規格	144[2]
精製白糖	[redacted]剤	日局、USP/NF 及び EP	230.4（[redacted]～[redacted]）
リン酸水素二ナトリウム七水和物	[redacted]剤	[redacted]	10.29（[redacted]～[redacted]）
ポリソルベート 80	[redacted]剤	日局、USP/NF 及び EP	0.96（[redacted]～[redacted]）
[redacted]	pH 調整剤	日局、USP/NF 及び EP	適量（pH 調整）
注射用水[3]	溶剤	日局、USP/NF 及び EP	適量（全量を約[redacted]mL とする）[4]

1.　（）は添加剤の分量の[redacted]～[redacted]を示す。

2.　1 バイアル当たりの有効成分の量 144 mg である。表示量の 100 mg は、本剤溶解後の投与量に基づく。すなわち、本薬 144 mg を含む凍結乾燥ケーキに注射用水 1.2 mL を加えて溶解すると、溶液の本薬の濃度は 100 mg/mL となり、この液 1 mL を採取して投与すると投与量は 100 mg となる。過量仕込みはない。

3.　注射用水は凍結乾燥時に除去される。

4.　1 バイアルあたりの凍結乾燥前の充てん量は約[redacted] mL と記載したが、実際は原薬中の[redacted]に応じ、[redacted]～[redacted]mL の範囲に[redacted]しており、[redacted]、[redacted]。

（2.3.P.1.2.参照）

2.7.1.2.　個々の試験結果の要約

生物薬剤学試験では、皮下（腹部、上腕部及び大腿部）及び筋肉内に投与時のメポリズマブの絶対的バイオアベイラビリティ（BA）を検討した。皮下投与時の絶対的 BA は PK/PD 試験及び第Ⅲ相試験からも算出した。

2.7.1.2.1.　絶対的バイオアベイラビリティ

皮下又は筋肉内投与時のメポリズマブの絶対的 BA を以下の 3 試験で評価した。

- 健康被験者を対象に、3 部位（腹部、上腕部及び大腿部）の皮下及び筋肉内（大腿側部）に投与したときの絶対的 BA を評価した BA 試験（SB-240563/018 試験）
- 血中好酸球数が 300/μL 超の中等症／重症喘息患者を対象に、皮下投与時の絶対的 BA を評価した PK/PD 試験（MEA114092 試験）
- 好酸球性炎症を伴う重症喘息患者を対象に静脈内及び皮下投与を検討した第Ⅲ相試験（MEA115588 試験）

2.7.1.2.1.1.　絶対的バイオアベイラビリティ試験（SB-240563/018 試験）

健康被験者を対象に、非盲検、ランダム化、並行群間比較試験でメポリズマブの 250 mg を単回皮下投与（3 部位）及び単回筋肉内投与（1 部位）したときの絶対的 BA を検討した。本試験では、皮下投与（腹部、上腕部及び大腿部）、筋肉内投与（大腿部）、静脈内投与（前腕静脈）の 5 群（各群 12 例）にメポリズマブ 250 mg を投与した。なお、皮下投与は 1 回 125 mg を 2 回投与、筋肉内投与は 250 mg を 1 回投与、静脈内投与は 30 分注入とした。

静脈内投与では、投与 0.5～4 時間に最高血漿中濃度（Cmax）に達し、その後は二相性を示して低下した。皮下投与では、3 部位のいずれに投与した場合でも平均血漿中濃度は同様に推移し、筋肉内投与での平均血漿中濃度は皮下投与よりもやや高かった。メポリズマブの吸収は緩やかであり、tmax は 2～14 日間であった。t1/2 はいずれの投与経路でも約 18～20 日（平均値）であった。皮下及び筋肉内投与時の Cmax は静脈内投与時のそれぞれ約 30 及び 40%であった。皮下及び筋肉内投与時の絶対的 BA は静脈内投与時のそれぞれ 64～75 及び 81%であった（表 2.7.1.2-1）。

以上のことから、健康被験者にメポリズマブを単回皮下投与したときの絶対的 BA は 75%であると考えられた。また、皮下投与時の投与部位（腹部、上腕部、大腿部）による絶対的 BA の差は小さく、t1/2 は投与部位及び投与経路に依存しないと考えられた。

表 2.7.1.2-1　健康被験者にメポリズマブ 250 mg を単回投与時の PK パラメータ

PK パラメータ	250 mg SC (腹部) n=12	250 mg SC (上腕部) n=12	250 mg SC (大腿部) n=12	250 mg IM (大腿部) n=12	250 mg IV (前腕静脈) n=12
AUC(0-inf) (μg.day/mL)	1110 (372)	1238 (228)	1196 (254)	1395 (348)	1557 (250)
Cmax (μg/mL)	34.1 (12.1)	34.9 (7.3)	38.2 (9.1)	46.9 (10.6)	109 (17)
Tmax[1] (days)	7.0 (4.0-14.0)	5.0 (3.0-14.0)	5.0 (2.0-7.0)	4.0 (3.0-7.0)	0.08 (0.02-0.2)
t1/2 (days)	17.9 (3.3)	20.4 (2.6)	18.5 (3.5)	19.2 (4.2)	18.5 (2.3)
絶対的 BA[2]	0.64 (0.55, 0.73)	0.75 (0.66, 0.86)	0.71 (0.62, 0.82)	0.81 (0.71, 0.94)	NA

SC= 皮下投与、IM= 筋肉内投与、IV= 静脈内投与、NA= 該当しない
平均値 (SD)
1. 中央値 (範囲)
2. 点推定値 (90% CI)

2.7.1.2.1.2.　静脈内又は皮下投与時の PK/PD 試験（MEA114092 試験）

中等症／重症喘息で血中好酸球数が 300/μL 超の成人喘息患者を対象に、非盲検、無作為化、並行群間試験でメポリズマブを静脈内又は皮下投与時の薬物動態（PK）及び薬力学（PD）を検討した。本試験では、メポリズマブの皮下投与（12.5、125 及び 250 mg）及び静脈内投与（75 mg）の 4 群に割り付け、28 日間隔で 3 回投与した。静脈内投与は 30～60 分かけて注入し、皮下投与は上腕に投与した。なお、140 日目まで被験者を追跡調査した。

本試験では、スパースサンプリングで得られた PK 評価用検体を用いて母集団 PK 解析を実施した。皮下投与時の絶対的 BA は 74%（90% CI：54%～102%）であり、健康被験者で推定した値（75%）と同程度であった。また、成人喘息患者に皮下投与時の t1/2 は約 22 日（約 3 週間）であった。

2.7.1.2.1.3.　有効性を検討した第 III 相試験（MEA115588 試験）

好酸球性炎症を伴う重症喘息患者を対象に、無作為化、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メポリズマブを静脈内投与（75 mg）又は皮下投与（100 mg）したときの喘息増悪に対する効果を検討した。被験者を 75 mg 静脈内投与とプラセボ皮下投与、100 mg 皮下投与とプラセボ静脈内投与、プラセボの静脈内及び皮下投与（3 群）を 1：1：1 で無作為に割り付け、4 週間隔で投与した。静脈内投与は 30 分注入投与、皮下投与は上腕部注射とした（投与期間：32 週間）。全被験者から PK 評価用の血液検体を 4、16 及び 32 週のトラフ時点で（少数回）採取し、一部の被験者では 17 週にも追加採取して皮下投与時の Cmax を推定した。また、静脈内及び皮下投与時の PK データを用いて母集団 PK 解析を実施した。その結果、個体別のクリアランス（推定値）から算出した皮下投与時の絶対的 BA は 80%（90% CI：76, 84）であり、健康成人での推定値と同程度であった。

2.7.1.3.　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1.　バイオアベイラビリティ

健康被験者にメポリズマブ 250 mg を単回皮下投与したときの吸収は緩やかであり、tmax は 2～14 日間、t1/2 は約 18～20 日（平均値）であった。皮下投与時の絶対的 BA は 64～75%であった。中等症／重症喘息で血中好酸球数が 300 /μL 超の成人喘息患者にメポリズマ

ブの皮下投与（12.5、125 及び 250 mg）及び静脈内投与（75 mg）したときの皮下投与の絶対的 BA は 74%であり、好酸球性炎症を伴う重症喘息患者に静脈内投与（75 mg）又は皮下投与（100 mg）したときの皮下投与の絶対的 BA は 80%であった。

以上のことから、メポリズマブを上腕部に皮下投与したときの絶対的 BA は健康被験者と重症好酸球性喘息患者で同程度であると考えられた。

2.7.1.4. 付録

表 2.7.1.4-1 生体試料中の薬物濃度測定法の要約

メポリズマブ測定法			
バリデーション報告書番号	臨床試験番号	測定法の要約及びバリデーション評価項目	
SB-240563/RSD-100HMG/1	SB-240563/001 SB-240563/035	ヒト血漿検体は Tween 及びウシ血清アルブミン含有リン酸緩衝生理食塩液で 10 倍希釈した。ストレプトアビジン結合常磁性マイクロビーズに固定したビオチン化ヒト組み換えインターロイキン-5（rhIL-5）でメポリズマブを捕捉した。マイクロビーズ-IL-5-メポリズマブ複合体を磁気で分離し、ヒト IgG1 の Fc 領域に特異的なルテニウム標識マウスモノクロナール抗体と結合させ、電気化学発光で定量した。	
		定量下限	血漿 50 µL（10 倍希釈）使用時で 50 ng/mL
		定量範囲	50 - 5000 ng/mL
		分析単位内精度 (%CV)	≤ 4.8%
		分析単位間精度 (%CV)	≤ 5.0%
		真度 (%Bias)	2.4% ≤ bias ≤ 7.7%
		ヒト血漿中での安定性	凍結融解 3 回（-20℃から室温）まで安定。
SB-240563/RSD-100Z8D/1	SB-240563/006 SB-240563/017 SB-240563/018 MHE100185 MHE100901 MHE104317 MEE103219 MEE103226	ヒト血漿検体は Tween 及びウシ血清アルブミン含有トリス緩衝生理食塩液で 10 倍希釈した。ポリスチレン製マイクロプレートに固定した rhIL-5 でメポリズマブを捕捉し、ユウロピウム結合プロテイン G を用いて時間分解蛍光反応で定量した。	
		定量下限	血漿 100 µL（10 倍希釈）使用時で 50 ng/mL
		定量範囲	50 - 5000 ng/mL
		分析単位内精度 (%CV)	≤ 6.3%
		分析単位間精度 (%CV)	≤ 4.5%
		真度 (%Bias)	-7.4% ≤ bias ≤ 4.1%
		ヒト血漿中での安定性	凍結融解 3 回（-20℃から室温）まで安定（SB-240563/RSD-100HMG/1 参照）
2010N107803_00	MHE100901	ヒト血漿検体は Tween 及びウシ血清アルブミン含有のトリス緩衝液で 5 倍希釈した。ストレプトアビジン結合マイクロプレートに固定したビオチン化 rhIL-5 でメポリズマブを捕捉し、ペルオキシダーゼ標識マウス抗ヒト IgG 抗体（Fc 領域特異的）を用いて化学発光により定量した。	
		定量下限	血漿 100 µL（5 倍希釈）使用時で 50 ng/mL
		定量範囲	50 - 2500 ng/mL
		分析単位内精度 (%CV)	≤ 19.9%
		分析単位間精度 (%CV)	≤ 4.0%
		真度 (%Bias)	-11.1% ≤ Bias ≤ 3.6%
		ヒト血漿中での安定性	室温で 24 時間まで、凍結融解 3 回（-20℃から室温）まで安定。

メポリズマブ測定法			
バリデーション報告書番号	臨床試験番号	測定法の要約及びバリデーション評価項目	
2011N113224_00 改訂した報告書番号： 2011N113224_01 2011N113224_02	MEA112997 MEA114092	ヒト血漿検体は Tween 及びウシ血清アルブミン含有トリス緩衝液で 5 倍希釈した。ストレプトアビジン結合マイクロプレートに固定したビオチン化 rhIL-5 でメポリズマブを捕捉し、ペルオキシダーゼ標識マウス抗ヒト IgG1 抗体（Fc 領域特異的）を用いて化学発光により定量した。	
		定量下限	血漿 100 µL（5 倍希釈）使用時で 50 ng/mL
		定量範囲	50 - 5000 ng/mL
		分析単位内精度 (%CV)	≤ 18.5%
		分析単位間精度 (%CV)	≤ 5.0%
		分析単位内真度 (%Bias)	-18.8 ≤ Bias ≤ 8.9%
		分析単位間真度 (%Bias)	-14.5 ≤ Bias ≤ 6.7%
		ヒト血漿中での安定性	凍結融解 3 回まで（-70℃～室温及び-20℃～室温）安定。 -70℃で 1 ヵ月まで、-20℃で 12 ヵ月まで安定。
2012N133378_01 抗薬物抗体の耐性データに関する補遺：報告書番号 2012N133378_02	MEA114092 MEA115575 MEA115588 MEA115661 [a] MEA115666 [a] MEA115705	ヒト血漿検体は Tween 及びウシ血清アルブミン含有トリス緩衝液で 10 倍希釈した。ポリスチレン製マイクロプレート上の抗メポリズマブ抗体でメポリズマブを捕捉し、ペルオキシダーゼ標識マウス抗ヒト IgG1 抗体（Fc 領域特異的）を用いて化学発光により定量した。	
		定量下限	血漿 50 µL（10 倍希釈）使用時で 50 ng/mL
		定量範囲	50 - 5000 ng/mL
		分析単位内精度 (%CV)	≤ 10.6%
		分析単位間精度 (%CV)	≤ 8.1%
		分析単位内真度 (%Bias)	-15.0 ≤ Bias ≤ 5.4%
		分析単位間真度（%Bias）	-5.6 ≤ Bias ≤ -1.1%
		ヒトマトリックス中での安定性	血漿：室温で 24 時間まで、凍結/融解 8 回まで（-80°C～室温及び-20°C～室温）、-20°C で 43 ヵ月まで安定。 血液：37℃で 4 時間まで安定。
		非中和性抗薬物抗体に対する耐性	非中和性の抗薬物抗体含有検体で耐性が確認された。
		中和性抗薬物抗体に対する耐性	中和性の抗薬物抗体含有検体で耐性が確認されなかった。

a. Liver Event が発現した検体のみ

遊離及び総 IL-5 測定法			
バリデーション報告書番号	臨床試験番号	測定法の要約及びバリデーション評価項目	
ヒト血清中遊離 IL-5 の MSD による定量 RPT-00000170041 2014N193972_01	MEA115705 MEA114092 MEA112997	アビジン処理 96 穴マイクロプレートに固定したメポリズマブで遊離 IL-5 を捕捉し、ラット抗ヒト IL-5mAb（10119-01）及び sulfo-TAG 標識したヤギ抗ラット抗体と結合させ、電気化学発光（MSD Sector Imager 6000）により定量した。	
		定量下限	3.91 pg/mL
		検量線範囲	3.91-500 pg/mL
		分析単位内変動 (%CV)	<10.3%
		分析単位間精度 (%CV)	<10.1%
		真度（%Bias）	<10.9%
		ヒト血清中での安定性	凍結融解 3 回まで 4°C で一晩、室温で 1 時間安定
ヒト血清中総 IL-5 の MSD による定量 RPT-00000170043 2014N193973_01	MEA115705 MEA114092 MEA112997	アビジン処理 96 穴マイクロプレートに固定したラット抗ヒト IL-5 捕捉抗体（10118-01）で総 IL-5 を捕捉し、ビオチン化したマウス IL-5mAb（TRFK5）及びストレプトアビジン標識した MSD sulfo-TAG と結合させ、電気化学発光（MSD Sector Imager 6000）により定量した。	
		定量下限	7.81 pg/mL
		検量線範囲	3.91-500 pg/mL
		分析単位内変動 (%CV)	<10.63%
		分析単位間精度 (%CV)	<10.15%
		真度 (%Bias)	<13.56%
		ヒト血清中での安定性	凍結融解 3 回まで 4°C で一晩、室温で 1 時間安定

表 2.7.1.4-2　生物薬剤学試験の一覧表

試験番号	試験の種類	試験の目的	試験のデザイン	被験者の種類	被験者数（男/女）年齢（範囲）	投与方法（試験薬、用量、剤型、処方、経路、頻度、期間）	試験の進行状況 報告書の種類	試験報告書 添付場所
SB-240563/018	バイオアベイラビリティ	絶対的バイオアベイラビリティ	R, OL, PG	健康被験者	60 例（23/37） 34 歳（20 - 52）	250 mg SC, 腹部; 単回投与 250 mg SC, 上腕部; 単回投与 250 mg SC, 大腿部; 単回投与 250 mg IM, 大腿部; 単回投与 250 mg IV, 上腕部; 単回投与	完了／ 完全な報告書	5.3.1.1
MEA114092	用量設定、薬物動態、薬力学（反復投与）	IV 及び SC 反復投与時の薬力学、薬物動態及び安全性	R, OL, DR, PG, RD	喘息患者	70 例（33/37） 42 歳（18 - 63）	12.5 mg SC 125 mg SC 250 mg SC 75 mg IV 4 週間隔で 1 回、12 週間投与	完了／ 完全な報告書	5.3.4.2
MEA115588	有効性及び安全性	有効性及び安全性	R, DB, DD, PC, PG	重症好酸球性喘息	576 例（247/329） 50.1 歳（12 - 82）	100 mg SC＋プラセボ IV 75 mg IV＋プラセボ SC プラセボ IV＋プラセボ SC	完了／ 完全な報告書	5.3.5.1

DB = 二重盲検、DD = ダブルダミー、DR = 用量漸増、IV = 筋肉内投与、IV = 静脈内投与、OL = 非盲検、PC = プラセボ対照、PG = 並行群間、R = 無作為化、SC = 皮下投与

表 2.7.1.4-3 生物薬剤学試験の要約

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	被験者数（男/女）年齢（範囲）被験者の種類	投与方法	平均値（±標準偏差）					試験報告書添付場所
					n	Cmax (µg/mL)	Tmax (days)	AUC(0-inf) (µg.day/mL)	t1/2 (days)	
SB-240563/018	絶対的バイオアベイラビリティ	R, OL, PG	60 例（23/37） 34 歳（20 - 52） 健康被験者	250 mg SC, 腹部; 単回投与	12	34.1 (12.1)	7.0 (4.0-14.0)	1110 (372)	17.9 (3.3)	5.3.1.1
				250 mg SC, 上腕部; 単回投与	12	34.9 (7.3)	5.0 (3.0-14.0)	1238 (228)	20.4 (2.6)	
				250 mg SC, 大腿部; 単回投与	12	38.2 (9.1)	5.0 (2.0-7.0)	1196 (254)	18.5 (3.5)	
				250 mg IM, 大腿部; 単回投与	12	46.9 (10.6)	4.0 (3.0-7.0)	1395 (348)	19.2 (4.2)	
				250 mg IV, 上腕部; 単回投与	12	109 (17)	0.08 (0.02-0.2)	1557 (250)	18.5 (2.3)	
MEA114092	IV 及び SC 反復投与時の薬力学、薬物動態及び安全性	R, OL, DR, PG, RD	70 例（33/37） 42 歳（18 - 63） 喘息患者	12.5 mg SC	20	2.9 (3.4)[a]	143.3 (37.4-455.2)[a, b]	3511 (4550)[c]	21.8 (3.9)	5.3.4.2
				125 mg SC	14	17.4 (5.6)[a]	147.8 (93.4-256.3)[a, b]	23362 (6844)[c]	22.1 (2.9)	
				250 mg SC	21	28.3 (7.2)[a]	140.9 (88.5-217.1)[a, b]	37032 (9158)[c]	21.8 (3.5)	
				75 mg IV 4 週間隔で 1 回、12 週間投与	11	24.5 (7.3)[a]	0.5 (0.4-0.8)[a, b]	17590 (6284)[c]	28.2 (10.6)	
MEA115588	有効性及び安全性	R, DB, DD, PC, PG	576 例（247/329） 50.1 歳（12 - 82） 重症好酸球性喘息	100 mg SC＋プラセボ IV	191	17.4 (5.1)[a]	--	363.0 (124.11)[d]	--	5.3.5.1
				75 mg IV＋プラセボ SC	190	21.6 (5.2)[a]	--	335.8 (93.90)[d]	--	

tmax：中央値（範囲）
DB = 二重盲検、DD = ダブルダミー、OL = 非盲検、R = 無作為化、PC = プラセボ対照、PG = 並行群間
IV = 静脈内投与、IM = 筋肉投与、SC = 皮下投与
a = Dose 3、b = 単位：h、c = AUC(0-day84)、d = 定常状態における予測値
Data source: SB-240563/018, Tale 11.24, Tale 11.25, Tale 11.26, Tale 11.27 MEA114092 Table 7.03, MEA115588 Table 10.02

2.7.2.　臨床薬理試験

2.7.2.1.　背景及び概観

本項では、メポリズマブ（遺伝子組み換え）（以下、メポリズマブ）の臨床薬理試験の概要を示す。健康被験者のほか、喘息患者、アトピー性皮膚炎患者、及び好酸球性食道炎患者に対する試験を計 9 試験実施した。このうち 1 試験では、日本人健康被験者 26 例にメポリズマブを静脈内投与した。

重症好酸球性喘息を対象とした第 III 相試験では、メポリズマブの薬物濃度データを取得し、このデータを用いて、母集団薬物動態解析を実施し、メポリズマブの薬物動態に影響を及ぼす共変量を検討した。

2.7.2.2.　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1.　薬物動態試験

2.7.2.2.1.1.　臨床薬物動態試験

2.7.2.2.1.1.1.　健康被験者における薬物動態

####### 2.7.2.2.1.1.1.1.　バイオアベイラビリティ試験（SB-240563/018 試験）

健康被験者を対象に、非盲検、無作為化、並行群間比較試験でメポリズマブの 250 mg を皮下（3 部位）又は筋肉内（1 部位）に単回投与したときのバイオアベイラビリティ（BA）について評価した。本試験では、皮下（腹部、上腕部及び大腿部）、筋肉内（大腿部）、静脈内（前腕静脈）の 5 群（各群 12 例）に投与した。なお、皮下では 1 回 125 mg を 2 回投与、筋肉内では 250 mg を 1 回投与、静脈内では 30 分かけて 1 回注入した。

静脈内投与後の tmax は 0.5～4 時間であり、その後、血漿中濃度は二相性を示して低下した。皮下投与では、3 部位のいずれに投与した場合でも血漿中濃度は同様に推移しており、筋肉内投与では、やや高かった（図 2.7.2.2-1）。皮下及び筋肉内投与での吸収は緩やかであり、tmax は 2～14 日であった。t1/2（平均値）はいずれの投与経路でも 18～20 日であった。皮下及び筋肉内投与での最高血漿中濃度（Cmax）は、それぞれ静脈内投与時の約 30 及び 40%であった。また、皮下及び筋肉内投与における絶対的 BA（静脈内投与に対する割合）は約 64～75 及び 81%であった（表 2.7.1.2-1）。

これらのことから、投与部位（腹部、上腕部及び大腿部）が絶対的 BA に及ぼす影響は小さいと考えられた。また、t1/2 は投与部位及び経路と関係しないと考えられた。なお、全投与群の血中好酸球数は 50%以上減少した。

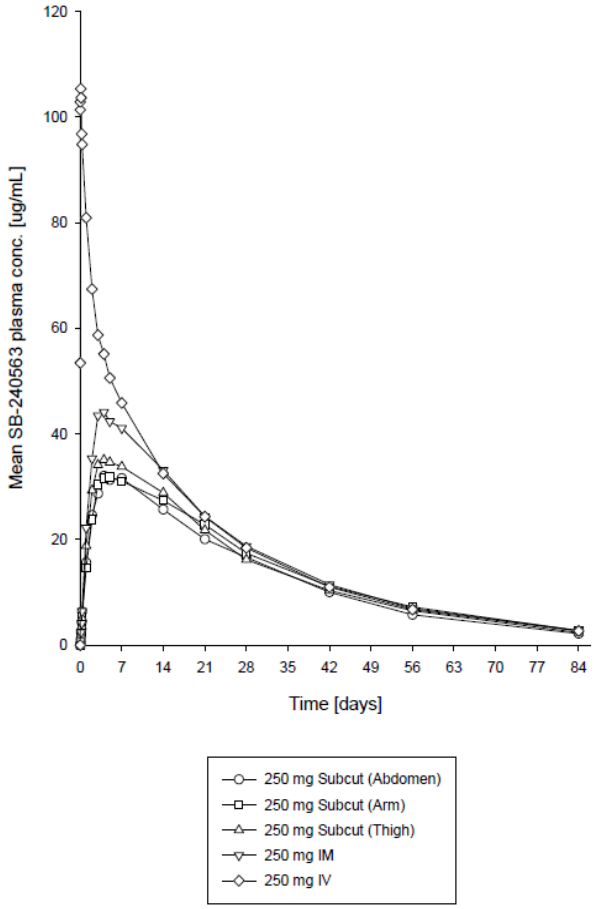


図 2.7.2.2-1　　健康被験者に 250 mg を静脈内、皮下及び筋肉内投与したときの血漿中メポリズマブ濃度推移

Data Source: SB-240563/018 Figure 12.1

2.7.2.2.1.1.2.　　MEA115705 試験（日本人健康男性被験者を対象とした用量漸増単回静脈内投与試験）

日本人健康男性被験者を対象に、単盲検、プラセボ対照、並行群間比較、用量漸増単回投与試験で PK、安全性、忍容性、血中好酸球数、血清中の遊離 IL-5 濃度と総 IL-5 濃度に及ぼすメポリズマブの影響を評価した。本試験では、35 例を 10、75、250 及び 750 mg 投与群又はプラセボ投与群に無作為割り付け（10 及び 75 mg 群：各 6 例、250 及び 750 mg 群：各 7 例、プラセボ群：9 例）し、30 分間静脈内注入投与した。

血漿中メポリズマブ濃度は二相性を示して低下した。tmax の中央値は 0.5～2.5 時間、Vss の平均値は 4.4～6.5 L（63～93 mL/kg）、CL の平均値は 0.15～0.19 L/日（2.1～2.7 mL/日/kg）であった。終末相の t1/2 の平均値は 20～36 日であった。また、パワーモデルで血漿中メポリズマブの Cmax 及び AUC(0-inf)は用量比例性を示すことが確認された。

表 2.7.2.2-1　　日本人健康男性に単回静脈内投与したときの血漿中メポリズマブの PK パラメータ

PK パラメータ	10 mg (N=6)	75 mg (N=6)	250 mg (N=7)	750 mg (N=7)
AUC(0-inf) (µg.day/mL)	54.63 (12.27)	493.36 (41.07)	1698.66 (172.17)	4495.64 (413.79)
Cmax (µg/mL)	2.87 (0.27)	26.46 (1.81)	79.26 (11.60)	253.65 (28.28)
tmax (day)	0.042 (1*) (0.02- 0.04)	0.104 (2.5*) (0.04- 0.17)	0.042 (1*) (0.02- 0.08)	0.021 (0.5*) (0.02- 0.33)
t1/2 (day)	27.43 (10.36)	19.80 (2.42)	36.14 (11.30)	22.65 (2.32)

平均値（標準偏差）、tmax：中央値（範囲）
* 単位：時間
Data Source: MEA115705 Table 3.02

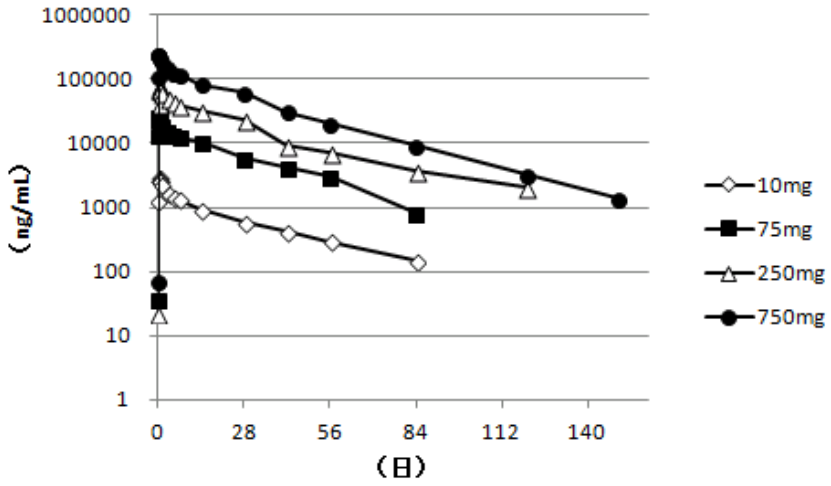


図 2.7.2.2-2　　日本人健康男性に単回静脈内投与したときの血漿中メポリズマブ濃度推移（平均値、N=6～7）

Data Source: MEA115705 Table 3.01

メポリズマブを投与 24 時間後の血中好酸球数は減少した。10 mg 投与群を除き血中好酸球数の減少の程度、持続期間及び回復期間はいずれも投与量に比例した（図 2.7.2.2-3）。ベースライン値と比較した血中好酸球数の各投与量における最大変化率は約 62～86%であり、プラセボ群では減少しなかった。血清中総 IL-5 濃度はベースライン値と比べて投与量増加に比例して上昇した。血漿中メポリズマブ濃度と血清中総 IL-5 濃度の間に相関はみられなかった。一方、血漿中メポリズマブ濃度と血中好酸球数との間に相関関係が認められた。

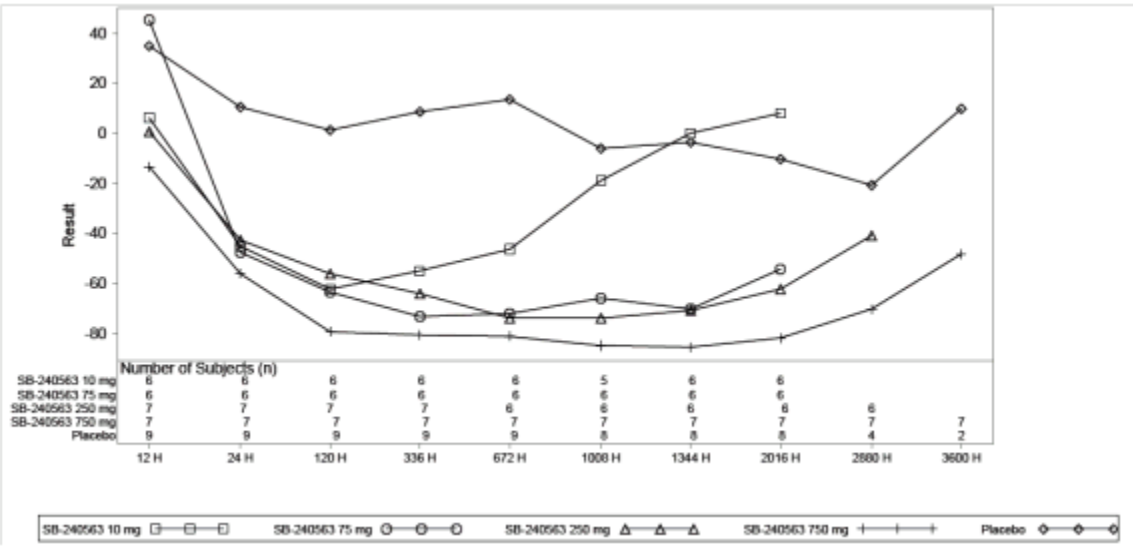


図 2.7.2.2-3　　日本人健康男性に 10、75、250 及び 750 mg 又はプラセボを静脈内投与したときの血中好酸球数のベースラインからの変化率（平均値）

Data Source: MEA115705 Figure 4.021

2.7.2.2.1.1.2.　　対象疾患の患者集団における薬物動態

2.7.2.2.1.1.2.1.　　SB-240563/001 試験（用量漸増単回静脈内投与試験）

軽症喘息の男性患者を対象に、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増試験で、安全性、忍容性、PK、抗メポリズマブ抗体の産生及び有効性を評価した。被験者をメポリズマブの 0.05、0.5、2.5 又は 10 mg/kg 静脈内投与群又はプラセボ投与群に無作為割り付けし、30 分間静脈内注入投与した。被験者を治験薬投与後 4 ヵ月間追跡した。2.5 又は 10 mg/kg では、投与前後にヒスタミンチャレンジ、アレルゲンチャレンジ及び喀痰誘発も行った。好酸球数測定用の誘発喀痰の採取に加えて、PK 解析用の血液検体（経時的採血による検体）及び好酸球数測定用の血液検体も採取した。なお、本試験に男性被験者 38 例が組み入れられた。

30 分間静脈内注入終了後の血漿中メポリズマブ濃度は二相性に低下した（図 2.7.2.2-4）。tmax の中央値は 0.8～2 時間であった。分布相の t1/2 は 2 日、Vss は 5.5～6.0 L（79～85 mL/kg）であった。CL の平均値は 0.21～0.23 L/日（3.0～3.3 mL/日/kg）であり、終末相の t1/2 の平均値は投与量に関係なく 19～20 日であった。また、コンパートメントモデル解析で Cmax 及び AUC(0-inf)は用量比例性を示した。

メポリズマブは気管支アレルゲンチャレンジ後に誘発される即時型及び遅発型反応を軽減せず、FEV1 を 20%低下させるヒスタミン濃度（PC20）に基づく気管支過敏反応性に対する作用も示さなかった。2.5 及び 10 mg/kg 静脈内投与により、アレルゲンチャレンジ後に採取した喀痰中好酸球がプラセボ群と比較して減少した（10 mg/kg 投与時の平均減少率：87%）。一方、メポリズマブは喀痰中の好酸球陽イオン性蛋白質、好中球、マクロファージ及びリンパ球に対して明らかな作用を示さなかった。2.5 及び 10 mg/kg 静脈内投与後 8 日目のチャレンジ前の血中好酸球数はベースライン値と比較して減少し、この減少は 29 日目のチャレンジ前でも持続した。プラセボ群ではいずれの場合もアレルゲンチャレンジ後に血中好酸球数が増加したが、メポリズマブ投与群では、血中好酸球増加の抑制が確認された。

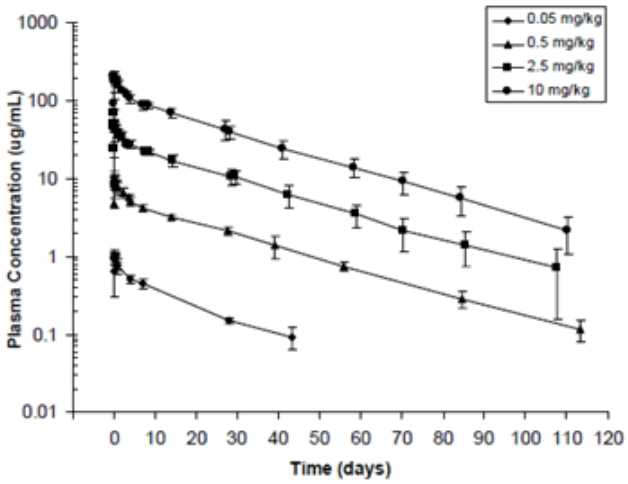


図 2.7.2.2-4　　軽症喘息患者に 0.05、0.5、2.5 及び 10 mg/kg を静脈内投与したときの血漿中メポリズマブ濃度推移

平均値（±SD）
1 例のみのデータのため、Day 57、90 及び 96 の 0.05 mg/kg 投与のデータは示していない
Data Source: SB-240563/001 Figure 12.45

2.7.2.2.1.1.2.2.　　SB-240563/035 試験（用量漸増単回静脈内投与試験）

軽症喘息の男性患者を対象に、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増、並行群間試験でメポリズマブを単回静脈内投与したときの安全性、忍容性、PK 及び抗メポリズマブ抗体の産生を評価した。本試験では、軽症喘息の男性患者を 0.5、2.5 又は 10 mg/kg 静脈内投与群又はプラセボ群（実薬群各 4 例、プラセボ群 6 例）に無作為割り付けし、30 分間静脈内注入投与した。被験者を治験薬投与後 16 週間まで追跡した。PK 解析用の血液検体（経時的採血による検体）及び好酸球数測定用の血液検体を採取した。本試験に男性被験者 18 例が組み入れられた。

30 分間静脈内注入終了後、血漿中メポリズマブ濃度は二相性に低下した（図 2.7.2.2-5）。tmax の中央値は 0.8～2 時間、Vss の平均値は 55～68 mL/kg（3.9～4.8 L）及び CL の平均値は 0.14～0.17 L/日（1.9～2.5 mL/日/kg）であった。終末相の t1/2 は約 21～22 日であった。また、視覚的な検討で Cmax 及び AUC(0-inf)は用量比例性を示すと考えられた。

メポリズマブは FEV1 に影響を及ぼさなかったものの、血中好酸球は減少し、その程度及び持続時間は用量に依存した（図 2.7.2.2-6）。好酸球数（E(t)）と血漿中メポリズマブ濃度の実測値（Cp(t)）の関係については、好酸球の産生抑制速度定数（Kin）を入れた間接反応モデルで説明可能であった。なお、本モデルは以下の式で記述された。

$$\frac{dE(t)}{dt} = K_{in}\left(1 - \frac{I_{max}C_p(t)}{IC_{50} + C_p(t)}\right) - K_{out}E(t)$$

上式で 1/Kout は好酸球寿命（1～2 日）を示しており、好酸球のベースライン値は E0＝Kin/Kout で記述される。ベースラインと比較した好酸球に対する最大抑制率（Imax）は 85%となり、最大抑制効果の 50%を発揮する濃度（IC50）は 0.45 μg/mL と算出された。し

たがって、2.5 及び 10 mg/kg 静脈内投与時の血漿中メポリズマブ濃度は投与 122 日後の最終検体採取時点でも IC50 を超えていたと考えられた。

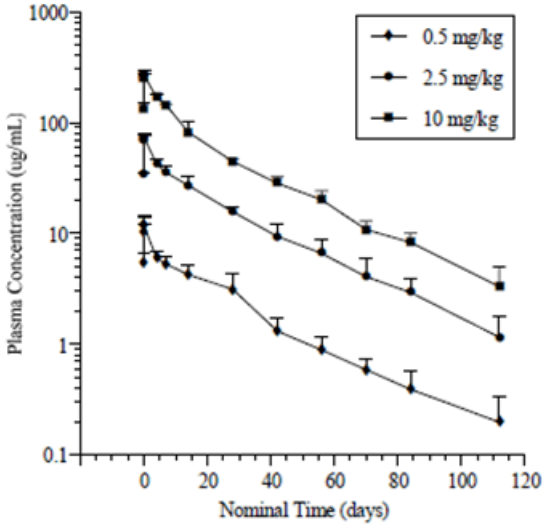


図 2.7.2.2-5　　軽症喘息患者に 0.5、2.5 及び 10 mg/kg を静脈内投与したときの血漿中メポリズマブ濃度推移

平均値（+SD）
Data Source: SB-240563/035 Figure 12.1

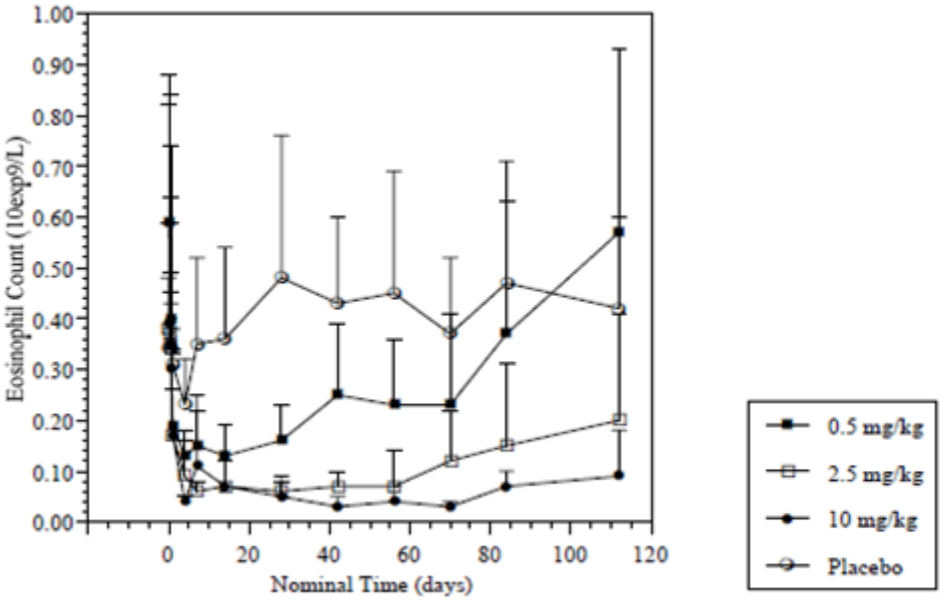


図 2.7.2.2-6　　軽症喘息患者に 0.5、2.5 及び 10 mg/kg 又はプラセボを静脈内投与したときの血中好酸球数

平均値（+SD）
Data Source: SB-240563/035 Figure 12.14

2.7.2.2.1.1.2.3.　SB-240563/017 試験（反復皮下投与試験）

軽症喘息患者を対象に、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験でメポリズマブを単回及び反復皮下投与したときの安全性、忍容性、PK、抗メポリズマブ抗体の産生及び血中好酸球数を評価した。本試験では、被験者を 250 mg 皮下投与群又はプラセボ群に無作為割り付けした（1 群 8 例）。メポリズマブを 8 週間かけて 3 回（1、6 及び 8 週時）投与し、最終投与後 16 週間追跡した。また、PK 解析用の血液検体（経時的採血による検体）及び好酸球数測定用の血液検体を採取した。本試験に被験者 16 例が組み入れられた。

皮下投与後の吸収は緩やかであり、tmax は 2～14 日であった。Cmax 及び AUC の平均値は初回投与後に比べて 3 回目投与後の方がそれぞれ約 80 及び 65%高かった。終末相の t1/2 の平均値は初回投与後では 21 日となり、3 回目投与後では 16 日であった。初回投与データで構築した 1-コンパートメント PK モデルとの重ね合わせで 3 回目投与後の平均血漿中メポリズマブ濃度をシミュレーションした結果、PK は時間に依存しなかった（図 2.7.2.2-7）。

250 mg 皮下投与時の血中好酸球数はプラセボ群と比較してベースライン値から減少した。追跡調査期間中の好酸球数は低値で維持された。また、メポリズマブ投与例での好酸球数のベースラインからの最大減少率は約 70%であった（図 2.7.2.2-8）。

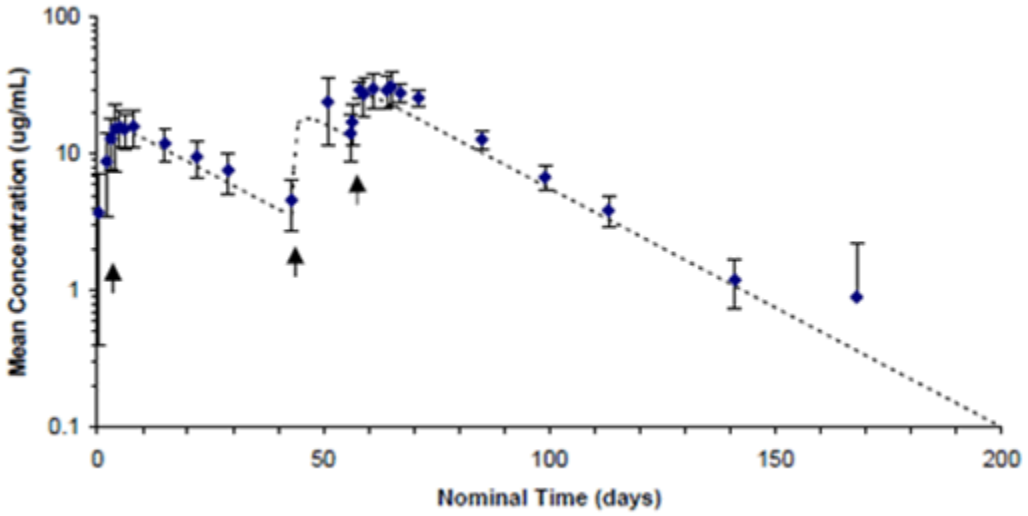


図 2.7.2.2-7　軽症喘息患者に 250 mg 皮下投与時の血漿中メポリズマブ濃度及び初回投与からの推定結果

平均値（±SD）
◆：実際の平均濃度データを示す。
破線：シミュレーション結果を示す。
矢印：0、42 及び 56 日目に投与されたメポリズマブの初回、2 回目及び 3 回目の投与を示す。
Data Source: SB-240563/017 Figure 13.1

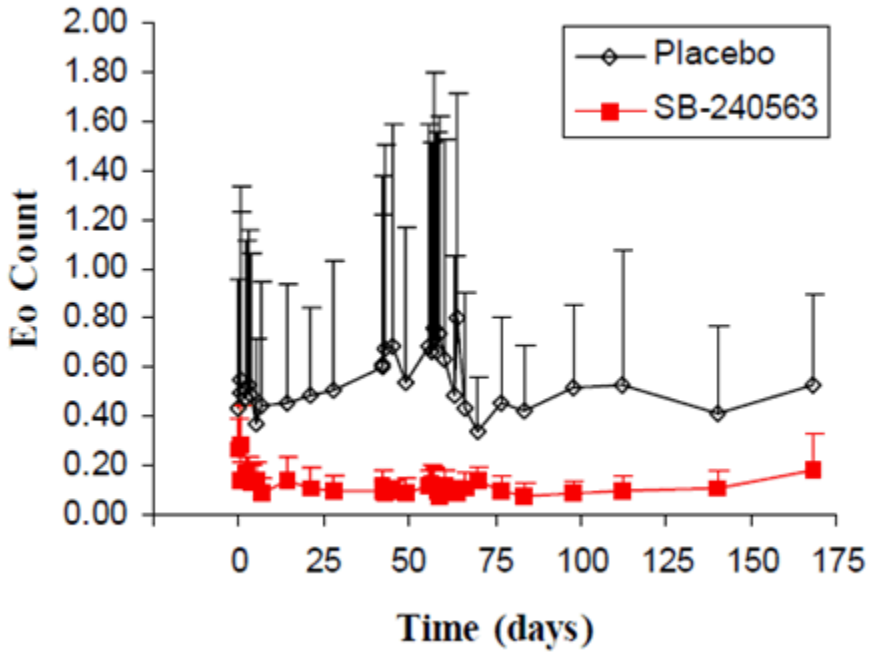


図 2.7.2.2-8　　軽症喘息患者に 250 mg 又はプラセボを皮下投与時の血中好酸球数

平均値（+SD）
Data Source: SB-240563/017 Figure 1

2.7.2.2.1.1.2.4.　　SB-240563/006 試験（中等症の喘息患者での前期第 II 相試験）

喘息患者を対象に、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験で安全性、有効性及び薬物動態/薬力学（PK/PD）関係を評価した。被験者にメポリズマブの 250 及び 750 mg 又はプラセボを 4 週間毎に 3 回、30 分静脈内注入投与する群に無作為割り付けした。PK 解析用の血液検体（少数回採血）及び好酸球数測定用の血液検体を被験者全例から採取し、更に一部の群を対象に誘発喀痰も採取した。本試験に被験者 362 例が組み入れられた。

血漿中メポリズマブ濃度の実測平均値は 250 mg と 750 mg の間で投与量増加の割合にほぼ比例して増加した。反復投与後の血漿中メポリズマブ濃度の実測平均値は軽症喘息患者（SB240563/001 試験）の単回投与データをあてはめたモデル予測値と同程度であった。

250 及び 750 mg を静脈内投与したときのベースライン時と比較した 12 週、20 週及びエンドポイント時点（12 週時の来院を含むそれ以前に記録された直近のデータ収集時点）まで、血中好酸球数が減少した（図 2.7.2.2-9）。12 週時点で両投与群ともプラセボ群と比較して統計学的に有意な血中好酸球数の減少（好酸球数の絶対値で 0.06×10^9/L に減少）が確認され、調整済み平均値の比はそれぞれ 0.13 及び 0.16 であった（$p<0.001$）。また、250 及び 750 mg 群の両群でプラセボ群と比較して喀痰中好酸球数も減少し、750 mg 群の 12 週時の喀痰中好酸球数は統計学的に有意に減少した（$p=0.013$）。

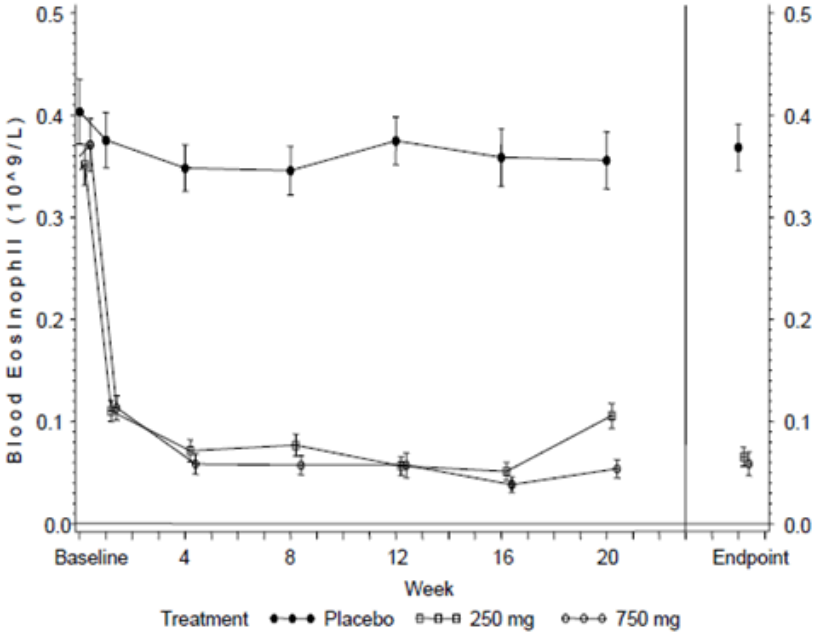


図 2.7.2.2-9　　喘息患者に 250 及び 750 mg 又はプラセボを静脈内投与時の血中好酸球数

平均値（±SE）
Data Source: SB-240563/006 Figure 19.5.2

2.7.2.2.1.1.2.5.　　MEA114092（静脈内/皮下投与時の PK/PD 評価試験）

血中好酸球数が 300 /μL 超の中等症又は重症の成人喘息患者を対象に、無作為化、非盲検、並行群間比較、反復投与、用量設定試験で投与経路が PK/PD に及ぼす影響、及び皮下投与後の絶対的 BA を評価した。被験者を 12.5、125 及び 250 mg 皮下投与群、又は 75 mg 静脈内投与群に無作為割り付けした。被験者には、メポリズマブを 28 日毎に 3 回投与した。静脈内投与は 30～60 分静脈内注入、皮下投与は上腕部への注射とした。PK 解析用の血液検体（少数回採血による）と好酸球数測定用及び血清中遊離 IL-5 濃度と総 IL-5 濃度測定用の血液検体を採取し、好酸球数測定用の誘発喀痰も採取した。本試験に被験者 70 例が組み入れられた。

本試験において、好酸球数に対する用量反応関係が確認され、12.5 mg 皮下投与時の好酸球数は他の投与量群と比較して高かった（図 2.7.2.2-10）。投与開始後 84 日のデータは抑制効果の非線形用量反応モデルで説明が可能であり、Imax は 89%、ID50 及び ID90 はそれぞれ 11 及び 99 mg であった。皮下投与時の絶対的 BA を 75%とした際に皮下投与量は静脈内投与量に換算してそれぞれ約 8 及び 74 mg に相当した。この用量反応については、本試験及び第 IIb/III 相用量設定試験（MEA112997 試験）で確認した（図 2.7.2.2-11）。喀痰中好酸球数も用量依存的に減少し、125 及び 250 mg 投与群は 12.5 mg 投与群と比べて減少した。また、血清中総 IL-5 濃度（IL-5 遊離体及び複合体の合算）も全用量群でベースライン値に比べて上昇した。

母集団 PK パラメータを表 2.7.2.3-1 に示す。皮下投与群の tmax は投与開始 6～8 日後であり、CL/F 及び V/F は投与量に依存しなかったことから、PK は線形及び時間非依存性であると考えられた。また、AUC(0-tau)及び Cmax の蓄積比は 1.7 であった。更に、血中好酸球と

血漿中メポリズマブ濃度の関係を母集団 PK/PD で解析した結果、最大抑制率は 93%、IC50 は 1.26 µg/mL と推定された。

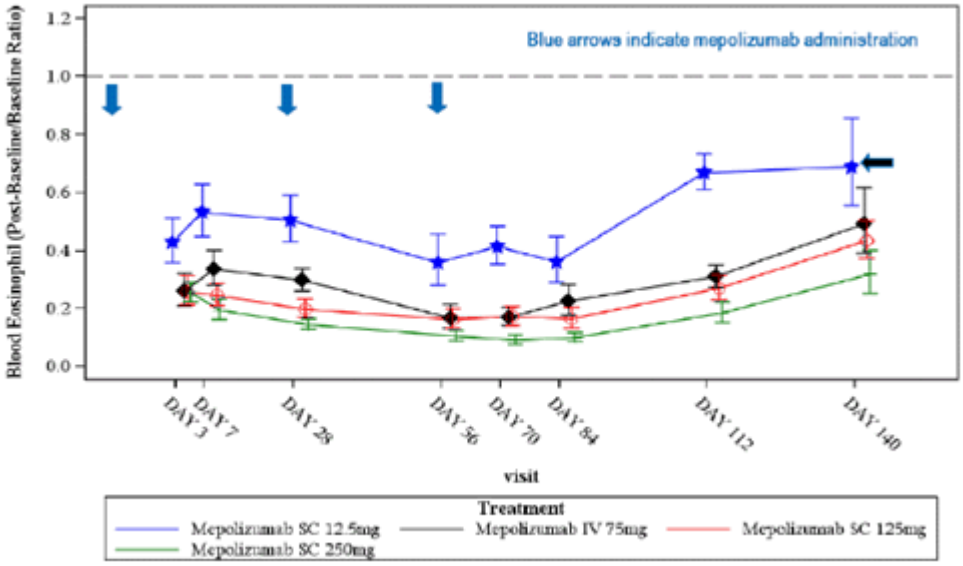


図 2.7.2.2-10　　中等症又は重症の喘息患者に 12.5、125 及び 250 mg を皮下投与又は 75 mg を静脈内投与したときの血中好酸球数

幾何平均値±SE
Data Source: MEA114092 Figure 6.16

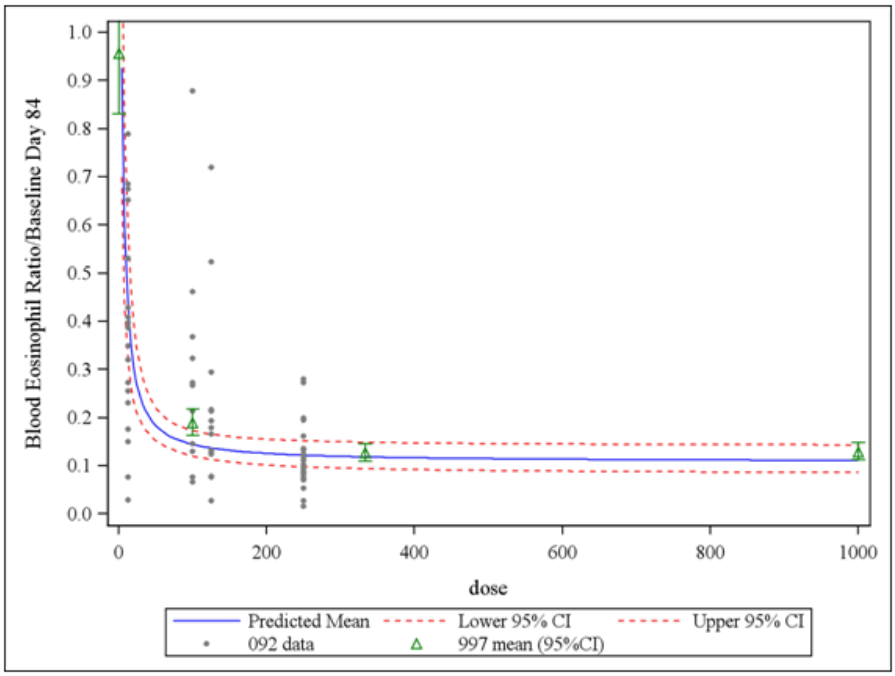


図 2.7.2.2-11　　中等症又は重症の喘息患者に皮下投与したときの血中好酸球と投与量の関係（MEA112997 試験での静脈内投与の BA で調整済のデータ）

Data Source: Supplemental Figure

2.7.2.2.1.1.2.6.　MEA112997 試験（第 IIb/III 相用量設定有効性評価試験）

コントロール不良な重症難治性喘息患者を対象に、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、用量設定試験で有効性及び安全性に基づいて用量反応性を評価した。被験者をメポリズマブの 75、250、750 mg 投与群又はプラセボ投与群に無作為割り付けし、30 分間静脈内注入で 4 週間毎に投与した。PK 解析用の血液検体（少数回採血による検体）と好酸球数、血清中 IL-5 及び抗メポリズマブ抗体測定用の血液を被験者全例から採取した。なお、一部の被験者に限り、誘発喀痰検体も採取した。本試験に被験者 616 例が組み入れられた。

母集団 PK 解析の結果、CL/F は 0.23 L/日（3.3 mL/日/kg）、V1 は 3.2 L（46 mL/kg）であった。重症好酸球性喘息患者に静脈内投与したときの PK/PD 関係は既に得られている結果［静脈内投与時の母集団薬物動態解析の結果：CL = 0.23 L/日、V1 = 3.2 L（2.7.2.3.1.2.4.）及び SB-240563/035 試験の母集団 PK/PD 解析の結果：最大抑制率 = 85%及び IC50 = 0.45 μg/mL（2.7.2.2.1.1.2.2.）］と同様であり、母集団 PK パラメータは他の mAb の値と同程度であると考えられた[Dirks, 2010]。体重 65～78 kg の群（体重分布の第 2 四分位に分類される群）と比べて体重分布の第 1 四分位（44～65 kg）又は第 4 四分位（91～162 kg）の群では、次投与までの期間中の曝露量に 20%の変動が確認されたことから、体重は曝露量の共変量であると考えられた。しかしながら、このような変動が喘息増悪に対する効果に及ぼす影響は重要ではないと考えられた。

血中好酸球と血漿中メポリズマブ濃度の関係についても母集団 PK/PD 解析した。その結果、最大抑制率は 94%で、IC50 は 0.23 μg/mL であった。全用量群を通じた平均トラフ濃度（最低血漿中濃度）の予測値は IC50 を上回った。更に、血漿中メポリズマブ濃度の平均値と喘息の増悪の間に相関は確認されず、いずれの用量を投与した場合も喘息の増悪発現頻度の最大低下率は同程度（39～52%）であった。

血中好酸球数はプラセボ群と比較してすべてのメポリズマブ静脈内投与群で減少し（全用量群の全評価時点で $p < 0.001$）、用量反応関係が確認された。52 週時の血中好酸球をプラセボ群と比較した抑制率（共変量で調整済）は 75、250 及び 750 mg 静脈内投与群でそれぞれ 78、86 及び 88%であった。また、喀痰中好酸球（サブスタディ N=94）の抑制率もそれぞれ 32、65 及び 88%であった。更に、投与期間中の血清中総 IL-5 濃度は全用量群でベースラインから同程度上昇したことから、血清中遊離 IL-5 濃度は飽和していると考えられた。

2.7.2.2.1.1.2.7.　MEA115588 試験（第 III 相有効性評価試験）

成人及び青年期（12～17 歳）の好酸球性炎症を伴う重症喘息患者を対象に、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較試験で有効性をプラセボと比較して検討した。本試験では、メポリズマブ 75 mg 静脈内投与＋プラセボ皮下投与群、100 mg 皮下投与＋プラセボ静脈内投与群、又はプラセボ静脈内投与＋プラセボ皮下投与群に無作為割り付けし、4 週間毎に投与した。静脈内投与では 30 分静脈内注入、皮下投与では上腕部へ注射とした。治験薬投与期間は 32 週間とした。PK 解析用の血液検体（少数回採血による検

体）及び好酸球数測定用の血液検体を被験者全例から採取した。本試験に被験者 576 例が組み入れられた。

母集団 PK 解析した結果、パラメータは静脈内投与（6 試験）及び皮下投与（MEA114092 試験）の試験から構築したモデルで説明可能であった。体重、アルブミン（Alb）及びクレアチニンクリアランス（CLcr）は曝露量の共変量であったが、いずれも臨床的意義は低いと考えられた。静脈内投与後の CL は 0.22 L/日（3.1 mL/日/kg）、Vc は 4.9 L（69 mL/kg）と推定された。皮下投与後の CL/F は 0.28 L/日（4.0 mL/日/kg）、Vc/F は 4.4 L（63 mL/kg）であった（表 2.7.2.3-1）。最低血漿中濃度（Cmin：トラフ濃度の予測値）に基づくと 4 週間毎の投与での蓄積比は約 2 となり、投与経路に関わらず投与開始後 16 週時までに定常状態に達すると考えられた。また、皮下投与での絶対的 BA は 80%であった。

75 mg 静脈内投与及び 100 mg 皮下投与は、いずれも血中好酸球を減少（投与開始から 4 週間以内）させた。この投与量は投与期間中の血中好酸球の減少を維持する上でも有効であった。しかしながら、32 週時のプラセボ群と比較した血中好酸球に対する抑制率は 75 mg 静脈内投与群で約 80%、100 mg 皮下投与群で約 84%であった。

2.7.2.2.1.1.2.8.　MEA115575 試験（OSC 減量効果に関する第 III 相有効性評価試験）

好酸球高値の重症難治性喘息患者を対象に、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験で経口ステロイド（OCS）維持量減量効果をプラセボと比較した。被験者を 100 mg 皮下投与群又はプラセボ投与群に無作為割り付けし、4 週間毎に投与した。本試験は OSC 最適化期、治験薬投与導入期、OCS 減量期、維持療法期及び非盲検継続投与試験に移行しなかった被験者を対象とする追跡調査期（12 週間）で構成した。また、PK 解析用の血液検体（少数回採血による検体）及び好酸球数測定用の血液検体を被験者全例から採取した。本試験に被験者 135 例が組み入れられた。

母集団 PK 解析した結果、これらの PK データは以前に構築した皮下投与時の PK モデル（MEA114092 試験のモデル）で説明可能であった。体重のみが曝露量の共変量であったが、臨床的意義のあるものではないと考えられた。CL/F は 0.33 L/日（4.7 mL/日/kg）、Vc/F は 5.8 L（82 mL/kg）であった。メポリズマブのトラフ濃度の予測値に基づくと 4 週間毎に投与したときの蓄積比は約 2 となり、投与開始後 20 週時までに定常状態に達すると考えられた。100 mg 皮下投与は血中好酸球を減少させる上で有効であり（投与開始から 4 週間以内に血中好酸球数が減少し、プラセボ群と比較した 24 週時の減少率は 84%）、ステロイドの減量にも関わらず、血中好酸球減少を投与期間中維持する上でも有効であった。

2.7.2.2.1.2.　その他の集団における薬物動態

2.7.2.2.1.2.1.　好酸球増加症候群

2.7.2.2.1.2.1.1.　MHE100185 試験（第 III 相試験）

好酸球増加症候群（HES）患者を対象に、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験で、有効性、QOL、安全性及び忍容性を評価した。被験者をメポリズマブ 750 mg 静脈内投与群又はプラセボ投与群に無作為割り付けし、4 週間毎に投与した。治験薬の投与

期間は 36 週間とした。PK 解析用の血液検体（少数回採血）と好酸球数及び血清中 IL-5 濃度測定用の血液検体は全例から採取した。本試験に被験者 85 例が組み入れられた。

血漿中メポリズマブ濃度は軽症喘息患者への単回投与データ（SB240563/035 試験データ）のモデル予測値とほぼ一致した（図 2.7.2.2-12）。このことから、メポリズマブの PK は時間及び疾患に依存しないと考えられた。

メポリズマブ群では、被験者 95%の投与期間中の 8 週間以上連続で血中好酸球数 600 /μL 未満が維持されたが、プラセボ群では半数に満たなかった（45%）。なお、プラセボ群に対するオッズ比は 18.9（95%CI：4.74～75.2、p <0.001）であった。ベースライン時の predonison 用量別に分類した 2 つの部分集団でもメポリズマブ群とプラセボ群間でレスポンダー率に統計学的な有意差が認められた。メポリズマブの投与期間中には、プラセボ投与時と比較して血清中 IL-5 濃度（ほとんどが総 IL-5 濃度）がベースラインから上昇した。

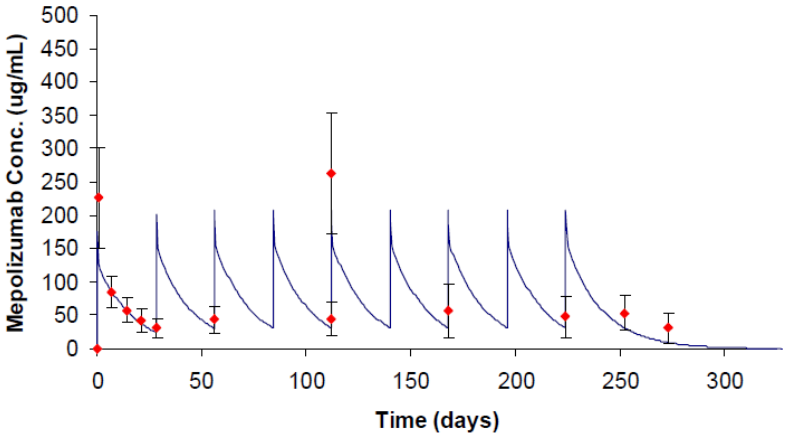


図 2.7.2.2-12　好酸球増加症候群患者に 750 mg を静脈内投与したときの血漿中メポリズマブ濃度及び SB-240563/035 試験からの予測値

平均値（±SD）
Data Source: MHE100185 Figure 6

2.7.2.2.1.2.1.2.　好酸球性食道炎

2.7.2.2.1.2.1.2.1.　MEE103226 試験（第 II 相試験）

活動性の好酸球性食道炎（EoE）の成人患者を対象に、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、用量漸増試験で有効性、安全性、PK 及び PK/PD を検討した。被験者をメポリズマブ 750 mg 静脈内投与群又はプラセボ投与群に無作為割り付けした。投与は 1 週間隔で 2 回の投与から開始し、4 週時に投与効果が得られた被験者（レスポンダー）は治験薬投与期を終了し、13 週間の追跡調査期間に移行した。効果が得られなかったものの、安全性の懸念がなかった被験者は治験薬投与期を継続し、5 及び 9 週時に 1500 mg 静脈内投与又はプラセボ投与のいずれかを行い、12 週間の追跡調査期間に移行する前に計 13 週間の投与期間を完了した。また、PK 解析用の血液検体（少数回採血）及び好酸球数測定用の血液検体、並びに食道組織内好酸球数測定用の生検検体を採取した。本試験に被験者 11 例が組み入れられた。

血漿中メポリズマブ濃度は軽症喘息患者の単回投与データ（SB240563/035 試験データ）のモデル予測値とほぼ一致したことから、PK は時間及び疾患に依存しないと考えられた。

メポリズマブ投与後にみられた食道組織内好酸球数の平均減少率は 4 週時で 59%であったが、1500 mg 増量後の 13 週時で 71%と更に減少した。一方、プラセボ群での 4 及び 13 週時の減少率はそれぞれ約 13 及び 1%であった。

メポリズマブ群では、初回投与 1 週間後に血中好酸球数が減少し、4 及び 13 週時の平均減少率はそれぞれ約 82 及び 89%であった。一方、プラセボ群の平均減少率はそれぞれ約 17 及び 24%であった。1500 mg 静脈内投与でも血中好酸球数の更なる減少はみられなかった。最終投与終了後の血中好酸球数は追跡調査来院時までに最低値（nadir 値）から回復し、メポリズマブ投与例の 3/5 で最終投与 230 日以上経過後にベースライン値以上まで回復した。

2.7.2.2.1.2.1.2.2.　MEE103219 試験（小児患者対象用量設定試験）

活動性 EoE の小児患者（2～17 歳）を対象に、年齢別、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験で安全性、忍容性、PK 及び PD を評価した。本試験は治療コホートと観察コホートで構成した。治療コホートでは、メポリズマブの 0.55、2.5 又は 10 mg/kg を 4 週間毎に静脈内投与する群に無作為割り付けした（1 群 18 例）。治験薬投与期間は 12 週間とし、その後、治験薬を投与しない 12 週間の追跡調査期間を設け、更に 10 週間の長期追跡調査期間も設けた。PK 解析用の血液検体（少数回採血による検体）及び好酸球数測定用の血液検体を採取し、食道胃十二指腸内視鏡検査にて生検検体も併せて採取した。観察コホートには、18 例を組み入れ、好酸球測定用の血液検体を採取し、食道十二指腸内視鏡検査で生検検体も併せて採取した。本試験の治療コホートに被験者 59 例が組み入れられた（2～7 歳：17 例、8～17 歳：42 例）。体重（体重換算した小児の投与量を使用）、来院及びその他の共変量で調整した結果、年齢は曝露量の有意な共変量でないことが示された（p=0.64）（図 2.7.2.2-13）。また、線形モデル及び母集団 PK モデルで解析した結果、曝露量は用量比例性を示した。

小児 EoE 患者での血漿中メポリズマブ濃度は軽症喘息患者を対象とした試験での単回投与データから予測可能であった。線形モデル及び成人の母集団 PK モデル（喘息、好酸球増加症候群、好酸球性食道炎及び健康被験者のデータに基づく）で小児データの予測が可能であり、小児患者の体重で用量補正した実測値のほとんどはシミュレーションによる想定の範囲内であった（図 2.7.2.2-14）。

小児患者に静脈内投与後の PK は 2～7 歳と 8～17 歳の間で差がみられず、同量を投与した成人とも同程度であった。小児患者に静脈内投与後の PK は成人の静脈内投与データを基に多くの適応症で開発した母集団 PK 解析モデルで予測可能であり、年齢及び疾患による影響はないと考えられた。

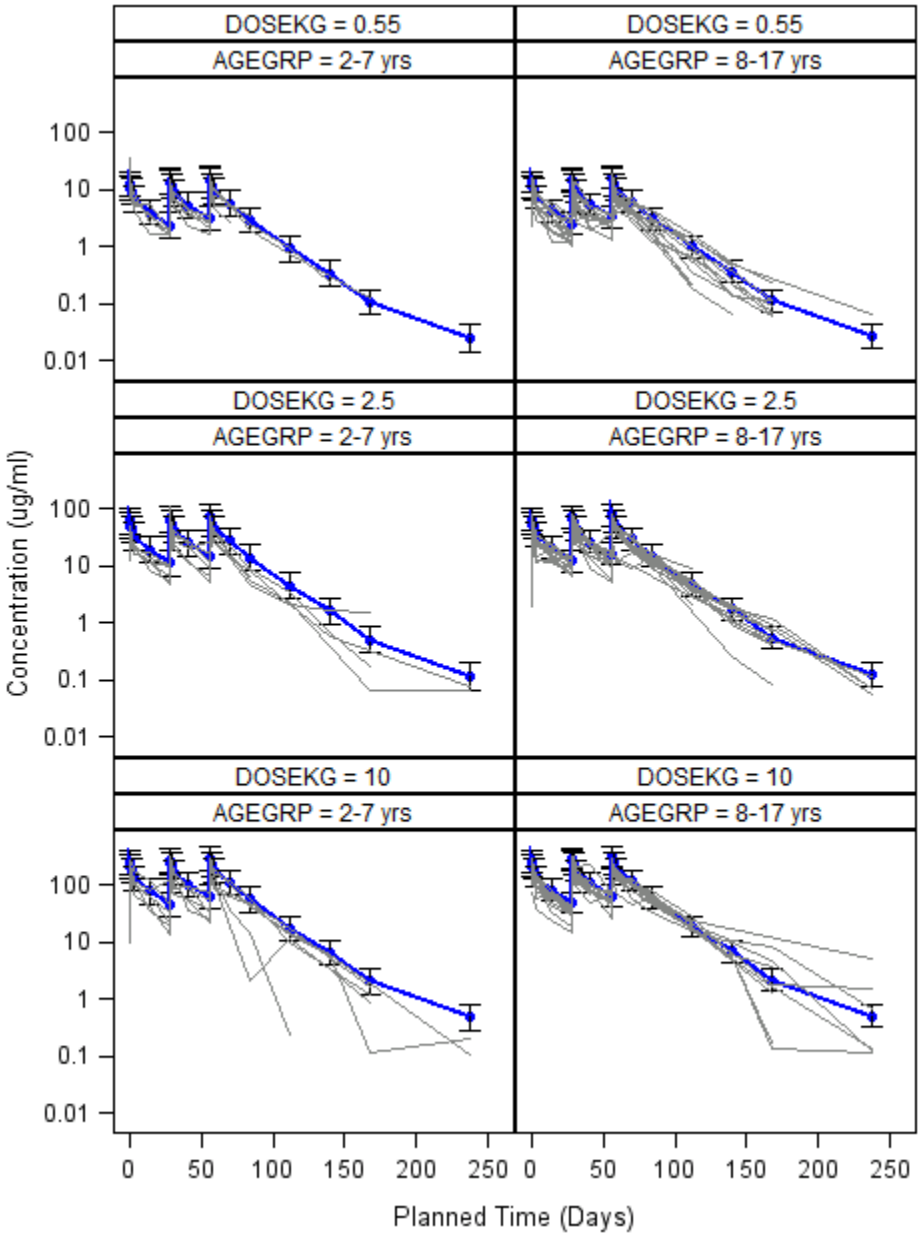


図 2.7.2.2-13　　小児 EoE 患者に 0.55、2.5 又は 10 mg/kg を静脈内投与したときの血漿中メポリズマブ濃度推移（年齢別）

平均値（±SD）及び個別値
Data Source: 2014N210473_00 Figure 4

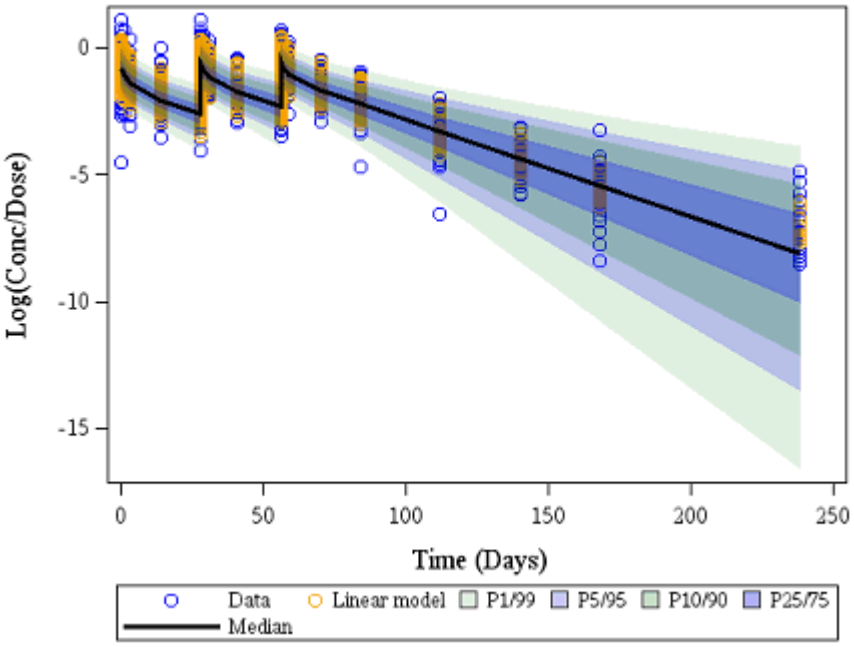


図 2.7.2.2-14　　小児 EoE 患者の血漿中メポリズマブ濃度推移（個別値及びパーセンタイル）及び線型モデルによる予測値（静脈内投与のデータを用量補正）

Data Source: 2014N210473_00 Figure 13a

本試験では、59 例中 5 例（0.55 m/kg 群 3 例及び 2.5 mg/kg 群 2 例）がレスポンダー（奏効例：食道の全生検部位を通じて 1/HPE の食道組織内好酸球数の最高値を 5/HPE 未満に抑制できた被験者）と判定された。12 週時は 18 例（31%）が 20/HPE 未満の好酸球数であった。年齢群別でも同様の結果であった。投与継続しなかった場合に 24 週時まで効果が持続した被験者はほとんど存在しなかった。12 週時の食道組織内好酸球数の平均値及び最高値はベースラインと比べて用量依存的に減少し、この減少は 10 mg/kg 投与群でのみ両年齢群で 24 週時でも持続した。

血中好酸球数は投与開始 24 時間後には用量依存的に減少し、12 週時まで低値で持続した。12 週時以降では、0.55 mg/kg 静脈内投与群の血中好酸球数は高用量の 2 群よりも速やかにベースライン値に回復した。血中及び食道組織内の好酸球は血漿中濃度が 4.0 µg/mL（以前に推定した IC50 の 10 倍）を超えるとほぼ抑制されたが、食道組織内好酸球数は血中よりもばらつきが大きかった。なお、両年齢群での血中及び食道組織内の好酸球数は投与依存的に減少した。

2.7.2.2.1.1.2.2.　特別な集団における薬物動態

2.7.2.2.1.1.2.2.1.　高齢者

高齢者を対象とした特別な PK 試験は実施していないものの、現在までに最高 82 歳にメポリズマブを投与している。静脈内及び皮下投与のデータに基づく母集団 PK 解析の結果から、年齢は共変量でないことが確認された。

2.7.2.2.1.2.2.2.　小児

好酸球性食道炎の小児患者（2～17 歳）を対象とした試験で静脈内投与後の PK を評価した（2.7.2.2.1.2.1.2.2.）（MEE103219 試験）。体重に基づく投与により、年齢は曝露量の影響因子でないことが確認された。これらの小児患者での PK データは成人患者のデータをあてはめた母集団 PK 解析で説明可能であった。

好酸球性炎症を伴う重症喘息患者を対象とした第 III 相試験で青年期の患者（12～17 歳）18 例に皮下及び静脈内投与後の PK を評価した（2.7.2.2.1.1.2.7.）（MEA115588 試験）。母集団 PK 解析の結果、年齢は曝露量の共変量でないことが確認され、青年期の患者における血漿中メポリズマブ濃度は成人患者と同程度であった。また、青年期患者での CL の予測値は投与経路に関わらず試験対象集団の値の範囲内であった。

2.7.2.2.1.2.2.3.　腎障害を有する患者

メポリズマブは高分子（149.2 kDa）のヒト化 IgG1 モノクローナル抗体である。一般に、モノクローナル抗体は腎排泄されないことから、メポリズマブの排泄に糸球体ろ過が関与する可能性は低いと考えられる。このことから、腎機能の変化がメポリズマブの排泄に影響を及ぼす可能性は低いと判断し、腎障害を有する患者で試験は実施しなかった。また、重症喘息患者を対象とした第 III 相試験で母集団 PK を解析した結果でもメポリズマブの CL に低下は確認されなかった（CLcr：50～80 mL/min の患者及び 80 mL/min 超の患者の CL）。ただし、CLcr が 50 mL/min 以下の患者のデータは限られている。なお、重度の蛋白尿がみられる患者では、免疫グロブリンの CL が亢進している可能性も報告されている[Fervenza, 2010; Struemper, 2013]。

以上のことから、軽度～中等度の腎障害を有する患者で投与量を調整する必要はないと考えられた。

2.7.2.2.1.2.2.4.　肝障害を有する患者

メポリズマブは他の IgG1 モノクローナル抗体と同様の PK を示すと考えられる[Dirks, 2010]。一般に IgG 抗体の代謝は、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る異化の関与が知られていること[Tabrizi, 2006; Wang, 2008]から、肝機能がメポリズマブの消失に影響を及ぼす可能性は低いと判断し、肝機能低下患者で試験は実施しなかった。また、健康成人及び喘息患者等を対象とした母集団 PK 解析の結果でも肝臓の炎症マーカー（ビリルビン、アルカリホスファターゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）が CL に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

以上のことから、軽度～中等度の肝障害を有する患者で投与量を調整する必要ないと考えられた。

2.7.2.2.1.2.3.　相互作用試験

メポリズマブの標的は IL-5 であり、IL-5 は好酸球の増殖、分化及び生存を促すサイトカインである。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 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。

メポリズマブはモノクローナル抗体であり、全身に存在する蛋白質分解酵素で分解されると考えられた。また、メポリズマブの標的及び消失機序に加えて、750 mg までの静脈内投与後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。なお、母集団 PK 解析の結果、併用投与される頻度が高いことが想定される低分子薬がメポリズマブの曝露量に影響を及ぼす可能性は低く、更に、喘息患者で併用投与される頻度が高いと想定される低分子薬（吸入及び経口コルチコステロイド等）の投与量も調整する必要はないと考えられた。

2.7.2.2.2.　臨床薬力学試験

2.7.2.2.2.1.　治療効果に関係する薬力学的特性

2.7.2.2.2.1.1.　SB-240563/036 試験（アトピー性喘息患者での薬力学試験）

アトピー性喘息患者を対象に、二重盲検、並行群間比較、プラセボ対照試験で有効性を検討した。被験者をメポリズマブの 750 mg 静脈内投与群又はプラセボ投与群に 1:1 で無作為割り付けし（1 群 12 例）、4 週間毎に 3 回静脈内注入した。血中好酸球数及び好塩基球数測定用の血液検体を採取し、気管支、骨髄及び皮膚の生検検体と鼻腔及び気管支肺胞洗浄液も併せて採取した。本試験に被験者 24 例が組み入れられた。

試験期間中に肺機能の変化は認められなかった。メポリズマブ群では、プラセボ群と比べて最終投与 1 週間後に統計学的に有意な血中好酸球数が減少（$p< 0.0001$）し、気管支粘膜及び骨髄中の好酸球数もそれぞれ減少（それぞれ $p= 0.013$ 及び 0.0113）したものの、気管支粘膜内の好酸球に変化はみられなかった。また、アレルゲンチャレンジ 6 及び 48 時間後の皮膚での好酸球数は有意に減少した（図 2.7.2.2-15）ものの、発赤の平均径に影響はみられなかった。更に、750 mg 静脈内投与では、アレルゲンチャレンジ前後の鼻腔洗浄液中の好酸球数がプラセボ群と比較して減少した（$p=0.0062$ 及び $p=0.0270$）。

以上のことから、メポリズマブの 750 mg 静脈内投与で骨髄、血液、鼻腔洗浄液、皮膚及び気管支粘膜中の好酸球数が減少し、血中及び組織内の好酸球に影響を及ぼすと考えられた。

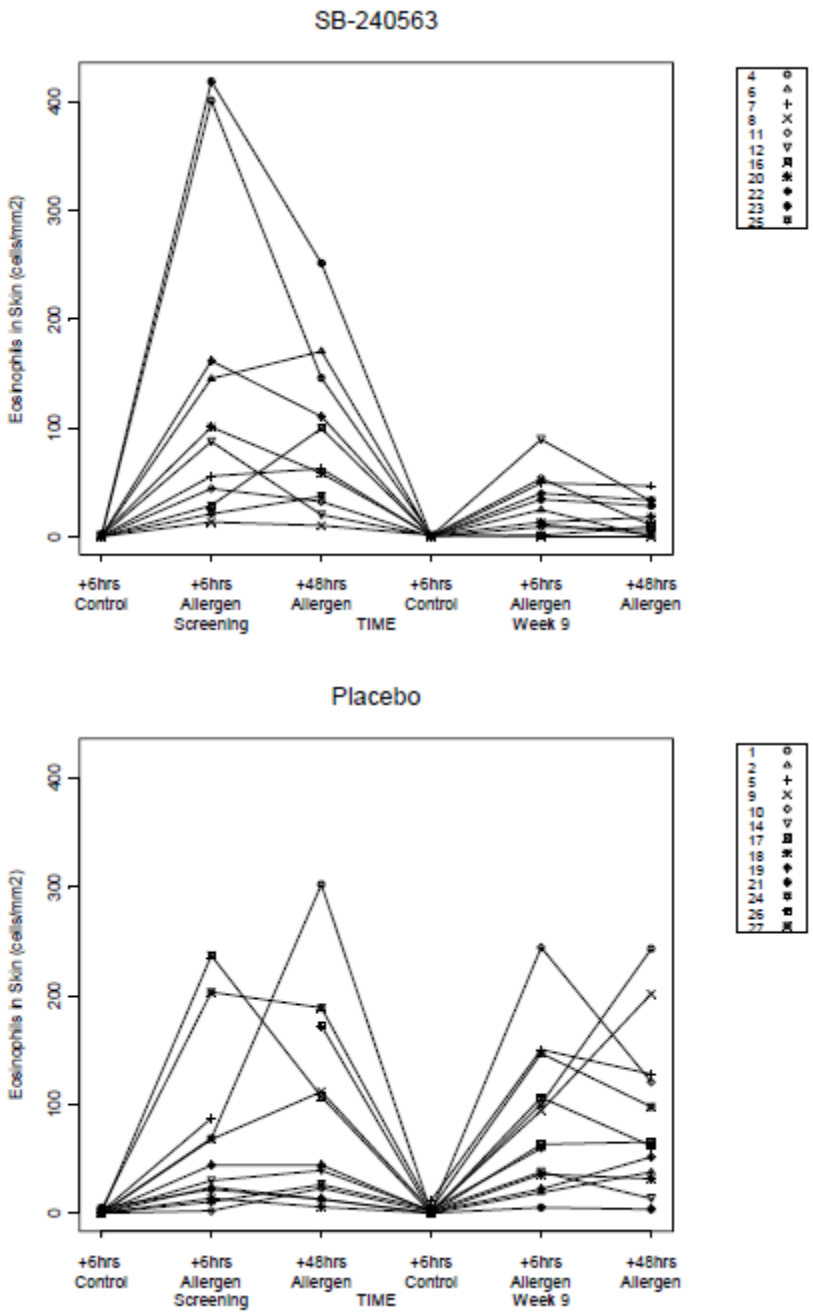


図 2.7.2.2-15　　アトピー性喘息患者に 750 mg 又はプラセボを静脈内投与したときのアレルゲンチャレンジ前後の好酸球数（皮膚生検）

Data Source: SB-240563/036 Figures 5

2.7.2.2.2.1.2.　　SB-240563/045 試験（アトピー性皮膚炎患者での前期第 II 相試験）

中等症又は重症のアトピー性皮膚炎患者を対象に、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験で、アトピー性皮膚炎に対する有効性を評価した。本試験は 2 期で構成され、1 期目の 2 週間の導入期では被験者をメポリズマブの 750 mg 静脈内投与群又はプラセボ投与群に 1:1 で無作為割り付け（1 群 24 例（組入れ予定））し、1 週間間隔で 2 回投与した。2 期目

では、治療効果が認められた被験者（レスポンダー）を更に 2 週間追跡し、ノンレスポンダーには 1 日 1 回 2 週間の局所ステロイド療法を更に 1 コース実施した。好酸球数及び血清中 IL-5 濃度測定用の血液検体を採取し、アトピーパッチテスト後の皮膚生検検体も併せて採取した。本試験に被験者 43 例を組み入れた。

治験薬投与開始後 2 日目及び 2 週時の皮膚での好酸球のベースラインからの変化に投与群間で統計学的な有意差は認められなかった。一方、メポリズマブ投与により、投与開始後 2 日目、2 週時及び試験終了時には、プラセボ群と比較して血中好酸球数が有意に減少した（$p < 0.001$）。また、血清中 IL-5 濃度も全来院時を通じて 64%超で 4pg/mL 未満であった。

2.7.2.3.　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1.　臨床薬物動態

2.7.2.3.1.1.　非臨床試験データ

メポリズマブの標的は IL-5 であり、IL-5 は好酸球の活性化、増殖・分化に重要な役割を演じるサイトカインである。肝細胞に IL-5 受容体が発現している報告は見い出せず、IL-5 の中和が CYP 及びトランスポーターの遺伝子発現、並びに薬物代謝に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。なお、非臨床試験において、肝細胞を用いて薬物代謝酵素に及ぼす影響を検討した結果、メポリズマブは CYP3A4 の mRNA 量を増加させなかった（2.6.5.12.1）。

2.7.2.3.1.2.　臨床薬物動態

2.7.2.3.1.2.1.　健康被験者及び軽症喘息患者における薬物動態

健康被験者を対象に、単回投与試験を 2 試験実施した。1 試験は皮下及び筋肉内投与時の絶対的 BA を評価する試験であり、他の 1 試験は日本人健康男性被験者を対象に静脈内投与後の PK を検討する試験であった。更に、軽症喘息患者を対象の試験も単回静脈内投与試験 2 試験と反復皮下投与試験 1 試験の計 3 試験実施した。

吸収

メポリズマブを静脈内注入した際の tmax は投与終了時点付近であった。健康被験者及び軽症喘息患者における tmax の中央値は 0.5～2.5 時間であった。一方、皮下及び筋肉内投与後のメポリズマブの吸収は緩やかであり、tmax の中央値は 4～7 日（範囲：2～14 日）であった。注射部位（腹部、大腿部及び上腕部）はメポリズマブの吸収にほとんど影響を及ぼさず（2.7.2.2.1.1.1.1.）、絶対的 BA は皮下投与後で約 64～75%、筋肉内投与後で約 81%であった。250 mg を 3 回皮下投与した時の tmax の中央値は初回投与で 4.5 日、投与 3 回目で 8 日であり、Cmax に基づく蓄積比は約 1.8 であった。全試験を通じて tmax は投与量及び投与回数に依存せず、Cmax は投与量増加の割合に比例して増加した。

分布

静脈内投与後のメポリズマブの Vss は血漿量と同程度であり、血漿中のメポリズマブは二相性を示して消失した。軽症喘息患者での Vss は 55～85 mL/kg（3.9～6.0 L）であった。い

ずれの試験又は用量でも Vss は同程度であり、投与量に依存しなかったことから、PK は線形であると考えられた。また。コンパートメントモデルで PK を解析した結果、分布相の t1/2 は約 2 日であった。

代謝

メポリズマブはヒト化 IgG1 モノクローナル抗体であり、全身に分布する蛋白質分解酵素で分解されると考えられた。メポリズマブの標的は可溶性サイトカインであり、標的を介した分解が起こる可能性は低いと考えられた。

排泄

メポリズマブの CL は緩やか、且つ用量に非依存的であり、10～750 mg 及び 0.05～10 mg/kg の投与量範囲で線形の PK を示すと考えられた。CL の平均値は 0.14～0.23 L/日（1.9～3.3 mL/日/kg）であった。終末相の t1/2 は試験間で同程度であり、用量、投与部位及び投与経路に依存しなかった。静脈内投与後の終末相の t1/2 の平均値は健康被験者で 18.5～36 日、軽症喘息患者で 19～22 日であり、コンパートメントモデルによる PK 解析では、終末相の t1/2 の平均値は 20 日であった。また、皮下投与後の終末相の t1/2 の平均値は 16～21 日であった。

試験及び対象集団（健康被験者及び軽症喘息患者）を通じて、Cmax 及び AUC は投与量増加の割合に比例して増加した。日本人男性及び白人の健康被験者間の体重（平均 70 及び 75 kg）で考慮した静脈内投与時の Cmax（平均値）は、それぞれ 79 及び 109 μg/mL であり、日本人の方が約 27%低かった。また、静脈内投与後の Cmax 及び AUC の CV%は約 20%未満であり、個体間変動は低いと考えられた。

2.7.2.3.1.2.2.　重症好酸球性喘息の患者集団における薬物動態

重症好酸球性喘息患者を対象に、臨床薬理試験 1 試験及び第 II/III 相有効性評価試験 3 試験の計 4 試験を実施した。試験期間中に少数回採血による PK 解析用検体を採取し、母集団 PK 解析を実施した。なお、第 III 相試験のうちの 2 試験のデータを基にメポリズマブの曝露量に関する共変量も考察した。

吸収

メポリズマブを皮下投与後の PK はタイムラグのない 1 次吸収及び 1 次消失過程に従う 2-コンパートメントの母集団 PK モデルで記述された（MEA114092 試験）。tmax は 6～8 日であり、推定値とほぼ一致した。皮下投与時の絶対的 BA（静脈内投与との比較）は約 74%であった（表 2.7.2.3-1）。MEA115588 試験で tmax 付近に採取した追加検体でも上記と同一のモデルで記述できた。その際の吸収速度及び BA は同程度（0.29 /日及び約 80%）であり、MEA115575 試験の吸収速度は 0.12 /日であった（MEA115575 試験では Cmin でのみ検体を採取）。

分布

静脈内投与後のメポリズマブの Vc は血漿量と同程度であった。また、血漿中のメポリズマブは二相性を示して消失した。静脈内投与データを用いた母集団 PK 解析（2.7.2.3.1.2.4.）に基づき MEA112997 試験のデータを解析した結果、Vc は 3.2 L（46 mL/kg）と推定された（表 2.7.2.3-1）。

代謝

メポリズマブはヒト化 IgG1 モノクローナル抗体であり、全身に存在する蛋白質分解酵素によって分解される。メポリズマブの標的は膜結合型受容体ではなく、可溶性サイトカインであり、標的を介した分解が起こる可能性は低いと考えられた。

排泄

全試験及び全用量を通じてメポリズマブの PK は 12.5～750 mg の範囲で用量線形性を示すと考えられた（表 2.7.2.3-1）。CL の平均値は 0.21～0.23 L/日（3.0～3.3 mL/日/kg）であった。終末相の t1/2 は投与経路に依存せず、18～28 日であった。また、同モデルから求めた蓄積比は AUC 及び Cmax で約 2 であり、この値も初期の推定値とほぼ一致した。

表 2.7.2.3-1　第 II/III 相試験の中等症又は重症の好酸球性喘息患者から母集団 PK 解析を用いて推定した PK パラメータ

パラメータ	MEA114092	MEA112997	MEA115588	MEA115575
CL (L/日) CL (mL/日/kg) BSV	0.21 (0.19-0.23) 3.0 23%	0.23 (0.23-0.24) 3.3 26%	0.22 (0.21-0.23) 3.1 21%	NA NA NA
CL/F (L/day) CL/F (mL/日/kg) BSV	0.31 (0.28-0.35) 4.4 58%	NA NA NA	0.28 (0.27-0.30) 4.0 29%	0.33 (0.27-0.40) 4.7 33%
Vc (L) Vc (mL/kg) BSV	3.6 (3.2-4.1) 51 17%	3.2 (3.1-3.3) 46 29%	4.9 (4.1-5.7) 69 NA	NA NA NA
Vc/F (L) Vc/F (mL/kg) BSV	4.6 (4.0-5.2) 66 59%	NA NA NA	4.4 (4.1-4.8) 63 NA	5.8 (4.9-6.8) 83 NA
F (%) (上腕部)	74% (54-102)[1]	NA	80% (76-84)[1]	NA

推定値（95%CI）
1. 90%CI
CL/F 及び V/F: 皮下投与、BSV: 被験者間変動、NA: 該当せず
クリアランス及び分布容積: 体重 70 kg で補正した
F: 事後の CL 及び CL/F の個別値を用いて算出した
Data Source: MEA114092 Table 7.04, Table 7.05a, Table 7.05b、MEA112997 Table 14.02、MEA115588 Table 10.04、MEA115575 Table 10.04

小児 EoE 患者を対象とした MEE103219 試験では、体重が更に広範囲（8 倍）の患者が組み入れられたが、アロメトリック・スケーリング法による相対成長率は CL では 0.75、V1 は 1 であった。

重症好酸球性喘息患者では、Alb 及び CLcr も共変量と特定された（MEA115588 試験）が、体重と同様に臨床的意義のある変化ではないと考えられた。

中等症又は重症の好酸球性喘息患者を対象とした 4 試験及び初期の試験結果に基づきメポリズマブの PK は重症好酸球性喘息患者で変化しないと考えられた。PK パラメータの推定値は試験間でほぼ一致しており、年齢、性別、疾患、用量及び時間に依存しなかった。メポリズマブを反復皮下投与したときの PK は線形及び時間非依存的であった。また、共変量解析した結果、投与量の調整は必要ないと考えられた。

2.7.2.3.1.2.3.　予定適応症以外の集団における薬物動態

予定適応症以外の患者を対象とした試験も 3 試験実施した。内訳は HES 患者の 1 試験、EoE 患者の 2 試験（うち、1 試験は小児患者）であった。

成人患者を対象とした MHE100185 試験（HES 患者）及び MEE103226 試験（EoE 患者）では、少数回の採血検体を用いて PK を評価した。これら 2 試験での血漿中メポリズマブ濃度を視覚的に検討した結果、他の疾患を対象とした以前の試験と同程度であった。血漿中メポリズマブ濃度の平均実測値は軽症喘息患者への単回投与データ（SB240563/035 試験）をあてはめたモデル予測値とほぼ一致した。なお、母集団 PK 解析には、これらの試験データも加えて解析した。MEE103219 試験では、好酸球性食道炎の小児患者（2～17 歳）59 例を対象として PK も評価した。

2.7.2.3.1.2.4.　静脈内投与データに基づく母集団 PK 解析

メポリズマブの PK データを記述するモデルとして、静脈内投与後の母集団 PK モデルを構築した。本解析に含めた試験及びデータ構築に用いた被験者数を表 2.7.2.3-2 に示す。

表 2.7.2.3-2　静脈内投与時の母集団 PK 解析に用いた試験及び各試験で投与した用量毎の例数

試験番号 (対象)	0.05 mg/kg	0.5 mg/kg	2.5 mg/kg	10 mg/kg	250 mg	750 mg	計
SB240563/001 (喘息)	4	5	8	8	-	-	25
SB240563/006 (喘息)	-	-	-	-	117	114	231
SB240563/018 (健康被験者)	-	-	-	-	12	-	12
SB240563/035 (喘息)	-	3	4	4	-	-	11
MHE100185 (HES)	-	-	-	-	-	43	43
MEE103226* (EoE)	-	-	-	-	-	5	5
計	4	8	12	12	129	162	327

HES：好酸球増加症候群、EoE：好酸球性食道炎、-：該当せず
*投与量：Day 1 及び 8 は 750 mg、Day 35 及び 63 は 1500 mg
Data Source: RM2007/00874/00 Table 5

被験者計 327 例で静脈内投与時の母集団 PK を解析した。解析対象集団の人口統計学的特性は女性 45%、男性 55%、平均年齢 37 歳（18～74 歳）、平均体重 76.1 kg であった。人種の内訳は白人 86%、黒人 10%、その他 2.7%であり、東アジア人、東南アジア人及び南アジア人は 1%未満であった。静脈内投与後の PK は 1 次消失を含む 2-コンパートメントモデルで記述した（表 2.7.2.3-3）。なお、健康被験者での CL 及び V1 は患者と比較して約 30%低かったが、被験者数が少数であることに起因すると考えられた（1 試験 12 例）。共変量としては、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

（アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ及び総ビリルビン）を検討した。その結果、体重は CL 及び V1 の共変量と特定されたが、その影響の程度は臨床的意義のある変化ではないと考えられた。腎及び肝障害の影響は確認されなかったが、検査値の大半が基準値の範囲内であったことに留意する必要がある。これらの結果から、本剤の投与量を調整する必要はないと考えられた。

表 2.7.2.3-3　　複数の疾患の患者に静脈内投与したときの母集団 PK の推定値

パラメータ（単位）	推定値	個体間変動	アロメトリー式の係数
CL (L/day)	0.23 (0.23–0.24)	0.067 (0.045–0.089)	0.69 (0.57–0.80)
V1 (L)	3.2 (3.1–3.3)	0.082 (0.045–0.12)	0.63 (0.49–0.76)
Q (L/day)	0.54 (0.39–0.70)	NA	NA
V2 (L)	2.2 (2.1–2.4)	0.086 (0.048 –0.12)	NA
HVT~CL	0.69 (0.62–0.76)	NA	NA
HVT~V1	0.74 (0.67–0.80)	NA	NA
残差誤差			
ε1（比例誤差項）	0.032 (13%)	SE (ε1) = 0.0042	―
ε2（等誤差項）	2070 (32%)	SE (ε2) = 670	―

$CLi = CL(WTi/70)^{WT\sim CL}$、$V1i = V1(WTi/70)^{WT\sim V1}$
推定値 (95% CI)
HVT: 健康被験者に対する比、WT: 体重、ε: 残差変動、i: 個別値、NA: 該当しない
Data Source: RM2007/00874/00 Table 8

2.7.2.3.2.　　臨床薬力学

血液、喀痰、骨髄、皮膚、食道組織、鼻腔内及び肺洗浄液の好酸球に基づきメポリズマブの好酸球に及ぼす影響を検討した。また、血清中の遊離 IL-5 濃度及び総 IL-5 濃度も検討した。

2.7.2.3.2.1.　　血中好酸球

血中好酸球はメポリズマブの単回投与後に減少し、その程度及び持続期間は投与量に依存した。外国人及び日本人の健康被験者の単回投与試験では、静脈内投与後の血中好酸球はベースラインと比較して 50%以上減少した。血中好酸球の減少率は投与量に依存して増加し、750 mg 静脈内投与 57 日後は約 86%（最大値）に達した。喘息患者の最初の試験（SB-240563/001 試験）で血中好酸球数は 10 mg/kg 単回投与で投与後 8 日目に 70%減少し、この減少は 8 及び 29 日目のアレルゲンチャレンジ後も持続した。また、250 mg 静脈内及び皮下投与で血中好酸球数は 50%以上減少した。

血中好酸球数は反復投与により持続的及び投与量依存的に減少し、投与終了後の回復までの期間も投与量に依存した。中等症又は重症の喘息患者の反復投与試験でメポリズマブ投与による血中好酸球減少率は 57～88%であった。なお、好酸球数減少と有効性の間に相関関係は認められないものの、75～750 mg 静脈内投与後の用量反応性に相関関係が確認された（MEA112997 試験）。また、好酸球数減少に投与経路による差異はみられなかった。喘息患者を対象とした 2 試験で絶対的 BA による調整を行った結果、皮下及び静脈内投与での好酸球減少率は 80～86%と同程度であった（MEA114092 試験及び MEA115588 試験）。用量反応関係の解析結果を利用して静脈内及び皮下投与の対応性を予測した結果が第 III 相試験

で確認された（図 2.7.2.2-11）。同様に、併用薬のステロイドを減量した際もメポリズマブによる血中好酸球減少効果に影響はみられなかった。なお、ステロイドの減量の有無に関わらず 100 mg 皮下投与で血中好酸球数が 84%減少した（MEA115575 試験及び MEA115588 試験）。

EoE の小児患者 2～17 歳での血中好酸球数減少の程度及びベースライン値への回復期間は他の試験と同様に用量依存性がみられた（MEE103219 試験）。0.55、2.5 及び 10 mg/kg 単回静脈内投与後 12 週時での好中球数減少率は、それぞれ約 77、69 及び 81%と成人のデータと同程度であった。

2.7.2.3.2.2.　喀痰中好酸球

軽症又は中等症の喘息患者を対象とした 2 試験、及び中等症又は重症の好酸球性喘息患者を対象とした 2 試験の計 4 試験で喀痰中好酸球を検討した。

メポリズマブの 2.5 及び 10 mg/kg 単回静脈内投与 8 日後にアレルゲンチャレンジを行い好酸球遊走を誘発した（SB-240563/001 試験）。その際に 10 mg/kg 静脈内投与群で誘発性好酸球応答が 87%抑制され、29 日目の 2 回目アレルゲンチャレンジ後も好酸球応答の抑制が確認された。

メポリズマブの 250 及び 750 mg 静脈内投与後 4～20 週間の喀痰中好酸球は 39～87%減少した（SB-240563/006 試験）。中等症又は重症の好酸球性喘息患者の試験で静脈内及び皮下投与の両方で喀痰中好酸球数が投与量依存的に減少した。75～750 mg 静脈内投与で投与開始後 52 週時の喀痰中好酸球数が 32～88%減少した（MEA112997 試験）。メポリズマブの 12.5～250 mg 皮下投与の投与開始後 12 週時の喀痰中好中球減少率は 45～89%と静脈内投与後（81%）と同程度であった（MEA114092 試験）。なお、MEA114092 試験では、ベースラインの血中好酸球と喀痰中好酸球の間で線形関係が確認された。

2.7.2.3.2.3.　その他の組織内の好酸球

組織内メポリズマブの PK を検討する目的で疾患患者から検体を複数採取した。その結果、EoE 患者に 750 mg 静脈内投与後の食道組織内好酸球数は平均 59%減少し、1500 mg への増量後は更に 71%まで減少した。小児 EoE 患者では、0.55、2.5 及び 10 mg/kg 静脈内投与の投与開始後 12 週時に 59 例中 5 例で食道組織内好酸球数が 5/HPE 未満（レスポンダーに該当）、59 例中 18 例で 20/HPE 未満に抑制された。成人 EoE 患者と同様に 12 週時には 3 用量群でいずれも食道組織内好酸球数が減少し、その減少は投与量に依存した。

アトピー性喘息患者（SB-240563/036 試験）でも 750 mg 反復静脈内投与により、気管支粘膜及び骨髄中、並びにアレルゲンチャレンジ後の皮膚及び鼻腔洗浄液中の好酸球数が減少したものの、気管支肺胞洗浄液の好酸球数は変化しなかった。また、アトピー性皮膚炎患者（SB-240563/045 試験）に 750 mg を静脈内投与した際に皮膚の好酸球は変化しなかった。

2.7.2.3.2.4.　血清中の遊離 IL-5 濃度及び総 IL-5 濃度

日本人健康被験者において、ベースライン時の血清中の遊離 IL-5 濃度及び総 IL-5 濃度（IL-5 の遊離体及び複合体の合算）はほとんどの被験者で検出できなかったものの、単回静

脈内投与後の血清中総 IL-5 濃度は投与量に依存して増加した。中等症又は重症の好酸球性喘息患者の多くの検体でもベースライン時の血清中の遊離 IL-5 濃度及び総 IL-5 濃度は検出できなかった。メポリズマブ投与後の遊離 IL-5 濃度も多くの検体で検出できなかったが、総 IL-5 濃度は上昇した。75～750 mg 静脈内投与試験（MEA112997 試験）及び 12.5～250 mg 皮下投与試験（MEA114092 試験）で用量反応関係は確認されなかった。なお、12.5 mg 皮下投与後の総 IL-5 濃度は速やかに上昇した（MEA114092 試験）。

2.7.2.3.2.5.　治療効果に関係する薬力学的特性

メポリズマブは IL-5 に選択的に結合してその活性を中和する。これにより、血液、喀痰及びその他の組織内での好酸球の産生、増殖及び生存が抑制されると考えられる。重症喘息患者の試験では、血中好酸球及び喘息増悪の抑制に用量反応性がみられ、好酸球と臨床的有効性の間で相関関係が確認された。

2.7.2.3.3.　薬物濃度－反応関係

重症好酸球性喘息患者を対象とした第 IIb/III 相用量設定試験（MEA112997 試験）では、メポリズマブの 75～750 mg 静脈内投与と臨床効果（喘息増悪の年間発現頻度）の間に用量相関はみられなかった。しかしながら、投与量増加に伴い血中好酸球抑制率は増加した（78～88%）。一方、臨床薬理試験（MEA114092 試験）で中等症又は重症の喘息患者に 12.5～250 mg 皮下投与したときの血中好酸球には用量反応関係が確認された（最大抑制率：89%、ID50：11 mg）。また、皮下投与での ID90 は 99 mg であった。この用量反応関係に MEA112997 試験の静脈内投与データを重ね合わせ、皮下投与での BA で調整した（図 2.7.2.2-11）。その結果、メポリズマブの 100 mg 皮下投与は 75 mg 静脈内投与と同様の薬理作用であると予測され、同一の効果が期待される ID90 を第 III 相試験での投与量とした。

第 IIb/III 相試験（MEA112997 試験）及び第 III 相試験（MEA115588 試験）で体重補正した投与量を用いて、喘息増悪の年間発現頻度をメタ解析した結果、用量反応関係は確認できなかった。しかしながら、ベイズ法に基づき ID50 の対数正規分布を検討した結果、ED50 は皮下投与時の有効最小量（11 mg：0.16 mg/kg）と一致した（図 2.7.2.3-1）。この値は皮下投与時の臨床用量（100 mg）の約 9 分の 1 に相当した。第 IIb/III 相試験の併合データでは、皮下投与量の分布が初期の平均値（20 mg）から上記の有効量にシフトし、信頼区間の幅も縮小したが、対数正規分布は保たれていた。

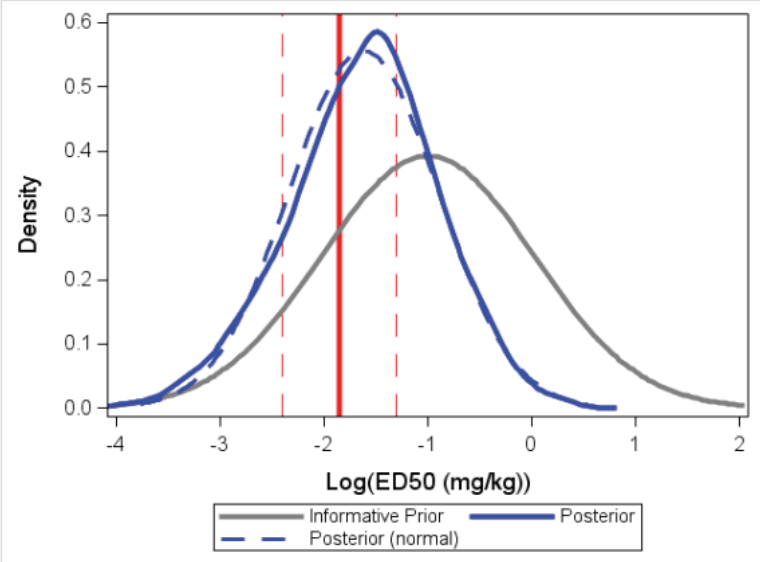


図 2.7.2.3-1　　体重で補正した投与量に対する血中好酸球の ED50 の事前及び事後の確率密度関数（MEA114092 試験）

90% CI（縦線）
Data Source: 2014N214861_01 Figure 6

メポリズマブの曝露量と反応関係に関する PK/PD 解析も複数実施した。軽症喘息患者を対象とした用量漸増単回投与試験（SB-240563/035 試験）のデータに基づき解析した結果、PK/PD 関係は間接反応モデルで記述可能であり、好酸球産生の最大抑制率は 85%、IC50 は 0.45 µg/mL であった。この関係は第 IIb/III 相試験（MEA112997 試験）及び臨床薬理試験（MEA114092 試験）で確認された。即ち、推定最大効果（94 及び 93%）及び IC50（0.23 及び 1.3 µg/mL）はいずれも初期値と同程度であった。なお、第 IIb/III 相試験の MEA112997 試験では、血漿中メポリズマブ濃度と喘息増悪との間に相関は認められなかった。

2.7.2.3.4.　　民族的影響

2.7.2.3.4.1.　　健康成人での PK 比較

日本人健康成人の第 I 相試験（MEA115705 試験）で得られた 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。健康成人に 250 mg を単回静脈内投与後の Cmax（平均値）は日本人の方が外国人に比べて約 27%低値を示したが、AUC(0-inf)は同程度であった（表 2.7.2.3-4）。また、日本人健康成人に 250 mg を静脈内投与後の t1/2（平均値）は外国人の約 2 倍であったが、日本人に 75 及び 750 mg を静脈内投与後の t1/2 は外国人に 250 mg を静脈内投与したときと同程度であった。

以上のことから、健康成人に単回静脈内投与後の血漿中メポリズマブの PK パラメータに明らかな民族差はないと考えられた。

表 2.7.2.3-4　　日本人及び外国人の健康成人に単回静脈内投与したときの PK パラメータ

試験	投与量 (mg)	例数 (n)	Cmax (μg/mL)	AUC(0-inf) (μg.day/mL)	t1/2 [2] (day)	CL (mL/hr)	Vss (L)
MEA115705 (日本人)	10	6	2.87 (0.27)	54.6 (12.27)	27.4 (10.36)	7.87 (1.68)	6.52 (0.77)
	75	6	26.5 (1.81)	493.4 (41.07)	19.8 (2.42)	6.37 (0.55)	4.40 (0.69)
	250	7	79.3 (11.60)	1699 (172)	36.1 (11.30)	6.19 (0.63)	5.65 (1.35)
	750	7	253.7 (28.28)	4496 (414)	22.7 (2.32)	7.01 (0.74)	4.98 (0.54)
SB-240563/018 (外国人) [1]	250	12	109 (17)	1557 (250)	18.5 (2.3)	NR	NR

平均値（標準偏差）
NR: 算出せず
1. 外国人：英国在住 (白人 10 例、その他 2 例)
2. MEA115705 試験の PK パラメータは 10 及び 75 mg 投与群で投与 85 日、250 mg 投与群で投与 121 日、750 mg 投与群で投与 151 日までの濃度データを使用した。
Data source: MEA115705 Table 3.02; SB-240563/018 Table 11.1, Table 11.2 Table 11.23 - Table 11.26
いずれの試験においてもメポリズマブを 30 分静脈内注入した。

2.7.2.3.4.2.　　重症難治性喘息患者での PK 比較（MEA115588 試験）

成人及び青年期（12～17 歳）の好酸球性炎症を伴う重症喘息患者にメポリズマブを 75 mg 静脈内投与、100 mg 皮下投与したときの血漿中メポリズマブ濃度を用いて母集団 PK 解析した。100 mg 皮下及び 75 mg 静脈内投与での PK パラメータのモデル予測値を表 2.7.2.3-5 及び表 2.7.2.3-6 に示す。

日本人患者に皮下投与後のメポリズマブの CL/F は白人患者と同程度であり、95% CI には重なりが確認された。日本人患者での V2/F 及び V3/F は白人患者よりも 22～23%低かった。日本人患者での Cmax-ss 及び AUC-ss は白人患者よりも 11～16%高かったものの、95% CI には重なりが確認された。日本人患者に静脈内投与後のメポリズマブの CL は白人患者と同程度であった。皮下投与のデータと同様に日本人患者における V1 及び V2 は白人よりも約 17～20%低かった。日本人患者の Cmax-ss 及び AUC-ss は白人患者と同程度であった。なお、MEA115588 試験で母集団 PK を解析した結果、人種及び民族は曝露量の共変量ではないことが確認されている（2.7.2.2.1.1.2.7.）。

以上のことから、成人及び青年期のコントロール不良な重症難治性喘息患者にメポリズマブを 75 mg 静脈内投与、100 mg 皮下投与したときの血漿中メポリズマブの PK パラメータに明らかな民族差はないと考えられた。

表 2.7.2.3-5　日本人及び外国人の重症難治性喘息患者に 100 mg を皮下投与したときの PK パラメータのモデル予測値（MEA115588 試験）

患者	例数 (n)	CL/F (L/day)	V2/F (L)	V3/F (L)	tmax [2] (days)	Cmax-ss (μg/mL)	AUC-ss (μg.day/mL)
日本人	16	0.26 (0.22, 0.32)	3.6 (3.4, 3.9)	3.6 (3.4, 3.8)	3.79 (3.07, 4.43)	19.3 (16.7, 22.4)	381.0 (312.2, 464.9)
日本人及び韓国人	31	0.28 (0.24, 0.31)	3.8 (3.6, 4.1)	3.8 (3.6, 4.0)	3.83 (3.07, 4.43)	18.3 (16.6, 20.2)	362.0 (319.4, 410.3)
白人 [1]	150	0.29 (0.28, 0.31)	4.7 (4.5, 4.9)	4.6 (4.5, 4.8)	3.97 (3.07, 4.62)	16.6 (15.8, 17.4)	342.8 (324.2, 362.4)
全体	191	0.29 (0.28, 0.31)	4.6 (4.4, 4.8)	4.6 (4.4, 4.7)	3.94 (3.07, 4.62)	16.7 (16.0, 17.4)	342.8 (326.5, 360.0)

幾何平均値 (95% CI)
1. 白人
2. 中央値 (範囲)
Data source: MEA115588 Table 10.02 (全体)；MEA115588 Asthma JNDA ESA Table 10.01 (日本人), Table 10.03 (日本人及び韓国人), Table 10.04 (白人)

表 2.7.2.3-6　日本人及び外国人の重症難治性喘息患者に 75 mg を静脈内投与したときの PK パラメータのモデル予測値（MEA115588 試験）

患者	例数 (n)	CL (L/day)	V1 (L)	V2 (L)	Cmax-ss (μg/mL)	AUC-ss (μg.day/mL)
日本人	17	0.23 (0.20, 0.27)	4.4 (3.9, 4.9)	1.5 (1.3, 1.7)	23.0 (20.2, 26.3)	323.4 (278.3, 375.8)
日本人及び韓国人	31	0.23 (0.21, 0.25)	4.5 (4.2, 4.8)	1.5 (1.4, 1.6)	22.7 (21.0, 24.5)	324.5 (296.6, 354.9)
白人 [1]	151	0.23 (0.22, 0.24)	5.4 (5.2, 5.5)	1.8 (1.8, 1.9)	20.7 (19.9, 21.5)	324.4 (310.2, 339.2)
全体	190	0.23 (0.22, 0.24)	5.2 (5.0, 5.4)	1.8 (1.7, 1.8)	21.0 (20.3, 21.7)	323.1 (310.3, 336.6)

幾何平均値 (95% CI)
1. 白人
Data source: MEA115588 Table 10.02 (全体)；MEA115588 Asthma JNDA ESA Table 10.01 (日本人), Table 10.03 (日本人及び韓国人), Table 10.04 (白人)

2.7.2.4.　特別な試験

2.7.2.4.1.　免疫原性に関する評価

メポリズマブを 1 回以上投与した後に抗メポリズマブ抗体が陽性と判定された被験者は 893 例中 28 例（3%）であり、このうち 100 mg 皮下投与例の 260 例中 15 例（6%）で陽性反応がみられた。陽性と判定された 28 例中 19 例（68%）は投与後の初回検体採取時点までに抗体産生が確認された。また、抗体産生はほとんどが一過性で抗体価も低く、陽性回数が 1 回のみの症例は 50%であった。中和抗体が産生した被験者は 1 例のみであった。大多数の被験者で抗メポリズマブ抗体の産生は血漿中メポリズマブ濃度及び血中好酸球に影響を及ぼさなかった。

以上のことから、メポリズマブは免疫応答を誘導する可能性は低いと考えられた。

2.7.2.4.2.　　QT/QTc 評価

メポリズマブはヒト組織交差反応性を検討した免疫組織化学的検査において、組織結合性はリンパ組織に限定されており心筋組織には認められなかったこと（2.6.6.8.5）、及びメポリズマブは分子量約 149 kDa の高分子蛋白であり細胞膜を通過してイオンチャンネルの分子内ポアに接近できる可能性は低く、心筋の種々のイオンチャンネル、特に hERG チャネルと相互作用する可能性は低いと考えられた[Vargas, 2008]。また、サルの 6 カ月反復投与毒性試験で 100 mg/kg を静脈内投与した群で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 と投与量、時間、血漿中メポリズマブ濃度、Cmax 及び AUC の間で相関関係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。

結論

メポリズマブは IgG1 モノクローナル抗体であり、PK 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同様である。メポリズマブは静脈内及び皮下投与で線形の用量比例性及び時間非依存性の PK を示した。メポリズマブ皮下投与後の吸収は緩やかであり、上腕部に皮下投与後の絶対的 BA は 74～80%、tmax は 4～8 日、吸収相及び分布相の 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ると考えられた。メポリズマブは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。メポリズマブは 0.22 L/日の全身クリアランス（体重 70 kg の患者の値、すなわち 3.1 mL/日/kg）で体内から消失し、皮下投与後の終末相の t1/2 は 16～22 日であり、4 週間毎に反復投与した場合の蓄積比は長い半減期に一致して約 2 であった。メポリズマブの PK に試験間で差は確認されなかった。また、疾患及び民族的要因による差異もみられず、小児 PK は成人のデータから予測可能であった。

メポリズマブは疾患、年齢、投与経路に関わらず、用量依存的に持続的で一様な好酸球数減少をもたらすものの、IL-3 及び GM-CSF が IL-5 と同じ機能を発揮することから、メポリズマブによる好酸球減少率の最大値は 90%であった。好酸球に対する用量反応関係の解析結果は別データでも確認されており、第 III 相試験での用量設定根拠を裏付けると考えられた。多くの疾患及び年齢でメポリズマブは喀痰中及びその他の組織内の好酸球も減少させた。臨床用量の 100 mg 皮下投与での血中好酸球の最大抑制率は 90%であり、ベイズ法に基づく解析の結果、臨床的な用量反応関係は薬理作用の用量反応関係と一致することが確認された。

特別な患者集団を対象とした従来の臨床薬理試験はメポリズマブの分子特性、作用機序、及び排泄経路を考慮し、実施しなかった。IL-5 は肝細胞を介したシグナル伝達を行わないことから、メポリズマブが薬物相互作用を示す可能性は低いと判断される。また、メポリズマブが免疫原性を示す可能性も 6%以下と低く、したがって、ADA 陽性例で明らかな PK 及び PD に影響が発現する可能性も低いと考えられた。なお、母集団 PK 解析で臨床的に問題となる共変量は確認されなかった。これらのことから、肝及び腎機能低下患者などの特別な患者集団で投与量の調整は必要ないと考えられる。

2.7.2.5. 付録

表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の一覧表

試験番号	試験の種類	試験の目的	試験のデザイン	被験者の種類	被験者数（男／女）年齢（範囲）	投与方法	試験の進行状況報告書の種類	試験報告書添付場所
SB-240563/001	用量漸増	IV 単回投与時の安全性、薬物動態、薬力学	R, DB, PC, DR, PG, SD	軽症喘息患者（男性）	38 例 （38/0） 28 歳 （18 - 46）	0.05 mg/kg IV 0.5 mg/kg IV 2.5 mg/kg IV 10 mg/kg IV プラセボ IV	完了/ 完全な報告書	5.3.3.2
SB-240563/035	用量漸増	IV 単回投与時の安全性、薬物動態、薬力学	R, DB, PC, DR, PG, SD	軽症喘息患者（男性）	18 例 （18/0） 30 歳 （18 - 43）	0.5 mg/kg IV 2.5 mg/kg IV 10 mg/kg IV プラセボ IV	完了/ 完全な報告書	5.3.3.2
SB-240563/017	薬物動態（反復投与）	SC 反復投与時の安全性、薬物動態、薬力学	R, DB, PC, PG, RD	喘息患者	16 例 （10/6） 32 歳 （19 - 50）	250 mg SC プラセボ SC 3 回投与：Week 1、6 及び 8	完了/ 完全な報告書	5.3.3.2
SB-240563/018	バイオアベイラビリティ	IV、SC 及び IM 投与時のバイオアベイラビリティ、安全性	R, OL, PG, SD	健康被験者	60 例 （23/37） 34 歳 （20 - 52）	250 mg SC, 腹部 250 mg SC, 上腕部 250 mg SC, 大腿部 250 mg IM, 大腿部 250 mg IV, 上腕部	完了/ 完全な報告書	5.3.1.1
MEA115705	薬物動態	IV 単回投与時の安全性、薬物動態、薬力学	R, SB, PC, PG, SD	日本人健康被験者（男性）	35 例 （35/0） 29 歳 （21 - 41）	10 mg IV 75 mg IV 250 mg IV 750 mg IV プラセボ IV	完了/ 完全な報告書	5.3.4.1
MEA114092	用量設定、薬物動態、薬力学（反復投与）	IV 及び SC 反復投与時の薬力学、薬物動態、安全性	R, OL, DR, PG, RD	喘息患者	70 例 （33/37） 42 歳 （18 - 63）	12.5 mg SC 125 mg SC 250 mg SC 75 mg IV 4 週間隔で 1 回、12 週間投与	完了/ 完全な報告書	5.3.4.2

試験番号	試験の種類	試験の目的	試験のデザイン	被験者の種類	被験者数（男／女）年齢（範囲）	投与方法	試験の進行状況報告書の種類	試験報告書添付場所
SB-240563/036	薬力学（反復投与）	IV 反復投与時の薬力学、安全性	R, DB, PC, PG, RD	アトピー性喘息患者	24 例 （17/7） 33 歳 （19 - 52）	750 mg IV プラセボ IV 4 週間隔で 1 回、12 週間投与	完了/ 完全な報告書	5.3.4.2
SB-240563/045	有効性、薬力学、安全性（反復投与）	IV 反復投与時の有効性、薬力学、安全性	R, DB, PC, PG, RD	アトピー性皮膚炎患者	43 例 （20/23） 29 歳 （18 - 57）	750 mg IV プラセボ IV 1 週あけて 2 回投与	完了/ 完全な報告書	5.3.5.4
MEE103219	用量設定、薬物動態、薬力学（反復投与）	IV 反復投与時の安全性、薬物動態、薬力学	R, DB, PG, RD	好酸球性食道炎患者（2～17 歳）	59 例 （47/12） 10 歳 （2 - 17）	0.55 mg/kg IV 2.5 mg/kg IV 10 mg/kg IV 4 週間隔で 1 回、12 週間投与	完了/ 完全な報告書	5.3.4.2

AC = 実薬対照、DB = 二重盲検、DR = 用量漸増、FTIP = 患者への最初の投与試験、NR = 非無作為化、OL = 非盲検、PC = プラセボ対照、PG = 並行群間、R = 無作為化、RD = 反復投与、SB = 単盲検、SD = 単回投与、UC = 非対照、XO = クロスオーバー

表 2.7.2.5-2 臨床薬理試験の成績の要約 - 薬物動態 -

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	被験者数（男／女）年齢（範囲）被験者の種類	投与方法	血漿中メポリツマブの PK パラメータ							試験報告書添付場所
						Cmax (µg/mL)	Tmax[a] (h)	AUC(0-inf) (µg·day/mL)	t1/2 (days)	CL (mL/h/kg)	Vss (mL/kg)	
SB-240563/001	IV 単回投与時の安全性、薬物動態、薬力学	R, DB, PC, DR, PG, SD	38 例（38/0） 28 歳（18 - 46） 軽度喘息患者（男性）	IV 0.05 mg/kg；単回投与	N 平均値 SD CV%	4 1.0 0.21 20	4 1.0 0.8-2.0	4 15.5 2.7 18	4 19.7 7.6	4 0.14 0.02	4 85 20	5.3.3.2
				IV 0.5 mg/kg；単回投与	N 平均値 SD CV%	5 10.6 2.2 21	5 2.0 1.0-3.0	5 168 19 11	5 20.0 1.9	5 0.13 0.01	5 82 15	
				IV 2.5 mg/kg；単回投与	N 平均値 SD CV%	6 51.4 7.9 15	7 1.0 0.5-2.0	7 846 164 19	8 19.3 2.9	8 0.13 0.02	8 81 8	
				IV 10 mg/kg；単回投与	N 平均値 SD CV%	8 215 28 13	8 0.8 0.6-2.0	8 3345 324 10	8 19.0 2.5	8 0.13 0.01	8 79 11	
SB-240563/035	IV 単回投与時の安全性、薬物動態、薬力学	R, DB, PC, DR, PG, SD	18 例（18/0） 30 歳（18 - 43） 軽度喘息患者（男性）	IV 0.5 mg/kg；単回投与	N 平均値 SD CV%	4 12.1 2.4 20	4 0.8 0.6-2.0	4 207 34 16	4 20.9 4.0	4 0.10 0.02 17	4 68 2.5 4	5.3.3.2
				IV 2.5 mg/kg；単回投与	N 平均値 SD CV%	4 79.0 4.3 5	4 1.5 0.5-4.0	4 1327 247 19	4 21.7 2.8	4 0.08 0.02 18	4 55 5.2 9	
				IV 10 mg/kg；単回投与	N 平均値 SD CV%	4 278 29 10	4 2.0 0.6-8.0	4 4361 168 4	4 20.9 2.6	4 0.10 0.004 4	4 59 3.7 6	

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	被験者数（男／女）年齢（範囲）被験者の種類	投与方法	血漿中メポリツマブの PK パラメータ							試験報告書添付場所
						Cmax (µg/mL)	Tmax[a] (h)	AUC(0-inf) (µg·day/mL)	t1/2 (days)	CL (mL/h/kg)	Vss (mL/kg)	
B-240563/017	SC 反復投与時の安全性、薬物動態、薬力学	R, DB, PC, PG, RD	16 例（10/6） 32 歳（19 - 50） 喘息患者	SC 250 mg：3 回投与：Week 1、6 及び 8	投与 1 回目 N 平均値 SD CV%	8 17.7 7.1 40	8 4.5 3.0-7.0	8 560 197 35	8 20.5 5.3 26	--	--	5.3.3.2
					投与 3 回目 N 平均値 SD CV%	7 32.2 7.8 24	7 8.0 2.0-14.0	6 924 189 20	6 16.2 2.1 13	--	--	

Feb 09 2016 08:54:49

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	被験者数（男／女）年齢（範囲）被験者の種類	投与方法	血漿中メポリツマブの PK パラメータ							試験報告書添付場所
						Cmax (µg/mL)	Tmax[a] (h)	AUC(0-inf) (µg·day/mL)	t1/2 (days)	CL (mL/h/kg)	Vss (mL/kg)	
SB-240563/018	IV、SC 及び IM 投与時のバイオアベイラビリティ、安全性	R, OL, PG, SD	60 例（23/37） 34 歳（20 - 52） 健康被験者	SC 250 mg、腹部；単回投与	N 平均値 SD 幾何平均値 CVb%	12 34.1 12.1 32.4 32	12 7 4-14	12 1110 372 1059 32	12 17.9 3.3	--	--	5.3.1.1
				SC 250 mg、上腕部；単回投与	N 平均値 SD 幾何平均値 CVb%	12 34.9 7.3 34.2 21	12 5 3-14	12 1238 228 1218 19	12 20.4 2.6	--	--	
				SC 250 mg、大腿部；単回投与	N 平均値 SD 幾何平均値 CVb%	12 38.2 9.1 37.2 25	12 5 2-7	12 1196 254 1171 22	12 18.5 3.5	--	--	
				IM 250 mg、大腿部；単回投与	N 平均値 SD 幾何平均値 CVb%	12 46.8 10.6 45.7 25	12 4 3-7	12 1395 348 1353 26	12 19.2 4.2	--	--	
				IV 250 mg、上腕部；単回投与	N 平均値 SD 幾何平均値 CVb%	12 109 17 108 16	12 0.08 0.02-0.2	12 1557 250 1539 16	12 18.5 2.3	--	--	

Feb 09 2016 08:54:49

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	被験者数（男／女）年齢（範囲）被験者の種類	投与方法	血漿中メポリツマブの PK パラメータ							試験報告書添付場所
						Cmax (µg/mL)	Tmax[a] (h)	AUC(0-inf) (µg·day/mL)	t1/2 (days)	CL (mL/h/kg)	Vss (mL/kg)	
MEA115705	IV 単回投与時の安全性、薬物動態、薬力学	R, SB, PC, PG, SD	35 例（35/0） 29 歳（21 - 41） 日本人健康被験者（男性）	IV 10mg；単回投与	N 平均値 SD 幾何平均値 95% CI %CVb	6 2.9 0.27 2.9 2.6, 3.2 9	6 0.04 0.02-0.04	6 54.6 12.3 53.6 42.7, 67.2 22	6 27.4 10.4 26.1 18.5, 36.9 34	6 7.9 1.7 7.7 6.1, 9.7 22	6 6.5 0.8 6.5 5.7, 7.3 12	5.3.4.1
				IV 75mg；単回投与	N 平均値 SD 幾何平均値 95% CI %CVb	6 26.5 1.81 26.4 24.6, 28.4 7	6 0.10 0.04-0.17	6 493 41.1 492 450, 538 9	6 19.8 2.4 19.7 17.4, 22.3 12	6 6.4 0.5 6.4 5.8, 6.9 9	6 4.4 0.7 4.4 3.8, 5.1 14	
				IV 250mg；単回投与	N 平均値 SD 幾何平均値 95% CI %CVb	7 79.3 11.6 78.5 67.9, 90.7 16	7 0.04 0.02-0.08	7 1699 172 1691 1539, 1858 10	7 36.1 11.3 34.6 25.8, 46.4 32	7 6.2 0.6 6.2 5.6, 6.8 10	7 5.6 1.3 5.5 4.5, 6.8 24	
				IV 750mg；単回投与	N 平均値 SD 幾何平均値 95% CI %CVb	7 254 28 252 229, 278 10	7 0.02 0.02-0.33	7 4496 414 4478 4088, 4905 10	7 22.6 2.3 22.5 20.4, 24.9 11	7 7.0 0.7 7.0 6.4, 7.6 10	7 5.0 0.5 5.0 4.5, 5.5 11	

AC = 実薬対照、DB = 二重盲検、DR = 用量漸増、FTIP = 患者への最初の投与試験、NR = 非無作為化、OL = 非盲検、PC = プラセボ対照、PG = 並行群間、R = 無作為化、RD = 反復投与、SB = 単盲検、SD = 単回投与又は標準偏差、UC = 非対照、XO = クロスオーバー

a. Tmax は中央値（範囲）

表 2.7.2.5-3 臨床薬理試験の成績の要約 - 薬力学 -

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	被験者数（男／女） 年齢（範囲） 被験者の種類	投与方法	結果			試験報告書添付場所
					血中好酸球	血中以外での好酸球	補足	
SB-240563/001	IV 単回投与時の安全性、薬物動態、薬力学	R, DB, PC, DR, PG, SD	38 例（38/0） 28 歳（18 - 46） 軽度喘息患者（男性）	0.05 mg/kg IV；単回投与 0.5 mg/kg IV；単回投与 2.5 mg/kg IV；単回投与 10 mg/kg IV；単回投与 プラセボ IV；単回投与	NA NA Day 8: 10% n=6 Day 29: 25% n=8 Day 8: 70% n=7 Day 29: 80% n=8	NA NA アレルゲンチャレンジ後の喀痰中： Day 9: 31% n=6 Day 30: 39% n=7 Day 9: 87% n=6 Day 30: 89% n=6		5.3.3.2
SB-240563/035	IV 単回投与時の安全性、薬物動態、薬力学	R, DB, PC, DR, PG, SD	18 例（18/0） 30 歳（18 - 43） 軽度喘息患者（男性）	0.5 mg/kg IV；単回投与 2.5 mg/kg IV；単回投与 10 mg/kg IV；単回投与 プラセボ IV；単回投与	最大減少率: 78% n=4 84% n=4 92% n=3			5.3.3.2
SB-240563/017	SC 反復投与時の安全性、薬物動態、薬力学	R, DB, PC, PG, RD	16 例（10/6） 32 歳（19 - 50） 喘息患者	250 mg SC プラセボ SC 3 回投与：Week 1、6 及び 8	投与 3 回後の最大平均減少率の実測値 73% (n=4)			5.3.3.2

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	被験者数（男／女）年齢（範囲）被験者の種類	投与方法	結果			試験報告書添付場所
					血中好酸球	血中以外での好酸球	補足	
SB-240563/018	IV、SC 及び IM 投与時のバイオアベイラビリティ、安全性	R, OL, PG, SD	60 例（23/37） 34 歳（20 - 52） 健康被験者	250 mg SC、腹部；単回投与 250 mg SC、上腕部；単回投与 250 mg SC、大腿部；単回投与 250 mg IM、大腿部；単回投与 250 mg IV、上腕部；単回投与	50%以上の減少		正式な解析は実施していない。	5.3.1.1
MEA115705	IV 単回投与時の安全性、薬物動態、薬力学	R, SB, PC, PG, SD	35 例（35/0） 29 歳（21 - 41） 日本人健康被験者（男性）	10 mg IV；単回投与 75 mg IV；単回投与 250 mg IV；単回投与 750 mg IV；単回投与 プラセボ IV；単回投与	最大減少率の実測値（幾何平均値）： 64% n=6 76% n=6 77% n=6 89% n=7			5.3.4.1
MEA114092	IV 及び SC 反復投与時の薬力学、薬物動態、安全性	R, OL, DR, PG, RD	70 例（33/37） 42 歳（18 - 63） 喘息患者	12.5 mg SC 125 mg SC 250 mg SC 75 mg IV 4 週間隔で 1 回、12 週間投与	12 週時点の減少率（推定値）： 57% (95% CI: 42, 69) 86% (95% CI: 83, 89) 88% (95%CI: 85, 90) 86% (95% CI: 83, 88).	12 週時点の喀痰中の減少率の実測値: 45% n=10 89% n=5 89% n=11 81% n=6.		5.3.4.2

Feb 09 2016 08:54:49

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	被験者数（男／女） 年齢（範囲） 被験者の種類	投与方法	結果			試験報告書添付場所
					血中好酸球	血中以外での好酸球	補足	
MEE103219	IV 反復投与時の安全性、薬物動態、薬力学	R, DB, PG, RD	59 例（47/12） 10 歳（2 - 17） 好酸球性食道炎患者（2 - 17 歳）	0.55 mg/kg IV 2.5 mg/kg IV 10 mg/kg IV 4 週間隔で 1 回、12 週間投与	12 週時点の減少率（推定値）: 77% (SD: 14) n=15 69% (SD: 97) n=18 81% (SD: 45) n=19	12 週時点の食道での減少率: 47% (SE: 16) n=17 75% (SE: 6.4); p=0.185 n=20 73% (SE: 6.8); p=0.551 n=20	12 週時点の食道での最大減少率: 51% (SE: 12) n=17 74% (SE: 6.1); p=0.098 n=20 56% (SE: 11); p=0.668 n=20		5.3.5.4
SB-240563/036	IV 反復投与時の薬力学、安全性	R, DB, PC, PG, RD	24 例（17/7） 33 歳（19 - 52） アトピー性喘息患者	750 mg IV プラセボ IV 4 週間隔で 1 回、12 週間投与	-0.2×10^9 cells/mL(95% CI: -0.3, -0.1); p<0.0001	9 週時点でのメポリツマブとプラセボの差 気管支粘膜生検: -39 cells/mm^2 (95% CI: -69, -9); p=0.013 気管支粘膜洗浄液 (BAL): -0.4% (95% CI: -1.3, 0.45); p=0.25 骨髄: -5 per 200 cells (95% CI: -8, -1); p=0.011 アレルゲンチャレンジ後の皮膚 (cells/mm^2): 6 h: -55 (95% CI: -95, -15); p=0.007 48h: -58 (95% CI: -92, -25); p=0.0008 アレルゲンチャレンジ後の鼻洗浄 (/200 cells): pre: -5.5 (95% CI: -10, -2.0); p=0.0062 post: -4.8 (95% CI: -8.0, -0.3); p=0.027			5.3.4.2

Feb 09 2016 08:54:49

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	被験者数（男／女） 年齢（範囲） 被験者の種類	投与方法	結果			試験報告書添付場所
					血中好酸球	血中以外での好酸球	補足	
SB-240563/045	IV 反復投与時の有効性、薬力学、安全性	R, DB, PC, PG, RD	43 例（20/23） 29 歳（18 - 57） アトピー性皮膚炎患者	メポリズマブ 750 mg IV プラセボ IV 1 週あけて 2 回投与	ベースラインからの変化量 (平均値) Day 2: -409 cells/mm^3 (90%CI: -572, -245); p<0.001 Week 2: -489 cells/mm^3 (90%CI: -648, -329); p<0.001.	皮膚：ベースラインからの変化量（平均値） Day 2: 41 cells/mm^2 (90%CI: -78, 161); p=0.09 Week 2: -81 cells/mm^2 (90%CI: -185, 23); p=0.28.		5.3.5.4

AC = 実薬対照、DB = 二重盲検、DR = 用量漸増、NA= 該当しない、NR = 非無作為化、OL = 非盲検、PC = プラセボ対照、PG = 並行群間、R = 無作為化、RD = 反復投与、SB = 単盲検、SD = 単回投与、UC = 非対照、XO = クロスオーバー

表 2.7.2.5-4　好酸球数上昇を呈する重症喘息患者におけるメポリズマブの母集団 PK 解析によるパラメータ（MEA115588 試験）

薬物動態パラメータ	IV モデル			SC モデル		
	母集団の推定値	95% CI	BSV	母集団の推定値	95% CI	BSV
CL （L/day）	0.22 体重 0.75 (固定) ALB 0.48 CrCL 1.2	0.21-0.23 0.32-0.73 1.1-1.3	21%	0.28 体重 0.75 (固定) ALB 0.48 (固定) CrCL 1.2	0.27-0.30 1.0-1.4	29%
V1 （L）	4.9 体重 1 (固定)	4.1-5.7	NA	4.4 Weight 1 (固定)	4.1-4.8	NA
Q (L/day)	0.12	0.072-0.25	NA			
V2 （L）	1.7 体重 1 (固定)	1.3-2.3	NA-			
Ka （day^{-1}）				0.29	0.21-0.39	NA
V1 から V2 への Ka （day^{-1}）				0.28 FIX	NA	NA
V2 から V1 への Ka （day^{-1}）				0.28 FIX	NA	NA
残差誤差モデル：Y = F+F× normal (0,ε1)	ε= 0.050 (22%), SE (ε) = 0.0080			ε= 0.058 (24%), SE (ε) = 0.0084		
	$CLi = 0.22\times(WTi/70)^{0.75}\times(ALB/45)^{0.48}\times(CrCL/108)^{1.2}\times$ exp(normal(0,BSV(CL)) $V1i = 4.9\times(WTi/70)^{1}$ $V2i = 1.7\times(WTi/70)^{1}$			$CLi = 0.28\times(WTi/70)^{0.75}\times(ALBi/45)^{0.48}\times(CrCLi/102)^{1.2}\times$ exp(normal(0,BSV(CL)) $V2i = 4.4\times(WTi/70)^{1}$		

平均値 (95% CI)

BSV = 個体間変動、CL = クリアランス、V1 = 中央コンパートメントの分布容積、Q = コンパートメント間の CL、V2 = 末梢コンパートメントの分布容積、Ka = 吸収速度定数、K23、K32 = distribution rates、WT = 体重、CI = 信頼区間、ε = 残差分散、i = 個々の被験者のパラメータ、NA= 該当しない、ALB = アルブミン、CrCl = クレアチニンクリアランス、SE = 標準誤差

表 2.7.2.5-5　好酸球数上昇を呈する重症喘息患者における統計的に有意な共変量（MEA115588 試験）

薬物動態パラメータ	重要な共変量	共変量が 2 倍／半減したときの作用 (IV)	共変量が 2 倍／半減したときの作用 (SC)
クリアランス (CL, CL/F) (L/day))	体重 (WT)	$CL=0.22\times(WT/70)^{0.75}$ 68%増加／41%減少	$CL/F=0.28\times(WT/70)^{0.75}$ 68%増加／41%減少
	アルブミン (ALB)	$CL=0.22\times(ALB/45)^{0.48}$ 39%増加／28%減少	$CL/F=0.28\times(ALB/45)^{0.48}$ 39%増加／28%減少
	クレアチニンクリアランス (CrCL)	$CL=0.22\times(CrCL/108)^{1.2}$ 125%増加／56%減少	$CL/F=0.28\times(CrCL/102)^{1.2}$ 127%増加／56%減少
中央コンパートメントの分布容積 (V1, V2/F) (L)	体重 (WT)	$V1=4.9\times(WT/70)^{1}$ 100%増加／50%減少	$V2/F=4.4\times(WT/70)^{1}$ 100%増加／50%減少
末梢コンパートメントの分布容積 (V2, V3/F) (L)	体重 (WT)	$V2=1.7\times(WT/70)^{1}$ 100%増加／50%減少	NA

NA= 該当しない

2.7.3.及び 2.7.4.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
ADA	抗薬物抗体
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AQLQ	Asthma Quality of Life Questionnaire
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AT	As Treated
ATS	米国胸部学会
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
BDP	ベクロメタゾンプロピオン酸エステル
BMI	ボディマス指数
CEC	Clinical Endpoint Committee
CI	信頼区間
Cmax	最高血漿中濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
COPD	慢性閉塞性肺疾患
CSR	総括報告書
CV	変動係数
CVT	血栓塞栓性
ECG	心電図
eCRF	電子症例報告書
EoE	好酸球性食道炎
ESA	Ethnic Sensitivity Assessment
EU	欧州
FAAN	Food Allergy and Anaphylaxis Network
FDA	米国食品医薬品局
FeNO	呼気中一酸化窒素濃度
FEV1	1 秒量
FP	フルチカゾンプロピオン酸エステル
FVC	努力性肺活量
GSK	GlaxoSmithKline
HES	好酸球増加症候群
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
ICS	吸入ステロイド薬
ICU	集中治療室
IDMC	独立データモニタリング委員会
IgE	免疫グロブリン E
IL-5	インターロイキン 5
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
LFT	肝機能検査
LS	最小二乗
MCID	臨床的に意義のある差

略号	内容
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
N/A	該当なし
NAb	中和抗体
NC	算出せず
NIAID	National Institute of Allergy and Infectious Disease
NSAIDs	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs
OCS	経口ステロイド薬
OLE	オープンラベル延長
PCSA	Placebo controlled severe asthma study
PD	薬力学
PEF	最大呼気流量
PK	薬物動態
PP	Per protocol
QTc	補正した QT 間隔
RAP	解析計画書
RMP	Risk Management Plan
ROW	その他の地域
SABA	短時間作用性 β_2 刺激薬
SC	皮下投与
SD	標準偏差
SDAP	Summary Document Analysis Plan
SE	標準誤差
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
UK	英国
ULN	基準値上限
US	米国
WHO	世界保健機関
WHO-ART	WHO Adverse Reaction Terminology

2.7.3.　臨床的有効性

2.7.3.1.　背景及び概観

2.7.3.1.1.　メポリズマブの有効性評価に用いた臨床試験

喘息患者を対象としたメポリズマブ（遺伝子組換え）（以下、メポリズマブ）の有効性は、以下に示す臨床試験を用いて評価した（表 2.7.3.1-1）。

- 喘息増悪評価試験（2 試験）：いずれもプラセボ対照試験で、1 試験は治療期間が 52 週間（MEA112997 試験）、残りの 1 試験は 32 週間（MEA115588 試験）。
- 経口ステロイド薬（OCS）減量試験（1 試験）：治療期間 24 週間のプラセボ対照試験（MEA115575 試験）。
- オープンラベル延長（OLE）試験（2 試験；MEA115666 及び MEA115661 試験）：MEA115666 試験は MEA112997 試験の延長試験であり、MEA115661 試験は MEA115588 及び MEA115575 試験の延長試験である。このうち、MEA115666 試験は実施中である。いずれの試験も、本承認申請のために中間解析を実施した（データカットオフ日はいずれの試験においても [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。本 2.7.3.では、MEA115661 試験結果については最終解析データを、MEA115661 試験と MEA115666 試験の併合解析結果については中間解析のデータを示す。各試験の治療期間は、MEA115661 試験が 52 週間であり、MEA115666 試験は実施各国での上市まで又は治験依頼者による本試験の中止決定まで継続する計画であった。
- 用量反応性に関する薬物動態／薬力学（PK/PD）試験（1 試験）：オープンラベルの用量設定臨床薬理試験（MEA114092 試験）。
- 中等症喘息患者を対象とした試験（1 試験；SB-204563/006 試験）

上記の臨床試験のうち、MEA115588 及び MEA115661 試験（MEA115661 試験は、MEA115588 試験の延長試験）は、日本人を含む国際共同試験として実施された（日本人の被験者数はそれぞれ 50 例及び 43 例）。その他の臨床試験は、海外のみで実施された。

本承認申請においては、MEA112997、MEA115588、MEA115575、MEA115661 及び MEA114092 試験を評価資料として、残りの試験を参考資料として用いた。

本 2.7.3.においては、喘息増悪評価試験（MEA112997 及び MEA115588 試験）、OCS 減量試験（MEA115575 試験）から得られた成績を中心に喘息患者を対象としたメポリズマブの有効性について記述する。また、長期投与時の成績については、OLE 試験のうち日本人が含まれた MEA115661 試験の成績を中心に述べる。

表 2.7.3.1-1 メポリズマブの有効性評価に用いた臨床試験

Study	Phase	Design	Study Period (Weeks)			Mepolizumab Treatment (mg) and Regimen[1]	Subjects Randomized[2]	評価/参考
			Run-in	Treatment	Follow-up			
Exacerbation Studies								
MEA112997	IIb/III	Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Dose-ranging	2	52	4[3]	75 IV 250 IV 750 IV Placebo IV	153 152 156 155	評価
MEA115588	III	Randomized, Double-blind, Double-dummy, Placebo-controlled, Parallel-group	1 to 6	32	8[4]	75 IV+Placebo SC 100 SC+Placebo IV Placebo SC & IV	191 194 191	評価
OCS Reduction Study								
MEA115575	IIIa	Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group	3 to 10[5]	24	8[4]	100 SC Placebo SC	69 66	評価
Open Label Extension Studies								
MEA115661 (prior study MEA115588 or MEA115575)	III	Open-label	N/A	52	8	100 SC	651	評価
MEA115666 (prior study MEA112997)	III	Open-label	1 to 4	182[7]	12	100 SC	347	参考
Dose-Ranging PK/PD (IV / SC) Clinical Pharmacology Study[6]								
MEA114092	IIa	Randomized, Open-label, Parallel-group, Dose-ranging	2	12	8	12.5 SC 125 SC 250 SC 75 IV	21 15 23 11	評価
Moderate Asthma Study								
SB-240563/006	IIa	Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group	4	12	8	250 IV 750 IV Placebo IV	120 116 126	参考

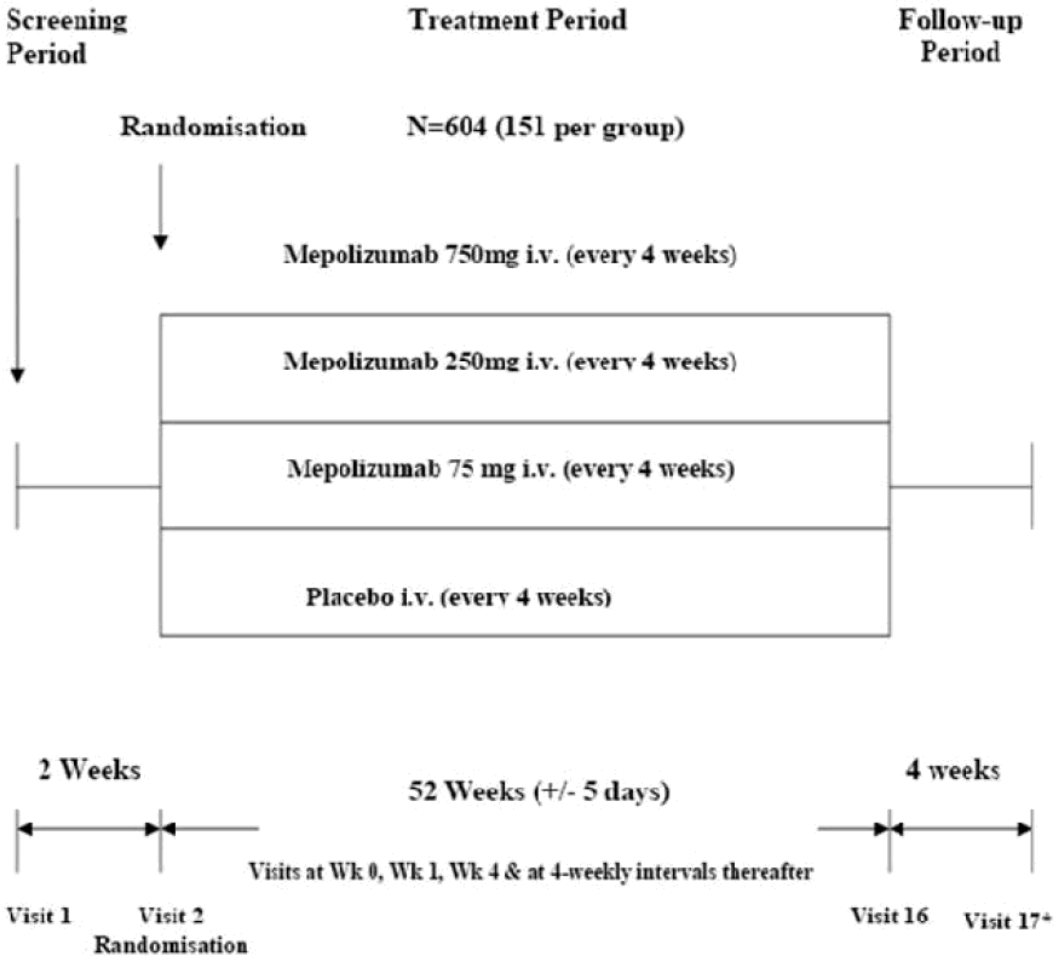
1. All treatments (IV and SC) were administered once every 4 weeks.
2. Subjects who were randomized and received at least one dose of study medication.
3. Subjects were also asked to return 16 weeks (24 weeks post last dose) after the follow-up for a blood sample to test for the development of immunogenicity.
4. Only for subjects who do not enter the OLE study (MEA115661).
5. A 3 to 8 week period was used for OCS optimization. This period could be extended to 10 weeks if the subject experienced an exacerbation.
6. Blood and sputum eosinophil data only.
7. Treatment will continue for up to 182 weeks or up until the time mepolizumab becomes commercially available in the relevant participating country.

2.7.3.1.2. 試験デザイン

2.7.3.1.2.1. 喘息増悪評価試験：MEA112997 及び MEA115588 試験

MEA112997 試験は、過去 12 ヵ月間に 2 回以上の喘息増悪の既往歴を有し、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の 3 用量（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喘息増悪の頻度に及ぼす効果を評価する、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（図 2.7.3.1-1）。



*Subjects were asked to return 16 weeks after study completion for a blood sample to test for the development of immunogenicity.

図 2.7.3.1-1　　MEA112997 試験のデザイン

MEA115588 試験は、過去 12 ヵ月間に 2 回以上の喘息増悪の既往歴を有し、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を 4 週間間隔で 32 週間投与した時の喘息増悪の頻度に及ぼす効果を評価する、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（図 2.7.3.1-2）。本試験で評価に用いたメポリズマブの用法・用量は、100 mg 皮下投与及び 75 mg 静脈内投与の 4 週間隔投与で、これらは MEA112997 試験及び用量設定 PK/PD 試験（MEA114092 試験）の結果に基づいて選択した。

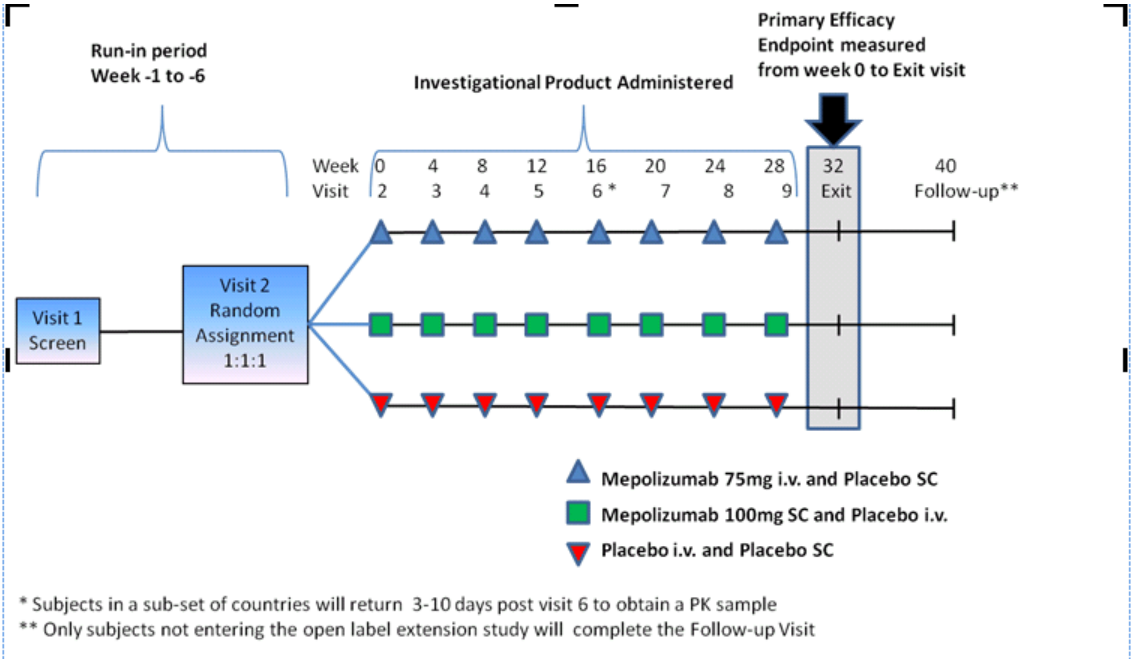
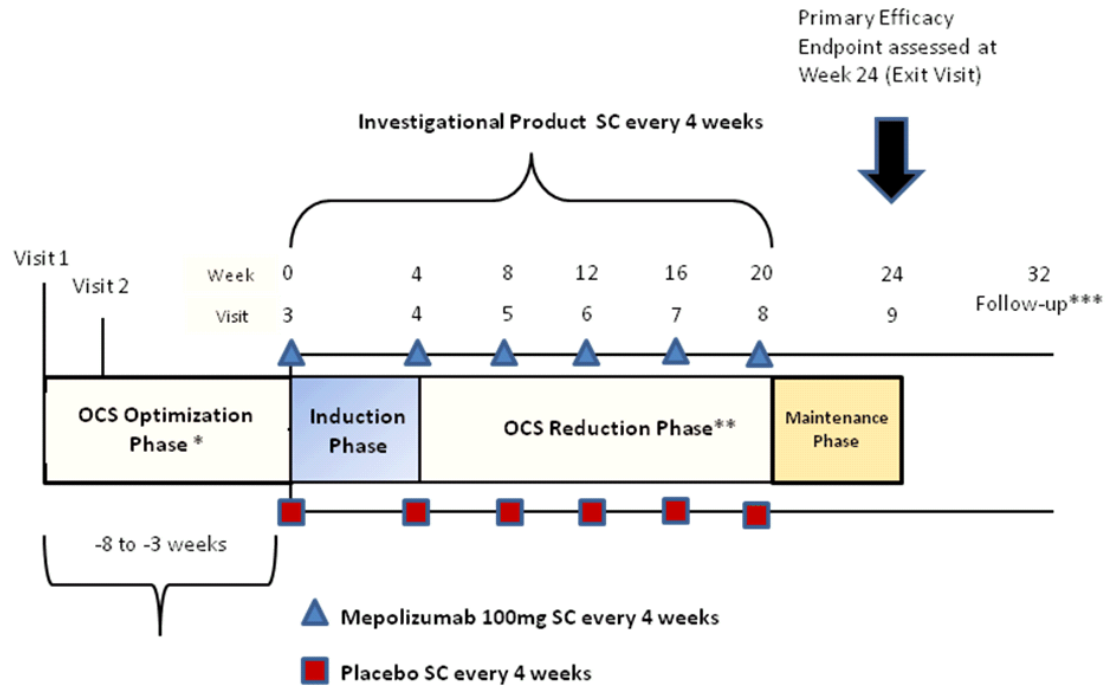


図 2.7.3.1-2　　MEA115588 試験のデザイン

2.7.3.1.2.2.　　OCS 減量試験：MEA115575 試験

MEA115575 試験は、全身性ステロイド薬が投与されており、好酸球数性炎症を伴う重症喘息患者を対象に、4 週間間隔のメポリズマブ 100 mg 皮下投与を併用した時に、維持療法としての OCS 投与量の減量に及ぼす効果をプラセボと比較・検討する、24 週間投与の二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であった（図 2.7.3.1-3）。OCS 減量期間中の OCS 減量は、事前に規定したアルゴリズムに従って実施した。



*The OCS Optimization Phase could be extended to 10 weeks if a subject experienced an exacerbation during this phase.
** OCS dose titration occurred throughout the Optimization and Reduction Phases of the study. OCS titration did not necessarily coincide with the Visits scheduled for investigational product administration as indicated above.
*** Only subjects who did not enter the open label extension (OLE) study completed the Follow-up Visit at 12 weeks post last dose

図 2.7.3.1-3　　MEA115575 試験のデザイン

2.7.3.1.2.3.　　OLE 試験：MEA115661 及び MEA115666 試験

MEA115661 及び MEA115666 試験はいずれも、メポリズマブ 100 mg 皮下投与を長期間（12 ヵ月以上）実施した時のプロファイルを評価することを主要目的としてデザインされた。

MEA115661 試験には、MEA115588 又は MEA115575 試験のいずれかの試験から直接移行した被験者が含まれた［それぞれ 525/576 例（91%）、126/135 例（93%）］。先行試験の MEA115588 又は MEA115575 試験でメポリズマブが投与された被験者では、メポリズマブ皮下投与が休薬することなく継続され、先行試験でプラセボが投与された被験者では、メポリズマブ皮下投与がオープンラベルで開始された。

MEA115666 試験には、MEA112997 試験に参加した被験者を組み入れた［347/616 例（56%）］。本試験では、MEA112997 試験終了から試験開始まで 10 ヵ月以上の休薬期間を設けた。

なお、これらの両 OLE 試験の実施期間中に、治験薬の製造工程に変更があり、治験薬が切り替えられた。MEA115661 及び MEA115666 試験での切替え前の製剤、並びに MEA112997、MEA115588 及び MEA115575 試験の製剤として、メポリズマブ 250 mg/バイアルの含量（[redacted]、[redacted]）が使用され、MEA115661 及び MEA115666 試験で

の切替え後の製剤として、100 mg/バイアルの含量（[redacted]、[redacted]）が使用された。

2.7.3.1.2.4.　用量反応性に関する PK/PD 試験：MEA114092 試験

MEA114092 試験は、オープンラベル、用量設定、PK/PD 試験であり、メポリズマブの用法及び投与経路を確立するために、メポリズマブの 3 用量（12.5 mg、125 mg 及び 250 mg）の皮下投与を評価した。また、中等症～重症喘息患者を対象とする試験間の静脈内投与時の PD データのブリッジングのために、メポリズマブ 75 mg 静脈投与も含めて、皮下投与による絶対的バイオアベイラビリティを評価した。

2.7.3.1.2.5.　その他の有効性評価試験

2.7.3.1.2.5.1.　中等症喘息患者を対象とした試験：SB-204563/006 試験

SB-240563/006 試験では、中用量の ICS 投与を受けている中等症喘息患者を対象に、メポリズマブ 250 mg 及び 750 mg の静脈内投与を 4 週間間隔で 12 週間実施した。なお、対象患者の選定において、血中又は喀痰中の好酸球数増加は必須としなかった。

2.7.3.1.3.　対象被験者

喘息増悪評価試験（MEA112997 及び MEA115588 試験）並びに OCS 減量試験（MEA115575 試験）の対象被験者は、喘息に関連する好酸球性炎症の所見が認められ、米国胸部学会（ATS）の診断基準[American Thoracic Society, 2000]に従い重症喘息と診断された患者であった。この被験者集団の特性は、MEA112997、MEA115588 及び MEA115575 試験のいずれの試験においても血中好酸球数等に関連する好酸球性気道炎症を伴っていた。更に MEA112997 及び MEA115588 試験では、既存治療によってもコントロール不十分で、2 回以上の喘息増悪の既往歴を有していた。また、MEA115575 試験では、喘息コントロールの維持のために OCS を使用していた。中等症喘息患者を対象とした試験（SB-240563/006 試験）では重症喘息患者は対象患者に含まれず、また血中又は喀痰中の好酸球数の増加あるいは喘息増悪の既往歴は必須ではなかった。

喘息増悪評価試験（MEA112997 及び MEA115588 試験）、OCS 減量試験（MEA115575 試験）及び OLE 試験のうちの MEA115661 試験では、12 歳以上の被験者を組み入れた。一方、OLE 試験の残り 1 試験である MEA115666 試験、用量設定 PK/PD 試験（MEA114092 試験）、及び中等症喘息患者を対象とした試験（SB-240563/006 試験）では、18 歳以上の被験者を組み入れた。

各試験の主要な組入れ基準を表 2.7.3.1-2 に要約する。

表 2.7.3.1-2　　各試験の主要な組入れ基準

Study	Baseline Asthma Therapy	Pre-broncho FEV1 % Predicted	Asthma Exacerbation History	Evidence of Eosinophilic Inflammation Related to Asthma
Exacerbation Studies				
MEA112997	Subjects ≥12 years: ICS ≥880 µg FP equivalent/day (ex-actuator dose) with/without maintenance OCS and required additional controller medication	≥12 years: <80%	≥2 exacerbations in the 12 months prior to Visit 1 (Screening)	Blood eosinophil level ≥300 cells/µL, or sputum eosinophils ≥3%, or exhaled nitric oxide concentration ≥50 ppb, or prompt deterioration of asthma control following a ≤25% reduction in regular maintenance dose of ICS or OCS, within previous 12 months or at Visit 1 (Screening)
MEA115588	Subjects ≥18 years: ICS ≥880 µg (Japanese subjects ≥800 µg); Subjects 12-17 years: ≥440 µg (Japanese subjects ≥400 µg) FP equivalent/ day (ex-actuator dose) with/without maintenance OCS and required additional controller medication	≥18 years: <80%; 12-17 years <90% or FEV1/FVC ratio <0.8	≥2 exacerbations in the 12 months prior to Visit 1 (Screening)	Blood eosinophil level ≥300 cells/µL in previous 12 months or elevated peripheral blood eosinophils of ≥150 cells/µL at Visit 1 (Screening)
OCS Reduction Study				
MEA115575	Subjects ≥18 years: ICS ≥880 µg FP equivalent/ day (ex-actuator dose); Subjects 12-17 years ≥440 µg FP equivalent/ day (ex-actuator dose) and required regular treatment with maintenance systemic corticosteroids in the 6 months prior to Visit 1 and using a stable OCS dose for 4 weeks prior to Visit 1 and required additional controller.	≥18 years: <80%; 12-17 years <90% or FEV1/FVC ratio <0.8	Not a required inclusion criterion	Blood eosinophil level of ≥300 cells/µL within the previous 12 months prior to Visit 3 (Week 0) or baseline blood eosinophil level ≥150 cells/µL between Visit 1 (Screening) and Visit 3 (Week 0)
Open-Label Extension Studies				
MEA115666	Received at least 2 doses of study drug during MEA112997; using a controller medication at MEA115666 entry and had been for the previous 12 weeks.	Not required for the extension, but had to previously meet entry criteria for MEA112997		
MEA115661	Completed study MEA115588 or MEA115575; using a controller medication at MEA115661 entry and had been for the previous 12 weeks.	Not required for the extension, but had to previously meet entry criteria for MEA115588 or MEA115575		
Dose-Ranging PK/PD (IV /SC) Study				

Study	Baseline Asthma Therapy	Pre-broncho FEV1 % Predicted	Asthma Exacerbation History	Evidence of Eosinophilic Inflammation Related to Asthma
MEA114092	Subjects 18 to 65 years: ICS or combination (ICS and LABA) therapy for at least 12 weeks prior to screening	≥45% and <90%	Not a required inclusion criterion	Blood eosinophil levels (>300 cells/μL or ≥200 cells/μL following Protocol Amendment 1) within 12 months of screening and evidence of blood eosinophil levels (>300 cells/μL or ≥200 cells/μL following Protocol Amendment 1) at screening
Moderate Asthma Study				
SB-240563/006	Subjects 18 to 55 years: using ICS 400 to ≤1000 μg BDP/ 200 to ≤500 μg FP (or equivalent) for at least 4 weeks prior to screening	≥50% and ≤80%	Not a required inclusion criterion	Not a required inclusion criterion

Abbreviations: BDP=beclomethasone dipropionate; FEV1=forced expiratory volume in 1 second; FP=fluticasone propionate; FVC=forced vital capacity; ICS=inhaled corticosteroid; LABA=long-acting beta2-agonist; OCS=oral corticosteroid; ppb=parts per billion

2.7.3.1.3.1.　喘息増悪評価試験：MEA112997 及び MEA115588 試験

MEA112997 及び MEA115588 試験のいずれにおいても、スクリーニング（Visit 1）前 12 ヵ月以内に 2 回以上の喘息増悪の既往歴があり、また高用量 ICS が使用されていることが選択基準の一つとして規定されていたが、好酸球性の患者集団を特定する基準が 2 試験間で異なっていた。MEA112997 試験では、以下の基準の一つ以上により好酸球性である可能性が高いと特定される気道炎症が、試験組入れ時又は過去 1 年間に認められることが規定されていた（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（FeNO）が 50 ppb 以上あるいは吸入又は経口ステロイド薬の通常の維持用量の 25%以下を減量した直後の喘息増悪の既往歴）。

MEA112997 試験のベースライン変数を用いて探索的な多変量モデリングを実施し、喘息増悪の件数及びメポリズマブの有効性の差を予測した。ベースラインの共変量として、地域、性別、年齢、体重、過去 1 年以内の喘息増悪回数（2 回、3 回又は 4 回以上）、維持療法としての経口ステロイド薬の使用、1 秒量（FEV1）予測値に対する割合、気道可逆性、血中好酸球数、IgE 濃度をモデルに含めた。この解析ではすべてのメポリズマブ群を併合した。追加のサブグループ解析では、喘息増悪の発現頻度に対する個々の共変量の効果を別々に検討した。この手法により、Visit 1 前 12 ヵ月以内に末梢血中好酸球数が 300/μL 以上であること又は Visit 1 の末梢血中好酸球数が 150/μL 以上であること、及び過去 1 年間の喘息増悪回数がメポリズマブに対する反応予測因子であることが明らかになった。したがって、MEA112997 試験から血中好酸球数が重要なバイオマーカーであることが特定され、本試験以降の第 III 相試験における血中好酸球数の閾値を設定した（Visit 1 前 12 ヵ月以内の末梢血中好酸球数が 300/μL 以上、又は Visit 1 の末梢血中好酸球数が 150/μL 以上）。

2.7.3.1.3.2.　OCS 減量試験：MEA115575 試験

MEA115575 試験には、重症喘息を有し、スクリーニング（Visit 1）前 6 ヵ月間に高用量の ICS 使用及び維持療法としての全身性ステロイド薬（prednisone 換算 5.0～35 mg/日）による定期的な治療の必要性が文書により確認できた患者が組み入れられた。好酸球性疾患の患者集団として、無作為化（Visit 3）前 12 ヵ月以内に末梢血中好酸球数が 300/μL 以上である患者、又は組入れから無作為化（Visit 3）までの間のベースライン末梢血中好酸球数が 150/μL 以上である患者を対象とした。喘息増悪評価試験とは異なり、MEA115575 試験では過去 1 年以内の喘息増悪の既往歴は選択基準に含まれなかったが、被験者の 84%が過去 12 ヵ月間に喘息増悪の既往歴を有していた（平均発現率 3.1 回／年）。

2.7.3.1.4.　評価項目

2.7.3.1.4.1.　個々の臨床試験の評価項目（喘息増悪評価試験及び OCS 減量試験）

喘息増悪評価試験及び OCS 減量試験の有効性、ヘルスアウトカム及び PD に関する評価項目を表 2.7.3.1-3 に示す。

表 2.7.3.1-3　喘息増悪評価試験及び OCS 減量試験における評価項目

Endpoints	MEA112997	MEA115588	MEA115575
Efficacy			
CS asthma exacerbations	P	P	O
Exacerbations requiring Hospitalization and/or ED visit	S	S	O
Exacerbations requiring Hospitalization	O	S	O
Time to first CS exacerbation	S	O	O
Time to withdrawal due to asthma exacerbation	O	O	-
Reduction of OCS	-	-	P/S
Pre- and/or post-bronchodilator FEV1	S (pre)/S (post)	S (pre)/O (post)	O (pre)/O (post)
Rescue medication use	O	O	O
Symptom scores	O	O	O
Nighttime awakenings[1]	O	O	O
Morning PEF	O	O	O
Health Outcomes			
ACQ[2]	S	O	O
AQLQ	S	-	-
SGRQ	-	S	O
Response to therapy ratings	O	O	O
Pharmacodynamic			
Blood eosinophils	●	●	●
Sputum eosinophils	● (substudy)	-	-

1. Due to asthma symptoms requiring rescue medication use
2. ACQ-5 for MEA115588 and MEA115575; ACQ-6 for MEA112997

P=Primary, S=Secondary, O=Other, ●=endpoint included in study

Abbreviations: ACQ=Asthma Control Questionnaire; AQLQ=Asthma Quality of Life Questionnaire; CS=clinically significant; ED=emergency department; FEV1=forced expiratory volume in 1 second; OCS=oral corticosteroid; SGRQ=St. George's Respiratory Questionnaire

本承認申請では、喘息増悪評価試験並びに OCS 減量試験において、主要評価項目又は副次評価項目に含まれた評価項目について述べる。また、朝の PEF 及び医師／被験者による治療応答に関する総合評価についても記述する。

日本人が含まれた OLE 試験である MEA115661 試験では、喘息増悪の発現頻度、気管支喘息拡張薬投与前の FEV1、ぜんそくの管理に関するアンケート（ACQ-5）及び血中好酸球数が副次評価項目として評価されており、本承認申請では、これらの評価項目について述べる。

2.7.3.1.4.2.　メタアナリシスにおける評価項目

2.7.3.1.4.2.1.　喘息増悪評価試験：MEA112997 及び MEA115588 試験

同様の試験デザインのプラセボ対照、喘息増悪評価試験 2 試験（MEA112997 及び MEA115588 試験）についてメタアナリシスを実施し、メポリズマブの有効性を検討するとともにサブグループ間の効果を検討した。本メタアナリシスは、個々の試験の解析を補足することを目的として実施した。

本メタアナリシスでは以下の有効性評価項目について解析・要約した。

【喘息増悪に関する評価項目】

- 臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度
- 入院及び／又は救急外来の受診を必要とする臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度
- 入院に至った臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度
- 臨床的に重要な喘息増悪の初回発現までの期間
- 入院及び／又は救急外来の受診を必要とする臨床的に重要な喘息増悪の初回発現までの期間
- 入院に至った臨床的に重要な喘息増悪の初回発現までの期間

【肺機能に関する評価項目】

- 気管支拡張薬投与前及び投与後の FEV1 のベースラインからの平均変化量

【その他の評価項目】

- ACQ スコア（症状のみ）（ACQ-5）のベースラインからの平均変化量
- 被験者及び医師による治療応答に関する総合評価

2.7.3.1.4.2.2.　OLE 試験：MEA115661 及び MEA115666 試験

MEA115666 及び MEA115661 試験を併合し、血中好酸球数についてメタアナリシスを実施した（両試験のデータカットオフ日時点の中間解析データに基づく）。

2.7.3.1.5.　統計解析に関する考察

個々の試験の統計解析手法の詳細は各試験の解析計画書（RAP）に示す。本承認申請のために実施した併合解析の詳細は Summary Document Analysis Plan（SDAP）に示す。

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。MEA115661 及び MEA115666 試験のメタアナリシス（両試験のデータカットオフ日時点の中間解析データに基づく）の解析対象集団は、AT 集団であった。

MEA112997 及び MEA115588 試験のいずれにおいても、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、治験責任（分担）医師により経口／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された。治験責任（分担）医師により記録された喘息増悪は、喘息増悪に関連した 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を確認することにより、確認された。

喘息増悪の発現頻度は、投与群、維持療法としての経口ステロイド薬の使用、地域、過去 1 年間の喘息増悪回数、ベースラインの FEV1 予測値に対する割合を共変量として含めた負の二項分布に基づくモデルを用いて、投与群間で比較した。パターン混合モデルに基づいた多重補完法を用いて、欠測値に関して感度分析を実施した。第 1 種の過誤を強力に制御するため、試験ごとに閉検定手順を用いて、群間比較、主要評価項目及び副次評価項目の多重性を調整した。

MEA112997 及び MEA115588 試験のメタアナリシスでは、以下の群間比較を実施した。

- メポリズマブ 75 mg 静脈内投与群（メポリズマブ 75 mg IV 群） vs. 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 皮下投与群（メポリズマブ 100 mg SC 群）の併合群（メポリズマブ 100 mg SC／メポリズマブ 75 mg IV 群） vs. プラセボ群
- メポリズマブ全用量群 vs. プラセボ群

OCS 減量試験の MEA115575 試験の主要評価項目は、OCS 投与量の減量率（ベースラインとの比較）の各カテゴリー（90～100%の減量、75%以上 90%未満の減量、50%以上 75%未満の減量、0%超 50%未満の減量、又は OCS 減量なし／Week 20～24 にコントロール不良／治験薬投与中止）に該当する被験者数であった。本評価項目は、投与群、地域、ベースライン時の OCS 使用期間（5 年未満 vs. 5 年以上）及びベースライン時の OCS 投与量（最適化された投与量）を共変量とした比例オッズモデル（順序ロジスティック回帰分析）を用いて、解析した。

なお、OLE 試験開始時点で MEA112997 試験の 14 例及び MEA115588 試験の 6 例で OLE 試験のデータと異なる人種データが入力されており、また MEA112997 試験の 1 例及び MEA115588 試験の 2 例で OLE 試験のデータと異なる民族データが入力されており、更に

MEA115588 試験の 1 例で OLE 試験のデータと異なる性別データが入力されていた。OLE 試験で入力されたデータは正確であることが確認されている。MEA112997 及び MEA115588 試験で誤入力されたデータについては、メタアナリシス実施の際に OLE 試験で入力されたデータを用いて、解析を実施した。

2.7.3.2. 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1. 喘息増悪評価試験：MEA112997 及び MEA115588 試験

2.7.3.2.1.1. MEA112997 試験

本試験の主要目的は、12 歳以上のコントロール不良な重症喘息患者を対象に、メポリズマブ 3 用量（75 mg、250 mg 及び 750 mg）を 52 週間静脈内投与した時の有効性及び安全性に基づき、用量反応性を評価することであった。

本試験に 616 例が割り付けられ（プラセボ群 155 例、メポリズマブ 75 mg 群 153 例、メポリズマブ 250 mg 群 152 例、メポリズマブ 750 mg 群 156 例）、520 例（84%）が本試験を完了した。本試験を中止した被験者は 96 例（16%）であり（プラセボ群 28 例、メポリズマブ 75 mg 群 24 例、メポリズマブ 250 mg 群 21 例、メポリズマブ 750 mg 群 23 例）、主な中止理由は同意撤回（28 例）、有害事象（28 例）及び有効性の欠如（22 例）であった。

被験者の男性の割合は 37%であり、平均年齢は 48.6 歳であった。

喘息の罹患期間は、約半数の被験者で 15 年以上であり、30%の被験者では 25 年以上であった。また、すべての被験者が高用量の ICS 及び追加の長期管理薬を使用していた。スクリーニング及びベースライン時の肺機能検査の結果は、いずれの投与群においても同程度であった。喘息増悪の既往については、入院を必要とする喘息増悪及び経口／全身性ステロイド薬を必要とする喘息増悪も含めて、いずれの投与群でも同程度であった。

有効性の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は、プラセボ群に比較していずれのメポリズマブ群においても統計学的に有意に低かった（p<0.001）。また、メポリズマブの用量増加に伴う臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度の減少に関して線形対比検定を用いて検証したところ、統計学的に有意な差が認められた（p<0.001）。臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度の減少率はすべてのメポリズマブ群で同程度であり用量反応性はみられなかったものの、プラセボ群に比較していずれのメポリズマブ群においても喘息増悪の発現頻度が減少したことからこの有意差が認められた（表 2.7.3.2-1）。

表 2.7.3.2-1 臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度（MEA112997 試験、ITT 集団）

	Placebo N=155	Mepolizumab 75 mg N=153	Mepolizumab 250 mg N=152	Mepolizumab 750 mg N=156
n	155	153	152	156
Exacerbation rate/year	2.40	1.24	1.46	1.15
p-value for linear test for trend	<0.001	-		
Comparison Mepolizumab vs. placebo				
Rate ratio (mepolizumab/placebo)	-	0.52	0.61	0.48
95% CI	-	(0.39, 0.69)	(0.46, 0.81)	(0.36, 0.64)
p-value	-	<0.001	<0.001	<0.001

Data Source: MEA112997 CSR Table 6.02
Note: Linear test for trend tests change in exacerbation rate with increasing dose of mepolizumab, with placebo assigned as dose zero.

臨床的に重要な喘息増悪の初回発現までの期間は、すべてのメポリズマブ群で統計学的に有意に延長した（いずれも p<0.001）。

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、プラセボ群と比較していずれのメポリズマブ群においても減少し、各群のプラセボ群に対する減少率はメポリズマブ 75 mg 群 60%、メポリズマブ 250 mg 群 42%及びメポリズマブ 750 mg 群 48%であった。

Week 52 における気管支拡張薬投与前及び投与後の FEV1 のベースラインからの平均変化量は、いずれのメポリズマブ群においてもプラセボ群と比較して大きい傾向にあったが、統計学的に有意ではなかった。

Week 52 の ACQ-6 スコアは、プラセボ群に比較していずれのメポリズマブ群においても改善（スコアの減少）が認められたが、メポリズマブ 250 mg 群においてのみプラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められた（メポリズマブ 75 mg 群 p=0.183、メポリズマブ 250 mg 群 p=0.020、メポリズマブ 750 mg 群 p=0.085）。

2.7.3.2.1.2.　MEA115588 試験

本試験の主要目的は、好酸球性炎症を伴う 12 歳以上のコントロール不良な重症喘息患者を対象として、4 週間間隔でメポリズマブ 75 mg を静脈内投与又はメポリズマブ 100 mg を皮下投与した時の有効性を、臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度を指標にプラセボと比較・評価することであった。

本試験に 576 例が割り付けられ、かつ治験薬の投与を 1 回以上受け（プラセボ群 191 例、メポリズマブ 75 mg IV 群 191 例、メポリズマブ 100 mg SC 群 194 例）、539 例（94%）が本試験を完了した。本試験を中止した被験者は 37 例（6%）であり（プラセボ群 12 例、メポリズマブ 75 mg IV 群 16 例、メポリズマブ 100 mg SC 群 9 例）、主な中止理由は同意撤回（18 例）、有害事象（5 例）であった。

被験者の大半が白人（78%）であり、半数以上が女性（57%）であった。平均年齢は 50.1 歳であった。本試験には、12～17 歳の被験者が 25 例（プラセボ群 9 例、メポリズマブ 75 mg IV 群 9 例及びメポリズマブ 100 mg SC 群 7 例）、並びに 65 歳以上の被験者が 80 例（プラセボ群 26 例、メポリズマブ 75 mg IV 群 24 例、メポリズマブ 100 mg SC 群 30 例）含まれた。

本試験開始前の喘息の罹患期間の中央値は 17.0 年であった。

スクリーニング（Visit 1）前の 12 ヵ月間の喘息増悪の平均発現回数は、いずれの投与群においても同程度であった（プラセボ群 3.6 回、メポリズマブ 75 mg IV 群 3.5 回、メポリズマブ 100 mg SC 群 3.8 回）。また、入院又は救急外来の受診を必要とした被験者の割合もいずれの投与群においても同程度であった。

主要評価項目である 32 週間の治療期間における喘息増悪の発現頻度は、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、プラセボ群と比較して統計学的に有意に減少した（いずれも p<0.001）（表 2.7.3.2-2）。

表 2.7.3.2-2　臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度の主要解析（MEA115588 試験、Modified ITT 集団）

	Placebo N=191	Mepolizumab 75 mg IV N=191	Mepolizumab 100 mg SC N=194
n	191	191	194
Exacerbation rate/year	1.74	0.93	0.83
Comparison Mepo 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
1. Adjusted p-values resulting from strong control of type I error across two treatment comparisons.

副次評価項目の解析結果を表 2.7.3.2-3 に示す。

入院又は救急外来の受診を必要とする臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度及び入院を必要とする臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度は、いずれのメポリズマブ群においてもプラセボ群と比較して減少傾向を示した。この結果は、主要評価項目の結果と一貫性が認められた。

Week 32 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調整済み平均値は、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、プラセボ群と比較して統計学的に有意に増加した（メポリズマブ 75 mg IV 群 p=0.025、メポリズマブ 100 mg SC 群 p=0.028）。

Week 32 における SGRQ スコアは、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、プラセボ群と比較して統計学的に有意に改善した（いずれも p<0.001）。

表 2.7.3.2-3　副次評価項目の解析結果（MEA115588 試験、Modified ITT 集団）

Week 32	Placebo N=191	Mepolizumab 75 mg IV N=191	Mepolizumab 100 mg SC N=194
Rate of exacerbations requiring hospitalisation or ED visits			
n	191	191	194
Exacerbation rate/year	0.20	0.14	0.08
Rate ratio (mepolizumab/placebo)	-	0.68	0.39
95% CI	-	0.33, 1.41	0.18, 0.83
Unadjusted p-value	-	0.299	0.015
Rate of exacerbations requiring hospitalisation			
n	191	191	194
Exacerbation rate/year	0.10	0.06	0.03
Rate ratio (mepolizumab/placebo)	-	0.61	0.31
95% CI	-	0.23, 1.66	0.11, 0.91
Unadjusted p-value	-	0.334	0.034
Change from baseline in clinic pre-bronchodilator FEV1, mL			
n	179	176	185
LS Mean (SE)	1907 (31.4)	2007 (31.5)	2005 (31.1)
LS Mean Change (SE)	86 (31.4)	186 (31.5)	183 (31.1)
Difference (mepolizumab - placebo)	-	100	98

Week 32	Placebo N=191	Mepolizumab 75 mg IV N=191	Mepolizumab 100 mg SC N=194
95% CI	-	13, 187	11, 184
Unadjusted p-value	-	0.025	0.028
Change from baseline in SGRQ score			
n	177	174	184
LS Mean (SE)	37.7 (1.16)	31.2 (1.16)	30.7 (1.13)
LS Mean Change (SE)	-9.0 (1.16)	-15.4 (1.16)	-16.0 (1.13)
Difference (mepolizumab - placebo)	-	-6.4	-7.0
95% CI	-	-9.7, -3.2	-10.2, -3.8
Unadjusted p-value	-	<0.001	<0.001

Data Source: MEA115588 CSR Table 6.36, Table 6.40, Table 6.43, Table 6.49

2.7.3.2.2.　OCS 減量試験：MEA115575 試験

2.7.3.2.2.1.　MEA115575 試験

本試験の主要目的は、全身性ステロイド薬を投与されており、好酸球性炎症を伴う重症喘息患者を対象に、メポリズマブの併用療法により維持療法としての OCS の減量効果に関してプラセボと比較・検討することであった。

本試験では 135 例が無作為化され、ITT 集団に含まれた（メポリズマブ 100 mg SC 群 69 例、プラセボ群 66 例）。ITT 集団の 95%の被験者が試験を完了した。また、ITT 集団の 93%の被験者が OLE 試験である MEA115661 試験に移行して、治療を継続した。

本試験では、大半が白人（95%）、半数以上が女性（55%）であった。各群の女性の割合は、メポリズマブ 100 mg SC（64%）でプラセボ群（45%）より高かった。平均年齢は 49.9 歳であった。12～17 歳の被験者が 2 例（いずれもメポリズマブ 100 mg SC 群）及び 65 歳以上の被験者が 14 例（プラセボ群 6 例及びメポリズマブ 100 mg SC 群 8 例）含まれた。

喘息歴は、両群で同程度であった。喘息の平均罹患期間は 18.7 年であった。

ベースライン時の OCS の平均 1 日投与量（最適用量）は、プラセボ群 13.2 mg、メポリズマブ 100 mg SC 群 12.4 mg であった。OCS の 1 日投与量が 15 mg 以上であった被験者の割合は、プラセボ群 41%、メポリズマブ 100 mg SC 群 28%であった。ベースライン時の OCS 使用期間別（5 年未満又は 5 年以上）の被験者の割合は、各群でほぼ同じであった。

いずれの群においても、被験者の大多数でスクリーニング（Visit 1）前 12 ヵ月間に 1 回以上の喘息増悪がみられた（プラセボ群 85%及びメポリズマブ 100 mg SC 群 83%）。この期間中の喘息増悪の平均発現回数は、プラセボ群 2.9 回／年、メポリズマブ 100 mg SC 群 3.3 回／年であった。

主要評価項目の解析として維持期間中（Week 20～24）における OCS のベースラインからの減量率を規定したカテゴリー別に解析したところ、メポリズマブ 100 mg SC 群では、喘息コントロールを維持しつつ、プラセボ群より高いカテゴリーの OCS 減量率を示した。プラセボ群に対するオッズ比は 2.39 で、統計学的に有意であった（p=0.008）（表 2.7.3.2-4）。

表 2.7.3.2-4　Week 20～24 における OCS のベースラインからの減量率（カテゴリー別）の解析結果（MEA115575 試験、ITT 集団）

Reduction from Baseline	Number (%) of Subjects	
	Placebo N=66	Mepolizumab 100 mg SC N=69
n	66	69
90% to 100%	7 (11)	16 (23)
75% to <90%	5 (8)	12 (17)
50% to <75%	10 (15)	9 (13)
>0% to <50%	7 (11)	7 (10)
No decrease in OCS, lack of asthma control, or withdrawal from treatment	37 (56)	25 (36)
Odds ratio to placebo	-	2.39
95% CI	-	(1.25, 4.56)
p-value	-	0.008

Data Source: MEA115575 CSR Table 6.05
Note: Analyzed using a proportional odds model (multinomial [ordered] logistic generalized linear model), with terms for treatment group, region, duration of OCS use at baseline (<5 yrs vs. ≥5 yrs), and baseline OCS dose (optimized dose).

OCS 減量に関する以下の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（表 2.7.3.2-5）。

- 維持期間中（Week 20～24）に、ベースラインと比較して OCS の 1 日投与量が 50%以上減量した被験者の割合
- 維持期間中（Week 20～24）に、OCS の 1 日投与量が 5.0 mg 以下に減量した被験者の割合
- 維持期間中（Week 20～24）に、OCS 用量が 0 mg となった被験者の割合
- 維持期間中（Week 20～24）における OCS の 1 日投与量のベースラインからの減量率の中央値

表 2.7.3.2-5　OCS の 1 日投与量のベースラインからの減量に関する副次評価項目の結果（MEA115575 試験、ITT 集団）

Weeks 20-24	Placebo N=66	Mepolizumab 100 mg SC N=69
n for all secondary measures	66	69
≥50% Reduction in Daily OCS Dose[1], n (%)		
50% to 100%	22 (33)	37 (54)
<50%, no decrease in OCS, lack of asthma control, or withdrawal from treatment	44 (67)	32 (46)
Odds ratio to placebo	-	2.26
95% CI	-	(1.10, 4.65)
p-value	-	0.027
Reduction in Daily OCS Dose to ≤5 mg[1], n (%)		
Reduction to ≤5 mg	21 (32)	37 (54)
Reduction to >5 mg, lack of asthma control, or withdrawal from treatment	45 (68)	32 (46)
Odds ratio to placebo	-	2.45
95% CI	-	(1.12, 5.37)
p-value	-	0.025
Total Reduction of OCS Dose[1], n (%)		

Weeks 20-24	Placebo N=66	Mepolizumab 100 mg SC N=69
Total (100%) reduction (0 mg) OCS taken, lack of asthma control, or withdrawal from treatment	5 (8) 61 (92)	10 (14) 59 (86)
Odds ratio to placebo 95% CI p-value	- - -	1.67 (0.49, 5.75) 0.414
Median Percentage Reduction in Daily OCS Dose[2]		
Median (%) 95% CI of the median	0.0 (-20.0, 33.3)	50.0 (20.0, 75.0)
Median difference 95% CI of the median difference p-value	- - -	-30.0 (-66.7, 0.0) 0.007

Data Source: MEA115575 CSR Table 6.15, Table 6.16, Table 6.17, Table 6.18
1. Analyzed using a binary logistic regression model with terms for treatment group, region, duration of OCS use at baseline (<5 yrs vs. ≥5 yrs), and baseline OCS dose (optimized dose).
2. The median difference and associated confidence intervals are derived using Hodges-Lehman estimation. P-values are from a Wilcoxon rank-sum test of mepolizumab vs. placebo. For subjects who withdrew from the study prior to the Maintenance Phase, a value equal to the minimum percent reduction in OCS use across all subjects was imputed for the analysis.

2.7.3.2.3.　OLE 試験：MEA115661 及び MEA115666 試験

2.7.3.2.3.1.　MEA115661 試験

本試験には、先行試験である MEA115588 又は MEA115575 試験を完了した被験者のうち 651 例が組み入れられ、治験薬が 1 回以上投与された。被験者の大半［585 例（90%）］が本試験を完了し、66 例（10%）が本試験を中止した。

被験者の大半（81%）は白人であり、また女性が半数以上を占めた（55%）。平均年齢は 51.1 歳であった。

本試験のベースラインの肺機能検査結果から、気管支拡張薬投与前の平均 FEV1 は 1.99 L、FEV1 予測値に対する割合は 65.7%、平均努力性肺活量（FVC）は 3.07 L、FEV1/FVC 比の平均値は 0.65 であった。

治療期間中に喘息増悪が 311 例（48%）で 654 件報告された。年換算の喘息増悪の発現頻度は 0.93 件／年（95%信頼区間：0.83～1.04）であった。入院又は救急外来の受診を必要とする喘息増悪は 59 例（9%）で 95 件報告され、入院を必要とする喘息増悪は 39 例（6%）で 65 件報告された。

先行試験（MEA115575 及び MEA115588 試験）でプラセボが投与されていた被験者（237 例）では、本試験の Week 16、Week 28 及び Week 52 のいずれにおいても、気管支拡張薬投与前の FEV1 が本試験のベースラインから改善した。先行試験でメポリズマブが投与されていた被験者では、FEV1 はほとんど変化しなかった。

先行試験でプラセボが投与されていた被験者では、Week 4～52 のいずれにおいても ACQ-5 スコアが本試験のベースラインから改善した。メポリズマブが投与されていた被験者では、スコアはほとんど変化しなかった。

先行試験でプラセボが投与されていた被験者の血中好酸球数の幾何平均値は、本試験のベースライン値の 0.28 GI/L からほとんどの評価時点で 0.05～0.06 GI/L に減少した。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。

効果の持続性について、以下の結果が得られた。

MEA115661 試験を完了した被験者のうち MEA115588 試験でメポリズマブが投与された被験者では、MEA115588 試験の年換算の喘息増悪の発現頻度は、プラセボが投与された被験者と比較して低かった（それぞれ 0.91 件／年及び 1.94 件／年）。MEA115661 試験に移行後（オープンラベル期間）の年換算の喘息増悪の発現頻度は、MEA115588 試験でメポリズマブが投与された被験者では低いままであり（Week 32～52 で 0.92 件／年、Week 52～84 で 0.92 件／年）、MEA115588 試験でプラセボが投与された被験者では減少した［MEA115588 試験（Week 0～32）：1.94 件／年、Week 52～84：1.04 件／年］。

MEA115661 試験を完了した被験者のうち MEA115575 試験でメポリズマブが投与された被験者の Week 20～24 の OCS の 1 日投与量（中央値）は、プラセボが投与された被験者と比較して低かった（それぞれ 2.5 mg 及び 10.0 mg）。MEA115661 試験に移行後（オープンラベル期間）の OCS の 1 日投与量は、MEA115575 試験でメポリズマブが投与された被験者では低いままであり、MEA115575 試験でプラセボが投与された被験者では 5.0 mg に減少した。

2.7.3.2.3.2.　MEA115666 試験

本試験には合計 347 例が組み入れられ、治験薬が 1 回以上投与された。被験者の大多数［325 例（94%）］がカットオフ日の時点で本試験を継続中であった。

被験者は主に白人（92%）であり、女性の割合が 65%、平均年齢は 52.2 歳であった。

MEA112997 試験完了からの本試験開始までの平均期間は 18.1 ヵ月（標準偏差 2.70）であり、中央値は 17.8 ヵ月（範囲：12～28 ヵ月）であった。MEA112997 試験完了から本試験のスクリーニング時点までに喘息増悪は 280 例（81%）で 1 件以上発現し、75 例（22%）は喘息増悪の治療のため救急外来の受診又は入院を必要とした。喘息増悪のため入院した被験者は 55 例（16%）であった。

本試験のベースライン時の肺機能検査から、FEV1 平均値は 1.81 L、気管支拡張薬投与前の FEV1 予測値に対する割合は 60.1%、ベースライン時の FVC 平均値は 2.94 L、気管支拡張薬投与前の FEV1/FVC 比は 0.62 であった。

治療期間中に喘息増悪が 151 例（44%）で 301 件発現し、年換算の喘息増悪の発現頻度は 0.67 件／年（95%信頼区間：0.57～0.79）と推定され、試験開始前の年換算の喘息増悪の発現頻度 1.74 件／年（標準偏差 2.94）と比較して 61%減少した。

治療期間中に入院又は救急外来の受診を必要とする喘息増悪は 25 例（7%）で 34 件発現した。

スクリーニング時の血中好酸球数別の年換算の喘息増悪の発現頻度については、好酸球数150/μL 未満であった 94 例では 0.82 件／年（95%信頼区間：0.61～1.11）、好酸球数 150/μL 以上であった 243 例では 0.59 件／年（95%信頼区間：0.48～0.72）であった。

ACQ-5 スコアのベースライン時からの減少が、投与開始後の最初の評価時点（Week 12）から Week 60 まで継続して認められた。Week 24、Week 36、Week 48 及び Week 60 におけるベースライン時からの平均変化量に、臨床的に意味のある減少（0.5 以上）が認められた。

気管支拡張薬投与前の FEV1 については、ベースラインからの増加が投与開始後の最初の評価時点（Week 12）で認められ、Week 48 まで維持された。

血中好酸球数については、Week 72 を除いた各評価時点において約 80%の減少が認められた。

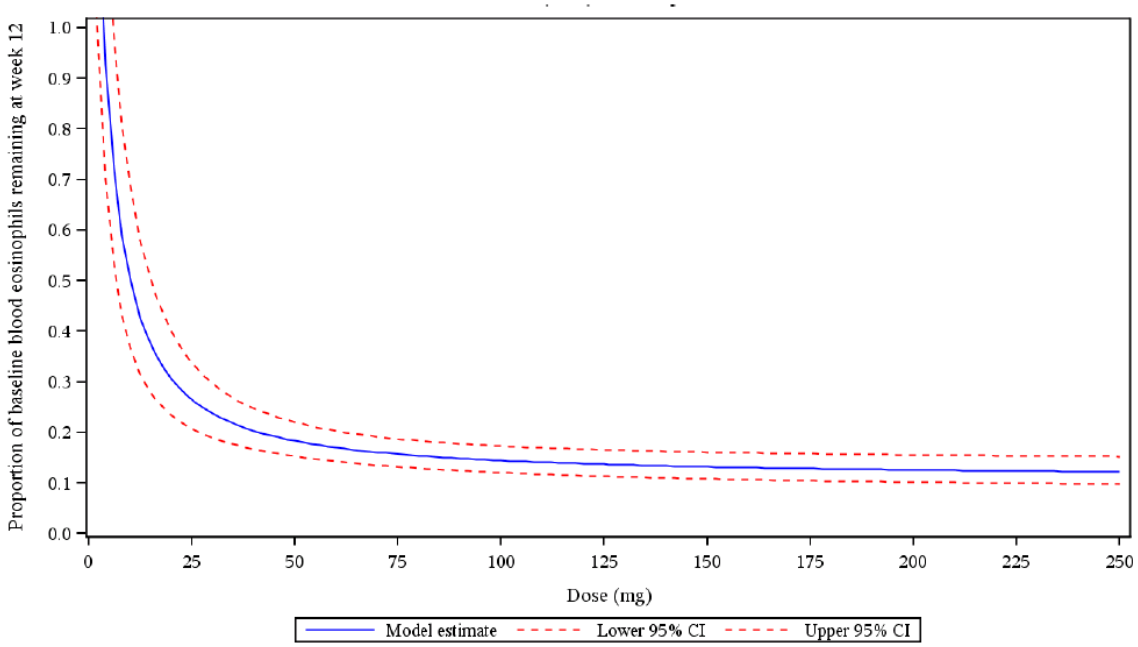
2.7.3.2.4.　　用量反応性に関する PK/PD 試験：MEA114092 試験

MEA114092 試験では、血中好酸球数増加を伴う喘息患者を対象にメポリズマブの皮下投与及び静脈内投与を反復投与した時の曝露と反応性の関係から PK/PD 関係を評価した。また、本試験では、皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティについても評価した。得られたデータを用いて、メポリズマブの用量を選択し、また本試験以降のメポリズマブの臨床試験において投与経路を静脈内投与から皮下投与に変更することとしていた。

本試験に 70 例が組み入れられ、66 例（94%）が試験を完了した。

被験者の大半は白人（94%）、女性（53%）であり、平均年齢は 42.3 歳であった。ベースラインの血中及び喀痰中の好酸球数に投与群間でばらつきが認められた。スクリーニング時の平均 FEV1 及び平均 FVC はいずれも各投与群で同程度であった（それぞれ 2.1～2.6 L、3.3～3.8 L）。

血中好酸球数はメポリズマブの投与量に依存して減少し、メポリズマブ 12.5 mg SC 群では減少効果は他の投与群（メポリズマブ 125 mg SC 群及びメポリズマブ 250 mg SC 群）より低かった。メポリズマブ 75 mg IV 群とメポリズマブ 125 mg SC 群の血中好酸球数に対する効果は同程度であった。本試験から、血中好酸球数減少に対するメポリズマブの用量反応関係が確認された。Week 12 におけるメポリズマブによる血中好酸球数の最大抑制の 50%（ID50）及び 90%（ID90）は皮下投与の用量でそれぞれ 11 mg 及び 99 mg と考えられた（図 2.7.3.2-1）。ID50 は本試験で検討した最小用量（12.5 mg 皮下投与）に対応していた。メポリズマブを皮下投与した時の絶対的バイオアベイラビリティは約 75%であり 100 mg の皮下投与は 75 mg の静脈内投与に相当する。そのため、ID90 は MEA112997 試験で検討した静脈内投与の用量（75 mg 静脈内投与）に対応するもと考えられた。また、メポリズマブの好酸球に対する反応性に対して、投与経路の違いは影響しないことが示された。更に、喀痰中の好酸球数についても、程度は低いものの、用量依存的な減少が認められた。



Data Source: MEA114092 CSR Figure 6.03
Note: Model estimates and 95% confidence intervals (Non-linear dose-response model).

図 2.7.3.2-1　　ベースライン時の血中好酸球数が残存している割合 [Week 12（Day 84）]（非線形の用量反応モデル）（MEA114092 試験）

血中好酸球数増加を伴う喘息患者におけるメポリズマブの血漿中 PK プロファイルは、先行試験の PK プロファイル[Smith, 2011; Ortega, 2013]と同様であった。本試験で検討した皮下投与の用量範囲において、メポリズマブを反復皮下投与した時の PK は時間依存的及び用量依存的であった。4 週間間隔で 3 回目に皮下投与した時の濃度-時間曲線下面積（AUC）及び最高血漿中濃度（Cmax）の蓄積比は約 1.7 であり、他の可溶性リガンドを標的とするモノクローナル抗体を 4 週間間隔で投与した際の PK プロファイルと同様であった。

2.7.3.2.5.　　その他の有効性評価試験

2.7.3.2.5.1.　　SB-240563/006 試験

SB-240563/006 試験の主要目的は、中等症喘息患者を対象にメポリズマブ 250 mg 又は 750 mg を 4 週間間隔で 3 回静脈内投与した時の安全性及び有効性（肺機能及び症状により評価）を、プラセボと比較・評価することであった。対象被験者の組入れ基準として、中用量の ICS を使用中であることが含まれたが、2 回以上の喘息増悪の既往歴又は喘息に関連する血中あるいは喀痰中の好酸球数の増加は含まれなかった[Flood-Page, 2007]。

本試験では 362 例が無作為に割り付けられ、341 例（94%）が試験を完了した。

被験者は主に白人（81～89%）で、半数以上が女性（56%）であり、平均年齢は約 36.3 歳であった。女性被験者の割合は、メポリズマブ 250 mg 群（57%）及び 750 mg 群（48%）と比較してプラセボ群（62%）で高かった。すべての投与群で、ベースラインにおける気管支

拡張薬投与前の FEV1 予測値に対する割合は約 68%であり、気管支拡張薬投与後の FEV1 の可逆性の平均値は約 25%であった。

有効性の主要評価項目は、Week 12 の来院の前 7 日間に連日記録した朝の PEF 平均値のベースラインからの変化量であった。

Week 12、Week 20（最終投与 8 週間後）及び最終評価時点（最終評価時点は Week 12 までの最終来院）に、いずれの投与群においても朝の平均 PEF にベースラインからの増加が認められたが、各時点のいずれにおいても統計学的に有意ではなかった。Week 20 における朝の PEF のベースラインからの平均変化量は、メポリズマブ 250 mg 群でプラセボ群と比較して大きかった（13.5 L/min、p=0.039）が、メポリズマブ 750 mg 群では統計学的な有意差は認められなかった。

Week 12、Week 20 及び最終評価時点の来院時の FEV1 トラフ値のベースラインからの平均変化量に、プラセボ群とメポリズマブ 250 mg 群又は 750 mg 群のいずれの比較においても、統計学的な有意差は認められなかった。

Week 0～20 に OCS による治療又は入院を必要とする喘息増悪が 36 例（10%）で発現した。OCS による治療を必要とする喘息増悪の発現例数は、プラセボ群 13 例、メポリズマブ 250 mg 群 12 例及びメポリズマブ 750 mg 群 6 例であった。また、入院を必要とする喘息増悪の発現例数は、プラセボ群 1 例及びメポリズマブ 750 mg 群 2 例であった。喘息増悪により、5 例（プラセボ群 1 例、メポリズマブ 250 mg 群 3 例及びメポリズマブ 750 mg 群 1 例）が試験を中止した。

メポリズマブ 250 mg 群及び 750 mg 群のいずれにおいても、Week 12、Week 20 及び最終評価時点の血中好酸球数はベースラインと比較して 69～86%減少した。このことは MEA112997 及び MEA115588 試験におけるメポリズマブ全用量群で認められた減少と一貫性が認められた。

喀痰誘発を受けた一部の被験者（37 例）を対象とした検討において、Week 12、Week 20 及び最終評価時点の平均喀痰中好酸球数は、メポリズマブ 250 mg 群及び 750 mg 群のいずれにおいてもベースラインから減少した。

メポリズマブに対する反応を予測する臨床的又は血液学的バイオマーカーを用いずに登録した中等症喘息患者集団において、メポリズマブは喘息の有効性パラメータ（肺機能、症状及び救済薬使用）に有意な効果を示さなかった。血中及び喀痰中の好酸球数はいずれも、メポリズマブ投与により減少した。これらの減少は最初の測定時点（血中好酸球数、喀痰中好酸球数のいずれの場合においても初回の静脈内投与の 4 週間後）に認められた。メポリズマブ 750 mg 静脈内投与により喘息増悪の発現頻度が減少する可能性が示唆され、それ以降の治験実施計画書において、2 回以上の喘息増悪の既往歴があり、持続的な気道性の好酸球増加が認められる喘息患者を対象被験者とすることが示された[Flood-Page, 2007]。

2.7.3.3. 全試験を通しての結果の比較と解析

本承認申請では、メポリズマブ 100 mg 皮下投与を用法・用量として申請するため、本 2.7.3.においてもメポリズマブ 100 mg 皮下投与の結果を中心として記述する（メポリズマブ 100 mg 皮下投与とプラセボを比較した臨床試験は MEA115588 及び MEA115575 試験である）。一方、メポリズマブ 75 mg 静脈内投与とメポリズマブ 100 mg 皮下投与はバイオアベイラビリティが同等であるため、これらの投与群を併合した結果についても提示する。また、メタアナリシスにおけるメポリズマブ 100 mg SC／メポリズマブ 75 mg IV 群とプラセボ群との比較及びメポリズマブ 75 mg IV 群とプラセボ群との比較、並びに MEA112997 試験におけるメポリズマブ 75 mg IV 群とプラセボ群との比較についても、MEA115588 試験のメポリズマブ 100 mg 皮下投与の結果の検討に使用することとした。

2.7.3.3.1. 試験対象集団

2.7.3.3.1.1. 被験者の内訳

2.7.3.3.1.1.1. 喘息増悪評価試験：MEA112997 及び MEA115588 試験

MEA112997 及び MEA115588 試験、並びにこれら臨床試験のメタアナリシスの ITT 集団の被験者数を表 2.7.3.3-1 に要約する。

表 2.7.3.3-1 被験者集団（MEA112997 試験、MEA115588 試験及びメタアナリシス）

	Placebo	Mepolizumab 100 mg SC	Mepolizumab 75 mg IV	Mepolizumab 75 mg IV/ 100 mg SC[1]	Mepolizumab All Doses[2]	Total
	n	n	n	n	n	n
MEA112997						
ITT	155	-	153	153	461	616
MEA115588						
ITT	191	194	191	385	385	576
MEA112997+MEA115588 (meta-analysis)						
ITT	346	194[3]	344	538	846	1192

Data Source: ISE Table 3.001
1. For MEA112997, the 75 mg IV/100 mg SC grouping is the same as the 75 mg IV grouping, since MEA112997 does not include a 100 mg SC dose.
2. MEA112997 includes 75, 250, and 750 mg IV; MEA115588 includes 75 mg IV and 100 mg SC; MEA112997+MEA115588 includes 75, 250, and 750 mg IV and 100 mg SC.
3. The mepolizumab 100 mg SC group is not included as an individual treatment group in the meta-analysis since this dose was only tested in MEA115588.

喘息増悪評価試験の被験者の大半が各臨床試験を完了した（メポリズマブ全用量群 89%、プラセボ群 88%）（表 2.7.3.3-2）。試験中止の理由に投与群間で違いは認められなかった。最も多かった中止理由は、被験者による同意撤回（メポリズマブ全用量群 4%、プラセボ群 5%）であり、次いで有害事象（メポリズマブ全用量群 2%、プラセボ群 3%）、効果不十分（メポリズマブ全用量群 2%、プラセボ群 3%）であった。

両試験の被験者の内訳は同様であったが、試験中止率は 52 週間投与の MEA112997 試験（16%）の方が 32 週間投与の MEA115588 試験（6%）より高かった。

表 2.7.3.3-2　被験者の内訳（MEA112997 試験、MEA115588 試験及びメタアナリシス、ITT 集団）

	Placebo N=346	Mepolizumab 100 mg SC N=194	Mepolizumab 75 mg IV N=344	Mepolizumab 75 mg IV/ 100 mg SC[2] N=538	Mepolizumab All Doses[3] N=846	Total N=1192
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
MEA112997						
N	155	-	153	-	461	616
Completed	127 (82)	-	129 (84)	-	393 (85)	520 (84)
Withdrawn	28 (18)	-	24 (16)	-	68 (15)	96 (16)
Primary reason for withdrawal:		-		-		
Adverse event	5 (3)	-	4 (3)	-	19 (4)	24 (4)
Lack of efficacy	8 (5)	-	6 (4)	-	14 (3)	22 (4)
Protocol violation	1 (<1)	-	1 (<1)	-	1 (<1)	2 (<1)
Subject reached protocol-defined stopping criteria[1]	1 (<1)	-	1 (<1)	-	3 (<1)	4 (<1)
Lost to follow-up	1 (<1)	-	1 (<1)	-	5 (1)	6 (<1)
Investigator discretion	1 (<1)	-	3 (2)	-	9 (2)	10 (2)
Withdrew consent	11 (7)	-	8 (5)	-	17 (4)	28 (5)
MEA115588						
N	191	194	191	385	385	576
Completed	179 (94)	185 (95)	175 (92)	360 (94)	360 (94)	539 (94)
Withdrawn	12 (6)	9 (5)	16 (8)	25 (6)	25 (6)	37 (6)
Primary reason for withdrawal:						
Adverse event	4 (2)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	5 (<1)
Lack of efficacy	1 (<1)	2 (1)	1 (<1)	3 (<1)	3 (<1)	4 (<1)
Protocol violation	0	0	3 (2)	3 (<1)	3 (<1)	3 (<1)
Subject reached protocol-defined stopping criteria[1]	0	0	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	2 (1)	2 (1)	4 (1)	4 (1)	4 (<1)
Investigator discretion	2 (1)	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
Withdrew consent	5 (3)	4 (2)	9 (5)	13 (3)	13 (3)	18 (3)
MEA112997+MEA115588						
Completed	306 (88)	-	304 (88)	489 (91)	753 (89)	1059 (89)
Withdrawn	40 (12)	-	40 (12)	49 (9)	93 (11)	133 (11)
Primary reason for withdrawal:		-				
Adverse event	9 (3)	-	4 (1)	5 (<1)	20 (2)	29 (2)
Lack of efficacy	9 (3)	-	7 (2)	9 (2)	17 (2)	26 (2)
Protocol violation	1 (<1)	-	4 (1)	4 (<1)	4 (<1)	5 (<1)
Subject reached protocol-defined stopping criteria[1]	1 (<1)	-	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)
Lost to follow-up	1 (<1)	-	3 (<1)	5 (<1)	9 (1)	10 (<1)
Investigator discretion	3 (<1)	-	4 (1)	4 (<1)	10 (1)	13 (1)
Withdrew consent	16 (5)	-	17 (5)	21 (4)	30 (4)	46 (4)

Data Source: ISE Table 3.002, Table 3.003

1. The reason of Subject reached protocol-defined stopping criteria was collected for MEA112997 only.
2. For MEA112997, the 75 mg IV/100 mg SC grouping is the same as the 75 mg IV grouping, since MEA112997 does not include a 100 mg SC dose.
3. MEA112997 includes 75, 250, and 750 mg IV. MEA115588 includes 75 mg IV and 100 mg SC; therefore, the All Doses grouping is the same as the mepolizumab 75 mg IV/100 mg SC grouping. MEA112997+MEA115588 includes 75, 250, and 750 mg IV and 100 mg SC.

2.7.3.3.1.1.2. OCS 減量試験：MEA115575 試験

無作為化された 135 例全例が ITT 集団に含まれた（メポリズマブ 100 mg SC 群 69 例、プラセボ群 66 例）。

ITT 集団の 95%の被験者が試験を完了した。また、ITT 集団の 93%の被験者が OLE 試験である MEA115661 試験に移行して、治療を継続した（表 2.7.3.3-3）。メポリズマブ 100 mg SC 群 3 例及びプラセボ群 4 例が本試験を中止した。中止理由は、プラセボ群の 1 例（同意撤回）を除いて、有害事象であった。

表 2.7.3.3-3 被験者の内訳（MEA115575 試験、ITT 集団）

	Placebo N=66	Mepolizumab 100 mg SC N=69	Total N=135
	n (%)	n (%)	n (%)
Completed	62 (94)	66 (96)	128 (95)
Withdrawn	4 (6)	3 (4)	7 (5)
Entered OLE study[1,2]	61 (92)	65 (94)	126 (93)
Primary reason for withdrawal[3]			
Adverse event	3 (5)	3 (4)	6 (4)
Subject withdrew	1 (2)	0	1 (<1)

Data Source: MEA115575 CSR Table 5.01, Table 5.07
1. Study MEA115661
2. Two subjects (Subject 341 and Subject 344) elected not to continue in the OLE study.
3. Only one primary reason for withdrawal was recorded.

2.7.3.3.1.2. 人口統計学的及びその他の特性

2.7.3.3.1.2.1. 喘息増悪評価試験：MEA112997 及び MEA115588 試験

喘息増悪評価試験（MEA112997 及び MEA115588 試験）の大部分は白人（84%）であった。過半数が女性（60%）であり、平均年齢は 49.3 歳であった（表 2.7.3.3-4）。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 ITT 集団の 9%であった。平均ボディマス指数（BMI）は 28.13 kg/m^2 で、過体重の傾向が示された。

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。また、個々の臨床試験間でも、人口統計学的特性に大きな違いは認められなかった。

表 2.7.3.3-4 人口統計学的特性（MEA112997 試験、MEA115588 試験及びメタアナリシス、ITT 集団）

	Placebo N=346	Mepolizumab 100 mg SC N=194	Mepolizumab 75 mg IV N=344	Mepolizumab 75 mg IV/ 100 mg SC[1] N=538	Mepolizumab All Doses[2] N=846	Total N=1192
MEA112997						
N	155	-	153	-	461	616
Gender, n (%)						
Female	97 (63)	-	104 (68)	-	290 (63)	387 (63)
Male	58 (37)	-	49 (32)	-	171 (37)	229 (37)
Age (yr)						
Mean (SD)	46.4 (11.33)	-	50.2 (10.84)	-	49.4 (11.18)	48.6 (11.28)

	Placebo N=346	Mepolizumab 100 mg SC N=194	Mepolizumab 75 mg IV N=344	Mepolizumab 75 mg IV/ 100 mg SC[1] N=538	Mepolizumab All Doses[2] N=846	Total N=1192
Min, Max	20, 68	-	23, 69	-	15, 74	15, 74
Age Group, n (%)						
12-17 years old	0	-	0	-	1 (<1)	1 (<1)
18-64 years old	150 (97)	-	144 (94)	-	440 (95)	590 (96)
≥65 years old	5 (3)	-	9 (6)	-	20 (4)	25 (4)
65-74 years old	5 (3)	-	9 (6)	-	20 (4)	25 (4)
Race Category, n (%)						
African American/African Heritage	6 (4)	-	5 (3)	-	17 (4)	23 (4)
American Indian or Alaskan Native	0	-	1 (<1)	-	2 (<1)	2 (<1)
Asian	9 (6)	-	9 (6)	-	26 (6)	35 (6)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	-	0	-	0	0
White	140 (90)	-	138 (90)	-	414 (90)	554 (90)
African American/African Heritage & White	0	-	0	-	1 (<1)	1 (<1)
American Indian or Alaskan Native & White	0	-	0	-	0	0
Asian & Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	-	0	-	1 (<1)	1 (<1)
Asian & White	0	-	0	-	0	0
Ethnicity, n (%)						
Hispanic/Latino	16 (10)	-	16 (10)	-	46 (10)	62 (10)
Not Hispanic/Latino	139 (90)	-	137 (90)	-	415 (90)	554 (90)
Body Mass Index (kg/m^2)						
Mean (SD)	28.26 (6.121)	-	28.42 (5.965)	-	28.54 (5.897)	28.47 (5.950)
Min, Max	18.8, 52.2	-	17.6, 48.3	-	17.4, 49.5	17.4, 52.2
MEA115588						
N	191	194	191	385	385	576
Gender, n (%)						
Female	107 (56)	116 (60)	105 (55)	221 (57)	221 (57)	328 (57)
Male	84 (44)	78 (40)	86 (45)	164 (43)	164 (43)	248 (43)
Age (yr)						
Mean (SD)	49.2 (14.26)	51.2 (14.55)	50.0 (14.03)	50.6 (14.29)	50.6 (14.29)	50.1 (14.28)
Min, Max	12, 76	12, 81	13, 82	12, 82	12, 82	12, 82
Age Group, n (%)						
12-17 years old	9 (5)	7 (4)	9 (5)	16 (4)	16 (4)	25 (4)
18-64 years old	156 (82)	157 (81)	158 (83)	315 (82)	315 (82)	471 (82)
≥65 years old	26 (14)	30 (15)	24 (13)	54 (14)	54 (14)	80 (14)
65-74 years old	23 (12)	22 (11)	20 (10)	42 (11)	42 (11)	65 (11)
75-84 years old	3 (2)	8 (4)	4 (2)	12 (3)	12 (3)	15 (3)
Race Category, n (%)						
African American/African Heritage	3 (2)	7 (4)	6 (3)	13 (3)	13 (3)	16 (3)
American Indian or Alaskan Native	0	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
Asian	38 (20)	34 (18)	34 (18)	68 (18)	68 (18)	106 (18)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0	0	0	0
White	148 (77)	152 (78)	150 (79)	302 (78)	302 (78)	450 (78)
African American/African	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)

	Placebo N=346	Mepolizumab 100 mg SC N=194	Mepolizumab 75 mg IV N=344	Mepolizumab 75 mg IV/ 100 mg SC[1] N=538	Mepolizumab All Doses[2] N=846	Total N=1192
Heritage & White						
American Indian or Alaskan Native & White	0	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
Asian & Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0	0
Asian & White	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
Ethnicity, n (%)						
Hispanic/Latino	15 (8)	18 (9)	18 (9)	36 (9)	36 (9)	51 (9)
Not Hispanic/Latino	176 (92)	176 (91)	173 (91)	349 (91)	349 (91)	525 (91)
Body Mass Index (kg/m^2)						
Mean (SD)	28.04 (5.588)	27.60 (6.214)	27.68 (5.682)	27.64 (5.948)	27.64 (5.948)	27.77, 5.830
Min, Max	17.7, 49.7	17.0, 49.5	16.1, 45.9	16.1, 49.5	16.1, 49.5	16.1, 49.7
MEA112997+MEA115588						
N	346	-	344	538	846	1192
Gender, n (%)						
Female	204 (59)	-	209 (61)	325 (60)	511 (60)	715 (60)
Male	142 (41)	-	135 (39)	213 (40)	335 (40)	477 (40)
Age (yr)						
Mean (SD)	47.9 (13.08)	-	50.1 (12.70)	50.5 (13.39)	49.9 (12.70)	49.3 (12.83)
Min, Max	12, 76	-	13, 82	12, 82	12, 82	12, 82
Age Group, n (%)						
12-17 years old	9 (3)	-	9 (3)	16 (3)	17 (2)	26 (2)
18-64 years old	306 (88)	-	302 (88)	459 (85)	755 (89)	1061 (89)
≥65 years old	31 (9)	-	33 (10)	63 (12)	74 (9)	105 (9)
65-74 years old	28 (8)	-	29 (8)	51 (9)	62 (7)	90 (8)
75-84 years old	3 (<1)	-	4 (1)	12 (2)	12 (1)	15 (1)
Race Category, n (%)						
African American/African Heritage	9 (3)	-	11 (3)	18 (3)	30 (4)	39 (3)
American Indian or Alaskan Native	0	-	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	3 (<1)
Asian	47 (14)	-	43 (13)	77 (14)	94 (11)	141 (12)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	-	0	0	0	0
White	288 (83)	-	288 (84)	440 (82)	716 (85)	1004 (84)
African American/African Heritage & White	1 (<1)	-	0	0	1 (<1)	2 (<1)
American Indian or Alaskan Native & White	0	-	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
Asian & Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	-	0	0	1 (<1)	1 (<1)
Asian & White	1 (<1)	-	0	0	0	1 (<1)
Ethnicity, n (%)						
Hispanic/Latino	31 (9)	-	34 (10)	52 (10)	82 (10)	113 (9)
Not Hispanic/Latino	315 (91)	-	310 (90)	486 (90)	764 (90)	1079 (91)
Body Mass Index (kg/m^2)						
Mean (SD)	28.14 (5.825)	-	28.01 (5.813)	27.86 (5.958)	28.13 (5.934)	28.13 (5.900)
Min, Max	17.7, 52.2	-	16.1, 48.3	16.1, 49.5	16.1, 49.5	16.1, 52.2

Data Source: ISE Table 3.006, Table 3.007, Table 3.008, Table 3.009

1. For MEA112997, the 75 mg IV/100 mg SC grouping is the same as the 75 mg IV grouping, since MEA112997 does not include a 100 mg SC dose.

2. MEA112997 includes 75, 250, and 750 mg IV. MEA115588 includes 75 mg IV and 100 mg SC; therefore, the All Doses grouping is the same as the mepolizumab 75 mg IV/100 mg SC grouping. MEA112997+MEA115588 includes 75, 250, and 750 mg IV and 100 mg SC.

治験実施計画書では、スクリーニング（Visit 1）前 12 ヵ月間の喘息増悪回数が 2 回以上であることが選択基準として規定されており、MEA112997 及び MEA115588 試験を合わせて 3 例を除いたすべての被験者（99.7%）がこの基準に合致していた。また、半数以上の被験者（55%）でスクリーニング（Visit 1）前 12 ヵ月間の喘息増悪回数が 3 回以上であった（表 2.7.3.3-5）。スクリーニング（Visit 1）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。

喘息増悪評価試験における喘息増悪の既往歴に投与群間で大きな違いは認められなかった。また、個々の喘息増悪評価試験間でも、喘息増悪の既往歴に大きな違いは認められなかった。

表 2.7.3.3-5　過去 1 年間の喘息増悪歴（MEA112997 試験、MEA115588 試験及びメタアナリシス、ITT 集団）

	Placebo N=346	Mepolizumab 100 mg SC N=194	Mepolizumab 75 mg IV N=344	Mepolizumab 75 mg IV/ 100 mg SC[1] N=538	Mepolizumab All Doses[2] N=846	Total N=1192
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
MEA112997						
Total number of exacerbations						
n	155	-	153	-	461	616
0	0	-	0	-	0	0
1	1 (<1)	-	0	-	1 (<1)	2 (<1)
2	65 (42)	-	70 (46)	-	219 (48)	284 (46)
>2	89 (57)	-	83 (54)	-	241 (52)	330 (54)
Asthma exacerbations requiring ED visit and/or hospitalization						
n	155	-	153	-	461	616
0	84 (54)	-	90 (59)	-	261 (57)	345 (56)
1	28 (18)	-	30 (20)	-	79 (17)	107 (17)
2	26 (17)	-	23 (15)	-	79 (17)	105 (17)
>2	17 (11)	-	10 (7)	-	42 (9)	59 (10)
Asthma exacerbations requiring hospitalization						
n	155	-	153	-	461	616
0	115 (74)	-	118 (77)	-	351 (76)	466 (76)
1	19 (12)	-	25 (16)	-	68 (15)	87 (14)
2	15 (10)	-	9 (6)	-	32 (7)	47 (8)
>2	6 (4)	-	1 (<1)	-	10 (2)	16 (3)
MEA115588						
Total number of exacerbations						
n	191	194	191	385	385	576
0	0	0	0	0	0	0
1	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
2	89 (47)	74 (38)	82 (43)	156 (41)	156 (41)	245 (43)
>2	101 (53)	120 (62)	109 (57)	229 (59)	229 (59)	330 (57)
Asthma exacerbations requiring ED visit and/or hospitalization						
n	191	194	191	385	385	576
0	127 (66)	129 (66)	130 (68)	259 (67)	259 (67)	386 (67)
1	30 (16)	29 (15)	30 (16)	59 (15)	59 (15)	89 (15)
2	19 (10)	17 (9)	17 (9)	34 (9)	34 (9)	53 (9)
>2	15 (8)	19 (10)	14 (7)	33 (9)	33 (9)	48 (8)
Asthma exacerbations requiring hospitalization						
n	191	194	191	385	385	576
0	156 (82)	161 (83)	150 (79)	311 (81)	311 (81)	467 (81)
1	18 (9)	16 (8)	29 (15)	45 (12)	45 (12)	63 (11)
2	7 (4)	10 (5)	10 (5)	20 (5)	20 (5)	27 (5)

	Placebo N=346	Mepolizumab 100 mg SC N=194	Mepolizumab 75 mg IV N=344	Mepolizumab 75 mg IV/ 100 mg SC[1] N=538	Mepolizumab All Doses[2] N=846	Total N=1192
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
>2	10 (5)	7 (4)	2 (1)	9 (2)	9 (2)	19 (3)
MEA112997+MEA115588						
Total number of exacerbations						
n	346	-	344	538	846	1192
0	0	-	0	0	0	0
1	2 (<1)	-	0	0	1 (<1)	3 (<1)
2	154 (45)	-	152 (44)	226 (42)	375 (44)	529 (44)
>2	190 (55)	-	192 (56)	312 (58)	470 (56)	660 (55)
Asthma exacerbations requiring ED visit and/or hospitalization						
n	346	-	344	538	846	1192
0	211 (61)	-	220 (64)	349 (65)	520 (61)	731 (61)
1	58 (17)	-	60 (17)	89 (17)	138 (16)	196 (16)
2	45 (13)	-	40 (12)	57 (11)	113 (13)	158 (13)
>2	32 (9)	-	24 (7)	43 (8)	75 (9)	107 (9)
Asthma exacerbations requiring hospitalization						
n	346	-	344	538	846	1192
0	271 (78)	-	268 (78)	429 (80)	662 (78)	933 (78)
1	37 (11)	-	54 (16)	70 (13)	113 (13)	150 (13)
2	22 (6)	-	19 (6)	29 (5)	52 (6)	74 (6)
>2	16 (5)	-	3 (<1)	10 (2)	19 (2)	35 (3)

Data Source: ISE Table 3.012, Table 3.013
Note: Exacerbation history reported for the 12 months prior to Screening (Visit 1).
1. Only MEA115588 includes 100 mg SC dose.
2. MEA112997 includes 75, 250, and 750 mg IV. MEA115588 includes 75 mg IV and 100 mg SC; therefore, the All Doses grouping is the same as the mepolizumab 75 mg IV/100 mg SC grouping. MEA112997+MEA115588 includes 75, 250, and 750 mg IV and 100 mg SC.

2.7.3.3.1.2.2.　OCS 減量試験：MEA115575 試験

本試験では、大半が白人（95%）、半数以上が女性（55%）であった。平均年齢は 49.9 歳であった（表 2.7.3.3-6）。女性の割合は、メポリズマブ 100 mg SC 群（64%）でプラセボ群（45%）より高かった。12～17 歳の被験者 2 例（いずれもメポリズマブ 100 mg SC 群）及び高齢者（65 歳以上）14 例（プラセボ群 6 例及びメポリズマブ 100 mg SC 群 8 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。平均 BMI は 28.66 kg/m^2 で、過体重の傾向が示された。

表 2.7.3.3-6　人口統計学的特性（MEA115575 試験、ITT 集団）

	Placebo N=66	Mepolizumab 100 mg SC N=69	Total N=135
Gender, n (%)			
Female	30 (45)	44 (64)	74 (55)
Male	36 (55)	25 (36)	61 (45)
Age (yr)			
Mean (SD)	49.9 (10.30)	49.8 (14.10)	49.9 (12.34)
Min, Max	28, 70	16, 74	16, 74
Age Group, n (%)			
12-17 years	0	2 (3)	2 (1)
18-29 years	1 (2)	5 (7)	6 (4)
30-49 years	27 (41)	18 (26)	45 (33)
50-64 years	32 (48)	36 (52)	68 (50)
≥65 years	6 (9)	8 (12)	14 (10)

	Placebo N=66	Mepolizumab 100 mg SC N=69	Total N=135
Race, n (%)			
White	61 (92)	67 (97)	128 (95)
Asian	2 (3)	1 (1)	3 (2)
American Indian or Alaskan Native & White	1 (2)	1 (1)	2 (1)
American Indian or Alaskan Native	1 (2)	0	1 (<1)
Native Hawaiian or Pacific Islander	1 (2)	0	1 (<1)
Ethnicity, n (%)			
Not Hispanic/Latino	63 (95)	67 (97)	130 (96)
Hispanic/Latino	3 (5)	2 (3)	5 (4)
Body Mass Index (kg/m^2)			
Mean (SD)	29.52 (6.047)	27.84 (5.895)	28.66 (6.007)
Min, Max	20.0, 52.1	19.7, 48.8	19.7, 52.1

Data Source: MEA115575 CSR Table 5.12, Table 5.13

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（Visit 1）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。

2.7.3.3.2. 有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1. 喘息増悪の評価

2.7.3.3.2.1.1. 喘息増悪評価試験：MEA112997 及び MEA115588 試験

2.7.3.3.2.1.1.1. 臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度

MEA115588 試験において、メポリズマブ 100 mg SC 群の臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度は、プラセボ群と比較して 53%減少した（$p<0.001$）（表 2.7.3.3-7）。

MEA112997 及び MEA115588 試験において、メポリズマブ 75 mg IV 群の臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度は、プラセボ群と比較して、それぞれ 48%及び 47%減少した（いずれも $p<0.001$）（表 2.7.3.3-7）。以上の結果から、メポリズマブ 100 mg SC 群及び 75 mg IV 群のいずれにおいても、それぞれの治療期間（MEA115588 試験 32 週間、MEA112997 試験 52 週間）にわたり臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度の減少に有効であることが示された。

メタアナリシスの結果からも、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、メポリズマブ 75 mg IV 群のいずれにおいても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（それぞれ 49%の減少、48%の減少、いずれも $p<0.001$）。

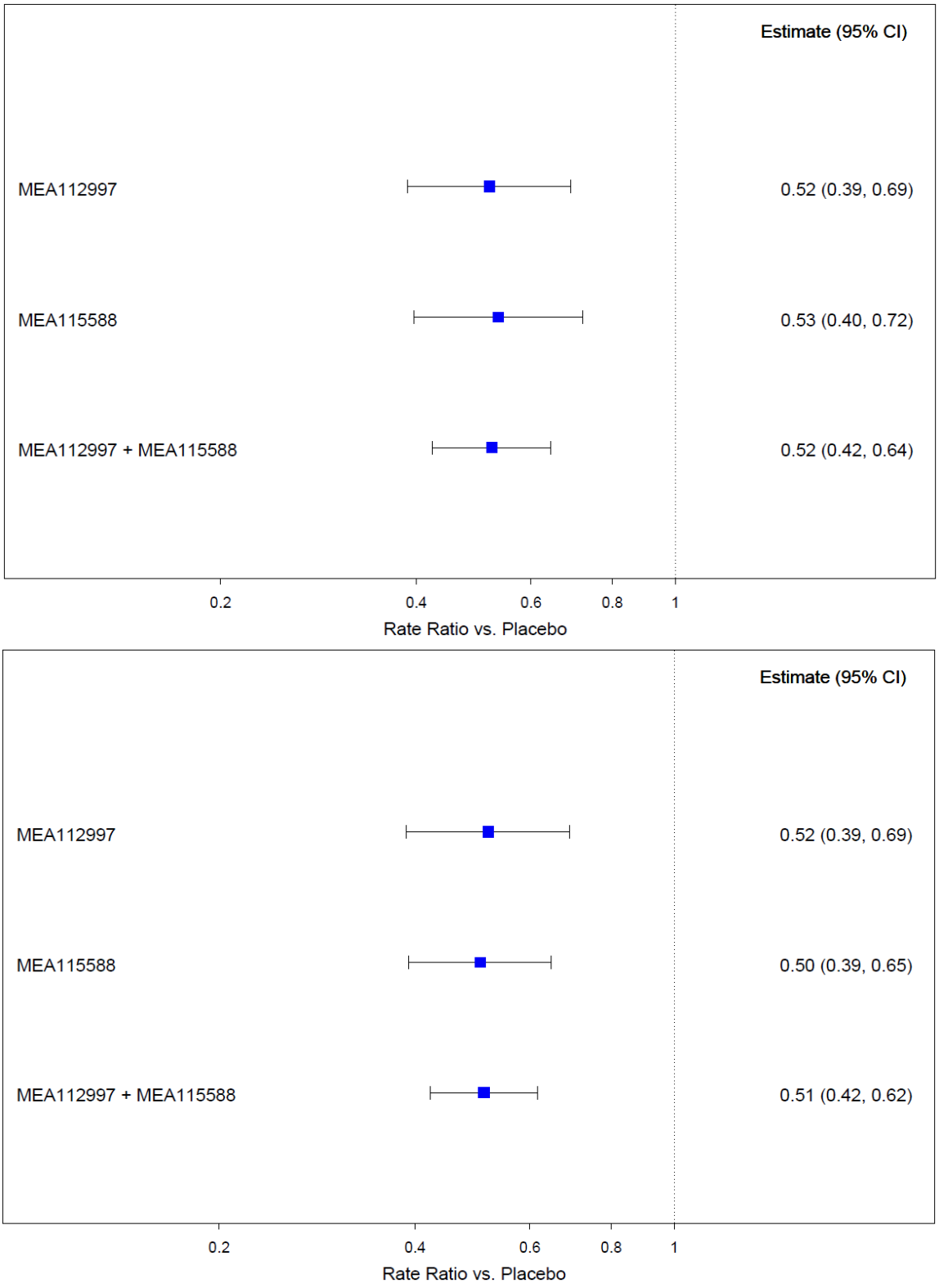
プラセボと比較した発現率の比のフォレストプロットから、個々の試験及びメタアナリシスにおける治療効果の一貫性が示された（図 2.7.3.3-1）。

表 2.7.3.3-7　臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度の解析
（MEA112997 試験、MEA115588 試験及びメタアナリシス、ITT 集団）

Rate of Clinically Significant Exacerbations	Placebo N=346	Mepolizumab 100 mg SC N=194	Mepolizumab 75 mg IV N=344	Mepolizumab 75 mg IV/ 100 mg SC[4] N=538	Mepolizumab All Doses[5] N=846
MEA112997					
n	155	-	153	-	461
Exacerbation rate/year	2.40	-	1.24	-	1.28
Comparison vs. placebo[1]					
Rate ratio (mepolizumab/placebo)	-	-	0.52	-	0.53
(95% CI)	-	-	(0.39, 0.69)	-	(0.43, 0.67)
p-value	-	-	<0.001	-	<0.001
MEA115588					
n	191	194	191	385	385
Exacerbation rate/year	1.74	0.83	0.93	0.88	0.88
Comparison vs. placebo[2]					
Rate ratio (mepolizumab/placebo)	-	0.47	0.53	0.50	0.50
(95% CI)	-	(0.35, 0.64)	(0.40, 0.72)	(0.39, 0.65)	(0.39, 0.65)
p-value	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
MEA112997+MEA115588					
n	346	-	344	538	846
Exacerbation rate/year	1.91	-	1.00	0.98	1.01
Comparison vs. placebo[3]					
Rate ratio (mepolizumab/placebo)	-	-	0.52	0.51	0.53
(95% CI)	-	-	(0.42, 0.64)	(0.42, 0.62)	(0.44, 0.62)
p-value	-	-	<0.001	<0.001	<0.001

Data Source: ISE Table 3.016, Table 3.017

1. Analysis performed using a negative binomial regression model with covariates of treatment group, baseline maintenance OCS therapy (OCS vs. no OCS), region, 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.
2. Analysis model as in footnote [1]; estimates based on weighting applied to each level of class variable determined from observed proportions.
3. Analysis model as in footnote [2] where region is as defined for the meta-analysis and with an additional covariate of study.
4. For MEA112997, the 75 mg IV/100 mg SC grouping is the same as the 75 mg IV grouping, since MEA112997 does not include a 100 mg SC dose.
5. MEA112997 includes 75, 250, and 750 mg IV. MEA115588 includes 75 mg IV and 100 mg SC; therefore, the All Doses grouping is the same as the 75 mg IV/100 mg SC grouping. MEA112997+MEA115588 includes 75, 250, and 750 mg IV and 100 mg SC.



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

図 2.7.3.3-1　　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 試験、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）

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。実施した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、欠測値の補完方法にかかわらずメポリズマブ 100 mg SC 群、メポリズマブ 75 mg IV 群、メポリズマブ 100 mg SC／メポリズマブ 75 mg IV 群及びメポリズマブ全用量群のいずれにおいても認められ（すべて p<0.001）、頑健性が示された。

2.7.3.3.2.1.1.2.　　入院／救急外来の受診を必要とする喘息増悪の発現頻度

MEA115588 試験では、入院／救急外来の受診を必要とする喘息増悪の発現頻度は、プラセボ群と比較してメポリズマブ 100 mg SC 群で 61%減少した（p=0.015）（表 2.7.3.3-8）。

MEA112997 試験においても、同様の減少がメポリズマブ 75 mg IV 群でプラセボ群と比較して認められた（60%の減少、p=0.011）。MEA115588 試験では、メポリズマブ 75 mg IV 群でプラセボ群と比較して入院／救急外来の受診を必要とする喘息増悪の発現頻度（32%の減少）は、MEA112997 試験より小さいものの臨床的に意味のある減少が認められたが、その差は統計学的に有意ではなかった（p=0.299）。

メタアナリシスの結果から、入院／救急外来の受診を必要とする喘息増悪の発現頻度に、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（メポリズマブ 100 mg SC／メポリズマブ 75 mg IV 群で 47%の減少、メポリズマブ 75 mg IV 群で 42%の減少、それぞれ p=0.007 及び p=0.037）。

表 2.7.3.3-8　　入院／救急外来の受診を必要とする喘息増悪の発現頻度の解析
（MEA112997 試験、MEA115588 試験及びメタアナリシス、ITT 集団）

Rate of Exacerbations Requiring Hospitalization/ED Visits	Placebo N=346	Mepolizumab 100 mg SC N=194	Mepolizumab 75 mg IV N=344	Mepolizumab 75 mg IV/ 100 mg SC[4] N=538	Mepolizumab All Doses[5] N=846
MEA112997					
n	155	-	153	-	461
Exacerbation rate/year	0.43	-	0.17	-	0.22
Comparison vs. placebo[1]					
Rate ratio (mepolizumab/placebo)	-	-	0.40	-	0.50
(95% CI)	-	-	(0.19, 0.81)	-	(0.29, 0.85)
p-value	-	-	0.011	-	0.011
MEA115588					
n	191	194	191	385	385
Exacerbation rate/year	0.20	0.08	0.14	0.11	0.11
Comparison vs. placebo[2]					
Rate ratio (mepolizumab/placebo)	-	0.39	0.68	0.52	0.52
(95% CI)	-	(0.18, 0.83)	(0.33, 1.41)	(0.28, 0.96)	(0.28, 0.96)
p-value	-	0.015	0.299	0.037	0.037
MEA112997+MEA115588					
n	346	-	344	538	846
Exacerbation rate/year	0.26	-	0.15	0.14	0.16
Comparison vs. placebo[3]					
Rate ratio (mepolizumab/placebo)	-	-	0.58	0.53	0.60
(95% CI)	-	-	(0.35, 0.97)	(0.33, 0.84)	(0.40, 0.89)
p-value	-	-	0.037	0.007	0.012

Data Source: ISE Table 3.036, Table 3.037
1. Analysis performed using a negative binomial regression model with covariates of treatment group, baseline maintenance OCS therapy (OCS vs. no OCS), region, 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.
2. Analysis model as in footnote [1]; estimates based on weighting applied to each level of class variable determined from observed proportions.
3. Analysis model as in footnote [2] where region is as defined for the meta-analysis and with an additional covariate of study.
4. For MEA112997, the 75 mg IV/100 mg SC grouping is the same as the 75 mg IV grouping, since MEA112997 does not include a 100 mg SC dose.
5. MEA112997 includes 75, 250, and 750 mg IV. MEA115588 includes 75 mg IV and 100 mg SC; therefore, the All Doses grouping is the same as the 75 mg IV/100 mg SC grouping. MEA112997+MEA115588 includes 75, 250, and 750 mg IV and 100 mg SC.

2.7.3.3.2.1.1.3.　　入院を必要とする喘息増悪の発現頻度

MEA115588 試験では、入院を必要とする喘息増悪の発現頻度は、プラセボ群と比較してメポリズマブ 100 mg SC 群で 69%減少した（p=0.034）（表 2.7.3.3-9）。

MEA112997 及び MEA115588 試験においても、入院を必要とする喘息増悪の発現頻度はプラセボ群と比較してメポリズマブ 75 mg IV 群でいずれも 39%減少し、臨床的に意味のある減少であったが、その差は統計学的に有意ではなかった（それぞれ p=0.214 及び p=0.334）。いずれの試験においてもメポリズマブ群の入院を必要とする喘息増悪の発現頻度はきわめて低く（0.03～0.11 回／年）、メポリズマブ 100 mg SC 群とメポリズマブ 75 mg IV 群の発現率の差は投与経路に直接関連するものではないと考えられる。

メタアナリシスの結果から、メポリズマブ 100 mg SC／メポリズマブ 75 mg IV 群の入院を必要とする喘息増悪の発現頻度は、プラセボ群と比較して 50%減少した。これは臨床的に意味のある減少で、統計学的にも有意な減少であった（p=0.018）。メポリズマブ 75 mg IV 群ではプラセボ群と比較して 43%減少した（p=0.076）。事象数が少ないことを考慮すると、

入院を必要とする喘息増悪の発現頻度の評価は、メタアナリシスの方が個々の試験より頑健性があると考えられた。

表 2.7.3.3-9　　入院を必要とする喘息増悪の発現頻度の解析
（MEA112997 試験、MEA115588 試験及びメタアナリシス、ITT 集団）

Rate of Exacerbations Requiring Hospitalization	Placebo N=346	Mepolizumab 100 mg SC N=194	Mepolizumab 75 mg IV N=344	Mepolizumab 75 mg IV/ 100 mg SC[4] N=538	Mepolizumab All Doses[5] N=846
MEA112997					
n	155	-	153	-	461
Exacerbation rate/year	0.18	-	0.11	-	0.10
Comparison vs. placebo[1]					
Rate ratio (mepolizumab/placebo)	-	-	0.61	-	0.54
(95% CI)	-	-	(0.28, 1.33)	-	(0.29, 1.00)
p-value	-	-	0.214	-	0.051
MEA115588					
n	191	194	191	385	385
Exacerbation rate/year	0.10	0.03	0.06	0.05	0.05
Comparison vs. placebo[2]					
Rate ratio (mepolizumab/placebo)	-	0.31	0.61	0.44	0.44
(95% CI)	-	(0.11, 0.91)	(0.23, 1.66)	(0.19, 1.02)	(0.19, 1.02)
p-value	-	0.034	0.334	0.056	0.056
MEA112997+MEA115588					
n	346	-	344	538	846
Exacerbation rate/year	0.14	-	0.08	0.07	0.07
Comparison vs. placebo[3]					
Rate ratio (mepolizumab/placebo)	-	-	0.57	0.50	0.49
(95% CI)	-	-	(0.31, 1.06)	(0.28, 0.89)	(0.30, 0.81)
p-value	-	-	0.076	0.018	0.005

Data Source: ISE Table 3.042, Table 3.043
1. Analysis performed using a negative binomial regression model with covariates of treatment group, baseline maintenance OCS therapy (OCS vs. no OCS), region, 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.
2. Analysis model as in footnote [1]; estimates based on weighting applied to each level of class variable determined from observed proportions.
3. Analysis model as in footnote [2] where region is as defined for the meta-analysis and with an additional covariate of study
4. For MEA112997, the 75 mg IV/100 mg SC grouping is the same as the 75 mg IV grouping, since MEA112997 does not include a 100 mg SC dose.
5. MEA112997 includes 75, 250, and 750 mg IV. MEA115588 includes 75 mg IV and 100 mg SC; therefore, the All Doses grouping is the same as the 75 mg IV/100 mg SC grouping. MEA112997+MEA115588 includes 75, 250, and 750 mg IV and 100 mg SC.

2.7.3.3.2.1.1.4.　　臨床的に重要な喘息増悪の初回発現までの期間

MEA115588 試験における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かった［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）］（表 2.7.3.3-10）。メポリズマブ 100 mg SC 群で 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 群と同程度であった（37.2%）。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）。

MEA115588 及び MEA112997 試験のメポリズマブ 100 mg SC 群又はメポリズマブ 75 mg IV 群の臨床的に重要な喘息増悪が発現する確率は、プラセボ群と比較して Week 16 までの評価において低く、この時点までに喘息増悪が減少することが示唆された。

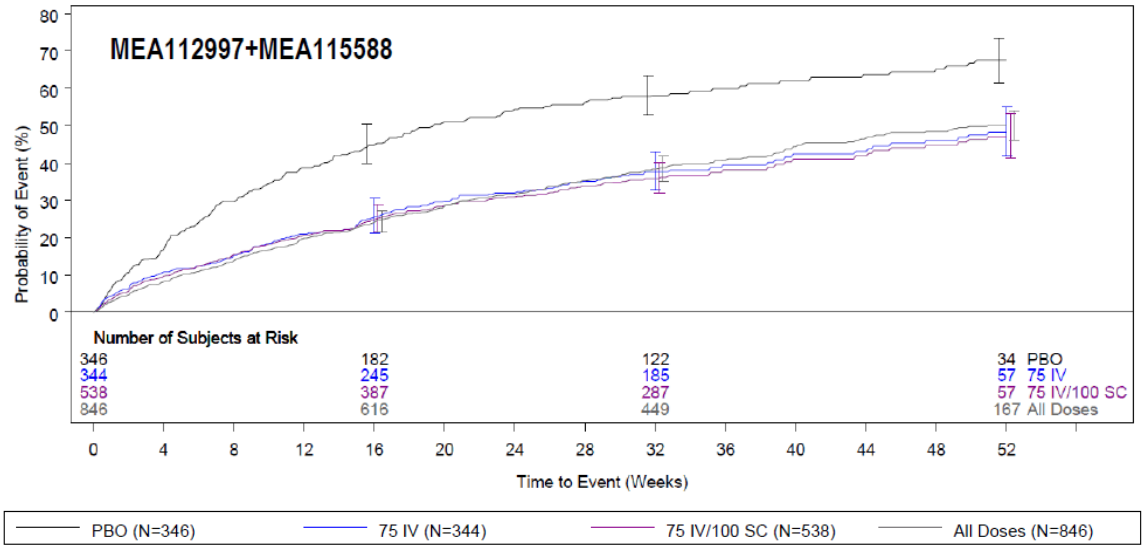
メタアナリシスの結果は、各時点までの臨床的に重要な喘息増悪が発現する確率及び Week 32 のプラセボ群に対するハザード比（メポリズマブ 100 mg SC／メポリズマブ 75 mg IV 群で 0.47、メポリズマブ 75 mg IV 群で 0.49、それぞれ $p<0.001$）のいずれについても、MEA115588 試験のメポリズマブ 100 mg SC 群と同様であった（表 2.7.3.3-10 及び図 2.7.3.3-2）。

表 2.7.3.3-10　　臨床的に重要な喘息増悪の初回発現までの期間の解析
（MEA112997 試験、MEA115588 試験及びメタアナリシス、ITT 集団）

Probability of an Exacerbation (%) (Kaplan-Meier estimate)	Placebo N=346	Mepolizumab 100 mg SC N=194	Mepolizumab 75 mg IV N=344	Mepolizumab 75 mg IV/ 100 mg SC[2] N=538	Mepolizumab All Doses[3] N=846
MEA112997					
n	155	-	153	-	461
By Week 16, %	45.2	-	22.8	-	22.8
(95% CI)	(37.7, 53.5)	-	(16.8, 30.4)	-	(19.2, 27.0)
By Week 32, %	60.4	-	38.2	-	41.2
(95% CI)	(52.6, 68.2)	-	(30.9, 46.7)	-	(36.8, 46.0)
By Week 52, %	69.7	-	48.5	-	52.3
(95% CI)	(62.1, 77.0)	-	(40.6, 57.0)	-	(47.7, 57.1)
Comparison vs. placebo[1]					
Hazard ratio (mepolizumab/placebo)	-	-	0.45	-	0.50
(95% CI)	-	-	(0.33, 0.61)	-	(0.40, 0.63)
p-value	-	-	<0.001	-	<0.001
MEA115588					
n	191	194	191	385	385
By Week 16, %	44.8	23.6	27.7	25.7	25.7
(95% CI)	(38.2, 52.2)	(18.2, 30.3)	(21.9, 34.8)	(21.6, 30.4)	(21.6, 30.4)
By Week 32, %	56.4	32.8	37.2	35.0	35.0
(95% CI)	(49.4, 63.7)	(26.6, 40.0)	(30.7, 44.6)	(30.4, 40.1)	(30.4, 40.1)
Comparison vs. placebo[1]					
Hazard ratio (mepolizumab/placebo)	-	0.44	0.54	0.49	0.49
(95% CI)	-	(0.32, 0.60)	(0.40, 0.74)	(0.38, 0.63)	(0.38, 0.63)
p-value	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
MEA112997+MEA115588					
n	346	-	344	538	846
By Week 16, %	45.0	-	25.5	24.8	24.1
(95% CI)	(39.8, 50.4)	-	(21.2, 30.6)	(21.4, 28.8)	(21.3, 27.2)
By Week 32, %	58.2	-	37.7	35.9	38.4
(95% CI)	(52.9, 63.5)		(32.7, 43.1)	(31.9, 40.2)	(35.1, 41.8)
Comparison vs. placebo[1]					
Hazard ratio (mepolizumab/placebo)	-	-	0.49	0.47	0.50
(95% CI)	-	-	(0.40, 0.61)	(0.38, 0.57)	(0.42, 0.59)
p-value	-	-	<0.001	<0.001	<0.001

Data Source: ISE Table 3.018, Table 3.019

1. Estimated from Cox's Proportional Hazards Model with covariates of treatment group, baseline maintenance OCS therapy (OCS vs. no OCS), region, exacerbations in the year prior to the study (as an ordinal variable), and baseline % predicted FEV1. For individual studies, region is as defined in the study. The meta-analysis includes a term for study and region is as defined for the meta-analysis.
2. For MEA112997, the 75 mg IV/100 mg SC grouping is the same as the 75 mg IV grouping, since MEA112997 does not include a 100 mg SC dose.
3. MEA112997 includes 75, 250, and 750 mg IV. MEA115588 includes 75 mg IV and 100 mg SC; therefore, the All Doses grouping is the same as the 75 mg IV/100 mg SC grouping. MEA112997+MEA115588 includes 75, 250, and 750 mg IV and 100 mg SC.



Data Source: ISE Figure 3.008
Note: Placebo (PBO)=black. 75 IV=blue. 75 IV/100 SC=purple. All Doses=grey.
Note: Vertical bars represent 95% confidence intervals.
Note: Number of subjects at risk is the number of subjects at risk of the event leading into the time point.

図 2.7.3.3-2　　臨床的に重要な喘息増悪の初回発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線（メタアナリシス、ITT 集団）

2.7.3.3.2.1.1.5.　　入院／救急外来の受診を必要とする喘息増悪の初回発現までの期間

入院／救急外来の受診を必要とする喘息増悪の初回発現までの期間は、MEA115588 試験のメポリズマブ 100 mg SC 群で有意に延長した。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は低かった［メポリズマブ 100 mg SC 群 5.9%、プラセボ群 12.9%（ハザード比 0.38、95%信頼区間：0.19～0.78、p=0.009）］（表 2.7.3.3-11）。メポリズマブ 100 mg SC 群で Week 32 までに喘息増悪が発現する確率は、MEA112997 試験のメポリズマブ 75 mg IV 群での確率（8.3%）及び MEA115588 試験のメポリズマブ 75 mg IV 群での確率（9.2%）と同様であった。MEA112997 試験のプラセボ群での確率は 14.8%であり、メポリズマブ 75 mg IV 群のプラセボ群に対するハザード比は 0.53（95%信頼区間：0.28～0.99、p=0.047）であった。また、MEA115588 試験のプラセボ群での確率は 12.9%であり、メポリズマブ 75 mg IV 群のプラセボ群に対するハザード比は 0.62（95%信頼区間：0.33～1.17、p=0.141）であった。

喘息増悪評価試験のメポリズマブ 100 mg SC 群及び 75 mg IV 群において、入院／救急外来の受診を必要とする喘息増悪が発現する確率は、プラセボ群と比較して Week 16 までの評価において低く、この時点までに喘息増悪が減少することが示唆された。

メタアナリシスの結果は、各時点までの喘息増悪が発現する確率及びプラセボ群に対するハザード比（メポリズマブ 100 mg SC／メポリズマブ 75 mg IV 群で 0.50、メポリズマブ 75 mg IV 群で 0.57、それぞれ p<0.001 及び p=0.014）のいずれについても、MEA115588 試験のメポリズマブ 100 mg SC 群と同様であった（表 2.7.3.3-11）。

表 2.7.3.3-11　　入院／救急外来の受診を必要とする喘息増悪の初回発現までの期間の解析（MEA112997 試験、MEA115588 試験及びメタアナリシス、ITT 集団）

Probability of an Exacerbation (Kaplan-Meier estimate)	Placebo N=346	Mepolizumab 100 mg SC N=194	Mepolizumab 75 mg IV N=344	Mepolizumab 75 mg IV/ 100 mg SC[2] N=538	Mepolizumab All Doses[3] N=846
MEA112997					
n	155	-	153	-	461
By Week 16, %	8.6	-	3.4	-	4.6
(95% CI)	(5.1, 14.3)	-	(1.4, 7.9)	-	(3.1, 7.0)
By Week 32, %	14.8	-	8.3	-	10.5
(95% CI)	(10.0, 21.6)	-	(4.8, 14.1)	-	(7.9, 13.7)
By Week 52, %	18.5	-	10.4	-	12.9
(95% CI)	(13.0, 25.8)	-	(6.4, 16.7)	-	(10.1, 16.4)
Comparison vs. placebo[1]					
Hazard ratio (mepolizumab/placebo)	-	-	0.53	-	0.67
(95% CI)	-	-	(0.28, 0.99)	-	(0.42, 1.06)
p-value	-	-	0.047	-	0.088
MEA115588					
n	191	194	191	385	385
By Week 16, %	9.1	3.7	7.0	5.3	5.3
(95% CI)	(5.7, 14.2)	(1.8, 7.6)	(4.1, 11.7)	(3.5, 8.1)	(3.5, 8.1)
By Week 32, %	12.9	5.9	9.2	7.5	7.5
(95% CI)	(8.9, 18.7)	(3.3, 10.3)	(5.8, 14.4)	(5.3, 10.7)	(5.3, 10.7)
Comparison vs. placebo[1]					
Hazard ratio (mepolizumab/placebo)	-	0.38	0.62	0.50	0.50
(95% CI)	-	(0.19, 0.78)	(0.33, 1.17)	(0.29, 0.87)	(0.29, 0.87)
p-value	-	0.009	0.141	0.014	0.014
MEA112997+MEA115588					
n	346		344	538	846
By Week 16, %	8.8	-	5.4	4.8	5.0
(95% CI)	(6.3, 12.4)	-	(3.4, 8.4)	(3.3, 7.0)	(3.7, 6.7)
By Week 32, %	13.8	-	8.8	7.7	9.1
(95% CI)	(10.5, 18.0)	-	(6.2, 12.4)	(5.7, 10.4)	(7.3, 11.3)
By Week 52, %	17.4	-	10.9	9.9	11.5
(95% CI)	(13.2, 22.8)	-	(7.7, 15.4)	(7.1, 13.7)	(9.3, 14.1)
Comparison vs. placebo[1]					
Hazard ratio (mepolizumab/placebo)	-	-	0.57	0.50	0.61
(95% CI)	-	-	(0.37, 0.90)	(0.33, 0.75)	(0.43, 0.86)
p-value	-	-	0.014	<0.001	0.005

Data Source: ISE Table 3.038, Table 3.039

1. Estimated from Cox's Proportional Hazards Model with covariates of treatment group, baseline maintenance OCS therapy (OCS vs. no OCS), region, exacerbations in the year prior to the study (as an ordinal variable), and baseline % predicted FEV1. For individual studies, region is as defined in the study. The meta-analysis includes a term for study and region is as defined for the meta-analysis.
2. For MEA112997, the 75 mg IV/100 mg SC grouping is the same as the 75 mg IV grouping, since MEA112997 does not include a 100 mg SC dose.
3. MEA112997 includes 75, 250, and 750 mg IV. MEA115588 includes 75 mg IV and 100 mg SC; therefore, the All Doses grouping is the same as the 75 mg IV/100 mg SC grouping. MEA112997+MEA115588 includes 75, 250, and 750 mg IV and 100 mg SC.

2.7.3.3.2.1.1.6.　　入院を必要とする喘息増悪の初回発現までの期間

MEA112997 及び MEA115588 試験では、メポリズマブ 100 mg SC 群及び 75 mg IV 群のいずれにおいても、プラセボ群と比較して、入院を必要とする喘息増悪の初回発現までの期間が延長した。MEA115588 試験において、Week 32（治療期間終了）までに入院を必要とする喘息増悪が発現する確率に、メポリズマブ 100 mg SC 群（2.7%）とプラセボ群（7.0%）の

比較で統計学的な有意差が認められた（ハザード比 0.30、95%信頼区間：0.11～0.86、p=0.025）（表 2.7.3.3-12）。しかし、MEA115588 又は MEA112997 試験のメポリズマブ 75 mg IV 群とプラセボ群の比較では統計学的有意差は認められなかった。

メタアナリシスの結果は、MEA115588 試験のメポリズマブ 100 mg SC 群と同様であり、プラセボ群と比較してメポリズマブ群では入院を必要とする喘息増悪の初回発現までの期間が延長した（プラセボ群に対するハザード比：メポリズマブ 100 mg SC／メポリズマブ 75 mg IV 群 0.50、メポリズマブ 75 mg IV 群 0.63、それぞれ p=0.011 及び p=0.111）。

表 2.7.3.3-12 入院を必要とする喘息増悪の初回発現までの期間の解析
（MEA112997 試験、MEA115588 試験及びメタアナリシス、ITT 集団）

Probability of an Exacerbation (Kaplan-Meier estimate)	Placebo N=346	Mepolizumab 100 mg SC N=194	Mepolizumab 75 mg IV N=344	Mepolizumab 75 mg IV/ 100 mg SC[2] N=538	Mepolizumab All Doses[3] N=846
MEA112997					
n	155	-	153	-	461
By Week 16, %	5.3	-	2.7	-	2.7
(95% CI)	(2.7, 10.3)	-	(1.0, 7.1)	-	(1.5, 4.6)
By Week 32, %	9.5	-	6.9	-	6.6
(95% CI)	(5.7, 15.5)	-	(3.8, 12.5)	-	(4.6, 9.4)
By Week 52, %	11.8	-	8.4	-	8.5
(95% CI)	(7.5, 18.3)	-	(4.8, 14.3)	-	(6.3, 11.6)
Comparison vs. placebo[1]					
Hazard ratio (mepolizumab/placebo)	-	-	0.69	-	0.71
(95% CI)	-	-	(0.33, 1.44)	-	(0.40, 1.27)
p-value	-	-	0.321	-	0.248
MEA115588					
n	191	194	191	385	385
By Week 16, %	5.3	1.6	4.3	2.9	2.9
(95% CI)	(2.9, 9.7)	(0.5, 4.8)	(2.2, 8.4)	(1.6, 5.2)	(1.6, 5.2)
By Week 32, %	7.0	2.7	4.9	3.8	3.8
(95% CI)	(4.1, 11.7)	(1.1, 6.3)	(2.6, 9.1)	(2.2, 6.3)	(2.2, 6.3)
Comparison vs. placebo[1]					
Hazard ratio (mepolizumab/placebo)	-	0.30	0.62	0.45	0.45
(95% CI)	-	(0.11, 0.86)	(0.26, 1.45)	(0.21, 0.97)	(0.21, 0.97)
p-value	-	0.025	0.268	0.042	0.042
MEA112997+MEA115588					
n	346	-	344	538	846
By Week 16, %	5.3	-	3.6	2.9	2.8
(95% CI)	(3.4, 8.3)	-	(2.1, 6.2)	(1.7, 4.7)	(1.9, 4.2)
By Week 32, %	8.1	-	5.8	4.7	5.3
(95% CI)	(5.6, 11.6)	-	(3.7, 8.9)	(3.2, 6.9)	(4.0, 7.1)
By Week 52, %	10.3	-	7.2	6.1	7.1
(95% CI)	(7.1, 14.9)	-	(4.6, 11.1)	(3.9, 9.4)	(5.4, 9.4)
Comparison vs. placebo[1]					
Hazard ratio (mepolizumab/placebo)	-	-	0.63	0.50	0.62
(95% CI)	-	-	(0.36, 1.11)	(0.29, 0.86)	(0.39, 0.98)
p-value	-	-	0.111	0.011	0.040

Data Source: ISE Table 3.044, Table 3.045
1. Estimated from Cox's Proportional Hazards Model with covariates of treatment group, baseline maintenance OCS therapy (OCS vs. no OCS), region, exacerbations in the year prior to the study (as an ordinal variable), and baseline % predicted FEV1. For individual studies, region is as defined in the study. The meta-analysis includes a term for study and region is as defined for the meta-analysis.
2. For MEA112997, the 75 mg IV/100 mg SC grouping is the same as the 75 mg IV grouping, since MEA112997 does not include a 100 mg SC dose.
3. MEA112997 includes 75, 250, and 750 mg IV. MEA115588 includes 75 mg IV and 100 mg SC; therefore, the All Doses grouping is the same as the mepolizumab 75 mg IV/100 mg SC grouping. MEA112997+MEA115588 includes 75, 250, and 750 mg IV and 100 mg SC.

2.7.3.3.2.1.2. OCS 減量試験：MEA115575 試験

2.7.3.3.2.1.2.1. 臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度

メポリズマブ 100 mg SC 群では、維持療法としての OCS 投与量を減量しつつ、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 32%減少した（p=0.042）（表 2.7.3.3-13）。

表 2.7.3.3-13　　臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度の解析（MEA115575 試験、ITT 集団）

Rate of Clinically Significant Exacerbations	Placebo N=66	Mepolizumab 100 mg SC N=69
n	66	69
Exacerbation rate/year	2.12	1.44
Comparison vs. placebo[1]		
Rate ratio (mepolizumab/placebo)	-	0.68
(95% CI)	-	(0.47, 0.99)
p-value	-	0.042

Data Source: MEA115575 CSR Table 6.21
1. Analysis performed using a Poisson model with covariates of treatment group, duration of OCS use at baseline (<5 yrs vs. ≥5 yrs), region, dose of OCS at baseline (optimized dose), and with logarithm of time on treatment as an offset variable.

メポリズマブ 100 mg SC 群では、喘息増悪の発現頻度の減少と一致して、24 週間の治療期間において維持療法としての OCS 投与量を減量しつつ、臨床的に重要な喘息増悪に対して使用した OCS の総量及び服用日数が減少した（表 2.7.3.3-14）。

表 2.7.3.3-14　　臨床的に重要な喘息増悪に対して使用した OCS の総量及び服用日数（MEA115575 試験、ITT 集団）

Rate of Clinically Significant Exacerbations	Placebo N=66	Mepolizumab 100 mg SC N=69
Number of clinically significant exacerbations	68	47
Number of clinically significant exacerbations treated with OCS	66	47
Total number of days with OCS use for a clinically significant exacerbation	727	511
Mean number of days with OCS per clinically significant exacerbation	11.5	10.8
Total amount of OCS[1] used for clinically significant exacerbation (mg)	19668	16618
Mean amount of OCS[1] per clinically significant exacerbation (mg)	302.2	317.7
Total amount of systemic corticosteroid[1] used for clinically significant exacerbation (mg)	20559	17924
Mean amount of systemic corticosteroid[1] per clinically significant exacerbation (mg)	306.6	351.5

Data Source: MEA115575 CSR Table 6.46, Table 6.47, Table 6.48
1. Prednisone equivalent

2.7.3.3.2.1.2.2.　　入院及び／又は救急外来の受診を必要とする喘息増悪

メポリズマブ 100 mg SC 群では、入院及び／又は救急外来の受診を必要とする喘息増悪を発現した被験者数が少なく、予定されていたモデルに基づく解析を実施できなかった。メポリズマブ 100 mg SC 群では、入院及び／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少なく（表 2.7.3.3-15）、MEA115588 試験のメポリズマブ 100 mg SC 群の結果と同様の結果が得られた。

表 2.7.3.3-15 入院及び／又は救急外来の受診を必要とする喘息増悪の発現頻度（MEA115575 試験、ITT 集団）

	Placebo N=66	Mepolizumab 100 mg SC N=69
Exacerbations Requiring Hospitalization/ED Visits		
0	59 (89)	66 (96)
≥1	7 (11)	3 (4)
1	5 (8)	3 (4)
2	2 (3)	0
Exacerbations Requiring Hospitalization		
0	59 (89)	69 (100)
≥1	7 (11)	0
1	6 (9)	0
2	1 (2)	0

Data Source: MEA115575 CSR Table 6.25, Table 6.29
Note: There were insufficient exacerbations requiring ED visits and/or hospitalization to perform analyses.

2.7.3.3.2.1.3. OLE 試験：MEA115661 試験

2.7.3.3.2.1.3.1. 臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度

半数以上の被験者（52%）で喘息増悪は報告されなかった。喘息増悪の発現回数が 1 回であった被験者の割合は 23%であった（表 2.7.3.3-16）。

表 2.7.3.3-16 喘息増悪の発現頻度（MEA115661 試験、AT 集団）

Number of exacerbations	Number (%) of Subjects		
	Mepolizumab 100 mg SC N=651		
	Previously Mepolizumab N=414	Previously Placebo N=237	Total N=651
n	414	237	651
0	223 (54)	117 (49)	340 (52)
1	93 (22)	56 (24)	149 (23)
2	46 (11)	30 (13)	76 (12)
3	27 (7)	19 (8)	46 (7)
4	13 (3)	7 (3)	20 (3)
5	5 (1)	5 (2)	10 (2)
6	3 (<1)	2 (<1)	5 (<1)
7	0	0	0
8	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
9	0	0	0
≥10	3 (<1)	0	3 (<1)
Exacerbation rate/year (95% CI)	0.90 (0.78, 1.04)	0.99 (0.83, 1.18)	0.93 (0.83, 1.04)

Data Source: MEA115661 CSR Table 6.02, Table 6.03
Display only includes those exacerbations experienced within the on-treatment period.
Note: Exacerbations recorded in the eCRF were not verified using data to confirm that the exacerbation was associated with changes in peak flow, rescue medication use, nocturnal awakening due to asthma symptoms requiring rescue medication use or symptoms.
Note: Analysis of number of exacerbations performed using a negative binomial model with covariates of region, exacerbations in the year prior to the start of MEA115588 or MEA115575 (as an ordinal variable) and baseline % predicted FEV1, and with logarithm of time on treatment as an offset variable.

2.7.3.3.2.2. 肺機能の評価

2.7.3.3.2.2.1. 気管支拡張薬投与前及び投与後の FEV1

2.7.3.3.2.2.1.1. 喘息増悪評価試験：MEA112997 及び MEA115588 試験

気管支拡張薬投与前の FEV1

MEA115588 試験のメポリズマブ 100 mg SC 群では、Week 32 の時点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はプラセボ群と比較して大きく（メポリズマブ 100 mg SC 群 183 mL、プラセボ群 86 mL、群間差 98 mL）、その群間差は統計学的に有意であった（p=0.028）（表 2.7.3.3-17）。MEA115588 試験のメポリズマブ 75 mg IV 群においてもプラセボ群と比較して同様の群間差が認められた（メポリズマブ 75 mg IV 群 186 mL、プラセボ群 86 mL、群間差 100 mL、p=0.025）。MEA112997 試験のメポリズマブ 75 mg IV 群では Week 32 の時点でプラセボ群と比較して統計学的に有意な群間差は認められなかった（メポリズマブ 75 mg IV 群 142 mL、プラセボ群 139 mL、群間差 3 mL、p=0.958）が、Week 32 より後の評価時点ではプラセボ群と比較してやや改善が認められ、Week 52 の変化量の群間差は 61 mL であった（メポリズマブ 75 mg IV 群 121 mL、プラセボ群 60 mL）。

メタアナリシスの結果は、MEA115588 試験のメポリズマブ 100 mg SC 群と同様であり、Week 32 の気管支拡張薬投与前の FEV1 のベースラインから変化量はプラセボ群と比較してメポリズマブ群で大きかった（プラセボ群との差：メポリズマブ 100 mg SC／メポリズマブ 75 mg IV 群で 63 mL、メポリズマブ 75 mg IV 群で 56 mL、それぞれ p=0.040 及び p=0.094）。

表 2.7.3.3-17 気管支拡張薬投与前の FEV1 のベースラインからの変化量（mL）の解析（MEA112997 試験、MEA115588 試験及びメタアナリシス、ITT 集団）

	Placebo N=346	Mepolizumab 100 mg SC N=194	Mepolizumab 75 mg IV N=344	Mepolizumab 75 mg IV/ 100 mg SC[2] N=538	Mepolizumab All Doses[3] N=846
MEA112997					
Week 32					
n [1] at Week 32	154	-	152		459
n [2] at Week 32	134	-	136	-	412
LS Mean	2021	-	2024	-	1989
LS Mean change	139	-	142	-	107
(SE for mean and mean change)	(37.6)	-	(37.6)	-	(23.1)
Comparison vs. placebo[1]					
Difference (mepolizumab - placebo)	-	-	3	-	-32
(95% CI)	-	-	(-97, 102)	-	(-114, 49)
p-value	-	-	0.958	-	0.436
Week 52					
n [1] at Week 52	154	-	152	-	459
n [2] at Week 52	127	-	129	-	390
LS Mean	1942	-	2003	-	2008
LS Mean change	60	-	121	-	126
(SE for mean and mean change)	(37.7)	-	(37.6)	-	(23.0)
Comparison vs. placebo[1]					
Difference (mepolizumab - placebo)	-	-	61	-	66
(95% CI)	-	-	(-39, 161)	-	(-15, 147)
p-value	-	-	0.229	-	0.112

	Placebo N=346	Mepolizumab 100 mg SC N=194	Mepolizumab 75 mg IV N=344	Mepolizumab 75 mg IV/ 100 mg SC[2] N=538	Mepolizumab All Doses[3] N=846
MEA115588					
Week 32					
n [1] at Week 32	189	192	188	380	380
n [2] at Week 32	179	185	176	361	361
LS Mean	1907	2005	2007	2006	2006
LS Mean change	86	183	186	184	184
(SE for mean and mean change)	(31.4)	(31.1)	(31.5)	(22.1)	(22.1)
Comparison vs. placebo[1]					
Difference (mepolizumab - placebo)	-	98	100	99	99
(95% CI)	-	(11, 184)	(13, 187)	(23, 174)	(23, 174)
p-value	-	0.028	0.025	0.010	0.010
MEA112997+MEA115588					
Week 32					
n [1] at Week 32	343	-	340	532	839
n [2] at Week 32	313	-	312	497	773
LS Mean	1967	-	2023	2029	2001
LS Mean change	107	-	163	169	141
(SE for mean and mean change)	(23.8)	-	(23.9)	(19.8)	(15.1)
Comparison vs. placebo[1]					
Difference (mepolizumab - placebo)	-	-	56	63	37
(95% CI)	-	-	(-10, 122)	(3, 123)	(-18, 92)
p-value	-	-	0.094	0.040	0.189

Data Source: ISE Table 3.048, Table 3.049
Note: n [1]=number of subjects with analyzable data for one or more time points; n [2]=number of subjects with analyzable data at the given time point
1. Analysis performed using mixed model repeated measures with covariates of baseline, region, baseline maintenance OCS therapy (OCS vs. no OCS), exacerbations in the year prior to the study (as an ordinal variable), treatment, and visit, plus interaction terms for visit by baseline and visit by treatment group. Estimates for MEA115588 and MEA112997+MEA115588 are based on weighting applied to each level of class variable determined from observed proportions. For the individual studies, region is as defined in the study. For the MEA112997+MEA115588 meta-analysis, region is as defined for the meta-analysis and study is included as a covariate.
2. For MEA112997, the 75 mg IV/100 mg SC grouping is the same as the 75 mg IV grouping, since MEA112997 does not include a 100 mg SC dose.
3. MEA112997 includes 75, 250, and 750 mg IV. MEA115588 includes 75 mg IV and 100 mg SC; therefore, the All Doses grouping is the same as the 75 mg IV/100 mg SC grouping. MEA112997+MEA115588 includes 75, 250, and 750 mg IV and 100 mg SC.

気管支拡張薬投与後の FEV1

MEA115588 試験のメポリズマブ 100 mg SC 群では、Week 32 の気管支拡張薬投与後の FEV1 のベースラインからの変化量はプラセボ群と比較して大きく（メポリズマブ 100 mg SC 群 167 mL、プラセボ群 30 mL）、その群間差（138 mL）は統計学的に有意であった（p=0.004）（表 2.7.3.3-18）。MEA115588 試験のメポリズマブ 75 mg IV 群においてもベースラインからの変化量に同様の群間差が認められた（メポリズマブ 75 mg IV 群 176 mL、プラセボ群 30 mL、群間差 146 mL、p=0.003）。MEA112997 試験のメポリズマブ 75 mg IV 群では Week 32 の時点でプラセボ群との統計学的に有意な群間差は認められなかった（メポリズマブ 75 mg IV 群 49 mL、プラセボ群 40 mL、群間差 9 mL、p=0.855）が、Week 32 より後の評価時点でプラセボ群と比較してやや改善が認められ、Week 52 の変化量の群間差は 45 mL であった（メポリズマブ 75 mg IV 群 36 mL、プラセボ群-9 mL）。

メタアナリシスの結果は、MEA115588 試験のメポリズマブ 100 mg SC 群と同様であり、Week 32 の気管支拡張薬投与後の FEV1 のベースラインから変化量はプラセボ群と比較して

メポリズマブ群で大きかった（プラセボ群との差：メポリズマブ 100 mg SC／メポリズマブ 75 mg IV 群で 89 mL、メポリズマブ 75 mg IV 群で 80 mL、それぞれ p=0.005 及び p=0.022）。

表 2.7.3.3-18　気管支拡張薬投与後の FEV1 のベースラインからの変化量（mL）の解析（MEA112997 試験、MEA115588 試験及びメタアナリシス、ITT 集団）

	Placebo N=346	Mepolizumab 100 mg SC N=194	Mepolizumab 75 mg IV N=344	Mepolizumab 75 mg IV/ 100 mg SC[2] N=538	Mepolizumab All Doses[3] N=846
MEA112997					
Week 32					
n [1] at Week 32	142	-	144	-	434
n [2] at Week 32	130	-	132	-	397
LS Mean	2273	-	2282	-	2280
LS Mean change	40	-	49	-	47
(SE for mean and mean change)	(37.8)	-	(37.5)	-	(23.6)
Comparison vs. placebo[1]					
Difference (mepolizumab - placebo)	-	-	9	-	6
(95% CI)	-	-	(-89, 107)	-	(-74, 86)
p-value	-	-	0.855	-	0.874
Week 52					
n [1] at Week 52	142	-	144	-	434
n [2] at Week 52	126	-	128	-	387
LS Mean	2224	-	2269	-	2295
LS Mean change	-9	-	36	-	62
(SE for mean and mean change)	(36.7)	-	(36.4)	-	(23.0)
Comparison vs. placebo[1]					
Difference (mepolizumab - placebo)	-	-	45	-	71
(95% CI)	-	-	(-50, 139)	-	(-6, 148)
p-value	-	-	0.356	-	0.072
MEA115588					
Week 32					
n [1] at Week 32	161	172	161	333	333
n [2] at Week 32	161	172	161	333	333
LS Mean	2151	2289	2298	2293	2293
LS Mean change	30	167	176	171	171
(SE for mean and mean change)	(34.4)	(33.3)	(34.3)	(23.9)	(23.9)
Comparison vs. placebo[1]					
Difference (mepolizumab - placebo)	-	138	146	142	142
(95% CI)	-	(43, 232)	(50, 242)	(59, 224)	(59, 224)
p-value	-	0.004	0.003	<0.001	<0.001
MEA112997+MEA115588					
Week 32					
n [1] at Week 32	303	-	305	477	767
n [2] at Week 32	291	-	293	465	730
LS Mean	2221	-	2300	2313	2298
LS Mean change	14	-	93	106	91
(SE for mean and mean change)	(25.2)	-	(25.1)	(21.2)	(15.6)
Comparison vs. placebo[1]					
Difference (mepolizumab - placebo)	-	-	80	89	76
(95% CI)	-	-	(11, 148)	(26, 152)	(18, 133)
p-value	-	-	0.022	0.005	0.010

Data Source: ISE Table 3.050, Table 3.051
Note: n [1]=number of subjects with analyzable data for one or more time points; n [2]=number of subjects with analyzable data at the given time point

1. Analysis performed using mixed model repeated measures with covariates of baseline, region, baseline maintenance OCS therapy (OCS vs. no OCS), exacerbations in the year prior to the study (as an ordinal variable), treatment, visit, and study, plus interaction terms for visit by baseline and visit by treatment group. Estimates for MEA115588 and MEA112997+MEA115588 are based on weighting applied to each level of class variable determined from observed proportions. For the individual studies, region is as defined in the study. For the MEA112997+MEA115588 meta-analysis, region is as defined for the meta-analysis and study is included as a covariate.
2. For MEA112997, the 75 mg IV/100 mg SC grouping is the same as the 75 mg IV grouping, since MEA112997 does not include a 100 mg SC dose.
3. MEA112997 includes 75, 250, and 750 mg IV. MEA115588 includes 75 mg IV and 100 mg SC; therefore, the All Doses grouping is the same as the mepolizumab 75 mg IV/100 mg SC grouping. MEA112997+MEA115588 includes 75, 250, and 750 mg IV and 100 mg SC.

2.7.3.3.2.2.1.2.　OCS 減量試験：MEA115575 試験

メポリズマブ 100 mg SC 群では、喘息コントロールを維持しつつ維持療法としての OCS 投与量を減量した一方で、24 週間の治療期間を通して肺機能の改善が認められた。

メポリズマブ 100 mg SC 群における Week 24 の気管支拡張薬投与前及び投与後の FEV1 のベースラインからの平均変化量のプラセボ群との差は、それぞれ 114 mL（p=0.151）及び 128 mL（p=0.064）であった（表 2.7.3.3-19）。

表 2.7.3.3-19　Week 24 の気管支拡張薬投与前及び投与後の FEV1 のベースラインからの変化量（mL）の解析（MEA115575 試験、ITT 集団）

	Placebo N=66	Mepolizumab 100 mg SC N=69
Pre-bronchodilator FEV1		
n at Week 24	62	66
LS Mean	1955	2070
LS Mean change	-4	111
(SE for mean and mean change)	(56.5)	(55.1)
Comparison vs. placebo[1]		
Difference (mepolizumab - placebo)	-	114
(95% CI)	-	(-42, 271)
p-value	-	0.151
Post-bronchodilator FEV1		
n at Week 24	58	60
LS Mean	2325	2454
LS Mean change	-32	96
(SE for mean and mean change)	(48.7)	(47.8)
Comparison vs. placebo[2]		
Difference (mepolizumab - placebo)	-	128
(95% CI)	-	(-8, 264)
p-value	-	0.064

Data Source: MEA115575 CSR Table 6.38, Table 6.40
1. Analysis performed using mixed model repeated measures with covariates of baseline, region, duration of OCS use at baseline (<5 yrs vs. ≥5 yrs), dose of OCS at baseline (optimized dose), treatment, and visit, plus interaction terms for visit by baseline and visit by treatment group.
2. Analysis performed using analysis of covariance with covariates of baseline, region, duration of OCS use at baseline (<5 yrs vs. ≥5 yrs), dose of OCS at baseline (optimized dose), and treatment.

2.7.3.3.2.2.1.3.　OLE 試験：MEA115661 試験

本試験の終了時点（Week 52）までのいずれの評価時点においても、先行試験でプラセボが投与されていた被験者では気管支拡張薬投与前の FEV1 に本試験のベースラインからの増加が認められた。先行試験でメポリズマブが投与されていた被験者では、ほとんど変化は認められなかった（表 2.7.3.3-20）。

表 2.7.3.3-20　　気管支拡張薬投与前の FEV1（mL）の要約（MEA115661 試験、AT 集団）

Pre-bronchodilator FEV1 (mL)	Mepolizumab 100 mg SC N=651	
	Previously Mepolizumab N=414	Previously Placebo N=237
Baseline Pre-Bronchodilator FEV1, n	412	237
Mean (SD)	2010 (733.1)	1957 (667.8)
Median (Min, Max)	1920 (480, 4780)	1880 (450, 4650)
Week 16 Pre-Bronchodilator FEV1		
Change from Baseline, n	400	232
Mean (SD)	15 (340.2)	155 (383.7)
Median (Min, Max)	-5 (-1310, 1460)	110 (-970, 1870)
Week 28 Pre-Bronchodilator FEV1		
Change from Baseline, n	386	229
Mean (SD)	12 (378.7)	115 (451.1)
Median (Min, Max)	5 (-1660, 1760)	89 (-1950, 2540)
Week 52 Pre-Bronchodilator FEV1		
Change from Baseline, n	379	223
Mean (SD)	-13 (374.1)	100 (447.5)
Median (Min, Max)	-10 (-1580, 1400)	50 (-1210, 2460)

Data Source: MEA115661 CSR Table 6.08
Note: Previous treatment relates to the treatment administered within the previous study of MEA115575/MEA115588.

2.7.3.3.2.2.2.　朝の PEF

2.7.3.3.2.2.2.1.　喘息増悪評価試験：MEA112997 及び MEA115588 試験

MEA115588 試験のメポリズマブ 100 mg SC 群では、4 週間ごとの朝の PEF のベースラインからの増加が、プラセボ群と比較して大きかった（メポリズマブ 100 mg SC 群 14.9～32.3 L/min、プラセボ群-1.5～8.1 L/min）。メポリズマブ 75 mg IV 群においても、同様の結果が認められた（メポリズマブ 75 mg IV 群 12.0～25.0 L/min、プラセボ群-1.5～8.1 L/min）（表 2.7.3.3-21）。

MEA112997 試験のメポリズマブ 75 mg IV 群では、Week 33～36 を除いて、4 週間ごとの朝の PEF のベースラインからの増加が、プラセボ群と比較して認められたが、いずれの評価時点においても群間差は統計学的に有意でなかった。

表 2.7.3.3-21　4 週間ごとの朝の PEF のベースラインからの変化量（L/min）（MEA112997 及び MEA115588 試験、ITT 集団）

	MEA112997		MEA115588		
	Placebo N=155	Mepolizumab 75 mg IV N=153	Placebo N=191	Mepolizumab 75 mg IV N=191	Mepolizumab 100 mg SC N=194
Weeks 1-4	5.1	9.3	-1.5	12.0	14.9
Weeks 5-8	7.6	14.9	-0.0	19.7	21.6
Weeks 9-12	6.8	14.9	-0.4	19.6	27.8
Weeks 13-16	7.3	15.4	2.0	18.7	29.2
Weeks 17-20	9.4	15.9	3.3	21.6	29.8
Weeks 21-24	10.9	18.4	5.8	25.0	29.8
Weeks 25-28	8.7	17.4	8.1	23.0	32.3
Weeks 29-32	9.6	11.1	1.8	22.9	29.5
Weeks 33-36	12.2	7.8	-	-	-
Weeks 37-40	9.3	10.3	-	-	-
Weeks 41-44	8.6	9.5	-	-	-
Weeks 45-48	7.5	9.7	-	-	-
Weeks 49-52	7.5	11.4	-	-	-

Data Source: MEA112997 CSR Table 6.60, MEA115588 CSR Table 6.63

2.7.3.3.2.2.2.2.　OCS 減量試験：MEA115575 試験

メポリズマブ 100 mg SC 群では、喘息コントロールを維持しつつ維持療法としての OCS 投与量を減量した一方で、4 週間ごとの朝の PEF のベースラインからの増加が、プラセボ群と比較して認められた（メポリズマブ 100 mg SC 群 14.0～20.4 L/min、プラセボ群-2.5～4.1 L/min）（表 2.7.3.3-22）。

表 2.7.3.3-22　4 週間ごとの朝の PEF のベースラインからの変化量（L/min）（MEA115575 試験、ITT 集団）

Mean Change from Baseline at Time Point	Placebo N=66	Mepolizumab 100 mg SC N=69
Baseline mean	311.9	284.7
Weeks 1-4	0.9	14.0
Weeks 5-8	0.0	19.7
Weeks 9-12	-2.5	17.6
Weeks 13-16	1.2	20.4
Weeks 17-20	-1.3	17.7
Weeks 21-24	4.1	19.1

Data Source: MEA115575 CSR Table 6.55

2.7.3.3.2.3.　ヘルスアウトカムズ

2.7.3.3.2.3.1.　SGRQ

2.7.3.3.2.3.1.1.　喘息増悪評価試験：MEA115588 試験

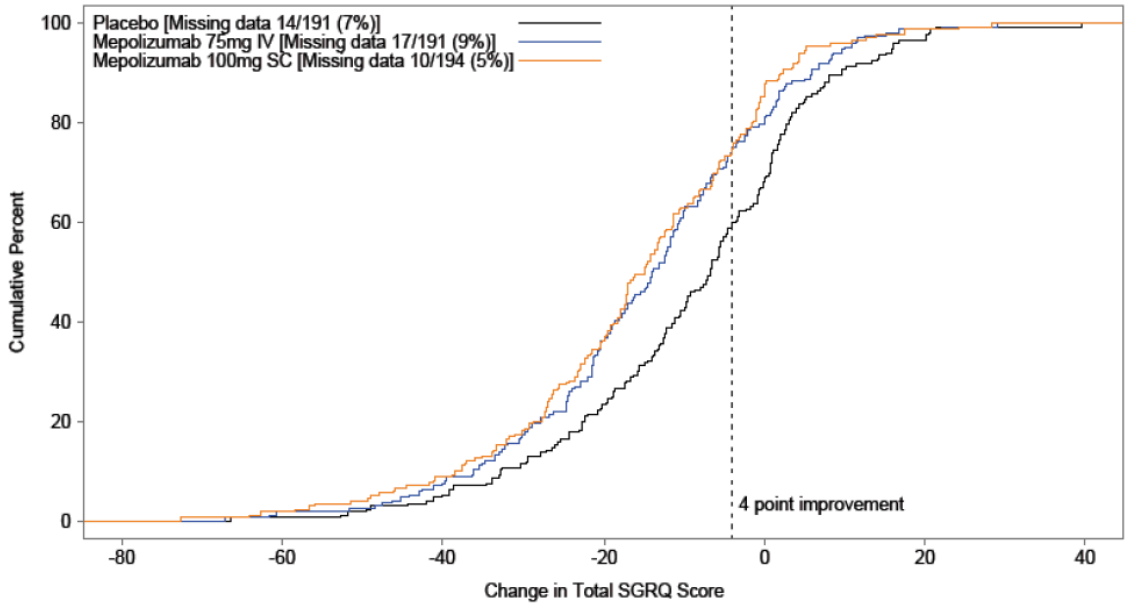
MEA115588 試験のメポリズマブ 100 mg SC 群では、プラセボ群と比較して SGRQ 総スコアのベースラインからの減少（改善）が統計学的に有意に大きかった（群間差 7.0、$p<0.001$）（表 2.7.3.3-23）。SGRQ に関する臨床的に意義のある最小変化量（MCID）は 4 以上の減少であり[Jones, 2002; Jones, 1994]、本試験の SGRQ 総スコアの改善は統計学的に有意かつ臨床的に意味があるものであった。Week 32 に SGRQ 総スコアが 4 以上減少（改善）

した被験者の割合も、プラセボ群と比較してメポリズマブ群で高かった（プラセボ群 55%、メポリズマブ 100 mg SC 群 71%）（図 2.7.3.3-3）。

表 2.7.3.3-23　Week 32 における SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量の解析（MEA115588 試験、Modified ITT 集団）

	Placebo N=191	Mepolizumab 75 mg IV N=191	Mepolizumab 100 mg SC N=194
n at Week 32	177	174	184
LS Mean	37.7	31.2	30.7
LS Mean Change	-9.0	-15.4	-16.0
(SE for Mean and Mean Change)	(1.16)	(1.16)	(1.13)
Comparison vs. placebo[1]			
Difference (mepolizumab - placebo)	-	-6.4	-7.0
(95% CI)	-	(-9.7, -3.2)	(-10.2, -3.8)
p-value	-	<0.001	<0.001

Data Source: MEA115588 CSR Table 6.49
1. Analysis performed using analysis of covariance with covariates of baseline, region, baseline maintenance OCS therapy (OCS vs. no OCS), exacerbations in the year prior to the study (as an ordinal variable), baseline % predicted FEV1, and treatment.



Data Source: MEA115588 CSR Figure 6.15
Note: Negative values indicate improvement.

図 2.7.3.3-3　Week 32 における SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量に関する累積分布関数（MEA115588 試験、Modified ITT 集団）

Week 32 の SGRQ 総スコアの欠測値を被験者のベースラインスコアで補完して感度分析を実施したところ、同様の結果が認められた。Week 32 の SGRQ 総スコアの減少（改善）は、いずれのメポリズマブ群においてもプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった（メポリズマブ 100 mg SC 群 6.7、メポリズマブ 75 mg IV 群 5.9、いずれも p<0.001）。

2.7.3.3.2.3.1.2.　OCS 減量試験：MEA115575 試験

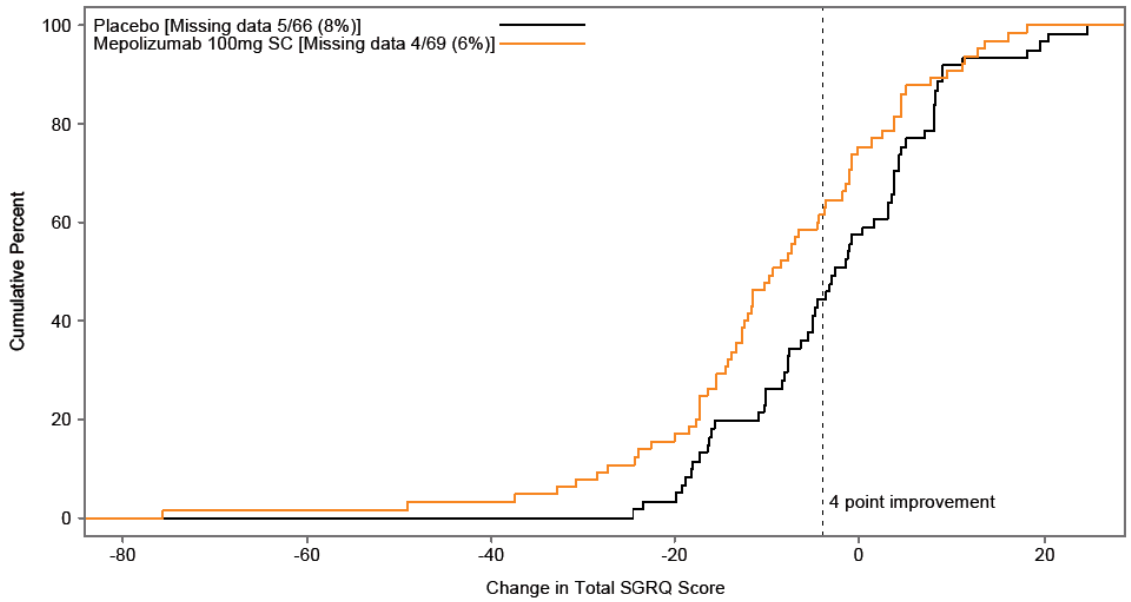
メポリズマブ 100 mg SC 群では、喘息コントロールを維持しつつ維持療法としての OCS 投与量を減量した一方で、治療期間終了時の Week 24 の SGRQ 総スコアにプラセボ群と比較して統計学的に有意な減少（改善）が認められた（群間差 5.8、p<0.019）（表 2.7.3.3-24）。この差は、SGRQ に関する MCID [Jones, 2002; Jones, 1994]を上回っており、本試験の SGRQ 総スコアの改善は統計学的に有意かつ臨床的に意義があるものであった。

Week 24 に SGRQ 総スコアが 4 以上改善した被験者の割合も、プラセボ群（41%）と比較してメポリズマブ 100 mg SC 群（58%）で高かった（図 2.7.3.3-4）。

表 2.7.3.3-24　Week 24 における SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量の解析（MEA115575 試験、ITT 集団）

	Placebo N=66	Mepolizumab 100 mg SC N=69
n at Week 24	61	65
LS Mean	44.3	38.5
LS Mean Change	-3.1	-8.8
(SE for Mean and Mean Change)	(1.73)	(1.68)
Comparison vs. placebo[1]		
Difference (mepolizumab - placebo)	-	-5.8
(95% CI)	-	(-10.6, -1.0)
p-value	-	0.019

Data Source: MEA115575 CSR Table 6.34
1. Analysis performed using analysis of covariance with covariates of baseline, region, duration of OCS use at baseline (<5 yrs vs. ≥5 yrs), dose of OCS at baseline (optimized dose), and treatment.



Data Source: MEA115575 CSR Figure 6.07
Note: Negative values indicate improvement.

図 2.7.3.3-4　Week 24 における SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量に関する累積分布関数（MEA115575 試験、ITT 集団）

2.7.3.3.2.3.2. ACQ スコア

2.7.3.3.2.3.2.1. 喘息増悪評価試験：MEA112997 及び MEA115588 試験

ACQ スコアを指標とする喘息症状のコントロールの変化が、MEA112997 及び MEA115588 試験のメポリズマブ 100 mg SC 群及びメポリズマブ 75 mg IV 群において、治療期間（MEA115588 試験 32 週間、MEA112997 試験 52 週間）にわたり認められた。

MEA112997 試験の ACQ-6 症状スコアの試験全体のベースライン平均値は 2.40 であった。MEA115588 試験の ACQ-5 症状スコアのベースライン平均値は 2.22 であり、群間差はなかった。両試験のすべての投与群においてベースライン平均値は 1.5 以上であり、喘息コントロールが不十分であることが示された。

MEA115588 試験のメポリズマブ 100 mg SC 群では、Week 32 の ACQ-5 症状スコアのベースラインからの減少（改善）（-0.94）がプラセボ群（-0.50）と比較して 0.44 大きかった（p<0.001）（表 2.7.3.3-25）。喘息患者集団における ACQ スコアに関する MCID は 0.5 以上の減少である[Juniper, 2005]。MEA115588 試験のメポリズマブ 75 mg IV 群（-0.92）においてもプラセボ群（-0.50）と比較して同様の差（0.42）が認められた（p<0.001）。
MEA112997 試験では、Week 32 及び Week 52 にメポリズマブ 75 mg IV 群で数値的にプラセボ群を上回る改善が認められたが（それぞれの差 0.13 及び 0.15）、プラセボ群との統計学的な有意差は認められなかった。

MEA115588 及び MEA112997 試験のメタアナリシスでは、メポリズマブ 100 mg SC／メポリズマブ 75 mg IV 群及びメポリズマブ 75 mg IV 群の Week 32 における ACQ 症状スコアのベースラインからの改善をプラセボ群と比較した結果（それぞれ 0.34 及び 0.29、いずれも p<0.001）は、MEA115588 試験のメポリズマブ 100 mg SC 群の改善をプラセボ群と比較した結果と類似していた。

表 2.7.3.3-25 ACQ 症状スコアのベースラインからの変化の解析結果
（MEA112997 試験、MEA115588 試験及びメタアナリシス、ITT 集団）

	Placebo N=346	Mepolizumab 100 mg SC N=194	Mepolizumab 75 mg IV N=344	Mepolizumab 75 mg IV/ 100 mg SC[2] N=538	Mepolizumab All Doses[3] N=846
MEA112997					
n [1] at Week 32	152	-	149	-	450
n [2] at Week 32	128	-	131	-	398
LS Mean	1.74	-	1.61	-	1.60
LS Mean Change	-0.64	-	-0.77	-	-0.79
(SE for Mean and Mean Change)	(0.088)	-	(0.088)	-	(0.054)
Comparison vs. placebo[1]					
Difference (mepolizumab - placebo)	-	-	-0.13	-	-0.15
(95% CI)	-	-	(-0.36, 0.10)	-	(-0.34, 0.04)
p-value	-	-	0.278	-	0.129
n [1] at Week 52	152	-	149	-	450
n [2] at Week 52	121	-	125	-	375
LS Mean	1.75	-	1.60	-	1.53
LS Mean Change	-0.63	-	-0.78	-	-0.85
(SE for Mean and Mean Change)	(0.092)	-	(0.091)	-	(0.056)

	Placebo N=346	Mepolizumab 100 mg SC N=194	Mepolizumab 75 mg IV N=344	Mepolizumab 75 mg IV/ 100 mg SC[2] N=538	Mepolizumab All Doses[3] N=846
Comparison vs. placebo[1]					
Difference (mepolizumab - placebo)	-	-	-0.15	-	-0.22
(95% CI)	-	-	(-0.39, 0.10)	-	(-0.42, -0.02)
p-value	-	-	0.232	-	0.032
MEA115588					
n [1] at Week 32	184	189	179	368	368
n [2] at Week 32	170	173	161	334	334
S Mean	1.70	1.26	1.28	1.27	1.27
LS Mean Change	-0.50	-0.94	-0.92	-0.93	-0.93
(SE for Mean and Mean Change)	(0.069)	(0.068)	(0.070)	(0.049)	(0.049)
Comparison vs. placebo[1]					
Difference (mepolizumab - placebo)	-	-0.44	-0.42	-0.43	-0.43
(95% CI)	-	(-0.63, -0.25)	(-0.61, -0.23)	(-0.59, -0.26)	(-0.59, -0.26)
p-value	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
MEA112997+MEA115588					
n [1] at Week 32	336	-	328	517	818
n [2] at Week 32	298	-	292	465	732
LS Mean	1.77	-	1.47	1.43	1.48
LS Mean Change	-0.55	-	-0.84	-0.88	-0.84
(SE for Mean and Mean Change)	(0.054)	-	(0.055)	(0.045)	(0.035)
Comparison vs. placebo[1]					
Difference (mepolizumab - placebo)	-	-	-0.29	-0.34	-0.29
(95% CI)	-	-	(-0.45, -0.14)	(-0.48, -0.20)	(-0.42, -0.17)
p-value	-	-	<0.001	<0.001	<0.001

Data Source: ISE Table 3.057, Table 3.058

1. Analysis performed using mixed model repeated measures with covariates of baseline, region, baseline maintenance OCS therapy (OCS vs. no OCS), baseline % predicted FEV1, exacerbations in the year prior to the study (as an ordinal variable), treatment, and visit, plus interaction terms for visit by baseline and visit by treatment group. Estimates for MEA115588 and MEA112997+MEA115588 are based on weighting applied to each level of class variable determined from observed proportions. For the individual studies, region is as defined in the study. For the MEA112997+MEA115588 meta-analysis, region is as defined for the meta-analysis and study is included as a covariate.

2. For MEA112997, the 75 mg IV/100 mg SC grouping is the same as the 75 mg IV grouping, since MEA112997 does not include a 100 mg SC dose.

3. MEA112997 includes 75, 250, and 750 mg IV. MEA115588 includes 75 mg IV and 100 mg SC; therefore, the All Doses grouping is the same as the 75 mg IV/100 mg SC grouping. MEA112997+MEA115588 includes 75, 250, and 750 mg IV and 100 mg SC.

Note: The ACQ-6 was used in MEA112997. The ACQ-5 was used in MEA115588. For the meta-analysis, only questions regarding symptoms collected in both studies were used to calculate a symptom score.

Note: n [1]=number of subjects with analyzable data for one or more time points; n [2]=number of subjects with analyzable data at the given time point

2.7.3.3.2.3.2.2. OCS 減量試験：MEA115575 試験

ベースラインの ACQ-5 スコアの平均値はメポリズマブ 100 mg SC 群 2.15、プラセボ群 1.99 であり、いずれのスコアも 1.5 以上であったことから、喘息のコントロールが不十分であることが示された。Week 24 の ACQ-5 スコアのベースラインからの減少（改善）は、プラセボ群と比較してメポリズマブ 100 mg SC 群で 0.52 大きく、この差は統計学的に有意であった（p=0.004）。また、ACQ スコアの MCID（0.5）を上回っていた（表 2.7.3.3-26）。

表 2.7.3.3-26　Week 24 の ACQ-5 スコアのベースラインからの変化量（MEA115575 試験、ITT 集団）

	Placebo N=66	Mepolizumab 100 mg SC N=69
n at Week 24	53	58
LS Mean	1.98	1.46
LS Mean Change	-0.09	-0.61
(SE for Mean and Mean Change)	(0.128)	(0.126)
Comparison vs. placebo[1]		
Difference (mepolizumab/placebo)	-	-0.52
(95% CI)	-	(-0.87, -0.17)
p-value	-	0.004

Data Source: MEA115575 CSR Table 6.51

1. Analysis performed using mixed model repeated measures with covariates of baseline, region, duration of OCS use at baseline (<5 yrs vs. ≥5 yrs), dose of OCS at baseline (optimized dose), treatment, and visit, plus interaction terms for visit by baseline and visit by treatment group.

2.7.3.3.2.3.2.3.　OLE 試験：MEA115661 試験

先行試験でプラセボが投与されていた被験者では ACQ-5 スコアに本試験のベースラインからの減少（改善）が認められた。先行試験でメポリズマブが投与されていた被験者では、ほとんど変化は認められなかった（表 2.7.3.3-27）。

表 2.7.3.3-27　ACQ-5 スコアの要約（MEA115661 試験、AT 集団）

ACQ-5 Score	Mepolizumab 100 mg SC N=651	
	Previously Mepolizumab N=414	Previously Placebo N=237
Baseline, n	390	220
Mean (SD)	1.25 (1.102)	1.76 (1.127)
Median (Min, Max)	1.00 (0.0, 6.0)	1.60 (0.0, 5.2)
Week 4 Change from Baseline, n	385	218
Mean (SD)	0.01 (0.751)	-0.28 (0.883)
Median (Min, Max)	0.00 (-3.0, 3.6)	-0.20 (-3.4, 2.6)
Week 16 Change from Baseline, n	377	215
Mean (SD)	0.09 (0.867)	-0.46 (0.911)
Median (Min, Max)	0.00 (-2.6, 4.2)	-0.40 (-3.6, 3.0)
Week 28 Change from Baseline, n	365	212
Mean (SD)	0.12 (0.936)	-0.33 (1.097)
Median (Min, Max)	0.00 (-2.8, 4.6)	-0.20 (-3.0, 3.6)
Week 40 Change from Baseline, n	354	210
Mean (SD)	0.03 (0.869)	-0.30 (1.026)
Median (Min, Max)	0.00 (-3.4, 3.8)	-0.20 (-3.8, 3.8)
Week 52 Change from Baseline, n	350	206
Mean (SD)	0.04 (0.965)	-0.30 (0.996)
Median (Min, Max)	0.00 (-4.0, 4.0)	-0.20 (-3.8, 2.6)
Follow up Change from Baseline, n	196	142
Mean (SD)	0.31 (1.078)	0.05 (1.191)
Median (Min, Max)	0.10 (-3.0, 3.6)	0.00 (-2.8, 4.8)

Data Source: MEA115661 CSR Table 6.07

Note: Previous treatment relates to the treatment administered within the previous study of MEA115575/MEA115588.

2.7.3.3.2.3.3.　医師／被験者による治療応答に関する総合評価

2.7.3.3.2.3.3.1.　喘息増悪評価試験：MEA112997 及び MEA115588 試験

医師による治療応答に関する総合評価

治験責任（分担）医師による治療応答の総合評価から、喘息増悪評価試験のメポリズマブ 100 mg SC 群又は 75 mg IV 群では、各試験の治療期間を通してプラセボ群と比較して、より改善したカテゴリーと判断される可能性が高くなることが示された。

MEA115588 試験では、Week 32（治療期間終了時点）に治験責任（分担）医師により「大幅に改善した」と判断された被験者の割合は、プラセボ群（9%）と比較してメポリズマブ 100 mg SC 群（31%）で高かった（表 2.7.3.3-28）。Week 32 に、より改善したカテゴリーと判断されるオッズはメポリズマブ 100 mg SC 群でプラセボ群と比較して高かった（オッズ比 3.29、95%信頼区間：2.28～4.76、p<0.001）。MEA115588 試験の Week 32 のメポリズマブ 75 mg IV 群とプラセボ群との比較においても同様の傾向が認められ、治験責任（分担）医師により「大幅に改善した」と評価された被験者の割合はそれぞれ 23%、9%であり、オッズ比は 2.10 であった。また、MEA112997 試験の Week 32 のメポリズマブ 75 mg IV 群とプラセボ群との比較においても同様の傾向が認められ、治験責任（分担）医師により「大幅に改善した」と評価された被験者の割合はそれぞれ 24%、14%、オッズ比は 1.86 であった。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。

メタアナリシスの結果、メポリズマブ群ではプラセボ群と比較して「大幅に改善した」と判断された被験者の割合は約 2 倍であり、MEA115588 試験のメポリズマブ 100 mg SC 群の結果と類似していた。また、Week 32 に、より改善したカテゴリーと判断されるオッズはプラセボ群と比較してメポリズマブ群で有意に高かった（メポリズマブ 100 mg SC／メポリズマブ 75 mg IV 群のプラセボ群に対するオッズ比 2.31、メポリズマブ 75 mg IV 群のプラセボ群に対するオッズ比 1.98、いずれも p<0.001）。

表 2.7.3.3-28　医師による治療応答に関する総合評価
（MEA112997 試験、MEA115588 試験及びメタアナリシス、ITT 集団）

	Placebo N=346	Mepolizumab 100 mg SC N=194	Mepolizumab 75 mg IV N=344	Mepolizumab 75 mg IV/ 100 mg SC[3] N=538	Mepolizumab All Doses[4] N=846
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
MEA112997					
n at Week 32	155	-	153	-	461
1 (Significantly improved)	21 (14)	-	36 (24)	-	100 (22)
2 (Moderately improved)	29 (19)	-	30 (20)	-	102 (22)
3 (Mildly improved)	33 (21)	-	39 (25)	-	117 (25)
4 (No change)	48 (31)	-	34 (22)	-	100 (22)
5 (Mildly worse)	4 (3)	-	3 (2)	-	8 (2)
6 (Moderately worse)	1 (<1)	-	1 (<1)	-	3 (<1)
7 (Significantly worse)	2 (1)	-	0	-	0
Missing	17 (11)	-	10 (7)	-	31 (7)
Comparison vs. placebo[1]					
Odds ratio to placebo	-	-	1.86	-	1.80

	Placebo N=346	Mepolizumab 100 mg SC N=194	Mepolizumab 75 mg IV N=344	Mepolizumab 75 mg IV/ 100 mg SC[3] N=538	Mepolizumab All Doses[4] N=846
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
(95% CI)	-	-	(1.24, 2.78)	-	(1.30, 2.50)
p-value	-	-	0.003	-	<0.001
n at Week 52	155	-	153	-	461
1 (Significantly improved)	23 (15)	-	46 (30)	-	114 (25)
2 (Moderately improved)	29 (19)	-	23 (15)	-	112 (24)
3 (Mildly improved)	24 (15)	-	30 (20)	-	93 (20)
4 (No change)	46 (30)	-	34 (22)	-	78 (17)
5 (Mildly worse)	6 (4)	-	0	-	3 (<1)
6 (Moderately worse)	1 (<1)	-	1 (<1)	-	4 (<1)
7 (Significantly worse)	1 (<1)	-	1 (<1)	-	1 (<1)
Missing	25 (16)	-	18 (12)	-	56 (12)
Comparison vs. placebo[1]					
Odds ratio to placebo	-	-	1.94	-	1.95
(95% CI)	-	-	(1.30, 2.91)	-	(1.41, 2.70)
p-value	-	-	0.001	-	<0.001
MEA115588					
n at Week 32	191	194	191	385	385
1 (Significantly improved)	18 (9)	60 (31)	44 (23)	104 (27)	104 (27)
2 (Moderately improved)	39 (20)	56 (29)	51 (27)	107 (28)	107 (28)
3 (Mildly improved)	44 (23)	35 (18)	41 (21)	76 (20)	76 (20)
4 (No change)	71 (37)	32 (16)	36 (19)	68 (18)	68 (18)
5 (Mildly worse)	5 (3)	1 (<1)	2 (1)	3 (<1)	3 (<1)
6 (Moderately worse)	1 (<1)	1 (<1)	2 (1)	3 (<1)	3 (<1)
7 (Significantly worse)	0	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
Missing	13 (7)	9 (5)	14 (7)	23 (6)	23 (6)
Comparison vs. placebo[1]					
Odds ratio to placebo	-	3.29	2.10	2.62	2.62
(95% CI)	-	(2.28, 4.76)	(1.46, 3.02)	(1.91, 3.60)	(1.91, 3.60)
p-value	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
MEA112997+MEA115588					
n at Week 32	346	-	344	538	846
1 (Significantly improved)	39 (11)	-	80 (23)	140 (26)	204 (24)
2 (Moderately improved)	68 (20)	-	81 (24)	137 (25)	209 (25)
3 (Mildly improved)	77 (22)	-	80 (23)	115 (21)	193 (23)
4 (No change)	119 (34)	-	70 (20)	102 (19)	168 (20)
5 (Mildly worse)	9 (3)	-	5 (1)	6 (1)	11 (1)
6 (Moderately worse)	2 (<1)	-	3 (<1)	4 (<1)	6 (<1)
7 (Significantly worse)	2 (<1)	-	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
Missing	30 (9)	-	24 (7)	33 (6)	54 (6)
Comparison vs. placebo[2]					
Odds ratio to placebo	-	-	1.98	2.31	2.21
(95% CI)	-	-	(1.51, 2.58)	(1.80, 2.95)	(1.76, 2.78)
p-value	-	-	<0.001	<0.001	<0.001

Data Source: ISE Table 3.061, Table 3.062

1. Analyzed performed using a proportional odds model (multinomial [ordered] logistic generalized linear model), with terms for treatment, region (as defined in the study), baseline maintenance OCS therapy (OCS vs. no OCS), exacerbations in the year prior to the study (as an ordinal variable), and baseline % predicted FEV1. For analysis purposes, significantly worse and missing were combined into one category.
2. Analyzed as in footnote [1], where region is as defined for the meta-analysis and with an additional covariate of study.
3. For MEA112997, the 75 mg IV/100 mg SC grouping is the same as the 75 mg IV grouping, since MEA112997 does not include a 100 mg SC dose.
4. MEA112997 includes 75, 250, and 750 mg IV; MEA115588 includes 75 mg IV and 100 mg SC; MEA112997+MEA115588 includes 75, 250, and 750 mg IV and 100 mg SC.

被験者による治療応答に関する総合評価

被験者による治療応答に関する総合評価においても、プラセボ群と比較していずれのメポリズマブ群でも、より改善したカテゴリーと判断される可能性が高くなることが示された。なお、治験責任（分担）医師による評価と比較して、改善したと評価する割合がいずれの投与群でも高かった。MEA115588 試験の Week 32 におけるメポリズマブ 100 mg SC 群では、プラセボ群と比較して、より改善したカテゴリーと評価されるオッズが上昇した（オッズ比 2.98、95%信頼区間：2.06～4.32、p<0.001）（表 2.7.3.3-29）。この結果は、個々の試験及びメタアナリシスにおけるメポリズマブ 75 mg IV 群とプラセボ群との比較、並びにメタアナリシスにおけるメポリズマブ 100 mg SC／メポリズマブ 75 mg IV 群とプラセボ群との比較により支持されている。

表 2.7.3.3-29　被験者による治療応答に関する総合評価
（MEA112997 試験、MEA115588 試験及びメタアナリシス、ITT 集団）

	Placebo N=346	Mepolizumab 100 mg SC N=194	Mepolizumab 75 mg IV N=344	Mepolizumab 75 mg IV/ 100 mg SC[3] N=538	Mepolizumab All Doses[4] N=846
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
MEA112997					
n at Week 32	155	-	153	-	461
1 (Significantly improved)	33 (21)	-	42 (27)	-	123 (27)
2 (Moderately improved)	30 (19)	-	30 (20)	-	106 (23)
3 (Mildly improved)	26 (17)	-	36 (24)	-	102 (22)
4 (No change)	42 (27)	-	24 (16)	-	79 (17)
5 (Mildly worse)	5 (3)	-	7 (5)	-	15 (3)
6 (Moderately worse)	1 (<1)	-	3 (2)	-	5 (1)
7 (Significantly worse)	1 (<1)	-	1 (<1)	-	1 (<1)
Missing	17 (11)	-	10 (7)	-	30 (7)
Comparison vs. placebo[1]					
Odds ratio to placebo	-	-	1.48	-	1.54
(95% CI)	-	-	(0.99, 2.22)	-	(1.11, 2.14)
p-value	-	-	0.055	-	0.009
n at Week 52	155	-	153	-	461
1 (Significantly improved)	33 (21)	-	56 (37)	-	153 (33)
2 (Moderately improved)	27 (17)	-	26 (17)	-	105 (23)
3 (Mildly improved)	29 (19)	-	24 (16)	-	72 (16)
4 (No change)	35 (23)	-	25 (16)	-	63 (14)
5 (Mildly worse)	3 (2)	-	2 (1)	-	6 (1)
6 (Moderately worse)	1 (<1)	-	1 (<1)	-	3 (<1)
7 (Significantly worse)	2 (1)	-	1 (<1)	-	2 (<1)
Missing	25 (16)	-	18 (12)	-	57 (12)
Comparison vs. placebo[1]					
Odds ratio to placebo	-	-	1.84	-	1.80
(95% CI)	-	-	(1.23, 2.75)	-	(1.30, 2.49)
p-value	-	-	0.003	-	<0.001
MEA115588					
n at Week 32	191	194	191	385	385
1 (Significantly improved)	37 (19)	78 (40)	57 (30)	135 (35)	135 (35)
2 (Moderately improved)	31 (16)	48 (25)	43 (23)	91 (24)	91 (24)
3 (Mildly improved)	40 (21)	30 (15)	34 (18)	64 (17)	64 (17)
4 (No change)	63 (33)	26 (13)	40 (21)	66 (17)	66 (17)
5 (Mildly worse)	6 (3)	3 (2)	2 (1)	5 (1)	5 (1)
6 (Moderately worse)	2 (1)	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
7 (Significantly worse)	0	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)

	Placebo N=346	Mepolizumab 100 mg SC N=194	Mepolizumab 75 mg IV N=344	Mepolizumab 75 mg IV/ 100 mg SC[3] N=538	Mepolizumab All Doses[4] N=846
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Missing	12 (6)	9 (5)	13 (7)	22 (6)	22 (6)
Comparison vs. placebo[1]					
Odds ratio to placebo	-	2.98	1.74	2.26	2.26
(95% CI)	-	(2.06, 4.32)	(1.21, 2.50)	(1.65, 3.11)	(1.65, 3.11)
p-value	-	<0.001	0.003	<0.001	<0.001
MEA112997+MEA115588					
n at Week 32	346	-	344	538	846
1 (Significantly improved)	70 (20)	-	99 (29)	177 (33)	258 (30)
2 (Moderately improved)	61 (18)	-	73 (21)	121 (22)	197 (23)
3 (Mildly improved)	66 (19)	-	70 (20)	100 (19)	166 (20)
4 (No change)	105 (30)	-	64 (19)	90 (17)	145 (17)
5 (Mildly worse)	11 (3)	-	9 (3)	12 (2)	20 (2)
6 (Moderately worse)	3 (<1)	-	4 (1)	4 (<1)	6 (<1)
7 (Significantly worse)	1 (<1)	-	2 (<1)	2 (<1)	2 (<1)
Missing	29 (8)	-	23 (7)	32 (6)	52 (6)
Comparison vs. placebo[2]					
Odds ratio to placebo	-	-	1.63	1.95	1.92
(95% CI)	-	-	(1.25, 2.13)	(1.52, 2.50)	(1.53, 2.41)
p-value	-	-	<0.001	<0.001	<0.001

Data Source: ISE Table 3.059, Table 3.060

1. Analyzed performed using a proportional odds model (multinomial [ordered] logistic generalized linear model), with terms for treatment, region (as defined in the study), baseline maintenance OCS therapy (OCS vs. no OCS), exacerbations in the year prior to the study (as an ordinal variable), and baseline % predicted FEV1. For analysis purposes, significantly worse and missing were combined into one category.
2. Analyzed as in footnote [1], where region is as defined for the meta-analysis and with an additional covariate of study.
3. For MEA112997, the 75 mg IV/100 mg SC grouping is the same as the 75 mg IV grouping, since MEA112997 does not include a 100 mg SC dose.
4. MEA112997 includes 75, 250, and 750 mg IV; MEA115588 includes 75 mg IV and 100 mg SC; MEA112997+MEA115588 includes 75, 250, and 750 mg IV and 100 mg SC.

2.7.3.3.2.3.3.2. OCS 減量試験：MEA115575 試験

メポリズマブ 100 mg SC 群の医師及び被験者による治療応答に関する評価は、プラセボ群と比較して良好であった。Week 24 に、治療により「大幅に改善した」と自己評価した被験者の割合は、メポリズマブ 100 mg SC 群（33%）でプラセボ群（11%）と比較して高かった（表 2.7.3.3-30）。「大幅に改善した」と医師により評価された被験者の割合も、同様の傾向が認められた（メポリズマブ 100 mg SC 群 25%、プラセボ群 8%）。被験者及び医師のいずれによる評価においても、メポリズマブ 100 mg SC 群ではプラセボ群と比較してより改善度の高いカテゴリーと判断された（Week 24 における医師による評価 p<0.001、被験者による評価 p=0.002）。

表 2.7.3.3-30　Week 24 における医師及び被験者による治療応答に関する総合評価（MEA115575 試験、ITT 集団）

	Number (%) of Subjects			
	Clinician-Rated Response[2]		Subject-Rated Response[2]	
	Placebo N=66	Mepolizumab 100 mg SC N=69	Placebo N=66	Mepolizumab 100 mg SC N=69
n	66	69	66	69
1 (Significantly improved)	5 (8)	17 (25)	7 (11)	23 (33)
2 (Moderately improved)	11 (17)	17 (25)	9 (14)	12 (17)
3 (Mildly improved)	10 (15)	13 (19)	16 (24)	11 (16)
4 (No change)	27 (41)	15 (22)	22 (33)	16 (23)
5 (Mildly worse)	8 (12)	4 (6)	4 (6)	4 (6)
6 (Moderately worse)	1 (2)	0	3 (5)	0
7 (Significantly worse)	1 (2)	0	2 (3)	0
Missing	3 (5)	3 (4)	3 (5)	3 (4)
Comparison vs. placebo[1]				
Odds ratio to placebo	-	3.05	-	2.73
(95% CI)	-	(1.63, 5.70)	-	(1.47, 5.07)
p-value	-	<0.001	-	0.002

Data Source: MEA115575 CSR Table 9.02, Table 9.03
Note: For analysis purposes, significantly worse and missing were combined into one category.
1. Analyzed using a proportional odds model (multinomial [ordered] logistic generalized linear model), with terms for treatment group, region, baseline maintenance OCS stratum (< 5 years vs. ≥5 years), and baseline OCS dose (optimized dose).
2. Questionnaire specified a 2-month recall period.

2.7.3.3.2.3.4.　Asthma Quality of Life Questionnaire（AQLQ）スコア

AQLQ スコア[Juniper, 1992]は喘息増悪評価試験の MEA112997 試験における有効性の副次評価項目であったが、MEA115588 及び MEA115575 試験の評価項目には含まれていなかった。したがって、AQLQ スコアの評価は MEA112997 試験のみで実施された。

2.7.3.3.2.3.4.1.　MEA112997 試験

MEA112997 試験のメポリズマブ 75 mg IV 群、メポリズマブ 250 mg IV 群及びメポリズマブ 750 mg IV 群では、Week 52 の AQLQ スコアにベースラインからの上昇（改善）が認められた（表 2.7.3.3-31）が、いずれのメポリズマブ群においても、AQLQ スコアのベースラインからの平均変化量にプラセボ群との統計学的な有意差は認められなかった。

AQLQ スコアのベースラインからの MCID は 0.5 であり[Juniper, 1994]、Week 52 の AQLQ スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群を含むすべての投与群で MCID を上回った。

表 2.7.3.3-31　Week 52 における AQLQ スコアの解析（MEA112997 試験、ITT 集団）

	Placebo N=155	Mepolizumab 75 mg IV N=153	Mepolizumab 250 mg IV N=152	Mepolizumab 750 mg IV N=156
n at Week 52	123	128	127	129
LS mean	4.92	5.00	4.97	5.14
LS mean change	0.71	0.80	0.77	0.93
(SE for mean and mean change)	(0.090)	(0.089)	(0.088)	(0.088)
Comparison vs. placebo [1]				
Difference (mepolizumab - placebo)	-	0.08	0.05	0.22
(95% CI)	-	(-0.16, 0.32)	(-0.19, 0.29)	(-0.02, 0.46)
p-value	-	0.501	0.664	0.069

Data Source: MEA112997 CSR Table 8.02
1. Analysis performed using mixed model repeated measures with covariates of baseline, region, baseline maintenance OCS therapy, exacerbations in the year prior to the study, baseline % predicted FEV1, treatment, and visit, plus interaction terms for visit by baseline and visit by treatment group.

2.7.3.3.2.4.　OCS 減量の評価

2.7.3.3.2.4.1.　OCS 減量試験：MEA115575 試験

本試験では、喘息症状をコントロールするための有効最低用量となるように OCS を最適化し、その後に無作為化した。メポリズマブ 100 mg SC 群では、喘息コントロールを維持できる OCS の 1 日投与量の減量率が、プラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった（p=0.008）（表 2.7.3.2-4）。

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、メポリズマブ 100 mg SC 群では 54%、プラセボ群では 33%であった（p=0.027）（表 2.7.3.2-5）。また、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 100 mg SC 群では 54%、プラセボ群では 32%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%）］がプラセボ群［5 例（8%）］より多かったが、被験者数が少なく、オッズ比は統計学的に有意ではなかった。

OCS の 1 日投与量のベースラインからの減量率の中央値は、メポリズマブ 100 mg SC 群では 50.0%、プラセボ群では 0.0%であり、この差は統計学的に有意であった（p=0.007）。

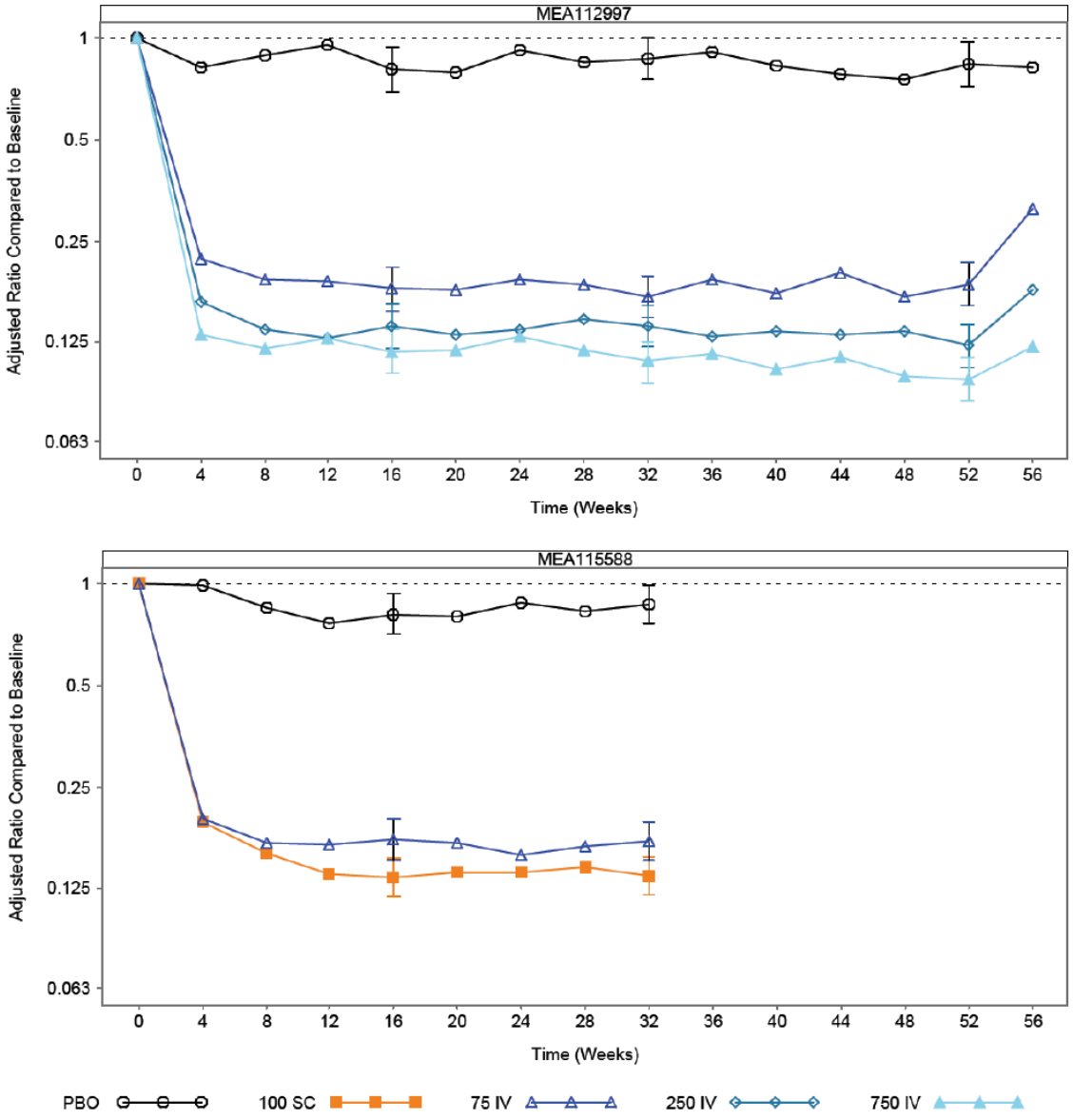
2.7.3.3.2.5.　血中好酸球数

2.7.3.3.2.5.1.　喘息増悪評価試験：MEA112997 試験及び MEA115588 試験

MEA115588 試験の Week 32 の血中好酸球数は、プラセボ群と比較してメポリズマブ 100 mg SC 群で 84%減少していた（p<0.001）。血中好酸球数は Week 4 までに明らかに減少しており、平均値は 60/μL であった。この減少は 32 週間の治療期間を通して持続した（図 2.7.3.3-5）。いずれの測定時点においても、メポリズマブ 100 mg SC 群でプラセボ群との統計学的な有意差が認められた（いずれも p<0.001）。同様の結果が、MEA115588 及び MEA112997 試験のメポリズマブ 75 mg IV 群で認められ、Week 4 の平均値はそれぞれ 60/μL

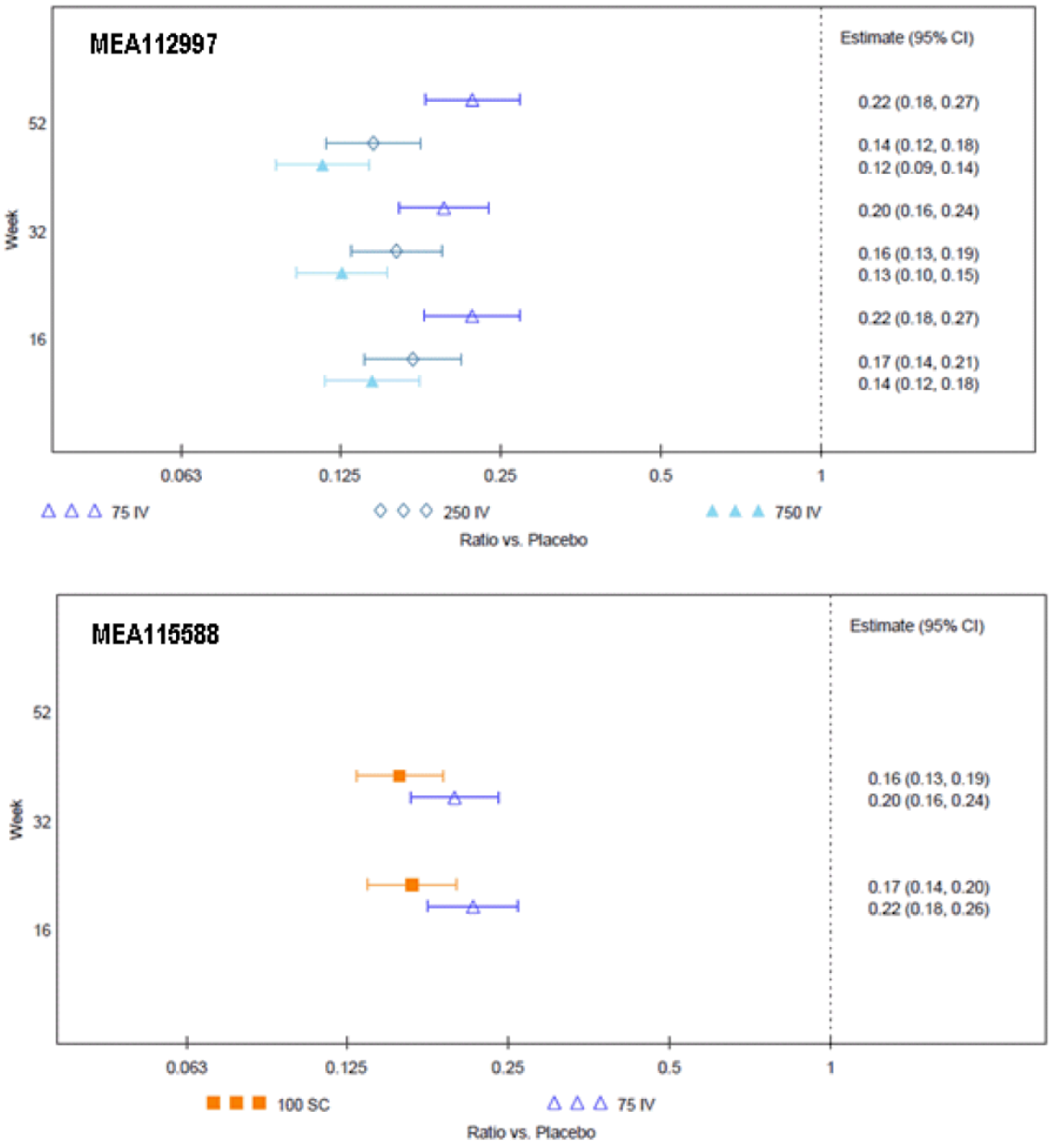
（プラセボ群と比較して 80%減少）及び 60/μL（プラセボ群と比較して 73%減少）であり、いずれの試験においても Week 4 より後の治療期間を通して減少が持続した。一方、プラセボ群では治療期間を通してベースラインからほとんど変化しなかった。

MEA112997 及び MEA115588 試験における各評価時点における血中好酸球数のベースラインに対する比のフォレストプロットからも、いずれの試験においても Week 4 までに効果が発現し、治療期間（それぞれ 52 週間及び 32 週間）を通して持続していることが示された（図 2.7.3.3-6）。



Data Source: ISE Figure 3.015
Note: Vertical bars represent 95% CIs.
Note: Where a result of zero was recorded, a small value (i.e., minimum of all nonmissing results/2) was added prior to log transformation.

図 2.7.3.3-5　　各評価時点の血中好酸球数のベースラインとの比
（MEA112997 及び MEA115588 試験、ITT 集団）



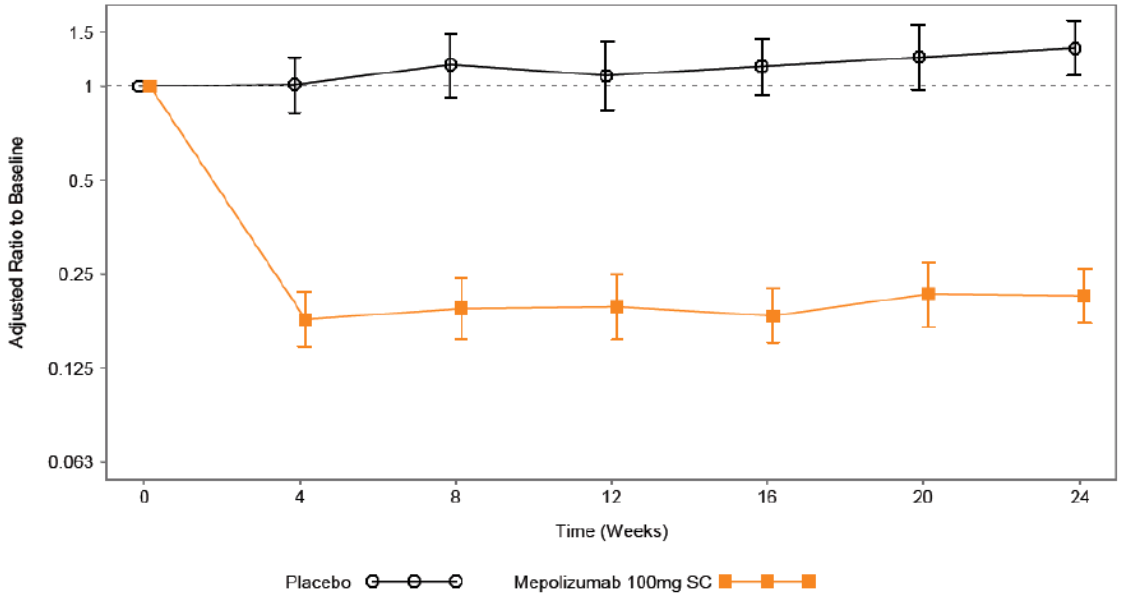
Data Source: ISE Figure 3.016
Note: Horizontal bars represent 95% CIs.

図 2.7.3.3-6　　各評価時点の血中好酸球数のベースラインとの比の調整済み群間比較（MEA112997 及び MEA115588 試験、ITT 集団）

2.7.3.3.2.5.2.　　OCS 減量試験：MEA115575 試験

メポリズマブ 100 mg SC 群では、喘息コントロールを維持しつつ維持療法としての OCS 投与量を減量した一方で、Week 4（ベースライン後の初回測定時）の血中好酸球数は 40/μL で、ベースラインと比較して 82%減少した（p<0.001）。この減少は 24 週間の治療期間を通して持続した（図 2.7.3.3-7）。治療期間中のいずれの時点においても、メポリズマブ群でプラセボ群との統計学的な有意差が認められた（いずれも p<0.001）。これらの結果は、MEA115588 試験のメポリズマブ 100 mg SC 群で認められた好酸球数減少と一致していた。

プラセボ群の血中好酸球数はベースラインからやや増加した。この増加は OCS を減量したことによるものであると考えられた。



Data Source: MEA115575 CSR Figure 6.15
Note: Vertical bars represent 95% CIs.
Note: Where a result of zero was recorded, a small value (i.e., minimum of all nonmissing results/2) was added prior to log transformation.

図 2.7.3.3-7　　血中好酸球数（GI/L）のベースラインとの比
（MEA115575 試験、ITT 集団）

2.7.3.3.2.5.3.　　OLE 試験：MEA115661 及び MEA115666 試験

先行試験でプラセボが投与されていた被験者の Week 4 の血中好酸球数に本試験のベースラインからの減少が認められ、その減少は Week 52 まで持続した。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（表 2.7.3.3-32）。

表 2.7.3.3-32　　血中好酸球数（GI/L）の要約（MEA115661 試験、AT 集団）

Time Point	Mepolizumab 100 mg SC N=651	
	Previously Mepolizumab N=414	Previously Placebo N=237
Baseline, n	400	230
Geometric Mean (SD Logs)	0.05 (0.914)	0.28 (0.926)
Median (Min, Max)	0.05 (0.0, 0.9)	0.32 (0.0, 1.9)
Week 4, n	399	228
Geometric Mean (SD Logs)	0.05 (0.948)	0.06 (0.886)
Median (Min, Max)	0.05 (0.0, 1.2)	0.07 (0.0, 1.0)
Week 16, n	383	216
Geometric Mean (SD Logs)	0.05 (0.864)	0.05 (0.904)
Median (Min, Max)	0.06 (0.0, 1.1)	0.06 (0.0, 0.4)
Week 28, n	378	224
Geometric Mean (SD Logs)	0.05 (0.941)	0.05 (0.871)
Median (Min, Max)	0.05 (0.0, 0.7)	0.05 (0.0, 0.4)
Week 52, n	373	217
Geometric Mean (SD Logs)	0.05 (0.909)	0.05 (0.979)
Median (Min, Max)	0.05 (0.0, 0.9)	0.05 (0.0, 0.6)
Follow-up, n	200	148
Geometric Mean (SD Logs)	0.16 (1.141)	0.16 (1.117)
Median (Min, Max)	0.18 (0.0, 1.2)	0.17 (0.0, 1.9)

Data Source: MEA115661 CSR Table 6.09
Note: Previous treatment relates to the treatment administered within the previous study of MEA115575/MEA115588.
Note: Where a result of zero was recorded, a small value (i.e., minimum of all non-missing results/2) was added prior to log transformation.
The unit of GI/L is equivalent to 10^9/L.

MEA115661 及び MEA115666 試験では、これらの試験の実施中に治験薬製剤の切替え（MDP1 から MDP2 に切替え）を実施したことから、血中好酸球数に及ぼす影響の有無を検討するために、それぞれの試験の中間解析のデータカットオフ日（[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てメタアナリシスを実施した。MDP1 投与の最終測定時と MDP2 投与の初回測定時の比較において、血中好酸球数の幾何平均値に変化は認められず（メタアナリシスの幾何平均比は 1.01）（表 2.7.3.3-33）、これらの 2 種類の製剤が血中好酸球数に及ぼす影響は同等であることが示された。

表 2.7.3.3-33　　MDP1 投与の最終測定時と MDP2 投与の初回測定時の血中好酸球数（GI/L）（MEA115661 試験、MEA115666 試験及びメタアナリシス、AT 集団）

	MEA115666 N=347	MEA115661 N=651	MEA115666+ MEA115661 N=998
Last MDP1 Measurement			
n	241	290	531
Geometric Mean	0.05	0.06	0.05
SD logs for mean	0.954	0.867	0.909
First MDP2 Measurement			
n	241	290	531
Geometric Mean	0.05	0.06	0.05
SD logs for mean	0.981	0.922	0.952
Ratio First MDP2/Last MDP1 Measurement			
n	241	290	531
Geometric Mean	0.99	1.02	1.01
SD logs for mean	0.893	0.979	0.941

Data Source: ISE Table 3.054
Abbreviations: MDP1=Mepolizumab Drug Product 1 (reconstituted from the 250 mg/vial strength); MDP2=Mepolizumab Drug Product 2 (reconstituted from the 100 mg/vial strength)
Note: Only those subjects that had a blood eosinophil sample collected from both drug product periods were summarized. MDP1 period ended and MDP2 period began when the subject received their first administration of MDP2.
Note: Data were log transformed prior to analysis. Where a result of zero was recorded, a small value (i.e., minimum all non-missing result/2) was added prior to log transformation.

2.7.3.3.3.　部分集団における結果の比較

サブグループ解析として、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、ベースラインの血中好酸球数及び体重のサブグループについて、メタアナリシスのデータを用いて解析を実施した。各サブグループの被験者数を表 2.7.3.3-34 に要約する。

また、日本人サブグループについて、MEA115588 試験の有効性の結果を用いて検討した。また、MEA115588 試験の OLE 試験である MEA115661 試験の結果も用いた（2.7.3.3.3.2.）。

表 2.7.3.3-34　各サブグループの被験者数（メタアナリシス、ITT 集団）

	Placebo N=346	Mepolizumab 100 mg SC N=194	Mepolizumab 75 mg IV N=344	Mepolizumab 75 mg IV/ 100 mg SC[3] N=538	Mepolizumab All Doses[4] N=846	Total N=1192
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
MEA112997+MEA115588						
Gender						
n	346	194	344	538	846	1192
Female	204 (59)	116 (60)	209 (61)	325 (60)	511 (60)	715 (60)
Male	142 (41)	78 (40)	135 (39)	213 (40)	335 (40)	477 (40)
Age						
n	346	194	344	538	846	1192
12-17 years old	9 (3)	7 (4)	9 (3)	16 (3)	17 (2)	26 (2)
18-64 years old	306 (88)	157 (81)	302 (88)	459 (85)	755 (89)	1061 (89)
≥65 years old	31 (9)	30 (15)	33 (10)	63 (12)	74 (9)	105 (9)
Race Category						
n	346	194	344	538	846	1192
African American/African Heritage	9 (3)	7 (4)	11 (3)	18 (3)	30 (4)	39 (3)
White	288 (83)	152 (78)	288 (84)	440 (82)	716 (85)	1004 (84)
Asian	47 (14)	34 (18)	43 (13)	77 (14)	94 (11)	141 (12)
Other	2 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	6 (<1)	8 (<1)
Region						
n	346	194	344	538	846	1192
United States	43 (12)	22 (11)	41 (12)	63 (12)	102 (12)	145 (12)
European Union[1]	162 (47)	91 (47)	158 (46)	249 (46)	388 (46)	550 (46)
Rest of World[2]	141 (41)	81 (42)	145 (42)	226 (42)	356 (42)	497 (42)
Baseline Blood Eosinophils						
n	346	194	344	538	846	1192
<0.15 GI/L	66 (19)	39 (20)	84 (24)	123 (23)	199 (24)	265 (22)
0.15 to <0.30 GI/L	86 (25)	53 (27)	86 (25)	139 (26)	224 (26)	310 (26)
0.30 to <0.50 GI/L	76 (22)	34 (18)	75 (22)	109 (20)	180 (21)	256 (21)
≥0.50 GI/L	116 (34)	66 (34)	96 (28)	162 (30)	238 (28)	354 (30)
Missing	2 (<1)	2 (1)	3 (<1)	5 (<1)	5 (<1)	7 (<1)
Weight						
n	346	194	344	538	846	1192
≤60 kg	57 (16)	41 (21)	65 (19)	106 (20)	149 (18)	206 (17)
>60 to ≤75 kg	119 (34)	67 (35)	97 (28)	164 (30)	249 (29)	368 (31)
>75 to ≤90 kg	97 (28)	55 (28)	115 (33)	170 (32)	261 (31)	358 (30)
>90 kg	73 (21)	31 (16)	67 (19)	98 (18)	187 (22)	260 (22)

Data Source: ISE Table 3.005

1. European Union includes Belgium, France, Germany, Italy, Poland, Romania, Spain, and UK.
2. Rest of World includes Argentina, Australia, Canada, Chile, Japan, Korea, Mexico, Russia, and Ukraine.
3. Only MEA115588 includes 100 mg SC dose.
4. Includes 75, 250, and 750 mg IV and 100 mg SC

2.7.3.3.3.1. サブグループ別の臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度

2.7.3.3.3.1.1. 性別

喘息増悪評価試験（MEA112997 及び MEA115588 試験）において、性別にかかわらず、メポリズマブ 100 mg SC 群又はメポリズマブ 75 mg IV 群ではプラセボ投与群と比較して、臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度が減少した（表 2.7.3.3-35）。プラセボ群に対するメポリズマブ群の臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度の減少は、男性被験者（メポリズマブ 100 mg SC／メポリズマブ 75 mg IV 群で 58%）の方が女性被験者（45%）より高い傾向が認められた。この結果は、MEA115588 試験のメポリズマブ 100 mg SC 群の結果と一貫性がみられた。

表 2.7.3.3-35 臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度のサブグループ解析（性別）（メタアナリシス、ITT 集団）

	Placebo N=346	Mepolizumab 75 mg IV/100 mg SC[2] N=538	Mepolizumab All Doses[3] N=846
MEA112997+MEA115588			
Female			
n	204	325	511
Exacerbation rate/year	1.99	1.10	1.14
Comparison vs. placebo[1]			
Rate ratio (mepolizumab/placebo)	-	0.55	0.57
(95% CI)	-	(0.44, 0.70)	(0.47, 0.71)
Male			
n	142	213	335
Exacerbation rate/year	1.76	0.74	0.80
Comparison vs. placebo[1]			
Rate ratio (mepolizumab/placebo)	-	0.42	0.45
(95% CI)	-	(0.30, 0.58)	(0.33, 0.60)

Data Source: ISE Table 3.023

1. Analysis performed using a negative binomial regression model with covariates of treatment group, baseline maintenance OCS therapy (OCS vs. no OCS), region, exacerbations in the year prior to the study (as an ordinal variable), baseline % predicted FEV1, and study, with logarithm of time on treatment as an offset variable. Estimates based on weighting applied to each level of class variable determined from observed proportions. Region was as defined for the meta-analysis.
2. Only MEA115588 includes 100 mg SC dose.
3. Includes 75, 250, and 750 mg IV and 100 mg SC

2.7.3.3.3.1.2.　年齢別

喘息増悪評価試験（MEA112997 及び MEA115588 試験）において、65 歳未満の被験者と 65 歳以上の被験者について解析した結果、いずれの年齢層においても、メポリズマブ 100 mg SC 群又は 75 mg IV 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減少した（表 2.7.3.3-36）。この結果は、MEA115588 試験のメポリズマブ 100 mg SC 群の結果と一貫性がみられた。

表 2.7.3.3-36　臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度のサブグループ解析（年齢別）（メタアナリシス、ITT 集団）

	Placebo N=346	Mepolizumab 75 mg IV/100 mg SC[2] N=538	Mepolizumab All Doses[3] N=846
MEA112997+MEA115588			
<65 years old			
n	315	475	772
Exacerbation rate/year	1.87	1.02	1.03
Comparison vs. placebo[1]			
Rate ratio (mepolizumab/placebo)	-	0.54	0.55
(95% CI)	-	(0.47, 0.63)	(0.49, 0.62)
≥65 years old			
n	31	63	74
Exacerbation rate/year	2.14	0.52	0.61
Comparison vs. placebo[1]			
Rate ratio (mepolizumab/placebo)	-	0.24	0.28
(95% CI)	-	(0.15, 0.40)	(0.18, 0.44)

Data Source: ISE Table 3.021
1. Analysis performed using a negative binomial regression model with covariates of treatment group, baseline maintenance OCS therapy (OCS vs. no OCS), region, exacerbations in the year prior to the study (as an ordinal variable), baseline % predicted FEV1, and study, with logarithm of time on treatment as an offset variable. Estimates based on weighting applied to each level of class variable determined from observed proportions. Region was as defined for the meta-analysis.
2. Only MEA115588 includes 100 mg SC dose.
3. Includes 75, 250, and 750 mg IV and 100 mg SC

喘息増悪評価試験（MEA112997 及び MEA115588 試験）では、12～17 歳の被験者は合計 26 例と少数であった（表 2.7.3.3-34）。いずれの試験でも 12～17 歳の被験者は組入れ可能であったが、MEA112997 試験で組み入れられた 12～17 歳の被験者は 1 例のみであった（本被験者はその後 MEA112997 試験を中止し、OLE 試験である MEA115666 試験には参加しなかった）。MEA115588 試験から得られた 12～17 歳の被験者の有効性に関するデータは、25 例（プラセボ群 9 例、メポリズマブ 75 mg IV 群 9 例、メポリズマブ 100 mg SC 群 7 例）から得られた。臨床的に重要な喘息増悪は、プラセボ群では 9 例中 3 例（33%）に、メポリズマブ 100 mg SC／メポリズマブ 75 mg IV 群では 16 例中 3 例（19%）に発現した。

2.7.3.3.3.1.3.　人種別

喘息増悪評価試験（MEA112997 及び MEA115588 試験）では、いずれの人種においても、臨床的に重要な喘息増悪の発現例数はプラセボ投与群と比較してメポリズマブ群で少なかった。喘息増悪評価試験に組み入れられたアフリカ系アメリカ／アフリカ人の被験者数は 39 例（3%）であり、そのうち 37 例は米国で組み入れられた被験者で、喘息増悪評価試験において米国で登録された被験者総数の約 26%（37/145 例）に相当した。

人種別のサブグループ解析では、アフリカ系アメリカ／アフリカ人、アジア人及びその他の人種のカテゴリーを統合して「その他（白人以外）」のカテゴリーとして解析を実施した。白人及び「その他（白人以外）」のいずれの人種層においても、メポリズマブ 100 mg SC 群又は 75 mg IV 群の方が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減少した（表 2.7.3.3-37）。年換算の喘息増悪の発現頻度の減少は、メポリズマブの 2 群間で同程度であった。

表 2.7.3.3-37　臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度のサブグループ解析（人種別）（メタアナリシス、ITT 集団）

	Placebo N=346	Mepolizumab 75 mg IV/100 mg SC[2] N=538	Mepolizumab All Doses[3] N=846
MEA112997+MEA115588			
White			
n	288	440	716
Exacerbation rate/year	1.73	0.95	0.95
Comparison vs. placebo[1]			
Rate ratio (mepolizumab/placebo)	-	0.55	0.55
(95% CI)	-	(0.44, 0.68)	(0.46, 0.66)
Other			
n	58	98	130
Exacerbation rate/year	2.84	1.13	1.30
Comparison vs. placebo[1]			
Rate ratio (mepolizumab/placebo)	-	0.40	0.45
(95% CI)	-	(0.25, 0.62)	(0.30, 0.68)

Data Source: ISE Table 3.025

1. Analysis performed using a negative binomial regression model with covariates of treatment group, baseline maintenance OCS therapy (OCS vs. no OCS), region, exacerbations in the year prior to the study (as an ordinal variable), baseline % predicted FEV1, and study, with logarithm of time on treatment as an offset variable. Estimates based on weighting applied to each level of class variable determined from observed proportions. Region was as defined for the meta-analysis.
2. Only MEA115588 includes 100 mg SC dose.
3. Includes 75, 250, and 750 mg IV and 100 mg SC

2.7.3.3.3.1.4. 地域別

喘息増悪評価試験（MEA112997 及び MEA115588 試験）のいずれの地域でも、メポリズマブ 100 mg SC 群又は 75 mg IV 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減少した（表 2.7.3.3-38）。この結果は、MEA115588 試験のメポリズマブ 100 mg SC 群の結果と一貫性がみられた。

表 2.7.3.3-38 臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度のサブグループ解析（地域別）（メタアナリシス、ITT 集団）

	Placebo N=346	Mepolizumab 75 mg IV/100 mg SC[4] N=538	Mepolizumab All Doses[5] N=846
MEA112997+MEA115588			
United States			
n	43	63	102
Exacerbation rate/year	2.54	0.78	1.16
Comparison vs. placebo[1]			
Rate ratio (mepolizumab/placebo)	-	0.31	0.46
(95% CI)	-	(0.18, 0.51)	(0.30, 0.69)
European Union[2]			
n	162	249	388
Exacerbation rate/year	1.77	1.02	0.93
Comparison vs. placebo[1]			
Rate ratio (mepolizumab/placebo)	-	0.57	0.52
(95% CI)	-	(0.43, 0.76)	(0.41, 0.67)
Rest of World[3]			
n	141	226	356
Exacerbation rate/year	1.86	0.95	1.05
Comparison vs. placebo[1]			
Rate ratio (mepolizumab/placebo)	-	0.51	0.55
(95% CI)	-	(0.38, 0.69)	(0.42, 0.73)

Data Source: ISE Table 3.027

1. Analysis performed using a negative binomial regression model with covariates of treatment group, baseline maintenance OCS therapy (OCS vs. no OCS), exacerbations in the year prior to the study (as an ordinal variable), baseline % predicted FEV1, and study, with logarithm of time on treatment as an offset variable. Estimates based on weighting applied to each level of class variable determined from observed proportions.
2. European Union includes Belgium, France, Germany, Italy, Poland, Romania, Spain, and UK.
3. Rest of World includes Argentina, Australia, Canada, Chile, Japan, Korea, Mexico, Russia, and Ukraine.
4. Only MEA115588 includes 100 mg SC dose.
5. Includes 75, 250, and 750 mg IV and 100 mg SC

2.7.3.3.3.1.5. ベースラインの血中好酸球数別

喘息増悪評価試験（MEA112997 及び MEA115588 試験）において、ベースラインの血中好酸球数にかかわらず、メポリズマブ 100 mg SC 群又は 75 mg IV 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減少した（表 2.7.3.3-39）。プラセボ群に対するメポリズマブ 100 mg SC／メポリズマブ 75 mg IV 群の臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度の減少は、ベースラインの血中好酸球数が 150/μL 未満の被験者（33%）、150/μL 以上 300/μL 未満の被験者（28%）又は 300/μL 以上 500/μL 未満の被験者（38%）と比較して、500/μL 以上の被験者（73%）で高かった。なお、MEA115588 試験でベースラインの好酸球数が 150/μL 未満であった被験者では過去 1 年間の好酸球数が 300/μL 以上であった。ベース

ラインの好酸球数が 150/μL 未満の被験者層においても、試験開始前 12 ヵ月間の血中好酸球数が 300/μL 以上であった場合には、臨床効果が認められた。

表 2.7.3.3-39　臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度のサブグループ解析（ベースラインの血中好酸球数別）（メタアナリシス、ITT 集団）

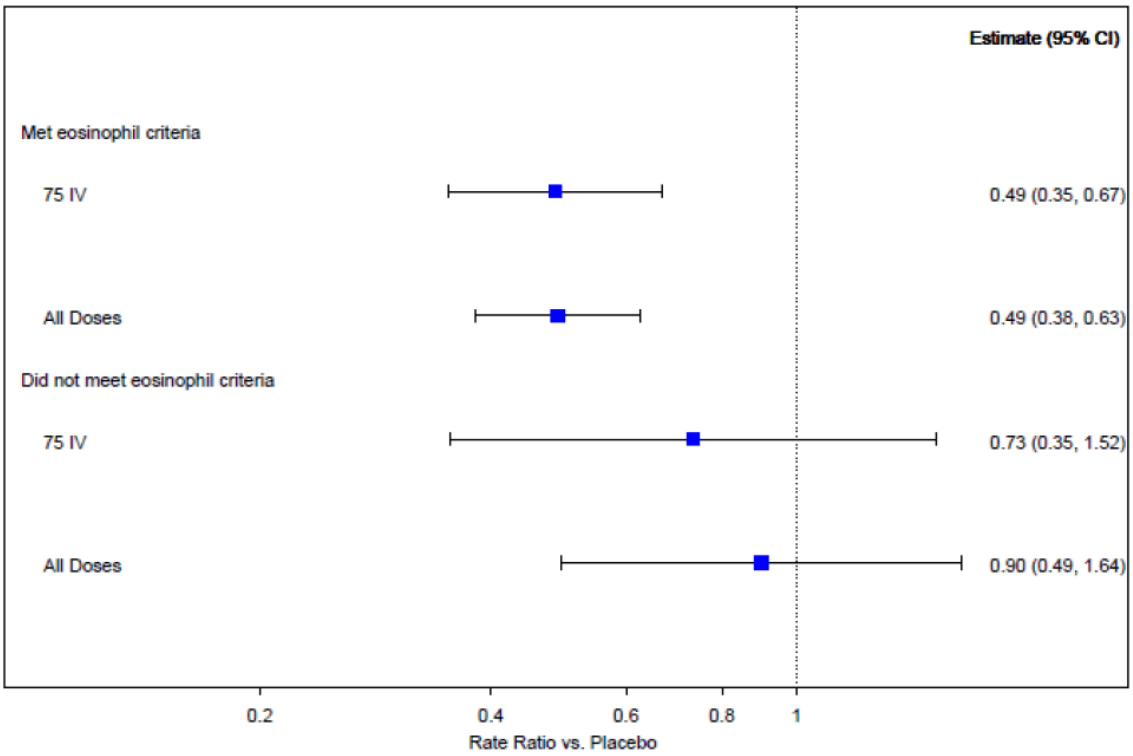
	Placebo N=346	Mepolizumab 75 mg IV/100 mg SC[2] N=538	Mepolizumab All Doses[3] N=846
MEA112997+MEA115588			
<150 cells/μL			
n	66	123	199
Exacerbation rate/year	1.73	1.16	1.28
Comparison vs. placebo[1]			
Rate ratio (mepolizumab/placebo)	-	0.67	0.74
(95% CI)	-	(0.46, 0.98)	(0.52, 1.04)
150 to <300 cells/μL			
n	86	139	224
Exacerbation rate/year	1.41	1.01	0.95
Comparison vs. placebo[1]			
Rate ratio (mepolizumab/placebo)	-	0.72	0.67
(95% CI)	-	(0.47, 1.10)	(0.45, 1.01)
300 to <500 cells/μL			
n	76	109	180
Exacerbation rate/year	1.64	1.02	1.06
Comparison vs. placebo[1]			
Rate ratio (mepolizumab/placebo)	-	0.62	0.64
(95% CI)	-	(0.41, 0.93)	(0.45, 0.92)
≥500 cells/μL			
n	116	162	238
Exacerbation rate/year	2.49	0.67	0.75
Comparison vs. placebo[1]			
Rate ratio (mepolizumab/placebo)	-	0.27	0.30
(95% CI)	-	(0.19, 0.37)	(0.23, 0.40)

Data Source: ISE Table 3.029
1. Analysis performed using a negative binomial regression model with covariates of treatment group, baseline maintenance OCS therapy (OCS vs. no OCS), region, exacerbations in the year prior to the study (as an ordinal variable), baseline % predicted FEV1, and study, with logarithm of time on treatment as an offset variable. Estimates based on weighting applied to each level of class variable determined from observed proportions. Region was as defined for the meta-analysis.
2. Only MEA115588 includes 100 mg SC dose.
3. Includes 75, 250, and 750 mg IV and 100 mg SC

2.7.3.1.3.1.で述べたように、MEA112997 試験と MEA115588 試験では組入れ基準として用いた好酸球性疾患の患者集団の定義が異なっていた。MEA115588 試験では、好酸球数に関する組入れ基準として血中好酸球数の閾値を用いたが、MEA112997 試験では、血中好酸球数増加、喀痰中の好酸球数、FeNO 又はステロイド薬減量に対する感受性のうちの一つ以上により好酸球性である可能性が高い気道炎症をスクリーニング時又は過去 1 年以内に有していることと規定していた。

Post-hoc 解析として、MEA115588 試験で用いられ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 MEA112997 試験にも適用して、MEA112997 試験の喘息増悪の発現頻度について解析を実施した。ただし、ベースラインの血中好酸球数がちょうど

150/μL であった被験者について、本 Post-hoc 解析ではベースラインの好酸球の基準を満たしていると分類されたが、MEA112997 試験の解析では 150/μL 以下のカテゴリーに分類されたため、喘息増悪の発現頻度に若干の差が生じることとなった。本 Post-hoc 解析では、MEA112997 試験のメポリズマブ投与群（全用量）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、MEA115588 試験で定義されたベースラインの好酸球数の基準を満たす被験者集団（51%）では、好酸球数の基準を満たさなかった被験者集団（10%）と比較して高かった（図 2.7.3.3-8 及び表 2.7.3.3-40）。



Data Source: ISE Figure 3.019
Note: Horizontal bars represent 95% confidence intervals.
Note: Subjects with a baseline blood eosinophil count of ≥150 cells/μL or an elevated peripheral blood eosinophil count of ≥300/μL at screening or in the 12 months prior to screening are included in the “met eosinophil criteria” group. All others are included in the “did not meet eosinophil criteria” group.

図 2.7.3.3-8　MEA112997 試験における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（MEA115588 試験のベースラインの血中好酸球数の基準との合致別）（MEA112997 試験、ITT 集団）

表 2.7.3.3-40　MEA112997 試験における臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度の Post-hoc 解析（MEA115588 試験のベースラインの血中好酸球数の基準との合致別）（MEA112997 試験、ITT 集団）

	Placebo N=155	Mepolizumab 75 mg IV N=153	Mepolizumab All Doses[2] N=461
MEA112997			
Met Eosinophil Criteria			
n	137	126	385
Exacerbation rate/year	2.42	1.18	1.18
Comparison vs. placebo[1]			
Rate ratio (mepolizumab/placebo)	-	0.49	0.49
(95% CI)	-	(0.35, 0.67)	(0.38, 0.63)
Did Not Meet Eosinophil Criteria			
n	18	27	76
Exacerbation rate/year	2.07	1.52	1.82
Comparison vs. placebo[1]			
Rate ratio (mepolizumab/placebo)	-	0.73	0.90
(95% CI)	-	(0.35, 1.52)	(0.49, 1.64)

Data Source: ISE Table 3.067

Note: Subjects with a baseline blood eosinophil count of ≥150 cells/μL or an elevated peripheral blood eosinophil count of ≥300 cells/μL at screening or in the 12 months prior to screening are included in the "met eosinophil criteria" group. All others are included in the "did not meet eosinophil criteria" group.

1. Analysis performed using a negative binomial regression model with covariates of treatment group, baseline maintenance OCS therapy (OCS vs. no OCS), region (as defined in study), exacerbations in the year prior to the study (as an ordinal variable), and baseline % predicted FEV1, with logarithm of time on treatment as an offset variable.

2. Includes 75, 250, and 750 mg IV and 100 mg SC

この結果から、MEA112997 試験でベースラインの血中好酸球数が 150/μL 未満であり、過去 1 年間に 300/μL 以上の既往歴がない被験者ではベネフィットが小さくなることが示され、MEA115588 試験で血中好酸球数の基準を設定する根拠となった。血中好酸球数に関するサブグループ解析の結果は、MEA115588 試験のメポリズマブ 100 mg SC 群の結果と一貫性がみられた。

2.7.3.3.3.1.6. 体重別

喘息増悪評価試験（MEA112997 及び MEA115588 試験）において、スクリーニング時の体重にかかわらず、メポリズマブ 100 mg SC 群又は 75 mg IV 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減少した（表 2.7.3.3-41）。いずれの体重層においても、臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度に顕著な差は認められなかった。この結果は、MEA115588 試験のメポリズマブ 100 mg SC 群の結果と一貫性がみられた。

表 2.7.3.3-41 臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度のサブグループ解析（スクリーニング時の体重別）（メタアナリシス、ITT 集団）

	Placebo N=346	Mepolizumab 75 mg IV/100 mg SC[2] N=538	Mepolizumab All Doses[3] N=846
MEA112997+MEA115588			
≤60 kg			
n	57	106	149
Exacerbation rate/year	2.07	1.14	1.00
Comparison vs. placebo[1]			
Rate ratio (mepolizumab/placebo)	-	0.55	0.48
(95% CI)	-	(0.35, 0.86)	(0.31, 0.72)
>60 to ≤75 kg			
n	119	164	249
Exacerbation rate/year	1.73	0.76	1.00
Comparison vs. placebo[1]			
Rate ratio (mepolizumab/placebo)	-	0.44	0.57
(95% CI)	-	(0.31, 0.62)	(0.42, 0.78)
>75 to ≤90 kg			
n	97	170	261
Exacerbation rate/year	1.68	1.00	0.90
Comparison vs. placebo[1]			
Rate ratio (mepolizumab/placebo)	-	0.60	0.54
(95% CI)	-	(0.42, 0.84)	(0.39, 0.73)
>90 kg			
n	73	98	187
Exacerbation rate/year	2.15	0.94	1.11
Comparison vs. placebo[1]			
Rate ratio (mepolizumab/placebo)	-	0.44	0.51
(95% CI)	-	(0.29, 0.68)	(0.36, 0.73)

Data Source: ISE Table 3.064

1. Analysis performed using a negative binomial regression model with covariates of treatment group, baseline maintenance OCS therapy (OCS vs. no OCS), region, exacerbations in the year prior to the study (as an ordinal variable), baseline % predicted FEV1, and study, with logarithm of time on treatment as an offset variable. Estimates based on weighting applied to each level of class variable determined from observed proportions. Region was as defined for the meta-analysis.
2. Only MEA115588 includes 100 mg SC dose.
3. Includes 75, 250, and 750 mg IV and 100 mg SC

2.7.3.3.3.2. 日本人サブグループにおける有効性の結果

重症喘息患者を対象としたメポリズマブの有効性について、日本人の被験者集団の結果と日本人以外の被験者集団及び全被験者集団の結果の比較を行い、民族差について検討した（Ethnic Sensitivity Assessment：ESA）。

本項では、日本の被験者集団を「日本人（Japan）」とし、その他の地域の被験者集団を「日本人以外（Not Japan）」とした。また、全体（全被験者）集団を「全被験者集団（Overall）」と表記することとした。

2.7.3.3.3.2.1.　ESA 解析に用いた臨床試験

日本人の重症喘息患者におけるメポリズマブの有効性及び安全性に関する情報は、国際共同試験である MEA115588 試験及びその OLE 試験である MEA115661 試験から収集した。

ESA 有効性解析に含まれた有効性評価項目を表 2.7.3.3-42 に示す。

表 2.7.3.3-42　ESA 有効性解析に含まれた有効性評価項目

評価項目	MEA115588 試験	MEA115561 試験
喘息増悪		
臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度	○	○
入院又は救急外来の受診を必要とする臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度	○	-
入院を必要とする臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度	○	-
肺機能		
FEV1	○	○
朝の PEF	○	-
血中好酸球数	○	○
ヘルスアウトカムズ		
SGRQ	○	-
ACQ-5	○	○
医師／被験者による治療応答に関する総合評価	○	-

2.7.3.3.3.2.2.　被験者集団、被験者の内訳、並びに人口統計学的特性及び他の基準値の特性

2.7.3.3.3.2.2.1.　MEA115588 試験

2.7.3.3.3.2.2.1.1.　被験者数

MEA115588 試験の日本人、日本人以外及び全被験者集団の被験者数を表 2.7.3.3-43 に示す。

無作為化された日本人の被験者数は 50 例（プラセボ群 16 例、メポリズマブ 75 mg IV 群 17 例及びメポリズマブ 100 mg SC 群 17 例）で、全被験者集団の 9%であった。

表 2.7.3.3-43 被験者数（MEA115588 試験、日本人、日本人以外及び全被験者集団）

	Population	Placebo	Mepolizumab 75 mg IV	Mepolizumab 100 mg SC	Total
Japan	All Subjects Enrolled	-	-	-	75
	Randomised[1]	16	17	17	50
	Modified Intent-to-Treat (ITT)	16	17	17	50
	Per Protocol (PP)	15 (94)	17 (100)	16 (94)	48 (96)
	Completed Trial				
	Entered MEA115661	15 (94)	14 (82)	14 (82)	43 (86)
	Did Not Enter MEA115661	0	0	1 (6)	1 (2)
	Withdrew From Trial	1 (6)	3 (18)	2 (12)	6 (12)
Not Japan	All Subjects Enrolled	-	-	-	727
	Randomised[1]	177	176	177	530
	Modified Intent-to-Treat (ITT)	175	174	177	526
	Per Protocol (PP)	166 (95)	168 (97)	164 (93)	498 (95)
	Completed Trial				
	Entered MEA115661	160 (91)	157 (90)	162 (92)	479 (91)
	Did Not Enter MEA115661	4 (2)	4 (2)	8 (5)	16 (3)
	Withdrew From Trial	11 (6)	13 (7)	7 (4)	31 (6)
Overall	All Subjects Enrolled	-	-	-	802
	Randomised[1]	193	193	194	580
	Modified Intent-to-Treat (ITT)	191	191	194	576
	Per Protocol (PP)	181 (95)	185 (97)	180 (93)	546 (95)
	Completed Trial				
	Entered MEA115661	175 (92)	171 (90)	176 (91)	522 (91)
	Did Not Enter MEA115661	4 (2)	4 (2)	9 (5)	17 (3)
	Withdrew From Trial	12 (6)	16 (8)	9 (5)	37 (6)

Data Source: ESA MEA115588 Table 5.01, MEA115588 CSR Table 5.01
1. 4 subjects were randomised and withdrawn without receiving any treatment. 2 subjects (284, 5061) were randomised in error and 2 subjects (1113, 3576) were withdrawn due to issues in obtaining an IV line 1 placebo subject and 2 100 mg SC subjects entered MEA115661 though are labelled above as not entering
Note: Percentages are based on the number of subjects in the Modified Intent-to-Treat population in region.

2.7.3.3.3.2.2.1.2. 被験者の内訳

MEA115588 試験の日本人、日本人以外及び全被験者集団の被験者の内訳を表 2.7.3.3-44 に示す。

日本人では、プラセボ群及びメポリズマブ群の大部分の被験者（88%）が本試験を完了し、OLE 試験の MEA115661 試験に移行した。この傾向は、日本人以外及び全被験者集団のいずれにおいても同様であった。

試験を中止した日本人は 6 例であった［プラセボ群 1 例（6%）、メポリズマブ 75 mg IV 群 3 例（18%）、メポリズマブ 100 mg SC 群 2 例（12%）］。試験中止理由は、6 例すべてで同意の撤回であった。日本人以外、全被験者集団においても、同意の撤回が主な試験中止理由であった。

表 2.7.3.3-44　被験者の内訳（MEA115588 試験、日本人、日本人以外及び全被験者集団、Modified ITT 集団）

Status	Number (%) of Subjects											
	Japan				Not-Japan				Overall			
	PLA N=16	Mepo 75 mg IV N=17	Mepo 100 mg SC N=17	Total N=50	PLA N=175	Mepo 75 mg IV N=174	Mepo 100 mg SC N=177	Total N=526	PLA N=191	Mepo 75 mg IV N=191	Mepo 100 mg SC N=194	Total N=576
Completion Status												
Completed	15 (94)	14 (82)	15 (88)	44 (88)	164 (94)	161 (93)	170 (96)	495 (94)	179 (94)	175 (92)	185 (95)	539 (94)
Withdrawn	1 (6)	3 (18)	2 (12)	6 (12)	11 (6)	13 (7)	7 (4)	31 (6)	12 (6)	16 (8)	9 (5)	37 (6)
Entered OLE Study[1]	15 (94)	14 (82)	14 (82)	43 (86)	160 (91)	157 (90)	162 (92)	479 (91)	175 (92)	171 (90)	176 (91)	522 (91)
Primary Reason for Withdrawal[2]												
Withdrawal by subject	1 (6)	3 (18)	2 (12)	6 (12)	4 (2)	6 (3)	2 (1)	12 (2)	5 (3)	9 (5)	4 (2)	18 (3)
Adverse event[3]	0	0	0	0	4 (2)	0	1 (<1)	5 (<1)	4 (2)	0	1 (<1)	5 (<1)
Lack of efficacy	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (1)	4 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (1)	4 (<1)
Lost to follow-up	0	0	0	0	0	2 (1)	2 (1)	4 (<1)	0	2 (1)	2 (1)	4 (<1)
Protocol deviation	0	0	0	0	0	3 (2)	0	3 (<1)	0	3 (2)	0	3 (<1)
Physician decision	0	0	0	0	2 (1)	1 (<1)	0	3 (<1)	2 (1)	1 (<1)	0	3 (<1)

Data Source: MEA115588 CSR Table 5.01, Table 5.07 (Overall); ESA MEA115588 Table 5.01, Table 5.04 (Japan, Not-Japan)
PLA=placebo; Mepo=mepolizumab
1. Open Label Extension (OLE) Study MEA115661
2. Only one primary reason for withdrawal was recorded.
3. Subjects with an adverse event leading to permanent discontinuation of study drug or withdrawal from study.

2.7.3.3.3.2.2.1.3.　　人口統計学的特性

MEA115588 試験の日本人、日本人以外及び全被験者集団における人口統計学的特性を表 2.7.3.3-45 に示す。

日本人では、日本人以外及び全被験者集団と比較して、女性患者の割合が高い傾向が認められた。

また、日本人では、日本人以外及び全被験者集団と比較して、平均年齢がやや高かった。日本人の 12～17 歳及び 65 歳以上の被験者の割合はいずれも、日本人以外と比較してやや高かった。

日本人では、日本人以外及び全被験者集団と比較して、平均体重は軽く、平均身長は低く、平均 BMI は小さかった。

表 2.7.3.3-45 人口統計学的特性（MEA115588 試験、日本人、日本人以外及び全被験者集団、Modified ITT 集団）

Demographic Characteristics	Japan				Not-Japan				Overall			
	PLA N=16	Mepo 75 mg IV N=17	Mepo 100 mg SC N=17	Total N=50	PLA N=175	Mepo 75 mg IV N=174	Mepo 100 mg SC N=177	Total N=526	PLA N=191	Mepo 75 mg IV N=191	Mepo 100 mg SC N=194	Total N=576
Gender, n (%)												
Female	10 (63)	12 (71)	10 (59)	32 (64)	97 (55)	94 (54)	106 (60)	297 (56)	107 (56)	106 (55)	116 (60)	329 (57)
Male	6 (38)	5 (29)	7 (41)	18 (36)	78 (45)	80 (46)	71 (40)	229 (44)	84 (44)	85 (45)	78 (40)	247 (43)
Age (years)												
Mean (SD)	49.7 (17.21)	59.4 (13.56)	56.1 (20.01)	55.2 (17.26)	49.1 (14.01)	49.0 (13.77)	50.7 (13.90)	49.6 (13.89)	49.2 (14.26)	50.0 (14.03)	51.2 (14.55)	50.1 (14.28)
Age Group, n (%)												
12-17 years	2 (13)	0	2 (12)	4 (8)	7 (4)	9 (5)	5 (3)	21 (4)	9 (5)	9 (5)	7 (4)	25 (4)
18-29 years	0	0	0	0	11 (6)	5 (3)	9 (5)	25 (5)	11 (6)	5 (3)	9 (5)	25 (4)
30-49 years	5 (31)	4 (24)	4 (24)	13 (26)	67 (38)	64 (37)	61 (34)	192 (37)	72 (38)	68 (36)	65 (34)	205 (36)
50-64 years	6 (38)	7 (41)	5 (29)	18 (36)	67 (38)	78 (45)	78 (44)	223 (42)	73 (38)	85 (45)	83 (43)	241 (42)
≥65 years	3 (19)	6 (35)	6 (35)	15 (30)	23 (13)	18 (10)	24 (14)	65 (12)	26 (14)	24 (13)	30 (15)	80 (14)
Weight (kg)												
Mean (SD)	61.95 (12.053)	64.55 (15.720)	57.56 (7.019)	61.34 (12.244)	78.51 (18.399)	77.75 (17.103)	76.75 (18.460)	77.67 (17.982)	77.12 (18.511)	76.58 (17.359)	75.07 (18.559)	76.25 (18.143)
Height (cm)												
Mean (SD)	159.6 (7.97)	157.0 (9.62)	159.9 (10.01)	158.8 (9.17)	165.9 (9.58)	167.0 (9.31)	165.3 (10.13)	166.1 (9.69)	165.4 (9.60)	166.1 (9.74)	164.8 (10.21)	165.4 (9.85)
BMI (kg/m^2)												
Mean (SD)	24.29 (4.077)	26.01 (5.065)	22.60 (2.701)	24.30 (4.227)	28.39 (5.590)	27.85 (5.725)	28.08 (6.248)	28.10 (5.856)	28.04 (5.588)	27.68 (5.682)	27.60 (6.214)	27.77 (5.830)

Data Source: MEA115588 CSR Table 5.11 (Overall); ESA MEA115588 Table 5.07 (Japan, Not-Japan)
PLA=placebo; Mepo=mepolizumab

2.7.3.3.3.2.2.1.4.　　他の基準値の特性

喘息既往歴及びその他の疾患特性

MEA115588 試験の日本人、日本人以外及び全被験者集団における喘息既往歴及び血中好酸球数を含むその他の疾患特性を表 2.7.3.3-46 に示す。

日本人では、被験者の 80%で喘息の罹患期間が 10 年以上であり、被験者の 28%で罹患期間が 25 年以上であった。このプロファイルは、日本人以外及び全被験者集団においても同様であった。

本試験開始前に喘息のために挿管されていた日本人の被験者の割合は低く（メポリズマブ 75 mg IV 群、メポリズマブ 100 mg SC 群各 1 例）、日本人以外及び全被験者集団においても同様であった。

日本人の OCS 維持用量（1 日プレドニゾロン換算量の平均値）（4.8 mg/日）は、日本人以外（14.0 mg/日）及び全被験者集団（13.2 mg/日）と比較して低い傾向が認められた。

表 2.7.3.3-46　喘息既往歴及びその他の疾患特性（MEA115588 試験、日本人、日本人以外及び全被験者集団、Modified ITT 集団）

Asthma History and Baseline Disease Characteristics	Japan				Not-Japan				Overall			
	PLA N=16	Mepo 75 mg IV N=17	Mepo 100 mg SC N=17	Total N=50	PLA N=175	Mepo 75 mg IV N=174	Mepo 100 mg SC N=177	Total N=526	PLA N=191	Mepo 75 mg IV N=191	Mepo 100 mg SC N=194	Total N=576
Duration of Asthma (years)												
Mean (SD)	17.4 (11.88)	24.1 (17.09)	18.2 (12.02)	19.9 (13.97)	19.7 (14.85)	19.3 (13.67)	20.7 (12.98)	19.9 (13.84)	19.5 (14.61)	19.8 (14.02)	20.5 (12.89)	19.9 (13.84)
Median	15.0	22.0	16.0	16.0	16.0	16.5	19.0	17.0	16.0	17.0	18.5	17.0
Min, Max	1, 53	2, 66	3, 51	1, 66	1, 66	1, 56	1, 65	1, 66	1, 66	1, 66	1, 65	1, 66
Duration of Asthma, n (%)												
≥1 to <5 years	1 (6)	1 (6)	1 (6)	3 (6)	26 (15)	20 (11)	11 (6)	57 (11)	27 (14)	21 (11)	12 (6)	60 (10)
≥5 to <10 years	2 (13)	2 (12)	3 (18)	7 (14)	18 (10)	29 (17)	25 (14)	72 (14)	20 (10)	31 (16)	28 (14)	79 (14)
≥10 to <15 years	4 (25)	3 (18)	4 (24)	11 (22)	34 (19)	32 (18)	36 (20)	102 (19)	38 (20)	35 (18)	40 (21)	113 (20)
≥15 to <20 years	4 (25)	2 (12)	4 (24)	10 (20)	29 (17)	21 (12)	17 (10)	67 (13)	33 (17)	23 (12)	21 (11)	77 (13)
≥20 to <25 years	3 (19)	1 (6)	1 (6)	5 (10)	15 (9)	18 (10)	30 (17)	63 (12)	18 (9)	19 (10)	31 (16)	68 (12)
≥25 years	2 (13)	8 (47)	4 (24)	14 (28)	53 (30)	54 (31)	58 (33)	165 (31)	55 (29)	62 (32)	62 (32)	179 (31)
Blood Eosinophil Inclusion Criteria, n (%)												
≥300 cells/μL within 12 months prior to Screening	8 (50)	12 (71)	15 (88)	35 (70)	113 (65)	118 (68)	131 (74)	362 (69)	121 (63)	130 (68)	146 (75)	397 (69)
≥150 cells/μL at the Screening visit	14 (88)	15 (88)	15 (88)	44 (88)	153 (87)	140 (80)	140 (79)	433 (82)	167 (87)	155 (81)	155 (80)	477 (83)
Eosinophil Count at Baseline (cells/μL)												
n	16	17	17		173	171	175		189	188	192	
Median (Range)	470 (100-3000)	600 (<100-1600)	450 (100-2200)	NC	360 (<100-3600)	300 (<100-2700)	310 (<100-2300)	NC	360 (<100-3600)	320 (<100-2700)	320 (<100-2300)	NC
Geometric mean (Std. Logs)	360 (1154)	440 (1186)	470 (1086)	NC	310 (918)	270 (958)	280 (1038)	NC	320 (938)	280 (987)	290 (1050)	NC
Intubated for Asthma Prior to Study												
n (%)	0	1 (6)	1 (6)	2 (4)	3 (2)	9 (5)	7 (4)	19 (4)	3 (2)	10 (5)	8 (4)	21 (4)
Asthma Disease Characteristics (ATS Criteria)[1], 12 Months Prior to Screening, n (%)												
High Dose ICS	16 (100)	17 (100)	17 (100)	50 (100)	175 (100)	174 (100)	177 (100)	526 (100)	191 (100)	191 (100)	194 (100)	576 (100)
Persistent airway obstruction	16 (100)	17 (100)	17 (100)	50 (100)	175 (100)	174 (100)	176 (>99)	525 (>99)	191 (100)	191 (100)	193 (>99)	575 (>99)
Controller medication	16 (100)	16 (94)	17 (100)	49 (98)	150 (86)	147 (84)	153 (86)	450 (86)	166 (87)	163 (85)	170 (88)	499 (87)
SABA usage	3 (19)	5 (29)	4 (24)	12 (24)	112 (64)	111 (64)	114 (64)	337 (64)	115 (60)	116 (61)	118 (61)	349 (61)
Oral steroid bursts	9 (56)	7 (41)	11 (65)	27 (54)	78 (45)	85 (49)	90 (51)	253 (48)	87 (46)	92 (48)	101 (52)	280 (49)
Urgent care visits	5 (31)	3 (18)	5 (29)	13 (26)	84 (48)	84 (48)	90 (51)	258 (49)	89 (47)	87 (46)	95 (49)	271 (47)

Asthma History and Baseline Disease Characteristics	Japan				Not-Japan				Overall			
	PLA N=16	Mepo 75 mg IV N=17	Mepo 100 mg SC N=17	Total N=50	PLA N=175	Mepo 75 mg IV N=174	Mepo 100 mg SC N=177	Total N=526	PLA N=191	Mepo 75 mg IV N=191	Mepo 100 mg SC N=194	Total N=576
Continuous OCS	2 (13)	3 (18)	4 (24)	9 (18)	57 (33)	53 (30)	54 (31)	164 (31)	59 (31)	56 (29)	58 (30)	173 (30)
Prompt deterioration	3 (19)	0	1 (6)	4 (8)	30 (17)	29 (17)	27 (15)	86 (16)	33 (17)	29 (15)	28 (14)	90 (16)
Near fatal asthma event[2]	0	2 (12)	1 (6)	3 (6)	10 (6)	14 (8)	12 (7)	36 (7)	10 (5)	16 (8)	13 (7)	39 (7)
Baseline OCS Daily Use (Prednisolone Equivalent)[3], n (%)												
n	2	4	6	12	41	40	46	127	43	44	52	139
<7.5 mg/day	1 (50)	3 (75)	6 (100)	10 (83)	12 (29)	13 (33)	16 (35)	41 (32)	13 (30)	16 (36)	22 (42)	51 (37)
≥7.5 to <15 mg/day	1 (50)	0	0	1 (8)	16 (39)	15 (38)	13 (28)	44 (35)	17 (40)	15 (34)	13 (25)	45 (32)
≥15 to <30 mg/day	0	1 (25)	0	1 (8)	8 (20)	6 (15)	12 (26)	26 (20)	8 (19)	7 (16)	12 (23)	27 (19)
≥30 mg /day	0	0	0	0	5 (12)	6 (15)	5 (11)	16 (13)	5 (12)	6 (14)	5 (10)	16 (12)
Baseline OCS Daily Use (Prednisolone Equivalent)[3], (mg/day)												
n	2	4	6	12	41	40	46	127	43	44	52	139
Mean	6.7	5.9	3.5	4.8	15.5	12.6	13.8	14.0	15.1	12.0	12.6	13.2
(SD)	(2.35)	(6.29)	(1.20)	(3.73)	(15.15)	(9.36)	(11.22)	(12.09)	(14.90)	(9.27)	(11.05)	(11.89)
Median	6.7	3.8	4.0	4.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
Min, Max	5, 8	1, 15	2, 5	1, 15	5, 80	3, 40	2, 50	2, 80	5, 80	1, 40	2, 50	1, 80

Data Source: MEA115588 CSR Table 5.18, Table 6.73 (Overall), ESA MEA115588 Table 5.13, Table 6.64 (Japan, Not-Japan)

PLA: placebo, Mepo: mepolizumab, NC: Not calculated

Note: Elevated peripheral blood eosinophil count ≥150cells/μL at Visit 1 determined from laboratory data collected at this visit.

1. Subjects may have met more than one criterion. Asthma disease characteristics were self-reported.
2. As defined by subject/site.
3. Daily dose derived for subjects that indicated they were on regular maintenance OCS at baseline. Note 5 subjects have a missing dose at baseline.

血中好酸球数

MEA115588 試験では、血中好酸球数に関する組入れ基準として、2 種類の組入れ基準のうちのいずれかに合致することが規定されていた。日本人では、大部分の被験者が血中好酸球数に関する 2 種類の組入れ基準のいずれにも合致していた（スクリーニング前の 12 ヵ月以内に好酸球数が 300/μL 以上：70%、スクリーニング時の好酸球数が 150/μL 以上：88%）。この傾向は、日本人以外及び全被験者集団においても同様であった。

日本人のベースラインの好酸球数の中央値（450～600/μL）は、いずれの投与群においても、日本人以外（300～360/μL）及び全被験者集団（320～360/μL）と比較して、高い傾向がみられた。

喘息増悪の既往歴

MEA115588 試験の日本人、日本人以外及び全被験者集団における喘息増悪の既往歴を表 2.7.3.3-47 に示す。

日本人では、過去 1 年間の喘息増悪の回数の平均値は、日本人以外及び全被験者集団と比較して高い傾向が認められた。

MEA115588 試験では、スクリーニング前の 12 ヵ月以内に 2 回以上の喘息増悪を有する被験者を組み入れることとしていたが、喘息増悪が 2 回のみであった日本人の被験者の割合（26%）は、日本人以外（44%）及び全被験者集団（43%）と比較して低かった。

入院及び／又は救急外来の受診を必要とする喘息増悪の既往歴を有する被験者の割合は、日本人、日本人以外及び全被験者集団でおおむね同様であった。

表 2.7.3.3-47　喘息増悪の既往歴（MEA115588 試験、日本人、日本人以外及び全被験者集団、Modified ITT 集団）

Exacerbation History[1]	Japan				Not-Japan				Overall			
	PLA N=16	Mepo 75 mg IV N=17	Mepo 100 mg SC N=17	Total N=50	PLA N=175	Mepo 75 mg IV N=174	Mepo 100 mg SC N=177	Total N=526	PLA N=191	Mepo 75 mg IV N=191	Mepo 100 mg SC N=194	Total N=576
Exacerbations in Previous Year, (times)												
Mean (SD)	4.8 (3.62)	3.9 (3.06)	5.1 (4.21)	4.6 (3.63)	3.4 (2.64)	3.5 (2.11)	3.7 (2.54)	3.5 (2.44)	3.6 (2.75)	3.5 (2.20)	3.8 (2.74)	3.6 (2.58)
Median	3.0	3.0	4.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Min -Max	2, 13	2, 14	2, 19	2, 19	1, 19	2, 11	2, 21	1, 21	1, 19	2, 14	2, 21	1, 21
Total Exacerbations, n (%)												
1	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	1 (<1)
2	4 (25)	6 (35)	3 (18)	13 (26)	85 (49)	76 (44)	71 (40)	232 (44)	89 (47)	82 (43)	74 (38)	245 (43)
3	5 (31)	6 (35)	4 (24)	15 (30)	41 (23)	41 (24)	44 (25)	126 (24)	46 (24)	47 (25)	48 (25)	141 (24)
4	3 (19)	2 (12)	4 (24)	9 (18)	19 (11)	24 (14)	24 (14)	67 (13)	22 (12)	26 (14)	28 (14)	76 (13)
>4	4 (25)	3 (18)	6 (35)	13 (26)	29 (17)	33 (19)	38 (21)	100 (19)	33 (17)	36 (19)	44 (23)	113 (20)
Required Hospitalisation or ED Visit, n (%)												
0	10 (63)	14 (82)	11 (65)	35 (70)	117 (67)	116 (67)	118 (67)	351 (67)	127 (66)	130 (68)	129 (66)	386 (67)
1	1 (6)	2 (12)	1 (6)	4 (8)	29 (17)	28 (16)	28 (16)	85 (16)	30 (16)	30 (16)	29 (15)	89 (15)
2	1 (6)	0	2 (12)	3 (6)	18 (10)	17 (10)	15 (8)	50 (10)	19 (10)	17 (9)	17 (9)	53 (9)
3	0	0	2 (12)	2 (4)	4 (2)	8 (5)	6 (3)	18 (3)	4 (2)	8 (4)	8 (4)	20 (3)
4	1 (6)	0	1 (6)	2 (4)	1 (<1)	2 (1)	4 (2)	7 (1)	2 (1)	2 (1)	5 (3)	9 (2)
>4	3 (19)	1 (6)	0	4 (8)	6 (3)	3 (2)	6 (3)	15 (3)	9 (5)	4 (2)	6 (3)	19 (3)
Required Hospitalisation, n (%)												
0	11 (69)	15 (88)	12 (71)	38 (76)	145 (83)	135 (78)	149 (84)	429 (82)	156 (82)	150 (79)	161 (83)	467 (81)
1	2 (13)	2 (12)	0	4 (8)	16 (9)	27 (16)	16 (9)	59 (11)	18 (9)	29 (15)	16 (8)	63 (11)
2	0	0	2 (12)	2 (4)	7 (4)	10 (6)	8 (5)	25 (5)	7 (4)	10 (5)	10 (5)	27 (5)
3	1 (6)	0	2 (12)	3 (6)	4 (2)	2 (1)	3 (2)	9 (2)	5 (3)	2 (1)	5 (3)	12 (2)
4	0	0	1 (6)	1 (2)	1 (<1)	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
>4	2 (13)	0	0	2 (4)	2 (1)	0	1 (<1)	3 (<1)	4 (2)	0	1 (<1)	5 (<1)

Data Source: MEA115588 CSR Table 5.19 (Overall), ESA MEA115588 Table 5.16 (Japan, Not-Japan)
PLA: placebo, Mepo: mepolizumab, NSAIDs: Non-steroidal anti-inflammatory drugs
1. Reported in the 12 months prior to screening (Visit 1).
2. Other causes of exacerbations were not defined and collected within the eCRF.

肺機能

MEA115588 試験の日本人、日本人以外及び全被験者集団におけるスクリーニング時の肺機能検査結果を表 2.7.3.3-48 に示す。

日本人の FEV1（平均値）は、日本人以外及び全被験者集団と比較して低い傾向が認められた。一方、日本人の気管支拡張薬投与前の FEV1 予測値に対する割合は、日本人以外及び全被験者集団と比較して、高い傾向が認められた。日本人の FEV1（平均値）は、メポリズマブ群と比較してプラセボ群で高かった。

日本人における FEV1 の可逆性（%）の平均値は、日本人以外及び全被験者集団と比較して低い傾向が認められた。日本人では、メポリズマブ群と比較してプラセボ群で高い傾向が認められた。

表 2.7.3.3-48　スクリーニング時の肺機能検査（MEA115588 試験、日本人、日本人以外及び全被験者集団、Modified ITT 集団）

Lung Function Measures	Japan				Not-Japan				Overall			
	PLA N=16	Mepo 75 mg IV N=17	Mepo 100 mg SC N=17	Total N=50	PLA N=175	Mepo 75 mg IV N=174	Mepo 100 mg SC N=177	Total N=526	PLA N=191	Mepo 75 mg IV N=191	Mepo 100 mg SC N=194	Total N=576
Pre-Bronchodilator Measures												
FEV1 (mL), n	16	17	17	50	175	174	176	525	191	191	193	575
Mean (SD)	1538.8 (499.08)	1358.2 (579.06)	1441.2 (588.13)	1444.2 (551.52)	1743.5 (560.91)	1734.8 (618.80)	1654.4 (628.92)	1710.7 (603.83)	1726.3 (557.69)	1701.3 (623.26)	1635.6 (626.91)	1687.6 (603.71)
Min, Max	840, 2390	390, 2350	750, 2610	390, 2610	630, 3510	620, 3920	440, 3820	440, 3920	630, 3510	390, 3920	440, 3820	390, 3920
Percent Predicted FEV1 (%), n	16	17	17	50	175	174	176	525	191	191	193	575
Mean (SD)	62.4 (12.77)	62.7 (17.30)	64.7 (18.19)	63.3 (16.02)	57.4[1] (15.06)	55.4 (15.15)	55.2 (15.66)	56.0 (15.30)	57.8 (14.91)	56.1 (15.44)	56.1 (16.07)	56.7 (15.48)
Min, Max	42, 79	18, 80	25, 79	18, 80	20, 98	21, 81	15, 83	15, 98	20, 98	18, 81	15, 83	15, 98
Post-Bronchodilator Measures												
FEV1 (mL), n	15	17	17	49	174	173	174	521	189	190	191	570
Mean (SD)	1896.7 (615.86)	1608.2 (657.70)	1693.5 (744.85)	1726.1 (673.89)	2181.5 (630.03)	2184.7 (733.20)	2075.7 (727.38)	2147.2 (698.90)	2158.9 (632.04)	2133.1 (743.69)	2041.7 (735.09)	2111.0 (706.17)
Min, Max	1090, 2910	500, 2630	790, 2970	500, 2970	800, 3610	660, 4220	740, 4800	660, 4800	800, 3610	500, 4220	740, 4800	500, 4800
Percent Predicted FEV1 (%), n	15	17	17	49	174	173	174	521	189	190	191	570
Mean (SD)	76.9 (17.82)	75.0 (24.01)	75.9 (23.82)	75.9 (21.79)	71.9 (17.23)	70.0 (18.45)	69.3 (17.22)	70.4 (17.64)	72.3 (17.28)	70.5 (18.99)	69.9 (17.92)	70.9 (18.08)
Min, Max	41, 101	23, 125	26, 106	23, 125	31, 119	25, 121	28, 126	25, 126	31, 119	23, 125	26, 126	23, 126
FEV1 Reversibility (%), n	15	17	17	49	174	173	174	521	189	190	191	570
Mean (SD)	23.6 (19.05)	19.5 (15.11)	16.3 (12.13)	19.7 (15.49)	27.5 (20.40)	27.9 (20.99)	29.9 (27.28)	28.4 (23.09)	27.2 (20.28)	27.2 (20.64)	28.7 (26.55)	27.7 (22.66)
Min, Max	-3, 63	0, 61	0, 47	-3, 63	-1, 142	-3, 144	-21, 172	-21, 172	-3, 142	-3, 144	-21, 172	-21, 172
FEV1 Reversibility (mL), n	15	17	17	49	174	173	174	521	189	190	191	570
Mean (SD)	344.7 (253.77)	250.0 (172.19)	252.4 (208.37)	279.8 (212.22)	436.3 (268.45)	445.8 (292.68)	424.0 (311.41)	435.3 (290.95)	429.0 (267.82)	428.2 (289.15)	408.7 (307.18)	422.0 (288.21)
Min, Max	-40, 830	0, 640	0, 640	-40, 830	-10, 1460	-20, 2000	-300, 1810	-300, 2000	-40, 1460	-20, 2000	-300, 1810	-300, 2000

Data Source: MEA115588 CSR Table 5.22 (Overall), ESA MEA115588 Table 5.22 (Japan, Not-Japan)

PLA: placebo, Mepo: mepolizumab

1. One subject in Korea (Subject Number 2167 randomised to placebo) was incorrectly noted as being Hispanic/Latino. The Hispanic (Mexican American) equation from Hankinson [Hankinson, 1999] was used to calculate %predicted FEV1 in this Korean subject.

2.7.3.3.3.2.2.2.　MEA115661 試験

MEA115588 又は MEA115575 試験を完了した被験者は、延長試験である MEA115661 試験に移行することが可能であった。MEA115575 試験には日本人は対象被験者として含まれていなかったが、本 ESA 解析では、MEA115588 試験から移行した日本人以外の集団に加えて、MEA115575 試験から移行した 126 例（MEA115561 試験の 19%）が MEA115661 試験の日本人以外の集団に含まれた。

MEA115588 試験の日本人のうち、MEA115661 試験に移行した被験者数は 43 例（MEA115588 試験のプラセボ群 15 例、メポリズマブ 75 mg IV 群 14 例及びメポリズマブ 100 mg SC 群 14 例）であった（MEA115588 試験の日本人の 86%）。

全被験者集団では、651 例中 585 例（90%）が MEA115661 試験を完了し、66 例（10%）が中止した。日本人では、43 例中 42 例（98%）が試験を完了し、1 例（2%）が中止した。

MEA115588 試験の大部分の被験者が MEA115661 試験に移行したため、MEA115661 試験の日本人の人口統計学的特性及び他の基準値の特性は、MEA115588 試験と同様であった。

2.7.3.3.3.2.3.　有効性に関する ESA 解析結果

2.7.3.3.3.2.3.1.　MEA115588 試験

2.7.3.3.3.2.3.1.1.　喘息増悪

臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度

MEA115588 試験の日本人、日本人以外及び全被験者集団における臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度を表 2.7.3.3-49 に示す。

日本人では、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、プラセボ群と比較して喘息増悪の発現頻度が減少した（メポリズマブ 75 mg IV 群 90%、メポリズマブ 100 mg SC 群 62%）。

全被験者集団では、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、プラセボ群と比較して喘息増悪の発現頻度が減少し（メポリズマブ 75 mg IV 群 47%、メポリズマブ 100 mg SC 群 53%）、その減少はいずれの投与群においても統計学的に有意であった（いずれも $p<0.001$）。日本人の結果は、全体集団の結果とおおむね同様であった。また、日本人以外でも、全被験者集団と同様の結果が認められた（メポリズマブ 75 mg IV 群 40%、メポリズマブ 100 mg SC 群 50%、いずれも $p<0.001$）。

表 2.7.3.3-49 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).

入院又は救急外来の受診を必要とする臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度

MEA115588 試験の日本人、日本人以外及び全被験者集団における入院又は救急外来の受診を必要とする臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度を表 2.7.3.3-50 に示す。

日本人での入院又は救急外来の受診を必要とする臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度は、メポリズマブ 75 mg IV 群では報告されず、メポリズマブ 100 mg SC 群ではプラセボ群と比較して 73%減少した。

全被験者集団における入院又は救急外来の受診を必要とする臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度は、プラセボ群と比較してメポリズマブ 75 mg IV 群では 32%、メポリズマブ 100 mg SC 群では 61%減少し（それぞれ p=0.299、p=0.015）、日本人と全被験者集団でおおむね同様の傾向が示された。

表 2.7.3.3-50　　入院又は救急外来の受診を必要とする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 Exacerbation Requiring Hospitalisation or ED Visits	Placebo N=191	Mepolizumab 75 mg IV N=191	Mepolizumab 100 mg SC N=194
Japan			
n	16	17	17
Exacerbation Rate/Year	0.67	0.00	0.18
Comparison Mepolizumab vs. Placebo			
Rate Ratio (Mepolizumab/Placebo)	-	No Events	0.27
95% CI	-	-	0.06, 1.29
Unadjusted p-value	-	-	0.102
Not-Japan			
n	175	174	177
Exacerbation Rate/Year	0.18	0.20	0.10
Comparison Mepolizumab vs. Placebo			
Rate Ratio (Mepolizumab/Placebo)	-	1.08	0.56
95% CI	-	0.49, 2.36	0.24, 1.27
Unadjusted p-value	-	0.854	0.166
Overall			
n	191	191	194
Exacerbation Rate/Year	0.20	0.14	0.08
Comparison Mepolizumab vs. Placebo			
Rate Ratio (Mepolizumab/Placebo)	-	0.68	0.39
95% CI	-	0.33, 1.41	0.18, 0.83
Unadjusted p-value	-	0.299	0.015

Data Source: MEA115588 CSR Table 6.36 (Overall), ESA MEA115588 Table 6.13 (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.

入院を必要とする臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度

MEA115588 試験の日本人、日本人以外及び全被験者集団における入院を必要とする臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度を表 2.7.3.3-51 に示す。

日本人での入院を必要とする臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度は、メポリズマブ 75 mg IV 群では報告されず、メポリズマブ 100 mg SC 群ではプラセボ群と比較して 65%減少した。

全被験者集団における入院を必要とする臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度は、プラセボ群と比較してメポリズマブ 75 mg IV 群では 39%、メポリズマブ 100 mg SC 群では 69%減少し（それぞれ p=0.334、p=0.034）、日本人と全被験者集団でおおむね同様の傾向が示された。

表 2.7.3.3-51 入院を必要とする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 Exacerbation Requiring Hospitalisation	Placebo N=191	Mepolizumab 75 mg IV N=191	Mepolizumab 100 mg SC N=194
Japan			
n	16	17	17
Exacerbation Rate/Year	0.46	0.00	0.16
Comparison Mepolizumab vs. Placebo			
Rate Ratio (Mepolizumab/Placebo)	-	No Events	0.35
95% CI	-	-	0.07, 1.84
Unadjusted p-value	-	-	0.213
Not-Japan			
n	175	174	177
Exacerbation Rate/Year	0.08	0.08	0.03
Comparison Mepolizumab vs. Placebo			
Rate Ratio (Mepolizumab/Placebo)	-	1.01	0.40
95% CI	-	0.33, 3.04	0.11, 1.40
Unadjusted p-value	-	0.992	0.150
Overall			
n	191	191	194
Exacerbation Rate/Year	0.10	0.06	0.03
Comparison Mepolizumab vs. Placebo			
Rate Ratio (Mepolizumab/Placebo)	-	0.61	0.31
95% CI	-	0.23, 1.66	0.11, 0.91
Unadjusted p-value	-	0.334	0.034

Data Source: MEA115588 CSR Table 6.40 (Overall), ESA MEA115588 Table 6.22 (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.

2.7.3.3.3.2.3.1.2. 肺機能

気管支拡張薬投与前の FEV1

MEA115588 試験の日本人、日本人以外及び全被験者集団における気管支拡張薬投与前の FEV1 を表 2.7.3.3-52 に示す。

日本人では、ベースラインにおける気管支拡張薬投与前の FEV1 は、メポリズマブ群と比較してプラセボ群で大きかった（プラセボ群 1.74 L、メポリズマブ 75 mg IV 群 1.47 L 及びメポリズマブ 100 mg SC 群 1.60 L）。

全被験者集団では、ベースラインにおける気管支拡張薬投与前の FEV1 はいずれの投与群においても同程度であった（プラセボ群 1.86 L、メポリズマブ 75 mg IV 群 1.86 L 及びメポリズマブ 100 mg SC 群 1.73 L）。

日本人における Week 32 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は、プラセボ群 145 mL、メポリズマブ 75 mg IV 群 48 mL、メポリズマブ 100 mg SC 群 26 mL で、いずれの投与群においてもベースラインからの改善が認められた。プラセボ群との群間差は、メポリズマブ 75 mg IV 群-97 mL、メポリズマブ 100 mg SC 群-119 mL で、プラセボ群を上回る改善は認められなかった。

全被験者集団における Week 32 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は、プラセボ群 86 mL、メポリズマブ 75 mg IV 群 186 mL、メポリズマブ 100 mg SC 群

183 mL で、いずれの投与群においてもベースラインからの改善が認められた。プラセボ群との群間差は、メポリズマブ 75 mg IV 群 100 mL、メポリズマブ 100 mg SC 群 98 mL（それぞれ p=0.025、p=0.028）であった。

表 2.7.3.3-52　　気管支拡張薬投与前の FEV1（MEA115588 試験、日本人、日本人以外及び全被験者集団、Modified ITT 集団）

Pre-Bronchodilator FEV1 (mL)	Placebo N=191	Mepolizumab 75 mg IV N=191	Mepolizumab 100 mg SC N=194
Japan			
Baseline, n	16	17	17
Mean (SD)	1737 (666.0)	1466 (613.8)	1599 (761.3)
Week 32, n	15	14	15
LS Mean (SE)	1775 (81.7)	1678 (84.7)	1655 (81.0)
LS Mean Change (SE)	145 (81.7)	48 (84.7)	26 (81.0)
Comparison Mepolizumab vs. Placebo			
Difference (95% CI)	-	-97 (-336, 142)	-119 (-353, 114)
Unadjusted p-value	-	0.418	0.307
Not-Japan			
Baseline, n	175	174	177
Mean (SD)	1871 (628.3)	1898 (699.7)	1742 (649.6)
Week 32, n	164	162	170
LS Mean (SE)	1920 (33.4)	2037 (33.5)	2036 (33.1)
LS Mean Change (SE)	82 (33.4)	199 (33.5)	197 (33.1)
Comparison Mepolizumab vs. Placebo			
Difference (95% CI)	-	117 (24, 210)	115 (23, 208)
Unadjusted p-value	-	0.014	0.015
Overall			
Baseline, n	191	191	194
Mean (SD)	1860 (630.8)	1860 (702.0)	1730 (659.2)
Week 32, n	179	176	185
LS Mean (SE)	1907 (31.4)	2007 (31.5)	2005 (31.1)
LS Mean Change (SE)	86 (31.4)	186 (31.5)	183 (31.1)
Comparison Mepolizumab vs. Placebo			
Difference (95% CI)	-	100 (13, 187)	98 (11, 184)
Unadjusted p-value	-	0.025	0.028

Data Source: MEA115588 CSR Table 6.42, Table 6.43 (Overall); ESA MEA115588 Table 6.28, Table 6.31 (Japan, Not-Japan)
Note: Analysis performed using mixed model repeated measures with covariates of baseline, region (Overall only), baseline maintenance OCS therapy (OCS vs. no OCS), exacerbations in the year prior to the study (as an ordinal variable), treatment and visit, plus interaction terms for visit by baseline and visit by treatment group.

FEV1 について更に検討するために、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のカテゴリー別分布について Post-hoc 解析を実施した（表 2.7.3.3-53）。

日本人では、Week 32 において 200 mL 以上の改善（気道可逆性判定のカットオフ値）がみられた被験者は、プラセボ群 3 例（20%）、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。一方、ベースラインからの平均変化量が 0 mL 未満に減少（悪化）した被験者は、プラセボ群 5 例（33%）、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 6 例（40%）であった。

日本人以外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のカテゴリー別分布は、日本人における結果とおおむね同様の傾向であったが、日本人以外では、Week 32 において 200 mL 以上の改善がみられた被験者の割合がプラセボ群（38%）と比較していずれのメポリズマブ群（メポリズマブ 75 mg IV 群 47%、メポリズマブ 100 mg SC 群

49%）で高い傾向が認められ、また 0 mL 未満に悪化した被験者の割合はプラセボ群（42%）と比較していずれのメポリズマブ群（メポリズマブ 75 mg IV 群 36%、メポリズマブ 100 mg SC 群 28%）においても低い傾向が認められた。

表 2.7.3.3-53　各評価時点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のカテゴリー別分布（MEA115588 試験、日本人及び日本人以外、Modified ITT 集団）

Visit	Category	Placebo N=191	Mepolizumab 75 mg IV N=191	Mepolizumab 100 mg SC N=194
Japan				
n		16	17	17
Week 4	n	16	16	17
	<-500 mL	0	0	0
	≥-500 mL to <-200 mL	2 (13)	2 (13)	3 (18)
	≥-200 mL to <0 mL	5 (31)	1 (6)	4 (24)
	≥0 mL to <200 mL	7 (44)	10 (63)	7 (41)
	≥200 mL to <500 mL	1 (6)	3 (19)	3 (18)
	≥500 mL	1 (6)	0	0
Week 8	n	16	14	17
	<-500 mL	1 (6)	0	0
	≥-500 mL to <-200 mL	3 (19)	1 (7)	2 (12)
	≥-200 mL to <0 mL	2 (13)	5 (36)	3 (18)
	≥0 mL to <200 mL	7 (44)	5 (36)	8 (47)
	≥200 mL to <500 mL	2 (13)	2 (14)	4 (24)
	≥500 mL	1 (6)	1 (7)	0
Week 12	n	15	14	16
	<-500 mL	0	0	0
	≥-500 mL to <-200 mL	2 (13)	0	0
	≥-200 mL to <0 mL	2 (13)	4 (29)	4 (25)
	≥0 mL to <200 mL	8 (53)	5 (36)	9 (56)
	≥200 mL to <500 mL	2 (13)	3 (21)	2 (13)
	≥500 mL	1 (7)	2 (14)	1 (6)
Week 16	n	15	14	15
	<-500 mL	0	0	0
	≥-500 mL to <-200 mL	0	0	3 (20)
	≥-200 mL to <0 mL	5 (33)	4 (29)	1 (7)
	≥0 mL to <200 mL	6 (40)	3 (21)	6 (40)
	≥200 mL to <500 mL	2 (13)	5 (36)	5 (33)
	≥500 mL	2 (13)	2 (14)	0
Week 20	n	15	14	15
	<-500 mL	0	0	0
	≥-500 mL to <-200 mL	2 (13)	0	1 (7)
	≥-200 mL to <0 mL	5 (33)	6 (43)	4 (27)
	≥0 mL to <200 mL	6 (40)	1 (7)	4 (27)
	≥200 mL to <500 mL	1 (7)	5 (36)	4 (27)
	≥500 mL	1 (7)	2 (14)	2 (13)
Week 24	n	15	14	15
	<-500 mL	0	0	0
	≥-500 mL to <-200 mL	1 (7)	2 (14)	2 (13)
	≥-200 mL to <0 mL	5 (33)	3 (21)	3 (20)
	≥0 mL to <200 mL	5 (33)	4 (29)	4 (27)
	≥200 mL to <500 mL	2 (13)	3 (21)	5 (33)
	≥500 mL	2 (13)	2 (14)	1 (7)

Visit	Category	Placebo N=191	Mepolizumab 75 mg IV N=191	Mepolizumab 100 mg SC N=194
Week 28	n	15	14	15
	<-500 mL	0	0	0
	≥-500 mL to <-200 mL	2 (13)	1 (7)	0
	≥-200 mL to <0 mL	4 (27)	5 (36)	6 (40)
	≥0 mL to <200 mL	6 (40)	3 (21)	2 (13)
	≥200 mL to <500 mL	2 (13)	3 (21)	7 (47)
	≥500 mL	1 (7)	2 (14)	0
Week 32	n	15	14	15
	<-500 mL	0	1 (7)	0
	≥-500 mL to <-200 mL	2 (13)	1 (7)	5 (33)
	≥-200 mL to <0 mL	3 (20)	4 (29)	1 (7)
	≥0 mL to <200 mL	7 (47)	2 (14)	2 (13)
	≥200 mL to <500 mL	2 (13)	4 (29)	7 (47)
	≥500 mL	1 (7)	2 (14)	0
Not-Japan				
n		175	174	177
Week 4	n	173	172	175
	<-500 mL	11 (6)	10 (6)	2 (1)
	≥-500 mL to <-200 mL	22 (13)	19 (11)	15 (9)
	≥-200 mL to <0 mL	39 (23)	27 (16)	36 (21)
	≥0 mL to <200 mL	49 (28)	50 (29)	47 (27)
	≥200 mL to <500 mL	37 (21)	34 (20)	45 (26)
	≥500 mL	15 (9)	32 (19)	30 (17)
Week 8	n	172	170	174
	<-500 mL	6 (3)	10 (6)	7 (4)
	≥-500 mL to <-200 mL	21 (12)	10 (6)	13 (7)
	≥-200 mL to <0 mL	38 (22)	26 (15)	30 (17)
	≥0 mL to <200 mL	35 (20)	51 (30)	46 (26)
	≥200 mL to <500 mL	46 (27)	41 (24)	47 (27)
	≥500 mL	26 (15)	32 (19)	31 (18)
Week 12	n	171	169	169
	<-500 mL	4 (2)	10 (6)	5 (3)
	≥-500 mL to <-200 mL	21 (12)	10 (6)	12 (7)
	≥-200 mL to <0 mL	34 (20)	31 (18)	23 (14)
	≥0 mL to <200 mL	47 (27)	34 (20)	39 (23)
	≥200 mL to <500 mL	34 (20)	46 (27)	51 (30)
	≥500 mL	31 (18)	38 (22)	39 (23)
Week 16	n	168	168	170
	<-500 mL	7 (4)	7 (4)	5 (3)
	≥-500 mL to <-200 mL	26 (15)	18 (11)	18 (11)
	≥-200 mL to <0 mL	36 (21)	30 (18)	18 (11)
	≥0 mL to <200 mL	33 (20)	38 (23)	46 (27)
	≥200 mL to <500 mL	39 (23)	37 (22)	43 (25)
	≥500 mL	27 (16)	38 (23)	40 (24)
Week 20	n	165	166	170
	<-500 mL	11 (7)	7 (4)	6 (4)
	≥-500 mL to <-200 mL	13 (8)	22 (13)	8 (5)
	≥-200 mL to <0 mL	39 (24)	23 (14)	20 (12)
	≥0 mL to <200 mL	38 (23)	37 (22)	48 (28)
	≥200 mL to <500 mL	34 (21)	36 (22)	44 (26)
	≥500 mL	30 (18)	41 (25)	44 (26)
Week 24	n	165	163	169
	<-500 mL	8 (5)	10 (6)	3 (2)
	≥-500 mL to <-200 mL	15 (9)	20 (12)	18 (11)

Visit	Category	Placebo N=191	Mepolizumab 75 mg IV N=191	Mepolizumab 100 mg SC N=194
	≥-200 mL to <0 mL	35 (21)	20 (12)	32 (19)
	≥0 mL to <200 mL	36 (22)	40 (25)	33 (20)
	≥200 mL to <500 mL	52 (32)	38 (23)	40 (24)
	≥500 mL	19 (12)	35 (21)	43 (25)
Week 28	n	165	163	168
	<-500 mL	11 (7)	9 (6)	5 (3)
	≥-500 mL to <-200 mL	22 (13)	18 (11)	11 (7)
	≥-200 mL to <0 mL	25 (15)	27 (17)	27 (16)
	≥0 mL to <200 mL	36 (22)	32 (20)	33 (20)
	≥200 mL to <500 mL	41 (25)	35 (21)	48 (29)
	≥500 mL	30 (18)	42 (26)	44 (26)
Week 32	n	164	162	170
	<-500 mL	17 (10)	7 (4)	4 (2)
	≥-500 mL to <-200 mL	20 (12)	25 (15)	17 (10)
	≥-200 mL to <0 mL	32 (20)	26 (16)	26 (15)
	≥0 mL to <200 mL	32 (20)	28 (17)	40 (24)
	≥200 mL to <500 mL	37 (23)	41 (25)	49 (29)
	≥500 mL	26 (16)	35 (22)	34 (20)

Data Source: ESA MEA115588 Table 6.80 (Japan, Not-Japan)
n (%)（%の分母は、各評価時点の n 数）

朝の PEF

MEA115588 試験の日本人、日本人以外及び全被験者集団における朝の PEF を表 2.7.3.3-54 に示す。

日本人のベースラインの朝の PEF（平均値）は、全被験者集団と比較してやや低値であった。

日本人では、Week 29～32 における朝の PEF のベースラインからの変化量は、プラセボ群 -12.3 L/分、メポリズマブ 75 mg IV 群 45.9 L/分及びメポリズマブ 100 mg SC 群 14.4 L/分であった。

全被験者集団では、Week 29～32 における朝の PEF のベースラインの変化量は、プラセボ群 1.8 L/分、メポリズマブ 75 mg IV 群 22.9 L/分及びメポリズマブ 100 mg SC 群 29.5 L/分であり、日本人と全被験者集団で同様の改善傾向が認められた。

表 2.7.3.3-54　朝の PEF（MEA115588 試験、日本人、日本人以外及び全被験者集団、Modified ITT 集団）

Morning PEF (L/min)	Placebo N=191	Mepolizumab 75 mg IV N=191	Mepolizumab 100 mg SC N=194
Japan			
Baseline, n	16	17	17
Mean (SD)	285.3 (132.44)	230.8 (118.90)	243.0 (87.26)
Weeks 29-32, n	15	14	15
Mean (SD)	282.2 (127.84)	288.7 (149.28)	261.4 (99.06)
Change from Baseline Weeks 29-32, n	15	14	15
Mean (SD)	-12.3 (42.85)	45.9 (59.54)	14.4 (55.15)
Not-Japan			
Baseline, n	174	174	177
Mean (SD)	276.2 (103.12)	272.2 (110.88)	256.5 (109.45)
Weeks 29-32, n	160	160	168
Mean (SD)	276.8 (109.05)	294.5 (120.98)	288.6 (116.67)
Change from Baseline Weeks 29-32, n	159	160	168
Mean (SD)	3.1 (60.07)	20.9 (62.43)	30.8 (70.08)
Overall			
Baseline, n	190	191	194
Mean (SD)	277.0 (105.51)	268.6 (111.92)	255.3 (107.57)
Weeks 29-32, n	175	174	183
Mean (SD)	277.3 (110.38)	294.0 (123.00)	286.4 (115.33)
Change from Baseline Weeks 29-32, n	174	174	183
Mean (SD)	1.8 (58.85)	22.9 (62.41)	29.5 (69.00)

Data Source: MEA115588 CSR Table 6.63 (Overall), ESA MEA115588 Table 6.52 (Japan, Not-Japan)
Note: Information collected on a daily basis using an eDiary device and averaged over 4-week periods

2.7.3.3.3.2.3.1.3.　ヘルスアウトカムズ

SGRQ

MEA115588 試験の日本人、日本人以外及び全被験者集団における SGRQ 総スコアを表 2.7.3.3-55 に、Week 32 の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-56 に示す。

ベースラインの SGRQ 総スコアの平均値は、日本人では、日本人以外及び全被験者集団と比較して、やや低かった（日本人の平均スコア 32.4～37.0、日本人以外 45.4～49.4、全被験者集団、44.4～47.9）。

日本人では、Week 32 の SGRQ 総スコアのベースラインからの減少（改善）は、プラセボ群（5.7）と比較して、いずれのメポリズマブ群でも大きく（メポリズマブ 75 mg IV 群 15.1、メポリズマブ 100 mg SC 群 8.9）。モデルで調整した解析から、いずれのメポリズマブ群においてもプラセボ群と比較して MCID を上回るベースラインからの変化が認められた。

全被験者集団における Week 32 の SGRQ 総スコアのベースラインからの減少（改善）は、プラセボ群（9.2）と比較して、いずれのメポリズマブ群でも大きかった（メポリズマブ 75 mg IV 群 14.9、メポリズマブ 100 mg SC 群 16.3）。モデルで調整した解析から、全被験者集団における Week 32 の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量に関するプラセボ群との群間差（95%信頼区間）は、メポリズマブ 75 mg IV 群-6.4（-9.7～-3.2）、メポリズマブ

100 mg SC 群-7.0（-10.2～-3.8）で、いずれも統計学的に有意かつ MCID を上回る改善であった（いずれも p<0.001）。日本人と全被験者集団で同様の改善傾向が示された。

表 2.7.3.3-55　SGRQ 総スコア（MEA115588 試験、日本人、日本人以外及び全被験者集団、Modified ITT 集団）

SGRQ Total Score	Placebo N=191	Mepolizumab 75 mg IV N=191	Mepolizumab 100 mg SC N=194
Japan			
Baseline, n	16	17	17
Mean (SD)	37.0 (22.86)	35.2 (16.99)	32.4 (12.21)
Week 32, n	15	14	15
Mean (SD)	31.9 (20.80)	20.2 (21.22)	25.2 (16.39)
Change from Baseline at Week 32, n	15	14	15
Mean (SD)	-5.7 (9.66)	-15.1 (17.86)	-8.9 (16.43)
Not-Japan			
Baseline, n	174	173	176
Mean (SD)	47.8 (19.30)	45.4 (19.46)	49.4 (19.39)
Week 32, n	163	161	170
Mean (SD)	38.6 (19.86)	31.1 (19.60)	32.1 (20.76)
Change from Baseline at Week 32, n	162	160	169
Mean (SD)	-9.5 (17.11)	-14.8 (16.45)	-17.0 (16.88)
Overall			
Baseline, n	190	190	193
Mean (SD)	46.9 (19.79)	44.4 (19.43)	47.9 (19.45)
Week 32, n	178	175	185
Mean (SD)	38.0 (19.96)	30.2 (19.89)	31.5 (20.49)
Change from Baseline at Week 32, n	177	174	184
Mean (SD)	-9.2 (16.63)	-14.9 (16.51)	-16.3 (16.95)

Data Source: MEA115588 CSR Table 6.47 (Overall), ESA MEA115588 Table 6.40 (Japan, Not-Japan)

表 2.7.3.3-56 Week 32 の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量
（MEA115588 試験、日本人、日本人以外及び全被験者集団、Modified ITT 集団）

SGRQ Total Score at Week 32	Placebo N=191	Mepolizumab 75 mg IV N=191	Mepolizumab 100 mg SC N=194
Japan			
n at Week 32	15	14	15
LS Mean (SE)	31.6 (3.76)	22.1 (3.94)	23.7 (4.01)
LS Mean Change (SE)	-4.0 (3.76)	-13.5 (3.94)	-12.0 (4.01)
Comparison Mepolizumab vs. Placebo			
Difference (Mepolizumab vs. Placebo)	-	-9.5	-7.9
95% CI	-	-20.3, 1.3	-19.5, 3.6
Unadjusted p-value	-	0.083	0.171
Not-Japan			
n at Week 32	162	160	169
LS Mean (SE)	38.3 (1.23)	32.2 (1.23)	31.1 (1.20)
LS Mean Change (SE)	-9.4 (1.23)	-15.5 (1.23)	-16.6 (1.20)
Comparison Mepolizumab vs. Placebo			
Difference (Mepolizumab vs. Placebo)	-	-6.1	-7.2
95% CI	-	-9.5, -2.6	-10.6, -3.8
Unadjusted p-value	-	<0.001	<0.001
Overall			
n at Week 32	177	174	184
LS Mean (SE)	37.7 (1.16)	31.2 (1.16)	30.7 (1.13)
LS Mean Change (SE)	-9.0 (1.16)	-15.4 (1.16)	-16.0 (1.13)
Comparison Mepolizumab vs. Placebo			
Difference (Mepolizumab vs. Placebo)	-	-6.4	-7.0
95% CI	-	-9.7, -3.2	-10.2, -3.8
Unadjusted p-value	-	<0.001	<0.001

Data Source: MEA115588 CSR Table 6.49 (Overall), ESA MEA115588 Table 6.43 (Japan, Not-Japan)
Note: Only subjects with a Baseline and Week 32 assessment are included in the analysis.
Note: Analysis performed using analysis of covariance with covariates of baseline, region (Overall only), baseline maintenance OCS therapy (OCS vs. no OCS), exacerbations in the year prior to the study (as an ordinal variable), baseline % predicted FEV1 and treatment.

ACQ スコア

MEA115588 試験の日本人、日本人以外及び全被験者集団における ACQ-5 スコアを表 2.7.3.3-57 に、Week 32 における ACQ-5 スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-58 に示す。

ベースラインの ACQ-5 スコアは、日本人、日本人以外及び全被験者集団のいずれにおいても、すべての投与群で 1.5 を上回っており、標準療法による管理にもかかわらず喘息コントロールが良好ではないことが示された。日本人では、ベースラインの ACQ-5 スコアは全被験者集団より低かったものの、すべての投与群で 1.5 以上であった。

日本人では、いずれのメポリズマブ群においても ACQ-5 スコアのベースラインからの変化量（モデルで調整）は MCID に到達しており（メポリズマブ 75 mg IV 群-0.75、メポリズマブ 100 mg SC 群-0.73）、またプラセボ群との比較においても MCID に到達するものであった（メポリズマブ 75 mg IV 群-0.71、メポリズマブ 100 mg SC 群-0.70）。

全被験者集団では、ACQ-5 スコアのベースラインからの改善はプラセボ群と比較していずれのメポリズマブ群においても大きかった。Week 32 における群間差は、メポリズマブ

75 mg IV 群-0.42（95%信頼区間：-0.61～-0.23、p<0.001）、メポリズマブ 100 mg SC 群-0.44（95%信頼区間：-0.63～-0.25、p<0.001）であった。日本人と全被験者集団でおおむね同様の改善傾向が示された。

表 2.7.3.3-57　　ACQ-5 スコア（MEA115588 試験、日本人、日本人以外及び全被験者集団、Modified ITT 集団）

ACQ-5 Score	Placebo N=191	Mepolizumab 75 mg IV N=191	Mepolizumab 100 mg SC N=194
Japan			
Baseline, n	16	17	16
Mean (SD)	1.5 (1.39)	1.9 (1.24)	1.5 (0.74)
Week 32, n	15	14	15
Mean (SD)	1.6 (1.25)	0.9 (1.44)	0.9 (0.46)
Change from Baseline at Week 32, n	15	14	14
Mean (SD)	-0.0 (0.72)	-0.9 (1.23)	-0.6 (0.98)
Not-Japan			
Baseline, n	170	165	175
Mean (SD)	2.3 (1.15)	2.1 (1.12)	2.3 (1.29)
Week 32, n	160	154	161
Mean (SD)	1.7 (1.12)	1.3 (1.03)	1.3 (1.14)
Change from Baseline at Week 32, n	155	147	159
Mean (SD)	-0.6 (1.00)	-0.9 (1.02)	-1.0 (1.16)
Overall			
Baseline, n	186	182	191
Mean (SD)	2.3 (1.19)	2.1 (1.13)	2.3 (1.27)
Week 32, n	175	168	176
Mean (SD)	1.7 (1.13)	1.2 (1.07)	1.2 (1.10)
Change from Baseline at Week 32, n	170	161	173
Mean (SD)	-0.6 (0.99)	-0.9 (1.03)	-0.9 (1.15)

Data Source: MEA115588 CSR Table 6.56 (Overall), ESA MEA115588 Table 6.46 (Japan, Not-Japan)

表 2.7.3.3-58　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、日本人、日本人以外及び全被験者集団、Modified ITT 集団）

ACQ-5 Score at Week 32	Placebo N=191	Mepolizumab 75 mg IV N=191	Mepolizumab 100 mg SC N=194
Japan			
n at Week 32	15	14	14
LS Mean (SE)	1.60 (0.207)	0.89 (0.212)	0.90 (0.214)
LS Mean Change (SE)	-0.03 (0.207)	-0.75 (0.212)	-0.73 (0.214)
Comparison Mepolizumab vs. Placebo			
Difference (Mepolizumab vs. Placebo)	-	-0.71	-0.70
95% CI	-	-1.31, -0.11	-1.31, -0.10
Unadjusted p-value	-	0.021	0.024
Not-Japan			
n at Week 32	155	147	159
LS Mean (SE)	1.71 (0.073)	1.32 (0.074)	1.29 (0.072)
LS Mean Change (SE)	-0.55 (0.073)	-0.94 (0.074)	-0.96 (0.072)
Comparison Mepolizumab vs. Placebo			
Difference (Mepolizumab vs. Placebo)	-	-0.39	-0.41
95% CI	-	-0.59, -0.18	-0.62, -0.21
Unadjusted p-value	-	<0.001	<0.001
Overall			
n at Week 32	170	161	173
LS Mean (SE)	1.70 (0.069)	1.28 (0.070)	1.26 (0.068)
LS Mean Change (SE)	-0.50 (0.069)	-0.92 (0.070)	-0.94 (0.068)
Comparison Mepolizumab vs. Placebo			
Difference (Mepolizumab vs. Placebo)	-	-0.42	-0.44
95% CI	-	-0.61, -0.23	-0.63, -0.25
Unadjusted p-value	-	<0.001	<0.001

Data Source: MEA115588 CSR Table 6.57 (Overall), ESA MEA115588 Table 6.49 (Japan, Not-Japan)
Note: Analysis performed using mixed model repeated measures with covariates of baseline, region (Overall only), baseline maintenance OCS therapy (OCS vs. no OCS), exacerbations in the year prior to the study (as an ordinal variable), baseline % predicted FEV1, treatment and visit, plus interaction terms for visit by baseline and visit by treatment group.

医師／被験者による治療応答に関する総合評価

MEA115588 試験の日本人、日本人以外及び全被験者集団において、Week 32 の医師による治療応答に関する総合評価を表 2.7.3.3-59 に、Week 32 の被験者による治療応答に関する総合評価を表 2.7.3.3-60 に示す。

日本人では、Week 32 における医師及び被験者のいずれによる評価においても、プラセボ群と比較してメポリズマブ群では「大幅に改善した」又は「改善した」と判定された被験者が多かった。

全被験者集団でも、Week 32 における医師及び被験者のいずれによる評価においても、プラセボ群と比較してメポリズマブ群では「大幅に改善した」又は「改善した」と判定された被験者が多く、日本人と全被験者集団でおおむね同様の傾向が示された。

表 2.7.3.3-59　Week 32 における医師による治療応答に関する総合評価
（MEA115588 試験、日本人、日本人以外及び全被験者集団、Modified ITT 集団）

Clinician-Rated Overall Evaluation of Response to Therapy at Week 32		Number (%) of Subjects		
		Placebo N=191	Mepolizumab 75 mg IV N=191	Mepolizumab 100 mg SC N=194
Japan	n	16	17	17
	1 (Significantly improved)	1 (6)	1 (6)	2 (12)
	2 (Moderately improved)	3 (19)	5 (29)	3 (18)
	3 (Mildly improved)	4 (25)	5 (29)	6 (35)
	4 (No change)	7 (44)	3 (18)	3 (18)
	5 (Mildly worse)	0	0	0
	6 (Moderately worse)	0	0	1 (6)
	7 (Significantly worse)	0	0	0
	Missing	1 (6)	3 (18)	2 (12)
	Odds ratio to placebo	-	1.91	1.09
	(95% CI)	-	0.55, 6.61	0.31, 3.85
	p-value	-	0.305	0.891
Not-Japan	n	175	174	177
	1 (Significantly improved)	17 (10)	43 (25)	58 (33)
	2 (Moderately improved)	36 (21)	46 (26)	53 (30)
	3 (Mildly improved)	40 (23)	36 (21)	29 (16)
	4 (No change)	64 (37)	33 (19)	29 (16)
	5 (Mildly worse)	5 (3)	2 (1)	1 (<1)
	6 (Moderately worse)	1 (<1)	2 (1)	0
	7 (Significantly worse)	0	1 (<1)	0
	Missing	12 (7)	11 (6)	7 (4)
	Odds ratio to placebo	-	2.21	3.54
	(95% CI)	-	1.52, 3.24	2.41, 5.21
	p-value	-	<0.001	<0.001
Overall	n	191	191	194
	1 (Significantly improved)	18 (9)	44 (23)	60 (31)
	2 (Moderately improved)	39 (20)	51 (27)	56 (29)
	3 (Mildly improved)	44 (23)	41 (21)	35 (18)
	4 (No change)	71 (37)	36 (19)	32 (16)
	5 (Mildly worse)	5 (3)	2 (1)	1 (<1)
	6 (Moderately worse)	1 (<1)	2 (1)	1 (<1)
	7 (Significantly worse)	0	1 (<1)	0
	Missing	13 (7)	14 (7)	9 (5)
	Odds ratio to placebo	-	2.10	3.29
	(95% CI)	-	1.46, 3.02	2.28, 4.76
	p-value	-	<0.001	<0.001

Data Source: MEA115588 CSR Table 6.59 (Overall); ESA MEA115588 Table 6.55 (Japan, Not-Japan)
Note: For analysis purposes, significantly worse and missing were combined into one category.
Note: Analysed using a proportional odds model (multinomial (ordered) logistic generalised linear model), with terms for treatment group, region (Overall only), baseline maintenance OCS therapy (OCS vs. no OCS), exacerbations in the year prior to the study (as an ordinal variable) and baseline % predicted FEV1.

表 2.7.3.3-60　Week 32 における被験者による治療応答に関する総合評価
（MEA115588 試験、日本人、日本人以外及び全被験者集団、Modified ITT 集団）

Subject-Rated Overall Evaluation of Response to Therapy at Week 32		Number (%) of Subjects		
		Placebo N=191	Mepolizumab 75 mg IV N=191	Mepolizumab 100 mg SC N=194
Japan	n	16	17	17
	1 (Significantly improved)	1 6)	4 (24)	2 (12)
	2 (Moderately improved)	3 (19)	4 (24)	5 (29)
	3 (Mildly improved)	4 (25)	4 (24)	5 (29)
	4 (No change)	5 (31)	2 (12)	3 (18)
	5 (Mildly worse)	2 (13)	0	0
	6 (Moderately worse)	0	0	0
	7 (Significantly worse)	0	0	0
	Missing	1 (6)	3 (18)	2 (12)
	Odds ratio to placebo	-	2.27	1.99
	(95% CI)	-	0.65, 7.91	0.57, 6.94
	p-value	-	0.199	0.278
Not-Japan	n	175	174	177
	1 (Significantly improved)	36 (21)	53 (30)	76 (43)
	2 (Moderately improved)	28 (16)	39 (22)	43 (24)
	3 (Mildly improved)	36 (21)	30 (17)	25 (14)
	4 (No change)	58 (33)	38 (22)	23 (13)
	5 (Mildly worse)	4 (2)	2 (1)	3 (2)
	6 (Moderately worse)	2 (1)	1 (<1)	0
	7 (Significantly worse)	0	1 (<1)	0
	Missing	11 (6)	10 (6)	7 (4)
	Odds ratio to placebo	-	1.72	3.08
	(95% CI)	-	1.18, 2.51	2.09, 4.54
	p-value	-	0.005	<0.001
Overall	n	191	191	194
	1 (Significantly improved)	37 (19)	57 (30)	78 (40)
	2 (Moderately improved)	31 (16)	43 (23)	48 (25)
	3 (Mildly improved)	40 (21)	34 (18)	30 (15)
	4 (No change)	63 (33)	40 (21)	26 (13)
	5 (Mildly worse)	6 (3)	2 (1)	3 (2)
	6 (Moderately worse)	2 (1)	1 (<1)	0
	7 (Significantly worse)	0	1 (<1)	0
	Missing	12 (6)	13 (7)	9 (5)
	Odds ratio to placebo	-	1.74	2.98
	(95% CI)	-	1.21, 2.50	2.06, 4.32
	p-value	-	0.003	<0.001

Data Source: MEA115588 CSR Table 6.58 (Overall); ESA MEA115588 Table 6.58 (Japan, Not-Japan)
Note: For analysis purposes, significantly worse and missing were combined into one category.
Note: Analysed using a proportional odds model (multinomial (ordered) logistic generalised linear model), with terms for treatment group, region (Overall only), baseline maintenance OCS therapy (OCS vs. no OCS), exacerbations in the year prior to the study (as an ordinal variable) and baseline % predicted FEV1.

2.7.3.3.3.2.3.1.4.　血中好酸球数

MEA115588 試験における日本人、日本人以外及び全被験者集団における血中好酸球数のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-61 に示す。

日本人におけるベースラインの血中好酸球数（中央値）は、全被験者集団と比較して、多い傾向が認められた。

日本人では、いずれのメポリズマブ群においてもプラセボ群と比較して血中好酸球数が顕著に減少した（Week 32 の減少率はいずれも 91%）。Week 4 に血中好酸球数が減少し、治療期間中その減少が持続した。

全被験者集団では、メポリズマブ 100 mg SC 群の Week 32 の血中好酸球数は、プラセボ群と比較して 84%の減少が認められた（p<0.001）。Week 4 までに血中好酸球数が減少し、32 週間の治療期間中、好酸球数の減少が持続した。メポリズマブ 75 mg IV 群では、Week 4 にプラセボ群と比較して 80%の減少が認められ、治療期間中その減少が持続した。各評価時点の血中好酸球数の減少に関するプラセボ群との差は、いずれの投与群においても統計学的に有意であった（p<0.001）。プラセボ群では、血中好酸球数はベースラインからほとんど変動しなかった。日本人及び全被験者集団では、同様の血中好酸球数減少効果が認められた。

表 2.7.3.3-61　　血中好酸球数のベースラインからの変化量（MEA115588 試験、日本人、日本人以外及び全被験者集団、Modified ITT 集団）

Change from Baseline in Blood Eosinophils (GI/L) by Treatment Week	Placebo N=191	Mepolizumab 75 mg IV N=191	Mepolizumab 100 mg SC N=194
Japan			
Baseline, n	16	17	17
Median (Min, Max)	0.47 (0.1, 3.0)	0.60 (0.0, 1.6)	0.45 (0.1, 2.2)
Week 4, n	15	15	17
LS Mean (SE Logs)	0.35 (0.264)	0.04 (0.261)	0.05 (0.252)
Ratio to Baseline (SE Logs)	0.81 (0.264)	0.11 (0.261)	0.12 (0.252)
Comparison Mepolizumab vs. Placebo			
Ratio (95% CI)	-	0.13 (0.06, 0.27)	0.15 (0.07, 0.31)
p-value	-	<0.001	<0.001
Week 32, n	13	14	15
LS Mean (SE Logs)	0.25 (0.301)	0.02 (0.299)	0.02 (0.291)
Ratio to Baseline (SE Logs)	0.60 (0.301)	0.06 (0.299)	0.05 (0.291)
Comparison Mepolizumab vs. Placebo			
Ratio (95% CI)	-	0.09 (0.04, 0.22)	0.09 (0.04, 0.22)
p-value	-	<0.001	<0.001
Not-Japan			
Baseline, n	173	171	175
Median (Min, Max)	0.36 (0.0, 3.6)	0.30 (0.0, 2.7)	0.31 (0.0, 2.3)
Week 4, n	169	166	166
LS Mean (SE Logs)	0.29 (0.060)	0.06 (0.061)	0.06 (0.061)
Ratio to Baseline (SE Logs)	1.02 (0.060)	0.21 (0.061)	0.20 (0.061)
Comparison Mepolizumab vs. Placebo			
Ratio (95% CI)	-	0.21 (0.18, 0.25)	0.20 (0.17, 0.24)
p-value	-	<0.001	<0.001
Week 32, n	158	155	167
LS Mean (SE Logs)	0.26 (0.070)	0.06 (0.070)	0.04 (0.068)
Ratio to Baseline (SE Logs)	0.90 (0.070)	0.19 (0.070)	0.15 (0.068)
Comparison Mepolizumab vs. Placebo			
Ratio (95% CI)	-	0.21 (0.18, 0.26)	0.16 (0.14, 0.20)
p-value	-	<0.001	<0.001
Overall			
Baseline, n	189	188	192
Median (Min, Max)	0.36 (0.0, 3.6)	0.32 (0.0, 2.7)	0.32 (0.0, 2.3)
Week 4, n	184	181	183
LS Mean (SE Logs)	0.29 (0.060)	0.06 (0.061)	0.06 (0.060)
Ratio to Baseline (SE Logs)	0.99 (0.060)	0.20 (0.061)	0.20 (0.060)
Comparison Mepolizumab vs. Placebo			
Ratio (95% CI)	-	0.20 (0.17, 0.24)	0.20 (0.17, 0.23)
p-value	-	<0.001	<0.001
Week 32, n	171	169	182
LS Mean (SE Logs)	0.26 (0.067)	0.05 (0.068)	0.04 (0.066)
Ratio to Baseline (SE Logs)	0.87 (0.067)	0.17 (0.068)	0.14 (0.066)
Comparison Mepolizumab vs. Placebo			
Ratio (95% CI)	-	0.20 (0.16, 0.24)	0.16 (0.13, 0.19)
p-value	-	<0.001	<0.001

Data Source: MEA115588 CSR Table 6.73, Table 6.74 (Overall), ESA MEA115588 Table 6.64, Table 6.67 (Japan, Not-Japan)
Note: Data were log transformed prior to analysis. Where a result of zero was recorded, a small value (i.e., minimum all non-missing results/2) was added prior to log transformation.
Note: Analysis performed using mixed model repeated measures with covariates of baseline, region (Overall only), baseline maintenance OCS therapy (OCS vs. no OCS), exacerbations in the year prior to the study (as an ordinal variable), baseline % predicted FEV1, treatment and visit, plus interaction terms for visit by baseline and visit by treatment group.

2.7.3.3.3.2.3.2.　MEA115661 試験

2.7.3.3.3.2.3.2.1.　喘息増悪

喘息増悪の発現頻度

MEA115661 試験の日本人、日本人以外及び全被験者集団における喘息増悪の発現頻度（発現回数別）を表 2.7.3.3-62 に示す。

年換算の喘息増悪の発現頻度は、日本人で 1.41 件／年（95%信頼区間：0.88～2.26）、全被験者集団で 0.93 件／年（95%信頼区間：0.83～1.04）であった。

日本人において、半数以上の被験者（51%）で喘息増悪の発現は認められず、喘息増悪の発現回数が 1 回であった被験者の割合は 12%であった。

全被験者集団では、半数以上の被験者（52%）で喘息増悪の発現は認められなかった。また、喘息増悪の発現回数が 1 回であった被験者の割合は 23%であった。

表 2.7.3.3-62　喘息増悪の発現頻度（発現回数別）（MEA115661 試験、日本人、日本人以外及び全被験者集団、AT 集団）

Number of exacerbations	Number (%) of Subjects		
	Mepolizumab 100 mg SC N=651		
	Previously Mepolizumab N=414	Previously Placebo N=237	Total N=651
Japan			
n	28	15	43
0	17 (61)	5 (33)	22 (51)
1	3 (11)	2 (13)	5 (12)
2	2 (7)	3 (20)	5 (12)
3	4 (14)	2 (13)	6 (14)
4	0	0	0
5	1 (4)	2 (13)	3 (7)
6	0	1 (7)	1 (2)
7	0	0	0
8	0	0	0
9	0	0	0
≥10	1 (4)	0	1 (2)
Exacerbation rate/year (95% CI)	1.17 (0.64, 2.14)	1.85 (0.86, 3.97)	1.41 (0.88, 2.26)
Not-Japan			
n	386	222	608
0	206 (53)	112 (50)	318 (52)
1	90 (23)	54 (24)	144 (24)
2	44 (11)	27 (12)	71 (12)
3	23 (6)	17 (8)	40 (7)
4	13 (3)	7 (3)	20 (3)
5	4 (1)	3 (1)	7 (1)
6	3 (<1)	1 (<1)	4 (<1)
7	0	0	0
8	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
9	0	0	0
≥10	2 (<1)	0	2 (<1)

Number of exacerbations	Number (%) of Subjects		
	Mepolizumab 100 mg SC N=651		
	Previously Mepolizumab N=414	Previously Placebo N=237	Total N=651
Exacerbation rate/year (95% CI)	0.91 (0.78, 1.05)	0.96 (0.80, 1.16)	0.93 (0.83, 1.04)
Overall			
n	414	237	651
0	223 (54)	117 (49)	340 (52)
1	93 (22)	56 (24)	149 (23)
2	46 (11)	30 (13)	76 (12)
3	27 (7)	19 (8)	46 (7)
4	13 (3)	7 (3)	20 (3)
5	5 (1)	5 (2)	10 (2)
6	3 (<1)	2 (<1)	5 (<1)
7	0	0	0
8	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
9	0	0	0
≥10	3 (<1)	0	3 (<1)
Exacerbation rate/year (95% CI)	0.90 (0.78, 1.04)	0.99 (0.83, 1.18)	0.93 (0.83, 1.04)

Data Source: MEA115661 CSR Table 6.02, Table 6.03 (Overall); ESA MEA115661 Table 6.01, Table 6.04 (Japan, Not-Japan)
Display only includes those exacerbations experienced within the on-treatment period.
Note: Exacerbations recorded in the eCRF were not verified using data to confirm that the exacerbation was associated with changes in peak flow, rescue medication use, nocturnal awakening due to asthma symptoms requiring rescue medication use or symptoms.
Note: Analysis of number of exacerbations performed using a negative binomial model with covariates of region, exacerbations in the year prior to the start of MEA115588 or MEA115575 (as an ordinal variable) and baseline % predicted FEV1, and with logarithm of time on treatment as an offset variable.

2.7.3.3.3.2.3.2.2.　肺機能

気管支拡張薬投与前の FEV1

MEA115661 試験の日本人、日本人以外及び全被験者集団における気管支拡張薬投与前の FEV1 を表 2.7.3.3-63 に示す。

日本人では、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、先行試験でプラセボが投与されていた被験者で-55 mL、メポリズマブが投与されていた被験者で 2 mL であった。

全被験者集団では、本試験の最終来院（Week 52）までのすべての評価時点において、先行試験でプラセボが投与されていた被験者では気管支拡張薬投与前の FEV1 の本試験のベースラインからの増加が認められた。先行試験でメポリズマブが投与されていた被験者では、ほとんど変化は認められなかった。

表 2.7.3.3-63　　気管支拡張薬投与前の FEV1（mL）（MEA115661 試験、日本人、日本人以外及び全被験者集団、AT 集団）

Pre-bronchodilator FEV1 (mL)	Mepolizumab 100 mg SC N=651	
	Previously Mepolizumab N=414	Previously Placebo N=237
Japan		
Baseline, n	28	15
Mean (SD)	1648 (735.4)	1849 (545.1)
Change from Baseline Week 16, n	28	15
Mean (SD)	60 (232.3)	5 (220.2)
Change from Baseline Week 28, n	28	15
Mean (SD)	81 (404.8)	31 (134.1)
Change from Baseline Week 52, n	28	15
Mean (SD)	2 (248.6)	-55 (310.1)
Not-Japan		
Baseline, n	384	222
Mean (SD)	2037 (726.8)	1964 (675.7)
Change from Baseline Week 16, n	372	217
Mean (SD)	12 (346.9)	165 (390.7)
Change from Baseline Week 28, n	358	214
Mean (SD)	7 (376.7)	121 (464.8)
Change from Baseline Week 52, n	351	208
Mean (SD)	-14 (382.6)	111 (454.3)
Overall		
Baseline, n	412	237
Mean (SD)	2010 (733.1)	1957 (667.8)
Change from Baseline Week 16, n	400	232
Mean (SD)	15 (340.2)	155 (383.7)
Change from Baseline Week 28, n	386	229
Mean (SD)	12 (378.7)	115 (451.1)
Change from Baseline Week 52, n	379	223
Mean (SD)	-13 (374.1)	100 (447.5)

Data Source: MEA115661 CSR Table 6.08 (Overall); ESA MEA115661 Table 6.07 (Japan, Not-Japan)
Note: Previous treatment relates to the treatment administered within the previous study of MEA115588 or MEA115575.

2.7.3.3.3.2.3.2.3.　ヘルスアウトカムズ

ACQ スコア

MEA115661 試験の日本人、日本人以外及び全被験者集団における ACQ-5 スコアを表 2.7.3.3-64 に示す。

日本人では、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、先行試験でプラセボが投与されていた被験者で-0.12、メポリズマブが投与されていた被験者で 0.06 であった。

全被験者集団において、先行試験でプラセボが投与されていた被験者では ACQ-5 スコアに本試験のベースラインからの減少（改善）が認められ、先行試験でメポリズマブが投与されていた被験者では、ほとんど変化は認められなかった。

表 2.7.3.3-64　　ACQ-5 スコア（MEA115661 試験、日本人、日本人以外及び全被験者集団、AT 集団）

ACQ-5 Score	Mepolizumab 100 mg SC N=651	
	Previously Mepolizumab N=414	Previously Placebo N=237
Japan		
Baseline, n	28	15
Mean (SD)	0.93 (1.052)	1.56 (1.247)
Change from Baseline Week 4, n	28	15
Mean (SD)	0.03 (0.489)	-0.33 (1.180)
Change from Baseline Week 16, n	28	15
Mean (SD)	0.14 (0.536)	-0.59 (0.921)
Change from Baseline Week 28, n	28	15
Mean (SD)	0.10 (0.654)	-0.59 (1.065)
Change from Baseline Week 40, n	28	15
Mean (SD)	0.20 (0.816)	-0.08 (1.362)
Change from Baseline Week 52, n	27	15
Mean (SD)	0.06 (0.605)	-0.12 (1.343)
Change from Baseline Follow-up, n	9	10
Mean (SD)	0.22 (1.206)	-0.16 (1.508)
Not-Japan		
Baseline, n	362	205
Mean (SD)	1.28 (1.103)	1.77 (1.120)
Change from Baseline Week 4, n	357	203
Mean (SD)	0.01 (0.768)	-0.27 (0.860)
Change from Baseline Week 16, n	349	200
Mean (SD)	0.08 (0.888)	-0.45 (0.912)
Change from Baseline Week 28, n	337	197
Mean (SD)	0.12 (0.956)	-0.32 (1.099)
Change from Baseline Week 40, n	326	195
Mean (SD)	0.01 (0.873)	-0.32 (0.998)
Change from Baseline Week 52, n	323	191
Mean (SD)	0.04 (0.990)	-0.32 (0.967)
Change from Baseline Follow-up, n	187	132
Mean (SD)	0.31 (1.075)	0.07 (1.169)
Overall		
Baseline, n	390	220
Mean (SD)	1.25 (1.102)	1.76 (1.127)
Change from Baseline Week 4, n	385	218
Mean (SD)	0.01 (0.751)	-0.28 (0.883)
Change from Baseline Week 16, n	377	215
Mean (SD)	0.09 (0.867)	-0.46 (0.911)
Change from Baseline Week 28, n	365	212
Mean (SD)	0.12 (0.936)	-0.33 (1.097)
Change from Baseline Week 40, n	354	210
Mean (SD)	0.03 (0.869)	-0.30 (1.026)
Change from Baseline Week 52, n	350	206
Mean (SD)	0.04 (0.965)	-0.30 (0.996)
Change from Baseline Follow-up, n	196	142
Mean (SD)	0.31 (1.078)	0.05 (1.191)

Data Source: MEA115661 CSR Table 6.07 (Overall); ESA MEA115661 Table 6.10 (Japan, Not-Japan)
Note: Previous treatment relates to the treatment administered within the previous study of MEA115588 or MEA115575.

2.7.3.3.3.2.3.2.4.　　血中好酸球数

MEA115661 試験日本人及び全被験者集団における血中好酸球数を表 2.7.3.3-65 に示す。

日本人では、先行試験でプラセボが投与されていた被験者の Week 4 の血中好酸球数にベースラインからの減少が認められた。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。

全被験者集団においても、先行試験でプラセボが投与されていた被験者の Week 4 の血中好酸球数にベースラインからの減少が認められた。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。

表 2.7.3.3-65　　血中好酸球数（MEA115661 試験、日本人及び全被験者集団、AT 集団）

Time Point	Mepolizumab 100 mg SC N=651			
	Japan N=43		Overall N=651	
	Previously Mepolizumab N=28	Previously Placebo N=15	Previously Mepolizumab N=414	Previously Placebo N=237
Baseline, n	28	13	400	230
Geometric Mean (SD Logs)	0.03 (1.110)	0.24 (1.208)	0.05 (0.914)	0.28 (0.926)
Median (Min, Max)	0.03 (0.0, 0.7)	0.33 (0.0, 1.3)	0.05 (0.0, 0.9)	0.32 (0.0, 1.9)
Week 4, n	26	15	399	228
Geometric Mean (SD Logs)	0.04 (1.237)	0.04 (0.729)	0.05 (0.948)	0.06 (0.886)
Median (Min, Max)	0.03 (0.0, 1.2)	0.04 (0.0, 0.2)	0.05 (0.0, 1.2)	0.07 (0.0, 1.0)
Week 16, n	28	15	383	216
Geometric Mean (SD Logs)	0.06 (1.131)	0.03 (0.815)	0.05 (0.864)	0.05 (0.904)
Median (Min, Max)	0.06 (0.0, 1.1)	0.03 (0.0, 0.2)	0.06 (0.0, 1.1)	0.06 (0.0, 0.4)
Week 28, n	27	14	378	224
Geometric Mean (SD Logs)	0.04 (1.129)	0.02 (0.854)	0.05 (0.941)	0.05 (0.871)
Median (Min, Max)	0.03 (0.0, 0.7)	0.03 (0.0, 0.1)	0.05 (0.0, 0.7)	0.05 (0.0, 0.4)
Week 52, n	26	15	373	217
Geometric Mean (SD Logs)	0.04 (1.155)	0.02 (0.791)	0.05 (0.909)	0.05 (0.979)
Median (Min, Max)	0.03 (0.0, 0.9)	0.03 (0.0, 0.1)	0.05 (0.0, 0.9)	0.05 (0.0, 0.6)
Follow-up, n	9	10	200	148
Geometric Mean (SD Logs)	0.23 (0.938)	0.09 (1.346)	0.16 (1.141)	0.16 (1.117)
Median (Min, Max)	0.30 (0.1, 0.9)	0.05 (0.0, 1.0)	0.18 (0.0, 1.2)	0.17 (0.0, 1.9)

Data Source: MEA115661 CSR Table 6.09 (Overall); ESA MEA115661 Table 6.13 (Japan)
Note: Previous treatment relates to the treatment administered within the previous study of MEA115575 or MEA115588.
Note: Where a result of zero was recorded, a small value (i.e., minimum of all non-missing results/2) was added prior to log transformation.
The unit of GI/L is equivalent to 10^9/L.

2.7.3.4.　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本承認申請における日本人重症喘息患者に対する推奨用法・用量は、海外の承認申請における推奨用法・用量に基づき、検討した。

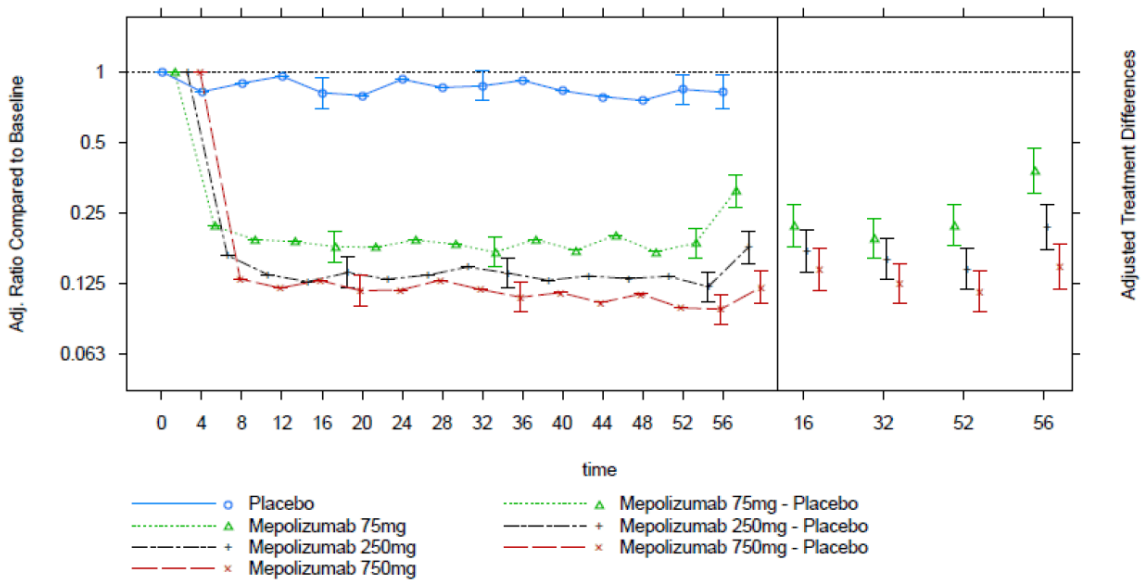
2.7.3.4.1.　海外の承認申請における用法・用量の設定根拠

海外の承認申請では、重症喘息患者に対する用法・用量は、主に、有効性、PK、血中及び喀痰中の好酸球数の減少（全身及び標的組織における薬理作用）に基づいて設定した。

投与間隔

投与間隔については、静脈内投与及び皮下投与のいずれにおいても投与後のメポリズマブの血漿中半減期が約 3 週間であること[Smith, 2011]、及びメポリズマブ 75 mg 静脈内投与／100 mg 皮下投与以上の用量を投与した時に用いた投与間隔において薬理作用が持続する（血中好酸球数が減少する）ことを基に設定した。

MEA112997 試験においてメポリズマブの 3 用量（75 mg、250 mg 及び 750 mg）を 4 週間間隔で静脈内投与したところ、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 週間後の Week 56 の後観察来院に、メポリズマブ 75 mg IV 群及びメポリズマブ 250 mg IV 群で血中好酸球数がベースライン値に戻る傾向が認められ、メポリズマブ 750 mg IV 群においても他の 2 群と比較して程度は小さいものの同様の傾向が認められた（図 2.7.3.4-1）。この結果から、メポリズマブ 75 mg 静脈内投与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。また、本試験ではこれら 3 用量を 4 週間間隔で投与したところ、いずれの用量においても有効性が確認された。



Data Source: MEA112997 CSR Figure 6.23
Note: Vertical bars represent 95% CIs
Note: Time on x-axis represents weeks
Note: Where a result of zero was recorded, a small value (i.e., minimum all nonmissing results/2) was added prior to log transformation.

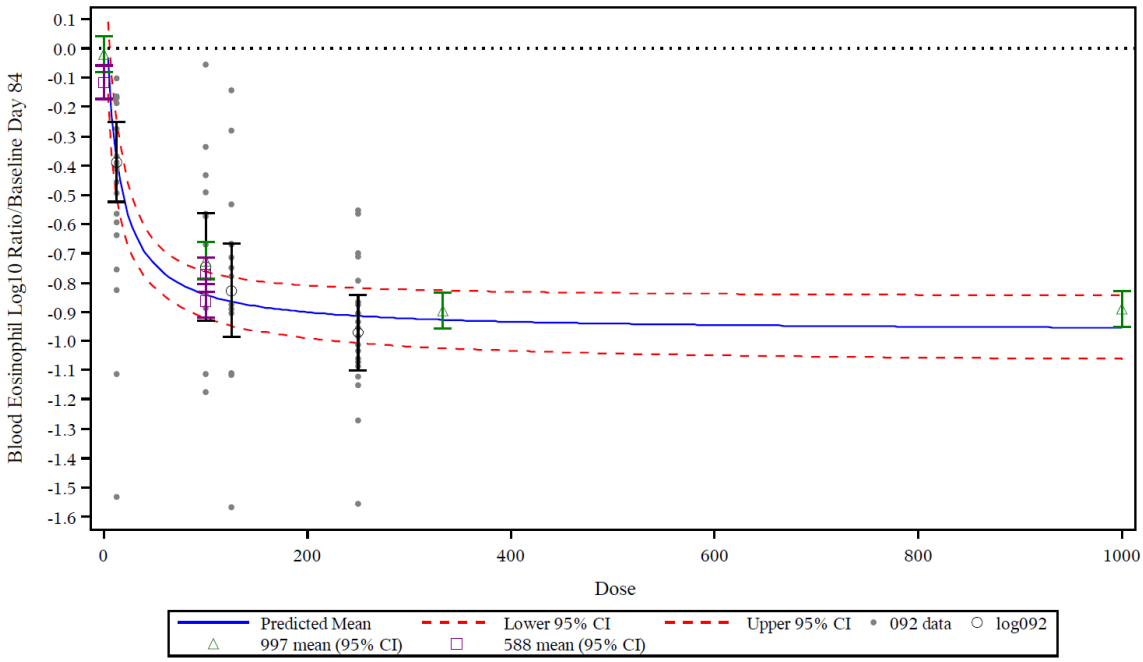
図 2.7.3.4-1　　血中好酸球数（GI/L）のベースラインとの比（MEA112997 試験、ITT 集団）

また、MEA114092 試験において、メポリズマブ 75 mg の静脈内投与、メポリズマブ 12.5 mg、125 mg 及び 250 mg の皮下投与を 4 週間間隔で実施したところ、メポリズマブ 12.5 mg 群を除いた各投与群において喀痰中好酸球数の減少が持続した。

更に、その後に実施した MEA115588 試験において、メポリズマブ 75 mg の静脈内投与及びメポリズマブ 100 mg の皮下投与を 4 週間間隔で実施したところ、いずれの投与群でも血中好酸球数の減少が持続した。

用量

MEA114092 試験において、メポリズマブ 12.5 mg、125 mg 及び 250 mg の皮下投与、並びに 75 mg の静脈内投与を 4 週間間隔で実施したところ、血中好酸球数が用量依存的に減少した。また、モデルに基づいた解析から、ID50 及び ID90 はそれぞれ 11 mg 及び 99 mg と推定された。絶対的バイオアベイラビリティを 75%と仮定すると、99 mg 皮下投与は 75 mg 静脈内投与に相当した。MEA114092 試験で認められた用量反応性は、MEA112997 試験の静脈内投与データ、MEA115588 試験の静脈内投与データ及び皮下投与データからも確認された（図 2.7.3.4-2）。



Data Source: ISE Figure 3.018
Note: IV dose displayed=SC dose equivalent (i.e. IV dose/0.75 based on assumed bioavailability (estimate from study 018))
Note: 'log092'=Baseline-adjusted least square mean estimate (95% CI) from 092 study.

図 2.7.3.4-2　　血中好酸球数のベースライン値に対する用量反応比（幾何平均値±標準誤差）（MEA114092、MEA112997 及び MEA115588 試験）

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関して、メポリズマブ 75 mg IV 群、メポリズマブ 250 mg IV 群及びメポリズマブ 750 mg IV 群のいずれにおいても、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（39～52%）が認められた（表 2.7.3.2-1）。

MEA112997 試験では、血中好酸球数の減少は用量依存的であった（図 2.7.3.3-6）ものの、臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度の減少は用量依存的ではなく、好酸球性炎症を伴う重症喘息患者において臨床効果が得られる用量としてメポリズマブ 75 mg 静脈内投与が適切と考えられた。MEA114092 試験において、メポリズマブ 100 mg 皮下投与（75 mg 静脈内投与に相当）が薬理作用（血中好酸球数の減少）の ID90 として特定されたことからも、MEA115588 試験においてメポリズマブ 75 mg 静脈内投与及びメポリズマブ 100 mg 皮下投与を用いることが支持された。

MEA115588 試験において、メポリズマブ 75 mg を静脈内投与した時、及びメポリズマブ 100 mg を皮下投与した時の血中好酸球数の減少は同程度であることが示され（図 2.7.3.3-6）、絶対的バイオアベイラビリティの調整後、静脈内投与及び皮下投与の薬理作用は同じであることも確認された。

また、MEA115588 試験では、メポリズマブ 75 mg 静脈内投与又はメポリズマブ 100 mg 皮下投与により臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度は 47～53%減少した。この結果は、MEA112997 試験での結果（39%～52%の減少）と同様であった。

以上の結果から、米国及び欧州においては、重症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。

2.7.3.4.2.　日本人における推奨用法・用量の設定根拠

2.7.3.4.2.1.　健康被験者におけるメポリズマブの PK/PD 作用の検討

日本人及び外国人における薬物動態（MEA115705 及び SB-240563/018 試験）

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（表 2.7.3.4-1）。

以上のことから、健康成人に本剤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。

表 2.7.3.4-1　日本人健康被験者及び欧米人健康被験者にメポリズマブを静脈内投与した時の薬物動態パラメータ（MEA115705 及び SB-240563/018 試験）

	MEA115705 試験				SB-240563/018 試験
	10 mg n=6	75 mg n=6	250 mg n=7	750 mg n=7	250 mg n=12
AUC(0-inf) (μg·day/mL)	54.6 (12.3)	493 (41)	1699 (172)	4496 (414)	1557 (250)
Cmax (μg/mL)	2.87 (0.27)	26.5 (1.8)	79.3 (11.6)	254 (28)	109 (17)
t1/2 (day)	27.4 (10.4)	19.8 (2.4)	36.1 (11.3)	22.6 (2.3)	18.5 (2.3)

Data Source: MEA115705 CSR Table 3.02; SB-240563/018 CSR Table 11.23, Table 11.24, Table 11.26
平均値（SD）

日本人及び外国人喘息患者を対象とした臨床試験（MEA115588 試験）

日本人、韓国人、日本人及び韓国人以外の外国人の喘息患者にメポリズマブ 75 mg を静脈内投与又は 100 mg を皮下投与した。メポリズマブが静脈内又は皮下投与された日本人患者はいずれも 17 例であった（表 2.7.3.3-43）。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（表 2.7.3.4-2 及び表 2.7.3.4-3）。

表 2.7.3.4-2　日本人及び外国人喘息患者にメポリズマブ 75 mg を静脈内投与した時の薬物動態パラメータ（MEA115588 試験）

	日本人 （n=17）	韓国人 （n=14）	日本人及び韓国人以外 （n=159）	白人 （n=151）
Cmax ss (ng/mL)	23701.6 (5706.34)	22514.3 (3486.31)	21279 (5284.81)	21271.9 (5135.37)
AUC ss (μg·day/mL)	335.6 (87.99)	330.7 (60.14)	336.3 (97.28)	337 (95.06)

Data Source: ESA MEA115588 Table 10.01, Table 10.02, Table 10.03, Table 10.04
平均値 (SD)

表 2.7.3.4-3　日本人及び外国人喘息患者にメポリズマブ 100 mg を皮下投与した時の薬物動態パラメータ（MEA115588 試験）

	日本人 （n=16）	韓国人 （n=15）	日本人及び韓国人以外 （n=160）	白人 （n=150）
Cmax ss (ng/mL)	20048.5 (5513.72)	17718.4 (4366.9)	17110.2 (5080.03)	17313.5 (5128.36)
AUC ss (μg·day/mL)	405.9 (145.78)	357.5 (104.9)	359.2 (123.41)	363.2 (125.12)

Data Source: ESA MEA115588 Table 10.01, Table 10.02, Table 10.03, Table 10.04
平均値 (SD)

以上のことから、喘息患者に本剤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。

投与経路による違い（静脈内及び皮下投与）

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の 12.5 mg、125 mg、250 mg を皮下投与又は 75 mg を静脈内投与した（MEA114092 試験）。本試験ではメポリズマブを 28 日ごとに 3 回投与した。血中好酸球数及び血漿中メポリズマブ濃度の関係を母集団 PK/PD で解析した結果、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 は本試験で検討した最小用量（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、100 mg 皮下投与が 75 mg 静脈内投与に相当することから、MEA115588 及び MEA112997 試験で検討した静脈内投与の用量（75 mg 静脈内投与）に対応すると考えられた（図 2.7.3.2-1）。

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（図 2.7.3.4-2）。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 はメポリズマブ皮下投与で約 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、日本人喘息患者でのメポリズマブの用法・用量としては、100 mg 皮下投与が妥当であると考えられた。

2.7.3.4.2.2.　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.）及び日本人及び白人の健康被験者でのメポリズマブの PK 及び PD に問題となる民族差が確認されなかったこと（2.7.3.4.2.1.）から、MEA112997 及び MEA114092 試験の結果に基づいて用量が設定された MEA115588 及び MEA115661 試験に本邦からも参加し、有効性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することとした。

有効性に関しては、MEA115588 試験の有効性データを用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（2.7.3.3.3.2.）。その結果、日本人の有効性の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とから、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臨床試験の有効性の結果を日本人集団にもあてはめることができると判断した。

安全性に関しては、MEA115588 及び MEA115661 試験の安全性データを用いて、試験ごと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（2.7.4.5.1.4.）。その結果、日本人における安全性の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とから、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臨床試験の安全性の結果を日本人集団にもあてはめることができると判断した。

12～14 歳の好酸球性炎症を伴う重症喘息患者

一般に、12～14 歳の小児重症喘息患者では病態、症状及び治療法については成人とほぼ同様であることが報告されており[JGL, 2012; JPGL, 2011]、また体重及び身長は成人と大きく異ならないとされている[文部科学省, 2014]。

第 III 相試験での母集団 PK 解析では、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.）。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投与することは可能であると考えられた。

MEA115588 試験では、12～14 歳の日本人重症喘息患者は 1 例（14 歳）が組み入れられた（メポリズマブ 100 mg SC 群）。本被験者において、治療期間を通じて臨床的に重要な喘息増悪は認められなかった。安全性については、有害事象として上気道感染（治験薬との因果関係なし）が認められたのみであり、臨床検査、バイタル及び心電図に臨床的に意義のある変化は認められなかった。12～14 歳の日本人重症喘息患者 1 例から得られた有効性と安全性の結果は、成人で得られた結果と大きな違いは認められなかった。

喘息増悪評価試験における 12～17 歳の部分集団の有効性の結果は、2.7.3.3.3.1.2.に示す。

2.7.3.4.2.3.　日本人において推奨される用法・用量の結論

日本から参加した MEA115588 及び MEA115661 試験において、日本人患者と全被験者集団で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。したがって、海外の承認申請で設定した臨床推奨用法・用量を、好酸球性炎症を伴う日本人重症喘息患者に対して適応することは妥当であると考える。

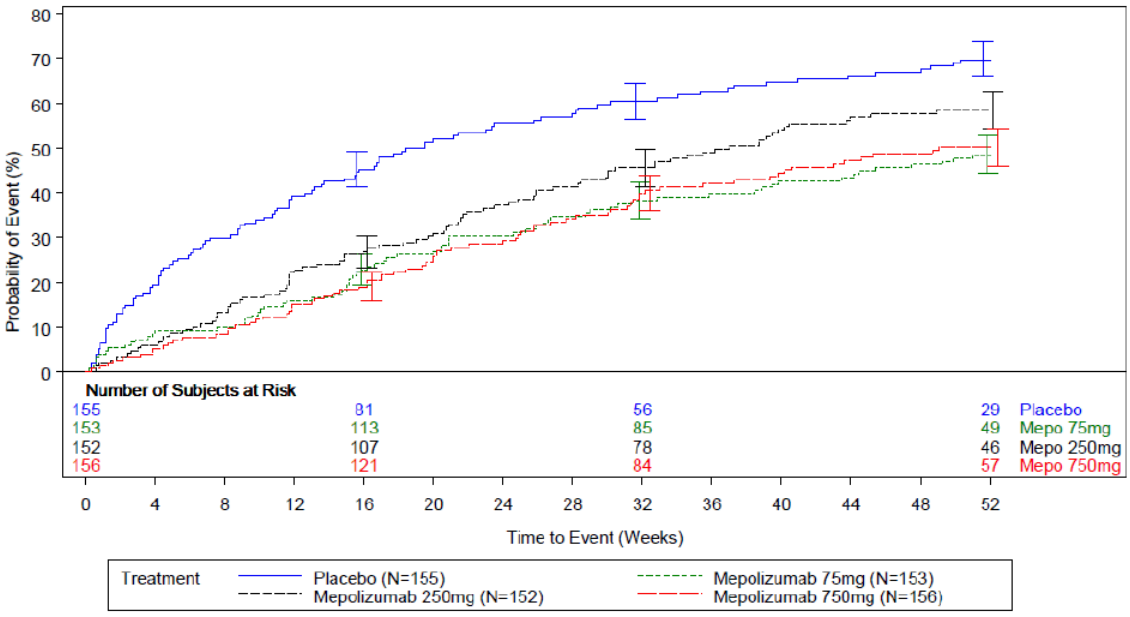
以上のことから、本承認申請において、重症喘息患者に対する本剤の用法・用量として「通常、成人及び 12 歳以上の小児にはメポリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 100 mg を 4 週間ごとに皮下に注射する。」を設定した。

2.7.3.5.　効果の持続、耐薬性

2.7.3.5.1.　臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度

2.7.3.5.1.1.　MEA112997 試験

52 週間投与の MEA112997 試験から、重症喘息患者におけるメポリズマブの有効性の持続性が示された。メポリズマブ群の喘息増悪の発現頻度は、プラセボ群と比較して治療開始後から減少が認められ、Week 52 まで持続した（図 2.7.3.5-1）。

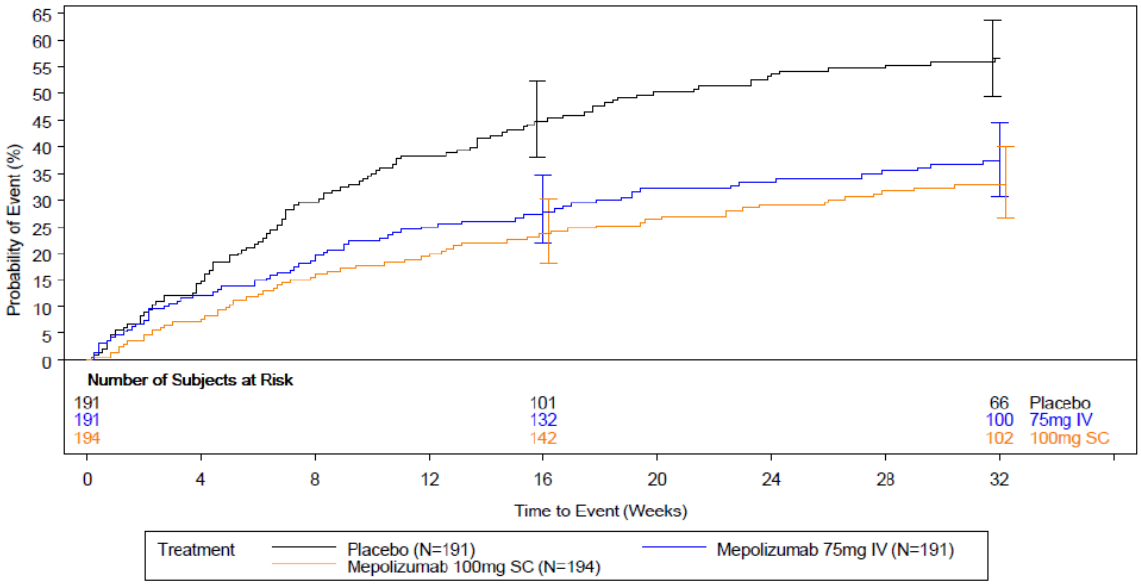


Data Source: MEA112997 CSR Figure 6.06
Note: Vertical bars represent 95% CIs

図 2.7.3.5-1　臨床的に重要な喘息増悪の初回発現までの時間に関する Kaplan-Meier 曲線（MEA112997 試験、ITT 集団）

2.7.3.5.1.2.　MEA115588 試験

MEA115588 試験においても、臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度に MEA112997 試験と同様のパターンが認められた。メポリズマブ投与後の喘息増悪の発現頻度の減少は、プラセボ群と比較して、メポリズマブ 100 mg SC 群では治療開始直後から、メポリズマブ 75 mg IV 群では Week 4 以降と早期から認められ、いずれの投与群においても Week 32 まで持続した（図 2.7.3.5-2）。



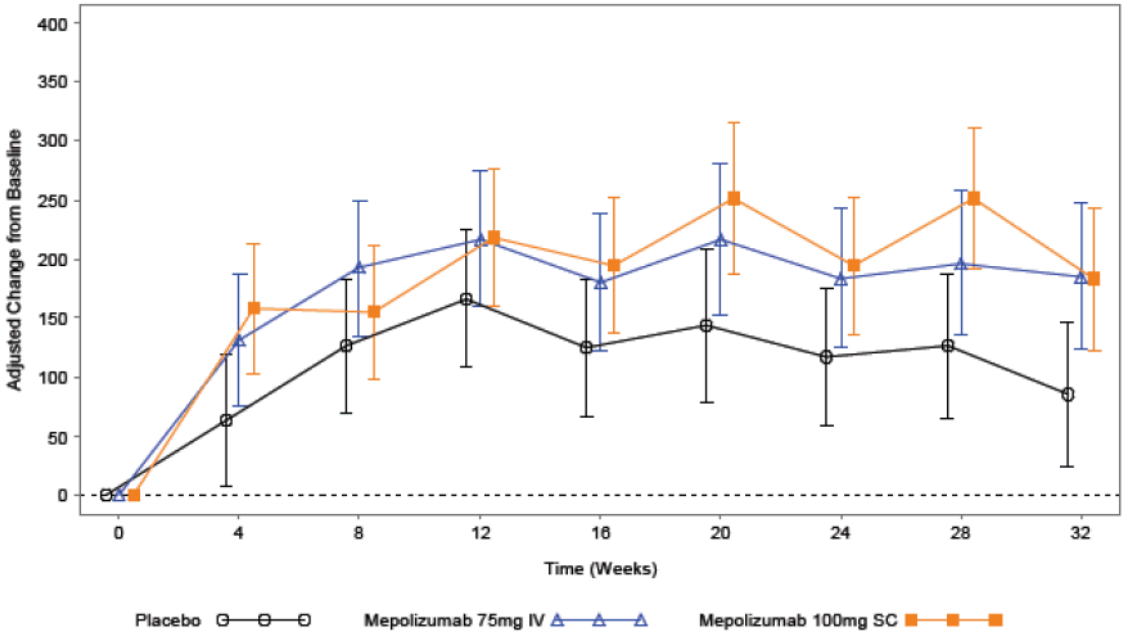
Data Source: MEA115588 CSR Figure 6.04
Note: Vertical bars represent 95% CIs

図 2.7.3.5-2　臨床的に重要な喘息増悪の初回発現までの時間に関する Kaplan-Meier 曲線（MEA115588 試験、Modified ITT 集団）

2.7.3.5.2.　気管支拡張薬投与前の FEV1 の改善

2.7.3.5.2.1.　MEA115588 試験

MEA115588 試験において、気管支拡張薬投与前の FEV1 はいずれの投与群においてもベースラインと比較して Week 12 までに増加したが、メポリズマブ 75 mg IV 群及び 100 mg SC 群ではプラセボ群より増加し、Week 32 まで持続した（図 2.7.3.5-3）。



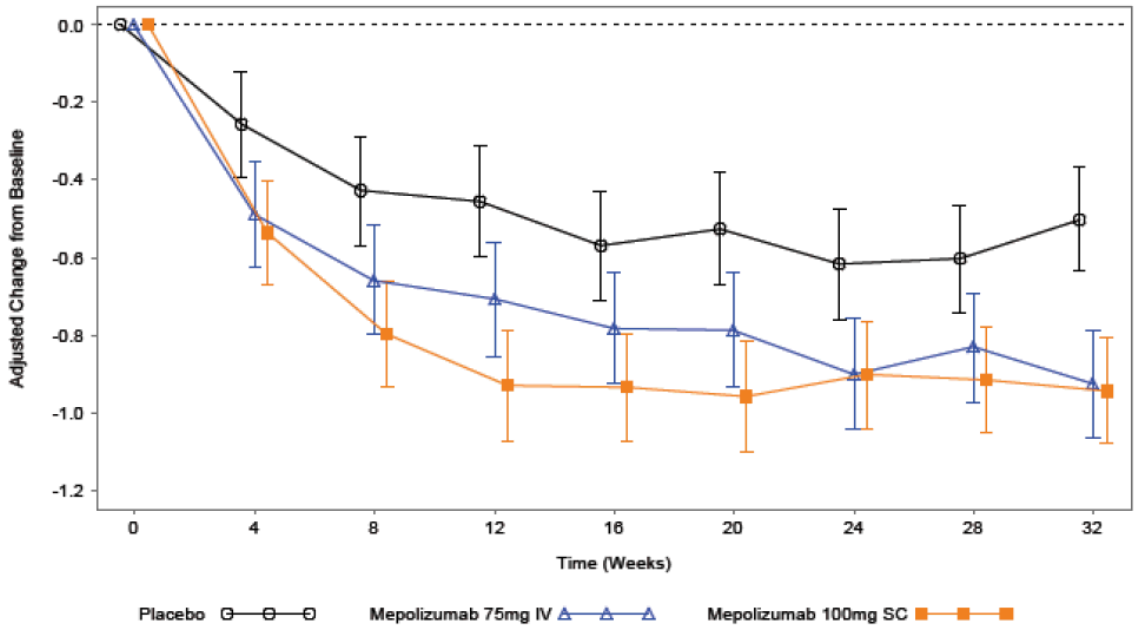
Data Source: MEA115588 CSR Figure 6.11
Note: Vertical bars represent 95% CIs

図 2.7.3.5-3　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（mL）の反復測定分析（MEA115588 試験、Modified ITT 集団）

2.7.3.5.3.　ACQ スコアの改善

2.7.3.5.3.1.　MEA115588 試験

ACQ を指標とする喘息コントロールの改善（すなわち、ACQ スコアの減少）がすべての投与群で認められた。いずれの評価時点においても改善スコアの平均値はプラセボ群よりメポリズマブ群で一貫して大きかった。メポリズマブ 100 mg SC 群では、Week 12 で最大治療効果に達したと考えられ、Week 32 まで持続した。また、メポリズマブ 75 mg IV 群では、Week 24 で最大治療効果に達し、Week 32 まで持続した（図 2.7.3.5-4）。



Data Source: MEA115588 CSR Figure 6.16
Note: Vertical base represent 95% CIs

図 2.7.3.5-4　ACQ-5 スコアのベースラインからの変化量の解析
（MEA115588 試験、Modified ITT 集団）

2.7.3.5.4.　血中好酸球数の減少

2.7.3.5.4.1.　MEA112997 試験

MEA112997 試験の血中好酸球データからもメポリズマブの治療効果の持続性が認められた。血中好酸球数は初回投与後から顕著に減少し、Week 52 まで持続した（図 2.7.3.4-1）。

2.7.3.5.4.2.　MEA115588 試験

メポリズマブ群の血中好酸球数は、プラセボ群と比較してベースライン後の初回測定時（Week 4）に減少し、Week 32 まで持続した（図 2.7.3.3-5）。

2.7.3.6.　付録

付録 2.7.3.6.-1　有効性に関する成績

付録 2.7.3.6.-2　MEA112997 試験の主要評価項目及び副次評価項目に関するステップダウン閉検定手順による解析結果（ITT 集団）

付録 2.7.3.6.-3　MEA115588 試験の主要評価項目及び副次評価項目に関するステップダウン閉検定手順による解析結果（Modified ITT 集団）

2.7.4.　臨床的安全性

2.7.4.1.　医薬品への曝露

2.7.4.1.1.　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

メポリズマブ（遺伝子組換え）（以下、メポリズマブ）は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であり、これまでに様々な適応症の開発が進められ、その結果、重要な臨床上の安全性情報が利用可能となった。本 2.7.4.では、好酸球性炎症を伴う重症喘息患者を対象とするメポリズマブの臨床試験から得られた安全性データ及びより広範な安全性データとして、他の疾患患者を対象としたメポリズマブの臨床試験も含めたデータについても示す。好酸球性炎症を伴う重症喘息患者を対象とする臨床試験の安全性は、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のうち、3 試験（MEA112997、MEA115588 及び MEA115575 試験）を併合解析したグループ並びに MEA115588 及び MEA115575 試験のオープンラベル延長（OLE）試験である MEA115661 試験で評価した（2.7.4.1.1.3.）。2 本の OLE 試験（MEA115661 及び MEA115666 試験）を併合解析したデータも示す。より広範な安全性は、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すべての試験のグループで評価した。全試験グループのデータはまとめて 2.7.4.2.2.に示す。

また、日本人の好酸球性炎症を伴う重症喘息患者に対する安全性を、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、安全性評価に用いた国際共同試験のうち本邦から参加した 2 本の第 III 相臨床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。

2.7.4.1.1.1.　メポリズマブの安全性評価に用いた試験

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（表 2.7.4.1-1）。これらの試験の内訳は、好酸球性炎症を伴う重症喘息患者を対象とした 5 試験、好酸球性炎症を伴う重症喘息患者以外の患者を対象とした 7 試験［中等症喘息患者を対象とした 1 試験、好酸球増加症候群（HES）患者を対象とした 3 試験（コンパショネートユースプログラムを含む）、好酸球性食道炎（EoE）患者を対象とした 2 試験、アトピー性皮膚炎患者を対象とした 1 試験］並びに薬物動態／薬力学（PK/PD）の 7 試験（喘息患者を対象とした 5 試験及び健康被験者を対象とした 2 試験）であった。これら 19 試験に参加した被験者は合計 2331 例で、このうち 2022 例はメポリズマブの投与を受け、1229 例は好酸球性炎症を伴う重症喘息患者であった（表 2.7.4.1-5）。

MEA115588 試験及び MEA115661 試験は、日本人を含む国際共同試験として実施された。

また、本承認申請では 7 試験（MEA112997、MEA115588、MEA115575、MEA115661、MEA114092、SB-240563/018 及び MEA115705 試験）を評価資料、他の試験を参考資料として用いた。

表 2.7.4.1-1　　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

試験のタイプ	Study No.	評価/参考
好酸球性炎症を伴う重症喘息患者を対象とした試験（5 試験）		
用量設定試験（投与期間：52 週間）	MEA112997	評価
喘息増悪評価試験（投与期間：32 週間）	MEA115588*	評価
OCS 減量試験（投与期間：24 週間）	MEA115575	評価
OLE 試験（MEA115588 及び MEA115575 試験の延長試験）（投与期間：52 週間）	MEA115661*	評価
OLE 試験（MEA112997 試験の延長試験）（投与期間：2 年間）	MEA115666	参考
好酸球性炎症を伴う重症喘息以外の患者を対象とした試験（7 試験）		
中等症喘息患者を対象とした試験	SB-240563/006	参考
HES 患者を対象とした試験（投与期間：36 週間）	MHE100185	参考
HES 患者を対象とした試験	MHE100901	参考
HES 患者を対象とした試験（コンパショネートユース）	MHE104317	参考
EoE 患者を対象とした試験	MEE103226	参考
小児 EoE 患者を対象とした試験	MEE103219	参考
アトピー性皮膚炎患者を対象とした試験	SB-240563/045	参考
臨床薬理試験（7 試験）		
健康被験者を対象とした反復投与試験	SB-240563/018	評価
日本人健康被験者を対象とした単回投与試験	MEA115705	評価
喘息患者を対象とした単回投与試験	SB-240563/001	参考
喘息患者を対象とした単回投与試験	SB-240563/035	参考
喘息患者を対象とした単回投与試験	SB-240563/036	参考
喘息患者を対象とした IV 又は SC 時の PK/PD 用量設定試験	MEA114092	評価
喘息患者を対象とした反復投与試験	SB-240563/017	参考

*: 日本人を含む国際共同試験
OCS：経口ステロイド薬、OLE 試験：オープンラベル延長試験、HES：好酸球増加症候群、EoE：好酸球性食道炎、IV：静脈内投与、SC：皮下投与、PK：薬物動態、PD：薬力学

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うち、本承認申請における安全性データのカットオフ日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、3 試験（MEA115661、MEA115666 及び MHE104317 試験）が実施中であった。なお、これらの 3 試験のうち、MEA115661 試験は 2015 年 3 月に完了した。本 2.7.4.では、MEA115661 試験の安全性については、併合解析結果を除いて最終解析データを示す。

2.7.4.1.1.2.　　試験の内容

2.7.4.1.1.2.1.　　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

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（19 試験）の詳細について、喘息患者を対象とした 6 試験（MEA112997、MEA115588、MEA115575、MEA115661、MEA115666、及び SB-204563/006 試験）は 2.7.3.に、臨床薬理試験の 7 試験（SB-240563/018、MEA115705、SB-240563/001、SB-240563/035、SB-240563/036、MEA114092 及び SB-240563/017 試験）は 2.7.2.に示す。残りの 6 試験（MHE100185、MHE100901、MHE104317、MEE103226、MEE103219 及び SB-240563/045 試験）については 2.7.6.に示す。

好酸球性炎症を伴う重症喘息以外の患者を対象とした試験は、中等症の喘息患者を対象とした試験（SB-240563/006 試験）、HES 患者を対象とした試験（MHE100185、MHE100901

及び MHE104317 試験）、EoE 患者を対象とした試験［MEE103226（成人患者）及び MEE103219 試験（小児患者）］及びアトピー性皮膚炎患者を対象とした試験（SB-240563/045 試験）であり、これらの試験を併合して得られた主要な安全性データについても本 2.7.4.に記述した。

臨床薬理試験を除いた 12 試験において、8 試験でメポリズマブの静脈内投与による安全性を、3 試験でメポリズマブの皮下投与による安全性を評価し、1 試験で静脈内投与及び皮下投与による安全性を評価した。臨床薬理試験を除いた 12 試験において、本承認申請で安全性の評価に用いた試験の投与群について表 2.7.4.1-2 に示す。

表 2.7.4.1-2　　本承認申請で安全性の評価に用いた試験の投与群

	プラセボ群	メポリズマブ										
		100 mg SC 群	0.55 mg /kg IV 群	2.5 mg /kg IV 群	10 mg /kg IV 群	75 mg IV 群	250 mg IV 群	300 mg IV 群	500 mg IV 群	700 mg IV 群	750 mg IV 群	1500 mg IV 群
MEA112997	○	-	-	-	-	○	○	-	-	-	○	-
MEA115588	○	○	-	-	-	○	-	-	-	-	-	-
MEA115575	○	○	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MEA115661	-	○	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MEA115666	-	○	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SB-240563/006	○	-	-	-	-	-	○	-	-	-	○	-
MHE100185	○	-	-	-	-	-	-	-	-	-	○	-
MHE100901	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	○	-
MHE104317[1] Current CU	-	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	-
MEE103226	○	-	-	-	-	-	-	-	-	-	○[2]	○
MEE103219	-	-	○	○	○	-	-	-	-	-	-	-
SB-240563/045	○	-	-	-	-	-	-	-	-	-	○	-

1. Initial CU はメポリズマブ 50～1300 mg IV を投与
2. メポリズマブ 750～1500 mg IV を投与

喘息患者を対象とした臨床試験の対象被験者の主要な組入れ基準は 2.7.3.1.3.に示す。

臨床薬理試験を除いた 12 試験において、本承認申請で安全性の評価に用いた試験の評価項目について表 2.7.4.1-3 に示す。

表 2.7.4.1-3　　本承認申請で安全性の評価に用いた試験における安全性評価項目

	有害事象	臨床検査（生化学検査及び血液学的検査）	尿検査	バイタルサイン	心電図	免疫原性
MEA112997	○	○	-	○	○	○
MEA115588	○	○	-	○	○	○
MEA115575	○	○	-	○	○	○
MEA115661	○	○	-	○	○	○
MEA115666	○	○	-	○	○	○
SB-240563/006	○	○	-	○	○	○
MHE100185	○	○	○	○	○	○
MHE100901	○	○	-	○	○	○
MHE104317	○	○[1]	-	-	-	○
MEE103226	○	○	-	○	○	○
MEE103219	○	○	○	○	○	○
SB-240563/045	○	○	○	○	○	-

1. 医師が必要と判断した時のみ実施

2.7.4.1.1.2.2.　　実施中の臨床試験

本承認申請で安全性の評価に用いた試験において、安全性データのカットオフ日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、3 試験（MEA115661、MEA115666 及び MHE104317 試験）が実施中であった。なお、これらの 3 試験のうち、MEA115661 試験は 2015 年 3 月に完了した。本 2.7.4 に含まれる MEA115661 試験の結果については最終解析時のデータを示す。

MEA115661 試験及び MEA115666 試験では、[redacted]年[redacted]月[redacted]日を各試験のデータカットオフ日として安全性の中間解析を実施し、これらの安全性の中間解析の併合解析データを本 2.7.4.に含めた。また、MEA115666 試験のデータカットオフ日の翌日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）から本承認申請における安全性データのカットオフ日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに発現したその他の重篤な有害事象（死亡を除く）を付録 2.7.4.7.-5 に示す。[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で、本試験に 362 例が組み入れられた。

MHE104317 試験の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の中間解析を実施した。これらの安全性の中間解析のデータを、本 2.7.4.の併合解析データに含めた。MHE104317 試験のデータカットオフ日の翌日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）から本承認申請における安全性データのカットオフ日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までの死亡及びその他の重篤な有害事象を付録 2.7.4.7.-6 に示す。[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で、本試験に 271 例が組み入れられていた。

2.7.4.1.1.3.　　臨床試験のグループ分け

本承認申請におけるメポリズマブの安全性評価にあたり、3 つのグループを設定した（表 2.7.4.1-4）。

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のグループを Placebo controlled severe asthma study グループ（PCSA グループ）とし、本 2.7.4.では本グループから得られた安全性データを中心に記載した。

好酸球性炎症を伴う重症喘息患者を対象としたオープンラベル延長試験のグループをOLE グループとした。OLE グループの各試験では、PCSA グループの試験を完了した被験者を組み入れた。対照群は設定しなかった。OLE グループのデータはメポリズマブ 100 mg 皮下投与の長期安全性に関するものである。

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すべての試験を、全試験グループとした。本グループはすべての適応の試験を含む最大のデータセットである。

表 2.7.4.1-4　　本承認申請の安全性評価に用いた試験のグループ分類

	PCSA グループ (3 試験)	OLE グループ (2 試験)	全試験グループ (19 試験)
MEA112997	○	-	○
MEA115588	○	-	○
MEA115575	○	-	○
MEA115661	-	○	○
MEA115666	-	○	○
SB-240563/006	-	-	○
MHE100185	-	-	○
MHE100901	-	-	○
MHE104317	-	-	○
MEE103226	-	-	○
MEE103219	-	-	○
SB-240563/045	-	-	○
SB-240563/001	-	-	○
SB-240563/035	-	-	○
SB-240563/036	-	-	○
MEA114092	-	-	○
SB-240563/017	-	-	○
SB-240563/018	-	-	○
MEA115705	-	-	○

2.7.4.1.1.4.　　安全性の解析対象集団

本 2.7.4.における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。MEA115661 試験においては、As Treated（AT）集団を用いた。

2.7.4.1.1.5.　　解析手法

2.7.4.1.1.5.1.　　併合解析

本項では、本承認申請の安全性の併合解析に関する統計学的手法について簡潔に記載する。すべての要約及び解析の詳細は、併合解析計画書に示す。併合対象の臨床試験グループの各試験の解析に関する詳細は解析計画書に示す。

本 2.7.4.の併合解析のための正式な仮説検定は計画されなかった。

複数の試験のデータを併合する場合、単純に併合したデータに基づいて、有害事象が発現した被験者の累積した発現頻度を推定し、解析を行うと、試験間で無作為割付けの比が異な

る場合や、試験間でリスク差が同様でない場合には、誤解を招く結果が生じる可能性がある[Chuang-Stein, 2011]。したがって、PCSA グループにおいてよく見られた有害事象については、Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）法で調整した累積した発現頻度を算出した[Chuang-Stein, 2011]。有害事象の発現頻度に関してメポリズマブの全用量とプラセボを比較した際の相対リスクを CMH 法により 95%信頼区間（CI）と併せて算出した。

注目すべき有害事象については、試験を考慮した Cox 比例ハザードモデルを用いて初回事象発現までの期間を解析した。メポリズマブの全用量における事象のリスクをプラセボと比較したハザード比を 95%信頼区間と併せて算出した。

2.7.4.1.1.5.1.1.　人口統計学的特性

PCSA グループ、OLE グループ及び全試験グループに関して、人口統計学的特性のデータの要約を示した。

22 例（MEA112997 試験で 14 例、MEA115588 試験で 6 例及び MEA115575 試験で 2 例）が OLE 試験開始時に異なる人種として報告され、3 例（MEA112997 試験で 1 例及び MEA115588 試験で 2 例）が OLE 試験開始時に異なる民族として報告され、MEA115588 試験の 1 例が OLE 試験開始時に異なる性別として報告された。OLE 試験で報告されたデータは正確であることが確認されたため、これらの被験者に関しては、OLE 試験開始時に報告された情報を本 2.7.4.の解析に用いた。

2.7.4.1.1.5.1.2.　曝露

メポリズマブを 4 週間ごとに投与した。曝露期間は治療持続期間［初回投与から最終投与までの日数に 28 日を加えた日数を年に換算：（最終投与日－初回投与日＋29）/365.25］に基づき算出した。

先行試験開始から OLE 試験参加までを含む曝露期間は、2 試験間でメポリズマブの投与に休薬期間を設けなかった場合は上記の定義どおり算出した。2 試験間で休薬期間を設けた場合は、上述の定義による各試験の曝露期間の合計として曝露期間を算出した。

MEA115661 及び MEA115666 試験の期間中に製造工程に軽微な変更があり、製剤が切り替えられた。最初に変更前の製剤（MDP1）の投与を受け、その後、変更後の製剤（MDP2）に切り替えた被験者に関して、MDP1 の曝露期間は以下のように算出した。

- MDP2 に切り替えた被験者の曝露期間

（MDP2 の初回投与日）－（MDP1 の初回投与日）＋1

- MDP1 のみで投与を受けた被験者の曝露期間

（MDP1 の最終投与日）－（MDP1 の初回投与日）＋29（データカットオフ日を超えない）

MDP2 の曝露期間は以下のように算出した。

（MDP2 の最終投与日）－（MDP2 の初回投与日）＋28（データカットオフ日を超えない）

2.7.4.1.1.5.1.3.　有害事象

本 2.7.4.の併合解析［Integrated Summary of Safety（ISS）］では、各試験のデータを併合した後、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）Version 16.1 を

用いて有害事象の再コーディングを行った併合データベースを使用した。有害事象の翻訳には MedDRA Version J 17.0 を用いた。

SB-240563/006 及び SB-240563/045 試験では、いずれの試験においても WHO Adverse Reaction Terminology（WHO-ART）を用いて有害事象のコーディングを行い、翻訳には MedDRA Version J 17.0 を用いた。

治療期間中のよく見られる有害事象（いずれかの投与群で発現頻度が 3%以上と定義、2.7.4.2.1.1.1）の要約を、PCSA グループ及び OLE グループに関してそれぞれに示した。

メポリズマブの重要な有害事象として、以下の項目を注目すべき有害事象（グループ）と定義し、評価した。

- 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

上記の注目すべき有害事象（グループ）のコーディング及び集計は、以下に基づき行った。

- 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）及び局所性反応：症例報告書の記載用語（治験責任（分担）医師に症例報告書の記載を指示した）
- 重篤な CVT の事象：MedDRA Version 16.1 における器官別大分類「心臓障害」及び「血管障害」に含まれる基本語、及び GSK のレビューにより特定した基本語
- 重篤な虚血性の事象：GSK のレビューにより特定
- 感染症：MedDRA Version 16.1 における器官別大分類「感染症および寄生虫症」に含まれる基本語。日和見感染症の分類については、日和見感染症の一覧を用いた（付録 2.7.4.7-8）
- 悪性腫瘍：MedDRA Version 16.1 における器官別大分類「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に含まれる基本語に基づき、GSK によるレビューにより特定

PCSA グループでは、注目すべき有害事象の発現頻度に関するメタアナリシスとして、メポリズマブの全用量とプラセボ間の相対リスク及びリスク差を算出した。

2.7.4.1.1.5.1.4.　　臨床検査

PCSA グループ及び OLE グループでは、生化学検査及び血液学的検査のデータに関して、ベースラインから基準値外への変動がみられた被験者数並びに臨床上問題となる可能性のある値が認められた被験者数も要約した。また、肝機能検査（LFT）のデータを要約し、各検査項目におけるベースラインからの増加（最大値）を示した。

2.7.4.1.1.5.1.5.　心電図

PCSA グループ及び OLE グループでは、Fridericia の補正式を用いた QT 間隔（QTc［F］）、Bazett の補正式を用いた QT 間隔（QTc［B］）及び心拍数のベースライン後の最大値及びベースライン値からの変化量を要約した。また、ベースライン後の最悪値で臨床的に重要な異常が認められた被験者数を示した。

2.7.4.1.1.5.1.6.　サブグループ解析

曝露状況及び有害事象のデータは、以下のサブグループごとに要約した。

- 性別：男性、女性
- 年齢：12～17 歳、18～64 歳、65 歳以上
- 人種：アフリカ系アメリカ／アフリカ人、白人、アジア人、その他
- 地理的地域：米国（US）、欧州（EU）、その他の地域（ROW）
- 日本人

2.7.4.1.1.5.2.　MEA115661 試験に関する解析

治験実施計画書で、好酸球性炎症を伴う重症喘息患者に対するメポリズマブのリスク・ベネフィット評価を示すために、必要な場合に中間解析を実施することを規定していた。メポリズマブの承認申請を実施するために、データカットオフ日を [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日として中間解析を実施し、報告書を作成した。

すべての要約及び解析の詳細は、解析計画書に示す。最終解析時の有害事象は、MedDRA Version 17.1 を用いてコーディングを行い、有害事象の翻訳には MedDRA Version J 17.1 を用いた。免疫原性に関しては、抗メポリズマブ抗体及び抗メポリズマブ抗体アッセイでの陽性例を対象とした中和抗体アッセイについて要約した。

2.7.4.1.2.　全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1.　全般的な曝露状況の概略

全試験グループにおいて、合計 2022 例がメポリズマブを 1 回以上投与され、661 例がプラセボを投与された（表 2.7.4.1-5）。好酸球性炎症を伴う重症喘息を有する 1229 例がメポリズマブを 1 回以上投与され、このうち 1018 例が、MEA115588、MEA115575 試験及び OLE 試験においてメポリズマブ 100 mg を皮下投与された。

表 2.7.4.1-5　　各適応症の被験者数（全試験グループ）（安全性解析対象集団）

Indication	Number (%) of Subjects						
	Placebo	Mepolizumab					Total[2]
		100 SC	75 IV	250 IV	750 IV	All Doses[1]	
All	661	1018	361	294	568	2022	2331
Asthma	581 (88)	1018 (100)	355 (98)	275 (94)	285 (50)	1596 (79)	1863 (80)
Severe Asthma	412 (62)	1018 (100)	344 (95)	152 (52)	156 (27)	1229 (61)	1327 (57)
HES	42 (6)	0	0	0	256 (45)[3]	256 (13)	260 (11)
EoE	6 (<1)	0	0	0	0	64 (3)	70 (3)
Atopic Dermatitis	23 (3)	0	0	0	20 (4)	20 (<1)	43 (2)
Healthy Volunteers	9 (1)	0	6 (2)	19 (6)	7 (1)	86 (4)	95 (4)

Data Source: ISS Table 1.001
1. In addition to the 100 mg SC dose and the 75 mg, 250 mg, and 750 mg IV doses, this includes IV doses of 10 mg, 750/1500 mg, 0.05, 0.5, 0.55, 2.5 and 10 mg/kg and SC doses of 12.5, 125 and 250 mg, and IM dose: 250 mg
2. Total number of subjects treated across mepolizumab programs; a subject who participated in more than one study and received both placebo and mepolizumab or different doses of mepolizumab is counted once in each treatment and dose, but only once overall.
3. In the Compassionate Use Program, subjects received mepolizumab 750 mg IV as a starting dose.　This dose was adjusted throughout the study based on clinical status of the subject.

メポリズマブ 100 mg を皮下投与された 1018 例における治験薬の総曝露量は 789 人・年であった（表 2.7.4.1-6）。そのうち 576 例（57%）は 12 ヵ月未満、442 例（43%）は 12 ヵ月以上 24 ヵ月未満の投与期間であった。

好酸球性炎症を伴う重症喘息患者における治験薬の平均投与回数は、プラセボ群の 9 回からメポリズマブ 250 mg 静脈内投与群（IV 群）の 12 回の範囲であり、メポリズマブ 100 mg 皮下投与群（SC 群）では平均投与回数は 10 回であった。

メポリズマブ 750 mg IV 群における治験薬の平均曝露期間は 24 ヵ月であった。これは、実施中の HES 患者を対象としたコンパショネートユースプログラムにおいて、メポリズマブ 750 mg を静脈内投与された被験者が含まれるためである。

表 2.7.4.1-6　　曝露状況（全試験グループ）（安全性解析対象集団）

	Placebo N=661	Mepolizumab				
		100 SC N=1018	75 IV N=361	250 IV N=294	750 IV N=568	Other[1] N=222
Total Subject-Years[2]	342.58	789.44	257.25	171.87	1134.46	37.42
Exposure (months)						
Mean (SD)	6.2 (3.61)	9.3 (4.04)	8.6 (3.10)	7.0 (4.74)	24.0 (31.79)	2.0 (0.92)
Median	6.7	11.1	7.6	3.3	12.0	2.7
Min, Max	1, 13	1, 17	1, 13	1, 13	1, 137	1, 4
Range of Exposure (months)						
<12, n (%)	537 (81)	576 (57)	234 (65)	164 (56)	262 (46)	222 (100)
12 - <24, n (%)	124 (19)	442 (43)	127 (35)	130 (44)	159 (28)	0

Data Source: ISS Table 1.002
Note:　Subjects exposed to more than one dose will be counted in each dose.
1. Includes IV doses:　10 mg, 750/1500 mg, 0.05, 0.5, 0.55, 2.5 and 10 mg/kg and SC doses:　12.5, 125 and 250 mg, and IM dose: 250 mg
2. Sum across subjects of (treatment stop date – treatment start date + 29)/365.25

2.7.4.1.2.1.1.　　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 2.7.4.1-7）。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。メポリズマブ 75 mg の静脈内投与は絶対バイオアベイラビリティに基づき、メポリズマブ 100 mg の皮下投与と同等の PD 及び有効性を示すことが認められている。

表 2.7.4.1-7　各試験のメポリズマブを投与された被験者数（PCSA グループ）（安全性解析対象集団）

		Mepolizumab				
	Placebo	100 SC	75 IV	250 IV	750 IV	All Doses
Severe Asthma Studies	412	263	344	152	156	915
MEA112997	155	-	153	152	156	461
MEA115588	191	194	191	-	-	385
MEA115575	66	69	-	-	-	69

Data Source: ISS Table 1.005

PCSA グループにおける治験薬の曝露量は、プラセボ群では 284 人・年で、メポリズマブ群では 142 人・年（メポリズマブ 250 mg IV 群）から 254 人・年（メポリズマブ 75 mg IV 群）の範囲であった（表 2.7.4.1-8）。メポリズマブ 100 mg SC 群の曝露量は 147 人・年であった。

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 2.7.4.1-8）。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 2.7.4.1-8）。

PCSA グループにおける治験薬の平均投与回数は、7 回（メポリズマブ 100 mg SC 群）から 12 回（メポリズマブ 250 mg IV 群）の範囲であった（表 2.7.4.1-8）。プラセボ群を含むすべての投与群で被験者の 82%がメポリズマブを 8 回以上投与された。

表 2.7.4.1-8　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)	8.9 (3.05)	7.2 (1.48)	9.5 (3.04)	12.0 (2.67)	11.8 (2.90)	9.7 (3.19)
Min, Max	1, 14	1, 8	1, 14	1, 14	1, 14	1, 14
Treatment Exposure						
Total Subject-Years[1]	284.02	147.48	254.25	142.19	143.50	687.43
Exposure (months)						
Mean (SD)	8.3 (2.83)	6.7 (1.39)	8.9 (2.81)	11.2 (2.48)	11.0 (2.70)	9.0 (2.97)
Median	7.5	7.4	7.6	12.0	12.0	7.6
Min, Max	1, 13	1, 8	1, 13	1, 13	1, 14	1, 14
Range of Exposure (months)						
<12, n (%)	288 (70)	263 (100)	217 (63)	22 (14)	26 (17)	528 (58)
12 - <24, n (%)	124 (30)	0	127 (37)	130 (86)	130 (83)	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

2.7.4.1.2.1.2.　OLE 試験

2.7.4.1.2.1.2.1.　MEA115661 試験

MEA115661 試験は、MEA115588 及び MEA115575 試験の OLE 試験であった。先行試験で治験薬を投与された被験者が、MEA115661 試験に参加し投与を継続した。

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（m2.7.6. MEA115661 試験 表 11）。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。メポリズマブ 100 mg SC 群の曝露量は 625.79 人・年で、曝露期間は約 12 ヵ月であった。MDP1 及び MDP2 の曝露量はそれぞれ 159.64 人・年及び 466.14 人・年で、曝露期間の平均値はそれぞれ約 3.5 ヵ月及び約 9 ヵ月であった。

2.7.4.1.2.1.2.2.　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（表 2.7.4.1-9）。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。

表 2.7.4.1-9　メポリズマブを投与された被験者数（OLE グループ）（安全性解析対象集団）

	Mepolizumab 100 mg SC		
	MEA115666	MEA115661	Total
All	347	651	998
Drug Product			
MDP1	347 (100)	540 (83)	887 (89)
MDP2	313 (90)	580 (89)	893 (89)

Data Source: ISS Table 1.009

OLE グループにおける治験薬の平均投与回数は 9 回であった。

OLE グループにおけるメポリズマブ 100 mg SC 群の曝露量は 643 人・年であった。OLE グループにおいて合計 719 例（72%）が 12 ヵ月未満の期間でメポリズマブ 100 mg を皮下投与され、279 例（28%）が 12 ヵ月以上 24 ヵ月未満の期間で皮下投与された。MDP1 の曝露量は 419 人・年であり、MDP2 は 224 人・年であった。

2.7.4.1.2.2.　被験者の内訳

2.7.4.1.2.2.1.　PCSA グループ

PCSA グループの安全性解析対象集団の 1327 例のうち、1187 例（89%）が試験を完了し、140 例（11%）が中止した（表 2.7.4.1-10）。中止した被験者の割合はメポリズマブ 100 mg SC 群で 5%、プラセボ群で 11%、その他のメポリズマブ群で 12～15%の範囲であった。

全被験者を通して、最も多かった中止理由は同意撤回で、プラセボ群で 4%、メポリズマブ 100 mg SC 群で 2%、メポリズマブ 75 mg IV 群で 5%、メポリズマブ 250 mg IV 群で 1%及びメポリズマブ 750 mg IV 群で 4%であった。有害事象による中止はプラセボ群で 3%、メポ

リズマブ 100 mg SC 群で 2%、メポリズマブ 75 mg IV 群で 1%、メポリズマブ 250 mg IV 群及びメポリズマブ 750 mg IV 群で各 5%であった。

表 2.7.4.1-10　被験者の内訳（PCSA グループ）
（安全性解析対象集団）

	Number (%) of Subjects					
		Mepolizumab				
Status	Placebo N=412	100 SC N=263	75 IV N=344	250 IV N=152	750 IV N=156	Total N=1327
Total Completed	368 (89)	251 (95)	304 (88)	131 (86)	133 (85)	1187 (89)
Total Withdrawn	44 (11)	12 (5)	40 (12)	21 (14)	23 (15)	140 (11)
Primary Reason for Withdrawals						
Withdrew consent	17 (4)	4 (2)	17 (5)	2 (1)	7 (4)	47 (4)
Adverse event	12 (3)	4 (2)	4 (1)	7 (5)	8 (5)	35 (3)
Lack of efficacy	9 (2)	2 (<1)	7 (2)	4 (3)	4 (3)	26 (2)
Investigator discretion	3 (<1)	0	4 (1)	3 (2)	3 (2)	13 (<1)
Lost to follow-up	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	4 (3)	0	10 (<1)
Protocol deviation	1 (<1)	0	4 (1)	0	0	5 (<1)
Met protocol-defined stopping criteria	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	4 (<1)

Data Source: ISS Table 1.017
Note: Studies included: MEA112997, MEA115588 and MEA115575
Note: All reasons may not have been collected for every study.

2.7.4.1.2.2.2.　OLE 試験

2.7.4.1.2.2.2.1.　MEA115661 試験

MEA115661 試験に組み入れられた 651 例すべてに治験薬が 1 回以上投与され、AT 集団に含まれた。被験者の大半［585 例（90%）］が本試験を完了し、66 例（10%）が本試験を中止した。主な中止理由は、効果不十分［19 例（3%）］、同意の撤回［14 例（2%）］及び有害事象［11 例（2%）］であった（2.7.6. MEA115661 試験 表 1）。

2.7.4.1.2.2.2.2.　OLE グループ

OLE グループの各試験のデータカットオフ日の時点で、OLE グループの安全性解析対象集団の 998 例のうち、958 例（96%）が実施中であり、40 例（4%）が中止した。主な中止理由は、有害事象及び同意撤回（各 1%）であった。

2.7.4.1.3.　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1.　人口統計学的特性

2.7.4.1.3.1.1.　PCSA グループ

PCSA グループの被験者は白人が 85%、女性が 59%であった（表 2.7.4.1-11）。ヒスパニック／ラテン民族の被験者は 9%、アフリカ系アメリカ／アフリカ人の被験者は 3%であり、米国で組み入れられた被験者のうち 24%がアフリカ系アメリカ人であった。

PCSA グループにおける被験者の平均年齢は 49.4 歳であった（表 2.7.4.1-11）。28 例（2%）が 12～17 歳であり、119 例（9%）が 65～84 歳であった（表 2.7.4.1-11）。

表 2.7.4.1-11　人口統計学的特性（PCSA グループ）
（安全性解析対象集団）

Demographic Parameter	Number (%) of Subjects					
		Mepolizumab				
	Placebo N=412	100 SC N=263	75 IV N=344	250 IV N=152	750 IV N=156	Total N=1327
Gender, n (%)						
Female	234 (57)	160 (61)	209 (61)	93 (61)	93 (60)	789 (59)
Male	178 (43)	103 (39)	135 (39)	59 (39)	63 (40)	538 (41)
Age (years)						
Mean	48.3	50.8	50.1	49.4	48.6	49.4
(SD)	(12.69)	(14.42)	(12.70)	(11.63)	(11.06)	(12.78)
Min, Max	12, 76	12, 81	13, 82	15, 74	19, 69	12, 82
Age Category, n (%)						
12 to 17 yr	9 (2)	9 (3)	9 (3)	1 (<1)	0	28 (2)
18 to 64 yr	366 (89)	216 (82)	302 (88)	143 (94)	153 (98)	1180 (89)
≥65 yr	37 (9)	38 (14)	33 (10)	8 (5)	3 (2)	119 (9)
Race, n (%)						
White	349 (85)	219 (83)	288 (84)	136 (89)	140 (90)	1132 (85)
Asian	49 (12)	35 (13)	43 (13)	7 (5)	10 (6)	144 (11)
African American/African Heritage	9 (2)	7 (3)	11 (3)	7 (5)	5 (3)	39 (3)
Mixed Race	3 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (1)	0	7 (<1)
American Indian or Araskan Native	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	4 (<1)
Hawaiian or other Pacific Islander	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
Ethnicity, n (%)						
Not Hispanic/Latino	378 (92)	243 (92)	310 (90)	138 (91)	140 (90)	1209 (91)
Hispanic/Latino	34 (8)	20 (8)	34 (10)	14 (9)	16 (10)	118 (9)

Data Source: ISS Table 1.020, Table 1.021, Table 1.022
Note: Studies included: MEA112997, MEA115588, and MEA115575

2.7.4.1.3.1.2.　OLE 試験

2.7.4.1.3.1.2.1.　MEA115661 試験

MEA115661 試験では、被験者の大半（81%）は白人であり、また女性が半数以上を占めた（55%）。平均年齢は 51.1 歳であった（2.7.6. MEA115661 試験 表 3）。ヒスパニック／ラテン系民族の割合は 8%であった。

2.7.4.1.3.1.2.2.　OLE グループ

OLE グループの被験者は白人が 85%、女性が 59%であり、PCSA グループと同様であった。

OLE グループにおける被験者の平均年齢は 50.1 歳であった。26 例（3%）が 12～17 歳であり、102 例（10%）が 65～84 歳であった。

2.7.4.1.3.2.　ベースラインの特性

2.7.4.1.3.2.1.　PCSA グループ

PCSA グループの被験者において、喘息の平均罹患期間は 19.4 年であり、被験者の半数以上（726 例、55%）で喘息の罹患期間が 15 年以上であった（表 2.7.4.1-12）。

表 2.7.4.1-12　喘息の罹患期間（PCSA グループ）
（安全性解析対象集団）

Asthma Duration	Number (%) of Subjects					
	Placebo N=412	Mepolizumab 100 SC N=263	Mepolizumab 75 IV N=344	Mepolizumab 250 IV N=152	Mepolizumab 750 IV N=156	Total N=1327
Duration, yr						
Mean	19.0	19.7	19.4	20.4	19.1	19.4
(SD)	(14.21)	(12.66)	(14.03)	(13.95)	(15.29)	(13.96)
Min, Max	1, 66	1, 65	1, 66	1, 55	2, 61	1, 66
Range Category, n (%)						
≥1 to <5 years	58 (14)	19 (7)	41 (12)	11 (7)	27 (17)	156 (12)
≥5 to <10 years	59 (14)	44 (17)	54 (16)	27 (18)	28 (18)	212 (16)
≥10 to <15 years	77 (19)	46 (17)	59 (17)	30 (20)	21 (13)	233 (18)
≥15 to <20 years	54 (13)	32 (12)	43 (13)	12 (8)	15 (10)	156 (12)
≥20 to <25 years	44 (11)	41 (16)	41 (12)	21 (14)	16 (10)	163 (12)
≥25 years	120 (29)	81 (31)	106 (31)	51 (34)	49 (31)	407 (31)

Data Source: ISS Table 1.023
Note: Studies included: MEA112997, MEA115588, and MEA115575

全被験者が初回来院前 12 ヵ月間に高用量吸入ステロイド薬（ICS）を使用しており、被験者の 74%が短時間作用性 β_2 刺激薬（SABA）を使用していた。また、合計 53 例（4%）が試験前に喘息の増悪のため気管内挿管され、そのうち 5 例は 2 回以上気管内挿管されていた。

被験者の半数以上（55%）で過去 12 ヵ月以内に 3 回以上の喘息増悪がみられ、被験者の 37%で 1 回以上の救急外来の受診及び／又は入院を必要とする喘息増悪がみられた。

被験者の 74%で喫煙歴がなかった。

PCSA グループの被験者の 81%で喘息以外の合併症がみられ、各投与群の合併症の割合はおおむね同程度であった。主な合併症は、アレルギー性鼻炎／枯草熱（49%）、高血圧（28%）及び胃食道逆流（22%）であった。

2.7.4.1.3.2.2.　MEA115661 試験

MEA115661 試験の被験者の 82%で合併症がみられた。主な合併症はアレルギー性鼻炎／枯草熱（48%）、高血圧（26%）、胃食道逆流（25%）及び副鼻腔炎（20%）であり、PCSA グループと同様であった。

2.7.4.2.　有害事象

2.7.4.2.1.　有害事象の解析

メポリズマブの開発において、有害事象は「患者又は被験者に治験薬が投与された際に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとを指し、必ずしも当該治験薬の投与との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。すなわち、有害事象とは治験薬が投与された際に起こる、あらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状又は疾患（新規又は増悪）のことである」と定義された。

有害事象には、試験開始前より存在した慢性的又は断続的な症状の増悪、すなわち発現頻度及び／又は重症度の増加、治験薬投与後に発見又は診断された症状（試験開始前に既に発現していた可能性があっても有害事象に含める）、相互作用が疑われる徴候、治験薬又は併

用薬の過量投与が疑われる徴候、症状又は後遺症（過量投与自体は有害事象／重篤な有害事象として報告しない）が含まれる。

臨床検査値異常（血液学的検査又は生化学検査）あるいはその他の安全性評価（例：バイタルサイン、心電図）に関して、ベースラインから悪化したもの、治験責任（分担）医師により臨床的に重要であると判断されたものを、有害事象又は重篤な有害事象として記録した。

治験薬との因果関係がある有害事象とは、治験責任（分担）医師により、治験薬により引き起こされた合理的な可能性があると判断された事象とした。

器官別大分類別の有害事象を 2.7.4.2.1.5.に示す。

2.7.4.2.1.1.　比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1.　よく見られる有害事象

本承認申請ではメポリズマブのよく見られる有害事象の発現頻度のカットオフ値を 3%と設定した。このカットオフ値は、海外における本剤の申請資料と同様である。GSK ではメポリズマブの開発を世界で進めており、現在まで得られた豊富な臨床データをまとめ、さまざまな面から評価を行い、世界共通の結論を導き出すためには、同一の集計方法を選択することが妥当であると考え、日本においても海外と同様によく見られる有害事象のカットオフ値を 3%とした。また、GSK では、他の喘息又は慢性閉塞性肺疾患（COPD）治療薬においても、よく見られる有害事象のカットオフ値を 3%としており、日本だけでなく、米国食品医薬品局（FDA）や他国の規制当局によっても受け入れられている。

2.7.4.2.1.1.1.1.　PCSA グループ

PCSA グループにおける治療期間中の有害事象の発現頻度は、プラセボ群（82%）、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（表 2.7.4.2-1）。PCSA グループにおける主な有害事象は、頭痛及び鼻咽頭炎であった。頭痛の発現頻度はプラセボ群で 18%、メポリズマブ 100 mg SC 群で 20%及びメポリズマブ 75 mg IV 群で 23%であった。鼻咽頭炎はプラセボ群で 19%、メポリズマブ 100 mg SC 群で 16%及びメポリズマブ 75 mg IV 群で 23%であった。これらの有害事象の発現頻度は、他のメポリズマブ群でも同程度であった。

注射部位反応（基本語）の発現頻度は、メポリズマブ 100 mg SC 群で 8%及びプラセボ群で 3%であった。これらの事象はいずれも非重篤で、軽度から中等度であり、大半は数日以内に回復した。これらの事象で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。

PCSA グループでよく見られた有害事象に関して、1000 人・年当たりの曝露量で調整した発現頻度を表 2.7.4.2-2 に示す。よく見られた有害事象に関して、CMH 法を用いてプラセボ群及びメポリズマブ群を比較した際の相対リスク及び CMH 法で調整した割合を算出した（付録 2.7.4.7-7 ISS Figure 2.01）。

メポリズマブ群において、プラセボ群と比較して相対リスクが 2 を超えた事象は、湿疹、鼻閉及び呼吸困難の 3 事象であった（付録 2.7.4.7-7 ISS Figure 2.01）。CMH 法で調整した湿

疹の発現頻度は、プラセボ群で 0.5%であったのに対し、メポリズマブ群では 2.6%であった（相対リスク：5.34、95%信頼区間：1.25～22.78）。CMH 法で調整した鼻閉の発現頻度は、プラセボ群で 1.0%であったのに対し、メポリズマブ群では 2.5%であった（相対リスク：2.62、95%信頼区間：0.89～7.72）。CMH 法で調整した呼吸困難の発現頻度は、プラセボ群で 1.1%であったのに対し、メポリズマブ群では 2.3%であった（相対リスク：2.20、95%信頼区間：0.78～6.20）。

その他の事象の相対リスクはすべて 2 未満であった。被験者の 3%以上で報告された 33 事象のうち、17 事象ではメポリズマブ群の発現頻度が高く、16 事象ではプラセボ群の発現頻度が高かった（付録 2.7.4.7-7 ISS Figure 2.01）。

表 2.7.4.2-1　治療期間中によく見られた有害事象
（いずれかの投与群で発現頻度が 3%以上）
（PCSA グループ）（安全性解析対象集団）

	Number (%) of Subjects					
		Mepolizumab				
Adverse Event (Preferred Term)	Placebo N=412	100 SC N=263	75 IV N=344	250 IV N=152	750 IV N=156	All Doses N=915
Any Event	338 (82)	209 (79)	287 (83)	124 (82)	122 (78)	742 (81)
頭痛	74 (18)	53 (20)	78 (23)	32 (21)	32 (21)	195 (21)
鼻咽頭炎	80 (19)	43 (16)	79 (23)	33 (22)	29 (19)	184 (20)
喘息	61 (15)	15 (6)	32 (9)	26 (17)	16 (10)	89 (10)
上気道感染	47 (11)	27 (10)	32 (9)	18 (12)	19 (12)	96 (10)
気管支炎	39 (9)	16 (6)	31 (9)	13 (9)	13 (8)	73 (8)
副鼻腔炎	40 (10)	25 (10)	21 (6)	10 (7)	12 (8)	68 (7)
背部痛	20 (5)	16 (6)	22 (6)	7 (5)	15 (10)	60 (7)
関節痛	23 (6)	16 (6)	16 (5)	9 (6)	9 (6)	50 (5)
口腔咽頭痛	27 (7)	11 (4)	16 (5)	12 (8)	6 (4)	45 (5)
咳嗽	21 (5)	5 (2)	16 (5)	11 (7)	9 (6)	41 (4)
疲労	17 (4)	12 (5)	14 (4)	7 (5)	2 (1)	35 (4)
インフルエンザ	15 (4)	7 (3)	16 (5)	5 (3)	9 (6)	37 (4)
注入に伴う反応	11 (3)	1 (<1)	8 (2)	12 (8)	19 (12)	40 (4)
四肢痛	16 (4)	12 (5)	8 (2)	4 (3)	8 (5)	32 (3)
注射部位反応	13 (3)	21 (8)	10 (3)	0	0	31 (3)
悪心	17 (4)	9 (3)	8 (2)	5 (3)	4 (3)	26 (3)
尿路感染	9 (2)	10 (4)	13 (4)	8 (5)	1 (<1)	32 (3)
下痢	19 (5)	5 (2)	6 (2)	2 (1)	8 (5)	21 (2)
高血圧	12 (3)	4 (2)	13 (4)	6 (4)	5 (3)	28 (3)
浮動性めまい	13 (3)	8 (3)	8 (2)	3 (2)	6 (4)	25 (3)
鼻炎	12 (3)	6 (2)	11 (3)	5 (3)	3 (2)	25 (3)
下気道感染	10 (2)	7 (3)	10 (3)	4 (3)	4 (3)	25 (3)
アレルギー性鼻炎	7 (2)	3 (1)	12 (3)	6 (4)	6 (4)	27 (3)
胃腸炎	9 (2)	6 (2)	14 (4)	0	4 (3)	24 (3)
咽頭炎	8 (2)	7 (3)	13 (4)	2 (1)	3 (2)	25 (3)
上腹部痛	8 (2)	7 (3)	10 (3)	3 (2)	4 (3)	24 (3)
筋肉痛	12 (3)	5 (2)	5 (1)	4 (3)	5 (3)	19 (2)
発熱	9 (2)	8 (3)	8 (2)	4 (3)	2 (1)	22 (2)
過敏症	11 (3)	4 (2)	8 (2)	3 (2)	3 (2)	18 (2)

表 2.7.4.2-1　　治療期間中によく見られた有害事象
（いずれかの投与群で発現頻度が 3%以上）
（PCSA グループ）（安全性解析対象集団）（続き）

Adverse Event (Preferred Term)	Number (%) of Subjects					
		Mepolizumab				
	Placebo N=412	100 SC N=263	75 IV N=344	250 IV N=152	750 IV N=156	All Doses N=915
鼻閉	4 (<1)	7 (3)	10 (3)	1 (<1)	6 (4)	24 (3)
嘔吐	7 (2)	3 (1)	8 (2)	7 (5)	3 (2)	21 (2)
呼吸困難	4 (<1)	3 (1)	6 (2)	7 (5)	7 (4)	23 (3)
末梢性浮腫	13 (3)	4 (2)	6 (2)	3 (2)	1 (<1)	14 (2)
胸痛	6 (1)	5 (2)	4 (1)	7 (5)	3 (2)	19 (2)
湿疹	2 (<1)	11 (4)	5 (1)	4 (3)	3 (2)	23 (3)
気道感染	7 (2)	1 (<1)	5 (1)	6 (4)	6 (4)	18 (2)
歯痛	6 (1)	7 (3)	5 (1)	2 (1)	5 (3)	19 (2)
そう痒症	5 (1)	7 (3)	6 (2)	5 (3)	1 (<1)	19 (2)
ウイルス感染	5 (1)	4 (2)	6 (2)	3 (2)	6 (4)	19 (2)
胃食道逆流性疾患	8 (2)	8 (3)	2 (<1)	3 (2)	2 (1)	15 (2)
筋痙縮	4 (<1)	7 (3)	7 (2)	3 (2)	2 (1)	19 (2)
不眠症	5 (1)	7 (3)	5 (1)	2 (1)	3 (2)	17 (2)
耳感染	6 (1)	2 (<1)	9 (3)	2 (1)	2 (1)	15 (2)
片頭痛	8 (2)	6 (2)	1 (<1)	2 (1)	4 (3)	13 (1)
発疹	4 (<1)	4 (2)	6 (2)	4 (3)	3 (2)	17 (2)
肺炎	5 (1)	7 (3)	1 (<1)	2 (1)	4 (3)	14 (2)
ウイルス性気道感染	4 (<1)	1 (<1)	6 (2)	4 (3)	4 (3)	15 (2)
消化不良	6 (1)	1 (<1)	4 (1)	1 (<1)	5 (3)	11 (1)
ウイルス性上気道感染	7 (2)	1 (<1)	3 (<1)	4 (3)	1 (<1)	9 (<1)
腱炎	0	3 (1)	6 (2)	4 (3)	2 (1)	15 (2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (<1)	3 (1)	2 (<1)	0	5 (3)	10 (1)
歯感染	4 (<1)	1 (<1)	4 (1)	0	4 (3)	9 (<1)
副鼻腔うっ血	1 (<1)	0	3 (<1)	0	5 (3)	8 (<1)

Data Source: ISS Table 2.003, Table 2.006
MedDRA Version 16.1/MedDRA J Version 17.0
Note: Studies included: MEA112997, MEA115588 and MEA115575

表 2.7.4.2-2　　治療期間中によく見られた有害事象（曝露量で発現頻度を調整）
（いずれかの投与群で発現頻度が 3%以上）
（PCSA グループ）（安全性解析対象集団）

Adverse Event (Preferred Term)	Exposure Adjusted1					
		Mepolizumab				
	Placebo Subj Yrs =284	100 SC Subj Yrs =147	75 IV Subj Yrs =254	250 IV Subj Yrs =142	750 IV Subj Yrs =144	All Doses Subj Yrs =687
頭痛	647.8	691.6	1321.5	562.6	480.8	853.9
鼻咽頭炎	355.6	420.4	409.0	365.7	320.5	384.0
喘息	383.8	278.0	216.3	225.0	139.4	215.3
上気道感染	225.3	217.0	220.3	203.9	230.0	218.2
気管支炎	154.9	128.8	157.3	105.5	146.3	138.2
副鼻腔炎	186.6	203.4	106.2	105.5	83.6	122.2
背部痛	102.1	122.0	106.2	56.3	111.5	100.4
関節痛	98.6	149.2	78.7	63.3	90.6	93.1
口腔咽頭痛	116.2	88.1	102.3	98.5	62.7	90.2
咳嗽	81.0	33.9	70.8	112.5	62.7	69.8
疲労	81.0	169.5	78.7	49.2	13.9	78.6
インフルエンザ	59.9	47.5	74.7	42.2	76.7	62.6
注入に伴う反応	73.9	6.8	59.0	239.1	383.3	152.7
四肢痛	66.9	81.4	31.5	28.1	55.7	46.6
注射部位反応	102.1	237.3	51.1	0	0	69.8
悪心	84.5	128.8	35.4	49.2	48.8	61.1
尿路感染	35.2	81.4	62.9	70.3	7.0	56.7
下痢	91.5	40.7	27.5	14.1	55.7	33.5
高血圧	45.8	27.1	59.0	42.2	34.8	43.6
浮動性めまい	45.8	94.9	31.5	21.1	48.8	46.6
鼻炎	77.5	47.5	55.1	42.2	20.9	43.6
下気道感染	38.7	67.8	47.2	42.2	41.8	49.5
アレルギー性鼻炎	28.2	27.1	62.9	56.3	48.8	50.9
胃腸炎	31.7	47.5	59.0	0	27.9	37.8
咽頭炎	31.7	47.5	59.0	14.1	20.9	39.3
上腹部痛	35.2	94.9	47.2	21.1	34.8	49.5
筋肉痛	49.3	40.7	19.7	35.2	34.8	30.5
発熱	35.2	54.2	31.5	28.1	13.9	32.0
過敏症	73.9	27.1	51.1	21.1	20.9	33.5
鼻閉	14.1	47.5	43.3	7.0	83.6	45.1
嘔吐	28.2	20.3	35.4	49.2	34.8	34.9
呼吸困難	17.6	20.3	23.6	84.4	48.8	40.7
末梢性浮腫	52.8	27.1	23.6	21.1	7.0	20.4
胸痛	21.1	47.5	15.7	49.2	27.9	32.0
湿疹	7.0	74.6	23.6	28.1	27.9	36.4
気道感染	24.6	13.6	23.6	56.3	48.8	33.5
歯痛	24.6	61.0	47.2	14.1	34.8	40.7
そう痒症	35.2	47.5	23.6	35.2	13.9	29.1
ウイルス感染	21.1	27.1	23.6	28.1	55.7	32.0
胃食道逆流性疾患	31.7	54.2	7.9	21.1	13.9	21.8
筋痙縮	17.6	47.5	27.5	21.1	20.9	29.1
不眠症	17.6	47.5	23.6	14.1	20.9	26.2
耳感染	21.1	13.6	35.4	14.1	20.9	23.3

表 2.7.4.2-2　治療期間中によく見られた有害事象（曝露量で発現頻度を調整）
（いずれかの投与群で発現頻度が 3%以上）
（PCSA グループ）（安全性解析対象集団）（続き）

Adverse Event (Preferred Term)	Exposure Adjusted[1]					
		Mepolizumab				
	Placebo Subj Yrs =284	100 SC Subj Yrs =147	75 IV Subj Yrs =254	250 IV Subj Yrs =142	750 IV Subj Yrs =144	All Doses Subj Yrs =687
片頭痛	28.2	67.8	3.9	42.2	48.8	34.9
発疹	17.6	27.1	43.3	28.1	20.9	32.0
肺炎	17.6	47.5	3.9	14.1	41.8	23.3
ウイルス性気道感染	28.2	6.8	35.4	28.1	34.8	27.6
消化不良	24.6	6.8	15.7	21.1	34.8	18.9
ウイルス性上気道感染	24.6	6.8	15.7	35.2	7.0	16.0
腱炎	0	20.3	23.6	28.1	13.9	21.8
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	10.6	20.3	7.9	0	34.8	14.5
歯感染	14.1	6.8	15.7	0	34.8	14.5
副鼻腔うっ血	3.5	0	11.8	0	34.8	11.6

Data Source: ISS Table 2.003, Table 2.008
MedDRA Version 16.1/MedDRA J Version 17.0
Note: Studies included: MEA112997, MEA115588 and MEA115575
Note: Exposure-adjusted frequency is calculated as:(Total number of adverse events / Total Duration of Exposure in days)/365.25*1000.
Includes a duplicate AE of Infusion related reaction (non-allergic) for 1 subject in MEA112997.
Numbers represent the frequency of events per 1000 subject-years of exposure.

2.7.4.2.1.1.1.2.　OLE 試験

2.7.4.2.1.1.1.2.1.　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（2.7.6. MEA115661 試験 表 13）。主な有害事象は鼻咽頭炎（30%）、上気道感染（16%）、喘息（14%）及び頭痛（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（2.7.6. MEA115661 試験 表 14）。

2.7.4.2.1.1.1.2.2.　OLE グループ

OLE グループにおける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 77%であった（表 2.7.4.2-3）。1000 人・年当たりの曝露量で調整した発現頻度は 5099.0 人・年であった（表 2.7.4.2-4）。

MEA115661 試験と同様に、OLE グループにおける主な有害事象は鼻咽頭炎（23%）及び頭痛（14%）であった。

表 2.7.4.2-3　　治療期間中によく見られた有害事象
（OLE グループで 3%以上）
（OLE グループ）（安全性解析対象集団）

Adverse Event (Preferred Term)	Number (%) of Subjects Total Mepolizumab 100 SC (N=998)
No. with events	764 (77)
鼻咽頭炎	226 (23)
頭痛	138 (14)
上気道感染	102 (10)
喘息	87 (9)
気管支炎	79 (8)
副鼻腔炎	73 (7)
関節痛	60 (6)
背部痛	56 (6)
注射部位反応	52 (5)
インフルエンザ	39 (4)
口腔咽頭痛	33 (3)
咳嗽	28 (3)
下気道感染	27 (3)
四肢痛	27 (3)

Data Source: ISS Table 2.009
MedDRA Version 16.1/MedDRA J Version 17.0
Note: Studies included: MEA115666 and MEA115661

表 2.7.4.2-4　　治療期間中によく見られた有害事象（曝露量で発現頻度を調整）
（OLE グループで 3%以上）
（OLE グループ）（安全性解析対象集団）

Adverse Event (Preferred Term)	Exposure Adjusted[1] Total Mepolizumab 100 SC (Subj Yrs=643)
ANY EVENT	5099.0
鼻咽頭炎	466.5
頭痛	483.6
上気道感染	209.9
喘息	183.5
気管支炎	150.8
副鼻腔炎	138.4
関節痛	110.4
背部痛	136.8
注射部位反応	147.7
インフルエンザ	66.9
口腔咽頭痛	57.5
咳嗽	52.9
下気道感染	48.2
四肢痛	43.5

Data Source: ISS Table 2.011
MedDRA Version 16.1/MedDRA J Version 17.0
Note: Studies included: MEA115661 and MEA115666
Numbers represent the frequency of events per 1000 subject-years of exposure.
Note: Exposure-adjusted frequency is calculated as:(Total number of adverse events / Total Duration of Exposure in days)/365.25*1000.

MDP1 及び MDP2 の両製剤で、よく見られた有害事象の発現頻度はおおむね同程度であったが、鼻咽頭炎（MDP1 で 17%、MDP2 で 11%）及び頭痛（MDP1 で 13%、MDP2 で 5%）の発現頻度は MDP1 では MDP2 と比べて高かった。

OLE グループにおける製剤別の 1000 人・年当たりの曝露量で調整した有害事象の発現頻度は、頭痛では MDP2 と比べて MDP1 で高かった（MDP1 で 570 人・年、MDP2 で 322 人・年）が、鼻咽頭炎（MDP1 で 439 人・年、MDP2 で 519 人・年）及び喘息（MDP1 で 146 人・年、MDP2 で 255 人・年）では MDP1 と比べて MDP2 で高かった。

2.7.4.2.1.1.2.　　治験薬との因果関係がある有害事象

2.7.4.2.1.1.2.1.　　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（表 2.7.4.2-5）。治験薬との因果関係がある有害事象の発現頻度は、その他のメポリズマブ群でも同程度であった。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（それぞれ 2%、5%及び 3%）及び注射部位反応（それぞれ 3%、6%及び 2%）であった。

表 2.7.4.2-5　治療期間中のよく見られた治験薬との因果関係がある有害事象
（すべての投与群を通して 5 例以上）
（発現頻度及び曝露量で調整した発現頻度）
（PCSA グループ）（安全性解析対象集団）

Drug-Related Adverse Event (Preferred Term)	Number (%) of Subjects					
		Mepolizumab				
	Placebo N=412	100 SC N=263	75 IV N=344	250 IV N=152	750 IV N=156	All Doses N=915
Any Drug-related AE	67 (16)	60 (23)	61 (18)	29 (19)	33 (21)	183 (20)
注入に伴う反応 [1]	11 (3)	0	8 (2)	12 (8)	19 (12)	39 (4)
頭痛	10 (2)	13 (5)	11 (3)	6 (4)	5 (3)	35 (4)
注射部位反応	12 (3)	17 (6)	8 (2)	0	0	25 (3)
疲労	5 (1)	5 (2)	4 (1)	2 (1)	0	11 (1)
過敏症	6 (1)	3 (1)	2 (<1)	1 (<1)	2 (1)	8 (<1)
悪心	7 (2)	3 (1)	0	2 (1)	0	5 (<1)
関節痛	2 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	2 (1)	7 (<1)
浮動性めまい	1 (<1)	4 (2)	0	1 (<1)	1 (<1)	6 (<1)
筋肉痛	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	5 (<1)
末梢性浮腫	3 (<1)	0	3 (<1)	0	0	3 (<1)
高血圧	3 (<1)	0	1 (<1)	2 (1)	0	3 (<1)
注射に伴う反応	3 (<1)	3 (1)	0	0	0	3 (<1)
片頭痛	1 (<1)	2 (<1)	0	0	2 (1)	4 (<1)
嘔吐	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	3 (<1)
Exposure Adjusted[2]						
		Mepolizumab				
Drug-Related Adverse Event (Preferred Term)	Placebo Subj Yrs =284	100 SC Subj Yrs =147	75 IV Subj Yrs =254	250 IV Subj Yrs =142	750 IV Subj Yrs =144	All Doses Subj Yrs =687
注入に伴う反応 [1]	73.9	0	55.1	239.1	383.3	149.8
注射部位反応	95.1	183.1	39.3	0	0	53.8
頭痛	52.8	162.7	82.6	56.3	97.6	97.5
疲労	17.6	47.5	15.7	14.1	0	18.9
過敏症	56.3	20.3	23.6	7.0	13.9	17.5
悪心	31.7	67.8	0	21.1	0	18.9
関節痛	7.0	13.6	7.9	7.0	20.9	11.6
浮動性めまい	3.5	40.7	0	7.0	7.0	11.6
筋肉痛	10.6	13.6	3.9	7.0	7.0	7.3
末梢性浮腫	14.1	0	11.8	0	0	4.4
高血圧	10.6	0	3.9	14.1	0	4.4
注射に伴う反応	14.1	33.9	0	0	0	7.3
片頭痛	3.5	20.3	0	0	20.9	8.7
嘔吐	10.6	6.8	3.9	7.0	0	4.4

Data Source: ISS Table 2.026, Table 2.027
MedDRA Version 16.1/MedDRA J Version 17.0
Note: Studies included: MEA112997, MEA115588, and MEA115575
1. Preferred Term was only reported from studies where an IV formulation was used.
2. Numbers represent the frequency of events per 1000 subject-years of exposure.
Note: Missing causality is imputed as drug-related.
Includes a duplicate AE of Infusion related reaction (non-allergic) for 1 subject in MEA112997.

2.7.4.2.1.1.2.2.　OLE 試験

2.7.4.2.1.1.2.2.1.　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（2.7.6. MEA115661 試験 表 15）。

2.7.4.2.1.1.2.2.2.　OLE グループ

OLE グループにおける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（5%）及び頭痛（3%）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。

OLE グループにおける製剤別の治験薬との因果関係がある有害事象の発現頻度及び種類は、MDP1 及び MDP2 の両製剤でおおむね同様であった。

2.7.4.2.1.1.3.　治療期間終了後の有害事象

MEA115588 及び MEA115575 試験から OLE 試験に参加した被験者は、メポリズマブの投与を中断せずに継続したため、OLE 試験に参加しなかった被験者のみを対象に後観察期間を設け、有害事象の収集を行った。それに対して、MEA112997 試験から OLE 試験に参加した被験者は、MEA112997 試験での最終投与からメポリズマブの投与を 12 ヵ月以上中断したため、OLE 試験への参加にかかわらず、MEA112997 試験に組み入れられたすべての被験者を対象に後観察期間を設け、有害事象の収集を行った。このことから、MEA112997 試験は治療期間終了後の有害事象について情報を得るのに適切な試験と考え、本項では MEA112997 試験のデータのみを示した。MEA112997 試験では、有害事象の発現日が、治験薬の最終投与の 4 週間後の翌日から 24 週間後まで（後観察期間後の追跡期間）の事象を、治療期間終了後の有害事象として集計した。後観察来院は治療期間終了から 4 週間後に実施した。

MEA112997 試験において、治療期間終了後の有害事象の発現頻度は、メポリズマブ 75 mg IV 群で 26 例（20%）、メポリズマブ 250 mg IV 群で 30 例（23%）、メポリズマブ 750 mg IV 群で 32 例（25%）、プラセボ群で 36 例（29%）であった（2.7.6. MEA112997 試験 表 15）。主な治療期間終了後の有害事象は喘息であり、プラセボ群で 17%及びメポリズマブ群で 12～14%で発現した。

2.7.4.2.1.1.4.　長期安全性の評価

治験薬の投与期間の延長に伴い、新たに発現する可能性のある有害事象を特定するため、発現時期が 0 週以上 12 週未満、12 週以上 24 週未満、24 週以上 36 週未満、36 週以上 48 週未満及び 48 週以上の有害事象のプロファイルを比較した。

メポリズマブの治療期間が長くなるに従い、大半の有害事象の発現頻度が増加することはなかった。また、有害事象プロファイルに差が生じたことを示唆するような発現傾向は認められなかった。

2.7.4.2.1.1.4.1.　PCSA グループ

PCSA グループにおいて、発現時期が 0 週以上 12 週未満の有害事象の発現頻度は 63%、12 週以上 24 週未満の発現頻度は 54%、24 週以上 36 週未満の発現頻度は 37%、36 週以上 48 週未満の発現頻度は 18%、48 週以上の発現頻度は 8%であった（付録 2.7.4.7-7 ISS Table 2.040）。PCSA グループにおける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、有害事象の種類に変化はみられなかった。

2.7.4.2.1.1.4.2.　OLE 試験

2.7.4.2.1.1.4.2.1.　MEA115661 試験

MEA115661 試験において、発現時期が 0 週以上 12 週未満の有害事象の発現頻度は 58%、12 週以上 24 週未満の発現頻度は 57%、24 週以上 36 週未満の発現頻度は 53%、36 週以上 48 週未満の発現頻度は 47%、48 週以上の発現頻度は 20%であった（付録 2.7.4.7-11）。PCSA グループと同様に、MEA115661 試験における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みられなかった。

2.7.4.2.1.1.4.2.2.　OLE グループ

OLE グループにおいて、発現時期が 0 週以上 12 週未満の有害事象の発現頻度は 57%、12 週以上 24 週未満の発現頻度は 46%、24 週以上 36 週未満の発現頻度は 27%、36 週以上 48 週未満の発現頻度は 15%、48 週以上の発現頻度は 11%であった。MEA115661 試験と同様に、OLE グループにおける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、有害事象の種類に変化はみられなかった（付録 2.7.4.7-7 ISS Table 2.041）。

OLE グループにおける有害事象の発現時期を製剤別（MDP1 又は MDP2）に評価したところ、MDP1 の発現傾向は全体集団の有害事象プロファイルと同様であり、長期投与により有害事象の発現頻度が増加することはなかった。各製剤において、治療期間の長さにかかわらず、各有害事象の発現頻度に大きな変化はみられなかった。

2.7.4.2.1.2.　死亡

死亡に至った有害事象の叙述は 2.7.6.に示す。また、各試験ごとの死亡に至った有害事象症例の一覧を付録 2.7.4.7-1 に示す。

2.7.4.2.1.2.1.　PCSA グループ／OLE 試験

PCSA グループ及び OLE 試験において、合計 6 例の死亡に至った有害事象［PCSA グループで 5 例、OLE 試験（MEA115666 試験）で 1 例）］が報告された（表 2.7.4.2-6）。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 例（1%未満）がプラセボ群で報告され、その内訳は交通事故、誤嚥／胃腸出血が各 1 例であった。4 例（1%未満）はメポリズマブ群で報告され、メポリズマブ 250 mg IV 群で喘息、急性膵炎／敗血症性ショックが各 1 例、メポリズマブ 750 mg IV 群で窒息が 1 例、メポリズマブ 100 mg SC 群で呼吸

停止が 1 例であった。死亡に至った有害事象のうち、治験薬との因果関係があると治験責任（分担）医師により判断されたものはなかった。

表 2.7.4.2-6　　死亡に至った有害事象（PCSA グループ／OLE 試験）

Study	Treatment	Inv./Subj	Age(y)/Sex/Race	Preferred Term
MEA112997	Mepolizumab 250 mg IV	069957/1213	60/Female/White - White	急性膵炎
				敗血症性ショック
		070634/43	56/Female/White - White	喘息
	Mepolizumab 750 mg IV	069957/1214	54/Male/White - White	窒息
MEA115588	Placebo	102894/MEA115588.002166	51/Male/Asian	交通事故
MEA115575	Placebo	104385/MEA115575.001701	37/Female/White	誤嚥
				胃腸出血
MEA115666	Mepolizumab 100 mg SC	103718/MEA112997.001161	29/Male/White	呼吸停止

Data Source: MEA112997 CSR Listing 7.06, MEA115588 CSR Listing 7.05, MEA115575 CSR Listing 7.04, MEA115666 CSR Listing 7.04
MedDRA Version 14.1(MEA112997), Version 16.1(MEA115588), Version 15.0(MEA115575), Version 15.0(MEA115666)/MedDRA J Version 17.0

2.7.4.2.1.2.2.　　実施中の好酸球性炎症を伴う重症喘息患者を対象とする臨床試験

実施中の MEA115666 試験において、本試験の安全性のデータカットオフ日の翌日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）から本承認申請における安全性データのカットオフ日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに発現した死亡に至った有害事象はなかった。

2.7.4.2.1.3.　　その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象（死亡を除く）の叙述（翻訳）は 2.7.6.に示す。また、各試験ごとのその他の重篤な有害事象（死亡を除く）症例の一覧を付録 2.7.4.7-2 に示す。

2.7.4.2.1.3.1.　　PCSA グループ

治療期間中のその他の重篤な有害事象は、PCSA グループにおいて合計 155 例で報告されており、プラセボ群で 63 例（15%）、メポリズマブ 100 mg SC 群で 17 例（6%）及びメポリズマブ 75 mg IV 群で 34 例（10%）であった（付録 2.7.4.7-7 ISS Table 2.056）。その他の重篤な有害事象の発現頻度は、その他のメポリズマブ群においても同程度であった。主な重篤な有害事象は喘息であり、プラセボ群で 38 例（9%）、メポリズマブ 100 mg SC 群で 5 例（2%）、メポリズマブ 75 mg IV 群で 20 例（6%）で報告された（表 2.7.4.2-7）。メポリズマブ群における喘息以外の重篤な有害事象の発現頻度は、プラセボ群と同程度もしくはそれ以下であった。

治療期間中の 1000 人・年当たりの曝露量で調整した重篤な有害事象の発現頻度は、プラセボ群（349 人・年）に比べて、メポリズマブ 100 mg SC 群（190 人・年）及びメポリズマブ 75 mg IV 群（205 人・年）で低かった。

表 2.7.4.2-7　治療期間中のその他の重篤な有害事象
（すべての投与群を通して 2 例以上）
（PCSA グループ）（安全性解析対象集団）

Serious Adverse Event (Preferred Term)	Placebo N=412	Mepolizumab 100 SC N=263	Mepolizumab 75 IV N=344	Mepolizumab 250 IV N=152	Mepolizumab 750 IV N=156	Mepolizumab All Doses N=915
	Number (%) of Subjects					
Any SAE	63 (15)	17 (6)	34 (10)	23 (15)	18 (12)	92 (10)
喘息	38 (9)	5 (2)	20 (6)	15 (10)	9 (6)	49 (5)
肺炎	3 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (1)	4 (<1)
腎結石症	3 (<1)	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
気管支炎	2 (<1)	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
大葉性肺炎	1 (<1)	0	2 (<1)	0	0	2 (<1)
腱断裂	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
心房粗動	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
脳血管発作	2 (<1)	0	0	0	0	0
帯状疱疹	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
過敏症	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
高血圧	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
心筋虚血	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
ウイルス性上気道感染	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
	Exposure Adjusted[1]					
Serious Adverse Event (Preferred Term)	Placebo Subj Yrs =284	Mepolizumab 100 SC Subj Yrs =147	Mepolizumab 75 IV Subj Yrs =254	Mepolizumab 250 IV Subj Yrs =142	Mepolizumab 750 IV Subj Yrs =144	Mepolizumab All Doses Subj Yrs =687
Any SAE	348.6	189.9	204.5	232.1	188.1	203.7
喘息	193.7	61.0	94.4	112.5	76.7	87.3
肺炎	10.6	6.8	3.9	0	13.9	5.8
腎結石症	10.6	6.8	0	0	0	1.5
気管支炎	7.0	0	3.9	0	0	1.5
大葉性肺炎	3.5	0	7.9	0	0	2.9
腱断裂	3.5	0	3.9	0	7.0	2.9
心房粗動	3.5	6.8	0	0	0	1.5
脳血管発作	7.0	0	0	0	0	0
帯状疱疹	0	13.6	0	0	0	2.9
過敏症	3.5	6.8	0	0	0	1.5
高血圧	0	0	3.9	0	7.0	2.9
心筋虚血	0	0	3.9	0	7.0	2.9
ウイルス性上気道感染	3.5	0	3.9	0	0	1.5

Data Source: ISS Table 2.056, Table 2.057
MedDRA Version 16.1/MedDRA J Version 17.0
Note: Studies included: MEA112997, MEA115588, and MEA115575
1. Numbers represent the frequency of events per 1000 subject-years of exposure.

2.7.4.2.1.3.2.　OLE 試験

2.7.4.2.1.3.2.1.　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）は 105 例で報告された。このうち、治療期間中のその他の重篤な有害事象は 94 例（14%）で報告され、治療期間終了後の重篤な有害事象は 15 例（2%）で報告された（2.7.6. MEA115661 試験 表 16）。

主な重篤な有害事象は、PCSA グループと同様に、喘息（38 例、6%）であった。その他に 2 例以上で報告された重篤な有害事象は、肺炎（4 例）、心房細動（3 例）、虫垂炎（2 例）、気管支炎（2 例）、憩室炎（2 例）及び上気道感染（2 例）であった。治験薬との因果関係がある重篤な有害事象は 2 例で報告された（自然流産及び 4 型過敏症）。

2.7.4.2.1.3.2.2.　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が合計 83 例（8%）で報告された（表 2.7.4.2-8）。MEA115661 試験と同様に、主な重篤な有害事象は喘息で、40 例（4%）で報告された。

表 2.7.4.2-8　治療期間中のその他の重篤な有害事象
（OLE グループを通して 2 例以上）
（OLE グループ）（安全性解析対象集団）

Serious Adverse Event (Preferred Term)	Number (%) of Subjects Mepolizumab 100 mg SC Total N=998
Any SAE	83 (8)
喘息	40 (4)
肺炎	4 (<1)
心房細動	2 (<1)
乳癌	2 (<1)
鼠径ヘルニア	2 (<1)
Exposure Adjusted[1]	
Serious Adverse Event (Preferred Term)	Mepolizumab 100 mg SC Total Subj Yrs=643
Any SAE	188.2
喘息	74.6
肺炎	6.2
心房細動	3.1
乳癌	3.1
鼠径ヘルニア	3.1

Data Source: ISS Table 2.059, Table 2.061
MedDRA Version 16.1/MedDRA J Version 17.0
1. Numbers represent the frequency of events per 1000 subject-years of exposure.

OLE グループにおいて、製剤別（MDP1 及び MDP2）に評価したところ、重篤な有害事象の発現頻度（曝露量で調整した発現頻度も併せて）及び発現種類は MDP1 及び MDP2 の両製剤で同様であり、また OLE グループの安全性解析対象集団とも同様であった。

2.7.4.2.1.3.3.　実施中の好酸球性炎症を伴う重症喘息患者を対象とする臨床試験

実施中の MEA115666 試験において、本試験の安全性のデータカットオフ日の翌日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）から本承認申請における安全性データのカットオフ日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに、8 例（8 件）のその他の重篤な有害事象が報告された（付録 2.7.4.7-5）。その内訳は、喘息（2 例）、委縮性胃炎、尿路感染、血中ブドウ糖増加、腰部脊柱管狭窄症、前立腺癌及

び高血圧（各 1 例）であり、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）の報告はなかった。いずれの事象も治験薬との関係なしと治験責任（分担）医師により判断された。

2.7.4.2.1.4.　その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1.　試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象

各試験ごとの試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象症例の一覧を付録 2.7.4.7-3 に示す。

2.7.4.2.1.4.1.1.　PCSA グループ

PCSA グループにおいて、試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象は、合計 35 例で報告されており、プラセボ群で 12 例（3%）、メポリズマブ 100 mg SC 群で 3 例（1%）及びメポリズマブ 75 mg IV 群で 4 例（1%）であった（表 2.7.4.2-9）。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、その他のメポリズマブ群においても同程度であった。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、プラセボ群で 3 例（1%未満）及びメポリズマブ 75 mg IV 群で 1 例（1%未満）で報告された。メポリズマブ 100 mg SC 群では、喘息による試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象はなかった。

表 2.7.4.2-9　試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象
（すべての投与群を通して 2 例以上）
（PCSA グループ）（安全性解析対象集団）

	Number (%) of Subjects					
		Mepolizumab				
AE Leading to Withdrawal (Preferred Term)	Placebo N=412	100 SC N=263	75 IV N=344	250 IV N=152	750 IV N=156	All Doses N=915
Any AE leading to withdrawal	12 (3)	3 (1)	4 (1)	8 (5)	8 (5)	23 (3)
喘息	3 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (1)	4 (<1)
過敏症	2 (<1)	0	0	1 (<1)	2 (1)	3 (<1)
関節痛	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)
肝機能検査異常	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
Exposure Adjusted[1]						
		Mepolizumab				
AE Leading to Withdrawal (Preferred Term)	Placebo Subj Yrs =284	100 SC Subj Yrs =147	75 IV Subj Yrs =254	250 IV Subj Yrs =142	750 IV Subj Yrs =144	All Doses Subj Yrs =687
Any AE leading to withdrawal	45.8	20.3	19.7	70.3	55.7	37.8
喘息	10.6	0	3.9	7.0	13.9	5.8
過敏症	7.0	0	0	7.0	13.9	4.4
関節痛	0	0	3.9	7.0	0	2.9
肝機能検査異常	3.5	0	3.9	0	0	1.5

Data Source: ISS Table 2.071, Table 2.072
MedDRA Version 16.1/MedDRA J Version 17.0
Note: Studies included: MEA112997, MEA115588, and MEA115575
1.Numbers represent the frequency of events per 1000 subject-years of exposure.

2.7.4.2.1.4.1.2.　OLE 試験

2.7.4.2.1.4.1.2.1.　MEA115661 試験

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（m2.7.6. MEA115661 試験 表 17）。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）、喘息、4 型過敏症、蜂巣炎、ブドウ球菌性菌血症、並びに乳癌］。

2.7.4.2.1.4.1.2.2.　OLE グループ

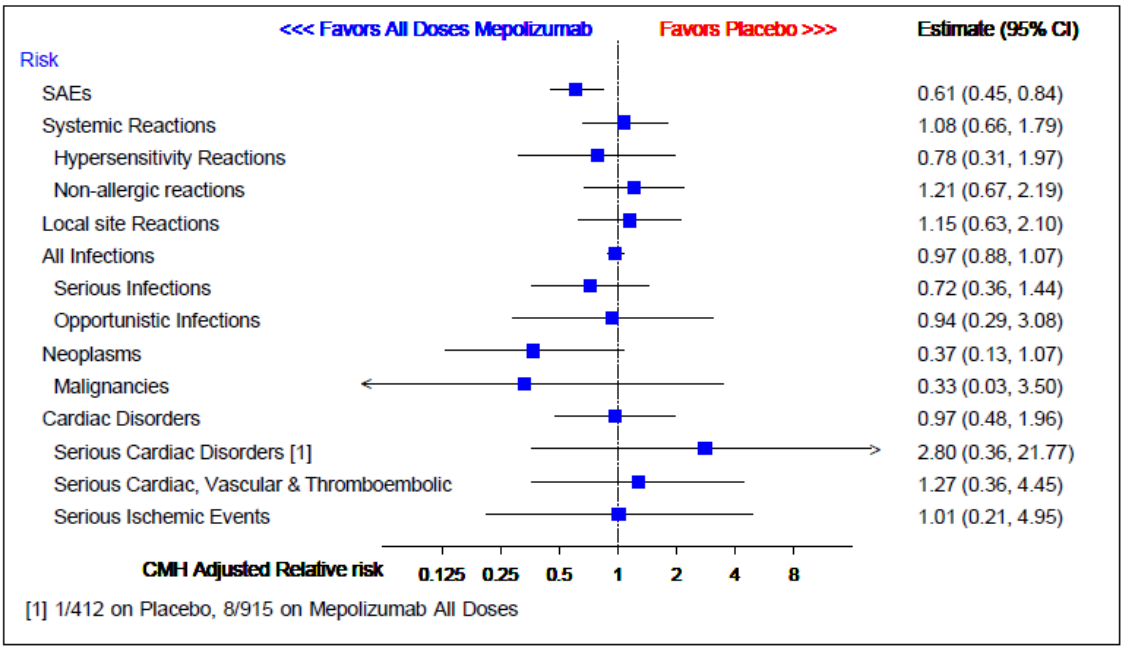
OLE グループにおいて、合計 15 例で試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象が報告された。2 例以上で発現した有害事象は喘息、疲労及び頭痛のみであり、それぞれ 2 例（1%未満）で発現した。試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象の 1000 人・年当たりの曝露量で調整した発現頻度は 45.1 人・年（MEA115661 試験で 63.4 人・年及び MEA115666 試験で 30.6 人・年）であった。

製剤別に評価したところ、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及び種類のいずれも、MDP1 及び MDP2 の両製剤でおおむね同様であった。

2.7.4.2.1.4.2.　注目すべき有害事象

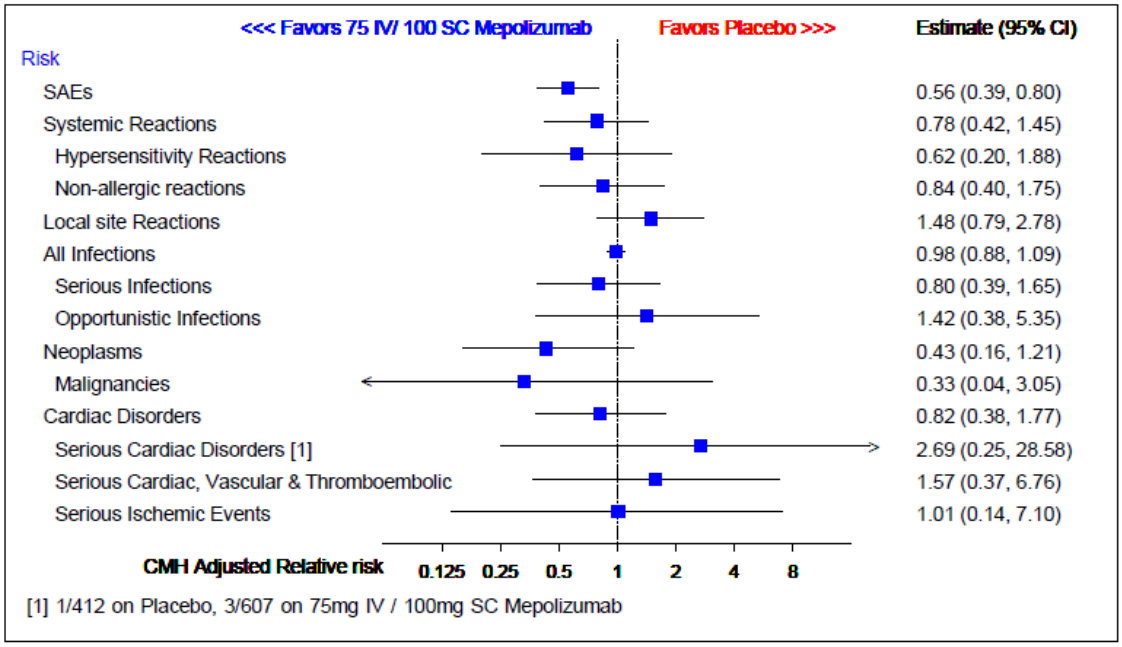
メポリズマブの注目すべき有害事象として、全身性反応（アレルギー反応／過敏症及び非アレルギー反応）及び局所性反応、重篤な CVT 及び虚血性の事象、感染症並びに悪性腫瘍と定義し、評価した（2.7.4.1.1.5.1.3.）。

PCSA グループのメポリズマブの全投与群を併合し、プラセボ群と比較した CMH 法で調整した相対リスクを図 2.7.4.2-1 に、またメポリズマブ 100 mg SC 群及びメポリズマブ 75 mg IV 群を併合し、プラセボ群と比較した CMH 法で調整した相対リスクを図 2.7.4.2-2 に示す。



Data Source: ISS Figure 2.10
Note: Horizontal bars represent 95% confidence intervals.

図 2.7.4.2-1　　注目すべき有害事象：CMH 法で調整した相対リスク
（メポリズマブ群 vs プラセボ群）
（PCSA グループ）（安全性解析対象集団）



Data Source: ISS Figure 2.13
Note: Horizontal bars represent 95% confidence intervals.

図 2.7.4.2-2　　注目すべき有害事象：CMH 法で調整した相対リスク
（メポリズマブ 100 mg SC／メポリズマブ 75 mg IV 群 vs プラセボ群）
（PCSA グループ）（安全性解析対象集団）

PCSA グループにおいて、注目すべき有害事象のグループのうち、最も発現頻度が高かったグループは感染症（重篤な感染症及び日和見感染を含む）であり、プラセボ群（58%）とメポリズマブ 100 mg SC／メポリズマブ 75 mg IV 群（57%）及びメポリズマブ群（57%）で発現頻度は同程度であった。相対リスクはメポリズマブ群でプラセボ群と比較して 0.97（95%信頼区間：0.88～1.07）、メポリズマブ 100 mg SC／75 mg IV 群でプラセボ群と比較して 0.98（95%信頼区間：0.88～1.09）であった。

次に頻度が高かった注目すべき有害事象のグループは全身性反応及び局所性反応であり、プラセボ群（それぞれ 5%及び 3%）とメポリズマブ 100 mg SC／メポリズマブ 75 mg IV 群（それぞれ 3%及び 5%）、及びメポリズマブ群（それぞれ 6%及び 3%）で発現頻度は同程度であった。全身性反応の相対リスクはメポリズマブ群でプラセボ群と比較して 1.08（95%信頼区間：0.66～1.79）、メポリズマブ 100 mg SC／75 mg IV 群でプラセボ群と比較して 0.78（95%信頼区間：0.42～1.45）であり、局所性反応の相対リスクは、メポリズマブ群でプラセボ群と比較して 1.15（95%信頼区間：0.63～2.10）、メポリズマブ 100 mg SC／75 mg IV 群でプラセボ群と比較して 1.48（95%信頼区間：0.79～2.78）であった。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）で要約されたアナフィラキシーの診断基準［Sampson, 2006］に準じて治験実施計画書でアナフィラキシーを規定し評価を行ったところ、治験責任（分担）医師により治験薬と因果関係のある

アナフィラキシーの報告はなかった。また GSK においても報告された全身性反応に関して、アナフィラキシーの診断基準を用いてレトロスペクティブにアナフィラキシーの所見がないか検討した（2.7.4.2.1.4.2.1.）。

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群で各 3%、メポリズマブ 100 mg SC／メポリズマブ 75 mg IV 群で 2%であった。重篤な心血管系（CV）の事象は各投与群で 1%未満であり、相対リスクはメポリズマブ群でプラセボ群と比較して 2.80（95%信頼区間：0.36～21.77）、メポリズマブ 100 mg SC／75 mg IV 群でプラセボ群と比較して 2.69（95%信頼区間：0.25～28.58）であった。相対リスクの増加は、主として MEA112997 試験のデータによるものである（2.7.4.2.1.4.2.4.1.）。重篤な虚血性の事象は各投与群で 1%未満であり、相対リスクはメポリズマブ群でプラセボ群と比較して 1.01（95%信頼区間：0.21～4.95）、メポリズマブ 100 mg SC／75 mg IV 群でプラセボ群と比較して 1.01（95%信頼区間：0.14～7.10）であった。

新生物（良性、悪性）の発現頻度は各投与群で低かった（2%以下）。悪性腫瘍の発現頻度は各投与群で 1%未満であり、相対リスクはメポリズマブ群でプラセボ群と比較して 0.33（95%信頼区間：0.03～3.50）、メポリズマブ 100 mg SC／75 mg IV 群でプラセボ群と比較して 0.33（95%信頼区間：0.04～3.05）であった。

2.7.4.2.1.4.2.1.　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）及び局所性反応

過敏症／アナフィラキシーは生物製剤で重要な特定されたリスクであるため、メポリズマブの好酸球性炎症を伴う重症喘息患者を対象とした試験において、全身性反応のモニタリングを行い、記録し評価した。更に局所性反応のデータも収集した。治験責任（分担）医師に専用のデータ収集フォームを用いて、それぞれの反応及び関連する症状を含めて該当するデータを特定し、記録させた。また、全身性反応が報告された場合は、メポリズマブの継続投与前に抗ヒスタミン薬等の予防薬投与の必要性の判断材料とするため、治験責任（分担）医師に報告された全身性反応がアレルギー性（すなわち過敏症）か非アレルギー性か判断させた。

治験実施計画書では、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）で要約されたアナフィラキシーの診断基準に準じ、すべての全身性反応に関して治験責任（分担）医師が評価することを規定した。また、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、GSK が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。

全身性反応について MEA112997 試験では治験責任（分担）医師に対し、アレルギー性の全身性反応は「過敏症」と記録し、非アレルギー性の全身性反応は「注入に伴う反応」と症例報告書に記録するように推奨した。MEA115588 及び MEA115575 試験では、治験責任（分担）医師に、まず反応が全身性反応か局所性反応か特定し、全身性反応である場合には、

当該事象を「過敏症（アレルギー性反応）」又は「注入に伴う反応又は注射に伴う反応（非アレルギー性反応）」と記録するように指示した。

本 2.7.4.では、すべての反応を全身性反応か局所性反応のいずれかに分類した（表 2.7.4.2-10）。

表 2.7.4.2-10　治験責任（分担）医師により報告された全身性反応及び局所性反応に対する基本語（PCSA グループ）（安全性解析対象集団）

全身性反応に対する基本語	局所性反応に対する基本語
注入に伴う反応	注射部位反応
過敏症	注入部位反応
注射に伴う反応	注射部位紅斑
4 型過敏症	注射部位疼痛
投与に伴う反応	医薬品副作用

Data Source: ISS Table 2.083, Table 2.084
MedDRA Version 16.1/MedDRA J Version 17.0
Note: Studies included: MEA112997, MEA115588, and MEA115575

2.7.4.2.1.4.2.1.1.　PCSA グループ

PCSA グループにおいて、全身性反応の発現頻度は、プラセボ群で 5%、メポリズマブ 75 mg IV 群及びメポリズマブ 100 mg SC 群で各 3%であった。全身性反応に関連する主な症状は、頭痛、発疹、そう痒症、浮動性めまい及び疲労であった。

全身性反応（アレルギー反応又は過敏症）は、プラセボ群で 2%、メポリズマブ 75 mg IV 群及びメポリズマブ 100 mg SC 群で各 1%で報告された。全身性反応（非アレルギー反応）は、メポリズマブ 100 mg SC 群で 2%、プラセボ群及びメポリズマブ 75 mg IV 群で各 3%で報告された。全身性反応の発現頻度は、その他のメポリズマブ群においても同程度であった。全身性反応が報告された 74 例中 55 例で、投与日に全身性反応が発現した。

アナフィラキシー反応の 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新たに確認されなかった。また、治験責任（分担）医師により報告されたすべての全身性反応と報告された随伴症状について、GSK によりレトロスペクティブに、アナフィラキシーの診断基準に準じて評価したところ、治験薬と因果関係の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。

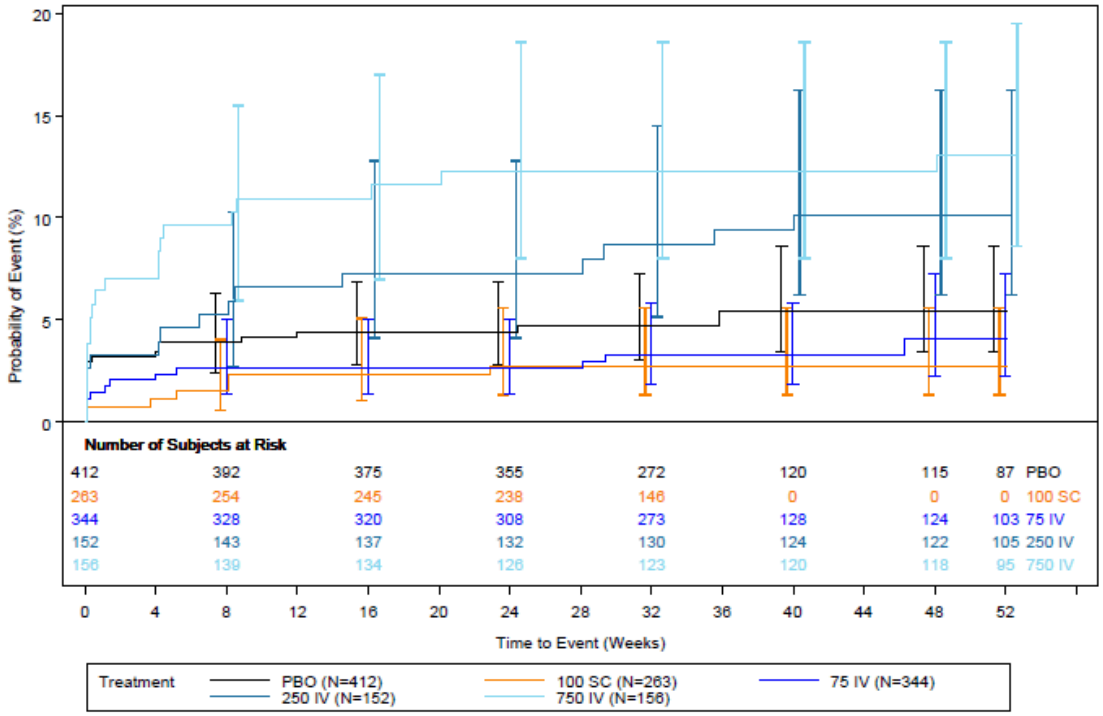
PCSA グループでは、プラセボ群に比べて、メポリズマブ群で湿疹／発疹、呼吸困難及び鼻閉の有害事象の発現頻度が高い傾向であったことに対して、過去に認識されていなかった過敏症又はアナフィラキシー様反応と関連がないか検討した。検討した有害事象は、皮膚・粘膜組織の病変（例：全身性蕁麻疹、そう痒・紅潮、口唇・舌・口蓋垂腫脹）、呼吸機能障害（例：呼吸困難、喘鳴-気管支痙攣、上気道性喘鳴、最大呼気流量低下、低酸素血症）、血圧低下又は随伴症状（例：筋緊張低下［虚脱］、失神、失禁）又は持続性の胃腸症状（例：腹部仙痛、嘔吐）であった。湿疹／発疹、呼吸困難及び鼻閉に関連する有害事象が 1 件以上認められた被験者は合計 182 例であった。これらの被験者において、過敏症又はアナ

フィラキシー様反応に関連する有害事象がないか検討したところ、過敏症又はアナフィラキシー様反応を示唆する事象は特定されなかった。

以上のことから、メポリズマブの好酸球性炎症を伴う重症喘息患者を対象とした試験において、プラセボ群に比べて、湿疹／発疹、呼吸困難及び鼻閉に関連する有害事象の発現頻度が高い傾向であったことは、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の徴候を示すものではないと考える。

局所性反応の発現頻度は、メポリズマブ 100 mg SC 群（21 例、8%）で、メポリズマブ 75 mg IV 群（11 例、3%）及びプラセボ群（14 例、3%）と比べて高かった。

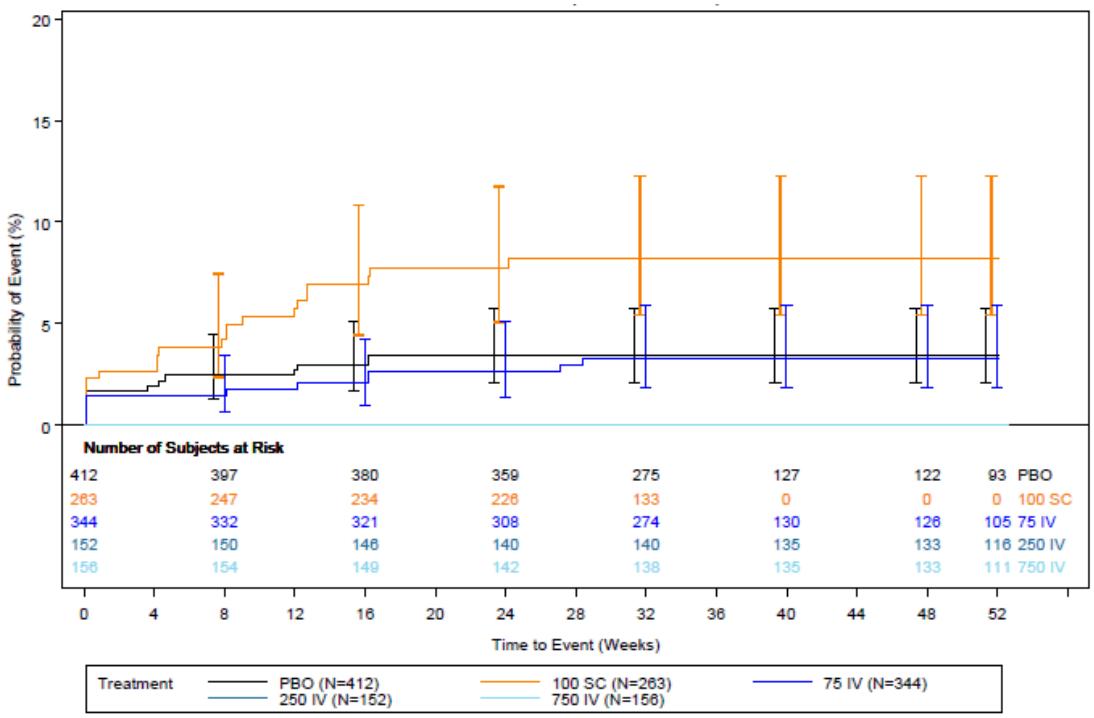
メポリズマブ全用量群における全身性反応（アレルギー反応／過敏症及び非アレルギー反応）の経時的な発現頻度は、プラセボ群と同程度であった（図 2.7.4.2-3）。メポリズマブ全用量群とプラセボ群を比較した調整推定ハザード比は 1.08（95%信頼区間：0.64～1.81）であった。



Data Source: ISS Figure 2.11
Note: Studies included: MEA112997, MEA115588 and MEA115575

図 2.7.4.2-3　治療期間中の全身性反応（アレルギー反応／過敏症及び非アレルギー反応）の初回発現までの期間に関するカプランマイヤー曲線（PCSA グループ）（安全性解析対象集団）

メポリズマブ 100 mg SC 群の局所性反応は、主として治療開始時又は Week 4、8 及び 12 で発現し、Week 16、20、24 及び 28 で初めて発現する被験者は少なかった（図 2.7.4.2-4）。



Data Source: ISS Figure 2.12
Note: Studies included: MEA112997, MEA115588 and MEA115575

図 2.7.4.2-4　治療期間中の局所性反応の初回発現までの期間に関するカプランマイヤー曲線（PCSA グループ）（安全性解析対象集団）

2.7.4.2.1.4.2.1.2.　OLE 試験

MEA115661 試験

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）及び局所性反応は、メポリズマブ 100 mg SC 群で 42 例（6%）で発現した。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）はメポリズマブ 100 mg SC 群で 2%（13 例）で報告された［注射に伴う反応（7 例）、過敏症（4 例）及び 4 型過敏症（3 例）］。これらの全身性反応に関連する症状として、発疹（3 例）、そう痒症及び頭痛（各 2 例）、血管浮腫、関節痛、気管支痙攣及び筋肉痛（各 1 例）が報告された。また、報告された全身性反応のうち、治験責任（分担）医師により、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。報告された全身性反応は 1 例を除きすべて非重篤であった。この 1 例（被験者番号：001497）は重篤な 4 型過敏症であり、先行試験からのメポリズマブの 9 回目の投与の 3 日後に発現し、集中治療室（ICU）に入院しアドレナリン投与後に回復した（2.7.6. MEA115661 試験 叙述）。

本試験で、局所性反応は 4%（29 例）で報告された。

OLE グループ

PCSA グループと同様に、OLE グループにおいて、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）及び局所性反応は 67 例（7%）で発現した。製剤別に評価したところ、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（MDP1 で 5%、MDP2 で 3%）。全身性反応（アレルギー反応又は過敏症）は、OLE グループでは 9 例（1%未満）で報告され、製剤別に評価したところ、発現頻度及び種類は同様であった（MDP1 及び MDP2 で各 1%未満）。全身性反応（非アレルギー反応）（注射に伴う反応及び発疹として報告）は、OLE グループで 8 例（1%未満）で報告され、製剤別に評価したところ、MDP1 及び MDP2 の両製剤で発現頻度及び種類は同様であった（MDP1 及び MDP2 で各 1%未満）。全身性反応がみられた 17 例中約半数の 9 例で、投与日に全身性反応が発現した。各試験のデータカットオフ日までに報告された全身性反応は 1 例（MEA115661 試験）を除きすべて非重篤であった。

アナフィラキシー反応の SMQ を用い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新たに確認されなかった。

OLE グループにおいて、局所性反応は 54 例（5%）で報告された。

2.7.4.2.1.4.2.2.　感染症

日和見感染症のコーディング及び翻訳には、日和見感染症一覧を用いた（付録 2.7.4.7-8）。

2.7.4.2.1.4.2.2.1.　PCSA グループ

メポリズマブの好酸球性炎症を伴う重症喘息患者を対象とした試験を通し、すべての感染症、重篤な感染症及び日和見感染を詳細にモニタリングした。一部の蠕虫感染への宿主の免疫反応には好酸球が関与することがあるものの、これらの試験では、蠕虫感染のリスク又は蠕虫感染の治療に対する反応へのメポリズマブの影響を検討するようなデザインとはしなかった。既に寄生虫感染が確認されている患者は、試験に組み入れなかった。

PCSA グループにおいて、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の発現頻度はプラセボ群で 58%、メポリズマブ 100 mg SC 群で 52%、メポリズマブ 75 mg IV 群で 61%、メポリズマブ群で 57%であった。その他のメポリズマブ群でも同程度であった。主な感染症は鼻咽頭炎及び上気道感染であり、プラセボ群を含むすべての投与群で発現頻度は同程度であった。

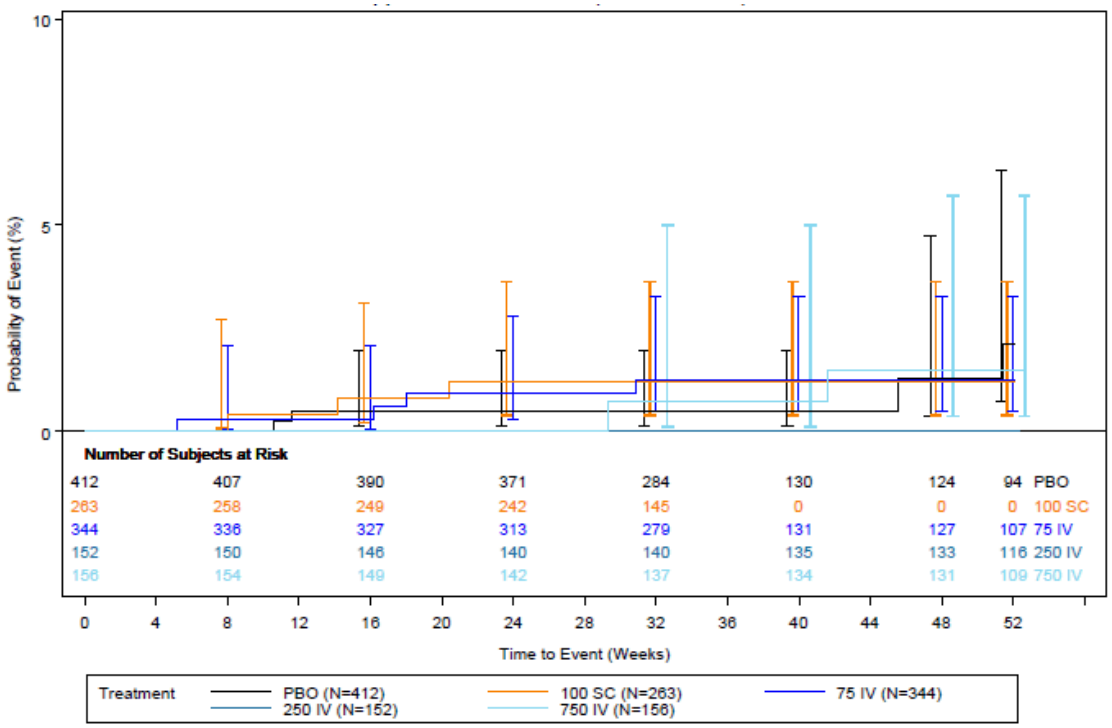
器官別大分類「感染症および寄生虫症」に分類された有害事象において、その他の重篤な有害事象（死亡を除く）は 37 例（3%）で報告され、発現頻度はプラセボ群で 14 例（3%）及びメポリズマブ 100 mg SC 群で 7 例（3%）、メポリズマブ 75 mg IV 群で 8 例（2%）であった（付録 2.7.4.7-7 ISS Table 2.056）。主なその他の重篤な有害事象（死亡を除く）は肺炎で、発現頻度はプラセボ群、メポリズマブ 100 mg SC 群及びメポリズマブ 75 mg IV 群で各 1%未満であった。非重篤な肺炎は、プラセボ群で 1%、メポリズマブ 100 mg SC 群で 3%及びメポリズマブ 75 mg IV 群で 1%未満で報告された。

メポリズマブ群で死亡に至った感染症は、メポリズマブ 250 mg IV 群で 1 例（敗血症性ショック）であった（2.7.4.2.1.2.1.）。

PCSA グループにおいて日和見感染の発現頻度は低く、プラセボ群で 4 例（1%未満）、メポリズマブ 100 mg SC 群で 3 例（1%）、メポリズマブ 75 mg IV 群で 4 例（1%）であった。2 例以上で発現した日和見感染は帯状疱疹のみであり、メポリズマブ 75 mg IV 群で 4 例（1%）、プラセボ群及びメポリズマブ 100 mg SC 群で各 2 例（1%未満）であった。

メポリズマブの臨床試験全体を通して、蠕虫感染の発現頻度は 1000 例当たり 1 例未満であった。MEA115588 試験のメポリズマブ 100 mg SC 群で「寄生虫性胃腸炎」が 1 例で報告された。この被験者はアルベンダゾールで治療されたが、診断を確定する検査は行われなかった。この事象は非重篤として報告され、メポリズマブの投与は継続された。

メポリズマブ群における日和見感染の経時的な発現頻度は、プラセボ群と同程度であった（図 2.7.4.2-5）。メポリズマブ群のプラセボ群と比較した推定ハザード比は 0.93（95%信頼区間：0.28～3.05）であった。



Data Source: ISS Figure 2.08
Note: Studies included: MEA112997, MEA115588 and MEA115575

図 2.7.4.2-5　治療期間中の日和見感染の初回発現までの期間に関するカプランマイヤー曲線（PCSA グループ）（安全性解析対象集団）

2.7.4.2.1.4.2.2.2.　OLE 試験

MEA115661 試験

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、器官別大分類「感染症および寄生虫症」に分類されたその他の重篤な有害事象（死亡を除く）は 26 例（4%）で認められ、そのうち主な事象は、PCSA グループと同様に、肺炎（4 例、1%未満）であった。

また MEA115661 試験において、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。

OLE グループ

OLE グループにおいて、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 549 例（55%）で発現し、その他の重篤な有害事象（死亡を除く）は 16 例（2%）で報告された（付録 2.7.4.7-7 ISS Table 2.059）。主な有害事象（鼻咽頭炎、上気道感染）及び主なその他の重篤な有害事象（肺炎）は、MEA115661 試験と同様であった。

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。OLE グループで寄生虫感染は報告されなかった。

2.7.4.2.1.4.2.3.　悪性腫瘍

2.7.4.2.1.4.2.3.1.　PCSA グループ

IL-5 及び好酸球の既知の生物学的作用から、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と推測される。

PCSA グループにおいて、器官別大分類「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」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）報告された。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）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、一般集団で比較的よく見られるものであった。いずれの種類の悪性腫瘍も 2 例以上では報告されなかった。

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。メポリズマブ群のプラセボ群と比較した推定ハザード比は 0.40（95%信頼区間：0.06～2.57）であった。

2.7.4.2.1.4.2.3.2.　OLE 試験

MEA115661 試験

MEA115661 試験において、器官別大分類「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」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が各 1 例）で、いずれも重篤な有害事象として報告された。

OLE グループ

OLE グループにおいて、器官別大分類「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」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。

2.7.4.2.1.4.2.4.　重篤な心血管系、血栓塞栓性及び虚血性の事象

2.7.4.2.1.4.2.4.1.　MEA112997 試験

MEA112997 試験より前に完了した喘息、アトピー性皮膚炎、EoE 及び HES の患者を対象とした、すべてのプラセボ対照試験の各投与群において、CV 事象に分類された重篤な有害事象の発現頻度は同程度であった。それに対し、MEA112997 試験では、重篤な有害事象である心臓障害（MedDRA の器官別大分類「心臓障害」に分類された事象）の発現例数が、プラセボ群で 1 例と比較して、メポリズマブ群で 7 例で多く、その内訳はプラセボ群で 1 例、メポリズマブ 75 mg IV 群で 2 例、メポリズマブ 250 mg IV 群で 1 例、メポリズマブ 750 mg IV 群で 4 例であった。これらの心臓障害は主に虚血性の事象であり、メポリズマブ 750 mg IV 群の 1 例を除き、ベースライン時に CV のリスク因子が認められた被験者で報告された。

MEA112997 試験において、後述する第 III 相試験で用いたアプローチと同様な Clinical Endpoint Committee（CEC）による CV 事象のレトロスペクティブな判定を試みたが、判定に必要な情報をレトロスペクティブに得ることができなかった。そのため、MEA112997 試験における post-hoc 判定を標準化することはできず、また第 III 相試験で事前に規定した方法と同じ方法は実施できなかった。よって、治験責任（分担）医師による最初の判定に対して、外部 CEC による判定の意義は限定的であると判断した。

すべての CVT の重篤な事象（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、更に虚血性の重篤な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。これらの事象は、GSK により、MedDRA（Version 16.1）の器官別大分類別の有害事象（基本語）を盲検下でレトロスペクティブに判定し、特定したものである。

MEA112997 試験の CVT 及び虚血性の重篤な有害事象の概要を表 2.7.4.2-11 に示す。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を考慮した場合、すべての投与群で報告された各事象の発現例数は同程度であった。

表 2.7.4.2-11　　CVT 及び虚血性の重篤な有害事象の概要
（MEA112997 試験）（安全性解析対象集団）

	Number (%) of Subjects			
		Mepolizumab		
	Placebo N=155	75 IV N=153	250 IV N=152	750 IV N=156
Any Cardiac, Vascular, and Thromboembolic event[1]	3 (2)	4 (3)	2 (1)	4 (3)
Cardiac disorder SOC	1 (<1)	2 (1)	1 (<1)	4 (3)
Vascular disorder SOC	0	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)
Other SOCs with thromboembolic events	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0
Events identified by retrospective GSK review				
Ischemic events	2 (1)	2 (1)	1 (<1)	2 (1)

Data Source: MEA112997 CSR Table 7.49 ,Table 7.50
1. Some subjects have more than one event classified in different SOCs

2.7.4.2.1.4.2.4.2.　CEC 及び IDMC による評価（MEA115588、MEA115575、MEA115661 及び MEA115666 試験）

MEA112997 試験で、重篤な心臓障害（MedDRA の器官別大分類で「心臓障害」に分類された事象）の発現にプラセボ群とメポリズマブ群で差が認められたため、GSK は MEA112997 試験以降の第 III 相試験（MEA115588、MEA115575、MEA115661 及び MEA115666 試験）において以下の CV モニタリングを実施した。

- ベースライン時における CV のリスク因子、収集の強化
- 臨床的に必要な場合はベースライン時の虚血性心疾患の臨床症状の評価
- 試験中の追加の心電図モニタリング
- 注目すべき CV の事象の追加データを収集するための CV 専用のデータ収集フォームの使用
- CV の安全性を判定する独立データモニタリング委員会（IDMC）及び CEC による判定。詳細を以下に示す。

CEC では、第 III 相試験中に、治験責任（分担）医師により報告された事象及び死因が、以下の事前に規定した CV の事象と一致しているか否かを判定した。CEC により判定された事象は IDMC により判定された。

- 心筋梗塞
- 不安定狭心症による入院
- 脳卒中
- うっ血性心不全による入院
- 動脈血栓症
- 症候性の深部静脈血栓症
- 肺塞栓症

第 III 相試験（MEA115588、MEA115575、MEA115666 及び MEA115661 試験）の合同 IDMC を設置した。IDMC 設置の目的は、安全性の問題に関する客観的なレビューのために

社外に委員会を設け、CV として判定された有害事象、重篤な有害事象及びすべての死因をレビューすることにより、被験者の倫理上及び安全性上の利益を保護し、各試験の科学的妥当性を確保し、投与による被験者に生じ得るリスクを特定することであった。IDMC の第 1 回会合は、MEA115588 及び MEA115575 試験で、事前の規定に従い、前述の CV と判定された事象又は死亡が 8 例で報告された後に開催するとしていたが、これらの両試験で判定された事象は 8 例未満であったため、両試験実施中に IDMC の会合は開催されなかった。

MEA115588 試験では CV の事象又は死亡として、3 事象（プラセボ群で深部静脈血栓症／肺塞栓症、交通事故による死亡、メポリズマブ 75 mg IV 群で心筋梗塞／不安定狭心症）が CEC に報告され、CEC によりプラセボ群の深部静脈血栓症／肺塞栓症は CV の事象、死亡（死因）は CV 以外の事象と判定された。メポリズマブ 75 mg IV 群の心筋梗塞／不安定狭心症は CEC で判定されなかった。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。MEA115661 試験の中間解析時のデータカットオフ日までに 1 事象（心筋梗塞）及び MEA115666 試験の中間解析時のデータカットオフ日までに 3 事象（呼吸停止による死亡、出血性くも膜下出血、心筋梗塞／不安定狭心症）が CEC により CV の事象と判定された。また、MEA115661 試験のデータカットオフ日後の最終解析までに、2 事象（深部静脈血栓症、一過性脳虚血発作）が CEC により CV の事象と判定された。

MEA115588 及び MEA115575 試験の終了時に、IDMC において、両試験で報告された CV の事象の総数が極めて少ないため、メポリズマブの CV の安全性に関して意味のある評価を行うことは不可能であると結論付けた。IDMC で OLE 試験（MEA115661 及び MEA115666 試験）の継続を推奨した。

2.7.4.2.1.4.2.4.3.　PCSA グループ

2.7.4.2.1.4.2.4.1.では MEA112997 試験のデータのみを示したため、本項では MEA112997、MEA115588 及び MEA115575 試験を併合した際のプラセボ群、メポリズマブ 100 mg SC 群及びメポリズマブ 75 mg IV 群に関する結果を示す。

PCSA グループにおいて、CVT の重篤な有害事象はプラセボ群で 3 例（1%未満）、メポリズマブ 100 mg SC 群で 1 例（1%未満）及びメポリズマブ 75 mg IV 群で 4 例（1%）であった（表 2.7.4.2-12）。すべての投与群において 2 例以上で発現した事象は、心房粗動、脳血管発作、高血圧及び心筋虚血（各 2 例、1%未満）であった。

虚血性の重篤な事象の発現頻度は低く、プラセボ群及びメポリズマブ 75 mg IV 群で各 2 例（1%未満）で報告された（表 2.7.4.2-12）。すべての投与群において 2 例以上で報告された虚血性の重篤な事象は、脳血管発作（プラセボ群で 2 例）及び心筋虚血（メポリズマブ 75 mg IV 群で 1 例及びメポリズマブ 750 mg IV 群で 1 例）のみであった。

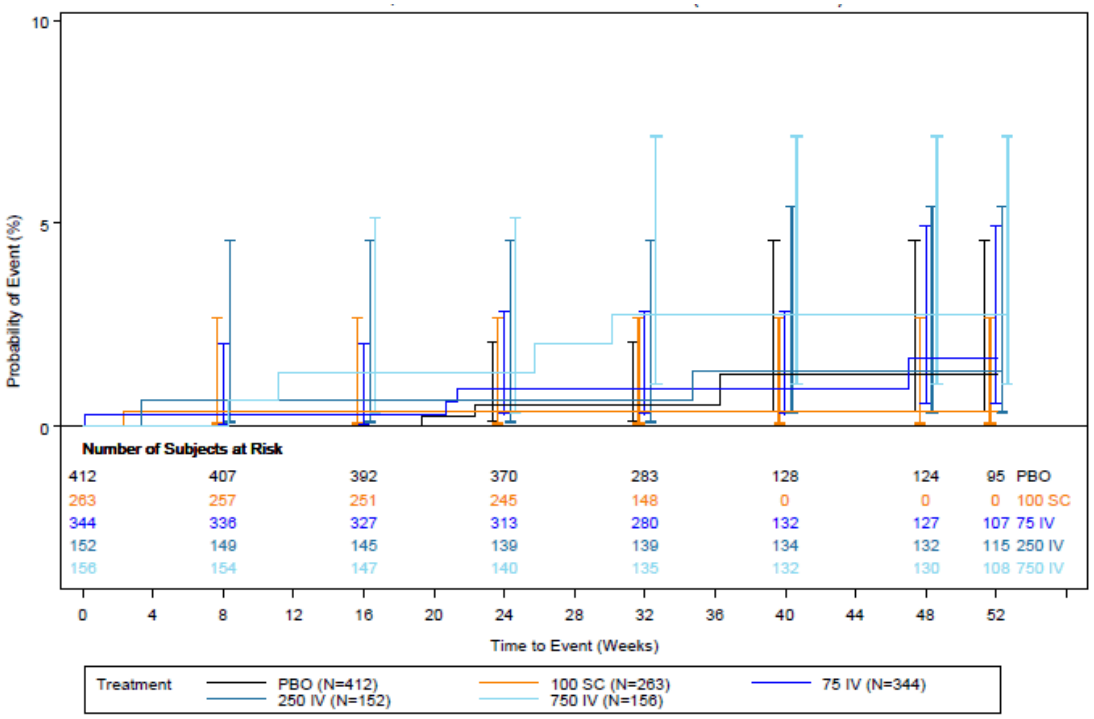
表 2.7.4.2-12　　CVT 及び虚血性の重篤な有害事象
（PCSA グループ）（安全性解析対象集団）

Events Identified by Retrospective GSK Review	Number (%) of Subjects					
		Mepolizumab				
	Placebo N=412	100 SC N=263	75 IV N=344	250 IV N=152	750 IV N=156	All Doses N=915
Any Cardiac, Vascular, and Thromboembolic event	3 (<1)	1 (<1)	4 (1)	2 (1)	4 (3)	11 (1)
Ischemic events	2 (<1)	0	2 (<1)	2 (1)	2 (1)	6 (<1)

Data Source: ISS Table 2.102, Table 2.105
Note: Studies included: MEA112997, MEA115588 and MEA115575

CVT の重篤な事象を CV の既往歴又はリスク別に解析したところ、発現した CVT の重篤な事象の 79%（11/14 例）は、CV の既往歴又はリスクを過去に有する被験者で報告された。報告された事象の種類は、少数ではあるが、CV の既往歴又はリスクの有無にかかわらず類似していた。

CVT の重篤な事象の発現時期に差は認められなかった（図 2.7.4.2-6）。メポリズマブ群のプラセボ群と比較した推定ハザード比は 1.25（95%信頼区間：0.35～4.49）であった。



Data Source: ISS Figure 2.04
Note: Studies included: MEA112997, MEA115588 and MEA115575

図 2.7.4.2-6　治療期間中の CVT 及び虚血性の重篤な事象の初回発現までの期間に関するカプランマイヤー曲線（PCSA グループ）（安全性解析対象集団）

PCSA グループに分類された MEA112997 試験で、重篤な心臓障害の発現頻度にプラセボ群とメポリズマブ群で差がみられたが、MEA112997 試験以降のプラセボ対照の第 III 相試験（MEA115588 及び MEA115575 試験）では CV の事象に差は認められず、過去の喘息を対象とした比較対照試験や HES 等他の患者集団を対象とした試験においても、各投与群で差は認められていない。PCSA グループにおいて、CVT 及び虚血性の重篤な事象の発現頻度は、プラセボ群を含むすべての投与群で同程度であった（表 2.7.4.2-12）。更に、CEC 及び IDMC による CV の事象の判定も含め、MEA112997 試験以降の第 III 相試験で実施した大規模な CV モニタリングでも、CV の事象のリスクの上昇は認められなかった。

2.7.4.2.1.4.2.4.4.　OLE 試験

MEA115661 試験

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 の重篤な事象は 11 例（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心筋梗塞、深部静脈血栓症、一過性脳虚血発作、狭心症及び肺塞栓症（各 1 例、1%未満）であった。これらの虚血性の重篤な事象のうち、一過性脳虚血発作は治療期間終了後に報告されたものであった。

OLE グループ

MEA115661 試験と同様に、OLE グループでは、CVT の重篤な事象はメポリズマブ 100 mg SC 群で 8 例（1%未満）で報告された。2 例以上で発現した事象は心房細動（2 例、1%未満）のみであった。

CVT の重篤な事象を CV の既往歴又はリスク別に解析したところ、CV の既往歴又はリスクの有無にかかわらず、CVT の事象の発現頻度及び種類はおおむね同様であった。

2.7.4.2.1.5.　器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.5.1.　PCSA グループ

PCSA グループにおいて、すべての投与群を通して、器官別大分類「感染症および寄生虫症」の有害事象が最も発現頻度が高く 57%であった（表 2.7.4.2-13）。PCSA グループの主な有害事象である鼻咽頭炎（基本語）により、この器官別大分類の有害事象の発現頻度が上昇したと考えられた（2.7.4.2.1.1.1.1.）。

表 2.7.4.2-13　治療期間中の器官別大分類別の有害事象
（いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上）
（PCSA グループ）（安全性解析対象集団）

	Number (%) of Subjects						
		Mepolizumab					
SOC	Placebo N=412	100 SC N=263	75 IV N=344	250 IV N=152	750 IV N=156	All Doses N=915	Total N=1327
有害事象発現例数	338 (82)	209 (79)	287 (83)	124 (82)	122 (78)	742 (81)	1080 (81)
感染症および寄生虫症	239 (58)	136 (52)	209 (61)	83 (55)	91 (58)	519 (57)	758 (57)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	127 (31)	59 (22)	91 (26)	61 (40)	50 (32)	261 (29)	388 (29)
神経系障害	109 (26)	72 (27)	89 (26)	34 (22)	43 (28)	238 (26)	347 (26)
筋骨格系および結合組織障害	79 (19)	67 (25)	77 (22)	29 (19)	41 (26)	214 (23)	293 (22)
胃腸障害	81 (20)	56 (21)	58 (17)	25 (16)	29 (19)	168 (18)	249 (19)
一般・全身障害および投与部位の状態	72 (17)	61 (23)	58 (17)	29 (19)	17 (11)	165 (18)	237 (18)
傷害、中毒および処置合併症	55 (13)	31 (12)	50 (15)	28 (18)	36 (23)	145 (16)	200 (15)
皮膚および皮下組織障害	38 (9)	39 (15)	31 (9)	18 (12)	15 (10)	103 (11)	141 (11)
臨床検査	19 (5)	11 (4)	15 (4)	5 (3)	19 (12)	50 (5)	69 (5)

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

メポリズマブ 75 mg IV 群における器官別大分類別の有害事象の発現頻度は、器官別大分類でプラセボ群とおおむね同程度であった。メポリズマブ 100 mg SC 群における器官別大分類別の有害事象の発現頻度は、器官別大分類「筋骨格系および結合組織障害」、「皮膚および皮下組織障害」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」を除き、プラセボ群とおおむね同程度であった。この差は、主にメポリズマブ 100 mg SC 群で筋痙縮、腱炎、頚部痛、湿疹、そう痒症及び発疹の発現例数が多かったことによるものであった。器官別大分類別の有害事象の発現頻度は、その他のメポリズマブ群でおおむね同程度であった。

1000 人・年当たりの曝露量で調整した発現頻度が、プラセボ群よりもメポリズマブ群で高かった器官別大分類は「神経系障害」、「傷害、中毒および処置合併症」、「筋骨格系および結合組織障害」、「眼障害」、「精神障害」、「代謝および栄養障害」、「耳および迷路障害」、「生殖系および乳房障害」、「肝胆道系障害」、「妊娠、産褥および周産期の状態」及び「臨床検査」であった。

2.7.4.2.1.5.2.　OLE 試験

2.7.4.2.1.5.2.1.　MEA115661 試験

PCSA グループと同様に、MEA115661 試験で最もよく見られた器官別大分類別の有害事象は、器官別大分類「感染症および寄生虫症」で 70%であった。

2.7.4.2.1.5.2.2.　OLE グループ

MEA115661 試験と同様に、OLE グループで最もよく見られた器官別大分類別の有害事象は、器官別大分類「感染症および寄生虫症」で 55%であった。OLE グループの主な有害事象である鼻咽頭炎（基本語）により、この器官別大分類の有害事象の発現頻度が高かったと考えられた（2.7.4.2.1.1.1.2.2.）。

製剤別に評価したところ、器官別大分類別の有害事象の発現頻度、種類のいずれにおいても両製剤でおおむね同程度であった。

2.7.4.2.2.　個別有害事象の文章による説明

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における死亡に至った有害事象、その他の重篤な有害事象、試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象の症例の叙述の記載場所を表 2.7.4.2-14 に示す。また、評価資料においては、各死亡に至った有害事象及びその他の重篤な有害事象の症例に関する叙述（翻訳）を 2.7.6.に示す。

表 2.7.4.2-14　　症例の叙述の記載場所

Study	Death		SAE		Withdrawal due to AE	
	N	Location	N[1]	Location	N	Location
Severe Asthma						
MEA112997	3	CSR Section 15.1	99	CSR Section 15.2	28	CSR Section 15.3
MEA115588	1	CSR Section 14.1	58	CSR Section 14.2	5	CSR Section 14.4
MEA115575	1	CSR Section 14.1	13	CSR Section 14.2	6	CSR Section 14.3
MEA115666	1	ICSR Section 13.1	33	ICSR Section 13.2	8	ICSR Section 13.3
MEA115661	0	None reported	105	CSR Section 13.1	12	CSR Section 13.2
Asthma						
MEA114092	0	None reported	1	CSR Section 16	1	CSR Section 16
SB-240563/001	0	None reported	0	None reported	0	None reported
SB-240563/006	0	None reported	9	CSR Section 14	10	CSR Section 14
SB-240563/017	0	None reported	0	None reported	0	None reported
SB-240563/035	0	None reported	0	None reported	0	None reported
SB-240563/036	0	None reported	1	CSR Section 11	0	None reported
Hypereosinophilic Syndrome						
MHE100185	1	CSR Section 16.1	12	CSR Section 16.2	5	N/A[2]
MHE100901	4	CSR Section 12.1	40	CSR Section 12.2	10	CSR Section 12.3
Compass. Use	13	ICSR Section 11.1	97	ICSR Section 11.2	28	ICSR Section 11.3
Eosinophilic Esophagitis						
MEE103219	0	None reported	5	CSR Section 14	3	N/A[2]
MEE103226	0	None reported	0	None reported	1	N/A[2]
Atopic Dermatitis						
SB-240563/045	0	None reported	1	Section 6.4	0	None reported
Healthy Volunteers						
SB-240563/018	0	None reported	0	None reported	0	None reported
MEA115705	0	None reported	0	None reported	0	None reported

1. Total on-treatment and post-treatment SAEs
2. No narratives for AE withdrawals; AE withdrawals were only tabulated
Compass. Use: MHE104317

2.7.4.2.3.　全試験グループにおける安全性

2.7.4.2.3.1.　人口統計学的特性

全試験グループにおいて、メポリズマブ群の大半は白人（86%）で、女性は 54%であった。ヒスパニック／ラテン民族の被験者はメポリズマブ群で 6%、アフリカ系アメリカ／アフリカ人の被験者はメポリズマブ群で 4%であった。

メポリズマブ群の平均年齢は 44.6 歳であった。メポリズマブ群では 35 例（2%）が 12 歳未満であり、プラセボ群では 12 歳未満の被験者はいなかった。メポリズマブ群で 71 例（4%）が 12～17 歳、141 例（7%）が 65 歳以上であった。

2.7.4.2.3.2.　死亡

全試験グループにおいて死亡に至った有害事象が 24 例［プラセボ群で 2 例（1%未満）、メポリズマブ群で 22 例（1%）］で報告された。その内訳は、好酸球性炎症を伴う重症喘息試験で 6 例（MEA115588、MEA115575 及び MEA115666 試験で各 1 例、MEA112997 試験で 3 例）（2.7.4.2.1.2.）、HES 患者を対象とした試験で 18 例［MHE100185 試験で 1 例、MHE100901 試験で 4 例及び MHE104317 試験（コンパショネートユースプログラム）で 13

例］であった（表 2.7.4.2-15）。その他の試験において、死亡に至った有害事象は報告されなかった。

表 2.7.4.2-15　　各適応及び試験の死亡に至った有害事象
（全試験グループ）（安全性解析対象集団）

Study	PBO (N=661)	Mepolizumab All Doses (N=2022)	Total (N=2331)
All Indications	2/661 (0.3)	22/2022 (1.1)	24/2331 (1.0)
Severe Asthma	2/412 (0.5)	4/1229 (0.3)	6/1327 (0.5)
MEA112997	0/155	3/461 (0.7)	3/616 (0.5)
MEA115588	1/191 (0.5)	0/385	1/576 (0.2)
MEA115575	1/66 (1.5)	0/69	1/135 (0.7)
MEA115666	0/0	1/347 (0.3)	1/347 (0.3)
MEA115661	0/0	0/651	0/651
Asthma	2/581 (0.3)	4/1596 (0.3)	6/1863 (0.3)
MEA112997	0/155	3/461 (0.7)	3/616 (0.5)
MEA115588	1/191 (0.5)	0/385	1/576 (0.2)
MEA115575	1/66 (1.5)	0/69	1/135 (0.7)
MEA115666	0/0	1/347 (0.3)	1/347 (0.3)
MEA115661	0/0	0/651	0/651
SB-240563/006	0/129	0/241	0/370
SB-240563/036	0/13	0/11	0/24
SB-240563/017	0/8	0/8	0/16
SB-240563/001	0/13	0/25	0/38
SB-240563/035	0/6	0/12	0/18
MEA114092	0/0	0/70	0/70
Hypereosinophilic Syndrome	0/42	18/256 (7.0)	18/260 (6.9)
MHE100185	0/42	1/43 (2.3)	1/85 (1.2)
MHE100901	0/0	4/78 (5.1)	4/78 (5.1)
MHE104317	0/0	13/226 (5.8)	13/226 (5.8)
Eosinophilic Esophagitis	0/6	0/64	0/70
MEE103226	0/6	0/5	0/11
MEE103219	0/0	0/59	0/59
Atopic Dermatitis	0/23	0/20	0/43
SB-240563/045	0/23	0/20	0/43
Healthy Volunteers	0/9	0/86	0/95
SB-240563/018	0/0	0/60	0/60
MEA115705	0/9	0/26	0/35

Data Source: ISS Table 2.054
n (%)

2 例以上で発現した死亡に至った有害事象は、呼吸不全、多臓器不全、心停止、心筋梗塞及び敗血症であった（表 2.7.4.2-16）。

表 2.7.4.2-16　死亡に至った有害事象（2 例以上で発現）（全試験グループ）（安全性解析対象集団）

Fatal Serious Adverse Event (Preferred Term)	Number (%) of Subjects	
	Placebo N=661	Mepolizumab All Doses N=2022
Any Fatal SAE	2 (<1)	22 (1)
呼吸不全	0	4 (<1)
多臓器不全	0	3 (<1)
心停止	0	2 (<1)
心筋梗塞	0	2 (<1)
敗血症	0	2 (<1)

Data Source: ISS Table 2.055
MedDRA Version 16.1/MedDRA J Version 17.0

2.7.4.2.3.2.1.　実施中の HES 患者を対象とする臨床試験

全試験グループのうち、3 本の第 III 相試験が実施中であり（2.7.4.1.1.2.2.）、そのうちの HES 患者を対象とした試験（MHE104317 試験）において、本試験の中間データカットオフ日の翌日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）から本承認申請における安全性のデータカットオフ日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の期間に、1 例の死亡が報告された。

コンパショネートユースプログラムの一環として実施された MHE104317 試験で、メポリズマブ 500 mg の静脈内投与を受けていた 49 歳の男性が、投与開始から約 5 年半後に心停止で死亡した（付録 2.7.4.7-6）。死亡した時点で、原疾患である HES に関連した疾患・症状として、COPD、慢性腎不全、慢性呼吸不全、拡張型心筋症、人工呼吸器を装着した気管切開口、詳細不明の消化の問題がみられた。突然、心停止を生じ、目撃者はいなかった。被験者は数週間にわたり呼吸不全、呼吸性アシドーシス、高カリウム血症及び貧血を伴う、進行性の全身状態の悪化がみられており、ICU に入院していた。この死亡に至った有害事象は、メポリズマブとの因果関係なしと判断された。

2.7.4.2.3.3.　その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.3.3.1.　全試験グループ

全試験グループにおいて、データカットオフ日までにその他の重篤な有害事象（死亡を除く）が合計 348 例で報告された［プラセボ群で 11%、メポリズマブ群で 14%］（表 2.7.4.2-17）。主な重篤な有害事象は喘息であり、プラセボ群で 38 例（6%）及びメポリズマブ群で 96 例（5%）で報告された。

表 2.7.4.2-17　その他の重篤な有害事象（すべての投与群で合計 5 例以上で発現）（全試験グループ）（安全性解析対象集団）

Serious Adverse Event (Preferred Term)	Number (%) Subjects	
	Placebo N=661	Mepolizumab All Doses N=2022
Any SAE	72 (11)	291 (14)
喘息	38 (6)	96 (5)
肺炎	4 (<1)	18 (<1)
気管支炎	2 (<1)	5 (<1)
呼吸困難	0	6 (<1)
好酸球増加症候群	1 (<1)	4 (<1)
大葉性肺炎	1 (<1)	4 (<1)
心筋梗塞	0	5 (<1)

Data Source: ISS Table 2.069
MedDRA Version 16.1/MedDRA J Version 17.0

2.7.4.2.3.3.2.　実施中の HES 患者を対象とする臨床試験

本試験の中間データカットオフ日の翌日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）から本承認申請における安全性のデータカットオフ日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の期間に、HES 患者を対象とした試験（MHE104317 試験）で、重篤な有害事象が 26 例で報告された（付録 2.7.4.7-6）。

2.7.4.2.3.4.　注目すべき有害事象

メポリズマブの重症喘息患者を対象とした試験の開始以前では、全身性反応及び局所性反応の事象のデータをプロスペクティブかつ系統的に収集していなかったため、注目すべき有害事象である全身性反応及び局所性反応の評価に関しては 2.7.4.2.1.4.2.1.に示す。

2.7.4.3.　臨床検査値の評価

2.7.4.3.1.　生化学検査

2.7.4.3.1.1.　PCSA グループ

PCSA グループにおいて、ベースライン後のいずれかの評価時点（ベースライン後の規定、規定外及び中止時の来院を含む）で、ベースラインから基準値外への変動（高値又は低値）がみられた被験者の割合がいずれかの投与群で 10%を超えた生化学検査項目に関して、いずれのメポリズマブ群でも投与に関連した傾向は認められなかった。

生化学検査値のベースラインから基準値外への変動がみられた被験者のうち、18 例で臨床的に問題となる可能性のある値（カルシウム低下、カリウム増加／低下、グルコース増加／低下、ナトリウム低下）が認められた。メポリズマブ 100 mg SC 群では、臨床的に問題となる可能性のある生化学検査値が認められた被験者はいなかった。臨床的に問題となる可能性のある生化学検査値のいずれにも、用量に関連した傾向は認められなかった。

2.7.4.3.1.2.　OLE 試験

2.7.4.3.1.2.1.　MEA115661 試験

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（ベースライン後の規定、規定外及び中止時の来院を含む）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。

2.7.4.3.1.2.2.　OLE グループ

OLE グループにおいて、ベースライン後のいずれかの評価時点（ベースライン後の規定、規定外及び中止時の来院を含む）で、ベースラインから基準値外への変動（高値又は低値）がみられた被験者の割合がいずれかの投与群で 10%を超えた生化学検査項目に関して、投与に関連した傾向は認められなかった。生化学検査項目の変動の傾向は、MDP1 及び MDP2 の両製剤で同様であった。

臨床的に問題となる可能性のある生化学検査値のいずれにも、投与に関連した傾向は認められなかった。

2.7.4.3.2.　肝機能検査及び肝事象

PCSA グループ及び OLE グループにおいて、治験実施計画書には、被験者の安全性を確保し、肝事象の病因を評価するため、以下の GSK 標準の肝機能検査値に基づく中止基準を規定した。これらのいずれかの事象が発現した場合には、被験者の治験薬の投与を直ちに中止し、肝機能検査値が回復するまで追跡調査を行った。

肝機能検査値に基づく中止基準を以下のように定義した。

- アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限（ULN）の 3 倍以上かつビリルビンが ULN の 2 倍以上（直接ビリルビンが 35%超）
- ALT が ULN の 8 倍以上
- ULN の 5 倍以上、8 倍未満の ALT が 2 週間以上持続
- 肝炎又は過敏症の症状（疲労、悪心、嘔吐、右上腹部痛又は圧痛、発熱、発疹又は好酸球増加症）の発現又は悪化を伴う場合は、ALT が ULN の 3 倍以上
- ALT が ULN の 5 倍以上、8 倍未満で、週 1 回の頻度でモニタリングできない期間が 2 週間を超える

2.7.4.3.2.1.1.　PCSA グループ

PCSA グループにおいて、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が 10 例でみられ、その内訳はプラセボ群及びメポリズマブ 75 mg IV 群で各 3 例（1%未満）、メポリズマブ 250 mg IV 群及びメポリズマブ 750 mg IV 群で各 2 例（1%）であった。メポリズマブ 100 mg SC 群ではみられなかった。これらの事象のうち 5 例は治療期間中に発現し、5 例は投与を中止した後に発現した。肝機能検査値の上昇がみられた被験者

のうち 4 例は 55 歳を超えていた。2 例で肝臓の画像診断が実施され、いずれも肝臓の画像所見は正常であった。7 例で ALT 上昇がみられた。

2.7.4.3.2.1.2.　OLE 試験

2.7.4.3.2.1.2.1.　MEA115661 試験

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が 3 例でみられた。このうち 2 例は治療期間中に発現し、1 例は治験薬投与終了後に発現した。いずれの被験者でも肝臓の画像診断が実施され、その結果は正常であった。いずれの被験者でも ALT 上昇及び AST 上昇がみられた。治療期間中に発現した 2 例のうち、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。

2.7.4.3.2.1.2.2.　OLE グループ

OLE グループにおいて、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が 5 例でみられた。これらの事象のうち 3 例は治療期間中に発現し、1 例は投与を中止した後に発現した。1 例については、発現時期が不明であった。肝機能検査値の上昇がみられた被験者のうち、3 例は 55 歳を超えていた。いずれの被験者でも、肝臓の画像診断は実施されなかった。肝機能検査値の上昇がみられた全 5 例で ALT 上昇がみられた。OLE グループで報告されたわずかな被験者で解釈することは困難であるが、製剤別に比較した場合、両製剤で ULN を超える肝機能検査値に差は認められなかった。

2.7.4.3.3.　血液学的検査

2.7.4.3.3.1.　PCSA グループ

PCSA グループにおいて、ベースライン後のいずれかの評価時点（ベースライン後の規定、規定外及び中止時の来院を含む）で、ベースラインから基準値外への変動（高値又は低値）がみられた被験者の割合がいずれかの投与群で 20%を超えた血液学的検査項目に関して、投与に関連した傾向は認められなかった。

臨床的に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いなかった。メポリズマブ群の好酸球数のベースラインからの基準値外への変動は、メポリズマブの作用機序に基づき想定される反応と一致した。

2.7.4.3.3.2.　OLE 試験

2.7.4.3.3.2.1.　MEA115661 試験

MEA115661 試験の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（ベースライン後の規定、規定外及び中止時の来院を含む）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。

2.7.4.3.3.2.2.　OLE グループ

OLE グループにおいて、ベースライン後のいずれかの評価時点（ベースライン後の規定、規定外及び中止時の来院を含む）で、ベースラインから基準値外への変動（高値又は低値）がみられた被験者の割合がいずれかの投与群で 20%を超えた血液学的検査項目に関して、投与に関連した傾向は認められなかった。血液学的検査項目の変動の傾向は、MDP1 及び MDP2 の両製剤で同様であった。

MEA115661 試験と同様に、臨床的に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いなかった。

2.7.4.4.　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1.　バイタルサイン

各グループでバイタルサインのデータは併合しなかった。各試験のバイタルサインの結果を 2.7.6.に示す。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。

2.7.4.4.2.　心電図

2008 年に、過去に実施したメポリズマブの臨床試験から得られたデータを基に、QT/QTc 間隔のデータに関連する心電図の全データの解析を実施した。この解析の主要な目的は、QT/QTc 間隔に対してメポリズマブによる影響がみられるか判定することであった。この解析の結論として、メポリズマブにより QT/QTc 間隔に影響はみられず、また CV の有害事象プロファイルから、刺激伝導系への影響（例：torsade de pointes、突然死）は示唆されなかった。

メポリズマブの好酸球性炎症を伴う重症喘息患者を対象とした試験においても QT/QTc のモニタリングを継続しており、PCSA グループの併合データについて以下に示す。

2.7.4.4.2.1.　PCSA グループ

無作為割付け後の心電図の測定時点は、MEA112997 試験では Week 20（投与前及び投与 30 分後）及び Week 56 又は早期中止時、MEA115588 試験では Week 8、Week 16、Week 24、最終投与の 4 週間後（OLE 試験に参加する被験者の場合）及び最終投与の 12 週間後（OLE 試験に参加しない被験者の場合）、MEA115575 試験では Week 8、Week 16、最終投与の 4 週間後（OLE 試験に参加する被験者の場合）及び最終投与の 12 週間後（OLE 試験に参加しない被験者の場合）とした。

2.7.4.4.2.1.1.　QTc

PCSA グループにおいて、ベースライン時の QTc（F）の平均値は、プラセボ群で 409.6 msec、メポリズマブ群で 406.6 msec（メポリズマブ 750 mg IV 群）から 409.9 msec（メポリズマブ 100 mg SC 群）の範囲であった。ベースライン後の最大値の平均は、プラセボ群

で 421.1 msec、メポリズマブ群で 416.7 msec（メポリズマブ 250 mg IV 群）から 424.0 msec（メポリズマブ 100 mg SC 群）の範囲であった。QTc（F）のベースラインからの平均変化量は、プラセボ群で 11.4 msec、メポリズマブ群で 8.9 msec（メポリズマブ 250 mg IV 群）から 14.0 msec（メポリズマブ 100 mg SC 群）の範囲であった。

すべての投与群を通して、ほぼ全例（92～97%）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 5 例のみであった。その内訳は、メポリズマブ 100 mg SC 群で 2 例及びメポリズマブ 75 mg IV 群で 3 例であった（表 2.7.4.4-1）。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の割合は、投与群間で同程度であった（8～12%）。60 msec 以上の最大変化量が 5 例でみられ（プラセボ群及びメポリズマブ 100 mg SC 群で各 1 例、メポリズマブ 75 mg IV 群で 3 例）、そのうち 3 例は心電図異常と関連する CV の既往歴があり、更に 3 例中 2 例ではその他に心電図異常が認められた。

表 2.7.4.4-1　QTc（F）のベースライン後の最大値及びベースラインからの最大変化量（PCSA グループ）（安全性解析対象集団）

	Number (%) of Subjects					
		Mepolizumab				
QTc(F) Category (msec)	Placebo N=412	100 SC N=263	75 IV N=344	250 IV N=152	750 IV N=156	All Doses N=915
Maximum post-baseline, n	406	262	340	149	152	903
≤450	376 (93)	243 (93)	313 (92)	145 (97)	148 (97)	849 (94)
>450 to ≤480	30 (7)	17 (6)	24 (7)	4 (3)	4 (3)	49 (5)
>480 to ≤500	0	2 (<1)	2 (<1)	0	0	4 (<1)
>500	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
Maximum change from baseline, n	406	262	340	148	151	901
≥-60 to <-30	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
≥-30 to <0	72 (18)	37 (14)	50 (15)	33 (22)	30 (20)	150 (17)
≥0 to <30	290 (71)	192 (73)	245 (72)	103 (70)	103 (68)	643 (71)
≥30 to <60	42 (10)	32 (12)	41 (12)	12 (8)	17 (11)	102 (11)
≥60	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	0	0	4 (<1)

Data Source: ISS Table 2.159
Note: Studies included: MEA112997, MEA115588, and MEA115575

PCSA グループにおいて、ベースライン時の QTc（B）の平均値は、プラセボ群で 420.5 msec、メポリズマブ群で 418.2 msec（メポリズマブ 750 mg IV 群）から 422.3 msec（メポリズマブ 100 mg SC 群）の範囲であった。ベースライン後の最大値の平均は、プラセボ群で 434.2 msec、メポリズマブ群で 429.8 msec（メポリズマブ 250 mg IV 群）から 437.1 msec（メポリズマブ 100 mg SC 群）の範囲であった。QTc（B）のベースラインからの平均変化量は、プラセボ群で 13.5 msec、メポリズマブ群で 10.3 msec（メポリズマブ 250 mg IV 群）から 15.6 msec（メポリズマブ 75 mg IV 群）の範囲であった。

すべての投与群を通して 76～85%の被験者で、ベースライン後の最大値は 450 msec 以下であり、QTc（B）が 480 msec を超えた被験者は 20 例であった。その内訳はメポリズマブ

250 mg IV 群で 1 例、メポリズマブ 100 mg SC 群及びメポリズマブ 750 mg IV 群で各 4 例、プラセボ群で 5 例、メポリズマブ 75 mg IV 群で 6 例であった。QTc（B）のベースライン後の最大変化量が 30 msec 以上 60 msec 未満であった被験者の割合は、投与群間で同程度であった（13～16%）。60 msec 以上の最大変化量が 14 例でみられた。その内訳はメポリズマブ 750 mg IV 群で 2 例、プラセボ群で 3 例及びメポリズマブ 75 mg IV 群で 9 例であった。

2.7.4.4.2.1.2.　心拍数

PCSA グループにおいて、ベースライン時の平均心拍数（心電図で測定）は、71.1 bpm（プラセボ群）から 72.6 bpm（メポリズマブ 250 mg IV 群）の範囲であり、ベースライン後の最大値は、75.7 bpm（メポリズマブ 750 mg IV 群）から 78.2 bpm（メポリズマブ 75 mg IV 群）の範囲であった。いずれの投与群でもベースラインから変化はほとんど認められなかった。ベースラインからの心拍数の平均変化量は、4.1 bpm（メポリズマブ 750 mg IV 群）から 6.2 bpm（プラセボ群）の範囲であった。

2.7.4.4.2.1.3.　心電図の判定

MEA112997、MEA115588 及び MEA115575 試験では、心臓専門医により心電図データの総合的な判定が行われ、「正常」、「異常」又は「評価不能」に分類された。

MEA112997、MEA115588 及び MEA115575 試験では、被験者の 40～76%が「正常」、24～60%が「異常」と判定された（表 2.7.4.4-2）。

表 2.7.4.4-2　ベースライン後の心電図所見の判定（PCSA グループ）（安全性解析対象集団）

	Number (%) of Subjects					
		Mepolizumab				
	Placebo N=412	100 SC N=263	75 IV N=344	250 IV N=152	750 IV N=156	All Doses N=915
n	406[1]	262	340	149	152	903
All Abnormal	185 (46)	156 (60)	141 (41)	36 (24)	36 (24)	369 (41)
All Normal	220 (54)	106 (40)	199 (59)	113 (76)	116 (76)	534 (59)

Data Source: ISS Table 2.158
Note: Studies included: MEA112997, MEA115588 and MEA115575
1. The cardiologist was unable to evaluate one ECG in the placebo group

また、MEA115588 及び MEA115575 試験の心電図異常に関しては、更に心臓専門医による中央判定が行われ、「臨床的に重要でない異常」又は「臨床的に重要な異常」に分類された。「臨床的に重要でない異常」と判定された被験者の割合は、プラセボ群で 48%、メポリズマブ 100 mg SC 群で 44%及びメポリズマブ 75 mg IV 群で 43%であった。また、「臨床的に重要な異常」と判定された被験者の割合は、プラセボ群で 14%、メポリズマブ 100 mg SC 群で 16%及びメポリズマブ 75 mg IV 群で 19%であった。

2.7.4.4.2.2.　OLE 試験

2.7.4.4.2.2.1.　MEA115661 試験

2.7.4.4.2.2.1.1.　QTc

MEA115661 試験において、ベースライン時（先行試験の最終測定値をベースラインとした）の QTc（F）の平均値は 416.0 msec であり、ベースライン後の平均値は Week 28 で 409.0 msec、Week 52 で 412.2 msec であった。QTc（F）のベースラインからの平均変化量は、Week 28 で-7.1 msec、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 例でみられた。

ベースライン時の QTc（B）の平均値は 425.6 msec であり、ベースライン後の平均値は Week 28 で 420.0 msec、Week 52 で 421.9 msec であった。QTc（B）のベースラインからの平均変化量は Week 28 で-5.5 msec、Week 52 で-3.2 msec であった。

被験者の 85%で、ベースライン後の QTc（B）の最大値は 450 msec 以下であり、480 msec を超えた被験者は 6 例であった。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 41 例、60 msec 以上の最大変化量が 2 例で認められた。

2.7.4.4.2.2.1.2.　心拍数

MEA115661 試験において、ベースライン時の平均心拍数（心電図で測定）は、69.5 bpm であり、ベースライン後の平均値は Week 28 で 71.0 bpm、Week 52 で 69.8 bpm であった。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 28 で 1.7 bpm、Week 52 で 0.4 bpm であった。

2.7.4.4.2.2.1.3.　心電図の判定

MEA115661 試験において、心臓専門医により心電図データの総合的な判定が行われ、「正常」、「臨床的に重要でない異常」、「臨床的に重要な異常」に分類された。

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は 81/638 例であった。

2.7.4.4.2.2.2.　OLE グループ

2.7.4.4.2.2.2.1.　QTc

OLE グループにおいて、ベースライン時（先行試験の最終測定値をベースラインとした）の QTc（F）の平均値は 413.7 msec、ベースライン後の平均値は 417.3 msec であった。QTc（F）のベースラインからの平均変化量は 5.6 msec であった。

ほぼ全例（95%）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 4 例（各試験で 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の割合は、37 例（7%）であった。60 msec 以上の最大変化量が 2 例（各試験で 1 例）でみられた。

OLE グループにおいて、ベースライン時の QTc（B）の平均値は 424.3 msec、ベースライン後の平均値は 428.8 msec であった。QTc（B）のベースラインからの平均変化量は 5.9 msec であった。

被験者の 85%で、ベースライン後の QTc（B）の最大値は 450 msec 以下であり、480 msec を超えた被験者は 7 例であった。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、52 例（10%）であった。60 msec 以上の最大変化量が 3 例で認められた。

MDP1、MDP2 の両製剤で QTc の評価に差は認められなかった。

2.7.4.4.2.2.2.2.　心拍数

OLE グループにおいて、ベースライン時の平均心拍数（心電図で測定）は、70.7 bpm であり、ベースライン後の最大値の平均値は 73.4 bpm であった。心拍数のベースラインからの変化量は小さかった（2.2 bpm）。

MDP1、MDP2 の両製剤で、心拍数に差は認められなかった。

2.7.4.4.2.2.2.3.　心電図の判定

心臓専門医により心電図データの総合的な判定が行われ、「正常」、「臨床的に重要でない異常」、「臨床的に重要な異常」又は「評価不能」に分類された。

OLE グループにおいて、被験者の大半は「正常」（56%）又は「臨床的に重要でない異常」（32%）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 11%であった。

MDP1、MDP2 の両製剤で、心電図所見に差は認められなかった。

2.7.4.4.3.　免疫原性

免疫原性が及ぼす臨床的な影響を検討した。詳細は 2.5.3.4.に示す。

2.7.4.5.　特別な患者集団及び状況下における安全性

PCSA グループにおいて、サブグループと全体集団で、有害事象の発現頻度に臨床的に重要な差がないか検討した。内因性要因として性別、年齢及び人種の各サブグループを検討した。外因性要因として地域別（米国、欧州及びその他の地域）のサブグループを検討した。

サブグループ別の被験者数

サブグループ集団については 2.7.4.1.1.5.1.6.に示す。PCSA グループにおける各サブグループの被験者数を表 2.7.4.5-1 に示す。

PCSA グループにおいて、144 例（11%）がアジア人であり、39 例（3%）がアフリカ系アメリカ／アフリカ人であった。

表 2.7.4.5-1　サブグループ別の被験者数
（PCSA グループ）（安全性解析対象集団）

	Number (%) of Subjects					
		Mepolizumab				
	Placebo N=412	100 SC N=263	75 IV N=344	250 IV N=152	750 IV N=156	Total N=1327
Sex						
Female	234 (57)	160 (61)	209 (61)	93 (61)	93 (60)	789 (59)
Male	178 (43)	103 (39)	135 (39)	59 (39)	63 (40)	538 (41)
Age (years)						
12-17	9 (2)	9 (3)	9 (3)	1 (<1)	0	28 (2)
18-64	366 (89)	216 (82)	302 (88)	143 (94)	153 (98)	1180 (89)
≥65	37 (9)	38 (14)	33 (10)	8 (5)	3 (2)	119 (9)
Race						
White	349 (85)	219 (83)	288 (84)	136 (89)	140 (90)	1132 (85)
Asian	49 (12)	35 (13)	43 (13)	7 (5)	10 (6)	144 (11)
African American/African	9 (2)	7 (3)	11 (3)	7 (5)	5 (3)	39 (3)
Heritage						
Other[1]	5 (1)	2 (<1)	2 (<1)	2 (1)	1 (<1)	12 (<1)
Region						
European Union[2]	210 (51)	141 (54)	158 (46)	70 (46)	69 (44)	648 (49)
Rest of World[3]	156 (38)	96 (37)	145 (42)	63 (41)	67 (43)	527 (40)
United States	46 (11)	26 (10)	41 (12)	19 (13)	20 (13)	152 (11)

Data Source: ISS Table 1.006
1. Other includes American Indian or Alaskan Native, Native Hawaiian or Other Pacific Islander, and Mixed Race
2. European Union includes Belgium, Czech Republic, France, Germany, Italy, Netherlands, Poland, Romania, Spain, and United Kingdom
3. Rest of World includes Argentina, Australia, Canada, Chile, Japan, Korea, Mexico, Russia, and Ukraine
Note: Studies included: MEA112997, MEA115588, and MEA115575

2.7.4.5.1.　内因性要因

全般に、主要な投与群において、性別、年齢、人種のサブグループと全体集団の有害事象の発現頻度は同程度であった。

2.7.4.5.1.1.　性別

2.7.4.5.1.1.1.　PCSA グループ

PCSA グループにおいて、男性及び女性ともに器官別大分類の有害事象のプロファイル（表 2.7.4.5-2）は全体集団（表 2.7.4.2-13）とおおむね同様であった。また、男性、女性のいずれにおいても、器官別大分類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。

器官別大分類「感染症および寄生虫症」、「神経系障害」及び「胃腸障害」では、有害事象の発現がみられた被験者の割合は男性よりも女性でわずかに高かったが、プラセボ群とメポリズマブ群ではおおむね同程度であった。

表 2.7.4.5-2　治療期間中の器官別大分類別の有害事象（性別）
（いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上）
（PCSA グループ）（安全性解析対象集団）

SOC	Number (%) of Subjects					
		Mepolizumab				
	Placebo N=412	100 SC N=263	75 IV N=344	250 IV N=152	750 IV N=156	All Doses N=915
Female, n	234	160	209	93	93	555
感染症および寄生虫症	144 (62)	85 (53)	134 (64)	53 (57)	59 (63)	331 (60)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	79 (34)	39 (24)	58 (28)	36 (39)	33 (35)	166 (30)
神経系障害	72 (31)	47 (29)	60 (29)	28 (30)	33 (35)	168 (30)
筋骨格系および結合組織障害	49 (21)	41 (26)	55 (26)	19 (20)	29 (31)	144 (26)
胃腸障害	53 (23)	40 (25)	39 (19)	20 (22)	20 (22)	119 (21)
一般・全身障害および投与部位の状態	47 (20)	43 (27)	38 (18)	20 (22)	8 (9)	109 (20)
傷害、中毒および処置合併症	30 (13)	24 (15)	34 (16)	20 (22)	27 (29)	105 (19)
皮膚および皮下組織障害	28 (12)	23 (14)	20 (10)	12 (13)	8 (9)	63 (11)
臨床検査	9 (4)	5 (3)	7 (3)	4 (4)	12 (13)	28 (5)
Male, n	178	103	135	59	63	360
感染症および寄生虫症	95 (53)	51 (50)	75 (56)	30 (51)	32 (51)	188 (52)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	48 (27)	20 (19)	33 (24)	25 (42)	17 (27)	95 (26)
神経系障害	37 (21)	25 (24)	29 (21)	6 (10)	10 (16)	70 (19)
筋骨格系および結合組織障害	30 (17)	26 (25)	22 (16)	10 (17)	12 (19)	70 (19)
胃腸障害	28 (16)	16 (16)	19 (14)	5 (8)	9 (14)	49 (14)
一般・全身障害および投与部位の状態	25 (14)	18 (17)	20 (15)	9 (15)	9 (14)	56 (16)
傷害、中毒および処置合併症	25 (14)	7 (7)	16 (12)	8 (14)	9 (14)	40 (11)
皮膚および皮下組織障害	10 (6)	16 (16)	11 (8)	6 (10)	7 (11)	40 (11)
臨床検査	10 (6)	6 (6)	8 (6)	1 (2)	7 (11)	22 (6)

Data Source: ISS Table 2.130
MedDRA Version 16.1/MedDRA J Version 17.0
Note: Studies included: MEA112997, MEA115588, and MEA115575

2.7.4.5.1.2.　年齢別

2.7.4.5.1.2.1.　PCSA グループ

PCSA グループにおいて、年齢別（12～17 歳、18～64 歳、65 歳以上）の器官別大分類の有害事象プロファイル（表 2.7.4.5-3）は、青少年（12～17 歳）及び高齢者（65 歳以上）の被験者数が少なく、被験者数にばらつきはあったものの、全体集団（表 2.7.4.2-13）と同様の傾向が認められた。青少年（12～17 歳）、成人（18～64 歳）及び高齢者（65 歳以上）のいずれにおいても、器官別大分類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。また、PCSA グループにおいて、すべての器官別大分類の有害事象の発現頻度は、18～64 歳のサブグループと全体集団で同程度であった。ただし、青少年（すべての投与群で 0～9 例）及び高齢者（すべての投与群で 3～38 例）サブグループの被験者数は少なく、意義のある検討はできなかった。

表 2.7.4.5-3　治療期間中の器官別大分類別の有害事象（年齢別）
（いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上）
（PCSA グループ）（安全性解析対象集団）

SOC	Number (%) of Subjects					
		Mepolizumab				
	Placebo N=412	100 SC N=263	75 IV N=344	250 IV N=152	750 IV N=156	All Doses N=915
Adolescent 12-17 years, n	9	9	9	1	0	19
感染症および寄生虫症	4 (44)	4 (44)	6 (67)	0	0	10 (53)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (33)	2 (22)	4 (44)	1 (100)	0	7 (37)
神経系障害	3 (33)	3 (33)	2 (22)	0	0	5 (26)
筋骨格系および結合組織障害	2 (22)	1 (11)	1 (11)	0	0	2 (11)
胃腸障害	2 (22)	2 (22)	2 (22)	1 (100)	0	5 (26)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	3 (33)	0	1 (100)	0	4 (21)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (11)	1 (11)	0	0	2 (11)
皮膚および皮下組織障害	1 (11)	1 (11)	2 (22)	0	0	3 (16)
臨床検査	0	1 (11)	0	0	0	1 (5)
眼障害	1 (11)	0	1 (11)	0	0	1 (5)
免疫系障害	0	0	1 (11)	0	0	1 (5)
心臓障害	1 (11)	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	1 (11)	0	2 (22)	0	0	2 (11)
血液およびリンパ系障害	0	1 (11)	0	0	0	1 (5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (11)	0	0	1 (5)
Adult 18-64 years, n	366	216	302	143	153	814
感染症および寄生虫症	208 (57)	110 (51)	181 (60)	78 (55)	88 (58)	457 (56)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	112 (31)	48 (22)	80 (26)	56 (39)	48 (31)	232 (29)
神経系障害	99 (27)	60 (28)	78 (26)	32 (22)	42 (27)	212 (26)
筋骨格系および結合組織障害	72 (20)	55 (25)	67 (22)	25 (17)	38 (25)	185 (23)
胃腸障害	71 (19)	48 (22)	48 (16)	22 (15)	28 (18)	146 (18)
一般・全身障害および投与部位の状態	64 (17)	49 (23)	52 (17)	27 (19)	16 (10)	144 (18)
傷害、中毒および処置合併症	51 (14)	27 (13)	45 (15)	26 (18)	34 (22)	132 (16)
皮膚および皮下組織障害	33 (9)	30 (14)	25 (8)	14 (10)	15 (10)	84 (10)
臨床検査	17 (5)	7 (3)	14 (5)	5 (3)	18 (12)	44 (5)
Elderly ≥65 years, n	37	38	33	8	3	82
感染症および寄生虫症	27 (73)	22 (58)	22 (67)	5 (63)	3 (100)	52 (63)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (32)	9 (24)	7 (21)	4 (50)	2 (67)	22 (27)
神経系障害	7 (19)	9 (24)	9 (27)	2 (25)	1 (33)	21 (26)
筋骨格系および結合組織障害	5 (14)	11 (29)	9 (27)	4 (50)	3 (100)	27 (33)
胃腸障害	8 (22)	6 (16)	8 (24)	2 (25)	1 (33)	17 (21)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (22)	9 (24)	6 (18)	1 (13)	1 (33)	17 (21)
傷害、中毒および処置合併症	4 (11)	3 (8)	4 (12)	2 (25)	2 (67)	11 (13)
皮膚および皮下組織障害	4 (11)	8 (21)	4 (12)	4 (50)	0	16 (20)
臨床検査	2 (5)	3 (8)	1 (3)	0	1 (33)	5 (6)
血管障害	4 (11)	0	4 (12)	1 (13)	1 (33)	6 (7)
眼障害	1 (3)	4 (11)	5 (15)	1 (13)	1 (33)	11 (13)
免疫系障害	1 (3)	1 (3)	0	1 (13)	0	2 (2)
心臓障害	0	1 (3)	1 (3)	0	1 (33)	3 (4)
生殖系および乳房障害	0	1 (3)	0	0	1 (33)	2 (2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (11)	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	1 (13)	0	1 (1)
外科および内科処置	0	0	0	1 (13)	0	1 (1)

Data Source: ISS Table 2.132
MedDRA Version 16.1/MedDRA J Version 17.0
Note: Studies included: MEA112997, MEA115588 and MEA115575

2.7.4.5.1.3.　人種別

2.7.4.5.1.3.1.　PCSA グループ

PCSA グループにおいて、人種別（白人、アフリカ系アメリカ人／アフリカ人、アジア人、その他の人種）の器官別大分類の有害事象プロファイル（表 2.7.4.5-4）は、被験者数にばらつきはあったものの、全体集団（表 2.7.4.2-13）と同様の傾向が認められた。人種別の器官別大分類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。また、すべての器官別大分類の有害事象の発現頻度は、白人の被験者と全体集団で同程度であった。ただし、PCSA グループにおけるアジア系（すべての投与群で 7～49 例）、アフリカ系アメリカ人／アフリカ人（すべての投与群で 5～11 例）及びその他の人種（すべての投与群で 1～5 例）の被験者は少なく、意義のある検討はできなかった。

表 2.7.4.5-4　治療期間中の器官別大分類別の有害事象（人種別）
（いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上）
（PCSA グループ）（安全性解析対象集団）

SOC	Number (%) of Subjects					
		Mepolizumab				
	Placebo N=412	100 SC N=263	75 IV N=344	250 IV N=152	750 IV N=156	All Doses N=915
White, n	349	219	288	136	140	783
感染症および寄生虫症	195 (56)	109 (50)	174 (60)	73 (54)	77 (55)	433 (55)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	99 (28)	48 (22)	69 (24)	51 (38)	39 (28)	207 (26)
神経系障害	90 (26)	64 (29)	78 (27)	31 (23)	36 (26)	209 (27)
筋骨格系および結合組織障害	67 (19)	57 (26)	70 (24)	24 (18)	33 (24)	184 (23)
胃腸障害	67 (19)	45 (21)	49 (17)	22 (16)	21 (15)	137 (17)
一般・全身障害および投与部位の状態	62 (18)	54 (25)	51 (18)	24 (18)	12 (9)	141 (18)
傷害、中毒および処置合併症	42 (12)	29 (13)	41 (14)	24 (18)	32 (23)	126 (16)
皮膚および皮下組織障害	32 (9)	32 (15)	26 (9)	15 (11)	12 (9)	85 (11)
臨床検査	14 (4)	10 (5)	14 (5)	4 (3)	15 (11)	43 (5)
Asian, n	49	35	43	7	10	95
感染症および寄生虫症	33 (67)	21 (60)	26 (60)	4 (57)	10 (100)	61 (64)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	22 (45)	7 (20)	13 (30)	4 (57)	6 (60)	30 (32)
神経系障害	12 (24)	6 (17)	6 (14)	1 (14)	5 (50)	18 (19)
筋骨格系および結合組織障害	10 (20)	8 (23)	6 (14)	1 (14)	5 (50)	20 (21)
胃腸障害	10 (20)	9 (26)	7 (16)	0	4 (40)	20 (21)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (16)	6 (17)	4 (9)	3 (43)	4 (40)	17 (18)
傷害、中毒および処置合併症	7 (14)	2 (6)	6 (14)	0	2 (20)	10 (11)
皮膚および皮下組織障害	4 (8)	6 (17)	4 (9)	2 (29)	2 (20)	14 (15)
臨床検査	4 (8)	1 (3)	0	0	1 (10)	2 (2)
眼障害	2 (4)	3 (9)	5 (12)	1 (14)	3 (30)	12 (13)
代謝および栄養障害	2 (4)	2 (6)	2 (5)	0	2 (20)	6 (6)
耳および迷路障害	2 (4)	0	0	0	1 (10)	1 (1)
腎および尿路障害	1 (2)	0	1 (2)	1 (14)	0	2 (2)
生殖系および乳房障害	1 (2)	3 (9)	0	1 (14)	1 (10)	5 (5)
African American/African Heritage, n	9	7	11	7	5	30
感染症および寄生虫症	7 (78)	5 (71)	8 (73)	5 (71)	3 (60)	21 (70)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (56)	3 (43)	7 (64)	5 (71)	4 (80)	19 (63)
神経系障害	3 (33)	2 (29)	5 (45)	0	2 (40)	9 (30)
筋骨格系および結合組織障害	2 (22)	1 (14)	1 (9)	3 (43)	2 (40)	7 (23)
胃腸障害	1 (11)	2 (29)	2 (18)	2 (29)	3 (60)	9 (30)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (22)	1 (14)	3 (27)	2 (29)	0	6 (20)
傷害、中毒および処置合併症	5 (56)	0	2 (18)	2 (29)	1 (20)	5 (17)
皮膚および皮下組織障害	1 (11)	1 (14)	1 (9)	1 (14)	1 (20)	4 (13)
臨床検査	0	0	1 (9)	1 (14)	3 (60)	5 (17)
血管障害	1 (11)	0	0	1 (14)	0	1 (3)
眼障害	0	0	1 (9)	1 (14)	0	2 (7)
代謝および栄養障害	2 (22)	1 (14)	0	1 (14)	0	2 (7)
免疫系障害	1 (11)	0	1 (9)	0	0	1 (3)
生殖系および乳房障害	0	0	0	1 (14)	0	1 (3)
血液およびリンパ系障害	1 (11)	0	0	0	1 (20)	1 (3)
内分泌障害	0	0	0	1 (14)	0	1 (3)

表 2.7.4.5-4　治療期間中の器官別大分類別の有害事象（人種別）
（いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上）
（PCSA グループ）（安全性解析対象集団）(続き)

SOC	Number (%) of Subjects					
		Mepolizumab				
	Placebo N=412	100 SC N=263	75 IV N=344	250 IV N=152	750 IV N=156	All Doses N=915
Other, n	5	2	2	2	1	7
感染症および寄生虫症	4 (80)	1 (50)	1 (50)	1 (50)	1 (100)	4 (57)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (20)	1 (50)	2 (100)	1 (50)	1 (100)	5 (71)
神経系障害	4 (80)	0	0	2 (100)	0	2 (29)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (50)	0	1 (50)	1 (100)	3 (43)
胃腸障害	3 (60)	0	0	1 (50)	1 (100)	2 (29)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	1 (100)	1 (14)
傷害、中毒および処置合併症	1 (20)	0	1 (50)	2 (100)	1 (100)	4 (57)
皮膚および皮下組織障害	1 (20)	0	0	0	0	0
臨床検査	1 (20)	0	0	0	0	0
血管障害	2 (40)	0	0	0	0	0
精神障害	0	1 (50)	1 (50)	1 (50)	1 (100)	4 (57)
代謝および栄養障害	1 (20)	0	0	0	0	0
免疫系障害	2 (40)	0	0	0	0	0
心臓障害	1 (20)	0	0	0	0	0

Data Source: ISS Table 2.134
MedDRA Version 16.1/MedDRA J Version 17.0
Note: Studies included: MEA112997, MEA115588, and MEA115575
Note: Other includes American Indian or Alaskan Native, Native Hawaiian or Other Pacific Islander and Mixed Race.

2.7.4.5.1.4.　日本人におけるメポリズマブの安全性

日本人の好酸球性炎症を伴う重症喘息患者に対する安全性を、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、安全性評価に用いた国際共同試験のうち本邦から参加した 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（ESA）。

本項では、日本の被験者集団を「日本人」、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。

2.7.4.5.1.4.1.　ESA 安全性評価に用いた臨床試験並びに解析方法

日本人を対象とした安全性に関するデータは、MEA115588 及び MEA115661 試験から収集した。

本 ESA 安全性評価では、各試験における安全性データの「日本人」及び「全被験者集団」の比較を行った。

MEA115588 試験では解析対象集団として Modified ITT 集団（無作為割り付けされ、治験薬が 1 回以上投与された被験者で構成される集団）、MEA115661 試験では解析対象集団として 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）を用いて安全性データを評価した。

2.7.4.5.1.4.1.1.　検討した投与群

本 ESA 安全性評価において検討した投与群は、MEA115588 試験ではメポリズマブ 75 mg IV 群、メポリズマブ 100 mg SC 群及びプラセボ群であり、MEA115661 試験ではメポリズマブ 100 mg SC 群であった。MEA115661 試験では、試験の途中で製造工程の変更によるバイアルの変更があり、安全性のデータにはいずれのバイアルの結果も含めた。

2.7.4.5.1.4.1.2.　評価項目

本 ESA 安全性評価において検討した評価項目は、MEA115588 及び MEA115661 試験のいずれにおいても有害事象及び抗メポリズマブ抗体（免疫原性）とした。

2.7.4.5.1.4.1.3.　主な解析方法

本 ESA 安全性解析において、MEA115588 試験では、有害事象は MedDRA を用いて読み替え、器官別大分類及び基本語により、治療期間及び治療終了後に発現した有害事象並びに治験薬との因果関係がある有害事象を要約した。有害事象の翻訳は MedDRA J Version 17.0 を用いて行った。また、治療前、治療期間及び治療終了後に発現した重篤な有害事象、注目すべき有害事象［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、重篤な CVT 及び虚血性の事象］、試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象をそれぞれ要約した。免疫原性に関しては、抗メポリズマブ抗体及び中和抗体データを要約した。MEA115661 試験では、有害事象の翻訳は MedDRA J Version 17.1 を用いた。

2.7.4.5.1.4.2.　被験者集団

2.7.4.5.1.4.2.1.　MEA115588 試験

MEA115588 試験の日本人及び全被験者集団の被験者数、被験者の内訳及び人口統計学的特性について、2.7.3.3.3.2.2.1.に示す。

2.7.4.5.1.4.2.2.　MEA115661 試験

MEA115661 試験の日本人及び全被験者集団の被験者数、被験者の内訳及び人口統計学的特性について 2.7.3.3.3.2.2.2.及び 2.7.4.1.2.2.2.1.に示す。

2.7.4.5.1.4.3.　ESA 安全性評価結果

2.7.4.5.1.4.3.1.　曝露状況

2.7.4.5.1.4.3.1.1.　MEA115588 試験

Modified ITT 集団では、日本人及び全被験者集団における治療期間の平均投与回数はすべての投与群でおおむね同程度で、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。（表 2.7.4.5-5）。日本人のメポリズマブ 75 mg IV 群では、全 8 回の投与を受けた被験者はやや少なかったものの（76%）、日本人及び全被験者集団における他の投与群の大半の被験者（88%以上）は予定された全 8 回の治験薬投与を受けた。

表 2.7.4.5-5　　各投与群の曝露状況（MEA115588 試験）（Modified ITT 集団）

		Japan			Overall		
		Placebo N=191	Mepolizumab 75 mg IV N=191	Mepolizumab 100 mg SC N=194	Placebo N=191	Mepolizumab 75 mg IV N=191	Mepolizumab 100 mg SC N=194
n[1]		16	17	17	191	191	194
Treatments Administered	n	16	17	17	191	191	194
	Mean	7.6	6.9	7.3	7.7	7.6	7.7
	SD	1.50	2.37	1.99	1.24	1.38	1.32
	Median	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0
	Min.	2	1	2	1	1	1
	Max.	8	8	8	8	8	8
Number of Treatments, n (%)	1	0	1 (6)	0	3 (2)	4 (2)	3 (2)
	2	1 (6)	1 (6)	2 (12)	1 (<1)	2 (1)	5 (3)
	3	0	1 (6)	0	3 (2)	3 (2)	1 (<1)
	4	0	0	0	2 (1)	2 (1)	0
	5	0	0	0	2 (1)	1 (<1)	0
	6	0	0	0	1 (<1)	0	0
	7	0	1 (6)	0	0	5 (3)	2 (1)
	8	15 (94)	13 (76)	15 (88)	179 (94)	174 (91)	183 (94)
Time on-treatment (days)	n	16	17	17	191	191	194
	Mean	214.1	195.1	204.9	219.2	217.9	219.2
	SD	40.15	66.47	54.45	35.34	39.73	37.46
	Median	225.0	225.0	225.0	226.0	225.0	225.0
	Min.	64	29	57	29	29	29
	Max.	231	232	232	257	274	255

Data Source: ESA MEA115588 Table 7.01, MEA115588 CSR Table 7.01
1. Number of subjects in region.
Note: The on-treatment phase defined as being from the day of the first administration to the day of the last administration of study treatment + another 28 days inclusive.

2.7.4.5.1.4.3.1.2.　　MEA115661 試験

AT 集団では、日本人及び全被験者集団における治療期間のメポリズマブ 100 mg SC 群の平均投与回数は同程度であった（表 2.7.4.5-6）。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（日本人で 98%、全被験者集団で 80%）。

表 2.7.4.5-6　　曝露状況（MEA115661 試験）（AT 集団）

		Mepolizumab 100 mg SC	
		Japan	Overall
n[1]		43	651
Treatments Administered	n	43	651
	Mean	12.9	12.3
	SD	0.46	2.38
	Median	13.0	13.0
	Min.	10	1
	Max.	13	14
Number of Treatments, n (%)	1	0	9 (1)
	2	0	6 (<1)
	3	0	7 (1)
	4	0	2 (<1)
	5	0	4 (<1)
	6	0	7 (1)
	7	0	5 (<1)
	8	0	2 (<1)
	9	0	5 (<1)
	10	1 (2)	10 (2)
	11	0	9 (1)
	12	0	27 (4)
	13	42 (98)	519 (80)
	14	0	39 (6)
Time on-treatment (days)	n	43	651
	Mean	363.7	351.1
	SD	13.94	67.07
	Median	365.0	365.0
	Min.	278	29
	Max.	372	429

Data Source: ESA MEA115661 Table 7.01, MEA115661 CSR Table 7.01
1. Number of subjects in region.
Note: The on-treatment phase defined as being from the day of the first administration to the day of the last administration of study treatment + another 28 days inclusive
Note: 40 subjects (overall) incorrectly received a dose of mepolizumab at their Exit Visit

また、日本人及び全被験者集団における治療期間の MDP1 及び MDP2 の平均投与回数も同程度であった（表 2.7.4.5-7）。MDP1 の投与回数は日本人及び全被験者集団のいずれも 2 回が多く（日本人で 33%、全被験者集団で 19%）、MDP2 の投与回数は、日本人では 9 回及び 11 回が多く（各 26%）、全被験者集団では 13 回が多かった（15%）。

表 2.7.4.5-7　MDP1 及び MDP2 の曝露状況（MEA115661 試験）（AT 集団）

Mepolizumab Drug Product			Mepolizumab 100 mg SC	
			Japan	Overall
n[1]			43	651
Mepolizumab Drug Product 1	Treatments Administered	n	33	540
		Mean	2.8	3.7
		SD	1.18	2.16
		Median	3.0	3.0
		Min.	1	1
		Max.	5	9
	Number of Treatments, n (%)	1	4 (12)	98 (18)
		2	11 (33)	101 (19)
		3	6 (18)	81 (15)
		4	10 (30)	65 (12)
		5	2 (6)	68 (13)
		6	0	50 (9)
		7	0	55 (10)
		8	0	14 (3)
		9	0	8 (1)
		10	0	0
		11	0	0
		12	0	0
		13	0	0
		14	0	0
	Time on-treatment (days)	n	33	540
		Mean	80.5	108.0
		SD	33.57	60.92
		Median	85.0	93.0
		Min.	25	22
		Max.	141	258
Mepolizumab Drug Product 2	Treatments Administered	n	43	635
		Mean	10.7	9.5
		SD	1.60	2.83
		Median	11.0	10.0
		Min.	8	1
		Max.	13	14
	Number of Treatments, n (%)	1	0	8 (1)
		2	0	7 (1)
		3	0	6 (<1)
		4	0	12 (2)
		5	0	19 (3)
		6	0	49 (8)
		7	0	57 (9)
		8	2 (5)	64 (10)
		9	11 (26)	62 (10)
		10	6 (14)	80 (13)
		11	11 (26)	86 (14)
		12	3 (7)	87 (14)
		13	10 (23)	96 (15)
		14	0	2 (<1)
	Time on-treatment (days)	n	43	635
		Mean	301.8	268.1
		SD	45.50	81.01
		Median	301.0	280.0
		Min.	224	28
		Max.	371	400

Data Source: ESA MEA115661 Table 7.04, MEA115661 CSR Table 7.02

1. Number of subjects in region.

Mepolizumab Drug Product 1=Mepolizumab reconstituted from the 250 mg/vial strength.

Mepolizumab Drug Product 2=Mepolizumab reconstituted from the 100 mg/vial strength.
Note: For subjects who have not switched to MDP2, the on-treatment phase for MDP1 is defined as being from the day of the first administration of MDP1 to the day of the last administration of MDP1 dose+another 28 days inclusive. For subjects who have switched to MDP2, on-treatment phase for MDP1 is defined as being from the day of the first administration of MDP1 to day of first administration of MDP2 (inclusive). The on-treatment phase for MDP2 is defined as being from the day of the first administration of MDP2 to day of last administration of MDP2 dose+another 28 days inclusive.
Note: 40 subjects (overall) incorrectly received a dose of mepolizumab at their Exit Visit

2.7.4.5.1.4.3.2.　有害事象

2.7.4.5.1.4.3.2.1.　MEA115588 試験

有害事象の概要

治療期間中の有害事象の発現頻度は、いずれのメポリズマブ群においても日本人（71～76%）及び全被験者集団（78～84%）でおおむね同程度であった（表 2.7.4.5-8）。また、治療期間中の重篤な有害事象の発現頻度は、日本人のメポリズマブ 100 mg SC 群では 24%（4 例）、プラセボ群では 25%（4 例）であった。日本人のメポリズマブ 75 mg IV 群では 6%（1 例）、全被験者集団のメポリズマブ群では 7～8%（14～16 例）で同程度であった。

表 2.7.4.5-8　有害事象の概要（MEA115588 試験）（Modified ITT 集団）

	Japan			Overall		
	Placebo N=191	Mepolizumab 75 mg IV N=191	Mepolizumab 100 mg SC N=194	Placebo N=191	Mepolizumab 75 mg IV N=191	Mepolizumab 100 mg SC N=194
n[1]	16	17	17	191	191	194
Any AEs	15 (94)	14 (82)	12 (71)	159 (83)	162 (85)	155 (80)
AEs related to study treatment	3 (19)	1 (6)	2 (12)	29 (15)	33 (17)	36 (19)
AEs leading to permanent discontinuation of study treatment or withdrawal from the study	0	0	0	4 (2)	0	1 (<1)
Any SAEs	4 (25)	1 (6)	4 (24)	28 (15)	14 (7)	16 (8)
SAEs related to study treatment	0	0	1 (6)	1 (<1)	0	1 (<1)
Fatal SAEs	0	0	0	1 (<1)	0	0
Any On-Treatment AEs	15 (94)	13 (76)	12 (71)	158 (83)	161 (84)	152 (78)
Any On-Treatment SAEs	4 (25)	1 (6)	4 (24)	27 (14)	14 (7)	16 (8)

Data Source: ESA MEA115588 Table 7.04, MEA115588 CSR Table 7.02
1. Number of subjects in region.
n(%)

よく見られた有害事象

治療期間中によく見られた有害事象（全被験者集団のいずれかの投与群で 3%以上及び日本人のいずれかの投与群で 2 例以上）を表 2.7.4.5-9 及び表 2.7.4.5-10 に示す。

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。主な有害事象は、日本人及び全被験者集団のいずれにおいても鼻咽頭炎であり、日本人及び全被験者集団で発現頻度に大きな差は認められなかった。鼻咽頭炎の他に、日本人で喘息の発現頻度が高かったが、プラセボ群に比べて、メポリズマブ群では頻度が低かった。

表 2.7.4.5-9　治療期間中によく見られた有害事象
（全被験者集団のいずれかの投与群で発現頻度が 3%以上）（MEA115588 試験）
（Modified ITT 集団）

Preferred Term	Japan			Overall		
	Placebo N=191	Mepolizumab 75 mg IV N=191	Mepolizumab 100 mg SC N=194	Placebo N=191	Mepolizumab 75 mg IV N=191	Mepolizumab 100 mg SC N=194
n[1]	16	17	17	191	191	194
有害事象発現例数	15 (94)	13 (76)	12 (71)	158 (83)	161 (84)	152 (78)
鼻咽頭炎	4 (25)	7 (41)	4 (24)	46 (24)	45 (24)	33 (17)
頭痛	2 (13)	2 (12)	2 (12)	33 (17)	46 (24)	39 (20)
上気道感染	0	0	2 (12)	27 (14)	22 (12)	24 (12)
喘息	9 (56)	5 (29)	2 (12)	29 (15)	18 (9)	13 (7)
副鼻腔炎	1 (6)	0	0	18 (9)	11 (6)	18 (9)
気管支炎	2 (13)	0	0	18 (9)	14 (7)	9 (5)
口腔咽頭痛	2 (13)	0	0	15 (8)	12 (6)	7 (4)
背部痛	1 (6)	1 (6)	0	7 (4)	11 (6)	14 (7)
関節痛	0	1 (6)	0	9 (5)	10 (5)	11 (6)
注射部位反応	0	0	1 (6)	6 (3)	5 (3)	17 (9)
咳嗽	1 (6)	0	0	9 (5)	8 (4)	5 (3)
疲労	0	0	0	9 (5)	8 (4)	5 (3)
胃腸炎	0	1 (6)	0	6 (3)	10 (5)	5 (3)
四肢痛	0	0	0	10 (5)	3 (2)	8 (4)
下痢	2 (13)	0	2 (12)	11 (6)	4 (2)	5 (3)
インフルエンザ	0	0	1 (6)	6 (3)	10 (5)	4 (2)
上腹部痛	0	0	1 (6)	4 (2)	7 (4)	7 (4)
浮動性めまい	1 (6)	0	1 (6)	8 (4)	4 (2)	6 (3)
悪心	0	0	0	8 (4)	4 (2)	5 (3)
尿路感染	0	1 (6)	0	2 (1)	5 (3)	8 (4)
咽頭炎	0	0	0	3 (2)	5 (3)	6 (3)
発熱	0	0	1 (6)	5 (3)	4 (2)	5 (3)
湿疹	1 (6)	0	2 (12)	2 (1)	2 (1)	9 (5)
過敏症	0	0	0	4 (2)	6 (3)	3 (2)
高血圧	1 (6)	1 (6)	0	4 (2)	6 (3)	3 (2)
鼻閉	0	0	0	1 (<1)	5 (3)	7 (4)
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (6)	3 (2)	2 (1)	7 (4)
インフルエンザ様疾患	0	0	0	4 (2)	5 (3)	3 (2)
片頭痛	2 (13)	0	0	6 (3)	1 (<1)	5 (3)
筋肉痛	0	1 (6)	0	6 (3)	3 (2)	3 (2)
鼻炎	0	0	0	4 (2)	7 (4)	1 (<1)
アレルギー性鼻炎	1 (6)	0	0	4 (2)	6 (3)	2 (1)
そう痒症	1 (6)	0	0	3 (2)	2 (1)	5 (3)
便秘	0	1 (6)	2 (12)	3 (2)	1 (<1)	5 (3)
耳痛	0	0	0	4 (2)	5 (3)	0
変形性関節症	1 (6)	0	0	5 (3)	3 (2)	1 (<1)
歯痛	0	0	0	3 (2)	0	6 (3)
急性副鼻腔炎	0	0	0	1 (<1)	2 (1)	5 (3)
末梢性浮腫	1 (6)	0	0	5 (3)	2 (1)	0
肺炎	0	0	1 (6)	1 (<1)	0	5 (3)

Data Source: ESA MEA115588 Table 7.07, MEA115588 CSR Table 7.07
MedDRA Version 16.1 /MedDRA J Version 17.0
1. Number of subjects in region.

表 2.7.4.5-10　　治療期間中によく見られた有害事象
（日本人のいずれかの投与群で 2 例以上）（MEA115588 試験）
（Modified ITT 集団）

Preferred Term	Japan			Overall		
	Placebo N=191	Mepolizumab 75 mg IV N=191	Mepolizumab 100 mg SC N=194	Placebo N=191	Mepolizumab 75 mg IV N=191	Mepolizumab 100 mg SC N=194
n[1]	16	17	17	191	191	194
有害事象発現例数	15 (94)	13 (76)	12 (71)	158 (83)	161 (84)	152 (78)
鼻咽頭炎	4 (25)	7 (41)	4 (24)	46 (24)	45 (24)	33 (17)
気管支炎	2 (13)	0	0	18 (9)	14 (7)	9 (5)
上気道感染	0	0	2 (12)	27 (14)	22 (12)	24 (12)
喘息	9 (56)	5 (29)	2 (12)	29 (15)	18 (9)	13 (7)
口腔咽頭痛	2 (13)	0	0	15 (8)	12 (6)	7 (4)
頭痛	2 (13)	2 (12)	2 (12)	33 (17)	46 (24)	39 (20)
片頭痛	2 (13)	0	0	6 (3)	1 (<1)	5 (3)
下痢	2 (13)	0	2 (12)	11 (6)	4 (2)	5 (3)
便秘	0	1 (6)	2 (12)	3 (2)	1 (<1)	5 (3)
倦怠感	2 (13)	0	0	2 (1)	0	2 (1)
湿疹	1 (6)	0	2 (12)	2 (1)	2 (1)	9 (5)

Data Source: ESA MEA115588 Table 7.07, MEA115588 CSR Table 7.03
MedDRA Version 16.1/MedDRA J Version 17.0
1. Number of subjects in region.

治験薬との因果関係がある有害事象

日本人で治療期間中の治験薬との因果関係がある有害事象は、いずれの投与群でも 1 例以下（6%以下）で報告された（表 2.7.4.5-11）。日本人の治験薬との因果関係がある有害事象の発現頻度及び傾向に関して、全被験者集団と比べて大きな差は認められなかった。

表 2.7.4.5-11　日本人で報告された治療期間中の治験薬との因果関係がある有害事象（MEA115588 試験）（Modified ITT 集団）

System Organ Class Preferred Term	Japan			Overall		
	Placebo N=191	Mepolizumab 75 mg IV N=191	Mepolizumab 100 mg SC N=194	Placebo N=191	Mepolizumab 75 mg IV N=191	Mepolizumab 100 mg SC N=194
n[1]	16	17	17	191	191	194
有害事象発現例数	3 (19)	1 (6)	2 (12)	30 (16)	33 (17)	39 (20)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (6)	0	1 (6)	12 (6)	8 (4)	19 (10)
注射部位反応	0	0	1 (6)	6 (3)	4 (2)	14 (7)
倦怠感	1 (6)	0	0	1 (<1)	0	0
血液およびリンパ系障害	0	1 (6)	0	0	1 (<1)	0
鉄欠乏性貧血	0	1 (6)	0	0	1 (<1)	0
耳および迷路障害	1 (6)	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
感音性難聴	1 (6)	0	0	1 (<1)	0	0
肝胆道系障害	1 (6)	0	0	1 (<1)	0	0
肝機能異常	1 (6)	0	0	1 (<1)	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	1 (6)	2 (1)	5 (3)	3 (2)
帯状疱疹	0	0	1 (6)	0	1 (<1)	1 (<1)
筋骨格系および結合組織障害	1 (6)	0	0	3 (2)	3 (2)	5 (3)
背部痛	1 (6)	0	0	1 (<1)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (6)	0	1 (<1)	3 (2)	2 (1)
口腔咽頭不快感	0	1 (6)	0	0	1 (<1)	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (6)	1 (<1)	2 (1)	7 (4)
湿疹	0	0	1 (6)	0	0	3 (2)

Data Source: ESA MEA115588 Table 7.13, MEA115588 CSR Table 7.05
MedDRA Version 16.1/MedDRA J Version 17.0
1. Number of subjects in region

死亡に至った有害事象

日本人で死亡例はみられなかった。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。

その他の重篤な有害事象

治療期間中の日本人で報告されたその他の重篤な有害事象は、プラセボ群で 4 例［喘息 4 例及び熱射病 1 例（1 例重複）］、メポリズマブ 75 mg IV 群で 1 例（尾骨骨折）及びメポリズマブ 100 mg SC 群で 4 例（喘息／インフルエンザ、帯状疱疹、胆嚢障害及び喘息の各 1 例）であった（表 2.7.4.5-12）。このうち、帯状疱疹のみ治験薬との因果関係があると判断された。

表 2.7.4.5-12　日本人で報告された治療期間中のその他の重篤な有害事象（MEA115588 試験）（Modified ITT 集団）

System Organ Class Preferred Term	Japan			Overall		
	Placebo N=191	Mepolizumab 75 mg IV N=191	Mepolizumab 100 mg SC N=194	Placebo N=191	Mepolizumab 75 mg IV N=191	Mepolizumab 100 mg SC N=194
n[1]	16	17	17	191	191	194
有害事象発現例数	4 (25)	1 (6)	4 (24)	27 (14)	14 (7)	16 (8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (25)	0	2 (12)	15 (8)	9 (5)	5 (3)
喘息	4 (25)	0	2 (12)	14 (7)	9 (5)	5 (3)
感染症および寄生虫症	0	0	2 (12)	5 (3)	1 (<1)	6 (3)
帯状疱疹	0	0	1 (6)	0	0	2 (1)
インフルエンザ	0	0	1 (6)	0	0	1 (<1)
傷害、中毒および処置合併症	1 (6)	1 (6)	0	3 (2)	3 (2)	1 (<1)
尾骨骨折	0	1 (6)	0	0	1 (<1)	0
熱射病	1 (6)	0	0	1 (<1)	0	0
肝胆道系障害	0	0	1 (6)	0	0	1 (<1)
胆嚢障害	0	0	1 (6)	0	0	1 (<1)

Data Source: ESA MEA115588 Table 7.22, MEA115588 CSR Table 7.09
MedDRA Version 16.1/MedDRA J Version 17.0
1. Number of subjects in region.

試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象

日本人で試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。全被験者集団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すべての投与群で 0～2%であった。

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」に関連するデータを以下に示す。

治療期間中に、日本人で全身性反応はみられなかった。全被験者集団における全身性反応の発現頻度は、メポリズマブ 100 mg SC 群で 2%、メポリズマブ 75 mg IV 群で 2%であった。局所性反応は、日本人ではメポリズマブ 100 mg SC 群で注射部位反応が 1 例（6%）みられた（表 2.7.4.5-13）。全被験者集団では、メポリズマブ 75 mg IV 群で 3%、メポリズマブ 100 mg SC 群で 9%でみられた。

表 2.7.4.5-13 治療期間中の注目すべき有害事象（局所性反応）（MEA115588 試験）（Modified ITT 集団）

Preferred Term	Japan			Overall		
	Placebo N=191	Mepolizumab 75 mg IV N=191	Mepolizumab 100 mg SC N=194	Placebo N=191	Mepolizumab 75 mg IV N=191	Mepolizumab 100 mg SC N=194
n[1]	16	17	17	191	191	194
有害事象発現例数	0	0	1 (6)	7 (4)	6 (3)	17 (9)
注射部位反応	0	0	1 (6)	6 (3)	5 (3)	16 (8)
医薬品副作用	0	0	0	1 (<1)	0	0
注入に伴う反応	0	0	0	0	0	1 (<1)
注入部位反応	0	0	0	0	1 (<1)	0
注射に伴う反応	0	0	0	0	0	1 (<1)
注射部位紅斑	0	0	0	0	0	1 (<1)
注射部位疼痛	0	0	0	0	0	1 (<1)

Data Source: ESA MEA115588 Table 7.40, MEA115588 CSR Table7.17
MedDRA Version 16.1/MedDRA J Version 17.0
1. Number of subjects in region.

2.7.4.5.1.4.3.2.2. MEA115661 試験

よく見られた有害事象

治療期間中のよく見られた有害事象（全被験者集団で 3%以上又は日本人で 2 例以上）を表 2.7.4.5-14 及び表 2.7.4.5-15 に示す。

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。主な有害事象は、日本人及び全被験者集団のいずれにおいても鼻咽頭炎であり、日本人の発現頻度は全被験者集団よりも高かった。鼻咽頭炎以外の有害事象の発現頻度及び傾向は、日本人及び全被験者集団で大きな差は認められなかった。

表 2.7.4.5-14　　治療期間中によく見られた有害事象
（全被験者集団で発現頻度が 3%以上）
（MEA115661 試験）（AT 集団）

Preferred Term	Mepolizumab 100 mg SC N=651	
	Japan	Overall
n[1]	43	651
有害事象発現例数	41 (95)	558 (86)
鼻咽頭炎	28 (65)	196 (30)
上気道感染	2 (5)	101 (16)
喘息	11 (26)	90 (14)
頭痛	2 (5)	88 (14)
気管支炎	2 (5)	80 (12)
副鼻腔炎	3 (7)	66 (10)
背部痛	6 (14)	46 (7)
関節痛	1 (2)	44 (7)
口腔咽頭痛	6 (14)	34 (5)
注射部位反応	1 (2)	29 (4)
インフルエンザ	6 (14)	28 (4)
悪心	1 (2)	27 (4)
下気道感染	0	26 (4)
咳嗽	0	26 (4)
疲労	1 (2)	24 (4)
鼻炎	0	23 (4)
尿路感染	0	22 (3)
下痢	0	22 (3)
筋骨格痛	1 (2)	21 (3)
四肢痛	2 (5)	21 (3)
筋肉痛	0	19 (3)
浮動性めまい	0	19 (3)
胃腸炎	3 (7)	17 (3)
発熱	1 (2)	17 (3)

Data Source: ESA MEA115661 Table 7.05, MEA115661 CSR Table 7.04
MedDRA Version 17.1 (Japan) Version 17.1 (Overall)/MedDRA J Version 17.1
1. Number of subjects in region.
n (%)

表 2.7.4.5-15　　治療期間中によく見られた有害事象
（日本人で 2 例以上）
（MEA115661 試験）（AT 集団）

System Organ Class Preferred Term	Mepolizumab 100 mg SC N=651	
	Japan	Overall
n[1]	43	651
有害事象発現例数	41 (95)	558 (86)
感染症および寄生虫症	35 (81)	455 (70)
鼻咽頭炎	28 (65)	196 (30)
インフルエンザ	6 (14)	28 (4)
胃腸炎	3 (7)	17 (3)
副鼻腔炎	3 (7)	66 (10)
気管支炎	2 (5)	80 (12)
歯周炎	2 (5)	3 (<1)
咽頭炎	2 (5)	11 (2)
足部白癬	2 (5)	6 (<1)
上気道感染	2 (5)	101 (16)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	19 (44)	207 (32)
喘息	11 (26)	90 (14)
口腔咽頭痛	6 (14)	34 (5)
上気道の炎症	2 (5)	2 (<1)
筋骨格系および結合組織障害	12 (28)	170 (26)
背部痛	6 (14)	46 (7)
筋骨格硬直	2 (5)	4 (<1)
四肢痛	2 (5)	21 (3)
関節周囲炎	2 (5)	2 (<1)
胃腸障害	11 (26)	136 (21)
齲歯	4 (9)	7 (1)
上腹部痛	2 (5)	14 (2)
皮膚および皮下組織障害	8 (19)	80 (12)
湿疹	2 (5)	15 (2)
そう痒症	2 (5)	11 (2)
傷害、中毒および処置合併症	7 (16)	100 (15)
挫傷	3 (7)	9 (1)
靭帯捻挫	2 (5)	8 (1)
心臓障害	4 (9)	25 (4)
動悸	2 (5)	12 (2)
耳および迷路障害	4 (9)	24 (4)
回転性めまい	3 (7)	11 (2)
神経系障害	4 (9)	142 (22)
頭痛	2 (5)	88 (14)
代謝および栄養障害	3 (7)	32 (5)
高血糖	2 (5)	4 (<1)

Data Source: ESA MEA115661 Table 7.05, MEA115661 CSR Table 7.04
MedDRA Version 17.1 (Japan) Version 17.1 (Overall)/MedDRA J Version 17.1
1. Number of subjects in region.
n (%)

治験薬との因果関係がある有害事象

治療期間中の日本人で報告された治験薬との因果関係がある有害事象は、注射部位反応及び痒疹であった（表 2.7.4.5-16）。

表 2.7.4.5-16　日本人で報告された治療期間中の治験薬との因果関係がある有害事象（MEA115661 試験）（AT 集団）

System Organ Class Preferred Term	Mepolizumab 100 mg SC N=651	
	Japan	Overall
n[1]	43	651
有害事象発現例数	2 (5)	119 (18)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2)	38 (6)
注射部位反応	1 (2)	27 (4)
皮膚および皮下組織障害	1 (2)	10 (2)
痒疹	1 (2)	1 (<1)

Data Source: ESA MEA115661 Table 7.08, MEA115661 CSR Table 7.08
MedDRA Version 17.1 (Japan) Version 17.1 (Overall)/MedDRA J Version 17.1
1. Number of subjects in region.
n (%)

死亡に至った有害事象

日本人及び全被験者集団のいずれにおいても死亡例はみられなかった。

その他の重篤な有害事象

日本人で報告されたその他の重篤な有害事象は 9 例で、主な事象は全被験者集団と同様に喘息（7 例）であった（表 2.7.4.5-17）。日本人で治験薬と因果関係のあるその他の重篤な有害事象はなかった。

表 2.7.4.5-17　日本人で報告された治療期間中のその他の重篤な有害事象（MEA115661 試験）（AT 集団）

System Organ Class Preferred Term	Mepolizumab 100 mg SC N=651	
	Japan	Overall
n[1]	43	651
有害事象発現例数	9 (21)	94 (14)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (16)	44 (7)
喘息	7 (16)	38 (6)
心臓障害	1 (2)	6 (<1)
高血圧性心疾患	1 (2)	1 (<1)
耳および迷路障害	1 (2)	1 (<1)
回転性めまい	1 (2)	1 (<1)
肝胆道系障害	1 (2)	3 (<1)
胆嚢障害	1 (2)	1 (<1)
感染症および寄生虫症	1 (2)	26 (4)
胃腸炎	1 (2)	1 (<1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (2)	5 (<1)
胃癌	1 (2)	1 (<1)

Data Source: ESA MEA115661 Table 7.14, MEA115661 CSR Table 7.12
MedDRA Version 17.1 (Japan) Version 17.1 (Overall)/MedDRA J Version 17.1
1. Number of subjects in region.
n (%)

試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象

日本人で試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。全被験者集団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 2%であった。

注目すべき有害事象

治療期間中に日本人で全身性反応はみられなかった。全被験者集団では全身性反応の発現頻度は 2%であった。

また、治療期間中に日本人で局所性反応は 1 例（2%）でみられた（注射部位反応）。全被験者集団では局所性反応の発現頻度は 4%であった。

長期投与時の安全性

治療期間中の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。死亡例はなく、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みられなかった。これらのことから長期投与時の安全性に関する懸念を示唆する結果は認められなかった。

2.7.4.5.1.4.3.3.　免疫原性

2.7.4.5.1.4.3.3.1.　MEA115588 試験

ベースライン後のいずれかの評価時点に、メポリズマブ 100 mg SC 群の抗メポリズマブ抗体の陽性が認められた被験者の割合は、日本人で 2 例（12%）及び全被験者集団で 9 例（5%）であった（表 2.7.4.5-18）。日本人では、Week 16 でのみ、抗メポリズマブ抗体の陽性が認められた。

表 2.7.4.5-18　　抗メポリズマブ抗体（MEA115588 試験）（Modified ITT 集団）

Visit	Assay Result		Japan			Overall		
			Placebo N=191	Mepolizumab 75 mg IV N=191	Mepolizumab 100 mg SC N=194	Placebo N=191	Mepolizumab 75 mg IV N=191	Mepolizumab 100 mg SC N=194
	n[1]		16	17	17	191	191	194
Week 0	n		16	17	17	189	190	194
	Negative		16 (100)	17 (100)	17 (100)	189 (100)	189 (>99)	193 (>99)
	Positive		0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
Week 16	n		16	14	17	183	182	186
	Negative		15 (94)	14 (100)	15 (88)	180 (98)	175 (96)	178 (96)
	Positive		1 (6)	0	2 (12)	3 (2)	7 (4)	8 (4)
Week 32	n		15	14	15	177	175	179
	Negative		14 (93)	14 (100)	15 (100)	175 (99)	172 (98)	175 (98)
	Positive		1 (7)	0	0	2 (1)	3 (2)	4 (2)
Follow Up	n		1	3	3	6	11	12
	Negative		1 (100)	3 (100)	3 (100)	6 (100)	10 (91)	11 (92)
	Positive		0	0	0	0	1 (9)	1 (8)
Any Time Post Baseline	n		16	17	17	188	187	191
	Negative		15 (94)	17 (100)	15 (88)	185 (98)	180 (96)	182 (95)
	Positive		1 (6)	0	2 (12)	3 (2)	7 (4)	9 (5)
	Titer Value	Median	32.0	-	5.0	32.0	32.0	32.0
		Min.	32	-	2	8	8	2
		Max.	32	-	8	32	128	320

Data Source: ESA MEA115588 Table 8.01, MEA115588 CSR Table 8.01
1. Number of subjects in region.
Note: The values shown at the any time post baseline visit are based on each subjects highest post baseline titer. Any time post baseline would be Positive for a subject who had both Negative and Positive post baseline results.
n (%)

中和抗体は、日本人及び全被験者集団のいずれにおいても、陽性は認められなかった（表 2.7.4.5-19）。

表 2.7.4.5-19　　中和抗体（MEA115588 試験）（Modified ITT 集団）

Visit	Assay Result	Japan			Overall		
		Placebo N=191	Mepolizumab 75 mg IV N=191	Mepolizumab 100 mg SC N=194	Placebo N=191	Mepolizumab 75 mg IV N=191	Mepolizumab 100 mg SC N=194
	n[1]	16	17	17	191	191	194
Week 0	n	0	0	0	0	1	1
	Negative	0	0	0	0	1 (100)	1 (100)
	Positive	0	0	0	0	0	0
Week 16	n	1	0	2	3	7	8
	Negative	1 (100)	0	2 (100)	3 (100)	7 (100)	8 (100)
	Positive	0	0	0	0	0	0
Week 32	n	1	0	0	2	3	4
	Negative	1 (100)	0	0	2 (100)	3 (100)	4 (100)
	Positive	0	0	0	0	0	0
Follow Up	n	0	0	0	0	1	1
	Negative	0	0	0	0	1 (100)	1 (100)
	Positive	0	0	0	0	0	0
Any Time Post Baseline	n	1	0	2	3	7	9
	Negative	1 (100)	0	2 (100)	3 (100)	7 (100)	9 (100)
	Positive	0	0	0	0	0	0

Data Source: ESA MEA115588 Table 8.04, MEA115588 CSR Table 8.02
1. Number of subjects in region.
Note: NAb assay result only presented for subjects with positive ADA assay.
Any time post baseline would be Positive for a subject who had both Negative and Positive post baseline results.
n (%)

2.7.4.5.1.4.3.3.2.　　MEA115661 試験

ベースライン後に抗メポリズマブ抗体の陽性が認められた被験者の割合は、日本人で 1 例（2%）及び全被験者集団で 31 例（5%）であった（表 2.7.4.5-20）。ベースライン後に抗メポリズマブ抗体の陽性が認められた日本人は、ベースライン時においては陰性であり、Week 4 でのみ陽性が認められた。

表 2.7.4.5-20　抗メポリズマブ抗体（MEA115661 試験）（AT 集団）

Visit	Assay Result	Mepolizumab 100 mg SC N=651	
		Japan	Overall
	n[1]	43	651
Baseline	n	43	636
	Negative	42 (98)	625 (98)
	Positive	1 (2)	11 (2)
Week 4	n	13	173
	Negative	12 (92)	157 (91)
	Positive	1 (8)	16 (9)
Week 8	n	15	177
	Negative	15 (100)	174 (98)
	Positive	0	3 (2)
Week 12	n	17	174
	Negative	17 (100)	168 (97)
	Positive	0	6 (3)
Week 16	n	16	143
	Negative	16 (100)	136 (95)
	Positive	0	7 (5)
Week 20	n	12	127
	Negative	12 (100)	124 (98)
	Positive	0	3 (2)
Week 24	n	2	186
	Negative	2 (100)	183 (98)
	Positive	0	3 (2)
Week 28	n	0	84
	Negative	0	82 (98)
	Positive	0	2 (2)
Week 32	n	0	71
	Negative	0	70 (99)
	Positive	0	1 (1)
Week 36	n	0	29
	Negative	0	28 (97)
	Positive	0	1 (3)
Week 40	n	0	8
	Negative	0	8 (100)
	Positive	0	0
Week 44	n	0	1
	Negative	0	1 (100)
	Positive	0	0
Week 52	n	43	616
	Negative	43 (100)	610 (>99)
	Positive	0	6 (<1)
Follow Up	n	19	353
	Negative	19 (100)	350 (>99)
	Positive	0	3 (<1)
Highest Value Post-Baseline	n	43	646
	Negative	42 (98)	615 (95)
	Positive	1 (2)	31 (5)
	Titer Value		
	Median	64.0	16.0
	Min.	64	2
	Max.	64	1280

Data Source: ESA MEA115661 Table 8.01, MEA115661 CSR Table 7.57
1. Number of subjects in region.
Note: The values shown at the Highest Value Post-Baseline visit are based on each subjects highest post baseline titer. Highest Value Post-Baseline would be Positive for a subject who had both Negative and Positive post baseline results.
n (%)

中和抗体は、日本人及び全被験者集団のいずれにおいても陰性であった（表 2.7.4.5-21）。

表 2.7.4.5-21　　中和抗体（MEA115661 試験）（AT 集団）

Visit	Assay Result	Mepolizumab 100 mg SC N=651	
		Japan	Overall
	n[1]	43	651
Baseline	n	1	11
	Negative	1 (100)	11 (100)
	Positive	0	0
Week 4	n	1	16
	Negative	1 (100)	16 (100)
	Positive	0	0
Week 8	n	0	3
	Negative	0	3 (100)
	Positive	0	0
Week 12	n	0	6
	Negative	0	6 (100)
	Positive	0	0
Week 16	n	0	7
	Negative	0	7 (100)
	Positive	0	0
Week 20	n	0	3
	Negative	0	3 (100)
	Positive	0	0
Week 24	n	0	3
	Negative	0	3 (100)
	Positive	0	0
Week 28	n	0	2
	Negative	0	2 (100)
	Positive	0	0
Week 32	n	0	1
	Negative	0	1 (100)
	Positive	0	0
Week 36	n	0	1
	Negative	0	1 (100)
	Positive	0	0
Week 52	n	0	6
	Negative	0	6 (100)
	Positive	0	0
Follow Up	n	0	3
	Negative	0	3 (100)
	Positive	0	0
Highest Value Post-Baseline	n	1	31
	Negative	1 (100)	31 (100)
	Positive	0	0

Data Source: ESA MEA115661 Table 8.04, MEA115661 CSR Table 7.58
1. Number of subjects in region.
Note: NAb assay result only presented for subjects with positive ADA assay.
Highest Value Post-Baseline would be Positive for a subject who had both Negative and Positive post baseline results.
n (%)

2.7.4.5.1.4.4.　12～14 歳の年齢層における日本人被験者（被験者番号：002619）に関する安全性データ

MEA115588 及び MEA115661 試験では、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て実施した。15 歳未満の日本人被験者は 1 例（被験者番号：002619）のみであり、MEA115588 試験の組入れ時点で 14 歳であった。この被験者に関するデータの詳細は付録 2.7.4.7-9 に示す。

被験者（被験者番号：002619）は 14 歳、女性、身長 162cm、体重 51.8kg で、治験開始前 12 ヵ月以内に 3 回の入院を要する喘息増悪が認められた。メポリズマブ SC 100 mg の投与を受け、投与回数は MEA115588 試験で 8 回、MEA115661 試験で 13 回であった。

MEA115588 試験では、有害事象として軽度の上気道感染がみられ、治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係はないと判断された。その他の重篤な有害事象はみられなかった。臨床検査項目（血液学的検査項目及び生化学検査項目）のうち、ベースラインから基準値外への変動がみられた項目があったが、メポリズマブの投与に関連すると考えられる傾向は認められなかった。また、バイタルサインに関して特記すべき変動はなく、心電図の異常所見もみられなかった。免疫原性に関して、治験薬の投与開始後に、抗メポリズマブ抗体陽性は認められなかった。

MEA115661 試験では、その他の重篤な有害事象として喘息（3 件）及び胃腸炎、有害事象として鼻咽頭炎、口腔咽頭痛、耳擦過傷、不明確な障害及び上気道感染がみられた。重症度については、胃腸炎は中等度で、残りの事象は軽度であった。また、すべての事象は治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係はないと判断された。他の安全性の評価項目の結果は、MEA115588 試験と同様であった。

2.7.4.5.2.　外因性要因

全般に、主要な投与群において地域のサブグループと全体集団の有害事象の発現頻度はおおむね同程度であった。

2.7.4.5.2.1.　地域別

2.7.4.5.2.1.1.　PCSA グループ

PCSA グループにおいて、地域別（米国、欧州及びその他の地域）の器官別大分類別の有害事象プロファイル（表 2.7.4.5-22）は全体集団と同様であった（表 2.7.4.2-13）。地域別の器官別大分類別の有害事象の発現頻度に、投与又は用量に関連した影響は認められなかった。

メポリズマブ 100 mg SC 群、メポリズマブ 250 mg IV 群及びメポリズマブ 750 mg IV 群における米国の被験者数（19～26 例）は少なく、意義のある検討はできなかった。器官別大分類「感染症および寄生虫症」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、「筋骨格系および結合組織障害」、「臨床検査」、「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「傷害、中毒および処置合併症」の有害事象の発現頻度は、全体集団と比べて米国の被験者で高かった。

表 2.7.4.5-22　治療期間中の器官別大分類別の有害事象（地域別）
（いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上）
（PCSA グループ）（安全性解析対象集団）

SOC	Number (%) of Subjects					
		Mepolizumab				
	Placebo N=412	100 SC N=263	75 IV N=344	250 IV N=152	750 IV N=156	All Doses N=915
欧州, n	210	141	158	70	69	438
感染症および寄生虫症	113 (54)	71 (50)	88 (56)	27 (39)	35 (51)	221 (50)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	60 (29)	23 (16)	36 (23)	27 (39)	16 (23)	102 (23)
神経系障害	56 (27)	46 (33)	44 (28)	18 (26)	15 (22)	123 (28)
筋骨格系および結合組織障害	39 (19)	37 (26)	38 (24)	15 (21)	11 (16)	101 (23)
胃腸障害	40 (19)	32 (23)	23 (15)	8 (11)	9 (13)	72 (16)
一般・全身障害および投与部位の状態	37 (18)	38 (27)	26 (16)	8 (11)	6 (9)	78 (18)
傷害、中毒および処置合併症	23 (11)	19 (13)	22 (14)	10 (14)	17 (25)	68 (16)
皮膚および皮下組織障害	15 (7)	20 (14)	12 (8)	10 (14)	7 (10)	49 (11)
その他の地域, n	156	96	145	63	67	371
感染症および寄生虫症	98 (63)	50 (52)	93 (64)	43 (68)	42 (63)	228 (61)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	50 (32)	22 (23)	35 (24)	26 (41)	22 (33)	105 (28)
神経系障害	39 (25)	18 (19)	33 (23)	13 (21)	24 (36)	88 (24)
筋骨格系および結合組織障害	26 (17)	22 (23)	29 (20)	8 (13)	20 (30)	79 (21)
胃腸障害	33 (21)	19 (20)	28 (19)	12 (19)	14 (21)	73 (20)
一般・全身障害および投与部位の状態	22 (14)	15 (16)	25 (17)	14 (22)	8 (12)	62 (17)
傷害、中毒および処置合併症	19 (12)	4 (4)	20 (14)	13 (21)	13 (19)	50 (13)
皮膚および皮下組織障害	17 (11)	15 (16)	13 (9)	6 (10)	3 (4)	37 (10)
臨床検査	12 (8)	3 (3)	9 (6)	1 (2)	8 (12)	21 (6)
米国, n	46	26	41	19	20	106
感染症および寄生虫症	28 (61)	15 (58)	28 (68)	13 (68)	14 (70)	70 (66)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17 (37)	14 (54)	20 (49)	8 (42)	12 (60)	54 (51)
神経系障害	14 (30)	8 (31)	12 (29)	3 (16)	4 (20)	27 (25)
筋骨格系および結合組織障害	14 (30)	8 (31)	10 (24)	6 (32)	10 (50)	34 (32)
胃腸障害	8 (17)	5 (19)	7 (17)	5 (26)	6 (30)	23 (22)
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (28)	8 (31)	7 (17)	7 (37)	3 (15)	25 (24)
傷害、中毒および処置合併症	13 (28)	8 (31)	8 (20)	5 (26)	6 (30)	27 (25)
皮膚および皮下組織障害	6 (13)	4 (15)	6 (15)	2 (11)	5 (25)	17 (16)
臨床検査	4 (9)	4 (15)	3 (7)	1 (5)	7 (35)	15 (14)
血管障害	5 (11)	1 (4)	1 (2)	2 (11)	1 (5)	5 (5)
眼障害	3 (7)	2 (8)	3 (7)	3 (16)	1 (5)	9 (8)
代謝および栄養障害	5 (11)	4 (15)	0	2 (11)	2 (10)	8 (8)
免疫系障害	3 (7)	0	2 (5)	2 (11)	2 (10)	6 (6)

Data Source: ISS Table 2.136
MedDRA Version 16.1/MedDRA J Version 17.0
Note: Studies included: MEA112997, MEA115588 and MEA115575
ROW: Rest of World

2.7.4.5.3.　薬物相互作用

メポリズマブはヒト化モノクローナル抗体であり、全身に存在する蛋白質分解酵素で分解される。また、メポリズマブの標的及び消失機序から、薬物相互作用が発現する可能性は低いと考えられる。

2.7.4.5.4.　妊娠及び授乳時の使用

メポリズマブの臨床試験では、女性被験者に対して、規定した容認可能な避妊法（失敗率が 1%未満と定義）を同意取得時から治験薬最終投与から 4 ヵ月後まで常に正しく実施するよう指示した。

本承認申請における安全性データのカットオフ日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の時点で、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に参加した女性被験者の 17 例 18 件で妊娠が報告された（付録 2.7.4.7-10）。その時点で、6 例は妊娠継続中であった（すべてメポリズマブ群）。その他の 12 例の転帰は、6 例は生産（メポリズマブ 75 mg IV 群で 2 例及びメポリズマブ 750 mg IV 群で 4 例)、1 例は正常新生児（プラセボ群で 1 例）、3 例は自然流産（プラセボ群、メポリズマブ 75 mg IV 群及びメポリズマブ 750 mg IV 群で各 1 例）、2 例は人工流産（いずれもメポリズマブ 750 mg IV 群）であった（人工流産の 1 例は生産の 1 例と重複）。なお、安全性データのカットオフ日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の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。

2.7.4.5.5.　過量投与

過量投与とみなされるメポリズマブの用量は定義されていない。これまでに、静脈内投与により用量と関連した毒性が認められなかった 1 回当たりの最大投与量は 1500 mg である。確認されている解毒薬はなく、GSK では過量投与が疑われる際の特定の治療法を推奨していない。過量投与が疑われる症状に対しては、臨床的判断により治療を行うべきである。

2.7.4.5.6.　薬物乱用

患者によるメポリズマブの乱用を示すエビデンスは認められておらず、乱用も予想されていない。

2.7.4.5.7.　離脱症状及び反跳現象

メポリズマブの臨床開発試験では、治験薬投与中止後の有害事象を評価するため、治療期間終了後の後観察期間を設定した。

MEA115588 及び MEA115575 試験の完了後、被験者の大半（90%以上）が OLE 試験に組み入れられたため、これらの試験における治療期間終了後の有害事象のデータは限られている。

MEA112997 試験の治療期間終了後の有害事象のデータを 2.7.4.2.1.1.3.に示す。主な治療期間終了後の有害事象である喘息に関して、メポリズマブの投与中止後にプラセボと比較して発現頻度が高くなることはなかった。

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。また、有害事象のデータから、投与中止後の後観察期間中又は後観察期間終了後に、ベースライン時より重症度の高い症状の再発又は急性増悪の発現を示唆するものは認められなかった。

2.7.4.5.8.　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

メポリズマブの投与により、自動車運転及び機械操作に対する能力へ影響を及ぼす、又は精神機能に障害をきたすというエビデンスはなく、そのような可能性も予想されていない。メポリズマブ投与により、プラセボ投与と比較して、傾眠、あくび、疲労、倦怠感又は嗜眠などの有害事象の増加は認められず、これらの特定の事象の発現頻度はメポリズマブ群及びプラセボ群で5%以下であった。

2.7.4.5.9.　臨床薬理試験

臨床薬理試験において、メポリズマブは良好な忍容性を示した。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認められなかった。

2.7.4.5.9.1.　日本人健康成人における安全性

MEA115705 試験

日本人健康成人を対象とした臨床薬理試験は1試験実施した。本試験では、26例にメポリズマブ（10、75、250及び750 mg）を単回静脈内投与した。メポリズマブ（10～750 mg）を単回静脈内投与したときの臨床検査値（好酸球数を除く）、バイタルサイン及び心電図には、臨床的に重要な異常及び変化は認められなかった。また、試験中止に至る有害事象、重篤な有害事象及び死亡は認められず、報告された有害事象の多くは軽度であった。

以上のことから、日本人健康成人にメポリズマブを投与したときの安全性及び忍容性が確認された。

2.7.4.5.9.2.　外国人健康成人を対象とした臨床薬理試験の安全性データ

018 試験

健康被験者60例にメポリズマブ250 mgを皮下投与（3ヵ所）、筋肉内投与（1ヵ所）及び静脈内投与した。本試験で死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。最も多く発現した有害事象は頭痛、咽頭炎及び上気道感染であった。ほとんどの有害事象は治験責任医師により治験薬との因果関係なし、又は多分なしと判断され、33件は中等度、6件は重度であった。治験薬と因果関係が多分ありと判断された有害事象10件のうち、4件は投与後6時間以内に発症した頭痛、1件は静脈内投与2時間5分後に発症した浮動性めまい、2件は腹部及び大腿部への皮下投与後にみられた紫斑、2 件は下肢痛（1 件は大腿部への皮下投与後、1件は大腿部への筋肉内投与後）、1件は注射部位の痛み（腕への皮下投与後）であった。これらは1件の注射部位の痛みを除き、いずれも軽度であり、約4.5日及び約1週間で消失した紫斑を除き、24時間以内に消失した。臨床検査値は好酸球数を除き、すべての投与群で同程度であり、臨床的に問題となる変化はみられなかった。バイタルサイン及び心電図のデータに臨床的に重要な所見は認められなかった。3例で基準値外のバイタルサイン値がみられたが、臨床的意義はないと考えられた。

メポリズマブは投与部位又は投与経路に関係なく、すべての被験者で高い忍容性が確認された。投与部位を評価した144件中15件で膨疹が確認され、その大半は投与後10分にみら

れた。投与部位が蒼白化し、薬剤が皮下に滞留した被験者も存在した。被験者番号 048（腹部への皮下投与）は投与 10 分後にスコア 2（明確に確認できる紅斑）の紅斑を示し、その後は 0 であった。本被験者以外の紅斑スコアは 1（軽度の紅斑）であった。4 例で投与と関連する疼痛（軽度のしびれ感、ピリピリ感及び軽度の痛み）が投与後 10 分のみに報告された。

2.7.4.5.9.3.　外国人喘息患者を対象とした臨床薬理試験の安全性データ

001 試験

軽症の喘息患者 25 例にメポリズマブ（0.05、0.50、2.50 及び 10.0 mg/kg）又はプラセボを単回静脈内投与した。本試験で試験中止に至る有害事象、重篤な有害事象及び死亡は報告されなかった。有害事象は投与 16 週後までに 115 件報告された。最も多く報告された有害事象は呼吸器感染症であり、その大部分は感冒であった。ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であり、重度は 3 件報告された。被験者番号 321 は 2.50 mg/kg 投与約 10 週後にウィルス感染を発現して喘息が悪化した（完全に回復するまで 8 ヵ月間）。被験者番号 235（10 mg/kg）は湿疹が 2 回増悪したが、この変化は投与前のベースライン評価時にみられた。被験者番号 012（0.50 mg/kg）で歯周炎が報告された。これらは、いずれも治験薬との因果関係なし、又は多分なしと判断された。被験者番号 434（10.0 mg/kg）は投与 11 週後に A 型肝炎を発症したが、パートナーに起因する可能性も考えられた。本被験者は入院治療を必要としなかった。

017 試験

軽症又は中等症の喘息患者 16 例にメポリズマブ 250 mg 又はプラセボを 3 回皮下投与した（各群 8 例）。本試験で死亡例及び重篤な有害事象は報告されなかった。また、有害事象による中止例はなかった。有害事象は 44 件報告され、このうち 24 件はメポリズマブ投与後、20 件はプラセボ投与後に発現した。有害事象はメポリズマブ投与群及びプラセボ投与群で同様であり、頭痛、過敏症、腹痛及び咽頭炎が多く発現した。有害事象は、いずれも治験薬との因果関係なし、又は多分なしと判断された。ほとんどの有害事象は軽度であり、被験者番号 015 でプラセボを最終投与後 14 週に報告された片頭痛のみが重度であった。また、注射部位の経過観察を行った結果、臨床的意義のある紅斑及び局所刺激は確認されなかった。投与後 10 分には、投与部位の約 15%に軽微な発赤が認められたが、投与 2 時間後には、ほとんど確認されず、紅斑は投与後 24 時間には確認されなかった。発赤の発現率はメポリズマブ投与群とプラセボ投与群で同程度であり、発現した紅斑はほとんどが軽微と判断された。また、臨床的に問題となる臨床検査値及び心電図の異常は認められなかった。

035 試験

軽症喘息患者 18 例にメポリズマブ（0.50、2.50、10.0 mg/kg）又はプラセボを単回静脈内投与した（メポリズマブ投与：各群 4 例、プラセボ投与：6 例）。本試験で死亡例、重篤な有害事象及び試験中止は報告されなかった。試験期間中に 41 件の有害事象が報告された。有害事象は 10 mg/kg 投与後に 7 件、2.5 mg/kg 投与後に 7 件、0.5 mg/kg 投与後に 11 件、プ

ラセボ投与後に 14 件報告された。頻度の高かった呼吸器感染と関連する有害事象は上気道感染、咽頭炎、鼻炎及び呼吸障害であった（12 件）。治験薬との因果関係あり、又は多分ありと判断された有害事象はなかった。有害事象は 41 件中 29 件が軽度、10 件が中等度であり、重度の事象はなかった。中等度の 6 件はプラセボ投与後に発現した。中等度の有害事象は 0.50 mg/kg 投与群の 1 件、2.50 mg/kg 投与群の 2 件、10.0 mg/kg 投与群の 1 件であった。

全投与群及び追跡時に血液学的検査値及び生化学検査値の基準値からの逸脱が散見された。本試験では、2 例で高ビリルビン血症、1 例でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加、高ビリルビン血症、高尿酸血症、ALP 増加、白血球減少症、血尿、アルブミン尿、糖尿及びケトーシスが報告され、治験責任医師によって有害事象と判断された。全投与群及び事後検査時にバイタルサイン値の基準値からの逸脱も散見された。いずれの投与群でもバイタルサイン及び心電図に臨床的意義のある異常は確認されなかった。また、本試験で肺機能に臨床的意義のある変化は認められなかった。

036 試験

アレルギー性喘息患者 24 例にメポリズマブ 750 mg 又はプラセボを 3 回静脈内投与した。有害事象はメポリズマブ群の全例（11 例）から 22 件、プラセボ群の 13 例中 12 例から 24 件報告された。2 例以上の有害事象はメポリズマブ群で上気道感染（4 件）、胸痛（3 件）及び喘息（3 件）、プラセボ群で胸痛（2 件）及びインフルエンザ様症候群（2 件）であった。治験薬との因果関係ありと判断された事象はなかった。重篤な有害事象として、肺臓炎（気管支肺胞洗浄に対する反応）が 1 件報告された。本事象はプラセボ最終投与 13 日後に発現し、治験薬との因果関係なしと判断された。また、有害事象による死亡例又は中止はなかった。

血液学的検査値及び血液生化学検査値に基準値からの逸脱が散見されたが、臨床的意義はないと判断された。3 例でビリルビン又は AST の高値（スクリーニング時：ビリルビン高値、プラセボ投与群：ビリルビン高値、メポリズマブ群：AST 高値、各 1 例）が確認されたが、臨床症状及びその他の臨床検査値異常を伴わなかった。臨床的に重要なバイタルサインの異常（いずれも収縮期及び拡張期血圧の上昇及び低下）はメポリズマブ群で 8 件、プラセボ群で 5 件報告されたが、これらは両群で認められ、治験薬との因果関係なしと判断された。バイタルサイン及び心電図に臨床的意義のある変化はみられなかった。

MEA114092 試験

血中好酸球数の増多を伴う喘息患者 70 例にメポリズマブを 4 週に 1 回、計 3 回皮下投与（12.5、125 及び 250 mg）又は静脈内投与（75 mg）した。治療期間中の有害事象は注射部位反応、喘息、鼻咽頭炎、関節痛、咳嗽、発熱、頭痛、心拍数増加、背部痛及び歯痛が 2 例以上に発現した。有害事象が報告された被験者の割合は皮下及び静脈内投与でそれぞれ 56%及び 55%と同程度であった。治験薬との因果関係ありと判断された有害事象の発現数は皮下投与群で 11 例（19%）、静脈内投与群で 1 例（9%）であった。注射部位反応が最も多く報告され、本事象は治験薬との因果関係ありと判断された（皮下投与群 7 例：12%）。注射部位反応は疼痛が皮下投与群の 59 例中 7 例（8 件）から報告された。12.5 及び 125 mg の皮下

投与で各 3 例ずつ、250 mg の皮下投与で 1 例に疼痛が報告された。静脈内投与群で注射部位反応は報告されなかった。注射部位反応以外に治験薬との因果関係ありと判断された有害事象は皮下投与の全用量群及び静脈内投与群でそれぞれ 1 例のみであった。本試験で死亡例は報告されなかった。

治験薬との因果関係なしと判断された重篤な有害事象は膀胱乳頭腫で（1 例）あり、試験を中止した。本事象は治験責任医師により重度と判断された（初回投与後 48 日目に発現し、転帰は回復／消失）。いずれの投与群でも臨床検査値に臨床的に問題となる変化はみられなかった。バイタルサイン及び心電図に臨床的意義のある変化は認められなかった。

2.7.4.6.　市販後データ

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。

2.7.4.7.　付録

以下を本 2.7.4.の付録とした。

付録 2.7.4.7-1：表 2.7.4.7-1 死亡例一覧
付録 2.7.4.7-2：表 2.7.4.7-2 重篤な有害事象症例一覧
付録 2.7.4.7-3：表 2.7.4.7-3 投与中止に至った有害事象症例一覧
付録 2.7.4.7-4：（欠番）
付録 2.7.4.7-5：MEA115666 試験のデータカットオフ日の翌日から、本承認申請におけるデータのカットオフ日までに発現したその他の重篤な有害事象（死亡を除く）に至った有害事象
付録 2.7.4.7-6：MHE104317 試験（コンパッショネートユース）のデータカットオフ日の翌日から、本承認申請におけるデータのカットオフ日までに発現した死亡及びその他の重篤な有害事象に至った有害事象
付録 2.7.4.7-7：ISS Statistical Data Displays
付録 2.7.4.7-8：日和見感染症の一覧
付録 2.7.4.7-9：MEA115588 及び MEA115661 試験 ICHListing（Subject No.002619）
付録 2.7.4.7-10：妊娠一覧
付録 2.7.4.7-11：MEA115661 試験の発現時期別有害事象

2.7.5.　参考文献

American Thoracic Society. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma:current understanding, recommendations, and unanswered questions. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:2341-51.

Chuang-Stein C, Beltangady M. Reporting cumulative proportion of subjects with an adverse event based on data from multiple studies. *Pharm Stat.* 2011;10:3-7.

Dirks NL, Meibohm B. Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. *Clin Pharmacokinet.* 2010;49:633-59.

Fervenza FC, Abraham RS, Erickson SB, et al. Rituximab Therapy in Idiopathic Membranous Nephropathy: A 2-Year Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:2188-98.

Flood-Page P, Swenson C, Faiferman I, et al. A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:1062-71.

Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:179-187.

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. 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, Guyatt GH, Epstein RS, et al. Evaluation of impairment of health related quality of life in asthma: development of a questionnaire for use in clinical trials. *Thorax.* 1992;47:76-83.

Juniper EF, Guyatt GH, Willan A, et al. Determining a minimal important change in a disease-specific quality of life questionnaire. *J Clin Epidem.* 1994;47:81-7.

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.

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.

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.

Smith DA, Minthorn EA, Beerahee M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mepolizumab, an anti-interleukin-5 monoclonal antibody. *Clin Pharmacokinet.* 2011;50:215-27.

Struemper H, Chen C, Cai W. Population Pharmacokinetics of Belimumab Following Intravenous Administration in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *J Clin Pharmacol.* 2013;53:711-20.

Tabrizi MA, Tseng CM, Roskos LK. Elimination mechanisms of therapeutic monoclonal antibodies. *Drug Discov Today.* 2006;11:81-8.

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.

Wang W, Wang EQ, Balthasar JP. Monoclonal Antibody Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;84:548-58.

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