ヌーカラ皮下注用100mg

製造販売承認事項一部変更承認申請書添付資料

第２部（モジュール２）CTDの概要（サマリー）

2.5. 臨床に関する概括評価

グラクソ・スミスクライン株式会社

Apr 04 2018 16:55:39

臨床に関する概括評価の目次

頁

2.5. 臨床に関する概括評価 1
2.5.1. 製品開発の根拠 1
2.5.1.1. 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 1
2.5.1.2. EGPA の診断基準 2
2.5.1.3. 現行の治療及びアンメット・メディカルニーズ 3
2.5.1.4. メポリズマブの特徴及び作用機序 4
2.5.1.5. 臨床開発計画 5
2.5.1.6. 海外規制当局による助言 8
2.5.1.7. 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守 9
2.5.2. 生物薬剤学に関する概括評価 10
2.5.3. 臨床薬理に関する概括評価 11
2.5.3.1. 薬物動態 11
2.5.3.2. 薬力学 11
2.5.3.3. 免疫原性 11
2.5.4. 有効性の概括評価 12
2.5.4.1. 臨床試験デザイン及び被験者集団の選定 12
2.5.4.2. 有効性評価項目及び有効性解析の統計学的考察 14
2.5.4.3. 被験者の内訳 18
2.5.4.4. 人口統計学的特性及びベースライン特性 18
2.5.4.5. 有効性の結果 19
2.5.4.6. 用法・用量の設定 29
2.5.5. 安全性の概括評価 33
2.5.5.1. はじめに 33
2.5.5.2. 曝露状況 33
2.5.5.3. 安全性の結果 34
2.5.5.4. 市販後の使用経験 44
2.5.5.5. 潜在的リスクの予防、軽減又は管理方法 44
2.5.6. ベネフィットとリスクに関する結論 45
2.5.6.1. 治療の背景 45
2.5.6.2. ベネフィット 46
2.5.6.3. リスク 48

2.5.6.4. ベネフィット・リスク評価 51
2.5.6.5. 補遺 53
2.5.7. 参考文献 54

2.5.の略号等一覧

略号	内容
ACQ-6	ぜんそくの管理に関するアンケート-6
ACR	米国リウマチ学会
ADA	抗薬物抗体
ANCA	抗好中球細胞質抗体
BMI	ボディマス指数
BVAS	バーミンガム血管炎活動性スコア
CHCC	Chapel Hill Consensus Conference
COPD	慢性閉塞性肺疾患
EGPA	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症
EMA	欧州医薬品庁
EULAR	欧州リウマチ学会
FDA	米国食品医薬品局
FEV1	1 秒量
FVC	努力性肺活量
GCP	医薬品の臨床試験の実施の基準
GSK	GlaxoSmithKline 社
HES	好酸球増多症候群
HPRA	アイルランド医療規制当局
IgE	免疫グロブリン E
IgG	免疫グロブリン G
IL-5	インターロイキン 5
IND	Investigational New Drug
ITT	Intent-to-treat
IV	静脈内投与
LAP	Long-term Access Program
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
MHRA	英国医薬品庁
MPO-ANCA	抗好中球細胞質抗体ミエロペルオキシダーゼ
OCS	経口ステロイド薬
PD	薬力学
PK	薬物動態
PR3-ANCA	抗好中球細胞質抗体プロテイナーゼ 3
QOL	生活の質
sBLA	supplementary Biologics License Application
SMQ	MedDRA 標準検索式
SNOT-22	副鼻腔評価テスト-22 質問表
SOC	器官別大分類
VDI	血管炎症障害指標

2.5. 臨床に関する概括評価

2.5.1. 製品開発の根拠

2.5.1.1. 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA; 旧 Churg Strauss 症候群）は、気管支喘息、副鼻腔炎及び肺浸潤を伴う小血管の血管炎を特徴とする希な好酸球増多症候群であり、心臓、肺、皮膚、胃腸管、腎臓及び神経系等諸臓器に障害を認める希少疾患である[Keogh, 2006; Vaglio, 2012; Holle, 2009; ANCA 関連血管炎診療ガイドライン, 2017]。

EGPA は、1951 年に病理学者の Churg と Strauss が、古典的結節性動脈周囲炎から、喘息、好酸球増多を伴った一群を独立させたことに始まったが、2012 年に提唱された CHCC (Chapel Hill Consensus Conference) 2012 分類により、Churg Strauss 症候群から EGPA に名称が変更された。EGPA は、多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎とともに抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎として一つの症候群としてよばれることが多い[Keogh, 2006; ANCA 関連血管炎診療ガイドライン, 2017]。厚生労働省　厚生科学特定疾患対策研究事業　難治性血管炎に関する調査研究班による全国疫学調査によると、国内患者数は 1866 例と推計されており（2009 年報告）[Sada, 2014]、2015 年 1 月より指定難病に認定されている。

データの収集時期や用いられた診断基準等の違いによりばらつきはあるものの、海外における EGPA の年間罹患率は 0.5～3.7/100 万人[Watts, 2001; Gonzalez-Gay, 2003; Romero-Gómez, 2015; Ormerod, 2008; Mohammad, 2009; Watts, 2000]、有病率は 5.3～38/100 万人と報告されている[Watts, 2005; Reinhold-Keller, 2000; Herlyn, 2014; Haugeberg, 1998; Mohammad, 2007; Romero-Gómez, 2015; Ormerod, 2008; Mahr, 2004]。また、EGPA の罹患率は、喘息の患者集団では一般の集団と比べて高いと報告されている[Harrold, 2005]。

EGPA の有病率が年々上昇していることを示す研究もあるが、これはより早期の診断及び生存期間の延長によるものと推察される[Herlyn, 2014]。EGPA 患者の約 40%で ANCA［抗好中球細胞質抗体ミエロペルオキシダーゼ（MPO-ANCA）及び抗好中球細胞質抗体プロテイナーゼ 3（PR3-ANCA）］が陽性であり[Holle, 2009; Sinico, 2005]、男女比は概ね同等で、発症又は診断の平均年齢は 40～55 歳と報告されている[Harrold, 2005; Conron, 2000]。EGPA の 1 年生存率は 93～94%及び 5 年生存率は 60～97%と報告されている[Baldini, 2010]。

一方、2009 年に本邦にて全国規模で実施した 965 例の EGPA 患者を対象とした疫学調査より、本邦における有病率は 17.8/100 万人、ANCA（MPO-ANCA）陽性率は 50%、喘息合併率は 98%、発症の平均年齢は 55 歳、男女比は 1:2 と報告された[Sada, 2014]。また、本邦における EGPA の 5 年生存率は 91.1%及び 10 年生存率は 83.7%、20 年生存率は 68.6%と報告されている[Tsurikisawa, 2017]。

2.5.1.2. EGPA の診断基準

EGPA の診断基準には、主に 1990 年に米国リウマチ学会（ACR）から提唱され、その後一部改変された分類基準（表 2.5.1-1）、及び本邦においては 1998 年に改訂された厚生労働省難治性血管炎分科会による EGPA 診断基準（表 2.5.1-2）[ANCA 関連血管炎診療ガイドライン, 2017]がある。

EGPA は、血中好酸球数の増加、喘息症状をはじめとする臨床所見や好酸球浸潤等の組織所見を総合して診断され、いずれの基準も、EGPA に特徴的なこれらの所見を複数満たす場合に EGPA と診断される。すなわち、ACR の分類基準においては、喘息、10%超の好酸球増加、単神経障害又は多発性単神経炎等 6 項目のうち 4 項目以上満たすものを EGPA と定義している。一方、厚生労働省による診断基準においては、（1）気管支喘息又はアレルギー性鼻炎、好酸球増加が先行し、血管炎症状が発症した場合、あるいは（2）これらの主要臨床所見のいずれか一つ以上に加えて好酸球浸潤を伴う細小血管の肉芽腫等の主要組織所見が認められる場合に EGPA と定義されている。

表 2.5.1-1 ACR における EGPA の分類基準

基準項目	定義
1. 喘息	喘鳴あるいは呼気時にみられるびまん性の高音のラ音の既往
2. 好酸球性増多症	白血球分画における好酸球増加＞10%
3. 単神経障害あるいは多発神経炎	全身性血管炎に起因する単神経障害、多発性単神経障害あるいは多発神経障害（すなわちグローブ／ストッキング状分布）
4. 肺浸潤（非固定性）	全身性血管炎に起因する移動性あるいは一過性の肺浸潤影示す X 線像（固定性浸潤は含まない）
5. 副鼻腔異常	急性あるいは慢性副鼻腔痛または圧痛の既往、あるいは副鼻腔の X 線像にみられる混濁化所見
6. 血管外組織への好酸球浸潤	動脈、細動脈あるいは細静脈の生検査において血管外組織への好酸球浸潤を認める

Data Source: [ANCA 関連血管炎診療ガイドライン, 2017]
Note: 分類上、上記 6 項目中少なくとも 4 項目以上が認められる場合、EGPA と判定する。

表 2.5.1-2　厚生労働省による EGPA の診断基準

(1) 主要臨床所見
1. 気管支喘息あるいはアレルギー性鼻炎 2. 好酸球増加 3. 血管炎による症状：発熱（38℃以上、2 週間以上）、体重減少（6 ヵ月以内に 6 kg 以上）、多発性単神経炎、消化管出血、紫斑、多関節痛（炎）、筋肉痛（筋力低下）
(2) 臨床経過の特徴
主要臨床所見 1 及び 2 が先行し、3 が発症する。
(3) 主要組織所見
1. 周囲組織に著明な好酸球浸潤を伴う細小血管の肉芽腫、またはフィブリノイド壊死性血管炎の存在 2. 血管外肉芽腫の存在
(4) 判定
1. 確実 a. (1)の主要臨床所見のうち気管支喘息あるいはアレルギー性鼻炎、好酸球増加および血管炎による症状のそれぞれ一つ以上を示し、同時に(3)の主要組織所見の 1 項目を満たす場合 b. (1)の主要臨床所見 3 項目を満たし、(2)の臨床経過の特徴を示す場合 2. 疑い a. (1)の主要臨床所見 1 項目および(3)の主要組織所見の 1 項目を満たす場合 b. (1)の主要臨床所見 3 項目を満たすが、(2)の臨床経過の特徴を示さない場合
(5) 参考となる所見
1. 白血球増多（1 万/μL 以上）2. 血小板増加（40 万/μL 以上）3. 血清 IgE 増加（600 IU/mL 以上）4. MPO‐ANCA 陽性 5. リウマトイド因子陽性 6. 胸部 X 線所見にて肺浸潤影

Data Source: [ANCA 関連血管炎診療ガイドライン, 2017]

2.5.1.3.　現行の治療及びアンメット・メディカルニーズ

EGPA に対する治療は、活動性炎症の減少、免疫応答の抑制、疾患固有及び／又は治療関連の合併症治療を目的としている。基本治療は、国内外共にステロイド療法であるが、投与量及び投与期間についての一定した基準はない[ANCA 関連血管炎診療ガイドライン, 2017]。経口ステロイド薬（OCS）の使用は、特に長期になるほど体重増加、骨粗鬆症、高血糖、うつ病といった重大な副作用、及び感染症リスクの増加を伴うことが多く、ベネフィットは限定されている[Poetker, 2010; Sarnes, 2011; Strehl, 2016; ANCA 関連血管炎診療ガイドライン, 2017]。更に、OCS 単独治療で寛解が得られない場合、あるいは寛解が得られるものの寛解を維持できない場合には、より強力な免疫抑制剤（例：シクロホスファミド、アザチオプリン、メトトレキサート、又はミコフェノール酸モフェチル）の追加が必要とされることも多い[Baldini, 2010;Vaglio, 2012; Dunogué, 2011; Holle, 2009; Mukhtyar, 2009a; ANCA 関連血管炎診療ガイドライン, 2017]。

一般に、これらの OCS 及び免疫抑制剤の使用は寛解導入に有効ではあるが、長期使用による合併症や OCS を減量した際の再燃リスクは依然として問題である。EGPA 治療において再燃はよくみられ、その頻度は時間とともに増加する[Ribi, 2008; Baldini, 2010; Dunogué, 2011; Comarmond, 2013; Samson, 2013; Yates, 2016]。更に、再燃を繰り返す患者では、血管炎に続き、永続的な組織障害及び／又は臓器障害を生じるリスクがあるため、寛解を導入、維持し、そして再燃を防ぐことが EGPA 治療において重要である。

OCS や免疫抑制剤に加え、本邦においては乾燥スルホ化人免疫グロブリン（ベニロン®）が「チャーグ・ストラウス症候群及びアレルギー性肉芽腫性血管炎における神経障害の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る）」を適応として 2010 年 1 月に承認されており、血管炎症状の一つで患者の生活の質（QOL）を低下させる多発性単神経炎に対する有効性が認められている。しかし、EGPA 患者の予後に影響を及ぼす他の臓器障害に対する有効性及びステロイド減量効果は明らかではない[献血ベニロン-I 静注用 500 mg, 同 1000 mg, 同 2500 mg, 同 5000 mg 審査報告書, 2009]。

以上より、EGPA 治療においてはアンメット・メディカルニーズが存在しており、OCS の使用や免疫抑制療法による負担を減らしながら寛解を導入、維持し、そして再燃を防ぐ薬剤の開発が望まれている。

2.5.1.4. メポリズマブの特徴及び作用機序

メポリズマブ（遺伝子組換え）（以下、メポリズマブ）は、血中及び組織中好酸球を制御する主なサイトカインであるヒトインターロイキン 5（IL-5）に高い特異性及び親和性で結合するヒト化モノクローナル抗体（IgG1、kappa、mAb）である。好酸球性フェノタイプを有する 12 歳以上の重症喘息患者に対する追加治療薬として 2015 年 11 月に米国で承認され、その後欧州及び世界各国で承認されている。本邦においては、販売名「ヌーカラ®皮下注用 100 mg」として 2016 年 3 月 28 日に 12 歳以上の小児及び成人を対象に「気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る）」の適応で承認されている。

この他、メポリズマブは国内外において EGPA、6～11 歳の小児重症喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）を対象として開発中であり、海外においては、鼻茸、好酸球増多症候群（HES）も対象に開発中である。

EGPA 発症機序の中心的な役割を果たしているのは好酸球増多である。メポリズマブは、好酸球の分化、生存及び活性化に関与する主要なサイトカインである IL-5 に高い特異性及び親和性で結合する抗 IL-5 抗体であり、IL-5 を中和することで、血中及び組織中の好酸球数を減少させる。EGPA の病変組織では好酸球の集積がみられ、活性化された好酸球から分泌される顆粒蛋白質が組織障害に関与すると考えられており[Vaglio, 2013]、EGPA の病態形成において好酸球の増多が重要な役割を果たすことが示唆されていることから[Schnabel, 1999]、EGPA 治療の選択肢となると考えられ、開発に着手した。このコンセプトは、EGPA を対象としたメポリズマブの医師主導のオープンラベル試験 2 試験において確認され、EGPA 患者にメポリズマブを投与することで、臨床的に安定した状態を維持しながらステロイド薬を安全に減量できること[Kim, 2010]及び寛解を導入できること[Moosig, 2011]が示された。

本邦において、メポリズマブは EGPA（チャーグ・ストラウス症候群）に対し、2013 年 9 月 13 日付で希少疾病用医薬品に指定［指定番号（25 薬）第 313 号）されている。同様に、

米国では 2011 年 7 月、及び欧州においては 2012 年 3 月に希少疾病用医薬品に指定されている。

2.5.1.5. 臨床開発計画

2.5.1.5.1. 海外臨床開発計画

EGPA に対するメポリズマブの臨床開発プログラムは、主として成人 EGPA 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（MEA115921 試験、参加国：米国、英国、フランス、ドイツ、ベルギー、イタリア、スペイン、カナダ及び日本）から構成された。本試験には治験薬投与期間（52 週間）と後観察期間（8 週間）が含まれ、試験デザインは、EGPA に関する外部の医学専門家及び規制当局と協議された。

EGPA の臨床開発プログラムには MEA115921 試験に続く Long-term Access Program（LAP）も含まれた。LAP の目的は、MEA115921 試験に参加した被験者のうち EGPA の適切なコントロールに必要な OCS がプレドニゾロン換算用量で 5 mg/日以上である適格な被験者に対してメポリズマブを継続投与することであった。

LAP には、参加国の規制要件により、GlaxoSmithKline 社（GSK）がスポンサーとなり、治験実施計画書に従って実施した臨床試験［MEA116841 試験（参加国：米国、英国、フランス、ドイツ、ベルギー、カナダ及び日本）］及び Guidance Document に従って実施したコンパッショネートユースプログラム［201607 試験（参加国：イタリア及びスペイン）］の 2 試験が含まれた。メポリズマブ投与に関するプロセス及び手順は MEA116841 試験及び 201607 試験で同様であった。

更に、EGPA を対象としていないものの、以下の臨床試験成績、及び用量設定に関するメタ解析の報告書をそれぞれ安全性評価及び用量設定の根拠資料として用いた。

- HES を対象としたコンパッショネートユースプログラム（MHE104317 試験、MHE112562 試験及び 112000 試験）
- 重症喘息患者を対象としたオープンラベル継続投与試験（MEA115666 試験）
- 用量設定に関するメタ解析

2.5.1.5.2. 国内臨床開発計画

2.5.1.5.2.1. 民族的要因の影響

本邦における EGPA の適応に係るメポリズマブの臨床データパッケージを構築するに当たり、メポリズマブの外因性及び内因性の民族的要因の影響について検討した。

国内外において、EGPA は好酸球増多、喘息症状をはじめとする臨床所見や好酸球浸潤等の組織所見を総合して診断され、EGPA に特徴的なこれらの所見を複数満たす場合に EGPA と診断される。また、EGPA 治療の基本は国内外共にステロイド療法（単独又は免疫抑制療法との併用）であり、活動性炎症の減少、免疫応答の抑制、疾患固有及び／又は治療関連の合併症の治療を目的に行われる（2.5.1.2.、2.5.1.3.）。メポリズマブはヒト化モノクローナル抗体（IgG1、kappa）であり、体内に広く分布する蛋白質分解酵素により異化されると考え

られ、蛋白質分解酵素に民族的な差は報告されていない。これらのことから、国内外で外因性の民族的要因に大きな差はないと考えられる。

内因性の民族的要因に関しては、重症喘息のプログラムにおける試験成績より、以下の結果が得られている（1.13.1.3.）。

- メポリズマブを皮下投与又は静脈内投与したとき、線形性、用量比例性及び非時間依存性の薬物動態（PK）を示した。
- 体重が最も重要な内因性要因であることが確認されたものの、臨床的に意味のある影響は認められなかった。
- これまでに外国人及び日本人を対象に実施した臨床薬理試験及び喘息患者を対象とした国際共同第 III 相試験の結果から、日本人と外国人で PK に大きな差はみられなかった。
- 健康成人及び様々な好酸球性疾患患者を対象とした複数の試験を併合した母集団 PK 解析の結果、臨床的に意味のある内因性の民族的要因は認められず、疾患は共変量として特定されなかった。

以上のことから、メポリズマブは民族的要因による影響を受けにくい薬剤であると考えられた。

2.5.1.5.2.2. 国内臨床データパッケージ

国内臨床データパッケージについては、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、医薬品医療機器総合機構）との対面助言（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日実施、番号[redacted]）における助言に基づき構築した。

2.5.1.5.2.1.より、メポリズマブは民族的要因を受けにくい薬剤であると考えられることから、EGPA を対象とした臨床試験から得られた試験成績を用いて日本人 EGPA に対する PK、薬力学（PD）、有効性及び安全性を評価できると考え、海外同様に EGPA 患者を対象にした国際共同試験（MEA115921 試験）を主とした臨床データパッケージを構築した（表 2.5.1-3）。

構築した臨床データパッケージに含まれる資料のうち、本邦より参加した EGPA を対象とした国際共同試験（MEA115921 試験）を評価資料とした。また、EGPA を対象とした LAP（MEA116841 試験及び 201607 試験）、HES を対象としたコンパッショネートユースプログラム（MHE104317 試験、MHE112562 試験及び 112000 試験）及び重症喘息患者を対象としたオープンラベル継続投与試験（MEA115666 試験）から得られた試験成績及び用量設定に関するメタ解析の報告書をそれぞれ安全性評価及び用量設定の根拠資料として用いた（表 2.5.1-3）。

表 2.5.1-3　国内臨床データパッケージ

試験のタイプ	試験番号	状況	評価／参考
EGPA 患者を対象とした試験			
EGPA 患者を対象とした第 III 相試験	MEA115921 [a, e]	完了	評価
LAP（MEA115921 試験の継続投与試験）	MEA116841 [b, e]	実施中	参考
	201607	実施中	参考
EGPA 以外の患者を対象とした試験			
HES 患者を対象とした試験（コンパッショネートユース）	MHE104317、MHE112562 及び 112000 [c]	実施中	参考
重症喘息患者を対象としたオープンラベル継続投与試験	MEA115666 [d]	実施中	参考
健康成人及び様々な好酸球性疾患を対象とした 16 試験のメタ解析			
用量設定に関するメタ解析	SB-240563/018、MEA115705、MHE100185、MHE100901、MEA112997、MEA115575、SB-240563/006、MEA115588、MEA115661、MEA115666、MEA114092、SB-240563/001、SB-240563/035、SB-240563/017、MEE103226、MEE103219	完了	参考

a. PK も評価した
b. データカットオフ：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点
c. データカットオフ：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点
d. データカットオフ：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点
e. 日本人を含む国際共同治験

2.5.1.5.2.3.　国内規制当局からの助言

[redacted]及び[redacted]について助言を得るため、医薬品医療機器総合機構と医薬品[redacted]相談（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日実施、番号[redacted]）を行った。

医薬品医療機器総合機構からの助言の主な内容は以下のとおりであった。なお、本相談の議事録は 1.13.2.に添付した。

- （[redacted]）希少な疾患であることを踏まえると、[redacted]は受け入れ可能と考えるが、[redacted]については、[redacted]と考える。
- （[redacted]）[redacted]は受け入れ可能と考えるが、下記に留意すること。
  - （[redacted]について）[redacted]について、[redacted]とすることは受け入れ可能と考える。ただし、[redacted]を踏まえると、[redacted]と考えることから、[redacted]、[redacted]、[redacted]は困難と考える。

- （[redacted]）[redacted]ことから[redacted]は理解するが、[redacted]と考える。

2.5.1.6. 海外規制当局による助言

2.5.1.6.1. 米国

GSK は、Investigational New Drug（IND）申請（006971）を行い、EGPA の治療を目的とするメポリズマブの開発に着手した。提示した臨床開発プログラムに関し、米国食品医薬品局（FDA）より表 2.5.1-4 に示す助言を得た。

表 2.5.1-4 FDA からの助言

日付	内容
2011 年 7 月 14 日	Churg Strauss 症候群の治療におけるメポリズマブの使用に対し希少疾病用医薬品指定を受ける
[redacted]	[redacted]を実施
[redacted]	GSK の[redacted]に対し、FDA より[redacted]を入手
[redacted]	[redacted]を実施
[redacted]	[redacted]に対し、FDA より[redacted]を入手
[redacted]	[redacted]に対する FDA からの[redacted]を入手
[redacted]	[redacted]に対する FDA から[redacted]を入手

[redacted]：[redacted]

上記の協議の中で、[redacted]、とりわけ[redacted]として、[redacted]、[redacted]を含め、いくつかの合意が得られた。[redacted]に関しては、データ提出後に審査を行うとされた。

Pediatric Research Equity Act（Public Law 108-155）では、希少疾病用医薬品指定された適応症を対象とする医薬品の販売承認申請の場合は小児の評価を提出する必要はない。そのため、[redacted]は含まれていない。

[redacted]で、本申請に関しては GSK より提示した情報で十分であるという合意が FDA より得られた。

2.5.1.6.2. 欧州

GSK は、EGPA を適応とするメポリズマブの開発において、欧州の規制当局から以下の表 2.5.1-5 に示す助言を受けた。

表 2.5.1-5　欧州規制当局からの助言

日付	内容
2012 年 3 月 26 日	Churg Strauss 症候群患者の治療におけるメポリズマブの使用に対し希少疾病用医薬品指定を受ける（OD 番号 EMA/OD/174/12）
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

MHRA：英国医薬品庁、HPRA：アイルランド医療規制当局、EMA：欧州医薬品庁

上記の協議の中で、[redacted]で合意が得られた。[redacted]と判断された。各国当局とのミーティングで[redacted]が検討され、[redacted]受け入れられた。[redacted]も受け入れられた。

2.5.1.7.　医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

MEA115921 試験及び MEA116841 試験は、GSK Group of Companies の標準手順書に沿って行い、本標準手順書は GCP の原則に適合している。これらの試験は倫理委員会又は治験審査委員会の承認を得て実施した。すべての被験者及び／又は代諾者からインフォームド・コンセントを取得し、ヘルシンキ宣言に沿って試験を実施した。当該保健当局からの承認も必要な場合には取得した。

201607 試験は Guidance Document に従って実施された。したがって、メポリズマブの投与を行った医師が「治験依頼者」とみなされ、実施国の法律に従い必要に応じて 201607 試験に関する承認を取得する義務を負った。メポリズマブの投与を行った医師は、スクリーニング、適格性手順及びメポリズマブの投与期間を通し、被験者の監視に全面的な責任を負った。

2.5.2. 生物薬剤学に関する概括評価

メポリズマブの EGPA を適応とした開発に際して、生物薬剤学試験に該当する新たな試験は実施していない。

2.5.3. 臨床薬理に関する概括評価

本承認申請はメポリズマブ（遺伝子組換え）（以下、メポリズマブ）の新効能（好酸球性多発血管炎性肉芽腫症）（EGPA）及び新用量に係る承認事項一部変更承認申請である。健康被験者及び喘息患者における臨床薬理試験の成績に関しては、「気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る）」を適応とする申請資料（1.13.1.3）に記載している。本項では EGPA 患者にメポリズマブを投与したときの薬物動態（PK）及び薬力学（PD）の検討結果を記載した。

2.5.3.1. 薬物動態

メポリズマブはヒト化モノクローナル抗体［免疫グロブリン G1（IgG1）、κ、mAb］である。メポリズマブを皮下投与したときの PK は線形性を示し、時間非依存的である[Smith, 2011]。

EGPA 患者を対象とした MEA115921 試験で得られた血漿中メポリズマブ濃度を用いて、母集団薬物動態解析を実施した。その結果、メポリズマブのクリアランス（CL）及び中央コンパートメントの分布容積（V2）（幾何平均値）はそれぞれ 0.19 L/day（2.7 mL/day/kg）及び 3.6 L であり、重症喘息患者に皮下投与したときと同様であった（1.13.1.3）。また、これらの値は他の mAb と同程度と考えられた[Dirks, 2010]。

2.5.3.2. 薬力学

MEA115921 試験において、メポリズマブ群では、投与開始から 4 週目において血中好酸球数は著しく減少し（プラセボと比べて 75%の減少）、以降の投与期間中は低値を維持した（幾何平均値の範囲：25～40/μL）。52 週時点において、メポリズマブ群では、プラセボ群と比べて 83%の好酸球数の減少がみられた。EGPA 患者に対して 4 週間毎にメポリズマブ 300 mg を皮下投与した際の血中好酸球数の減少は、他の好酸球性疾患患者と比べて差はなかった。

2.5.3.3. 免疫原性

抗薬物抗体（ADA）が陽性を示した被験者は、重症喘息患者を対象とした臨床試験では 6%以下、EGPA 患者を対象とした MEA115921 試験では 2%未満であり（2.7.4.4.3.）、メポリズマブの免疫原性は低いと考えられた。また、MEA115921 試験の ADA 陽性患者において、ADA と好酸球数の推移に関連性はみられなかった（2.7.2.2.1.3.）。

2.5.4. 有効性の概括評価

本承認申請におけるメポリズマブの有効性は、MEA115921 試験を評価資料として、評価した。本 2.5.4.では、MEA115921 試験の有効性の結果及び日本人 EGPA 患者におけるメポリズマブの用法・用量の設定根拠を要約する。

2.5.4.1. 臨床試験デザイン及び被験者集団の選定

2.5.4.1.1. 臨床試験デザインの概要

MEA115921 試験は、一定用量［プレドニゾロン／prednisone 7.5 mg/日以上（プレドニゾロン／prednisone 換算、以下同様）］の経口ステロイド療法（単独又は一定用量の免疫抑制療法との併用）を受けている 18 歳以上の再燃の既往のある又は難治性 EGPA 患者を対象にメポリズマブを投与した、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同試験であった。本試験には、治験薬投与期間（52 週間）及び後観察期間（8 週間）が含まれた。被験者は、標準的治療に加えて、メポリズマブ 300 mg 又はプラセボの皮下投与を 4 週間ごとで受けた。ベースラインから 4 週以降は、標準的治療の実施に伴い OCS の用量を漸減することを可能とした（図 2.5.4-1）。

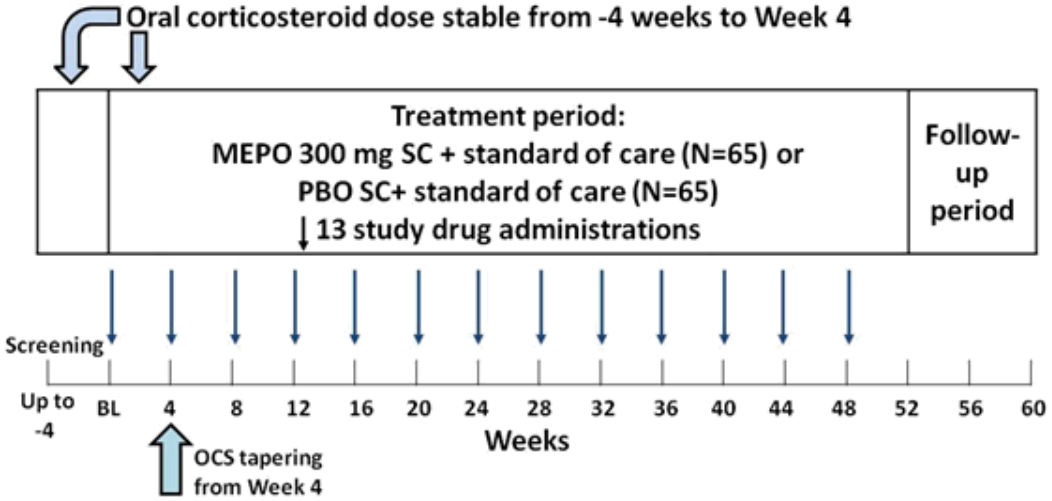


図 2.5.4-1 MEA115921 試験の試験デザイン

2.5.4.1.2. 標準的治療

本試験では、既存の標準的治療を使用可能としたことによりプラセボ群の設定が可能となり、これに伴い被験者に好ましいベネフィット・リスクプロファイルを提供することを可能とした。したがって、被験者は既存治療のステロイド療法（単独又は一定用量の免疫抑制療法との併用）を受け、疾患活動性に応じて治験責任医師の判断により OCS が漸減された。バーミンガム血管炎活動性スコア（BVAS）が 0 となった場合に 4 週時以降に実施するプレドニゾロン／prednisone 用量 4 mg/日までの OCS の推奨漸減スケジュールを治験実施計画書に含めた。BVAS が 0 でない場合も、治験責任医師の臨床的判断により各被験者の OCS の

漸減を可能とした。被験者のプレドニゾロン／prednisone 用量が 4 mg/日に到達した後も、臨床的に適切な場合、治験責任医師の判断により更に漸減することを可能とした。ただし、0～4 mg の範囲内での OCS 増量は、必ずしも再燃とはみなさないこととした。OCS を長期間使用している患者の一部は、完全な OCS の治療中止に抵抗感を示し、またアジソン病症状を発現しやすいため、この方法を採用した。

シクロホスファミドはその毒性のため、52 週間の治験薬投与期間を通して一定用量で使用することが不可能であると考え、ベースライン以降の使用は禁止した。

2.5.4.1.3. 試験期間

治験薬の投与期間は 52 週間であった。この投与期間を設定することにより、プレドニゾロン／prednisone 用量 4 mg/日以下を目標とした OCS の漸減及び長期間の疾患コントロールを評価することを可能とした。

2.5.4.1.4. 被験者集団の選定

米国リウマチ学会（ACR）では、6 項目［喘息、好酸球増多症（10%超）、単神経障害又は多発神経炎、肺浸潤（非固定性）、副鼻腔異常、血管外組織への好酸球浸潤］のうち 4 項目以上への該当が認められる患者が EGPA と提唱されているものの、これらの基準は診断目的で作成されたものでない[Masi, 1990; Basu, 2010]。そのため、EGPA と診断された被験者を確実に組み入れるという本試験の目的に合わせて、これらの分類基準を改変し EGPA の主な所見を追加した。具体的には、すべての被験者において喘息（既往を含む）並びに好酸球増多（1000 /μL 超又は白血球分画で 10%超）があり、かつ以下の EGPA の特徴のうち 2 つ以上に該当しなければならないものとした。

- 好酸球性血管炎、血管周囲の好酸球浸潤又は好酸球に富む肉芽腫性炎症のいずれかの病理組織学的所見
- 神経障害
- 肺浸潤
- 副鼻腔の異常所見
- 心筋症
- 糸球体腎炎
- 肺胞出血
- 触知可能な紫斑病
- 抗好中球細胞質抗体（ANCA）陽性

再燃の既往のある又は難治性 EGPA 患者では、既存治療にメポリズマブを追加した時の効果が最も期待できると考えられるため、本試験では再燃の既往のある又は難治性 EGPA 患者を組入れ対象とした。ただし、被験者の安全を確保するとともに重度の合併症による試験中止例が多くなることを避けるために、臓器又は生命を脅かす EGPA 患者、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を有する患者、あるいはその他の臨床的に重要な病状を伴う患者は本試験から除外した。これらの患者では、シクロホス

ファミド（本試験期間中は使用禁止）の投与が必要になる可能性が高く、その一時的な使用により試験結果が影響を受ける可能性を避けるためでもあった。しかし、本試験は難治性EGPA患者を組入れ対象としたため、比較的重度のEGPA患者を対象にメポリズマブを評価することが可能であった。

MEA115921試験では、再燃の既往のある又は難治性EGPA患者を以下のように定義した。

- 再燃の既往のあるEGPA患者：
  過去2年以内かつスクリーニングの12週間以上前に、OCSの用量が7.5 mg/日以上（プレドニゾロン／prednisone換算、以下同様）の投与下で1回以上のEGPA再燃（OCSの増量、免疫抑制療法の開始／増量又は入院）の既往のある患者
  日本特有の再燃の定義：
  過去2年以内かつスクリーニングの12週間以上前に、プレドニゾロン換算7.5 mg/日以上の投与下で1回以上のEGPA再燃［OCSの増量、プレドニゾロン（又は同等のステロイド薬）の静脈内投与の開始、免疫抑制療法の開始／増量、免疫グロブリンの静脈内投与の開始／増量、又は入院を必要とした場合］の既往のある患者
- 難治性EGPA患者：
  試験開始前6ヵ月以内に標準的治療による寛解導入療法を3ヵ月以上施行した後、寛解（BVASが0、かつOCSの用量が7.5 mg/日以下の状態）が得られなかった患者
  又は、スクリーニング前6ヵ月以内のOCS漸減期間中、OCSの用量が7.5 mg/日以上で、EGPA症状が再燃した患者（上記の再燃の定義に該当する必要はない）

2.5.4.2. 有効性評価項目及び有効性解析の統計学的考察

2.5.4.2.1. 主要、副次及びその他の評価項目

主要評価項目

本試験では、以下の2つの主要評価項目を設定した。

- 累積寛解維持期間（52週間の治験薬投与期間のうちBVASが0、かつOCSの用量が4 mg/日以下の寛解状態にあった週数の累積期間）。累積寛解維持期間が以下の各分類に該当する被験者の割合
  - 0週間
  - 0週間超12週間未満
  - 12週間以上24週間未満
  - 24週間以上36週間未満
  - 36週間以上
- 治験薬投与期間の36及び48週時の両時点において寛解状態（BVASが0、かつOCSの用量が4 mg/日以下）にある被験者の割合

副次評価項目

- EGPA再燃が最初に確認されるまでの期間

- 治験薬投与期間の最後の 4 週間（48～52 週時）における OCS の平均 1 日投与量が以下の各分類に該当する被験者の割合
  - 0 mg
  - 0 mg 超 4 mg 以下
  - 4 mg 超 7.5 mg 以下
  - 7.5 mg 超
- 治験薬投与期間 24 週以内に寛解（BVAS が 0、かつ OCS の用量が 4 mg/日以下）を達成し、かつ残りの治験薬投与期間中に寛解が維持された被験者の割合
- 累積寛解維持期間（52 週間の治験薬投与期間のうち BVAS が 0、かつ OCS の用量が 7.5 mg/日以下の状態にあった週数の累積期間）。累積寛解維持期間が以下の各分類に該当する被験者の割合
  - 0 週間
  - 0 週間超 12 週間未満
  - 12 週間以上 24 週間未満
  - 24 週間以上 36 週間未満
  - 36 週間以上
- 治験薬投与期間の 36 及び 48 週時の両時点において寛解状態（BVAS が 0、かつ OCS の用量が 7.5 mg/日以下）にある被験者の割合
- 治験薬投与期間 24 週以内に寛解（BVAS が 0、かつ OCS の用量が 7.5 mg/日以下）を達成し、かつ残りの治験薬投与期間中に寛解が維持された被験者の割合

その他の評価項目

- 寛解維持期間［52 週間の治験薬投与期間のうち中断なく BVAS が 0、かつ OCS の用量が 4 mg/日以下の状態にあった最長期間（週数）］と定義し、寛解維持期間が以下の各分類に該当する被験者の割合
  - 0 週間
  - 0 週間超 12 週間未満
  - 12 週間以上 24 週間未満
  - 24 週間以上 36 週間未満
  - 36 週間以上
- 寛解維持期間［52 週間の治験薬投与期間のうち中断なく BVAS が 0、かつ OCS の用量が 7.5 mg/日以下の状態にあった最長期間（週数）］と定義し、寛解維持期間が以下の各分類に該当する被験者の割合
  - 0 週間
  - 0 週間超 12 週間未満
  - 12 週間以上 24 週間未満
  - 24 週間以上 36 週間未満
  - 36 週間以上
- すべての EGPA 再燃の頻度

- 重症再燃の頻度（2.5.4.2.1.2.）
- 重症再燃が最初に確認されるまでの期間
- 52 週間の治験薬投与期間中における OCS の 1 日投与量のベースラインからの変化量（0～52 週時）
- 治験薬投与期間の最後の 4 週間（48～52 週時）における OCS の平均 1 日投与量の減少率（ベースライン時との比較）が以下の各分類に該当する被験者の割合
  - 減量なし又は投与中止
  - 25%未満
  - 25%以上 50%未満
  - 50%以上 75%未満
  - 75%以上 100%未満
  - 100%
- BVAS のベースラインからの変化量
- 血管炎症障害指標（VDI）[Exley, 1998]のベースラインからの変化量
- ぜんそくの管理に関するアンケート-6（ACQ-6）[Juniper, 1999; Juniper, 2000]のベースラインからの変化量
- 肺機能検査［1 秒量（FEV1）及び努力性肺活量（FVC）］のベースラインからの変化量
- 副鼻腔評価テスト-22 質問表（SNOT-22）スコア[Hopkins, 2009]のベースラインからの変化量

2.5.4.2.1.1. 寛解の定義

全身性血管炎患者を対象とした臨床試験に関し、評価項目の一つとしてステロイド薬の漸減効果を実証すること、また提唱されている寛解の定義［すなわち、長期間にわたり疾患がコントロールされており（BVAS が 0）、かつプレドニゾロン用量 7.5 mg/日以下の状態であること］を用いることが、欧州リウマチ学会（EULAR）により推奨されている[Hellmich, 2007]。

本試験の 2 つの主要評価項目及び副次評価項目に用いた寛解の定義には、BVAS 及び OCS の減量が含まれた。BVAS は、全身性血管炎の疾患活動性について、諸臓器を包括的に臨床評価するために使用されるバリデートされた医師記入式のツールである[Luqmani, 1994; Luqmani, 1997; Mukhtyar, 2009b]。また、OCS の減量に関しては、副次評価項目として EULAR で定義されているプレドニゾロン用量 7.5 mg/日以下についても検討した。本試験の主要評価項目では、より厳格な寛解定義である「BVAS が 0、かつ OCS の用量 4 mg/日以下の状態」に基づいて評価した。疾患活動性のコントロールについてメポリズマブの有効性を検討することが対象集団において重要と考え、更に臨床的意義のある OCS 減量の観点から、OCS の 1 日用量の基準を EULAR の推奨用量より低く設定することとした。

2.5.4.2.1.2. 再燃の定義

EGPA 再燃とは、前回来院以降に、以下のいずれかの特徴を示す活動性疾患の増悪がみられた場合と定義した。

a. 活動性血管炎（BVAS が 0 超）
b. ACQ-6 スコアの悪化を伴う活動性を示す喘息症状及び／又は徴候
c. 副鼻腔症状の質問表において一つ以上の悪化（直近の評価との比較）を伴う活動性の鼻疾患及び／又は副鼻腔疾患

また、上記の活動性疾患の増悪又は持続（a.～c.）については、以下のいずれか一つ以上を満たす必要があった。

i. OCS 療法の増量［プレドニゾロン／prednisone の 1 日投与量 4 mg/日超（又は同等量）］
ii. 免疫抑制剤の増量又は追加
iii. EGPA の悪化に関連する入院

重症再燃（再燃の一部）については、以下のように定義した。

- 臓器を脅かす又は生命を脅かす EGPA 症状発現
- BVAS スコアが 6 以上［2 つ以上の臓器系の症状、かつ全身症状のいずれか（筋肉痛、関節痛／関節炎、38℃超の発熱、2 kg 超の体重減少）を含むこと］
- 入院を必要とする喘息の再燃
- 入院を必要とする副鼻腔の再燃

2.5.4.2.2. 解析対象集団

Intent-to-treat（ITT）集団は、無作為割付けされ、治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者から構成された。特に記載のない限り ITT 集団を有効性評価項目のすべての解析の対象集団とした。安全性解析対象集団は、無作為化された群にかかわらず実際に投与を受けた治験薬に基づいた点を除いて ITT 集団と同じであり、安全性評価項目のすべての解析の対象集団であった。

2.5.4.2.3. 有効性解析の統計学的な考察

MEA115921 試験の解析手法の詳細については、MEA115921 試験の解析計画書に示す。

2 つの主要評価項目のうち、累積寛解維持期間（52 週間の治験薬投与期間のうち BVAS が 0、かつ OCS の用量が 4 mg/日以下の寛解状態にあった週数の累積期間）の主解析には、順序カテゴリカルデータに対する比例オッズ回帰モデルを用いた。治験薬投与期間の 36 及び 48 週時の両時点において寛解状態（BVAS が 0、かつ OCS の用量が 4 mg/日以下）にある被験者の割合の主解析には、ロジスティック回帰モデルを用いた。

主解析及び副次解析では、52 週時（又は、52 週時より前に試験中止した場合はその中止日）までの試験期間中のすべてのデータを用いて、de facto estimand を検討した。治験薬投与を中止したものの、本試験を継続した被験者では、当該期間に収集した有効性のデータを使用した。

試験中止により寛解に関するデータが欠測となった被験者は、試験中止日以降、寛解とみなされないこととした。感度分析として tipping point analysis を実施し、評価項目の定義を変更したことによる本試験中止例での寛解への影響を検討した。

副次評価項目のうちEGPA再燃が最初に確認されるまでの期間は、Cox比例ハザード回帰モデルを用いて解析した。その他の副次評価項目は、2つの主要評価項目と同様に、比例オッズ回帰モデル又はロジスティック回帰モデルを適切に用いて解析した。2つの主要評価項目及び副次評価項目の解析において、モデルに含めたベースラインの共変量は、投与群、ベースラインにおけるOCSの1日用量、ベースラインのBVAS及び地域とした。

2.5.4.3. 被験者の内訳

ITT集団は、本試験に無作為割付けされ、治験薬の投与を1回以上受けた136例であった。このうち126例（93%）が本試験を完了した。被験者は、メポリズマブ群及びプラセボ群に均等に無作為化された（表2.7.3.3-1）。

2.5.4.4. 人口統計学的特性及びベースライン特性

全般的に、MEA115921試験に組み入れられた被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性は投与群間で同様であり（2.7.3.2.1.及び2.7.3.3.1.3.）、また再燃のある又は難治性EGPA患者集団に特徴的なものであった。人種は大部分（92%）が白人で、半数以上（59%）が女性であり、平均年齢は48.5歳であった。33%の被験者では体重が85 kg超であった。ボディマス指数（BMI）の平均値及び中央値は25 kg/m^{2}超であったことから一部の被験者で過体重の傾向がみられた。

2.5.4.4.1. EGPA患者集団の特性

スクリーニングの6ヵ月以上前にEGPAと診断された患者を対象とした。EGPAの診断に合致した臨床的特徴を有する被験者を確実に組み入れるように、外部の専門家の意見に従ってACRにより提唱されたEGPAの基準を一部修正した。EGPAの病歴は群間で概ね同様であった。喘息及び好酸球増多に加えて、ベースラインによくみられたEGPAの臨床的特徴は、副鼻腔の異常、非固定性肺浸潤及び神経障害であった。EGPAの平均罹患期間は5.5年であった。再燃のEGPAは74%の被験者で、難治性のEGPAは54%の被験者で認められた（被験者はいずれか又は両方を有していた）。また、ベースラインのBVASスコアは大部分の被験者で0超であり、活動性疾患であることが示された。VDIの平均スコアは4.6であり、顕著な血管炎活動性及び損傷が示された。

過去2年以内に、ほとんどすべての被験者（96%）でEGPA再燃が1回以上認められ、42%の被験者ではEGPA再燃が3回以上認められた。大部分の被験者（77%）で免疫抑制剤が投与されており、34%の被験者でシクロホスファミドによる治療を受けていた。15%の被験者で集中治療室への入院歴があった。

ベースラインにおける併用薬の使用状況及びBVASスコアに群間差が認められた。特に、ベースラインで免疫抑制療法を受けていた被験者は、メポリズマブ群（60%）がプラセボ群（46%）よりも多かった。免疫抑制療法については本試験期間中に変更されないことが規定

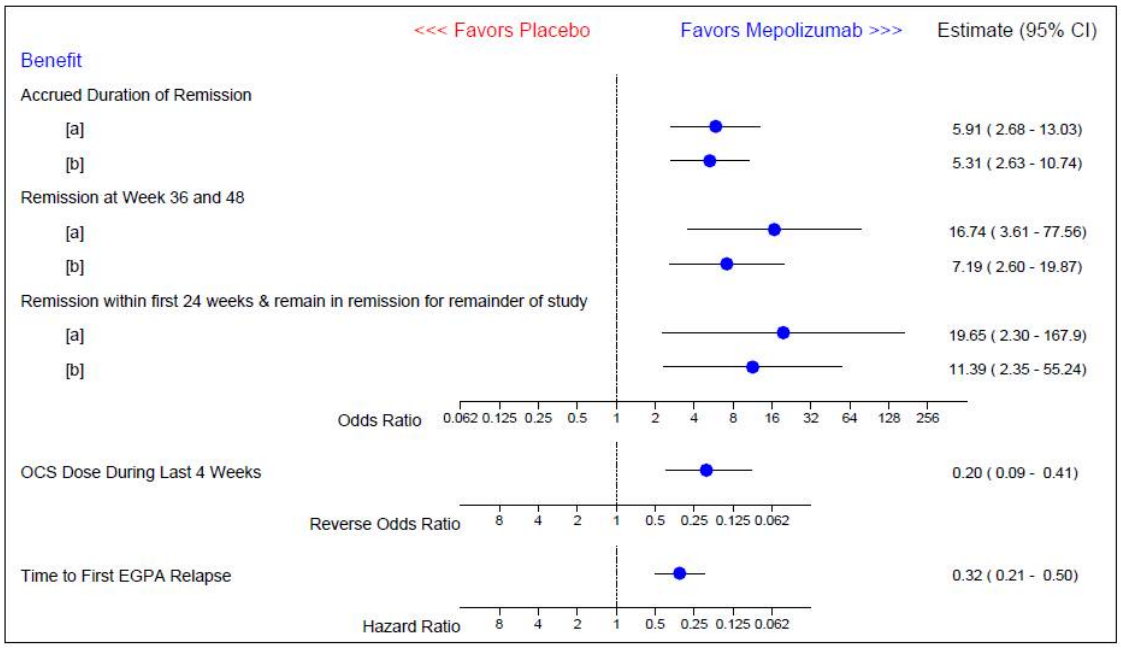
されていたため（安全上の理由による調整は可能とした）、この差がベースラインからの変化を評価する有効性の結果に影響を与えることはないと考えられた。

ANCA 陽性の既往は 19%に認められ、他の試験で報告された割合より低かった。これは、治験責任医師が過去の ANCA データにアクセスできなかったことによるものと考えられた。治験責任医師は EGPA の専門医であり、ANCA 陽性の既往がない被験者において、診断を確定するための他の EGPA の特性を有することを確認した。本試験に参加した治験責任医師は、EGPA の診断と治療の両方についての専門知識及び臨床試験の経験に基づき選定された。

以上のことから、本試験の被験者集団は、再燃の既往のある又は難治性の EGPA 患者を代表する患者集団であった。

2.5.4.5. 有効性の結果

EGPA に対するメポリズマブの有効性は、成人の EGPA 患者を対象とした MEA115921 試験で明確に示された。2 つの主要評価項目及びすべての副次評価項目において、プラセボと比較して有意な差が認められた（図 2.5.4-2）。



Data Source: MEA115921 CSR Figure 3.2
a. Remission defined as BVAS= 0 and OCS dose ≤4 mg/day
b. Remission defined as BVAS= 0 and OCS dose ≤7.5 mg/day
Note: Horizontal bars represent 95% confidence intervals.

図 2.5.4-2 MEA115921 試験のベネフィットに関するプロット（ITT 集団）

2.5.4.5.1. 「BVAS が 0、かつ OCS の用量が 4 mg/日以下の状態」の定義を用いた寛解

主要評価項目では、累積寛解維持期間及び治療効果の持続を重視した。これらの評価項目については、EULAR ではプレドニゾロン／prednisone の用量が 7.5 mg/日以下であることが推奨されているものの（2.5.4.2.1.1.）、本試験では「BVAS が 0、かつプレドニゾロン／

prednisone の用量が 4 mg/日以下の状態」という更に厳格な寛解の定義に基づいた。疾患活動性のコントロールについてメポリズマブの有効性を検討することが対象集団において重要と考え、更に臨床的意義のある OCS 減量の観点から、OCS の 1 日用量の基準を EULAR の推奨用量より低く設定することとした。

2.5.4.5.1.1. 累積寛解維持期間

52 週間の治験薬投与期間における累積寛解維持期間（BVAS が 0、かつ OCS の用量が 4 mg/日以下の状態）は、メポリズマブ群でプラセボ群より統計学的に有意に長かった（p<0.001）（表 2.5.4-1）。

表 2.5.4-1 累積寛解維持期間（BVAS が 0、かつ OCS の用量が 4 mg/日以下の状態）（MEA115921 試験、ITT 集団）

Duration of Remission[1] (BVAS=0 and OCS Dose ≤4 mg/day)	Number (%) of Subjects	
	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg SC N=68
n	68	68
0	55 (81)	32 (47)
>0 to <12 weeks	8 (12)	8 (12)
12 to <24 weeks	3 (4)	9 (13)
24 to <36 weeks	0	10 (15)
≥36 weeks	2 (3)	9 (13)
Comparison: mepolizumab/placebo[2]		
Odds ratio	---	5.91
95% CI	---	2.68, 13.03
p-value	---	<0.001

Data Source: MEA115921 CSR Table 2.2
1. Accrued number of weeks where remission was achieved over the 52-week study period
2. Analysed using a proportional odds model with covariates of treatment group, baseline OCS daily dose, baseline BVAS score, and region
Note: For subjects who withdrew from treatment, the observed remission data was used over the remainder of the planned observation period of the study.
Note: An odds ratio >1 favours mepolizumab
CI=confidence interval, SC=subcutaneous

2.5.4.5.1.2. 36 及び 48 週の両時点において寛解状態にある被験者の割合

治験薬投与期間の 36 及び 48 週時の両時点において寛解状態（BVAS が 0、かつ OCS の用量が 4 mg/日以下の状態）にある被験者の割合は、メポリズマブ群（32%）でプラセボ群（3%）より統計学的に有意に高かった（p<0.001）（表 2.5.4-2）。

表 2.5.4-2 36 及び 48 週時の両時点において寛解状態（BVAS が 0、かつ OCS の用量が 4 mg/日以下の状態）にある被験者の割合（MEA115921 試験、ITT 集団）

Subjects in Remission at Both Weeks 36 and 48 (BVAS=0 and OCS Dose ≤4 mg/day)	Number (%) of Subjects	
	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg SC N=68
n	68	68
Subjects in remission at Weeks 36 and 48	2 (3)	22 (32)
Comparison: mepolizumab/placebo[1]		
Odds ratio (mepolizumab/placebo)	---	16.74
95% CI	---	3.61, 77.56
p-value	---	<0.001

Data Source: MEA115921 CSR Table 2.17
1. Based on a logistic regression model with baseline covariates of treatment group, baseline OCS daily dose, baseline BVAS score, and region
Note: For subjects who withdrew from treatment, the observed remission data was used over the remainder of the planned observation period of the study.
Note: An odds ratio>1 favours mepolizumab

2.5.4.5.1.3. 治験薬投与期間 24 週以内に寛解を達成し、かつ残りの治験薬投与期間中に寛解が維持された被験者の割合

治験薬投与期間 24 週以内に寛解（BVAS が 0、かつ OCS の用量が 4 mg/日以下の状態）を達成し、かつ残りの治験薬投与期間中に寛解が維持された被験者の割合は、メポリズマブ群（19%）でプラセボ群（1%）より有意に高く（p=0.007）（表 2.5.4-3）、本副次評価項目からも有効性が示された。

表 2.5.4-3 治験薬投与期間 24 週以内に寛解（BVAS が 0、かつ OCS の用量が 4 mg/日以下の状態）を達成し、かつ残りの治験薬投与期間中に寛解が維持された被験者の割合（MEA115921 試験、ITT 集団）

Subjects Achieving Remission (BVAS=0 and OCS Dose ≤4 mg/day) within First 24 Weeks and Remaining in Remission	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg SC N=68
n	68	68
Subjects achieving remission 1st 24 wks/remaining in remission, n (%)	1 (1)	13 (19)
Comparison: mepolizumab/placebo[1]		
Odds ratio	---	19.65
95% CI	---	2.30, 167.93
p-value	---	0.007

Source Data: MEA115921 CSR Table 2.42
1. Based on a logistic regression model with baseline covariates of treatment group, baseline OCS daily dose, baseline BVAS score, and region
Note: An odds ratio >1 favors mepolizumab

2.5.4.5.1.4. 寛解維持期間

その他の評価項目である、52 週間の治験薬投与期間における寛解維持期間（BVAS が 0、かつ OCS の用量が 4 mg/日以下の状態）は、メポリズマブ群でプラセボ群よりも有意に長いことが示された（p<0.001）（表 2.5.4-4）。

表 2.5.4-4 寛解維持期間（BVAS が 0、かつ OCS の用量が 4 mg/日以下の状態）（MEA115921 試験、ITT 集団）

Sustained Duration of Remission[1] (BVAS=0 and OCS Dose ≤4 mg/day)	Number (%) of Subjects	
	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg SC N=68
n	68	68
0	55 (81)	32 (47)
>0 to <12 weeks	8 (12)	11 (16)
12 to <24 weeks	3 (4)	8 (12)
24 to <36 weeks	1 (1)	8 (12)
≥36 weeks	1 (1)	9 (13)
Comparison: mepolizumab/placebo[2]		
Odds ratio	---	5.65
95% CI	---	2.57, 12.41
p-value	---	<0.001

Source Data: MEA115921 CSR Table 2.60
1. Longest uninterrupted number of weeks where remission achieved over the 52-week study period
2. Analyzed using a proportional odds model with covariates of treatment group, baseline OCS daily dose, baseline BVAS score, and region
Note: For subjects who withdrew from treatment, the observed remission data was used over the remainder of the planned observation period of the study.
Note: An odds ratio >1 favours mepolizumab

2.5.4.5.2. 「BVAS が 0、かつ OCS の用量が 7.5 mg/日以下の状態」の定義（EULAR の定義）を用いた寛解

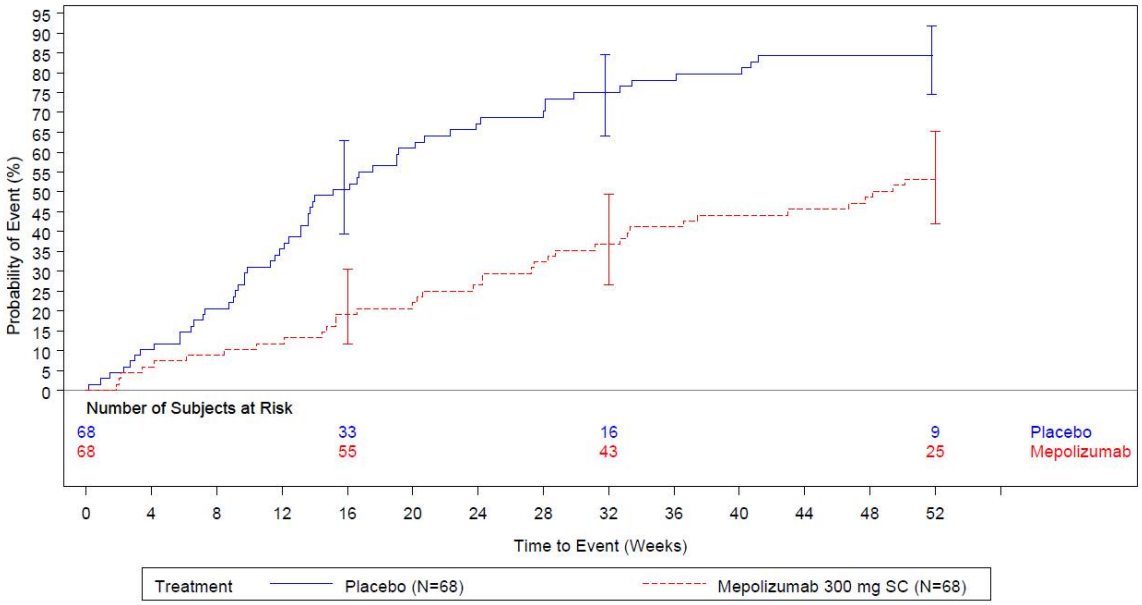
EULAR で推奨された寛解の定義を用いた場合においても、寛解に関するすべての評価項目においてメポリズマブの有意なベネフィットが示された。寛解を達成した被験者の割合は、いずれの群においても EULAR で推奨された寛解の定義を用いた場合の方が、「BVAS が 0、かつプレドニゾロン／prednisone の用量が 4 mg/日以下の状態」を寛解の定義として用いた場合と比べて高く、また各群の割合はプラセボ群と比較してメポリズマブ群で有意に高かった（2.7.3.3.2.3.）。

2.5.4.5.3. EGPA 再燃

再燃及び重症再燃の定義は 2.5.4.2.1.2.に示す。

2.5.4.5.3.1. EGPA 再燃が最初に確認されるまでの期間

52 週間の治験薬投与期間において、EGPA 再燃が最初に確認されるまでの期間は、メポリズマブ群でプラセボ群よりも有意に長かった（p<0.001）（図 2.5.4-3、表 2.5.4-5）。重症再燃が最初に確認されるまでの期間も、メポリズマブ群でプラセボ群よりも有意に長かった（p=0.042）（2.7.3.3.2.4.2.）。



Data Source: MEA115921 CSR Figure 2.3
The final dose of study treatment was given at Week 48 with completion of the treatment period at Week 52.

図 2.5.4-3 EGPA 再燃が最初に確認されるまでの期間に関する Kaplan-Meier 曲線（MEA115921 試験、ITT 集団）

表 2.5.4-5 EGPA 再燃が最初に確認されるまでの期間（MEA115921 試験、ITT 集団）

Time to First EGPA Relapse	Number (%) of Subjects	
	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg SC N=68
n analyzed		
Endpoint (event)[1]	56 (82)	38 (56)
Censored[2]	12 (18)	30 (44)
Adjusted Hazard Ratio[3]		
Estimate	---	0.322
95% CI	---	0.206, 0.502
Wald Chi-Squared p-value	---	<0.001

Source Data: MEA115921 CSR Table 2.34
1. An event is a first EGPA relapse that occurred prior to study completion or premature withdrawal from the study.
2. Subjects were censored if they completed the study or withdrew prematurely from the study without experiencing an event.
3. Analysis preformed using a Cox Proportional Hazards Model with covariates of treatment group, baseline OCS daily dose, baseline BVAS score, and region. A hazard ratio <1 indicates a lower risk of EGPA relapse in the mepolizumab group compared with the placebo group.

2.5.4.5.3.2. EGPA 再燃の頻度

治験責任医師は、自らの臨床的判断により、EGPA 再燃 1 件ごとに血管炎、喘息及び／又は副鼻腔関連に分類し、各再燃において複数の分類を選択可能とした。52 週間の治験薬投与期間において、EGPA 再燃が認められた被験者の割合はプラセボ群（82%）と比較してメポリズマブ群（56%）で低く、再燃件数はプラセボ群（154 件）と比較してメポリズマブ群（88 件）で低かった（表 2.5.4-6）。同様に、治験責任医師が分類した再燃の各カテゴリ（血管炎、喘息、副鼻腔及びこれらの組合わせ）の発現割合及び件数もプラセボ群と比較してメポリズマブ群で低かった。

表 2.5.4-6 治験薬投与期間及び後観察期間における EGPA 再燃（MEA115921 試験、ITT 集団）

	Treatment Period				Follow-up Period			
Relapse Category	Placebo N=68		Mepolizumab 300 mg SC N=68		Placebo N=68		Mepolizumab 300 mg SC N=68	
	n (%)	# Events	n (%)	# Events	n (%)	# Events	n (%)	# Events
All relapses	56 (82)	154	38 (56)	88	18 (26)	24	21 (31)	22
Vasculitis only[1]	15 (22)	18	12 (18)	12	3 (4)	3	4 (6)	4
Asthma only[1]	22 (32)	31	13 (19)	21	6 (9)	7	2 (3)	2
Sino-nasal only[1]	8 (12)	9	4 (6)	4	1 (1)	1	1 (1)	1
Vasculitis/Asthma	13 (19)	20	8 (12)	9	2 (3)	2	4 (6)	4
Vasculitis/Sino-nasal	12 (18)	15	5 (7)	6	1 (1)	1	1 (1)	1
Asthma/Sino-nasal	17 (25)	31	12 (18)	18	7 (10)	8	4 (6)	4
Vasc/Asthma/Sino-n	16 (24)	30	10 (15)	18	1 (1)	2	6 (9)	6
Vasculitis[2]	44 (65)	83	29 (43)	45	6 (9)	8	15 (22)	15
Asthma[2]	41 (60)	112	25 (37)	66	14 (21)	19	15 (22)	16
Sino-nasal[2]	35 (51)	85	24 (35)	46	10 (15)	12	11 (16)	12

Source Data: MEA115921 CSR Table 2.32, Table 2.33
1. Relapse category selected without another relapse category defined
2. Relapse category selected with or without another relapse category defined
Note: Vasculitis relapse defined as BVAS >0; Asthma relapse defined as active asthma symptoms and/or signs with a corresponding worsening in ACQ-6 score (compared with the most recent previous score); Sino-nasal relapse defined as active nasal and/or sinus disease, with corresponding worsening in at least one of sino-nasal symptom questions (compared with the most recent previous assessment)
Note: For subjects who withdrew from treatment, the observed relapse data was used over the remainder of the planned observation period of the study.
Vasc/Asthma/Sino-n = Vasculitis/Asthma/Sino-nasal

EGPA 再燃の頻度は、プラセボ群と比較してメポリズマブ群で有意に低かった。52 週間の治験薬投与期間において、メポリズマブ群における年間再燃率はプラセボ群と比較して 50%低下した（p<0.001）（表 2.5.4-7）。メポリズマブ群における年間重症再燃率はプラセボ群と比較して 44%低かったが、統計学的に有意ではなかった（p=0.109）（2.7.3.3.2.5.2.）。

表 2.5.4-7 EGPA の年間再燃率（MEA115921 試験、ITT 集団）

EGPA Relapses	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg SC N=68
n	68	68
Relapse rate/yr	2.27	1.14
Mepolizumab vs. Placebo		
Rate ratio	---	0.50
95% CI	---	0.36, 0.70
p-value	---	<0.001

Source Data: MEA115921 CSR Table 2.62
Note: Analysis performed using a negative binomial model with covariates of treatment group, baseline OCS daily dose, baseline BVAS score, and region; and with logarithm of time on treatment as an offset variable.
Note: A rate ratio <1 favors mepolizumab

2.5.4.5.4. OCS の減量

高用量のステロイド療法に伴う重大な副作用を減少させるために、長期にわたり使用される OCS を減量することは EGPA 患者にとって重要なことである。

2.5.4.5.4.1. 治験薬投与期間の最後の 4 週間における OCS の投与量

治験薬投与期間の最後の 4 週間（48～52 週時）における OCS の平均 1 日投与量の減量を達成した被験者の割合は、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（p<0.001）（表 2.5.4-8）。OCS の用量が 0 mg となった被験者は、メポリズマブ群 12 例（18%）、プラセボ群 2 例（3%）であった。このことは、すべての被験者でベースライン時のプレドニゾロン／prednisone 用量を 7.5 mg/日以上と規定していたことから、特筆すべきことである。

表 2.5.4-8 治験薬投与期間の最後の 4 週間（48～52 週時）における OCS の平均 1 日投与量（MEA115921 試験、ITT 集団）

Average Daily OCS Dose	Number (%) of Subjects	
	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg SC N=68
n	68	68
0	2 (3)	12 (18)
>0 to ≤4.0 mg	3 (4)	18 (26)
>4.0 to ≤7.5 mg	18 (26)	10 (15)
>7.5 mg	45 (66)	28 (41)
Comparison: mepolizumab/placebo[1]		
Odds ratio	---	0.20
95% CI	---	0.09, 0.41
p-value	---	<0.001

Source Data: MEA115921 CSR Table 2.39
1. Analysed using a proportional odds model with covariates of treatment group, baseline OCS daily dose, baseline BVAS score and region
Note: For subjects who withdrew from treatment, the observed OCS dose data was used over the remainder of the planned observation period of the study. For subjects who withdrew from the study prior to Week 52, it was assumed that the final average daily OCS dose was the average during the 4 weeks prior to the date of withdrawal.
Note: An odds ratio <1 favours mepolizumab

2.5.4.5.4.2. 治験薬投与期間の最後の 4 週間における OCS 減量の割合

治験薬投与期間の最後の 4 週間（48～52 週時）における OCS の平均 1 日投与量のベースラインからの減量割合は、プラセボ群と比較してメポリズマブ群で有意に高かった（p<0.001）（表 2.5.4-9）。OCS の 1 日投与量に関してベースライン時と比較して 100%の減量を達成した被験者は、メポリズマブ群で 12 例（18%）、プラセボ群で 1 例（1%）であった。

表 2.5.4-9　治験薬投与期間の最後の 4 週間（48～52 週時）における OCS の平均 1 日投与量のベースラインからの減量割合（MEA115921 試験、ITT 集団）

Percent Reduction from Baseline	Number (%) of Subjects	
	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg SC N=68
n	68	68
No reduction or withdrawal from treatment	33 (49)	14 (21)
<25%	9 (13)	8 (12)
25% to <50%	11 (16)	8 (12)
50% to <75%	11 (16)	16 (24)
75% to <100%	3 (4)	10 (15)
100%	1 (1)	12 (18)
Comparison: mepolizumab/placebo[1]		
Odds ratio	---	4.32
95% CI	---	2.28, 8.19
p-value	---	<0.001

Source Data: MEA115921 CSR Table 2.65
1. Analysed using a proportional odds model with covariates of treatment group, baseline OCS daily dose, baseline BVAS score and region
Note: For subjects who withdrew from treatment, the observed OCS dose data was used over the remainder of the planned observation period of the study. For subjects withdrawing from the study prior to Week 52, the average daily OCS dose was derived using the 28 days prior to the date of withdrawal.
Note: An odds ratio >1 favours mepolizumab

2.5.4.5.5.　BVAS

BVAS のベースラインからの平均減少量は、52 週間の治験薬投与期間中のほとんどの時点において、プラセボ群と比較してメポリズマブ群では数値的に大きく、また 52 週時における BVAS が 0 又は 1 であった被験者の割合は、プラセボ群と比較してメポリズマブ群で高かった。しかし、これらの差は統計学的に有意ではなかった（2.7.3.3.2.7.）。BVAS で評価される臓器項目について、本解析から明確な結論を導くことはできなかったが、重要なことは、疾患活動性をコントロールし、寛解を維持すること（すなわち BVAS が 0）である。これについては、本試験の主要評価項目及び副次評価項目で示された。更に、いずれの投与群においても多数の極端な外れ値が認められたため BVAS の分布が非対称となり、BVAS の平均減少量の解釈が困難であった。外れ値の影響を取り除くために、52 週間の治験薬投与期間における BVAS が 0 であった累積期間について Post-hoc 解析を実施した（2.5.4.5.10.）。

2.5.4.5.6.　VDI

VDI を用いて、活動性病変を認めない状態において、永続的な損傷によって生じる血管炎の特徴を評価した[Exley, 1998]。VDI は、11 の臓器系に分かれており、血管炎の発症以降に生じる臓器障害が血管炎自体によるものか、治療に起因するものか否かについて記録する指標である。VDI は血管炎においてはバリデートされているものの、EGPA における指標としてはバリデートされていない。

MEA115921 試験において、24 及び 52 週時における VDI のベースラインからの平均変化量は、メポリズマブ群及びプラセボ群のいずれにおいても小さく、群間差はいずれの時点においても有意ではなかった（2.7.3.3.2.8.）。VDI のベースラインからの変化量は長期間の損傷を追跡することが期待される指標であり、EGPA 患者を対象とした 1 年間という試験期間

は、血管炎を有する患者における損傷の蓄積をメポリズマブ投与が抑えることを評価するためには、不十分と考えられた。

2.5.4.5.7. ACQ 及び SNOT-22

喘息コントロールの評価に関して、49～52 週時の平均 ACQ-6 スコアのベースラインからの変化量はプラセボ群と比較してメポリズマブ群で有意に小さかった（p=0.024）（表 2.7.3.3-31）。副鼻腔症状については、52 週間の治験薬投与期間における SNOT-22 に、プラセボ群と比較してメポリズマブ群で、統計学的に有意ではないものの、数値的な改善が認められた（p=0.057）（表 2.7.3.3-32）。

2.5.4.5.8. 肺機能

FEV1 及び FVC は、ベースライン及び治験薬投与期間中 4 週間ごとに測定された。36 及び 52 週時を除いて、FEV1 のベースラインからの平均変化量（改善）はプラセボ群と比較してメポリズマブ群で大きかった。FVC については、いずれの投与群においても一貫した反応は認められなかった（2.7.3.3.2.10.）。

2.5.4.5.9. EGPA 患者におけるメポリズマブの臨床的ベネフィット

主要な有効性解析から、52 週間の試験期間中に寛解（BVAS が 0、かつ OCS の用量が 4 mg/日以下の状態）を達成した被験者の割合は、プラセボ群（19%）と比較してメポリズマブ群（53%）で高いことが示された。しかし、寛解を達成しなかったメポリズマブ群の被験者（47%）において、OCS 減量及び／又は EGPA 再燃に関する臨床的ベネフィットが認められるかどうかは臨床的に重要な点であった。

メポリズマブ群における臨床的ベネフィットをプラセボ群との比較により明らかにするために、安全性解析対象集団（すわなち、被験者が実際に受けた治療に従って割り付けられた投与群）を用いて Post-hoc 要約集計表を作成した。これらの Post-hoc 要約データから、寛解を達成、治験薬投与期間の最後の 4 週間における OCS 減量が 50%以上、治験薬投与期間中に再燃なしのうち少なくとも一つ以上の臨床的ベネフィットが、メポリズマブ群 53 例（78%）、プラセボ群 22 例（32%）で認められた（表 2.5.4-10）。

表 2.5.4-10　寛解（BVAS が 0、かつ OCS の用量が 4 mg/日以下の状態）に関する臨床的ベネフィット（MEA115921 試験、安全性解析対象集団）

Clinical Benefit	Number (%) of Subjects	
	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg SC N=68
Remission[1]	13 (19)	36 (53)
≥50% reduction in OCS[2]	14 (21)	39 (57)
No relapses[3]	12 (18)	30 (44)
Any of the above	22 (32)	53 (78)

Source Data: MEA115921 (Post-hoc) Table 1.5
1. BVAS=0 and OCS dose ≤4 mg/day during the study treatment period
2. Average Prednisolone/ prednisone dose during Weeks 48 to 52
3. EGPA relapses during the study treatment period
N.B. Treatment group allocations are based on the treatment actually received (i.e., safety population).

寛解の定義として「BVAS が 0、かつ OCS が 7.5 mg/日以下の状態」を用いて同様の Post-hoc 要約集計表を作成したところ、寛解を達成、治験薬投与期間の最後の 4 週間における OCS 減量が 50%以上、治験薬投与期間中に再燃なしのうち少なくとも一つ以上の臨床的ベネフィットが、メポリズマブ群 59 例（87%）、プラセボ群 36 例（53%）で認められた（表 2.7.3.3-34）。

2.5.4.5.10.　寛解の定義の各項目における有効性

2 つの主要評価項目について、寛解は活動性血管炎なし（BVAS が 0）かつ OCS の用量 4 mg/日以下の状態と定義したが、それぞれの条件（BVAS 及び OCS 用量）と治療効果との関連性は不明であった。Post-hoc 解析を実施したところ、いずれの条件もメポリズマブ投与による寛解の達成に関与していることが示された。

52 週間の治験薬投与期間において BVAS が 0 であった累積期間は、プラセボ群と比較してメポリズマブ群で有意に長かった（p<0.001）。同様に、36 及び 48 週時の両時点で BVAS が 0 であった被験者の割合は、プラセボ群と比較してメポリズマブ群で高く、そのオッズ比はプラセボ群に対してメポリズマブ群で上回るものであったが、統計学的に有意ではなかった（表 2.7.3.3-35）。

また、52 週間の治験薬投与期間において OCS の用量 4 mg/日以下であった累積期間は、プラセボ群と比較してメポリズマブ群で有意に長いことが示された（p<0.001）。同様に、36 及び 48 週時の両時点で OCS の用量 4 mg/日以下であった被験者の割合は、プラセボ群と比較してメポリズマブ群で高かった（p<0.001）（表 2.7.3.3-36）。

2.5.4.5.11.　部分集団における有効性

寛解、再燃、OCS 減量の評価項目について、サブグループ解析及び探索的モデリングを実施した。その結果、ベースライン血中好酸球数が高い部分集団及びベースラインの OCS 用量が低い部分集団で、メポリズマブの治療効果が大きいことが示された（2.7.3.3.3.1.、2.7.3.3.3.2.及び 2.7.3.3.3.3.）。しかし、その結果は評価項目間で一貫しておらず、これらの部分集団と治療効果との関連性を結論付けるには注意が必要である。

寛解、OCS 減量、再燃のすべての点から臨床的ベネフィットについての Post-hoc 検討を更に実施した。その結果、ベースラインの血中好酸球数が 150 /μL 未満の部分集団及びベースラインの OCS 用量が 20 mg/日超の部分集団において、累積寛解維持期間（BVAS が 0、かつ OCS の用量が 4 mg/日以下の状態）に関する効果の減少が認められた。これらの部分集団では、OCS 減量及び／又は再燃については、プラセボ群と比較して明らかな治療ベネフィットが認められた。体重が 85 kg 超の部分集団（臨床的に関心のある集団）についても検討した。その結果、これらのいずれの部分集団においても、寛解を達成、治験薬投与期間の最後の 4 週間における OCS 減量が 50%以上、試験治療期間中に再燃なしのうち少なくとも一つ以上の重要な臨床的ベネフィットが認められた（2.7.3.3.3.1.）。

日本人 EGPA 患者における有効性

MEA115921 試験において、日本人 6 例が無作為化され、治験薬の投与を受けた（メポリズマブ群 3 例、プラセボ群 3 例）。6 例すべてが本試験を完了した。

日本人 6 例の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性については、やや高齢の被験者が多かったものの（6 例中 5 例で全体集団の平均年齢 48.5 歳を上回る）、全般的に全体集団と大きく異なるものではなかった（性別：4 例が女性、BMI：3 例で 25 kg/m^2 超）（表 2.7.3.3-42）。

2 つの主要評価項目のうち、累積寛解維持期間（52 週間の治験薬投与期間のうち BVAS が 0、かつ OCS の用量が 4 mg/日以下の寛解状態にあった週数の累積期間）は、メポリズマブ群 1 例で 36 週間以上であり、残りの 5 例（メポリズマブ群 2 例、プラセボ群 3 例）で 0 週間であった。また、36 及び 48 週時の両時点において寛解（BVAS が 0、かつ OCS の用量が 4 mg/日以下の状態）にある被験者は、メポリズマブ群 1 例、プラセボ群が 0 例であった。

また、日本人被験者における副次評価項目の結果は 2.7.3.3.3.5.に示す。

なお、MEA115921 試験における日本人 EGPA 患者の結果については、被験者数が少数であることから、その解釈には限界があり、注意が必要である。

2.5.4.5.12. 長期投与時の有効性

52 週間投与の MEA115921 試験において、寛解に関する以下の評価項目の結果から、プラセボと比較してメポリズマブの EGPA に対する持続的な有効性が認められた。

- 36 及び 48 週時の両時点において寛解を達成した被験者の割合
- 最初の 24 週間までに寛解を達成し、残りの治験薬投与期間中に寛解が維持された被験者の割合
- 寛解維持期間が長かった被験者の割合

2.5.4.6. 用法・用量の設定

本申請における EGPA 患者における推奨用法・用量は、EGPA 患者を対象とした MEA115921 試験の有効性及び安全性の成績に加え、重症喘息のプログラム（1.13.1.3.）、用

量設定に関するメタ解析の結果、及びEGPAを対象としたLAP（MEA116841試験）における安全性の成績を基に設定した。

2.5.4.6.1. 海外の申請における用法・用量の設定根拠

2.5.4.6.1.1. 用量

EGPAの病変組織では好酸球の集積がみられ、活性化された好酸球から分泌される顆粒蛋白質が組織障害に関与すると考えられている[Vaglio, 2013]。また、EGPAの病態形成において好酸球の増多が重要な役割を果たすことが示唆されている[Schnabel, 1999]。加えて、EGPA患者では様々な組織が障害を受け[Keogh, 2006; Vaglio, 2012; Holle, 2009]、重症喘息と比べて好酸球増多の程度が高いこと[Gioffredi, 2014; Katz, 2014]から、EGPA患者での至適用量は、血中及び組織中の好酸球を最大限減少させ得る、喘息患者に対する用量（100 mg）と比べてより高用量が妥当であると考えられた。

重症喘息患者を対象とした第IIb／III相用量設定試験（MEA112997試験）において、メポリズマブ75 mg（概ね100 mg皮下投与に相当）、250 mg（概ね300 mg皮下投与に相当）及び750 mg（1000 mg皮下投与に相当）を静脈内投与（IV）した。メポリズマブ250 mg IVでは、75 mg IVと比べて、血中好酸球数の減少率が高かったものの、250 mg IVと750 mg IVでは同程度であった（75、250及び750 mg IVでそれぞれ78、86及び88%）（図2.7.3.4-1）。この結果から、EGPA患者では、より好酸球数が大きく減少することが見込まれる300 mgを皮下投与することが望ましいと考えられた。

多くのEGPA患者ではOCSが用いられており、OCSが好酸球数に及ぼす影響があることが知られている。このため、血中好酸球に対するメポリズマブの効果を検討するため、健康成人及び様々な好酸球性疾患患者（軽症～重症喘息、好酸球性食道炎及び好酸球増多症候群）にメポリズマブを投与した16試験のデータを用いて、用量反応メタ解析（dose-response meta-analysis）を行った。解析の結果から、OCSが血中好酸球数の減少に大きく関与していること、メポリズマブ投与による血中好酸球数の減少はベースラインの血中好酸球数に依存すること、またED50及びEmaxがベースラインの血中好酸球数に依存することが示された。血中好酸球数が500 /μL超で好酸球数増多とされること[Roufosse, 2010]から、血中好酸球数を500 /μLより低値を維持するためには、ベースラインの血中好酸球数が高いEGPA患者ではメポリズマブ100 mg皮下投与よりも高用量の投与が望ましいと考えられた。また、OCSの投与量で補正したとき、OCS非使用でベースラインの血中好酸球数が1000～8000 /μLの患者では、メポリズマブ300 mgを4週間ごとに皮下投与することで、血中好酸球数を目標とする好酸球数に減少させることが可能と予測された。

EGPA患者を対象としたMEA115921試験でメポリズマブ300 mgを4週間ごとに皮下投与したところ、治験薬投与期間終了時（52週）において好酸球数はベースラインと比べて79%減少した。また、MEA115921試験ではOCS減量下において、血中好酸球数の減少が維

持され、臨床的意義のある寛解期間の維持等の有効性が示された。これらのことから、EGPA 患者における用量は 300 mg 皮下投与が適切であると考えた。

投与間隔

メポリズマブの投与間隔は、皮下投与後のメポリズマブの消失半減期が約 3 週間であること[Smith, 2011]、及び MEA112997 試験でメポリズマブ 250 mg IV により血中好酸球数の減少が持続したことから設定した。

MEA115921 試験で 4 週ごとに 300 mg 皮下投与したとき、メポリズマブ群の血中好酸球数はプラセボ群と比べて、75～89%の減少がみられ、血中好酸球数の減少が持続した。これらのことから、EGPA 患者では 4 週間ごとの投与が適切であると考えられた。

以上のことから、海外（米国）の申請における EGPA に対する用法・用量は、「1 回 300 mg を 100 mg ずつ 3 ヵ所に分けて 4 週間ごとに皮下に注射する」と設定した。

2.5.4.6.2. 日本人における推奨用法・用量の設定根拠

日本人 EGPA 患者における用法・用量は、EGPA 患者を対象とした MEA115921 試験で得られた薬物動態（PK）、薬力学（PD）、有効性及び安全性の結果、並びに MEA116841 試験の安全性の結果に基づき設定した。

2.5.4.6.2.1. EGPA を対象とした第 III 相試験（MEA115921 試験及び MEA116841 試験）における日本人の臨床試験成績

2.5.4.6.2.1.1. PK 及び PD（MEA115921 試験）

血漿中メポリズマブ濃度及び血中好酸球数に日本人と外国人で大きな差はみられなかった。

2.5.4.6.2.1.2. 有効性（MEA115921 試験）

全体集団では、52 週間の治験薬投与期間におけるメポリズマブ群の累積寛解維持期間（BVAS が 0、かつ OCS の用量が 4 mg/日以下の状態）は、プラセボ群と比べて有意に長かった（$p<0.001$）。また、治験薬投与期間の 36 及び 48 週時の両時点においてメポリズマブ群の寛解状態（BVAS が 0、かつ OCS の用量が 4 mg/日以下）にある被験者の割合も、プラセボ群と比べて有意に高かった（$p<0.001$）。

日本人における累積寛解維持期間は、メポリズマブ群 1 例で 36 週間以上であり、残りの 5 例（メポリズマブ群 2 例、プラセボ群 3 例）で 0 週間であった。また、36 及び 48 週時の両時点において寛解にある被験者は、メポリズマブ群 1 例、プラセボ群が 0 例であった。

2.5.4.6.2.1.3. 安全性（MEA115921 試験及び MEA116841 試験）

MEA115921 試験

治験薬投与期間中の有害事象の発現頻度は、全体集団ではメポリズマブ群とプラセボ群で同程度であり、よく見られた有害事象は、メポリズマブ群では頭痛、関節痛、副鼻腔炎及び上気道感染、プラセボ群では鼻咽頭炎、悪心、頭痛、及び関節痛であった（表 2.7.4.2-4）。

日本人では、メポリズマブ群とプラセボ群で全例（各群 3 例）に有害事象がみられ、両投与群合わせて 2 例以上で報告された有害事象は、鼻咽頭炎（メポリズマブ群 1 例、プラセボ群 2 例）及び靭帯捻挫（メポリズマブ群 1 例、プラセボ群 1 例）であった（表 2.7.4.5-4）。

MEA116841 試験

治験薬投与期間中に全体集団でよく見られた有害事象は、鼻咽頭炎、気管支炎、関節痛、注射部位反応、頭痛及び筋肉痛であった（表 2.7.4.2-5）。日本人では有害事象は、6 例（メポリズマブ群）全例でみられ、2 例以上にみられた有害事象は、鼻咽頭炎（3 例）、インフルエンザ及び背部痛（各 2 例）であった（表 2.7.4.5-5）。

2.5.4.6.2.2. 日本人 EGPA 患者における用法・用量の結論

国内外において、EGPA は血中好酸球数の増加、喘息症状をはじめとする臨床所見や好酸球浸潤等の組織所見を総合して診断され、EGPA に特徴的なこれらの所見を複数満たす場合に EGPA と診断される。また、EGPA 治療の基本は国内外共にステロイド療法（単独又は免疫抑制療法との併用）であり、活動性炎症の減少、免疫応答の抑制、疾患固有及び／又は治療関連の合併症の治療を目的に行われる。メポリズマブはヒト化モノクローナル抗体（IgG1、kappa）であり、体内に広く分布する蛋白質分解酵素により異化されると考えられ、蛋白質分解酵素に民族的な差は報告されていない。これらのことから、外因性の民族的要因に大きな差はないと考えられる（2.5.1.5.2.1.）。

メポリズマブを皮下投与又は静脈内投与したとき、線形性、用量比例性及び非時間依存性の PK を示した。体重が最も重要な内因性要因であることが確認されたものの、臨床的に意味のある影響は認められなかった。これまでに外国人及び日本人を対象に実施した臨床薬理試験及び喘息患者を対象とした国際共同第 III 相試験の結果から、日本人と外国人で PK に大きな差はみられなかった。また、健康成人及び様々な好酸球性疾患患者を対象とした複数の試験を併合した母集団 PK 解析の結果、臨床的に意味のある内因性の民族的要因は認められず、疾患は共変量として特定されなかった。

メポリズマブは民族的要因による影響を受けにくい薬剤であり、EGPA 患者の全体集団から設定した用量を日本人にも当てはめることが可能と考えた。これらのことから、海外と同様に本邦での用法・用量を、「通常、成人にはメポリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 300 mg を 4 週間ごとに皮下に注射する。」と設定した。

2.5.5. 安全性の概括評価

2.5.5.1. はじめに

本承認申請におけるメポリズマブの安全性評価に用いた試験を表 2.5.5-1 に示す。

表 2.5.5-1 本承認申請におけるメポリズマブの安全性評価に用いた試験

試験のタイプ	Study No.	状況	評価／参考
EGPA 患者を対象とした試験			
EGPA 患者を対象とした第 III 相試験	MEA115921*	完了	評価
LAP（MEA115921 試験の継続投与試験）	MEA116841*	実施中	参考
	201607	実施中	参考
EGPA 以外の患者を対象とした試験			
HES 患者を対象とした試験（コンパショネートユース）	MHE104317、MHE112562 及び 112000	実施中	参考
重症喘息患者を対象としたオープンラベル延長試験	MEA115666	実施中	参考

*日本人を含む国際共同試験

本 2.5.5.では、MEA115921 試験及びその継続試験である LAP から得られた EGPA 患者での安全性データについて述べる。曝露状況については、その他の適応症も含めた合計 26 試験の併合解析結果についても述べる。なお、本承認申請では、この併合解析を除いて、安全性データの併合解析は実施していない。

MEA115921 試験は、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、第 III 相試験であり、日本人を含む国際共同試験として実施された。被験者はメポリズマブ群又はプラセボ群に 1：1 の比で無作為割付けされた。治験薬は、4 週間ごとに 13 回皮下投与され、メポリズマブの用量は 1 回当たり 300 mg であった（100 mg ずつ 3 ヵ所に分けて投与）。

LAP には、MEA115921 試験を 60 週時まで完了した被験者（後観察期間を完了した被験者）、又は早期中止した場合は治験完了日となるはずであった時点（60 週時）に達している被験者が移行可能であった。LAP では、オープンラベル下でメポリズマブ 300 mg が 4 週間ごとに皮下投与された。メポリズマブが当該国で EGPA 治療薬として上市されるまで、又は治験依頼者が EGPA 治療を適応とする開発を中止するまで、あるいは当該被験者が中止基準に該当するまで、継続することができることとした。本承認申請では、データカットオフ日（[redacted] 年 月 日）までに得られた安全性データを用いた。LAP は参加国の規制要件により、治験実施計画書に従って実施した臨床試験（MEA116841 試験）及びコンパッショネートユースプログラム（201607 試験）の 2 試験から構成され、オープンラベル下で安全性の評価を実施している。

2.5.5.2. 曝露状況

EGPA、喘息（重症喘息を含む）、HES、好酸球性食道炎、アトピー性皮膚炎及び鼻茸患者並びに健康被験者を対象とした合計 26 試験（GlaxoSmithKline 社が治験実施責任者の臨床試験）において、メポリズマブは 2500 例を超える被験者に 1 回以上投与された（表 2.7.4.1-9）。

EGPA 患者を対象としたプラセボ対照試験の MEA115921 試験では、メポリズマブ群、プラセボ群ともに 68 例（合計 136 例）が無作為化された。これらのうちの大部分の被験者（メポリズマブ群 85%及びプラセボ群 74%）で、予定されていた 13 回の治験薬投与がすべて実施された（2.7.4.1.2.2.1.1.）。MEA115921 試験に組み入れられた被験者のうち 109 例（80%）が LAP（MEA116841 試験及び 201607 試験）に移行し、メポリズマブの投与を受けた（2.7.4.1.2.2.1.3.）。

MEA115921 試験及び LAP を合わせると、合計 125 例が EGPA 治療の目的でメポリズマブ 300 mg 皮下投与を受けた（表 2.5.5-2）。125 例の内訳は、先行する MEA115921 試験でメポリズマブが投与された 68 例（このうち 52 例は LAP でもメポリズマブの投与を受けた）及び MEA115921 試験でプラセボ群が投与され、LAP でメポリズマブが投与された 57 例であった（2.7.4.1.2.2.1.4.）。

表 2.5.5-2　EGPA 患者を対象とした試験［MEA115921 試験及び LAP（MEA116841 試験及び 201607 試験）］におけるメポリズマブ 300 mg 皮下投与の曝露（安全性解析対象集団）

	Mepolizumab 300 mg SC (N=125)
Total Subject-Years[1]	141.01
Exposure (months)	
Mean (Standard Deviation)	13.5 (7.29)
Median	12.9
Minimum, Maximum	1, 28
Range of Exposure (months)	
<12, n (%)	43 (34)
12 - <24, n (%)	65 (52)
24 - <36, n (%)	17 (14)

Data Source: SB240563 EGPA Exposure Table 1.02
Note: Studies included: MEA115921, MEA116841 and 201607.
Exposure (therapeutic coverage) = treatment stop date - treatment start date + 29. Any off-treatment period (for example, the time between ending treatment in study MEA115921 and starting treatment in the LAP [MEA116841 and 201607], which could be up to 6 months) is not included in the calculation of integrated exposure.
1. Sum across subjects of (treatment stop date - treatment start date + 29)/365.25.

2.5.5.3.　安全性の結果

2.5.5.3.1.　よく見られた有害事象

MEA115921 試験

MEA115921 試験における治験薬投与期間中の有害事象の発現頻度は、メポリズマブ群とプラセボ群で同程度であった。治験責任医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較してメポリズマブ群で高かった（表 2.5.5-3）。治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象の発現頻度はいずれの群においても低かった。

表 2.5.5-3　有害事象の概略（MEA115921 試験、安全性解析対象集団）

Adverse Event Type	Number (%) of Subjects	
	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg SC N=68
All AEs		
On-treatment	64 (94)	66 (97)
Drug-related[1]	24 (35)	35 (51)
Led to discontinuation of study treatment or withdrawal from the study	1 (1)	2 (3)

Data Source: MEA115921 CSR Table 3.3, Table 3.6, Table 3.7
1. Investigator's judgement of causality.

治験薬投与期間中によく見られた有害事象は、メポリズマブ群では頭痛、関節痛、副鼻腔炎及び上気道感染、プラセボ群では鼻咽頭炎、悪心、頭痛及び関節痛であった（表 2.7.4.2-4）。頭痛の発現頻度は、プラセボ群（18%）と比較してメポリズマブ群（32%）で高く、鼻咽頭炎の発現頻度は、メポリズマブ群（18%）と比較してプラセボ群（24%）で高かった。

発現頻度が最も高かっ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った（メポリズマブ群 10%、プラセボ群 7%）。また、発現頻度の群間差が大きかった治験薬と因果関係のある有害事象は、頭痛（メポリズマブ群 7%、プラセボ群 1%）及び気道感染（メポリズマブ群 6%、プラセボ群 0%）であった（表 2.7.4.2-7）。

LAP

LAP に移行し、メポリズマブ 300 mg が皮下投与された被験者における有害事象プロファイルは、MEA115921 試験で認められた有害事象プロファイルと同様であり、新たな安全性シグナルを示すエビデンスは認められなかった（2.7.4.2.1.1.1.）。MEA116841 試験でよく見られた有害事象は鼻咽頭炎、気管支炎、関節痛、注射部位反応、頭痛及び筋肉痛であった（表 2.7.4.2-5）。

治験薬と因果関係のある有害事象のうち 2 例以上で報告された事象は、注射部位反応（7 例）、蜂巣炎及び筋肉痛（各 2 例）であった（表 2.7.4.2-8）。

2.5.5.3.2.　死亡及びその他の重篤な有害事象

2.5.5.3.2.1.　死亡

MEA115921 試験では、死亡に至った有害事象がメポリズマブ群の 1 例で報告された（心停止）。本被験者は既往歴として冠動脈疾患を有していた。本事象は治験責任医師により治験薬との因果関係がないと判断された。

LAP のうち MEA116841 試験では、データカットオフ日時点で死亡に至った有害事象が 1 例（先行する MEA115921 試験ではプラセボ群）で報告された。報告された死亡に至った有害事象は、重度の呼吸困難、低酸素症及び心停止であった。これらの死亡に至った有害事象は被験者の基礎疾患との因果関係があり、治験薬との因果関係はないと治験責任医師により判断された。

201607 試験で死亡に至った有害事象は報告されなかった。

2.5.5.3.2.2. その他の重篤な有害事象

MEA115921 試験

治験薬投与期間中の重篤な有害事象（死亡に至った重篤な有害事象を含む）の発現頻度は、プラセボ群（26%）と比較してメポリズマブ群（18%）で低かった。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重篤な有害事象の発現頻度は、いずれの群においても同程度であった（表 2.5.5-4）。メポリズマブ群の 1 例で死亡に至った有害事象が報告された（2.5.5.3.2.1.）。

表 2.5.5-4 重篤な有害事象の概略（MEA115921 試験、安全性解析対象集団）

Adverse Event Type	Number (%) of Subjects	
	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg SC N=68
SAEs		
On-treatment	18 (26)	12 (18)
Drug-related[1]	3 (4)	3 (4)
Fatal	0	1 (1)

Data Source: MEA115921 CSR Table 3.10, Table 3.13, Table 3.14
1. Investigator's judgement of causality.

MEA115921 試験で器官別大分類（SOC）別に発現頻度が高かった重篤な有害事象は、「感染症および寄生虫症」並びに「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であり、発現頻度はいずれの SOC においてもプラセボ群と比較してメポリズマブ群で低かった（表 2.5.5-5）。いずれかの投与群で 2 例以上に報告された重篤な有害事象は、喘息、インフルエンザ及び肺炎であった。

表 2.5.5-5　治験薬投与期間中の SOC 別の重篤な有害事象及びいずれかの投与群で 2 例以上に報告された重篤な有害事象（MEA115921 試験、安全性解析対象集団）

Serious Adverse Event Preferred Term	Placebo		Mepolizumab 300 mg SC	
	N=68	Subj yrs=61.6	N=68	Subj yrs=66.7
	n (%)	Rate[1] [# Events]	n (%)	Rate[1] [# Events]
Any Serious Adverse Event	18 (26)	600.8 [37]	12 (18)	284.9 [19]
感染症および寄生虫症	10 (15)	211.1 [13]	4 (6)	75.0 [5]
インフルエンザ	2 (3)	32.5 [2]	0	---
肺炎	2 (3)	32.5 [2]	0	---
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (10)	211.1 [13]	2 (3)	30.0 [2]
喘息	4 (6)	129.9 [8]	2 (3)	30.0 [2]
神経系障害	2 (3)	32.5 [2]	2 (3)	90.0 [6]
心臓障害	2 (3)	32.5 [2]	1 (1)	15.0 [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1)	16.2 [1]	1 (1)	15.0 [1]
免疫系障害	1 (1)	16.2 [1]	1 (1)	15.0 [1]
傷害、中毒および処置合併症	2 (3)	32.5 [2]	0	---
胃腸障害	0	---	1 (1)	30.0 [2]
筋骨格系および結合組織障害	0	---	1 (1)	15.0 [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)	16.2 [1]	0	---
精神障害	1 (1)	16.2 [1]	0	---
腎および尿路障害	1 (1)	16.2 [1]	0	---

Data Source: MEA115921 CSR Table 3.10, Table 3.46
MedDRA Ver. 19.0/ MedDRA J Ver. 19.0
Note: Exposure-adjusted frequency calculated as: Total number of adverse events / (Total Duration of Exposure in days/365.25)*1000.
1. Represents the frequency of events per 1000 subject-years of exposure.
Subj = Subject, yrs = Years

LAP

全般的に、LAP で報告された重篤な有害事象の発現頻度及び種類は、MEA115921 試験のメポリズマブ群と違いは認められなかった。MEA116841 試験では、治験薬投与期間中の重篤な有害事象が 14 例で報告された（死亡に至った 1 例も含む）。2 例以上に報告された重篤な有害事象は、蜂巣炎及び敗血症であった（表 2.7.4.2-12）。201607 試験では、死亡以外の重篤な有害事象として中等度の喘息が 1 例 1 件に報告された（2.7.4.2.1.3.）。

2.5.5.3.3.　治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象

MEA115921 試験

治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象は 3 例で報告された（2.7.4.2.1.4.1.）。これらの事象はいずれも重篤な有害事象であり、その内訳は死亡に至った有害事象が 1 例［心停止（メポリズマブ群）］、死亡以外の有害事象が 2 例［過敏症（メポリズマブ群）及び肺炎（プラセボ群）］であった。

LAP

LAP では、治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象は少数例で報告された。MEA116841 試験では、治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象は 2 例で報告された（2.7.4.2.1.4.1.）。このうち 1 例（先行する MEA115921 試験ではプラセボ群）では、喘息（MEA116841 試験におけるメポリズマブ初回投与の 10 日後）、関節痛、筋肉痛及び錯感覚

（いずれもメポリズマブ初回投与の 12 日後）が発現し（いずれも非重篤な有害事象）、メポリズマブの投与が中止された。また、本被験者では、これらの有害事象により本試験の中止に至った。別の 1 例（先行する MEA115921 試験ではプラセボ群）では、死亡に至った有害事象として呼吸困難、低酸素症及び心停止が報告された。

201607 試験では、治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象の報告はなかった（2.7.4.2.1.4.1.）。

2.5.5.3.4. 注目すべき有害事象

メポリズマブに関連した注目すべき有害事象として以下を評価した。

- 全身性反応（非アレルギー性反応及びアレルギー性／過敏症）
- 局所性注射部位反応
- 心臓障害（重篤な心血管系、血栓塞栓性の事象及び重篤な虚血性の事象を含む）
- 感染症（日和見感染及び重篤な感染症を含む）
- 悪性腫瘍

MEA115921 試験

最も多く報告された注目すべき有害事象は感染症であり、その発現頻度はメポリズマブ群（84%）とプラセボ群（78%）で同程度であった。重篤な感染症の発現頻度は、プラセボ群（15%）と比較してメポリズマブ群（6%）で低かった（表 2.5.5-6）。寄生虫感染症の報告はなかった。注目すべき有害事象の分類のうち、次に多く報告された事象は局所性注射部位反応であり、その発現頻度はメポリズマブ群（15%）とプラセボ群（13%）で同程度であった。治験責任医師により治験薬と因果関係があると判断されたアナフィラキシー反応の報告はなかった。日和見感染及び全身性反応のメポリズマブ群のプラセボ群に対する相対リスクは高かったが、95%信頼区間は 1 を含んでいた。

表 2.5.5-6　重篤な有害事象及び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（MEA115921 試験、安全性解析対象集団）

SAEs/AEs of Special Interest	Number (%) of Subjects		Mepolizumab vs. Placebo	
	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg SC N=68	Relative Risk (95% CI)	% Risk Difference (95% CI)
All SAEs	18 (26)	12 (18)	0.67 (0.35, 1.28)	-8.8 (-25.9, 8.7)
AEs of Special Interest				
Anaphylaxis considered related to study treatment by the investigator	0	0	---	---
Systemic Reactions[1]	1 (1)	4 (6)	4.00 (0.46, 34.87)	4.4 (-13.0, 21.7)
Hypersensitivity	1 (1)	3 (4)	3.00 (0.32, 28.13)	2.9 (-14.5, 20.2)
Non-allergic	0	1 (1)	---	---
Local Injection Site Reactions[2]	9 (13)	10 (15)	1.11 (0.48, 2.56)	1.5 (-15.9, 18.8)
All Infections[3]	53 (78)	57 (84)	1.08 (0.91, 1.27)	5.9 (-11.6, 23.1)
Serious	10 (15)	4 (6)	0.40 (0.13, 1.21)	-8.8 (-25.9, 8.7)
Opportunistic[4]	2 (3)	5 (7)	2.50 (0.50, 12.44)	4.4 (-13.0, 21.7)
Neoplasms[5]	3 (4)	1 (1)	0.33 (0.04, 3.13)	-2.9 (-20.2, 14.5)
Malignancies[4]	2 (3)	0	---	---
Cardiac disorders[6]	6 (9)	4 (6)	0.67 (0.20, 2.26)	-2.9 (-20.2, 14.5)
Serious cardiac disorders	2 (3)	1 (1)	0.50 (0.05, 5.39)	-1.5 (-18.8, 15.9)
Serious CVT events[4]	2 (3)	2 (3)	1.00 (0.15, 6.90)	0.0 (-17.4, 17.4)
Serious ischemic events[4]	2 (3)	1 (1)	0.50 (0.05, 5.39)	-1.5 (-18.8, 15.9)

Data Source: MEA115921 CSR Table 3.41
1. As identified by the investigator in electronic case report from designed for collecting data on systemic reactions.
2. As identified by the investigator in electronic case report from designed for collecting data on local injection site reactions.
3. Infections and infestations SOC.
4. Defined based on the list of MedDRA preferred terms pre-specified by the GSK Safety Review Team.
5. Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps) SOC.
6. Cardiac disorders SOC.
CVT = cardiac, vascular, and thromboembolic
Note: Only on-treatment adverse events have been included in this table.
Note: A relative risk of 1 = no difference in risk between treatments, <1 favors mepolizumab, and >1 favors placebo

LAP

最も多く報告された注目すべき有害事象は感染症であった（MEA116841 試験 47%、201607 試験 31%）。重篤な感染症は、MEA116841 試験の 9 例で報告された。201607 試験では重篤な感染症は報告されなかった（表 2.7.4.2-15）。寄生虫感染症は、MEA116841 試験及び 201607 試験のいずれにおいても報告されなかった。日和見感染として帯状疱疹（非重篤な有害事象）が 201607 試験の 1 例で報告された。全身性反応の発現頻度は、MEA116841 試験では 3%と低く、201607 試験では報告はなかった。悪性腫瘍の報告はなかった。

2.5.5.3.4.1.　全身性反応（非アレルギー性反応又はアレルギー性／過敏症）

MEA115921 試験では、治験責任医師により治験薬の因果関係があると判断されたアナフィラキシー反応の報告はなかった。魚の摂取との因果関係があると判断されたアナフィラキシー反応がメポリズマブ群の 1 例で報告された。本被験者ではメポリズマブ投与は継続された。

治験責任医師により全身性反応と判断された事象は、メポリズマブ群 4 例（6%）、プラセボ群 1 例（1%）で報告された。これらの内訳は、過敏症（メポリズマブ群 3 例、プラセボ群 1 例）及び非アレルギー性反応（メポリズマブ群 1 例）であった（表 2.7.4.2-16）。いずれの全身性反応も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。重度及び

重篤と判断された過敏症（メポリズマブ群 1 例）を除いて、いずれも軽度の事象であり、治験薬の投与を中止することなく回復した。メポリズマブ群 1 例で報告された重篤な過敏症は回復したが、治験薬の投与中止に至った。

LAP では、アナフィラキシー反応の報告はなかった。治験責任医師により全身性反応と判断された事象は、MEA116841 試験では 3 例（3%）に報告され、201607 試験では報告されなかった。全身性反応はいずれも、MEA115921 試験でプラセボ群に割り付けられた被験者で報告され、軽度、非重篤な事象であり、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。また、いずれも治験薬の投与を中止することなく回復した。

2.5.5.3.4.2. 局所性注射部位反応

MEA115921 試験では、局所性注射部位反応の発現頻度は、メポリズマブ群 15%、プラセボ群 13%で同程度であった（表 2.7.4.2-17）。本試験での発現頻度は、気管支喘息患者を対象とした臨床試験における発現頻度（メポリズマブ群 8%及びプラセボ群 3%）より高かった（1.13.1.3.）。気管支喘息患者を対象とした臨床試験では 1 回当たりの投与につき 100 mg を 1 回皮下投与したが、EGPA 患者を対象とした臨床試験では 300 mg 皮下投与するために 1 回当たり 100 mg ずつ 3 ヵ所に分けて投与することとしていたため、この発現頻度の違いは予想されうることであった。これらの局所性注射部位反応の大半は軽度であった。重度、重篤又は治験薬の投与中止に至った局所性注射部位反応はなかった。

LAP では、局所注射部位反応は MEA116841 試験で 11 例（11%）に報告され、MEA115921 試験の発現頻度と同程度であった。201607 試験では報告はなかった。MEA116841 試験で報告された局所注射部位反応はいずれも軽度、非重篤であり、データカットオフ時点で未回復であった 2 件（2 例）を除いて治験薬の投与を中止することなく回復した。

2.5.5.3.4.3. 心臓障害

非臨床及び喘息患者を対象とした臨床試験成績から、メポリズマブの使用により心血管系に重篤な有害事象が発現する可能性は低いことが示されている（2.4.2.3.及び 1.13.1.3）。MEA115921 試験では、治験薬投与期間中の「心臓障害」（SOC）の有害事象の発現頻度は、メポリズマブ群 6%、プラセボ群 9%であった。重篤な心血管系、血栓塞栓性の有害事象及び重篤な虚血性の有害事象の発現頻度は各投与群ともに 3%であった（表 2.7.4.2-20）。重篤な心血管系、血栓塞栓性の有害事象及び重篤な虚血性の有害事象は、死亡に至った心停止（メポリズマブ群）を除いて、いずれも治験薬の投与を中止することなく試験期間中に回復した。また、重篤な心血管系、血栓塞栓性の有害事象を発現した 4 例は、いずれも心血管系の既往歴又はリスクがあった。

LAP では、治験薬投与期間中の「心臓障害」（SOC）の有害事象は、MEA116841 試験では 4 例（4%）で報告され、MEA115921 試験の発現頻度と同様であった。201607 試験では報告はなかった。重篤な心血管系、血栓塞栓性の有害事象は、MEA116841 試験では 2 例（2%）で報告された（不整脈及び心停止）。201607 試験では報告はなかった。LAP では、MEA116841 試験において、死亡に至った有害事象として重度の呼吸困難、低酸素症及び心

停止が報告され、これらの有害事象は治験責任医師により被験者の基礎疾患との因果関係があると判断された。

2.5.5.3.4.4. 感染症

非臨床及び臨床試験成績で示された薬理学的特性から、メポリズマブが免疫抑制作用を示す可能性は低いと考えられる（1.13.1.3.）。

MEA115921 試験では、治験薬投与期間中の「感染症および寄生虫症」（SOC）の発現頻度は、メポリズマブ群（84%）及びプラセボ群（78%）で同程度であった。重篤な「感染症および寄生虫症」の発現頻度は、プラセボ群（15%）と比較してメポリズマブ群（6%）で低かった（2.7.4.2.1.4.2.4.）。寄生虫感染症の有害事象の報告はなかった。

ICH 国際医薬用語集（MedDRA）標準検索式（SMQ）において日和見感染は含まれていないため、生物学的製剤による治療における日和見感染についての専門家の見解[Winthrop, 2015]を用いて、日和見感染の可能性がある事象の基本語を特定した。日和見感染の可能性があると特定された有害事象の発現頻度は、メポリズマブ群（7%）、プラセボ群（3%）であった。その内訳は、メポリズマブ群ではカンジダ感染（2 例）、単純ヘルペス（2 例）及び帯状疱疹（1 例）であり、プラセボ群では帯状疱疹（2 例）であった（表 2.7.4.2-18）。各事象のレビューにより、本試験で認められた「カンジダ感染」及び「単純ヘルペス」は、Winthrop らにより定義された生物学的製剤による治療における日和見感染に関する基準[Winthrop, 2015]を満たさないことが示唆された。したがって、メポリズマブは、EGPA 患者を対象とした MEA115921 試験において日和見感染のリスクを増加させるものではないと考えられた。

LAP では、治験薬投与期間中の「感染症および寄生虫症」（SOC）の有害事象の発現頻度は MEA116841 試験では 47%、201607 試験では 31%であった。重篤な「感染症および寄生虫症」の発現頻度は、MEA116841 試験では 9%であった。201607 試験では報告されなかった。寄生虫感染症の有害事象は、いずれの試験においても報告されなかった。日和見感染の可能性がある事象は、MEA116841 試験では報告されなかった。201607 試験では、帯状疱疹（非重篤な事象）が 1 例で報告された。

2.5.5.3.4.5. 悪性腫瘍

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

MEA115921 試験及び LAP では、悪性腫瘍はメポリズマブ群で報告されなかった。

2.5.5.3.5. 免疫原性

あらゆるタンパク質製剤は、抗薬物抗体（ADA）反応を誘導する可能性がある。

MEA115921 試験では、2 例でベースライン時に ADA が認められたが、これら 2 例ではいずれもベースライン後に ADA は検出されなかった。ベースライン後の来院において、2 例（メポリズマブ群、プラセボ群各 1 例）で ADA 陽性が 1 回以上認められた。メポリズマブ

群の 1 例の ADA 反応は一過性であり、プラセボ群の 1 例の ADA 反応は持続性を示したものの抗体価は減少した。いずれの被験者でも中和抗体は陰性であり、有害事象プロファイルにも特筆すべき点はなかった（2.7.4.4.3.）。これらの所見は、メポリズマブの免疫原性が低いことを支持するものである。

LAP では、免疫原性の評価は実施されていない。

2.5.5.3.6. 臨床検査値

MEA115921 試験では、ベースライン及び 60 週時又は早期中止来院まで定期的に血液生化学検査項目及び血液学的検査項目を評価した。これらの項目のいずれにおいても、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（2.7.4.3.）。

LAP では、臨床検査値のデータは収集されていない。

2.5.5.3.7. バイタルサイン及び 12 誘導心電図

MEA115921 試験では、ベースライン及び 60 週時又は早期中止来院まで定期的にバイタルサイン及び 12 誘導心電図を評価した。これらの項目のいずれにおいても、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（2.7.4.4.1.及び 2.7.4.4.2.）。

LAP では、バイタルサイン及び 12 誘導心電図のデータは収集されていない。

2.5.5.3.8. 部分集団における安全性

内因性要因別（性別、年齢及び人種）の有害事象のプロファイルは、いずれも安全性解析対象集団と概ね同様であった（2.7.4.5.1.）。外因性要因別の解析は実施していない。

日本人におけるメポリズマブの安全性

MEA115921 試験では、日本人 6 例が無作為化され、治験薬の投与を受けた（メポリズマブ群 3 例、プラセボ群 3 例）。6 例すべてが本試験を完了した。これら 6 例は MEA116841 試験に移行し、メポリズマブ 300 mg の皮下投与を受けた。データカットオフ（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点で、日本人全例が実施中であった。

MEA115921 試験では、6 例すべてで計画された 13 回の投与が実施された。MEA116841 試験での日本人における投与回数は、データカットオフ時点で、5 回（1 例）、7 回（1 例）、11 回（2 例）及び 12 回（2 例）であった。

MEA115921 試験の日本人 6 例において、有害事象はすべての被験者で報告された。両投与群合わせて 2 例以上で報告された有害事象は、鼻咽頭炎（メポリズマブ群 1 例、プラセボ群 2 例）及び靭帯捻挫（メポリズマブ群 1 例、プラセボ群 1 例）であった。治験薬との因果関係があると判断された有害事象はメポリズマブ群 1 例（注射部位反応）及びプラセボ群 1 例（顔面麻痺）で報告された。死亡に至った重篤な有害事象、その他の重篤な有害事象は報告されなかった。また、治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象は報告されなかった。

MEA116841 試験の日本人 6 例において、有害事象はすべての被験者で報告された。2 例以上に報告された有害事象は鼻咽頭炎（3 例）、インフルエンザ（2 例）及び背部痛（2 例）であった。治験薬との因果関係があると判断された有害事象は、2 例で報告された［MEA115921 試験でメポリズマブ群 1 例（注射部位反応）及び MEA115921 試験でプラセボ群 1 例（筋肉痛）］。死亡に至った重篤な有害事象は報告されなかった。その他の重篤な有害事象として、背部痛が 1 例（MEA115921 試験でメポリズマブ群）で報告された。本事象は、治験薬と因果関係がないと判断された。また、治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象は報告されなかった。

MEA115921 試験及び MEA116841 試験における日本人 EGPA 患者の有害事象データは限られていたものの、得られたデータから日本人に懸念される安全性上の問題点は認められなかった。

2.5.5.3.9. 妊娠

データカットオフ日時点で、EGPA 患者を対象とした臨床試験において妊娠の報告はなかった。

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点で、完了した及び実施中の臨床試験（すべての適応症）において、治験薬の投与を受けた女性被験者 25 例で 26 件の妊娠が報告された（表 2.5.5-7）。26 件中 23 件の妊娠はメポリズマブの投与を受けた被験者で報告された。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点の妊娠の転帰については、生児出生が 16 件、人工中絶が 3 件、自然流産が 5 件、妊娠継続中が 2 件であり、出生異常又は奇形の報告はなかった。

表 2.5.5-7 メポリズマブの完了した及び実施中の臨床試験で報告された妊娠
（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点）

Pregnancy outcome		Mepolizumab				
	Placebo	100 mg SC	75 mg IV	500 mg IV	750 mg IV	Total
Total	2	8	4	2	9[1]	26[2]
Ongoing	0	1	0	0	0	2[2]
Live birth	1	6	3	1	5[3]	16
Elective termination	0	0	0	1	2	3
Spontaneous abortion	1	1	1	0	2	5

Data Source: GSK global safety database
1. One subject with HES who received mepolizumab 750 mg IV had 2 pregnancies; 1 electively terminated and 1 resulting in a live birth.
2. One ongoing pregnancy was reported from a blinded study (201810); treatment is currently unknown.
3. One subject with HES (Study 104317) received mepolizumab dose of 700 mg IV.

メポリズマブの妊娠中に使用は、母親に期待されるベネフィットが胎児への潜在的なリスクを正当化する場合に限定されるべきである。

2.5.5.3.10. 離脱症状

EGPA 患者を対象とした MEA115921 試験の後観察期間の有害事象データから、治療中止後に症状の悪化を裏付ける事象は認められなかった。このことは、メポリズマブの喘息開発プログラムにおける所見と一致している（2.7.4.5.7.）。

2.5.5.3.11. 薬物乱用及び過量投与

メポリズマブはヒト化モノクローナル抗体であることから、メポリズマブに乱用の可能性はない。

臨床試験では、過量投与に関するデータは得られていない。最大耐量は確認されていない。また、メポリズマブは医療現場において医療従事者の監督下で皮下投与されるため、過量投与される可能性は低い。

2.5.5.4. 市販後の使用経験

本承認申請以降、メポリズマブの好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の適応については 2017 年 12 月 12 日に米国で初めて承認された。

2.5.5.5. 潜在的リスクの予防、軽減又は管理方法

本承認申請時に医薬品リスク管理計画書（案）を添付する（1.11）。

2.5.6. ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1. 治療の背景

2.5.6.1.1. 疾患又は症状

EGPA は、気管支喘息、副鼻腔炎及び肺浸潤を伴う小血管の血管炎を特徴とする希な好酸球増多症候群であり、心臓、肺、皮膚、胃腸管、腎臓及び神経系等諸臓器に障害を認める難治性疾患[Keogh, 2006; Vaglio, 2012; Holle, 2009; ANCA 関連血管炎診療ガイドライン, 2017]である。

厚生労働省　厚生科学特定疾患対策研究事業　難治性血管炎に関する調査研究班による全国疫学調査によると、国内患者数は 1866 例（2009 年報告）、有病率は 17.8/100 万人と報告され [Sada, 2014]、2015 年 1 月より指定難病に認定されている。

2.5.6.1.2. 現行の治療

EGPA 治療における基本はステロイド療法であるが、治療にも関わらず疾患はしばしば再燃し、時間とともに再燃の頻度も増加する[Ribi, 2008; Baldini, 2010; Dunogué, 2011; Comarmond, 2013; Samson, 2013; Yates, 2016]。再燃を繰り返す患者では、血管炎に続き、永続的な組織障害及び／又は臓器障害が生じる危険があるため、治療においては、寛解を導入、維持し、再燃を防ぐことが重要である。このため、治療では OCS に加えて免疫抑制剤が使用されることも多いが、免疫抑制剤の使用は、有効性を裏付けるエビデンスが少ない[Yates, 2016]。また、OCS の使用は、特に長期になると体重増加、骨粗鬆症、高血糖、うつ病といった重大な副作用、及び感染症に対するリスクの増加を伴うことが多く[Poetker, 2010; Sarnes, 2011; Strehl, 2016; ANCA 関連血管炎診療ガイドライン, 2017]、同様に免疫抑制剤についても薬剤特有の副作用を有し、忍容性が低いため[Yates, 2016; ANCA 関連血管炎診療ガイドライン, 2017]、これらの治療によるベネフィットは限定されている。

OCS や免疫抑制剤に加え、本邦においては乾燥スルホ化人免疫グロブリン（ベニロン®）が、「チャーグ・ストラウス症候群及びアレルギー性肉芽腫性血管炎における神経障害の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る）」の適応で 2010 年 1 月に承認されており、血管炎の患者の QOL を低下させる多発性単神経炎に対する有効性が認められている。しかし、EGPA 患者の予後に影響を及ぼす他の臓器障害に対する有効性及びステロイドの減量効果は明らかではない[献血ベニロン-I 静注用 500 mg, 同 1000 mg, 同 2500 mg, 同 5000 mg 審査報告書, 2009]。

以上より、EGPA 治療においてはアンメット・メディカルニーズが存在しており、ステロイド薬の使用や免疫抑制療法による負担を減らしながら寛解を導入、維持し、再燃を防ぐ薬剤の開発が望まれている。

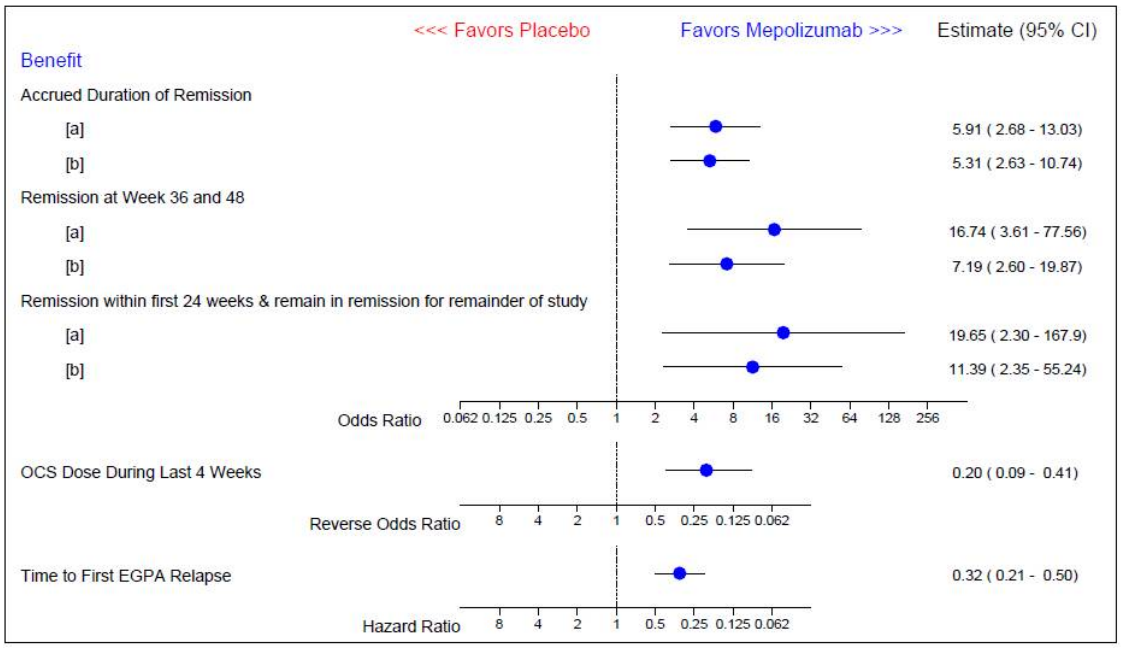
EGPA の病態形成においては、好酸球の増多が重要な役割を果たしている。メポリズマブは好酸球の分化、生存及び活性化に寄与する主要なサイトカインである IL-5 を特異的に中

和することで血中及び組織中の好酸球数を減少させることから、EGPA の長期管理において有効かつ安全な薬剤としてメディカルニーズに応えると考えられた。

得られた良好なベネフィット・リスクプロファイル及び薬理作用（推奨用量における血中好酸球数の減少）より、標準的治療に加えてメポリズマブ 300 mg を 4 週間ごとに皮下投与する用法・用量が推奨された。本項に記載するベネフィット・リスク評価は MEA115921 試験の結果に基づくものである。リスク評価については LAP（MEA116841 試験及び 201607 試験）から得られたデータも含めた。

2.5.6.2. ベネフィット

EGPA 患者にメポリズマブを投与した際のベネフィットは、MEA115921 試験の 2 つの主要評価項目及びすべての副次評価項目において、プラセボ投与と比較して統計学的に有意な結果が得られたことより、明確に示された（図 2.5.6-1)。



Data Source: MEA115921 CSR Figure 3.2
a. Remission defined as BVAS= 0 and OCS dose ≤4 mg/day.
b. Remission defined as BVAS= 0 and OCS dose ≤7.5 mg/day.
Note: Horizontal bars represent 95% confidence intervals.

図 2.5.6-1 MEA115921 試験のベネフィットに関するプロット（ITT 集団）

2.5.6.2.1. 有効性の主要評価項目

52 週間の治験薬投与期間における累積寛解維持期間

52 週間の治験薬投与期間における累積寛解維持期間（BVAS が 0、かつ OCS の用量が 4 mg/日以下の状態）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長かった（p<0.001）。これにより、疾患コントロール、OCS の減量、及び OCS 関連の副作用の低減といったベネフィットが期待される。主要評価項目において寛解と定義した OCS の用量

は 4 mg/日以下と設定したが、この用量は EULAR が提唱する目標用量である 7.5 mg/日以下を下回る用量であった。

治験薬投与期間の 36 及び 48 週時の両時点において寛解状態にある被験者の割合

36 及び 48 週時の両時点において寛解状態（BVAS が 0、かつ OCS の用量が 4 mg/日以下の状態）にあった被験者の割合は、メポリズマブ群（32%）でプラセボ群（3%）より統計学的に有意に高かった（p<0.001）。これよりメポリズマブ投与における効果の持続が示された。

2.5.6.2.2. その他の有効性のベネフィット

EGPA 再燃が最初に確認されるまでの期間及び年間再燃率

52 週間の治験薬投与期間において、EGPA 再燃が最初に確認されるまでの期間は、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長かった（p<0.001）。また、52 週間の治験薬投与期間において、メポリズマブ群における年間再燃率はプラセボ群と比較して 50%低かった（p<0.001）。本試験を通して確認された再燃の減少は、メポリズマブが EGPA 再燃の複数のカテゴリ（血管炎、喘息、及び副鼻腔症状）に効果を及ぼすことを示唆している（2.5.4.5.3.2.）。これより、再燃の繰り返しに伴い生じる永続的な組織障害及び／又は臓器障害のリスクを低減させるといったベネフィットがメポリズマブの投与により期待される。

OCS 減量

治験薬投与期間の最後の 4 週間（48～52 週時）に OCS の平均 1 日用量が減少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統計学的に有意に高かった（p<0.001）。同様に、48～52 週時における OCS の平均 1 日投与量のベースラインからの減量割合は、プラセボ群と比較してメポリズマブ群で有意に高かった（p<0.001）。OCS の平均 1 日用量を 0 mg まで減量できた被験者は、メポリズマブ群で 18%、プラセボ群で 3%であった。なお、MEA115921 試験では、ベースラインのプレドニゾロン／prednisone の用量が、EULAR が提唱している 7.5 mg/日以上である被験者を組入れ対象とした。7.5 mg/日以下への減量は重要な臨床目標であるが、OCS の長期投与に伴うリスクを減少させるためには、より低用量への減量が望まれる。

臨床的ベネフィットが得られた患者の割合

52 週間の治験薬投与期間中に寛解が得られた被験者の割合は、メポリズマブ群で 53%（プラセボ群：19%）であった。post hoc 解析より、臨床的ベネフィットが得られた被験者の割合は、メポリズマブ群で 78%であった（プラセボ群：32%）。被験者は、①寛解（BVAS が 0、かつ OCS の用量が 4 mg/日以下； 治験薬投与期間中）、②50%以上の OCS 減量（48～52 週）③再燃なし（治験薬投与期間中）の少なくとも一つ以上を満たした場合に、臨床的ベネフィットが得られたと定義した。

部分集団における臨床的ベネフィット

累積寛解維持期間（BVAS が 0、かつ OCS の用量が 4 mg/日以下）をもとに評価したメポリズマブの治療効果は、大部分の部分集団（ベースラインの BVAS、地域、年齢、性別、ベースラインにおける免疫抑制剤の投与、EGPA の病歴、ベースラインの VDI スコア、ベースラインの BVAS 及び体重カテゴリ）では、プラセボ群と比較して高かったが、いくつかの部分集団（ベースラインの血中好酸球数が 150/uL 未満及びベースラインの OCS 用量が 20 mg/日超）においてはメポリズマブ群の方が低かった。

しかし、これらの部分集団においても、臨床的ベネフィットで評価した場合には、明らかに高いベネフィットがプラセボ群と比較して認められた。被験者は、①50%以上の OCS 減量（48～52 週）②再燃なし（治験薬投与期間中）の少なくとも一つ以上を満たした場合に、臨床的ベネフィットが得られたと定義した。

有効性の持続

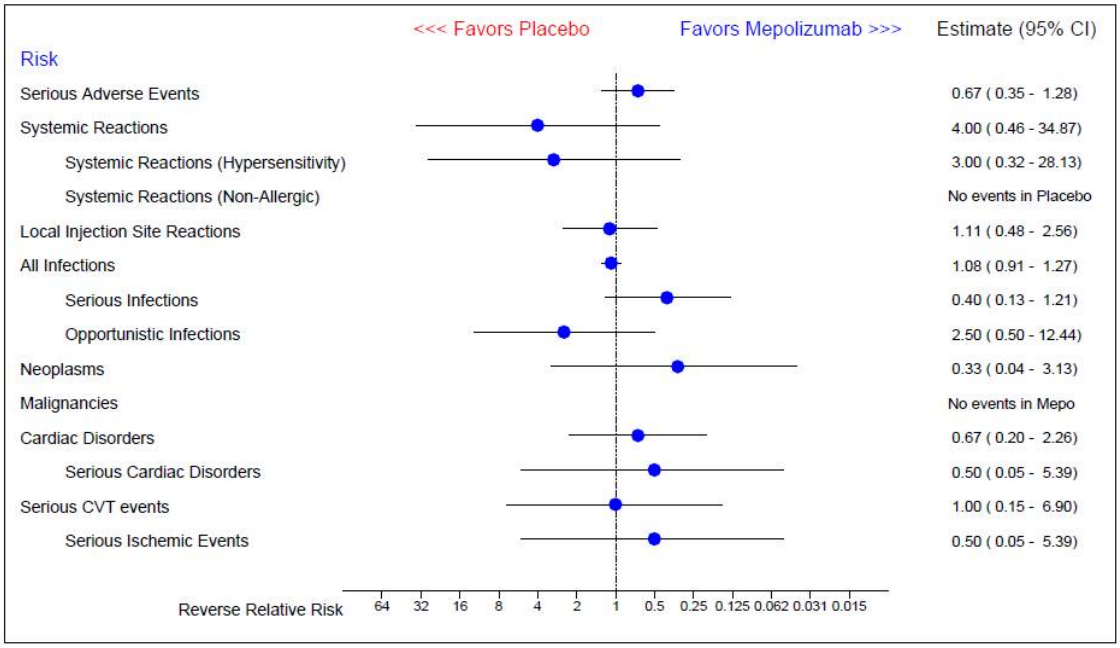
寛解に関する様々な評価項目の結果から、プラセボと比較してメポリズマブの EGPA に対する持続的な有効性が確認された。

喘息のコントロールの改善

治験薬投与 49～52 週時の ACQ-6 スコアのベースラインからの平均変化量は、メポリズマブ群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に低く（p=0.024）、メポリズマブの投与によって喘息のコントロールが改善されたことが示された。

2.5.6.3. リスク

MEA115921 試験（図 2.5.6-2）及び LAP で得られたデータより、EGPA 患者にメポリズマブ 300 mg を皮下投与した際の安全性プロファイルは、重症喘息のプログラムで得られた安全性プロファイルと一致しており、新たな安全性上の懸念はみられなかった。



Data Source: MEA115921 CSR Figure 3.2
Notes:
Systemic Reactions as identified by the investigator in electronic case report from designed for collecting data on systemic reactions.
Local Injection Site Reactions as identified by the investigator in electronic case report from designed for collecting data on local injection site reactions.
All Infections based on Infections and infestations SOC.
Opportunistic infections, Malignancies, Serious CVT Events, and Serious Ischemic Events defined based on the list of MedDRA preferred terms pre-specified by the GSK Safety Review Team.
Neoplasms based on Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps) SOC.
Cardiac Disorders based on Cardiac disorders SOC.
Horizontal bars represent 95% confidence intervals.
CVT = Cardiac, vascular, and thromboembolic.

図 2.5.6-2　　MEA115921 試験のリスクに関するプロット（ITT 集団）

2.5.6.3.1.　　MEA115921 試験

2.5.6.3.1.1.　　有害事象、重篤な有害事象及び試験中止又は治験薬の投与中止に至った有害事象

MEA115921 試験において報告された有害事象の発現頻度及び種類は、プラセボ群とメポリズマブ群で同様であった。重篤な有害事象は、メポリズマブ群でプラセボ群よりも少なく、いずれかの群で発現頻度が高かった事象は喘息、インフルエンザ及び肺炎であった。本試験では死亡に至った有害事象（心停止）がメポリズマブ群の 1 例で報告されたが、治験責任医師により治験薬との因果関係はないと判断された。有害事象により試験中止又は治験薬の投与中止に至った被験者は少数であった（メポリズマブ群 2 例、プラセボ群 1 例）。

2.5.6.3.1.2.　　注目すべき有害事象

注目すべき有害事象（全身性反応、局所性注射部位反応、感染症、悪性腫瘍及び心臓障害）の全般的リスクは低かった。

全身性反応（非アレルギー性又はアレルギー性／過敏症）

MEA115921 試験において、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アナフィラキシー反応の報告はなかった。メポリズマブ投与後に過敏症を含む全身性反応が発現したが、重度及び重篤と判断された過敏症（メポリズマブ群 1 例）を除いて、いずれも軽度の事象であり、治験薬の投与を中止することなく回復した。メポリズマブ群 1 例で報告された重篤な過敏症は回復したが、治験薬の投与中止に至った。

局所性注射部位反応

MEA115921 試験において局所性注射部位反応の発現頻度は、メポリズマブ群とプラセボ群で同程度であった。本試験での発現頻度は、重症喘息のプログラムにおける発現頻度より高かったが、重症喘息のプログラムでは 1 回 100 mg 皮下投与であったのに対し、MEA115921 試験では 1 回 300 mg（100 mg ずつ 3 ヵ所に分けて）皮下投与であったことから、この発現頻度の違いは予想されうることであった。局所性注射部位反応の大半は軽度であり、重度、重篤又は治験薬投与中止に至った事象はなかった。

感染症

MEA115921 試験では、治験薬投与期間中の感染症の発現頻度は、メポリズマブ群とプラセボ群で同程度であり、重篤な感染症の発現頻度はメポリズマブ群の方が低かった。日和見感染症の可能性のある事象を個別に評価した結果、メポリズマブ群で認められた「単純ヘルペス」及び「カンジダ感染」は、生物学的製剤による治療における日和見感染に関する基準を満たさないことが示唆された。したがって、メポリズマブは、本試験において日和見感染のリスクを増加させるものではないと考えられた。

悪性腫瘍

MEA115921 試験において悪性腫瘍は報告されなかった。

心臓障害

MEA115921 試験では、治験薬投与期間中の「心臓障害」（SOC）の有害事象及び重篤な心血管系、血栓塞栓性の事象の発現頻度は、メポリズマブ群とプラセボ群で同程度であった。重篤な心血管系、血栓塞栓症の有害事象及び重篤な虚血性の有害事象は、死亡に至った心停止（メポリズマブ群 1 例）を除き、いずれも治験薬投与を中止することなく試験期間中に回復した。重篤な心血管系、血栓塞栓症の有害事象を発現した被験者は、いずれも心血管系の既往歴又はリスクがあった。

2.5.6.3.1.3. 免疫原性

MEA115921 試験では、メポリズマブ投与に伴う免疫原性が低いことを裏付ける結果が得られた。メポリズマブ群の 1 例は一過性の ADA 反応を示し、プラセボ群の 1 例は持続性の ADA 反応が投与 52 及び 60 週時にみられたが、抗体価は時間経過と共に減少した。いずれの被験者でも中和抗体は陰性であり、有害事象プロファイルにも目立った所見はなかった。

2.5.6.3.2. LAP（MEA116841 試験及び 201607 試験）

MEA115921 試験に組み入れられた被験者の大半は、試験終了後に LAP に参加し、メポリズマブの投与が開始（先行試験でプラセボ群）又は再開（先行試験でメポリズマブ群）された。MEA115921 試験完了後 6 ヵ月以内であれば LAP への参加は可能であったため、一部の被験者では投与は継続的でなかった。LAP では MEA115921 試験同様に、メポリズマブ 300 mg を（100 mg ずつ 3 ヵ所に分けて）投与した結果、忍容性は良好で、安全性プロファイルは、MEA115921 試験と一致しており、中間データのカットオフ時点で新たな安全性の懸念はみられなかった。

2.5.6.4. ベネフィット・リスク評価

EGPA 患者において、既存治療に追加してメポリズマブ 300 mg を 4 週間ごとに皮下投与した結果、有効性に関する明確なエビデンス及び十分に特徴付けられた安全性プロファイルをもとに、全般的に良好なベネフィット・リスクプロファイルが示された。得られた有効性及び安全性データは、対象とした患者集団及び添付文書案を十分に裏付けるものであった。

アンメット・メディカルニーズ

EGPA 治療における基本はステロイド療法であるが、長期的な使用により様々な副作用を伴うことが多い。また、OCS の使用にもかかわらず再燃はしばしばみられることもある。このため、副作用も危惧されるより高用量の OCS や免疫抑制療法の追加が必要となる場合も多い。したがって、現行の OCS や免疫抑制剤の使用による負担を減らしながら寛解を導入、維持し、再燃を防ぐ新たな治療法が求められている。

推奨用法・用量

EGPA 診断時の好酸球数は、重症喘息と比較して高い。また、再燃に先立ち又は OCS 減量時に、血中及び組織中の好酸球数が急激に増加する可能性があるとされている。更に、好酸球は EGPA の発症機序に重要な役割を果たすと考えられていることより、EGPA では重症喘息よりも高用量のメポリズマブ投与が必要と考えられた。

ベネフィット

EGPA 治療における目標は、寛解の導入、維持、再燃の減少及び OCS 減量である。MEA115921 試験は、再燃の既往のある、又は難治性 EGPA 患者に対す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てデザインされた。

EGPA に対するメポリズマブの有効性は、MEA115921 試験の 2 つの主要評価項目（累積寛解維持期間、36 及び 48 週時における寛解状態にある被験者の割合）のいずれにおいても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であったことより明確に示された。なお、寛解の定義は、疾患コントロール（BVAS が 0）及びステロイド薬の減量（OCS の用量が 4 mg/日以下）をもとに設定した。主要評価項目の結果は、すべての副次評価項目（寛

解、再燃の減少及びOCS減量）において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であったことからも裏づけられた。

MEA115921試験において、メポリズマブの投与によりEGPA再燃が統計学的に有意に減少したことより、メポリズマブがEGPA再燃の複数のカテゴリ（血管炎、喘息、及び副鼻腔症状）に効果を与えることが示された。また、再燃の繰り返しに伴い発生しうる永続的な組織障害及び／又は臓器障害のリスクを低減させるといったベネフィットも期待される。更に、メポリズマブ群の大半の被験者でOCSの1日平均用量が減少し、かつEGPA再燃が最初に確認されるまでの期間及び年間再燃率のいずれの評価項目においてもベネフィットが示されたことにより、メポリズマブはOCSの減量を目的に使用される細胞障害性の免疫抑制療法に代わる薬剤となりうることが示された。

リスク

全体として、EGPA患者にメポリズマブ300 mgを52週間皮下投与（4週間ごとに1回300 mgを100 mgずつ3ヵ所に分けて投与）したときの安全性プロファイルは、重症喘息のプログラムで評価した100 mgの皮下投与、又は250 mgの静脈内投与（概ね300 mg皮下投与に相当）及び750 mgの静脈内投与（概ね1000 mg皮下投与に相当）で認められた安全性プロファイルと一致しており、新たな安全性上の懸念は確認されなかった（1.13.1.3.）。

以上より、現在の治療オプションの限界及びEGPAが希少疾患であることを考慮するとアンメット・メディカルニーズは存在しており、標準的治療へのメポリズマブの追加はそのベネフィットがリスクを上回ると判断した。

日本人におけるベネフィットとリスク

好酸球増多と血管炎を特徴とするEGPAに対して、ステロイド療法（単独又は免疫抑制療法併用）を主とする治療アプローチは、国内外で同様であり、本邦においてもOCSや免疫抑制剤の使用による負担を減らしながら寛解を導入、維持し、再燃を防ぐ新たな治療法が求められている。（2.5.1.1.、2.5.1.2.、2.5.1.3.）。

MEA115921試験及びMEA116841試験に参加した日本人は6例ではあるものの、日本人と全体集団のPK、PD及び安全性の結果に大きな差は認められず、良好な忍容性が示された（2.7.3.4.2.）。また、MEA115921試験でメポリズマブ投与を受けた日本人（3例中）1例で主要評価項目を達成し、有効性が確認された（2.7.3.4.2.1.）。

加えて、これまでに得られた試験成績より、メポリズマブは民族的要因を受けにくい薬剤と考えられることに鑑み（2.5.1.5.2.1.）、前項で考察したEGPA患者を対象にした試験成績に基づくベネフィット・リスクは、日本人に当てはめることができると考えられた。

これらより、日本人EGPA患者に対してもメポリズマブの標準的治療への追加はそのベネフィットがリスクを上回ると判断した。

2.5.6.5. 補遺

なし

2.5.7. 参考文献

Baldini C, Talarico R, Della Rossa A, et al. Clinical manifestations and treatment of Churg-Strauss syndrome. Rheum Dis Clin North Am. 2010 Aug;36(3):527-43.

Basu N, Watts R, Bajema I, et al. EULAR points to consider in the development of classification and diagnostic criteria in systemic vasculitis. Ann Rheum Dis. 2010 Oct;69(10):1744-50.

Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. Arthritis Rheum. 2013 Jan;65(1):270-81.

Conron M, Beynon HLC. Churg-Strauss syndrome. Thorax. 2000 Oct;55(10):870-7.

Dirks NL, Meibohm B. Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet. 2010 Oct;49(10):633-59.

Dunogué B, Pagnoux C, Guillevin L. Churg-Strauss syndrome: clinical symptoms, complementary investigations, prognosis and outcome, and treatment. Semin Respir Crit Care Med. 2011 Jun;32(3):298-309.

Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, et al. Examination of disease severity in systemic vasculitis from the novel perspective of damage using the Vasculitis Damage Index (VDI). Br J Rheumatol. 1998 Jan;37(1):57-63.

Gioffredi A, Maritati F, Olivia E, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: an overview. Front Immunol. 2014 Nov;5:549.

Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrua C, Guerrero J, et al. The epidemiology of the primary systemic vasculitides in northwest Spain: implications of the Chapel Hill Consensus Conference definitions. Arthritis Rheum. 2003 Jun;49(3):388-93.

Harrold LR, Andrade SE, Go AS, et al. Incidence of Churg-Strauss syndrome in asthma drug users: a population-based perspective. J Rheumatol. 2005 Jun;32(6):1076-80.

Haugeberg G, Bie R, Bendvold A, et al. Primary vasculitis in a Norwegian community hospital: a retrospective study. Clin Rheumatol. 1998;17(5):364-8.

Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. Ann Rheum Dis. 2007 May;66(5):605-17.

Herlyn K, Buckert F, Gross WL, et al. Doubled prevalence rates of ANCA-associated vasculitides and giant cell arteritis between 1994 and 2006 in northern Germany. Rheumatology (Oxford). 2014 May;53(5):882-9.

Holle JU, Moosig F, Gross WL. Diagnostic and therapeutic management of Churg-Strauss syndrome. Expert Rev Clin Immunol. 2009 Nov;5(6):813-23.

Hopkins C, Gillett S, Slack R, et al. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. Clin Otolaryngol. 2009 Oct;34(5):447-54.

Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, et al. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. Eur Respir J. 1999 Oct;14(4):902-7.

Juniper EF, O'Byrne PM, Ferrie PJ, et al. Measuring asthma control. Clinic questionnaire or daily diary?. Am J Respir Crit Care Med. 2000 Oct;162(4 Pt 1):1330-4.

Katz LE, Gleich GJ, Hartley BF, et al. Blood eosinophil count is a useful biomarker to identify patients with severe eosinophilic asthma. Ann Am Thorac Soc. 2014 May;11(4):531-6.

Keogh KA, Specks U. Churg-Strauss syndrome. Semin Respir Crit Care Med. 2006 Apr;27(2):148-57.

Kim S, Marigowda G, Oren E, et al. Mepolizumab as a steroid-sparing treatment option in patients with Churg-Strauss syndrome. J Allergy Clin Immunol. 2010 Jun;125(6):1336-43.

Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. QJM. 1994 Nov;87(11):671-8.

Luqmani RA, Exley AR, Kitas GD, et al. Disease assessment and management of the vasculitides. Baillieres Clin Rheumatol. 1997 May;11(2):423-46.

Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, et al. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. Arthritis Rheum. 2004 Feb 15;51(1):92-9.

Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). Arthritis Rheum. 1990 Aug;33(8):1094-100.

Mohammad AJ, Jacobsson LTH, Mahr AD, et al. Prevalence of Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome within a defined population in southern Sweden. Rheumatology (Oxford). 2007 Aug;46(8):1329-37.

Mohammad AJ, Jacobsson LTH, Westman KWA, et al. Incidence and survival rates in Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and polyarteritis nodosa. Rheumatology (Oxford). 2009 Dec;48(12):1560-5.

Moosig F, Gross WL, Herrmann K, et al. Targeting interleukin-5 in refractory and relapsing Churg-Strauss syndrome. Ann Intern Med. 2011 Sep 6;155(5):341-3.

Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. Ann Rheum Dis. 2009a Mar;68(3):310-7.

Mukhtyar C, Lee R, Brown D, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). Ann Rheum Dis. 2009b Dec;68(12):1827-32.

Ormerod AS, Cook MC. Epidemiology of primary systemic vasculitis in the Australian Capital Territory and south-eastern New South Wales. Intern Med J. 2008 Nov;38(11):816-23.

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

Poetker DM, Reh DD. A comprehensive review of the adverse effects of systemic corticosteroids. Otolaryngol Clin North Am. 2010 Aug;43(4):753-68.

Reinhold-Keller E, Zeidler A, Gutfleisch J, et al. Giant cell arteritis is more prevalent in urban than in rural populations: results of an epidemiological study of primary systemic vasculitides in Germany. Rheumatology (Oxford). 2000 Dec;39(12):1396-402.

Ribi C, Cohen P, Pagnoux C, et al. Treatment of Churg-Strauss syndrome without poor-prognosis factors: a multicenter, prospective, randomized, open-label study of seventy-two patients. Arthritis Rheum. 2008 Feb;58(2):586-94.

Romero-Gómez C, Aguilar-García JA, García-de-Lucas MD, et al. Epidemiological study of primary systemic vasculitides among adults in southern Spain and review of the main epidemiological studies. Clin Exp Rheumatol. 2015 Mar-Apr;33(2 Suppl 89):S-11-8.

Roufosse F, Weller PF. Practical approach to the patient with hypereosinophilia. J Allergy Clin Immunol. 2010 Jul;126(1):39-44.

Sada KE, Amano K, Uehara R, et al. A nationwide survey on the epidemiology and clinical features of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) in Japan. Mod Rheumatol. 2014 Jul;24(4):640-4.

Samson M, Puéchal X, Devilliers H, et al. Long-term outcomes of 118 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome) enrolled in two prospective trials. J Autoimmun. 2013 Jun;43:60-9.

Sarnes E, Crofford L, Watson M, et al. Incidence and US costs of corticosteroid-associated adverse events: a systematic literature review. Clin Ther. 2011 Oct;33(10):1413-32.

Schnabel A, Csernok E, Braun J, et al. Inflammatory cells and cellular activation in the lower respiratory tract in Churg-Strauss syndrome. Thorax. 1999 Sep;54(9):771-8.

Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. Arthritis Rheum. 2005 Sep;52(9):2926-35.

Smith DA, Minthorn EA, Beerahee M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mepolizumab, an anti-interleukin-5 monoclonal antibody. Clin Pharmacokinet. 2011 Apr;50(4):215-27.

Strehl C, Bijlsma JW, de Wit M, et al. Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: viewpoints from an EULAR task force. Ann Rheum Dis. 2016 Jun;75(6):952-7.

Tsurikisawa N, Oshikata C, Kinoshita A, et al. Longterm Prognosis of 121 Patients with Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis in Japan. J Rheumatol. 2017 Aug;44(8):1206-15.

Vaglio A, Moosig F, Zwerina J. Churg-Strauss syndrome: update on pathophysiology and treatment. Curr Opin Rheumatol. 2012 Jan;24(1):24-30.

Vaglio A, Buzio C, Zwerina J. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): state of the art. Allergy. 2013 Mar;68(3):261-73.

Watts RA, Lane SE, Bentham G, et al. Epidemiology of systemic vasculitis: a ten-year study in the United Kingdom. Arthritis Rheum. 2000 Feb;43(2):414-9.

Watts RA, Lane SE, Scott DGI, et al. Epidemiology of vasculitis in Europe. Ann Rheum Dis. 2001 Dec;60(12):1156-7.

Watts RA, Lane S, Scott DGI. What is known about the epidemiology of the vasculitides?. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2005 Apr;19(2):191-207.

Winthrop KL, Novosad SA, Baddley JW, et al. Opportunistic infections and biologic therapies in immune-mediated inflammatory diseases: consensus recommendations for infection reporting during clinical trials and postmarketing surveillance. Ann Rheum Dis. 2015 Dec;74(12):2107-16.

Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. Ann Rheum Dis. 2016 Sep;75(9):1583-94.

献血ベニロン-I 静注用 500 mg,同 1000 mg,同 2500 mg,同 5000 mg 審査報告書. (乾燥スルホ化人免疫グロブリン). 平成 21 年 12 月 3 日発行. 2009.

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業). ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017. 診断と治療社; 2017 Feb 7. Available on request.