2.7.6.　個々の試験のまとめ

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表

試験番号 （報告書番号）	試験の目的	試験デザイン	健康被験者又は 患者の診断名	投与方法 （被験薬、投与方法、投与経路、投与期間*）	被験者数 登録／完了	試験の進行状況 報告書の種類 添付場所
5.3.1　生物薬剤学試験報告書						
SB-240563/018	バイオアベイラビリティ	R, OL, PG, SD	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	60 例	完了/ 完全な報告書 5.3.1.1
5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書						
SB-240563/001	安全性、有効性、薬物動態、用量漸増	R, DB, PC, DR, PG, SD	軽症喘息患者（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	38 例	完了/ 完全な報告書 5.3.3.2
SB-240563/035	安全性、薬物動態、用量漸増	R, DB, PC, DR, PG, SD	軽症喘息患者（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	18 例	完了/ 完全な報告書 5.3.3.2
SB-240563/017	薬物動態、忍容性	R, DB, PC, PG, RD	喘息患者	250 mg SC プラセボ SC 3 回投与：Week 1、6 及び 8	16 例	完了/ 完全な報告書 5.3.3.2
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書						
MEA115705	薬物動態、安全性、忍容性、薬物動態	R, SB, PC, PG, SD	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	35 例	完了/ 完全な報告書 5.3.4.1
MEA114092	用量設定、薬物動態、薬力学	R, OL, DR, PG, RD	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	70 例	完了/ 完全な報告書 5.3.4.2

試験番号 （報告書番号）	試験の目的	試験デザイン	健康被験者又は 患者の診断名	投与方法 （被験薬、投与方法、投与経路、投与期間*）	被験者数 登録／完了	試験の進行状況 報告書の種類 添付場所
SB-240563/036	薬力学	R, DB, PC, PG, RD	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	24 例	完了/ 完全な報告書 5.3.4.2
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書						
MEA112997	用量反応性、有効性、安全性、薬力学	R, DB, PC, PG	重症喘息患者	75 mg IV 250 mg IV 750 mg IV プラセボ IV 4 週間隔で 1 回、52 週間	153 例/129 例 152 例/131 例 156 例/133 例 155 例/127 例	完了/ 完全な報告書 5.3.5.1
MEA115588	有効性、安全性、忍容性	R, DB, DD, PC, PG	重症喘息患者	75 mg IV 100 mg SC プラセボ 4 週間隔で 1 回、32 週間	191 例/175 例 194 例/185 例 191 例/179 例	完了/ 完全な報告書 5.3.5.1
MEA115575	有効性、安全性、忍容性	R, DB, PC, PG	重症喘息患者	100 mg SC プラセボ SC 4 週間隔で 1 回、24 週間	69 例/66 例 66 例/62 例	完了/ 完全な報告書 5.3.5.1
MEA115661	安全性、有効性	OL	重症喘息患者	100 mg SC 4 週間隔で 1 回、52 週間	651 例/585 例	完了/ 完全な報告書 5.3.5.2
MEA115666	安全性、有効性	OL	重症喘息患者	100 mg SC 4 週間隔で 1 回、 実施各国で上市まで又は治験依頼者による本試験中止決定時まで	347 例/325 例**	継続中/ 中間報告書 5.3.5.2
SB-240563/006	有効性、安全性	R, DB, PC, PG	喘息患者	250 mg IV 750 mg IV プラセボ IV 4 週間隔で 1 回、12 週間	120 例/110 例 116 例/112 例 126 例/119 例	完了/ 完全な報告書 5.3.5.4
MHE100185	有効性、安全性、忍容性、薬物動態	R, DB, PC, PG	HES 患者	750 mg IV プラセボ IV 4 週間隔で 1 回、36 週間	43 例/36 例 42 例/15 例	完了/ 完全な報告書 5.3.5.4

試験番号 （報告書番号）	試験の目的	試験デザイン	健康被験者又は 患者の診断名	投与方法 （被験薬、投与方法、投与経路、投与期間*）	被験者数 登録／完了	試験の進行状況 報告書の種類 添付場所
MHE100901	安全性、有効性	OL	HES 患者	750 mg IV Stage 1 では 4 週間隔で 1 回、 Stage 2 及び 3 では最適な投与頻度、 承認取得時まで又は治験依頼者による本試験中止決定時まで	78 例/0 例	完了/ 完全な報告書 5.3.5.4
MHE104317	CU プログラムによる薬剤提供	OL	【Initial CU】 重症の好酸球介在性疾患患者（主に HES 患者） 【Current CU】 HES 患者	【Initial CU】 50 mg～1300 mg IV、投与頻度：14 日～12 週間 【Current CU】 750 mg IV 又は 700 mg（体重が 45 kg 未満の場合は最大 10 mg/kg）IV 4 週間隔で 1 回、3 ヵ月、 その後、500 mg IV 4 週間隔で 1 回、3 ヵ月、 更に 250 mg IV 又は 300 mg IV 4 週間隔で 1 回、 実施各国で上市まで	【Initial CU】 15 例/4 例** 【Current CU（DB あり）】 231 例/155 例** 【Current CU（DB なし）】 21 例/10 例**	継続中/ 中間報告書 5.3.5.4
MEE103226	有効性、薬物動態、薬力学、安全性、忍容性	R, DB, PC, DR	EoE 患者	750 mg/1500 mg IV プラセボ IV 750 mg 又はプラセボ IV を 1 週間隔で 2 回、 Non-responder はその後 1500 mg 又はプラセボ IV を 4 週間隔で 2 回、13 週間	5 例/4 例 6 例/4 例	完了/ 完全な報告書 5.3.5.4
MEE103219	有効性、安全性、忍容性、薬物動態、薬力学	R, DB, PG	EoE 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	19 例/15 例 20 例/19 例 20 例/18 例	完了/ 完全な報告書 5.3.5.4
SB-240563/045	有効性、安全性、薬力学	R, PC, PG	アトピー性皮膚炎患者	750 mg IV プラセボ IV 週 1 回間隔で 2 回	20 例/17 例 23 例/22 例	完了/ 完全な報告書 5.3.5.4

CU = コンパショネートユース、DB = 二重盲検、DD = ダブルダミー、DR = 用量漸増、EoE = 好酸球性食道炎、HES = 好酸球増加症候群、IM = 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、RD = 反復投与、SB = 単盲検、SC = 皮下投与、SD = 単回投与

*：有効性及び安全性試験報告書については治療期間

**：投与継続中の被験者数

SB-240563/018試験

SB-240563/018 試験

1. 治験の標題

An open, randomised, parallel group study to assess the bioavailability following administration at 3 subcutaneous sites and 1 intramuscular site relative to intravenous administration of single 250 mg doses of SB-240563 to healthy volunteers

2. 報告書番号

2014N217933_00

3. 治験責任医師

Dr. [redacted]

4. 実施医療機関

GlaxoSmithKline Clinical Pharmacology Unit, Clinical Pharmacology and Discovery Medicine (Harlow, Essex, UK)

5. 公表文献

Ortega H, Yancey S, Cozens S. Pharmacokinetics and Absolute Bioavailability of Mepolizumab Following Administration at Subcutaneous and Intramuscular Sites. Clinical Pharmacology in Drug Development. 2014;3(1):57-62.

6. 治験期間

2001 年 2 月 16 日～2001 年 6 月 22 日

7. 開発のフェーズ

第 I 相

8. 目的

メポリズマブ（遺伝子組み換え）（以下、メポリズマブ）250 mg を 3 ヵ所の皮下投与及び 1 ヵ所の筋肉内投与時のデータを静脈内投与時のデータと比較し、バイオアベイラビリティを推定する。

健康成人に皮下投与及び筋肉内投与したときのメポリズマブの安全性、忍容性、及び好酸球数に及ぼす影響を予備的に評価する。

9. 治験方法

本試験は非盲検、単回投与、並行群間比較試験であった。被験者は、以下の用量のメポリズマブ投与群に割り付けられた。

例数	用量	投与経路	投与部位
12	250 mg	皮下	腹部：下部
12	250 mg	皮下	腕：上部外面
12	250 mg	皮下	大腿：上部外面
12	250 mg	筋肉内	外側大腿
12	250 mg	静脈内	前腕静脈

各被験者には治験薬の 1 用量を投与し、血中メポリズマブ濃度及び好酸球数の評価のため、血液検体を定期的に採取しながら 12 週間追跡した。

10. 診断及び主要な組入れ基準

各投与群に被験者 12 例を組み入れるため、18～55 歳の健康被験者 60 例（男性 23 例及び女性 37 例）を組み入れた。各投与群に男女それぞれ 4 例以上が割り付けられた。被験者は、GlaxoSmithKline Clinical Pharmacology Unit の健康被験者パネルから組み入れられた。

11. 治療及び投与

メポリズマブは、凍結乾燥粉末としてバイアルに 250 mg 充填されており、ロット番号は、U00079 であった。皮下投与又は筋肉内投与を行う際は、バイアル中の薬剤を注射用水（WFI）2.0 mL で溶解した。静脈内持続投与を行う際は、5 mL の WFI を用いて 1 バイアル中の薬剤を溶解し、その溶液をシリンジを用いて生理食塩水バッグ 100 mL に添加した。250 mg を皮下投与する場合、メポリズマブ 125 mg を 2 回（2×1 mL）投与し、筋肉内投与する場合、250 mg を 1 回（1×2 mL）投与した。静脈内投与では、約 30 分かけて投与した。

12. 評価基準

安全性

- バイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧並びに脈拍）
- 心電図（PR、QRS、QT、QTc）及び心拍数
- 血液学的検査、生化学的検査、尿検査
- 有害事象
- 注射部位における反応（皮下注射及び筋肉内注射部位）

薬力学

投与後 8 時間以降の各時点において好酸球数を測定するため、薬物動態評価用の検体を採取する際に、血液 2 mL を追加採取した。

薬物動態

投与前と各皮下投与及び各筋肉内投与後、最大 12 週間まで、経時的に血液検体を採取した。また、投与前とメポリズマブの静脈内持続投与開始後 30 分から最大 12 週間まで血液検体を採取した。血漿検体の 0.1 mL（10%に相当）を免疫測定法（LLQ: 0.05 µg/mL）を用い

て、メポリズマブ濃度を測定した。メポリズマブの AUC(0-inf)、Cmax、tmax 及び t1/2 を算出するため、ノンコンパートメント法により薬物動態解析を行った。

13. 統計手法

主要評価項目

薬物動態：

主要評価項目：メポリズマブの AUC(0-inf)

副次評価項目：メポリズマブの Cmax、tmax 及び t1/2

薬力学：

三次評価項目：（1）好酸球数が 50%以上減少するまでの期間、（2）好酸球数の最大減少がみられるまでの時間、（3）最大減少したときの好酸球数

重要な比較：

統計解析では、3 ヵ所に皮下投与及び 1 ヵ所に筋肉内投与したときの AUC(0-inf)を静脈内投与後の AUC(0-inf)と比較して差を推定した。Cmax 及び tmax の差も推定した。

薬物動態：

メポリズマブ 250 mg を 3 ヵ所に単回皮下投与及び 1 ヵ所に単回筋肉内投与したときと、静脈内投与したときの比較により、メポリズマブのバイオアベイラビリティを推定するため、AUC 及び Cmax を対数（自然対数）変換し、用法・用量、体重及び性別を用いてモデルに適合させ、分散分析（ANOVA）で別々に解析した。tmax は、Mann-Whitney 検定を用いてノンパラメトリック法で解析した。静脈内投与時と比較し、各投与レジメンの比の点推定値と 90%信頼区間をモデルの共変量で補正した平均値を用いて算出した。

薬力学：

適切と考えられる場合、薬力学の評価項目に関して探索的解析を実施することとした。

14. 治験対象集団の結果

14.1. 被験者の内訳

本試験に組み入れられた健康成人 60 例（男性 23 例及び女性 37 例）のうち、57 例が白人、3 例が混血であった。全被験者が理想体重の 25%内にあった。年齢、身長及び体重のデータを以下に示す。

	年齢（歳）	体重（kg）	身長（m）
平均値	34	70.9	1.69
標準偏差	8.2	12.6	0.08
範囲	20 - 52	51.7 - 96.1	1.48 - 1.86

15. 安全性の結果

15.1. 有害事象

本試験において、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（URTI）であり、健康成人を対象とした試験で報告される一般的な事象であった。このことから、有害事象のほとんどは、治験責任医師により、治験薬との因果関係がない又は多分因果関係がないと判断された。治験薬と因果関係が、可能性ありとして分類された有害事象 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及び 1 件は大腿部への筋肉内投与後に発現）、1 件は注射部位の痛み（腕への皮下投与後）であった。これらはすべて軽度であり、すべてが 24 時間以内に消失した。ただし、紫斑は 4 日と 11 時間及び 1 週間で消失した。治験薬との因果関係がないと判断された有害事象の大半は軽度であり、数件は中等度、6 件は重度であった。

15.2. 臨床検査値の評価

臨床検査値は、好酸球数を除いてすべての投与群で類似しており、ベースラインと投与後との間及び経時的変化に差はみられなかった。被験者 13 例は、臨床的に問題となる可能性がある限界値外であったが、投与群、スクリーニング及び事後検査において無作為に分布していた。7 例で血糖値異常（2 例が低値、5 例が高値）、4 例で白血球数異常（2 例が高値、2 例が低値）、1 例で無機リンが基準値下限を下回っており、1 例で GGT が上昇した。いずれも、臨床的に問題となる変化ではなかった。

15.3. その他の安全性評価

バイタルサイン及び心電図：

バイタルサイン及び心電図のデータに関して臨床的に重要な所見は認められず、群間差、傾向及び経時的変化もみられなかった。3 例の被験者で臨床的に問題となる可能性がある基準値外のバイタルサイン値がみられた。

被験者	投与	パラメータ	ベースライン（mmHg）	最大変化の時間	測定値（mmHg）
033	筋肉内投与（大腿部）	拡張期血圧	66	1 日目 1 時間	42
027	静脈内投与	収縮期血圧	96	1 日目 24 時間	133
017	皮下投与（大腿部）	収縮期血圧	123	1 日目 8 時間	157

報告された心電図異常は 1 件のみであった。被験者番号 046（皮下投与；腕）では、29 日目に QTc が 457 msec であった。再度測定すると 467 msec であったが、10 分後には 440 msec まで低下した。本被験者のベースラインの QTc は 447 msec であり、事後検査時の

値は 446 msec であったため、457 及び 467 msec の測定値は臨床的に意義はないと考えられた。

投与部位の評価：

メポリズマブは、投与部位又は投与経路に関係なく、すべての被験者で忍容性が高かった。投与部位評価を行った 144 件のうち、15 件のみに確認可能な膨疹が認められ、その大半は投与後 10 分にみられた。投与部位の中には蒼白して部位が盛り上がっているものもみられ、薬剤が皮下に溜まっていたが、紅斑を生じなかった被験者もいたことから、投与部位のすべてで紅斑スコアが得られたわけではない。被験者番号 048（皮下投与；腹部）では、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 であったが、本被験者を除き、他の被験者では紅斑スコアは 1（軽度の紅斑）であった。3 例から投与と関連する疼痛が報告されたが、この疼痛は投与後 10 分に限定してみられ、症状は軽度のしびれ感、ピリピリ感及び軽度の痛みとして記述された。

16. ヘルスアウトカム、薬物動態、薬力学、薬理遺伝学　等

薬力学

健康成人で末梢血中好酸球の減少が認められ、喘息患者でみられる減少と同程度と考えられた。非患者集団における詳細な解析は不要と考えられた。

薬物動態

静脈内持続投与から 30 分後、メポリズマブの血漿中濃度は、2 相性に低下した。tmax は、投与開始 0.5～4 時間後であった。

3 ヵ所の異なる部位への皮下投与及び 1 ヵ所の筋肉内投与を実施したときの血漿中の平均メポリズマブ濃度 - 時間プロファイルは、視覚的に類似していた。しかし、全体として、平均血漿中濃度は筋肉内投与で高値であった。メポリズマブは緩徐に吸収され、tmax は 2～14 日間であった。

メポリズマブの薬物動態パラメータを以下の表に要約し（投与群あたり n=12）、算術平均値（標準偏差）で表した。

パラメータ（単位）	皮下（腹部）（A）	皮下（腕）（B）	皮下（大腿）（C）	筋注（D）	静注（E）
AUC(0-inf)（μg.d/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*（日）	7 (4-14)	5 (3-14)	5 (2-7)	4 (3-7)	0.08 (0.02-0.2)
t1/2（日）	17.9 (3.3)	20.4 (2.6)	18.5 (3.5)	19.2 (4.2)	18.5 (2.3)

*：中央値（範囲）

皮下投与及び筋肉内投与したときの AUC(0-inf)、Cmax 及び tmax を静脈内投与したときの値と比較し、統計的に解析した結果を以下に要約した。

パラメータ	比較	点推定値	90%信頼区間
AUC(0-inf)	A:E	0.64	(0.55, 0.73)
	B:E	0.75	(0.66, 0.86)
	C:E	0.71	(0.62, 0.82)
	D:E	0.81	(0.71, 0.94)
Cmax	A:E	0.27	(0.24, 0.31)
	B:E	0.29	(0.26, 0.33)
	C:E	0.31	(0.27, 0.36)
	D:E	0.38	(0.33, 0.43)
tmax	A:E	6.93	(4.21, 7.09)
	B:E	5.13	(4.99, 6.91)
	C:E	5.12	(4.04, 6.86)
	D:E	3.96	(3.12, 5.03)

A：250 mg を皮下投与（腹部）、B：250 mg を皮下投与（腕）、C：250 mg を皮下投与（大腿）、D：250 mg を筋肉内投与、E：250 mg を静脈内投与

17. 結論

様々な部位（腹部、腕及び大腿）に皮下投与したときのデータを静脈内投与したときのデータと比較したところ、メポリズマブの相対的バイオアベイラビリティは、それぞれ 64%、75%及び 71%であった。

筋肉内投与したときのデータを静脈内投与したときのデータと比較したところ、メポリズマブの相対的バイオアベイラビリティは 81%であった。

メポリズマブは、すべての投与経路及び投与部位において局所的及び全身的に良好な忍容性を示した。数例の被験者では投与部位に紅斑が認められ、3 例のみから疼痛が報告された。これらの結果は、メポリズマブの皮下投与とプラセボの皮下投与と比較し、紅斑の発現頻度が同程度かつ低頻度であった 240563/017 試験の結果と類似していた。

18. 報告書の日付

[redacted]年[redacted]月

SB-240563/001試験

SB-240563/001 試験

1. 治験の標題

A double blind, placebo controlled, dose rising study to assess safety, pharmacokinetics and effect on the early and late phase response to allergen challenge of SB-240563 in male patients with mild asthma

2. 報告書番号

2014N217929_00

3. 治験責任医師及び実施医療機関

Professor [redacted], [redacted], UK. Professor [redacted], [redacted], UK. Professor [redacted], [redacted], NL.

4. 公表文献

1999 年 4 月開催の American Thoracic Society で公表。

5. 治験期間

1997 年 6 月 3 日～1998 年 4 月 20 日

6. 開発のフェーズ

前期第 II 相

7. 目的

- 軽症の喘息患者にメポリズマブ（遺伝子組み換え）（以下、メポリズマブ）を単回静脈内投与したときのメポリズマブの安全性及び忍容性を評価する。
- 軽症の喘息患者にメポリズマブを単回静脈内投与したときの予備的薬物動態データを取得する。
- メポリズマブを単回静脈内投与したときのメポリズマブに対する抗体産生を評価する。
- 気管支アレルゲンチャレンジ後に初期及び遅発反応が減弱することを検討し臨床活性の予備的エビデンスを取得する（第 3 群及び第 4 群に限定して実施するよう改訂した）。
- メポリズマブの気管支過敏反応性に及ぼす影響を評価する。
- 喀痰中好酸球数及び活性状態を評価する（第 3 群及び第 4 群）。

8. 治験方法

本試験は二重盲検、プラセボ対照、単回用量漸増静脈内投与、並行群間比較試験であり、軽症の喘息患者 38 例を 4 用量群に割り付けて実施した。ベースライン時（Day -14）に、被

験者に対してヒスタミンチャレンジを実施し、アレルゲンチャレンジを実施して 2 時間後に FEV_1 を 15%以上低下させた。遅発反応はアレルゲンチャレンジから 10 時間後までモニタリングした。24 時間後、更にヒスタミンチャレンジを実施した。炎症マーカーを評価するため、1 時間後に喀痰誘発を実施した。2 週後に治験薬を投与した後、被験者を 27 時間入院させ、血液検体採取及び安全性評価のため 3 日間来院させた。

投与後 8 及び 29 日に、ベースライン時と同様に、各被験者にアレルゲンチャレンジ、ヒスタミンチャレンジ及び炎症マーカーの喀痰誘発評価を実施した。投与後 2、4、6、8、10 及び 12 週に、メポリズマブに対する抗体産生が認められるかどうかを判定し、血中メポリズマブ濃度を測定するため、採血を実施した。ヒスタミンチャレンジ及び安全性評価のため、被験者は 4 週毎に来院した。投与及びアレルゲンチャレンジの当日、炎症マーカーを測定するため、採血を実施した。投与 16 週後に追跡検査を実施した。2 つの低用量群に対するアレルゲンチャレンジ及びそれらの関連処置を省略するため、治験実施計画書を改訂した。

9. 診断及び主要な組入れ基準

軽症のアレルギー性喘息を有し、必要に応じて β_2 刺激薬で症状を管理している 18～45 歳の男性患者 38 例を組み入れた。被験者の FEV_1 の予測値は 70%超であり、これらの被験者はヒスタミンに対して気管支の過敏反応性を示し、PC20 値が 8 mg/mL 未満であった。2 つの高用量群の被験者は、気管支アレルゲンチャレンジ後に遅発反応を示した。

10. 治療及び投与

メポリズマブ（ロット番号：U96257）は凍結乾燥品として供給され、密封されたガラスバイアルに 55 mg 充填されていた。メポリズマブは注射用水で溶解し、生理食塩液のバッグに添加して適当な濃度に調製し、30 分かけて点滴静注した。

投与群	プラセボ	メポリズマブ	投与量／体重
1	n=2	n=4	0.05 mg/kg
2	n=3 (4)	n=5 (8)	0.50 mg/kg
3	n=4	n=8	2.50 mg/kg
4	n=4	n=8	10.0 mg/kg

括弧内の数値は予定症例数

11. 評価基準

安全性

バイタルサイン（立位／仰臥位時の収縮期及び拡張期血圧並びに脈拍、体温）、血液学的検査、生化学的検査、尿検査、12 誘導心電図（HR、PR、QRS、QTc）、肺機能（FEV_1、FVC、PEFR）検査の結果及び有害事象を記録した。

薬力学

薬力学は改訂により、第 3 群及び第 4 群のみで評価した。

主要評価基準：

アレルゲンチャレンジ：アレルゲンチャレンジ後の遅発反応時のベースライン（生理食塩液投与後）から低下した FEV_1 の最大低下率（%）（チャレンジ後 4～10 時間）

副次評価基準：

- アレルゲンチャレンジ：アレルゲンチャレンジ後の即時反応時（チャレンジ後 0～2 時間）のベースライン（生理食塩液投与後）から低下した FEV_1 の最大低下率（%）及びベースライン（生理食塩液投与後）から変化した FEV_1 の変化率（%）に対する AUC(4-10h)
- ヒスタミンチャレンジ：ヒスタミンチャレンジ後の PC20 値及びアレルゲンチャレンジ後の PC20 値の変化
- 喀痰：好酸球数（総細胞数中の割合）、ECP 及び IL-5（測定可能な場合）
- 血液検査：血中好酸球数、血清 ECP

薬物動態

投与前及び投与後 16 週間にわたり、メポリズマブの薬物動態解析のための血漿検体を採取した。血漿検体は、メポリズマブに関し、定量下限を 50.0 ng/mL に設定した電気化学発光免疫測定法（ECLIA）を用いて測定した。薬物動態パラメータ（Cmax、tmax、AUC、Vss、CL、t1/2）は、ノンコンパートメント法で推定した。

12. 統計手法

治験薬を投与した被験者は全員、臨床的安全性及び忍容性を評価した。臨床的モニタリング及び臨床検査データは確認のみとし、正式な解析は実施しなかった。

初期反応（0～2 時間）及び遅発反応（4～10 時間）時の最大の低下及びアレルゲンチャレンジ後のベースライン（生理食塩液投与後）から低下した FEV_1 の低下率（%）に対する AUC(4-10h)を群別、投与別及び日別に要約した。また、FEV_1 及び FEV_1 のベースライン（生理食塩液投与後）からの低下率（%）を群別、投与別及び日別に要約した。アレルゲンチャレンジ前及びチャレンジ後の Log_2PC20 及び PC20 値、並びに 2 倍の用量に増加して投与したときの変化量を群別、投与別及び日別に要約した。また、ヒスタミンチャレンジ後の Day -14、8、29、Week 8、12 及び 16 の Log_2PC20 及び PC20 値に関して群別及び投与別に要約した。

メポリズマブとプラセボ投与について、要約統計量及びグラフを用いて、2.5 mg/kg 及び 10 mg/kg の投与量で血液及び喀痰反応に関して記述的に比較した。喀痰パラメータは Day -13、9 及び 30 に評価した。血液パラメータは、アレルゲンチャレンジの実施前及び実施後に評価した。

13. 治験対象集団の結果

13.1. 被験者の内訳

18～46 歳（組入れ基準は 18～45 歳）の男性被験者 38 例を組み入れた。被験者は全員、各自の理想体重の 25%以内にあり、喘息であること以外は健康であった。被験者のスクリーニング FEV_1 値は、推定値の 71～111%であった。被験者は全員、皮膚プリックテストに対して陽性反応を示した。数名は、湿疹及び鼻炎等の喘息と関連するアレルギー性疾患と診断された。

無作為化され、治験薬が投与された被験者の内訳

群	年齢（歳）	身長（cm）	体重（kg）
第 1 群 n=6	29 ± 10.3 (18-45)	178 ± 6.0 (170-184)	80.3 ± 17.97 (63.5-105.5)
第 2 群 n=8	29 ± 8.1 (22-41)	180 ± 4.9 (171-184)	80.3 ± 12.94 (66.0-102.0)
第 3 群 n=12	29 ± 7.4 (19-46)	180 ± 4.7 (173-186)	74.8 ± 9.11 (57.0-87.0)
第 4 群 n=12	27 ± 3.8 (23-35)	181 ± 3.8 (173-189)	76.1 ± 10.32 (57.0-92.0)
合計 n=38	28 ± 6.9 (18-46)	180 ± 4.7 (170-189)	77.2 ± 11.73 (57.0-105.5)

平均値±SD（範囲）

14. 安全性の結果

14.1. 有害事象

本試験において、死亡、有害事象に起因する中止例及び重篤な有害事象は報告されなかった。投与 16 週後までに、試験中に発現した有害事象が 115 件報告された。同一被験者により報告された類似する有害事象の発現件数を合わせると、99 件であった。プラセボ群及びメポリズマブ群で最も多く報告された有害事象は呼吸器感染症であり、その大半は感冒であった。試験中に発現した有害事象の大半は軽度又は中等度であり、中等度の有害事象のうち 17 件はプラセボ投与後、27 件はメポリズマブ投与後に発現した。重度の有害事象のうち 2 件（情動不安定、一過性胸骨下胸痛）はプラセボ群の被験者で発現し、3 件はメポリズマブ群の被験者で発現した。これらのうち、被験者 321 は、2.5 mg/kg を投与約 10 週後にウイルス感染を発現して喘息が悪化し、完全に回復するまで 8 ヵ月間を要した。被験者 235（10 mg/kg）は、湿疹の増悪が 2 回認められたが、この増悪は投与前のベースライン評価時にみられた。3 例目の被験者 012（0.5 mg/kg）には歯周炎が認められた。これらの事象はいずれも、治験薬との因果関係が疑われる、又は治験薬との因果関係がある可能性があるものとして報告はされなかった。投与 11 週後に A 型肝炎を発現した被験者 434（10.0 mg/kg）では、いくつかの原因が考えられたが、被験者のパートナーが A 型肝炎を発現していたため、その発現は予期されたものであった。この被験者では入院治療は必要とせず、疾患の重症度及び罹病期間は一般的なものであった。

有害事象のまとめ（事象数及び件数）

有害事象	0.05 mg/kg	0.5 mg/kg	2.5 mg/kg	10 mg/kg	プラセボ
上気道感染	2	1	2 (3)	5	6 (7)
湿疹	1			1 (3)	
頭痛		2 (4)	1	2 (3)	5 (7)
咽頭炎		1	1	3	3 (4)
鼻炎		2	1	1	
インフルエンザ様症状		1		1	1
喘息		1 (2)	1 (2)		4
浮動性めまい					3
血清 GPT 増加					3
その他	3	8	6	9	18 (22)
有害事象数（発現件数）	6	16 (19)	12 (14)	22 (25)	43 (51)
発現例数（総被験者数）	4 (4)	5 (5)	7 (8)	8 (8)	13 (13)

14.2. 臨床検査値の評価

プラセボ群とメポリズマブ群の間で、一貫した傾向、変化及び差は認められなかった。いくつかの検査値は、臨床的に重要であると考えられる値として事前に設定した範囲から外れていたが、大半の投与群で認められており、いずれの結果も治験責任医師により、臨床的に重要又は治験薬との因果関係があるとは判断されなかった。メポリズマブに対する抗体の陽性力価は認められなかった。

前臨床試験の結果から、血中好酸球数は低下すると予測されていた。スクリーニング時及びプラセボ群において、1/4 超は基準値を上回っていたが、喘息患者集団で一般的にみられる所見であった。メポリズマブの投与後、好酸球数は基準値上限を下回った。高用量群において、被験者の約半数で好酸球数が基準値を下回っていた。

14.3. その他の安全性評価

バイタルサイン：

バイタルサインにおいて、プラセボ群とメポリズマブ群との間で一貫した傾向、変化及び差は認められず、有害事象として報告されたものはなかった。臨床的に重要となる可能性がある範囲の既定値に照らすと、すべての投与期間及び追跡調査期間において、血圧に関していくつかの異常が認められたが、脈拍数には認められなかった。いずれも、治験責任医師によって臨床的に重要ではないと判断された。

心電図：

試験期間中の心電図において、プラセボ群とメポリズマブ群の比較では、臨床的に重要な変化及び傾向はみられなかった。被験者 No.106（プラセボ）において、二段脈及び三段脈を含む不整脈が認められたが、心電図間隔のいずれも、臨床的に問題となる可能性があるレベルに達しておらず、スクリーニング時及び投与前にも異所性心室期外収縮が認められた。心臓病専門医は、それが既存の症状であることを確認した。臨床的に問題となる可能性があるレベルの設定値に達した数値の大半は、いくつかの時点で QRS 値及び PR 値がベースラ

インと比較して延長した被験者 No.103（プラセボ）の結果によるものであった。波形は正常範囲内にあり、臨床的に重要なベースラインからの変化はなかった。

15. ヘルスアウトカム、薬物動態、薬力学、薬理遺伝学　等

薬力学

アレルゲンチャレンジ：

第 3 群において、遅発反応（チャレンジから 4～10 時間後）における FEV_1 の平均最大低下率（%）は、メポリズマブ 2.5 mg/kg 及びプラセボ投与群で同程度であり、各投与群では平均して約 30～40%低下した。第 4 群のメポリズマブ 10 mg/kg 群とプラセボ群の比較では、ベースライン値に大きな差が認められた。プラセボ群において、ベースライン（生理食塩液投与後）からの平均最大低下率は 48%であったのに対し、メポリズマブ 10 mg/kg 群では 34%であった。この差は、Day 8 及び 29 で同程度であった。AUC(4-10h)値を用いても、同様な結果が得られた。

アレルゲンチャレンジ後の FEV1 の最大低下率（%）（4～10 時間後の遅発反応）

		プラセボ			メポリズマブ		
		Day -14	Day 8	Day 29	Day -14	Day 8	Day 29
2.5 mg/kg：プラセボ	N	4	3	4	8	8	7
	平均値	32.3	39.62	31.21	32.14	32.06	35.65
	標準偏差	17.31	21.02	24.08	11.11	16.62	13.26
10 mg/kg：プラセボ	N	4	4	4	8	8	8
	平均値	47.52	42.15	36.93	33.61	31.14	29.67
	標準偏差	5.51	8.84	10.48	11.94	11.76	7.34

ヒスタミンチャレンジ：

第 4 群におけるベースライン時（Day -14）の用量を 2 倍にしたときの変化量は、アレルゲンチャレンジ前とチャレンジ後で、メポリズマブ 10 mg/kg 投与群の被験者で-1.05、プラセボ投与群の被験者で-0.83 であり、チャレンジ後に被験者の大半で PC20 値は低下した。Day 8 に、用量を 2 倍にしたときの変化量はメポリズマブ群で-1.76 であった。被験者 5 例では、PC20 値が用量を 2 倍にしたときの変化量の 2 倍を上回って低下した。プラセボ群では用量を 2 倍にしたときの変化量は-0.10 であり、1 例はアレルゲンチャレンジ後の PC20 値が用量を 2 倍にしたときの変化量の 2 倍を上回って上昇した。第 29 日には、大半の被験者でアレルゲンチャレンジ後に PC20 値が低下した。用量を 2 倍にしたときの変化量はメポリズマブ群で-0.69、プラセボ群で-1.04 であった。このような傾向は、第 3 群でも同様にみられた。

投与後 16 週間にわたり、ヒスタミン PC20 値に変化の傾向は認められなかった。

喀痰中好酸球：

アレルゲンチャレンジ後の喀痰中好酸球数は変動が大きいものの、10 mg/kg を投与した全被験者で、Day 8 のプラセボ群と比べて Day 8 のチャレンジ後の喀痰中の好酸球の割合が低

下し、Day 29 のチャレンジ後も維持された。2.5 mg/kg 投与群では、チャレンジ後の喀痰中好酸球率が低下する傾向は小さかった。

喀痰中好酸球（%）の要約統計量

		プラセボ			メポリズマブ		
		Day -13	Day 9	Day 30	Day -13	Day 9	Day 30
2.5 mg/kg：プラセボ	N	3	3	3	7	6	7
	平均値	9.57	20.90	13.85	13.19	9.10	8.01
	標準偏差	3.92	21.27	9.33	11.13	7.43	8.32
10 mg/kg：プラセボ	N	4	4	4	7	6	6
	平均値	12.3	10.5	14.35	13.09	1.70	1.43
	標準偏差	15.76	8.15	11.45	9.98	2.08	1.42

血中好酸球：

メポリズマブ 10 mg/kg を投与したときの血中好酸球数の平均値は、ベースライン時（Day -14）の $0.3x10^9$/L から Day 8 の $0.09x10^9$/L に低下した。これは 70%低下したことに相当し、Day 29 でもチャレンジ前は低値（$0.06x10^9$/L）であった。プラセボ群において、チャレンジ前の平均値は、$0.5x10^9$/L（n=3）から Day 8 に $0.29x10^9$/L（n=4）に低下し、Day 29 には $0.36x10^9$/L まで上昇した。プラセボ群では、Day 9 及び Day 30 にチャレンジ後の血中好酸球数が一貫して上昇した。一方、メポリズマブ 10 mg/kg 群では、Day 9 及び Day 30 にチャレンジ後の血中好酸球数がわずかに低下した。第 3 群（2.5 mg/kg）において、ベースラインデータはばらつきがみられたものの、Day 8 及び Day 29 のメポリズマブ及びプラセボでみられた反応をベースラインと比較すると、第 4 群（10 mg/kg）と同様な傾向が認められた。ベースラインデータにばらつきがみられたため、メポリズマブ 2.5 mg/kg 及び 10 mg/kg のメポリズマブが IL-5 又は ECP に及ぼす影響を評価することが困難であった。

薬物動態

30 分間の単回静脈内持続投与後、メポリズマブは用量に比例した薬物動態を示した。消失半減期は約 19 日と長期間であり、用量に依存していなかった。血漿クリアランス及び定常状態の分布容積は、試験した用量範囲で比較的一定であった。

軽症の喘息を有する男性を対象にメポリズマブを単回静脈内投与したときのメポリズマブの薬物動態パラメータの平均値（標準偏差）

パラメータ（単位）	0.05 mg/kg n=4	0.5 mg/kg n=5	2.5 mg/kg n=8	10 mg/kg n=8
AUC(0-inf) (μg.d/mL)	15.5 (2.7)	168 (19)	846 (164) (n=7)	3345 (324)
Cmax (μg/mL)	1.03 (0.21)	10.6 (2.2)	51.4 (7.9) (n=6)	215 (28)
t1/2 (日)	19.7 (7.6)	20.0 (1.9)	19.3 (2.9)	19.0 (2.5)
CL (mL/h/kg)	0.137 (0.022)	0.125 (0.014)	0.129 (0.023)	0.126 (0.013)
Vss (mL/kg)	85.0 (19.8)	82.2 (14.5)	80.6 (7.8)	78.9 (11.0)

16. 結論

軽症の喘息患者で最大 10 mg/kg までのメポリズマブを単回投与したときの忍容性は良好であった。

0.05～10 mg/kg のメポリズマブを単回点滴静注したときのメポリズマブは用量に比例した薬物動態を示した。軽症の喘息を有する男性被験者集団において、消失半減期はすべての用量で約 19 日と長期間であった。

メポリズマブが、気管支アレルゲンチャレンジ後の初期及び遅発反応を減弱する明確なエビデンスは認められなかった。

ヒスタミン PC20 値の評価では、メポリズマブが気管支過敏反応性に影響を及ぼすことを示唆するエビデンスは認められなかった。

メポリズマブは、プラセボと比較して、2.5 mg/kg 及び 10 mg/kg で喀痰中好酸球数を低下させると考えられる。

メポリズマブ 10 mg/kg を投与したときの血中好酸球数はプラセボ投与群と比較して低下し、この傾向は 2.5 mg/kg 投与群でも認められた。アレルゲンチャレンジ後に血中好酸球数の増加が抑制されることも確認された。

メポリズマブが喀痰中好中球、マクロファージ、リンパ球、IL-5 及び血清 IL-5 に及ぼす影響は認められなかった。

メポリズマブに対する抗体は検出されなかった。

17. 報告書の日付

[redacted]年[redacted]月

SB-240563/035試験

SB-240563/035 試験

1. 治験の標題

A double blind, placebo controlled, dose rising study to assess safety and pharmacokinetics of SB-240563 in male patients with mild asthma

2. 報告書番号

2014N217931_00

3. 治験責任医師及び実施医療機関

Dr. [redacted], [redacted], UK.

4. 公表文献

本報告書作成時点では該当なし。

5. 治験期間

1997 年 7 月 21 日～1998 年 1 月 8 日

6. 開発のフェーズ

第 I 相

7. 目的

- 軽症の喘息患者に SB-240563 を単回静脈内投与し、SB-240563 の安全性及び忍容性を評価した。
- 軽症の喘息患者に SB-240563 を単回静脈内投与し、予備的薬物動態データを取得した。
- SB-240563 を単回静脈内投与し、SB-240563 に対する抗体が産生されるかどうかを評価した。

8. 治験方法

本試験は二重盲検、プラセボ対照、単回静脈内投与、用量漸増、並行群間比較試験であり、軽症の喘息患者 6 例をそれぞれ 3 つの群に割付けて実施した。各群において、患者を実薬又はプラセボに 2：1 の割合で無作為に割り付けた。投与前の 21 日以内に、スクリーニング検査を実施した。

治験薬を静脈内投与後、安全性評価及び採血のため、被験者を 24 時間入院させた。被験者は、採血ため 2 日間再来院し、採血及び安全性検査のため 5 日目に再来院した。投与後 8、15 及び 29 日に、被験者は、有害事象の評価、バイタルサイン、肺機能検査、臨床検査のため再来院し、SB-240563 に対する抗体が産生されたかどうかを判定した。また、血漿中 SB-

240563 濃度を測定するため、及び末梢血中好酸球数を評価するため採血を実施した。投与後 8、15 及び 29 日に心電図測定を実施した。投与 6、8、10、12 及び 16 週後に、SB-240563 に対する抗体産生が認められるかどうかの判定（投与後 6、8、10 及び 16 週のみ）、血漿中 SB-240563 濃度測定、及び末梢血中好酸球数をモニタリングのために血液検体を採取した。被験者は、投与後 8 及び 12 週に安全性検査、16 週目に追跡検査を受けた。

9. 診断及び主要な組入れ基準

軽症のアレルギー性喘息を有する以外、健康な 18～45 歳の男性患者を組み入れた。これらの患者の喘息症状は、必要に応じて投与する β_2 刺激薬と 800 μg/日以下の吸入コルチコステロイドを併用、又は併用せずに治療した。スクリーニングにおける各被験者の FEV_1 は、予測値の 64%を上回っていた。

10. 治療及び投与

SB-240563 は凍結乾燥剤として供給され、密封されたガラスバイアルに原薬が 55 mg 充填されていた。凍結乾燥粉末は生理食塩水で溶解し、溶解した SB-240563 を生理食塩水のバッグに添加して適切な濃度に調製し、30 分かけて静脈内に持続投与した。先行する投与群の患者において、投与後 5 日間の安全性データを評価した時点で実薬投与を開始した。

プラセボ	実薬	実薬の用量
n=2	n=4	0.50 mg/kg body weight
n=2	n=4	2.50 mg/kg body weight
n=2	n=4	10 mg/kg body weight

11. 評価基準

安全性

バイタルサイン（立位／仰臥位時の収縮期及び拡張期血圧と脈拍、体温）、血液学的検査、生化学検査、尿検査、12 誘導心電図（HR、PR、QRS、QTc を含む）、肺機能（FEV_1、FVC、PEFR）及び有害事象。

薬力学

FEV_1 及び末梢血好酸球数データを、試験期間中の様々な時点で取得した。血漿中の SB-240563 濃度と各薬力学パラメータとの間で可能性のある関連性を、図表を用いて検証した。また、好酸球数（ベースライン値との割合（%）で示す）と血漿中 SB-240563 濃度との間の薬物動態学的／薬力学的（PK/PD）関連性の特徴を、NONMEM を用いた反応の産生抑制速度（又は合成抑制速度定数）を有する間接効果モデルによって明らかにした。反応は、ベースライン時の好酸球数の割合（%）で定義した。PK/PD モデルは、Imax（最大合成抑制率）、IC50（50%の抑制率が得られたときの濃度）、ksyn（合成速度又は産生速度定数）、及び kdeg（反応消失の分解速度定数）でパラメータ化した。ksyn 及びランダム残差誤差の個体間変動は、一定の変動係数 constant coefficient of variation を示し、誤差モデルで最も良く説明することができた。

薬物動態

SB-240563 濃度解析に供する血漿検体は、投与前及び投与後 16 週の間に採取した。血漿検体は、SB-240563 に関し、定量下限を 50.0 ng/mL に設定した電気化学発光免疫測定法（ECLIA）を用いて測定した。薬物動態パラメータ（Cmax、AUC、Vss、CL、終末相の t1/2）は、ノンコンパートメント法で推定した。

12. 治験対象集団の結果

12.1. 被験者の内訳及び主な人口統計学的データ

軽症の喘息と診断され、β2 刺激薬と吸入コルチコステロイドを併用又は非併用の 18～45 歳（実際の範囲：18～43 歳）の男性被験者 18 例を組み入れた。被験者は全員が白人であり、各自の理想体重の 25%以内であり、喘息であることを除き、健康状態は良好であった。

人口統計学的特性	平均±SD（n=18）
年齢（歳）	30 ± 7.3
体重（kg）	77.6 ± 12.01
身長（cm）	178 ± 5.4

13. 安全性の結果

13.1. 有害事象

本試験において、死亡、重篤な有害事象及び試験の中止は報告されなかった。

試験期間中に発現した有害事象は計 41 件報告され、投与群間でばらついていた。メポリズマブ（各群 4 例）10 mg/kg の投与後に 7 件、2.5 mg/kg の投与後に 7 件、0.5 mg/kg の投与後に 11 件、プラセボ（6 例）の投与後に 14 件の有害事象が報告された。すべての投与群で発現頻度の高かった呼吸器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り、12 件報告された。被験者 014（プラセボ投与）では、9 週目に喘息の増悪が認められた。被験者 5 例に頭痛が発現し、このうち 2 例はプラセボの投与後、2 例は 0.5 mg/kg の実薬投与後、1 例は 10 mg/kg の実薬投与後に発現した。

治験薬との因果関係の可能性がある、又は治験薬との因果関係が疑われるとして報告された有害事象は認められなかった。有害事象のほとんどは軽度であり、重度のものはみられなかった。中等度の有害事象のうち 6 件はプラセボの投与後に発現した。メポリズマブ群において中等度の有害事象は、0.5 mg/kg の投与 20 日後に頭痛が発現し、14 時間後に消失（被験者 013）、2.5 mg/kg の投与 5 週後に発現した背部痛（被験者 023）及び 2.5 mg/kg の投与 8 週と 1 日後に発現した咽頭炎（被験者 021）がみられ、また、被験者 028（10 mg/kg）では腕及び背部の小領域に発疹が認められ、投与後 15 週に発現し試験終了まで持続した。被験者 012 及び被験者 024 で報告された投与前のビリルビン血症も、030（プラセボ）（2.5 mg/kg）でみられた糖尿及び投与後 17 日に初めて被験者 019（プラセボ）で報告された鼻炎と同様、試験終了まで持続した。

13.2. 臨床検査値の評価

いくつかの血液学的検査値及び生化学検査結果は基準値から逸脱していたが、すべての投与群及び追跡調査時にみられた。臨床的に問題となる可能性があるとして最も高頻度にみられたパラメータは総ビリルビンであった。被験者 012、被験者 024 及び被験者 031 は、ベースライン時及び評価時の多くで高値を示し、被験者 013 はスクリーニング時にビリルビン値が 35 µmol/L まで上昇した。被験者 015（0.5 mg/kg）は、ベースライン時及び多くの時点でビリルビン値が上昇し、被験者 019（2.5 mg/kg）はすべての時点でクレアチニン値が上昇し、被験者 032（プラセボ）では、試験前、投与前、及び大半の来院時にクレアチニン値及びビリルビン値が上昇したが、これら 3 例の値は基準値を下回っていた。その他にフラグが出た結果は、被験者 014 において、29 日目に AST（基準値：5～43 IU/L）が 110 IU/L まで上昇し、被験者 030 において、15 日目にグルコース（基準値：3.8～6.5 mmol/L）が 3.19 mmol/L に低下したことであった。これらの結果はすべて、治験薬による影響ではないと考えられた。被験者 012 及び被験者 024 のビリルビン血症、被験者 014 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）上昇と、血尿、アルブミン尿、糖尿及びケトーシスの発現は、治験責任医師により有害事象と判断された。

スクリーニング時、ベースライン時及びプラセボ投与後に得られた好酸球数の 25%超は基準値（0.04～0.5×10^9/L）の上限を上回り、フラグが示された。SB-240563 は、その薬理学的観点から、予測したように末梢血中好酸球数を減少させた。

13.3. その他の安全性評価

バイタルサイン：

有害事象として報告されたバイタルサインの異常はみられなかった。バイタルサインの値のいくつかは、基準値を逸脱したためフラグが出たが、すべての投与群及び事後検査時に認められた。心拍数については、基準値の逸脱はみられず、基準値外の拡張期及び収縮期血圧はランダムに発現していた。いずれの投与群においても、バイタルサイン値に一定の傾向及び変化は認められなかった。

心電図：

12 誘導心電図は、大半の来院時及び投与日に計画通りに測定され、その値は正常と判断された。HR、PR、QRS 又は QTc 間隔はいずれも、設定基準値内であった。臨床的に意義のある変化及び傾向はみられなかった。

肺機能検査データ：

各来院時に FEV_1、FVC 及び PEFR を測定した結果、喘息被験者の集団での結果として予測されたとおり、推定値を下回ることが多かった。全被験者の FEV_1 は、予測値の 47～119%であった。本試験では、肺機能における臨床的に意義のある変化及び傾向はみられなかった。

併用薬：

試験期間中に 15 例が投与後に発現した有害事象のために併用薬を服用した。その内訳はプラセボ投与の 6 例中 5 例、メポリズマブの各投与群（4 例/群）の 10 mg/kg 投与の 3 例、2.5 mg/kg 投与の 4 例、0.5 mg/kg 投与の 3 例であった。8 例の被験者は軽度の痛みの治療のためにパラセタモールを服用し、4 例（2 例は実薬群、2 例はプラセボ群）は抗生物質を服用した。被験者 014（プラセボ群）は喘鳴の治療のため、経口プレドニゾロン（30 mg）を 1 回服用し、被験者 023 は背部痛治療のため、ブルフェンを服用した。

14. ヘルスアウトカム、薬物動態、薬力学、薬理遺伝学　等

薬力学

FEV1 のベースラインからの変化率を検討したところ、各患者の血中濃度－時間プロファイルと比較して、血中濃度と効果との間に明確な関連性は認められなかったため、FEV1 データを用いた正式な PK/PD 解析は実施しなかった。

SB-240563 を投与した患者の多くは、末梢血中好酸球数がベースライン時と比較して持続的かつ用量依存的に減少した。細胞数の抑制期間は、用量の増加に伴い延長した。また、血漿中 SB-240563 濃度と好酸球数－時間プロファイルとの間に時間の遅延がみられた。ベースライン時の好酸球数（%）と SB-240563 の血漿中濃度との間の関連性は、合成（産生）抑制速度定数を有する間接的な薬理反応モデルで十分に説明できた。最終的な PK/PD モデルによる母集団 PD パラメータ値を以下に示した。

	母集団平均値（% CV）
Imax	0.854 (3.6)
IC50 (μg/mL)	0.446 (23.3)
ksyn (%day^{-1})	130 (20.5)
kdeg (day^{-1})	1.18 (17.1)
ランダム残差変動（% C.V.）	35.6 (8.7)

%CV：パラメータ推定値の変動率（%）で表す精度

SB-240563 投与後の好酸球数の推定最大減少率は 85.4%であった。ベースライン時の好酸球数との割合（%）が最大値の半分となる SB-240563 濃度（IC50）は約 0.45 μg/mL であった。ksyn の個体間変動率は 35.1%であった。

薬物動態

30 分間の静脈内持続投与後、SB-240563 は、ほぼ用量に比例した薬物動態を示し、終末相の t1/2 は約 21 日と長期間であった。

軽症の喘息を有する男性を対象に SB-240563 を 30 分間単回持続静脈内投与したときの SB-240563 の薬物動態パラメータ平均値（標準偏差）

パラメータ	用量範囲（mg/kg）		
	0.5	2.5	10
AUC(0-inf) (μg.day/mL)	207 (34)	1327 (247)	4361 (168)
Cmax (μg/mL)	12.1 (2.4)	79.0 (4.3)	278 (29)

CL (mL/h/kg)	0.103 (0.017)	0.081 (0.015)	0.096 (0.004)
Vss (mL/kg)	68.4 (2.5)	55.4 (5.2)	59.3 (3.7)
t1/2 (日)	20.9 (4.0)	21.7 (2.8)	20.9 (2.6)

15. 結論

SB-240563 は、0.5、2.5 及び 10 mg/kg の用量を、軽症の喘息患者に投与したとき、高い忍容性を示した。

SB-240563 に対する抗体は認められなかった。

SB-240563 は、軽症の喘息患者に単回静脈内持続投与したとき、ほぼ用量に比例した薬物動態を示した。本集団において、終末相の t1/2 は 21 日と長期間であった。

SB-240563 の血漿中濃度が上昇すると、好酸球数がベースラインと比較して減少するまでの時間間隔は延長した。母集団解析法を用いると、SB-240563 濃度と好酸球数のベースラインに対する変化との関連性は、間接的な薬理反応モデルで十分に説明でき、好酸球数の推定最大抑制率は約 85%であった。

16. 報告書の日付

[redacted]年[redacted]月

SB-240563/017試験

SB-240563/017 試験

1. 治験の標題

A double-blind, placebo controlled, parallel group study to assess tolerability and pharmacokinetics of three 250 mg subcutaneous doses of SB-240563 in male and female patients with asthma

2. 報告書番号

2014N217932_00

3. 治験責任医師及び実施医療機関

Dr [redacted], [redacted], UK.

4. 公表文献

2001 年 2 月時点で公表文献なし

5. 治験期間

最初の被験者は 1999 年 5 月 10 日にスクリーニング検査を受け、最終の事後検査を 2000 年 1 月 11 日に実施した。

6. 開発のフェーズ

第 II 相

7. 目的

主要目的

1. 軽症の喘息患者にメポリズマブ（遺伝子組み換え）（以下、メポリズマブ）を 3 回皮下投与し、メポリズマブの忍容性を評価した。

副次目的

1. 軽症の喘息患者にメポリズマブを単回及び反復皮下投与し、予備的薬物動態データを取得した。
2. メポリズマブを（最大 3 回）皮下投与し、メポリズマブに対する抗体が産生されるかどうかを評価した。
3. メポリズマブを単回及び反復皮下投与し、末梢血中好酸球数を評価した。

8. 治験方法

本試験は二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であり、被験者 8 例をメポリズマブ投与群、8 例をプラセボ投与群に割り付けた。メポリズマブを 8 週間にわたって 3 回皮下投与し、最終投与後 16 週間にわたり被験者をモニタリングした。

9. 診断及び主要な組入れ基準

軽症又は中等症の喘息を有する以外は健康な 18～50 歳の男性及び女性患者 16 例を登録し、メポリズマブ群又はプラセボ群に無作為に割り付けた。被験者の喘息は、必要に応じて投与する β_2 刺激薬に 1000 μg/日以下の吸入コルチコステロイドを併用、又は併用せずにコントロールした。

10. 治療及び投与

投与計画：各被験者は、メポリズマブ 250 mg の皮下投与を 3 回受けた。最初の 2 回は 6 週間の間隔をあけて実施し、2 回目と 3 回目は 2 週間の間隔をあけて実施した。各投与は、前外側腹壁 2 ヵ所に行った。

11. 評価基準

安全性

安全性評価基準は、以下のとおりとした。

- バイタルサイン（立位／仰臥位時の収縮期及び拡張期血圧、並びに脈拍数）
- 心電図（PR、QRS、QT、QTc）及び心拍数
- 肺機能（FEV_1、FVC、PEFR）
- 血液学的検査、生化学検査、尿検査
- 有害事象
- 注射部位の反応
- 抗メポリズマブ抗体

薬力学

メポリズマブの血中濃度用の採血の各時点において、好酸球数を測定した。また、好酸球数は、2 回目の投与 8 及び 24 時間後、4 及び 8 日後と事後検査時に測定した。

薬物動態

薬物動態学的評価に供する血液検体（3 mL）を、各投与前と、初回投与後 6 週間及び 3 回目の投与後 12 週（初回投与後 20 週）まで経時的に採取した。また、一部の被験者では、2 回目の投与後約 1 週に採血した。薬物動態パラメータ（AUC、Cmax、tmax、t1/2）は、初回投与後及び 3 回目の投与後に得られた濃度-時間データをノンコンパートメント法で解析して推定した。本剤を皮下投与したときのバイオアベイラビリティを推定するため、本試験に

おいて初回投与後に得られた平均曝露量データ［AUC(0-inf)］と、240563/001 試験において得られたメポリズマブの静脈内投与後に得られたデータを合わせて検討した。

12. 治験対象集団の結果

12.1. 被験者の内訳

軽症の喘息と診断され、β_2 刺激薬に吸入コルチコステロイドの併用あり又は併用なしでコントロールしている 18～50 歳（実際の範囲：19～50 歳）の男性 10 例及び女性 6 例を被験者として組み入れた。スクリーニング時、被験者の FEV_1 値は 2.49～5.34 L であった。FEV_1 の予測値（%）の範囲は 73～119%であった。

投与群	パラメータ	年齢（歳）	体重（kg）	身長（cm）
メポリズマブ（n=8）	平均値	35	76.4	174
	標準偏差	12.5	11.72	8.9
	範囲	21 - 50	54.4 - 86.4	160 - 189
プラセボ（n=8）	平均値	29	73.8	171
	標準偏差	7.5	15.69	6.7
	範囲	19 - 39	53.3 - 99.7	160 - 179
全体（n=16）	平均値	32	75.1	173
	標準偏差	10.4	13.44	7.8
	範囲	19 - 50	53.3 - 99.7	160 - 189

13. 安全性の結果

13.1. 有害事象

本試験において、死亡及び重篤な有害事象は報告されなかった。被験者 4 例は試験を中止又は追跡不能となったが、有害事象による中止はみられなかった。計 44 件の有害事象が発現し、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。有害事象プロファイルは、メポリズマブ投与群及びプラセボ投与群で同様であり、多く発現した事象は頭痛、過敏症、腹痛及び咽頭炎であった。治験薬との因果関係がたぶんある又は治験薬との因果関係が疑われる有害事象はみられなかった。有害事象の大半は軽度であり、重度の有害事象は、プラセボの最終投与後 14 週に被験者 015 で発現した片頭痛のみであった。

投与後に注射部位の経過観察を行ったが、臨床的に意義のある紅斑及び局所刺激はみられなかった。紅斑は 5 段階で評価し、0 は紅斑なし、1 は軽度の紅斑、2 は明確に確認できる紅斑、3 は中等度～重度の紅斑、4 は重度の紅斑と定義した。スコアが 2 を上回る部位は認められなかった。投与部位の約 15%は投与後 10 分に肉眼で確認できる程度に軽微に発赤し、投与 2 時間後では発赤はほとんど認められなかった。発現率はメポリズマブ投与時及びプラセボ投与時で同程度であった。投与後 24 時間では、紅斑はまったくみられなかった。紅斑がみられた部位は、ほぼ軽微と判断された。

13.2.　臨床検査値の評価

臨床的に問題となる臨床検査値は認められなかった。いくつかの血液学的検査値及び生化学検査値が基準値の上限、下限から外れていたが、これらはいくつかの時点において両投与群でみられ、何らかの傾向及び治験薬との関連性はみられなかった。臨床的に問題となる可能性があると判断され、基準値の逸脱としてフラグが立てられたのは、6 ポイントのみであった。大半は投与前又は経過観察時にみられ、いずれも臨床的に問題となることはなく、臨床症状との関連もなかった。

13.3.　その他の安全性評価

バイタルサイン及び心電図：

心電図測定の結果、すべての波形は正常であった。バイタルサインは、各来院時と投与 1、2 及び 8 時間後に記録した。不規則な心電図間隔又はバイタルサイン値は、基準値から外れた場合に、臨床的に問題となる可能性があるとしてフラグを立てたが、いずれも治験責任医師によって臨床的に重要ではないと判断され、有害事象とは判断されなかった。フラグが立てられた値の大半は拡張期血圧値であった。いずれの値もベースライン値と比べて 20 mmHg 超低下した。その大半は、被験者が安静にしていた投与日に報告されており、これが血圧が低値を示した原因と考えられた。試験期間中に、臨床的に意義のある変化、群間差及び傾向はみられなかった。

14. ヘルスアウトカム、薬物動態、薬力学、薬理遺伝学　等

薬力学

メポリズマブの投与後、末梢血中好酸球数がベースライン時と比較して持続的に減少した。反応が最大となる時点で、メポリズマブを投与した患者の平均好酸球数は、投与後にベースライン値の約 30%まで減少した（すなわち、ベースラインから 70%減少した）。

薬物動態

メポリズマブを腹部に皮下投与時と、240563/001 試験の別の患者群での静脈内投与時を比較すると、メポリズマブのバイオアベイラビリティは約 50%であった。初回投与後及び 3 回目の投与後に得られたメポリズマブの薬物動態パラメータの平均値を以下に要約した。

SB240563 250 mg を単回及び反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ（単位）	初回投与	3 回目投与
AUC(0-inf) (µg.d/mL)	560 (197)	924 (189)
Cmax (µg/mL)	17.7 (7.1)	32.2 (7.8)
tmax (日)	4.50 (3.00-7.02)	8.01 (2.02-13.96)
t1/2 (日)	20.5 (5.3)	16.2 (2.1)

平均（SD）
tmax は中央値（範囲）を示す

15. 結論

- メポリズマブの皮下投与時の忍容性は高く、メポリズマブ投与群とプラセボ投与群との間に明らかな群間差は認められなかった。いずれの投与群においても、投与部位に臨床的に意義のある紅斑は認められなかった。
- メポリズマブの皮下投与後、薬剤濃度は上昇したが、過去の試験で同用量を静脈内投与したときの濃度より低値であった。
- 初回投与後と比較して 3 回目の投与後に蓄積が認められた。
- 皮下投与したときの半減期は、静脈内投与したときに認められた半減期と同程度であった（約 20 日）。
- メポリズマブに対する抗体は検出されなかった。
- メポリズマブ皮下投与は、プラセボ投与と比較して血中の好酸球数の減少が認められた。

16. 報告書の日付

[redacted]年[redacted]月

MEA115705試験

MEA115705 試験

1. 治験の標題

A single blind, placebo controlled, parallel group, single ascending intravenous dose study to assess safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of SB-240563 (mepolizumab) in healthy Japanese male subjects.

2. 報告書番号

2012N138442_01

3. 治験責任医師

[redacted], MD (until 20 Oct. 2011); [redacted], MD (from 21 Oct. 2011)

4. 実施医療機関

GSK Medicines Research Unit

5. 公表文献

本報告書作成時点で公表文献なし

6. 治験期間

2011 年 8 月 9 日～2012 年 4 月 27 日

7. 開発のフェーズ

第 I 相

8. 目的

主要目的

- 日本人健康男性被験者にメポリズマブ（遺伝子組み換え）（以下、メポリズマブ）10、75、250 及び 750 mg を静脈内に単回、漸増投与したときのメポリズマブの薬物動態を評価
- 日本人健康男性被験者にメポリズマブを静脈内に単回、漸増投与したときの安全性及び忍容性を評価

副次目的

- 日本人健康男性被験者にメポリズマブを静脈内に単回、漸増投与したときの血中好酸球数への影響を評価
- 日本人健康男性被験者にメポリズマブを静脈内に単回、漸増投与したときの遊離型及び総 IL-5（測定可能な場合）への影響を評価

- 日本人健康男性被験者にメポリズマブを静脈内に単回、漸増投与したときの免疫原性を評価

9. 治験方法

本試験は、日本人健康男性被験者に対する単盲検、プラセボ対照、平行群間、用量漸増、単回投与試験であった。

リクルートメント／スクリーニングは、計画された治験薬投与の 30 日以内に行った。

本試験は、コホート 1～4 の 4 つのグループで構成した（各コホート 8 例）。Day 85 の来院は、コホート 1 及び 2 の最終来院であり、コホート 3 の Day 121 及びコホート 4 の Day 121 及び Day 151 では、好酸球数を指標とした濃度－反応曲線の推移を検討するために追加来院をした。

各コホートでの投与について、以下に示す。

コホート	N	パート 1	パート 2	パート 3	パート 4
1	6	10 mg iv			
	2	プラセボ iv			
2	6		75 mg iv		
	2		プラセボ iv		
3	6			250 mg iv	
	2			プラセボ iv	
4	6				750 mg iv
	2				プラセボ iv

10. 診断及び主要な組入れ基準

体重 45 kg 以上及び BMI が 18.5～29.0 kg/m^2 の 20～55 歳の日本人健康男性被験者。

11. 治療及び投与

治験薬を以下に示す。

投与	治験薬	用量／経路	頻度／期間	ロット番号
コホート 1、メポリズマブ	メポリズマブ（250 mg/バイアル）	10 mg／静脈内	単回	101253703
コホート 2、メポリズマブ		75 mg／静脈内		
コホート 3、メポリズマブ		250 mg／静脈内		
コホート 4、メポリズマブ		750 mg／静脈内		
コホート 1～4、プラセボ	生理食塩液	静脈内	単回	該当せず

12. 評価基準

主要評価項目

- メポリズマブの最高血漿中濃度（Cmax）、投与後 0 時間から無限時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積［AUC(0-inf)］、投与後 0 時間から最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積［AUC(0-t)］、AUC(0-week4)、Cmax 到達時間（tmax）、血漿中濃度最終検出時間（tlast）、消失半減期（t1/2）、見かけの消失速度定数（λz）、定常状態における分布容積（Vss）及びクリアランス（CL）

- バイタルサイン、心電図（ECG）、臨床検査及び有害事象（AE）を含む安全性及び忍容性評価項目

副次評価項目

- 血中好酸球のベースラインからの変化量（絶対数）
- 血清中の遊離型及び総 IL-5 濃度（測定可能な場合）
- メポリズマブ投与後の抗メポリズマブ抗体の発現

13. 統計手法

実施可能性に基づき、解析可能な症例数として 32 例を組み入れた。PK パラメータが低値であった場合のばらつきを考慮して、各コホートに 8 例（メポリズマブ：6 例及びプラセボ：2 例）ずつ割り当てた。

被験者が治験参加を早期に中止した場合は、被験者を追加して代わりの被験者として組み入れ、治験責任医師と協議し、治験依頼者により同じ投与のコホートに割り当てることとした。

サンプルサイズの感度は統計的な仮説は検定されなかったため、本試験では評価しなかった。

中間解析

開発計画後に最大限にデータを活用するため、すべての投与群ですべての被験者が Day 57 の来院を完了したときに中間解析を実施した。なお、ほとんどの被験者は Day 85 の来院を完了していた。安全性及び PK データに関して中間解析を実施した。

最終解析

安全性：

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA バージョン 15.0）を用いてコード化され、器官別大分類及び基本語にしたがって分類した。

臨床検査値データの要約統計量は、投与群ごとに算出され、時系列に一覧表に示した。基準値から逸脱したデータは、一覧表にした。

バイタルサインの要約統計量は、投与群ごとに算出され、時系列に一覧表に示した。ベースラインからの変化量についても要約した。

投与群ごとの 12 誘導心電図の異常値を一覧表に示した。ECG パラメータ［HR、PR、QRS、QT 及び QTc(F)］を要約し、一覧表に示した。更に、QTc(F)のベースラインからの変化量についても要約し、一覧表に示した。

薬物動態：

血漿中メポリズマブ濃度は、図及び一覧表で示し、記述的に要約した。血漿中メポリズマブの濃度－時間データをノンコンパートメント法（WinNonlin Ver.4.1）により解析した。推定値は、試験期間中に記録された実際の採取時間を元に算出した。

血漿中濃度－時間データから、PK パラメータ［最高血漿中濃度（Cmax）、最高血漿中濃度到達時間（tmax）、血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC(0-t)、AUC(0-week4)、AUC(0-week12)及び AUC(0-inf)）、終末相の半減期（t1/2）、λz、tlast、定常状態の分布容積（Vss）及びクリアランス（CL）］を算出し、要約した。パワーモデルを用いて AUC(0-inf)及び Cmax について用量比例性の探索的評価を行った。用量に対する AUC(0-inf)及び Cmax の散布図を作成した。

メポリズマブを 30 分間持続注入したときの個々の血漿中メポリズマブの薬物動態パラメータを算出した。得られた PK パラメータについて一覧表を作成し、記述的に要約した。

薬力学：

血中好酸球数を図又は一覧表で示し、投与群ごとに記述的に要約した。血中好酸球数のベースラインからの変化量を要約した。

抗メポリズマブの結合及び中和抗体の発現をコホートごとに要約した。

遊離型及び総血清 IL-5 の解析は Clinical Immunology, Biopharm R&D で実施した。遊離型及び総血清 IL-5 データを図又は一覧表で示し、投与群ごとに要約した。遊離型及び血清 IL-5 のベースラインからの変化量を要約した。

以下のような総 IL-5、遊離型 IL-5 及び血中好酸球のさらなる解析が実施された。

- 総 IL-5 及び遊離型 IL-5 の定量下限（LLQ）データについて、LLQ の 1/2 で置換した。データを要約し、一覧に記述した。
- 総 IL-5 及び血中好酸球のベースラインからの変化量の比を算出し、要約した。
- 総 IL-5、遊離型 IL-5 及び血中好酸球について図示した。

14. 治験対象集団の結果

14.1.　人口統計学的及び他の基準値の特性

十分な症例数がスクリーニングされ、35 例が無作為化され、32 例が評価可能であった。

症例数	合計
計画した例数、N	32
組み入れ例数、N	35
解析例数、n (%)	35 (100)

症例数	メポリズマブ				プラセボ
	10 mg	75 mg	250 mg	750 mg	
計画例数、N	6	6	6	6	8
割付例数、N	6	6	7	7	9
全被験者（安全性）集団、n (%)	6 (100)	6 (100)	7 (100)	7 (100)	9 (100)
PK 集団、n (%)	6 (100)	6 (100)	7 (100)	7 (100)	-
PD 集団、n (%)	6 (100)	6 (100)	7 (100)	7 (100)	9 (100)
試験完了例数、n (%)	6 (100)	6 (100)	6 (86)	7 (100)	8 (89)
中止例数（理由）、n (%)	0	0	1 (14)	0	1 (11)
同意撤回	0	0	1 (14)	0	1 (11)

	メポリズマブ				プラセボ
	10 mg	75 mg	250 mg	750 mg	
年齢（歳）、平均（SD）	27.0 (3.79)	24.5 (2.43)	33.7 (5.56)	25.4 (3.87)	33.3 (4.58)
性別、n (%)					
男性	6 (100)	6 (100)	7 (100)	7 (100)	9 (100)
BMI (kg/m2)、平均（SD）	23.42 (1.845)	20.63 (0.920)	23.07 (3.720)	20.87 (1.914)	21.26 (1.452)
身長 (cm)、平均（SD）	172.8 (4.36)	171.2 (3.71)	174.9 (5.64)	173.0 (6.98)	171.9 (5.09)
体重 (kg)、平均（SD）	69.92 (5.297)	60.55 (4.587)	70.33 (10.100)	62.39 (5.186)	62.89 (5.583)
民族、n (%)					
非ヒスパニック又はラテン	6 (100)	6 (100)	7 (100)	7 (100)	9 (100)
人種、n (%)					
日本人	6 (100)	6 (100)	7 (100)	7 (100)	9 (100)

15. 安全性の結果

15.1. 有害事象

試験期間中に 35 例中 20 例から 41 件の有害事象が報告された。最も多く発現した有害事象は、頭痛及び上気道感染であった。有害事象の大半は軽度であった。

基本語	メポリズマブ				プラセボ (N=9)
	10 mg (N=6)	75 mg (N=6)	250 mg (N=7)	750 mg (N=7)	
有害事象	3 (50)	3 (50)	3 (43)	5 (71)	6 (67)
上気道感染	1 (17)	1 (17)	1 (14)	2 (29)	0
ウイルス性上気道感染	1 (17)	1 (17)	0	0	1 (11)
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	1 (11)
ウイルス感染	1 (17)	0	0	0	0
頭痛	0	1 (17)	1 (14)	2 (29)	2 (22)
傾眠	0	0	0	1 (14)	0
齲歯	0	0	0	0	1 (11)
下痢	0	0	0	0	1 (11)
消化不良	0	1 (17)	0	0	0
食中毒	0	0	0	1 (14)	0
歯痛	0	0	1 (14)	0	0
嘔吐	0	0	0	0	1 (11)
皮膚炎	0	0	1 (14)	1 (14)	0
接触性皮膚炎	0	0	1 (14)	0	1 (11)
皮膚乾燥	0	1 (17)	0	0	0
そう痒症	1 (17)	0	0	0	0
熱傷	2 (33)	0	0	0	1 (11)
第 2 度熱傷	0	0	0	1 (14)	0
裂傷	1 (17)	0	0	0	0
背部痛	0	0	0	1 (14)	1 (11)
四肢痛	0	0	1 (14)	0	0
口腔咽頭痛	0	1 (17)	0	0	0
鼻漏	0	0	1 (14)	0	0
ラクトース不耐性	0	0	0	0	1 (11)
血腫	0	0	0	0	1 (11)

n (%)

治験薬と関連性があると治験責任医師により判断された有害事象を以下に示す。

基本語	メポリズマブ				プラセボ
	10 mg	75 mg	250 mg	750 mg	
	N=6	N=6	N=7	N=7	N=9
有害事象発現例数	3 (50)	2 (33)	2 (29)	3 (43)	3 (33)
頭痛	0	1 (17)	1 (14)	2 (29)	2 (22)
傾眠	0	0	0	1 (14)	0
上気道感染	1 (17)	0	0	1 (14)	0
ウイルス性上気道感染	1 (17)	0	0	0	1 (11)
ウイルス感染	1 (17)	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	1 (17)	0	0	0
鼻漏	0	0	1 (14)	0	0
嘔吐	0	0	0	0	1 (11)
背部痛	0	0	0	0	1 (11)

n (%)

試験期間中、非致死的又は致死的な重篤な有害事象は、報告されなかった。治験薬及び／又は試験の早期中止に至る有害事象を発現した症例はなかった。

臨床検査値で有害事象として評価された症例はなかった。有害事象として記録されたバイタルサインの異常値はなかった。有害事象として記録された心電図の異常値はなかった。

16. ヘルスアウトカム、薬物動態、薬力学、薬理遺伝学　等

薬物動態：

薬物動態パラメータを以下に示す。

パラメータ（単位）	メポリズマブ			
	10 mg (N=6)	75 mg (N=6)	250 mg (N=7)	750 mg (N=7)
AUC(0-inf) (day･μg/mL)	54.63 (12.27)	493.36 (41.07)	1698.66 (172.17)	4495.64 (413.79)
AUC(0-t) (day･μg/mL)	47.99 (6.47)	469.14 (42.77)	1460.74 (270.47)	4448.41 (400.21)
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)
Vss (L)	6.52 (0.77)	4.40 (0.69)	5.65 (1.35)	4.98 (0.54)
CL (mL/hr)	7.87 (1.68)	6.37 (0.55)	6.19 (0.63)	7.01 (0.74)

平均値（SD）、tmax は中央値（範囲）

*: 単位は時間

AUC(0-inf)及び Cmax の用量比例性の探索的統計解析の結果を以下に示す。

パラメータ	点推定値	90% CI （下限、上限）
AUC(0-inf) (day･μg/mL)	1.0284	(0.9970, 1.0599)
Cmax (μg/mL)	1.0279	(1.0014, 1.0543)

AUC(0-inf)及び Cmax（90% CI）を対数変換した傾きは、それぞれ 1.0284（0.9970, 1.0599）及び 1.0279（1.0014, 1.0543）であり、投与量の増加とともに曝露量及び Cmax は比例して増加した。Cmax の 90% CI の下限値は、1 よりわずかに大きかった。

薬力学：

血中好酸球

各メポリズマブ投与群では、平均末梢好酸球数の最大の減少が投与 24 時間後に確認されたものの、プラセボ群では確認されなかった。メポリズマブ 750 mg 投与群での平均末梢好酸球数は、ベースライン時の 0.354 GI/L から 24 時間で 0.157 GI/L に減少した。メポリズマブ 75 mg 投与群での平均末梢好酸球数は、ベースラインの 0.208 GI/L から 24 時間で 0.103 GI/L に減少した。メポリズマブ 250 mg 投与群での平均末梢好酸球数は、ベースラインの 0.203 GI/L から 24 時間で 0.099 GI/L に減少した。メポリズマブ 10 mg 投与群での平均末梢好酸球数は、ベースラインの 0.210 GI/L から 24 時間の 0.110 GI/L に減少した。プラセボ群での平均末梢好酸球数は、ベースラインで 0.242 GI/L 及び 24 時間で 0.252 GI/L であった。

メポリズマブ 750 mg を投与したときの平均末梢好酸球数は、ベースライン時の 0.354 GI/L から 6 日目の 0.077 GI/L に減少（約-80%の減少）し、投与後 15 日目から 85 日目で 0.037 GI/L 及び 0.064 GI/L と低値が持続した（約-80～-85%の減少）。85 日目以降の平均末梢好酸球数は、徐々に回復し、151 日目に 0.213 GI/L に達した。

メポリズマブ 250 mg を投与したときの平均末梢好酸球数はベースラインの 0.203 GI/L から投与後 6 日目の 0.071 GI/L に減少（約-55%減少）し、投与後 15 日目から 57 日目で 0.048 GI/L 及び 0.059 GI/L と低値が持続した（-65%～-75%の減少）。投与後 57 日目以降の平均末梢好酸球数は徐々に回復し、121 日目に 0.130 GI/L 達した。

メポリズマブ 75 mg を投与したときの平均末梢好酸球数は、ベースラインの 0.208 GI/L から投与後 6 日目の 0.065 GI/L に減少（約-65%の減少）し、投与後 15 日目から 57 日目で 0.047 GI/L 及び 0.068 GI/L と低値が持続した（-65%～-75%の減少）。投与後 57 日目以降の平均末梢好酸球数は、徐々に回復し、85 日目において 0.098 GI/L であった。

メポリズマブ 10 mg 群の平均末梢好酸球数はベースラインの 0.210 GI/L から投与後 6 日目の 0.075 GI/L に減少（約-60%の減少）し、投与後 85 日目に、ベースラインをわずかに上回るくらいに次第に回復した（0.242 GI/L）。

好酸球数の明らかな減少は試験期間中にプラセボ群では確認されなかった。

遊離型及び総 IL5 の血清レベル

遊離型及び総 IL-5 の数値は測定法の LLQ よりも低かったため、これらの値を LLQ の 1/2 で置換した。

3 例（10 mg 群 1 例、750 mg 群 2 例）を除いてすべてのベースラインの血清総 IL-5 量は測定法の LLQ を下回った。プラセボ群での、血清総 IL-5 量は、試験期間中ほとんど変化はなかった。対照的に、メポリズマブ群のすべての用量において、投与後の平均血清中総 IL-5 量は、投与量に依存してベースラインから増加した。

1 例（750 mg）を除いたすべてのベースラインで、血清遊離型 IL-5 量は、測定法の LLQ を下回った。血清遊離型 IL-5 量は、6 例中 1 例（10 mg 群）、6 例中 1 例（75 mg 群）、7 例中 1 例（250 mg 群）及び 7 例中 5 例（750 mg 群）が測定できた。750 mg 群（n=7）において、血清遊離型 IL-5 量は 1 日目から 8 日目で 1 例、29、43 及び 57 日目で 2 例及び 121 及び 151 日目で 5 例が測定できた。血清遊離型 IL-5 量は、750 mg 群の採取時期の後半で被験者のほとんどが測定できた。すべての投与群及びすべての時期で血清遊離型 IL-5 量は、LLQ から 123.86 pg/mL の範囲であった。

免疫原性：

メポリズマブ 10 mg 群では、抗メポリズマブ抗体が投与後 8 日目に 3 例及び 29 日目に 1 例で検出された。これらの 4 例では、抗メポリズマブ抗体が検出された以降、抗メポリズマブ抗体は、再度検出されなかった。75 mg 及び 250 mg 群では 8 日目に、それぞれ 1 例で検出されたが、その後は陰性であった。750 mg 及びプラセボ群で投与後 151 日目まで、抗メポリズマブ抗体は検出されなかった。

抗メポリズマブ抗体陽性の検体で中和抗体を評価した。抗メポリズマブ抗体陽性のすべての検体について、メポリズマブの中和活性は陰性であった。

17. 結論

- 35 例の被験者が無作為化され、33 例が試験を完了した。
- プラセボ及びメポリズマブ投与群間で、好酸球数を除いて臨床検査値（血液学、血液生化学及び尿検査）で記録された変化又は違いに一貫性は見られなかった。すべてのバイタルサイン結果及び ECG パラメータは試験期間中は正常の範囲内であった。
- 合計 41 件の有害事象（主に軽度）が試験期間中に 35 例中 20 例で報告された。治験薬に関連した 16 件の有害事象が 13 例で報告された。最も多かった治験薬と関連した有害事象は頭痛であり、プラセボ群で 22%の症例が報告され、10、75、250 及び 750 mg 群ではそれぞれ 0、17、14 及び 29%が報告された。
- 日本人健康男性被験者にメポリズマブの最大 750 mg を単回静脈内投与したときの忍容性が確認された。
- メポリズマブを 10～750 mg の範囲で単回静脈内投与したときの AUC 及び Cmax は投与量の増加とともに増加し、AUC(0-inf)及び Cmax は、全体的に用量比例性であった。Vss 及び CL の平均値は、試験した用量範囲で同様であり、日本人健康被験者におけるメポリズマブの PK は、線形性があると示唆された。

- メポリズマブの終末相の半減期は 20～36 日と長く、全体的に用量に依存していなかった。
- メポリズマブ投与群（75、250 及び 750 mg 群）では血中好酸球の post baseline/baseline 比は用量依存的に減少したが、メポリズマブ 10 mg 群では異なる傾向がみられた。一方で、プラセボ群では血中好酸球の post baseline/baseline 比の減少はみられなかった。
- 平均血清総 IL-5 値は、投与後のすべてのメポリズマブ群でベースラインから増加したが、プラセボ群では変化は見られなかった。
- メポリズマブの中和抗体は、検出されなかった。
- 日本人と欧米人の間でメポリズマブの PK に明らかな人種による違いはなかった。

18. 報告書の日付

[redacted]年[redacted]月

MEA114092試験

MEA114092 試験

1. 治験の標題

A multicenter, open-label, dose ranging study to determine the pharmacokinetics and pharmacodynamics of mepolizumab administered intravenously or subcutaneously to adult asthmatic subjects with elevated blood eosinophil levels.

2. 報告書番号

2011N115942_01

3. 治験責任医師及び実施医療機関

4 ヵ国、11 施設で実施

4. 公表文献

本報告書作成時点での報告はなし

5. 治験期間

2011 年 2 月 21 日～2012 年 3 月 7 日

6. 開発のフェーズ

前期第 II 相試験

7. 目的

主要目的：

メポリズマブ（遺伝子組み換え）（以下、メポリズマブ）を皮下投与したときの曝露量及び反応マーカーである血中好酸球との薬物動態（PK）／薬力学（PD）の関係が静脈内投与時と同様であることを比較検討する。

副次目的：

- 血中好酸球数増多を伴う成人喘息患者を対象として、メポリズマブの静脈内投与時と比較した皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティを評価する。
- メポリズマブを反復投与したときの免疫原性を評価する。
- 血中好酸球数増多を伴う成人の喘息患者を対象として、メポリズマブを皮下投与及び静脈内投与により反復投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

探索的目的：

- 血中好酸球数増多を伴う成人喘息患者を対象として、メポリズマブを皮下及び静脈内に反復投与したときのインターロイキン（IL）-5 濃度及び誘発喀痰中好酸球数に及ぼす影響を検討する。

8. 治験方法

本試験は、血中好酸球の増多を伴う成人喘息患者を対象とした、多施設共同、無作為化、非盲検 、並行群間、反復投与試験であった。

治験薬の初回投与前 14 日以内にスクリーニング検査を実施した。スクリーニング検査で適格であった被験者は、皮下投与のメポリズマブ 12.5 mg、125 mg 又は 250 mg、又は静脈内投与のメポリズマブ 75 mg の 4 つの投与群のいずれか 1 群に割り付けられた。各治験薬の投与は 4 週ごとに 3 回投与された。

GSK のメディカルモニターと協議し、医学的に変更が必要と判断された場合を除き、試験期間中を通して喘息治療は変更してはならないこととした。

メポリズマブの投与は Day 1、Day 28（±3 日）及び Day 56（±3 日）に行った。皮下投与は上腕部に行った。静脈内投与の所要時間は約 30～60 分とした。治験薬投与後、約 2 時間実施医療機関にて安全性をモニタリングした。試験期間を通じて、被験者は定期的に外来受診した。Day 7 以降の来院はいずれも、予定日から±3 日間の猶予を設けた。

安全性、PD、PK、バイオマーカー及び免疫原性の解析用血液検体を採取し、同時に安全性及び忍容性の評価も実施した。

スクリーニング期間、治療期間及び後観察期間を含む本試験の総参加期間は約 22 週間であった。

9. 診断及び主要な組入れ基準

スクリーニング前 12 週間にわたり喘息治療薬の用量が一定であった 18～65 歳の男女の喘息患者。FEV_1 が予測値の 45%以上、90%未満であり、サルブタモールによる気道可逆性の所見又はメタコリン／ヒスタミンによる気道過敏性の所見がある被験者。スクリーニング前 12 ヵ月以内及びスクリーニング時に好酸球が増加していることが記録されている被験者（0.3×10^9/L 超。治験実施計画書の第 1 回改訂後は、0.2×10^9/L 以上）。

10. 治療及び投与

溶液溶解用の凍結乾燥製剤メポリズマブ（ロット番号：091227068、091227104 及び 101253703）。

静脈内投与の場合、メポリズマブの各バイアルを注射用滅菌水 5 mL で溶解した後、生理食塩水の静脈内投与用バッグに添加して希釈した。

皮下投与の場合、メポリズマブの各バイアルを注射用滅菌水 2 mL で溶解した。3 つの皮下投与群の全被験者に対して同量の注射液を 2 回投与し、皮下投与群の被験者に対する単盲検性を確保した。一貫性を保つため、125 mg 群及び 12.5 mg 群では、実薬のメポリズマブを右上腕部に投与し、プラセボを左上腕部に投与した。250 mg 群では、メポリズマブを左右の上腕部に投与した。

当初は、注射用滅菌水が 125 mg 群及び 12.5 mg 群の皮下投与群の左上腕部へのプラセボ注射液並びに 12.5 mg 群の希釈溶液として使用された。一部の被験者で注射部位疼痛が報告されたことを受けて、注射用滅菌水は生理食塩水に変更された。

11. 評価基準

主要評価項目

- 曝露量-反応関係に基づいて評価した血中好酸球数のベースラインからの変化量
- 血中好酸球数-時間曲線下面積（AUEC）、血中好酸球数のベースラインからの最大変化量（Emax）、血中好酸球数の最大変化量到達時間（$tmax_{eos}$）、50%好酸球再増加までの期間（Trep）
- メポリズマブの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）、最高血漿中濃度（Cmax）、Cmax 到達時間（tmax）及びメポリズマブの終末相の消失半減期（t1/2）

副次評価項目：

- バイオアベイラビリティ評価のためのメポリズマブの AUC 及び Cmax
- 抗メポリズマブ抗体量
- 自発報告による有害事象、問診により明らかとなった有害事象、バイタルサイン、心電図及び臨床検査値

探索的評価項目：

- IL-5 濃度の変化（総及び遊離型）
- 誘発喀痰中の好酸球数のベースラインからの変化（絶対数及びパーセンテージ）

12. 統計手法

線形及び非線形（Imax）のいずれの用量－反応モデルでも、血中好酸球データのすべてのレジメンを統合することに適していた。血中好酸球の PD パラメータも算出された。

非線形混合効果モデルを用いた母集団モデリングは、メポリズマブの個々の推定値と母集団 PK パラメータを推定するために用いられた。Day 84［cumAUC(0-Day 84］及び Day 140［cumAUC(0-Day 140)］の個々の血漿中メポリズマブの蓄積 AUC も算出された。

全皮下投与群及び各皮下投与投与群ごとの絶対的バイオアベイラビリティは、皮下投与及び静脈内投与時の事後に得られた個々のクリアランスの推定値から算出された。全皮下投与群及び各皮下投与投与群ごとに、皮下投与及び静脈内投与時に得られた個々のクリアランスの推定値から、初回及び 3 回目の投与後の皮下投与及び静脈内投与の用量で補正した Cmax の比も算出された。対数変換したクリアランス及び対数変換した用量で補正した Cmax を分散分析モデルを用いて解析した。

母集団 PK/PD（血中好酸球）モデルは、既に存在するモデルを基に、血中好酸球阻害の母集団 PK/PD パラメータを推定するために開発された。

更に、Day 84 までの血中好酸球の絶対数の AUC［AUC(0-Day 84)］に対する累積血漿中メポリズマブの AUC(0-Day 84)は、すべての投与群を併合した最大効果（Emax）を用いてモデル化された。

13. 治験対象集団の結果

13.1. 被験者の内訳

評価可能な約 65 例の被験者を含めて、十分な数の被験者がスクリーニングされた。70 例の被験者が組み入れられ、66 例が試験を完了した。

被験者の内訳

	12.5 mg SC N=21	125 mg SC N=15	250 mg SC N=23	75 mg IV N=11	計 N=70
試験終了状況、n（%）					
完了	20 (95)	14 (93)	21 (91)	11 (100)	66 (94)
中止	1 (5)	1 (7)	2 (9)	0	4 (6)
中止理由、n（%）					
有害事象	1 (5)	0	0	0	1 (1)
プロトコール逸脱	0	0	1 (4)	0	1 (1)
責任医師の判断 [a]	0	0	1 (4)	0	1 (1)
同意の撤回	0	1 (7)	0	0	1 (1)

被験者の人口統計学的特性：

被験者の人口統計学的特性のデータを以下に示す。

被験者の人口統計学的特性

	12.5 mg SC N=21	125 mg SC N=15	250 mg SC N=23	75 mg IV N=11	計 N=70
年齢（歳）、平均（範囲）	43.1 (18–60)	37.0 (18–63)	43.9 (18–61)	44.8 (20–60)	42.3 (18–63)
性別、n（%）					
女性	13 (62)	5 (33)	14 (61)	5 (45)	37 (53)
男性	8 (38)	10 (67)	9 (39)	6 (55)	33 (47)
BMI（kg/m^2）、平均（範囲）	25.24 (17.2–37.0)	24.41 (17.2–33.4)	26.00 (16.8–51.7)	27.80 (18.6–35.3)	25.71 (16.8–51.7)
身長（cm）、平均（範囲）	170.8 (155–189)	172.5 (157–184)	168.8 (158–187)	172.5 (158–190)	170.8 (155–190)
体重（kg）、平均（範囲）	73.86 (46.0–114.6)	72.81 (42.5–101.0)	74.81 (42.0–160.0)	83.85 (51.0–120.4)	75.52 (42.0–160.0)
民族、n（%）					
ヒスパニック又はラテン系	2 (10)	0	0	0	2 (3)
非ヒスパニック又はラテン系	19 (90)	15 (100)	23 (100)	11 (100)	68 (97)
人種、n（%）					
白人－白人／白色人種／ヨーロッパ人	20 (95)	14 (93)	21 (91)	11 (100)	66 (94)
アフリカ系アメリカ人／アフリカ人	1 (5)	0	1 (4)	0	2 (3)
アジア人－東南アジア人	0	1 (7)	1 (4)	0	2 (3)
ベースライン時の血中好酸球数（GI/L）、平均（範囲）	0.583 (0.19–1.70)	0.461 (0.15–1.18)	0.586 (0.22–2.42)	0.348 (0.19–0.55)	-
ベースライン時の喀痰中好酸球数（%）、平均（範囲）	22.97 (0.75–69.25)	10.94 (1.75–53.25)	20.88 (0.50–71.5)	6.78 (0–12.75)	-
ベースライン時の FEV_1（L）、平均（範囲）	2.375 (0.99–3.72)	2.593 (1.82–3.70)	2.102 (1.16–3.83)	2.411 (1.43–3.80)	-
ベースライン時の FVC（L）、平均（範囲）	3.468 (1.67–5.92)	3.751 (2.48–5.31)	3.275 (1.81–5.14)	3.623 (2.42–6.11)	-
定量可能な被験者のベースライン時の総 IL-5、n（%）（LLQ=7.81 pg/mL）	3 (14)	2 (13)	1 (4)	2 (18)	-
定量可能な被験者のベースライン時の遊離型 IL-5、n（%）（LLQ=3.91 pg/mL）	1 (5)	1 (7)	2 (9)	0 (0)	-

FEV_1=1 秒量、FVC：努力性肺活量、IL=インターロイキン、IV=静脈内、LLQ=定量下限値、SC=皮下
a：被験者は国を離れて、Day 140 前に来院しなかった
SC = 皮下投与、IV = 静脈内投与

14. 安全性の結果

14.1. 有害事象

治験薬の投与期間中に、2 例以上で報告された有害事象を以下に示す。

	12.5 mg SC N=21	125 mg SC N=15	250 mg SC N=23	SC (全用量) N=59	75 mg IV N=11
有害事象発現例数	14 (67)	7 (47)	12 (52)	33 (56)	6 (55)
注射部位反応 [a]	3 (14)	3 (20)	1 (4)	7 (12)	0
喘息	4 (19)	1 (7)	1 (4)	6 (10)	1 (9)
鼻咽頭炎	3 (14)	1 (7)	2 (9)	6 (10)	1 (9)
関節痛	1 (5)	0	0	1 (2)	2 (18)
咳嗽	2 (10)	0	0	2 (3)	0
発熱	0	1 (7)	1 (4)	2 (3)	0
頭痛	0	0	2 (9)	2 (3)	0
心拍数増加	0	1 (7)	0	1 (2)	1 (9)
背部痛	0	0	1 (4)	1 (2)	1 (9)
歯痛	0	0	1 (4)	1 (2)	1 (9)

n (%)
a: 7 例中 6 例の被験者で注射用滅菌水で希釈したメポリズマブ又は注射用滅菌水（プラセボ）のいずれかを投与した後に局所の注射部位反応として疼痛が報告された。
SC = 皮下投与、IV = 静脈内投与

多く報告された有害事象は注射部位反応、喘息及び鼻咽頭炎であった。その他の有害事象のほとんどは 1 例の被験者で報告された。皮下投与及び静脈内投与後の有害事象が報告された被験者の割合は、それぞれ 56%及び 55%であり、同程度であった。

治験責任医師により治験薬との因果関係があると判断された有害事象の発現例数は、メポリズマブの皮下投与群で 11 例（19%）であったのに対し、静脈内投与群で 1 例（9%）であった。

最も多く報告された治験薬と因果関係のある有害事象は注射部位反応であり、皮下投与群の 59 例中 7 例（12%）から報告された。12.5 mg 及び 125 mg の皮下投与で各 3 例、250 mg の皮下投与で 1 例に疼痛が報告された。静脈内投与群では注射部位反応は報告されなかった。注射部位反応以外の治験薬と因果関係のある有害事象の発現率は皮下投与群及び静脈内投与群で同程度であった。

14.2. 死亡

本試験において、死亡は報告されなかった。

14.3. 重篤な有害事象

試験期間中に重篤な有害事象として膀胱乳頭腫が報告された（被験者 3114）。本事象は、治験責任医師により重度であると判断されたが治験薬（メポリズマブ 12.5 mg 皮下投与）との因果関係はないと判断された。重篤な有害事象は、初回投与後 48 日目に発現し、転帰は回復／消失であった。

14.4. 治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象

重篤な有害事象を発現した被験者（被験者 3114）は治験薬との因果関係はないと判断された重篤な有害事象（膀胱乳頭腫）のため、試験を中止した。

14.5. 臨床検査値の評価

臨床検査パラメータのいずれにおいても 4 投与群間で臨床的に問題となるベースラインからの変化は見られなかった。バイタルサインにおいても 4 投与群間で臨床的に問題となる傾向は見られなかった。Day 3 で記録された心電図においても 4 投与群間で臨床的に問題となるベースラインからの変化は見られなかった。

14.6. その他の安全性評価

免疫原性の発現頻度は低く、すべての検体で中和抗体は陰性であった。

15. ヘルスアウトカム、薬物動態、薬力学、薬理遺伝学　等

薬力学：

血中好酸球：

血中好酸球数は 4 つの投与群すべてにおいて、ベースライン時（Day 1 の投与前）より減少した。投与開始後のベースライン値に対する血中好酸球の残存比率には用量反応性が認められ、高用量群ほど残存比率が低かった。すべての投与群で Day 3（投与後の初回測定時点）までに明らかな減少が認められ、更なる減少が Day 7～84 に認められる場合もあった。投与開始後の血中好酸球数の阻害率は、250 mg 皮下投与群、125 mg 皮下投与群、75 mg 静脈内投与群の間で同程度であった一方、12.5 mg 皮下投与群では相対的に低かった。いずれの投与群とも、血中好酸球数は Day 70（最終投与の 2 週間後）又は Day 84（最終投与の 4 週間後）から Day 140（後観察評価時）までに、ベースライン値への回復を示し始めた。しかし、いずれの投与群とも、Day 140 までに血中好酸球数が完全にベースライン値まで戻らなかった。ベースラインの血中好酸球数は、12.5 mg 皮下投与群及び 250 mg 皮下投与群に比べて、125 mg 皮下投与群及び特に 75 mg 静脈内投与群においてわずかに低値を示した。

AUECeos(0-Day 84)の幾何平均値には用量反応性が認められ、125 mg 皮下投与群、250 mg 皮下投与群及び 75 mg 静脈内投与群の値は同程度であり、12.5 mg 皮下投与群の値は他の 3 群よりも高値を示した。

血中好酸球数がベースライン時からの最大減少に達するまでの期間は、75 mg 静脈内投与群を除く全群で同程度であり、75 mg 静脈内投与群では他の 3 群よりわずかに遅かった。

Day 140 までに血中好酸球数が 50%以上回復した被験者は、75 mg 静脈内投与群で 1 例（9%）、125 mg 皮下投与群で 1 例（7%）及び 250 mg 皮下投与群で 2 例（9%）とごくわずかしかいなかった。これに対し、12.5 mg 皮下投与群では、好酸球数の回復が他の 3 群より速やかであり、Day 140 までに血中好酸球数が 50%以上回復した被験者は 8 例（38%）であった。

非線形（Imax）モデルに基づき、12 週時（Day 84）におけるベースライン値に対する血中好酸球の残存比率は、75 mg 静脈内投与群は 0.14、125 mg 皮下投与群は 0.14、250 mg 皮下投与群は 0.12 で同程度であった。一方、12.5 mg 皮下投与群では、12 週時（Day 84）におけるベースライン値に対する血中好酸球の残存比率は 0.43 で、他の 3 群より大幅に高かった。メポリズマブの最大阻害作用（12 週時）の 90%に達する皮下投与量は、99 mg（95%信頼区間：47～152）と推定され、この投与量は 75 mg の静脈内投与量にほぼ相当する。メポリズマブの最大阻害作用（12 週時）の 50%に達する皮下投与量は、11 mg（95%信頼区間：5.19～16.85）と推定され、本試験で検討した最低用量（12.5 mg）に近かった。最大阻害作用、すなわち、すべての投与群におけるベースライン時の平均好酸球数を考慮したときの 12 週時におけるベースライン値に対する血中好酸球の残存比率の最低値は、0.11（95%信頼区間：0.08～0.14）と推定された。

誘発喀痰中の好酸球数：

好酸球の割合はベースライン時（Day 1 の投与前）と比較して、用量依存的に低下した。全投与群において、Day 7（投与開始後の初回測定時点）から Day 84 にかけて好酸球比率の低下が認められた。ベースライン時の喀痰中の好酸球の割合は 12.5 mg 及び 250 mg 皮下投与群に比べて 125 mg 皮下投与群及び特に 75 mg 静脈内投与群でわずかに低かった。ベースラインからの減少が最も大きかったのは 125 mg 及び 250 mg 皮下投与群であり、12.5 mg 皮下投与群における減少は相対的に小さかった。12.5 mg 皮下投与群では、喀痰中好酸球数が Day 56（3 回目投与）後にベースライン値への回復を示し始めたが、Day 84 までにベースライン値には戻らなかった。留意すべき点として、喀痰データが得られた被験者数が少なかったため、データのばらつきが大きかった。

喀痰中の好酸球数の評価指標を要約すると、12.5 mg 皮下投与群より 75 mg 静脈内投与群、125 mg 及び 250 mg 皮下投与群では、$AUEC_{speos(0\text{-}Day\ 84)}$の阻害率の幾何平均値が高く、加重平均値 $_{speos(0\text{-}Day\ 84)}$及び Max_{speos} が低く、用量依存性がみられた。

ベースライン時の血中好酸球数の対数変換値と喀痰中好酸球数の対数変換値の間には、明らかな線形関係が母集団レベルで認められた（相関係数＝0.6638、p 値<0.0001）。しかし、Day 84／ベースライン比の対数変換値に関しては、血中好酸球数と喀痰中の好酸球数の間に線形関係は認められなかった。

総及び遊離型 IL-5：

血清中総 IL-5 濃度は、ベースライン時には被験者の大半で測定不能であった。ベースライン時の総 IL-5 濃度が測定可能であった被験者の割合は低く、12.5 mg 皮下投与群で 14%、125 mg 皮下投与群で 13%、250 mg 皮下投与群で 4%、75 mg 静脈内投与群で 18%であった。メポリズマブの投与開始後に、総 IL-5 濃度はほぼすべての被験者で Day 28 までにベースライン値を上回り、総 IL-5 濃度がベースライン値を上回らなかった被験者は 2 例（12.5 mg 皮下投与群及び 250 mg 皮下投与群で各 1 例）であった。Day 28 以降の総 IL-5 濃度は、12.5 mg 皮下投与群を除く全群で Day 140 まで一定に保たれた。全体の総 IL-5 濃度は、Day 84 まで 4 群のいずれにおいてもほとんど変わらなかった。12.5 mg 皮下投与群では、Day 70

より後に総 IL-5 濃度の低下が認められたが、Day 140 までにベースライン値には戻らなかった。

総 IL-5 濃度と血中好酸球数の間には、探索プロット及び相関分析で相関が示されなかった。このことより、IL-5 は好酸球性炎症のバイオマーカーとしては適切でないことが示された。

遊離 IL-5 濃度は、ベースライン時には被験者の大半で測定不能であった。ベースライン時の遊離 IL-5 濃度が測定可能であった被験者の割合は低く、12.5 mg 皮下投与群で 5%、125 mg 皮下投与群で 7%、250 mg 皮下投与群で 9%、75 mg 静脈内投与群で 0%であった。12.5 mg 皮下投与群では、その他の群の Day 112 及び Day 140 と同様に、遊離 IL-5 濃度が測定可能な被験者の割合が全体として経時的上昇を示した。しかしながら、その大半は定量下限値の 3 倍未満（3.91 pg/mL）であった。

薬物動態：

静脈内投与後に得られたメポリズマブの血漿中濃度－時間データは、皮下投与後に得られたデータから独立して作成された。

静脈内投与のメポリズマブの血漿中濃度－時間データは、一次排泄過程を伴う 2－コンパートメントモデルによりよく記述された。皮下投与のメポリズマブの血漿中濃度－時間データは、一次吸収及び一次排泄過程を伴う 2－コンパートメントモデルにより記述された。最終モデルによる母集団薬物動態パラメータの推定値を以下に示す。静脈内投与及び皮下投与後のメポリズマブの薬物動態は、遅いクリアランスと定常状態での分布容積は間質腔を加えた血漿量に等しく、組織中への薬物の分布が限られていることが示されている。静脈内投与集団の PK モデルでは、血漿クリアランス（CL）及び中心コンパートメント（VI）の分布容積の被験者間変動は、それぞれ 23%及び 17%であり、皮下投与集団の PK モデルでは、CL/F、中心コンパートメントの分布容積（V2/F）及び吸収速度定数（KA）は、それぞれ 58%、59%及び 87%であった。静脈内投与と比べて大きい皮下投与モデルの被験者間変動は、大きなサンプルサイズと絶対的バイオアベイラビリティの影響を反映している。半減期の推定値は静脈内投与及び皮下投与では、それぞれ約 28 日及び 22 日であった。

パラメータ（静脈内投与）	推定値（95% CI）	被験者間変動
CL (L/day)	0.210 (0.189, 0.232)	23.3%
V1 (L)	3.60 (3.19, 4.05)	17.2%
K12 (/day)	0.280 (0.214, 0.367)	60.6%
K21 (/day)	0.283 (0.233, 0.344)	NA
RESIDUAL	0.214 (0.142, 0.286)	

CL: 血漿クリアランス、V1: 中心コンパートメント分布容積、K12=速度定数（中心から末梢コンパートメント）、K21=速度定数（末梢から中心コンパートメント）、NA=該当せず、CI=信頼区間

パラメータ（皮下投与）	推定値（95% CI）	被験者間変動
CL/F (L/day)	0.310 (0.275, 0.349)	57.7%

V2/F (L)	4.57 (4.02, 5.20)	59.3%
K23 (/day)	0.280	NA
K32 (/day)	0.283	NA
KA (/day)	0.194 (0.155, 0.242)	87.2%
RESIDUAL	0.333 (0.279, 0.387)	

CL/F=見かけのクリアランス、V2/F=中心コンパートメントの見かけの分布容積、K23=速度定数（中心から末梢コンパートメント）、K32=速度定数（末梢から中心コンパートメント）、NA=該当せず、CI=信頼区間

皮下投与群の AUC 及び Cmax は、125 mg と 250 mg の皮下投与群の間で用量をわずかに下回って増加した。皮下投与群では投与後 6～8 日で Tmax に達した。CL/F 及び V/F は用量に依存しなかった。SC 投与 3 ヵ月後の AUC 及び Cmax の蓄積率は、約 1.7 であった。

上腕に投与したときの全皮下投与群の絶対的バイオアベイラビリティの推定値は 74%（90%信頼区間：54～102%、p=0.1222）、皮下投与 12.5、125、250 mg では、それぞれ 81%（90%信頼区間：57～116%、p=0.3343）、82%（90%信頼区間：56～120%、p=0.3805）及び 64%（90%信頼区間：45～91%、p=0.0401）であった。

初回及び 3 回目の投与後の用量で補正した皮下投与と静脈内投与間の Cmax の比を算出した。初回及び 3 回目の投与後の用量で補正した全皮下投与群の Cmax の推定値の比は、それぞれ、42%（90%信頼区間：30～58%）及び 54%（90%信頼区間：39～74%）であった。初回投与後の用量で補正した Cmax 比は、12.5、125、及び 250 mg の皮下投与群でそれぞれ、47%（90%信頼区間：32～69%）、44%（90%信頼区間：29～66%及び 36%（90%信頼区間：24～52%であった。3 回目投与後の用量で補正した Cmax 比は、12.5、125、及び 250 mg の皮下投与群でそれぞれ、61%（90%信頼区間：42～88%）、56%（90%信頼区間：38～84%）及び 46%（90%信頼区間：32～67%）であった。

薬物動態と薬力学との関連性：

血中好酸球数と血漿中メポリズマブ濃度の間に明らかな相関が認められたため、母集団 PK/PD 解析により更に検討を行った。血中好酸球数データは、間接反応モデルによく適合した。IC50 の推定値は 1.26 μg/mL（95%信頼区間：0.878～1.81 μg/mL）であった。皮下投与時の濃度反応相関は静脈内投与時の濃度反応相関と差がなかった。

AUECeos(0-Day 84)とメポリズマブの累積血漿中 AUC(0-Day 84)の間に明らかな相関が認められたため、更に検討を行った。しかし、静脈内投与群から得られたデータ範囲が狭かったため、最大効果の 50%に達する濃度（EC50）に関して、皮下投与と静脈内投与の間に差が認められるかどうかは検証できなかった。ただし、目視による検討の結果、75 mg 静脈内投与群と 125 mg 皮下投与群の間に明らかな差がないことが示された。

EC50 についてはデータが不十分であったため、その 95%信頼区間（1860 μg･h/mL）（95%信頼区間：-238～3958）が示すようにあまり正確には推定できず、慎重に解釈すべきである。総 IL-5 濃度と血漿中メポリズマブ濃度の間には、明らかな相関は認められなかった。そのため、更なる解析は実施しなかった。

16. 結論

- 血中及び喀痰中の好酸球数はメポリズマブの用量依存的に減少し、12.5 mg 皮下投与群は、75 mg 静脈内投与群を含む他の投与群と明らかな差を示した。
- 75 mg 静脈内投与と 125 mg 皮下投与は、同程度の薬力学作用を示した。
- 血中好酸球数に対するメポリズマブの最大阻害作用（12 週時）の 50%及び 90%に達する皮下投与量は、それぞれ 11 mg 及び 99 mg と推定され、それぞれ本試験で検討した最も低い皮下投与量並びに本試験及び MEA112997 試験の両方で検討した静脈内投与量にほぼ等しかった。
- 投与経路は、好酸球数に対するメポリズマブの濃度反応相関に影響を及ぼさない。
- 血中好酸球数増多を伴う成人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、過去の試験で認められた PK プロファイルに一致した。
- 検討した皮下投与量の範囲では、用量反応性からの大幅な逸脱は認められず、反復皮下投与後のメポリズマブの PK は、時間及び用量に非依存性を示した。
- 月 1 回の皮下投与を 3 回行ったときの AUC 及び Cmax の累積率は 1.7 であった。これは、可溶性リガンドを標的とするモノクローナル抗体を月 1 回投与した場合の典型的な薬物動態から予測されたとおりであった。
- メポリズマブを上腕部に皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは 74%であり、健康被験者で過去に得られた推定値と同様であった。
- 本試験の試験対象集団とした血中好酸球数増多を伴う成人喘息患者において、メポリズマブはおおむね良好な忍容性を示した。有害事象が報告された被験者の割合は皮下投与群（56%）と静脈内投与群（55%）で同程度であった。多く報告された有害事象は、局所注射部位反応、喘息及び鼻咽頭炎であった。
- 局所注射部位反応を発現した 7 例中 6 例において、注射用滅菌水で希釈したメポリズマブ又はプラセボとした注射用滅菌水の投与後に疼痛が報告された。注射用滅菌水から生理食塩水に変更したところ、これらの被験者で同事象は再発しなかった。
- 試験期間中、重篤な有害事象が 1 件（膀胱乳頭腫）報告された。同事象はメポリズマブとの因果関係はないと判断され、治療後に回復した。
- 臨床検査、バイタルサイン及び心電図データには、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。
- 免疫原性の発現頻度は低く、抗体価は全体として低かった。いずれの検体も中和抗体陰性であった。

17. 報告書の日付

[redacted]年[redacted]月

SB-240563/036試験

SB-240563/036 試験

1. 治験の標題

A Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Assess the Effect of 750 mg SB-240563 (Anti-IL-5) on Clinical Features, Cutaneous Late-Phase Reactions and Bronchial, Nasal, Skin, Bone Marrow and Blood Eosinophils in Male and Female Patients with Atopic Asthma

2. 報告書番号

2014N218921_00

3. 治験責任医師及び実施医療機関

Professor [redacted], [redacted], London; Dr [redacted], [redacted], London

4. 公表文献

本報告書の発行時点では、第 58 回米国アレルギー喘息免疫学会（AAAAI）年次総会（2002 年 3 月）でポスター2 件を公表している。

5. 治験期間

2000 年 1 月 21 日～2001 年 8 月 15 日

6. 開発のフェーズ

第 II 相

7. 目的

主要目的：

以下の評価項目に対するメポリズマブ（遺伝子組み換え）（以下、メポリズマブ）の効果を評価する。

1. 気管支粘膜及び気管支肺胞洗浄（BAL）液中の好酸球数
2. アレルゲン鼻腔内投与後の好酸球浸潤数
3. アレルゲン皮内投与後の皮膚遅発型反応（反応の大きさ及び好酸球浸潤数の両方）
4. 骨髄中好酸球数
5. 血中好酸球数

副次目的：

以下の評価項目に対するメポリズマブの効果を調査する。

1. アトピー性喘息の臨床所見
2. FEV_1 値を 20%低下させるヒスタミンの誘発濃度（PC20）
3. 骨髄前駆細胞からの好酸球産生（成熟細胞数と未成熟細胞数の比較）
4. 肺、血液及び骨髄中の CD34 陽性細胞数

8. 治験方法

本試験はメポリズマブ 750 mg を 3 回点滴静注した 12 例とプラセボを 3 回点滴静注した 12 例を対象とした二重盲検、平行群間、プラセボ対照試験であった。点滴静注は 4 週間隔で行った。薬力学的評価は、ベースライン（初回投与前）及び 3 回目の投与 1 週間後の時点で実施した。この 2 回の薬力学的評価では、ベースライン時の採血（好酸球及び好塩基球の測定用）、光ファイバー気管支鏡、BAL を含む気管支生検、骨髄生検、アレルギー誘発性皮膚遅発型反応試験（6 時間及び 48 時間に生検）、並びにベースライン時及び鼻腔内アレルゲンチャレンジ 6 時間後の鼻腔内洗浄を実施した。

9. 診断及び主要な組入れ基準

本試験は、18～55 歳の軽症アレルギー性喘息を有する以外は健康な男女 24 例を登録する計画であった。

10. 治療及び投与

投与群への割付けには、無作為化二重盲検法を用いた。被験者には、メポリズマブ 750 mg を 4 週間隔で 3 回点滴静注又はプラセボ（生理食塩水）を 4 週間隔で 3 回点滴静注することとした。メポリズマブのバイアルのロット番号は U99002 であった。

11. 評価基準

安全性

全来院時に有害事象を記録した。スクリーニング時、投与前来院時、投与日、12 週時及び 20 週時に、バイタルサインの測定、12 誘導心電図の記録及び安全性臨床検査（妊娠検査を含む）を実施した。また、各投与前並びに 12 週時及び 20 週時に追加の採血を行い、メポリズマブに対する抗体の発現状況を評価した。

薬力学

計画した薬力学評価項目を以下に示した。

主要評価項目：

1. 気管支粘膜の生検中の好酸球数（／mm^2）、BAL 中の好酸球数［全白血球数に占める比率（%）］
2. アレルゲン鼻腔内投与後の好酸球浸潤数［6 時間後及び 48 時間後（実施可能な場合）］

3. 皮膚遅発型反応（6 時間後及び 48 時間後）：遅発型反応の平均径（mm）及び皮膚生検中の好酸球数（/mm^2）
4. 骨髄中好酸球数［全細胞に占める比率（%）］
5. 血中好酸球数［血液学的検査の全血球数（FBC）及びサイトスピン後の Kimura 染色から算出］［全細胞に占める比率（%）及び 1 視野当たりの細胞数］

副次評価項目：

1. アトピー性喘息の臨床所見：在宅での PEFR（L/min）、β_2 刺激薬の使用量（パフ数）及び症状スコア
2. ヒスタミン PC20（mg/mL）
3. 骨髄中の好酸球前駆細胞数及び成熟好酸球数の比較
4. CD34 陽性細胞数：骨髄［全細胞に占める比率（%）］、血液［全細胞に占める比率（%）］及び肺生検（/mm^2）；実施可能な場合には、CD34 陽性／IL-5Rα mRNA 発現細胞数（細胞数/mm^2）

12. 統計手法

気管支粘膜 BAL 中の好酸球数及び鼻腔擦過検体中の好酸球数を除くすべての主要薬力学的評価項目は、投与群及びベースライン値を因子とした共分散分析により解析した。気管支粘膜生検中の好酸球数、皮膚生検中の好酸球数及び骨髄細胞 200 個当たりの好酸球数は、解析前に平方根変換した。平均紅斑径及び血中好酸球数は変換せずに解析した。

群間差（メポリズマブ群とプラセボ群の差）の点推定値及び 95%信頼区間は、分散分析の残差分散を用いて算出した。解析に変換値を用いた評価項目についてはいずれも、差の推定値及び信頼区間を逆変換し、元のスケールで点推定値及び 95%信頼区間を求めた。多重比較に関する調整は行わなかった。

ヒスタミン PC20 は、対数（底 2）変換し、投与、時間及び投与群と時間の交互作用を因子とした共分散分析により解析した。各投与群内で PC20 に関する投与後とベースライン時の差を対数（底 2）スケールで推定し、これらの点推定値の 95%信頼区間を算出した。交互作用項の有意性検定により、投与前後の差（12 週時－ベースライン時）の統計学的有意性を評価した。

気管支粘膜 BAL 中の好酸球の比率（%）及び鼻腔擦過検体中の好酸球数に対する治療の効果は、ベースライン時から 12 週時までの変化量の Wilcoxon 順位和検定による解析により評価した。これら 2 つの評価項目については、ベースライン時からの変化量を比較し、メポリズマブ群とプラセボ群の間での変化量の差（中央値）の点推定値及び 95%信頼区間を算出した。

13. 治験対象集団の結果

13.1. 被験者の内訳

喘息の病歴が記録された、年齢 19～52 歳の 24 例の被験者（男性：17 例、女性：7 例）が試験に参加し、完了した。メポリズマブ群及びプラセボ群の人口統計学的特性及び喘息の重症度マーカー［肺機能検査、β_2 刺激薬の使用及び気道過敏性（ヒスタミン PC20）］は一致していた。

誤投与により 3 例に誤った治験薬が投与された結果、メポリズマブ投与例は 11 例、プラセボ投与例は 13 例となった。

14. 安全性の結果

14.1. 有害事象

メポリズマブ又はプラセボを投与したときの有害事象の発現は同程度であり、メポリズマブ群で 11 例から 22 件、プラセボ群で 12 例から 26 件が報告された。2 例以上に発現した有害事象は、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）、並びにプラセボ群で、胸痛（2 件）及びインフルエンザ様症候群（2 件）であった。これらの有害事象は治験薬との因果関係が多分関連あり又は関連が疑わしいと判断された。

本試験では 1 件の重篤な有害事象が報告された。報告された重篤な有害事象の肺臓炎（気管支肺胞洗浄に対する反応）は、プラセボの最終投与 13 日後に発現した。本事象は、治験薬との因果関係はないと判断された。有害事象による死亡又は中止はなかった。

14.2. 臨床検査値の評価

血液学的検査値及び血液生化学検査値の中に、基準範囲を上回る測定値及び下回る測定値が少数認められたが、これらの値は両投与群（プラセボ群及びメポリズマブ群）で様々な時点に発生しており、規則性、傾向及び治験薬との因果関係は認められなかった。臨床的に重要な臨床検査値は 3 例（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、メポリズマブ投与群：AST 高値）で見られたが、実際に臨床的に問題となったものはなく、いずれも臨床症状及びその他の臨床検査値異常を伴わなかった。

14.3. その他の安全性評価

バイタルサイン及び心電図

本試験期間中、バイタルサイン及び心電図には、臨床的に意味のある傾向及びメポリズマブ群とプラセボ群との間に差は認められなかった。臨床的に重要なバイタルサインの測定値（いずれも収縮期及び拡張期血圧の上昇及び低下）が少数報告されたが、これらはプラセボ群とメポリズマブ群の両群で発現し、治験薬との因果関係における規則性は認められなかった。臨床的に重要なバイタルサイン測定値は、メポリズマブ群で 5 例 8 件、プラセボ群で 4 例 5 件報告された。後観察来院時の評価では、臨床的に重要なバイタルサイン測定値が 1 件報告された。臨床的に重要なバイタルサインの測定値が認められた被験者では、治験薬との因果関係のある有害事象は認められなかった。本試験期間中、臨床的に重要な心電図測定値

は記録されなかった。また、心電図に関しては、臨床的に評価され、すべて正常として報告された。

15. ヘルスアウトカム、薬物動態、薬力学、薬理遺伝学　等

薬力学

薬力学的主要評価項目及び副次的評価項目の結果を以下の一覧表に示す。

治験薬の最終投与 1 週間後（Week 9）の薬力学的主要評価項目の解析：気管支粘膜生検、皮膚、骨髄及び血液データ

パラメータ	比較：メポリズマブープラセボ	
	点推定値	95% CI
好酸球数：		
骨髄（/200 cells）	-5	(-8, -1)*
気管支粘膜生検（cells/mm^2）	-38.74	(-68.89, -8.60)*
血液（/10^9 cells）	-0.2	(-0.3, -0.1)*
希釈剤（対照）投与 6 時間後の皮膚生検（cells/mm^2）	-0.78	(-1.98, 0.43)
アレルゲン投与 6 時間後の皮膚生検（cells/mm^2）	-55.14	(-95.11, -15.18)*
アレルゲン投与 48 時間後の皮膚生検（cells/mm^2）	-58.46	(-91.98, -24.94)*
アレルゲン投与 6 時間後の紅斑の平均直径（mm）	2.2	(-8.3, 12.6)

*: 95% CI はゼロを含まない。統計的に有意を示す。

治験薬の最終投与 1 週間後（Week 9）の薬力学的主要評価項目の解析：気管支粘膜 BAL 及び鼻洗浄データ

パラメータ	治験薬	9 週時のベースラインからの変化量の中央値	9 週時のベースラインからの変化量の中央値の差	p 値
BAL 中の好酸球（% total）	メポリズマブ プラセボ	-0.70 -0.05	-0.40 (-1.30, 0.45)	0.2465
アレルゲンチャレンジ前の鼻洗浄液中の好酸球（/200 cells）	メポリズマブ プラセボ	-1.5 2.5	-5.5 (-10.0, -2.0)	0.0062*
アレルゲンチャレンジ後の鼻洗浄液中の好酸球（/200 cells）	メポリズマブ プラセボ	-4.8 0.4	-4.8 (-8.0, -0.3)	0.0270*

*: 統計的に有意

ヒスタミン PC20 の倍加濃度変化

比較	倍加濃度変化の点推定値	95% CI	p 値
プラセボ：12 週ーベースライン	0.7	(0.0, 2.8)	0.4184
メポリズマブ：12 週ーベースライン	1.4	(-0.6, 1.9)	

治験薬の最終投与 1 週間後、様々な部位において好酸球数はベースラインからの統計的に有意な減少がみられた。臨床結果では類似した変化はなく、アレルゲンチャレンジ後の平均紅斑径（皮膚遅発型反応）及び気道過敏性反応（ヒスタミン PC20）における違いはなかった。しかしながら、組織中の好酸球増加と臨床所見が直接相関するとは限らず、9 週時の皮膚反応（紅斑径により測定）は、プラセボ群、メポリズマブ群のいずれにおいても、アレル

ゲン投与 48 時間後にはほとんど又は完全に消失した。なお、プラセボ群ではアレルゲンチャレンジ後 48 時間の皮膚好酸球数の上昇が維持されていた。

16. 結論

- メポリズマブの静脈内投与は、本試験に組み入れられたアトピー性喘息の患者コホートにおいて良好な忍容性を示し、メポリズマブ群とプラセボ群の間で安全性プロファイルに差は認められなかった。
- 9 週時の骨髄、血液及び気管支粘膜生検中の好酸球数の減少量は、メポリズマブ群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった。
- 9 週時の BAL 液中の好酸球数のベースライン時からの変化量は、メポリズマブ群とプラセボ群の間で有意差が認められなかった。
- 9 週時のアレルゲン投与前後の鼻腔内洗浄液中の好酸球数の減少量（ベースライン時との比較）は、メポリズマブ群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった。
- 9 週時のアレルゲン投与 6 時間後及び 48 時間後の皮膚生検中の好酸球数は、メポリズマブ群でプラセボ群と比較して有意に低値であった。対照群としての希釈液 投与 6 時間後の皮膚生検中の好酸球数については、メポリズマブ群とプラセボ群の間で統計学的有意差が認められなかった。
- 9 週時のアレルゲン皮内投与 6 時間後の平均紅斑径については、メポリズマブ群とプラセボ群の間で統計学的有意差が認められなかった。
- 12 週時の気道過敏性（ヒスタミン PC20）については、両群間で差が認められなかった。

17. 報告書の日付

[redacted]年[redacted]月

MEA112997試験

MEA112997 試験

1. 治験の標題

A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, dose ranging study to determine the effect of mepolizumab on exacerbation rates in subjects with severe uncontrolled refractory asthma.

2. 報告書番号

2011N117950_01

3. 治験責任医師

多施設共同試験

4. 実施医療機関

13 ヵ国 81 施設で被験者を組み入れた。

5. 公表文献

Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380(9842):651–9.

6. 治験期間

2009 年 11 月 9 日から 2011 年 12 月 5 日

7. 開発のフェーズ

第 IIb/III 相

8. 目的

8.1.　主要目的

- 成人及び青少年のコントロール不良な重症難治性喘息患者を対象とし、3 用量（75、250 及び 750 mg）のメポリズマブ（遺伝子組換え）（以下、メポリズマブ）を 52 週間投与したときの有効性及び安全性に基づき、用量反応性を評価する。

8.2.　副次目的

- 血中好酸球数、血清インターロイキン 5（IL-5）及び誘発喀痰中好酸球数に対するメポリズマブの薬力学的効果を評価する。

9. 治験方法

本試験は多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、用量反応試験であった。本試験では、難治性喘息患者を対象としてメポリズマブ 75、250 及び 750 mg を 4 週間ごとに 48 週間（治験薬への曝露期間は 52 週間）静脈内投与したときの喘息増悪頻度における効果をプラセボと比較した。

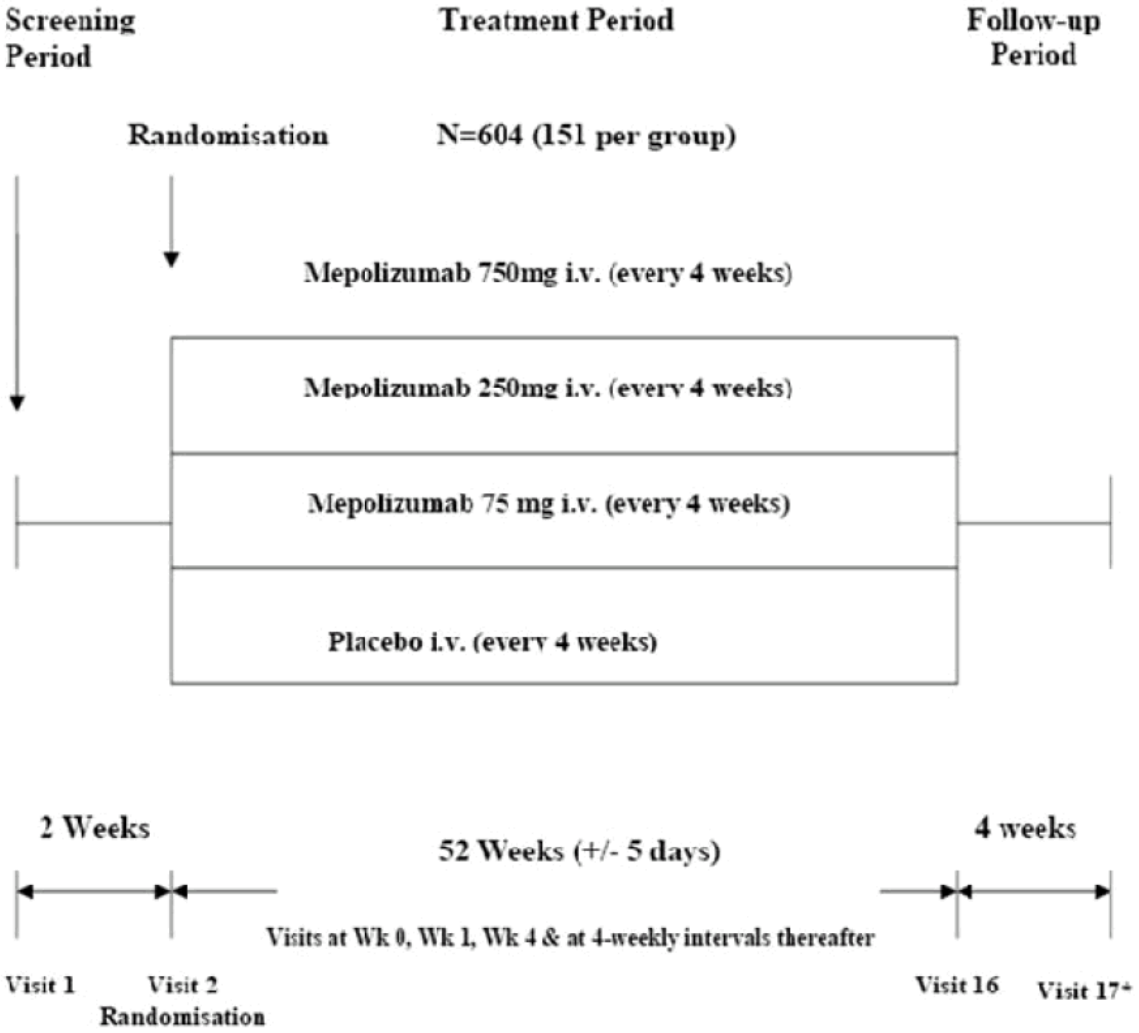


図 1　　試験の概略図

Data Source: MEA112997 CSR Figure 1
* 被験者は免疫原性検査用の血液検体を採取するため、試験完了 16 週後に来院した。

Visit 1 では肺機能検査を含むスクリーニングを実施した。Visit 2 では適格な被験者を 4 つの投与群のうちの 1 つに無作為に割り付け、治験薬を投与した。

Visit 3 では安全性評価を実施し、Visit 4 はメポリズマブ又はプラセボの 2 回目の投与予定日にあたる Week 4 に実施した。Visit 5～15 は治験薬の最終投与が実施される Week 48 まで 4 週間毎に実施した。治験薬による治療期間は Week 52（Visit 16）で終了した。4 週間の後観察期間の後、Week 56（すなわち、治験薬の最終投与から 8 週間後）に後観察来院

（Visit 17）を実施し、Week 56 の翌日から後観察期間後の追跡期間を開始し、治験薬の最終投与から 24 週間後を試験終了とした。

スクリーニング／前観察期間から後観察期間までの試験期間は 58 週間であった。

10. 診断及び主要な組入れ基準

本試験の組入れ対象は以下のような被験者とした。

1. 12 歳以上、体重 45 kg 以上の非喫煙男女
2. Visit 1 前 12 ヵ月以内に高用量の吸入ステロイド薬（維持療法としての経口ステロイド薬［OCS］投与の有無は問わない）による継続的な治療が必要だった重症難治性喘息患者。
3. 長時間作用性 β_2 刺激薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬又はテオフィリン等の長期管理薬の併用を必要とする被験者。
4. 気管支拡張薬投与前の 1 秒量（FEV1）が予測値の 80%未満又はピークフローの日内変動が 20%超で示される持続性気道閉塞が確認される被験者。
5. Visit 1 前 12 ヵ月以内に OCS 又は全身性ステロイド薬による治療を必要とする喘息増悪が 2 回以上認められた被験者。
6. Visit 1 又は Visit 1 前 12 ヵ月以内に好酸球性と考えられる気道炎症（以下のいずれか一項目以上に該当）が認められる被験者。
   - 血中好酸球数が 300/μL 以上
   - 喀痰中好酸球比率が 3%以上
   - FeNO が 50 ppb 以上
   - ステロイド薬維持用量の 25%以内で用量を減量した後に喘息コントロールが急速に悪化

以下のような被験者は除外した。

1. 喘息以外に臨床的に重要な肺の症状を有する被験者。
2. 悪性腫瘍、安定化していない肝疾患、肝硬変又は胆管異常を有する被験者。
3. 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者。
4. 過去 12 ヵ月以内に喘息以外の症状を治療するために OCS 又は全身性ステロイド薬を定期的に使用した被験者、1 ヵ月以内にステロイド薬の関節内投与又は短時間作用性ステロイド薬の筋肉内投与を使用した被験者あるいは 3 ヵ月以内に長時間作用性のデポ型筋肉内投与ステロイド薬を使用した被験者。

11. 治療及び投与

被験者をメポリズマブ 75 mg 群、250 mg 群、750 mg 群又はプラセボ群のいずれかに無作為に割り付けた。治験薬の調製は、試験の評価とは無関係な非盲検の施設職員が行った。調製された後、実薬及びプラセボは識別不能であり盲検状態の職員が投与を行った。試験の評価に関わる者、すなわち医師／看護師及び被験者に対する盲検性は常時維持するものとした。

- 注射滅菌水で溶解する凍結乾燥製剤メポリズマブ 250 mg（ロット番号：101253703、061115577、091227068、091227104、091227105）
- プラセボは生理食塩水

12. 評価基準

12.1. 有効性評価項目

12.1.1. 主要評価項目

経口／全身性ステロイド薬[1]、入院及び／又は救急外来の受診が必要であると治験責任医師が判断した喘息症状の悪化により定義される臨床的に重要な喘息増悪の頻度。

[1] OCS による維持療法を受けている被験者で OCS を必要とする喘息増悪とは維持療法で使用している経口／全身性ステロイド薬の用量の 2 倍以上を 3 日間以上投与した場合とする。

喘息増悪と判定するための臨床的判断につながる状況を客観的に評価できるようにするため、治験責任（分担）医師は被験者の電子日記に記録されている以下のパラメータのうち 1 つ以上のベースライン時からの変化を考慮することとした。

- 朝の最大呼気流量の減少
- 救済薬使用量の増加
- 救済薬の使用を必要とする喘息症状による夜間覚醒頻度の増加
- 全般的喘息症状スコアの増加

12.1.2. 副次評価項目

副次評価項目を以下に示す。

- 臨床的に重要な喘息増悪の初回発現までの期間
- 入院（気管内挿管及び集中治療室入室を含む）又は救急外来の受診を必要とする喘息増悪の頻度
- 入院又は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
- すべての喘息増悪（臨床的に重要な喘息増悪及び治験責任医師が判断した喘息増悪）の頻度
- すべての喘息増悪（臨床的に重要な喘息増悪及び治験責任医師が判断した喘息増悪）の初回発現までの期間
- 52 週間の治療期間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
- 52 週間の治療期間における気管支拡張薬投与後の FEV1 のベースラインからの平均変化量
- ぜんそくの管理に関するアンケート（ACQ）スコアのベースラインからの平均変化量

12.1.3.　その他の評価項目

- 喘息増悪がベースラインから 40%以上減少した被験者の割合
- 1 日のサルブタモール／albuterol 使用回数のベースラインからの平均変化量
- 1 日の喘息症状スコアのベースラインからの平均変化量
- 救済薬を必要とする喘息症状による夜間覚醒回数のベースラインからの平均変化量
- 朝の最大呼気流量のベースラインからの平均変化量
- 医師による治療応答に関する総合評価の平均値
- 被験者による治療応答に関する総合評価の平均値
- OCS を服用した日数の平均値
- 喘息増悪により中止するまでの期間
- 試験中止までの期間

12.2.　Health outcome の評価項目

- Asthma Quality of Life Questionnaire（AQLQ）スコアのベースラインからの平均変化量
- EQ-5D health outcomes questionnaire（EQ-5D）スコアのベースラインからの平均変化量
- 喘息に関連する予定外の医療機関の受診

12.3.　安全性の評価項目

- 有害事象
- 臨床検査（生化学検査及び血液学的検査）
- バイタルサイン（脈拍数及び血圧）
- 12 誘導心電図

12.4.　薬力学及び薬物動態の評価項目

- 血中好酸球数及び誘発喀痰中好酸球数
- 呼気中一酸化窒素濃度（FeNO）
- 血清中 IL-5
- 血漿中メポリズマブ濃度

12.5.　免疫原性の評価項目

- 抗メポリズマブ抗体の有無
- 中和抗体の有無

13. 統計手法

13.1.　被験者数と設定根拠

各群 128 例の被験者が試験を完了した場合、両側 5%の有意水準を用いると、本剤を 4 週間ごとに投与したときの用量増加に伴う 1 年当たり（p.a.）の喘息増悪発現率の 1.5 p.a.（プラセボ群）から 0.9 p.a.（メポリズマブ 750 mg 群）への低下（低下率 40%）を、検出力 90%

で検出できると推定された。中止率を 15%と仮定し、予定無作為割付け例数を各群 151 例とした。算出の際には、1 年当たりの喘息増悪回数が分散パラメータ k=0.7 の負の二項分布に従うと仮定した。

13.2. 解析対象集団

必要に応じて、以下の解析対象集団を解析に用いた。

- All Subjects Enrolled（ASE）集団

ASE 集団は、前観察期間に参加し、治験データベースに記録が存在するすべての被験者で構成した。本集団は、無作為割付け前に発生した中止の理由一覧表の作成に使用した。

- Intent-to-treat（ITT）集団

ITT 集団は、投与群に無作為割付けされ、治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者で構成した。

ITT 集団は、有効性、人口統計学的特性及びヘルスアウトカムズの尺度に関する表、並びにすべての関連表に使用した。ITT 集団は、すべての有効性評価項目及び安全性評価項目に関する解析の主たる対象集団とした。

- As Treated 集団

As Treated 集団は ITT 集団の被験者で構成したが、治験薬投与の誤りを考慮に入れた。治験期間中に割付けと異なる薬剤が投与された、あるいは誤って複数の薬剤が投与された被験者があった場合、これらの被験者のデータは、治療期間の半分超（50%超）に受けた治療に割り振ることとした。

同集団は、治験薬投与に誤りがあった場合に限り使用し、安全性に関する表の作成に使用することとした。治験薬投与の誤りが相当数に達した場合には、同集団を用いて、主要評価項目の感度分析も実施することとした。

As Treated 集団は ITT 集団に相違なかったため、本集団を用いた解析は実施しなかった。

- Per Protocol（PP）集団

PP 集団は、ITT 集団のうち、スクリーニング時、前観察期間及び治験期間中に重大な治験実施計画書違反がなかった被験者で構成した。これらの違反は盲検解除前に特定し、詳細を記録した。ITT 集団のうち、重大な治験実施計画書違反があった被験者の割合が 10%未満であった場合には、PP 集団を使用しないこととした。PP 集団を使用する場合には、主要評価項目の補足的な解析に用いることとした。

13.3. 有効性

有効性データはすべて、連続変数については平均値、標準偏差、中央値及び範囲（又は適切な場合には幾何平均値）、カテゴリ変数については頻度及び百分率で要約した。本試験は、メポリズマブのプラセボに対する優越性を検証するためにデザインした。有意差検定は、有意水準両側 5%で実施した。解析は ITT 集団（治験薬が投与された全無作為割付例）を対象として実施した。

本試験の主要評価項目は、52 週間の治療期間にわたる臨床的に重要な喘息増悪の発現率とした。本試験を完了した被験者については、治療開始時から治験薬最終投与の 4 週間後

（投与 52 週目）までに発現した喘息増悪を解析対象とした。試験の早期中止例については、中止時点までのすべてのデータを解析対象とした。

喘息増悪発現率は、喘息増悪回数が負の二項確率分布に従い、その平均値が共変量と「対数リンク」関数で関連していると仮定して、一般化線形モデルを用いて解析した。治療継続期間の対数をオフセット変数として用いた。モデルには、投与群、ベースラインの OCS 維持療法（OCS あり vs. OCS なし）、地域、試験開始前 1 年間の喘息増悪回数（順序変数として）及びベースラインの疾患重症度（FEV1 予測値に対する割合［%］として）を共変量として含めた。

治験責任（分担）医師が定義した喘息増悪、並びに入院及び／又は救急外来の受診を必要とする喘息増悪の発現率は、上述した主要評価項目と同様に負の二項回帰を用いて解析した。

臨床的に重要な喘息増悪の初回発現までの期間は、ベースラインの OCS 維持療法、地域、治験開始前 1 年間の喘息増悪回数（順序変数として）及びベースラインの疾患重症度（FEV1 予測値に対する割合［%］として）を組み込んだ Cox 比例ハザードモデルを用いて、投与群間を比較した。

治験責任（分担）医師が定義した喘息増悪の初回発現までの期間、並びに入院及び／又は救急治療室の受診を必要とする喘息増悪の初回発現までの期間は、臨床的に重要な喘息増悪の初回発現までの期間と同様に解析した。

気管支拡張薬投与前の FEV1 は、ベースラインの OCS 維持療法、地域、試験開始前 1 年間の喘息増悪回数（順序変数として）、ベースラインの FEV1 及び来院日で調整するとともに、来院日とベースラインの交互作用項及び来院日と投与群の交互作用項を含めた反復測定混合効果モデルを用いて解析した。気管支拡張薬投与後の FEV1 も、同様に解析した。

ACQ スコアは、ベースラインの OCS 維持療法、地域、試験開始前 1 年間の喘息増悪回数（順序変数として）、ベースラインの ACQ 及び来院日で調整するとともに、来院日とベースラインの交互作用項及び来院日と投与群の交互作用項を含めた反復測定混合モデルを用いて解析した。

13.4. 安全性

有害事象は、MedDRA を用いて読み替え、基本語及び投与群別に要約した。治療前、治療期間中及び治療期間終了後に発現した有害事象及び重篤な有害事象をそれぞれ分けて要約した。全有害事象、治験薬との因果関係がある有害事象、重篤な有害事象、注目すべき事象（全身性の注入反応［非免疫グロブリン E（IgE）媒介性］及び過敏症［IgE 媒介性］反応並びに局所性部位反応を含む）及び治験薬の中止又は試験の中止に至った有害事象を、それぞれ分けて要約した。生化学検査及び血液学的検査の臨床検査値はすべて要約し、集計した。

すべての評価時点の各心電図パラメータは、要約統計量を用いて要約した。Fridericia の式に基づいて心拍数で補正した QT 間隔（QTc［F］）及び Bazett の式に基づいて心拍数で補正した QT 間隔（QTc［B］）の要約統計量、並びにベースラインからの変化量を、来院別に提示した。脈拍数及び収縮期・拡張期の血圧の要約統計量を来院別に提示した。

13.5. Health outcomes

AQLQ スコアは、ベースラインの OCS 維持療法、地域、ベースラインの AQLQ 及び来院日で調整するとともに来院日とベースラインの交互作用項及び来院日と投与群の交互作用項を含めた反復測定混合効果モデルを用いて解析した。EQ-5D 質問票は来院別及び投与群別に要約した。予定外の医療機関の受診及び仕事／学校の欠勤／欠席日数を要約した。

13.6. 薬物動態

本試験で得られた血漿中メポリズマブ濃度は、健康被験者及び喘息患者で過去に得られたメポリズマブのデータを基に作成した母集団薬物動態（PK）モデルを用いて評価した。

13.7. 薬力学

FeNO、血清中 IL-5 濃度及び血中好酸球数は、全被験者で測定した。誘発喀痰の解析（好酸球及び好中球の全細胞に占める比率［%］）は、特定施設の被験者サブグループを対象に実施した。FeNO、血中好酸球数、喀痰中好酸球数及び好中球数は、共変量で調整した反復測定混合モデルを用いて解析した。過去のデータから、血中好酸球数及び喀痰中好酸球数の分布が非対称性であることが示されたため、解析前に対数変換を行った。

14. 治験対象集団の結果

14.1. 被験者の内訳

被験者の内訳を表 1 に示す。

ITT 集団は 616 例で、そのうち 520 例（84%）が試験を完了し、96 例（16%）が試験を中止した。最も多い中止理由は同意撤回であり 28 例（5%）であった。試験を完了した被験者数は投与群間で同程度であった。

表 1 被験者の内訳（ITT 集団）

Completion status	Placebo N=155 n (%)	Mepolizumab 75 mg N=153 n (%)	Mepolizumab 250 mg N=152 n (%)	Mepolizumab 750 mg N=156 n (%)	Total N=616 n (%)
Completed	127 (82)	129 (84)	131 (86)	133 (85)	520 (84)
Withdrawn	28 (18)	24 (16)	21 (14)	23 (15)	96 (16)
Adverse event[a]	6 (4)	5 (3)	8 (5)	9 (6)	28 (5)
Adverse event[b]	5 (3)	4 (3)	7 (5)	8 (5)	24 (4)
Lab abnormality[c]	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	4 (<1)
Lack of efficacy	8 (5)	6 (4)	4 (3)	4 (3)	22 (4)
Protocol deviation	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
Lost to follow-up	1 (<1)	1 (<1)	4 (3)	0	6 (<1)
Investigator discretion	1 (<1)	3 (2)	3 (2)	3 (2)	10 (2)
Withdrew consent	11 (7)	8 (5)	2 (1)	7 (4)	28 (5)
Entered follow-up phase[d]	134 (86)	133 (87)	135 (89)	137 (88)	539 (88)
Entered post follow-up phase[e]	126 (81)	130 (85)	128 (84)	129 (83)	513 (83)

Source Data: MEA112997 CSR Table 5.05, Table 9.01
a. Subjects with an adverse event leading to permanent discontinuation of investigational product or withdrawal from study.
b. Subjects with 'Adverse event' as primary reason for withdrawal.
c. Subjects with 'Subject reached protocol-defined stopping criteria' as primary reason for withdrawal and 'lab abnormality' as secondary reason for withdrawal.
d. Subjects who attended the Follow-Up (Week 56) visit.
e. Subjects who attended the Immunogenicity (Week 72) visit.

14.2. 解析対象集団

解析対象集団の内訳を表 2 に示す。

本試験に組み入れられた被験者は 888 例で、616 例を ITT 集団に、591 例を PP 集団に含めた。

表 2 解析対象集団の内訳

	Placebo	Mepolizumab 75 mg	Mepolizumab 250 mg	Mepolizumab 750 mg	Total
All Subjects Enrolled					888
Intent-to-Treat Population	155	153	152	156	616
As Treated	155	153	152	156	616
Per Protocol Population[a]	151 (97%)	147 (96%)	142 (93%)	151 (97%)	591 (96%)

Source Data: MEA112997 CSR Table 5.01
a. Percentages are based on the number of subjects in the Intent-to-Treat population.

14.3. 人口統計学的及び他の基準値の特性

本試験の人口統計学的特性を表 3 に示す。

対象集団の男性の割合は 37%であり、平均年齢は 48.6 歳であった。

喘息の罹患歴及びベースライン時の喘息の特性としては、約半数の被験者が喘息の罹患歴 15 年以上であり、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。維持療法としての OCS の平均 1 日用量は、17.4 mg/日（最小値-最大値：3-160 mg/日）であった。OCS を常用していた被験者数は 188 例（31%）であった。

スクリーニング及びベースライン時の肺機能検査について、いずれの投与群においても同程度であった。

喘息増悪の総数、入院を必要とする喘息増悪の総数及び経口／全身性ステロイド薬を必要とする喘息増悪の総数はいずれの投与群においても同程度であった。

表 3　　人口統計学的特性（ITT 集団）

		Placebo N=155	Mepolizumab 75 mg N=153	Mepolizumab 250 mg N=152	Mepolizumab 750 mg N=156	Total N=616
Age (years)	Mean (range)	46.4 (20–68)	50.2 (23–69)	49.4 (15–74)	48.6 (19–69)	48.6 (15–74)
Sex (n [%])	Female	97 (63)	104 (68)	93 (61)	93 (60)	387 (63)
	Male	58 (37)	49 (32)	59 (39)	63 (40)	229 (37)
Ethnicity (n [%])	Hispanic or Latino	16 (10)	15 (10)	14 (9)	16 (10)	61 (10)
	Not Hispanic or Latino	139 (90)	138 (90)	138 (91)	140 (90)	555 (90)
Height (cm)	Mean (range)	166.7 (145–193)	165.3 (138–191)	166.6 (147–190)	167.7 (147–191)	166.6 (138–193)
Weight (kg)	Mean (range)	78.4 (48–134)	77.8 (45–162)	78.6 (47–143)	81.4 (45–149)	79.0 (45–162)
BMI (kg/m^2)	Mean (range)	28.3 (19–52)	28.4 (18–48)	28.3 (18–47)	28.9 (17–50)	28.5 (17–52)
Race (n [%])	White	140 (90)	139 (91)	135 (89)	140 (90)	554 (90)
	Asian	8 (5)	9 (6)	7 (5)	10 (6)	34 (6)
	African American/African Heritage	6 (4)	5 (3)	8 (5)	5 (3)	24 (4)
	American Indian or Alaskan Native	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
	African American/African Heritage and White	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
	Asian and White	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Asthma duration (n [%])	<1 year	0	0	0	0	0
	≥1 year to <5 years	21 (14)	20 (13)	11 (7)	27 (17)	79 (13)
	≥5 years to <10 years	30 (19)	23 (15)	27 (18)	28 (18)	108 (18)
	≥10 years to <15 years	31 (20)	24 (16)	30 (20)	21 (13)	106 (17)
	≥15 years to <20 years	9 (6)	20 (13)	12 (8)	15 (10)	56 (9)
	≥20 years to <25 years	21 (14)	22 (14)	21 (14)	16 (10)	80 (13)
	≥25 years	43 (28)	44 (29)	51 (34)	49 (31)	187 (30)
Smoking status (n [%])	Never smoked	121 (78)	122 (80)	121 (80)	119 (76)	483 (78)
	Former smoker	34 (22)	31 (20)	31 (20)	37 (24)	133 (22)

Source Data: MEA112997 CSR Table 5.10, Table 5.11, Table 5.15, Table 5.17
BMI=body mass index.

14.4. 前治療及び併用療法

603 例（98%）が前観察期間前に喘息治療薬を使用しており、いずれの投与群においても98～99%超の被験者が治療期間中に喘息治療薬を使用し、56～74%の被験者が試験期間中に喘息治療薬の併用を開始し、97～98%の被験者が治療期間後に喘息治療薬を使用した。更に、83～88%の被験者が治療期間中に喘息治療薬以外の薬剤を併用した。

治療期間前、治療期間中又は治療期間後における併用薬の使用において、投与群間で明らかな差は認められなかった。

15. 有効性の結果

15.1. 主要評価項目

臨床的に重要な喘息増悪の頻度を表 4 に示す。

表 4 臨床的に重要な喘息増悪の頻度（主要解析）（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

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

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）。プラセボ群に対するメポリズマブ群の喘息増悪の頻度の減少率は 75 mg 群、250 mg 群及び 750 mg 群でそれぞれ 48%（95%信頼区間：31～61%）、39%（95%信頼区間：19～54%）及び 52%（95%信頼区間：36～64%）であった。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頻度の減少を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）。メポリズマブのいずれの投与群においても同程度の減少率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頻度が減少したことによりこの有意差が認められた。

比較の多重性を調整するために事前に規定した閉検定手順を用いた。メポリズマブの用量増加に伴う喘息増悪の頻度の減少について、線形傾向の統計的解析を実施したところ、両側 5%の有意水準で有意であったため、有意水準を片側 2.5%とする片側 Hochberg 検定手順を用いて、メポリズマブの 3 用量群をプラセボ群と比較した。その結果、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有意差が認められた。

PP 集団を対象とする補足的な解析、並びにポアソン回帰を用いた感度分析及び Andersen-Gill モデルを用いたイベントが起こるまでの期間の解析の結果、主要評価項目について同じ統計的推論に至った。

主要評価項目について、施設番号 067912 のデータを除外して感度分析を実施した結果、臨床的に重要な喘息増悪の頻度が、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く（p<0.001）、これらのデータに対する統計学的影響について違いはなかった。

15.2.　副次評価項目

15.2.1.　臨床的に重要な喘息増悪の初回発現までの期間

臨床的に重要な喘息増悪の初回発現までの期間を表 5 示す。

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臨床的に重要な喘息増悪の初回発現までの期間が統計学的に有意に延長した（p<0.001）。

Week 16、32 及び 52 までに臨床的に重要な喘息増悪が初回発現した割合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低かった。これらの結果より、喘息増悪の減少は試験の初期から見られることがわかった。

表 5　　臨床的に重要な喘息増悪の初回発現までの期間（ITT 集団）

	Placebo N=155	Mepolizumab 75 mg N=153	Mepolizumab 250 mg N=152	Mepolizumab 750 mg N=156
By Week 16				
Probability of an exacerbation	45.2%	22.8%	26.8%	18.9%
95% CI	(37.7, 53.5%)	(16.8, 30.4%)	(20.4, 34.7%)	(13.5, 26.1%)
By Week 32				
Probability of an exacerbation	60.4%	38.2%	45.5%	39.9%
95% CI	(52.6, 68.2%)	(30.9, 46.7%)	(37.9, 53.9%)	(32.4, 48.3%)
By Week 52				
Probability of an exacerbation	69.7%	48.5%	58.3%	50.1%
95% CI	(62.1, 77.0%)	(40.6, 57.0%)	(50.4, 66.4%)	(42.2, 58.6%)
Comparison Mepolizumab vs. placebo				
Hazard ratio (mepolizumab/placebo)	-	0.45	0.60	0.46
95% CI	-	(0.33, 0.61)	(0.45, 0.80)	(0.34, 0.63)
p-value	-	<0.001	<0.001	<0.001

Source Data: MEA112997 CSR Table 6.24

15.2.2.　入院（気管内挿管及び集中治療室入室を含む）又は救急外来の受診を必要とする喘息増悪の頻度

入院又は救急外来の受診を必要とする喘息増悪の頻度を表 6 に示す。

入院又は救急外来の受診を必要とする喘息増悪の頻度のプラセボ群に対する減少率は、メポリズマブ 75 mg 群、250 mg 群及び 750 mg 群でそれぞれ 60%、42%及び 48%であり、プラセボ群に対する喘息増悪の頻度の比はそれぞれ 0.40（95%信頼区間：0.19～0.81）、0.58（95%信頼区間：0.30～1.12）及び 0.52（95%信頼区間：0.27～1.02）であった。

表 6　　入院又は救急外来の受診を必要とする喘息増悪の頻度（ITT 集団）

	Placebo N=155	Mepolizumab 75 mg N=153	Mepolizumab 250 mg N=152	Mepolizumab 750 mg N=156
Requiring hospitalisation or emergency department visit				
n	155	153	152	156
Exacerbation rate/year	0.43	0.17	0.25	0.22
Comparison Mepolizumab vs. placebo				
Rate ratio (mepolizumab/placebo)	-	0.40	0.58	0.52
95% CI	-	(0.19, 0.81)	(0.30, 1.12)	(0.27, 1.02)
p-value	-	0.011	0.106	0.056
Requiring hospitalisation				
n	155	153	152	156
Exacerbation rate/year	0.18	0.11	0.12	0.07
Comparison Mepolizumab vs. placebo				
Rate ratio (mepolizumab/placebo)	-	0.61	0.65	0.37
95% CI	-	(0.28, 1.33)	(0.31, 1.39)	(0.16, 0.88)
p-value	-	0.214	0.268	0.025

Source Data: MEA112997 CSR Table 6.26, Table 6.29

15.2.3.　すべての喘息増悪（臨床的に重要な喘息増悪及び治験責任医師が判断した喘息増悪）の頻度

すべての喘息増悪の頻度（臨床的に重要な喘息増悪及び治験責任医師が判断した喘息増悪の頻度）を表 7 に示す。

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頻度が減少した（$p<0.001$）。この評価項目は主要評価項目である臨床的に重要な喘息増悪と相関性が高かった。

表 7　　すべての喘息増悪の頻度（臨床的に重要な喘息増悪及び治験責任医師が判断した喘息増悪の頻度）（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	2.46	1.34	1.49	1.20
Comparison Mepolizumab vs. placebo				
Rate ratio (mepolizumab/placebo)	-	0.55	0.61	0.49
95% CI	-	(0.41, 0.72)	(0.46, 0.80)	(0.37, 0.65)
p-value	-	<0.001	<0.001	<0.001

Data Source: MEA112997 CSR Table 6.32

15.2.4.　すべての喘息増悪（臨床的に重要な喘息増悪及び治験責任医師が判断した喘息増悪）の初回発現までの期間

すべての喘息増悪（臨床的に重要な喘息増悪及び治験責任医師が判断した喘息増悪）の初回発現までの期間を表 8 に示す。

すべてのメポリズマブ群でプラセボ群と比較してすべての喘息増悪の初回発現までの期間が延長した（p<0.001）。Week 16、32 及び 52 までに喘息増悪を発現した被験者の割合は、プラセボ群と比較して低かった。

表 8　すべての喘息増悪（臨床的に重要な喘息増悪及び治験責任医師が判断した喘息増悪）の初回発現までの期間（ITT 集団）

	Placebo N=155	Mepolizumab 75 mg N=153	Mepolizumab 250 mg N=152	Mepolizumab 750 mg N=156
By Week 16				
Probability of an exacerbation	45.9%	26.1%	27.5%	19.6%
95% CI	(38.3, 54.1%)	(19.8, 33.9%)	(21.0, 35.4%)	(14.1, 26.8%)
By Week 32				
Probability of an exacerbation	60.9%	41.5%	45.5%	40.5%
95% CI	(53.2, 68.8%)	(34.0, 49.9%)	(37.8, 53.9%)	(33.1, 48.9%)
By Week 52				
Probability of an exacerbation	70.1%	52.2%	58.3%	50.8%
95% CI	(62.6, 77.3%)	(44.3, 60.6%)	(50.4, 66.4%)	(42.9, 59.2%)
Comparison				
Hazard ratio (mepolizumab/placebo)	-	0.50	0.59	0.47
95% CI	-	(0.37, 0.68)	(0.44, 0.79)	(0.34, 0.63)
p-value	-	<0.001	<0.001	<0.001

Data Source: MEA112997 CSR Table 6.33

15.2.5.　Week 52 における気管支拡張薬投与前の FEV1 のベースラインからの平均変化量

Week 52 における気管支拡張薬投与前の FEV1 のベースラインからの変化量の反復測定分析を表 9 に示す。

Week 52 の気管支拡張薬投与前の FEV1 のプラセボ群に対する変化量はメポリズマブ 75 mg 群、250 mg 群及び 750 mg 群でそれぞれ 61 mL（95%信頼区間：-39～161；p=0.229）、81 mL（95%信頼区間：-19～180；p=0.114）及び 56 mL（95%信頼区間：-43～155；p=0.269）であり、いずれも統計学的な有意差は認められなかった。

表 9　Week 52 における気管支拡張薬投与前の FEV1 のベースラインからの平均変化量（mL）の反復測定分析（ITT 集団）

	Placebo N=155	Mepolizumab 75 mg N=153	Mepolizumab 250 mg N=152	Mepolizumab 750 mg N=156
n	127	129	129	132
LS Mean (SE)	1942 (37.7)	2003 (37.6)	2022 (37.3)	1997 (36.9)
LS Mean Change (SE)	60 (37.7)	121 (37.6)	140 (37.3)	115 (36.9)
P-value for linear test for trend	0.243			
Comparison Mepo vs. Placebo				
Difference	-	61	81	56
95% C.I.	-	(-39, 161)	(-19, 180)	(-43, 155)
p-value	-	0.229	0.114	0.269

Source Data; MEA112997 CSR Table 6.35

15.2.6. Week 52 における気管支拡張薬投与後の FEV1 のベースラインからの平均変化量

Week 52 における気管支拡張薬投与後の FEV1 のベースラインからの変化量を表 10 に示す。

Week 52 における気管支拡張薬投与後の FEV1 のプラセボ群に対する変化量は、プラセボ群に比較してメポリズマブ 75 mg 群、250 mg 群及び 750 mg 群でそれぞれ 45 mL（95%信頼区間：-50～139；p=0.356）、89 mL（95%信頼区間：-6～184；p=0.066）及び 78 mL（95%信頼区間：-16～172；p=0.105）であり、統計学的な有意差は見られなかった。

表 10 Week 52 における気管支拡張薬投与後の FEV1 のベースラインからの平均変化量（mL）の反復測定分析（ITT 集団）

	Placebo (N=155)	Mepolizumab 75 mg (N=153)	Mepolizumab 250 mg (N=152)	Mepolizumab 750 mg (N=156)
n	126	128	129	130
LS Mean (SE)	2224 (36.7)	2269 (36.4)	2313 (36.1)	2302 (35.6)
LS Mean Change (SE)	-9 (36.7)	36 (36.4)	80 (36.1)	69 (35.6)
P-value for linear test for trend	0.068			
Comparison Mepo vs. Placebo				
Difference	-	45	89	78
95% C.I.	-	(-50, 139)	(-6, 184)	(-16, 172)
p-value	-	0.356	0.066	0.105

Source Data; MEA112997 CSR Table 6.41

15.2.7. ぜんそくの管理に関するアンケートスコアにおけるベースラインからの平均変化量

Week 52 の ACQ スコアにおけるベースラインからの平均変化量を表 11 に示す。

Week 52 の ACQ スコアにおいて、プラセボ群に比較してメポリズマブ群において改善（スコアの減少）が認められた。メポリズマブ 75 mg 群、250 mg 群及び 750 mg 群におけるプラセボ群に対する変化量はそれぞれ-0.16（95%信頼区間：-0.39～0.07；p=0.183）、-0.27（95%信頼区間：-0.51～-0.04； p=0.020）及び-0.20（95%信頼区間：-0.43～0.03；p=0.085）であり、250 mg 群でのみ統計学的な有意差が認められた。

表 11 Week 52 の ACQ スコアにおけるベースラインからの平均変化量の反復測定分析（ITT 集団）

	Placebo (N=155)	Mepolizumab 75 mg (N=153)	Mepolizumab 250 mg (N=152)	Mepolizumab 750 mg (N=156)
n	121	127	126	129
LS Mean (SE)	1.72 (0.087)	1.56 (0.087)	1.45 (0.086)	1.52 (0.086)
LS Mean Change (SE)	-0.59 (0.087)	-0.75 (0.087)	-0.87 (0.086)	-0.80 (0.086)
P-value for linear test for trend	0.051			
Comparison Mepo vs. Placebo				
Difference	-	-0.16	-0.27	-0.20
95% C.I.	-	(-0.39, 0.07)	(-0.51, -0.04)	(-0.43, 0.03)
p-value	-	0.183	0.020	0.085

Source Data; MEA112997 CSR Table 6.47

16. 安全性の結果

16.1. 治験薬の曝露

治験薬の投与回数の概略を表 12 に示す。

表 12 治験薬の投与回数の概略（ITT 集団）

	Placebo N=155	Mepolizumab 75 mg N=153	Mepolizumab 250 mg N=152	Mepolizumab 750 mg N=156
Mean	11.6	11.8	12.0	11.8
Standard deviation	3.16	2.95	2.67	2.90
Median	13.0	13.0	13.0	13.0
Range	1–14	1–14	1–14	1–14

Source Data: MEA112997 CSR Table 7.01

16.2. 有害事象

有害事象の概略を表 13 に示す。

本試験の有害事象を表 MEA112997-1 に、治験薬との因果関係がある有害事象を表 MEA112997-2 に示す。

表 13 有害事象の概略（後観察期間後の追跡期間を除く）（ITT 集団）

	Placebo N=155 n (%)	Mepolizumab 75 mg N=153 n (%)	Mepolizumab 250 mg N=152 n (%)	Mepolizumab 750 mg N=156 n (%)
Any AEs	121 (78)	126 (82)	126 (83)	122 (78)
AEs related to study treatment	26 (17)	28 (18)	29 (19)	33 (21)
AEs leading to permanent discontinuation of study treatment or withdrawal from the study	6 (4)	5 (3)	8 (5)	9 (6)
Any SAEs	27 (17)	22 (14)	25 (16)	21 (13)
SAEs related to study treatment	0	0	1 (<1)	1 (<1)
Fatal AEs	0	0	2 (1)	1 (<1)
Any on-treatment AEs	119 (77)	126 (82)	124 (82)	122 (78)
Any on-treatment SAEs	25 (16)	20 (13)	24 (16)	19 (12)

Source Data: MEA112997 CSR Table 7.02

16.2.1. 治療期間中にいずれかの投与群において 2%以上で発現した有害事象

治療期間中にいずれかの投与群において 2%以上で発現した有害事象を表 14 に示す。

治験薬投与中に有害事象を発現した被験者数はいずれの投与群においても同様であり、メポリズマブ 75 mg 群、250 mg 群、750 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 126 例（82%）、124 例（82%）、122 例（78%）及び 119 例（77%）であった。

いずれの投与群においてもよく見られた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の 17%及び各メポリズマブ群の 21%であった。鼻咽頭炎の発現頻度はプラセボ群の 15%及びメポリズマブ群の 19～22%で認められた。

表 14 治療期間中いずれかの投与群において 2%以上で発現した有害事象（ITT 集団）

Preferred Term	Placebo N=155 n (%)	Mepolizumab 75 mg N=153 n (%)	Mepolizumab 250 mg N=152 n (%)	Mepolizumab 750 mg N=156 n (%)
Any event	119 (77)	126 (82)	124 (82)	122 (78)
頭痛	27 (17)	32 (21)	32 (21)	32 (21)
鼻咽頭炎	24 (15)	34 (22)	33 (22)	29 (19)
喘息	24 (15)	14 (9)	26 (17)	16 (10)
副鼻腔炎	16 (10)	10 (7)	10 (7)	12 (8)
上気道感染	15 (10)	10 (7)	18 (12)	19 (12)
気管支炎	15 (10)	17 (11)	13 (9)	13 (8)
背部痛	11 (7)	11 (7)	7 (5)	15 (10)
咳嗽	11 (7)	8 (5)	11 (7)	9 (6)
注入に伴う反応	10 (6)	8 (5)	12 (8)	19 (12)
関節痛	10 (6)	6 (4)	9 (6)	9 (6)
インフルエンザ	8 (5)	6 (4)	5 (3)	9 (6)
口腔咽頭痛	7 (5)	4 (3)	12 (8)	6 (4)
高血圧	7 (5)	7 (5)	6 (4)	5 (3)
末梢性浮腫	7 (5)	5 (3)	6 (4)	3 (2)
鼻炎	7 (5)	4 (3)	5 (3)	3 (2)
下痢	6 (4)	2 (1)	2 (1)	8 (5)
靭帯捻挫	6 (4)	1 (<1)	1 (<1)	3 (2)
四肢痛	5 (3)	5 (3)	4 (3)	8 (5)
筋肉痛	5 (3)	2 (1)	4 (3)	5 (3)
ウイルス性上気道感染	5 (3)	1 (<1)	4 (3)	1 (<1)
胃食道逆流性疾患	5 (3)	0	3 (2)	2 (1)
注射部位反応	5 (3)	5 (3)	0	0
尿路感染	4 (3)	8 (5)	8 (5)	1 (<1)
気道感染	4 (3)	4 (3)	6 (4)	6 (4)
疲労	4 (3)	6 (4)	7 (5)	2 (1)
下気道感染	4 (3)	6 (4)	4 (3)	4 (3)
咽頭炎	4 (3)	8 (5)	2 (1)	3 (2)
胸痛	4 (3)	2 (1)	7 (5)	3 (2)
急性副鼻腔炎	4 (3)	5 (3)	1 (<1)	2 (1)
過敏症	4 (3)	2 (1)	3 (2)	3 (2)
筋骨格系胸痛	4 (3)	3 (2)	0	2 (1)
扁桃炎	4 (3)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
呼吸困難	3 (2)	5 (3)	7 (5)	7 (4)
ウイルス感染	3 (2)	5 (3)	3 (2)	6 (4)
ウイルス性気道感染	3 (2)	4 (3)	4 (3)	4 (3)
悪心	3 (2)	4 (3)	5 (3)	4 (3)
上腹部痛	3 (2)	3 (2)	3 (2)	4 (3)
耳感染	3 (2)	6 (4)	2 (1)	2 (1)
胃腸炎	3 (2)	4 (3)	0	4 (3)
アレルギー性鼻炎	2 (1)	6 (4)	6 (4)	6 (4)
嘔吐	2 (1)	4 (3)	7 (5)	3 (2)
浮動性めまい	2 (1)	4 (3)	3 (2)	6 (4)
鼻閉	2 (1)	5 (3)	1 (<1)	6 (4)
発疹	2 (1)	4 (3)	4 (3)	3 (2)
腹痛	2 (1)	5 (3)	2 (1)	2 (1)
膀胱炎	2 (1)	4 (3)	3 (2)	1 (<1)

表 14 治療期間中いずれかの投与群において 2%以上で発現した有害事象（ITT 集団）（続き）

Preferred Term	Placebo N=155 n (%)	Mepolizumab 75 mg N=153 n (%)	Mepolizumab 250 mg N=152 n (%)	Mepolizumab 750 mg N=156 n (%)
消化不良	2 (1)	2 (1)	1 (<1)	5 (3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1)	2 (1)	0	5 (3)
筋骨格痛	1 (<1)	5 (3)	1 (<1)	2 (1)
肺炎	1 (<1)	1 (<1)	2 (1)	4 (3)
片頭痛	1 (<1)	0	2 (1)	4 (3)
歯痛	0	5 (3)	2 (1)	5 (3)
そう痒症	0	4 (3)	5 (3)	1 (<1)
発熱	0	4 (3)	4 (3)	2 (1)
湿疹	0	3 (2)	4 (3)	3 (2)
腱炎	0	3 (2)	4 (3)	2 (1)
無力症	0	4 (3)	3 (2)	0
副鼻腔うっ血	0	1 (<1)	0	5 (3)
歯感染	0	0	0	4 (3)

Source Data: MEA112997 CSR Table 7.05
MedDRA Version 14.1/J Version 17.0

後観察期間後の追跡期間にいずれかの投与群において 2%以上で発現した有害事象を表 15 に記載する。

後観察期間後の追跡期間にいずれかの投与群において 2%以上で発現した有害事象の発現率はメポリズマブ 75 mg 群、250 mg 群、750 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 26 例（20%）、30 例（23%）、32 例（25%）及び 36 例（29%）であった。

表 15 後観察期間後の追跡期間にいずれかの投与群において 2%以上で発現した有害事象（ITT 集団）

Preferred Term	Placebo N=126 n (%)	Mepolizumab 75 mg N=130 n (%)	Mepolizumab 250 mg N=128 n (%)	Mepolizumab 750 mg N=129 n (%)
Any event	36 (29)	26 (20)	30 (23)	32 (25)
喘息	21 (17)	16 (12)	15 (12)	18 (14)
気管支炎	3 (2)	2 (2)	4 (3)	4 (3)
上気道感染	3 (2)	2 (2)	0	3 (2)
鼻咽頭炎	2 (2)	3 (2)	2 (2)	5 (4)
頭痛	2 (2)	2 (2)	1 (<1)	2 (2)
副鼻腔炎	1 (<1)	1 (<1)	0	4 (3)

Source Data: MEA112997 CSR Table 7.16
MedDRA Version 14.1/J Version 17.0

16.2.2. 治験薬との因果関係がある有害事象

2 例以上で発現した治験薬との因果関係がある有害事象を表 16 に示す。

2 例以上で発現した治験薬との因果関係がある有害事象の発現率はメポリズマブ 75 mg 群、250 mg 群、750 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 28 例（18%）、29 例（19%）、33 例（21%）及び 26 例（17%）であった。

表 16 2 例以上で発現した治験薬との因果関係がある有害事象（ITT 集団）

Preferred Term	Placebo N=155 n (%)	Mepolizumab 75 mg N=153 n (%)	Mepolizumab 250 mg N=152 n (%)	Mepolizumab 750 mg N=156 n (%)
Any event	26 (17)	28 (18)	29 (19)	33 (21)
注入に伴う反応	10 (6)	8 (5)	12 (8)	19 (12)
注射部位反応	4 (3)	4 (3)	0	0
頭痛	3 (2)	4 (3)	6 (4)	5 (3)
過敏症	3 (2)	0	1 (<1)	2 (1)
悪心	2 (1)	0	2 (1)	0
高血圧	2 (1)	0	2 (1)	0
喘息	2 (1)	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (<1)	2 (1)	0	1 (<1)
末梢性浮腫	1 (<1)	2 (1)	1 (<1)	0
関節腫脹	1 (<1)	0	1 (<1)	0
嘔吐	1 (<1)	0	1 (<1)	0
動悸	1 (<1)	0	0	1 (<1)
疲労	0	2 (1)	2 (1)	0
関節痛	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (1)
筋肉痛	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
四肢痛	0	0	0	3 (2)
浮動性めまい	0	0	1 (<1)	1 (<1)
味覚異常	0	0	2 (1)	0
過眠症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
片頭痛	0	0	0	2 (1)
下気道感染	0	0	1 (<1)	1 (<1)
鼻咽頭炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)
筋痙縮	0	0	2 (1)	0
4 型過敏症	0	0	2 (1)	0
咳嗽	0	0	1 (<1)	1 (<1)

Source Data: MEA112997 CSR Table 7.06
MedDRA Version 14.1/J Version 17.0

16.3. 死亡

死亡に至った有害事象を表 17 に示す。また、死亡例の叙述を、症例の叙述の項に示す。

試験期間中に 3 例が死亡したものの、いずれの事象も治験薬との因果関係はないと判断された。

表 17 死亡に至った有害事象（ITT 集団）

Preferred Term	Placebo N=155 n (%)	Mepolizumab 75 mg N=153 n (%)	Mepolizumab 250 mg N=152 n (%)	Mepolizumab 750 mg N=156 n (%)
Any event	0	0	2 (1)	1 (<1)
窒息	0	0	0	1 (<1)
喘息	0	0	1 (<1)	0
急性膵炎	0	0	1 (<1)	0
敗血症性ショック	0	0	1 (<1)	0

Source Data: MEA112997 CSR Table 7.11
MedDRA Version 14.1/J Version 17.0
NOTE: Subject 1213 experienced two fatal adverse events (急性膵炎及び敗血症性ショック).

16.4. 重篤な有害事象

16.4.1. 治療期間中の重篤な有害事象

治療期間中の重篤な有害事象を表 18 に示す。また、重篤な有害事象の症例の叙述を、症例の叙述の項に示す。

治療期間中の重篤な有害事象を発現した被験者数はいずれの群においても同程度であり、メポリズマブ 75 mg 群、250 mg 群、750 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 20 例（13%）、24 例（16%）、19 例（12%）及び 25 例（16%）であった。治験責任医師により治験薬との因果関係があると判断されたのは 2 事象のみであった。2 事象の内訳は、メポリズマブ 750 mg 群の上室性頻脈及びメポリズマブ 250 mg 群の網状赤血球数減少であった。

表 18 治療期間中の重篤な有害事象（ITT 集団）

Preferred Term	Placebo N=155 n (%)	Mepolizumab 75 mg N=153 n (%)	Mepolizumab 250 mg N=152 n (%)	Mepolizumab 750 mg N=156 n (%)
Any event	25 (16)	20 (13)	24 (16)	19 (12)
喘息	17 (11)	11 (7)	16 (11)	9 (6)
脳血管発作	2 (1)	0	0	0
腎結石症	2 (1)	0	0	0
大葉性肺炎	1 (<1)	2 (1)	0	0
腱断裂	1 (<1)	0	0	1 (<1)
血腫感染	1 (<1)	0	0	0
感染	1 (<1)	0	0	0
胸膜痛	1 (<1)	0	0	0
処置後感染	1 (<1)	0	0	0
ウイルス性上気道感染	1 (<1)	0	0	0
心房粗動	1 (<1)	0	0	0
過量投与	1 (<1)	0	0	0
腹膜出血	1 (<1)	0	0	0
頚腕症候群*	1 (<1)	0	0	0
血尿	1 (<1)	0	0	0
肝機能検査異常	1 (<1)	0	0	0
肺炎	0	1 (<1)	0	2 (1)
心筋虚血	0	1 (<1)	0	1 (<1)

表 18　　治療期間中の重篤な有害事象（ITT 集団）（続き）

Preferred Term	Placebo N=155 n (%)	Mepolizumab 75 mg N=153 n (%)	Mepolizumab 250 mg N=152 n (%)	Mepolizumab 750 mg N=156 n (%)
高血圧	0	1 (<1)	0	1 (<1)
処置後出血	0	1 (<1)	0	0
鼻中隔弯曲	0	1 (<1)	0	0
菌血症	0	1 (<1)	0	0
気管支炎	0	1 (<1)	0	0
感染性胆嚢炎	0	1 (<1)	0	0
感染性皮膚潰瘍	0	1 (<1)	0	0
急性心筋梗塞	0	1 (<1)	0	0
冠動脈血栓症	0	1 (<1)	0	0
悪性高血圧	0	1 (<1)	0	0
四肢静脈血栓症	0	1 (<1)	0	0
胸痛	0	1 (<1)	0	0
急性胆嚢炎	0	1 (<1)	0	0
アナフィラキシー反応	0	1 (<1)	0	0
コントロール不良の糖尿病	0	1 (<1)	0	0
糖尿病性ケトアシドーシス	0	1 (<1)	0	0
自然流産	0	1 (<1)	0	0
上気道感染	0	0	1 (<1)	0
副鼻腔炎	0	0	1 (<1)	0
ウイルス性髄膜炎	0	0	1 (<1)	0
褥瘡性潰瘍	0	0	1 (<1)	0
冠動脈不全	0	0	1 (<1)	0
脳振盪	0	0	1 (<1)	0
脊椎圧迫骨折	0	0	1 (<1)	0
下腹部痛	0	0	1 (<1)	0
腸間膜血栓症	0	0	1 (<1)	0
急性膵炎	0	0	1 (<1)	0
血液分布異常性ショック	0	0	1 (<1)	0
尿閉	0	0	1 (<1)	0
尿路閉塞	0	0	1 (<1)	0
微石症	0	0	1 (<1)	0
網状赤血球数減少	0	0	1 (<1)a	0
子宮内膜増殖症	0	0	1 (<1)	0
白血球減少症	0	0	1 (<1)	0
子宮癌	0	0	1 (<1)	0
窒息	0	0	0	1 (<1)
眼帯状疱疹	0	0	0	1 (<1)
シュードモナス菌性肺感染	0	0	0	1 (<1)
ブドウ球菌感染	0	0	0	1 (<1)
レンサ球菌性菌血症	0	0	0	1 (<1)
扁桃炎	0	0	0	1 (<1)
心房細動	0	0	0	1 (<1)
心筋梗塞	0	0	0	1 (<1)
上室性頻脈	0	0	0	1 (<1)a
大腸炎	0	0	0	1 (<1)
脳神経障害	0	0	0	1 (<1)

表 18 治療期間中の重篤な有害事象（ITT 集団）（続き）

Preferred Term	Placebo N=155 n (%)	Mepolizumab 75 mg N=153 n (%)	Mepolizumab 250 mg N=152 n (%)	Mepolizumab 750 mg N=156 n (%)
卵巣嚢胞	0	0	0	1 (<1)

Source Data: MEA112997 CSR Table 7.09, Listing 7.05
MedDRA Version 14.1/J Version 17.0
a. These events were judged to be possibly related to investigational product by the Investigator.
*：Preferred Term は Cervicobrachial syndrome

16.4.2. 後観察期間（後観察期間後の追跡期間は除く）の重篤な有害事象

後観察期間（後観察期間後の追跡期間は除く）の重篤な有害事象を表 19 に示す。

表 19 後観察期間（後観察期間後の追跡期間は除く）の重篤な有害事象（ITT 集団）

Preferred Term	Placebo N=155 n (%)	Mepolizumab 75 mg N=153 n (%)	Mepolizumab 250 mg N=152 n (%)	Mepolizumab 750 mg N=156 n (%)
Any event	3 (2)	4 (3)	2 (1)	2 (1)
喘息	1 (<1)	3 (2)	0	0
肺新生物	1 (<1)	0	0	0
自然流産	1 (<1)	0	0	0
胸痛	0	1 (<1)	0	0
痔核	0	1 (<1)	0	0
膵膿瘍	0	0	1 (<1)	0
敗血症	0	0	1 (<1)	0
敗血症性ショック	0	0	1 (<1)	0
尿管結石	0	0	1 (<1)	0
痙攣	0	0	1 (<1)	0
閉塞性ヘルニア	0	0	0	1 (<1)
筋肉内出血	0	0	0	1 (<1)

Source Data: MEA112997 CSR Table 7.10
MedDRA Version 14.1/J Version 17.0

16.4.3. 後観察期間後の追跡期間の重篤な有害事象

後観察期間後の追跡期間（長期免疫原性追跡調査）の重篤な有害事象を表 20 に示す。

表 20 後観察期間後の追跡期間の重篤な有害事象（ITT 集団）

Preferred Term	Placebo N=126 n (%)	Mepolizumab 75 mg N=130 n (%)	Mepolizumab 250 mg N=128 n (%)	Mepolizumab 750 mg N=129 n (%)
Any event	3 (2)	3 (2)	3 (2)	1 (<1)
喘息	3 (2)	2 (2)	2 (2)	1 (<1)
肺浸潤	1 (<1)	0	0	0
膀胱狭窄	0	1 (<1)	0	0
乳癌	0	0	1 (<1)	0

Data Source: MEA112997 CSR Table 7.17
MedDRA Version 14.1/J Version 17.0

16.5. 試験中止又は治験薬の投与中止に至った有害事象

試験中止又は治験薬の投与中止に至った有害事象を表 21 に示す。

最も発現頻度の高かった試験中止に至った有害事象は喘息で、次いで過敏症であった。

表 21　　試験中止又は治験薬の投与中止に至った有害事象（ITT 集団）

Preferred Term	Placebo N=155 n (%)	Mepolizumab 75 mg N=153 n (%)	Mepolizumab 250 mg N=152 n (%)	Mepolizumab 750 mg N=156 n (%)
Any event	6 (4)	5 (3)	8 (5)	9 (6)
喘息	3 (2)	1 (<1)	1 (<1)	2 (1)
過敏症	1 (<1)[a]	0	1 (<1)[a]	2 (1)[a]
肝機能検査異常	1 (<1)	1 (<1)[a]	0	0
肺新生物	1 (<1)	0	0	0
脳血管発作	1 (<1)	0	0	0
感染	1 (<1)	0	0	0
関節痛	0	1 (<1)[a]	1 (<1)[a]	0
気管支炎	0	1 (<1)	0	0
筋肉痛	0	1 (<1)[a]	0	0
甲状腺の良性新生物	0	1 (<1)	0	0
Ｃ型肝炎	0	0	1 (<1)	0
肺炎	0	0	1 (<1)	0
敗血症性ショック	0	0	1 (<1)	0
網状赤血球数減少	0	0	1 (<1)[a]	0
急性膵炎	0	0	1 (<1)	0
高熱	0	0	1 (<1)[a]	0
微石症	0	0	1 (<1)	0
注入に伴う反応	0	0	1 (<1)[a]	0
筋肉内出血	0	0	0	1 (<1)
上腹部痛	0	0	0	1 (<1)
窒息	0	0	0	1 (<1)
神経痛	0	0	0	1 (<1)
心筋梗塞	0	0	0	1 (<1)
アルコール性肝炎	0	0	0	1 (<1)

Source Data: MEA112997 CSR Table 7.07, Listing 7.04
MedDRA Version 14.1/J Version 17.0
NOTE: Includes all the events that occurred during the study.
a. These events were judged to be possibly related to investigational product by the Investigator.

16.6. 注目すべき有害事象

16.6.1.　注入に伴う反応

治験責任医師により、注入に伴う反応、過敏症反応又は局所注射部位反応と判断され、治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象を表 22 に示す。

これらの治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象のうち最も高頻度に報告されたのは注入に伴う反応で、各投与群において 5～12%の被験者で認められた。注入に伴う反応の発現頻度はプラセボ群及びメポリズマブ 75 mg 群で同様の頻度であった。治験薬との因果関係が否定できないと判断された過敏症の発現頻度はいずれの投与群においても 2%以下であった。

表 22　治験責任医師により、注入に伴う反応、過敏症反応又は注射部位反応と判断され、治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象（ITT 集団）

Preferred Term	Placebo N=155 n (%)	Mepolizumab 75 mg N=153 n (%)	Mepolizumab 250 mg N=152 n (%)	Mepolizumab 750 mg N=156 n (%)
Any infusion-related reaction event	13 (8)	8 (5)	15 (10)	20 (13)
注入に伴う反応	10 (6)	8 (5)	12 (8)	19 (12)
過敏症	3 (2)	0	1 (<1)	2 (1)
４型過敏症	0	0	2 (1)	0
Any local injection site reaction event	5 (3)	5 (3)	0	0
注射部位反応	5 (3)	5 (3)	0	0

Source Data: MEA112997 CSR Table 7.12, Table 7.13
MedDRA Version 14.1/J Version 17.0

これらの有害事象で抗メポリズマブ抗体陽性の被験者において発現したものはなかった。

16.6.2.　心血管系、血栓塞栓性の事象

心血管系、血栓塞栓性の事象の発現頻度はいずれの投与群においても同程度であり、重篤な虚血性有害事象についても同程度であった。心臓障害の重篤な有害事象の発現例数はメポリズマブ 75 mg 群、250 mg 群、750 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 2 例（1%）、1 例（1%未満）、4 例（3%）及び 1 例（1%未満）であった。文書で確認できる心疾患の既往歴を考慮して、心臓障害の重篤な有害事象を評価した結果、既往歴又は合併症として心臓系障害を有しない被験者数はそれぞれ 0 例（0%）、0 例（0%）、1 例（1%）及び 0 例（0%）であった。

16.7. 臨床検査値の評価

16.7.1.　生化学検査及び血液学的検査

試験期間中のいずれの時点においてもすべてのパラメーターにおいて、臨床的に問題となるような生化学検査値が認められた被験者は 1%以下であり、臨床的に関連性のある傾向又は予測されない異常は認められなかった。

いずれの時点のいずれの投与群においても、臨床的に問題となるような血液学的検査値は認められなかった。

4 例（メポリズマブ 75 mg 群、750 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 2、1 及び 1 例）が肝機能検査値の異常により試験を中止した。

16.8. その他の安全性評価

16.8.1.　バイタルサイン

投与群間においてすべての時点で同程度の値であった。また、各投与群においてもすべての時点で同程度の値であった。

16.8.2.　12 誘導心電図

Week 20 における治験薬投与後の QTcF のベースラインからの平均変化量（標準偏差）はメポリズマブ 75 mg 群、250 mg 群、750 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 4.6 msec（17.52）、0.8 msec（16.66）、4.2 msec（17.45）及び 2.2 msec（16.91）であった。Week 20 における治験薬投与後の QTcB のベースラインからの平均変化量（標準偏差）はそれぞれ 1.9 msec（21.31）、-1.7 msec（19.62）、2.7 msec（21.34）及び 0.0 msec（18.22）であった。

17. Health outcome、薬物動態、薬力学、薬理遺伝学等

17.1.　Health outcome

52 週時の AQLQ スコア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メポリズマブ 75 mg 群、250 mg 群及び 750 mg 群でそれぞれ 0.08（95%信頼区間：-0.16～0.32）、0.05（95%信頼区間：-0.19～0.29）及び 0.22（95%信頼区間：-0.02～0.46）であり、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ではないものの数値的な改善（増加）が認められた。

52 週時の EQ-5D のベースラインからの平均変化量（標準偏差）は、メポリズマブ 75 mg 群、250 mg 群、750 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 0.08（0.252）、0.11（0.207）、0.09（0.195）及び 0.07（0.221）であった。

17.2.　薬物動態

本試験の対象であるコントロール不良な重症難治性喘息患者における薬物動態データは、喘息患者を対象とした過去の試験の結果と一致していた。体重はクリアランス及び分布容積に影響のある共変量ではあったが、臨床的には有意ではなかった。

本試験より得られた血中好酸球数データは、過去の試験で得られたデータと一致していた。血中好酸球数薬物動態／薬力学モデル（mechanistic-based indirect response モデル）より、IC50 は 226 ng/mL（95%信頼区間：100～508：ng/mL）と推定され、個体間変動（変動係数 117%）は大きかった。最大阻害率は、ベースライン時の血中好酸球数に関連しており、ベースライン時の血中好酸球数が高いほど、最大阻害率は高かった。

75 mg から 750 mg の用量において、定常状態におけるメポリズマブの予測平均濃度と喘息増悪頻度との間に明確な曝露量－反応関係は認められなかった。

17.3.　薬力学

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血中好酸球数はベースラインから減少していた（全測定ポイントにおいて $p<0.001$［Week 4 から Week 52 まで 4 週間毎］）。52 週時における血中好酸球数をベースライン時と比較したとき、プラセボ群に対するメポリズマブ群の比（共変量で調整）は、メポリズマブ 75 mg 群、250 mg 群及び 750 mg 群でそれぞれ 0.22（95%信頼区間：0.18～0.27）、0.14（95%信頼区間：0.12～0.18）及び 0.12（95%信頼区間：0.09～0.14）であった。

喀痰サブスタディに参加した被験者（94 例）において、喀痰中好酸球数のベースラインに対する比は、プラセボ群に比較して全メポリズマブ群で一貫して減少しており、メポリズマブの用量が増加するほどプラセボ群との差が大きく、用量相関性が見られた。52 週時における喀痰中好酸球数のベースラインに対する比のプラセボ群に対するメポリズマブ群の比（共変量で調整）は、メポリズマブ 75 mg、250 mg 及び 750 mg で 0.68（95%信頼区間：0.13～3.52）、0.35（95%信頼区間：0.08～1.52）及び 0.12（95%信頼区間：0.02～0.56）だった。

52 週時における FeNO のベースラインからの変化量は、プラセボ群に対するメポリズマブ 75 mg 群、250 mg 群及び 750 mg 群の比はそれぞれ 0.97（95%信頼区間：0.82～1.15）、0.90（95%信頼区間：0.76～1.06）及び 0.96（95%信頼区間：0.81～1.13）であり、有意でないわずかな減少が見られた。

18. 結論

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（75～750 mg）においてもプラセボ群と比較して有意に低かった。本試験で得られた結果に基づき検討した用量のうち 75 mg を至適用量として選択した。このことは、MEA114092 試験における血中好酸球数の用量反応モデルから得られたデータによっても支持された。

本試験の対象被験者は重症難治性喘息患者とした。また、好酸球性の気道炎症の更なる確認として被験者はベースライン又は過去 12 ヵ月間に以下のいずれか一項目以上に該当することとした。

1. 血中好酸球数が 300/μL 以上
2. 喀痰中好酸球比率が 3%以上
3. FeNO が 50 ppb 以上
4. ステロイド薬維持用量の 25%以内で用量を減量した後に喘息コントロールが急速に悪化

本試験の結果からこれらのパラメータを組み合わせることは対象集団の特定に有用な方法であると考えられた。

全体として血中好酸球数は本剤の対象集団の特定に有用なマーカーと考えられた。本試験で得られた血中好酸球数データはこれまでに実施された臨床試験で得られた結果と一致していた。

本試験の被験者集団（コントロール不良な重症難治性喘息患者）にメポリズマブを投与した時の忍容性はおおむね良好であった。

19. 報告書の日付

[redacted]年[redacted]月

MEA112997 試験　症例の叙述

重篤な有害事象

本項に記載した重篤な有害事象に関する叙述と、他項における安全性に関する表との間に軽微な相違が認められる場合がある。この相違は、二つのデータベース（すなわち、本項の叙述については安全性データベース、他項の安全性に関する表については臨床試験データベース）に異なる目的で収集されたデータを基にそれぞれ作成されているためであり、また、データが収集された時期も異なるためである。ただし、これらに本質的に重要な相違は含まれず、重篤な有害事象の全体的な臨床上の意義や理解に影響を及ぼすものではないとみなす。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	070634
被験者番号	43
治験割付けコード	12528
安全性データベース管理番号	Z0004848A
投与群	メポリズマブ 250 mg
重篤な有害事象	喘息

56 歳の女性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 250 mg の 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 6 月 8 日から開始し、本事象の発現までに 2 回投与を受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2010 年 7 月 6 日の午前 10 時 15 分～10 時 45 分に行われた。被験者は 17 歳の時からアレルギー性喘息を有し、2002 年の 1 秒量（FEV_1）は 82%、重度の急性喘息のため複数回の入院歴があり、2006 年にはゾレアによる治療を行ったものの効果は認められず、高血圧、過体重、滑脱裂孔ヘルニア、クッシング症候群、副腎皮質機能亢進症及びアスピリンアレルギーの既往を有していた。被験者は本治験参加前にも集中治療室（ICU）に数回入院したことがあり（最後の入院は 2010 年、経口気管内挿管を実施）、2010 年 4 月中旬に脂肪肝（肝の生化学的異常なし）のため肝臓の超音波検査を受けていた。

治験薬投与開始から 28 日後及び最終投与から数時間後の 2010 年 7 月 6 日に、グレード 3 又は重度の急性喘息が発現した。被験者は入院し、本事象は生命を脅かすものと判断された。身体検査では臨床症状の悪化は確認されなかった。肺機能検査（PFT）の結果も同様であった。呼気中の一酸化窒素（NO）は通常より低かった。治験薬の静脈内投与の忍容性は良好で、午前 10 時 45 分に終了し、被験者は 12 時 30 分に退院した。被験者は、同日の午後 9 時 45 分に救急救命室（ER）に収容された。同日の午後 9 時 20 分頃に症状が発現し、症状は 2 分以内に急速に進行して、ER に収容直後に心停止に至った。被験者は重度の急性喘息のため到着時には意識不明であった。心停止のため 10 分間の蘇生処置を必要とした。心停止で典型的にみられる肝酵素の急激な上昇（肝ショック症候群）がみられた。2010 年 7 月 6 日の臨床検査値は、二酸化炭素分圧（pCO_2）72 mmHg（基準値：35～45 mmHg）、水素イオン指数（pH）6.84（基準値：7.35～7.45）、酸素分圧（pO_2）425 mmHg（基準値：70～100 mmHg）であった。被験者は、アドレナリン、ミダゾラム、sufentanil、ケタミン、テルブタリン硫酸塩、イプラトロピウム臭化物、ノルアドレナリン、セフトリアキソンナトリウム、Claventin、アミカシン硫酸塩、クロナゼパム、フェニトイン及びメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムによる治療を受けた。被験者の治験は中止された。被験者は 2010 年 7 月 21 日に急性喘息で死亡した。剖検は行われなかった。

治験責任医師は、急性喘息が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象は基礎疾患である極めて重度で予測不可能な喘息による可能性があると判断した。

追跡調査での治験責任医師の報告：

「7 月 6 日、被験者は 2 回目の治験薬の静脈内投与のための 4 回目の来院をした。被験者は普段どおり良好で気分もよく、治験責任医師も同様に感じていた。身体検査では臨床症状の悪化はみられなかった。肺機機能検査でも顕著な差は認められず、呼気中の NO 濃度は通常どおり低くなっていた。治験薬の静脈内投与の忍容性は良好で、午前 10 時 45 分に終了し、12 時 30 分には退院した。被験者は午後 9 時 45 分に ER に収容された。突然の急性喘息の発作のため、被験者の親類が被験者を自宅から ER に運んだ。症状は午後 9 時 20 分頃に発現し、症状が急速に進行し（2 分以内）、ER に収容直後に心停止に至った。症状が発現してから入院までに要した時間は約 15 分であった。被験者は病院から 3 km の距離に住んでおり、夜間、交通渋滞がない場合は、通常 5 分の距離であった。

被験者は病院到着時には重度の急性喘息により意識不明の状態であり、心停止が二次的に発現し、10 分間の蘇生処置を必要とした。肝酵素の急激な上昇は心停止に典型的にみられる事象（肝ショック症候群）である。」

治験責任医師は、急性喘息と治験薬との関連はないと判断した。被験者には、同様のコントロール不良の喘息による ICU への入院歴があることから、この重篤な有害事象は喘息に伴うもので、メポリズマブとの関連はないと判断された。

「被験者は 2 週間前に心停止を伴い人工呼吸器の使用を必要とする重度の急性喘息で ICU に収容された。回復は乏しく、被験者は麻酔薬からの離脱にもかかわらず、昏睡状態にあった。1 週間前の金曜日に脳の磁気共鳴画像（MRI）検査が実施され、心停止のため重度の低酸素症による複数の広範な虚血性病変が確認された。ICU チームは予後の改善が期待できないことから、治療を中止した。数日中には死亡すると予想されていた。生物学的データでは、肝酵素には改善がみられた。被験者に喘息発作が発現した日の朝に面接したが、普段より気分はかなり良い状態であった。肝酵素は心停止後に悪化したが（肝ショック症候群）、改善傾向にあり、治験薬とは関連しないものであった。」

治験責任医師は、「重度の低酸素症による複数の広範な虚血性病変の発現は心停止によるものであり、突然の 1 回の重度の急性喘息が心停止を引き起こし、心停止により脳に虚血性障害が発生した一連のものであり、これらは 1 つの重篤な有害事象である。肝ショック症候群は別の重篤な有害事象ととらえるべきものでなく、心停止の結果としての関連した事象である」と述べた。

診断検査結果：

検査日時：2010 年 7 月 6 日 21 時 48 分 - 乳酸塩 15 mmol/L（基準値：0～1.25 mmol/L）、pCO_2 72 mmHg（基準値：35～45 mmHg）、pH 6.84（基準値：7.35～7.45）、pO_2 425 mmHg（基準値：70～100 mmHg）

検査日時：2010 年 7 月 7 日 0 時 15 分 -アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ASAT）1074 UI/L（基準値：8～45 UI/L）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALAT）768 UI/L（基準値：8～65 UI/L）、乳酸塩 5.9 mmol/L（基準値：0～1.25 mmol/L）
検査日時：2010 年 7 月 8 日 7 時 0 分 - ASAT 520 UI/L（基準値：8～45 UI/L）、ALAT 1119 UI/L（基準値：8～65 UI/L）、乳酸塩 4.5 mmol/L（基準値：0～1.25 mmol/L）
検査日：2010 年 7 月 9 日 - ASAT 259 UI/L（基準値：8～45 UI/L）、ALAT 775 UI/L（基準値：8～65 UI/L）、乳酸塩 3.2 mmol/L（基準値： 0～1.25 mmol/L）
検査日：2010 年 7 月 13 日 - ASAT 104 UI/L（基準値：8～45 UI/L）、ALAT 175 UI/L（基準値：8～65 UI/L）
検査日：2010 年 7 月 16 日 - ASAT 86 UI/L（基準値：8～45 UI/L）、ALAT 109 UI/L（基準値：8～65 UI/L）、尿検査：E. Coli 陽性

治験依頼者の見解：
　得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、急性喘息と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	069957
被験者番号	1213
治験割付けコード	11623
安全性データベース管理番号	Z0007990A、Z0007990B
投与群	メポリズマブ 250 mg
重篤な有害事象	痙攣、褥瘡性潰瘍、血液分布異常性ショック、微石症、膵膿瘍、急性膵炎、敗血症、敗血症性ショック、腸間膜血栓症、子宮癌

60 歳の女性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 250 mg の 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 10 月 21 日から開始した。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 4 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2011 年 1 月 13 日に行われた。併用薬はミソプロストールであった（治療ではなく、診断のため使用された）。

治験薬投与開始から 87 日後の 2011 年 1 月 16 日に、被験者から不正子宮出血が報告され、グレード 3 又は重度の子宮癌肉腫が発現した。被験者は 2011 年 2 月 14 日に婦人科医の診察を受け、2011 年 2 月 15 日に入院した。治験薬の投与は継続した。経腟超音波検査及び子宮内膜生検が実施され、子宮癌肉腫の病理組織診断を受けた。被験者は 2011 年 5 月 2 日に子宮全摘及び骨盤内リンパ節郭清術を受け、放射線治療を受けた。治療の忍容性は良好であった。本事象は報告時点で未回復であった。

治験責任医師は、子宮癌肉腫が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験薬投与開始から 225 日後の 2011 年 6 月 3 日に、グレード 3 又は重度の急性膵炎が発現した。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 9 回受け、本事象発現前の最終の治験薬投与は 2011 年 6 月 2 日に行われた。被験者には関連する既往歴はなく、飲酒歴及び胆道結石症の既往も有していなかった。併用薬はヒドロコルチゾン酢酸エステル、ミダゾラム、ベクロニウム臭化物、ヘパリン及びハロペリドールであった。被験者は 2011 年 6 月 3 日に腹痛と嘔吐により ER に収容され、入院した。本事象は生命を脅かすものであった。2011 年 6 月 8 日にグレード 3 又は重度の胆微石症が発現した。2011 年 6 月 20 日にグレード 2 又は中等度の腸間膜血栓症及び血液分布異常性ショックが発現し、被験者は人工呼吸器が装着され、さらに抗生剤と血管作用薬が投与された。2011 年 6 月 21 日にグレード 2 又は中等度の褥瘡性潰瘍が発現し、被験者は二次感染の治療を受けた。血液分布異常性ショックは 2011 年 6 月 23 日に回復した。2011 年 7 月 2 日にグレード 2 又は中等度の敗血症が発現した。腸間膜血栓症は 2011 年 7 月 4 日に回復した。2011 年 7 月 14 日に気管切開が実施され、同日に敗血症は回復したと判断された。2011 年 7 月 16 日にグレード 3 又は重度の膵膿瘍が発

現し、同日に外科的ドレナージが実施された。膵膿瘍は 2011 年 8 月 2 日に回復した。2011 年 8 月 2 日にグレード 3 又は重度の血液分布異常性ショックが発現した。2011 年 8 月 3 日にグレード 2 又は中等度の痙攣及び血行動態不全が発現した。痙攣は同日に回復した。被験者にはラニチジン塩酸塩、dipyrone、ヘパリン、ケトプロフェン、トラマドール塩酸塩、クリンダマイシン、モルヒネ、インシュリン、アミノフィリン、ドパミン塩酸塩、スピロノラクトン、フェンタニル、フロセミド、ノルアドレナリン、ダルテパリンナトリウム、イミペネム、バンコマイシン、ジアゼパム及びセフォタキシムが投与された。治験薬の投与は中止され、被験者の治験は中止された。被験者は 2011 年 8 月 4 日に急性膵炎、多臓器不全及び敗血症性ショックにより死亡した。死亡時点で褥瘡性潰瘍及び胆微石症は未回復であった。剖検が行われたかどうかは不明であった。

治験責任医師は、急性膵炎、胆微石症、腸間膜血栓症、褥瘡性潰瘍、血液分布異常性ショック、敗血症、膵膿瘍及び痙攣が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。治験責任医師は、膵炎の原因は診断未確定の胆道結石症であり、治験薬との関連はないと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、子宮癌肉腫、急性膵炎、胆微石症、腸間膜血栓症、褥瘡性潰瘍、血液分布異常性ショック、敗血症、膵膿瘍及び痙攣と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	069957
被験者番号	1214
治験割付けコード	11625
安全性データベース管理番号	Z0011345A
投与群	メポリズマブ 750 mg
重篤な有害事象	窒息（自殺による）

54 歳の男性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は 2010 年 10 月 27 日から 2011 年 8 月 21 日までメポリズマブ 750 mg の 4 週毎の静脈内投与を受けた。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 11 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2011 年 8 月 2 日に行われた。被験者にはうつ病の既往歴はなかった。併用薬は Brexotide、サルブタモール、cyclobenzaprine 及び Viadil であった。

治験薬投与開始から 298 日後の 2011 年 8 月 21 日に、グレード 3 又は重度の窒息による酸素欠乏が発現した。被験者は自宅で首を吊った状態で発見された。被験者は ER へ搬送されたが、到着時に死亡が確認された。治験薬の投与は 2011 年 8 月 21 日に中止され、被験者の治験は中止された。被験者は 2011 年 8 月 21 日に窒息による酸素欠乏で死亡したと推定され、後に検視報告書によりこれが確認された。剖検が行われたかどうかは不明であった。

治験責任医師は、窒息による酸素欠乏が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

追加情報：

すべての三環系抗うつ薬と同様に、シクロベンザプリン系薬剤を投与されている患者では、特に高齢者において錯乱、幻覚及び譫妄が発現することがあり、躁病又は軽躁、及び行動障害（特に小児において）も報告されている（Martindale、accessed 03Mar2012）。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、窒息による酸素欠乏と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	070633
被験者番号	17
治験割付けコード	12508
安全性データベース管理番号	Z0003623A、Z0003623B
投与群	メポリズマブ 250 mg
重篤な有害事象	喘息、冠動脈不全

58 歳の男性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 250 mg の 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 2 月 17 日に開始し、本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 1 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2010 年 2 月 17 日に行われた。被験者は胸骨後胸郭痛の既往を有していた。

治験薬投与開始から 22 日後の 2010 年 3 月 11 日に、グレード 2 又は中等度の冠不全が発現した。被験者は入院した。被験者は 2010 年 3 月 15 日に冠動脈造影を受けた後、2010 年 3 月 16 日に 2 つのステントを留置する冠動脈拡張術を受けた。被験者は clopidogrel bisulphate、リジン・アスピリン、ロスバスタチンカルシウム、パントプラゾール及び ivabradine hydrochloride による治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2010 年 3 月 17 日に回復した。

治験責任医師は、冠不全が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験薬投与開始から 215 日後の 2010 年 9 月 20 日に、グレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現した。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 8 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2010 年 9 月 1 日に行われた。本事象発現時点で、被験者は胃食道逆流性疾患、副鼻腔炎及び睡眠時無呼吸症候群の疾患を有していた。

被験者は入院した。被験者は、プレドニゾロン、テルブタリン硫酸塩及びイプラトロピウム臭化物による治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2010 年 9 月 24 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。可能性のある要因は報告されなかった。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、冠不全及び喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	070633
被験者番号	22
治験割付けコード	12607
安全性データベース管理番号	Z0005625A
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	自然流産

26 歳の女性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 4 月 26 日から開始し、被験者の最終月経周期までに 2 回投与された。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2010 年 6 月 21 日に行われた。併用薬は、フルチカゾンプロピオン酸エステル、ホルモテロール及びモンテルカストナトリウムであった。被験者は避妊（避妊方法の詳細不明）を実施していた。喫煙歴及び飲酒歴はなかった。3 回の妊娠歴を有し、それぞれの妊娠転帰は、満期正常出産、早期自然流産及び早期治療的流産であり、先天性欠損は報告されなかった。

治験薬投与開始からの日数は不明であるが、被験者の妊娠が報告された。被験者の最終月経日は 2010 年 6 月 20 日であった。妊娠報告時点で、出産予定日は不明であった。妊娠に影響を与えるようなその他の要因は認められなかった。

治験薬投与開始から 127 日後及び最終投与から 71 日後の 2010 年 8 月 31 日に、グレード 2 又は中等度の自然流産が報告された。本事象は先天異常であり、2010 年 8 月 31 日に回復した。

治験責任医師は、自然流産が治験薬により引き起こされた合理的な可能性があるかもしれないと判断したが、その後 2011 年 2 月の追加情報で、治験薬との関連はないと報告した。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、自然流産と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	070633
被験者番号	26
治験割付けコード	12529
安全性データベース管理番号	Z0007379A
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	心房粗動

49 歳の男性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 8 月 9 日から開始した。被験者は心房粗動及び動悸の既往を有していた。

本事象発現前の最終の治験薬投与は 2010 年 12 月 27 日に行われた。被験者は本事象発現までに治験薬の投与を 6 回受けた。

治験薬投与開始から 155 日後の 2011 年 1 月 11 日に、グレード 2 又は中等度の心房粗動の悪化が発現した。被験者は入院した。心電図検査（ECG）で心房粗動が認められ、本事象に対する治療として外科手術が行われた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2011 年 1 月 11 日に回復した。

治験責任医師は、心房粗動の悪化が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、心房粗動の悪化と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	070633
被験者番号	30
治験割付けコード	12620
安全性データベース管理番号	Z0007483A
投与群	メポリズマブ 750 mg
重篤な有害事象	筋肉内出血

63 歳の男性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は 2010 年 10 月 14 日から 2010 年 12 月 10 日まで、メポリズマブ 750 mg の 4 週毎の静脈内投与を受けた。併用薬は fluindione 及びリジン・アスピリンであった。被験者には外傷、合併症又は凝固系に影響を及ぼす可能性のある薬剤の使用歴はなかった。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2010 年 12 月 10 日に行われた。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 3 回受けた。

治験薬投与開始から 86 日後の 2011 年 1 月 8 日に、右季肋部痛が発現し、被験者は入院した。コンピューター断層撮影（CT）で腹直筋血腫が認められた。本事象に対する治療は行わなかった。治験薬の投与は 2010 年 12 月 10 日に中止され、被験者の治験は中止された。本事象は 2011 年 1 月 14 日に後遺症を残して回復した。

治験責任医師は、腹直筋血腫が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、腹直筋血腫と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	070634
被験者番号	35
治験割付けコード	12517
安全性データベース管理番号	Z0005011A
投与群	メポリズマブ 250 mg
重篤な有害事象	喘息

64 歳の男性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 250 mg の 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 3 月 29 日から開始し、本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 4 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2010 年 6 月 21 日に行われた。本事象発現時点で、被験者は喘息に罹患していた。

治験薬投与開始から 114 日後の 2010 年 7 月 21 日に、グレード 2 又は中等度の喘息の急性増悪が発現した。被験者は入院した。酸素飽和度は 2010 年 7 月 21 日で 66%（基準値：95～100%）、2010 年 7 月 24 日で 92%であった。被験者はセフトリアキソンナトリウム、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、アジスロマイシンによる治療を受けた。本事象は 2010 年 7 月 24 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の急性増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。治験責任医師は増悪を引き起こした明確な原因は確認されていないが、上気道のウイルス感染の疑いがあったと報告した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の急性増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	070634
被験者番号	37
治験割付けコード	12523
安全性データベース管理番号	Z0004812A
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	喘息

59 歳の男性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 4 月 28 日から開始し、本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 2 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2010 年 6 月 23 日に行われた。本事象発現時点で、被験者は副腎抑制及び鼻ポリポーシスの疾患を有していた。

治験薬投与開始から 54 日後の 2010 年 6 月 21 日に、グレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現し、被験者は入院した。2010 年 6 月 21 日の酸素飽和度は 89%（基準値：90～100%）であった。2010 年 6 月 22 日の pCO_2 は 33 mmHg（基準値：35～45 mmHg）であった。被験者は、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、テルブタリン硫酸塩、イプラトロピウム臭化物、シムビコート、オメプラゾール及び Gaviscon による治療を受けた。本事象は 2010 年 6 月 23 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	070634
被験者番号	39
治験割付けコード	12605
安全性データベース管理番号	Z0005795A、Z0005795B、Z0005795C
投与群	メポリズマブ 75 mg
重篤な有害事象	胸痛、冠動脈血栓症、心筋虚血

45 歳の女性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 75 mg の 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 4 月 14 日から開始した。

本事象発現前の最終の治験薬投与は 2010 年 9 月 1 日に行われた。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 6 回受けた。本事象発現時点で、被験者は冠動脈疾患を有していた。

治験薬投与開始から 148 日後の 2010 年 9 月 9 日に、グレード 2 又は中等度の冠動脈血栓症が発現した。本事象は生命を脅かすものであった。関連する臨床検査の結果は、トロポニン 0.1 ng/mL（基準値：0～0.06 ng/mL）であった。ドプラー心エコー検査では駆出率（VEF）は 45%であった。被験者は、2010 年 9 月 9 日に前室間動脈へのステント留置術を受けた。また、被験者はアスピリン、エノキサパリン、clopidogrel bisulphate 及び Plasmion による治療を受けた。本事象は 2010 年 9 月 14 日に回復した。

治験責任医師は、冠動脈血栓症が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験薬投与開始から 213 日後の 2010 年 11 月 13 日に、グレード 1 又は軽度の胸郭痛が発現した。被験者は、本事象発現前に治験薬の投与を 8 回受けていた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2010 年 10 月 27 日に行われた。本事象発現時点で、被験者は冠動脈疾患を有しており、シンバスタチンの投与を受けていた。被験者は入院した。2010 年 11 月 13 日のトロポニンは 0.01 ng/mL（基準値：0.0～0.06 ng/mL）であった。本事象に対して治療は行われず、2010 年 11 月 14 日に回復した。

治験責任医師は、胸郭痛が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はなく、胸郭痛は急性のストレス又は怒りによるものと判断した。

治験薬投与開始から 326 日後の 2011 年 3 月 6 日に、グレード 2 又は中等度の虚血性心疾患が発現した。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 12 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2011 年 2 月 16 日に行われた。被験者は入院した。2011 年 3 月 6 日の臨床検査値は、スタチン治療に関連したクレアチンホスホキナーゼ（CPK）の

1022 IU/L（基準値：不明）への単独上昇、カリウム（K）3.3 mmol/L、ヘモグロビン（Hb）9.7 g/dL であった。治験薬の投与は継続した。本事象は 2011 年 3 月 8 日に回復した。

治験責任医師は、虚血性心疾患が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。追跡調査で治験責任医師は、冠動脈造影及び心電図（EKG）の結果は正常であったと報告している。特定の処置及び追加の治療は行われなかった。CPK の単独上昇はスタチン治療に関連したものであると報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、冠動脈血栓症、胸郭痛及び心筋虚血と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	071990
被験者番号	46
治験割付けコード	12503
安全性データベース管理番号	Z0004162A、Z0004162B
投与群	メポリズマブ 75 mg
重篤な有害事象	喘息、胸痛、痔核

55 歳の男性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 75 mg の 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 1 月 21 日から開始した。

被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 4 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2010 年 4 月 15 日に行われた。本事象発現時点で、被験者は不安定喘息、憩室 S 状結腸炎、胃食道逆流、動脈性高血圧を有していた。併用薬はフルチカゾンプロピオン酸エステル、ホルモテロール、prednisone、トラマドール塩酸塩、カリウム、テルブタリン硫酸塩、エソメプラゾール、フロセミド、Hyzaar、リセドロン酸であった。

治験薬投与開始から 102 日後の 2010 年 5 月 3 日に、重度の喘息の増悪が発現し、胸部圧迫型の呼吸困難の増強及び刺激性の咳嗽の増強が認められた。コルチコイドを 60 mg へ増量し、エアロゾールの吸入を行ったが、効果はみられなかった。被験者は入院し、呼吸集中治療を受けた。Prednisone 80 mg/日及び酸素吸入による治療が行われた。治験薬の投与は継続した。胸部のプログレッシブスキャンは正常であったが、副鼻腔スキャンで上顎洞の肥厚が認められた。被験者は 2010 年 5 月 11 日に退院し、本事象は 2010 年 5 月 12 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

PFT では、Tiffeneau が 73%、FEV_1 が 2.66 L（予測 FEV_1 基準値の 20%）、努力肺活量（FVC）が 3.63 L（予測 FVC 基準値の 80%）であった。アスペルギルスに対する IgE 値は 2.4 で陽性であった（2010 年 5 月 6 日）。2010 年 5 月 3 日検査時の好中球数は 9.8 G/L（基準値：1.5～7 G/L）であり、白血球数（WBC）は 15.20 G/L（基準値：4～10 G/L）であった。2010 年 5 月 6 日検査時の好中球数は 11.1 G/L（基準値：1.5 ～7 G/L ）であり、WBC は 13.3 G/L（基準値：4～10 G/L ）であった。

治験薬投与開始から 140 日後の 2010 年 6 月 10 日に、グレード 2 又は中等度の胸基底部痛が発現した。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 5 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2010 年 5 月 11 日に行われた。被験者の要望により治験薬の投与は中止された。2010 年 6 月 13 日にグレード 1 又は軽度の痔核を発現し、被験者は入院した。また、

失神はなかったが温感を伴う起立時の倦怠感（15 分後に回復した）、睡眠中の発汗、朝の無力症、苦悶感及び呼吸困難並びに直腸出血及び心窩部痛が認められた。2010 年 6 月 14 日の臨床検査では、K 3.4 mmol/L（基準値：3.6～5 mmol/L）、WBC は 14 GIGA/L（基準値：4～10 GIGA/L）であった。痔核の局所治療が行われ、被験者はトラマドール塩酸塩による治療を受けた。最終的な確定診断はされていない。2010 年 6 月 13 日に胸基底部痛は回復したが、本報告時点で痔核は回復していない。

治験責任医師は、胸基底部痛及び痔核が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪、胸基底部痛及び痔核と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	071990
被験者番号	48
治験割付けコード	12512
安全性データベース管理番号	Z0004656A
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	腱断裂

40 歳の男性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 2 月 25 日から開始し、本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 3 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2010 年 4 月 22 日に行われた。

治験薬投与開始から 80 日後の 2010 年 5 月 13 日に、サッカーのトレーニング中にグレード 3 又は重度の膝蓋腱断裂を発現し、被験者は入院した。同日に実施した X 線検査で膝蓋腱断裂が認められたため、被験者は膝蓋腱手術を受けた後、理学療法を受けた。本事象は 2011 年 1 月 6 日に回復した。

治験責任医師は、膝蓋腱断裂が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、膝蓋腱断裂と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	071990
被験者番号	57
治験割付けコード	12534
安全性データベース管理番号	Z0007301A
投与群	メポリズマブ 75 mg
重篤な有害事象	大葉性肺炎

62 歳の女性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 75 mg の 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 10 月 7 日から開始した。

被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 3 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬の投与は 2010 年 12 月 2 日に行われた。併用薬はメチルプレドニゾロン及びプレドニゾロンであった。

治験薬投与開始から 78 日後の 2010 年 12 月 24 日に、グレード 2 又は中等度の下葉肺炎が発現し、被験者は 2 日間入院した。治験薬の投与は継続した。本事象は回復したが、転帰日は不明である。1 週間後に実施した胸部 X 線の再検査の結果は正常であった。

治験責任医師は、下葉肺炎が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断し、併用薬であるメチルプレドニゾロン及びプレドニゾロンにより引き起こされた可能性があると判断した。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、下葉肺炎と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	071990
被験者番号	58
治験割付けコード	12536
安全性データベース管理番号	Z0008359A
投与群	メポリズマブ 250 mg
重篤な有害事象	尿路閉塞

53 歳の男性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 250 mg の 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 10 月 21 日から開始した。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 5 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2011 年 2 月 10 日に行われた。

治験薬投与開始から 139 日後の 2011 年 3 月 9 日に、グレード 3 又は重度の尿路閉塞が発現した。被験者は入院し、モルヒネ、アセトアミノフェン、フロログルシン、ケトプロフェン、ケタミン塩酸塩、ミダゾラム塩酸塩及び sufentanil による治療を受けた。腹部・骨盤スキャンで右腰部の尿管結石に関連して尿路閉塞症が認められた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2011 年 3 月 12 日に回復した。

治験責任医師は、尿路閉塞が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、尿路閉塞と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	070632
被験者番号	62
治験割付けコード	12525
安全性データベース管理番号	Z0006919A
投与群	メポリズマブ 750 mg
重篤な有害事象	シュードモナス菌性肺感染

48 歳の男性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 750 mg の 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 5 月 4 日から開始した。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 8 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2010 年 11 月 22 日に行われた。本事象発現時点で、被験者は副腎皮質ステロイド誘発性の免疫抑制及び糖尿病を有していた。

治験薬投与開始から 218 日後の 2010 年 12 月 8 日に、グレード 2 又は中等度の肺感染が発現した。痰からはシュードモナス菌が検出された。被験者には、喘息と膿の喀出を伴う咳が 3 週間続いていた。被験者はシプロフロキサシン及び Tazocilline による治療を受けた。被験者は入院し、治験薬の投与は継続した。本事象は 2010 年 12 月 24 日に回復した。

治験責任医師は、シュードモナス菌による肺感染が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、シュードモナス菌による肺感染と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	070632
被験者番号	63
治験割付けコード	12610
安全性データベース管理番号	Z0006013A、Z0006013B
投与群	メポリズマブ 750 mg
重篤な有害事象	喘息、喘息

42 歳の女性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 750 mg の 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 5 月 7 日から開始した。

被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 5 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2010 年 9 月 8 日に行われた。併用薬は硫酸サルブタモールであった。

治験薬投与開始から 132 日後及び最終投与から 8 日後の 2010 年 9 月 16 日に、グレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現した。被験者は呼吸困難及び咳嗽を来たして入院し、プレドニゾロンによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2010 年 9 月 28 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

2010 年 9 月 8 日の検査では、Ventolin 投与前で FEV_1 0.75 L、FVC 1.39 L、ピークフロー（PEF）1.47 L/sec、Ventolin 投与後で FEV_1 1.39 L、FVC 2.09 L、PEF 3.16 L/sec であった。

2010 年 9 月 17 日の PFT では、FEV_1 1.77 L、FVC 2.54 L、PEF 4.25 L/sec、2010 年 9 月 27 日の検査では FEV_1 1.08 L、FVC 1.87 L、PEF 2.69 L/sec であった。

治験薬投与開始から 163 日後の 2010 年 10 月 17 日に、呼吸困難及び咳嗽を伴うグレード 1 又は軽度の喘息の増悪が発現した。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2010 年 10 月 6 日に行われた。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 6 回受けた。被験者は入院し、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、イプラトロピウム臭化物、テルブタリン硫酸塩及びプレドニゾロンによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2010 年 10 月 26 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

2010 年 10 月 18 日の PFT 検査では、FEV_1 2.05 L、FVC 2.88 L、PEF 4.46 L/sec、2010 年 10 月 27 日のスパイロメトリーでは FEV_1 2.18 L、FVC 2.74 L、PEF 5.32 L/sec であった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、2 件の喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	070208
被験者番号	213
治験割付けコード	13201
安全性データベース管理番号	Z0007448A
投与群	メポリズマブ 75 mg
重篤な有害事象	急性心筋梗塞

57 歳の女性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 75 mg の 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 2 月 16 日から開始した。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2010 年 12 月 17 日に行われた。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 12 回受けた。本事象発現時点で、被験者は動脈性高血圧及び肥満を有していた。

治験薬投与開始から 328 日後及び最終投与から 24 日後の 2011 年 1 月 10 日に、咽頭痛及びグレード 3 又は重度の急性心筋梗塞が発現し、被験者は入院した。随伴症状として咽頭痛が認められた。2011 年 1 月 14 日に実施した臨床検査では、トロポニン T が 740 ng/L（基準値上限：30 ng/L）であった。ECG 検査で急性心筋梗塞であることが確認された。同日実施した血液凝固検査（CoAg）及び心エコー検査では、前室間枝（RIVA）の 75%に狭窄が認められた。同日に RIVA の経皮的冠動脈形成術（PTCA）を実施し、薬剤溶出性ステント（DES）を留置した。アスピリン、clopodogrel bisulphate、ニトログリセリン、metoprolol succinate、シンバスタチン及びラミプリルによる治療を受けた。本事象は 2011 年 1 月 18 日に回復した。

治験責任医師は、急性心筋梗塞が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、急性心筋梗塞と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	070209
被験者番号	225
治験割付けコード	13003
安全性データベース管理番号	B0775474A
投与群	メポリズマブ 250 mg
重篤な有害事象	慢性閉塞性肺疾患

49 歳の女性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 250 mg の 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 3 月 11 日から開始した。併用薬はレボフロキサシン及びプレドニゾロンであった。

治験薬投与開始から 418 日後の 2011 年 5 月 3 日に、グレード 3 又は重度の慢性閉塞性肺疾患が発現した。被験者は入院し、レボフロキサシン及びプレドニゾロンによる治療を受けた。本事象は 2011 年 5 月 6 日に回復した。

治験責任医師は、慢性閉塞性肺疾患が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はなく、感染症及び継続的なニコチン乱用によるものと判断した。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、慢性閉塞性肺疾患と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	070209
被験者番号	225
治験割付けコード	13003
安全性データベース管理番号	Z0006548A
投与群	メポリズマブ 250 mg
重篤な有害事象	喘息

49 歳の女性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 250 mg の 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 3 月 11 日から開始した。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 9 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2010 年 10 月 19 日に行われた。

被験者は関連する既往歴又は危険因子を有しておらず、併用薬もなかった。

治験薬投与開始から 228 日後の 2010 年 10 月 25 日に、前日（2010 年 10 月 24 日）からの感染症によりグレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現した。Co-trimoxazole による治療を開始したものの効果が認められなかったため、更なる治療のため被験者は入院した。胸部 CT 検査で左下葉気管支に無気肺を認めた。被験者は prednisone、セフトリアキソン、プレドニゾロン、サルブタモール硫酸塩及びイプラトロピウム臭化物による治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2010 年 11 月 5 日に回復した。2010 年 12 月 16 日に行われた気管支鏡検査では無気肺は認められなかった。気管支鏡検査の後、被験者は問題がないか確認するため 1 日入院した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象は感染症によるものと判断した。

治験責任医師からの追加報告：
被験者はかつて喫煙者であり、2008 年に禁煙した。本治験期間中、2010 年 6 月から被験者は喫煙を再開した。被験者は上気道感染を発現したにもかかわらず、観察期間中、喫煙を継続していた。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	070210
被験者番号	244
治験割付けコード	13006
安全性データベース管理番号	Z0004782A
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	喘息、感染症

58 歳の男性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 3 月 30 日から開始し、本事象発現までに静脈内投与を 3 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2010 年 5 月 25 日であった。

治験薬投与開始から 88 日後の 2010 年 6 月 26 日に、グレード 3 又は重度の感染症及びグレード 3 又は重度の喘息の増悪を発現し、被験者は入院した。関連する臨床検査値として、C-反応性蛋白（CRP）が 2010 年 6 月 26 日に 72 mg/dL、2010 年 6 月 29 日に 186 mg/dL であった（基準値：0～5 mg/dL）。被験者は、プレドニゾロン、Augmentan、タゾバクタム及びレボフロキサシンによる治療を受けた。2010 年 6 月 22 日に治験薬の投与は中止され、被験者の治験は中止された。本事象は 2010 年 7 月 9 日に回復した。

治験責任医師は、感染症及び喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、感染症及び喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	070212
被験者番号	261
治験割付けコード	13203
安全性データベース管理番号	Z0004069A
投与群	メポリズマブ 75 mg
重篤な有害事象	感染性皮膚潰瘍

39 歳の男性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 75 mg の 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 3 月 2 日から開始し、本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 2 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2010 年 3 月 30 日に行われた。本事象発現時時点で、被験者は下腿潰瘍及び静脈瘤を有していた。併用薬はダルテパリンナトリウムであった。

治験薬投与開始から 41 日後の 2010 年 4 月 12 日に、入院を要する重度の感染性皮膚潰瘍が発現した。被験者は入院し、本事象は生命を脅かすものと判断された。治験責任医師は、被験者が以前池に落ちたことがあり、これが下腿潰瘍の感染症の原因であると報告した。被験者に高熱及び疼痛が認められ、数回の手術を受けたが、敗血症、一過性の腎不全、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）が発現した。被験者は人工的昏睡状態に置かれ、ARDS のため人工呼吸が行われた。皮膚移植が予定された。筋膜炎が発現し、筋膜切開術（コンパートメント開放）が行われた。その後数週間以内に更なる皮膚移植が予定された。被験者は抗生剤及び pantoprazole による治療を受けた。治験薬の投与は中断された。本事象は 2010 年 5 月 19 日に後遺症を残して回復した。

治験責任医師は、感染性皮膚潰瘍が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
病変部（左下腿潰瘍）生検：黄色ブドウ球菌、β 溶血性連鎖球菌及びクロストリジウムが検出され、これらにより全身性の敗血症が引き起こされたと考えられた。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、感染性皮膚潰瘍と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	070210
被験者番号	298
治験割付けコード	13014
安全性データベース管理番号	Z0010243A
投与群	メポリズマブ 250 mg
重篤な有害事象	尿管結石

58 歳の男性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 250 mg の 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 5 月 28 日から開始した。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 13 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2011 年 4 月 29 日に行われた。関連する既往歴はなかった。

治験薬投与開始から 388 日後の 2011 年 6 月 20 日の尿検査で潜血陽性が認められた。巨大な膀胱結石が認められ、被験者はグレード 3 又は重度の尿管結石症のため入院した。被験者はシプロフロキサシンによる治療を受け、治験薬の投与は継続した。2011 年 6 月 30 日、結石摘出術が行われ、本事象は回復した。

治験責任医師は、尿管結石症が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、尿管結石症と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	070210
被験者番号	299
治験割付けコード	13015
安全性データベース管理番号	Z0006056A
投与群	メポリズマブ 75 mg
重篤な有害事象	喘息

60 歳の女性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 75 mg の 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 6 月 2 日から開始した。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 4 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2010 年 8 月 26 日に行われた。

治験薬投与開始から 114 日後の 2010 年 9 月 24 日に、被験者はグレード 3 又は重度の喘息の増悪のため入院した。同日の臨床検査では CRP 26 mg/L（基準値：0～3 mg/L）及び WBC 16300 cells/μL（基準値：4～10 cells/μL）を示した。被験者にはプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、Augmentan Filmtabletten 875/125 mg 及びロキシスロマイシンが投与され、治験薬の投与は継続した。本事象は 2010 年 9 月 28 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象は薬効欠如によるものである可能性があると判断した。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	070210
被験者番号	302
治験割付けコード	13213
安全性データベース管理番号	Z0006798A
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	頚腕症候群

49 歳の女性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 6 月 18 日から開始した。

被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 6 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2010 年 11 月 3 日に行われた。

治験薬投与開始から 156 日後の 2010 年 11 月 21 日に、グレード 3 又は重度の頚椎症候群が発現した。被験者はバイク事故で脊髄損傷を負った。被験者は入院し、dipyrone、イブプロフェンと pantoprazole が投与された。本事象は 2010 年 11 月 23 日に回復した。

治験責任医師は、頚椎症候群が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、頚腕症候群と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	070210
被験者番号	303
治験割付けコード	13021
安全性データベース管理番号	Z0008186A
投与群	メポリズマブ 75 mg
重篤な有害事象	喘息、肺炎

41 歳の女性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 75 mg の 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 6 月 23 日から開始した。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 9 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2011 年 2 月 4 日に行われた。

治験薬投与開始から 251 日後の 2011 年 3 月 1 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪及びグレード 3 又は重度の肺炎が発現した。被験者は同日に入院した。入院中に更なる検査は行なわれなかった。被験者にはアセチルシステイン、アセトアミノフェン、ジクロフェナク、プレドニゾロン、セフトリアキソン、セフロキシムナトリウム及びプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムが投与され、治験薬の投与は継続した。本事象は 2011 年 3 月 4 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪及び肺炎が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪及び肺炎と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	078432
被験者番号	314
治験割付けコード	13233
安全性データベース管理番号	Z0011582A
投与群	メポリズマブ 750 mg
重篤な有害事象	腱断裂

53 歳の女性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 750 mg の 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 9 月 8 日から開始した。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 12 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2011 年 8 月 8 日に行われた。

本事象発現時点で、被験者は気管支喘息が頻繁に増悪し、副腎皮質ステロイド剤を使用していた。

治験薬投与開始から 336 日後の 2011 年 8 月 10 日に、歩行中にグレード 2 又は中等度の特発性アキレス腱断裂が発現した。同日に被験者は右足疼痛のため入院し、超音波検査でアキレス腱断裂が認められ、手術を受けた。被験者はジピロン、トラマドール塩酸塩及び手術による治療を受け、治験薬の投与は継続した。本事象は 2011 年 8 月 15 日に回復した。

治験責任医師は、アキレス腱断裂が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、特発性アキレス腱断裂と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	070210
被験者番号	343
治験割付けコード	13034
安全性データベース管理番号	Z0007302A
投与群	メポリズマブ 75 mg
重篤な有害事象	喘息、気管支炎

28 歳の女性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 75 mg の 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 8 月 20 日から 2010 年 12 月 7 日まで受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2010 年 12 月 7 日であった。被験者は本事象発現までに治験薬の投与を 5 回受けた。治験責任医師は、関連する既往歴又は危険因子はなかったと報告した。

治験薬投与開始から 137 日後の 2011 年 1 月 4 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪、及びグレード 3 又は重度の気管支炎が発現した。随伴症状として呼吸困難の悪化が認められた。被験者は入院し、プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、テオフィリン、クラリスロマイシン、ジアゼパム及びテルブタリン硫酸塩による治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2011 年 1 月 5 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪及び気管支炎が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪及び気管支炎と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	070210
被験者番号	345
治験割付けコード	13033、13033
安全性データベース管理番号	Z0005811A、Z0005811B
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	喘息、喘息

24 歳の男性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 8 月 19 日から開始した。

被験者は本事象発現までにプラセボの静脈内投与を 1 回受けた。

治験薬投与開始から 32 日後の 2010 年 9 月 20 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現し、被験者は入院した。更に呼吸困難の悪化が認められた。診断検査は実施せず、プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、イプラトロピウム臭化物及びレプロテロールによる治療が行われ、治験薬の投与は継続した。本事象は 2010 年 9 月 29 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験薬投与開始から 56 日後の 2010 年 10 月 14 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現し、随伴症状として呼吸困難の悪化が認められた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2010 年 10 月 11 日に行われた。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 3 回受けた。被験者は入院した。メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、テルブタリン硫酸塩及びイプラトロピウム臭化物による治療が行われた。治験薬の最終投与は 2010 年 10 月 11 日に行われ、被験者の治験は中止された。本事象は 2010 年 10 月 18 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、2 件の喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	070210
被験者番号	346
治験割付けコード	13232
安全性データベース管理番号	Z0009047A、Z0009047B
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	血腫感染、腹膜出血

47 歳の女性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 8 月 23 日から開始した。

被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 8 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2011 年 3 月 9 日であった。被験者は関連する既往歴又は危険因子を有していなかった。

治験薬投与開始から 220 日後の 2011 年 3 月 31 日に、グレード 3 又は重度の原因不明の腹腔内出血が発現し、被験者は入院した。出血は腹腔鏡検査で確認された。腹腔鏡検査で数ヵ所の癒着（腸、卵巣、腹膜）が認められ、これが出血の原因であると考えられた。臨床検査の結果は、2010 年 3 月 31 日の CRP が 11.48 mg/dL （基準値：0.0～5.0 mg/dL）、2011 年 4 月 7 日で 110.34 mg/dL、2011 年 4 月 14 日で 99.85 mg/dL、2011 年 4 月 15 日で 74.44 mg/dL であった。被験者はセフロキシムナトリウム、メトロニダゾール、ferrous glycine sulphate、アロプリノール、pantoprazole による治療を受けた。治験薬の投与は継続された。本事象は 2011 年 4 月 16 日に回復した。

治験責任医師は、原因不明の腹腔内出血が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験薬投与開始から 238 日後の 2011 年 4 月 18 日に、グレード 3 又は重度の感染性血腫が発現した。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 8 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2011 年 5 月 9 日であった。被験者は関連する疾患又は危険因子を有していなかった。被験者は入院した。被験者はセフロキシムナトリウム、メトロニダゾール、Floradix で治療を受けた。治験薬は、2011 年 4 月 18 日に中断されたが、2011 年 5 月 25 日に投与を再開した。本事象は 2011 年 4 月 26 日に回復した。

治験責任医師は、感染性血腫が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、原因不明の腹腔内出血及び感染性血腫と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	070210
被験者番号	349
治験割付けコード	13041
安全性データベース管理番号	Z0008153A
投与群	メポリズマブ 250 mg
重篤な有害事象	喘息

64 歳の男性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 250 mg の 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 10 月 18 日から開始した。被験者は本事象発現まで治験薬の静脈内投与を 5 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2011 年 2 月 14 日に行われた。

治験薬投与開始から 132 日後及び最終投与から 13 日後の 2011 年 2 月 27 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現し、被験者は入院した。血液検査で炎症性パラメータのわずかな上昇が認められた。被験者は、クラリスロマイシン、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、セフロキシムナトリウム、prednisone による治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2011 年 3 月 7 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はなく、呼吸器感染により、血中の炎症性パラメータがわずかに上昇したものと判断した。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	068871
被験者番号	441
治験割付けコード	13703
安全性データベース管理番号	Z0009148A
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	脳血管発作

44 歳の女性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 4 月 7 日から開始した。併用薬はトラマドール塩酸塩及び paracetamol であった。被験者は関連する家族歴は有していなかった。

被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 10 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2010 年 12 月 14 日に行われた。

治験薬投与開始から 253 日後及び最終投与から 2 日後の 2010 年 12 月 16 日に、不全片麻痺（左）及び顔面神経不全麻痺が発現し、グレード 3 又は重度の脳卒中と診断された。被験者は入院した。CT 検査で右頭頂葉に虚血部位が認められた。頸動脈のドップラー超音波イメージングでは異常は認められなかった。被験者は nadroparine calcium、ピラセタム、チクロピジン塩酸塩による治療を受けた。治験薬の投与は 2010 年 12 月 14 日に中止され、被験者の治験は中止された。治療後、麻痺症状はわずかな筋力障害を残して回復し、リハビリテーションへの反応もよく、2011 年 1 月 26 日には完全回復した。

治験責任医師は、脳卒中が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。治験責任医師は、他に考えられる要因として、本事象の数週間前に発現した高血圧及び被験者が受けていた避妊治療によるものと考えた。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、脳卒中と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	068871
被験者番号	446
治験割付けコード	13508
安全性データベース管理番号	Z0010506A
投与群	メポリズマブ 750 mg
重篤な有害事象	閉塞性ヘルニア

56 歳の男性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 750 mg の 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 6 月 2 日から開始した。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 13 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2011 年 5 月 4 日に行われた。本事象発現時点で、被験者は鼡径ヘルニアの既往を有していた。併用薬は報告されていない。

治験薬投与開始から 379 日後の 2011 年 6 月 16 日に、グレード 3 又は重度の嵌頓ヘルニアが発現した。被験者は 2011 年 6 月 16 日、腹痛及び嘔吐で入院し、イレウスを伴う嵌頓ヘルニアと診断された。2011 年 6 月 17 日に外科治療を受けた。外科手術の 5 日後、創傷の下端から血腫が取り除かれた。治癒は手術部位の感染により難化した。切開部からのドレナージが行われ、切開部で得られた培養液からの分離菌に応じた抗生剤治療に変更された。二次治癒と判断され、シプロフロキサシンによる治療が行われた。被験者は 2011 年 6 月 29 日に退院した。本事象は 2011 年 7 月 13 日に回復した。

治験責任医師は、嵌頓ヘルニアが治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、嵌頓ヘルニアと本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	068871
被験者番号	000449
治験割付けコード	13713
安全性データベース管理番号	Z0007842A, B00775469A
投与群	メポリズマブ 250 mg
重篤な有害事象	喘息、乳癌

45 歳の女性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 250 mg の 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 7 月 7 日から開始し、本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 8 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2011 年 1 月 25 日に行われた。被験者は、上気道感染の既往を有していた。併用薬はオメプラゾールであった。

治験薬投与開始から 212 日後の 2011 年 2 月 4 日に、グレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現した。2011 年 2 月 4 日、被験者に咳嗽、咽頭痛及び 39.2°C の発熱が認められた。被験者は 2011 年 2 月 5 日に ER を受診し、キシサイクリンによる治療を受けた。治療にもかかわらず、症状は悪化し、重度の呼吸困難及び夜間の覚醒、並びに悪心及び嘔吐が発現し、経口投与による治療は不可能であった。2011 年 2 月 7 日に被験者は入院した。同日測定した FEV_1 は 1.35 L であった。被験者は Metypred、ブデソニド、オーグメンチン、サルブタモール硫酸塩、イプラトロピウム臭化物による治療を受けた。治験薬の投与は継続した。2011 年 2 月 11 日に被験者は退院した。本事象は 2011 年 2 月 15 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

メポリズマブ 250 mg の 13 回目及び最終投与が行われた 2011 年 6 月 17 日から 5 ヵ月後の 2011 年 11 月 21 日にグレード 2 又は中等度の乳癌が発現した。被験者は入院し、ステージ 1 のリンパ節切除を伴う右乳房部分切除が行われ、その後化学療法及び放射線療法が実施された。乳房切除検体の詳細な検査で、浸潤性乳管癌 G3、病理学的病期分類 T2N0 と診断された。本報告時点で、本事象は回復していなかった。

治験責任医師は、乳癌が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪及び乳癌と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	068871
被験者番号	451
治験割付けコード	13712
安全性データベース管理番号	Z0004849A
投与群	メポリズマブ 75 mg
重篤な有害事象	高血圧、悪性高血圧

55 歳の女性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 75 mg の 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 7 月 7 日から開始した。被験者は高血圧の既往を有し、併用薬は Atoris 及びモンテルカストナトリウムであった。

治験薬を開始した 2010 年 7 月 7 日、治験薬投与後の観察期間中にグレード 3 又は重度の悪性高血圧が発現した（血圧 250/130 mmHg）。被験者は高血圧を有しており、その日は高血圧の薬を服用していなかった。被験者は、スパイロメトリーの実施及び診療所の階段を上ったことにより血圧が上昇したと述べた。問診で、過去数ヵ月間に血圧が 200/100 mmHg を超える記録があることを確認した。この時点で、治験責任医師は、本事象は本治験の手順によるものではないと考えていた。被験者は入院した。内科への入院時、被験者の血圧は 250/140 mmHg であった。フロセミド及びカプトプリルでの治療は効果が認められなかった。ウラピジル 50 mg を静脈内投与したところ、やや血圧が降下し（190/110 mmHg）、続いて経口投与が行われた（ラミプリル、ニトレンジピン、hydrochlorotiazide）。約 1 時間後に被験者の血圧は 230/115 mmHg まで上昇し、doxazosine 及びクロニジンを追加したところ、効果が認められた。2010 年 7 月 8 日、更なる診断のために腎臓病及び高血圧の専門部門に回された。被験者は未だ入院していたが、症状は安定していた。治験責任医師は、左室機能不全が確認されたことから、本事象は悪性高血圧とみなされるとした。近日中に腎臓専門医からの詳細な報告を入手する予定である。本治験薬の投与は継続された。本事象は 2010 年 7 月 8 日に回復した（血圧 205/96 mmHg）。

治験責任医師は、悪性高血圧及び高血圧の悪化が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断し、来院時に診療所の階段を上ったこと及び同日の高血圧薬の服用忘れによるものと判断した。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、悪性高血圧及び高血圧の悪化と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	068871
被験者番号	452
治験割付けコード	13517
安全性データベース管理番号	Z0008154A
投与群	メポリズマブ 250 mg
重篤な有害事象	喘息

57 歳の男性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 250 mg の 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 8 月 30 日から開始した。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 7 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2011 年 2 月 15 日に行われた。喘息以外に被験者は、他の危険因子又は関連する疾患を有していなかった。

治験薬投与開始から 175 日後及び最終投与から 6 日後の 2011 年 2 月 21 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現した。被験者は 2011 年 2 月 18 日に呼吸困難の悪化、激しい咳嗽及び発熱を来した。喘息の集中治療及び救急医による抗生剤の投与による治療にもかかわらず、症状は軽快しなかった。2011 年 2 月 21 日、被験者は重度の呼吸困難及び重度の気道閉塞の症状（低酸素血症又は異常な精神状態を伴わない）で入院した。入院日時点で、本事象は重篤基準に該当すると報告された。被験者はメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム及びオーグメンチンによる治療を受け、症状は改善した。治験薬の投与は継続した。本事象は 2011 年 2 月 25 日に回復し、被験者は退院した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	078354
被験者番号	522
治験割付けコード	13510
安全性データベース管理番号	Z0005096A
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	喘息

37 歳の女性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 6 月 30 日から開始した。

投与開始から 14 日後の 2010 年 7 月 14 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現し、被験者は入院した。また、被験者は脱水による重度の呼吸困難も来たした。入院する前の週の外の気温は 37°C であった。被験者は Fenicort、テオフィリン、ダルテパリンナトリウム、オメプラゾール、ベラパミル塩酸塩及びサルブタモール硫酸塩による治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2011 年 7 月 20 日に回復し、被験者は同日退院した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断し、重度の喘息の自然経過であると判断した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	078354
被験者番号	526
治験割付けコード	13716
安全性データベース管理番号	Z0007746A
投与群	メポリズマブ 75 mg
重篤な有害事象	自然流産

40 歳の女性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 75 mg の 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 9 月 14 日から開始した。被験者は 2011 年 1 月 4 日に 5 回目の治験薬投与を受けた。

本事象発現時、被験者は子宮筋腫を有していた。本事象発現前、自然流産を 2 回経験していた。

2011 年 1 月 10 日の尿妊娠検査は陽性であった。

治験薬投与開始から 132 日後及び最終投与から 20 日後の 2011 年 1 月 24 日に、グレード 2 又は中等度の自然流産が発現した。被験者は入院した。超音波検査で子宮筋腫が認められた。2011 年 1 月 24 日に子宮内掻爬が実施された。ペチジン塩酸塩及びミダゾラムによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2011 年 1 月 24 日に回復した。

治験責任医師は、自然流産が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、自然流産と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	078354
被験者番号	531
治験割付けコード	13519
安全性データベース管理番号	Z0007595A
投与群	メポリズマブ 250 mg
重篤な有害事象	喘息

60 歳の女性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 250 mg の 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 10 月 27 日から開始した。被験者は本事象発現まで治験薬の静脈内投与を 4 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2011 年 1 月 18 日に行われた。併用薬は prednisone であった。

治験薬投与開始から 83 日後の 2011 年 1 月 18 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現した。被験者は激しい息切れで入院した。2011 年 1 月 20 日に実施した胸部 X 線検査は正常であった。被験者はメチルプレドニゾロン、オーグメンチン、サルブタモール硫酸塩及びイプラトロピウム臭化物による治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2011 年 1 月 24 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	070931
被験者番号	682
治験割付けコード	14244
安全性データベース管理番号	Z0007281A
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	脳血管発作

63 歳の男性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 7 月 28 日から開始した。

本事象発現前の最終の治験薬投与は 2010 年 11 月 17 日に行われた。本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 5 回受けた。本事象発現時点で、被験者は動脈性高血圧（新規診断で重度ではない）及びパーキンソニズムの既往を有していた。

投与開始から 134 日後の 2010 年 12 月 9 日に、グレード 3 又は重度の脳卒中が発現した。本事象は臨床的に重要な事象であった（又は治療を要する事象）。被験者は頭痛で開業医を訪れた。その後の MRI 検査で頭蓋内膨張が進行しているのが認められ、横断面で、左側頭葉の髄膜とは接触していない、周囲に軽度の浮腫を伴う不均一な 33/19 mm の腫瘤が認められた。被験者は indapamide 及びカルバマゼピンによる治療を受けた。2011 年 1 月 11 日、被験者は頭痛、平行障害及び言語障害で入院した。再度脳 CT 検査を実施したところ、左側頭葉で梗塞が認められたが、腫瘤効果、低信号は認められなかった。2011 年 1 月 12 日に外科手術を実施し、同日被験者は退院した。2011 年 1 月 13 日、神経学的検査が実施され、アスピリン、Codamin（カフェイン+コデインリン酸塩 + paracetamol）、ginkgo biloba、Madopar、ジルチアゼム塩酸塩による治療を開始した。治験薬の投与は継続した。2011 年 2 月 9 日に被験者は 10 回目の投与のために来院した。徐々にではあるが、被験者は回復に向かっている。現時点では、認知障害が少し認められ、頭痛が時々するものの、平行障害は認められず、被験者の健康状態は良好である。本事象は 2011 年 4 月 19 日に回復した。

治験責任医師は、脳卒中が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、脳卒中と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	070929
被験者番号	691
治験割付けコード	14214
安全性データベース管理番号	Z0006669A
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	喘息

48 歳の女性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 4 月 8 日から開始した。

本事象発現前の最終の治験薬投与は 2010 年 10 月 25 日に行われ、次の投与日 2010 年 11 月 22 日に入院した。被験者は Visit 11 までに治験薬の静脈内投与を 8 回受けた。

被験者は関連する既往歴又は危険因子は有していなかった。

投与開始から 223 日後の 2010 年 11 月 17 日に、グレード 1 又は軽度の喘息の増悪が発現した。呼吸困難の悪化、咳嗽、膿性痰及び発熱が認められ、被験者は Visit 11 の後 2010 年 11 月 22 日に入院した。入院時の酸素飽和濃度は 90%（基準値：89～100%）であった。被験者はセフトリアキソン、prednisone、アミノフィリン、hydrocortisone hydrogen succinate 及びオメプラゾールによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2010 年 11 月 30 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	070929
被験者番号	697
治験割付けコード	14230
安全性データベース管理番号	Z0009785A
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	喘息

65 歳の男性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 5 月 7 日から開始した。

被験者は本事象発現までにプラセボの静脈内投与を 13 回受けた。本事象発現前の最終の投与は 2011 年 4 月 7 日に行われた。

治験薬投与開始から 380 日後の 2011 年 5 月 22 日に、グレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現した。被験者に咳嗽の増加、喘鳴及び呼吸困難が認められた。被験者は薬剤を服用せず、症状は継続した。被験者は 2011 年 5 月 31 日に入院した。同日の臨床検査値は、赤血球沈降速度（ESR）が 23 mm/h（基準値：0～13 mm/h）及び空腹時血糖が 141 mg/%（基準値：70～105 mg/%）であった。被験者はセフトリアキソン、hydrocortisone hydrogen succinate、メドロール、fenspiride hydrochloride、オメプラゾール及びアミノフィリンによる治療を受けた。本事象は 2011 年 6 月 8 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	070929
被験者番号	698
治験割付けコード	14001
安全性データベース管理番号	Z0009765A、Z0009765B
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	血尿、腎結石症

52 歳の女性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 5 月 26 日から開始した。

被験者は本事象発現までにプラセボの静脈内投与を 13 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2011 年 4 月 28 日であった。被験者は腎結石症の既往を有していた。

治験薬投与開始から 349 日後の 2011 年 5 月 10 日に、グレード 2 又は中等度の腎結石症が発現した。被験者は入院した。本事象は 2011 年 5 月 19 日に回復した。

治験責任医師は、腎結石症が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験薬投与開始から 359 日後の 2011 年 5 月 20 日に、グレード 2 又は中等度の血尿が発現した。被験者は入院し、超音波検査で腎結石症と診断された。被験者は、セフィキシムによる治療を受けた。本事象は 2011 年 5 月 26 日に回復し、被験者は退院した。

治験責任医師は、血尿が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投されていたため、腎結石症及び血尿と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	070929
被験者番号	699
治験割付けコード	14236
安全性データベース管理番号	Z0005553A
投与群	メポリズマブ 750 mg
重篤な有害事象	高血圧、心筋虚血

57 歳の男性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 750 mg の 4 週毎の静脈内投を 2010 年 6 月 14 日から開始した。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 3 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2010 年 8 月 5 日であった。本事象発現時点で、被験者は動脈性高血圧及び虚血性心疾患を有していた。併用薬はアスピリン及びトリメタジジン塩酸塩であった。

治験薬投与開始から 77 日後及び最終投与から 25 日後の 2010 年 8 月 30 日に、グレード 1 又は軽度の虚血性心疾患及び動脈性高血圧が発現した。被験者は同日、インダパミドによる高血圧の治療を受けた。2010 年 9 月 2 日の Visit 6 時に頭痛及び胸痛が発現し、被験者は tertensif 1.5 mg による治療を受けた。治験薬投与後、治験責任医師は検査のための入院を決定した。被験者はインダパミド及びジルチアゼムによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2010 年 9 月 8 日に回復した。

治験責任医師は、虚血性心疾患及び動脈性高血圧が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
ECG：洞調律、非特異的心室内伝導障害、正常範囲内ではあるが左室肥大（LVH）の中等度の電位基準に該当、境界域 ECG、胸部 X 線は正常範囲内。

2010 年 9 月 2 日の関連する臨床検査値は、血圧 140/90 mmHg（基準値：70～150 mmHg）、血中尿素窒素 54.00 mg%（基準値：15～45 mg%）、CPK 277.0 ui/L（基準値：38～171 ui/L）、CPK MB 27.40 ui/L（基準値：1.7～18.5 ui/L）、ESR 18 mm/h（基準値：0～13 mm/h）、空腹時血糖 112.0 mg/dL（基準値：70～105 mg/dL）及び赤血球数 4.63 x10^6/u/L（基準値：4.7～6.1 x10^6/u/L）であった。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、虚血性心疾患及び動脈性高血圧と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	070929
被験者番号	703
治験割付けコード	14251
安全性データベース管理番号	Z0007843A、Z0007843B、Z0007843C
投与群	メポリズマブ 75 mg
重篤な有害事象	喘息、鼻中隔弯曲、喘息

43 歳の男性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 75 mg の 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 8 月 17 日から開始した。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 7 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2011 年 2 月 1 日に行われた。

被験者には関連する既往歴はなく、併用薬はジルチアゼム塩酸塩及びインダパミドであった。

治験薬投与開始から 174 日後の 2011 年 2 月 7 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現した。随伴症状として呼吸困難、咳嗽及び喘鳴が認められた。被験者は 2011 年 2 月 8 日に喘息の増悪及び動脈性高血圧（動脈圧：170/100 mmHg）のために入院した。同日の臨床検査値は、リンパ球 0.5 u/L（基準値：0.3～0.8 u/L）、好中球 43 uL（基準値：1.3～2.9 u/L）、CPK 322 ui/l（基準値：38～171 ui/L）及び CPK MB 27 ui/L（基準値：1～24 ui/L）であった。被験者は hydrocortisone hydrogen succinate、セフトリアキソン、dipyrone、ラニチジン塩酸塩、ニトログリセリン及びゲンタマイシン硫酸塩による治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2011 年 2 月 23 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。追跡調査で、被験者には高血圧の既往歴はなく、今回の診断が初めてであったが、重篤なものではないと治験責任医師は報告した。

治験薬投与開始から 227 日後の 2011 年 4 月 1 日に、中等度の鼻中隔弯曲の悪化が発現した。被験者は鼻中隔弯曲を有していた。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 9 回受けていた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2011 年 3 月 31 日に行われた。被験者は 2011 年 4 月 1 日に入院し、局部麻酔による鼻中隔形成術を受けた。治験薬の投与は継続し、被験者の治験も継続された。本事象は 2011 年 4 月 8 日に回復した。

治験責任医師は、鼻中隔弯曲の悪化が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験薬投与開始から 312 日後の 2011 年 6 月 25 日に、グレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現した。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 12 回受けていた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2011 年 6 月 21 日に行われた。寒冷曝露の後、被験者に咳嗽増加、喘鳴及び呼吸困難が発現した。被験者は入院した。2011 年 6 月 27 日の臨床検査値は、好中球 75.3 u/L（基準値：43.0～65.0 u/L）、空腹時血糖 132 mg（基準値：70.0～105.0 mg）、ESR 23 mm/h（基準値：0.0～13.0 mm/h）及び拡張期血圧 90 mmHg（基準値：60.0～80.0 mmHg）であった。被験者はセフトリアキソン、hydrocortisone hydrogen succinate、アミノフィリン、メドロール及びアセトアミノフェンによる治療を受けた。本事象は 2011 年 7 月 6 日に後遺症を残して回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、2 件の喘息の増悪及び鼻中隔彎曲の悪化と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	070928
被験者番号	724
治験割付けコード	14221
安全性データベース管理番号	Z0006550A
投与群	メポリズマブ 250 mg
重篤な有害事象	喘息

43 歳の女性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は盲検下で治験薬を 4 週毎に投与された。被験者はメポリズマブ 250 mg の 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 4 月 22 日から開始した。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 5 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2010 年 8 月 5 日であった。被験者は間質性肺炎の既往を有していた。併用薬はメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、メドロール、クラリスロマイシン及びアミノフィリンであった。

治験薬投与開始から 127 日後の 2010 年 8 月 27 日に、間質性肺炎を伴う感染症に続発してグレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現した。被験者は入院した。2010 年 8 月 27 日の関連する臨床検査値は、WBC 17000 cell/microL（基準値：3600～10000 cell/microL）及び好中球 15400 cell/microL（基準値：1400.0～6500.0 cell/microL）であった。治験薬の投与は継続した。本事象は 2010 年 9 月 3 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はなく、間質性肺炎によるものであると判断した。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	070264
被験者番号	801
治験割付けコード	14701
安全性データベース管理番号	Z0005735A
投与群	メポリズマブ 750 mg
重篤な有害事象	喘息

24 歳の男性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 750 mg の 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 5 月 13 日から開始した。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 5 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2010 年 9 月 2 日であった。被験者は急性ウイルス性呼吸器疾患の既往を有していた。

治験薬投与開始から 123 日後の 2010 年 9 月 13 日に、グレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現した。被験者は入院した。2010 年 9 月 13 日の臨床検査値は、WBC 19 x 10^9/L（基準値：不明）及び喀痰検査では WBC が 35～45 であった。被験者はセフトリアキソン、サルブタモール硫酸塩（Salgim）、プレドニゾロン、Euphyllin、ブロムヘキシン、althaea、フェノテロール臭化水素酸塩、ブデソニド及びアンブロキソールによる治療を受けた。本事象は 2010 年 9 月 23 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はなく、1 週間前に発現した急性ウイルス性疾患による可能性があると判断した。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	070264
被験者番号	811
治験割付けコード	14709
安全性データベース管理番号	Z0005902A
投与群	メポリズマブ 75 mg
重篤な有害事象	喘息

60 歳の女性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 75 mg の 4 週毎の静脈内投与を受けた。治験薬の初回投与は 2010 年 6 月 11 日であった。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 4 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2010 年 9 月 3 日に行われた。被験者は過去に自動車事故に遭い、閉鎖性胸部損傷を受け、ストレス要因を抱えていた。

治験薬投与開始から 110 日後の 2010 年 9 月 29 日に、グレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現した。被験者は入院した。被験者はブデソニド、Berodual 及びアンブロキソールによる治療を受けた。治験薬の投与は中止され、被験者の治験は中止された。本事象は 2010 年 10 月 19 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	070261
被験者番号	840
治験割付けコード	14729
安全性データベース管理番号	Z0008814A、Z0008814B
投与群	メポリズマブ 75 mg
重篤な有害事象	喘息、喘息

24 歳の女性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 75 mg の 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 8 月 17 日から開始した。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 9 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2011 年 4 月 4 日に行われた。被験者には関連する既往歴はなかった。

治験薬投与開始から 232 日後及び最終投与から 2 日後の 2011 年 4 月 6 日に、グレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現した。救済薬の効果はなく、午前 6 時に呼吸困難が発現した。長時間にわたる呼吸困難のため被験者は入院した。被験者はプレドニゾロン、ブデソニド及び Berodual による治療を受けた。治験薬に対する対応は行われなかった。本事象は 2011 年 4 月 15 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験薬投与開始から 392 日後及び最終投与から 57 日後の 2011 年 9 月 13 日に、グレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現した。被験者は呼吸困難のために午前 6 時に目覚め、4 用量（400 mcg）の Ventolin を使用したが効果はなかった。午前 8 時に呼吸困難が悪化し、救急隊に電話した。酸素飽和度は 65%であった（基準値：92～99%）。被験者は入院し、サルブタモール硫酸塩、デキサメタゾン、ブデソニド及びプレドニゾロンによる治療を受けた。本事象は 2011 年 9 月 22 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、2 件の喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	080982
被験者番号	926
治験割付けコード	11111
安全性データベース管理番号	Z0008610A、Z0008610B
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	喘息、喘息

46 歳の男性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 10 月 11 日から開始した。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 6 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2011 年 3 月 9 日に行われた。併用薬は、糖質コルチコイドの全身投与による胃疾患の予防のためのオメプラゾールであった。

治験薬投与開始から 161 日後の 2011 年 3 月 21 日に、グレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現した。被験者は息切れ及び乾性咳嗽の悪化のため 2011 年 3 月 22 日に入院した。被験者はデキサメタゾン、Berodual 及びアンブロキソールによる治療を受け、治験薬の投与は継続された。本事象は 2011 年 4 月 1 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
洞調律 ECG、右心房及び右心室肥大。腹部超音波検査で肝腫大及び膵臓のびまん性の変化が認められた。胸部 X 線検査でびまん性の肺線維症が認められた。臨床検査値は基準値範囲内であった。

治験薬投与開始から 282 日後の 2011 年 7 月 20 日に、グレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現した。被験者の Ventolin の吸入は 1 日 12～15 回まで増加した。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 11 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2011 年 7 月 18 日に行われた。

被験者は入院した。臨床検査では病理を解明できなかった。被験者はデキサメタゾン、レボフロキサシン、イプラトロピウム臭化物及びブデソニドによる治療を受け、治験薬の投与は継続された。本事象は 2011 年 7 月 29 日に回復し、被験者は退院した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象は重度のコントロール不良の喘息による可能性があると判断した。

診断検査結果：

胸部 X 線で線維症を認めた。洞調律 ECG、右心房及び右心室肥大。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、2 件の喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	080982
被験者番号	930
治験割付けコード	11116
安全性データベース管理番号	Z0007747A、Z0007747B、Z0007747C
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	喘息、喘息、肺新生物

63 歳の女性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 10 月 14 日から開始した。

被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 3 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2010 年 12 月 13 日に行われた。

治験薬投与開始から 67 日後の 2010 年 12 月 20 日に、グレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現した。被験者は入院した。被験者にはデキサメタゾン、プレドニゾロン、アンブロキソール及び Berodual による治療を受け、治験薬の投与は継続された。本事象は 2010 年 12 月 25 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
PFT - FEV_1 の著しい減少及び FEV の中等度減少。EKG - 洞調律、右ヒス束不完全遮断。胸部 X 線検査 - 線維症を認めた。

治験薬投与開始から 249 日後の 2011 年 6 月 20 日に、グレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現した。昼間と夜間に息切れの発作が頻繁に起こり、Ventolin の使用が増加した。咳嗽は発作的な乾性咳嗽となった。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 9 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2011 年 5 月 26 日に行われた。本事象発現時点で、被験者は高血糖を有していた。被験者は入院し、アンブロキソール、プレドニゾロン及びセフトリアキソンによる治療を受けた。治験薬の投与は 2011 年 5 月 26 日に中止され、被験者の治験は中止された。本事象は 2011 年 7 月 13 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象は気候によるものである可能性があると判断した。

治験薬投与開始から 272 日後及び 9 回投与後の 2011 年 7 月 13 日に、グレード 3 又は重度の肺新生物の疑いが発現した。被験者は 2011 年 6 月 20 日から 2011 年 7 月 13 日まで喘息増

悪のため入院し、シムビコートによる治療を受けた。喘息悪化の検査及び治療中に、放射線検査で右肺新生物の疑いが認められた。確定診断のため、被験者は腫瘍科に移された。気管支鏡検査（2011 年 7 月 14 日）及び CT 検査（2011 年 7 月 22 日）では悪性組織は認められなかった。治験薬の投与は中止され（最終投与：2011 年 5 月 26 日）、被験者の治験は中止された。本事象は 2011 年 7 月 26 日に回復した。

治験責任医師は、肺新生物の疑いが治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、2 件の喘息の増悪及び肺新生物の疑いと本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	080982
被験者番号	932
治験割付けコード	11123
安全性データベース管理番号	Z0009419A
投与群	メポリズマブ 75 mg
重篤な有害事象	喘息

32 歳の男性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 75 mg の 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 10 月 26 日から開始した。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 7 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2011 年 4 月 7 日に行われた。本事象発現時点で、被験者は高血糖を有していた。

治験薬投与開始から 183 日後の 2011 年 4 月 27 日に、グレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現し、被験者は入院した。被験者はセフトリアキソン、プレドニゾロン、アンブロキソール及び Berodual による治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2011 年 5 月 11 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

血液検査、尿検査及び血液生化学検査の結果は基準値範囲内であり、ECG に変化は認められず、胸部 X 線検査でも肺及び心臓の異常所見は認められなかった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	080979
被験者番号	946
治験割付けコード	11022
安全性データベース管理番号	Z0009566A、Z0009566C
投与群	メポリズマブ 250 mg
重篤な有害事象	喘息、脊椎圧迫骨折

66 歳の女性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 250 mg の 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 10 月 27 日から開始した。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 7 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2011 年 4 月 14 日に行われた。本事象発現時点で、被験者は冠動脈疾患を有していた。

治験薬投与開始から 170 日後の 2011 年 4 月 15 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現した。2011 年 4 月 15 日から息切れの増悪が認められ、被験者は 2011 年 4 月 18 日に入院した。2011 年 4 月 19 日に測定した酸素飽和度は正常であり、2011 年 4 月 22 日に測定した FEV_1 は 0.790 L（基準値：2.17～2.17 L）であった。被験者はデキサメタゾン、プレドニゾロン、酸素吸入、ベラパミル、アムロジピン及び Cardiomagnil による治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2011 年 5 月 13 日に回復し、被験者は退院した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験薬投与開始から 356 日後の 2011 年 10 月 18 日に、グレード 2 又は中等度の T12 椎体圧迫骨折が発現し、被験者は入院した。被験者には数ヵ月前から骨粗鬆症による背部痛が認められ、カルシトニンによる治療を受けていた。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 12 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2011 年 9 月 1 日に行われた。被験者は入院した。2011 年 10 月 18 日に実施した X 線検査で T12 椎体の圧迫骨折が確認された。被験者は理学療法による治療を受けた。治験薬の投与は継続した。被験者は 2011 年 10 月 28 日に退院した。2011 年 11 月 21 日に実施した MRI で T12 椎体の圧迫骨折が確認された。本事象は 2011 年 11 月 21 日に回復した。

治験責任医師は、T12 椎体の圧迫骨折が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
X 線検査（2011 年 10 月 18 日）：T12 椎体圧迫骨折
MRI（2011 年 11 月 21 日）：T12 椎体圧迫骨折

治験依頼者の見解：

　得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪及び T12 椎体の圧迫骨折と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	080979
被験者番号	951
治験割付けコード	11126
安全性データベース管理番号	Z0009121A
投与群	メポリズマブ 750 mg
重篤な有害事象	心筋梗塞

63 歳の女性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 750 mg の 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 10 月 27 日から開始した。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 6 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2011 年 4 月 12 日に行われた。本事象発現時点で、被験者は高血圧を有していた。併用薬はエナラプリルマレイン酸塩であった。

治験薬投与開始から 179 日後の 2011 年 4 月 24 日に、グレード 3 又は重度の心筋梗塞が発現した。被験者は長期間にわたってストレスを抱えており、胸部灼熱痛が発現した。被験者は入院し、ECG により心筋梗塞と診断された。2011 年 4 月 28 日の臨床検査値は、CPK 152 U/L 及び乳酸脱水素酵素 344 U/L であった。被験者はニトログリセリン、nebivolol hydrochloride、バルサルタン、Cardiomagnil、クロピドグレル二硫酸塩及びアトルバスタチンカルシウムによる治療を受けた。治験薬の投与は 2011 年 4 月 12 日に中止され、被験者の治験は中止された。本事象は 2011 年 5 月 13 日に回復し、被験者は退院した。

治験責任医師は、心筋梗塞が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、心筋梗塞と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	070085
被験者番号	1004
治験割付けコード	11102
安全性データベース管理番号	Z0005258A
投与群	メポリズマブ 750 mg
重篤な有害事象	喘息

56 歳の女性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 750 mg の 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 3 月 18 日から開始した。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2010 年 7 月 8 日に行われた。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 5 回受けた。本事象発現時点で、被験者は喘息に罹患していた。

治験薬投与開始から 140 日後の 2010 年 8 月 5 日に、グレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現し、被験者は 2010 年 8 月 8 日に入院した。被験者は 3 日間にわたり、息切れ、喘鳴及び咳嗽を来した。前日に被験者の父親が亡くなったと報告があった。2010 年 8 月 8 日に測定したバイタルサインは、収縮期血圧が 151 mmHg、拡張期血圧が 84 mmHg、呼吸数が 19 回/分、O_2 21%での酸素飽和度 96%、心拍数が 93 拍/分、体温が 37.3ºC であった。被験者はプレドニゾロン、サルブタモール硫酸塩、イプラトロピウム臭化物、セファレキシン、酸素吸入及び Mylanta による治療を受けた。治験薬の投与は中断され、被験者の 8 月分の治験薬は投与されなかった。本事象は 2010 年 8 月 26 日に回復した。

治験責任医師は、入院を要する喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	070085
被験者番号	1008
治験割付けコード	11012
安全性データベース管理番号	B0775451A
投与群	メポリズマブ 250 mg
重篤な有害事象	喘息

52 歳の女性被験者は喘息治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 250 mg の 4 週毎の静脈内投与を 2012 年 8 月 2 日から開始した。本事象発現時点で、被験者は喘息に罹患していた。併用薬はプレドニゾロンであった。

2011 年 11 月 20 日に息切れの増悪及び湿性咳嗽が発現し、グレード 2 又は中等度の喘息の増悪と診断された。被験者は入院した。胸部 X 線所見では、左肺基底に無気肺の変化及び右心横隔膜角に硬化が認められた。被験者はサルブタモール硫酸塩、イプラトロピウム臭化物、Panadeine Forte、プレドニゾロン、オキシコドン、Chlorvescent、アセトアミノフェン、セフトリアキソン、エノキサパリン、ドキシサイクリン、セフロキシム アキセチル及びユーカリ油による治療を受けた。本事象は 2011 年 12 月 6 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	070085
被験者番号	1012
治験割付けコード	11014
安全性データベース管理番号	Z0006752A
投与群	メポリズマブ 250 mg
重篤な有害事象	喘息

40 歳の女性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 250 mg の 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 8 月 4 日から開始した。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 4 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2010 年 10 月 25 日に行われた。被験者は喘息の既往を有していた。

治験薬投与開始から 102 日後の 2010 年 11 月 14 日に、グレード 2 又は中等度の入院を要する喘息の増悪が発現した。Ventolin 吸入後も改善せず、被験者には喘鳴が認められた。また、咳嗽が悪化し、痰も出ていた。2010 年 11 月 16 日に被験者は入院した。胸部 X 線検査では陰影は認められなかった。喀痰培養及び感度検査の結果は不明である。被験者は、セフトリアキソン、ロキシスロマイシン、サルブタモール硫酸塩、イプラトロピウム臭化物、エノキサパリン、アセトアミノフェン、ヒドロコルチゾン、プレドニゾロン、Ceclor CD、フロセミド、塩化カリウム、Mylanta 及び塩化ナトリウムによる治療を受けた。治験薬は中断され、11 月分の投与は行われなかった。被験者は経口抗生剤及びプレドニゾロンを投与され、2010 年 11 月 26 日に退院した。本事象は 2010 年 12 月 18 日に回復した。その後、治験薬は 2010 年 12 月 20 日に投与された。

治験責任医師は、入院を要する喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	070393
被験者番号	1017
治験割付けコード	11108
安全性データベース管理番号	Z0008743A
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	喘息

40 歳の男性被験者は喘息治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 9 月 9 日から開始した。被験者は本事象発現までにプラセボの静脈内投与を 4 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2011 年 1 月 28 日に行われた。本事象発現までに、関連する既往歴及び併用薬の使用はなかった。

治験薬投与開始から 144 日後の 2011 年 1 月 31 日に、息切れ及びグレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現した。被験者は入院した。本事象による入院中、診断検査は行われなかった。被験者はプレドニゾロン、ロキシスロマイシン、サルブタモール硫酸塩、イプラトロピウム臭化物、硫酸マグネシウム、エノキサパリン及び pantoprazole による治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2011 年 2 月 1 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	070088
被験者番号	1044
治験割付けコード	11104
安全性データベース管理番号	Z0008155A
投与群	メポリズマブ 75 mg
重篤な有害事象	菌血症

61 歳の女性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 75 mg の 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 7 月 7 日から開始し、本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 6 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2010 年 12 月 20 日に行われた。被験者は関連する既往歴又は危険因子を有していなかった。

治験薬投与開始から 224 日後及び最終投与から 58 日後の 2011 年 2 月 16 日に、グレード 2 又は中等度の菌血症が発現した。また、悪寒、熱感、疲労、頭部ふらふら感、嗜眠及び外耳炎も発現した。治験責任医師によると、外耳のアレルギー反応に続発して鼓膜が閉塞し、「ほぼ確実にそれによって菌血症が発現した」ものと考えられた。本事象は臨床的に重要（又は治療を要する）であった。被験者は Resprim Forte による治療を受け、回復した。2011 年 2 月 18 日に救急科で実施した血液の再検査では、CRP は 76 mg/L（基準値：0～5 mg/L）、アルカリホスファターゼ（ALP）は 310 U/L（基準値：35～135 U/L）、γ グルタミントランスペプチダーゼ（GGT）は 368 U/L（基準値：0～40 U/L）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）は 482 U/L（基準値：0～35 U/L）であり、その後 2011 年 2 月 21 日に再度血液検査を実施した。検査結果には異常値が認められたものの回復に向かっており、肝機能値の上昇は重篤な事象とはみなされなかった。治験薬の投与は継続した。本事象は 2011 年 2 月 28 日に回復した。

治験責任医師は、菌血症が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、菌血症と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	070088
被験者番号	1046
治験割付けコード	RUN-IN
安全性データベース管理番号	Z0005097A
投与群	無治療
重篤な有害事象	喘息

56 歳の被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。本事象は導入期に発現したため、被験者は本事象発現までに治療を受けていなかった。被験者は関連する既往歴又は危険因子を有していなかった。併用薬はアミトリプチリン、カルバマゼピン及びイルベサルタンであった。

2010 年 7 月 24 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現した。被験者は 2010 年 7 月 27 日に窮迫感及び呼吸困難のため来院した。同日の朝、被験者は喘息薬を服用していなかった。呼吸困難及び胸部絞扼感の進行性の増悪が認められ、Ventolin 吸入したものの効果がなく、被験者は入院した。診断検査は実施しなかった。被験者はサルブタモール硫酸塩及びイプラトロピウム臭化物による治療を受けた。被験者は 2010 年 7 月 28 日に退院した。本事象は 2010 年 8 月 11 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が本治験への参加により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：
本症例は本剤を投与されておらず、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	070088
被験者番号	1048
治験割付けコード	RUN-IN
安全性データベース管理番号	Z0006124A
投与群	無治療
重篤な有害事象	喘息

66 歳の男性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は無作為割付けされず、治験薬の投与を受けなかった。

2010 年 10 月 8 日に、被験者はグレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現した。被験者は入院した。息切れの悪化、乾性咳嗽及び喘鳴が認められた。発熱、変色痰及びウイルス性の症状は認められなかった。被験者はプレドニゾロンによる治療を受けた。本事象は 2010 年 10 月 12 日に回復し、被験者は同日に臨床的に安定した状態で退院した。

治験責任医師は、喘息の増悪が無治療により引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象は本治験に参加したことにより引き起こされた可能性があると判断した。治験責任医師は、被験者が本治験への参加に適格となるよう一定量のステロイドを服用するよう助言したために本事象が引き起こされたと報告した。

診断検査結果：

入院時の血液検査：全血球数（FBC）Hb 139、WBC 9.50、ナトリウム（UEC Na）138、K 3.9、重炭酸塩 16、尿酸（Ur）8.3、クレアチニン（Cr）132 及び推算糸球体濾過量（eGFR）35、CRP 1.4（単位及び基準値不明）

治験依頼者の見解：

本症例は本剤を投与されておらず、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	070131
被験者番号	1086
治験割付けコード	11009
安全性データベース管理番号	Z0005140A、Z0005140B
投与群	メポリズマブ 750 mg
重篤な有害事象	喘息、上室性頻脈

63 歳の女性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 750 mg の 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 6 月 1 日から開始した。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 3 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2010 年 7 月 27 日に行われた。被験者は 18 年間にわたる再発性の動悸の既往を有していた。

治験薬投与開始から 57 日後の 2010 年 7 月 28 日に、グレード 2 又は中等度の上室性頻脈（SVT）が発現し、被験者は入院した。ECG 検査で SVT が認められたが、30 分以内に自然回復した。被験者はアスピリン及びアミオダロンによる治療を受けた。治験責任医師は、この事象は長年にわたって低頻度で発現しているものの、散発的であり、そのため被験者は他人に話したり対応することはしていなかったと報告した。ここ 2 ヵ月間で大きな変化がみられ、本事象が頻繁に認められた。心エコー図は正常で、心臓専門医による読影を予定している。喘息の症状がかなり良くなったため、本治験薬の投与は継続された。被験者の肺機能は、ここ 1 年間でベースラインから予測値の 30%改善した。本治験薬の投与開始後、経口副腎皮質ステロイド剤の投与を要するような増悪は認められなかった。本事象は 2010 年 7 月 29 日に回復した。

治験責任医師は、SVT が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した。治験責任医師は、「メポリズマブが原因であることは疑わしいものの、発生機序が不明である。この意見は心臓専門医の報告とも一致しており、心臓専門医も発生機序は不明と考えている。しかし、メポリズマブは新規の薬剤であることから、明らかになる可能性がある、起こりうる原因の 1 つとしてこれを否定することはできない」とコメントした。

治験責任医師からの SVT に関する追加情報：
被験者は更に断続的な動悸を発現した。治験責任医師は、「過去 6 ヵ月間に頻繁に発現している古典的な SVT が認められ、ECG では房室結節性リエントリー性頻拍が認められた。副伝導路の電気生理学的高周波アブレーションを実施する予定である」とコメントした。アブレーションは 2011 年 6 月 22 日に実施された。

治験薬投与開始から 278 日後の 2011 年 3 月 6 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現した。被験者は週末にウイルス感染した人々に接触し、ウイルスに感染したと考えられる。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 10 回受けた。本事象発現前の最終の

治験薬投与は 2011 年 2 月 9 日に行われた。被験者は入院した。2011 年 3 月 8 日に測定した FEV_1 は 0.81 L BTPS（基準値：1.0～5.5 L BTPS）であった。被験者はヒドロコルチゾン、ロキシスロマイシン及びプレドニゾロンによる治療を受けた。治験薬の投与は継続された。本事象は 2011 年 3 月 9 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はなく、ウイルス感染によるものである可能性があると判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、SVT 及び喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	070390
被験者番号	1126
治験割付けコード	11107
安全性データベース管理番号	Z0006603A
投与群	メポリズマブ 250 mg
重篤な有害事象	下腹部痛

23 歳の女性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 250 mg の 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 9 月 8 日から開始した。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 3 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2010 年 12 月 1 日に行われた。本事象発現時点で、被験者は卵巣嚢胞の既往を有していた。

治験薬投与開始から 64 日後の 2010 年 11 月 11 日に、グレード 3 又は重度の右下腹部痛が発現した。疼痛は軽度で、2010 年 11 月 14 日に右腹部に移動した。血液検査及び超音波検査の結果に異常は認められなかった。被験者は妊娠しておらず、虫垂にも問題は認められなかった。疼痛が悪化し、被験者は 2010 年 11 月 17 日に入院した。CT 検査では骨盤内の微量の遊離体液以外の所見は認められず、超音波検査で 12 mm の子宮内膜肥厚が認められた。被験者はアセトアミノフェン、セファレキシン、オキシコドン塩酸塩、Panadeine Forte、メトロニダゾール、ドキシサイクリン及びインドメタシンによる治療を受けた。性行為感染症薬を中止後、抗生剤治療を中止した。妊娠再検査の結果は、陰性であった。追跡調査のため、被験者は産婦人科医を紹介された。治験薬の投与は継続した。被験者は、2010 年 11 月 20 日に退院し、本事象は 2010 年 12 月 2 日に回復した。

治験責任医師は、右下腹部痛が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、右下腹部痛と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	070393
被験者番号	1161
治験割付けコード	11016
安全性データベース管理番号	B0791261A、B0791261B、B0791261C
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	喘息、喘息、喘息

28 歳の男性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 8 月 31 日から開始した。被験者は 2011 年 6 月 7 日までに治験薬の静脈内投与を 10 回受けた。被験者は危険因子として、喘息及び複合アレルギーを有していた。

治験薬投与開始から 397 日後の 2011 年 10 月 2 日に、グレード 3 又は重度の喘息の急性増悪が発現し、被験者は入院した。被験者はアドレナリン、生理食塩水、硫酸マグネシウム、アトロベント、ヒドロコルチゾン及びプレドニゾロン漸減投与による治療を受けた。本事象は 2011 年 10 月 6 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の急性増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験薬投与開始から 412 日後の 2011 年 10 月 17 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現し、被験者は入院した。被験者はプレドニゾロンによる治療を受けた。本事象は 2011 年 10 月 22 日に回復し、被験者は退院した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験薬投与開始から 468 日後の 2011 年 12 月 12 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現し、被験者は入院した。被験者はプレドニゾロンによる治療を受けた。本事象（喘息の増悪）は 2011 年 12 月 20 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、3 件の喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	069959
被験者番号	1238
治験割付けコード	11619
安全性データベース管理番号	Z0008187A
投与群	メポリズマブ 75 mg
重篤な有害事象	四肢静脈血栓症

65 歳の女性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 75 mg の 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 9 月 30 日から開始した。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 6 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2011 年 2 月 22 日に行われた。本事象発現時点で、被験者は肥満及び静脈瘤様腫脹を有していた。併用薬はラニチジン塩酸塩、アセトアミノフェン及び dipyrone であった。

治験薬投与開始から 144 日後の 2011 年 2 月 21 日に、グレード 2 又は中等度の後脛骨静脈血栓症が発現した。被験者は 2011 年 2 月 19 日～22 日まで 22 時間の旅行をしており、2011 年 2 月 21 日に左足首に痛みを伴わない浮腫が発現した。浮腫は数日間で進行したが受診はせず、2011 年 3 月 1 日に左脚の浮腫による痛みが発現し、被験者は入院した。入院時のドップラーエコー検査で、左後脛骨静脈に深部静脈血栓症が確認された。被験者はエノキサパリン及び nicoumalone による治療を受けた。治験薬の投与は継続した。被験者は、2011 年 3 月 7 日に退院し、抗凝固療法を継続した。本事象は 2011 年 3 月 30 日に回復した。

治験責任医師は、後脛骨静脈血栓症が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、後脛骨静脈血栓と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	069960
被験者番号	1255
治験割付けコード	11502
安全性データベース管理番号	Z0006888A
投与群	メポリズマブ 250 mg
重篤な有害事象	子宮内膜増殖症

47 歳の女性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 250 mg の 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 5 月 25 日から開始した。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2010 年 11 月 9 日に行われた。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 7 回受けた。本事象発現時点で、被験者は子宮筋腫を有していた。

治験薬投与開始から 196 日後の 2010 年 12 月 7 日に、グレード 2 又は中等度の子宮筋腫を伴う子宮内膜増殖症が発現した。被験者は入院し、子宮内掻爬術が行われた。生検の結果、異形成を伴わない子宮内膜増殖症であることが確認された。治験薬の投与は継続した。本事象は 2010 年 12 月 8 日に回復し、被験者は退院した。

治験責任医師は、子宮内膜増殖症が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、子宮内膜増殖症と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	070182
被験者番号	1284
治験割付けコード	11508
安全性データベース管理番号	Z0009688A
投与群	メポリズマブ 250 mg
重篤な有害事象	喘息、副鼻腔炎

48 歳の女性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 250 mg の 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 9 月 15 日から開始した。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 9 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2011 年 4 月 26 日に行われた。本事象発現時点で、被験者はアレルギー性鼻炎、うつ病、甲状腺機能低下症を有し、体重増加が認められていた。併用薬はヘパリン、クロナゼパム、セルトラリン、チロキシンナトリウムであった。

治験薬投与開始から 250 日後の 2011 年 5 月 23 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪及びグレード 2 又は中等度の副鼻腔炎が発現し、被験者は入院した。被験者は、アミノフィリン、ヒドロコルチゾン、prednisone 及びクラリスロマイシンによる治療を受けた。本事象は 2011 年 6 月 3 日に回復し、被験者は退院した。喘息が増悪したため、2011 年 5 月の治験薬投与は実施されなかった。

治験責任医師は、本事象により治験薬の投与は中断されなかったが、来院が延期されたことを確認した。10 回目の治験薬投与は 2011 年 6 月 10 日に行われた。

治験責任医師は、喘息の増悪及び副鼻腔炎が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2011 年 5 月 23 日の診断検査結果：

酸素飽和度 90%（基準値：90.0～99.0%）、pO_2 61.8 mmHg、CRP 0.4 mg/dL（基準値：0.0～0.6 mg/dL）、WBC 12.51 x10^3/uL（基準値：4.5～11.5 x10^3/uL）

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪及び副鼻腔炎と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	070182
被験者番号	1288
治験割付けコード	11622
安全性データベース管理番号	Z0009283A
投与群	メポリズマブ 75 mg
重篤な有害事象	喘息、コントロール不良の糖尿病、糖尿病性ケトアシドーシス、大葉性肺炎

48 歳の女性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 75 mg の 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 10 月 8 日から開始した。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 8 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2011 年 4 月 26 日に行われた。本事象発現時点で、被験者は糖尿病を有していた。併用薬はヘパリンであった。

治験薬投与開始から 200 日後の 2011 年 4 月 26 日に、グレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現した。被験者は処方された抗生剤（レボフロキサシン）を服用しておらず、症状が肺炎に進展した。2011 年 5 月 1 日、グレード 2 又は中等度の上葉性肺炎、グレード 2 又は中等度の非代償性糖尿病、グレード 2 又は中等度の糖尿病性ケトアシドーシスが発現した。同日、被験者は ER を受診し、胸部 X 線検査で右肺上葉の硬化が認められた。被験者は 2011 年 5 月 1 日に入院した。5 月 1 日から 2 日にかけて中間型（NPH）インスリンの 2 国際単位（IU）/h の持続静脈内投与が行われた。2011 年 5 月 1 日の臨床検査値は、重炭酸塩 9.5 mmol/L、CRP 68.0 mg/dL（基準値：0～0.6 mg/dL）、WBC 26.22 x1000/uL（基準値：4.5～11.5 x1000/uL）、pCO_2 18.6 mmHg、pH 7.326 であった。被験者は、セフトリアキソン、クロキサシリンナトリウム、Berodual、ヒドロコルチゾン、重炭酸塩、中間型／長期作用型インスリン、レボフロキサシン、クラリスロマイシン、prednisone 及びインスリンによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。上葉性肺炎、非代償性糖尿病、糖尿病性ケトアシドーシスは 2011 年 5 月 6 日に回復し、被験者は退院した。喘息の増悪は 2011 年 5 月 16 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪、上葉性肺炎、非代償性糖尿病及び糖尿病性ケトアシドーシスが治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪、上葉性肺炎、非代償性糖尿病及び糖尿病性ケトアシドーシスと本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	069621
被験者番号	1673
治験割付けコード	15006
安全性データベース管理番号	Z0008703A
投与群	メポリズマブ 750 mg
重篤な有害事象	扁桃炎

50 歳の女性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 750 mg の 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 8 月 19 日から開始した。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 8 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2011 年 3 月 7 日に行われた。

本事象発現時点で、被験者は急性副鼻腔炎、アレルギー性鼻炎及び高血圧を有していた。高血圧、アレルギー性鼻炎及び急性副鼻腔炎の治療薬は服用していなかった。

治験薬投与開始から 220 日後の 2011 年 3 月 27 日に、グレード 1 又は軽度の扁桃炎が発現し、被験者は入院した。2011 年 3 月 27 日の臨床検査値は、血中尿素窒素（BUN）7.8 mg/dL（基準値：8～20 mg/dL）、プロトロンビン時間 109.8%（基準値：80～100%）、ALP 273 IU/L（基準値：65～220 IU/L）及び CRP 0.55 mg/dL（基準値上限：0.3 mg/dL）であった。被験者は、Dextrose + 塩化ナトリウム、アセトアミノフェン、Moxicle、ナブメトン、クロルヘキシジングルコン酸塩、塩酸ベンジダミン及び咳止め薬による治療を受けた。治験薬の投与は継続した。被験者は 2011 年 4 月 4 日に回復した。

治験責任医師は、扁桃炎が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2011 年 3 月 27 日の診断検査結果：胸部 X 線 後前及び側方 - 肺に活動病変認めず。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、扁桃炎と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	069621
被験者番号	1674
治験割付けコード	15007
安全性データベース管理番号	Z0007056A
投与群	メポリズマブ 250 mg
重篤な有害事象	尿閉

61 歳の男性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 250 mg の 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 8 月 24 日から開始した。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 4 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2010 年 11 月 10 日に行われた。治験責任医師は、被験者に関連する既往歴はないが、被験者の年齢が危険因子となる可能性があると報告した。

治験薬投与開始から 102 日後の 2010 年 12 月 4 日に、グレード 1 又は軽度の急性尿閉が発現した。被験者は入院した。本事象は 2010 年 12 月 5 日に回復し、被験者は外来患者として経過観察のために泌尿器科に紹介された。

治験責任医師は、急性尿閉が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

2010 年 12 月 4 日の検査では、ALP 237 IU/L（基準値：65～220 IU/L）、経直腸超音波（TRUS）検査で排尿時間が 38 秒、尿流時間 33 秒、最大尿流量までの時間 10 秒、最大尿流率 104 mL/sec、平均尿流率 6.5 mL/sec、排尿量 217 mL、TRUS 14.3 g（移行領域［Tz］：2.8 g）であった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、急性尿閉と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	068669
被験者番号	2005
治験割付けコード	16520
安全性データベース管理番号	Z0009235A
投与群	メポリズマブ 250 mg
重篤な有害事象	白血球減少症

46 歳の男性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 250 mg の 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 8 月 24 日から開始した。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 9 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2011 年 4 月 5 日に行われた。

治験薬投与開始から 240 日後の 2011 年 4 月 21 日に、グレード 2 又は中等度の発熱性白血球減少症が発現し、被験者は入院した。2011 年 4 月 25 日の検査で WBC は 4.4（基準値：4.8～10.8）であった。胸部 X 線検査では、多葉性肺炎が疑われたが、肺炎とは確定しなかった。被験者は、セフトリアキソン、クラリスロマイシン、アセトアミノフェン及びイブプロフェンによる治療を受けた。治験薬の投与は継続された。本事象は 2011 年 4 月 25 日に回復した。

治験責任医師は、発熱性白血球減少症が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

胸部 X 線：後前 - 側方、血液培養、全血球数（CBC）、血液生化学検査 CBC：WBC 4.4（4.8～10.8)；RBC 3.9（基準値：4.7～6.1）；Hb 12.7（基準値：14.0～18.0）、ヘマトクリット値 35.9；血小板数 166（基準値：160～360）

胸部 X 線検査結果：多葉性肺炎の疑い

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、発熱性白血球減少症と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	068313
被験者番号	2036
治験割付けコード	17001
安全性データベース管理番号	Z0006304A
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	喘息

39 歳の女性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの 4 週毎の静脈内投与を 2009 年 11 月 24 日から 2010 年 10 月 26 日まで受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2010 年 9 月 28 日で、13 回目の治験薬の静脈内投与であった。本事象発現時点で、被験者は難治性喘息に罹患していた。併用薬は肺炎球菌ワクチン及び 3 価季節性インフルエンザワクチンであった。

治験薬投与開始から 314 日後の 2011 年 10 月 4 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現し、被験者は 2010 年 10 月 11 日に入院した。被験者は、メチルプレドニゾロン、prednisone、アドエア、Duoneb、エノキサパリン、グアイフェネシン、塩化カリウム及びアセトアミノフェンによる治療を受けた。本事象は 2010 年 10 月 13 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

2010 年 10 月 12 日に実施した妊娠検査は陰性、胸部 X 線検査で急性症状は認められなかった。2010 年 10 月 11 日に実施した臨床検査では、血清中グルコース 20、重炭酸塩 23.2、酸素飽和度 97.7、K 3.1 mmol/L（基準値：3.5～5.3 mmol/L）、pCO_2 39.8、pH 7.38、pO_2 98.4、2010 年 10 月 12 日に実施した臨床検査では、好酸球 9.8%（基準値：1～3%）、2010 年 10 月 13 日に実施した臨床検査では、K 4.4 mmol/L（基準値：3.5～5.3 mmol/L）、血清中グルコース 146 であった。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	068313
被験者番号	2046
治験割付けコード	17053
安全性データベース管理番号	Z0010324A
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	喘息

57 歳の女性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 10 月 27 日から開始した。

被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 9 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2011 年 6 月 8 日に行われた。本事象発現時点で、被験者はアレルギー性鼻炎及び胃食道逆流性疾患を有していた。

治験薬投与開始から 243 日後の 2011 年 6 月 27 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現した。同日に、急性の息切れ及び喘息発作重積が認められ、被験者は ER を受診し、入院した。同日行われた診断検査で、CBC 及び血液生化学検査の結果は正常であった。胸部 X 線検査結果は正常で、PFT で中等度の閉塞が確認された。被験者は Duoneb、ロビタシン DM、ロラタジン、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、ブデソニド、アジスロマイシン及び prednisone による治療を受けた。被験者は 2011 年 6 月 29 日に退院した。治験薬の投与は継続した。本事象は 2011 年 7 月 7 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
2011 年 6 月 27 日の CBC 及び血液生化学検査は正常、胸部 X 線検査は正常、PFT で中等度の閉塞が認められた。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	068312
被験者番号	2075
治験割付けコード	16516
安全性データベース管理番号	Z0005389A、Z0005389B
投与群	メポリズマブ 250 mg
重篤な有害事象	喘息、ウイルス性髄膜炎

50 歳の女性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 250 mg の 4 週毎の静脈内投与を受けた。被験者の最初の治験薬投与は 2010 年 6 月 29 日に行われ、本事象発現前の最終の治験薬投与は 2010 年 7 月 27 日に行われた。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 2 回受けた。併用薬はモルヒネであった。

治験薬投与開始から 50 日後の 2010 年 8 月 18 日に、グレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現した。被験者は入院した。息切れ、気流減少及び喘鳴が認められ、被験者は一時的にバイレベル気道陽圧（biPAP）人工呼吸器を装着した。biPAP から離脱した時点で、PEF は 200 L/min であった。被験者はアジスロマイシン、prednisone 漸減及びイプラトロピウム臭化物による治療を受けた。治験薬の投与は継続した。被験者は退院し、prednisone 漸減を継続した。本事象は 2010 年 9 月 10 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験薬投与開始から 166 日後の 2010 年 12 月 12 日に、グレード 2 又は中等度のウイルス性髄膜炎が発現した。また、被験者には重度の頭痛、嘔吐、羞明、関節痛、頸部圧痛及び硬直が認められた。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 6 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2010 年 11 月 16 日に行われた。被験者は入院し、CT、MRI 及び腰椎穿刺の検査を受けた。CT で側脳室及び第三脳室の肥大が認められた。MRI で多発性の小病変が認められ、以前の MRI の結果と一致した。腰椎穿刺で蛋白濃度、有核細胞及びリンパ球の高値が認められた。被験者はアシクロビル、セフトリアキソン、バンコマイシン及び ampicillin trihydrate による治療を受けた。治験薬の投与は継続した。被験者は 2010 年 8 月 20 日に退院した。本事象は 2010 年 12 月 26 日に回復した。

治験責任医師は、ウイルス性髄膜炎が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪及びウイルス性髄膜炎と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	067849
被験者番号	2176
治験割付けコード	17017
安全性データベース管理番号	Z0004424A
投与群	メポリズマブ 250 mg
重篤な有害事象	喘息

59 歳の女性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 250 mg の 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 4 月 8 日から開始した。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 2 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2010 年 5 月 28 日に行われた。本事象発現時点で、被験者は喘息に罹患していた。

治験薬投与開始から 45 日後の 2010 年 5 月 23 日に、重度の喘息の増悪が発現した。被験者は自宅で Duonebs による治療を行った。被験者の状態は悪化し、被験者は入院した。被験者はメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、モキシフロキサシン塩酸塩及び prednisone による治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2010 年 5 月 28 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないとし、基礎疾患である喘息に起こり得る事象であると判断した。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	067856
被験者番号	2247
治験割付けコード	16503
安全性データベース管理番号	Z0006774A
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	喘息

53 歳の女性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの 4 週毎の静脈内投与を 2009 年 12 月 23 日から開始した。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 11 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2010 年 10 月 27 日に行われた。被験者は急性胃腸炎の既往を有していた。併用薬はエノキサパリンであった。

治験薬投与開始から 339 日後の 2010 年 11 月 27 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現した。呼吸困難が認められ、自宅での救済薬による治療では軽減されなかったため、ER を受診した。被験者は 2010 年 11 月 27 日に入院した。被験者はメチルプレドニゾロン、フルチカゾン・サルメテロール、サルブタモール硫酸塩及びイプラトロピウム臭化物による治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2010 年 12 月 14 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

2010 年 11 月 27 日の臨床検査は、肺胞気動脈血酸素分圧較差（A-a DO_2）74.8 mmHg（基準値：5～30 mmHg）、メトヘモグロビン 0.3%（基準値：0.4～1.5%）、カルシウム 8.2 mg/dL（基準値：8.5～10.1 mg/dL）、クレアチン 1.32 mg/dL（基準値：0.44～1.03 mg/dL）及び pO_2 154 mmHg（基準値：80～100 mmHg）であった。

2010 年 11 月 28 日の臨床検査値は、重炭酸塩 26.4 mm/L（基準値：22～26 mm/L）、ヘマトクリット 31.2%（基準値：35～47%）、Hb 10.4 g/dl（基準値：11.5～15.5 g/dL）、リンパ球 2.2%（基準値：20～40%）、平均赤血球容積 65.1 FL（基準値：80～99 FL）、好中球 91.6%（基準値：45～75%）及び赤血球容積粒度分布幅（RDW）16.4（基準値：11～14.5）であった。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	067864
被験者番号	2316
治験割付けコード	17025
安全性データベース管理番号	Z0005347A、Z0005347B、Z0005347C
投与群	メポリズマブ 750 mg
重篤な有害事象	喘息、大腸炎

42 歳の女性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 750 mg の 4 週毎の静脈内投与を受けた。被験者の最初の治験薬投与は 2010 年 5 月 24 日に行われ、本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 3 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2010 年 7 月 19 日に行われた。

治験薬投与開始から 67 日後の 2010 年 7 月 30 日に、グレード 2 又は中等度の大腸炎が発現した。腹痛、下痢、悪心及び嘔吐が認められ、被験者は入院した。CT スキャンで右結腸曲から汎大腸炎が認められた。培養検査はクロストリジウム・ディフィシレ、虫卵及び寄生虫が陰性であった。被験者はレボフロキサシン、メトロニダゾール、フェンタニル、オンダンセトロン塩酸塩及びアトロピンによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2010 年 8 月 2 日に回復した。

治験責任医師は、大腸炎が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験薬投与開始から 255 日後の 2011 年 2 月 3 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現した。随伴症状は呼吸困難、夜間覚醒、副鼻腔うっ血、湿性咳嗽、感冒症状及び息切れであった。被験者は 2011 年 2 月 5 日に prednisone による治療を始めたが、2011 年 2 月 7 日に評価のためクリニックを受診した時点で症状は改善していなかった。同日に、被験者は ER に搬送され、入院した。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 10 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2011 年 1 月 31 日に行われた。胸部 X 線検査及び CBC は正常であった。被験者はメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、アジスロマイシン、レボフロキサシン、塩化カリウム、Duoneb 及びメドロールによる更なる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。被験者は 2011 年 2 月 9 日に退院した。本事象は 2011 年 3 月 20 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験薬投与開始から 342 日後及び本事象発現前の最終投与から 6 日後の 2011 年 5 月 1 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現した。

被験者は息切れ及び喘鳴を認めた。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 13 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2011 年 4 月 25 日に行われた。被験者は 2011 年 5 月 1 日に ER を受診し、ソルメドロール静注、サルブタモール、Duonebs 及び prednisone のバーストによる治療を受けた。2011 年 5 月 10 日に被験者は持続する息切れ及び喘鳴のため ER を再び受診し、入院した。被験者はメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、サルブタモール硫酸塩、Duoneb、prednisone 及びアジスロマイシンによる更なる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。被験者は 2011 年 5 月 12 日に退院した。本事象は 2011 年 5 月 15 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

胸部 X 線は異常所見なし、CBC フルパネルは異常所見なし、退院時の喀痰培養に異常は認められなかった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、大腸炎及び 2 件の喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	067864
被験者番号	2317
治験割付けコード	16509
安全性データベース管理番号	Z0005098A、Z0005098B
投与群	メポリズマブ 750 mg
重篤な有害事象	眼帯状疱疹、レンサ球菌性菌血症

40 歳の女性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 750 mg の 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 6 月 1 日から開始した。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 2 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2010 年 6 月 29 日に行われた。被験者は歯感染の既往を有していた。併用薬はカリウム塩、アトバコン、テオフィリン、硫酸鉄、ブデソニド及びフェンタニルであった。

治験薬投与開始から 51 日後の 2010 年 7 月 22 日に、グレード 2 又は中等度のストレプトコッカス・ミティス菌血症が発現し、被験者は入院した。被験者はダプトマイシン、アズトレオナム及びクリンダマイシンによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。被験者は静脈アクセスが良好ではなく、頻繁に静脈内投与を受けており、ほぼ毎回中心静脈ライン又はポートが使用されていた。2010 年 7 月 29 日にポートは除去され、トンネル型 Hohn カテーテルが留置された。本事象は 2010 年 7 月 30 日に回復した。

治験責任医師は、ストレプトコッカス・ミティス菌血症が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はなく、ポート感染によるものである可能性があると判断した。

治験薬投与開始から 290 日後の 2011 年 3 月 18 日に、グレード 2 又は中等度の眼帯状疱疹の再発が認められた。本事象発現時点で、被験者は眼帯状疱疹に罹患していた。外来でアシクロビルの静脈内投与を行うことができず、中心静脈ライン留置のため 2011 年 5 月 19 日に入院し、アシクロビルによる治療を受けた。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 13 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2011 年 3 月 9 日に行われた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2011 年 6 月 20 日に回復した。

治験責任医師は、眼帯状疱疹の再発が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、ストレプトコッカス・ミティス菌血症及び眼帯状疱疹の再発と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	067873
被験者番号	2422
治験割付けコード	16502
安全性データベース管理番号	Z0003360A
投与群	メポリズマブ 250 mg
重篤な有害事象	喘息、上気道感染

52 歳の女性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 250 mg の 4 週毎の静脈内投与を 2009 年 12 月 22 日から開始した。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 2 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2010 年 1 月 25 日に行われた。本事象発現時点で、被験者は喘息に罹患していた。

治験薬投与開始から 37 日後の 2010 年 1 月 28 日に、グレード 3 又は重度の上気道感染及び喘息の増悪が発現した。湿性咳嗽及び胸部感冒が急速に悪化して喘息の増悪を引き起こし、被験者は入院した。被験者はレボフロキサシン、アジスロマイシン、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、hydromorphone hydrochloride、オンダンセトロン塩酸塩、levosalbutamol、Robitussin DM、塩化カリウム、musinex 及び prednisone による治療を受けた。治験薬の投与は継続した。上気道感染及び喘息の増悪は 2010 年 2 月 12 日に回復した。

治験責任医師は、上気道感染及び喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、上気道感染及び喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	067874
被験者番号	2460
治験割付けコード	17033
安全性データベース管理番号	Z0006692A、Z0006692B
投与群	メポリズマブ 250 mg
重篤な有害事象	喘息

15 歳の女性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 250 mg の 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 6 月 28 日から開始した。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 6 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2010 年 11 月 22 日に行われた。本事象発現時点で、被験者は湿疹、食物アレルギー及び馬、草、樹木及び花粉に対するアレルギーの既往を有していた。併用薬はアドエア及びオンダンセトロン塩酸塩であった。

治験薬投与開始から 147 日後の 2010 年 11 月 22 日に、グレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現した。1 日の間に進行性の呼吸困難、喘鳴及び咳嗽、頻呼吸、呼吸数の増加並びに室内空気での酸素飽和度 80%半ばまでの低下が認められ、被験者は ER を受診した。被験者は 2010 年 11 月 23 日に入院した。入院時に粗い呼吸音を伴う著しい気流低下が認められ、更なる管理のため、直ちに麻酔回復室に搬送された。入院 3 日目に、被験者はサルブタモールの継続使用を中止し、病室に戻された。入院 4 日目、酸素の補給は不要になった。胸部 X 線検査で急性の心臓及び肺の変化は認められなかった。臨床検査値は WBC 20.4、血糖 359、静脈血ガス pH 7.38、pCO_2 37、pO_2 47、重炭酸塩 21、塩基欠乏 2.9 及び酸素飽和度 82%であった。被験者はサルブタモール硫酸塩、硫酸マグネシウム、イプラトロピウム臭化物、アジスロマイシン、prednisone、デキサメタゾン及びセフトリアキソンナトリウムによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2010 年 11 月 29 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験薬投与開始から 247 日後の 2011 年 3 月 2 日に、グレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現した。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 9 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2011 年 2 月 14 日に行われた。本事象発現時点で、被験者はアレルギー、喘息及び湿疹を有していた。併用薬はアセトアミノフェン、オンダンセトロン塩酸塩、ファモチジン、ロラタジン、パントプラゾール及びイブプロフェンであった。被験者は入院した。被験者はメチルプレドニゾロン、prednisone、サルブタモール・イプラトロピウム臭化物、サルブタモール硫酸塩、硫酸マグネシウム、テルブタリン、イプラトロピウム臭化物、アドエア、フルチカゾンプロピオン酸エステル及びモンテルカストナトリウムによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2011 年 3 月 6 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	067874
被験者番号	2462
治験割付けコード	16519
安全性データベース管理番号	Z0006465A、Z0006465B
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	喘息、処置後感染

34 歳の女性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 8 月 16 日から開始した。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2010 年 10 月 14 日に行われた。被験者は本事象発現までにプラセボの静脈内投与を 4 回受けた。本事象発現時点で、被験者はパニック発作、胃食道逆流性疾患及び脳性麻痺の既往を有していた。更に、被験者は仙骨神経刺激装置再置換後の創傷感染に罹患していた。併用薬はリシノプリル、モンテルカストナトリウム及びサルブタモール硫酸塩であった。

治験薬投与開始から 69 日後の 2010 年 10 月 24 日に、グレード 1 又は軽度の仙骨神経刺激装置再置換後の感染症が発現し、被験者は入院した。関連する臨床検査結果として、WBC が 9.0 k/uL（基準値：4～10.5 k/uL）であった。被験者は Percocet 及びクリンダマイシンによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2010 年 11 月 10 日に回復した。

治験責任医師は、仙骨神経刺激装置再置換後の感染症が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験薬投与開始から 107 日後の 2010 年 12 月 1 日に、グレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現した。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2010 年 11 月 10 日に行われた。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 4 回受けた。被験者は入院した。入院時の胸部 X 線検査では、肺炎、気管支炎及び喘息増悪に伴う血管紋理増加は認められなかった。関連する臨床検査結果として、2010 年 12 月 1 日の酸素飽和度は 96%（基準値：94～98%）、2010 年 12 月 2 日の酸素飽和度は 94%、トロポニン値は 0.04 未満（基準値上限：0.05）であった。被験者はヘパリン、cyclobenzaprine hydrochloride、colesevelam hydrochloride、オメプラゾール、prednisone、Percocet、プロメタジン塩酸塩、アセチルシステイン、benzonatate、ナプロキセン、アスピリン、ニトログリセリン、胃腸薬、アルプラゾラム及び Humabid LA による治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2010 年 12 月 3 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、仙骨神経刺激装置再置換後の感染症及び喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	068854
被験者番号	2494
治験割付けコード	17039
安全性データベース管理番号	B0791228A
投与群	メポリズマブ 75 mg
重篤な有害事象	喘息

34 歳の男性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 75 mg の 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 8 月 4 日から開始し、2011 年 7 月 5 日まで受けた。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 13 回受けた。本事象発現時点で、被験者は急性気管支炎を有していた。併用薬はシムビコート、シクレソニド、サルブタモール硫酸塩、クラリスロマイシン及びオマリズマブであった。

治験薬投与開始から 505 日後の 2011 年 12 月 22 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現した。被験者は入院した。息切れ、発熱及び乾性咳嗽による間欠的嘔吐が認められた。2011 年 12 月 27 日の喀痰培養の結果、中等度のグラム陰性桿菌、中等度のグラム陽性球菌、多数の WBC 及び分離したカンジダ・アルビカンスが認められた。胸部 X 線でびまん性気管支炎が認められた。被験者はロセフィン、ジスロマック、ソルメドロール、硫酸マグネシウム、塩化ナトリウム及び biPAP による治療を受けた。本事象は 2012 年 1 月 9 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な要因はなく、本事象は急性気管支炎による可能性があると判断した。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	068854
被験者番号	2495
治験割付けコード	17044
安全性データベース管理番号	Z0010635A
投与群	メポリズマブ 75 mg
重篤な有害事象	処置後出血

64 歳の女性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 75 mg の 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 9 月 10 日から開始した。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 10 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2011 年 5 月 19 日に行われた。被験者は過去に待期的胃バイパス手術を受けており、肥満症の既往を有していた。本事象発現時点で、被験者はインスリン依存性 2 型糖尿病を有していた。併用薬はインスリン アスパルト及び中間型／長時間作用型インスリンであった。

治験薬投与開始から 270 日後の 2011 年 6 月 7 日に、グレード 2 又は中等度の術後内出血が発現した。被験者は、待期的胃バイパス手術を受けた後、2011 年 6 月 6 日に退院したが、その後極度に衰弱したため、ER に再度来院し、2011 年 6 月 7 日に再入院した。血液検査の結果、出血していることが示唆され、被験者は輸血を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2011 年 6 月 8 日に回復し、被験者は退院した。

治験責任医師は、術後内出血が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、術後内出血と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	067907
被験者番号	2566
治験割付けコード	17012
安全性データベース管理番号	Z0004806A、Z0004806B
投与群	メポリズマブ 750 mg
重篤な有害事象	肺炎、ブドウ球菌感染

59 歳の女性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 750 mg の 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 3 月 15 日から開始した。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 4 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2010 年 6 月 7 日に行われた。被験者は無気肺の既往を有していた。本事象発現時点で、被験者は喘息に罹患していた。併用薬はエノキサパリン、prednisone、guaiphenesin 及びプロメタジン塩酸塩であった。

治験薬投与開始から 108 日後の 2010 年 7 月 1 日に、グレード 2 又は中等度の市中感染性肺炎が発現した。被験者は 2010 年 7 月 1 日に浮動性めまい、発熱、重度の咳嗽及び喘鳴のため ER に搬送され、入院した。同日行われた胸部 X 線検査で、肺底部に微小無気肺がみられた。被験者はレボフロキサシン、prednisone、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、モキシフロキサシン塩酸塩及びアジスロマイシンによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。2010 年 7 月 6 日の胸部 X 線検査及び血液培養検査の結果は陰性であった。本事象は 2010 年 7 月 6 日に回復した。

治験責任医師は、市中感染性肺炎が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験薬投与開始から 148 日後の 2010 年 8 月 10 日に、グレード 1 又は軽度のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染症が発現した。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 6 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2010 年 8 月 2 日に行われた。併用薬は lignocaine hydrochloride、ロラゼパム、オキシコドン及び Lortab であった。被験者は入院した。被験者には発熱がみられた。右腋窩下に病変が認められ、検査の結果はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌陽性であった。被験者は Septra、Bactrim DS 及びバンコマイシンによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2010 年 8 月 13 日に回復した。

治験責任医師は、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染症が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：

　得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、市中感染性肺炎及びメチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染症と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	067907
被験者番号	2569
治験割付けコード	17029
安全性データベース管理番号	Z0006305A
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	喘息

58 歳の女性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 6 月 10 日から開始した。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 5 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2010 年 9 月 30 日に行われた。本事象発現時点で、被験者は喘息及び運動誘発喘息に罹患していた。

治験薬投与開始から 138 日後の 2010 年 10 月 26 日に、グレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現した。喘鳴及び息切れが認められ、自宅で行ったネブライザー吸入では症状が治まらず、被験者は午前 3 時頃に ER に搬送され、入院した。胸部 X 線で限局性気腔疾患、胸水及び気胸は認められなかった。骨構造に急性の骨異常は認められなかった。被験者は prednisone 及びモキシフロキサシン塩酸塩による治療を受けた。被験者は 1 時間のネブライザー吸入を行い、その後 2～4 時間毎に頓用で行った。本事象は 2010 年 11 月 1 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能はないと判断した。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	073238
被験者番号	2631
治験割付けコード	17036
安全性データベース管理番号	Z0008087A
投与群	メポリズマブ 750 mg
重篤な有害事象	心房細動

56 歳の男性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 750 mg の 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 7 月 26 日から開始した。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 8 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2011 年 2 月 4 日に行われた。

本事象発現時点で、被験者は 1990 年から心房細動を有していた。併用薬はプラバスタチン及びフロセミドであった。

治験薬投与開始から 210 日後の 2011 年 2 月 21 日に、グレード 2 又は中等度の心房細動悪化が発現した。被験者は入院し、高周波アブレーションを受けた。被験者はジゴキシン、アミオダロン、塩化ナトリウム、モルヒネ、塩化カリウム、warfarin sodium、エノキサパリン及びオキシコドンによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2011 年 2 月 23 日に回復した。

治験責任医師は、心房細動悪化が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

2011 年 2 月 21 日 - 限局エコーECG：正常、ドプラー心エコー：EF -30%で中等度の減少。
2011 年 2 月 23 日 - 胸部 X 線：正常

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、心房細動悪化と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	073238
被験者番号	2634
治験割付けコード	16521
安全性データベース管理番号	Z0008847A、Z0008847B、Z0008847D
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	喘息、喘息

63 歳の女性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 9 月 16 日から開始した。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 8 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2011 年 3 月 31 日に行われた。本事象発現時点で、被験者は喘息に罹患していた。併用薬はシムビコート、サルブタモール硫酸塩、エソメプラゾール、塩化ナトリウム、アジスロマイシン、Phenergan／コデインシロップ、transfer factor（4Life Transfer Factor）、シクレソニド（オルベスコ）、levosalbutamol、酸素吸入、去痰薬（クレソン、タマネギ、ダイコン及びハチミツのシロップ）、硫酸マグネシウム、アセトアミノフェン、レボフロキサシン、アルプラゾラム、短時間作用型インスリン及びヘパリンであった。

治験薬投与開始から 197 日後の 2011 年 4 月 1 日に、グレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現した。被験者は入院した。被験者はサルブタモール硫酸塩、サルブタモール／アトロベント、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、prednisone、guaiphenesin 及び短時間作用型インスリンによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2011 年 4 月 7 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験薬投与開始から 226 日後及び最終投与から 2 日後の 2011 年 4 月 30 日に、自宅の庭の顕花植物のにおいを嗅いだ後に中等度の喘息が再燃した。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2011 年 4 月 28 日に行われた。被験者は入院した。被験者はまず自宅で prednisone 10 mg を経口で服用したが、症状は軽減しなかった。被験者は更に prednisone 40 mg を服用したが、息切れの症状は継続した。被験者は ER を受診し、更なる治療を受けるために入院した。被験者はメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、サルブタモール／イプラトロピウム及びサルブタモール硫酸塩による治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2011 年 5 月 5 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の再燃が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2011 年 6 月 2 日に、被験者が漂白剤に曝露した後、喘息が再燃した。喘息の再燃は prednisone 80 mg という高用量の投与にもかかわらず、6 月中継続した。喘息の再燃は悪化し続け、被験者は 6 月 30 日にはかなりの呼吸困難であると自覚するまでになった。

治験薬投与開始から 287 日後の 2011 年 6 月 30 日に、グレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現した。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 10 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2011 年 5 月 24 日に行われた。本事象発現時点で、被験者は不安、喘息及び帯状疱疹を有していた。併用薬は、塩化ナトリウム、バラシクロビル塩酸塩、アルプラゾラム、benzonatate、アジスロマイシン、Phenergan・コデイン合剤、シクレソニド、酸素吸入、エソメプラゾール、シムビコート、インスリン、塩化カリウム、モルヒネ、フルコナゾール及びフロセミドであった。被験者は ER を受診し、入院した。胸部 X 線検査の結果、肺炎及びうっ血性心不全（CHF）は陰性であった。被験者は prednisone、サルブタモール／イプラトロピウム及びメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2011 年 7 月 5 日に回復し、被験者は安定した状態で退院した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、2 件の喘息の増悪及び喘息再燃と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	068222
被験者番号	2670
治験割付けコード	16512
安全性データベース管理番号	Z0006775A
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	肝機能検査異常

50 歳の女性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 6 月 11 日から開始した。

被験者は本事象発現までにプラセボの静脈内投与を 7 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2010 年 11 月 23 日に行われた。被験者は胆嚢の炎症の既往を有していた。併用薬は zileuton、prednisone、プレマリン、エソメプラゾール、citalopram hydrobromide、トラゾドン塩酸塩、イブプロフェン、クラリスロマイシン、アジスロマイシン（Z pack）及び Bactrim DS であった。

治験薬投与開始から 165 日後の 2010 年 11 月 23 日に、肝機能検査異常が認められた。本事象は臨床的に重要な（又は治療を要する）ものであった。被験者は 2010 年 11 月 20 日頃から 11 月 28 日にかけて右上腹部痛を訴えていた。被験者は 2010 年 11 月 30 日に身体検査を受け、気分はよく、痛み、発熱又は尿の色の変化はないと述べていた。被験者は、1 週間に 4～5 回アルコールを摂取し、ハーブ療法及びホメオパシー療法は行っていないと述べた。治験薬の投与は 2010 年 11 月 23 日に中止され、被験者の治験は中止された。本事象は 2010 年 12 月 3 日に後遺症を残して回復した。

治験責任医師は、肝機能検査異常が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

2010 年 11 月 23 日 - Cr 1.20 mg/dL（基準値：0.6～1.1 mg/dL）、乳酸脱水素酵素 621 U/L（基準値：0～250 U/L）、直接ビリルビン 0.7 mg/dL（基準値：0～0.4 mg/dL）、総ビリルビン 1.5 mg/dL（基準値：0～1.3 mg/dL）、γ-グルタミントランスフェラーゼ（GGT）794 U/L（基準値：0～45 U/L）、ALP 210 U/L（基準値：20～125 U/L）、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（GPT）362 U/L（基準値：0～48 U/L）、グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（GOT）531 U/L（基準値：0～42 U/L）

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、肝機能検査異常と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	068222
被験者番号	2671
治験割付けコード	16513
安全性データベース管理番号	Z0005656A
投与群	メポリズマブ 750 mg
重篤な有害事象	喘息

49 歳の女性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 750 mg の 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 6 月 16 日から開始した。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2010 年 7 月 12 日に行われた。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 2 回受けた。本事象発現時点で、被験者は喘息に罹患していた。併用薬はアドエア、サルブタモール硫酸塩及び酸素吸入であった。

2010 年 9 月 4 日に鼻漏の症状が、2010 年 9 月 6 日の夕方には喘鳴が発現し、2010 年 9 月 7 日の朝には胸部重圧感が発現した。2010 年 9 月 7 日、被験者は治験責任医師である呼吸器科医に電話連絡し、prednisone 60 mg へ増量された。治験薬投与開始から 83 日後の 2010 年 9 月 7 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現した。同日、被験者は ER を受診し、入院した。2010 年 9 月 7 日の動脈血ガス検査の結果は pH 7.363、pCO_2 41.8、LPO_2 150.0、炭酸水素イオン（HCO_3）23.1 であった。同日行われた胸部 X 線検査で軽度の肺過膨脹と正常な含気肺が確認され、急性の肺浸潤は認められなかった。被験者はメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、prednisone、モルヒネ、サルブタモール硫酸塩及びイプラトロピウム臭化物による治療を受けた。治験薬の投与は継続した。被験者は 2010 年 9 月 9 日に退院し、prednisone は漸減された（40 mg x 4 日、30 mg x 4 日、20 mg x 4 日）。本事象は 2010 年 10 月 1 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象はおそらく基礎疾患によるものであると判断した。

診断検査結果：

2010 年 9 月 8 日の胸部 X 線検査で軽度の肺過膨脹が疑われたが、急性の肺浸潤は認められず、6 mm の小結節が疑われた。2010 年 9 月 9 日の副鼻腔 X 線検査で、慢性副鼻腔炎による粘膜肥厚に一致するわずかな陰影が両上顎洞に認められた。両前頭骨、蝶形骨及び篩骨洞ははっきりしていた。鏡面形成及び骨性病変は認められなかった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	075023
被験者番号	2704
治験割付けコード	18006
安全性データベース管理番号	Z0009639A
投与群	メポリズマブ 250 mg
重篤な有害事象	脳振盪

33 歳の女性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 250 mg の 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 9 月 9 日から開始した。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 9 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2011 年 4 月 21 日に行われた。

本事象発現時点で、被験者は不安を有していた。被験者には、2010 年 11 月に夫と息子を失って以来、不安とパニックエピソードがあった。

治験薬投与開始から 246 日後の 2011 年 5 月 13 日に、被験者は転倒して頭を打ち、パニック発作の後に意識を失い、グレード 2 又は中等度の脳振盪が発現した。被験者は入院した。被験者は脳震盪、心的外傷後ストレス障害及び頭部外傷の治療を受けた。被験者は 2010 年 11 月に夫と息子を失い、その事件のフラッシュバックがあり、突然転倒して頭を打ち、30 分間意識を失った。被験者は重度の頭痛と嘔気を伴って目覚めた。病院での検査結果に特に問題はなく、被験者は観察入院した。観察入院中に頭痛は沈静化し、神経症状の悪化の兆候はなくなった。被験者はジメンヒドリナート及びロラゼパムによる治療を受けた。本事象は 2011 年 5 月 14 日に回復し、被験者は退院した。

治験責任医師は、脳振盪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、脳振盪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	075023
被験者番号	2705
治験割付けコード	18203
安全性データベース管理番号	A0883804B、A0883804C、A0883804D
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	喘息、喘息、喘息、ウイルス性上気道感染

25 歳の女性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 9 月 24 日から開始した。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 1 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2010 年 9 月 24 日に行われた。

治験薬投与開始から 1 日後の 2010 年 9 月 25 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現した。被験者は立ち往生したトラックを自分で押していた。2010 年 9 月 27 日の追跡調査来院時のスパイロメトリーの結果は、FEV_1 30%、経皮的動脈血酸素飽和度（SpO_2）87%、PaO_2 51 であった。この結果、被験者は同日に入院し、prednisone 及び酸素吸入による治療を受けた。培養検査は行われず、感染症は認められなかったことを治験責任医師は確認した。

治験薬の投与は継続した。本事象は 2010 年 9 月 29 日に回復し、被験者は退院した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はなく、おそらく基礎疾患によるものと判断した。

治験薬投与開始から 73 日後の 2010 年 12 月 6 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現した。被験者に軽度の喘息の増悪の症状が認められた。2011 年 1 月 17 日に被験者は息切れの悪化（PEF 225 L/min）により ER に来院した。来院時、数日前からの上気道感染の症状を伴うびまん性の喘鳴、並びに上気道うっ血及び鼻閉のため、低酸素状態であった。検査の結果、バイタルサインは、心拍 116 bpm、6 L 酸素吸入時の SpO_2 は 93%、血圧 105/37 mmHg、PaO_2 57 であり、聴診で両側のびまん性の喘鳴が認められた。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 3 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2010 年 11 月 19 日に行われた。被験者は入院した。治験薬の投与は継続した。被験者は硫酸マグネシウム、メチルプレドニゾロン、prednisone、酸素吸入、Buckley's 及び Neocitran による治療を受けた。被験者の症状は 2011 年 1 月 17 日に改善し、被験者は酸素吸入を中止した。PEF は 300～325 L/min に改善した。本事象は 2011 年 2 月 13 日に回復した。被験者は 7 日間 prednison を継続して退院し、その後、prednison を短期間で漸減した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験薬投与開始から 245 日後の 2011 年 5 月 27 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪及びグレード 3 又は重度のウイルス性上気道感染が発現した。息切れの症状がみられ、サルブタモールが増量された。2011 年 5 月 20 日の Visit 12 で治験分担医師が診察した。検査では軽微な喘鳴が認められ、FVC 3.40、FEV_1 2.03 及び PEF 5.03 であった。2011 年 6 月 1 日に被験者が実施医療機関に連絡し、症状が改善してきており、PEF も安定していると報告した。被験者は 2011 年 6 月 10 日に再度実施医療機関に連絡し、症状は改善に向かっているが完全に正常な状態ではないと報告した。被験者は一般開業医の診察を受け、抗生剤を処方してもらい、2011 年 6 月 16 日から 6 月 18 日の 3 日間服用した。検査では軽微な喘鳴が認められた。2011 年 6 月 19 日までに被験者の症状は悪化し、被験者は ER に来院した。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 9 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2011 年 5 月 6 日に行われた。

併用薬はアドエア、フルチカゾンプロピオン酸エステル、モンテルカストナトリウム及びサルブタモール硫酸塩であった。被験者は入院した。2011 年 6 月 19 日に行われた胸部 X 線検査で肺紋理のわずかな増強を伴う肺過膨脹が認められたが、その他の所見はなかった。被験者はクラリスロマイシン、prednisone、酸素吸入、硫酸マグネシウム、メチルプレドニゾロン、Combivent、イプラトロピウム臭化物及びサルブタモール硫酸塩による治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2011 年 6 月 21 日に回復した。喘息の増悪はウイルス性上気道感染に続発して引き起こされたものと考えられる。ER からの退院時の被験者の PEF は 350 L/min であり、ベースラインの値に回復していた。

治験責任医師は、喘息の増悪及びウイルス性上気道感染が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、3 件の喘息の増悪及びウイルス性上気道感染と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	075116
被験者番号	2741
治験割付けコード	18002
安全性データベース管理番号	Z0007413A、Z0007413B、Z0007413C、Z0007413D、Z0007413E
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	喘息、喘息、喘息、喘息、大葉性肺炎、肺浸潤、腎結石症

54 歳の女性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 8 月 20 日から開始した。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2010 年 12 月 7 日に行われた。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 5 回受けた。被験者は両側腎結石及び尿路感染の既往を有していた。本事象発現時点で、被験者は糖尿病、胃食道逆流、骨粗鬆症及び脊椎圧迫骨折を有していた。併用薬はモキシフロキサシン塩酸塩、モメタゾンフランカルボン酸エステル、prednisone、タムスロシン塩酸塩であった。

治験薬投与開始から 135 日後の 2011 年 1 月 2 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現した。随伴症状として、発熱を伴わない感冒、息切れ及び咳嗽の悪化が認められた。2011 年 1 月 6 日にグレード 2 又は中等度の腎結石症の増悪が発現した。2011 年 1 月 7 日に被験者は副鼻腔感染と診断され、点鼻薬及び抗生剤による治療を受けたが改善せず、咳嗽及び息切れは継続した。2011 年 1 月 13 日に被験者は来院し、検査を受けた結果、FEV は 1.29（予測値の 54%）であった。2011 年 1 月 7 日の来院時の測定値は 1.44（予測値の 60%）であった。被験者は入院した。胸部 X 線検査で肺炎は否定された。被験者はアジスロマイシン、セフロキシムナトリウム、クラリスロマイシン及び meprednisone による治療を受けた。更に被験者は腎結石のため泌尿器科を受診し、砕石術を 2 回受けた。治験薬の投与は継続した。被験者は右腎瘻管を装着したまま 2011 年 1 月 27 日に退院した。被験者は泌尿器科の受診を継続し、タムスロシンによる治療を受けた。喘息の増悪は 2011 年 2 月 7 日に回復した。腎瘻管は 2011 年 2 月 25 日に抜去され、腎結石症の増悪は同日回復したと判断された。

治験責任医師は、喘息の増悪及び腎結石症の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

2011 年 1 月 13 日 - 尿検査：Hb 3+、WBC 1+、胸部 X 線検査：肺容量減少、2011 年 1 月 15 日 - 喀痰培養検査：多形体 3+、上皮細胞<25、グラム陽性球菌 1+、2011 年 1 月 26 日 - 喀痰培養検査：多形体 1+、上皮細胞<25、グラム陽性球菌 3+、2011 年 1 月 13 日 - 尿培養検査：2×10^8 CFU/L（混合菌）、2011 年 1 月 13 日 - 動脈血ガス検査：pH 7.38、pCO_2 52、

pO_2 28、HCO_3 30、塩基過剰 4、2011 年 1 月 15 日 - 腎臓・尿管・膀胱 CT：右腎盂尿管移行部に結石 2（13 mm 及び 9 mm）、軽度の水腎症及び複数の右腎臓結石、中等度の水腎症を伴う左尿管基底部に結石 9 mm x 7 mm、左腎下極部に結石 2、2011 年 1 月 20 日、21 日及び 22 日 - 腎臓・尿管・膀胱の砕石術、2011 年 1 月 23 日 - 腎超音波検査及び右腎経皮的腎瘻チューブ留置、2011 年 1 月 25 日 - 腎超音波検査：複数の腎臓結石、2011 年 1 月 25 日 - 腎臓・尿管・膀胱の砕石術後検査

治験薬投与開始から 267 日後及び 10 回投与（本事象発現前の最終の治験薬投与は 2011 年 5 月 2 日）後の 2011 年 5 月 14 日に、グレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現した。被験者は 2011 年 5 月 14 日の夜に、急性の息切れの悪化、発熱及び湿性咳嗽を、2011 年 5 月 15 日に症状の悪化を訴えた。被験者は 2011 年 5 月 15 日に入院した。2011 年 5 月 15 日、16 日及び 18 日の臨床検査の結果は、WBC 21.1 giga/L、14.1 giga/L 及び 12.2 giga/L（基準値：4～11 giga/L）であった。被験者はメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、モキシフロキサシン塩酸塩、サルブタモール硫酸塩、イプラトロピウム臭化物、ヒドロコルチゾン、ピペラシリン・タゾバクタム、prednisone、アモキシシリン・クラブラン酸、シクレソニド及びホルモテロールによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。被験者は 2011 年 5 月 20 日に退院した。被験者は 2011 年 5 月 26 日に再来院した。スパイロメトリーでは、最良の FEV_1 は 1.76 L/sec（予測値の 76%）であった。メチルプレドニゾロンの経口用量は 50 mg/日から 47.5 mg/日に変更された。本事象は 2011 年 5 月 26 日に後遺症を残して回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

2011 年 5 月 11 日の胸部 X 線検査 – 検査不十分、両側の気管支血管の密集と両側肺基底部の無気肺のため肺容量は極めて低かった。左心臓後領域の硬化の可能性は否定できなかった。肺炎の存在について臨床上の懸念が継続する場合、肺容量が回復した後に、胸部 X 線の後前及び側方撮影を再度実施することが推奨される。心臓後の浸潤。2011 年 5 月 16 日の痰 C+S：グラム染色、多形 4+、グラム陰性桿菌 2+、グラム陰性球菌 1+、C+S – 黄色ブドウ球菌陽性（中程度）、2011 年 5 月 15 日の腹部及び骨盤 CT スキャン：腎周囲の血腫又は結石による閉塞を伴わない、非閉塞性の両側の腎結石を確認。腹腔内膿瘍は認められなかった。両側肺基底部硬化、右側がより悪性。

治験薬投与開始から 334 日後及び 12 回投与（本事象発現前の最終の治験薬投与は 2011 年 6 月 29 日）後の 2011 年 7 月 20 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現した。被験者は 2011 年 7 月 20 日からの胸部炎症の感じ、黄灰色の膿性の喀痰、労作時の息切れの悪化及び疲労を報告した。被験者は 2011 年 7 月 25 日に治験責任医師の診察を受け、経口 Biaxin XL1000 mg 8 日間を処方され、prednisone を 1 日 60 mg に増量された。2011 年 7 月 25 日の

胸部 X 線検査では肺炎は否定された。治験薬の投与は、治験実施計画書どおり 2011 年 7 月 25 日に終了した。治験薬の静脈内投与を 11 回受けた後の 2011 年 8 月 3 日、被験者は気分がよくないにもかかわらず、ハワイへ出発した。被験者の呼吸状態は悪化し、PEF は自宅での 260 から 219 に低下し、更に 204 及び 212 まで低下した。症状が悪化したため被験者は ER を受診し、グレード 3 又は重度の上葉性肺炎と診断され、2011 年 8 月 7 日にハワイの病院に入院した。被験者は同日、胸部 X 線検査を受け、右側肺炎が示唆された。2011 年 8 月 7 日の血液培養検査の結果は陰性であった。2011 年 8 月 7 日、8 日及び 11 日の WBC はそれぞれ 16 x 10^9/L、15 x 10^9/L 及び 15.3x10^9/L（基準値：3.8～11.2 x 10^9/L）であった。被験者はクラリスロマイシン、prednisone、モキシフロキサシン塩酸塩、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム、サルブタモール硫酸塩、イプラトロピウム臭化物、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、アジスロマイシン及びピペラシリン・タゾバクタム、アモキシシリン・クラブラン酸カリウム、レボフロキサシン及びシクレソニドによる治療を受けた。2011 年 8 月 12 日に被験者はハワイの病院を退院した。被験者はバンクーバーに帰国した時も気分がすぐれなかった。被験者は 2011 年 8 月 22 日に来院し、同日入院して、追加のステロイド静脈内投与及び抗生剤による治療を受けた。治験薬の投与は継続した。上葉性肺炎は後遺症を残して 2011 年 8 月 22 日に回復し、被験者は 2011 年 9 月 1 日に退院した。喘息の増悪は 2011 年 9 月 12 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪及び上葉性肺炎が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

2011 年 7 月 25 日の胸部 X 線検査では肺炎が否定された。2011 年 8 月 7 日のハワイでの再検査では右肺の肺炎が認められた。2011 年 8 月 8 日の再検査では吸気努力は非常に弱かった。拘束性肺疾患は否定できない。両側の肋骨横隔膜角は不明瞭であった。2011 年 8 月 22 日の胸部 X 線検査でははっきりしていた。同日実施した胸部 CT スキャンでは、両側気管支下葉壁は粘液栓のために肥厚しており、左上葉及び右中葉にはより軽度の肥厚が認められた。右上葉前部内の 4 mm の胸膜下結節及び右上葉後部の 3 mm の結節は不明瞭であった。軽微な右上葉及び両側肺基底部の無気肺が認められた。気胸又は気縦隔症は認められなかった。2011 年 8 月 23 日のスパイロメトリー：FEV_1 1.43 L/min（予測値の 63%）、2011 年 8 月 23 日のスパイロメトリー：FEV_1 1.89 L/min（予測値の 83%）

治験薬投与開始から 431 日後、治験薬の静脈内投与を 13 回受けた後の 2011 年 10 月 25 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現した。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2011 年 7 月 25 日に行われた。2011 年 10 月 28 日に、グレード 2 又は中等度の肺上葉浸潤が発現し、被験者は入院した。被験者は息切れ、湿性咳嗽、発熱及び悪寒、喘鳴の悪化及び喀痰の増加が 3 日間続いていた。被験者はソルメドロール、ピペラシリン・タゾバクタム、クラリスロマイシン、プレドニゾロン、Ventolin、アトロベント、セフロキシム、k-dur、生理

食塩水、ヒューマリン R 及び peglyte による治療を受けた。本事象は 2011 年 11 月 5 日に回復し、被験者は 2011 年 11 月 1 日に退院した。

治験責任医師は、喘息の増悪及び肺上葉浸潤が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

2011 年 10 月 28 日の胸部 X 線検査で、右肺上葉部浸潤が示唆された。2011 年 10 月 31 日の再検査では右肺中央部の硬化が前回の X 線検査時から進行していることが示唆された。右肺下部の硬化はその間に改善した。

2011 年 10 月 28 日の入院時の FEV_1 は 1.73（予想値の 76%）であり、2011 年 11 月 1 日の退院時の FEV_1 は 1.97（予想値の 86%）であった。乳酸：2011 年 10 月 28 日 3.0、2011 年 10 月 29 日 2.6、2011 年 10 月 30 日 3.1 及び 3.7、2011 年 10 月 31 日 1.5。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、4 件の喘息の増悪、腎結石症の増悪、上葉性肺炎及び肺上葉浸潤と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	075191
被験者番号	2782
治験割付けコード	18008
安全性データベース管理番号	Z0007145A
投与群	メポリズマブ 750 mg
重篤な有害事象	喘息

19 歳の女性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 750 mg の 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 9 月 27 日から開始した。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2010 年 12 月 14 日に行われた。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 4 回受けた。

治験薬投与開始から 82 日後の 2010 年 12 月 18 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現した。1 週間のうちに被験者の喘息は進行性に悪化し、治療に対する反応は低下していた。呼吸器感染は認められなかった。被験者は入院した。被験者はクラリスロマイシン、Combivent 及びプレドニゾロンによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2011 年 1 月 5 日に回復した。喘息の進行性の悪化のため、2011 年 1 月 5 日に被験者の治験は中止された。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
胸部 X 線及び副鼻腔 X 線：正常。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	075191
被験者番号	2785
治験割付けコード	18014
安全性データベース管理番号	Z0006693A、Z0006693B
投与群	メポリズマブ 750 mg
重篤な有害事象	喘息、脳神経障害

63 歳の男性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 750 mg の 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 10 月 25 日から開始した。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 1 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2010 年 10 月 25 日に行われた。併用薬はトリアムシノロンアセトニドであった。

治験薬投与開始から 15 日後の 2010 年 11 月 9 日に、グレード 2 又は中等度のアーノルド神経痛が発現した。被験者は意識消失し、入院した。治験薬の投与は継続した。本事象は 2011 年 2 月 14 日に後遺症を残して回復した。

治験責任医師は、アーノルド神経痛が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
脳光子放出型コンピュータ体軸断層撮影及び脳電子常磁性共鳴法を行い、アーノルド神経痛と最終診断された。

治験薬投与開始から 238 日後及び最終投与から 14 日後の 2011 年 6 月 20 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現した。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 9 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2011 年 6 月 6 日に行われた。被験者は 2011 年 6 月 20 日に入院した。呼吸困難の悪化及び粘液分泌が認められた。ECG 検査結果は正常であった。メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム及び prednisone による治療が行われた。治験薬の投与は中止され（治験薬最終投与日：2011 年 6 月 6 日）、被験者の治験は中止された。本事象は 2011 年 6 月 24 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
ECG 検査を行い、その結果は正常であった。

治験依頼者の見解：

　得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、アーノルド神経痛及び喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	070792
被験者番号	3006
治験割付けコード	16108
安全性データベース管理番号	Z0008979A
投与群	メポリズマブ 750 mg
重篤な有害事象	卵巣嚢胞

56 歳の女性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 750 mg の 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 10 月 21 日から開始した。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 7 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2011 年 4 月 7 日に行われた。

被験者は卵巣嚢胞の既往を有していた。

治験薬投与開始から 169 日後の 2011 年 4 月 8 日に、グレード 3 又は重度の卵巣嚢胞の待期的手術を受け、被験者は入院した。MRI 検査で、右卵巣に大きな嚢胞が認められた。被験者は 2011 年 4 月 8 日に腹腔鏡下右卵巣切除術を受けた。被験者はトラマドール塩酸塩及びアセトアミノフェンによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2011 年 5 月 4 日に回復した。

治験責任医師は、卵巣嚢胞の待期的手術が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、卵巣嚢胞の待期的手術と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	070792
被験者番号	3007
治験割付けコード	16023
安全性データベース管理番号	B0793031A
投与群	メポリズマブ 75 mg
重篤な有害事象	喘息

70 歳の女性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 75 mg の 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 10 月 27 日から 2011 年 9 月 30 日まで受けた。この間、被験者は治験薬の静脈内投与を 13 回受けた。本事象発現時点で、被験者は喘息に罹患していた。併用薬は Seretide であった。

治験薬投与開始から 488 日後の 2012 年 2 月 27 日に、グレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現した。被験者は入院した。診断検査は行われなかった。被験者はプレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、アモキシシリン及びサルブタモールによる治療を受けた。本事象は 2012 年 3 月 6 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	078089
被験者番号	3034
治験割付けコード	16021
安全性データベース管理番号	Z0007414A
投与群	メポリズマブ 75 mg
重篤な有害事象	喘息

45 歳の男性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 75 mg の 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 10 月 20 日から開始した。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 3 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2010 年 12 月 21 日に行われた。本事象発現時点で、被験者は喘息に罹患していた。

治験薬投与開始から 80 日後の 2011 年 1 月 8 日に、グレード 2 又は中等度の感染性喘息の悪化により、呼吸困難の増悪が発現した。被験者は入院した。被験者は入院中に詳細な検査を受けなかった。感染源は不明であったが、下気道感染に対し、被験者はプレドニゾロン、サルブタモール硫酸塩及び amoxicillin trihydrate による治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2011 年 1 月 12 日に回復した。

治験責任医師は、感染性喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、感染性喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	078089
被験者番号	3046
治験割付けコード	16013
安全性データベース管理番号	Z0006717A、Z0006717B、Z0006717C、Z0006717D、Z0006717E
投与群	メポリズマブ 75 mg
重篤な有害事象	喘息、急性胆嚢炎、喘息、感染性胆嚢炎、喘息

29 歳の女性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 75 mg の 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 9 月 8 日から開始した。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2010 年 11 月 3 日に行われた。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 3 回受けた。本事象発現時点で、被験者は喘息に罹患していた。

治験薬投与開始から 63 日後の 2010 年 11 月 10 日に、グレード 2 又は中等度の上気道感染（非重篤）により引き起こされた喘息発作が発現した。被験者は ICU へ搬送され、その後一般病棟に入院した。被験者からの聴取によると、診断検査は行われなかった。被験者はプレドニゾロン及び Co-amoxiclav による治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2010 年 11 月 17 日に回復した。

治験責任医師は、喘息発作が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験薬投与開始から 111 日後の 2010 年 12 月 28 日に、グレード 3 又は重度の胆嚢感染が発現した。随伴症状として疼痛が認められた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2010 年 12 月 24 日に行われた。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 5 回受けた。本事象発現時点で、被験者は胆石を有していた。また、被験者は 2005 年より胆嚢感染の既往を有していた。被験者は 2010 年 12 月 29 日に入院し、モルヒネ、トラマドール塩酸塩及び Co-amoxiclav による治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2011 年 1 月 3 日に回復し、被験者は退院した。

治験責任医師は、胆嚢感染が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験薬投与開始から 162 日後の 2011 年 2 月 17 日に、グレード 3 又は重度の急性喘息の増悪が発現した。随伴症状として息切れが認められ、完全な文章で話すことが困難であった。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 6 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2011 年 1 月 26 日に行われた。被験者は、2011 年 2 月 17 日に入院した。胸部 X 線検

査の結果は正常であった。被験者はプレドニゾロン、アミノフィリン、ヒドロコルチゾン及びマグネシウムによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2011 年 2 月 23 日に回復した。

治験責任医師は、急性喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験薬投与開始から 192 日後の 2011 年 3 月 19 日に、グレード 3 又は重度の急性胆嚢炎が発現した。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 7 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2011 年 2 月 28 日に行われた。本事象発現時点で、被験者は胆石を有していた。また、被験者は 2005 年より胆嚢感染の既往を有していた。重度の急性胆嚢炎による急性の右上腹部痛が認められ、2011 年 3 月 19 日に入院した。被験者はモルヒネ、Co-amoxiclav、メトロニダゾール及びアセトアミノフェンによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2011 年 3 月 25 日に回復した。

治験責任医師は、急性胆嚢炎が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験薬投与開始から 300 日後の 2011 年 7 月 5 日に、グレード 3 又は重度の急性喘息の増悪が発現した。2011 年 7 月 5 日の朝、呼吸困難の増悪、胸部絞扼感及び喘鳴が認められ、被験者は入院した。胸部 X 線検査の結果は正常であった。被験者はプレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、アセトアミノフェン、サルブタモール硫酸塩及びイプラトロピウム臭化物による治療を受けた。治験薬の投与は継続した。被験者は 2011 年 7 月 6 日に退院し、本事象は 2011 年 7 月 9 日に回復した。

治験責任医師は、急性喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息発作、胆嚢感染、2 件の急性喘息の増悪及び急性胆嚢炎と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	070794
被験者番号	3054
治験割付けコード	16001
安全性データベース管理番号	Z0009716A
投与群	メポリズマブ 75 mg
重篤な有害事象	喘息

45 歳の女性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 75 mg の 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 5 月 7 日から開始した。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 13 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2011 年 4 月 8 日に行われた。

治験薬投与開始から 382 日後及び治験実施計画書に規定されている最終投与から 46 日後の 2011 年 5 月 24 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現した。被験者に息切れ及び膿性喀痰が認められた。被験者は定期的な血液検査のため、かかりつけ医を受診した。重度の息切れのため、サルブタモールネブライザーの治療を受けたが、改善しなかった。被験者は入院した。膿性痰を伴う咳嗽も認めた。胸部 X 線で肺炎の可能性は除外された。ECG で臨床的に重要な変化は認められなかった。被験者はサルブタモール硫酸塩、プレドニゾロン 40 mg、amoxicillin trihydrate 及びイプラトロピウム臭化物による治療を受けた。本事象は 2011 年 5 月 27 日に回復し、被験者は退院した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	070794
被験者番号	3059
治験割付けコード	16004
安全性データベース管理番号	Z0004850A、Z0004850B、Z0004850C、Z0004850D
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	喘息、喘息、喘息、過量投与、胸膜痛

63 歳の女性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 6 月 24 日から開始した。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 1 回受けた。本事象発現時点で、被験者は右肋骨痛を有していた（本治験への組入れ時に罹患していたが、治験中に悪化した）。

治験薬投与開始から 7 日後の 2010 年 7 月 1 日に、グレード 3 又は重度の側部胸膜肋骨痛が発現し、2010 年 7 月 5 日に、グレード 3 又は重度の喘息コントロールの悪化が発現した。持続する右肋骨痛、咳嗽困難及び胸がすっきりしないため、被験者は入院した。本治験薬の投与は継続した。本事象は 2010 年 7 月 22 日に回復した。

治験責任医師は、側部胸膜肋骨痛及び喘息コントロールの悪化が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

2010 年 7 月 1 日の臨床検査結果は、ナトリウム 141 mmol/L（基準値：133～144 mmol/L）、K 4 mmol/L（基準値：3.3～5.3 mmol/L）、Cr 68 umol/L（基準値：60～120 mmol/L）、アルブミン 44 g/L（基準値：35～55 g/L）、ALP 48 IU/L（基準値：40～130 IU/L）、総ビリルビン 8 umol/L（基準値：3～17 umol/L）、WBC 10.2 x 10^9/L（基準値：4～11 x 10^9/L）、RBC 4.70 x 10^12/L（基準値：3.9～5.6 x 10^12/L）、Hb 14.4 g/dL（基準値：11.5～16.5 g/dL）であった。2010 年 7 月 5 日に実施した胸部 X 線は正常であった。動脈血ガス検査では pCO_2 4.7、pO_2 10.5、pH 7.5、尿素 6.7 mmol/L（基準値：2.5～6.5 mmol/L）、eGFR（MDRD 式）は 81 mL/min であった。

治験薬投与開始から 88 日後の 2010 年 9 月 20 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現した。また、被験者は息切れ、喘鳴、嗜眠及び咳嗽を伴う感冒に罹患した。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2010 年 9 月 15 日に行われ、被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 4 回受けた。併用薬はダルテパリンナトリウムであった。2010 年 9 月 26 日、被験者はプレドニゾロンを 1 日 1 回 40 mg に増量し、1 日 4 回サルブタモールを吸入するも、3 日間睡眠がとれなかった。被験者は 2010 年 10 月 1 日に入院した。2010 年 10 月 3 日に実施した胸部 X 線検査では陰影は認められなかった。被験者はプレドニゾロン、サルブタモ

ール硫酸塩、硫酸マグネシウム、フロセミド、イプラトロピウム臭化物、カルボシステイン及びアミノフィリンによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2010 年 10 月 12 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験薬投与開始から 102 日後の 2010 年 10 月 4 日に、アミノフィリンの過量投与が認められた。被験者は観察のため、週末の間入院した。経口剤を中止せずにアミノフィリンの静脈内投与が行われた。2010 年 10 月 5 日に両薬剤は中止された。翌日、アミノフィリン濃度を測定したところ、22.4 mg/L（基準値上限：20 mg/L）であった。治験薬の投与は継続した。本事象は 2010 年 10 月 6 日に回復し、2010 年 10 月 7 日にアミノフィリンの経口投与を再開した。

治験責任医師は、アミノフィリンの過量投与が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象はアミノフィリンの併用によるものである可能性があると判断した。

治験薬投与開始から 291 日後の 2011 年 4 月 11 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現した。被験者は、本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 11 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2011 年 3 月 25 日に行われた。2 週間にわたるプレドニゾロン 40 mg 及びフルセミドによる治療にもかかわらず症状が改善されなかったため、被験者は入院した。被験者はプレドニゾロン（30 mg に減量）、フルセミド及び喘息の通常治療を受けた。ステロイド治療への反応が低かったことから、心エコー検査を実施したところ、喘息の症状の一因となる心不全の可能性が疑われたが、結論には至らなかった。しかしながら、外来で実施した心臓の MRI は正常であった。治験薬の投与は継続した。本事象は 2011 年 4 月 21 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、側部胸膜肋骨痛、3 件の喘息の増悪及びアミノフィリンの過量投与及びと本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	071104
被験者番号	3161
治験割付けコード	16102
安全性データベース管理番号	Z0005099A、Z0005099B
投与群	メポリズマブ 75 mg
重篤な有害事象	ナッツへのアナフィラキシー反応、喘息

24 歳の女性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 75 mg の 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 7 月 7 日から開始した。本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 1 回、2010 年 7 月 7 日に受けた。本事象発現時点で、被験者はナッツに対するアレルギーを有していた。

治験薬投与開始から 10 日後の 2010 年 7 月 17 日に、中等度のアナフィラキシーが発現した。被験者は家族と外食し、食事の終わり頃にビスケットを食べた。家族はそれにナッツが入っているとは思っていなかった。被験者は実際食べておらず、口に入れた直後にアナフィラキシー反応が起きたため即座に吐き出した。ナッツが含まれていたために、被験者はそれに反応し、口腔腫脹を来たし、また咽頭部も腫脹を来たした。発現時、ホテルに医師がいたため、アドレナリンの筋肉内注射を行った。この注射にはステロイドも含まれていた。被験者は入院し、本事象は生命を脅かすものであった。被験者によると、病院に到着したのは、症状発現後にホテルで筋肉内注射を受けてから 20 分から 30 分後であった。被験者は病院で生理食塩水及び酸素吸入による治療を受けた。本治験薬の投与は継続した。本事象は 2010 年 7 月 18 日に回復した。

治験責任医師は、アナフィラキシーが治験薬により引き起こされた合理的な可能性はなく、ナッツに対するアレルギーによるものである可能性があると判断した。

治験薬投与開始から 329 日後及び最終投与から 21 日後の 2011 年 6 月 1 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現した。本事象発現時、被験者は不安及びうつ病の疾患を有していた。被験者は 2011 年 6 月 8 日に、7 日間にわたるプレドニゾロン 30 mg 及びドキシサイクリン 100 mg による治療を開始した。2011 年 6 月 20 日、被験者は胸の状態はよくなったものの、感冒に罹患していると報告した。息切れが認められ、サルブタモール吸入したが効果は認められなかった。2011 年 6 月 21 日、被験者は ER を受診し、入院となった。2011 年 6 月 21 日に実施した胸部 X 線検査では、肺に陰影は認められず、心臓の大きさ及び縦隔輪郭は正常であった。同日の臨床検査では、ヘマトクリット 0.363（基準値：0.37～0.47）、その他の血液検査値は基準値範囲内であった。被験者はサルブタモール硫酸塩、イプラトロピウム臭化物、ヒドロコルチゾン、プレドニゾロン及びドキシサイクリンによる治療を受けた。被験者は 2011 年 6 月 22 日に退院した。本事象は 2011 年 7 月 1 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、アナフィラキシー及び喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	071104
被験者番号	3170
治験割付けコード	16110
安全性データベース管理番号	Z0011274A
投与群	メポリズマブ 250 mg
重篤な有害事象	網状赤血球数減少

61 歳の男性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 250 mg の 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 10 月 27 日から開始し、本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 10 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2011 年 7 月 8 日に行われた。

併用薬はロラタジンであった。

治験薬投与開始から 254 日後の 2011 年 7 月 8 日に、グレード 1 又は軽度の網状赤血球数の異常低値が発現した。本事象は臨床的に重要（又は治療を要する）であった。治験薬の投与は 2011 年 8 月 5 日に中止され、被験者の治験は中止された。血液検査の再検査が行われた。その検査結果の概要を以下に示す。被験者は、骨髄抑制が懸念されたため血液学専門医を紹介され、2011 年 8 月 17 日に受診した。その際、血球数は回復に向かっていた。被験者は臨床的に無症候であったが、被験者の治験は中止された。本事象は 2011 年 8 月 30 日に回復した。

治験責任医師は、網状赤血球数の異常低値が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はあると判断した。

治験依頼者の見解：
治験薬投与後に発現している事象ではあるが、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、網状赤血球数の異常低値と本剤との関連性は否定できると考える。

血液検査結果の概要（被験者番号 3170）

来院	日付	網状赤血球数（基準値：25-85 x 10^9/L）	RBC（基準値：4.4-5.8 TI/L）	血小板数（基準値：130-400 GI/L）	WBC（基準値：3.8-10.8 GI/L）
	年月日				
スクリーニング	10.10.15	43.1	4.4	240	6.2
無作為化	10.10.27	32.5	4.3	240	5.2
Visit 4	10.11.22	18.3	4.4	227	5.0
Visit 5	10.12.23	35.0	4.3	261	5.3
Visit 6	11.01.22	49.5	4.1	235	4.4
Visit 7	11.02.18	35.8	4.5	232	4.6
Visit 8	11.03.22	33.1	4.2	237	5.6
Visit 9	11.04.15	35.3	4.2	255	4.1
Visit 10	11.06.06	26.3	4.2	215	3.5
Visit 11	11.06.09	26.6	4.3	254	3.5
Visit 12	11.07.08	17.7	4.1	250	4.3
Visit 13	11.08.05	13.9	4.1	223	4.7
予定外来院	11.08.15	5.8	4.0	202	4.8
予定外来院	11.08.19	24	4.3	256	5.9
予定外来院	11.08.22	27	4.7	257	4.9
予定外来院	11.08.30	33	4.5	254	4.4

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	071310
被験者番号	3224
治験割付けコード	15720
安全性データベース管理番号	Z0008704A、Z0008704B
投与群	メポリズマブ 750 mg
重篤な有害事象	喘息、肺炎

50 歳の女性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 750 mg の 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 5 月 25 日から開始した。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 11 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2011 年 3 月 1 日に行われた。

治験薬投与開始から 282 日後の 2011 年 3 月 3 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪（入院）が発現した。被験者には急性呼吸器感染症の既往歴があった。被験者は入院した。被験者は、ブデソニド、サルブタモール硫酸塩、Hepabene、レボフロキサシン、デキサメタゾン及びセフトリアキソンによる治療を受けた。本治験薬の投与は継続された。本事象は 2011 年 3 月 18 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪（入院）が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
2011 年 3 月 1 日に行われたスパイログラフィー：重度の閉塞。2011 年 3 月 3 日の血液検査では臨床的に重要な変化は認められなかった。同日の尿検査は正常。同日の血液生化学検査は正常。同日の ECG 検査では臨床的に重要な変化は認められなかった。

治験薬投与開始から 294 日後の 2011 年 3 月 15 日に、グレード 2 又は中等度の肺炎（入院）が発現した。被験者は発熱及び咳嗽の自覚症状があった。併用薬は loprox、フルコナゾール及びアセチルシステインであった。被験者は再入院した。治験薬の投与は継続した。本事象は 2011 年 3 月 25 日に回復した。

治験責任医師は、入院に至った肺炎が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査に関する記述：
2011 年 3 月 24 日に行われたスパイログラフィー：重度の閉塞。2011 年 3 月 21 日の血液検査では臨床的に重要な変化は認められなかった。2011 年 3 月 16 日の血液生化学検査は正

常。2011 年 3 月 21 日の ECG 検査では臨床的に重要な変化は認められなかった。2011 年 3 月 24 日の胸部 X 線検査では左肋膜交連が認められた。

治験依頼者の見解：

　得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪（入院）及び肺炎（入院）と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	70131
被験者番号	1085
治験割付けコード	11007
安全性データベース管理番号	B0776094A
投与群	メポリズマブ 75 mg
重篤な有害事象	膀胱狭窄

64 歳の男性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 75 mg の 4 週毎の静脈内投与を 2010 年 5 月 26 日から開始した。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 13 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2011 年 5 月 2 日に行われた。被験者は、反復性尿路感染症の既往を有していた。

治験薬投与開始から 377 日後及び最終投与から 36 日後の 2011 年 6 月 7 日に、グレード 2 又は中等度の膀胱頚部狭窄が発現した。被験者は 2011 年 10 月 5 日に入院し、膀胱鏡検査が行われ、膀胱頚部狭窄が確認された。膀胱頚部切開が行われた。被験者は、膀胱頚部切開時の麻酔のためフェンタニル及びプロポフォールの投与を受け、膀胱頚部狭窄に対する抗生剤の予防的投与としてゲンタマイシン硫酸塩の投与を受けた。本事象は 2011 年 10 月 5 日に回復し、被験者は 2011 年 10 月 6 日に退院した。

治験責任医師は、膀胱頚部狭窄が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、膀胱頚部狭窄と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	70131
被験者番号	1087
治験割付けコード	11008
安全性データベース管理番号	B0776893A
投与群	メポリズマブ 750 mg
重篤な有害事象	喘息

38 歳の女性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 750 mg の 1 ヵ月毎の静脈内投与を 2010 年 5 月 31 日から開始した。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 13 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2011 年 5 月 10 日に行われた。

治験薬投与開始から 390 日後及び最終投与から 46 日後の 2011 年 6 月 25 日に、グレード 3 又は重度のウイルス性の喘息の増悪が発現した。被験者は入院した。被験者はドキシサイクリン及びプレドニゾロンによる治療を受けた。本事象は 2011 年 7 月 11 日に回復した。

治験責任医師は、ウイルス性の喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、ウイルス性の喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA112997
治験責任医師番号	71104
被験者番号	3169
治験割付けコード	16109
安全性データベース管理番号	B0776059A
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	喘息

48 歳の女性被験者は喘息の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの 1 ヵ月毎の静脈内投与を 2010 年 10 月 26 日から開始した。被験者は本事象発現までに治験薬の静脈内投与を 13 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2011 年 9 月 27 日に行われた。

治験薬投与開始から 400 日後及び最終投与から 64 日後の 2011 年 11 月 30 日に、グレード 2 又は中等度の急性喘息の増悪が発現した。被験者は入院した。被験者はプレドニゾロン、アモキシシリン、ヒドロコルチゾン、サルブタモール、アセトアミノフェン、酸素吸入、エノキサパリン、ドキシサイクリン及びクラリスロマイシンによる治療を受けた。本事象は 2011 年 12 月 6 日に後遺症を残して回復した。

治験責任医師は、急性喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、急性喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

表MEA112997-1 すべての有害事象

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=155)	Mepolizumab 75mg (N=153)	Mepolizumab 250mg (N=152)	Mepolizumab 750mg (N=156)
有害事象発現例数	119 (77%)	126 (82%)	124 (82%)	122 (78%)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	89 (57%)	91 (59%)	83 (55%)	91 (58%)
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	24 (15%)	34 (22%)	33 (22%)	29 (19%)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	15 (10%)	10 (7%)	18 (12%)	19 (12%)
気管支炎 Bronchitis	15 (10%)	17 (11%)	13 (9%)	13 (8%)
副鼻腔炎 Sinusitis	16 (10%)	10 (7%)	10 (7%)	12 (8%)
インフルエンザ Influenza	8 (5%)	6 (4%)	5 (3%)	9 (6%)
尿路感染 Urinary tract infection	4 (3%)	8 (5%)	8 (5%)	1 (<1%)
気道感染 Respiratory tract infection	4 (3%)	4 (3%)	6 (4%)	6 (4%)
鼻炎 Rhinitis	7 (5%)	4 (3%)	5 (3%)	3 (2%)
下気道感染 Lower respiratory tract infection	4 (3%)	6 (4%)	4 (3%)	4 (3%)
咽頭炎 Pharyngitis	4 (3%)	8 (5%)	2 (1%)	3 (2%)
ウイルス感染 Viral infection	3 (2%)	5 (3%)	3 (2%)	6 (4%)

事象名: MedDRA Version 14.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA112997 CSR Table 7.03
Population: Safety
mea112997_table_ae.sas 1.740.924.600

表MEA112997-1 すべての有害事象

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=155)	Mepolizumab 75mg (N=153)	Mepolizumab 250mg (N=152)	Mepolizumab 750mg (N=156)
ウイルス性気道感染 Respiratory tract infection viral	3 (2%)	4 (3%)	4 (3%)	4 (3%)
耳感染 Ear infection	3 (2%)	6 (4%)	2 (1%)	2 (1%)
急性副鼻腔炎 Acute sinusitis	4 (3%)	5 (3%)	1 (<1%)	2 (1%)
胃腸炎 Gastroenteritis	3 (2%)	4 (3%)	0	4 (3%)
ウイルス性上気道感染 Viral upper respiratory tract infection	5 (3%)	1 (<1%)	4 (3%)	1 (<1%)
膀胱炎 Cystitis	2 (1%)	4 (3%)	3 (2%)	1 (<1%)
口腔カンジダ症 Oral candidiasis	2 (1%)	3 (2%)	0	3 (2%)
肺炎 Pneumonia	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (1%)	4 (3%)
扁桃炎 Tonsillitis	4 (3%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
喉頭炎 Laryngitis	1 (<1%)	2 (1%)	0	3 (2%)
口腔ヘルペス Oral herpes	3 (2%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
ウイルス性咽頭炎 Viral pharyngitis	3 (2%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
帯状疱疹 Herpes zoster	1 (<1%)	3 (2%)	0	0

事象名: MedDRA Version 14.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA112997 CSR Table 7.03
Population: Safety
mea112997_table_ae.sas 1.740.924.600

表MEA112997-1 すべての有害事象

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=155)	Mepolizumab 75mg (N=153)	Mepolizumab 250mg (N=152)	Mepolizumab 750mg (N=156)
限局性感染 Localised infection	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
歯感染 Tooth infection	0	0	0	4 (3%)
皮膚真菌感染 Fungal skin infection	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)
大葉性肺炎 Lobar pneumonia	1 (<1%)	2 (1%)	0	0
歯膿瘍 Tooth abscess	1 (<1%)	2 (1%)	0	0
細菌感染 Bacterial infection	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
カンジダ感染 Candidiasis	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
蜂巣炎 Cellulitis	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
慢性副鼻腔炎 Chronic sinusitis	2 (1%)	0	0	0
大腸菌性尿路感染 Escherichia urinary tract infection	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
眼感染 Eye infection	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
ウイルス性胃腸炎 Gastroenteritis viral	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
咬傷感染 Infected bites	2 (1%)	0	0	0

事象名: MedDRA Version 14.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA112997 CSR Table 7.03
Population: Safety
mea112997_table_ae.sas 1.740.924.600

表MEA112997-1 すべての有害事象

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=155)	Mepolizumab 75mg (N=153)	Mepolizumab 250mg (N=152)	Mepolizumab 750mg (N=156)
口腔真菌感染 Oral fungal infection	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
外耳炎 Otitis externa	0	0	2 (1%)	0
中耳炎 Otitis media	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
処置後感染 Post procedural infection	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
ブドウ球菌感染 Staphylococcal infection	0	0	0	2 (1%)
足部白癬 Tinea pedis	2 (1%)	0	0	0
外陰部腟カンジダ症 Vulvovaginal candidiasis	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
創傷感染 Wound infection	2 (1%)	0	0	0
急性扁桃炎 Acute tonsillitis	0	0	0	1 (<1%)
肛門カンジダ症 Anal candidiasis	1 (<1%)	0	0	0
菌血症 Bacteraemia	0	1 (<1%)	0	0
カンジダ性亀頭炎 Balanitis candida	0	0	1 (<1%)	0
ブラストミセス症 Blastomycosis	1 (<1%)	0	0	0

事象名: MedDRA Version 14.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA112997 CSR Table 7.03
Population: Safety
mea112997_table_ae.sas 1.740.924.600

表MEA112997-1 すべての有害事象

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=155)	Mepolizumab 75mg (N=153)	Mepolizumab 250mg (N=152)	Mepolizumab 750mg (N=156)
感染性滑液包炎 Bursitis infective	0	1 (<1%)	0	0
子宮頚管炎 Cervicitis	1 (<1%)	0	0	0
感染性胆嚢炎 Cholecystitis infective	0	1 (<1%)	0	0
精巣上体炎 Epididymal infection	0	0	0	1 (<1%)
丹毒 Erysipelas	0	0	0	1 (<1%)
真菌感染 Fungal infection	0	0	0	1 (<1%)
せつ Furuncle	0	0	0	1 (<1%)
性器カンジダ症 Genital candidiasis	1 (<1%)	0	0	0
血腫感染 Haematoma infection	1 (<1%)	0	0	0
ヘリコバクター性胃炎 Helicobacter gastritis	1 (<1%)	0	0	0
C型肝炎 Hepatitis C	0	0	1 (<1%)	0
単純ヘルペス Herpes simplex	1 (<1%)	0	0	0
眼部単純ヘルペス Herpes simplex ophthalmic	1 (<1%)	0	0	0

事象名: MedDRA Version 14.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA112997 CSR Table 7.03
Population: Safety
mea112997_table_ae.sas 1.740.924.600

表MEA112997-1 すべての有害事象

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=155)	Mepolizumab 75mg (N=153)	Mepolizumab 250mg (N=152)	Mepolizumab 750mg (N=156)
眼帯状疱疹 Herpes zoster ophthalmic	0	0	0	1 (<1%)
麦粒腫 Hordeolum	0	0	0	1 (<1%)
感染性腱膜瘤 Infected bunion	1 (<1%)	0	0	0
感染性皮膚潰瘍 Infected skin ulcer	0	1 (<1%)	0	0
感染 Infection	1 (<1%)	0	0	0
真菌性喉頭炎 Laryngitis fungal	0	0	0	1 (<1%)
シュードモナス菌性肺感染 Lung infection pseudomonal	0	0	0	1 (<1%)
ウイルス性髄膜炎 Meningitis viral	0	0	1 (<1%)	0
中咽頭カンジダ症 Oropharyngeal candidiasis	1 (<1%)	0	0	0
慢性中耳炎 Otitis media chronic	0	0	1 (<1%)	0
百日咳 Pertussis	0	0	0	1 (<1%)
レンサ球菌性咽頭炎 Pharyngitis streptococcal	0	0	0	1 (<1%)
シュードモナス感染 Pseudomonas infection	0	0	0	1 (<1%)

事象名: MedDRA Version 14.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA112997 CSR Table 7.03
Population: Safety
mea112997_table_ae.sas 1.740.924.600

表MEA112997-1 すべての有害事象

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=155)	Mepolizumab 75mg (N=153)	Mepolizumab 250mg (N=152)	Mepolizumab 750mg (N=156)
呼吸器モニリア症 Respiratory moniliasis	0	0	0	1 (<1%)
卵管卵巣炎 Salpingo-oophoritis	0	0	1 (<1%)	0
敗血症 Sepsis	0	1 (<1%)	0	0
重症急性呼吸器症候群 Severe acute respiratory syndrome	0	0	1 (<1%)	0
細菌性副鼻腔炎 Sinusitis bacterial	0	0	0	1 (<1%)
ブドウ球菌皮膚感染 Staphylococcal skin infection	1 (<1%)	0	0	0
レンサ球菌性菌血症 Streptococcal bacteraemia	0	0	0	1 (<1%)
皮下組織膿瘍 Subcutaneous abscess	0	0	0	1 (<1%)
気管気管支炎 Tracheobronchitis	0	0	0	1 (<1%)
細菌性膣炎 Vaginitis bacterial	0	0	1 (<1%)	0
ウイルス性下痢 Viral diarrhoea	0	1 (<1%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	49 (32%)	41 (27%)	61 (40%)	50 (32%)
喘息 Asthma	24 (15%)	14 (9%)	26 (17%)	16 (10%)

事象名: MedDRA Version 14.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA112997 CSR Table 7.03
Population: Safety
mea112997_table_ae.sas 1.740.924.600

表MEA112997-1 すべての有害事象

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=155)	Mepolizumab 75mg (N=153)	Mepolizumab 250mg (N=152)	Mepolizumab 750mg (N=156)
咳嗽 Cough	11 (7%)	8 (5%)	11 (7%)	9 (6%)
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	7 (5%)	4 (3%)	12 (8%)	6 (4%)
呼吸困難 Dyspnoea	3 (2%)	5 (3%)	7 (5%)	7 (4%)
アレルギー性鼻炎 Rhinitis allergic	2 (1%)	6 (4%)	6 (4%)	6 (4%)
鼻閉 Nasal congestion	2 (1%)	5 (3%)	1 (<1%)	6 (4%)
鼻出血 Epistaxis	3 (2%)	2 (1%)	2 (1%)	3 (2%)
発声障害 Dysphonia	1 (<1%)	3 (2%)	1 (<1%)	3 (2%)
喘鳴 Wheezing	3 (2%)	0	2 (1%)	3 (2%)
季節性アレルギー Rhinitis seasonal	2 (1%)	2 (1%)	1 (<1%)	2 (1%)
鼻漏 Rhinorrhoea	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (1%)	3 (2%)
鼻閉塞 Nasal obstruction	3 (2%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
副鼻腔うっ血 Sinus congestion	0	1 (<1%)	0	5 (3%)
湿性咳嗽 Productive cough	2 (1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)

事象名: MedDRA Version 14.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA112997 CSR Table 7.03
Population: Safety
mea112997_table_ae.sas 1.740.924.600

表MEA112997-1 すべての有害事象

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=155)	Mepolizumab 75mg (N=153)	Mepolizumab 250mg (N=152)	Mepolizumab 750mg (N=156)
くしゃみ Sneezing	1 (<1%)	0	2 (1%)	1 (<1%)
口腔咽頭不快感 Oropharyngeal discomfort	0	2 (1%)	0	1 (<1%)
胸膜痛 Pleuritic pain	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
喀痰増加 Sputum increased	1 (<1%)	0	0	2 (1%)
上気道うっ血 Upper respiratory tract congestion	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)
気管支痙攣 Bronchospasm	2 (1%)	0	0	0
気管支分泌増加 Increased bronchial secretion	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
上気道分泌増加 Increased upper airway secretion	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
肺うっ血 Pulmonary congestion	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
気道うっ血 Respiratory tract congestion	0	0	0	2 (1%)
睡眠時無呼吸症候群 Sleep apnoea syndrome	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
上気道咳症候群 Upper-airway cough syndrome	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
急性呼吸窮迫症候群 Acute respiratory distress syndrome	0	1 (<1%)	0	0

事象名: MedDRA Version 14.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA112997 CSR Table 7.03
Population: Safety
mea112997_table_ae.sas 1.740.924.600

表MEA112997-1 すべての有害事象

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=155)	Mepolizumab 75mg (N=153)	Mepolizumab 250mg (N=152)	Mepolizumab 750mg (N=156)
窒息 Asphyxia	0	0	0	1 (<1%)
無気肺 Atelectasis	0	0	0	1 (<1%)
咽喉乾燥 Dry throat	1 (<1%)	0	0	0
喀血 Haemoptysis	0	0	1 (<1%)	0
間質性肺疾患 Interstitial lung disease	0	0	1 (<1%)	0
肺障害 Lung disorder	0	0	0	1 (<1%)
鼻茸 Nasal polyps	0	0	0	1 (<1%)
鼻中隔弯曲 Nasal septum deviation	0	1 (<1%)	0	0
呼吸時疼痛 Painful respiration	0	1 (<1%)	0	0
咽頭浮腫 Pharyngeal oedema	1 (<1%)	0	0	0
肺出血 Pulmonary haemorrhage	1 (<1%)	0	0	0
呼吸障害 Respiratory disorder	0	0	1 (<1%)	0
通年性鼻炎 Rhinitis perennial	0	0	0	1 (<1%)

事象名: MedDRA Version 14.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA112997 CSR Table 7.03
Population: Safety
mea112997_table_ae.sas 1.740.924.600

表MEA112997-1 すべての有害事象

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=155)	Mepolizumab 75mg (N=153)	Mepolizumab 250mg (N=152)	Mepolizumab 750mg (N=156)
変色痰 Sputum discoloured	1 (<1%)	0	0	0
咽喉刺激感 Throat irritation	0	0	1 (<1%)	0
扁桃潰瘍 Tonsillar ulcer	1 (<1%)	0	0	0
声帯肥厚 Vocal cord thickening	0	0	1 (<1%)	0
神経系障害 Nervous system disorders	38 (25%)	38 (25%)	34 (22%)	43 (28%)
頭痛 Headache	27 (17%)	32 (21%)	32 (21%)	32 (21%)
浮動性めまい Dizziness	2 (1%)	4 (3%)	3 (2%)	6 (4%)
片頭痛 Migraine	1 (<1%)	0	2 (1%)	4 (3%)
失神 Syncope	2 (1%)	3 (2%)	1 (<1%)	0
錯感覚 Paraesthesia	0	1 (<1%)	1 (<1%)	3 (2%)
副鼻腔炎に伴う頭痛 Sinus headache	2 (1%)	0	2 (1%)	0
過眠症 Hypersomnia	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)
感覚鈍麻 Hypoaesthesia	0	2 (1%)	0	1 (<1%)

事象名: MedDRA Version 14.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA112997 CSR Table 7.03
Population: Safety
mea112997_table_ae.sas 1.740.924.600

表MEA112997-1 すべての有害事象

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=155)	Mepolizumab 75mg (N=153)	Mepolizumab 250mg (N=152)	Mepolizumab 750mg (N=156)
意識消失 Loss of consciousness	0	0	1 (<1%)	2 (1%)
坐骨神経痛 Sciatica	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)
脳血管発作 Cerebrovascular accident	2 (1%)	0	0	0
頚腕症候群 Cervical root pain	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
味覚異常 Dysgeusia	0	0	2 (1%)	0
嗜眠 Lethargy	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
神経圧迫 Nerve compression	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
神経根炎 Radiculitis	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
頚腕症候群 Cervicobrachial syndrome	1 (<1%)	0	0	0
脳神経障害 Cranial nerve disorder	0	0	0	1 (<1%)
労作性めまい Dizziness exertional	1 (<1%)	0	0	0
構語障害 Dysarthria	0	0	0	1 (<1%)
てんかん Epilepsy	1 (<1%)	0	0	0

事象名: MedDRA Version 14.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA112997 CSR Table 7.03
Population: Safety
mea112997_table_ae.sas 1.740.924.600

表MEA112997-1 すべての有害事象

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=155)	Mepolizumab 75mg (N=153)	Mepolizumab 250mg (N=152)	Mepolizumab 750mg (N=156)
神経痛 Neuralgia	0	0	0	1 (<1%)
末梢性ニューロパチー Neuropathy peripheral	0	1 (<1%)	0	0
嗅覚錯誤 Parosmia	0	0	1 (<1%)	0
会話障害 Speech disorder	0	0	0	1 (<1%)
緊張性頭痛 Tension headache	0	0	0	1 (<1%)
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	28 (18%)	35 (23%)	29 (19%)	41 (26%)
背部痛 Back pain	11 (7%)	11 (7%)	7 (5%)	15 (10%)
関節痛 Arthralgia	10 (6%)	6 (4%)	9 (6%)	9 (6%)
四肢痛 Pain in extremity	5 (3%)	5 (3%)	4 (3%)	8 (5%)
筋肉痛 Myalgia	5 (3%)	2 (1%)	4 (3%)	5 (3%)
筋痙縮 Muscle spasms	3 (2%)	3 (2%)	3 (2%)	2 (1%)
筋骨格系胸痛 Musculoskeletal chest pain	4 (3%)	3 (2%)	0	2 (1%)
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	1 (<1%)	5 (3%)	1 (<1%)	2 (1%)

事象名: MedDRA Version 14.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA112997 CSR Table 7.03
Population: Safety
mea112997_table_ae.sas 1.740.924.600

表MEA112997-1 すべての有害事象

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=155)	Mepolizumab 75mg (N=153)	Mepolizumab 250mg (N=152)	Mepolizumab 750mg (N=156)
腱炎 Tendonitis	0	3 (2%)	4 (3%)	2 (1%)
頚部痛 Neck pain	1 (<1%)	2 (1%)	1 (<1%)	3 (2%)
関節炎 Arthritis	0	1 (<1%)	2 (1%)	0
関節腫脹 Joint swelling	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)
肩回旋筋腱板症候群 Rotator cuff syndrome	0	0	1 (<1%)	2 (1%)
側腹部痛 Flank pain	0	0	0	2 (1%)
斜頚 Torticollis	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
骨痛 Bone pain	1 (<1%)	0	0	0
外骨腫 Exostosis	0	0	1 (<1%)	0
椎間板変性症 Intervertebral disc degeneration	0	0	0	1 (<1%)
椎間板突出 Intervertebral disc protrusion	0	1 (<1%)	0	0
関節硬直 Joint stiffness	0	0	1 (<1%)	0
筋拘縮 Muscle contracture	1 (<1%)	0	0	0

事象名: MedDRA Version 14.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA112997 CSR Table 7.03
Population: Safety
mea112997_table_ae.sas 1.740.924.600

表MEA112997-1 すべての有害事象

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=155)	Mepolizumab 75mg (N=153)	Mepolizumab 250mg (N=152)	Mepolizumab 750mg (N=156)
筋力低下 Muscular weakness	0	0	1 (<1%)	0
肋間筋肉痛 Myalgia intercostal	0	0	0	1 (<1%)
変形性関節症 Osteoarthritis	1 (<1%)	0	0	0
骨減少症 Osteopenia	0	1 (<1%)	0	0
顎痛 Pain in jaw	0	0	1 (<1%)	0
足底筋膜炎 Plantar fasciitis	0	1 (<1%)	0	0
多発性関節炎 Polyarthritis	0	0	1 (<1%)	0
変形性脊椎症 Spinal osteoarthritis	0	1 (<1%)	0	0
滑液嚢腫 Synovial cyst	0	0	0	1 (<1%)
顎関節症候群 Temporomandibular joint syndrome	1 (<1%)	0	0	0
腱障害 Tendon disorder	0	0	0	1 (<1%)
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	30 (19%)	19 (12%)	28 (18%)	36 (23%)
注入に伴う反応 Infusion related reaction	10 (6%)	8 (5%)	12 (8%)	19 (12%)

事象名: MedDRA Version 14.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA112997 CSR Table 7.03
Population: Safety
mea112997_table_ae.sas 1.740.924.600

表MEA112997-1 すべての有害事象

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=155)	Mepolizumab 75mg (N=153)	Mepolizumab 250mg (N=152)	Mepolizumab 750mg (N=156)
靭帯捻挫 Ligament sprain	6 (4%)	1 (<1%)	1 (<1%)	3 (2%)
挫傷 Contusion	2 (1%)	3 (2%)	0	3 (2%)
転倒 Fall	1 (<1%)	1 (<1%)	3 (2%)	2 (1%)
裂傷 Laceration	3 (2%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)
処置による疼痛 Procedural pain	1 (<1%)	2 (1%)	0	1 (<1%)
脳振盪 Concussion	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)
四肢損傷 Limb injury	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
肉離れ Muscle strain	0	0	1 (<1%)	2 (1%)
節足動物咬傷 Arthropod bite	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
節足動物刺傷 Arthropod sting	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
背部損傷 Back injury	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
胸部損傷 Chest injury	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
擦過傷 Excoriation	2 (1%)	0	0	0

事象名: MedDRA Version 14.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA112997 CSR Table 7.03
Population: Safety
mea112997_table_ae.sas 1.740.924.600

表MEA112997-1 すべての有害事象

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=155)	Mepolizumab 75mg (N=153)	Mepolizumab 250mg (N=152)	Mepolizumab 750mg (N=156)
足骨折 Foot fracture	0	0	2 (1%)	0
関節損傷 Joint injury	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
肋骨骨折 Rib fracture	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
骨格損傷 Skeletal injury	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
腱断裂 Tendon rupture	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
手首関節骨折 Wrist fracture	0	0	2 (1%)	0
動物咬傷 Animal bite	0	0	0	1 (<1%)
滑液包損傷 Bursa injury	0	1 (<1%)	0	0
伝染病曝露 Exposure to communicable disease	0	0	1 (<1%)	0
体内異物 Foreign body	0	0	0	1 (<1%)
手骨折 Hand fracture	0	0	1 (<1%)	0
頭部損傷 Head injury	1 (<1%)	0	0	0
上腕骨骨折 Humerus fracture	1 (<1%)	0	0	0

事象名: MedDRA Version 14.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA112997 CSR Table 7.03
Population: Safety
mea112997_table_ae.sas 1.740.924.600

表MEA112997-1 すべての有害事象

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=155)	Mepolizumab 75mg (N=153)	Mepolizumab 250mg (N=152)	Mepolizumab 750mg (N=156)
瘢痕ヘルニア Incisional hernia	0	1 (<1%)	0	0
四肢圧挫損傷 Limb crushing injury	0	0	1 (<1%)	0
過量投与 Overdose	1 (<1%)	0	0	0
処置後合併症 Post procedural complication	0	0	0	1 (<1%)
処置後出血 Post procedural haemorrhage	0	1 (<1%)	0	0
脊椎圧迫骨折 Spinal compression fracture	0	0	1 (<1%)	0
滑膜断裂 Synovial rupture	0	0	0	1 (<1%)
歯牙破折 Tooth fracture	1 (<1%)	0	0	0
創傷 Wound	1 (<1%)	0	0	0
創離開 Wound dehiscence	1 (<1%)	0	0	0
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	29 (19%)	25 (16%)	25 (16%)	29 (19%)
下痢 Diarrhoea	6 (4%)	2 (1%)	2 (1%)	8 (5%)
悪心 Nausea	3 (2%)	4 (3%)	5 (3%)	4 (3%)

事象名: MedDRA Version 14.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA112997 CSR Table 7.03
Population: Safety
mea112997_table_ae.sas 1.740.924.600

表MEA112997-1 すべての有害事象

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=155)	Mepolizumab 75mg (N=153)	Mepolizumab 250mg (N=152)	Mepolizumab 750mg (N=156)
嘔吐 Vomiting	2 (1%)	4 (3%)	7 (5%)	3 (2%)
上腹部痛 Abdominal pain upper	3 (2%)	3 (2%)	3 (2%)	4 (3%)
歯痛 Toothache	0	5 (3%)	2 (1%)	5 (3%)
腹痛 Abdominal pain	2 (1%)	5 (3%)	2 (1%)	2 (1%)
消化不良 Dyspepsia	2 (1%)	2 (1%)	1 (<1%)	5 (3%)
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	5 (3%)	0	3 (2%)	2 (1%)
胃炎 Gastritis	2 (1%)	2 (1%)	2 (1%)	1 (<1%)
便秘 Constipation	3 (2%)	0	1 (<1%)	0
腹部不快感 Abdominal discomfort	1 (<1%)	0	0	2 (1%)
腸炎 Enterocolitis	2 (1%)	0	0	1 (<1%)
痔核 Haemorrhoids	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)
直腸出血 Rectal haemorrhage	1 (<1%)	2 (1%)	0	0
腹部膨満 Abdominal distension	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)

事象名: MedDRA Version 14.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA112997 CSR Table 7.03
Population: Safety
mea112997_table_ae.sas 1.740.924.600

表MEA112997-1 すべての有害事象

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=155)	Mepolizumab 75mg (N=153)	Mepolizumab 250mg (N=152)	Mepolizumab 750mg (N=156)
下腹部痛 Abdominal pain lower	0	0	2 (1%)	0
腹部圧痛 Abdominal tenderness	0	0	0	1 (<1%)
肛門そう痒症 Anal pruritus	1 (<1%)	0	0	0
口唇のひび割れ Chapped lips	1 (<1%)	0	0	0
大腸炎 Colitis	0	0	0	1 (<1%)
齲歯 Dental caries	0	1 (<1%)	0	0
歯不快感 Dental discomfort	0	1 (<1%)	0	0
憩室 Diverticulum	0	0	0	1 (<1%)
口内乾燥 Dry mouth	0	0	0	1 (<1%)
十二指腸潰瘍 Duodenal ulcer	0	1 (<1%)	0	0
口蓋垂腫大 Enlarged uvula	1 (<1%)	0	0	0
小腸炎 Enteritis	1 (<1%)	0	0	0
おくび Eructation	0	0	0	1 (<1%)

事象名: MedDRA Version 14.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA112997 CSR Table 7.03
Population: Safety
mea112997_table_ae.sas 1.740.924.600

表MEA112997-1 すべての有害事象

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=155)	Mepolizumab 75mg (N=153)	Mepolizumab 250mg (N=152)	Mepolizumab 750mg (N=156)
出血性胃炎 Gastritis haemorrhagic	0	1 (<1%)	0	0
胃十二指腸炎 Gastroduodenitis	1 (<1%)	0	0	0
消化管刺激症状 Gastrointestinal tract irritation	1 (<1%)	0	0	0
血便排泄 Haematochezia	1 (<1%)	0	0	0
痔出血 Haemorrhoidal haemorrhage	0	1 (<1%)	0	0
裂孔ヘルニア Hiatus hernia	0	0	1 (<1%)	0
鼠径ヘルニア Inguinal hernia	0	0	0	1 (<1%)
腸管ポリープ Intestinal polyp	0	0	1 (<1%)	0
口腔内潰瘍形成 Mouth ulceration	0	0	0	1 (<1%)
嚥下痛 Odynophagia	1 (<1%)	0	0	0
口腔内不快感 Oral discomfort	0	1 (<1%)	0	0
口腔内痛 Oral pain	0	0	0	1 (<1%)
急性膵炎 Pancreatitis acute	0	0	1 (<1%)	0

事象名: MedDRA Version 14.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA112997 CSR Table 7.03
Population: Safety
mea112997_table_ae.sas 1.740.924.600

表MEA112997-1 すべての有害事象

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=155)	Mepolizumab 75mg (N=153)	Mepolizumab 250mg (N=152)	Mepolizumab 750mg (N=156)
腹膜出血 Peritoneal haemorrhage	1 (<1%)	0	0	0
肛門周囲痛 Proctalgia	1 (<1%)	0	0	0
歯の知覚過敏 Sensitivity of teeth	1 (<1%)	0	0	0
口内炎 Stomatitis	0	1 (<1%)	0	0
腸間膜血栓症 Thrombosis mesenteric vessel	0	0	1 (<1%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	23 (15%)	26 (17%)	30 (20%)	17 (11%)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	7 (5%)	5 (3%)	6 (4%)	3 (2%)
疲労 Fatigue	4 (3%)	6 (4%)	7 (5%)	2 (1%)
胸痛 Chest pain	4 (3%)	2 (1%)	7 (5%)	3 (2%)
注射部位反応 Injection site reaction	5 (3%)	5 (3%)	0	0
発熱 Pyrexia	0	4 (3%)	4 (3%)	2 (1%)
無力症 Asthenia	0	4 (3%)	3 (2%)	0
浮腫 Oedema	1 (<1%)	1 (<1%)	0	2 (1%)

事象名: MedDRA Version 14.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA112997 CSR Table 7.03
Population: Safety
mea112997_table_ae.sas 1.740.924.600

表MEA112997-1 すべての有害事象

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=155)	Mepolizumab 75mg (N=153)	Mepolizumab 250mg (N=152)	Mepolizumab 750mg (N=156)
疼痛 Pain	0	1 (<1%)	2 (1%)	1 (<1%)
胸部不快感 Chest discomfort	1 (<1%)	2 (1%)	0	0
倦怠感 Malaise	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)
顔面浮腫 Face oedema	0	0	0	2 (1%)
非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
適用部位紅斑 Application site erythema	1 (<1%)	0	0	0
適用部位過敏反応 Application site hypersensitivity	0	1 (<1%)	0	0
悪寒 Chills	0	0	0	1 (<1%)
状態悪化 Condition aggravated	0	0	1 (<1%)	0
顔面痛 Facial pain	1 (<1%)	0	0	0
肉芽腫 Granuloma	0	0	1 (<1%)	0
ヘルニア Hernia	0	0	1 (<1%)	0
高熱 Hyperthermia	0	0	1 (<1%)	0

事象名: MedDRA Version 14.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA112997 CSR Table 7.03
Population: Safety
mea112997_table_ae.sas 1.740.924.600

表MEA112997-1 すべての有害事象

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=155)	Mepolizumab 75mg (N=153)	Mepolizumab 250mg (N=152)	Mepolizumab 750mg (N=156)
注入部位血腫 Infusion site haematoma	0	0	0	1 (<1%)
注入部位疼痛 Infusion site pain	1 (<1%)	0	0	0
局所腫脹 Local swelling	0	0	0	1 (<1%)
微石症 Microlithiasis	0	0	1 (<1%)	0
小結節 Nodule	1 (<1%)	0	0	0
脊椎痛 Spinal pain	0	0	1 (<1%)	0
腫脹 Swelling	0	0	0	1 (<1%)
乾燥症 Xerosis	1 (<1%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	17 (11%)	18 (12%)	18 (12%)	15 (10%)
発疹 Rash	2 (1%)	4 (3%)	4 (3%)	3 (2%)
湿疹 Eczema	0	3 (2%)	4 (3%)	3 (2%)
そう痒症 Pruritus	0	4 (3%)	5 (3%)	1 (<1%)
脱毛症 Alopecia	3 (2%)	1 (<1%)	2 (1%)	3 (2%)

事象名: MedDRA Version 14.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA112997 CSR Table 7.03
Population: Safety
mea112997_table_ae.sas 1.740.924.600

表MEA112997-1 すべての有害事象

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=155)	Mepolizumab 75mg (N=153)	Mepolizumab 250mg (N=152)	Mepolizumab 750mg (N=156)
斑状出血 Ecchymosis	2 (1%)	1 (<1%)	0	2 (1%)
蕁麻疹 Urticaria	1 (<1%)	2 (1%)	2 (1%)	0
アトピー性皮膚炎 Dermatitis atopic	2 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
薬疹 Drug eruption	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
皮膚乾燥 Dry skin	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
アレルギー性そう痒症 Pruritus allergic	0	0	0	2 (1%)
全身性そう痒症 Pruritus generalised	2 (1%)	0	0	0
ざ瘡 Acne	0	0	0	1 (<1%)
血管浮腫 Angioedema	0	1 (<1%)	0	0
褥瘡性潰瘍 Decubitus ulcer	0	0	1 (<1%)	0
皮膚嚢腫 Dermal cyst	0	1 (<1%)	0	0
皮膚炎 Dermatitis	1 (<1%)	0	0	0
接触性皮膚炎 Dermatitis contact	1 (<1%)	0	0	0

事象名: MedDRA Version 14.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA112997 CSR Table 7.03
Population: Safety
mea112997_table_ae.sas 1.740.924.600

表MEA112997-1 すべての有害事象

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=155)	Mepolizumab 75mg (N=153)	Mepolizumab 250mg (N=152)	Mepolizumab 750mg (N=156)
紅斑 Erythema	1 (<1%)	0	0	0
毛質異常 Hair texture abnormal	1 (<1%)	0	0	0
内出血発生の増加傾向 Increased tendency to bruise	1 (<1%)	0	0	0
斑 Macule	0	0	1 (<1%)	0
神経皮膚炎 Neurodermatitis	0	0	1 (<1%)	0
寝汗 Night sweats	0	0	1 (<1%)	0
皮膚疼痛 Pain of skin	1 (<1%)	0	0	0
点状出血 Petechiae	0	0	1 (<1%)	0
光線過敏性反応 Photosensitivity reaction	0	0	0	1 (<1%)
乾癬 Psoriasis	0	1 (<1%)	0	0
斑状皮疹 Rash macular	1 (<1%)	0	0	0
丘疹性皮疹 Rash papular	1 (<1%)	0	0	0
そう痒性皮疹 Rash pruritic	1 (<1%)	0	0	0

事象名: MedDRA Version 14.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA112997 CSR Table 7.03
Population: Safety
mea112997_table_ae.sas 1.740.924.600

表MEA112997-1 すべての有害事象

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=155)	Mepolizumab 75mg (N=153)	Mepolizumab 250mg (N=152)	Mepolizumab 750mg (N=156)
皮膚亀裂 Skin fissures	0	0	0	1 (<1%)
皮膚病変 Skin lesion	0	1 (<1%)	0	0
皮膚潰瘍 Skin ulcer	0	1 (<1%)	0	0
日光皮膚炎 Solar dermatitis	1 (<1%)	0	0	0
臨床検査 Investigations	10 (6%)	7 (5%)	5 (3%)	19 (12%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加 Blood creatine phosphokinase increased	2 (1%)	2 (1%)	0	5 (3%)
血圧上昇 Blood pressure increased	2 (1%)	0	2 (1%)	1 (<1%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 Gamma-glutamyltransferase increased	0	1 (<1%)	0	3 (2%)
肝酵素上昇 Hepatic enzyme increased	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 Alanine aminotransferase increased	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
血中カリウム減少 Blood potassium decreased	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
尿中血陽性 Blood urine present	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)

事象名: MedDRA Version 14.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA112997 CSR Table 7.03
Population: Safety
mea112997_table_ae.sas 1.740.924.600

表MEA112997-1 すべての有害事象

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=155)	Mepolizumab 75mg (N=153)	Mepolizumab 250mg (N=152)	Mepolizumab 750mg (N=156)
肝機能検査異常 Liver function test abnormal	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
体重増加 Weight increased	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
血中アルカリホスファターゼ増加 Blood alkaline phosphatase increased	0	0	0	1 (<1%)
血中ビリルビン増加 Blood bilirubin increased	1 (<1%)	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ異常 Blood creatine phosphokinase abnormal	0	0	1 (<1%)	0
血中クレアチニン減少 Blood creatinine decreased	1 (<1%)	0	0	0
血中ブドウ糖増加 Blood glucose increased	0	0	0	1 (<1%)
収縮期血圧上昇 Blood pressure systolic increased	0	0	0	1 (<1%)
血中トリグリセリド増加 Blood triglycerides increased	0	0	0	1 (<1%)
尿中結晶陽性 Crystal urine present	0	0	0	1 (<1%)
心拍数不整 Heart rate irregular	0	0	0	1 (<1%)
国際標準比増加 International normalised ratio increased	0	0	0	1 (<1%)
最大呼気流量減少 Peak expiratory flow rate decreased	0	0	1 (<1%)	0

事象名: MedDRA Version 14.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA112997 CSR Table 7.03
Population: Safety
mea112997_table_ae.sas 1.740.924.600

表MEA112997-1 すべての有害事象

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=155)	Mepolizumab 75mg (N=153)	Mepolizumab 250mg (N=152)	Mepolizumab 750mg (N=156)
尿中赤血球 Red blood cells urine	1 (<1%)	0	0	0
網状赤血球数減少 Reticulocyte count decreased	0	0	1 (<1%)	0
尿検査異常 Urine analysis abnormal	0	0	1 (<1%)	0
ビタミンD減少 Vitamin D decreased	0	1 (<1%)	0	0
尿中白血球陽性 White blood cells urine positive	0	0	0	1 (<1%)
血管障害 Vascular disorders	12 (8%)	11 (7%)	9 (6%)	9 (6%)
高血圧 Hypertension	7 (5%)	7 (5%)	6 (4%)	5 (3%)
血腫 Haematoma	0	1 (<1%)	2 (1%)	2 (1%)
ほてり Hot flush	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
高血圧クリーゼ Hypertensive crisis	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
静脈炎 Phlebitis	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
血液分布異常性ショック Distributive shock	0	0	1 (<1%)	0
潮紅 Flushing	1 (<1%)	0	0	0

事象名: MedDRA Version 14.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA112997 CSR Table 7.03
Population: Safety
mea112997_table_ae.sas 1.740.924.600

表MEA112997-1 すべての有害事象

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=155)	Mepolizumab 75mg (N=153)	Mepolizumab 250mg (N=152)	Mepolizumab 750mg (N=156)
低血圧 Hypotension	0	1 (<1%)	0	0
悪性高血圧 Malignant hypertension	0	1 (<1%)	0	0
表在性血栓性静脈炎 Thrombophlebitis superficial	1 (<1%)	0	0	0
静脈瘤 Varicose vein	0	0	1 (<1%)	0
四肢静脈血栓症 Venous thrombosis limb	0	1 (<1%)	0	0
眼障害 Eye disorders	8 (5%)	6 (4%)	8 (5%)	8 (5%)
アレルギー性結膜炎 Conjunctivitis allergic	0	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (1%)
結膜炎 Conjunctivitis	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
流涙増加 Lacrimation increased	0	0	2 (1%)	1 (<1%)
結膜出血 Conjunctival haemorrhage	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
眼のアレルギー Eye allergy	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
眼そう痒症 Eye pruritus	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
羞明 Photophobia	0	0	0	2 (1%)

事象名: MedDRA Version 14.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA112997 CSR Table 7.03
Population: Safety
mea112997_table_ae.sas 1.740.924.600

表MEA112997-1 すべての有害事象

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=155)	Mepolizumab 75mg (N=153)	Mepolizumab 250mg (N=152)	Mepolizumab 750mg (N=156)
霧視 Vision blurred	0	0	0	2 (1%)
眼瞼炎 Blepharitis	1 (<1%)	0	0	0
アレルギー性眼瞼炎 Blepharitis allergic	0	0	1 (<1%)	0
眼瞼痙攣 Blepharospasm	1 (<1%)	0	0	0
白内障 Cataract	0	0	1 (<1%)	0
霰粒腫 Chalazion	0	1 (<1%)	0	0
後天性涙道狭窄 Dacryostenosis acquired	1 (<1%)	0	0	0
眼球突出症 Exophthalmos	0	1 (<1%)	0	0
眼球浮腫 Eye oedema	1 (<1%)	0	0	0
眼痛 Eye pain	0	0	0	1 (<1%)
眼部腫脹 Eye swelling	0	1 (<1%)	0	0
眼瞼嚢胞 Eyelid cyst	0	0	1 (<1%)	0
眼瞼そう痒症 Eyelids pruritus	0	0	0	1 (<1%)

事象名: MedDRA Version 14.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA112997 CSR Table 7.03
Population: Safety
mea112997_table_ae.sas 1.740.924.600

表MEA112997-1 すべての有害事象

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=155)	Mepolizumab 75mg (N=153)	Mepolizumab 250mg (N=152)	Mepolizumab 750mg (N=156)
光視症 Photopsia	1 (<1%)	0	0	0
強膜炎 Scleritis	1 (<1%)	0	0	0
視力障害 Visual impairment	0	1 (<1%)	0	0
硝子体剥離 Vitreous detachment	1 (<1%)	0	0	0
精神障害 Psychiatric disorders	7 (5%)	8 (5%)	7 (5%)	8 (5%)
不眠症 Insomnia	2 (1%)	3 (2%)	2 (1%)	3 (2%)
うつ病 Depression	3 (2%)	3 (2%)	2 (1%)	0
不安 Anxiety	2 (1%)	2 (1%)	2 (1%)	0
睡眠障害 Sleep disorder	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
不安障害 Anxiety disorder	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
抑うつ症状 Depressive symptom	0	0	0	1 (<1%)
情動障害 Emotional disorder	0	0	0	1 (<1%)
感情的苦悩 Emotional distress	1 (<1%)	0	0	0

事象名: MedDRA Version 14.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA112997 CSR Table 7.03
Population: Safety
mea112997_table_ae.sas 1.740.924.600

表MEA112997-1 すべての有害事象

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=155)	Mepolizumab 75mg (N=153)	Mepolizumab 250mg (N=152)	Mepolizumab 750mg (N=156)
パニック発作 Panic attack	0	0	1 (<1%)	0
季節性感情障害 Seasonal affective disorder	1 (<1%)	0	0	0
ストレス Stress	0	0	0	1 (<1%)
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	7 (5%)	2 (1%)	6 (4%)	7 (4%)
低カリウム血症 Hypokalaemia	3 (2%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)
高血糖 Hyperglycaemia	1 (<1%)	0	0	2 (1%)
痛風 Gout	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
高トリグリセリド血症 Hypertriglyceridaemia	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
脱水 Dehydration	1 (<1%)	0	0	0
糖尿病 Diabetes mellitus	0	0	1 (<1%)	0
コントロール不良の糖尿病 Diabetes mellitus inadequate control	0	1 (<1%)	0	0
糖尿病性ケトアシドーシス Diabetic ketoacidosis	0	1 (<1%)	0	0
体液貯留 Fluid retention	0	0	1 (<1%)	0

事象名: MedDRA Version 14.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA112997 CSR Table 7.03
Population: Safety
mea112997_table_ae.sas 1.740.924.600

表MEA112997-1 すべての有害事象

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=155)	Mepolizumab 75mg (N=153)	Mepolizumab 250mg (N=152)	Mepolizumab 750mg (N=156)
高カルシウム血症 Hypercalcaemia	0	0	1 (<1%)	0
高コレステロール血症 Hypercholesterolaemia	0	1 (<1%)	0	0
低血糖症 Hypoglycaemia	0	0	0	1 (<1%)
低リン酸血症 Hypophosphataemia	0	0	1 (<1%)	0
鉄欠乏 Iron deficiency	0	0	1 (<1%)	0
代謝性アシドーシス Metabolic acidosis	0	0	0	1 (<1%)
２型糖尿病 Type 2 diabetes mellitus	1 (<1%)	0	0	0
ビタミンＢ１２欠乏 Vitamin B12 deficiency	0	0	1 (<1%)	0
免疫系障害 Immune system disorders	6 (4%)	4 (3%)	7 (5%)	4 (3%)
過敏症 Hypersensitivity	4 (3%)	2 (1%)	3 (2%)	3 (2%)
季節性アレルギー Seasonal allergy	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
薬物過敏症 Drug hypersensitivity	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
食物アレルギー Food allergy	2 (1%)	0	0	0

事象名: MedDRA Version 14.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA112997 CSR Table 7.03
Population: Safety
mea112997_table_ae.sas 1.740.924.600

表MEA112997-1 すべての有害事象

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=155)	Mepolizumab 75mg (N=153)	Mepolizumab 250mg (N=152)	Mepolizumab 750mg (N=156)
４型過敏症 Type IV hypersensitivity reaction	0	0	2 (1%)	0
アナフィラキシー反応 Anaphylactic reaction	0	1 (<1%)	0	0
口腔アレルギー症候群 Oral allergy syndrome	0	1 (<1%)	0	0
血清病 Serum sickness	0	0	0	1 (<1%)
心臓障害 Cardiac disorders	4 (3%)	4 (3%)	2 (1%)	10 (6%)
動悸 Palpitations	2 (1%)	0	0	3 (2%)
狭心症 Angina pectoris	0	1 (<1%)	0	3 (2%)
心房細動 Atrial fibrillation	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
心筋虚血 Myocardial ischaemia	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
急性心筋梗塞 Acute myocardial infarction	0	1 (<1%)	0	0
心房粗動 Atrial flutter	1 (<1%)	0	0	0
右脚ブロック Bundle branch block right	0	0	0	1 (<1%)
冠動脈疾患 Coronary artery disease	0	0	1 (<1%)	0

事象名: MedDRA Version 14.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA112997 CSR Table 7.03
Population: Safety
mea112997_table_ae.sas 1.740.924.600

表MEA112997-1 すべての有害事象

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=155)	Mepolizumab 75mg (N=153)	Mepolizumab 250mg (N=152)	Mepolizumab 750mg (N=156)
冠動脈不全 Coronary artery insufficiency	0	0	1 (<1%)	0
冠動脈血栓症 Coronary artery thrombosis	0	1 (<1%)	0	0
心筋梗塞 Myocardial infarction	0	0	0	1 (<1%)
心嚢液貯留 Pericardial effusion	0	1 (<1%)	0	0
プリンツメタル狭心症 Prinzmetal angina	0	0	0	1 (<1%)
上室性頻脈 Supraventricular tachycardia	0	0	0	1 (<1%)
頻脈 Tachycardia	1 (<1%)	0	0	0
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	4 (3%)	3 (2%)	3 (2%)	5 (3%)
腎結石症 Nephrolithiasis	2 (1%)	0	2 (1%)	1 (<1%)
血尿 Haematuria	2 (1%)	0	0	1 (<1%)
腎臓痛 Renal pain	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)
腎仙痛 Renal colic	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
尿閉 Urinary retention	0	0	2 (1%)	0

事象名: MedDRA Version 14.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA112997 CSR Table 7.03
Population: Safety
mea112997_table_ae.sas 1.740.924.600

表MEA112997-1 すべての有害事象

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=155)	Mepolizumab 75mg (N=153)	Mepolizumab 250mg (N=152)	Mepolizumab 750mg (N=156)
尿路結石 Calculus urinary	0	0	0	1 (<1%)
蛋白尿 Proteinuria	0	1 (<1%)	0	0
急性腎不全 Renal failure acute	0	1 (<1%)	0	0
尿路閉塞 Urinary tract obstruction	0	0	1 (<1%)	0
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	2 (1%)	2 (1%)	6 (4%)	4 (3%)
回転性めまい Vertigo	0	1 (<1%)	2 (1%)	2 (1%)
耳痛 Ear pain	0	0	2 (1%)	1 (<1%)
乗物酔い Motion sickness	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
耳不快感 Ear discomfort	1 (<1%)	0	0	0
耳の障害 Ear disorder	1 (<1%)	0	0	0
メニエール病 Meniere's disease	0	0	1 (<1%)	0
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	2 (1%)	0	6 (4%)	4 (3%)
月経困難症 Dysmenorrhoea	0	0	2 (1%)	2 (1%)

事象名: MedDRA Version 14.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA112997 CSR Table 7.03
Population: Safety
mea112997_table_ae.sas 1.740.924.600

表MEA112997-1 すべての有害事象

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=155)	Mepolizumab 75mg (N=153)	Mepolizumab 250mg (N=152)	Mepolizumab 750mg (N=156)
月経過多 Menorrhagia	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
不正子宮出血 Metrorrhagia	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
無月経 Amenorrhoea	1 (<1%)	0	0	0
良性前立腺肥大症 Benign prostatic hyperplasia	0	0	1 (<1%)	0
乳房嚢胞 Breast cyst	0	0	1 (<1%)	0
機能不全性子宮出血 Dysfunctional uterine bleeding	1 (<1%)	0	0	0
子宮内膜増殖症 Endometrial hyperplasia	0	0	1 (<1%)	0
不規則月経 Menstruation irregular	0	0	1 (<1%)	0
卵巣嚢胞 Ovarian cyst	0	0	0	1 (<1%)
精巣痛 Testicular pain	0	0	0	1 (<1%)
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	2 (1%)	2 (1%)	3 (2%)	3 (2%)
貧血 Anaemia	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (1%)	0
白血球増加症 Leukocytosis	0	0	0	2 (1%)

事象名: MedDRA Version 14.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA112997 CSR Table 7.03
Population: Safety
mea112997_table_ae.sas 1.740.924.600

表MEA112997-1 すべての有害事象

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=155)	Mepolizumab 75mg (N=153)	Mepolizumab 250mg (N=152)	Mepolizumab 750mg (N=156)
白血球減少症 Leukopenia	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
リンパ節症 Lymphadenopathy	0	1 (<1%)	0	0
リンパ球減少症 Lymphopenia	1 (<1%)	0	0	0
好中球増加症 Neutrophilia	1 (<1%)	0	0	0
肝胆道系障害 Hepatobiliary disorders	0	1 (<1%)	2 (1%)	3 (2%)
胆石症 Cholelithiasis	0	0	0	2 (1%)
胆道仙痛 Biliary colic	0	0	1 (<1%)	0
急性胆嚢炎 Cholecystitis acute	0	1 (<1%)	0	0
肝臓痛 Hepatic pain	0	0	1 (<1%)	0
アルコール性肝炎 Hepatitis alcoholic	0	0	0	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） Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (<1%)	2 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
基底細胞癌 Basal cell carcinoma	0	1 (<1%)	0	0

事象名: MedDRA Version 14.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA112997 CSR Table 7.03
Population: Safety
mea112997_table_ae.sas 1.740.924.600

表MEA112997-1 すべての有害事象

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=155)	Mepolizumab 75mg (N=153)	Mepolizumab 250mg (N=152)	Mepolizumab 750mg (N=156)
甲状腺の良性新生物 Benign neoplasm of thyroid gland	0	1 (<1%)	0	0
肺新生物 Lung neoplasm	0	0	0	1 (<1%)
直腸腺腫 Rectal adenoma	1 (<1%)	0	0	0
子宮癌 Uterine cancer	0	0	1 (<1%)	0
内分泌障害 Endocrine disorders	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)
副腎機能不全 Adrenal insufficiency	0	0	0	1 (<1%)
甲状腺機能亢進症 Hyperthyroidism	1 (<1%)	0	0	0
原発性アルドステロン症 Primary hyperaldosteronism	0	0	1 (<1%)	0
先天性、家族性および遺伝性障害 Congenital, familial and genetic disorders	1 (<1%)	0	0	0
ジルベール症候群 Gilbert's syndrome	1 (<1%)	0	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態 Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	0	1 (<1%)	0	0
自然流産 Abortion spontaneous	0	1 (<1%)	0	0

事象名: MedDRA Version 14.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA112997 CSR Table 7.03
Population: Safety
mea112997_table_ae.sas 1.740.924.600

表MEA112997-1 すべての有害事象

	すべての有害事象			
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=155)	Mepolizumab 75mg (N=153)	Mepolizumab 250mg (N=152)	Mepolizumab 750mg (N=156)
外科および内科処置 Surgical and medical procedures	0	0	1 (<1%)	0
静脈瘤手術 Varicose vein operation	0	0	1 (<1%)	0

事象名: MedDRA Version 14.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA112997 CSR Table 7.03
Population: Safety
mea112997_table_ae.sas 1.740.924.600

表MEA112997-2 治験薬との因果関係がある有害事象

	関連がある有害事象			
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=155)	Mepolizumab 75mg (N=153)	Mepolizumab 250mg (N=152)	Mepolizumab 750mg (N=156)
有害事象発現例数	26 (17%)	28 (18%)	29 (19%)	33 (21%)
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	10 (6%)	8 (5%)	12 (8%)	19 (12%)
注入に伴う反応 Infusion related reaction	10 (6%)	8 (5%)	12 (8%)	19 (12%)
神経系障害 Nervous system disorders	3 (2%)	4 (3%)	8 (5%)	8 (5%)
頭痛 Headache	3 (2%)	4 (3%)	6 (4%)	5 (3%)
浮動性めまい Dizziness	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
味覚異常 Dysgeusia	0	0	2 (1%)	0
過眠症 Hypersomnia	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
片頭痛 Migraine	0	0	0	2 (1%)
感覚鈍麻 Hypoaesthesia	0	1 (<1%)	0	0
嗜眠 Lethargy	0	0	1 (<1%)	0
錯感覚 Paraesthesia	0	1 (<1%)	0	0
嗅覚錯誤 Parosmia	0	0	1 (<1%)	0

事象名:MedDRA Version 14.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間、後観察期間
Source: MEA112997 CSR Table 7.06
Population: Safety
mea112997_table_ae_rel.sas 1.744.285.080

表MEA112997-2 治験薬との因果関係がある有害事象

	関連がある有害事象			
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=155)	Mepolizumab 75mg (N=153)	Mepolizumab 250mg (N=152)	Mepolizumab 750mg (N=156)
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	5 (3%)	10 (7%)	5 (3%)	2 (1%)
注射部位反応 Injection site reaction	4 (3%)	4 (3%)	0	0
疲労 Fatigue	0	2 (1%)	2 (1%)	0
末梢性浮腫 Oedema peripheral	1 (<1%)	2 (1%)	1 (<1%)	0
無力症 Asthenia	0	1 (<1%)	0	0
胸痛 Chest pain	0	0	1 (<1%)	0
高熱 Hyperthermia	0	0	1 (<1%)	0
注入部位疼痛 Infusion site pain	1 (<1%)	0	0	0
倦怠感 Malaise	0	0	0	1 (<1%)
浮腫 Oedema	0	1 (<1%)	0	0
発熱 Pyrexia	0	0	0	1 (<1%)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	2 (1%)	2 (1%)	2 (1%)	6 (4%)
下気道感染 Lower respiratory tract infection	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)

事象名:MedDRA Version 14.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間、後観察期間
Source: MEA112997 CSR Table 7.06
Population: Safety
mea112997_table_ae_rel.sas 1.744.285.080

表MEA112997-2 治験薬との因果関係がある有害事象

	関連がある有害事象			
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=155)	Mepolizumab 75mg (N=153)	Mepolizumab 250mg (N=152)	Mepolizumab 750mg (N=156)
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
インフルエンザ Influenza	0	0	1 (<1%)	0
レンサ球菌性咽頭炎 Pharyngitis streptococcal	0	0	0	1 (<1%)
気道感染 Respiratory tract infection	0	1 (<1%)	0	0
副鼻腔炎 Sinusitis	1 (<1%)	0	0	0
細菌性副鼻腔炎 Sinusitis bacterial	0	0	0	1 (<1%)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	0	0	0	1 (<1%)
尿路感染 Urinary tract infection	1 (<1%)	0	0	0
ウイルス性咽頭炎 Viral pharyngitis	0	0	0	1 (<1%)
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (<1%)	3 (2%)	3 (2%)	5 (3%)
関節痛 Arthralgia	0	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (1%)
筋肉痛 Myalgia	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
四肢痛 Pain in extremity	0	0	0	3 (2%)

事象名:MedDRA Version 14.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間、後観察期間
Source: MEA112997 CSR Table 7.06
Population: Safety
mea112997_table_ae_rel.sas 1.744.285.080

表MEA112997-2 治験薬との因果関係がある有害事象

	関連がある有害事象			
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=155)	Mepolizumab 75mg (N=153)	Mepolizumab 250mg (N=152)	Mepolizumab 750mg (N=156)
関節腫脹 Joint swelling	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
筋痙縮 Muscle spasms	0	0	2 (1%)	0
筋骨格系胸痛 Musculoskeletal chest pain	0	1 (<1%)	0	0
骨減少症 Osteopenia	0	1 (<1%)	0	0
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	4 (3%)	2 (1%)	2 (1%)	2 (1%)
悪心 Nausea	2 (1%)	0	2 (1%)	0
嘔吐 Vomiting	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
腹部不快感 Abdominal discomfort	1 (<1%)	0	0	0
上腹部痛 Abdominal pain upper	0	0	0	1 (<1%)
口唇のひび割れ Chapped lips	1 (<1%)	0	0	0
便秘 Constipation	1 (<1%)	0	0	0
下痢 Diarrhoea	0	0	0	1 (<1%)
消化不良 Dyspepsia	0	1 (<1%)	0	0

事象名:MedDRA Version 14.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間、後観察期間
Source: MEA112997 CSR Table 7.06
Population: Safety
mea112997_table_ae_rel.sas 1.744.285.080

表MEA112997-2 治験薬との因果関係がある有害事象

	関連がある有害事象			
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=155)	Mepolizumab 75mg (N=153)	Mepolizumab 250mg (N=152)	Mepolizumab 750mg (N=156)
おくび Eructation	0	0	0	1 (<1%)
口腔内不快感 Oral discomfort	0	1 (<1%)	0	0
歯の知覚過敏 Sensitivity of teeth	1 (<1%)	0	0	0
免疫系障害 Immune system disorders	3 (2%)	0	3 (2%)	3 (2%)
過敏症 Hypersensitivity	3 (2%)	0	1 (<1%)	2 (1%)
４型過敏症 Type IV hypersensitivity reaction	0	0	2 (1%)	0
血清病 Serum sickness	0	0	0	1 (<1%)
臨床検査 Investigations	2 (1%)	4 (3%)	2 (1%)	1 (<1%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加 Blood creatine phosphokinase increased	1 (<1%)	2 (1%)	0	1 (<1%)
血中ビリルビン増加 Blood bilirubin increased	1 (<1%)	0	0	0
血圧上昇 Blood pressure increased	0	0	1 (<1%)	0
肝酵素上昇 Hepatic enzyme increased	0	1 (<1%)	0	0
肝機能検査異常 Liver function test abnormal	0	1 (<1%)	0	0

事象名:MedDRA Version 14.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間、後観察期間
Source: MEA112997 CSR Table 7.06
Population: Safety
mea112997_table_ae_rel.sas 1.744.285.080

表MEA112997-2 治験薬との因果関係がある有害事象

	関連がある有害事象			
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=155)	Mepolizumab 75mg (N=153)	Mepolizumab 250mg (N=152)	Mepolizumab 750mg (N=156)
網状赤血球数減少 Reticulocyte count decreased	0	0	1 (<1%)	0
体重増加 Weight increased	0	1 (<1%)	0	0
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	4 (3%)	4 (3%)	0	1 (<1%)
脱毛症 Alopecia	1 (<1%)	0	0	0
血管浮腫 Angioedema	0	1 (<1%)	0	0
アトピー性皮膚炎 Dermatitis atopic	1 (<1%)	0	0	0
皮膚乾燥 Dry skin	1 (<1%)	0	0	0
湿疹 Eczema	0	1 (<1%)	0	0
紅斑 Erythema	1 (<1%)	0	0	0
毛質異常 Hair texture abnormal	1 (<1%)	0	0	0
光線過敏性反応 Photosensitivity reaction	0	0	0	1 (<1%)
そう痒症 Pruritus	0	1 (<1%)	0	0
発疹 Rash	1 (<1%)	0	0	0

事象名:MedDRA Version 14.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間、後観察期間
Source: MEA112997 CSR Table 7.06
Population: Safety
mea112997_table_ae_rel.sas 1.744.285.080

表MEA112997-2 治験薬との因果関係がある有害事象

	関連がある有害事象			
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=155)	Mepolizumab 75mg (N=153)	Mepolizumab 250mg (N=152)	Mepolizumab 750mg (N=156)
そう痒性皮疹 Rash pruritic	1 (<1%)	0	0	0
皮膚病変 Skin lesion	0	1 (<1%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (1%)	0	2 (1%)	3 (2%)
喘息 Asthma	2 (1%)	0	0	0
咳嗽 Cough	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
呼吸困難 Dyspnoea	0	0	1 (<1%)	0
鼻出血 Epistaxis	0	0	0	1 (<1%)
鼻茸 Nasal polyps	0	0	0	1 (<1%)
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	0	0	1 (<1%)	0
くしゃみ Sneezing	0	0	1 (<1%)	0
喘鳴 Wheezing	0	0	0	1 (<1%)
血管障害 Vascular disorders	3 (2%)	0	2 (1%)	0
高血圧 Hypertension	2 (1%)	0	2 (1%)	0

事象名:MedDRA Version 14.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間、後観察期間
Source: MEA112997 CSR Table 7.06
Population: Safety
mea112997_table_ae_rel.sas 1.744.285.080

表MEA112997-2 治験薬との因果関係がある有害事象

	関連がある有害事象			
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=155)	Mepolizumab 75mg (N=153)	Mepolizumab 250mg (N=152)	Mepolizumab 750mg (N=156)
ほてり Hot flush	1 (<1%)	0	0	0
眼障害 Eye disorders	0	2 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
アレルギー性結膜炎 Conjunctivitis allergic	0	1 (<1%)	0	0
眼そう痒症 Eye pruritus	0	0	1 (<1%)	0
流涙増加 Lacrimation increased	0	0	1 (<1%)	0
羞明 Photophobia	0	0	0	1 (<1%)
視力障害 Visual impairment	0	1 (<1%)	0	0
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	2 (1%)	1 (<1%)	0	0
血尿 Haematuria	1 (<1%)	0	0	0
腎結石症 Nephrolithiasis	1 (<1%)	0	0	0
蛋白尿 Proteinuria	0	1 (<1%)	0	0
腎臓痛 Renal pain	1 (<1%)	0	0	0
心臓障害 Cardiac disorders	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)

事象名:MedDRA Version 14.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間、後観察期間
Source: MEA112997 CSR Table 7.06
Population: Safety
mea112997_table_ae_rel.sas 1.744.285.080

表MEA112997-2 治験薬との因果関係がある有害事象

	関連がある有害事象			
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=155)	Mepolizumab 75mg (N=153)	Mepolizumab 250mg (N=152)	Mepolizumab 750mg (N=156)
動悸 Palpitations	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
上室性頻脈 Supraventricular tachycardia	0	0	0	1 (<1%)
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
体液貯留 Fluid retention	0	0	1 (<1%)	0
痛風 Gout	1 (<1%)	0	0	0
精神障害 Psychiatric disorders	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
情動障害 Emotional disorder	0	0	0	1 (<1%)
不眠症 Insomnia	0	0	1 (<1%)	0
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	0	0	0	1 (<1%)
白血球増加症 Leukocytosis	0	0	0	1 (<1%)
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	0	1 (<1%)	0	0
回転性めまい Vertigo	0	1 (<1%)	0	0

事象名:MedDRA Version 14.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間、後観察期間
Source: MEA112997 CSR Table 7.06
Population: Safety
mea112997_table_ae_rel.sas 1.744.285.080

MEA115588試験

MEA115588 試験

1. 治験の標題

MEA115588 A randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre study of the efficacy and safety of mepolizumab adjunctive therapy in subjects with severe uncontrolled refractory asthma

2. 報告書番号

2013N178278_02

3. 治験責任医師

多施設共同試験

4. 実施医療機関

16 ヵ国（アルゼンチン、オーストラリア、ベルギー、カナダ、チリ、フランス、ドイツ、イタリア、日本、韓国、メキシコ、ロシア、スペイン、ウクライナ、英国、米国）の 119 医療機関

5. 公表文献

Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014;371:1198-207

6. 治験期間

2012 年 10 月 8 日～2014 年 1 月 18 日

7. 開発のフェーズ

第 III 相

8. 目的

本試験の主要目的は、好酸球性炎症がみられる成人及び青少年のコントロール不良な重症喘息患者を対象として、メポリズマブ（遺伝子組換え）（以下、メポリズマブ）75 mg を静脈内に又はメポリズマブ 100 mg を皮下に 4 週間間隔で投与した時の有効性を、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して評価することであった。

副次目的は、重症喘息患者を対象としてメポリズマブの安全性及び忍容性をプラセボと比較し評価することのほか、肺機能［1 秒量（FEV1）］及び St. George's Respiratory Questionnaire（SGRQ）を含む喘息コントロールの一連の臨床的指標に対するメポリズマブの効果を、プラセボと比較して評価することであった。

9. 治験方法

本試験の試験デザインを図 1 に示す。

本試験は、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、ダブルダミー、二重盲検、並行群間試験であった。肺機能検査を含むスクリーニングのために Visit 1 で被験者を来院させた。Visit 2 で適格性基準を満たす被験者に対して無作為割付けを行い、Visit 2 から 4 週ごとに投与し、最終投与を Week 28（Visit 9）に行い、計 8 回の治験薬の投与を実施した。メポリズマブの投与群に無作為割付けされた被験者では、8 回の投与で 32 週間（最終投与から 4 週間後）にわたる治療効果が得られると考えられた。そのため、本試験を完了した被験者では、有効性の主要評価項目に関して Week 0 から Week 32 の来院時まで評価した。早期に中止した被験者では、主要評価項目に関して、本試験の中止日（ただし、最終投与後約 4 週間以内）まで評価した。被験者は前観察期間、二重盲検の治療期間及び後観察期間をとおして、本試験参加までの維持療法を継続した。中止した被験者を含む全被験者に対し、二重盲検の治療期間の最終投与から約 4 週間後に終了時来院（Visit 10）を実施するために再来院するよう指示した。

治療期間を完了した被験者は、12 ヵ月間のオープンラベル延長投与（OLE）試験（MEA115661 試験）に参加できる機会を与えられた。治療期間を早期に中止した被験者又は 28 週間の治療後に OLE 試験に参加しなかった被験者には、治験薬の最終投与から約 12 週間後に追加の来院（後観察来院）（Visit 11）を実施した。OLE 試験に参加した被験者については、Visit 10（Week 32）を OLE 試験の Visit 1 とみなした。

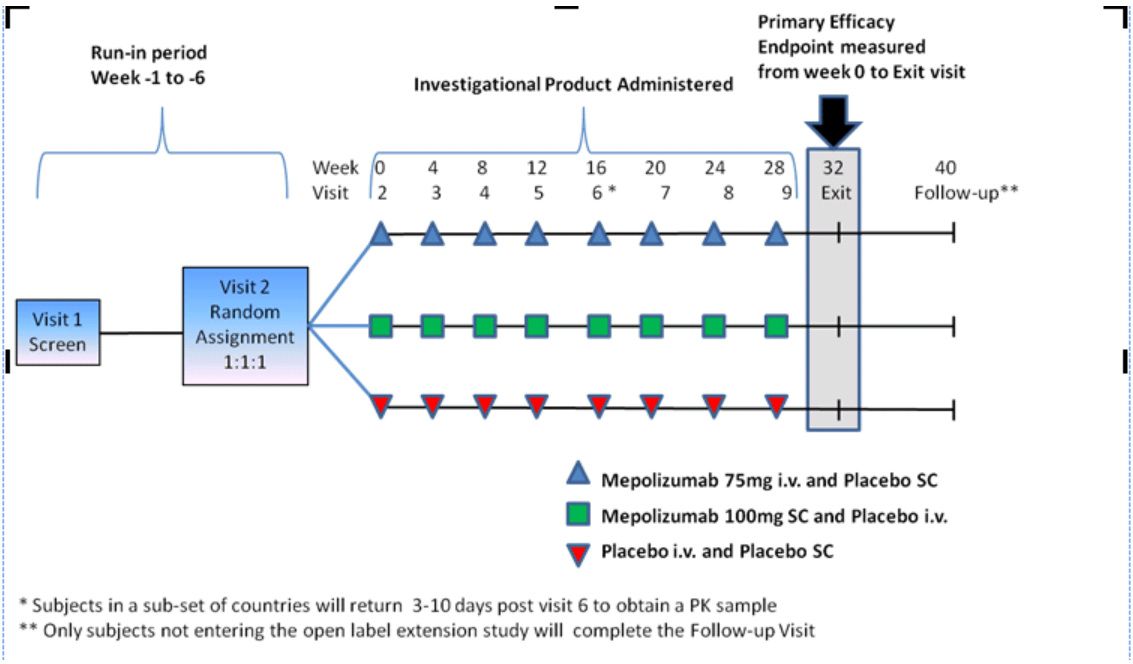


図 1　　試験デザイン

10. 診断及び主要な組入れ基準

＜選択基準＞

- Visit 1 時に 12 歳以上、体重 45 kg 以上の男性又は適格な女性患者（妊娠可能な女性患者は適切な避妊方法を実施すること）
- Visit 1 前 12 ヵ月間に高用量の吸入ステロイド薬（ICS）による定期的な治療の必要性が文書で確認できた患者。維持療法としての経口ステロイド薬（OCS）投与の有無は問わなかった。
    - 18 歳以上：
        - フルチカゾンプロピオン酸エステル（FP）880 μg/日以上（ex-actuator）又はそれと同等量の ICS 用量［日本の被験者：FP 800 μg/日以上又はそれと同等量の ICS］
        - ICS/長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）配合剤の場合は、各国において承認されている最高維持量
    - 12～17 歳：
        - FP 440 μg/日以上（ex-actuator）又はそれと同等量の ICS 用量（日本の被験者：FP 400 μg/日以上又はそれと同等量の ICS）
        - ICS/LABA 配合剤の場合は、各国において承認されている中用量の維持量
- Visit 1 前 12 ヵ月間のうち連続 3 ヵ月以上にわたり ICS 以外の長期管理薬（LABA、ロイコトリエン受容体拮抗薬及びテオフィリン等）の追加使用を必要とした患者
- 好酸球性喘息であること又は好酸球性喘息である可能性が高いことが以前に記録されていた患者
- 以下に定義する持続的気道狭窄が確認された患者
    - 18 歳以上：
        - Visit 1 の気管支拡張薬投与前の FEV1 が予測値［National Health and Nutrition Examination Survey（NHANES）III］の 80%未満
    - 12～17 歳：
        - Visit 1 の気管支拡張薬投与前の FEV1 が予測値（NHANES III）の 90%未満、又は Visit 1 の FEV1／努力性肺活量（FVC）比が 0.8 未満
- Visit 1 前 12 ヵ月間に、高用量の ICS 併用にもかかわらず、全身性ステロイド薬による治療を必要とする喘息増悪が 2 回以上みられた患者。維持療法としてステロイド薬を投与されていた場合は、喘息増悪時の CS 投与量が維持療法で使用している用量の 2 倍以上でなければならない。

＜除外基準＞

- Visit 1 に喫煙している患者又は 10 pack-years 以上の喫煙歴を有する患者
- 喘息以外に臨床的に重要な肺の合併症／既往歴がある患者。これには感染症、気管支拡張症、肺線維症、気管支肺アスペルギルス症あるいは肺気腫又は慢性気管支炎（喘息以外の慢性閉塞性肺疾患）の合併あるいは肺癌の既往歴を含む。

- 悪性腫瘍の合併又はスクリーニング前 12 ヵ月以内に寛解した悪性腫瘍の既往歴がある患者
- 標準的治療でコントロール不良な、重度な心血管系疾患又は臨床的に重要な心血管系疾患がある患者
- チャーグストラウス症候群を含む好酸球数の増加を引き起こす症状がみられた患者
- Visit 1 に Fridericia の補正式により補正した QT 間隔［QTc(F)］が 450 msec 以上の患者又は脚ブロックを有する患者の場合は 480 msec 以上
- 喘息治療のためのステロイド薬使用では説明できない免疫不全症［ヒト免疫不全ウイルス（HIV）等］を合併している患者
- Visit 1 前 130 日以内にオマリズマブ又はその他のモノクローナル抗体を投与された患者
- Visit 1 前にその他のモノクローナル抗体を使用し、30 日間又は使用した生物製剤の半減期の 5 倍の期間が経過していない患者

＜無作為割付け時の適格性基準＞

- 以下のいずれかの特徴により定義される好酸球性の気道炎症を有する患者
  - Visit 1 前 12 ヵ月間に、喘息に関連して末梢血中好酸球数が 300/μL 以上に増加
    又は
  - Visit 1 において、喘息に関連して末梢血中好酸球数が 150/μL 以上に増加
- 以下のいずれかにより喘息であることが文書により確認される患者
  - Visit 1 又は Visit 2 において、気管支拡張薬投与後の FEV1 に 12%以上かつ 200 mL 以上の気道可逆性が認められた患者
  - Visit 2 前 12 ヵ月間に、FEV1 において 12%以上かつ 200 mL 以上の気道可逆性が文書により確認された患者
  - Visit 2 前 12 ヵ月間に気道過敏性の亢進（メサコリン吸入による PC20 が 8 mg/mL 未満、ヒスタミン吸入による PD20 が 7.8 μmol 未満又はマンニトール吸入による使用説明書に記載されている FEV1 の低下）が文書により確認された患者
  - Visit 2 前 12 ヵ月間をとおして、2 回の来院時に測定した FEV1 で 20%以上の気流の変動が文書により確認された患者（喘息増悪中に記録した FEV1 は無効）
  - 前観察期間中の 3 日以上で、20%超の最大呼気流量（PEF）日内変動で示される気流変動が確認された患者
- 症状スコア、救済薬使用に関する情報、PEF 値項目に関して電子日記に Visit 2 の直前 7 日間のうち 4 日以上入力していた患者
- Visit 1 の血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査において臨床的に重要な異常がないと治験責任（分担）医師が判断した患者
- Visit 1 における B 型肝炎表面抗原（HBsAg）陽性結果に基づく慢性 B 型肝炎であると診断されなかった患者
- Visit 1 で測定した肝機能検査値の結果が以下に該当する患者
  - アルカリホスファターゼ（ALT）が基準値上限（ULN）の 2 倍未満
  - アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が ULN の 2 倍未満

- アルカリホスファターゼが ULN の 2 倍以下
- ビリルビンが ULN の 1.5 倍以下（ビリルビン分画が実施され、直接ビリルビンが 35%未満の場合、遊離型ビリルビンは ULN の 1.5 倍を超えても可）

- Visit 1 の 12 誘導心電図について重要な異常が認められなかった患者
- 喘息増悪が継続していない患者
- 前観察期間中に、ベースラインで使用していた ICS 及び/又は追加の管理薬の用法・用量を変更しなかった患者（喘息増悪時の治療を除く）

11. 治療及び投与

Visit 2 で無作為割付け時の適格性基準を満たした被験者を、以下の 3 つの投与群（4 週ごとの全 8 回の投与）に 1:1:1 の割合で無作為に割り付けた。

- メポリズマブ 100 mg 皮下投与（SC）＋プラセボ静脈内投与（IV）（メポリズマブ 100 mg SC 群）
- メポリズマブ 75 mg IV＋プラセボ SC（メポリズマブ 75 mg IV 群）
- プラセボ IV＋プラセボ SC（プラセボ群）

メポリズマブ（バッチ番号：2001、2002 及び 2003）は、凍結乾燥粉末として供給し、注射滅菌水で溶解した。静脈内投与では、溶解後の溶液を 0.9%生理食塩液でさらに希釈した。プラセボの投与では、注射用又は点滴用の 0.9%生理食塩液を用いた。

治験薬は本試験から独立した非盲検のスタッフにより調製され、治験責任医師、看護師及び被験者は盲検性が維持された。

12. 評価基準

有効性

＜主要評価項目＞

- 32 週間における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とは、全身性ステロイド薬の投与及び／又は入院及び／又は救急外来の受診を要する喘息の悪化と定義した。全身性ステロイド薬の投与とは、静注又は経口ステロイド薬（例：prednisone）を 3 日以上投与した場合あるいは 1 回以上筋肉内投与をした場合と定義した。全身性ステロイド薬による維持療法を受けている被験者については、維持投与量の 2 倍以上の投与量が 3 日以上必要となった場合とした。

喘息増悪と判定するための臨床的判断につながる状況を客観的に評価できるようにするため、治験責任（分担）医師は被験者の電子日記に記録されている以下のパラメータのうち 1 つ以上の変化を考慮しなければならないこととした。

- 朝のピークフローの低下
- 救済薬使用回数の増加
- 救済薬を必要とする喘息症状による夜間覚醒回数の増加
- 全般的喘息症状スコアの増加

＜副次評価項目＞

- 入院（気管内挿管及び ICU 入室を含む）又は救急外来の受診を要する喘息増悪の発現頻度
- 入院を必要とする喘息増悪の発現頻度
- Week 32 での来院時における気管支拡張薬投与前の FEV1 のベースラインからの平均変化量
- Week 32 における SGRQ のベースラインからの平均変化量

＜その他の評価項目＞
- Week 32 におけるぜんそくの管理に関するアンケート（ACQ-5）スコアのベースラインからの平均変化量
- 被験者による治療応答に関する総合評価により、良好な治療応答と記録した被験者の割合
- 治験責任（分担）医師による治療応答に関する総合評価により、治験責任（分担）医師が良好な治療応答ありと判断した被験者の割合
- 1 日のサルブタモール使用回数のベースラインからの平均変化量
- 1 日の喘息症状スコアのベースラインからの平均変化量
- 救済薬を必要とする喘息症状による夜間覚醒回数のベースラインからの平均変化量
- 朝の PEF のベースラインからの平均変化量
- Week 32 の来院時における気管支拡張薬投与後の FEV1 のベースラインからの平均変化量
- 喘息増悪のために OCS を使用した平均日数
- 喘息増悪ごとの prednisone（又は同等のもの）の曝露の平均値
- 喘息増悪により中止するまでの期間
- 経口又は全身性ステロイド薬、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
- 入院又は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
- Immunoglobulin E（IgE）のベースラインからの平均変化量
- ベースラインで鼻茸を有する被験者における Visual Analogue Scale（VAS）スコアの平均変化量

安全性
- 32 週間の治療期間に報告された全身性反応（すなわち、アレルギー性／IgE 介在性及び非アレルギー性）及び局所性注射部位反応を含む有害事象
- 32 週間の治療期間における血液学的及び血液生化学的パラメータ
- バイタルサイン（収縮期及び拡張期の血圧、並びに脈拍数）のベースラインからの変化量
- 12 誘導心電図：QTc(F)及び Bazett の補正式により補正した QT 間隔［QTc(B)］のベースラインからの平均変化量及び最大変化量

＜ヘルスアウトカムズの評価項目＞

- ベック式抑うつ評価尺度 II（BDI-II）スコアの平均変化量
- 仕事の生産性及び活動障害に関する質問票（WPAI）の平均値
- 学校／仕事を休んだ日数の平均値
- 医療機関の利用状況の評価

＜薬物動態（PK）評価項目＞

- メポリズマブの血漿中濃度
- メポリズマブの母集団薬物動態（PPK）パラメータ

＜PD 評価項目＞

- 血中好酸球数のベースラインからの変化量

13. 統計手法

＜被験者数の算出根拠＞

被験者数は、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に基づいて設定した。本試験は、両側 5%の有意水準を用いて、1 年間の喘息増悪の発現頻度の 40%の低下（プラセボ群の 2.4 回からメポリズマブの各投与群の 1.44 回への減少）を検出する検出力が 90%超となるようデザインした。この計算では、年間の増悪の発現回数が分散パラメータ k=0.8 で負の二項分布に従うと仮定した。

喘息増悪の発現頻度の 40%の減少は、メポリズマブの先行試験で、40%以上の減少が認められていることから選択した。

ただし、喘息増悪の発現頻度の減少がこれより少なくても臨床的に意義がある可能性がある点に留意すべきである。プラセボ群の喘息増悪の発現頻度の推定値 2.4 回/年及び分散パラメータの推定値 0.8 は、MEA112997 試験から得られた実測データに基づいている。

初回投与来院の終了から最終投与来院の 4 週間後までの 32 週間の期間中に発生した喘息増悪の事象を解析対象とした。被験者数の算出においては治療を中止する無作為割付け例の割合を 11%と仮定した。

＜解析対象集団＞

- All Subjects Enrolled 集団：試験に組み入れられ、記録が試験データベースに存在するすべての被験者で構成される集団で、スクリーニング脱落や前観察脱落理由の要約に使用した。
- Modified Intent-to-Treat（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。ITT 集団を有効性評価項目及び安全性評価項目に関するすべての解析の主たる解析対象集団とした。Modified ITT 集団では、無作為割付けされた治療と実際の治療との間に不整合があった場合に、無作為割付けされた治療ではなく、被験者が実際に受けた治療を解析に用いることを意味した。

- Per Protocol（PP）集団：ITT 集団のうち、主要な有効性解析に影響を及ぼすと考えられる重要な治験実施計画書からの逸脱がなかった被験者から構成される集団で、主要評価項目の感度分析を目的として用いた。
- PK 集団：ITT 集団のうち、治験薬が 1 回以上投与され、PK サンプルが 1 回以上採取、測定、解析された被験者から構成される集団で、PK を評価するための主たる解析対象集団とした。

＜中間解析＞

本試験及び同時期に実施した別の介入試験（MEA115575 試験）において、Clinical Endpoint Committee（CEC）により判定された事象（事前に特定した死亡及び心血管系事象）が認められた被験者の総数が 8 例以上となった場合、中間解析を実施する計画をしていたが、本試験及び MEA115575 試験の実施期間中、判定された事象が認められた被験者は 8 例を下回った。そのため、本試験では中間解析を実施しなかった。

＜解析手法＞

本試験は、メポリズマブ 75 mg IV のプラセボに対する優越性及びメポリズマブ 100 mg SC のプラセボに対する優越性を検証するためにデザインした。試験全体の有意水準は、片側 2.5%（両側 5%の有意水準）で維持した。投与群間の比較並びに主要評価項目及び副次評価項目の多重性は、閉検定手順を用いて調整した。すなわち、投与群間の多重比較（メポリズマブ 75 mg IV 群とプラセボ群の比較、メポリズマブ 100 mg SC 群とプラセボ群の比較）については Hochberg の片側検定手順を使用し、評価項目間の多重性については階層型の「gatekeeping」法により調整した。

有効性の主要評価項目（32 週間の投与期間における臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度）は、一般線形モデルを用いて解析した。このモデルでは、喘息増悪の発現回数が負の二項分布に従い、喘息増悪の発現回数の平均値が対数リンク関数で各共変量因子と関連しているものと仮定した。治療継続時間の対数をオフセット変数として使用した。このモデルでは、投与群に関する各共変量、ベースラインの OCS による維持療法（OCS あり vs. OCS なし）、地域、本試験開始前の 1 年間の喘息増悪の発現回数（順序変数として）及びベースラインの疾患重症度（FEV1 の予測値に対する割合として）を共変量として含めた。

副次評価項目である入院（気管内挿管及び ICU 入室を含む）又は救急外来の受診を要する喘息増悪の発現頻度と入院を要する臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度については、主要評価項目で記述したのと同じ負の二項分布回帰を用いて解析した。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、ベースラインの FEV1、ベースラインの OCS による維持療法、地域、本試験開始前の 1 年間の喘息増悪及び来院を調整し、来院とベースライン及び来院と投与群の交互作用項を共変量として調整した反復測定混合モデルを用いて解析した。Week 32 の SGRQ スコアのベースラインからの変化量は、ベースラインの SGRQ、ベースラインの OCS による維持療法、地域、本試験開始前の 1 年間の喘息増悪及びベースラインの FEV1 の予測値に対する割合を共変量として調整した共分散分析を用いて解析した。ACQ のベースラインからの変化量は、ベースラインの ACQ、ベースラインの OCS による

維持療法、地域、本試験開始前の 1 年間の喘息増悪、ベースラインの FEV1 の予測値に対する割合及び来院、来院とベースライン及び来院と投与群の交互作用項を共変量として調整した反復測定混合モデルを用いて解析した。

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の Version 16.1 を用いてコーディングを行い、器官別大分類及び基本語別に各群ごとに要約した。

免疫原性については適切な記述統計量を用いて要約した。抗薬物抗体（ADA）及び中和抗体（NAb）アッセイの結果を、投与群別及び来院別に要約した。ADA の確定検査の結果には、陰性及び陽性結果が得られた被験者の割合（抗体価の四分位範囲別の結果を含む）を含めた。ADA 及び NAb の確定検査で得られた被験者ごとの最高値も示した。

メポリズマブの血漿中濃度は、非線形混合効果モデル法を用いた PPK 解析により評価した。メポリズマブの曝露量に対してプロスペクティブに選択した共変量が及ぼす影響を、最初にグラフにより検討し、次に正式な共変量解析により検討した。皮下投与時の絶対バイオアベイラビリティは、対数変換後に分散分析（ANOVA）モデルを用いて検討した。tmax（皮下投与のみ）及び Cmax は、閉形式の解の近似を用いて求めた。

薬力学的解析では、血中好酸球数を要約し、対数変換後に反復測定混合モデル解析を用いて Week 32 のベースラインに対する比率を解析した。

14. 治験対象集団の結果

14.1. 被験者の内訳

本試験の被験者の内訳を表 1 に示す。

Modified ITT 集団のうち 539 例（94%）が本試験を完了した。37 例（6%）が本試験を早期に中止した（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）。最も多かった中止理由は同意撤回（18 例）であった。5 例が有害事象により試験を中止した。日本では、治験責任医師が他施設に異動することを決めたことにより 5 例が早期に中止した。

表 1　被験者の内訳（Modified ITT 集団）

	Number (%) of Subjects			
Status	Placebo N=191	Mepolizumab 75 mg IV N=191	Mepolizumab 100 mg SC N=194	Total N=576
Completed	179 (94)	175 (92)	185 (95)	539 (94)
Withdrawn[1]	12 (6)	16 (8)	9 (5)	37 (6)
Entered open-label extension study[2]	175 (92)	171 (90)	176 (91)	522 (91)
Primary reason for withdrawal[3]				
Withdrawal by subject	5 (3)	9 (5)	4 (2)	18 (3)
Adverse event[4]	4 (2)	0	1 (<1)	5 (<1)
Lack of efficacy	1 (<1)	1 (<1)	2 (1)	4 (<1)
Lost to Follow-up	0	2 (1)	2 (1)	4 (<1)
Protocol violation	0	3 (2)	0	3 (<1)
Physician decision	2 (1)	1 (<1)	0	3 (<1)

Data Source: MEA115588 CSR Table 5.01, Table 5.07
1. Four subjects were randomised and withdrawn without receiving any study medication and are not in the ITT Population.
2. Study MEA115661
3. Only one primary reason for withdrawal was recorded.
4. Subjects with an adverse event leading to permanent discontinuation of study drug or withdrawal from study.

14.2. 解析対象集団

解析対象集団を表 2 に示す。

合計 580 名の被験者が無作為割付けされ、そのうち治験薬の投与を 1 回以上受けた 576 例を Modified ITT 集団とした。Modified ITT 集団の被験者の大多数（95%）を PP 集団とした。4 例が無作為割付けされたものの、治験薬の投与は行わなかった。4 例のうち 2 例（プラセボ群 1 例及びメポリズマブ 75 mg IV 群 1 例）は誤って無作為割付けされ、他の 2 例（プラセボ群 1 例及びメポリズマブ 75 mg IV 群 1 例）は、静脈内投与を行えない、点滴のための留置カテーテルの設置ができない等の理由により中止した。

表 2　解析対象集団（All Subjects Enrolled 集団）

	Number (%) of Subjects			
Population	Placebo	Mepolizumab 75 mg IV	Mepolizumab 100 mg SC	Total
Randomised[1]	193	193	194	580
Modified ITT	191	191	194	576
Per Protocol[2]	181 (95)	185 (97)	180 (93)	546 (95)

Data Source: MEA115588 CSR Table 5.01
1. Four subjects were randomised in error.
2. Percentages are based on the number of subjects in the Modified ITT Population.

14.3. 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性を表 3 に示す。

対象集団の大半が白人（78%）であり、半数以上が女性（57%）であった。平均年齢は 50 歳であった。本試験には、青少年（12～17 歳）が 25 例（プラセボ群及びメポリズマブ 75 mg IV 群で各 9 例、メポリズマブ 100 mg SC 群で 7 例）及び高齢者（65 歳以上）が 80 例（プラセボ群で 26 例、メポリズマブ 75 mg IV 群で 24 例、メポリズマブ 100 mg SC 群で 30 例）含まれた。ヒスパニック／ラテン民族は対象集団のうちの 51 例（9%）であった。平均ボディマス指数は 27.77 kg/m^2 であり、被験者が過体重傾向にあることが示された。

表 3　人口統計学的特性（Modified ITT 集団）

Demographic	Placebo N=191	Mepolizumab 75 mg IV N=191	Mepolizumab 100 mg SC N=194	Total N=576
Gender, n (%)				
Female	107 (56)	106 (55)	116 (60)	329 (57)
Male	84 (44)	85 (45)	78 (40)	247 (43)
Age, yr				
Mean (SD)	49.2 (14.26)	50.0 (14.03)	51.2 (14.55)	50.1 (14.28)
Min, Max	12, 76	13, 82	12, 81	12, 82
Age Group, n (%)				
12-17 years	9 (5)	9 (5)	7 (4)	25 (4)
18-29 years	11 (6)	5 (3)	9 (5)	25 (4)
30-49 years	72 (38)	68 (36)	65 (34)	205 (36)
50-64 years	73 (38)	85 (45)	83 (43)	241 (42)
≥65 years	26 (14)	24 (13)	30 (15)	80 (14)
Race, n (%)				
White	148 (77)	151 (79)	152 (78)	451 (78)
Asian	38 (20)	33 (17)	34 (18)	105 (18)
African American/African Heritage	3 (2)	6 (3)	7 (4)	16 (3)
American Indian or Alaskan Native	0	0	1 (<1)	1 (<1)
African American/African Heritage & White	1 (<1)	0	0	1 (<1)
American Indian or Alaskan Native & White	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Asian & White	1 (<1)	0	0	1 (<1)
Native Hawaiian or Pacific Islander	0	0	0	0
Ethnicity, n (%)				
Not Hispanic/Latino	176 (92)	173 (91)	176 (91)	525 (91)
Hispanic/Latino	15 (8)[1]	18 (9)	18 (9)	51 (9)
Body Mass Index, kg/m^2				
Mean (SD)	28.04 (5.588)	27.68 (5.682)	27.60 (6.214)	27.77 (5.830)
Min, Max	17.7, 49.7	16.1, 45.9	17.0, 49.5	16.1, 49.7

Data Source: MEA115588 CSR Table 5.11, Table 5.12

1. One subject in Korea (2167 randomised to placebo) was incorrectly noted as being Hispanic/Latino.

本試験開始前の喘息の罹病期間の中央値は 17 年であった。被験者の大多数（76%）が 10 年以上喘息を罹患しており、31%が 25 年以上喘息を罹患していた。被験者の大多数（69%）では、スクリーニング来院前の 12 ヵ月間に好酸球数の 300/μL 以上の増加が認められ、被験者の 83%ではスクリーニング来院時に好酸球数の 150/μL 以上の増加が認められた。すべての被験者がスクリーニング前の 12 ヵ月間にわたって高用量 ICS による治療を受け、

被験者の 24%が OCS をベースライン時に継続的に使用していた（prednisone 換算量の平均値：13.2 mg/日、投与量の範囲：1～80 mg）。

治験開始前の 12 ヵ月間において、21 例が喘息により挿管され、271 例（47%）が救急外来を受診し、39 例（7%）が near-fatal asthma 関連事象を発現していた。スクリーニング前の 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（プラセボ群で 3.6 回、メポリズマブ 75 mg IV 群で 3.5 回、メポリズマブ 100 mg SC 群で 3.8 回）。また、入院又は救急外来の受診を要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。

15. 有効性の結果

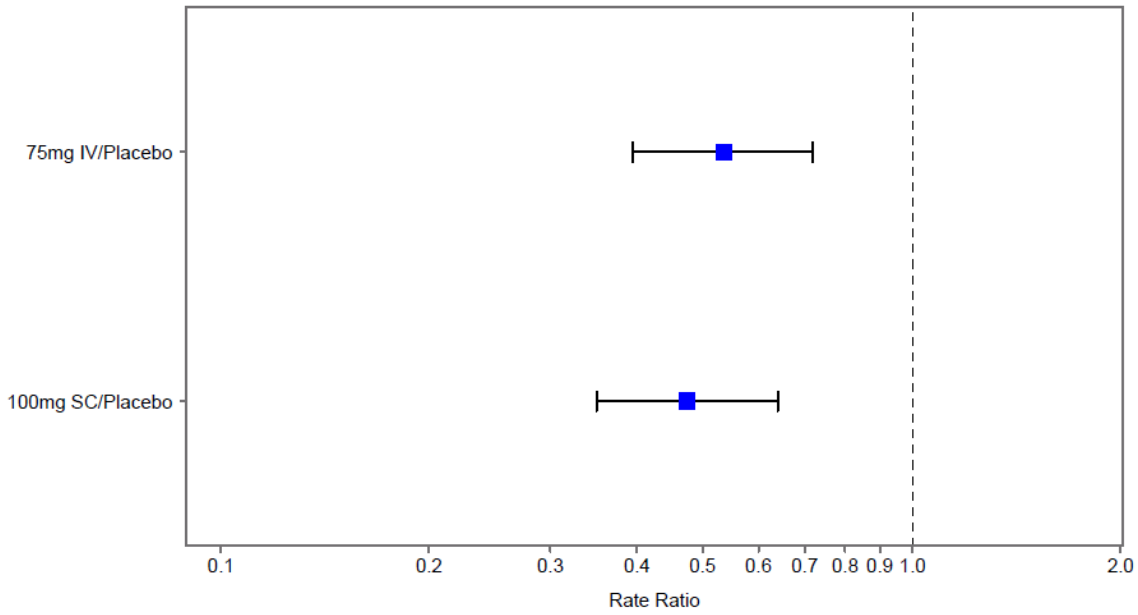
15.1. 主要評価項目

Week 32（最終投与から 4 週間後）の時点で、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に統計学的に有意な減少が認められた（それぞれ 47%及び 53%、いずれも p<0.001）（表 4）。この結果のフォレストプロットを図 2 に示す。

表 4　臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度の主要解析（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
CI: 信頼区間
1. Adjusted p-values resulting from strong control of type I error across two treatment comparisons.



Data Source: MEA115588 CSR Figure 6.01

図 2　　臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度の解析（Modified ITT 集団）

PP 集団を用いた主要評価項目の感度分析では、Modified ITT 集団を用いた主要解析と同様の結果が得られた。発現頻度の比はメポリズマブが統計学的に有意に優れていた（メポリズマブの両投与群で p<0.001）。また、ITT 集団を用いた感度分析では、すべての被験者に無作為割付けどおりの治験薬が投与されたため、Modified ITT 集団を用いた主要解析と全く同じ結果であった。

15.2.　副次評価項目

副次評価項目の解析結果を表 5 に示す。

副次評価項目（入院又は救急外来の受診を要する臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度及び入院を要する臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度）の結果は、主要評価項目と同様にプラセボ群と比較してメポリズマブ群で減少傾向を示した。メポリズマブ 75 mg IV 群及びメポリズマブ 100 mg SC 群では、入院又は救急外来の受診を要する喘息増悪の発現頻度において、プラセボ群と比較して臨床的に意味のある低下が認められた（それぞれ 32%、p=0.299 及び 61%、p=0.015）。メポリズマブ 75 mg IV 群及びメポリズマブ 100 mg SC 群では、入院を要する増悪の発現頻度においても、プラセボ群と比較して同じく低下が認められた（それぞれ 39%及び 69%）。これらの低下は、メポリズマブ 100 mg SC 群では統計学的に有意であったが（p=0.034）、メポリズマブ 75 mg IV 群では有意ではなかった（p=0.334）。

Week 32 での気管支拡張薬投与前の FEV1 のベースラインからの変化量の調整済平均値は、メポリズマブのいずれの投与群においても、プラセボ群と比較して統計学的に有意であった。メポリズマブ 75 mg IV 群ではプラセボ群と比べて 100 mL の改善（p=0.025）、メポリズマブ 100 mg SC 群ではプラセボ群と比べて 98 mL の改善（p=0.028）が認められた。Week 32 で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の調整済平均値は、プラセボ

群と比べてメポリズマブ 75 mg IV 群で 146 mL の改善（p=0.003）、メポリズマブ 100 mg SC 群で 138 mL の改善（p=0.004）が認められた。

Week 32 での SGRQ により測定した呼吸器関連の生活の質（QOL）において、メポリズマブ 75 mg IV 群及びメポリズマブ 100 mg SC 群のいずれも、プラセボ群と比べて、統計学的に有意かつ臨床的に重要な改善が認められた（それぞれ 6.4 及び 7.0 の低下、いずれも p<0.001）。

表 5　副次評価項目の解析結果（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)
Column vs placebo	-	100	98
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)
Column 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 6.36, Table 6.40, Table 6.43, Table 6.49
ED: 救急外来、SE: 標準誤差、LS Mean: 最小二乗平均値

主要評価項目及び副次評価項目の検定階層に基づいて、多重性を調整した投与群間の比較の p 値の概要を表 6 に示す。副次評価項目の検定階層における重要な最初の評価項目（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）については、メポリズマブ 100 mg SC 群とプラセボ群の比較において統計学的な有意差が認められた（調整済みの p 値：0.030）。しかし、メポリズマブ 75 mg IV 群とプラセボ群の比較では、統計学的な有意性が認められなかった（p=0.299）。そのため、副次評価項目である入院を必要とする臨床的に重要な喘息増悪、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及び Week 32 の SGRQ のベースラインからの変化量に関して、厳密な統計学的有意性の推定ではない。

表 6 評価項目の階層に基づき多重性を調整した投与群間の比較の p 値の概要（Modified ITT 集団）

		Mepolizumab 75 mg IV versus placebo	Mepolizumab 100 mg SC versus placebo
Primary	Rate of clinically significant exacerbations		
	Unadjusted p-value	<0.001	<0.001
	Adjusted p-value[1]	<0.001	<0.001
Secondary	Rate of Clinically Significant Exacerbations Requiring Hospitalisation or ED Visits		
	Unadjusted p-value	0.299	0.015
	Adjusted p-value[1]	0.299	0.030
	Rate of Clinically Significant Exacerbations Requiring Hospitalisation		
	Unadjusted p-value	0.334	0.034
	Adjusted p-value[1]	0.334	0.299
	Change from Baseline in Clinic Pre-bronchodilator FEV1 at Week 32		
	Unadjusted p-value	0.025	0.028
	Adjusted p-value[1]	0.334	0.334
	Change from Baseline in St. George's Respiratory Questionnaire Score at Week 32		
	Unadjusted p-value	<0.001	<0.001
	Adjusted p-value[1]	0.334	0.334

Data Source: MEA115588 CSR Table 6.55
Note: All displayed p-values are two-sided.
1. p-values adjusted for multiplicity using the truncated Hochberg procedure with gamma parameter 1.

15.3. その他の評価項目

Week 32 における ACQ-5 スコアのベースラインからの平均変化量

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、プラセボ群と比べて、ACQ-5 スコアのベースラインからの統計学的に有意及び臨床的に重要な低下が Week 4（Visit 3）から Week 32 まで継続して認められた。Week 32 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、メポリズマブ 75 mg IV 群で 0.42、メポリズマブ 100 mg SC 群で 0.44 であった（いずれの比較も p<0.001）。

1 日のサルブタモール使用回数、1 日の喘息症状スコア及び救済薬を必要とする喘息症状による夜間覚醒回数のベースラインからの平均変化量

ベースラインのサルブタモールの使用回数の平均値は、プラセボ群で 1.7 回／日、メポリズマブ 75 mg IV 群で 1.7 回／日、メポリズマブ 100 mg SC 群で 1.9 回／日であった。試験期間をとおして、すべての投与群でサルブタモールの使用回数のベースラインからの低下が認められた。メポリズマブ 100 mg SC 群では使用回数のベースラインからの低下がわずかに大きかった（最大 0.8 回／日）。

ベースラインの 1 日の喘息症状スコアの平均値はすべての投与群で同程度（1.6）であったが、試験期間中の喘息症状スコアの平均変化量は、メポリズマブ両投与群（いずれも-0.3～-0.6）でプラセボ群（-0.1～-0.4）よりも一貫してわずかに減少した。プラセボ群では喘息症状スコアにベースラインから 25%の減少が認められ、メポリズマブ両投与群では喘息症状スコアにベースラインから 37.5%の減少が認められた。

ベースラインの救済薬を必要とする夜間覚醒回数の平均値は、すべての投与群で同程度であった（プラセボ群で 0.7 回、メポリズマブ 75 mg IV 群で 0.7 回及びメポリズマブ 100 mg SC 群で 0.8 回）。試験期間中の救済薬を必要とする夜間覚醒回数のベースラインからの減少は、プラセボ群及びメポリズマブ 75 mg IV 群で同程度であったが（0.2～0.3 回）、メポリズマブ 100 mg SC 群では一貫してわずかに大きかった（0.3～0.5 回）。

ベースラインで鼻茸を有する被験者における Visual Analogue Scale（VAS）スコアの平均変化量

ベースラインで鼻茸が報告された被験者は、プラセボ群で 33 例（17%）、メポリズマブ 75 mg IV 群で 32 例（17%）、メポリズマブ 100 mg SC 群で 28 例（14%）であり、被験者の大半では報告されなかった。ベースラインで 0～10 cm のスケール（10 が最も悪い）を用いて鼻茸症状の VAS スコアを評価したところ、プラセボ群で 5.3、メポリズマブ 75 mg IV 群で 4.2、メポリズマブ 100 mg SC 群で 4.8 であった。Week 32 における VAS スコアはすべての投与群でベースラインから減少した。ベースラインからの VAS スコアの減少は、メポリズマブ 75 mg IV 群（1.0）及びメポリズマブ 100 mg SC 群（0.8）で、プラセボ群（0.4）よりも大きかった。理学的検査により鼻茸を評価した結果、投与群にかかわらず、被験者の大半で鼻茸はほぼ同じ状態であった。

IgE のベースラインからの平均変化量

ベースラインの総 IgE 濃度の幾何平均値は、プラセボ群（150 U/mL）及びメポリズマブ 100 mg SC 群（150 U/mL）では同程度であり、メポリズマブ 75 mg IV 群（180 U/mL）よりも低かった。Week 32 の総 IgE 濃度に関して、いずれの投与群においてもベースラインからの変化はみられなかった（プラセボ群で 147 U/mL、メポリズマブ 75 mg IV 群で 180 U/mL 及びメポリズマブ 100 mg SC 群で 152 U/mL）。Week 32 及びベースラインの総 IgE 濃度の比は 1 に近かった（それぞれ 1.04、1.08 及び 1.03）。

治療応答に関する総合評価

メポリズマブ 75 mg IV 群又はメポリズマブ 100 mg SC 群では、被験者及び医師による治療応答に関する総合評価がプラセボ群よりも良好であった。Week 8、16 及び 32 に被験者による治療応答に関する総合評価で「改善した」又は「大幅に改善した」と判定された被験者の割合は、メポリズマブ両投与群でプラセボ群よりも高かった。メポリズマブ両投与群のいずれにおいても、プラセボ群に対するオッズ比は 1 を上回っており、統計学的に有意であり、被験者の転帰がより良い／改善が大きい区分に分類される確率が高いことを示していた。

16. 安全性の結果

16.1. 治験薬の曝露

治療期間の平均日数はすべての投与群で同程度であった（表 7）。各投与群の大半の被験者は、予定された全 8 回の治験薬投与を受け（プラセボ群で 94%、メポリズマブ 75 mg IV 群で 91%、メポリズマブ 100 mg SC 群で 94%）、32 週間の治療期間を完了した。

表 7　治験薬の曝露（Modified ITT 集団）

Treatment Exposure	Placebo N=191	Mepolizumab 75 mg IV N=191	Mepolizumab 100 mg SC N=194
Treatments Administered			
Mean (SD)	7.7 (1.24)	7.6 (1.38)	7.7 (1.32)
Median	8.0	8.0	8.0
Min, Max	1, 8	1, 8	1, 8
Number of Treatments, n (%)			
1	3 (2)	4 (2)	3 (2)
2	1 (<1)	2 (1)	5 (3)
3	3 (2)	3 (2)	1 (<1)
4	2 (1)	2 (1)	0
5	2 (1)	1 (<1)	0
6	1 (<1)	0	0
7	0	5 (3)	2 (1)
8	179 (94)	174 (91)	183 (94)
Time On-treatment (days)			
Mean (SD)	219.2 (35.34)	217.9 (39.73)	219.2 (37.46)
Median	226.0	225.0	225.0
Min, Max	29, 257	29, 274	29, 255

Data Source: MEA115588 CSR Table 7.01
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.

16.2. 有害事象

治療期間中の有害事象の発現頻度は、プラセボ群及びメポリズマブ 75 mg IV 群では同程度であり（それぞれ 83%及び 84%）、メポリズマブ 100 mg SC 群（78%）ではわずかに低かった（表 8）。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 16%、メポリズマブ 75 mg IV 群で 17%、メポリズマブ 100 mg SC 群で 20%であった。

治療期間中の重篤な有害事象の発現頻度は、プラセボ群（14%）でメポリズマブの両投与群（メポリズマブ 75 mg IV 群で 7%、メポリズマブ 100 mg SC 群で 8%）よりも高かった。2 例（プラセボ群及びメポリズマブ 100 mg SC 群で各 1 例）に治験薬との因果関係がある重篤な有害事象がみられた。

試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は、いずれの投与群においても低かった（プラセボ群で 2%、メポリズマブ 75 mg IV 群で発現なし、メポリズマブ 100 mg SC 群で 1%未満）。治験期間中に死亡がプラセボ群で 1 例にみられた。

本試験の有害事象を表 MEA115588-1 に、治験薬との因果関係がある有害事象を表 MEA115588-2 に示す。

表 8　　有害事象の概要（Modified ITT 集団）

Adverse Event type	Number (%) of Subjects Placebo N=191	Mepolizumab 75 mg IV N=191	Mepolizumab 100 mg SC N=194
All AEs			
On treatment	158 (83)	161 (84)	152 (78)
Drug-related[1]	29 (15)	33 (17)	36 (19)
Led to withdrawal from study drug/the study	4 (2)	0	1(<1)
SAEs			
On-treatment	27 (14)	14 (7)	16 (8)
Drug-related[1]	1 (<1)	0	1 (<1)
Fatal	1 (<1)	0	0

Data Source: MEA115588 CSR Table 7.02
1. Investigator's judgement of causality

治療期間中によくみられた有害事象は頭痛及び鼻咽頭炎であり、その発現頻度はすべての投与群で同程度であった（表 9）。その他によくみられた有害事象の発現頻度は、喘息及び注射部位反応を除き、すべての投与群で同程度であった。喘息の発現頻度は、プラセボ群（15%）でメポリズマブ両投与群（それぞれ 9%及び 7%）よりも高かった。注射部位反応の発現頻度は、メポリズマブ 100 mg SC 群（17 例、9%）でプラセボ群及びメポリズマブ 75 mg IV 群（それぞれ 6 例及び 5 例、いずれも 3%）よりも高かった。

表 9 治療期間中の有害事象（いずれかの投与群で発現頻度が 3%以上）
（Modified ITT 集団）

Adverse Event (Preferred Term)	Number (%) of Subjects		
	Placebo N=191	Mepolizumab 75 mg IV N=191	Mepolizumab 100 mg SC N=194
Any on-treatment AE	158 (83)	161 (84)	152 (78)
鼻咽頭炎	46 (24)	45 (24)	33 (17)
頭痛	33 (17)	46 (24)	39 (20)
上気道感染	27 (14)	22 (12)	24 (12)
喘息	29 (15)	18 (9)	13 (7)
副鼻腔炎	18 (9)	11 (6)	18 (9)
気管支炎	18 (9)	14 (7)	9 (5)
口腔咽頭痛	15 (8)	12 (6)	7 (4)
背部痛	7 (4)	11 (6)	14 (7)
関節痛	9 (5)	10 (5)	11 (6)
注射部位反応	6 (3)	5 (3)	17 (9)
咳嗽	9 (5)	8 (4)	5 (3)
疲労	9 (5)	8 (4)	5 (3)
胃腸炎	6 (3)	10 (5)	5 (3)
四肢痛	10 (5)	3 (2)	8 (4)
下痢	11 (6)	4 (2)	5 (3)
インフルエンザ	6 (3)	10 (5)	4 (2)
上腹部痛	4 (2)	7 (4)	7 (4)
浮動性めまい	8 (4)	4 (2)	6 (3)
悪心	8 (4)	4 (2)	5 (3)
尿路感染	2 (1)	5 (3)	8 (4)
咽頭炎	3 (2)	5 (3)	6 (3)
発熱	5 (3)	4 (2)	5 (3)
湿疹	2 (1)	2 (1)	9 (5)
過敏症	4 (2)	6 (3)	3 (2)
高血圧	4 (2)	6 (3)	3 (2)
鼻閉	1 (<1)	5 (3)	7 (4)
胃食道逆流性疾患	3 (2)	2 (1)	7 (4)
インフルエンザ様疾患	4 (2)	5 (3)	3 (2)
片頭痛	6 (3)	1 (<1)	5 (3)
筋肉痛	6 (3)	3 (2)	3 (2)
鼻炎	4 (2)	7 (4)	1 (<1)
アレルギー性鼻炎	4 (2)	6 (3)	2 (1)
そう痒症	3 (2)	2 (1)	5 (3)
便秘	3 (2)	1 (<1)	5 (3)
耳痛	4 (2)	5 (3)	0
変形性関節症	5 (3)	3 (2)	1 (<1)
歯痛	3 (2)	0	6 (3)
急性副鼻腔炎	1 (<1)	2 (1)	5 (3)
末梢性浮腫	5 (3)	2 (1)	0
肺炎	1 (<1)	0	5 (3)

Data Source: MEA115588 CSR Table 7.03, Table 7.07
MedDRA Version 16.1/J Version 17.0

治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係があると判断された有害事象の発現頻度は、すべての投与群で同程度であった（プラセボ群で 16%、メポリズマブ 75 mg IV 群で 17%及びメポリズマブ 100 mg SC 群で 20%）。よくみら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（プラセボ群で 3%、メポリズマブ 75 mg IV 群で 2%及びメポリズマ

ブ 100 mg SC 群で 7%）、頭痛（プラセボ群で 2%、メポリズマブ 75 mg IV 群で 4%及びメポリズマブ 100 mg SC 群で 4%）及び疲労（プラセボ群で 2%、メポリズマブ 75 mg IV 群で 1%及びメポリズマブ 100 mg SC 群で 2%）であった。各事象の発現頻度は、注射部位反応を除き、すべての投与群で同程度であった。注射部位反応は、メポリズマブ 100 mg SC 群でより多く認められた。

16.3. 死亡

プラセボ群で 1 例が交通事故により死亡した。この被験者は、死亡前に治験薬の投与を合計 8 回受けていたが、治験責任（分担）医師により、交通事故が治験薬により引き起こされたという合理的可能性はないと判断された。この死亡は CEC による判定を受け、心血管系以外の原因によるものであると判定された。死亡例の叙述を、症例の叙述の項に示す。

16.4. 重篤な有害事象

治療期間中の重篤な有害事象（死亡を含む）の発現頻度は、メポリズマブ両投与群［メポリズマブ 75 mg IV 群で 14 例（7%）、メポリズマブ 100 mg SC 群で 16 例（8%）］よりもプラセボ群［27 例（14%）］で高かった（表 10）。プラセボ群の 1 例で治療期間終了後に重篤な有害事象が報告された。

試験期間をとおして、よくみられた死亡以外の重篤な有害事象は喘息であり、プラセボ群で 14 例（7%）、メポリズマブ 75 mg IV 群で 9 例（5%）、メポリズマブ 100 mg SC 群で 5 例（3%）でみられた。その他にすべての投与群での発現の合計が 2 例以上の事象は、気管支炎（プラセボ群で 2 例）、帯状疱疹（メポリズマブ 100 mg SC 群で 2 例）、腎結石症（プラセボ群で 1 例及びメポリズマブ 100 mg SC 群で 1 例）及び過敏症（プラセボ群で 1 例、メポリズマブ 100 mg SC 群で 1 例）であった。

プラセボ群の 1 例（てんかん：被験者番号 000461）及びメポリズマブ 100 mg SC 群の 1 例（帯状疱疹：被験者番号 002560）で、治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係があると判断された重篤な有害事象がみられた。重篤な有害事象の大半で治療期間終了時に消失／回復が確認された。治験終了時に、2 例に未回復の重篤な有害事象、5 例に軽快の重篤な有害事象が認められた。

重篤な有害事象の症例の叙述を、症例の叙述の項に示す。

表 10 治療期間中の重篤な有害事象（死亡を含む）（Modified ITT 集団）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=191)	Mepolizumab 75mg IV (N=191)	Mepolizumab 100mg SC (N=194)
ANY EVENT(%)	27 (14)	14 (7)	16 (8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15 (8)	9 (5)	5 (3)
喘息	14 (7)	9 (5)	5 (3)
肺線維症	1 (<1)	0	0
感染症および寄生虫症	5 (3)	1 (<1)	6 (3)
気管支炎	2 (1)	0	0
帯状疱疹	0	0	2 (1)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (<1)	0	0
感染性クループ	0	0	1 (<1)
憩室炎	0	0	1 (<1)
インフルエンザ	0	0	1 (<1)
肺炎	0	0	1 (<1)
術後創感染	1 (<1)	0	0
尿路性敗血症	0	0	1 (<1)
ウイルス性上気道感染	0	1 (<1)	0
外陰部膿瘍	1 (<1)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (2)	3 (2)	1 (<1)
挫傷	1 (<1)	0	0
尾骨骨折	0	1 (<1)	0
熱射病	1 (<1)	0	0
創部炎症	0	0	1 (<1)
肋骨骨折	0	1 (<1)	0
交通事故	1 (<1)	0	0
腱断裂	0	1 (<1)	0
腎および尿路障害	2 (1)	0	2 (1)
腎結石症	1 (<1)	0	1 (<1)
尿管結石	1 (<1)	0	0
尿道結石	1 (<1)	0	0
腎性尿崩症	0	0	1 (<1)
腎仙痛	1 (<1)	0	0
胃腸障害	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
消化管運動障害	0	1 (<1)	0
大腸穿孔	0	0	1 (<1)
食道痙攣	1 (<1)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (1)	0	1 (<1)
椎間板突出	1 (<1)	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	1 (<1)
変形性脊椎症	1 (<1)	0	0
免疫系障害	1 (<1)	0	1 (<1)
過敏症	1 (<1)	0	1 (<1)
神経系障害	1 (<1)	1 (<1)	0
てんかん	1 (<1)	0	0
坐骨神経痛	0	1 (<1)	0

表 10 治療期間中の重篤な有害事象（死亡を含む）（Modified ITT 集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=191)	Mepolizumab 75mg IV (N=191)	Mepolizumab 100mg SC (N=194)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (<1)	1 (<1)
血管浮腫	0	1 (<1)	0
異汗性湿疹	0	0	1 (<1)
心臓障害	0	0	1 (<1)
心房粗動	0	0	1 (<1)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (<1)	0	0
頭蓋内脂肪腫	1 (<1)	0	0
肝胆道系障害	0	0	1 (<1)
胆嚢障害	0	0	1 (<1)
精神障害	1 (<1)	0	0
大うつ病	1 (<1)	0	0

Data Source: MEA115588 CSR Table 7.09
MedDRA Version 16.1/J Version 17.0

16.5. 試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象

5 例（プラセボ群で 4 例及びメポリズマブ 100 mg SC 群で 1 例）が有害事象又は重篤な有害事象により早期に中止した（表 11）。これらの被験者のうち 4 例（プラセボ群で 3 例及びメポリズマブ 100 mg SC 群で 1 例）は重篤な有害事象により中止した。その内訳は、プラセボ群で過敏症、てんかん、交通事故（死亡例）及びメポリズマブ 100 mg SC 群で心房粗動であった。プラセボ群で報告されたてんかんは、治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係があると判断された。

表 11 試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象（Modified ITT 集団）

Subject	Age/ Sex	Preferred Term	Onset (study day)[1]	Maximum Intensity	Duration (days)	Outcome	Drug-related[2]
Placebo							
72	47/M	不整脈	113	Mild	41	Recovered/Resolved	No
280	22/F	過敏症	0d 0h 31min[3]	Moderate	5	Recovered/Resolved	No
てんかん	44/F		13	Severe	1	Recovered/Resolved	Yes
交通事故	51/M		210	Severe	1	Fatal	No
Mepolizumab 100 mg SC							
心房粗動	61/F		16	Severe	7	Recovered/Resolved	No

Data Source: MEA115588 CSR Listing 7.06
MedDRA Version 16.1/J Version 17.0
1.Time since 1st dose
2.AE/SAE considered to have a reasonable possiblitly to be related to study drug by investigator
3.31 minutes after infusion

16.6. 注目すべき有害事象

重症の好酸球性喘息患者を対象とするメポリズマブの臨床開発プログラムにおいて、注目すべき有害事象を全身性（アレルギー性及び非アレルギー性／過敏症）及び局所性注射部位反応、心血管系事象、重篤な感染症及び寄生虫症並びに悪性腫瘍と定義した。

これらの事象のうち、よくみられたのは感染症であり、その発現頻度はいずれの投与群においても同程度であった［プラセボ群（59%）、メポリズマブ 75 mg IV 群（62%）及びメポリズマブ 100 mg SC 群（53%）］。これらの事象のプラセボ群に対する相対リスクは、メポリズマブ 75 mg IV 群で 1.04、メポリズマブ 100 mg SC 群で 0.89 であった（表 12）。重篤な感染症の発現頻度は、プラセボ群及びメポリズマブ 100 mg SC 群では 3%であり、メポリズマブ 75 mg IV 群では 1%であった。

全身性及び局所性注射部位反応の発現頻度は、メポリズマブ 100 mg SC 群（10%）でメポリズマブ 75 mg IV 群（5%）及びプラセボ群（6%）よりも高かった。メポリズマブ 100 mg SC 群の局所性注射部位反応のプラセボ群に対する相対リスクは最大（2.39）であった。

メポリズマブ両投与群で発現した全身性反応の発現頻度はプラセボ群と同程度であり（すべての投与群で 2%）、局所性注射部位反応の発現頻度は、メポリズマブ 100 mg SC 群（9%）でメポリズマブ 75 mg IV 群（3%）及びプラセボ群（4%）よりも高かった。いずれの事象も後遺症を伴わずに消失した。アナフィラキシー又はアナフィラキシー様反応はみられなかった。

すべての死亡及び事前に特定した心血管系事象の発現頻度は、すべての投与群で同程度（2～3%）であった。すべての死亡及び事前に特定した心血管系事象は試験期間中に 12 例で報告され、不整脈が最も多く報告された（プラセボ群で 3 例、メポリズマブ 75 mg IV 群で 2 例及びメポリズマブ 100 mg SC 群で 4 例）。

試験期間中に悪性腫瘍は報告されなかった。良性腫瘍は、プラセボ群で 5 例（3%）、メポリズマブ 75 mg IV 群及びメポリズマブ 100 mg SC 群で各 2 例（1%）で報告された。プラセボ群の 1 例（頭蓋内脂肪腫）を除き、いずれも重篤な有害事象として報告されず、中止に至る事象でもなかった。

表 12　注目すべき有害事象の発現頻度に関する相対リスク及びリスク差（Modified ITT 集団）

SAEs/ AEs of Special Interest	Number (%) of Subjects			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	Relative Risk (95% CI)	% Risk Difference (95% CI)	Relative Risk (95% CI)	% Risk Difference (95% CI)
SAEs	27 (14)	14 (7)	16 (8)	0.52 (0.28, 0.96)	-6.8% (-17.0, 3.5)	0.58 (0.32, 1.05)	-5.9% (-15.8, 4.3)
Systemic/Local Site Reactions	11 (6)	10 (5)	19 (10)	0.91 (0.40, 2.09)	-0.5% (-10.8, 9.7)	1.70 (0.83, 3.48)	4.0% (-5.9, 14.1)
Systemic Reactions (hypersensitivity)	4 (2)	4 (2)	3 (2)	1.00 (0.25, 3.94)	0.0% (-10.3, 10.3)	0.74 (0.17, 3.26)	-0.5% (-10.5, 9.5)
Local Site Reactions	7 (4)	6 (3)	17 (9)	0.86 (0.29, 2.50)	-0.5% (-10.8, 9.7)	2.39 (1.01, 5.63)	5.1% (-4.8, 15.1)
Anaphylaxis	0	0	0	-	-	-	-
All Infections[1]	113 (59)	118 (62)	102 (53)	1.04 (0.89, 1.23)	2.6% (-7.7, 12.9)	0.89 (0.74, 1.06)	-6.6% (-16.6, 3.4)
Serious Infections	5 (3)	1 (1)	6 (3)	0.20 (0.02, 1.70)	-2.1% (-12.3, 8.2)	1.18 (0.37, 3.81)	0.5% (-9.5, 10.5)
Opportunistic Infections	0	1 (1)	3 (2)	-	0.5% (-9.7, 10.8)	-	1.5% (-8.4, 11.5)
Neoplasms[1]	5 (3)	2 (1)	2 (1)	0.40 (0.08, 2.04)	-1.6% (-11.8, 8.7)	0.39 (0.08, 2.01)	-1.6% (-11.5, 8.4)
Malignancies[2]	0	0	0	-	-	-	-
Cardiac Disorders[1]	5 (3)	4 (2)	4 (2)	0.80 (0.22, 2.93)	-0.5% (-10.8, 9.7)	0.79 (0.21, 2.89)	-0.6% (-10.5, 9.5)
Serious Cardiac Disorders	0	0	1 (1)	-	-	-	0.5% (-9.5, 10.5)
Serious CVT events[2]	0	0	1 (1)	-	-	-	0.5% (-9.5, 10.5)
Serious ischemic events[2]	0	0	0	-	-	-	-

Data Source: MEA115588 CSR Table 7.32, Table 7.55

1. Malignancies obtained via the Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps) System Organ Class. Infections obtained via the Infections and infestations System Organ Class. Cardiac disorders obtained via the Cardiac disorders System Organ Class.
2. Identified by the Safety Review Team

16.7. 臨床検査値の評価

前観察期間及びベースライン後の各来院時における血液生化学的検査値の平均値は、すべての投与群で概ね同様であった。試験期間をとおして、血液生化学的検査値のベースラインからの変化量もすべての投与群で小さかった。

基準値範囲外への変動がみられた血液生化学的検査項目はわずかであった。ベースライン後のいずれかの時点において、基準値範囲外（高値）への変動がみられた被験者の割合が高かった検査項目は、コレステロール、LDL コレステロール、血清中グルコース及びクレアチンキナーゼであった。これらの被験者の割合は、血清中グルコース値を除き、すべての投与群で同程度であった。血清中グルコースにおける被験者の割合は、プラセボ群（34%）でメポリズマブ両投与群（メポリズマブ 75 mg IV 群で 24%、メポリズマブ 100 mg SC 群で 23%）よりも高かった。

血液生化学的検査で、臨床上問題となる可能性のあるベースライン（基準値）からの変動が 5 例（プラセボ群で 2 例、メポリズマブ 75 mg IV 群で 3 例）で報告された。メポリズマブ 100 mg SC 群では、臨床上問題となる可能性のある変動は報告されなかった。

ALT、AST、アルカリホスファターゼ又はビリルビンにおいて、数例の被験者で高値が認められたが、臨床的に重要な肝事象は報告されなかった。肝機能検査項目の外れ値はいずれも事前に規定された肝事象の安全性に関する基準に合致せず、重篤な有害事象又は有害事象も報告されなかった。

前観察期間及びベースライン後の各来院時における血液学的検査値の平均値は、好酸球を除き、プラセボ群とメポリズマブ両投与群で概ね同様であった。好酸球数の平均値は、メポリズマブ投与群において治療期間中に減少し、後観察期間中にベースライン値への回復が認められたが、プラセボ群ではスクリーニング時から後観察期間を含む最終来院時まで変化はみられなかった。

血液学的検査項目のベースラインからの平均変化量は、好酸球数を除いて試験期間をとおしていずれの投与群でも小さかった。メポリズマブ両投与群では好酸球数にベースラインからの顕著な減少が認められた。

血液学的検査項目の大半では、ベースライン後のいずれかの時点で、基準値内への変動が認められるかあるいはベースラインからの変動が認められなかった被験者の割合が高かった。ただし好酸球数では、メポリズマブ両投与群で、ベースライン後のいずれかの時点で基準値外（低値）への変動が認められた被験者の割合が高かった（メポリズマブ 75 mg IV 群で 69%及びメポリズマブ 100 mg SC 群で 78%）

血液学的検査で臨床上問題となる可能性のあるベースラインからの変動は認められなかった。

16.8. その他の安全性評価

バイタルサイン及び 12 誘導心電図では、治験薬投与に関連する傾向及び臨床的に重要な所見は認められなかった。

17. 免疫原性

本試験期間中に免疫原性に関する懸念は認められなかった。投与開始後に抗メポリズマブ抗体の陽性が認められた被験者は少なく、プラセボ群で 3 例（2%）、メポリズマブ 75 mg IV 群で 7 例（4%）及びメポリズマブ 100 mg SC 群で 9 例（5%）であった。中和抗体はすべての投与群で陰性であった。

18. ヘルスアウトカム

ベック抑うつ質問票 II（BDI-II）スコアの平均変化量

ベースラインの BDI-II スコアの平均値は、プラセボ群で 9.8、メポリズマブ 75 mg IV 群で 8.8 及びメポリズマブ 100 mg SC 群で 11.1 と、うつ症状を示す閾値スコア（21 以上）を下回った。Week 8、16、24 及び 32 におけるスコアのベースラインからの変化はすべての投与群で同程度かつわずかな改善（低下）を示した。Week 8 及び 24 におけるメポリズマブ 75 mg IV 群でのみ、プラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められた。

仕事の生産性及び活動障害に関する質問票（WPAI）の平均値

ベースラインの WPAI:GH の評価項目である日常生活障害率（プラセボ群で 38.5%、メポリズマブ 75 mg IV 群で 38.1%、メポリズマブ 100 mg SC 群で 38.1%）及び労働時間損失率（プラセボ群で 7.37%、メポリズマブ 75 mg IV 群で 7.55%、メポリズマブ 100 mg SC 群で 9.65%）は、すべての投与群で同程度であった。プラセボ群での労働障害率（32.96%）は、メポリズマブ 75 mg IV 群（22.31%）及びメポリズマブ 100 mg SC 群（27.85%）よりもわずかに高かった。同様に、プラセボ群での労働能率低下率（30.9%）は、メポリズマブ 75 mg IV 群（20.2%）及びメポリズマブ 100 mg SC 群（25.7%）よりも高かった。

Week 32 では、いずれの投与群においても、すべての WPAI:GH の評価項目にベースラインからの改善が認められ（スコアが低下し）、メポリズマブ 75 mg IV 群及びメポリズマブ 100 mg SC 群ではプラセボ群よりも大きな改善が認められた。

医療機関の利用状況の評価

32 週間の治療期間における臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度は、メポリズマブ両投与群（メポリズマブ 75 mg IV 群で 116 件、メポリズマブ 100 mg SC 群で 114 件）でプラセボ群（216 件）よりも低かった。この結果から、プラセボ群で医療機関の利用が著しく多かったことが示された。プラセボ群では 96 件の喘息増悪で外来受診が必要となったのに対し、メポリズマブ 75 mg IV 群で 42 件及びメポリズマブ 100 mg SC 群で 45 件の喘息増悪で外来受診が必要となった。ICU 入室又は自宅での夜間受診は報告されなかった。

学校／仕事を休んだ日数の平均値

学校を休んだ日数に関する情報は、プラセボ群では 191 例中 59 例（31%）、メポリズマブ 75 mg IV 群では 191 例中 55 例（29%）、メポリズマブ 100 mg SC 群では 194 例中 58 例（30%）から得られた。仕事を休んだ日数に関する情報は、プラセボ群では 191 例中 136 例

（71%）、メポリズマブ 75 mg IV 群では 191 例中 132 例（69%）、メポリズマブ 100 mg SC 群では 194 例中 137 例（71%）から得られた。

試験期間中に学校又は仕事を休んだ日数は少なかった。試験期間中に学校を休んだ平均日数はすべての投与群で同程度であった（プラセボ群で 1.3 日、メポリズマブ 75 mg IV 群で 1.6 日、メポリズマブ 100 mg SC 群で 1.0 日）。仕事を休んだ平均日数は、プラセボ群で 3.1 日、メポリズマブ 75 mg IV 群で 5.8 日、メポリズマブ 100 mg SC 群で 3.3 日であった。メポリズマブ 75 mg IV 群では、仕事を休んだ日数が合計 219 日であった 1 例により、仕事を休んだ日数が多かった。

19. 薬物動態、薬力学

本試験から得られた静脈内投与及び皮下投与時の薬物動態学的データは、これまでに開発したモデルに良く適合した。また、体重（過去のモデルから保持）、アルブミン及びクレアチニンクリアランスは、メポリズマブの曝露量の生理学的に最も影響の大きい共変量であったが、いずれも臨床的に重要ではないと判断された。メポリズマブでは、4 週ごとに投与したときに約 2 倍の蓄積が示された。皮下投与時の絶対バイオアベイラビリティは、本試験で 80%（90%信頼区間：76～84%）と推定され、これまでの試験での推定値と一致しており、皮下投与を選択することの妥当性が裏付けられている。静脈内投与及び皮下投与でメポリズマブを投与した被験者のいずれにも、治療開始から投与 4 週間後に概ね同程度の血中好酸球数の顕著な減少が認められ、試験期間中をとおして減少が維持されたことから、皮下投与を選択することの妥当性が更に裏付けられた。

20. 結論

メポリズマブの 4 週ごとの 32 週間投与により、静脈内投与（75 mg）又は皮下投与（100 mg）のいずれにおいても、成人及び青少年の重症好酸球性喘息患者で臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度が減少した。メポリズマブの投与により、臨床的に重要な喘息増悪はプラセボ群と比較して 47%（静脈内投与）及び 53%（皮下投与）減少した。本試験の結果は、MEA112997 試験で臨床的に重要な増悪の減少が認められたことと類似していた。

肺機能（気管支拡張薬投与前及び投与後の FEV1）、喘息コントロール（ACQ-5）及び呼吸関連の QOL（SGRQ）をはじめとする有効性のその他の評価項目において、プラセボに対する統計学的に有意かつ臨床的に重要な改善が認められたことにより、メポリズマブの投与の更なるベネフィットが示された。

メポリズマブは、静脈内投与又は皮下投与のいずれにおいても良好な忍容性が認められ、安全性の評価項目の結果がプラセボと類似していた。メポリズマブの投与による重篤な有害事象の発現リスクの上昇を示すエビデンスは認められなかった。感染症、悪性腫瘍、心血管系事象及び過敏症／アナフィラキシーの発現頻度はプラセボと同程度であった。

21. 報告書の日付

[redacted]年[redacted]月

MEA115588 試験　症例の叙述

重篤な有害事象

本項に記載した重篤な有害事象に関する叙述と、他項における安全性に関する表との間に軽微な相違が認められる場合がある。この相違は、二つのデータベース（すなわち、本項の叙述については安全性データベース、他項の安全性に関する表については臨床試験データベース）に異なる目的で収集されたデータを基にそれぞれ作成されているためであり、また、データが収集された時期も異なるためである。ただし、これらに本質的に重要な相違は含まれず、重篤な有害事象の全体的な臨床上の意義や理解に影響を及ぼすものではないとみなす。

治験実施計画書番号	MEA115588
治験責任医師番号	102894
被験者番号	002166
治験割付けコード	22011
安全性データベース管理番号	Z0020832A
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	交通事故（死亡）

男性被験者は、重症喘息患者を対象としたメポリズマブ併用療法の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週毎の投与を 2012 年 12 月 17 日から開始した。

被験者はプラセボ群に無作為割付けされ、プラセボの投与を受けた。

被験者は死亡までに治験薬の投与を 8 回受けた。最終の治験薬投与は 2013 年 7 月 8 日に行われた。

治験薬投与開始から 209 日後及び本事象発現前の最終投与である 8 回目の投与から 6 日後の 2013 年 7 月 14 日に、グレード 3 又は重度の交通事故（死亡）が発生した。治験薬の投与は中止され、被験者の治験は中止された。被験者は交通事故当日の 2013 年 7 月 14 日に死亡した。剖検が実施されたかどうかは不明であった。被験者の親族から追加情報の収集を数回試みたが、情報は得られなかった。韓国では死亡証明書は公文書ではない。

治験責任医師は、交通事故が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験責任医師の記述：
被験者の妻が 2013 年 7 月 30 日に来院した。妻は、本治験の担当ではない治験協力者に被験者の治験関連資材を渡した。同封のメモによると、被験者は交通事故により死亡した。更なる情報の提供はなく、被験者家族の携帯電話番号が不明なため、詳細情報を入手できなかった。開始日は不明である。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、交通事故と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115588
治験責任医師番号	103407
被験者番号	000072
治験割付けコード	13003、13003
安全性データベース管理番号	Z0018299A、Z0018299B
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	喘息、喘息

47 歳の男性被験者は、重症喘息患者を対象としたメポリズマブ併用療法の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週毎の投与を 2012 年 12 月 6 日から開始した。

被験者はプラセボ群に無作為割り付けされ、プラセボの投与を受けた。

治験薬投与開始から 30 日後及び本事象発現前の最終投与である 2 回目の投与から 2 日後の 2013 年 1 月 5 日に、グレード 3 又は重度の非感染性の喘息の増悪が発現した。被験者は 2013 年 1 月 8 日に入院した。被験者は酸素吸入及びメドロールによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2013 年 1 月 15 日に回復した。

治験責任医師は、非感染性の喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

肺機能検査：1 秒量（FEV_1）51%、努力肺活量（FVC）64%、FEV_1/FVC 比 65%

臨床検査：白血球数（WBC）11000/μL、好中球 52%、C-反応性蛋白（CRP）10 mg/L

心電図（ECG）：洞性頻脈、不完全右脚ブロック

治験責任医師の記述：

2013 年 1 月 8 日、被験者は乾性咳嗽、呼吸困難及び腹痛を訴え、救急救命室（ER）を受診した。同日、被験者は入院した。

治験薬投与開始から 73 日後及び本事象発現前の最終投与である 3 回目の投与から 17 日後の 2013 年 2 月 17 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現した。被験者は入院した。被験者はメドロール、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム及び酸素吸入による治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2013 年 3 月 6 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

スパイロメトリー：FEV_1/FCV 比 53%、RX 正常

2013 年 2 月 28 日の臨床検査結果は、二酸化炭素分圧（pCO_2）37 mmHg（基準値：63.6～76.4 mmHg）、pH 7.45（基準値：7.13～7.17）及び酸素分圧（pO_2）52 mmHg（基準値：139～161 mmHg）であった。

治験責任医師の記述：

被験者は 2013 年 2 月 28 日に Visit 5 のため来院した。被験者には咳嗽及び喀痰の増加が認められ、スパイロメトリーでは FEV_1 36%であった。動脈血ガス（ABG）を測定し（結果は上記参照）、モニタリングのための入院を決定した。被験者は酸素吸入及びメドロール（2013 年 2 月 28 日に 32 mg を 1 回、2013 年 3 月 1 日～2013 年 3 月 3 日にソルメドロール静脈内投与 40 mg）による治療を受けた。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、非感染性の喘息及び喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115588
治験責任医師番号	103407
被験者番号	000085
治験割付けコード	13020
安全性データベース管理番号	Z0019705A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	血管浮腫

47 歳の男性被験者は、重症喘息患者を対象としたメポリズマブ併用療法の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週毎の投与を 2013 年 3 月 4 日から開始した。

被験者はメポリズマブ 75 mg 静脈内投与群に無作為割付けされ、メポリズマブの投与を受けた。

治験薬投与開始から 67 日後及び本事象発現前の最終投与である 3 回目の投与から 11 日後の 2013 年 5 月 10 日に、グレード 3 又は重度の血管浮腫が発現した。また、咽頭痛、胸部絞扼感及び息切れが認められた。被験者は ER を受診し、入院した。身体検査で、嚥下困難とともに口蓋垂及び咽頭の腫脹を併発していることが確認された。本事象発現時点で、被験者はアレルギー性鼻炎、コナダニアレルギー及びイヌアレルギーを有していた。

被験者はデキサメタゾン、Tavegil、アセトアミノフェン、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、ラニチジン塩酸塩及びメドロールによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。被験者は 2013 年 5 月 13 日に退院した。本事象は 2013 年 5 月 16 日に回復した。

治験責任医師は、血管浮腫が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。本事象は、2013 年 5 月 8 日に被験者がイチイを引き抜いた後、発現した。

治験責任医師の記述：
2013 年 5 月 10 日 15 時、被験者に咽頭痛、胸部絞扼感及び息切れが認められた。被験者は ER を受診した。身体検査で、嚥下困難とともに口蓋垂及び咽頭の腫脹を併発していることが確認された。抗アレルギー薬による治療を開始し、被験者は入院した。最終の治験薬投与は 2013 年 4 月 29 日に行われた。2013 年 5 月 8 日に、被験者はイチイ（樹木の一種）を引き抜いた。被験者は 2013 年 5 月 13 日に退院した。2013 年 5 月 15 日、口蓋垂のわずかな腫脹及び疲労感が持続していた。

治験依頼者の見解：

　得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、血管浮腫と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115588
治験責任医師番号	103900
被験者番号	000228
治験割付けコード	16022
安全性データベース管理番号	Z0020119A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

39 歳の男性被験者は、重症喘息患者を対象としたメポリズマブ併用療法の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週毎の投与を 2012 年 12 月 6 日から開始した。

被験者はメポリズマブ 100 mg 皮下投与群に無作為割付けされ、メポリズマブの投与を受けた。

治験薬投与開始から 190 日後及び本事象発現前の最終投与である 7 回目の投与から 22 日後の 2013 年 6 月 14 日に、グレード 3 又は重度の急性の喘息の増悪が発現した。被験者は入院した。被験者はイプラトロピウム臭化物、テルブタリン硫酸塩、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、エノキサパリン、amoxicillin trihydrate、オーグメンチン、prednisone 及び Seretide による治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2013 年 6 月 22 日に回復した。

治験責任医師は、急性の喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験責任医師の記述：
喘息症状の増悪が数日間認められ、2013 年 6 月 14 日から経口副腎皮質ステロイドを 80 mg に増量した。喘息の増悪が更に悪化したため、2013 年 6 月 21 日まで入院期間を延長した。その他の診断検査は実施しなかった。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、急性の喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115588
治験責任医師番号	103900
被験者番号	000229
治験割付けコード	16023
安全性データベース管理番号	Z0019114A
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	変形性脊椎症

68 歳の男性被験者は、重症喘息患者を対象としたメポリズマブ併用療法の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週毎の投与を 2013 年 1 月 3 日から開始した。

被験者はプラセボ群に無作為割付けされ、プラセボの投与を受けた。

治験薬投与開始から 70 日後及び本事象発現前の最終投与である 3 回目の投与から 14 日後の 2013 年 3 月 14 日に、グレード 3 又は重度の椎間関節症が発現した。被験者には骨壊死及び合併症として関節症の既往歴があった。被験者は入院した。被験者は、トラマドール塩酸塩及びアセトアミノフェンによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2013 年 3 月 19 日に回復した。

治験責任医師は、椎間関節症が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はなく、4 回の自動車での長旅（各 4 時間）により引き起こされた可能性があると判断した。

治験責任医師の記述：
4 回の自動車旅行（各 4 時間）後に、背部痛が発現した。 臨床検査のみ実施し、 X 線検査は実施しなかった。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、椎間関節症と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115588
治験責任医師番号	103900
被験者番号	000230
治験割付けコード	16036
安全性データベース管理番号	Z0019898A
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	喘息

46 歳の男性被験者は、重症喘息患者を対象としたメポリズマブ併用療法の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週間毎の投与を 2013 年 1 月 10 日から開始した。

被験者はプラセボ群に無作為に割付けられ、プラセボの投与を受けた。

治験薬投与開始から 134 日後及び本事象発現前の最終投与である 5 回目の投与から 17 日後の 2013 年 5 月 24 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現した。被験者は入院した。被験者は、prednisone、オーグメンチン、ブデソニド、イプラトロピウム臭化物、サルブタモール硫酸塩、ドンペリドン、スピラマイシン、Toplexil 及び Gaviscon による治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2013 年 6 月 3 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験責任医師の記述：
原因（感染症）不明の急性喘息（喘息の増悪により、ER の受診、集中治療室［ICU］への入院［2013 年 5 月 26 日～2013 年 6 月 3 日］を要した）

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115588
治験責任医師番号	103900
被験者番号	000237
治験割付けコード	16044
安全性データベース管理番号	Z0020044A
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	外陰部膿瘍

33 歳の女性被験者は、重症喘息患者を対象としたメポリズマブ併用療法の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週毎の投与を 2013 年 1 月 24 日から開始した。

被験者はプラセボ群に無作為割付けされ、プラセボの投与を受けた。

治験薬投与開始から 119 日後及び本事象発現前の最終投与である 5 回目の投与から 7 日後の 2013 年 5 月 23 日に、グレード 2 又は中等度の外陰部膿瘍が発現した。被験者は入院した。被験者は、アセトアミノフェン及び Spasfon による治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2013 年 5 月 23 日に回復した。

治験責任医師は、外陰部膿瘍が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
膿瘍は本治験期間中に発現したが、治験薬に関連するものではなかった。その他の診断検査は実施しなかった。

治験責任医師の記述：
外陰部（左大陰唇）膿瘍を平坦化した。手術手技：左陰唇の巨大集積部を 15 mm 切開した。

排膿及び指サック状嚢圧潰後、Betadine で漿液を十分に洗浄した。外陰部膿瘍は本治験期間中に発現したが、治験薬に関連するものではなかった。その他の診断検査は実施されなかった。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、外陰部膿瘍と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115588
治験責任医師番号	103904
被験者番号	000252
治験割付けコード	16072
安全性データベース管理番号	Z0021137A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	異汗性湿疹

13 歳の女性被験者は、重症喘息患者を対象としたメポリズマブ併用療法の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週毎の投与を 2013 年 4 月 24 日から開始した。

被験者はメポリズマブ 100 mg 皮下投与群に無作為割付けされ、メポリズマブの投与を受けた。

被験者は本事象発現までに治験薬の投与を 6 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2013 年 9 月 4 日に行われた。

治験薬投与開始から 134 日後及び本事象発現前の最終投与である 6 回目の投与翌日の 2013 年 9 月 5 日に、グレード 2 又は中等度の足底部汗疱が発現し、被験者は入院した。被験者はアセトアミノフェン及びクロベタゾールプロピオン酸エステルによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2013 年 9 月 21 日に回復した。

治験責任医師は、足底部汗疱が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
3 回目の X 線検査で、膿瘍塊が右足末節部に確認された。2 つの巨大な水疱が破裂し、第 4 趾及び第 5 趾裏側に皮膚剥離が認められた。湿疹の炎症性病変を伴う浮腫が、右足後方部に認められた。皮膚科医により足底部汗疱と診断された（電話による確認）。足部痛による跛行が認められた。その他の外傷は認められなかった。

治験責任医師の記述：
当初、両手に以下の病変が認められた：1 cm 未満の透明な水疱が複数認められ、これらは自然に破裂し、透明の滲出液が滲出した。また、皮下に軽度の掻痒部位の硬化が認められたが、数週間後に消失した。Dexeryl による治療が行われ、手首の湿疹病変は拡大しなかった。先日、透明な滲出液を貯留した水疱性病変が足底部に発現し、足部の湿疹部に激しい痒みを伴った。3 回目の X 線検査で、膿瘍塊が右足末節部に確認された。2 つの巨大な水疱が

破裂し、第 4 趾及び第 5 趾の裏側に皮膚剥離が認められた。右足後方部に湿疹の炎症性病変を伴う浮腫が認められた。病変部にフシジン酸を局所塗布し（8 月 31 日に医師が実施）、排膿を止めた。掌蹠の汗疱の治療として、掌、手首、足底及び足背部の皮膚病変部に Dermoval を塗布し、足首をセロファンで圧迫し、病変が消失するまで治療を継続した。

治験依頼者の見解：

　得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、足底部汗疱と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115588
治験責任医師番号	103905
被験者番号	000279
治験割付けコード	16020
安全性データベース管理番号	Z0020725A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

55 歳の女性被験者は、重症喘息患者を対象としたメポリズマブ併用療法の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週毎の投与を 2012 年 12 月 5 日から開始した。

被験者はメポリズマブ 75 mg 静脈内投与群に無作為に割付けられ、メポリズマブの投与を受けた。

治験薬投与開始から 62 日後及び本事象発現前の最終投与である 3 回目の投与から 6 日後の 2013 年 2 月 5 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現し、被験者は入院した。被験者はメドロール、プレドニゾロン、テルブタリン、サルブタモール硫酸塩、イプラトロピウム臭化物及びメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2013 年 2 月 8 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
喘息の増悪と診断された。スパイロメトリーは実施せず、臨床検査結果のみで診断された。歯擦音が認められた。

治験責任医師の記述：
2013 年 2 月 5 日に症状が認められた。被験者は ER を受診し、入院した。治療の詳細は上述のとおり。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115588
治験責任医師番号	103905
被験者番号	000280
治験割付けコード	16014
安全性データベース管理番号	Z0017868A
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	過敏症

22 歳の女性被験者は、重症喘息患者を対象としたメポリズマブ併用療法の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の投与を 2012 年 11 月 29 日から開始した。

被験者はプラセボ群に無作為割付けされ、プラセボの投与を受けた。

2012 年 11 月 29 日、治験薬投与開始から 30 分後に、グレード 2 又は中等度の急性過敏性反応が発現した。血圧は 135/88 mmHg、脈拍は 107 拍/分、酸素飽和度は 100%であった。被験者は会話することができた。身体検査で両肺に笛声音が認められたが、呼吸窮迫症候群、皮膚における兆候及び局所注射部位反応は認められなかった。被験者は関連する既往歴及び危険因子を有していなかった。被験者は経過観察のため入院し、テルブタリン硫酸塩による治療を受けた。治験薬の投与は中止され、被験者の治験は中止された。本事象は 2012 年 12 月 3 日に回復した。

治験責任医師は、急性過敏性反応が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験責任医師の記述：
被験者は 13:35 に皮下投与を受けた。13:40 に静脈内灌流投与を開始したが、投与終了 5 分前の 14:05 に、重症度不明の急性気管支痙攣が発現した。血圧は 135/88 mmHg、脈拍は 107 拍/分、酸素飽和度は 100%であり、被験者は会話することができた。身体検査で両肺に笛声音が認められたが、呼吸窮迫症候群、皮膚の兆候及び局所注射部位反応は認められなかった。被験者の状態は吸入療法により速やかに改善した。安全性の確認のため被験者は入院した。胸部 X 線検査は実施しなかった。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、急性過敏症反応と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115588
治験責任医師番号	103905
被験者番号	000288
治験割付けコード	16058、16058
安全性データベース管理番号	Z0019166B、Z0019166C
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	喘息、喘息

50 歳の女性被験者は、重症喘息患者を対象としたメポリズマブ併用療法の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週毎の投与を 2013 年 2 月 12 日から開始した。

被験者はプラセボ群に無作為割付けされ、プラセボの投与を受けた。

治験薬投与開始から 202 日後及び本事象発現前の最終投与である 8 回目の投与から 7 日後の 2013 年 9 月 2 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現した。被験者は入院した。被験者はプレドニゾロン及びメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2013 年 9 月 9 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験責任医師の記述：
感染症候群を伴わない気管支痙攣。

治験薬投与開始から 37 日後及び本事象発現前の最終投与である 2 回目の投与から 2 日後の 2013 年 3 月 21 日に、グレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現した。被験者は入院した。被験者はメチルプレドニゾロン、テルブタリン硫酸塩、イプラトロピウム臭化物、酸素吸入及びプレドニゾロンによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2013 年 3 月 22 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験責任医師の記述：
喘息の増悪による呼吸困難の悪化及び歯擦音。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、2 件の喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115588
治験責任医師番号	103905
被験者番号	000289
治験割付けコード	16071
安全性データベース管理番号	Z0021300A
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	頭蓋内脂肪腫

52 歳の女性被験者は、重症喘息患者を対象としたメポリズマブ併用療法の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週毎の投与を 2013 年 2 月 13 日から開始した。

治験薬投与開始から 215 日後及び本事象発現前の最終投与である 7 回目の投与から 47 日後の 2013 年 9 月 16 日に、グレード 3 又は重度の視床下部脂肪腫が発現した。被験者は入院した。治験薬の投与は継続した。本事象は 2013 年 9 月 17 日に回復した。

治験責任医師は、視床下部脂肪腫が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

ECG は正常であった。MRI 検査を実施。

治験責任医師の記述：

被験者は 2013 年 9 月 17 日に退院した。眼科検査は正常であった。MRI の検査結果は得られなかった。経過観察では、治療の変更がないことを確認している。2013 年 3 月 25 日に実施した MRI 検査と比較するための検査であった。本事象に対する治療は行わなかった。最後の MRI 検査から変化はなかった。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、視床下部脂肪腫と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115588
治験責任医師番号	103905
被験者番号	000290
治験割付けコード	16061
安全性データベース管理番号	Z0021054A
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	腎仙痛

49 歳の男性被験者は、重症喘息患者を対象としたメポリズマブ併用療法の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週毎の投与を 2013 年 2 月 19 日から開始した。

被験者はプラセボ群に無作為割付けされ、プラセボの投与を受けた。

被験者は本事象発現までにプラセボの投与を 6 回受けた。本事象発現前の最終の投与は 2013 年 7 月 11 日に行われた。

治験薬投与開始から 142 日後及び本事象発現前の最終投与である 6 回目の投与日の 2013 年 7 月 11 日に、グレード 3 又は重度の腎仙痛が発現した。被験者は入院した。治験薬の投与は継続した。本事象は 2013 年 7 月 22 日に回復した。

治験責任医師は、腎仙痛が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
腹部スキャンの結果は腹部結石症（右側）。

治験責任医師の記述：
被験者は 2013 年 7 月 11 日から 2013 年 7 月 12 日まで入院した。7 月 22 日に腎結石破砕術のため、尿道鏡検査を実施した（右側結石症）。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、腎仙痛と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115588
治験責任医師番号	103972
被験者番号	000461
治験割付けコード	17039
安全性データベース管理番号	Z0018736A
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	てんかん

44 歳の女性被験者は、重症喘息患者を対象としたメポリズマブ併用療法の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週毎の投与を 2013 年 2 月 1 日から開始した。

被験者はプラセボ群に無作為割付けされ、プラセボの投与を受けた。

治験薬投与開始から 12 日後の 2013 年 2 月 13 日に、グレード 3 又は重度のてんかん発作が発現した。被験者は入院した。被験者は 2013 年 2 月 13 日に CT スキャンを受け、本事象の原因から出血は除外された。本事象発現時点で、被験者はアレルギー性鼻炎、胃食道逆流性疾患及び裂孔ヘルニアを有していた。頭痛の既往があった。併用薬はブデソニド、ホルモテロール、サルブタモール硫酸塩、モンテルカストナトリウム、セチリジン塩酸塩及びオメプラゾールであった。治験薬の投与は 2013 年 2 月 1 日に中止され、被験者の治験は中止された。本事象は 2013 年 2 月 13 日に回復した。

治験責任医師は、てんかん発作が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した。

診断検査結果：

脳電図（EEG）検査、頭部 CT スキャン及び頭部 MRI はすべて正常であった。

治験責任医師の記述：

2013 年 2 月 13 日入院、CT スキャンで出血は除外された。被験者はてんかん発作を発現し、2013 年 2 月 13 日 15:00 に入院した。追加情報：本事象に対する矯正治療は行われなかった。被験者にはてんかん発作の既往歴及び家族歴はなく、神経疾患はなかった。被験者が発現した頭痛は、本事象の徴候／症状として、本事象に関連するものである可能性があった。治験責任医師は、治験薬と本事象の関連性ありとした根拠は、本事象は治験薬の初回投与後に初めて発現したためと報告した。

治験依頼者の見解：

　本症例はプラセボを投与されていたため、てんかん発作と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115588
治験責任医師番号	103972
被験者番号	000464
治験割付けコード	17030
安全性データベース管理番号	Z0021180A
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	椎間板突出

77 歳の男性被験者は、重症喘息患者を対象としたメポリズマブ併用療法の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週毎の投与を 2013 年 1 月 29 日から開始した。

被験者はプラセボ群に無作為割付けされ、プラセボの投与を受けた。

治験薬投与開始から 172 日後及び本事象発現前の最終投与である 6 回目の投与から 36 日後の 2013 年 7 月 20 日に、グレード 3 又は重度の頚椎椎間板ヘルニアが発現した。被験者は入院した。被験者は 2013 年 8 月 26 日に外科手術を受けた。被験者は tilidine hydrochloride 及びイブプロフェンによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は回復したが、転帰日は不明である。

治験責任医師は、頚椎椎間板ヘルニアが治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
2013 年 8 月 15 日に実施した MRI スキャン（頚椎）の所見：C6/7 に頚椎椎間板ヘルニア、2013 年 8 月 26 日に外科手術：頚椎椎間板ヘルニアの頚椎椎間板切除術及び腐骨摘出術

治験責任医師の記述：
被験者は左上肢痛及び頚部痛を報告した。初回発現日（2013 年 7 月 20 日）に心筋梗塞は除外された。Tilidin 及びイブプロフェンによる治療を行ったが、疼痛が持続した。手術のため（手術日：2013 年 8 月 26 日）、被験者は入院した（入院日：2013 年 8 月 26 日、退院日：2013 年 8 月 29 日）。被験者は 2013 年 9 月 13 日に治験実施医療機関に報告した。症状は回復に向かっており、現在、軽度の頚部痛だけがあるが、治療は受けていない。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、頚椎椎間板ヘルニアと本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115588
治験責任医師番号	103973
被験者番号	000466
治験割付けコード	17072、17072
安全性データベース管理番号	Z0020149A、Z0020149B
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	感染性クループ、過敏症、創部炎症

46 歳の女性被験者は、重症喘息患者を対象としたメポリズマブ併用療法の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週毎の投与を 2013 年 2 月 28 日から開始した。

被験者はメポリズマブ 100 mg 皮下投与群に無作為割付けされ、メポリズマブの投与を受けた。

治験薬投与開始から 113 日後及び本事象発現前の最終投与である 5 回目の投与翌日の 2013 年 6 月 21 日に、グレード 3 又は重度の深部に及ぶ指切創の炎症が発現した。被験者は入院した。被験者は dipyron 及びセフロキシムナトリウムによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2013 年 7 月 12 日に回復した。

治験責任医師は、深部に及ぶ指切創の炎症が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験責任医師の記述：
被験者は大鎌で右の人差指を切った。創傷を十分に消毒し、専用の包帯で手当てした。約 6 時間後、創傷が激しく痛みだし、熱を帯び始め、持続した。被験者は ER を受診した。破傷風予防が行われ、被験者は抗生剤による治療を受けている。6 月 24 日、膿蓄積が増加したため、指の手術が必要となった。

治験薬投与開始から 139 日後及び本事象発現前の最終投与である 5 回目の投与から 27 日後の 2013 年 7 月 17 日に、グレード 3 又は重度のクループ発作及びグレード 3 又は重度のアレルギー反応が発現した。本事象発現時点で、被験者は若草、カバノキ及びイエダニ及びカビに対するアレルギーを有していた。被験者は入院した。被験者はプレドニゾロン及びイプラトロピウム臭化物による治療を受けた。治験薬の投与は継続した。アレルギー反応は 2013 年 7 月 17 日に回復した。クループ発作は 2013 年 7 月 19 日に回復した。

治験責任医師は、クループ発作及びアレルギー反応が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験責任医師の記述：

2013 年 7 月 16 日、咽頭痛が発現し、2013 年 7 月 17 日 2 時に強い咽喉絞扼感のため目覚め、4 時に救急救命士の意見に同意し入院した。被験者は、プレドニゾロン 250 mg 静脈内投与、アトロベントの蒸気吸入による治療を受けた。咽頭の急性アレルギー反応の可能性がある。被験者は、若草、カバノキ及びイエダニ及びカビに対するアレルギーを伴うアレルギー性気管支喘息に罹患している。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、深部に及ぶ指切創の炎症、クループ発作及びアレルギー反応と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115588
治験責任医師番号	103974
被験者番号	000474
治験割付けコード	17002
安全性データベース管理番号	Z0018761A
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	肺線維症

64 歳の男性被験者は、重症喘息患者を対象としたメポリズマブ併用療法の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週毎の投与を 2012 年 12 月 28 日から開始した。

被験者はプラセボ群に無作為割付けされ、プラセボの投与を受けた。

被験者は本事象発現までに治験薬の投与を 2 回受けた。本事象発現前の最後の治験薬投与は 2013 年 1 月 24 日に行われた。

治験薬投与開始から 39 日後の 2013 年 2 月 5 日に、グレード 3 の肺組織の瘢痕化が発現し、被験者は入院した。本事象は臨床的に重要な（又は治療を要する）ものと判断された。被験者の既往歴及び併用薬の報告はなかった。当初腫瘍と診断されたが、気管支鏡検査で重大な所見は認められず、除外された。治験薬の投与は継続した。本事象は 2013 年 2 月 22 日に回復した。

治験責任医師は、肺組織の瘢痕化が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
初回胸部 CT 検査：左上葉に硬貨大の病変。追加検査：気管支鏡検査。

治験責任医師の記述：
被験者は翌日入院の予定。以前の感染後の瘢痕であり、腫瘍は除外された。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、肺組織の瘢痕化と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115588
治験責任医師番号	103705
被験者番号	000741
治験割付けコード	18027
安全性データベース管理番号	Z0018983A
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	喘息

70 歳の女性被験者は、重症喘息患者を対象としたメポリズマブ併用療法の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週毎の投与を 2013 年 1 月 4 日から開始した。

被験者はプラセボ群に無作為割付けされ、プラセボの投与を受けた。

治験薬投与開始から 41 日後及び本事象発現前の最終投与である 2 回目の投与から 8 日後の 2013 年 2 月 14 日に、グレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現した。被験者は入院した。被験者はメチルプレドニゾロン（Urbason）、ampicillin trihydrate 及びベクロメタゾンプロピオン酸エステルによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2013 年 2 月 22 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はなく、喘息の増悪はおそらく「冷気」によるものであると判断した。

診断検査結果：
2013 年 2 月 14 日の X 線検査結果は正常、定期の血液検査結果は基準値範囲内、ECG は正常、呼気一酸化窒素は基準値範囲内、FEV_1 は 1.16 L であった。

治験責任医師の記述：
喘息の増悪は冷気によるものである。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115588
治験責任医師番号	103705
被験者番号	000742
治験割付けコード	18043、18043
安全性データベース管理番号	Z0020343A、Z0020343B
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息、肋骨骨折

53 歳の女性被験者は、重症喘息患者を対象としたメポリズマブ併用療法の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週毎の投与を 2013 年 2 月 4 日から開始した。

被験者はメポリズマブ 75 mg 静脈内投与群に無作為割付けされ、メポリズマブの投与を受けた。

治験薬投与開始から 163 日後及び本事象発現前の最終投与である 6 回目の投与から 28 日後の 2013 年 7 月 17 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現した。被験者は入院した。被験者は predonisone 及び ampicillin trihydorate による治療を受けた。併用薬はランソプラゾール、フロセミド、Daflon、ベンラファキシン塩酸塩及びアスピリンであった。治験薬の投与は継続した。本事象は 2013 年 7 月 31 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はなく、下気道感染が原因であると判断した。

診断検査結果：
ECG は正常、X 線は正常であった。

治験責任医師の記述：
被験者は下気道感染による急性の喘息の増悪を発現した。治験実施医療機関で診察を受け、被験者は入院した。

治験薬投与開始から 204 日後及び本事象発現前の最終投与である 7 回目の投与から 36 日後の 2013 年 8 月 27 日に、グレード 2 又は中等度の肋骨骨折が発現した。また、随伴症状として胸痛が発現した。関連する検査として X 線検査を実施し、右肋骨骨折が認められた。本事象発現時点で、被験者は骨粗鬆症を有していた。被験者は鎮痛療法のため入院した。被験者は Targin 及び etoricoxib による治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2013 年 9 月 6 日に回復した。

治験責任医師は、肋骨骨折が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

X 線検査：右肋骨骨折。ECG：正常。血液生化学検査：白血球増加症の 13.3 GI/L 以外は基準値範囲内。胸痛のため肺機能検査は実施されなかった。酸素飽和度：正常。骨密度測定：骨粗鬆症であることが確認された。MRI：脊椎 D10 圧迫骨折。

治験責任医師の記述：

治験実施医療機関内で肋骨部の胸痛が発現した。その後入院し、鎮痛療法を行った。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪及び肋骨骨折と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115588
治験責任医師番号	103709
被験者番号	000791
治験割付けコード	18011、18011
安全性データベース管理番号	Z0018485A、Z0018485B
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息、喘息

45 歳の女性被験者は、重症喘息患者を対象としたメポリズマブ併用療法の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週毎の投与を 2012 年 11 月 22 日から開始した。

被験者はメポリズマブ 75 mg 静脈内投与群に無作為割付けされ、メポリズマブの投与を受けた。

治験薬投与開始から 58 日後及び本事象発現前の最終投与である 3 回目の投与から 2 日後の 2013 年 1 月 19 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現した。被験者は入院した。被験者はアモキシシリン・クラブラン酸、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、predonisone 及びカリウムによる治療を受けた。併用薬はドンペリドンであった。治験薬の投与は継続した。本事象は 2013 年 1 月 24 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はなく、喘息の増悪は上気道感染によるものである可能性があると判断した。

診断検査結果：

2013 年 1 月 20 日に実施した胸部 X 線検査では、肺炎は陰性であった。

治験責任医師の記述：

1 月 20 日、被験者は上気道感染後の喘息の増悪のため DEA を受診し、1 月 20 日～1 月 28 日に呼吸器科に入院した。入院中、ステロイド及び抗生剤による治療を受け、徐々に臨床症状が改善した。被験者は 1 月 28 日に退院し、2013 年 2 月 3 日まで自宅でステロイド療法を継続した。被験者は関連する疾患又は危険因子を有していなかった。

治験薬投与開始から 134 日後及び本事象発現前の最終投与である 6 回目の投与から 1.5 時間後の 2013 年 4 月 11 日正午 12 時に、グレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現した。被験者は入院した。被験者はアミノフィリン及びメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2013 年 4 月 18 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

胸部 X 線検査は陰性。関連する臨床検査値の変動はなかった。

治験責任医師の記述：

2013 年 4 月 11 日、来院中に呼吸困難が発現し、胸部検査で気管支狭窄が認められ、当科に入院した。被験者はステロイド及び気管支拡張剤による治療を受けた。4 月 18 日、症状が寛解し、被験者は回復した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、2 件の喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115588
治験責任医師番号	103869
被験者番号	000812
治験割付けコード	18033
安全性データベース管理番号	Z0019964A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	腎性尿崩症

56 歳の男性被験者は、重症喘息患者を対象としたメポリズマブ併用療法の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週毎の投与を 2013 年 1 月 9 日から開始した。

被験者はメポリズマブ 100 mg 皮下投与群に無作為割付けされ、メポリズマブの投与を受けた。

治験薬投与開始から 129 日後及び本事象発現前の最終投与である 5 回目の投与から 10 日後の 2013 年 5 月 18 日に、グレード 2 又は中等度の腎性尿崩症の疑いが発現した。既往歴の報告はなかった。本事象発現前に、関連する併用薬の投与はなかった。被験者は入院し、ECG、胸部 X 線及び腹部超音波検査を受けた。診断は確定せず、治療は行われなかった。治験薬の投与は継続した。本事象は 2013 年 6 月 3 日に回復した。

治験責任医師は、腎性尿崩症の疑いが治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
水制限試験を実施したが、診断は確定しなかった。

治験責任医師の記述：
被験者は突然、明白な理由もなく終始口渇を感じるようになり、腎性尿崩症の疑いのために入院した。臨床検査及び放射線検査では臨床的に関連する所見は認められず、診断は確定しなかった。被験者に対する治療は行われなかった。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、腎性尿崩症の疑いと本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115588
治験責任医師番号	104179
被験者番号	000913
治験割付けコード	21007
安全性データベース管理番号	Z0019862A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	消化管運動障害

60 歳の女性被験者は、重症喘息患者を対象としたメポリズマブ併用療法の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週毎の投与を 2013 年 3 月 12 日から開始した。

被験者はメポリズマブ 75 mg 静脈内投与群に無作為割付けされ、メポリズマブの投与を受けた。

治験薬投与開始から 59 日後及び本事象発現前の最終投与である 2 回目の投与から 1 ヵ月後の 2013 年 5 月 10 日に、グレード 2 又は中等度の大腸ジスキネジアが発現した。被験者は 2000 年以降、胆道ジスキネジア、慢性胆嚢炎及び脂肪肝等、胃腸管障害の既往を有していた。被験者は入院した。被験者はメトロニダゾール、オメプラゾール及びジクロフェナクによる治療を受けた。治験薬の投与は継続したが、入院したため 4 回目の来院投与は行われなかった。本事象は 2013 年 5 月 30 日に回復した。

治験責任医師は、大腸ジスキネジアが治験薬により引き起こされた合理的な可能性はなく、「食生活の乱れ」によるものである可能性があると判断した。

診断検査結果：

2013 年 5 月 26 日の腹部 X 線で水平液面像は認められなかった。2013 年 5 月 26 日の ECG で洞調律及び大きな変化は認められなかった。2013 年 5 月 26 日の腹部超音波検査で膵臓のびまん性変化及び胆嚢の変形が認められた。2013 年 5 月 22 日の胃十二指腸内視鏡検査でカタル性胃炎が認められた。

治験責任医師の記述：

2013 年 5 月 14 日から 2013 年 5 月 24 日までの心窩部の腹痛を有害事象として報告した。治療は奏効した。2013 年 5 月 26 日、食生活の乱れにより、再び腹痛及び頻回の嘔吐が発現した。2013 年 5 月 26 日、被験者は緊急入院した。被験者は 2000 年以降に胆道ジスキネジア、慢性胆嚢炎、脂肪肝等、胃腸管障害の既往を有していた。2005 年以降は胃食道逆流の既往も有していた。2013 年 5 月 30 日、腹痛はなく、被験者は退院した。

治験依頼者の見解：

　得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、大腸ジスキネジアとメポリズマブとの関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115588
治験責任医師番号	103801
被験者番号	001231
治験割付けコード	24001、24001
安全性データベース管理番号	Z0019005A、Z0019005B
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	憩室炎、腎結石症、尿路性敗血症

62 歳の女性被験者は、重症喘息患者を対象としたメポリズマブ併用療法の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週毎の投与を 2012 年 10 月 30 日から開始した。

被験者はメポリズマブ 100 mg 皮下投与群に無作為割付けされ、メポリズマブの投与を受けた。

治験薬投与開始から 130 日後及び本事象発現前の最終投与である 5 回目の投与から 16 日後の 2013 年 3 月 9 日に、グレード 3 又は重度の腎結石及びグレード 3 又は重度の憩室炎が発現した。被験者は腸障害の既往を有していた。被験者は入院した。左腎にステントを一時的に留置し、残存結石に対するレーザー療法の待機中である。被験者はゲンタマイシン硫酸塩、アジスロマイシン、Tazocin、テイコプラニン、メトロニダゾール、シプロフロキサシン及びモルヒネによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2013 年 3 月 21 日に回復した。

治験責任医師は、腎結石及び憩室炎が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
腎結石除去のため左腎にステントを一時的に留置し、被験者はレーザー療法の待機中である。結腸内視鏡検査で憩室炎が確認された。それ以外の臨床検査結果は得られていない。

治験責任医師の記述：
被験者は重度の嘔吐及び腹痛のために入院した。現在、近医にて検査及び治療を受けている。追加情報：入院を要する憩室炎及び腎結石と診断された。左腎にステントを一時的に留置し、残存結石に対するレーザー療法の待機中である。憩室炎の結腸内視鏡検査が予定されている。被験者は腸障害の既往を有している。5 月初旬に結腸内視鏡検査を受け、結果待ちの状態である。追加情報：結腸内視鏡検査で憩室炎が確認された。それ以外の臨床検査結果は得られていない。

治験薬投与開始から 197 日後及び本事象発現前の最終投与である 7 回目の投与から 24 日後の 2013 年 5 月 15 日に、グレード 3 又は重度の尿路性敗血症が発現した。被験者は入院した。被験者は Co-amoxiclav、ゲンタマイシン硫酸塩、フルコナゾール、アシクロビル及び塩酸ベンジダミンによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2013 年 5 月 28 日に回復した。

治験責任医師は、尿路性敗血症が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

2013 年 5 月 15 日の血液培養で好気ボトルにカンジダ菌が検出された。

治験責任医師の記述：

腎ステント抜去のため入院した。術後敗血症性ショックに続発する尿路性敗血症及び単純ヘルペスが発現した。被験者は ICU で治療を受けた後、退院した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、腎結石、憩室炎及び尿路性敗血症と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115588
治験責任医師番号	103801
被験者番号	001235
治験割付けコード	24005
安全性データベース管理番号	Z0019995A
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	食道痙攣

40 歳の女性被験者は、重症喘息患者を対象としたメポリズマブ併用療法の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週毎の投与を 2012 年 11 月 27 日から開始した。

被験者はプラセボ群に無作為割付けされ、プラセボの投与を受けた。

被験者は本事象発現までに治験薬の投与を 7 回受けた。本事象発現前の最後の治験薬投与は 2012 年 11 月 27 日に行われた。

治験薬投与開始から 191 日後の 2013 年 6 月 6 日に、グレード 2 又は中等度の食道痙攣が発現した。被験者は入院した。被験者は 2013 年 6 月 6 日朝に胸痛を訴えて ER で最初の診察を受け、入院したが、心筋酵素検査は陰性で、その後退院した。同日夜、被験者は胸痛のため救急車で ER に搬送された。トロポニン検査は陰性であった。被験者はニトログリセリン（GTN）スプレーによる治療を受けた。被験者は数年前にトロポニン上昇を伴う胸痛の既往を有していた。これについて血管造影術で十分に検査されたが、心臓の異常は認められなかった。その時点では被験者に冠血管攣縮が発現したと推測されたため、GTN スプレーが処方された。治験薬の投与は継続した。本事象は報告時点で未回復であった。

治験責任医師は、食道痙攣が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
トロポニン検査は陰性であった。

治験責任医師の記述：
2013 年 6 月 6 日朝に胸痛が発現した。救急外来（ED）に入院したが、心筋酵素検査は陰性で、その後退院した。同日夜、胸痛のため救急車を呼び ED に搬送された。初回のトロポニン検査は陰性で、更なる検査待ちの状態であった。2 回目のトロポニン検査も陰性であったため、これ以上の追加検査は不要と判断した。被験者は胸痛のため ED に入院した。ECG 及びトロポニン検査の結果は正常であった。被験者は、心痛ではないと診断され、退院した。

被験者は数年前にトロポニン上昇を伴う胸痛の異常な既往を有しており、血管造影術で十分に検査されたが、心臓の異常は認められなかった。その時点では被験者に冠血管攣縮が発現したと推測されたため、GTN スプレーが処方された。その後異常は認められていなかったが、今回の胸痛は前回の胸痛とは異なっており、被験者は不安を抱いた。GTN スプレーの使用により、胸痛は直ちに回復した。胸痛は食道痙攣と関連しているという臨床的所感があった。本事象は以前にも診断を受けており、回復の見込みはない。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、食道痙攣と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115588
治験責任医師番号	103897
被験者番号	001249
治験割付けコード	24011
安全性データベース管理番号	Z0021055B
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	筋骨格系胸痛

46 歳の女性被験者は、重症喘息患者を対象としたメポリズマブ併用療法の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週毎の投与を 2013 年 2 月 5 日から開始した。

被験者はメポリズマブ 100 mg 皮下投与群に無作為割付けされ、メポリズマブの投与を受けた。

治験薬投与開始から 199 日後及び本事象発現前の最終投与である 8 回目の投与から 2 日後の 2013 年 8 月 23 日に、グレード 3 又は重度の筋骨格系胸痛が発現した。併用薬は、ダルテパリンナトリウム、プロプラノロール及びニトロフラントインであった。本事象発現時点で、被験者は尿路感染及びパニック発作を有していた。被験者は入院した。治験薬の投与は継続した。本事象は 2013 年 8 月 23 日に回復した。

治験責任医師は、筋骨格系胸痛が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
左下肢の超音波検査の結果は正常であった。CT 肺血管造影（CTPA）は陰性であった。

治験責任医師の記述：
2013 年 8 月 22 日、被験者は尿路感染及びパニック発作のため一般医を受診し、パニック発作にはプロプラノロール、尿路感染にはニトロフラントインを処方された。2013 年 8 月 23 日 0 時 29 分、左側胸部痛のため医療機関を受診した。深部静脈血栓症（DVT）又は肺塞栓症が疑われた。左下肢の超音波検査は正常であったため DVT は除外された。被験者は CTPA スキャンの待機中である。これまでのところ、新たに使用を開始した薬剤はダルテパリンのみである。CTPA は陰性であった。

治験依頼者の見解：
本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、筋骨格系胸痛と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115588
治験責任医師番号	103653
被験者番号	001610
治験割付けコード	11004
安全性データベース管理番号	Z0021500A
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	蜂巣炎

61 歳の女性被験者は、重症喘息患者を対象としたメポリズマブ併用療法の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週毎の投与を 2013 年 3 月 4 日から開始した。

被験者はプラセボ群に無作為割付けされ、プラセボの投与を受けた。

治験薬投与開始から 237 日後及び本事象発現前の最終投与である 8 回目の投与から 40 日後の 2013 年 10 月 27 日に、グレード 2 又は中等度の下肢蜂巣炎が発現した。併用薬は、合併症の糖尿病に対する治療薬のメトホルミン塩酸塩であった。被験者は入院した。本事象は臨床的に重要な（又は治療を要する）ものであった。被験者はフルコナゾール及びダラシンによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2013 年 11 月 15 日に回復した。

治験責任医師は、下肢蜂巣炎が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はなく、合併症の糖尿病及びペニシリンアレルギーの斑点状丘疹によるものである可能性があると判断した。

治験責任医師の記述：
被験者は足部の不快感を覚え、ER での診察を予約した。被験者は糖尿病性足病変と診断され、整形外科的処置のため入院した。その後被験者より、実際の診断はクモの咬傷による感染であったと連絡があった。2013 年 10 月 30 日に被験者は退院したが、被験者の来院時に、当院のスタッフが有害事象は未回復であることを確認した。被験者は灰色の無痛性皮膚病変である感染性蜂巣炎を発現している。本事象は現在も持続しているが、被験者が既に退院していたため、重篤性基準は現時点で「入院」ではない。本事象を重篤な有害事象と判断する基準は「臨床的に重要」である。病院の記録によると、最終診断は、別の有害事象として報告予定であるペニシリンアレルギーの斑点状丘疹を伴う「蜂巣炎及び真菌症」である。被験者は 11 月 19 日に来院し、本事象は 11 月 15 日に回復しており、傷害は回復、足の可動性及び感度は維持されていると報告した。追加情報として、真菌症が確認されなかったため別の重篤な有害事象とはみなさなかったと報告した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、下肢蜂巣炎と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115588
治験責任医師番号	103649
被験者番号	001747
治験割付けコード	11027
安全性データベース管理番号	Z0020277A
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	喘息、気管支炎

52 歳の男性被験者は、重症喘息患者を対象としたメポリズマブ併用療法の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週毎の投与を 2013 年 3 月 15 日から開始した。

被験者はプラセボ群に無作為割付けされ、プラセボの投与を受けた。

治験薬投与開始から 107 日後及び本事象発現前の最終投与である 4 回目の投与から 26 日後の 2013 年 6 月 30 日に、グレード 3 又は重度の急性気管支炎及びグレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現した。被験者は 2013 年 7 月 5 日に入院した。被験者は amoxicillin trihydrate 及びヒドロコルチゾンによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。被験者は 2013 年 7 月 8 日に退院した。本事象は 2013 年 7 月 12 日に回復した。

治験責任医師は、急性気管支炎及び喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
胸部 X 線検査は正常で、肺炎は認められなかった。

治験責任医師の記述：
6 月 30 日に急性気管支炎の症状が発現し始めた。被験者は抗生剤及び副腎皮質ステロイドによる治療を受けた。7 月 8 日に被験者の親族から、被験者が ER を受診し、入院したという報告を受けた。被験者は 7 月 8 日に退院した。詳細な情報の提供を依頼する予定である。2013 年 7 月 5 日、被験者は急性気管支炎及び喘息の増悪の発作のため入院した。被験者は治療を受けて 7 月 8 日に退院した。7 月 17 日に来院し、完全に回復していたため、終了時来院を行った。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、急性気管支炎及び喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115588
治験責任医師番号	103722
被験者番号	001932
治験割付けコード	12003
安全性データベース管理番号	Z0021102A
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	喘息

44 歳の男性被験者は、重症喘息患者を対象としたメポリズマブ併用療法の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週毎の投与を 2013 年 3 月 6 日から開始した。

被験者はプラセボ群に無作為割付けされ、プラセボの投与を受けた。

治験薬投与開始から 138 日後及び本事象発現前の最終投与である 5 回目の投与から 25 日後の 2013 年 7 月 22 日に、グレード 2 又は中等度の入院を要する喘息の増悪が発現した。被験者は入院した。被験者はヒドロコルチゾン、サルブタモール硫酸塩、プレドニゾロン及びエノキサパリンによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2013 年 8 月 12 日に回復した。

治験責任医師は、入院を要する喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
2013 年 8 月 8 日の胸部 X 線検査では心臓の大きさ及び縦隔の輪郭は正常で、肺及び胸膜腔の画像は鮮明であった。

治験責任医師の記述：
2013 年 7 月 22 日に喘息の増悪が発現し、経口副腎皮質ステロイドの服用で改善しなかった。被験者は ER を受診し、副腎皮質ステロイド静脈内投与及びサルブタモール吸入のため入院した。被験者は 48 時間以内に回復し、退院した。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、入院を要する喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115588
治験責任医師番号	103979
被験者番号	002061
治験割付けコード	15001
安全性データベース管理番号	Z0020230A
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	術後創感染

40 歳の女性被験者は、重症喘息患者を対象としたメポリズマブ併用療法の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週毎の投与を 2013 年 1 月 10 日から開始した。

被験者はプラセボ群に無作為割付けされ、プラセボの投与を受けた。

治験薬投与開始から 174 日後及び本事象発現前の最終投与である 6 回目の投与から 35 日後の 2013 年 7 月 3 日に、グレード 2 又は中等度の外科手術創感染が発現した。本事象は 2013 年 6 月 21 日に行われた子宮摘出後に発現した。被験者は入院した。被験者はメトロニダゾール、シプロフロキサシン、クリンダマイシン、ゲンタマイシン硫酸塩及びオーグメンチンによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。被験者は 2013 年 7 月 8 日に退院した。本事象は 2013 年 7 月 16 日に回復した。

治験責任医師は、外科手術創感染が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
臨床検査値：WBC 12400、CRP 1.1。

治験責任医師の記述：
2013 年 6 月 21 日、被験者は予定されていた子宮摘出の外科的処置を受けた（初回来院前）。腹痛及び化膿性膣分泌物が発現した。本日、感染治療のための入院を決定した婦人科医の診察を受けた。被験者は 4 日間の全身性の抗生剤の投与を受けた後、抗生剤の経口投与を継続し、快方に向かったため、2013 年 7 月 8 日に退院した。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、外科手術創感染と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115588
治験責任医師番号	103979
被験者番号	002066
治験割付けコード	15005
安全性データベース管理番号	Z0019945A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	腱断裂

33 歳の男性被験者は、重症喘息患者を対象としたメポリズマブ併用療法の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週毎の投与を 2013 年 1 月 31 日から開始した。

被験者はメポリズマブ 75 mg 静脈内投与群に無作為割付けされ、メポリズマブの投与を受けた。

治験薬投与開始から 111 日後及び本事象発現前の最終投与である 3 回目の投与から 26 日後の 2013 年 5 月 22 日に、グレード 2 又は中等度のアキレス腱断裂が発現した。フットボールの試合中に右の足首の激痛が発現した。2013 年 5 月 28 日に超音波検査を受け、アキレス腱断裂が認められた。被験者は 2013 年 6 月 3 日に入院し、腱縫合術を受けた。被験者はケトプロフェン、イブプロフェン及び dipyrone による治療を受けた。治験薬の投与は継続した。被験者は 2013 年 6 月 4 日に退院した。本事象は回復したが、回復日は不明であった。

治験責任医師は、アキレス腱断裂が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
2013 年 5 月 28 日に超音波検査を行った。

治験責任医師の記述：
2013 年 5 月 22 日、スポーツ選手である被験者に、フットボールの試合中に右の足首の激痛が発現した。2013 年 5 月 28 日に右足の超音波検査を受け、アキレス腱断裂と診断された。被験者は 2013 年 6 月 3 日に入院して腱縫合術を受け、翌日に退院した。現在は歩行ギプス包帯を着用し、自宅療養で回復に向かっており、外傷専門医による最終的な取り外しの待機中である。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、アキレス腱断裂と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115588
治験責任医師番号	103979
被験者番号	002068
治験割付けコード	15006
安全性データベース管理番号	Z0019931A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

35 歳の女性被験者は、重症喘息患者を対象としたメポリズマブ併用療法の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週毎の投与を 2013 年 2 月 8 日から開始した。

被験者はメポリズマブ 75 mg 静脈内投与群に無作為割付けされ、メポリズマブの投与を受けた。

治験薬投与開始から 73 日後及び本事象発現前の最終投与である 3 回目の投与から 18 日後の 2013 年 4 月 22 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現した。被験者は入院した。被験者はアミノフィリン、セフトリアキソン、ヒドロコルチゾン、prednisone、ロラタジン、レボフロキサシン、シプロフロキサシン、Berodual 及びオメプラゾールによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2013 年 5 月 27 日に回復し、被験者は退院した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

2013 年 5 月 20 日の身体検査で呼吸困難+++、陥凹+++、両肺野での喘鳴及び酸素飽和度低下（O_2 飽和度 90%）が認められた。

治験責任医師の記述：

2013 年 4 月 22 日以降、被験者に喘息の増悪の症状が発現した。4 月 29 日から 5 日間、副腎皮質ステロイドの経口投与を受け、健康状態の項目でわずかな改善が認められた。その後、被験者の状態は徐々に悪化したが、入院を要する状態になった 5 月 20 日まで被験者は来院しなかった。入院中に気管支拡張剤及び副腎皮質ステロイドの静脈内投与による治療を受けた。被験者の状態は徐々に改善し、2013 年 5 月 27 日に退院した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115588
治験責任医師番号	102895
被験者番号	002181
治験割付けコード	22007
安全性データベース管理番号	Z0019594A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	坐骨神経痛

62 歳の女性被験者は、重症喘息患者を対象としたメポリズマブ併用療法の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週毎の投与を 2012 年 12 月 10 日から開始した。

被験者はメポリズマブ 75 mg 静脈内投与群に無作為割付けされ、メポリズマブの投与を受けた。

被験者は本事象発現までに治験薬の投与を 4 回受けた。本事象発現前の最後の治験薬投与は 2013 年 3 月 11 日に行われた。

治験薬投与開始から 105 日後及び本事象発現前の最終投与である 4 回目の投与から 14 日後の 2013 年 3 月 25 日に、グレード 1 又は軽度の腰痛症及び坐骨神経痛が発現した。被験者は 2013 年 4 月 8 日に入院した。被験者は gallamine triethiodide、塩酸メトクロプラミド、シメチジン、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム、アセトアミノフェン、streptokinase、ジアゼパム、アミトリプチリン塩酸塩、ラニチジン塩酸塩／スクラルファート／Tripotassium dicitratobismuthate 及び streptodornase による治療を受けた。治験薬の投与は継続した。被験者は 2013 年 4 月 24 日に退院した。本事象は 2013 年 6 月 25 日に回復した。

治験責任医師は、腰痛症及び坐骨神経痛が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
X 線検査：L4/5 の脊椎管狭窄症、L3-L4 の脊椎すべり症であった。

治験責任医師の記述：
2013 年 4 月 8 日、被験者は背部痛（坐骨神経痛を伴う腰痛症）のため入院した。被験者には本治験前に背部痛の既往歴はなかった。入院の 10 日前に、被験者は鍼治療を受けた。理学療法中に転倒事故が発生した。この事故で被験者は右足の第 4 趾を骨折し、手術を受けた。被験者は 4 月 24 日に退院した。趾骨折による入院延長はなかった。

治験依頼者の見解：

　得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、腰痛症及び坐骨神経痛と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115588
治験責任医師番号	102899
被験者番号	002234
治験割付けコード	22036
安全性データベース管理番号	Z0021343A
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	挫傷

58 歳の女性被験者は、重症喘息患者を対象としたメポリズマブ併用療法の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週毎の投与を 2013 年 3 月 8 日から開始した。

被験者はプラセボ群に無作為割付けされ、プラセボの投与を受けた。

被験者は関連する既往を有していなかった。

治験薬投与開始から 213 日後及び本事象発現前の最終投与である 7 回目の投与から 37 日後の 2013 年 10 月 7 日に、グレード 1 又は軽度の挫傷が発現した。被験者は入院した。治験薬の投与は継続した。本事象は回復したが、回復日は不明であった。

治験責任医師は、挫傷が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験責任医師の記述：
被験者はバス内で転倒して膝を挫傷したため、2013 年 10 月 7 日に入院した。2013 年 10 月 8 日に、本事象の情報を入手した。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、挫傷と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115588
治験責任医師番号	102900
被験者番号	002242
治験割付けコード	22005
安全性データベース管理番号	Z0019596A
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	尿管結石、尿道結石、腎結石症

57 歳の男性被験者は、重症喘息患者を対象としたメポリズマブ併用療法の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週毎の投与を 2012 年 12 月 4 日から開始した。

被験者はプラセボ群に無作為割付けされ、プラセボの投与を受けた。

治験薬投与開始から 146 日後及び本事象発現前の最終投与である 6 回目の投与から 5 日後の 2013 年 4 月 29 日に、グレード 2 又は中等度の腎結石、グレード 2 又は中等度の尿道結石及びグレード 1 又は軽度の尿管結石が発現した。被験者は側腹部痛と血尿のため ER を受診した。2013 年 4 月 29 日、被験者は尿管結石除去のため入院した。被験者は Dextrose・塩化カリウム・塩化ナトリウム、Hartmanns、シプロフロキサシン、アミノフィリン、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム、プロポフォール、塩酸レミフェンタニル、ベクロニウム臭化物、グリコピロニウム臭化物、ピリドスチグミン臭化物、塩酸テマフロキサシン、ザルトプロフェン、レバミピド、酸化マグネシウム、ケトロラクトロメタモール及びタムスロシン塩酸塩による治療を受けた。治験薬の投与は継続した。腎結石及び尿道結石は 2013 年 5 月 3 日に回復した。尿管結石は改善したが、転帰日は不明である。

治験責任医師は、腎結石、尿道結石及び尿管結石が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

腹部及び骨盤 CT（3D）を実施した。2013 年 3 月 22 日の検査では、1. 左近位尿管（約 7 mm）、右遠位尿管（約 6 mm）及び左尿管膀胱移行部（UVJ）に結石、2. 両腎杯に小さな結石、3. 膀胱（UB）に結石、4. 水腎症又は水尿管症の明確な証拠はなし、5. 肝臓中の小さな低密度病変（単純性嚢胞の可能性が高い）が認められた。2013 年 4 月 29 日の検査では、1. 両側の UVJ に最大 8.2 mm の新生結石、2. 右側に軽度の新生水尿管腎盂症、3. 左側の水尿管腎盂症の改善、4. 左近位尿管結石の消失、5. 2013 年 3 月 20 日から、両側で認められた乳頭頂部のカルシウム沈着に経時的変化はなし、6. UB の結石に経時的変化はなし。

治験責任医師の記述：

2013 年 4 月 29 日、被験者は側腹部痛及び肉眼的血尿のため ER を受診し、尿管結石除去のため入院した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、腎結石、尿道結石及び尿管結石と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115588
治験責任医師番号	102900
被験者番号	002247
治験割付けコード	22024
安全性データベース管理番号	Z0019006A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	帯状疱疹

70 歳の女性被験者は、重症喘息患者を対象としたメポリズマブ併用療法の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。

被験者は治験薬の 4 週毎の投与を 2013 年 1 月 15 日から開始した。

被験者はメポリズマブ 100 mg 皮下投与群に無作為割付けされ、メポリズマブの投与を受けた。

治験薬投与開始から 55 日後及び本事象発現前の最終投与である 3 回目の投与日の 2013 年 3 月 11 日に、グレード 2 又は中等度の帯状疱疹が発現した。被験者に帯状疱疹の既往歴はなかった。被験者は入院した。被験者は、レーザー光線療法、アシクロビル、デキサメタゾン、プレガバリン、ゲンタマイシン硫酸塩及びアセトアミノフェンによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。被験者は 2013 年 3 月 16 日に退院した。本事象は 2013 年 3 月 20 日に回復した。

治験責任医師は、帯状疱疹が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
被験者は白血球分画数及び血液生化学検査以外の血液学的検査を受けた。臨床検査値はすべて基準値範囲内であった。

治験責任医師の記述：
被験者は 2013 年 3 月 11 日の 4 回目の来院時に、背部及び腹部の疼痛及びピリピリ感を訴えた。背部及び腹部に水疱及び発赤が認められた。2013 年 3 月 9 日、被験者はヘルペスと診断され、2 日間にわたって投薬治療を受けた。皮膚科医を受診したところ、入院を勧められた。被験者は入院中に、レーザー光線療法及び疼痛管理のための投薬治療を受けた。皮膚病変は縮小し、疼痛は消失した。被験者は 2013 年 3 月 16 日に退院し、2013 年 3 月 20 日に被験者は回復したと判断した。

治験依頼者の見解：

　得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、帯状疱疹と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115588
治験責任医師番号	102942
被験者番号	002254
治験割付けコード	22034
安全性データベース管理番号	Z0019899A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

44 歳の男性被験者は、重症喘息患者を対象としたメポリズマブ併用療法の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週毎の投与を 2013 年 3 月 6 日から開始した。

被験者はメポリズマブ 75 mg 静脈内投与群に無作為割付けされ、メポリズマブの投与を受けた。

治験薬投与開始から 80 日後及び本事象発現前の最終投与である 3 回目の投与から 25 日後の 2013 年 5 月 25 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現した。被験者は入院した。被験者は硫酸マグネシウム、アミノフィリン、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、イプラトロピウム臭化物、サルブタモール硫酸塩、鎮咳薬、dihydrocodeine tartrate、テオフィリン、Foster、Seretide、クロペラスチンフェンジゾ酸塩、モンテルカストナトリウム、プレドニゾロン及びチオトロピウムによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2013 年 6 月 5 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

関連する診断検査結果：
2013 年 5 月 28 日の ECG：洞性頻脈／右軸偏位／境界域 ECG、胸部後前像及び側方：異常なし、ウォータース像：異常なし。

治験責任医師の記述：
2013 年 5 月 25 日から上気道感染が発現したため、被験者は 2013 年 5 月 28 日に来院した。上気道感染に伴う喘息の増悪が発現していると判断し、同日に入院を決定した。治験薬との関連性について、治験薬によるものではないと判断した。被験者は 2013 年 6 月 4 日に退院し、2013 年 6 月 5 日に再来院した。この来院時に、被験者は回復していると判断した。

治験依頼者の見解：

　得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115588
治験責任医師番号	102942
被験者番号	002255
治験割付けコード	22031
安全性データベース管理番号	Z0019305A
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	喘息

51 歳の男性被験者は、重症喘息患者を対象としたメポリズマブ併用療法の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週毎の投与を 2013 年 2 月 19 日から開始した。

被験者はプラセボ群に無作為割付けされ、プラセボの投与を受けた。

治験薬投与開始から 37 日後及び本事象発現前の最終投与である 2 回目の投与から 9 日後の 2013 年 3 月 28 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現した。被験者は入院した。本事象発現時点で、被験者は副鼻腔炎を有していた。併用薬は、クラリスロマイシン、pseudoephedrine hydrochloride、クロルフェニラミンマレイン酸塩、Amosartan、エソメプラゾール、domperidone maleate、フルチカゾンフランカルボン酸エステル及びレボセチリジン塩酸塩であった。

被験者は喘息の増悪に対して、硫酸マグネシウム、アミノフィリン、セフトリアキソンナトリウム、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、イプラトロピウム臭化物、サルブタモール硫酸塩、モンテルカストナトリウム、テオフィリン、Foster、Seretide、チオトロピウム及びプレドニゾロンによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2013 年 4 月 16 日に回復した。

治験責任医師は喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

2013 年 4 月 3 日の ECG：正常洞調律、2013 年 4 月 3 日の胸部後前像及び側方：異常なし。

治験責任医師の記述：

2013 年 3 月 28 日から下気道感染による副鼻腔炎が発現しており、呼吸困難の増悪も発現した。被験者は 2013 年 4 月 1 日から 3 日間、プレドニゾロン 30 mg を使用したが、回復しなかった。そのため 2013 年 4 月 3 日に来院し、入院を決定した。治験薬との関連性について、治験薬によるものではないと判断した。肺機能検査の結果から喘息の増悪と診断し、被

験者は 2013 年 4 月 3 日に入院した。被験者は入院中に、N-P（2 L/min）による O_2 吸入の治療を開始し、薬物治療を受けた。2013 年 4 月 6 日、症状が改善し、被験者は退院した。プレドニゾロン 30 mg を 4 日分処方された。2013 年 4 月 16 日に被験者が来院し、喘息の増悪は回復したと判断した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115588
治験責任医師番号	103346
被験者番号	002529
治験割付けコード	19031
安全性データベース管理番号	Z0018879A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息、インフルエンザ

36 歳の男性被験者は、重症喘息患者を対象としたメポリズマブ併用療法の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週毎の投与を 2013 年 2 月 21 日から開始した。

被験者はメポリズマブ 100 mg 皮下投与群に無作為割付けされ、メポリズマブの投与を受けた。

治験薬投与開始から 8 日後の 2013 年 3 月 1 日に、グレード 2 又は中等度のインフルエンザ及びグレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現した。被験者は入院した。被験者はラニナミビルオクタン酸エステル、アセトアミノフェン、テオフィリン、hydrocortisone hydrogen succinate、ベタメタゾン、サルブタモール硫酸塩及びセフトリアキソンナトリウムによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。インフルエンザは 2013 年 3 月 4 日に回復した。喘息の増悪は 2013 年 3 月 8 日に回復した。

治験責任医師は、インフルエンザ及び喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
2013 年 3 月 1 日のインフルエンザ A 型ウイルス検査で陽性であった。2013 年 3 月 5 日の胸部 X 線検査で異常所見は認められなかった。

治験責任医師の記述：
インフルエンザ及び喘息の増悪のため入院した。2013 年 3 月 1 日、体温は 39.1°C、脈拍数は 114 拍/分、呼吸数は 24 回/分、室内空気下での SpO_2 は 84～86%であった。喘鳴及び呼吸困難が発現した。吸入薬、経口薬及び補液療法による治療を行った。酸素吸入療法を開始した（1～3 L/min）。2013 年 3 月 4 日、体温は 36.5°C、脈拍数は 88 拍/分、酸素吸入時（1 L/min）の SpO_2 は 97%であった。被験者の体温は徐々に回復した。被験者はインフルエンザから回復した。2013 年 3 月 5 日、酸素吸入療法は問題なく終了した。2013 年 3 月 8 日、喘息の増悪の症状が消失したため、被験者は当院から退院した。インフルエンザ感染は自然に発現したと考えられ、インフルエンザが喘息の増悪を引き起こした。したがって、これら

の事象と治験薬との関連性及び本治験への参加との合理的な関連性はいずれも否定できると判断した。

治験依頼者の見解：
　得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、インフルエンザ及び喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115588
治験責任医師番号	103350
被験者番号	002552
治験割付けコード	19039、19039
安全性データベース管理番号	Z0021056A、Z0021056B
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	喘息、熱射病

72 歳の女性被験者は、重症喘息患者を対象としたメポリズマブ併用療法の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週毎の投与を 2013 年 3 月 25 日から開始した。

被験者はプラセボ群に無作為割付けされ、プラセボの投与を受けた。

治験薬投与開始から 135 日後及び本事象発現前の最終投与である 5 回目の投与から 19 日後の 2013 年 8 月 7 日に、グレード 2 又は中等度の熱射病が発現した。被験者は入院した。被験者は静脈栄養及び塩酸メトクロプラミドによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2013 年 8 月 12 日に回復した。

治験責任医師は、熱射病が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験責任医師の記述：
2013 年 8 月 7 日に、被験者はめまい感のため入院した。めまい感は熱射病による疲労が原因であった。2013 年 8 月 7 日の MRI で異常は認められなかった。2013 年 8 月 12 日に、被験者は退院した。

治験薬投与開始から 168 日後及び本事象発現前の最終投与である 7 回目の投与日の 2013 年 9 月 9 日に、グレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現した。被験者は 2013 年 9 月 17 日に入院した。被験者はメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム及びプレドニンによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2013 年 9 月 30 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
2013 年 9 月 17 日の X 線検査：異常なし。2013 年 9 月 18 日の X 線検査：異常なし。CRP：0.05。2013 年 9 月 24 日の X 線検査：異常なし。CRP：0.02 であった。

治験責任医師の記述：

2013 年 9 月 17 日に、被験者は喘息の増悪のため入院した。喘息の増悪は感冒により引き起こされた。2013 年 9 月 30 日に、被験者は退院した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、熱射病及び喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115588
治験責任医師番号	103628
被験者番号	002557
治験割付けコード	19004、19004
安全性データベース管理番号	Z0019022A、Z0019022B
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	喘息、喘息

69 歳の女性被験者は、重症喘息患者を対象としたメポリズマブ併用療法の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週毎の投与を 2012 年 12 月 21 日から開始した。

被験者はプラセボ群に無作為割付けされ、プラセボの投与を受けた。

治験薬投与開始から 63 日後及び本事象発現前の最終投与である 3 回目の投与から 7 日後の 2013 年 2 月 22 日に、グレード 2 又は中等度のピークフロー（PEF）減少及び呼吸困難を伴う喘息の増悪が発現した。被験者は入院した。被験者はメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、サルブタモール硫酸塩及び prednisone による治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2013 年 3 月 29 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験責任医師の記述：
2013 年 2 月 11 日に PEF 減少及び呼吸困難が発現した。Predonisone 経口投与を開始した。2013 年 2 月 27 日、predonisone の経口投与を終了した。被験者は来院した。症状は軽度であったため、外来で経過観察を行うこととした。2013 年 3 月 8 日、喘息発作が発現した。被験者は外来で点滴を受けた。その後、担当医により当院での診察が予約された。2013 年 3 月 11 日に被験者は当院に入院した。被験者はコントロール不良の喘息を有しており、気候の変化の影響を受け喘息は増悪することから、本事象と治験薬との因果関係はないと判断した。2013 年 3 月 22 日、回復したため、predonisone の投与を静脈内投与から経口投与に変更した。2013 年 3 月 29 日、被験者は predonisone の経口投与を終了した。被験者は回復したため、退院した。

本事象発現時点で、被験者は喘息に罹患していた。

治験薬投与開始から 164 日後の 2013 年 6 月 3 日に、グレード 2 又は中等度の PEF 減少及び息切れを伴う喘息の増悪が発現した。被験者は入院した。被験者は prednisone による治療

を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2013 年 6 月 19 日に回復した。治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験責任医師の記述：

2013 年 5 月 27 日：頚部リンパ節及び舌の疼痛に加えて、息切れが認められ、PEF が減少した。2013 年 6 月 3 日：医師らは喘息の増悪と判断し、被験者は入院となった。被験者はコントロール不良の喘息を有していた。更に、被験者には慢性疲労が認められた。そこに気候の変化が加わったため、喘息の増悪が発現した。したがって、本事象は偶発性であり、治験薬との因果関係はない。PEF は改善した。回復と判断されたため、被験者は退院した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、2 件の喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115588
治験責任医師番号	103628
被験者番号	002560
治験割付けコード	19037
安全性データベース管理番号	Z0020196A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	帯状疱疹

75 歳の女性被験者は、重症喘息患者を対象としたメポリズマブ併用療法の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週毎の投与を 2013 年 3 月 22 日から開始した。

被験者はメポリズマブ 100 mg 皮下投与群に無作為割付けされ、メポリズマブの投与を受けた。

治験薬投与開始から 98 日後及び本事象発現前の最終投与である 4 回目の投与から 14 日後の 2013 年 6 月 28 日に、グレード 2 又は中等度の帯状疱疹が発現した。被験者は入院した。被験者はバラシクロビル塩酸塩、アセトアミノフェン、アミトリプチリン塩酸塩、アシクロビル、プレガバリン、ロキソプロフェン、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、レボフロキサシン、プレドニン、プレドニゾロン吉草酸エステル酢酸エステル及びベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルによる治療を受けた。家族の健康状態不良等の環境の変化により、身体的疲労があった。治験薬の投与は継続した。本事象は 2013 年 9 月 9 日に回復した。

治験責任医師は、帯状疱疹が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した。

治験責任医師の記述：
被験者は 2013 年 6 月 14 日に 4 回目の治験薬の投与を受けた。2013 年 6 月 21 日、身体右側の胸部より上に発汗が認められた。2013 年 6 月 24 日、被験者は他院に搬送された。異常所見が認められなかったため、治療を行わずに、注意深く経過観察することとした。2013 年 6 月 26 日、発汗は回復したが、身体右側の胸部より上に疼痛が発現した。2013 年 6 月 28 日、被験者は当院を受診した。帯状疱疹と診断された。被験者は安静及び治療のため入院した。喘息の増悪はなかった。家族の健康状態不良等の環境の変化により、被験者には身体的疲労があった。しかしながら、現時点で治験薬の影響によるものかどうかを判断することはできない。したがって、治験薬と本事象との因果関係は不明とする。被験者は抗ウイルス薬により回復に向かっている。神経痛があるため、被験者は現在疼痛治療を受けている。喘息の増悪は認められていない。治験薬の投与は定期的に行った。治験薬投与後も、被験者の状

態はコントロール良好である。疼痛治療は継続している。2013 年 7 月 26 日、回復したため、被験者は当院を退院した。外来で被験者の疼痛を経過観察する予定である。2013 年 9 月 6 日、被験者は当院に搬送された。被験者の薬物治療は終了し、疼痛はなく、嗄声のみが認められている。治験薬の投与は定期的に行った。2013 年 9 月 9 日、嗄声は継続していると考えられ、これには年齢の影響もあるものと考える。被験者は回復したと診断された。

治験依頼者の見解：

帯状疱疹は投与後に発現している事象ではあるが、帯状疱疹と本剤との関連は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115588
治験責任医師番号	103628
被験者番号	002562
治験割付けコード	19050
安全性データベース管理番号	Z0021414A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	胆嚢障害

64 歳の女性被験者は、重症喘息患者を対象としたメポリズマブ併用療法の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週毎の投与を 2013 年 5 月 15 日から開始した。

被験者はメポリズマブ 100 mg 皮下投与群に無作為割付けされ、メポリズマブの投与を受けた。

治験薬投与開始から 150 日後及び本事象発現前の最終投与である 5 回目の投与から 24 日後の 2013 年 10 月 12 日に、グレード 2 又は中等度の急性胆嚢疾患が発現し、被験者は腹痛及び嘔吐を訴えた。被験者は入院した。被験者はセフトリアキソンナトリウム、Veen-D、Veen-F 及び Bfluid による治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は回復したが、転帰日は不明である。胆嚢切除術が予定された。

治験責任医師は、急性胆嚢疾患が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験責任医師の記述：
2013 年 10 月 12 日、被験者は腹痛及び嘔吐を訴えた。被験者は他院に搬送された。急性胆嚢疾患と診断され、被験者は他院に入院した。
2013 年 10 月 15 日、被験者から電話連絡があった。被験者は輸液投与及び絶食による治療を受けている。間もなく内視鏡検査を行う予定であり、退院日は未定である。本事象に関する情報が不十分なため、因果関係を評価することはできない。治験薬の作用機序からして、治験薬は本事象を引き起こさないと考えられる。本事象と治験薬との因果関係はないと判断した。
2013 年 10 月 21 日、被験者から、回復に向かっており、10 月 19 日に退院したと連絡があった。後日、被験者は別の担当医から内視鏡検査の結果について説明を受ける予定であった。
2013 年 10 月 22 日、被験者は本治験のため当院を受診した。治験薬は予定どおり投与された。被験者に喘息の増悪は認められなかった。被験者は最近、食事制限を行わずに、経過観察の診察を受けた。胆嚢切除術を受ける予定であった。

治験依頼者の見解：

　得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、急性胆嚢疾患と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115588
治験責任医師番号	104156
被験者番号	002572
治験割付けコード	19022
安全性データベース管理番号	Z0019452A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	尾骨骨折

78 歳の女性被験者は，重症喘息患者を対象としたメポリズマブ併用療法の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週毎の投与を 2013 年 2 月 4 日から開始した。

被験者はメポリズマブ 75 mg 静脈内投与群に無作為割付けされ、メポリズマブの投与を受けた。

治験薬投与開始から 69 日後及び本事象発現前の最終投与である 3 回目の投与から 13 日後の 2013 年 4 月 14 日に、グレード 3 又は重度の転倒による尾骨骨折が発現した。本事象発現時、被験者は骨粗鬆症を有していた。被験者は入院した。治験薬の投与は継続した。本事象は 2013 年 6 月 8 日に回復し、外来でリハビリテーションを受けた。

治験責任医師は、尾骨骨折が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

2013 年 4 月 14 日の X 線検査、骨盤 CT 検査及び骨盤 MRI 検査の結果：恥骨骨折及び坐骨骨折。2013 年 4 月 25 日の X 線検査：骨折部位に変化はなかった。2013 年 5 月 2 日の X 線検査：骨折部位のアラインメントに著しい変化はなかった。2013 年 5 月 9 日の X 線検査：骨折部位のアラインメントに著しい変化はなかった。2013 年 5 月 25 日の X 線検査：骨折部位のアラインメントは良好になり、数ヵ所に仮骨形成が認められた。

治験責任医師の記述：

被験者は、2013 年 4 月 14 日にアパートの廊下で転倒し、同日、骨折のため入院した。2013 年 4 月 15 日に他院より、被験者が転倒による骨折のため入院している旨の連絡を受けた。被験者は 2013 年 4 月 26 日には車椅子で動けるようになり、2013 年 5 月 7 日に立位での訓練を開始し、2013 年 5 月 24 日に T 杖で歩行を開始した。2013 年 5 月 27 日に、被験者は別の病院に転院し、更なるリハビリテーションを受けた。2013 年 6 月 8 日、被験者はリハビリテーションを受けていた病院から退院した。現在、被験者は、週 3 回リハビリテーションのため通院している。

治験依頼者の見解：

　得られた情報から、メポリズマブとの関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、尾骨骨折とメポリズマブとの関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115588
治験責任医師番号	104565
被験者番号	002602
治験割付けコード	19015、19015
安全性データベース管理番号	Z0019023A、Z0019023B
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息、喘息

75 歳の女性被験者は、重症喘息患者を対象としたメポリズマブ併用療法の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週毎の投与を 2013 年 1 月 23 日から開始した。

被験者はメポリズマブ 100 mg 皮下投与群に無作為割付けされ、メポリズマブの投与を受けた。

治験薬投与開始から 47 日後及び本事象発現前の最終投与である 2 回目の投与から 26 日後の 2013 年 3 月 11 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現した。被験者は入院した。被験者はデキサメタゾン及びレボフロキサシンによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2013 年 3 月 21 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験責任医師の記述：
本事象は感冒によるものであると判断した。

治験薬投与開始から 175 日後及び本事象発現前の最終投与である 7 回目の投与から 7 日後の 2013 年 7 月 17 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現した。被験者は入院した。被験者はデキサメタゾン及びレボフロキサシンによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2013 年 7 月 27 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象はおそらく感冒によるものであると判断した。

治験責任医師の記述：
本事象は感冒によるものであると判断した。したがって、治験薬との因果関係は否定された。2013 年 7 月 18 日に、前日（2013 年 7 月 17 日）の午後からの発熱のため、被験者は当院を受診した。胸部 X 線検査を行った。体温は 37.8ºC、SpO_2 は 91%であった。胸部 X 線検

査では鮮明な肺炎像は認められなかったが、治験責任医師は喘息の増悪と判断した。被験者は入院し、デカドロン及びクラビットによる治療を受けた。

治験依頼者の見解：

　得られた情報から、メポリズマブとの関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、2 件の喘息の増悪とメポリズマブとの関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115588
治験責任医師番号	105532
被験者番号	002615
治験割付けコード	19001、19001、19001
安全性データベース管理番号	Z0018234A、Z0018234C、Z0018234D
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	喘息、喘息、喘息

15 歳の女性被験者は、重症喘息患者を対象としたメポリズマブ併用療法の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週毎の投与を 2012 年 12 月 10 日から開始した。

被験者はプラセボ群に無作為割付けされ、プラセボの投与を受けた。

治験薬投与開始及び本事象発現前の最終投与から 25 日後の 2013 年 1 月 4 日に、グレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現した。被験者は入院した。被験者は電解液、ジプロフィリン、プレドニン及びメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2013 年 2 月 1 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験責任医師の記述：
2013 年 1 月 4 日：PEF 値上昇、咳嗽が発現。2013 年 1 月 5 日：被験者はプレドニンを服用するも、症状は改善せず。喘息の増悪のため入院。治験薬は喘息発作を誘発するものではないことから、因果関係はないと判断する。2013 年 1 月 13 日：被験者は回復したため退院した。
2013 年 1 月 16 日：咽喉痛が発現。
2013 年 1 月 17 日：PEF 値減少、咳嗽が発現。2013 年 1 月 18 日：上気道炎による喘息の増悪が発現。喘息の増悪のため入院。上気道炎による喘息の増悪であるため、治験薬との因果関係はないと判断する。
2013 年 1 月 27 日：被験者は回復したため退院した。2013 年 2 月 1 日：被験者が来院し、本事象は回復したことを確認した。

治験薬投与開始から 85 日後及び本事象発現前の最終投与である 3 回目の投与から 29 日後の 2013 年 3 月 5 日に、グレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現した。被験者は入院した。被験者は電解液、ジプロフィリン及びプレドニンによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2013 年 3 月 21 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験責任医師の記述：
2013 年 3 月 5 日：PEF 値減少、上気道炎は継続中であった。2013 年 3 月 8 日：治験薬を投与した。2013 年 3 月 9 日：被験者は呼吸困難を覚えた。上気道炎による喘息の増悪が発現した。被験者は治療のため入院した。本事象は上気道炎に関連したものと疑われることから、治験薬との関連はない。2013 年 3 月 13 日：被験者は回復したため退院した。2013 年 3 月 21 日：被験者が来院し、本事象は回復したことを確認した。

治験薬投与開始から 140 日後及び本事象発現前の最終投与である 6 回目の投与から 3 日後の 2013 年 4 月 29 日に、グレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現した。被験者は入院した。診断検査は行われなかった。被験者は電解液、ジプロフィリン、プレドニン及びメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。被験者は、2013 年 5 月 9 日に退院した。本事象は 2013 年 5 月 24 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験責任医師の記述：
2013 年 4 月 8 日：被験者は上気道感染に罹患していた。2013 年 4 月 26 日：上気道感染は継続中、発熱はなし。CRP の増加は認められなかったため、治験薬は投与された。2013 年 4 月 29 日：PEF 値は減少した。サルタノールを投与、その他の薬剤は使用しなかった。2013 年 4 月 30 日：被験者の症状は改善しなかった。被験者は治療のため入院した。本事象は上気道感染に関連したものと疑われることから、治験薬との関連はない。2013 年 5 月 9 日：被験者は回復したため退院した。2013 年 5 月 24 日：上述のとおり、本事象は回復したことを確認した。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、3 件の喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115588
治験責任医師番号	105532
被験者番号	002618
治験割付けコード	19045
安全性データベース管理番号	Z0020726A
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	喘息

15 歳の女性被験者は、重症喘息患者を対象としたメポリズマブ併用療法の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週毎の投与を 2013 年 4 月 16 日から開始した。

被験者はプラセボ群に無作為割付けされ、プラセボの投与を受けた。

治験薬投与開始から 102 日後及び本事象発現前の最終投与である 4 回目の投与から 18 日後の 2013 年 7 月 27 日に、グレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現した。被験者は入院した。被験者はプレドニン、イソプレナリン塩酸塩、ジプロフィリン及びサルブタモール硫酸塩による治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2013 年 8 月 2 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験責任医師の記述：
2013 年 7 月 27 日：PEF 値が減少した。被験者は当院に来院し、経口プレドニンによる治療を開始した。2013 年 7 月 29 日：被験者は、プレドニンを服用していたが、改善は認められなかった。被験者は当院に入院した。被験者には環境因子として近親者の喫煙による受動喫煙があり、そのために喘息の発作が発現したと考えられる。このため、今回の本事象と治験薬との因果関係はないと判断した。2013 年 8 月 1 日：被験者はステロイドの静脈内投与による治療で回復した。治験薬は定期的に投与された。2013 年 8 月 2 日：被験者は回復したと診断した。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115588
治験責任医師番号	101465
被験者番号	002673
治験割付けコード	26005
安全性データベース管理番号	Z0018283A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息、ウイルス性上気道感染

37 歳の女性被験者は、重症喘息患者を対象としたメポリズマブ併用療法の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週毎の投与を 2012 年 12 月 14 日から開始した。

被験者はメポリズマブ 75 mg 静脈内投与群に無作為割付けされ、メポリズマブの投与を受けた。

治験薬投与開始から 19 日後の 2013 年 1 月 2 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪及びグレード 2 又は中等度の上気道ウイルス感染が発現した。外来治療が奏効しなかったため、被験者は 2013 年 1 月 4 日に入院した。被験者はサルブタモール硫酸塩、アジスロマイシン、イブプロフェン、硫酸マグネシウム・ブドウ糖、アセトアミノフェン、ベンゾカイン・メントール、benzonatate、グアイフェネシン、prednisone、Duoneb 及び phenol-phenolate sodium による治療を受けた。治験薬の投与は継続した。被験者は 2013 年 1 月 7 日に退院した。これらの事象は 2013 年 1 月 22 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪及び上気道ウイルス感染が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
胸部 X 線検査：2013 年 1 月 4 日、異常所見なし。

治験責任医師の記述：
被験者は外来治療が奏効しない喘息の増悪を治療するため入院した。入院日は 2013 年 1 月 4 日であった。被験者は入院中、上記の薬剤による治療を受けた。2013 年 1 月 7 日に退院した。喘息の増悪は回復し、被験者は現在治験に組み入れられている。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪及び上気道ウイルス感染と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115588
治験責任医師番号	099245
被験者番号	002712
治験割付けコード	26049
安全性データベース管理番号	Z0020833A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

62 歳の男性被験者は、重症喘息患者を対象としたメポリズマブ併用療法の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週毎の投与を 2013 年 4 月 29 日から開始した。

被験者はメポリズマブ 75 mg 静脈内投与群に無作為割付けされ、メポリズマブの投与を受けた。

治験薬投与開始から 66 日後及び本事象発現前の最終投与である 3 回目の投与から 10 日後の 2013 年 7 月 4 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現した。被験者は入院した。被験者は ceftazidime sodium、シムビコート、シプロフロキサシン、グアイフェネシン・コデイン、グアイフェネシン、Duoneb、メチルプレドニゾロン、モンテルカストナトリウム、モキシフロキサシン塩酸塩、ピペラシリンナトリウム及び prednisone による治療を受けた。治験薬の投与は継続した。被験者は 2013 年 7 月 17 日に prednisone の漸減を開始したが、2013 年 7 月 24 日の Visit 5 来院時に気分不良を認めた。被験者は上気道感染と診断され、息切れ及び発熱に対してオーグメンチンによる治療を開始した。被験者は 2013 年 7 月 28 日に ER を受診し、喘息の増悪の治療のため一般病棟に入院した。被験者は methylprednisone 静脈内投与、Duo-neb 投与及び抗生剤静脈内投与による治療を受けた後、経口 prednisone の漸減を開始した。感染症はシュードモナス感染であることが判明し、その後被験者はセフタジジム静脈内投与による治療を受けた。被験者は 2013 年 8 月 5 日に退院し、経口シプロフロキサシンを処方され、prednisone 漸減を継続した。本事象は 2013 年 9 月 17 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験責任医師の記述：

2013 年 7 月 17 日に喘息の増悪が発現し、prednisone 漸減を開始した。被験者は 2013 年 7 月 24 日の Visit 5 来院時に気分不良を認め、上気道感染と診断され、オーグメンチン投与を開始し、prednisone 漸減は継続するよう指示された。被験者の喘息症状は回復せず、息切れ及び発熱を認めた。被験者は 2013 年 7 月 28 日に ER を受診し、続発性呼吸器感染を伴う喘息の増悪の治療のため一般病棟に入院した。被験者は methylprednisone 静脈内投与、Duo-

neb 投与及び抗生剤静脈内投与による治療を受けた後、経口 prednisone の漸減を開始した。感染症はシュードモナス感染であることが判明し、その後被験者はセフタジジム静脈内投与による治療を受けた。被験者は 2013 年 8 月 5 日に退院し、経口シプロフロキサシンを処方され、prednisone 漸減を継続した。

治験依頼者の見解：

　得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115588
治験責任医師番号	099248
被験者番号	002792
治験割付けコード	26020
安全性データベース管理番号	Z0021377A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	大腸穿孔

37 歳の女性被験者は、重症喘息患者を対象としたメポリズマブ併用療法の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週毎の投与を 2013 年 3 月 18 日から開始した。

被験者はメポリズマブ 100 mg 皮下投与群に無作為割付けされ、メポリズマブの投与を受けた。

治験薬投与開始から 204 日後及び本事象発現前の最終投与である 9 回目の投与から 7 日後の 2013 年 10 月 8 日に、グレード 3 又は重度の穿孔性憩室炎が発現した。被験者は入院した。被験者は hydromorphone hydrochloride、ヘパリン、Lortab、メトロニダゾール、シプロフロキサシン、オンダンセトロン塩酸塩、塩化カリウム、オキシコドン、ポリエチレン、Golytely、ラクツロース、フェンタニル、ロラゼパム及び塩化ナトリウムによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2013 年 10 月 24 日に回復した。

治験責任医師は、穿孔性憩室炎が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験責任医師の記述：
今回の来院後、臨床所見及び CT 検査で穿孔を示唆する腹腔腸管外ガスを伴う直腸 S 状結腸の大腸炎／憩室炎が認められ、被験者は入院した。一般外科での診察及び経過観察を行ったが、外科的治療を要するものではなかった。臨床経過として、シプロフロキサシン及びフラジールの静脈内投与により疼痛は改善し、徐々に食事療法を進めることができるようになった。CT 再検査で骨盤の体液貯留が認められ、膿瘍が疑われた。インターベンショナルラジオロジーでピッグテールカテーテルを体液貯留部に経皮留置し、漿液 5 mL を臨床検査室へ送り、培養中である。培養検査の結果、カンジダ種のわずかな増殖が認められた。カンジダ・アルビカンスではなく、カンジダ・グラブラタの可能性がある。本症例の一般外科での診察は現在終了している。臨床経過として、被験者は回復に向っている。

喘息の状態は安定しており、10 月 12 日に prednisone を 10 mg/日まで漸減した。最近発現した副鼻腔炎の増悪のため prednisone を増量していた。2013 年 12 月 4 日の経過観察での大腸内視鏡検査では、大腸炎、憩室炎、憩室症及びその他の異常所見は認められなかった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、穿孔性憩室炎と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115588
治験責任医師番号	099254
被験者番号	002894
治験割付けコード	26034
安全性データベース管理番号	Z0021301A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

40 歳の女性被験者は、重症喘息患者を対象としたメポリズマブ併用療法の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の投与を 2013 年 4 月 5 日から開始した。

被験者はメポリズマブ 100 mg 皮下投与群に無作為割付けされ、メポリズマブの投与を受けた。

被験者は本事象発現までに治験薬の投与を 6 回受けた。本事象発現前の最後の治験薬投与は 2013 年 8 月 30 日に行われた。

治験薬投与開始から 161 日後及び本事象発現前の最終投与である 6 回目の投与から 13 日後の 2013 年 9 月 13 日に、清掃時の漂白剤及び粉塵への曝露後に息切れ及び喘鳴を伴うグレード 3 又は重度の喘息の増悪を発現した。初回の静脈血ガス測定結果は pH 7.28、pCO_2 62 及び pO_2 54 で、急性高炭酸ガス性呼吸不全であることが判明した。被験者は入院した。被験者は prednisone、アジスロマイシン、ミコナゾール、テルブタリン及び硫酸マグネシウムによる治療を受けた。被験者は高血圧の既往を有していた。本事象発現時点で、被験者はアレルギー性鼻炎、アスピリンアレルギー、糖尿病、胃食道逆流、病的肥満及び副鼻腔炎を有していた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2013 年 9 月 18 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

2013 年 9 月 13 日に実施した胸部 X 線検査で、下行胸部大動脈のわずかな蛇行が認められた。胸膜頂に軽度の瘢痕、それ以外は正常であった。2013 年 9 月 14 日の CT 検査：頭部 CT ／脳萎縮なし、頭部 CT 異常所見なし。

治験責任医師の記述：

40 歳の女性被験者は、重症の喘息（過去に 17 回挿管歴あり）、病的肥満、高血圧及び胃食道逆流の既往を有し、被験者の母親が自宅を清掃中に被験者は漂白剤及び粉塵に曝露し、息切れ及び喘鳴を認め、ED を受診した。被験者は、症状が過去の喘息の増悪と特徴が似て

いると報告した。症状を確認したところ、発熱、悪寒、湿性喀痰は認められず、有病者との接触もなかった。被験者は急性呼吸窮迫により 2013 年 9 月 13 日に ED に搬送された。初回の静脈血ガス測定結果は pH 7.28、pCO_2 62 及び pO_2 54 で、急性高炭酸ガス性呼吸不全であることが判明した。被験者はネブライザー、テルブタリン皮下投与、ステロイド、抗生剤及びバイレベル気道陽圧（biPAP）による治療を受けた。翌日、被験者は入院した。本事象は回復し、2013 年 9 月 15 日に退院した。胸部 X 線は異常なし。2013 年 9 月 18 日までの prednisone 及びアジスロマイシンを処方され、退院した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115588
治験責任医師番号	102785
被験者番号	003396
治験割付けコード	14010、14010
安全性データベース管理番号	Z0018235A、Z0018235D
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	喘息、クロストリジウム・ディフィシレ感染

52 歳の女性被験者は、重症喘息患者を対象としたメポリズマブ併用療法の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週毎の投与を 2012 年 12 月 11 日から開始した。

被験者はプラセボ群に無作為割付けされ、プラセボの投与を受けた。

治験薬投与開始から 4 日後の 2012 年 12 月 15 日に、グレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現し、被験者は入院した。被験者はメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、サルブタモール硫酸塩及びイプラトロピウム臭化物による治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2013 年 1 月 15 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験責任医師の記述：
2013 年 1 月 3 日午後遅くに被験者から連絡があり、午前 8 時 30 分に ER の受診を要した喘息の増悪について報告を受けた。2012 年 12 月 15 日に発現した喘息の症状（喘鳴、息切れ、胸部絞扼感、咳嗽）が次第に悪化した。発熱及び喀痰は認められなかった。被験者によると、PEF が低下し、呼吸困難が継続していた。被験者は救急治療を受け、2013 年 1 月 3 日～4 日まで入院した。また、嘔吐を伴う腹痛が 2 週間継続したため、検査を受けた。2013 年 1 月 4 日に行われた結腸内視鏡検査は正常であった。便検体で培養及び感受性試験を行った結果、クロストリジウム・ディフィシレ陽性であった。

治験薬投与開始から 11 日後の 2012 年 12 月 22 日に、グレード 2 又は中等度のクロストリジウム・ディフィシレ感染が発現し、被験者は入院した。被験者はオンダンセトロン塩酸塩及びメトロニダゾールによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2013 年 2 月 17 日に回復した。

治験責任医師は、クロストリジウム・ディフィシレ感染が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

2013 年 1 月 4 日に行われた結腸内視鏡検査の結果は正常であった。2013 年 1 月 3 日に行われた便検体の培養及び感受性試験の結果、クロストリジウム・ディフィシレ感染であることが示された。

治験責任医師の記述：

被験者は 2012 年 12 月 22 日から続く腹部膨満及び筋痙攣を報告した。症状は次第に悪化し、2013 年 1 月 1 日に悪心及び嘔吐が始まった。2013 年 1 月 3 日に総合救急科を受診し、検査を受けた。同日行われた便検体の培養及び感受性試験の結果、クロストリジウム・ディフィシレ感染が確認された。被験者は 2013 年 1 月 4 日に退院した。2013 年 1 月 7 日に抗生剤（メトロニダゾール）による 10 サイクルの治療を開始した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、喘息の増悪及びクロストリジウム・ディフィシレ感染と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115588
治験責任医師番号	102785
被験者番号	003401
治験割付けコード	14032
安全性データベース管理番号	Z0019204A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	心房粗動

61 歳の女性被験者は、重症喘息患者を対象としたメポリズマブ併用療法の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週毎の投与を 2013 年 3 月 5 日から開始した。

被験者はメポリズマブ 100 mg 皮下投与群に無作為割付けされ、メポリズマブの投与を受けた。

治験薬投与開始から 15 日後の 2013 年 3 月 20 日に、グレード 3 又は重度の心房粗動が発現した。症状として、胸骨直下の間欠的な絞扼感及び不快感を伴う動悸、頭部ふらふら感及び失神が認められた。本事象発現時点で、被験者は不安、うつ病、胃食道逆流性疾患、不眠症及び三尖弁閉鎖不全症を有していた。併用薬はアスピリンであった。被験者は 2013 年 3 月 25 日にクリニックを受診し、12 誘導 ECG 及びスパイロメトリーを受けた。心拍数は 176 BPM であった。医師の診察を受け、ER を受診するよう指示された。ER で心モニタリングが行われ、2 対 1 の房室ブロックを伴う心房粗動を認めた。心拍数は 160 BPM で、血行動態は安定していた。心拍数コントロールのためジルチアゼム 50 mg を 2 回静脈内投与したところ、心拍数は 80 BPM に減少した。その後ジルチアゼム持続徐放剤の経口投与を開始した。更に 2 回の頻脈発作が発現し、ジルチアゼムの静脈内投与が追加された。被験者は入院した。被験者は metoprolol、ニトログリセリン、ジルチアゼム塩酸塩、ワルファリンナトリウム及びアスピリンによる治療を受けた。治験薬の投与は中止され、被験者の治験は中止された。本事象は 2013 年 3 月 26 日に回復し、被験者は退院し、経口ジルチアゼム徐放剤 240 mg 及びアスピリンの投与を継続した。

治験責任医師は、心房粗動が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

1. 2013 年 3 月 25 日 14 時 49 分の ECG：心拍数 164 BPM。心房頻脈、非特異的 ST-T 変化。前回 2012 年 7 月 19 日の ECG との比較で、異常所見が認められた。重要な変化を認めた。

2. 2013 年 3 月 25 日 17 時 18 分：心房細動、心室内伝導障害、非特異的 ST-T 変化。心拍数は 96 BPM に低下。
3. 2013 年 3 月 25 日 18 時 20 分の ECG：変動する房室ブロックを伴う心房粗動、QT 短縮。心拍数 65 BPM。
4. 2013 年 3 月 26 日 8 時 16 分の ECG：心房細動、非特異的 ST-T 波異常。QT 延長。心拍数 80 BPM。

2013 年 2 月 20 日に測定したホルター心電図（1 日を通して洞調律を測定）では、心拍数 53～140 BPM（平均心拍数 82 BPM）であった。頻繁な心室性単発及び稀に心室性二連発の異所性調律が認められた。また、頻繁な上室性単発、頻繁な上室性二連発及び稀に上心室性三連発が認められた。頻繁な心室性期外収縮あり。連発はない。頻繁な心房性期外収縮が時折連発でみられる。

治験責任医師の記述：

4 日間にわたって動悸が認められたため、被験者は 2013 年 3 月 25 日に医師の診察を受けた。胸痛、息切れ及び失神はなかった。前日、胸骨直下の間欠性な絞扼感及び不快感が発現した。絞扼感は労作とは無関係で、安静時も改善しなかった。2013 年 3 月 25 日、被験者はクリニックを受診した。12 誘導 ECG 及びスパイロメトリーを行った。心拍数は 176 BPM であった。医師の診察を受け、ER を受診するよう指示された。被験者は入院を必要とし、ジルチアゼム及び metoprolol による治療を受けた。連続 ECG を実施したところ、心拍数は正常範囲内であった。ER で心モニタリングが行われ、2 対 1 の房室ブロックを伴う心房粗動を認めた。心拍数は 160 BPM で、血行動態は安定していた。心拍数コントロールのためジルチアゼム 50 mg を 2 回静脈内投与したところ、心拍数は 80 BPM に減少した。その後ジルチアゼム徐放剤の経口投与を開始した。更に 2 回の頻脈発作が発現し、ジルチアゼムの静脈内投与が追加された。朝、被験者の気分はよく、心拍数はコントロール良好であった。被験者は退院し、経口ジルチアゼム徐放剤 240 mg 及びアスピリンの投与を継続した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、心房粗動と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115588
治験責任医師番号	102786
被験者番号	003459
治験割付けコード	14009
安全性データベース管理番号	Z0020344A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	肺炎

29 歳の男性被験者は、重症喘息患者を対象としたメポリズマブ併用療法の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週毎の投与を 2012 年 12 月 5 日から開始した。

被験者はメポリズマブ 100 mg 皮下投与群に無作為割付けされ、メポリズマブの投与を受けた。

治験薬投与開始から 222 日後及び本事象発現前の最終投与である 8 回目の投与から 28 日後の 2013 年 7 月 15 日に、グレード 2 又は中等度の肺炎が発現した。被験者は入院した。被験者はアジスロマイシン及びセフトリアキソンによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2013 年 7 月 21 日に回復した。

治験責任医師は、肺炎が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査：
2013 年 7 月 15 日に胸部 X 線検査及び胸部スキャンを行った。

治験責任医師の記述：
突然、右胸部に疼痛が発現。放射線治療なし。モルヒネにより回復。右肺底部の肺炎を認める。治験薬との関連はない。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、肺炎と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115588
治験責任医師番号	102787
被験者番号	003472
治験割付けコード	14017、14017
安全性データベース管理番号	Z0018926A、Z0018926B
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	喘息、気管支炎、大うつ病

55 歳の女性被験者は、重症喘息患者を対象としたメポリズマブ併用療法の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週毎の投与を 2013 年 1 月 15 日から開始した。

被験者はプラセボ群に無作為割付けされ、プラセボの投与を受けた。

治験薬投与開始から 48 日後及び本事象発現前の最終投与である 2 回目の投与から 25 日後の 2013 年 3 月 4 日に、グレード 3 又は重度の感染性気管支炎及びグレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現した。被験者は入院した。被験者はメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、prednisone、レボフロキサシン及び Combivent による治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2013 年 3 月 15 日に回復した。

治験責任医師は、感染性気管支炎及び喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
2013 年 3 月 6 日の臨床検査：二酸化炭素 28 mmol/L（基準値：21～34 mmol/L）、アニオンギャップ 8（基準値：4～14）、2013 年 3 月 7 日：二酸化炭素 28 mmol/L（基準値：21～34 mmol/L）、アニオンギャップ 9（基準値：4～14）。画像診断結果は入手していない。全血算値の結果は入手していない。

治験責任医師の記述：
被験者は気管支痙攣及び右肺下葉の肺炎の兆候で入院した。Levoquin の経口投与に対する反応は良好であった。その結果、赤血球沈降速度が低下し、CRP がほぼ正常値に戻った。発熱はない。Visit 4（2013 年 3 月 14 日）で治験責任医師が被験者を評価し、肺炎ではなく、感染性気管支炎と診断した。被験者は無熱のままであった。呼吸状態に著しい改善が認められ、無熱状態が 48 時間以上継続した。入院中、低酸素状態に陥ることはなかった。抗生剤の服用を開始し、残りの薬剤は自宅で服用を終了する予定である。また、prednisone を漸減する予定である。

治験薬投与開始から 93 日後の 2013 年 4 月 18 日に、グレード 3 又は重度のうつ病型精神病性障害が発現した。本事象発現時点で、被験者は、不安、喘息、椎間板変性疾患、うつ病及び下肢静止不能症候群を有していた。併用療法はオキシコドンであった。被験者は入院した。被験者はロラゼパム、デュロキセチン、塩酸セルトラリン、citalopram hydrobromide、リスペリドン及びオキシコドンによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2013 年 5 月 6 日に回復した。

治験責任医師は、うつ病型精神病性障害が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

甲状腺刺激ホルモン：16.80 mU/L（基準値：0.30～6.20 mU/L）、二酸化炭素：29.00 mmol/L（基準値：21～34 mmol/L）、アニオンギャップ：9.00（基準値：4～14）、推定 GFR：>60 mL/min/1.73m_2（基準値：>60 mL/min/1.73m_2）。

治験責任医師の記述：

2013 年 4 月 17 日：被験者の担当医師によると、被験者には精神安定の兆候がみられなかった。被験者は泣き、気分が変動し、自宅では対処できないと訴えた。担当医師の印象では、被験者は頭の中で起きる思考プロセスにかなりの不安を感じていた。2013 年 4 月 18 日、担当医師は、自他ともに危険と判断し、被験者に精神保健法に基づく措置を行った。被験者は、適切な精神治療及びリハビリテーションを受けるため、一次救命処置を介して専門の医療機関に移されることとなった。被験者には幻聴の症状がいくらか認められることが判明した。具体的な命令ではなく、ラジオの音に近い単調な声が 1 日中聞こえる、と被験者は訴えた。被験者は低用量のリスペリドンによる治療を開始し、症状が改善した。バイタルサインは正常範囲内であった。被験者は背部痛を訴えた。心血管系、中枢神経系及び腹部検査の結果は正常であった。胸部で奇妙な喘鳴が認められた。被験者は精神病院に入院し、治療及び投薬により安定した。被験者は自身の要求を明確にすることができ、対処能力及び自尊心が改善した。退院時、被験者の精神状態は安定していた。2013 年 5 月 6 日に被験者は退院した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、感染性気管支炎、喘息の増悪及びうつ型精神病性障害と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115588
治験責任医師番号	101472
被験者番号	005043
治験割付けコード	26056
安全性データベース管理番号	Z0019706A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

46 歳の女性被験者は、重症喘息患者を対象としたメポリズマブ併用療法の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週毎の投与を 2013 年 5 月 2 日から開始した。

被験者はメポリズマブ 75 mg 静脈内投与群に無作為割付けされ、メポリズマブの投与を受けた。

治験薬投与開始から 2 日後の 2013 年 5 月 4 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現した。被験者は入院した。X 線検査で肺炎、胸水又は気胸は認められなかった。被験者は prednisone、メチルプレドニゾロン、硫酸マグネシウム、塩化カリウム、塩化ナトリウム、pantoprazole、Tussionex、チオトロピウム、benzonatate、levosalbutamol、イプラトロピウム臭化物、ホルモテロール、ブデソニド、セフトリアキソンナトリウム、クラリスロマイシン、ヒトインスリン、エノキサパリン及びトリアムシノロンアセトニドによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2013 年 5 月 6 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験責任医師の記述：
被験者は急性の喘息の増悪を発現して入院し、prednisone 漸減による治療を受けた。X 線検査で肺炎、胸水又は気胸は認められなかった。入院時の記録では、急性の喘息の増悪及び低酸素血症を伴う呼吸不全と報告されている。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115588
治験責任医師番号	101472
被験者番号	005046
治験割付けコード	26060、26060、26060、26060
安全性データベース管理番号	Z0020278A、Z0020278B、Z0020278C、Z0020278D
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息、喘息、喘息、喘息

54 歳の女性被験者は、重症喘息患者を対象としたメポリズマブ併用療法の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週毎の投与を 2013 年 5 月 10 日から開始した。

被験者はメポリズマブ 100 mg 皮下投与群に無作為割付けされ、メポリズマブの投与を受けた。

治験薬投与開始から 59 日後及び本事象発現前の最終投与である 3 回目の投与から 10 日後の 2013 年 7 月 8 日に、グレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現した。被験者は入院した。被験者は prednisone、サルブタモール硫酸塩、ブデソニド、アドエア 250／50、ホルモテロール、グアイフェネシン、酸化マグネシウム、イプラトロピウム臭化物及びメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2013 年 7 月 17 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
胸部 X 線所見では心肺の急性変化は認められなかった。

治験責任医師の記述：
被験者は、急性の喘息の増悪により入院した。入院前、被験者は ED でステロイド静脈内投与及びネブライザー治療を受けていた。入院中にアドエアをパルミコート及びホルモテロールに変更し、喘鳴が軽減するか経過観察した。また、lovenox 及びプロトンポンプ阻害薬の予防的投与を行った。

治験薬投与開始から 87 日後及び本事象発現前の最終投与である 4 回目の投与から 10 日後の 2013 年 8 月 5 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現した。被験者は入院した。被験者は prednisone、サルブタモール硫酸塩、アドエア 100／50、グアイフェネシン及びデ

キサメタゾンによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2013 年 8 月 9 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
2 方向から撮影した胸部 X 線検査で急性心肺疾患は認められず、臨床検査値は正常範囲内だった。

治験責任医師の記述：
被験者は、息切れの発現を訴え、ED を受診した。被験者は入院し、ステロイドによる治療を受け、翌日退院した。入院中に DVT の予防を開始した。退院時の報告では、ステロイドの常用による糖尿病の悪化とのことである。

治験薬投与開始から 121 日後及び本事象発現前の最終投与である 5 回目の投与から 16 日後の 2013 年 9 月 8 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現し、被験者は入院した。被験者はアジスロマイシン、イプラトロピウム臭化物、サルブタモール硫酸塩、メチルプレドニゾロン、prednisone、グアイフェネシン、レボフロキサシン及び benzonatate による治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2013 年 9 月 13 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
酸素 3 L で 98%、前後部の呼気性喘鳴、右側より左側で喘鳴が大きい。胸部 X 線検査で、滲出液及び気胸を認めず。両肺に異常陰影はなく、拡張も十分であった。

治験責任医師の記述：
2013 年 9 月 8 日に症状が発現し、急性の喘息の増悪のため、被験者は 2013 年 9 月 9 日に某病院に入院した。当初経鼻カニューレを要したが、離脱し、普通呼吸に戻った。被験者は進行性高血圧を発現した。まず、高用量のメチルプレドニゾロンを数日間投与された後、退院前日に prednisone に移行した。被験者は抗生剤治療を 5 日間受けた。被験者はステロイド誘発性の糖尿病の悪化について指導を受け、1 日 2 回服用のメトフォルミン 500 mg を処方された。被験者は退院し、prednisone 2 日に 1 回 10 mg の漸減投与を継続した。

治験薬投与開始から 161 日後及び本事象発現前の最終投与である 8 回目の投与日の 2013 年 10 月 18 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現した。被験者は入院し、サルブタモール、アドエア、メチルプレドニゾロン及びプレドニゾロンによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。胸部 X 線検査で急性の心肺異常の所見は認められなかった。急性冠動

脈症候群、不安定狭心症、うっ血性心不全及び肺炎の徴候は認められなかった。本事象は2013 年 10 月 20 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験責任医師の記述：

2013 年 10 月 21 日、2013 年 10 月 18 日に入院したことを被験者が治験協力者に E メールで連絡した。被験者は急性の喘息の増悪により入院した。被験者はソルメドロールによる治療を受けた後、prednisone 治療に移行し、喘鳴及び気流が改善し、その後退院した。急性冠動脈症候群、不安定狭心症、うっ血性心不全及び肺炎の兆候は認められなかった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、4 件の喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115588
治験責任医師番号	101472
被験者番号	005047
治験割付けコード	26068
安全性データベース管理番号	Z0021460A
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	喘息

28 歳の男性被験者は、重症喘息患者を対象としてメポリズマブ併用療法の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週毎の投与を 2013 年 5 月 31 日から開始した。

被験者はプラセボ投与群に無作為割付けされ、プラセボの投与を受けた。

治験薬投与開始から 130 日後及び本事象発現前の最終投与である 5 回目の投与から 14 日後の 2013 年 10 月 8 日に、グレード 3 又は重度の生命を脅かす喘息の増悪が発現した。本事象は生命を脅かす事象であった。被験者はメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、アジスロマイシン及び prednisone による治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2013 年 10 月 9 日に回復した。

治験責任医師は、生命を脅かす喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
酸素飽和度は 90%以下であった。CT 及び胸部 X 線検査の結果で陰影は認められなかった。

治験責任医師の記述：
被験者は胸部絞扼感及び息切れを来たし、隣人に助けを求めた。隣人は救急医療サービスを要請した。救急医療サービスが到着し、被験者が玄関で意識消失しているところを発見した。酸素飽和度は 90%以下であった。被験者に酸素補給が行われた。被験者は気管支痙攣を来たしていたため、気管支拡張剤のネブライザー治療が行われ、更なる治療を実施するため ED に搬送された。被験者に発汗が認められ、現場での治療開始により被験者の意識は回復した。被験者は、ED で Zithromax を静脈内投与された。被験者は入院を勧められたが、帰宅した。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115588
治験責任医師番号	200706
被験者番号	005062
治験割付けコード	26057
安全性データベース管理番号	Z0019965A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

24 歳の女性被験者は、重症喘息患者を対象としたメポリズマブ補助療法の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週毎の投与を 2013 年 5 月 2 日から開始した。

被験者はメポリズマブ 75 mg 静脈内投与群に無作為割付けされ、メポリズマブの投与を受けた。

治験薬投与開始から 29 日後の 2013 年 5 月 31 日に、グレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現した。被験者は 2013 年 6 月 3 日に入院した。全身倦怠感及び急性気管支炎も発現した。被験者は prednisone、アジスロマイシン、サルブタモール・イソプラトロピウム臭化物、パントプラゾール及びメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2013 年 6 月 8 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
ER で、関連する全身倦怠感及び急性気管支炎が記録された。

治験責任医師の記述：
喘息の増悪は 2013 年 5 月 31 日に開始し、被験者は 2013 年 6 月 3 日に喘息の増悪の悪化により入院した。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

表MEA115588-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=191)	Mepolizumab 75mg IV (N=191)	Mepolizumab 100mg SC (N=194)
有害事象発現例数	158 (83%)	161 (84%)	152 (78%)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	113 (59%)	118 (62%)	102 (53%)
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	46 (24%)	45 (24%)	33 (17%)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	27 (14%)	22 (12%)	24 (12%)
副鼻腔炎 Sinusitis	18 (9%)	11 (6%)	18 (9%)
気管支炎 Bronchitis	18 (9%)	14 (7%)	9 (5%)
胃腸炎 Gastroenteritis	6 (3%)	10 (5%)	5 (3%)
インフルエンザ Influenza	6 (3%)	10 (5%)	4 (2%)
尿路感染 Urinary tract infection	2 (1%)	5 (3%)	8 (4%)
咽頭炎 Pharyngitis	3 (2%)	5 (3%)	6 (3%)
下気道感染 Lower respiratory tract infection	4 (2%)	4 (2%)	4 (2%)
鼻炎 Rhinitis	4 (2%)	7 (4%)	1 (<1%)
膀胱炎 Cystitis	4 (2%)	4 (2%)	1 (<1%)

事象名: MedDRA Version 16.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA115588 CSR Table 7.03
Population: Modified Intent-to-Treat
mea115588_table_ae.sas 1.740.924.780

表MEA115588-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=191)	Mepolizumab 75mg IV (N=191)	Mepolizumab 100mg SC (N=194)
急性副鼻腔炎 Acute sinusitis	1 (<1%)	2 (1%)	5 (3%)
歯感染 Tooth infection	2 (1%)	4 (2%)	1 (<1%)
耳感染 Ear infection	2 (1%)	3 (2%)	1 (<1%)
肺炎 Pneumonia	1 (<1%)	0	5 (3%)
ウイルス感染 Viral infection	1 (<1%)	1 (<1%)	4 (2%)
気道感染 Respiratory tract infection	3 (2%)	1 (<1%)	1 (<1%)
蜂巣炎 Cellulitis	4 (2%)	0	0
ウイルス性気道感染 Respiratory tract infection viral	1 (<1%)	2 (1%)	1 (<1%)
細菌性気管支炎 Bronchitis bacterial	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
憩室炎 Diverticulitis	0	1 (<1%)	2 (1%)
帯状疱疹 Herpes zoster	0	1 (<1%)	2 (1%)
喉頭炎 Laryngitis	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
口腔カンジダ症 Oral candidiasis	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)

事象名: MedDRA Version 16.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA115588 CSR Table 7.03
Population: Modified Intent-to-Treat
mea115588_table_ae.sas 1.740.924.780

表MEA115588-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=191)	Mepolizumab 75mg IV (N=191)	Mepolizumab 100mg SC (N=194)
口腔ヘルペス Oral herpes	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
ウイルス性上気道感染 Viral upper respiratory tract infection	1 (<1%)	2 (1%)	0
外陰腟真菌感染 Vulvovaginal mycotic infection	0	2 (1%)	1 (<1%)
急性扁桃炎 Acute tonsillitis	1 (<1%)	1 (<1%)	0
慢性副鼻腔炎 Chronic sinusitis	2 (1%)	0	0
真菌感染 Fungal infection	0	1 (<1%)	1 (<1%)
皮膚真菌感染 Fungal skin infection	1 (<1%)	1 (<1%)	0
ウイルス性胃腸炎 Gastroenteritis viral	0	0	2 (1%)
単純ヘルペス Herpes simplex	0	1 (<1%)	1 (<1%)
肺感染 Lung infection	2 (1%)	0	0
中耳炎 Otitis media	1 (<1%)	1 (<1%)	0
術後創感染 Postoperative wound infection	1 (<1%)	0	1 (<1%)
歯髄炎 Pulpitis dental	0	1 (<1%)	1 (<1%)

事象名: MedDRA Version 16.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA115588 CSR Table 7.03
Population: Modified Intent-to-Treat
mea115588_table_ae.sas 1.740.924.780

表MEA115588-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=191)	Mepolizumab 75mg IV (N=191)	Mepolizumab 100mg SC (N=194)
歯膿瘍 Tooth abscess	0	1 (<1%)	1 (<1%)
外陰部膿瘍 Vulval abscess	1 (<1%)	0	1 (<1%)
ダニ皮膚炎 Acarodermatitis	1 (<1%)	0	0
歯槽骨炎 Alveolar osteitis	0	0	1 (<1%)
ウイルス性気管支炎 Bronchitis viral	1 (<1%)	0	0
カンジダ感染 Candida infection	0	1 (<1%)	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染 Clostridium difficile infection	1 (<1%)	0	0
感染性クループ Croup infectious	0	0	1 (<1%)
ウイルス性眼感染 Eye infection viral	0	1 (<1%)	0
毛包炎 Folliculitis	1 (<1%)	0	0
ノロウイルス性胃腸炎 Gastroenteritis norovirus	0	1 (<1%)	0
真菌性消化管感染 Gastrointestinal fungal infection	0	0	1 (<1%)
消化管感染 Gastrointestinal infection	1 (<1%)	0	0

事象名: MedDRA Version 16.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA115588 CSR Table 7.03
Population: Modified Intent-to-Treat
mea115588_table_ae.sas 1.740.924.780

表MEA115588-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=191)	Mepolizumab 75mg IV (N=191)	Mepolizumab 100mg SC (N=194)
歯肉膿瘍 Gingival abscess	0	1 (<1%)	0
ヘモフィルス感染 Haemophilus infection	1 (<1%)	0	0
ヘリコバクター感染 Helicobacter infection	1 (<1%)	0	0
ヘルペスウイルス感染 Herpes virus infection	0	1 (<1%)	0
咬傷感染 Infected bites	1 (<1%)	0	0
腎感染 Kidney infection	0	1 (<1%)	0
爪真菌症 Onychomycosis	0	0	1 (<1%)
口腔ウイルス感染 Oral viral infection	1 (<1%)	0	0
中咽頭カンジダ症 Oropharyngeal candidiasis	0	0	1 (<1%)
外耳炎 Otitis externa	0	1 (<1%)	0
急性中耳炎 Otitis media acute	0	1 (<1%)	0
寄生虫性胃腸炎 Parasitic gastroenteritis	0	0	1 (<1%)
爪囲炎 Paronychia	1 (<1%)	0	0

事象名: MedDRA Version 16.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA115588 CSR Table 7.03
Population: Modified Intent-to-Treat
mea115588_table_ae.sas 1.740.924.780

表MEA115588-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=191)	Mepolizumab 75mg IV (N=191)	Mepolizumab 100mg SC (N=194)
歯周炎 Periodontitis	0	0	1 (<1%)
レンサ球菌性咽頭炎 Pharyngitis streptococcal	0	0	1 (<1%)
唾液腺炎 Sialoadenitis	1 (<1%)	0	0
股部白癬 Tinea cruris	0	1 (<1%)	0
扁桃炎 Tonsillitis	1 (<1%)	0	0
細菌性扁桃炎 Tonsillitis bacterial	0	1 (<1%)	0
気管炎 Tracheitis	0	1 (<1%)	0
細菌性上気道感染 Upper respiratory tract infection bacterial	0	1 (<1%)	0
尿路性敗血症 Urosepsis	0	0	1 (<1%)
腟感染 Vaginal infection	0	1 (<1%)	0
ウイルス性咽頭炎 Viral pharyngitis	1 (<1%)	0	0
外陰部腟カンジダ症 Vulvovaginal candidiasis	0	0	1 (<1%)
創傷感染 Wound infection	0	1 (<1%)	0

事象名: MedDRA Version 16.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA115588 CSR Table 7.03
Population: Modified Intent-to-Treat
mea115588_table_ae.sas 1.740.924.780

表MEA115588-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=191)	Mepolizumab 75mg IV (N=191)	Mepolizumab 100mg SC (N=194)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	63 (33%)	50 (26%)	44 (23%)
喘息 Asthma	29 (15%)	18 (9%)	13 (7%)
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	15 (8%)	12 (6%)	7 (4%)
咳嗽 Cough	9 (5%)	8 (4%)	5 (3%)
鼻閉 Nasal congestion	1 (<1%)	5 (3%)	7 (4%)
アレルギー性鼻炎 Rhinitis allergic	4 (2%)	6 (3%)	2 (1%)
鼻出血 Epistaxis	3 (2%)	2 (1%)	2 (1%)
発声障害 Dysphonia	2 (1%)	0	4 (2%)
鼻漏 Rhinorrhoea	1 (<1%)	1 (<1%)	3 (2%)
上気道咳症候群 Upper-airway cough syndrome	2 (1%)	0	2 (1%)
呼吸困難 Dyspnoea	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
鼻茸 Nasal polyps	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
副鼻腔うっ血 Sinus congestion	1 (<1%)	2 (1%)	0

事象名: MedDRA Version 16.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA115588 CSR Table 7.03
Population: Modified Intent-to-Treat
mea115588_table_ae.sas 1.740.924.780

表MEA115588-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=191)	Mepolizumab 75mg IV (N=191)	Mepolizumab 100mg SC (N=194)
睡眠時無呼吸症候群 Sleep apnoea syndrome	0	2 (1%)	1 (<1%)
喀痰増加 Sputum increased	0	2 (1%)	1 (<1%)
鼻閉塞 Nasal obstruction	2 (1%)	0	0
湿性咳嗽 Productive cough	0	1 (<1%)	1 (<1%)
気道うっ血 Respiratory tract congestion	2 (1%)	0	0
喀血 Haemoptysis	1 (<1%)	0	0
上気道分泌増加 Increased upper airway secretion	1 (<1%)	0	0
肺障害 Lung disorder	0	1 (<1%)	0
鼻部不快感 Nasal discomfort	1 (<1%)	0	0
鼻部障害 Nasal disorder	0	1 (<1%)	0
鼻の炎症 Nasal inflammation	0	0	1 (<1%)
鼻甲介肥大 Nasal turbinate hypertrophy	0	0	1 (<1%)
口腔咽頭不快感 Oropharyngeal discomfort	0	1 (<1%)	0

事象名: MedDRA Version 16.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA115588 CSR Table 7.03
Population: Modified Intent-to-Treat
mea115588_table_ae.sas 1.740.924.780

表MEA115588-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=191)	Mepolizumab 75mg IV (N=191)	Mepolizumab 100mg SC (N=194)
副鼻腔粘膜肥厚 Paranasal sinus mucosal hypertrophy	1 (<1%)	0	0
肺線維症 Pulmonary fibrosis	1 (<1%)	0	0
呼吸障害 Respiratory disorder	1 (<1%)	0	0
副鼻腔障害 Sinus disorder	0	1 (<1%)	0
上気道の炎症 Upper respiratory tract inflammation	1 (<1%)	0	0
喘鳴 Wheezing	1 (<1%)	0	0
神経系障害 Nervous system disorders	50 (26%)	51 (27%)	50 (26%)
頭痛 Headache	33 (17%)	46 (24%)	39 (20%)
浮動性めまい Dizziness	8 (4%)	4 (2%)	6 (3%)
片頭痛 Migraine	6 (3%)	1 (<1%)	5 (3%)
坐骨神経痛 Sciatica	2 (1%)	2 (1%)	1 (<1%)
振戦 Tremor	2 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
頚腕症候群 Cervicobrachial syndrome	2 (1%)	1 (<1%)	0

事象名: MedDRA Version 16.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA115588 CSR Table 7.03
Population: Modified Intent-to-Treat
mea115588_table_ae.sas 1.740.924.780

表MEA115588-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=191)	Mepolizumab 75mg IV (N=191)	Mepolizumab 100mg SC (N=194)
錯感覚 Paraesthesia	1 (<1%)	0	2 (1%)
手根管症候群 Carpal tunnel syndrome	1 (<1%)	0	1 (<1%)
健忘 Amnesia	0	1 (<1%)	0
頚動脈狭窄 Carotid artery stenosis	1 (<1%)	0	0
意識レベルの低下 Depressed level of consciousness	1 (<1%)	0	0
脳症 Encephalopathy	0	1 (<1%)	0
てんかん Epilepsy	1 (<1%)	0	0
感覚鈍麻 Hypoaesthesia	1 (<1%)	0	0
味覚減退 Hypogeusia	1 (<1%)	0	0
嗅覚減退 Hyposmia	1 (<1%)	0	0
肋間神経痛 Intercostal neuralgia	0	0	1 (<1%)
意識消失 Loss of consciousness	1 (<1%)	0	0
神経痛 Neuralgia	1 (<1%)	0	0

事象名: MedDRA Version 16.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA115588 CSR Table 7.03
Population: Modified Intent-to-Treat
mea115588_table_ae.sas 1.740.924.780

表MEA115588-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=191)	Mepolizumab 75mg IV (N=191)	Mepolizumab 100mg SC (N=194)
神経炎 Neuritis	1 (<1%)	0	0
末梢性ニューロパチー Neuropathy peripheral	0	1 (<1%)	0
失神寸前の状態 Presyncope	0	1 (<1%)	0
失神 Syncope	1 (<1%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	38 (20%)	42 (22%)	47 (24%)
背部痛 Back pain	7 (4%)	11 (6%)	14 (7%)
関節痛 Arthralgia	9 (5%)	10 (5%)	11 (6%)
四肢痛 Pain in extremity	10 (5%)	3 (2%)	8 (4%)
筋肉痛 Myalgia	6 (3%)	3 (2%)	3 (2%)
変形性関節症 Osteoarthritis	5 (3%)	3 (2%)	1 (<1%)
関節腫脹 Joint swelling	2 (1%)	4 (2%)	2 (1%)
筋痙縮 Muscle spasms	1 (<1%)	4 (2%)	3 (2%)
腱炎 Tendonitis	0	3 (2%)	3 (2%)

事象名: MedDRA Version 16.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA115588 CSR Table 7.03
Population: Modified Intent-to-Treat
mea115588_table_ae.sas 1.740.924.780

表MEA115588-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=191)	Mepolizumab 75mg IV (N=191)	Mepolizumab 100mg SC (N=194)
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	1 (<1%)	0	4 (2%)
頚部痛 Neck pain	0	2 (1%)	3 (2%)
筋骨格系胸痛 Musculoskeletal chest pain	1 (<1%)	2 (1%)	1 (<1%)
腱鞘炎 Tenosynovitis	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
関節炎 Arthritis	1 (<1%)	0	1 (<1%)
筋骨格硬直 Musculoskeletal stiffness	0	1 (<1%)	1 (<1%)
足底筋膜炎 Plantar fasciitis	1 (<1%)	0	1 (<1%)
変形性脊椎症 Spinal osteoarthritis	1 (<1%)	0	1 (<1%)
脊椎痛 Spinal pain	1 (<1%)	0	1 (<1%)
関節障害 Arthropathy	0	0	1 (<1%)
肋軟骨炎 Costochondritis	1 (<1%)	0	0
外骨腫 Exostosis	0	1 (<1%)	0
側腹部痛 Flank pain	1 (<1%)	0	0

事象名: MedDRA Version 16.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA115588 CSR Table 7.03
Population: Modified Intent-to-Treat
mea115588_table_ae.sas 1.740.924.780

表MEA115588-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=191)	Mepolizumab 75mg IV (N=191)	Mepolizumab 100mg SC (N=194)
足変形 Foot deformity	0	0	1 (<1%)
椎間板変性症 Intervertebral disc degeneration	0	1 (<1%)	0
椎間板突出 Intervertebral disc protrusion	1 (<1%)	0	0
関節滲出液 Joint effusion	1 (<1%)	0	0
関節可動域低下 Joint range of motion decreased	0	1 (<1%)	0
靭帯障害 Ligament disorder	0	1 (<1%)	0
四肢不快感 Limb discomfort	0	0	1 (<1%)
単関節炎 Monarthritis	1 (<1%)	0	0
筋力低下 Muscular weakness	1 (<1%)	0	0
頚部腫瘤 Neck mass	1 (<1%)	0	0
骨端症 Osteochondrosis	0	0	1 (<1%)
リウマチ性障害 Rheumatic disorder	0	0	1 (<1%)
重感 Sensation of heaviness	0	1 (<1%)	0

事象名: MedDRA Version 16.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA115588 CSR Table 7.03
Population: Modified Intent-to-Treat
mea115588_table_ae.sas 1.740.924.780

表MEA115588-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=191)	Mepolizumab 75mg IV (N=191)	Mepolizumab 100mg SC (N=194)
滑液嚢腫 Synovial cyst	0	1 (<1%)	0
腱障害 Tendon disorder	0	0	1 (<1%)
斜頸 Torticollis	0	1 (<1%)	0
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	41 (21%)	33 (17%)	43 (22%)
下痢 Diarrhoea	11 (6%)	4 (2%)	5 (3%)
上腹部痛 Abdominal pain upper	4 (2%)	7 (4%)	7 (4%)
悪心 Nausea	8 (4%)	4 (2%)	5 (3%)
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	3 (2%)	2 (1%)	7 (4%)
嘔吐 Vomiting	4 (2%)	4 (2%)	3 (2%)
便秘 Constipation	3 (2%)	1 (<1%)	5 (3%)
歯痛 Toothache	3 (2%)	0	6 (3%)
消化不良 Dyspepsia	4 (2%)	2 (1%)	1 (<1%)
腹痛 Abdominal pain	1 (<1%)	2 (1%)	3 (2%)

事象名: MedDRA Version 16.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA115588 CSR Table 7.03
Population: Modified Intent-to-Treat
mea115588_table_ae.sas 1.740.924.780

表MEA115588-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=191)	Mepolizumab 75mg IV (N=191)	Mepolizumab 100mg SC (N=194)
胃炎 Gastritis	2 (1%)	2 (1%)	2 (1%)
腹部不快感 Abdominal discomfort	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
齲歯 Dental caries	1 (<1%)	0	2 (1%)
口内乾燥 Dry mouth	0	1 (<1%)	2 (1%)
痔核 Haemorrhoids	0	2 (1%)	1 (<1%)
胃腸障害 Gastrointestinal disorder	0	0	2 (1%)
食道炎 Oesophagitis	1 (<1%)	1 (<1%)	0
直腸出血 Rectal haemorrhage	0	0	2 (1%)
腹部膨満 Abdominal distension	0	1 (<1%)	0
下腹部痛 Abdominal pain lower	1 (<1%)	0	0
大腸炎 Colitis	0	0	1 (<1%)
歯組織の壊死 Dental necrosis	1 (<1%)	0	0
憩室 Diverticulum	0	0	1 (<1%)

事象名: MedDRA Version 16.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA115588 CSR Table 7.03
Population: Modified Intent-to-Treat
mea115588_table_ae.sas 1.740.924.780

表MEA115588-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=191)	Mepolizumab 75mg IV (N=191)	Mepolizumab 100mg SC (N=194)
十二指腸炎 Duodenitis	1 (<1%)	0	0
腸炎 Enterocolitis	1 (<1%)	0	0
胃ポリープ Gastric polyps	0	0	1 (<1%)
びらん性胃炎 Gastritis erosive	1 (<1%)	0	0
消化管運動障害 Gastrointestinal motility disorder	0	1 (<1%)	0
歯肉の炎症 Gingival inflammation	1 (<1%)	0	0
歯肉痛 Gingival pain	0	1 (<1%)	0
口の感覚鈍麻 Hypoaesthesia oral	0	1 (<1%)	0
過敏性腸症候群 Irritable bowel syndrome	0	1 (<1%)	0
大腸穿孔 Large intestine perforation	0	0	1 (<1%)
大腸ポリープ Large intestine polyp	0	1 (<1%)	0
弛緩歯 Loose tooth	0	0	1 (<1%)
嚥下痛 Odynophagia	0	1 (<1%)	0

事象名: MedDRA Version 16.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA115588 CSR Table 7.03
Population: Modified Intent-to-Treat
mea115588_table_ae.sas 1.740.924.780

表MEA115588-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=191)	Mepolizumab 75mg IV (N=191)	Mepolizumab 100mg SC (N=194)
食道痙攣 Oesophageal spasm	1 (<1%)	0	0
唾液腺腫大 Salivary gland enlargement	1 (<1%)	0	0
口内炎 Stomatitis	0	1 (<1%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	35 (18%)	32 (17%)	43 (22%)
注射部位反応 Injection site reaction	6 (3%)	5 (3%)	17 (9%)
疲労 Fatigue	9 (5%)	8 (4%)	5 (3%)
発熱 Pyrexia	5 (3%)	4 (2%)	5 (3%)
インフルエンザ様疾患 Influenza like illness	4 (2%)	5 (3%)	3 (2%)
胸痛 Chest pain	1 (<1%)	2 (1%)	4 (2%)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	5 (3%)	2 (1%)	0
無力症 Asthenia	2 (1%)	1 (<1%)	3 (2%)
疼痛 Pain	2 (1%)	0	3 (2%)
胸部不快感 Chest discomfort	0	2 (1%)	2 (1%)

事象名: MedDRA Version 16.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA115588 CSR Table 7.03
Population: Modified Intent-to-Treat
mea115588_table_ae.sas 1.740.924.780

表MEA115588-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=191)	Mepolizumab 75mg IV (N=191)	Mepolizumab 100mg SC (N=194)
倦怠感 Malaise	2 (1%)	0	2 (1%)
炎症 Inflammation	1 (<1%)	0	1 (<1%)
注射部位紅斑 Injection site erythema	0	1 (<1%)	1 (<1%)
易刺激性 Irritability	0	2 (1%)	0
局所腫脹 Local swelling	0	0	2 (1%)
小結節 Nodule	0	2 (1%)	0
浮腫 Oedema	0	0	2 (1%)
医薬品副作用 Adverse drug reaction	1 (<1%)	0	0
不快感 Discomfort	0	1 (<1%)	0
薬物不耐性 Drug intolerance	1 (<1%)	0	0
顔面浮腫 Face oedema	0	0	1 (<1%)
冷感 Feeling cold	0	0	1 (<1%)
治癒不良 Impaired healing	0	1 (<1%)	0

事象名: MedDRA Version 16.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA115588 CSR Table 7.03
Population: Modified Intent-to-Treat
mea115588_table_ae.sas 1.740.924.780

表MEA115588-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=191)	Mepolizumab 75mg IV (N=191)	Mepolizumab 100mg SC (N=194)
注入部位内出血 Infusion site bruising	1 (<1%)	0	0
注入部位紅斑 Infusion site erythema	1 (<1%)	0	0
注入部位反応 Infusion site reaction	0	1 (<1%)	0
注射部位内出血 Injection site bruising	0	0	1 (<1%)
注射部位疼痛 Injection site pain	0	0	1 (<1%)
注射部位そう痒感 Injection site pruritus	0	1 (<1%)	0
注射部位発疹 Injection site rash	0	1 (<1%)	0
注射部位熱感 Injection site warmth	0	1 (<1%)	0
ポリープ Polyp	0	1 (<1%)	0
腫脹 Swelling	0	0	1 (<1%)
内臓痛 Visceral pain	0	1 (<1%)	0
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	18 (9%)	31 (16%)	22 (11%)
肉離れ Muscle strain	3 (2%)	2 (1%)	3 (2%)

事象名: MedDRA Version 16.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA115588 CSR Table 7.03
Population: Modified Intent-to-Treat
mea115588_table_ae.sas 1.740.924.780

表MEA115588-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=191)	Mepolizumab 75mg IV (N=191)	Mepolizumab 100mg SC (N=194)
靭帯捻挫 Ligament sprain	0	4 (2%)	3 (2%)
挫傷 Contusion	1 (<1%)	3 (2%)	1 (<1%)
足骨折 Foot fracture	1 (<1%)	3 (2%)	1 (<1%)
処置による疼痛 Procedural pain	2 (1%)	3 (2%)	0
節足動物咬傷 Arthropod bite	0	2 (1%)	2 (1%)
上顆炎 Epicondylitis	3 (2%)	0	1 (<1%)
創傷 Wound	1 (<1%)	3 (2%)	0
転倒 Fall	0	2 (1%)	1 (<1%)
腱断裂 Tendon rupture	0	3 (2%)	0
注入に伴う反応 Infusion related reaction	1 (<1%)	0	1 (<1%)
注射に伴う反応 Injection related reaction	1 (<1%)	0	1 (<1%)
裂傷 Laceration	1 (<1%)	0	1 (<1%)
四肢損傷 Limb injury	0	1 (<1%)	1 (<1%)

事象名: MedDRA Version 16.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA115588 CSR Table 7.03
Population: Modified Intent-to-Treat
mea115588_table_ae.sas 1.740.924.780

表MEA115588-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=191)	Mepolizumab 75mg IV (N=191)	Mepolizumab 100mg SC (N=194)
肋骨骨折 Rib fracture	0	2 (1%)	0
交通事故 Road traffic accident	2 (1%)	0	0
手首関節骨折 Wrist fracture	0	0	2 (1%)
投与に伴う反応 Administration related reaction	0	1 (<1%)	0
節足動物刺傷 Arthropod sting	0	1 (<1%)	0
背部損傷 Back injury	1 (<1%)	0	0
脳振盪 Concussion	0	1 (<1%)	0
眼外傷 Eye injury	0	0	1 (<1%)
尾骨骨折 Fractured coccyx	0	1 (<1%)	0
熱中症 Heat illness	1 (<1%)	0	0
熱射病 Heat stroke	1 (<1%)	0	0
上腕骨骨折 Humerus fracture	0	0	1 (<1%)
腸脛靭帯症候群 Iliotibial band syndrome	0	1 (<1%)	0

事象名: MedDRA Version 16.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA115588 CSR Table 7.03
Population: Modified Intent-to-Treat
mea115588_table_ae.sas 1.740.924.780

表MEA115588-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=191)	Mepolizumab 75mg IV (N=191)	Mepolizumab 100mg SC (N=194)
創部炎症 Inflammation of wound	0	0	1 (<1%)
関節損傷 Joint injury	0	1 (<1%)	0
筋断裂 Muscle rupture	0	0	1 (<1%)
頚部損傷 Neck injury	1 (<1%)	0	0
外傷後頚部症候群 Post-traumatic neck syndrome	0	0	1 (<1%)
フューム吸引性呼吸障害 Respiratory fume inhalation disorder	0	1 (<1%)	0
ストレス骨折 Stress fracture	0	0	1 (<1%)
熱傷 Thermal burn	0	0	1 (<1%)
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	13 (7%)	13 (7%)	31 (16%)
湿疹 Eczema	2 (1%)	2 (1%)	9 (5%)
そう痒症 Pruritus	3 (2%)	2 (1%)	5 (3%)
発疹 Rash	0	2 (1%)	4 (2%)
接触性皮膚炎 Dermatitis contact	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)

事象名: MedDRA Version 16.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA115588 CSR Table 7.03
Population: Modified Intent-to-Treat
mea115588_table_ae.sas 1.740.924.780

表MEA115588-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=191)	Mepolizumab 75mg IV (N=191)	Mepolizumab 100mg SC (N=194)
斑状出血 Ecchymosis	1 (<1%)	2 (1%)	0
蕁麻疹 Urticaria	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
血管浮腫 Angioedema	0	1 (<1%)	1 (<1%)
皮膚炎 Dermatitis	1 (<1%)	0	1 (<1%)
紅斑 Erythema	2 (1%)	0	0
多汗症 Hyperhidrosis	1 (<1%)	1 (<1%)	0
汗疹 Miliaria	0	0	2 (1%)
乾癬 Psoriasis	0	0	2 (1%)
脱毛症 Alopecia	0	0	1 (<1%)
頭部粃糠疹 Dandruff	1 (<1%)	0	0
薬疹 Drug eruption	0	0	1 (<1%)
異汗性湿疹 Dyshidrotic eczema	0	0	1 (<1%)
手皮膚炎 Hand dermatitis	0	0	1 (<1%)

事象名: MedDRA Version 16.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA115588 CSR Table 7.03
Population: Modified Intent-to-Treat
mea115588_table_ae.sas 1.740.924.780

表MEA115588-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=191)	Mepolizumab 75mg IV (N=191)	Mepolizumab 100mg SC (N=194)
神経皮膚炎 Neurodermatitis	1 (<1%)	0	0
寝汗 Night sweats	1 (<1%)	0	0
アレルギー性そう痒症 Pruritus allergic	1 (<1%)	0	0
全身性そう痒症 Pruritus generalised	0	0	1 (<1%)
丘疹性皮疹 Rash papular	1 (<1%)	0	0
そう痒性皮疹 Rash pruritic	0	1 (<1%)	0
瘢痕痛 Scar pain	1 (<1%)	0	0
脂漏 Seborrhoea	0	0	1 (<1%)
脂漏性皮膚炎 Seborrhoeic dermatitis	1 (<1%)	0	0
皮膚変色 Skin discolouration	0	0	1 (<1%)
皮膚亀裂 Skin fissures	0	0	1 (<1%)
皮膚刺激 Skin irritation	0	1 (<1%)	0
皮膚腫瘤 Skin mass	0	1 (<1%)	0

事象名: MedDRA Version 16.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA115588 CSR Table 7.03
Population: Modified Intent-to-Treat
mea115588_table_ae.sas 1.740.924.780

表MEA115588-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=191)	Mepolizumab 75mg IV (N=191)	Mepolizumab 100mg SC (N=194)
顔面腫脹 Swelling face	0	1 (<1%)	0
慢性蕁麻疹 Urticaria chronic	0	1 (<1%)	0
眼障害 Eye disorders	5 (3%)	13 (7%)	8 (4%)
結膜炎 Conjunctivitis	3 (2%)	2 (1%)	2 (1%)
アレルギー性結膜炎 Conjunctivitis allergic	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (1%)
眼瞼炎 Blepharitis	0	1 (<1%)	1 (<1%)
白内障 Cataract	0	1 (<1%)	1 (<1%)
眼刺激 Eye irritation	0	1 (<1%)	1 (<1%)
眼痛 Eye pain	0	2 (1%)	0
眼瞼刺激 Eyelid irritation	0	1 (<1%)	1 (<1%)
流涙増加 Lacrimation increased	0	0	2 (1%)
失明 Blindness	0	1 (<1%)	0
結膜出血 Conjunctival haemorrhage	0	0	1 (<1%)

事象名: MedDRA Version 16.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA115588 CSR Table 7.03
Population: Modified Intent-to-Treat
mea115588_table_ae.sas 1.740.924.780

表MEA115588-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=191)	Mepolizumab 75mg IV (N=191)	Mepolizumab 100mg SC (N=194)
眼脂 Eye discharge	0	0	1 (<1%)
黄斑嚢胞 Macular cyst	1 (<1%)	0	0
近視 Myopia	0	1 (<1%)	0
眼充血 Ocular hyperaemia	0	1 (<1%)	0
眼球乾燥症 Xerophthalmia	0	1 (<1%)	0
精神障害 Psychiatric disorders	10 (5%)	6 (3%)	9 (5%)
不眠症 Insomnia	2 (1%)	2 (1%)	4 (2%)
不安 Anxiety	2 (1%)	1 (<1%)	2 (1%)
睡眠障害 Sleep disorder	3 (2%)	0	1 (<1%)
うつ病 Depression	0	1 (<1%)	2 (1%)
抑うつ症状 Depressive symptom	1 (<1%)	1 (<1%)	0
幻聴 Hallucination, auditory	1 (<1%)	0	0
性欲障害 Libido disorder	1 (<1%)	0	0

事象名: MedDRA Version 16.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA115588 CSR Table 7.03
Population: Modified Intent-to-Treat
mea115588_table_ae.sas 1.740.924.780

表MEA115588-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=191)	Mepolizumab 75mg IV (N=191)	Mepolizumab 100mg SC (N=194)
大うつ病 Major depression	1 (<1%)	0	0
パニック発作 Panic attack	0	0	1 (<1%)
ストレス Stress	0	1 (<1%)	0
自殺念慮 Suicidal ideation	1 (<1%)	0	0
臨床検査 Investigations	8 (4%)	8 (4%)	8 (4%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 Alanine aminotransferase increased	0	2 (1%)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加 Blood creatine phosphokinase increased	1 (<1%)	0	1 (<1%)
網状赤血球数増加 Reticulocyte count increased	1 (<1%)	1 (<1%)	0
体重増加 Weight increased	1 (<1%)	0	1 (<1%)
抗核抗体増加 Antinuclear antibody increased	1 (<1%)	0	0
関節鏡検査 Arthroscopy	0	0	1 (<1%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常 Aspartate aminotransferase abnormal	0	1 (<1%)	0

事象名: MedDRA Version 16.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA115588 CSR Table 7.03
Population: Modified Intent-to-Treat
mea115588_table_ae.sas 1.740.924.780

表MEA115588-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=191)	Mepolizumab 75mg IV (N=191)	Mepolizumab 100mg SC (N=194)
血中クレアチニン増加 Blood creatinine increased	1 (<1%)	0	0
血中ブドウ糖減少 Blood glucose decreased	0	1 (<1%)	0
血中ブドウ糖増加 Blood glucose increased	0	1 (<1%)	0
血中鉄減少 Blood iron decreased	0	1 (<1%)	0
血中乳酸脱水素酵素増加 Blood lactate dehydrogenase increased	0	0	1 (<1%)
血中カリウム減少 Blood potassium decreased	0	0	1 (<1%)
血圧低下 Blood pressure decreased	0	1 (<1%)	0
血圧上昇 Blood pressure increased	1 (<1%)	0	0
ボディ・マス・インデックス増加 Body mass index increased	0	0	1 (<1%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 Gamma-glutamyltransferase increased	0	1 (<1%)	0
グリコヘモグロビン増加 Glycosylated haemoglobin increased	0	0	1 (<1%)
眼圧上昇 Intraocular pressure increased	1 (<1%)	0	0

事象名: MedDRA Version 16.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA115588 CSR Table 7.03
Population: Modified Intent-to-Treat
mea115588_table_ae.sas 1.740.924.780

表MEA115588-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=191)	Mepolizumab 75mg IV (N=191)	Mepolizumab 100mg SC (N=194)
肝機能検査異常 Liver function test abnormal	1 (<1%)	0	0
便潜血陽性 Occult blood positive	0	1 (<1%)	0
赤血球分布幅増加 Red cell distribution width increased	0	0	1 (<1%)
血管障害 Vascular disorders	8 (4%)	6 (3%)	6 (3%)
高血圧 Hypertension	4 (2%)	6 (3%)	3 (2%)
血腫 Haematoma	1 (<1%)	0	1 (<1%)
ほてり Hot flush	1 (<1%)	0	1 (<1%)
深部静脈血栓症 Deep vein thrombosis	1 (<1%)	0	0
起立性低血圧 Orthostatic hypotension	1 (<1%)	0	0
蒼白 Pallor	0	0	1 (<1%)
血管石灰化 Vascular calcification	0	1 (<1%)	0
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	8 (4%)	9 (5%)	1 (<1%)
耳痛 Ear pain	4 (2%)	5 (3%)	0

事象名: MedDRA Version 16.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA115588 CSR Table 7.03
Population: Modified Intent-to-Treat
mea115588_table_ae.sas 1.740.924.780

表MEA115588-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=191)	Mepolizumab 75mg IV (N=191)	Mepolizumab 100mg SC (N=194)
回転性めまい Vertigo	2 (1%)	4 (2%)	1 (<1%)
感音性難聴 Deafness neurosensory	1 (<1%)	0	0
耳漏 Otorrhoea	1 (<1%)	0	0
免疫系障害 Immune system disorders	5 (3%)	10 (5%)	3 (2%)
過敏症 Hypersensitivity	4 (2%)	6 (3%)	3 (2%)
季節性アレルギー Seasonal allergy	1 (<1%)	1 (<1%)	0
４型過敏症 Type IV hypersensitivity reaction	0	2 (1%)	0
食物アレルギー Food allergy	0	1 (<1%)	0
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	5 (3%)	4 (2%)	9 (5%)
痛風 Gout	2 (1%)	0	1 (<1%)
低カリウム血症 Hypokalaemia	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
糖尿病 Diabetes mellitus	0	0	2 (1%)
高コレステロール血症 Hypercholesterolaemia	0	1 (<1%)	1 (<1%)

事象名: MedDRA Version 16.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA115588 CSR Table 7.03
Population: Modified Intent-to-Treat
mea115588_table_ae.sas 1.740.924.780

表MEA115588-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=191)	Mepolizumab 75mg IV (N=191)	Mepolizumab 100mg SC (N=194)
高脂血症 Hyperlipidaemia	1 (<1%)	1 (<1%)	0
低血糖症 Hypoglycaemia	0	0	2 (1%)
コントロール不良の糖尿病 Diabetes mellitus inadequate control	0	0	1 (<1%)
耐糖能障害 Glucose tolerance impaired	0	0	1 (<1%)
高ナトリウム血症 Hypernatraemia	1 (<1%)	0	0
低カルシウム血症 Hypocalcaemia	1 (<1%)	0	0
２型糖尿病 Type 2 diabetes mellitus	0	1 (<1%)	0
ビタミンＢ１２欠乏 Vitamin B12 deficiency	0	0	1 (<1%)
ビタミンD欠乏 Vitamin D deficiency	0	0	1 (<1%)
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	5 (3%)	7 (4%)	3 (2%)
血尿 Haematuria	2 (1%)	1 (<1%)	0
頻尿 Pollakiuria	0	2 (1%)	1 (<1%)
尿管結石 Calculus ureteric	1 (<1%)	1 (<1%)	0

事象名: MedDRA Version 16.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA115588 CSR Table 7.03
Population: Modified Intent-to-Treat
mea115588_table_ae.sas 1.740.924.780

表MEA115588-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=191)	Mepolizumab 75mg IV (N=191)	Mepolizumab 100mg SC (N=194)
腎結石症 Nephrolithiasis	1 (<1%)	0	1 (<1%)
腎仙痛 Renal colic	1 (<1%)	1 (<1%)	0
尿道結石 Calculus urethral	1 (<1%)	0	0
非感染性膀胱炎 Cystitis noninfective	0	1 (<1%)	0
腎性尿崩症 Nephrogenic diabetes insipidus	0	0	1 (<1%)
多尿 Polyuria	1 (<1%)	0	0
腎嚢胞 Renal cyst	0	1 (<1%)	0
急性腎不全 Renal failure acute	0	1 (<1%)	0
腎臓痛 Renal pain	1 (<1%)	0	0
心臓障害 Cardiac disorders	5 (3%)	4 (2%)	4 (2%)
動悸 Palpitations	2 (1%)	0	3 (2%)
徐脈 Bradycardia	1 (<1%)	0	1 (<1%)
狭心症 Angina pectoris	0	1 (<1%)	0

事象名: MedDRA Version 16.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA115588 CSR Table 7.03
Population: Modified Intent-to-Treat
mea115588_table_ae.sas 1.740.924.780

表MEA115588-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=191)	Mepolizumab 75mg IV (N=191)	Mepolizumab 100mg SC (N=194)
不整脈 Arrhythmia	1 (<1%)	0	0
心房細動 Atrial fibrillation	0	1 (<1%)	0
心房粗動 Atrial flutter	0	0	1 (<1%)
期外収縮 Extrasystoles	1 (<1%)	0	0
洞性頻脈 Sinus tachycardia	0	1 (<1%)	0
上室性期外収縮 Supraventricular extrasystoles	1 (<1%)	0	0
心室性期外収縮 Ventricular extrasystoles	0	1 (<1%)	0
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	3 (2%)	3 (2%)	4 (2%)
貧血 Anaemia	1 (<1%)	1 (<1%)	3 (2%)
鉄欠乏性貧血 Iron deficiency anaemia	0	2 (1%)	1 (<1%)
リンパ節炎 Lymphadenitis	1 (<1%)	0	0
リンパ節症 Lymphadenopathy	1 (<1%)	0	0
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	3 (2%)	2 (1%)	5 (3%)

事象名: MedDRA Version 16.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA115588 CSR Table 7.03
Population: Modified Intent-to-Treat
mea115588_table_ae.sas 1.740.924.780

表MEA115588-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=191)	Mepolizumab 75mg IV (N=191)	Mepolizumab 100mg SC (N=194)
月経困難症 Dysmenorrhoea	0	1 (<1%)	2 (1%)
良性前立腺肥大症 Benign prostatic hyperplasia	0	0	1 (<1%)
乳房腫瘤 Breast mass	1 (<1%)	0	0
乳房痛 Breast pain	0	1 (<1%)	0
子宮内膜症 Endometriosis	1 (<1%)	0	0
乳管拡張症 Mammary duct ectasia	1 (<1%)	0	0
月経過多 Menorrhagia	1 (<1%)	0	0
前立腺炎 Prostatitis	0	0	1 (<1%)
子宮ポリープ Uterine polyp	0	0	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） Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	5 (3%)	2 (1%)	2 (1%)
皮膚乳頭腫 Skin papilloma	2 (1%)	1 (<1%)	0
脂肪腫 Lipoma	2 (1%)	0	0

事象名: MedDRA Version 16.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA115588 CSR Table 7.03
Population: Modified Intent-to-Treat
mea115588_table_ae.sas 1.740.924.780

表MEA115588-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=191)	Mepolizumab 75mg IV (N=191)	Mepolizumab 100mg SC (N=194)
アクロコルドン Acrochordon	1 (<1%)	0	0
良性腺腫 Adenoma benign	0	0	1 (<1%)
大腸腺腫 Colon adenoma	0	1 (<1%)	0
子宮平滑筋腫 Uterine leiomyoma	0	0	1 (<1%)
内分泌障害 Endocrine disorders	2 (1%)	0	1 (<1%)
甲状腺機能低下症 Hypothyroidism	2 (1%)	0	0
クッシング様症状 Cushingoid	0	0	1 (<1%)
肝胆道系障害 Hepatobiliary disorders	1 (<1%)	0	1 (<1%)
胆嚢障害 Gallbladder disorder	0	0	1 (<1%)
肝機能異常 Hepatic function abnormal	1 (<1%)	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害 Congenital, familial and genetic disorders	1 (<1%)	0	0
頭蓋内脂肪腫 Intracranial lipoma	1 (<1%)	0	0

事象名: MedDRA Version 16.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA115588 CSR Table 7.03
Population: Modified Intent-to-Treat
mea115588_table_ae.sas 1.740.924.780

表MEA115588-2 治験薬との因果関係がある有害事象

	関連がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=191)	Mepolizumab 75mg IV (N=191)	Mepolizumab 100mg SC (N=194)
有害事象発現例数	30 (16%)	33 (17%)	39 (20%)
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	12 (6%)	8 (4%)	19 (10%)
注射部位反応 Injection site reaction	6 (3%)	4 (2%)	14 (7%)
疲労 Fatigue	3 (2%)	2 (1%)	4 (2%)
医薬品副作用 Adverse drug reaction	1 (<1%)	0	0
冷感 Feeling cold	0	0	1 (<1%)
注射部位紅斑 Injection site erythema	0	1 (<1%)	0
注射部位疼痛 Injection site pain	0	0	1 (<1%)
注射部位そう痒感 Injection site pruritus	0	1 (<1%)	0
注射部位発疹 Injection site rash	0	1 (<1%)	0
注射部位熱感 Injection site warmth	0	1 (<1%)	0
易刺激性 Irritability	0	1 (<1%)	0
倦怠感 Malaise	1 (<1%)	0	0

事象名:MedDRA Version 16.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA115588 CSR Table 7.05
Population: Modified Intent-to-Treat
mea115588_table_ae_rel.sas 1.740.924.780

表MEA115588-2 治験薬との因果関係がある有害事象

	関連がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=191)	Mepolizumab 75mg IV (N=191)	Mepolizumab 100mg SC (N=194)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	0	1 (<1%)	0
発熱 Pyrexia	1 (<1%)	0	0
腫脹 Swelling	0	0	1 (<1%)
神経系障害 Nervous system disorders	9 (5%)	7 (4%)	12 (6%)
頭痛 Headache	4 (2%)	7 (4%)	8 (4%)
浮動性めまい Dizziness	1 (<1%)	0	3 (2%)
片頭痛 Migraine	1 (<1%)	0	1 (<1%)
錯感覚 Paraesthesia	0	0	2 (1%)
頚腕症候群 Cervicobrachial syndrome	1 (<1%)	0	0
てんかん Epilepsy	1 (<1%)	0	0
感覚鈍麻 Hypoaesthesia	1 (<1%)	0	0
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	4 (2%)	3 (2%)	4 (2%)
悪心 Nausea	2 (1%)	0	1 (<1%)

事象名:MedDRA Version 16.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA115588 CSR Table 7.05
Population: Modified Intent-to-Treat
mea115588_table_ae_rel.sas 1.740.924.780

表MEA115588-2 治験薬との因果関係がある有害事象

	関連がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=191)	Mepolizumab 75mg IV (N=191)	Mepolizumab 100mg SC (N=194)
嘔吐 Vomiting	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
下痢 Diarrhoea	2 (1%)	0	0
腹部膨満 Abdominal distension	0	1 (<1%)	0
上腹部痛 Abdominal pain upper	0	0	1 (<1%)
口内乾燥 Dry mouth	0	1 (<1%)	0
胃炎 Gastritis	0	0	1 (<1%)
胃腸障害 Gastrointestinal disorder	0	0	1 (<1%)
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	3 (2%)	3 (2%)	5 (3%)
関節痛 Arthralgia	2 (1%)	1 (<1%)	2 (1%)
筋肉痛 Myalgia	1 (<1%)	0	1 (<1%)
関節障害 Arthropathy	0	0	1 (<1%)
背部痛 Back pain	1 (<1%)	0	0
関節腫脹 Joint swelling	0	1 (<1%)	0

事象名:MedDRA Version 16.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA115588 CSR Table 7.05
Population: Modified Intent-to-Treat
mea115588_table_ae_rel.sas 1.740.924.780

表MEA115588-2 治験薬との因果関係がある有害事象

	関連がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=191)	Mepolizumab 75mg IV (N=191)	Mepolizumab 100mg SC (N=194)
四肢不快感 Limb discomfort	0	0	1 (<1%)
筋痙縮 Muscle spasms	0	1 (<1%)	0
筋力低下 Muscular weakness	1 (<1%)	0	0
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	2 (1%)	5 (3%)	3 (2%)
帯状疱疹 Herpes zoster	0	1 (<1%)	1 (<1%)
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	0	1 (<1%)	1 (<1%)
気管支炎 Bronchitis	0	0	1 (<1%)
ヘルペスウイルス感染 Herpes virus infection	0	1 (<1%)	0
気道感染 Respiratory tract infection	1 (<1%)	0	0
鼻炎 Rhinitis	0	1 (<1%)	0
上気道感染 Upper respiratory tract infection	1 (<1%)	0	0
腟感染 Vaginal infection	0	1 (<1%)	0
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (<1%)	2 (1%)	7 (4%)

事象名:MedDRA Version 16.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA115588 CSR Table 7.05
Population: Modified Intent-to-Treat
mea115588_table_ae_rel.sas 1.740.924.780

表MEA115588-2 治験薬との因果関係がある有害事象

	関連がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=191)	Mepolizumab 75mg IV (N=191)	Mepolizumab 100mg SC (N=194)
湿疹 Eczema	0	0	3 (2%)
発疹 Rash	0	0	2 (1%)
皮膚炎 Dermatitis	1 (<1%)	0	0
斑状出血 Ecchymosis	0	1 (<1%)	0
多汗症 Hyperhidrosis	0	1 (<1%)	0
そう痒症 Pruritus	0	0	1 (<1%)
乾癬 Psoriasis	0	0	1 (<1%)
免疫系障害 Immune system disorders	2 (1%)	4 (2%)	2 (1%)
過敏症 Hypersensitivity	2 (1%)	2 (1%)	2 (1%)
４型過敏症 Type IV hypersensitivity reaction	0	2 (1%)	0
臨床検査 Investigations	2 (1%)	3 (2%)	2 (1%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 Alanine aminotransferase increased	0	1 (<1%)	0

事象名:MedDRA Version 16.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA115588 CSR Table 7.05
Population: Modified Intent-to-Treat
mea115588_table_ae_rel.sas 1.740.924.780

表MEA115588-2 治験薬との因果関係がある有害事象

	関連がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=191)	Mepolizumab 75mg IV (N=191)	Mepolizumab 100mg SC (N=194)
抗核抗体増加 Antinuclear antibody increased	1 (<1%)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常 Aspartate aminotransferase abnormal	0	1 (<1%)	0
血中クレアチニン増加 Blood creatinine increased	1 (<1%)	0	0
グリコヘモグロビン増加 Glycosylated haemoglobin increased	0	0	1 (<1%)
網状赤血球数増加 Reticulocyte count increased	0	1 (<1%)	0
体重増加 Weight increased	0	0	1 (<1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (<1%)	3 (2%)	2 (1%)
鼻閉 Nasal congestion	0	0	1 (<1%)
口腔咽頭不快感 Oropharyngeal discomfort	0	1 (<1%)	0
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	0	0	1 (<1%)
湿性咳嗽 Productive cough	0	1 (<1%)	0
鼻漏 Rhinorrhoea	1 (<1%)	0	0

事象名:MedDRA Version 16.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA115588 CSR Table 7.05
Population: Modified Intent-to-Treat
mea115588_table_ae_rel.sas 1.740.924.780

表MEA115588-2 治験薬との因果関係がある有害事象

	関連がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=191)	Mepolizumab 75mg IV (N=191)	Mepolizumab 100mg SC (N=194)
喀痰増加 Sputum increased	0	1 (<1%)	0
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	2 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
注射に伴う反応 Injection related reaction	1 (<1%)	0	1 (<1%)
投与に伴う反応 Administration related reaction	0	1 (<1%)	0
注入に伴う反応 Infusion related reaction	1 (<1%)	0	0
心臓障害 Cardiac disorders	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
期外収縮 Extrasystoles	1 (<1%)	0	0
動悸 Palpitations	0	0	1 (<1%)
心室性期外収縮 Ventricular extrasystoles	0	1 (<1%)	0
精神障害 Psychiatric disorders	1 (<1%)	2 (1%)	0
不安 Anxiety	0	1 (<1%)	0
不眠症 Insomnia	0	1 (<1%)	0
性欲障害 Libido disorder	1 (<1%)	0	0

事象名:MedDRA Version 16.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA115588 CSR Table 7.05
Population: Modified Intent-to-Treat
mea115588_table_ae_rel.sas 1.740.924.780

表MEA115588-2 治験薬との因果関係がある有害事象

	関連がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=191)	Mepolizumab 75mg IV (N=191)	Mepolizumab 100mg SC (N=194)
血管障害 Vascular disorders	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
高血圧 Hypertension	1 (<1%)	1 (<1%)	0
蒼白 Pallor	0	0	1 (<1%)
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	1 (<1%)	1 (<1%)	0
感音性難聴 Deafness neurosensory	1 (<1%)	0	0
回転性めまい Vertigo	0	1 (<1%)	0
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	0	1 (<1%)	0
鉄欠乏性貧血 Iron deficiency anaemia	0	1 (<1%)	0
眼障害 Eye disorders	0	1 (<1%)	0
眼充血 Ocular hyperaemia	0	1 (<1%)	0
肝胆道系障害 Hepatobiliary disorders	1 (<1%)	0	0
肝機能異常 Hepatic function abnormal	1 (<1%)	0	0
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	0	0	1 (<1%)

事象名:MedDRA Version 16.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA115588 CSR Table 7.05
Population: Modified Intent-to-Treat
mea115588_table_ae_rel.sas 1.740.924.780

表MEA115588-2 治験薬との因果関係がある有害事象

	関連がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=191)	Mepolizumab 75mg IV (N=191)	Mepolizumab 100mg SC (N=194)
高コレステロール血症 Hypercholesterolaemia	0	0	1 (<1%)
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	1 (<1%)	0	0
多尿 Polyuria	1 (<1%)	0	0

事象名:MedDRA Version 16.1/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA115588 CSR Table 7.05
Population: Modified Intent-to-Treat
mea115588_table_ae_rel.sas 1.740.924.780

MEA115575試験

MEA115575 試験

1. 治験の標題

A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multicenter Study of Mepolizumab Adjunctive Therapy to Reduce Steroid Use in Subjects with Severe Refractory Asthma

2. 報告書番号

2013N177150_01

3. 治験責任医師

多施設共同治験

4. 実施医療機関

10 ヵ国（ドイツ、フランス、チェコ共和国、米国、英国、オーストラリア、カナダ、オランダ、ポーランド及びメキシコ）の 38 医療機関

5. 公表文献

Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014;371:1189-97

6. 治験期間

2012 年 10 月 29 日～2013 年 12 月 12 日

7. 開発のフェーズ

第 IIIa 相

8. 目的

本試験の主要目的は、全身性ステロイド薬投与中の好酸球数増多を伴う重症喘息患者を対象に、維持療法としての経口ステロイド薬（OCS）用量の減量効果に関して、メポリズマブ（遺伝子組換え）（以下、メポリズマブ）併用療法をプラセボと比較・検討することであった。

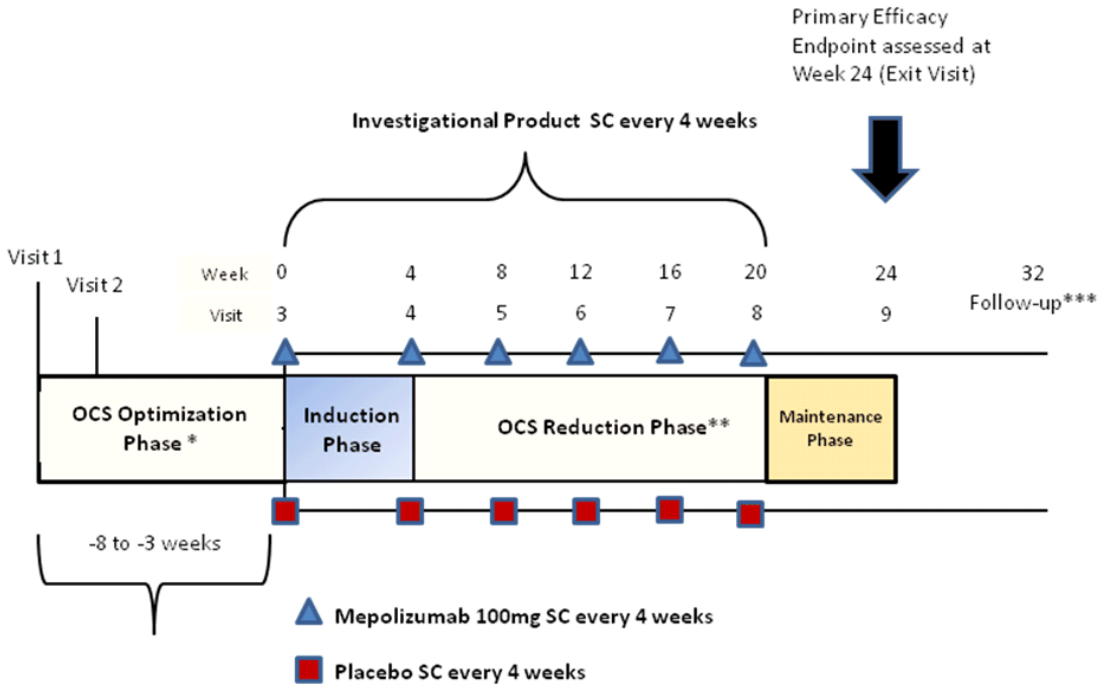
副次目的は、好酸球数増多を伴う重症喘息患者を対象に、メポリズマブの有効性、安全性及び忍容性をプラセボと比較することであり、喘息症状、肺機能、喘息増悪の頻度、呼吸器疾患に関する質問票（SGRQ）を用いた生活の質（QOL）などの喘息による障害及びリスクのマーカーに対するメポリズマブの効果を評価することであった。

9. 治験方法

本試験は、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験であり、図 1 に示すように、以下の 4 つの期間から構成された。

1）OCS 用量の最適化期間（最適化期間）
2）導入期間
3）OCS 減量期間（減量期間）
4）維持期間

本試験に継続してオープンラベル延長試験に参加することは任意であった。オープンラベル延長試験に移行しない被験者は、後観察来院を 1 回実施した。被験者は、本試験期間中に、治験薬と現行の喘息管理治療薬の併用を継続しつつ、OCS の減量を試みた。OCS の用量調節は、最適化期間及び減量期間に実施した。OCS の用量を調節する前に、電子日記に入力された最大呼気流量（PEF）、喘息症状データ及びぜんそくの管理に関するアンケート-5（ACQ-5）の結果を確認した。OCS の用量調節は、治験実施計画書に規定したスケジュールに従って実施した。



*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 1　　試験デザイン

最適化期間（3～10 週間）：

Visit 1（スクリーニング来院）時に適格性基準をすべて満たした被験者が、この期間に移行した。最適化期間の目的は、導入期間への移行時の OCS 用量が症状管理するための有効最低用量となるようにすることであった。

最適化期間中に、ACQ-5 スコアと喘息増悪の発現を指標として、被験者の喘息の安定性を毎週評価した。最適化期間中の OCS 減量スケジュールを表 1 に示す。初回の減量は Visit 2 に実施した。OCS の有効最低用量は喘息症状の発現又は喘息増悪の発現により定義された。

表 1　　OCS 最適化のスケジュール

Sequential Time Course	Prednisone/Prednisolone Optimization Phase								
	Oral Corticosteroid Dose (mg/day)								
Visit 2 starting dose	35	30	25	20	15	12.5	10.0	7.5	5.0
1st dose reduction (Visit 2)	30.0	25.0	20.0	15.0	12.5	10.0	7.5	5.0	5.0
+ 1 Week	25.0	20.0	15.0	12.5	10.0	7.5	5.0		
+ 1 Week	20.0	15.0	12.5	10.0	7.5	5.0			
+ 1 Week	15.0	12.5	10.0	7.5	5.0				
+ 1 Week	12.5	10.0	7.5	5.0					
+ 1 Week	10.0	7.5	5.0						
+ 1 Week	7.5	5.0							
+1 Week	5.0								

導入期間（4 週間）：

Visit 3（Week 0／ベースライン）に無作為化時の選択・除外基準に合致した被験者を、メポリズマブ群又はプラセボ群のいずれかに 1：1 の割合で無作為化し、初回投与を行った。最適化期間中に得られた OCS 最適用量が継続投与された。

減量期間（16 週間）：

Visit 4～8（Week 4～20）時に治験薬を二重盲検下で 5 回（4 週間ごと）投与した。また、表 2 に示すスケジュールに従って、OCS の減量が 4 週間ごとに評価された。

表 2　　OCS 減量スケジュール（減量期間）

Sequential Time Course	Prednisone/Prednisolone Reduction Phase								
	Oral Corticosteroid Dose (mg/day)								
Optimized OCS dose	35	30	25	20	15	12.5	10.0	7.5	5.0
1st dose reduction	25.0	20.0	15.0	10.0	10.0	10.0	5.0	5.0	2.5
+ 4 Weeks	15.0	10.0	10.0	5.0	5.0	5.0	2.5	2.5	1.25*
+ 4 Weeks	10.0	5.0	5.0	2.5	2.5	2.5	1.25*	1.25*	0
+ 4 Weeks	5.0	2.5	2.5	1.25*	1.25*	1.25*	0	0	0
+ 4 Weeks	2.5	2.5	2.5	0	0	0	0	0	0

1.　*Subject taking 1.25mg/day should take this as 2.5mg administered every other day

表 3 のいずれかの条件に該当した場合、OCS を減量しなかった。

表 3　　OCS 減量を実施しない条件

Criteria[1]	定義
1	朝の平均 PEF が、ベースライン値の 80%（安定限界値）を下回った場合
2	喘息症状による平均夜間覚醒回数（1 晩当たりの回数）がベースライン期間と比較して 50%超増加し、ベースライン平均値の 150%超となった場合
3	直前の 1 週間に 2 日連続して、ベースラインの平均値と比較して 1 日 4 回以上の救済薬の使用を必要とした場合、又は直前の 1 週間に最低 1 日 12 回以上の救済薬の使用を必要とした場合
4	直前 1 ヵ月間の評価期間と比較して、ACQ-5 スコアが 0.5 以上上昇した場合
5	副腎機能不全の症状が発現した場合

1. Baseline means for AM PEF, night time awakenings, and rescue medication use were calculated on a per night or per day basis using subject diary information from the 7 completed eDiary records prior to the Randomization Visit (Visit 3).

維持期間（4 週間）：

本試験の最後の 4 週間（Week 20～24）では、OCS の用量調整を行わず、OCS 用量を維持した。

10. 診断及び主要な組入れ基準

【選択基準】

- 重症の好酸球性喘息に罹患している 12 歳以上の男性及び妊娠していない女性
- Visit 1 前 6 ヵ月間に全身性ステロイド薬（prednisone 換算 5.0～35 mg/日）及び高用量の吸入ステロイド薬（ICS）［18 歳以上：フルチカゾンプロピオン酸エステル（FP）（ex-actuator）換算 880 μg/日以上、12～17 歳：FP（ex-actuator）換算 440 μg/日以上］による維持療法を継続的に受ける必要性が文書により確認できた患者
- ステロイド薬による維持療法に併用して、現在 3 ヵ月以上にわたり追加の長期管理薬を使用している患者、又は過去 12 ヵ月間に連続 3 ヵ月以上にわたり追加の長期管理薬を使用し効果不十分であったことが文書で確認できる患者

【主な除外基準】

- 現喫煙患者又は過去に 10 pack-years 以上の喫煙歴を有する患者
- 以下の疾患又は合併症等を有する患者
  - 喘息以外の臨床的に重要な肺疾患
  - 悪性腫瘍の合併症又は 12 ヵ月未満に寛解した癌の既往歴
  - 安定化していない肝疾患
  - コントロール不良の臨床的に重要な心血管系疾患
  - 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）、好酸球性食道炎等の好酸球増加症候群
  - 免疫不全疾患
  - モノクローナル抗体に対する過敏症

【無作為化時の選択・除外基準】

- 最適化期間中に OCS の有効最低用量に到達した被験者（無作為化前 2 週間に OCS 用量を変更しなかった被験者）

- 持続的気流閉塞［18 歳以上の被験者：Visit 1、2 又は 3 における気管支拡張薬投与前の 1 秒量（FEV1）が予測値の 80%未満、12～17 歳の被験者：Visit 1、2 又は 3 における気管支拡張薬投与前の FEV1 が予測値の 90%未満又は FEV1/努力性肺活量（FVC）比が 0.8 未満］を有する被験者。FEV1 予測値の算出には、米国健康栄養試験調査（NHANES）III 値を用い、人種で調整した。
- 以下のいずれかにより特徴づけられる気道炎症を有する被験者
  - Visit 3 の 12 ヵ月以内に喘息に関連した末梢血中好酸球数が 300/μL 以上
  - Visit 1～3 に喘息に関連したベースライン末梢血中好酸球数が 150/μL 以上
- 12 ヵ月以内又は Visit 3 の前に、以下のいずれかにより特徴づけられる喘息を有する被験者
  - 気道可逆性（FEV1 の 12%以上かつ 200 mL 以上の改善）
  - 気道過敏性の亢進［FEV1 を 20%低下させるのに要したメサコリン濃度（PC20）が 8 g/mL 未満又は FEV1 を 20%低下させるのに要したヒスタミン用量（PD20）が 7.8 μmol 未満；マンニトール吸入による使用説明書に記載されているような FEV1 の低下］
  - 連続する 2 回の来院時に測定した FEV1 における 20%以上の気流の変動
  - 3 日以上の PEF の 20%超の日内変動で示される気流の変動
- OCS の使用及び電子日記への入力を遵守する被験者
- 臨床検査値及び心電図に異常がみられなかった被験者。なお、スクリーニング時に Fridericia の式による補正 QT 間隔［QTc(F)］が 450 msec 以上であった被験者［脚ブロックを有する被験者では QTc(F)が 480 msec 以上］は、除外することとした。

11. 治療及び投与

無作為化時の適格性基準を満たした被験者は、Visit 3 に無作為割付けされた。本試験では、OCS の使用歴（5 年未満又は 5 年以上）による層別割付けを実施し、各群の被験者数が等しくなるように割り付けた。以下のいずれかの治験薬を、二重盲検下で 4 週間ごとに皮下投与した。

- 注射用滅菌水で溶解したメポリズマブ 100 mg（バッチ番号 2001 及び 2002）
- プラセボとして 0.9%生理食塩液

治験薬は本試験から独立した非盲検のスタッフにより調製され、治験責任医師、看護師及び被験者は盲検性が維持された。

12. 評価基準

【有効性の主要評価項目】

以下のカテゴリーに分類した、維持期間中（Week 20～24）に喘息コントロールを維持した状態での OCS 減量率（ベースラインとの比較）

- 90%以上 100%以下
- 75%以上 90%未満

- 50%以上 75%未満
- 0%超 50%未満
- OCS 減量なし、Week 20～24 に喘息コントロール不良、又は治験薬投与の中止

【有効性の副次評価項目】
- 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 以下になった被験者の割合
- 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

【その他の有効性の評価項目】
- 臨床的に重要な喘息増悪の頻度
- 入院又は救急外来の受診を必要とした喘息増悪の頻度
- 入院を必要とした喘息増悪の頻度
- 臨床的に重要な喘息増悪、入院を必要とした喘息増悪、入院又は救急外来の受診を必要とした喘息増悪の初回発現までの期間
- 喘息増悪のために OCS を服用した平均日数
- 喘息増悪のために服用した OCS の平均曝露量（prednisone 換算量）
- 喘息による入院日数
- Week 24 の気管支拡張薬投与前及び投与後における FEV1 のベースラインからの平均変化量
- Week 20～24 の朝の PEF のベースラインからの平均変化量
- Week 24 の ACQ-5 のベースラインからの平均変化量
- Week 24 の SGRQ のベースラインからの平均変化量
- ベック式抑うつ評価尺度のベースラインからの平均変化量
- 1 日当たりのサルブタモール使用回数のベースラインからの平均変化量
- Week 20～24 の 1 日の喘息症状スコアのベースラインからの平均変化量
- Week 20～24 の救済薬の使用を必要とする喘息症状による夜間覚醒の回数のベースラインからの平均変化量
- 鼻腔症状に関する Visual Analogue Scale（VAS）スコアの平均変化量
- 免疫グロブリン E（IgE）のベースラインからの平均変化量

【安全性評価項目】
- 導入期間＋減量期間＋維持期間（合計 24 週間）に報告された全身性反応（すなわち、アレルギー性／IgE 介在性及び非アレルギー性反応）及び局所性注射部位反応
- OCS 維持療法の長期使用に伴う特有の有害事象（毒性及び離脱症状）
- 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体重のベースラインからの変化量
- 12 誘導心電図（QTc 間隔のベースラインからの平均変化量及び最大変化量）

【ヘルスアウトカムズの評価項目】
- 医師及び被験者による治療応答に関する総合評価
- 仕事の生産性及び活動障害に関する質問票：健康全般（WPAI:GH）の平均値
- Medical Outcomes Study（MOS）睡眠尺度のベースラインからの変化量

【薬物動態（PK）の評価項目】
- メポリズマブの血漿中濃度
- プロスペクティブに選択したメポリズマブの曝露量の共変量に関する母集団薬物動態解析

【薬力学の評価項目】
- Week 24 の血中好酸球数のベースラインに対する比

13. 統計手法

【被験者数の算出根拠】

被験者数は、有効性の主要評価項目［維持期間中（Week 20～24）の OCS 減量率（ベースラインとの比較）］に基づき設定した。喘息患者を対象に過去に実施した類似のステロイド減量試験において、OCS が 50%以上減量した被験者の割合に関するデータが得られているが、カテゴリー別のステロイド減量率に関する詳細な情報は得られていない。これらの試験では、OCS が 50%以上減量したプラセボ群の被験者の割合は最大で 48%であった。本試験は、OCS が 50%以上減量した被験者の割合が 25%上昇することを検出する目的で計画した。プラセボ群の割合が 48%である場合、メポリズマブ群の割合は 73%であり、これはオッズ比が 2.9 であることを意味した。

主要評価項目の解析は、比例オッズモデルを用いて実施した。被験者数の算出には、Whitehead の方法を用いた。比例オッズモデルでの被験者数の算出は、OCS が 50%以上減量した被験者の割合の仮定のみならず、減量率カテゴリー別の被験者の割合の仮定にも依存していた。オッズ比 2.9 に基づく減量率カテゴリーの仮定を用いて、プラセボ群と比較してメポリズマブ群の被験者がより高い減量率カテゴリーに分類されることを、90%の検出力で検出するために必要な被験者数は各群 60 例と推定された。

【解析対象集団】

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から構成された解析対象集団で、有効性及び安全性に関する主解析対象集団であった。

Per-Protocol（PP）集団：ITT 集団のうち主要な有効性解析に影響を及ぼすと考えられる治験実施計画書からの逸脱がなかった被験者から構成される解析対象集団で、主要評価項目の補完的な解析に用いた。

PK 集団：ITT 集団のうち PK サンプルが得られ、解析され、測定値が得られた被験者から構成される解析対象集団で、PK 評価項目の主解析対象集団であった。

【中間解析】
本試験と同時期に実施している別の介入試験（MEA115588 試験）と本試験において Clinical Endpoint Committee（CEC）により判定された事象が 8 例以上で報告された場合に中間解析を実施する計画であったが、これらの 2 試験において CEC により判定された事象の発現例数は 8 例未満であったため、本試験の中間解析は実施しなかった。

【解析手法】
有効性の主要評価項目に関して、OCS 減量率（ベースラインとの比較）に関する各カテゴリーの被験者数を、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 用量（最適化された用量）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。
有効性の副次評価項目のうち、OCS が減量された被験者の割合に関する評価項目は、2 値ロジスティック回帰モデルを用いて解析した。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、Wilcoxon の順位和検定により解析した。

臨床的に重要な喘息増悪の頻度は、対数リンク関数を用いた負の二項分布に基づく一般化線形モデルにより解析した。気管支拡張薬投与前及び投与後の FEV1、ACQ-5 及びベック式抑うつ評価尺度のベースラインからの変化量は、反復測定混合モデル解析を用いて解析した。Week 24 の SGRQ スコアのベースラインからの変化量は、共分散分析を用いて解析した。

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類及び基本語別に、各群ごとに要約した。免疫原性試験として、結合抗体アッセイ［抗薬物抗体（ADA）アッセイ］及び ADA アッセイで陽性を示した被験者を対象とした中和抗体アッセイの 2 種類を実施した。

Week 20 の MOS 睡眠尺度のベースラインからの変化量は、反復測定解析を用いて解析した。WPAI:GH に関する評価項目、並びに医師及び被験者による治療応答に関する総合評価は、群別及び来院別に要約した。
メポリズマブの血漿中濃度は、非線形混合効果モデリングを用いた母集団薬物動態（PPK）解析により評価した。メポリズマブの曝露量に対してプロスペクティブに選択した共変量が及ぼす影響を評価した。
薬力学的解析として、Week 24 の血中好酸球数のベースラインとの比を、対数変換した後に反復測定混合モデル解析を用いて解析した。

14. 治験対象集団の結果

14.1. 被験者の内訳

ITT 集団の大多数の被験者が本試験を完了し（95%）、またオープンラベル延長試験（MEA115661 試験）に移行した（93%）（表 4）。7 例（プラセボ群 4 例及びメポリズマブ群 3 例）が本試験を中止した。主な中止理由は、有害事象であった。

表 4　被験者の内訳（ITT 集団）

Status	Number (%) of Subjects		
	Placebo N=66	メポリズマブ 100 mg SC N=69	Total N=135
Completed	62 (94)	66 (96)	128 (95)
Withdrawn	4 (6)	3 (4)	7 (5)
Entered open-label extension 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.

14.2. 解析対象集団

PP 集団は、ITT 集団の 90%を占めた（表 5）。PP 集団からの主な除外理由は、「OCS の有効最低用量が確認されないまま導入期間に移行した」であった。

表 5　解析対象集団

Population	Number (%) of Subjects		
	Placebo	メポリズマブ 100 mg SC	Total
Randomized	66	69	135
ITT	66 (100)	69 (100)	135 (100)
PP[1]	61 (92)	61 (88)	122 (90)

Data Source: MEA115575 CSR Table 5.01
1. Percentages are based on the number of subjects in the ITT Population.

14.3. 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性を表 6 に示す。

対象集団のうち、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、プラセボ群（45%）よりメポリズマブ群（64%）で高かった。平均年齢は 49.9 歳であった。青少年（12～17 歳）2 例及び高齢者（65 歳以上）14 例が本試験に参加した。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。平均ボディマス指数は 28.66 kg/m^2 であり、被験者が過体重傾向にあることが示された。

表 6 人口統計学的特性（ITT 集団）

Demographic	Placebo N=66	メポリズマブ 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, yrs			
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)
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

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。対象集団の大多数（69%）は 10 年以上の喘息歴があり、30%は 25 年以上であった。ベースラインの 12 ヵ月以内に喘息に関連した末梢血中好酸球数が 300/μL 以上であった被験者の割合は、いずれの群においても 64%以上であった。緊急治療のための来院及び OCS バースト療法をスクリーニング来院前の 12 ヵ月間に行った被験者の割合は、メポリズマブ群（それぞれ 67%及び 57%）でプラセボ群（それぞれ 55%及び 44%）より高かった。試験開始前に喘息による気管内挿管歴があった被験者は全体で 5 例であった。

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）でメポリズマブ群（12.4 mg）よりわずかに高かった。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%）でメポリズマブ群（28%）より高かった。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。

いずれの治療群においても、被験者の大多数でスクリーニング来院前 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%及びメポリズマブ群 83%）。同期間における喘息増悪の平均回数は、メポリズマブ群（3.3 回／年）でプラセボ群（2.9 回／年）よりわずかに多かった。喘息増悪により入院又は救急外来の受診を必要とした被験者、及び入院を必要

とした被験者の割合は、メポリズマブ群（それぞれ 33%及び 20%）でプラセボ群（それぞれ 17%及び 14%）より高かった。

15. 有効性の結果

15.1. 主要評価項目

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 7）。

表 7 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（ITT 集団）

Percent Reduction from Baseline	Number (%) of Subjects	
	Placebo N=66	メポリズマブ 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).

15.2. 副次評価項目

OCS 減量に関する副次評価項目の結果は、主要評価項目の結果と一致した。Week 20～24 に OCS の 1 日投与量が 50%以上減量した被験者の割合は、メポリズマブ群で半数を超えたのに対し（54%）、プラセボ群では 33%であった（p=0.027）（表 8）。OCS の 1 日投与量が 5 mg 以下に減量した被験者の割合も、メポリズマブ群で半数を超えたのに対し（54%）、プラセボ群では 32%であった（p=0.025）。OCS 用量が 0 mg となった（100%減量した）被験者数は、メポリズマブ群［10 例（14%）］でプラセボ群［5 例（8%）］と比較して多かったが、被験者数が少なかったため、オッズ比は統計学的に有意でなかった。

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、メポリズマブ群で 50.0%、プラセボ群で 0.0%であり、この差は統計学的に有意であった（p=0.007）。

表 8　Week 20～24 における OCS 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（ITT 集団）

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

15.3. その他の評価項目

メポリズマブ群の臨床的に重要な喘息増悪の頻度は、プラセボ群と比較して 32%減少した［頻度の比：0.68（95%信頼区間：0.47～0.99）、p=0.042］。臨床的に重要な喘息増悪の初回発現までの期間も、メポリズマブ群でプラセボ群より有意に長かった［ハザード比：0.49（95%信頼区間：0.31～0.78）、p=0.003］。

メポリズマブ群では、FEV1 が改善する傾向が認められた。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はメポリズマブ群でプラセボ群より大きく、Week 4、8 及び 16 に統計学的に有意な群間差が認められた（p<0.05）。Week 24 の群間差は 114 mL（95%信頼区間：-42～271 mL、p=0.151）であった。Week 24 の気管支拡張薬投与後の FEV1 に関しても同様の傾向が認められた［群間差：128 mL（95%信頼区間：-8～264 mL）、p=0.064］。

メポリズマブ群では、Week 2 より ACQ-5 スコアの改善が認められた。Week 24 の ACQ-5 合計スコアは、プラセボ群と比較してメポリズマブ群で統計学的に有意な改善を示し［群間差：-0.52（95%信頼区間：-0.87～-0.17）、p=0.004］、メポリズマブ群におけるベースラインからの調整済み平均変化量（-0.61）は、本スコアの臨床的に意義のある最小差（MCID）（-0.5）を上回った。

Week 24 の SGRQ スコアのベースラインからの平均変化量は、メポリズマブ群で-8.8、プラセボ群で-3.1 で、プラセボ群と比較して統計学的に有意（p=0.019）であった。群間差は-5.8 で、本スコアの MCID（絶対値ベースで 4）を上回った。

ベースラインのベック式抑うつ評価尺度の平均値は、プラセボ群及びメポリズマブ群でそれぞれ 9.4 及び 12.7 で、うつ症状を示す閾値スコア（21 以上）を下回った。Week 8、16 及び 24 のベック式抑うつ評価尺度は、プラセボ群及びメポリズマブ群でわずかであるが同程度のベースラインからの改善（低下）を示した。群間差は、いずれの時点においても統計学的に有意ではなかった。

16. 安全性の結果

16.1. 治験薬の曝露

各治療群の大半の被験者で（プラセボ群 95%、メポリズマブ群 94%）、予定された全 6 回の治験薬が投与された（表 9）。

表 9　　治験薬の曝露（ITT 集団）

Treatment Exposure	Placebo N=66	メポリズマブ 100 mg SC N=69
Treatments Administered		
Mean (SD)	5.9 (0.56)	5.8 (0.90)
Median	6.0	6.0
Min, Max	2, 6	1, 6
Number of Treatments, n (%)		
1	0	1 (1)
2	1 (2)	2 (3)
3	0	0
4	1 (2)	0
5	1 (2)	1 (1)
6	63 (95)	65 (94)
Time on Treatment (days)		
Mean (SD)	167.6 (16.42)	164.5 (25.66)
Median	169.0	169.0
Min, Max	58, 190	29, 178

Data Source: MEA115575 CSR Table 7.02

16.2. 有害事象

有害事象の集計において、治療期間の有害事象を、導入期間、減量期間及び維持期間に発現した有害事象と定義した。

本試験の有害事象を表 MEA115575-1 に、治験薬との因果関係がある有害事象を表

MEA115575-2 に示す。

治療期間中の有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度は、プラセボ群（92%及び 18%）でメポリズマブ群（83%及び 1%）と比較して高かった。治験薬との因果関係がある有害事象の発現頻度は、メポリズマブ群（30%）でプラセボ群（18%）と比較して高かった。試験中止又は治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は低く、群間で同程度であった（プラセボ群 5%、メポリズマブ群 4%）。治験期間中に 1 例（プラセボ群）が死亡した（表 10）。

表 10　　有害事象の概要（ITT 集団）

Adverse Event Type	Number (%) of Subjects	
	Placebo N=66	メポリズマブ 100 mg SC N=69
All AEs		
On treatment	61 (92)	57 (83)
Drug-related[1]	12 (18)	21 (30)
Led to discontinuation of study drug or withdrawal from the study	3 (5)	3 (4)
SAEs		
On treatment	12 (18)	1 (1)
Drug-related[1]	0	0
Fatal	1 (2)	0

Data Source: MEA115575 CSR Table 7.03
Note: Includes one patient with a pre-treatment adverse event which led to treatment discontinuation.
1. Investigator's judgement of causality

治療期間中によくみられた有害事象は頭痛及び鼻咽頭炎であり、発現頻度はプラセボ群とメポリズマブ群で同程度であった（それぞれ 21% vs. 20%及び 15% vs. 14%）（表 11）。その他によくみられた有害事象の発現頻度は、喘息（増悪）を除いて群間で同程度であった。喘息（増悪）の発現頻度はプラセボ群（12%）でメポリズマブ群（3%）より高かった。

表 11 いずれかの群で発現頻度が 3%以上の治療期間中の有害事象（ITT 集団）

Preferred Term	Number (%) of Subjects	
	Placebo N=66	メポリズマブ 100 mg SC N=69
Any on-treatment AE	61 (92)	57 (83)
頭痛	14 (21)	14 (20)
鼻咽頭炎	10 (15)	10 (14)
気管支炎	6 (9)	7 (10)
副鼻腔炎	6 (9)	7 (10)
疲労	4 (6)	7 (10)
喘息	8 (12)	2 (3)
悪心	6 (9)	4 (6)
関節痛	4 (6)	5 (7)
口腔咽頭痛	5 (8)	4 (6)
上気道感染	5 (8)	3 (4)
副腎機能不全	4 (6)	3 (4)
発熱	4 (6)	3 (4)
注射部位反応	2 (3)	4 (6)
末梢性浮腫	2 (3)	4 (6)
鼻炎	1 (2)	5 (7)
浮動性めまい	3 (5)	2 (3)
下気道感染	2 (3)	3 (4)
四肢痛	1 (2)	4 (6)
肺炎	3 (5)	2 (3)
尿路感染	3 (5)	2 (3)
背部痛	2 (3)	2 (3)
過敏症	3 (5)	1 (1)
インフルエンザ	1 (2)	3 (4)
注射に伴う反応	2 (3)	2 (3)
不眠症	1 (2)	3 (4)
筋痙縮	0	4 (6)
そう痒症	2 (3)	2 (3)
歯痛	3 (5)	1 (1)
膀胱炎	2 (3)	1 (1)
憩室炎	1 (2)	2 (3)
インフルエンザ様疾患	1 (2)	2 (3)
筋肉痛	1 (2)	2 (3)
中耳炎	2 (3)	1 (1)
副鼻腔炎に伴う頭痛	2 (3)	1 (1)
蕁麻疹	2 (3)	1 (1)
投与に伴う反応	0	2 (3)
不安	0	2 (3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	2 (3)
下痢	2 (3)	0
口内乾燥	0	2 (3)
呼吸困難	0	2 (3)
耳痛	0	2 (3)
湿疹	0	2 (3)
眼そう痒症	2 (3)	0
びらん性胃炎	0	2 (3)
血腫	2 (3)	0
流涙増加	0	2 (3)

表 11 いずれかの群で発現頻度が 3%以上の治療期間中の有害事象（ITT 集団）（続き）

Preferred Term	Number (%) of Subjects	
	Placebo N=66	メポリズマブ 100 mg SC N=69
筋骨格系胸痛	2 (3)	0
筋骨格硬直	0	2 (3)
口腔カンジダ症	2 (3)	0
動悸	2 (3)	0
発疹	2 (3)	0
鼻漏	0	2 (3)
睡眠障害	0	2 (3)
脊椎痛	0	2 (3)
歯感染	2 (3)	0
回転性めまい	0	2 (3)

Data Source: MEA115575 CSR Table 7.04, Table 7.08
MedDRA Version 15.0/J Version 17.0

よくみられた治験薬との因果関係がある有害事象は頭痛、悪心及び注射部位反応であり、各事象の発現頻度は群間で同程度であった（表 12）。

表 12 両群合わせて 2 例以上で報告された治験薬との因果関係のある有害事象（ITT 集団）

Preferred Term	Number (%) of Subjects	
	Placebo N=66	メポリズマブ 100 mg SC N=69
Any drug-related AE	12 (18)	21 (30)
頭痛	3 (5)	5 (7)
悪心	3 (5)	2 (3)
注射部位反応	2 (3)	3 (4)
注射に伴う反応	2 (3)	2 (3)
疲労	2 (3)	1 (1)
末梢性浮腫	2 (3)	0
投与に伴う反応	0	2 (3)
不安	0	2 (3)
筋肉痛	1 (2)	1 (1)
悪寒	1 (2)	1 (1)
発熱	1 (2)	1 (1)
過敏症	1 (2)	1 (1)
口腔咽頭痛	1 (2)	1 (1)

Data Source: MEA115575 CSR Table 7.06
MedDRA Version 15.0/J Version 17.0

治験薬の最終投与から 4 週間以降に有害事象は 6 例で報告された［プラセボ群 3 例（5%）及びメポリズマブ群 3 例（4%）］。プラセボ群 3 例で報告された有害事象は、気管支炎（1 例）、カンジダ感染（1 例）、敗血症、胃腸出血及び誤嚥（1 例）であった。メポリズマブ群で報告された有害事象は、鼻咽頭炎、上気道感染及び頭痛（各 1 例）であった。

16.3. 死亡

プラセボ群の 1 例で死亡が報告された。死亡に至った有害事象は、胃腸出血及び誤嚥であった。これらの重篤な有害事象はいずれも、治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係がないと判断されたが、胃腸出血は、併用薬（ボリコナゾール）に起因するかもしれないと判断された。この死亡は心血管系有害事象の基準には該当しない、と CEC により判定された。死亡例の叙述を、症例の叙述の項に示す。

16.4. 重篤な有害事象

無作為割付け前には、重篤な有害事象は報告されなかった。

治療期間中に、死亡以外の重篤な有害事象が 13 例［プラセボ群 12 例（18%）及びメポリズマブ群 1 例（1%）］で報告された（表 13）。治療期間終了後に、重篤な有害事象がプラセボ群で 1 例 3 件報告された。このうち、2 件は死亡に至った重篤な有害事象であった。

よくみられた死亡以外の重篤な有害事象（治療期間中）は、喘息（増悪）［プラセボ群 7 例（11%）］及び肺炎［プラセボ群 3 例（5%）］であり、いずれもメポリズマブ群では報告されなかった。その他に 2 例以上に発現した死亡以外の重篤な有害事象はなかった。いずれの重篤な有害事象も、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。治験終了時までに重篤な有害事象が回復しなかった被験者は 2 例であった。

重篤な有害事象の症例の叙述を、症例の叙述の項に示す。

表 13　　治療期間中の重篤な有害事象（ITT 集団）

System Organ Class Preferred Term	Placebo N=66	メポリズマブ 100 mg SC N=69
ANY EVENT	12 (18)	1 (1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (11)	0
喘息	7 (11)	0
感染症および寄生虫症	4 (6)	1 (1)
肺炎	3 (5)	0
慢性副鼻腔炎	0	1 (1)
尿路感染	1 (2)	0
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）	2 (3)	0
基底扁平上皮癌	1 (2)	0
前立腺癌	1 (2)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (2)	0
胃手術後症候群	1 (2)	0
代謝および栄養障害	0	1 (1)
低カリウム血症	0	1 (1)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (1)
瘻孔	0	1 (1)
生殖系および乳房障害	1 (2)	0
前立腺炎	1 (2)	0

Data Source: MEA115575 CSR Table 7.10
MedDRA Version 15.0/J Version 17.0

16.5. 試験中止又は治験薬の投与中止に至った有害事象

有害事象により 6 例が本試験を中止した（プラセボ群 3 例及びメポリズマブ群 3 例）（表 14）。このうち 2 例（いずれもプラセボ群）は、重篤な有害事象［胃腸障害（死亡に至った重篤な有害事象）及び前立腺癌（死亡以外の重篤な有害事象）］により中止した。その他の中止に至った有害事象のうち、治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係があると判断された事象は 3 例で認められた。

表 14　　試験中止又は治験薬の投与中止に至った有害事象（ITT 集団）

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Subjects	
	Placebo N=66	メポリズマブ 100 mg SC N=69
ANY EVENT	3 (5)	3 (4)
皮膚および皮下組織障害	1 (2)	1 (1)
血管浮腫	1 (2)	0
蕁麻疹	0	1 (1)
心臓障害	0	1 (1)
左脚ブロック	0	1 (1)
胃腸障害	1 (2)	0
胃腸出血	1 (2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (1)
注射部位反応	0	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)	0
前立腺癌	1 (2)	0

Data Source: MEA115575 CSR Table 7.14
MedDRA Version 15.0/J Version 17.0
Note: Includes one patient with a pre-treatment adverse event which led to treatment discontinuation.

16.6. 注目すべき有害事象

重症の好酸球性喘息患者を対象としたメポリズマブの開発プログラムの注目すべき有害事象には、全身（非アレルギー性及びアレルギー性／過敏症）及び局所反応に関する事象、心臓障害の有害事象、重篤な感染症及び寄生虫症、並びに悪性腫瘍が含まれる。

これらの事象の相対リスク及びリスク差について、メポリズマブとプラセボを比較検討した。注目すべき有害事象のうち最も発現頻度が高かったものは感染症であり、プラセボ群の発現頻度（56%）はメポリズマブ群（49%）より高く、相対リスクは 0.88 であった（表 15）。次いで発現頻度が高かったものは全身及び局所反応に関する事象であり、メポリズマブ群（10%）の発現頻度がプラセボ群（6%）よりわずかに高かった。また、全身及び局所反応に関する事象の相対リスクは、それぞれ 1.28 及び 1.91 であった。心臓障害、重篤な感染、日和見感染及び悪性腫瘍の報告例は各群で少数であった（0～4 例）。

表 15　　注目すべき有害事象の発現頻度、相対リスク及びリスク差（ITT 集団）

SAEs/AEs of Special Interest	Number (%) of Subjects		Relative Risk (95% CI)	% Risk Difference (95% CI)
	Placebo N=66	メポリズマブ 100 mg SC N=69		
All SAEs	12 (18)	1 (1)	0.08 (0.01, 0.60)	-16.7 (-33.0, 0.5)
Systemic/Local Reactions	4 (6)	7 (10)	1.67 (0.51, 5.45)	4.1 (-12.7, 21.1)
Systemic	3 (5)	4 (6)	1.28 (0.30, 5.48)	1.3 (-15.4, 18.3)
Local Site	2 (3)	4 (6)	1.91 (0.36, 10.10)	2.8 (-14.0, 19.7)
Anaphylaxis	0	0	-	-
All Infections[1]	37 (56)	34 (49)	0.88 (0.64, 1.21)	-6.8 (-23.7, 10.3)
Serious	4 (6)	1 (1)	0.24 (0.03, 2.08)	-4.6 (-21.2, 12.5)
Opportunistic	1 (2)	0	-	-1.5 (-18.3, 15.4)
Neoplasms[2]	3 (5)	0	-	-4.5 (-21.2, 12.5)
Malignancies[3]	3 (5)	0	-	-4.5 (-21.2, 12.5)
All cardiac disorders[4]	3 (5)	2 (3)	0.64 (0.11, 3.70)	-1.6 (-18.3, 15.4)
Serious	0	0	-	-
Serious CVT events[3]	0	0	-	-
Serious ischemic events[3]	0	0	-	-

Data Source: MEA115575 CSR Table 7.34
1. Infections and infestations SOC
2. Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps) SOC
3. Identified by the Safety Review Team
4. Cardiac disorders SOC
CVT = cardiac, vascular, and thromboembolic

16.7. 臨床検査値の評価

投与前及び投与後の生化学的検査値及び血液学的検査値の平均値は、プラセボ群とメポリズマブ群のいずれにおいてもおおむね同程度であった。生化学的検査値及び血液学的検査値のベースラインからの平均変化量は、全治験期間をとおしていずれの群においてもわずかであった。

16.8. その他の安全性評価

バイタルサイン及び心電図に、治験薬投与に関連する傾向又は臨床的に重要な所見は認められなかった。

本試験では妊娠の報告はなかった。

17. 免疫原性

投与後の検体が抗メポリズマブ抗体陽性［抗薬物抗体（ADA）反応］となった被験者はプラセボ群とメポリズマブ群の合計 135 例中 6 例（4%）であり、6 例中 5 例で抗体価は低かった（32 以下）。残りの 1 例では、早期中止時（治験薬最終投与の 8 週間後）及び後観察来院時（治験薬最終投与の 12 週間後）の血清検体で中和抗体反応が検出された（抗体価はそれぞれ 160 及び 640）。

18. ヘルスアウトカム

メポリズマブ群では、MOS 睡眠尺度及び WPAI:GH がプラセボ群と比較して改善傾向を示した。被験者又は医師による治療応答に関する総合評価で Week 24 に「改善した」又は「大幅に改善した」と判定された被験者の割合の合計は、メポリズマブ群（53%及び 52%）でプラセボ群（いずれも 25%）より高かった。

19. 薬物動態

本試験で得られた PK データは、MEA114092 試験で構築した皮下投与モデルによく適合した。プロスペクティブに選択した様々な共変量を検討したところ、体重を除いてメポリズマブの曝露量に影響を及ぼす重要な共変量は確認されなかった（体重は MEA114092 試験のモデルに含まれている）。体重はメポリズマブの曝露量の共変量であるが、臨床的に重要なものでないと考えられた。トラフ濃度を予測したところ、Week 4 と Week 20 の間及び Week 4 と Week 24 の間で約 2 倍の蓄積が認められ、メポリズマブの消失半減期（3 週間）と一致していた。定常状態は Week 20 までに到達した。

20. 薬力学

ベースライン時の血中好酸球数の幾何平均値は、プラセボ群（230/μL）とメポリズマブ群（250/μL）で同程度であった。プラセボ群では、治療期間中に血中好酸球数がわずかに増加した。この増加はステロイド減量に関連していると考えられた。メポリズマブ群では、Week 4 から減少が認められ、Week 24 まで継続した。ベースライン値と比の調整済平均値は、治験期間中のいずれの時点においてもメポリズマブ群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差が認められた（$p<0.001$）。メポリズマブ群における Week 24 の減少率（プラセボ群との比較）は 84%であった［比率：0.16（95%信頼区間：0.12～0.21）］。

21. 結論

高用量 ICS 及び OCS 維持療法にもかかわらず、血中好酸球数が 150/μL を上回る又は投与開始前 12 ヵ月以内の血中好酸球数が 300/μL 以上の重症喘息患者を対象集団にメポリズマブを投与したところ、喘息コントロールを維持しつつ OCS 減量率が有意に増大した。メポリズマブが投与された被験者の大多数で、OCS 維持療法の OCS 用量が 50%以上減量した。また、メポリズマブ投与の更なるベネフィットとして、その他の有効性評価項目に臨床的に重要な改善が認められた（喘息増悪の頻度の低減、生活の質及び肺機能の改善等）。メポリズマブの投与により血中好酸球数がベースラインと比較して初回投与の 4 週間後に有意に減少し、その減少は治療期間をとおして一貫して持続した。

メポリズマブ（100 mg）を 4 週間ごとに皮下投与した時の忍容性は良好で、有害事象の発現頻度はプラセボと同様であった。メポリズマブ投与による感染症、悪性腫瘍、心血管系、過敏症／アナフィラキシー等の重篤な有害事象のリスク増大は認められなかった。

22. 報告書の日付

[redacted]年[redacted]月

MEA115575 試験　症例の叙述

重篤な有害事象

本項に記載した重篤な有害事象に関する叙述と、他項における安全性に関する表との間に軽微な相違が認められる場合がある。この相違は、二つのデータベース（すなわち、本項の叙述については安全性データベース、他項の安全性に関する表については臨床試験データベース）に異なる目的で収集されたデータを基にそれぞれ作成されているためであり、また、データが収集された時期も異なるためである。ただし、これらに本質的に重要な相違は含まれず、重篤な有害事象の全体的な臨床上の意義や理解に影響を及ぼすものではないとみなす。

治験実施計画書番号	MEA115575
治験責任医師番号	104385
被験者番号	1701
治験割付けコード	15106
安全性データベース管理番号	Z0021052A、Z0021052B、Z0021052C
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	喘息、敗血症、胃腸出血、誤嚥

38 歳の女性被験者は、重症難治性喘息患者を対象にメポリズマブ併用療法によりステロイドの減量を検討する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 2 月 28 日から開始した。

被験者はプラセボ群に無作為割付けされた。

被験者はアフタ性口内炎、エンテロコッカス・フェシウムによる尿路感染、高血糖、膣カンジダ症、外陰白斑症、発熱性気管支炎、外陰部及び口腔内海綿状湿疹及びシプロフロキサシンによる薬剤性無顆粒球症の既往を有していた。

被験者は本事象発現までに治験薬の投与を 6 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2013 年 7 月 16 日に行われた。無作為割付け時点の 2013 年 2 月 28 日における被験者の経口副腎皮質ステロイド剤の至適用量は 12.5 mg/日であった。維持投与期開始時の 2013 年 7 月 16 日（Visit 8）の用量は 7.5 mg/日であった。

治験薬投与開始から 157 日後の 2013 年 8 月 4 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現し、被験者は入院した。被験者はセフトリアキソン、ロキシスロマイシン、シプロフロキサシン、ceftazidime sodium、メロペネム及びボリコナゾールによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は報告時点で未回復であった。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
被験者は喘息の増悪で入院した。2013 年 8 月（日付不明）に測定したプロカルシトニン（PCT）は 12.9 ug/L であった。2013 年 8 月（日付不明）に実施した 3 回の血液培養検査の結果は陰性であった。

治験責任医師の記述：
喘息の増悪のため、昨日又は一昨日に被験者が入院したとの情報を本日入手した。明日、詳細情報を入手する予定である。被験者は、喘息の増悪で入院し、抗生剤による治療を受け、

気管支鏡検査で発熱性気管気管支炎と診断された。本事象は、抗生剤（シプロフロキサシン）の薬剤性骨髄抑制により引き起こされたと考えられる。抗生剤の投与を中止し、その後血球数は回復した。被験者が再度発熱したため、抗生剤 Meronem で治療を継続したところ、健康状態が改善した。膣カンジダ症に対して局所塗布治療を行った。8 月 20 日、被験者は気管支鏡検査の後、低血圧、頻脈及び発熱を来たし、集中治療室（ICU）に搬送された。臨床検査で C-反応性蛋白（CRP）上昇が認められた。肺真菌症が疑われ、ボリコナゾールによる治療を開始した。この治療により状態が安定したため、被験者は一般病棟に移された。8 月 22 日、被験者は劇症胃腸出血による誤嚥により死亡した。蘇生を試みたが成功しなかった。

治験薬投与開始から 173 日後の 2013 年 8 月 20 日に、グレード 3 又は重度の敗血症が発現した。本事象は、生命を脅かす事象であった。被験者はセフトリアキソン、ロキシスロマイシン、シプロフロキサシン、ceftazidime sodium、メロペネム及びボリコナゾールによる治療を受けた。治験薬の投与は中断された。本事象は報告時点で未回復であった。

治験責任医師は、敗血症が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

PCT 12.9 mcg/L、CRP 上昇、白血球 19.5/ nL、体温 40°C、HF 144/min。

治験責任医師の記述：

被験者は低血圧、頻脈及び高熱を来たし、ICU に搬送された。担当医からの報告では、正確な敗血症の発現時点及びその後喘息の増悪又は敗血症に対する抗生剤による治療がいつ行われたのかは不明であった。担当医師が投与したすべての抗生剤を重篤な有害事象報告書（喘息の増悪）に記載した。

治験薬投与開始から 175 日後の 2013 年 8 月 22 日に、グレード 3 又は重度の胃腸出血及びグレード 3 又は重度の誤嚥が発現した。治験薬の投与は中断され、被験者の治験は中止された。被験者は 2013 年 8 月 22 日に誤嚥及び胃腸出血により死亡した。剖検は行われていない。

治験責任医師は、胃腸出血及び誤嚥が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はなく、併用薬のボリコナゾールにより胃腸出血が引き起こされた可能性があると判断した。

2013 年 8 月 22 日に被験者は死亡した。直接の死因は、肺真菌症及び胃腸出血の誤嚥である。死亡時、目撃者はいなかった。被験者の生存が最後に確認されたのは 2013 年 8 月 21 日 0 時であった。死亡の主因は、その他の非心血管性の抗真菌症治療及び胃腸出血の誤嚥と判断された。

治験責任医師の記述：
　被験者は肺炎（真菌性の疑い：仮診断）による敗血症の状態で死亡したが、肺炎と診断された経緯は不明であり、ボリコナゾール及び胃腸出血との関連性が疑われた。

2013 年 9 月 2 日及び 3 日のクエリー回答：
　関連する胃腸出血はなかったが、肺真菌症を発現しており、死亡と抗真菌治療薬との関連性があるとの新たな情報を入手した。

2013 年 9 月 19 日のクエリー回答：
　死亡は、肺真菌症の疑いによる敗血症及び劇症胃腸出血による誤嚥により引き起こされた。

2013 年 9 月 26 日の追加情報：
　抗真菌治療が被験者の死亡に関与している。剖検は行われなかった。胃腸出血の一因として、ステロイド治療による既存の異常によるものであったと考えられる。

2013 年 9 月 27 日の追加情報：
　胃腸出血は、おそらくシフロキサシンによるものと思われる薬剤性無顆粒球症により引き起こされたと考えられる。薬剤性骨髄抑制が疑われた。血球数の減少が認められ、遡及的に敗血症によるものと判断した。敗血症は追加の重篤な有害事象として報告された。頻脈は、喘息の増悪の一症状である。

2013 年 10 月 4 日のクエリー回答による追加情報：
　治験責任医師は、死亡はボリコナゾールにより引き起こされた可能性が高いと判断した。

治験依頼者の見解：
　本症例はプラセボを投与されていたため、喘息の増悪、敗血症、胃腸出血及び誤嚥と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115575
治験責任医師番号	103114
被験者番号	63
治験割付けコード	12103
安全性データベース管理番号	Z0019203A
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	喘息

47 歳の男性被験者は、重症難治性喘息患者を対象にメポリズマブ併用療法によりステロイドの減量を検討する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 1 月 11 日から開始した。

被験者はプラセボ群に無作為割付けされた。

被験者は本事象発現までに治験薬の皮下投与を計 3 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2013 年 3 月 8 日に行われた。

治験薬投与開始から 73 日後の 2013 年 3 月 25 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪を発現し、入院した。被験者は prednisone、サルブタモール硫酸塩及びイプラトロピウム臭化物による治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2013 年 4 月 13 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
2013 年 3 月 25 日 23 時 16 分の胸部 X 線検査：異常所見なし。2013 年 3 月 27 日 7 時 28 分の胸部 X 線検査：異常所見なし。

治験責任医師の記述：
被験者は（極めて重度の）喘息症状を来たし、救急救命室を受診した。被験者は ICU に入院し、喘息の増悪の治療を受けた。3 月 30 日に被験者は退院した。被験者の状態は良好であったが、喘息の増悪は完全に回復していなかった。退院後、prednisone の治療を継続した。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115575
治験責任医師番号	099304
被験者番号	502
治験割付けコード	20001
安全性データベース管理番号	Z0019944A
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	基底扁平上皮癌

64 歳の男性被験者は、重症難治性喘息患者を対象にメポリズマブ併用療法によりステロイドの減量を検討する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 3 月 12 日から開始した。

被験者はプラセボ群に無作為割付けされた。

被験者は本事象発現までに治験薬の皮下投与を 1 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2013 年 3 月 12 日に行われた。

治験薬投与開始から 6 日後の 2013 年 3 月 18 日に、グレード 2 又は中等度の基底有棘細胞癌が発現した。本事象は生命を脅かす事象であった。被験者はセファレキシン及びタイレノール・コデインによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2013 年 5 月 20 日に回復した。

治験責任医師は、基底有棘細胞癌が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験責任医師の記述：
2013 年 5 月 20 日、被験者は Ventolin 試験のために来院し、鼻に包帯をしていたため、治験協力者が事情を確認した。被験者は、癌の疑いのため生検を実施したことを伝えた。治験協力者は 2013 年 5 月 23 日に被験者から情報提供書への署名を得た上で、被験者の担当医にファックスで送付した。2013 年 6 月 4 日時点で、情報提供書を受領していなかったため、2013 年 6 月 4 日に再送信し、情報を入手した。2013 年 5 月 20 日に、被験者はモース手術を受け、新生物が切除された。切除部における腫瘍の有無を顕微鏡で検査し、スライド上で遺残腫瘍を確認した。正常組織が確認されるまで同じ検査を繰り返した。2013 年 5 月 21 日に、被験者はモース手術で切除した鼻の再建術を受けた。2013 年 5 月 28 日に追跡調査のため来院し、抜糸が行われた。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、基底有棘細胞癌と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115575
治験責任医師番号	103724
被験者番号	702
治験割付けコード	11101
安全性データベース管理番号	Z0018171A
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	喘息

56 歳の女性被験者は、重症難治性喘息患者を対象にメポリズマブ併用療法によりステロイドの減量を検討する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週毎の皮下投与を 2012 年 12 月 10 日から開始した。

被験者はプラセボ群に無作為割付けされた。

本事象発現時点で、被験者は胃食道逆流性疾患を有していた。

本事象発現前の最終の治験薬投与は 2012 年 12 月 10 日に行われた。

治験薬投与開始から 14 日後の 2012 年 12 月 24 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪を発現し、被験者は入院した。2012 年 12 月 25 日の培養検査でヘモフィルスインフルエンザ菌が確認されたが、治験責任医師は追加の重篤な有害事象とは判断しなかった。被験者はプレドニゾロン、エノキサパリン、アジスロマイシン、サルブタモール硫酸塩、イプラトロピウム臭化物、アセトアミノフェン、Mylanta、Tazocin、オセルタミビルリン酸塩、メロペネム、塩化カリウム、Augmentin duo forte 及びエソメプラゾールによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2013 年 1 月 7 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験責任医師の記述：
被験者は 2012 年 12 月 26 日に医療機関に連絡し、喘息の増悪のため 2012 年 12 月 24 日に入院したことを報告した。プレゾニドロン 50 mg 及び抗生剤による治療を開始した。医療機関の担当者がクリスマスで不在のため、治験依頼者が E メールで連絡を受けた。治験依頼者は、2012 年 12 月 27 日に重篤な有害事象の報告を受けた（報告者の管理番号：AU/2012/20119）。更なる情報は入手次第、報告予定である。2012 年 12 月 26 日に、被験者の管理について治験責任医師と検討した。プレゾニドロンは引き続き漸減し、翌週に医療機関で症状を確認することとした。重篤な有害事象の追加情報：退院記録及び被験者と話し合われた情報を入手した。2012 年 12 月 23 日の夜、被験者に嘔吐を伴う急性の全般性頭痛が発現した（ED で発熱が確認された）。2012 年 12 月 24 日、被験者は ED を受診し入院に至

った。被験者は乾性咳嗽及び喘鳴を来たし、tazocin の 24 時間投与を開始した。その後、メロペネムに切り替えた（2012 年 12 月 28 日に中止し、経口アジスロマイシンを開始した）。2012 年 12 月 25 日に、経口 Augmentin Duo forte 及び経口プレゾニドロン 50 mg の服用を開始した。2012 年 12 月 25 日の培養検査で、ヘモフィルスインフルエンザ菌が確認され、タミフルの投与を開始し、2012 年 12 月 27 日に投与を終了した。治験責任医師は、病院で報告された発熱は、通常この被験者に喘息の増悪が発現した際にみられる随伴症状であることを確認した。被験者が逆流症状の悪化を訴えたため、常用のネキシウムを 1 日 2 回に増量し、Mylanta を救済薬として処方した。深部静脈血栓症に対する予防薬としてクレキサンを 2012 年 12 月 28 日から投与した。2012 年 12 月 28 日に発熱が回復し、プレゾニドロン 50 mg（3 日毎の減量）、2 日分のアジスロマイシン、10 日分の Augmentin Duo forte を処方し、被験者は 2012 年 12 月 29 日に退院した。2013 年 1 月 7 日、プレゾニドロン 10 mg（新たな維持用量）を処方し、同日に喘息の増悪は回復した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115575
治験責任医師番号	103724
被験者番号	707
治験割付けコード	11106
安全性データベース管理番号	Z0021051A
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	喘息

53 歳の男性被験者は、重症難治性喘息患者を対象にメポリズマブ併用療法によりステロイドの減量を検討する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 5 月 2 日から開始した。

被験者はプラセボ群に無作為割付けされた。

被験者は本事象発現までに治験薬の皮下投与を計 4 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2013 年 7 月 25 日に行われた。

治験薬投与開始から 85 日後の 2013 年 7 月 26 日に、グレード 3 又は重度の急性喘息の増悪を発現し、入院した。被験者はプレドニゾロン、サルブタモール硫酸塩、ドキシサイクリン、アセトアミノフェン、Tazocin 及び塩化ナトリウムによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。報告時点で、本事象は未回復であった。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験責任医師の記述：
2013 年 7 月 26 日に喘息の増悪が発現し、経口プレゾニドロンによる治療が行われた。この治療で完全に回復せず、筋肉痛、喘鳴の増加、息切れの増加、軽度の頭痛及び軽度の発熱が認められたため、被験者は 2013 年 8 月 13 日に医療機関に連絡した。同日、プレゾニドロンを 25 mg に増量し、症状が悪化したため、2013 年 8 月 14 日に更に 50 mg に増量した。被験者の呼吸器専門医は 2013 年 8 月 19 日に医療機関に連絡し、被験者が咳嗽、喘鳴、息切れ及び発熱のために 2013 年 8 月 18 日に入院したことを報告した。抗生剤の静脈内投与及びプレゾニドロンによる治療を開始した。被験者は 8 月 25 日に退院した。退院時、被験者はドキシサイクリン（2013 年 8 月 28 日に中止）及びプレゾニドロン 37.5 mg の投与を受けており、プレゾニドロンは 2013 年 8 月 27 日に 25 mg に減量され、2013 年 9 月 9 日には更に 12.5 mg へ減量した。病院で行われた喀痰培養で肺炎球菌感染症と確定した。本事象は未回復であり、被験者は 2013 年 9 月 19 日に来院（Visit 8）する予定であった。被験者は予定どおり 2013 年 9 月 19 日に来院した。肺機能が減衰していたため、治験責任医師は肺機能検査を検討できる次回の来院時までプレゾニドロン 12.5 mg 投与を維持することにした。喘息の

増悪は継続していた。治験責任医師は、肺炎球菌の呼吸器感染が原因で急性喘息の増悪が引き起こされたと判断した。被験者のピークフローの結果及びVentolinの使用状況の評価に基づき、2013年10月24日時点で喘息の増悪は回復したと判断された。

2013年9月13日のクエリー回答による追加情報：

被験者の喘息の増悪は回復中であり、2013年9月19日に来院（Visit 8）を予定している。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115575
治験責任医師番号	104839
被験者番号	1246
治験割付けコード	13006
安全性データベース管理番号	Z0018962C
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	肺炎

62 歳の女性被験者は、重症難治性喘息患者を対象にメポリズマブ併用療法によりステロイドの減量を検討する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 4 月 4 日から開始した。

被験者はプラセボ群に無作為割付けされた。

被験者に関連する既往歴はなかった。併用薬は nadroparine calcium であった。

被験者は本事象発現までに治験薬の皮下投与を計 3 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2013 年 5 月 30 日に行われ、延期された治験薬投与は 2013 年 7 月 2 日に行われた。

治験薬投与開始から 75 日後の 2013 年 6 月 18 日に、グレード 2 又は中等度の肺炎が発現し、2013 年 6 月 20 日に入院した。被験者は Amoksiklav、ヒドロコルチゾン、Syntophyllin 及びフロセミドによる治療を受けた。治験薬の投与は中断された。本事象は、2013 年 7 月 3 日に回復した。

治験責任医師は、肺炎が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験責任医師の記述：
2013 年 6 月 20 日に X 線検査を実施した。左基底肺葉に線状の陰影あり。院内の臨床検査で肺炎が確定した。被験者は規定の来院を行ったが、刺激性の咳嗽、微熱及び胸痛が認められた。症状が最初に発現したのは 2013 年 6 月 18 日であった。2013 年 6 月 20 日に診断を受け、入院した。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、肺炎と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115575
治験責任医師番号	103870
被験者番号	1401
治験割付けコード	14101
安全性データベース管理番号	Z0019514A
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	前立腺癌

65 歳の男性被験者は、重症難治性喘息患者を対象にメポリズマブ併用療法によりステロイドの減量を検討する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 1 月 17 日から開始した。

被験者はプラセボ群に無作為割付けされた。

被験者は本事象発現までに治験薬の投与を計 3 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2013 年 3 月 14 日に行われた。

治験薬投与開始から 76 日後の 2013 年 4 月 3 日に、グレード 3 又は重度の前立腺癌が発現した。本事象は臨床的に重要な（又は治療を要する）ものであった。治験薬の投与は 2013 年 4 月 8 日に中止され、被験者の治験は中止された。被験者は 2013 年 6 月 6 日に膀胱前立腺全摘除術を受けた。本事象は 2013 年 7 月 9 日に回復した。

治験責任医師は、前立腺癌が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
総前立腺特異抗原（PSA）は 6.72 ng/mL、グリーソンスコアは 6、前立腺生検の結果は前立腺癌であった。

治験責任医師の記述：
治験薬の最終投与日は 2013 年 4 月 8 日であった。PSA 測定が被験者の主治医によって予定された。2013 年 6 月 6 日に膀胱前立腺全摘除術が実施された。TNM 病期分類：pT2cN0。本事象発現前に、被験者に臨床症状はみられず、危険因子及び併用薬の使用もなかった。最善の治療方法について担当医師の判断を待っているところである。本事象は、PSA が正常値（2013 年 7 月 9 日の測定値：0.14 ng/mL）となったことにより、回復／消失となった。

2013 年 5 月 21 日にクエリー回答により入手した追加情報：
本事象発現前に、被験者に臨床的兆候及び症状はみられず、危険因子及び併用薬の使用もなかった。当面の間、本事象の治療のための処置及び投薬の予定はない。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、前立腺癌とメポリズマブとの関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115575
治験責任医師番号	104385
被験者番号	1702
治験割付けコード	15102
安全性データベース管理番号	Z0019574A
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	前立腺炎、尿路感染

53 歳の男性被験者は、重症難治性喘息患者を対象にメポリズマブ併用療法によりステロイドの減量を検討する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 1 月 31 日から開始した。

被験者はプラセボ群に無作為割付けされた。

被験者は本事象発現までに治験薬の投与を計 4 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2013 年 4 月 19 日に行われた。

治験薬投与開始から 81 日後及び最終投与から 3 日後の 2013 年 4 月 22 日に、グレード 3 又は重度の尿路感染によるグレード 3 又は重度の前立腺炎が発現した。被験者は 2013 年 4 月 25 日に入院した。被験者はシプロフロキサシン、amoxicillin trihydrate、イブプロフェン、アスピリン及び Tazobac による治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2013 年 4 月 29 日に回復した。

治験責任医師は、前立腺炎及び尿路感染が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

尿検査、臨床検査、超音波検査（腹部）、X 線検査、心エコー検査、肺機能検査、心電図検査を実施。2013 年 4 月 25 日の PSA 値は 86.46 ng/mL（基準値：0～3.99 ng/mL）、2013 年 4 月 29 日の PSA 値は 38.96 ng/mL であった。

治験責任医師の記述：

2013 年 4 月 22 日から被験者に発熱、頭痛、側腹部痛及び腰痛が認められた。被験者は抗生剤（併用薬参照）による治療を受け、その後、軽度の回復がみられた。2013 年 4 月 25 日、頭痛及び腎疼痛を伴う高熱のため、被験者は入院した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、前立腺炎及び尿路感染とメポリズマブとの関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115575
治験責任医師番号	104391
被験者番号	1742
治験割付けコード	15003
安全性データベース管理番号	Z0019677A
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	胃手術後症候群

46 歳の女性被験者は、重症難治性喘息患者を対象にメポリズマブ併用療法によりステロイドの減量を検討する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 3 月 13 日から開始した。

被験者はプラセボ群に無作為割付けされた。

本事象発現時点で、被験者は胃バイパス術を受けており、閉塞型睡眠時無呼吸症候群を有していた。併用薬は報告されなかった。

被験者は本事象発現までに治験薬の投与を 2 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2013 年 4 月 10 日に行われた。

治験薬投与開始から 52 日後の 2013 年 5 月 4 日に、グレード 3 又は重度の胃のダンピング症候群が発現した。被験者は入院した。診断検査は実施されなかった。被験者は排便調整薬（詳細不明）による治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2013 年 5 月 7 日に回復した。

治験責任医師は、ダンピング症候群が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験責任医師の記述：
治療医の報告書は未入手である。胃バイパス手術の後、自宅で食後にダンピング症候群が発現したと被験者は報告している。被験者は極度に疲労しており、繰り返し眠りにおち、重度の呼吸困難が引き起こされた。持続的気道陽圧法は多少奏効したが、持続的な効果がみられなかったため、被験者は入院した。喘息の増悪の兆候はなかった。現在、医師の報告書を入手している。入院中、治療薬の変更はなかったが、被験者は呼吸困難及び便秘に対する対症療法を受けた。胃バイパス手術は 2013 年 4 月 18 日に実施された。この手術は、同意文書への署名前に予定されていたものであった。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、ダンピング症候群とメポリズマブとの関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115575
治験責任医師番号	104323
被験者番号	2004
治験割付けコード	17102
安全性データベース管理番号	Z0018526A、Z0018526B
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	喘息、喘息

40 歳の女性被験者は、重症難治性喘息患者を対象にメポリズマブ併用療法によりステロイドの減量を検討する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 1 月 8 日から開始した。

被験者はプラセボ群に無作為割付けされた。

本事象発現時点で、被験者は慢性副鼻腔炎及び重度の好酸球性アレルギー性喘息に罹患していた。関連する併用薬はなかった。

被験者は本事象発現までに治験薬の投与を 1 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2013 年 1 月 8 日に行われた。

治験薬投与開始から 19 日後の 2013 年 1 月 27 日に、グレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現した。被験者は入院した。同日、被験者は胸部 X 線検査を受けたが、肺炎及びその他の肺の異常は認められなかった。被験者はプレドニゾロン、クラリスロマイシン及び Ipramol による治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2013 年 1 月 30 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験責任医師の記述：
被験者は、プレドニゾロン服用中に発現した持続性の重度の喘息の増悪のため入院した。

被験者は本事象発現までに治験薬の投与を計 6 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2013 年 5 月 28 日に行われた。

治験薬投与開始から 141 日後及び本事象発現前の最終投与翌日の 2013 年 5 月 29 日に、グレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現した。被験者は Ipramol 及びプレドニゾロンによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2013 年 6 月 5 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はなく、本治験への参加に関連する可能性があると判断した。

診断検査結果：
2013 年 5 月 27 日の胸部 X 線検査：肺炎の兆候は確認されなかった。

治験責任医師の記述：
継続的な喘息の増悪による待期的入院。

2013 年 9 月 18 日にクエリー回答により入手した追加情報：
経口副腎皮質ステロイド薬の減量により発現した喘息の増悪であった。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、2 件の喘息の増悪とメポリズマブとの関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115575
治験責任医師番号	104323
被験者番号	2006
治験割付けコード	17004
安全性データベース管理番号	Z0019661A
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	喘息、肺炎

52 歳の女性被験者は、重症難治性喘息患者を対象にメポリズマブ併用療法によりステロイドの減量を検討する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 1 月 25 日から開始した。

被験者はプラセボ投与群に無作為割付けされた。

被験者は本事象発現までに治験薬の皮下投与を 4 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2013 年 4 月 15 日に行われた。

治験薬投与開始から 91 日後の 2013 年 4 月 26 日に、グレード 2 又は中等度の肺炎が発現した。2013 年 4 月 29 日に、グレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現した。被験者は入院した。被験者はセフトリアキソン、モキシフロキサシン塩酸塩、サルブタモール硫酸塩、イプラトロピウム臭化物及びプレドニゾロンによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2013 年 5 月 10 日に回復した。

治験責任医師は、肺炎及び喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

胸部 X 線検査で左肺下葉に肺炎が認められた。レジオネラ菌は陰性であった。

治験責任医師の記述：

被験者は喘息の増悪を伴う左肺下葉の肺炎のため入院した。可能性のある原因として、ドバイでの休暇中にホテルに滞在したことによるものと考えられた。被験者はセフトリアキソンの静脈内投与を受け、その後、モキシフロキサシンの経口投与による治療を受け、速やかに回復した。被験者は 2013 年 5 月 2 日に退院した。休暇中、被験者に症状は認められなかった。2013 年 4 月 26 日に帰国し、その後、呼吸困難、黄色／緑色痰及び発熱（体温は測定されなかった）が発現した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、肺炎及び喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115575
治験責任医師番号	104323
被験者番号	2011
治験割付けコード	17106
安全性データベース管理番号	Z0019662A
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	喘息、肺炎

45 歳の男性被験者は、重症難治性喘息患者を対象にメポリズマブ併用療法によりステロイドの減量を検討する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 3 月 21 日から開始した。

被験者はプラセボ投与群に無作為割付けされた。

本事象発現時点で、被験者は喘息に罹患していた。

被験者は本事象発現までに治験薬の皮下投与を 2 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2013 年 4 月 18 日に行われた。

治験薬投与開始から 32 日後及び最終投与から 4 日後の 2013 年 4 月 22 日に、グレード 2 又は中等度の肺炎及びグレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現した。被験者は入院した。被験者は酸素吸入、アモキシシリン・クラブラン酸及びプレドニゾロンによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。本事象は 2013 年 5 月 6 日に回復した。

治験責任医師は、肺炎及び喘息の増悪が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
胸部 X 線検査で右肺上葉に肺炎が認められた。

治験責任医師の記述：
右肺上葉の肺炎に伴う喘息の増悪が認められ、被験者は入院した。被験者はプレドニゾロン 30 mg 及びアモキシシリン・クラブラン酸による治療を受け、速やかに回復した。翌日、被験者は退院した。症状：喀痰を伴う咳嗽（緑痰）、発熱（39°C）、脱力、筋肉痛、悪心、酸素飽和度 91%、呼吸数 20 回/分、血圧 130/80 mmHg、脈拍 94 回/分、右肺上葉に吸気性の笛様音が認められた。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、肺炎及び喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115575
治験責任医師番号	103640
被験者番号	2494
治験割付けコード	18101
安全性データベース管理番号	Z0020299A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	慢性副鼻腔炎、瘻孔、低カリウム血症

51 歳の女性被験者は、重症難治性喘息患者を対象にメポリズマブ併用療法によりステロイドの減量を検討する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 2 月 15 日から開始した。

被験者はメポリズマブ 100 mg の皮下投与を受けた。

被験者は本事象発現までに治験薬の皮下投与を 4 回受けた。本事象発現前の最終の治験薬投与は 2013 年 5 月 14 日に行われた。

治験薬投与開始から 115 日後及び最終投与から 27 日後の 2013 年 6 月 10 日に、グレード 2 又は中等度の口腔瘻及びグレード 2 又は中等度の慢性上顎洞炎が発現した。2013 年 6 月 17 日に、グレード 2 又は中等度の低カリウム血症が発現した。被験者は入院した。被験者はヒドロキシジン塩酸塩、Ketonal、ケトプロフェン、塩化ナトリウム、クリンダマイシン、アセトアミノフェン、塩化カリウム及び Trilac による治療を受けた。治験薬の投与は継続した。低カリウム血症は 2013 年 6 月 18 日に回復し、口腔瘻及び慢性上顎洞炎は 2013 年 7 月 15 日に回復した。

治験責任医師は、口腔瘻、慢性上顎洞炎及び低カリウム血症が治験薬により引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験責任医師の記述：
抜歯（2011 年）後に慢性右上顎洞炎及び口腔瘻が発現し、クリニックを受診した。右上顎洞の手術及び口腔 - 上顎洞瘻の閉鎖手術が行われた。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、口腔瘻、慢性上顎洞炎及び低カリウム血症と本剤との関連性は否定できると考える。

表MEA115575-1 すべての有害事象

	すべての有害事象	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=66)	Mepolizumab 100mg SC (N=69)
有害事象発現例数	61 (92%)	57 (83%)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	37 (56%)	34 (49%)
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	10 (15%)	10 (14%)
気管支炎 Bronchitis	6 (9%)	7 (10%)
副鼻腔炎 Sinusitis	6 (9%)	7 (10%)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	5 (8%)	3 (4%)
鼻炎 Rhinitis	1 (2%)	5 (7%)
下気道感染 Lower respiratory tract infection	2 (3%)	3 (4%)
肺炎 Pneumonia	3 (5%)	2 (3%)
尿路感染 Urinary tract infection	3 (5%)	2 (3%)
インフルエンザ Influenza	1 (2%)	3 (4%)
膀胱炎 Cystitis	2 (3%)	1 (1%)
憩室炎 Diverticulitis	1 (2%)	2 (3%)

事象名: MedDRA Version 15.0/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA115575 CSR Table 7.04
Population: Intent-to-Treat
mea115575_table_ae.sas 1.740.924.900

表MEA115575-1 すべての有害事象

	すべての有害事象	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=66)	Mepolizumab 100mg SC (N=69)
中耳炎 Otitis media	2 (3%)	1 (1%)
耳感染 Ear infection	1 (2%)	1 (1%)
ウイルス性胃腸炎 Gastroenteritis viral	1 (2%)	1 (1%)
口腔カンジダ症 Oral candidiasis	2 (3%)	0
咽頭炎 Pharyngitis	1 (2%)	1 (1%)
歯感染 Tooth infection	2 (3%)	0
ウイルス性上気道感染 Viral upper respiratory tract infection	1 (2%)	1 (1%)
急性扁桃炎 Acute tonsillitis	0	1 (1%)
感染性関節炎 Arthritis infective	1 (2%)	0
肺炎球菌性気管支炎 Bronchitis pneumococcal	1 (2%)	0
カンジダ感染 Candida infection	1 (2%)	0
慢性副鼻腔炎 Chronic sinusitis	0	1 (1%)
毛包炎 Folliculitis	0	1 (1%)

事象名: MedDRA Version 15.0/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA115575 CSR Table 7.04
Population: Intent-to-Treat
mea115575_table_ae.sas 1.740.924.900

表MEA115575-1 すべての有害事象

	すべての有害事象	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=66)	Mepolizumab 100mg SC (N=69)
胃腸炎 Gastroenteritis	0	1 (1%)
真菌性性器感染 Genital infection fungal	1 (2%)	0
移植片感染 Graft infection	0	1 (1%)
帯状疱疹 Herpes zoster	1 (2%)	0
限局性感染 Localised infection	0	1 (1%)
リンパ管炎 Lymphangitis	1 (2%)	0
精巣炎 Orchitis	1 (2%)	0
外耳炎 Otitis externa	1 (2%)	0
足部白癬 Tinea pedis	1 (2%)	0
歯膿瘍 Tooth abscess	1 (2%)	0
腟感染 Vaginal infection	0	1 (1%)
ウイルス感染 Viral infection	1 (2%)	0
外陰腟真菌感染 Vulvovaginal mycotic infection	1 (2%)	0

事象名: MedDRA Version 15.0/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA115575 CSR Table 7.04
Population: Intent-to-Treat
mea115575_table_ae.sas 1.740.924.900

表MEA115575-1 すべての有害事象

	すべての有害事象	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=66)	Mepolizumab 100mg SC (N=69)
創傷感染 Wound infection	1 (2%)	0
神経系障害 Nervous system disorders	21 (32%)	22 (32%)
頭痛 Headache	14 (21%)	14 (20%)
浮動性めまい Dizziness	3 (5%)	2 (3%)
副鼻腔炎に伴う頭痛 Sinus headache	2 (3%)	1 (1%)
片頭痛 Migraine	1 (2%)	1 (1%)
坐骨神経痛 Sciatica	1 (2%)	1 (1%)
頚腕症候群 Cervicobrachial syndrome	0	1 (1%)
感覚鈍麻 Hypoaesthesia	0	1 (1%)
味覚減退 Hypogeusia	1 (2%)	0
嗅覚減退 Hyposmia	1 (2%)	0
記憶障害 Memory impairment	1 (2%)	0
前兆を伴う片頭痛 Migraine with aura	0	1 (1%)

事象名: MedDRA Version 15.0/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA115575 CSR Table 7.04
Population: Intent-to-Treat
mea115575_table_ae.sas 1.740.924.900

表MEA115575-1 すべての有害事象

	すべての有害事象	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=66)	Mepolizumab 100mg SC (N=69)
不随意性筋収縮 Muscle contractions involuntary	0	1 (1%)
末梢性ニューロパチー Neuropathy peripheral	0	1 (1%)
錯感覚 Paraesthesia	0	1 (1%)
傾眠 Somnolence	0	1 (1%)
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	13 (20%)	20 (29%)
関節痛 Arthralgia	4 (6%)	5 (7%)
四肢痛 Pain in extremity	1 (2%)	4 (6%)
背部痛 Back pain	2 (3%)	2 (3%)
筋痙縮 Muscle spasms	0	4 (6%)
筋肉痛 Myalgia	1 (2%)	2 (3%)
滑液包炎 Bursitis	1 (2%)	1 (1%)
筋骨格系胸痛 Musculoskeletal chest pain	2 (3%)	0
筋骨格硬直 Musculoskeletal stiffness	0	2 (3%)

事象名: MedDRA Version 15.0/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA115575 CSR Table 7.04
Population: Intent-to-Treat
mea115575_table_ae.sas 1.740.924.900

表MEA115575-1 すべての有害事象

	すべての有害事象	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=66)	Mepolizumab 100mg SC (N=69)
脊椎痛 Spinal pain	0	2 (3%)
線維筋痛 Fibromyalgia	0	1 (1%)
瘻孔 Fistula	0	1 (1%)
椎間板突出 Intervertebral disc protrusion	1 (2%)	0
関節腫脹 Joint swelling	1 (2%)	0
靭帯痛 Ligament pain	0	1 (1%)
筋力低下 Muscular weakness	0	1 (1%)
頚部痛 Neck pain	0	1 (1%)
骨壊死 Osteonecrosis	0	1 (1%)
顎痛 Pain in jaw	1 (2%)	0
足底筋膜炎 Plantar fasciitis	1 (2%)	0
重感 Sensation of heaviness	0	1 (1%)
滑液嚢腫 Synovial cyst	1 (2%)	0

事象名: MedDRA Version 15.0/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA115575 CSR Table 7.04
Population: Intent-to-Treat
mea115575_table_ae.sas 1.740.924.900

表MEA115575-1 すべての有害事象

	すべての有害事象	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=66)	Mepolizumab 100mg SC (N=69)
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	14 (21%)	18 (26%)
疲労 Fatigue	4 (6%)	7 (10%)
発熱 Pyrexia	4 (6%)	3 (4%)
注射部位反応 Injection site reaction	2 (3%)	4 (6%)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	2 (3%)	4 (6%)
インフルエンザ様疾患 Influenza like illness	1 (2%)	2 (3%)
胸痛 Chest pain	1 (2%)	1 (1%)
悪寒 Chills	1 (2%)	1 (1%)
医療機器不具合 Device failure	1 (2%)	0
注射部位血腫 Injection site haematoma	0	1 (1%)
局所腫脹 Local swelling	0	1 (1%)
倦怠感 Malaise	0	1 (1%)
粘膜浮腫 Oedema mucosal	0	1 (1%)

事象名: MedDRA Version 15.0/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA115575 CSR Table 7.04
Population: Intent-to-Treat
mea115575_table_ae.sas 1.740.924.900

表MEA115575-1 すべての有害事象

	すべての有害事象	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=66)	Mepolizumab 100mg SC (N=69)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	15 (23%)	15 (22%)
喘息 Asthma	8 (12%)	2 (3%)
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	5 (8%)	4 (6%)
呼吸困難 Dyspnoea	0	2 (3%)
アレルギー性鼻炎 Rhinitis allergic	1 (2%)	1 (1%)
鼻漏 Rhinorrhoea	0	2 (3%)
喀痰増加 Sputum increased	1 (2%)	1 (1%)
咳嗽 Cough	1 (2%)	0
発声障害 Dysphonia	1 (2%)	0
鼻出血 Epistaxis	0	1 (1%)
喉頭紅斑 Laryngeal erythema	0	1 (1%)
鼻閉 Nasal congestion	1 (2%)	0
鼻粘膜障害 Nasal mucosal disorder	0	1 (1%)

事象名: MedDRA Version 15.0/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA115575 CSR Table 7.04
Population: Intent-to-Treat
mea115575_table_ae.sas 1.740.924.900

表MEA115575-1 すべての有害事象

	すべての有害事象	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=66)	Mepolizumab 100mg SC (N=69)
鼻閉塞 Nasal obstruction	0	1 (1%)
胸膜痛 Pleuritic pain	0	1 (1%)
湿性咳嗽 Productive cough	0	1 (1%)
低音性連続性ラ音 Rhonchi	0	1 (1%)
くしゃみ Sneezing	0	1 (1%)
あくび Yawning	0	1 (1%)
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	11 (17%)	13 (19%)
悪心 Nausea	6 (9%)	4 (6%)
歯痛 Toothache	3 (5%)	1 (1%)
腹部不快感 Abdominal discomfort	1 (2%)	1 (1%)
下痢 Diarrhoea	2 (3%)	0
口内乾燥 Dry mouth	0	2 (3%)
びらん性胃炎 Gastritis erosive	0	2 (3%)

事象名: MedDRA Version 15.0/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA115575 CSR Table 7.04
Population: Intent-to-Treat
mea115575_table_ae.sas 1.740.924.900

表MEA115575-1 すべての有害事象

	すべての有害事象	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=66)	Mepolizumab 100mg SC (N=69)
上腹部痛 Abdominal pain upper	1 (2%)	0
胃腸障害 Gastrointestinal disorder	0	1 (1%)
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	0	1 (1%)
歯肉出血 Gingival bleeding	1 (2%)	0
痔核 Haemorrhoids	0	1 (1%)
歯の障害 Tooth disorder	0	1 (1%)
嘔吐 Vomiting	1 (2%)	0
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	9 (14%)	8 (12%)
そう痒症 Pruritus	2 (3%)	2 (3%)
蕁麻疹 Urticaria	2 (3%)	1 (1%)
湿疹 Eczema	0	2 (3%)
乾癬 Psoriasis	1 (2%)	1 (1%)
発疹 Rash	2 (3%)	0

事象名: MedDRA Version 15.0/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA115575 CSR Table 7.04
Population: Intent-to-Treat
mea115575_table_ae.sas 1.740.924.900

表MEA115575-1 すべての有害事象

	すべての有害事象	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=66)	Mepolizumab 100mg SC (N=69)
脱毛症 Alopecia	1 (2%)	0
血管浮腫 Angioedema	1 (2%)	0
皮膚嚢腫 Dermal cyst	1 (2%)	0
皮膚乾燥 Dry skin	0	1 (1%)
多汗症 Hyperhidrosis	0	1 (1%)
酒さ Rosacea	1 (2%)	0
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	7 (11%)	9 (13%)
注射に伴う反応 Injection related reaction	2 (3%)	2 (3%)
投与に伴う反応 Administration related reaction	0	2 (3%)
挫傷 Contusion	1 (2%)	1 (1%)
骨挫傷 Bone contusion	0	1 (1%)
擦過傷 Excoriation	1 (2%)	0
足骨折 Foot fracture	0	1 (1%)

事象名: MedDRA Version 15.0/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA115575 CSR Table 7.04
Population: Intent-to-Treat
mea115575_table_ae.sas 1.740.924.900

表MEA115575-1 すべての有害事象

	すべての有害事象	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=66)	Mepolizumab 100mg SC (N=69)
裂傷 Laceration	1 (2%)	0
筋断裂 Muscle rupture	1 (2%)	0
胃手術後症候群 Post gastric surgery syndrome	1 (2%)	0
処置後合併症 Post procedural complication	0	1 (1%)
ストレス骨折 Stress fracture	0	1 (1%)
腱断裂 Tendon rupture	1 (2%)	0
脛骨骨折 Tibia fracture	0	1 (1%)
創傷 Wound	1 (2%)	0
精神障害 Psychiatric disorders	2 (3%)	9 (13%)
不眠症 Insomnia	1 (2%)	3 (4%)
不安 Anxiety	0	2 (3%)
睡眠障害 Sleep disorder	0	2 (3%)
感情障害 Affective disorder	0	1 (1%)

事象名: MedDRA Version 15.0/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA115575 CSR Table 7.04
Population: Intent-to-Treat
mea115575_table_ae.sas 1.740.924.900

表MEA115575-1 すべての有害事象

	すべての有害事象	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=66)	Mepolizumab 100mg SC (N=69)
抑うつ症状 Depressive symptom	0	1 (1%)
リビドー減退 Libido decreased	0	1 (1%)
気分変化 Mood altered	1 (2%)	0
緊張 Tension	0	1 (1%)
眼障害 Eye disorders	4 (6%)	6 (9%)
白内障 Cataract	1 (2%)	1 (1%)
眼そう痒症 Eye pruritus	2 (3%)	0
流涙増加 Lacrimation increased	0	2 (3%)
眼瞼痙攣 Blepharospasm	0	1 (1%)
結膜炎 Conjunctivitis	0	1 (1%)
アレルギー性結膜炎 Conjunctivitis allergic	1 (2%)	0
眼充血 Ocular hyperaemia	0	1 (1%)
内分泌障害 Endocrine disorders	4 (6%)	4 (6%)

事象名: MedDRA Version 15.0/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA115575 CSR Table 7.04
Population: Intent-to-Treat
mea115575_table_ae.sas 1.740.924.900

表MEA115575-1 すべての有害事象

	すべての有害事象	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=66)	Mepolizumab 100mg SC (N=69)
副腎機能不全 Adrenal insufficiency	4 (6%)	3 (4%)
クッシング様症状 Cushingoid	0	1 (1%)
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	1 (2%)	6 (9%)
体液貯留 Fluid retention	1 (2%)	1 (1%)
食欲減退 Decreased appetite	0	1 (1%)
脱水 Dehydration	0	1 (1%)
高血糖 Hyperglycaemia	0	1 (1%)
低カリウム血症 Hypokalaemia	0	1 (1%)
食欲亢進 Increased appetite	0	1 (1%)
ビタミンＢ１２欠乏 Vitamin B12 deficiency	0	1 (1%)
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	0	6 (9%)
耳痛 Ear pain	0	2 (3%)
回転性めまい Vertigo	0	2 (3%)

事象名: MedDRA Version 15.0/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA115575 CSR Table 7.04
Population: Intent-to-Treat
mea115575_table_ae.sas 1.740.924.900

表MEA115575-1 すべての有害事象

	すべての有害事象	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=66)	Mepolizumab 100mg SC (N=69)
耳閉 Ear congestion	0	1 (1%)
耳不快感 Ear discomfort	0	1 (1%)
耳鳴 Tinnitus	0	1 (1%)
血管障害 Vascular disorders	3 (5%)	3 (4%)
血腫 Haematoma	2 (3%)	0
高血圧 Hypertension	1 (2%)	1 (1%)
ほてり Hot flush	0	1 (1%)
静脈不全 Venous insufficiency	0	1 (1%)
心臓障害 Cardiac disorders	3 (5%)	2 (3%)
動悸 Palpitations	2 (3%)	0
不整脈 Arrhythmia	0	1 (1%)
期外収縮 Extrasystoles	0	1 (1%)
僧帽弁閉鎖不全症 Mitral valve incompetence	1 (2%)	0

事象名: MedDRA Version 15.0/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA115575 CSR Table 7.04
Population: Intent-to-Treat
mea115575_table_ae.sas 1.740.924.900

表MEA115575-1 すべての有害事象

	すべての有害事象	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=66)	Mepolizumab 100mg SC (N=69)
洞性頻脈 Sinus tachycardia	0	1 (1%)
免疫系障害 Immune system disorders	4 (6%)	1 (1%)
過敏症 Hypersensitivity	3 (5%)	1 (1%)
季節性アレルギー Seasonal allergy	1 (2%)	1 (1%)
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	1 (2%)	4 (6%)
乳房痛 Breast pain	0	1 (1%)
月経困難症 Dysmenorrhoea	0	1 (1%)
うつ乳 Galactostasis	0	1 (1%)
前立腺炎 Prostatitis	1 (2%)	0
外陰腟不快感 Vulvovaginal discomfort	0	1 (1%)
臨床検査 Investigations	1 (2%)	3 (4%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加 Blood creatine phosphokinase increased	0	2 (3%)
血中コレステロール増加 Blood cholesterol increased	1 (2%)	0

事象名: MedDRA Version 15.0/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA115575 CSR Table 7.04
Population: Intent-to-Treat
mea115575_table_ae.sas 1.740.924.900

表MEA115575-1 すべての有害事象

	すべての有害事象	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=66)	Mepolizumab 100mg SC (N=69)
血中ブドウ糖増加 Blood glucose increased	1 (2%)	0
ヘリコバクター検査陽性 Helicobacter test positive	0	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） Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	3 (5%)	0
基底扁平上皮癌 Basosquamous carcinoma	1 (2%)	0
前立腺癌 Prostate cancer	1 (2%)	0
扁平上皮癌 Squamous cell carcinoma	1 (2%)	0
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	1 (2%)	1 (1%)
鉄欠乏性貧血 Iron deficiency anaemia	0	1 (1%)
白血球増加症 Leukocytosis	1 (2%)	0
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	1 (2%)	1 (1%)
腎結石症 Nephrolithiasis	1 (2%)	0
頻尿 Pollakiuria	0	1 (1%)

事象名: MedDRA Version 15.0/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA115575 CSR Table 7.04
Population: Intent-to-Treat
mea115575_table_ae.sas 1.740.924.900

表MEA115575-2 治験薬との因果関係がある有害事象

	関連がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=66)	Mepolizumab 100mg SC (N=69)
有害事象発現例数	12 (18%)	21 (30%)
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	7 (11%)	4 (6%)
注射部位反応 Injection site reaction	2 (3%)	3 (4%)
疲労 Fatigue	2 (3%)	1 (1%)
悪寒 Chills	1 (2%)	1 (1%)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	2 (3%)	0
発熱 Pyrexia	1 (2%)	1 (1%)
神経系障害 Nervous system disorders	3 (5%)	8 (12%)
頭痛 Headache	3 (5%)	5 (7%)
浮動性めまい Dizziness	0	1 (1%)
感覚鈍麻 Hypoaesthesia	0	1 (1%)
片頭痛 Migraine	0	1 (1%)
末梢性ニューロパチー Neuropathy peripheral	0	1 (1%)

事象名: MedDRA Version 15.0/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA115575 CSR Table 7.06
Population: Intent-to-Treat
mea115575_table_ae_rel.sas 1.740.924.900

表MEA115575-2 治験薬との因果関係がある有害事象

	関連がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=66)	Mepolizumab 100mg SC (N=69)
副鼻腔炎に伴う頭痛 Sinus headache	1 (2%)	0
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	4 (6%)	5 (7%)
悪心 Nausea	3 (5%)	2 (3%)
腹部不快感 Abdominal discomfort	0	1 (1%)
下痢 Diarrhoea	1 (2%)	0
口内乾燥 Dry mouth	0	1 (1%)
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	0	1 (1%)
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	3 (5%)	3 (4%)
注射に伴う反応 Injection related reaction	2 (3%)	2 (3%)
投与に伴う反応 Administration related reaction	0	2 (3%)
腱断裂 Tendon rupture	1 (2%)	0
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (2%)	3 (4%)

事象名: MedDRA Version 15.0/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA115575 CSR Table 7.06
Population: Intent-to-Treat
mea115575_table_ae_rel.sas 1.740.924.900

表MEA115575-2 治験薬との因果関係がある有害事象

	関連がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=66)	Mepolizumab 100mg SC (N=69)
筋肉痛 Myalgia	1 (2%)	1 (1%)
四肢痛 Pain in extremity	0	1 (1%)
重感 Sensation of heaviness	0	1 (1%)
精神障害 Psychiatric disorders	1 (2%)	3 (4%)
不安 Anxiety	0	2 (3%)
不眠症 Insomnia	1 (2%)	0
睡眠障害 Sleep disorder	0	1 (1%)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	1 (2%)	2 (3%)
鼻炎 Rhinitis	0	1 (1%)
副鼻腔炎 Sinusitis	0	1 (1%)
尿路感染 Urinary tract infection	1 (2%)	0
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (2%)	2 (3%)
血管浮腫 Angioedema	1 (2%)	0

事象名: MedDRA Version 15.0/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA115575 CSR Table 7.06
Population: Intent-to-Treat
mea115575_table_ae_rel.sas 1.740.924.900

表MEA115575-2 治験薬との因果関係がある有害事象

	関連がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=66)	Mepolizumab 100mg SC (N=69)
そう痒症 Pruritus	0	1 (1%)
蕁麻疹 Urticaria	0	1 (1%)
免疫系障害 Immune system disorders	1 (2%)	1 (1%)
過敏症 Hypersensitivity	1 (2%)	1 (1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (2%)	1 (1%)
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	1 (2%)	1 (1%)
心臓障害 Cardiac disorders	0	1 (1%)
洞性頻脈 Sinus tachycardia	0	1 (1%)
眼障害 Eye disorders	0	1 (1%)
眼瞼痙攣 Blepharospasm	0	1 (1%)
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	0	1 (1%)
食欲減退 Decreased appetite	0	1 (1%)
食欲亢進 Increased appetite	0	1 (1%)

事象名: MedDRA Version 15.0/J Version 17.0
評価期間：治療期間
Source: MEA115575 CSR Table 7.06
Population: Intent-to-Treat
mea115575_table_ae_rel.sas 1.740.924.900

MEA115661試験

MEA115661 試験

1. 治験の標題

MEA115661: A multi-centre, open-label, long-term safety study of mepolizumab in asthmatic subjects who participated in the MEA115588 or MEA115575 trials (Final Report)

2. 報告書番号

2015N236032_01

3. 治験責任医師

多施設共同試験

4. 実施医療機関

19 ヵ国 139 医療機関（米国 20 医療機関、日本 18 医療機関、ドイツ 12 医療機関、カナダ及びフランス各 11 医療機関、韓国 10 医療機関、イタリア 8 医療機関、アルゼンチン及び英国各 7 医療機関、チェコ共和国及びスペイン各 5 医療機関、オーストラリア、ベルギー、ロシア及びウクライナ各 4 医療機関、チリ 3 医療機関並びにメキシコ、オランダ及びポーランド各 2 医療機関）

5. 公表文献

本報告書の作成時点においてなし

6. 治験期間

2013 年 5 月 27 日～2015 年 3 月 13 日

7. 開発のフェーズ

第 III 相

8. 目的

本試験の主要目的は、メポリズマブ（遺伝子組換え）（以下、メポリズマブ）を長期間投与した時の安全性を評価することであった。

本試験の副次目的は、メポリズマブを長期間投与した時に喘息コントロールの臨床マーカーに及ぼす効果を評価することであった。

9. 治験方法

本試験は、重症好酸球性喘息患者を対象に標準的な治療に加えてメポリズマブ 100 mg を長期間皮下投与した時の安全性を評価する、多施設共同、オープンラベル試験であった。

MEA115588 試験又は MEA115575 試験のいずれかの試験を完了した被験者は、本試験に移行するための同意取得の機会が得られた。

MEA115588 試験又は MEA115575 試験の最終来院（終了時来院）を、本試験（MEA115661 試験）のベースライン（Visit 1）とした。

選択・除外基準に合致した被験者に、本試験の Visit 1 にメポリズマブの皮下投与を開始し、約 4 週間間隔で 52 週間継続した。被験者には、標準的な喘息治療が継続され、その用量は治験責任（分担）医師の裁量で本試験期間中に調整された。

本試験の完了時に、生命を脅かす、あるいは重篤な衰弱を招く喘息の病歴を有し、かつメポリズマブ投与により疾患コントロールが改善した患者は、再延長試験（201312 試験）の選択・除外基準に合致する場合に、同試験に組入れ可能であった。

10. 診断及び主要な組入れ基準

MEA115588 試験又は MEA115575 試験で治験薬の投与が完了し、これらの試験の終了時まで喘息管理薬（すなわち、吸入ステロイド薬又はその他の喘息管理薬）により喘息治療がおこなわれていた 12 歳以上の患者（性別は問わない）。

11. 治療及び投与

メポリズマブは、すべての被験者の上腕又は大腿に皮下投与された。本試験の期間中に、製造工程に軽微な変更があり、利用可能になり次第、変更後の製剤（MDP2）が医療機関に提供された。MDP2 のバイアル含量は 100 mg/バイアルで（バッチ番号：3502 及び 3504）、変更前の製剤（MDP1）と差し替えられた。MDP1 のバイアル含量は 250 mg/バイアルであった［バッチ番号：2003 及び 2004］。これら両製剤は、分析上同等である。

12. 評価基準

主要評価項目は、有害事象（全身性及び局所性反応に関する事象を含む）であった。

副次評価項目は、抗メポリズマブ結合抗体及び中和抗体（NAb）に対する陽性の頻度、年換算の喘息増悪発現率、ぜんそくの管理に関するアンケート（ACQ-5）スコア、医療機関のスパイロメーターで測定した 1 秒量（FEV1）、効果不十分による中止例数、有害事象による中止例数、有害事象（喘息増悪を含む）による入院例数、全身性（すなわち、アレルギー性／免疫グロブリン E 介在性又は非アレルギー性）及び局所性反応に関する事象の発現頻度、12 誘導心電図パラメータ、バイタルサイン並びに臨床検査値であった。また、その他の評価項目は、効果の持続性（喘息増悪の発現率及びステロイド薬の減量）であった。

13. 統計手法

【被験者数の設定根拠】

本試験では、被験者数を算出していない。MEA115588 試験及び MEA115575 試験に無作為化され、本試験に適格であった被験者数から決定された。

【解析対象集団】

All Subjects Enrolled（ASE）集団：試験データベースにデータ入力があるすべての被験者から構成される集団で、有害事象の一覧表作成及びスクリーニング脱落理由の集計に用いた。
As Treated（AT）集団：本試験でメポリズマブが 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で、有効性及び安全性解析の主要な集団であった。

【中間解析】

治験実施計画書では、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が規定されていた。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。

【解析手法】

治療期間中に収集された喘息増悪の頻度を、AT 集団を対象に集計した。一貫性を確保するため、間隔が 7 日未満であった複数回の増悪は、同一の喘息増悪が継続しているとみなした。喘息増悪の年間発現率は、対数リンク関数による負の二項分布に基づく一般化線形モデルを用いて推定し、推定値とその 95%信頼区間を表示した。

血中好酸球数とそのベースラインとの比を来院ごとに集計した。MDP2 の初回投与前の最終検体と MDP2 投与開始後の最初の検体の結果を要約し、製剤の切替え前後の投与時に収集された血中好酸球数を比較した。

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いてコーディングし、その発現頻度を器官別大分類及び基本語別に要約した。免疫原性に関しては、結合抗体［抗薬物抗体（ADA）］アッセイ及び ADA アッセイでの陽性例を対象とした NAb アッセイについて要約した。

14. 治験対象集団の結果

14.1.　被験者の内訳

本試験の被験者の内訳を表 1 に示す。

本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。主な試験中止理由は、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。

表 1 被験者の内訳（AT 集団）

	Number (%) of Subjects
	メポリズマブ 100 mg SC N=651
Completion Status	
Withdrawn	66 (10)
Completed	585 (90)
Primary[1]/Subreason[2] for Withdrawal	
Adverse event	11 (2)
Exacerbation	1 (<1)
Lab. abnormality	1 (<1)
Lack of efficacy	19 (3)
Exacerbation	4 (<1)
Protocol deviation	8 (1)
Pregnancy	4 (<1)
Lack of adherence	3 (<1)
Subject reached protocol-defined stopping criteria[3]	2 (<1)
Lost to follow-up	3 (<1)
Physician decision	9 (1)
Withdrawal by subject	14 (2)

Data Source: MEA115661 CSR Table 5.05
1. Only one primary reason for withdrawal was recorded.
2. Subreasons for withdrawal could also be provided for AE, lack of efficacy, or protocol deviation.
3. Subject MEA115588.000161 experienced AE leading to withdrawal, however the reason for withdrawal was recorded as Subject reached protocol-defined stopping criteria.

14.2. 解析対象集団

本試験の被験者集団を表 2 に示す。

ASE 集団 651 例のうち、MEA115575 試験及び MEA115588 試験に参加していた被験者はそれぞれ 126 例及び 525 例であった。MEA115575 試験及び MEA115588 試験でプラセボが投与されていた被験者は両試験を合わせて 237 例であり、これらの被験者では、本試験の Visit 1 でメポリズマブが初めて投与された。ASE 集団の 651 例すべてが AT 集団に含まれた。651 例のうち 540 例で MDP1 が、635 例で MDP2 が投与された。111 例（17%）が Visit 1 から MDP2 が投与された。

339 例（52%）が本試験完了後に 201312 試験に移行した。

表 2 被験者集団（ASE 集団）

Population	Number (%)[1] of Subjects メポリズマブ 100 mg SC N=651
All Subjects Enrolled	651
As Treated	651
Treatment Assigned within MEA115588	
Placebo	176 (27)
メポリズマブ 75 mg IV	171 (26)
メポリズマブ 100 mg SC	178 (27)
Treatment Assigned within MEA115575	
Placebo	61 (9)
メポリズマブ 100 mg SC	65 (10)
Subjects Treated within MEA115661 with	
MDP1	540 (83)
MDP2	635 (98)
Completed Trial	
Entered 201312	339 (52)
Did Not Enter 201312	246 (38)
Withdrew From Trial	66 (10)

Data Source: MEA115661 CSR Table 5.01
1. Percentages are based on the number of subjects in the As Treated population.
Possible that subjects were administered MDP2 from visit 1 onwards. These subjects were not treated with MDP1.
Subject MEA115575.000705 had a gap of 6 weeks between the end of MEA115575 and the start of MEA115661.
Subject MEA115588.000903 entered 201312 though are recorded above as not entering.
Subject MEA115588.002899 entered 201312 though are recorded as a screen failure.

14.3. 人口統計学的及び他の基準値の特性

本試験の人口統計学的特性を表 3 に示す。

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。ヒスパニック／ラテン系民族の割合は 8%であった。平均ボディマス指数は 28.02 kg/m^2 で、体重超過傾向であることが示された。

表 3　　人口統計学的特性（AT 集団）

Demographic	メポリズマブ 100 mg SC N=651
Age, (yrs)	
Mean (SD)	51.1 (13.87)
Median (Min, Max)	53.0 (12, 83)
Sex, n (%)	
Female	360 (55)
Male	291 (45)
Race, n (%)	
White	530 (81)
Asian	99 (15)
African American/African Heritage	14 (2)
American Indian or Alaskan Native & White	3 (<1)
American Indian or Alaskan Native	2 (<1)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (<1)
African American/African Heritage & White	1 (<1)
Asian & White	1 (<1)
Ethnicity, n (%)	
Not Hispanic/Latino	601 (92)
Hispanic/Latino	50 (8)
Body Mass Index, (kg/m^2)	
n	647
Mean (SD)	28.02 (5.847)
Median (Min, Max)	27.17 (16.1, 49.7)

Data Source: MEA115661 CSR Table 5.13, Table 5.14

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 予測値は 65.7%、平均努力性肺活量（FVC）は 3.07 L、FEV1/FVC 比の平均値は 65%であった。

15. 有効性の結果

本試験の喘息増悪の要約を表 4 に示す。

治療期間中に喘息増悪が、311 例（48%）で 654 件報告された。年換算の喘息増悪発現率は 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。

投与終了後に喘息増悪が 49 例（8%）で 59 件報告された。入院又は救急外来の受診を必要とする喘息増悪は 10 例（2%）で 10 件報告され、入院を必要とする喘息増悪は 8 例（1%）で 8 件報告された。

表 4 喘息増悪の要約（AT 集団）

	Previously メポリズマブ N=414	Previously Placebo N=237	メポリズマブ 100 mg SC N=651
On-Treatment Exacerbations[1]			
All exacerbations			
Number of subjects, n (%)	191 (46)	120 (51)	311 (48)
Number of events	408	246	654
Estimated exacerbation rate per annum	0.90	0.99	0.93
95%CI	0.78, 1.04	0.83, 1.18	0.83, 1.04
Exacerbations requiring hospitalization or ED visit			
Number of subjects, n (%)	33 (8)	26 (11)	59 (9)
Number of events	57	38	95
Exacerbations requiring hospitalization			
Number of subjects, n (%)	23 (6)	16 (7)	39 (6)
Number of events	40	25	65
Post-Treatment Exacerbations[2]			
All exacerbations			
Number of subjects, n (%)	30 (7)	19 (8)	49 (8)
Number of events	37	22	59
Exacerbations requiring hospitalization or ED visit			
Number of subjects, n (%)	7 (2)	3 (1)	10 (2)
Number of events	7	3	10
Exacerbations requiring hospitalization			
Number of subjects, n (%)	5 (1)	3 (1)	8 (1)
Number of events	5	3	8

Data Source: MEA115661 CSR Table 6.01, Table 6.03
ED: Emergency Department
1. Includes events that occurred from the start of treatment until exit visit date or the date of withdrawal, but no greater than 4 weeks post last dose.
2. Includes events that occurred in withdrawn subjects beyond their date of withdrawal or, that occurred over 4 weeks after their last dose.
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.
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.

喘息増悪の発現頻度及び年換算の発現率を表 5 に示す。

半数以上の被験者（52%）で喘息増悪は報告されなかった。喘息増悪が 1 件であった被験者の割合は 23%であった。Week 16、Week 32 及び Week 52 までに喘息増悪が発現する確率は、それぞれ 24.2%、39.6%及び 49.1%であった。

表 5 喘息増悪の発現頻度及び年換算の発現率（AT 集団）

	Previously メポリズマブ N=414	Previously Placebo N=237	メポリズマブ 100 mg SC N=651
Number of Exacerbations, n (%)			
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)
Annualized Rate of Exacerbations			
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: 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.
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.

気管支拡張薬投与前の FEV1 の要約を表 6 に示す。

前試験（MEA115575 試験及び MEA115588 試験）でプラセボが投与されていた被験者では、肺機能に関する最初の評価時点（Week 16）から本試験の最終来院（Week 52）までのいずれの評価時点においても、気管支拡張薬投与前の FEV1 がベースラインから改善した。前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。

表 6 気管支拡張薬投与前の FEV1（mL）の要約（AT 集団）

Pre-bronchodilator FEV1 (mL)	メポリズマブ 100 mg SC N=651	
	Previously メポリズマブ 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.

ACQ-5 スコアの要約を表 7 に示す。

前試験でプラセボが投与された被験者では、Week 4 から本試験の終了時点（Week 52）までのいずれの評価時点においても ACQ-5 スコアがベースラインから改善した。メポリズマブが投与された被験者では、スコアはほとんど変化しなかった。

表 7　ACQ-5 スコアの要約（AT 集団）

ACQ-5 Score	メポリズマブ 100 mg SC N=651	
	Previously メポリズマブ 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.

血中好酸球数の要約を表 8 に示す。

前試験でプラセボが投与された被験者の血中好酸球数の幾何平均値は、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。前試験でメポリズマブが投与された被験者では、血中好酸球数はほとんど変化しなかった。MDP1 から MDP2 への切替え前後の血中好酸球数の幾何平均値の比（MDP2 投与時／MDP1 投与時）は 0.97 であり、両製剤の血中好酸球に対する効果は同程度であることが示された。

表 8　　血中好酸球数（GI/L）の要約（AT 集団）

Time Point	メポリズマブ 100 mg SC N=651	
	Previously メポリズマブ 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[1], 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
1. Visit occurred at least 12 weeks after the subject's last dose.
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.

喘息増悪に対する効果の持続性の検討として、MEA115588 試験及び MEA115661 試験の喘息増悪の要約を表 9 に示す。

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率は、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率は、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］。

表 9　MEA115588 及び MEA115661 試験における喘息増悪の要約（MEA115588 試験の投与群別）（AT 集団）

Treatment period	Previously メポリズマブ N=385	Previously Placebo N=191
Subjects who completed MEA115661	311	159
Week 0 - Week 32 (Double-blind)		
Number of events	174	190
Exacerbation rate/year	0.91	1.94
Week 32 - Week 52 (Open-label)		
Number of events	110	66
Exacerbation rate/year	0.92	1.08
Week 52 - Week 84 (Open-label)		
Number of events	174	101
Exacerbation rate/year	0.92	1.04
Subjects with at least 52 Weeks data	335	170
Week 0 - Week 32 (Double-blind)		
Number of events	205	201
Exacerbation rate/year	0.99	1.92
Week 32 - Week 52 (Open-label)		
Number of events	132	72
Exacerbation rate/year	1.03	1.10
Subjects with at least 32 Weeks data	361	180
Week 0 - Week 32 (Double-blind)		
Number of events	221	210
Exacerbation rate/year	0.99	1.89

Data Source: MEA115661 CSR Table 6.15
Note: Includes clinically significant exacerbations from MEA115588 and all exacerbations from MEA115661.
Note: Exacerbations summarised according to randomised treatment in MEA115588. In general, exacerbations displayed in Weeks 0-32 were experienced on randomised treatment in MEA115588, exacerbations displayed in Weeks 32-52 to Weeks 52-84 were experienced on mepolizumab treatment in MEA115661. Weeks 32-52 includes 6 exacerbations experienced in Study MEA115588 on Mepolizumab.

経口ステロイド薬（OCS）の使用に対する効果の持続性の検討として、MEA115575 試験及び MEA115661 試験の OCS の 1 日投与量の要約を表 10 に示す。

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。

表 10 MEA115575 及び MEA115661 試験における OCS の 1 日投与量（mg）の要約（MEA115575 試験の投与群別）（AT 集団）

Treatment period	Previously メポリズマブ N=69	Previously Placebo N=66
Subjects who completed MEA115661, n	57	58
Median dose (mg/day)		
Double-blind period		
Optimized dose (Baseline)	10.0	12.3
Week 0 Visit - Week 4 Visit	10.0	12.5
Week 4 Visit - Week 8 Visit	9.1	10.0
Week 8 Visit - Week 12 Visit	5.2	10.0
Week 12 Visit - Week 16 Visit	5.1	9.7
Week 16 Visit - Week 20 Visit	5.0	10.0
Week 20 Visit - Week 24 Visit	2.5	10.0
Open-label period		
Week 24 Visit - Week 28 Visit	2.5	10.0
Week 28 Visit - Week 32 Visit	2.5	7.5
Week 32 Visit - Week 36 Visit	2.9	6.6
Week 36 Visit - Week 40 Visit	2.5	5.5
Week 40 Visit - Week 44 Visit	2.5	5.7
Week 44 Visit - Week 48 Visit	2.5	5.0
Week 48 Visit - Week 52 Visit	2.5	5.0
Week 52 Visit - Week 56 Visit	2.9	5.0
Week 56 Visit - Week 60 Visit	2.5	5.0
Week 60 Visit - Week 64 Visit	2.5	5.0
Week 64 Visit - Week 68 Visit	2.5	5.0
Week 68 Visit - Week 72 Visit	2.5	5.0
Week 72 Visit - Week 76 Visit	2.5	5.0
Subjects with data up to Week 52, n	61	60
Median dose (mg/day)		
Double-blind period		
Optimized dose (Baseline)	10.0	12.5
Week 0 Visit - Week 4 Visit	10.0	12.5
Week 4 Visit - Week 8 Visit	9.1	10.0
Week 8 Visit - Week 12 Visit	5.5	10.0
Week 12 Visit - Week 16 Visit	5.3	10.0
Week 16 Visit - Week 20 Visit	5.0	10.0
Week 20 Visit - Week 24 Visit	2.5	10.0
Open-label period		
Week 24 Visit - Week 28 Visit	2.5	10.0
Week 28 Visit - Week 32 Visit	3.8	8.5
Week 32 Visit - Week 36 Visit	4.0	7.5
Week 36 Visit - Week 40 Visit	2.5	6.8
Week 40 Visit - Week 44 Visit	2.8	6.2
Week 44 Visit - Week 48 Visit	2.6	5.0
Week 48 Visit - Week 52 Visit	3.1	5.0

Data Source: MEA115661 CSR Table 6.16
Subject MEA115575.000705 had a gap of 6 weeks between the end of MEA115575 and the start of MEA115661. Following entry into MEA115661, the OCS doses for this subject have been shown from Week 24 visit onwards.

16. 安全性の結果

16.1. 治験薬の曝露

曝露期間の要約を表 11 に示す。

メポリズマブの投与回数の中央値は 13 回（範囲：1～14）であった。投与回数は 13 回の被験者が最も多く、被験者全体の 80%を占めた。

MDP1 及び MDP2 の平均曝露期間はそれぞれ約 3.5 ヵ月及び約 9 ヵ月であった。

表 11 曝露期間（AT 集団）

	Total Exposure	MDP1 Exposure	MDP2 Exposure
N	651	540	635
Treatments administered Median (range)	13.0 (1, 14)	3.0 (1, 9)	10.0 (1, 14)
Time on Treatment (Days) Mean (range)	351.1 (29, 429)	108.0 (22, 258)	268.1 (28, 400)
Subject years of exposure	625.79	159.64	466.14

Data Source: MEA115661 CSR Table 7.01, Table 7.02, Table 7.63
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 incorrectly received a dose of mepolizumab at their Exit Visit.

16.2. 有害事象

有害事象の概略を表 12 に示す。また、本試験の有害事象を表 MEA115661-1 に、治験薬との因果関係がある有害事象を表 MEA115661-2 に示す。

有害事象の発現頻度は 86%で、治験薬との因果関係がある有害事象の発現頻度は 19%であった。重篤な有害事象は 105 例（16%）で報告された。試験中止又は治験薬の投与中止に至った有害事象は 12 例（2%）で報告された。死亡例は報告されなかった。

表 12 有害事象の概略（AT 集団）

	Number (%) of Subjects
	メポリズマブ 100 mg SC N=651
Any AEs	562 (86)
On-treatment	558 (86)
AEs related to study treatment[1]	123 (19)
AEs leading to permanent discontinuation of study treatment or withdrawal from the study	12 (2)
Any SAEs	105 (16)
On-treatment	94 (14)
SAEs related to study treatment[1]	2 (<1)
Fatal AEs	0

Data Source: MEA115661 CSR Table 7.03
1. Investigator's judgment of causality
Note: Subject MEA115588.000161 experienced AE leading to withdrawal, however the reason for withdrawal was recorded as Subject reached protocol-defined stopping criteria.

発現頻度が 3%以上の有害事象を表 13 に示す。

治療期間中に高頻度に認められた有害事象は、鼻咽頭炎（30%）、上気道感染（16%）、喘息（14%）及び頭痛（14%）であった。

表 13　　発現頻度が 3%以上の有害事象（AT 集団）

Adverse Event (Preferred Term)	Number (%) of Subjects メポリズマブ 100 mg SC N=651
Any Event	558 (86)
鼻咽頭炎	196 (30)
上気道感染	101 (16)
喘息	90 (14)
頭痛	88 (14)
気管支炎	80 (12)
副鼻腔炎	66 (10)
背部痛	46 (7)
関節痛	44 (7)
口腔咽頭痛	34 (5)
注射部位反応	29 (4)
インフルエンザ	28 (4)
悪心	27 (4)
咳嗽	26 (4)
下気道感染	26 (4)
疲労	24 (4)
鼻炎	23 (4)
下痢	22 (3)
尿路感染	22 (3)
筋骨格痛	21 (3)
四肢痛	21 (3)
浮動性めまい	19 (3)
筋肉痛	19 (3)
胃腸炎	17 (3)
発熱	17 (3)

Data Source: MEA115661 CSR Table 7.04, Table 7.11
MedDRA Version 17.1/J Version 17.1

全体の発現頻度が 3%以上の有害事象について製剤別の有害事象を表 14 に示す。

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であった。MDP2 への切替え後に認められた有害事象の発現頻度の差の一部では、MDP1 より MDP2 の方が曝露期間が長いことに起因していたと考えられた。

表 14 製剤別の有害事象（全体の発現頻度が 3%以上）（AT 集団）

Adverse Event (Preferred Term)	Number (%) of Subjects		
	メポリズマブ 100 mg SC N=651	MDP1 N=540	MDP2 N=635
Any Event	558 (86)	322 (60)	508 (80)
鼻咽頭炎	196 (30)	84 (16)	142 (22)
上気道感染	101 (16)	34 (6)	78 (12)
喘息	90 (14)	23 (4)	79 (12)
頭痛	88 (14)	47 (9)	64 (10)
気管支炎	80 (12)	23 (4)	65 (10)
副鼻腔炎	66 (10)	32 (6)	48 (8)
背部痛	46 (7)	12 (2)	35 (6)
関節痛	44 (7)	18 (3)	30 (5)
口腔咽頭痛	34 (5)	7 (1)	28 (4)
注射部位反応	29 (4)	17 (3)	18 (3)
インフルエンザ	28 (4)	5 (<1)	24 (4)
悪心	27 (4)	13 (2)	16 (3)
咳嗽	26 (4)	10 (2)	18 (3)
下気道感染	26 (4)	6 (1)	22 (3)
疲労	24 (4)	15 (3)	11 (2)
鼻炎	23 (4)	11 (2)	14 (2)
下痢	22 (3)	4 (<1)	18 (3)
尿路感染	22 (3)	10 (2)	15 (2)
筋骨格痛	21 (3)	7 (1)	14 (2)
四肢痛	21 (3)	8 (1)	14 (2)
浮動性めまい	19 (3)	9 (2)	12 (2)
筋肉痛	19 (3)	6 (1)	14 (2)
胃腸炎	17 (3)	5 (<1)	12 (2)
発熱	17 (3)	4 (<1)	14 (2)

Data Source: MEA115661 CSR Table 7.04, Table 7.11, Table 7.30
MedDRA Version 17.1/J Version 17.1

2 例以上にみられた治験薬との因果関係がある有害事象を表 15 に示す。

高頻度に認められた治験薬との因果関係のある有害事象は、注射部位反応（4%）、頭痛（3%）、関節痛（2%）及び注射に伴う反応（1%）であった。

表 15　　2 例以上にみられた治験薬との因果関係がある有害事象（AT 集団）

Drug-related Adverse Event[1] (Preferred Term)	Number (%) of Subjects メポリズマブ 100 mg SC N=651
Any Drug-related AE	119 (18)
注射部位反応	27 (4)
頭痛	17 (3)
関節痛	10 (2)
注射に伴う反応	7 (1)
疲労	6 (<1)
鼻咽頭炎	4 (<1)
上気道感染	4 (<1)
下痢	4 (<1)
悪心	4 (<1)
過敏症	4 (<1)
4 型過敏症	4 (<1)
無力症	3 (<1)
気管支炎	3 (<1)
浮動性めまい	3 (<1)
インフルエンザ様疾患	2 (<1)
末梢腫脹	2 (<1)
胃腸炎	2 (<1)
インフルエンザ	2 (<1)
振戦	2 (<1)
四肢痛	2 (<1)
嘔吐	2 (<1)
多汗症	2 (<1)
蕁麻疹	2 (<1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (<1)
鼻閉	2 (<1)
高コレステロール血症	2 (<1)

Data Source: MEA115661 CSR Table 7.08
MedDRA Version 17.1/J Version 17.1
1. Investigator's judgment of causality.

16.3. 死亡

死亡例の報告はなかった。

16.4. 重篤な有害事象

死亡以外の重篤な有害事象は 105 例で報告された。このうち、治療期間中の重篤な有害事象は 94 例（14%）で報告され、投与終了後の重篤な有害事象は 15 例（2%）で報告された。

治療期間中の重篤な有害事象を表 16 に示す。高頻度に認められた重篤な有害事象は、喘息で、38 例（6%）で報告された。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）。

重篤な有害事象の症例の叙述を、症例の叙述の項に示す。

表 16 治療期間中の重篤な有害事象（AT 集団）

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Subjects メポリズマブ 100 mg SC N=651
ANY EVENT	94 (14)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	44 (7)
喘息	38 (6)
無気肺	1 (<1)
鼻茸	1 (<1)
肺塞栓症	1 (<1)
肺水腫	1 (<1)
呼吸窮迫	1 (<1)
呼吸不全	1 (<1)
睡眠時無呼吸症候群	1 (<1)
感染症および寄生虫症	26 (4)
肺炎	4 (<1)
虫垂炎	2 (<1)
気管支炎	2 (<1)
憩室炎	2 (<1)
上気道感染	2 (<1)
アスペルギルス感染	1 (<1)
蜂巣炎	1 (<1)
慢性副鼻腔炎	1 (<1)
感染性腸炎	1 (<1)
胃腸炎	1 (<1)
H1N1 インフルエンザ	1 (<1)
インフルエンザ	1 (<1)
迷路炎	1 (<1)
咽頭膿瘍	1 (<1)
急性腎盂腎炎	1 (<1)
気道感染	1 (<1)
副鼻腔炎	1 (<1)
ブドウ球菌性菌血症	1 (<1)
尿路感染	1 (<1)
ブドウ球菌性創感染	1 (<1)
胃腸障害	8 (1)
上腹部痛	1 (<1)
下痢	1 (<1)
食道ジスキネジア	1 (<1)
消化不良	1 (<1)
痔核	1 (<1)
麻痺性イレウス	1 (<1)
鼠径ヘルニア	1 (<1)
下部消化管出血	1 (<1)
傷害、中毒および処置合併症	8 (1)
寛骨臼骨折	1 (<1)
脳挫傷	1 (<1)
腓骨骨折	1 (<1)
裂傷	1 (<1)
橈骨骨折	1 (<1)
肋骨骨折	1 (<1)
頭蓋骨骨折	1 (<1)
脊椎圧迫骨折	1 (<1)

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Subjects メポリズマブ 100 mg SC N=651
熱傷	1 (<1)
脛骨骨折	1 (<1)
心臓障害	6 (<1)
心房細動	3 (<1)
狭心症	1 (<1)
心肺停止	1 (<1)
高血圧性心疾患	1 (<1)
僧帽弁閉鎖不全症	1 (<1)
心筋梗塞	1 (<1)
筋骨格系および結合組織障害	5 (<1)
椎間板突出	1 (<1)
筋骨格系胸痛	1 (<1)
変形性関節症	1 (<1)
脊椎すべり症	1 (<1)
椎間孔狭窄	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）	5 (<1)
唾液腺の良性新生物	1 (<1)
膀胱癌	1 (<1)
乳癌	1 (<1)
子宮内膜癌	1 (<1)
胃癌	1 (<1)
神経系障害	4 (<1)
脳出血	1 (<1)
頭痛	1 (<1)
下肢静止不能症候群	1 (<1)
第 7 脳神経麻痺	1 (<1)
肝胆道系障害	3 (<1)
胆石症	1 (<1)
胆嚢障害	1 (<1)
胆汁うっ滞性黄疸	1 (<1)
免疫系障害	3 (<1)
アナフィラキシー反応	1 (<1)
アナフィラキシーショック	1 (<1)
4 型過敏症	1 (<1)
精神障害	2 (<1)
うつ病	1 (<1)
パニック発作	1 (<1)
腎および尿路障害	2 (<1)
腎石灰沈着症	1 (<1)
尿路痛	1 (<1)
血管障害	2 (<1)
深部静脈血栓症	1 (<1)
低血圧	1 (<1)
耳および迷路障害	1 (<1)
回転性めまい	1 (<1)
眼障害	1 (<1)
網膜剥離	1 (<1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (<1)
非心臓性胸痛	1 (<1)

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Subjects メポリズマブ 100 mg SC N=651
臨床検査	1 (<1)
駆出率減少	1 (<1)
生殖系および乳房障害	1 (<1)
卵巣嚢胞	1 (<1)
皮膚および皮下組織障害	1 (<1)
血管浮腫	1 (<1)

Data Source: MEA115661 CSR Table 7.12
MedDRA Version 17.1/J Version 17.1

16.5. 試験中止又は治験薬の投与中止に至った有害事象

試験中止又は治験薬の投与中止に至った有害事象を表 17 に示す。

有害事象により 12 例が本試験を中止又は治験薬の投与を中止した。このうち 6 例は、重篤な有害事象により本試験を中止した［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］。4 型過敏症は治験薬との因果関係があると判断された。重篤以外の有害事象により本試験を中止又は治験薬の投与を中止した残りの 6 例に報告された有害事象のうち、治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係があると判断された事象は 4 例 6 件報告され、その内訳は頭痛、悪心及び疲労（同一の 1 例）、筋肉痛、トランスアミナーゼ上昇、並びに総胆管嚢胞であった。

表 17 試験中止又は治験薬の投与中止に至った有害事象（治療期間中）（AT 集団）

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Subjects メポリズマブ 100 mg SC N=651
ANY EVENT	12 (2)
感染症および寄生虫症	3 (<1)
蜂巣炎	1 (<1)
ブドウ球菌性菌血症	1 (<1)
上気道感染	1 (<1)
心臓障害	2 (<1)
動悸	2 (<1)
筋骨格系および結合組織障害	2 (<1)
筋骨格硬直	1 (<1)
筋肉痛	1 (<1)
神経系障害	2 (<1)
脳出血	1 (<1)
頭痛	1 (<1)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (<1)
総胆管嚢胞	1 (<1)
眼障害	1 (<1)
眼痛	1 (<1)
胃腸障害	1 (<1)
悪心	1 (<1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (<1)
疲労	1 (<1)
免疫系障害	1 (<1)
4 型過敏症	1 (<1)
傷害、中毒および処置合併症	1 (<1)
脳挫傷	1 (<1)
頭蓋骨骨折	1 (<1)
臨床検査	1 (<1)
トランスアミナーゼ上昇	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 (<1)
乳癌	1 (<1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (<1)
喘息	1 (<1)
皮膚および皮下組織障害	1 (<1)
乾癬	1 (<1)

Data Source: MEA115661 CSR Table 7.19
MedDRA Version 17.1/J Version 17.1
Note: Subject MEA115588.000161 experienced AE leading to withdrawal, however the reason for withdrawal was recorded as Subject reached protocol-defined stopping criteria.

16.6. 注目すべき有害事象

治験責任（分担）医師により全身性反応と判断される事象が 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、治験責任（分担）医師によると、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。

局所性反応は 29 例（4%）で報告された。いずれの事象も非重篤で、重度の 1 例を除いて軽度又は中等度であり、すべて回復した。その他の注目すべき有害事象（心血管系の事象、感染症及び悪性腫瘍）の発現頻度は、MEA115588 試験及び MEA115575 試験と同程度であった。

16.7. 臨床検査値の評価

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

16.8. その他の安全性評価

投与開始後のバイタルサインの平均値は、ベースライン値と同様であった。

12 誘導心電図に臨床的に問題と考えられる変化傾向はみられなかった。

本試験では妊娠が 4 例で報告され、妊娠検査で陽性が確認された後に治験薬の投与を中止した。3 例は正常児を出産し、1 例は投与中止後に自然流産に至った。

免疫原性に関して、ADA アッセイ及び NAb アッセイの結果を表 18 に示す。

抗メポリズマブ抗体の検査は、メポリズマブ 100 mg が皮下投与された 646 例で実施された。31 例（5%）で投与開始後に ADA 陽性反応が 1 回以上認められた。この 31 例中 7 例では MDP1 が投与された時にのみ ADA 陽性反応が認められ、12 例では MDP2 が投与された時にのみ ADA 陽性反応が認められ（ただし、MDP1 投与時の検体が得られた被験者は 2 例）、12 例では MDP1 投与時及び MDP2 切替え後のいずれにおいても陽性反応が認められた。MDP1 から MDP2 への切替え前後の ADA 陽性反応の頻度は同様であった。NAb アッセイで陽性反応を示した被験者は認められなかった。

表 18 ADA アッセイ及び NAb アッセイの結果（AT 集団）

Assay Result	Number (%) of Subjects メポリズマブ 100 mg SC N=651
ADA Assay	
Highest Value Post-Baseline[1,2]	
n	646
Negative	615 (95)
Positive	31 (5)
Titer Value: Median (Min, Max)	16.0 (2, 1280)
NAb Assay[3]	
Highest Value Post-Baseline[2]	
n	31
Negative	31 (100)
Positive	0

Data Source: MEA115661 CSR Table 7.57, Table 7.58
1. The values shown at the Highest Value Post-Baseline visit are based on each subjects highest post baseline titer.
2. Highest Value Post-Baseline would be Positive for a subject who had both Negative and Positive post baseline results.
3. NAb assay result only presented for subjects with positive ADA assay.

17. 結論

- メポリズマブを長期間皮下投与した時の安全性プロファイルは良好であり、静脈内投与及び皮下投与を用いた過去の臨床試験で得られたプロファイルと同様であった。本試験において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く、安全性上の懸念は認められなかった。
- メポリズマブの免疫原性のプロファイルは、静脈内投与及び皮下投与を用いた過去の臨床試験で得られたプロファイルと同様であった。ADA 陽性反応はほとんど認められず、抗体価は全般的に低かった。NAb は検出されなかった。
- 安全性、免疫原性及び好酸球抑制に過去のランダム化試験と一貫性が認められた。MDP1 から MDP2 への切替えによる臨床的に意義のある変化は認められなかった。
- 二重盲検試験でのメポリズマブ投与による喘息コントロールに関する臨床マーカー（増悪率、FEV1 及び ACQ-5 スコア）の改善が、本試験の最終評価時点まで持続した。本試験でメポリズマブの投与が開始された被験者においても、過去の臨床試験の結果と一貫性が認められた。
- MEA115588 試験でメポリズマブが投与された被験者では、本試験に移行後の年換算の喘息増悪の発現率は低いままであった（Week 32～52 で 0.92 件／年、Week 52～84 で 0.92 件／年）。この結果から、メポリズマブの喘息増悪の減少効果は安定的に持続することが示された。
- MEA115575 試験でメポリズマブが投与された被験者では、本試験に移行後の OCS の 1 日投与量は低いままであった。この結果から、メポリズマブの OCS 減量効果は安定的に持続することが示された。

18. 報告書の日付

[redacted]年[redacted]月

MEA115661 試験　症例の叙述

重篤な有害事象

本項に記載した重篤な有害事象に関する叙述と、他項における安全性に関する表との間に軽微な相違が認められる場合がある。この相違は、二つのデータベース（すなわち、本項の叙述については安全性データベース、他項の安全性に関する表については臨床試験データベース）に異なる目的で収集されたデータを基にそれぞれ作成されているためであり、また、データが収集された時期も異なるためである。ただし、これらに本質的に重要な相違は含まれず、重篤な有害事象の全体的な臨床上の意義や理解に影響を及ぼすものではないとみなす。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104925
被験者番号	14（MEA115575 試験 被験者番号 2523）
安全性データベース管理番号	Z0021762A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	心房細動

49 歳の男性被験者は、本治験の前に MEA115575 試験でプラセボを投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 10 月 4 日から開始した。

追加情報：
被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 2 回受けた。直近の投与は 2013 年 11 月 5 日であった。

メポリズマブの初回投与から 46 日後及び最近の投与から 14 日後の 2013 年 11 月 19 日に、グレード 2 又は中等度の心房細動が発現し、被験者は入院した。被験者はペリンドプリルエルブミン、エノキサパリンナトリウム、塩化カリウム、Magnesium L-Hydrogen Aspartate + Potassium Hydrogen aspartat 及びブドウ糖・硫酸マグネシウム・塩化カリウムによる治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。心房細動は 2013 年 11 月 22 日に回復した。

治験責任医師は、心房細動がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
桿状核球 2%、分葉核球 65%、尿検査（比重：1.025、沈渣：白血球肉眼 1～2、ウロビリノーゲン：正常、pH 5）、尿酸 7.2 mg/dL、尿素 45 mg/dL、甲状腺刺激ホルモン（TSH）3.48 μIU/mL、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）14 U/L、アラニントランスアミナーゼ（ALT）11 U/L、赤血球沈降速度 6、C‐反応性蛋白（CRP）1 mg/L。

診断検査結果（特に指定のない限り、基準値は提供されなかった）：
2013 年 11 月 19 日：総コレステロール 253 mg/dL、クレアチニン 1.20 mg/dL、好酸球 1%、血中グルコース（空腹時）144 mg/dL、ヘマトクリット 47.3%、ヘモグロビン 15.7 g/dL、リンパ球 30%、平均赤血球容積 93 fL、単球 2%、血小板数 227 x 10^3/μL、カリウム 3.390 mmol/L、赤血球数 5.07 x 10^6/μL、ナトリウム 138 mmol/L、トロポニン T 3.0 ng/L、白血球数 8.10 x 10^3/μL。2013 年 11 月 21 日：血中グルコース（空腹時）86 mg/dL、カリウム 4.81 mmol/L、ナトリウム 140 mmol/L。2013 年 11 月 22 日：トロポニン T 3.82 ng/L。

治験責任医師の記述：

被験者は動悸のため入院した。心房細動及び低カリウム血症が認められた。電解質を調節した後、心房細動は消失した。2013 年 11 月 19 日に病院で ECG が実施され、心房細動、心拍数 80～120 拍/分、III 及び aVF 誘導に QS 波の異常及び II 誘導に Q 波が認められた。2013 年 11 月 19 日から 2013 年 11 月 22 日まで発現した低カリウム血症は、カリウム補充後に消失した。

2013 年 12 月 13 日、2014 年 8 月 27 日及び 2014 年 3 月 19 日の追加情報（心血管事象［不整脈］の報告）：

心停止は認められなかった。心拍数は 64 拍/分であった。症状は動悸であった。2013 年 11 月 19 日に実施した心電図（ECG）で心房細動が認められた。薬物治療を受けた。

2014 年 2 月 27 日のクエリー回答により入手した追加情報：
低カリウム血症は重篤な有害事象の原因となった事象であったため（重篤な有害事象ではない）、重篤な有害事象には含めなかった。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、メポリズマブとの関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、心房細動とメポリズマブとの関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104925
被験者番号	14（MEA115575 試験 被験者番号 2523）
安全性データベース管理番号	Z0021762B
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	僧帽弁閉鎖不全症

50 歳の男性被験者は、本治験の前に MEA115575 試験でプラセボを投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 10 月 4 日から開始した。

被験者は心房細動の既往歴を有していた。併用薬はイオプロミドであった。

メポリズマブの初回投与から 192 日後及び直近の投与から 13 日後の 2014 年 4 月 14 日に、グレード 2 又は中等度の僧帽弁逆流が発現し、被験者は入院した。被験者はペリンドプリルエルブミン、リバーロキサバン、エノキサパリンナトリウム及びヘパリンによる治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。僧帽弁逆流は 2014 年 4 月 16 日に回復した。

治験責任医師は、僧帽弁逆流がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
赤血球分布幅 13.10%（基準値：11.60～14.40）、平均血小板容積 11.10 fL（基準値：9.40～12.60）、血小板分布幅 13.00 fL（基準値：9.80～16.10）、大型血小板比率 33.20%（基準値：19.20～47.00）、糸球体濾過量 75 mL/min/1.73 m^2（基準値：>90）、活性化部分トロンボプラスチン時間 32.1 秒（基準値：25.00～33.50）、国際標準比 1.14（基準値：0.85～1.15）、12 誘導心電図による心拍数：75/分

診断検査結果（特に指定のない限り、基準値は提供されなかった）：
2014 年 4 月 14 日に実施した検査結果は、血中クレアチニン 98.00 µmol/L（基準値下限：71、基準値上限：133）、血中カリウム 4.7 mmol/L（下限：3.6、上限：5）、血中ナトリウム 143.00 mmol/L（下限：3.6、上限：5）、ヘマトクリット 44.60%（下限：40、上限：51）、ヘモグロビン 15.80 g/dL（下限：13.7、上限：17.5）、平均赤血球ヘモグロビン量 30.60 pg（下限：26、上限：32）、平均赤血球ヘモグロビン濃度 35.40 g/dL（下限：32、上限：37）、平均赤血球容積 86.40 fL（下限：79、上限：92）、血小板数 169.00（下限：160、上限：340）、赤血球数 5.16（下限：4.6、上限：6.1）、白血球数 5.62（下限：4.2、上限：9.1）であった。

治験責任医師の記述：

被験者は発作性心房細動を随伴する僧帽弁逸脱による重度の僧帽弁逆流のため入院した。被験者は血管造影検査に伴う高血圧があった。動脈には重大な変化は認められなかった。

本事象に合併症はみられなかった。

2014 年 7 月 3 日のクエリー回答により入手した追加情報：

本事象に対して弁形成術を行わず、人工弁（Carpentier-Edwards Physio II リング）を用いなかったことを治験責任医師は明らかにした。

追加情報：

被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 7 回受けた。直近の投与は 2014 年 4 月 1 日であった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、僧帽弁逆流と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104925
被験者番号	14（MEA115575 試験 被験者番号 2523）
安全性データベース管理番号	Z0021762C
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	僧帽弁閉鎖不全症、ブドウ球菌性創感染

50 歳の男性被験者は、本治験の前に MEA115575 試験でプラセボを投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 10 月 4 日から開始した。

追加情報：
被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 9 回受けた。直近の投与は 2014 年 5 月 9 日であった。

メポリズマブの初回投与から 227 日後及び直近の投与から 10 日後の 2014 年 5 月 19 日に、グレード 2 又は中等度の僧帽弁逆流が発現し、被験者は入院した。追加の事象として、2014 年 5 月 24 日にグレード 2 又は中等度の入院を要するブドウ球菌性創感染が発現した。被験者は、ワルファリンカリウム、エノキサパリンナトリウム、インスリン、カルシウム、pantoprazole、オメプラゾール、フロセミド、クリンダマイシン、metamizole sodium、ブデソニド、ホルモテロールフマル酸塩水和物、アセトアミノフェン、トラマドール塩酸塩による治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。僧帽弁逆流は 2014 年 5 月 19 日に後遺症を残して回復し、ブドウ球菌性創感染は 2014 年 5 月 26 日に後遺症なく回復した。

治験責任医師は、僧帽弁逆流及びブドウ球菌性創感染がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
2014 年 5 月 24 日に実施した胸骨創標本の検査では、多量の Staphylococcus epidermidis が認められた。

診断検査結果（特に指定のない限り、基準値は提供されなかった）：
2014 年 5 月 19 日の検査結果では、クレアチンホスホキナーゼ 436 U/L（基準値下限：0.00、基準値上限：190）、クレアチンホスホキナーゼ 435 U/L（下限：0.00、上限：190）、クレアチンホスホキナーゼ MB 32 U/L（下限：0.00、上限：24）、クレアチンホスホキナーゼ MB 56 U/L（下限：0.00、上限：24）、トロポニン T 0.283 ng/mL（下限：0.00、上限：0.01）及びトロポニン T 0.363 ng/mL（下限：0.00、上限：0.01）であった。
2014 年 5 月 20 日の検査結果は、クレアチンホスホキナーゼ 487 U/L（下限：0.00、上限：190）、クレアチンホスホキナーゼ 573 U /L（下限：0.00、上限：190）、クレアチンホスホ

キナーゼ MB 31 U/L（下限：0.00、上限：24）、クレアチンホスホキナーゼ MB 26 U/L（下限：0.00、上限：24）、トロポニン T 0.432 ng/mL（下限：0.00、上限：0.01）及びトロポニン T 0.461 ng/mL（下限：0.00、上限：0.01）であった。

2014 年 5 月 22 日の検査結果：血中尿素窒素 10 mmol/L（下限：0.00、上限：8.3）、C‐反応性蛋白 305.60 mg/L（下限：0.00、上限：5）、ヘモグロビン 9.5 g/dL（下限：14、上限：18）、ヘマトクリット 27.80%（下限：40、上限：54）、リンパ球 0.51（下限：0.6、上限：4.1）、単球 1.19（下限：0.2、上限：1）、好中球 10.63（下限：2、上限：7.8）、血小板数 113.00（下限：140、上限：440）、赤血球数 3.14 x 10^6/L（下限：4.2、上限：6）及び白血球数 12.34（下限：3.8、上限：10）。

2014 年 5 月 23 日の検査結果：ヘマトクリット 26.9%（下限：40、上限：54）、ヘモグロビン 3.07 g/dL（下限：14、上限：18）、リンパ球 0.58（下限：0.6、上限：4.1）、単球 1.07（下限：0.2、上限：1）、好中球 10.04（下限：2、上限：7.8）、赤血球数 3.07 x 10^6/L（下限：4.2、上限：6）及び白血球数 11.70（下限：3.8、上限：10）。

2014 年 5 月 26 日の検査結果：国際標準比 1.19（下限：0.85、上限：1.15）、単球 1.47（下限：0.2、上限：1）、プロトロンビン時間 13.7 秒（下限：10.4、上限：13）及び白血球数 10.28（下限：3.8、上限：10）。

2014 年 5 月 28 日の検査結果：ヘモグロビン 9.90 g/dL（下限：14、上限：18）、ヘマトクリット 29.10%（下限：40、上限：54）、単球 1.55（下限：0.2、上限：1）、好中球 10.36（下限：2、上限：7.8）、赤血球数 3.34 x 10^6/L（下限：4.2、上限：6）及び白血球数 13.14（下限：3.8、上限：10）。

2014 年 5 月 30 日の検査結果：ヘモグロビン 10.20 g/dL（下限：14、上限：18）、ヘマトクリット 29.70%（下限：40、上限：54）、血小板数 523（下限：140、上限：440）及び赤血球数 3.42 x 10^6/L（下限：4.2、上限：6）。

2014 年 6 月 2 日の検査結果：ヘモグロビン 10 g/dL（下限：14、上限：18）、ヘマトクリット 31.20%（下限：40、上限：54）、血小板数 587（下限：140、上限：440）及び赤血球数 3.57 x 10^6/L（下限：4.2、上限：6）。

治験責任医師の記述

被験者は 50 歳で、手術が必要な僧帽弁逆流により入院した。2014 年 5 月 19 日に Carpentier Edwards Physio リングを用いた移植術及び後葉切除術による僧帽弁形成術を受けた。術直後に手術創が細菌感染したため胸骨接合部を離開した。2014 年 5 月 19 日、胸部 X 線検査を行い、肺に貯留、埋め込み心臓弁リング及び胸骨のステープルの影が認められた。

2014 年 5 月 23 日、心理コンサルテーションを行った。2014 年 5 月 26 日、院内感染コンサルテーションチームは手術創の院内感染であると疑った。規定された抗菌剤治療を行い、2014 年 5 月 26 日に胸骨を再縫合し、ドレナージを行った。2014 年 6 月 5 日、被験者の全身状態は良好となり心臓外科病棟から退院した。

2014 年 7 月 8 日のクエリー回答により入手した追加情報：

Staphylococcus epidermidis は SAE の報告基準に該当しない。

追加情報：

白血球数、好中球、リンパ球、単球及び血小板数の検査値の単位は 10^3/L である。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、僧帽弁逆流及びブドウ球菌性創感染と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104761
被験者番号	69（MEA115588 試験 被験者番号 2691）
安全性データベース管理番号	Z0022514A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

64 歳の男性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 75 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 8 月 28 日から開始した。

メポリズマブの初回投与から 219 日後及び直近の投与から 10 日後の 2014 年 4 月 4 日に、グレード 2 又は中等度の喘息性気管支炎が発現し、被験者は入院した。被験者はセフトリアキソンナトリウム水和物、prednisone、アジスロマイシン水和物、アセトアミノフェン、イプラトロピウム臭化物水和物、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム及びサルブタモール硫酸塩による治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。喘息性気管支炎は 2014 年 4 月 15 日に回復した。

治験責任医師は喘息性気管支炎がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
動脈血液ガス分析、胸部 X 線検査、ラボ胸部 X 線検査の所見：心臓の大きさは正常、胸水や浮腫なし、気腔硬化なし、両側に慢性間質性粒状影、急性所見なし。

治験責任医師の記述：
被験者の症状は息切れ、喘鳴、湿性咳嗽及び鼻閉で、自宅でサルブタモール硫酸塩を増量投与したが、軽減しなかった。被験者は Morehead Memorial Hospital の救急外来を受診し、直ちに診察及び治療を受けた。胸部 X 線検査により肺炎と診断され入院した。被験者は抗菌剤と経口ステロイド剤の投与を受けた。prednisone 40 mg を 7 日間経口投与した。

追加情報：
被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 8 回受けた。直近の投与は 2014 年 3 月 25 日であった。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息性気管支炎と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104761
被験者番号	72（MEA115588 試験 被験者番号 2694）
安全性データベース管理番号	US2015008036
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	非心臓性胸痛、駆出率減少

被験者は、心不全の既往歴があった。心不全発現の際、救急外来を受診せず、クリニックを受診した。入院はしなかった。心機能の状態は NYHA クラス II であった。

2014 年 11 月 16 日の診断検査では、脳性ナトリウム利尿ペプチド 266.7 pg/mL（基準値：5～100）であった。2015 年 2 月 20 日に心エコー検査を実施した。駆出率は 30%で、拡張機能に異常は認められなかった。重大な弁膜症は認められなかった。右心カテーテル検査は実施しなかった。2014 年 11 月 16 日に胸部 X 線検査を実施した。肺水腫及び胸水は認められなかったが、心拡大が認められた。マルチゲートスキャンは実施しなかった。

クリニック受診時、救急外来受診時又は入院時において被験者の心不全の治療は異なっていた。慢性心不全治療薬の増量がされた。経口利尿剤の投与量は増量しなかった。新たな種類の薬剤は追加しなかった。静注利尿剤、強心剤及び静注血管拡張剤は使用しなかった。補助人工心臓は使用しなかった。最終診断はウイルス性心筋症：非虚血性心筋症の既往であった。

58 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 100 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 11 月 21 日から開始した。

併用薬はセフトリアキソンナトリウム水和物であった。

追加情報：

被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 12 回受けた。直近の投与は 2014 年 10 月 7 日であった。

メポリズマブの初回投与から 360 日後及び直近の投与から 40 日後の 2014 年 11 月 16 日にグレード 3 又は重度の非心臓性胸痛が発現し、被験者は入院した。追加の事象として、2014 年 11 月 21 日にはグレード 3 又は重度の入院を要する駆出率減少が発現した。メポリズマブの投与は継続した。

非心臓性胸痛は 2014 年 11 月 17 日に回復したが、駆出率減少は未回復であった。

治験責任医師は非心臓性胸痛及び駆出率減少がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

12 誘導心電図検査、臨床検査及び胸部 X 線検査による診断（特に指定のない限り、基準値は提供されなかった）：

2014 年 9 月 16 日の結果で、トロポニンは 0.012 ng/mL（基準値下限：0.00、基準値上限：0.04）であった。

治験責任医師の記述：

2014 年 11 月 16 日、被験者は胸痛を訴え、救急外来を受診した。放散はなく、胸痛は数秒続いた。被験者はテーブルをセットし、身をかがめた後に胸痛が発現した。被験者は胸痛に伴う悪心、息切れ及び発汗はなかった。被験者は経過観察のため一晩入院し、翌日の 2014 年 11 月 17 日に退院した。心臓専門医の記録：トロポニンの検査結果は 3 回とも陰性であった。被験者には軽度の QT 間隔延長が認められた以外、心電図には変化は認められなかった。被験者にはウイルス性心筋症の既往歴があったが、最近の心エコー検査では駆出率に回復が見られた。被験者は 2014 年 11 月 21 日に MRI 心臓ストレステストを受け、駆出率は 27%で再び駆出率が低下した。虚血は認められなかった。

退院時の診断：

非心臓性胸痛で、因果関係は不明であった。被験者は心臓専門医の治療を受け、その後の心エコー検査で変化は認められず、植込み型除細動器を使用する対象になった。

2015 年 3 月 23 日及び同 25 日の EOSI CONGESTIVE HEART FAILURE CRF により入手した追加情報：

被験者は心不全の既往歴があった。心不全発現の際、救急外来を受診せず、クリニックを受診した。入院はしなかった。心機能の状態は NYHA クラス II であった。

2014 年 11 月 16 日の診断検査では、脳性ナトリウム利尿ペプチド 266.7 pg/mL（基準値：5～100）であった。2015 年 2 月 20 日に心エコー検査を実施した。駆出率は 30%で、拡張機能に異常は認められなかった。重大な弁膜症は認められなかった。右心カテーテル検査は実施しなかった。2014 年 11 月 16 日に胸部 X 線検査を実施した。肺水腫及び胸水は認められなかったが、心拡大が認められた。マルチゲートスキャンは実施しなかった。

クリニック受診時、救急外来受診時又は入院時において被験者の心不全の治療は異なっていた。慢性心不全治療薬の増量がされた。経口利尿剤の投与量は増量しなかった。新たな種類の薬剤は追加しなかった。静注利尿剤、強心剤及び静注血管拡張剤は使用しなかった。補助人工心臓を使用しなかった。最終診断はウイルス性心筋症の既往：非虚血性心筋症であった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、非心臓性胸痛及び駆出率減少と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104782
被験者番号	169（MEA115588 試験 被験者番号 2792）
安全性データベース管理番号	Z0022551A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	憩室炎

38 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 100 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 11 月 5 日から開始した。

本事象発現時点で、被験者は憩室炎に罹患していた。併用薬は protonix であった。

メポリズマブの初回投与からの時間は不明であるが中等度の憩室炎が発現し、2014 年 4 月 20 日に被験者は入院した。被験者はシプロフロキサシン、グルコース、塩化ナトリウム、ヘパリン、hydromorphone、塩化ナトリウム（生理食塩液）、オンダンセトロン塩酸塩水和物、docusate・センノシド、マクロゴール、イオヘキソール、メトロニダゾールによる治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。憩室炎は 2014 年 4 月 25 日に回復した。

治験責任医師は、憩室炎がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

2014 年 4 月 22 日の腹部 CT スキャン：骨盤膿瘍に伴う穿孔性 S 状結腸憩室炎

治験責任医師の記述：

2014 年 4 月 22 日、38 歳の女性に S 状結腸憩室炎の再燃により腹痛が再発し、入院した。腹痛の再発は入院の 2 日前の 2014 年 4 月 20 日に発現した。腹部と骨盤の CT スキャンから、膿瘍による貯留液を伴う活動性の S 状結腸憩室炎の徴候が認められた。被験者は抗菌剤の静脈内投与及び腸管安静による治療を受けた。治療部位は CT ガイド下ドレナージができないため、貯留液／膿瘍部位のドレナージは行わなかった。被験者は内科的療法により臨床的に改善し、被験者に許容された食事を摂取した。被験者は 2014 年 4 月 25 日に追跡調査の外来診療の予定で、経口抗菌剤を処方され退院した。

2014 年 5 月 21 日の CT IMPRESSION：

子宮及び左卵巣を取り囲む左骨盤内部に少量～中等量の貯留液が認められた。これは、最近の憩室炎の発作の生理的作用及び／又は後遺症であるだろう。形のよくない膿瘍が認められた。

追加情報：

被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 6 回受けた。直近の投与は 2014 年 4 月 3 日であった。

2014 年 5 月 14 日に入手した追加情報：

治験責任医師は、5 月の投与は行ったため、メポリズマブの投与について何の措置もとらなかったことを確認した。

2014 年 5 月 22 日のクエリー回答により入手した追加情報：

被験者は 2013 年 10 月 10 日に S 状結腸憩室炎と初めて診断された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、憩室炎と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104784
被験者番号	212（MEA115588 試験 被験者番号 2814）
安全性データベース管理番号	Z0022665A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息、上気道感染、気管支炎

58 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でプラセボを投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 10 月 22 日から開始した。

被験者は喘息と慢性副鼻腔炎の既往歴を有していた。

メポリズマブ初回投与から 120 日後の 2014 年 2 月 19 日、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現し、被験者は入院した。追加の事象として、2014 年 5 月 10 日にグレード 2 又は中等度の入院を要する上気道感染が、2014 年 5 月 14 日にグレード 2 又は中等度の入院を要する気管支炎が発現した。被験者は prednisone、デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物・グアイフェネシン、アジスロマイシン水和物及びメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムによる治療を受けた。メポリズマブの投与は中断された（dechallenge は陽性であった）。メポリズマブの rechallenge は陰性であった。喘息の増悪は 2014 年 5 月 31 日に回復した。追加の事象である上気道感染は 2014 年 5 月 10 日に回復、気管支炎は 2014 年 5 月 31 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪、上気道感染及び気管支炎がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
いくつかの検査が行われたが、上気道感染、気管支炎、喘息の増悪以外は診断されなかった。胸部 X 線は正常であった。

追加情報：
被験者は本事象発現までにメポリズマブの投与を計 5 回受けた。直近の投与は 2014 年 2 月 10 日であった。

2014 年 5 月 19 日のクエリー回答により入手した追加情報：
本剤の中断は、喘息の増悪による入院によるもので、感染による入院ではなかった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪、上気道感染及び気管支炎と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104784
被験者番号	214（MEA115588 試験 被験者番号 2816）
安全性データベース管理番号	Z0022559A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	ブドウ球菌性菌血症

58 歳の男性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 75 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 11 月 14 日から 2014 年 3 月 27 日まで受けた。

メポリズマブ初回投与から 154 日後及び直近の投与から 21 日後の 2014 年 4 月 17 日、被験者にグレード 3 又は重度の黄色ブドウ球菌菌血症が発現し、被験者は入院した。被験者はバンコマイシン塩酸塩、ダプトマイシン、セファゾリンナトリウム、塩化ナトリウム（生理食塩液）、ヘパリン、セファレキシン、ドキシサイクリン塩酸塩水和物による治療を受けた。メポリズマブの投与は 2014 年 3 月 27 日に中断された（dechallenge は陽性であった）。黄色ブドウ球菌菌血症は軽快した。

治験責任医師は、黄色ブドウ球菌菌血症がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

2014 年 4 月 17 日に血液培養した 4 セットで黄色ブドウ球菌に陽性 5、グラム陽性球菌 3、2014 年 4 月 19 日に血液培養した 2 セットで黄色ブドウ球菌に陽性 1、グラム陽性球菌 1、2014 年 4 月 20 日に血液培養した 2 セットで、グラム陽性球菌が認められた。左上肢静脈のドップラー超音波検査が 2014 年 4 月 19 日に行われたが、深部静脈血栓症又は表在性血栓性静脈炎は認められなかった。2014 年 4 月 19 日に行われた胸及び腰椎の MRI で、椎間板変性疾患の第 5 腰椎－第 1 仙椎の悪化及び腰部脊柱管狭窄症が認められた。2014 年 4 月 17 日に行われた胸部 X 線では、関連する所見は認められなかった。

2014 年 4 月 16 日に行われた胸部 X 線でも関連する所見は認められなかった。

治験責任医師の記述：

2014 年 4 月 16 日、被験者に背部痛を伴う徐脈が発現し、喘息症状の増悪が認められたが、最終的に、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌菌血症のため入院した。2014 年 4 月 17 日の血液培養の結果でグラム陽性球菌が認められた。治療が開始され、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌の増殖を抑制した。2014 年 4 月 24 日、被験者は自宅で抗菌剤の投与を継続することで退院した。2014 年 7 月、抗菌剤の静脈内投与を中止し、セファレキシンを処方し、その

後ドキシサイクリン塩酸塩水和物に変更した。感染は改善しているが、追跡調査の来院終了時も継続していた。バンコマイシン塩酸塩の投与量及び投与回数、ダプトマイシンの投与量は不明であり、セファレキシンの投与回数は1日4回、投与終了は2014年、月日は不明で診療記録には正確な日付が記載されていない。。ドキシサイクリン塩酸塩水和物の投与開始日は2014年、診療記録の正確な記録がはっきりしないため、月及び日付は不明である。

追加情報：

被験者はMEA115661試験開始後、本事象発現までに計6回の投与を受けた。直近の投与は2014年3月27日であった。

2014年5月5日のクエリー回答により入手した追加情報：

追加情報として、診療記録から関連性を判断することが必要とされた；この時点では、治験責任医師は関連性がないと判断することはできなかった。

2014年5月8日の追加情報：

治験責任医師は、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌菌血症、肘前の静脈炎、背部痛の悪化がメポリズマブにより引き起こされた可能性はないと判断した。

2014年6月17日のクエリー回答により入手した追加情報：

2014年6月17日、被験者が入院患者として受けていた抗菌剤投与が菌血症、背中の手術予防又は骨髄炎のための治療であるのか不確かであった。

診療記録は、被験者の退院後に明確にするよう依頼した。

2015年3月3日のクエリー回答によりSAEのeCRF以外から入手した追加情報：

入院はメチシリン感受性黄色ブドウ球菌菌血症のためであったが、入院前から既に継続していた喘息の増悪に対する治療も合わせて受けた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、ブドウ球菌性菌血症と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104784
被験者番号	214（MEA115588 試験 被験者番号 2816）
安全性データベース管理番号	Z0022559B
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	深部静脈血栓症

58 歳の男性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 75 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 11 月 14 日から開始した。

被験者は既往歴として深部静脈血栓症を有していた。

メポリズマブの初回投与から 87 日後の 2014 年 2 月 9 日に、グレード 2 又は中等度の深部静脈血栓症が発現し、被験者は入院した。被験者はリバーロキサバン、ヘパリン、エノキサパリンナトリウム及びワルファリンナトリウムによる治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。深部静脈血栓症は軽快した。

治験責任医師は、深部静脈血栓症がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

2014 年 4 月 29 日に、深部静脈血栓症の既往領域である左下肢に超音波検査を行い、新規の深部静脈血栓症がみられた。2014 年 5 月 25 日に行った左下肢の超音波検査で、亜急性の深部静脈血栓症が左大腿静脈に認められた。2014 年 6 月 1 日に行った左下肢の超音波検査では変化はみられなかった。

治験責任医師の記述：

被験者の国際標準比レベルは治療域を下回っており、新規の血栓が発見されたことから、被験者は 2014 年 4 月 29 日に入院し、2014 年 5 月 2 日に退院した。被験者は 2014 年 2 月 9 日に最初に左下肢の深部静脈血栓症と診断され、直ちにリバーロキサバンによる治療が開始された。SAE 発生の前に、被験者は 2014 年 4 月 27 日から左下肢痛の増悪のみを発症していた。2014 年 2 月 9 日に診断された最初の深部静脈血栓症の発現に伴う他の徴候／症状は、深部静脈血栓症の eCRF に記録されている。試験終了時の経過観察来院では、深部静脈血栓症はまだ続いており、被験者は投薬治療を無期限に継続する計画でそのまま続行した。line 5b 及び 5d の投与単位は units/hr であり、line 5p の開始月日が 2014 年のいつかは診療記録に正確な日付が明記されていないため不明である。

2014 年 3 月 19 日、2014 年 3 月 24 日、2014 年 3 月 26 日、2014 年 6 月 4 日、2014 年 6 月 5 日及び 2014 年 6 月 9 日の心血管イベント CRF（深部静脈血栓症／肺塞栓症）から入手した追加情報：

被験者はふくらはぎの圧痛、ふくらはぎの腫脹、大腿静脈の徴候、その他の深部静脈血栓症に典型的な症状及び徴候を発症していた。

危険因子：

以前の深部静脈血栓症又は肺塞栓症の既往。

診断検査結果：

インピーダンスプレチスモグラフィーは実施しなかった。下肢の圧迫超音波検査は実施しなかった。静脈造影は実施しなかった。MRI は実施しなかった。CT スキャンは実施しなかった。血管造影は実施しなかった。肺換気血流スキャンは 2014 年 2 月 13 日に実施した。肺塞栓症の徴候はみられなかった。D‐ダイマー検査は実施しなかった。被験者は抗凝固を必要とした。

2014 年 4 月 29 日及び 2014 年 6 月 4 日の EOSI CV PULMONARY HYPERTENSION CRF Form から入手した追加情報：

基礎疾患：

被験者に右室肥大の臨床的徴候はなかった。血圧は 91/67 mmHg であった。胸部 X 線検査を 2014 年 4 月 16 日に実施した。結果は肺高血圧症と一致しなかった。心エコーを 2014 年 4 月 20 日に実施した。結果は肺高血圧症と一致した。右室収縮期圧は 44 mmHg であった。左室駆出率は 72%であった。肺換気血流スキャンを 2014 年 4 月 17 日に実施した。結果は肺高血圧症と一致しなかった。肺機能検査は実施しなかった。右心カテーテル検査は実施しなかった。心エコー以外の左室機能の調査は実施しなかった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、深部静脈血栓症と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104784
被験者番号	214（MEA115588 試験 被験者番号 2816）
安全性データベース管理番号	Z0022559C
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	肋軟骨炎

58 歳の男性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 75 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 11 月 14 日から開始した。

被験者は既往歴としてステロイド性骨粗鬆症を有していた。変形性関節症及びビタミン D 欠乏を併発していた。

メポリズマブの初回投与から 178 日後及び直近の投与から 45 日後の 2014 年 5 月 11 日に、グレード 2 又は中等度の肋軟骨炎が発現し、被験者は入院した。被験者はイブプロフェン及びフェンタニルによる治療を受けた。肋軟骨炎は 2014 年 5 月 24 日に回復した。

治験責任医師は、肋軟骨炎がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

2014 年 5 月 11 日に CT スキャンで、両下葉の微小無気肺、右鎖骨下動脈起始異常、左前下行枝、右冠動脈及び大動脈弓のアテローム動脈硬化性の石灰化、胸椎の退行性変化が異常として認められた。

診断検査結果（特に指定のない限り、基準値は提供されなかった）：

なし

治験責任医師の記述：

被験者は 2014 年 5 月 11 日に背部痛及び胸痛が増悪し呼吸が非常に困難となるほど激しかったため入院した。被験者は 2014 年 5 月 3 日に前側の胴体から転倒した時の外傷に伴い肋軟骨炎を発症したのみであり 2014 年 5 月 12 日に退院した。被験者は 2014 年 5 月 25 日に入院したが、肋軟骨炎について継続中の問題であるという言及はなかった。

追加情報：

被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 6 回受けた。直近の投与は 2014 年 3 月 27 日であった。

2014 年 6 月 17 日に入手したクエリー回答：

この入院の時点では、メポリズマブは依然として保留されていた。2014 年 3 月 27 日以後のメポリズマブ投与は菌血症のために保留されていた。

2014 年 8 月 12 日に入手した追加情報：

現時点で転帰に変化はなく、診療記録の開示は 2014 年 8 月 14 日に被験者が署名する予定であり、記録は転帰の確定のために要請される予定である。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、肋軟骨炎と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104784
被験者番号	214（MEA115588 試験 被験者番号 2816）
安全性データベース管理番号	Z0022559D
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	胸椎骨折、骨髄炎、椎間板炎、硬膜外膿瘍、神経圧迫

58 歳の男性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 75 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 11 月 14 日から 2014 年 3 月 27 日まで受けた。

被験者は既往歴として変性関節疾患を有していた。骨粗鬆症（ステロイド性）を併発していた。

メポリズマブの初回投与から 192 日後及び直近の投与から 59 日後の 2014 年 5 月 25 日に、グレード 3 又は重度の第 5 胸椎骨折が発現し、被験者は入院した。追加の事象として、2014 年 5 月 28 日にグレード 3 又は重度の入院を要する脊椎骨髄炎、2014 年 5 月 28 日にグレード 3 又は重度の入院を要する椎間板炎、2014 年 5 月 28 日にグレード 3 又は重度の入院を要する硬膜外膿瘍、及び 2014 年 5 月 28 日にグレード 2 又は中等度の入院を要する神経圧迫が発現した。被験者はイブプロフェン、hydromorphone hydrochloride、メトカルバモール、バンコマイシン塩酸塩、ロラタジン、プロポフォール、ロクロニウム臭化物、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム、人赤血球液、補水液、バシトラシン、オキシコドン塩酸塩水和物、アセトアミノフェン、hydrocodone bitartrate・アセトアミノフェンによる治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。第 5 胸椎骨折は 2014 年 5 月 29 日に後遺症を残して回復した。追加の事象の転帰は、椎間板炎（2014 年 5 月 29 日に後遺症を残して回復）、神経圧迫（2014 年 5 月 29 日に回復）、脊椎骨髄炎（軽快）及び硬膜外膿瘍（軽快）であった。

治験責任医師は、第 5 胸椎骨折、脊椎骨髄炎、椎間板炎、硬膜外膿瘍及び神経圧迫がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

2014 年 5 月 25 日の脊椎 X 線検査で、前回 2014 年 4 月 14 日の X 線検査以降で新規の圧迫変形が、第 5 胸椎付近に認められた。2014 年 5 月 27 日の MRI（造影剤なし）で、第 5 胸椎から第 6 胸椎にわたる浮腫及び液体が、第 5 頚椎神経出口の impinging を伴う椎間狭窄とともに認められた。2014 年 5 月 28 日の MRI（造影剤あり）及び CT スキャンで第 5 胸椎及び第 6 胸椎に椎間板炎及び骨髄炎が認められた。2014 年 5 月 29 日の脊椎 X 線検査で、胸中部の椎間スペーサーの留置を伴う胸椎後方固定術を確認した。2014 年 6 月 5 日の CT スキャ

ンで、第 5 胸椎及び第 6 胸椎の切除術、第 2 胸椎から第 10 胸椎までの固定術及びわずかな両側胸水を確認した。

治験責任医師の記述：
　診療記録では被験者に第 5 胸椎骨折、第 5 胸椎及び第 6 胸椎の椎間板炎、骨髄炎及び硬膜外膿瘍の発現が報告されている。被験者は 2014 年 5 月 29 日に第 5 胸椎及び第 6 胸椎の切除術と第 2 胸椎から第 10 胸椎の固定術を行い、その結果、脊椎ケージの置換及び術中に発生した第 9 胸椎椎弓根骨折による後遺症が生じた。被験者は rehab hospital へ 2014 年 6 月 10 日に退院し、その後 2014 年 7 月 3 日に自宅へ退院した。最後の追跡調査来院で被験者はクラムシェル型の固定具を装着しており、まだ手術からの回復中であった。最終来院時、被験者は椎間板炎、骨髄炎、膿瘍又は骨折が軽快していることが確認されたが、診療記録からは、それらがいつ完全に回復したのかは明らかでない。

追加情報：
　被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 6 回受けた。直近の投与は 2014 年 3 月 27 日であった。

2014 年 6 月 25 日に入手したクエリー回答：
　治験薬は継続しており、SAE による遅延はないことが確認された。

治験依頼者の見解：
　得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、第 5 胸椎骨折、脊椎骨髄炎、椎間板炎、硬膜外膿瘍及び神経圧迫と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104784
被験者番号	214（MEA115588 試験 被験者番号 2816）
安全性データベース管理番号	Z0022559E
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	精神状態変化

59 歳の男性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 75 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 11 月 14 日から開始した。

メポリズマブ以外に本事象発現に関連していると疑われる薬剤は胸椎骨折に使用した hydromorphone hydrochloride、オキシコドン塩酸塩水和物及びジアゼパムであった。

メポリズマブの初回投与から 245 日後及び直近の投与から 112 日後の 2014 年 7 月 17 日に、グレード 2 又は中等度の異常な精神状態が発現し、被験者は入院した。被験者は酸素による治療を受けた。異常な精神状態は 2014 年 7 月 20 日に回復した。

治験責任医師は、異常な精神状態がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はなく、併用薬であるジアゼパム、hydromorphone hydrochloride 及びオキシコドン塩酸塩水和物により引き起こされた可能性があると判断した。

診断検査結果：
2014 年 7 月 17 日の臨床検査では異常な精神状態の原因と思われる検査値の異常はみられなかった。同日実施した頭部 CT スキャンでは被験者の既往症である慢性副鼻腔炎による副鼻腔炎の画像所見のみが認められた。

診断検査結果（特に指定のない限り、基準値は提供されなかった）：
なし

治験責任医師の記述：
被験者の家族は最後の入院及び手術後も被験者を看病しており、2014 年 7 月 17 日に被験者が異常な精神状態にあることに気付いた。被験者は引き続き入院を継続した。異常な精神状態は、術後痛の治療に使用した薬剤による多剤併用が原因であると判断した。
入院中、治療薬を変更し、被験者は 2014 年 7 月 20 日に退院した。

酸素吸入は一定の速度で行った。hydromorphone hydrochloride の投与終了は 2014 年、月日は不明で、診療記録には正確な日付が記載されていない。オキシコドン塩酸塩水和物及びジ

アゼパムの投与量は 5～10 mg であるが、オキシコドン塩酸塩水和物の投与開始は 2014 年、月日は不明で、診療記録には正確な日付が記載されていない。ジアゼパムの投与開始及び投与中止日は 2014 年、月日は不明で、診療記録には正確な日付が記載されていない。

追加情報：

被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 6 回受けた。直近の投与は 2014 年 3 月 27 日であった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、異常な精神状態と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104785
被験者番号	231（MEA115588 試験 被験者番号 2838)
安全性データベース管理番号	Z0022160A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	自然流産

被験者は、妊娠の可能性があった。42 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でプラセボを投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 12 月 11 日から開始した。

併用薬はミネラル・ビタミン剤、アルプラゾラム、ホルモテロールフマル酸塩水和物・モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物、モンテルカストナトリウム、ジフェンヒドラミン塩酸塩、ゾルピデム酒石酸塩、アセトアミノフェン、アスコルビン酸、カルシウム・エルゴカルシフェロール、コレカルシフェロール、アリピプラゾール、fluoxetine hydrochloride、アゼラスチン塩酸塩、vicks vaporub、マグネシウム塩、サルブタモール硫酸塩、シプロフロキサシン塩酸塩・デキサメタゾン、重炭酸ナトリウム・塩化ナトリウム、メチルフェニデート塩酸塩及びセチリジン塩酸塩であった。

メポリズマブの初回投与から 35 日後の 2014 年 1 月 15 日に、妊娠（非重篤）がみられた。最終月経日は、2014 年 1 月 11 日であった。避妊の方法は、コンドームであった。被験者は 2014 年 1 月 15 日の血液検査で妊娠陽性が確認された。更に、2014 年 1 月 23 日に、近医での超音波検査で妊娠が確認された。出産予定日は 2014 年 9 月 20 日であった。被験者は年齢、喘息の症状及び他の併存症のため、妊娠中のリスクが高いと考えられた。被験者は、妊娠及び出産の経験は無かった。被験者は妊娠前及び妊娠初期にメポリズマブを投与された。

メポリズマブの初回投与から 64 日後の 2014 年 2 月 13 日に、自然流産が発現した。臨床的に重要（又は治療介入が必要）な事象であった。同日に、被験者は近医の診察を受け、死産したことが確認された。妊娠前の 2013 年 12 月 11 日に、被験者は本治験でメポリズマブの投与を 1 回受けていた。胎児は死亡した。原因は不明であった。

治験責任医師は、自然流産がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

診断検査結果：

2014 年 1 月 23 日の嚢胞性線維症遺伝子検査は陰性、脊髄性筋萎縮症検査は陰性、脆弱 X 突然変異解析は正常、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）AB 抗体、HIV-1/2 抗体、酵素免疫測定（EIA）及び抗体スクリーニングはいずれも陰性、血漿レアギン迅速（RPR）試験は陰性、

尿検査は基準値範囲内、妊娠糖尿病スクリーニングは正常、超音波検査は異常なしであった。2014 年 2 月 6 日及び 13 日の超音波検査では心拍運動は認められなかった。

治験責任医師の記述：
　2014 年 1 月 15 日に、血液検査で 42 歳の女性被験者の妊娠陽性が確認された。更に、2014 年 1 月 23 日に近医での超音波検査で妊娠が確認された。出産予定日は 2014 年 9 月 20 日であった。被験者は年齢、喘息の重症度及び他の併存症のため、妊娠中のリスクが高いと考えられた。2014 年 2 月 13 日に、被験者は近医の診察を受け、死産が確認された。妊娠前の 2013 年 12 月 11 日に、被験者は本治験でメポリズマブの投与を 1 回受けていた。追加情報を入手するまで、現時点では自然流産は治験薬と関連あるかもしれないとの判断は変わらない。外部の医師（近医）から診療記録を入手した。状況に変化はない。これ以上の情報は得られなかった。

2014 年 2 月 24 日の追加情報：
　2014 年 2 月 13 日に被験者が治験中止のため来院したことを治験責任医師が確認した。最終の治験薬投与は 2013 年 12 月 11 日に行われた。

2014 年 3 月 7 日のクエリー回答により入手した追加情報：
　自然流産は治験薬と関連あるかもしれないとの判断は変わらない。

追加情報：
　被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までに 1 回の投与を受けた。

　2015 年 2 月 6 日、安全性データベース管理番号 B0964465A は、Z0022160 と重複していた。将来的にはすべての文書が Z0022160A に提出されるであろう。B0964465A からのすべての情報は、Z002160 に組み込まれた。

治験依頼者の見解：
　自然流産は投与後に発現している事象ではあるが、メポリズマブとの関連性が考えられる合理的な要因はなく、自然流産とメポリズマブとの関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104786
被験者番号	251（MEA115588 試験 被験者番号 2852）
安全性データベース管理番号	Z0023291A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	急性腎盂腎炎、肺水腫

48 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でプラセボを投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 12 月 11 日から開始した。

併用薬はイプラトロピウム臭化物水和物及びサルブタモール硫酸塩であった。

追加情報：
被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までに計 10 回の投与を受けた。直近の投与は 2014 年 8 月 25 日であった。

メポリズマブの初回投与から 267 日後及び直近の投与から 10 日後の 2014 年 9 月 4 日に、グレード 3 又は重度の急性腎盂腎炎が発現し、被験者は入院した。追加の事象として、2014 年 9 月 9 日にグレード 3 又は重度の入院を要する肺水腫が発現した。被験者はシプロフロキサシン塩酸塩、モルヒネ塩酸塩水和物、オンダンセトロン塩酸塩水和物、アセトアミノフェン、セフェピム塩酸塩水和物、ketorolac、塩化カリウム・アスコルビン酸ナトリウム・塩化ナトリウム・硫酸ナトリウム、セファゾリンナトリウム、セフトリアキソンナトリウム水和物、ドキシサイクリン塩酸塩水和物、オキシコドン塩酸塩水和物、オキシコドン・アセトアミノフェン、docusate sodium、グアイフェネシン及びフロセミドによる治療を受けた。

メポリズマブの投与は継続した。急性腎盂腎炎は 2014 年 9 月 22 日に回復し、肺水腫は 2014 年 9 月 11 日に回復した。

治験責任医師は、急性腎盂腎炎及び肺水腫がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
腎盂腎炎又は感染性腎結石の検査のために腹部 CT スキャンを実施した。画像からは腎尿管結石や水腎症は認められなかった。被験者の症状を説明できる急性所見は認められなかった。右乳房に 2 個の隣接した腫瘤が認められ、被験者にマンモグラフィーを受けることを勧め、追跡検査を計画した。再入院し、胸部 X 線検査を行った結果、肺水腫との関係が認められた。心エコー検査及び心電図を実施した結果はいずれも正常であった。被験者は、2014 年 8 月 6 日にマンモグラムを実施した結果、異常はなかったと被験者のかかりつけ医から聴

取した。被験者に産婦人科医を紹介し、更に検査するため被験者の胸部 MRI を計画した。この時点では結果は出ていなかった。ディップスティック法による尿検査は異常であり、尿比重 N/A、PH 6.0、尿中白血球 +2（A）、尿蛋白 ++、尿糖 正常、尿中ケトン体 +少量（A）、尿潜血 約 250（A）、妊娠尿検査 陰性。好気性培養検査では E. coli が陽性であった。

2014 年 9 月 22 日の CONGESTIVE HEART FAILURE CRF より入手した追加情報：
　被験者は心不全の既往歴はなかった。心不全で循環器クリニックを受診したことはなかった。心不全で救急救命室を受診し、予定外の入院をした。心機能分類は NYHA クラス IV であった。診断結果：2014 年 9 月 9 日に実施した N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチドは 2632.0 pg/mL（基準値：0～450）であった。心不全の徴候には、肺のラ音及び呼吸数 20 回以上の増加を伴う頻呼吸があった。心不全の徴候には呼吸困難もあった。2014 年 9 月 10 日に心エコー検査を行った。駆出率は 60%であった。拡張機能に異常は認められなかった。著明な弁膜症の所見は認められなかった。右心のカテーテル検査は実施しなかった。2014 年 9 月 9 日に胸部 X 線検査を行った。肺水腫及び胸水が認められた。心拡大は認められなかった。マルチゲートスキャンは実施しなかった。

　クリニック受診時、救急救命室受診時又は入院時の被験者の心不全の治療は異なっていた。慢性心不全治療薬は増量しなかった。経口利尿剤は増量しなかった。新たな治療は追加しなかった。静注投与利尿剤を使用した。強心剤や静注投与の血管拡張剤は使用しなかった。人工呼吸器は使用しなかった。最終診断結果は急性腎盂腎炎に対する急激な容量負荷に伴う二次性の急性肺水腫であった。

治験責任医師の記述：
　被験者は 2014 年 9 月 4 日に右側腹部痛の発現を訴えた。被験者は疼痛が我慢できなくなり、2014 年 9 月 6 日の 14 時 00 分頃、地元の救急救命室を受診した。被験者は週末及び 2014 年 9 月 8 日に状態を観察するため救急外来を受診した。検査から入院までの被験者の診療記録を入手した。この情報を基に被験者をモニターして記録し、診療記録の作成を開始した。更に有用な情報を更新する予定である。被験者は 2014 年 9 月 9 日まで腎盂腎炎の治療を継続した。被験者は同日の 14 時 00 分頃に退院したが、息切れが悪化し、19 時 00 分頃に再入院した。被験者が肺炎か、うっ血性心不全かを検査している。被験者は静注抗菌剤の治療を受け、喘息は安定していることがカルテに記録されている。2014 年 9 月 11 日に被験者は退院した。退院時に腎盂腎炎や肺水腫が軽快していることから、被験者の再入院時の症状は急性肺感染より腎盂腎炎や肺水腫に関係している印象であった。片頭痛に対する追加治療はない。

治験依頼者の見解：
　得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、急性腎盂腎炎及び肺水腫と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104789
被験者番号	291（MEA115588 試験 被験者番号 2892）
安全性データベース管理番号	Z0021582A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

58 歳の男性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 100 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 10 月 25 日から開始した。

被験者は上気道感染の既往歴を有していた。本事象発現時点で、被験者は喘息に罹患していた。

メポリズマブの初回投与から 7 日後の 2013 年 11 月 1 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現した。被験者は入院した。被験者は prednisone 及びアジスロマイシン水和物による治療を受けた。喘息の増悪のため、メポリズマブの投与は中止され、被験者の治験は中止された。喘息の増悪は 2013 年 11 月 12 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験責任医師の記述：
被験者は 2013 年 11 月 1 日に息切れの悪化のため入院した。2013 年 11 月 2 日から 2013 年 11 月 3 日まで、被験者は集中治療室（ICU）にいた。被験者は 2013 年 11 月 5 日に退院した。病院からの診療記録を待っているところである。被験者は 7 日毎の prednisone 70 mg 漸減投与及び 5 日間のレボフロキサシン 500 mg 投与による治療を受けている。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、メポリズマブとの関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪とメポリズマブとの関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104789
被験者番号	292（MEA115588 試験 被験者番号 2891）
安全性データベース管理番号	Z0022600A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	筋骨格系胸痛

67 歳の男性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 75 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 10 月 26 日から開始した。

メポリズマブの初回投与から 169 日後の 2014 年 4 月 13 日に、グレード 3 又は重度の筋骨格系胸痛が発現し、被験者は入院した。被験者はレボフロキサシン水和物及び prednisone による治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。筋骨格系胸痛は 2014 年 4 月 26 日に回復した。

治験責任医師は、筋骨格系胸痛がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
病院から診療記録を入手中。

治験責任医師の記述：
被験者は救急外来を受診し、左胸膜炎性胸痛、息切れのない咳嗽又は発熱のため 2014 年 4 月 13 日から 2014 年 4 月 15 日まで入院した。胸部 X 線検査及び CT スキャンを行い、骨折及び感染症は認められなかった。被験者は喘息のため prednisone 及び抗菌剤による治療を受けた。prednisone 40 mg を 4 月 17 日から投与開始し 4 日毎に 10 mg 減量した。維持用量は 10 mg に戻った。また、2014 年 4 月 16 日にリドカインパッチによる皮膚紅斑反応が発現した。

胸痛は 1 週間かけて改善したが、左胸にわずかな不快感及び圧痛が残った。左側の第 10 肋骨の前腋窩線に注目すべき圧痛点が認められた。胸痛は軽度の呼気性喘鳴であった。喘息の増悪や感染症は認められなかった。

追加情報：
被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 7 回受けた。直近の投与は 2014 年 4 月 5 日であった。

2014 年 7 月 15 日のクエリー回答により入手した追加情報：
　被験者に関連した既往歴はないことが報告された。

治験依頼者の見解：
　得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、筋骨格系胸痛と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104789
被験者番号	292（MEA115588 試験 被験者番号 2891）
安全性データベース管理番号	Z0022600B
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	肋骨骨折

67 歳の男性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でポリメズマブ 75 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 10 月 26 日から開始した。

追加情報：

被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 10 回受けた。直近の投与は 2014 年 6 月 28 日であった。

メポリズマブの初回投与から 258 日後及び直近の投与から 13 日後の 2014 年 7 月 11 日に、グレード 3 又は重度の第 7 肋骨骨折が発現し、被験者は入院した。被験者は prednisone、デノスマブ、レボフロキサシン水和物及びオキシコドン塩酸塩水和物による治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。第 7 肋骨骨折は 2014 年 9 月 13 日に回復した。

治験責任医師は、第 7 肋骨骨折がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

CAT スキャンの結果、被験者には肺塞栓症は認められなかったが、第 8 肋骨骨折が認められた。この時点で左第 7 肋骨骨折は治癒していた。被験者に抗菌剤を投与し、prednisone を 20 mg に増量した。CT スキャンでは左側後部の第 6、第 7 の両肋骨に多発骨折が認められ、第 7 肋骨は脱臼していた。胸部前後方向検査：肺は片側横隔膜の平板化が明瞭である。DEXA スキャン検査で重大な骨粗鬆症が認められた。被験者はデノスマブ 60 mg を 6 ヵ月間に 2 回注射した。

治験責任医師の記述：

被験者は急性の左側胸痛のため救急外来を受診し、急性胸痛、息切れのない重度の咳嗽又は発熱のため、2014 年 7 月 11 日から 2014 年 7 月 15 日まで入院した。CT 血管造影法では肺塞栓症は認められなかったが、左第 8 肋骨骨折が認められた。被験者に左側の筋骨格系胸痛を伴った同様の既往歴があり、2013 年 4 月 28 日に入院したことがあった。その後、CT スキャンにより被験者には第 7 肋骨に毛髪様骨折が認められ、胸部 X 線検査では骨折は治癒していることが判明した（この事象は SAE として既に IRB と治験依頼者に報告済み）。

被験者は現在入院中で、抗菌剤及びprednisoneによる治療を受けている。prednisoneは2014年7月16日に20 mgから投与開始し、5日毎に10 mg減量した。維持用量は7.5 mgに戻す予定である。肋骨骨折痛は持続し、被験者は動くと不快感がある。被験者は骨折が治癒するまで行動は最小限にとどめ、安静にしている。被験者は2014年7月28日に骨密度を測定する予定である。喘息の増悪や感染症は認められない。このことは第8肋骨骨折の原因が喘息の増悪や感染症でないと判断される。

2014年11月11日のクエリー回答により入手した追加情報：

MEA115588試験では報告されていなかったが、被験者は骨粗鬆症のボーダーラインである。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、第7肋骨骨折と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104789
被験者番号	296（MEA115588 試験 被験者番号 2897）
安全性データベース管理番号	Z0023201A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	無気肺

60 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でプラセボを投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 12 月 18 日から開始した。

メポリズマブの初回投与から 187 日後及び直近の投与から 18 日後の 2014 年 6 月 23 日に、グレード 3 又は重度の無気肺が発現し、被験者は入院した。被験者はドキシサイクリン塩酸塩水和物、オキシコドン塩酸塩水和物、アセトアミノフェンによる治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。無気肺は 2014 年 6 月 29 日に回復した。

治験責任医師は、無気肺がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

2014 年 6 月 28 日に実施した胸部 CT スキャンでは肺塞栓症、大動脈解離は認められなかった。リンパ節は小さかったが正常の大きさで、リンパ節炎は認められなかった。胸水、心嚢液貯留もなかった。小さな裂孔ヘルニアあり。軽度のアテローム性血管石灰化及び冠動脈石灰化あり。両下葉部及び右中葉部に亜区域性無気肺があり、更に両上葉、右中葉及び舌区にスリガラス様陰影が認められた。シリーズ 5 の画像 57 上の右上部側葉の 3～4 mm の小さい非石灰性結節は 2011 年 8 月 15 日の検査から変化はないので、良性である。

治験責任医師の記述：

60 歳女性被験者は S 状結腸憩室炎の既往歴があり、再発により待機的 S 状結腸切除を行った。手術後に息切れや多数の部分無気肺及びスリガラス様浸潤に伴う低酸素血症が悪化した。抗菌剤のみで治療した。被験者に喘息の増悪は認められなかった。術後の症状は回復した。

低酸素血症のための入院延長により SAE となった。この事象は治験薬の治療と関連はなかった。被験者はメポリズマブ 100 mg の皮下投与を 8 回受け、治験は継続中である。事象の治療にはドキシサイクリン塩酸塩水和物 100 mg を 1 日 2 回、アセトアミノフェン・オキシコドン塩酸塩水和物 10 mg を 4 時間毎に投与した。

追加情報：

被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 7 回受けた。SAE 発現前の直近の投与は 2014 年 6 月 5 日であった。

2015 年 3 月 30 日、実施医療機関は低酸素症を症例報告書の SAE から削除した。実施医療機関は低酸素症が無気肺の症状であり、SAE として無気肺から分離しないことをクエリー回答から確認した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、無気肺と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	201253
被験者番号	311（MEA115588 試験 被験者番号 5046）
安全性データベース管理番号	US2014002852
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

55 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 100 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 12 月 13 日から開始した。

メポリズマブの初回投与から 277 日後及び直近の投与から 11 日後の 2014 年 9 月 16 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現し、被験者は入院した。被験者はイプラトロピウム臭化物水和物、オンダンセトロン塩酸塩水和物、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、prednisone、サルブタモール硫酸塩、エノキサパリンナトリウム、フルチカゾンプロピオン酸エステル・サルメテロールキシナホ酸塩、グアイフェネシン及び酸化マグネシウムによる治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。喘息の増悪は 2014 年 10 月 7 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

2014 年 9 月 16 日に実施した胸部 X 線検査では事象は急性でなく、浸潤性でもなかった。被験者は今年になって胸部 X 線検査を 10 回行っているので、2014 年 9 月 26 日の入院時には胸部 X 線検査は実施しなかった。

治験責任医師の記述：

2014 年 9 月 16 日から 2014 年 10 月 7 日にかけて発現したこの増悪は 2014 年 10 月 8 日から 2014 年 10 月 18 日の事象とは別の事象とした。この事象は救急外来を受診し、入院したときの事象であった。2014 年 9 月 16 日に被験者は息切れの増大により救急外来を受診した。被験者はサルブタモール硫酸塩・イプラトロピウム臭化物水和物、静注製剤及びメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムによる治療を受けた。被験者は劇的に改善し、prednisone の減量処方を行い、退院した。被験者は 2014 年 9 月 26 日に喘息の急性増悪により救急外来を受診した。被験者はサルブタモール硫酸塩吸入剤、デキサメタゾン、サルブタモール硫酸塩・イプラトロピウム臭化物水和物及び硫酸マグネシウムによる治療を受けた。被験者は 2014 年 9 月 28 日に prednisone の減量処方を行い、退院した。被験者は 2015 年 1 月 2 日に発現した喘鳴悪化及び息切れのため 2015 年 1 月 3 日に入院した（症例

US2015005344 参照）。胸部 X 線検査では肺炎は認められなかった。被験者はサルブタモール硫酸塩・イプラトロピウム臭化物水和物及びデキサメタゾンの 4 時間毎の投与による治療を受けた。抗菌剤は使用しなかった。被験者はデキサメタゾンの減量処方を行い、2015 年 1 月 5 日退院した。この重篤な有害事象は、治験期間中を通じてサルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸エステル及びチオトロピウム臭化物水和物が維持されている限りは、服薬不遵守による可能性があった。これは、2015 年 2 月 4 日の被験者の最終来院時に被験者によって治験責任医師に報告され、被験者の薬局による指導からも確認された。被験者は治験期間中、処方された喘息治療薬を服薬していなかった。治験責任医師は、このことが被験者の度々の増悪に寄与している可能性があると述べた。

追加情報：

被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 10 回受けた。直近の投与は 2014 年 9 月 5 日であった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	201253
被験者番号	311（MEA115588 試験 被験者番号 5046）
安全性データベース管理番号	US2014015669
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

55 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 100 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 12 月 13 日から開始した。

追加情報：
被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 11 回受けた。直近の投与は 2014 年 10 月 3 日であった。

メポリズマブの初回投与から 299 日後及び直近の投与から 5 日後の 2014 年 10 月 8 日に、グレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現し、被験者は入院した。被験者はイプラトロピウム臭化物水和物、サルブタモール硫酸塩、prednisone による治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。喘息の増悪は 2014 年 11 月 18 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
一つの事象の発現により度々入院した。2014 年 10 月 19 日及び同年 11 月 1 日に胸部 X 線検査を実施した。いずれの検査においても異常所見は認められなかった。

治験責任医師の記述：
持続する喘息の増悪のため、度々入院（2014 年 10 月 8 日～2014 年 10 月 9 日、2014 年 10 月 19 日～2014 年 10 月 22 日、2014 年 11 月 1 日～2014 年 11 月 3 日）したと治験責任医師は述べた。喘息の増悪は治験期間中を通じてサルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸エステル及びチオトロピウム臭化物水和物が維持されている限りは、服薬不遵守による可能性があった。これは、2015 年 2 月 4 日の被験者の最終来院時に被験者によって治験責任医師に報告され、被験者の薬局による指導からも確認された。被験者は治験期間中、処方された喘息治療薬を服薬していなかった。治験責任医師は、このことが被験者の度々の増悪に寄与している可能性があると述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	201253
被験者番号	311（MEA115588 試験 被験者番号 5046）
安全性データベース管理番号	US2014030773
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

56 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 100 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 12 月 13 日から 2014 年 11 月 21 日まで受けた。

追加情報：

被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 13 回受けた。直近の投与は 2014 年 11 月 21 日であった。

メポリズマブの初回投与から 347 日後及び直近の投与から 4 日後の 2014 年 11 月 25 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現し、被験者は入院した。被験者はサルブタモール硫酸塩・イプラトロピウム臭化物水和物、イプラトロピウム臭化物水和物、サルブタモール硫酸塩、酸化マグネシウム、prednisone、デキサメタゾン、チオトロピウム臭化物水和物、モンテルカストナトリウム、フルチカゾンプロピオン酸エステル・サルメテロールキシナホ酸塩及びグアイフェネシンによる治療を受けた。喘息の増悪は 2014 年 11 月 29 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

胸部 X 線検査では浸潤はみられず、正常であった。

治験責任医師の記述：

診療記録を入手した。被験者は 2014 年 11 月 25 日息切れのため入院していた。被験者は増悪の原因は掃除機の使用であると述べた。被験者は入院し、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウムの静注投与を開始した。被験者はデキサメタゾンリン酸エステルナトリウムの減量処方を行い、2014 年 11 月 27 日退院した。この重篤な有害事象は、治験期間中を通じてサルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸エステル及びチオトロピウム臭化物水和物が維持されている限りは、服薬不遵守による可能性があった。これは、2015 年 2 月 4 日の被験者の最終来院時に被験者によって治験責任医師に報告され、被験者の薬局による指導からも確認された。被験者は治験期間中、処方された喘息治療薬を服薬していなかった。治験責任医師は、このことが被験者の度々の増悪に寄与している可能性があると述べた。

治験依頼者の見解：

　得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	201253
被験者番号	311（MEA115588 試験 被験者番号 5046）
安全性データベース管理番号	US2015005343
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息、血管浮腫

56 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 100 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 12 月 13 日から 2014 年 11 月 21 日まで受けた。

他に疑われた薬剤は高血圧治療に使用したリシノプリル水和物であった。併用薬はファモチジンであった。

メポリズマブの初回投与から 364 日後及び直近の投与から 21 日後の 2014 年 12 月 12 日に、グレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現し、被験者は入院した。追加の事象として、2014 年 12 月 12 日にグレード 3 又は重度の入院を要する血管浮腫が発現した。被験者はサルブタモール硫酸塩、イプラトロピウム臭化物水和物、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、デキサメタゾン、イプラトロピウム臭化物水和物、ジフェンヒドラミン塩酸塩、モンテルカストナトリウム、prednisone、チオトロピウム臭化物水和物、フルチカゾンプロピオン酸エステル及びサルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸エステルによる治療を受けた。喘息の増悪は 2014 年 12 月 19 日に回復し、血管浮腫は 2014 年 12 月 14 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪及び血管浮腫がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。喘息の増悪の原因の可能性として被験者が処方された喘息治療薬を服薬しなかったことが考えられる。血管浮腫の原因の可能性として併用薬のリシノプリル水和物が考えられる。

診断検査結果：

胸部 X 線検査では活動性の心肺疾患は認められなかった。

治験責任医師の記述：

被験者は喉の腫れのため 2014 年 12 月 14 日に来院した。医師は血管浮腫と考え、リシノプリル水和物の投与を中止した。被験者はまた 2014 年 12 月 12 日から始まった喘息の増悪と診断された。被験者はデキサメタゾン、ジフェンヒドラミン塩酸塩及びファモチジンによる治療を受けた。被験者は 2014 年 12 月 16 日の退院時にデキサメタゾンの減量処方を継続し、モンテルカストナトリウムの投与を開始した。医師によると、リシノプリル水和物が血

管浮腫の原因である可能性はあるが、喘息の増悪の原因ではない。この重篤な有害事象は、治験期間中を通じてサルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸エステル及びチオトロピウム臭化物水和物が維持されている限りは、服薬不遵守による可能性があった。これは、2015 年 2 月 4 日の被験者の最終来院時に被験者によって治験責任医師に報告され、被験者の薬局による指導からも確認された。被験者は治験期間中、処方された喘息治療薬を服薬していなかった。治験責任医師は、このことが被験者の度々の増悪に寄与している可能性があると述べた。

追加情報：

被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 13 回受けた。直近の投与は 2014 年 11 月 21 日であった。

2015 年 2 月 11 日に SAE の eCRF 以外から入手した追加情報：

SAE である血管浮腫は治験薬との関連性がない。

2015 年 3 月 4 日のクエリー回答により SAE の eCRF 以外から入手した追加情報：

「治験期間中サルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸エステル及びチオトロピウム臭化物水和物の投与を継続している限り、服薬不遵守によりこの SAE が発現した可能性がある」と治験責任医師はクエリー回答に記載した。実施医療機関は次の情報を提供した。「被験者は治験期間中処方された喘息治療薬を服薬しなかった。治験責任医師はこのことが被験者の増悪の繰り返しの原因である可能性があると述べた。」

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪及び血管浮腫と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	201253
被験者番号	311（MEA115588 試験 被験者番号 5046）
安全性データベース管理番号	US2015005344
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

56 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 100 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 12 月 13 日から 2014 年 11 月 21 日まで受けた。

追加情報：

被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 13 回受けた。直近の投与は 2014 年 11 月 21 日であった。

メポリズマブの初回投与から 1 年 20 日後及び直近の投与から 42 日後の 2015 年 1 月 2 日に、グレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現し、被験者は入院した。被験者はデキサメタゾン、イプラトロピウム臭化物水和物、サルブタモール硫酸塩、酸化マグネシウム、フルチカゾンプロピオン酸エステル、サルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸エステル、チオトロピウム臭化物水和物、モンテルカストナトリウム、prednisone 及びグアイフェネシンによる治療を受けた。喘息の増悪は 2015 年 1 月 11 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

胸部 X 線検査では、acute intrathroracic process はなかった。肺炎は認められなかった。

治験責任医師の記述：

被験者は 2015 年 1 月 2 日から喘鳴悪化及び息切れが発現し、2015 年 1 月 3 日に入院した。胸部 X 線検査で肺炎は認められなかった。被験者はイプラトロピウム臭化物水和物・サルブタモール硫酸塩及びデキサメタゾンの 4 時間毎の投与による治療を受けた。抗菌剤は使用しなかった。デキサメタゾンの減量処方を行い、2015 年 1 月 5 日に退院した。この重篤な有害事象は、治験期間中を通じてサルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸エステル及びチオトロピウム臭化物水和物が維持されている限りは、服薬不遵守による可能性があった。これは、2015 年 2 月 4 日の被験者の最終来院時に被験者によって治験責任医師に報告され、被験者の薬局による指導からも確認された。被験者は治験期間中、処方され

た喘息治療薬を服薬していなかった。治験責任医師は、このことが被験者の度々の増悪に寄与している可能性があると述べた。

治験依頼者の見解：
　得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	201253
被験者番号	311（MEA115588 試験 被験者番号 5046)
安全性データベース管理番号	Z0021901A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

55 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 100 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 12 月 13 日から開始した。

メポリズマブの初回投与から 18 日後及び直近の投与から 18 日後の 2013 年 12 月 31 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現し、被験者は入院した。被験者は prednisone、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム及びサルブタモール硫酸塩による治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。喘息の増悪は 2014 年 1 月 4 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

2014 年 12 月 31 日に実施した胸部 X 線検査結果は「正常」であった。全血球数検査及び血液生化学検査は基準値範囲内であった。この入院中に、動脈血ガス又は好酸球数は測定しなかった。無気肺又は肺炎の診断はされなかった。

診断検査結果（特に指定のない限り、基準値は提供されなかった）：

2013 年 12 月 31 日の結果：血中クロール 105 mmol/L（基準値下限：98、基準値上限：107）、血中クレアチニン 0.61 mg/dL（下限：0.6、上限：1.1）、血中カリウム 3.3 mmol/L（下限：3.5、上限：5.1）、血中ナトリウム 141 mmol/L（下限：134、上限：145）、血中尿素 9 mg/dL（下限：7、上限：18）ヘマトクリット 40.4%（下限：35、上限：44）、ヘモグロビン 13.1 g/dL（下限：12、上限：15.5）血小板数 237 K/µL（下限：150、上限：400）、プロトロンビン時間 13.5 秒（下限：11.8、上限：14.8）、白血球数 8.2 K/µL（下限：3.5、上限：10.5）。2014 年 1 月 2 日の結果：血中クロール 109 mmol/L（下限：98、上限：107）、血中クレアチニン 0.58 mg/dL（下限：0.6、上限：1.1）、血中カリウム 4.1 mmol/L（下限：3.5、上限：5.1）、血中ナトリウム 140 mmol/L（下限：134、上限：145）、血中尿素 15 mg/dL（下限：7、上限：18）、ヘマトクリット 39.1%（下限：35、上限：44）、ヘモグロビン 12.6 g/dL（下限：12、上限：15.5）、血小板数 221 K/µL（下限：150、上限：450）、白血球数 15.8 K/µL（下限：3.5、上限：10.5）。

治験責任医師の記述：

被験者は2013年12月31日より入院していた病院から退院したことを関係者にメールで連絡した。記録の提供を依頼する予定である。2013年12月31日の入院以降の診療記録を入手した。喘鳴、咳嗽及び息切れが発現したため、2013年12月31日に被験者は入院した。被験者は、料理中に煙及び蒸気に曝露したことによってこれらの事象が引き起こされたと考えた。透明の痰を伴う咳嗽が認められた。発熱はなかった。気管支拡張薬及びメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムの頻回投与による治療を受けた。急性冠動脈症候群、不安定狭心症、うっ血性心不全及び肺炎は認められなかった。被験者は2014年1月2日に退院した。喘息の増悪は治験期間中を通じてサルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸エステル、チオトロピウム臭化物水和物が維持されている限りは、服薬不遵守による可能性があった。これは2015年2月4日の被験者の最終来院時に被験者よって治験責任医師に報告され、被験者の薬局による指導からも確認された。被験者は治験期間中、処方された喘息治療薬を服薬していなかった。治験責任医師は、このことが被験者の度々の増悪に寄与している可能性があると述べた。

追加情報：

被験者はMEA115661試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を1回受けた。直近の投与は2013年12月13日であった。

2014年3月6日のクエリー回答により入手した追加情報：

診断結果は無気肺又は肺炎ではない。臨床検査（全血球数検査及び血液生化学検査）を実施したが、すべて基準値内であった。動脈血ガス又は好酸球数は、入院中に測定しなかった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、メポリズマブとの関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪とメポリズマブとの関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	201253
被験者番号	311（MEA115588 試験 被験者番号 5046)
安全性データベース管理番号	Z0021901B
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	呼吸窮迫、喘息

55 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 100 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 12 月 13 日から開始した。

メポリズマブの初回投与から 38 日後及び直近の投与から 10 日後の 2014 年 1 月 20 日に、グレード 3 又は重度の呼吸窮迫が発現した。被験者は入院した。追加の事象として、2014 年 1 月 20 日にグレード 3 又は重度の入院を要する喘息の増悪が発現した。被験者は prednisone、アセトアミノフェン、イプラトロピウム臭化物水和物・サルブタモール硫酸塩、メチルプレドニゾロン及び硫酸マグネシウムによる治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。呼吸窮迫は 2014 年 1 月 30 日に回復した。喘息の増悪は 2014 年 1 月 30 日に回復した。

治験責任医師は、呼吸窮迫及び喘息の増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
診療記録が提供され、2014 年 3 月 21 日に入手した。胸部 X 線検査を実施したが、急性心肺疾患は認められず、胸部の状態は安定していた。12 誘導心電図（EKG）で左房拡大を疑う洞性頻脈が認められ、境界型 EKG であった。以前の EKG と比較したところ、著しい変化は認められなかった。血液培養が実施されたが、陰性であった。

診断検査結果（特に指定のない限り、基準値は提供されなかった）：
2014 年 1 月 20 日の検査結果は、呼吸数 35/分（基準値下限：8、基準値上限：24）、白血球数 7.40 K/μL（下限：3.5、上限：10.5）であった。

治験責任医師の記述：
被験者は一晩の入院を要する急性喘息の増悪を発現した。被験者は全身性コルチコステロイド薬による治療を受けた。追加情報（併用薬、治療に関する情報等）を入手するため、医療記録の提供を依頼した。被験者は自宅にいて救急医療を要請し、バイレベル気道陽圧（biPAP）による人工呼吸を行いながら病院へ搬送された。

被験者は、息切れ及び喘鳴のため、2014 年 1 月 20 日に受診した。被験者はソーセージを調理したことで喘息の増悪が引き起こされたと考えた。被験者は自宅でサルブタモール硫酸塩吸入を 2〜3 回行ったが、効果はみられなかった。被験者には上気道感染様の症状が認められた。胸部 X 線は正常であった。被験者は数回のメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムの静脈内投与及び持続吸入療法による治療を受けた。Prednisone を漸減し、被験者は 2014 年 1 月 21 日に退院した。喘息の増悪は治験期間中を通じてサルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸エステル、チオトロピウム臭化物水和物が維持されている限りは、服薬不遵守による可能性があった。これは 2015 年 2 月 4 日の被験者の最終来院時に被験者よって治験責任医師に報告され、被験者の薬局による指導からも確認された。被験者は治験期間中、処方された喘息治療薬を服薬していなかった。治験責任医師は、このことが被験者の度々の増悪に寄与している可能性があると述べた。

追加情報：

被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 2 回受けた。直近の投与は 2014 年 1 月 10 日であった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、メポリズマブとの関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、呼吸窮迫及び喘息の増悪とメポリズマブとの関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	201253
被験者番号	311（MEA115588 試験 被験者番号 5046)
安全性データベース管理番号	Z0021901C
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 3 回受けた。直近の投与は 2014 年 2 月 7 日であった。

55 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 100 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 12 月 13 日から開始した。

メポリズマブの初回投与から 67 日後及び直近の投与から 11 日後の 2014 年 2 月 18 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現した。被験者は入院した。被験者は prednisone 及びイプラトロピウム臭化物水和物・サルブタモール硫酸塩による治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。喘息の増悪は 2014 年 2 月 24 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

2014 年 3 月 10 日に診療記録を入手した。2 方向から撮影した胸部 X 線では以前の血管のうっ血の間欠的回復が認められ、急性心肺性疾患は認められなかった。臨床検査値は基準値範囲内であった。

診断検査結果（特に指定のない限り、基準値は提供されなかった）：

2014 年 2 月 20 日の検査結果：アラニン・アミノトランスフェラーゼ 17 U/L（基準値下限：17、基準値上限：65）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 13 U/L（下限：3、上限：37）、総ビリルビン 0.2 mg/dL（下限：0.2、上限：1）、血中アルブミン 3.8 g/dL（下限：3.4、上限：5）、血中アルカリホスファターゼ 82 U/L（下限：50、上限：136）、血中カリウム 4.1 mmol/L（下限：3.5、上限：5.1）、血中ナトリウム 139 mmol/L（下限：134、上限：145）、血中尿素窒素 11 mg/dL（下限：21、上限：32）、クロール 108 mmol/L（下限：98、上限：107）、クレアチニン 0.38 mg/dL（下限：0.6、上限：1.1）、好酸球数 0%（下限：0.00、上限：7）、ヘマトクリット 42.2%（下限：35、上限：44）、ヘモグロビン 13.0 g/dL（下限：12、上限：15.5）、血小板数 302 K/µL（下限：150、上限：450）、赤血球数 5.16 M/µL（下限：3.9、上限：5.03）、白血球数 7.5 K/µL（下限：3.5、上限：10.5）。

治験責任医師の記述：

2014 年 2 月 28 日に、最近一晩入院したことを被験者がクリニックにメールで連絡した。記録の提供を依頼し、入手次第情報を更新する予定である。被験者は著しい息切れ及び喘鳴のため受診した。被験者は、夕食を作っている際に煙を吸い込んだことによりこれらの事象が引き起こされたと考えた。被験者はサルブタモール硫酸塩・イプラトロビウム臭化物水和物 2 回吸入及び prednisone 60 mg 1 回投与による治療を受けた。症状が改善されないことから、被験者は入院のため紹介を受けた。2014 年 2 月 21 日から 2014 年 2 月 22 日まで、ステロイドの静脈内投与のため、被験者は 2 日間の入院を要した。退院の日に、経口 prednisone 減量処方に変更された。喘息の増悪は治験期間中を通じてサルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸エステル、チオトロピウム臭化物水和物が維持されている限りは、服薬不遵守による可能性があった。これは 2015 年 2 月 4 日の被験者の最終来院時に被験者よって治験責任医師に報告され、被験者の薬局による指導からも確認された。被験者は治験期間中、処方された喘息治療薬を服薬していなかった。治験責任医師は、このことが被験者の度々の増悪に寄与している可能性があると述べた。

追加情報：

被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 3 回受けた。直近の投与は 2014 年 2 月 7 日であった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、メポリズマブとの関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪とメポリズマブとの関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	201253
被験者番号	311（MEA115588 試験 被験者番号 5046）
安全性データベース管理番号	Z0021901D
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

55 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 100 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 12 月 13 日から開始した。

メポリズマブの初回投与から 85 日後及び直近の投与翌日の 2014 年 3 月 8 日に、グレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現し、被験者は入院した。被験者はサルブタモール硫酸塩、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、硫酸マグネシウム水和物及び prednisone による治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。喘息の増悪は 2014 年 3 月 15 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
詳細は病院記録を待っている。記録は 2014 年 4 月 16 日に入手した。2014 年 3 月 9 日に実施した胸部 X 線検査では、心不全の徴候はなし、浸潤なし、縦隔拡大なし、肋骨骨折なし、胸水なし、気胸なし、急性所見なし。

診断検査結果（特に指定のない限り、基準値は提供されなかった）：
2014 年 3 月 9 日、血圧 141/92 mmHg（基準値下限：50、基準値上限：140）、酸素飽和度 97%（下限：92、上限：100）。

治験責任医師の記述：
詳細は病院記録を待っている。記録は 2014 年 4 月 16 日に入手した。被験者は 2014 年 3 月 9 日の入院前日からの喘鳴と息切れのため救急外来を受診した。被験者は料理中に煙に暴露したことが原因と考えた。被験者は咳をしたとき胸部に鋭い痛みを訴えた。発熱、喀血及び痰はなく、悪心もなかった。この重篤な有害事象は、治験期間中を通じてサルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸エステル及びチオトロピウム臭化物水和物が維持されている限りは、服薬不遵守による可能性があった。これは、2015 年 2 月 4 日の被験者の最終来院時に被験者によって治験責任医師に報告され、被験者の薬局による指導からも確

認された。被験者は治験期間中、処方された喘息治療薬を服薬していなかった。治験責任医師は、このことが被験者の度々の増悪に寄与している可能性があると述べた。

追加情報：

被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 4 回受けた。直近の投与は 2014 年 3 月 7 日であった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	201253
被験者番号	311（MEA115588 試験 被験者番号 5046）
安全性データベース管理番号	Z0021901E
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

55 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 100 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 12 月 13 日から開始した。

メポリズマブの初回投与から 95 日後及び直近の投与から 11 日後の 2014 年 3 月 18 日に、グレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現し、被験者は入院した。被験者はサルブタモール硫酸塩、イプラトロピウム臭化物水和物、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、硫酸マグネシウム水和物及び prednisone による治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。喘息の増悪は 2014 年 3 月 31 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。他の可能性がある。

診断検査結果：
詳細は病院記録を待っている。追加の記録は 2014 年 4 月 29 日に入手した。被験者は呼吸不全による危険な状態を伴う喘息の増悪で入院した。被験者はステロイド剤の静注投与及び NEBS で改善し、換気が良好になり、低酸素症はなかった。被験者はなお喘鳴があったが、自宅に帰ると主張した。2014 年 3 月 23 日に退院した後、高用量ステロイドの減量処方を行った。胸部後前像及び側面像では acute cardiopulmonary process は認められなかった。被験者は親族を訪問した。被験者は昨晩からの亜急性の息切れを主訴として、2014 年 3 月 22 日に病院を受診した。被験者は自宅で NEBS を 3 回使用したが、効果がなかった。被験者は引き続き NEBS 及びステロイド剤の静注投与を受けた。被験者は高用量 prednisone の減量処方を行い、2014 年 3 月 23 日に退院した。

追加情報：
被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 4 回受けた。直近の投与は 2014 年 3 月 7 日であった。

治験責任医師の記述：
詳細は病院記録を待っている。被験者は急性の喘息の増悪のため救急外来を受診し、一晩入院した。医師の記録によると、被験者は呼吸不全で危険な状態にあった。胸部後前像及び

側面像では acute cardiopulmonary process は認められなかった。この重篤な有害事象は、治験期間中を通じてサルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸エステル及びチオトロピウム臭化物水和物が維持されている限りは、服薬不遵守による可能性があった。これは、2015 年 2 月 4 日の被験者の最終来院時に被験者によって治験責任医師に報告され、被験者の薬局による指導からも確認された。被験者は治験期間中、処方された喘息治療薬を服薬していなかった。治験責任医師は、このことが被験者の度々の増悪に寄与している可能性があると述べた。

治験依頼者の見解：

　得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	201253
被験者番号	311（MEA115588 試験 被験者番号 5046）
安全性データベース管理番号	Z0021901F
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

55 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 100 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 12 月 13 日から開始した。

メポリズマブの初回投与から 115 日後及び直近の投与から 10 日後の 2014 年 4 月 7 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現し、被験者は入院した。被験者はイプラトロピウム臭化物水和物・サルブタモール硫酸塩、サルブタモール硫酸塩及び prednisone による治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。喘息の増悪は 2014 年 4 月 14 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

診療記録が依頼された。2 回目に依頼したものは、本日（2004 年 5 月 6 日）fax された。本入院の診療記録は、2014 年 5 月 15 日に入手した。胸部 X 線検査は、2014 年 4 月 7 日に実施され、活動性の肺疾患は認められなかった。

治験責任医師の記述：

診療記録が依頼され、2014 年 5 月 6 日、再び診療記録が依頼された。本入院の診療記録は 2014 年 5 月 15 日に入手した。被験者は息切れ及び喘鳴の増加のため、2014 年 4 月 7 日に Rex Hospital の救急救命室を受診した。被験者は入院し、prednisone の高用量及び multiple duo-nebs が投与された。2014 年 4 月 9 日の退院日には、被験者は、顕著な喘鳴なく歩行可能となり、ベースラインに近い感覚であった。被験者は、prednisone の減量処方を行い、退院した。この重篤な有害事象は、治験期間中を通じてサルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸エステル及びチオトロピウム臭化物水和物が維持されている限りは、服薬不遵守による可能性があった。これは、2015 年 2 月 4 日の被験者の最終来院時に被験者によって治験責任医師に報告され、被験者の薬局による指導からも確認された。被験者は、治験期間中、処方された喘息治療薬を服薬していなかった。治験責任医師は、このことが被験者の度々の増悪に寄与している可能性があると述べた。

被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 5 回受けた。直近の投与は 2014 年 3 月 28 日であった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	201253
被験者番号	311（MEA115588 試験 被験者番号 5046）
安全性データベース管理番号	Z0021901G
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

55 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 100 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 12 月 13 日から開始した。

併用薬はグアイフェネシンであった。

メポリズマブの初回投与から 135 日後及び直近の投与から 2 日後の 2014 年 4 月 27 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現し、被験者は入院した。被験者はイプラトロピウム臭化物水和物・サルブタモール硫酸塩、prednisone、サルブタモール硫酸塩、イプラトロピウム臭化物水和物及び硫酸マグネシウム水和物による治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。喘息の増悪は、2014 年 5 月 3 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
2014 年 4 月 27 日の胸部 X 線検査では、活動性の心肺疾患はなかった。治験責任医師は被験者の本入院からいくつかの病院記録を入手した。本日、MAR の追加依頼（薬剤は病院で受け取った）が送られた。

診断検査結果（特に指定のない限り、基準値は提供されなかった）：
2014 年 5 月 7 日、酸素飽和度 94%（基準値下限：90、基準値上限：100）。

治験責任医師の記述：
被験者は 2014 年 5 月 8 日に実施医療機関に、2014 年 4 月 27 日から 2014 年 4 月 29 日まで急性の喘息の増悪のため入院したことを連絡した。その記録は依頼中である。記録は、2014 年 4 月 27 日から 2014 年 4 月 29 日まで及び 2014 年 5 月 7 日から 2014 年 5 月 10 日までの 2 回の入院から入手した。これらの入院は、1 回の増悪として数えられた（“増悪した状態”と記載）。2014 年 4 月 27 日、被験者は息切れ及び喘鳴の増加のため、救急外来を受診した。医師は、この症状発現は、最近の花粉の流入によるものと考えた。被験者は、Prednisone 40 mg 1 日 2 回、サルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸エス

テル、チオトロピウム臭化物水和物及び計画されたイプラトロピウム臭化物水和物・サルブタモール硫酸塩による治療後、2014 年 4 月 29 日に退院した。この重篤な有害事象は、治験期間中を通じてサルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸エステル及びチオトロピウム臭化物水和物が維持されている限りは、服薬不遵守による可能性があった。これは、2015 年 2 月 4 日の被験者の最終来院時に被験者によって治験責任医師に報告され、被験者の薬局による指導からも確認された。被験者は、治験期間中、処方された喘息治療薬を服薬していなかった。治験責任医師は、このことが被験者の度々の増悪に寄与している可能性があると述べた。

追加情報：

被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 6 回受けた。直近の投与は 2014 年 4 月 25 日であった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	201253
被験者番号	311（MEA115588 試験 被験者番号 5046）
安全性データベース管理番号	Z0021901H
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

55 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 100 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 12 月 13 日から開始した。

メポリズマブの初回投与から 145 日後及び直近の投与から 12 日後の 2014 年 5 月 7 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現し、被験者は入院した。被験者はサルブタモール硫酸塩及び prednisone による治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。喘息の増悪は 2014 年 5 月 16 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

2014 年 5 月 7 日に実施された 12 誘導心電図の結果で、心拍数 98 の洞性頻脈、正常間隔、正常軸がみられたが、急性の虚血性変化はなかった。2014 年 5 月 7 日の胸部 X 線検査では、異常はみられなかった。

治験責任医師の記述：

被験者は 2014 年 5 月 8 日に実施医療機関に、2014 年 5 月 7 日に急性の喘息の増悪のため入院したことを連絡した。記録は依頼中である。記録の一部は、2014 年 5 月 27 日に入手した。これら 2 回の入院の診療記録について更に入手予定である。被験者は息切れ及び喘鳴の増加のため、救急外来を受診した。被験者は入院し、ステロイドの投与、呼吸治療が行われ、2014 年 5 月 10 日に退院した。この重篤な有害事象は、治験期間中を通じてサルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸エステル及びチオトロピウム臭化物水和物が維持されている限りは、服薬不遵守による可能性があった。これは、2015 年 2 月 4 日の被験者の最終来院時に被験者によって治験責任医師に報告され、被験者の薬局による指導からも確認された。被験者は、治験期間中、処方された喘息治療薬を服薬していなかった。治験責任医師は、このことが被験者の度々の増悪に寄与している可能性があると述べた。

追加情報：

被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 6 回受けた。直近の投与は 2014 年 4 月 25 日であった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	201253
被験者番号	311（MEA115588 試験 被験者番号 5046）
安全性データベース管理番号	Z0021901I
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

55 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 100 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 12 月 13 日から開始した。

メポリズマブの初回投与から 222 日後及び直近の投与から 33 日後の 2014 年 7 月 23 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現し、被験者は入院した。被験者はアジスロマイシン水和物による治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。喘息の増悪は 2014 年 7 月 27 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
本日、医療診療報告書を入手した。

治験責任医師の記述：
被験者は、増悪はおそらく自分が新たに刈った芝生によって起こったと述べた。被験者は一晩病院で治療し、経口コルチコステロイドの投与を受けた。治験責任医師はより詳細な診療記録の入手を待っている。この重篤な有害事象は、治験期間中を通じてサルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸エステル及びチオトロピウム臭化物水和物が維持されている限りは、服薬不遵守による可能性があった。これは、2015 年 2 月 4 日の被験者の最終来院時に被験者によって治験責任医師に報告され、被験者の薬局による指導からも確認された。被験者は、治験期間中、処方された喘息治療薬を服薬していなかった。治験責任医師は、このことが被験者の度々の増悪に寄与している可能性があると述べた。

追加情報：
被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 7 回受けた。直近の投与は 2014 年 6 月 20 日であった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	201253
被験者番号	311（MEA115588 試験 被験者番号 5046）
安全性データベース管理番号	Z0021901J
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

55 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 100 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 12 月 13 日から開始した。

メポリズマブの初回投与から 240 日後及び直近の投与から 11 日後の 2014 年 8 月 10 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現し、被験者は入院した。被験者は prednisone、イプラトロピウム臭化物水和物、硫酸マグネシウム水和物及びサルブタモール硫酸塩による治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。喘息の増悪は 2014 年 8 月 29 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
被験者は治験責任医師に自分の入院についてメールで連絡した。被験者は 2014 年 8 月 18 日に入院し、本日時点で入院中である。2014 年 8 月 18 日の胸部 X 線検査では、急性肺水腫のエビデンスはみられなかった。

治験責任医師の記述：
この重篤な有害事象は、治験期間中を通じてサルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸エステル及びチオトロピウム臭化物水和物が維持されている限りは、服薬不遵守による可能性があった。これは、2015 年 2 月 4 日の被験者の最終来院時に被験者によって治験責任医師に報告され、被験者の薬局による指導からも確認された。被験者は、治験期間中、処方された喘息治療薬を服薬していなかった。治験責任医師は、このことが被験者の度々の増悪に寄与している可能性があると述べた。被験者は 2014 年 8 月 18 日、息切れの加療目的に救急外来を受診した。被験者にはそれが何によって起ったのかわからなかった。被験者には、サルブタモール硫酸塩（DuoNeb）に続いて、サルブタモール硫酸塩（Albuteral Neb）が継続的に投与された。複数の治療にかかわらず、被験者のピークフローはわずかに 180 であった。被験者は急性の喘息の増悪のために入院した。2014 年 8 月 21 日、被験者にはまだ喘鳴があったが、自立歩行可能となり、酸素を必要としなかった、被験者は、2014 年 8 月 21 日に退院した。

追加情報：

被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 9 回受けた。直近の投与は 2014 年 7 月 30 日であった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	201253
被験者番号	312（MEA115588 試験 被験者番号 5047）
安全性データベース管理番号	Z0023234A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	虫垂炎

29 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でプラセボを投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2014 年 1 月 7 日から開始した。

メポリズマブの初回投与から 226 日後及び直近の投与翌日の 2014 年 8 月 21 日に、グレード 3 又は重度の急性虫垂炎が発現し、被験者は入院した。被験者はジフェンヒドラミン塩酸塩、hydrocodone、センナ、モルヒネ塩酸塩水和物、ミダゾラム、フェンタニルクエン酸塩、リドカイン、スキサメトニウム塩化物水和物、オンダンセトロン塩酸塩水和物、ネオスチグミン、グリコピロニウム臭化物、プロポフォール、ロクロニウム臭化物、ertapenem、デキサメタゾン、エスモロール塩酸塩、アセトアミノフェン、オキシコドン塩酸塩水和物、hydromorphone hydrochloride、ペチジン塩酸塩及びメトクロプラミドによる治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。急性虫垂炎は 2014 年 8 月 22 日に回復した。

治験責任医師は、急性虫垂炎がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
骨盤の CT スキャン所見は、急性虫垂炎と一致していた。

追加情報：
被験者は本事象発現までにメポリズマブの投与を計 10 回受けた。直近の投与は 2014 年 8 月 20 日であった。

治験責任医師の記述：
2014 年 8 月 21 日、被験者は右下腹部に痛みを伴い、病院に受診した。腹部痛は“空腹時”の痛みとして発現したが、徐々に悪化した。被験者はまた、悪心を訴え、8 回の嘔吐があった。CT スキャンでの所見は急性虫垂炎と一致していた。2014 年 8 月 21 日、虫垂切除術が合併症の発症なく実施された。手術後 1 日目の 2014 年 8 月 22 日、被験者は支障なく歩行可能となり、食事ができるようになり、痛みは鎮痛薬で良好にコントロールされた。被験者は 2014 年 8 月 22 日に退院した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、虫垂炎と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	201256
被験者番号	390（MEA115588 試験 被験者番号 3054)
安全性データベース管理番号	Z0022056A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	肺炎

52 歳の男性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 75 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2014 年 1 月 9 日から開始した。

被験者はインフルエンザ及び喘息に罹患していた。併用薬はオセルタミビルリン酸塩、ketorolac、アスピリン、イプラトロピウム臭化物水和物、サルブタモール硫酸塩、ナイスタチン、エノキサパリンナトリウム、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、アセトアミノフェン、ジフェンヒドラミン塩酸塩、シクレソニド、肺炎球菌ワクチン及びメチルプレドニゾロンであった。

追加情報：
被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を 1 回受けた。

メポリズマブの初回投与から 15 日後の 2014 年 1 月 24 日に、グレード 2 又は中等度の肺炎が発現し、被験者は入院した。被験者はアジスロマイシン水和物、バンコマイシン塩酸塩、ceftaroline fosamil acetate、メトロニダゾール、モキシフロキサシン塩酸塩、セフトリアキソンナトリウム水和物による治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。肺炎は 2014 年 3 月 6 日に回復した。

治験責任医師は、肺炎がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
被験者の妻によると、入院している病院で実施された胸部 X 線検査で左側肺炎が認められ、白血球数は 25,000 に増加した。本事象の進行症状はインフルエンザ様症状であった。

治験責任医師の記述：
被験者はメポリズマブ 100 mg の皮下投与を 2014 年 1 月 9 日に受けた。これが被験者の本治験で最初の投与であった。メポリズマブは良好な忍容性を示し、被験者に急性疾患は認められなかった。被験者の妻は 2014 年 1 月 24 日に治験責任医師に連絡し、湿性咳嗽を伴う重度の胸部鋭痛が発現したことを報告した。被験者は同日に、地元の救急外来（ED）を受診

し、胸部 X 線検査で左側肺炎が認められた。被験者は抗生剤の静脈内投与のため入院し、報告によると、白血球数は 25,000 に増加した。被験者は 2014 年 1 月 12 日にインフルエンザ様の症状を呈し、かかりつけ医を受診して、オセルタミビルリン酸塩による治療が開始された。症状は発熱、悪寒、頭痛、嘔吐、咽喉痛及び咳嗽であった。電話による追跡調査で、インフルエンザに関しては改善が認められたものの、喀痰が増加したと報告された。咳嗽以外に喘息の著しい症状は認められなかった。サルブタモール硫酸塩の投与及びメチルプレドニゾロンの増量投与後、被験者は気分が良好になったと報告した。2014 年 1 月 21 日の電話連絡から 3 日後に、被験者は肺炎のため入院した。

本事象はステロイド依存性の喘息に罹患している状態でのインフルエンザの合併症の可能性が高いが、治験責任医師はメポリズマブとの関連は完全に除外できないと判断した。

2014 年 2 月 10 日のクエリー回答により入手した追加情報：
本事象はインフルエンザの合併症の可能性が高いことから、治験責任医師は、治験薬との関連性の入力は“なし＝関連なし”と考えていたが、現時点でその可能性を完全に除外できないと述べている。関連なしが正確であった。

2014 年 3 月 12 日のクエリー回答により入手した追加情報：
肺炎は完全に回復していない。最近実施した X 線検査では肺炎が継続していることが確認された。インフルエンザは重篤な有害事象の医学的リスクの項目に挙げられていたものである。インフルエンザはこの重篤な有害事象発現の数日前に認められ、肺炎に進行した。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、肺炎と本剤との関連性は否定できると考えられる。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104803
被験者番号	410（MEA115588 試験 被験者番号 3035）
安全性データベース管理番号	Z0022860A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	変形性関節症

58 歳の男性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 100 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 12 月 11 日から開始した。

被験者は合併症として、左膝に変性関節疾患を有していた。

メポリズマブの初回投与から 167 日後及び直近の投与から 25 日後の 2014 年 5 月 27 日に、グレード 3 又は重度の変形性膝関節症が発現し、被験者は入院した。被験者はトラマドール塩酸塩及びリバーロキサバンによる治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。変形性膝関節症は 2014 年 6 月 16 日に回復した。

治験責任医師は、変形性膝関節症がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

2013 年 12 月 26 日に左膝に実施した X 線検査の所見では、軟骨下硬化及び中央の大腿骨顆部のびらんを伴う内側外側膝蓋大腿骨関節コンパートメントが全壊した重度の tricompartmental 変形性関節症がみられた。膝蓋大腿部は、骨棘の変化を伴い完全に破壊されていた。

治験責任医師の記述：

被験者は生まれた時から左膝の痛みを有していた。被験者は子供の時に骨切り術を受け、金属製品の除去のために 2 つの手順を実施していた。被験者はいつも膝の動きが悪かった。被験者は 5 年間慢性的な痛みを有し、昨年から痛みが増加し、2013 年 11 月 23 日にそこをひねってから腫脹及び痛みの部位が生じ、著しく痛みが増加した。痛みは、起立時、歩行時及び体重負荷時に増加している。痛みは重度で、毎日ある。

2014 年 6 月 16 日、左ハイブリット人工膝関節置換術を実施した。被験者は 2014 年 6 月 16 日から 6 月 18 日まで入院した。

追加情報：

被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 6 回受けた。直近の投与は 2014 年 5 月 2 日であった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、変形性膝関節症と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104934
被験者番号	455（MEA115588 試験 被験者番号 1096）
安全性データベース管理番号	Z0022012A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

47 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 75 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 7 月 17 日から開始した。

被験者は上気道感染の既往歴を有していた。併用薬はアセトアミノフェン、オメプラゾール、エノキサパリンナトリウム及びレボフロキサシン水和物であった。

追加情報：
被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 7 回受けた。直近の投与は 2014 年 1 月 8 日であった。

メポリズマブの初回投与から 177 日後及び直近の投与から 2 日後の 2014 年 1 月 10 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現し、被験者は入院した。被験者は、prednisone、アジスロマイシン水和物、ブデソニド、メチルプレドニゾロン、サルブタモール硫酸塩及びイプラトロピウム臭化物水和物による治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。喘息の増悪は 2014 年 2 月 12 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
被験者に呼吸不全の症状は認められず、気管内挿管又は非侵襲的換気療法も必要としなかった。喘息の増悪開始時及び終了時の胸部 X 線検査で、肺炎及び無気肺の所見は認められなかった。血液検査で白血球数は 10.38 x 10^3/μL であり、白血球分画数の測定は実施されなかった。

喀痰培養で aspergillus fumigatus が生育し、腐生菌と考えられた。

治験責任医師の記述：
被験者は、医学的管理及び治療のため、救急救命室（ER）に入院した。2 日後、十分な回復が認められたため、被験者は退院した。被験者は連日治療を行いながら自宅で管理され、

必要な場合は、看護師が静脈内投与を行った。2014 年 2 月 7 日に被験者は退院した。喘息の増悪は 2014 年 2 月 12 日に回復したと判断された。

2014 年 2 月 26 日のクエリー回答により入手した追加情報：
　X 線検査で副鼻腔は正常であった。胃食道逆流性疾患及び心疾患の徴候は認められなかった。本事象はインフルエンザ様症状により始まった。

治験依頼者の見解：
　得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104934
被験者番号	456（MEA115588 試験 被験者番号 1097）
安全性データベース管理番号	ES2014017403
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	膀胱癌

75 歳の男性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でプラセボを投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 7 月 29 日から 2014 年 6 月 25 日まで受けた。

メポリズマブの初回投与から 337 日後及び直近の投与から 6 日後の 2014 年 7 月 1 日に、グレード 3 又は重度の膀胱癌が発現し、被験者は入院した。膀胱癌は 2014 年 10 月 29 日時点で未回復であった。

治験責任医師は、膀胱癌がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
膀胱鏡検査及び生検で膀胱癌がみられた。

治験責任医師の記述：
被験者は 2014 年 7 月 1 日に最初の血尿発現があり、2014 年 8 月 12 日に尿閉があった。そこで 2014 年 9 月 16 日に膀胱鏡検査を実施し、その後の膀胱の生検によって、膀胱癌の診断を下した。これは、被験者が適切な医学的治療を受けない場合には、生命を脅かす疾患になる可能性があった。2014 年 10 月 27 日、被験者は膀胱癌の手術（膀胱癌の切除）を受け、何もなく終了した。手術は良好で忍容性が高く、被験者は何の新しい治療をすることなく、2014 年 10 月 29 日に退院した。

追加情報：
被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 13 回受けた。直近の投与は 2014 年 6 月 25 日であった。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、膀胱癌と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104934
被験者番号	456（MEA115588 試験 被験者番号 1097）
安全性データベース管理番号	Z0022013A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	肺炎

75 歳の男性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でプラセボを投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 7 月 29 日から開始した。

被験者は本事象発現までにメポリズマブの投与を計 6 回受けた。直近の投与は 2013 年 12 月 18 日であった。

メポリズマブの初回投与から 166 日後の 2014 年 1 月 11 日に、グレード 3 又は重度の肺炎が発現し、被験者は入院した。被験者は、エノキサパリンナトリウム、メチルプレドニゾロン、アモキシシリン水和物、サルブタモール硫酸塩、イプラトロピウム臭化物水和物、アモキシシリン水和物・クラブラン酸カリウム及び prednisone による治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。肺炎は 2014 年 1 月 21 日に回復した。

治験責任医師は、肺炎がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 3 月 18 日の報告により削除：
併用薬のオメプラゾール及びタムスロシン塩酸塩を削除した。

2014 年 4 月 4 日のクエリー回答により入手した追加情報：
治験責任医師は本事象（軽度の喘息の悪化）が SAE でないことを確認した。

診断検査結果：
軽度の喘息の増悪。

喀痰培養：
インフルエンザ菌が確認された。

血液検査：
白血球数 16.220 x 10^3/μL（好中球 90%、リンパ球 7%、好酸球 0%、単球 2.5 %）、尿中レジオネラ菌及び肺炎球菌抗原は陰性であった。

胸部 X 線検査：

左下肺葉に浸潤が認められた。

治験責任医師の記述：

ステロイドの静脈内投与を受けたにもかかわらず、肺炎により軽度の喘息の増悪が発現したため、被験者は入院した。抗生剤が投与されERへの入院から24時間後に被験者は退院した。ER退院2日後、被験者は当院を受診した。経過は良好であった。外来での診察から7日後、胸部X線検査で肺浸潤が消失していることが確認された。被験者の臨床状態がよく、重篤な有害事象は回復したと判断したことから予定されていた抗生剤による治療を完了することを伝えた。肺炎の発現以前に、被験者に関連する臨床的徴候は認められなかった。最初の臨床症状として高熱が認められた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、肺炎と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104935
被験者番号	469（MEA115588 試験 被験者番号 1116）
安全性データベース管理番号	Z0021996A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

61 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 100 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 11 月 20 日から開始した。

併用薬は低分子ヘパリン、エナラプリルマレイン酸塩及びオメプラゾールであった。

メポリズマブの初回投与から 58 日後及び直近の投与から 3 日後の 2014 年 1 月 17 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現し、被験者は入院した。被験者は、レボフロキサシン水和物、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、サルブタモール硫酸塩、イプラトロピウム臭化物水和物及びブデソニドによる治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。喘息の増悪は 2014 年 1 月 21 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
白血球数 10.56 x 10^9/L

診断検査結果（特に指定のない限り、基準値は提供されなかった）：
2014 年 1 月 17 日、酸素飽和度 94%（基準値下限：91、基準値上限：98）、炭酸ガス分圧 37 mmHg、酸素分圧 61 mmHg、pH 7.44、体液 pH 7.44

治験責任医師の記述：
被験者は、外来受診の際、3 日間にわたって喘息様症状が増悪したと訴えた。咳嗽が増加し、痰は白色ではあるものの粘調度が高く、排出困難であった。発熱はなかった。被験者は喘息治療方針に従って prednisone 30 mg、サルブタモール硫酸塩及びイプラトロピウム臭化物水和物の自己投与の実施を決めたが、喘息が改善していると感じられなかったため、外来を受診することを決めた。被験者は治療を受け、症状は改善した。被験者は経過観察のため来院し、治療を受けて帰宅した。

追加情報：

被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 3 回受けた。直近の投与は 2014 年 1 月 14 日であった。

2014 年 1 月 27 日の削除報告：
低酸素症は削除された。再クエリーを行う予定である。

2014 年 3 月 5 日のクエリー回答により入手した追加情報：
低酸素症は重度の喘息の増悪の一部であり、独立した AE ではない。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104775
被験者番号	492（MEA115588 試験 被験者番号 3501）
安全性データベース管理番号	Z0022634A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	虫垂炎

41 歳の男性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 75 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2014 年 1 月 10 日から開始した。

併用薬は、フルチカゾンプロピオン酸エステル・サルメテロールキシナホ酸塩、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル及びテルブタリン硫酸塩であった。

追加情報：
被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 4 回受けた。直近の投与は 2014 年 4 月 8 日であった。

メポリズマブの初回投与から 94 日後及び直近の投与から 6 日後の 2014 年 4 月 14 日に、グレード 2 又は中等度の虫垂炎が発現し、被験者は入院した。メポリズマブの投与は継続した。虫垂炎は 2014 年 4 月 15 日に回復した。

治験責任医師は、虫垂炎がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験責任医師の記述：
被験者は、モントリオールの病院にて、腹部の CT スキャンを含め、腹部不快感を検査した。虫垂炎と診断され、2014 年 4 月 14 日虫垂切除術が実施された。現時点でそれ以上の詳細な情報はない。
診断：虫垂炎

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、虫垂炎と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104472
被験者番号	497（MEA115588 試験 被験者番号 3472）
安全性データベース管理番号	Z0021715A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	うつ病、下肢静止不能症候群

56 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でプラセボを投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 9 月 3 日から開始した。

被験者は合併症として喘息、下肢静止不能症候群、うつ病、不安、高血圧、甲状腺機能低下症及び椎間板変性疾患を有していた。併用薬はアムロジピンベジル酸塩、ゾピクロン及びオキシコドン塩酸塩水和物であった。

メポリズマブの初回投与から 83 日後の 2013 年 11 月 25 日に、グレード 2 又は中等度のうつ病の悪化が発現し、被験者は入院した。追加の事象として、2013 年 11 月 25 日にグレード 2 又は中等度の入院を要する下肢静止不能症候群の悪化が発現した。被験者は、クロナゼパム、ガバペンチン、citalopram 及びロラゼパムによる治療を受けた。メポリズマブの投与は中断した（dechallenge は陽性であった）。メポリズマブの rechallenge は陰性であった。うつ病の悪化及び下肢静止不能症候群の悪化は 2014 年 1 月 16 日に回復した。

治験責任医師は、うつ病の悪化及び下肢静止不能症候群の悪化がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

診断検査は行われなかった。

治験責任医師の記述：

被験者は、以前より抑うつ気分及び自殺念慮を有しており、救急科に入院した。これまで様々な抗うつ剤を服用し、最近はセルトラリン塩酸塩を服用しているが、被験者の心理的状態はよくなっていない。被験者は、悲しみ、泣き、活力の減退といった抑うつ気分を自覚しており、快感消失及び受動的な自殺念慮が認められた。被験者は、寝入って目が覚めなければよいのにと願っているが、あまりに臆病なため自殺はできないと感じている。慢性で過度の不安感でじっとしていられず、イライラし、既存の下肢静止不能症候群のために更に悪化した。下肢静止不能による慢性疼痛は被験者の年齢にしては重度で、更に進行した。薬剤は下肢静止不能症候群による疼痛の管理のために調整された。妄想、幻覚、妄想症はなく、積極的な自殺念慮又は殺人念慮はなかった。洞察力及び判断力はよかった。被験者は安全を確保することに同意でき、ひどい精神異常あるいは自滅的ではなかったため、診断を下す基準

は満たしていなかった。入院時の経過で合併症はなく、薬剤は調整され、退院条件は満たされた。被験者は 2013 年 12 月 6 日に退院した。

治験依頼者の見解：

　得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、うつ病の悪化及び下肢静止不能症候群の悪化と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104472
被験者番号	497（MEA115588 試験 被験者番号 3472）
安全性データベース管理番号	Z0021715B
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	気管支炎、喘息

56 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でプラセボを投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 9 月 3 日から 2015 年 1 月 16 日まで受けた。

被験者は喘息、下肢静止不能症候群、うつ病、不安、高血圧、甲状腺機能低下症及び椎間板変性疾患の既往歴を有していた。併用薬はフルチカゾンプロピオン酸エステル・サルメテロールキシナホ酸塩であった。

メポリズマブの初回投与から 158 日後の 2014 年 2 月 8 日に、グレード 2 又は中等度の気管支炎が発現し、被験者は入院した。追加の事象として、2014 年 2 月 8 日にグレード 2 又は中等度の入院を要する喘息の増悪が発現した。被験者は、シプロフロキサシン、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、イプラトロピウム臭化物水和物・サルブタモール硫酸塩、レボフロキサシン水和物、メトロニダゾール、pantoprazole、サルブタモール硫酸塩、ロラゼパム及び prednisone による治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。気管支炎及び喘息の増悪は 2014 年 2 月 22 日に回復した。

治験責任医師は、気管支炎及び喘息の増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

血液検査、尿検査、喀痰培養が行われた。血液の培養では、5 日間の培養で菌の増殖は認められず、尿の培養ではコロニー数は 10,000,000 CFU/L 以下、喀痰培養では著しい菌の増殖が認められたが、上気道の菌叢は正常であった。被験者に息切れ及び両肺の喘鳴が認められたことから、2014 年 2 月 9 日及び 2014 年 2 月 18 日に胸部 X 線検査が行われた。活動的な経過は認められなかった。腹部 CT スキャンでは腹部の炎症性変化の徴候は認められなかった。2014 年 2 月 8 日に行われた CT スキャンでは、憩室症及び皮様嚢腫の疑いが報告された。2014 年 2 月 28 日に行われた超音波検査でも皮様嚢腫が認められたが、付属器は正常であった。2014 年 2 月 10 日に採取された喀痰培養の結果は、抗生剤投与前には判明していなかった。

診断検査結果（特に指定のない限り、基準値は提供されなかった）：

2014 年 2 月 8 日、好塩基球数 0.02/L（基準値下限：0.00、基準値上限：0.2）、C‐反応性蛋白 72.1 mg/L（下限：0.00、上限：10）、好酸球数 0.00/L（下限：0.00、上限：0.45）、ヘマトクリット 0.421 L/L（下限：0.36、上限：0.48）、ヘモグロビン 142 g/L（下限：120、上限：160）、リパーゼ 9 U/L（下限：13、上限：60）、リンパ球 0.44/L（下限：1、上限：5）、平均赤血球ヘモグロビン 28.0 pg（下限：26、上限：34）、平均赤血球容積 83.0 fL（下限：82、上限：100）、単球数 0.69/L（下限：0.00、上限：0.8）、好中球数 8.42/L（下限：1.8、上限：7.7）、血小板数 257/L（下限：150、上限：450）、赤血球数 5.07/L（下限：4、上限：5.6）及び白血球数 9.6/L（下限：4.5、上限：12.5）。

2014 年 2 月 9 日、好塩基球数 0.03/L（基準値下限：0.00、基準値上限：0.2）、血中クロール 104.00 mmol/L（下限：98、上限：107）、血中クレアチニン 69.00 µmol/L（下限：45、上限：84）、血中カリウム 3.20 mmol/L（下限：3.5、上限：5.1）、血中ナトリウム 141.00 mmol/L（下限：136、上限：145）、好酸球 0.03/L（下限：0.00、上限：0.45）、ヘマトクリット 0.396 L/L（下限：0.36、上限：0.48）、ヘモグロビン 130.00 g/L（下限：120、上限：160）、リパーゼ 17.00 U/L（下限：13、上限：60）及びリンパ球数 1.21/L（下限：1、上限：5）。

2014 年 2 月 9 日、平均赤血球ヘモグロビン 27.80 pg（下限：26、上限：34）、平均赤血球容積 84.60 fL（下限：82、上限：100）、単球数 0.66/L（下限：0.00、上限：0.8）、好中球数 2.23/L（下限：1.8、上限：7.7）、血小板数 228.00/L（下限：150、上限：450）、カリウム 3.20 mmol/L（下限：3.5、上限：5.1）、赤血球数 4.68/L（下限：4、上限：5.6）、ナトリウム 141.00 mmol/L（下限：136、上限：145）及び白血球数 4.20/L（下限：4.5、上限：12.5）。

治験責任医師の記述：
被験者は 2014 年 2 月 8 日、腹痛及び嘔吐で ER を受診し入院した。感染症の疑いのため、胸部 X 線検査、腹部 CT スキャン、血液検査、喀痰及び尿の培養（培養結果は陰性）が行われた。嘔吐に関する検査も行われた。被験者によると、咳嗽及び痰生成に関連するものであった。2014 年 2 月 8 日に回復したと報告された。気道感染の治療を受け、2014 年 2 月 11 日に退院した。被験者は、入院中に息切れ及び濃緑色の痰が認められたと訴えた。被験者は抗生剤及びステロイドによる治療を開始した。2014 年 2 月 15 日には自宅での抗生剤による治療を終え、経口ステロイド剤を漸減した。Prednisone の投与は 2014 年 2 月 22 日に終了した。被験者は、湿性咳嗽は継続しており、「濃緑色」の痰は出なくなったと報告した。

追加情報：
被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 6 回受けた。直近の投与は 2014 年 1 月 16 日であった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、気管支炎及び喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104778
被験者番号	516（MEA115575 試験 被験者番号 249）
安全性データベース管理番号	Z0021997A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	蜂巣炎、喘息

71 歳の男性被験者は、本治験の前に MEA115575 試験でメポリズマブ 100 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 10 月 2 日から 2013 年 12 月 18 日まで受けた。

本事象発現時点で、被験者は 2 型糖尿病、冠動脈疾患、高血圧、高脂血症、喘息、閉塞性睡眠時無呼吸症候群を有していた。

メポリズマブの初回投与から 107 日後及び直近の投与から 30 日後の 2014 年 1 月 17 日に、グレード 3 又は重度の足指蜂巣炎が発現し、被験者は入院した。追加の事象として、2014 年 1 月 18 日に、グレード 3 又は重度の入院を要する喘息の増悪が発現した。メポリズマブの投与は中断された（dechallenge は陽性であった）。メポリズマブの rechallenge は陰性であった。足指蜂巣炎は 2014 年 7 月 11 日に回復し、喘息の増悪は 2014 年 1 月 23 日に回復した。

治験責任医師は、足指蜂巣炎及び喘息の増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

ER 受診時、体温は 38.9°C、心拍数 106 BPM、呼吸数 24 回/分、血圧 170/78 mmHg、100%酸素マスクで経皮的動脈血酸素飽和度（SpO_2）98%であった。12 時間後：体温は 36.6°C、心拍数 97 BPM、呼吸数 20 回/分、血圧 133/66 mmHg 及び鼻カニューレによる酸素濃度 2 LPM 下で SpO2 96%であった。1 月 18 日の胸部 X 線検査：肺容積及び胸部像は正常であった。心臓及び縦隔輪郭は正常であった。心肥大はなく、肺及び胸膜空間に陰影は認められなかった。1 月 21 日の胸部 X 線検査：心影像は正常であった。正面像では右肋骨横隔膜角に小葉中隔線がいくつか認められたものの、肺に陰影はなく胸水も認められなかった。

診断検査結果（特に指定のない限り、基準値は提供されなかった）：

2014 年 1 月 18 日：血清アルブミン 36 g/L（基準値下限：33、基準値上限：48）、血中重炭酸塩 26 mmol/L（下限：21、上限：32）、血中カルシウム 2.19 mmol/L（下限：2.12、上限：2.52）、血中クロール 100 mmol/L（下限：98、上限：108）、血中クレアチンホスホキナーゼ 366 U/L（下限：39、上限：308）、血中クレアチニン 146 µmol/L（下限：53、上限：115）、血中グルコース 4.8 mmol/L（下限：4.2、上限：6.1）、血中マグネシウム

0.85 mmol/L（下限：0.57、上限：0.94）、血中リン 0.77 mmol/L（下限：0.81、上限：1.58）、血中カリウム 4.3 mmol/L（下限：3.5、上限：5.1）、血中ナトリウム 135 mmol/L（下限：135、上限：146）、血中尿素 8.8 mmol/L（下限：2.4、上限：7.1）、ヘモグロビン 124%（下限：0.04、上限：0.06）、国際標準化比 1.0（下限：0.9、上限：1.2）、好中球数 10.8（下限：1.8、上限：7.7）、血小板数 234（下限：150、上限：400）、プロトロンビン時間 27（下限：22、上限：36）、トロポニン 0.1（下限：0.00、上限：0.1）及び白血球数 14（下限：4、上限：11）

治験責任医師の記述：

被験者は先週、安静時の息切れの悪化のため ER を受診した。被験者は、3 日間で息切れが急性に悪化したと述べた。胸痛及び左腕及び左中背部の不快感を伴った。咳及び動作により疼痛が悪化し、安静時にも発現した。咳嗽及び喀痰が増加し、発熱が 3 日間続いた。両側前頭部痛も訴えた。上気道感染症には罹患していない。ここ 1 ヵ月間に、息切れとともに右足指の感染も認められた。かかりつけ医から 3 回分の経口抗生剤が処方された。当初処方された 2 薬剤の名前は記憶していないが、直近はスルファメトキサゾール・トリメトプリル及びメトロニダゾールが処方されていた。足指がひどく痛むが、発赤が広がっているかどうかはわからない、と被験者は述べた。患部から骨は見えていない。糖尿病及び末梢性ニューロパチーのため、常に足に錯感覚を認めている。呼吸器検査で、左右気道は確保されているが、右下葉部に断続性ラ音が疑われた。呼気性喘鳴及び呼気延長が認められた。医学的観点から、足の親指に 2 つの黒色斑点が認められ、周囲に紅斑が認められた。触れると痛みを生じ、全体的に足の感覚が減退した。紅斑を囲むように黒い線が認められた。患部からの膿汁や分泌は認められなかった。

退院：1 月 23 日：被験者は喘息の増悪の確定診断を受けた。2 度の胸部 X 線検査が行われたが、肺炎は示唆されなかった。受診時、被験者には発熱が認められ、酸素吸入を要した。市中感染性肺炎のため、病院で治療を受けた。入院中、被験者の主な懸念は足指の虚血であった。退院前に下肢の CT 血管造影検査を行ったところ、重大な末梢血管疾患が認められた。

追加情報：

被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 5 回受けた。直近の投与は 2013 年 12 月 18 日であった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、蜂巣炎及び喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104768
被験者番号	555（MEA115588 試験 被験者番号 3400）
安全性データベース管理番号	Z0022976A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	子宮内膜癌

71 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 75 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 10 月 18 日から開始した。

併用薬は hydromorphone、アセトアミノフェン、アセトアミノフェン、フェンタニルクエン酸塩、ナプロキセン、ブリモニジン酒石酸塩、ヘパリン、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル、ダルテパリンナトリウム及びジクロフェナクナトリウムであった。

メポリズマブの初回投与から 195 日後及び直近のメポリズマブ投与から 24 日後の 2014 年 5 月 1 日に、グレード 2 又は中等度の子宮内膜癌が発現し、被験者は入院した。被験者は、シプロフロキサシン、メトロニダゾール、ブチルスコポラミン臭化物、オンダンセトロン塩酸塩水和物、デキサメタゾン、カルボプラチン、パクリタキセル、ジフェンヒドラミン塩酸塩及びアセトアミノフェンによる治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。子宮内膜癌は、2014 年 8 月 5 日に回復した。

治験責任医師は、子宮内膜癌がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

2014 年 6 月 21 日、腹部／骨盤の超音波検査を完了した。2014 年 7 月 3 日、子宮頸部細胞診及び子宮生検を 2 回実施した。生検によりグレード 1 の子宮内膜腺癌が確認された。2014 年 8 月 6 日のヘモグロビンは 104（基準値：115～155 g/L）、ヘマトクリットは 0.32（基準値：0.35～0.45）であった。2014 年 8 月 5 日に実施された胸部 X 線検査の前方／後部背臥位像では、肺水腫及び肺の硬化はみられなかった。気胸もみられなかった。腹部 X 線検査では、骨盤の中央のガスポケットは、おそらく直腸内にある。

診断検査結果（特に指定のない限り、基準値は提供されなかった）：

2014 年 8 月 5 日、ヘマトクリット 0.36（単位不明）（基準値下限：0.35、基準値上限：0.45）、ヘモグロビン 115 g/L（下限：115、上限：155）、二酸化炭素分圧 46 mmHg（下限：35、上限：45）、赤血球数 3.96（単位不明）（下限：3.8、上限：5.2）、白血球数 12.9（単位不明）（下限：4、上限：11）及び pH 7.33（下限：7.36、上限：7.44）。2014 年 8 月

6 日、ヘマトクリット 0.32（単位不明）（下限：0.35、上限：0.45）、ヘモグロビン 104 g/L（下限：115、上限：155）、赤血球数 3.57（単位不明）（下限：3.8、上限：5.2）及び白血球数 9.9（単位不明）（下限：4、上限：11）。

治験責任医師の記述：

被験者は、2014 年 5 月 1 日以来、下腹部痛が持続していると訴えた。被験者は、一般開業医に診察し、詳細な調査のために送られた。2014 年 6 月 21 日、腹部／骨盤の超音波検査を実施した。2014 年 7 月 3 日、子宮頸部細胞診及び子宮生検を実施した。癌の診断は、2014 年 7 月 10 日、婦人科医によって確認された。2014 年 8 月 5 日、被験者は腹式子宮全摘及び両側卵管卵巣摘除を受けた。手術は合併症もなく、被験者は 2014 年 8 月 8 日に退院した。被験者は再発予防の相談のために British Columbia Cancer Agency を紹介された。化学療法は、2014 年 9 月 9 日、2014 年 9 月 30 日及び 2014 年 10 月 21 日（最終治療）に実施された。放射線療法は 2014 年 11 月 10 日に開始し、2014 年 12 月 15 日まで実施した。

追加情報：

被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 7 回受けた。直近の投与は 2014 年 4 月 7 日であった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、子宮内膜癌と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104764
被験者番号	562（MEA115588 試験 被験者番号 3355）
安全性データベース管理番号	CA2015018553
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

65 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でプラセボを投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 10 月 28 日から 2014 年 10 月 28 日まで受けた。

併用薬は、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、prednisone 及びイプラトロピウム臭化物水和物・サルブタモール硫酸塩であった。

メポリズマブの初回投与から 1 年 41 日後及び直近の投与から 41 日後の 2014 年 12 月 8 日に、グレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現し、被験者は入院した。喘息の増悪は、2014 年 12 月 17 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験責任医師の記述：
被験者は、2014 年 10 月 28 日に最終投与を受けた。2014 年 12 月 8 日、被験者は医師と緊急の話をするため診療所に来院した。被験者は 1 週間前に IVRS を受け、治療計画が開始された。被験者は、気分が良くならなかった。医師の診察後、被験者は 1 日 2 回の静注を開始するため入院した。

追加情報：
被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 13 回受けた。直近の投与は 2014 年 10 月 28 日であった。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104764
被験者番号	562（MEA115588 試験 被験者番号 3355）
安全性データベース管理番号	CA2015018554
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	蜂巣炎、肺炎

65 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でプラセボを投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 10 月 28 日から 2014 年 10 月 28 日まで受けた。

併用薬は、モキシフロキサシン塩酸塩、セファゾリンナトリウム、セフトリアキソンナトリウム水和物及びアジスロマイシン水和物であった。

メポリズマブの初回投与から 1 年 67 日後及び直近の投与から 66 日後の 2015 年 1 月 2 日に、グレード 2 又は中等度の蜂巣炎及びグレード 2 又は中等度の肺炎が発現し、被験者は入院した。蜂巣炎及び肺炎は、2015 年 1 月 9 日に回復した。

治験責任医師は、蜂巣炎及び肺炎がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験責任医師の記述：
被験者は、2014 年 10 月 28 日に最終投与を受けた。被験者はこの時点で、右上肢の病変、高体温、悪寒及び喘息の軽い悪化があったため、緊急受診した。院内治療中、蜂巣炎は回復したが、呼吸状態は悪化した。診断を行い、治療を開始した。

追加情報：
被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 13 回受けた。直近の投与は 2014 年 10 月 28 日であった。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、蜂巣炎及び肺炎と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104710
被験者番号	584（MEA115575 試験 被験者番号 2010）
安全性データベース管理番号	NL2014002854
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	胆石症

56 歳の男性被験者は、本治験の前に MEA115575 試験でプラセボを投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 9 月 10 日から開始した。

メポリズマブの初回投与から 337 日後及び直近の投与から 9 時間後の 2014 年 8 月 13 日に、グレード 3 又は重度の胆石が発現し、被験者は入院した。メポリズマブの投与は継続した。胆石は 2014 年 9 月 25 日に回復した。

治験責任医師は、胆石がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
超音波検査により、胆石の存在が確認された。

診断検査結果（特に指定のない限り、基準値は提供されなかった）：
2014 年 8 月 13 日の検査結果は、血中アルカリホスファターゼ 144（基準値下限：40、基準値上限：120）、C‐反応性蛋白 23.2 mg/L（下限：0.00、上限：5）、γ‐グルタミルトランスフェラーゼ 155（下限：0.00、上限：60）であった。

治験責任医師の記述：
本事象は断続的なの胃痛を伴って発現した。Visit 12 で疼痛が悪化したため、血液検査の実施を決めた。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、胆石と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104711
被験者番号	595（MEA115575 試験 被験者番号 2061）
安全性データベース管理番号	Z0022136A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	心筋梗塞

60 歳の男性被験者は、本治験の前に MEA115575 試験でプラセボを投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 7 月 5 日から開始した。

メポリズマブの初回投与から 217 日後の 2014 年 2 月 7 日に、グレード 3 又は重度の心筋梗塞が発現し、被験者は入院した。メポリズマブの投与は継続した。心筋梗塞は 2014 年 2 月 8 日に回復した。

治験責任医師は、心筋梗塞がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

2014 年 2 月 7 日 23 時 35 分：クレアチンキナーゼ（CK）86 U/L
2014 年 2 月 8 日 14 時 00 分：CK 830 U/L
2014 年 2 月 8 日：CK 703 U/L
2014 年 2 月 8 日 6 時 00 分：CK-MB 97 U/L
2014 年 2 月 8 日 14 時 00 分：CK-MB 129 U/L
2014 年 2 月 8 日 20 時 00 分：CK-MB 91 U/L
2014 年 2 月 7 日 23 時 35 分：トロポニン T 18 ng/L
2014 年 2 月 8 日 6 時 00 分：トロポニン T 852 ng/L
2014 年 2 月 8 日 14 時 00 分：トロポニン T 3130 ng/L
2014 年 2 月 8 日 20 時 00 分：トロポニン T 3800 ng/L

追加情報：

被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 8 回受けた。直近の投与は 2014 年 1 月 20 日であった。

被験者は関連する心疾患に罹患しておらず、既往歴もなく、本事象発現前に関連する併用薬の投与を受けていなかった。

治験責任医師の記述：

被験者は自宅で突然具合が悪くなり、直ちに救急車が要請された。現場で ECG 検査が行われたが、異常は認められなかった。被験者は病院の心臓病棟に搬送された。心臓専門医により心筋梗塞と診断された。処置として経皮的冠動脈形成が行われた。被験者は経過観察のため 1 晩入院した。

2014 年 2 月 17 日及び 2014 年 3 月 31 日に EOSI MYOCARDIAL INFARCTION/UNSTABLE ANGINA CRF Form より入手した追加情報：

外来受診時、心筋梗塞の症状が 5 分間継続した。狭心症症状は不規則であった。投薬及び外科手術後、事象は発現しなかった。被験者は 2014 年 2 月 7 日に ER／胸痛センターを受診し、2014 年 2 月 8 日に入院した。本事象発現時、被験者は抗狭心症薬、抗血栓薬、抗不整脈薬又はその他の関連する薬剤は服用していなかった。被験者は心筋梗塞の症状を呈していた。2014 年 2 月 7 日に ECG 検査を行った。過去に ECG 検査は行われておらず、ER で比較できる情報はなかった。2014 年 2 月 8 日のトロポニン T の結果、ピークは 3800 ng/L（18～3800）であった。画像検査は行われなかった。2014 年 2 月 8 日に行われた冠動脈造影で異常が認められた。心外膜のどの部分にも顕著な病変部は認められなかった。ステントの使用及びステント血栓症は認められなかった。駆出率は算出されていない。2014 年 2 月 8 日に血管形成が行われたが、冠動脈バイパス手術は行われなかった。最終診断は非 ST 上昇型心筋梗塞であった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、心筋梗塞と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104711
被験者番号	604（MEA115575 試験 被験者番号 2072）
安全性データベース管理番号	NL2015007253
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

57 歳の男性被験者は、本治験の前に MEA115575 試験でプラセボを投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 11 月 19 日から 2014 年 10 月 29 日まで受けた。

追加情報：
被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 13 回受けた。直近の投与は 2014 年 10 月 29 日であった。

メポリズマブの初回投与から 1 年 37 日後及び直近の投与から 58 日後の 2014 年 12 月 26 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現し、被験者は入院した。被験者はアモキシシリン水和物・クラブラン酸カリウム及びプレドニゾロンによる治療を受けた。喘息の増悪は 2014 年 12 月 30 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
2014 年 12 月 26 日の胸部 X 線検査：明らかな項目なし
臨床検査（アストラップを含む）：正常
喀痰培養：正常

治験責任医師の記述：
上気道感染による喘息の増悪の経過：分かりやすい症状である。被験者はよく改善している。更なる詳細はない。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104824
被験者番号	616（MEA115588 試験 被験者番号 1）
安全性データベース管理番号	Z0021662A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

32 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 100 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 8 月 26 日から開始した。

被験者は本事象発現までにメポリズマブの投与を計 4 回受けた。直近の投与は 2013 年 11 月 18 日であった。

メポリズマブの初回投与から 84 日後に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現し、被験者は入院した。被験者は、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム及びメチルプレドニゾロンによる治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。喘息の増悪は 2013 年 12 月 2 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

血液検査で重大な異常値は認められなかった。

治験責任医師の記述：

過去 1 ヵ月にわたり被験者の喘息の状態が悪化（VC 及び FEV1 低下）したため、治験責任医師は 2013 年 11 月 18 日、被験者を入院させた。メチルプレドニゾロンの経口投与は静脈内投与に切り替えた。被験者は 2013 年 11 月 19 日から 2013 年 12 月 2 日まで入院した。2013 年 11 月 26 日、被験者は主治医に電話した。診断は喘息の増悪であった。被験者は 2013 年 11 月 19 日から 2013 年 11 月 24 日までメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムの 80 mg/日静脈内投与を、2013 年 11 月 25 日からはメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 120 mg/日静脈内投与を受けた。2013 年 11 月 16 日に治験責任医師の診断を受けた。症状及びスパイロメトリーには著しい改善が認められたものの、経口ステロイド剤の投与量は依然としてベースライン用量より高かった。メチルプレドニゾロン 48 mg を新たな維持用量とした。問診によると、被験者は 2013 年 11 月 12 日に上気道感染を発現し、2013 年 11 月 18 日までアモキシシリン水和物・クラブラン酸カリウムを投与された。その他の異常又は関連する診断結果は入手していない。X 線検査が行われ、正常であった。

治験依頼者の見解：

　得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104824
被験者番号	618（MEA115588 試験 被験者番号 7）
安全性データベース管理番号	Z0021857A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	上腹部痛

56 歳の男性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でプラセボを投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 9 月 30 日から開始した。

メポリズマブの初回投与から 60 日後及び直近の投与から 4 日と 2 時間後の 2013 年 11 月 29 日に、グレード 3 又は重度の非定型心窩部痛が発現し、被験者は入院した。被験者はアセトアミノフェンによる治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。非定型心窩部痛は 2014 年 2 月 1 日に回復した。

治験責任医師は、非定型心窩部痛がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
該当なし

治験責任医師の記述：
2013 年 12 月 20 日の Visit 4 で、被験者がこれまでに他院に 2 回入院していたことを確認した。胸骨剣状下部から上腹部にかけて疼痛が発現し、被験者は 2013 年 11 月 29 日から 2013 年 12 月 4 日まで入院した。各種検査が行われたが（胸部 X 線、腹部超音波検査、腹部 CT スキャン、パンエンドスコピー、血液検査）、被験者の愁訴を裏付ける診断結果は確認されなかった。被験者は退院した。2013 年 12 月 9 日、被験者は以前と同様の症状を訴え、転倒した（血管迷走神経発作後と考えられる）。このため、被験者は 2013 年 12 月 9 日から 2013 年 12 月 11 日まで 2 度目の入院をした。再度検査（胸部 X 線、腹部 X 線、頭部 CT スキャン、骨密度シンチグラフィー）が行われたが、非定型心窩部痛を裏付ける診断結果は確認されなかった。被験者はホルター心電図及び心電図を拒否した。入院中、アスピリン 80 mg/day は一時的に中断された。

追加情報：
被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 3 回受けた。直近の投与は 2013 年 11 月 25 日であった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、非定型心窩部痛と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104826
被験者番号	625（MEA115588 試験 被験者番号 71）
安全性データベース管理番号	Z0022314A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

54 歳の男性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 100 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 7 月 4 日から開始した。

メポリズマブの初回投与から 226 日後及び直近の投与から 2 日後の 2014 年 2 月 15 日に、グレード 2 又は中等度の感染誘発性喘息が発現し、被験者は入院した。被験者は、メチルプレドニゾロン、フルチカゾンフランカルボン酸エステル、塩化ナトリウム、dihydrocodeine tartrate、アモキシシリン水和物・クラブラン酸カリウム及びモキシフロキサシン塩酸塩による治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。感染誘発性喘息は 2014 年 3 月 17 日に回復した。

治験責任医師は、感染誘発性喘息がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 9 回受けた。直近の投与は 2014 年 2 月 13 日であった。

追加情報：
メポリズマブは 4 週毎に投与された。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、感染誘発性喘息と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104826
被験者番号	625（MEA115588 試験 被験者番号 71）
安全性データベース管理番号	Z0022314B
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息、胆汁うっ滞性黄疸

54 歳の男性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 100 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 7 月 4 日から開始した。

メポリズマブの初回投与から 1 年 3 日後及び直近の投与から 25 日後の 2014 年 7 月 7 日に、グレード 2 又は中等度の感染誘発性喘息が発現し、被験者は入院した。追加の事象として、2014 年 7 月 10 日にグレード 2 又は中等度の入院を要する閉塞性黄疸を発現した。被験者はメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム及びセフトリアキソンナトリウム水和物による治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。感染誘発性喘息は未回復であった。追加の事象の閉塞性黄疸も未回復であった。

治験責任医師は、感染誘発性喘息及び閉塞性黄疸がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
X 線検査：正常、腹部エコー：正常

診断検査結果（特に指定の限り、基準値は提供されなかった）：
2014 年 7 月 10 日、アラニン・アミノトランスフェラーゼ 164 U/L（基準値下限：7、基準値上限：40）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 89 U/L（下限：0.00、上限：37）、血中ビリルビン 2.5 mg/dL（下限：0.3、上限：1.2）、1 秒量 1.770 L、努力呼気肺活量 1.770 L、γ - グルタミルトランスフェラーゼ 120 U/L（下限：12、上限：64）及び白血球数 11.57（下限：3.65、上限：9.3）であった。

治験責任医師の記述：
被験者は 2014 年 7 月 10 日の Visit 14 来院時に、1 週前からの喘息症状の増悪（咳嗽、呼吸困難、喘鳴、喀痰）があった。また、被験者に目の黄疸がわずかにみられた。全身倦怠があった。同日、被験者に入院するよう勧めた。被験者は拒否したが、後日、地元の病院の救急外来を受診し、そこに入院した。メチルプレドニゾロン 32 mg の投与を開始した。2014 年 7 月 23 日の採血では、肝機能の値は正常であった。

追加情報：

被験者はMEA115661試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計13回受けた。直近の投与は2014年6月13日であった。

2014年7月18日にEメールにより入手した追加情報：

「本日、私が所属する総合病院で被験者625（MEA115661試験）を診察した。2014年7月10日から2014年7月14日まで、二つの理由のため、被験者は他院に入院していた。一つは喘息の感染性増悪で、コルチコステロイド静脈内投与、気管支拡張薬の噴霧及び抗菌剤（セフトリアキソンナトリウム水和物）静脈内投与下での迅速な回復のためであった。もう一つは黄疸（おそらく閉塞性）で、腹部超音波検査による胆嚢結石症の確認のためであり、入院時には被験者に強膜黄疸、暗褐色の尿、淡黄色の便が認められたが、現時点ではこれらすべての症状及び徴候が消失していた。上昇した胆汁うっ滞性肝機能検査値は回復しつつある。アルコールやドラッグの乱用はない。当院での肝臓専門医による協議（総胆管結石症の疑い）を計画し、ウイルス性肝炎の血清学的検査を含む、管理した血液検査を実施した。個人的な見解としては、臨床所見（黄疸）は毒性によるものではなく、メポリズマブによる治療との関連性はない。」

2014年7月14日、2014年11月17日、2014年11月19日、2014年12月4日、2015年2月12日のliver case report formから入手した追加情報：

肝臓又は肝胆道の画像診断が実施され、結果は正常であった。肝生検は実施しなかった。被験者はハーブ、補完代替治療、栄養補助食品又は違法薬物を使用していない。被験者は、この1週間で絶食や著しい食事の変更はしていなかった。被験者はアルコールを摂取していなかった。肝疾患の病状、薬剤性肝障害の病状、他の肝疾患の病状はなかった。肝臓の画像検査は2014年7月11日に実施された。画像検査に利用した方法は経腹的超音波検査で、結果は正常であった。画像は専門的には未確認であり、他院で実施した超音波検査であった。肝臓の大きさは正常であった。肝組織は正常であった。

2015年4月3日のクエリー回答により入手した追加情報：

本事象は、MEA115661試験終了時点で継続していた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、感染誘発性喘息及び閉塞性黄疸と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104826
被験者番号	626（MEA115588 試験 被験者番号 73）
安全性データベース管理番号	BE2015021764
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	アナフィラキシーショック

71 歳の男性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 75 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 7 月 19 日から開始した。

被験者は合併症としてアスピリン増悪呼吸器疾患を有していた。併用された疑いのある薬剤は、詳細不明の非ステロイド系抗炎症薬であった。

追加情報：
被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 9 回受けた。直近の投与は 2014 年 2 月 27 日であった。

メポリズマブの初回投与から 237 日後及び直近の投与から 14 日後の 2014 年 3 月 13 日に、グレード 3 又は重度のアナフィラキシーショックが発現し、被験者は入院した。本事象は生命を脅かすものであった。メポリズマブの投与は継続した。アナフィラキシーショックは 2014 年 3 月 13 日に回復した。

治験責任医師は、アナフィラキシーショックがメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。アナフィラキシーショックの原因としては他に、併用薬である詳細不明の非ステロイド系抗炎症薬及び、合併症であるアスピリン増悪呼吸器疾患の可能性がある。

診断検査結果：
なし。

治験責任医師の記述：
他院に入院中、被験者に術後アナフィラキシーショックが発現した。被験者はアスピリン増悪呼吸器疾患に罹患しており、非ステロイド系抗炎症薬（商品名及び一般名は不明）を投与された後、重度の血圧低下及び発疹を伴うアナフィラキシーショックが発現した。

アスピリン増悪呼吸器疾患は治療困難な喘息、アスピリン過敏症、鼻のポリポーシスすなわち鼻茸の組み合わせである。アナフィラキシーショックは、おそらくアスピリン増悪呼吸器疾患に罹患している被験者に非ステロイド系抗炎症薬を投与したことが原因であるだろう。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、アナフィラキシーショックと本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104826
被験者番号	626（MEA115588 試験 被験者番号 73）
安全性データベース管理番号	Z0022046A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	副鼻腔炎、鼻茸

71 歳の男性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 75 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 7 月 19 日から 2013 年 12 月 30 日まで受けた。

被験者は治療歴として、2010 年に機能的内視鏡下副鼻腔手術を、2012 年に機能的内視鏡下副鼻腔再手術を受けていた。既往歴としてはアスピリン過敏症及び鼻茸を有していた。併用薬はモメタゾンフランカルボン酸エステル水和物であった。

メポリズマブの初回投与から 182 日後及び直近の投与から 18 日後の 2014 年 1 月 17 日に、グレード 2 又は中等度の鼻茸が発現し、被験者は入院した。追加の事象として、2014 年 1 月 27 日にグレード 2 又は中等度の入院を要する副鼻腔炎が発現した。被験者は、副腎皮質ステロイド、アセトアミノフェン、ビタミン含有水和溶液及び塩化ナトリウムによる治療を受けた。鼻茸及び副鼻腔炎は 2014 年 1 月 29 日に回復した。

治験責任医師は、鼻茸及び副鼻腔炎がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
関連する診断検査は行われなかった。

治験責任医師の記述：
被験者は、機能的内視鏡下副鼻腔手術の再手術及び Donaldson Diabolo 留置のため入院した。この手術を 1 月 27 日に実施することは既に予定されていた。持続する副鼻腔炎の症状のため、この手術を行うこととした。

追加情報：
被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 7 回受けた。直近の投与は 2013 年 12 月 30 日であった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、鼻茸及び副鼻腔炎と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104826
被験者番号	626（MEA115588 試験 被験者番号 73）
安全性データベース管理番号	Z0022046B
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	鼠径ヘルニア

71 歳の男性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 75 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 7 月 19 日から開始した。

メポリズマブの初回投与から 140 日後及び直近の投与翌日の 2013 年 12 月 6 日に、グレード 2 又は中等度の鼠径ヘルニアが発現し、被験者は入院した。被験者はプロポフォール、ロクロニウム臭化物、sufentanil citrate、セボフルラン、alizapride hydrochloride、ラニチジン塩酸塩、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、アドレナリン及び ketorolac trometamol による治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。鼠径ヘルニアは 2014 年 3 月 14 日に回復した。

治験責任医師は、鼠径ヘルニアがメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

追加情報：

被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 6 回受けた。直近の投与は 2013 年 12 月 5 日であった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、鼠径ヘルニアと本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104828
被験者番号	636（MEA115588 試験 被験者番号 34）
安全性データベース管理番号	Z0021325A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	感染性腸炎

61 歳の男性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でプラセボを投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 9 月 30 日から開始した。

関連が疑われる薬剤にはメチルプレドニゾロンも含まれる。被験者は既往歴として 3 cm の膿瘍を伴う憩室周囲炎を有していた。

メポリズマブの初回投与翌日の 2013 年 10 月 1 日に、グレード 3 又は重度の腸管感染が発現し、被験者は入院した。被験者は、アモキシシリン水和物・クラブラン酸カリウム、アミカシン硫酸塩、メトロニダゾール、シプロフロキサシン及びアセトアミノフェンによる治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。腸管感染は 2013 年 10 月 29 日に回復した。

治験責任医師は、腸管感染がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。併用薬のメチルプレドニゾロンによるものである可能性がある。

診断検査結果：

2013 年 10 月 1 日：腹部 CT スキャンで合併症を伴わない急性 S 状結腸炎がみられた。

2013 年 10 月 11 日：腹部 CT スキャンで膿瘍容積の増加がみられた。膿瘍ドレナージ実施。

2013 年 10 月：腹部ドレーンでアモキシシリン水和物・クラブラン酸カリウム抵抗性のモルガン菌がみられた。

2013 年 10 月 16 日：腹部 CT スキャンで改善がみられた。ドレーンは 2013 年 12 月 18 日に抜去した。結腸内視鏡検査実施。

治験責任医師の記述：

被験者は、2013 年 10 月 1 日から 2013 年 10 月 18 日まで内科に入院した。2013 年 10 月 1 日：主に右腸骨窩の痙攣を伴う下腹部痛が約 5 日前に始まった。腹部 CT スキャンで合併症を伴わない急性 S 状結腸炎が認められ、抗生剤を投与した。2013 年 10 月 11 日：疼痛が持続。比較のため、腹部 CT スキャンを行った。膿瘍容積が大きくなっていたため、膿瘍ドレナージを行った。検出された 2 種類の菌のうちモルガン菌はアモキシシリン水和物・クラブラン酸カリウムに耐性を持っていたため、抗生剤を変更した。2013 年 10 月 16 日：症状なし。腹部 CT スキャンで膿瘍がほぼ消失していることが確認されたため、ドレーンを抜去した。CRP は正常値となった。膿瘍はメチルプレドニゾロンの慢性的な使用による免疫抑制が

原因である可能性がある。2013 年 12 月 18 日：比較のため、結腸内視鏡検査を行った。慢性憩室炎がみられた。2013 年 10 月から計画されていた左 S 状結腸の結腸切除術を 2014 年 6 月 3 日に実施し、1 週間入院した。病理組織学的検査結果：S 状結腸炎周囲及び漿膜下の線維炎症性変化を伴う急性憩室炎がみられた。

2014 年 11 月 7 日のクエリー回答により入手した追加情報：

2009 年の憩室炎の悪化はみられなかった；2013 年 10 月に入院した際に、2014 年 6 月の治療介入を決定した。被験者は数ヵ月間だけ、経口グルココルチコイドを服用しないことを維持する必要があった。3 cm の膿瘍を伴う憩室周囲炎は 2009 年にみられた。慢性ではなかった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、腸管感染と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104828
被験者番号	637（MEA115588 試験 被験者番号 0033）
安全性データベース管理番号	Z0023059A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	憩室炎

51 歳の男性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 75 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 10 月 2 日から開始した。

メポリズマブの初回投与から 280 日後及び直近の投与から 2 日後の 2014 年 7 月 9 日に、グレード 2 又は中等度の S 状結腸憩室炎が発現し、被験者は入院した。被験者はシプロフロキサシン及びメトロニダゾールによる治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。S 状結腸憩室炎は軽快した。

治験責任医師は、S 状結腸憩室炎がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
該当なし。

治験責任医師の記述：
2014 年 7 月 9 日からの腹痛により 2014 年 7 月 10 日から 2014 年 7 月 18 日まで入院した。2014 年 7 月 10 日の CT スキャンでの診断：S 状結腸憩室炎、処方薬：シプロフロキサシン及びメトロニダゾール。2014 年 7 月 11 日の胸部 X 線査：2012 年 4 月 27 日からの変化なし、呼吸器学的見解：経口グルココルチコイドの慢性的な使用を伴う喘息、2014 年 10 月 1 日に S 状結腸憩室炎はまだ継続していたが、改善した。

追加情報：
被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 11 回受けた。直近の投与は 2014 年 7 月 7 日であった。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、S 状結腸憩室炎と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104849
被験者番号	651（MEA115588 試験 被験者番号 228）
安全性データベース管理番号	Z0022040A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

39 歳の男性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 100 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 7 月 25 日から開始した。

メポリズマブの初回投与から 186 日後及び直近の投与から 18 日後の 2014 年 1 月 27 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現し、被験者は入院した。被験者は、テルブタリン硫酸塩、イプラトロピウム臭化物水和物、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム及び prednisone による治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。喘息の増悪は 2014 年 2 月 13 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
生物学的検査：白血球 9.7、ヘモグロビン 15.2、Pq 208、酸素分圧 146、炭酸ガス分圧 32。ECG：正常。呼吸器系検査及び身体検査：正常。

追加情報：
被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 7 回受けた。直近の投与は 2014 年 1 月 9 日であった。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104849
被験者番号	653（MEA115588 試験 被験者番号 0234）
安全性データベース管理番号	Z0022323A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

51 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でプラセボを投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 8 月 1 日から開始した。

併用薬はエノキサパリンナトリウム及び炭酸カルシウムであった。

メポリズマブの初回投与から 224 日後の 2014 年 3 月 13 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現し、被験者は入院した。被験者はテルブタリン硫酸塩、prednisone 及びイプラトロピウム臭化物水和物による治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。喘息の増悪は 2014 年 3 月 18 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
胸部 X 線検査：肺病巣なし、胸水なし。心臓レベル：疾患なし、通常検査。薬剤感受性試験：陰性、感染源なし。各種の血液検査及び全血球計算で特記すべき異常なし。

追加情報：
被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 9 回受けた。直近の投与は 2014 年 3 月 13 日であった。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104849
被験者番号	659（MEA115588 試験 被験者番号 0241）
安全性データベース管理番号	FR2014007676
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

37 歳の男性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 75 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 10 月 3 日から開始した。

メポリズマブの初回投与から 1 年後又は直近の投与 22 日後の 2014 年 10 月 3 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現し、入院した。被験者はテルブタリン硫酸塩及び prednisone による治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。喘息の増悪は 2014 年 10 月 20 日で未回復であった。

治験責任医師は、喘息の増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
診断検査結果なし。

治験責任医師の記述：
2014 年 3 月 10 日に喘息の増悪のため救急救命室を受診し、1 晩入院した。テルブタリン硫酸塩 3.10 及び 4.10 をエアロゾル投与し、被験者は別の吸入剤のテルブタリン硫酸塩を内科医指示の緊急時の 05/10 に戻した。

追加情報：
被験者は本事象発現までにメポリズマブの投与を計 13 回受けた。直近の投与は 2014 年 9 月 11 日であった。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な可能性はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104849
被験者番号	661（MEA115588 試験 被験者番号 0247）
安全性データベース管理番号	Z0023196A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

56 歳の男性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 100 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 10 月 17 日から開始した。

メポリズマブの初回投与から 303 日後の 2014 年 8 月 16 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現し、入院した。被験者は prednisone、イプラトロピウム臭化物水和物、酸素、テルブタリン硫酸塩、フルチカゾンプロピオン酸エステル・サルメテロールキシナホ酸塩、アモキシシリン水和物及びアセトアミノフェンによる治療を受けた。喘息の増悪は 2014 年 9 月 5 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
検査は、cortico-insulin dependent diabetes induced に関して実施された。被験者は心血管検査が実施され、病院の専門医の診察を受け、中等度の左心不全、代償不全のない非虚血性であると確認された（フロセミド 40 mg を導入）。

治験責任医師の記述：
被験者はインフルエンザ菌の気管支感染による喘息の増悪のため、2014 年 8 月 16 日から 2014 年 9 月 3 日まで入院した。入院中、被験者は cortico-insulin dependent diabetes induced が認められた結果、インスリン治療が進展した。中等度の左心不全及び代償不全のない非虚血性であることが認められた。

2014 年 9 月 5 日のクエリー回答により入手した追加情報：
被験者の最終来院 Visit 14（2014 年 7 月 21 日）は、本事象の発現日前であった。

2014 年 10 月 29 日に CONGESTIVE HEART FAILURE CRF から入手した追加情報：
被験者に以前、心不全の症状の発現はなかった。心不全による規定外のクリニックへの受診はなかった。心不全による規定外の救急救命室受診はなかった。心不全による規定外の入院はなかった。機能の状態は、ニューヨーク心臓協会（NYHA）分類のクラス II であった。

2014 年 8 月 18 日の診断検査結果は、脳性ナトリウム利尿ペプチド 55 NG/L（基準値：80～4500）であった。

心不全の徴候は、体重増加であった。心不全の症状は、呼吸困難であった。心エコーは 2014 年 8 月 26 日に実施した。駆出率は 45%であった。拡張機能の徴候はなかった。重大な弁膜症の徴候はなかった。右心臓カテーテル検査、胸部 X 線検査及びマルチゲートスキャンは実施しなかった。クリニック及び救急救命室受診時又は入院中に心不全治療の変更があった。慢性心不全治療薬の増加はなかった。経口利尿剤の増加はなかった。新しい治療法を加えた。静脈内投与の利尿剤、循環作動薬及び静脈内投与の血管拡張剤の使用はなかった。機械的補助装置の使用はなかった。最終的な一次診断は、分類不能の心筋症であった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104850
被験者番号	667（MEA115588 試験 被験者番号 288）
安全性データベース管理番号	Z0021796A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

51 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でプラセボを投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 9 月 23 日から 2013 年 11 月 19 日まで受けた。

メポリズマブの初回投与から 70 日後及び直近の投与から 13 日後の 2013 年 12 月 2 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現し、被験者は入院した。被験者はプレドニゾロン、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、イプラトロピウム臭化物水和物及びテルブタリン硫酸塩による治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。喘息の増悪は 2013 年 12 月 9 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
肺機能検査は行われなかった。臨床検査後に診断を行った（肺の聴診で歯擦音が認められた）。胸部 X 線検査が行われ、結果は正常であった。血液ガス分析では低酸素症及び高炭酸ガス血症は認められなかった。

治験責任医師の記述：
肺検査では、歯擦音及び呼吸困難のみが報告された。結論：喘息の増悪は感染症との関連はないものの、ウイルス起源に関連するものである。喘息の増悪に関してこれ以上の情報は得られていない。

追加情報：
被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 9 回受けた。直近の投与は 2013 年 11 月 19 日であった。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104850
被験者番号	667（MEA115588 試験 被験者番号 288)
安全性データベース管理番号	Z0021796B
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	肺炎

51 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でプラセボを投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 9 月 23 日から開始した。

メポリズマブの初回投与から 98 日後の 2013 年 12 月 30 日に、グレード 3 又は重度の肺炎が発現し、被験者は入院した。被験者は pristinamycin 及びプレドニゾロンによる治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。肺炎は 2014 年 1 月 20 日に回復した。

治験責任医師は、肺炎がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
胸部 X 線検査が行われた。好中球 19000。

治験責任医師の記述：
2013 年 12 月 30 日より頭痛、発熱及び化膿性鼻汁を来たした。同日、被験者は入院し、胸部 X 線検査が行われ、12 月 30 日に左基底肺炎と診断された。また、2013 年 12 月 31 日に頭部スキャンが行われ、アレルギー性鼻ポリポーシスと確定された。被験者は、2014 年 1 月 8 日まで pristinamycin 1 g を 1 日 3 回服用し、2014 年 1 月 3 日に退院した。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、肺炎と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104850
被験者番号	668（MEA115588 試験 被験者番号 290)
安全性データベース管理番号	Z0022222A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

49 歳の男性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でプラセボを投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 9 月 30 日から開始した。

メポリズマブの初回投与から 133 日後及び直近の投与から 27 日後の 2014 年 2 月 10 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現し、被験者は入院した。被験者はメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、プレドニゾロン、テルブタリン硫酸塩及びイプラトロピウム臭化物水和物による治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。喘息の増悪は 2014 年 3 月 5 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

白血球 14.5 G/L、ヘモグロビン 17.7 g/gL、血小板 426000 mm^3、クレアチニン 9.3 mg/L、尿素 0.26 g/L、血中ガス分析：pH 7.44、炭酸ガス分圧 38.5 mmHg、酸素分圧 71.4 mmHg、炭酸水素イオン 26.8 mmol/L、電解質及び通常の肝臓及び膵臓の検査を行った。

治験責任医師の記述：

2014 年 2 月 10 日から 2014 年 2 月 13 日まで被験者は入院した。被験者はステージ 3 の呼吸困難を来たし、主に左側の喘鳴を伴う呼吸音が両側性及び対称性に認められた。心血管系検査の結果は正常であり、肺塞栓症の徴候は認められなかった。胸部 X 線検査では心膜及び胸膜に実質の滲出液は認められず、壁側膜にも病変は認められなかった。被験者の臨床状態が改善した後スパイロメトリーを実施し、努力肺活量（FVC）3.95 及び 1 秒量（FEV_1）2.41 で、β2 刺激薬に対する可逆性が認められた。

結論として、喘息の増悪による入院は、おそらくウイルス性鼻咽頭炎によるものであると考えられ、エアロゾル及び経口副腎皮質ステロイドの投与により良好な改善傾向が認められている。

追加情報：

被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 5 回受けた。直近の投与は 2014 年 1 月 14 日であった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104851
被験者番号	671（MEA115588 試験 被験者番号 0252）
安全性データベース管理番号	Z0022392A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	インフルエンザ

13 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 100 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 12 月 10 日から開始した。

メポリズマブの初回投与から 92 日後の 2014 年 3 月 12 日に、グレード 2 又は中等度のウイルス感染によるインフルエンザが発現し、入院した。被験者は、クラリスロマイシン及びサルブタモール硫酸塩による治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。ウイルス感染によるインフルエンザ 2014 年 4 月 6 日に回復した。

治験責任医師は、ウイルス感染によるインフルエンザはメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
血清検査は、マイコプラズマ性肺炎の存在を確認するために実施し、鼻咽頭吸引物の PCR により呼吸器系ウイルスを確認する検査を実施した。

その結果は、マイコプラズマ性肺炎に対する特異抗体の欠如が認められた。

PCR に対して、インフルエンザ A 型ウイルスの存在が示された。

2014 年 3 月 27 日の肺活量測定（スパイロメトリー）：
努力呼気肺活量 46%（理論値）、換気後 77%、FEV/CV 45%及び 66%、25～75%努力呼気流量（FEF 25～75）19%～45%の重度の可逆性の閉塞性換気障害が認められた。皮膚試験：陰性。DEP：短時間作用型 β2 - ミメティクス投与前 280、投与後 300。

診断検査結果（特に指定のない限り、基準値は提供されなかった）：
2014 年 3 月 27 日の結果は、C - 反応性蛋白 3 mg/L、リンパ球数 2000/mm^3（基準値下限：1500、基準値上限：7000）、好中球数 2300/mm^3（下限：1500、上限：8000）であった。

治験責任医師の記述：

最終来院以降、主に毎朝夕、定期的に夜に起こる喘鳴、咳嗽の増加を伴うコントロール不良の不安定な喘息及び持続性の鼻炎が認められ、コルチコステロイドの経口投与はせず、β2作用薬2回吸入1日2〜3回の使用を必要とした。インフルエンザに罹患している状況で、発熱はなかった。病院に着いたらすぐに、全身状態良好、熱のない、血行動態良好、室内の空気で酸素飽和度98%であり、呼吸窮迫の徴候はなく、肺の聴診は正常で対称的であった。残りの理学的検査で特徴的な項目はなかった。初期治療はサルブタモール硫酸塩 5 mg 1日4回及びクラリスロマイシンであった。処方は次のようであった。4月6日までサルブタモール硫酸塩の1週間の吸入量減少、クラリスロマイシン250 mg 1日2回、フルチカゾンプロピオン酸エステル・サルメテロールキシナホ酸塩2回吸入 1日2回及びフルチカゾンフランカルボン酸エステル 1日2回点鼻。病院の変更は適切であった。酸素依存ではない。処方は2014年3月28日に許可された。本事象がリスク要因と考えられた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、ウイルス感染によるインフルエンザと本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104851
被験者番号	671（MEA115588 試験 被験者番号 0252）
安全性データベース管理番号	Z0022392B
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

13 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 100 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 12 月 10 日から開始した。

メポリズマブの初回投与から 125 日後の 2014 年 4 月 14 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現し、被験者は入院した。被験者は、プレドニゾロン及びサルブタモール硫酸塩による治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。喘息の増悪は 2014 年 4 月 30 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

血清検査は、鼻咽頭吸引物の PCR により呼吸器系ウイルスの存在を確認するために実施した。

その結果は陰性であった。

診断検査結果（特に指定のない限り、基準値は提供されなかった）：

2014 年 4 月 15 日の結果は、リンパ球数 100.00/mm^3（基準値下限：0.00、基準値上限：400）、好中球数 2100.00/mm^3（下限：1500、上限：8000）であった。

追加情報：

被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 5 回受けた。直近の投与は 2014 年 3 月 27 日であった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104851
被験者番号	671（MEA115588 試験 被験者番号 0252）
安全性データベース管理番号	Z0022392C
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

13 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 100 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 12 月 10 日から 2014 年 4 月 30 日まで受けた。

メポリズマブの初回投与から 153 日後及び直近の投与から 12 日後の 2014 年 5 月 12 日に、グレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現し、被験者は入院した。被験者はプレドニゾロン及びアセトアミノフェンによる治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。喘息の増悪は 2014 年 6 月 18 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果（特に指定のない限り、基準値は提供されなかった）：
2014 年 5 月 13 日：リンパ球数 700.00/mm^3（基準値下限：1500、基準値上限：7000）、好中球数 6700.00/mm^3（下限：1500、上限：8000）、2014 年 5 月 14 日：リンパ球数 2200.00/mm^3（下限：1500、上限：7000）、好中球数 3500.00/mm^3（下限：1500、上限：8000）、2014 年 5 月 15 日：リンパ球数 2800.00/mm^3（下限：1500、上限：7000）、好中球数 1600.00/mm^3（下限：1500、上限：8000）、2014 年 5 月 16 日：血中カルシウム 93 mg/L（下限：85、上限：105）、血中カリウム 3.7 mmol/L（下限：3.1、上限：5.1）、血中ナトリウム 140.00 mmol/L（下限：132、上限：145）、リンパ球数 2300.00/mm^3（下限：1500、上限：7000）、好中球数 2700.00/mm^3（下限：1500、上限：8000）。

治験責任医師の記述：
非代償性気管支喘息の再発により繰り返し入院した（3 月 27 日～3 月 28 日及び 4 月 15 日～4 月 19 日）。事象発現以後、プレドニゾロンの投与量は標準的な 60 mg/日以下で、その後 40 mg/日に減量し、5 月 9 日に中止した。2014 年 5 月 11 日以来、胸部圧迫感及び false dizziness を伴う強い疲労感があった。咳嗽や発熱はなかった。当日、胸部圧迫感が強くなり、サルブタモール硫酸塩を 10 回噴霧吸入した後、救急外来を受診した。コルチコステロイドの投与及びサルブタモール硫酸塩の吸入を開始した。

追加情報：

被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 6 回受けた。直近の投与は 2014 年 4 月 30 日であった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104872
被験者番号	672（MEA115588 試験 被験者番号 151）
安全性データベース管理番号	Z0021616A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	尿路痛

48 歳の男性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でプラセボを投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 6 月 28 日から開始した。

メポリズマブの初回投与から 133 日後及び直近の投与から 22 日後の 2013 年 11 月 8 日に、グレード 1 又は軽度の尿路痛が発現し、被験者は入院した。被験者はセフトリアキソンナトリウム水和物、アモキシシリン水和物・クラブラン酸カリウム及びメトロニダゾールによる治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。尿路痛は 2013 年 11 月 15 日に回復した。

治験責任医師は、尿路痛がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
2013 年 11 月 8 日実施：CRP 90 mg/L、繊維形成 6.5 g/L
2013 年 11 月 13 日実施：CRP 4 mg/L、繊維形成 5.2 g/L

2013 年 11 月 8 日に実施した薬物治療モニタリング：
臨床的に正常。

追加情報：
被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 5 回受けた。直近の投与は 2013 年 10 月 17 日であった。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、尿路痛と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104872
被験者番号	675（MEA115575 試験 被験者番号 1464）
安全性データベース管理番号	Z0021950A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

47 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115575 試験でメポリズマブ 100 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 7 月 17 日から開始した。

メポリズマブの初回投与から 175 日後及び直近の投与から 9 日後の 2014 年 1 月 8 日に、グレード 3 又は重度の喘息発作が発現し、被験者は入院した。被験者はメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、イプラトロピウム臭化物水和物、セフトリアキソンナトリウム水和物、サルブタモール硫酸塩、レボフロキサシン、アモキシシリン水和物・クラブラン酸カリウム及びプレドニゾロンによる治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。喘息発作は 2014 年 1 月 13 日に回復した。

治験責任医師は、喘息発作がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
胸部 X 線検査、動脈血ガス検査、臨床検査及び痰の細胞学的検査

治験責任医師の記述：
被験者は 2014 年 1 月 10 日に退院した。気管支感染に伴うと考えられる喘息の増悪。

追加情報：
被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 7 回受けた。直近の投与は 2013 年 12 月 30 日であった。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息発作と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104907
被験者番号	686（MEA115588 試験 被験者番号 102）
安全性データベース管理番号	Z0021194A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

52 歳の男性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でプラセボを投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 7 月 18 日から開始した。

被験者は合併症として高血圧、胃食道逆流性疾患、骨粗鬆症、糖尿病及び慢性副鼻腔炎を有していた。併用薬は、非生物学的療法の副作用を予防するための saccharomyces boulardii（プロバイオティクス酵母菌）であった。

メポリズマブの初回投与から 43 日後及び直近の投与から 16 日後の 2013 年 8 月 30 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現し、被験者は入院した。被験者はアモキシシリン水和物・クラブラン酸カリウム及びプレドニゾロンによる治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。喘息の増悪は 2013 年 9 月 9 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。合併症によるものである可能性がある。

診断検査結果：

肺機能検査：FEV1 35%、胸部 X 線検査：正常、発熱 39.5°C、肺検査：喘鳴

追加情報：

被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 2 回受けた。直近の投与は 2013 年 8 月 14 日であった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104907
被験者番号	690（MEA115588 試験 被験者番号 0105）
安全性データベース管理番号	Z0022837A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

47 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でプラセボを投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 9 月 18 日から 2014 年 5 月 27 日まで受けた。

メポリズマブの初回投与から 271 日後及び直近の投与から 20 日後の 2014 年 6 月 16 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現し、被験者は入院した。メポリズマブの投与は継続した。喘息の増悪は 2014 年 6 月 19 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
白血球数 14400、好中球数 10400、pH 7.44（酸素吸入量 3 L/分）、二酸化炭素分圧 23、酸素分圧 69、動脈血酸素飽和度 94%、C‐反応性蛋白 正常。

治験責任医師の記述：
最終診断：喘息の増悪、病院の被験者カルテに詳細な記載なし、2014 年 6 月 16 日から同 19 日までサルブタモール硫酸塩静注製剤、テオフィリン静注製剤、コルチコステロイド経口製剤及びテルブタリン硫酸塩／イプラトロピウム臭化物水和物配合吸入剤により治療した。投与量、投与回数に関する詳細は入手していない。

追加情報：
被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 10 回受けた。直近の投与は 2014 年 5 月 27 日であった。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104907
被験者番号	692（MEA115588 試験 被験者番号 110）
安全性データベース管理番号	Z0021886A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	乳癌

64 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 75 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 10 月 9 日から開始した。

被験者は関連する既往歴を有していなかった。

被験者は本事象発現までにメポリズマブの投与を計 3 回受けた。直近の投与は 2013 年 12 月 5 日であった。

メポリズマブの初回投与から 61 日後の 2013 年 12 月 9 日に、グレード 2 又は中等度の乳癌が発現し、被験者は入院した。メポリズマブの投与は中止され（最終投与は 2014 年 2 月 26 日）、被験者の治験は中止された。乳癌は報告時点で未回復であった。

治験責任医師は、乳癌がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
マンモグラフィー：微細石灰化を伴う高濃度腫瘤。マクロ生検：乳癌（左）の疑いあり。グレード 2 及び中等度の微量乳頭成分及び上皮内成分を伴う浸潤性乳管癌を認めた。

2014 年 2 月 26 日のクエリー回答により入手した追加情報：
現時点で、被験者は治療を開始しておらず、化学療法を行うかどうか決断していなかった。

治験責任医師の記述：
マンモグラフィー検診で癌が見つかり、マクロ生検により確定された。被験者の健康状態は良好である。2014 年 1 月 2 日に部分切除術及びリンパ節の検体採取を実施した。解剖病理学的検査結果に基づき今後の治療方針を決定する。2014 年 2 月 27 日、被験者は化学療法を受けることを決断したため、治験を中止した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、乳癌と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104913
被験者番号	695（MEA115588 試験 被験者番号 126）
安全性データベース管理番号	Z0020270A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

42 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 100 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 6 月 21 日から開始した。

メポリズマブの初回投与から 4 日後の 2013 年 6 月 25 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現し、被験者は入院した。被験者はプレドニゾロン、アモキシシリン水和物・クラブラン酸カリウム、イプラトロピウム臭化物水和物及びテルブタリン硫酸塩による治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。喘息の増悪は 2014 年 6 月 29 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

関連する診断検査結果はない。

追加情報：

被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を 1 回受けた。直近の投与は 2013 年 6 月 21 日であった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104913
被験者番号	695（MEA115588 試験 被験者番号 126）
安全性データベース管理番号	Z0020270B
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

42 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 100 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 6 月 21 日から開始した。

メポリズマブの初回投与から 234 日後の 2014 年 2 月 10 日に、グレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現し、被験者は入院した。被験者はプレドニゾロン、イプラトロピウム臭化物水和物、メチルプレドニゾロン、テルブタリン硫酸塩による治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。喘息の増悪は 2014 年 2 月 17 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

2014 年 2 月 11 日の胸部 X 線検査：びまん性間質性症候群、右側>左側。死角の処理なし。

2014 年 2 月 10 日の血液検査：好中球増加症 12.74 gigal/L（基準値：1.8～7.5）、白血球増加症 16.29（基準値：4.0～10.0）、2014 年 2 月 10 日の CRP 5.2 mg/L（基準値：0.0～3.0 mg/L）、IgE 549 kU/L（基準値：150 kU/L 以下）

2014 年 2 月 13 日の血液ガス分析：酸素分圧 10.4 kPa（基準値：11.0～14.4）、酸素分圧 78.8 mmHg（基準値：79.0～116.0）、機能的酸素飽和度 93.7%（基準値：94.0～98.0）

治験責任医師の記述：

2014 年 2 月 7 日の Visit 9 の来院時に喘息の増悪と診断されたが、利用可能な病室がなかったため、被験者は 2014 年 2 月 10 日に入院した。2014 年 2 月 14 日に胸部 X 線検査実施。2014 年 2 月 10 日の血液検査：好中球増加症 12.74 gigal/L（基準値：1.8～7.5）、白血球増加症 16.29（基準値：4.0～10.0）、2014 年 2 月 10 日の CRP 5.2 mg/L（基準値：0.0～3.0 mg/L）、IgE 549 kU/L（基準値：150 kU/L 以下）。2014 年 2 月 11 日の胸部 X 線検査：びまん性間質性症候群、右側>左側。死角の処理なし。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104913
被験者番号	695（MEA115588 試験 被験者番号 126）
安全性データベース管理番号	Z0020270C
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

43 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 100 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 6 月 21 日から開始した。

メポリズマブの初回投与から 276 日後の 2014 年 3 月 24 日に、グレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現し、被験者は入院した。被験者はイプラトロピウム臭化物水和物、クラリスロマイシン、エノキサパリンナトリウム、テルブタリン硫酸塩及びメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムによる治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。喘息の増悪は 2014 年 3 月 28 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
胸部 X 線検査では病変を疑う所見なし。アスペルギルス属の血清検査は陰性。その他の診断検査は実施せず。

治験責任医師の記述：
被験者は喘息の増悪のため 2014 年 3 月 24 日から同 28 日まで入院した。被験者には咳嗽、咽喉刺激感があったが、感染症状はなかった。胸部 X 線検査では病変を疑う所見はなく、アスペルギルス属の血清検査は陰性であった。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104913
被験者番号	696（MEA115588 試験 被験者番号 133）
安全性データベース管理番号	Z0021778A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	睡眠時無呼吸症候群

62 歳の男性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 75 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 6 月 28 日から開始した。

メポリズマブの初回投与から 128 日後及び直近の投与から 16 日後の 2013 年 11 月 3 日に、グレード 2 又は中等度の睡眠時無呼吸症候群が発現した。メポリズマブの投与は継続した。睡眠時無呼吸症候群は 2013 年 11 月 5 日に回復した。

治験責任医師は、睡眠時無呼吸症候群がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
なし

診断検査結果（特に指定のない限り、基準値は提供されなかった）：
なし

治験責任医師の記述：
睡眠時無呼吸症候群及び持続的陽圧呼吸療法（CPAP）の評価のため、入院が計画された。この計画入院の前に被験者に胸郭痛及び一過性健忘が認められたため、治験責任医師は、胸郭痛に対し心血管系の評価（経胸壁心エコードップラー検査、胸部及び副鼻腔 CT スキャンの結果、喘息患者として基準値範囲内であった）及び一過性健忘に対し脳波評価（結果は正常であった）を行うことを決定した。CPAP 評価結果：中等度の閉塞性睡眠時無呼吸症候群はよくコントロールされていた。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、睡眠時無呼吸症候群と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104913
被験者番号	698（MEA115588 試験 被験者番号 130）
安全性データベース管理番号	Z0022137A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	痔核

66 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 75 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 7 月 1 日から開始した。

被験者は痔核の既往歴を有していた。

メポリズマブの初回投与から 184 日後及び直近の投与から 21 日後の 2014 年 1 月 1 日に、グレード 2 又は中等度の痔核増悪が発現した。被験者は入院した。被験者はマクロゴール 4000、アセトアミノフェン、ginkgo biloba、heptaminol 及び troxerutin による治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。痔核増悪は 2014 年 1 月 23 日に回復した。

治験責任医師は、痔核増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：なし

追加情報：
被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 7 回受けた。直近の投与は 2013 年 12 月 11 日であった。

2014 年 3 月 28 日のクエリー回答：
痔核の初発時期は 2013 年 5 月 10 日。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、痔核増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104913
被験者番号	703（MEA115588 試験 被験者番号 0139）
安全性データベース管理番号	Z0023328A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	一過性脳虚血発作

64 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 75 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 7 月 25 日から 2014 年 7 月 1 日まで受けた。

被験者は合併症として脂質異常症及び動脈性高血圧を有していた。

メポリズマブの初回投与から 1 年 47 日後及び直近の投与から 70 日後の 2014 年 9 月 9 日に、グレード 2 又は中等度の一過性脳虚血発作が発現し、被験者は入院した。被験者は acetylsalicylate lysine 及びアトルバスタチンカルシウム水和物による治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。一過性脳虚血発作は 2014 年 9 月 9 日に回復した。

治験責任医師は、一過性脳虚血発作がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
脳スキャンでは特に所見なし。心電図では洞調律。MRI では右頭頂部皮質領域に小さい急性の虚血性病変（4 mm）あり。後遺症なし。

治験責任医師の記述：
被験者は更に検査するために 2014 年 9 月 10 日から 12 日まで神経科に入院した。脳スキャンでは特に所見は認められなかった。ECG では洞調律であった。MRI では右頭頂部皮質領域に小さい急性虚血性病変（4 mm）が認められた。後遺症はなかった。

追加情報：
被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 13 回受けた。直近の投与は 2014 年 7 月 1 日であった。

2015 年 2 月 28 日、2015 年 3 月 2 日及び 2015 年 3 月 5 日の cerebrovascular events stroke and transient ischemic attack EOSI により入手した追加情報：
被験者には脳虚血の既往歴はなく、臨床検査では局所又は脳全体に神経障害の新たな発症が明確になった。徴候や症状に一致した脳病変が新たに明確になった。本事象と不整脈の発

現には関連性はなかった。本事象は外傷が原因ではなかった。被験者の顔、腕及び脚の左側に動作及び／又は感覚の消失がみられた。被験者は本事象発現前に神経学的検査で異常はみられず、既往歴もなかった。CT スキャンを 2014 年 9 月 10 日に実施した。その結果、出血、出血性変化、梗塞、腫瘍又は動脈瘤が認められなかった。MRI を 2014 年 9 月 11 日に実施した。その結果、異常が認められ、急性／亜急性のイベントが明らかになった。核磁気共鳴血管造影は実施しなかった。長期間にわたる後遺症はなかった。最終診断は一過性脳虚血発作であった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、一過性脳虚血発作と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104918
被験者番号	718（MEA115588 試験 被験者番号 178）
安全性データベース管理番号	Z0021518A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	咽頭膿瘍

54 歳の男性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 75 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 9 月 4 日から開始した。

近年の既往歴として、被験者は 2013 年 9 月 27 日から鼻咽頭炎を有していた。

メポリズマブの初回投与から 30 日後の 2013 年 10 月 4 日に、グレード 2 又は中等度の副咽頭間隙膿瘍が発現した。被験者は入院した。被験者は、鼻咽頭炎のため使用していたセフポドキシム プロキセチルによる治療を継続した。被験者は 2013 年 10 月 5 日に手術を受けた。メポリズマブの投与は継続した。副咽頭間隙膿瘍は 2013 年 10 月 7 日に回復した。

治験責任医師は、副咽頭間隙膿瘍がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はなく、基礎疾患である鼻咽頭炎によるものである可能性があると判断した。

治験責任医師の記述：
鼻咽頭炎を副咽頭間隙膿瘍に変更した。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、副咽頭間隙膿瘍と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104932
被験者番号	724（MEA115575 試験 被験者番号 1404）
安全性データベース管理番号	Z0021593A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	胸部不快感

51 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115575 試験でプラセボを投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 8 月 26 日から開始した。

被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 2 回受けた。直近の投与は 2013 年 9 月 24 日であった。

メポリズマブの初回投与から 36 日後の 2013 年 10 月 1 日に、グレード 2 又は中等度の間欠性胸骨後灼熱感が発現した。被験者は心臓の検査のため、入院した。検査の結果には著しい所見は認められず、正常と判断された。消化器官の検査が予定された。被験者はニトログリセリンによる治療を受けた。メポリズマブの投与は中断された（2013 年 10 月 30 日から 2013 年 11 月 6 日に延期された）。間欠性胸骨後灼熱感は 2014 年 1 月 15 日に回復した。

治験責任医師は、間欠性胸骨後灼熱感がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 3 月 6 日のクエリー回答により入手した追加情報：
被験者には胃食道逆流性疾患の既往歴はなく、制酸薬による治療歴もなかった。被験者は追加検査の実施を拒否した。

診断検査結果：
2013 年 10 月 31 日に心エコー、ECG 及び冠動脈造影を実施した。結果は正常であり、心原性の可能性は除外された。

治験責任医師の記述：
被験者は 2013 年 10 月 1 日から、安静時の胸骨後灼熱感を伴う間欠性の胸郭痛を有していた。症状が持続し、心臓の検査のため、2 日間の入院を要した。心血管検査の結果には著しい所見は認められず、正常であった。症状が持続する場合、消化器官の検査を実施する予定である。メポリズマブの投与は 2013 年 10 月 30 日から 2013 年 11 月 6 日に延期された。

被験者は追加検査の実施を望まなかった。症状は自然消失した。

治験依頼者の見解：

　得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、間欠性胸骨後灼熱感と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104970
被験者番号	729（MEA115575 試験 被験者番号 1497）
安全性データベース管理番号	Z0021559A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	4 型過敏症

41 歳の男性被験者は、本治験の前に MEA115575 試験でメポリズマブ 100 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 9 月 6 日から 2013 年 10 月 29 日まで受けた。

被験者は骨盤骨折、膝骨折、脛骨骨折、精巣捻転及び鼠径部ヘルニア修復の既往歴を有していた。

本事象発現時点で、被験者は慢性鼻炎、裂孔ヘルニア、副鼻腔ポリープ、胃食道逆流及び喘息を有していた。

併用薬は desloratadine、イプラトロピウム臭化物水和物、テルブタリン硫酸塩、トラマドール塩酸塩、エソメプラゾールマグネシウム水和物、ドンペリドン、tixocortol pivalate、フルチカゾンプロピオン酸エステル・サルメテロールキナホ酸塩、アセトアミノフェン及びエノキサパリンナトリウムであった。

メポリズマブの初回投与から 56 日後及び直近の投与から 3 日と 18 時間後の 2013 年 11 月 1 日に、グレード 3 又は重度の遅発性過敏症が発現した。被験者は入院した。被験者はプレドニゾロン、nefopam hydochloride 及びヒドロキシジン塩酸塩による治療を受けた。2013 年 10 月 29 日にメポリズマブの投与は中止された（dechallenge は陽性であった）。遅発性過敏症は 2013 年 11 月 4 日に回復した。

治験責任医師は、遅発性過敏症がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

診断検査結果：

2013 年 11 月 7 日に実施した検査では、トリプターゼ：陰性、総 IgE 211 KIU/L、補体 C3 1.48 g/L（0.8～1.70）、補体 C4 0.25 g/L（0.12～0.4）、Phadiatop 法による Dermatophagoides pteronyssinus の抗体価は 0.34 KU/L（正常値は 0.1 KU/L 未満）であった。

診断検査結果（特に指定のない限り、基準値は提供されなかった）：

2013 年 11 月 7 日の検査結果は、アルカリホスファターゼ 48 U/L（基準値下限：50、基準値上限：136）、血中 IgE 211、補体 C3 1.48 g/L（下限：0.8、上限：1.70）、補体 C4 0.25 g/L

（下限：0.12、上限：0.4）、γ - グルタミルトランスフェラーゼ 110 U/L（下限：15、上限：85）及びヘモグロビン 12.9 g/dL（下限：13、上限：18）であった。

治験責任医師の記述：

2013 年 11 月 1 日に、被験者は全身性浮腫及び原因不明のアナフィラキシー様反応のため、当施設外の病院の ICU に入院した。被験者は、2013 年 10 月 29 日にメポリズマブの最終の投与を受けた。本事象に関する追加情報は得られなかった。被験者はアドレナリン、全身性副腎皮質ステロイド及び抗ヒスタミン薬による治療を受けた後、回復した。被験者は、2008 年に 6 ヵ月間のみオマリズマブによる治療を受けた。被験者は過去に同様の反応を経験したことはなく、薬物又はアレルゲンへの曝露もなかった。被験者の喘息はメポリズマブによる治療で改善しなかった。2013 年 11 月 6 日の夜に、被験者は当院へ転院した。被験者の状態は安定していた。被験者から本事象についての更なる情報を得た：2013 年 10 月 31 日の夜、被験者に重度の筋肉痛及び関節痛を伴う両下肢（足首及び膝）の浮腫が発現し、その後浮腫は上肢に進行した。2013 年 11 月 1 日に、被験者に呼吸困難及び浮腫を伴う頸部及び胸部の紅斑が発現した。被験者は救急車を呼び、最寄りの病院に搬送された。2013 年 11 月 1 日の入院時には、顔面に浮腫が認められ、びまん性の関節痛及び筋肉痛並びに胸部全体の喘鳴を伴うびまん性紅斑が、主に胸部及び顔面に認められた。被験者は、血圧 150/80 mmHg、脈拍 124 拍/分、呼吸数 34 回/分、酸素飽和度 96%で、体温は正常であった。d - クロルフェニラミンマレイン酸塩及びメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムによる治療を直ちに開始したが改善せず、被験者は ICU に移された。アドレナリン 0.2 mg/h の静脈内投与、サルブタモール硫酸塩及び prednisone 1 mg/kg/h の吸入による治療を開始し、被験者は回復した。

2013 年 11 月 22 日に実施医療機関から E メールで入手した追加情報：

本事象発現から約 1 週間後に免疫原性試験用の検体を採取した。抗メポリズマブ抗体は陰性であった。

2013 年 12 月 8 日の追加情報－退院の概要：

被験者は 2013 年 11 月 1 日から 5 日まで入院した。入院目的：アナフィラキシー様反応。関連する既往歴：青年期からの慢性鼻炎及び 2012 年 8 月に手術した副鼻腔ポリポーシス（炎症性再構成）。病院で喘息の精密検査が実施され、特定の誘発因子は確認されなかった。退院前の最終の治療は、desloratadine（1 日 1 回）、テルブタリン硫酸塩及び hypratropsium 吸入（1 日 4～6 回）、トラマドール塩酸塩頓用、プレドニゾロン（1 日 20 mg）、エソメプラゾールマグネシウム水和物（朝夕各 40 mg）及びフルチカゾンプロピオン酸エステル・サロメテロールキシナホ酸塩 500 µg（朝昼夕各 2 回吸入）であった。

現疾患の発現状況：

2013 年 11 月 1 日に全身性浮腫及び喘息の増悪が発現し、被験者は救急車で ER へ搬送された。血圧：150/80 mmHg、脈拍：124 拍/分、呼吸数：34 回/分、室内空気での酸素飽和

度：96%、発熱はなし。臨床検査では、主に前胸部のびまん性紅斑、並びにびまん性関節痛及び筋肉痛が認められた。メクロフェニラミンマレイン酸塩及びメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムによる治療を行ったものの浮腫（顔面）に改善はみられず、ラ音及び頻脈が持続して認められたため、被験者は ICU に搬送された。臨床検査結果：血行動態は維持されており、喉頭部のピリピリ感を伴う、上気道性喘鳴又は浮腫を伴わない顔面浮腫、びまん性関節痛及び筋肉痛が認められた。心血管系検査：雑音又は振盪音を伴わない正常な心音。ECG で洞性頻脈が認められた。胸膜肺検査：両側びまん性ラ音。神経学的検査：報告事項なし。

結果：

アドレナリン 0.2 mg/h（電動シリンジ）、吸入の回数を増やすとともに副腎皮質ステロイド 1 mg/kg/日に増量。これらの治療により次第に良好な回復が認められたため、48 時間以内にアドレナリンの投与は中止した。吸入回数の増加及び副腎皮質ステロイドの増量にもかかわらず、運動時に呼吸困難を伴う両側びまん性ラ音が持続した。これは、被験者のベースラインでの病状と一致するものであった。浮腫は減少し、前躯幹に小斑点を伴う皮疹が持続的に認められた。喉頭不快感はなかった。

退院時の治療：

アセトアミノフェン頓用、Nefopam hydrochloride：20 mg を 1 日 6 回頓用、エキサパリンナトリウム：0.4 mL を 1 日 1 回（皮下投与）、ラルブタリン硫酸塩：10 mg を 1 日 6 回、イプラトロピウム臭化物水和物：0.5 mg を 1 日 3 回、フルチカゾンプロピオン酸エステル・サロメテロールキシナホ酸塩を 1 日 2 回吸入、desloratadine：1 錠を 1 日 2 回、ヒドロキシジン塩酸塩：25 mg を 1 日 2 回、エソメプラゾールマグネシウム水和物：40 mg を 1 日 2 回及び prednison：80 mg を 1 日 1 回。

2013 年 11 月 6 日から 8 日まで入院。

関連する病歴：

発病要因として、2012 年 8 月に手術を受けた汎副鼻腔炎、慢性鼻炎及び裂孔ヘルニアを伴う胃食道逆流の既往が考えられる。2013 年 1 月に実施した呼吸機能検査で極めて重度の閉塞性換気障害が認められた。VEMS/CV 42%（1 秒間の最大呼気量／肺活量）。VEMS 810 mL（すなわち 23%）が、気管支拡張薬を使用後、1120 mL（理論上 32%）となった。

既往歴：

被験者は喘息を有しており、そのため本治験に組み入れられ、メポリズマブの投与を受けた。メポリズマブの最初の 2 回の投与では問題は認められなかった。2013 年 10 月 27 日に 3 回目の投与を受けた。2013 年 11 月 1 日、被験者はそう痒を伴うびまん性紅斑、頚部腫脹及びびまん性筋肉痛及び関節痛を伴う呼吸苦を訴えた。誘発因子は特定されなかった。通常とは異なる食物の摂取はなく、最近になって新規薬剤の使用を開始したということもなかった。

アレルギーの既往歴はなかった。2013 年 1 月に実施した皮刺試験は陰性であった。入院時の血圧は 150/80 mmHg、脈拍は 124 拍/分、呼吸数は 34 回/分、室内空気での酸素飽和度は 96%であった。

発熱はなく、びまん性紅斑及び関節痛並びに筋肉痛が認められた。検査でびまん性ラ音が認められた。緊急処置として d - クロルフェンラミンマレイン酸塩を投与した。浮腫及びびまん性ラ音が持続したため、被験者は ICU に移され、誘発因子のないアナフィラキシー様反応と診断された。被験者はアドレナリン（電動シリンジによる静脈内投与）、1 mg/kg/日の副腎皮質ステロイド及び吸入気管支拡張薬による治療を受けた。48 時間以内に良好な回復が認められ、被験者は呼吸器科病棟に移された。臨床検査：体重 81 kg、身長 167 cm、肥満度指数 29 kg/m^2。クッシング様顔貌。体温 36.7ºC、血圧 150/70 mmHg、脈拍 108 拍/分、室内空気での酸素飽和度 96%、ピークフロー 280 L/min。室内空気での呼吸は正常であった。主に左側にびまん性ラ音が認められたが、病巣は不明で、補助呼吸筋の使用はなかった。心音は正常で、心不全及び深部静脈血栓症の徴候は認められなかった。腹部検査は正常であった。皮疹はなかった。

追加検査：

全血球数：白血球数 9200/mm^3、好中球 60/mm^3、ヘモグロビン 12.9 g/dL、血小板数 213000。血中電解質：血中ナトリウム 140 mmol/L、血中カリウム 3.6 mmol/L。血中クレアチニン 70 µmol/L、CPR <0.3 mg/L、クレアチンホスホキナーゼ 67 IU/L、肝臓検査：ASAT 18 IU/L、ALAT 46 IU/L、総ビリルビン 4 µg/L、γ - グルタミントランスフェラーゼ 110 IU/L、アルカリホスファターゼ 48 IU/L、補体 C3 1.48 g/L、補体 C4 0.25 g/L、甲状腺刺激ホルモン 1.80 mIU/L、可溶性核内抗原抗体：陰性、トリプターゼ：結果待ち、Phadiatop 検査：陰性、総 IgE：211 KIU/L

結果：

被験者にはアレルギー（アトピー）の個人歴及び家族歴はなかった（湿疹、食物又は既知の薬剤に対するアレルギー等）。更に被験者は、その年に同様の症状（顔面及び頚部腫脹、並びに喉頭不快感）が何度か発現したと訴えた。最後に、そう痒、蕁麻疹、眼瞼浮腫又は耳浮腫及び血圧低下は認められなかった。

2013 年 12 月 13 日に治験責任医師より入手した追加情報：

治験責任医師は、被験者の環境、治療及び食生活に変化がなかったことから、本事象はメポリズマブに関連するものであると判断した。更に治験責任医師は、これまで診察中に観察されなかったいくつかの症状が被験者によって報告されたと説明した。

2013 年 12 月 20 日に実施医療機関より入手した追加情報：

満月様顔貌の有害事象は、被験者が受けた副腎皮質ステロイドの治療に関連するものであった。被験者が訴えた顔面腫脹及び喉頭不快感の症状は、治験責任医師による身体検査の際には観察されなかった。

2014 年 1 月 24 日の追加情報（来院後に得られた情報）：

治験責任医師は、被験者が喘息症状として「顔面腫脹及び頸部腫脹並びに喉頭不快感」を常に訴えており（2013 年 1 月から病院で被験者の経過観察を行っている）、これらの症状は MEA115575 試験に参加する前から存在していたことを確認した。被験者にはクッシング症候群（副腎皮質ステロイドが原因）が認められたが、頸部腫脹は医師の診察では一度も認められなかった。これらの症状を説明する誘発因子は特定されておらず、治療は開始されていない。

本事象に関しての原資料の記録：

- 数時間以内に症状が進行性に悪化した。
- 足から膝までの浮腫（かなりの疼痛を伴う）は、下肢から上肢までの浮腫と同等もしくはそれ以上に進行した。
- 両手、両手首及び両肘の疼痛及び腫脹。
- 呼吸困難及び不快感を伴う咽喉の締め付け感。
- 唇及び眼瞼の浮腫はなく、蕁麻疹もなし。
- 以前にも訴えのあった灼熱感を伴う頸部腫脹及び紅斑。
- 関節症状による血清病の仮説。
- 浮腫は 48 時間後に回復した（アドレナリン 0.2 mg/h）。

本事象に関して 2013 年 11 月 7 日にアレルギー専門医を受診した記録：

- アレルギー反応又はアナフィラキシー反応の根拠はなし。
- メポリズマブに対する即時型過敏症（IgE）反応はなし。
- そう痒症、蕁麻疹、眼瞼浮腫、血圧低下、胃腸障害及び好酸球増加症はなし。
- 肝機能及び腎機能は正常。
- 食物及び薬物の誘発因子はなし。
- 虫刺されはなし。
- ラテックスへの接触はなし。
- 2013 年 1 月の皮刺試験は陰性。
- アトピーの家族歴はなし。
- アトピー性皮膚炎の既往歴はなし。
- 湿疹、既知の食物アレルギー、薬物アレルギー、造影剤アレルギー、ラテックスに対する反応及び膜翅類の昆虫に対するアレルギーはなし。

過去の喘息の既往について、2014 年 1 月 21 日の追跡調査の来院での被験者との話し合い：

- 過去の顔面腫脹及び頸部腫脹並びに喉頭不快感に関しては、副腎皮質ステロイドの増量に関連するものであった（高用量の prednisone）。
- これらの症状は特定の時間又は食物の摂取にかかわらず発現した。
- これらの症状は副腎皮質ステロイドの減量に伴って軽減した。

- これらの症状は治療を受けずに自然消失した。

2014 年 1 月 31 日に入手した追加情報：

プラセボを対照とした MEA115575 試験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 3 月 22 日から 2013 年 8 月 9 日までに計 6 回受けた。

更に、MEA115661 試験において、2013 年 9 月 6 日から 2013 年 10 月 29 日までにメポリズマブ 100 mg の投与を 3 回受けたので、遅発性過敏症発現までに計 9 回メポリズマブの投与を受けた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、遅発性過敏症は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104971
被験者番号	734（MEA115575 試験 被験者番号 1437）
安全性データベース管理番号	Z0022147A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	低血圧

60 歳の男性被験者は、本治験の前に MEA115575 試験でメポリズマブ 100 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 9 月 16 日から開始した。

本事象発現時点で、被験者は胃食道逆流を有していた。併用薬はプレドニゾロン、テルブタリン硫酸塩、イプラトロピウム臭化物水和物及びエソメプラゾールマグネシウム水和物であった。

メポリズマブの初回投与から 148 日後の 2014 年 2 月 11 日に、重度の低血圧が発現した。被験者は入院した。メポリズマブの投与は継続した。低血圧は 2014 年 2 月 11 日に回復した。

治験責任医師は、低血圧がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

ECG：正常、血液像：正常、電解質：ナトリウム 134 mmol/L、カリウム 3.5 mmol/L、クロライド 100 mmol/L、血糖 4.8 mmol/L、肝機能検査：正常、肺機能検査：正常、胃腸炎による倦怠感と低血圧、心機能の経過観察はなし、血圧の治療薬の変更なし。

追加情報：

被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 6 回受けた。直近の投与は 2014 年 2 月 10 日であった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、低血圧と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104971
被験者番号	734（MEA115575 試験 被験者番号 1437）
安全性データベース管理番号	Z0022147B
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	肺塞栓症

60 歳の男性被験者は、本治験の前に MEA115575 試験でメポリズマブ 100 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 9 月 16 日から開始した。

被験者は合併症として末梢静脈不全を有していた。

メポリズマブの初回投与から 272 日後及び直近の投与から 32 日後の 2014 年 6 月 15 日に、グレード 2 又は中等度の肺塞栓症が発現し、被験者は入院した。被験者はヘパリンナトリウム及びリバーロキサバンによる治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。肺塞栓症は 2014 年 7 月 4 日に回復した。

治験責任医師は、肺塞栓症がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
D‐ダイマー上昇。下肢圧迫超音波検査では深部静脈血栓症は認められなかった。肺換気血流スキャンでは肺塞栓症の所見あり。CT スキャンでは肺塞栓症の所見なし。

治験責任医師の記述：
被験者は 60 歳で、喘息に罹患しており、1 ヵ月間、慢性の呼吸困難増悪であった。被験者は 2014 年 7 月 1 日から 4 日まで入院した。被験者は D‐ダイマーが上昇（1910 ng/mL、基準値上限：500）した。前立腺特異抗原は陰性（1.65 ng/mL、上限 3.50）、酸素飽和度は 95%であった。下肢のドップラー超音波検査は陰性であった。2014 年 7 月 1 日に実施した肺血流スキャンでは、両側性血栓塞栓像の進展徴候が認められ、新旧病変が混在していた。純粋な血流欠損像は、20%から 25%であった。2014 年 7 月 2 日に実施した肺 CT スキャン及び TAP スキャンでは近位肺塞栓症は認められなかった。被験者は抗凝固剤治療としてヘパリン静注製剤の投与を受け、7 月 4 日の退院時にリバーロキサバンが処方された。被験者は 3 ヵ月以内に新たに肺血流スキャンによる検査を受けた。血流量の欠損が 15%と回復し、明らかな改善がみられた。
ある医師は当該被験者に 2014 年 8 月 25 日と 2014 年 11 月 17 日に診察した。被験者はメポリズマブの投与を中止してから重度の喘息の増悪になったので、経口コルチコステロイド

剤を 30 mg/日に増量した（40 mg/日から 15～20 mg/日に減量した）。この医師は被験者が 7 月 1 日に肺塞栓症ではなかったことを確信した。肺血流シンチグラフィーはしばしば重度の喘息患者を不快にさせる。最後に実施した肺血流スキャンで明らかな改善が認められたので、この医師は抗凝固剤を 6 ヵ月以上継続することを勧めた。被験者は 2015 年 2 月 23 日に実施医療機関に戻った。

追加情報：

被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 9 回受けた。直近の投与は 2014 年 5 月 14 日であった。

2014 年 7 月 3 日、2014 年 7 月 11 日及び 2014 年 8 月 6 日の EOSI cv deep vein thrombosis/pulmonary embolism CRF により入手した追加情報：

被験者に中等度の息切れが認められた。

診断検査結果：

インピーダンス - プレチスモグラフィーは実施しなかった。2014 年 6 月 19 日に実施した下肢圧迫超音波検査では深部静脈血栓症は認められなかった。静脈造影法及び MRI は実施しなかった。2014 年 7 月 2 日に実施した CT スキャンでは肺塞栓症は認められなかった。血管造影は実施しなかった。2014 年 7 月 1 日に実施した肺換気血流スキャンでは肺塞栓症が認められた。2014 年 7 月 17 日に実施した D - ダイマー検査では、D - ダイマーの上昇が認められた。被験者に抗凝固剤による治療が必要であった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、肺塞栓症と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104694
被験者番号	753（MEA115588 試験 被験者番号 2552）
安全性データベース管理番号	Z0021923A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

72 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でプラセボを投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 11 月 8 日から開始した。

被験者は気管支炎の既往歴を有していた。

メポリズマブの初回投与から 61 日後及び直近の投与日と同日の 2014 年 1 月 8 日に、グレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現した。被験者は入院した。被験者はメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、プロカテロール塩酸塩水和物及びプレドニゾロンによる治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。喘息の増悪は 2014 年 1 月 20 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
2014 年 1 月 8 日の X 線検査は正常、胸部 CT スキャンは正常、動脈血ガス pH 7.471、炭酸ガス分圧 32.6、酸素分圧 70.1 であった。
2014 年 1 月 15 日の X 線検査は正常であった。

診断検査結果（特に指定のない限り、基準値は提供されなかった）：
2014 年 1 月 8 日の検査結果は、CRP 4.54 mg/dL（基準値下限：0.00、基準値上限：0.3）、2014 年 1 月 15 日の検査結果は、CRP 0.05 mg/dL（下限：0.00、上限：0.3）であった。

治験責任医師の記述：
被験者は 2014 年 1 月 8 日に喘息の増悪のため入院した。喘息の増悪は気管支炎によるものであった。被験者は 2014 年 1 月 20 日に退院した。

追加情報：
被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 2 回受けた。直近の投与は 2014 年 1 月 8 日であった。

2014 年 1 月 17 日のクエリー回答により入手した追加情報：

2014 年 1 月 6 日に、被験者は咳嗽及び黄色痰を認めた。2014 年 1 月 8 日に、被験者は呼吸困難のため受診した。被験者は喘息の増悪のため入院した。喘息の増悪は気管支炎によるものであった。

2014 年 3 月 4 日のクエリー回答により入手した追加情報：

被験者は副鼻腔炎、胃食道逆流性疾患、心臓の症状、本事象の先行症状（頭部感冒、ウイルス症候群、感染性又はアレルギー性事象に対するアレルギー反応）は認められなかった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104696
被験者番号	756（MEA115588 試験 被験者番号 2557）
安全性データベース管理番号	Z0021986A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

70 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でプラセボを投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 7 月 19 日から開始した。

メポリズマブの初回投始から 175 日後及び直近の投与から 14 日後の 2014 年 1 月 10 日に、グレード 1 又は軽度の喘息の増悪が発現した。被験者は入院した。被験者はプレドニゾロン、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム及びサルブタモール硫酸塩による治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。喘息の増悪は 2014 年 1 月 31 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験責任医師の記述：
2014 年 1 月 10 日に、被験者のピークフローが低下し、自宅での経口プレドニゾロンの投与を開始した。2014 年 1 月 17 日、症状の改善は認められなかった。被験者は当院に入院した。本事象は気候の季節的変化によるものである。本事象とメポリズマブとの関連性はないと判断した。

2014 年 1 月 21 日、被験者は回復に向かっていた。副腎皮質ステロイドを経口プレドニゾロンに変更した。2014 年 1 月 31 日、医師により被験者は回復したと判断され、被験者は当院から退院した。

追加情報：
被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 6 回受けた。直近の投与は 2013 年 12 月 27 日であった。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104696
被験者番号	757（MEA115588 試験 被験者番号 2558）
安全性データベース管理番号	Z0022552A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	回転性めまい

72 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 75 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 7 月 23 日から 2014 年 4 月 2 日まで受けた。

被験者は合併症として頭位変換めまいを有していた。

メポリズマブの初回投与から 274 日後及び直近の投与から 21 日後の 2014 年 4 月 23 日に、グレード 2 又は中等度の回転性めまいが発現し、被験者は入院した。被験者は炭酸水素ナトリウム注射剤、プレドニゾロン、ベニジピン塩酸塩及びジフェンヒドラミン・ジプロフィリンによる治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。回転性めまいは 2014 年 4 月 30 日に回復した。

治験責任医師は、回転性めまいがメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験責任医師の記述：
2014 年 4 月 23 日、被験者は自宅で悪心を感じ、嘔吐した。被験者は実施医療機関を受診した。喘息症状はなかった。浮動性めまいと悪心は持続した。医師はこれらの症状は回転性めまいが原因であると判断した。被験者は入院し、ステロイドの静注点滴投与による治療を開始した。本事象は回転性めまいとの関連性が疑われ、メポリズマブとの関連性はなかった。被験者は 2014 年 4 月 25 日に軽快となり、ステロイドの静注点滴投与は中止した。2014 年 4 月 30 日に被験者は回復したと判断した。被験者は退院した。

追加情報：
被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 10 回受けた。直近の投与は 2014 年 4 月 2 日であった。

2014 年 11 月 11 日に入手した追加情報：
症例番号 A201404865 は Z0022552A と重複していた。今後はすべて症例番号 Z0022552A で対応する。

治験依頼者の見解：

　得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、回転性めまいと本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104696
被験者番号	758（MEA115588 試験 被験者番号 2562）
安全性データベース管理番号	Z0021875A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	胃癌

64 歳の男性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 100 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 12 月 12 日から開始した。

メポリズマブの初回投与から 12 日後の 2013 年 12 月 24 日に、グレード 2 又は中等度の胃癌が発現し、被験者は入院した。メポリズマブの投与は継続した。胃癌は 2014 年 2 月 22 日に回復した。

治験責任医師は、胃癌がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験責任医師の記述：
2013 年 12 月 27 日、被験者から電話連絡を受けた。被験者は 2013 年 12 月 24 日にポリープ切除のため他院に入院した。本事象に関する情報が十分に得られていないため、当該病院に連絡をとった。2014 年 1 月 6 日に被験者から電話連絡を受けた。2013 年 12 月 30 日に被験者は退院した。被験者は 2014 年 1 月 9 日に当院を受診した。被験者が提示した退院証明証に早期胃癌と記載されていたことから、事象名を早期胃癌に変更した。腫瘍の大部分は内視鏡手術で切除された。退院時、ほぼ回復していることを確認した。

2014 年 2 月 24 日に他院からの情報を入手した。2013 年 10 月 15 日の胃カメラ検査で胃腺腫が疑われた。2013 年 12 月 24 日、病理学的検査で早期胃癌と診断された。2014 年 2 月 22 日、胃カメラで経過観察が行われた。治療部位が瘢痕化していたが、他に問題は認められなかった。本事象は治験薬によるものではなく、治験薬との因果関係はないと判断した。被験者は治験継続の意思を表明し、治験を継続した。

2013 年 10 月 15 日、胃カメラで胃腺腫の疑いあり。

2013 年 12 月 24 日、病理学的検査により早期胃癌と診断された。

2014 年 2 月 22 日、胃カメラによる経過観察を実施。治療部位が瘢痕化、他に問題を認めず。これらを検討した結果、被験者は回復したと判断した。

被験者は回復したと判断した。

追加情報：

被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を 1 回受けた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、早期胃癌と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104696
被験者番号	758（MEA115588 試験 被験者番号 2562）
安全性データベース管理番号	Z0021875B
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	胆嚢障害

64 歳の男性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 100 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 12 月 12 日から開始した。

被験者は合併症として胆石症を有していた。

メポリズマブの初回投与から 138 日後の 2014 年 4 月 29 日に、グレード 2 又は中等度の胆嚢疾患が発現し、被験者は入院した。メポリズマブの投与は継続した。胆嚢疾患は 2014 年 5 月 19 日に回復した。

治験責任医師は、胆嚢疾患がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験責任医師の記述：
2014 年 4 月 29 日に被験者に胃痛が発現し、他院を受診した。
医師は急性胆嚢疾患と診断し、被験者は入院した。2014 年 4 月 30 日に実施医療機関は被験者から電話を受けた。本事象は胆石症との関連性が疑われた。治験責任医師は本事象とメポリズマブとの間に関連性はないと判断した。

被験者は 2014 年 5 月 1 日に胆嚢を腹腔鏡下で摘出された。被験者は 2014 年 5 月 7 日に当該病院を退院した。

2014 年 5 月 8 日に被験者は実施医療機関を受診した。喘息の増悪は認められなかった。被験者は胆嚢疾患が完全に回復したので、2014 年 5 月 19 日に胆嚢疾患を治療した病院の受診を中止した。2014 年 5 月 29 日に医師は被験者が回復したと診断した。

追加情報：
被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 5 回受けた。直近の投与は 2014 年 3 月 27 日であった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、胆嚢疾患と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104696
被験者番号	758（MEA115588 試験 被験者番号 2562）
安全性データベース管理番号	Z0021875C
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	高血圧性心疾患

65 歳の男性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 100 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 12 月 12 日から開始した。

メポリズマブの初回投与から 215 日後及び直近の投与から 19 日後の 2014 年 7 月 15 日に、グレード 1 又は軽度の高血圧性心疾患が発現し、被験者は入院した。メポリズマブの投与は継続した。高血圧性心疾患は 2014 年 7 月 25 日に回復した。

治験責任医師は、高血圧性心疾患がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
心エコー検査及び心臓カテーテル検査：結果なし

治験責任医師の記述：
被験者は心臓カテーテル検査のため、2014 年 7 月 15 日に他院に入院した。喘息症状はなかった。この事象に関する情報は不十分であり、実施医療機関は現在当該病院と連絡を取っている。

現時点ではメポリズマブとの関連性ははっきりしない。2014 年 7 月 28 日に被験者は実施医療機関を受診した。被験者が 2014 年 7 月 25 日に当該病院を退院したことを実施医療機関は被験者の退院証明書で確認した。被験者は高血圧性心疾患と診断された。治験責任医師は高血圧性心疾患と疑われたこの事象名を狭心症に変更した。被験者は血圧降下剤の投与を開始した。被験者の状態は安定している。実施医療機関は現在当該病院と連絡を取っている。メポリズマブの作用機序を考慮すると、メポリズマブはこの事象の原因ではないであろう。
メポリズマブとの因果関係を支持する理由はなく、治験責任医師は因果関係を否定する。実施医療機関では、当該病院が実施した心エコー検査及び右心の心臓カテーテル検査の追加記録の新たな情報を入手していない。当該病院から最初に入手した文書には、本事象の転帰及び併用薬しか記載されていなかった（実施医療機関は心エコー検査及び右心の心臓カテーテル検査の情報を被験者から聴取した）。したがって、実施医療機関は治療記録の要約の送

付を何回も当該病院に要求したが、徒労に終わっている。本事象に関する情報を更に得ることは無理である。

追加情報：
　被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 8 回受けた。直近の投与は 2014 年 6 月 26 日であった。

2014 年 8 月 5 日の cardiovascular event case report form により入手した追加情報：
　被験者には心不全の既往はなかった。心不全のため予定外にヘルスケアクリニックを受診したことはなかった。心不全のため救急救命室を受診したことはなかった。

　心不全のため病院に予定外に入院した。2014 年 7 月 26 日に心エコー検査を実施した。駆出率は 43%であった。右心の心臓カテーテル検査を実施した。胸部 X 線検査は実施しなかった。心不全の治療はクリニック受診時、救命救急室受診時又は入院時で異なっていた。慢性心不全治療薬が増量された。経口利尿剤は増量されなかった。新たな種類の治療薬は追加されなかった。静注利尿剤、強心剤及び静注血管拡張剤は使用しなかった。補助機器は使用しなかった。最終診断は高血圧性心疾患であった。

2014 年 8 月 5 日、2014 年 10 月 16 日及び 2015 年 3 月 11 日の congestive heart failure eCRF により入手した追加情報：
　被験者には心不全の既往はなかった。心不全のため予定外に循環器クリニックを受診したことはなかった。心不全のため救急救命室を受診したことはなかった。心不全のため病院に予定外に入院した。診断検査結果：2014 年 7 月 26 日に心エコー検査を実施した。駆出率は 43%であった。右心の心臓カテーテル検査を実施した。胸部 X 線検査は実施しなかった。心不全の治療はクリニック受診時、救命救急室受診時又は入院時で異なっていた。慢性心不全治療薬が増量された。経口利尿剤は増量されなかった。新たな種類の治療薬は追加されなかった。静注利尿剤、強心剤及び静注血管拡張剤は使用しなかった。補助機器は使用しなかった。最終診断は高血圧性心疾患であった。

2014 年 8 月 29 日のクエリー回答により入手した追加情報：
　被験者は心血管障害の既往はなかった。

2014 年 9 月 30 日のクエリー回答により入手した追加情報：
　被験者は本事象に対し併用薬は使用せず、矯正治療も受けなかった。

治験依頼者の見解：
　得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、高血圧性心疾患と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104704
被験者番号	771（MEA115588 試験 被験者番号 2590）
安全性データベース管理番号	JP2014010275
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	扁桃周囲膿瘍

44 歳の男性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でプラセボを投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 10 月 8 日から 2014 年 9 月 16 日まで受けた。

メポリズマブの初回投与から 1 年 7 日後及び直近の投与から 29 日後の 2014 年 10 月 15 日に、グレード 3 又は重度の扁桃周囲膿瘍が発現し、被験者は入院した。被験者はセフトリアキソンナトリウム水和物、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム、ブドウ糖・塩化カリウム・塩化ナトリウム・乳酸ナトリウム、アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウム、ロキソプロフェンナトリウム水和物及びアジスロマイシン水和物による治療を受けた。扁桃周囲膿瘍は 2014 年 11 月 4 日に回復した。

治験責任医師は、扁桃周囲膿瘍がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
該当なし

追加情報：
被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 13 回受けた。直近の投与は 2014 年 9 月 16 日であった。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、扁桃周囲膿瘍と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104707
被験者番号	773（MEA115588 試験 被験者番号 2602）
安全性データベース管理番号	Z0021206A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

76 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 100 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 9 月 5 日から開始した。

併用薬は短時間作用型ヒトインスリンであった。

メポリズマブの初回投与から 9 日後の 2013 年 9 月 14 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現した。被験者は入院した。関連する検査結果は、酸素分圧 86%であった。被験者はデキサメタゾンによる治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。喘息の増悪は 2013 年 9 月 25 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象は前日の過度の歩行により引き起こされた可能性があると判断した。

診断検査結果：
X 線検査は正常であった。

治験責任医師の記述：
本事象は 2013 年 9 月 13 日の過度の歩行により引き起こされた。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104707
被験者番号	773（MEA115588 試験 被験者番号 2602）
安全性データベース管理番号	Z0021206B
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

76 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 100 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 9 月 5 日から開始した。

被験者は関連する疾患及び既知の危険因子を有しておらず、本事象発現前に、関連する併用薬の使用もなかった。被験者は本事象発現時点で、感冒に罹患していた。

被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現前までにメポリズマブの投与を計 3 回受けた。直近の投与は 2013 年 10 月 31 日であった。

メポリズマブの初回投与から 73 日後の 2013 年 11 月 17 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現した。被験者は入院した。被験者はデキサメタゾンによる治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。喘息の増悪は 2013 年 11 月 21 日に回復した。治験責任医師は、喘息の増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象は感冒により引き起こされた可能性があると判断した。

診断検査結果：
X 線検査は正常であった。

2014 年 2 月 26 日のクエリー回答により入手した追加情報：
被験者には本事象発現前に感冒以外の事象は認められなかった。白血球数は増加しなかった。X 線検査は正常であった。

治験責任医師の記述：
本事象は感冒により引き起こされたと考えられる。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104707
被験者番号	773（MEA115588 試験 被験者番号 2602）
安全性データベース管理番号	Z0021206C
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

76 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 100 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 9 月 5 日から開始した。

本事象発現時に被験者は、感冒に罹患していた。

メポリズマブの初回投与から 142 日後の 2014 年 1 月 25 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現した。被験者は入院した。被験者はデキサメタゾンによる治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。喘息の増悪は 2014 年 2 月 4 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象は感冒により引き起こされた可能性があると判断した。

診断検査結果：
X 線検査は正常であった。2014 年 1 月 27 日の白血球数は 7000/μL（基準値：4000～9000/μL）であった。

治験責任医師の記述：
本事象は感冒により引き起こされたと考えられる。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	105806
被験者番号	775（MEA115588 試験 被験者番号 2610）
安全性データベース管理番号	JP2014021408
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	肺炎球菌性肺炎

84 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 75 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 11 月 1 日から 2014 年 10 月 2 日まで受けた。

メポリズマブの初回投与から 1 年 10 日後及び直近の投与から 40 日後の 2014 年 11 月 11 日に、グレード 3 又は重度の肺炎球菌性肺炎が発現し、被験者は入院した。被験者はメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム及びセフトリアキソンナトリウム水和物による治療を受けた。肺炎球菌性肺炎は 2014 年 11 月 27 日に回復した。

治験責任医師は、肺炎球菌性肺炎がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

胸部 X 線検査：下肺野が浸潤しているような画像であるが、明瞭でない。肺炎球菌（+）。

診断検査結果（特に指定のない限り、基準値は提供されなかった）：

2014 年 11 月 12 日の検査結果：C‐反応性蛋白 21.4 mg/dL（基準値下限：0.00、基準値上限：0.3）、白血球数 $12.8\times10^3/\mu L$（下限：3.5、上限：9）。

追加情報：

被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 13 回受けた。直近の投与は 2014 年 10 月 2 日であった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、肺炎球菌性肺炎と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	105533
被験者番号	776（MEA115588 試験 被験者番号 2615）
安全性データベース管理番号	Z0021181A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

16 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でプラセボを投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 7 月 19 日から開始した。
被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 2 回受けた。直近の投与は 2013 年 8 月 16 日であった。

メポリズマブの初回投与から 55 日後の 2013 年 9 月 12 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現した。被験者は入院した。被験者はプレドニゾロン、サルブタモール硫酸塩及びジプロフィリンによる治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。喘息の増悪は 2013 年 10 月 4 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象は気候の変化により引き起こされた可能性があると判断した。

治験責任医師の記述：
2013 年 9 月 12 日、喘息の症状が発現した。サルブタモール硫酸塩を投与し、経過を観察した。
2013 年 9 月 13 日、症状は回復しなかった。被験者は来院し、入院した。
メポリズマブの投与から時間が経過していた。喘息が更に増悪したため、被験者は入院した。

喘息の増悪は気候の変化により引き起こされたと考えられる。本事象とメポリズマブとの関連性は否定できると判断した。

2013 年 9 月 19 日、喘息の症状は軽快した。医師は回復中と判断した。被験者は当院から退院した。FEV1 は、被験者の最大 FEV1 の 60%であった。被験者は当院の外来で経過観察を行う必要がある。2013 年 10 月 17 日、本事象は回復したと判断した。被験者のピークフローは 2013 年 10 月 4 日に回復した。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	105533
被験者番号	776（MEA115588 試験 被験者番号 2615）
安全性データベース管理番号	Z0021181B
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

16 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でプラセボを投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 7 月 19 日から開始した。

メポリズマブの初回投与から 90 日後の 2013 年 10 月 17 日に、グレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現した。被験者は入院した。被験者はプレドニゾロン、アミノフィリン水和物及びサルブタモール硫酸塩による治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。喘息の増悪は 2013 年 11 月 8 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 3 回受けた。直近の投与は 2013 年 10 月 17 日であった。

治験責任医師の記述：

2013 年 10 月 13 日、感冒の症状が発現した。2013 年 10 月 16 日、被験者は他院を受診し、抗生剤の処方を受けた。2013 年 10 月 17 日、被験者は当院に来院した。肺に軽度のラ音を認めた。被験者は、予定どおりメポリズマブの投与を受けた。2013 年 10 月 18 日、呼吸困難が発現した。被験者は当院に来院し、入院した。喘息の増悪は感冒により引き起こされた。本事象とメポリズマブとの関連性はないと判断した。2013 年 10 月 23 日、プレドニゾロンの静脈内投与による治療により、ラ音は認められなかった。被験者は退院を希望し、当院から退院した。被験者は経口 prednisone を服用し、外来で経過観察を行う予定である。2013 年 11 月 8 日、本事象は回復したと判断した。被験者のピークフローは 2013 年 11 月 5 日以降、回復した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	105533
被験者番号	776（MEA115588 試験 被験者番号 2615）
安全性データベース管理番号	Z0021181C
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

16 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でプラセボを投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 7 月 19 日から開始した。

追加情報：

被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 7 回受けた。直近の投与は 2013 年 12 月 27 日であった。

メポリズマブの初回投与から 194 日後及び直近の投与から 33 日後の 2014 年 1 月 29 日に、グレード 1 又は軽度の喘息の増悪が発現した。被験者は入院した。被験者はサルブタモール硫酸塩、アミノフィリン水和物、プレドニゾロン及びヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウムによる治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。喘息の増悪は 2014 年 2 月 4 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験責任医師の記述：

2014 年 1 月 27 日、咽喉痛が発現し、被験者は他院を受診して、抗生剤を処方された。

2014 年 1 月 29 日、発熱が認められ、被験者は当院に来院した。上気道の炎症と診断された。

2014 年 1 月 31 日、呼吸困難が発現し、被験者は当院を受診して、入院した。

2014 年 2 月 4 日、副腎皮質ステロイドによる治療で被験者は回復したため、副腎皮質ステロイドの投与を中止した。医師は被験者が回復したと判断した。被験者は当院を退院した。喘息の増悪は上気道の炎症により引き起こされた。本事象とメポリズマブとの関連性はないと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	105533
被験者番号	776（MEA115588 試験 被験者番号 2615）
安全性データベース管理番号	Z0021181D
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

17 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でプラセボを投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 7 月 19 日から開始した。

被験者は合併症として喘息を有していた。

メポリズマブの初回投与から 294 日後及び直近の投与から 14 日後の 2014 年 5 月 9 日に、グレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現し、被験者は入院した。被験者はサルブタモール硫酸塩、アミノフィリン水和物、プレドニゾロン及びヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウムによる治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。喘息の増悪は 2014 年 5 月 23 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験責任医師の記述：
2014 年 5 月 7 日に被験者に咽喉痛及び咳嗽が発現し、他院を受診、上気道感染と診断された。治療はしなかった。2014 年 5 月 9 日に被験者は呼吸困難となり、実施医療機関を受診した。サルブタモール硫酸塩を使用したが、改善せず、入院となった。上気道炎により喘息が増悪した。本事象とメポリズマブの間に関連性はないと判断した。2014 年 5 月 16 日に喘息症状は軽減した。医師は軽快したと判断した。被験者は退院し、実施医療機関の外来で経過観察する予定である。2014 年 5 月 20 日に被験者は自宅で呼吸困難となり、実施医療機関を受診した。サルブタモール硫酸塩による治療を受けたが、改善せず被験者は入院した。2014 年 5 月 23 日に被験者はコルチコステロイドによる治療で回復したため、コルチコステロイドを中止した。医師は被験者が回復したと判断した。

被験者は退院した。喘息の増悪は上気道炎が原因であった。本事象とメポリズマブの間に関連性はないと判断した。X 線、喀痰の細菌学的検査、動脈血ガス分析及び他の臨床検査：実施せず、白血球数は増加、無気肺及び肺炎はなし、培養は実施せず。好酸球は変化なし。胃食道逆流性疾患及び心臓症状はなし、事象発現前の症状は上気道感染。

追加情報：

被験者はMEA115661試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計11回受けた。直近の投与は2014年4月25日であった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	105533
被験者番号	776（MEA115588 試験 被験者番号 2615）
安全性データベース管理番号	Z0021181E
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

17 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でプラセボを投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 7 月 19 日から開始した。

被験者は既往歴として喘息を有していた。

メポリズマブの初回投与から 336 日後及び直近の投与から 28 日後の 2014 年 6 月 20 日に、グレード 1 又は軽度の喘息の増悪が発現し、被験者は入院した。被験者はアミノフィリン水和物、サルブタモール硫酸塩及びプレドニゾロンによる治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。喘息の増悪は 2014 年 6 月 24 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
該当せず

治験責任医師の記述：
2014 年 6 月 20 日のスパイロメトリーの検査直後に、咳嗽が発現した。全身状態が良好であったため、メポリズマブは計画通り投与した。被験者はサルブタモール硫酸塩を吸入投与後、帰宅した。
2014 年 6 月 21 日に自宅で咳嗽が持続した。被験者は呼吸困難になり、実施医療機関を受診した。被験者はサルブタモール硫酸塩吸入後、帰宅した。症状は持続した。被験者は再び実施医療機関を受診し、喘息の増悪により入院した。2014 年 6 月 24 日に被験者はコルチコステロイドの投与により回復した。医師は被験者が回復したと判断した。被験者は退院した。被験者にはメポリズマブ投与開始前に咳嗽が発現していた。治験責任医師は、本事象はメポリズマブと関連性がないと判断した。
胸部 X 線検査、喀痰の細菌学的検査、動脈血ガス分析、他の臨床検査及び他の細菌学的検査：実施せず、無気肺及び肺炎はなし、培養は実施せず。白血球数は増加、好酸球は変化なし、副鼻腔炎、胃食道逆流性疾患及び心臓症状はなし、事象発現前の症状はなし。

追加情報：

被験者はMEA115661試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計12回受けた。直近の投与は2014年5月23日であった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	105533
被験者番号	776（MEA115588 試験 被験者番号 2615）
安全性データベース管理番号	Z0021181F
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

17 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でプラセボを投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 7 月 19 日から 2014 年 6 月 20 日まで受けた。

追加情報：
被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 13 回受けた。直近の投与は 2014 年 6 月 20 日であった。

メポリズマブの初回投与から 359 日後及び直近の投与から 23 日後の 2014 年 7 月 13 日に、グレード 1 又は軽度の喘息の増悪が発現し、被験者は入院した。被験者はサルブタモール硫酸塩、アミノフィリン水和物、プレドニゾロン、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル及びツロブテロールによる治療を受けた。喘息の増悪は 2014 年 8 月 22 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
該当なし

治験責任医師の記述：
2014 年 7 月 13 日、被験者は咽喉痛及び咳嗽があった。

2014 年 7 月 14 日、被験者は呼吸困難で実施医療機関を受診し、サルブタモール硫酸塩による治療を受けたが、改善しなかった。被験者は入院した。

喘息の増悪は感冒が原因であった。本事象とメポリズマブの間に関連性はないと考えられた。

2014 年 7 月 26 日、喘息の症状は軽減した。医師は軽快したと判断した。被験者は実施医療機関を退院した。実施医療機関の外来で経過観察する予定である。

2014 年 7 月 27 日、被験者は自宅で呼吸困難となり、実施医療機関を受診し、入院した。2014 年 8 月 13 日、喘息の症状は軽減した。医師は軽快したと判断した。被験者は実施医療機関を退院した。実施医療機関の外来で経過観察する予定である。

2014 年 8 月 22 日、喘息の臨床症状は退院後問題なかった。医師は被験者が回復したと診断した。胸部 X 線検査、喀痰の細菌学的検査、動脈血ガス分析、他の臨床検査及び他の細菌学的検査：実施せず、無気肺及び肺炎はなし、培養は実施せず。白血球数は増加、好酸球は変化はなし。

副鼻腔炎、胃食道逆流性疾患及び心臓症状はなし、事象発現前の症状は感冒。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	105533
被験者番号	777（MEA115588 試験 被験者番号 2619）
安全性データベース管理番号	JP2014002859
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

16 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 100 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 11 月 25 日から開始した。

被験者は合併症として喘息を有していた。

メポリズマブの初回投与から 310 日後及び直近の投与から 2 日後の 2014 年 10 月 1 日に、グレード 1 又は軽度の喘息の増悪が発現し、被験者は入院した。被験者はサルブタモール硫酸塩、プレドニゾロン及びアミノフィリン水和物による治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。喘息の増悪は 2014 年 10 月 27 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
該当なし

治験責任医師の記述：
2014 年 10 月 1 日、被験者は咳嗽があった。2014 年 10 月 6 日、被験者は呼吸困難があり実施医療機関を受診し、入院した。喘息の増悪は気候変動が原因であった。本事象とメポリズマブの間に関連性はないと考えられた。2014 年 10 月 16 日、喘息の症状は回復した。医師は軽快したと判断した。被験者は退院した。被験者は実施医療機関の外来で経過観察する予定である。2014 年 10 月 27 日、医師は退院後に被験者が寛解したと判断した。

追加情報：
被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 12 回受けた。直近の投与は 2014 年 9 月 29 日であった。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	105533
被験者番号	777（MEA115588 試験 被験者番号 2619）
安全性データベース管理番号	JP2014018640
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

16 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 100 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 11 月 25 日から開始した。

被験者は合併症として喘息を有していた。

メポリズマブの初回投与から 346 日後及び直近の投与から 10 日後の 2014 年 11 月 6 日に、グレード 1 又は軽度の喘息の増悪が発現し、被験者は入院した。被験者はヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム、サルブタモール硫酸塩、プレドニゾロン、アミノフィリン水和物及びプロカテロール塩酸塩水和物による治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。喘息の増悪は 2014 年 11 月 13 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
該当なし

治験責任医師の記述：
2014 年 11 月 6 日、被験者は呼吸困難になり、実施医療機関を受診した。被験者はサルブタモール硫酸塩吸入後に帰宅した。

2014 年 11 月 7 日、症状は継続していた。被験者は再度実施医療機関を受診した。被験者は喘息の増悪のため入院した。喘息の増悪は気候変動が原因であった。本事象とメポリズマブの間に関連性はないと考えられた。2014 年 11 月 13 日、医師は被験者がコルチコステロイドの投与により寛解したと診断した。被験者は退院した。

追加情報：
被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 13 回受けた。直近の投与は 2014 年 10 月 27 日であった。

治験依頼者の見解：

　得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	105533
被験者番号	777（MEA115588 試験 被験者番号 2619）
安全性データベース管理番号	Z0022168A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

15 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 100 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 11 月 25 日から開始した。被験者は本事象発現までにメポリズマブの投与を計 3 回受けた。直近の投与は 2014 年 1 月 20 日であった。

メポリズマブの初回投与から 81 日後の 2014 年 2 月 14 日に、グレード 1 又は軽度の喘息の増悪が発現した。被験者は入院した。被験者はサルブタモール硫酸塩、プロカテロール塩酸塩、電解質、ジプロフィリン、hydrocortisone hydrogen succinate、プレドニン、ブロムヘキシン塩酸塩及びフドステインによる治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。喘息の増悪は 2014 年 2 月 24 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験責任医師の記述：

2014 年 2 月 11 日：咽喉痛が認められた。

2014 年 2 月 14 日：呼吸困難が認められ来院し、喘息の増悪と診断された。外来診療にて経過観察を行うこととなった。

2014 年 2 月 15 日：呼吸困難が認められ来院し、入院となった。喘息の増悪は感冒により引き起こされた事象であり、メポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断された。

2014 年 2 月 24 日：副腎皮質ステロイドの治療により被験者は回復し、副腎皮質ステロイドの治療を中止した。本事象は回復したと判断され、被験者は退院した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	105533
被験者番号	777（MEA115588 試験 被験者番号 2619）
安全性データベース管理番号	Z0022168B
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	胃腸炎

16 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 100 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 11 月 25 日から 2014 年 9 月 1 日まで受けた。

メポリズマブの初回投与から 290 日後及び直近の投与から 10 日後の 2014 年 9 月 11 日に、グレード 2 又は中等度の胃腸炎が発現し、被験者は入院した。被験者はブドウ糖・塩化カリウム・塩化ナトリウム・L - 乳酸ナトリウム及びブドウ糖・塩化ナトリウム・L - 乳酸ナトリウムによる治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。胃腸炎は 2014 年 9 月 12 日に回復した。

治験責任医師は、胃腸炎がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はなく、他の可能性があると判断した。

診断検査結果：
該当なし

2014 年 9 月 11 日、被験者は悪心及び嘔吐があった。被験者は実施医療機関を受診した。被験者は胃腸炎と診断された。被験者は倦怠感を感じており、実施医療機関に入院した。
2014 年 9 月 12 日、被験者は点滴治療により回復した。被験者は実施医療機関を退院した。

胃腸炎の原因は感染症が疑われた。本事象とメポリズマブの間に関連性はないと考えられた。

2014 年 10 月 10 日に入手した追加情報：
サルブタモール硫酸塩による投薬治療は症例報告書から欠落していた。

追加情報：
被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 11 回受けた。直近の投与は 2014 年 9 月 1 日であった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、胃腸炎と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	105533
被験者番号	778（MEA115588 試験 被験者番号 2618）
安全性データベース管理番号	Z0021725A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

15 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でプラセボを投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 11 月 25 日から開始した。

メポリズマブの初回投与から 3 日後の 2013 年 11 月 28 日に、グレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現し、被験者は入院した。被験者はサルブタモール硫酸塩、プレドニン及びジプロフィリンによる治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。喘息の増悪は 2013 年 12 月 17 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 1 月 17 日の報告により削除：
治療薬のソルデム 3A 輸液（電解質液）を削除した。

治験責任医師の記述：
2013 年 11 月 28 日、呼吸困難が発現し、被験者が来院、入院となった。
喘息の増悪と診断され、被験者は入院した。
本事象は、気候変動により引き起こされた事象であり、メポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断された。2013 年 12 月 4 日、プレドニゾロンの治療により、本事象は軽快した。
ピークフローが改善し、被験者は退院となり、外来治療で経過観察を行うこととした。
2013 年 12 月 24 日：2013 年 12 月 17 日にピークフローの改善が確認されており、本事象は回復したと判断された。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	105533
被験者番号	778（MEA115588 試験 被験者番号 2618）
安全性データベース管理番号	Z0021725B
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

16 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でプラセボを投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 11 月 25 日から 2014 年 4 月 14 日まで受けた。

被験者は合併症として喘息を有していた。

メポリズマブの初回投与から 166 日後及び直近の投与から 26 日後の 2014 年 5 月 10 日に、グレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現し、被験者は入院した。被験者はヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム、dl - イソプレナリン塩酸塩、アミノフィリン水和物、サルブタモール硫酸塩及びプレドニゾロンによる治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。喘息の増悪は 2014 年 5 月 19 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験責任医師の記述：
2014 年 5 月 6 日、被験者のピークフロー値が減少した。被験者に呼吸困難がみられた。2014 年 5 月 10 日、被験者の状態は悪化した。被験者はほぼ一晩中眠れなかった。2014 年 5 月 11 日、被験者は自宅でサルブタモール硫酸塩の吸入器を使用したが改善しなかった。被験者は実施医療機関を受診した。被験者は喘息の増悪と診断され、実施医療機関に入院した。喘息の増悪は気候変動が原因であった。本事象とメポリズマブの間に関連性はないと考えられた。2014 年 5 月 17 日、被験者はコルチコステロイドの投与により回復し、当該薬剤は中止された。2014 年 5 月 19 日、医師は被験者が回復したと診断した。被験者は実施医療機関を退院した。胸部 X 線、喀痰の細菌学的検査、動脈血ガス分析、他の臨床検査及び細菌学的検査の結果：実施せず、無気肺及び肺炎はなし、培養は実施せず。白血球数は増加、好酸球は変化なし。

副鼻腔炎、胃食道逆流性疾患、心臓症状は診断なし、事象発現前の症状はなし。

追加情報：

被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 6 回受けた。直近の投与は 2014 年 4 月 14 日であった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	105533
被験者番号	778（MEA115588 試験 被験者番号 2618）
安全性データベース管理番号	Z0021725C
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

16 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でプラセボを投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 11 月 25 日から開始した。

メポリズマブの初回投与から 274 日後及び直近の投与から 28 日後の 2014 年 8 月 26 日に、グレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現し、被験者は入院した。被験者はヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム、プレドニゾロン、dl - イソプレナリン塩酸塩、アミノフィリン水和物及びサルブタモール硫酸塩による治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。喘息の増悪は 2014 年 8 月 31 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
該当なし

治験責任医師の記述：
8 月の初旬から、被験者は呼吸困難に対しサルブタモール硫酸塩の吸入器を使用していた。2014 年 8 月 23 日、被験者は咳嗽があった。

2014 年 8 月 25 日、被験者の体温は 37.8°C であった。

2014 年 8 月 26 日、被験者は呼吸困難があり実施医療機関を受診した。被験者は喘息の増悪と診断され、実施医療機関に入院した。喘息の増悪は下気道感染が原因であった。本事象とメポリズマブの間に関連性はないと考えられた。2014 年 8 月 31 日、被験者は寛解し実施医療機関を退院した。胸部 X 線、喀痰の細菌学的検査、動脈血ガス分析、他の臨床検査及び細菌学的検査の結果：実施せず、無気肺及び肺炎はなし、培養は実施せず。白血球数は増加、好酸球は変化はなし。

副鼻腔炎、胃食道逆流性疾患、心臓症状はなし、事象発現前の症状：気管支炎。

追加情報：

被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 9 回受けた。直近の投与は 2014 年 7 月 29 日であった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104942
被験者番号	782（MEA115588 試験 被験者番号 746）
安全性データベース管理番号	Z0021979A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	迷路炎

59 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でプラセボを投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期投与試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 8 月 9 日から 2013 年 12 月 12 日まで受けた。

メポリズマブの初回投与から 142 日後及び直近の投与から 17 日後の 2013 年 12 月 29 日に、グレード 2 又は中等度の迷路炎が発現し、被験者は入院した。被験者は prednisone による治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。迷路炎は 2014 年 2 月 17 日に回復した。

治験責任医師は、迷路炎がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験責任医師の記述：

2013 年 12 月 29 日：重度の浮動性めまいが認められたため入院し、迷路炎と診断された。

2014 年 1 月 9 日：被験者は回復し、退院した。

現在：本事象は軽快しているが、軽度の浮動性めまいが継続しているため被験者は来院できていない。入院中、頭部 CT スキャンでは異常は認められず、蝸牛前庭検査で右前庭異常が認められた。2013 年 12 月 12 日に治験薬は投与された。本事象に関連した併用薬及び既往歴はなかった。

追加情報：

被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までに計 5 回の投与を受けた。直近の投与は 2013 年 12 月 12 日であった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、迷路炎と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	105953
被験者番号	780（MEA115588 試験 被験者番号 2623）
安全性データベース管理番号	Z0022620A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

62 歳の男性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 100 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 9 月 2 日から開始した。

メポリズマブの初回投与から 251 日後及び直近の投与から 27 日後の 2014 年 5 月 11 日に、グレード 3 又は重度の喘息発作が発現し、被験者は入院した。被験者はサルブタモール硫酸塩、ミダゾラム、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、プレドニゾロン、トラマゾリン塩酸塩、セフトリアキソンナトリウム水和物、アセトアミノフェン、オセルタミビルリン酸塩、ベラパミル塩酸塩及び酸素による治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。喘息発作は 2014 年 5 月 20 日に回復した。

治験責任医師は、喘息発作がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
インフルエンザ陽性。喀痰の細菌学的検査：陽性。2014 年 5 月 12 日に実施した胸部 X 線検査：問題なし。他の臨床検査及び細菌学的検査の結果：陰性。心電図：発作性上室性頻脈による頻脈。心エコー検査：問題なし。

診断検査結果（特に指定のない限り、基準値は提供されなかった）：
2014 年 5 月 12 日、好酸球数 2.5%（基準値下限：0.00、基準値上限：7）、二酸化炭素分圧 31.1 mmHg（下限：32、上限：48）、酸素分圧 68.5 mmHg（下限：83、上限：108）及び白血球数 6700/μL（下限：4800、上限：8500）。

治験責任医師の記述：
2014 年 5 月 11 日、被験者は救急救命室を受診した。被験者は自宅に戻った。2014 年 5 月 12 日、被験者は喘鳴及び呼吸苦のため再び救急救命室を受診した。更に被験者の心拍は発作性上室性頻脈により頻脈であった。頻脈は注射による治療では解消しなかった。被験者の発作性上室性頻脈は除細動器の使用により回復した。被験者は喘息の増悪のため入院し、インフルエンザと診断された。喘息の増悪はこれが原因であった。被験者はインフルエンザ及び喘息の増悪に対する治療を受けた。2014 年 5 月 15 日、被験者は発作性上室性頻脈を 1 度

発症し、注射による治療を受けた。喘息の増悪が発作性上室性頻脈の原因となった可能性がある。

被験者は 2014 年 5 月 20 日に退院した。無気肺及び肺炎はみられなかった。培養は実施されなかった。副鼻腔炎、胃食道逆流性疾患、心臓症状はなし。事象発現前の症状：インフルエンザ。

追加情報：
被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 9 回受けた。直近の投与は 2014 年 4 月 14 日であった。

2014 年 6 月 3 日及び 2014 年 10 月 31 日に ARRHYTHMIAS CRF から入手した追加情報：
心停止は記録されなかった。心拍数は 160 拍/分であった。症状：動悸。心電図を 2014 年 5 月 12 日に実施した。心電図記録：その他の心拍リズム異常がみられた。以下が評価に利用可能であった：心電図記録又は院内テレメトリー記録。治療：投薬、除細動。

2014 年 6 月 17 日のアンデリート報告：
ベラパミル塩酸塩による投薬治療の情報はアンデリートされた。

2014 年 6 月 26 日のクエリー回答により入手した追加情報：
インフルエンザは追加の SAE ではなかった。

2014 年 7 月 28 日のクエリー回答により入手した追加情報：
発作性上室性頻脈は SAE 報告の定義に当てはまらなかった。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息発作と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104941
被験者番号	805（MEA115588 試験 被験者番号 0731）
安全性データベース管理番号	Z0022773A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	狭心症

69 歳の男性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 100 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 7 月 3 日から開始した。

被験者は既往歴として高血圧を有していた。併用薬はアスピリン、クロピドグレル硫酸塩、gastroloc、ロサルタンカリウム及びシンバスタチンであった。

メポリズマブの初回投与から 313 日後及び直近の投与から 5 日後の 2014 年 5 月 12 日に、グレード 2 又は中等度の狭心症が発現し、被験者は入院した。メポリズマブの投与は継続した。狭心症は 2014 年 5 月 14 日に回復した。

治験責任医師は、狭心症がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
冠動脈造影：冠動脈の部分閉塞

追加情報：
被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 12 回受けた。直近の投与は 2014 年 5 月 7 日であった。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、狭心症と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104937
被験者番号	833（MEA115588 試験 被験者番号 810）
安全性データベース管理番号	Z0022880A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	橈骨骨折

47 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 100 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 8 月 29 日から 2014 年 5 月 6 日まで受けた。

メポリズマブの初回投与から 273 日後及び直近の投与から 23 日後の 2014 年 5 月 29 日に、グレード又は重症度不明の橈骨骨折が発現した。被験者はエノキサパリンナトリウムによる治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。橈骨骨折は 2014 年 7 月 11 日に回復した。

治験責任医師は、橈骨骨折がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
左手首の X 線検査

治験責任医師の記述：
被験者は偶然落下し、左橈骨を骨折した。被験者は腕にギブスをはめた。

追加情報：
被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 10 回受けた。直近の投与は 2014 年 5 月 6 日であった。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、橈骨骨折と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104937
被験者番号	835（MEA115588 試験 被験者番号 811）
安全性データベース管理番号	Z0021924A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	腓骨骨折、脛骨骨折

60 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 100 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 9 月 11 日から開始した。

被験者は本事象発現までにメポリズマブの投与を計 4 回受けた。直近の投与は 2013 年 12 月 3 日であった。

メポリズマブの初回投与から 110 日後の 2013 年 12 月 30 日に、被験者は階段から転倒し、脛骨及び腓骨を骨折した。被験者は入院した。骨折部を内固定により整復し、エノキサパリンナトリウム、ビタミン・ミネラルの栄養補給及びシプロフロキサシンによる治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。腓骨骨折及び脛骨骨折は 2014 年 6 月 9 日に回復した。

治験責任医師は、腓骨骨折及び脛骨骨折がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査：
股関節、膝関節及び下肢の X 線検査を実施した。

治験責任医師の記述：
被験者は階段から転倒し、右脛骨及び腓骨を骨折した。骨折部を内固定により整復した。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、腓骨骨折及び脛骨骨折と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104727
被験者番号	845（MEA115588 試験 被験者番号 2255）
安全性データベース管理番号	Z0021569A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

52 歳の男性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でプラセボを投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 10 月 8 日から開始した。

併用薬はフルチカゾンプロピオン酸エステル・サルメテロールキシナホ酸塩、テオフィリン、モンテルカストナトリウム、エソメプラゾールマグネシウム、フルチカゾンフランカルボン酸エステル、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル・ホルモテロールフマル酸塩水和物、domperidone maleate、amlodipine camsylate、ロサルタンカリウム、deflazacort、チオトロピウム臭化物水和物、levosulpiride 及びニザチジンであった。

メポリズマブの初回投与翌日の 2013 年 10 月 9 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現し、被験者は入院した。被験者はプレドニゾロン、アミノフィリン、ブデソニド、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、クロルフェニラミンマレイン酸塩、sulbacin、アンブロキソール塩酸塩、ambroxol acefyllinate、caffeine・chlorphenamine maleate・dihydrocodeine bitartrate・methylephedrine hydrochloride、アセチルシステイン、メロキシカム、ネチルマイシン硫酸塩、トラマドール塩酸塩、塩酸プソイドエフェドリン及びサルブタモール硫酸塩による治療を受けた。

メポリズマブの投与は継続した。喘息の増悪は 2013 年 10 月 16 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

2013 年 10 月 9 日：近医にて、臨床検査、ECG、胸部 X 線撮影（後前像）及びラテックス凝集検査を受けた。いずれの検査でも臨床的に問題となる所見は認められなかった。

2013 年 10 月 9 日に呼吸困難を伴う喘息の増悪が突然発現し、被験者は近医を受診した。

被験者は、喘息の増悪のため 2013 年 10 月 9 日から 2013 年 10 月 12 日まで入院した。治験薬との関連性はないと判断された。

追加情報：

被験者はMEA115661試験開始後、本事象発現までに1回の投与を受けた。直近の投与は2013年10月8日であった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104727
被験者番号	845（MEA115588 試験 被験者番号 2255）
安全性データベース管理番号	Z0021569B
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	脊椎すべり症

52 歳の男性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でプラセボを投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 10 月 8 日から開始した。

併用薬はイプラトロピウム臭化物水和物、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム、nefopam hydrochloride、パロノセトロン塩酸塩、プロポフォール、アンブロキソール塩酸塩、エスモロール塩酸塩、propacetamol hydrochloride、アドレナリン、フェンタニルクエン酸塩、ロクロニウム臭化物、aminomethylbenzoic acid、ファモチジン、グリコピロニウム臭化物、バンコマイシン塩酸塩、ヘパリンナトリウム、グラニセトロン塩酸塩、L - オルニチン・L - アスパラギン酸、リドカイン、塩酸メトクロプラミド、ペチジン塩酸塩、ピリドスチグミン臭化物、グルタチオン、トラマドール塩酸塩、レミフェンタニル塩酸塩、ラニチジン塩酸塩、セフメタゾールナトリウム、フィトナジオン、wool fat、ブロメライン、corydaline、フルチカゾンプロピオン酸エステル、サルメテロールキシナホ酸塩、テオフィリン、ranitidine hydrochloride + sucralfate + tripotassium dicitratobismuthate、モンテルカストナトリウム、エソメプラゾールマグネシウム水和物、フルチカゾンフランカルボン酸エステル、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル、ホルモテロールフマル酸塩水和物、amlodipine camsylate + losartan potassium、deflazacort、チオトロピウム臭化物、propacetamol hydrochloride、aminomethylbenzoic acid、ニカルジピン塩酸塩、アムロジピンベシル酸塩、artemisia asiatica、サルメテロールキシナホ酸塩、domperidone maleate 及びアムロジピン・ロサルタンであった。

メポリズマブの初回投与から 56 日後の 2013 年 12 月 3 日に、重度の脊椎すべり症が発現し、被験者は入院した。被験者は gallamine triethiodide、ガバペンチン、ヒドロキソコバラミン、フェンタニル、デキサメタゾン、セレコキシブ、エペリゾン塩酸塩、プレガバリン、ザルトプロフェン、アセトアミノフェン・トラマドール塩酸塩、ロキソプロフェンナトリウム水和物、リマプロスト、アフロクアロン、プレガバリン、エペリゾン塩酸塩、naloxone hydrochloride + oxycodone hydrochloride、による治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。脊椎すべり症は 2014 年 2 月 3 日に回復した。

治験責任医師は、脊椎すべり症の悪化がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

2014 年 1 月 2 日：脊柱画像検査（C/R-L-Spine AP）、ラテックス凝集検査、屈曲及び伸展検査で、L4－L5 腰椎変性すべり症が確認された。

2014 年 1 月 22 日：腰椎 CT スキャン（3D CT）で、グレード 1 の L4－L5 腰椎変性すべり症が確認された。中心性及び両側性神経椎間孔狭窄を伴う軽度の L4－L5 椎間板膨隆、軽度の L2－L3 及び L3－L4 椎間板膨隆が認められた。

追加情報：

被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までに計 2 回の投与を受けた。直近の投与は 2013 年 11 月 5 日であった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、腰椎変性すべり症と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104727
被験者番号	845（MEA115588 試験 被験者番号 2255）
安全性データベース管理番号	Z0021569G
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	脊椎すべり症

53 歳の男性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でプラセボを投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 10 月 8 日から開始した。

併用薬は amlodipine camsylate・ロサルタンカリウム、フルチカゾンプロピオン酸エステル・サルメテロールキシナホ酸塩、テオフィリン、モンテルカストナトリウム、エソメプラゾールマグネシウム水和物、フルチカゾンフランカルボン酸エステル、サルブタモール硫酸塩、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル、ホルモテロールフマル酸塩水和物、deflazacort、チオトロピウム臭化物水和物、イプラトロピウム臭化物水和物、ブデソニド、パロノセトロン塩酸塩、アンブロキソール塩酸塩、バトロキソビン、クロルフェニラミンマレイン酸塩、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム、propacetamol hydrochloride、アドレナリン、ロクロニウム臭化物、フェンタニルクエン酸塩、ファモチジン、グリコピロニウム臭化物、バンコマイシン塩酸塩、ヘパリンナトリウム、グラニセトロン塩酸塩、リドカイン、ニカルジピン塩酸塩、ピリドスチグミン臭化物、グルタチオン、ウリナスタチン、レミフェンタニル塩酸塩、ラニチジン塩酸塩、フィトナジオン、cefazedone sodium、wool fat、トリアゾラム、ananas comosus・ジメチコン・パンクレアチン、エバスチン、塩酸プソイドエフェドリン、ゾルピデム酒石酸塩及び酸化セルロースであった。

メポリズマブの初回投与から 300 日後及び直近の投与から 20 日後の 2014 年 8 月 4 日に、グレード 3 又は重度の腰部の変性脊椎すべり症の悪化が発現し、被験者は入院した。被験者はナロキソン塩酸塩・オキシコドン塩酸塩水和物、セレコキシブ、アセトアミノフェン・トラマドール塩酸塩、リマプロストアルファデクス、artemisia asiatica、propacetamol hydrochloride、diclofenac dimethylaminoethanol、gallamine triethiodide、ヒドロキソコバラミン、トラマドール塩酸塩、エペリゾン塩酸塩、ガバペンチン及びプレガバリンによる治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。腰部の変性脊椎すべり症の悪化は 2014 年 8 月 20 日に後遺症を残して回復した。

治験責任医師は、腰部の変性脊椎すべり症の悪化がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

2014 年 8 月 6 日の腰椎 3D-CT：第 4 腰椎‐第 5 腰椎に軽度の膨出を伴う、グレード 1 の第 4 腰椎‐第 5 腰椎の変性脊椎すべり症。第 4 腰椎‐第 5 腰椎の右側腰椎椎弓切除。第 2 腰椎‐第 3 腰椎の軽度の後方すべりを伴う、第 2 腰椎‐第 3 腰椎の軽度の膨出。腰椎の変性変化。

2014 年 8 月 6 日のコンピューテッドラジオグラフィーによる腰椎前後像、側面像、屈曲、伸展：
第 4 腰椎‐第 5 腰椎の脊椎すべり症。腰椎の変性変化。

診断検査結果（特に指定のない限り、基準値は提供されなかった）：
該当なし

治験責任医師の記述：
腰部の変性脊椎すべり症は 2011 年以降、発現していた。腰背部痛及び左脚放散痛が 2014 年 3 月 20 日以降悪化していた。腰部の変性脊椎すべり症の悪化が 2014 年 8 月 4 日に発現した。被験者は左脚放散痛を軽減する手術のため、2014 年 8 月 6 日に入院した。メポリズマブとの関連性はないと判断した。

追加情報：
被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 11 回受けた。直近の投与は 2014 年 7 月 15 日であった。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、腰部の変性脊椎すべり症の悪化と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104736
被験者番号	866（MEA115588 試験 被験者番号 2241）
安全性データベース管理番号	Z0022904A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	卵巣嚢胞

45 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でプラセボを投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 7 月 29 日から開始した。

メポリズマブの初回投与から 140 日後及び直近の投与と同日の 2013 年 12 月 16 日に、グレード 1 又は軽度の卵巣嚢胞が発現し、被験者は入院した。メポリズマブの投与は継続した。卵巣嚢胞は 2014 年 7 月 4 日に回復した。

治験責任医師は、卵巣嚢胞がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
超音波検査：左卵巣嚢胞 8 x 4

追加情報：
被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 6 回受けた。直近の投与は 2013 年 12 月 16 日であった。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、卵巣嚢胞と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104736
被験者番号	868（MEA115588 試験 被験者番号 2238）
安全性データベース管理番号	Z0022621A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	網膜剥離

73 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 100 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 8 月 5 日から 2014 年 4 月 7 日まで受けた。

併用薬はセフトリアキソンナトリウム水和物、ジメチコン、guaiazulene、ジメチコン・guaiazulene、スクラルファート水和物、アセトアミノフェン、folium artemisiae argyi extract、levosulpiride、シメチジン及びフマル酸第一鉄・ビタミンであった。

メポリズマブの初回投与から 256 日後及び直近の投与から 11 日後の 2014 年 4 月 18 日に、グレード 1 又は軽度の網膜剥離が発現し、被験者は入院した。被験者はプレドニゾロン酢酸エステル、ソルコセリル、デキサメタゾン、フラジオマイシン硫酸塩、ポリミキシン B 硫酸塩、オフロキサシン、フェニレフリン塩酸塩・トロピカミド及びレボフロキサシン水和物による治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。網膜剥離は 2014 年 4 月 25 日に回復した。

治験責任医師は、網膜剥離がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
不明

治験責任医師の記述：
2014 年 4 月 18 日に右眼の白内障除去後、網膜剥離が発現した。被験者は地元の眼科病院から大学病院に転院した。網膜剥離に対する緊急手術はその日に実施した。被験者は治療のため、2014 年 4 月 25 日まで入院した。入院中、被験者は喘息の増悪に苦しんだ。

追加情報：
被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 10 回受けた。直近の投与は 2014 年 4 月 7 日であった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、網膜剥離と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104736
被験者番号	870（MEA115588 試験 被験者番号 2244）
安全性データベース管理番号	Z0022406A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	肺炎

61 歳の男性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 75 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 8 月 8 日から開始した。

メポリズマブの初回投与から 234 日後及び直近の投与から 13 日後の 2014 年 3 月 30 日に、グレード 1 又は軽度の肺炎が発現し、被験者は入院した。被験者は、セフトリアキソンナトリウム水和物、アジスロマイシン水和物、レボフロキサシン水和物及びアセトアミノフェンによる治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。肺炎は 2014 年 4 月 12 日に回復した。

治験責任医師は、肺炎がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
白血球数：16,130/μL、絶対好中球数：14,420/μL、高感度 CRP：17.6 mg/dL、プロカルシトニン量：22.19 ng/mL、胸部 CT スキャン：両側下葉のスリガラス状陰影、浸潤影及び気管支壁肥厚あり、肺炎／腹部 CT スキャン：胆嚢底に約 5 cm の高密度の病変あり、胆嚢結石は除外。胸部 X 線：肺炎、内側区及び後区、下葉。

追加情報：
被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 9 回受けた。直近の投与は 2014 年 3 月 17 日であった。

2014 年 5 月 12 日のクエリー回答により入手した追加情報：
胸部 CT スキャンで胆嚢結石が見つかった。既に AE として記録されていた。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、肺炎と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104719
被験者番号	887（MEA115588 試験 被験者番号 2170）
安全性データベース管理番号	Z0023206A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	第 7 脳神経麻痺

73 歳の男性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 100 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 10 月 23 日から開始した。

併用薬はメフェナム酸、ケトチフェンフマル酸塩及びモサプリドクエン酸塩水和物であった。

追加情報：
被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 11 回受けた。直近の投与は 2014 年 7 月 30 日であった。

メポリズマブの初回投与から 290 日後及び直近の投与から 10 日後の 2014 年 8 月 9 日に、グレード 3 又は重度のベル麻痺が発現し、被験者は入院した。被験者はフロセミド、デキサメタゾン、ジクロフェナクナトリウムによる治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。ベル麻痺は 2014 年 8 月 18 日に回復した。

治験責任医師は、ベル麻痺がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
2014 年 8 月 9 日、被験者に頭部 CT スキャンを実施した。結果は「病理所見なし」であった。

治験責任医師の記述：
2014 年 8 月 9 日、被験者に顔面麻痺が発現した。そのため被験者は他院を受診し、ベル麻痺と診断された。2014 年 8 月 9 日、被験者はその病院に入院し、2014 年 8 月 18 日に退院した。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、ベル麻痺と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104720
被験者番号	894（MEA115588 試験 被験者番号 2191）
安全性データベース管理番号	Z0021127A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	唾液腺の良性新生物

67 歳の男性被験者は、MEA115588 試験でプラセボを投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 8 月 6 日から開始した。

本事象発現時点で、被験者は耳下腺良性腫瘍を有していた。

メポリズマブの初回投与から 13 日後の 2013 年 8 月 19 日に、グレード 3 又は重度の耳下腺良性腫瘍が発現し、被験者は入院した。被験者はヒドロコルチゾン、フロモキセフナトリウム、トラマドール塩酸塩、リドカイン・エピネフリン、アセチルシステイン、aminomethylbenzoic acid、ネチルマイシン硫酸塩、臭化ロクロニウム、プロポフォール、lignocaine hydrochloride、フェンタニル、グリコピロニウム臭化物、ピリドスチグミン臭化物、塩酸レミフェンタニル、アミノフィリン水和物、パロノセトロン塩酸塩、塩酸メトクロプラミド、レバミピド、アセトアミノフェン、セフジニル及び gemifloxacin mesylate による治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。耳下腺良性腫瘍は 2013 年 8 月 31 日に回復した。

治験責任医師は、耳下腺良性腫瘍がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
頭頚部 CT スキャン：左耳下腺下及び左胸鎖乳突筋外側に、不明瞭な辺縁帯壊死塊が確認された。

治験責任医師の記述：
被験者は、咽頭修復のため入院した。被験者は 1998 年に耳下腺の良性新生物と診断された。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、耳下腺良性腫瘍と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104720
被験者番号	894（MEA115588 試験 被験者番号 2191）
安全性データベース管理番号	Z0021127B
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	慢性副鼻腔炎

67 歳の男性被験者は、MEA115588 試験でプラセボを投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 8 月 6 日から開始した。

メポリズマブの初回投与から 163 日後の 2014 年 1 月 16 日に、グレード 3 又は重度の慢性副鼻腔炎が発現し、被験者は入院した。被験者はセフメタゾールナトリウム、lignocaine hydrochloride、アドレナリン、ゲンタマイシン硫酸塩、イセパマイシン硫酸塩、アセチルシステイン、aminomethylbenzoic acid、トラマドール塩酸塩、クロルヘキシジングルコン酸塩、アセトアミノフェン、レバミピド、ケトチフェンフマル酸塩、ベポタスチンベシル酸塩、モキシフロキサシン塩酸塩、gemifloxacin mesylate 及び acebrophylline による治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。慢性副鼻腔炎は 2014 年 1 月 20 日に回復した。

治験責任医師は、慢性副鼻腔炎がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

副鼻腔及び中鼻道自然ロルート（OMU）CT スキャン検査：左前両篩骨洞炎及び上顎洞炎、閉塞、両 OMU 及び蝶篩陥凹が確認された。

治験責任医師の記述：

被験者は鼻中隔形成のため入院した。被験者は 2012 年 4 月、慢性副鼻腔炎と診断された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、慢性副鼻腔炎と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104725
被験者番号	897（MEA115588 試験 被験者番号 2181）
安全性データベース管理番号	Z0022211A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	上気道感染

63 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA11558 試験でメポリズマブ 75 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 7 月 29 日から開始した。

併用薬はラニチジン塩酸塩及び ranitidine hydrochloride + sucralfate + tripotassium dicitratobismuthate であった。

メポリズマブの初回投与から 200 日後及び直近の投与から 2 日後の 2014 年 2 月 14 日に、グレード 1 又は軽度の上気道感染が発現し、被験者は入院した。被験者はアミノフィリン水和物、ブデソニド、サルブタモール硫酸塩、カルボシステイン、鎮咳薬、streptokinase、セフィキシム水和物、ジクロフェナクナトリウム、トラマドール塩酸塩、propacetamol hydrochloride、シアノコバラミン、cefazedone sodium、アセトアミノフェン及びヒドロキシエチルデンプンによる治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。上気道感染は 2014 年 2 月 28 日に回復した。

治験責任医師は、上気道感染がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

2014 年 2 月 20 日：白血球数 11.0 x $10^3/mm^3$（基準値：4～10 x $10^3/mm^3$）、赤血球沈降速度 71 mm/h（基準値：20 mm/h）、CSR 59 mm/h（基準値：20 mm/h）、CRP 8.2 mg/dL（基準値：0.4 mg/dL）。2014 年 2 月 24 日：胸部 X 線検査、活動性病変なし。

追加情報：

被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までに計 8 回の投与を受けた。直近の投与は 2014 年 2 月 12 日であった。

治験責任医師の記述：

63 歳の女性被験者は、MEA11558 試験に参加した喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 7 月 29 日から開始した。

被験者は本事象発現までにメポリズマブの投与を計 8 回受けた。直近の投与は 2014 年 2 月 12 日であった。被験者は 2014 年 2 月 20 日、近医に入院した。被験者は発熱、筋肉痛及び喀痰のため入院した。被験者は上気道感染及び急性気管支炎（有害事象）のため来院した（2014 年 2 月 17 日）。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、上気道感染と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104725
被験者番号	897（MEA115588 試験 被験者番号 2181）
安全性データベース管理番号	Z0022211B
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

63 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 75 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 7 月 29 日から 2014 年 5 月 30 日まで受けた。

併用薬は L‐カルボシステイン、咳止めシロップ、streptodornase + streptokinase、ラニチジン塩酸塩、アセトアミノフェン、propacetamol hydrochloride、cefazedone sodium、アセチルシステイン、hedera helix extract、rhizoma coptidis extract、セフジトレンピボキシル、レボフロキサシン水和物、theobromine、respilene、クロペラスチンフェンジゾ酸塩及びレバミピドであった。

メポリズマブの初回投与から 339 日後及び直近の投与から 34 日後の 2014 年 7 月 3 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現し、被験者は入院した。被験者はアミノフィリン水和物、ブデソニド、サルブタモール硫酸塩、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、レバミピド及びプレドニゾロンによる治療を受けた。メポリズマブの投与は中断した（dechallenge は陽性であった）。メポリズマブの rechallenge は陰性であった。喘息の増悪は 2014 年 7 月 30 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

追加情報：
胸部 PA 像、立位側面（X 線検査：2014 年 7 月 15 日実施）：肺炎の状態は改善している。

診断検査結果（特に指定のない限り、基準値は提供されなかった）：
2014 年 7 月 3 日の結果は、C‐反応性蛋白 12.4 mg/dL（基準値下限：0.00、基準値上限：0.4）、赤血球沈降速度 87 mm/h（下限：0.00、上限：20）、白血球数 20200 mm^3（下限：4000、上限：10000）であった。2014 年 7 月 7 日の結果は、C‐反応性蛋白 10.9 mg/dL（下限：0.00、上限：0.4）、赤血球沈降速度 93 mm/h（下限：0.00、上限：20）、白血球数 16600 mm^3（下限：4000、上限：10000）であった。2014 年 7 月 10 日の結果は、C‐反応性蛋白 4.7 mg/dL（下限：0.00、上限：0.4）、赤血球沈降速度 85 mm/h（下限：0.00、上限：20）、白血球数 15000 mm^3（下限：4000、上限：10000）であった。2014 年 7 月 12 日の結果

は、C‐反応性蛋白 2.7 mg/dL（下限：0.00、上限：0.4）、赤血球沈降速度 81 mm/h（下限：0.00、上限：20）、白血球数 14300 mm^3（下限：4000、上限：10000）であった。2014 年 7 月 15 日の結果は、C‐反応性蛋白 1.5 mg/dL（下限：0.00、上限：0.4）、赤血球沈降速度 73 mm/h（下限：0.00、上限：20）白血球数 10700 mm^3（下限：4000、上限：10000）であった。2014 年 7 月 18 日の結果は、C‐反応性蛋白 0.34 mg/dL（下限：0.00、上限：0.3）、赤血球沈降速度 91.00 mm/h（下限：0.00、上限：25）白血球数 12200 mm^3（下限：3400、上限：10600）であった。2014 年 7 月 23 日の結果は、赤血球沈降速度 83.00 mm/h（下限：0.00、上限：25）であった。2014 年 7 月 26 日の結果は、C‐反応性蛋白 0.10 mg/dL（下限：0.00、上限：0.3）、赤血球沈降速度 44.00 mm/h（下限：0.00、上限：25）赤血球沈降速度 44.00 mm/h（下限：0.00、上限：25）であった。

治験責任医師の記述：

63 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験に参加したのち、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 7 月 29 日から開始した。被験者は本事象発現までにメポリズマブの投与を計 12 回受けた。直近の投与は 2014 年 5 月 30 日であった。被験者は 2014 年 7 月 3 日に地元の病院に入院した。被験者は肺炎に起因する喘息の増悪のため入院した。2014 年 7 月 16 日、被験者はある程度の病状まで治療され、退院した。被験者は退院後の 2014 年 7 月 18 日に再入院し、2014 年 7 月 28 日に退院した。

追加情報：

被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 12 回受けた。直近の投与は 2014 年 5 月 30 日であった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104715
被験者番号	901（MEA115575 試験 被験者番号 701）
安全性データベース管理番号	Z0020165A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	パニック発作

49 歳の男性被験者は、本治験の前に MEA115575 試験でメポリズマブ 100 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 5 月 27 日から開始した。

被験者は合併症として、不安を有していた。

メポリズマブの初回投与から 4 日後の 2013 年 5 月 31 日に、グレード 2 又は中等度のパニック発作が起きた。本事象は、臨床的に重大な（又は治療を要する）事象であった。被験者はヒドロコルチゾン、モルヒネ、ジアゼパム、コデインリン酸塩水和物・doxylamine succinate・アセトアミノフェン、プロクロルペラジンマレイン酸塩、水酸化アルミニウム・ジメチコン、activated + magnesium hydroxide 及び塩化ナトリウムによる治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。パニック発作は 2013 年 5 月 31 日に回復した。

治験責任医師は、パニック発作がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
記録なし。

2013 年 7 月 9 日のクエリー回答により入手した追加情報：
2009 年より、被験者は不安の既往を有していた。

追加情報：
被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までに 1 回の投与を受けた。直近の投与は 2013 年 5 月 27 日であった。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、パニック発作と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104715
被験者番号	905（MEA115575 試験 被験者番号 706）
安全性データベース管理番号	Z0022503A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	裂傷

49 歳の男性被験者は、本治験の前に MEA115575 試験でプラセボを投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 8 月 5 日から開始した。

メポリズマブの初回投与から 250 日後及び直近の投与から 34 日後の 2014 年 4 月 12 日に、グレード 3 又は重度の頭部裂傷が発現し、被験者は入院した。被験者はオキシコドン塩酸塩水和物、ジフテリアトキソイド・破傷風トキソイドによる治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。頭部裂傷は 2014 年 4 月 12 日に回復した。

治験責任医師は、頭部裂傷がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
記録する結果なし。

治験責任医師の記述：
天井から木製の梁が落下し、被験者の後頭部に当たった。被験者は頭蓋の右側面の裂傷が持続し、意識消失したと思われる。意識消失は定かではない。救急外来で 5 時間、神経学的な経過観察及び検査を実施した。退院要約文書で頭部及び首の CT スキャン結果は異常なし。1～2 cm の裂傷は縫合不要であった。

追加情報：
被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 9 回受けた。直近の投与は 2014 年 3 月 17 日であった。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、頭部裂傷と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104715
被験者番号	906（MEA115575 試験 被験者番号 705）
安全性データベース管理番号	Z0021492A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

65 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115575 試験でメポリズマブ 100 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 9 月 11 日から開始した。

メポリズマブの初回投与から 31 日後の 2013 年 10 月 12 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現した。発熱、咳嗽及び息切れの症状が認められ、2013 年 10 月 19 日に入院した。被験者はプレドニゾロン、クラリスロマイシン、アモキシシリン水和物・クラブラン酸カリウム、サルブタモール硫酸塩及びドキシサイクリン塩酸塩水和物による治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。喘息の増悪は 2013 年 10 月 23 日に回復し、被験者は退院した。

治験責任医師は、喘息の増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
ヘモグロビン増加が認められたため、院内の血液専門医が評価した。結果は上記のとおり。

治験責任医師の記述：
被験者は入院の 7 日前より、発熱、咳嗽及び息切れの症状が認められ、2013 年 10 月 19 日土曜日に入院した。本事象は、上気道胸部感染により引き起こされた。一般医が入院を決定した。2013 年 10 月 23 日に被験者は退院した。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104715
被験者番号	907（MEA115575 試験 被験者番号 707）
安全性データベース管理番号	Z0021797A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	寛骨臼骨折

53 歳の男性被験者は、本治験の前に MEA115575 試験でプラセボを投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 10 月 21 日から開始した。

本事象発現時点で、被験者は骨粗鬆症を有していた。

被験者は本事象発現までに計 2 回の投与を受けた。直近の投与は 2013 年 11 月 14 日であった。

メポリズマブの初回投与から 46 日後の 2013 年 12 月 6 日に、グレード 3 又は重度の寛骨臼骨折が発現し、被験者は入院した。被験者はアセトアミノフェン・コデインリン酸塩水和物、オキシコドン塩酸塩水和物、アセトアミノフェン及び ketorolac trometamol による治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。寛骨臼骨折は 2014 年 1 月 20 日に回復した。

治験責任医師は、寛骨臼骨折がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
骨盤及び股関節 CT スキャンにより、左寛骨臼後壁部骨折が確認された。

治験責任医師の記述：
2013 年 12 月 12 日、被験者は Visit 3 のため来院し、左股関節骨折を報告した。2013 年 12 月 6 日、被験者は友人宅で突出物につまずき転倒し、左脚を強く地面に打ちつけた（全身転倒ではない）。被験者の配偶者が被験者を ER へ搬送した。ER で X 線検査及び CT スキャンが行われ、左股関節骨折であることが確認された。2013 年 12 月 7 日、経過観察のため ER から一般病棟へ移され、2013 年 12 月 8 日に退院した。2014 年 12 月 17 日に被験者は来院し、薬剤を変更することとした。
2014 年 12 月 17 日被験者は Visit 4 のため来院し、：薬剤を変更した。本事象は軽快していたが、被験者は松葉杖が必要であった。2014 年 1 月 20 日に CT スキャンを実施し、本事象の回復状態及び松葉杖の必要性を確認することとした。
2014 年 1 月 20 日：CT スキャンが実施され、股関節骨折は回復しており、松葉杖は不要であると判断された。被験者は、本事象に対してこれ以上の処置は不要であると報告した。

被験者は、長期間ステロイド治療を受けており、1981 年より喘息治療薬として経口プレドニゾロン（不定用量）を服用している。また、2012 年 6 月より性腺機能低下治療薬として reandron 1 g を 10 週毎に服用している。

治験依頼者の見解：

　得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、寛骨臼骨折と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104748
被験者番号	912（MEA115588 試験 被験者番号 1233）
安全性データベース管理番号	Z0022092A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	食道ジスキネジア

65 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 75 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 7 月 30 日から 2014 年 1 月 8 日まで受けた。

併用薬は cyclizine、オメプラゾール、モンテルカストナトリウム、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル、アレンドロン酸ナトリウム水和物、モルヒネ硫酸塩水和物、コデインリン酸塩・アセトアミノフェン、オンダンセトロン、リン酸二水素ナトリウム、ウロキナーゼ、ニフェジピン、ドンペリドン、一硝酸イソソルビド、メトクロプラミド及びメトロニダゾールであった。

メポリズマブの初回投与から 188 日後及び直近の投与から 26 日後の 2014 年 2 月 3 日に、グレード 3 又は重度の食道ジスキネジアが発現し、被験者は入院した。被験者はホルモテロールフマル酸塩水和物、フルチカゾンプロピオン酸エステル、サルブタモール硫酸塩、シプロフロキサシン、ピペラシリン、タゾバクタム、プレドニゾロン、A 型ボツリヌス毒素、エノキサパリンナトリウム、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム、イプラトロピウム臭化物水和物、アモキシシリン水和物及びベクロメタゾンプロピオン酸エステルによる治療を受けた。メポリズマブの投与は中断された（dechallenge は陽性であった）。メポリズマブの rechallenge は陰性であった。食道ジスキネジアは 2014 年 3 月 21 日に回復した。

治験責任医師は、食道ジスキネジアがメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
嘔吐及び嚥下障害のため入院した。2014 年 2 月 3 日に内視鏡検査を実施した。食道狭窄が認められ、暫定診断はアカラシアであった。確認待ちである。

治験責任医師の記述：
嘔吐及び嚥下障害のため入院した。2014 年 2 月 3 日に内視鏡検査を実施した。食道狭窄が認められ、暫定診断はアカラシアであった。確認待ちである。2015 年 4 月 7 日に重度の食道運動障害との診断結果が clinic letter に記録された。

追加情報：

被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 7 回受けた。直近の投与は 2014 年 1 月 8 日であった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、食道ジスキネジアと本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104748
被験者番号	912（MEA115588 試験 被験者番号 1233）
安全性データベース管理番号	Z0022092B
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	呼吸不全

65 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 75 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 7 月 30 日から 2014 年 2 月 21 日まで受けた。

メポリズマブの初回投与から 222 日後及び直近の投与から 16 日後の 2014 年 3 月 9 日に、グレード 3 又は重度の呼吸不全が発現し、被験者は入院した。本事象は生命を脅かすものであった。メポリズマブの投与は継続した。呼吸不全は 2014 年 3 月 21 日に回復した。

治験責任医師は、呼吸不全がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
この時点で詳細はなし。

治験責任医師の記述：
3 月 9 日の夜に被験者に II 型の呼吸不全が発現し、集中治療室へ運ばれた。そこで、被験者は人工呼吸の措置を受けた。この被験者は非ステロイド系抗炎症薬の投与を受けていなかったので、このことが悪化の原因であるとは考えていない。被験者に喘息の増悪が認められ、経口ステロイド剤の投与を行い、改善し始めた。投与は中止され、被験者はそれ以上改善しなかった。II 型の呼吸不全の発現及び挿管を必要としたことは予期しないことであり、この事象は、より最近の喘息の増悪が実際にそうであったように、腹部症状で嘔吐した時の誤嚥に続発したものと思われる。被験者には、食事を取らないこと以外では説明できない大幅な体重減少も認められた。胃腸科専門医はすべての検査を終了していないが、腹部 CT スキャンでは体重減少のその他の原因は確認できなかった。本日、被験者を診察した。現在、人工呼吸器から離脱し、軽快しているが、弱っている。被験者は栄養摂取の補助が必要である。メポリズマブと現在の被験者の状況との関連性を科学的に確かめることはできないが、胃腸管に関する医学的問題が解決されるまでは、治験を中断することがおそらく最善だろうと判断した。何年にもわたり今までは、II 型呼吸不全で集中治療室への入院又は酸素吸入するということはなかった。

追加情報：

被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 7 回受けた。直近の投与は 2014 年 2 月 21 日であった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、呼吸不全と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104748
被験者番号	914（MEA115575 試験 被験者番号 2463）
安全性データベース管理番号	Z0023221A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

24 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115575 試験でメポリズマブ 100 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 8 月 16 日から開始した。

メポリズマブの初回投与から 1 年 4 日後及び直近の投与から 28 日後の 2014 年 8 月 20 日に、グレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現し、被験者は入院した。被験者はプレドニゾロン及びサルブタモール硫酸塩による治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。喘息の増悪は 2014 年 8 月 22 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
現時点では検査結果は分からない。

治験責任医師の記述：
被験者は 1 週間にわたって体調が良くないことを訴え、上気道の増悪に苦しんでいたため、かかりつけ医によって病院に送られた。吸入を施し、プレドニゾロン及び吸入器を継続することで、翌日に退院した。

被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 13 回受けた。

2014 年 10 月 10 日に入手した追加情報：
呼吸障害は喘息であった。

2014 年 10 月 27 日に入手した追加情報：
症例番号 GB2014010276 は、Z0023221A と重複していた。今後はすべて症例番号 Z0023221A で対応する。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104750
被験者番号	919（MEA115575 試験 被験者番号 2441）
安全性データベース管理番号	Z0021643A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	心房細動

71 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115575 試験でプラセボを投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 9 月 11 日から開始した。

本事象発現時点で、被験者は発作性心房細動を有していた。併用薬はパロキセチン塩酸塩水和物及びフレカイニド酢酸塩であった。

メポリズマブの初回投与から 66 日後の 2013 年 11 月 16 日に、グレード 3 又は重度の再発性発作性心房細動が発現し、被験者は入院した。メポリズマブの投与は継続した。再発性発作性心房細動は 2013 年 11 月 17 日に回復した。

治験責任医師は、再発性発作性心房細動がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はなく、併用薬のパロキセチン塩酸塩水和物及びフレカイニド酢酸塩と関連する可能性があると判断した。

2013 年 12 月 13 日のクエリー回答により入手した追加情報：
治験責任医師は、本事象に対する治療は行われていないことを確認した。発作性心房細動は既往歴である。本事象はパロキセチン塩酸塩水和物及びフレカイニド酢酸塩によるものではない。

2014 年 1 月 30 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、再発性発作性心房細動とパロキセチン塩酸塩水和物及びフレカイニド酢酸塩の関連性の評価を「関連性なし」から「関連性あり」に変更した。

2014 年 2 月 12 日に cardiovascular events study explorer report より入手した追加情報：
心停止はなかった。心拍数は 83 拍/分であった。症状は、動悸、頭部ふらふら感及び失神であった。被験者は不整脈のため、2013 年 11 月 16 日に入院した。同日に ECG 検査を行った。評価試験は実施しなかった。投薬、電気的除細動、除細動、除細動器／ペースメーカーの留置及び高周波アブレーション治療は実施されなかった。

2014 年 4 月 3 日のクエリー回答により入手した追加情報：

治験責任医師は、本事象がパロキセチン塩酸塩水和物及びフレカイニド酢酸塩によって引き起こされた可能性があることを再確認した。

治験責任医師の記述：

退院に関する要約より：被験者は失神寸前の状態で収容された。2013 年 11 月 16 日の朝に浮動性めまい感があり、トイレの後に症状が悪化。憂うつで気分が悪くなり、悪心があり 2 回嘔吐した。被験者は動悸を訴え、胸痛、浮動性めまい、息切れ及び腹痛はないと報告した。発作性心房細動及び喘息の既往歴あり。被験者は意識清明、収縮期性心雑音あり（非放散性）、肺はクリアー、腹部は軟、圧痛なし、神経学的欠損なし。心臓専門医の評価で、ECG でパロキセチン塩酸塩水和物及びフレカイニド酢酸塩によると思われる軽度の QT 延長が認められた。薬剤は変更しなかった。仮診断：発作性心房細動によるものと思われる失神寸前の状態。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、再発性発作性心房細動と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104750
被験者番号	919（MEA115575 試験 被験者番号 2441）
安全性データベース管理番号	Z0021643B
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	脊椎圧迫骨折

71 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115575 試験でプラセボを投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 9 月 11 日から開始した。

被験者は合併症として背部痛を有していた。併用薬はトラマドール塩酸塩、アセトアミノフェン及びコデインリン酸塩であった。

メポリズマブの初回投与から 118 日後及び直近の投与から 5 日後の 2014 年 1 月 7 日に、グレード 3 又は重度の脊椎圧迫骨折が発現し、被験者は入院した。メポリズマブの投与は継続した。脊椎圧迫骨折は 2014 年 1 月 10 日に回復した。

治験責任医師は、脊椎圧迫骨折がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
該当なし

治験責任医師の記述：
被験者は、背部痛と急性の腹痛が悪化し、鎮痛剤の効果がみられなかったために入院した。腹部及び骨盤の CT スキャンで、第 10 胸椎における骨粗鬆症性楔状骨折が認められ、それ以外に症状の原因はみられなかった。現時点で治療の必要はない。退院し、現在使用している鎮痛剤を継続することを勧めた。2014 年 3 月 10 日の被験者の退院をもって、本事象の回復としたが、骨粗鬆症性楔状骨折に対する治療が計画されていないため、第 10 胸椎における骨粗鬆症性楔状骨折は進行中と考える。2014 年 2 月 26 日、被験者が痛みが消失したと報告したため、同日にて治癒したと判断された。本事象の治療のために投与された薬剤（トラマドール塩酸塩、アセトアミノフェン及びコデインリン酸塩）は、既存の疾患のために被験者が既に頓服で服用していたものであることから、これらの薬剤の服用開始は本事象発現前からとなる。

追加情報：
被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 5 回受けた。直近の投与は 2014 年 1 月 2 日であった。

治験依頼者の見解：

　得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、脊椎圧迫骨折と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104750
被験者番号	919（MEA115575 試験 被験者番号 2441）
安全性データベース管理番号	Z0021643C
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	下部消化管出血

71 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115575 試験でプラセボを投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 9 月 11 日から開始した。

メポリズマブの初回投与から 309 日後及び直近の投与から 3 日と 17 時間後の 2014 年 7 月 17 日に、グレード 2 又は中等度の下部消化管出血が発現し、被験者は入院した。メポリズマブの投与は継続した。下部消化管出血は 2014 年 7 月 17 日に回復した。

治験責任医師は、下部消化管出血がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験責任医師の記述：
被験者は長期にわたる下痢及び嘔吐が 7 月 15 日まで続き、7 月 16 日は良好であったものの 7 月 17 日に直腸出血が発現したため、111 サービスを経由して他院に入院した（院外でのことであり 8 月 13 日まで認知していなかった）。7 月 22 日に便通があるまで ispaghula husk 及びジオクチルソジウムスルホサクシネートが投与された。9 月 2 日に軟性 S 状結腸鏡を行う。

入手した追加情報：
下部消化管出血と診断され、SAE 用語を修正した。

追加情報：
被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 12 回受けた。直近の投与は 2014 年 7 月 14 日であった。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、下部消化管出血と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104750
被験者番号	922（MEA115575 試験 被験者番号 2442）
安全性データベース管理番号	Z0022093A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	H1N1 インフルエンザ

31 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115575 試験でメポリズマブ 100 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 10 月 25 日から開始した。

メポリズマブの初回投与から 100 日後及び直近の投与から 17 日後の 2014 年 2 月 2 日に、グレード 3 又は重度の豚インフルエンザが発現し、被験者は入院した。被験者はプレドニゾロン、アセトアミノフェン、オセルタミビルリン酸塩及びアモキシシリン水和物による治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。豚インフルエンザは 2014 年 2 月 7 日に回復した。

治験責任医師は、豚インフルエンザがメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
2014 年 2 月 3 日の入院時、血中 CRP 及び好中球は上昇し、好酸球は正常であった。2014 年 2 月 6 日ウイルス血液検査により H1N1 豚インフルエンザが確認された。

追加情報：
被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 4 回受けた。直近の投与は 2014 年 1 月 16 日であった。

治験責任医師の記述：
2014 年 2 月 3 日、被験者は息切れ、胸部絞扼感、喘鳴及び軽度の発熱（38°C）により救急病棟に収容された。当初、ウイルス性喘息増悪の治療を受けたが、2014 年 2 月 4 日に豚インフルエンザが疑われたため、オセルタミビリン酸塩の投与を開始した。本報告時点で、スワッブによるウイルス検査結果を現在待っている。2014 年 2 月 6 日に豚インフルエンザであることが確認された。記録によると、発熱の治療のためオセルタミビリン酸塩及びアセトアミノフェン、下気道感染の治療のためアモキシシリン水和物が投与されたが、細菌感染のエビデンスはなかった。被験者は 2014 年 2 月 7 日に退院し、自宅で回復中である。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、豚インフルエンザと本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104751
被験者番号	924（MEA115575 試験 被験者番号 2421）
安全性データベース管理番号	Z0022047A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

17 歳の男性被験者は、本治験の前に MEA115575 試験でメポリズマブ 100 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 10 月 2 日から開始した。

被験者は鼻咽頭炎の既往歴を有していた。

追加情報：
被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 5 回受けた。直近の投与は 2014 年 1 月 22 日であった。

メポリズマブの初回投与から 114 日後及び直近の投与から 2 日と 17 時間後の 2014 年 1 月 24 日に、グレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現し、被験者は入院した。被験者は酸素、サルブタモール硫酸塩、イプラトロピウム臭化物水和物及びプレドニゾロンによる治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。喘息の増悪は 2014 年 1 月 26 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
本事象に対する診断検査は実施されず、医学的評価のみ実施された。被験者は感冒に罹患していた。

治験責任医師の記述：
臨床的評価（息切れ、喘鳴及び咳嗽あり）、パルスオキシメトリー、低酸素症、酸素療法を実施した。被験者は感冒に罹患していた。被験者の母親からの電話連絡があった。24 時間の息切れ／喘鳴を発現した。学校にてサルブタモール硫酸塩の 1～2 時間毎の吸引を開始した。治験チームへ 17:00 に連絡があった。被験者は緊急来院が求められ、急性の喘息の増悪と診断された。被験者は、酸素吸入、サルブタモール硫酸塩及びプレドニゾロンによって管理された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104752
被験者番号	925（MEA115588 試験 被験者番号 1217）
安全性データベース管理番号	GB2014002861
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

63 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でプラセボを投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 7 月 17 日から開始した。

メポリズマブの初回投与から 1 年 62 日後及び直近の投与から 85 日後の 2014 年 9 月 17 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現し、被験者は入院した。被験者はプレドニゾロン及びサルブタモール硫酸塩による治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。喘息の増悪は 2014 年 9 月 22 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
胸部 X 線検査

治験責任医師の記述：
喘息はコントロール不良であった。被験者は呼吸困難のためにかかりつけ医を受診し、サルブタモール硫酸塩 5 mg を吸入された。帰宅したが夕方呼吸困難になり、喘息の増悪のため病院に救急搬送され、入院した。また被験者は腎感染を有しており、腎臓スキャンを行った。

被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 13 回受けた。直近の投与は 2014 年 6 月 24 日であった。

2014 年 11 月 5 日のクエリー回答により入手した追加情報：
腎感染は SAE ではなく、AE として報告された。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104752
被験者番号	925（MEA115588 試験 被験者番号 1217）
安全性データベース管理番号	Z0020983A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

62 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でプラセボを投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 7 月 17 日から開始した。

被験者はメポリズマブの投与を 2013 年 7 月 17 日に 1 回受けたのみであった。

メポリズマブの初回投与から 19 日後の 2013 年 8 月 5 日に、呼吸器感染によるグレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現し、被験者は入院した。被験者はプレドニゾロン、アモキシシリン水和物及びサルブタモール硫酸塩による治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。喘息の増悪は 2013 年 8 月 6 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
ピークフロー 350

治験責任医師の記述：
被験者には喘息の増悪の既往があり、通院中であった。被験者に 5 日間にわたる進行性の喘息の増悪が発現した。8 月 5 日に被験者は息切れが激しくなり救急車を要請した。救急隊員は到着後、被験者の自宅にて、サルブタモール硫酸塩ネブライザー5 mg による治療を行った。その後被験者は病院に搬送され、一晩の入院加療が必要と判断された。診断は感染による喘息の増悪であり、被験者は、プレドニゾロン及びアモキシシリン水和物による 5 日間の治療を受けた。入院中、被験者はサルブタモール硫酸塩ネブライザー5 mg による治療を受けた。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104752
被験者番号	925（MEA115588 試験 被験者番号 1217）
安全性データベース管理番号	Z0020983B
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

62 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でプラセボを投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 7 月 17 日から開始した。

被験者は本事象発現までにメポリズマブの投与を計 4 回受けた。直近の投与は 2013 年 10 月 10 日であった。

メポリズマブの初回投与から 96 日後の 2013 年 10 月 21 日に、グレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現し、被験者は入院した。被験者はプレドニゾロン及びサルブタモール硫酸塩による治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。喘息の増悪は 2013 年 10 月 24 日に回復した。治験責任医師は、喘息の増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

血中酸素濃度は正常、胸部 X 線検査は異常なし。

治験責任医師の記述：

メポリズマブの投与にもかかわらず、被験者の喘息のコントロールは改善していなかった。一般医の診察時には、被験者の喘息は 2 日前から悪化していた。被験者は、一般外来の予約診療のため来院した時に呼吸困難となり、ED を受診し、24 時間入院した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104755
被験者番号	933（MEA115588 試験 被験者番号 1249）
安全性データベース管理番号	Z0023069A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	尿路感染

47 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 100 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 9 月 18 日から開始した。

追加情報：

被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 12 回受けた。直近の投与は 2014 年 7 月 24 日であった。

メポリズマブの初回投与から 316 日後及び直近の投与から 7 日後の 2014 年 7 月 31 日に、グレード 3 又は重度の尿路感染が発現し、被験者は入院した。被験者は furadonine、アセトアミノフェン、コデインリン酸塩及びトリメトプリムによる治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。尿路感染は 2014 年 8 月 5 日に回復した。

治験責任医師は、尿路感染がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

鼠径部超音波検査は正常であった。

治験責任医師の記述：

以下の症状を含む尿路感染の治療を行い、被験者は 2014 年 8 月 1 日に退院した：右鼠径部の触知腫脹（2014 年 7 月 31 日）、腹痛（2014 年 7 月 31 日）、排尿困難（2014 年 7 月 29 日）、尿失禁（2014 年 7 月 31 日）及び悪心（2014 年 7 月 31 日）。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、尿路感染と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104898
被験者番号	943（MEA115575 試験 被験者番号 1223）
安全性データベース管理番号	Z0021595A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	頭痛

34 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115575 試験でメポリズマブ 100 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 9 月 24 日から開始した。

メポリズマブの初回投与から 41 日後及び直近の投与から 13 日後の 2013 年 11 月 4 日に、グレード 3 又は重度の頭痛が発現し、被験者は入院した。被験者はジアゼパムによる治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。頭痛は未回復であった。

治験責任医師は、頭痛がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
脳波検査：基準値内、眼科検査：基準値内、体液分析：基準値内。
診断未実施、診断未確定（片頭痛等）、治療の必要を認めず。

治験責任医師の記述：
被験者は左側の鈍い頭痛の検査を受け、予定されていた腰椎穿刺、脳波検査及び眼科検査のため病院に搬送された。すべての検査結果は基準値内であったため被験者は退院した。頭部 MRI では、小さな下垂体腺腫（2 mm）がみられたが、何ら処置はされなかった。

軽度の症状は、持続した。回答：追跡調査時の訪問では、SAE は持続していた。下垂体腺腫は MRI でのみ確認された。下垂体腺腫は、別個の AE/SAE には該当しなかった。

追加情報：
被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 2 回受けた。直近の投与は 2013 年 10 月 22 日であった。

2013 年 12 月 4 日のクエリー回答により入手した追加情報：
被験者には本事象に関連のある既往歴はなかった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、頭痛と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104898
被験者番号	944（MEA115575 試験 被験者番号 1221）
安全性データベース管理番号	Z0021649A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	アナフィラキシー反応

54 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115575 試験でプラセボを投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 9 月 24 日から開始した。

併用された疑いのある薬剤は、未確認ではあるが腰痛のためスルピリン水和物であった。
併用薬は塩化ナトリウム（生理食塩液）であった。

メポリズマブの初回投与から 55 日後及び直近の投与から 27 日後の 2013 年 11 月 18 日に、グレード 3 又は重度のアナフィラキシーが発現し、被験者は入院した。本事象は生命を脅かすものであった。被験者はメチルプレドニゾロン、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、アミノフィリン水和物、bisulepin hydrochloride、オメプラゾール、アセチルシステイン及びアドレナリンによる治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。アナフィラキシーは 2013 年 11 月 19 日に回復した。

治験責任医師は、アナフィラキシーがメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はなく、併用薬の dipyrone に関連したものである可能性があると判断した。

診断検査結果：
診断は明確であることから、診断のための検査は実施されなかった。

治験責任医師の記述：
アナフィラキシーは新たな薬である非ステロイド系抗炎症薬の感受性と関連して発現したと考えられる。治療は有効で奏効した。

追加情報：
被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 2 回受けた。直近の投与は 2013 年 10 月 22 日であった。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、アナフィラキシーと本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104900
被験者番号	946（MEA115575 試験 被験者番号 1246）
安全性データベース管理番号	CZ2014025364
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	高血圧

64 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115575 試験でプラセボを投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 9 月 25 日から 2014 年 8 月 26 日まで受けた。

追加情報：

被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 13 回受けた。直近の投与は 2014 年 8 月 26 日であった。

メポリズマブの初回投与から 1 年 55 日後及び直近の投与から 85 日後の 2014 年 11 月 19 日に、グレード 2 又は中等度の動脈性高血圧が発現し、被験者は入院した。被験者はアムロジピンベシル酸塩・インダパミド・perindopril arginine による治療を受けた。動脈性高血圧は 2014 年 11 月 20 日に回復した。

治験責任医師は、動脈性高血圧がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

現時点で該当なし

2015 年 2 月 16 日のクエリー回答により入手した追加情報：

本事象に対してアムロジピンベシル酸塩・インダパミド・perindopril arginine が投与されたことが確認された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、動脈性高血圧と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104901
被験者番号	948（MEA115575 試験 被験者番号 1261）
安全性データベース管理番号	Z0022153A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	椎間孔狭窄

61 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115575 試験でメポリズマブ 100 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 9 月 2 日から開始した。

メポリズマブの初回投与から 92 日後の 2013 年 12 月 3 日に、グレード 2 又は中等度の椎間孔狭窄が発現し、被験者は入院した。被験者は piritramide、コデインリン酸塩、アセトアミノフェン、スルピリン水和物、エノキサパリンナトリウム及びゾルピデム酒石酸塩による治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。椎間孔狭窄は 2014 年 2 月 18 日に回復した。

治験責任医師は、椎間孔狭窄がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
被験者は MRI を受けた。

治験責任医師の記述：
2013 年末から被験者は左手の指の痛み及び異常感覚を訴えた。被験者は神経外科検査を受け、頸椎の MRI が行われた。その結果、椎間孔狭窄と診断され、手術が推奨された。手術のための入院のみで、被験者は退院した。予定された手術なものではなかった。

追加情報：
被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 4 回受けた。直近の投与は 2013 年 11 月 25 日であった。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、椎間孔狭窄と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104721
被験者番号	951（MEA115575 試験 被験者番号 1703）
安全性データベース管理番号	Z0022666A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	下痢

64 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115575 試験でメポリズマブ 100 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 9 月 2 日から開始した。

併用薬はメトホルミン塩酸塩・シタグリプチンリン酸塩水和物であった。被験者は合併症として 2 型糖尿病を有していた。

メポリズマブの初回投与から 228 日後の 2014 年 4 月 18 日に、グレード 3 又は重度の下痢が発現し、被験者は入院した。メポリズマブの投与は継続した。下痢は 2014 年 4 月 24 日に回復した。

治験責任医師は、下痢がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。他の可能性として併用薬が考えられた。

診断検査結果：
臨床検査：甲状腺刺激ホルモン 0.06 μU/mL（基準値：0.55～4.78）、遊離トリヨードサイロニン 3.00 pg/mL（基準値：2.3～4.2）、遊離サイロキシン 1.08 ng/mL（基準値：0.89～1.76）、血液培養：病原体なし、糞便標本：病原体なし、膵エラスターゼ（便中）：490 μg/g（基準値：>200）、腹部超音波検査：膵脂肪腫症、肝脂肪腫症、胃内視鏡検査：胃炎、裂孔ヘルニア、ヘッドアップティルト試験：陰性、回腸結腸内視鏡検査：正常、心電図：心拍 114/分、洞調律、著明な左軸偏位、再分極の障害を伴う左脚前枝ヘミブロック

治験責任医師の記述：
被験者は下痢を発現時、重度の胸部疼痛が起こり、夜間に受診した。メトホルミン塩酸塩・シタグリプチンリン酸塩水和物治療により引き起こされた下痢であり、結果的にメトホルミン塩酸塩・シタグリプチンリン酸塩水和物の投与を中止した。

追加情報：
被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 9 回受けた。直近の投与は 2014 年 4 月 7 日であった。

2014 年 5 月 23 日のクエリー回答：

メトホルミン塩酸塩・シタグリプチンリン酸塩水和物の投与中止の他、下痢に対する治療は行わなかった。胃内視鏡検査及び直腸鏡検査等で診断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、下痢と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104723
被験者番号	981（MEA115588 試験 被験者番号 3599）
安全性データベース管理番号	Z0022378A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	麻痺性イレウス

68 歳の男性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 100 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 9 月 24 日から開始した。

併用薬はブデソニド、ホルモテロールフマル酸塩水和物、フェノテロール臭化水素酸塩、イプラトロピウム臭化物水和物、クロピドグレル硫酸塩、ビソプロロールフマル酸塩及びアトルバスタチンカルシウム水和物であった。

メポリズマブの初回投与から 181 日後の 2014 年 3 月 24 日に、グレード 2 又は中等度の麻痺性イレウスが発現し、被験者は入院した。被験者はマクロゴール・塩化カリウム・炭酸水素ナトリウム・塩化ナトリウム及びオメプラゾールナトリウムによる治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。麻痺性イレウスは 2014 年 3 月 29 日に回復した。

治験責任医師は、麻痺性イレウスがメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
情報なし

現時点での最新情報：
2014 年 3 月 25 日の腹部 X 線検査及び腹部超音波検査、2014 年 3 月 26 日の腹部 CT スキャンで、いずれも関連する所見は認められなかった。

治験責任医師の記述：
被験者は病院内で経過観察される。新しい診断及び所見はみられず、2014 年 5 月 13 日に追加情報を入手した。

2014 年 4 月 2 日の Visit 7 来院時に、メポリズマブの投与を再開した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、麻痺性イレウスと本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104724
被験者番号	992（MEA115588 試験 被験者番号 427）
安全性データベース管理番号	Z0022560A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息、気道感染

59 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でプラセボを投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 10 月 10 日から開始した。

メポリズマブの初回投与から 184 日後の 2014 年 4 月 12 日に、グレード 2 又は中等度の気管支喘息の増悪が発現し、被験者は入院した。追加の事象として、同日にグレード 2 又は中等度の入院を要する呼吸器感染の増悪が発現した。被験者はアンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウム、クラリスロマイシン、セフトリアキソンナトリウム水和物、プレドニゾロン、アセチルシステイン及び塩化ナトリウムによる治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。気管支喘息の増悪及び呼吸器感染の増悪は 2014 年 4 月 22 日に回復した。

治験責任医師は、気管支喘息の増悪及び呼吸器感染の増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
臨床検査及び X 線検査：著明な結果はみられなかった。

治験責任医師の記述：
喘息の急性増悪がみられた。感染により喘息発作が悪化したため入院した。呼吸器感染により気管支喘息の増悪が起こった。病院で診断された。現時点でリスク因子はみられない。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、気管支喘息の増悪及び呼吸器感染の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104729
被験者番号	1007（MEA115588 試験 被験者番号 3560）
安全性データベース管理番号	Z0022696A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	アスペルギルス感染

51 歳の男性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 75 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 9 月 11 日から開始した。

被験者は本事象発現までにメポリズマブの投与を計 8 回受けた。直近の投与は 2014 年 3 月 20 日であった。

メポリズマブの初回投与から 211 日後の 2014 年 4 月 10 日に、グレード 2 又は中等度のアスペルギルス・フミガーツス感染が発現し、被験者は入院した。被験者はイトラコナゾールによる治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。アスペルギルス・フミガーツス感染は 2014 年 5 月 13 日に回復した。

治験責任医師は、アスペルギルス・フミガーツス感染がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験責任医師の記述：
被験者は咳嗽を伴う呼吸困難、発熱、流涙、寝汗、体重減少により入院した。全身検査及び臨床検査で臨床的に関連のある所見はみられなかった。ポリグラフでは 18 秒間の無呼吸がみられ、酸素飽和度は 62%であった。肺活量測定で臨床的に関連のある所見はみられなかった。気管支鏡検査及び細胞診によりアスペルギルス・フミガーツス感染陽性であった。気管支鏡検査での粘液吸引後、症状は明からに改善した。イトラコナゾール投与は 2014 年 5 月 21 日から開始した。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、アスペルギルス・フミガーツス感染と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104731
被験者番号	1026（MEA115588 試験 被験者番号 454）
安全性データベース管理番号	Z0023133A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	椎間板突出

60 歳の男性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 75 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 10 月 1 日から開始した。

メポリズマブの初回投与から 293 日後及び直近の投与から 12 日後の 2014 年 7 月 21 日に、グレード 3 又は重度の椎間板突出が発現し、被験者は入院した。被験者はデキサメタゾン、トルペリゾン塩酸塩、ダルテパリンナトリウム及びイブプロフェンによる治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。椎間板突出は 2014 年 8 月 24 日に回復した。

治験責任医師は、椎間板突出がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
椎間板すべり症は外科手術を要するものであり、入院を継続した。当センターでは診断検査は実施しておらず、実施医療機関から X 線検査や臨床検査等の検査結果を入手してもいないため、更なる診断検査結果はない。

治験責任医師の記述：
被験者は有害事象の背部痛が持続していた。椎間板すべり症の第 4 腰椎／第 5 腰椎の手術のため、2014 年 7 月 21 日から 2014 年 7 月 26 日まで入院した。併用薬はデキサメタゾン 4 mg を 1 日 3 回経口で 2014 年 7 月 23 日～2014 年 7 月 28 日まで投与（投与は継続していない）、トルペリゾン塩酸塩 150 mg を 1 日 2 回経口で 2014 年 7 月 23 日～2014 年 7 月 28 日まで投与（投与は継続していない）、ダルテパリンナトリウム 0.2 mg を 1 日 1 回皮下投与で 2014 年 7 月 23 日～2014 年 7 月 31 日まで投与（投与は継続していない）した。被験者に関連する合併症又は既知のリスク要因はない。椎間板すべり症のため入院し、2014 年 7 月 22 日に椎間板すべり症の手術を行った。メポリズマブの投与の変更はなかった。本事象はメポリズマブにより引き起こされたものでなく、更なる治療は不要であった。退院後、被験者は計画されたリハビリを行った。

追加情報：

被験者はMEA115661試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計11回受けた。直近の投与は2014年7月9日であった。

2014年9月16日のクエリー回答により入手した追加情報：
被験者は椎間板すべり症のため入院し、2014年7月22日に椎間板すべり症の手術を受けた。

2015年4月8日、症例番号Z0023133Bは Z0023133Aと重複していた。今後はすべて症例番号Z0023133Aで対応する。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、椎間板突出と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104745
被験者番号	1038（MEA115575 試験 被験者番号 1742）
安全性データベース管理番号	Z0023060A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	腎石灰沈着症

45 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115575 試験でプラセボを投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 8 月 28 日から開始した。

被験者は既往歴として膀胱炎を有していた。

メポリズマブの初回投与から 328 日後の 2014 年 7 月 22 日に、グレード 1 又は軽度の腎杯石灰沈着症が発現し、被験者は入院した。被験者はジクロフェナクナトリウム及び pantoprazole による治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。腎杯石灰沈着症は 2014 年 7 月 24 日に後遺症を残して回復した。

治験責任医師は、腎杯石灰沈着症がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験責任医師の記述：
超音波検査及び臨床的な判断から、被験者は腎結石の疑いがみられた。尿管腎鏡検査が 2014 年 6 月に計画されたが、入院日は明確でない。2014 年 7 月 22 日に尿管腎鏡検査が行われ、腎結石ではなく、除去できないが追加の治療介入を要しない腎杯プラークがみられた。被験者は 2014 年 7 月 22 日から 7 月 24 日まで入院した。

2014 年 8 月 12 日のクエリー回答により入手した追加情報：
粘膜から石灰性の構造物を除去できなかったとして、ドクターレターに腎プラークと記載されたが、腎結石であると考えられる。
プラークを除去できず、この状況が未回復のため、後遺症という用語を使用した。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、腎杯石灰沈着症と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104737
被験者番号	1044（MEA115588 試験 被験者番号 465）
安全性データベース管理番号	Z0021741A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	脳挫傷、脳出血、頭蓋骨骨折

59 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 100 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 10 月 8 日から開始した。

本事象発現時に被験者は、腕不全片麻痺及びブローカ失語症を有していた。併用薬はアセチルシステイン及び塩酸シプロフロキサシンであった。

メポリズマブの初回投与から 52 日後の 2013 年 11 月 29 日に、グレード 3 又は重度の脳挫傷、グレード 3 又は重度の脳出血及びグレード 3 又は重度の頭蓋開放骨折が発現し、被験者は入院した。本事象は生命を脅かすものであった。被験者はレベチラセタム、スルタミシリントシル酸塩水和物及びアセトアミノフェンによる治療を受けた。メポリズマブの投与は 2013 年 11 月 5 日に中止され、被験者の治験は中止された。脳挫傷、脳出血及び頭蓋開放骨折は 2013 年 12 月 16 日に後遺症を残して回復した。

治験責任医師は、脳挫傷、脳出血及び頭蓋開放骨折がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

両前額側頭部及び第 4 脳室の頭蓋内出血。左後頭部、頭蓋冠骨折。右手限局性脳性発作。

治験責任医師の記述：

被験者はバス内にて、急ブレーキの後に転倒し、金属柱に頭をぶつけた。入院時には外科的治療は行われなかった。被験者は挿管されたのみで（2013 年 11 月 30 日抜管）観察され、2013 年 12 月 3 日に ICU を出ることができた現在、被験者は自宅におり、中等度の言語障害及び右手運動不能を有している。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、脳挫傷、脳出血及び頭蓋開放骨折と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104714
被験者番号	1069（MEA115588 試験 被験者番号 1921）
安全性データベース管理番号	Z0022997A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

57 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 75 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 11 月 1 日から開始した。

被験者は既往歴として下気道感染を有していた。

メポリズマブの初回投与から 255 日後及び直近の投与から 27 日後の 2014 年 7 月 14 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現し、被験者は入院した。被験者はプレドニゾロン、ドキシサイクリン塩酸塩水和物及びイプラトロピウム臭化物水和物による治療を受けた。メポリズマブの投与は中断された（dechallenge は陽性であった）。メポリズマブの rechallenge は陰性であった。喘息の増悪は 2014 年 7 月 22 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
関連する検査は行われなかった。

診断検査結果（特に指定のない限り、基準値は提供されなかった）：
該当なし。

治験責任医師の記述：
咳嗽、頭痛、発熱の症状が 2014 年 7 月 14 日に報告され、被験者の来院予定が変更された。2014 年 7 月 17 日朝、プレドニゾロン及び抗菌剤の増量を要する胸部感染のため、近医に入院したと被験者から連絡があった。2014 年 7 月 21 日時点で被験者は入院中であり、抗菌剤としてドキシサイクリン塩酸塩水和物 100 mg/日が投与された。

追加情報：
被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 10 回受けた。直近の投与は 2014 年 6 月 21 日であった。

治験依頼者の見解：

　得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104862
被験者番号	1098（MEA115588 試験 被験者番 1606）
安全性データベース管理番号	AR2014015670
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	胆嚢炎

42 歳の男性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 75 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 10 月 25 日から 2014 年 9 月 26 日まで受けた。

メポリズマブの初回投与から 1 年 6 日後及び直近の投与から 35 日後の 2014 年 10 月 31 日に、グレード 3 又は重度の胆嚢炎が発現し、被験者は入院した。胆嚢炎は 2014 年 11 月 5 日に回復した。

治験責任医師は、胆嚢炎がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
データなし

治験責任医師の記述：
被験者は重度の心窩部痛により 2014 年 10 月 31 日に入院した。治験責任医師は被験者が治験中すべての週末に入院しており、最終的に胆嚢炎と診断され、2014 年 11 月 3 日に手術を受けたことを妻から説明された。被験者は胆嚢切除され、2014 年 11 月 5 日に退院した。被験者は自宅療養中である。本事象は手術により消失し、被験者は軽快している。

追加情報：
被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにポリメズマブの投与を計 13 回受けた。直近の投与は 2014 年 9 月 26 日であった。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、胆嚢炎と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	105145
被験者番号	1147（MEA115588 試験 被験者番号 1621）
安全性データベース管理番号	AR2014002866
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

50 歳の男性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でプラセボを投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 11 月 24 日から開始した。

メポリズマブの初回投与から 312 日後及び直近の投与から 5 日後の 2014 年 10 月 2 日に、グレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現し、被験者は入院した。被験者はラニチジン塩酸塩、ヒドロコルチゾン、レボフロキサシン水和物、ヘパリン、イプラトロピウム臭化物水和物及びサルブタモール硫酸塩による治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。喘息の増悪は 2014 年 10 月 14 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
該当なし

治験責任医師の記述：
喘息が悪化したため、被験者は入院を要した。

追加情報：
被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 12 回受けた。直近の投与は 2014 年 9 月 27 日であった。

2014 年 10 月 15 日のクエリー回答により入手した追加情報：
被験者は天候（季節変化）が原因で喘息が悪化した。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	105145
被験者番号	1151（MEA115588 試験 被験者番号 1625）
安全性データベース管理番号	Z0022641A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	熱傷

50 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でプラセボを投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 11 月 24 日から開始した。

併用薬はサルブタモール硫酸塩であった。

メポリズマブの初回投与から 168 日後及び直近の投与翌日の 2014 年 5 月 11 日に、グレード 1 又は軽度の下肢の熱傷が発現し、被験者は入院した。被験者は dextropropoxyphene、ラニチジン塩酸塩、メトクロプラミド及びスルピリン水和物による治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。下肢の熱傷は 2014 年 8 月 2 日に回復した。

治験責任医師は、下肢の熱傷がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 7 回受けた。直近の投与は 2014 年 5 月 10 日であった。

2014 年 6 月 9 日のクエリー回答により入手した追加情報：
所定の生化学的検査の結果、感染の合併症の徴候はなく、バイタルサインは正常、発熱なし、呼吸循環動態は代償されていた。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、下肢の熱傷と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104844
被験者番号	1172（MEA115588 試験 被験者番号 928）
安全性データベース管理番号	Z0023306A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

54 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 75 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 11 月 6 日から開始した。

メポリズマブの初回投与から 285 日後及び直近の投与から 7 日後の 2014 年 8 月 18 日に、グレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現し、被験者は入院した。被験者はデキサメタゾン、フェノテロール臭化水素酸塩、イプラトロピウム臭化物水和物、ブデソニド、プレドニゾロン及びホルモテロールフマル酸塩水和物による治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。喘息の増悪は 2014 年 8 月 27 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
胸部 X 線：線維症、肺活量測定検査：中等度の閉塞

被験者は 8 月 18 日に喘息が増悪し、午前 4 時に喘息発作を生じた。近医に入院し、グルココルチコイドの全身投与後、改善し退院した。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104878
被験者番号	1184（MEA115588 試験 被験者番号 3640）
安全性データベース管理番号	Z0022324A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

46 歳の男性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 100 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 10 月 23 日から開始した。

メポリズマブの初回投与から 141 日後及び直近の投与翌日の 2014 年 3 月 13 日に、グレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現し、被験者は入院した。被験者はデキサメタゾン、アンブロキソール塩酸塩及びテオフィリンによる治療を受けた。メポリズマブの投与は継続した。喘息の増悪は 2014 年 3 月 28 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：

2014 年 3 月 14 日、ヘモグロビン 159 g/L（基準値：120～160 g/L）、白血球数 7.4 x 10^9/L（基準値：4.0～8.0 x 10^9/L）、赤血球沈降速度 3 mm/h（基準値：2～15 mm/h）、心電図正常

2014 年 3 月 13 日、肺活量測定で 1 秒量は最大 1.90（53%）、modified Rankin Scale 評価 3

追加情報：

被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 6 回受けた。直近の投与は 2014 年 3 月 12 日であった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104878
被験者番号	1185（MEA115588 試験 被験者番号 3645）
安全性データベース管理番号	UA2014029462
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

43 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 100 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 10 月 23 日から 2014 年 9 月 23 日まで受けた。

メポリズマブの初回投与から 1 年 35 日後及び直近の投与から 65 日後の 2014 年 11 月 27 日に、グレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現し、被験者は入院した。被験者はデキサメタゾン、テオフィリン、アンブロキソール塩酸塩及びサルブタモール硫酸塩による治療を受けた。喘息の増悪は 2014 年 12 月 8 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
2014 年 11 月 29 日、フィブリノゲン 2.6 g/L（基準値：2.0～4.0 g/L）、尿素 4.0 mmol/L（基準値：2.5～8.3 mmol/L）
2014 年 12 月 3 日、心電図正常

診断検査結果（特に指定のない限り、基準値は提供されなかった）：
2014 年 11 月 29 日、活性化部分トロンボプラスチン時間 27.00 秒（基準値下限：26、基準値上限：38）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ 13.00 U/L（下限：5、上限：40）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 25.00 U/L（下限：5、上限：40）、血中ビリルビン 12.30 mmol/L（下限：5、上限：20.52）、血中カルシウム 1.23 mmol/L（下限：1.1、上限：1.3）、血中クロール 104.00 mmol/L（下限：96、上限：110）、血中グルコース 4.20 mmol/L（下限：3.82、上限：6.23）、血中カリウム 4.50 mmol/L（下限：3.5、上限：5.3）、血中ナトリウム 142.00 mmol/L（下限：130、上限：150）、好酸球数 0.00%（下限：0.5、上限：5）、ヘモグロビン 126.00 g/L（下限：120、上限：140）、リンパ球数 21.00%（下限：19、上限：37）、単球数 7.00%（下限：1、上限：10）、総蛋白量 72.00 g/L（下限：65、上限：85）、赤血球沈降速度 8.00 mm/h（下限：2、上限：15）及び白血球数 8.80 x 10^9/L（下限：4、上限：9）

追加情報：

被験者はMEA115661試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計13回受けた。直近の投与は2014年9月23日であった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104878
被験者番号	1188（MEA115588 試験 被験者番号 3644）
安全性データベース管理番号	UA2014029463
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

61 歳の女性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でメポリズマブ 100 mg を投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 10 月 24 日から 2014 年 9 月 22 日まで受けた。

併用薬は塩化カルシウム水和物・塩化マグネシウム・塩化カリウム・酢酸ナトリウム水和物・塩化ナトリウム・キシリトール、テオフィリン、ジゴキシン及びアスピリン・水酸化マグネシウムであった。

メポリズマブの初回投与から 1 年 35 日後及び直近の投与から 66 日後の 2014 年 11 月 27 日に、グレード 2 又は中等度の喘息の増悪が発現し、被験者は入院した。被験者はテオフィリン、デキサメタゾン、フルチカゾンプロピオン酸エステル、サルブタモール硫酸塩及びセフトリアキソンナトリウム水和物による治療を受けた。喘息の増悪は 2014 年 12 月 9 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
2014 年 12 月 1 日のフィブリノゲン 2.8 g/L（基準値：2.0～4.0 g/L）、2014 年 11 月 27 日の心電図正常、胸部 X 線：正常

診断検査結果（特に指定のない限り、基準値は提供されなかった）：
2014 年 11 月 27 日、活性化部分トロンボプラスチン時間 32.0 秒（基準値下限：26、基準値上限：38）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ 17.0 U/L（下限：5、上限：40）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 16.0 U/L（下限 5、上限：40）、好塩基球数 0.0%（下限：0.00、上限：1）、血中ビリルビン 16.0 mmol/L（下限：5、上限：20）、血中カルシウム 1.3 mmol/L（下限：1.1、上限：1.3）、血中クロール 101.0 mmol/L（下限：97、上限：108）、血中クレアチンホスホキナーゼ 72.0 U/L（下限：25、上限：175）、血中グルコース 7.67 mmol/L（下限：3.82、上限：6.23）、血中カリウム 4.50 mmol/L（下限：3.5、上限：5.3）、拡張期血圧 80.00 mmHg（下限：60、上限：89）、血中ナトリウム 143.00 mmol/L（下限：130、上限：150）、好酸球数 0%（下限：0.00、上限：5）、ヘモグロ

ビン 142.00 g/L（下限：120、上限：140）、リンパ球数 9.00%（下限：19、上限：37）、単球数 1.00%（下限：1、上限：10）、総蛋白量 76.00 g/L（下限：65、上限：85）、赤血球沈降速度 10.00 mm/h（下限：2、上限：15）及び白血球数 19.50 x 10^9/L（下限：4、上限：9）

2014 年 12 月 1 日、好塩基球数 0%（下限：0.00、上限：1）、好酸球数 0%（下限：1、上限：5）、ヘモグロビン 130.00 g/L（下限：120、上限：140）、リンパ球数 9.00%（下限：18、上限：38）、単球数 9.00%（下限：2、上限：10）、赤血球沈降速度 4.00 mm/h（下限：2、上限：15）及び白血球数 15.20 x 10^9/L（下限：4.5、上限：9.5）

2014 年 12 月 7 日、血中カルシウム 1.28 mmol/L（下限：1.1、上限：1.3）、血中クロール 100 mmol/L（下限：96、上限：110）、血中クレアチン 72.00 mmol/L（下限：53、上限：106）、血中カリウム 4.60 mmol/L（下限：3.5、上限：5.3）、血中ナトリウム 137.00 mmol/L（下限：130、上限：150）及び総蛋白量 59.00 g/L（下限：65、上限：85）

追加情報：

被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 13 回受けた。直近の投与は 2014 年 9 月 22 日であった。

治験責任医師の記述：

被験者は呼吸困難増悪、痰を伴わない咳嗽、長期の息切れ発作により入院した。検査の結果、呼吸困難、乾燥、全肺野に及ぶ喘鳴、呼気の長音化 36、4S temperature がみられ、血圧は 130/80、心拍数は 84/分、呼吸数は 22/分であった。他の臓器及び機能に病理学的変化はみられなかった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104713
被験者番号	1194（MEA115588 試験 被験者番号 1932）
安全性データベース管理番号	Z0023197A
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

45 歳の男性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でプラセボを投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 10 月 17 日から開始した。

被験者は合併症として喘息を有していた。

メポリズマブの初回投与から 307 日後及び直近の投与から 28 日後の 2014 年 8 月 20 日に、グレード 3 又は重度の喘息の増悪が発現し、被験者は入院した。本事象は生命を脅かすものであった。被験者はエノキサパリンナトリウム、アジスロマイシン水和物、ヒドロコルチゾン、オセルタミビルリン酸塩、pantoprazole、イプラトロピウム臭化物水和物、アセトアミノフェン、アミノフィリン水和物、クロニジン塩酸塩、オキシコドン塩酸塩水和物、フロセミド、アドレナリン、スキサメトニウム塩化物水和物、サルブタモール硫酸塩、シクレソニド、ベクロニウム臭化物、cisatracurium、プレドニゾロン、プロポフォール、ケタミン塩酸塩、フェンタニル、デクスメデトミジン塩酸塩、塩化ナトリウム、乳酸リンゲル液、硫酸マグネシウム水和物及びセフトリアキソンナトリウム水和物による治療を受けた。メポリズマブの投与は中断した（dechallenge は陽性であった）。メポリズマブの rechallenge は陰性であった。喘息の増悪は 2014 年 8 月 29 日に回復した。

治験責任医師は、喘息の増悪がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
2014 年 8 月 22 日：白血球 21.7 x 10^9/L、好中球 19.51。胸部 X 線：左基底部の無気肺、浸潤影なし。

診断検査結果（特に指定のない限り、基準値は提供されなかった）：
なし。

治験責任医師の記述：
7 日間軽度の体調不良があった。2014 年 8 月 20 日、急性の頻呼吸が発現した。被験者は重度の喘息の増悪のため、救急車で病院へ搬送された。救急外来に到着時に心肺停止であっ

た。被験者は挿管され、蘇生された。7 分で自己心拍が再開した。32 時間は挿管したままであった。2014 年 8 月 27 日に退院した。

追加情報：

被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 11 回受けた。直近の投与は 2014 年 7 月 23 日であった。

2014 年 9 月 24 日のクエリー回答により入手した追加情報：

SAE 回復後の次のメポリズマブ投与は、2014 年 9 月 11 日であった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤と関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、喘息の増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104713
被験者番号	1194（MEA115588 試験 被験者番号 1932）
安全性データベース管理番号	Z0023197B
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	心肺停止

45 歳の男性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でプラセボを投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 10 月 17 日から開始した。

追加情報：
被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 11 回受けた。直近の投与は 2014 年 7 月 23 日であった。

メポリズマブの初回投与から 307 日後及び直近の投与から 28 日後の 2014 年 8 月 20 日に、グレード 3 又は重度の心肺停止が発現し、被験者は入院した。本事象は生命を脅かすものであった。被験者は炭酸水素ナトリウム、塩化カリウム、リン酸二水素カリウム、phosphoric acid、sodium salt、アドレナリン、ノルアドレナリンによる治療を受けた。メポリズマブの投与は中断した（dechallenge は陽性であった）。メポリズマブの rechallenge は不明であった。心肺停止は 2014 年 8 月 20 日に回復した。

治験責任医師は、心肺停止がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
結果は取得していない。

治験責任医師の記述：
重度の喘息の増悪で救急外来に搬送された。被験者は挿管時に心肺停止になった。心肺蘇生法及びアドレナリン投与を行った。7 分後、自己心拍が再開した。トロポニンレベルは取得していない。心臓障害のエビデンスはない。すべての併用薬は同日に発現した喘息の増悪の SAE 報告に記録されている。関連する病状及び／又はリスク要因は、喘息、高血圧及び糖尿病であり、被験者の既往歴にすべて記載されている。これまでの心電図検査で異常所見はなかった。

2014 年 9 月 24 日に ARRHYTHMIAS CRF から入手した追加情報：
心停止が注目された。心拍は 99 拍/分であった。2014 年 8 月 20 日に心電図検査を行った。心電図記録：その他の心拍リズム異常がみられた。治療：投薬。

治験依頼者の見解：

　得られた情報から、本剤と関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、心肺停止と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEA115661
治験責任医師番号	104713
被験者番号	1194（MEA115588 試験 被験者番号 1932）
安全性データベース管理番号	Z0023197C
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	心房細動

45 歳の男性被験者は、本治験の前に MEA115588 試験でプラセボを投与され、喘息患者を対象としたメポリズマブの多施設共同オープン長期安全性試験に組み入れられた。本治験で、被験者はメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与を 2013 年 10 月 17 日から開始した。

メポリズマブの初回投与から 309 日後及び直近の投与から 30 日後の 2014 年 8 月 22 日に、グレード 3 又は重度の心房細動が発現し、被験者は入院した。被験者はアミオダロン塩酸塩による治療を受けた。メポリズマブの投与は中断した（dechallenge は陽性であった）。メポリズマブの rechallenge は不明であった。心房細動は 2014 年 8 月 24 日に回復した。

治験責任医師は、心房細動がメポリズマブにより引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

診断検査結果：
心電図で心房細動がみられた。

診断検査結果（特に指定のない限り、基準値は提供されなかった）：
該当なし。

治験責任医師の記述：
喘息の増悪のため、2014 年 8 月 20 日から入院した。2014 年 8 月 22 日、正常洞調律から心房細動の状態になった。2014 年 8 月 24 日、上述したアミオダロン塩酸塩による治療で正常洞調律に戻った。他の既往歴はない。

追加情報：
被験者は MEA115661 試験開始後、本事象発現までにメポリズマブの投与を計 11 回受けた。直近の投与は 2014 年 7 月 23 日であった。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性が考えられる合理的な要因はなく、治験責任医師の意見同様、心房細動と本剤との関連性は否定できると考える。

表MEA115661-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Mepolizumab 100mg SC Prev.Placebo (N=237)	Mepolizumab 100mg SC Prev.Mepo (N=414)	Mepolizumab 100mg SC Total (N=651)
有害事象発現例数	200 (84%)	358 (86%)	558 (86%)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	171 (72%)	284 (69%)	455 (70%)
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	82 (35%)	114 (28%)	196 (30%)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	40 (17%)	61 (15%)	101 (16%)
気管支炎 Bronchitis	34 (14%)	46 (11%)	80 (12%)
副鼻腔炎 Sinusitis	23 (10%)	43 (10%)	66 (10%)
インフルエンザ Influenza	12 (5%)	16 (4%)	28 (4%)
下気道感染 Lower respiratory tract infection	11 (5%)	15 (4%)	26 (4%)
鼻炎 Rhinitis	8 (3%)	15 (4%)	23 (4%)
尿路感染 Urinary tract infection	8 (3%)	14 (3%)	22 (3%)
胃腸炎 Gastroenteritis	8 (3%)	9 (2%)	17 (3%)
口腔カンジダ症 Oral candidiasis	7 (3%)	7 (2%)	14 (2%)
慢性副鼻腔炎 Chronic sinusitis	6 (3%)	5 (1%)	11 (2%)

事象名: MedDRA Version 17.1/J Version 17.1
評価期間：治療期間
Source: MEA115661 CSR Table 7.04
Population: As Treated
mea115661_table_ae.sas 1.753.107.420

表MEA115661-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Mepolizumab 100mg SC Prev.Placebo (N=237)	Mepolizumab 100mg SC Prev.Mepo (N=414)	Mepolizumab 100mg SC Total (N=651)
結膜炎 Conjunctivitis	5 (2%)	6 (1%)	11 (2%)
耳感染 Ear infection	4 (2%)	7 (2%)	11 (2%)
咽頭炎 Pharyngitis	6 (3%)	5 (1%)	11 (2%)
気道感染 Respiratory tract infection	6 (3%)	5 (1%)	11 (2%)
急性副鼻腔炎 Acute sinusitis	1 (<1%)	9 (2%)	10 (2%)
膀胱炎 Cystitis	2 (<1%)	7 (2%)	9 (1%)
ウイルス性胃腸炎 Gastroenteritis viral	4 (2%)	4 (<1%)	8 (1%)
ウイルス感染 Viral infection	4 (2%)	4 (<1%)	8 (1%)
肺炎 Pneumonia	4 (2%)	3 (<1%)	7 (1%)
歯肉炎 Gingivitis	2 (<1%)	4 (<1%)	6 (<1%)
喉頭炎 Laryngitis	4 (2%)	2 (<1%)	6 (<1%)
足部白癬 Tinea pedis	1 (<1%)	5 (1%)	6 (<1%)
歯感染 Tooth infection	3 (1%)	3 (<1%)	6 (<1%)

事象名: MedDRA Version 17.1/J Version 17.1
評価期間：治療期間
Source: MEA115661 CSR Table 7.04
Population: As Treated
mea115661_table_ae.sas 1.753.107.420

表MEA115661-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Mepolizumab 100mg SC Prev.Placebo (N=237)	Mepolizumab 100mg SC Prev.Mepo (N=414)	Mepolizumab 100mg SC Total (N=651)
気管炎 Tracheitis	3 (1%)	3 (<1%)	6 (<1%)
口腔ヘルペス Oral herpes	0	5 (1%)	5 (<1%)
ウイルス性上気道感染 Viral upper respiratory tract infection	1 (<1%)	4 (<1%)	5 (<1%)
憩室炎 Diverticulitis	1 (<1%)	3 (<1%)	4 (<1%)
爪真菌症 Onychomycosis	1 (<1%)	3 (<1%)	4 (<1%)
歯膿瘍 Tooth abscess	1 (<1%)	3 (<1%)	4 (<1%)
蜂巣炎 Cellulitis	0	3 (<1%)	3 (<1%)
毛包炎 Folliculitis	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)
限局性感染 Localised infection	0	3 (<1%)	3 (<1%)
食道カンジダ症 Oesophageal candidiasis	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)
中耳炎 Otitis media	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)
歯周炎 Periodontitis	0	3 (<1%)	3 (<1%)
咽頭扁桃炎 Pharyngotonsillitis	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)

事象名: MedDRA Version 17.1/J Version 17.1
評価期間：治療期間
Source: MEA115661 CSR Table 7.04
Population: As Treated
mea115661_table_ae.sas 1.753.107.420

表MEA115661-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Mepolizumab 100mg SC Prev.Placebo (N=237)	Mepolizumab 100mg SC Prev.Mepo (N=414)	Mepolizumab 100mg SC Total (N=651)
ウイルス性気道感染 Respiratory tract infection viral	0	3 (<1%)	3 (<1%)
扁桃炎 Tonsillitis	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)
気管気管支炎 Tracheobronchitis	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)
外陰部腟カンジダ症 Vulvovaginal candidiasis	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)
外陰腟真菌感染 Vulvovaginal mycotic infection	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)
急性扁桃炎 Acute tonsillitis	0	2 (<1%)	2 (<1%)
虫垂炎 Appendicitis	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
アスペルギルス感染 Aspergillus infection	0	2 (<1%)	2 (<1%)
カンジダ感染 Candida infection	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
皮膚真菌感染 Fungal skin infection	0	2 (<1%)	2 (<1%)
ヘルペスウイルス感染 Herpes virus infection	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
帯状疱疹 Herpes zoster	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
外耳炎 Otitis externa	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)

事象名: MedDRA Version 17.1/J Version 17.1
評価期間：治療期間
Source: MEA115661 CSR Table 7.04
Population: As Treated
mea115661_table_ae.sas 1.753.107.420

表MEA115661-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Mepolizumab 100mg SC Prev.Placebo (N=237)	Mepolizumab 100mg SC Prev.Mepo (N=414)	Mepolizumab 100mg SC Total (N=651)
耳下腺炎 Parotitis	0	2 (<1%)	2 (<1%)
細菌性咽頭炎 Pharyngitis bacterial	0	2 (<1%)	2 (<1%)
レンサ球菌性咽頭炎 Pharyngitis streptococcal	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
腎盂腎炎 Pyelonephritis	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
急性腎盂腎炎 Pyelonephritis acute	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
ブドウ球菌感染 Staphylococcal infection	0	2 (<1%)	2 (<1%)
膣感染 Vaginal infection	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
口腔膿瘍 Abscess oral	1 (<1%)	0	1 (<1%)
ダニ皮膚炎 Acarodermatitis	0	1 (<1%)	1 (<1%)
感染性関節炎 Arthritis infective	1 (<1%)	0	1 (<1%)
細菌性鼻炎 Bacterial rhinitis	0	1 (<1%)	1 (<1%)
細菌性膣症 Bacterial vaginosis	0	1 (<1%)	1 (<1%)
体部白癬 Body tinea	1 (<1%)	0	1 (<1%)

事象名: MedDRA Version 17.1/J Version 17.1
評価期間：治療期間
Source: MEA115661 CSR Table 7.04
Population: As Treated
mea115661_table_ae.sas 1.753.107.420

表MEA115661-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Mepolizumab 100mg SC Prev.Placebo (N=237)	Mepolizumab 100mg SC Prev.Mepo (N=414)	Mepolizumab 100mg SC Total (N=651)
細菌性気管支炎 Bronchitis bacterial	0	1 (<1%)	1 (<1%)
気管支肺炎 Bronchopneumonia	0	1 (<1%)	1 (<1%)
感染性滑液包炎 Bursitis infective	1 (<1%)	0	1 (<1%)
クラミジア感染 Chlamydial infection	0	1 (<1%)	1 (<1%)
皮膚幼虫移行症 Cutaneous larva migrans	1 (<1%)	0	1 (<1%)
赤痢 Dysentery	0	1 (<1%)	1 (<1%)
感染性腸炎 Enteritis infectious	1 (<1%)	0	1 (<1%)
丹毒 Erysipelas	0	1 (<1%)	1 (<1%)
眼感染 Eye infection	0	1 (<1%)	1 (<1%)
ウイルス性眼感染 Eye infection viral	0	1 (<1%)	1 (<1%)
真菌感染 Fungal infection	1 (<1%)	0	1 (<1%)
胃感染 Gastric infection	1 (<1%)	0	1 (<1%)
ウイルス性胃炎 Gastritis viral	0	1 (<1%)	1 (<1%)

事象名: MedDRA Version 17.1/J Version 17.1
評価期間：治療期間
Source: MEA115661 CSR Table 7.04
Population: As Treated
mea115661_table_ae.sas 1.753.107.420

表MEA115661-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Mepolizumab 100mg SC Prev.Placebo (N=237)	Mepolizumab 100mg SC Prev.Mepo (N=414)	Mepolizumab 100mg SC Total (N=651)
ノロウイルス性胃腸炎 Gastroenteritis norovirus	0	1 (<1%)	1 (<1%)
Ｈ１Ｎ１インフルエンザ H1N1 influenza	0	1 (<1%)	1 (<1%)
ヘリコバクター感染 Helicobacter infection	0	1 (<1%)	1 (<1%)
感染性嚢腫 Infected cyst	1 (<1%)	0	1 (<1%)
迷路炎 Labyrinthitis	1 (<1%)	0	1 (<1%)
大葉性肺炎 Lobar pneumonia	0	1 (<1%)	1 (<1%)
ウイルス性下気道感染 Lower respiratory tract infection viral	1 (<1%)	0	1 (<1%)
肺感染 Lung infection	0	1 (<1%)	1 (<1%)
モラクセラ感染 Moraxella infection	0	1 (<1%)	1 (<1%)
精巣炎 Orchitis	0	1 (<1%)	1 (<1%)
中咽頭カンジダ症 Oropharyngeal candidiasis	0	1 (<1%)	1 (<1%)
骨髄炎 Osteomyelitis	1 (<1%)	0	1 (<1%)
パラインフルエンザウイルス感染 Parainfluenzae virus infection	0	1 (<1%)	1 (<1%)

事象名: MedDRA Version 17.1/J Version 17.1
評価期間：治療期間
Source: MEA115661 CSR Table 7.04
Population: As Treated
mea115661_table_ae.sas 1.753.107.420

表MEA115661-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Mepolizumab 100mg SC Prev.Placebo (N=237)	Mepolizumab 100mg SC Prev.Mepo (N=414)	Mepolizumab 100mg SC Total (N=651)
爪囲炎 Paronychia	1 (<1%)	0	1 (<1%)
百日咳 Pertussis	0	1 (<1%)	1 (<1%)
咽頭膿瘍 Pharyngeal abscess	0	1 (<1%)	1 (<1%)
呼吸器モニリア症 Respiratory moniliasis	1 (<1%)	0	1 (<1%)
皮膚感染 Skin infection	0	1 (<1%)	1 (<1%)
ブドウ球菌性菌血症 Staphylococcal bacteraemia	0	1 (<1%)	1 (<1%)
皮下組織膿瘍 Subcutaneous abscess	0	1 (<1%)	1 (<1%)
癜風 Tinea versicolour	0	1 (<1%)	1 (<1%)
細菌性扁桃炎 Tonsillitis bacterial	0	1 (<1%)	1 (<1%)
細菌性上気道感染 Upper respiratory tract infection bacterial	0	1 (<1%)	1 (<1%)
外陰部腟炎 Vulvovaginitis	0	1 (<1%)	1 (<1%)
ブドウ球菌性創感染 Wound infection staphylococcal	1 (<1%)	0	1 (<1%)

事象名: MedDRA Version 17.1/J Version 17.1
評価期間：治療期間
Source: MEA115661 CSR Table 7.04
Population: As Treated
mea115661_table_ae.sas 1.753.107.420

表MEA115661-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Mepolizumab 100mg SC Prev.Placebo (N=237)	Mepolizumab 100mg SC Prev.Mepo (N=414)	Mepolizumab 100mg SC Total (N=651)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	74 (31%)	133 (32%)	207 (32%)
喘息 Asthma	36 (15%)	54 (13%)	90 (14%)
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	11 (5%)	23 (6%)	34 (5%)
咳嗽 Cough	8 (3%)	18 (4%)	26 (4%)
アレルギー性鼻炎 Rhinitis allergic	5 (2%)	10 (2%)	15 (2%)
鼻茸 Nasal polyps	3 (1%)	9 (2%)	12 (2%)
呼吸困難 Dyspnoea	8 (3%)	3 (<1%)	11 (2%)
鼻閉 Nasal congestion	2 (<1%)	9 (2%)	11 (2%)
喘鳴 Wheezing	4 (2%)	5 (1%)	9 (1%)
鼻漏 Rhinorrhoea	3 (1%)	5 (1%)	8 (1%)
副鼻腔うっ血 Sinus congestion	2 (<1%)	6 (1%)	8 (1%)
鼻出血 Epistaxis	1 (<1%)	4 (<1%)	5 (<1%)

事象名: MedDRA Version 17.1/J Version 17.1
評価期間：治療期間
Source: MEA115661 CSR Table 7.04
Population: As Treated
mea115661_table_ae.sas 1.753.107.420

表MEA115661-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Mepolizumab 100mg SC Prev.Placebo (N=237)	Mepolizumab 100mg SC Prev.Mepo (N=414)	Mepolizumab 100mg SC Total (N=651)
喀痰増加 Sputum increased	1 (<1%)	4 (<1%)	5 (<1%)
上気道咳症候群 Upper-airway cough syndrome	1 (<1%)	3 (<1%)	4 (<1%)
発声障害 Dysphonia	0	3 (<1%)	3 (<1%)
湿性咳嗽 Productive cough	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)
気道うっ血 Respiratory tract congestion	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)
労作性呼吸困難 Dyspnoea exertional	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
喀血 Haemoptysis	2 (<1%)	0	2 (<1%)
気管支分泌増加 Increased bronchial secretion	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
鼻閉塞 Nasal obstruction	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
胸膜痛 Pleuritic pain	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
副鼻腔ポリープ Sinus polyp	2 (<1%)	0	2 (<1%)
睡眠時無呼吸症候群 Sleep apnoea syndrome	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
くしゃみ Sneezing	0	2 (<1%)	2 (<1%)

事象名: MedDRA Version 17.1/J Version 17.1
評価期間：治療期間
Source: MEA115661 CSR Table 7.04
Population: As Treated
mea115661_table_ae.sas 1.753.107.420

表MEA115661-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Mepolizumab 100mg SC Prev.Placebo (N=237)	Mepolizumab 100mg SC Prev.Mepo (N=414)	Mepolizumab 100mg SC Total (N=651)
咽喉刺激感 Throat irritation	2 (<1%)	0	2 (<1%)
上気道の炎症 Upper respiratory tract inflammation	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
アレルギー性咳嗽 Allergic cough	0	1 (<1%)	1 (<1%)
アレルギー性副鼻腔炎 Allergic sinusitis	0	1 (<1%)	1 (<1%)
無気肺 Atelectasis	1 (<1%)	0	1 (<1%)
気管支閉塞 Bronchial obstruction	0	1 (<1%)	1 (<1%)
慢性気管支炎 Bronchitis chronic	0	1 (<1%)	1 (<1%)
息詰まり Choking	1 (<1%)	0	1 (<1%)
肺浸潤 Lung infiltration	0	1 (<1%)	1 (<1%)
鼻部障害 Nasal disorder	1 (<1%)	0	1 (<1%)
鼻浮腫 Nasal oedema	0	1 (<1%)	1 (<1%)
鼻甲介肥大 Nasal turbinate hypertrophy	0	1 (<1%)	1 (<1%)
鼻潰瘍 Nasal ulcer	1 (<1%)	0	1 (<1%)

事象名: MedDRA Version 17.1/J Version 17.1
評価期間：治療期間
Source: MEA115661 CSR Table 7.04
Population: As Treated
mea115661_table_ae.sas 1.753.107.420

表MEA115661-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Mepolizumab 100mg SC Prev.Placebo (N=237)	Mepolizumab 100mg SC Prev.Mepo (N=414)	Mepolizumab 100mg SC Total (N=651)
肺塞栓症 Pulmonary embolism	0	1 (<1%)	1 (<1%)
肺高血圧症 Pulmonary hypertension	0	1 (<1%)	1 (<1%)
肺腫瘤 Pulmonary mass	0	1 (<1%)	1 (<1%)
肺水腫 Pulmonary oedema	1 (<1%)	0	1 (<1%)
呼吸障害 Respiratory disorder	1 (<1%)	0	1 (<1%)
呼吸窮迫 Respiratory distress	0	1 (<1%)	1 (<1%)
呼吸不全 Respiratory failure	0	1 (<1%)	1 (<1%)
非感染性副鼻腔炎 Sinusitis noninfective	1 (<1%)	0	1 (<1%)
変色痰 Sputum discoloured	1 (<1%)	0	1 (<1%)
声帯の炎症 Vocal cord inflammation	0	1 (<1%)	1 (<1%)
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	64 (27%)	106 (26%)	170 (26%)
背部痛 Back pain	18 (8%)	28 (7%)	46 (7%)

事象名: MedDRA Version 17.1/J Version 17.1
評価期間：治療期間
Source: MEA115661 CSR Table 7.04
Population: As Treated
mea115661_table_ae.sas 1.753.107.420

表MEA115661-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Mepolizumab 100mg SC Prev.Placebo (N=237)	Mepolizumab 100mg SC Prev.Mepo (N=414)	Mepolizumab 100mg SC Total (N=651)
関節痛 Arthralgia	17 (7%)	27 (7%)	44 (7%)
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	11 (5%)	10 (2%)	21 (3%)
四肢痛 Pain in extremity	6 (3%)	15 (4%)	21 (3%)
筋肉痛 Myalgia	8 (3%)	11 (3%)	19 (3%)
筋痙縮 Muscle spasms	4 (2%)	8 (2%)	12 (2%)
変形性関節症 Osteoarthritis	3 (1%)	7 (2%)	10 (2%)
関節炎 Arthritis	2 (<1%)	5 (1%)	7 (1%)
筋骨格系胸痛 Musculoskeletal chest pain	1 (<1%)	5 (1%)	6 (<1%)
頚部痛 Neck pain	2 (<1%)	4 (<1%)	6 (<1%)
関節腫脹 Joint swelling	1 (<1%)	4 (<1%)	5 (<1%)
筋骨格硬直 Musculoskeletal stiffness	1 (<1%)	3 (<1%)	4 (<1%)
骨減少症 Osteopenia	0	4 (<1%)	4 (<1%)
骨粗鬆症 Osteoporosis	0	4 (<1%)	4 (<1%)

事象名: MedDRA Version 17.1/J Version 17.1
評価期間：治療期間
Source: MEA115661 CSR Table 7.04
Population: As Treated
mea115661_table_ae.sas 1.753.107.420

表MEA115661-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Mepolizumab 100mg SC Prev.Placebo (N=237)	Mepolizumab 100mg SC Prev.Mepo (N=414)	Mepolizumab 100mg SC Total (N=651)
筋力低下 Muscular weakness	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)
多発性関節炎 Polyarthritis	2 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)
肩回旋筋腱板症候群 Rotator cuff syndrome	2 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)
変形性脊椎症 Spinal osteoarthritis	0	3 (<1%)	3 (<1%)
腱炎 Tendonitis	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)
骨痛 Bone pain	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
外骨腫 Exostosis	2 (<1%)	0	2 (<1%)
椎間板突出 Intervertebral disc protrusion	0	2 (<1%)	2 (<1%)
関節周囲炎 Periarthritis	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
腱痛 Tendon pain	2 (<1%)	0	2 (<1%)
滑液包炎 Bursitis	1 (<1%)	0	1 (<1%)
線維筋痛 Fibromyalgia	0	1 (<1%)	1 (<1%)
関節硬直 Joint stiffness	0	1 (<1%)	1 (<1%)

事象名: MedDRA Version 17.1/J Version 17.1
評価期間：治療期間
Source: MEA115661 CSR Table 7.04
Population: As Treated
mea115661_table_ae.sas 1.753.107.420

表MEA115661-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Mepolizumab 100mg SC Prev.Placebo (N=237)	Mepolizumab 100mg SC Prev.Mepo (N=414)	Mepolizumab 100mg SC Total (N=651)
四肢の変形 Limb deformity	0	1 (<1%)	1 (<1%)
四肢不快感 Limb discomfort	0	1 (<1%)	1 (<1%)
腰部脊柱管狭窄症 Lumbar spinal stenosis	0	1 (<1%)	1 (<1%)
単関節炎 Monarthritis	0	1 (<1%)	1 (<1%)
筋固縮 Muscle rigidity	0	1 (<1%)	1 (<1%)
骨端症 Osteochondrosis	0	1 (<1%)	1 (<1%)
顎痛 Pain in jaw	0	1 (<1%)	1 (<1%)
膝蓋大腿関節痛症候群 Patellofemoral pain syndrome	0	1 (<1%)	1 (<1%)
足底筋膜炎 Plantar fasciitis	1 (<1%)	0	1 (<1%)
リウマチ性多発筋痛 Polymyalgia rheumatica	0	1 (<1%)	1 (<1%)
乾癬性関節症 Psoriatic arthropathy	0	1 (<1%)	1 (<1%)
リウマチ性障害 Rheumatic disorder	0	1 (<1%)	1 (<1%)
脊椎痛 Spinal pain	1 (<1%)	0	1 (<1%)

事象名: MedDRA Version 17.1/J Version 17.1
評価期間：治療期間
Source: MEA115661 CSR Table 7.04
Population: As Treated
mea115661_table_ae.sas 1.753.107.420

表MEA115661-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Mepolizumab 100mg SC Prev.Placebo (N=237)	Mepolizumab 100mg SC Prev.Mepo (N=414)	Mepolizumab 100mg SC Total (N=651)
脊椎すべり症 Spondylolisthesis	1 (<1%)	0	1 (<1%)
腱障害 Tendon disorder	0	1 (<1%)	1 (<1%)
椎間孔狭窄 Vertebral foraminal stenosis	0	1 (<1%)	1 (<1%)
神経系障害 Nervous system disorders	50 (21%)	92 (22%)	142 (22%)
頭痛 Headache	28 (12%)	60 (14%)	88 (14%)
浮動性めまい Dizziness	8 (3%)	11 (3%)	19 (3%)
坐骨神経痛 Sciatica	4 (2%)	7 (2%)	11 (2%)
片頭痛 Migraine	5 (2%)	4 (<1%)	9 (1%)
振戦 Tremor	3 (1%)	3 (<1%)	6 (<1%)
感覚鈍麻 Hypoaesthesia	2 (<1%)	3 (<1%)	5 (<1%)
下肢静止不能症候群 Restless legs syndrome	2 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)
副鼻腔炎に伴う頭痛 Sinus headache	2 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)
第７脳神経麻痺 VIIth nerve paralysis	2 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)

事象名: MedDRA Version 17.1/J Version 17.1
評価期間：治療期間
Source: MEA115661 CSR Table 7.04
Population: As Treated
mea115661_table_ae.sas 1.753.107.420

表MEA115661-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Mepolizumab 100mg SC Prev.Placebo (N=237)	Mepolizumab 100mg SC Prev.Mepo (N=414)	Mepolizumab 100mg SC Total (N=651)
頚腕症候群 Cervicobrachial syndrome	0	2 (<1%)	2 (<1%)
嗜眠 Lethargy	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
末梢性ニューロパチー Neuropathy peripheral	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
失神寸前の状態 Presyncope	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
失神 Syncope	0	2 (<1%)	2 (<1%)
緊張性頭痛 Tension headache	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
健忘 Amnesia	0	1 (<1%)	1 (<1%)
無嗅覚 Anosmia	1 (<1%)	0	1 (<1%)
灼熱感 Burning sensation	0	1 (<1%)	1 (<1%)
脳出血 Cerebral haemorrhage	0	1 (<1%)	1 (<1%)
認知障害 Cognitive disorder	0	1 (<1%)	1 (<1%)
モートン神経痛 Morton's neuralgia	1 (<1%)	0	1 (<1%)
神経圧迫 Nerve compression	1 (<1%)	0	1 (<1%)

事象名: MedDRA Version 17.1/J Version 17.1
評価期間：治療期間
Source: MEA115661 CSR Table 7.04
Population: As Treated
mea115661_table_ae.sas 1.753.107.420

表MEA115661-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Mepolizumab 100mg SC Prev.Placebo (N=237)	Mepolizumab 100mg SC Prev.Mepo (N=414)	Mepolizumab 100mg SC Total (N=651)
後頭神経痛 Occipital neuralgia	0	1 (<1%)	1 (<1%)
錯感覚 Paraesthesia	1 (<1%)	0	1 (<1%)
四肢不全麻痺 Quadriparesis	0	1 (<1%)	1 (<1%)
感覚消失 Sensory loss	1 (<1%)	0	1 (<1%)
一過性全健忘 Transient global amnesia	0	1 (<1%)	1 (<1%)
トンネル状視野 Tunnel vision	1 (<1%)	0	1 (<1%)
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	59 (25%)	77 (19%)	136 (21%)
悪心 Nausea	11 (5%)	16 (4%)	27 (4%)
下痢 Diarrhoea	12 (5%)	10 (2%)	22 (3%)
腹痛 Abdominal pain	5 (2%)	9 (2%)	14 (2%)
上腹部痛 Abdominal pain upper	11 (5%)	3 (<1%)	14 (2%)
嘔吐 Vomiting	4 (2%)	10 (2%)	14 (2%)
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	3 (1%)	8 (2%)	11 (2%)

事象名: MedDRA Version 17.1/J Version 17.1
評価期間：治療期間
Source: MEA115661 CSR Table 7.04
Population: As Treated
mea115661_table_ae.sas 1.753.107.420

表MEA115661-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Mepolizumab 100mg SC Prev.Placebo (N=237)	Mepolizumab 100mg SC Prev.Mepo (N=414)	Mepolizumab 100mg SC Total (N=651)
歯痛 Toothache	6 (3%)	5 (1%)	11 (2%)
消化不良 Dyspepsia	4 (2%)	5 (1%)	9 (1%)
便秘 Constipation	4 (2%)	3 (<1%)	7 (1%)
齲歯 Dental caries	3 (1%)	4 (<1%)	7 (1%)
胃炎 Gastritis	4 (2%)	2 (<1%)	6 (<1%)
腹部不快感 Abdominal discomfort	3 (1%)	2 (<1%)	5 (<1%)
腹部膨満 Abdominal distension	2 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)
嚥下障害 Dysphagia	2 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)
痔核 Haemorrhoids	0	3 (<1%)	3 (<1%)
過敏性腸症候群 Irritable bowel syndrome	0	3 (<1%)	3 (<1%)
大腸ポリープ Large intestine polyp	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)
アフタ性口内炎 Aphthous stomatitis	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
口内乾燥 Dry mouth	0	2 (<1%)	2 (<1%)

事象名: MedDRA Version 17.1/J Version 17.1
評価期間：治療期間
Source: MEA115661 CSR Table 7.04
Population: As Treated
mea115661_table_ae.sas 1.753.107.420

表MEA115661-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Mepolizumab 100mg SC Prev.Placebo (N=237)	Mepolizumab 100mg SC Prev.Mepo (N=414)	Mepolizumab 100mg SC Total (N=651)
胃ポリープ Gastric polyps	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
口腔内潰瘍形成 Mouth ulceration	0	2 (<1%)	2 (<1%)
臍ヘルニア Umbilical hernia	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
腹部ヘルニア Abdominal hernia	0	1 (<1%)	1 (<1%)
下腹部痛 Abdominal pain lower	1 (<1%)	0	1 (<1%)
大腸炎 Colitis	0	1 (<1%)	1 (<1%)
腸憩室 Diverticulum intestinal	0	1 (<1%)	1 (<1%)
食道ジスキネジア Dyskinesia oesophageal	0	1 (<1%)	1 (<1%)
腸炎 Enterocolitis	1 (<1%)	0	1 (<1%)
食中毒 Food poisoning	1 (<1%)	0	1 (<1%)
排便回数増加 Frequent bowel movements	0	1 (<1%)	1 (<1%)
胃腸障害 Gastrointestinal disorder	1 (<1%)	0	1 (<1%)
消化器痛 Gastrointestinal pain	1 (<1%)	0	1 (<1%)

事象名: MedDRA Version 17.1/J Version 17.1
評価期間：治療期間
Source: MEA115661 CSR Table 7.04
Population: As Treated
mea115661_table_ae.sas 1.753.107.420

表MEA115661-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Mepolizumab 100mg SC Prev.Placebo (N=237)	Mepolizumab 100mg SC Prev.Mepo (N=414)	Mepolizumab 100mg SC Total (N=651)
胃腸粘膜色素沈着 Gastrointestinal tract mucosal pigmentation	1 (<1%)	0	1 (<1%)
舌痛 Glossodynia	0	1 (<1%)	1 (<1%)
痔出血 Haemorrhoidal haemorrhage	0	1 (<1%)	1 (<1%)
血栓性痔核 Haemorrhoids thrombosed	0	1 (<1%)	1 (<1%)
裂孔ヘルニア Hiatus hernia	1 (<1%)	0	1 (<1%)
麻痺性イレウス Ileus paralytic	0	1 (<1%)	1 (<1%)
鼠径ヘルニア Inguinal hernia	0	1 (<1%)	1 (<1%)
下部消化管出血 Lower gastrointestinal haemorrhage	1 (<1%)	0	1 (<1%)
食道炎 Oesophagitis	1 (<1%)	0	1 (<1%)
口腔内痛 Oral pain	1 (<1%)	0	1 (<1%)
口の錯感覚 Paraesthesia oral	0	1 (<1%)	1 (<1%)
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	49 (21%)	64 (15%)	113 (17%)

事象名: MedDRA Version 17.1/J Version 17.1
評価期間：治療期間
Source: MEA115661 CSR Table 7.04
Population: As Treated
mea115661_table_ae.sas 1.753.107.420

表MEA115661-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Mepolizumab 100mg SC Prev.Placebo (N=237)	Mepolizumab 100mg SC Prev.Mepo (N=414)	Mepolizumab 100mg SC Total (N=651)
注射部位反応 Injection site reaction	15 (6%)	14 (3%)	29 (4%)
疲労 Fatigue	7 (3%)	17 (4%)	24 (4%)
発熱 Pyrexia	9 (4%)	8 (2%)	17 (3%)
無力症 Asthenia	4 (2%)	9 (2%)	13 (2%)
胸痛 Chest pain	3 (1%)	7 (2%)	10 (2%)
インフルエンザ様疾患 Influenza like illness	1 (<1%)	9 (2%)	10 (2%)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	4 (2%)	5 (1%)	9 (1%)
末梢腫脹 Peripheral swelling	5 (2%)	2 (<1%)	7 (1%)
胸部不快感 Chest discomfort	2 (<1%)	3 (<1%)	5 (<1%)
疼痛 Pain	4 (2%)	1 (<1%)	5 (<1%)
非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	2 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)
医薬品副作用 Adverse drug reaction	1 (<1%)	0	1 (<1%)
悪寒 Chills	1 (<1%)	0	1 (<1%)

事象名: MedDRA Version 17.1/J Version 17.1
評価期間：治療期間
Source: MEA115661 CSR Table 7.04
Population: As Treated
mea115661_table_ae.sas 1.753.107.420

表MEA115661-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Mepolizumab 100mg SC Prev.Placebo (N=237)	Mepolizumab 100mg SC Prev.Mepo (N=414)	Mepolizumab 100mg SC Total (N=651)
嚢胞 Cyst	1 (<1%)	0	1 (<1%)
薬物不耐性 Drug intolerance	0	1 (<1%)	1 (<1%)
顔面浮腫 Face oedema	0	1 (<1%)	1 (<1%)
熱感 Feeling hot	1 (<1%)	0	1 (<1%)
全身性浮腫 Generalised oedema	1 (<1%)	0	1 (<1%)
不明確な障害 Ill-defined disorder	0	1 (<1%)	1 (<1%)
炎症 Inflammation	1 (<1%)	0	1 (<1%)
腫脹 Swelling	0	1 (<1%)	1 (<1%)
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	37 (16%)	63 (15%)	100 (15%)
挫傷 Contusion	2 (<1%)	7 (2%)	9 (1%)
靭帯捻挫 Ligament sprain	1 (<1%)	7 (2%)	8 (1%)
注射に伴う反応 Injection related reaction	5 (2%)	2 (<1%)	7 (1%)

事象名: MedDRA Version 17.1/J Version 17.1
評価期間：治療期間
Source: MEA115661 CSR Table 7.04
Population: As Treated
mea115661_table_ae.sas 1.753.107.420

表MEA115661-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Mepolizumab 100mg SC Prev.Placebo (N=237)	Mepolizumab 100mg SC Prev.Mepo (N=414)	Mepolizumab 100mg SC Total (N=651)
処置による疼痛 Procedural pain	2 (<1%)	4 (<1%)	6 (<1%)
創傷 Wound	1 (<1%)	4 (<1%)	5 (<1%)
足骨折 Foot fracture	0	4 (<1%)	4 (<1%)
裂傷 Laceration	2 (<1%)	2 (<1%)	4 (<1%)
半月板損傷 Meniscus injury	2 (<1%)	2 (<1%)	4 (<1%)
転倒 Fall	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)
肉離れ Muscle strain	2 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)
肋骨骨折 Rib fracture	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)
ワクチン接種合併症 Vaccination complication	2 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)
節足動物咬傷 Arthropod bite	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
節足動物刺傷 Arthropod sting	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
顔面骨骨折 Facial bones fracture	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
関節損傷 Joint injury	0	2 (<1%)	2 (<1%)

事象名: MedDRA Version 17.1/J Version 17.1
評価期間：治療期間
Source: MEA115661 CSR Table 7.04
Population: As Treated
mea115661_table_ae.sas 1.753.107.420

表MEA115661-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Mepolizumab 100mg SC Prev.Placebo (N=237)	Mepolizumab 100mg SC Prev.Mepo (N=414)	Mepolizumab 100mg SC Total (N=651)
筋損傷 Muscle injury	0	2 (<1%)	2 (<1%)
橈骨骨折 Radius fracture	0	2 (<1%)	2 (<1%)
皮膚擦過傷 Skin abrasion	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
脊椎圧迫骨折 Spinal compression fracture	2 (<1%)	0	2 (<1%)
ストレス骨折 Stress fracture	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
腱断裂 Tendon rupture	0	2 (<1%)	2 (<1%)
熱傷 Thermal burn	2 (<1%)	0	2 (<1%)
脛骨骨折 Tibia fracture	0	2 (<1%)	2 (<1%)
寛骨臼骨折 Acetabulum fracture	1 (<1%)	0	1 (<1%)
動物咬傷 Animal bite	0	1 (<1%)	1 (<1%)
足関節部骨折 Ankle fracture	0	1 (<1%)	1 (<1%)
骨挫傷 Bone contusion	0	1 (<1%)	1 (<1%)
脳挫傷 Brain contusion	0	1 (<1%)	1 (<1%)

事象名: MedDRA Version 17.1/J Version 17.1
評価期間：治療期間
Source: MEA115661 CSR Table 7.04
Population: As Treated
mea115661_table_ae.sas 1.753.107.420

表MEA115661-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Mepolizumab 100mg SC Prev.Placebo (N=237)	Mepolizumab 100mg SC Prev.Mepo (N=414)	Mepolizumab 100mg SC Total (N=651)
白内障手術合併症 Cataract operation complication	0	1 (<1%)	1 (<1%)
脳振盪 Concussion	0	1 (<1%)	1 (<1%)
頭蓋脳損傷 Craniocerebral injury	0	1 (<1%)	1 (<1%)
消毒薬中毒 Disinfectant poisoning	1 (<1%)	0	1 (<1%)
ダンピング症候群 Dumping syndrome	1 (<1%)	0	1 (<1%)
耳擦過傷 Ear abrasion	0	1 (<1%)	1 (<1%)
体液曝露 Exposure to body fluid	0	1 (<1%)	1 (<1%)
眼挫傷 Eye contusion	1 (<1%)	0	1 (<1%)
眼外傷 Eye injury	1 (<1%)	0	1 (<1%)
腓骨骨折 Fibula fracture	0	1 (<1%)	1 (<1%)
手骨折 Hand fracture	0	1 (<1%)	1 (<1%)
頭部損傷 Head injury	0	1 (<1%)	1 (<1%)
腸骨骨折 Ilium fracture	1 (<1%)	0	1 (<1%)

事象名: MedDRA Version 17.1/J Version 17.1
評価期間：治療期間
Source: MEA115661 CSR Table 7.04
Population: As Treated
mea115661_table_ae.sas 1.753.107.420

表MEA115661-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Mepolizumab 100mg SC Prev.Placebo (N=237)	Mepolizumab 100mg SC Prev.Mepo (N=414)	Mepolizumab 100mg SC Total (N=651)
角膜損傷 Injury corneal	1 (<1%)	0	1 (<1%)
関節脱臼 Joint dislocation	0	1 (<1%)	1 (<1%)
四肢損傷 Limb injury	1 (<1%)	0	1 (<1%)
腰椎骨折 Lumbar vertebral fracture	0	1 (<1%)	1 (<1%)
処置後合併症 Post procedural complication	1 (<1%)	0	1 (<1%)
処置後出血 Post procedural haemorrhage	0	1 (<1%)	1 (<1%)
外傷後疼痛 Post-traumatic pain	0	1 (<1%)	1 (<1%)
反復性挫傷 Repetitive strain injury	0	1 (<1%)	1 (<1%)
皮膚創傷 Skin wound	1 (<1%)	0	1 (<1%)
頭蓋骨骨折 Skull fracture	0	1 (<1%)	1 (<1%)
サンバーン Sunburn	1 (<1%)	0	1 (<1%)
歯牙破折 Tooth fracture	0	1 (<1%)	1 (<1%)
上肢骨折 Upper limb fracture	0	1 (<1%)	1 (<1%)

事象名: MedDRA Version 17.1/J Version 17.1
評価期間：治療期間
Source: MEA115661 CSR Table 7.04
Population: As Treated
mea115661_table_ae.sas 1.753.107.420

表MEA115661-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Mepolizumab 100mg SC Prev.Placebo (N=237)	Mepolizumab 100mg SC Prev.Mepo (N=414)	Mepolizumab 100mg SC Total (N=651)
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	31 (13%)	49 (12%)	80 (12%)
湿疹 Eczema	4 (2%)	11 (3%)	15 (2%)
蕁麻疹 Urticaria	4 (2%)	10 (2%)	14 (2%)
そう痒症 Pruritus	6 (3%)	5 (1%)	11 (2%)
発疹 Rash	4 (2%)	7 (2%)	11 (2%)
全身性そう痒症 Pruritus generalised	2 (<1%)	2 (<1%)	4 (<1%)
ざ瘡 Acne	0	3 (<1%)	3 (<1%)
脱毛症 Alopecia	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)
斑状出血 Ecchymosis	0	3 (<1%)	3 (<1%)
紅斑 Erythema	2 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)
乾癬 Psoriasis	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)
アレルギー性皮膚炎 Dermatitis allergic	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
アトピー性皮膚炎 Dermatitis atopic	0	2 (<1%)	2 (<1%)

事象名: MedDRA Version 17.1/J Version 17.1
評価期間：治療期間
Source: MEA115661 CSR Table 7.04
Population: As Treated
mea115661_table_ae.sas 1.753.107.420

表MEA115661-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Mepolizumab 100mg SC Prev.Placebo (N=237)	Mepolizumab 100mg SC Prev.Mepo (N=414)	Mepolizumab 100mg SC Total (N=651)
接触性皮膚炎 Dermatitis contact	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
薬疹 Drug eruption	0	2 (<1%)	2 (<1%)
皮膚乾燥 Dry skin	2 (<1%)	0	2 (<1%)
多汗症 Hyperhidrosis	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
寝汗 Night sweats	2 (<1%)	0	2 (<1%)
そう痒性皮疹 Rash pruritic	2 (<1%)	0	2 (<1%)
脂漏性皮膚炎 Seborrhoeic dermatitis	2 (<1%)	0	2 (<1%)
皮膚変色 Skin discolouration	2 (<1%)	0	2 (<1%)
日光角化症 Actinic keratosis	1 (<1%)	0	1 (<1%)
血管浮腫 Angioedema	0	1 (<1%)	1 (<1%)
皮膚嚢腫 Dermal cyst	0	1 (<1%)	1 (<1%)
皮脂欠乏性湿疹 Eczema asteatotic	0	1 (<1%)	1 (<1%)
毛質異常 Hair texture abnormal	1 (<1%)	0	1 (<1%)

事象名: MedDRA Version 17.1/J Version 17.1
評価期間：治療期間
Source: MEA115661 CSR Table 7.04
Population: As Treated
mea115661_table_ae.sas 1.753.107.420

表MEA115661-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Mepolizumab 100mg SC Prev.Placebo (N=237)	Mepolizumab 100mg SC Prev.Mepo (N=414)	Mepolizumab 100mg SC Total (N=651)
点状出血 Petechiae	0	1 (<1%)	1 (<1%)
痒疹 Prurigo	0	1 (<1%)	1 (<1%)
アレルギー性そう痒症 Pruritus allergic	0	1 (<1%)	1 (<1%)
紅斑性皮疹 Rash erythematous	1 (<1%)	0	1 (<1%)
斑状皮疹 Rash macular	0	1 (<1%)	1 (<1%)
酒さ Rosacea	0	1 (<1%)	1 (<1%)
皮膚刺激 Skin irritation	1 (<1%)	0	1 (<1%)
日光皮膚炎 Solar dermatitis	0	1 (<1%)	1 (<1%)
尋常性白斑 Vitiligo	1 (<1%)	0	1 (<1%)
眼障害 Eye disorders	17 (7%)	25 (6%)	42 (6%)
白内障 Cataract	4 (2%)	5 (1%)	9 (1%)
眼そう痒症 Eye pruritus	1 (<1%)	3 (<1%)	4 (<1%)
アレルギー性結膜炎 Conjunctivitis allergic	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)

事象名: MedDRA Version 17.1/J Version 17.1
評価期間：治療期間
Source: MEA115661 CSR Table 7.04
Population: As Treated
mea115661_table_ae.sas 1.753.107.420

表MEA115661-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Mepolizumab 100mg SC Prev.Placebo (N=237)	Mepolizumab 100mg SC Prev.Mepo (N=414)	Mepolizumab 100mg SC Total (N=651)
加齢黄斑変性 Age-related macular degeneration	2 (<1%)	0	2 (<1%)
結膜出血 Conjunctival haemorrhage	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
眼乾燥 Dry eye	0	2 (<1%)	2 (<1%)
流涙増加 Lacrimation increased	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
視力低下 Visual acuity reduced	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
硝子体剥離 Vitreous detachment	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
糖尿病性白内障 Cataract diabetic	0	1 (<1%)	1 (<1%)
霰粒腫 Chalazion	0	1 (<1%)	1 (<1%)
角膜病変 Corneal lesion	1 (<1%)	0	1 (<1%)
複視 Diplopia	1 (<1%)	0	1 (<1%)
眼のアレルギー Eye allergy	0	1 (<1%)	1 (<1%)
眼の炎症 Eye inflammation	1 (<1%)	0	1 (<1%)
眼刺激 Eye irritation	1 (<1%)	0	1 (<1%)

事象名: MedDRA Version 17.1/J Version 17.1
評価期間：治療期間
Source: MEA115661 CSR Table 7.04
Population: As Treated
mea115661_table_ae.sas 1.753.107.420

表MEA115661-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Mepolizumab 100mg SC Prev.Placebo (N=237)	Mepolizumab 100mg SC Prev.Mepo (N=414)	Mepolizumab 100mg SC Total (N=651)
眼痛 Eye pain	0	1 (<1%)	1 (<1%)
眼部腫脹 Eye swelling	0	1 (<1%)	1 (<1%)
眼瞼嚢胞 Eyelid cyst	0	1 (<1%)	1 (<1%)
緑内障 Glaucoma	0	1 (<1%)	1 (<1%)
虹彩炎 Iritis	0	1 (<1%)	1 (<1%)
全眼球炎 Panophthalmitis	0	1 (<1%)	1 (<1%)
網膜剥離 Retinal detachment	0	1 (<1%)	1 (<1%)
網膜裂孔 Retinal tear	1 (<1%)	0	1 (<1%)
霧視 Vision blurred	1 (<1%)	0	1 (<1%)
硝子体浮遊物 Vitreous floaters	1 (<1%)	0	1 (<1%)
眼球乾燥症 Xerophthalmia	0	1 (<1%)	1 (<1%)
臨床検査 Investigations	10 (4%)	28 (7%)	38 (6%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加 Blood creatine phosphokinase increased	1 (<1%)	6 (1%)	7 (1%)

事象名: MedDRA Version 17.1/J Version 17.1
評価期間：治療期間
Source: MEA115661 CSR Table 7.04
Population: As Treated
mea115661_table_ae.sas 1.753.107.420

表MEA115661-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Mepolizumab 100mg SC Prev.Placebo (N=237)	Mepolizumab 100mg SC Prev.Mepo (N=414)	Mepolizumab 100mg SC Total (N=651)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 Alanine aminotransferase increased	1 (<1%)	5 (1%)	6 (<1%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 Aspartate aminotransferase increased	1 (<1%)	5 (1%)	6 (<1%)
血中コレステロール増加 Blood cholesterol increased	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 Gamma-glutamyltransferase increased	0	3 (<1%)	3 (<1%)
血中ブドウ糖増加 Blood glucose increased	0	2 (<1%)	2 (<1%)
血圧上昇 Blood pressure increased	2 (<1%)	0	2 (<1%)
体重減少 Weight decreased	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
体重増加 Weight increased	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
血中アルカリホスファターゼ増加 Blood alkaline phosphatase increased	0	1 (<1%)	1 (<1%)
血中コルチゾール減少 Blood cortisol decreased	0	1 (<1%)	1 (<1%)
血中ブドウ糖変動 Blood glucose fluctuation	1 (<1%)	0	1 (<1%)

事象名: MedDRA Version 17.1/J Version 17.1
評価期間：治療期間
Source: MEA115661 CSR Table 7.04
Population: As Treated
mea115661_table_ae.sas 1.753.107.420

表MEA115661-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Mepolizumab 100mg SC Prev.Placebo (N=237)	Mepolizumab 100mg SC Prev.Mepo (N=414)	Mepolizumab 100mg SC Total (N=651)
血中免疫グロブリンG減少 Blood immunoglobulin G decreased	0	1 (<1%)	1 (<1%)
血中カリウム減少 Blood potassium decreased	0	1 (<1%)	1 (<1%)
血中ナトリウム減少 Blood sodium decreased	0	1 (<1%)	1 (<1%)
駆出率減少 Ejection fraction decreased	0	1 (<1%)	1 (<1%)
努力呼気量減少 Forced expiratory volume decreased	0	1 (<1%)	1 (<1%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ異常 Gamma-glutamyltransferase abnormal	0	1 (<1%)	1 (<1%)
グリコヘモグロビン増加 Glycosylated haemoglobin increased	0	1 (<1%)	1 (<1%)
国際標準比増加 International normalised ratio increased	1 (<1%)	0	1 (<1%)
脂質異常 Lipids abnormal	1 (<1%)	0	1 (<1%)
リンパ球数減少 Lymphocyte count decreased	1 (<1%)	0	1 (<1%)
好中球数増加 Neutrophil count increased	1 (<1%)	0	1 (<1%)
便潜血 Occult blood	0	1 (<1%)	1 (<1%)

事象名: MedDRA Version 17.1/J Version 17.1
評価期間：治療期間
Source: MEA115661 CSR Table 7.04
Population: As Treated
mea115661_table_ae.sas 1.753.107.420

表MEA115661-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Mepolizumab 100mg SC Prev.Placebo (N=237)	Mepolizumab 100mg SC Prev.Mepo (N=414)	Mepolizumab 100mg SC Total (N=651)
血小板数減少 Platelet count decreased	0	1 (<1%)	1 (<1%)
総蛋白減少 Protein total decreased	0	1 (<1%)	1 (<1%)
肺機能検査値低下 Pulmonary function test decreased	0	1 (<1%)	1 (<1%)
網状赤血球数増加 Reticulocyte count increased	1 (<1%)	0	1 (<1%)
トランスアミナーゼ上昇 Transaminases increased	0	1 (<1%)	1 (<1%)
精神障害 Psychiatric disorders	16 (7%)	20 (5%)	36 (6%)
不眠症 Insomnia	4 (2%)	7 (2%)	11 (2%)
うつ病 Depression	4 (2%)	3 (<1%)	7 (1%)
不安 Anxiety	3 (1%)	3 (<1%)	6 (<1%)
睡眠障害 Sleep disorder	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)
神経過敏 Nervousness	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
異常な夢 Abnormal dreams	0	1 (<1%)	1 (<1%)
歯ぎしり Bruxism	1 (<1%)	0	1 (<1%)

事象名: MedDRA Version 17.1/J Version 17.1
評価期間：治療期間
Source: MEA115661 CSR Table 7.04
Population: As Treated
mea115661_table_ae.sas 1.753.107.420

表MEA115661-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Mepolizumab 100mg SC Prev.Placebo (N=237)	Mepolizumab 100mg SC Prev.Mepo (N=414)	Mepolizumab 100mg SC Total (N=651)
閉所恐怖症 Claustrophobia	1 (<1%)	0	1 (<1%)
錯乱状態 Confusional state	0	1 (<1%)	1 (<1%)
抑うつ気分 Depressed mood	1 (<1%)	0	1 (<1%)
抑うつ症状 Depressive symptom	1 (<1%)	0	1 (<1%)
情動障害 Emotional disorder	0	1 (<1%)	1 (<1%)
幻覚 Hallucination	0	1 (<1%)	1 (<1%)
易刺激性 Irritability	1 (<1%)	0	1 (<1%)
リビドー障害 Libido disorder	1 (<1%)	0	1 (<1%)
パニック発作 Panic attack	0	1 (<1%)	1 (<1%)
落ち着きのなさ Restlessness	0	1 (<1%)	1 (<1%)
血管障害 Vascular disorders	11 (5%)	23 (6%)	34 (5%)
高血圧 Hypertension	6 (3%)	10 (2%)	16 (2%)
低血圧 Hypotension	0	3 (<1%)	3 (<1%)

事象名: MedDRA Version 17.1/J Version 17.1
評価期間：治療期間
Source: MEA115661 CSR Table 7.04
Population: As Treated
mea115661_table_ae.sas 1.753.107.420

表MEA115661-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Mepolizumab 100mg SC Prev.Placebo (N=237)	Mepolizumab 100mg SC Prev.Mepo (N=414)	Mepolizumab 100mg SC Total (N=651)
静脈炎 Phlebitis	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)
潮紅 Flushing	0	2 (<1%)	2 (<1%)
血腫 Haematoma	2 (<1%)	0	2 (<1%)
大動脈拡張 Aortic dilatation	1 (<1%)	0	1 (<1%)
深部静脈血栓症 Deep vein thrombosis	0	1 (<1%)	1 (<1%)
高血圧クリーゼ Hypertensive crisis	0	1 (<1%)	1 (<1%)
リンパ浮腫 Lymphoedema	0	1 (<1%)	1 (<1%)
起立性低血圧 Orthostatic hypotension	0	1 (<1%)	1 (<1%)
表在性静脈炎 Phlebitis superficial	0	1 (<1%)	1 (<1%)
レイノー現象 Raynaud's phenomenon	0	1 (<1%)	1 (<1%)
くも状静脈 Spider vein	1 (<1%)	0	1 (<1%)
静脈瘤 Varicose vein	0	1 (<1%)	1 (<1%)
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	10 (4%)	22 (5%)	32 (5%)

事象名: MedDRA Version 17.1/J Version 17.1
評価期間：治療期間
Source: MEA115661 CSR Table 7.04
Population: As Treated
mea115661_table_ae.sas 1.753.107.420

表MEA115661-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Mepolizumab 100mg SC Prev.Placebo (N=237)	Mepolizumab 100mg SC Prev.Mepo (N=414)	Mepolizumab 100mg SC Total (N=651)
高コレステロール血症 Hypercholesterolaemia	4 (2%)	3 (<1%)	7 (1%)
糖尿病 Diabetes mellitus	2 (<1%)	3 (<1%)	5 (<1%)
高血糖 Hyperglycaemia	1 (<1%)	3 (<1%)	4 (<1%)
ビタミンD欠乏 Vitamin D deficiency	0	3 (<1%)	3 (<1%)
脂質異常症 Dyslipidaemia	0	2 (<1%)	2 (<1%)
低血糖症 Hypoglycaemia	0	2 (<1%)	2 (<1%)
低カリウム血症 Hypokalaemia	0	2 (<1%)	2 (<1%)
脱水 Dehydration	1 (<1%)	0	1 (<1%)
コントロール不良の糖尿病 Diabetes mellitus inadequate control	0	1 (<1%)	1 (<1%)
体液貯留 Fluid retention	0	1 (<1%)	1 (<1%)
葉酸欠乏 Folate deficiency	0	1 (<1%)	1 (<1%)
食物不耐性 Food intolerance	0	1 (<1%)	1 (<1%)
耐糖能障害 Glucose tolerance impaired	1 (<1%)	0	1 (<1%)

事象名: MedDRA Version 17.1/J Version 17.1
評価期間：治療期間
Source: MEA115661 CSR Table 7.04
Population: As Treated
mea115661_table_ae.sas 1.753.107.420

表MEA115661-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Mepolizumab 100mg SC Prev.Placebo (N=237)	Mepolizumab 100mg SC Prev.Mepo (N=414)	Mepolizumab 100mg SC Total (N=651)
痛風 Gout	0	1 (<1%)	1 (<1%)
高尿酸血症 Hyperuricaemia	1 (<1%)	0	1 (<1%)
低リン酸血症 Hypophosphataemia	0	1 (<1%)	1 (<1%)
ビタミンＢ１２欠乏 Vitamin B12 deficiency	0	1 (<1%)	1 (<1%)
免疫系障害 Immune system disorders	9 (4%)	21 (5%)	30 (5%)
過敏症 Hypersensitivity	3 (1%)	7 (2%)	10 (2%)
食物アレルギー Food allergy	1 (<1%)	4 (<1%)	5 (<1%)
季節性アレルギー Seasonal allergy	1 (<1%)	4 (<1%)	5 (<1%)
４型過敏症 Type IV hypersensitivity reaction	2 (<1%)	2 (<1%)	4 (<1%)
薬物過敏症 Drug hypersensitivity	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)
アナフィラキシー反応 Anaphylactic reaction	1 (<1%)	0	1 (<1%)
アナフィラキシーショック Anaphylactic shock	0	1 (<1%)	1 (<1%)
医療機器アレルギー Device allergy	0	1 (<1%)	1 (<1%)

事象名: MedDRA Version 17.1/J Version 17.1
評価期間：治療期間
Source: MEA115661 CSR Table 7.04
Population: As Treated
mea115661_table_ae.sas 1.753.107.420

表MEA115661-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Mepolizumab 100mg SC Prev.Placebo (N=237)	Mepolizumab 100mg SC Prev.Mepo (N=414)	Mepolizumab 100mg SC Total (N=651)
免疫抑制 Immunosuppression	0	1 (<1%)	1 (<1%)
複合アレルギー Multiple allergies	0	1 (<1%)	1 (<1%)
食品添加物に対する反応 Reaction to food additive	0	1 (<1%)	1 (<1%)
心臓障害 Cardiac disorders	12 (5%)	13 (3%)	25 (4%)
動悸 Palpitations	6 (3%)	6 (1%)	12 (2%)
心房細動 Atrial fibrillation	3 (1%)	0	3 (<1%)
狭心症 Angina pectoris	0	2 (<1%)	2 (<1%)
不整脈 Arrhythmia	0	1 (<1%)	1 (<1%)
心肺停止 Cardio-respiratory arrest	1 (<1%)	0	1 (<1%)
心血管障害 Cardiovascular disorder	0	1 (<1%)	1 (<1%)
高血圧性心疾患 Hypertensive heart disease	0	1 (<1%)	1 (<1%)
左室肥大 Left ventricular hypertrophy	0	1 (<1%)	1 (<1%)
僧帽弁閉鎖不全症 Mitral valve incompetence	1 (<1%)	0	1 (<1%)

事象名: MedDRA Version 17.1/J Version 17.1
評価期間：治療期間
Source: MEA115661 CSR Table 7.04
Population: As Treated
mea115661_table_ae.sas 1.753.107.420

表MEA115661-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Mepolizumab 100mg SC Prev.Placebo (N=237)	Mepolizumab 100mg SC Prev.Mepo (N=414)	Mepolizumab 100mg SC Total (N=651)
心筋梗塞 Myocardial infarction	1 (<1%)	0	1 (<1%)
心筋虚血 Myocardial ischaemia	1 (<1%)	0	1 (<1%)
上室性期外収縮 Supraventricular extrasystoles	1 (<1%)	0	1 (<1%)
上室性頻脈 Supraventricular tachycardia	0	1 (<1%)	1 (<1%)
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	8 (3%)	16 (4%)	24 (4%)
回転性めまい Vertigo	1 (<1%)	10 (2%)	11 (2%)
耳痛 Ear pain	3 (1%)	2 (<1%)	5 (<1%)
耳鳴 Tinnitus	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
難聴 Deafness	0	1 (<1%)	1 (<1%)
感音性難聴 Deafness neurosensory	1 (<1%)	0	1 (<1%)
耳不快感 Ear discomfort	0	1 (<1%)	1 (<1%)
耳そう痒症 Ear pruritus	1 (<1%)	0	1 (<1%)
耳漏 Otorrhoea	0	1 (<1%)	1 (<1%)

事象名: MedDRA Version 17.1/J Version 17.1
評価期間：治療期間
Source: MEA115661 CSR Table 7.04
Population: As Treated
mea115661_table_ae.sas 1.753.107.420

表MEA115661-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Mepolizumab 100mg SC Prev.Placebo (N=237)	Mepolizumab 100mg SC Prev.Mepo (N=414)	Mepolizumab 100mg SC Total (N=651)
鼓膜障害 Tympanic membrane disorder	0	1 (<1%)	1 (<1%)
鼓膜穿孔 Tympanic membrane perforation	0	1 (<1%)	1 (<1%)
頭位性回転性めまい Vertigo positional	1 (<1%)	0	1 (<1%)
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	7 (3%)	14 (3%)	21 (3%)
排尿困難 Dysuria	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)
腎結石症 Nephrolithiasis	2 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)
頻尿 Pollakiuria	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)
無緊張性膀胱 Atonic urinary bladder	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
尿失禁 Urinary incontinence	0	2 (<1%)	2 (<1%)
着色尿 Chromaturia	0	1 (<1%)	1 (<1%)
非感染性膀胱炎 Cystitis noninfective	0	1 (<1%)	1 (<1%)
血尿 Haematuria	0	1 (<1%)	1 (<1%)
腎石灰沈着症 Nephrocalcinosis	1 (<1%)	0	1 (<1%)

事象名: MedDRA Version 17.1/J Version 17.1
評価期間：治療期間
Source: MEA115661 CSR Table 7.04
Population: As Treated
mea115661_table_ae.sas 1.753.107.420

表MEA115661-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Mepolizumab 100mg SC Prev.Placebo (N=237)	Mepolizumab 100mg SC Prev.Mepo (N=414)	Mepolizumab 100mg SC Total (N=651)
多尿 Polyuria	1 (<1%)	0	1 (<1%)
腎仙痛 Renal colic	0	1 (<1%)	1 (<1%)
腎嚢胞 Renal cyst	0	1 (<1%)	1 (<1%)
急性腎不全 Renal failure acute	0	1 (<1%)	1 (<1%)
尿道症候群 Urethral syndrome	0	1 (<1%)	1 (<1%)
尿路痛 Urinary tract pain	1 (<1%)	0	1 (<1%)
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	7 (3%)	12 (3%)	19 (3%)
卵巣嚢胞 Ovarian cyst	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)
良性前立腺肥大症 Benign prostatic hyperplasia	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
乳房痛 Breast pain	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
月経困難症 Dysmenorrhoea	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
閉経後出血 Postmenopausal haemorrhage	0	2 (<1%)	2 (<1%)
乳房嚢胞 Breast cyst	1 (<1%)	0	1 (<1%)

事象名: MedDRA Version 17.1/J Version 17.1
評価期間：治療期間
Source: MEA115661 CSR Table 7.04
Population: As Treated
mea115661_table_ae.sas 1.753.107.420

表MEA115661-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Mepolizumab 100mg SC Prev.Placebo (N=237)	Mepolizumab 100mg SC Prev.Mepo (N=414)	Mepolizumab 100mg SC Total (N=651)
子宮頚部嚢胞 Cervical cyst	0	1 (<1%)	1 (<1%)
子宮頚管ポリープ Cervical polyp	0	1 (<1%)	1 (<1%)
勃起不全 Erectile dysfunction	0	1 (<1%)	1 (<1%)
うつ乳 Galactostasis	0	1 (<1%)	1 (<1%)
閉経期症状 Menopausal symptoms	0	1 (<1%)	1 (<1%)
月経過多 Menorrhagia	1 (<1%)	0	1 (<1%)
月経障害 Menstrual disorder	1 (<1%)	0	1 (<1%)
不正子宮出血 Metrorrhagia	0	1 (<1%)	1 (<1%)
前立腺炎 Prostatitis	0	1 (<1%)	1 (<1%)
腟出血 Vaginal haemorrhage	0	1 (<1%)	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） Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	6 (3%)	9 (2%)	15 (2%)
脂肪腫 Lipoma	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)

事象名: MedDRA Version 17.1/J Version 17.1
評価期間：治療期間
Source: MEA115661 CSR Table 7.04
Population: As Treated
mea115661_table_ae.sas 1.753.107.420

表MEA115661-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Mepolizumab 100mg SC Prev.Placebo (N=237)	Mepolizumab 100mg SC Prev.Mepo (N=414)	Mepolizumab 100mg SC Total (N=651)
基底細胞癌 Basal cell carcinoma	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
アクロコルドン Acrochordon	0	1 (<1%)	1 (<1%)
基底扁平上皮癌 Basosquamous carcinoma	0	1 (<1%)	1 (<1%)
唾液腺の良性新生物 Benign salivary gland neoplasm	1 (<1%)	0	1 (<1%)
膀胱癌 Bladder cancer	1 (<1%)	0	1 (<1%)
乳癌 Breast cancer	0	1 (<1%)	1 (<1%)
子宮内膜癌 Endometrial cancer	0	1 (<1%)	1 (<1%)
胃癌 Gastric cancer	0	1 (<1%)	1 (<1%)
メラノサイト性母斑 Melanocytic naevus	0	1 (<1%)	1 (<1%)
脂漏性角化症 Seborrhoeic keratosis	1 (<1%)	0	1 (<1%)
皮膚乳頭腫 Skin papilloma	0	1 (<1%)	1 (<1%)
扁平上皮癌 Squamous cell carcinoma	0	1 (<1%)	1 (<1%)
甲状腺新生物 Thyroid neoplasm	1 (<1%)	0	1 (<1%)

事象名: MedDRA Version 17.1/J Version 17.1
評価期間：治療期間
Source: MEA115661 CSR Table 7.04
Population: As Treated
mea115661_table_ae.sas 1.753.107.420

表MEA115661-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Mepolizumab 100mg SC Prev.Placebo (N=237)	Mepolizumab 100mg SC Prev.Mepo (N=414)	Mepolizumab 100mg SC Total (N=651)
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	4 (2%)	7 (2%)	11 (2%)
貧血 Anaemia	1 (<1%)	3 (<1%)	4 (<1%)
白血球増加症 Leukocytosis	0	2 (<1%)	2 (<1%)
リンパ節症 Lymphadenopathy	0	2 (<1%)	2 (<1%)
好中球減少症 Neutropenia	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
赤血球大小不同症 Anisocytosis	1 (<1%)	0	1 (<1%)
鉄欠乏性貧血 Iron deficiency anaemia	1 (<1%)	0	1 (<1%)
赤血球増加症 Polycythaemia	1 (<1%)	0	1 (<1%)
球状赤血球性貧血 Spherocytic anaemia	1 (<1%)	0	1 (<1%)
内分泌障害 Endocrine disorders	4 (2%)	7 (2%)	11 (2%)
副腎機能不全 Adrenal insufficiency	3 (1%)	3 (<1%)	6 (<1%)
副腎抑制 Adrenal suppression	0	1 (<1%)	1 (<1%)
甲状腺機能亢進症 Hyperthyroidism	0	1 (<1%)	1 (<1%)

事象名: MedDRA Version 17.1/J Version 17.1
評価期間：治療期間
Source: MEA115661 CSR Table 7.04
Population: As Treated
mea115661_table_ae.sas 1.753.107.420

表MEA115661-1 すべての有害事象

	すべての有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Mepolizumab 100mg SC Prev.Placebo (N=237)	Mepolizumab 100mg SC Prev.Mepo (N=414)	Mepolizumab 100mg SC Total (N=651)
性腺機能低下 Hypogonadism	0	1 (<1%)	1 (<1%)
甲状腺機能低下症 Hypothyroidism	1 (<1%)	0	1 (<1%)
中毒性結節性甲状腺腫 Toxic nodular goitre	0	1 (<1%)	1 (<1%)
肝胆道系障害 Hepatobiliary disorders	3 (1%)	7 (2%)	10 (2%)
脂肪肝 Hepatic steatosis	1 (<1%)	3 (<1%)	4 (<1%)
胆石症 Cholelithiasis	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
アルコール性脂肪肝 Fatty liver alcoholic	1 (<1%)	0	1 (<1%)
胆嚢障害 Gallbladder disorder	0	1 (<1%)	1 (<1%)
高ビリルビン血症 Hyperbilirubinaemia	0	1 (<1%)	1 (<1%)
胆汁うっ滞性黄疸 Jaundice cholestatic	0	1 (<1%)	1 (<1%)
先天性、家族性および遺伝性障害 Congenital, familial and genetic disorders	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
総胆管嚢胞 Choledochal cyst	0	1 (<1%)	1 (<1%)
骨格異形成 Skeletal dysplasia	1 (<1%)	0	1 (<1%)

事象名: MedDRA Version 17.1/J Version 17.1
評価期間：治療期間
Source: MEA115661 CSR Table 7.04
Population: As Treated
mea115661_table_ae.sas 1.753.107.420

表MEA115661-2 治験薬との因果関係がある有害事象

	関連がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Mepolizumab 100mg SC Prev.Placebo (N=237)	Mepolizumab 100mg SC Prev.Mepo (N=414)	Mepolizumab 100mg SC Total (N=651)
有害事象発現例数	46 (19%)	73 (18%)	119 (18%)
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	20 (8%)	18 (4%)	38 (6%)
注射部位反応 Injection site reaction	15 (6%)	12 (3%)	27 (4%)
疲労 Fatigue	1 (<1%)	5 (1%)	6 (<1%)
無力症 Asthenia	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)
インフルエンザ様疾患 Influenza like illness	0	2 (<1%)	2 (<1%)
末梢腫脹 Peripheral swelling	2 (<1%)	0	2 (<1%)
熱感 Feeling hot	1 (<1%)	0	1 (<1%)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	1 (<1%)	0	1 (<1%)
発熱 Pyrexia	0	1 (<1%)	1 (<1%)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	8 (3%)	14 (3%)	22 (3%)
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	1 (<1%)	3 (<1%)	4 (<1%)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	1 (<1%)	3 (<1%)	4 (<1%)

事象名: MedDRA Version 17.1/J Version 17.1
評価期間：治療期間
Source: MEA115661 CSR Table 7.08
Population: As Treated
mea115661_table_ae_rel.sas 1.753.107.600

表MEA115661-2 治験薬との因果関係がある有害事象

	関連がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Mepolizumab 100mg SC Prev.Placebo (N=237)	Mepolizumab 100mg SC Prev.Mepo (N=414)	Mepolizumab 100mg SC Total (N=651)
気管支炎 Bronchitis	0	3 (<1%)	3 (<1%)
胃腸炎 Gastroenteritis	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
インフルエンザ Influenza	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
感染性関節炎 Arthritis infective	1 (<1%)	0	1 (<1%)
体部白癬 Body tinea	1 (<1%)	0	1 (<1%)
喉頭炎 Laryngitis	1 (<1%)	0	1 (<1%)
下気道感染 Lower respiratory tract infection	1 (<1%)	0	1 (<1%)
副鼻腔炎 Sinusitis	0	1 (<1%)	1 (<1%)
歯膿瘍 Tooth abscess	0	1 (<1%)	1 (<1%)
気管気管支炎 Tracheobronchitis	0	1 (<1%)	1 (<1%)
尿路感染 Urinary tract infection	1 (<1%)	0	1 (<1%)
神経系障害 Nervous system disorders	7 (3%)	13 (3%)	20 (3%)
頭痛 Headache	5 (2%)	12 (3%)	17 (3%)

事象名: MedDRA Version 17.1/J Version 17.1
評価期間：治療期間
Source: MEA115661 CSR Table 7.08
Population: As Treated
mea115661_table_ae_rel.sas 1.753.107.600

表MEA115661-2 治験薬との因果関係がある有害事象

	関連がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Mepolizumab 100mg SC Prev.Placebo (N=237)	Mepolizumab 100mg SC Prev.Mepo (N=414)	Mepolizumab 100mg SC Total (N=651)
浮動性めまい Dizziness	3 (1%)	0	3 (<1%)
振戦 Tremor	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
健忘 Amnesia	0	1 (<1%)	1 (<1%)
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	5 (2%)	13 (3%)	18 (3%)
関節痛 Arthralgia	3 (1%)	7 (2%)	10 (2%)
四肢痛 Pain in extremity	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
関節炎 Arthritis	0	1 (<1%)	1 (<1%)
骨痛 Bone pain	0	1 (<1%)	1 (<1%)
滑液包炎 Bursitis	1 (<1%)	0	1 (<1%)
関節腫脹 Joint swelling	0	1 (<1%)	1 (<1%)
四肢不快感 Limb discomfort	0	1 (<1%)	1 (<1%)
筋固縮 Muscle rigidity	0	1 (<1%)	1 (<1%)

事象名: MedDRA Version 17.1/J Version 17.1
評価期間：治療期間
Source: MEA115661 CSR Table 7.08
Population: As Treated
mea115661_table_ae_rel.sas 1.753.107.600

表MEA115661-2 治験薬との因果関係がある有害事象

	関連がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Mepolizumab 100mg SC Prev.Placebo (N=237)	Mepolizumab 100mg SC Prev.Mepo (N=414)	Mepolizumab 100mg SC Total (N=651)
筋力低下 Muscular weakness	0	1 (<1%)	1 (<1%)
筋肉痛 Myalgia	0	1 (<1%)	1 (<1%)
顎痛 Pain in jaw	0	1 (<1%)	1 (<1%)
腱痛 Tendon pain	1 (<1%)	0	1 (<1%)
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	5 (2%)	6 (1%)	11 (2%)
下痢 Diarrhoea	1 (<1%)	3 (<1%)	4 (<1%)
悪心 Nausea	2 (<1%)	2 (<1%)	4 (<1%)
嘔吐 Vomiting	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
胃炎 Gastritis	1 (<1%)	0	1 (<1%)
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	4 (2%)	6 (1%)	10 (2%)
多汗症 Hyperhidrosis	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
蕁麻疹 Urticaria	0	2 (<1%)	2 (<1%)
アトピー性皮膚炎 Dermatitis atopic	0	1 (<1%)	1 (<1%)

事象名: MedDRA Version 17.1/J Version 17.1
評価期間：治療期間
Source: MEA115661 CSR Table 7.08
Population: As Treated
mea115661_table_ae_rel.sas 1.753.107.600

表MEA115661-2 治験薬との因果関係がある有害事象

	関連がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Mepolizumab 100mg SC Prev.Placebo (N=237)	Mepolizumab 100mg SC Prev.Mepo (N=414)	Mepolizumab 100mg SC Total (N=651)
紅斑 Erythema	1 (<1%)	0	1 (<1%)
痒疹 Prurigo	0	1 (<1%)	1 (<1%)
そう痒症 Pruritus	0	1 (<1%)	1 (<1%)
全身性そう痒症 Pruritus generalised	1 (<1%)	0	1 (<1%)
発疹 Rash	1 (<1%)	0	1 (<1%)
そう痒性皮疹 Rash pruritic	1 (<1%)	0	1 (<1%)
皮膚変色 Skin discolouration	1 (<1%)	0	1 (<1%)
尋常性白斑 Vitiligo	1 (<1%)	0	1 (<1%)
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	6 (3%)	3 (<1%)	9 (1%)
注射に伴う反応 Injection related reaction	5 (2%)	2 (<1%)	7 (1%)
顔面骨骨折 Facial bones fracture	1 (<1%)	0	1 (<1%)
半月板損傷 Meniscus injury	0	1 (<1%)	1 (<1%)

事象名: MedDRA Version 17.1/J Version 17.1
評価期間：治療期間
Source: MEA115661 CSR Table 7.08
Population: As Treated
mea115661_table_ae_rel.sas 1.753.107.600

表MEA115661-2 治験薬との因果関係がある有害事象

	関連がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Mepolizumab 100mg SC Prev.Placebo (N=237)	Mepolizumab 100mg SC Prev.Mepo (N=414)	Mepolizumab 100mg SC Total (N=651)
免疫系障害 Immune system disorders	3 (1%)	4 (<1%)	7 (1%)
過敏症 Hypersensitivity	1 (<1%)	3 (<1%)	4 (<1%)
４型過敏症 Type IV hypersensitivity reaction	2 (<1%)	2 (<1%)	4 (<1%)
臨床検査 Investigations	2 (<1%)	3 (<1%)	5 (<1%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 Alanine aminotransferase increased	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
グリコヘモグロビン増加 Glycosylated haemoglobin increased	0	1 (<1%)	1 (<1%)
国際標準比増加 International normalised ratio increased	1 (<1%)	0	1 (<1%)
網状赤血球数増加 Reticulocyte count increased	1 (<1%)	0	1 (<1%)
トランスアミナーゼ上昇 Transaminases increased	0	1 (<1%)	1 (<1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (<1%)	3 (<1%)	5 (<1%)
鼻閉 Nasal congestion	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
咳嗽 Cough	0	1 (<1%)	1 (<1%)

事象名: MedDRA Version 17.1/J Version 17.1
評価期間：治療期間
Source: MEA115661 CSR Table 7.08
Population: As Treated
mea115661_table_ae_rel.sas 1.753.107.600

表MEA115661-2 治験薬との因果関係がある有害事象

	関連がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Mepolizumab 100mg SC Prev.Placebo (N=237)	Mepolizumab 100mg SC Prev.Mepo (N=414)	Mepolizumab 100mg SC Total (N=651)
鼻閉塞 Nasal obstruction	1 (<1%)	0	1 (<1%)
喘鳴 Wheezing	0	1 (<1%)	1 (<1%)
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	2 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)
赤血球大小不同症 Anisocytosis	1 (<1%)	0	1 (<1%)
リンパ節症 Lymphadenopathy	0	1 (<1%)	1 (<1%)
好中球減少症 Neutropenia	1 (<1%)	0	1 (<1%)
球状赤血球性貧血 Spherocytic anaemia	1 (<1%)	0	1 (<1%)
精神障害 Psychiatric disorders	3 (1%)	0	3 (<1%)
歯ぎしり Bruxism	1 (<1%)	0	1 (<1%)
抑うつ気分 Depressed mood	1 (<1%)	0	1 (<1%)
不眠症 Insomnia	1 (<1%)	0	1 (<1%)
リビドー障害 Libido disorder	1 (<1%)	0	1 (<1%)
心臓障害 Cardiac disorders	0	2 (<1%)	2 (<1%)

事象名: MedDRA Version 17.1/J Version 17.1
評価期間：治療期間
Source: MEA115661 CSR Table 7.08
Population: As Treated
mea115661_table_ae_rel.sas 1.753.107.600

表MEA115661-2 治験薬との因果関係がある有害事象

	関連がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Mepolizumab 100mg SC Prev.Placebo (N=237)	Mepolizumab 100mg SC Prev.Mepo (N=414)	Mepolizumab 100mg SC Total (N=651)
心血管障害 Cardiovascular disorder	0	1 (<1%)	1 (<1%)
動悸 Palpitations	0	1 (<1%)	1 (<1%)
眼障害 Eye disorders	0	2 (<1%)	2 (<1%)
白内障 Cataract	0	1 (<1%)	1 (<1%)
全眼球炎 Panophthalmitis	0	1 (<1%)	1 (<1%)
硝子体剥離 Vitreous detachment	0	1 (<1%)	1 (<1%)
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	0	2 (<1%)	2 (<1%)
高コレステロール血症 Hypercholesterolaemia	0	2 (<1%)	2 (<1%)
先天性、家族性および遺伝性障害 Congenital, familial and genetic disorders	0	1 (<1%)	1 (<1%)
総胆管嚢胞 Choledochal cyst	0	1 (<1%)	1 (<1%)
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	0	1 (<1%)	1 (<1%)
回転性めまい Vertigo	0	1 (<1%)	1 (<1%)
内分泌障害 Endocrine disorders	1 (<1%)	0	1 (<1%)

事象名: MedDRA Version 17.1/J Version 17.1
評価期間：治療期間
Source: MEA115661 CSR Table 7.08
Population: As Treated
mea115661_table_ae_rel.sas 1.753.107.600

表MEA115661-2 治験薬との因果関係がある有害事象

	関連がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	Mepolizumab 100mg SC Prev.Placebo (N=237)	Mepolizumab 100mg SC Prev.Mepo (N=414)	Mepolizumab 100mg SC Total (N=651)
副腎機能不全 Adrenal insufficiency	1 (<1%)	0	1 (<1%)
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	1 (<1%)	0	1 (<1%)
多尿 Polyuria	1 (<1%)	0	1 (<1%)
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	0	1 (<1%)	1 (<1%)
勃起不全 Erectile dysfunction	0	1 (<1%)	1 (<1%)

事象名: MedDRA Version 17.1/J Version 17.1
評価期間：治療期間
Source: MEA115661 CSR Table 7.08
Population: As Treated
mea115661_table_ae_rel.sas 1.753.107.600

MEA115666試験

MEA115666 試験

1. 治験の標題

MEA115666: A multi-centre, open-label, long term safety study of mepolizumab in asthmatic subjects who participated in the MEA112997 trial (Interim Report)

2. 報告書番号

2014N192481_00

3. 治験責任医師

多施設共同試験

4. 実施医療機関

13 ヵ国（米国、ドイツ、ロシア、オーストラリア、ルーマニア、ウクライナ、英国、アルゼンチン、カナダ、チリ、フランス、韓国及びポーランド）の 65 実施医療機関

5. 公表文献

本報告書の作成時点においてなし

6. 治験期間

2012 年 9 月 28 日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（データカットオフ日）

7. 開発のフェーズ

第 III 相

8. 目的

本試験の主要目的は、メポリズマブ（遺伝子組換え）（以下、メポリズマブ）の長期投与時の安全性プロファイルを評価することであった。また、副次目的は MEA112997 試験に参加した被験者にメポリズマブを長期間投与し、メポリズマブの喘息コントロールに関する臨床的指標への影響を検討することであった。

9. 治験方法

本試験は、重症好酸球性喘息患者を対象として、標準的治療に加えてメポリズマブ 100 mg の皮下投与を行う多施設共同、オープンラベル、長期安全性試験であった。MEA112997 試験に参加した被験者に、本試験参加の機会を提供した。いずれの被験者においても、MEA112997 試験での治験薬の最終投与時から本試験の投与開始までに、少なくとも 10 ヵ月の投与間隔を設けた。

Visit 1 でスクリーニングを行い、本試験に参加する適格性を評価した。Visit 1 で適格性基準を満たした被験者は前観察期間を開始した。前観察期間では臨床検査及び心電図オーバーリードを行った。前観察期間は Visit 2 で終了とした。

Visit 2 で、適格性基準を満たした被験者に、メポリズマブの初回投与を行った。その後、以下のいずれかに該当するまで、被験者に約 4 週間毎にメポリズマブ 100 mg の皮下投与を継続した。

1）治験責任（分担）医師がリスク／ベネフィットプロファイルが良好でなくなったと判断した場合
2）治験責任（分担）医師が被験者を試験中止させた場合
3）被験者が同意を撤回した場合
4）治験依頼者がメポリズマブの開発を中止した場合
5）治験依頼者が試験参加国において試験を中止した場合
6）試験参加国においてメポリズマブが上市された場合

試験期間中も被験者に対して標準的な喘息治療が継続され、治験責任（分担）医師の判断による調整が認められた。

10. 診断及び主要な組入れ基準

＜選択基準＞

1. MEA112997 試験において治験薬を 2 回以上投与された患者
2. メポリズマブを投与された場合、治験責任（分担）医師によりリスク／ベネフィットのバランスが良好と判断された患者
3. 過去 12 週間にわたり喘息の長期管理薬で治療され、現在も治療継続中の患者

＜除外基準＞

1. MEA112997 試験で最後に採取された検体で、中和抗体陽性が認められた患者
2. メポリズマブ投与に関連した過敏症により試験が中止された患者（注射部位に局所反応が認められた患者は除く）
3. MEA112997 試験の終了以降に、健康状態に臨床的に重要な変化が認められ、治験責任（分担）医師により、長期投与試験への参加が不適切と判断された患者
4. 標準的治療でコントロール不良な、重度又は臨床的に重要な心血管系疾患を有する患者
5. 悪性腫瘍を合併又はスクリーニング前 12 ヵ月以内に寛解した悪性腫瘍の既往歴が認められた患者
6. MEA112997 試験で、治験責任（分担）医師によりメポリズマブとの因果関係があると判断された重篤な有害事象を発現した患者
7. スクリーニング時に、心電図に臨床的に重要な異常が認められた患者又は QT 間隔［QTc(F)］が 450 msec 超の患者、もしくは脚ブロックを有する患者の場合は 480 msec 超の患者
8. Visit 1 前 130 日以内にオマリズマブを投与された患者

9.　喫煙患者

＜Visit 2 の除外基準＞

1.　スクリーニング時に測定した肝機能検査値の結果が以下のいずれかに該当する患者
   - ALT が基準値上限（ULN）の 2 倍以上
   - AST が ULN の 2 倍以上
   - アルカリホスファターゼが ULN の 2 倍以上
   - ビリルビンが ULN の 1.5 倍超（ビリルビン分画が実施され、直接ビリルビンが 35%未満の場合、遊離型ビリルビンは ULN の 1.5 倍を超えても可）
2.　Visit 1 における B 型肝炎表面抗原（HBsAg）が陽性の患者
3.　心電図オーバーリードで臨床的に重要な異常が認められた患者
4.　Visit 2 前の 6 ヵ月間に寄生虫感染がみられた患者

11. 治療及び投与

すべての被験者に、メポリズマブを約 4 週間毎に上腕又は大腿上部に皮下投与した。

製造上の留意事項及び市販用量をより低用量とすることを支持する臨床的エビデンスに基づき、新たなバイアルの含量をメポリズマブ 100 mg とした。試験期間中に以前のメポリズマブ 250 mg 製剤（メポリズマブ製剤 1：MDP1）の代わりに、メポリズマブ 100 mg 製剤（メポリズマブ製剤 2：MDP2）を導入し、投与した。これにより、製剤の廃棄を最小限にし、市販用製剤のデータを収集することが可能になった。MDP1（メポリズマブ 250 mg 製剤）のバッチ番号は 2001、2002、2003 及び 122370247 であり、MDP2（メポリズマブ 100 mg 製剤）のバッチ番号は 3502、3504 及び 3507 である。この 2 種類の製剤は生化学的に同等であった。

12. 評価基準

＜主要評価項目＞

- 有害事象の発現頻度（全身性及び局所性反応も含む）

＜副次評価項目＞

有効性

- 年換算の喘息増悪発現率
- 喘息増悪又は有害事象による入院例数
- ぜんそくの管理に関するアンケート（ACQ-5）スコア
- 実施医療機関のスパイロメーターで測定した 1 秒量（FEV1）
- 血中好酸球数

安全性

- 有害事象
- 全身性（アレルギー性／IgE 介在性及び非アレルギー性）及び局所性反応の発現例数

- 12 誘導心電図
- バイタルサイン
- 臨床検査値

免疫原性

抗メポリズマブ抗体及び中和抗体の陽性の頻度

13. 統計手法

＜被験者数の算出根拠＞

本試験では被験者数の算出は行わなかった。被験者数は MEA112997 試験で無作為割付けされた被験者のうち、本試験の選択及び除外基準を満たし、本試験へ組み入れられた被験者数で決定した。

＜解析対象集団＞

- All Subjects Enrolled（ASE）集団：試験データベースに記録が存在するすべての被験者で構成される集団で、前観察期間に発現した重篤な有害事象、有害事象の一覧、スクリーニング脱落及び前観察脱落理由の要約に使用した。
- As Treated（AT）集団：メポリズマブが 1 回以上投与された被験者で構成される集団で、有効性及び安全性評価項目に関するすべての要約における主要な解析対象集団とした。

＜統計手法＞

治療期間中に収集された喘息増悪の発現頻度を要約した。年換算の喘息増悪発現率の推定には、地域、MEA112997 から MEA115666 試験までの期間における年換算の喘息増悪発現率（順序変数として）並びにベースラインの FEV1 予測値に対する割合（%FEV1）を共変量とし、治療継続時間の対数をオフセット変数とした負の二項分布の一般化線形モデルを用いた。

MDP2 切替え前に最後に採取した検体及び MDP2 導入投与後に最初に採取した検体で、血中好酸球数を比較した。

有害事象の発現頻度を、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の Version 15.0 でコーディングを行い、器官別大分類及び基本語を用いて各投与群毎に要約した。

治験責任（分担）医師により報告され、Clinical Endpoint Committee（CEC）により心血管系事象と判定された有害事象を要約した。

14. 治験対象集団の結果

14.1. 被験者の内訳

本試験の被験者の内訳を表 1 に示す。

合計 347 例が組み入れられ、治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者で AT 集団を構成した。被験者の大多数（325 例；94%）がカットオフ日の時点で投与を継続中であった。早期中止

した被験者の割合は 6%であった。主な中止理由は有害事象（8 例；2%）及び被験者の同意撤回（8 例；2%）であった。効果不十分を理由に中止した被験者はいなかった。

表 1 被験者の内訳（AT 集団）

Status	Number (%) of Subjects Mepolizumab 100 mg SC N=347
Completion Status	
Continuing	325 (94)
Withdrawn	22 (6)
Primary[1]/Subreason[2] for Withdrawal	
Adverse Event	8 (2)
Exacerbation	1 (<1)
ECG abnormality	1 (<1)
Withdrawal by subject	8 (2)
Lost to follow-up	2 (<1)
Protocol deviation	2 (<1)
Lack of adherence	1 (<1)
Subject reached protocol-defined stopping criteria	1 (<1)
Physician decision	1 (<1)

Data Source: MEA115666 CSR Table 5.01, Table 5.06
1. Only one primary reason for withdrawal was recorded.
2. Subreasons could also be provided for withdrawals due to adverse events and Protocol deviation.

14.2. 解析対象集団

解析対象集団を表 2 に示す。

MEA112997 試験に参加し、本試験でスクリーニングされた 362 例を ASE 集団とした。そのうち 347 例を AT 集団とした。347 例全例で MDP1 が投与され、そのうちの 313 例（90%）で MDP1 から MDP2 に切り替えられた。

表 2 解析対象集団（ASE 集団）

Population	Number (%) of Subjects Mepolizumab 100 mg SC N=362
All Subjects Enrolled	362
As Treated[1]	347
Previously MEA112997	
Placebo	77 (22)
Mepolizumab 75 mg IV	84 (24)
Mepolizumab 250 mg IV	90 (26)
Mepolizumab 750 mg IV	96 (28)
Total treated with MDP1	347 (100)
Total treated with MDP2	313 (90)

Data Source: MEA115666 CSR Table 5.01
MDP1 = Mepolizumab Drug Product 1 = Mepolizumab reconstituted from the 250 mg/vial strength
MDP2 = Mepolizumab Drug Product 2 = Mepolizumab reconstituted from the 100 mg/vial strength
1. Percentages are based on the number of subjects in the As Treated Population

14.3. 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性を表 3 に示す。

AT 集団は主に白人（92%）であり、女性の割合が 65%、平均年齢は 52 歳であった。AT 集団の 12%がヒスパニック／ラテン民族であった。平均ボディマス指数は 28.6 kg/m^2 であり、被験者に過体重の傾向があることが示された。

表 3　　人口統計学的特性（AT 集団）

Demographic	Mepolizumab 100 mg SC N=347
Age, yrs	
Mean (SD)	52.2 (10.73)
Median (Min, Max)	53.0 (21, 75)
Sex, n (%)	
Female	224 (65)
Male	123 (35)
Race, n (%)	
White	318 (92)
Asian	18 (5)
African American/African Heritage	8 (2)
American Indian or Alaskan Native	2 (<1)
Asian & Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (<1)
Ethnicity, n (%)	
Not Hispanic/Latino	306 (88)
Hispanic/Latino	41 (12)
Body Mass Index, kg/m^2	
Mean (SD)	28.62 (6.102)
Median (Min, Max)	27.43 (17.6, 53.1)

Data Source: MEA115666 CSR Table 5.12, Table 5.13

MEA112997 試験完了からの平均期間は 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。患者が報告した MEA112997 試験完了から本試験のスクリーニング時点までに発現した喘息増悪の平均件数は 1 例当たり 2.7 件であった。これは年換算の喘息増悪発現率の 1.74 件／年に相当する。280 例（81%）で喘息増悪が 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。

ベースライン時の肺機能検査における FEV1 平均値は 1.81 L で、気管支拡張薬投与前の FEV1 予測値は 60.1%であった。また、ベースライン時の努力性肺活量（FVC）平均値は 2.94 L であり、気管支拡張薬投与前の FEV1/FVC 比は 0.62 であった。

15. 有効性の結果

＜年換算の喘息増悪発現率＞

治療期間及び後観察期間の喘息増悪の概略を表 4 に示す。

治療期間中に喘息増悪が 151 例（44%）で 301 件発現し、推定年間喘息増悪発現率は 0.67 件／年（95%信頼区間：0.57～0.79）であり、試験開始前の年換算の喘息増悪発現率 1.74 件／年（標準偏差：2.94）と比較して 61%減少した。MEA112997 試験完了から本試験のスクリーニング時点までに、被験者の 81%で喘息増悪が 1 件以上発現した。ただし、MEA112997 試験完了から本試験のスクリーニング時点までの平均期間は約 540 日で、被験者の試験参加期間（376 日）よりも顕著に長く、また MEA112997 試験完了から本試験のス

クリーニング時点までの喘息増悪は被験者による自己報告であった。救急外来の受診又は入院を必要とする喘息増悪は 25 例（7%）で 34 件発現したのに対して、MEA112997 試験完了から本試験のスクリーニング時点では 75 例（22%）であった。また、入院を必要とする喘息増悪は 16 例（5%）で 16 件発現したのに対し、MEA112997 試験完了から本試験のスクリーニング時点までては 55 例（16%）であった。治療期間終了後の喘息増悪は 5 例（1%）で 5 件発現した（中止した被験者において中止日よりも後に発現した喘息増悪又は最終投与後 4 週間にわたり発現した喘息増悪を含む）。そのうち 2 例で救急外来の受診又は入院を必要とする喘息増悪が 2 件発現し、1 例で入院を必要とする喘息増悪が 1 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発現率も算出した。年換算の喘息増悪発現率は、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）で、好酸球数 150/μL 以上であった 243 例の 0.59 件／年（95%信頼区間：0.48～0.72）に対して高かった。

表 4　　喘息増悪の概略（AT 集団）

	Mepolizumab 100 mg SC N=347
On-Treatment Exacerbations[1]	
All exacerbations	
Number of subjects, n (%)	151 (44)
Number of events	301
Estimated exacerbation rate per annum	0.67
Exacerbations requiring hospitalization or ED visit	
Number of subjects, n (%)	25 (7)
Number of events	34
Exacerbations requiring hospitalization	
Number of subjects, n (%)	16 (5)
Number of events	16
Post-Treatment Exacerbations[2]	
All exacerbations	
Number of subjects, n (%)	5 (1)
Number of events	5
Exacerbations requiring hospitalization or ED visit	
Number of subjects, n (%)	2 (<1)
Number of events	2
Exacerbations requiring hospitalization	
Number of subjects, n (%)	1 (<1)
Number of events	1

Data Source: MEA115666 CSR Table 6.01, Table 6.03
ED: 救急外来
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.
1. Includes events that occurred from the start of treatment until 28-Feb-2014 or the date of withdrawal, but no greater than 4 weeks post last dose.
2. Includes events that occurred in withdrawn subjects beyond their date of withdrawal or that occurred over 4 weeks after their last dose.

試験期間が長いことから予想されたとおり、初回喘息増悪発現までの推定確率は Week 16 までに 17.7%、Week 32 までに 28.6%、Week 48 までに 39.2%であった（表 5）。

表 5　　初回喘息増悪発現までの推定確率（AT 集団）

Probability of an Exacerbation (%) (Kaplan-Meier estimate)	Mepolizumab 100 mg SC N=347
By Week 16	
Number at Risk	283
Probability of an exacerbation	17.7
95% CI	(14.0, 22.1)
By Week 32	
Number at Risk	240
Probability of an exacerbation	28.6
95% CI	(24.1, 33.7)
By Week 48	
Number at Risk	201
Probability of an exacerbation	39.2
95% CI	(34.2, 44.6)

Data Source: MEA115666 CSR Table 6.05, Figure 6.01
Note: 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.

＜ACQ-5 スコア＞

ACQ-5 スコアのベースライン時からの低下が、投与開始後の最初の測定時点（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低下（0.5 以上）が認められた。

＜実施医療機関のスパイロメーターで測定した FEV1＞

各評価時の気管支拡張薬投与前の FEV1 において、ベースライン時からの増加が投与開始後の最初の測定時点（Week 12）で認められ、Week 48 まで維持された。

＜血中好酸球数＞

治療期間中の Week 72 を除いた評価時点で血中好酸球数に約 80%の減少が認められた。ベースラインとして用いられるスクリーニング時の平均血中好酸球数は 240/μL であり、治療期間中の平均血中好酸球数は約 45/μL であった。ベースラインに対する好酸球数の幾何平均比は評価期間を通して 0.18～0.32 の範囲であった。MDP1 から MDP2 への切替え前後の血中好酸球数を比較した幾何平均比は 0.99 であり、この 2 種類の製剤の血中好酸球数に対する効果は同様であることが示された。

16. 安全性の結果

16.1.　治験薬の曝露

本試験のデータカットオフ時点で、被験者の平均治療期間は 378 日であった（表 6）。MDP1 の投与を 1 回以上受けた 347 例のうち、データカットオフ時点までに 313 例（90%）が MDP2 の投与を 1 回以上受けた。MDP1 の曝露期間は、MDP2 の曝露期間の約 2 倍であった。

表 6 曝露状況（AT 集団）

	Total Exposure	MDP1 Exposure	MDP2 Exposure
N	347	347	313
Treatments administered Median (range)	14.0 (1-19)	9.0 (1-17)	5.0 (1-6)
Time on Treatment (Days) Mean (range)	378.1 (29-505)	277.8 (29-475)	111.2 (2-161)
Subject years of exposure	359.24	263.92	95.32

Data Source: MEA115666 CSR Table 7.01, Table 7.02, Table 7.61
Mepolizumab Drug Product 1 = Mepolizumab reconstituted from the 250 mg/vial strength.
Mepolizumab Drug Product 2 = Mepolizumab reconstituted from the 100 mg/vial strength.

16.2. 有害事象

本試験のデータカットオフ日までに発現した有害事象について記載する。

本試験の治療期間中の有害事象の発現頻度は 85%であり、治験薬との因果関係がある有害事象の発現頻度は 19%であった（表 7）。

治療期間中の重篤な有害事象は 30 例（9%）でみられた。試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象は 8 例（2%）でみられた。本試験期間中に死亡が 1 例みられた。

表 7 有害事象の概略（AT 集団）

	Number (%) of Subjects
Type of Adverse Event	Mepolizumab 100 mg SC N=347
Any AE	295 (85)
On treatment	295 (85)
Drug-related[1]	66 (19)
Led to withdrawal from study drug/the study	8 (2)
SAEs	31 (9)
On-treatment	30 (9)
Drug-related[1]	0
Fatal	1 (<1)

Data Source: MEA115666 CSR Table 7.03
1. Investigator's judgment of causality

治療期間中によくみられた有害事象は鼻咽頭炎（26%）、頭痛（21%）、上気道感染（13%）及び喘息（11%）であった（表 8）。

表 8 治療期間中の有害事象（発現頻度が 3%以上）（AT 集団）

Adverse Event Preferred Term	Number (%) of Subjects Mepolizumab 100 mg SC N=347
Any On-treatment AE	295 (85)
鼻咽頭炎	91 (26)
頭痛	73 (21)
上気道感染	46 (13)
喘息	37 (11)
関節痛	36 (10)
背部痛	35 (10)
気管支炎	35 (10)
副鼻腔炎	30 (9)
注射部位反応	29 (8)
アレルギー性鼻炎	19 (5)
インフルエンザ	18 (5)
口腔咽頭痛	16 (5)
気道感染	16 (5)
四肢痛	15 (4)
高血圧	14 (4)
下気道感染	14 (4)
ウイルス性気道感染	13 (4)
浮動性めまい	12 (3)
筋肉痛	12 (3)
下痢	11 (3)
咽頭炎	11 (3)
胃腸炎	10 (3)
鼻炎	10 (3)
坐骨神経痛	10 (3)
歯痛	10 (3)
咳嗽	9 (3)

Data Source: MEA115666 CSR Table 7.08
MedDRA Version 15.0/J Version 17.0

いずれの製剤でもよくみられた有害事象は鼻咽頭炎、頭痛及び上気道感染であった（表 9）。MDP2 への切替え後に認められた有害事象の発現頻度に違いが認められたが、一部の事象では MDP1 より MDP2 の方が曝露期間が短いことに起因している可能性があった。

表 9　　治療期間中の製剤別の有害事象
（発現頻度が 3%以上）（AT 集団）

Adverse Event Preferred Term	Number (%) of Subjects		
	Mepolizumab 100 mg SC N=347	MDP1 N=347	MDP2 N=313
Any On-treatment AE	295 (85)	271 (78)	171 (55)
鼻咽頭炎	91 (26)	71 (20)	35 (11)
頭痛	73 (21)	66 (19)	15 (5)
上気道感染	46 (13)	39 (11)	10 (3)
喘息	37 (11)	24 (7)	15 (5)
関節痛	36 (10)	27 (8)	11 (4)
背部痛	35 (10)	28 (8)	12 (4)
気管支炎	35 (10)	24 (7)	15 (5)
副鼻腔炎	30 (9)	21 (6)	10 (3)
注射部位反応	29 (8)	22 (6)	10 (3)
アレルギー性鼻炎	19 (5)	17 (5)	3 (<1)
インフルエンザ	18 (5)	14 (4)	5 (2)
口腔咽頭痛	16 (5)	15 (4)	3 (<1)
気道感染	16 (5)	10 (3)	9 (3)
四肢痛	15 (4)	13 (4)	2 (<1)
高血圧	14 (4)	12 (3)	3 (<1)
下気道感染	14 (4)	10 (3)	5 (2)
ウイルス性気道感染	13 (4)	6 (2)	8 (3)
浮動性めまい	12 (3)	10 (3)	2 (<1)
筋肉痛	12 (3)	12 (3)	2 (<1)
下痢	11 (3)	8 (2)	3 (<1)
咽頭炎	11 (3)	10 (3)	1 (<1)
胃腸炎	10 (3)	5 (1)	5 (2)
鼻炎	10 (3)	9 (3)	1 (<1)
坐骨神経痛	10 (3)	6 (2)	4 (1)
歯痛	10 (3)	9 (3)	1 (<1)
咳嗽	9 (3)	8 (2)	1 (<1)

Data Source: MEA115666 CSR Table 7.08, Table 7.26
MedDRA Version 15.0/J Version 17.0

治療期間中に報告されたよくみられた治験薬との因果関係のある有害事象は、注射部位反応（8%）、頭痛（4%）及び浮動性めまい（1%）であった。

16.3. 死亡

本試験のデータカットオフ日までに、死亡が 1 例（呼吸停止：被験者番号 001161）報告された。本事象は治験薬との因果関係はないと判断された。

16.4. 重篤な有害事象

本試験のデータカットオフ日までに、後観察期間中の発現も含め、重篤な有害事象（死亡を除く）が 31 例（9%）で報告された。

治療期間中によくみられた重篤な有害事象は喘息が 16 例（5%）であった。その他の重篤な有害事象はいずれも 1 例で報告された（表 10）。また、治験責任（分担）医師により、治験薬との因果関係があると判断された重篤な有害事象はなかった。

治療期間中にみられた重篤な有害事象のうち、本試験のデータカットオフ日までに 1 件（乳癌）が未回復、3 件（脊髄炎、喘息及び子宮頚管ポリープ）が軽快であった。これらの事象のうち、1 例（乳癌：000323）が重篤な有害事象により試験を中止した。

表 10 治療期間中の重篤な有害事象（死亡を含む）（AT 集団）

System Organ Class Preferred Term	Mepolizumab 100 mg SC N=347
ANY EVENT	30 (9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16 (5)
喘息	16 (5)
呼吸停止	1 (<1)
神経系障害	5 (1)
浮動性めまい	1 (<1)
てんかん	1 (<1)
坐骨神経痛	1 (<1)
脊髄性跛行症	1 (<1)
くも膜下出血	1 (<1)
失神	1 (<1)
感染症および寄生虫症	4 (1)
大葉性肺炎	1 (<1)
脊髄炎	1 (<1)
肺炎	1 (<1)
気道感染	1 (<1)
ブドウ球菌感染	1 (<1)
胃腸障害	3 (<1)
腹痛	1 (<1)
鼠径ヘルニア	1 (<1)
閉塞性鼠径ヘルニア	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）	3 (<1)
乳癌	1 (<1)
前立腺癌	1 (<1)
甲状腺新生物	1 (<1)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (<1)
悪寒	1 (<1)
非心臓性胸痛	1 (<1)
筋骨格系および結合組織障害	2 (<1)
椎間板突出	1 (<1)
関節リウマチ	1 (<1)
心臓障害	1 (<1)
急性心筋梗塞	1 (<1)
内分泌障害	1 (<1)
バセドウ病	1 (<1)
肝胆道系障害	1 (<1)
胆石症	1 (<1)
免疫系障害	1 (<1)
アナフィラキシーショック	1 (<1)
腎および尿路障害	1 (<1)
腎仙痛	1 (<1)
生殖系および乳房障害	1 (<1)
子宮頚管ポリープ	1 (<1)
血管障害	1 (<1)
表在性血栓性静脈炎	1 (<1)

Data Source: MEA115666 CSR Table 7.10
MedDRA Version 15.0/J Version 17.0
n (%)

心血管系、血栓塞栓性又は虚血性の重篤な有害事象が 3 例で認められ、その内訳は中等度の急性心筋梗塞、重度のくも膜下出血及び重度の表在性血栓性静脈炎が各 1 例であった。試験中止に至った心血管系の重篤な有害事象はなかった。

16.5. 試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象

本試験のデータカットオフ日までに、中止に至った有害事象は 8 例でみられた（表 11）。そのうち 4 例が重篤な有害事象（死亡を含む）により中止した。その内訳は、死亡例である呼吸停止（被験者番号 001161）並びにその他の重篤な有害事象の喘息（被験者番号 002741）、乳癌（被験者番号 000323）及びストレス心筋症（被験者番号 001086）であった。中止に至った重篤でない有害事象のうち 3 件［過敏症及び注射部位反応（被験者番号 001087）並びに浮動性めまい（被験者番号 002744）］が、治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係があると判断された。

表 11　治療期間中及び後観察期間の試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象（AT 集団）

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Subjects Mepolizumab 100 mg SC N=347
ANY EVENT	8 (2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (<1)
喘息	1 (<1)
呼吸停止	1 (<1)
アレルギー性鼻炎	1 (<1)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (<1)
注射部位反応	1 (<1)
末梢性浮腫	1 (<1)
心臓障害	1 (<1)
ストレス心筋症	1 (<1)
眼障害	1 (<1)
アレルギー性結膜炎	1 (<1)
免疫系障害	1 (<1)
過敏症	1 (<1)
感染症および寄生虫症	1 (<1)
結膜炎*	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 (<1)
乳癌	1 (<1)
神経系障害	1 (<1)
浮動性めまい	1 (<1)
皮膚および皮下組織障害	1 (<1)
アトピー性皮膚炎	1 (<1)

Data Source: MEA115666 CSR Table 7.15
MedDRA Version 15.0/J Version 17.0
*：Preferred Term は Conjunctivitis infective

16.6. 注目すべき有害事象

重症好酸球性喘息患者を対象とするメポリズマブの臨床開発プログラムにおいて、注目すべき有害事象を全身性（アレルギー性及び非アレルギー性／過敏症）及び局所性部位反応、心血管系事象、重篤な感染症及び寄生虫症並びに悪性腫瘍と定義した。

2006 年 National Institute of Allergy and Infectious Disease（NIAID）/Food Allergy and Anaphylaxis Network（FAAN）共同第 2 回アナフィラキシーに関するシンポジウムで要約されたアナフィラキシーの診断基準に該当する全身性反応がみられた被験者はいなかった。6 例で治験責任（分担）医師が全身性反応と判断した過敏症、注射に伴う反応、発疹及び 4 型過敏症が報告された。これらの全身性反応に関連する症状として、頭痛、そう痒症、発疹、蕁麻疹及びその他（症状の定義なし）が認められた。6 例のうち、MEA112997 試験において 1 例が全身性反応である注射に伴う反応を発現した。

局所性注射部位反応が 31 例（9%）で発現した。この事象に関連する症状として、紅斑、そう痒、疼痛、腫脹、熱感及びその他（症状の定義なし）が認められた。このうち 1 例（被験者番号 001087）は、過敏症のほか紅斑の症状を伴う注射部位反応のため試験を中止した。

すべての死亡及び治験責任（分担）医師が報告した心血管系事象が 13 例で発現した。その事象の内訳は、不整脈（8 例）、心筋梗塞／不安定狭心症（3 例）、脳血管イベント／脳卒中及び一過性脳虚血発作（1 例）、血行再建術（1 例）並びに死亡（1 例）であった。

感染症および寄生虫症は 214 例（62%）で報告された。よくみられた感染症および寄生虫症（発現頻度が 10%以上）は、鼻咽頭炎（91 例、26%）、上気道感染（46 例、13%）及び気管支炎（35 例、10%）であった。重篤な感染症および寄生虫症は 4 例（1%）で報告され、その内訳は大葉性肺炎、肺炎、脊髄炎、気道感染及びブドウ球菌感染であった。日和見感染は 2 例（1%未満）で報告され、いずれも帯状疱疹であった。

新生物は 5 例（1%）で報告された。新生物のうち悪性の 2 例（乳癌及び前立腺癌）は重篤な有害事象として報告された。その他の 1 例（甲状腺新生物）は悪性ではなかったが、合併症のバセドウ病に対する甲状腺摘出術が行われたため重篤な有害事象とされた。残りの 2 例（頭蓋内血管腫、子宮平滑筋腫）は重篤な有害事象とは判断されなかった。乳癌のみ被験者は試験を中止した。

16.7. 臨床検査値の評価

生化学検査項目の大半において、ベースライン後のいずれかの評価時点で、ベースラインから臨床的に重要な範囲外への変動又は基準値外への変動が認められた被験者はわずかであった。

治験責任（分担）医師により有害事象として報告された臨床検査値の異常は認められなかった。

16.8. その他の安全性評価

ベースライン後のバイタルサインの平均値は、ベースライン値と同様であった。

被験者の大多数で、ベースライン後の QTc（F）及び QTc（B）の最大値は 450 msec 以下であった。ベースラインからの変化量が-30 msec を下回る又は 30 msec 以上の被験者は少なかった。5 例で 480 msec を超える QTc（B）値が認められた。これらは単発的に発現しており、これらの測定時の前後に記録された QTc（B）値はすべて 480 msec 未満であった。QTc（F）又は QTc（B）のベースラインからの変化量が-60 msec を下回る被験者はいなかった。被験者の半数以上［QTc(B)：61%、QTc(F)：67%］で、ベースラインからの変化量は 0 msec 以上 30 msec 未満であった。

17. 免疫原性

メポリズマブ 100 mg を皮下投与された 346 例に対し、抗メポリズマブ抗体の検査を行った。薬物療法の休止（約 18 ヵ月間）後のメポリズマブ投与再開時に、投与経路を静脈内投与から皮下投与に変更したが、抗メポリズマブ抗体産生の増加は認められなかった。ベースライン後の来院時に 18 例（5%）で抗薬物抗体陽性であった。中和抗体が陽性となった被験者は認められなかった。

18. 結論

長期間にわたるメポリズマブの皮下投与時の安全性及び免疫原性プロファイルは良好であり、先行した試験でみられた静脈内投与及び皮下投与時の結果と一致していた。抗薬物抗体陽性は稀であり、陽性抗体価は低く、一過性であった。中和抗体は検出されなかった。

血中好酸球数の減少は先行した試験と一致しており、データカットオフ時点まで維持された。また最初の測定時点で喘息コントロールに関する臨床的指標（年換算の喘息増悪発現率、FEV1 及び ACQ-5 スコア）がベースラインから改善し、データカットオフ時点まで維持された。

19. 報告書の日付

[redacted]年[redacted]月

SB-240563/006試験

SB-240563/006 試験

1. 治験の標題

A Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Intravenous SB-240563 (250 mg and 750 mg) in Patients with Asthma

2. 報告書番号

2014N205262_00

3. 治験責任医師及び実施医療機関

米国、英国、フランス、オランダ及びドイツの 55 医療機関（医療機関 003 を含めて）で実施した。

4. 公表文献

該当なし

5. 治験期間

1999 年 2 月 16 日～1999 年 10 月 5 日

6. 開発のフェーズ

IIa

7. 目的

7.1.　主要目的

喘息患者を対象としてメポリズマブ（遺伝子組換え）（以下、メポリズマブ）250 又は 750 mg を月 1 回の頻度で 3 回静脈内投与したとき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。

7.2.　副次目的

- 臨床的評価項目（肺機能及び症状）に対するメポリズマブへの反応の経時的変化
- 血中及び誘発喀痰中の好酸球数に対するメポリズマブの効果、及び好酸球数と臨床的評価項目（肺機能及び喘息症状）の関係性
- 「喘息に関する生活の質の質問票」（AQLQ）で判定する生活の質に対するメポリズマブの効果
- メポリズマブと臨床的評価項目の間の薬物動態／薬力学的関係性
- 鼻炎症状に対するメポリズマブの効果

8. 治験方法

本試験は喘息患者を対象とした二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験であった。4 週間の前観察期間後、適格性が確認された被験者をメポリズマブ 250 mg、750 mg 又はプラセボ群（月 1 回の頻度で 3 回静脈内投与）に 1：1：1 の比率で無作為に割り付けた。12 週間の治療期間後に、8 週間の後観察期間を設定した。Week 20 又は早期中止時の最終後観察来院時に好酸球数が低かった被験者は、2 回連続で基準値内の好酸球数が確認されるまで月 1 回の間隔で来院することとした。本試験デザインを図 1 に示す。

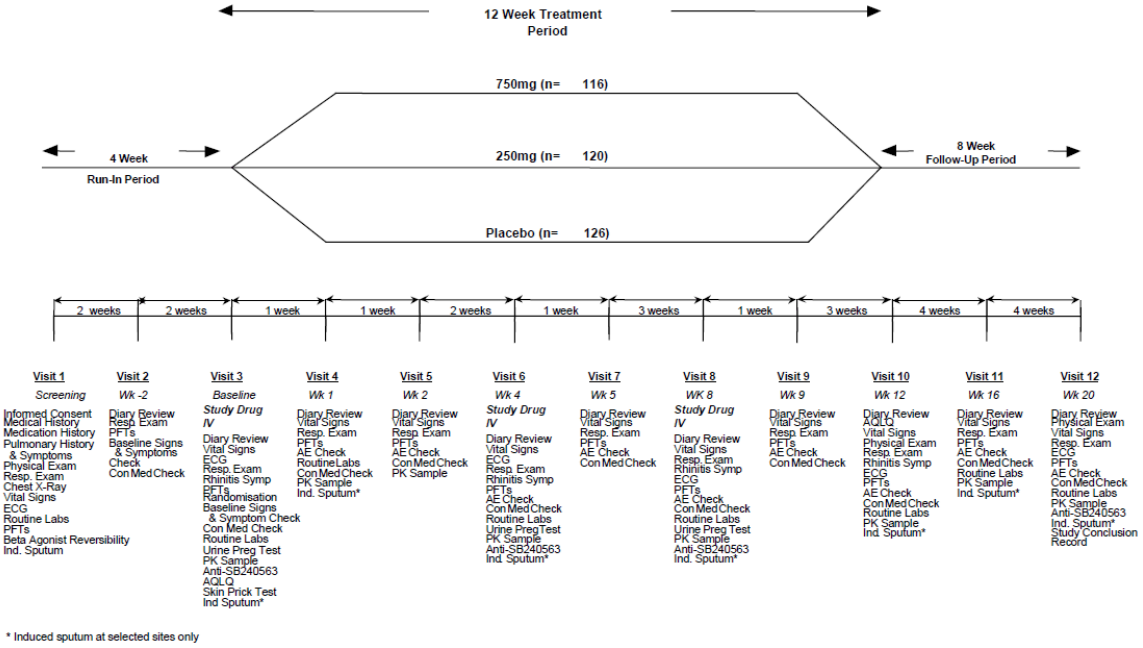


図 1　　試験デザイン

9. 診断及び主要な組入れ基準

本試験の組入れ対象は以下のような被験者とした。

- 喘息管理国際指針（GINA）／世界保健機関（WHO）1995 年ガイドラインの定義に従って少なくとも 12 ヵ月以上前に喘息と診断された 18～55 歳の男女の患者。
- 身長、年齢及び性別を考慮した 1 秒量（FEV1）の予測値（正常値）に対して 50%以上かつ 80%以下である患者。
- 気道可逆性（FEV1 において 12%以上）が確認される患者。
- Week-4 においてベクロメタゾンプロピオン酸エステル換算で 1000 μg/日以下の吸入ステロイド薬が投与されている患者。

10. 治療及び投与

メポリズマブ 250 mg 群、750 mg 群及びプラセボ群の被験者に対して月に 1 回、3 ヵ月間注入投与した。また、注入投与時間は 30 分間とした。（ロット番号；U99001、U99002、U98303、U97281、U97282 及び U98249）

試験の評価又は症例報告書の記入とは無関係の薬剤師又は被指名者が非盲検の状態でメポリズマブを調製した。治験の評価及び実施に関与するすべての職員（医師／看護師）及び被験者に対して盲検性を維持した。

11. 評価基準

11.1. 主要有効性評価項目

- 在宅で測定する朝の最大呼気流量率（PEFR）のベースラインからの変化量とした。

11.2. 副次有効性評価項目

副次評価項目は FEV1、喘息の要約症状スコア（日中、夜間、及び朝のスコアの合計）、救済薬（Albuterol 又はサルブタモール）の使用回数、並びに血中及び喀痰中好酸球数のベースラインからの変化量とした。

11.3. 三次有効性評価項目

三次有効性評価項目は喘息増悪発現率、喘息がみられなかった昼間の割合、喘息がみられなかった夜間の割合、努力性肺活量（FVC）、肺活量 25～75%における平均努力性呼気流量（FEF 25-75）、肺活量 75%での平均努力性呼気流量（FEF75）、医療機関で測定する PEFR、在宅で測定する夜の PEFR、PEFR 変動、日中の喘息症状スコア、朝の喘息症状スコア、夜間の喘息症状スコア、AQLQ、現在の鼻炎症状の評価及び全般的な鼻炎症状の評価とした。

11.4. 安全性評価項目

- 有害事象
- 臨床検査
- 心電図パラメータ
- バイタルサイン
- 血清中抗メポリズマブ抗体の有無（Week 0、4 及び 8 の治験薬投与前、並びに Week 20）

11.5. 薬物動態

メポリズマブの薬物動態分析用の血漿検体を治験薬投与開始前及び初回投与後の 20 週間の期間中に採取した。定量下限 50.0 ng/mL とした分析法で、メポリズマブについて血漿検体を分析した。主要有効性評価項目に対してメポリズマブの効果が認められなかったため、計画した母集団 PK 解析及び PK/PD 解析は実施しなかったが、血漿中濃度データを表とグラフに要約した。更に、複数回投与する各レジメン（250 又は 750 mg）で予測されるメポリズマブ濃度を、過去の用量漸増試験（SB-240563/001）から推定される PK パラメータの平均値を用いて算出した。

12. 統計手法

朝の在宅測定の PEFR にみられる変化量の標準偏差（SD）が 40 L/min であると仮定し、2 治療群間（250 mg 対プラセボ、750 mg 対プラセボ）の比較について調整する場合、検出力 90%で第 1 種過誤率 5%としたときに 20 L/min の差を検出するためには、各群について 100 例の評価可能な被験者が必要であった。

治験薬の投与を少なくとも 1 回以上受け、ベースライン測定値とベースライン以降に 1 回の測定値が得られている被験者から構成される intent-to-treat（ITT）集団について解析を実施した。Per-protocol（PP）集団の構成は、プロトコールからの重大な逸脱が認められない ITT 集団に含まれるすべての被験者とした。

投与群、地域、投与群×地域の交互作用による効果を含めた分散分析モデルを使用して、ベースラインからの平均変化量を評価した。主要、副次、及び一部の選択した三次評価項目について、メポリズマブの各投与群をプラセボ群と比較した。Bonferroni 補正法を用いて多重比較の調整を行った。各投与群の平均値について 95%信頼区間（CI）を算出し、更に各メポリズマブ群とプラセボ群間でみられた平均値の差についても、95% CI を計算した。t 検定により、メポリズマブの各投与群（250 mg 及び 750 mg）をプラセボ群と比較した。

主要評価項目及び副次評価項目について、治験薬の初回投与後にみられた治療効果の平均値の経時変化を、反復測定分散分析によって評価した。喘息増悪発現率を、カテゴリーデータ解析法によって探索的に評価した。

安全性評価項目について、治験薬の投与を少なくとも 1 回以上受けた被験者すべてを臨床的安全性及び忍容性の評価対象とした。有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図 ECG パラメータを要約した。有害事象は WHO Adverse Reaction Terminology (WHO-ART)を用いてコーディングした。

13. 治験対象集団の結果

13.1.　被験者の内訳

被験者の内訳を表 1 に示す。

624 例をスクリーニングし、そのうち 262 例が無作為化前に脱落し、362 例をメポリズマブ 250 mg 群、750 mg 群及びプラセボ群にそれぞれ 120、116 及び 126 例を無作為に割り付けた。割り付けられた被験者の 90%以上が 2 ヵ月の後観察期間を含めて本試験を完了した（メポリズマブ 250 mg 群、750 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 91.7、96.6 及び 94.4%）。

表 1 被験者の内訳

	Treatment Group						Total	
	Placebo (N=126)		SB-240563 250 mg (N=120)		SB-240563 750 mg (N=116)		(N=362)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Completed study	119	(94.4)	110	(91.7)	112	(96.6)	341	(94.2)
Total Withdrawals	7	(5.6)	10	(8.3)	4	(3.4)	21	(5.8)
Primary reason for withdrawal								
Adverse experience	5	(4.0)	4	(3.3)	1	(0.9)	10	(2.8)
Insufficient therapeutic effect	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Protocol deviation	1	(0.8)	1	(0.8)	1	(0.9)	3	(0.8)
Lost to follow-up	0	(0.0)	3	(2.5)	2	(1.7)	5	(1.4)
Other*	1	(0.8)	2	(1.7)	0	(0.0)	3	(0.8)

Data Source: SB-240563/006 CSR Table 13.1, 13.2, 13.3.1; Appendix B, Data Listings 13.3.1.
* "Other" = Consent withdrawn by patient (n=1), work schedule conflict (n=2).
SB-240563: メポリズマブ

13.2. 解析対象集団

解析対象集団の内訳を表 2 に示す。

PP 集団から除外した被験者はメポリズマブ 250 mg 群、750 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 14 例（11.7%）、16 例（13.8%）及び 13 例（10.3%）でありいずれの投与群においても同程度であった。

表 2 解析対象集団の内訳

	Treatment Group			
	Placebo	SB 240563 250mg	SB 240563 750mg	Total
Disposition	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ITT efficacy analysis*	126 (100)	120 (100)	116 (100)	362 (100)
PP efficacy analysis*	119 (94.4)	113 (94.2)	103 (88.8)	335 (92.5)

* ITT and PP efficacy analysis are at baseline.
Data Source: SB-240563/006 CSR Table 13.2
SB-240563: メポリズマブ

13.3. 人口統計学的及び他の基準値の特性

ITT 集団の人口統計学的特性及びベースラインの特性をそれぞれ表 3 及び表 4 に示す。

プラセボ群では女性及び男性の割合はそれぞれ 61.9 及び 38.1%であり、顕著な違いが認められた。被験者の大部分は白人であった（範囲：81.0～89.2%）。平均年齢は投与群間で同程度であり（範囲：35.81～36.76 歳）、最低年齢は 18 歳、最高年齢は 59 歳であった。身長及び体重は投与群間で同程度であった。

肺機能検査値は投与群間で同程度であった。ベースラインにおける在宅で測定する朝の PEFR はメポリズマブ 750 mg 群でわずかに高かった。

表 3 人口統計学的特性

Characteristic		Treatment Group					
		Placebo (N=126)		SB-240563 250 mg (N=120)		SB-240563 750 mg (N=116)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Gender	Female	78	(61.9)	68	(56.7)	56	(48.3)
	Male	48	(38.1)	52	(43.3)	60	(51.7)
Race	Black	18	(14.3)	7	(5.8)	19	(16.4)
	Caucasian	106	(84.1)	107	(89.2)	94	(81.0)
	Oriental	2	(1.6)	0	-	2	(1.7)
	Other*	0	-	6	(5.0)	1	(0.9)
Age, y	Mean (±SD)	36.76±10.33		35.81±9.96		36.28±10.44	
	Min, Max	18, 59		18, 55		18, 56	
Height, cm	Mean (±SD)	167.75±10.85		169.62±10.28		170.51±9.52	
	Min, Max	142, 200		147, 191		146, 188	
Weight, kg	Mean (±SD)	73.57±15.13		75.2±16.31		74.88±14.9	
	Min, Max	47, 108.9		49.9, 110		45.4, 114.3	

* Hispanic: SB-240563 250 mg 1 patient, SB-240563 750 mg 1 patient.
African: SB-240563 250 mg, 2 patients, Asian: SB-240563 250 mg, 2 patients, Hispanic/White: SB-240563 250 mg, 1 patient.
Data Source: SB-240563/006 CSR Table 13.6, In text Tabe 8.
SB-240563: メポリズマブ

表 4 ベースラインの特性

Parameter	Study Phase		Treatment Group		
			Placebo (N=126)	SB-240563 250 mg (N=120)	SB-240563 750 mg (N=116)
Morning PEFR, L/min	Run-in	n	125	119	115
		Mean (±SD)	359.38±90.436	365.77±87.809	377.11±89.722
		Min, Max	125.7, 606.7	155.7, 615.7	188.6, 595.7
	Baseline	n	126	120	116
		Mean (±SD)	356.1±91.657	356.98±90.557	375.65±88.813
		Min, Max	128.6, 604.3	138.6, 611.4	172.9, 588.6
FEV1, L*	Screening	n	126	120	115
		Mean (±SD)	2.39±0.593	2.46±0.555	2.51±0.584
		Min, Max	1.4, 3.8	1.1, 4.1	1.4, 4
	Baseline	n	126	119	116
		Mean (±SD)	2.37±0.587	2.46±0.583	2.55±0.583
		Min, Max	1.2, 3.8	1.1, 3.9	1.2, 3.8
% Predicted FEV1*	Screening	n	126	120	115
		Mean (±SD)	68.37±8.682	68.35±9.587	68.26±8.803
		Min, Max	49.6, 83.3	45.3, 95.5	49.1, 105.7
	Baseline	n	126	119	116
		Mean (±SD)	68.06±9.091	67.86±9.835	69.22±8.4
		Min, Max	48.1, 87.8	49.1, 103.9	48.8, 86.8
Reversibility, %**	Screening/ Baseline	n	126	120	116
		Mean (±SD)	25.06±11.556	24.62±12.051	24.52±11.633
		Min, Max	10, 65	6, 68	9, 59
ICS Dose, units†	Screening	n	126	119	115
		Mean (±SD)	0.74±0.486	0.7±0.448	0.7±0.381
		Min, Max	0.1, 3.5	0, 3.5	0.2, 2

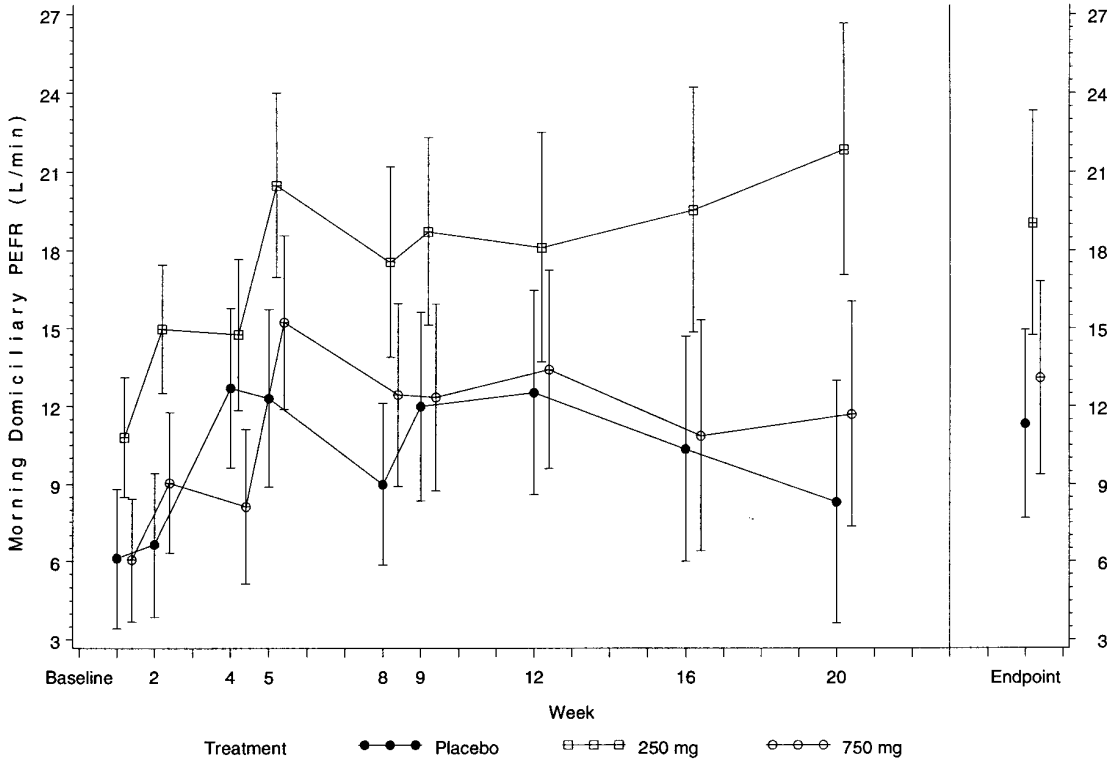
* FEV1 and % Predicted FEV1 are reported pre-albuterol/salbutamol inhalation.
** Reversibility was reported 30 minutes post-albuterol/salbutamol inhalation.
† ICS dose is reported in units equivalent to 1000 mcg budesonide.
Data Source: SB-240563/006 CSR Table 13.7.
SB-240563: メポリズマブ

14. 有効性の結果

14.1. 主要評価項目

在宅で測定する朝の PEFR のベースラインからの平均変化量を図 2 に示す。

Week 12、20 又はエンドポイント（Week 12 までにおける最終来院時）において、プラセボ群に比較してメポリズマブ 250 mg 群及び 750 mg 群において在宅で測定する朝の PEFR のベースラインからの平均変化量に有意な差が認められなかった。また、PP 集団でも同様の結果がみられた。



Data Source: SB-240563/006 CSR Figure 19.1.2.

図 2　在宅で測定する朝の PEFR のベースラインからの平均変化量（L/min）（ITT 集団）

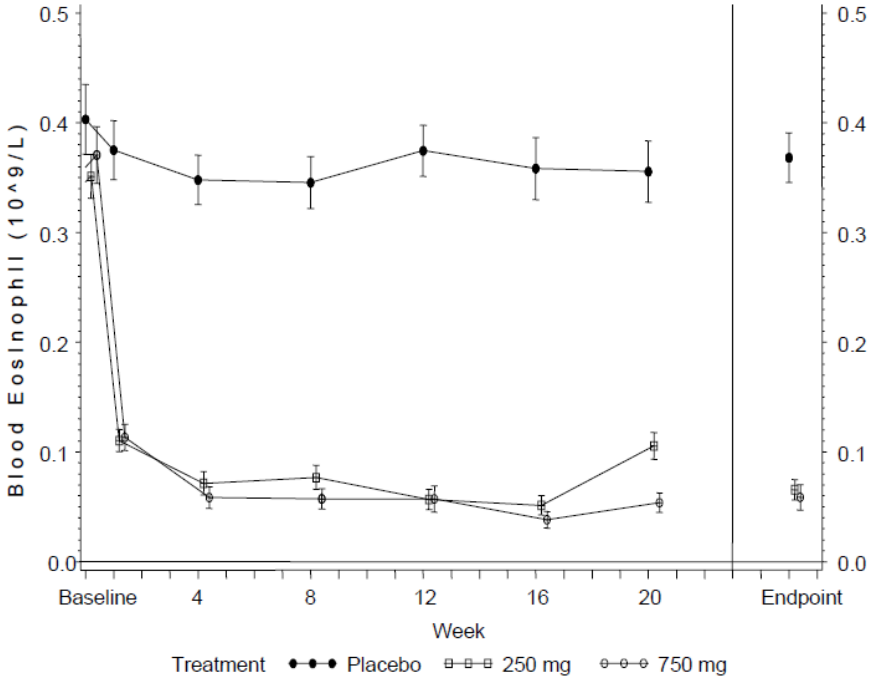
14.2. 副次評価項目

14.2.1.　血中及び喀痰中の好酸球数

血中好酸球数の平均値を図 3 に示す。

血中好酸球数において、メポリズマブ 250 mg 群及び 750 mg 群のいずれにおいても Week 4 でベースラインからの顕著な減少が認められ、Week 20 まで持続した。プラセボ群では変化はみられなかった。また、プラセボ群と比較してメポリズマブ 250 mg 群及び 750 mg 群において統計学的に有意な減少が認められた（Week 12 で $p<0.001$）。

同様に喀痰中の好酸球数（割合）において、250 mg 群で Week 4 から臨床的に有意な減少が認められ、Week 20 まで持続した。750 mg 群ではベースライン値が低かったため、更なる低下効果の評価が困難であった。プラセボ群は基本的に安定していた。



Data Source: SB-240563/006 CSR　In-text Figure 6.

図 3　　血中好酸球数の平均値（標準誤差）（ITT 集団）

15. 安全性の結果

15.1.　治験薬の曝露

治験薬の投与回数を表 5 に示す。

表 5　　治験薬の投与回数

	Treatment Group					
	Placebo (N=126)		SB-240563 250 mg (N=120)		SB-240563 750 mg (N=116)	
Number of Doses Received	n	(%)	n	(%)	n	(%)
1	2	(1.6)	4	(3.3)	3	(2.6)
2	4	(3.2)	2	(1.7)	0	(0.0)
3	120	(95.2)	114	(95.0)	113	(97.4)

Data Source: SB-240563/006 CSR Table 15.1.
SB-240563: メポリズマブ

15.2.　有害事象

15.2.1.　有害事象

有害事象の概略を表 6 に示す。

有害事象の発現頻度はメポリズマブ 250 mg 群、750 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 67.5、69.0 及び 76.2%でありプラセボ群で高かった。

表 6　　有害事象の概略

	Treatment Group					
	Placebo (N=126)		SB-240563 250 mg (N=120)		SB-240563 750 mg (N=116)	
Adverse Event type	n	(%)	n	(%)	n	(%)
All AEs						
On therapy	96	(76.2)	81	(67.5)	80	(69.0)
Drug-related						
Propable	2	(1.6)	4	(3.3)	4	(3.4)
Suspected	14	(11.1)	8	(6.7)	11	(9.5)
Led to withdrawal from study drug/the study	5	(4.0)	4	(3.3)	1	(0.9)
SAEs						
On therapy	4	(3.2)	3	(2.5)	2	(1.7)
Drug-related						
Propable	0	-	0	-	0	-
Suspected	0	-	0	-	0	-
Fatal	0	-	0	-	0	-

Data Source: SB-240563/006 CSR Table 15.3.1.1, 15.4.2, 15.7.3, 15.8.2; Appendix D, Data Listings 15.7.3 and 15.7.4.
SB-240563: メポリズマブ

いずれかの投与群で 3%以上に認められた有害事象を表 7 に示す。

最も多く報告された有害事象は上気道感染であり、プラセボ群に比較して 250 mg 群及び 750 mg 群で高かった（範囲：17.5～19.8%）。次いで多く報告された有害事象は喘息であり、メポリズマブ 250 mg 群、750 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 20.8、17.2 及び 23.8%でありプラセボ群で高かった。鼻炎、副鼻腔炎及び咽頭炎はプラセボ群でより多く認められた。

表 7 いずれかの投与群で 3%以上に認められた有害事象

Adverse Experience (Preferred Term)	Treatment Group					
	Placebo (N=126)		SB 240563 250 mg (N=120)		SB 240563 750 mg (N=116)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total*	96	(76.2)	81	(67.5)	80	(69.0)
上気道感染	22	(17.5)	23	(19.2)	23	(19.8)
喘息	30	(23.8)	25	(20.8)	20	(17.2)
頭痛	15	(11.9)	9	(7.5)	16	(13.8)
鼻炎	21	(16.7)	13	(10.8)	13	(11.2)
気管支炎	7	(5.6)	4	(3.3)	8	(6.9)
副鼻腔炎	14	(11.1)	9	(7.5)	7	(6.0)
ウイルス感染	6	(4.8)	6	(5.0)	5	(4.3)
損傷	12	(9.5)	12	(10.0)	5	(4.3)
筋肉痛	2	(1.6)	3	(2.5)	5	(4.3)
咽頭炎	12	(9.5)	7	(5.8)	5	(4.3)
湿疹	0	-	1	(0.8)	4	(3.4)
呼吸障害	4	(3.2)	3	(2.5)	4	(3.4)
悪心	4	(3.2)	6	(5.0)	2	(1.7)
下痢	4	(3.2)	5	(4.2)	1	(0.9)
呼吸困難	1	(0.8)	4	(3.3)	2	(1.7)
結膜炎	5	(4.0)	1	(0.8)	3	(2.6)
咳嗽	4	(3.2)	2	(1.7)	3	(2.6)
疲労	4	(3.2)	2	(1.7)	3	(2.6)
関節痛	4	(3.2)	2	(1.7)	2	(1.7)
背部痛	8	(6.3)	3	(2.5)	2	(1.7)
貧血	4	(3.2)	0	-	1	(0.9)
尿路感染	5	(4.0)	3	(2.5)	1	(0.9)
消化不良	5	(4.0)	2	(1.7)	0	-
発熱	4	(3.2)	2	(1.7)	0	-

* Total represents total number of patients reporting at least one adverse experience. Patients with multiple adverse experiences are counted only once.
Data Source: SB-240563/006 CSR Table 15.3.1.2.
WHO-ART/MedDRAJ 17.0
SB-240563: メポリズマブ

重度と判定された有害事象が 1 件以上認められた被験者はメポリズマブ 250 mg 群、750 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 17 例（14.2%）、13 例（11.2%）及び 26 例（20.6%）であった。最も多く報告された重度の有害事象は喘息であり、それぞれ 0.8、4.3 及び 4.0%であり 750 mg 群及びプラセボ群で高かった。

静脈内投与日（投与中又は投与後）に発現した有害事象はいずれの投与群においても少なかった。静脈内投与中又は投与後において、最も多く報告された有害事象は頭痛及び喘息であった。頭痛及び喘息を発現した被験者は 250 mg 群 1 例（0.8%）及び 8 例（6.7%）、750 mg 群 8 例（6.9%）及び 1 例（0.9%）、プラセボ群 5 例（4.0%）及び 3 例（2.4%）であった。

15.2.2. 治験薬との因果関係のある有害事象

いずれかの投与群で 2 例以上に認められた治験薬との因果関係のある有害事象を表 8 に示す。

高頻度に報告された治験薬との因果関係がある有害事象は頭痛、悪心及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加であり、その発現頻度は全投与群を通して 0～2.6%であった。

表 8　いずれかの投与群で 2 例以上に認められた治験薬との因果関係のある有害事象

Adverse Experience Preferred Term	Placebo (N=126)		SB-240563 250 mg (N=120)		SB-240563 750 mg (N=116)	
	Probable	Suspected	Probable	Suspected	Probable	Suspected
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Total*	2 (1.6)	14 (11.1)	4 (3.3)	8 (6.7)	4 (3.4)	11 (9.5)
頭痛	0 (-)	3 (2.4)	0 (-)	0 (-)	2 (1.7)	3 (2.6)
悪心	0 (-)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.7)	0 (-)	0 (-)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (-)	1 (0.8)	0 (-)	2 (1.7)	0 (-)	0 (-)

* Total number of patients with adverse experience relationships of suspected or probable.
Data Source: SB-240563/006 CSR Table 15.4.2.
WHO-ART/MedDRAJ 17.0
SB-240563: メポリズマブ

15.3. 死亡

死亡の報告はなかった。

15.4. 重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 9 に示す。

重篤な有害事象の発現例数はメポリズマブ 250 mg 群、750 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 3、2 及び 4 例であったものの、いずれも治験薬との因果関係はないと判断された。喘息の発現件数は 750 mg 群で最も多く、750 mg 群ではすべて重度と判定された。重篤な有害事象により本試験を中止した例数はそれぞれ 1、1 及び 3 例であった。

表 9　　重篤な有害事象

Patient Number	Age (years)	Sex	Number of Days on Treatment at Onset	Serious Adverse Experience (Preferred Term)	Relationship	Severity
MEDICATION REGIMEN: Placebo						
006.079.00460*	55	M	55	回転性めまい	Not	Severe
006.004.00850*	53	F	39	膀胱癌	Not	Severe
006.021.00281*	19	F	13	予定外妊娠	Not	Severe
006.091.00650	37	F	139	喘息	Unlikely	Moderate
MEDICATION REGIMEN: SB-240563 250 mg						
006.013.00265*	18	F	78	水頭症	Not	Severe
			110	水頭症	Not	Severe
			17	脳血管障害	Not	Severe
006.066.00580	27	F	40	便秘	Not	Moderate
			43	胃腸障害	Not	Severe
006.066.00668	22	F	68	胃腸障害	Not	Severe
MEDICATION REGIMEN: SB-240563 750 mg						
006.018.00193*	31	F	18	喘息	Unlikely	Severe
006.080.00304	24	M	92	喘息	Unlikely	Severe
			115	喘息	Unlikely	Severe

* Patient was withdrawn due to this SAE.
Data Source: SB-240563/006 Appendix B, Data Listing 13.6.1, Appendix D, Data Listing 15.7.3 and 15.8.2.
WHO-ART/MedDRA/J ver. 17.0
SB-240563: メポリズマブ

15.5. 試験中止に至った有害事象

試験中止に至った有害事象を表 10 に示す。

有害事象による中止例数は少なく、10 例が本試験を中止した。試験中止に至った有害事象のうち、最も多く報告された事象は喘息であり、メポリズマブ 250 mg 群、750 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 3、1 及び 1 例で報告された。

表 10　　試験中止に至った有害事象

Patient Number	Age (years)	Sex	Number of Days on Treatment at AE Onset	Total Number of Infusions	Adverse Experience Leading to Withdrawal	Relationship	Severity
MEDICATION REGIMEN: Placebo							
006.004.00850*	53	F	39	2	膀胱癌	Not related	Severe
006.021.00281*	19	F	13	1	予定外妊娠	Not related	Severe
006.066.00642	40	F	31	2	喘息	Possibly related	Severe
006.075.00412	27	F	54	2	外耳炎	Suspected	Severe
			54	2	上気道感染	Suspected	Severe
			54	2	中耳炎	Suspected	Severe
006.079.00460*	55	M	55	2	回転性めまい	Not related	Severe
MEDICATION REGIMEN: SB-240563 250 mg							
006.005.00071	49	M	65	3	喘息	Unlikely	Moderate
006.013.00265*	18	F	17	1	脳血管障害	Not related	Severe
006.066.00580	27	F	99	3	喘息	Not related	Severe
006.066.00581	33	F	70	3	喘息	Not related	Moderate
MEDICATION REGIMEN: SB-240563 750 mg							
006.018.00193*	31	F	18	1	喘息	Unlikely	Severe

* Serious adverse experience.
Data Source: SB-240563/006 CSR Appendix B, Data Listing 13.6.1, and Appendix D, Data Listing 15.8.2 and 15.1..
WHO-ART/MedDRAJ 17.0.
SB-240563: メポリズマブ

15.6. 臨床検査値の評価

メポリズマブ群で好酸球数の顕著な低下が認められた。その他の臨床検査項目においてはベースラインからの変化量は小さく、いずれの投与群においても同程度であった。問題となる臨床検査値がみられた被験者の割合はいずれの投与群でも概ね低かった。問題となるような臨床検査項目のうち最も多く報告されたのは尿検査における 2+以上と判定される尿中血であった。これらの被験者の多くで対応する尿路系有害事象が報告されており、最も多く報告された事象は尿路感染であった。

15.7. その他の安全性評価

15.7.1.　バイタルサイン

メポリズマブ投与後にバイタルサインの変化が認められた被験者の割合は低く、投与群間に臨床的に重要な差は認められなかった。

15.7.2.　心電図

心電図に関連する有害事象が 4 例で認められ、その内訳はメポリズマブ 250 mg 群 2 例及び 750 mg 群 2 例であった。いずれも治験薬と因果関係はないと判断された。問題となるような ECG の値のうち、最も多く報告された所見は borderline QTc（ベースラインからの増加）及び borderline QTc（絶対値）であった。ベースラインからの増加について borderline QTc の基準に合致した被験者の割合は 250 mg 群、750 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 21.4、23.5 及び 16.8%であり 250 mg 群及び 750 mg 群で高かった。次いで多く報告された問題とな

る所見は borderline QTc（絶対値）であり、この基準に合致すると報告された被験者数はそれぞれ 10.3、17.4 及び 9.6%であり 750 mg 群で高かった。

15.7.3.　抗メポリズマブ抗体

電気化学発光免疫測定法（ECL）を用いて測定したところ、メポリズマブ抗体は抗イディオタイプ及び抗フレームワーク抗体のどちらも、どの測定時点、かついずれの被験者からも検出されなかった。

16. ヘルスアウトカム、薬物動態

16.1.　薬物動態の結果

血漿中メポリズマブ濃度は、ヒトへの本剤投与についてこれまでに報告されている半減期が長いことと一致していずれの来院時でも概ね定量可能であった。各来院時の血漿中メポリズマブ濃度の平均値は、250 mg 群と 750 mg 群で概ね用量に比例して増加した。各来院時のメポリズマブ濃度の平均値は、2 コンパートメント静脈内注入投与モデル及び過去の単回投与データから PK パラメータを推定し、シミュレートした反復投与濃度データと同様であった。

初回投与と最終投与の終了時［投与 0 週目（Visit 3）及び投与 8 週目（Visit 8）の投与後］に得られた 2 時点の検体について推定される被験者間変動（CV%）は、それぞれ、250 mg 群では 37%及び 35%、750 mg 群では 27%及び 29%であった。メポリズマブの 2 回目及び 3 回目投与前［投与 4 週目（Visit 6）及び投与 8 週目（Visit 8）の投与前］に得られたトラフ濃度について推定される CV%は、それぞれ、250 mg 群では 82%及び 43%、750 mg 群では 29%及び 29%であった。

プラセボ群の被験者 11 例からの血液検体も分析した結果、血漿中メポリズマブ濃度は定量不能であった。

16.2.　医薬経済学的結果（医療機関の利用状況）

ベースラインから Week 12 までに喘息増悪のために治療が必要であった被験者はいずれの投与群においても少なかった。20 例が医師の診察が必要になり[メポリズマブ 250 mg 群、750 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 8 例（6.7%）、3 例（2.6%）及び 9 例（7.1%）]、プラセボ群 1 例（0.8%）は救急外来／応急診療のための来院が必要となり、750 mg 群 2 例（1.7%）が喘息増悪のために入院が必要となった。

17. 結論

メポリズマブを投与したとき、重篤な有害事象は限定的でありかつ良好な忍容性が認められた。心電図、バイタルサイン、及び臨床検査値について臨床的に意義のある変化は認められなかった。メポリズマブは 20 週間の評価期間において血中及び喀痰中の好酸球数をプラセボ群に比較して減少させ、その減少を維持した。しかし、主要評価項目である朝の PEFR において好酸球数減少と一致する臨床的又は統計学的に有意な効果は認められなかった。

18. 報告書の日付

[redacted]年[redacted]月

MHE100185試験

MHE100185 試験

1. 治験の標題

A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Phase III Study to Evaluate Corticosteroid-reduction and -sparing Effects of Mepolizumab 750mg Intravenously in Subjects with Hypereosinophilic Syndrome (HES), and to Evaluate the Effecacy and Safety of Mepolizumab in Controlling the Clinical Signs and Symptoms of HES over Nine Months

2. 報告書番号

UM2004/00091/01

3. 治験責任医師

多施設共同試験

4. 実施医療機関

7 ヵ国 26 医療機関
医療機関数内訳：米国 11、欧州 9（ベルギー3、ドイツ 3、フランス 2、イタリア 1）、カナダ 4 及びオーストラリア 2

5. 公表文献

Rothenberg ME, Klion AD, Roufosse FE, Kahn JE, Weller PF, Simon HU, et al. Treatment of patients with the hypereosinophilic syndrome with mepolizumab. N Engl J Med 2008; 358(12):1215-1228.

6. 治験期間

2004 年 3 月 23 日～2006 年 3 月 1 日

7. 開発のフェーズ

第 III 相

8. 目的

本試験の主要目的は、好酸球増加症候群（HES）患者を対象に、ステロイド薬の臨床的に意味のあるレベルへの持続的な減量について、メポリズマブ（遺伝子組換え）（以下、メポリズマブ）の効果をプラセボと比較評価することであった。主要評価項目は、連続 8 週間にわたり 1 日の prednisone 投与量 10 mg 以下を達成した被験者の割合とした。

副次目的は、prednisone の減量、prednisone 投与量に関連した血中好酸球数の減少、HES に関連した皮膚症状の改善、生活の質（QOL）の改善におけるメポリズマブの効果を評価し、またメポリズマブの安全性及び忍容性を評価することであった。以下の評価項目について、プラセボ群とメポリズマブ群の統計的有意差の解析を行った。

- 治療期間中連続 8 週間にわたり血中好酸球数 600/μL 未満を維持した被験者の割合
- Treatment failure 又は何らかの理由による試験中止までの期間
  ［Treatment failure は、治験責任（分担）医師の判断により HES に基づく他の治療又は prednisone 投与量の 60 mg/日を超える増量を要する臨床的増悪と定義］
- 治療期間中 1 日の prednisone 投与量 7.5 mg 以下（副腎の閾値以下）を達成した被験者の割合
- 治療期間中ステロイド薬を使用しなかった被験者の割合
- 1 日の平均 prednisone 投与量
- QOL 及び現在の健康状態の成因分析：SF-12v2 の身体的要約スコアの改善
- QOL 及び現在の健康状態の成因分析：SF-12v2 の精神的要約スコアの改善
- 20 週間以内に 1 日の prednisone 投与量が 10 mg 以下となり、かつ連続 8 週間にわたり 1 日の prednisone 投与量 10 mg 以下を維持した被験者の割合
- 無作為割付けから 12 週間後の 1 日の prednisone 投与量が 0 mg、2.5～7.5 mg、10 mg、10 mg 超であった被験者の割合
- そう痒に関する Visual Analogue Scale（VAS）
- 紅斑／浮腫スコア
- 全有害事象の発現頻度
- 血中好酸球数（prednisone の投与量に応じて）

重要な探索的目的は、試験期間中の末梢臓器症状の違いを評価すること、及び HES 患者におけるメポリズマブの薬物動態を評価することであった。

9. 治験方法

本試験は、HES 患者を対象とし、メポリズマブによるステロイド薬の減量及び使用抑制の効果を評価すること、また HES の臨床徴候及び症状のコントロールにおけるメポリズマブの有効性及び安全性を評価することを目的とした、国際多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、第 III 相臨床試験であった。本試験では代表的なステロイド薬として prednisone を使用した。Prednisone が使用できない場合のみ、許容される他のステロイド薬の使用が認められた。

本試験では、スクリーニング来院、prednisone の前観察・安定化期間、ベースライン来院、36 週間の治療期間、最終投与後から 3 ヵ月の後観察期間を設定した。無作為割付け後、被験者は最初の 12 週間は週 1 回、その後 Week 36／早期中止来院まで 4 週間ごとに来院した。

被験者のベースライン登録時の安定した 1 日の prednisone 投与量（30 mg 以下又は 30 mg 超）に基づいて層別割付けした。各層の被験者を、メポリズマブ 750 mg 静脈内注射又は生理食塩液（プラセボとして）静脈内注射のいずれかに 1:1 の比率で無作為に割り付けた。

ステロイド薬を使用しない状態を達成する目的で、60 mg、50 mg、40 mg、30 mg、25 mg、20 mg、17.5 mg、15 mg、12.5 mg、10 mg、7.5 mg、5 mg、2.5 mg、0 mg という prednisone の

漸減を、Week 1 の来院時に開始した。各被験者のベースライン登録時の prednisone 投与量に基づいて、prednisone の漸減を開始した。

10. 診断及び主要な組入れ基準

適格な被験者は、18～85 歳の男女で、HES の既往歴（末梢血中好酸球数が 6 ヵ月以上にわたり 1500/μL 超、かつ臓器系障害の徴候／症状又は好酸球増加に直接関連する機能障害。ただし、好酸球増加の二次的原因は除く。）を有し、スクリーニング時に FIP1L1-PDGFRα 融合遺伝子検査が陰性である患者とした。被験者は無作為割付け前に安定した prednisone 単剤治療を維持することとした（prednisone による治療時に血中好酸球数が 1000/μL 未満で、HES の臨床徴候及び症状の新規発症又は悪化が認められないことと定義した）。無作為割付けに適格とする prednisone の安定した 1 日投与量とは、1 日 1 回 20 mg 以上 60 mg 以下とした。

11. 治療及び投与

注射用メポリズマブを 250 mg/バイアルの無菌凍結乾燥製剤として提供した（バッチ番号 U03117、031009637 及び 041019480）。3 バイアルを使用して 1 回の静脈内注射用のメポリズマブ 750 mg を調製した。各バイアルを滅菌水で溶解して生理食塩液［0.9%(w/v)塩化ナトリウム注射液］バッグに注入し、静脈内注射用にメポリズマブの濃度を約 5 mg/mL とした。本剤に対応するプラセボ製剤はなかったため、プラセボ投与に割り付けられた被験者には、同量の 0.9%塩化ナトリウム注射液（製品販売許可 0116/5057R、バッチ番号 03J22BM、05C07BD 及び C660514）を投与して盲検性を維持した。メポリズマブの有無にかかわらず注射液を無作為割付け後の Day 1 の初回投与から Week 32 の最終投与まで、4 週間に 1 回、約 30 分かけて投与した。

注射液は本試験から独立した非盲検のスタッフにより調製され、被験者、治験責任医師及び治験の評価に従事する全スタッフは盲検が維持された。

12. 評価基準

- 連続 8 週間にわたり 1 日の prednisone 投与量 10 mg 以下を達成した被験者の割合
- 治療期間中連続 8 週間にわたり血中好酸球数 600/μL 未満を維持した被験者の割合
- Treatment failure 又は何らかの理由による試験中止までの期間
- 治療期間中 1 日の prednisone 投与量 7.5 mg 以下（副腎の閾値以下）を達成した被験者の割合
- 治療期間中ステロイド薬を使用しなかった被験者の割合
- 1 日の平均 prednisone 投与量
- QOL 及び現在の健康状態の成因分析：SF-12v2 の身体的要約スコアの改善
- QOL 及び現在の健康状態の成因分析：SF-12v2 の精神的要約スコアの改善
- 20 週間以内に 1 日の prednisone 投与量が 10 mg 以下となり、かつ連続 8 週間にわたり 1 日の prednisone 投与量 10 mg 以下を維持した被験者の割合

- 無作為割付けから 12 週間後の 1 日の prednisone 投与量が 0 mg、2.5～7.5 mg、10 mg、10 mg 超であった被験者の割合
- そう痒に関する VAS
- 紅斑／浮腫スコア
- 全有害事象の発現頻度
- 血中好酸球数（prednisone の投与量に応じて）

13. 統計手法

被験者数の算出根拠

本試験は、連続 8 週間以上にわたり 1 日の prednisone 投与量 10 mg 以下を達成した被験者の割合において、メポリズマブ群とプラセボ群の間で臨床的に意味のある差を実証できるように検出力を設定した。両側有意水準 5%とし、検出力 90%で試験終了時までに主要評価項目における 33%の投与群間差を検出するには、Intent-to-Treat（ITT）集団で評価可能な被験者 84 例（各投与群 42 例）の総被験者数が必要であった（連続 8 週間以上にわたり prednisone の 1 日投与量 10 mg 以下を達成した被験者の割合が、プラセボ群、メポリズマブ群でそれぞれ 47%、80%と仮定）。

解析対象集団

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から構成された解析対象集団で、有効性、ヘルスアウトカム及び安全性に関する主解析対象集団であった。
Per Protocol（PP）集団：ITT 集団のうち有効性解析に影響を及ぼすと考えられる治験実施計画書からの逸脱がなかった被験者から構成される解析対象集団であり、主要有効性評価項目の解析のみに用いた。PP 集団が ITT 集団の 50～90%から成る場合にのみ解析に用いることとした。
Follow-up 集団：ITT 集団のうち、治験薬最終投与後 28（+3）日超から 90（+7）日以下の期間、本試験に参加していた被験者から構成される解析対象集団で、Follow-up 集団が全被験者の 10%以上から成る場合にのみ解析に用いることとした。

解析手法

有効性の主要解析は、連続 8 週間以上にわたり 1 日の prednisone 投与量 10 mg 以下を達成した被験者（"レスポンダー"）の割合とした。各投与群におけるレスポンダーの割合を、ベースライン時点の prednisone（又は同等のステロイド剤）の投与量（30 mg 以下又は 30 mg 超）により層別し、Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて比較した。カイ二乗値及び p 値を、Cochran-Mantel-Haenszel 検定によるオッズ比の推定値を 95%信頼区間と併せて提示した。

割合を指標とする副次評価項目は、有効性の主要評価項目と同じ方法で解析した。
Treatment failure までの期間の解析には層別 log-rank 検定及び Kaplan Meier 曲線を用いた。1 日の prednisone（又は同等のステロイド剤）投与量の解析には共分散分析（ANCOVA）を用いたが、ベースラインからの変化量ではなく評価項目時点での実際の投与量に基づいて解析した。SF-12v2、そう痒に関する VAS、紅斑／浮腫スコアの解析には ANCOVA を用いた。

結果は、ベースラインからの変化量のメポリズマブとプラセボの群間差の調整済み平均値の点推定値、95%信頼区間及び p 値として提示した。Pearson の相関係数を用いて、prednisone 投与量に応じた血中好酸球数を検定した。ロッテルダム症状チェックリスト（RSCL）スコアのベースラインからの変化量について、要約統計量を提示した。

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いてコーディングを行い、器官別大分類及び基本語別に各群ごとに要約した。

治療期間中に発現頻度が 5%を超えた有害事象の発現までの期間を、log-rank 検定を用いて投与群間で比較した。各有害事象について、log-rank 検定のカイ二乗値及び p 値を示した。その他の安全性評価については、記述統計量を用いて及び／又は定性的に要約した。

14. 治験対象集団の結果

14.1. 被験者の内訳

メポリズマブ群の大多数の被験者（84%）が試験を終了したのに対し、プラセボ群では大半の被験者（64%）が試験を中止し、その主な中止理由は効果不十分であった（表 1）。

表 1　　被験者の内訳

Number of Subjects	Placebo	メポリズマブ 750mg
Planned, N	42	42
Randomized, N	42	43
Completed, n (%)	15 (36)	36 (84)
Total withdrawn, n (%)	27 (64)	7 (16)
Withdrawn due to adverse events	2 (5)	1 (2)
Withdrawn due to lack of efficacy[1]	21 (50)	5 (12)
Withdrawn for other reasons	4 (10)	1 (2)

Data source: MHE100185 CSR Table 6.1, Table 6.4

1. The primary reason for withdrawal for 2 subjects in the placebo group was lack of efficacy for subject disposition; however, they were also recorded as withdrawn due to adverse events.

14.2. 解析対象集団

本試験では ITT 集団及び Follow-up 集団をデータ解析に用いた。ITT 集団には無作為割付けされた全被験者が含まれた（表 2）。PP 集団は ITT 集団の 94%、Follow-up 集団は ITT 集団の 46%を占めた。

表 2　　解析対象集団

Population	Number (%) of Subjects		
	Placebo	メポリズマブ 750mg	Total
Screened			107
Randomised	42 (100)	43 (100)	85 (100)
ITT	42 (100)	43 (100)	85 (100)
PP	40 (95)	40 (93)	80 (94)
Follow-up	20 (48)	19 (44)	39 (46)

Data Source: MHE100185 CSR Table 6.2

14.3. 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び基準値の特性を表 3 に示す。

各投与群の大半の被験者は白人で、ベースラインの prednisone 投与量は 30 mg/日以下であり、HES の治療歴があった。メポリズマブ群ではプラセボ群と比較し、男性被験者の割合が多く、HES の平均罹患期間が短かった。

表 3　対象集団の人口統計学的及び基準値の特性（ITT 集団）

Parameter	Placebo N=42	メポリズマブ 750mg N=43
Sex, n (%)		
Male	17 (40)	26 (60)
Female	25 (60)	17 (40)
Age, yr		
Mean (SD)	49.1 (14.4)	47.0 (16.2)
Race, n (%)		
White	34 (81)	38 (88)
Baseline Prednisone Dose	n=40	n=43
<=30mg/day, n (%)	28 (70)	30 (70)
Mean (SD)	23.4 (4.1)	23.2 (4.9)
>30mg/day, n (%)	12 (30)	13 (30)
Mean (SD)	46.5 (7.1)	43.3 (5.7)
Duration of HES, yr		
Mean (SD)	6.5 (9.5)	4.3 (5.6)
Baseline Eosinophil Count, GI/L	n=37	n=40
Mean (SD)	0.606 (0.998)	0.362 (0.337)
Previous HES Therapy[1]		
Yes	40 (95)	41 (95)

Data Source: MHE100185 CSR Table 6.7, Table 6.9, Table 6.10, Table 7.58, Table 8.25
1. Therapy for HES (including corticosteroids) within 5 years prior to Screening

14.4. 前治療及び併用療法

被験者の 60%が HES の前治療を中止していた。主な HES の前治療としては、イマチニブメシル酸塩（38%）、インターフェロンアルファ（21%）、hydroxyurea（21%）があった。大半の被験者は、安全性上の理由ではなく効果不十分で、イマチニブメシル酸塩及び hydroxyurea の治療を中止した。

15. 有効性の結果

15.1. 主要評価項目

有効性の主要評価項目（連続 8 週間以上にわたり 1 日の prednisone 投与量が 10 mg 以下）を達成した被験者の割合は、メポリズマブ群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かったが（表 4）、投与群と地域の有意な交互作用が認められた。

表 4　有効性の主要評価項目（ITT 集団）

Achieve Prednisone <=10mg/day >=8 weeks[1]	Placebo N=42	メポリズマブ 750mg N=43
Responders, n (%)	18 (43)	36 (84)
Odds ratio vs. placebo [95% CI]	---	8.01 [2.69, 23.78]
p-value	---	<0.001

Data Source: MHE100185 CSR Table 7.2
1. Cochran-Mantel-Haenszel analysis adjusted for baseline prednisone daily dose (<=30mg/>30mg)

15.2. 副次評価項目

Prednisone の投与量及び好酸球数に関する有効性の副次評価項目はすべて、プラセボ群と比較してメポリズマブ群で統計学的な有意差を示した（表 5）。

表 5 有効性の副次評価項目（ITT 集団）

Responder Analyses[1]	Placebo N=42	メポリズマブ 750mg N=43
Eosinophils <600/μL >=8 weeks		
Responders, n (%)	19 (45)	41 (95)
Odds ratio vs. placebo [95% CI]	---	18.87 [4.74, 75.17]
p-value	---	<0.001
Prednisone <=7.5mg/day during Treatment Period		
Responders, n (%)	21 (50)	37 (86)
Odds ratio vs. placebo [95% CI]	---	5.54 [2.04, 15.00]
p-value	---	<0.001
Corticosteroid-free during Treatment Period		
Responders, n (%)	10 (24)	34 (79)
Odds ratio vs. placebo [95% CI]	---	12.80 [4.39, 37.35]
p-value	---	<0.001
Prednisone <=10mg/day by Week 20 for >=8weeks		
Responders, n (%)	16 (38)	33 (77)
Odds ratio vs. placebo [95% CI]	---	6.00 [2.22, 16.22]
p-value	---	<0.001

Data Source: MHE100185 CSR Table 7.9, Table 7.11, Table 7.18, Table 7.21
1. Cochran-Mantel-Haenszel analysis adjusted for baseline prednisone daily dose (<=30mg/>30mg)

メポリズマブ群ではプラセボ群と比べ treatment failure までの期間が長く、投与群間差は統計学的に有意であった（p<0.001）。メポリズマブ群では treatment failure に至った被験者が半数に満たなかったため、treatment failure までの期間の中央値を算出できなかった。プラセボ群の treatment failure までの期間の中央値は、ベースラインの prednisone の投与量が 30 mg 以下及び 30 mg 超のサブグループでそれぞれ 177.0 日及び 92.5 日であった。

試験終了時［Last Observation Carried Forward（LOCF）解析］の prednisone の平均投与量は、メポリズマブ群（6.2 mg）でプラセボ群（21.8 mg）と比べて統計学的に有意に低かった（p<0.001）。

無作為割付けの 12 週間後に prednisone の投与量が 10 mg 以下のカテゴリーに達していた被験者の割合は、メポリズマブ群（85%）でプラセボ群（40%）と比較して統計学的に有意に高かった（p<0.001）。

ベースラインのそう痒に関する VAS スコア（20 未満）及び紅斑／浮腫の合計スコア（1 未満）の平均値は低く、試験終了時点のベースラインからの変化量に投与群間で統計学的有意差は認められなかった。

15.3. Post-hoc 解析

有効性の post-hoc 解析

地域により層別した主要評価項目（連続 8 週間以上にわたり 1 日の prednisone 投与量が 10 mg 以下）の解析において、世界のその他の地域（欧州及びオーストラリア）では主要評価項目に対するレスポンダーの割合に有意差が認められなかったのに対し［プラセボ群で

13 例中 11 例（85%）、メポリズマブ群で 22 例中 18 例（82%）］、北米（米国及びカナダ）では顕著な統計学的有意差（p<0.001）が認められた［プラセボ群で 29 例中 7 例（24%）、メポリズマブ群で 21 例中 18 例（86%）］。この地域差は、世界のその他の地域ではプラセボ群でのレスポンダーの割合が多かったことに起因する。世界のその他の地域のプラセボ群の被験者の大半は、ベースライン時点で prednisone の投与量が 30 mg 未満であったため、prednisone の投与量をより速やかに 10 mg 以下に漸減することができ、その結果、主要評価項目に対するレスポンダーの割合が多くなったと考えられた。

有効性評価項目の追加の post-hoc 解析で効果の持続性を検討したところ、この 2 地域の投与群間で効果の持続性に対するレスポンダーの割合は同程度であることが明らかになった。いずれの地域でもレスポンダーの割合はプラセボ群の方がはるかに低く、投与群間差は有意であり（p<0.001）、メポリズマブに有利であった。

- 連続 24 週間以上にわたり 1 日の prednisone 投与量 10 mg 以下を達成した被験者の割合は、北米でメポリズマブ群 57%、プラセボ群 14%、世界のその他の地域でメポリズマブ群 55%、プラセボ群 15%であった。
- ステロイド薬を使用しない状態となり、試験終了までその状態を維持した被験者の割合は、北米でメポリズマブ群 52%、プラセボ群 3%、世界のその他の地域でメポリズマブ群 41%、プラセボ群 8%であった。

15.4. その他の評価項目

末梢臓器の評価

臨床神経学的検査、肺機能検査、CT スキャン、心エコー検査に基づき、対象集団全体及び HES 関連の身体的障害が認められている被験者のいずれにおいても、メポリズマブ投与又はプラセボ投与に伴い悪化又は改善を支持する傾向は認められなかった。HES の罹患期間別（1 年以下、1 年超 5 年以下、5 年超）に、そう痒に関する VAS、紅斑／浮腫の合計スコア及びその他の探索的な末梢臓器の評価について post-hoc 解析を行ったところ、HES の罹患期間別のサブグループ間で末梢臓器障害の重症度に差は認められなかった。

16. 安全性の結果

16.1. 治験薬の曝露

治験薬の曝露期間（初回投与から最終投与までの期間）は、プラセボ群よりメポリズマブ群の方が長かった（表 6）。

表 6 治験薬の曝露期間（ITT 集団）

Duration of Exposure[1] (months) by Prednisone Dose	Placebo N=42	メポリズマブ 750mg N=43
All Subjects (all prednisone doses), n	42	43
Mean (SD)	4.3 (2.64)	6.7 (1.94)
Median	3.3	7.4
Min-Max	0 - 8	1 - 9
Exposure in subject years	15.01	23.97
<=30mg prednisone, n	30	30
Mean (SD)	4.9 (2.62)	6.5 (2.13)
Median	4.9	7.4
Min-Max	0 - 8	1 - 8
Exposure in subject years	12.35	16.16
>30mg prednisone, n	12	13
Mean (SD)	2.7 (1.94)	7.2 (1.37)
Median	2.0	7.4
Min-Max	1 - 7	3 - 9
Exposure in subject years	2.66	7.81

Data Source: MHE100185 CSR Table 8.1
1. Duration of exposure is the time between the first infusion and the last infusion.

治験薬が全 9 回投与された被験者の割合は、メポリズマブ群 84%、プラセボ群 36%であった。プラセボ群の被験者の半数が 4 回以下の投与であった。プラセボ群の 1 例では、治験薬が 1 回のみ投与された後に、中止となった。

16.2. 有害事象

有害事象の発現頻度は、メポリズマブ群（93%）とプラセボ群（98%）で同程度であった（表 7）。両投与群でよくみられた有害事象としては、疲労、そう痒症、頭痛、関節痛があった。メポリズマブ群ではプラセボ群と比べ、上気道感染及び筋肉痛の発現頻度が高かった。

表 7　メポリズマブ群で 5%を超える被験者に発現した有害事象（ITT 集団）

Preferred Term	Number (%) of Subjects	
	Placebo N=42	メポリズマブ 750mg N=43
有害事象発現例数	41 (98)	40 (93)
疲労	11 (26)	13 (30)
そう痒症	9 (21)	12 (28)
頭痛	9 (21)	10 (23)
関節痛	7 (17)	9 (21)
上気道感染	4 (10)	9 (21)
悪心	7 (17)	8 (19)
下痢	6 (14)	8 (19)
筋肉痛	3 (7)	8 (19)
呼吸困難	6 (14)	7 (16)
末梢性浮腫	4 (10)	7 (16)
鼻炎	2 (5)	6 (14)
咳嗽	8 (19)	5 (12)
背部痛	6 (14)	5 (12)
副鼻腔炎	6 (14)	5 (12)
嘔吐	4 (10)	5 (12)
浮動性めまい	3 (7)	5 (12)
喘息	3 (7)	5 (12)
気管支炎	1 (2)	5 (12)
蕁麻疹	1 (2)	5 (12)
発疹	6 (14)	4 (9)
腹痛	5 (12)	4 (9)
鼻咽頭炎	4 (10)	4 (9)
胸痛	2 (5)	4 (9)
アレルギー性鼻炎	0	4 (9)
発熱	6 (14)	3 (7)
錯感覚	3 (7)	3 (7)
ざ瘡	2 (5)	3 (7)
紅斑	2 (5)	3 (7)
筋痙縮	2 (5)	3 (7)
脱毛症	0	3 (7)
鼻出血	0	3 (7)
湿性咳嗽	0	3 (7)

Data Source: MHE100185 CSR Table 8.4
MedDRA Version 8.1/J Version 17.0

治験責任（分担）医師が治験薬との因果関係があると判断したよくみられた有害事象は、頭痛（プラセボ群 10%、メポリズマブ群 5%）及び関節痛（プラセボ群 5%、メポリズマブ群 9%）であった（表 8）。

表 8　いずれかの投与群で 2 例以上に発現した治験薬との因果関係がある有害事象（ITT 集団）

Preferred Term	Number (%) of Subjects	
	Placebo N=42	メポリズマブ 750mg N=43
治験薬との因果関係がある有害事象	12 (29)	16 (37)
関節痛	2 (5)	4 (9)
疲労	1 (2)	4 (9)
頭痛	4 (10)	2 (5)
そう痒症	2 (5)	2 (5)
筋肉痛	2 (5)	2 (5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	2 (5)
紅斑	2 (5)	1 (2)
発疹	2 (5)	1 (2)
末梢性浮腫	4 (10)	0
咳嗽	3 (7)	0
呼吸困難	2 (5)	0

Data Source: MHE100185 CSR Table 8.12
MedDRA Version 8.1/J Version 17.0

安全性の Post-hoc 解析

メポリズマブ群と比べてプラセボ群の早期中止が多かったため、有害事象の発現頻度を曝露期間（100 患者・年あたりの発現頻度）で調整した。曝露期間で調整したこの post-hoc 解析において、メポリズマブ群でよくみられた有害事象は上気道感染、末梢性浮腫及び筋肉痛であり、治験薬との因果関係があるよくみられた有害事象は疲労及び関節痛であった。

16.3. 死亡

死亡はメポリズマブ群において 1 例報告され、死因は心停止であった。この被験者は複数の心血管系合併症を伴う重度の HES の他に合併症として腎不全に罹患していた。治験責任（分担）医師はこの死亡は治験薬との因果関係なしと判断した。独立した心臓専門医によるレトロスペクティブなレビューの結果、被験者の病歴及び心筋酵素の著明な上昇から、この被験者は広範な虚血イベントのため死亡したと考えられると結論付けられた。

16.4. 重篤な有害事象

死亡以外の重篤な有害事象の発現頻度は低く、投与群間で同程度であった（プラセボ群 5 例、メポリズマブ群 7 例）（表 9）。2 例以上で発現した重篤な有害事象は、好酸球増加症候群、肺炎、腎不全及び喘息であった。重篤な有害事象のうち、治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係ありと判断された事象はなかった。

表 9 死亡以外の重篤な有害事象（ITT 集団）

Subject No.	Prednisone Dose[1]	Age/ Sex	Non-fatal SAE (Preferred term)	Intensity	Study Day[2]	Outcome/ Duration (days)
Placebo						
27	<=30mg	36/F	好酸球増加症候群[3]	Severe	60	Recovered / 17
101	>30mg	43/F	肺炎	Moderate	31	Recovered / 9
136	>30mg	33/M	ネフローゼ症候群	Moderate	129	Recovering
152	>30mg	40/M	骨壊死	Severe	99	Not recovered
227	<=30mg	62/F	異常感覚	Mild	10	Recovering
			好酸球増加症	Moderate	164	Recovered / 14
			多発ニューロパチー	Moderate	164	Recovered / 14
メポリズマブ 750mg						
1	<=30mg	45/M	肝炎	Severe	95	Recovered / 8
			鼻炎	Mild	258	Recovered / 12
21	>30mg	18/M	喘息	Moderate	108	Recovered / 28
			好酸球増加症候群[3]	Severe	112	Recovered / 24
87	<=30mg	19/M	腎不全	Severe	1	Recovered / 4
106	<=30mg	52/F	喘息	Moderate	136	Recovered / 45
			気管支炎	Moderate	136	Recovered / 45
			脱水	Moderate	145	Recovered / 4
140	<=30mg	44/M	膵炎	Severe	75	Recovered / 42
			膵炎	Severe	238	Recovered / 93
180	<=30mg	72/F	肺炎	Moderate	162	Recovered / 35
			脊椎圧迫骨折	Severe	203	Recovering
195	>30mg	18/M	発熱	Mild	77	Recovered / 5
			腎不全	Severe	99	Ongoing until death[4]

Data Source: MHE100185 CSR Listing 8.8
MedDRA Version 8.1/J Version 17.0
1.Baseline prednisone dose
2.Days since first infusion of investigational product
3.Subject was not withdrawn for lack of efficacy (treatment failure)
4.Subject died due to cardiac arrest on Study Day 110

16.5. 試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象

有害事象による試験中止例は少数であった（プラセボ群 4 例、メポリズマブ群 1 例）（表 10）。プラセボ群の 4 例中 2 例は重篤な有害事象のため中止し、メポリズマブ群の 1 例は試験期間中の死亡により中止した。試験中止に至った有害事象のうち、治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係ありと判断された事象はなかった。

表 10 試験中止に至った有害事象（ITT 集団）

Subject No.	Prednisone Dose[1]	Age/ Sex	AE Leading to Withdrawal (Preferred term)	Intensity	Study Day[2]	Outcome/ Duration (days)
Placebo						
32[3]	<=30mg	68/M	好酸球増加症候群	Mild	107	Recovered / 85
136	>30mg	33/M	ネフローゼ症候群[4]	Moderate	129	Recovering
171[3]	<=30mg	50/M	喘息	Severe	122	Recovered / 27
			副鼻腔障害	Severe	126	Recovered / 23
227	<=30mg	62/F	好酸球増加症[4]	Moderate	164	Recovered / 14
			多発ニューロパチー[4]	Moderate	164	Recovered / 14
メポリズマブ 750mg						
195	>30mg	18/M	心停止	Severe	110	Fatal / 2

Data Source: MHE100185 CSR Listing 8.9
MedDRA Version 8.1/J Version 17.0
1.Baseline prednisone dose
2.Days since first infusion of investigational product
3.Primary reason for withdrawal recorded as lack of efficacy for subject disposition.
4.SAE

16.6. 注目すべき有害事象

急性注入反応又は遅延型過敏症の報告はなかった。注入反応又は遅延型過敏症を示唆する可能性があり、治験責任（分担）医師によりメポリズマブとの因果関係があると判断された有害事象は数例で報告されたものの、大半の事象は回復した。因果関係ありと判断された注目すべき有害事象のため試験を中止した被験者はいなかった。

16.7. 臨床検査値及びその他の安全性評価

プラセボ群の大半（88%）で、ベースライン後のいずれかの来院時に好酸球数が基準範囲を上回っていたが、メポリズマブ群では 12%であった。

血液学的検査値又は生化学検査値（好酸球数減少以外）、バイタルサイン、心電図に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

17. 免疫原性

85 例の 240 検体のうち、5 例（プラセボ群 1 例、メポリズマブ群 4 例）の 7 検体で、メポリズマブ結合抗体が検査陽性となった。抗メポリズマブ中和抗体が陽性となった被験者はいなかった。全体として、これらの所見の明らかな臨床的又は薬物動態的な影響は認められなかった。重度の HES を有する 1 例で、好酸球数上昇と同時に結合抗体が検出された。この被験者はその後、当該疾患の合併症により死亡した（メポリズマブとの因果関係なし）。この被験者からはこれ以外の検体は得られておらず、以上の所見からこれ以上の結論を導き出すことはできなかった。結合抗体価が 32 倍であった 1 例では、好酸球数が一旦減少した後に上昇し、その後低下した。この被験者は同時に prednisone の漸減に成功していたため、この所見の臨床的な重要性は不明である。

18. 薬物動態

血漿中濃度データより、HES 患者にメポリズマブを注射した場合、軽度喘息患者及び健康被験者と同様の薬物動態プロファイルを示す可能性があると考えられた。本試験及び他のメポリズマブ試験から得られたデータを用いた薬物動態／薬力学の母集団解析結果は、別の報告書に提示している。

19. 探索的バイオマーカー

トリプターゼ、ビタミン B12、免疫グロブリン濃度とメポリズマブ投与の間に相関関係は認められなかった。メポリズマブを投与したところ、血清インターロイキン 5（IL-5）が上昇した。本試験で IL-5 濃度の測定に用いられたアッセイは、遊離体（メポリズマブ非結合型）と、それよりも効率は低いが、IL-5:メポリズマブ複合体の両方を検出する方法であった。メポリズマブ投与後に IL-5 上昇が認められたのは、IL-5:メポリズマブ複合体の蓄積に起因する可能性がある。IL-5:メポリズマブ複合体の存在下で好酸球数の減少が起こったことから、メポリズマブ群における上昇した IL-5 は不活性であることが支持された。他の探索的バイオマーカー（サイトカイン、ケモカイン、T 細胞クローン、T 細胞表面マーカー）については、本報告書作成時点では評価を実施していない。

本試験で得られた組織バイオマーカーからはほとんど情報が得られなかった。連続した生検検体が得られた被験者数が少なかったため（胃腸管組織生検 3 例、皮膚生検 3 例）、胃腸管組織又は皮膚生検に基づいて意味のある結論を導き出すことができなかった。

20. ヘルスアウトカム

SF-12v2 の身体的（プラセボ群 0.4、メポリズマブ群 1.0）又は精神的（プラセボ群 0.2、メポリズマブ群 2.4）要約スコアにおいて、ベースラインからの変化量に投与群間で統計学的有意差は認められなかった。

Week 24 及び 36 の時点で、RSCL にある HES の 35 項目の症状のうち 27 項目について、症状がまったくないと報告した被験者の割合は、メポリズマブ群でプラセボ群と比較して高かった。しかし、RSCL サブスケールのベースラインからの変化（改善、変化なし又は悪化）には、投与群間で特に差は認められなかった。

21. 結論

HES 患者（FIP1L1/PDGFRα 陰性）を対象とした本試験により、成人 HES 患者に、メポリズマブ 750 mg を 4 週間に 1 回、36 週間にわたり静脈内投与した時、その忍容性は良好であり、好酸球数をコントロールしつつ、持続的で臨床的に意味のあるステロイド薬の減量又は使用しない状態の達成に効果が認められ、症状の新規発症又は悪化は認められないことが示された。HES 患者にメポリズマブを静脈内注射した時、軽度喘息患者及び健康被験者と同様の薬物動態プロファイルが示された。

22. 報告書の日付

[redacted]年[redacted]月

MHE100901試験

MHE100901 試験

1. 治験の標題

An Open-label Extension Study to Study MHE100185, to Evaluate Long-term Safety, Efficacy and Optimal Dosing Frequency of 750 mg Intravenous Mepolizumab in Subjects with Hypereosinophilic Syndrome

2. 報告書番号

2010N104202_00

3. 治験責任医師

多施設共同試験

4. 実施医療機関

合計 23 医療機関（米国 9 医療機関、ベルギー、カナダ及びドイツ各 3 医療機関、オーストラリア及びフランス各 2 医療機関、並びにイタリア 1 医療機関）

5. 公表文献

Roufosse FE, Kahn JE, Gleich GJ, et al. Long-term safety of mepolizumab for the treatment of hypereosinophilic syndromes. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(2):461-7.

6. 治験期間

2004 年 9 月 30 日～2010 年 9 月 29 日

7. 開発のフェーズ

第 III 相

8. 目的

本試験の主要目的は、好酸球増加症候群（HES）患者にメポリズマブ（遺伝子組換え）（以下、メポリズマブ） 750 mg を月 1 回の投与頻度を最大の投与間隔として長期間静脈内投与した時の安全性を検討することであった。

副次目的は以下のとおりであった。

- MHE100185 試験で 9 ヵ月間の治療が完了し、prednisone の 1 日投与量として 10 mg 以下への減量を達成した被験者を対象に、prednisone の投与量維持に対するメポリズマブ 750 mg 静脈内投与の効果の持続性を検討すること。
- 血中好酸球数の減少に対するメポリズマブ 750 mg 静脈内投与の効果の持続性を検討すること。

- 血中好酸球数を用いて、HES 患者へのメポリズマブ 750 mg 静脈内投与の投与頻度に関する情報を更に得ること。
- さまざまな HES 臨床症状を有する患者に、メポリズマブ 750 mg を 9 ヵ月間を超えて静脈内投与した時の臨床的有効性を検討すること。
- HES 患者にメポリズマブ 750 mg を静脈内投与した時の生活の質（QOL）に関する情報を更に得ること。

9. 治験方法

本試験は、MHE100185 試験のオープンラベル延長試験であった。

本試験の選択・除外基準を満たした被験者は、MHE100185 試験終了時の prednisone の 1 日投与量（10 mg 以下又は 10 mg 超）に基づき、以下の 4 グループに分けられた（図 1）。

- Group A：MHE100185 試験の 9 ヵ月間投与を完了し、試験終了時の prednisone の 1 日投与量が 10 mg 以下であった被験者
- Group B：MHE100185 試験の 9 ヵ月間投与を完了し、試験終了時の prednisone の 1 日投与量が 10 mg 超であった被験者
- Group C：MHE100185 試験を中止し、試験中止時の prednisone の 1 日投与量が 10 mg 以下であった被験者
- Group D：MHE100185 試験を中止し、試験中止時の prednisone の 1 日投与量が 10 mg 超であった被験者

MHE100185 試験の盲検性は、本オープンラベル延長試験への組入れ後も維持された。

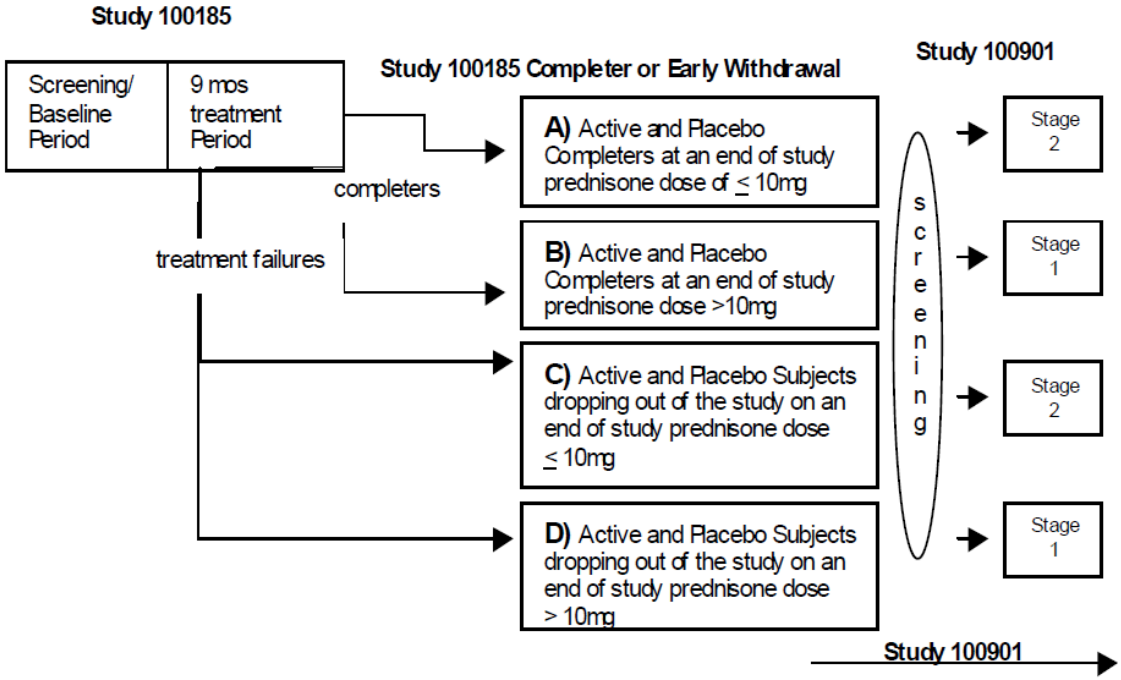


図 1　　MHE100901 試験でのグループ分け

本試験は 3 つの Stage から構成された（図 2）。

- Stage 1：HES 併用治療薬の投与量漸減・安定化期間
  MHE100185 試験終了／中止時の prednisone の 1 日投与量が 10 mg 超であった被験者（Group B 及び Group D）を Stage 1 に組み入れた。月 1 回のメポリズマブ 750 mg の静脈内投与を 2 ヵ月連続して実施した後に、HES 併用治療薬の投与量が安定し、血中好酸球数が 600/μL 未満となり、かつ HES の新たな症状又は増悪症状がみられない場合、被験者は Stage 2 に移行することとした。それ以外の場合、被験者は本試験を中止することとした。
- Stage 2：メポリズマブの最適な投与頻度の選択
  MHE100185 試験終了／中止時の prednisone の 1 日投与量が 10 mg 以下であった被験者（Group A 及び Group C）を、Stage 2 に組み入れた。また、Stage 1 を完了した被験者も Stage 2 に移行した。Stage 2 では、被験者の血中好酸球数及び HES の臨床症状の変化からメポリズマブの投与頻度を決定した。血中好酸球数が 600/μL 以上であった場合、又は臨床的に重要な HES の増悪症状がみられ、かつ治験責任（分担）医師が必要と判断した場合のみ、追加のメポリズマブを投与した。最適な投与頻度が確認された被験者は Stage 3 に移行した。最適な投与頻度とは、連続した 3 回の投与における 2 回の投与間隔が等間隔で（許容範囲：±7 日間）、好酸球数の増加又は HES の急激な悪化が認められなかった場合の投与頻度、と定義した。
- Stage 3：メポリズマブ長期投与時の安全性及び有効性の評価
  Stage 2 を完了し、メポリズマブの最適な投与頻度が得られ、HES 併用療法が安定化している被験者が Stage 3 に移行した。Stage 3 では、Stage 2 で確立したメポリズマブの投与頻度を継続し、治験責任（分担）医師により各被験者の好酸球数と臨床症状が評価された。

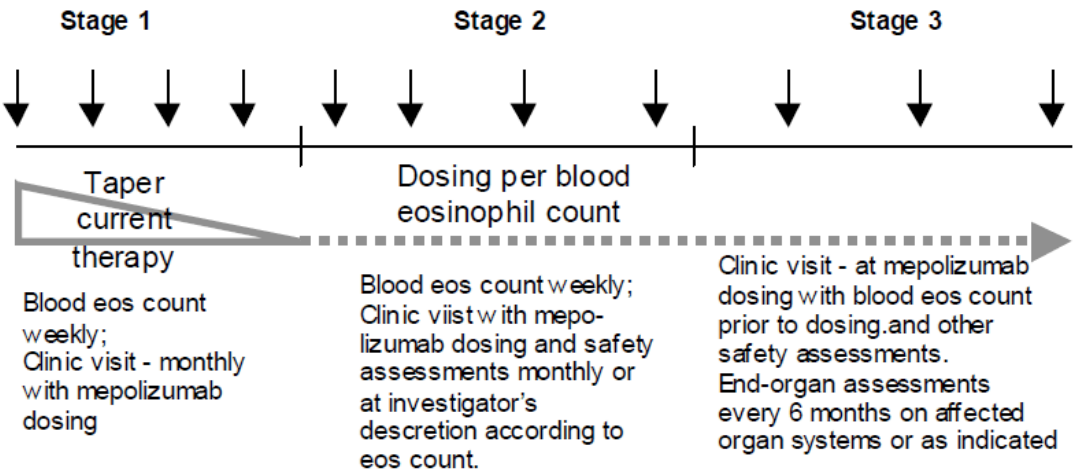


図 2　　本試験での各 Stage

10. 診断及び主要な組入れ基準

本試験の組入れ対象被験者は、MHE100185 試験で 9 ヵ月間の投与を完了した被験者、又は MHE100185 試験で治験薬が 2 回以上投与された後に中止した被験者であった。

本試験の組入れ時に、生命を脅かす又はその他の重篤な疾患を有する被験者、あるいは治験責任（分担）医師により本試験への組入れが適切ではないと考えられる臨床症状を有する被験者は除外された。

11. 治療及び投与

Stage 1 では、メポリズマブ 750 mg の静脈内投与を月 1 回実施した。Stage 2 でメポリズマブの最適な投与間隔が、血中好酸球数と臨床症状に基づいて確認され、Stage 3 で最適な投与間隔で投与が継続された。

北米の実施医療機関に提供されたメポリズマブのバッチ番号は、031009637、041019480、041051118 及び 041051119 であった。欧州及びその他の国の実施医療機関に提供されたメポリズマブのバッチ番号は、U03117、04109480、041051118、051112687 及び 061115577 であった。

12. 評価基準

主要評価項目は、有害事象の全体的な発現頻度を検討することであった。

安全性のその他の評価項目は、有害事象、重篤な有害事象、バイタルサイン、臨床検査値及び心電図であった。

有効性の評価項目は、以下のとおりであった。

- 本試験の終了時に prednisone の 1 日投与量が 10 mg 以下であった被験者の割合
- MHE100185 試験から Stage 2 に直接移行した被験者のうち、3 ヵ月間（12 週間）以上にわたって prednisone の 1 日投与量が 10 mg 以下で維持された被験者の割合
- MHE100185 試験から Stage 1 に組み入れられた被験者のうち、3 ヵ月間（12 週間）以上にわたって prednisone の 1 日投与量が 10 mg 以下で維持された被験者の割合
- 本試験の終了時に好酸球数が 600/μL 未満であった被験者の割合
- 各 Stage の血中好酸球数（HES に対する併用療法を考慮）
- Stage 2 終了時の投与頻度別の被験者の割合
- 本試験開始から 3 ヵ月後及びその後 6 ヵ月ごとのそう痒に関する Visual Analogue Scale（pVAS）及び紅斑／浮腫スコア

QOL 及び健康状態を、本試験開始から 3 ヵ月後及びその後 6 ヵ月ごとに SF-12v2 スコアを用いて評価した。

13. 統計手法

本試験は、MHE100185 試験の延長試験であり、被験者数設定のための算出は実施していない。MHE100185 試験では 84 例を組み入れる計画としていたため、本試験の最大予定組入れ被験者数も 84 例であった。

Intent-to-treat（ITT）集団は、本試験においてメポリズマブが 1 回以上投与された被験者集団と定義し、安全性、有効性及びヘルスアウトカムの解析に用いた。

MHE100185 試験の最終評価から 1 ヵ月以内に本試験に組み入れられた被験者では、MHE100185 試験の最終評価を本試験のベースラインと取り扱った。一方、MHE100185 試験の最終評価から 1 ヵ月を超えて本試験に組み入れられた被験者では、本試験のベースライン評価をベースラインとして取り扱った。

メポリズマブの曝露期間と投与間隔を算出した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いてコーディングし、器官別大分類及び基本語に読み替えた。有害事象及び重篤な有害事象は、頻度、因果関係、重症度、投与中止の有無に基づいて、集計した。prednisone の 1 日投与量が 10 mg 以下であった被験者の割合を要約した。ベースライン及び各時点の血中好酸球数を要約した。

14. 治験対象集団の結果

14.1.　被験者の内訳

本試験の被験者の内訳を表 1 に示す。

78 例が本オープンラベル延長試験に参加した。78 例のうち、MHE100185 試験でプラセボが投与されていた被験者は 38 例で、メポリズマブが投与されていた被験者は 40 例であった。54 例が治験実施依頼者による試験中止のために本試験を中止し、このうち 52 例がコンパショネートユースプログラムによりメポリズマブの投与が継続された（MHE104317 試験）。その他の主な試験中止理由は有害事象（10 例）及び効果不十分（6 例）であった。

表 1　　被験者の内訳（ITT 集団）

Subject Disposition	メポリズマブ 750 mg n (%)
Completion Status	
N	78
Completed	0
Prematurely Withdrawn	78 (100)
Reason for Withdrawal	
Sponsor terminated study [a]	54 (69)
Adverse event	10 (13)
Lack of efficacy	6 (8)
Subject decided to withdraw	5 (6)
Lost to follow up	2 (3)
Other [b]	1 (1)

Data Source: MHE100901 CSR Table 6.3
a. Subjects completed treatment in Study MHE100901 through the time of termination and 52 were rolled over into the compassionate use program to continue mepolizumab treatment.
b. Subject became pregnant.

14.2. 解析対象集団

本試験で安全性、有効性及びヘルスアウトカムの解析に用いた ITT 集団は 78 例であった。

14.3. 人口統計学的及び他の基準値の特性

本試験の人口統計学的特性を表 2 に示す。

本試験の大部分は白人（86%）及び 45 歳超（62%）であった。また、被験者の 54%が男性であった。被験者の 71%は、MHE100185 試験の組入れ時点で HES と診断されてからの期間が 5 年以内であった。HES 発症の平均年齢は 43.5 歳であった。被験者の 81%が HES に関連する合併症を有しており、主に皮膚疾患（47%）及び／又は呼吸器疾患（37%）であった。

表 2　　人口統計学的特性（ITT 集団）

Demographic Characteristic[a]	メポリズマブ 750 mg N=78
Age (yr)	
Mean (SD)	49.2 (14.89)
Median	50.0
Min, max	18, 75
Age Group, n (%)	
≥18-45 years	30 (38)
>45 years	48 (62)
Sex, n (%)	
Male	42 (54)
Female	36 (46)
Race, n (%)	
White/Caucasian	67 (86)
Black	6 (8)
Asian	3 (4)
Arabic/North African	2 (3)
Height (cm)	
Mean (SD)	171.3 (10.05)
Median	171.5
Min, max	147, 194
Weight (kg)	
Mean (SD)	81.54 (20.389)
Median	78.60
Min, max	46.0, 139.0
Body Mass Index (kg/m^2)	
Mean (SD)	27.64 (6.035)
Median	26.07
Min, max	17.7, 47.0

Data Source: MHE100901 CSR Table 6.6
a. Obtained at Baseline in Study MHE100185

15. 有効性の結果

Stage 2 に直接組み入れられた被験者（Group A 及び Group C）の大部分［48 例中 43 例（90%）］で、prednisone の 1 日投与量が少なくとも 12 週間にわたり 10 mg 以下で維持されていた。Stage 1 に組み入れられた被験者（Group B 及び Group D）の大部分［30 例中 22 例（73%）］においても、prednisone の 1 日投与量が少なくとも 12 週間にわたり 10 mg 以下で維持されていた。

prednisone の平均 1 日投与量（5.0 mg）は、ベースラインの平均投与量（11.94 mg）より少なかった。本試験の終了時に、経口ステロイド薬が投与されていない被験者数は 53 例（68%）で、投与されていた被験者数は 25 例（32%）であった。

血中好酸球数の中央値は、ベースライン後のほとんどの時点で 300/μL 未満であった。Stage 2 の終了時に、約半数の被験者［59 例中 30 例（51%）］の投与間隔が 12 週間超であった。pVAS（中央値）及び紅斑／浮腫スコア（中央値）はいずれもベースラインで低く、投与期間中も低いままであった。

ヘルスアウトカムズに関して、SF-12v2 Dimension Scores のベースラインからの平均変化は、すべての尺度において、わずかであった。同様に、理学的検査及び心の健康のスコアの平均値もベースラインからほとんど変化しなかった。

16. 安全性の結果

16.1. 治験薬の曝露

本試験での治験薬の曝露を表 3 に示す。

本試験の終了時点において、メポリズマブの平均曝露期間は 44.15 ヵ月で、被験者あたりの平均投与回数は 21.0 回であった。59 例（76%）が Stage 3 に移行し、そのうち 54 例が試験終了時点で本試験を継続していた。これらの被験者の約半数ではメポリズマブの最適な投与頻度は 12 週間超であった。

表 3　治験薬の曝露（ITT 集団）

Exposure	メポリズマブ 750 mg N=78
Duration of Exposure (Months)	
Mean (SD)	44.15 (21.608)
Median	54.14
Min, max	0.0, 67.2
Exposure in Subject Years	286.96
Number of Infusion	
Mean (SD)	21.0 (14.15)
Median	20.0
Min, max	1, 66

Data Source: MHE100901 CSR Table 7.2, Table 7.3

16.2. 有害事象

本試験で 10%以上で報告された有害事象を表 4 に示す。

メポリズマブの長期投与期間中に、有害事象がほとんどすべての被験者（97%）で報告された。主な有害事象は、咳嗽（33%）、疲労（31%）、頭痛（29%）、上気道感染（29%）及び副鼻腔炎（28%）であった。

表 4　　10%以上の有害事象（ITT 集団）

Preferred Term	メポリズマブ 750 mg N=78 n (%)
Any AE	76 (97)
咳嗽	26 (33)
疲労	24 (31)
頭痛	23 (29)
上気道感染	23 (29)
副鼻腔炎	22 (28)
気管支炎	21 (27)
関節痛	19 (24)
悪心	18 (23)
下痢	18 (23)
呼吸困難	18 (23)
鼻咽頭炎	18 (23)
腹痛	17 (22)
発疹	17 (22)
背部痛	16 (21)
そう痒症	15 (19)
発熱	15 (19)
蕁麻疹	13 (17)
四肢痛	13 (17)
感覚鈍麻	12 (15)
喘息	11 (14)
筋肉痛	11 (14)
口腔咽頭痛	11 (14)
インフルエンザ様疾患	11 (14)
疼痛	10 (13)
嘔吐	10 (13)
浮動性めまい	9 (12)
不安	9 (12)
末梢性浮腫	9 (12)
鼻炎	9 (12)
筋痙縮	9 (12)
上腹部痛	9 (12)
好酸球増加症候群	8 (10)
胸痛	8 (10)
消化不良	8 (10)
肺炎	8 (10)

Data Source: MHE100901 CSR Table 7.18
MedDRA Version 13.1/J Version 17.0

治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係があると判断された有害事象は 20 例（26%）で報告された。治験薬との因果関係がある主な有害事象は、疲労（8%）及び悪心（4%）であった。

16.3.　死亡

死亡に至った有害事象は 4 例で報告された。その内訳は、突然死（1 例）、心不全、敗血症及び多臓器不全（同一の 1 例）、誤嚥性肺炎及び呼吸不全（同一の 1 例）並びに血管免疫

芽球性 T 細胞性リンパ腫及び心肺不全（同一の 1 例）であった。このうち、血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫は治験薬との因果関係があると判断された。

16.4. 重篤な有害事象

2 例以上に発現した死亡以外の重篤な有害事象を表 5 に示す。

重篤な有害事象（死亡を含む）は 41 例（53%）で報告され、死亡以外の重篤な有害事象は 39 例で報告された。主な重篤な有害事象は、肺炎［4 例（5%）］及び発熱［3 例（4%）］であった。治験薬との因果関係のある死亡以外の重篤な有害事象は 3 例で報告され、その内訳は、視神経炎、脊椎障害及び横断性脊髄炎（同一の 1 例）、運動ニューロン疾患（1 例）並びに T リンパ球数増加（1 例）であった。

表 5　　2 例以上に発現した死亡以外の重篤な有害事象（ITT 集団）

Preferred Term	メポリズマブ 750 mg N=78 n (%)
Any non-fatal SAE	39 (50)[a]
肺炎	4 (5)
発熱	3 (4)
急性胆嚢炎	2 (3)
下痢	2 (3)
好酸球増加症 [b]	2 (3)
呼吸困難	2 (3)
前立腺癌	2 (3)

Data Source: MHE100901 CSR Listing 7.7, Table 7.30
MedDRA Version 13.1/J Version 17.0
a. There were 41 subjects with SAEs on-treatment or follow-up. However, subjects 200 and 221 died (with no other SAEs); therefore only 39 subjects had non-fatal SAEs.
b. As a symptom of HES (i.e., elevated eosinophil counts due to lack of efficacy or disease progression)

16.5. 試験中止に至った有害事象

試験中止に至った有害事象を表 6 に示す。

試験中止に至った有害事象は 10 例で報告された。このうち 4 例は死亡に至った有害事象であった。治験薬との因果関係のある試験中止に至った有害事象（死亡例を除く）は 2 例で報告された（横断性脊髄炎及び蕁麻疹）。

表 6　　試験中止に至った有害事象（ITT 集団）

Preferred Term	メポリズマブ 750 mg N=78 n
ANY EVENT	10
疾患進行	1
多臓器不全	1
突然死	1
血管免疫芽球性T細胞性リンパ腫	1
菌状息肉症	1
心不全	1
敗血症	1
HIV 検査陽性	1
横断性脊髄炎	1
蕁麻疹	1
低血圧	1
誤嚥性肺炎	1
呼吸不全	1
そう痒症	1

Data Source: MHE100901 CSR Listing 7.8
MedDRA Version 13.1/J Version 17.0

16.6. 注目すべき有害事象

軽度又は中等度の過敏症／薬物過敏症が 4 例で報告された。いずれの事象も、治験薬との因果関係はないと判断され、試験中止に至るものでもなかった。

初回のメポリズマブ投与後に、注入反応として蕁麻疹が 1 例で報告され、本事象により被験者は試験を中止した。治験責任（分担）医師により、本事象は治験薬との因果関係はあると判断された。

本試験において、悪性腫瘍が 7 例で報告された。血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫を除いて、いずれも治験薬との因果関係はないと判断された。

16.7. 臨床検査値の評価

血液学的検査及び生化学検査に、臨床的に重要な変動はみられなかった。

16.8. その他の安全性評価

バイタルサイン及び心電図所見に、臨床的に重要な変動はみられなかった。

妊娠が 1 例で 2 回報告された。1 回目の妊娠では 2007 年 2 月 15 日に中絶を選択し、2 回目の妊娠では 2008 年 4 月 3 日に健康な新生児を出産した。

免疫原性に関して、69 例から採取した 136 検体のうちの 63 検体（46%）が陽性であった。陽性検体の抗体価は 5～1600 であった。69 例中 39 例（57%）で、陽性抗体が 1 回以上確認された。中和抗体は検出されなかった。

17. 結論

本オープンラベル延長試験の結果から、成人 HES 患者にメポリズマブ 750 mg を長期間にわたり投与すること、及びこれまでに得られた本剤のベネフィットリスクプロファイルが支持された。

ステロイド薬の使用の減少により、慢性的な療法がしばしば必要とされる HES などの疾患において、ステロイド薬に関連する毒性が実質的かつ広範に最小化された。メポリズマブを長期間投与することのベネフィットは、以下の点で示された。

- 半数以上の被験者で経口ステロイド薬の使用が不必要となったこと
- 大部分の被験者で、メポリズマブが 4 年以上投与されたこと
- 78 例中 52 例がコンパショネートユースプログラムによりメポリズマブの投与を継続していること
- メポリズマブによる重大な安全性の懸念が認められなかったこと

18. 報告書の日付

[redacted]年[redacted]月

MHE104317試験

MHE104317 試験（コンパショネートユースプログラム）

1. 治験の標題

Treatment with Mepolizumab in a Global Compassionate Use Program – Interim Report

MHE104317 試験は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ている。本コンパショネートユースプログラムは、3 つのプログラムから構成され、各プログラムについて以下に要約するとともに、表 1 に示す。

1.　初回のコンパショネートユースプログラム（Initial CU Program）

本プログラムは、過去にメポリズマブ（遺伝子組換え）（以下、メポリズマブ）が投与されたことのある患者［主に重症の好酸球増加症候群（HES）患者］15 例を対象に、2001 年 4 月～2003 年 4 月に実施された。このうち 4 例は、MHE104317 試験にも参加した。

本プログラムでは正式な治験実施計画書は作成されておらず、また症例報告書（CRF）も作成されていない。治験責任医師とのコミュニケーションに基づいてデータを収集したため、得られたデータには限りがある。これらデータに関して、集計表及び一覧表による要約は実施していない。

2.　データベースに入力のある、現在実施中のコンパショネートユースプログラム［Current CU Program（データベース入力あり）］

以下の 2 つのプログラムから構成される。

a.　GSK スポンサーの臨床試験：MHE104317 試験

本プログラムは、米国の Investigational New Drug（IND）下で MHE104317 試験［標題：A Compassionate Use Open-Label Study of Anti IL-5 (Mepolizumab) Treatment in Patients with Hypereosinophilic Syndrome］として GlaxoSmithKline（GSK）が実施している。2005 年 9 月から開始し、現在も実施中である（データカットオフ日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。

210 例が組み入れられ、データベースにデータが入力されている。210 例中 4 例は Initial CU Program にも参加していた。データベースに入力されたデータを用いて、集計表及び一覧表による要約を実施した。

b.　Named Patient Supply（NPS）プログラム

本プログラムは、2005 年 4 月から開始し、現在も実施中である（データカットオフ日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。欧州及びオーストラリアで実施している。MHE104317 試験と同一の CRF を使用して、21 例からデータを収集した。なお、CRF の一部については、実施国のコンパショネートユースに関する規制要件に基づき修正した。収集したデータは、MHE104317 試験のデータベースに入力され、集計表及び一覧表の要約に用いた。

3.　データベースに入力のない、現在実施中のコンパショネートユースプログラム［Current CU Program（データベース入力なし）］

本プログラムはNPSプログラムに含まれるものの、CRFを用いたデータ収集が実施されておらず、またデータベースへの入力も実施されていないプログラムである。本プログラムには、イタリア、スペイン、フランス、オーストリア及びスイスの欧州各国で合計21例が組み入れられた。

表 1　　コンパショネートユースプログラムの概要

Compassionate Use Program	Name of Program in Methodology Sections of this Report	Name of Program in Results Sections of this Report	No. of Patients
Initial Compassionate Use	Initial CU program	Initial CU	15 (of which 4 are currently enrolled in study MHE104317)
Current Compassionate Use	Current CU program, Databased patients, Study MHE104317	Study MHE104317	210 (included are the 4 patients from Initial CU, as above)
	Current CU program, Databased patients, NPS Program	NPS CRF available	20
		NPS No CRF available (AE/SAE report only)	1
	Current CU program, Non-databased patients	Non-databased patients	21
Overall Compassionate Use	Initial and Current CU program, Total patients	Total patients, Databased and Non-databased	263 (4 patients noted above are only counted once between Initial CU and Study MHE104317)

本M276では、MHE104317試験を中心に、Initial CU Program及びCurrent CU Programについても記述する。

2. 報告書番号

ZM2006/00080/04

3. 治験責任医師

多施設共同によるプログラム

4. 実施医療機関

【Initial CU Program】

7医療機関（ドイツ2医療機関、フランス、オランダ、オーストラリア、カナダ及び米国各1医療機関）

【Current CU Program（データベース入力あり）】
77 医療機関（米国 44 医療機関、フランス 11 医療機関、ドイツ 6 医療機関、カナダ 6 医療機関、英国 4 医療機関、ベルギー3 医療機関、オーストラリア 2 医療機関、ノルウェー1 医療機関）

【Current CU Program（データベース入力なし）】
11 医療機関（フランス 4 医療機関、イタリア 3 医療機関、スペイン 2 医療機関、オーストリア 1 医療機関、スイス 1 医療機関）

5. 公表文献

本報告書作成時点でなし

6. 治験期間

【Initial CU Program】
2001 年 4 月～2003 年 4 月
【Current CU Program（データベース入力あり）】
2005 年 9 月～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（データカットオフ日）
【Current CU Program（データベース入力なし）】
2005 年 4 月～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（データカットオフ日）

7. 開発のフェーズ

第 III 相

8. 目的

【Initial CU Program の主要目的】
コントロール不良の重症な好酸球介在性疾患を有する患者（主に HES 患者）にメポリズマブを提供することであった。

【Current CU Program の主要目的】
生命を脅かす HES に罹患し、標準的治療が有効ではない患者、及び過去に GSK が実施した HES 患者を対象とした試験で臨床効果が認められた患者に対して、メポリズマブを提供することであった。また、これらの患者にメポリズマブを投与した時の安全性及び有効性を評価するためのデータを、限定的ではあるものの収集することであった。

【Current CU Program の副次目的】
- 生命を脅かす HES 患者集団にメポリズマブを提供した時の有害事象プロファイルを評価・検討すること
- メポリズマブの全般的な効果反応を特徴付けること

- 疾患をコントロールするために必要な個別の患者ごとの用法・用量（投与量及び投与頻度）を特徴付けること

9. 治験方法

Initial CU Program は、重症の好酸球介在性疾患患者（主に HES 患者）の医師からの要望により、2001 年に開始された。メポリズマブの投与量は、50 mg 静脈内単回投与～1300 mg 静脈内投与であった。15 例が組み入れられたが、試験期間は異なっていた。本プログラムは、薬剤供給の制限を理由に、2003 年に中止された。

Current CU Program は、生命を脅かす又は重度の障害がある HES 患者、あるいは他の HES 治療法で効果が得られない又は忍容不能の HES 患者にメポリズマブを提供するため、薬剤供給が可能となった 2005 年に開始された。2009 年 2 月に組入れ基準を改訂し、対象患者を標準的治療で効果が得られない生命を脅かす HES 患者に変更した。2009 年 10 月に組入れ基準を改訂し、MHE100901 試験に参加し、臨床効果が得られた患者も対象患者に含めることとした。2009 年後半に、NPS プログラムの参加国の大多数で MHE104317 試験が承認され、NPS プログラムの大多数の患者が MHE104317 試験に移行した。2013 年 8 月に組入れ基準を改訂し、GSK が実施した HES 患者を対象としたいずれかの臨床試験で臨床効果が得られた患者も対象患者に含めることとした。各患者の適格性は、MHE104317 試験の組入れ基準及び組入れ時点の NPS Guidance Booklet に基づいた。各プログラムへの参加は、患者の組入れの開始前に独立審査委員会／倫理委員会及び GSK によって承認された。欧州及びその他の地域における NPS プログラムでは、Named Patient compassionate use に関する各国の要件も遵守した。

治験実施計画書の第 5 回改訂（2013 年 8 月）により、用量の減量が実施された。新規に組み入れられた患者には、治療開始 3 ヵ月間は 4 週間間隔で最大 750/700 mg のメポリズマブを注入した（体重が 45 kg 未満の場合は最大 10 mg/kg）。その後の期間のメポリズマブの用量は、治療開始 3 ヵ月間の治療に対する反応性（血中好酸球数の顕著な減少及び／又は HES の症状・兆候の減少）に基づいて決定した。治験責任医師により、治療開始 3 ヵ月後の患者の疾患コントロールが安定している又は改善していると判断された場合、次の 3 ヵ月間の用量を 4 週間間隔で 500 mg の静脈内投与に減量することを、また最終的には 4 週間間隔で 250/300 mg にまで減量することを可能とした。3 回の静脈内投与ごとに患者の反応性が評価された後に、薬剤が提供された。

Current CU Program は継続中であり、メポリズマブが承認・市販されるまで継続される予定である。

10. 診断及び主要な組入れ基準

【Initial CU Program】

本プログラムでは、年齢又は HES の診断による制限を設けることなく、好酸球数の異常が疾患の原因と考えられる患者集団にメポリズマブを提供した。他の HES 治療による効果が得られない又は忍容不能な、HES による重大な臨床疾患を有する患者を、個別に検討した。

これら患者にメポリズマブを提供するという医師の要望は、GSK Clinical Development Director が審査した。

【Current CU Program】

- 好酸球増加に起因する臓器不全の症状・兆候を伴い、好酸球数が 6 ヵ月以上にわたり 1500/μL 超と定義される HES の診断基準に合致する 12 歳以上の患者（ただし、寄生虫、アレルギー、又は結合組織障害、悪性腫瘍等の好酸球増加の原因と判断されるその他の原因がない）。1500/μL 超の好酸球数が 6 ヵ月未満の場合、好酸球の組織浸潤を示す明確なエビデンスがあり、二次的な原因が除外される場合に組入れ可能とした。
- 生命を脅かす HES に罹患しており、治験責任医師により疾患の自然進行が中断しない場合死亡する可能性が非常に高いと判断される患者
- 効果不十分あるいは禁忌により 3 種類以上の標準的治療（ステロイド薬、細胞毒性剤、免疫調整療法及びイマチニブメシル酸塩）がいずれも失敗している患者
- 過去に実施した GSK の HES 患者を対象とした臨床試験において臨床効果があると治験責任医師により判断された患者。2013 年 8 月に、GSK が実施した HES 患者を対象としたいずれかの臨床試験で臨床効果が認められた患者を組み入れるために組入れ基準が改訂された。

11. 治療及び投与

Initial CU Program、MHE104317 試験及び NPS プログラムにおいて、栓付き 10 mL ガラスバイアルに無菌凍結乾燥製剤として充填されたメポリズマブ 250 mg が提供された。北米の医療機関に提供された製剤のバッチ番号は、U00079、U03117、031009637、041019480、041051118、041051119、051112687、061115577、091227104、111288082、101253703 及び 111288082 であった。欧州及びその他の地域の医療機関に提供された製剤のバッチ番号は、U00079、U02103、U03117、DP101658、041037464、041019480、041051119、091227104、05112687、091227105、111288082、101253703 及び 111288082 であった。

Initial CU Program の用量範囲は 50 mg の静脈内単回投与～1300mg 静脈内投与で、投与頻度は多様であり、投与期間は最長 1 年間であった。

Current CU Program では、治験実施計画書第 5 回改訂（2013 年 8 月 19 日）の実施前までは、各患者の好酸球数と臨床症状に基づいて最適化された投与間隔（ただし 4 週間間隔以内）で、最大 750 mg（体重が 45 kg 未満の場合は 10 mg/kg）のメポリズマブが投与された。

治験実施計画書第 5 回改訂で、段階的な減量の推奨が記載された。本プログラムに新規に組み入れられた患者では、治療開始 3 ヵ月間はメポリズマブ 750/700 mg を 4 週間間隔で投与し、次の 3 ヵ月間は 500 mg を 4 週間間隔で、また最終的には 250/300 mg（使用したバイアルの用量に基づき用量が異なる）の 4 週間間隔に減量することを可能とした。治験実施計画書第 5 回改訂時点で本プログラムに組み入れられていた被験者については、疾患コントロ

ールが安定又は改善していると治験責任医師が判断した場合に、同じ減量ガイドラインに従った。この減量は、患者の疾患コントロールが示され、最適な用量が特定される場合に適用された。

12. 評価基準

【Initial CU Program】

治験責任医師との検討結果に基づいて、安全性及び有効性を評価することであった。

【Current CU Program（MHE104317 試験及び NPS プログラム）】

主要評価項目は、生命を脅かす HES 患者及び過去に GSK が実施した HES 患者を対象とした試験で臨床効果が認められた患者にメポリズマブを長期間投与した時の安全性及び有効性を評価することであった。

副次評価項目は、以下の通りであった。

- 有害事象の発現頻度及び重症度の評価
- 血中好酸球数に基づく臨床効果の評価、疾患コントロールの報告、並びに用量レベル及び投与間隔を指標としたメポリズマブの投与要件の評価

有効性の評価には、血中好酸球数及び患者の反応性が含まれた。

安全性の評価には、有害事象、重篤な有害事象（臨床検査値異常を含む）の評価が含まれた。また、追跡評価期間（メポリズマブの最終投与後 3 ヵ月間）の有害事象についても評価した。妊娠可能な女性患者を対象に各投与前に妊娠検査を実施した。

13. 統計手法

13.1. Initial CU Program

本プログラムは、治験責任医師からの要望に基づき開始されたため、データ解析に関して定義されていない。

13.2. MHE104317 試験及び NPS プログラム

【中間解析】

MHE104317 試験及び NPS プログラムでは、MHE100185 試験の承認申請の前に中間解析が計画された。[redacted]年[redacted]月[redacted]日をカットオフ日として初回の中間解析を実施した。また、治験実施計画書第 3 回改訂で年次の中間解析を実施することが規定され、[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び[redacted]年[redacted]月[redacted]日をカットオフ日として、それぞれ中間解析を実施した。

【解析対象集団】

- All Subject Enrolled（ASE）集団

メポリズマブが 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で、人口統計学的特性、有効性及び安全性の解析に用いた。

【有効性の解析】

有効性に関する統計解析は実施していない。有効性の評価項目は、要約統計量を用いて要約した。

【安全性の解析】

安全性の評価項目は、要約統計量を用いて要約した。

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いてコーディングし、器官別大分類及び基本語別に集計した。

14. 治験対象集団の結果

14.1. Initial CU program

メポリズマブは、オープンラベルで 15 例の被験者（主に成人女性被験者）に 1 回以上投与された。投与量の範囲は、5 mg/kg～10 mg/kg（個々の被験者では 50 mg～1300 mg）で、最も多かった投与量は 750 mg であった。投与頻度の範囲は 14 日～12 週間であった。投与回数は単回投与、反復投与のいずれも認められ、平均投与期間は 4.6 ヵ月であった。Initial CU Program は 2003 年に中止されたが、オーストラリアの 1 医療機関では、1 例で投与継続可能な薬剤が十分にあった。本被験者は、2005 年に NPS プログラムに組み入れられ、データベースへの入力がおこなわれた。この被験者ではメポリズマブが 10 年間投与された。

14.2. Current CU Program（データベース入力あり）

14.2.1.　被験者の内訳及び解析対象集団

Current CU Program は 2005 年 4 月に開始された。データベースに入力された ASE 集団には 231 例が含まれた（MHE104317 試験 210 例及び NPS プログラム 21 例）。Initial CU Program でメポリズマブに対して反応が良好であった 4 例も、MHE104317 試験に組み入れられた。

231 例中 155 例（67%）がデータカットオフ日時点で本プログラムを継続しており、74 例（32%）が中止していた。また、2 例（<1%）では継続状況に関してデータ入力されていなかった（表 2）。

表 2　　被験者の内訳（ASE 集団）

	Number (%) of Patients Mepolizumab N=231
Status	
Continuing as of clinical cut-off date	155 (67)
Withdrew from study	74 (32)[a]
Missing	2 (<1)[b]
Reason for Withdrawal from Study	
Lack of efficacy	25 (11)
Adverse event	24 (10)
Subject decision	9 (4)
Other	15 (6)[c]
Missing	1 (<1)

Data Source: MHE104317 Table 6.2
a. Subject 36/39 has been recorded as withdrawn twice despite the subject still being ongoing.
b. Status for two patients was unknown at the time of this analysis ie. patients have a blank withdrawal record.
c. Combined Lost to follow-up, Disease Progression, Other.

14.2.2.　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性を表 3 に、HES の罹患歴を表 4 に示す。

被験者の大半は白人の成人で、18 歳未満の被験者は 20 例（9%）であった。HES 患者は 219 例で、最初に HES と診断されてからの期間の中央値は 4.0 年間であった。また、126 例（58%）では HES 罹患期間が 5 年以下であった。大部分の被験者（96%）ではメポリズマブの初回投与の 5 年以内に HES 治療を受けていた。組み入れられた被験者は、HES 治療に対して無効又は忍容不能の患者集団の特性を示していた。主な前治療中止理由は、効果不十分（69%）、有害事象（16%）及び治療に関連した毒性（18%）であった。

表 3　　人口統計学的特性（ASE 集団）

Demographic Characteristic	Mepolizumab N=231
Age (yrs), n	228
Mean (SD)	45.4 (17.36)
Median	47.0
Range	4 to 86
Missing	3
Age Group, n (%)	228
<18 years	20 (9)
≥18-45 years	80 (35)
>45 years	128 (56)
Sex, n (%)	229
Male	108 (47)
Female	121 (53)
Race, n (%)	228
White	197 (86)
Black	14 (6)
Arabic/North African	6 (3)
South Asian	4 (2)
East and South East Asian	1 (<1)
Other	6 (3)

表 3　人口統計学的特性（ASE 集団）（続き）

Demographic Characteristic	Mepolizumab N=231
Height (cm), n*	216
Mean (SD)	167.7 (15.51)
Median	169.0
Range	59 to 198
Missing	15
Weight (kg), n*	228
Mean (SD)	78.3 (22.38)
Median	76.8
Range	17 to 137
Missing	3
Body Mass Index (kg/m^2), n*	216
Mean (SD)	28.1 (10.53)
Median	26.4
Missing	15

Data Source: MHE104317 Table 6.4
*Number of subjects varies due to CRF pages not provided for some subjects at the time of the data cut-off.

表 4　HES の罹患歴（ASE 集団）

Disease History	Mepolizumab N=231
HES	217
Non-HES	14
Age at onset of HES (yrs), n	219
Mean (SD)	39.7 (16.81)
Median	41.0
Range	4 to 86
Duration of HES (yrs), n	219
Mean (SD)	6.1 (6.35)
Median	4.0
Range	0 to 36
Duration of HES, n (%)	219
≤1 year	56 (26)
>1 to ≤5 yrs	70 (32)
>5 yrs to ≤15 yrs	75 (34)
>15 yrs	18 (8)

Data Source: MHE104317 Listing 6.8, Table 6.5

HES に関連した主な既往歴は、皮膚および皮下組織障害、呼吸器、胸郭および縦隔障害、胃腸障害、心臓障害、筋骨格系および結合組織障害、神経系障害並びに眼障害であった。

14.3. Current CU Program（データベース入力なし）

21 例中 10 例（48%）がメポリズマブの投与を継続しており、11 例が投与中止していた。21 例中 18 例（86%）が HES と診断され、3 例が好酸球性多発血管炎性肉芽腫症と診断された。20 例が成人（年齢の範囲：25～81 歳）で、残りの 1 例は 14 歳であった。8 例（38%）が女性で、すべての被験者が欧州で組み入れられた被験者であった。

15. 有効性の結果

15.1. Initial CU program

メポリズマブの投与により、好酸球数の減少及び臨床効果が 11 例で認められ、一時的な臨床効果が 2 例で報告された。また、残りの 2 例では臨床効果が認められなかった。

15.2. Current CU program

中間解析において有効性の解析は実施していない。

16. 安全性の結果

16.1. Initial CU program

メポリズマブを静脈内投与した時の忍容性は良好であった。重篤な有害事象は 4 例で報告された。呼吸不全による死亡が、メポリズマブ 50 mg の静脈単回投与が実施された 1 例の乳児で報告された。治験責任医師は、本死亡は原疾患に起因するものであり、メポリズマブとの因果関係はないと判断した。2 例目の死亡例として、大量の鼻出血による死亡が報告された。この死亡は、メポリズマブ最終投与の約 2 年後に発現したものであり、メポリズマブとの因果関係はないと判断された。残りの 2 例では、死亡以外の重篤な有害事象が報告され、その内訳は、肝静脈血栓症（1 例）、気管支炎、喘息、多発性関節炎、発熱及び喀痰異常（同一の 1 例）であった。いずれの事象も治験責任医師によりメポリズマブとの因果関係はないと判断された。

16.2. Current CU Program（データベース入力あり）

16.2.1.　治験薬の曝露

メポリズマブの投与期間の中央値は 29.7 ヵ月で、総曝露は 619.8 人・年であった。メポリズマブの投与量の中央値は 750.0 mg で、調整された投与量の中央値は 9.5 mg/kg であった（表 5）。

表 5 治験薬の曝露（ASE 集団）

Duration of Exposure	Mepolizumab N=231
n with available of exposure data	227*
Exposure (Months), n (%)	
≤1	22 (10)
>1 to ≤2	10 (4)
>2 to ≤10	38 (17)
>10 to ≤20	23 (10)
>20 to ≤30	21 (9)
>30 to ≤40	36 (16)
>40 to ≤48	16 (7)
>48	61 (27)
Duration of Exposure (Months), n	227
Mean (SD)	32.8 (28.12)
Median	29.7
Range	0 to 136
Exposure in Patient Year	619.8
Mean Dose (mg), n	227
Mean (SD)	721.4 (85.77)
Median	750.0
Range	162 to 750
Adjusted Mean Dose (mg/kg), n	226
Mean (SD)	9.8 (2.44)
Median	9.5
Range	5 to 18

Data Source: MHE104317 Table 6.13, Table 6.15
* Exposure data was unavailable for four patients (631, 661, 678 and 2905) at the time of data cut off for the interim analysis. Additionally, Subject 36/39 has been double counted within this output.

投与回数の中央値は 15.0 回（範囲：1～94 回）で、大部分の被験者（93%）でメポリズマブが 2 回以上投与された。1 回のみ投与された被験者の割合は 7%であった一方で、20 回を超えて投与された被験者の割合は 42%であった（表 6）。

表 6 治験薬の投与回数（ASE 集団）

Number of Infusions	Mepolizumab N=231
n	227*
Mean (SD)	20.5 (17.03)
Median	15.0
Range	1 to 94
Number of Infusion, n (%)	
1	17 (7)
2	6 (3)
3	14 (6)
4 to 5	13 (6)
6 to 10	29 (13)
11 to 15	38 (16)
16 to 20	14 (6)
>20	96 (42)

Data Source: MHE104317 Table 6.14
* Dose data was unavailable for four patients (631, 661, 678 and 2905) at the time of data cut off for the interim analysis. Additionally, Subject 36/39 has been double counted within this output.

16.2.2.　有害事象

発現頻度が 10%超の投与期間中の有害事象を表 7 に示す。

投与期間中に有害事象は 217 例中 191 例（88%）で報告された。主な有害事象は、上気道感染、頭痛、咳嗽及び疲労であった。

表 7　　発現頻度が 10%超の投与期間中の有害事象（ASE 集団）

Preferred Term	Number (%) of Patients Mepolizumab N=231*
n	217
ANY EVENT*	191 (88)
上気道感染	46 (21)
頭痛	44 (20)
咳嗽	41 (19)
疲労	40 (18)
悪心	37 (17)
関節痛	36 (17)
呼吸困難	36 (17)
副鼻腔炎	32 (15)
喘息	28 (13)
発疹	28 (13)
気管支炎	27 (12)
下痢	25 (12)
腹痛	23 (11)
鼻咽頭炎	23 (11)

Data Source: MHE104317 Table 8.2
MedDRA Version 16.1/J Version 17.0
*Number of patients denotes all patients who had at least one AE recorded in the CRF at any time during the study. Subject 36/39 has been double counted within this output.

メポリズマブとの因果関係があると判断された有害事象は 217 例中 45 例（21%）で報告された。発現頻度が 1%以上のメポリズマブとの因果関係があると判断された有害事象は、疲労（3%）、そう痒症（2%）、頭痛（2%）、末梢性浮腫（1%）、発疹（1%）及び悪心（1%）であった。

最大重症度別の有害事象として、重度の有害事象は 83 例（38%）に、中等度の有害事象は 89 例（41%）に、軽度の有害事象は 17 例（8%）に報告された。

16.2.3.　死亡

死亡に至った重篤な有害事象を表 8 に示す。

死亡に至った重篤な有害事象は 13 例で報告された。このうち、10 例は投与期間中に、1 例は後観察期間中に、2 例は後観察期間終了後に死亡した。

メポリズマブとの因果関係があると判断された死亡に至った重篤な有害事象は 1 例（多臓器不全）で報告された。

表 8　　死亡に至った重篤な有害事象（ASE 集団）

Preferred Term	Number (%) of Patients Mepolizumab N=231
ANY EVENT	13 (6)
呼吸不全	3 (1)
多臓器不全	2 (<1)
心筋梗塞	2 (<1)
細菌性敗血症	1 (<1)
心停止	1 (<1)
うっ血性心不全	1 (<1)
疾患進行	1 (<1)
呼吸困難	1 (<1)
肝炎	1 (<1)
感染	1 (<1)
クレブシエラ性敗血症	1 (<1)
乳酸アシドーシス	1 (<1)
肺浸潤	1 (<1)
代謝性アシドーシス	1 (<1)
悪性新生物	1 (<1)
右室不全	1 (<1)
敗血症	1 (<1)
ショック	1 (<1)

Data Source: MHE104317 Table 8.6
MedDRA Version 16.1/J Version 17.0
Note: Percentages calculated using All Subjects Enrolled as the denominator
Subject 36 was withdrawn from the CUP due to being unable to obtain access to the IV treatment and was re-entered into the trial 16 months later as subject 39. Hence this individual has been double counted within this output.

16.2.4.　重篤な有害事象

2 例以上で報告された重篤な有害事象を表 9 に示す。

重篤な有害事象（死亡に至った重篤な有害事象を含む）は 231 例中 97 例で報告された。5 例以上で報告された重篤な有害事象は、喘息及び胸痛（各 8 例）、肺炎及び敗血症（各 6 例）並びに呼吸困難及び好酸球増加症候群（各 5 例）であった。

表 9　　2 例以上で報告された重篤な有害事象（ASE 集団）

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Patients Mepolizumab N=231
ANY EVENT	97 (42)
感染症および寄生虫症	41 (18)
肺炎	6 (3)
敗血症	6 (3)
医療機器関連感染	3 (1)
胃腸炎	3 (1)
虫垂炎	2 (<1)
蜂巣炎	2 (<1)
憩室炎	2 (<1)
ウイルス性髄膜炎	2 (<1)
ブドウ球菌性敗血症	2 (<1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	22 (10)
喘息	8 (3)
呼吸困難	5 (2)
呼吸不全	3 (1)
肺塞栓症	2 (<1)
神経系障害	18 (8)
一過性脳虚血発作	4 (2)
痙攣	2 (<1)
浮動性めまい	2 (<1)
脳血管炎	2 (<1)
心臓障害	16 (7)
うっ血性心不全	4 (2)
心筋梗塞	3 (1)
頻脈	2 (<1)
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (7)
胸痛	8 (3)
多臓器不全	3 (1)
胃腸障害	15 (6)
腹痛	4 (2)
血液およびリンパ系障害	9 (4)
好酸球増加症候群	5 (2)
貧血	2 (<1)
血管障害	8 (3)
低血圧	3 (1)
腎および尿路障害	4 (2)
急性腎不全	2 (<1)

Data Source: MHE104317 Table 8.5
MedDRA Version 16.1/J Version 17.0
Note: Percentages calculated using All Subjects Enrolled as the denominator
Subject 36 was withdrawn from the CUP due to being unable to obtain access to the IV treatment and was re-entered into the trial 16 months later as subject 39. Hence this individual has been double counted within this output.

メポリズマブとの因果関係のある重篤な有害事象は 5 例で報告された。その内訳は、多臓器不全及び好酸球増加症候群（同一の 1 例）、リンパ腫、血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫、肺塞栓症、大葉性肺炎（各 1 例）であった。

16.2.5.　治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象

治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象を表 10 に示す。

治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象は 28 例（13%）で報告された。これらのうちメポリズマブとの因果関係があると判断された有害事象は 7 例で報告され、その内訳は、リンパ腫、発疹、血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫、多臓器不全、肺水腫及び皮膚障害（各 1 例）並びに胸部不快感、咳嗽、熱感、頭痛、鼻閉、悪心及びそう痒症（同一の 1 例）であった。

表 10　　治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象（ASE 集団）

Preferred Term	Number (%) of Patients Mepolizumab N=231
n	217
ANY EVENT	28 (13)
多臓器不全	3 (1)
呼吸不全	3 (1)
咳嗽	2 (<1)
心筋梗塞	2 (<1)
そう痒症	2 (<1)
脳血管炎	2 (<1)
腹痛	1 (<1)
血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫	1 (<1)
無力症	1 (<1)
喘息	1 (<1)
細菌性敗血症	1 (<1)
心停止	1 (<1)
うっ血性心不全	1 (<1)
脳梗塞	1 (<1)
胸部不快感	1 (<1)
下痢	1 (<1)
呼吸困難	1 (<1)
好酸球数増加	1 (<1)
好酸球百分率増加	1 (<1)
熱感	1 (<1)
全身健康状態低下	1 (<1)
頭痛	1 (<1)
肝炎	1 (<1)
肝細胞癌	1 (<1)
好酸球増加症候群	1 (<1)
感染	1 (<1)
カポジ肉腫	1 (<1)
クレブシエラ性敗血症	1 (<1)
乳酸アシドーシス	1 (<1)
肺浸潤	1 (<1)
リンパ腫	1 (<1)
代謝性アシドーシス	1 (<1)
運動性低下	1 (<1)
マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	1 (<1)

表 10 治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象（ASE 集団）（続き）

Preferred Term	Number (%) of Patients Mepolizumab N=231
心筋炎	1 (<1)
鼻閉	1 (<1)
悪心	1 (<1)
肺水腫	1 (<1)
発熱	1 (<1)
発疹	1 (<1)
右室不全	1 (<1)
敗血症	1 (<1)
ショック	1 (<1)
皮膚障害	1 (<1)
一過性脳虚血発作	1 (<1)

Data Source: MHE104317 Table 8.7
MedDRA Version 16.1/J Version 17.0
Note: Subjects are included in this summary if they had either an action of "Investigational product(s) withdrawn" OR if they noted that they withdrew due to an AE on the AE/SAE page of the CRF.
Subject 36 was withdrawn from the CUP due to being unable to obtain access to the IV treatment and was re-entered into the trial 16 months later as subject 39. Hence this individual has been double counted within this output.

16.2.6. 注目すべき有害事象

16.2.6.1. 過敏症、アナフィラキシー及び注射部位反応

本プログラム中に、過敏症又は過敏症反応を示唆しうる症状が 4 例で認められた。このうち 1 例は試験を継続し、その後、過敏症を示唆しうる事象は認められなかった。残りの 3 例は本プログラムを中止した。

16.2.6.2. 悪性腫瘍

悪性腫瘍は 8 例に 9 件認められた。このうち 2 件の血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫はメポリズマブとの因果関係があると判断されたが、残りの事象については因果関係はないと判断された。

16.2.6.3. 感染症

投与期間中の発現頻度が最も高かった器官別大分類の有害事象は、感染症および寄生虫症で、217 例中 139 例（64%）で報告された。この有害事象の発現頻度は、過去 5 回の中間解析において比較的同じ値で推移している（58%、50%、41%、47%及び 64%）。基本語別の個別事象の種類及び発現頻度について同様である。6 例以上で報告された感染症および寄生虫症の有害事象は、上気道感染［46 例（21%）］、副鼻腔炎［32 例（15%）］、気管支炎［27 例（12%）］、鼻咽頭炎［23 例（11%）］、鼻炎［13 例（6%）］、インフルエンザ［12 例（6%）］、肺炎［12 例（6%）］、尿路感染［9 例（4%）］、耳感染［7 例（3%）］、咽頭炎［7 例（3%）］、下気道感染［6 例（3%）］、ウイルス感染［6 例（3%）］及びウイルス性上気道感染［6 例（3%）］であった。これらの事象の大部分は、メポリズマブとの因果関係はないと判断され、また試験期間中に回復した。

日和見感染と特定された有害事象は、217 例中 12 例（6%）で報告された。複数例で報告された事象は、帯状疱疹（5 例）及びカンジダ性敗血症（2 例）であった。データカットオフ日時点で寄生虫感染の報告はなかった。

16.2.7.　臨床検査値の評価

本プラグラムでは、臨床検査値に関するデータは収集していない。

16.2.8.　その他の安全性評価

本プログラムでは妊娠が 4 例で報告された。いずれの被験者においても、治験薬の投与が中止された。妊娠の転帰は、自然流産が 1 例、正常児の出産が 3 例であった。

16.3.　Current CU Program（データベース入力なし）

1 例に複数の有害事象が発現し、これらの有害事象により中止となった。有害事象の一部は治験責任医師によりメポリズマブとの因果関係があると判断された。その他の 3 例で重篤な有害事象が報告され、そのうち 2 例は死亡に至った。重篤な有害事象はいずれも、治験責任医師によりメポリズマブとの因果関係はないと判断された。

17. 結論

コンパショネートユースプログラムに伴う限界があるものの、本プログラムから得られたデータは、重症 HES 患者（他の治療に対して無効又は忍容不能）にメポリズマブを長期間投与した時の安全性を支持するものであった。以前に実施した解析において、末梢血中好酸球数がコントロールされたこと、臨床疾患が安定したこと（フレアが少ない）、長期間（最長 11 年間）の投与において注入反応又は過敏性に一定の発現傾向がないことが得られたことにより、メポリズマブの臨床効果が示された。本プログラムにおける死亡を含む重篤な事象は、原疾患の自然経過の転帰の一部として認められることが知られているため、曝露期間に加えて、重症で合併症を伴う難治性疾患を対象としていることを考慮すべきである。プラセボ対照ではないという限界があるものの、有害事象の発現傾向からメポリズマブ特有のプロファイルは示されず、またメポリズマブ投与に関連した増加も示されなかった。全般的に、本中間解析の結果から、重症 HES 患者（他の治療に対して無効又は忍容不能）にさまざまな用量のメポリズマブを投与した時の良好なベネフィットーリスクが支持された。

18. 報告書の日付

[redacted]年[redacted]月

MEE103226試験

MEE103226 試験

1. 治験の標題

A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single-Center Study to Provide a Preliminary Evaluation of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Tolerability of Intravenous Anti-Human Interleukin-5 (mepolizumab) in the treatment of Eosinophilic Esophagitis in Adults.

2. 報告書番号

GM2007/00041/00

3. 治験責任医師

Alex Straumann M.D.

4. 実施医療機関

スイスの 1 医療機関

5. 公表文献

Mepolizumab, a Humanized Monoclonal Antibody to IL-5, for Severe Eosinophilic Esophagitis in Adults: A Randomized, Placebo-Controlled Double-Blind Trial. Straumann A, Conus S, Simon H, Kita H, Kephart G, Bussmann C, Beglinger C, Patel J and Byrne M. Gastroenterology 2007, 132/7, 2007:2586

6. 治験期間

2005 年 12 月 13 日～2007 年 3 月 27 日

7. 開発のフェーズ

第 II 相

8. 目的

本試験の主要目的は、好酸球性食道炎の成人患者にメポリズマブ（遺伝子組換え）（以下、メポリズマブ）を投与時に、食道生検検体中の強拡大視野（HPF）（400 倍）あたりの好酸球数最大値を 5 未満へ減少できるか検討すること並びにメポリズマブの安全性及び忍容性を検討することであった。

副次目的は、本患者集団におけるメポリズマブの薬物動態（PK）を探索的に検討すること、食道組織中及び血中の炎症及び好酸球活性化に関連するバイオマーカーの濃度に対するメポリズマブの作用を検討すること、食道組織中及び血中の薬力学的（PD）パラメータと PK パラメータの関係を探索的に検討すること、治療期間及び後観察期間中の血中及び食道組織中好酸球数の変化量を評価すること、メポリズマブの免疫原性を評価すること、好酸球

性食道炎の臨床症状（嚥下困難、胸骨後痛及び上腹部痛の発現頻度、持続期間及び程度）に対するメポリズマブの効果を探索的に検討することであった。

9. 治験方法

本試験は、活動性好酸球性食道炎の成人患者を対象として、メポリズマブ 750 mg 及びメポリズマブ 1500 mg の静脈内投与を評価する無作為化、二重盲検、用量漸増、プラセボ対照、単施設試験であった。

本試験は、スクリーニング期間（4 週間）、二重盲検（プラセボ対照）の治療期間（最長 13 週間）及び後観察期間（最長 34 週間）の 3 つの期間から構成された。

試験デザインを図 1 に示す。文書による同意を取得した活動性好酸球性食道炎患者をスクリーニング期間に組み入れ、選択／除外基準に従って適格性を評価した。選択／除外基準を満たした被験者を、メポリズマブ群とプラセボ群に 1:1 の比で無作為に割り付けた。Day 0 及び Day 7 に、メポリズマブ 750 mg 又はプラセボを静脈内投与した。Week 4 に生検を再度施行し、主要及び副次評価項目を評価した。Week 4 において、メポリズマブ 750 mg 又はプラセボのいずれの投与でも、食道組織中の HPF（400 倍）あたりの好酸球数最大値の 5 未満への減少がみられた被験者は、治療期間を終了し後観察期間に移行した。後観察期間は 13 週間とし、治験薬の作用の持続期間を検討するために、治験薬の最終投与後 16 週間にわたり主要及び副次評価項目を評価した。

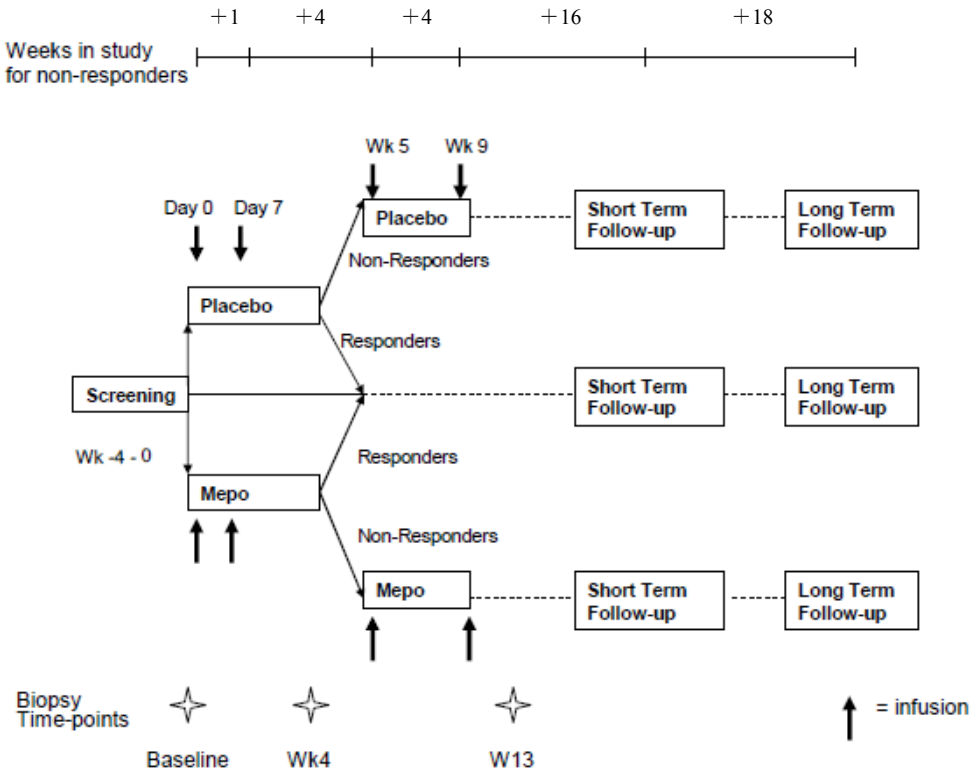


図 1　　試験デザイン

Week 4 で食道組織中の HPF（400 倍）あたりの好酸球数最大値の 5 未満への減少がみられなかった被験者のうち安全性に関する懸念がなかった被験者には、治療期間を継続させ、増量したメポリズマブ 1500 mg 又はプラセボを Week 5 及び Week 9 において 2 回投与した。Week 5 及び Week 9 において、3 回目及び 4 回目の投与を受けた被験者に対して、Week 13（4 回目の投与の 4 週間後）で評価（内視鏡検査及び生検の再施行による主要及び副次評価項目の評価等）を行った。その後、これらの被験者を短期後観察期間に移行させ、治験薬最終投与の 16 週間後に再評価のため来院させた。

最終投与の 34 週間後に長期後観察期間の評価を行うために、全被験者を来院させた。来院時に、PK、血中好酸球数及び抗メポリズマブ抗体評価用の血液検体を採取した。早期中止した被験者では、早期中止来院時に主要及び副次評価項目を再評価した後、最終投与後 16 週間にわたり安全性を追跡調査し、最終投与の 34 週間後に免疫原性を評価した。短期後観察来院までの試験期間は、Week 4 で食道組織中の HPF（400 倍）あたりの好酸球数最大値の 5 未満への減少がみられた被験者では 21 週間、みられなかった被験者では 29 週間と設定した。

10. 診断及び主要な組入れ基準

＜選択基準＞

- 18 歳以上の男性又は女性の好酸球性食道炎患者。好酸球性食道炎とは、治験薬の投与開始前 2 週間以内に施行した食道粘膜生検の組織学的検査で、HPF（400 倍）あたりの好酸球数最大値が 20 を上回った場合と定義した。
- 好酸球性食道炎の典型的な臨床症状（初回投与前 4 週間における週 1 回以上の嚥下困難の既往）を有する患者
- 好酸球性食道炎に対する通常の治療の効果が不十分な患者。従来の好酸球性食道炎の治療法により症状が十分にコントロールできなかった、あるいは好酸球性食道炎の治療の中止により臨床症状の再発がみられた場合と定義した。
- 食道炎の他の原因が除外されることが文書により確認できる患者
- 食道性又は全身性好酸球増多の他の原因が除外されることが文書により確認できる患者
- 初回投与前 6 週間にステロイド薬（全身性、吸入又は吸入剤の嚥下）の治療を受けていない患者

＜除外基準＞
- 本試験中に食道拡張が必要になる可能性がある患者
- 好酸球性食道炎の症状に関する季節性増悪歴があり、増悪する季節が本試験期間に一致すると予想される患者
- ヘリコバクターピロリ菌の活動性感染がみられる患者

11. 治療及び投与

GSK が提供したメポリズマブ 250 mg 注射用バイアルは、ガラス栓を施した 10 mL の透明バイアルに充填した無菌凍結乾燥製剤であった（バッチ番号：041037464）。メポリズマブの各バイアルは、注射用滅菌水 5.0 mL で溶解した。メポリズマブは溶解後、目標濃度となるよう、注射用 0.9%（w/v）塩化ナトリウム（USP）を注入し、混和した。メポリズマブ 750 mg の投与 1 回につきバイアル 3 本の溶解品（15 mL）、メポリズマブ 1500 mg の投与 1 回につきバイアル 6 本の溶解品（30 mL）を使用した。メポリズマブ 750 mg は 30 分、1500 mg は 60 分かけて投与した。本剤のプラセボ製剤はない。盲検性を維持するため、プラセボ投与に割り付けられた被験者には、同量の注射用 0.9%（w/v）塩化ナトリウム（GSK が提供、製造業者のバッチ番号：05122BH）を投与した。

12. 評価基準

有効性

＜主要評価項目＞

Week 4 での食道生検部位における HPF（400 倍）あたりの好酸球数最大値が 5 未満に減少した被験者の割合。Week 4 で食道組織中の HPF（400 倍）あたりの好酸球数最大値の 5 未満への減少が認められなかった被験者では、Week 13 で評価を実施した。

＜副次評価項目＞
- 内視鏡検査及び食道生検

- 内視鏡下での好酸球性食道炎の段階評価［なし、軽度（微小結節、白みを帯びた微細な網様構造、皺等）、中等度（明白色の鱗状又は斑状構造、輪状溝等）又は重度（粘膜病変、狭窄の固定化等）］
- 組織学的検査による食道生検の段階評価
- 被験者報告による好酸球性食道炎の症状に関する評価（嚥下困難のあった日数の割合、食物の嚥下に要する時間、全般的な食物嚥下能力及び好酸球性食道炎の症状に関する全般的な臨床改善度）

安全性

- 有害事象
- 臨床検査
- バイタルサイン
- 12 誘導心電図

PK、食道組織検体中及び血液検体中の炎症及び好酸球活性のバイオマーカー並びに免疫原性反応に関して評価した。

13. 統計手法

＜被験者の算出根拠＞

本試験では仮説検定を行う予定はなかったため、被験者数の算出は実施しなかった。この理由として、本試験は、好酸球性食道炎を適応とする今後の開発方針を決定するために、成人の好酸球性食道炎患者の組織中でメポリズマブが薬力学的作用を示すという予備的エビデンスを得るためにデザインされた。本試験には、被験者 10 例（メポリズマブ群 5 例及びプラセボ群 5 例）を組み入れることとした。

＜解析対象集団＞

- Intention-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で構成される集団。本集団を主要解析対象集団とした。
- スクリーニング集団：本試験のスクリーニングに組み入れられた被験者で構成される集団
- Randomized 集団：メポリズマブ群又はプラセボ群に無作為に割り付けられた被験者で構成される集団
- Follow-up 集団：ITT 集団のうち、治療期間の完了後に、短期又は長期後観察来院又は早期中止来院した被験者で構成される集団
- PK 集団：治験薬が投与された被験者のうち、メポリズマブ濃度測定用の検体を採取・分析された被験者で構成される集団
- PD 集団：治験薬投与を受けた被験者のうち、PD 変数（血中好酸球数及び／又は組織中好酸球数）が得られた被験者で構成される集団

- PK/PD 集団：メポリズマブ濃度と PD 変数（血中好酸球数及び／又は組織中好酸球数）の両方が得られた被験者で構成される集団

＜解析手法＞

有効性の主要評価項目は、食道生検部位における HPF（400 倍）あたりの好酸球数最大値が 5 未満に減少した被験者の割合としたが、正式な統計解析は実施しなかった。

すべての副次評価項目は要約統計量として表示し、要約統計量をメポリズマブ群とプラセボ群の間で比較した。

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いてコーディングを行った。

有害事象、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発現頻度を器官別大分類及び基本語別に、治療期間、後観察期間に分けて要約した。

14. 治験対象集団の結果

14.1. 被験者の内訳

被験者の内訳を表 1 に示す。

13 例の好酸球性食道炎の患者をスクリーニング期間に組み入れ、11 例を治療群に無作為に割り付けた（プラセボ群 6 例及びメポリズマブ群 5 例）。すべての被験者が短期後観察期間（最終投与後 16 週間）まで完了した。

短期後観察来院後に 3 例（プラセボ群で 2 例及びメポリズマブ群で 1 例）が試験中止に至った。各被験者は好酸球性食道炎が悪化し、治療法の変更を余儀なくされた。これらの被験者の好酸球性食道炎の重症度は組入れ時と比較して悪化しなかったため、好酸球性食道炎のリバウンドとしては報告されなかった。

表 1　　被験者の内訳（ITT 集団）

	Placebo (N=6)	Mepolizumab (N=5)	Total (N=11)
Completion Status			
Completed	4 (67)	4 (80)	8 (73)
Prematurely Withdrawn	2 (33)	1 (20)	3 (27)
Primary reason for withdrawal			
Adverse event	1 (17)	0	1 (9)
Lack of efficacy	0	1 (20)	1 (9)
Disease progression	1 (17)	0	1 (9)

Data Source: MEE103226 CSR Table 6.3
n (%)

14.2. 解析対象集団

本試験のスクリーニングに組み入れられた 13 例をスクリーニング集団とし、そのうちメポリズマブ群又はプラセボ群に無作為に割り付けられた 11 例を randomized 集団とした。無作為割付けされたすべての被験者を ITT 集団とした。その内訳はプラセボ群で 6 例及びメポリズマブ群で 5 例であった。また 11 例すべてを Follow-up 集団とした。

14.3. 人口統計学的及び他の基準値の特性

被験者はすべて白人であり、平均年齢はメポリズマブ群（32.4 歳）とプラセボ群（34.0 歳）で同程度であった（表 2）。また、メポリズマブ群では男性が 5 例中 4 例、プラセボ群では 6 例中 3 例であった。好酸球性食道炎の平均発症年齢は両治療群で同程度であり、メポリズマブ群で 26.6 歳、プラセボ群で 28.7 歳であった。好酸球性食道炎の平均罹患年数（メポリズマブ群で 5.32 年、プラセボ群で 5.28 年）も両治療群で同程度であった。

表 2　人口統計学的及び基準値の特性（ITT 集団）

	Mepolizumab	Placebo
N	5	6
Male (%)	4 (80)	3 (50)
Mean Age, years (SD)	32.4 (9.02)	34.0 (8.99)
Mean Weight, kg (SD)	74.0 (11.20)	75.3 (17.33)
Race: White/Caucasian, n (%)	5 (100)	6 (100)
Mean age at onset of EE, years (SD)	26.6 (8.50)	28.7 (5.16)
Mean duration of EE, years (SD)	5.32 (4.25)	5.28 (5.45)

Data Source: MEE103226 CSR Table 6.4, Table 6.6, Listing 6.4 Listing 6.6

15. 有効性の結果

15.1. 主要評価項目

Week 4 及び Week 13 に生検を施行した。治験実施計画書では、食道組織中の HPF あたりの好酸球数最大値が 5 未満に減少することを response と定義した。この response は組織学的寛解とみなされるため、HPF あたりの好酸球数最大値が 10 未満又は 15 未満となることも response として評価した。いずれの治療群においても、Week 4 及び Week 13 で、事前に規定した HPF あたりの好酸球数最大値が 5 未満に達した被験者はいなかった（表 3）。また、Week 4 及び Week 13 で、HPF あたりの好酸球数最大値が 10 未満又は 15 未満に達した被験者もいなかった。

表 3　治療期間終了時（Week 4 又は Week 13）における病理組織学的 response（ITT 集団）

Level of response	Visit	Response	Mepolizumab (N=5)	Placebo (N=6)
<5 per HPF	Week 4 or Week 13	No	5	6
<10 per HPF	Week 4 or Week 13	No	5	6
<15 per HPF	Week 4 or Week 13	No	5	6

Data Source: MEE103226 CSR Table 7.1, Table 7.2, Table 7.3

15.2. 副次評価項目

食道組織中の好酸球数はスクリーニング時、Week 4 及び Week 13 で評価し、近位食道及び遠位食道からそれぞれ 4 つずつ採取した生検部位を評価に用いた。1 標本あたり 10HPF あたりの好酸球数を測定した。したがって、3 つの各評価時点において、各被験者の計 80HPF あたりの好酸球数を評価した。

スクリーニング時の好酸球数平均値は、メポリズマブ群（82）でプラセボ群（61）と比較してわずかに高値であった（表 4）。Week 4 及び Week 13 における好酸球数平均値はいずれの治療群においても低値であったが、メポリズマブ群における減少の方が顕著であった。好酸球数平均値の平均変化率（群全体の効果を示す）は、メポリズマブ群において Week 4 で-59%であり、メポリズマブ 1500 mg への増量後の Week 13 では-71%とさらなる減少がみられたのに対し、プラセボ群では各時点における変化率がそれぞれ-13%及び-1%であった。スクリーニング時の好酸球数最大値は両治療群で同程度であり、メポリズマブ群で 201、プラセボ群で 202 であった。好酸球数最大値は、好酸球数平均値よりばらつきが小さいため、疾患活動性の検出には好酸球数平均値より有用とみなされているパラメータである。好酸球数最大値の変化量を比較したところ、メポリズマブ群における平均変化率は Week 4 及び Week 13 でそれぞれ-62%及び-59%と減少がみられた一方、プラセボ群ではそれぞれ-23%及び 12%と Week 13 では増加がみられた。

表 4　　食道組織中の好酸球数平均値及び好酸球数最大値のベースラインからの変化率（ITT 集団）

	Treatment	Visit	N	Mean	SD
Mean count	Placebo	Screen	6	60.50	28.43
		Week 4	6	45.48	23.85
		Week 13	6	52.75	29.33
	Mepolizumab	Screen	5	81.64	43.80
		Week 4	5	26.74	19.46
		Week 13	5	22.78	18.10
Peak count	Placebo	Screen	6	202.17	141.45
		Week 4	6	126.50	45.00
		Week 13	6	159.17	75.44
	Mepolizumab	Screen	5	200.60	109.54
		Week 4	5	68.80	42.73
		Week 13	5	71.00	51.19
% Change in mean count	Placebo	Week 4	6	-12.78	61.88
		Week 13	6	-1.43	66.90
% Change in mean count	Mepolizumab	Week 4	5	-59.36	46.41
		Week 13	5	-70.64	16.64
% Change in peak count	Placebo	Week 4	6	-22.57	31.64
		Week 13	6	12.02	106.51
% Change in peak count	Mepolizumab	Week 4	5	-61.66	29.62
		Week 13	5	-58.94	27.05

Data Source: MEE103226 CSR Table 7.4 and Table 7.6

食物の嚥下困難のあった日数の割合

ベースラインにおける食物の嚥下困難のあった日数の割合は、メポリズマブ群で 90%以上であったのに対し、プラセボ群では 75%であった。内視鏡手技は嚥下時の不快感を引き起こす可能性がある。そのため、内視鏡の施行当日を除く 4 週間前及び 7 日間前の平均スコアにより評価した。メポリズマブ群では、初回投与から 1 ヵ月後の時点ではほとんど改善しなかった。しかし、最終投与から 1 ヵ月後の時点では、嚥下困難のあった日数の割合に、内視鏡の施行当日を除く 4 週間前及び 7 日間前のいずれにおいても、20%を超える改善（絶対値の差）が認められた。最終投与から 2 ヵ月後には、約 30%の改善率が認められた。後観察時に

試験を継続していた被験者は 5 例中 2 例であったため、症状に対する効果の持続性については解釈不能であった。プラセボ群でも嚥下困難のあった日数の割合に改善がみられたが、メポリズマブ群より程度は低かった。嚥下困難のあった日数は、初回投与から 1 ヵ月後にはベースラインから 15%減少し、最終投与から 1 ヵ月後及び 2 ヵ月後にはそれぞれ 20%及び 18%減少した。プラセボ群では、1 例を除く全例で後観察来院時のデータが得られた。後観察来院時には、食物の嚥下困難のあった日数の割合の減少（25%）が持続し、来院前の 4 週間にわたりわずかな改善も認められた。これらのデータは、メポリズマブ群で食物の嚥下困難がわずかに改善し、最終投与の 2 ヵ月後に最大の改善が得られたものの、依然としてかなりの日数に嚥下困難がみられたことを示している。さらに、この評価における効果の大きさがメポリズマブとプラセボで同程度であったことが示された。

食物の嚥下に要する時間及び全般的な食物嚥下能力

ベースラインにおける食物の嚥下に要する時間は、プラセボ群（平均スコア 2＝5～10 秒）でメポリズマブ群よりわずかに長かった（平均スコア 1＝5 秒未満）。両治療群において、平均スコアにわずかな経時変動（延長及び短縮の両方）が認められた。ベースラインにおける全般的な食物嚥下能力の平均スコアは、両治療群で同程度であり、メポリズマブ群で 2.88、プラセボ群で 2.67 であった（ただし、2＝「嚥下時に胸骨後方に軽度の抵抗感／不快感があったが、食物は遅滞なく通過した」、3＝「嚥下時に軽度のむかつきが生じた後、自然消失したが、食物の通過にわずかな遅滞があった」）。両治療群において、全評価時点（メポリズマブ群の後観察期間を除く）で改善が認められたが、各被験者における変化はわずかであった。被験者数が少なく変化がわずかであったため、いずれの評価項目の結果も解釈が難しかった。

胸痛／咽頭痛

ベースラインにおける胸痛又は咽頭痛の最悪時の評価スコアの平均値は、両治療群で同程度であった（メポリズマブ群で 2.12 及びプラセボ群で 2.33、ただし 2＝「軽度の痛み」）。ベースライン後のいずれの評価スコアの平均値も、両治療群で胸痛／咽頭痛が軽減したことを示したが、ベースラインのスコアが低値であったため、変化の余地はわずかであった。

ベースラインの上腹部痛及びベースラインからの変化

ベースラインにおける上腹部痛の最悪時の評価スコアの平均値は、両治療群で同程度であった（メポリズマブ群で 1.28 及びプラセボ群で 1.50、ただし 1＝「まったく痛みなし」）。ベースライン後のいずれの評価スコアの平均値も、メポリズマブ群の後観察期間を除き、両治療群で上腹部痛が軽減したことを示したが、ベースラインのスコアが低値であったため、変化の余地はわずかであった。

好酸球性食道炎の症状の全般的臨床改善度

Week 4、Week 13、後観察来院及び早期中止来院（該当する場合）の時点で、各被験者は全般的臨床改善度を評価した（表 5）。この評価では、一貫したパターンはみられなかった。

Week 4 に、メポリズマブ群の 5 例のうち、2 例が「不変」、2 例が「わずかに改善」、1 例が「大きく改善」と回答した。Week 13 には、3 例が「不変」、2 例が「大きく改善」と回答したが、後観察来院時には、3 例が「不変」であった一方、1 例が「わずかに悪化」、もう 1 例が「大きく悪化」と回答した。プラセボ群の Week 4 の評価では「大きく悪化」から「非常に大きく改善」までの 6 つの区分に各 1 例が該当した。Week 13 では、6 例中 5 例が「不変」、1 例が「わずかに改善」と回答し、後観察来院時にも 6 例中 5 例が「不変」と回答し、1 例が「大きく改善」と回答した。早期中止例は各治療群で 1 例であり、2 例のいずれも「大きく悪化」と回答した。両治療群の結果を総合すると、両治療群の大半の被験者は、好酸球性食道炎の症状の全般的臨床改善度に関して「不変」と評価した。

表 5　好酸球性食道炎の症状の全般的臨床改善度（ITT 集団）

Visit	Global Improvement	Mepolizumab (N=5)	Placebo (N=6)
Week 4	Much worse	0	1 (17)
	Minimally worse	0	1 (17)
	No change	2 (40)	1 (17)
	Minimally improved	2 (40)	1 (17)
	Much improved	1 (20)	1 (17)
	Very much improved	0	1 (17)
Week 13	Much worse	0	0
	Minimally worse	0	0
	No change	3 (60)	5 (83)
	Minimally improved	0	1 (17)
	Much improved	2 (40)	0
	Very much improved	0	0
Follow-up	Much worse	1 (20)	0
	Minimally worse	1 (20)	0
	No change	3 (60)	5 (83)
	Minimally improved	0	0
	Much improved	0	1 (17)
	Very much improved	0	0
Early Withdrawal	Much worse	1 (100)	1 (100)
	Minimally worse	0	0
	No change	0	0
	Minimally improved	0	0
	Much improved	0	0
	Very much improved	0	0

Data Source: MEE103226 CSR Table 7.12

16. 安全性の結果

16.1. 治験薬の曝露

曝露期間を表 6 に要約する。全被験者に最初に治験薬を 1 週間隔で 2 回投与した。いずれの治療群においても、Week 4 の評価で HPF あたりの好酸球数最大値が 5 未満に減少した

被験者がみられなかったことから、全被験者に Week 5 及び Week 9 に治験薬をさらに 2 回投与した。メポリズマブ群では、3～4 回目のメポリズマブ投与時に 1500 mg への強制増量された。したがって、本試験の全被験者は計 4 回の治験薬投与を受けた。

表 6　治験薬の曝露（ITT 集団）

		Mepolizumab (N=5)	Placebo (N=6)
Number of doses n(%)	4	5 (100)	6 (100)
Duration of Exposure (Days)	n	5	6
	Mean (SD)	64.0 (0.71)	66.0 (3.52)
	Median	64.0	64.0
	Min-Max	63 - 65	63 - 71
Duration of Exposure (Months)	n	5	6
	Mean (SD)	2.10 (0.02)	2.17 (0.12)
	Median	2.10	2.10
	Min-Max	2.1 - 2.1	2.1 - 2.3
Total Exposure in Subject Years		0.88	1.08

Data Source: MEE103226 CSR Table 8.1

16.2. 有害事象

有害事象の発現頻度は、メポリズマブ群で 40%及びプラセボ群で 33%であった。本試験の治療期間中に報告された有害事象はわずかであった。メポリズマブ群では疲労及び上気道感染が各 1 例で報告され、プラセボ群では 2 例に 3 件の有害事象（悪心、嘔吐及び食道食物嵌入）が報告された。治験責任（分担）医師により、メポリズマブ群のいずれの事象も治験薬との因果関係はないと判断された。プラセボ群の 1 例で、最終投与から 47 日目に重度の好酸球性食道炎の悪化が発現し、短期後観察期間後から長期後観察期間評価前までに試験中止に至った。本事象は、治験責任（分担）医師により、治験薬との因果関係があると判断された。

本試験期間中に、重篤な有害事象（死亡を含む）は報告されなかった。

16.3. 臨床検査値及びその他の安全性評価

メポリズマブの投与による血液学的検査値（好酸球数以外）、血液生化学的検査値、バイタルサイン及び心電図への臨床的に重要な影響はみられなかった。

17. 免疫原性

11 例から採取した計 91 検体のうち、3 例（メポリズマブ群で 2 例、プラセボ群で 1 例）から採取した 7 検体で抗メポリズマブ抗体検査で陽性が認められた（表 7）。メポリズマブ群の 2 例から採取した各検体は、抗メポリズマブ中和抗体の検査で陽性の可能性があったが、確定検査の結果は解釈不能であった。これらの抗体検査と関連する、明らかな副作用及び好酸球に対する効果減弱はみられなかった。

表 7　　抗メポリズマブ抗体が陽性であった被験者（ITT 集団）

Subject ID	Treatment group	Time-point	Mepolizumab binding antibody titer	Mepolizumab neutralizing antibodies
4	Placebo	Baseline	8	Negative
		Day 7	8	Negative
		Follow-up	8	Negative
		Early withdrawal	16	Negative
7	Mepolizumab	Day 7	2	Potentially positive
8	Mepolizumab	Early withdrawal	16	Potentially positive
		Long-Term Follow-up	256	Negative

Data Source: MEE103226 CSR Listing 8.12, Table 11

18. PK、PD

PK

活動性好酸球性食道炎の成人患者に反復投与した時のメポリズマブの血漿中濃度は、男性軽症喘息患者に本剤を単回投与した時の血漿中濃度データから予測した値と同程度であった。

PD

メポリズマブは血中及び食道組織中好酸球数をいずれも顕著に減少させた（詳細は「15. 有効性の結果」）。

19. 探索的バイオマーカー

組織バイオマーカー

好酸球活性化の最も直接的なバイオマーカーとして、好酸球陽イオン蛋白（ECP）を測定した。メポリズマブ群におけるベースライン時の平均 ECP 濃度は、プラセボ群と比較して高値であったが、Week 4 にほぼ半減した後、Week 13 まで同程度で保たれたのに対し、プラセボ群ではほとんど変化がみられなかった。エオタキシン-1 も、ECP より程度は低いものの、同様の変化パターンを示した。好酸球由来ニューロトキシン（EDN）も、好酸球活性化のバイオマーカーである。細胞内 EDN のみならず、EDN の細胞外沈着（好酸球の脱顆粒を反映）も測定した。メポリズマブ群では、細胞内 EDN が治療開始後に低下し、Week 13 まで低値に保たれた一方、プラセボ群では、最初に低下を示したものの低値が持続せず、治療前濃度にまで戻った。細胞外 EDN も、メポリズマブ群では治療開始後に低下した一方、プラセボ群では Week 4 に低下した後、Week 13 に治療前濃度にまで戻った。

いずれの治療群においても、組織中の腫瘍壊死因子（TNF）α（重要な炎症性サイトカインの一つ）濃度、トリプターゼ（肥満細胞活性の指標）濃度及び T リンパ球（CD3 陽性細胞）数に変化はみられなかった。

メポリズマブは、インターロイキン-5（IL-5）測定に使用したアッセイに干渉する可能性があることが判明した。したがって、治療開始後に両治療群で IL-5 濃度の低下が認められたものの、現段階ではこの結果は解釈不能である。

血中バイオマーカー

メポリズマブ群では、血中 ECP 濃度が半減した。この低下は Week 4 から後観察評価時にかけて認められた。プラセボ群では、このような変化はみられなかった。EDN にも同様のパターンが認められた。メポリズマブ群では、CC ケモカイン受容体（CCR）3 濃度がベースライン後に低下したが、プラセボ群ではそのような変化はみられなかった。エオタキシン-1 濃度、TNFα 濃度及び CD9 陽性細胞数は、両治療群でほとんど変化を示さなかった。IL-5 の組織中濃度の評価と同様、メポリズマブは使用したアッセイに干渉する可能性がある。これらの結果は解釈不能である。

メポリズマブ投与後に好酸球活性の関連バイオマーカー（ECP、EDN 等）の濃度が著明に低下したことは、メポリズマブの薬力学的作用（組織中好酸球数及び血中好酸球数の両方の減少により観測）と一致していた。炎症及び肥満細胞活性の非特異的バイオマーカーは、メポリズマブ投与により影響を受けなかった。

20. 結論

活動性好酸球性食道炎の成人患者にメポリズマブを投与したところ、血中及び食道組織中の好酸球数が顕著に減少した。組織学的寛解、すなわち食道組織中の HPF あたりの好酸球数最大値が 5 未満へ減少した被験者はみられなかった。メポリズマブは好酸球性食道炎の成人患者で良好な忍容性を示した。

21. 報告書の日付

[redacted]年[redacted]月

MEE103219試験

MEE103219 試験

1. 治験の標題

A randomized, double-blind, parallel group clinical trial to assess safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of intravenous (IV) mepolizumab (SB-240563) (0.55mg/kg, 2.5mg/kg or 10mg/kg) in pediatric subjects with eosinophilic esophagitis, aged 2 to 17 years (Study MEE103219)

2. 報告書番号

RM2009/00093/00

3. 治験責任医師

多施設共同試験

4. 実施医療機関

4 ヵ国（オーストラリア、カナダ、英国及び米国）の 20 医療機関

5. 公表文献

本報告書の作成時点においてなし

6. 治験期間

2006 年 9 月 11 日～2008 年 11 月 25 日

7. 開発のフェーズ

第 I/II 相

8. 目的

本試験の主要目的は、好酸球性食道炎の小児患者を対象に、メポリズマブ（遺伝子組換え）（以下、メポリズマブ）（0.55 mg/kg、2.5 mg/kg 又は 10 mg/kg）を 12 週間静脈内投与した時の安全性、忍容性、薬物動態（PK）及び食道上皮内好酸球数の基準値内への減少作用［食道上皮内における強拡大視野（HPF）（400 倍）当たりの好酸球数最大値の 5 未満への減少］を検討することであった。

副次目的は、本試験以後の試験計画のための用量反応性に関する情報を得ること及び用量と以下の臨床症状との関係を探索的に検討することであった。

- Week 12 及び 24 における以下の症状の発現頻度及び重症度
    - 好酸球性食道炎による疼痛
    - 吐き戻し

- 嘔吐
- 嚥下障害
- 摂食困難

嚥下障害及び摂食困難に関しては、固形食及び流動食に分けて検討した。経腸チューブを用いて栄養を投与された被験者では液体を経口摂取できる場合があるため、液体経口摂取時の嚥下困難を評価するよう被験者に依頼した。

- Week 12 で効果が認められた被験者における Week 24 での再発を検討した。再発の定義は、食道上皮内の好酸球数最大値（1 ヵ所以上の食道上皮内で得られた HPF 当たりの好酸球数最大値）が Week 24 に 20 以上の場合とした。薬力学的（PD）パラメータ（好酸球数等の病理組織学的パラメータ、末梢血好酸球数及び臨床評価項目等）と PK との関係を探索的に検討した。

探索的目的は、病理学的特徴（血中及び食道上皮内の好酸球数等）に対する治療効果を評価すること、被験者のサブグループ（食事、薬物治療、アレルギーの背景等で分類）ごとに、用量と臨床効果（症状、成長等）との関係を検討すること、好酸球性食道炎に関連する以下のバイオマーカーに対するメポリズマブの効果を検討することであった。

- 食道組織中の好酸球活性化／脱顆粒のバイオマーカー［好酸球由来ニューロトキシン（EDN）等］
- 便検体中の好酸球活性化のバイオマーカー（EDN）
- 末梢血中の好酸球活性化のバイオマーカー（EDN）及びサイトカイン［インターロイキン-5（IL-5）］濃度

また、観察コホートを対象に、24 週間の観察期間をとおして好酸球性食道炎の自然経過を検討することであった。

- 日々の症状パターン（治療コホートでの実薬群と同じ症状に関する質問票）
- 食事及び薬物治療
- 24 週間の観察期間中の各検査のパターン及び結果（血液学的検査、血液生化学検査及び病理組織学的検査を可能な限り実施）

9. 治験方法

本試験は、活動性好酸球性食道炎の小児患者（2～17 歳）を対象として、メポリズマブ 0.55 mg/kg、メポリズマブ 2.5 mg/kg 又はメポリズマブ 10 mg/kg を静脈内投与した時の安全性、忍容性、PK 及び PD を評価する第 I/II 相の無作為化、二重盲検、層別化、並行群間試験であった。

本試験の試験デザインを図 1 に示す。本試験は 2 つのコホート（治療コホート及び観察コホート）から構成され、治療コホートでは、12 週間の治療期間、12 週間の後観察期間（Week 13～24）及び 10 週間の長期後観察期間（Week 25～34）を設定した。治療期間の Day 1、Week 4 及び 8 に、被験者に治験薬の静脈内投与を行った。スクリーニング期間、治療期間及び後観察期間中に、被験者に好酸球性食道炎の症状（胃痛、胸痛／咽頭痛、吐き戻し、嘔吐、咽頭のつかえ感及び飲食困難）を、携帯情報端末（PDA）を用いて毎日記録させ

た。また、スクリーニング時、Week 12 及び 24 に食道胃十二指腸内視鏡検査（EGD）及び生検を行った。メポリズマブ濃度及び血中好酸球数を測定するため、Day 1、Week 2、4、6、8、10、12、16、20、24 及び 34 に血液検体の採取を行った。妊娠可能な女性を対象に、スクリーニング時、Day 1、Week 4、8、12 及び 24 に尿による妊娠検査を行った。スクリーニング開始時から長期後観察期間完了までの合計期間は 36 週間であった。

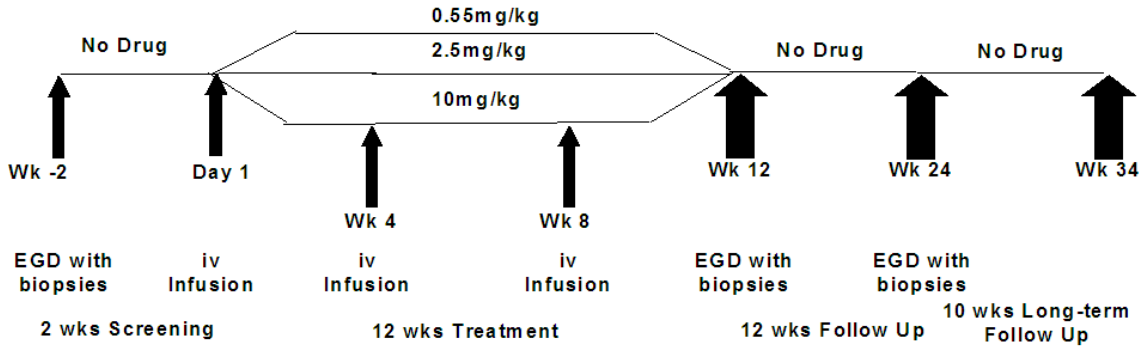


図 1　　試験デザイン

また、主要な選択／除外基準を満たしたものの、本試験の治療コホートへの不参加を選択した患者を観察コホートに組み入れた。観察コホートを設けた目的は、好酸球性食道炎患者の自然経過に関する情報を 24 週間にわたり収集することであり、治療コホートとの比較は行わなかった。観察コホートでは、スクリーニング時に、被験者に EGD 及び生検を行い、血液学的検査（血中好酸球数を含む）用の血液検体の採取を行った。24 週間をとおして、好酸球性食道炎の症状（胃痛、胸痛／咽頭痛、吐き戻し、嘔吐、咽頭のつかえ感、飲食困難）を、PDA を用いて毎日記録させた。他に必須な検査を設定しなかったが、好酸球性食道炎に関連する事象（有害事象、薬物治療、食事、臨床検査値等）の収集は行った。

10. 診断及び主要な組入れ基準

＜選択基準＞

- 2～17 歳の男性又は女性患者（妊娠中又は授乳中でない、妊娠可能でないあるいは妊娠可能な女性のうちスクリーニング来院時の尿による妊娠検査が陰性の患者）
- 体重が男性で 84.9 kg 以下、女性で 72.5 kg 以下であり、ボディマス指数（BMI）が年齢別分布の 5～85%の範囲内の患者
- 好酸球性食道炎と診断され、活動性であることが生検により確認された患者。病理組織専門医の中央判定により、治験薬投与開始前 2 週間以内に遠位及び中位食道から採取した生検の組織学的検査において、食道上皮内の HPF（400 倍）当たりの好酸球数最大値が 20 以上の場合と定義した。
- 好酸球性食道炎に対する治療法が効果不十分又は不耐性である患者

＜除外基準＞

- 好酸球性食道炎以外の好酸球性胃腸疾患を有する患者
- 胃食道逆流症を有する患者
- 食道炎の他の原因が食道好酸球増多の主因であると治験責任（分担）医師が判断した患者
- 好酸球増加症候群、膠原病、血管疾患、血管炎、末梢血好酸球増多の原因としてのアレルギー性薬物反応、移植片対宿主病、慢性特発性炎症性腸疾患、セリアック病又は活動性の H.pylori 感染を合併するか、これらの疾患の既往のある患者

11. 治療及び投与

GSK が単回使用バイアルとして提供したメポリズマブの 250 mg 注射用バイアルは、栓を施した 10 mL の透明ガラス製バイアルに充填した無菌凍結乾燥製剤で、防腐剤を含有していなかった。本試験で使用したロット番号は 041019480、041037464 及び 041051118 であった。

本試験では、計 54 例（1 群につき 18 例）の好酸球性食道炎患者を、以下の 3 つの投与群の 1 つに無作為に割り付けた。

- メポリズマブ 0.55 mg/kg 群
- メポリズマブ 2.5 mg/kg 群
- メポリズマブ 10 mg/kg 群

被験者を 2 つの年齢層（2～7 歳又は 8～17 歳）に分け、年齢層別に 3 つの投与群の 1 つに均等に無作為に割り付けた。十分な PK の評価例数を確保するため、各年齢層から 15 例以上を無作為に割り付けることとした。

また、選択／除外基準を満たしたが、盲検試験（治療コホート）への不参加を選択した 18 例を観察コホートに組み入れ、試験期間をとおして観察した。

メポリズマブの静脈内投与量は、被験者の体重範囲により決定した（体重範囲：5～5.9 kg から 80～84.9 kg）。同じ体重範囲に該当するすべての被験者に対し、投与群にかかわらず、同量の注射液を投与した。被験者には、各体重範囲の中間に相当する体重換算の注射液量を投与した。このことは、設定用量の 90～113%が投与されたことを意味した。

12. 評価基準

有効性

＜主要評価項目＞

- Week 12 での食道上皮内における HPF 当たりの好酸球数最大値が 5 未満に減少した被験者の割合

＜副次評価項目＞

- 食道上皮内好酸球数の平均値及び最大値
- 食道上皮内好酸球数の最大値の減少の維持
- 内視鏡検査及び生検の所見
- 臨床症状

- 血中好酸球数
- 食事及び栄養（固形食及び流動食に分けて評価）
- BMI

安全性

- 有害事象
- 再発（症状の増悪）のモニタリング
- 妊娠
- 臨床検査
- バイタルサイン
- 12 誘導心電図

PK/PD

PD パラメータ（好酸球数等の病理組織学的パラメータ、末梢血中の好酸球数、臨床評価項目及び探索的評価項目等）と PK との関係を検討

バイオマーカー

- 食道組織中の EDN
- 便検体中の EDN
- 末梢血中の EDN、IL-5 及び IgE

13. 統計手法

＜被験者数の算出根拠＞

両側有意水準を 5%とし、主要評価項目である Week 12 での食道上皮内における HPF 当たりの好酸球数最大値が 5 未満に減少した被験者の割合の対比較（メポリズマブ 0.55 mg/kg 群 vs メポリズマブ 2.5 mg/kg 群及びメポリズマブ 0.55 mg/kg 群 vs メポリズマブ 10 mg/kg 群）において 50%の差を検出力 80%で検出するには、54 例（18 例／群）の総被験者数が必要であった。メポリズマブ 0.55 mg/kg 群の被験者の割合を 30%、メポリズマブ 2.5 mg/kg 群及びメポリズマブ 10 mg/kg 群の被験者の割合を 80%と仮定した。

＜解析対象集団＞

有効性及び安全性の主要解析対象集団は、Intention-to-treat（ITT）集団（治療コホートのうち、治験薬が 1 回以上投与された被験者で構成される集団）とした。PK 集団は、治験薬が投与された被験者のうち、メポリズマブ濃度測定用の検体を採取・解析された被験者で構成された集団とした。PD 集団は、治験薬が投与された被験者のうち、PD 変数（血中好酸球数及び／又は組織中好酸球数）が得られた被験者で構成された集団とした。PK/PD 集団は、メポリズマブ濃度測定用の検体が採取・解析され、PD 変数（血中好酸球数及び／又は組織中好酸球数）が得られた被験者で構成された集団とした。

観察コホートのデータ収集、要約のための解析対象集団は、観察コホート（ObC）集団（本試験の観察コホートに組み入れられた被験者で構成される集団）とした。

＜解析手法＞

主要評価項目である Week 12 での食道上皮内における HPF 当たりの好酸球数最大値が 5 未満に減少した被験者の割合に関する群間差は、投与群及び年齢層を因子として含めた正確なロジスティック回帰分析により解析し、群間差をオッズ比とその 95%信頼区間及び p 値で示した。本試験は、副次評価項目に関する統計的推論を行う検出力を備えていなかった。したがって、副次評価項目に関する統計学的検定の結果に関しては記述的に検討した。多重比較のための調整は行わなかった。探索的評価項目は記述統計量を用いて評価した。

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いてコーディングを行い要約した。

14. 治験対象集団の結果

14.1. 被験者の内訳

本試験に 113 例の被験者が組み入れられ、そのうち 36 例がスクリーニング脱落となり、59 例が治療コホートに、18 例が観察コホートに組み入れられた。

14.1.1. 治療コホート

被験者の内訳をに表 1 示す。

59 例の被験者が治療コホートに組み入れられ、大半の被験者（59 例中 52 例、88%）が本試験を完了した。

表 1　被験者の内訳（ITT 集団）

	Number (%) of Subjects			
	Mepolizumab 0.55 mg/kg (N=19)	Mepolizumab 2.5 mg/kg (N=20)	Mepolizumab 10 mg/kg (N=20)	Total (N=59)
Completion Status				
Completed	15 (79)	19 (95)	18 (90)	52 (88)
Prematurely Withdrawn	4 (21)	1 (5)	2 (10)	7 (12)
Primary Reason for Withdrawal				
Adverse Event	1 (5)	0	1 (5)	2 (3)
Lost to follow-up	1 (5)	0	0	1 (2)
Protocol Violation	0	0	0	0
Subject decided to withdraw from the study	2 (11)	0	0	2 (3)
Lack of efficacy	0	1 (5)	0	1 (2)
Liver function test abnormality	0	0	0	0
Other	0	0	1 (5)	1 (2)

Data Source: MEE103219 CSR Table 6.3

14.1.2. 観察コホート

18 例の被験者が観察コホートに組み入れられ、このうち 2 例が本試験を早期に中止した。中止理由は 1 例が追跡不能、もう 1 例が同意撤回であった。

14.2. 解析対象集団

14.2.1. 治療コホート

治療コホートに組み入れられた 59 例の被験者を ITT 集団とした（表 2）。その内訳はメポリズマブ 0.55 mg/kg 群で 19 例、メポリズマブ 2.5 mg/kg 群で 20 例及びメポリズマブ 10 mg/kg 群で 20 例であった。ITT 集団の 59 例の被験者を PK 及び PD 集団とした。

表 2 解析対象集団（治療コホート）

	Number (%) of Subjects			
	Mepolizumab 0.55 mg/kg (N=19)	Mepolizumab 2.5 mg/kg (N=20)	Mepolizumab 10 mg/kg (N=20)	Total
Intent-to-Treat	19 (100)	20 (100)	20 (100)	59 (52)
Age group: 2-7 years	5 (26)	6 (30)	6 (30)	17 (29)
Age group: 8-17 years	14 (74)	14 (70)	14 (70)	42 (71)
Pharmacokinetic	19 (100)	20 (100)	20 (100)	59 (100)
Pharmacodynamic	19 (100)	20 (100)	20 (100)	59 (100)

Data Source: MEE103219 CSR Table 6.1, Table 9.1

14.2.2. 観察コホート

観察コホートに組み入れられた 18 例の被験者を ObC 集団とした。

14.3. 人口統計学的及び他の基準値の特性

14.3.1. 治療コホート

被験者の大半は男性及び白人で、平均年齢は約 10 歳（2～17 歳）であった（表 3）。

表 3 人口統計学的特性（ITT 集団）

	Number (%) of Subjects		
	Mepolizumab 0.55 mg/kg (N=19)	Mepolizumab 2.5 mg/kg (N=20)	Mepolizumab 10 mg/kg (N=20)
Age (yrs)			
Mean (SD)	10.4 (4.28)	10.5 (5.15)	10.4 (4.66)
Min-Max	3-17	2-17	2 -17
Sex, n (%)			
Female	3 (16)	6 (30)	3 (15)
Male	16 (84)	14 (70)	17 (85)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic/Latino	2 (11)	0	1 (5)
Not Hispanic/Latino	17 (89)	20 (100)	19 (95)
Race and racial combinations, n (%)			
n	18	20	20
White	18 (100)	19 (95)	17 (85)
African American/African heritage	0	1 (5)	2 (10)
Asian	0	0	1 (5)
BMI, kg/m^2			
Mean (SD)	17.9 (4.07)	19.6 (3.40)	19.1 (3.45)

Data Source: MEE103219 CSR Table 6.10, Table 6.13
BMI = body mass index; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation

14.3.2. 観察コホート

観察コホートの被験者の平均年齢は 10.3 歳であり、大半は男性で、1 例を除き白人であった。

15. 有効性の結果

15.1. 治療コホート

15.1.1. 主要評価項目

本コホートの被験者 59 例のうち、Week 12 において 5 例（メポリズマブ 0.55 mg/kg 群で 3 例及びメポリズマブ 2.5 mg/kg 群で 2 例）で食道上皮内における HPF 当たりの好酸球数最大値が 5 未満に減少した（表 4）。投与群間に統計学的な有意差はみられなかった。

表 4 Week 12 における HPF 当たりの好酸球数最大値が 5 未満の被験者の割合（ITT 集団）

	Mepolizumab 0.55 mg/kg (N=19)	Mepolizumab 2.5 mg/kg (N=20)	Mepolizumab 10 mg/kg (N=20)
Age Group: Overall, n (%)			
n	17	20	20
Responders[a]	3 (17.6)	2 (10.0)	0
Odds Ratio[b]	-	0.55	0.21
95% CI of Odds Ratio	-	(0.04, 5.44)	(<0.01, 2.07)
p-value[b, c]	-	0.865	0.190
Age Group: 2-7 years old, n (%)			
n	3	6	6
Responders[a]	0	1 (16.7)	0
Age Group: 8-17 years old, n (%)			
n	14	14	14
Responders[a]	3 (21.4)	1 (7.1)	0

Data Source: MEE103219 CSR Table 7.1
a. Worst case (non-response) assumed for missing data occurring due to lack of efficacy or adverse event. Missing data occurring due to other reasons was not imputed.
b. Odds ratio and p-value are from the exact logistic regression model adjusted for age group.
c. p-value is based on a pairwise comparison to 0.55 mg/kg group.

15.1.2. 副次評価項目

食道上皮内における HPF 当たりの好酸球数最大値の区分（5 以上 10 未満、10 以上 15 未満、15 以上 20 未満又は 20 以上）に関しても評価を実施した。事前に定義した副次評価項目である HPF 当たりの好酸球数最大値が 20 未満に減少した被験者の割合は、Week 12 において被験者 57 例のうち 18 例（32%）であり、39 例（68%）は HPF 当たりの好酸球数最大値が 20 以上であった。

Week 12 における平均食道上皮内好酸球数は、すべての投与群でベースライン値から減少し、メポリズマブ 0.55 mg/kg 群及びメポリズマブ 2.5 mg/kg 群では Week 24 まで持続しなかったものの、メポリズマブ 10 mg/kg 群では持続した。

Week 12 における食道上皮内好酸球数最大値はすべての投与群で減少がみられ、メポリズマブ 0.55 mg/kg 群及びメポリズマブ 2.5 mg/kg 群では Week 24 まで持続しなかったものの、メポリズマブ 10 mg/kg 群では持続した。

Week 12 における HPF 当たりの好酸球数最大値が 5 未満へ減少した 5 例のうち［ワーストケース解析に基づく］、Week 24 において 3 例が再発、2 例が HPF 当たりの好酸球数最大値が 20 未満が持続した。

スクリーニング及びベースライン（Day 1）の平均血中好酸球数は、すべての投与群でほぼ基準値上限（0.6 GI/L）であったが、いずれの投与群においても、治療開始 24 時間後に血中好酸球数の著しい減少が認められ、Week 12 まで低値が持続した。

スクリーニング時の肉眼検査でよくみられた異常所見（50%を超える被験者で報告された異常）は、白色滲出物付着、主観的な粘膜変化（浮腫）、皺又は縦走溝、並びに血管パターン消失であった。白色滲出物付着に関して、Week 12 及び 24 のいずれでも半数を超えた被験者で回復が認められたが（それぞれ 67%、58%）、浮腫、皺又は縦走溝、並びに血管パターン消失の回復が認められた被験者は少なかった。食道粘膜に関するその他の異常所見が報告された被験者は少なく、これらの異常所見がみられた被験者の多くでは治療期間終了時に回復が認められた。特に、微小結節、浸出斑、粘膜の易出血性及び脆弱性、粘膜粗造、輪状ひだ（circular fold）及び輪状溝（corrugated ring）に関しては、44～80%の被験者で回復が認められた。大半の異常所見では、スクリーニング時の異常なしが Week 12 又は Week 24 に異常ありに転じた被験者が少数認められた。

スクリーニング時には、被験者の大半が固形食及び流動食を毎日摂取でき（固形食及び流動食を摂取した日数の割合の平均値はそれぞれ 92.20%及び 99.49%）、飲食時の疼痛重症度／困難スコアの平均は「なし」と「わずかにあり」の間であった。ほぼすべての臨床症状に改善傾向が認められたが、ベースラインにおける症状の頻度及び重症度が低かったことから、変化を十分に評価することはできなかった。

15.2. 観察コホート

観察コホートでは、スクリーニング時の平均食道上皮内好酸球数（標準誤差）は、35.54（5.633）であった。主な食道組織の肉眼の所見は、皺又は縦走溝、血管パターン消失及び浮腫であった。

スクリーニング時における好酸球性食道炎に特有の症状数は、症状なしが 4 例（22%）、1～2 種類 7 例（39%）、3 種類以上が 7 例（39%）であった。Week 1 における症状のあった日数の割合及び症状の重症度は低く、試験期間をとおして持続した。Week 1 では、被験者は固形食及び流動食を毎日摂取した。

16. 安全性の結果

16.1. 治療コホート

16.1.1. 治験薬の曝露

ITT 集団における治験薬の曝露状況を表 5 に示す。メポリズマブ 10 mg/kg 群の 1 例（2 回の治験薬投与）を除き、すべての被験者は全 3 回の治験薬投与を受けた。平均曝露期間は 55.6（メポリズマブ 10 mg/kg 群）～58.1 日（メポリズマブ 2.5 mg/kg 群）であった。

表 5　治験薬の曝露（ITT 集団）

	Mepolizumab 0.55 mg/kg (N=19)	Mepolizumab 2.5 mg/kg (N=20)	Mepolizumab 10 mg/kg (N=20)
Number of doses, n (%)			
2	0	0	1 (5)
3	19 (100)	20 (100)	19 (95)
Duration of exposure (days)			
Mean (SD)	56.7 (1.29)	58.1 (2.71)	55.6 (6.32)
Min-Max	54-59	54-65	29-59
Duration of exposure (months)			
Mean (SD)	1.86 (0.043)	1.91 (0.089)	1.83 (0.208)
Min-Max	1.77-1.94	1.77-2.14	0.95-1.94
Total exposure in subject years	2.95	3.18	3.04

Data Source: MEE103219 CSR Table 8.1
Note: Duration of exposure is the time between the first infusion and the last infusion.
Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation

16.1.2. 有害事象

治療期間において有害事象が ITT 集団の全被験者の 86%（51/59 例）で報告され、メポリズマブ 2.5 mg/kg 群で最も発現頻度が低かった（75%、15/20 例）。発現頻度が高かった有害事象（器官別大分類）は胃腸障害、感染症および寄生虫症であった。治療期間中によくみられた有害事象（PT）（被験者の全体で 6 例以上発現した事象）は、鼻咽頭炎、嘔吐、咳嗽、下痢、頭痛、口腔咽頭痛、上腹部痛及び発熱であった（表 6）。治療期間中に心臓又は心電図関連の有害事象は報告されなかった。いずれの有害事象においても用量反応性は認められなかった。

表 6　　治療期間中の有害事象（発現頻度が全体で 5%以上）
（ITT 集団）

	Number (%) of Subjects		
	Mepolizumab 0.55 mg/kg (N=19)	Mepolizumab 2.5 mg/kg (N=20)	Mepolizumab 10 mg/kg (N=20)
Any event	18 (95)	15 (75)	18 (90)
鼻咽頭炎	5 (26)	1 (5)	4 (20)
嘔吐	5 (26)	3 (15)	2 (10)
咳嗽	7 (37)	1 (5)	0
下痢	3 (16)	4 (20)	1 (5)
頭痛	2 (11)	2 (10)	4 (20)
口腔咽頭痛	4 (21)	1 (5)	2 (10)
上腹部痛	3 (16)	2 (10)	1 (5)
発熱	4 (21)	0	2 (10)
腹痛	2 (11)	0	3 (15)
鼻閉	1 (5)	3 (15)	1 (5)
悪心	4 (21)	0	1 (5)
喘息	3 (16)	1 (5)	0
浮動性めまい	1 (5)	0	2 (10)
耳感染	1 (5)	1 (5)	1 (5)
インフルエンザ	1 (5)	2 (10)	0
レンサ球菌性咽頭炎	1 (5)	1 (5)	1 (5)
そう痒症	3 (16)	0	0
副鼻腔炎	2 (11)	0	1 (5)
咽喉刺激感	1 (5)	1 (5)	1 (5)
上気道感染	1 (5)	1 (5)	1 (5)

Data Source: MEE103219 CSR Table 8.4
MedDRA Version 11.1/J Version 17.0

治療期間中に治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係があると判断された有害事象の発現頻度は 13 例（22%）で、その内訳はメポリズマブ 0.55 mg/kg 群で 6 例（32%）、メポリズマブ 2.5 mg/kg 群で 4 例（20%）及びメポリズマブ 10 mg/kg 群で 3 例（15%）であった。そのうち、2 例以上でみられた有害事象はそう痒症及び背部痛のみであった（いずれも 2 例で発現）。

ITT 集団では、過敏症又は注入反応に関する報告はなかった。投与後 24 時間以内に 2 例以上で報告された有害事象は、そう痒症及び背部痛のみであった。

16.1.3.　死亡

本試験で死亡はみられなかった。

16.1.4.　重篤な有害事象

治療期間中に、重篤な有害事象が 3 例で報告された。その内訳は胸部不快感、食道損傷（EGD 検査手順中に発現）及び異物による損傷であった（表 7）。後観察期間では、重篤な有害事象が 1 例で 1 件（中等度の好酸球性食道炎）報告され、長期後観察期間では、重篤な有害事象が 1 例で 2 件（副鼻腔炎及び喘息）報告された。すべての重篤な有害事象は最終評価時には回復又は軽快した。また、重篤な有害事象はいずれも治験責任（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が、被験者番号 000143（メポリズマブ 10 mg/kg 群）で報告された胸部不快感は、最初の治験薬の静脈内投与後に発現した際に治験責任（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が、2 回目の治験薬の静脈内投与中に再発したことから、治験依頼者は同事象を治験薬との因果関係ありと判断した。

表 7　　重篤な有害事象（治療期間、後観察期間及び長期後観察期間）
（All Subjects）

Subject No.	Age/Sex	Non-Fatal SAE	Intensity/Related	Study Day[a]	Outcome/ Duration (days)
Mepolizumab 2.5 mg/kg					
385	17/M	異物による損傷	Moderate/No	15	Resolved (2)
101	2/F	喘息 [b]	Severe/No	179	Resolved (4)
		副鼻腔炎 [b]	Severe/No	179	Resolved (4)
Mepolizumab 10 mg/kg					
3	14/M	食道損傷	Mild/No	86	Resolved (3)
106	14/M	好酸球性食道炎 [c,d]	Moderate/No	128	Resolving
143	15/M	胸部不快感	Moderate/No	1	Resolved (1)

Data Source: MEE103219 CSR Attachment 5 (Listing8.8), Attachment 6 (Listing8.9)
MedDRA Version 11.1/J Version 17.0
a. Days since first infusion of investigational product
b. Occurred during Long-Term Follow-Up Phase
c. Occurred during Follow-up Phase
d. Led to withdrawal

16.1.5.　試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象

被験者番号 000143（メポリズマブ 10 mg/kg 群）は、胸痛（非重篤な有害事象）により治験薬の投与を中止した。同被験者はそれ以前に胸部不快感（重篤な有害事象）を発現していた。

後観察期間では、有害事象（好酸球性食道炎）により 2 例（メポリズマブ 0.55 mg/kg 群及びメポリズマブ 10 mg/kg 群で各 1 例）が本試験を中止した。

16.1.6.　臨床検査値及びその他の安全性評価

本試験で得られた心電図データにおいて、QT/QTc 間隔の延長に関して臨床的に問題となる傾向はみられなかった。また、いずれの投与群においても、バイタルサイン及び臨床検査値に臨床的に問題となる変動はみられなかった。

16.2.　観察コホート

観察コホートでは、3 例で 4 件の有害事象（嘔吐、上気道感染、うつ病及び呼吸困難）が報告された。また、死亡、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象はみられなかった。

17. 免疫原性

メポリズマブ投与例 59 例のうち、46 例（78%）で抗メポリズマブ抗体が検出された。この 46 例の陽性例のうち、25 例が 2 時点以上で陽性であり、13 例が Week 34 時点で陽性であった。21 例では抗体陽性が一過性であり（1 時点で抗体が陽性であったものの、他の全時点

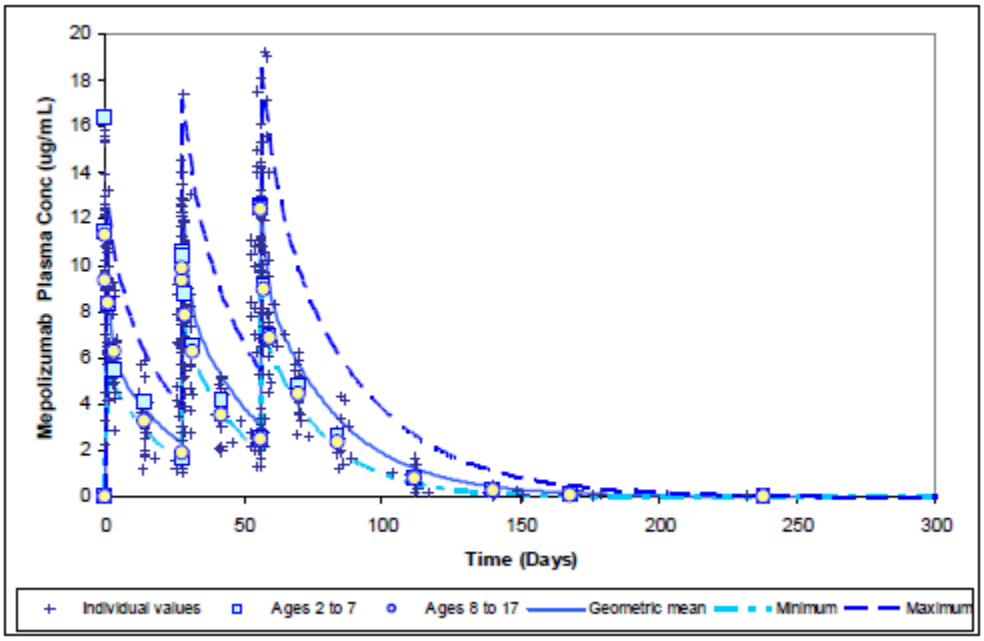
で抗体陰性）、治験終了までに消失した。Week 34 における陽性例の大半（85%）では、抗体価が 20 以下であった。抗メポリズマブ抗体と、特定の有害事象、重篤な有害事象又は臨床的に重要な臨床検査値異常の間に関連は認められなかった。

18. 薬物動態

メポリズマブ 0.55 mg/kg 群における血漿中メポリズマブ濃度の平均値は、2～7 歳と 8～17 歳の年齢層間で同程度であった。メポリズマブ 2.5 mg/kg 群及びメポリズマブ 10 mg/kg 群における血漿中メポリズマブ濃度の平均値は、大半の時点において、8～17 歳で 2～7 歳よりわずかに高値であったが、2 つの年齢層で得られた濃度範囲には重なりが認められた。

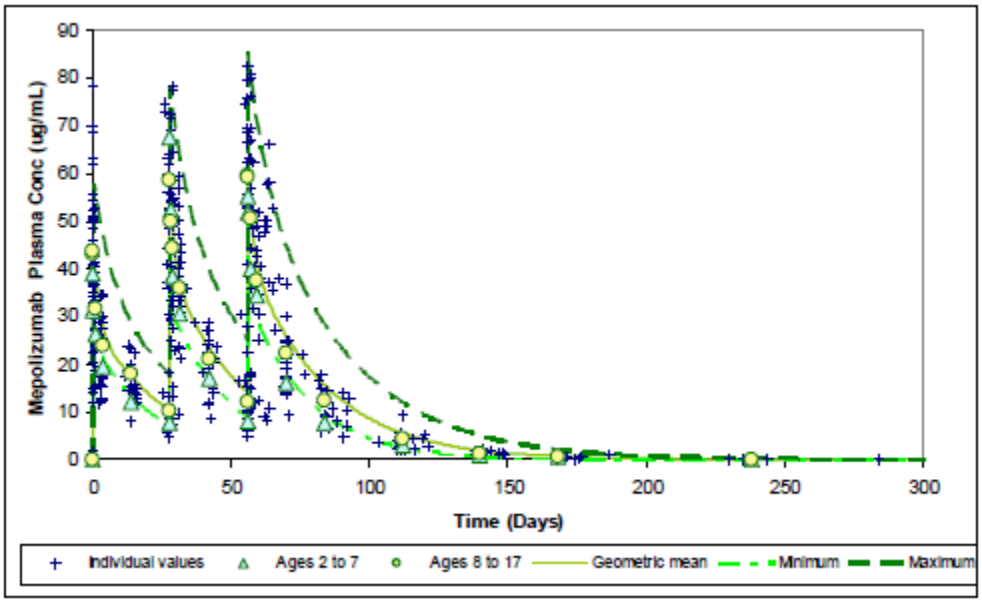
本試験の血漿中メポリズマブ濃度-時間データを、成人を対象とした単回投与試験（SB-240563/001 試験及び SB-240563/035 試験）のデータと視覚的に比較した。これら 2 試験では、本治験と同程度の用量が投与され、薬物動態解析のため、頻回採血が行われた。その結果、本試験で得られた血漿中濃度は、成人対象の単回投与試験で得られた血漿中メポリズマブ濃度と同程度であった。

本試験の薬物動態用検体の採取スケジュールは、詳細な薬物動態プロファイルの解析には不十分であったため、詳細なプロファイルは解析できなかった。本試験で得られた濃度が、過去の試験（SB-240563/001、SB-240563/035 試験及び SB-240563/001 と SB-240563/035 試験の併合）で成人の軽症喘息患者への単回投与後に得られた薬物動態の挙動に一致するか否かを確認するため、2 コンパートメント静脈内投与モデル、並びに本試験の用量及び投与スケジュールに基づく母集団解析からの推定値により、反復投与時のメポリズマブ濃度を予測した。個々の被験者における濃度は、過去の単回投与による薬物動態解析から推定した一連の薬物動態パラメータ推定値を用いた予測により説明できた。シミュレーションデータは、個々の被験者のデータ及び平均データに適合したと判断された。SB-240563/001 試験からの予測値が、個々の被験者のデータ及び平均データに最も適合したと判断された。以下のグラフに、SB-240563/001 試験からのシミュレーションを、本試験のメポリズマブ 0.55 mg/kg 群、メポリズマブ 2.5 mg/kg 群及びメポリズマブ 10 mg/kg 群で得られた平均値及び実測値と共に示す（図 2、図 3 及び図 4）。



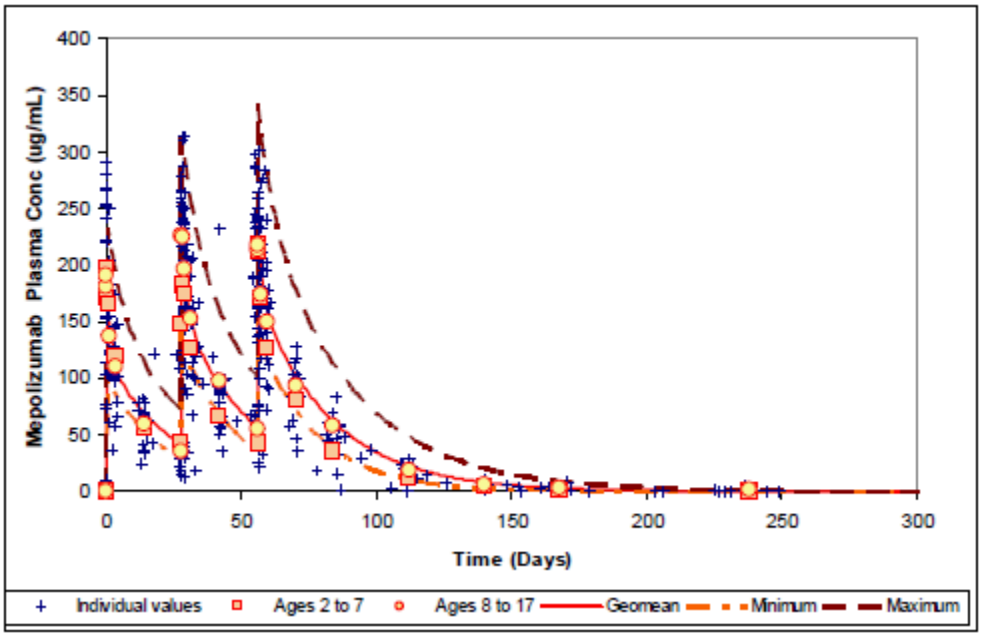
Data Source: MEE103219 CSR Figure 1

図 2　　個々の被験者及び平均血漿中メポリズマブ濃度とシミュレーションデータの範囲の重ね合わせ図（メポリズマブ 0.55 mg/kg）



Data Source: MEE103219 CSR Figure 2

図 3　　個々の被験者及び平均血漿中メポリズマブ濃度とシミュレーションデータの範囲の重ね合わせ図（メポリズマブ 2.5 mg/kg）



Data Source: MEE103219 CSR Figure 3

図 4　　個々の被験者及び平均血漿中メポリズマブ濃度とシミュレーションデータの範囲の重ね合わせ図（メポリズマブ 10 mg/kg）

19. 薬物動態／薬力学

治療コホートでは、試験期間における血中又は食道上皮内好酸球数データのばらつきが大きかったものの［変動係数（CV%）36～267%］、血中好酸球数、食道上皮内好酸球数はいずれも、メポリズマブ投与後にベースラインと比較して減少した。評価に用いた検体採取回数は、血中好酸球数（18 回）が食道上皮内好酸球数（3 回）より多く、血中好酸球数に対するメポリズマブ濃度の作用に関して、食道上皮内好酸球数に対する作用より詳細に明確にすることができた。血中好酸球数の減少が認められたのは初回投与後で、食道上皮内好酸球数の減少が認められたのは 2 回目の生検時（Week 12）であったのは、そのためであった。食道上皮内好酸球数の減少の時期及び程度は、3 回の投与のいずれにおいても明らかでない。

食道組織生検の回数が少なかったため、メポリズマブ濃度と好酸球数減少の正確な相関性を明らかにすることはできなかったが、おおよその傾向は明らかとなった。4.0 μg/mL（過去の試験に基づき設定した値）を上回るメポリズマブ濃度の持続期間は、用量に比例して長くなった。そのため、食道上皮内好酸球数及び血中好酸球数の減少は、高用量ほど長期間にわたり持続した。また、メポリズマブ濃度が 1 μg/mL 未満になると、血中好酸球数又は食道上皮内好酸球数の増加が速まる傾向にあった。

20. バイオマーカー

Week 12 の遠位及び中位食道組織中の平均 EDN（細胞外沈着した EDN 及び浸潤好酸球中 EDN）は、いずれのメポリズマブの投与群においてもベースラインと比較して減少した。

Week 24 の平均値は Week 12 と比較して高値を示したが、メポリズマブ 2.5 mg/kg 群及びメポリズマブ 10 mg/kg 群では、ベースラインからおおむね低値が持続した。

Week 12 の血清中 EDN でも食道組織中の浸潤好酸球中 EDN と同様の結果を示し、いずれの投与群においてもベースラインと比較して減少した。Week 24 における平均 EDN は、メポリズマブ 0.55 mg/kg 群及びメポリズマブ 2.5 mg/kg 群ではベースライン付近又はベースラインを上回るレベルまで回復したが、メポリズマブ 10 mg/kg 群ではベースラインから約 50%の低値が持続した。

平均変化量に基づく評価では、スクリーニング時から Week 12 にかけて減少傾向がみられた可能性があったが、データのばらつきがきわめて大きかったため、明確に解釈することはできなかった。Week 24 における便検体中の平均 EDN 濃度は、メポリズマブ 0.55 mg/kg 群ではベースラインよりわずかに減少し、メポリズマブ 2.5 mg/kg 群及びメポリズマブ 10 mg/kg 群ではベースラインから増加したが、ばらつきが大きかった。

血清中 IL-5 濃度の測定値が得られた被験者は半数に満たなかったため、遊離 IL-5 濃度の変化について結論を得ることは難しかった。

Week 12 及び 24 における平均 IgE 濃度は、ベースラインと比較して上昇傾向にあったが、データのばらつきが大きかったため、明確に解釈することはできなかった。

21. 結論

本試験で対象とした好酸球性食道炎の小児患者では、メポリズマブのいずれの用量においても良好な忍容性を示した。治療期間中によくみられた有害事象（被験者の全体で 6 例以上に発現した事象）は、鼻咽頭炎、嘔吐、咳嗽、下痢、頭痛、口腔咽頭痛、上腹部痛及び発熱であった。いずれの有害事象においても用量反応性は認められなかった。本試験で得られた心電図データにおいて、QT/QTc 間隔の延長に関連する臨床的に問題となる傾向はみられなかった。心臓又は心電図関連の有害事象は報告されなかった。バイタルサイン及び臨床検査値に臨床的に問題となる傾向はみられなかった。

Week 12（治療終了時）に、有効性の主要評価項目である食道上皮内の HPF 当たりの好酸球数最大値が 5 未満に減少した被験者は 59 例中 5 例（8%）であった。その内訳は、メポリズマブ 0.55 mg/kg 群で 3 例及びメポリズマブ 2.5 mg/kg 群で 2 例であった。この主要評価項目に関して、メポリズマブ 0.55 mg/kg 群とメポリズマブ 2.5 mg/kg 群又はメポリズマブ 10 mg/kg 群の間に統計学的な有意差は認められなかった。組入れ基準（食道上皮内の HPF 当たりの好酸球数最大値が 20 未満）を下回る効果が Week 24 まで持続した被験者は、5 例中 2 例であった。

メポリズマブの投与により、食道上皮内及び血中の好酸球数の著しい減少を特徴とする明らかな薬力学的作用が認められた。

ベースライン時の症状の頻度及び重症度は、大半の被験者で低かった。本試験は、臨床症状を評価できる検出力を備えていなかった。改善傾向が認められたものの、これらの結果の臨床的意義は明らかではない。

血漿中メポリズマブ濃度は 2～7 歳と 8～17 歳の年齢層間で差は認められなかった。また、本試験の対象集団（2～17 歳）と成人の血漿中メポリズマブ濃度の比較においても差は認められなかった。

血漿中メポリズマブ濃度は用量に比例して効果を示し、いずれの用量の投与後にも、食道上皮内及び血中の好酸球数の平均値及び最大値を減少させる血漿中濃度が得られた。食道上皮内及び血中の好酸球数の減少は、すべての投与群をとおして同程度であったが、高い血漿中濃度がより長く持続した高用量群ほど、好酸球数減少の持続期間が長かった。

用量と臨床症状間の関係を評価することを副次及び探索的目的としたが、これらの評価では明らかな用量反応相関は認められなかった。

抗メポリズマブ結合抗体アッセイに高感度の電気化学発光法（ECL）アッセイを使用したところ、高い陽性率を示した。しかし、中和活性の評価による確定検査を実施できなかった。陽性結果の大半は一過性であり、抗体価も低かった。さらに、陽性結果と有害事象との間に関連性は認められず、薬物動態及び薬力学プロファイルへの影響もみられなかった。これらの結果は、免疫原性プロファイルに関連するリスク及び／又は懸念が低いことを示唆している。

22. 報告書の日付

[redacted]年[redacted]月

SB-240563/045試験

SB240563-045 試験

1. 治験の標題

Preliminary Evaluation of the Effectiveness of 2 x 750 mg doses of SB-240563 (Mepolizumab) in the treatment of Atopic Dermatitis

2. 報告書番号

2014N217948_00

3. 治験責任医師

5 名

4. 実施医療機関

5 医療機関（ドイツ及びフランス各 2 医療機関、オランダ 1 医療機関）

5. 公表文献

Not published as of December 2002.

6. 治験期間

2002 年 2 月 18 日～2002 年 7 月 19 日

7. 開発のフェーズ

前期第 II 相

8. 目的

主要目的

メポリズマブ（遺伝子組換え）（以下、メポリズマブ）750 mg 単回投与を週 1 回間隔で 2 回実施した時に、2 週間後のアトピー性皮膚炎の症状改善を検討することであった。

副次目的

以下の項目について、メポリズマブの効果を検討することであった。

- 紅斑、硬結／丘疹形成、掻破痕、苔癬化、滲出液／痂皮形成の抑制
- アトピーパッチテスト実施後の皮膚反応（発赤、丘疹、皮膚の乾燥、浮腫形成）の抑制
- アトピーパッチテスト実施後の皮膚組織中好酸球数の減少
- Visual Analogue Scale（VAS）又は患者日記により評価されたそう痒症の減少
- 血中サイトカインレベル（IL-5）の減少
- 血中好酸球数の減少

9. 治験方法

本試験は、中等度～重度のアトピー性皮膚炎患者［Scoring Atopic Dermatitis（SCORAD）スコアが 20～40 の患者］を対象にメポリズマブ 750 mg の単回投与を週 1 回間隔で 2 回実施する、無作為化、プラセボ対照、並行群間試験であった。本試験は 2 つの Period（Period 1 及び Period 2）から構成された。Period 1 は、二重盲検、プラセボ対照、無作為化試験で、Week 1 の初日及び Week 2 の初日に投与を実施した。Period 2 は、Day 14 に開始した。メポリズマブの治療効果が認められた被験者を対象に、更に 2 週間の後観察期間を設けた。Physicians Global Assessment of Improvement（PGAI）スケールで 0～3 のスコア（0：Clear、1：Almost clear、2：Marked improvement、3：Modest improvement）とならなかった被験者は、Day 16 から 1 日 1 回の局所ステロイド療法（フルチカゾンプロピオン酸エステルクリーム 0.05%）が 2 週間実施された。

10. 診断及び主要な組入れ基準

- アトピー性皮膚炎の既往歴があり、アトピー性皮膚炎の急激な悪化を有する 18～65 歳の男性又は女性患者
- スクリーニング時のアトピーパッチテストで陽性であること
- そう痒スコアが 2 以上であること

11. 治療及び投与

メポリズマブは、凍結乾燥粉末として提供し、用時溶解した（バッチ番号 U00079）。
プラセボは、生理食塩水を使用した。

本試験から独立した薬剤師又は指名されたスタッフが治験薬を調整した。医師、看護師及び被験者は、試験期間中の盲検性が維持された。

12. 評価基準

【有効性の評価項目】

- PGAI スケール
- objective SCORAD scale
- pruritus scoring system
- 痒みに関する VAS

【安全性の評価項目】

- バイタルサイン（坐位測定による収縮期及び拡張期の血圧、心拍数）
- 血液学的検査、生化学検査、尿検査
- 安静時の 12 誘導心電図
- 有害事象

【薬力学の評価項目】

- アトピーパッチテスト
- 皮膚生検及び血清検体中のインターロイキン-5（IL-5）
- 血中好酸球数

13. 統計手法

被験者数は、フルチカゾンプロピオン酸エステルローション（0.05%）に関する 2 本の臨床試験（FPL30003 試験及び FPL30004 試験）の結果に基づき、算出した。これら 2 試験のうち FPL30003 試験では、本試験（SB-240563/045 試験）の主要評価項目に対して最大の効果が認められ、フルチカゾンプロピオン酸エステルローションに反応性を示した被験者の割合は 66%、プラセボ群では 22%であった。本試験での群間差（実薬群 66%、プラセボ群 22%）を 90%の検出力で検出するために必要な被験者数は 48 例（各群 24 例）と算出された。この算出では、有意水準を 0.05 とした片側の Fisher 正確検定に基づくものであった。

すべての評価項目は、要約統計量又は度数分布を用いて解析結果を示した。PGAI スケールが 0～2 であった被験者（レスポンダー）の割合、アトピーパッチテストで改善を示した被験者の割合について、Fisher の正確検定を用いて、群間比較した。メポリズマブ群とプラセボ群間のレスポンダーの割合又はアトピーパッチテストでの改善例の割合の差について正確な 90%信頼区間を求めた。

PGAI データについて、比例オッズモデルを用いて順序変数としての探索的な解析も実施した。有効性に関するオッズ比（メポリズマブ群：プラセボ群）とその 90%信頼区間を求めた。

アトピー性皮膚炎の重症度及び血中好酸球数のベースラインからの変化量について、共分散分析を用いて群間比較した。モデルからの残差分散を用いて群間差の 90%信頼区間を算出した。真皮組織中の好酸球数のベースラインからの変化量は、Wilcoxon の順位和検定を用いて検定した。

すべての有害事象は、WHO Adverse Reaction Terminology（WHO-ART）を用いてコーディングされた。

14. 治験対象集団の結果

14.1. 被験者の内訳

本試験に 43 例が組み入れられた（メポリズマブ群 20 例、プラセボ群 23 例）。

4 例（メポリズマブ群 3 例、プラセボ群 1 例）が本試験を中止した。中止理由の内訳は、効果不十分が 2 例（いずれもメポリズマブ群）、追跡不能 1 例（プラセボ群）、その他（湿疹の増悪）1 例（メポリズマブ群）であった。

14.2. 解析対象集団

Full Analysis Population は 43 例、Per Protocol Population は 42 例であった。Per Protocol Population の除外例数が 5 例未満であったため、Full Analysis Population のみを対象に解析を実施した。

14.3. 人口統計学的及び他の基準値の特性

本試験には、男性 20 例及び女性 23 例が組み入れられ、年齢の範囲は 18～57 歳であった。被験者の大半は白人であった（表 1）。

表 1　　人口統計学的特性

Parameter	Placebo N=23	mepolizumab 750 mg IV N=20	Total population N=43
Age (years)			
Mean	26.7	31.8	29
SD	7.2	11.2	9.5
Range	18 – 42	19 – 57	18 – 57
Weight (kg)			
Mean	69.0	69.9	69.4
SD	11.1	11.5	11.18
Range	43.5 – 91.0	47.0 – 90.0	43.5 – 91.0
Height (cm)			
Mean	173.9	171.8	173
SD	9.9	9.2	9.5
Range	156 – 196	153 – 184	153 – 196
Sex, n			
Female	13	10	23
Male	10	10	20
Race			
White	-	-	40
Black	-	-	2
Oriental	-	-	1

Data Source: SB-240563/045 CSR In-text Table 5

15. 有効性の結果

- PGAI スケール

Day 14 の PGAI スケールで 0～2 であった被験者の割合は、メポリズマブ群（22.2%）でプラセボ群（4.6%）より高かったが、この差は統計学的に有意ではなかった（p=0.115、90%信頼区間：-7.0～47.0）。

- アトピー性皮膚炎の SCORAD による重症度分類

Week 2 の SCORAD による重症度のベースラインからの平均減少は、メポリズマブ群でプラセボ群よりわずかに大きかったが、この差は統計学的に有意ではなかった。本評価項目の群間差（平均値）は-3.5 であった（p=0.293、90%信頼区間：-9.1～2.0）。

- 痒み（そう痒スコア及び VAS）

VAS の結果から、Day 2、Week 1 及び Week 2 の痒みのベースラインからの減少はメポリズマブ群でプラセボ群よりやや大きかった（Week 2 の平均減少：メポリズマブ群 2.6 cm、

プラセボ群 1.3 cm）。しかし、本試験の終了時まで、両群間の減少は同様であった。両群のそう痒スコアは、各評価時点でほとんど差がなく、一貫した効果は認められなかった。

- PGAI スケール（順序変数として解析）

メポリズマブ群では、Week 2 に良好な PGAI スコアが得られるオッズ比がプラセボ群と比較して高く（オッズ比 3.6、90%信頼区間：1.3～10.2）、統計学的に有意な治療効果（p=0.019）が認められた。

16. 安全性の結果

16.1. 治験薬の曝露

メポリズマブ群の 18 例で治験薬が 2 回投与された。残りの 2 例は本試験を中止したため、治験薬が 1 回投与された。

プラセボ群では 23 例すべてで治験薬が 2 回投与された。

16.2. 有害事象

本試験の Period 1 に、有害事象がメポリズマブ群 20 例中 6 例（30%）で、プラセボ群 23 例中 9 例（39%）で報告された。各群で最も多く報告された有害事象は、メポリズマブ群で疲労（2 例）、プラセボ群で浮動性めまい（3 例）であった（表 2）。

表 2　有害事象（Period 1）

Adverse event	mepolizumab 750 mg IV	Placebo
Number of subjects exposed	20	23
Number of subjects with AEs	6	9
疲労	2	0
皮膚炎	1	0
湿疹	1	0
光線過敏性反応	1	0
頭痛	1	2
末梢性浮腫	1	0
注意力障害	1	0
浮動性めまい	0	3
潮紅	0	2
喘息	0	2
そう痒症	0	1
多汗症	0	1
呼吸困難	0	1
咽頭炎	0	1
無力症	0	1

Data Source: SB-240563/045 CSR Table 11.10
WHO-ART/MedDRA J 17.0

有害事象の大半は軽度又は中等度であり、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。メポリズマブ群で治験薬との因果関係があると判断された有害事象の内訳は、注意力障害、疲労、末梢性浮腫各 1 例であった。重度の有害事象の内訳は、皮膚

炎（メポリズマブ群 1 例）、多汗症、潮紅及びそう痒症（プラセボ群各 1 例）であった。このうち、皮膚炎は重篤な有害事象であり、多汗症及び潮紅は同一被験者で報告された。

16.3. 死亡

本試験では、死亡例の報告はなかった。

16.4. 重篤な有害事象

本試験では重篤な有害事象が 1 例（メポリズマブ群）で報告された［皮膚炎（医師報告事象名：入院を必要とするアトピー性皮膚炎の増悪）］。本事象は、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。

16.5. 中止に至った有害事象

本試験では、中止に至った有害事象は認められなかった。

16.6. 臨床検査値の評価

後観察期間の来院時に、臨床的に問題となる可能性のある臨床検査値異常が 5 例（メポリズマブ群 3 例、プラセボ群 2 例）で認められたが、いずれも治験責任（分担）医師により臨床的に重要ではないと判断された。

16.7. その他の安全性評価

臨床的に問題となる可能性のあるバイタルサインの異常が 4 例（メポリズマブ群 2 例、プラセボ群 2 例）で認められたが、いずれも治験責任（分担）医師により臨床的に重要なものではないと判断された。

17. 薬力学

- アトピーパッチテスト

ネコ皮屑に関するアトピーパッチテストのスコアで改善が認められた被験者の割合の群間差は Week 2 では 66.7%で、統計学的に有意であった（p=0.03、90%信頼区間：12.1～93.9）。しかし、多重性に関する統計学的な調整を実施しておらず、またメポリズマブ群のベースラインのスコアは全般的に良くなかった。

本試験終了時に、アトピーパッチテストのスコアで改善が認められた被験者の割合の群間差は、ネコ皮屑に関しては 66.7%、ヤケヒョウヒダニについては 44.1%で、いずれも統計学的に有意であった（それぞれ p=0.04、90%信頼区間：12.1～93.9、及び p=0.03、90%信頼区間：10.2～76.0）。

- 皮膚生検

真皮組織中好酸球数のベースラインからの変化量は、Day 2、Week 2 のいずれにおいても統計学的に有意ではなかった（それぞれ p=0.088、p=0.276）。

ベースラインと Week 2 において、表皮組織中好酸球数が 0 を超えている被験者の割合は各群で同程度であったが、Day 2 ではメポリズマブ群でプラセボ群よりわずかに高かった。

- 血液検体

血中 IL-5 の半数以上（64%超）の測定値が 4 pg/mL 未満であったため、群間比較は困難であった。また、メポリズマブ群ではベースラインの IL-5 がプラセボ群よりわずかに多かった。この差は、その後の評価時点で広がった。

血中好酸球数のベースラインからの変化量を評価したところ、ベースライン後のすべての評価時点（Day 2、Week 2 及び本試験終了時）において統計学的に有意な群間差が認められ、メポリズマブ群の血中好酸球数はプラセボ群より減少した。ベースラインからの平均変化量の群間差（メポリズマブ群－プラセボ群）は、Day 2 で-408.5/mm^3（p<0.001、90%信頼区間：-572～-245）、Week 2 で-488.8/mm^3（p<0.001、90%信頼区間：-648～-329）、本試験終了時で-442.0/mm^3（p<0.001、90%信頼区間：-571～-313）であった。

18. 結論

- 本試験で、メポリズマブを週 1 回 2 週間投与した時、PGAI スケールにプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善は示されなかった。
- しかし、初回投与 2 週間後に良好な PGAI スコアが得られるオッズ比（順序変数として解析）は、プラセボ群と比較してメポリズマブ群で統計学的に有意に高かった。
- メポリズマブを週 1 回 2 週間投与した時のアトピー性皮膚炎の重症度のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して統計学的に有意ではなかった。
- そう痒スコアに改善はみられなかった。VAS では、メポリズマブ群ではプラセボ群と比較してベースライン後の評価時点に痒みは軽減したと考えられた。
- メポリズマブ群でアトピーパッチテストのスコアがベースラインから改善した被験者の割合に関して、ネコ皮屑については 2 週間後及び本試験終了時に、ヤケヒョウヒダニについては本試験終了時に、プラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められた。
- 真皮組織中好酸球数のベースラインからの変化量は、Day 2 及び Week 2 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差は認められなかった。
- 血中好酸球数は、Day 2、Week 2 及び本試験終了時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。
- 血中 IL-5 及び表皮組織中好酸球数に関して得られたデータから、本試験でこれらの評価項目を統計学的に群間比較するのは適切ではないと考えられた。
- 有効性の評価項目の解析結果から統計学的に有意な群間差が認められなかったものの、メポリズマブを週 1 回 2 週間投与した時、PGAI スケール、アトピー性皮膚炎の重症度スコア及び痒みに関するに VAS に有効性を示す可能性が示された。
- 中等度～重度のアトピー性皮膚炎患者にメポリズマブ 750 mg を週 1 回 2 週間静脈投与した時の忍容性は概ね良好であった。

- 重篤な有害事象として、皮膚炎（医師報告事象名：入院を必要とするアトピー性皮膚炎の増悪）がメポリズマブ群で認められた。本事象は、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。
- 本試験の Period 1 に、有害事象がメポリズマブ群 20 例中 6 例（30%）で、プラセボ群 23 例中 9 例（39%）で報告された。
- メポリズマブ群及びプラセボ群で最も多く報告された有害事象は、それぞれ疲労（2 例）及び浮動性めまい（3 例）であった。
- 臨床的に重要なバイタルサイン及び臨床検査値の異常は認められなかった。

19. 報告書の日付

[redacted]年[redacted]月