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）

2.7. 臨床概要

グラクソ・スミスクライン株式会社

Apr 04 2018 17:40:52

臨床概要の目次

	項目 - 頁
2.7. 臨床概要	2.7.1 - p.1
2.7.1. 生物薬剤学試験及び関連する分析法	2.7.1 - p.1
2.7.1.1. 背景及び概観	2.7.1 - p.1
2.7.1.2. 個々の試験結果の要約	2.7.1 - p.1
2.7.1.3. 全試験を通しての結果の比較と解析	2.7.1 - p.1
2.7.1.4. 付録	2.7.1 - p.2
2.7.2. 臨床薬理試験	2.7.2 - p.1
2.7.2.1. 背景及び概観	2.7.2 - p.1
2.7.2.2. 個々の試験結果の要約	2.7.2 - p.1
2.7.2.3. 全試験を通しての結果の比較と解析	2.7.2 - p.4
2.7.2.4. 特別な試験	2.7.2 - p.6
2.7.2.5. 付録	2.7.2 - p.6
2.7.3. 臨床的有効性	2.7.3 - p.1
2.7.3.1. 背景及び概観	2.7.3 - p.1
2.7.3.2. 個々の試験結果の要約	2.7.3 - p.10
2.7.3.3. 全試験を通しての結果の比較と解析	2.7.3 - p.13
2.7.3.4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	2.7.3 - p.61
2.7.3.5. 効果の持続、耐薬性	2.7.3 - p.66
2.7.3.6. 付録	2.7.3 - p.68
2.7.4. 臨床的安全性	2.7.4 - p.1
2.7.4.1. 医薬品への曝露	2.7.4 - p.1
2.7.4.2. 有害事象	2.7.4 - p.19
2.7.4.3. 臨床検査値の評価	2.7.4 - p.48
2.7.4.4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目	2.7.4 - p.50
2.7.4.5. 特別な患者集団及び状況下における安全性	2.7.4 - p.53
2.7.4.6. 市販後データ	2.7.4 - p.60
2.7.4.7. 付録	2.7.4 - p.60
2.7.5. 参考文献	2.7.5 - p.1
2.7.6. 個々の試験のまとめ	2.7.6 - p.1
MEA115921 試験	2.7.6 - p.4
Long-term Access Program	2.7.6 - p.186

HES Compassionate Use ..... 2.7.6 - p.252
MEA115666 試験 ..... 2.7.6 - p.274

2.7.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
ADA	抗薬物抗体
ANCA	抗好中球細胞質抗体
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積
BMI	ボディマス指数
BVAS	バーミンガム血管炎活動性スコア
Ccr	クレアチニンクリアランス
CI	信頼区間
CL	クリアランス
Cmax	最高血漿中濃度
COPD	慢性閉塞性肺疾患
CSR	総括報告書
Ctrough	血漿中トラフ濃度
EGPA	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症
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
GERD	胃食道逆流
GSK	GlaxoSmithKline 社
HES	好酸球増多症候群
IgG	免疫グロブリン G
IL-5	インターロイキン-5
ITT	Intent-to-treat
IV	静脈内投与
LAP	Long-term Access Program
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
MPO-ANCA	抗好中球細胞質抗体ミエロペルオキシダーゼ
MRI	磁気共鳴画像
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
PT	基本語
SD	標準偏差
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

2.7. 臨床概要

2.7.1. 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1. 背景及び概観

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）及び新用量に係る承認事項一部変更承認申請である。メポリズマブの生物薬剤学試験の成績に関しては、気管支喘息の承認審査時に既に評価されており（1.13.1.3）、新たな生物薬剤学試験は実施しなかった。

2.7.1.1.1. ヒトにおける生体試料中薬物濃度の分析法

本邦から参加した MEA115921 試験で使用した血漿中メポリズマブ濃度及び抗薬物抗体（ADA）の測定法の要約を表 2.7.1.4-1 に示す。

2.7.1.2. 個々の試験結果の要約

該当なし

2.7.1.3. 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし

2.7.1.4. 付録

表 2.7.1.4-1 生体試料中の薬物濃度、抗薬物抗体（ADA）測定法の要約

薬物（メポリズマブ）濃度測定法			
バリデーション報告書番号	臨床試験番号	バリデーション試験結果の要約	
2012N133378_02 （バリデーション試験） 2015N263226_00 （長期保存安定性） (Alliance Pharma Report: V111202.01 V111202.01 / Addendum 02)	MEA115921	96well マイクロプレート上の抗メポリズマブ抗体でメポリズマブを捕捉し、ペルオキシダーゼ標識マウス抗ヒト IgG1 抗体（Fc 領域特異的）を用いて化学発光により定量した。	
		捕捉試薬	マウスイディオタイプ抗メポリズマブ抗体
		検出試薬	西洋わさびペルオキシダーゼ標識マウス抗ヒト IgG 抗体（Fc 領域特異的）
		定量下限	50 ng/mL（炭酸ナトリウム-Tris 緩衝液で 10 倍希釈した血漿 100 µL 使用時）
		定量範囲	50 - 5000 ng/mL
		分析単位内精度 (%CV)	≤ 10.6%
		分析単位間精度 (%CV)	≤ 8.1%
		真度 (%Bias)	-5.6 ≤ Bias ≤ -1.1%
		ヒトマトリックス中での安定性	血漿：室温で 24 時間まで、凍結/融解 8 回まで（-80°C～室温及び-20°C～室温）、-20°C で 51 ヵ月まで安定。 血液：37°C で 4 時間まで安定。
		非中和性 ADA による影響	非中和性 ADA 含有検体によるメポリズマブ定量値への影響はなかった。
		中和性 ADA による影響	中和性 ADA 含有検体によりメポリズマブ定量値の低下がみられた。

ADA（抗薬物抗体、抗メポリズマブ抗体）測定法			
バリデーション報告書番号	臨床試験番号	バリデーション試験結果の要約	
Alliance Pharma Study 120711	MEA115921	ヒト血清中の抗メポリズマブ抗体は 3 段階の方法により評価した。まず、第一段階のスクリーニングアッセイで陽性の可能性ありと判定された試料を、第 2 段階の確認アッセイに供した。確認アッセイで、中和抗体を有する可能性ありと判定された試料を第 3 段階の中和抗体価アッセイの評価に供した。	
		スクリーニングアッセイ（第 1 段階）	希釈した実試料を補捉試薬及び検出試薬とインキュベーションし、BSA でブロックしたストレプトアビジンコーティングプレートに添加し、加電圧により生成する ECL シグナルを測定した。 実試料と陰性対照試料の ECL シグナル比（RECL）がカットポイント未満の場合、その実試料を ADA 陰性試料、カットポイント以上の場合、ADA 陽性の可能性あり試料と判定した。
		方法	ECL（MSD）を用いたブリッジングアッセイ
		捕捉試薬	ビオチン化メポリズマブ
		検出試薬	SULFO-TAG 標識メポリズマブ
		検出下限（LOD）	0.4 ng/mL (MRD : 20)
		薬物干渉 （メポリズマブ→LOD）	12.5 µg/mL→20 ng/mL 100 µg/mL→250 ng/mL 200 µg/mL→500 ng/mL
		分析単位内精度（%CV）	≤18.73%
		分析単位間制度（%CV）	≤12.18%
		カットポイント	1.10
		確認アッセイ （第 2 段階）	実試料をメポリズマブ存在下/非存在下でインキュベーションし、第一段階と同様に測定した。カットポイント未満の阻害率を示した場合、その実試料には中和作用なし、カットポイント以上の阻害率の場合、中和作用を有する可能性ありと判定した。カットポイント以上の阻害率を示した試料を第 3 段階の中和抗体価アッセイに供した。
		方法	ECL（MSD）を用いたブリッジングアッセイ
		捕捉試薬	ビオチン化メポリズマブ
		競合物質	メポリズマブ
		検出試薬	SULFO-TAG 標識メポリズマブ
		カットポイント	43.18% 阻害率=（メポリズマブ非存在下の RECL－メポリズマブ存在下の RECL）/メポリズマブ非存在下の RECL x 100、の式より求めた。
		中和抗体価アッセイ （第 3 段階）	実試料を段階希釈し、第一段階と同様の方法で分析し、本分析法にて検出可能な最大希釈率を抗体価とした。

2.7.2. 臨床薬理試験

2.7.2.1. 背景及び概観

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。

2.7.2.2. 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1. MEA115921 試験

2.7.2.2.1.1. 薬物動態

日本人を含む再発の既往のある又は難治性 EGPA 患者にメポリズマブ 300 mg を 4 週間ごとに 52 週間皮下投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験（MEA115921 試験）を実施した。ベースライン、4 週、28 週及び 48 週の投与前、及び後観察の 60 週、更に任意で 1 週及び 29 週に血漿中メポリズマブ濃度測定用の血液検体を採取した。また、試験を中止した場合には、中止時点で血液検体を採取した。

MEA115921 試験では EGPA 患者 136 例（日本人 6 例を含む）に治験薬が投与された（プラセボ群：68 例、メポリズマブ群：68 例）。メポリズマブ群に割り付けられた 68 例のうち 67 例から血液検体（367 検体）が得られた。メポリズマブ群に無作為化されたもののプラセボが投与された 1 例は PK 解析対象集団から除外した。プラセボ群に無作為化されたもののメポリズマブが投与された 1 例は PK 解析用データに含めなかった。また、メポリズマブの投与開始前にメポリズマブが定量された 10 例のベースライン時のデータも PK 解析用データに含めなかった。

EGPA 患者にメポリズマブ 300 mg を 4 週間隔で皮下投与したときの血漿中メポリズマブ濃度を表 2.7.2.2-1 に示す。

表 2.7.2.2-1 EGPA 患者にメポリズマブ 300mg を 4 週間隔で皮下投与したときの血漿中メポリズマブ濃度（μg/mL）

	投与 1 週目	投与 4 週目（トラフ値）	投与 28 週目（トラフ値）	投与 29 週目	投与 48 週目（トラフ値）	投与 60 週目 [1]
全体集団	29.4 ± 8.69 (60)	16.5 ± 6.14 (67)	32.2 ± 9.98 (66)	45.5 ± 8.81 (45)	33.0 ± 12.3 (64)	7.93 ± 6.21 (63)
日本人集団	24.2 ± 4.47 19.4, 24.9, 28.3 (3)	13.3 ± 4.87 8.64, 13.0, 18.4 (3)	31.1 ± 6.75 26.4, 28.2, 38.9 (3)	52.0 ± 6.25 48.0, 48.7, 59.2 (3)	29.3 ± 6.37 22.1, 31.2, 34.4 (3)	4.36 ± 1.58 2.61, 4.80, 5.67 (3)

上段：平均値±標準偏差、中段：各症例の血漿中本薬濃度（日本人集団のみ）、下段：（例数）
1. 最終投与後 12 週目
Data Source: MEA115921 Table 5.1、Table 2.31

メポリズマブが投与された日本人 3 例及び外国人 64 例の定常状態での薬物動態パラメータ（母集団薬物動態解析に基づく推定値）を表 2.7.2.2-2 に示す。

表 2.7.2.2-2　日本人及び外国人 EGPA 患者にメポリズマブを投与したときの定常状態での薬物動態パラメータ（母集団薬物動態解析に基づく推定値）

薬物動態パラメータ	日本人（3 例）	外国人（64 例）	全体集団（67 例）
Cmax ss（μg/mL）	47.0（3.9）	54.6（14.5）	54.3（14.2）
AUC ss（μg･day/mL）	1057.8（130.8）	1223.7（345.5）	1216.2（340.1）

平均値（SD）
Data Source: MEA115921 Table 5.2、Listing 50

2.7.2.2.1.2.　薬力学

ベースラインの血中好酸球数は、メポリズマブ群及びプラセボ群で同程度であった［それぞれ 177 及び 172/μL（幾何平均値）］。投与開始から 4 週目において、プラセボ群では血中好酸球数がわずかに減少（141/μL）し、投与期間中はベースラインより高値で推移した（幾何平均値の範囲：182～264/μL）。一方、メポリズマブ群では投与開始から 4 週目に血中好酸球数が著しく減少（35/μL）し、52 週まで低値で維持された（幾何平均値の範囲：25～40/μL）。

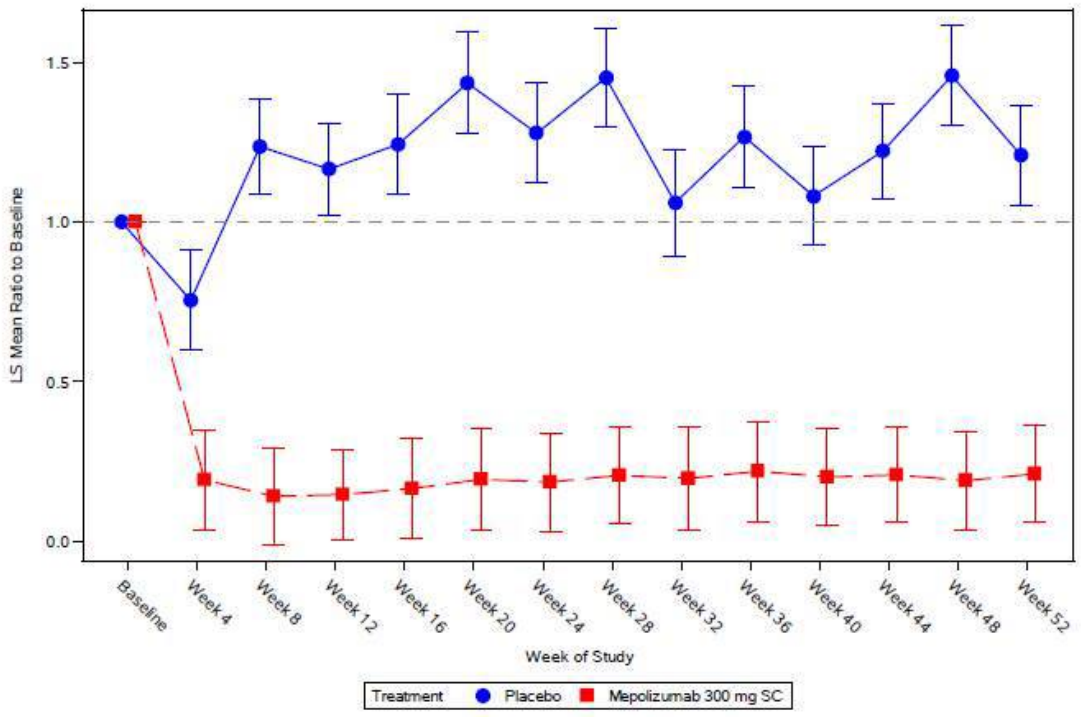


図 2.7.2.2-1　血中好酸球数のベースラインからの変化率（MEA115921 試験）

Data Source: MEA115921 Figure 2.13

2.7.2.2.1.3. PK/PD 関係

4 週間ごとに血液学的検査の一部として血中好酸球数を測定した。無作為化された 136 例のうち 135 例から 2023 検体が得られた。メポリズマブ群に無作為化されたものの、プラセボが投与された 1 例は PK/PD 解析対象集団から除外された。

抗薬物抗体（ADA）が陽性又は陰性の被験者（図 2.7.2.2-2）、並びに日本人及び外国人被験者について血中好酸球数の推移（図 2.7.2.2-3）を比べたところ、大きな差はみられなかった。

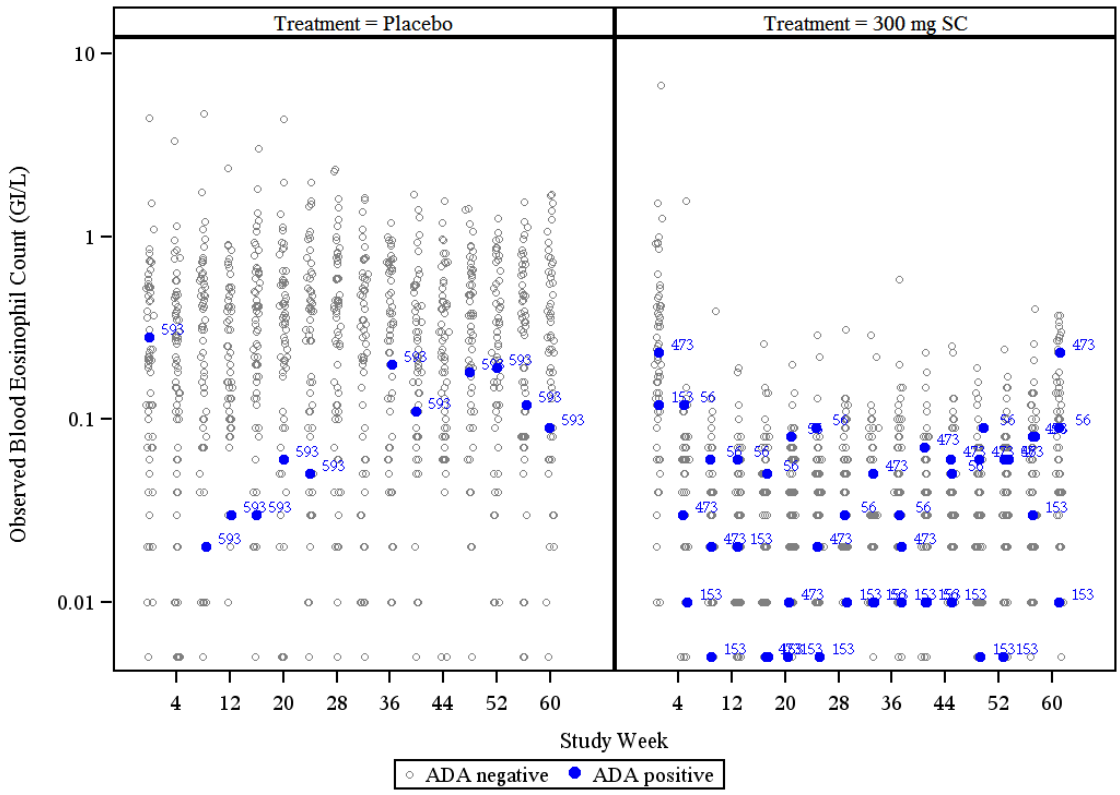


図 2.7.2.2-2 ADA 陽性及び陰性患者の血中好酸球数の個別値

Data Source: MEA115921 Figure 6.7

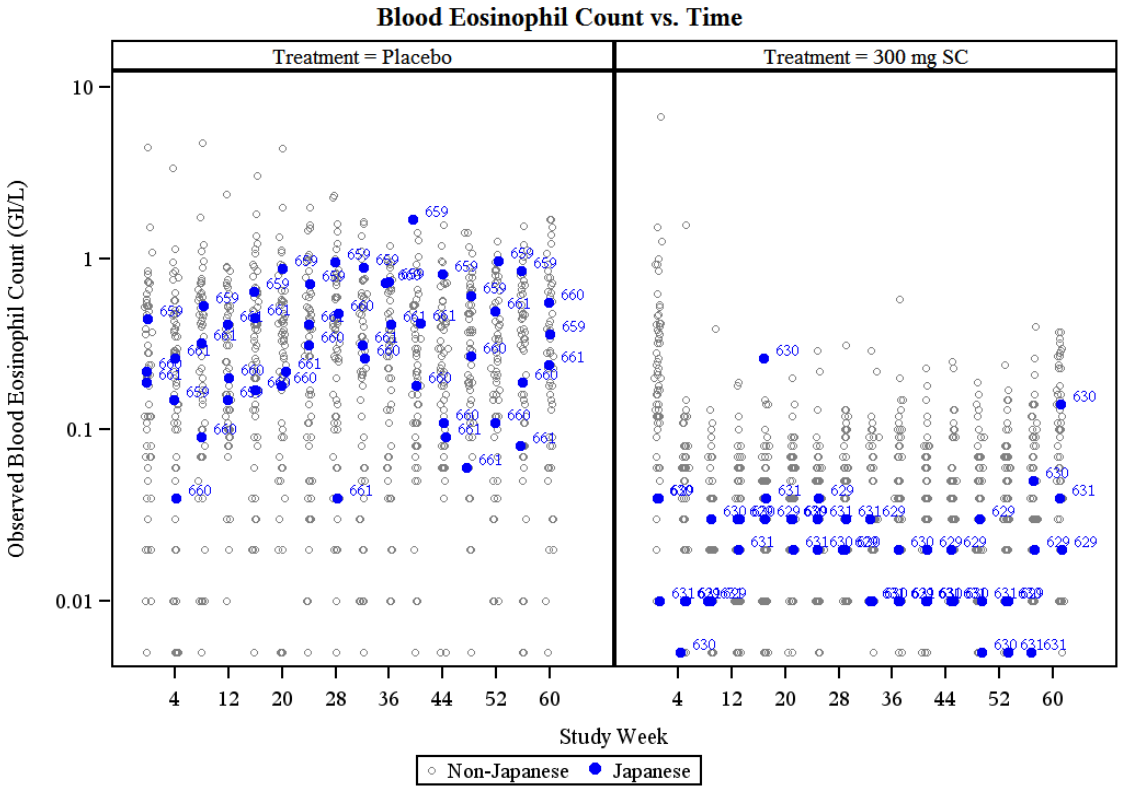


図 2.7.2.2-3　　日本人及び外国人患者の血中好酸球数の個別値

Data Source: MEA115921 Figure 6.9

2.7.2.3.　　全試験を通しての結果の比較と解析

EGPA 患者にメポリズマブ 300 mg を 4 週ごとに投与したときの血漿中メポリズマブ濃度を用いて、母集団薬物動態解析を実施した。

各 PK パラメータに対する共変量の影響を検討した。モデルに既に含めていた体重、クレアチニンクリアランス（Ccr）及びアルブミンを除き、年齢、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、ビリルビン、国、性別、人種において、明らかな傾向はみられなかった。

体重別（≦70 kg、>70～≦85 kg、>85 kg）のクリアランス（CL）の推定値の要約を表 2.7.2.3-1 に示す。推定値は 0.09～0.46 L/day であり、体重が 70 kg の被験者の CL は 0.21 L/day であった。体重の増加に伴い、CL にわずかな増加がみられたものの、臨床的な意義はないと考えられた。

表 2.7.2.3-1　　体重別の CL（L/day）の要約

	≦70 kg （n=21）	>70～≦85 kg （n=31）	>85 kg （n=15）
平均値（SD）	0.18（0.055）	0.20（0.045）	0.24（0.073）
中央値	0.16	0.19	0.23
最小値	0.09	0.13	0.15
最大値	0.31	0.31	0.46
幾何平均値（95% CI）	0.17 (0.15, 0.19)	0.20 (0.18, 0.21)	0.23 (0.20, 0.27)

Data Source: MEA115921 Table 5.10

CL と年齢、Ccr、日本人/外国人及び ADA の有無を比べたとき、大きな差はみられなかった（図 2.7.2.3-1）。

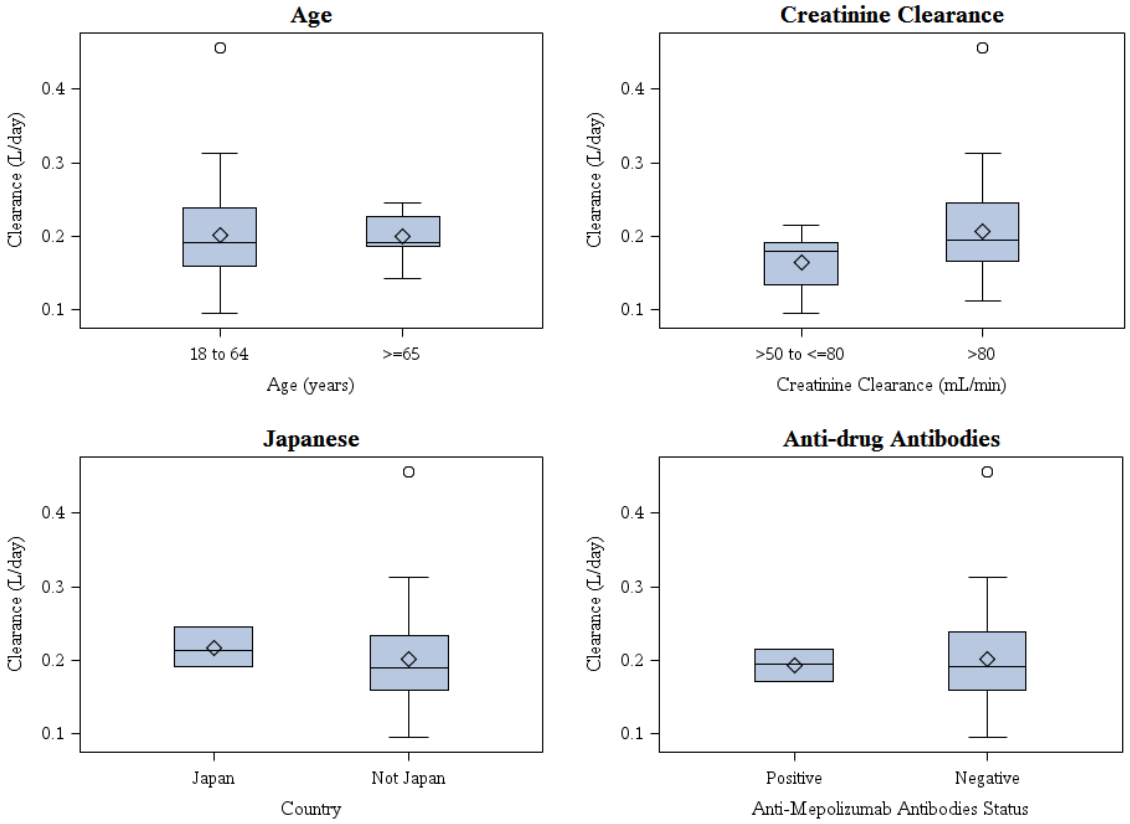


図 2.7.2.3-1　　共変量（年齢、Ccr、日本人/外国人及び ADA の有無）別の CL

Data Source: MEA115921 Figure 5.10.2

血漿中メポリズマブ濃度-時間推移は、日本人と外国人で大きな差はみられなかった（図 2.7.2.3-2）。

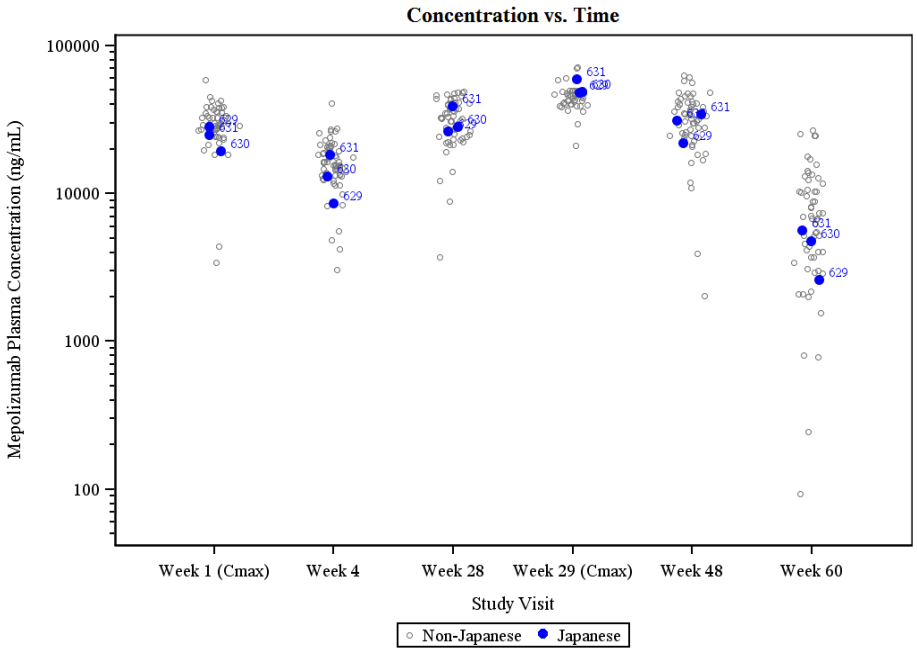


図 2.7.2.3-2　　血漿中メポリズマブ濃度の各測定時点における分布（日本人及び外国人）

Data Source: MEA115921 Figure 5.9

Ctrough 及び Cmax（予測値）を用いて、反復投与時の蓄積比を算出した（表 2.7.2.3-2）。4 週から 28 週では約 2 倍の蓄積が推定され、1 週と 29 週の Cmax の比較も同程度であった。しかしながら、4 週と 28 週又は 48 週の Ctrough の比較では、更なる増加はみられなかった。これらのことから、28 週までには定常状態に達すると考えられた。

表 2.7.2.3-2　　メポリズマブ 300 mg を反復皮下投与したときの血漿中メポリズマブの蓄積比

	n	幾何平均値の比（95% CI）
Week 29/Week 1 (Cmax)	45	1.83 (1.75, 1.91)
Week 28/Week 4 (Ctrough)	66	1.91 (1.79, 2.04)
Week 48/Week 4 (Ctrough)	64	1.78 (1.59, 1.99)
Week 48/Week 28 (Ctrough)	64	0.93 (0.84, 1.04)

Data Source: MEA115921 Table 5.8

2.7.2.4.　　特別な試験

該当なし

2.7.2.5.　　付録

なし

2.7.3. 臨床的有効性

2.7.3.1. 背景及び概観

2.7.3.1.1. 緒言

メポリズマブ（遺伝子組換え）（以下、メポリズマブ）は、ヒト化インターロイキン-5（IL-5）に特異的なヒト化モノクローナル抗体（IgG1、kappa）であり、好酸球細胞表面に発現する IL-5 受容体複合体の α 鎖に IL-5 が結合するのを阻害する。好酸球増多が疾患の原因や経過に重要な役割を果たしていると考えられる疾患を有する患者では、メポリズマブの投与により、好酸球数減少とともに臨床効果が認められている[Haldar, 2009; Pavord, 2012; Stein, 2006; Rothenberg, 2008; Nair, 2009]。

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）患者に対するメポリズマブの有効性は、標準的治療を受けている EGPA 患者を対象にメポリズマブ 300 mg を 4 週間ごとに皮下投与したときの有効性及び安全性を検討した、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同国際試験の MEA115921 試験（第 III 相試験）1 試験を用いて評価した。

2.7.3.1.2. EGPA を対象とした臨床開発プログラムの概観

MEA115921 試験に参加した被験者のうち組入れ要件を満たした被験者は Long-term Access Program（LAP）に移行した。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、非盲検下で安全性の評価を行っている。

本項では MEA115921 試験の有効性について示す。MEA115921 試験に参加した日本人部分集団でみられた有効性の結果については 2.7.3.3.3.5.に示した。MEA115921 試験の安全性及び LAP の安全性の中間報告（データカットオフ日：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）については 2.7.4.に示した。メポリズマブの有効性を評価した試験の一覧を表 2.7.3.1-1 に示す。

表 2.7.3.1-1　メポリズマブの有効性を評価した臨床試験の一覧

試験番号 （報告書番号） 試験開始日 実施場所 （施設数）	評価参考	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）	目標被験者数 登録／完了被験者数	男性／女性 年齢（歳） 中央値（範囲）	主要評価項目	試験の進行状況 報告書の種類 添付場所
MEA115921 （2016N301343_01） 2014 年 2 月 米国、欧州、日本等 （9 ヵ国 31 施設）	評価	有効性 安全性	第 III 相 多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間	EGPA 患者	標準的治療を受けている再燃又は難治性の EGPA 患者を対象に、標準的治療に追加してメポリズマブ 300 mg 又はプラセボを 4 週間ごとに 48 週時まで皮下投与し 52 週時に投与期間を終了する。	130 例 メポリズマブ群 68/65 プラセボ群 68/61	56/80 51.0 (20-71) メポリズマブ群 50.5 (20-71) プラセボ群 51.0 (22-71)	累積寛解維持期間 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	完了 最終報告書 5.3.5.1

2.7.3.1.3. 被験者集団

MEA115921 試験では、6 ヵ月以上前に EGPA と診断された 18 歳以上の男性又は女性で、喘息（既往を含む）及び好酸球増多（1.0×10^9/L 超及び／又は白血球分画で 10%超）があり、かつ以下の EGPA の特徴に 2 つ以上該当する患者を組み入れた。

- 生検により好酸球性血管炎、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を示す。
- 単神経障害又は多発神経炎
- 肺浸潤（非固定性）
- 副鼻腔の異常所見
- 心筋症［心エコー検査又は磁気共鳴画像（MRI）により確定されるもの］
- 糸球体腎炎（血尿、赤血球円柱、蛋白尿）
- 肺胞出血（気管支肺胞洗浄検査による）
- 触知可能な紫斑病
- 抗好中球細胞質抗体（ANCA）［抗好中球細胞質抗体ミエロペルオキシダーゼ（MPO-ANCA）又は抗好中球細胞質抗体プロテイナーゼ 3（PR3-ANCA）］陽性

被験者は以下に定義する再燃の既往のある又は難治性 EGPA 患者とした。

- 再燃：
  過去 2 年以内かつスクリーニングの 12 週間以上前に、経口ステロイド薬（プレドニゾロン／prednisone）（OCS）7.5 mg/日以上（プレドニゾロン／prednisone 換算、以下同様）の使用下で 1 回以上の EGPA 再燃（OCS の増量、免疫抑制療法の開始／増量又は入院を必要とした場合）の既往がある患者
  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/日以上の使用下で 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］の既往がある患者
- 難治性：
  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［バーミンガム血管炎活動性スコア（BVAS）が 0、かつ OCS の用量が 7.5 mg/日以下の状態］が得られなかった被験者
  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 症状が再燃した被験者（上記の再燃の定義に該当する必要はない）

被験者はベースラインの 4 週間以上前より OCS の用量が一定（7.5 mg/日以上 50 mg/日以下の用量）であることとした。1 日 1 回又は 2 日に 1 回の OCS の使用は可とした。免疫抑制療法（シクロホスファミドを除く）を受けている場合には、ベースライン前の 4 週間及び試験期間中の用法・用量が一定（安全上の理由による減量は可とする）であることとした。

EGPA が血管炎の主な原因であることを確認するため、多発血管炎性肉芽腫（以前はウェゲナー肉芽腫症として知られる）又は顕微鏡的多発血管炎と診断された被験者は治験の組入れから除外した。患者の保護のため、また重症であることで試験中止が過度に生じないよう、臓器を脅かす又は生命を脅かす EGPA、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、もしくはその他の臨床的に重要な状態がある被験者は除外した（MEA115921 試験 2.7.6.参照）。

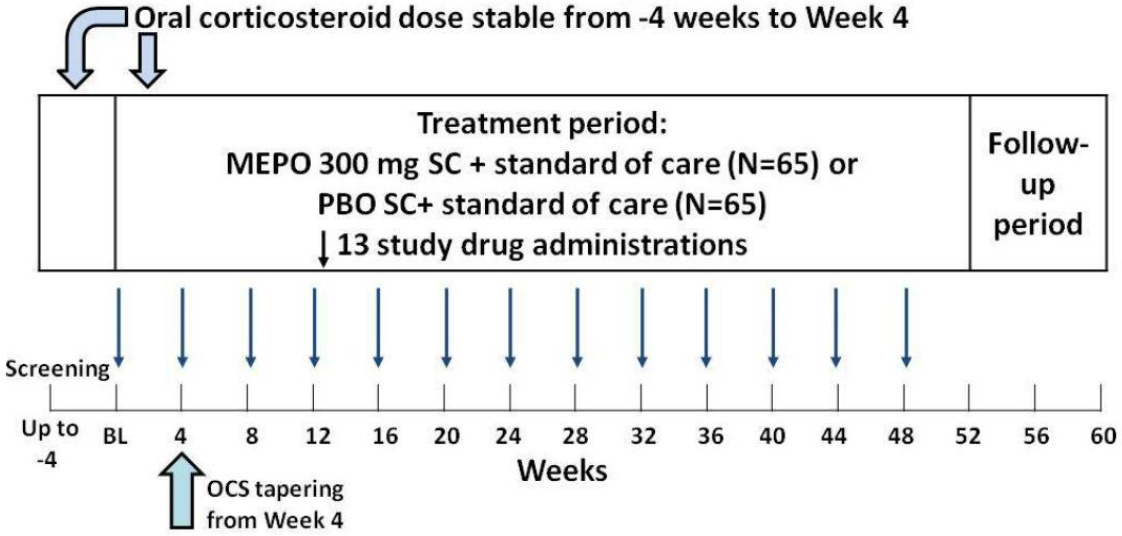
2.7.3.1.4. 用量設定の根拠

MEA115921 試験では、メポリズマブ 300 mg を 4 週間ごとに皮下投与（100 mg ずつ 3 ヵ所に分けて投与）した。この用法・用量は、メポリズマブの薬理作用及び他の好酸球性疾患を対象とした試験の結果に基づき設定した。

重症喘息患者を対象とした試験で、血中好酸球に対する最大の効果の 90%が得られる用量に相当するメポリズマブ 100 mg を 4 週間ごとに皮下投与したところ有効性が認められ[Pouliquen, 2015]、忍容性も良好であることが示された（2.7.3.4.）。喘息患者と比較して、EGPA 患者では診断時の好酸球数がはるかに高値であるため様々な臓器に影響を及ぼし、再燃前又は OCS 漸減中に血中及び組織中の好酸球数が著しく急増する可能性がある[Gioffredi, 2014; Katz, 2014]。以上のことから、EGPA では、治療上のベネフィットを得るため、薬理学的作用を最大限にする、重症喘息の治療に使用する用量を上回る用量が必要と考えられた。

2.7.3.1.5. 試験デザイン

MEA115921 試験は、一定用量（OCS 7.5 mg/日以上 50 mg/日以下）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）を受けている再燃又は難治性 EGPA 患者を対象に、メポリズマブの有効性及び安全性を評価する、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。本試験は、最大 4 週間（最短 1 週間）のスクリーニング期間、それに続く治験薬投与期間（52 週間）及び後観察期間（8 週間）の 3 期から構成された（図 2.7.3.1-1）。



CSR=clinical study report, OCS=oral corticosteroid (prednisone/prednisolone), SC=subcutaneous.

図 2.7.3.1-1　　試験デザイン

ベースライン時に、メポリズマブ群（メポリズマブ 300 mg と標準的治療併用）及びプラセボ群（プラセボと標準的治療併用）に被験者 130 例（各群 65 例）を 1：1 の比で無作為割付け、治験薬を 4 週間ごとに 13 回皮下投与する試験デザインであった。48 週時に治験薬の最終投与を行い、52 週時に投与期間を終了することとした。投与期間終了と同時に後観察期間を開始し、8 週間の後観察後、60 週時に試験を終了した。試験の総参加期間は、スクリーニング時から最長 64 週間であった。理由に関わらず治験薬投与を早期中止した被験者については、可能な限り、後観察期間の終了時（60 週時）まで追跡調査を継続した。

ベースライン時（無作為化時）から 4 週時までは一定用量の OCS（又は同等の OCS）を継続した。4 週時以降は各国の標準的治療に従い、治験責任医師の判断で OCS の用量を漸減することが可能であった。OCS の用量の漸減に関しては、推奨漸減スケジュール（4 週時以降 BVAS が 0 点であった場合に、OCS が目標用量である 4 mg/日以下に達するまでの 2 週間ごとの推奨漸減量が示されている。なお、BVAS が 0 でない場合にも治験責任医師の臨床的判断で各被験者の OCS を漸減してもよいこととした）が GSK 社より提供された。52 週間の投与期間を通して、被験者は使用した OCS の用量について毎日電子日記（eDiary）に記録した。

本試験では、以下の 2 つの EGPA の寛解の定義を用いた。

1. BVAS が 0、かつ OCS の用量が 4 mg/日以下の状態
2. BVAS が 0、かつ OCS の用量が 7.5 mg/日以下［欧州リウマチ学会（EULAR）推奨］の状態

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又は持続がみられた場合と定義した。

a. 活動性血管炎（BVAS が 0 超）、又は、
b. ぜんそくの管理に関するアンケート-6（ACQ-6）スコアの悪化（直近のスコアとの比較）を伴う活動性の喘息症状及び／又は徴候、又は、

c. 副鼻腔症状の質問表において 1 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

上記の活動性疾患の増悪又は持続（a.～c.）については、以下のいずれかの 1 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 1 日総投与量 4 mg/日超（又は同等量）］、又は、
ii. 免疫抑制剤の増量又は追加、又は、
iii. EGPA の悪化に関連する入院

治験責任医師の評価により、被験者が 1 つ以上の EGPA 再燃の定義（例：血管炎及び／又は喘息及び／又は副鼻腔）に分類される可能性があった。

また、重症再燃（再燃の一部）を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 の症状発現、又は、
- BVAS が 6 以上［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）が認められる場合には、これらに加えて 2 つ以上の臓器系の症状を含むこと］、又は、
- 入院を必要とする喘息の再燃、又は、
- 入院を必要とする副鼻腔の再燃

2.7.3.1.6. 有効性の評価項目

主要評価項目

主要評価項目は、以下の 2 項目とした。

- 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（事前に計画された統計的階層）

1. EGPA 再燃が最初に確認されるまでの期間
2. 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 4.0 mg 以下

- 4.0 mg 超 7.5 mg 以下
- 7.5 mg 超

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）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
4. 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
5. 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
6. 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
- 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）のベースラインからの変化量
- ACQ-6 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）スコアのベースラインからの変化量

2.7.3.1.6.1. Post-hoc の評価項目

寛解の定義に含まれる各評価項目（BVAS が 0、OCS の用量が 4 mg/日以下）について治療効果を明らかにするために、以下に示す Post-hoc の評価項目を追加した。

- 累積維持期間（52 週間の治験薬投与期間のうち BVAS が 0 の状態にあった週数の累積期間）。累積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 BVAS が 0 の状態にある被験者の割合
- 累積維持期間（52 週間の治験薬投与期間のうち OCS の用量が 4 mg/日以下の状態にあった週数の累積期間）。累積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 OCS の用量が 4 mg/日以下の状態にある被験者の割合

2.7.3.1.7. 統計解析に関する考察

MEA115921 試験の有効性評価項目の解析に用いた統計解析手法の詳細は、MEA115921 試験の解析計画書に示す。

2.7.3.1.7.1. サンプルサイズ

各投与群に 65 例を無作為割付けした場合、両側 5%の有意水準で、寛解維持期間 24 週間以上の被験者の割合におけるメポリズマブ群とプラセボ群の差 29%を 90%以上の確率で検出できると推定された。検出力の計算には比率の検定を使用し、累積寛解維持期間が 24 週間以上の被験者の割合を、プラセボ群で 25%、メポリズマブ群で 54%と仮定した。この場合、オッズ比は 3.5 となる。

有効性のもう 1 つの主要評価項目である、治験薬投与期間の 36 及び 48 週時の両時点で寛解状態にある被験者の割合についても同様に、プラセボ群で 25%、メポリズマブ群で 54%と仮定した。この仮定のもとでは、既に記述した累積寛解維持期間における検出力の計算が第 2 の主要評価項目に対しても適用された。

2.7.3.1.7.2. 有効性の解析

主要評価項目及び副次評価項目の解析は Intent-to-Treat（ITT）集団を対象とし、治験薬投与期間（最長 52 週間又は試験中止まで）に観察されたすべてのデータを用いて、de facto estimand を検討した。無作為割り付けされた治療を早期に中止したものの本試験を継続した被験者については、この期間中に収集した有効性データを解析に含めた。試験中止により寛解データが欠測となった被験者は、試験中止日以降、寛解とみなさなかった（寛解していないとして補完した）。

以下の 2 つの主要評価項目について、メポリズマブ群とプラセボ群を比較した。

- 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

累積寛解維持期間の解析では、順序カテゴリカルデータに対して、比例オッズ回帰モデルを用いた。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の解析では、ロジスティック回帰モデルを用いた。いずれにおいても、メポリズマブ群とプラセボ群の比較ではオッズ比と共に p 値及び 95%信頼区間を示した。2 つの主要評価項目が達成されたとみなすためにはともに優位性を示すことを必要としたため、第 1 種の過誤は保持された。これらの解析は ITT 集団を用いて実施し、補足解析は Per-Protocol 集団を用いて実施した。

累積寛解維持期間の解析では、順序カテゴリカルデータではなく、実際の累積寛解維持期間を用いて Mann-Whitney（Wilcoxon）検定による感度分析を実施した。欠測データの取扱いに関連して、評価項目の定義を変更したことによる試験結果の頑健性を検討するため、主

要評価項目及び副次評価項目についての感度分析として tipping point analysis を実施した。治験薬の投与を中止した被験者は、投与中止日以降に寛解を示していないこととした、de jure estimand について対応するため解析を行った。

以下の副次評価項目についてメポリズマブ群とプラセボ群を比較した。

- Cox 比例ハザードモデルを用いて、再燃が最初に確認されるまでの時間を解析し、メポリズマブ群とプラセボ群の比較をハザード比と共に p 値及び 95%信頼区間を示した。
- 順序カテゴリカルデータに対して、比例オッズ回帰モデルを用いて、治験薬投与期間の最後の 4 週間における OCS の平均 1 日投与量を解析した。
- 治験薬投与期間 24 週以内に寛解に達し、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ロジスティック回帰モデルを用いて評価した。
- 定義 2 の寛解（BVAS が 0、かつ OCS の用量が 7.5 mg/日以下）の解析は、定義 1 の寛解（BVAS が 0、かつ OCS の用量が 4 mg/日以下）と同じ方法を用いた。

主要評価項目及び副次評価項目のすべての解析において、モデルに設定し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 日投与量、ベースラインの BVAS 及び地域とした。

第 1 種の過誤の全体に対する強力な制御を維持するため、副次評価項目を主要有効性評価項目の下にネストし、閉検定手順を用いて多重性の調整を行った。更に副次評価項目は階層法を用いた。

2.7.3.1.7.2.1. Post-hoc 解析

BVAS が 0 の累積維持期間、OCS の用量が 4 mg/日以下の累積維持期間の各評価項目における Post-hoc 解析は、寛解の解析と同じ定義を用い、順序カテゴリカルデータに対して比例オッズ回帰モデルを用いた。36 及び 48 週時の両時点において BVAS が 0 にある被験者の割合、36 及び 48 週時の両時点において OCS の用量が 4 mg/日以下にある被験者の割合の Post-hoc 解析は、ロジスティック回帰モデルを用いた。

2.7.3.2. 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1. MEA115921 試験

MEA115921 試験は標準的治療を受けている患者を対象にメポリズマブ 300 mg を 4 週間ごとに皮下投与（100 mg ずつ 3 ヵ所に分けて投与）したときの有効性及び安全性を検討した第 III 相試験であり、米国、カナダ、欧州（ベルギー、フランス、ドイツ、イタリア、スペイン、英国）、日本の 9 ヵ国で実施した。

無作為割付けされ治験薬の投与を受けた 136 例（プラセボ群 68 例、メポリズマブ群 68 例）を ITT 集団とした。136 例のうち 2 例（各投与群 1 例）は無作為化された群の治験薬の投与を受けなかった（プラセボ群に無作為化された 1 例にはメポリズマブが投与され、メポリズマブ群に無作為化された 1 例にはプラセボが投与された）。無作為割付けされ治験薬の投与を受けたとみなした 136 例を ITT 集団とした。無作為割付けされた群に関わらず実際に治験薬の投与を受けた 136 例を安全性解析集団とした。

人口統計学的及び他の基準値の特性

ITT 集団の人種は大部分（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。65 歳以上の被験者は 17 例（13%）であった。ヒスパニック／ラテン民族の被験者は、ITT 集団の 2%であった。ボディマス指数（BMI）の平均値及び中央値が 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示唆された。

ベースラインの EGPA の平均罹患期間は 5.54 年であり、再燃の EGPA は 74%、難治性の EGPA は 54%にみられた（被験者はいずれか又は両方を有する場合がある）。喘息及び好酸球増多の既往又は合併症に加え、被験者の大部分でみられた EGPA の疾患特性は、副鼻腔の異常所見（94%）及び／又は肺浸潤（72%）であった。神経障害は 41%にみられ、メポリズマブ群（47%）がプラセボ群（35%）より高かった。ANCA 検査陽性の既往は 19%に認められた。大部分の被験者（77%）が免疫抑制療法を受けており、シクロホスファミドの治療を受けている被験者は 34%であった。

ベースラインにおける OCS の用量の中央値は、メポリズマブ群で 12.0 mg/日、プラセボ群で 11.0 mg/日であった。過半数（71%）の被験者の OCS の 1 日投与量は 7.5 mg 超～20 mg 以下であり、20 mg/日超の投与量であった被験者の割合は 15%であった。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。ベースラインの BVAS 中央値は、メポリズマブ群（1.0）がプラセボ群（2.0）よりも低かった。

前治療及び併用療法

全被験者が治験薬投与期間前に OCS を使用していた（69%が prednisone、31%がプレドニゾロンを使用）。投与期間中に使用されていたステロイド療法の大部分は、EGPA 再燃に対する数種類の非経口投与のステロイド療法（メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン及びトリアムシノロン）を除き、経口投与であった。

ベースライン及び投与期間中に免疫抑制療法を受けていた被験者は、メポリズマブ群（ベースライン 60%、投与期間中 62%）がプラセボ群（ベースライン 46%、投与期間中 47%）より多かった。各投与群で 1 例の被験者が投与期間中に免疫抑制療法［プラセボ群ではミコフェノール酸、メポリズマブ群ではメトトレキサート、アレルゲン（NOS）及びアトバコン］を開始した。

有効性の結果

- 主要評価項目

主要評価項目は、52 週間の治験薬投与期間における累積寛解維持期間、並びに 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の 2 項目とした。

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、メポリズマブ群がプラセボ群より統計学的に有意に長かった（$p<0.001$）。また、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も、メポリズマブ群がプラセボ群より統計学的に有意に高かった（$p <0.001$）。

- 副次評価項目

全ての副次評価項目において、メポリズマブ群がプラセボ群より統計学的に有意に優れていた。

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、メポリズマブ群がプラセボ群よりも統計学的に有意に長かった（p<0.001）。また、治験薬投与期間の最後の 4 週間（48～52 週時）の OCS の平均 1 日投与量が減少した被験者の割合は、メポリズマブ群がプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった（p<0.001）。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は、メポリズマブ群がプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった（p=0.007）。

寛解を BVAS が 0、かつ OCS の用量が 7.5 mg/日以下と定義した場合においても、累積寛解維持期間は、メポリズマブ群がプラセボ群よりも統計学的に有意に長かった（p<0.001）。また、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）であった被験者の割合、及び治験薬投与期間 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も寛解が維持された被験者の割合は、メポリズマブ群がプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった（p<0.001 及び p=0.003）。

安全性の結果

治験薬投与期間中にメポリズマブ群の 1 例（1%）で死亡に至った有害事象として心停止が報告されたが、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。重篤な有害事象の発現頻度は、プラセボ群（26%）と比較してメポリズマブ群（18%）で低かった。発現頻度が高かった重篤な有害事象の SOC は、「感染症および寄生虫症」（プラセボ群 15%、メポリズマブ群 6%）及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（プラセボ群 10%、メポリズマブ群 3%）であり、いずれの SOC の発現頻度も、プラセボ群よりメポリズマブ群で低かった。いずれかの群で 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。

注目すべき有害事象のうち最も多く報告された感染症の発現頻度は、メポリズマブ群（84%）とプラセボ群（78%）で同程度であり、重篤な感染症の発現頻度は、プラセボ群（15%）よりメポリズマブ群（6%）で低かった。次に多く報告された局所性注射部位反応の発現頻度は、プラセボ群（13%）とメポリズマブ群（15%）で同程度であった。メポリズマブ群のプラセボ群に対する相対リスクは日和見感染及び全身性反応で高かったが、95%信頼区間は 1 を含み、統計学的な有意差はみられなかった。

ベースライン後に抗メポリズマブ抗体（ADA 反応）が陽性であった被験者は 135 例中 2 例（各群 1 例）であった。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 反応を示したが抗体価は低下した。いずれの被験者でも中和抗体は陰性であった。

まとめ

標準的治療を受けている再燃の既往のある又は難治性 EGPA 患者において、メポリズマブ 300 mg を 4 週間ごとに 52 週間皮下投与したときの有効性が示され、新たな安全性上の懸念は特定されず忍容性が確認された。以上の結果より、再燃の既往のある又は難治性 EGPA 患者へのメポリズマブの投与が支持された。

2.7.3.3. 全試験を通しての結果の比較と解析

MEA115921 試験（第 III 相試験）の 1 試験の有効性の結果を示す。

2.7.3.3.1. 試験対象集団

2.7.3.3.1.1. 被験者の内訳

スクリーニングを受けた 151 例のうち 147 例が試験に参加した。そのうち無作為割付けされ治験薬の投与を受けた 136 例（プラセボ群 68 例、メポリズマブ群 68 例）を ITT 集団とした。126 例（93%）が後観察期間を完了した。治験薬の投与中止に至った又は試験中止の理由で最も多かったのは、いずれも被験者の希望であった（表 2.7.3.3-1）。

表 2.7.3.3-1 被験者の内訳（MEA115921 試験、ITT 集団）

Status	Number (%) of Subjects		
	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg SC N=68	Total N=136
Status During Study Treatment Period[1]			
Withdrawn from treatment	9 (13)	5 (7)	14 (10)
Decision by subject or proxy	3 (4)	2 (3)	5 (4)
Lack of efficacy	3 (4)	0	3 (2)
Reached protocol-defined stopping criteria[2]	2 (3)	1 (1)	3 (2)
Adverse event	0	2 (3)	2 (1)
Investigator discretion	1 (1)	0	1 (<1)
Withdrawn from study	5 (7)	3 (4)	8 (6)
Withdrawal by subject[3]	3 (4)	2 (3)	5 (4)
Physician decision	1 (1)	0	1 (<1)
Adverse event	0	1 (1)	1 (<1)
Lack of efficacy	1 (1)	0	1 (<1)
Week 52 Completion Status			
Completed treatment	59 (87)	63 (93)	122 (90)
Discontinued treatment but completed study treatment period[1]	4 (6)	2 (3)	6 (4)
Status During Follow-Up Period[4]			
Completed study	61 (90)	65 (96)	126 (93)
Withdrawn from study during follow-up	2 (3)	0	2 (1)
Physician decision	1 (1)	0	1 (<1)
Lost to follow-up	1 (1)	0	1 (<1)

Data source: MEA115921 CSR Table 1.2, Table 1.3, Listing 2, Listing 3
1. Study treatment period defined from Baseline to Week 52
2. Experienced an EGPA relapse that required initiation or increase in dose of immunosuppressive therapy.
3. One subject in the placebo group who voluntarily withdrew during the treatment period also had an AE leading to permanent discontinuation of study treatment or withdrawal from the study.
4. Follow-up period defined as day after Week 52 visit to Week 60 visit
Note: Only one primary reason for treatment discontinuation or study withdrawal was recorded.
AE=adverse event, CSR=clinical study report, EGPA=eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, ITT=Intent to Treat, SC=subcutaneous.

2.7.3.3.1.2. 解析対象集団

無作為化された 136 例のうち 2 例（各投与群 1 例）は無作為化された群の治験薬の投与を受けなかった（プラセボ群に無作為化された 1 例にはメポリズマブが投与され、メポリズマブ群に無作為化された 1 例にはプラセボが投与された）。無作為割付けされた群の治験薬の投与を受けたとみなした 136 例を ITT 集団とした。無作為割付けされた群に関わらず実際の治験薬の投与を受けた 136 例を安全性解析集団とした（表 2.7.3.3-2）。

ITT 集団の内訳は、米国（59 例、43%）が一番多く、続いてドイツ（19 例、14%）、フランス、イタリア及び英国（各 13 例、各 10%）であった。カナダ及び日本（各 6 例、各 4%）、スペイン（4 例、3%）、ベルギー（3 例、2%）の被験者は少なかった。

表 2.7.3.3-2 解析対象集団（MEA115921 試験）

Population	Number (%) of Subjects		
	Placebo	Mepolizumab 300 mg SC	Total
Randomized	68	68	136
ITT	68	68	136
Safety[1]	68 (100)	68 (100)	136 (100)
Per-Protocol (PP)[1]	57 (84)	62 (91)	119 (88)
Pharmacokinetic (PK)[2]	N/A	67 (99)	67 (99)
PK/Pharmacodynamic (PK/PD)[1]	68 (100)	67 (99)	135 (99)

Data Source: MEA115921 CSR Table 1.1, Table 5.6, Table 6.4
1. Percentages are based on the number of subjects in the ITT Population.
2. Percentages are based on the number of subjects in the mepolizumab group in the ITT Population.
N/A = Not applicable; placebo samples not analyzed

2.7.3.3.1.3. 人口統計学的及び他の基準値の特性

2.7.3.3.1.3.1. 人口統計学的特性

人口統計学的特性は両群間で均衡していた。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（表 2.7.3.3-3）。65 歳以上の被験者は 17 例（13%）であった。ヒスパニック／ラテン民族の被験者は、ITT 集団の 2%であった。33%の被験者の体重が 85 kg 超であった。BMI の平均値及び中央値が 25 kg/m^2 超であったことから一部の被験者での過体重の傾向が示唆された。

表 2.7.3.3-3　人口統計学的特性（MEA115921 試験、ITT 集団）

Demographic	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg SC N=68	Total N=136
Gender, n (%)			
Female	38 (56)	42 (62)	80 (59)
Male	30 (44)	26 (38)	56 (41)
Age, yr			
Mean (SD)	48.2 (14.32)	48.7 (12.39)	48.5 (13.34)
Min, Max	22, 71	20, 71	20, 71
Age Group, n (%)			
<65 years	59 (87)	60 (88)	119 (88)
≥65 years	9 (13)	8 (12)	17 (13)
Race, n (%)			
White	61 (90)	64 (94)	125 (92)
Asian	5 (7)	3 (4)	8 (6)
American Indian or Alaskan Native	0	1 (1)	1 (<1)
Multiple race	2 (3)	0	2 (1)
Ethnicity, n (%)			
Not Hispanic/Latino	66 (97)	67 (99)	133 (98)
Hispanic/Latino	2 (3)	1 (1)	3 (2)
Weight Group (post-hoc), n (%)			
≤70 kg	19 (28)	20 (29)	39 (29)
>70 kg to ≤85 kg	23 (34)	29 (43)	52 (38)
>85 kg	26 (38)	19 (28)	45 (33)
Body Mass Index, kg/m^2			
Mean (SD)	28.22 (5.723)[1]	27.46 (4.428)	27.84 (5.107)[2]
Median	27.21	27.63	27.25
Min, Max	16.7, 44.6	17.7, 38.5	16.7, 44.6

Data source: MEA115921 CSR Table 1.10, Table 1.11
1. n=67
2. n=135

2.7.3.3.1.3.2.　EGPA の病歴

EGPA の病歴は両群間で概ね同程度であった（表 2.7.3.3-4）。

表 2.7.3.3-4　　EGPA の罹患歴（MEA115921 試験、ITT 集団）

EGPA History	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg SC N=68	Total N=136
Duration of EGPA, yr			
Mean (SD)	5.85 (4.855)	5.24 (4.398)	5.54 (4.626)
Median	4.58	3.98	4.15
Min, Max	0.5, 21.2	0.7, 25.9	0.5, 25.9
History/presence of Asthma plus Eosinophilia (>1.0x10^9/L), n (%)	68 (100)	68 (100)	136 (100)
Sino-nasal abnormality	64 (94)	64 (94)	128 (94)
Pulmonary infiltrates, non-fixed	48 (71)	50 (74)	98 (72)
Biopsy evidence[1]	31 (46)	25 (37)	56 (41)
Neuropathy, Mono or Poly[2]	24 (35)	32 (47)	56 (41)
ANCA positive (MPO or PR3)	13 (19)	13 (19)	26 (19)
Cardiomyopathy[3]	7 (10)	13 (19)	20 (15)
Palpable purpura	8 (12)	9 (13)	17 (13)
Alveolar hemorrhage[4]	1 (1)	3 (4)	4 (3)
Glomerulonephritis[5]	0	1 (1)	1 (<1)
Relapsing or Refractory Disease, n (%)			
History of ≥1 confirmed relapse in past 2 years	49 (72)	51 (75)	100 (74)
Refractory Disease	40 (59)	34 (50)	74 (54)
Recurrence of EGPA symptoms with OCS tapering	35 (51)	33 (49)	68 (50)
Failed induction treatment	5 (7)	1 (1)	6 (4)
EGPA Relapses previous 2 years, n (%)			
n	67	68	135
0	3 (4)	2 (3)	5 (4)
1	19 (28)	20 (29)	39 (29)
2	12 (18)	22 (32)	34 (25)
3-5	18 (26)	15 (22)	33 (24)
>5	15 (22)	9 (13)	24 (18)
Previous Drug Therapy Requirement, n (%)			
Immunosuppressive drug therapy[6]	49 (72)	56 (82)	105 (77)
Cyclophosphamide management	22 (32)	24 (35)	46 (34)
Severe Disease, n (%)			
Admitted to intensive therapy unit	13 (19)	8 (12)	21 (15)
EGPA complications	5 (7)	6 (9)	11 (8)
Massive pulmonary hemorrhage or resp failure	3 (4)	3 (4)	6 (4)
Congestive cardiac failure	2 (3)	4 (6)	6 (4)
Cerebrovascular accident	1 (1)	1 (1)	2 (1)

Data source: MEA115921 CSR Table 1.18, Table 1.19
1. A biopsy showing histopathological evidence of eosinophilic vasculitis, or perivascular eosinophilic infiltration, or eosinophil-rich granulomatous inflammation
2. Motor deficit or nerve conduction abnormality
3. Established by echocardiography or MRI
4. Determined by bronchoalveolar lavage
5. Hematuria, red blood cell casts, proteinuria
6. Azathioprine, methotrexate, mycophenolic acid, ciclosporin, etc
ANCA=anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, CSR=clinical study report, EGPA=eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, ITT=Intent to Treat, Max=maximum, Min=minimum, MRI=magnetic resonance imaging, OCS=oral corticosteroid (prednisone/prednisolone), SC=subcutaneous, SD=standard deviation.

2.7.3.3.1.3.3.　　ベースラインの EGPA 治療薬、BVAS、ACQ-6 スコア及びその他の疾患特性

ベースラインにおける OCS の用量（中央値）は、メポリズマブ群で 12.0 mg/日、プラセボ群で 11.0 mg/日であった（表 2.7.3.3-5）。過半数（71%）の被験者の OCS の 1 日投与量は 7.5 mg 超から 20 mg 以下であり、20 mg/日超の投与量であった被験者の割合は 15%であった。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。ベースラインの BVAS（中央値）は、メポリズマブ群

（1.0）がプラセボ群（2.0）よりも低かった。ベースラインにおいて、大部分（69%）の被験者の ACQ-6 スコアは 0.75 超であり、喘息コントロール不良であることを示していた。ACQ-6 スコアが 1.5 以上の被験者は 40%であった。

ベースラインにおいて BVAS が 0 超であった被験者の割合は、メポリズマブ群（54%）がプラセボ群（71%）より低かった。

表 2.7.3.3-5　ベースラインの EGPA 治療薬、BVAS 及び ACQ-6 スコア（MEA115921 試験、ITT 集団）

Baseline EGPA Treatment, BVAS, and ACQ-6 Score	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg SC N=68	Total N=136
OCS[1] Daily Dose (mg)			
Mean (SD)	15.02 (8.639)	14.79 (7.533)	14.91 (8.076)
Median	11.00	12.00	12.00
Min, Max	7.5, 50.0	7.5, 40.0	7.5, 50.0
OCS[1] Daily Dose Category, n (%)			
≤7.5 mg	12 (18)	6 (9)	18 (13)
>7.5 to ≤12 mg	24 (35)	31 (46)	55 (40)
>12 to ≤20 mg	22 (32)	20 (29)	42 (31)
>20 mg	10 (15)	11 (16)	21 (15)
Immunosuppressive therapy[2], n (%)			
Yes	31 (46)	41 (60)	72 (53)
No	37 (54)	27 (40)	64 (47)
BVAS			
Mean (SD)	3.5 (4.41)	3.1 (5.00)	3.3 (4.70)
Median	2.0	1.0	1.0
Min, Max	0, 19	0, 22	0, 22
ACQ-6 Score Category[3, 4] (post-hoc), n (%)			
≤0.75	19 (28)	23 (34)	42 (31)
>0.75 to <1.5	21 (31)	19 (28)	40 (29)
≥1.5	28 (41)	26 (38)	54 (40)

Data source: MEA115921 CSR Table 1.19, Table 1.26
1. Prednisone/prednisolon
2. Azathioprine, methotrexate, mycophenolic acid, ciclosporin, etc
3. ACQ-6 score ≤0.75 = well controlled asthma, >0.75 to ≤1.5 = some lack of asthma control, >1.5 = not well controlled asthma
4. Summarized post-hoc

大部分の被験者（93%）は EGPA 及び喘息（既往又は合併症）に加え他の疾患を罹患していた（表 2.7.3.3-6）。25%以上の被験者にみられた疾患は、副鼻腔炎、アレルギー性鼻炎／枯草熱、鼻茸、胃食道逆流（GERD）、体重増加、高血圧及び挫傷であった。

表 2.7.3.3-6　　いずれかの投与群で 10%以上に見られた疾患
（MEA115921 試験、ITT 集団）

Current Medical Conditions[1]	Number (%) of Subjects		
	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg SC N=68	Total N=136
Any condition	63 (93)	64 (94)	127 (93)
Respiratory, Thoracic & Mediastinal Disorder			
Any condition	45 (66)	51 (75)	96 (71)
Allergic rhinitis or hay fever	26 (38)	33 (49)	59 (43)
Nasal polyposis	25 (37)	33 (49)	58 (43)
Chronic dysphonia/hoarseness	10 (15)	12 (18)	22 (16)
Infection and Infestation			
Any condition	33 (49)	35 (51)	68 (50)
Sinusitis	33 (49)	34 (50)	67 (49)
Metabolism and Nutrition Disorder			
Any condition	35 (51)	33 (49)	68 (50)
Weight gain	21 (31)	22 (32)	43 (32)
Osteoporosis	15 (22)	13 (19)	28 (21)
Diabetes mellitus	8 (12)	6 (9)	14 (10)
Endocrine Disorder			
Any condition	35 (51)	26 (38)	61 (45)
Bruising	18 (26)	16 (24)	34 (25)
Moon face	18 (26)	14 (21)	32 (24)
Hyperglycemia	8 (12)	4 (6)	12 (9)
Cushings Syndrome	4 (6)	7 (10)	11 (8)
Cardiac Disorder			
Any condition	25 (37)	26 (38)	51 (38)
Hypertension	19 (28)	18 (26)	37 (27)
Cardiomyopathy	6 (9)	8 (12)	14 (10)
Other (General)			
Any condition	22 (32)	27 (40)	49 (36)
Gastroesophageal reflux (GERD)	21 (31)	24 (35)	45 (33)
Nervous System Disorder			
Any condition	17 (25)	27 (40)	44 (32)
Sleep disorders	13 (19)	14 (21)	27 (20)
Mood changes	9 (13)	13 (19)	22 (16)
Anxiety	6 (9)	9 (13)	15 (11)
Depression	5 (7)	9 (13)	14 (10)
Eye Disorder			
Any condition	8 (12)	10 (15)	18 (13)
Cataract	7 (10)	10 (15)	17 (13)

Data source: MEA115921 CSR Table 1.14
1. Current medical conditions were present/ongoing at screening and were collected based on a pre-specified checklist

ベースラインにおける肺機能検査値は、両群間で同様であった（表 2.7.3.3-7）。

表 2.7.3.3-7　　ベースラインの肺機能検査値（MEA115921 試験、ITT 集団）

Baseline Lung Function Measure	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg SC N=68	Total N=136
Pre-bronchodilator Measures			
FEV1 (mL)			
Mean	2464	2436	2450
Min, Max	770, 4200	860, 4270	770, 4270
Percent predicted FEV1 (%)			
Mean	75.85	76.28	76.07
Min, Max	29.0, 122.0	28.9, 110.4	28.9, 122.0
Post-bronchodilator Measures			
FEV1 (mL)			
Mean	2747	2639	2693
Min, Max	780, 4420	1130, 4590	780, 4590
Percent predicted FEV1 (%)			
Mean	84.04	82.30	83.15
Min, Max	29.4, 124.5	38.0, 112.7	29.4, 124.5
FEV1/FVC ratio			
Mean	0.72	0.71	0.71
Min, Max	0.4, 0.9	0.4, 0.9	0.4, 0.9
Percent reversibility FEV1 (%)			
Mean	11.92	10.35	11.13
Min, Max	-4.5, 99.2	-4.3, 57.8	-4.5, 99.2

Data source: MEA115921 CSR Table 1.21

2.7.3.3.1.4.　　治験薬の曝露

治験薬投与期間（中央値）、曝露期間（ヵ月）及び投与回数は、メポリズマブ群とプラセボ群で同程度であった（表 2.7.3.3-8）。

各投与群の被験者の多くが、計画された 13 回の投与をすべて受けた（メポリズマブ群 85%、プラセボ群 74%）。4 例（メポリズマブ群 3 例、プラセボ群 1 例）が 14 回の投与を受けた。この 4 例は治験実施計画書からの逸脱として記録した。

表 2.7.3.3-8　治験薬の曝露期間（MEA115921 試験、安全性解析対象集団）

Treatment Exposure	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg SC N=68
Exposure (therapeutic coverage)[1], months		
Mean (SD)	10.9 (2.94)	11.8 (1.26)
Median	12.0	12.0
Min, Max	2, 13	4, 13
Range of Exposure, months		
1 to <3 months	2 (3)	0
3 to <6 months	6 (9)	1 (1)
6 to <12 months	2 (3)	4 (6)
12 to <24 months	58 (85)	63 (93)
Subject-years Exposure[2]		
Total	61.58	66.68
Treatments Administered		
Mean (SD)	11.6 (3.30)	12.7 (1.35)
Median	13.0	13.0
Min, Max	2, 14	4, 14
Number of Days on Treatment[3]		
Mean (SD)	330.8 (91.43)	358.2 (37.97)
Median	365.0	365.0
Min, Max	57, 394	114, 399

Data Source: MEA115921 CSR Table 3.1, Table 3.2
1. Exposure (therapeutic coverage) = treatment stop date – treatment start date + 29
2. Sum across subjects of (treatment stop date - treatment start date + 29)/365.25
3. On-treatment defined as the day of the first administration to the day of the last administration of study treatment + another 28 days inclusive

2.7.3.3.2.　全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1.　主要評価項目及び副次評価項目の概要

主要評価項目

2 つの主要評価項目（累積寛解維持期間、36 及び 48 週時の両時点において寛解状態であった被験者の割合）の結果を表 2.7.3.3-9 に示す。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/日以下の状態の累積期間）は、メポリズマブ群がプラセボ群より統計学的に有意に長かった（$p<0.001$）。また、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）であった被験者の割合も、メポリズマブ群がプラセボ群より統計学的に有意に高かった（$p<0.001$）。

表 2.7.3.3-9　主要評価項目の結果（MEA115921 試験、ITT 集団）

Co-primary Efficacy Endpoints (Remission: BVAS=0 and OCS Dose ≤4 mg/day)	Number (%) of Subjects	
	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg SC N=68
n analyzed	68	68
Accrued Duration of Remission Over 52 Weeks		
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)
Odds ratio (mepolizumab/placebo)		5.91
95% CI	---	2.68, 13.03
p-value	---	<0.001
Proportion of Subjects in Remission at Both Weeks 36 and 48		
Subjects in remission at Weeks 36 and 48	2 (3)	22 (32)
Odds ratio (mepolizumab/placebo)		16.74
95% CI	---	3.61, 77.56
p-value	---	<0.001

Data Source: MEA115921 CSR Table 2.2, Table 2.17
Note: An odds ratio >1 favors mepolizumab
BVAS=Birmingham Vasculitis Activity Score, CI=confidence interval, CSR=clinical study report, ITT=Intent-to-Treat, OCS=oral corticosteroid (prednisone/prednisolone), SC=subcutaneous.

副次評価項目

全ての副次評価項目において、メポリズマブ群がプラセボ群より統計学的に有意に優れていた（表 2.7.3.3-10）。

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、メポリズマブ群がプラセボ群よりも統計学的に有意に長かった（p<0.001）。また、治験薬投与期間の最後の 4 週間（48～52 週時）の OCS の平均 1 日投与量が減少した被験者の割合は、メポリズマブ群がプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった（p<0.001）。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）に達し、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、メポリズマブ群がプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった（p=0.007）。

寛解を BVAS が 0、かつ OCS の用量が 7.5 mg/日以下と定義した場合においても、累積寛解維持期間は、メポリズマブ群がプラセボ群よりも統計学的に有意に長かった（p<0.001）。また、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、及び治験薬投与期間 24 週以内に寛解を達成し、かつ残りの治験薬投与期間中も寛解が維持された被験者の割合は、メポリズマブ群がプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった（p<0.001 及び p=0.003）。

表 2.7.3.3-10　副次評価項目の結果（MEA115921 試験、ITT 集団）

Secondary Efficacy Endpoints	Number (%) of Subjects	
	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg SC N=68
n analyzed (all endpoints)	68	68
Time to First EGPA Relapse		
Endpoint (event)	56 (82)	38 (56)
Censored	12 (18)	30 (44)
Hazard Ratio (mepolizumab/placebo)	---	0.322
95% CI	---	0.206, 0.502
p-value	---	<0.001
Average Daily OCS Dose during Weeks 48-52		
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)
Odds ratio (mepolizumab/placebo)	---	0.20
95% CI	---	0.09, 0.41
p-value	---	<0.001
Proportion of Subjects Achieving Remission in First 24 Weeks & Remaining in Remission[1]		
Subjects achieving remission 1st 24 wks/remaining in remission	1 (1)	13 (19)
Odds ratio (mepolizumab/placebo)	---	19.65
95% CI	---	2.30, 167.93
p-value	---	0.007
Accrued Duration of Remission (BVAS=0 and OCS Dose ≤7.5 mg/day)		
0	36 (53)	15 (22)
>0 to <12 weeks	19 (28)	15 (22)
12 to <24 weeks	0	7 (10)
24 to <36 weeks	7 (10)	9 (13)
≥36 weeks	6 (9)	22 (32)
Odds ratio (mepolizumab/placebo)	---	5.31
95% CI	---	2.63, 10.74
p-value	---	<0.001
Proportion of Subjects in Remission (BVAS=0 and OCS Dose ≤7.5 mg/day) at Weeks 36 and 48		
Subjects in remission at Weeks 36 and 48	7 (10)	28 (41)
Odds ratio (mepolizumab/placebo)	---	7.19
95% CI	---	2.60, 19.87
p-value	---	<0.001
Proportion of Subjects Achieving Remission in First 24 Weeks & Remaining in Remission[2]		
Subjects achieving remission 1st 24 wks/remaining in remission	2 (3)	16 (24)
Odds ratio (mepolizumab/placebo)	---	11.39
95% CI	---	2.35, 55.24
p-value	---	0.003

Data source: MEA115921 CSR Table 2.34, Table 2.39, Table 2.42, Table 2.47, Table 2.51, and Table 2.55
1. BVAS=0 and OCS dose ≤4 mg/day
2. BVAS=0 and OCS dose ≤7.5 mg/day
Note: A hazard ratio <1 favors mepolizumab; for Average Daily OCS Dose during Weeks 48-52, an odds ratio <1 favors mepolizumab; for all other secondary analyses, an odds ratio >1 favors mepolizumab
BVAS=Birmingham Vasculitis Activity Score, CI=confidence interval, CSR=clinical study report, EGPA=eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, ITT=Intent-to-Treat, OCS=oral corticosteroid (prednisone/prednisolone), SC=subcutaneous.

de jure estimand を検討した解析では、被験者が治験薬を投与された期間に収集された寛解データのみを用いて行ったところ、de facto analyses と同様の結果が得られた（表 2.7.3.3-11）。EGPA 再燃が最初に確認されるまでの期間の解析において、いくつかの保守的な仮定を用いて感度分析を行ったところ、主解析と同様の結果が示された（表 2.7.3.3-12）。2 つの主要評価項目及び副次評価項目においても、検討した代替評価項目の定義（メポリズマブ群に無作為化された欠測値のある被験者の転帰が、プラセボ群に無作為割付けされた被

験者の転帰よりも劣る場合を含む）に転換点は認められなかった。これらの解析結果は、試験結果が頑健であることの強力なエビデンスを示している。

表 2.7.3.3-11　de jure estimand 及び de facto analyses による寛解の評価（MEA115921 試験、ITT 集団）

	de facto analyses[3]	de jure analyses[4]
Accrued Duration of Remission[1] Co-primary endpoint		
Odds ratio (mepolizumab/placebo)	5.91	5.34
95% CI	2.68, 13.03	2.47, 11.57
p-value	<0.001	<0.001
Proportion of Subjects in Remission[1] at Weeks 36 and 48 Co-primary endpoint		
Odds ratio (mepolizumab/placebo)	16.74	16.74
95% CI	3.61, 77.56	3.61, 77.56
p-value	<0.001	<0.001
Proportion of Subjects Achieving Remission[1] in First 24 Weeks and Remaining in Remission		
Odds ratio (mepolizumab/placebo)	19.65	19.65
95% CI	2.30, 167.93	2.30, 167.93
p-value	0.007	0.007
Accrued Duration of Remission[2]		
Odds ratio (mepolizumab/placebo)	5.31	5.21
95% CI	2.63, 10.74	2.58, 10.53
p-value	<0.001	<0.001
Proportion of Subjects in Remission[2] at Weeks 36 and 48		
Odds ratio (mepolizumab/placebo)	7.19	7.19
95% CI	2.60, 19.87	2.60, 19.87
p-value	<0.001	<0.001
Proportion of Subjects Achieving Remission[2] in First 24 Weeks and Remaining in Remission		
Odds ratio (mepolizumab/placebo)	11.39	11.18
95% CI	2.35, 55.24	2.32, 53.83
p-value	0.003	0.003

Data source: MEA115921 CSR Table 2.2, Table 2.7, Table 2.17, Table 2.22, Table 2.42, Table 2.44, Table 2.47, Table 2.49, Table 2.51, Table 2.53, Table 2.55, Table 2.57
1. BVAS=0 and OCS dose ≤4 mg/day
2. BVAS=0 and OCS dose ≥7.5 mg/day
3. For subjects withdrawing from treatment, data collected over the remainder of the planned study treatment period were included, where available
4. Subjects withdrawing prematurely from treatment were assumed to be no longer in remission over the remainder of the planned study treatment period
Note: An odds ratio >1 favors mepolizumab

表 2.7.3.3-12　EGPA 再燃が最初に確認されるまでの期間の感度分析（MEA115921 試験、ITT 集団）

	Main analysis	Sensitivity Analysis[1]	Sensitivity Analysis[2]
Time to First Relapse			
Hazard Ratio (mepolizumab/placebo)	0.322	0.309	0.329
95% CI	0.206, 0.502	0.199, 0.480	0.212, 0.512
p-value	<0.001	<0.001	<0.001

Data source: MEA115921 CSR Table 2.34, Table 2.36, and Table 2.37
1. Analysis assumes that subjects who withdrew prematurely from study treatment had an event at the time of withdrawal
2. Analysis assumes that subjects who withdrew prematurely from study treatment due to a treatment-related reason (i.e. 'Adverse event' or 'Lack of efficacy') had an event at the time of withdrawal
Note: A hazard ratio <1 favors mepolizumab

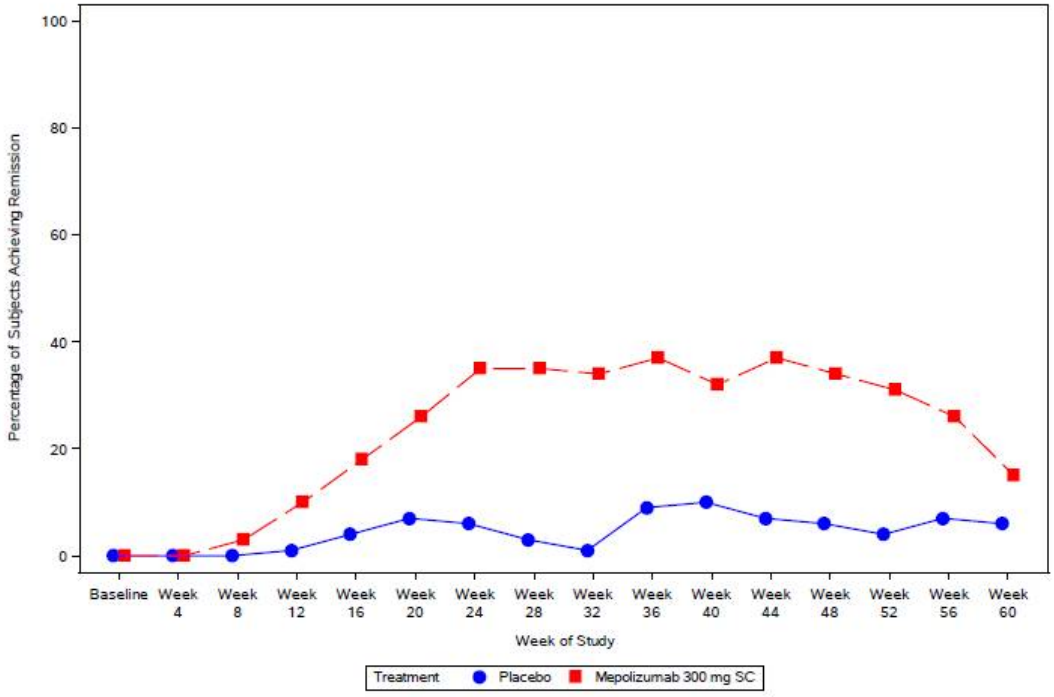
2 つの主要評価項目及びすべての副次評価項目において、メポリズマブ群がプラセボ群より統計学的に有意に優れていたことから、多重性に関する p 値の調整は不要であった。寛解の定義、再燃、OCS の用量等の項目で分類した結果を次の項以降に示す。

2.7.3.3.2.2. EGPA の寛解（定義 1：BVAS が 0、かつ OCS の用量が 4 mg/日以下の状態）

2.7.3.3.2.2.1. 寛解を達成した被験者の割合

ベースライン時（無作為化時）では全被験者の OCS の用量が 7.5 mg/日以上であり、4 週時までは一定用量の OCS を使用することとしていたため、4 週時までに寛解に達成した被験者はいなかった。8 週時から 52 週時までに寛解（BVAS=0、かつ OCS の用量 4 mg/日以下の状態）に達した被験者の割合は、メポリズマブ群がプラセボ群よりも有意に高かった（図 2.7.3.3-1、表 2.7.3.3-13）。寛解を達成した被験者の割合は、メポリズマブ群で 3%（8 週時）～37%（36 週時及び 44 週時）、プラセボ群で 1%（12 週時及び 32 週時）～10%（40 週時）であった。

メポリズマブ群において、治験薬投与期間終了後（52 週時以降）の後観察期間中に寛解を維持していた被験者の割合は、52 週時の 31%から 60 週時の 15%に減少した。



Data source: MEA115921 CSR Figure 2.1
The final dose of study treatment was given at Week 48 with completion of the treatment period at Week 52.

図 2.7.3.3-1 各 Visit で寛解（BVAS=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（MEA115921 試験、ITT 集団）

表 2.7.3.3-13　各 Visit で寛解（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（MEA115921 試験、ITT 集団）

	Placebo (N=68)	Mepolizumab 300 mg SC (N=68)
Baseline	0	0
Week 4	0	0
Week 8	0	2 (3)
Week 12	1 (1)	7 (10)
Week 16	3 (4)	12 (18)
Week 20	5 (7)	18 (26)
Week 24	4 (6)	24 (35)
Week 28	2 (3)	24 (35)
Week 32	1 (1)	23 (34)
Week 36	6 (9)	25 (37)
Week 40	7 (10)	22 (32)
Week 44	5 (7)	25 (37)
Week 48	4 (6)	23 (34)
Week 52	3 (4)	21 (31)
Week 56	5 (7)	18 (26)
Week 60	4 (6)	10 (15)

Data source: MEA115921 CSR Table 2.1
Note: Subjects withdrawing from treatment will use observed remission data over the remainder of the planned observation period of the study.

2.7.3.3.2.2.2.　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、メポリズマブ群がプラセボ群より統計学的に有意に長かった（p<0.001）（表 2.7.3.3-9）。

2.7.3.3.2.2.3.　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）にある被験者の割合は、メポリズマブ群（32%）がプラセボ群（3%）より統計学的に有意に高かった（p<0.001）（表 2.7.3.3-9）。

2.7.3.3.2.2.4.　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%）がプラセボ群（1%）よりも高かった（p=0.007）（表 2.7.3.3-14）。

表 2.7.3.3-14　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

Data source: MEA115921 CSR Table 2.42
1. Based on a logistic regression model with baseline covariates of treatment group, baseline OCS daily dose, baseline BVAS, and region
Note: An odds ratio >1 favors mepolizumab
BVAS=Birmingham Vasculitis Activity Score, CI=confidence interval, CSR=clinical study report, ITT=Intent-to-Treat, OCS=oral corticosteroid (prednisone/prednisolone), SC=subcutaneous.

2.7.3.3.2.2.5.　寛解維持期間

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、メポリズマブ群がプラセボ群より統計学的に有意に長かった（p<0.001）（表 2.7.3.3-15）。

表 2.7.3.3-15　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

Data source: 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, 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
BVAS=Birmingham Vasculitis Activity Score, CI=confidence interval, CSR=clinical study report, ITT=Intent-to-Treat, OCS=oral corticosteroid (prednisone/prednisolone), SC=subcutaneous.

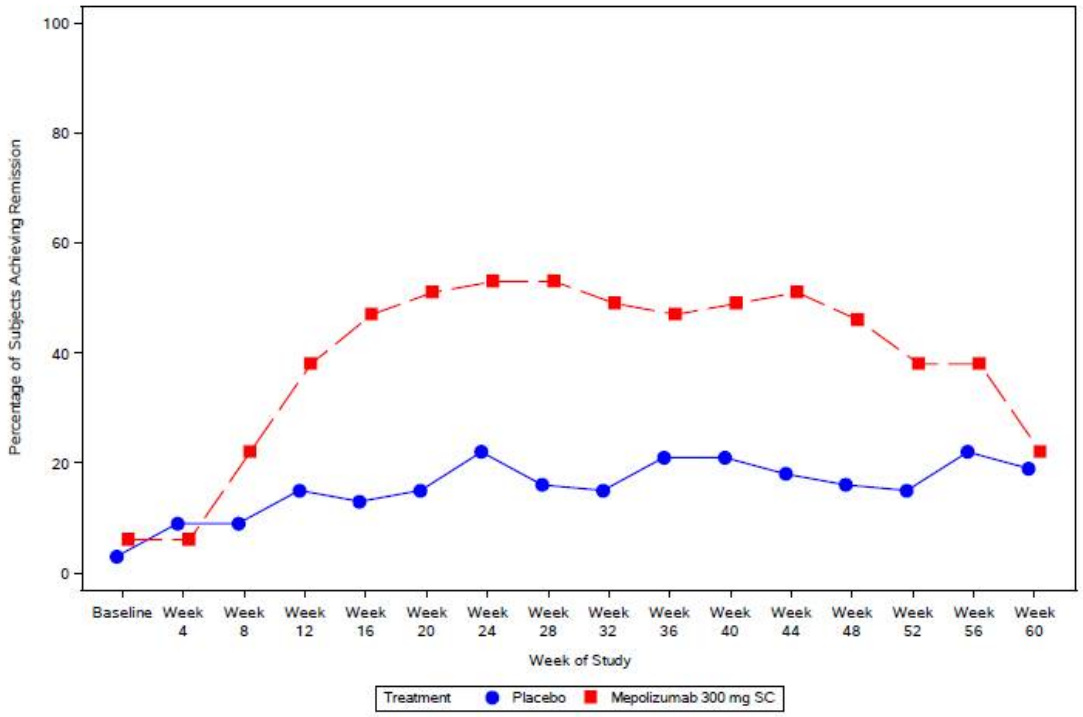
2.7.3.3.2.3. EGPA の寛解（定義 2：BVAS が 0、かつ OCS の用量が 7.5 mg/日以下の状態）

定義 2 の寛解に基づいた有効性は、定義 1 の寛解（BVAS が 0、かつ OCS の用量が 4 mg/日以下の状態）の場合と同様であったが、定義 2 の寛解は OCS の用量をより高く設定しているため、両投与群ともに寛解に達した被験者の割合は、定義 1 の寛解より高かった。

2.7.3.3.2.3.1. 寛解に達した被験者の割合

寛解の OCS の用量を高く（7.5 mg/日以下）定義した場合、ベースライン時に寛解であった被験者は 6 例（プラセボ群 2 例、メポリズマブ群 4 例）、OCS の用量漸減前の 4 週時に寛解であった被験者は 10 例（プラセボ群 6 例、メポリズマブ群 4 例）であった。

4 週時以降は、治験責任医師による OCS の減量が可能であった。8 週時から 52 週時までで寛解（BVAS が 0、かつ OCS の用量が 7.5 mg/日以下の状態）を達成した被験者の割合は、メポリズマブ群がプラセボ群よりも有意に高かった（図 2.7.3.3-2、表 2.7.3.3-16）。寛解を達成した被験者の割合は、メポリズマブ群で 22%（8 週時）～53%（24 及び 28 週時）、プラセボ群で 9%（8 週時）～22%（24 週時）であった。メポリズマブ群において、治験薬投与期間終了後（52 週時以降）の後観察期間中に寛解を維持していた被験者の割合は、52 週時の 38%から 60 週時の 22%まで低下した。



Data source: MEA115921 CSR Figure 2.2
Note: The final dose of study treatment was given at Week 48 with completion of the treatment period at Week 52.
BVAS=Birmingham Vasculitis Activity Score, CSR=clinical study report, ITT=Intent-to-Treat, OCS=oral corticosteroid (prednisone/prednisolone), SC=subcutaneous.

図 2.7.3.3-2　各 Visit で寛解（BVAS が 0、かつ OCS の用量が 7.5 mg/日以下の状態）を達成した被験者の割合（MEA115921 試験、ITT 集団）

表 2.7.3.3-16　各 Visit で寛解（BVAS が 0、かつ OCS の用量が 7.5 mg/日以下の状態）を達成した被験者の割合（MEA115921 試験、ITT 集団）

	Placebo (N=68)	Mepolizumab 300 mg SC (N=68)
Baseline	2 (3%)	4 (6%)
Week 4	6 (9%)	4 (6%)
Week 8	6 (9%)	15 (22%)
Week 12	10 (15%)	26 (38%)
Week 16	9 (13%)	32 (47%)
Week 20	10 (15%)	35 (51%)
Week 24	15 (22%)	36 (53%)
Week 28	11 (16%)	36 (53%)
Week 32	10 (15%)	33 (49%)
Week 36	14 (21%)	32 (47%)
Week 40	14 (21%)	33 (49%)
Week 44	12 (18%)	35 (51%)
Week 48	11 (16%)	31 (46%)
Week 52	10 (15%)	26 (38%)
Week 56	15 (22%)	26 (38%)
Week 60	13 (19%)	15 (22%)

Data source: MEA115921 CSR Table 2.46
Note: Subjects withdrawing from treatment will use observed remission data over the remainder of the planned observation period of the study.

2.7.3.3.2.3.2. 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 7.5 mg/日以下の状態）は、メポリズマブ群がプラセボ群より統計学的に有意に長かった（p<0.001）（表 2.7.3.3-17）。

表 2.7.3.3-17 累積寛解維持期間（BVAS が 0、かつ OCS の用量が 7.5 mg/日以下の状態）（MEA115921 試験、ITT 集団）

Duration of Remission[1] (BVAS=0 and OCS Dose ≤7.5 mg/day)	Number (%) of Subjects	
	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg SC N=68
n	68	68
0	36 (53)	15 (22)
>0 to <12 weeks	19 (28)	15 (22)
12 to <24 weeks	0	7 (10)
24 to <36 weeks	7 (10)	9 (13)
≥36 weeks	6 (9)	22 (32)
Comparison: mepolizumab/placebo[2]		
Odds ratio	---	5.31
95% CI	---	2.63, 10.74
p-value	---	<0.001

Data source: MEA115921 CSR Table 2.47
1. Accrued number of weeks where remission was 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, 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 favors mepolizumab
BVAS=Birmingham Vasculitis Activity Score, CI=confidence interval, CSR=clinical study report, ITT=Intent to Treat, OCS=oral corticosteroid (prednisone/prednisolone), SC=subcutaneous.

2.7.3.3.2.3.3. 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 7.5 mg/日以下）にある被験者の割合は、メポリズマブ群（41%）がプラセボ群（10%）より統計学的に有意に高かった（p<0.001）（表 2.7.3.3-18）。

表 2.7.3.3-18　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（MEA115921 試験、ITT 集団）

Subjects in Remission at Both Weeks 36 and 48 (BVAS=0 and OCS Dose ≤7.5 mg/day)	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg SC N=68
n	68	68
Subjects in remission Weeks 36 and 48, n (%)	7 (10)	28 (41)
Comparison: mepolizumab/placebo[1]		
Odds ratio	---	7.19
95% CI	---	2.60, 19.87
p-value	---	<0.001

Data source: MEA115921 CSR Table 2.51
1. Based on a logistic regression model with baseline covariates of treatment group, baseline OCS daily dose, baseline BVAS, 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 favors mepolizumab
BVAS=Birmingham Vasculitis Activity Score, CI=confidence interval, CSR=clinical study report, ITT=Intent to Treat, OCS=oral corticosteroid (prednisone/prednisolone), SC=subcutaneous.

2.7.3.3.2.3.4.　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 7.5 mg/日以下の状態）を達成し、かつ 52 週時までの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（24%）がプラセボ群（3%）よりも高かった（p=0.003）（表 2.7.3.3-19）。

表 2.7.3.3-19　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/日以下の状態）を達成し、かつ 52 週時までの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 ≤7.5 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 weeks/remaining in remission, n (%)	2 (3)	16 (24)
Comparison: mepolizumab/placebo[1]		
Odds ratio to placebo	---	11.39
95% CI	---	2.35, 55.24
p-value	---	0.003

Data source: MEA115921 CSR Table 2.55
1. Based on a logistic regression model with baseline covariates of treatment group, baseline OCS daily dose, baseline BVAS, and region
Note: For subjects who withdrew from treatment, the observed remission data were used over the remainder of the planned observation period of the study.
Note: An odds ratio >1 favours mepolizumab
BVAS=Birmingham Vasculitis Activity Score, CI=confidence interval, CSR=clinical study report, ITT=Intent to Treat, OCS=oral corticosteroid (prednisone/prednisolone), SC=subcutaneous.

2.7.3.3.2.3.5.　寛解維持期間

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 7.5 mg/日以下の状態）は、メポリズマブ群がプラセボ群より統計学的に有意に長かった（p<0.001）（表 2.7.3.3-20）。

表 2.7.3.3-20　寛解維持期間（BVAS が 0、かつ OCS の用量が 7.5 mg/日以下の状態）（MEA115921 試験、ITT 集団）

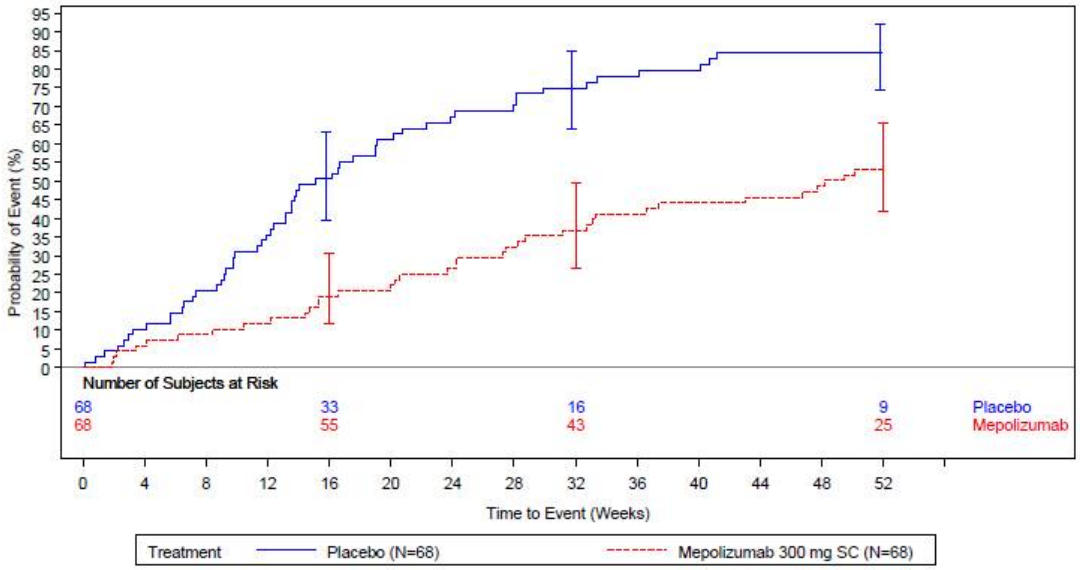
Sustained Duration of Remission[1] (BVAS=0 and OCS Dose ≤7.5 mg/day)	Number (%) of Subjects	
	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg SC N=68
n	68	68
0	36 (53)	15 (22)
>0 to <12 weeks	19 (28)	18 (26)
12 to <24 weeks	4 (6)	9 (13)
24 to <36 weeks	6 (9)	7 (10)
≥36 weeks	3 (4)	19 (28)
Comparison: mepolizumab/placebo[2]		
Odds ratio	---	5.44
95% CI	---	2.70, 10.96
p-value	---	<0.001

Data source: MEA115921 CSR Table 2.61
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, 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 favors mepolizumab
BVAS=Birmingham Vasculitis Activity Score, CI=confidence interval, CSR=clinical study report, ITT=Intent to Treat, OCS=oral corticosteroid (prednisone/prednisolone), SC=subcutaneous.

2.7.3.3.2.4.　EGPA 再燃が最初に確認されるまでの期間

2.7.3.3.2.4.1.　すべての再燃

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、メポリズマブ群がプラセボ群よりも統計学的に有意に長かった（p<0.001）（図 2.7.3.3-3、表 2.7.3.3-21）。



Data source: MEA115921 CSR Figure 2.3
Note: The final dose of study treatment was given at Week 48 with completion of the treatment period at Week 52.
CSR=clinical study report, EGPA=eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, ITT=Intent to Treat, SC=subcutaneous.

図 2.7.3.3-3　EGPA 再燃が最初に確認されるまでの期間の Kaplan-Meier 曲線（MEA115921 試験、ITT 集団）

表 2.7.3.3-21　EGPA 再燃が最初に確認されるまでの期間（MEA115921 試験、ITT 集団）

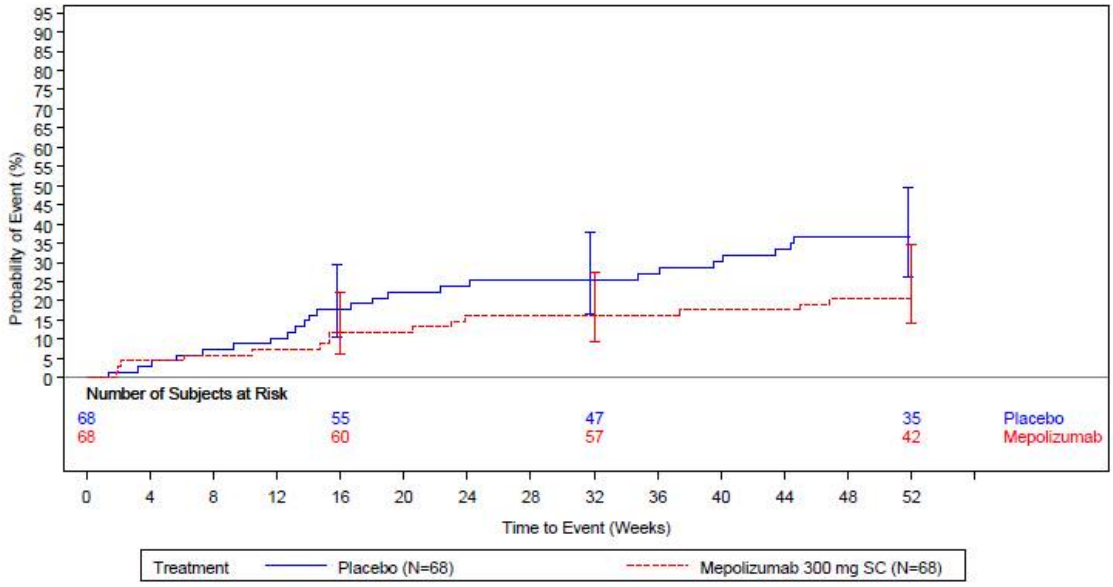
Time to First EGPA Relapse	Number (%) of Subjects	
	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg SC N=68
n analyzed		
Endpoint (event)[1]	56 (82)	38 (56)
Censored[2]	12 (18)	30 (44)
Adjusted Hazard Ratio[3]		
Estimate	---	0.322
95% CI	---	0.206, 0.502
Wald Chi-Squared p-value	---	<0.001

Data source: 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, and region. A hazard ratio <1 indicates a lower risk of EGPA relapse in the mepolizumab group compared with the placebo group.
BVAS=Birmingham Vasculitis Activity Score, CI=confidence interval, CSR=clinical study report, EGPA=eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, ITT=Intent to Treat, OCS=oral corticosteroid (prednisone/prednisolone), SC=subcutaneous.

Cox 比例ハザードモデルでは、ハザード関数がメポリズマブ群とプラセボ群で比例している、すなわちハザード比が一定に推移すると仮定した。ただし、EGPA 再燃が最初に確認されるまでの期間のログランクノンパラメトリック検定（無作為化の仮定のみを必要とする）では、統計学的に有意な投与群間差が示された（$p<0.001$）。この結果は、主解析の結果を支持しており、また、結果が比例ハザードの推定に関して頑健であることを示している。

2.7.3.3.2.4.2. 重症再燃

52 週間の治験薬投与期間において、重症再燃が最初に確認されるまでの期間は、メポリズマブ群がプラセボ群よりも統計学的に有意に長かった（p=0.042）（図 2.7.3.3-4、表 2.7.3.3-22）



Data source: MEA115921 CSR Figure 2.4
Note: The final dose of study treatment was given at Week 48 with completion of the treatment period at Week 52.
CSR=clinical study report, ITT=Intent to Treat, SC=subcutaneous.

図 2.7.3.3-4 重症再燃が最初に確認されるまでの期間の Kaplan-Meier 曲線（MEA115921 試験、ITT 集団）

表 2.7.3.3-22 重症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 Major EGPA Relapse	Number (%) of Subjects	
	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg SC N=68
n analyzed		
Endpoint (event)[1]	24 (35)	15 (22)
Censored[2]	44 (65)	53 (78)
Adjusted Hazard Ratio[3]		
Estimate	---	0.505
95% CI	---	0.262, 0.976
Wald Chi-Squared p-value	---	0.042

Data source: MEA115921 CSR Table 2.63
1. An event is a first major 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, and region. A hazard ratio <1 indicates a lower risk of EGPA relapse in the mepolizumab group compared with the placebo group.
BVAS=Birmingham Vasculitis Activity Score, CI=confidence interval, CSR=clinical study report, EGPA=eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, ITT=Intent to Treat, OCS=oral corticosteroid (prednisone/prednisolone), SC=subcutaneous.

2.7.3.3.2.5. EGPA 再燃の頻度

2.7.3.3.2.5.1. すべての再燃

52 週間の治験薬投与期間において、EGPA が再燃した被験者の割合は、メポリズマブ群（56%）がプラセボ群（82%）よりも低く、再燃件数はメポリズマブ群（88 件）がプラセボ群（154 件）よりも少なかった（表 2.7.3.3-23）。同様に、治験責任医師が分類した再燃の各カテゴリー（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メポリズマブ群の方がプラセボ群より低かった。

後観察期間における EGPA が再燃した被験者の割合は、メポリズマブ群（31%）がプラセボ群（26%）よりもやや高かった。これは主に、メポリズマブ群の血管炎の再燃（血管炎のみ又は他のカテゴリーもあり）の発現割合が高かったことによるものであった（メポリズマブ群 22%、プラセボ群 9%）。

表 2.7.3.3-23 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
Vasculitis /Asthma/Sino-nasal	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

Data source: MEA115921 CSR Table 2.32 and 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.
ACQ-6=Asthma Control Questionnaire-6, BVAS=Birmingham Vasculitis Activity Score, CI=confidence interval, CSR=clinical study report, EGPA=eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, ITT=Intent to Treat, SC=subcutaneous.

EGPA 年間再燃率は、メポリズマブ群がプラセボ群より有意に低かった（表 2.7.3.3-24）。52 週間の治験薬投与期間において、メポリズマブ群では年間再燃率がプラセボ群と比較して 50%低下した（$p<0.001$）。

表 2.7.3.3-24　　EGPA 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

Data source: MEA115921 CSR Table 2.62
Note: Analysis performed using a negative binomial model with covariates of treatment group, baseline OCS daily dose, baseline BVAS, and region; and with logarithm of time on treatment as an offset variable.
Note: A rate ratio <1 favors mepolizumab
BVAS=Birmingham Vasculitis Activity Score, CI=confidence interval, CSR=clinical study report, EGPA=eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, ITT=Intent to Treat, OCS=oral corticosteroid (prednisone/prednisolone), SC=subcutaneous.

2.7.3.3.2.5.2.　　重症再燃

重症再燃の定義は 2.7.3.1.5.に示した。52 週間の治験薬投与期間において、メポリズマブ群では年間再燃率がプラセボ群より 44%低下したが、統計学的に有意ではなかった（表 2.7.3.3-25）。

表 2.7.3.3-25　　重症再燃（MEA115921 試験、ITT 集団）

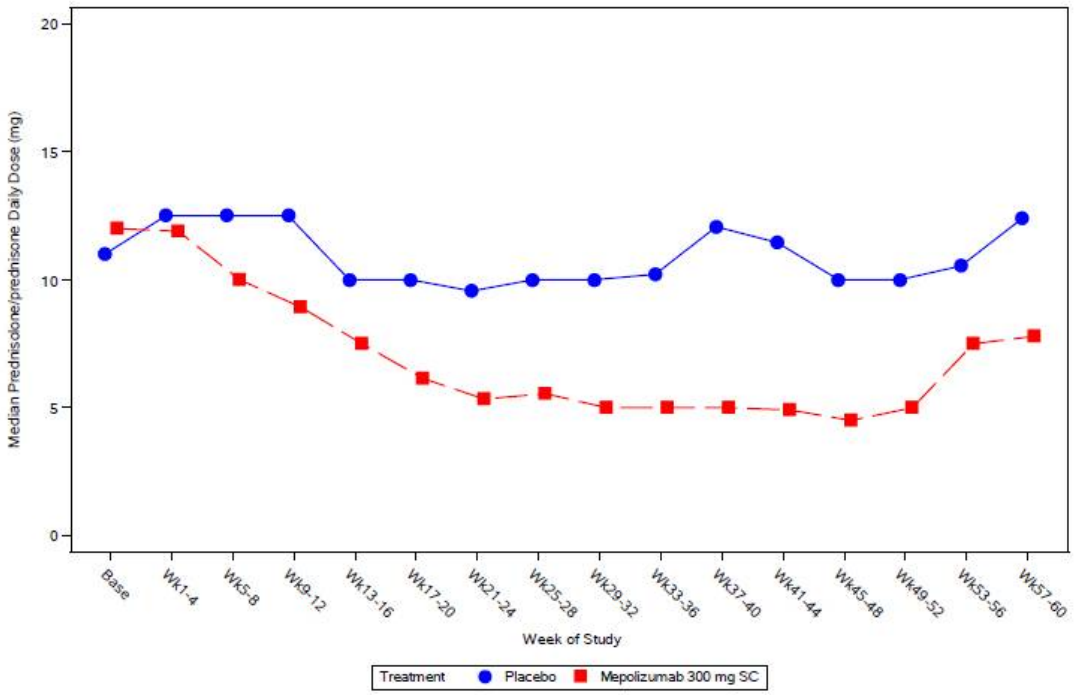
Major EGPA Relapses	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg SC N=68
n	68	68
Relapse rate/yr	0.21	0.12
Mepolizumab vs. Placebo		
Rate ratio	---	0.56
95% CI	---	0.28, 1.14
p-value	---	0.109

Data source: MEA115921 CSR Table 2.64
Note: Analysis performed using a negative binomial model with covariates of treatment group, baseline OCS daily dose, baseline BVAS and region; and with logarithm of time on treatment as an offset variable.
Note: A rate ratio <1 favours mepolizumab
BVAS=Birmingham Vasculitis Activity Score, CI=confidence interval, CSR=clinical study report, EGPA=eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, ITT=Intent to Treat, OCS=oral corticosteroid (prednisone/prednisolone), SC=subcutaneous.

2.7.3.3.2.6.　　OCS の減量

2.7.3.3.2.6.1.　　試験期間における OCS の投与量

ベースラインにおける OCS の用量（中央値）は、メポリズマブ群 12 mg/日、プラセボ群 11 mg/日であった。4 週時までは一定用量の OCS を使用することとしていた。5～8 週時から 49～52 週時まで、OCS の 1 日投与量（中央値）はメポリズマブ群では減少したが、プラセボ群ではほとんど変化しなかった（図 2.7.3.3-5）。52 週間の治験薬投与期間において、ベースラインからの減少量（中央値）は、メポリズマブ群（-1.90～-7.50 mg/日）がプラセボ群（-0.11～-2.50 mg/日）より大きかった。投与終了後（52 週時以降）の後観察期間において、メポリズマブ群の OCS の 1 日投与量（中央値）は、5.00 mg/日から 7.79 mg/日に増加した。



Data source: MEA115921 CSR Figure 2.5
Note: The final dose of study treatment was given at Week 48 with completion of the treatment period at Week 52.
CSR=clinical study report, ITT=Intent to Treat, OCS=oral corticosteroid (prednisone/prednisolone), SC=subcutaneous.

図 2.7.3.3-5　各 Visit ごとの OCS の投与量（mg/日）（中央値）
（MEA115921 試験、ITT 集団）

2.7.3.3.2.6.1.1.　治験薬投与期間における OCS の投与量（Post-hoc）

52 週間の治験薬投与期間において、メポリズマブ群ではプラセボ群と比較して、OCS の総投与量（中央値）は 1404.3 mg 低く、OCS の平均 1 日投与量（中央値）は 3.62 mg/日低かった（表 2.7.3.3-26）。

表 2.7.3.3-26　治験薬投与期間（52 週）における OCS の投与量
（MEA115921 試験、ITT 集団）

OCS Dose Summary	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg SC N=68
Total OCS Dose (mg)		
Mean	4710.0	3286.9
(SD)	(2625.82)	(2095.83)
Median	4174.8	2770.5
Min, Max	540, 12,784	690, 10,498
Average OCS Dose (mg/day)		
Mean	13.53	9.23
(SD)	(7.557)	(6.230)
Median	11.33	7.71
Min, Max	3.9, 41.8	1.9, 30.7

Data source: MEA115921 CSR Table 2.106
CSR=clinical study report, ITT=Intent-to-Treat, Max=maximum, Min=minimum, OCS=oral corticosteroid (prednisone/prednisolone), SC=subcutaneous, SD=standard deviation.

2.7.3.3.2.6.2. 治験薬投与期間の最後の 4 週間（48～52 週時）における OCS の投与量

2.7.3.3.2.6.2.1. 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

48～52 週時の OCS の平均 1 日投与量は、メポリズマブ群がプラセボ群よりも低かった（p<0.001）（表 2.7.3.3-27）。OCS の平均 1 日投与量を 0 mg にすることができた被験者は、メポリズマブ群では 12 例（18%）、プラセボ群では 2 例（3%）であった。

表 2.7.3.3-27 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

Data source: MEA115921 CSR Table 2.39
1. Analysed using a proportional odds model with covariates of treatment group, baseline OCS daily dose, baseline BVAS 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
BVAS=Birmingham Vasculitis Activity Score, CI=confidence interval, CSR=clinical study report, ITT=Intent-to-Treat, OCS=oral corticosteroid (prednisone/prednisolone), SC=subcutaneous

2.7.3.3.2.6.2.2. 治験薬投与期間の最後の 4 週間（48～52 週時）における OCS 減量の割合

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（p<0.001）（表 2.7.3.3-28）。OCS の 1 日投与量を完全に（100%）減量することができた被験者は、メポリズマブ群では 12 例（18%）、プラセボ群では 1 例（1%）であった。

表 2.7.3.3-28　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の割合（MEA115921 試験、ITT 集団）

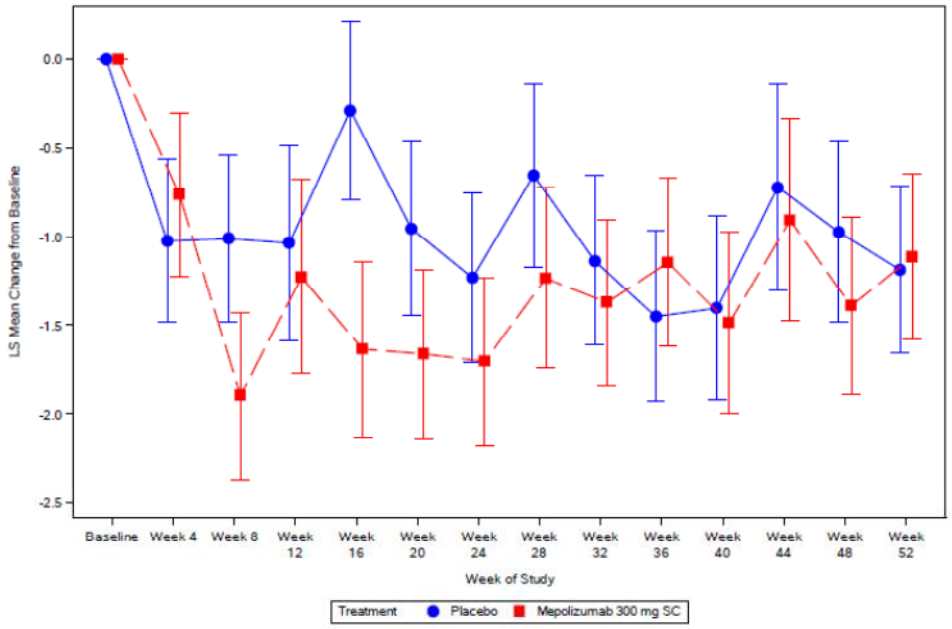
Percent Reduction from Baseline	Number (%) of Subjects	
	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg SC N=68
n	68	68
No reduction or withdrawal from treatment	33 (49)	14 (21)
<25%	9 (13)	8 (12)
25% to <50%	11 (16)	8 (12)
50% to <75%	11 (16)	16 (24)
75% to <100%	3 (4)	10 (15)
100%	1 (1)	12 (18)
Comparison: mepolizumab/placebo[1]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

Data source: MEA115921 CSR Table 2.65
1. Analysed using a proportional odds model with covariates of treatment group, baseline OCS daily dose, baseline BVAS 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
BVAS=Birmingham Vasculitis Activity Score, CI=confidence interval, CSR=clinical study report, ITT=Intent-to-Treat, OCS=oral corticosteroid (prednisone/prednisolone), SC=subcutaneous.

なお、プラセボ群で OCS の投与量が 0 mg であった被験者数（2 例）（表 2.7.3.3-27）と、減量の割合が 100%であった被験者数（1 例）（表 2.7.3.3-28）とで不一致が生じているが、これは 1 例の被験者が投与を中止したことによる（被験者 305 は 142 日目に試験を中止した）。当該被験者の治験薬投与期間の最後の 4 週間における OCS の平均投与量を中止日前の 28 日間の OCS の平均投与量を用いて算出すると 0 mg であった。一方、OCS の平均 1 日投与量のベースラインからの減量の割合では、減量なし又は投与中止に含まれた。

2.7.3.3.2.7.　BVAS

52 週間の治験薬投与期間の大部分の時点において、BVAS のベースラインからの減少の変化量（平均値）は、メポリズマブ群がプラセボ群よりも大きかった（図 2.7.3.3-6）。



Data source: MEA115921 CSR Figure 2.6
Note: The final dose of study treatment was given at Week 48 with completion of the treatment period at Week 52.
BVAS=Birmingham Vasculitis Activity Score, CSR=clinical study report, ITT=Intent-to-Treat, SC=subcutaneous.

図 2.7.3.3-6　　BVAS のベースラインからの変化量（MEA115921 試験、ITT 集団）

52 週時に BVAS が 0 又は 1 であった被験者の割合は、メポリズマブ群（54%）がプラセボ群（47%）よりも高かったが、オッズ比は有意ではなかった（表 2.7.3.3-29）。

表 2.7.3.3-29　　52 週時に BVAS0 又は 1 の被験者の割合（MEA115921 試験、ITT 集団）

BVAS Response at Week 52	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg SC N=68
n	68	68
Subjects with a BVAS of 0 or 1, n (%)	32 (47)	37 (54)
Odds ratio to placebo[1]	---	1.23
95% CI	---	0.59, 2.55
p-value	---	0.587

Data source: MEA115921 CSR Table 2.69
1. Based on a logistic regression model with baseline covariates of treatment group, baseline OCS daily dose, baseline BVAS, and region
Note: Subjects with a missing BVAS at Week 52 (e.g., due to withdrawal from the study) were considered to be non-responders.
Note: An odds ratio >1 favours mepolizumab
BVAS=Birmingham Vasculitis Activity Score, CI=confidence interval, CSR=clinical study report, ITT=Intent-to-Treat, OCS=oral corticosteroid (prednisone/prednisolone), SC=subcutaneous.

両投与群ともに大部分の時点において BVAS（中央値）が 0 であり、各来院時の BVAS の分布は右側に裾を引いた分布であった。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累積維持期間（BVAS が 0）の Post-hoc 解析を実施したところ、52 週間の治験薬投与期間中、BVAS が 0 を達成した累積維持期間はメポリズマブ群がプラセボ群よりも有意に長かった（p<0.001）（2.7.3.3.2.12.2.）。

2.7.3.3.2.8. 血管炎症障害指標（VDI）

ベースラインにおける VDI（平均値）は、メポリズマブ群（4.7）とプラセボ群（4.4）で同程度であった。

24 及び 52 週時における VDI のベースラインからの変化量（平均値）は、メポリズマブ群及びプラセボ群でごくわずかであり、いずれの週でも有意差はなかった（表 2.7.3.3-30）。

表 2.7.3.3-30 VDI のベースラインからの変化量（MEA115921 試験、ITT 集団）

Vasculitis Damage Index (VDI)	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg SC N=68
Week 24		
n	66	68
LS Mean	4.65	4.61
LS Mean Change	0.14	0.09
(SE) for mean and mean change	(0.071)	(0.070)
Difference vs. placebo[1]	---	-0.04
95% CI	---	-0.18, 0.09
p-value	---	0.528
Week 52		
n	60	66
LS Mean	4.82	4.76
LS Mean Change	0.31	0.24
(SE) for mean and mean change	(0.114)	(0.110)
Difference vs. placebo[1]	---	-0.07
95% CI	---	-0.35, 0.21
p-value	---	0.640

Data source: MEA115921 CSR Table 2.71

1. Analysis performed using mixed models repeated measures with terms for treatment group, baseline OCS daily dose, baseline BVAS, region, baseline VDI, visit, visit by baseline VDI, and visit by treatment group

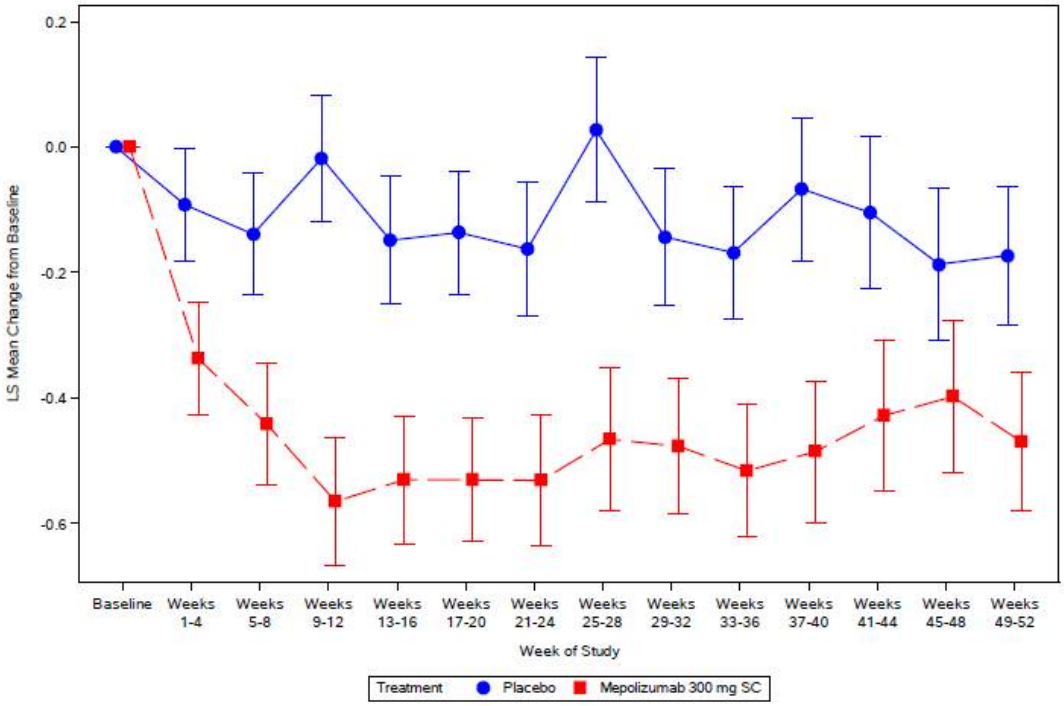
Note: A mean difference <0 favours mepolizumab

BVAS=Birmingham Vasculitis Activity Score, CI=confidence interval, CSR=clinical study report, ITT=Intent-to-Treat, LS=least squares, OCS=oral corticosteroid (prednisone/prednisolone), SC=subcutaneous, SE=standard error, VDI=Vasculitis Damage Index.

2.7.3.3.2.9. ぜんそくの管理に関するアンケート-6（ACQ-6）

ベースラインにおける ACQ-6 スコア（平均値）は、メポリズマブ群で 1.36、プラセボ群で 1.47 であった。ACQ-6 での 1.5 以上のスコアは喘息管理不良を表すため、一部の被験者で喘息が管理されていないことが示唆された。

4 週間ごとの ACQ-6 スコア（平均値）は、メポリズマブ群がプラセボ群よりも大幅に低下（改善）していた（図 2.7.3.3-7）。メポリズマブ群の 9～12 週時から 21～24 週時と 33～36 週時における ACQ-6 スコアのベースラインからの減少量の最小二乗平均値は、Minimally Important Difference（MID）である 0.5 以上であった。



Data source: MEA115921 CSR Figure 2.8
Note: The final dose of study treatment was given at Week 48 with completion of the treatment period at Week 52.
ACQ-6=Asthma Control Questionnaire-6, CSR=clinical study report, ITT=Intent to Treat, SC=subcutaneous.

図 2.7.3.3-7　　ACQ-6 スコアのベースラインからの変化量
（MEA115921 試験、ITT 集団）

治験薬投与期間の最後の 4 週間（49～52 週時）における ACQ-6 スコアのベースラインからの変化量（平均値）は、メポリズマブ群がプラセボ群よりも有意に減少した（p=0.024）（表 2.7.3.3-31）。

表 2.7.3.3-31　　治験薬投与期間の最後の 4 週間（49～52 週時）における
ACQ-6 スコアのベースラインからの変化量（MEA115921 試験、ITT 集団）

ACQ-6 Score during Weeks 49-52	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg SC N=68
n	47	49
LS mean	1.23	0.93
LS mean change	-0.17	-0.47
(SE) for mean and mean change	(0.110)	(0.110)
Difference (mepolizumab vs. placebo)[1]	---	-0.30
95% CI	---	-0.55, -0.04
p-value	---	0.024

Data source: MEA115921 CSR Table 2.73
1. Analysis performed using mixed model repeated measures with terms for treatment group, baseline OCS daily dose, baseline BVAS, region, baseline ACQ-6, visit, visit by baseline ACQ-6, and visit by treatment group.
Note: A mean difference <0 favours mepolizumab
ACQ-6=Asthma Control Questionnaire-6, BVAS=Birmingham Vasculitis Activity Score, CI=confidence interval, CSR=clinical study report, ITT=Intent-to-Treat, LS=least squares, OCS=oral corticosteroid (prednisone/prednisolone), SC=subcutaneous, SE=standard error.

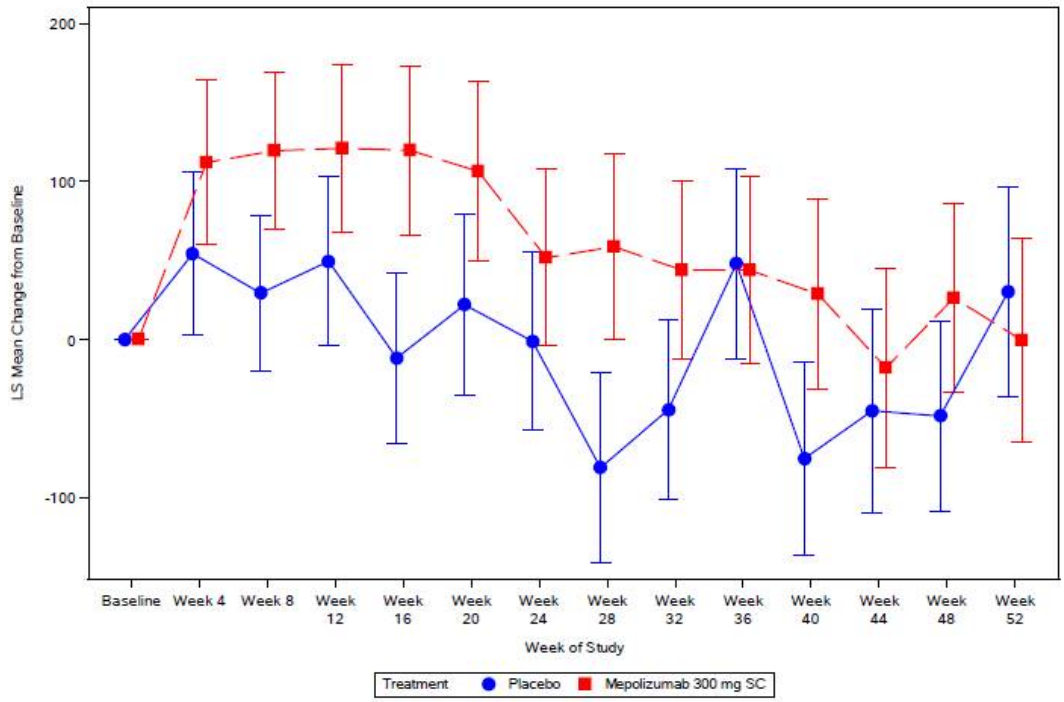
2.7.3.3.2.10. 肺機能検査

ベースラインにおける気管支拡張薬投与前の FEV1 及び FVC の平均値は、両投与群で同程度であった（メポリズマブ群：FEV1 2436 mL 及び FVC 3565 mL、プラセボ群：FEV1 2464 mL 及び FVC 3610 mL）。短時間作用性 β2 刺激薬及び短時間作用性抗コリン薬は、ベースラインの来院前 6 時間以上中断し、長時間作用性 β2 刺激薬及び長時間作用性抗コリン薬は肺活量測定前 12 時間以上中断した。

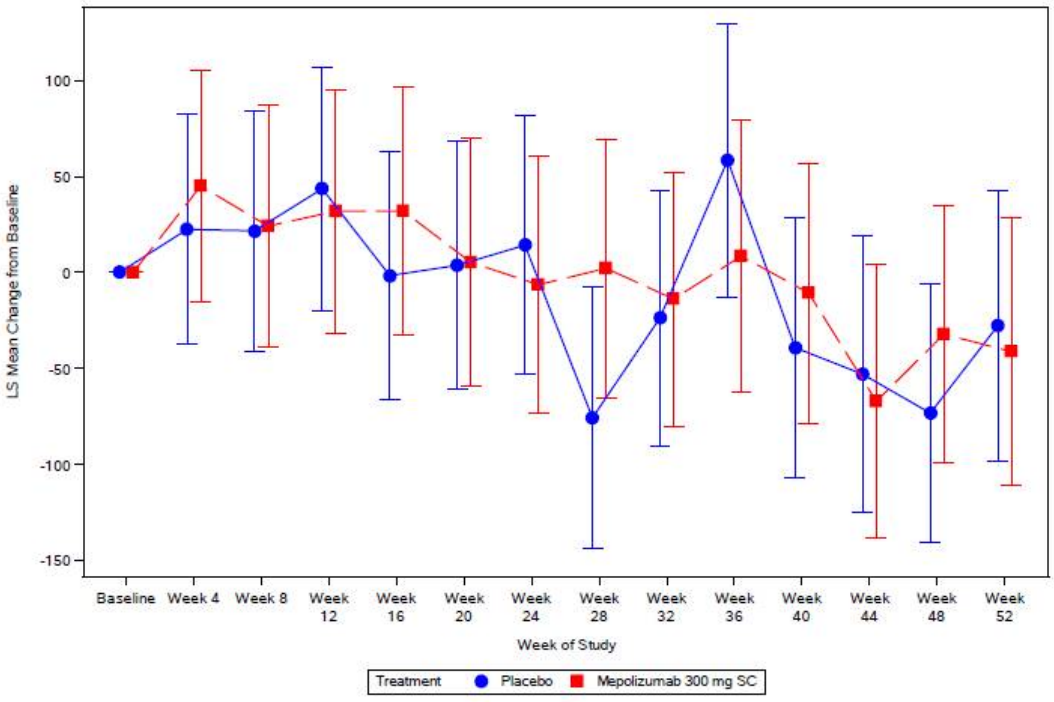
ベースラインにおける気管支拡張薬投与後の FEV1 及び FVC の平均値は、両投与群で同程度であった（メポリズマブ群：FEV1 2639 mL 及び FVC 3728 mL、プラセボ群：FEV1 2747 mL 及び FVC 3827 mL）。

ベースライン以降の来院（気管支拡張薬投与前の測定値）は、気管支拡張薬投与後の値として示されているが実際は短時間作用性 β2 刺激薬の使用を必須としていないため、短時間作用性 β2 刺激薬の使用に関係なく肺機能が測定された。52 週間の治験薬投与期間において、36 及び 52 週時を除き、FEV1 のベースラインからの変化量（改善）（平均値）は、メポリズマブ群がプラセボ群よりも大きかった（図 2.7.3.3-8）。FVC については、いずれの投与群においても反応が一貫せず、投与群間差は-50.04（36 週時）～78.00 mL（28 週時）であった（図 2.7.3.3-8）。52 週時において、FEV1 及び FVC のベースラインからの変化量に有意な群間差はなかった。

FEV1



FVC



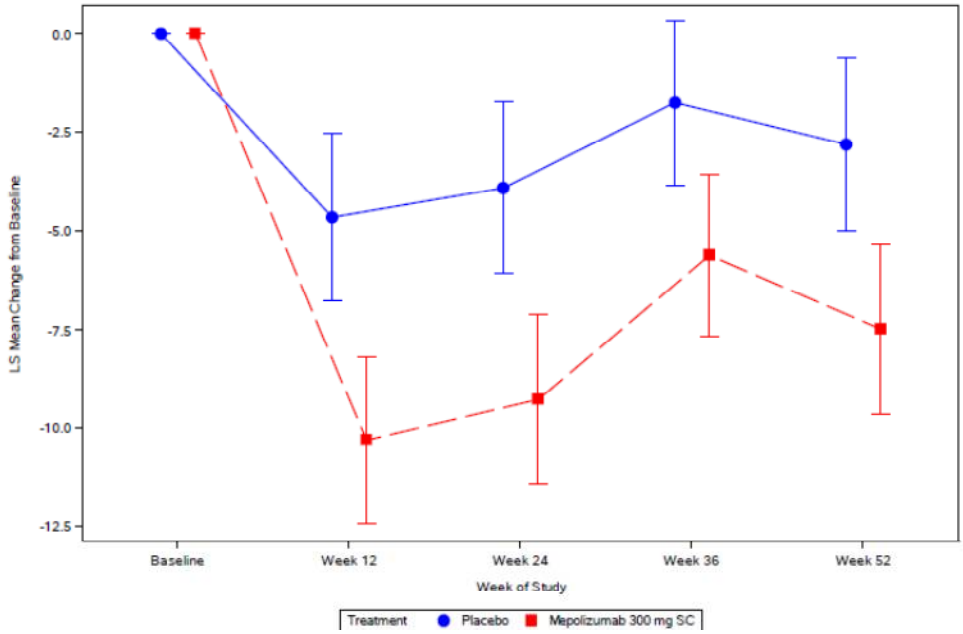
Data source: MEA115921 CSR Figure 2.9, Figure 2.10
Note: The final dose of study treatment was given at Week 48 with completion of the treatment period at Week 52.
CSR=clinical study report, FEV1=forced expiratory volume in one second, FVC=forced vital capacity, ITT=Intent-to-Treat, LS=least squares, SC=subcutaneous.

図 2.7.3.3-8　　FEV1 及び FVC のベースラインからの変化量
（MEA115921 試験、ITT 集団）

2.7.3.3.2.11. 副鼻腔症状

2.7.3.3.2.11.1. 副鼻腔評価テスト-22 質問表（SNOT-22）

ベースラインにおける SNOT-22 スコア（平均値）は、メポリズマブ群（34.82）とプラセボ群（33.57）で同程度であった。52 週間の治験薬投与期間を通して、SNOT-22 スコア（平均値）の低下（改善）は、メポリズマブ群がプラセボ群よりも大きかった（図 2.7.3.3-9）。



Data source: MEA115921 CSR Figure 2.12
Note: The final dose of study treatment was given at Week 48 with completion of the treatment period at Week 52.
CSR=clinical study report, ITT=Intent to Treat, LS=least squares, SC=subcutaneous, SNOT-22=Sino-nasal Outcome Test-22.

図 2.7.3.3-9 SNOT-22 スコアのベースラインからの変化量
（MEA115921 試験、ITT 集団）

52 週時における SNOT-22 スコアのベースラインからの変化量は、メポリズマブ群がプラセボ群より-4.68 低下（改善）していたが統計学的に有意ではなかった（p=0.057）（表 2.7.3.3-32）。

表 2.7.3.3-32　52 週時における SNOT-22 スコアのベースラインからの変化量（MEA115921 試験、ITT 集団）

SNOT-22 Score at Week 52	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg SC N=68
n	68	68
LS mean	31.60	26.93
LS mean change	-2.81	-7.48
(SE) for mean and mean change	(2.185)	(2.152)
Difference (mepolizumab vs. placebo)[1]	---	-4.68
95% CI	---	-9.50, 0.15
p-value	---	0.057

Data source: MEA115921 CSR Table 2.81
1. Analysis performed using mixed model repeated measures with terms for treatment group, baseline OCS daily dose, baseline BVAS, region, baseline SNOT-22, visit, visit by baseline SNOT-22, and visit by treatment group.
Note: A mean difference <0 favours mepolizumab
BVAS=Birmingham Vasculitis Activity Score, CI=confidence interval, CSR=clinical study report, ITT=Intent-to-Treat, LS=least squares, OCS=oral corticosteroid (prednisone/prednisolone), SC=subcutaneous, SE=standard error, SNOT-22=Sino-nasal Outcome Test-22.

2.7.3.3.2.11.2.　副鼻腔症状に関する質問票

被験者は 5 つの重要な副鼻腔症状の重症度を eDiary により週単位で評価した。外部専門家と評価法及び具体的な副鼻腔症状について質問表を作成し、重要な副鼻腔症状の悪化を週単位でモニタリングした。そのため、この質問票については患者自身が評価を行った効果又は患者報告アウトカムとしての有用性を明らかにするための予備試験は行わなかった。

治験薬投与期間の最後の 4 週間（49～52 週時）において、5 つの副鼻腔症状で中等度又は重度の症状を示した被験者の割合は、メポリズマブ群とプラセボ群ともにベースライン時より増加した。メポリズマブ群では、顔面痛／圧迫感において無症状であった被験者の割合はベースライン時から低下したが、他の 4 つの副鼻腔症状分類については、同程度又はわずかな増加であった。プラセボ群において 49～52 週時に無症状であった被験者の割合は、5 つの副鼻腔症状ともに、ベースラインから低下した。

2.7.3.3.2.12.　Post-hoc 解析及び要約

主要評価項目及び副次評価項目の解析結果では、プラセボ群に対するメポリズマブ群の優越性が示された（2.7.3.3.2.1.）。治療のベネフィットを更に明らかにするために、追加の解析を実施した。Post-hoc 解析は、EGPA 治療の臨床的目標である寛解の達成と維持、OCS の減量及び EGPA 再燃率の低下の 3 つの評価項目を対象に実施した。

2.7.3.3.2.12.1.　臨床的ベネフィット

2.7.3.3.2.1.に示した解析において、累積寛解維持期間はメポリズマブ群がプラセボ群より長いことが示された（表 2.7.3.3-33）。52 週間の治験薬投与期間において寛解（BVAS が 0、かつ OCS の用量が 4 mg/日以下）に達した被験者の割合は、メポリズマブ群（53%）がプラセボ群（19%）より高かった。ただし、52 週間の治験薬投与期間に寛解に達しなかったメポリズマブ群の 47%（プラセボ群では 81%）において、OCS の減量又は EGPA 再燃に対する効果が認められるかが臨床上重要であった。

そのため、以下のカテゴリーで Post-hoc 解析の要約表を作成した。

- 治験薬投与期間中に寛解（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
- 48～52 週時において OCS の投与量が 50%以上減量した被験者
- 治験薬投与期間中において EGPA 再燃がなかった被験者

メポリズマブ群のプラセボ群に対する臨床的ベネフィットを明らかにすることが目的であるため、これらの要約表は安全性解析対象集団を用いて作成した。すなわち、実際に受けた投与に従って被験者を投与群に割り当てた。その結果、1 つ又は 1 つ以上のカテゴリーに該当した被験者は、メポリズマブ群で 53 例（78%）、プラセボ群で 22 例（32%）であった（表 2.7.3.3-33）。

表 2.7.3.3-33　定義 1 の寛解（BVAS が 0、かつ OCS の用量が 4 mg/日以下）に基づく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)

Data source: 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
Note: N.B. Treatment group allocations are based on the treatment actually received (i.e., safety population).
BVAS=Birmingham Vasculitis Activity Score, EGPA=eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, ITT=Intent-to-Treat, OCS=oral corticosteroid (prednisone/prednisolone), SC=subcutaneous.

定義 2 の寛解（BVAS が 0、かつ OCS の用量が 7.5 mg/日以下）を用いて同様に要約表を作成した（表 2.7.3.3-34）。その結果、1 つ又は 1 つ以上のカテゴリーに該当した被験者はメポリズマブ群で 59 例（87%）、プラセボ群で 36 例（53%）であった。

表 2.7.3.3-34　定義 2 の寛解（BVAS が 0、かつ OCS の用量が 7.5 mg/日以下）に基づく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]	31 (46)	54 (79)
≥50% reduction in OCS[2]	14 (21)	39 (57)
No relapses[3]	12 (18)	30 (44)
Any of the above	36 (53)	59 (87)

Data source: MEA115921 (Post-hoc) Table 1.6
1. BVAS=0 and OCS dose ≤7.5 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
Note: N.B. Treatment group allocations are based on the treatment actually received (i.e., safety population).
BVAS=Birmingham Vasculitis Activity Score, EGPA=eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, ITT=Intent-to-Treat, OCS=oral corticosteroid (prednisone/prednisolone), SC=subcutaneous.

以上の結果より、定義 1 の寛解（BVAS が 0、かつ OCS の用量が 4 mg/日以下）に達しなかったメポリズマブ群の被験者においても重要な臨床的ベネフィットが得られることが確認された。

2.7.3.3.2.12.2. 寛解の定義に含まれる各評価項目

2 つの主要評価項目において、寛解は活動性血管炎なし（BVAS が 0）かつ OCS の用量が 4 mg/日以下と定義した。2.7.3.3.2.1.に示した主解析では、寛解の評価において、プラセボ群に対してメポリズマブ群での優越性が示された。寛解は複合評価項目として定義したことから、各評価項目（BVAS が 0、OCS の用量が 4 mg/日以下）において治療効果が認められたかを確認するために追加解析を行った。

メポリズマブのステロイド減量効果は既に知られていることを考慮すると[Bel, 2014]、メポリズマブが EGPA の活動性血管炎に対して効果を示すかどうかが論点となる。このことは、OCS の減量効果に関係なく、活動性血管炎がない状態、又はない状態が維持されることを確認することにより、メポリズマブの効果を理解する手掛かりとなり得る。

上述を検討するために、治験薬投与期間において活動性血管炎がない（BVAS が 0）状態の持続期間に注目し Post-hoc 解析を行った。その結果、52 週間の治験薬投与期間において BVAS が 0 であった持続期間は、メポリズマブ群がプラセボ群よりも有意に長かった（$p<0.001$）（表 2.7.3.3-35）。

また、36 及び 48 週時の両時点において BVAS が 0 であった被験者の割合は、メポリズマブ群がプラセボ群よりも高かった。そのオッズ比はメポリズマブの優位性を示したが、統計学的に有意ではなかった。

表 2.7.3.3-35　BVAS が 0 の持続期間（MEA115921 試験、ITT 集団、Post-hoc 解析）

Component Analysis (ITT Population)	Number (%) of Subjects	
	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg SC N=68
Accrued Duration of BVAS=0[1]		
n	68	68
0	6 (9)	3 (4)
>0 to <12 weeks	15 (22)	13 (19)
12 to <24 weeks	11 (16)	5 (7)
24 to <36 weeks	17 (25)	2 (3)
≥36 weeks	19 (28)	45 (66)
Comparison: mepolizumab/placebo[2]		
Odds ratio	---	3.71
95% CI	---	1.82, 7.60
p-value	---	<0.001
Proportion of Subjects with BVAS=0 at Both Weeks 36 and 48		
n	68	68
Subjects with BVAS=0 at Weeks 36 and 48, n (%)	23 (34)	34 (50)
Comparison: mepolizumab/placebo[3]		
Odds ratio	---	1.94
95% CI	---	0.90, 4.19
p-value	---	0.092

Data source: MEA115921 CSR Table 2.102, Table 2.103
1. Accrued number of weeks where BVAS=0 was achieved over the 52-week study period
2. Based on a proportional odds model with covariates of treatment group, baseline OCS daily dose, baseline BVAS and region
3. Based on a logistic regression model with baseline covariates of treatment group, baseline OCS daily dose, baseline BVAS, and region
Note: For subjects who withdrew from treatment, the observed remission data were used over the remainder of the planned observation period of the study.
Note: An odds ratio >1 favours mepolizumab
BVAS=Birmingham Vasculitis Activity Score, CI=confidence interval, CSR=clinical study report, ITT=Intent-to-Treat, OCS=oral corticosteroid (prednisone/prednisolone), SC=subcutaneous.

Post-hoc 解析では、寛解の定義を構成する評価項目の 1 つである OCS についても、活動性血管炎の評価項目とは独立して評価した。52 週間の治験薬投与期間において OCS の用量が 4 mg/日以下であった期間は、メポリズマブ群がプラセボ群よりも有意に長かった（p<0.001）（表 2.7.3.3-36）。

また、36 及び 48 週時の両時点において OCS の用量が 4 mg/日以下であった被験者の割合も、メポリズマブ群がプラセボ群よりも有意に高かった（p<0.001）。

表 2.7.3.3-36　OCS の用量が 4 mg/日以下の持続期間
（MEA115921 試験、ITT 集団、Post-hoc 解析）

OCS Dose ≤4 mg/day	Number (%) of Subjects	
	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg SC N=68
Accrued Duration of OCS Dose ≤4 mg/day[1]		
n	68	68
0	46 (68)	27 (40)
>0 to <12 weeks	12 (18)	5 (7)
12 to <24 weeks	6 (9)	12 (18)
24 to <36 weeks	2 (3)	10 (15)
≥36 weeks	2 (3)	14 (21)
Comparison: mepolizumab/placebo[2]		
Odds ratio	---	5.06
95% CI	---	2.47, 10.38
p-value	---	<0.001
Proportion of Subjects with OCS Dose ≤4 mg/day at Both Weeks 36 and 48		
n	68	68
Subjects with OCS ≤4 mg/day at Weeks 36 and 48, n (%)	7 (10)	28 (41)
Comparison: mepolizumab/placebo[3]		
Odds ratio	---	6.63
95% CI	---	2.57, 17.12
p-value	---	<0.001

Data source: MEA115921 CSR Table 2.104, Table 2.105
1. Accrued number of weeks where OCS dose ≤4 mg achieved over the 52-week study period
2. Based on a proportional odds model with covariates of treatment group, baseline OCS daily dose, baseline BVAS and region
3. Based on a logistic regression model with baseline covariates of treatment group, baseline OCS daily dose, baseline BVAS 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
BVAS=Birmingham Vasculitis Activity Score, CI=confidence interval, CSR=clinical study report, ITT=Intent-to-Treat, OCS=oral corticosteroid (prednisone/prednisolone), SC=subcutaneous.

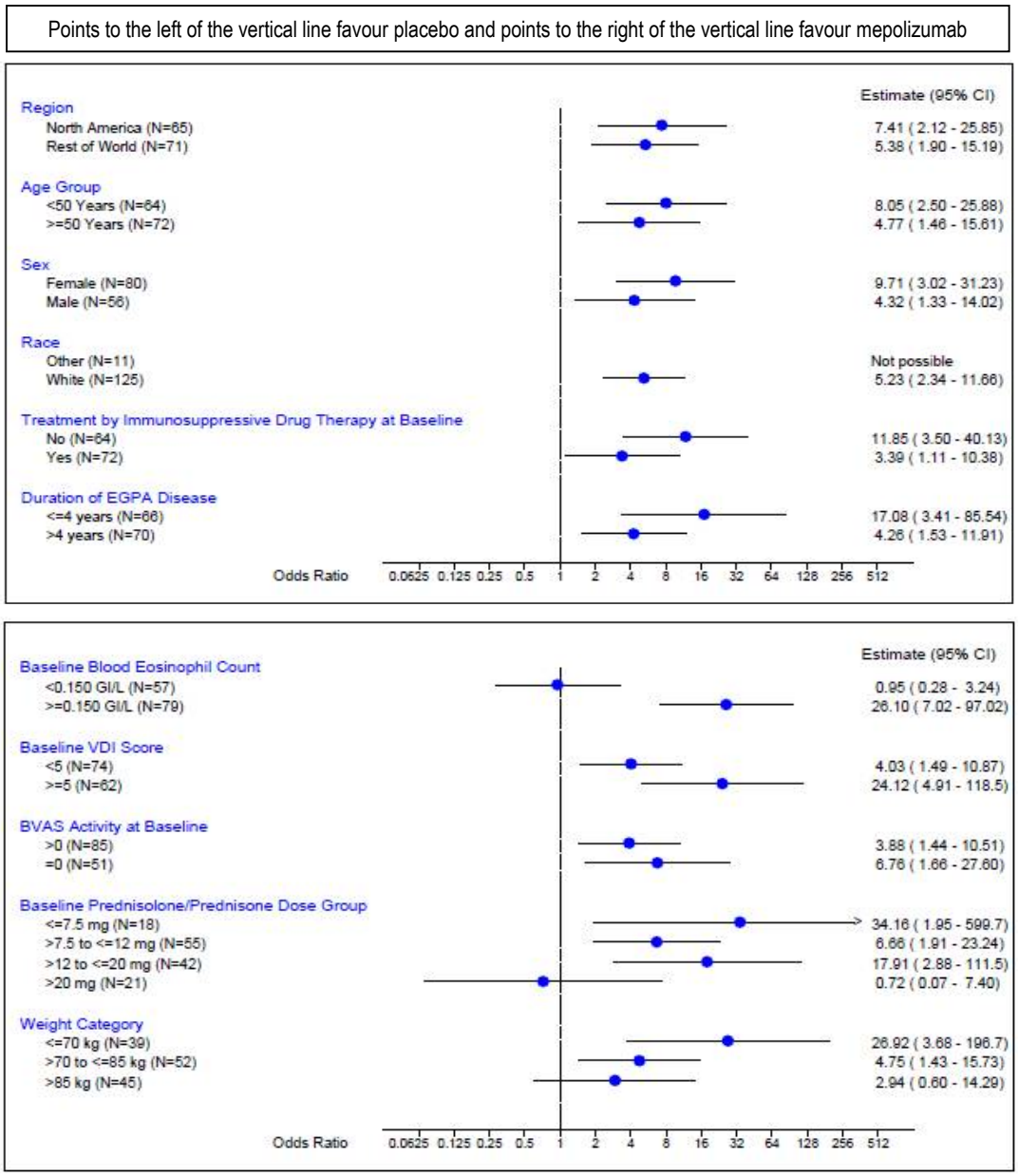
Post-hoc 解析において、メポリズマブ群では OCS の用量の 4 mg/日以下への減量に加え、活動性血管炎（BVAS が 0）への効果が得られることが一貫して示された。以上より、メポリズマブは寛解の定義に含まれるいずれの評価項目でも有効性が示された。

2.7.3.3.3.　部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1.　部分集団における寛解

2.7.3.3.2.1.に示した解析の結果から、EGPA 患者集団において、累積寛解維持期間はメポリズマブ群がプラセボ群より長いことが示された。この治療効果が部分集団においても一貫して認められるか否かという問題が残された。ベースラインにおける患者背景及び疾患特性の違いにより治療効果に差が生じるかどうかを確認するため、主解析モデルに交互作用項を追加して探索的解析を行った。

その結果、ベースラインの BVAS、地域、年齢、性別、ベースラインの免疫抑制剤の投与、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（Post-hoc 解析）の各因子と治療効果の間に有意な交互作用はなかったことから（すべて $p \geq 0.10$）、これらの各因子による差はないことが示唆された（図 2.7.3.3-10）。



Data source: MEA115921 CSR Figure 2.23
Note: Horizontal bars represent 95% confidence intervals
Note: Analyses for the following subgroups were conducted post-hoc: BVAS activity at baseline, baseline OCS dose group and weight category.
Note: An odds ratio >1 favours mepolizumab.
BVAS=Birmingham Vasculitis Activity Score, CI=confidence interval, CSR=clinical study report, EGPA=eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, ITT=Intent to Treat, OCS=oral corticosteroid (prednisone/prednisolone), SC=subcutaneous, VDI=Vasculitis Damage Index.

図 2.7.3.3-10　寛解（BVAS が 0、かつ OCS の用量が 4 mg/日以下）の累積維持期間の部分集団別オッズ比（MEA115921 試験、ITT 集団）

ベースラインの血中好酸球数（150 /μL 未満又は 150 /μL 以上）と投与群との交互作用は有意であった（p<0.001）。ベースラインの血中好酸球数が 150 /μL 以上であった被験者の累積寛解維持期間は、メポリズマブ群がプラセボ群より長かった。

ベースラインの OCS の用量（Post-hoc 解析）と投与群との交互作用も有意であった（p=0.003）。OCS の用量が最高用量（20 mg/日超）であった被験者の部分集団の累積寛解維持期間において、メポリズマブ群がプラセボ群よりベネフィットを示す証拠はなかった（図 2.7.3.3-10）。

以上の結果より、プラセボ群と比較したメポリズマブ群での治療効果はベースラインの血中好酸球数及び／又はベースラインの OCS の用量の影響を受ける可能性があることが示唆された。しかし、部分集団解析の限界として、第 1 種の過誤が制御されない場合、検出力不足及び閾値の恣意的な選択が生じる可能性が挙げられる。ベースラインの因子間の交絡の可能性も考慮すべきである（例えば、ベースラインの血中好酸球数と OCS の用量には関連があると考えられ、解釈を困難にする）。したがって、段階的モデル構築の手法を用いて更に探索的 Post-hoc 解析を行い、メポリズマブ群の治療効果に関連するベースラインの特性（連続尺度でのベースラインの血中好酸球数を含む）をプラセボ群と比較して確認することとした。

Post-hoc モデリング解析の結果から、累積寛解維持期間に関する治療効果は、ベースラインの血中好酸球数及び OCS の用量に関連していること、すなわち、ベースラインの血中好酸球数が多いほど治療効果が高く、ベースラインの OCS の用量が 20 mg/日超であると治療効果が低いことが確認された。しかし、OCS の減量は臨床的に時間をかけて行う必要がある。ベースラインで高用量の OCS を使用していた被験者にとっては、治験薬投与期間中に 4 mg/日以下に達するまでの時間がより少なかったことが考察された。したがって、ベースラインの OCS の用量と累積寛解維持期間に対する効果の関係の解釈において、ベネフィットが少ないというよりは、寛解の定義、すなわち、寛解とみなされる OCS の用量への減量にかかる時間と説明される。

重要なのは、ベースラインの血中好酸球数が低値（150 /μL 未満）であった被験者に高用量の OCS の投与を受けていた被験者（20 mg/日超群）が多かったことから（表 2.7.3.3-37）、このような被験者では治療効果が低いことを累積寛解維持期間の観点から説明できることに留意すべきである（2.7.3.6.2.）。また、部分集団解析の結果から、ベースラインの血中好酸球数が 150 /μL 以上の被験者では 150 /μL 未満の被験者より、高い治療効果が認められたことを説明できる可能性があることから、ベースラインの血中好酸球数と累積寛解維持期間に関する治療効果の関連を推測する際には注意が必要である。

表 2.7.3.3-37　ベースラインの血中好酸球数別のベースラインのプレドニゾロン／prednisone 用量（MEA115921 試験、安全性解析対象集団、Post-hoc 解析）

Baseline Prednisolone/ Prednisone Dose (mg/day), n (%)	Baseline Eosinophil Count (/uL)		Total
	<150	≥150	
≤7.5	5 (9)	13 (16)	18 (13)
>7.5 to ≤12	16 (28)	39 (49)	55 (40)
>12 to ≤20	21 (37)	21 (27)	42 (31)
>20	15 (26)	6 (8)	21 (15)
Total	57 (100)	79 (100)	136 (100)

Data source: MEA115921 (Post-hoc) Table 1.10

36 及び 48 週時の寛解状態を用いて、同様に Post-hoc モデリング解析を行ったところ、治療効果とベースラインの血中好酸球数又は OCS の用量との関連は認められなかった（有意水準を 10%として）ことから上記の解釈が支持される。累積寛解維持期間と異なり、36 及び 48 週時の寛解に関する評価・解析は、投与期間の後半で行われたため、ベースラインの血中好酸球数及び OCS の用量は影響因子とは考えられなかった。

更に、寛解、OCS の減量及び再燃の転帰を全体的に見た Post-hoc 解析において、ベースラインの血中好酸球数が 150 /μL 未満であったメポリズマブ群の被験者の 72%で臨床的ベネフィット［寛解（BVAS が 0、かつベースラインの OCS の用量が 4 mg/日以下）、50%以上の OCS の減量、治験薬投与期間に再燃がない状態の 1 つ以上］が得られたのに対し、プラセボ群の被験者では 43%であった。この結果は上記の結論を支持するものであった。詳細を 2.7.3.3.3.4.に示す。

2.7.3.3.3.2. 部分集団における再燃

2.7.3.3.2.1.に示した解析の結果から、EGPA 再燃が最初に確認されるまでの期間は、メポリズマブ群がプラセボ群より有意に長いことが示された。また、治験薬投与期間（52 週間）の再燃の発現割合は、メポリズマブ群がプラセボ群より低下したことが示された。ベースラインにおける血中好酸球数別（150 /μL 未満又は 150 /μL 以上）の累積寛解維持期間の部分集団解析の結果、部分集団間で治療効果に有意差が示されたことから（2.7.3.3.3.1.）、再燃においても部分集団の影響が認められるか否かが臨床上重要であった。したがって、ベースラインの血中好酸球数で分類した部分集団において、EGPA 再燃が最初に確認されるまでの期間及び再燃の発現割合について Post-hoc 部分集団解析を行った。

EGPA 再燃が最初に確認されるまでの期間及び再燃の発現割合において、治療効果とベースラインの血中好酸球数に有意な交互作用が認められた（$p<0.10$）。それぞれの部分集団について率比が 1 未満であったことから、プラセボ群と比較してメポリズマブ群でのベネフィットが認められた。ベースラインの血中好酸球数が 150 /μL 以上であった被験者では、150 /μL 未満であった被験者の部分集団より率比が低かった（すなわち、治療効果が大きかった）（表 2.7.3.3-38）。

表 2.7.3.3-38　ベースラインの血中好酸球数別の EGPA 再燃が最初に確認されるまでの期間（MEA115921 試験、ITT 集団、Post-hoc 解析）

Time to First EGPA Relapse	Number (%) of Subjects	
	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg SC N=68
Baseline Blood Eosinophil Count <150 /μL		
n analysed		
Endpoint (event)[1]	23 (34)	18 (26)
Censored[2]	5 (7)	11 (16)
Adjusted Hazard Ratio[3]		
Estimate	---	0.513
95% CI	---	0.263, 1.000
Baseline Blood Eosinophil Count ≥150 /μL		
n analysed		
Endpoint (event)[1]	33 (49)	20 (29)
Censored[2]	7 (10)	19 (28)
Adjusted Hazard Ratio[3]		
Estimate	---	0.220
95% CI	---	0.116, 0.418

Data source: MEA115921 CSR Table 2.107
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 and region. A hazard ratio <1 indicates a lower risk of EGPA relapse in the mepolizumab group compared with the placebo group.
BVAS=Birmingham Vasculitis Activity Score, CI=confidence interval, CSR=clinical study report, EGPA=eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, ITT=Intent to Treat, OCS=oral corticosteroid (prednisone/prednisolone), SC=subcutaneous.

ベースラインの血中好酸球数（150 /μL 未満又は 150 /μL 以上）別の部分集団における再燃回数の Post-hoc 解析では、各部分集団で率比が 1 未満であったことから、プラセボ群よりメポリズマブ群におけるベネフィットが示された。ベースラインの血中好酸球数が 150 /μL 以上であった被験者では、ベースラインの血中好酸球数が 150 /μL 未満であった被験者の部分集団より率比が低かった（すなわち、治療効果が大きかった）（表 2.7.3.3-39）。

表 2.7.3.3-39　ベースラインの血中好酸球数別の EGPA 再燃回数
（MEA115921 試験、ITT 集団、Post-hoc 解析）

EGPA Relapses	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg SC N=68
Baseline Blood Eosinophil Count <150 /μL		
n	28	29
Relapse rate/yr	1.67	1.49
Mepolizumab vs. Placebo		
Rate ratio	---	0.89
95% CI	---	0.57, 1.39
Baseline Blood Eosinophil Count ≥150 /μL		
n	40	39
Relapse rate/yr	2.53	0.87
Mepolizumab vs. Placebo		
Rate ratio	---	0.34
95% CI	---	0.21, 0.55

Data source: MEA115921 CSR Table 2.108
Note: Analysis performed using a negative binomial model with covariates of treatment group, baseline OCS daily dose, baseline BVAS and region; and with logarithm of time on treatment as an offset variable.
Note: A rate ratio <1 favours mepolizumab
BVAS=Birmingham Vasculitis Activity Score, CI=confidence interval, CSR=clinical study report, EGPA=eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, ITT=Intent-to-Treat, OCS=oral corticosteroid (prednisone/prednisolone), SC=subcutaneous.

前述のとおり、部分集団解析には限界があることから、EGPA 再燃が最初に確認されるまでの期間及び再燃の発現割合の評価項目について、段階的モデル構築法を用いて、更に探索的 Post-hoc 解析を行い、メポリズマブ群の治療効果に関連するベースラインの特性（連続尺度でのベースラインの血中好酸球数を含む）をプラセボ群と比較して検討した。ベースラインの特性と EGPA 再燃が最初に確認されるまでの期間に関連は認められなかった（2.7.3.6.2.）。

ベースラインの血中好酸球数が 150 /μL 未満であった被験者について、更に Post-hoc 解析を行ったところ、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 46.7 週間であったのに対し、プラセボ群では 17.6 週間であったことは注目すべきである（2.7.3.6.2.）。更に、この部分集団において、治験薬投与期間中に EGPA 再燃が認められなかった被験者の割合は、メポリズマブ群で 38%であったのに対し、プラセボ群では 18%であった。この結果は、ベースラインの血中好酸球数と EGPA 再燃が最初に確認されるまでの期間に関連はないとの探索的モデリング解析の結論を支持するものであった。

再燃の発現割合についてモデル構築を行ったところ、ベースラインの BVAS が 0 であった被験者では、ベースラインの BVAS が 0 超であった被験者と比較して、メポリズマブ群の治療効果がプラセボ群より大きいことが示唆された。更に、ベースラインの血中好酸球数が多いほど、プラセボ群よりメポリズマブ群の治療効果が高いことが示された。

この結果は、ベースラインの血中好酸球数が多いほど、プラセボ群よりメポリズマブ群で再燃の発現割合の低下が大きいことを示す根拠として、部分集団解析結果を補うものである。この効果は、ベースラインの活動性血管炎（BVAS が 0 又は 0 超）によって軽減すると考えられる。しかし、モデリング解析では EGPA 再燃に関する 2 つの評価項目間で一貫した知見が得られなかったことから、結果の解釈には注意が必要である。

2.7.3.3.3.3. 部分集団における OCS の減量

2.7.3.3.2.1.に示した解析の結果から、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 日投与量が減少した被験者の割合は、メポリズマブ群がプラセボ群より有意に高いことが示された。この評価項目について Post-hoc 部分集団解析は行わなかったが、OCS の減量について、探索的 Post-hoc 解析の範囲を拡大し、メポリズマブ群の治療効果に関連するベースラインの特性（連続尺度でのベースラインの血中好酸球数を含む）をプラセボ群と比較することが重要と考えられた。

その結果、ベースラインの血中好酸球数が高く、ベースラインの OCS の用量が低く、ベースラインで活動性血管炎がない（BVAS が 0）被験者における治療効果は、メポリズマブ群がプラセボ群より大きいことが示された（2.7.3.6.2.）。

この結果は、メポリズマブ群ではプラセボ群と比較して、ベースラインの血中好酸球数が高いほど治療効果が高い（すなわち、OCS の減量割合が大きい）ことを示す根拠として、累積寛解維持期間及び再燃の発現割合の評価項目に関するモデリング解析により得られた知見と一致していた。この効果は、ベースラインの OCS の用量が低い被験者ほど治療効果が大きいと考えられるが、ベースラインの血中好酸球数とベースラインの OCS の用量との関連を考慮する必要がある。また、OCS の減量割合に関する治療効果は、ベースラインの BVAS が 0 超であった被験者で小さかったが、治験実施計画書の推奨漸減スケジュールで OCS の減量を BVAS が 0 の場合にのみ行うことを推奨したことが影響している可能性がある。

更に Post-hoc 解析を行ったところ、ベースラインの血中好酸球数が 150 /μL 未満の被験者において OCS の減量のベネフィットが認められた。48～52 週時における OCS の用量のベースラインからの減少量（中央値）は、メポリズマブ群では 10 mg/日であったのに対しプラセボ群では 5 mg/日であったことは注目すべきである。

2.7.3.3.3.4. 部分集団における臨床的ベネフィット

前述のとおり、寛解（BVAS が 0、かつ OCS の用量が 4 mg/日以下の状態）の累積維持期間の部分集団解析により、ベースラインの血中好酸球数が低い（150 /μL 未満）又はベースラインの OCS が高い（20 mg/日超）場合には、治療効果が小さいことが示唆された（図 2.7.3.3-10）。また、体重に関する交互作用の検定では統計学的に有意ではなかったにも関わらず、体重が 85 kg 超の被験者では治療効果が低かったことは臨床的に重要であった（図 2.7.3.3-10）。したがって、これらの部分集団の被験者に認められた寛解、OCS の減量及び再燃を全体的に見て、臨床的ベネフィットを検討することが重要であるため、更に Post-hoc 解析を行った。メポリズマブ群のプラセボ群に対する臨床的ベネフィットを明らかにするため、実際に投与された治験薬による被験者集団である安全性解析対象集団を用いた。

定義 1 の寛解（BVAS が 0、かつ OCS の用量が 4 mg/日以下の状態）の場合の部分集団における臨床的ベネフィットを表 2.7.3.3-40 に示す。

表 2.7.3.3-40　部分集団における臨床的ベネフィット、定義 1 の寛解（BVAS が 0、かつ OCS の用量が 4 mg/日以下）（MEA115921 試験、安全性解析対象集団）

Subgroup	Number (%) of Subjects with Clinical Benefit	
	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg SC N=68
BEC <150 /μL	12/28 (43)	21/29 (72)
Baseline OCS dose >20 mg/day	4/11 (36)	6/10 (60)
Weight >85 kg	6/26 (23)	13/19 (68)

Data source: MEA115921 (Post-hoc) Table 1.6
Note: N.B. Clinical Benefit is defined as achieving remission (BVAS=0 and OCS dose ≤4.0 mg/day during the study treatment period), and/or at least 50% reduction in average OCS dose during Weeks 48 to 52, and/or no EGPA relapses during the study treatment period.
Note: N.B. Treatment group allocations are based on the treatment actually received.
BEC=blood eosinophil count, BVAS=Birmingham Vasculitis Activity Score, EGPA=eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, ITT=Intent-to-Treat, OCS=oral corticosteroid (prednisone/prednisolone), SC=subcutaneous.

定義 2 の寛解（BVAS が 0、かつ OCS の用量が 7.5 mg/日以下）の場合の部分集団における臨床的ベネフィットを表 2.7.3.3-41 に示す。

表 2.7.3.3-41　定義 2 の寛解（BVAS が 0、かつ OCS の用量が 7.5 mg/日以下）の部分集団における臨床的ベネフィット（MEA115921 試験、安全性解析対象集団）

Subgroup	Number (%) of Subjects with Clinical Benefit	
	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg SC N=68
BEC <150 /μL	15/28 (54)	23/29 (79)
Baseline OCS dose >20 mg/day	4/11 (36)	7/10 (70)
Weight >85 kg	12/26 (46)	17/19 (89)

Data source: MEA115921 (Post-hoc) Table 1.6
Note: N.B. Clinical Benefit is defined as achieving remission (BVAS=0 and OCS dose ≤7.5 mg/day during the study treatment period), and/or at least 50% reduction in average OCS dose during Weeks 48 to 52, and/or no EGPA relapses during the study treatment period.
Note: N.B. Treatment group allocations are based on the treatment actually received.
BEC=blood eosinophil count, BVAS=Birmingham Vasculitis Activity Score, EGPA=eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, ITT=Intent-to-Treat, OCS=oral corticosteroid (prednisone/prednisolone), SC=subcutaneous.

いずれの部分集団においても、プラセボ群よりメポリズマブ群で臨床的に意義のあるベネフィットが得られた。

2.7.3.3.3.5.　日本人における有効性

被験者の内訳、人口統計学的及び他の基準値の特性

MEA115921 試験の日本人において、無作為割付けされ治験薬の投与を受けた 6 例（プラセボ群 3 例、メポリズマブ群 3 例）を日本人の ITT 集団とした。6 例（100%）が後観察期を完了した。

日本人における人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を表 2.7.3.3-42 に示す。

表 2.7.3.3-42　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性
（MEA115921 試験、ITT 集団、日本人）

Demographic, Baseline EGPA Treatment, BVAS, VDI and ACQ-6 Score	Placebo N=3			Mepolizumab 300 mg SC N=3		
	Subject ID			Subject ID		
	000659	000660	000661	000629	000630	000631
Gender	Female	Male	Female	Female	Female	Male
Age, (yr)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
BMI, kg/m^2	27.2	25.3	24.8	32.8	18.7	24.8
OCS[1] Daily Dose (mg/day)	12.5	9	7.5	10	7.5	15
BVAS score Condition	0 -	4 Hypertension、Sensory Peripheral Neuropathy	0 -	4 Paransal Sinus Involvement、Wheeze	2 Paransal Sinus Involvement	2 Paransal Sinus Involvement
ACQ-6 nighttime awakenings symptoms upon awakenings activity limitation shortness of breath wheezing puffs/inhalations	 hardly ever very mild symptoms very slightly limited a little hardly any of the time none	 never no symptoms slightly limited a little never/not at all none	 never no symptoms not limited at all none never/not at all none	 never no symptoms not limited at all none hardly any of the time none	 never no symptoms very slightly limited none never/not at all none	 never no symptoms not limited at all none never/not at all none
VDI score Parameter	2 Peripheral Neuropathy, Diabetes	7 Nasal Block/Chronic Dischrg/Crust, Chron Sinusitis/Radiologic Damage, Chronic Asthma, Chronic Breathlessness, Impaired Lung Function, DIABP≥95/Needing Antihypertensive, Diabetes	0 -	1 Hearing Loss	5 Nasal Block/Chronic Dischrg/Crust, Chron Sinusitis/Radiologic Damage, Chronic Asthma, Chronic Breathlessness, Impaired Lung Function	0 -
Blood Eosinophil Data ($10^9/L$)	0.44	0.22	0.19	0.04	0.04	0.01
%FEV1	81.663	62.973	121.971	78.491	97.638	93.005

Data source: MEA115921 CSR Listing 9, Listing 13, Listing 15, Listing 16, Listing 17, Listing 18, Listing 22, MEA115921 (Japan) Listing 1
1. Prednisone/prednisolon

主要評価項目

MEA115921 試験の日本人被験者 6 例の Patient Profile Plot を図 2.7.3.3-11 及び図 2.7.3.3-12 に示す。

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/日以下の状態の累積期間）は、プラセボ群の全 3 例が 0 週間で、メポリズマブ群では 0 週間が 2 例、36 週間以上が 1 例であった。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、プラセボ群が 0 例、メポリズマブ群 1 例であった。

副次評価項目

- EGPA の寛解

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 7.5 mg/日以下の状態の累積期間）は、プラセボ群では 0 週間超 12 週間未満が 1 例、24 週間以上 36 週間未満が 2 例であり、メポリズマブ群では 0 週間が 2 例、36 週間以上が 1 例であった。

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 7.5 mg/日以下）にある被験者は、プラセボ群が 1 例、メポリズマブ群 1 例であった。

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/日以下又は 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は、プラセボ群では 0 例で、メポリズマブ群では 4 mg/日以下又は 7.5 mg/日以下共に 1 例であった。

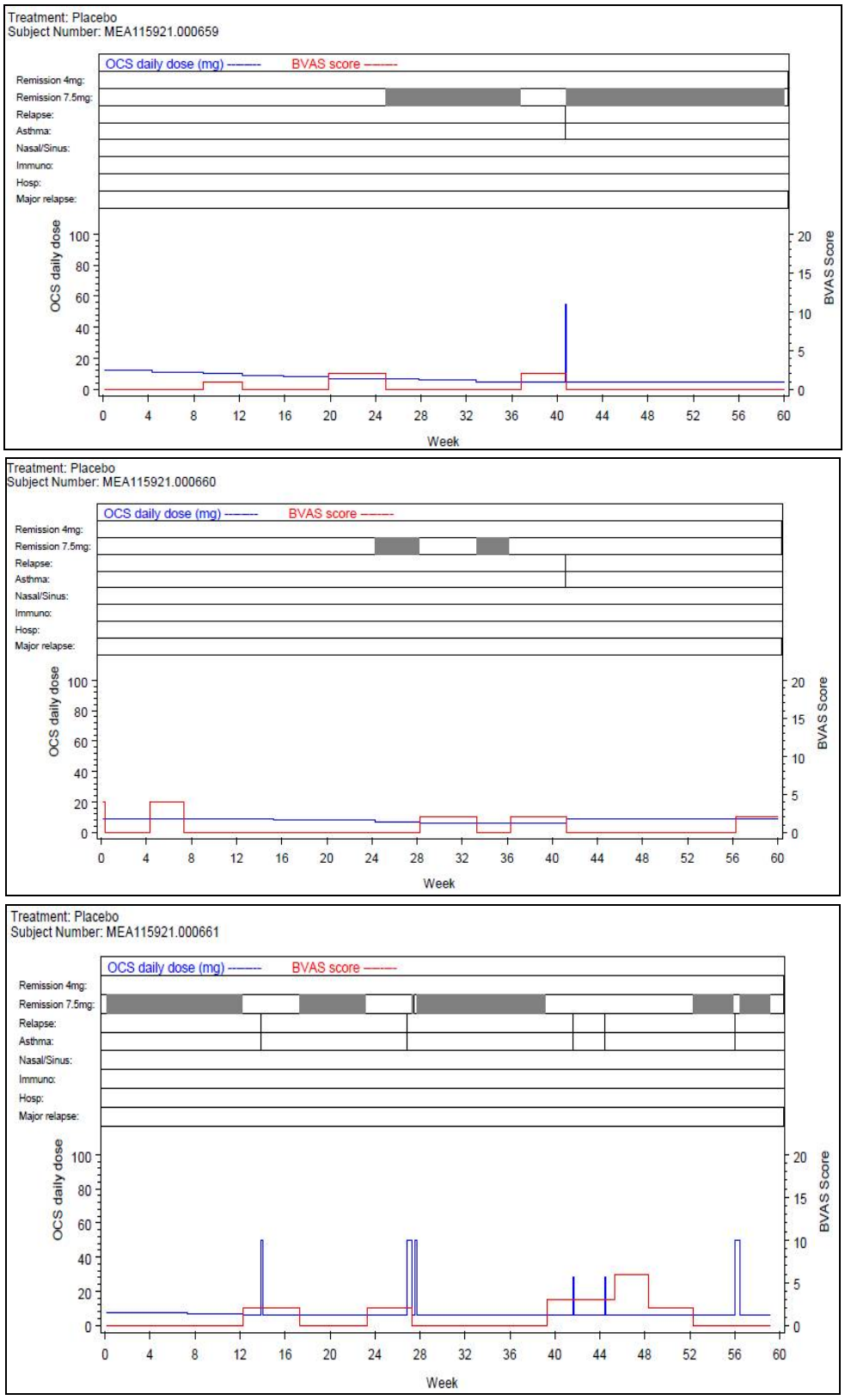
- EGPA 再燃が最初に確認されるまでの期間

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、プラセボ群の 3 例は各々285 日、288 日、97 日であり、メポリズマブ群では 1 例が 198 日で残る 2 例は再燃がなかった。

- OCS の減量

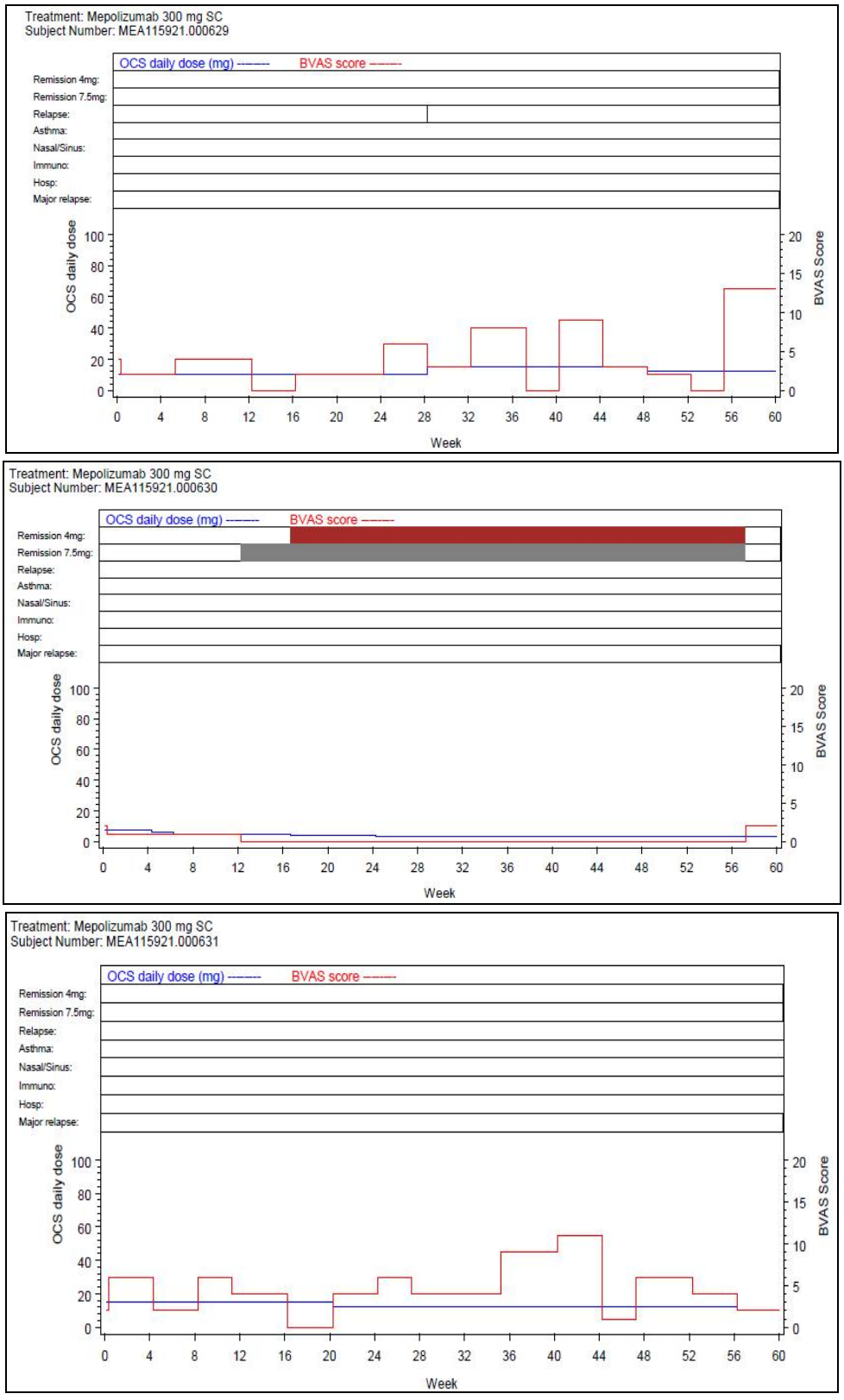
治験薬投与期間の最後の 4 週間（48～52 週時）の OCS の平均 1 日投与量は、プラセボ群の 3 例は各々5、9 及び 6 mg/日であり、メポリズマブ群では各々12.5、3 及び 12.5 mg/日であった。OCS の平均 1 日投与量を 0 mg にすることができた被験者は、両投与群でいなかった。

48～52 週時における OCS の平均 1 日投与量の減量の割合は、プラセボ群及びメポリズマブ群共に、減量なし又は投与中止が 1 例、25%未満が 1 例、50%以上 75%未満が 1 例であった。



Data source: MEA115921 CSR Figure 2.14

図 2.7.3.3-11　　プラセボ群 3 例の Patient Profile Plot
（MEA115921 試験、ITT 集団、日本人）



Data source: MEA115921 CSR Figure 2.14

図 2.7.3.3-12　メポリズマブ群 3 例の Patient Profile Plot
（MEA115921 試験、ITT 集団、日本人）

2.7.3.4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

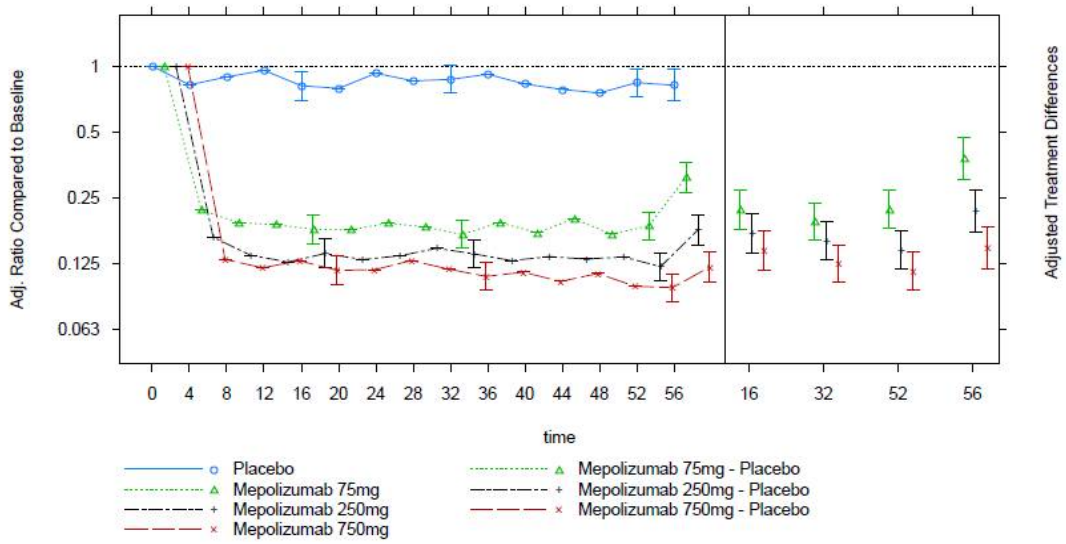
本申請における EGPA 患者での推奨用法・用量は、EGPA 患者を対象とした MEA115921 試験の有効性及び安全性の成績に加え、重症喘息のプログラム（1.13.1.3.）、用量設定に関するメタ解析の結果、及び EGPA を対象とした LAP（MEA116841 試験）における安全性の成績を基に設定した。

2.7.3.4.1. 海外の申請における用法・用量の設定根拠

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、より血中好酸球数が大きく減少することが見込まれる 300 mg を投与することが望ましいと考えられた。



Data Source: MEA112997 CSR Figure 6.23
Note: Vertical bars represent 95% CIs
Note: Time on x-axis represents weeks
Note: Where a result of zero was recorded, a small value (i.e., minimum all nonmissing results/2) was added prior to log transformation.
Note: The final dose of study treatment was given at Week 48 with completion of the treatment period at Week 52.
CI=confidence interval, CSR=clinical study report, ITT=Intent-to-Treat.

図 2.7.3.4-1　血中好酸球数のベースラインに対する比 - 時間推移
（MEA112997 試験、ITT 集団）

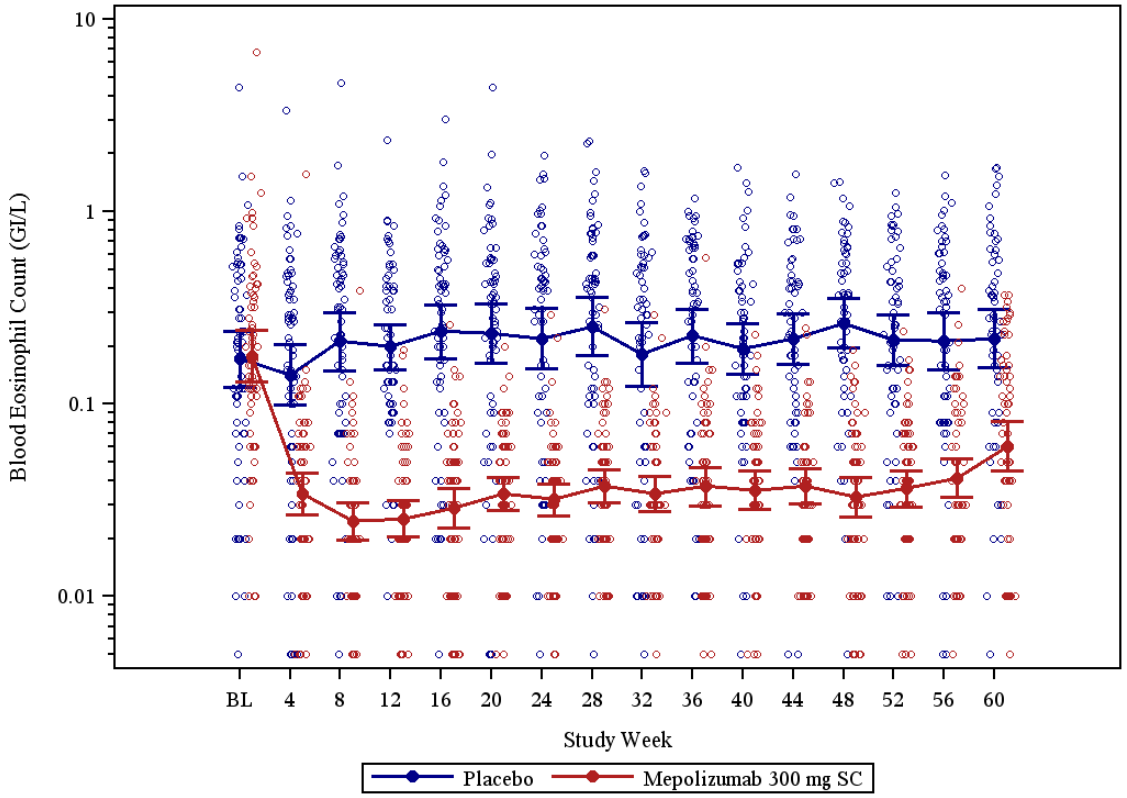
多くの EGPA 患者では OCS が用いられており、OCS が好酸球数に及ぼす影響があることが知られている。そのため、血中好酸球に対するメポリズマブの効果を検討するため、健康成人及び様々な好酸球性疾患患者（軽症～重症喘息、好酸球性食道炎及び好酸球増多症候群）にメポリズマブを投与した 16 試験のデータを用いて、用量反応メタ解析（dose-response meta-analysis）を行った。解析の結果から、OCS が血中好酸球数の減少に大きく関与していること、メポリズマブ投与による血中好酸球数の減少はベースラインの血中好酸球数に依存すること、また ED50 及び Emax がベースラインの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 超で好酸球増多とされること[Roufosse, 2010]から、血中好酸球数を 500 /μL よりも低い数値に維持するためには、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 皮下投与よりもより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）において血中好酸球数が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られた。

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、血中好酸球の減少が持続した（図 2.7.3.4-2）。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。



Data Source: MEA115921 CSR Figure 6.1
Vertical bars represent 95% CIs
Time on x-axis represents weeks
Where a result of zero was recorded, a small value (i.e., minimum all nonmissing results/2) was added prior to log transformation.
The final dose of study treatment was given at Week 48 with completion of the treatment period at Week 52.
CI=confidence interval, CSR=clinical study report, EGPA=eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, ITT=Intent to Treat, SC=subcutaneous.

図 2.7.3.4-2　　血中好酸球数 - 時間推移
（MEA115921 試験、ITT 集団）

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。

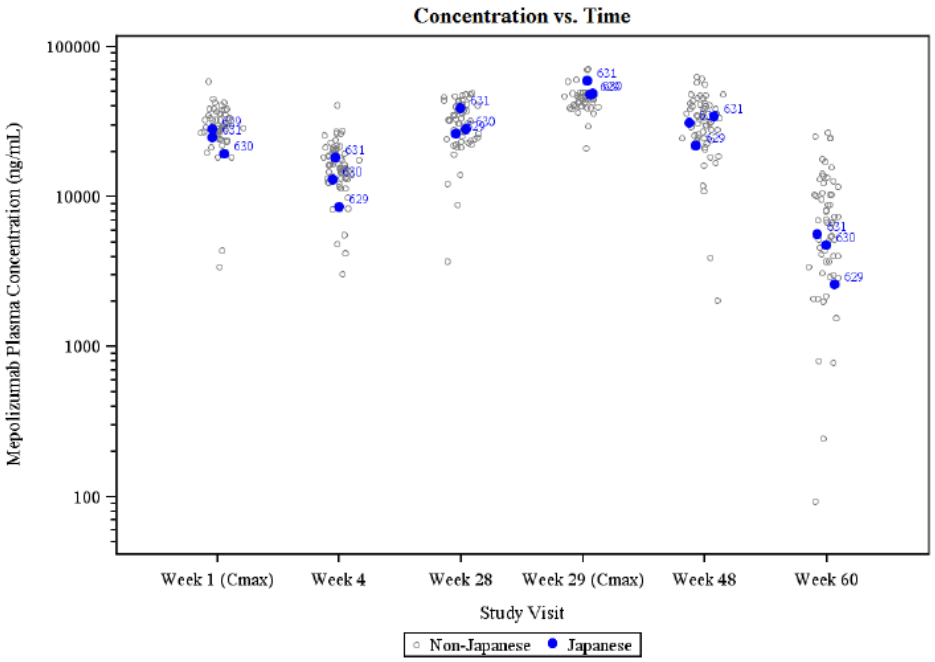
2.7.3.4.2. 日本人における推奨用法・用量の設定根拠

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 PK、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。

2.7.3.4.2.1. 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

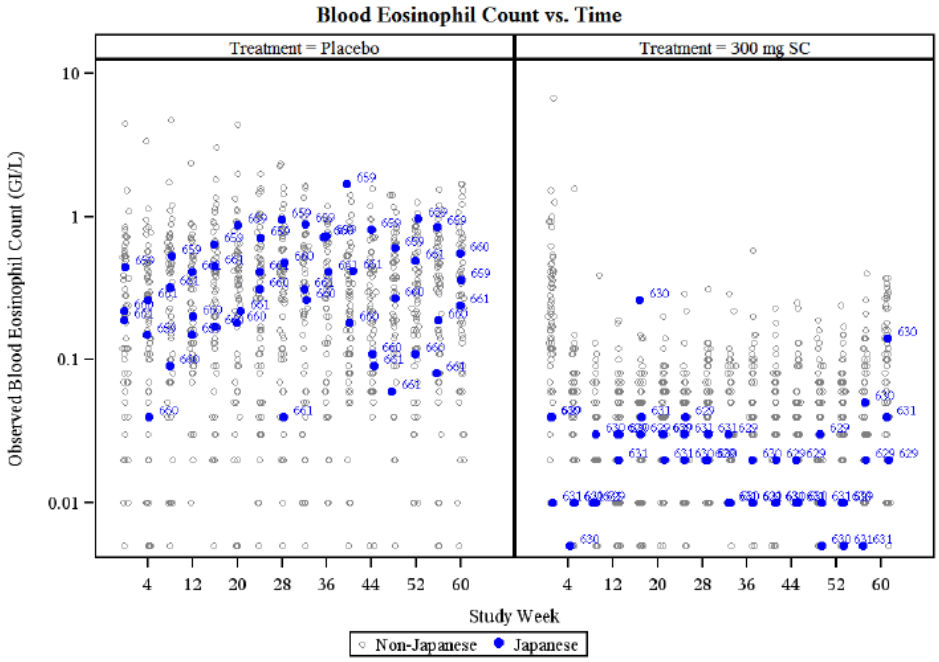
2.7.3.4.2.1.1. PK 及び PD（MEA115921 試験）

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（図 2.7.3.4-3、図 2.7.3.4-4）。



Data Source: MEA115921 CSR Figure 5.9

図 2.7.3.4-3 血漿中メポリズマブ濃度 - 時間推移
（日本人及び外国人、MEA115921 試験、ITT 集団）



Data Source: MEA115921 CSR Figure 6.9

図 2.7.3.4-4　　血中好酸球数 - 時間推移
（日本人及び外国人、MEA115921 試験、ITT 集団）

2.7.3.4.2.1.2.　　有効性（MEA115921 試験）

全体集団における累積寛解維持期間は、メポリズマブ群でプラセボ群と比較して統計学的有意に長かった（表 2.7.3.3-9）。日本人（メポリズマブ群、プラセボ群各 3 例）における累積寛解維持期間は、メポリズマブ群でそれぞれ 36 週間以上、0 週間及び 0 週間であったのに対し、プラセボ群ではいずれも 0 週間であった（2.7.3.3.3.5.）。

また、全体集団における 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）にあった被験者の割合は、メポリズマブ群でプラセボ群と比較して統計学的有意に高かった（表 2.7.3.3-9）。日本人では、メポリズマブ群で 1 例が寛解状態となったのに対し、プラセボ群では 0 例であった（2.7.3.3.3.5.）。

2.7.3.4.2.1.3.　　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、いずれかの投与群で 2 例以上にみられた有害事象は、鼻咽頭炎のみ（メポリズマブ群 1 例、プラセボ群 2 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）。

2.7.3.4.2.2. 日本人 EGPA 患者における用法・用量

国内外において、EGPA は血中好酸球の増多、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。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 に大きな差は見られず、複数の試験及び複数の適応症を併合した母集団 PK 解析の結果、臨床的に意味のある内因性の民族的要因又は疾患に関連した共変量は特定されなかった（2.5.1.5.2.1.）。

以上のことより、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。

2.7.3.5. 効果の持続、耐薬性

2.7.3.5.1. 継続投与による効果の持続

MEA115921 試験において、52 週間のメポリズマブの臨床的ベネフィットの維持について評価した。

52 週間の MEA115921 試験における 2 つの寛解の定義での評価項目において、プラセボ群と比較してメポリズマブ群で EGPA 治療における効果の持続性が示された。

- 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/日以下又は 7.5 mg/日以下）を達成した被験者の割合は、メポリズマブ群がプラセボ群より有意に高かった（$p<0.001$）（表 2.7.3.3-9 及び表 2.7.3.3-18）。
- 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/日以下又は 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

合は、メポリズマブ群がプラセボ群より有意に高かった（表 2.7.3.3-14 及び表 2.7.3.3-19）。

- 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/日以下又は 7.5 mg/日以下）は、メポリズマブ群がプラセボ群より有意に長かった（p<0.001）（表 2.7.3.3-15 及び表 2.7.3.3-20）。

2.7.3.5.2. 投与中止後の効果の持続

後観察期間において、メポリズマブの効果が維持されなかったのは予測のとおりであった。治験薬投与期間後（52 週時以降）の後観察期間において寛解が維持された被験者の割合は、メポリズマブ群では 52 週時の 31%から 60 週時の 15%に減少したのに対し、プラセボ群の 52 週時は 4%で 60 週時は 6%であった。OCS の平均 1 日投与量（中央値）は、メポリズマブ群では 49～52 週時の 5.00 mg/日から 57～60 週時の 7.79 mg/日に増加したのに対し、プラセボ群では 49～52 週時の 10.0 mg/日から 57～60 週時の 12.39 mg/日に増加した。この期間中、1 回以上の EGPA 再燃が認められた被験者の割合は、メポリズマブ群（31%）とプラセボ群（26%）で同程度であった。これにより、メポリズマブによる治療のベネフィットは投与終了後に低下することが示唆された。

2.7.3.6. 付録

2.7.3.6.1. 臨床的有効性及び安全性試験の要約

2.7.3.6.2. Post-hoc 解析

2.7.4. 臨床的安全性

2.7.4.1. 医薬品への曝露

2.7.4.1.1. 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

本承認申請では、メポリズマブ（遺伝子組換え）（以下、メポリズマブ）の臨床試験のうち表 2.7.4.1-1 に示す試験の安全性データを用いてメポリズマブの安全性を評価した。好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）患者を対象とした MEA115921 試験及び MEA116841 試験は、日本人を含む国際共同試験として実施した。本承認申請におけるメポリズマブの安全性評価に用いた試験のうち、本承認申請における安全性データカットオフ日（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点で、Long-term Access Program（LAP）、好酸球増多症候群（HES）患者を対象とした試験（コンパッショネートユース）及び重症喘息患者を対象としたオープンラベル延長試験が実施中であった。

表 2.7.4.1-1 本承認申請におけるメポリズマブの安全性評価に用いた試験

試験のタイプ	Study No.	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（コンパッショネートユース）	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 2.7.4.では、EGPA 患者を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、第 III 相試験（MEA115921 試験）から得られた安全性データを中心に示す。さらに、MEA115921 試験の継続投与試験である実施中の LAP から得られた安全性データも示す。

本 2.7.4.には、EGPA 患者の曝露状況及びその他の適応症を含む合計 26 試験（表 2.7.4.1-1 以外の試験を含む）から得られたデータに基づく曝露状況の併合解析結果を記載した。なお、本承認申請では、この併合解析を除いて、曝露状況以外の安全性情報に関する併合解析は実施しなかった。曝露状況の併合解析に用いた試験の情報を表 2.7.4.1-8 に示す。

さらに、実施中の臨床試験に関する安全性情報の概要を 2.7.4.2.3.に示す。

2.7.4.1.1.1. 試験方法

EGPA 患者を対象とした試験

MEA115921 試験は、標準的治療を受けている再燃又は難治性 EGPA 患者を対象に、メポリズマブ 300 mg を 100 mg ずつ 3 ヵ所に分けて、4 週間ごとに 52 週間皮下投与した時の有効性及び安全性を評価する、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。合計 136 例（メポリズマブ群 68 例、プラセボ群 68 例）が無作為割付けされ、治験薬の投与を 1 回以上受けた。

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 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）の 2 試験から構成された。目的は MEA115921 試験に参加した被験者で、EGPA の適切なコントロールに必要なステロイド薬がプレドニゾロン換算用量で 5 mg/日以上の被験者に対し、オープンラベル下でメポリズマブ 300 mg を継続投与することであった。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。LAP には 109 例が組み入れられ、96 例が MEA116841 試験に、13 例が 201607 試験に参加した。

LAP 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 MEA115921 試験の早期中止例の場合は、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［ベースライン（Visit 2）から 60 週間が経過している被験者］を対象に実施した。被験者は、MEA115921 試験の 60 週時から 6 ヵ月以内に、EGPA の適切なコントロールに必要なステロイド薬がプレドニゾロン換算用量で 5 mg/日以上である必要があった。適格な被験者は、MEA115921 試験の完了後から 6 ヵ月以内に LAP に組み入れることができた。MEA116841 試験及び 201607 試験は実施中であるため、データカットオフ日である [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに中間報告された利用可能なデータを用いた。

なお、201607 試験はコンパッショネートユースプログラムとして実施されたため、治療を行う医師が「治験依頼者」とみなされ、適宜各国の法令に基づき 201607 試験実施の許可を得る必要があった。各国の法令による要求に基づき、最小限の重篤な有害事象の報告が義務付けられた。但し、201607 試験では GlaxoSmithKline 社（GSK）によるモニタリングを実施していないため、必ずしもすべての非重篤な有害事象が電子症例報告書で収集されたとは限らない。

EGPA 患者を対象とした試験の安全性評価項目を表 2.7.4.1-2 に示す。

表 2.7.4.1-2　EGPA 患者を対象とした試験の安全性評価項目

Study No.	有害事象	臨床検査（血液生化学検査及び血液学的検査）	バイタルサイン	心電図	免疫原性
MEA115921	○	○	○	○	○
LAP（MEA116841 試験、201607 試験）	○	-	-	-	-

2.7.4.1.1.2.　解析対象集団

本 2.7.4.では、MEA115921 試験及び LAP の安全性解析対象集団（治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者と定義）を対象として安全性データの解析を実施した。治験薬を投与されなかった確定的証拠がある場合を除き、無作為割付けされた被験者は治験薬の投与を受けたとみなした。投与群の割付けは、被験者が実際に投与を受けた治験薬に基づき決定した。安全性解析対象集団は、安全性評価項目のすべての解析の対象集団であった。

2.7.4.1.1.3. 解析手法

2.7.4.1.1.3.1. 被験者の内訳

MEA115921 試験の被験者の内訳の解析を Intent-to-treat（ITT）集団で、LAP の被験者の内訳の解析を安全性解析対象集団で、それぞれ実施した。

MEA115921 試験及び LAP のすべての安全性の解析は、安全性解析対象集団を用い、被験者が実際に投与を受けた治験薬に基づき実施した。

MEA115921 試験では、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を ITT 集団とした。2 例（各投与群 1 例）は無作為化された群の治験薬の投与を受けなかった（プラセボ群に無作為化された 1 例ではメポリズマブが投与され、メポリズマブ群に無作為化された 1 例ではプラセボが投与された）。安全性解析対象集団では、無作為割付けされた投与群にかかわらず被験者が実際に投与を受けた治験薬に基づき決定したが、ITT 集団では、無作為割付けされた投与群の治験薬の投与を受けたとみなした。

2.7.4.1.1.3.2. 曝露

各試験の曝露期間は、投与終了日－投与開始日＋29 日と定義した。但し、MEA115921 試験の投与期間終了から LAP の投与期間開始までの最長 6 ヵ月の期間は、曝露期間の算出に含めなかった。

2.7.4.1.1.3.3. 有害事象

MEA115921 試験及び LAP の有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 19.0 を用いてコーディングし、基本語（PT）及び投与群ごとに要約した。治験薬投与期間前、治験薬投与期間中及び後観察期間中に発現した有害事象及び重篤な有害事象をそれぞれ要約した。投与開始日から投与終了日＋28 日までに発現した有害事象を治験薬投与期間中に発現した有害事象、投与終了日＋28 日以降に発現した有害事象を後観察期間中に発現した有害事象と定義した。有害事象の重症度は治験責任医師が 3 段階（軽度、中等度、重度）で評価した。有害事象と治験薬との因果関係は、治験責任医師が 2 段階（治験薬との合理的な関連性がある／ない）で判定した。すべての有害事象、治験薬との因果関係がある有害事象、重篤な有害事象、注目すべき有害事象（全身性反応及び局所性注射部位反応を含む）、治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象及び器官別又は症候群別の有害事象をそれぞれ要約した。なお、LAP では、注目すべき有害事象及び器官別又は症候群別の有害事象については MEA116841 試験及び 201607 試験を併合して、その他の有害事象については試験ごとに集計した。

本臨床開発プログラムでは、メポリズマブに関連した以下の事象が注目すべき有害事象として特定されている：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（重篤な感染症及び日和見感染を含む）及び悪性腫瘍。

注目すべき有害事象の日和見感染、悪性腫瘍、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については、関連する PT を盲検解除前に特定した（付録 2.7.4.7-6）。MedDRA 標準検索式（SMQ）及びサブ SMQ は MedDRA version 19.0 に基づいた。

2.7.4.1.1.3.4. 臨床検査

MEA115921 試験の血液生化学検査及び血液学的検査のすべての臨床検査パラメータを要約し、表に示した。

2.7.4.1.1.3.5. その他の安全性評価項目

MEA115921 試験の各評価時点の心電図パラメータを、要約統計量を用いて要約した。Fridericia 式［QTc（F）］及び Bazett 式［QTc（B）］により心拍数で補正した QT 間隔の要約統計量、並びにベースライン値からの変化量を来院ごとに示した。

2.7.4.1.1.3.6. サブグループ解析

MEA115921 試験の有害事象のデータは以下のサブグループごとに要約した。

- 性別：男性、女性
- 年齢：65 歳未満、65 歳以上
- 人種：白人、アジア人、その他

また、MEA115921 試験及び MEA116841 試験の日本人の曝露状況及び有害事象のデータを要約した。

2.7.4.1.2. 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1. 被験者の内訳

2.7.4.1.2.1.1. MEA115921 試験

MEA115921 試験では、無作為化され、治験薬の投与を 1 回以上受けた 136 例を ITT 集団とした。ITT 集団のうち 122 例（90%）が 52 週の治験薬の投与を完了し、126 例（93%）が試験を完了した（表 2.7.4.1-3）。治験薬の投与中止又は試験中止に至った理由のうち最も多かったのは、いずれも被験者又は代理人の希望であった（表 2.7.4.1-3）。試験中止までの期間は両投与群で概ね同程度であった。

治験薬の投与を中止した被験者及び試験を中止した被験者は一部重複した。

- プラセボ群の 3 例及びメポリズマブ群の 2 例は、被験者又は代理人の希望により治験薬の投与及び試験を中止した。
- プラセボ群の 3 例は、有効性の欠如のために治験薬の投与を中止した。
  - 1 例は再燃のために試験も中止した。
  - 2 例は試験を継続した。
- メポリズマブ群の 2 例は、有害事象のために治験薬の投与を中止した。
  - 1 例は試験を継続した。
  - 1 例は死亡に至った重篤な有害事象を発現し、試験を中止した。

- プラセボ群の 2 例、メポリズマブ群の 1 例は、治験実施計画書に規定された中止基準に該当したために治験薬の投与を中止したが、いずれも試験を継続した。
- プラセボ群の 1 例は、治験責任医師の判断により治験薬の投与及び試験を中止した。

表 2.7.4.1-3　　被験者の内訳（MEA115921 試験、ITT 集団）

Status	Number (%) of Subjects		
	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg SC N=68	Total N=136
Status During Study Treatment Period[1]			
Withdrawn from treatment	9 (13)	5 (7)	14 (10)
Decision by subject or proxy	3 (4)	2 (3)	5 (4)
Lack of efficacy	3 (4)	0	3 (2)
Reached protocol-defined stopping criteria[2]	2 (3)	1 (1)	3 (2)
Adverse event	0	2 (3)	2 (1)
Investigator discretion	1 (1)	0	1 (<1)
Withdrawn from study	5 (7)	3 (4)	8 (6)
Withdrawal by subject[3]	3 (4)	2 (3)	5 (4)
Physician decision	1 (1)	0	1 (<1)
Adverse event	0	1 (1)	1 (<1)
Lack of efficacy	1 (1)	0	1 (<1)
Week 52 Completion Status			
Completed treatment	59 (87)	63 (93)	122 (90)
Discontinued treatment but completed study treatment period[1]	4 (6)	2 (3)	6 (4)
Status During Follow-Up Period[4]			
Completed study	61 (90)	65 (96)	126 (93)
Withdrawn from study during follow-up	2 (3)	0	2 (1)
Physician decision	1 (1)	0	1 (<1)
Lost to follow-up	1 (1)	0	1 (<1)

Data Source: MEA115921 CSR Table 1.2, Table 1.3, Listing 2.
1. Study treatment period defined from Baseline to Week 52.
2. Experienced an EGPA relapse that required initiation or increase in dose of immunosuppressive therapy.
3. One subject in the placebo group who voluntarily withdrew during the treatment period also had an AE leading to permanent discontinuation of study treatment or withdrawal from the study.
4. Follow-up period defined as day after Week 52 visit to Week 60 visit.
Note: Only one primary reason for treatment discontinuation or study withdrawal was recorded.

2.7.4.1.2.1.2. Long-term Access Program

MEA115921 試験の被験者のうち、合計 109 例が MEA116841 試験（96 例）又は 201607 試験（13 例）でメポリズマブ 300 mg の皮下投与を受けた。109 例のうち、52 例が MEA115921 試験でメポリズマブ 300 mg の皮下投与を受け、57 例がプラセボの投与を受けた。適格な被験者は、MEA115921 試験の完了後から 6 ヵ月以内に LAP に移行することができた。データカットオフ日（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点で、103 例が LAP を実施中であった（表 2.7.4.1-4）。6 例が治験薬の投与及び試験を中止した。中止理由は、3 例が有効性の欠如、2 例が有害事象、1 例が被験者又は代理人の希望であった。

表 2.7.4.1-4　被験者の内訳［LAP（MEA116841 試験及び 201607 試験）、安全性解析対象集団］

Status	Number (%) of Subjects Mepolizumab 300 mg SC N=109
Entered the LAP from MEA115921	109 (100)
Ongoing	103 (94)
Prematurely discontinued	6 (6)
Decision by subject or proxy	1 (<1)
Lack of efficacy	3 (3)
Adverse event	2 (2)

Data Source: MEA116841 and 201607 CSR Table 1.2.
Note: Only one primary reason for treatment discontinuation or study withdrawal was recorded.
Note: There were no discontinuations of study treatment or withdrawals from 201607.

2.7.4.1.2.2.　曝露状況

2.7.4.1.2.2.1.　EGPA 患者の曝露状況

2.7.4.1.2.2.1.1.　MEA115921 試験

MEA115921 試験の治験薬投与期間の中央値、曝露期間（ヵ月）及び投与回数はメポリズマブ群とプラセボ群で同程度であった（表 2.7.4.1-5）。

各投与群の被験者の多くが、計画された 13 回の投与をすべて受けた（メポリズマブ群 85%、プラセボ群 74%）。4 例（メポリズマブ群 3 例、プラセボ群 1 例）が 14 回の投与を受けた。この 4 例は治験実施計画書からの逸脱として報告した。

表 2.7.4.1-5　治験薬の曝露期間及び投与回数（MEA115921 試験、安全性解析対象集団）

Treatment Exposure	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg SC N=68
Exposure (therapeutic coverage)[1], months		
Mean (SD)	10.9 (2.94)	11.8 (1.26)
Median	12.0	12.0
Min, Max	2, 13	4, 13
Range of Exposure, months		
1 to <3	2 (3)	0
3 to <6	6 (9)	1 (1)
6 to <12	2 (3)	4 (6)
12 to <24	58 (85)	63 (93)
Subject-years Exposure[2]		
Total	61.58	66.68
Treatments Administered		
Mean (SD)	11.6 (3.30)	12.7 (1.35)
Median	13.0	13.0
Min, Max	2, 14	4, 14
Number of Days on Treatment[3]		
Mean (SD)	330.8 (91.43)	358.2 (37.97)
Median	365.0	365.0
Min, Max	57, 394	114, 399

Data Source: MEA115921 CSR Table 3.1 and Table 3.2
1. Exposure (therapeutic coverage) = treatment stop date - treatment start date + 29.
2. Sum across subjects of (treatment stop date - treatment start date + 29)/365.25.
3. On-treatment defined as the day of the first administration to the day of the last administration of study treatment + another 28 days inclusive.

2.7.4.1.2.2.1.2. Long-term Access Program

MEA116841 試験及び 201607 試験におけるメポリズマブの曝露状況を表 2.7.4.1-6 に示す。MEA116841 試験及び 201607 試験におけるメポリズマブの総曝露量は、約 74 人年であった。平均投与回数は約 8 回で、投与回数の範囲は 1～18 回であった。

表 2.7.4.1-6　メポリズマブの曝露状況［LAP（MEA116841 試験及び 201607 試験、安全性解析対象集団）］

Treatment Exposure	Mepolizumab 300 mg SC Previously on placebo N=57	Mepolizumab 300 mg SC Previously on mepolizumab N=52	Mepolizumab 300 mg SC Total N=109
Subject-years Exposure[1]			
Total	39.77	34.56	74.33
Treatments Administered			
Mean (SD)	8.5 (5.31)	8.2 (5.16)	8.3 (5.22)
Median	8.0	8.0	8.0
Min, Max	1, 18	1, 17	1, 18

Data Source: MEA116841 and 201607 CSR Table 3.1 and Table 3.2.
1. Sum across subjects of (treatment stop date - treatment start date + 29)/365.25.
Note: cut-off date for exposure is [redacted].

2.7.4.1.2.2.1.3. EGPA 患者における長期安全性投与

MEA115921 試験では 136 例が最長 52 週間（13 回）の治験薬の投与を受けた。内訳は 68 例がメポリズマブ 300 mg、68 例がプラセボであった。さらに、MEA115921 試験の被験者

136 例中 109 例（80%）（メポリズマブ群 52 例、プラセボ群 57 例）が MEA115921 試験の完了後から 6 ヵ月以内に LAP に移行し、メポリズマブ 300 mg の皮下投与を受けた。

2.7.4.1.2.2.1.4. EGPA 患者の全般的な曝露状況

MEA115921 試験及び LAP で合計 125 例が EGPA の治療としてメポリズマブ 300 mg の皮下投与を受けた。

MEA115921 試験でメポリズマブの投与を受けた 68 例中 52 例及びプラセボの投与を受けた 68 例中 57 例が LAP（MEA116841 試験又は 201607 試験）に移行し、メポリズマブの投与を受けた。

メポリズマブ 300 mg の皮下投与を受けた 125 例の総曝露期間は、約 141 人年であった（表 2.7.4.1-7）。合計 65 例（52%）が 12 ヵ月以上 24 ヵ月未満のメポリズマブ 300 mg の皮下投与を受け、17 例（14%）が 24 ヵ月以上 36 ヵ月未満の投与を受けた（表 2.7.4.1-7）。メポリズマブ 300 mg の皮下投与の平均投与期間は 13.5 ヵ月であり、その範囲は 1～28 ヵ月であった。

表 2.7.4.1-7 EGPA 患者におけるメポリズマブ 300 mg の皮下投与の曝露期間の要約［MEA115921 試験及び LAP（MEA116841 試験及び 201607）、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) Median Minimum, Maximum	13.5 (7.29) 12.9 1, 28
Range of Exposure (months)	
<12, n (%) 12 - <24, n (%) 24 - <36, n (%)	43 (34) 65 (52) 17 (14)

Data Source: SB240563 EGPA Exposure Table 1.02.
Note: Studies included: MEA115921, MEA116841 and CUP 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 CUP 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.

2.7.4.1.2.2.2. すべての試験の曝露状況

これまでに GSK が実施したメポリズマブの臨床試験のうち、最終総括報告書（CSR）又は中間 CSR が作成されているすべての試験の曝露状況を集計した。曝露状況に含まれた EGPA 以外の患者を対象とした試験一覧を表 2.7.4.1-8 に示す。

表 2.7.4.1-8　曝露状況に含まれた EGPA 以外の患者を対象とした試験一覧

Indication/ Study Identifier	N	Status	Study Design	Dose and Schedule
Hypereosinophilic syndrome				
MEA100185	85	Complete	Randomised, double-blind, placebo-controlled	Mepolizumab 750 mg IV Placebo One infusion every 4 weeks for 9 months
MHE100901	78	Complete	Open-label extension in subjects who participated in study MEA100185	Mepolizumab 750 mg IV 23 - 39 weeks Stage 1: One infusion every 4 weeks; Stages 2 and 3: frequency of infusion varied
HES Compassionate Use (MHE104317: includes MHE112562 and 112000)	321[1]	Ongoing	Compassionate Use; Open-label	Mepolizumab 750 mg IV to 300 mg SC[2]
Severe asthma				
MEA112997	616	Complete	Double-blind, placebo-controlled	Mepolizumab 750 mg IV, 250 mg IV, 75 mg IV Placebo One infusion every 4 weeks for 52 weeks
MEA115588	576	Complete	Randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel-group	Mepolizumab 100 mg SC Mepolizumab 75 mg IV Placebo One infusion/injection every 4 weeks for 32 weeks
MEA115575	135	Complete	Randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group	Mepolizumab 100 mg SC Placebo One injection every 4 weeks for 24 weeks
MEA115661	651	Complete	Open-label extension study for subjects completing MEA115588 or MEA115575	Mepolizumab 100 mg SC approximately every 4 weeks for a total of 52 weeks
MEA115666	347	Ongoing	Open-label, long term extension	Mepolizumab 100 mg SC every 4 weeks
200862	551	Complete	Randomised, placebo-controlled	Mepolizumab 100 mg SC or Placebo SC every 4 weeks for 24 weeks
Asthma				
SB240563/006	362	Complete	Randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group	Mepolizumab 250 mg IV Mepolizumab 750 mg IV Placebo One infusion per month for 3 months
SB240563/036	24	Complete	Randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group	Mepolizumab 750 mg IV Placebo One infusion per month for 3 months
SB240563/017	16	Complete	Randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group	Mepolizumab 250 mg SC Placebo SC Three doses: Weeks 0, 5, 7
SB240563/001	38	Complete	Randomised, double-blind, placebo-controlled, dose ranging, parallel-group	Mepolizumab 0.05, 0.5, 2.5 and 10 mg/kg IV Placebo IV Single dose
SB240563/035	18	Complete	Randomised, double-blind, placebo-controlled, dose ranging, parallel-group	Mepolizumab 0.5, 2.5 and 10 mg/kg IV Placebo IV Single dose
MEA114092	70	Complete	Randomised, open-label, dose ranging, parallel-group	Mepolizumab 12.5, 125 and 250 mg SC and 75 mg IV One dose every 4 weeks for a

Indication/ Study Identifier	N	Status	Study Design	Dose and Schedule
				total of 3 doses
Eosinophilic esophagitis				
MEE103226	11	Complete	Randomised, double-blind, placebo-controlled	Mepolizumab 750 mg IV Mepolizumab 1500 mg IV Placebo Four doses: Weeks 0, 1, 5, 9
MEE103219	59	Complete	Randomised, double-blind, parallel group	Mepolizumab 0.55 mg/kg, 2.5 mg/kg, 10 mg/kg One infusion every 4 weeks for a total of 3 doses
Atopic dermatitis				
SB240563/045	43	Complete	Randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group	Mepolizumab 750 mg IV Placebo Two infusions one week apart
Nasal polyposis				
MPP111782	105	Complete	Randomised, placebo-controlled	Mepolizumab 750 mg IV Placebo IV One infusion every 4 weeks for total of 6 doses
Healthy volunteers				
SB240563/018	60	Complete	Randomised, open-label, parallel-group	Mepolizumab 250 mg SC (abdomen, arm, thigh) Mepolizumab 250 mg IM thigh Mepolizumab 250 mg IV arm Single dose
MEA115705	35	Complete	Randomised, single-blind, placebo-controlled, parallel-group	Mepolizumab 10, 75, 250 and 750 mg IV Placebo IV Single dose

1 As of [redacted], data cut-off date for interim report. The total subjects entered in MHE104317 include 4 subjects who also participated in the Initial Compassionate Use Programme. These 4 subjects have been accounted for in each programme. Two subjects withdrew from the study and re-entered with a different subject number and are counted as separate subjects.
2. After the first 3 doses, further doses are at investigator discretion; doses range from 750 mg IV to 300 mg SC.

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 26 試験の合計 2522 例がメポリズマブの投与を 1 回以上受けた。各適応症及び用量の被験者数の要約を表 2.7.4.1-9 に、各用量の治験薬の曝露期間の要約を表 2.7.4.1-10 に示す。

表 2.7.4.1-9　各適応症及び用量の被験者数の要約（全試験）

Indication	Number (%) of subjects							
	PBO	100 mg SC	300 mg SC	75 mg IV	250 mg IV	750 mg IV	Other[1]	All Doses
All	1059	1291	125	361	294	670	222	2522
EGPA	68 (6)	0	125 (100)	0	0	0	0	125 (5)
Asthma	859 (81)	1291 (100)	0	355 (98)	275 (94)	285 (43)	104 (47)	1869 (74)
Severe asthma	690 (65)	1291 (100)	0	344 (95)	152 (52)	156 (23)	0	1502 (60)
Hypereosinophilic Syndrome	42 (4)	0	0	0	0	305[2] (46)	0	305 (12)
Eosinophilic esophagitis	6 (<1)	0	0	0	0	0	64 (29)	64 (3)
Atopic dermatitis	23 (2)	0	0	0	0	20 (3)	0	20 (<1)
Healthy volunteers	9 (<1)	0	0	6 (2)	19 (6)	7 (1)	54 (24)	86 (3)
Nasal polyposis	52 (5)	0	0	0	0	53 (8)	0	53 (2)

Data Source: SB240563 EGPA Exposure Table 1.01.
Note: Studies included: MEA115921, MEA116841, CUP 201607, MHE100185, MHE100901, MHE104317, MHE112562, 112000, MEA112997, MEA115588, MEA115575, MEA115661, MEA115666, 200862, SB240563/006, SB240563/036, SB240563/017, SB240563/001, SB240563/035, MEA114092, MPP111782, MEE103226, MEE103219, SB240563/045, SB240563/018 and MEA115705. Studies MHE104317, MHE112562, 112000, MEA115661, and MEA115666 are open-label extension studies.
Subjects who participated in more than 1 study and received different doses are counted once in each dose.
Subjects who were exposed to the same dose of mepolizumab in different studies are counted once.
1. Includes IV doses: 10 mg, 750 mg/1500 mg, 0.05, 0.5, 0.55, 2.5 and 10 mg/kg, SC doses: 12.5, 125, 250 mg, and IM dose: 250 mg.
2. The 305 subjects comprise 43 who started on a 750 mg IV dose in MHE100185, 38 subjects who switched from placebo to mepolizumab 750 mg in MHE100901, and 224 subjects who started on a 750 mg IV dose in MHE104317. In MHE104317, MHE112562 and 112000, the starting dose was 750 mg IV. After the first 3 administrations, further doses are at the investigator's discretion and range from 750 mg IV to 300 mg SC. Subjects whose weight was <45 kg at the initial dose started with a 10 mg/kg IV dose.
Note: Asthma includes Severe Asthma.

表 2.7.4.1-10　各用量の治験薬の曝露期間の要約（全試験）

	PBO (N=1059)	100 mg SC (N=1291)	300 mg SC (N=125)	75 mg IV (N=361)	250 mg IV (N=294)	750 mg IV (N=670)	Other[1] (N=222)
Total Subject-Years[2]	547.89	1478.49	141.01	257.25	171.87	1574.98	37.42
Exposure (months)							
Mean (Standard Deviation)	6.2 (3.29)	13.7 (6.27)	13.5 (7.29)	8.6 (3.10)	7.0 (4.74)	28.2 (40.65)	2.0 (0.92)
Median	5.6	12.2	12.9	7.6	3.3	11.9	2.7
Minimum, Maximum	1, 13	1, 25	1, 28	1, 13	1, 13	1, 167	1, 4
Range of Exposure (months)							
<12, n (%)	877 (83)	366 (28)	43 (34)	234 (65)	164 (56)	327 (49)	222 (100)
12 - <24, n (%)	182 (17)	903 (70)	65 (52)	127 (35)	130 (44)	161 (24)	0
24 - <36, n (%)	0	22 (2)	17 (14)	0	0	20 (3)	0
36 - <48, n (%)	0	0	0	0	0	20 (3)	0
48 - <60, n (%)	0	0	0	0	0	20 (3)	0
≥60, n (%)	0	0	0	0	0	122 (18)	0

Data Source: SB240563 EGPA Exposure Table 1.02.
Note: Studies included: MEA115921, MEA116841, CUP 201607, MHE100185, MHE100901, MHE104317, MHE112562, 112000, MEA112997, MEA115588, MEA115575, MEA115661, MEA115666, 200862, SB240563/006, SB240563/036, SB240563/017, SB240563/001, SB240563/035, MEA114092, MPP111782, MEE103226, MEE103219, SB240563/045, SB240563/018 and MEA115705. Studies MHE104317, MHE112562, 112000, MEA115661, and MEA115666 are open-label extension studies.
Subjects exposed to more than 1 dose are counted in each dose.
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 CUP 201607], which could be up to 6 months) is not included in the calculation of integrated exposure.
1. Includes IV doses: 10 mg, 750 mg/1500 mg, 0.05, 0.5, 0.55, 2.5 and 10 mg/kg, SC doses: 12.5, 125, 250 mg, and IM dose: 250 mg.
2. Sum across subjects of (treatment stop date - treatment start date + 29)/365.25.

2.7.4.1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

MEA115921 試験及び LAP の治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性を示す。

2.7.4.1.3.1. 人口統計学的特性

MEA115921 試験

人口統計学的特性は投与群間で均衡していた。人種は大部分が白人（92%）で、半数以上（59%）が女性であり、平均年齢は 48.5 歳であった（表 2.7.4.1-11）。65 歳以上の被験者は 17 例（13%）であった。ヒスパニック／ラテン民族の被験者は、ITT 集団の 3 例（2%）であった。33%の被験者が 85 kg 超で、ボディマス指数（BMI）の平均値及び中央値が 25 kg/m^2 超であった。

表 2.7.4.1-11 人口統計学的特性（MEA115921 試験、ITT 集団）

Demographic	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg SC N=68	Total N=136
Gender, n (%)			
Female	38 (56)	42 (62)	80 (59)
Male	30 (44)	26 (38)	56 (41)
Age, yr			
Mean (SD)	48.2 (14.32)	48.7 (12.39)	48.5 (13.34)
Min, Max	22, 71	20, 71	20, 71
Age Group, n (%)			
<65 years	59 (87)	60 (88)	119 (88)
≥65 years	9 (13)	8 (12)	17 (13)
Race, n (%)			
White	61 (90)	64 (94)	125 (92)
Asian	5 (7)	3 (4)	8 (6)
American Indian or Alaskan Native	0	1 (1)	1 (<1)
Multiple race	2 (3)	0	2 (1)
Ethnicity, n (%)			
Not Hispanic/Latino	66 (97)	67 (99)	133 (98)
Hispanic/Latino	2 (3)	1 (1)	3 (2)
Weight Group (post-hoc), n (%)			
≤70 kg	19 (28)	20 (29)	39 (29)
>70 kg to ≤85 kg	23 (34)	29 (43)	52 (38)
>85 kg	26 (38)	19 (28)	45 (33)
Body Mass Index, kg/m^2			
Mean (SD)	28.22 (5.723)[1]	27.46 (4.428)	27.84 (5.107)[2]
Median	27.21	27.63	27.25
Min, Max	16.7, 44.6	17.7, 38.5	16.7, 44.6

Data Source: MEA115921 CSR Table 1.10, Table 1.11
1. n=67
2. n=135

Long-term Access Program

MEA116841 試験及び 201607 試験を併合すると、安全性解析対象集団の大部分が女性（58%）及び白人（92%）であった（表 2.7.4.1-12）。平均年齢は 49.7 歳で、大部分の被験者（85%）が 65 歳未満であった。ヒスパニック／ラテン民族の被験者は、安全性解析対象集団の 1%未満であった。

表 2.7.4.1-12　人口統計学的特性（MEA116841 試験及び 201607 試験、安全性解析対象集団）

Demographic Characteristic	Mepolizumab 300 mg SC N=109
Age (years), n	
Mean	49.7
SD	14.00
Min, Max	21, 73
Age Group, n (%)	
<65 years	93 (85)
≥65 years	16 (15)
Sex, n (%)	
Female	63 (58)
Male	46 (42)
Ethnicity, n (%)	
Hispanic/Latino	1 (<1)
Not Hispanic/Latino	108 (>99)
Race, n (%)	
American Indian or Alaskan Native	1 (<1)
White	100 (92)
Asian	8 (7)

Data Source: MEA116841 and 201607 CSR Table 1.8, Table 1.9
Note: Full detailed racial combination data are presented in Table 1.9 and Table 1.10.
Abbreviations: Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation.

2.7.4.1.3.2. ベースラインの特性

2.7.4.1.3.2.1. EGPA の病歴

MEA115921 試験

EGPA の病歴は投与群間で概ね同様であった（表 2.7.4.1-13）。EGPA の平均罹患期間は 5.54 年であり、選択基準で定義した再燃の EGPA は 74%、難治性の EGPA は 54%でみられた（被験者はいずれか又は両方を有する可能性があった）。喘息及び好酸球増多の既往又は合併症に加え、被験者の大部分でみられた EGPA の疾患特性は、副鼻腔の異常所見（94%）及び／又は肺浸潤（72%）であった。神経障害は 41%にみられ、メポリズマブ群（47%）がプラセボ群（35%）より高かった。41%の被験者で生検による EGPA の病理組織学的所見が報告された。抗好中球細胞質抗体（ANCA）検査陽性の既往は 19%に認められた。

過去 2 年間で、被験者の大部分（96%）が、医師により 1 回以上の EGPA 再燃と判断され（選択基準の再燃の基準に合致したかは問わない）、42%が 3 回以上の EGPA 再燃と判断された（表 2.7.4.1-13）。被験者の大部分（77%）が免疫抑制剤による治療を受けており、3 分の 1（34%）がシクロホスファミドによる治療を受けていた。15%が集中治療室に入院したことがあった。

以上のことから、本試験の対象集団は予定適応症の患者集団を代表していた。

表 2.7.4.1-13　　EGPA の罹患歴（MEA115921 試験、ITT 集団）

EGPA History	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg SC N=68	Total N=136
Duration of EGPA, yr			
Mean (SD)	5.85 (4.855)	5.24 (4.398)	5.54 (4.626)
Median	4.58	3.98	4.15
Min, Max	0.5, 21.2	0.7, 25.9	0.5, 25.9
History/presence of Asthma plus Eosinophilia (>1.0x10^9/L), n (%)	68 (100)	68 (100)	136 (100)
Sino-nasal abnormality	64 (94)	64 (94)	128 (94)
Pulmonary infiltrates, non-fixed	48 (71)	50 (74)	98 (72)
Biopsy evidence[1]	31 (46)	25 (37)	56 (41)
Neuropathy, Mono or Poly[2]	24 (35)	32 (47)	56 (41)
ANCA positive (MPO or PR3)	13 (19)	13 (19)	26 (19)
Cardiomyopathy[3]	7 (10)	13 (19)	20 (15)
Palpable purpura	8 (12)	9 (13)	17 (13)
Alveolar hemorrhage[4]	1 (1)	3 (4)	4 (3)
Glomerulonephritis[5]	0	1 (1)	1 (<1)
Relapsing or Refractory Disease, n (%)			
History of ≥1 confirmed relapse in past 2 years	49 (72)	51 (75)	100 (74)
Refractory Disease	40 (59)	34 (50)	74 (54)
Recurrence of EGPA symptoms with OCS tapering	35 (51)	33 (49)	68 (50)
Failed induction treatment	5 (7)	1 (1)	6 (4)
EGPA Relapses previous 2 years, n (%)			
n	67	68	135
0	3 (4)	2 (3)	5 (4)
1	19 (28)	20 (29)	39 (29)
2	12 (18)	22 (32)	34 (25)
3-5	18 (26)	15 (22)	33 (24)
>5	15 (22)	9 (13)	24 (18)
Previous Drug Therapy Requirement, n (%)			
Immunosuppressive drug therapy[6]	49 (72)	56 (82)	105 (77)
Cyclophosphamide management	22 (32)	24 (35)	46 (34)
Severe Disease, n (%)			
Admitted to intensive therapy unit	13 (19)	8 (12)	21 (15)
EGPA complications	5 (7)	6 (9)	11 (8)
Massive pulmonary hemorrhage or resp failure	3 (4)	3 (4)	6 (4)
Congestive cardiac failure	2 (3)	4 (6)	6 (4)
Cerebrovascular accident	1 (1)	1 (1)	2 (1)

Data Source: MEA115921 CSR Table 1.18, Table 1.19

1. A biopsy showing histopathological evidence of eosinophilic vasculitis, or perivascular eosinophilic infiltration, or eosinophil-rich granulomatous inflammation.
2. Motor deficit or nerve conduction abnormality
3. Established by echocardiography or MRI
4. Determined by bronchoalveolar lavage
5. Hematuria, red blood cell casts, proteinuria
6. Azathioprine, methotrexate, mycophenolic acid, ciclosporin, etc

2.7.4.1.3.2.2.　　ベースラインの EGPA 治療薬、バーミンガム血管炎活動性スコア及びぜんそくの管理に関するアンケート-6 スコア

MEA115921 試験

ベースラインにおいて、経口ステロイド薬（OCS）の投与量の中央値は、メポリズマブ群で 12.00 mg/日、プラセボ群で 11.00 mg/日であった（表 2.7.4.1-14）。過半数（71%）の被験者の OCS の投与量は 7.5 mg 超～20 mg/日以下であり、20 mg/日超の投与は 15%であった。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。

表 2.7.4.1-14　ベースラインの EGPA 治療薬、BVAS 及び ACQ-6 スコア（MEA115921 試験、ITT 集団）

Baseline EGPA Treatment, BVAS, and ACQ-6 Score	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg SC N=68	Total N=136
OCS[1] Daily Dose (mg)			
Mean (SD)	15.02 (8.639)	14.79 (7.533)	14.91 (8.076)
Median	11.00	12.00	12.00
Min, Max	7.5, 50.0	7.5, 40.0	7.5, 50.0
OCS[1] Daily Dose Category, n (%)			
≤7.5 mg	12 (18)	6 (9)	18 (13)
>7.5 to ≤12 mg	24 (35)	31 (46)	55 (40)
>12 to ≤20 mg	22 (32)	20 (29)	42 (31)
>20 mg	10 (15)	11 (16)	21 (15)
Immunosuppressive therapy[2], n (%)			
Yes	31 (46)	41 (60)	72 (53)
No	37 (54)	27 (40)	64 (47)
BVAS			
Mean (SD)	3.5 (4.41)	3.1 (5.00)	3.3 (4.70)
Median	2.0	1.0	1.0
Min, Max	0, 19	0, 22	0, 22
ACQ-6 Score Category[3, 4] (post-hoc), n (%)			
≤0.75	19 (28)	23 (34)	42 (31)
>0.75 to <1.5	21 (31)	19 (28)	40 (29)
≥1.5	28 (41)	26 (38)	54 (40)

Data Source: MEA115921 CSR Table 1.19, Table 1.26
1. Prednisone/prednisolone
2. Azathioprine, methotrexate, mycophenolic acid, ciclosporin, etc
3. ACQ-6 score ≤0.75 = well controlled asthma, >0.75 to <1.5 = some lack of asthma control, ≥1.5 = not well controlled asthma
4. Summarized post-hoc

ベースラインのバーミンガム血管炎活動性スコア（BVAS）の中央値は、メポリズマブ群（1.0）がプラセボ群（2.0）よりも低かった。ベースライン時に BVAS に基づく活動性血管炎が認められた被験者は、メポリズマブ群（54%）がプラセボ群（71%）よりも少なかった（表 2.7.4.1-15）。顕著にみられた血管炎の症状は、副鼻腔病変（43%）及び喘鳴（35%）であった。次いで、鼻出血／痂疲形成／鼻腔内潰瘍／肉芽腫、感覚性末梢神経障害、筋痛及び関節痛／関節炎が少数例で認められた（それぞれ、14%、11%、9%及び 9%）。全体として、感覚性末梢神経障害以外のこれらの症状の発現頻度はプラセボ群で高い傾向にあった。

過半数（69%）の被験者がベースライン時のぜんそくの管理に関するアンケート-6（ACQ-6）スコアが 0.75 超であり、これは喘息がコントロールされていないことを示唆していた（40%が 1.5 以上）。

表 2.7.4.1-15　　ベースラインの BVAS（MEA115921 試験、ITT 集団）

Organ System	Number (%) of Subjects		
	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg N=68	Total N=136
Any condition (BVAS >0)	48 (71)	37 (54)	85 (63)
General			
Any condition	12 (18)	7 (10)	19 (14)
Myalgia	7 (10)	5 (7)	12 (9)
Arthralgia/Arthritis	8 (12)	4 (6)	12 (9)
Fever ≥38 degrees	1 (1)	0	1 (<1)
Cutaneous			
Any condition	5 (7)	3 (4)	8 (6)
Purpura	3 (4)	1 (1)	4 (3)
Other skin vasculitis	3 (4)	2 (3)	5 (4)
Mucous Membranes/Eyes			
Any condition	4 (6)	4 (6)	8 (6)
Mouth ulcers	1 (1)	2 (3)	3 (2)
Conjunctivitis/Blepharitis/Keratitis	1 (1)	1 (1)	2 (1)
Blurred vision	2 (3)	1 (1)	3 (2)
Retinal changes	1 (1)	0	1 (<1)
ENT			
Any condition	36 (53)	28 (41)	64 (47)
Bloody nasal discharge/crusts/ulcers/granulomata	13 (19)	6 (9)	19 (14)
Paranasal sinus involvement	33 (49)	25 (37)	58 (43)
Conductive hearing loss	2 (3)	0	2 (1)
Sensorineural hearing loss	1 (1)	2 (3)	3 (2)
Chest			
Any condition	25 (37)	22 (32)	47 (35)
Wheeze	25 (37)	22 (32)	47 (35)
Nodules or cavities	1 (1)	1 (1)	2 (1)
Infiltrate	2 (3)	0	2 (1)
Endobronchial involvement	0	1 (1)	1 (<1)
Cardiovascular			
Any condition	1 (1)	1 (1)	2 (1)
Valvular heart disease	0	1 (1)	1 (<1)
Cardiomyopathy	1 (1)	1 (1)	2 (1)
Congestive cardiac failure	0	1 (1)	1 (<1)
Abdominal			
Any condition	1 (1)	2 (3)	3 (2)
Bloody diarrhea	0	2 (3)	2 (1)
Ischemic abdominal pain	1 (1)	0	1 (<1)
Renal			
Any condition	6 (9)	2 (3)	8 (6)
Hypertension	6 (9)	2 (3)	8 (6)
Hematuria ≥10 RBCs/hpf	1 (1)	0	1 (<1)
Nervous System			
Any condition	9 (13)	12 (18)	21 (15)
Headache	5 (7)	2 (3)	7 (5)
Meningitis	1 (1)	0	1 (<1)
Organic confusion	1 (1)	0	1 (<1)
Sensory peripheral neuropathy	5 (7)	10 (15)	15 (11)
Mononeuritis multiplex	1 (1)	1 (1)	2 (1)
Other			
Any condition	4 (6)	2 (3)	6 (4)

Data Source: MEA115921 CSR Table 1.20

2.7.4.1.3.2.3. 既往歴・合併症及び心血管系評価

MEA115921 試験

EGPA 及び喘息の既往歴又は合併症に加え、被験者の大部分（93%）にその他の疾患が認められた（表 2.7.4.1-16）。主な合併症（25%以上）は、副鼻腔炎、アレルギー性鼻炎／枯草熱、鼻茸、胃食道逆流、体重増加、高血圧及び挫傷であった。投与群間で発現頻度に大きな差が認められたのは、神経系疾患（メポリズマブ群 40%、プラセボ群 25%）及び内分泌疾患（メポリズマブ群 38%、プラセボ群 51%）であった。

表 2.7.4.1-16 いずれかの投与群で 10%以上に報告された疾患（MEA115921 試験、ITT 集団）

Current Medical Conditions[1]	Number (%) of Subjects		
	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg N=68	Total N=136
Any condition	63 (93)	64 (94)	127 (93)
Respiratory, Thoracic & Mediastinal Disorder			
Any condition	45 (66)	51 (75)	96 (71)
Allergic rhinitis or hay fever	26 (38)	33 (49)	59 (43)
Nasal polyposis	25 (37)	33 (49)	58 (43)
Chronic dysphonia/hoarseness	10 (15)	12 (18)	22 (16)
Infection and Infestation			
Any condition	33 (49)	35 (51)	68 (50)
Sinusitis	33 (49)	34 (50)	67 (49)
Metabolism and Nutrition Disorder			
Any condition	35 (51)	33 (49)	68 (50)
Weight gain	21 (31)	22 (32)	43 (32)
Osteoporosis	15 (22)	13 (19)	28 (21)
Diabetes mellitus	8 (12)	6 (9)	14 (10)
Endocrine Disorder			
Any condition	35 (51)	26 (38)	61 (45)
Bruising	18 (26)	16 (24)	34 (25)
Moon face	18 (26)	14 (21)	32 (24)
Hyperglycemia	8 (12)	4 (6)	12 (9)
Cushings Syndrome	4 (6)	7 (10)	11 (8)
Cardiac Disorder			
Any condition	25 (37)	26 (38)	51 (38)
Hypertension	19 (28)	18 (26)	37 (27)
Cardiomyopathy	6 (9)	8 (12)	14 (10)
Other (General)			
Any condition	22 (32)	27 (40)	49 (36)
Gastroesophageal reflux (GERD)	21 (31)	24 (35)	45 (33)
Nervous System Disorder			
Any condition	17 (25)	27 (40)	44 (32)
Sleep disorders	13 (19)	14 (21)	27 (20)
Mood changes	9 (13)	13 (19)	22 (16)
Anxiety	6 (9)	9 (13)	15 (11)
Depression	5 (7)	9 (13)	14 (10)
Eye Disorder			
Any condition	8 (12)	10 (15)	18 (13)
Cataract	7 (10)	10 (15)	17 (13)

Data Source: MEA115921 CSR Table 1.14

1. Current medical conditions were present/ongoing at screening and were collected based on a pre-specified checklist

被験者の 60%が心血管系疾患の家族歴（一等親血縁者のみ）、主に高血圧（46%）、脳血管事象／脳卒中（18%）、冠動脈性心疾患（17%）及び心筋梗塞（17%）を有していた。高

血圧の家族歴を有する被験者の割合は、プラセボ群（54%）と比較し、メポリズマブ群（38%）で低かった。

スクリーニング時に、心血管系の質問票で 16 例（12%）が狭心症の臨床的特徴を示した。狭心症の臨床的特徴を示した被験者は投与群間で大きな差は認められなかった。

Long-term Access Program

LAP では心血管系の既往歴及び家族歴のみを収集した。56 例（51%）が心血管系疾患の家族歴又はリスク因子を有し、10%以上に報告されたのは、高血圧、脳血管事象／脳卒中、冠動脈性心疾患、心筋梗塞及び狭心症であった。

スクリーニング時に、心血管系の質問票で 9 例（8%）が狭心症の臨床的特徴を示した。

2.7.4.1.3.2.4. 前治療及び併用療法

MEA115921 試験

全被験者が治験薬投与期間前に OCS を使用していた（69%が prednisone、31%がプレドニゾロンを使用）。prednisone 及びプレドニゾロンを使用していた被験者の割合は、治験薬投与期間前と治験薬投与期間中で同程度であった。また、治験薬投与期間中に合計 28 例が EGPA 再燃に対して数種類の非経口ステロイド療法（メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン及びトリアムシノロン）を受けた。

ベースライン及び治験薬投与期間中に免疫抑制療法を受けていた被験者は、メポリズマブ群（ベースライン：60%、治験薬投与期間中：62%）がプラセボ群（ベースライン：46%、治験薬投与期間中：47%）より多かった（表 2.7.4.1-17）。各投与群で 1 例の被験者が治験薬投与期間中に免疫抑制剤［プラセボ群ではミコフェノール酸、メポリズマブ群ではメトトレキサート、Allergens（特定不能）及びアトバコン］を開始した。

表 2.7.4.1-17 ベースライン及び治験薬投与期間中の免疫抑制剤の使用状況（MEA115921 試験、ITT 集団）

Immunosuppressive Therapy	Number (%) of Subjects			
	Placebo N=68		Mepolizumab 300 mg SC N=68	
	Baseline	On-treatment	Baseline	On-treatment
Any medication	31 (46)	32 (47)	41 (60)	42 (62)
Azathioprine	10 (15)	10 (15)	20 (29)	20 (29)
Methotrexate	11 (16)	11 (16)	13 (19)	14 (21)
Mycophenolic acid	6 (9)	7 (10)	6 (9)	6 (9)
Ciclosporin	3 (4)	3 (4)	0	0
Hydroxycarbamide	2 (3)	2 (3)	0	0
Leflunomide	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)
Mycophenolate mofetil	0	0	1 (1)	1 (1)
Allergens (NOS)	---	0	---	1 (1)
Atovaquone	---	0	---	1 (1)

Data Source: MEA115921 CSR Table 1.24, Table 1.25

Long-term Access Program

MEA116841 試験では、メポリズマブ投与例 96 例のうち、9 例にデータカットオフ日時点にステロイド薬の使用に関する記録がなく、87 例が試験期間中にステロイド薬の投与を受

けたと報告された。201607 試験では、メポリズマブ投与例 13 例のうち、7 例が試験期間中にステロイド薬の投与を受けたと報告された。

2.7.4.2. 有害事象

2.7.4.2.1. 有害事象の解析

MEA115921 試験

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（97%）とプラセボ群（94%）で同程度であった（表 2.7.4.2-1）。治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象を発現した被験者は少なかった（メポリズマブ群 3%、プラセボ群 1%）。治験薬投与期間中の重篤な有害事象の発現頻度は、プラセボ群（26%）と比較してメポリズマブ群（18%）で低かった（表 2.7.4.2-1）。試験期間中にメポリズマブ群の 1 例で死亡に至った重篤な有害事象が報告された（2.7.4.2.1.2.）。

表 2.7.4.2-1 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)
SAEs		
On-treatment	18 (26)	12 (18)
Drug-related[1]	3 (4)	3 (4)
Fatal	0	1 (1)

Data Source: MEA115921 CSR Table 3.3, Table 3.6, Table 3.7, Table 3.10, Table 3.13, Table 3.14
1. Investigator's judgement of causality.

Long-term Access Program

データカットオフ日（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点で、MEA116841 試験の 96 例、201607 試験の 13 例、合計 109 例にメポリズマブが投与された。これは、MEA115921 試験に組み入れられた 136 例の約 80%に相当した。

MEA116841 試験の有害事象の概略を表 2.7.4.2-2 に、201607 試験の有害事象の概略を表 2.7.4.2-3 に示す。

表 2.7.4.2-2　有害事象の概略（MEA116841 試験、安全性解析対象集団）

AE Category	Mepolizumab 300 mg SC N=96 n (%)	Mepolizumab 300 mg SC Subj yrs=63.1 Rate[1] [# Events]
Any on-treatment AEs	72 (75)	5925.6 [374]
Any drug related AEs	21 (22)	839.7 [53]
Any AEs leading to permanent discontinuation of study treatment or withdrawal from study	2 (2)	110.9 [7]
Any on-treatment SAEs	14 (15)	316.9 [20]
Any drug related SAEs	2 (2)	NC
Any on-treatment fatal AEs	1 (1)	NC

Data Source: MEA116841 and 201607 CSR Table 3.3, Table 3.6, Table 3.7, Table 3.10, Table 3.13, Table 3.14, Table 3.38, Table 3.40, Table 3.41, and Table 3.42.
1. Exposure per 1000 subject-years.
Abbreviations: AE=adverse event; NC=not calculated; SAE= serious adverse event.

表 2.7.4.2-3　有害事象の概略（201607 試験、安全性解析対象集団）

AE Category	Mepolizumab 300 mg SC N=13 n (%)	Mepolizumab 300 mg SC Subj yrs=11.2 Rate[1] [# Events]
Any on-treatment AEs	5 (38)	3657.0 [41]
Any drug related AEs	0	0
Any AEs leading to permanent discontinuation of study treatment or withdrawal from study	0	0
Any on-treatment SAEs	1 (8)	89.2 [1]
Any drug related SAEs	0	0
Any on-treatment fatal AEs	0	0

Data Source: MEA116841 and 201607 CSR Table 3.3, Table 3.6, Table 3.7, Table 3.10, Table 3.13, Table 3.14, Table 3.38, Table 3.40, Table 3.41, and Table 3.42.
1. Exposure per 1000 subject-years.
Abbreviations: AE=adverse event; SAE=serious adverse event.

2.7.4.2.1.1.　比較的よく見られる有害事象

本承認申請ではメポリズマブのよく見られる有害事象の発現頻度のカットオフ値を 3%と設定した。このカットオフ値は、海外における本剤の申請資料と同様である。GSK ではメポリズマブの開発を世界で進めており、現在まで得られた豊富な臨床データをまとめ、さまざまな面から評価を行い、世界共通の結論を導き出すためには、同一の集計方法を選択することが妥当であると考え、日本においても海外と同様によく見られる有害事象のカットオフ値を 3%とした。また、重症喘息を適応とした本剤の承認申請時にも、よく見られる有害事象のカットオフ値を 3%としており、日本だけでなく、米国食品医薬品局（FDA）や他国の規制当局によっても受け入れられている。

2.7.4.2.1.1.1.　よく見られる有害事象

MEA115921 試験

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。

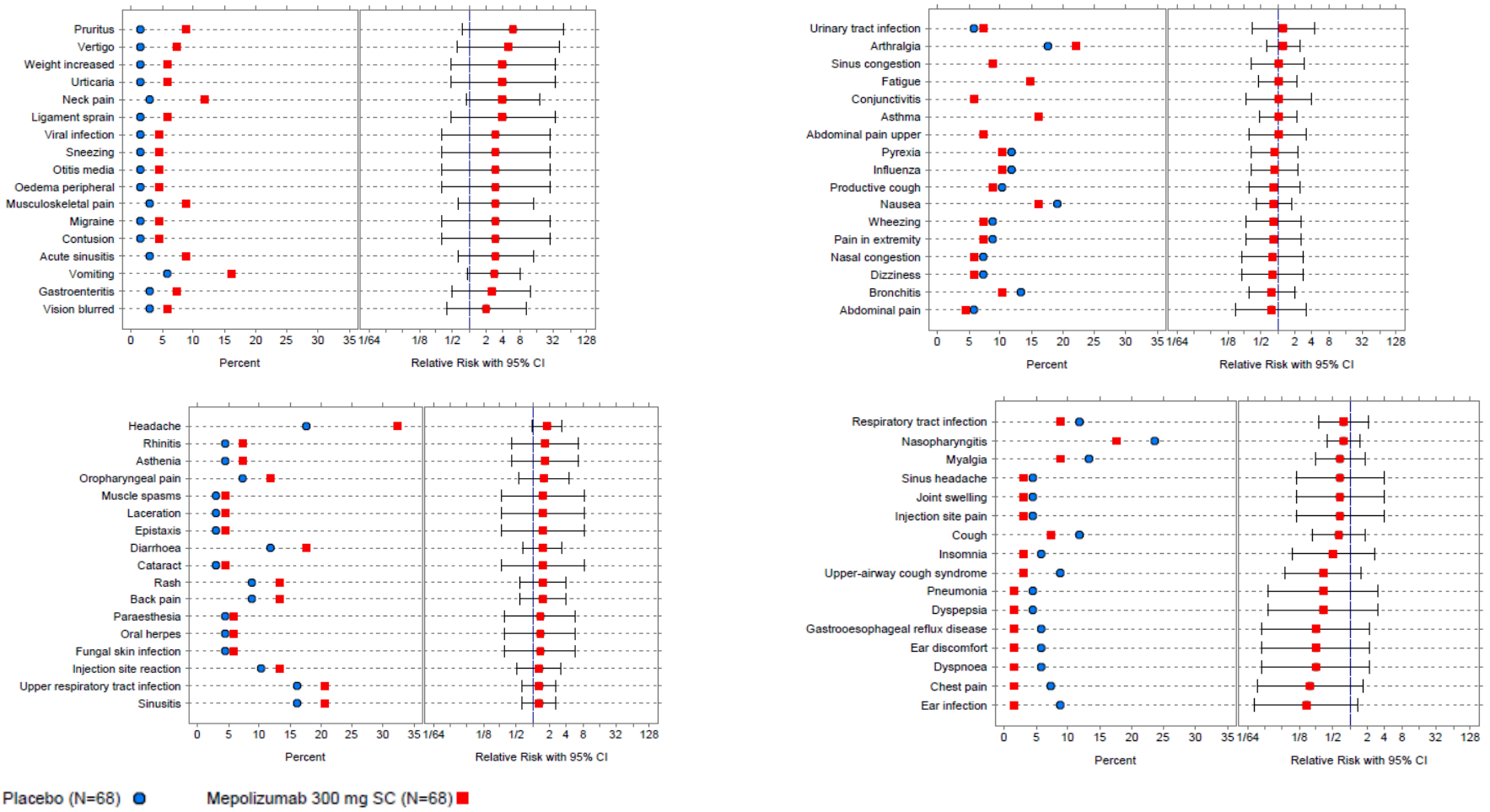
プラセボ群の発現頻度と比較してメポリズマブ群の発現頻度が 5%を超えて高かったその他の有害事象は、下痢、嘔吐、頚部痛、急性副鼻腔炎、筋骨格痛、そう痒症、回転性めまい及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加であり、これらの有害事象（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加を除く）の発現頻度はメポリズマブ群で高かったが、相対リスクの95%信頼区間は 1 を含み、統計学的な有意差はみられなかった（図 2.7.4.2-1）。プラセボ群の発現頻度と比較してメポリズマブ群の発現頻度が 5%を超えて低かったその他の有害事象は、上気道咳症候群、耳感染及び胸痛であり、これらの有害事象の発現頻度はメポリズマブ群で低かったが、相対リスクの 95%信頼区間は 1 を含み、統計学的な有意差はみられなかった（図 2.7.4.2-1）。

表 2.7.4.2-4　治験薬投与期間中にいずれかの投与群で 3%以上に発現した有害事象
（MEA115921 試験、安全性解析対象集団）

	Placebo		Mepolizumab 300 mg SC	
	N=68	Subj yrs=61.6	N=68	Subj yrs=66.7
Adverse Event (Preferred Term)	n (%)	Rate[1] [# Events]	n (%)	Rate[1] [# Events]
Any Frequently Reported AE	61 (90)	7648.3 [471]	65 (96)	8473.3 [565]
頭痛	12 (18)	324.8 [20]	22 (32)	749.8 [50]
鼻咽頭炎	16 (24)	406.0 [25]	12 (18)	284.9 [19]
関節痛	12 (18)	357.2 [22]	15 (22)	254.9 [17]
副鼻腔炎	11 (16)	308.5 [19]	14 (21)	225.0 [15]
上気道感染	11 (16)	227.3 [14]	14 (21)	314.9 [21]
悪心	13 (19)	227.3 [14]	11 (16)	240.0 [16]
喘息	11 (16)	308.5 [19]	11 (16)	240.0 [16]
下痢	8 (12)	146.1 [9]	12 (18)	240.0 [16]
疲労	10 (15)	227.3 [14]	10 (15)	195.0 [13]
気管支炎	9 (13)	162.4 [10]	7 (10)	135.0 [9]
注射部位反応	7 (10)	146.1 [9]	9 (13)	269.9 [18]
背部痛	6 (9)	162.4 [10]	9 (13)	165.0 [11]
インフルエンザ	8 (12)	129.9 [8]	7 (10)	135.0 [9]
筋肉痛	9 (13)	194.9 [12]	6 (9)	120.0 [8]
発熱	8 (12)	211.1 [13]	7 (10)	180.0 [12]
発疹	6 (9)	113.7 [7]	9 (13)	150.0 [10]
嘔吐	4 (6)	65.0 [4]	11 (16)	180.0 [12]
気道感染	8 (12)	243.6 [15]	6 (9)	120.0 [8]
咳嗽	8 (12)	194.9 [12]	5 (7)	75.0 [5]
口腔咽頭痛	5 (7)	81.2 [5]	8 (12)	120.0 [8]
湿性咳嗽	7 (10)	243.6 [15]	6 (9)	120.0 [8]
副鼻腔うっ血	6 (9)	146.1 [9]	6 (9)	135.0 [9]
四肢痛	6 (9)	113.7 [7]	5 (7)	75.0 [5]
喘鳴	6 (9)	113.7 [7]	5 (7)	135.0 [9]
上腹部痛	5 (7)	81.2 [5]	5 (7)	165.0 [11]
頚部痛	2 (3)	32.5 [2]	8 (12)	135.0 [9]
浮動性めまい	5 (7)	129.9 [8]	4 (6)	105.0 [7]
鼻閉	5 (7)	97.4 [6]	4 (6)	60.0 [4]
尿路感染	4 (6)	97.4 [6]	5 (7)	90.0 [6]
急性副鼻腔炎	2 (3)	48.7 [3]	6 (9)	90.0 [6]
無力症	3 (4)	292.3 [18]	5 (7)	644.9 [43]
結膜炎	4 (6)	65.0 [4]	4 (6)	60.0 [4]
筋骨格痛	2 (3)	32.5 [2]	6 (9)	105.0 [7]
鼻炎	3 (4)	48.7 [3]	5 (7)	75.0 [5]
上気道咳症候群	6 (9)	97.4 [6]	2 (3)	30.0 [2]
腹痛	4 (6)	65.0 [4]	3 (4)	60.0 [4]
耳感染	6 (9)	129.9 [8]	1 (1)	15.0 [1]
皮膚真菌感染	3 (4)	48.7 [3]	4 (6)	60.0 [4]
胃腸炎	2 (3)	32.5 [2]	5 (7)	75.0 [5]
口腔ヘルペス	3 (4)	81.2 [5]	4 (6)	90.0 [6]
錯感覚	3 (4)	65.0 [4]	4 (6)	60.0 [4]
そう痒症	1 (1)	16.2 [1]	6 (9)	105.0 [7]
胸痛	5 (7)	81.2 [5]	1 (1)	45.0 [3]
不眠症	4 (6)	81.2 [5]	2 (3)	45.0 [3]
回転性めまい	1 (1)	16.2 [1]	5 (7)	75.0 [5]
霧視	2 (3)	32.5 [2]	4 (6)	60.0 [4]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	---	5 (7)	75.0 [5]
白内障	2 (3)	32.5 [2]	3 (4)	45.0 [3]
呼吸困難	4 (6)	65.0 [4]	1 (1)	15.0 [1]

	Placebo		Mepolizumab 300 mg SC	
	N=68	Subj yrs=61.6	N=68	Subj yrs=66.7
Adverse Event (Preferred Term)	n (%)	Rate[1] [# Events]	n (%)	Rate[1] [# Events]
耳不快感	4 (6)	81.2 [5]	1 (1)	15.0 [1]
鼻出血	2 (3)	129.9 [8]	3 (4)	45.0 [3]
胃食道逆流性疾患	4 (6)	81.2 [5]	1 (1)	15.0 [1]
注射部位疼痛	3 (4)	243.6 [15]	2 (3)	45.0 [3]
関節腫脹	3 (4)	48.7 [3]	2 (3)	30.0 [2]
裂傷	2 (3)	65.0 [4]	3 (4)	45.0 [3]
靭帯捻挫	1 (1)	16.2 [1]	4 (6)	60.0 [4]
筋痙縮	2 (3)	65.0 [4]	3 (4)	45.0 [3]
副鼻腔炎に伴う頭痛	3 (4)	65.0 [4]	2 (3)	60.0 [4]
蕁麻疹	1 (1)	16.2 [1]	4 (6)	105.0 [7]
体重増加	1 (1)	16.2 [1]	4 (6)	75.0 [5]
挫傷	1 (1)	16.2 [1]	3 (4)	45.0 [3]
消化不良	3 (4)	48.7 [3]	1 (1)	45.0 [3]
片頭痛	1 (1)	16.2 [1]	3 (4)	45.0 [3]
末梢性浮腫	1 (1)	16.2 [1]	3 (4)	60.0 [4]
中耳炎	1 (1)	16.2 [1]	3 (4)	45.0 [3]
肺炎	3 (4)	48.7 [3]	1 (1)	15.0 [1]
くしゃみ	1 (1)	16.2 [1]	3 (4)	45.0 [3]
ウイルス感染	1 (1)	16.2 [1]	3 (4)	45.0 [3]
副腎機能不全	0	---	3 (4)	45.0 [3]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	---	3 (4)	45.0 [3]
眼そう痒症	0	---	3 (4)	45.0 [3]
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	0	---	3 (4)	45.0 [3]
ほてり	0	---	3 (4)	60.0 [4]
インフルエンザ様疾患	0	---	3 (4)	45.0 [3]
皮膚病変	0	---	3 (4)	60.0 [4]

Data Source: MEA115921 CSR Table 3.5, Table 3.43
MedDRA Ver. 19.0/ MedDRA J Ver. 19.0
1. Represents the frequency of events per 1000 subject-years of exposure.
Note: Adverse events are presented in descending order of frequency for all adverse events in the treatment groups combined.
Subj=Subject, yrs=Years



Data Source: MEA115921 CSR Figure 3.1

図 2.7.4.2-1　　治験薬投与期間中にいずれかの投与群で 3%以上に発現した有害事象及び相対リスク（MEA115921 試験、安全性解析対象集団）

Long-term Access Program

MEA116841 試験で治験薬投与期間中に被験者の 3%超に報告された有害事象を表 2.7.4.2-5 に示す。

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　治験薬投与期間中に被験者の 3%超に報告された有害事象
（MEA116841 試験、安全性解析対象集団）

Adverse Event Preferred Term	Mepolizumab 300 mg SC	
	N=96	Subj yrs=63.1
	n (%)	Rate[1] [# Events]
有害事象発現例数	62 (65)	2772.7 [175]
鼻咽頭炎	14 (15)	380.3 [24]
気管支炎	12 (13)	221.8 [14]
関節痛	9 (9)	142.6 [9]
注射部位反応	9 (9)	221.8 [14]
頭痛	8 (8)	285.2 [18]
筋肉痛	8 (8)	190.1 [12]
喘息	7 (7)	206.0 [13]
下痢	6 (6)	95.1 [6]
悪心	6 (6)	95.1 [6]
上気道感染	6 (6)	110.9 [7]
咳嗽	5 (5)	79.2 [5]
背部痛	4 (4)	63.4 [4]
インフルエンザ	4 (4)	63.4 [4]
不眠症	4 (4)	79.2 [5]
下気道感染	4 (4)	95.1 [6]
四肢痛	4 (4)	63.4 [4]
発熱	4 (4)	95.1 [6]
発疹	4 (4)	63.4 [4]
副鼻腔炎	4 (4)	110.9 [7]

Data Source: MEA116841 and 201607 CSR Table 3.5, and Table 3.39.
MedDRA Ver. 19.0/ MedDRA J Ver. 19.0
1. Exposure per 1000 subject-years.

201607 試験で 2 例以上に報告された有害事象は、無力症、気管支炎、頭痛（各 3 例）及び呼吸困難、インフルエンザ様疾患（各 2 例）であった。201607 試験で報告されたすべての有害事象一覧を表 2.7.4.2-6 に示す。

表 2.7.4.2-6　治験薬投与期間中に報告されたすべての有害事象一覧
（201607 試験、安全性解析対象集団）

Site ID/Subject	Adverse event (Preferred term)	Time since first/last dose (days)	Duration (days)	Serious/ Withdrawal	Relation to study drug
216917/MEA115921.000458	高脂血症	29/1	Not recovered/resolved	No/no	No
	気道感染	334/26	19	No/no	No
217537/MEA115921.000593	無力症	0/0	2	No/no	No
	不正子宮出血	0/0	85	No/no	No
	鼻痂皮	24/24	34	No/no	No
	インフルエンザ様疾患	53/25	10	No/no	No
	咳嗽	53/25	47	No/no	No
	食欲減退	57/0	106	No/no	No
	頭位性回転性めまい	116/18	1	No/no	No
	足底筋膜炎	127/0	36	No/no	No
	月経困難症	127/0	36	No/no	No
	気管支炎	140/14	7	No/no	No
	インフルエンザ様疾患	156/30	35	No/no	No
	無力症	329/49	51	No/no	No
	頭痛	329/49	51	No/no	No
	呼吸困難	329/49	Not recovered/resolved	No/no	No
217537/MEA115921.000594	無力症	0/0	1	No/no	No
	腹痛	24/24	76	No/no	No
	アフタ性潰瘍	24/24	34	No/no	No
	インフルエンザ様疾患	45/17	1	No/no	No
	気管支炎	261/16	7	No/no	No
	労作性呼吸困難	281/1	Not recovered/resolved	No/no	No
	頭痛	360/80	Not recovered/resolved	No/no	No
217537/MEA115921.000595	無力症	0/0	2	No/no	No
	気管支炎	27/27	8	No/no	No
	無力症	29/0	2	No/no	No
	無力症	57/0	2	No/no	No
	気管支炎	85/29	4	No/no	No
	鼻炎	85/29	4	No/no	No
	無力症	99/0	2	No/no	No
	胃腸炎	130/4	4	No/no	No
	胃腸炎	135/9	4	No/no	No
	上気道感染	154/28	5	No/no	No
	耳感染	156/30	12	No/no	No
	肋骨骨折	196/7	1	No/no	No
	帯状疱疹	211/22	7	No/no	No
	膀胱炎	241/52	3	No/no	No
	頭痛	329/49	50	No/no	No
	呼吸困難	329/49	50	No/no	No
	鼻閉塞	329/49	50	No/no	No
217538/MEA115921.000606	喘息	71/0	1	No/no	No
	喘息	103/34	7	Yes/No	No

Data Source: MEA116841 and 201607 CSR Listing 12.
MedDRA Ver. 19.0/ MedDRA J Ver. 19.0

2.7.4.2.1.1.2. 治験薬との因果関係がある有害事象

MEA115921 試験

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（35%）と比較してメポリズマブ群（51%）で高かった（表 2.7.4.2-7）。治験薬との因果関係がある有害事象のうち、発現頻度の差が大きかった事象は、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 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（MEA115921 試験、安全性解析対象集団）

Drug-related 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 drug-related AE	24 (35)	1461.5 [90]	35 (51)	1559.7 [104]
注射部位反応	5 (7)	81.2 [5]	7 (10)	225.0 [15]
頭痛	1 (1)	16.2 [1]	5 (7)	75.0 [5]
無力症	2 (3)	227.3 [14]	4 (6)	419.9 [28]
悪心	3 (4)	48.7 [3]	3 (4)	75.0 [5]
気道感染	0	---	4 (6)	75.0 [5]
上気道感染	1 (1)	16.2 [1]	3 (4)	60.0 [4]
注射部位疼痛	1 (1)	211.1 [13]	2 (3)	45.0 [3]
口腔ヘルペス	1 (1)	32.5 [2]	2 (3)	30.0 [2]
副鼻腔炎	2 (3)	65.0 [4]	1 (1)	15.0 [1]
上腹部痛	2 (3)	32.5 [2]	1 (1)	15.0 [1]
疲労	2 (3)	32.5 [2]	1 (1)	15.0 [1]
尿路感染	0	---	2 (3)	30.0 [2]
四肢痛	2 (3)	32.5 [2]	0	---

Data Source: MEA115921 CSR Table 3.6, Table 3.44
MedDRA Ver. 19.0/ MedDRA J Ver. 19.0
1.Represents the frequency of events per 1000 subject-years of exposure.

Long-term Access Program

MEA116841 試験で報告された治験薬との因果関係がある有害事象を表 2.7.4.2-8 に示す。2 例以上で報告された治験薬との因果関係がある有害事象は、注射部位反応、蜂巣炎及び筋肉痛であった。

表 2.7.4.2-8　治験薬との因果関係がある有害事象（MEA116841 試験、安全性解析対象集団）

Adverse Event Preferred Term	Mepolizumab 300 mg SC	
	N=96	Subj yrs=63.1
	n (%)	Rate[1] [# Events]
有害事象発現例数	21 (22)	839.7 [53]
注射部位反応	7 (7)	190.1 [12]
蜂巣炎	2 (2)	31.7 [2]
筋肉痛	2 (2)	63.4 [4]
上腹部痛	1 (1)	142.6 [9]
関節痛	1 (1)	15.8 [1]
関節炎	1 (1)	15.8 [1]
無力症	1 (1)	15.8 [1]
気管支炎	1 (1)	15.8 [1]
浮動性めまい	1 (1)	15.8 [1]
薬物過敏症	1 (1)	31.7 [2]
頭痛	1 (1)	142.6 [9]
注射部位血腫	1 (1)	15.8 [1]
注射部位結節	1 (1)	15.8 [1]
不眠症	1 (1)	15.8 [1]
流涙増加	1 (1)	15.8 [1]
好中球増加症	1 (1)	15.8 [1]
末梢性浮腫	1 (1)	15.8 [1]
口腔ヘルペス	1 (1)	15.8 [1]
眼窩周囲浮腫	1 (1)	15.8 [1]
皮膚乳頭腫	1 (1)	15.8 [1]
上気道感染	1 (1)	15.8 [1]

Data Source: MEA116841 and 201607 CSR Table 3.6, and Table 3.40.
MedDRA Ver. 19.0/ MedDRA J Ver. 19.0
1. Exposure per 1000 subject-years.

201607 試験で治験薬との因果関係がある有害事象は報告されなかった。

2.7.4.2.1.1.3.　重症度別の有害事象

MEA115921 試験

両投与群ともに、有害事象の大部分が軽度又は中等度であった［メポリズマブ群 47 例（69%）、プラセボ群 48 例（71%）］。治験薬投与期間中の重度の有害事象はメポリズマブ群で 16 例（24%）、プラセボ群で 15 例（22%）に報告された。また、重度の有害事象の多くは、重篤な有害事象であった（表 2.7.4.2-11）。

メポリズマブ群で重度と判断された非重篤な有害事象の内訳は、副鼻腔炎、頭痛及び四肢痛が各 2 例、鼻咽頭炎、下気道感染、腎感染、疲労、無力症、関節痛、背部痛、頚部痛、椎間板突出、下痢、嘔吐、労作性呼吸困難、胃食道逆流性疾患、気管支炎及び喘息が各 1 例であった。

プラセボ群で重度と判断された非重篤な有害事象の内訳は、浮動性めまい、片頭痛、無力症、胸痛、非心臓性胸痛、関節痛、関節炎、靭帯痛、喘息、呼吸困難、鼻閉塞、上気道の炎症、背部痛、皮膚皮下組織炎、皮膚潰瘍及び精巣腫脹が各 1 例であった。

Long-term Access Program

MEA116841 試験で報告された有害事象の大部分は軽度又は中等度であった。治験薬投与期間中の重度の有害事象は 11 例に 16 件報告され、内訳は関節痛、喘息、心停止、うつ病、呼吸困難、痛風性関節炎、頭痛、上腕骨骨折、低酸素症、椎間板突出、肺感染、四肢痛、動悸、呼吸不全、敗血症及び心室性期外収縮であった（各 1 件）。これらの有害事象のうち、喘息、心停止、呼吸困難、上腕骨骨折、低酸素症、肺感染、呼吸不全及び敗血症の重度の事象は、治験責任医師により重篤と判断された。この他に、重症度不明の事象が 3 件報告され、その内訳は注射部位血腫、末梢腫脹及び歯膿瘍であった（各 1 件）。

201607 試験で報告された有害事象の大部分は軽度又は中等度であった。報告された重度の事象は耳感染の 1 件のみで、重症度不明の事象は報告されなかった。

2.7.4.2.1.1.4. 後観察期間中に発現した有害事象

MEA115921 試験

後観察期間中の有害事象の発現頻度は、メポリズマブ群（49%）とプラセボ群（51%）で同程度であった（表 2.7.4.2-9）。鼻咽頭炎、気管支炎、四肢痛及び頭痛が多く報告された。

表 2.7.4.2-9 後観察期間中にいずれかの投与群で 3%以上に発現した有害事象（MEA115921 試験、安全性解析対象集団）

Post-Treatment[1] Adverse Event (Preferred Term)	Number (%) of Subjects	
	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg SC N=68
Any post-treatment AE	35 (51)	33 (49)
鼻咽頭炎	5 (7)	4 (6)
気管支炎	4 (6)	4 (6)
四肢痛	5 (7)	1 (1)
頭痛	2 (3)	4 (6)
関節痛	2 (3)	1 (1)
下痢	1 (1)	3 (4)
発熱	0	3 (4)
発疹	0	3 (4)
急性副鼻腔炎	1 (1)	2 (3)
副鼻腔炎	1 (1)	2 (3)
疲労	1 (1)	2 (3)
呼吸困難	1 (1)	2 (3)
上気道感染	2 (3)	1 (1)
副鼻腔炎に伴う頭痛	2 (3)	1 (1)
腹部膨満	0	2 (3)
倦怠感	0	2 (3)
喘鳴	0	2 (3)
不眠症	0	2 (3)
気道感染	2 (3)	0
瘢風	2 (3)	0
上腹部痛	2 (3)	0

Data Source: MEA115921 CSR Table 3.4
MedDRA Ver. 19.0/ MedDRA J Ver. 19.0
1. Post-treatment = ≥29 days after date of last administration of study treatment.

2.7.4.2.1.1.5. 有害事象の発現時期

発現時期別の有害事象を付録 2.7.4.7-3 に示す。

2.7.4.2.1.2. 死亡

死亡に至った有害事象の叙述は 2.7.6.に示す。また、試験ごとの死亡に至った有害事象症例の一覧を付録 2.7.4.7-1 に示す。

MEA115921 試験

メポリズマブ群の 1 例で死亡に至った有害事象として心停止が報告された。本被験者は既往歴として冠動脈疾患及び上室性頻脈を有していた。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。

Long-term Access Program

データカットオフ日時点で、有害事象による死亡が MEA116841 試験の 1 例に報告された。本被験者は、6[redacted]歳の男性で、直近のメポリズマブ投与を受けた 12 日後（メポリズマブの初回投与から 258 日後）に、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発現し、これらの事象により治験薬の投与中止に至った。本被験者は MEA116841 試験に組み入れられた時点で糖尿病、高血圧及び心房粗動の合併症があり、MEA115921 試験でプラセボの投与を受けていた。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。

2.7.4.2.1.3. その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象（死亡を含む）の叙述（翻訳）は 2.7.6.に示す。また、試験ごとのその他の重篤な有害事象（死亡を含む）症例一覧を付録 2.7.4.7-1 に示す。

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（表 2.7.4.2-10）。発現頻度が高い重篤な有害事象の器官別大分類（SOC）は、「感染症および寄生虫症」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であり、いずれの SOC の発現頻度も、プラセボ群と比較してメポリズマブ群で低かった。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。メポリズマブ群の 1 例に死亡に至った重篤な有害事象が報告された（2.7.4.2.1.2.）。死亡以外の重篤な有害事象を発現した 29 例の一覧を表 2.7.4.2-11 に示す。

表 2.7.4.2-10　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 and Table 3.46.
MedDRA Ver. 19.0/ MedDRA J Ver. 19.0
1. Represents the frequency of events per 1000 subject-years of exposure.
Subj = Subject, yrs = Years.

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死亡以外の重篤な有害事象は各投与群で 3 例、計 6 例で報告された。メポリズマブ群では尿路感染、腹痛及び過敏症が報告され、プラセボ群では下気道感染、肺炎及び精巣癌が報告された（表 2.7.4.2-11）。試験終了時に軽快したメポリズマブ群の硬膜炎及びプラセボ群の脊椎骨折以外のすべての重篤な有害事象は、試験期間中に回復した。治験薬の投与中止又は試験中止に至った死亡以外の重篤な有害事象が 2 例に報告され、メポリズマブ群の過敏症及びプラセボ群の肺炎であった。

表 2.7.4.2-11　治験薬投与期間中及び後観察期間中に発現した死亡以外の重篤な有害事象（MEA115921 試験、安全性解析対象集団）

Subject	Age/ Sex	SAE (Preferred Term)	Onset (study day)[1]	Maximum Intensity	Duration (days)	Outcome	Drug-related	Led to With-drawal
Placebo								
005	5[redacted]/F	インフルエンザ [2]	392	Severe	15	Resolved	No	No
201	5[redacted]/M	顔面麻痺	45	Severe	48	Resolved	No	No
215	2[redacted]/F	気道感染 [2]	176	Moderate	28	Resolved with sequelae	No	No
222	6[redacted]/M	喘息	107	Moderate	2	Resolved	No	No
		喘息	155	Moderate	1	Resolved	No	No
		喘息	169	Moderate	5	Resolved	No	No
		喘息	183	Moderate	4	Resolved	No	No
		喘息	312	Moderate	5	Resolved	No	No
305	5[redacted]/F	急性呼吸不全	10	Severe	8	Resolved	No	No
		肺浸潤	10	Severe	8	Resolved	No	No
		ストレス心筋症	49	Severe	8	Resolved	No	No
		発熱	49	Severe	8	Resolved	No	No
		急性呼吸不全	49	Severe	8	Resolved	No	No
		肺炎	82	Severe	8	Resolved	No	Yes
312	5[redacted]/F	冠動脈疾患	336	Severe	3	Resolved	No	No
313	6[redacted]/F	中毒性脳症	35	Moderate	4	Resolved	No	No
		急性腎障害	35	Moderate	4	Resolved	No	No
		誤嚥性肺炎	35	Moderate	4	Resolved	No	No
		精神状態変化	92	Severe	2	Resolved	No	No
315	7[redacted]/F	帯状疱疹	138	Severe	59	Resolved	No	No
317	5[redacted]/M	交通事故	33	Severe	85	Resolved	No	No
355	6[redacted]/F	脊椎骨折	111	Severe	---	Not resolved	No	No
		蜂巣炎	234	Severe	13	Resolved	No	No
		細菌性肺炎	235	Severe	12	Resolved	No	No
409	2[redacted]/F	四肢痛 [2]	372	Mild	4	Resolved	No	No
418	2[redacted]/F	コロナウイルス感染	277	Mild	6	Resolved	No	No
		喘息	277	Severe	6	Resolved	No	No
451	4[redacted]/F	喘息	96	Moderate	6	Resolved	No	No
		アレルギー性肉芽腫性血管炎	100	Moderate	118	Resolved	No	No
		インフルエンザ	333	Severe	7	Resolved	No	No
458	5[redacted]/F	インフルエンザ	316	Moderate	9	Resolved	No	No
516	4[redacted]/F	下気道感染	228	Moderate	13	Resolved	Yes	No
		下気道感染	306	Severe	11	Resolved	Yes	No
		下気道感染 [2]	387	Moderate	24	Resolved	Yes	No
		血管炎 [2]	387	Moderate	24	Resolved	No	No
517	5[redacted]/M	精巣癌	349	Severe	163	Resolved	Yes	No
536	2[redacted]/F	胃腸炎	16	Moderate	1	Resolved	No	No
545	5[redacted]/M	肺炎	62	Severe	9	Resolved	Yes	No
		足骨折 [2]	367	Severe	74	Resolved	No	No
562	6[redacted]/M	喘息	281	Moderate	5	Resolved	No	No
565	4[redacted]/M	気管支炎	100	Moderate	23	Resolved	No	No
		虫垂炎	224	Moderate	5	Resolved	No	No
606	2[redacted]/F	呼吸不全	362	Moderate	11	Resolved	No	No
Mepolizumab 300 mg SC								
004	3[redacted]/F	腹痛	189	Severe	15	Resolved	Yes	No

Subject	Age/ Sex	SAE (Preferred Term)	Onset (study day)[1]	Maximum Intensity	Duration (days)	Outcome	Drug-related	Led to With-drawal
		腹痛	246	Mild	7	Resolved	No	No
052	4[redacted]/F	ヘルニア	185	Moderate	1	Resolved	No	No
103	5[redacted]/M	喘息	107	Severe	2	Resolved	No	No
200	3[redacted]/F	背部痛	242	Severe	1	Resolved	No	No
302	5[redacted]/M	腸球菌感染	350	Severe	10	Resolved	No	No
		直腸周囲膿瘍	350	Severe	10	Resolved	No	No
		関節脱臼[2]	383	Severe	21	Resolved	No	No
309	3[redacted]/F	喘息	250	Severe	2	Resolved	No	No
318	5[redacted]/F	パラインフルエンザウイルス感染	264	Severe	4	Resolved	No	No
429	5[redacted]/M	過敏症	227	Severe	1	Resolved	Yes	Yes
450	5[redacted]/M	硬膜炎	346	Moderate	---	Resolving	No	No
560	3[redacted]/F	気道感染	341	Severe	8	Resolved	No	No
576	5[redacted]/F	尿路感染	211	Severe	14	Resolved	Yes	No
		小脳虚血	302	Severe	4	Resolved	No	No
		浮動性めまい	302	Moderate	1	Resolved	No	No
		顔面不全麻痺	302	Moderate	1	Resolved	No	No
		眼振	302	Moderate	1	Resolved	No	No
		ラクナ梗塞	302	Moderate	32	Resolved	No	No

Data Source: MEA115921 CSR Listing 28 and Listing 29.
MedDRA Ver. 19.0/ MedDRA J Ver. 19.0
1. Time since first dose.
2. Occurred post-treatment.

Long-term Access Program

治験薬投与期間中に MEA116841 試験で報告された重篤な有害事象を表 2.7.4.2-12 に示す。治験薬投与期間中、MEA116841 試験では、死亡に至った重篤な有害事象を 3 件発現した 1 例を含む 14 例に重篤な有害事象が報告された。MEA116841 試験で 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　治験薬投与期間中に発現した重篤な有害事象（MEA116841 試験、安全性解析対象集団）

Adverse Event Preferred Term	Mepolizumab 300 mg SC	
	N=96	Subj yrs=63.1
	n (%)	Rate[1] [# Events]
有害事象発現例数	14 (15)	316.9 [20]
蜂巣炎	2 (2)	31.7 [2]
敗血症	2 (2)	31.7 [2]
不整脈	1 (1)	15.8 [1]
背部痛	1 (1)	15.8 [1]
心停止	1 (1)	15.8 [1]
呼吸困難	1 (1)	31.7 [2]
毛包炎	1 (1)	15.8 [1]
食中毒	1 (1)	15.8 [1]
上腕骨骨折	1 (1)	15.8 [1]
低酸素症	1 (1)	15.8 [1]
インフルエンザ	1 (1)	15.8 [1]
下気道感染	1 (1)	15.8 [1]
肺感染	1 (1)	15.8 [1]
呼吸不全	1 (1)	15.8 [1]
卵管炎	1 (1)	15.8 [1]
ウイルス感染	1 (1)	15.8 [1]
創傷	1 (1)	15.8 [1]

Data Source: MEA116841 and 201607 CSR Table 3.1, Table 3.10, Table 3.42.
MedDRA Ver. 19.0/ MedDRA J Ver. 19.0
1. Exposure per 1000 subject-years.

死亡以外のすべての重篤な有害事象はデータカットオフ日時点で回復しており、治験薬の投与中止又は試験中止に至った死亡以外の重篤な有害事象の報告はなかった。死亡以外の重篤な有害事象の大部分は中等度であったが、MEA116841 試験の 4 例に重度の重篤な有害事象（肺感染及び上腕骨骨折 1 例、喘息、呼吸不全及び敗血症各 1 例）が報告された。治験薬投与期間中に、MEA116841 試験の 2 例（2%）に治験薬との因果関係がある重篤な有害事象として蜂巣炎が報告された。

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 例に報告された。本事象はデータカットオフ日時点で回復しており、治験薬の投与中止又は試験中止には至らなかった。201607 試験では、治験薬投与期間中に治験薬との因果関係がある重篤な有害事象の報告はなかった。

いずれの試験でも治験薬との因果関係がある死亡に至った重篤な有害事象の報告はなかった。

2.7.4.2.1.4.　その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1.　治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象

試験ごとの治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象の症例一覧を付録 2.7.4.7-2 に示す。

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が 3 例に報告された。これらの事象はすべて重篤な有害事象であり、1 例に死亡に至った心停止（メポリズマブ群）、他の 2 例に死亡以外の過敏症（メポリズマブ群）及び肺炎（プラセボ群）が報告された。症例に関する叙述は 2.7.6.に示す。

Long-term Access Program

治験薬投与期間中に、治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象が MEA116841 試験の 2 例に報告された（表 2.7.4.2-13）。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。

被験者番号 478 は、MEA115921 試験でプラセボの投与を受けていた。本被験者は、MEA116841 試験でのメポリズマブの初回投与の 10 日後に喘息を発現し、初回投与の 12 日後に関節痛、筋肉痛及び錯感覚を発現した。メポリズマブの投与は中止され、本被験者はこれらの事象により試験を中止した。これらの事象はいずれも治験責任医師により非重篤でメポリズマブ投与との因果関係がないと判断された。報告時点で、喘息、筋肉痛及び錯感覚は軽快しており、関節痛は未回復であった。

被験者番号 562 に死亡に至った重篤な有害事象が報告された（2.7.4.2.1.2.）。本被験者は、MEA115921 試験でプラセボの投与を受けていた。

表 2.7.4.2-13　治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象（MEA116841 試験、安全性解析対象集団）

Adverse Event Preferred Term	Mepolizumab 300 mg SC	
	N=96	Subj yrs=63.1
	n (%)	Rate[1] [# Events]
有害事象発現例数	2 (2)	110.9 [7]
関節痛	1 (1)	15.8 [1]
喘息	1 (1)	15.8 [1]
心停止	1 (1)	15.8 [1]
呼吸困難	1 (1)	15.8 [1]
低酸素症	1 (1)	15.8 [1]
筋肉痛	1 (1)	15.8 [1]
錯感覚	1 (1)	15.8 [1]

Data Source: MEA116841 and 201607 CSR Table 3.7, Table 3.41.
MedDRA Ver. 19.0/ MedDRA J Ver. 19.0
1. Exposure per 1000 subject-years.
Subj=Subject, yrs=Years

2.7.4.2.1.4.2.　注目すべき有害事象

MEA115921 試験

重篤な有害事象及び注目すべき有害事象に関して、メポリズマブ群とプラセボ群の比較（相対リスク及びリスク差）を表 2.7.4.2-14 に示す。

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%）で同程度であり、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。本試験では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のは局所性注射部位反応であり、メポリズマブ群（15%）及びプラセボ群（13%）で発現頻度は同程度であった。メポリズマブ群のプラセボ群に対する相対リスクは日和見感染及び全身性反応で高かったが、95%信頼区間は 1 を含み、統計学的な有意差はみられなかった。

表 2.7.4.2-14　　重篤な有害事象及び注目すべき有害事象：
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 Interests				
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 Inj. 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
MedDRA Ver. 19.0/ MedDRA J Ver. 19.0
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

Long-term Access Program

MEA116841 試験及び 201607 試験で発現した注目すべき有害事象を表 2.7.4.2-15 に示す。

表 2.7.4.2-15　重篤な有害事象及び注目すべき有害事象
（MEA116841 試験及び 201607 試験、安全性解析対象集団）

AESI Terms	Number (%) of Subjects	
	MEA116841	201607
	Mepolizumab 300 mg SC N=96	Mepolizumab 300 mg SC N=13
All SAEs	14 (15)	1 (8)
AEs of Special Interests		
Anaphylaxis considered related to study treatment by the investigator	0	0
Systemic reactions[1]	3 (3)	0
Hypersensitivity	3 (3)	0
Non-allergic	0	0
Local injection site reactions[2]	11 (11)	0
All infections[3]	45 (47)	4 (31)
Serious	9 (9)	0
Opportunistic[4]	0	1 (8)
Neoplasms[5]	2 (2)	0
Malignancies[4]	0	0
Cardiac disorders[6]	4 (4)	0
Serious cardiac disorders	2 (2)	0
Serious CVT events	2 (2)	0
Serious ischemic events	0	0

Data Source: MEA116841 and 201607 CSR Table 3.3, Table 3.10, Table 3.17, Table 3.20, Table 3.21, Table 3.22, Table 3.24, Table 3.25, Table 3.26, Table 3.27, Table 3.29.
MedDRA Ver. 19.0/ MedDRA J Ver. 19.0
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.
Abbreviations: AESI=adverse event of special interest; CVT=cardiac, vascular, and thromboembolic; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event; SOC=system organ class.

2.7.4.2.1.4.2.1.　アナフィラキシー反応

MEA115921 試験

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。

メポリズマブ群の被験者番号 548 に 1 件のアナフィラキシー反応が報告された。医師報告用語は「魚摂取後のアナフィラキシー反応」で、直前の投与の 16 日後（初回投与の 295 日後）に発現した。本事象は中等度で非重篤と判断され、1 日間で回復した。メポリズマブの投与は変更なく継続された。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。

Long-term Access Program

アナフィラキシー反応の報告はなかった。

2.7.4.2.1.4.2.2. 全身性反応（過敏症又は非アレルギー性反応）

MEA115921 試験

治験責任医師により全身性反応と判断された事象は、メポリズマブ群の 4 例（6%）、プラセボ群の 1 例（1%）で報告された。これらの全身性反応はいずれ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。メポリズマブ群の 3 例、プラセボ群の 1 例に過敏症が、メポリズマブ群の 1 例に非アレルギー性反応が報告された（表 2.7.4.2-16）。過敏症反応を発現した 4 例のうち 3 例は、投与当日にこれらの反応が報告された。

表 2.7.4.2-16 全身性反応（過敏症又は非アレルギー性反応）（MEA115921 試験、安全性解析対象集団）

Systemic Reactions	Number (%) of Subjects			
	Placebo N=68		Mepolizumab 300 mg SC N=68	
	All Events	On Day of Dosing	All Events	On Day of Dosing
Any Event	1 (1)	1 (1)	4 (6)	2 (3)
過敏症	1 (1)	1 (1)	3 (4)	2 (3)
顔面麻痺	1 (1)	1 (1)	0	0
潮紅	0	0	1 (1)	1 (1)
過敏症	0	0	1 (1)	1 (1)
そう痒性皮疹	0	0	1 (1)	0
非アレルギー性反応	0	0	1 (1)	0
注射に伴う反応	0	0	1 (1)	0

Data Source: MEA115921 CSR Table 3.19, Table 3.21, Table 3.22, and Table 3.23.
MedDRA Ver. 19.0/ MedDRA J Ver. 19.0

メポリズマブ群の 1 例を除き、すべての事象が軽度で治験薬の投与を中止することなく回復した。メポリズマブ群の 1 例（被験者番号 429）に発現した過敏症は重度で重篤と判断された。本事象は回復したが、治験薬の投与中止に至った。メポリズマブ群に発現した事象の詳細を以下に記す。

被験者番号 52：4[redacted] 歳女性被験者であり、治験薬の初回投与後に非重篤な潮紅を発現し、報告された症状は「治験薬投与後 1 時間以内に発現した軽度の顔面紅潮」であった。本事象は治験責任医師により過敏症反応と判断された。

被験者番号 429：5[redacted] 歳男性被験者であり、9 回目のメポリズマブ投与の 16 分後に重篤な有害事象として過敏症反応（医師報告用語：全身性過敏症反応）を 1 件発現した。倦怠感、高血圧、悪寒、蒼白、末梢冷感、皮膚変色、体幹及び頚部の温感、軽度の呼吸困難並びに上気道性喘鳴の症状が認められた。これらの症状は 10 分以内に自然にある程度消失したが、35 分後に再発した。ポララミン及びソルメドロールが静脈内投与され、10 分以内にすべての症状が消失した。本事象発現中の心電図及び血液検査は正常であった。本事象は治験責任医師によりアナフィラキシー性反応の基準に合致しないと判断された。過去 8 回のメポリズマブ投与ではいずれの症状も認められなかった。本被験者にはアレルギー性反応の既往歴があり、本試験参加前に入院を要する pristinamycin によるアナフィラキシーショックを発現していた。本事象は治験責任医師により治験薬との因果関係があると判断され、メポリズマブの投与は中止された。

被験者番号 595：4[redacted] 歳女性被験者であり、4 回目の治験薬投与の 9 日後に非重篤なそう痒性皮疹を発現し、報告された症状はそう痒症であった。本事象は治験責任医師により過敏症反応と判断された。

被験者番号 520：5[redacted] 歳男性被験者であり、メポリズマブの初回投与の 18 日後に非重篤な注射に伴う反応（非アレルギー性反応）を発現し、報告された症状は血管浮腫であった。本事象は治験責任医師によりアナフィラキシー反応の基準に合致しないと判断された。

Long-term Access Program

治験責任医師により全身性反応と判断された事象は、MEA116841 試験の 3 例（3%）に報告され、201607 試験では報告はなかった。全身性反応はすべて 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。いずれの全身性反応も治験薬の投与を中止することなく回復した。3 件の全身性反応はすべて過敏症反応として報告され（薬物過敏症、筋肉痛及び眼窩周囲浮腫）、薬物過敏症及び眼窩周囲浮腫は投与当日に報告された。

薬物過敏症を発現した被験者には 2 件の薬物過敏症が報告され、1 件目は初回投与の数時間後に筋肉痛の症状を発現し、2 件目は最終投与の数時間後（初回投与の 60 日後）に関節痛の症状を発現した。

筋肉痛を発現した被験者は、最終投与の 3 日後（初回投与の 24 日後）に筋肉痛の症状を発現した。

眼窩周囲浮腫を発現した被験者は、初回投与の数時間後に軽度の眼窩周囲浮腫を発現した。

2.7.4.2.1.4.2.3. 局所性注射部位反応

MEA115921 試験

局所性注射部位反応が報告された被験者の割合は各投与群で同程度であり、メポリズマブ群 10 例（15%）、プラセボ群 9 例（13%）であった。これらの事象のほとんどが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（表 2.7.4.2-17）。

表 2.7.4.2-17 局所性注射部位反応（MEA115921 試験、安全性解析対象集団）

Local Injection Site Reactions	Placebo N=68		Mepolizumab 300 mg SC N=68	
	n (%)	n Treatment Related	n (%)	n Treatment Related
Any Event	9 (13)	6	10 (15)	8
注射部位内出血	0	0	1 (1)	0
注射部位紅斑	1 (1)	1	1 (1)	1
注射部位疼痛	1 (1)	0	0	0
注射部位反応	7 (10)	5	9 (13)	7

Data Source: MEA115921 CSR Table 3.24 and Table 3.25.
MedDRA Ver. 19.0/ MedDRA J Ver. 19.0

メポリズマブ群の 10 例中 4 例、プラセボ群の 9 例中 2 例は、注射部位反応を 2 件以上発現した。これらの事象のほとんどは軽度であったが、メポリズマブ群の 2 例は中等度の注射部位反応を発現した。重度又は重篤な事象はなかった。プラセボ群の 1 例は回復したが、後

遺症を残した。その他のすべての事象は治験薬の投与を中止することなく回復した。2 例以上に報告された注射部位反応の症状は、プラセボ群では紅斑、刺痛感及び疼痛であり、メポリズマブ群では紅斑、挫傷、疼痛、腫脹及び触ったときの温感であった。

Long-term Access Program

局所性注射部位反応が MEA116841 試験の 11 例（11%）に 12 件報告され、201607 試験では報告はなかった。12 件の事象のうち 10 件が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。12 件の事象はすべて軽度、非重篤であり、未回復であった 2 件（2 例）を除き、治験薬の投与を中止することなく回復した。報告された症状は、紅斑、疼痛、腫脹、触ったときの温感及びその他（出血、血腫、ピリピリ感、「泡立ち感」）であった。

2.7.4.2.1.4.2.4. 感染症

MEA115921 試験

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%）で同程度であり、重篤な感染症は、メポリズマブ群の 6%に対し、プラセボ群で 15%に報告された。本試験では寄生虫感染症の有害事象の報告はなかった。

日和見感染

日和見感染と判断される PT の一覧を盲検解除前に作成した（付録 2.7.4.7-6）。日和見感染の SMQ は利用できないため、MEA115921 試験で日和見感染を示す可能性がある事象の PT を特定するにあたり生物学的製剤による治療における日和見感染の原因に関する専門家の見解[Winthrop, 2015]を参照した。病原菌のリスト及び／又は Winthrop らにより生物学的製剤による治療における日和見感染と判断される特定の病原菌に該当するすべての PT を特定した。病原菌のリスト及び／又は専門家の公表文献に示されている病原菌に完全に合致しない PT については、保守的なアプローチを用いて、用語を含めた。例えば、侵襲性カンジダ症及び／又は中咽頭カンジダ症のみが日和見感染とみなされるが、「カンジダ感染」又は「カンジダ検査」等の特定用語以外も含めた。

日和見感染を示す可能性があると特定された有害事象の発現頻度はプラセボ群（3%）と比較して、メポリズマブ群（7%）で高かった（表 2.7.4.2-18）。

表 2.7.4.2-18 日和見感染（MEA115921 試験、安全性解析対象集団）

Opportunistic Infections	Number (%) of Subjects	
	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg SC N=68
Any	2 (3)	5 (7)
カンジダ感染	0	2 (3)
単純ヘルペス	0	2 (3)
帯状疱疹	2 (3)	1 (1)

Data Source: MEA115921 CSR Table 3.27.
MedDRA Ver. 19.0/ MedDRA J Ver. 19.0

プラセボ群の 1 例で報告された帯状疱疹は重篤な有害事象であった（表 2.7.4.2-11）。本被験者は 7[redacted] 歳女性被験者で、2 件の帯状疱疹（医師報告用語：帯状疱疹）を発現した。直前のプラセボ投与の 20 日後（初回投与の 132 日後）に 1 件目を、直前のプラセボ投与の 26 日後（初回投与の 138 日後）に 2 件目の事象を発現した。2 件の事象は、いずれも治験薬の投与を中止することなく、1 件目の事象の 65 日後、2 件目の事象の 59 日後に回復した。1 件目の事象は非重篤で中等度、2 件目の事象は重篤で重度と判断された。これらの事象は、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。その他の事象はいずれも非重篤であった。

メポリズマブ群で日和見感染を発現した 5 例の詳細について、以下に示す。

被験者番号 534：5[redacted] 歳女性被験者であり、直前の投与の 25 日後（初回投与の 53 日後）に帯状疱疹（医師報告用語：腰椎 L3/4 の帯状疱疹皮膚炎）を発現した。本事象は軽度で、治験薬の投与を中止することなく 12 日間で回復した。本事象は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。

被験者番号 53：4[redacted] 歳女性被験者であり、直前の投与の 4 日後（初回投与の 253 日後）に単純ヘルペス（医師報告用語：単純ヘルペス）を発現した。本事象は治験薬の投与を中止することなく 9 日間で回復し、非重篤で中等度と判断された。本事象は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。Winthrop らが定義した生物学的製剤による治療における日和見感染の基準に合致するのは侵襲性単純ヘルペスのみである。本事象の特徴から侵襲性単純ヘルペスの可能性は低いと考えられる。したがって、本事象は Winthrop らが定義した生物学的製剤による治療における日和見感染の基準[Winthrop, 2015]に合致する可能性は低いと考えられた。

被験者番号 630：2[redacted] 歳女性被験者であり、直前の投与の 13 日後（初回投与の 300 日後）に単純ヘルペス（医師報告用語：単純ヘルペス）を発現した。本事象は、治験薬の投与を中止することなく 4 日間で回復し、非重篤で軽度と判断された。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。被験者番号 53 と同様に、本事象の特徴及び迅速な回復から侵襲性疾患の可能性は低いと考えられる。したがって、本事象は Winthrop らが定義した生物学的製剤による治療における日和見感染の基準[Winthrop, 2015]に合致する可能性は低いと考えられた。

被験者番号 302：5[redacted] 歳男性被験者であり、直前の投与の 22 日後（初回投与の 298 日後）にカンジダ感染（医師報告用語：カンジダ症）を発現した。本事象は、治験薬の投与を中止することなく 37 日間で回復し、非重篤で軽度と判断された。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。カンジダ感染の部位は特定されていないため、生物学的製剤による治療における日和見感染に関する Winthrop らの統一見解により定義された侵襲性又は中咽頭カンジダ症の基準[Winthrop, 2015]に合致するかどうか判断することはできない。しかし、本事象が非重篤で軽度であると判断されたこと、メポリズマブ投与を中止することなく回復したことから、本事象が侵襲性カンジダ症である可能性は低いと考えられた。

被験者番号 360：4[redacted] 歳女性被験者であり、直前の投与の 37 日後（初回投与の 116 日後）にカンジダ感染（医師報告用語：カンジダ症）を発現した。本事象は、治験薬の投与を中止することなく 7 日間で回復し、非重篤で軽度と判断された。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。本事象の特徴から、本事象は Winthrop らが定義した生物学的製剤による治療における日和見感染の基準[Winthrop, 2015]に合致しないと考えられた。

以上のことから、本試験では、メポリズマブは EGPA 被験者における日和見感染リスクを増大させないと考えられた。

Long-term Access Program

治験薬投与期間中に「感染症および寄生虫症」（SOC）の有害事象が MEA116841 試験の 45 例（47%）及び 201607 試験の 4 例（31%）で報告された。感染症は MEA116841 試験の被験者の 9%で重篤な感染症として報告されたが、201607 試験では重篤な感染症は報告されなかった。両試験で寄生虫感染症の有害事象の報告はなかった。

日和見感染

MEA116841 試験では、日和見感染の報告はなかった。201607 試験では、1 例（8%）で帯状疱疹の非重篤な事象が報告され、日和見感染と分類された。本事象は、MEA115921 試験でメポリズマブの投与を受け、胸部帯状疱疹を発現した 4[redacted] 歳の女性被験者に発現した。本事象は 201607 試験でのメポリズマブの初回投与から 211 日後に発現し、治験薬の投与を中止することなく 7 日間で回復した。

2.7.4.2.1.4.2.5. 悪性腫瘍

MEA115921 試験

治験薬投与期間中の「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）」（SOC）が、メポリズマブ群の 1 例（1%）、プラセボ群の 3 例（4%）で報告された。その内訳は、メポリズマブ群では大腸腺腫、プラセボ群では、脂肪腫、ボーエン病及び精巣癌であった。

悪性腫瘍は、メポリズマブ群では報告はなく、プラセボ群では 2 例（3%）で報告された（ボーエン病及び精巣癌）。1 例で報告された精巣癌は、重篤な有害事象であった。両事象とも試験期間中に回復した。

Long-term Access Program

「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）」（SOC）が治験薬投与期間中に MEA116841 試験の 2 例（2%）で報告された。その内訳は、メラノサイト性母斑及び皮膚乳頭腫が各 1 例であった。201607 試験では報告はなかった。両試験で悪性腫瘍は報告されなかった。

2.7.4.2.1.4.2.6. 心血管系の有害事象

MEA115921 試験

心臓障害

治験薬投与期間中の「心臓障害」（SOC）の有害事象は、メポリズマブ群の 4 例（6%）、プラセボ群の 6 例（9%）で報告された。2 例以上で報告された有害事象は、動悸（メポリズマブ群 1 例、プラセボ群 2 例）及び心房細動（プラセボ群 2 例）であった。

「心臓障害」（SOC）の重篤な有害事象は、メポリズマブ群の 1 例（1%）（心停止）、プラセボ群の 2 例（3%）（冠動脈疾患、ストレス心筋症）で報告された。

治験実施計画書で規定した心血管系事象

治験実施計画書で規定した心血管系事象が、治験責任医師により 9 例で報告された。このうち、4 例（6%）はメポリズマブ群、5 例（7%）はプラセボ群であった。報告された心血管系事象は、「不整脈」（メポリズマブ群 2 例、プラセボ群 3 例）、「心筋梗塞／不安定狭心症」（メポリズマブ群 1 例、プラセボ群 1 例）、「脳血管事象／脳卒中及び一過性脳虚血発作」（メポリズマブ群 1 例）、並びに「うっ血性心不全」（プラセボ群 1 例）であった。

事前に規定した心血管系事象と判断された事象はメポリズマブ群の 2 例、プラセボ群の 2 例の計 4 例に発現した（表 2.7.4.2-19）。

表 2.7.4.2-19 心血管系事象と判断された事象及び全死亡（MEA115921 試験、安全性解析対象集団）

Subject	Age/Sex	Adjudicated Event	Verbatim Term
Pre-specified CV Event			
Placebo			
305	5[redacted]/F	うっ血性心不全	たこつぼ型心筋症 (serious)
312	5[redacted]/F	心筋梗塞/ 不安定狭心症	冠動脈疾患 (serious), 胸痛 (non-serious)
Mepolizumab			
260	4[redacted]/M	心筋梗塞/ 不安定狭心症	心停止 (serious, fatal)
576	5[redacted]/F	脳血管事象/ 脳卒中	小脳虚血 (serious)
All Cause Death			
Mepolizumab			
260	4[redacted]/M	急性心筋梗塞	心停止 (serious, fatal)

Data Source: MEA115921 CSR Listing 25, Listing 29, Listing 56, Listing 58, and Listing 60.
MedDRA Ver. 19.0/ MedDRA J Ver. 19.0

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

重篤な心血管系、血栓塞栓性の事象及び重篤な虚血性の有害事象がメポリズマブ群の 2 例（3 件）、プラセボ群の 2 例（2 件）で報告された。メポリズマブ群の事象は、1 例が心停止、もう 1 例が小脳虚血及びラクナ梗塞であった。プラセボ群の事象は、冠動脈疾患及びストレス心筋症であった（表 2.7.4.2-20）。

表 2.7.4.2-20　重篤な心血管系、血栓塞栓性の事象及び重篤な虚血性の有害事象（MEA115921 試験、安全性解析対象集団）

	Number (%) of Subjects	
	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg SC N=68
Serious CVT/ Ischaemic AEs	2 (3)	2 (3)
心停止	0	1 (1)
冠動脈疾患	1 (1)	0
ストレス心筋症	1 (1)	0
小脳虚血	0	1 (1)
ラクナ梗塞	0	1 (1)

Data Source: MEA115921 CSR Table 3.29 and Table 3.31.
MedDRA Ver. 19.0/ MedDRA J Ver. 19.0

死亡に至った心停止（メポリズマブ群）を除き、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は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。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及びリスクがあった。中等度と判断されたラクナ梗塞を除いて、いずれの事象も重度であった。

Long-term Access Program

心臓障害

「心臓障害」（SOC）が治験薬投与期間中に MEA116841 試験の 4 例（4%）に報告された。201607 試験では報告はなかった。2 例以上に報告された事象はなかった。「心臓障害」（SOC）の重篤な有害事象が 2 例（2%）で報告された（不整脈及び心停止）。

治験実施計画書で規定した心血管系事象

治験実施計画書で規定した心血管系事象が MEA116841 試験の 3 例（3%）に報告された。報告された心血管系事象は、「不整脈」（2 例）及び「脳血管事象／脳卒中及び一過性脳虚血発作」（1 例）であった。201607 試験では、治験実施計画書で規定した心血管系事象は報告されなかった。

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

重篤な心血管系、血栓塞栓性の事象が MEA116841 試験の 2 例（2%）で報告された（不整脈及び心停止）。201607 試験では重篤な心血管系、血栓塞栓性の事象は報告されなかった。

両試験で重篤な虚血性の事象は報告されなかった。

2.7.4.2.1.5.　器官別又は症候群別有害事象の解析

MEA115921 試験

SOC 別の有害事象の発現頻度は、大部分の SOC でプラセボ群と比較してメポリズマブ群で高かった。いずれかの投与群で 10%以上に報告された治験薬投与期間中の有害事象の発現頻度を SOC 別に表 2.7.4.2-21 に示す。両群の間で最も大きな差がみられたのは「皮膚および皮下組織障害」（SOC）の発現頻度（メポリズマブ群 44%、プラセボ群 19%）であり、これは、主に、発疹、そう痒症、蕁麻疹及び皮膚病変の発現頻度がメポリズマブ群で高かった

ことによるものであった。また、「血管障害」（SOC）の発現頻度（メポリズマブ群 13%、プラセボ群 3%）にも差がみられ、これは、主に、ほてり／潮紅の発現頻度がメポリズマブ群で高かったことによるものであった。

表 2.7.4.2-21　治験薬投与期間中の SOC 別の有害事象（いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上）（MEA115921 試験、安全性解析対象集団）

	Placebo		Mepolizumab 300 mg SC	
	N=68	Subj yrs=61.6	N=68	Subj yrs=66.7
System Organ Class	n (%)	Rate[1] [# Events]	n (%)	Rate[1] [# Events]
感染症および寄生虫症	53 (78)	2646.9 [163]	57 (84)	2414.5 [161]
神経系障害	32 (47)	1136.7 [70]	38 (56)	1364.7 [91]
一般・全身障害および投与部位の状態	28 (41)	1364.0 [84]	40 (59)	1769.6 [118]
筋骨格系および結合組織障害	30 (44)	1331.5 [82]	38 (56)	1259.7 [84]
胃腸障害	31 (46)	941.8 [58]	34 (50)	1289.7 [86]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	28 (41)	1916.1 [118]	35 (51)	1379.7 [92]
皮膚および皮下組織障害	13 (19)	259.8 [16]	30 (44)	794.8 [53]
傷害、中毒および処置合併症	10 (15)	308.5 [19]	22 (32)	494.9 [33]
臨床検査	11 (16)	211.1 [13]	15 (22)	374.9 [25]
眼障害	9 (13)	178.6 [11]	16 (24)	254.9 [17]
耳および迷路障害	10 (15)	194.9 [12]	13 (19)	240.0 [16]
血管障害	2 (3)	32.5 [2]	9 (13)	150.0 [10]

Data Source: MEA115921 CSR Table 3.42
MedDRA Ver. 19.0/ MedDRA J Ver. 19.0
1. Represents the frequency of events per 1000 subject-years of exposure.

Long-term Access Program

MEA116841 試験及び 201607 試験で治験薬投与期間中に発現したすべての有害事象を SOC 別に表 2.7.4.2-22 に示す。最も多く報告された SOC 別の有害事象は、MEA116841 試験及び 201607 試験ともに「感染症および寄生虫症」（SOC）であった。

表 2.7.4.2-22　治験薬投与期間中の SOC 別の有害事象（いずれかの投与群で発現頻度が 3%超）（MEA116841 試験及び 201607 試験、安全性解析対象集団）

	Number (%) of Subjects	
	MEA116841	201607
System Organ Class (SOC)	Mepolizumab 300 mg SC N=96	Mepolizumab 300 mg SC N=13
有害事象発現例数	62 (65)	4 (31)
感染症および寄生虫症	33 (34)	3 (23)
一般・全身障害および投与部位の状態	15 (16)	3 (23)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14 (15)	3 (23)
神経系障害	8 (8)	2 (15)
筋骨格系および結合組織障害	19 (20)	0
胃腸障害	10 (10)	0
精神障害	4 (4)	0
皮膚および皮下組織障害	4 (4)	0

Data Source: MEA116841 and 201607 CSR Table 3.5.
MedDRA Ver. 19.0/ MedDRA J Ver. 19.0

2.7.4.2.2. 個別有害事象の文章による説明

本承認申請におけるメポリズマブの安全性評価に用いた試験における死亡に至った有害事象、その他の重篤な有害事象、治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象の症例の叙述の記載場所を表 2.7.4.2-23 に示す。また、MEA115921 試験及び LAP においては、各死亡に至った有害事象及びその他の重篤な有害事象を発現した症例に関する叙述を 2.7.6.に示す。

表 2.7.4.2-23 症例の叙述の記載場所

Study No.	Death		SAE		Withdrawal due to AE	
	N	Location	N[1]	Location	N	Location
MEA115921	1	CSR section 16.1.	32	CSR section 16.2.	3	CSR section 16.3.
LAP（MEA116841、201607）	1	CSR section 9.1.	16	CSR section 9.2.	2	CSR section 9.3.
HES Compassionate use program（MHE104317、MHE112562 及び 112000）	20	CSR section14.1.	123	CSR section 14.2.	30	CSR section 14.4.
MEA115666	1	CSR section 13.1.	31	CSR section 13.2.	8	CSR section 13.3.

1. Total on-treatment and post-treatment SAEs

2.7.4.2.3. 実施中の試験における安全性

本承認申請における安全性データカットオフ日（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）までに実施中の試験で報告された重篤な有害事象の概要を対象疾患ごとに本 2.7.4.2.3.に示す。死亡に至った及び死亡以外の重篤な有害事象が発現した実施中の試験一覧を表 2.7.4.2-24 に示す。

なお、本承認申請時点で中間 CSR が作成されており、本承認申請の参考資料である 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 MEA115666 試験については、各試験の中間 CSR のデータカットオフ日までのデータを 2.7.6.に、各試験の中間 CSR のデータカットオフ日の翌日から本承認申請における安全性データカットオフ日である [redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに報告されたデータを本 2.7.4.2.3.に示す。更に、各試験の中間 CSR データカットオフ日の翌日から [redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに報告された MHE104317 試験の重篤な有害事象一覧を付録 2.7.4.7-4 に、MEA115666 試験の重篤な有害事象一覧を付録 2.7.4.7-5 に示す。中間 CSR が作成されていない臨床試験（201312 試験、200363 試験、201956 試験、201810 試験、204471 試験、MEA117113 試験、MEA117106 試験）については、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までの重篤な有害事象の概要を本 2.7.4.2.3.に示す。

表 2.7.4.2-24　死亡に至った及び死亡以外の重篤な有害事象が発現した実施中の試験一覧

Indication/ Study Identifier	N	Status	Study Design	Dose and Schedule
Hypereosinophilic syndrome				
HES Compassionate Use (MHE104317: includes MHE112562 and 112000)	321[1]	Ongoing	Compassionate Use; Open-label	Mepolizumab 750 mg IV to 300 mg SC[2]
Severe asthma				
MEA115666	347[4]	Ongoing	Open-label, long term extension study	Mepolizumab 100 mg SC every 4 weeks
201312	N/A[3]	Ongoing	Open-label extension study	Mepolizumab 100 mg SC every 4 weeks
200363	N/A[3]	Ongoing	Open-label study consisting of two parts; Part A: patients receive a total of 3 doses Part B: 52 week safety extension (paediatric)	Mepolizumab 40 mg SC or 100 mg SC, based on weight every 4 weeks
201956	N/A[3]	Ongoing	Open-label extension study	Mepolizumab 100 mg SC every 4 weeks
201810	N/A[3]	Ongoing	52 week randomised placebo-controlled trial	Mepolizumab 100 mg every 4 weeks Placebo every 4 weeks
204471	N/A[3]	Ongoing	32 week open-label trial	Mepolizumab 100 mg SC once every 4 weeks
Chronic Obstructive Pulmonary Disease				
MEA117113	N/A[3]	Ongoing	52 week randomised placebo-controlled trial	Mepolizumab 300 mg SC (3 injections) every 4 weeks Mepolizumab 100 mg SC (1 injection) every 4 weeks Placebo every 4 weeks
MEA117106	N/A[3]	Ongoing	52 week randomised placebo-controlled trial	Mepolizumab 100 mg SC every 4 weeks Placebo every 4 weeks

1. As of [redacted], data cut-off date for interim report. The total subjects entered in MHE104317 include 4 subjects who also participated in the Initial Compassionate Use Programme. These 4 subjects have been accounted for in each programme. Two subjects withdrew from the study and re-entered with a different subject number and are counted as separate subjects. Listings and narratives are provided from the cut off date for the interim CSR ([redacted]) through [redacted].
2. After the first 3 doses, further doses are at investigator discretion; doses range from 750 mg IV to 300 mg SC.
3. Study is actively enrolling patients and therefore the 'N' for the safety database is not available.
4. Listings and narratives are provided from the cut off date for the interim CSR ([redacted]) through [redacted].

2.7.4.2.3.1.　実施中の重症喘息を対象とする試験

MEA115666 試験には 300 例以上の被験者が組み入れられた。また、201312 試験、200363 試験、201956 試験、201810 試験及び 204471 試験は実施中であり、安全性データベースの被験者数の情報は利用できなかった。

データカットオフ日（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点で、重症喘息を対象とした実施中の臨床試験（オープンラベルの MEA115666 試験、201312 試験、201956 試験、204471 試験及び 200363 試験、並びに盲検化された 201810 試験を含む）で 177 例に約 268 件の重篤な有害事象が報告された。重症喘息を対象とした実施中の臨床試験で死亡に至った重篤な有害事象を発現した 4 例は、いずれも MEA115666 試験の被験者であり、死亡に至った重篤な有害事象の内訳は各 1 例に発現した突然死、心筋梗塞、急性心不全及び 1 例に発現した肥満、睡眠時無呼吸症候群、喘息であった。これらの死亡に至った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。3 例以上で報告された重篤な有害事象は、

喘息（59 例）、肺炎（10 例）、変形性関節症（5 例）、下気道感染（4 例）、気道感染（3 例）、尿路感染（3 例）、足骨折（3 例）及び鼻茸（3 例）であった。

2.7.4.2.3.2. 実施中の慢性閉塞性肺疾患を対象とする試験

データカットオフ日（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点で、慢性閉塞性肺疾患（COPD）を対象としたプラセボ対照比較試験（盲検化された MEA117113 試験及び MEA117106 試験）で 677 例に約 887 件の重篤な有害事象が報告された。両試験は実施中であり、安全性データベースの被験者数の情報は利用できなかった。死亡は 54 件報告され、その多くが COPD 又はその他の呼吸器に関連する事象によるものであった。10 例以上で報告された重篤な有害事象は、COPD（336 例）、肺炎（116 例）、急性呼吸不全（17 例）、心房細動（17 例）、感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪（15 例）、呼吸不全（15 例）、うっ血性心不全（11 例）及び急性心筋梗塞（10 例）であった。

2.7.4.2.3.3. 実施中の HES を対象とする試験

表 2.7.4.2-24 に示したように、HES 患者を対象としたコンパッショネートユースプログラムには 300 例以上が組み入れられた。MHE104317 試験では、最新の中間 CSR のデータカットオフ日（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の翌日から [redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までで 10 例に 13 件の重篤な有害事象が報告された。2 件以上で報告された重篤な有害事象は敗血症で、同じ被験者で 2 件報告され、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。最新の中間 CSR のデータカットオフ日の翌日から [redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに死亡の報告はなかった。

2.7.4.3. 臨床検査値の評価

MEA115921 試験の臨床検査値の評価を示す。

2.7.4.3.1. 血液生化学検査

血液生化学検査項目のベースラインからの平均変化量は、試験期間を通して両投与群でわずかであった。

大部分の血液生化学検査項目について、ほとんどの被験者で基準値範囲外への変動は認められなかった。ベースライン後のいずれかの時点において、基準値範囲外への変動が多く認められた血液生化学検査項目は、C-反応性蛋白（高値）、血中リン（低値）及び血中ブドウ糖（高値及び低値）であった（表 2.7.4.3-1）。血中ブドウ糖の高値への変化（メポリズマブ群 26%、プラセボ群 34%）を除き、基準値範囲外への変動の発現頻度は両投与群で同程度あり、治験薬の投与に関連する傾向は認められなかった。

表 2.7.4.3-1　ベースライン後のいずれかの時点で基準値範囲外への変動が多く認められた血液生化学検査項目（いずれかの群で 10%超）（MEA115921 試験、安全性解析対象集団）

Clinical Chemistry Parameter	Change from Baseline	Number (%) of Subjects	
		Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg SC N=68
n with lab data		68	68
C-reactive protein	To High	25 (37)	26 (39)
Calcium	To High	10 (15)	9 (13)
Chloride	To High	13 (19)	9 (13)
Cholesterol	To High	8 (12)	4 (6)
Creatine kinase	To High	11 (16)	14 (21)
Gamma glutamyl transferase	To High	7 (10)	10 (15)
Glucose	To Low	17 (25)	19 (28)
Glucose	To High	23 (34)	18 (26)
Lactate dehydrogenase	To High	10 (15)	6 (9)
Phosphate	To Low	25 (37)	23 (34)
Phosphate	To High	10 (15)	16 (24)
Protein	To Low	9 (13)	7 (10)
Urea	To High	10 (15)	12 (18)

Data Source: MEA115921 CSR Table 3.56

血液生化学検査で、事前に規定した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が認められた被験者はいなかった。試験期間中に肝胆汁性の検査値異常に関する報告はなかった。

アラニンアミノトランスフェラーゼ増加の有害事象が、メポリズマブ群の 5 例で報告された。プラセボ群からの報告はなかった。いずれの値（51～124 U/L）も基準値上限（基準値：0～48 U/L）の 3 倍未満であった。これらの有害事象は、メポリズマブの初回投与の 37～337 日後に発現し、いずれの被験者もメポリズマブの投与を中止することなく 8～84 日間で回復した。

2.7.4.3.2.　血液学的検査

好酸球に関連する検査項目（2.7.3.）以外の血液学的検査項目は、ベースラインからの平均変化量が、試験期間を通して両投与群でわずかであった。

大部分の血液学的検査項目で、ベースラインから基準値範囲外への変動が 1 件以上認められた。ベースライン後のいずれかの時点において、基準値範囲外への変動が多く認められた血液学的査項目は、平均赤血球ヘモグロビン濃度（低値）、好中球／白血球比（高値）、単球（低値）、好中球（高値）及び白血球（低値）であった（表 2.7.4.3-2）。プラセボ群の発現頻度と比較してメポリズマブ群の発現頻度が 10%以上高かった血液学的検査項目は、ベースラインからのヘモグロビンの低値への変化及び単球／白血球比の高値への変化であった。メポリズマブ群の発現頻度と比較してプラセボ群の発現頻度が 10%以上高かった血液学的検査項目は、ベースラインからの好中球／白血球比の低値への変化及び好中球、白血球、リンパ球の高値への変化であった。

表 2.7.4.3-2　ベースライン後のいずれかの時点で基準値範囲外への変動が多く認められた血液学的検査項目（いずれかの群で 10%超）（MEA115921 試験、安全性解析対象集団）

Hematology Parameter	Change from Baseline	Number (%) of Subjects	
		Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg SC N=68
n with lab data		68	68
Erythrocyte mean corpuscular HgB	To Low	48 (71)	44 (65)
Erythrocyte mean corpuscular volume	To High	11 (16)	4 (6)
Erythrocytes	To High	6 (9)	8 (12)
Hemoglobin	To Low	8 (12)	15 (22)
Leukocytes	To High	29 (43)	14 (21)
Lymphocytes	To Low	17 (25)	16 (24)
Lymphocytes	To High	9 (13)	1 (1)
Lymphocytes/Leukocytes	To Low	26 (38)	20 (29)
Monocytes	To Low	28 (41)	24 (35)
Monocytes/Leukocytes	To High	7 (10)	13 (19)
Neutrophils	To High	28 (41)	20 (29)
Neutrophils/Leukocytes	To Low	9 (13)	2 (3)
Neutrophils/Leukocytes	To High	28 (41)	25 (37)
Platelets	To High	9 (13)	9 (13)

Data Source: MEA115921 CSR Table 3.59
Note: Eosinophils or eosinophil-related measures are not shown.

血液学的検査で、事前に規定した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が認められた被験者はいなかった。

治験薬投与期間中に貧血が、メポリズマブ群の 2 例（貧血）及びプラセボ群の 1 例（鉄欠乏性貧血）で報告されたが、重篤な有害事象の報告はなかった。

2.7.4.4.　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

MEA115921 試験の臨床検査値の評価を示す。

2.7.4.4.1.　バイタルサイン及び体重

ベースライン時では、平均拡張期血圧及び平均収縮期血圧、脈拍数、並びに体重がプラセボ群と比較してメポリズマブ群でわずかに低かった。ベースラインの平均体温は投与群間で同程度であった（表 2.7.4.4-1）。いずれの検査項目でもベースラインからの平均変化量は小さく、治験薬の投与による影響はみられなかった。

表 2.7.4.4-1　治験薬投与期間中のバイタルサイン及び体重のベースラインからの変化量（MEA115921 試験、安全性解析対象集団）

Mean Value	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg SC N=68
Diastolic Blood Pressure, mmHg		
Baseline	80.21	76.22
Change from baseline over Wk 4-52	-4.27 to -0.48	-1.71 to 1.01
Systolic Blood Pressure, mmHg		
Baseline	127.46	122.46
Change from baseline over Wk 4-52	-2.35 to 1.41	-1.57 to 1.29
Pulse Rate, beats/min		
Baseline	77.38	75.75
Change from baseline over Wk 4-52	0.59 to 3.85	-2.17 to 1.87
Temperature, °C		
Baseline	36.52	36.51
Change from baseline over Wk 4-52	-0.09 to 0.05	-0.14 to 0.03
Weight, kg		
Baseline	82.43	77.98
Change from baseline over Wk 4-52	-0.88 to -0.13	-1.06 to 0.81

Data Source: MEA115921 CSR Table 3.70

試験期間中のいずれかの時点で、拡張期血圧、収縮期血圧及び脈拍数のベースラインから基準値範囲外への変化が認められた被験者は、いずれの投与群でも少なかった（拡張期血圧：最大で、メポリズマブ群 2%、プラセボ群 3%、収縮期血圧：最大で、メポリズマブ群 1%、プラセボ群 5%、脈拍数：最大で、メポリズマブ群 3%、プラセボ群 7%）。メポリズマブ群の 1 例で認められた収縮期血圧の低下を除き、これらの変化はいずれもベースラインからの上昇であった。

2.7.4.4.2.　心電図

心電図に臨床的に重要な異常が報告された被験者数は、スクリーニング時には各投与群で同様であった［メポリズマブ群 9 例（13%）、プラセボ群 9 例（14%）］が、ベースライン時では、プラセボ群（5 例、7%）と比較してメポリズマブ群（15 例、22%）で多かった。ベースライン後のいずれかの時点において、臨床的に重要な異常所見が報告された被験者は、メポリズマブ群 22 例（32%）、プラセボ群 17 例（25%）であった。

心電図測定値のベースラインからの変化量の絶対値及び平均変化量は、PR 間隔の変化がプラセボ群（-0.8 msec から 1.3 msec）と比較してメポリズマブ群（1.4 msec から 7.1 msec）でやや大きかったことを除き、投与群間で同様であり、試験期間を通してベースラインと同様の値を示した。ベースラインからの QTc（F）間隔（メポリズマブ群 15.4 msec、プラセボ群 16.9 msec）及び QTc（B）間隔（メポリズマブ群 18.1 msec、プラセボ群 18.8 msec）の平均最大変化量は投与群間で同様であった。

QTc 間隔の結果は投与群間で概ね同様であった。ほぼ全例でベースライン後の QTc（F）の最大値は 450 msec 以下（メポリズマブ群 97%、プラセボ群 96%）であり、大部分の被験者でベースライン後の QTc（B）の最大値は 450 msec 以下（メポリズマブ群 76%、プラセボ群 74%）であった（表 2.7.4.4-2）。プラセボ群の 1 例で、ベースライン後の QTc（F）及び QTc（B）の値が 500 msec を超え、32 週時に心電図 QT 延長の有害事象として報告されたが、本事象は単発的に発現したもので、12 日間で回復した。

大部分の被験者は、ベースラインからの QTc（F）（メポリズマブ群 69%、プラセボ群 72%）及び QTc（B）（メポリズマブ群 69%、プラセボ群 62%）の最大変化量が 0 msec 以上 30 msec 未満であった（表 2.7.4.4-2）。QTc（F）又は QTc（B）のベースラインからの減少が 30 msec を超えていた被験者はいなかった。QTc（F）及び QTc（B）がベースラインから 60 msec 以上増加した被験者が、プラセボ群でそれぞれ 1 例及び 2 例で報告された。

表 2.7.4.4-2　ベースライン後の QTc 間隔の最大値及びベースラインからの変化量（MEA115921 試験、安全性解析対象集団）

	Number (%) of Subjects			
	QTc(F)		QTc(B)	
Any Time Post-baseline[1]	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg SC N=68	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg SC N=68
Value (msec)				
n	68	68	68	68
≤ 450	65 (96)	66 (97)	50 (74)	52 (76)
> 450 to ≤ 480	2 (3)	2 (3)	17 (25)	16 (24)
> 480 to ≤ 500	0	0	0	0
> 500	1 (1)	0	1 (1)	0
Change from Baseline (msec)				
n	68	68	68	68
≥ -60 to < -30	0	0	0	0
≥ -30 to < 0	10 (15)	9 (13)	9 (13)	7 (10)
≥ 0 to < 30	49 (72)	47 (69)	42 (62)	47 (69)
≥ 30 to < 60	8 (12)	12 (18)	15 (22)	14 (21)
≥ 60	1 (1)	0	2 (3)	0

Data Source: MEA115921 CSR Table 3.67, Table 3.68
1. Maximum QTc interval seen in each subject over the course of the trial.

2.7.4.4.3.　免疫原性

MEA115921 試験では、135 例に抗薬物抗体（ADA）の検査を行った。メポリズマブ群の 2 例がベースライン時に ADA 陽性であった。この 2 例の検体は投与後には陽性とならなかった。

2 例（各群 1 例）がベースライン後のいずれかの時点で ADA 陽性であった。メポリズマブ群の 1 例は、24 週時に一過性の ADA 反応を示し、抗体価は 32 であった。プラセボ群の 1 例は 52 週時及び 60 週時に持続性の ADA 反応を示したが抗体価（それぞれ、32 及び 16）は低下した。各被験者の抗体価の中央値は 32 であった。いずれの被験者でも中和抗体は陰性であった。

治験薬投与期間中に ADA 陽性を示した 2 例のうち、メポリズマブ群の 1 例で 10 件の有害事象が 6 種類の SOC にわたって報告され、プラセボ群の 1 例で 17 件の有害事象が 10 種類の SOC にわたって報告された。両被験者に共通する有害事象はなかった。いずれの被験者にも全身性反応、局所性注射部位反応及び重篤な有害事象は認められなかった。メポリズマブ群の ADA 陽性被験者の血中好酸球数は、52 週間の治験薬投与期間中は低値（0.060 GI/L 以下）で推移したが、後観察期間中の 60 週時に 0.230 GI/L へ増加した。プラセボ群の ADA 陽性被験者の血中好酸球数は、試験期間を通して 0.020 GI/L から 0.200 GI/L まで変動した。

2.7.4.5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1. 内因性要因

2.7.4.5.1.1. 性別：MEA115921 試験

女性及び男性ともに有害事象の発現頻度は安全性解析対象集団の結果と同様であった（表 2.7.4.5-1）。有害事象を発現した被験者の割合は、大部分の SOC において男性よりも女性で高い傾向にあった。

表 2.7.4.5-1 治験薬投与期間中にいずれかの投与群で 10%超に発現した SOC 別の有害事象（性別）（MEA115921 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class	Number (%) of Subjects			
	Female		Male	
	Placebo N=38	Mepolizumab 300 mg SC N=42	Placebo N=30	Mepolizumab 300 mg SC N=26
Any Event	35 (92)	42 (100)	29 (97)	24 (92)
感染症および寄生虫症	31 (82)	37 (88)	22 (73)	20 (77)
神経系障害	19 (50)	26 (62)	13 (43)	12 (46)
一般・全身障害および投与部位の状態	19 (50)	26 (62)	9 (30)	14 (54)
筋骨格系および結合組織障害	14 (37)	25 (60)	16 (53)	13 (50)
胃腸障害	18 (47)	22 (52)	13 (43)	12 (46)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	18 (47)	23 (55)	10 (33)	12 (46)
皮膚および皮下組織障害	8 (21)	19 (45)	5 (17)	11 (42)
傷害、中毒および処置合併症	7 (18)	14 (33)	3 (10)	8 (31)
臨床検査	8 (21)	10 (24)	3 (10)	5 (19)
眼障害	3 (8)	11 (26)	6 (20)	5 (19)
耳および迷路障害	6 (16)	10 (24)	4 (13)	3 (12)
精神障害	5 (13)	3 (7)	1 (3)	2 (8)
血管障害	0	8 (19)	2 (7)	1 (4)
心臓障害	4 (11)	1 (2)	2 (7)	3 (12)
免疫系障害	2 (5)	3 (7)	1 (3)	3 (12)
代謝および栄養障害	1 (3)	3 (7)	4 (13)	1 (4)
腎および尿路障害	2 (5)	2 (5)	1 (3)	3 (12)

Data Source: MEA115921 CSR Table 3.48.
MedDRA Ver. 19.0/ MedDRA J Ver. 19.0

2.7.4.5.1.2. 年齢別：MEA115921 試験

本試験では、65 歳未満の被験者が大部分を占めていたため、このサブグループで発現した有害事象のプロファイルは安全性解析対象集団と同様であった。65 歳以上の被験者は 17 例（プラセボ群 9 例、メポリズマブ群 8 例）で、このサブグループと安全性解析対象集団又は 65 歳未満の被験者との比較に限界はあったものの、このサブグループ特有の安全性上の徴候は認められなかった。

2.7.4.5.1.3. 人種別：MEA115921 試験

本試験では、白人の被験者が大部分を占めていたため、このサブグループで発現した有害事象のプロファイルは安全性解析対象集団と同様であった。アジア人被験者は 8 例（プラセボ群 5 例、メポリズマブ群 3 例）、その他の人種は 3 例（プラセボ群 2 例、メポリズマブ群

1 例）で、被験者数が少なかったため、これらのサブグループを安全性解析対象集団又は白人被験者と比較することはできなかった。

2.7.4.5.1.4. 日本人におけるメポリズマブの安全性

安全性評価に用いた MEA115921 試験及び MEA116841 試験の日本人被験者の曝露状況及び有害事象を要約した。

本 2.7.4.5.1.4.では、日本の被験者集団を「日本人」と表記することとした。

2.7.4.5.1.4.1. 被験者の内訳

MEA115921 試験

MEA115921 試験では、合計 6 例（各投与群 3 例）の日本人が無作為化され、治験薬の投与を 1 回以上受け、ITT 集団に含まれた。日本人被験者全例が 52 週の治験薬投与を完了し、本試験を完了した。

MEA116841 試験

MEA115921 試験に参加した日本人被験者全例（6 例）が MEA116841 試験でメポリズマブ 300 mg の皮下投与を受けた。データカットオフ日（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点で、日本人被験者全例が実施中であった。

2.7.4.5.1.4.2. 曝露状況

MEA115921 試験

日本人の全例が計画された 13 回の投与をすべて受けた。

MEA116841 試験

データカットオフ日時点の MEA116841 試験での日本人の投与回数は、5 回（1 例）、7 回（1 例）、11 回（2 例）及び 12 回（2 例）であった。

2.7.4.5.1.4.3. 有害事象

2.7.4.5.1.4.3.1. 有害事象の概略

MEA115921 試験

MEA115921 試験の日本人の有害事象の概略を表 2.7.4.5-2 に示す。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）及びプラセボ群の 1 例（顔面麻痺）で報告された。重篤な有害事象の報告はなかった。

表 2.7.4.5-2　日本人の有害事象の概略（MEA115921 試験、安全性解析対象集団）

	Placebo (N=68)	Mepolizumab 300 mg SC (N=68)
日本人	N=3	N=3
Any AEs	3	3
AEs related to study treatment	1	1
AEs leading to permanent discontinuation of study treatment or withdrawal from the study	0	0
Any SAEs	0	0
SAEs related to study treatment	0	0
Fatal SAEs	0	0
Any On-Treatment AEs	3	3
Any On-Treatment SAEs	0	0

Data Source: MEA115921 (Japan) Table 3.1

MEA116841 試験

MEA116841 試験の日本人の有害事象の概略を表 2.7.4.5-3 に示す。治験薬との因果関係があると判断された有害事象は、MEA115921 試験でプラセボの投与を受けていた 1 例（筋肉痛）及び MEA115921 試験でメポリズマブの投与を受けていた 1 例（注射部位反応）で報告された。MEA115921 試験でメポリズマブの投与を受けていた 1 例で、治験薬との因果関係のない重篤な有害事象が報告された。

表 2.7.4.5-3　日本人の有害事象の概略（MEA116841 試験、安全性解析対象集団）

	Mepolizumab 300 mg SC Previously on placebo (N=50)	Mepolizumab 300 mg SC Previously on mepolizumab (N=46)	Mepolizumab 300 mg SC Total (N=96)
日本人	N=3	N=3	N=6
Any AEs	3	3	6
AEs related to study treatment	1	1	2
AEs leading to permanent discontinuation of study treatment or withdrawal from the study	0	0	0
Any SAEs	0	1	1
SAEs related to study treatment	0	0	0
Fatal SAEs	0	0	0
Any On-Treatment AEs	3	3	6
Any On-Treatment SAEs	0	1	1

Data Source: MEA116841 (Japan) Table 3.3

2.7.4.5.1.4.3.2.　治験薬投与期間中の有害事象

MEA115921 試験

MEA115921 試験で治験薬投与期間中に日本人で発現した有害事象を表 2.7.4.5-4 に示す。日本人で 2 例以上に報告された有害事象は鼻咽頭炎及び靭帯捻挫であった。

表 2.7.4.5-4　治験薬投与期間中に日本人で発現した有害事象（MEA115921 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Placebo （N=68）	Mepolizumab 300 mg SC （N=68）
日本人	N=3	N=3
ANY EVENT	3	3
感染症および寄生虫症	2	2
鼻咽頭炎	2	1
気管支炎	0	1
歯肉炎	0	1
単純ヘルペス	0	1
インフルエンザ	0	1
中耳炎	0	1
胃腸障害	1	1
齲歯	0	1
舌炎	1	0
傷害、中毒および処置合併症	1	1
靭帯捻挫	1	1
脊椎圧迫骨折	0	1
筋骨格系および結合組織障害	0	2
関節痛	0	1
頚部痛	0	1
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1
注射部位反応	0	1
臨床検査	1	0
血中トリグリセリド増加	1	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）	0	1
大腸腺腫	0	1
神経系障害	1	0
顔面麻痺	1	0
皮膚および皮下組織障害	0	1
発疹	0	1

Data Source: MEA115921 (Japan) Table 3.2
MedDRA Ver. 19.0/ MedDRA J Ver. 19.0

MEA116841 試験

MEA116841 試験で治験薬投与期間中に日本人で発現した有害事象を表 2.7.4.5-5 に示す。日本人で 2 例以上に報告された有害事象は鼻咽頭炎、インフルエンザ及び背部痛であった。

表 2.7.4.5-5　治験薬投与期間中に日本人で発現した有害事象（MEA116841 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Mepolizumab 300 mg SC Previously on placebo（N=50）	Mepolizumab 300 mg SC Previously on mepolizumab（N=46）	Mepolizumab 300 mg SC Total（N=96）
日本人	N=3	N=3	N=6
ANY EVENT	3	3	6
感染症および寄生虫症	3	3	6
鼻咽頭炎	2	1	3
インフルエンザ	2	0	2
気管支炎	0	1	1
膀胱炎	1	0	1
扁桃炎	0	1	1
筋骨格系および結合組織傷害	1	2	3
背部痛	0	2	2
筋肉痛	1	0	1
腱炎	1	0	1
耳および迷路障害	2	0	2
乗物酔い	1	0	1
突発性難聴	1	0	1
頭位性回転性めまい	1	0	1
胃腸障害	1	1	2
腹痛	0	1	1
悪心	1	0	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	2
石灰沈着症	0	1	1
注射部位反応	0	1	1
発熱	1	0	1
神経系障害	0	1	1
頚髄神経根障害	0	1	1
精神障害	1	0	1
うつ病	1	0	1
不眠症	1	0	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	0	1
咽頭知覚不全	1	0	1

Data Source: MEA116841 (Japan) Table 3.4
MedDRA Ver. 19.0/ MedDRA J Ver. 19.0

2.7.4.5.1.4.3.3.　死亡に至った有害事象

MEA115921 試験

日本人で死亡に至った有害事象は認められなかった。

MEA116841 試験

データカットオフ日時点で、日本人で死亡に至った有害事象は認められなかった。

2.7.4.5.1.4.3.4.　その他の重篤な有害事象

MEA115921 試験

治験薬投与期間中に、日本人に重篤な有害事象は認められなかった。

MEA116841 試験

治験薬投与期間中に日本人で報告された重篤な有害事象は、中等度の背部痛の 1 例であった。本事象は治験薬との因果関係はなく、治験薬投与を中止することなく回復した。

2.7.4.5.1.4.3.5. 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

日本人で治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象は認められなかった。

MEA116841 試験

データカットオフ日時点で、日本人で治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.4.5.1.4.3.6. 注目すべき有害事象

MEA115921 試験

治験薬投与期間中に日本人で報告された注目すべき有害事象は、プラセボ群の 1 例に 3 件の全身性反応（顔面麻痺）、メポリズマブ群の 1 例に 6 件の局所性注射部位反応（注射部位反応）、メポリズマブ群の 1 例に 1 件の日和見感染（単純ヘルペス）であった。

MEA116841 試験

治験薬投与期間中に日本人で報告された注目すべき有害事象は、MEA115921 試験でプラセボ群であった 1 例に 1 件の全身性反応（筋肉痛）、MEA115921 試験でメポリズマブ群であった 1 例に 2 件の局所性注射部位反応（注射部位反応）であった。

2.7.4.5.2. 外因性要因

外因性要因の解析は実施していない。

2.7.4.5.3. 薬物相互作用

メポリズマブはヒト化 IgG1 モノクローナル抗体であり、体内に広く分布する蛋白質分解酵素で分解されると推定される。また、メポリズマブの標的及び消失機序から、薬物相互作用が発現する可能性は低いと考えられる。新たな試験は実施されておらず、気管支喘息の承認審査時に評価されている（1.13.1.3.）。

2.7.4.5.4. 妊娠及び授乳時の使用

メポリズマブの臨床開発プログラムでは、女性被験者に対して、規定した容認可能な避妊法（失敗率 1%未満と定義）を同意取得時から試験期間中及び治験薬最終投与から 4 ヵ月後まで常に正しく用いるよう指導した。

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点で、EGPA を対象とした臨床試験では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メポリズマブの臨床試験（すべての適応症）で

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 2.7.4.5-6）。26 件中 23 件の妊娠がメポリズマブの投与を受けた被験者で報告された。

16 例は生児出生で、出生異常又は奇形は報告されなかった。

メポリズマブは、胎児への潜在的リスクを正当化するベネフィットが期待される場合に限り、妊娠中に使用するべきである。

表 2.7.4.5-6　メポリズマブの臨床試験で報告された妊娠（完了した及び実施中の GSK が実施した臨床試験及びコンパッショネートユースプログラム、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日現在の状況）

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.

2.7.4.5.5.　過量投与

過量投与とみなされるメポリズマブの用量は定義されていない。これまでに、静脈内投与により用量と関連した毒性が認められなかった 1 回当たりの最大投与量は 1500 mg である。確認されている解毒剤はなく、GSK では過量投与が疑われる際の特定の治療法は推奨していない。過量投与が疑われる症状に対しては、臨床的判断により治療を行うべきである。

2.7.4.5.6.　薬物乱用

患者によるメポリズマブの乱用を示すエビデンスは認められておらず、乱用も予想されていない。

2.7.4.5.7.　離脱症状及び反跳現象

メポリズマブの臨床開発プログラムでは、治験薬投与中止後の有害事象を評価するため治験薬投与期間終了後の後観察期間を設けた。

MEA115921 試験では、後観察期間中の有害事象の発現頻度は、メポリズマブ群（49%）とプラセボ群（51%）で同程度であった（表 2.7.4.2-9）。メポリズマブ群で多く報告された後観察期間中の有害事象は、鼻咽頭炎、気管支炎及び頭痛であり、それぞれ 6%で報告された。後観察期間中にプラセボ群で報告された鼻咽頭炎（7%）及び気管支炎（6%）の発現頻度はメポリズマブ群と同程度であったが、頭痛の発現頻度は 3%であった。後観察期間中の有害事象の喘息について、プラセボと比較してメポリズマブの投与中止後の発現頻度が高くなることはなかった。詳細は 2.7.4.2.1.1.4.に示す。

重症喘息の臨床データから、メポリズマブの投与中止後の反跳現象の徴候は示されなかった。MEA115666 試験は、重症喘息を対象とした第 III 相プラセボ対照比較試験（MEA112997 試験）のオープンラベル継続投与試験であり、MEA112997 試験と MEA115666 試験の間には最低 12 ヵ月間の期間が設けられていた。MEA115666 試験に登録した 347 例のうち、77 例（22%）が MEA112997 試験でプラセボの投与を受け、84 例（24%）、90 例（26%）及び 96 例（28%）がそれぞれメポリズマブ 75 mg、250 mg 及び 750 mg の静脈内投与を受けた。MEA112997 試験終了時から MEA115666 試験開始時までの期間中に喘息増悪の増加は認められなかった。これら試験成績は気管支喘息の承認審査時に評価されている（1.13.1.3.）。

2.7.4.5.8. 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転又は機械操作に対するメポリズマブの影響を検討する試験は実施されていない。メポリズマブの薬理学又は副作用のプロファイルから、自動車運転又は機械操作に対する有害作用は予想されていない。

2.7.4.6. 市販後データ

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。

2.7.4.7. 付録

以下を本 2.7.4.の付録とした。

付録 2.7.4.7-1：表 2.7.4.7-1　重篤な有害事象（死亡を含む）を発現した症例一覧
付録 2.7.4.7-2：表 2.7.4.7-2　投与中止に至った有害事象の症例一覧
付録 2.7.4.7-3：表 2.7.4.7-3　発現時期別有害事象
付録 2.7.4.7-4：MHE104317 試験のデータカットオフ日の翌日（[redacted]）から本承認申請におけるデータカットオフ日（[redacted]）までに発現した重篤な有害事象（死亡に至った有害事象は報告なし）
付録 2.7.4.7-5：MEA115666 試験のデータカットオフ日の翌日（[redacted]）から本承認申請におけるデータカットオフ日（[redacted]）までに発現した重篤な有害事象（死亡に至った重篤な有害事象を含む）
付録 2.7.4.7-6：注目すべき有害事象（日和見感染、悪性腫瘍、重篤な心血管系、血栓塞栓性の事象及び重篤な虚血性の有害事象）に関する基本語一覧

2.7.5. 参考文献

Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. N Engl J Med. 2014 Sep;371(13):1189-97.

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

Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. N Engl J Med. 2009 Mar;360(10):973-84.

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

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.

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.

Nair P, Pizzichini MMM, Kjarsgaard M, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. N Engl J Med. 2009 Mar;360(10):985-93.

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.

Pouliquen IJ, Kornmann O, Barton SV, et al. Characterization of the relationship between dose and blood eosinophil response following subcutaneous administration of mepolizumab. Int J Clin Pharmacol Ther. 2015 Dec;53(12):1015-27.

Rothenberg ME, Klion AD, Roufosse FE, et al. Treatment of patients with hypereosinophilic syndrome with mepolizumab. N Engl J Med. 2008 Mar;358(12):1215-28.

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

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.

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.

Stein ML, Collins MH, Villanueva JM, et al. Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy for eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol. 2006 Dec;118(6):1312-9.

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.

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.

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
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書						
MEA115921 （2016N301343_00）	有効性 安全性	第 III 相 多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間	EGPA 患者	標準的治療を受けている再燃又は難治性の EGPA 患者を対象に、標準的治療に追加してメポリズマブ 300 mg 又はプラセボを 4 週間ごとで 48 週時まで皮下投与し 52 週時に治験薬投与期間を終了する。	メポリズマブ群 68/65 プラセボ群 68/61	完了 最終報告書 5.3.5.1
Long-term Access Program （2017N320079_00） MEA116841 201607	長期安全性	第 III 相 多施設共同 非無作為化 非対照 オープンラベル 継続試験 コンパッショネートユース	EGPA 患者	MEA115921 の二重盲検期を完了した被験者を対象に、オープンラベル下でメポリズマブ 300 mg を 4 週間ごとで、実施各国において上市されるまで、又は治験依頼者が EGPA 治療を適応とする開発を中止するか、当該被験者が中止基準に該当するまで、継続して皮下投与する。	114/103[1]	実施中 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 データカットオフ 中間報告書 5.3.5.2

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
HES Compassionate Use （ZM2006/00080/05） MHE104317 MHE112562 112000	長期安全性 有効性	コンパッショネートユース	HES 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参加した患者を対象に、オープンラベル下で、事前に選択したメポリズマブの用量（250 mg、300 mg、500 mg、700 mg 及び 750 mg）を投与した。300 mg を除いて静脈内投与した（300 mg は皮下投与）。投与間隔は、患者の臨床状態及び血中好酸球数に基づき、治験責任医師の判断により 4 週間から更に長期間に変えることも可能であった。治験責任医師が投与間隔を 4 週間未満に変更することを希望する場合、GSK medical monitor とメポリズマブ投与を継続することのベネフィットについて協議することが求められた。	282[2]/179[1]	実施中 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 データカットオフ 中間報告書 5.3.5.4
MEA115666 （2014N192481_00）	長期安全性 有効性	第 III 相 多施設共同 オープンラベル	重症好酸球性喘息患者	重症好酸球性喘息患者を対象に、標準的治療に加えてメポリズマブ 100 mg を約 4 週間間隔で、実施各国において上市まで又は治験依頼者による本試験中止決定時まで皮下投与する。	347/325[1]	実施中 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 データカットオフ 中間報告書 5.3.5.4

1. データカットオフ時点で継続中の被験者、2. CRF 集団

Sep 07 2017 13:37:11

MEA115921試験

MEA115921 試験

1. 治験の標題

A Double-blind, Randomised, Placebo-controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Mepolizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis in Subjects Receiving Standard of Care Therapy

2. 報告書番号

2016N301343_00

3. 治験責任医師及び実施医療機関

多施設共同試験（米国 8 施設、ドイツ 5 施設、フランス 5 施設、イタリア 4 施設、英国 3 施設、カナダ 2 施設、日本 2 施設、ベルギー1 施設、スペイン 1 施設の合計 9 ヵ国 31 施設）

4. 公表文献

Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. N Engl J Med. 2017 May;376:1921-32.

5. 治験期間

2014 年 2 月 5 日～2016 年 9 月 5 日

6. 開発のフェーズ

第 IIIa 相試験

7. 目的

主要目的

- 標準的治療（ステロイド薬の減量及びステロイド離脱療法を含む）を受けている再燃又は難治性の好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）患者を対象に、寛解の累積維持期間を指標として、メポリズマブ（遺伝子組換え）（以下、メポリズマブ）と標準的治療併用の有効性をプラセボと標準的治療併用と比較する。
- 治験薬投与期間の 36 及び 48 週時の両時点で寛解状態にある被験者の割合を評価することにより、メポリズマブと標準的治療併用の治療効果の持続性を、プラセボと標準的治療併用と比較検討する。

副次目的

- 標準的治療（ステロイド薬の減量及びステロイド離脱療法を含む）を受けている EGPA 患者を対象として、再燃までの期間を指標としてメポリズマブの有効性をプラセボと比較検討する。
- 治験薬投与期間の最後の 4 週間に必要としたステロイド薬の平均 1 日投与量を比較する。
- 治験薬投与期間 24 週以内に寛解が得られ、かつその後の治験薬投与期間中に寛解を維持した被験者の割合を評価する。
- 標準的治療を受けている EGPA 患者を対象として、メポリズマブの安全性をプラセボと比較して評価する。

その他の目的

- その他の有効性指標及び生活の質（QOL）を検討する。これには、寛解維持期間、再燃、ステロイド薬減量、バーミンガム血管炎活動性スコア（BVAS）、血管炎症障害指標（VDI）、包括的健康関連 QOL 尺度（SF-36）、喘息症状［ぜんそくの管理に関するアンケート-6（ACQ-6）及び肺機能検査［1 秒量（FEV1）及び努力性肺活量（FVC）］、副鼻腔症状［副鼻腔評価テスト-22 質問表（SNOT-22）等］、血中好酸球数、炎症のバイオマーカー等が含まれる。
- EGPA 患者におけるメポリズマブの薬物動態（PK）を検討する。
- EGPA 患者における血清中の遊離及び総インターロイキン 5（IL-5）濃度に対するメポリズマブの影響を検討する。
- 呼気中一酸化窒素濃度（FeNO）に対するメポリズマブの影響を検討する。
- EGPA 患者におけるメポリズマブの免疫原性［抗薬物抗体（ADA）の産生］を検討する。
- EGPA 患者において、仕事及び活動［仕事の生産性及び活動障害に関する質問票（WPAI）］に対するメポリズマブの影響を検討する。
- 試験期間中の医療資源の利用状況をモニタリングする。

8. 治験方法

試験デザインを図 1 に示す。本試験は、一定用量（プレドニゾロン／prednisone 7.5 mg/日以上 50 mg/日以下）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）を受けている再燃又は難治性 EGPA 患者を対象に、メポリズマブの有効性及び安全性を評価する、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。本試験は、最大 4 週間（最短 1 週間）のスクリーニング期間、それに続く治験薬投与期間（52 週間）及び後観察期間（8 週間）の 3 期から構成された。治験薬の最終投与は 48 週時であり、60 週時に試験を終了した。理由に関わらず治験薬投与を早期中止した被験者については、可能な限り、後観察期間の終了時（60 週時）まで追跡調査を継続した。

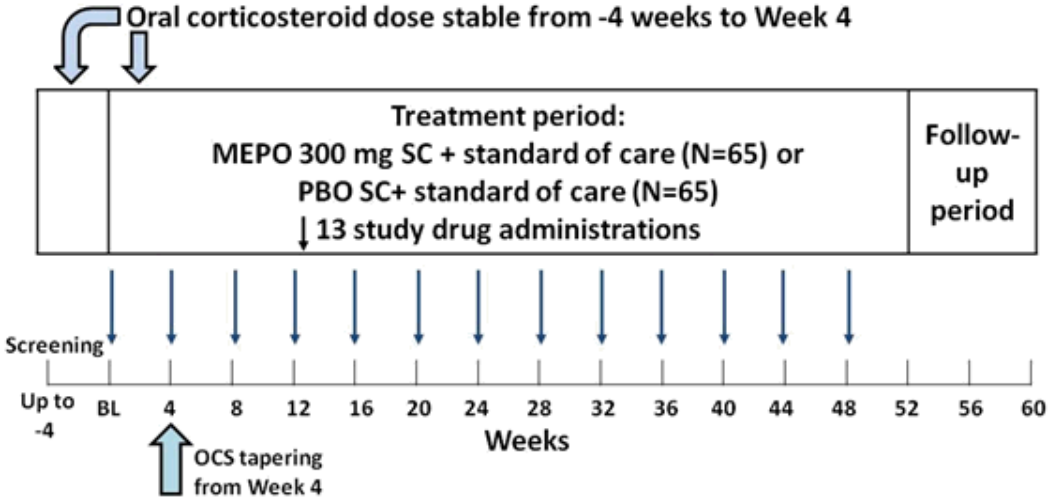


図 1　　試験デザイン

ベースライン時に、メポリズマブ群（メポリズマブ 300 mg と標準的治療併用）とプラセボ群（プラセボと標準的治療併用）に被験者 130 例（各群 65 例）を 1：1 の比で無作為割付けし、4 週間ごとに 13 回皮下投与を行った。48 週時に治験薬の最終投与を行い、52 週時に投与期間を終了した。投与期間終了と同時に後観察期間を開始し、8 週間後観察後、60 週時に試験を終了した。試験の総参加期間は、スクリーニング時から最長 64 週間であった。

ベースライン時（無作為化時）から 4 週時までは一定用量のプレドニゾロン／prednisone 又は一定用量の経口ステロイド［以下、経口ステロイド薬（OCS）］を継続した。4 週時以降は標準的治療に従い、治験責任医師の判断で OCS の用量を漸減することが可能であった。OCS の用量の漸減に関しては、推奨漸減スケジュール（必須のものではない）が GSK 社より提供された。これによると、プレドニゾロン／prednisone の目標用量を 4.0 mg/日以下として、OCS を 2 週間ごとに漸減する。なお、BVAS が 0 でない場合にも治験責任医師の臨床的判断で各被験者の OCS を漸減してもよい。プレドニゾロン／prednisone の用量が 4 mg/日に到達した時点で、治験責任医師が臨床的に妥当と判断する場合には、2 週間ごとに 0.5～1.0 mg ずつの漸減の継続を推奨する。試験期間を通して、被験者は使用した OCS を毎日電子日記（eDiary）に記録した。

本試験では、EGPA の寛解を以下の 2 つと規定した。

1） BVAS が 0、かつ OCS の用量（プレドニゾロン／prednisone 換算、以下同様）が 4 mg/日以下の状態
2） BVAS が 0、かつ OCS の用量が 7.5 mg/日以下［欧州リウマチ学会（EULAR）推奨］の状態

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又は持続がみられた場合と定義した。

a.　活動性血管炎（BVAS が 0 超）、又は

b. ACQ-6 スコアの悪化（直近のスコアとの比較）を伴う活動性を示す喘息症状及び／又は徴候、又は
c. 副鼻腔症状の質問表において 1 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

再燃の根拠は以下とした。

i. OCS 療法（又は他の全身性ステロイド療法）のプレドニゾロン／prednisone 1 日総投与量 4 mg/日超（又は同等量）、又は
ii. 免疫抑制剤の増量又は追加、又は
iii. EGPA の悪化に関連する入院

治験責任医師の評価により、被験者が 1 つ以上の EGPA の再燃の定義（例：血管炎及び／又は喘息及び／又は副鼻腔）に分類される可能性があった。最初の再燃を OCS 増量によって管理した場合は、再燃が適切にコントロールされた時点で、直ちに用量を漸減することを推奨した。免疫抑制剤の増量又は投与開始により再燃を管理した被験者、又は臓器を脅かすもしくは生命を脅かす再燃をきたした被験者は、治験薬の投与を中止した。

また、重症再燃（再燃の一部）を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 事象、又は BVAS スコアが 6 点以上［一般的な症状のいずれか（筋肉痛、関節痛／関節炎、38°C 超の熱、2 kg 超の体重減少）が認められる場合には、これらに加えて 2 つ以上の臓器系の症状を含むこと］、又は入院を必要とする喘息の再燃、又は入院を必要とする副鼻腔の再燃。

9. 診断及び主要な組入れ基準

選択基準

- 6 ヵ月以上前に EGPA と診断された 18 歳以上の男性又は女性の被験者で、喘息及び好酸球増多（1.0×10^9/L 超及び／又は白血球分画で 10%超）があり、かつ以下の EGPA の特徴に 2 つ以上該当する。
  - 生検により好酸球性血管炎、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を示す。
  - 単神経障害又は多発神経炎
  - 肺浸潤（非固定性）
  - 副鼻腔の異常所見
  - 心筋症（心エコー検査又は MRI により確定されるもの）
  - 糸球体腎炎（血尿、赤血球円柱、蛋白尿）
  - 肺胞出血（気管支肺胞洗浄検査による）
  - 触知可能な紫斑病
  - 抗好中球細胞質抗体（ANCA）［抗好中球細胞質ミエロペルオキシダーゼ抗体（ANCA-MPO）又は抗好中球細胞質抗体プロテイナーゼ 3（ANCA-PR3）］陽性
- 以下に定義する再燃又は難治性 EGPA の既往
  - 再燃：

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）の既往がある被験者

- 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（又は同等薬剤）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］の既往がある被験者
- 難治性：
  試験開始前 6 ヵ月以内に標準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）が得られなかった被験者
  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/日以上の用量で、EGPA 症状が再発した被験者（治験実施計画書の再燃の定義に該当する必要はない）

- OCS 及び免疫抑制療法
  - ベースラインの 4 週間以上前より OCS の用量が一定であった被験者（7.5 mg/日以上 50 mg/日以下の用量）
  - 免疫抑制療法（シクロホスファミドを除く）を受けている場合には、ベースラインの 4 週間前及び試験期間中の用法・用量が一定である被験者（安全上の理由による減量は可とする）
- 心電図測定
  - QTc（F）が 450 msec 未満、又は
  - 脚ブロックの患者の場合、QTc（F）が 480 msec 未満

除外基準

以下のいずれかの条件に該当する場合は、試験の組入れから除外した。

- 多発血管炎性肉芽腫症（GPA；以前はウェゲナー肉芽腫症として知られる）又は顕微鏡的多発血管炎（MPA）と診断された被験者
- スクリーニング前 3 ヵ月以内に、EULAR 基準により臓器を脅かす EGPA［活動性血管炎による臓器不全、クレアチニン 5.8 g/dL 超（513 μmol/L 超）］に該当する被験者
- 生命を脅かす EGPA
- 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被験者
- 臨床的に重要な病状［肝疾患、心血管系疾患、B 型肝炎、ヒト免疫不全ウイルス、治験実施計画書に規定された臨床検査値の異常、妊婦］
- 慢性の感染症又はスクリーニング前 6 ヵ月以内に寄生虫感染した被験者
- モノクローナル抗体又は生物学的療法に過敏症のある被験者

- スクリーニング前 1 年以内にメポリズマブの投与を受けた被験者又はスクリーニング前に治験薬を使用し、30 日間又は使用した治験薬の半減期の 5 倍の期間のいずれか長い方が経過していない被験者
- 併用禁止薬を使用している被験者

無作為化基準

スクリーニング期間終了時において、以下の基準をすべて満たした被験者をベースライン時に各投与群に無作為に割り付けた。

- ベースライン時の無作為化前 4 週間以上、OCS（7.5 mg/日以上）及び免疫抑制療法（使用している場合）が一定である被験者
- スクリーニング時の血液学的検査、生化学検査［B 型肝炎表面抗原（HBsAg）陽性含む］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医師が判断した被験者

10. 治療及び投与

適格性基準をすべて満たした被験者は、ベースライン時において、メポリズマブ群（メポリズマブ 300 mg と標準的治療併用）とプラセボ群（プラセボと標準的治療併用）のいずれかの群に 1：1 の比で無作為に割付けられ、治験薬を 4 週間ごとに皮下投与された。

メポリズマブ（ロット番号：1_115989/3502、3507、3509、4502、4505-1）は凍結乾燥粉末として GSK より提供され、使用直前に注射用滅菌水で溶解した。メポリズマブの 1 回量 100 mg を 3 回皮下投与（総量は 300 mg 皮下投与）する。プラセボは、生理食塩水（0.9%塩化ナトリウム溶液）を 3 回皮下投与した。メポリズマブ又はプラセボは同型の注射器を用いて投与したため、実薬とプラセボは識別不能であった。治験薬の調整は、実施医療機関の治験と独立した職員が割付け表に従って調整した。

11. 評価基準

有効性

＜主要評価項目＞

主要評価項目は、以下の 2 つとした。

1. 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
2. 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＞

1. EGPA の再燃が最初に確認されるまでの期間
2. 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 4.0 mg 以下
   - 4.0 mg 超 7.5 mg 以下
   - 7.5 mg 超
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）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
4. 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
5. 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
6. 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＞

- 累積寛解維持期間［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、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

- 累積寛解維持期間［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、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
- すべての EGPA 再燃の頻度
- 重症再燃の頻度
- 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（又は同等物）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
    - 減量又は投与中止なし
    - 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
- VDI のベースラインからの変化量
- ACQ-6 のベースラインからの変化量
- 肺機能検査（FEV1 及び FVC）のベースラインからの変化量
- SNOT-22 スコアのベースラインからの変化量

安全性

安全性の評価項目には、全身性反応（アレルギー、非アレルギーを含む）及び局所性注射部位反応を含む有害事象、臨床検査値（血液学的検査、生化学検査、尿検査）、バイタルサイン（脈拍数、体温、収縮期血圧、拡張期血圧）、12 誘導心電図（QTcF、QTcB を含む）を含めた。

免疫原性

ベースライン、12 週時、24 週時、52 週時、60 週時又は終了時に、抗薬物抗体（ADA）測定用の血液検体を採取した。免疫原性は、ADA を測定し、ADA が陽性の被験者では中和抗体を測定した。

ヘルスアウトカムズ

ヘルスアウトカムズは、SF-36 のベースラインからの変化、WPAI のベースラインからの変化、医療資源の利用状況を評価した。

薬物動態／薬力学

薬物動態及び薬力学について、メポリズマブの血漿中濃度、好酸球数、遊離型及び総 IL-5 の血清中濃度を評価した。

バイオマーカー

バイオマーカーは以下を評価した。

- FeNO のベースラインからの変化
- C 反応性タンパク質（CRP）及び赤血球沈降速度（ESR）のベースラインからの変化
- ANCA（MPO 及び PR3）の状態

12. 統計手法

症例数は、有効性の主要評価項目 1 の累積寛解維持期間に基づき、臨床専門家と協議し決定した。各投与群に 65 例を無作為割付けした場合、両側 5%の有意水準を用いると、寛解維持期間 24 週間以上の被験者の割合におけるメポリズマブ群とプラセボ群の差 29%を 90%以上の検出力で検出できると推定された。検出力の算出では比率の検定を使用し、累積寛解維持期間が 24 週間以上の被験者の割合を、プラセボ群で 25%、メポリズマブ群で 54%と仮定した。有効性の主要評価項目 2 では、治験薬投与期間の 36 及び 48 週時の両時点で寛解状態にある被験者の割合についても同様に、プラセボ群で 25%、メポリズマブ群で 54%と仮定した。

Intent-to-treat（ITT）集団は、有効性評価項目のすべての解析の対象集団であり、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とした。治験薬を投与されなかったとの確定的証拠がある場合を除き、無作為割付けされた被験者は治験薬の投与を受けたとみなした。安全性解析対象集団は、安全性評価項目のすべての解析の対象集団であり、無作為化された群に関わらず実際に受けた治験薬とした点を除き、ITT 集団と同じであった。

Per-Protocol（PP）集団は、ITT 集団のうち主要評価項目の解析に影響する治験実施計画書からの重大な逸脱に該当した被験者を除いた集団と定義した。PP 集団から除く被験者又は PP 集団から除くデータの判断は盲検を解除する前に実施したが、2 例（プラセボ群に無作為化されたがメポリズマブが投与された 1 例、メポリズマブ群に無作為化されたがプラセボが投与された 1 例）については盲検解除後に除いた。PP 集団は主要評価項目の追加解析に用いた。

PK 集団は、ITT 集団（治験薬の投与を 1 回以上投与された被験者）のうち、PK の測定が可能な検体が採取された被験者を対象とした。

PD 集団は、ITT 集団（治験薬の投与を 1 回以上投与された被験者）のうち、PD の測定がベースライン時及び投与後の 1 時点以上で得られたすべての被験者を対象とした。

有効性の主要評価項目 1 の主要解析では、寛解達成した被験者の割合について、順序分類データ（12 週間ずつ延長）に対して、比例オッズ回帰モデルを用いた。主要評価項目 2 の主要解析では、36 及び 48 週時における寛解した被験者の割合について、ロジスティック回帰モデルを用いた。両モデルでは、メポリズマブ群とプラセボ群の比較はオッズ比で表示し

た。本モデルを用いて、投与群間差のオッズ比とその p 値及び 95%信頼区間を推定した。主要解析において、治験薬の投与を中止した被験者の場合、残された本試験の予定観察期間のデータも使用した。

副次評価項目の一つである 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。ハザード比を 95%信頼限界とともに導出した。Kaplan-Meier 法を用いて、累積イベント発生率を算出した。残りの副次評価項目は、比例オッズ回帰モデル又はロジスティック回帰モデルのいずれかを用いて、主要評価項目と同様に解析した。主要評価項目及び副次的評価項目の解析において、モデルに設定し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 スコア及び地域とした。

安全性は、全身性反応（アレルギー、非アレルギーを含む）及び局所性注射部位反応を含む有害事象、臨床検査値（血液学的検査、生化学検査、尿検査）、バイタルサイン（脈拍数、体温、収縮期血圧、拡張期血圧）、12 誘導心電図（QTcF、QTcB を含む）を評価した。

安全性評価には、治験薬の投与開始から試験終了時（60 週時）又は早期中止時までのデータを含めた（治験薬の最終投与は 48 週時）。

有害事象のコーディングは、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 19.0 の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）を用いて行い、有害事象を発現した被験者の割合を投与群ごとに要約した。有害事象の重症度は治験責任医師が 3 段階（軽度、中等度、重度）で評価した。有害事象と治験薬との因果関係は、治験責任医師が 2 段階（治験薬との合理的な関連性がある／ない）で判定した。また、注目すべき有害事象として、全身性反応（非アレルギー性反応、アレルギー性／過敏症）、局所性注射部位反応、心臓障害（重篤な心臓障害、重篤な心血管系、血栓塞栓性の事象、重篤な虚血性の事象）、感染症及び悪性腫瘍を評価した。

免疫原性は、ADA を測定し、ADA が陽性の被験者は中和抗体を測定した。

メポリズマブの血漿中濃度及びメポリズマブの薬物動態／薬力学（PKPD）（PD=血中好酸球）データは、推定段階を行わない非線形混合効果モデルを用いて、母集団法により評価した。プロスペクティブに選択した共変量がメポリズマブの曝露量に及ぼす影響及び PD パラメータに及ぼす影響を評価した。血中好酸球数を対数変換し、繰り返し測定混合効果モデル（MMRM）法を用いて解析した。総血清 IL-5 値は Wilcoxon 順位和検定を用いて解析した。

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。合計 136 例（プラセボ群 68 例、メポリズマブ群 68 例）の被験者が無作為化され、治験薬の投与を受けた。大部分の被験者 122 例（90%）が 52 週の投与を完了し、126 例（93%）が試験を完了した。治験薬の投与中止に至った又は試験中止の理由は、いずれも被験者の希望（それぞれ 4%）であった。

表 1　被験者の内訳（ITT 集団）

Status	Number (%) of Subjects		
	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg SC N=68	Total N=136
Status During Study Treatment Period[1]			
Withdrawn from treatment	9 (13)	5 (7)	14 (10)
Decision by subject or proxy	3 (4)	2 (3)	5 (4)
Lack of efficacy	3 (4)	0	3 (2)
Reached protocol-defined stopping criteria[2]	2 (3)	1 (1)	3 (2)
Adverse event	0	2 (3)	2 (1)
Investigator discretion	1 (1)	0	1 (<1)
Withdrawn from study	5 (7)	3 (4)	8 (6)
Withdrawal by subject[3]	3 (4)	2 (3)	5 (4)
Physician decision	1 (1)	0	1 (<1)
Adverse event	0	1 (1)	1 (<1)
Lack of efficacy	1 (1)	0	1 (<1)
Week 52 Completion Status			
Completed treatment	59 (87)	63 (93)	122 (90)
Discontinued treatment but completed study treatment period[1]	4 (6)	2 (3)	6 (4)
Status During Follow-Up Period[4]			
Completed study	61 (90)	65 (96)	126 (93)
Withdrawn from study during follow-up	2 (3)	0	2 (1)
Physician decision	1 (1)	0	1 (<1)
Lost to follow-up	1 (1)	0	1 (<1)

Data Source: MEA115921 CSR Table 1.2, Table 1.3, Listing 2
1. Study treatment period defined from Baseline to Week 52.
2. Experienced an EGPA relapse that required initiation or increase in dose of immunosuppressive therapy.
3. One subject in the placebo group who voluntarily withdrew during the treatment period also had an AE leading to permanent discontinuation of study treatment or withdrawal from the study.
4. Follow-up period defined as day after Week 52 visit to Week 60 visit.
Note: Only one primary reason for treatment discontinuation or study withdrawal was recorded.

13.2. 解析対象集団

解析対象集団を表 2 に示す。無作為化された 136 例のうち 2 例（各投与群 1 例）は無作為化された群の治験薬の投与を受けなかった（プラセボ群に無作為化された 1 例ではメポリズマブが投与され、メポリズマブ群に無作為化された 1 例ではプラセボが投与された）。無作為割付けされた治験薬の投与を受けたとみなした 136 例を ITT 集団とした。無作為化された群に関わらず治験薬の投与を受けた 136 例を安全性解析集団とした。

ITT 集団の内訳は、米国（59 例、43%）が一番多く、続いてドイツ（19 例、14%）、フランス、イタリア及び英国（各 13 例、各 10%）であった。カナダ及び日本（各 6 例、各 4%）、スペイン（4 例、3%）、ベルギー（3 例、2%）の被験者は少なかった。

表 2　解析対象集団

Population	Number (%) of Subjects		
	Placebo	Mepolizumab 300 mg SC	Total
Randomized	68	68	136
ITT	68	68	136
Safety[1]	68 (100)	68 (100)	136 (100)
Per-Protocol (PP)[1]	57 (84)	62 (91)	119 (88)
Pharmacokinetic (PK)[2]	N/A	67 (99)	67 (99)
PK/Pharmacodynamic (PK/PD)[1]	68 (100)	67 (99)	135 (99)

Data Source: MEA115921 CSR Table 1.1, Table 5.6, Table 6.4
1. Percentages are based on the number of subjects in the ITT Population.
2. Percentages are based on the number of subjects in the mepolizumab group in the ITT Population.
N/A = Not applicable; placebo samples not analyzed

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を表 3 に示す。人種は大部分が白人（92%）で、半数以上（59%）が女性であり、平均年齢は 48.5 歳であった。65 歳以上の被験者は 17 例（13%）であった。ヒスパニック／ラテン民族の被験者は、ITT 集団の 2%であった。ボディマス指数（BMI）の平均値及び中央値が 25 kg/m^2 超であったことから過体重の傾向がみられた。

表 3　人口統計学的特性（ITT 集団）

Demographic	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg SC N=68	Total N=136
Gender, n (%)			
Female	38 (56)	42 (62)	80 (59)
Male	30 (44)	26 (38)	56 (41)
Age, yr			
Mean (SD)	48.2 (14.32)	48.7 (12.39)	48.5 (13.34)
Min, Max	22, 71	20, 71	20, 71
Age Group, n (%)			
<65 years	59 (87)	60 (88)	119 (88)
≥65 years	9 (13)	8 (12)	17 (13)
Race, n (%)			
White	61 (90)	64 (94)	125 (92)
Asian	5 (7)	3 (4)	8 (6)
American Indian or Alaskan Native	0	1 (1)	1 (<1)
Multiple race	2 (3)	0	2 (1)
Ethnicity, n (%)			
Not Hispanic/Latino	66 (97)	67 (99)	133 (98)
Hispanic/Latino	2 (3)	1 (1)	3 (2)
Weight Group (post-hoc), n (%)			
≤70 kg	19 (28)	20 (29)	39 (29)
>70 kg to ≤85 kg	23 (34)	29 (43)	52 (38)
>85 kg	26 (38)	19 (28)	45 (33)
Body Mass Index, kg/m^2			
Mean (SD)	28.22 (5.723)[1]	27.46 (4.428)	27.84 (5.107)[2]
Median	27.21	27.63	27.25
Min, Max	16.7, 44.6	17.7, 38.5	16.7, 44.6

Data Source: MEA115921 CSR Table 1.10, Table 1.11
1. n=67
2. n=135

ベースラインの疾患特性を表 4 に示す。EGPA の平均罹患期間は 5.54 年であり、再燃の EGPA は 74%、難治性の EGPA は 54%でみられた（いずれか又は両方を有する）。喘息及び好酸球増多の既往又は合併症に加え、被験者の大部分でみられた EGPA の疾患特性は、副鼻腔の異常所見（94%）及び／又は肺浸潤（72%）であった。神経障害は 41%にみられ、メポリズマブ群（47%）がプラセボ群（35%）より高かった。ANCA 検査陽性の既往は 19%に認められた。大部分の被験者（77%）で免疫抑制剤の投与を受けており、シクロホスファミドの治療を受けている被験者は 34%であった。

表 4　ベースラインの疾患特性（ITT 集団）

EGPA History	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg SC N=68	Total N=136
Duration of EGPA, yr			
Mean (SD)	5.85 (4.855)	5.24 (4.398)	5.54 (4.626)
Median	4.58	3.98	4.15
Min, Max	0.5, 21.2	0.7, 25.9	0.5, 25.9
History/presence of Asthma plus Eosinophilia (>1.0x10^9/L), n (%)	68 (100)	68 (100)	136 (100)
Sino-nasal abnormality	64 (94)	64 (94)	128 (94)
Pulmonary infiltrates, non-fixed	48 (71)	50 (74)	98 (72)
Biopsy evidence[1]	31 (46)	25 (37)	56 (41)
Neuropathy, Mono or Poly[2]	24 (35)	32 (47)	56 (41)
ANCA positive (MPO or PR3)	13 (19)	13 (19)	26 (19)
Cardiomyopathy[3]	7 (10)	13 (19)	20 (15)
Palpable purpura	8 (12)	9 (13)	17 (13)
Alveolar hemorrhage[4]	1 (1)	3 (4)	4 (3)
Glomerulonephritis[5]	0	1 (1)	1 (<1)
Relapsing or Refractory Disease, n (%)			
History of ≥1 confirmed relapse in past 2 years	49 (72)	51 (75)	100 (74)
Refractory Disease	40 (59)	34 (50)	74 (54)
Recurrence of EGPA symptoms with OCS tapering	35 (51)	33 (49)	68 (50)
Failed induction treatment	5 (7)	1 (1)	6 (4)
EGPA Relapses previous 2 years, n (%)			
n	67	68	135
0	3 (4)	2 (3)	5 (4)
1	19 (28)	20 (29)	39 (29)
2	12 (18)	22 (32)	34 (25)
3-5	18 (26)	15 (22)	33 (24)
>5	15 (22)	9 (13)	24 (18)
Previous Drug Therapy Requirement, n (%)			
Immunosuppressive drug therapy[6]	49 (72)	56 (82)	105 (77)
Cyclophosphamide management	22 (32)	24 (35)	46 (34)
Severe Disease, n (%)			
Admitted to intensive therapy unit	13 (19)	8 (12)	21 (15)
EGPA complications	5 (7)	6 (9)	11 (8)
Massive pulmonary hemorrhage or resp failure	3 (4)	3 (4)	6 (4)
Congestive cardiac failure	2 (3)	4 (6)	6 (4)
Cerebrovascular accident	1 (1)	1 (1)	2 (1)

Data Source: MEA115921 CSR Table 1.18, Table 1.19

1. A biopsy showing histopathological evidence of eosinophilic vasculitis, or perivascular eosinophilic infiltration, or eosinophil-rich granulomatous inflammation.
2. Motor deficit or nerve conduction abnormality
3. Established by echocardiography or MRI
4. Determined by bronchoalveolar lavage
5. Hematuria, red blood cell casts, proteinuria
6. Azathioprine, methotrexate, mycophenolic acid, ciclosporin, etc

ベースラインの EGPA 治療薬、BVAS 及び ACQ-6 スコアを表 5 に示す。ベースラインにおいて、OCS 投与量の中央値は、メポリズマブ群で 12.0 mg/日、プラセボ群で 11.0 mg/日であった。過半数（71%）の被験者の OCS の 1 日投与量は 7.5 mg 超～20 mg 以下であり、20 mg/日超の投与は 15%であった。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。ベースラインの BVAS 中央値は、メポリズマブ群（1.0）がプラセボ群（2.0）よりも低かった。

表 5　ベースラインの EGPA 治療薬、BVAS 及び ACQ-6 スコア（ITT 集団）

Baseline EGPA Treatment, BVAS, and ACQ-6 Score	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg SC N=68	Total N=136
OCS[1] Daily Dose (mg)			
Mean (SD)	15.02 (8.639)	14.79 (7.533)	14.91 (8.076)
Median	11.00	12.00	12.00
Min, Max	7.5, 50.0	7.5, 40.0	7.5, 50.0
OCS[1] Daily Dose Category, n (%)			
≤7.5 mg	12 (18)	6 (9)	18 (13)
>7.5 to ≤12 mg	24 (35)	31 (46)	55 (40)
>12 to ≤20 mg	22 (32)	20 (29)	42 (31)
>20 mg	10 (15)	11 (16)	21 (15)
Immunosuppressive therapy[2], n (%)			
Yes	31 (46)	41 (60)	72 (53)
No	37 (54)	27 (40)	64 (47)
BVAS			
Mean (SD)	3.5 (4.41)	3.1 (5.00)	3.3 (4.70)
Median	2.0	1.0	1.0
Min, Max	0, 19	0, 22	0, 22
ACQ-6 Score Category[3, 4] (post-hoc), n (%)			
≤0.75	19 (28)	23 (34)	42 (31)
>0.75 to <1.5	21 (31)	19 (28)	40 (29)
≥1.5	28 (41)	26 (38)	54 (40)

Data Source: MEA115921 CSR Table 1.19, Table 1.26
1. Prednisone/prednisolone
2. Azathioprine, methotrexate, mycophenolic acid, ciclosporin, etc
3. ACQ-6 score ≤0.75 = well controlled asthma, >0.75 to <1.5 = some lack of asthma control, ≥1.5 = not well controlled asthma
4. Summarized post-hoc

13.4. 前治療及び併用療法

全被験者が治験薬投与期間前に OCS を使用していた（69%が prednisone、31%がプレドニゾロンを使用）。投与期間中、EGPA 再燃に対して数種類の経口投与ではないステロイド療法（メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン及びトリアムシノロン）を除き、ステロイド療法の大部分は経口投与であった。

ベースライン及び投与期間中に免疫抑制療法を受けていた被験者は、メポリズマブ群（ベースライン：60%、投与期間中：62%）がプラセボ群（ベースライン：46%、投与期間中：47%）より多かった（表 6）。各投与群で 1 例の被験者が投与期間中に免疫抑制剤［プラセボ群ではミコフェノール酸、メポリズマブ群ではメトトレキサート、アレルゲン（NOS）及びアトバコン］を開始した。

表 6　ベースライン及び投与期間中の免疫抑制剤の使用状況（ITT 集団）

Immunosuppressive Therapy	Number (%) of Subjects			
	Placebo N=68		Mepolizumab 300 mg SC N=68	
	Baseline	On-treatment	Baseline	On-treatment
Any medication	31 (46)	32 (47)	41 (60)	42 (62)
Azathioprine	10 (15)	10 (15)	20 (29)	20 (29)
Methotrexate	11 (16)	11 (16)	13 (19)	14 (21)
Mycophenolic acid	6 (9)	7 (10)	6 (9)	6 (9)
Ciclosporin	3 (4)	3 (4)	0	0
Hydroxycarbamide	2 (3)	2 (3)	0	0
Leflunomide	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)
Mycophenolate mofetil	0	0	1 (1)	1 (1)
Allergens (NOS)	---	0	---	1 (1)
Atovaquone	---	0	---	1 (1)

Data Source: MEA115921 CSR Table 1.24, Table 1.25

13.5. 治療の遵守状況

大部分の被験者が 13 回すべての投与を受けた（メポリズマブ群 85%、プラセボ群 74%）。4 例（メポリズマブ群 3 例、プラセボ群 1 例）が 14 回の投与を受けた。この 4 例は治験実施計画書からの逸脱として報告した。

14. 有効性の結果

14.1. 主要評価項目

2 つの主要評価項目（累積寛解維持期間、並びに 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）の結果を表 7 に示す。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、メポリズマブ群がプラセボ群より統計学的に有意に長かった（$p<0.001$）。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、メポリズマブ群がプラセボ群より統計学的に有意に高かった（<0.001）。

表 7　主要評価項目の結果（ITT 集団）

Co-primary Efficacy Endpoints (Remission: BVAS=0 and OCS Dose ≤4 mg/day)	Number (%) of Subjects	
	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg SC N=68
n analyzed	68	68
Accrued Duration of Remission Over 52 Weeks		
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)
Odds ratio (mepolizumab/placebo)	---	5.91
95% CI	---	2.68, 13.03
p-value	---	<0.001
Proportion of Subjects in Remission at Both Weeks 36 and 48		
Subjects in remission at Weeks 36 and 48	2 (3)	22 (32)
Odds ratio (mepolizumab/placebo)	---	16.74
95% CI	---	3.61, 77.56
p-value	---	<0.001

Data Source: MEA115921 CSR Table 2.2, Table 2.17
Note: An odds ratio >1 favors mepolizumab

14.2. 副次評価項目

副次評価項目の結果を表 8 に示す。全ての副次評価項目において、メポリズマブ群がプラセボ群より統計学的に有意であった。

52 週間の治験薬投与期間において、EGPA の再燃が最初に確認されるまでの期間は、メポリズマブ群がプラセボ群よりも統計学的に有意に長かった（p<0.001）。また、治験薬投与期間の最後の 4 週間（48～52 週時）の OCS の平均 1 日投与量が減少した被験者の割合は、メポリズマブ群がプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった（p<0.001）。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は、メポリズマブ群がプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった（p=0.007）。

寛解を BVAS が 0、かつ OCS の用量が 7.5 mg/日以下と規定した場合においても、累積寛解維持期間は、メポリズマブ群がプラセボ群よりも統計学的に有意に長かった（p<0.001）。また、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）であった被験者の割合、及び治験薬投与期間 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も寛解が維持された被験者の割合は、メポリズマブ群がプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった（p<0.001 及び p=0.003）。

表 8　副次評価項目の結果（ITT 集団）

Secondary Efficacy Endpoints	Number (%) of Subjects	
	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg SC N=68
n analyzed (all endpoints)	68	68
Time to First EGPA Relapse		
Endpoint (event)	56 (82)	38 (56)
Censored	12 (18)	30 (44)
Hazard Ratio (mepolizumab/placebo)	---	0.322
95% CI	---	0.206, 0.502
p-value	---	<0.001
Average Daily OCS Dose during Weeks 48-52		
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)
Odds ratio (mepolizumab/placebo)	---	0.20
95% CI	---	0.09, 0.41
p-value	---	<0.001
Proportion of Subjects Achieving Remission in First 24 Weeks and Remaining in Remission[1]		
Subjects achieving remission 1st 24 wks/remaining in remission	1 (1)	13 (19)
Odds ratio (mepolizumab/placebo)	---	19.65
95% CI	---	2.30, 167.93
p-value	---	0.007
Accrued Duration of Remission (BVAS=0 and OCS Dose ≤7.5 mg/day)		
0	36 (53)	15 (22)
>0 to <12 weeks	19 (28)	15 (22)
12 to <24 weeks	0	7 (10)
24 to <36 weeks	7 (10)	9 (13)
≥36 weeks	6 (9)	22 (32)
Odds ratio (mepolizumab/placebo)	---	5.31
95% CI	---	2.63, 10.74
p-value	---	<0.001
Proportion of Subjects in Remission (BVAS=0 and OCS Dose ≤7.5 mg/day) at Weeks 36 and 48		
Subjects in remission at Weeks 36 and 48	7 (10)	28 (41)
Odds ratio (mepolizumab/placebo)	---	7.19
95% CI	---	2.60, 19.87
p-value	---	<0.001
Proportion of Subjects Achieving Remission in First 24 Weeks and Remaining in Remission[2]		
Subjects achieving remission 1st 24 wks/remaining in remission	2 (3)	16 (24)
Odds ratio (mepolizumab/placebo)	---	11.39
95% CI	---	2.35, 55.24
p-value	---	0.003

Data Source: MEA115921 CSR Table 2.34, Table 2.39, Table 2.42, Table 2.47, Table 2.51, Table 2.55

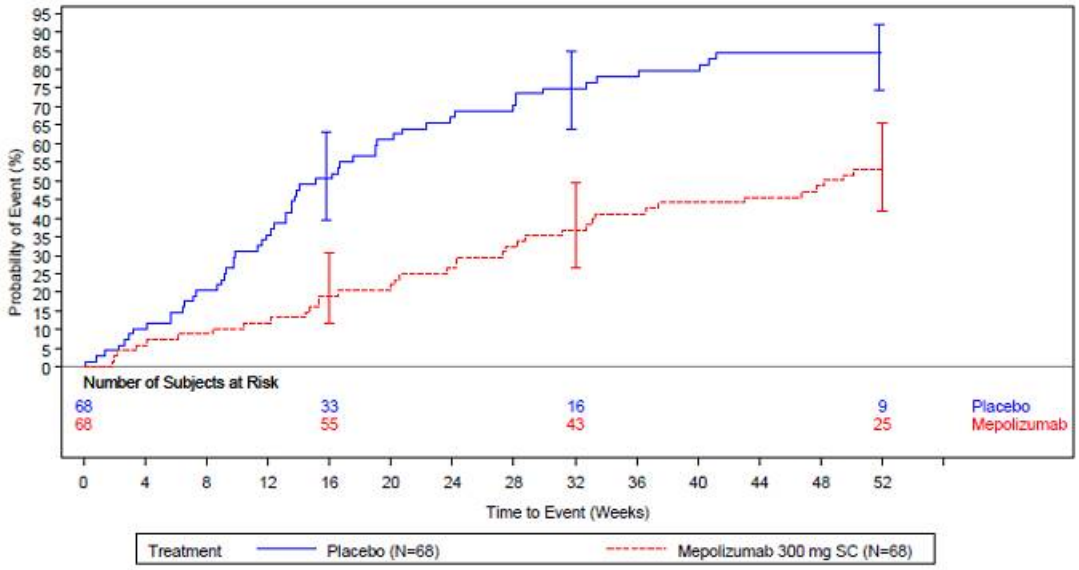
1. BVAS=0 and OCS dose ≤4 mg/day

2. BVAS=0 and OCS dose ≤7.5 mg/day

Note: A hazard ratio <1 favors mepolizumab; for Average Daily OCS Dose during Weeks 48-52, an odds ratio <1 favors mepolizumab; for all other secondary analyses, an odds ratio >1 favors mepolizumab

14.2.1.　EGPA の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 の再燃が最初に確認されるまでの期間は、メポリズマブ群がプラセボ群よりも統計学的に有意に長かった（p<0.001）（図 2、表 9）。



Data Source: MEA115921 CSR Figure 2.3

図 2　　EGPA の再燃が最初に確認されるまでの期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）

表 9　　EGPA の再燃が最初に確認されるまでの期間（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

Data Source: 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, and region. A hazard ratio <1 indicates a lower risk of EGPA relapse in the mepolizumab group compared with the placebo group.

14.2.2.　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

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 日投与量は、メポリズマブ群がプラセボ群より低かった（p<0.001）（表 10）。OCS の投与量を 0 mg まで減量できた被験者は、メポリズマブ群では 12 例（18%）であり、プラセボ群は 2 例（3%）であった。

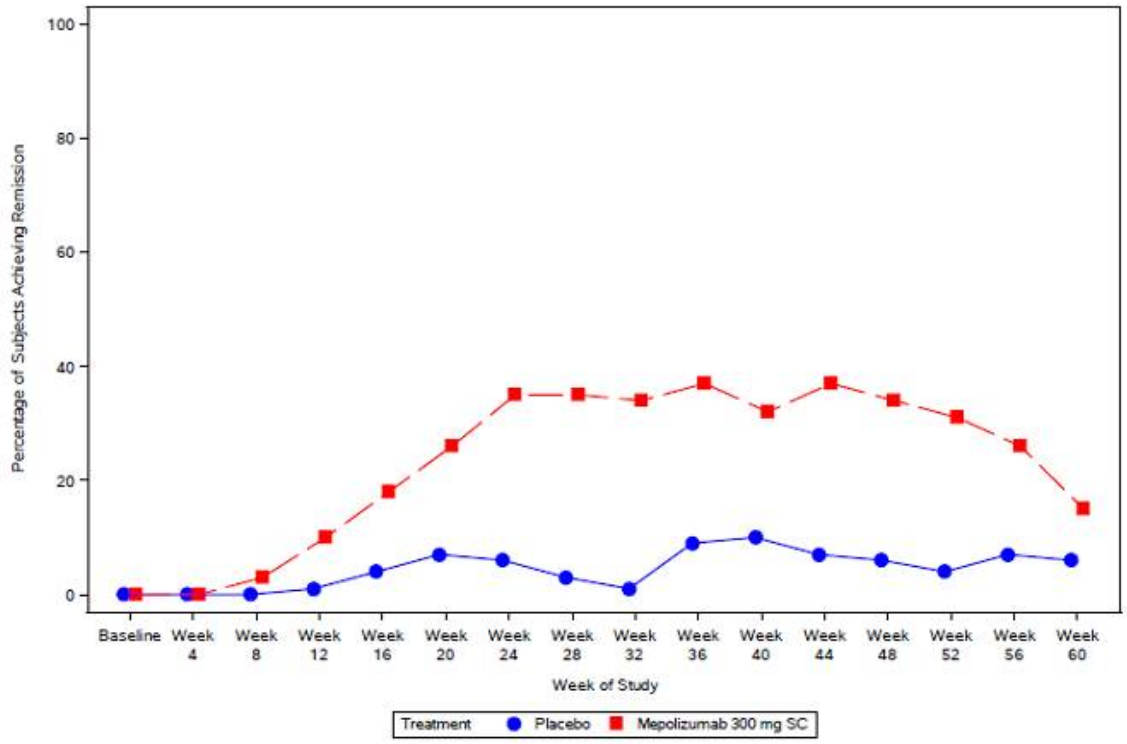
表 10　治験薬投与期間の最後の 4 週間（48～52 週時）における OCS の平均 1 日投与量（ITT 集団）

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

Data Source: MEA115921 CSR Table 2.39
1. Analyzed using a proportional odds model with covariates of treatment group, baseline OCS daily dose, baseline BVAS, 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 favors mepolizumab

14.2.3.　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）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

ベースライン時（無作為化時）から 4 週時までは OCS の投与を継続することになっていたため、4 週時までに寛解に達成した被験者はいなかった。8 週時から 52 週時までで寛解（BVAS が 0、かつ OCS の用量が 4 mg/日以下）に達成した被験者の割合は、メポリズマブ群がプラセボ群よりも有意に高かった（図 3）。寛解に達成した被験者の割合は、メポリズマブ群で 3%（8 週時）～37%（36 及び 44 週時）、プラセボ群で 1%（12 及び 32 週時）～10%（40 週時）であった。メポリズマブ群において、治験薬投与期間終了後（52 週時以降）の後観察期間中に寛解を維持していた被験者の割合は、52 週時の 31%から 60 週時の 15%に減少した。



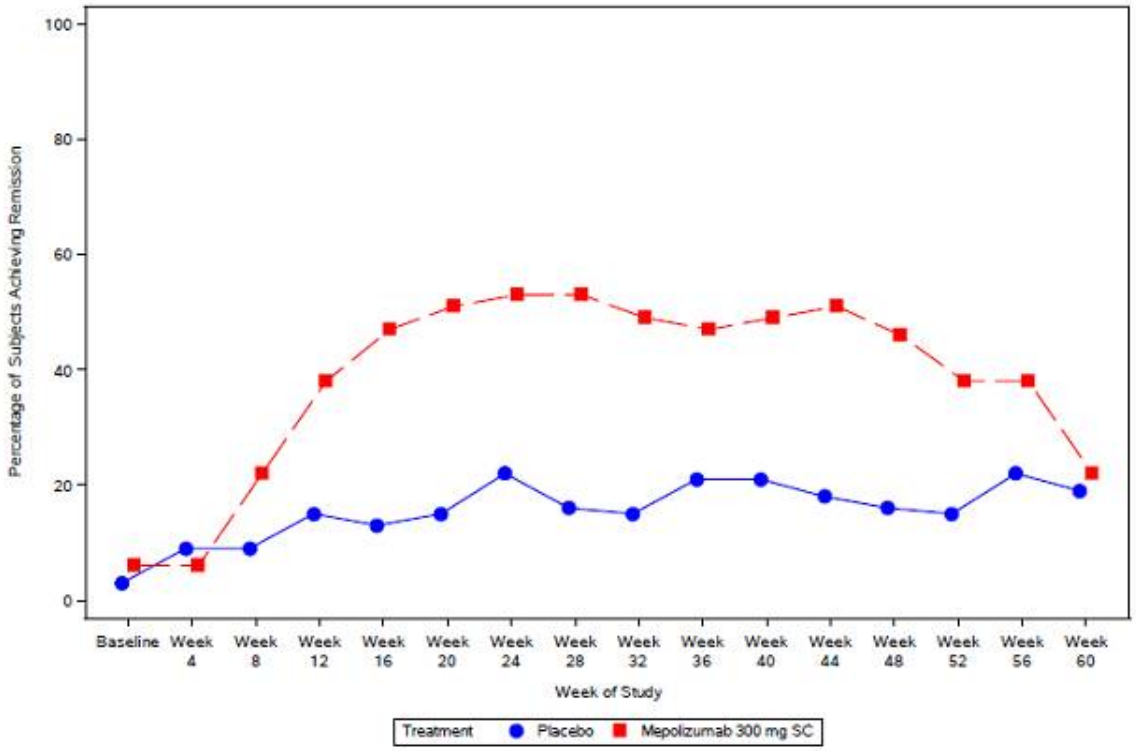
Data Source: MEA115921 CSR Figure 2.1

図 3　寛解（BVAS が 0、かつ OCS の用量が 4 mg/日以下）に達した被験者の割合（ITT 集団）

14.2.4.　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 7.5 mg/日以下の状態）

寛解を OCS 7.5 mg/日以下と OCS 用量を高く規定した場合、ベースラインで寛解であった被験者は 6 例（プラセボ群 2 例、メポリズマブ群 4 例）、OCS の用量漸減前の 4 週時に寛解であった被験者は 10 例（プラセボ群 6 例、メポリズマブ群 4 例）であった。

4 週時以降は、治験責任医師による OCS の減量が可能であった。8 週時から 52 週時までで寛解（BVAS が 0、OCS の用量が 7.5 mg/日以下）を達成した被験者の割合は、メポリズマブ群の方がプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった（p<0.001）（図 4）。寛解達成した被験者の割合は、メポリズマブ群で 22%（8 週時）～53%（24 及び 28 週時）、プラセボ群で 9%（8 週時）～22%（24 週時）であった。治験薬投与期間終了後（52 週時以降）の後観察期間中、メポリズマブ群で寛解を達成した被験者の割合は、38%（52 週時）から 22%（60 週時）まで低下した。



Data Source: MEA115921 CSR Figure 2.2

図 4　寛解（BVAS が 0、かつ OCS の用量が 7.5 mg/日以下）に達した被験者の割合（ITT 集団）

14.2.5.　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）の被験者の割合

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 7.5 mg/日以下）を達成した被験者の割合は、メポリズマブ群（41%）がプラセボ群（10%）よりも統計学的に有意に高かった（p<0.001）（表 11）。

表 11　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）の被験者の割合（ITT 集団）

Subjects in Remission at Both Weeks 36 and 48 (BVAS=0 and OCS Dose ≤7.5 mg/day)	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg SC N=68
n	68	68
Subjects in remission Weeks 36 and 48, n (%)	7 (10)	28 (41)
Comparison: mepolizumab/placebo[1]		
Odds ratio	---	7.19
95% CI	---	2.60, 19.87
p-value	---	<0.001

Data Source: MEA115921 CSR Table 2.51
1. Based on a logistic regression model with baseline covariates of treatment group, baseline OCS daily dose, baseline BVAS, 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 favors mepolizumab

14.2.6. 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

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は、メポリズマブ群（24%）がプラセボ群（3%）よりも高かった（p=0.003）（表 12）。

表 12 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（ITT 集団）

Subjects Achieving Remission (BVAS=0 and OCS Dose ≤7.5 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 within 1st 24 weeks and remaining in remission, n (%)	2 (3)	16 (24)
Comparison: mepolizumab/placebo[1]		
Odds ratio to placebo	---	11.39
95% CI	---	2.35, 55.24
p-value	---	0.003

Data Source: MEA115921 CSR Table 2.55
1. Based on a logistic regression model with baseline covariates of treatment group, baseline OCS daily dose, baseline BVAS, 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 favors mepolizumab

15. 安全性の結果

15.1. 治験薬の曝露

治験薬投与期間の中央値、曝露期間（ヵ月）及び投与回数はメポリズマブ群とプラセボ群で同程度であった（表 13）。

各投与群の被験者の多くが、計画された 13 回の投与をすべて受けた（メポリズマブ群 85%、プラセボ群 74%）。

表 13　治験薬の曝露期間及び投与回数（安全性解析対象集団）

Treatment Exposure	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg SC N=68
Exposure (therapeutic coverage)[1], months		
Mean (SD)	10.9 (2.94)	11.8 (1.26)
Median	12.0	12.0
Min, Max	2, 13	4, 13
Range of Exposure, months		
1 to <3	2 (3)	0
3 to <6	6 (9)	1 (1)
6 to <12	2 (3)	4 (6)
12 to <24	58 (85)	63 (93)
Subject-years Exposure[2]		
Total	61.58	66.68
Treatments Administered		
Mean (SD)	11.6 (3.30)	12.7 (1.35)
Median	13.0	13.0
Min, Max	2, 14	4, 14
Number of Days on Treatment[3]		
Mean (SD)	330.8 (91.43)	358.2 (37.97)
Median	365.0	365.0
Min, Max	57, 394	114, 399

Data Source: MEA115921 CSR Table 3.1, Table 3.2
1. Exposure (therapeutic coverage) = treatment stop date - treatment start date + 29
2. Sum across subjects of (treatment stop date - treatment start date + 29)/365.25
3. On-treatment defined as the day of the first administration to the day of the last administration of study treatment + another 28 days inclusive

15.2. 有害事象

有害事象の概略

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（97%）とプラセボ群（94%）で同程度であったが、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（35%）と比較してメポリズマブ群（51%）で高かった（表 14）。治験薬投与中止又は試験中止に至った有害事象を発現した被験者は極めて少なかった（メポリズマブ群 3%、プラセボ群 1%）。

治験薬投与期間中の重篤な有害事象の発現頻度は、プラセボ群（26%）と比較してメポリズマブ群（18%）で低かった（表 14）。治験薬との因果関係がある重篤な有害事象の発現頻度は低く、両群で同程度であった（各 4%）。試験期間中にメポリズマブ群の 1 例で死亡に至った重篤な有害事象が報告された。

すべての有害事象を表 MEA115921-1 に、治験薬と因果関係がある有害事象を表 MEA115921-2 に示す。

表 14　有害事象の概略（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)
SAEs		
On-treatment	18 (26)	12 (18)
Drug-related[1]	3 (4)	3 (4)
Fatal	0	1 (1)

Data Source: MEA115921 CSR Table 3.3, Table 3.6, Table 3.7, Table 3.10, Table 3.13, Table 3.14
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

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15）。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。

プラセボ群と比較してメポリズマブ群で発現頻度が 5%を超えて高かったその他の有害事象は、下痢、嘔吐、頚部痛、急性副鼻腔炎、筋骨格痛、そう痒症、回転性めまい、及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加であり、これらの有害事象（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加を除く）の相対リスクはメポリズマブ群で高かったが、95%信頼区間は 1 を含み、統計学的な有意差はみられなかった。メポリズマブ群と比較してプラセボ群で発現頻度が 5%を超えて高かったその他の有害事象は、上気道咳症候群、耳感染、及び胸痛であり、これらの有害事象の相対リスクはプラセボ群で高かったが、95%信頼区間は 1 を含み、統計学的な有意差はみられなかった。

表 15　治験薬投与期間中にいずれかの投与群で 3%以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

	Placebo		Mepolizumab 300 mg SC	
	N=68	Subj yrs = 61.6	N=68	Subj yrs = 66.7
Adverse Event (Preferred Term)	n (%)	Rate[1] [# Events]	n (%)	Rate[1] [# Events]
Any Frequently Reported AE	61 (90)	7648.3 [471]	65 (96)	8473.3 [565]
頭痛	12 (18)	324.8 [20]	22 (32)	749.8 [50]
鼻咽頭炎	16 (24)	406.0 [25]	12 (18)	284.9 [19]
関節痛	12 (18)	357.2 [22]	15 (22)	254.9 [17]
副鼻腔炎	11 (16)	308.5 [19]	14 (21)	225.0 [15]
上気道感染	11 (16)	227.3 [14]	14 (21)	314.9 [21]
悪心	13 (19)	227.3 [14]	11 (16)	240.0 [16]
喘息	11 (16)	308.5 [19]	11 (16)	240.0 [16]
下痢	8 (12)	146.1 [9]	12 (18)	240.0 [16]
疲労	10 (15)	227.3 [14]	10 (15)	195.0 [13]
気管支炎	9 (13)	162.4 [10]	7 (10)	135.0 [9]
注射部位反応	7 (10)	146.1 [9]	9 (13)	269.9 [18]
背部痛	6 (9)	162.4 [10]	9 (13)	165.0 [11]
インフルエンザ	8 (12)	129.9 [8]	7 (10)	135.0 [9]
筋肉痛	9 (13)	194.9 [12]	6 (9)	120.0 [8]
発熱	8 (12)	211.1 [13]	7 (10)	180.0 [12]
発疹	6 (9)	113.7 [7]	9 (13)	150.0 [10]
嘔吐	4 (6)	65.0 [4]	11 (16)	180.0 [12]
気道感染	8 (12)	243.6 [15]	6 (9)	120.0 [8]
咳嗽	8 (12)	194.9 [12]	5 (7)	75.0 [5]
口腔咽頭痛	5 (7)	81.2 [5]	8 (12)	120.0 [8]
湿性咳嗽	7 (10)	243.6 [15]	6 (9)	120.0 [8]
副鼻腔うっ血	6 (9)	146.1 [9]	6 (9)	135.0 [9]
四肢痛	6 (9)	113.7 [7]	5 (7)	75.0 [5]
喘鳴	6 (9)	113.7 [7]	5 (7)	135.0 [9]
上腹部痛	5 (7)	81.2 [5]	5 (7)	165.0 [11]
頚部痛	2 (3)	32.5 [2]	8 (12)	135.0 [9]
浮動性めまい	5 (7)	129.9 [8]	4 (6)	105.0 [7]
鼻閉	5 (7)	97.4 [6]	4 (6)	60.0 [4]
尿路感染	4 (6)	97.4 [6]	5 (7)	90.0 [6]
急性副鼻腔炎	2 (3)	48.7 [3]	6 (9)	90.0 [6]
無力症	3 (4)	292.3 [18]	5 (7)	644.9 [43]
結膜炎	4 (6)	65.0 [4]	4 (6)	60.0 [4]
筋骨格痛	2 (3)	32.5 [2]	6 (9)	105.0 [7]
鼻炎	3 (4)	48.7 [3]	5 (7)	75.0 [5]
上気道咳症候群	6 (9)	97.4 [6]	2 (3)	30.0 [2]
腹痛	4 (6)	65.0 [4]	3 (4)	60.0 [4]
耳感染	6 (9)	129.9 [8]	1 (1)	15.0 [1]
皮膚真菌感染	3 (4)	48.7 [3]	4 (6)	60.0 [4]
胃腸炎	2 (3)	32.5 [2]	5 (7)	75.0 [5]
口腔ヘルペス	3 (4)	81.2 [5]	4 (6)	90.0 [6]
錯感覚	3 (4)	65.0 [4]	4 (6)	60.0 [4]
そう痒症	1 (1)	16.2 [1]	6 (9)	105.0 [7]
胸痛	5 (7)	81.2 [5]	1 (1)	45.0 [3]
不眠症	4 (6)	81.2 [5]	2 (3)	45.0 [3]
回転性めまい	1 (1)	16.2 [1]	5 (7)	75.0 [5]
霧視	2 (3)	32.5 [2]	4 (6)	60.0 [4]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	---	5 (7)	75.0 [5]
白内障	2 (3)	32.5 [2]	3 (4)	45.0 [3]
呼吸困難	4 (6)	65.0 [4]	1 (1)	15.0 [1]

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]
耳不快感	4 (6)	81.2 [5]	1 (1)	15.0 [1]
鼻出血	2 (3)	129.9 [8]	3 (4)	45.0 [3]
胃食道逆流性疾患	4 (6)	81.2 [5]	1 (1)	15.0 [1]
注射部位疼痛	3 (4)	243.6 [15]	2 (3)	45.0 [3]
関節腫脹	3 (4)	48.7 [3]	2 (3)	30.0 [2]
裂傷	2 (3)	65.0 [4]	3 (4)	45.0 [3]
靭帯捻挫	1 (1)	16.2 [1]	4 (6)	60.0 [4]
筋痙縮	2 (3)	65.0 [4]	3 (4)	45.0 [3]
副鼻腔炎に伴う頭痛	3 (4)	65.0 [4]	2 (3)	60.0 [4]
蕁麻疹	1 (1)	16.2 [1]	4 (6)	105.0 [7]
体重増加	1 (1)	16.2 [1]	4 (6)	75.0 [5]
挫傷	1 (1)	16.2 [1]	3 (4)	45.0 [3]
消化不良	3 (4)	48.7 [3]	1 (1)	45.0 [3]
片頭痛	1 (1)	16.2 [1]	3 (4)	45.0 [3]
末梢性浮腫	1 (1)	16.2 [1]	3 (4)	60.0 [4]
中耳炎	1 (1)	16.2 [1]	3 (4)	45.0 [3]
肺炎	3 (4)	48.7 [3]	1 (1)	15.0 [1]
くしゃみ	1 (1)	16.2 [1]	3 (4)	45.0 [3]
ウイルス感染	1 (1)	16.2 [1]	3 (4)	45.0 [3]
副腎機能不全	0	---	3 (4)	45.0 [3]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	---	3 (4)	45.0 [3]
眼そう痒症	0	---	3 (4)	45.0 [3]
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	0	---	3 (4)	45.0 [3]
ほてり	0	---	3 (4)	60.0 [4]
インフルエンザ様疾患	0	---	3 (4)	45.0 [3]
皮膚病変	0	---	3 (4)	60.0 [4]

Data Source: MEA115921 CSR Table 3.5, Table 3.43
MedDRA Ver.19.0/ MedDRA J Ver.19.0
1. Represents the frequency of events per 1000 subject-years of exposure.
Note: Adverse events are presented in descending order of frequency for all adverse events in the treatment groups combined.

重症度別の有害事象

両投与群で有害事象のほとんどが軽度又は中等度であった（メポリズマブ群 69%、プラセボ群 71%）。治験薬投与期間中の重度の有害事象はメポリズマブ群で 16 例（24%）、プラセボ群で 15 例（22%）に報告された。また、重度の有害事象の多くは、重篤な有害事象であった。

メポリズマブ群で重度と判断された非重篤な有害事象の内訳は、副鼻腔炎、頭痛、及び四肢痛が各 2 例、鼻咽頭炎、下気道感染、腎感染、疲労、無力症、関節痛、背部痛、頚部痛、椎間板突出、下痢、嘔吐、労作性呼吸困難、胃食道逆流性疾患、気管支炎及び喘息が各 1 例であった。

プラセボ群で重度と判断された非重篤な有害事象の内訳は、浮動性めまい、片頭痛、無力症、胸痛、非心臓性胸痛、関節痛、関節炎、靭帯痛、喘息、呼吸困難、鼻閉塞、上気道の炎症、背部痛、皮膚皮下組織炎、皮膚潰瘍及び精巣腫脹が各 1 例であった。

治験薬との因果関係がある有害事象

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（35%）と比較してメポリズマブ群（51%）で高かった（表 16）。治験薬との因果関係がある有害事象のうち、発現頻度の差が大きかった事象は、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 16　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（安全性解析対象集団）

Drug-related Adverse Event (Preferred Term)	Placebo N=68 n (%)	Placebo Subj yrs=61.6 Rate[1] [# Events]	Mepolizumab 300 mg SC N=68 n (%)	Mepolizumab 300 mg SC Subj yrs=66.7 Rate[1] [# Events]
Any drug-related AE	24 (35)	1461.5 [90]	35 (51)	1559.7 [104]
注射部位反応	5 (7)	81.2 [5]	7 (10)	225.0 [15]
頭痛	1 (1)	16.2 [1]	5 (7)	75.0 [5]
無力症	2 (3)	227.3 [14]	4 (6)	419.9 [28]
悪心	3 (4)	48.7 [3]	3 (4)	75.0 [5]
気道感染	0	---	4 (6)	75.0 [5]
上気道感染	1 (1)	16.2 [1]	3 (4)	60.0 [4]
注射部位疼痛	1 (1)	211.1 [13]	2 (3)	45.0 [3]
口腔ヘルペス	1 (1)	32.5 [2]	2 (3)	30.0 [2]
副鼻腔炎	2 (3)	65.0 [4]	1 (1)	15.0 [1]
上腹部痛	2 (3)	32.5 [2]	1 (1)	15.0 [1]
疲労	2 (3)	32.5 [2]	1 (1)	15.0 [1]
尿路感染	0	---	2 (3)	30.0 [2]
四肢痛	2 (3)	32.5 [2]	0	---

Data Source: MEA115921 CSR Table 3.6, Table 3.44
MedDRA Ver.19.0/ MedDRA J Ver.19.0
1.Represents the frequency of events per 1000 subject-years of exposure.

後観察期間中に発現した有害事象

後観察期間中の有害事象の発現頻度は、メポリズマブ群（49%）とプラセボ群（51%）で同程度であった（表 17）。鼻咽頭炎、気管支炎、四肢痛及び頭痛が多く報告された。

表 17　後観察期間中にいずれかの投与群で 3%以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

Post-Treatment[1] Adverse Event (Preferred Term)	Number (%) of Subjects	
	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg SC N=68
Any post-treatment AE	35 (51)	33 (49)
鼻咽頭炎	5 (7)	4 (6)
気管支炎	4 (6)	4 (6)
四肢痛	5 (7)	1 (1)
頭痛	2 (3)	4 (6)
関節痛	2 (3)	1 (1)
下痢	1 (1)	3 (4)
発熱	0	3 (4)
発疹	0	3 (4)
急性副鼻腔炎	1 (1)	2 (3)
副鼻腔炎	1 (1)	2 (3)
疲労	1 (1)	2 (3)
呼吸困難	1 (1)	2 (3)
上気道感染	2 (3)	1 (1)
副鼻腔炎に伴う頭痛	2 (3)	1 (1)
腹部膨満	0	2 (3)
倦怠感	0	2 (3)
喘鳴	0	2 (3)
不眠症	0	2 (3)
気道感染	2 (3)	0
癜風	2 (3)	0
上腹部痛	2 (3)	0

Data Source: MEA115921 CSR Table 3.4
MedDRA Ver.19.0/ MedDRA J Ver.19.0
1. Post-treatment = ≥29 days after date of last administration of study treatment.

15.3. 死亡

メポリズマブ群の 1 例で死亡に至った有害事象として心停止が報告されたが、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。

15.4. 重篤な有害事象

治験薬投与開始前に重篤な有害事象の報告はなかった。

治験薬投与期間中の重篤な有害事象の発現頻度は、プラセボ群（26%）と比較してメポリズマブ群（18%）で低かった（表 18）。重篤な有害事象の発現頻度が高い SOC は、「感染症および寄生虫症」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であり、いずれの SOC の発現頻度も、プラセボ群と比較してメポリズマブ群で低かった。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。メポリズマブ群の 1 例に死亡に至った重篤な有害事象が報告された。

表 18　治験薬投与期間中に報告された重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

Serious Adverse Event (Preferred Term)	Placebo N=68 n (%)	Placebo Subj yrs=61.6 Rate[1] [# Events]	Mepolizumab 300 mg SC N=68 n (%)	Mepolizumab 300 mg SC Subj yrs=66.7 Rate[1] [# Events]
Any SAE	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)		0	---
肺炎	2 (3)	32.5 [2]	0	---
虫垂炎	1 (1)	16.2 [1]	0	---
気管支炎	1 (1)	16.2 [1]	0	---
蜂巣炎	1 (1)	16.2 [1]	0	---
コロナウイルス感染	1 (1)	16.2 [1]	0	---
腸球菌感染	0	---	1 (1)	15.0 [1]
胃腸炎	1 (1)	16.2 [1]	0	---
帯状疱疹	1 (1)	16.2 [1]	0	---
下気道感染	1 (1)	32.5 [2]	0	---
パラインフルエンザウイルス感染	0	---	1 (1)	15.0 [1]
直腸周囲膿瘍	0	---	1 (1)	15.0 [1]
細菌性肺炎	1 (1)	16.2 [1]	0	---
気道感染	0	---	1 (1)	15.0 [1]
尿路感染	0	---	1 (1)	15.0 [1]
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]
急性呼吸不全	1 (1)	32.5 [2]	0	---
肺浸潤	1 (1)	16.2 [1]	0	---
誤嚥性肺炎	1 (1)	16.2 [1]	0	---
呼吸不全	1 (1)	16.2 [1]	0	---
神経系障害	2 (3)	32.5 [2]	2 (3)	90.0 [6]
小脳虚血	0	---	1 (1)	15.0 [1]
浮動性めまい	0	---	1 (1)	15.0 [1]
顔面麻痺	1 (1)	16.2 [1]	0	---
顔面不全麻痺	0	---	1 (1)	15.0 [1]
ラクナ梗塞	0	---	1 (1)	15.0 [1]
眼振	0	---	1 (1)	15.0 [1]
硬膜炎	0	---	1 (1)	15.0 [1]
中毒性脳症	1 (1)	16.2 [1]	0	---
心臓障害	2 (3)	32.5 [2]	1 (1)	15.0 [1]
心停止	0	---	1 (1)	15.0 [1]
冠動脈疾患	1 (1)	16.2 [1]	0	---
ストレス心筋症	1 (1)	16.2 [1]	0	---
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]
ヘルニア	0	---	1 (1)	15.0 [1]
発熱	1 (1)	16.2 [1]	0	---
免疫系障害	1 (1)	16.2 [1]	1 (1)	15.0 [1]
アレルギー性肉芽腫性血管炎	1 (1)	16.2 [1]	0	---
過敏症	0	---	1 (1)	15.0 [1]
傷害、中毒および処置合併症	2 (3)	32.5 [2]	0	---
交通事故	1 (1)	16.2 [1]	0	---
脊椎骨折	1 (1)	16.2 [1]	0	---
胃腸障害	0	---	1 (1)	30.0 [2]
腹痛	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]
背部痛	0	---	1 (1)	15.0 [1]

Serious Adverse Event (Preferred Term)	Placebo N=68 n (%)	Placebo Subj yrs=61.6 Rate[1] [# Events]	Mepolizumab 300 mg SC N=68 n (%)	Mepolizumab 300 mg SC Subj yrs=66.7 Rate[1] [# Events]
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	---
精巣癌	1 (1)	16.2 [1]	0	---
精神障害	1 (1)	16.2 [1]	0	---
精神状態変化	1 (1)	16.2 [1]	0	---
腎および尿路障害	1 (1)	16.2 [1]	0	---
急性腎障害	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
1. Represents the frequency of events per 1000 subject-years of exposure.

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死亡以外の重篤な有害事象は各投与群で 3 例、計 6 例で報告された。メポリズマブ群では尿路感染、腹痛、及び過敏症が報告され、プラセボ群では下気道感染、肺炎、及び精巣癌が報告された。

試験終了時に軽快したメポリズマブ群の硬膜炎及びプラセボ群の脊椎骨折以外の重篤な有害事象は、試験期間中に回復した。

後観察期間中に重篤な有害事象が 6 例に報告された。このうち、1 例（1%）はメポリズマブ群、5 例（7%）はプラセボ群であった。後観察期間中の重篤な有害事象は、メポリズマブ群では関節脱臼、プラセボ群ではインフルエンザ、下気道感染、気道感染、足骨折、四肢痛及び血管炎であった（各 1 例）。

15.5. 試験中止又は治験薬投与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が 3 例に報告された。これらの事象はすべて重篤な有害事象であり、1 例に死亡に至った心停止（メポリズマブ群）、他の 2 例に死亡以外の過敏症（メポリズマブ群）及び肺炎（プラセボ群）が報告された。

15.6. 注目すべき有害事象

重篤な有害事象及び注目すべき有害事象の相対リスク及びリスク差に関して、メポリズマブ群とプラセボ群の比較を表 19 に示す。

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%）で同程度であり、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。本試験では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のは局所性注射部位反応であり、メポリズマブ群（15%）及びプラセボ群（13%）で発現頻度は同程度であった。メポリズマブ群の相対リスクは日和見感染及び全身性反応で高かったが、95%信頼区間は 1 を含み、統計学的な有意差はみられなかった。

表 19　重篤な有害事象及び注目すべき有害事象：発現頻度、相対リスク及びリスク差（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)
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 Inj. 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
MedDRA Ver.19.0/ MedDRA J Ver.19.0
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

- アナフィラキシー反応

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。

- 全身性反応

治験責任医師により全身性反応と判断された事象は、メポリズマブ群の 4 例（6%）、プラセボ群の 1 例（1%）で報告された。これらの全身性反応はいずれ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。メポリズマブ群の 3 例、プラセボ群の 1 例に過敏症が、メポリズマブ群の 1 例に非アレルギー性反応が報告された。過敏症反応を発現した 4 例のうち 3 例は、投与当日にこれらの反応が報告された。

メポリズマブ群の 1 件を除きすべての事象が軽度であった。メポリズマブ群の 1 例に発現した過敏症は重度で重篤と判断された。メポリズマブ群の 1 例に発現した重篤な過敏症を除き、いずれの全身性反応も治験薬投与を中止することなくで回復した。メポリズマブ群の 1 例に発現した重篤な過敏症は回復したが、治験薬投与中止に至った。

- 局所性注射部位反応

局所性注射部位反応が報告された被験者の割合は各投与群で同程度であり、メポリズマブ群 10 例（15%）、プラセボ群 9 例（13%）であった。これらの事象のほとんどが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。

メポリズマブ群の 10 例中 4 例、プラセボ群の 9 例中 2 例は、注射部位反応を 2 件以上発現した。これらの事象のほとんどは軽度であったが、メポリズマブ群の 2 例には中等度の注射部位反応を発現した。重度又は重篤な事象はなかった。プラセボ群の 1 例は後遺症を残したが、すべての事象は治験薬投与を中止することなくで回復した。

- 感染症

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%）で同程度であり、重篤な感染症は、メポリズマブ群の 6%に対し、プラセボ群で 15%に報告された。本試験では寄生虫感染症の有害事象の報告はなかった。

日和見感染

日和見感染を示す可能性があると特定された有害事象の発現頻度は、プラセボ群（3%）と比較して、メポリズマブ群（7%）で高かった。

プラセボ群の 1 例で報告された帯状疱疹は重篤な有害事象であり、その他の事象は非重篤であった。いずれの事象も治験薬投与を中止することなく回復した。

- 悪性腫瘍

治験薬投与期間中の「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）」（SOC）が、メポリズマブ群の 1 例（1%）、プラセボ群の 3 例（4%）で報告された。その内訳は、メポリズマブ群では大腸腺腫、プラセボ群では、脂肪腫、ボーエン病及び精巣癌であった。

悪性腫瘍は、メポリズマブ群では報告はなく、プラセボ群では 2 例（3%）で報告された（ボーエン病及び精巣癌）。1 例で報告された精巣癌は、重篤な有害事象であった。両事象とも試験期間中に回復した。

- 心血管系の有害事象

心臓障害

治験薬投与期間中の「心臓障害」（SOC）の有害事象は、メポリズマブ群の 4 例（6%）、プラセボ群の 6 例（9%）で報告された。2 例以上で報告された有害事象は、動悸（メポリズマブ群 1 例、プラセボ群 2 例）及び心房細動（プラセボ群 2 例）であった。

「心臓障害」（SOC）の重篤な有害事象は、メポリズマブ群の 1 例（心停止）、プラセボ群の 2 例（冠動脈疾患、ストレス心筋症）で報告された。

治験実施計画書で規定した心血管系事象

治験実施計画書で規定した心血管系事象が、治験責任医師により 9 例で報告された。このうち、4 例（6%）はメポリズマブ群、5 例（7%）はプラセボ群であった。報告された心血管系事象は、「不整脈」（メポリズマブ群 2 例、プラセボ群 3 例）、「心筋梗塞／不安定狭心症」（各投与群 1 例）、「脳血管事象／脳卒中及び一過性脳虚血発作」（メポリズマブ群 1 例）、並びに「うっ血性心不全」（プラセボ群 1 例）であった。

事前に規定した心血管系事象はメポリズマブ群の 2 例、プラセボ群の 2 例の計 4 例に発現したと判断された。

重篤な心血管系、血栓塞栓性の事象及び重篤な虚血性の有害事象

重篤な心血管系、血栓塞栓性の事象及び重篤な虚血性の有害事象がメポリズマブ群の 2 例（3 件）、プラセボ群の 2 例（2 件）で報告された。メポリズマブ群の事象は、1 例が心停止、もう 1 例が小脳虚血及びラクナ梗塞であった。プラセボ群の事象は、冠動脈疾患及びストレス心筋症であった。

死亡に至った心停止（メポリズマブ群）を除き、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は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及びリスクがあった。中等度と判断されたラクナ梗塞を除いて、いずれの事象も重度であった。

15.7. 臨床検査値の評価

血液生化学検査項目のベースラインからの平均変化量は、試験期間を通して両投与群でわずかであった。

好酸球のデータは本試験の薬力学的検査項目であったため、17.2.に結果を示す。好酸球に関連する検査項目以外の血液学的検査項目は、ベースラインからの平均変化量が、試験期間を通して両投与群でわずかであった。

15.8. その他の安全性評価

バイタルサイン及び体重

ベースライン時では、平均拡張期血圧及び平均収縮期血圧、脈拍数、並びに体重がプラセボ群と比較してメポリズマブ群でわずかに低かった。ベースラインの平均体温は投与群間で同程度であった。いずれの検査項目でもベースラインからの平均変化量は小さく、治療による影響はみられなかった。

心電図

心電図に臨床的に重要な異常が報告された被験者数は、スクリーニング時には各投与群で同様であった（メポリズマブ群 9 例 13%、プラセボ群 9 例 14%）が、ベースライン時では、プラセボ群（5 例、7%）と比較してメポリズマブ群（15 例、22%）で多かった。ベースライン後のいずれかの時点において、臨床的に重要な異常所見が報告された被験者は、メポリズマブ群 22 例（32%）、プラセボ群 17 例（25%）であった。

心電図測定値のベースラインからの変化量の絶対値及び平均変化量は、プラセボ群（-0.8 msec から 1.3 msec）と比較してメポリズマブ群（1.4 msec から 7.1 msec）でわずかに大きく変化した PR 間隔を除き、投与群間で同様であり、試験期間を通してベースラインと同様の値を示した。

プラセボ群の 1 例で、ベースライン後の QTc(F)及び QTc(B)の値が 500 msec を超えた。当該被験者は 32 週時に有害事象として心電図 QT 延長が報告されたが、本事象は単発的に発現したもので、12 日間で回復した。

大部分の被験者は、ベースラインからの QTc(F)（メポリズマブ群 69%、プラセボ群 72%）及び QTc(B)（メポリズマブ群 69%、プラセボ群 62%）の最大変化量が 0 msec 以上 30 msec 未満であった。QTc(F)又は QTc(B)のベースラインからの減少が 30 msec を超えていた被験者はいなかった。QTc(F)及び QTc(B)がベースラインから 60 msec 以上増加した被験者が、プラセボ群でそれぞれ 1 例及び 2 例で報告された。

妊娠

本試験期間中に妊娠の報告はなかった。

16. 免疫原性

ベースライン後に抗メポリズマブ抗体（ADA 反応）が陽性であった被験者は 135 例中 2 例（各群 1 例）であった。各被験者の抗体価（中央値）は 32 であった。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 反応を示したが抗体価は低下した。いずれの被験者でも中和抗体は陰性であった。

17. ヘルスアウトカムズ、薬物動態、薬力学等

17.1. ヘルスアウトカムズ

包括的健康関連 QOL 尺度（SF-36）

SF-36 健康調査の 8 つの領域のうち、ベースラインの国民標準値に基づくスコアは、全体的健康感（メポリズマブ群 36.30、プラセボ群 35.85）で最も低く、心の健康（メポリズマブ群 49.46、プラセボ群 49.56）で最も高かった。

全体として、メポリズマブ群は、8 つすべての領域を通じて、概ねプラセボ群よりも大幅な改善がみられた。

仕事の生産性及び活動障害に関する質問票（WPAI）

仕事の生産性に関する質問については、就労中の被験者が 60%未満であり症例数が限定的であった。ベースラインにおける欠勤時間、勤務中の中断及び全体の勤務を中断した被験者の割合（平均値）は、両投与群で同程度であった。52 週時におけるこれら 3 つの項目すべてにおいて、ベースラインからの平均変化量は小さかった（メポリズマブ群-3.1%～1.4%、プラセボ群-1.9%～-0.6%）。

活動障害は全被験者が適用した。ベースラインにおける活動障害がある被験者の割合は、両投与群で同程度であった（約 37%）。52 週時における活動障害の割合は、メポリズマブ群ではベースラインからほとんど変化せず（-0.8%）、プラセボ群では 8%低下（改善）した。

医療資源の利用

医療従事者に電話をかけた及び 1 回以上診察室／診療に来院した被験者の割合は、メポリズマブ群（34%及び 61%）がプラセボ群（56%及び 72%）よりも少なかった。その他の医療資源を利用した被験者の割合は、両投与群で概ね同程度であった。

17.2. 薬物動態、薬力学

薬物動態

本試験で得られた血漿中メポリズマブ濃度は、調整及びパラメータを推定しない既存の PK モデルにより、本試験で得られた濃度を正確に予測することができ、また goodness of fit により妥当性が確認された。EGPA 患者におけるメポリズマブの PK は、好酸球の状態が異なる他の疾患で認められた反応と明かな差はなく、疾患がメポリズマブの曝露量に対する共変量ではないことが確認された。

薬力学

ベースラインにおいて、血中好酸球数（幾何平均値）は、メポリズマブ群（0.177 GI/L）とプラセボ群（0.172 GI/L）で同程度であった。メポリズマブ群では、血中好酸球数の減少が最初の投与後の評価時点（4 週時）（0.035 GI/L）に認められ、52 週時まで持続した。投与期間中、プラセボ群では血中好酸球数の増加が認められた。52 週時における血中好酸球数は、プラセボ群と比べてメポリズマブ群では 83%の減少がみられた（比：0.17、95%信頼区間：0.12～0.25、p<0.001）。

ベースラインの総血清 IL-5 濃度（幾何平均値）は、メポリズマブ群（7.235 ng/L）とプラセボ群（5.477 ng/L）で同程度であった。最初の投与後の評価時点（4 週時）では、メポリズマブ群の総血清 IL-5 濃度（幾何平均値）は 30.954 ng/L に増加した。これは事前に予測されたとおり、定量によって遊離 IL-5 と結合 IL-5 の両者が測定されることによると考えられた。一方、プラセボ群では、ベースラインと同程度であった（5.634 ng/L）。総血清 IL-5 濃度は、メポリズマブ群では 24 週時まで継続的に増加し、それ以降も 52 週時までの投与期間を通して増加した（58.525 ng/L から 105.100 ng/L）ものの、プラセボ群ではほとんど変化はなかった。結合 IL-5 から予測されたとおりベースライン後の各測定時点における総血清 IL-5 濃度（中央値）には、有意な群間差がみられた（非調整 p<0.001）。

薬物動態／薬力学

本試験で得られた血中好酸球数について、EGPA 患者におけるベースラインの血中好酸球数をより把握するため、調整を 1 回のみ行った。本試験で得られた血中好酸球数は、パラメータを推定しない既存の PK/PD モデルにより、十分に予測できた。EGPA 患者において、ベースラインの血中好酸球数を適切に把握したとき、母集団 PK/PD モデルにより、メポリ

ズマブ投与後の血中好酸球数の減少が予測可能であった。EGPA 患者におけるメポリズマブ投与後の反応は、好酸球の状態が異なる他の疾患で認められる反応と差はなかった。

18. バイオマーカー

一酸化窒素濃度（FeNO）

被験者の部分集団で FeNO を測定した。ベースラインの FeNO（幾何平均値）は、メポリズマブ群（33.04 ppb）でプラセボ群（43.80 ppb）よりも低かったが、両群ともに正常範囲内であった。

24 及び 52 週時における FeNO のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、メポリズマブ群とプラセボ群で同程度であり、ベースラインからの変化量の比はいずれの時点においても統計学的に有意な群間差は認められなかった（表 20）。

表 20　FeNO のベースラインからの変化量（ITT 集団）

FeNO (ppb)	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg SC N=68
Week 24		
n with analyzable data	29	36
n with analyzable data at Week 24	23	30
LS mean	38.14	31.06
LS mean ratio compared to baseline	1.03	0.84
(SE) for mean and mean ratio	(0.136)	(0.119)
Ratio (mepolizumab/placebo)[1]	-	0.81
95% CI	-	0.57, 1.16
p-value	-	0.245
Week 52		
n with analyzable data	29	36
n with analyzable data at Week 52	23	35
LS mean	31.84	31.31
LS mean ratio compared to baseline	0.86	0.85
(SE) for mean and mean ratio	(0.142)	(0.114)
Ratio (mepolizumab/placebo)[1]	-	0.98
95% CI	-	0.69, 1.41
p-value	-	0.926

Data Source: MEA115921 CSR Table 2.79
1. Analysis performed using mixed models repeated measures with terms for treatment group, baseline OCS daily dose, baseline BVAS, region, baseline FeNO, visit, visit by baseline FeNO, and visit by treatment group.
Note: Data were log transformed prior to analysis. 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.
Note: FeNO normal range (adult) <50ppb

C 反応性タンパク質（CRP）及び赤血球沈降速度（ESR）

ベースラインの ESR（幾何平均値）（メポリズマブ群 6.5 mm/h、プラセボ群 7.4 mm/h）及びベースラインの CRP（幾何平均値）（メポリズマブ群 1.85 mg/L、プラセボ群 1.87 mg/L）は、投与群間で同程度であり、いずれも正常範囲内であった。

各来院時における CRP 及び ESR のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、投与群間で同程度であった。52 週時における CRP 及び ESR のベースラインからの変化量の比は統計学的に有意な群間差は認められなかった（表 21）。

表 21　52 週時における CRP 及び ESR のベースラインからの変化量（ITT 集団）

Biomarkers of Inflammation at Week 52	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg SC N=68
C-reactive Protein (CRP), mg/L		
n with analyzable data	68	68
n with analyzable data at Week 52	60	65
LS mean	1.79	1.65
LS mean ratio compared to baseline	0.97	0.90
(SE) for mean and mean ratio	(0.133)	(0.131)
Ratio (mepolizumab/placebo)[1]	-	0.92
95% CI	-	0.68, 1.26
p-value	-	0.606
Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR), mm/h		
n with analyzable data	67	68
n with analyzable data at Week 52	59	64
LS mean	8.08	7.92
LS mean ratio compared to baseline	1.17	1.15
(SE) for mean and mean ratio	(0.103)	(0.101)
Ratio (mepolizumab/placebo)[1]	-	0.98
95% CI	-	0.77, 1.24
p-value	-	0.866

Data Source: MEA115921 CSR Table 2.86, Table 2.88
1. Analysis performed using mixed models repeated measures with terms for treatment group, baseline OCS daily dose, baseline BVAS, region, baseline CRP or ESR, visit, visit by baseline CRP or ESR, and visit by treatment group.
Note: Data were log transformed prior to analysis. Where a result of zero was recorded, a small value (i.e., minimum of all non-missing result/2) was added prior to log transformation.
Note: CRP normal range <3mg/L
Note: ESR normal range - Males <50 yr: <15 mm/h, >50 yr: <25 mm/h; Females <50 yr: <20 mm/h, >50 yr: <30 mm/h.

抗好中球細胞質抗体（ANCA）

スクリーニング時又はスクリーニング後において、免疫蛍光検査法（IFA）又は MPO/PR3 の免疫測定法で ANCA が陽性であった被験者はわずかであった（表 22）。

表 22　経時的 ANCA の状態（ITT 集団）

Status	Placebo N=68		Mepolizumab 300 mg SC N=68	
	Screening	Post-screening	Screening	Post-screening
Immunofluorescence Assay (IFA)				
n	68	67	68	68
ANCA positive	2 (3)	3 (4)	4 (6)	3 (4)
p-ANCA	0	1 (1)	2 (3)	0
c-ANCA	0	1 (1)	1 (1)	1 (1)
at-ANCA	2 (3)	2 (3)	1 (1)	2 (3)
Immunoassay				
n	68	67	68	68
ANCA positive	3 (4)	3 (4)	4 (6)	4 (6)
MPO	3 (4)	3 (4)	3 (4)	3 (4)
PR3	0	0	1 (1)	1 (1)

Data Source: MEA115921 CSR Table 2.91
Note: Assay performed by Q2 Solutions (formerly QUEST)

19. 結論

再燃又は難治性 EGPA 患者を対象とした本試験において、標準的治療に併用してメポリズマブ 300 mg を 4 週間ごとに 52 週間皮下投与したメポリズマブ群は、標準的治療にプラセボを併用したプラセボ群より、寛解の維持期間（BVAS が 0、かつ OCS の用量が 4 mg/日以下の状態、BVAS が 0、かつ OCS の用量が 7.5 mg/日以下の状態、ともに）が長かった。また、効果は持続的であり、52 週間の投与期間の 36 及び 48 週時の両時点における寛解状態にある被験者の割合も、メポリズマブ群がプラセボ群より高かった。さらに、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は、メポリズマブ群の方がプラセボ群と比較して顕著に高かった。また、プラセボ群と比較して、メポリズマブ群は EGPA の初回再燃までの期間が長く、EGPA 再燃のリスクが低下した。プラセボ群と比較してメポリズマブ群では、OCS の必要用量を大幅に低下するベネフィットも示された。

複数の合併症を有する EGPA 患者において、メポリズマブ 300 mg を 4 週間ごとに 52 週間皮下投与したときに、新たな安全性上の懸念は特定されず、忍容性が確認された。

以上の結果より、再燃又は難治性 EGPA 患者へメポリズマブを投与することが支持された。

20. 報告書の日付

[redacted] 年[redacted] 月

MEA115921 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	115921
治験施設番号	203909
被験者番号	000260
治験割付けコード	12129
安全性データベース管理番号	US2016007854
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	心停止

[redacted]年3月16日、多発血管炎性肉芽腫症の治療のために、治験薬の周期的な（皮下）投与が開始された。

被験者の既往歴は、冠動脈疾患と上室性頻脈であった。併用薬に、levosalbutamol hydrochloride、イプラトロピウム臭化物、サルブタモール硫酸塩、イプラトロピウム臭化物、イオヘキソール、塩酸ヒドロモルフォン、アミオダロン、ドパミン、エピネフリン、ロラゼパム、オンダンセトロンが含まれていた。

翌年*　1月15日21時46分、治験薬の初回投与からの時間は不明だが、重度 - グレード3の心停止が発現した。重篤性基準は「死亡」、「GSK基準で医学的に重要」であった。被験者は、フェンタニル及び三硝酸グリセリン（ニトログリセリン）で治療された。治験薬の投与は中止された。心停止の転帰は、翌年*　1月16日2時4分に死亡。被験者は 翌年* 1月16日に死亡した。報告された死亡原因は心停止及び冠動脈疾患であった。剖検が実施された。

治験責任医師は、心停止が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

関連検査：ECGの報告は、心拍数101、洞性頻脈、非特異性ST-T変化。急性肺塞栓症を除外するための胸部CTの報告で、急性肺塞栓症は陰性。急性肺塞栓症及び右心負荷の所見はなかった。急性大動脈損傷の所見はなかった。

追加情報：明らかにするための追加情報：本事象発現前に、被験者は計12回の注射を受けていた。治験薬の最近の投与は　翌年* 1月8日であった。

翌年* 1月19日、翌年*　2月17日、　翌年*　4月28日のeCRFの死亡EOSIから入手した追加情報：
翌年*　1月16日、被験者は死亡した。死亡証明書に記載された直接の死亡原因は心停止であった。直接の原因を生じさせた病状は心筋梗塞であった。死亡の根底にある原因は冠動脈疾患であった。剖検が実施された。死亡が証明された。死亡に先行した徴候及び症状の詳細は、SAEを参照。蘇生が試みられた。被験者は病院で死亡した。被験者に末期又は末期前の病気はなかった。突発性の死亡ではなかった。死亡の潜在的な原因を示していたと思われる新たな臨床徴候や症状はなかった。死亡は、心臓血管の手術や処置が原因ではなかった。死

亡は、心臓血管以外の手術や処置が原因ではなかった。死亡の主因は心筋梗塞であった。死亡の副因はなかった。病歴に死亡のリスクはなかった。死亡前 4 週間以内に、死亡の原因となったかもしれない新たな投薬や長期使用の医薬品の用量変更はなかった。

翌年* 5 月13 日の心筋梗塞／不安定狭心症CV EOSI から入手した追加情報：
症状発現時の症状の持続期間は 2 時間 0 分であった。狭心症の症状は、重度又は促進型狭心症の新たな発生、安静時狭心症、非典型的症状であった。本事象は、内科的又は外科的処置後に生じたものではなかった。翌年* 1 月 15 日、被験者は緊急治療室／胸痛センターを受診した。本事象の発現時、被験者は抗狭心症薬、抗血栓薬、抗不整脈薬、あるいは他の関連薬を使用していなかった。症状は心筋梗塞と一致していた。翌年* 1 月15 日、心電図（ECG）が実施され、非特異性ST-T 変化を示した。本事象発現前の 同年* 10 月 15 日の ECG と比較して、非特異性ST-T 変化が認められた。 翌年* 1 月15 日のトロポニンT ピーク値は0.01 NG/L（参照範囲 0～0.01）であった。画像検査は実施されなかった。冠血管造影は実施されなかった。血管形成は実施されなかった。冠動脈バイパス手術は実施されなかった。最終診断は、非 ST 部分上昇型心筋梗塞であった。

治験責任医師の記述
翌年* 1 月15 日、被験者が自宅でテレビを見ていると、胸骨中線の胸痛が生じ始めた。頭痛及び頚部電撃痛も生じた。横になると疼痛が悪化したと報告された。被験者は制酸薬とアスピリンを使用し、幾分改善が見られた。緊急医療班が呼ばれ、フェンタニルとニトログリセリンが投与されたが、症状は緩和しなかった。被験者は地域のED に搬送され、搬送中に洞性頻脈と報告された。ED 到着時に、被験者に発汗と咳嗽があることが報告され、被験者が評価した疼痛は 4/10 であった。報告されたバイタルサインは、体温：36.4[DEGREE]C、脈拍：103/min、安静時呼吸数：23/min、B/P：125/79、SpO_2：94%であった。CV 検査で、規則的な心拍及びリズム、雑音なし、末梢潅流正常、浮腫及び頻脈はないことが報告された。呼吸は、呼吸音、軽度の喘鳴が認められた。他に特記すべき事象はなかった。酸素は飽和度95%で維持された。被験者はCT スキャナーから出た際に悪心と発汗を訴え、反応しなくなり、呼吸が停止したと報告された。心停止となり、およそ1 分間最初の脈拍を回復することができた。その後、被験者は脈拍がなくなった。被験者は心臓をモニターされ、非常に微細な心室細動があった可能性があり、除細動が3 回行われた。ACLS 手順に従ったが、ほとんど改善はなく、循環が戻らなかったため、2 時4 分に持続的なCPR は中止された。翌年* 1 月16 日の剖検報告によると、

1. 収縮帯を伴う急性心筋虚血、左心室の側壁と下壁、左心室の心尖部レベルと前壁、中間レベル
   a. LAD の急性プラーク出血
   b. 冠動脈アテローム硬化症、グレード 4/4 の LAD と RCS 及びグレード 3 の LCX
2. 多発性心筋虚血、およそ 3 週間前、左心室の下壁、心外膜下、微小血栓を伴う

臨床事象分類委員会からの追加情報：

*新薬承認情報提供時に置き換え

・心臓事象判定官 1 のコメント：「胸痛、入院、最初のトロポニン陰性、心停止。ECG の ST 低下。肺塞栓症は除外された。したがって、本事象を MI と呼ぶには十分ではないが、UA は該当する。胸部 CT から出る際の突然死」

・心臓事象判定官 2 のコメント：「剖検時の病理学的所見。1 回のみの ECG は解釈が難しいが、治験施設の見解と一致して、非 STE、非 Qw と言うには十分だと考える。剖検が必要な突然死で、急性 MI の病理学的所見があった」

翌年* 11 月3 日に入手した追跡情報：
治験終了に伴って盲検化が解除された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、心停止と本剤との関連性は否定できると考える。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号	115921
治験施設番号	203908
被験者番号	000005
治験割付けコード	12116
安全性データベース管理番号	US2015178379
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	インフルエンザ

5[redacted] 歳の女性被験者は、標準治療を受けている被験者を対象として好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療におけるメポリズマブの有効性及び安全性を調べる二重盲検無作為化プラセボ対照試験と題する盲検試験に組み入れられた。[redacted] 年 11 月 18 日、多発血管炎性肉芽腫症の治療のために、治験薬の周期的な（皮下）投与が開始された。

治験薬の初回投与から1 年と26 日後、最近の投与から59 日後の　翌年*　12 月14 日に、重度 - グレード3 のA 型インフルエンザウイルス感染が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」であった。被験者は、リン酸オセルタミビル、アセトアミノフェン、及びイブプロフェンで治療された。治験薬の投与は継続され変更はなかった。A 型インフルエンザウイルス感染の転帰は、 翌年* 12 月28 日に回復。

治験責任医師は、A 型インフルエンザウイルス感染が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

関連検査：A 型インフルエンザの臨床検査結果は陽性であった。

明らかにするための追加情報：
被験者は、本事象発現前に計 15 回の注射を受けていた。治験薬の最近の投与は 翌年* 10 月16 日であった。

治験責任医師の記述
本時点で我々が入手している唯一の情報は被験者からの報告で、被験者は以下のように報告した： 翌年*　12 月14 日、被験者は、州外（現在はフロリダ州）に旅行し、朝、ひどい喘息の発作が生じ、呼吸治療のために受診したと治験施設に報告した。12 月14 日に prednisone の用量が40 mg に増量されたと、被験者は報告した。被験者によると、被験者はかかりつけ医師に相談し、呼吸困難があるため病院で観察を受けるよう勧められた。被験者は12 月14 日の夕方に、呼吸モニタリングのために入院することになったと報告した。12 月15 日、被験者は入院したことを確証した。12 月17 日、被験者は退院した。治験施設は医療記録を入手した。

翌々年*11 月3 日に入手した追跡情報：
治験終了に伴って盲検化が解除された。

*新薬承認情報提供時に置き換え

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、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	115921
治験施設番号	204106
被験者番号	000201
治験割付けコード	12602
安全性データベース管理番号	Z0023028A
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	顔面麻痺

5[redacted] 歳の男性被験者は、標準治療を受けている被験者を対象として好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療におけるメポリズマブの有効性及び安全性を調べる二重盲検無作為化プラセボ対照試験と題する盲検試験に組み入れられた。[redacted] 年 6 月 4 日、多発血管炎性肉芽腫症の治療のために、治験薬の周期的な（皮下）投与が開始された

治験薬の初回投与から44 日後、最近の投与から8 日後の　同年*　7 月18 日11 時に、重度 - グレード3 のベル麻痺が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」であった。被験者は、眼科用薬（点眼薬）、モキシフロキサシン、オキシコドン、pantoprazole magnesium、prednisone、眼科用薬（潤滑点眼液）による治療を受けた。治験薬の投与は継続され、変更はなかった。ベル麻痺の転帰は、 同年*　9 月3 日7 時に回復。

治験責任医師は、ベル麻痺が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

関連検査：現時点では不明

明らかにするための追加情報：被験者は、本事象の発現前に計2 回の注射を受けていた。治験薬の最近の投与は 同年* 7 月10 日であった。

翌々年* 5 月12 日にクエリーへの回答を介して入手した情報：患者は追跡不能。

治験責任医師の記述
患者は激しい頭痛を呈し、金曜日に入院した。火曜日の朝、入院に関する情報を受け取った。診断検査情報は未入手。事象発現時の併用薬は記載されており、関連病歴はなかった。

翌々年*11 月3 日に入手した追跡情報：
治験終了に伴って盲検化が解除された。

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、顔面麻痺と本剤との関連性は否定できると考える。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号	115921
治験施設番号	204284
被験者番号	000215
治験割付けコード	12613
安全性データベース管理番号	CA2015114302
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	気道感染

2[redacted] 歳の女性被験者は、標準治療を受けている被験者を対象として好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療におけるメポリズマブの有効性及び安全性を調べる二重盲検無作為化プラセボ対照試験と題する盲検試験に組み入れられた。[redacted] 年 2 月 6 日、多発血管炎性肉芽腫症の治療のために、治験薬の周期的な（皮下）投与が開始された。

同年* 7 月31 日8 時、治験薬の初回投与から175 日後、最近の投与から1 日たたないうちに、中等度 - グレード2 の呼吸器感染が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」、「GSK 基準で医学的に重要」であった。被験者は、セフロキシムとアジスロマイシンによって治療された。呼吸器感染の転帰は、同年* 8 月27 日に回復（後遺症あり）。

治験責任医師は、呼吸器感染が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

関連検査：GR - 胸部 PA/LAT 成人

指示：病因についての喀血評価

同年* 3 月6 日との比較：
心臓、肺、縦隔は正常。限局病変なし。以前と同様に、古い治癒済みの右肋骨骨折。
1. GR - 胸部 PA/LAT 成人
2. 検体採取源
気管支肺胞洗浄液 - 右中葉、瓶ごと
免疫不全 BAL
診断：悪性細胞は陰性

3. 気管支鏡検査は DAH のエビデンスについて陰性。検体を検査に送り、被験者の培養はこれまでのところ 3 つのグラム染色のうち 1 つを除いて陰性、1 つはグラム陰性双球菌を示した。

追加情報：被験者は、本事象の発現前に計6 回の注射を受けていた。治験薬の最近の投与は 同年* 7 月31 日であった。

治験責任医師の記述

*新薬承認情報提供時に置き換え

喘鳴及び息切れの増加と鼻出血の 1 週間の病歴があった。被験者は当初、咳をした際に痰に血液も見られた。その時点で、気管支鏡検査を受け、検査結果は DAH の所見について陰性であった。

検体を検査に送り、被験者の培養はこれまでのところ 3 つのグラム染色のうち 1 つを除いて陰性、1 つはグラム陰性双球菌を示した。胸部 X 線検査は完全に正常であった。臨床的に、被験者は酸素を必要としておらず、ルームエアで快調で、問題なく動くことができた。タゾバクタム/ピペラリシンを用いた初期抗生物質治療のために短期間入院した。入院 2 日目に、セフロキシムとアジスロマイシンに下げられ、心身共に良好な状態で退院した。

翌年* 11 月3 日に入手した追跡情報：
治験終了に伴って盲検化が解除された。

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、気道感染と本剤との関連性は否定できると考える。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号	115921
治験施設番号	203911
被験者番号	000222
治験割付けコード	12615
安全性データベース管理番号	US2015120587
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	喘息

6[redacted] 歳の男性被験者は、標準治療を受けている被験者を対象として好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療におけるメポリズマブの有効性及び安全性を調べる二重盲検無作為化プラセボ対照試験と題する盲検試験に組み入れられた。[redacted] 年 5 月 4 日 13 時 45 分、多発血管炎を伴う肉芽腫症の治療のために、治験薬 300 mg の周期的な（皮下）投与が開始された。

併発症に喘息が含まれていた。

治験薬の初回投与から106 日後の 同年* 8 月18 日14 時1 分に、中等度 - グレード 2 の喘息増悪が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」であった。被験者は、メチルプレドニゾロンとサルブタモール（アルブテロール）で治療された。治験薬の投与は継続され、変更はなかった。喘息増悪の転帰は、同年* 8 月19 日に回復。

治験責任医師は、喘息増悪が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

関連検査：胸部 X 線検査、CBC、代謝パネル、PFT

同年* 11 月12 日に入手した追跡情報：
翌年* 10 月13 日のSAE 照合時に、 同年* 11 月12 日に治験薬との関係が「関連あり」と間違って入力されたことが示された。これは現在訂正されており、本事象は治験薬と「関連あり」とはもはや考えられていない。

翌年* 11 月3 日に入手した追跡情報：
治験終了に伴って盲検化が解除された。

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、喘息と本剤との関連性は否定できると考える。

＜続＞

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号	115921
治験施設番号	203911
被験者番号	000222
治験割付けコード	12615
安全性データベース管理番号	US2015144213
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	喘息

6[redacted] 歳の男性被験者は、標準治療を受けている被験者を対象として多発血管炎伴う好酸球性肉芽腫症の治療におけるメポリズマブの有効性及び安全性を調べる二重盲検無作為化プラセボ対照試験と題する盲検試験に組み入れられた。[redacted] 年 5 月 4 日 13 時 45 分、多発血管炎性肉芽腫症の治療のために、治験薬 300 mg の周期的な（皮下）投与が開始された。

併用薬にメチルプレドニゾロンと prednisone が含まれていた。

治験薬の初回投与から153 日後の 同年* 10 月5 日に、中等度 - グレード2 の喘息増悪が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」であった。治験薬の投与は継続され、変更はなかった。喘息増悪の転帰は、同年* 10 月5 日に回復。

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

関連検査：胸部 X 線検査：特に異常なし。被験者は他の臨床検査も特に異常なしであったと報告している（治験責任医師は、報告をまだ受け取っておらず、精査していない）。

明らかにするための追加情報：被験者は、本事象の発現前に計6 回の注射を受けていた。治験薬の最近の投与は 同年* 9 月14 日11 時10 分であった。

治験責任医師の記述

10 月 2 日に呼吸困難が始まり、酸素飽和度は 85%前後だと報告された。呼吸困難は、ネブライザー治療によって改善すると思われ、症状のために被験者は 3 時間ごとにネブライザー治療を必要とした。当時、被験者は prednisone 10 mg を 1 日 1 回使用していた。週末にかけて呼吸困難が改善しなかったため、被験者は 10 月 5 日に地域の ED を受診した。胸部 X 線に特に異常はなく、他の全ての臨床検査は心病変がないことを示した（その時点で病院の報告は未入手）。被験者はメチルプレドニゾロン 80 mg を IM 注射で 1 回投与され、prednisone 40 mg×1 日を処方されて退院し、その後 30 mg×3 日、20 mg×3 日、15 mg×2 日となり、10 mg を 1 日 1 回に戻った。報告時、被験者は回復し体調は良好であった。振り返ってみて、呼吸困難の原因は、欠陥のある二相性陽圧機器の使用だったと被験者は考えている。

*新薬承認情報提供時に置き換え

翌年* 11 月3 日に入手した追跡情報：
治験終了に伴って盲検化が解除された。

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、喘息と本剤との関連性は否定できると考える。

＜続＞

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号	115921
治験施設番号	203911
被験者番号	000222
治験割付けコード	12615
安全性データベース管理番号	US2015150248
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	喘息

6[redacted] 歳の男性被験者は、標準治療を受けている被験者を対象として好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療におけるメポリズマブの有効性及び安全性を調べる二重盲検無作為化プラセボ対照試験と題する盲検試験に組み入れられた。[redacted] 年 5 月 4 日、多発血管炎性肉芽腫症の治療のために、治験薬の周期的な（皮下）投与が開始された。

併用薬に、prednisone、サルブタモール（アルブテロール）、イプラトロピウムが含まれていた。

治験薬の初回投与から168 日後の　同年*　10 月19 日に、中等度 - グレード2 の喘息増悪が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」であった。治験薬の投与は継続され、変更はなかった。喘息増悪の転帰は、 同年* 10 月23 日に回復。

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

関連検査：胸部 X 線検査　問題なし

治験責任医師の記述
被験者は急性喘息増悪で受診し、ED に送られ、入院した。胸部 X 線検査の結果は問題なしであった。prednisone とネブライザーによる治療を受けた。下肢の蜂巣炎が認められ、セファレキシン 500 mg、6 時間ごとが開始された。

翌年* 11 月3 日に入手した追跡情報：
治験終了に伴って盲検化が解除された。

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、喘息と本剤との関連性は否定できると考える。

＜続＞

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号	115921
治験施設番号	203911
被験者番号	000222
治験割付けコード	12615
安全性データベース管理番号	US2015161698
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	喘息

6[redacted] 歳の男性被験者は、標準治療を受けている被験者を対象として好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療におけるメポリズマブの有効性及び安全性を調べる二重盲検無作為化プラセボ対照試験と題する盲検試験に組み入れられた。[redacted] 年 5 月 4 日 13 時 45 分、多発血管炎性肉芽腫症の治療のために、治験薬の周期的な（皮下）投与が開始された。

治験薬の初回投与から181 日後の　同年* 11 月2 日に、中等度 - グレード2 の喘息増悪が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」であった。治験薬の投与は継続され、変更はなかった。喘息増悪の転帰は、 同年* 11 月5 日19 時に回復。

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

関連検査：他に利用可能な診断結果はない。

明らかにするための追加情報：被験者は、本事象の発現前に計7 回の注射を受けていた。本事象発現前の治験薬の最近の投与は、 同年* 10 月 19 日10 時39 分であった。

翌年* 11 月3 日に入手した追跡情報：
治験終了に伴って盲検化が解除された。

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、喘息と本剤との関連性は否定できると考える。

＜続＞

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号	115921
治験施設番号	203911
被験者番号	000222
治験割付けコード	12615
安全性データベース管理番号	US2016037833
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	喘息

6[redacted]歳の男性被験者は、標準治療を受けている被験者を対象として好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療におけるメポリズマブの有効性及び安全性を調べる二重盲検無作為化プラセボ対照試験と題する盲検試験に組み入れられた。[redacted]年5月4日13時45分、多発血管炎性肉芽腫症の治療のために、治験薬の投与が開始された。

併発症に喘息が含まれていた。

治験薬の初回投与から310日後の 翌年* 3月10日に、中等度 - グレード2の気管支喘息が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」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、サルブタモール（アルブテロール）、レボフロキサシン、塩化カルシウム＋塩化カリウム＋塩化ナトリウム＋乳酸ナトリウム（乳酸リンゲル液）、及びprednisone によって治療された。治験薬の投与は継続され、変更はなかった。気管支喘息の転帰は 翌年* 3月14日に回復。

治験責任医師は、気管支喘息が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

関連検査：CXR - 特に異常なし。腹部CT - 特に異常なし。

治験責任医師の記述
被験者は、喘息の急性増悪のために外部施設を受診した。随伴症状に下痢と嘔吐が含まれていた。乳酸値が上昇し、白血球も増加していた。レボフロキサシンの静脈内投与とステロイドの静脈内投与が開始された。胸部X線検査は正常であった。GI症状のために腹部CTが実施され、腹部CTの結果も正常であった。乳酸アシドーシスは被験者が乳酸リンゲル液を投与されていたためだと考えられた。

翌年* 11月3日に入手した追跡情報：
治験終了に伴って盲検化が解除された。

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、喘息と本剤との関連性は否定できると考える。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号	115921
治験施設番号	203906
被験者番号	000305
治験割付けコード	12104
安全性データベース管理番号	Z0023145A
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	肺浸潤、急性呼吸不全

5[redacted] 歳の女性被験者は、標準治療を受けている被験者を対象として好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療におけるメポリズマブの有効性及び安全性を調べる二重盲検無作為化プラセボ対照試験と題する盲検試験に組み入れられた。[redacted] 年 8 月 5 日、多発血管炎性肉芽腫症の治療のために、治験薬の周期的な（皮下）投与が開始された。

併存症に多発血管炎性肉芽腫症（好酸球性多発血管炎性肉芽腫症）が含まれていた。併用薬にブメタニド、フロセミド、クロモグリク酸、ドルナーゼアルファ、ホルモテロール、イプラトロピウム、levosalbutamol、prednisone、レボチロキシンナトリウム、クラリチン、（総合ビタミン剤）、pantoprazole、塩化カリウム、プロバイオティクスが含まれていた。

治験薬の初回投与から 9 日後の 同年* 8 月 14 日、重度 - グレード 3 の肺浸潤が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」と「生命を脅かすもの」であった。付加的な事象に、同年* 8 月14 日の重度 - グレード3 の急・慢性呼吸不全が含まれており、重篤性基準は、「入院を要するもの」、「GSK 基準で医学的に重要」及び「生命を脅かすもの」であった。被験者は、セフェピム、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、リネゾリド、levosalbutamol、ロラゼパム、モルヒネ、及びオンダンセトロンによって治療された。治験薬の投与は継続され、変更はなかった。肺浸潤の転帰は、 同年* 8 月21 日に回復。付加的な事象、急・慢性呼吸不全の転帰は、 同年* 8 月21 日に回復。

治験責任医師は、肺浸潤及び急性呼吸不全が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

関連検査：胸部PA＋側面像、 同年* 8 月20 日。 同年* 8 月16 日の画像と比較。所見：間質浸潤の間隔がやや改善。わずかな左胸水。胸部1 方向撮影、 同年* 8 月16 日、所見：間質浮腫／浸潤の改善。濃い肺胞浸潤影なし。胸部1 方向撮影、 同年* 8 月14 日、所見：両側性間質浸潤と左肺門下領域の斑状の肺胞浸潤影、間隔の変化なし。同年* 8 月 20 日の血液培養陰性。

診断結果（他に記載がない限り、正常値は提供されなかった）：同年* 8 月 25 日、ヘマトクリット値 21.8、白血球数 26.8。

治験責任医師の記述

*新薬承認情報提供時に置き換え

患者によると、患者は8月7日に始まった息切れと浮腫、酸素飽和度の低下、頻脈、咳嗽を呈して入院した。初期治療に、BiPAP、フロセミド静脈内投与並びに抗生物質、アジスロマイシン水和物、セフェピム及びリネゾリドが含まれていた。[redacted]医師と話し合った後、静注ステロイド（メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム）による治療が勧められた。病院経過：患者は 5[redacted] 歳の女性で、[redacted]医師による経過観察を受けており、チャーグ・ストラウス症候群と慢性播種性好酸球増加の病歴があり、息切れの悪化を呈して入院し、起座呼吸、PND、下肢浮腫はなかった。患者には拡張機能障害の病歴があった。外来で[redacted]医師の診療を受けており、抗 IL5 薬による治療を受けていた。患者は息切れの悪化で入院した。当初、息切れと呼吸不全の急性悪化のために ICU に入った。患者はステロイド剤を 1 回投与され、広域抗生物質を継続した。球菌の血清学的検査は陰性であった。患者は現在安定している。リネゾリド及びセフェピムを 5 日間静脈内投与され、ID 勧告に従って本日退院の予定。

明らかにするための追加情報：被験者は、本事象の発現前に 1 回の注射を受けていた。

翌々年*11 月3 日に入手した追跡情報：
治験終了に伴って盲検化が解除された。

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、肺浸潤及び急性呼吸不全と本剤との関連性は否定できると考える。
＜続＞

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号	115921
治験施設番号	203906
被験者番号	000305
治験割付けコード	12104
安全性データベース管理番号	Z0023145B
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	発熱、急性呼吸不全、ストレス心筋症

5[redacted]歳の女性被験者は、標準治療を受けている被験者を対象として好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療におけるメポリズマブの有効性及び安全性を調べる二重盲検無作為化プラセボ対照試験と題する盲検試験に組み入れられた。[redacted]年8月5日、多発血管炎性肉芽腫症の治療のために、治験薬の周期的な（皮下）投与が開始された。

併発症に、3年前* 5月20日以来の多発血管炎性肉芽腫症（好酸球性多発血管炎性肉芽腫症）が含まれていた。併用薬にブメタニド、クロモグリク酸、ドルナーゼアルファ、フマル酸ホルモテロール、グアイフェネシン、臭化イプラトロピウム、levosalbutamol hydrochloride、ロラタジン、ファモチジン、pantoprazole sodium、レボチロキシンナトリウムが含まれていた。

治験薬の初回投与から48日後、最近の投与から19日後の 同年* 9月22日に、重度 - グレード3の発熱が生じた。重篤性基準は「入院を要するもの」と「生命を脅かすもの」であった。付加的な事象は、 同年* 9月22日の重度 - グレード3の急性呼吸不全、重篤性基準は「入院を要するもの」、「GSK基準で医学的に重要」、「生命を脅かすもの」、及び同年* 9月22日の重度 - グレード3のたこつぼ症候群、重篤性基準は「入院を要するもの」と「生命を脅かすもの」であった。被験者は、ビソプロロール、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、フロセミド、セフェピム、アジスロマイシン、リネゾリド、prednisone による治療を受けた。治験薬の投与は継続され、変更はなかった。発熱の転帰は、同年* 9月29日に回復。付加的な事象の急性呼吸不全の転帰は 同年* 9月29日に回復、たこつぼ症候群は 同年* 9月29日に回復。

治験責任医師は、発熱、急性呼吸不全、たこつぼ症候群が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

関連検査：心エコー像、 同年* 9月23日、LVEFが30%に低下し、主として中間部の運動低下を伴った。心臓MRI検査、 同年* 9月26日、LVEFが45～50%に改善し、中間分の運動が改善。ECG、同年* 9月22日、QTc 444。胸部X線検査、 同年* 9月22日、恐らく慢性肺疾患に起因する間質のびまん性隆起の所見、だが、血管うっ血の併発を除外することはできない。

診断結果（他に記載されていない限り、正常値は提供されなかった）：同年* 9月 22日、血中クレアチニン1.28mg/dL（正常値下限：0.5、正常値上限：1.2）、トロポニン0.4。同年*

*新薬承認情報提供時に置き換え

9 月24 日、血中クレアチニン1.16 mg/dL（正常値下限：0.5、正常値上限1.2）。同年*
9 月29 日、ヘマトクリット31.6%（正常値下限：36、正常値上限：48）、白血球数 14.34 x 10e3/mcL（正常値下限：4、正常値上限：10）。

治験責任医師の記述：
デンバーで抗 IL5 vs.プラセボ研究に参加しているチャーグ・ストラウス症候群患者が、9 月 22 日に、最近の発熱の状況のためボストンの BWH ICU に入院した。患者は非侵襲的換気を受けており、IV ステロイドを使用している。呼吸器に関しては、患者は一晩でかなり改善し、鼻カニューレで 2 L O2、非常に順調で、抗生物質の経験的投与を継続している。患者の最も注目すべき課題は、入院時のトロポニン高値 0.40 で、EKG は外側リードの TWI を示した（非 ST 変化）。当初、需要増加型虚血が懸念されたが、その後トロポニン値は低下傾向を示している。だが、TTE は、EF が 30%に低下し、LAD 病変と一致する重大な壁運動異常を示した。5[redacted] 歳女性、重度の喘息及びチャーグ・ストラウス症候群の病歴で治験薬を使用しており、既往歴に手術による介入を伴う好酸球性胃腸炎、甲状腺機能低症、GERD があり、9 月 22 日に低酸素性呼吸不全で受診し、MICU で BiPap24 時間装着を必要とし、その後胸痛を発現し、EKG で新たな TWI が認められ、LVEF は 30%に低下し、EF は 45%に急速に改善し、たこつぼ型心筋症と一致していた。

明らかにするための追加情報：被験者は、本事象の発現前に計3 回の注射を受けていた。治験薬の最近の投与は 同年* 9 月3 日であった。

同年* 10 月16 日にうっ血性心不全ECRF から入手した追跡情報：被験者は過去に心不全を発現したことはなかった。心不全によって、医療機関に予定外の来院を行ったことはなかった。心不全によって、予定外に緊急治療室を受診した。心不全によって、予定外に入院した。診断結果は、 同年* 9 月24 日のN 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチドは152 PG/ML（基準範囲：0～899）。心不全の徴候は、呼吸数が20 を超える頻呼吸であった。心不全の症状は、呼吸困難であった。同年* 9 月 23 日に心エコーを実施した。駆出率は 30%であった。拡張機能のエビデンスはなかった。重大な弁膜症のエビデンスはなかった。右心カテーテル挿入は行われなかった。同年* 9 月 22 日、胸部X 線検査が実施された。肺水腫のエビデンスが認められた。胸水のエビデンスはなかった。心拡大のエビデンスはなかった。MUGA スキャンは実施されなかった。外来又は緊急治療室あるいは入院中に、患者の心不全の治療が変更された。慢性心不全治療薬の増量はなかった。経口利尿薬の増量はなかった。新たなクラスの医薬品が追加された。利尿薬の静脈内投与が行われた。変力薬の使用はなかった。血管拡張薬の静脈内投与は行われなかった。機械的補助機器の使用はなかった。最終一次診断は、たこつぼ心筋症であった。

臨床事象分類委員会からの追加情報：
・心臓事象判定官 1 のコメント：「複数の診断を有する患者が入院、一次診断は肺炎で、HF ではない」

*新薬承認情報提供時に置き換え

・心臓事象判定官 2 のコメント：「一次診断は、チャーグ・ストラウス症候群と重度の喘息に起因する急性呼吸不全。たこつぼ心筋症と解釈された一過性の LV 機能不全によって入院が複雑化」
・心臓事象判定官 3 のコメント：「入院の原因は、喘息の増悪と恐らく発熱と膿性痰を伴う気管支炎とより一致。入院中に新たな EF 低下が認められたが、カルテに記載された入院理由の CHF の定義を満たすのに必要な特徴はなかった」

翌々年* 11 月3 日に入手した追跡情報：
治験終了に伴って盲検化が解除された。

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、発熱、急性呼吸不全、ストレス心筋症と本剤との関連性は否定できると考える。
＜続＞

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号	115921
治験施設番号	203906
被験者番号	000305
治験割付けコード	12104
安全性データベース管理番号	US2014013793
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	肺炎

5[redacted] 歳の女性被験者は、標準治療を受けている被験者を対象として好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療におけるメポリズマブの有効性及び安全性を調べる二重盲検無作為化プラセボ対照試験と題する盲検試験に組み入れられた。[redacted] 年 8 月 5 日、多発血管炎性肉芽腫症の治療のために、治験薬の周期的な（皮下）投与が開始された。

併用薬にブメタニド、クロモグリク酸ナトリウム、ドルナーゼアルファ、フマル酸ホルモテロール、臭化イプラトロピウム、levosalbutamol hydrochloride、レボチロキシンナトリウムが含まれていた。

治験薬の初回投与から81 日後、最近の投与から19 日後の 同年* 10 月25 日に、重度 - グレード3 の肺炎が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」と「GSK 基準で医学的に重要」であった。被験者は prednisone で治療された。治験薬の投与は中止された（治験薬の投与中止後に有害事象は改善）。肺炎の転帰は、同年* 11 月1 日に回復。

治験責任医師は、肺炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

関連検査： 同年* 10 月9 日心カテーテル検査、圧はRA 1、RV 22/0、PA 23/6 平均16、楔入圧4、LVEDP 9。左室圧は107/3、心拍出量は 5 L/min。肺高血圧症のエビデンスはなく、血管造影図で冠動脈は正常、LV 収縮機能は正常で、EF は62～65%、LV 拡張機能は正常。同年* 11 月6 日の胸部X 線検査 - 右上肺の無気肺／浸潤影の間欠的消散を伴うびまん性間質浸潤。軽度の右下葉浸潤を伴う右肺門下領域の軟部組織突出。同年* 10 月31 日の胸部X 線検査 - 浸潤影及び／又は無気肺を伴う右上葉の容積減少、及び小葉間裂の上昇。両肺全体に網状粒状の浸潤影があり、左中から下にやや限局。 同年* 10 月25 日の胸部X 線査 - 左下肺胞浸潤影の間欠的発現と肺炎と一致するわずかな胸水。

明らかにするための追加情報：被験者は、本事象の発現前に計4 回の注射を受けていた。治験薬の最近の投与は 同年* 10 月6 日であった。

治験責任医師の記述

同年* 10 月27 日付の患者からの電子メール：10 月25 日、土曜日に肺炎のために入院した。症状は、先月ボストンで入院したときと全く同じで、発熱、低酸素、心拍数の増加と胸痛の増加がみられた。退院の予定はわからない。後日連絡。退院要約：患者は 5[redacted] 歳女性、チャーグ・ストラウス症候群と反復的な入院の病歴、咳嗽を伴う息切れと 38.3° C の発熱を

*新薬承認情報提供時に置き換え

訴えて受診。胸部 X 線検査を受け、肺炎と一致する左下葉浸潤影の間欠的発現とわずかな胸水が認められた。気管支鏡検査を受け、気道が小さく浮腫性であることがわかった。粘液栓は認められなかった。右上肺虚脱に対して気管支鏡検査が実施された。胸部の X 線再検査が行われ、依然、浸潤影及び／又は無気肺を伴う右上葉の容積減少、小葉間裂の上昇、両肺全体の網状粒状の浸潤影がみられ、左中から下にやや限局していた。抗生物質の投与が中止された。自宅に退院するよう勧められた。

翌々年* 11 月3 日に入手した追跡情報：
治験終了に伴って盲検化が解除された。

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、肺炎と本剤との関連性は否定できると考える。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号	115921
治験施設番号	203906
被験者番号	000312
治験割付けコード	12121
安全性データベース管理番号	US2015175299
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	冠動脈疾患

5[redacted] 歳の女性被験者は、標準治療を受けている被験者を対象として好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療におけるメポリズマブの有効性及び安全性を調べる二重盲検無作為化プラセボ対照試験と題する盲検試験に組み入れられた。[redacted] 年 1 月 6 日、多発血管炎性肉芽腫症の治療のために、治験薬の周期的な（皮下）投与が開始された。

併用薬にイオパミドールと prednisone が含まれていた。

治験薬の初回投与から335 日後、最近の投与から21 日後の　　同年*　12 月7 日に、重度 - グレード3 の冠動脈疾患が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」であった。被験者は、エノキサパリンナトリウム、eptifibatide、アセチルサリチル酸（アスピリン）、硫酸モルヒネ、オンダンセトロン、三硝酸グリセリン（ニトログリセリン）による治療を受けた。治験薬の投与は継続され、変更はなかった。冠動脈疾患の転帰は、同年* 12 月 9 日に回復。

治験責任医師は、冠動脈疾患が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

関連検査：心電図の解釈：　同年*　12 月7 日21 時50 分、洞調律、MI 解釈：正常、急性虚血なし。心エコー像：収縮機能正常。局所壁運動異常なし。特徴は、弛緩異常と充満圧の増加（グレードの2 の拡張機能障害）が付随する偽正常左心室充満パターンと一致。同年* 12 月7 日、CT スキャン所見：1)3.3 x 2.6cm の腎臓下 AAA、漏出又は破裂のエビデンスなし。2)6.5 x 4.5cm の裂孔ヘルニア。3)解離又は肺塞栓症のエビデンスなし。4)胆嚢摘出術、5) S 状結腸憩室炎。同年* 12 月 8 日のカテーテル処置室報告：多血管性冠動脈疾患。左主15%と近位LAD 90%、中LAD 50%、PTCA 成功後の状態、2.0 x 20 バルーンと3.0 x 20 PROMUS 薬物溶出ステントを用いた近位LAD ステント留置。病変が90%から0%に減少。診断結果（他に記載がない限り、正常値は提供されなかった）：　同年* 12 月7 日、血圧測定結果は194/72 mmHg（正常値下限：80、正常値上限：120）、血圧測定結果は153/93 mmHg（正常値下限：80、正常値上限：120）、トロポニンは0.10 ng/mL（正常値下限：0.00、正常値上限：0.08）。 同年*　12 月8 日、トロポニンは4.21 ng/mL（正常値下限：0.00、正常値上限：0.08）。同年*　12 月9 日、血中コレステロールは220.0 mg/dL（正常値上限：200）、血中トリグリセリドは71.8 mg/dL（正常値下限：0.00、正常値上限：150）、高比重リポ蛋白は58.0 mg/dL（正常値下限 60、正常値上限：200）、低比重リポ蛋白は148 mg/dL（正常値下限：0.00、正常値上限：100）、トロポニンは2.07 ng.mL（正常値下限：0.00、正常値上限：0.08）。

*新薬承認情報提供時に置き換え

明らかにするための追加情報：被験者は、本事象の発現前に計 12 回の注射を受けていた。治験薬の本事象発現前の最近の投与は 同年* 11 月 16 日であった。

同年* 12 月14 日と 同年* 12 月15 日の心筋梗塞／不安定狭心症CVeCRF から入手した追加情報：
症状発現時の症状の持続期間は2 時間 0 分であった。狭心症の症状は、重度又は促進型狭心症の新たな発生、安静時狭心症であった。本事象は、内科的又は外科的処置後に生じたものではなかった。 同年* 12 月7 日、被験者は緊急治療室／胸痛センターを受診した。同年* 12 月7 日、被験者は入院した。本事象の発現時、被験者は抗狭心症薬、抗血栓薬、抗不整脈薬、あるいは他の関連薬を使用していなかった。症状は心筋梗塞と一致していた。同年* 12 月7 日、心電図（ECG）が実施された。本事象発現前の 同年* 10 月12 日のECG と比較して、変化は見られなかった。 同年* 12 月8 日のトロポニン I ピーク値は4.44 NG/ML（基準範囲：0～0.08）であった。画像検査については、同年* 12 月7 日の心エコー像は正常で、虚血のエビデンスはなく、梗塞のエビデンスもなかった。同年* 12 月8 日、冠血管造影が実施され、異常が認められた。あらゆる主要な心外膜に重大な病変のエビデンスがあった。2 本の血管が罹患していた。ステントのエビデンスはなく、ステント血栓症のエビデンスはなかった。駆出率を評価した。同年* 12 月8 日に血管形成が実施された。冠動脈バイパス手術は実施されなかった。最終診断は非 ST 部分上昇型心筋梗塞であった。

治験責任医師の記述
同年* 12 月8 日、患者から電子メールを受け取った：あなた方医師に最新情報を提供したいと思う。昨夜、胸痛のためにNSMC ER を受診。今朝、ステントが挿入された。LAD は 80%ブロック。ER 要約から：エストロゲンを使用している 5[redacted] 歳女性、背部に放散する重度の圧迫するような左下胸痛が 2 時間前に急性発生し、悪心を伴った。病院での経過：NSTEMI - 胸部 CT を撮り、急性所見は陰性であった。トロポニン値が上昇していた。昨日、カテーテル処置室に行き、90% pLAD 狭窄が明らかになり、ステントが留置された。クロピドグレル硫酸塩、ASA、スタチン、ACEi を使用していた。トロポニン値は低下傾向。今日は完全に症状がない。テレテックで話をし、テレメトリーで重大な異常が認められた。

臨床事象分類委員会から入手した追加情報：
・心臓事象判定官 1 のコメント：「NSTEMI として報告された事象だが、ECG は提供されなかった」
・心臓事象判定官 2 のコメント：「CRF に非 ST 部分上昇型の記述があるが、ECG 波形図は未入手。これは NSTEMI だと思うが、新たな Q 波についてコメントすることはできない」
・心臓事象判定官 3 のコメント：「EKG が提供されていないため、ST 部分と Q 波の分類を評価することができないが、病院記録は NSTEMI で、患者は典型的な症状で受診し、トロポニン値が上昇し、カテーテル検査で 90% LAD 病変が認められ、現在 PCI 後の状態。

翌年* 11 月3 日に入手した追跡情報：
治験終了に伴って盲検化が解除された。

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、冠動脈疾患と本剤との関連性は否定できると考える。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号	115921
治験施設番号	203906
被験者番号	000313
治験割付けコード	12130
安全性データベース管理番号	US2015054344
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	中毒性脳症、急性腎障害、誤嚥性肺炎

6[redacted] 歳の女性被験者は、標準治療を受けている被験者を対象として好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療におけるメポリズマブの有効性及び安全性を調べる二重盲検無作為化プラセボ対照試験と題する盲検試験に組み入れられた。[redacted] 年 3 月 17 日、多発血管炎性肉芽腫症の治療のために、治験薬の周期的な（皮下）投与が開始された。

共被疑薬に、不眠症に対するクロナゼパム（詳細不明）、不眠症に対するトラゾドン、膝痛に対する塩酸ヒドロモルフォン（詳細不明）、膝痛に対するモルヒネ（詳細不明）、疼痛に対するデュロキセチン（詳細不明）、及び不眠症に対するミルタザピン（詳細不明）が含まれていた。

併用薬に prednisone が含まれていた。

治験薬の初回投与から34 日後の 同年* 4 月20 日に、中等度 - グレード2 の薬物誘発性脳症が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」と「GSK 基準で医学的に重要」であった。付加的な事象には、同年* 4 月 20 日の中等度 - グレード2 の急性腎不全、重篤性基準は「入院を要するもの」と「GSK 基準で医学的に重要」、及び 同年* 4 月20 日の中等度 - グレード 2 の誤嚥性肺炎、重篤度基準は「入院を要するもの」と「GSK 基準で医学的に重要」であった。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、アジスロマイシン、アモキシシリン、クラブラン酸、塩化カリウムによる治療を受けた。治験薬の投与は継続され、変更はなかった。薬物誘発性脳症の転帰は、同年* 4 月 23 日に回復。付加的な事象の転帰は、急性腎不全は 同年* 4 月23 日に回復、誤嚥性肺炎は 同年* 4 月 23 日に回復であった。

治験責任医師は、薬物誘発性脳症、急性腎不全、誤嚥性肺炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。薬物誘発性脳症の他に可能性のある原因は、クロナゼパム、デュロキセチン、塩酸ヒドロモルフォン、ミルタザピン、モルヒネであった。急性腎不全の他に可能性のある原因は、クロナゼパム、デュロキセチン、塩酸ヒドロモルフォン、ミルタザピン、モルヒネであった。誤嚥性肺炎の他に可能性のある原因は、併用薬、クロナゼパム、デュロキセチン、塩酸ヒドロモルフォン、ミルタザピン、モルヒネであった。

関連検査：B12 は 1366、葉酸レベルは 9.6、THS は 0.68 であった。LFT は正常限界内で、例外はアルカリホスファターゼの 42 であった。最近（4 月 21 日）の UA は、赤血球は多すぎて数えることができず、白血球は 11～20 であった。4 月 22 日の尿培養は現在陰性、A 型

及びB 型インフルエンザは陰性、4 月20 日の血液培養はこれまでのところ陰性。入院時の頭部CT は、萎縮及び、左前頭部の石灰化した1.4 cm の髄膜腫を示し、髄膜腫は圧排効果を示さなかった。胸部 X 線写真は、心肺疾患の放射線学的エビデンスを示していない。胸部、腹部、骨盤のCT は、左下葉の肺炎、胆石症、肺の高血圧性変化を示した。診断結果（他に記載がない限り、正常値は提供されなかった）：同年* 4 月20 日、血中クレアチニンは5.1 mg/dL、国際標準比は14（単位不明）。同年* 4 月23 日、血中クレアチニンは 2.0 mg/dL、血中クレアチニンは2（単位不明）、血中マグネシウムは1.6（単位不明）、血中カリウムは3（単位不明）、国際標準比は1.1（単位不明）。

明らかにするための追加情報：被験者は、本事象の発現前に計 2 回の注射を受けていた。SAE 発現前の治験薬の最近の投与は 同年* 4 月14 日であった。

eCRF のクエリーを介して受け取った追加情報：関連病歴／リスク因子は、複数の鎮静薬である。

治験責任医師の記述

簡単な病院経過：チャーグ・ストラウス症候群の病歴がある 6[redacted] 歳女性が、精神状態の変化が認められた後、20 日に入院した（自身の排泄物の中で発見されたとの報告）。その時点で、発熱も認められた。精密検査で、クレアチニン 5.1、INR 14 であった。患者は外来患者として複数の鎮静薬を使用しており、これらの医薬品の併用と患者の急性腎不全によって代謝性脳症が生じたと思われる。脱水が原因で腎不全と過度の INR が生じたと考えられた。これらの医薬品が中止され、水分補給が行われ、患者の脳症は改善したため、代謝と医薬品が原因で、チャーグ・ストラウス症候群が原因ではないと考えられた。入院時、患者に発熱があり、免疫不全状態のために腹部及び骨盤の CT が実施され、胸部 X 線検査では明らかにならなかったが、CT で左下葉の肺炎が明らかになった。誤嚥性肺炎の可能性があり、タゾバクタム＋ピペラシリン水和物とアジスロマイシンの投与が開始された。アモキシシリン水和物＋クラブラン酸カリウムとアジスロマイシンが処方されて退院した。患者は ER にいる間に、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム 50 mg を 1 回投与されたが、更なるステロイドの負荷投与は行われず、自宅における prednisone の用量の増量もなかった。
関連のある病歴／リスク因子：複数の鎮静薬の使用。脱水の疑いとそれが原因の急性腎不全。

翌年* 11 月3 日に入手した追跡情報：
治験終了に伴って盲検化が解除された。

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、中毒性脳症、急性腎障害、及び誤嚥性肺炎と本剤との関連性は否定できると考える。

＜続＞

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号	115921
治験施設番号	203906
被験者番号	000313
治験割付けコード	12130
安全性データベース管理番号	US2015086605
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	精神状態変化

6[redacted] 歳の女性被験者は、標準治療を受けている被験者を対象として好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療におけるメポリズマブの有効性及び安全性を調べる二重盲検無作為化プラセボ対照試験と題する盲検試験に組み入れられた。[redacted] 年 3 月 17 日、多発血管炎性肉芽腫症の治療のために、治験薬の周期的な（皮下）投与が開始された。

共被疑薬に、不眠症に対するクロナゼパム、不眠症に対するトラゾドン、膝痛に対する塩酸ヒドロモルフォン、膝痛に対するモルヒネ、不眠症に対するミルタザピン、及び疼痛に対するデュロキセチンが含まれていた。

被験者の既往歴に脳血管発作と髄膜腫が含まれていた。併発症は慢性疼痛であった。併用薬に prednisone が含まれていた。

治験薬の初回投与から91 日後、最近の投与から1 日後の 同年* 6 月16 日に、重度 - グレード3 の精神状態変化が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」であった。治験薬の投与は継続され、変更はなかった。精神状態変化の転帰は、同年* 6 月17 日に回復。

治験責任医師は、精神状態変化が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。精神状態変化の他に可能性のある原因は、クロナゼパム、デュロキセチン、塩酸ヒドロモルフォン、ミルタザピン、モルヒネであった。

関連検査：心エコー像、読み取りの結果待ち。脳 MRI は急性頭蓋内異常を示さなかった。髄膜腫の既往歴と一致する密に石灰化した 1.2 cm の脳実質外腫瘤。粘膜肥厚及び液と空気の複数の小さな境界線が洞に認められる。頭頚部 MRA は、小さな右椎骨動脈を示し、それ以外は陰性であった。胸部X 線検査は陰性。頭部CT で急性異常のエビデンスは認められない。前述の洞病変に加えて今回も髄膜腫が存在している。関連病歴／リスク因子：複数の鎮静薬の使用。診断結果（他に記載されていない限り、正常値は提供されなかった）： 同年* 6 月17 日、C 反応性蛋白は 2.9 mg/L 未満、国際標準比は 1.1、血沈検査の結果は3。

明らかにするための追加情報：被験者は、本事象の発現前に計5 回の注射を受けていた。治験薬の最近の投与は 同年* 6 月15 日であった。病歴は 12年前* 8 月20 日から継続中の EGPA。prednisone は継続中の EGPA に適応となった。

治験責任医師の記述

*新薬承認情報提供時に置き換え

病院経過：精神状態変化。テレメトリーによる観察下に置かれる。頭頚部の広範な検査は陰性。CVA のエビデンスなし。通常使用している prednisone とミコフェノール酸モフェチルの投与を継続。ESR は 3 で正常。CRP は 2.9 未満で正常。脳の検査は、頭頚部 MRA で血管炎のエビデンスは認められない。CSS は無活動で、今回の入院の因子ではない。慢性痛薬は継続されており、複数の鎮静薬の使用によって入院時に見られたタイプの精神状態変化が引き起こされることがあると助言した。PCP で患者を経過観察。

翌年* 11 月3 日に入手した追跡情報：
治験終了に伴って盲検化が解除された。

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、精神状態変化と本剤との関連性は否定できると考える。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号	115921
治験施設番号	203906
被験者番号	000315
治験割付けコード	12133
安全性データベース管理番号	US2015122898
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	帯状疱疹

7[redacted] 歳の女性被験者は、標準治療を受けている被験者を対象として好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療におけるメポリズマブの有効性及び安全性を調べる二重盲検無作為化プラセボ対照試験と題する盲検試験に組み入れられた。[redacted] 年 4 月 7 日、多発血管炎性肉芽腫症の治療のために、治験薬の周期的な（皮下）投与が開始された。

治験薬の初回投与から137 日後の 同年* 8 月22 日、重度 - グレード3 の帯状疱疹が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」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、prednisone、ガバペンチン、酒石酸水素ヒドロコドン、アセトアミノフェン、バラシクロビルによる治療を受けた。治験薬の投与は継続され、変更はなかった。帯状疱疹の転帰は、同年* 10 月19 日に回復。

治験責任医師は、帯状疱疹が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

明らかにするための追加情報：被験者は、本事象の発現前に計 6 回の注射を受けていた。治験薬の最近の投与は 同年* 7 月28 日であった。

治験責任医師の記述

[redacted][redacted]退院要約より：「患者は左眼痛と副鼻腔圧迫感がある 7[redacted] 歳女性。およそ 2 日前に帯状疱疹と診断された（ガバペンチン、ステロイド、バラシクロビル塩酸塩を使用）。本日、眼瞼に皮疹／小腫瘤が発現し、左顔面及び頤の皮疹が悪化した。鼻に皮疹はない。軽度の後頭部左側の頭痛が報告された。首の疼痛や硬直はない。発熱が報告される。左眼奥の疼痛が報告される。眼の充血、眼脂、霧視はない。胸痛又は SOB はない。腹痛、悪心、嘔吐はない。sxs を悪化させるものはなく、改善するものもない。前述の医薬品以外に sxs に対して試したものはない。患者は昨日 ED を受診した。ガバペンチンとアセトアミノフェンを試したが、帯状疱疹の疼痛が持続し、本日 ED を再受診。霧視や視力の変化はなかった。鼻閉と副鼻腔の圧迫感も訴えている。患者は反復性副鼻腔感染の病歴も報告している」[redacted][redacted]退院要約より：「患者は疼痛管理のために入院し、疼痛は患者が自宅で使用しているガバペンチンとアセトアミノフェンに反応しなかった。ガバペンチンは就寝時 300 mg 経口投与から、300 mg TID ATC に増量され、疼痛改善に役立った。患者はバラシクロビル 1 mg TID を継続していた。患者が眼の奥の疼痛を訴えたため、ED で細隙灯検査を受け、樹枝状病変のエビデンスは示されなかった。眼に病変はなく、眼瞼には目に見える変化は何もなかった。ER で眼科と相談し、眼科医は外来でフォローすることを勧めた。患

*新薬承認情報提供時に置き換え

者は眼の疼痛や視力の変化を否定した。患者は眼科医に推奨された抗生物質クリームを継続する予定。患者の病変は左耳から始まった。検査で、左外耳道に痂皮病変がいくつかあったが、中耳炎や外耳炎のエビデンスはなかった」同年* 10 月21 日、特記すべき点は、これは被験者の初めての帯状疱疹発現であった。

翌年* 11 月3 日に入手した追跡情報：
治験終了に伴って盲検化が解除された。

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、帯状疱疹と本剤との関連性は否定できると考える。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号	115921
治験施設番号	203906
被験者番号	000317
治験割付けコード	12148
安全性データベース管理番号	US2015106048
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	交通事故

5[redacted]歳の男性被験者は、標準治療を受けている被験者を対象として好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療におけるメポリズマブの有効性及び安全性を調べる二重盲検無作為化プラセボ対照試験と題する盲検試験に組み入れられた。[redacted]年6月19日、多発血管炎性肉芽腫症の治療のために、治験薬の周期的な（皮下）投与が開始された。

併用薬に、エノキサパリンナトリウムと詳細不明の造影剤（静脈造影剤）が含まれていた。

治験薬の初回投与から32日後、最近の投与から26日後の　同年*　7月21日に、重度−グレード3の自動車事故が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」であった。被験者は、塩酸オキシコドン、アセトアミノフェン、リドカイン、ヒドロモルフォン、metaxalone、ketorolac trometamol、ドクサートナトリウムによって治療された。治験薬の投与は継続され、変更はなかった。自動車事故の転帰は、同年* 10月13日に回復。

治験責任医師は、自動車事故が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

関連検査：胸部CT：第5〜第7肋骨の分節骨折など左側肋骨の多発骨折、前側に位置する左胸腔の小気胸。顔面CT：両側性の鼻骨骨折と付随する軟部組織腫脹。篩骨領域及び鼻中隔後方部分の隆起型骨折。左側骨折は、鼻涙管領域に及んでいる。以前の手術にもかかわらず広範な副鼻腔病変。広範な歯科疾患。胸部X線検査：非常に小さい左肺尖部気胸。左肋骨の多発骨折が再び認められる。

追加情報
被験者は、本事象の発現前に計2回の注射を受けていた。治験薬の最近の投与は、同年* 6月25日であった。

治験責任医師の記述
EMSによると、患者は今朝、オートバイ事故にあった。ヘルメットをかぶり、約24〜32 km/hで走行中に横倒しになり、うつぶせで顔面を木の根にぶつけた。衝突後、患者は運転してトラックに戻り、町に戻った。鑑別診断：擦過傷、閉鎖性頭部損傷、気胸、脊椎損傷。患者はEDでの処置中を通して安定しており、外傷MTUに入院した。自動車事故が原因の左側肋骨の多発閉鎖性骨折、顔面骨折、気胸。

*新薬承認情報提供時に置き換え

翌年* 11 月3 日に入手した追跡情報：
治験終了に伴って盲検化が解除された。

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、交通事故と本剤との関連性は否定できると考える。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号	115921
治験施設番号	203913
被験者番号	000355
治験割付けコード	12132
安全性データベース管理番号	US2015102899
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	脊椎骨折

6[redacted]歳の女性被験者は、標準治療を受けている被験者を対象として好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療におけるメポリズマブの有効性及び安全性を調べる二重盲検無作為化プラセボ対照試験と題する盲検試験に組み入れられた。[redacted]年3月27日、多発血管炎性肉芽腫症の治療のために、治験薬の周期的な（皮下）投与が開始された。

併存症に、骨粗鬆症と骨折が含まれていた。併用薬にprednisoneが含まれていた。

治験薬の初回投与から110日後、最近の投与から20日後の 同年* 7月15日10時に、重度 - グレード3の脊椎骨折が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」と「GSK基準で医学的に重要」であった。治験薬の投与は継続され、変更はなかった。脊椎骨折の転帰は、未回復。

治験責任医師は、脊椎骨折が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

関連検査： 同年* 7月14日の胸部CT：退院サマリーを見直したところ、CTスキャンについて考察されており、複数の脊椎骨折（発現時の年齢は不明）があり、それが背部痛の原因だとされていることがわかった。CTで肺塞栓症は認められなかったが、T10、L1、L2、L5の脊椎骨折が明らかになった。

明らかにするための追加情報：被験者は、本事象の発現前に計4回の注射を受けていた。治験薬の最近の投与は 同年* 6月24日であった。

治験責任医師の記述

同年* 7月15日、被験者が電子メールで治験チームに連絡し、重度の背部痛のために昨日地域の病院（アルバニー、ニューヨーク州）に入院したと告げた。受診時の精密検査で胸部CTを撮り、肺塞栓症は除外された。画像はT10、L1、L2、L5脊椎の骨折を示し、重度の背部痛の原因だと思われた。被験者には以前から重度の骨粗鬆症があり、コルチコステロイドの長期使用の結果として複数の脊椎圧迫骨折の既往があった。治療は継続中。

翌年* 11月3日に入手した追跡情報：
治験終了に伴って盲検化が解除された。

治験依頼者の見解：

*新薬承認情報提供時に置き換え

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

＜続＞

治験実施計画書番号	115921
治験施設番号	203913
被験者番号	000355
治験割付けコード	12132
安全性データベース管理番号	US2015166302
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	細菌性肺炎

6[redacted] 歳の女性被験者は、標準治療を受けている被験者を対象として好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療におけるメポリズマブの有効性及び安全性を調べる二重盲検無作為化プラセボ対照試験と題する盲検試験に組み入れられた。[redacted] 年 4 月 21 日、多発血管炎性肉芽腫症の治療のために、治験薬の周期的な（皮下）投与が開始された。

治験薬の初回投与から209 日後の　同年* 11 月16 日12 時に、重度 - グレード3 の細菌性肺炎が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」と「GSK 基準で医学的に重要」であった。治験薬の投与は継続され、変更はなかった。細菌性肺炎の転帰は、　同年* 11 月27 日12 時に回復。

治験責任医師は、細菌性肺炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

関連検査：胸部 X 線検査が行われ、左肺基底部の浸潤影が見られ、肺炎と一致する胸水の可能性があった。

明らかにするための追加情報：被験者は、本事象の発現前に計5 回の注射を受けていた。治験薬の最近の投与は 同年* 9 月11 日であった。

治験責任医師の記述

患者の夫から、患者が肺炎で入院したとの電子メールを受け取った。同年* 11 月 18 日、被験者と電話で連絡を取り、発熱と推定肺炎の症状で病院に移されたことを確認した。担当医にメッセージを残し、治験責任医師に電話して更なる情報及び医療記録を提供するよう依頼した。患者は体温が 40[DEGREE]C で、肺炎に対して抗生物質による治療を受けていると報告した。患者は入院時 MICU に入った。ヒドロコルチゾン 100 mg IV も 8 時間ごとに投与されていた。患者の連絡以降、担当医からは何も聞いていない。退院サマリーを見直した。患者の診断は、急性細菌性肺炎、右下肢の蜂巣炎及び敗血症であった。バンコマイシン、タゾバクタム＋ピペラシリン、アジスロマイシンが投与された。患者は 1 クールの抗生物質療法を完了し、臨床的に改善した。 同年* 11 月27 日に退院して介護施設に入り、状態は改善し、肺炎及び蜂巣炎は回復、心血管の状態は安定していた。

翌年* 11 月3 日に入手した追跡情報：
治験終了に伴って盲検化が解除された。

*新薬承認情報提供時に置き換え

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、細菌性肺炎と本剤との関連性は否定できると考える。

＜続＞

治験実施計画書番号	115921
治験施設番号	203913
被験者番号	000355
治験割付けコード	12132
安全性データベース管理番号	US2016086107
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	蜂巣炎

6[redacted]歳の女性被験者は、標準治療を受けている被験者を対象として好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療におけるメポリズマブの有効性及び安全性を調べる二重盲検無作為化プラセボ対照試験と題する盲検試験に組み入れられた。[redacted]年3月27日、多発血管炎性肉芽腫症の治療のために、治験薬の周期的な（皮下）投与が開始された。

治験薬の投与から233日後の　同年* 11月15日12時、重度 - グレード3の下肢蜂巣炎が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」と「GSK基準で医学的に重要」だった。被験者は、ピペラシリン＋タゾバクタムと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され、変更はなかった。下肢蜂巣炎の転帰は、同年* 11月27日12時に回復。

治験責任医師は、下肢蜂巣炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

関連検査：記録を見直した。患者には皮膚裂傷があり、その後発熱と右下肢発赤が生じた。抗生物質で治療し、改善した。

翌年* 11月3日に入手した追跡情報：
治験終了に伴って盲検化が解除された。

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、蜂巣炎と本剤との関連性は否定できると考える。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号	115921
治験施設番号	205658
被験者番号	000409
治験割付けコード	12576
安全性データベース管理番号	FR2015064141
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	四肢痛

2[redacted] 歳の女性被験者は、標準治療を受けている被験者を対象として好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療におけるメポリズマブの有効性及び安全性を調べる二重盲検無作為化プラセボ対照試験と題する盲検試験に組み入れられた。[redacted] 年 4 月 15 日 13 時 58 分、多発血管炎性肉芽腫症の治療のために、治験薬の周期的な（皮下）投与が開始された。

治験薬の初回投与から1 年と5 日後、最近の投与から35 日後の 翌年* 4 月21 日、軽度 - グレード1 の下肢痛が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」であった。下肢痛の転帰は 翌年* 4 月24 日に回復。

治験責任医師は、下肢痛が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

関連検査：検査及び処置はなし

明らかにするための追加情報：被験者は、本事象の発現前に計 13 回の注射を受けていた。治験薬の最近の投与は 翌年* 3 月17 日であった。

翌年* 6 月9 日にクエリーへの回答を介して入手した追加情報：
併用薬として nefopam hydrochloride が投与された。

翌々年*11 月3 日に入手した追跡情報：
治験終了に伴って盲検化が解除された。

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、四肢痛と本剤との関連性は否定できると考える。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号	115921
治験施設番号	205695
被験者番号	000418
治験割付けコード	12583
安全性データベース管理番号	FR2015011223
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	喘息、コロナウイルス感染

2[redacted]歳の女性被験者は、標準治療を受けている被験者を対象として好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療におけるメポリズマブの有効性及び安全性を調べる二重盲検無作為化プラセボ対照試験と題する盲検試験に組み入れられた。[redacted]年4月22日、多発血管炎性肉芽腫症の治療のために、治験薬の周期的な（皮下）投与が開始された。

翌年* 1月23日、治験薬の初回投与からの時間は不明だが、軽度 - グレード1のコロナウイルス感染が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」であった。付加的な事象に、
翌年* 1月23日21時の重度 - グレード3の喘息増悪があり、重篤性基準は「入院を要するもの」であった。被験者はメチルプレドニゾロン、テルブタリン、イプラトロピウムとアモキシシリン、クラブラン酸カリウムによって治療された。治験薬の投与は継続され、変更はなかった。コロナウイルス感染の転帰は、翌年* 1月28日に回復。付加的な事象、喘息増悪の転帰は、翌年* 1月28日に回復。

治験責任医師は、コロナウイルス感染及び喘息増悪が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

関連検査：喘息クリーゼはコロナウイルスによって始まった。PCRによる咽頭検体のマルチプレックスウイルス検査で、コロナウイルスが同定され、他のウイルスは検出されなかった。

明らかにするための追加情報：被験者は、本事象の発現前に計9回の注射を受けていた。本事象発現前の治験薬の最近の投与は 同年* 12月23日であった。

治験責任医師の記述
喘息クリーゼが 翌年* 1月23日に始まり、発熱はなかった。サルブタモール吸入に効果はなかった。 翌年* 1月24日、被験者は喘息クリーゼで救急室に入院した。最大流量は250 L/minで、通常の50%未満であっ た。空気呼吸中のpO2は66 mmHgであった。胸部Rx及びECGは正常であった。ステロイドを60 mg/jに増量し、アモキシシリン - クラブラン酸を使用することで、患者の状態と喘息クリーゼは軽快。

翌々年* 11月3日に入手した追跡情報：
治験終了に伴って盲検化が解除された。

*新薬承認情報提供時に置き換え

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、喘息及びコロナ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	115921
治験施設番号	205990
被験者番号	000451
治験割付けコード	12584
安全性データベース管理番号	Z0023095A
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	喘息

4[redacted] 歳の女性被験者は、標準治療を受けている被験者を対象として好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療におけるメポリズマブの有効性及び安全性を調べる二重盲検無作為化プラセボ対照試験と題する盲検試験に組み入れられた。[redacted] 年 4 月 23 日、多発血管炎性肉芽腫症の治療のために、治験薬の周期的な（皮下）投与が開始された。

併存症に慢性副鼻腔炎が含まれていた。

治験薬の初回投与から95 日後、最近の投与から2 日後の 同年* 7 月27 日に、中等度 - グレード2 の喘息が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」であった。被験者は、prednisone とブデソニドで治療された。治験薬の投与は継続され、変更はなかった。喘息の転帰は、 同年* 8 月1 日に回復。

治験責任医師は、喘息が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

関連検査：胸部X 線検査で肺塞栓症は認められなかった。同年* 7 月29 日のCT スキャンで汎副鼻腔炎が明らかになった。痰の細菌学的分析の結果は正常であった。

治験責任医師の記述
同年* 7 月25 日と26 日に行われたタイル張りの床の修理が原因の家庭内の粉塵＋喫煙もリスク因子である。

明らかにするための追加情報：被験者は、本事象の発現前に計4 回の注射を受けていた。本事象発現前の治験薬の最近の投与は 同年* 7 月25 日であった。

同年* 8 月15 日に入手した追加情報：
GSK の安全性データベース管理番号 B1019742A は Z0023095A と重複している。今後の通信は全て Z0023095A に提出される。

翌々年* 11 月3 日に入手した追跡情報：
治験終了に伴って盲検化が解除された。

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、喘息と本剤との関連性は否定できると考える。

*新薬承認情報提供時に置き換え

＜続＞

治験実施計画書番号	115921
治験施設番号	205990
被験者番号	000451
治験割付けコード	12584
安全性データベース管理番号	FR2015015453
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

4[redacted]歳の女性被験者は、標準治療を受けている被験者を対象として好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療におけるメポリズマブの有効性及び安全性を調べる二重盲検無作為化プラセボ対照試験と題する盲検試験に組み入れられた。[redacted]年4月23日、多発血管炎性肉芽腫症の治療のために、治験薬の周期的な（皮下）投与が開始された。

治験薬の初回投与から99日後の　同年*　7月31日に、中等度 - グレード2のチャーグ・ストラウス症候群が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」と「GSK基準で医学的に重要」であった。被験者はアモキシシリン＋クラブラン酸で治療された。治験薬の投与は継続され、変更はなかった。チャーグ・ストラウス症候群の転帰は、 同年* 11月25日に回復。

治験責任医師は、チャーグ・ストラウス症候群が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

関連検査：両側性篩骨洞手術及び好酸球性多発血管炎性肉芽腫症と関連のある副鼻腔ポリポーシスの中間切開術のために予定入院。

明らかにするための追加情報：被験者は、本事象の発現前に計5回の注射を受けていた。治験薬の最近の投与は 同年* 7月23日であった。

治験責任医師の記述

同年* 11月24日～ 同年* 11月26日、予定入院。

翌々年*11月3日に入手した追跡情報：
治験終了に伴って盲検化が解除された。

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、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症と本剤との関連性は否定できると考える。

＜続＞

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号	115921
治験施設番号	205990
被験者番号	000451
治験割付けコード	12584
安全性データベース管理番号	FR2015040509
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	インフルエンザ

4[redacted] 歳の女性被験者は、標準治療を受けている被験者を対象として好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療におけるメポリズマブの有効性及び安全性を調べる二重盲検無作為化プラセボ対照試験と題する盲検試験に組み入れられた。[redacted] 年 4 月 23 日、多発血管炎性肉芽腫症の治療のために、治験薬の周期的な（皮下）投与が開始された。

併用薬にエノキサパリンナトリウムが含まれていた。

治験薬の初回投与から332 日後の　翌年* 3 月21 日、重度 - グレード3 のインフルエンザが発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」であった。被験者は、リン酸オセルタミビル、メチルプレドニゾロン、prednisone、酸素、ブデソニドによって治療された。治験薬の投与は継続され、変更はなかった。インフルエンザの転帰は、 翌年* 3 月27 日に回復。

治験責任医師は、インフルエンザが治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

関連検査： 翌年* 3 月24 日の鼻腔拭い液検査でインフルエンザ陽性。

明らかにするための追加情報：被験者は、本事象の発現前に計 12 回の注射を受けていた。治験薬の最近の投与は 翌年* 3 月4 日であった。

治験責任医師の記述
翌年* 3 月24 日、患者は重度の喘息のために入院。インフルエンザと診断され、リン酸オセルタミビルが投与され、翌年* 3 月27 に患者は退院。

翌々年* 11 月3 日に入手した追跡情報：
治験終了に伴って盲検化が解除された。

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、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。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号	115921
治験施設番号	205648
被験者番号	000458
治験割付けコード	12567
安全性データベース管理番号	ES2015017722
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	インフルエンザ

5[redacted] 歳の女性被験者は、標準治療を受けている被験者を対象として好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療におけるメポリズマブの有効性及び安全性を調べる二重盲検無作為化プラセボ対照試験と題する盲検試験に組み入れられた。[redacted] 年 3 月 27 日、多発血管炎性肉芽腫症の治療のために、治験薬の周期的な（皮下）投与が開始された。

治験薬の初回投与から315 日後、最近の投与から10 日後の　翌年*　2 月5 日に、中等度 - グレード2 のA 型インフルエンザウイルス感染が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」であった。被験者はオセルタミビルとイブプロフェンによって治療された。治験薬の投与は継続され、変更はなかった。A 型インフルエンザウイルス感染の転帰は 翌年* 2 月 13 日に回復。

治験責任医師は、A 型インフルエンザウイルス感染が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

関連検査：インフルエンザウイルス RNA：A 型陽性、B 型陰性。胸部 X 線検査、正常。

治験責任医師の記述
「　翌年* 2 月5 日、筋肉痛と呼吸困難が発生した。 翌年* 2 月7 日、患者はA 型インフルエンザウイルスが原因の呼吸器感染のため他院に入院。翌年* 2 月 10 日に退院。インフルエンザのためにOCS の用量が増量された。CRF のOCS の欄に変更が反映されている。

明らかにするための追加情報：被験者は、本事象の発現前に計 12 回の注射を受けていた。治験薬の最近の投与は 翌年* 1 月26 日であった。

翌々年* 11 月3 日に入手した追跡情報：
治験終了に伴って盲検化が解除された。

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、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。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号	115921
治験施設番号	205754
被験者番号	000516
治験割付けコード	12569
安全性データベース管理番号	GB2014024676
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	下気道感染

4[redacted] 歳の女性被験者は、標準治療を受けている被験者を対象として好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療におけるメポリズマブの有効性及び安全性を調べる二重盲検無作為化プラセボ対照試験と題する盲検試験に組み入れられた。[redacted] 年 4 月 1 日、多発血管炎性肉芽腫症の治療のために、治験薬の周期的な（皮下）投与が開始された。

被験者の既往歴に、喘息（チャーグ・ストラウス症候群の一部）が含まれていた。併用薬にプレドニゾロンが含まれていた。

治験薬の初回投与から227 日後、最近の投与から31 日後の　同年*　11 月14 日12 時に、中等度 - グレード2 の胸部感染が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」と「GSK 基準で医学的に重要」であった。治験薬の投与は中断された（治験薬の投与中止後に有害事象は改善）。治験薬の再投与の結果は不明。胸部感染の転帰は、 同年* 11 月26 日14 時29 分に回復。

治験責任医師は、胸部感染が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

関連検査：　同年* 11 月14 日の胸部X 線検査の結果は、「両側肺下部に軽微な無気肺が認められ、胸膜腔はクリア。心臓の大きさと縦隔輪郭は正常。両側に治癒した肋骨骨折が認められる。

治験責任医師の記述
患者は 4 クールの経口抗生物質療法を受けたが、依然として咳とともに緑色痰がでていた。そのため11 月14 日に抗生物質の静脈内投与のための入院が決定した。胸部X 線及び血液検査と喀痰培養が実施された。被験者は退院した。CXR は前述の欄に文書化された。同年* 11 月22 日の喀痰培養で重大な増殖は認められなかった。

クエリーの回答として治験責任医師から 翌年* 2 月18 日に入手した追加情報：
「[redacted]医師は SAE 報告を見直し、最初の SAE 報告書について以下のようにコメントした『IMP と感染の間に時間的関係がある。IMP は免疫調節薬であるため、本事象と関連あるかもしれない』記入日 翌年* 2 月18 日」

*新薬承認情報提供時に置き換え

明らかにするための追加情報：被験者は、本事象の発現前に計 7 回の注射を受けていた。治験薬の最近の投与は 同年* 10 月14 日であった。

翌々年*11 月3 日に入手した追跡情報：
治験終了に伴って盲検化が解除された。

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、下気道感染と本剤との関連性は否定できると考える。

＜続＞

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号	115921
治験施設番号	205754
被験者番号	000516
治験割付けコード	12569
安全性データベース管理番号	GB2015019438
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	下気道感染

4[redacted]歳の女性被験者は、標準治療を受けている被験者を対象として好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療におけるメポリズマブの有効性及び安全性を調べる二重盲検無作為化プラセボ対照試験と題する盲検試験に組み入れられた。[redacted]年4月1日、多発血管炎性肉芽腫症の治療のために、治験薬の周期的な（皮下）投与が開始された。

併存症は喘息とチャーグ・ストラウス症候群であった。

治験薬の初回投与から305日後、最近の投与から25日後の 翌年* 1月31日16時に、重度 - グレード3の胸部感染が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」と「GSK基準で医学的に重要」であった。被験者はプレドニゾロンによって治療された。胸部感染の転帰は 翌年* 2月10日に回復。

治験責任医師は、胸部感染が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

関連検査：白血球数の中等度の増加14～17。CRP正常。胸部X線検査で明白な浸潤影なし。側頭骨のCTは結果待ち。翌年* 1月30日と 翌年* 2月9日の2回痰検体を採取し、重要な増殖は認められなかった。

明らかにするための追加情報：
被験者は、本事象の発現前に計13回注射を受けていた。治験薬の最近の投与は 翌年* 1月6日であった。

翌年* 2月18日に報告された施設からの更新情報から得た、明らかにするための追加情報：
乳様突起痛のSAEは削除された。プレドニゾロンは治療薬であって、SAEの原因ではないことが確認された。
GSK安全性データベース管理番号GB2015GSK017490は、GB2015019438と重複している。今後の通信は全て、GB2015019438に提出される。

治験責任医師の記述
胸部感染のために自宅から入院。入院期間は12日。胸部感染に対してタゾバクタム/ピペラリシンが静脈内投与された。医師が 翌年* 2月18日に最初のSAE報告をもう一度見直

*新薬承認情報提供時に置き換え

し、「IMP と感染の間に時間的関係がある。IMP は免疫調節薬であるため、本事象と関連あるかもしれない」とコメントした。

翌々年*11 月3 日に入手した追跡情報：
治験終了に伴って盲検化が解除された。

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、下気道感染と本剤との関連性は否定できると考える。

＜続＞

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号	115921
治験施設番号	205754
被験者番号	000516
治験割付けコード	12569
安全性データベース管理番号	GB2015061999
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	下気道感染、血管炎

4[redacted]歳の女性被験者は、標準治療を受けている被験者を対象として好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療におけるメポリズマブの有効性及び安全性を調べる二重盲検無作為化プラセボ対照試験と題する盲検試験に組み入れられた。[redacted]年4月1日15時40分から　翌年* 3月3日まで、多発血管炎性肉芽腫症の治療のために、周期的に治験薬が（皮下）投与された。

併存症に喘息が含まれていた。

治験薬の初回投与から1年と21日後、最近の投与から50日後の 翌年*　4月22日12時に、中等度 - グレード2の胸部感染が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」と「GSK基準で医学的に重要」であった。付加的な事象に、翌年* 4月22日12時の中等度 - グレード2の血管炎増悪、重篤性基準は「入院を要するもの」が含まれていた。胸部感染の転帰は 翌年*　5月15日に回復。付加的な事象の血管炎増悪の転帰は、翌年* 5月15日に回復。

治験責任医師は、胸部感染が治験薬によって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、血管炎増悪が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。胸部感染の他の可能性のある原因は、治験対象の疾患と併存症であった。血管炎増悪の他の可能性のある原因は、治験対象の疾患と併存症であった。

関連検査： 翌年* 5月6日の痰培養は、重要な増殖を示さなかった。

明らかにするための追加情報：
被験者は、本事象の発現前に計13回注射を受けていた。治験薬の最近の投与は 翌年* 3月3日であった。

翌年* 5月6日に通知外で入手した追加情報：
SAE報告書に、本事象を引き起こした他に考えられる原因は、治験対象の疾患及びプレドニゾロンだと記載されていた。

治験責任医師の記述
10日間の息切れ、咳嗽、緑色痰の症状と皮膚潰瘍で入院（ 翌年* 5月5日）。鼻の痂皮と出血の症状の悪化も訴えた。患者は、胸部感染と皮膚潰瘍の治療のための抗生物質の静脈内投与を受けるために入院した。ステロイドの用量が増量された。血管炎再燃の治療のため

*新薬承認情報提供時に置き換え

に、シクロホスファミドの静脈内投与が開始された。翌年* 5 月 15 日に退院した。地域の治験責任医師、[redacted]医師が 翌年* 9 月15 日に本 SAE を見直し、これはCV 事象ではないと判断している。SAE の他に可能性のある原因は、治験対象の疾患と併用薬のプレドニゾロンである。

翌々年*11 月3 日に入手した追跡情報：
治験終了に伴って盲検化が解除された。

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、下気道感染及び血管炎と本剤との関連性は否定できると考える。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号	115921
治験施設番号	205754
被験者番号	000517
治験割付けコード	12558
安全性データベース管理番号	GB2015036916
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	精巣癌

5[redacted]歳の男性被験者は、標準治療を受けている被験者を対象として好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療におけるメポリズマブの有効性及び安全性を調べる二重盲検無作為化プラセボ対照試験と題する盲検試験に組み入れられた。[redacted]月3月19日から 翌年* 2月17日まで、多発血管炎性肉芽腫症の治療のために、周期的に治験薬が（皮下）投与された。

治験薬の初回投与から348日後、最近の投与から13日後の 翌年* 3月2日に、重度 - グレード3の精巣癌が発現した。重篤性基準は「GSK基準で医学的に重要」と「臨床的に重要／介入を要するもの」であった。治験薬の投与は継続され、変更はなかった。精巣癌の転帰は、翌年* 8月11日に回復。

治験責任医師は、精巣癌が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。精巣癌の他に可能性のある原因は、併用薬と治験対象の疾患であった。

関連検査：患者は超音波検査を受け、検査結果は精巣癌を示していた。翌年* 3月17日、開業医に報告を依頼。組織学的検査は未実施。翌年* 3月 4日付の超音波スキャン報告は、「血管分布の増加を伴う右精巣のびまん性腫大と不均一性」と結論付けている。外観から浸潤性悪性腫瘍が疑われる（右の精巣上体、左の精巣及び精巣上体は正常に見える）。翌年* 3月26日、右精巣を除去。 翌年* 4月17日付の最終組織学的検査の報告は、右精巣の古典的セミノーマを示している。8月18日の医学的レビューから、 翌年* 6月1日の治療のためのカルボプラチン単回投与以降、患者は現在経過観察中であることがわかった。

明らかにするための追加情報：被験者は、本事象の発現前に計11回注射を受けていた。治験薬の最近の投与は 翌年* 2月17日であった。

治験責任医師の記述

治験治療以外でSAEの原因となった可能性があるのは、治験対象の疾患（EGPA）及び4年前* のEPGAに対するシクロホスファミド治療である。患者は4年前* 8月～4年前* 12月10日に、シクロホスファミド1200 mgの静脈内投与を受けていた。患者は精巣の塊に気づいていた。来週、手術の予定。 翌年* 3月24日、IMPコースの終了直後に本腫瘤が発現した以外に直接的な原因の所見がないため、本事象はIPと関連している可能性があるにすぎないと臨床医は述べた。 翌年* 3月26日に同日の手術のために地域の病院に入院し、翌年* 3月27日に退院。地域の病院に退院サマリーを要求した。退院サマリーは、患者は

右精巣の腫瘤に対して根治的右精巣摘除（鼠径部）を受けたことを示している。経口抗生物質を処方されて退院。常用薬剤に変更なし。

翌々年* 10 月13 日に入手した追加情報：
SAE 照合の一環として、事象用語が精巣癌の可能性に再コード化された。

翌々年*11 月3 日に入手した追跡情報：
治験終了に伴って盲検化が解除された。

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、精巣癌と本剤との関連性は否定できると考える。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号	115921
治験施設番号	205566
被験者番号	000536
治験割付けコード	12621
安全性データベース管理番号	DE2015106550
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	胃腸炎

2[redacted] 歳の女性被験者は、標準治療を受けている被験者を対象として好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療におけるメポリズマブの有効性及び安全性を調べる二重盲検無作為化プラセボ対照試験と題する盲検試験に組み入れられた。[redacted] 年 7 月 9 日、多発血管炎性肉芽腫症の治療のために、治験薬の周期的な（皮下）投与が開始された。

併用薬に、アザチオプリン、メトトレキサート、葉酸、イブプロフェンが含まれていた。

同年* 7 月24 日3 時30 分、治験薬の初回投与からの時間は不明だが、被験者は中等度 - グレード 2 の胃腸炎を発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」であった。被験者は、酢酸カルシウム、酢酸マグネシウム、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、アセトアミノフェン、ジメンヒドリナートによって治療された。治験薬の投与は継続され、変更はなかった。胃腸炎の転帰は、同年* 7 月24 日18 時に回復。

治験責任医師は、胃腸炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

関連検査：臨床検査、圧痛なし、規則的な腸運動、皮疹なし、浮腫なし、臨床検査値：CRP 13.8、カリウム 3.3 mmol/L

明らかにするための追加情報：
被験者は、本事象の発現前に計1 回注射を受けていた。治験薬の最近の投与は 同年* 7 月 9 日であった。

治験責任医師の記述
発熱、倦怠感、嘔吐が今朝突然発生した。それ以降、反復的な嘔吐と疲労。静脈内輸液治療と制吐療法のために入院、病態は不安定

翌年* 11 月3 日に入手した追跡情報：
治験終了に伴って盲検化が解除された。

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、胃腸炎と本剤との関連性は否定できると考える。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号 -	115921
治験施設番号	205313
被験者番号	000545
治験割付けコード	12549
安全性データベース管理番号	Z0022541A
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	肺炎

5[redacted] 歳の男性被験者は、標準治療を受けている被験者を対象として好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療におけるメポリズマブの有効性及び安全性を調べる二重盲検無作為化プラセボ対照試験と題する盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の 4 週間ごとの皮下投与を[redacted] 年 2 月 19 日から開始した。

関連のある病歴は報告されなかった。

被験者は、本事象の発現前に計3 回注射を受けていた。治験薬の最近の投与は 同年* 4 月15 日であった。

治験薬の投与開始から61 日後の 同年* 4 月21 日に、グレード3 又は重度の肺炎が発現した。被験者は入院した。X 線検査で肺炎が確認された。被験者はセフトリアキソンとクラリスロマイシンによって治療された。治験薬の投与は継続された。本事象は 同年* 4 月29 日に回復。治験責任医師は、肺炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

同年* 4 月29 日入手した追加情報：
以前の試験において、上気道感染はよくみられる有害事象であった。我々の被験者において、肺炎と治験治療との間に時間関係があり、合理的な説明は他になかった。

治験責任医師の記述
同年* 4 月21 日に症状が発生した。 同年* 4 月22 日から4 月29 日まで入院。細菌性肺炎と診断され、上述のように治療された。以前の試験において、上気道感染はよくみられる有害事象であった。我々の患者において、肺炎と治験治療との間に時間関係があり、合理的な説明は他になかった。我々は、本 SAE は治験薬と多分関連ありと判断する。被験者は SAE の治療にプレドニゾロンを投与され、用量はコルチコステロイド療法 CRF に記載されている。

翌々年*11 月3 日に入手した追跡情報：
治験終了に伴って盲検化が解除された。

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、肺炎と本剤との関連性は否定できると考える。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号	115921
治験施設番号	205315
被験者番号	000562
治験割付けコード	12590
安全性データベース管理番号	DE2015020348
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	喘息

6[redacted] 歳の男性被験者は、標準治療を受けている被験者を対象として好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療におけるメポリズマブの有効性及び安全性を調べる二重盲検無作為化プラセボ対照試験と題する盲検試験に組み入れられた。[redacted] 年 5 月 5 日、多発血管炎性肉芽腫症の治療のために、治験薬の周期的な（皮下）投与が開始された。

治験薬の初回投与から280 日後、最近の投与から4 日と10 時間後の 翌年* 2 月9 日10 時に、中等度 - グレード 2 の喘息が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」であった。被験者はプレドニゾロンによって治療された。治験薬の投与は継続され、変更はなかった。喘息の転帰は、 翌年* 2 月13 日に回復。

治験責任医師は、喘息が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

関連検査：なし

治験責任医師の記述
「本患者では不応性喘息が数ヵ月にわたって観察されており、高用量のステロイド治療を必要とし、その結果浮腫や白内障などの後遺症が生じたが、喘息は十分に管理されていない。喘息治療の強化のために、患者は呼吸器科に入院した。利用可能なそれ以上の選択肢がなかったため、喘息療法の変更／強化は行われなかった」

明らかにするための追加情報：
被験者は、本事象の発現前に計11 回注射を受けていた。治験薬の最近の投与は 翌年* 2 月 5 日であった。

翌々年*11 月3 日に入手した追跡情報：
治験終了に伴って盲検化が解除された。

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、喘息と本剤との関連性は否定できると考える。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号	115921
治験施設番号	205312
被験者番号	000565
治験割付けコード	12589
安全性データベース管理番号	Z0023134A
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	気管支炎

4[redacted] 歳の男性被験者は、標準治療を受けている被験者を対象として好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療におけるメポリズマブの有効性及び安全性を調べる二重盲検無作為化プラセボ対照試験と題する盲検試験に組み入れられた。[redacted] 年 5 月 5 日、多発血管炎性肉芽腫症の治療のために、治験薬の周期的な（皮下）投与が開始された。

併存症に気管支喘息と汎副鼻腔炎が含まれていた。併用薬にプロピオン酸フルチカゾン、キシナホ酸サルメテロール、ramipril と炭酸カルシウム、コレカルシフェロールが含まれていた。

治験薬の初回投与から99 日後の　同年*　8 月12 日に、中等度 - グレード2 の気管支炎が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」であった。被験者はアモキシシリンとクラブラン酸によって治療された。治験薬の投与は継続され、変更はなかった。気管支炎の転帰は、同年* 9 月3 日に回復。

治験責任医師は、気管支炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

関連検査：同年* 8 月13 日にECG が実施された（ncs）。身体検査：急性気管支炎と体調の低下

明らかにするための追加情報：
被験者は、本事象の発現前に計4 回注射を受けていた。治験薬の最近の投与は 同年* 7 月28 日であった。

治験責任医師の記述
現時点で入手できる更なる情報はない。情報が届けば提供される。SAE の開始日は 同年* 8 月12 日で、　同年*　8 月13 日に入院が必要となった。アモキシシリン＋クラブラン酸（抗生物質）。抗生物質療法を開始するため 2 日間入院（家族医が利用できなかったため）。培養のための検体は採取されなかった。臨床検査結果は正常（他院からのナラティブ）

翌々年*11 月3 日に入手した追跡情報：
治験終了に伴って盲検化が解除された。

治験依頼者の見解：

*新薬承認情報提供時に置き換え

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

＜続＞

治験実施計画書番号	115921
治験施設番号	205312
被験者番号	000565
治験割付けコード	12589
安全性データベース管理番号	DE2014036306
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	虫垂炎

4[redacted]歳の男性被験者は、標準治療を受けている被験者を対象として好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療におけるメポリズマブの有効性及び安全性を調べる二重盲検無作為化プラセボ対照試験と題する盲検試験に組み入れられた。[redacted]年5月5日、多発血管炎性肉芽腫症の治療のために、治験薬の周期的な（皮下）投与が開始された。

併用薬に pantoprazole が含まれていた。

治験薬の初回投与から223日後、最近の投与から27日後の　同年*　12月14日22時に、中等度 - グレード2の虫垂炎が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」と「GSK基準で医学的に重要」であった。被験者はシラスタチンナトリウム＋イミペネムで治療された。治験薬の投与は中断された（治験薬の投与中止後に有害事象は改善）。治験薬の再投与の結果は不明。虫垂炎の転帰は、同年* 12月18日に回復。

治験責任医師は、虫垂炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

関連検査：虫垂炎の組織学的検査：潰瘍性虫垂炎、悪性腫瘍なし

治験責任医師の記述
同年*　12 月 14 日の夕方、腹痛が生じ、病院に入院し、急性虫垂炎であることがわかった。すぐに手術（虫垂切除）が行われた。

明らかにするための追加情報：
被験者は、本事象の発現前に計7回注射を受けていた。治験薬の最近の投与は同年* 11月17日であった。

翌々年* 11月3日に入手した追跡情報：
治験終了に伴って盲検化が解除された。

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、虫垂炎と本剤との関連性は否定できると考える。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号	115921
治験施設番号	205763
被験者番号	000606
治験割付けコード	12581
安全性データベース管理番号	IT2015057789
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	呼吸不全

3[redacted] 歳の女性被験者は、標準治療を受けている被験者を対象として好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療におけるメポリズマブの有効性及び安全性を調べる二重盲検無作為化プラセボ対照試験と題する盲検試験に組み入れられた。[redacted] 月4 月17 日から 翌年* 3 月 20 日まで、多発血管炎性肉芽腫症の治療のために、周期的に治験薬が（皮下）投与された。

治験薬の初回投与からの時間は不明だが、最近の投与から24 日後の 翌年* 4 月 13 日 12 時に、中等度 - グレード2 の呼吸不全が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」と「GSK 基準で医学的に重要」であった。被験者は、クラリスロマイシンで治療された。呼吸不全の転帰は、翌年* 4 月23 日15 時に回復。

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

関連検査：血液ガス分析、肺活量測定、胸部 X 線検査が実施された。診断検査によって、臨床診断が確定された。

明らかにするための追加情報：被験者は、本事象の発現前に計13 回注射を受けていた。治験薬の最近の投与は翌年* 3 月20 日であった。

翌々年*11 月3 日に入手した追跡情報：
治験終了に伴って盲検化が解除された。

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、呼吸不全と本剤との関連性は否定できると考える。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号	115921
治験施設番号	203908
被験者番号	000004
治験割付けコード	12114
安全性データベース管理番号	US2015066632
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	腹痛

3[redacted] 歳の女性被験者は、標準治療を受けている被験者を対象として好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療においてメポリズマブの有効性及び安全性を調べる二重盲検無作為化プラセボ対照試験と題する盲検試験に組み入れられた。[redacted] 年 11 月 6 日 12 時 48 分、多発血管炎性肉芽腫症の治療のために、治験薬 300 mg の周期的な（皮下）投与が開始された。

併存症にチャーグ・ストラウス症候群が含まれていた。

治験薬の初回投与から188 日後、最近の投与から 6 日後の 翌年* 5 月 13 日 22 時 25 分に、重度 - グレード 3 の腹痛が発現した。重篤性基準は、「入院を要するもの」であった。被験者は、モルヒネ、アセトアミノフェン、ヒドロモルフォン、ヒドロモルフォン塩酸塩、オキシコドン塩酸塩で治療された。治験薬の投与は継続され、変更はなかった。腹痛の転帰は、翌年* 5 月27 日に回復。

治験責任医師は、腹痛が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。腹痛の他の考えられる要因に、治験参加と関連のある活動が含まれていた。

関連検査：施設の治験チームは、SAE と関連した CBC 結果（好酸球等）を明らかにすることで、被験者の治療群が非盲検化される可能性があるため明らかにしなかった。緊急治療室のケア提供者によると、臨床検査結果に特記すべき所見はなかった。上部消化管内視鏡検査が実施された。食道は正常なように見え、胃炎の生検が実施され、十二指腸球部は正常で、画像検査は実施されなかった。尿検査と培養は、ケトンと硝酸塩は陰性、リパーゼは 4、アルブミンは 3.2（正常範囲）であった。

明らかにするための追加情報：被験者は、本事象の発現前に計7 回の注射を受けていた。本事象発現前の治験薬の最近の投与は、翌年* 5 月7 日10 時13 分であった。

治験責任医師の記述

被験者は 3[redacted] 歳の女性で、治験実施計画書番号MEA115921 に登録され、 同年* 11 月6 日に無作為化された。翌年* 5 月13 日の夜遅くに、被験者は、背部に放散する重度の心窩部痛の急性発症のために地域の病院の緊急治療室を受診した。非血性嘔吐も繰り返し発症していた。被験者は自己免疫性膵炎の病歴があることを報告し、これらの症状は以前の膵炎発症と全く同じだと述べている。緊急治療室のケア提供者によると、患者にはチャーグ・ストラウス症候群の病歴があり、これが今回の膵炎（病歴）再発の原因である。臨床検査値に特に

異常はなかった。緊急治療室で患者の疼痛及び悪心は改善したが、依然経口摂取しようとしなかった。入院治療を受けるために入院した。

翌々年*11 月3 日に入手した追跡情報：
治験終了に伴って盲検化が解除された。

治験依頼者の見解：
腹痛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。だが、腹痛が本剤によって引き起こされたと判断するのにたる十分な証拠はないと考える。

<続>

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号	115921
治験施設番号	203908
被験者番号	000004
治験割付けコード	12114
安全性データベース管理番号	US2015099924
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	腹痛

3[redacted] 歳の女性被験者は、標準治療を受けている被験者を対象として好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療においてメポリズマブの有効性及び安全性を調べる二重盲検無作為化プラセボ対照試験と題する盲検試験に組み入れられた。[redacted] 年 11 月 6 日、多発血管炎性肉芽腫症の治療のために、治験薬 300 mg の周期的な（皮下）投与が開始された。

併存症にチャーグ・ストラウス症候群が含まれていた。

治験薬の初回投与から245 日後、最近の投与から21 日後の翌年* 7 月9 日に、軽度 - グレード1 の腹痛が発現した。重篤性基準は、「入院を要するもの」であった。被験者は、ヒドロモルフォン、ヒドロモルフォン塩酸塩、モルヒネ、アセトアミノフェンによって治療された。治験薬の投与は継続され、変更はなかった。腹痛の転帰は、翌年* 7 月 15 日に回復。

治験責任医師は、腹痛が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

関連検査：CBC が実施され、口述記録によると重要な所見は認められなかった。基礎代謝パネルが実施され、患者は、NG 留置前の数日間 NPO を維持した後、低カリウム血症が新たに発生したことがわかった。腹部 X 線検査が実施され、腹腔内又は腹膜内遊離ガスはなかった。気胸はなかった。IV 造影剤を用いた腹部及び骨盤 CT で、腹腔内の急性の病的変化は認められず、結腸内に大量の便があり、憩室炎の所見はなかった。胆嚢摘出術及び虫垂切除術後の術後変化状態。

明らかにするための追加情報：被験者は、本事象の発現前に計9 回の注射を受けていた。本事象発現前の治験薬の最近の投与は、翌年* 6 月18 日であった。

治験責任医師の記述
患者の健康状態は正常であったが、 翌年* 7 月9 日、軽食後に悪心を伴う重度の心窩部痛が生じ、救急車が呼ばれ、治験施設の病院の救急治療部に運ばれた。到着時、患者は、嘔吐、息切れ、下痢、便秘、尿の異常は否定した。リパーゼ値と腹部 CT は正常で、患者は、治療が成功した前回の入院と同様に、心窩部痛の保存的療法のために入院した。患者は心窩部痛の複数回の発症歴があり、（7 月の事象発現前の）最近の発症は 翌年* 5 月23 日であった。被験者は 翌年* 7 月15 日に退院して自宅に戻り、かかりつけの医師と通常受診している胃腸科医が経過を観察する予定であった。患者は改善し安定した状態で退院し、通常の食事及び耐えられる範囲のあらゆる活動が許可された。

*新薬承認情報提供時に置き換え

翌々年*11 月3 日に入手した追跡情報：
治験終了に伴って盲検化が解除された。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、腹痛と本剤との関連性は否定できると考える。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号	115921
治験施設番号	203907
被験者番号	000052
治験割付けコード	12111
安全性データベース管理番号	US2015044398
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	ヘルニア

4[redacted]歳の女性被験者は、標準治療を受けている被験者を対象として好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療においてメポリズマブの有効性及び安全性を調べる二重盲検無作為化プラセボ対照試験と題する盲検試験に組み入れられた。[redacted]年9月23日、多発血管炎性肉芽腫症の治療のために、治験薬の周期的な（皮下）投与が開始された。

被験者の既往症に裂孔ヘルニアが含まれていた。併用薬に、ブピバカイン0.25%＋エピネフリン注射、セファゾリン、diatrizoate meglumine／diatrizoate sodium、エノキサパリン、ファモチジン、ロラゼパム、ミダゾラム、オンダンセトロンが含まれていた。

治験薬の初回投与から184日後の 翌年* 3月26日8時に、中等度 - グレード2のヘルニアが発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」であった。被験者はヒドロモルフォンとアセトアミノフェンで治療された。治験薬の投与は継続され、変更はなかった。ヘルニアの転帰は 翌年* 3月26日に回復。

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

関連検査：同年* 8月、胸部、腹部、骨盤のCTスキャンで中等度の大きさの裂孔ヘルニアが認められた。

明らかにするための追加情報：被験者は、本事象の発現前に計7回の注射を受けていた。治験薬の最近の投与は、翌年* 3月12日であった。

治験責任医師の記述
被験者には、12年前*までさかのぼる胸やけ、悪心、嘔吐、下痢を含むGI症状の長期にわたる病歴があった。被験者はプランマー・ヴィンソン症候群ではないかと感じており、頻繁な食道拡張を必要とするウェビングがあることがわかった。 同年* 8月ごろ、被験者は腹部膨満感の症状と関連のある大きな裂孔ヘルニアがあることがわかった。地域の医師は、被験者の症状は重大で手術を遅らせることはできないと考え、翌年* 3月26日に裂孔ヘルニアの修復手術を実施した。

翌々年*11月3日に入手した追跡情報：
治験終了に伴って盲検化が解除された。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、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	115921
治験施設番号	203910
被験者番号	000103
治験割付けコード	12123
安全性データベース管理番号	US2015069269
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

5[redacted]歳の男性被験者は、標準治療を受けている被験者を対象として好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療においてメポリズマブの有効性及び安全性を調べる二重盲検無作為化プラセボ対照試験と題する盲検試験に組み入れられた。[redacted]年1月29日から同年* 4月24日まで、多発血管炎性肉芽腫症の治療のために、周期的に治験薬が（皮下）投与された。

被験者の既往歴に喫煙者が含まれていた。

治験薬の初回投与から106日後、最近の投与から21日後の 同年* 5月15日18時に、重度 - グレード3の喘息が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」であった。被験者は、prednisone、エピネフリン、マグネシウム、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0.02%、及びアジスロマイシンで治療された。治験薬の投与は中断された（治験薬の投与中止後に有害事象は改善）。喘息の転帰は、 同年* 5月16日14時6分に回復。

治験責任医師は、喘息が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

関連検査：胸部X線前後像：心肥大、上縦隔構造に特記すべきことなし、明確な機能不全なし、肺門周囲の不規則な結節陰影、左肺底部の亜区域性無気肺、限局性浸潤なし、左肋骨横隔膜角は画像に含まれていない、右肋骨横隔膜角は明瞭、以前の外傷と関連したT上腕頭の不規則性。EKG：当初：洞性頻脈、ST波及びT波の異常。再EKG：洞調律は正常、PAC、下壁梗塞。診断結果（他に記載されていない限り、正常値は提供されなかった）：同年* 5月15日、酸素飽和度は95%、PCO_2は72%、PCO_2は37 mm Hg（正常値下限：35、正常値上限：45）、PO_2は77%（正常値下限：80、正常値上限：100）、PO_2は229 mm Hg（正常値下限：80、正常値上限：100）、トロポニンは0.01 ng/mL（正常値下限：0.00、正常値上限：0.09）、体液pHは7.09（単位不明）（正常値下限：7.35、正常値上限：7.45）、体液pHは7.4（単位不明）（正常値下限：7.35、正常値上限：7.45）。同年* 6月15日、PCO_2は37%、PCO_2は77 mm Hg（正常値下限：35、正常値上限45）、PO_2は229（単位不明）、体液pHは7.4（単位不明）。

明らかにするための追加情報：被験者は、本事象の発現前に計4回の注射を受けていた。治験薬の最近の投与は、同年* 4月24日であった。

治験責任医師の記述

*新薬承認情報提供時に置き換え

被験者は、治験コーディネーターに、「発作」が生じたとの旨の電話メッセージを残した。被験者は 5 月 16 日土曜日に退院し、prednisone の用量を 40 mg に増量するよう指示されたと述べた。その後、被験者は休暇でメキシコに行き、電話連絡が取れなかった。コーディネーターは、電子メールを送信して詳細追加を依頼したが、まだ返信はない。詳細を入手後に本報告を更新する予定。我々は、本被験者の入院に関して外部の医療記録を入手した。被験者は急性呼吸困難を発現したため ER を受診した。本事象の直前に、被験者はニコチン電子タバコを吸入していた。初期評価では、低酸素かつ高炭酸ガスであった。被験者に酸素、IV メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、エピネフリンが投与され、被験者は急激に改善した。被験者は一晩入院し、翌日退院した。

翌年* 11 月3 日に入手した追跡情報：
治験終了に伴って盲検化が解除された。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、喘息と本剤との関連性は否定できると考える。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号	115921
治験施設番号	203911
被験者番号	000200
治験割付けコード	12612
安全性データベース管理番号	US2015143423
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	背部痛

3[redacted] 歳の女性被験者は、標準治療を受けている被験者を対象として好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療においてメポリズマブの有効性及び安全性を調べる二重盲検無作為化プラセボ対照試験と題する盲検試験に組み入れられた。[redacted] 年 2 月 3 日 13 時 17 分、多発血管炎性肉芽腫症の治療のために、治験薬の周期的な（皮下）投与が開始された。

併存症に仙腸骨炎と脊椎関節障害が含まれていた。併用薬に、ヒドロモルフォン塩酸塩、ketorolac trometamol、イブプロフェン、オキシコドンが含まれていた。

治験薬の初回投与から240 日後の 同年* 10 月2 日に、重度 - グレード3 の背部痛が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」であった。治験薬の投与は継続され、変更はなかった。背部痛の転帰は、同年* 10 月2 日に回復。

治験責任医師は、背部痛が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

関連検査：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
患者は、同年* 10 月2 日に、膝に放散する重度の腰痛で外部のED を受診した。便失禁／膀胱性尿失禁などの神経症状はなかった。患者には仙腸骨炎と腰椎椎間関節障害の病歴があることがわかっており、それに対してラジオ波焼灼療法を受けている。ED において、ketorolac trometamol、ヒドロモルフォン塩酸塩が投与され、イブプロフェン、アセトアミノフェン＋オキシコドンを処方されて自宅に退院した。同年* 10 月 13 日に焼灼療法を受ける予定。

翌年* 11 月3 日に入手した追跡情報：
治験終了に伴って盲検化が解除された。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、背部痛本剤との関連性は否定できると考える。「背部痛」は、本剤の添付文書に記載されている事象である。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号	115921
治験施設番号	203906
被験者番号	000302
治験割付けコード	12101
安全性データベース管理番号	US2015070725
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	直腸周囲膿瘍、腸球菌感染

5[redacted] 歳の男性被験者は、標準治療を受けている被験者を対象として好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療においてメポリズマブの有効性及び安全性を調べる二重盲検無作為化プラセボ対照試験と題する盲検試験に組み入れられた。[redacted] 年 6 月 3 日、多発血管炎性肉芽腫症の治療のために、治験薬の周期的な（皮下）投与が開始された。

併存症に大腿切断が含まれていた。

治験薬の初回投与から349 日後の 翌年*5 月18 日、重度 - グレード3 の直腸周囲膿瘍が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」、「GSK 基準で医学的に重要」であった。付加的な事象に翌年*5 月18 日の重度 - グレード3 の腸球菌感染が含まれ、重篤性基準は「入院を要するもの」と「GSK 基準で医学的に重要」であった。被験者は、レボフロキサシン、5%ブドウ糖中レボフロキサシンとヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウムで治療された。治験薬の投与は継続され、変更はなかった。直腸周囲膿瘍の転帰は、翌年*5 月27 日に回復。付加的な事象、腸球菌感染の転帰は、翌年* 5 月27 日に回復。

治験責任医師は、直腸周囲膿瘍及び腸球菌感染が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

関連検査：CT スキャンは、大きな直腸周囲膿瘍を示した。培養結果は腸球菌陽性。

明らかにするための追加情報：被験者は、本事象の発現前に計 13 回の注射を受けていた。治験薬の最近の投与は、翌年* 5 月4 日であった。

治験責任医師の記述

病院経過：本患者は体調不良で発熱を訴えて ER を受診し、ER で評価した結果、急性尿閉及び便秘があることがわかった。患者は依然改善していないため、評価と管理のために入院した。初期評価で、右殿部にかなりの膨満が認められた。CT スキャンを実施し、大きな右直腸周囲膿瘍が明らかになった。外科対診が行われ、患者は膿瘍手術のため手術室に運ばれた。培養検体はこの時に採取された。培養で腸球菌の増殖が認められた。感受性を判断できなかったため、レボフロキサシン療法を継続した。患者は著しく改善し、炎症マーカーはほぼ正常値になった。創傷も改善し続けている。創傷被覆を継続し、創傷に対する十分な治療ができれば抗生物質の投与を中止する予定。病院経過（続）：患者の血圧が低下し、早期の SIRS 型症状が認められた。患者は stress-dose のステロイドと支持療法で治療された。

*新薬承認情報提供時に置き換え

我々は、stress-dose のステロイドを投与する必要があり、患者が通常使用しているメチルプレドニゾロンを増量した。患者は現在 14 mg 1 日 2 回で、通常の用量にすぐに減量できると思われる。患者に慢性心房細動があるが、安定しており変化はない。我々は便秘薬の投与を継続している。タムスロシン塩酸塩の用量が 0.8 に増量され、患者はフォーリーカテーテルを取り外すことができず、適切に排尿することができない。全体として、患者はかなりの改善を継続的に示している。この基礎疾患及び慢性併存症に続発するかなりの衰弱を示している。そのため、患者はケアのもとスイングベッドに移されている。このケア提供者が継続的に患者を管理し、筋力増加のため理学療法と作業療法を継続する予定。

翌々年*11 月3 日に入手した追跡情報：
治験終了に伴って盲検化が解除された。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、直腸周囲膿瘍及び腸球菌感染と本剤との関連性は否定できると考える。

＜続＞

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号	115921
治験施設番号	203906
被験者番号	000302
治験割付けコード	12101
安全性データベース管理番号	US2015091411
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	関節脱臼

5[redacted] 歳の男性被験者は、標準治療を受けている被験者を対象として好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療においてメポリズマブの有効性及び安全性を調べる二重盲検無作為化プラセボ対照試験と題する盲検試験に組み入れられた。[redacted] 年 6 月 3 日、多発血管炎性肉芽腫症の治療のために、治験薬の周期的な（皮下）投与が開始された。

併存症に両側大腿切断 - 車椅子の必要が含まれていた。

治験薬の初回投与から1 年と17 日後の　翌年*　6 月20 日に、重度 - グレード3 の股関節脱臼が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」であった。治験薬の投与は継続され、変更はなかった。股関節脱臼の転帰は翌年* 7 月10 日に回復。

治験責任医師は、股関節脱臼が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

明らかにするための追加情報：被験者は、本事象の発現前に計 13 回の注射を受けていた。治験薬の最近の投与は、翌年* 5 月4 日であった。

治験責任医師の記述

ED 報告：患者は、傾斜したスライドボードを使ってベッドから車椅子に移ろうとして、スライドボードに体重をかけた途端ベッドが滑り、床に転倒したと述べた。50 cm の高さから転倒。十分な疼痛緩和後に、骨盤を固定し、脚をやや曲げて膝関節及び大腿を前方に牽引することで整復した。患者はボックスビュート総合病院に転院の予定。退院サマリー：左股関節及び鼠径部の軟部組織損傷。一次診断：股関節脱臼。患者は状態安定し転院した。退院時の病状 - 改善。関連病歴 - 患者は両側の大腿切断のために車椅子を使用。

翌々年*11 月3 日に入手した追跡情報：
治験終了に伴って盲検化が解除された。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、関節脱臼と本剤との関連性は否定できると考える。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号	115921
治験施設番号	203906
被験者番号	000309
治験割付けコード	12107
安全性データベース管理番号	US2015069270
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

3[redacted] 歳の女性被験者は、標準治療を受けている被験者を対象として好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療においてメポリズマブの有効性及び安全性を調べる二重盲検無作為化プラセボ対照試験と題する盲検試験に組み入れられた。[redacted] 年 9 月 11 日、多発血管炎性肉芽腫症の治療のために、治験薬の周期的な（皮下）投与が開始された。

併存症に多発血管炎性肉芽腫症が含まれていた。

治験薬の初回投与から249 日後の 翌年* 5 月18 日に、重度 - グレード3 の喘息増悪が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」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とサルブタモールで治療された。治験薬の投与は継続され、変更はなかった。喘息増悪の転帰は、翌年* 5 月19 日に回復。

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

関連検査：5 月 19 日の胸部 X 線検査：少量の胸水、浸潤影は認められない。

明らかにするための追加情報：被験者は、本事象の発現前に計 10 回の注射を受けていた。治験薬の最近の投与は、翌年* 5 月18 日であった。

治験責任医師の記述

反応性気道疾患の急性増悪が生じ、常用している prednisone の減量が原因だと思われる。メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 2 回（125 mg、60 mg）IV から 40 mg PO に移行。気管支拡張薬のサルブタモールの使用によって患者に若干の震えがみられた。自宅での医薬品の使用を継続。胸部 X 線写真で軽度の両側性胸水が認められるが、浸潤影はなし。経過観察計画について[redacted]医師と相談。プレドニゾロン 42 mg/日×3 日間、その後 30 mg/日×3 日間、その後 21 mg/日×3 日間、その後 12 mg/日×3 日間、その後 9 mg/日を[redacted]医師の予約日まで。

翌々年*11 月3 日に入手した追跡情報：
治験終了に伴って盲検化が解除された。

治験依頼者の見解：

*新薬承認情報提供時に置き換え

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、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	115921
治験施設番号	203906
被験者番号	000318
治験割付けコード	12150
安全性データベース管理番号	US2016035774
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	パラインフルエンザウイルス感染

5[redacted]歳の女性被験者は、標準治療を受けている被験者を対象として好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療においてメポリズマブの有効性及び安全性を調べる二重盲検無作為化プラセボ対照試験と題する盲検試験に組み入れられた。[redacted]年6月19日から 翌年*2月 23 日まで、多発血管炎性肉芽腫症の治療のために、周期的に治験薬が（皮下）投与された。

併存症にチャーグ・ストラウス症候群が含まれていた。

治験薬の初回投与から263 日後、最近の投与から14 日後の 翌年* 3 月8 日に、重度 - グレード3 のパラインフルエンザウイルス感染が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」と「GSK 基準で医学的に重要」であった。被験者はprednisone とレボフロキサシンによって治療された。治験薬の投与は継続され、変更はなかった。パラインフルエンザウイルス感染の転帰は、翌年* 3 月11 日に回復。

治験責任医師は、パラインフルエンザウイルス感染が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

関連検査：パラインフルエンザウイルス1、2、3、4 型。 翌年* 3 月11 日のPCR はパラインフルエンザウイルス1 型陽性を示した。

明らかにするための追加情報：
治験薬は4 週間ごとに、上腕、大腿、前腹壁の 3 部位に皮下注射された。被験者は、本事象の発現前に計 10 ロットの注射を受けていた。治験薬の最近の投与は 翌年* 2 月23 日であった。

治験責任医師の記述
簡単な病院経過：患者は喘息増悪で受診した。患者にはチャーグ・ストラウス症候群があり、[redacted]の医師が経過観察している。当初患者はBiPap を必要とした。IV ステロイド及びレボフロキサシンで管理された。症状は改善した。パラインフルエンザ陽性で再来院。退院の前日にIV 治療から経口治療に切り替えられた。現症の経緯：患者は 1年前*以降、実際にかなり体調が良かった。何度か増悪が生じ、ステロイドを増量して抗生物質を使用したが、再入院することはなかった。本日、[redacted]の医師を受診した。クリスマス頃に再燃し、約6 週間持続した。ステロイドを増量することで改善し、ほぼベースラインに戻ったが、ここ 2 週間体調が悪化し始めた。

*新薬承認情報提供時に置き換え

ここ 4 日間は特に体調不良で、体温が 39.4[DEGREE]C にまで上昇した。患者は呼吸器疾患の増悪に伴ってこれまでにもしばしば発熱している。本日、[redacted]の医師を受診した。医師は入院を勧めた。

翌年* 11 月3 日に入手した追跡情報：
治験終了に伴って盲検化が解除された。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、パラインフルエンザウイルス感染と本剤との関連性は否定できると考える。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号	115921
治験施設番号	205696
被験者番号	000429
治験割付けコード	12593
安全性データベース管理番号	FR2014039410
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	過敏症

5[redacted]歳の男性被験者は、標準治療を受けている被験者を対象として好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療においてメポリズマブの有効性及び安全性を調べる二重盲検無作為化プラセボ対照試験と題する盲検試験に組み入れられた。[redacted]年5月7日から 同年* 12月19日まで、多発血管炎性肉芽腫症の治療のために、周期的に治験薬が（皮下）投与された。

被験者の既往歴に（pristinamycinに対する）アナフィラキシーショックが含まれていた。

治験薬の初回投与から226日後の 同年* 12月19日11時10分、重度 - グレード3の過敏症反応が発現した。重篤性基準は「臨床的に重要／介入を要するもの」であった。被験者はd-クロルフェニラミンマレイン酸塩とメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムで治療された。 同年* 12月19日、治験薬の投与は中止された（治験薬の投与中止後に有害事象は改善）。過敏症反応の転帰は、同年* 12月 19日18時に回復。

治験責任医師は、過敏症反応が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

関連検査：ECG：変化なし。トリプターゼ値正常。

診断結果（他に記載がない限り、正常値は提供されなかった）： 同年* 12月 19日、アラニンアミノトランスフェラーゼ値は84 UI/L（正常値下限：10、正常値上限：45）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値は41 u/L（正常値下限：10、正常値上限：45）、好塩基球数は0.30×10^9/L（正常値下限：0.00、正常値上限：0.20）、血中アルカリホスファターゼ値は61 UI/L（正常値下限：35、正常値上限：120）、血中ビリルビン値は 15.8 umol/L（正常値下限：3、正常値上限：17）、血中カリウム値は3.7 mmol/L（正常値下限：3.5、正常値上限：4.5）、血圧は185/100 mm Hg、180/100 mm Hg、血中ナトリウム値は143 mmol/L（正常値下限：136、正常値上限：146）、血中尿素値は5.0 mmol/L（正常値下限：2.50、正常値上限：8.0）、C反応性蛋白は 1.2 mg/L（正常値下限：0.00、正常値上限：2.50）、γ - グルタミルトランスフェラーゼ値は 27 u/L（正常値下限：7、正常値上限：55）、ヘモグロビン値は15.3 g/dL（正常値下限：13、正常値上限：18）、心拍数は 70 bpm、リンパ球数は1.11×10^9/L（正常値下限：1.50、正常値上限：4.00）、単球数は 1.00×10^9/L（正常値下限：0.10、正常値上限：1.20）、好中球数は4.99×10^9/L（正常値下限：1.70、正常値上限：7.00）、血小板数は273×10^9/L（正常値下限：150、正常値上限：450）、トロポニンT値は10 ng/L未満（正常値下限：0.00、正常値上限：14.00）。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験責任医師の記述

治験治療の注射から 15 分後に、意識喪失を伴わない倦怠感、高血圧（180/100）、悪寒、蒼白、長期皮膚変色を伴う四肢冷感、軽度の呼吸困難を伴う体幹及び頚部の温感、及び上気道性喘鳴が生じた。発熱はなく、ECG の変化も認められず、イオノグラム、尿素窒素、クレアチニン、CRP、好中球数、ヘモグロビン値、血小板を含む血液検査の結果は正常であった。症状は 10 分後に部分的に自然に回復したが、最初の倦怠感から 35 分後に再び現れた。診断は、治験治療に対する全身反応のままであった。d-クロルフェニラミンマレイン酸塩 5 mg と用メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 100 mg が静脈内投与され、症状は 10 分内に完全に回復した。

同年* 12 月19 日に治験施設から入手した追加情報：
「最後の注射（被験者は 11 時 10 分に計 3 回注射された）から 2 分後に、意識喪失を伴わないふらつき感、蒼白とそれに続く体幹及び頚部の温感、呼吸困難、四肢冷感、黒くらみが生じ、血圧は 185/100 だが、脈拍数は 70 であった。数分で部分的に回復。11 時 30 分頃、2 回目のふらつき感、症状は同じ、ECG に変化なし。治験責任医師は d-クロルフェニラミンマレイン酸塩 1 バイアルとメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 100 mg を静脈内投与した。

翌年* 1 月6 日に臨床医を介して治験責任医師から入手した追加情報：
「9 回目の投与前に患者の状態は良好で、治療に反応していた。12 月 19 日の午前10 時55 分に9 回目の投与が行われた。午前11 時10 分、患者は意識喪失を伴わない倦怠感を示し、BP は180/100 で、蒼白になり、軽度の呼吸困難を伴う胸部／上腹部の温感が生じた。これらの症状は10 分間現れ、その後軽減し、午前11 自治45 分に、患者は悪寒及び四肢の震え／冷感を呈し、血圧が高かった。上気道性喘鳴が認められたが、血管浮腫の他の症状はなかった。その後、治験責任医師はメチルプレドニゾロン100 mg を投与し、抗ヒスタミン薬を注射した。10 分以内に血圧は降下し、症状は軽減された。患者は 4～5 時間観察下におかれ、その後自宅に戻った。＜治験責任医師＞は、症状の発現間に患者は完全に回復しておらず、正常な状態ではなかったため、2 つの事象ではなく1 つの事象だと判断している。＜治験責任医師＞は、患者にはアレルギー反応の病歴があると述べた。 4年前* に pristinamycin で治療され、 3年前 *3 月にICU への入室が必要なアナフィラキシー反応が生じた。症状は48 時間以内に回復した。

クエリーに対する回答として治験責任医師から提供された追加情報で、以下の内容が含まれている：被験者は 11 時 45 分に中等度の呼吸困難を経験した。被験者は、ふらつき感の「最初」の発症後には治療介入を受けなかった。長時間の皮膚変色は、皮膚への血液の喪失をともなうショック時に見られる白色と記述され、被験者は意識を喪失しておらず、「黒くらみ」は不明瞭な視覚を意味していた。被験者は以前の 8 回の注射では症状を経験しなかっ

た。本事象が明らかにされるまで治験責任医師は再投与しない予定。臨床検査などの検査結果は提供されなかった。

翌年* 1 月9 日にクエリーに対する回答を介して入手した追加情報：
アナフィラキシー基準2 は、下記の 2 つ以上の発現を必要とする。呼吸困難以外でアナフラキシーの定義を支持しているのはどの基準かを明記する。「それ自体はアナフラキシーではないが、軽度の上気道性喘鳴を伴う全身性過敏症反応と低潅流の徴候（四肢冷感、ふらつき感）があった」

明らかにするための追加情報：被験者は、本事象の発現前に計8 回の注射を受けていた。治験薬の最近の投与は、同年* 12 月19 日であった。

翌々年*11 月3 日に入手した追跡情報：
治験終了に伴って盲検化が解除された。

治験依頼者の見解：
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。「過敏症」は、本剤の添付文書に記載されている事象である。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号	115921
治験施設番号	205990
被験者番号	000450
治験割付けコード	12586
安全性データベース管理番号	FR2015052121
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	硬膜炎

5[redacted]歳の男性被験者は、標準治療を受けている被験者を対象として好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療においてメポリズマブの有効性及び安全性を調べる二重盲検無作為化プラセボ対照試験と題する盲検試験に組み入れられた。[redacted]年4月29日、多発血管炎性肉芽腫症の治療のために、治験薬の周期的な（皮下）投与が開始された。

併用薬にゾピクロンが含まれていた。

治験薬の初回投与から345日後、最近の投与から9日後の　翌年*　4月9日に、中等度 - グレード2の硬膜炎が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」と「GSK基準で医学的に重要」であった。被験者は、メチルプレドニゾロン、アジスロマイシン、及び葉酸で治療された。硬膜炎の転帰は軽快。

治験責任医師は、硬膜炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

関連検査：眼科検査＝正常、腰椎穿刺＝正常、胸部スキャン＝正常、脳MRI＝硬膜炎

明らかにするための追加情報：被験者は、本事象の発現前に計 13 回の注射を受けていた。治験薬の最近の投与は、翌年* 3月31日であった。

翌々年*11月3日に入手した追跡情報：
治験終了に伴って盲検化が解除された。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、硬膜炎と本剤との関連性は否定できると考える。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号	115921
治験施設番号	205315
被験者番号	000560
治験割付けコード	12560
安全性データベース管理番号	DE2015025379
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	気道感染

3[redacted] 歳の女性被験者は、標準治療を受けている被験者を対象として好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療においてメポリズマブの有効性及び安全性を調べる二重盲検無作為化プラセボ対照試験と題する盲検試験に組み入れられた。[redacted] 年 3 月 20 日、多発血管炎性肉芽腫症の治療のために、治験薬の周期的な（皮下）投与が開始された。

治験薬の初回投与から340 日後、最近の投与から11 日後の 翌年* 2 月23 日8 時に、重度 - グレード 3 の呼吸器感染が発現した。重篤性基準は、「入院を要するもの」と「GSK 基準で医学的に重要」であった。被験者は、ピペラシリンとタゾバクタムで治療された。治験薬の投与は継続され、変更はなかった。呼吸器感染の転帰は、翌年* 3 月2 日8 時に回復。

治験責任医師は、呼吸器感染が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

関連検査：なし

治験責任医師の記述
「患者は、呼吸困難、咳嗽、発熱、黄色い痰を伴う呼吸器感染を患っていた。翌年* 2 月24 日、入院。胸部X 線検査で浸潤影は認められず、密度の高い部分がいくつかあっただけであった。患者は抗生物質の静脈内投与で治療された。翌年* 2 月25 日、最大 CRP は 198.90 mg/L であった」

明らかにするための追加情報：被験者は、本事象の発現前に計 13 回の注射を受けていた。治験薬の最近の投与は、翌年* 2 月12 日であった。

翌々年*11 月3 日に入手した追跡情報：
治験終了に伴って盲検化が解除された。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、気道感染と本剤との関連性は否定できると考える。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号	115921
治験施設番号	205679
被験者番号	000576
治験割付けコード	12591
安全性データベース管理番号	DE2014037050
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	尿路感染

5[redacted] 歳の女性被験者は、標準治療を受けている被験者を対象として好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療においてメポリズマブの有効性及び安全性を調べる二重盲検無作為化プラセボ対照試験と題する盲検試験に組み入れられた。[redacted] 年 5 月 5 日、多発血管炎性肉芽腫症の治療のために、治験薬 300 mg の周期的な（皮下）投与が開始された。

併用被疑薬に、チャーグ・ストラウス症候群の治療薬のプレドニゾロンが含まれていた。

併用薬にアモキシシリン三水和物とクラブラン酸カリウムが含まれていた。

治験薬の初回投与から210 日後、最近の投与から7 日後の 同年* 12 月1 日に、重度 - グレード3 の尿路感染が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」であった。被験者は、アンピシリンナトリウム及びスルバクタムナトリウムで治療された。治験薬の投与は継続され、変更はなかった。尿路感染の転帰は、同年* 12 月14 日に回復。

治験責任医師は、尿路感染が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。尿路感染の他に考えられる要因に、治験対象の病態とプレドニゾロンが含まれていた。

関連検査：同年* 12 月2 日 - ECG に臨床的に重要な所見はなく、尿検査は大腸菌及び白血球陽性。同年* 12 月3 日の胸部X 線検査は正常、 同年* 12 月 4 日の腹部超音波検査は正常。

診断結果（他に記載がない限り、正常値は提供されなかった）：同年* 12 月1 日、血圧は112/65 mm Hg、体温は38.6[DEGREE]C、尿培養結果は大腸菌（詳細不明）陽性、心拍数は90 bpm。同年* 12 月2 日、体温は39.6[DEGREE]C、C 反応性蛋白は12.3 mg/dL。

治験責任医師の記述

同年* 12 月1 日：悪寒が生じたため、患者は泌尿器科医を受診した。尿培養の結果は大腸菌陽性。同年* 12 月2 日：発熱のため入院。BP 112/65 mm Hg、HR 90 pm、体温 38.7[DEGREE]C。アンピシリンナトリウム＋スルバクタムナトリウムの静脈内投与による7 日間の抗生物質療法を開始。同年* 12 月9 日、良好な状態で退院。

明らかにするための追加情報：被験者は、本事象の発現前に計 10 回の注射を受けていた。治験薬の最近の投与は、同年* 11 月24 日であった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

本SAE は、最初 同年* 12 月4 日にSAE CRF 文書を介して報告された。最初の報告とともに報告された追加情報：排尿時の疼痛と発熱が突然発現した。 同年*12 月2 日、体温は39.6[DEGREE]C、C 反応性蛋白は 12.3 mg/dL。

同年* 12 月18 日：治験施設から入手した追加情報に、関連性についての治験責任医師の理論的根拠が含まれていた：「原則として、免疫修飾療法によって（重度の）感染が生じることがある」

GSK 安全性データベース管理番号 DE2014GSK034677 は DE2014037050 と重複している。今後の文書は全て、DE2014037050 に提出される。

翌々年*11 月3 日に入手した追跡情報：
治験終了に伴って盲検化が解除された。

治験依頼者の見解：
尿路感染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。「尿路感染」は、本剤の添付文書に記載されている事象である。

＜続＞

治験実施計画書番号	115921
治験施設番号	205679
被験者番号	000576
治験割付けコード	12591
安全性データベース管理番号	DE2015029481
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	小脳虚血、眼振、ラクナ梗塞、浮動性めまい、顔面不全麻痺

5[redacted]歳の女性被験者は、標準治療を受けている被験者を対象として好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療においてメポリズマブの有効性及び安全性を調べる二重盲検無作為化プラセボ対照試験と題する盲検試験に組み入れられた。[redacted]年5月5日、多発血管炎性肉芽腫症の治療のために、治験薬の周期的な（皮下）投与が開始された。

併用被疑薬に、小脳梗塞の治療薬のアルテプラーゼが含まれていた。

治験薬の初回投与から301日後、最近の投与から19日後の 翌年* 3月2日に、中等度 - グレード2 の眼振が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」であった。付加的な事象に、翌年* 3月2日の中等度のラクナ梗塞、重篤性基準は「入院を要するもの」と「GSK 基準で医学的に重要」、 翌年 *3月2日の中等度 - グレード2 の浮動性めまい、重篤性基準は「入院を要するもの」、 翌年* 3月2日の中等度 - グレード2 の顔面不全麻痺、重篤性基準は「入院を要するもの」、翌年* 3月2日8時45分の重度 - グレード3 の小脳虚血、重篤性基準は「入院を要するもの」と「GSK 基準で医学的に重要」が含まれていた。被験者は、クロピドグレルによって治療された。治験薬の投与は継続され、変更はなかった。

眼振の転帰は、翌年* 3月2日に回復。付加的な事象のめまいの転帰は 翌年* 3月2日に回復、顔面不全麻痺の転帰は 翌年* 3月2日に回復、小脳虚血の転帰は 翌年* 3月5日に回復、ラクナ梗塞の転帰は 翌年* 4月2日に回復。

治験責任医師は、眼振、ラクナ梗塞、浮動性めまい、顔面不全麻痺、及び小脳虚血が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

関連検査：CT 血管造影による cCT：ICB なし、早期梗塞の徴候なし、脳に血液を供給する大血管の閉塞又は高悪性度の狭窄なし。cMRI：左小脳、後頭部、左帯の新たな塞栓。MR 血管造影：脳血管炎の陽性所見なし。TCD/ECD：頭蓋外及び頭蓋内の脳大動脈の狭窄所見なし。ECG：正常、SR、AB ブロック I、ERBS なし。

明らかにするための追加情報：被験者は、本事象の発現前に計 11 回の注射を受けていた。治験薬の最近の投与は、翌年* 2月11日であった。

治験責任医師の記述

*新薬承認情報提供時に置き換え

急性発作、MRI で証明された血管の閉塞なし、即時の溶解療法、治療によって全ての症状が完全に回復

翌々年* 10 月13 日に入手した追加情報：
SAE 照合の一環として、事象用語「顔面神経頬枝の不全（不全麻痺）」が記録された。

臨床事象分類委員会からの追加情報：
・心臓事象判定官 1 のコメント：「浮動性めまい／N／V が急性発症、TPA の静脈内投与、症状回復。MRI 報告は未入手。DC サマリーによると、MRI は小脳の脳卒中を示している。24 時間未満で症状が回復したが、MRI は脳卒中と一致」
・心臓事象判定官 2 のコメント：「心原性脳塞栓症だと思われる。MRI は小脳塞栓症陽性。溶解が実施された」
・心臓事象判定官 3 のコメント：「患者には限局性の神経症状があり、溶解によって治療された」
・心臓事象判定官 4 のコメント「浮動性めまい、悪心、左半身の脱力と感覚異常の急性発症。検査で左半身の脱力、左側下方眼振、左半身の運動失調が認められる。CT は正常、MRI は新たな左小脳塞栓症を示した。rTPA の静脈内投与で症状が改善」

翌々年*11 月3 日に入手した追跡情報：
治験終了に伴って盲検化が解除された。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、小脳虚血、眼振、ラクナ梗塞、浮動性めまい及び顔面不全麻痺と本剤との関連性は否定できると考える。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表MEA115921-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=68)	Mepolizumab 300 mg SC (N=68)
有害事象発現例数 ANY EVENT	64 (94.1%)	66 (97.1%)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	53 (77.9%)	57 (83.8%)
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	16 (23.5%)	12 (17.6%)
副鼻腔炎 Sinusitis	11 (16.2%)	14 (20.6%)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	11 (16.2%)	14 (20.6%)
気管支炎 Bronchitis	9 (13.2%)	7 (10.3%)
インフルエンザ Influenza	8 (11.8%)	7 (10.3%)
気道感染 Respiratory tract infection	8 (11.8%)	6 (8.8%)
尿路感染 Urinary tract infection	4 (5.9%)	5 (7.4%)

Source: MEA115921 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea115921_table_ae_all.sas 1.817.870.580

表MEA115921-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=68)	Mepolizumab 300 mg SC (N=68)
急性副鼻腔炎 Acute sinusitis	2 (2.9%)	6 (8.8%)
結膜炎 Conjunctivitis	4 (5.9%)	4 (5.9%)
鼻炎 Rhinitis	3 (4.4%)	5 (7.4%)
耳感染 Ear infection	6 (8.8%)	1 (1.5%)
皮膚真菌感染 Fungal skin infection	3 (4.4%)	4 (5.9%)
胃腸炎 Gastroenteritis	2 (2.9%)	5 (7.4%)
口腔ヘルペス Oral herpes	3 (4.4%)	4 (5.9%)
中耳炎 Otitis media	1 (1.5%)	3 (4.4%)
肺炎 Pneumonia	3 (4.4%)	1 (1.5%)

Source: MEA115921 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea115921_table_ae_all.sas 1.817.870.580

表MEA115921-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=68)	Mepolizumab 300 mg SC (N=68)
ウイルス感染 Viral infection	1 (1.5%)	3 (4.4%)
蜂巣炎 Cellulitis	2 (2.9%)	1 (1.5%)
帯状疱疹 Herpes zoster	2 (2.9%)	1 (1.5%)
感染 Infection	1 (1.5%)	2 (2.9%)
下気道感染 Lower respiratory tract infection	1 (1.5%)	2 (2.9%)
細菌性副鼻腔炎 Sinusitis bacterial	2 (2.9%)	1 (1.5%)
カンジダ感染 Candida infection	0	2 (2.9%)
ウイルス性胃腸炎 Gastroenteritis viral	1 (1.5%)	1 (1.5%)
単純ヘルペス Herpes simplex	0	2 (2.9%)

Source: MEA115921 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea115921_table_ae_all.sas 1.817.870.580

表MEA115921-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=68)	Mepolizumab 300 mg SC (N=68)
口腔カンジダ症 Oral candidiasis	1 (1.5%)	1 (1.5%)
咽頭炎 Pharyngitis	0	2 (2.9%)
歯膿瘍 Tooth abscess	1 (1.5%)	1 (1.5%)
外陰膣真菌感染 Vulvovaginal mycotic infection	1 (1.5%)	1 (1.5%)
歯槽骨炎 Alveolar osteitis	1 (1.5%)	0
虫垂炎 Appendicitis	1 (1.5%)	0
体部白癬 Body tinea	1 (1.5%)	0
ウイルス性気管支炎 Bronchitis viral	0	1 (1.5%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染 Clostridium difficile infection	0	1 (1.5%)

Source: MEA115921 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea115921_table_ae_all.sas 1.817.870.580

表MEA115921-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=68)	Mepolizumab 300 mg SC (N=68)
細菌性結膜炎 Conjunctivitis bacterial	1 (1.5%)	0
コロナウイルス感染 Corona virus infection	1 (1.5%)	0
膀胱炎 Cystitis	0	1 (1.5%)
医療機器関連感染 Device related infection	0	1 (1.5%)
憩室炎 Diverticulitis	0	1 (1.5%)
腸球菌感染 Enterococcal infection	0	1 (1.5%)
毛包炎 Folliculitis	0	1 (1.5%)
消化管感染 Gastrointestinal infection	1 (1.5%)	0
真菌性性器感染 Genital infection fungal	0	1 (1.5%)

Source: MEA115921 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea115921_table_ae_all.sas 1.817.870.580

表MEA115921-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=68)	Mepolizumab 300 mg SC (N=68)
歯肉炎 Gingivitis	0	1 (1.5%)
手足口病 Hand-foot-and-mouth disease	1 (1.5%)	0
麦粒腫 Hordeolum	1 (1.5%)	0
腎感染 Kidney infection	0	1 (1.5%)
限局性感染 Localised infection	0	1 (1.5%)
パラインフルエンザウイルス感染 Parainfluenzae virus infection	0	1 (1.5%)
直腸周囲膿瘍 Perirectal abscess	0	1 (1.5%)
レンサ球菌性咽頭炎 Pharyngitis streptococcal	1 (1.5%)	0
細菌性肺炎 Pneumonia bacterial	1 (1.5%)	0

Source: MEA115921 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea115921_table_ae_all.sas 1.817.870.580

表MEA115921-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=68)	Mepolizumab 300 mg SC (N=68)
細菌性気道感染 Respiratory tract infection bacterial	1 (1.5%)	0
ウイルス性気道感染 Respiratory tract infection viral	1 (1.5%)	0
皮膚感染 Skin infection	1 (1.5%)	0
皮下組織膿瘍 Subcutaneous abscess	0	1 (1.5%)
足部白癬 Tinea pedis	0	1 (1.5%)
歯感染 Tooth infection	0	1 (1.5%)
ウイルス性鼻炎 Viral rhinitis	1 (1.5%)	0
ウイルス性副鼻腔炎 Viral sinusitis	1 (1.5%)	0
ウイルス性上気道感染 Viral upper respiratory tract infection	0	1 (1.5%)

Source: MEA115921 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea115921_table_ae_all.sas 1.817.870.580

表MEA115921-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=68)	Mepolizumab 300 mg SC (N=68)
外陰部腟炎 Vulvovaginitis	0	1 (1.5%)
創傷感染 Wound infection	1 (1.5%)	0
神経系障害 Nervous system disorders	32 (47.1%)	38 (55.9%)
頭痛 Headache	12 (17.6%)	22 (32.4%)
浮動性めまい Dizziness	5 (7.4%)	4 (5.9%)
錯感覚 Paraesthesia	3 (4.4%)	4 (5.9%)
副鼻腔炎に伴う頭痛 Sinus headache	3 (4.4%)	2 (2.9%)
片頭痛 Migraine	1 (1.5%)	3 (4.4%)
感覚鈍麻 Hypoaesthesia	1 (1.5%)	2 (2.9%)

Source: MEA115921 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea115921_table_ae_all.sas 1.817.870.580

表MEA115921-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=68)	Mepolizumab 300 mg SC (N=68)
神経痛 Neuralgia	2 (2.9%)	1 (1.5%)
末梢性ニューロパチー Neuropathy peripheral	2 (2.9%)	1 (1.5%)
失神寸前の状態 Presyncope	2 (2.9%)	1 (1.5%)
無嗅覚 Anosmia	1 (1.5%)	1 (1.5%)
頚髄神経根障害 Cervical radiculopathy	2 (2.9%)	0
顔面麻痺 Facial paralysis	2 (2.9%)	0
味覚減退 Hypogeusia	2 (2.9%)	0
嗅覚減退 Hyposmia	2 (2.9%)	0
坐骨神経痛 Sciatica	1 (1.5%)	1 (1.5%)

Source: MEA115921 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea115921_table_ae_all.sas 1.817.870.580

表MEA115921-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=68)	Mepolizumab 300 mg SC (N=68)
失神 Syncope	1 (1.5%)	1 (1.5%)
味覚消失 Ageusia	1 (1.5%)	0
健忘 Amnesia	1 (1.5%)	0
平衡障害 Balance disorder	0	1 (1.5%)
灼熱感 Burning sensation	0	1 (1.5%)
手根管症候群 Carpal tunnel syndrome	0	1 (1.5%)
小脳虚血 Cerebellar ischaemia	0	1 (1.5%)
脱髄性多発ニューロパチー Demyelinating polyneuropathy	0	1 (1.5%)
味覚異常 Dysgeusia	1 (1.5%)	0

Source: MEA115921 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea115921_table_ae_all.sas 1.817.870.580

表MEA115921-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=68)	Mepolizumab 300 mg SC (N=68)
顔面不全麻痺 Facial paresis	0	1 (1.5%)
蟻走感 Formication	1 (1.5%)	0
頭部不快感 Head discomfort	1 (1.5%)	0
知覚過敏 Hyperaesthesia	1 (1.5%)	0
ラクナ梗塞 Lacunar infarction	0	1 (1.5%)
嗜眠 Lethargy	0	1 (1.5%)
記憶障害 Memory impairment	0	1 (1.5%)
眼振 Nystagmus	0	1 (1.5%)
起立不耐性 Orthostatic intolerance	0	1 (1.5%)

Source: MEA115921 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea115921_table_ae_all.sas 1.817.870.580

表MEA115921-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=68)	Mepolizumab 300 mg SC (N=68)
硬膜炎 Pachymeningitis	0	1 (1.5%)
末梢性運動ニューロパチー Peripheral motor neuropathy	0	1 (1.5%)
神経根痛 Radicular pain	1 (1.5%)	0
下肢静止不能症候群 Restless legs syndrome	0	1 (1.5%)
中毒性脳症 Toxic encephalopathy	1 (1.5%)	0
振戦 Tremor	1 (1.5%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	28 (41.2%)	40 (58.8%)
疲労 Fatigue	10 (14.7%)	10 (14.7%)
注射部位反応 Injection site reaction	7 (10.3%)	9 (13.2%)

Source: MEA115921 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea115921_table_ae_all.sas 1.817.870.580

表MEA115921-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=68)	Mepolizumab 300 mg SC (N=68)
発熱 Pyrexia	8 (11.8%)	7 (10.3%)
無力症 Asthenia	3 (4.4%)	5 (7.4%)
胸痛 Chest pain	5 (7.4%)	1 (1.5%)
注射部位疼痛 Injection site pain	3 (4.4%)	2 (2.9%)
非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	2 (2.9%)	2 (2.9%)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	1 (1.5%)	3 (4.4%)
胸部不快感 Chest discomfort	1 (1.5%)	2 (2.9%)
インフルエンザ様疾患 Influenza like illness	0	3 (4.4%)
末梢腫脹 Peripheral swelling	1 (1.5%)	2 (2.9%)

Source: MEA115921 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea115921_table_ae_all.sas 1.817.870.580

表MEA115921-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=68)	Mepolizumab 300 mg SC (N=68)
注射部位紅斑 Injection site erythema	1 (1.5%)	1 (1.5%)
疼痛 Pain	1 (1.5%)	1 (1.5%)
医療機器関連乳房合併症 Breast complication associated with device	0	1 (1.5%)
悪寒 Chills	0	1 (1.5%)
嚢胞 Cyst	0	1 (1.5%)
顔面痛 Facial pain	0	1 (1.5%)
熱感 Feeling hot	0	1 (1.5%)
重力性浮腫 Gravitational oedema	0	1 (1.5%)
ヘルニア Hernia	0	1 (1.5%)

Source: MEA115921 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea115921_table_ae_all.sas 1.817.870.580

表MEA115921-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=68)	Mepolizumab 300 mg SC (N=68)
注射部位内出血 Injection site bruising	0	1 (1.5%)
倦怠感 Malaise	0	1 (1.5%)
小結節 Nodule	1 (1.5%)	0
浮腫 Oedema	1 (1.5%)	0
ポリープ Polyp	0	1 (1.5%)
温度変化不耐症 Temperature intolerance	1 (1.5%)	0
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	30 (44.1%)	38 (55.9%)
関節痛 Arthralgia	12 (17.6%)	15 (22.1%)
背部痛 Back pain	6 (8.8%)	9 (13.2%)

Source: MEA115921 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea115921_table_ae_all.sas 1.817.870.580

表MEA115921-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=68)	Mepolizumab 300 mg SC (N=68)
筋肉痛 Myalgia	9 (13.2%)	6 (8.8%)
四肢痛 Pain in extremity	6 (8.8%)	5 (7.4%)
頚部痛 Neck pain	2 (2.9%)	8 (11.8%)
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	2 (2.9%)	6 (8.8%)
関節腫脹 Joint swelling	3 (4.4%)	2 (2.9%)
筋痙縮 Muscle spasms	2 (2.9%)	3 (4.4%)
関節炎 Arthritis	2 (2.9%)	2 (2.9%)
変形性関節症 Osteoarthritis	1 (1.5%)	2 (2.9%)
骨減少症 Osteopenia	2 (2.9%)	1 (1.5%)

Source: MEA115921 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea115921_table_ae_all.sas 1.817.870.580

表MEA115921-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=68)	Mepolizumab 300 mg SC (N=68)
骨粗鬆症 Osteoporosis	2 (2.9%)	1 (1.5%)
滑液包炎 Bursitis	0	2 (2.9%)
外骨腫 Exostosis	1 (1.5%)	1 (1.5%)
筋骨格系胸痛 Musculoskeletal chest pain	2 (2.9%)	0
筋骨格硬直 Musculoskeletal stiffness	1 (1.5%)	1 (1.5%)
顎痛 Pain in jaw	1 (1.5%)	1 (1.5%)
骨痛 Bone pain	1 (1.5%)	0
肋軟骨炎 Costochondritis	0	1 (1.5%)
線維筋痛 Fibromyalgia	0	1 (1.5%)

Source: MEA115921 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea115921_table_ae_all.sas 1.817.870.580

表MEA115921-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=68)	Mepolizumab 300 mg SC (N=68)
椎間板突出 Intervertebral disc protrusion	0	1 (1.5%)
関節過伸展 Joint hyperextension	1 (1.5%)	0
関節硬直 Joint stiffness	0	1 (1.5%)
靱帯痛 Ligament pain	1 (1.5%)	0
中足骨痛 Metatarsalgia	0	1 (1.5%)
単関節炎 Monarthritis	1 (1.5%)	0
筋肉疲労 Muscle fatigue	1 (1.5%)	0
筋力低下 Muscular weakness	0	1 (1.5%)
肋間筋肉痛 Myalgia intercostal	1 (1.5%)	0

Source: MEA115921 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea115921_table_ae_all.sas 1.817.870.580

表MEA115921-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=68)	Mepolizumab 300 mg SC (N=68)
ミオパチー Myopathy	0	1 (1.5%)
脊椎痛 Spinal pain	0	1 (1.5%)
腱痛 Tendon pain	0	1 (1.5%)
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	31 (45.6%)	34 (50.0%)
悪心 Nausea	13 (19.1%)	11 (16.2%)
下痢 Diarrhoea	8 (11.8%)	12 (17.6%)
嘔吐 Vomiting	4 (5.9%)	11 (16.2%)
上腹部痛 Abdominal pain upper	5 (7.4%)	5 (7.4%)
腹痛 Abdominal pain	4 (5.9%)	3 (4.4%)

Source: MEA115921 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea115921_table_ae_all.sas 1.817.870.580

表MEA115921-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=68)	Mepolizumab 300 mg SC (N=68)
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	4 (5.9%)	1 (1.5%)
消化不良 Dyspepsia	3 (4.4%)	1 (1.5%)
便秘 Constipation	1 (1.5%)	2 (2.9%)
腹部膨満 Abdominal distension	1 (1.5%)	1 (1.5%)
口内乾燥 Dry mouth	0	2 (2.9%)
鼓腸 Flatulence	1 (1.5%)	1 (1.5%)
痔核 Haemorrhoids	0	2 (2.9%)
歯痛 Toothache	1 (1.5%)	1 (1.5%)
腹部不快感 Abdominal discomfort	1 (1.5%)	0

Source: MEA115921 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea115921_table_ae_all.sas 1.817.870.580

表MEA115921-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=68)	Mepolizumab 300 mg SC (N=68)
アフタ性潰瘍 Aphthous ulcer	0	1 (1.5%)
齲歯 Dental caries	0	1 (1.5%)
血性下痢 Diarrhoea haemorrhagic	1 (1.5%)	0
嚥下障害 Dysphagia	0	1 (1.5%)
胃障害 Gastric disorder	0	1 (1.5%)
舌炎 Glossitis	1 (1.5%)	0
血便排泄 Haematochezia	1 (1.5%)	0
大腸ポリープ Large intestine polyp	1 (1.5%)	0
口腔内潰瘍形成 Mouth ulceration	1 (1.5%)	0

Source: MEA115921 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea115921_table_ae_all.sas 1.817.870.580

表MEA115921-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=68)	Mepolizumab 300 mg SC (N=68)
非感染性唾液腺炎 Noninfective sialoadenitis	0	1 (1.5%)
食道障害 Oesophageal disorder	0	1 (1.5%)
直腸出血 Rectal haemorrhage	1 (1.5%)	0
唾液腺結石 Salivary gland calculus	1 (1.5%)	0
唾液腺腫大 Salivary gland enlargement	0	1 (1.5%)
口内炎 Stomatitis	0	1 (1.5%)
舌変色 Tongue discolouration	0	1 (1.5%)
舌発疹 Tongue eruption	0	1 (1.5%)
歯の脱落 Tooth loss	0	1 (1.5%)

Source: MEA115921 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea115921_table_ae_all.sas 1.817.870.580

表MEA115921-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=68)	Mepolizumab 300 mg SC (N=68)
臍ヘルニア Umbilical hernia	1 (1.5%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	28 (41.2%)	35 (51.5%)
喘息 Asthma	11 (16.2%)	11 (16.2%)
咳嗽 Cough	8 (11.8%)	5 (7.4%)
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	5 (7.4%)	8 (11.8%)
湿性咳嗽 Productive cough	7 (10.3%)	6 (8.8%)
副鼻腔うっ血 Sinus congestion	6 (8.8%)	6 (8.8%)
喘鳴 Wheezing	6 (8.8%)	5 (7.4%)
鼻閉 Nasal congestion	5 (7.4%)	4 (5.9%)

Source: MEA115921 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea115921_table_ae_all.sas 1.817.870.580

表MEA115921-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=68)	Mepolizumab 300 mg SC (N=68)
上気道咳症候群 Upper-airway cough syndrome	6 (8.8%)	2 (2.9%)
呼吸困難 Dyspnoea	4 (5.9%)	1 (1.5%)
鼻出血 Epistaxis	2 (2.9%)	3 (4.4%)
くしゃみ Sneezing	1 (1.5%)	3 (4.4%)
発声障害 Dysphonia	2 (2.9%)	1 (1.5%)
労作性呼吸困難 Dyspnoea exertional	1 (1.5%)	2 (2.9%)
鼻閉塞 Nasal obstruction	1 (1.5%)	2 (2.9%)
副鼻腔分泌過多 Paranasal sinus hypersecretion	1 (1.5%)	2 (2.9%)
鼻漏 Rhinorrhoea	1 (1.5%)	2 (2.9%)

Source: MEA115921 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea115921_table_ae_all.sas 1.817.870.580

表MEA115921-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=68)	Mepolizumab 300 mg SC (N=68)
鼻部障害 Nasal disorder	1 (1.5%)	1 (1.5%)
鼻茸 Nasal polyps	0	2 (2.9%)
副鼻腔不快感 Paranasal sinus discomfort	2 (2.9%)	0
肺痛 Pulmonary pain	0	2 (2.9%)
アレルギー性鼻炎 Rhinitis allergic	0	2 (2.9%)
上気道の炎症 Upper respiratory tract inflammation	1 (1.5%)	1 (1.5%)
急性呼吸不全 Acute respiratory failure	1 (1.5%)	0
横隔膜痙攣 Diaphragmatic spasm	0	1 (1.5%)
過換気 Hyperventilation	1 (1.5%)	0

Source: MEA115921 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea115921_table_ae_all.sas 1.817.870.580

表MEA115921-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=68)	Mepolizumab 300 mg SC (N=68)
気管支分泌増加 Increased bronchial secretion	1 (1.5%)	0
肺浸潤 Lung infiltration	1 (1.5%)	0
胸水 Pleural effusion	0	1 (1.5%)
胸膜炎 Pleurisy	0	1 (1.5%)
胸膜痛 Pleuritic pain	1 (1.5%)	0
誤嚥性肺炎 Pneumonia aspiration	1 (1.5%)	0
呼吸障害 Respiratory disorder	1 (1.5%)	0
呼吸不全 Respiratory failure	1 (1.5%)	0
副鼻腔障害 Sinus disorder	1 (1.5%)	0

Source: MEA115921 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea115921_table_ae_all.sas 1.817.870.580

表MEA115921-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=68)	Mepolizumab 300 mg SC (N=68)
睡眠時無呼吸症候群 Sleep apnoea syndrome	0	1 (1.5%)
咽喉刺激感 Throat irritation	0	1 (1.5%)
声帯障害 Vocal cord disorder	0	1 (1.5%)
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	13 (19.1%)	30 (44.1%)
発疹 Rash	6 (8.8%)	9 (13.2%)
そう痒症 Pruritus	1 (1.5%)	6 (8.8%)
蕁麻疹 Urticaria	1 (1.5%)	4 (5.9%)
寝汗 Night sweats	1 (1.5%)	2 (2.9%)
皮膚病変 Skin lesion	0	3 (4.4%)

Source: MEA115921 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea115921_table_ae_all.sas 1.817.870.580

表MEA115921-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=68)	Mepolizumab 300 mg SC (N=68)
脱毛症 Alopecia	0	2 (2.9%)
光線過敏性反応 Photosensitivity reaction	1 (1.5%)	1 (1.5%)
そう痒性皮疹 Rash pruritic	0	2 (2.9%)
ざ瘡 Acne	0	1 (1.5%)
嚢胞性ざ瘡 Acne cystic	0	1 (1.5%)
褥瘡性潰瘍 Decubitus ulcer	0	1 (1.5%)
皮膚炎 Dermatitis	0	1 (1.5%)
湿疹 Eczema	0	1 (1.5%)
紅斑毛細血管拡張性酒さ Erythematotelangiectatic rosacea	1 (1.5%)	0

Source: MEA115921 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea115921_table_ae_all.sas 1.817.870.580

表MEA115921-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=68)	Mepolizumab 300 mg SC (N=68)
多汗症 Hyperhidrosis	0	1 (1.5%)
間擦疹 Intertrigo	1 (1.5%)	0
爪甲脱落症 Onychomadesis	0	1 (1.5%)
丘疹 Papule	1 (1.5%)	0
乾癬 Psoriasis	0	1 (1.5%)
紫斑 Purpura	0	1 (1.5%)
全身性皮疹 Rash generalised	0	1 (1.5%)
斑状皮疹 Rash macular	0	1 (1.5%)
酒さ Rosacea	0	1 (1.5%)

Source: MEA115921 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea115921_table_ae_all.sas 1.817.870.580

表MEA115921-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=68)	Mepolizumab 300 mg SC (N=68)
皮膚変色 Skin discolouration	0	1 (1.5%)
皮膚障害 Skin disorder	1 (1.5%)	0
皮膚腫瘤 Skin mass	0	1 (1.5%)
顔面腫脹 Swelling face	1 (1.5%)	0
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	10 (14.7%)	22 (32.4%)
裂傷 Laceration	2 (2.9%)	3 (4.4%)
靱帯捻挫 Ligament sprain	1 (1.5%)	4 (5.9%)
挫傷 Contusion	1 (1.5%)	3 (4.4%)
創傷 Wound	1 (1.5%)	2 (2.9%)

Source: MEA115921 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea115921_table_ae_all.sas 1.817.870.580

表MEA115921-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=68)	Mepolizumab 300 mg SC (N=68)
転倒 Fall	1 (1.5%)	1 (1.5%)
足骨折 Foot fracture	1 (1.5%)	1 (1.5%)
手骨折 Hand fracture	2 (2.9%)	0
四肢損傷 Limb injury	1 (1.5%)	1 (1.5%)
肉離れ Muscle strain	0	2 (2.9%)
皮膚擦過傷 Skin abrasion	0	2 (2.9%)
熱傷 Thermal burn	1 (1.5%)	1 (1.5%)
節足動物刺傷 Arthropod sting	0	1 (1.5%)
骨挫傷 Bone contusion	0	1 (1.5%)

Source: MEA115921 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea115921_table_ae_all.sas 1.817.870.580

表MEA115921-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=68)	Mepolizumab 300 mg SC (N=68)
胸部損傷 Chest injury	0	1 (1.5%)
眼外傷 Eye injury	1 (1.5%)	0
栄養補給チューブ合併症 Feeding tube complication	0	1 (1.5%)
注射に伴う反応 Injection related reaction	0	1 (1.5%)
関節損傷 Joint injury	0	1 (1.5%)
半月板損傷 Meniscus injury	0	1 (1.5%)
多発性外傷 Multiple injuries	0	1 (1.5%)
処置による疼痛 Procedural pain	1 (1.5%)	0
交通事故 Road traffic accident	1 (1.5%)	0

Source: MEA115921 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea115921_table_ae_all.sas 1.817.870.580

表MEA115921-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=68)	Mepolizumab 300 mg SC (N=68)
脊椎圧迫骨折 Spinal compression fracture	0	1 (1.5%)
脊椎骨折 Spinal fracture	1 (1.5%)	0
サンバーン Sunburn	0	1 (1.5%)
脛骨骨折 Tibia fracture	0	1 (1.5%)
手首関節骨折 Wrist fracture	1 (1.5%)	0
臨床検査 Investigations	11 (16.2%)	15 (22.1%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 Alanine aminotransferase increased	0	5 (7.4%)
体重増加 Weight increased	1 (1.5%)	4 (5.9%)

Source: MEA115921 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea115921_table_ae_all.sas 1.817.870.580

表MEA115921-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=68)	Mepolizumab 300 mg SC (N=68)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 Aspartate aminotransferase increased	0	3 (4.4%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加 Blood creatine phosphokinase increased	2 (2.9%)	1 (1.5%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 Gamma-glutamyltransferase increased	0	3 (4.4%)
好中球数増加 Neutrophil count increased	2 (2.9%)	0
血中ビリルビン増加 Blood bilirubin increased	0	1 (1.5%)
血中カルシウム増加 Blood calcium increased	1 (1.5%)	0
血中鉄減少 Blood iron decreased	0	1 (1.5%)
血中乳酸脱水素酵素増加 Blood lactate dehydrogenase increased	1 (1.5%)	0

Source: MEA115921 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea115921_table_ae_all.sas 1.817.870.580

表MEA115921-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=68)	Mepolizumab 300 mg SC (N=68)
血中トリグリセリド増加 Blood triglycerides increased	1 (1.5%)	0
Ｃ－反応性蛋白増加 C-reactive protein increased	1 (1.5%)	0
心電図ＰＲ短縮 Electrocardiogram PR shortened	0	1 (1.5%)
心電図ＱＴ延長 Electrocardiogram QT prolonged	1 (1.5%)	0
心電図Ｔ波振幅減少 Electrocardiogram T wave amplitude decreased	0	1 (1.5%)
心電図Ｕ波異常 Electrocardiogram U-wave abnormality	1 (1.5%)	0
ヘモグロビン減少 Haemoglobin decreased	1 (1.5%)	0
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体Ｎ端フラグメント増加 N-terminal prohormone brain natriuretic peptide increased	1 (1.5%)	0

Source: MEA115921 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea115921_table_ae_all.sas 1.817.870.580

表MEA115921-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=68)	Mepolizumab 300 mg SC (N=68)
好中球数減少 Neutrophil count decreased	0	1 (1.5%)
肺機能検査値低下 Pulmonary function test decreased	0	1 (1.5%)
尿中赤血球陽性 Red blood cells urine positive	0	1 (1.5%)
尿中白血球陽性 White blood cells urine positive	0	1 (1.5%)
眼障害 Eye disorders	9 (13.2%)	16 (23.5%)
霧視 Vision blurred	2 (2.9%)	4 (5.9%)
白内障 Cataract	2 (2.9%)	3 (4.4%)
眼そう痒症 Eye pruritus	0	3 (4.4%)
眼瞼炎 Blepharitis	2 (2.9%)	0

Source: MEA115921 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea115921_table_ae_all.sas 1.817.870.580

表MEA115921-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=68)	Mepolizumab 300 mg SC (N=68)
結膜出血 Conjunctival haemorrhage	1 (1.5%)	1 (1.5%)
眼痛 Eye pain	0	2 (2.9%)
眼部腫脹 Eye swelling	2 (2.9%)	0
前眼房障害 Anterior chamber disorder	0	1 (1.5%)
眼乾燥 Dry eye	1 (1.5%)	0
眼瞼内反 Entropion	0	1 (1.5%)
瞼裂斑 Pinguecula	0	1 (1.5%)
視力低下 Visual acuity reduced	0	1 (1.5%)
硝子体浮遊物 Vitreous floaters	1 (1.5%)	0

Source: MEA115921 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea115921_table_ae_all.sas 1.817.870.580

表MEA115921-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=68)	Mepolizumab 300 mg SC (N=68)
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	10 (14.7%)	13 (19.1%)
回転性めまい Vertigo	1 (1.5%)	5 (7.4%)
耳不快感 Ear discomfort	4 (5.9%)	1 (1.5%)
耳痛 Ear pain	2 (2.9%)	2 (2.9%)
難聴 Deafness	0	2 (2.9%)
耳漏 Otorrhoea	2 (2.9%)	0
耳鳴 Tinnitus	0	2 (2.9%)
耳垢栓塞 Cerumen impaction	0	1 (1.5%)
耳の障害 Ear disorder	0	1 (1.5%)

Source: MEA115921 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea115921_table_ae_all.sas 1.817.870.580

表MEA115921-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=68)	Mepolizumab 300 mg SC (N=68)
耳出血 Ear haemorrhage	0	1 (1.5%)
聴力低下 Hypoacusis	1 (1.5%)	0
中耳滲出液 Middle ear effusion	1 (1.5%)	0
頭位性回転性めまい Vertigo positional	0	1 (1.5%)
精神障害 Psychiatric disorders	6 (8.8%)	5 (7.4%)
不眠症 Insomnia	4 (5.9%)	2 (2.9%)
不安 Anxiety	1 (1.5%)	2 (2.9%)
うつ病 Depression	1 (1.5%)	0
精神状態変化 Mental status changes	1 (1.5%)	0

Source: MEA115921 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea115921_table_ae_all.sas 1.817.870.580

表MEA115921-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=68)	Mepolizumab 300 mg SC (N=68)
睡眠障害 Sleep disorder	0	1 (1.5%)
血管障害 Vascular disorders	2 (2.9%)	9 (13.2%)
ほてり Hot flush	0	3 (4.4%)
高血圧 Hypertension	2 (2.9%)	1 (1.5%)
潮紅 Flushing	0	1 (1.5%)
充血 Hyperaemia	0	1 (1.5%)
低血圧 Hypotension	0	1 (1.5%)
表在性血栓性静脈炎 Thrombophlebitis superficial	0	1 (1.5%)
静脈瘤 Varicose vein	0	1 (1.5%)

Source: MEA115921 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea115921_table_ae_all.sas 1.817.870.580

表MEA115921-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=68)	Mepolizumab 300 mg SC (N=68)
心臓障害 Cardiac disorders	6 (8.8%)	4 (5.9%)
動悸 Palpitations	2 (2.9%)	1 (1.5%)
心房細動 Atrial fibrillation	2 (2.9%)	0
心停止 Cardiac arrest	0	1 (1.5%)
冠動脈疾患 Coronary artery disease	1 (1.5%)	0
心嚢液貯留 Pericardial effusion	0	1 (1.5%)
心膜炎 Pericarditis	0	1 (1.5%)
ストレス心筋症 Stress cardiomyopathy	1 (1.5%)	0
心室性期外収縮 Ventricular extrasystoles	1 (1.5%)	0

Source: MEA115921 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea115921_table_ae_all.sas 1.817.870.580

表MEA115921-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=68)	Mepolizumab 300 mg SC (N=68)
免疫系障害 Immune system disorders	3 (4.4%)	6 (8.8%)
食物アレルギー Food allergy	0	2 (2.9%)
過敏症 Hypersensitivity	1 (1.5%)	1 (1.5%)
アレルギー性肉芽腫性血管炎 Allergic granulomatous angiitis	1 (1.5%)	0
アナフィラキシー反応 Anaphylactic reaction	0	1 (1.5%)
薬物過敏症 Drug hypersensitivity	0	1 (1.5%)
保存剤に対する反応 Reaction to preservatives	1 (1.5%)	0
季節性アレルギー Seasonal allergy	0	1 (1.5%)
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	5 (7.4%)	4 (5.9%)

Source: MEA115921 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea115921_table_ae_all.sas 1.817.870.580

表MEA115921-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=68)	Mepolizumab 300 mg SC (N=68)
食欲減退 Decreased appetite	2 (2.9%)	1 (1.5%)
脱水 Dehydration	1 (1.5%)	0
痛風 Gout	1 (1.5%)	0
高カルシウム血症 Hypercalcaemia	0	1 (1.5%)
高リン酸塩血症 Hyperphosphataemia	0	1 (1.5%)
低血糖 Hypoglycaemia	0	1 (1.5%)
低カリウム血症 Hypokalaemia	1 (1.5%)	0
ビタミンD欠乏 Vitamin D deficiency	0	1 (1.5%)
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	3 (4.4%)	5 (7.4%)

Source: MEA115921 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea115921_table_ae_all.sas 1.817.870.580

表MEA115921-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=68)	Mepolizumab 300 mg SC (N=68)
排尿困難 Dysuria	1 (1.5%)	2 (2.9%)
急性腎障害 Acute kidney injury	1 (1.5%)	0
白血球尿 Leukocyturia	0	1 (1.5%)
頻尿 Pollakiuria	1 (1.5%)	0
多尿 Polyuria	0	1 (1.5%)
腎嚢胞 Renal cyst	1 (1.5%)	0
尿路不快感 Urinary tract discomfort	0	1 (1.5%)
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	3 (4.4%)	3 (4.4%)
貧血 Anaemia	0	2 (2.9%)

Source: MEA115921 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea115921_table_ae_all.sas 1.817.870.580

表MEA115921-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=68)	Mepolizumab 300 mg SC (N=68)
鉄欠乏性貧血 Iron deficiency anaemia	1 (1.5%)	0
リンパ節症 Lymphadenopathy	1 (1.5%)	0
リンパ球減少症 Lymphopenia	0	1 (1.5%)
肥満細胞活性化症候群 Mast cell activation syndrome	1 (1.5%)	0
内分泌障害 Endocrine disorders	0	6 (8.8%)
副腎機能不全 Adrenal insufficiency	0	3 (4.4%)
ステロイド離脱症候群 Steroid withdrawal syndrome	0	2 (2.9%)
甲状腺機能低下症 Hypothyroidism	0	1 (1.5%)
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	3 (4.4%)	3 (4.4%)

Source: MEA115921 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea115921_table_ae_all.sas 1.817.870.580

表MEA115921-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=68)	Mepolizumab 300 mg SC (N=68)
膣出血 Vaginal haemorrhage	2 (2.9%)	0
乳房腫瘤 Breast mass	0	1 (1.5%)
精巣腫脹 Testicular swelling	1 (1.5%)	0
膣分泌物 Vaginal discharge	0	1 (1.5%)
外陰膣乾燥 Vulvovaginal dryness	0	1 (1.5%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	3 (4.4%)	1 (1.5%)
ボーエン病 Bowen's disease	1 (1.5%)	0
大腸腺腫 Colon adenoma	0	1 (1.5%)

Source: MEA115921 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea115921_table_ae_all.sas 1.817.870.580

表MEA115921-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=68)	Mepolizumab 300 mg SC (N=68)
脂肪腫 Lipoma	1 (1.5%)	0
精巣癌 Testis cancer	1 (1.5%)	0

Source: MEA115921 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea115921_table_ae_all.sas 1.817.870.580

表MEA115921-2 治験薬と因果関係がある有害事象

	治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=68)	Mepolizumab 300 mg SC (N=68)
有害事象発現例数 ANY EVENT	24 (35.3%)	35 (51.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	9 (13.2%)	16 (23.5%)
注射部位反応 Injection site reaction	5 (7.4%)	7 (10.3%)
無力症 Asthenia	2 (2.9%)	4 (5.9%)
疲労 Fatigue	2 (2.9%)	1 (1.5%)
注射部位疼痛 Injection site pain	1 (1.5%)	2 (2.9%)
注射部位紅斑 Injection site erythema	1 (1.5%)	1 (1.5%)
熱感 Feeling hot	0	1 (1.5%)
倦怠感 Malaise	0	1 (1.5%)

Source: MEA115921 CSR Table 3.6
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea115921_table_ae_rel.sas 1.817.866.380

表MEA115921-2 治験薬と因果関係がある有害事象

	治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=68)	Mepolizumab 300 mg SC (N=68)
発熱 Pyrexia	1 (1.5%)	0
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	6 (8.8%)	9 (13.2%)
気道感染 Respiratory tract infection	0	4 (5.9%)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	1 (1.5%)	3 (4.4%)
口腔ヘルペス Oral herpes	1 (1.5%)	2 (2.9%)
副鼻腔炎 Sinusitis	2 (2.9%)	1 (1.5%)
帯状疱疹 Herpes zoster	1 (1.5%)	1 (1.5%)
感染 Infection	1 (1.5%)	1 (1.5%)
尿路感染 Urinary tract infection	0	2 (2.9%)

Source: MEA115921 CSR Table 3.6
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea115921_table_ae_rel.sas 1.817.866.380

表MEA115921-2 治験薬と因果関係がある有害事象

	治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=68)	Mepolizumab 300 mg SC (N=68)
歯槽骨炎 Alveolar osteitis	1 (1.5%)	0
蜂巣炎 Cellulitis	1 (1.5%)	0
結膜炎 Conjunctivitis	1 (1.5%)	0
耳感染 Ear infection	1 (1.5%)	0
皮膚真菌感染 Fungal skin infection	1 (1.5%)	0
消化管感染 Gastrointestinal infection	1 (1.5%)	0
下気道感染 Lower respiratory tract infection	1 (1.5%)	0
中耳炎 Otitis media	1 (1.5%)	0
肺炎 Pneumonia	1 (1.5%)	0

Source: MEA115921 CSR Table 3.6
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea115921_table_ae_rel.sas 1.817.866.380

表MEA115921-2 治験薬と因果関係がある有害事象

	治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=68)	Mepolizumab 300 mg SC (N=68)
細菌性気道感染 Respiratory tract infection bacterial	1 (1.5%)	0
外陰腟真菌感染 Vulvovaginal mycotic infection	0	1 (1.5%)
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	5 (7.4%)	5 (7.4%)
悪心 Nausea	3 (4.4%)	3 (4.4%)
上腹部痛 Abdominal pain upper	2 (2.9%)	1 (1.5%)
腹痛 Abdominal pain	0	1 (1.5%)
消化不良 Dyspepsia	0	1 (1.5%)
嘔吐 Vomiting	1 (1.5%)	0
神経系障害 Nervous system disorders	4 (5.9%)	6 (8.8%)

Source: MEA115921 CSR Table 3.6
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea115921_table_ae_rel.sas 1.817.866.380

表MEA115921-2 治験薬と因果関係がある有害事象

	治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=68)	Mepolizumab 300 mg SC (N=68)
頭痛 Headache	1 (1.5%)	5 (7.4%)
浮動性めまい Dizziness	1 (1.5%)	0
味覚異常 Dysgeusia	1 (1.5%)	0
顔面麻痺 Facial paralysis	1 (1.5%)	0
片頭痛 Migraine	0	1 (1.5%)
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	3 (4.4%)	6 (8.8%)
脱毛症 Alopecia	0	1 (1.5%)
間擦疹 Intertrigo	1 (1.5%)	0
光線過敏性反応 Photosensitivity reaction	1 (1.5%)	0

Source: MEA115921 CSR Table 3.6
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea115921_table_ae_rel.sas 1.817.866.380

表MEA115921-2 治験薬と因果関係がある有害事象

	治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=68)	Mepolizumab 300 mg SC (N=68)
そう痒症 Pruritus	0	1 (1.5%)
発疹 Rash	0	1 (1.5%)
そう痒性皮疹 Rash pruritic	0	1 (1.5%)
皮膚病変 Skin lesion	0	1 (1.5%)
顔面腫脹 Swelling face	1 (1.5%)	0
蕁麻疹 Urticaria	0	1 (1.5%)
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	4 (5.9%)	3 (4.4%)
筋肉痛 Myalgia	1 (1.5%)	1 (1.5%)
四肢痛 Pain in extremity	2 (2.9%)	0

Source: MEA115921 CSR Table 3.6
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea115921_table_ae_rel.sas 1.817.866.380

表MEA115921-2 治験薬と因果関係がある有害事象

	治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=68)	Mepolizumab 300 mg SC (N=68)
関節痛 Arthralgia	1 (1.5%)	0
関節炎 Arthritis	0	1 (1.5%)
関節硬直 Joint stiffness	0	1 (1.5%)
筋肉疲労 Muscle fatigue	1 (1.5%)	0
変形性関節症 Osteoarthritis	0	1 (1.5%)
臨床検査 Investigations	1 (1.5%)	3 (4.4%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 Alanine aminotransferase increased	0	1 (1.5%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 Aspartate aminotransferase increased	0	1 (1.5%)

Source: MEA115921 CSR Table 3.6
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea115921_table_ae_rel.sas 1.817.866.380

表MEA115921-2 治験薬と因果関係がある有害事象

	治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=68)	Mepolizumab 300 mg SC (N=68)
血中カルシウム増加 Blood calcium increased	1 (1.5%)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加 Blood creatine phosphokinase increased	0	1 (1.5%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 Gamma-glutamyltransferase increased	0	1 (1.5%)
体重増加 Weight increased	0	1 (1.5%)
眼障害 Eye disorders	3 (4.4%)	0
眼瞼炎 Blepharitis	1 (1.5%)	0
眼部腫脹 Eye swelling	1 (1.5%)	0
霧視 Vision blurred	1 (1.5%)	0
血管障害 Vascular disorders	1 (1.5%)	2 (2.9%)

Source: MEA115921 CSR Table 3.6
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea115921_table_ae_rel.sas 1.817.866.380

表MEA115921-2 治験薬と因果関係がある有害事象

	治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=68)	Mepolizumab 300 mg SC (N=68)
高血圧 Hypertension	1 (1.5%)	1 (1.5%)
潮紅 Flushing	0	1 (1.5%)
免疫系障害 Immune system disorders	1 (1.5%)	1 (1.5%)
アレルギー性肉芽腫性血管炎 Allergic granulomatous angiitis	1 (1.5%)	0
過敏症 Hypersensitivity	0	1 (1.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (1.5%)	1 (1.5%)
喘息 Asthma	0	1 (1.5%)
鼻出血 Epistaxis	1 (1.5%)	0
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	1 (1.5%)	0

Source: MEA115921 CSR Table 3.6
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea115921_table_ae_rel.sas 1.817.866.380

表MEA115921-2 治験薬と因果関係がある有害事象

	治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=68)	Mepolizumab 300 mg SC (N=68)
耳漏 Otorrhoea	1 (1.5%)	0
内分泌障害 Endocrine disorders	0	1 (1.5%)
副腎機能不全 Adrenal insufficiency	0	1 (1.5%)
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	0	1 (1.5%)
注射に伴う反応 Injection related reaction	0	1 (1.5%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (1.5%)	0
精巣癌 Testis cancer	1 (1.5%)	0
精神障害 Psychiatric disorders	0	1 (1.5%)

Source: MEA115921 CSR Table 3.6
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea115921_table_ae_rel.sas 1.817.866.380

表MEA115921-2 治験薬と因果関係がある有害事象

	治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=68)	Mepolizumab 300 mg SC (N=68)
不眠症 Insomnia	0	1 (1.5%)
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	1 (1.5%)	0
排尿困難 Dysuria	1 (1.5%)	0

Source: MEA115921 CSR Table 3.6
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea115921_table_ae_rel.sas 1.817.866.380

Long-term Access Program

Long-term Access Program (LAP)：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）

1. 治験の標題

Mepolizumab Long-term Access Programme for Subjects who Participated in Study MEA115921 (Placebo-controlled Study of Mepolizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis in Subjects Receiving Standard-of-care Therapy)

2. 報告書番号

2017N320079_00

3. 治験責任医師

多施設共同試験

4. 実施医療機関

- MEA116841 試験：ベルギー1 施設、カナダ 1 施設、フランス 5 施設、ドイツ 5 施設、日本 2 施設、英国 3 施設及び米国 11 施設
- コンパッショネートユースプログラム（201607 試験）（Guidance Document に従って実施）：イタリア 3 施設及びスペイン 1 施設

5. 公表文献

総括報告書の作成時点においてなし

6. 治験期間

- 開始日
  MEA116841 試験：2015 年 4 月 14 日
  201607 試験：2015 年 7 月 14 日
- データカットオフ日
  MEA116841 試験及び 201607 試験：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

7. 開発のフェーズ

第 III 相試験

8. 目的

Long-term Access Program（LAP）の目的は、MEA115921 試験に参加した被験者のうち、LAP への組入れに適格である被験者に対してメポリズマブ（遺伝子組換え）（以下、メポリズマブ）を継続投与することであった。

9. 治験方法

MEA115921 試験に参加した被験者のうち特定の要件を満たした適格例を対象に、LAP を実施した。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 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）の 2 試験を実施することとした。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。そのため、LAP（MEA116841 試験及び 201607 試験）の結果として、治験対象集団及び安全性の中間結果を報告した。

LAP では、適格例に対し、オープンラベル下でメポリズマブ 300 mg を 4 週間毎に皮下投与した。好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）の治療を目的とする他剤の併用療法は使用可能とし、ステロイド薬（吸入ステロイド薬及び局所ステロイド薬を除く）の使用を記録した。メポリズマブの投与は、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。

MEA116841 試験では、すべての有害事象を収集し、電子症例報告書（eCRF）に記録することとした。201607 試験では、Guidance Document で規定した情報について収集し、有害事象及び重篤な有害事象を含む情報は eCRF に記録することとした。更に、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すべての非重篤な有害事象を GSK から提供した紙の報告書に記録した。ただし、201607 試験では GSK によるモニタリングを実施していないため、すべての非重篤な有害事象を収集したことは保証できない。

10. 診断及び主要な組入れ基準

主な選択基準

- MEA115921 試験に参加した被験者。
- 以下のいずれかに該当する被験者。
  1） 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
  2） MEA115921 試験の早期中止例の場合は、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［ベースライン（Visit 2）から 60 週間が経過している被験者］。
- MEA115921 試験の 60 週時から 6 ヵ月以内に、EGPA の適切なコントロールに必要なステロイド薬がプレドニゾロン換算用量で 5 mg/日以上である被験者。
- 治験責任医師によりメポリズマブ投与のベネフィットがリスクを上回ると判断される被験者。

主な除外基準

- 悪性腫瘍の合併、又は 12 ヵ月以内に寛解した悪性腫瘍の既往歴がある被験者。

- EGPA に関連しない、標準的治療でコントロール不良な、臨床的に重要なその他の合併症がある被験者。
- 妊娠中又は授乳中の被験者。
- MEA115921 試験の参加期間中に治験薬との因果関係がある有害事象（重篤又は非重篤）を発現し、治験薬投与中止に至った被験者。

11. 治療及び投与

メポリズマブは凍結乾燥粉末として GSK より提供された。使用直前に注射用滅菌水で溶解し、総投与量 300 mg を 100 mg ずつ 3 回に分割し、4 週間毎に皮下投与した。

使用したメポリズマブのロット番号を以下に示す。

Product Description	Manufacturing Batch Numbers
Mepolizumab 100 mg vial for injection	MEA116841: 4501, 4502, 5502, 5503 201607: 4502, 4505

12. 評価基準

LAP において正式な評価項目は設定していない。人口統計学的特性、治験薬の曝露及び有害事象の情報について要約した。

13. 統計手法

LAP では統計解析を実施せず、報告されたデータを要約した。

LAP では以下の 2 つの被験者集団を設定した。

- All Subjects Enrolled（ASE）集団：組み入れられ、データベースに記録が存在する全被験者から成る。本集団は、スクリーニングにおける脱落理由の要約に用いた。
- 安全性解析対象集団：メポリズマブを 1 回以上投与されたすべての被験者から成る。解析は、安全性解析対象集団に基づいて実施した。

安全性は有害事象及び妊娠を評価した。有害事象のコーディングは、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 19.0 の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）を用いて行った。有害事象の重症度は治験責任医師が 3 段階（軽度、中等度、重度）で評価した。有害事象と治験薬との因果関係は、治験責任医師が 2 段階（治験薬との合理的な関連性がある／ない）で判定した。また、注目すべき有害事象として、全身性反応（非アレルギー性反応、アレルギー性／過敏症）、局所性注射部位反応、心臓障害（重篤な心臓障害、重篤な心血管系、血栓塞栓性の事象、重篤な虚血性の事象）、感染症及び悪性腫瘍を評価した。

14. 試験対象集団の結果

MEA116841 試験及び 201607 試験を併合して、試験対象集団の結果を示す。

14.1. 被験者の内訳

中間データカットオフ（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点で、合計 114 例が組み入れられた（MEA116841 試験：100 例、201607 試験：14 例）。MEA116841 試験の 1 例はスクリーニング来院を行ったが、投与開始前に同意を撤回したため、スクリーニング脱落であった。また、MEA116841 試験の 3 例及び 201607 試験の 1 例はスクリーニングを終了したが、メポリズマブの投与を受けなかった。したがって、合計 109 例にメポリズマブが投与された。これは、MEA115921 試験に組み入れられた 136 例の約 80%に相当した。

治験薬投与中止は MEA116841 試験の 6 例に報告され、201607 試験からの報告はなかった。中止の理由は、有効性の欠如（3%）、有害事象（2%）及び被験者又は代理人の希望（1%未満）であった（表 1）。

表 1　被験者の内訳（MEA116841 試験及び 201607 試験、安全性解析対象集団）

Status	Number (%) of Subjects Mepolizumab 300 mg SC N=109
Study Treatment Status	
Ongoing	103 (94)
Prematurely discontinued	6 (6)
Decision by subject or proxy	1 (<1)
Lack of efficacy	3 (3)
Adverse event	2 (2)

Data Source: MEA116841 and 201607 CSR Table 1.2
Note: Only one primary reason for treatment discontinuation or study withdrawal was recorded.
Note: There were no discontinuations of study treatment or withdrawals from 201607.

14.2. 解析対象集団

MEA116841 試験及び 201607 試験を併合すると、114 例が ASE 集団の対象であった。

MEA116841 試験では、メポリズマブの投与を受けなかった 3 例及びスクリーニング中に試験参加の同意を撤回した 1 例の合計 4 例が安全性解析対象集団から除外された。また、メポリズマブの投与を受けなかった 201607 試験の 1 例が安全性解析対象集団から除外された。

14.3. 人口統計学的及び他の基準値の特性

MEA116841 試験及び 201607 試験を併合すると、安全性解析対象集団の被験者の大部分が女性（58%）及び白人（92%）であった（表 2）。平均年齢は 49.7 歳で、大部分の被験者（85%）が 65 歳未満であった。ヒスパニック系／ラテン系民族の被験者は、安全性解析対象集団の 1%未満であった。

表 2　人口統計学的特性（MEA116841 試験及び 201607 試験、安全性解析対象集団）

Demographic Characteristic	Mepolizumab 300 mg SC N=109
Age (years), n	
Mean	49.7
SD	14.00
Min, Max	21, 73
Age Group, n (%)	
<65 years	93 (85)
≥65 years	16 (15)
Sex, n (%)	
Female	63 (58)
Male	46 (42)
Ethnicity, n (%)	
Hispanic/Latino	1 (<1)
Not Hispanic/Latino	108 (>99)
Race, n (%)	
American Indian or Alaskan Native	1 (<1)
White	100 (92)
Asian	8 (7)

Data Source: MEA116841 and 201607 CSR Table 1.8, Table 1.9
Note: Full detailed racial combination data are presented in Table 1.9 and Table 1.10.
Abbreviations: Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation.

14.4. 前治療及び併用療法

MEA116841 試験では、メポリズマブ投与例 96 例のうち、9 例にデータカットオフ時にステロイド薬の使用に関する記録がなく、87 例が試験期間中にステロイド薬の投与を受けたと報告された。201607 試験では、メポリズマブ投与例 13 例のうち、7 例が試験期間中にステロイド薬の投与を受けたと報告された。

15. 安全性の結果

15.1. 治験薬の曝露

MEA116841 試験及び 201607 試験におけるメポリズマブの曝露状況を表 3 に示す。MEA116841 試験及び 201607 試験におけるメポリズマブの総曝露量は、約 74 人年であった。平均投与回数は約 8 回で、投与回数の範囲は最低 1 回から最高 18 回であった。

表 3　曝露状況（治療範囲）（MEA116841 試験及び 201607 試験、安全性解析対象集団）

Treatment Exposure	Mepolizumab 300 mg SC Previously on placebo N=57	Mepolizumab 300 mg SC Previously on mepolizumab N=52	Mepolizumab 300 mg SC N=109
Subject-years Exposure[1]			
Total	39.77	34.56	74.33
Treatments Administered			
Mean (SD)	8.5 (5.31)	8.2 (5.16)	8.3 (5.22)
Median	8.0	8.0	8.0
Minimum, Maximum	1, 18	1, 17	1, 18

Data Source: MEA116841 and 201607 CSR Table 3.1, Table 3.2
1. Sum across subjects of (treatment stop date - treatment start date + 29)/365.25.
Note: cut-off date for exposure is [redacted].

15.2. 有害事象

MEA116841 試験及び 201607 試験の有害事象の結果を試験別に示す。

15.2.1. 有害事象の概略

MEA116841 試験では、治験薬投与期間中に有害事象が 72 例（75%）に、重篤な有害事象が 14 例（15%）に報告された（表 4）。すべての有害事象を表 MEA116841-1 に、治験薬と因果関係がある有害事象を表 MEA116841-2 に示す。

表 4　有害事象の概略（MEA116841 試験、安全性解析対象集団）

	Mepolizumab 300 mg SC	
	N=96	Subj yrs=63.1
AE Category	n (%)	Rate[1] [# Events]
Any on-treatment AEs	72 (75)	5925.6 [374]
Any drug related AEs	21 (22)	839.7 [53]
Any AEs leading to permanent discontinuation of study treatment or withdrawal from study	2 (2)	110.9 [7]
Any on-treatment SAEs	14 (15)	316.9 [20]
Any drug related SAEs	2 (2)	NC
Any on-treatment fatal AEs	1 (1)	NC

Data Source: MEA116841 and 201607 CSR Table 3.3, Table 3.6, Table 3.7, Table 3.10, Table 3.13, Table 3.14, Table 3.38, Table 3.40, Table 3.41, Table 3.42
1. Exposure per 1000 subject-years.
Abbreviations: AE=adverse event; NC=not calculated; SAE= serious adverse event.

201607 試験では、治験薬投与期間中に有害事象が 5 例（38%）に、重篤な有害事象が 1 例（8%）に報告された（表 5）。すべての有害事象を表 201607-1 に示す。

表 5　有害事象の概略（201607 試験、安全性解析対象集団）

AE Category	Mepolizumab 300 mg SC	
	N=13	Subj yrs=11.2
	n (%)	Rate[1] [# Events]
Any on-treatment AEs	5 (38)	3657.0 [41]
Any drug related AEs	0	0
Any AEs leading to permanent discontinuation of study treatment or withdrawal from study	0	0
Any on-treatment SAEs	1 (8)	89.2 [1]
Any drug related SAEs	0	0
Any on-treatment fatal AEs	0	0

Data Source: MEA116841 and 201607 CSR Table 3.3, Table 3.6, Table 3.7, Table 3.10, Table 3.13, Table 3.14, Table 3.38, Table 3.40, Table 3.41, Table 3.42
1. Exposure per 1000 subject-years.
Abbreviations: AE=adverse event; SAE=serious adverse event.

15.2.2.　治験薬投与期間中の有害事象

よく見られた有害事象

MEA116841 試験で投与期間中の被験者の 3%超に報告された有害事象を表 6 に示す。

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 6）。

表 6　3%超に報告された有害事象（MEA116841 試験、安全性解析対象集団）

Adverse Event Preferred Term	Mepolizumab 300 mg SC	
	N=96	Subj yrs=63.1
	n (%)	Rate[1] [# Events]
有害事象発現例数	62 (65)	2772.7 [175]
鼻咽頭炎	14 (15)	380.3 [24]
気管支炎	12 (13)	221.8 [14]
関節痛	9 (9)	142.6 [9]
注射部位反応	9 (9)	221.8 [14]
頭痛	8 (8)	285.2 [18]
筋肉痛	8 (8)	190.1 [12]
喘息	7 (7)	206.0 [13]
下痢	6 (6)	95.1 [6]
悪心	6 (6)	95.1 [6]
上気道感染	6 (6)	110.9 [7]
咳嗽	5 (5)	79.2 [5]
背部痛	4 (4)	63.4 [4]
インフルエンザ	4 (4)	63.4 [4]
不眠症	4 (4)	79.2 [5]
下気道感染	4 (4)	95.1 [6]
四肢痛	4 (4)	63.4 [4]
発熱	4 (4)	95.1 [6]
発疹	4 (4)	63.4 [4]
副鼻腔炎	4 (4)	110.9 [7]

Data Source: MEA116841 and 201607 CSR Table 3.5, Table 3.39
MedDRA Ver.19.0/ MedDRA J Ver.19.0
1. Exposure per 1000 subject-years.

201607 試験で 2 例以上に報告された有害事象は、無力症、気管支炎、頭痛（各 3 例）及び呼吸困難、インフルエンザ様疾患（各 2 例）であった。

重症度別有害事象

MEA116841 試験では、報告された有害事象の大部分が軽度又は中等度であった。報告された重度の有害事象は、関節痛、喘息、心停止、うつ病、呼吸困難、痛風性関節炎、頭痛、上腕骨骨折、低酸素症、椎間板突出、肺感染、四肢痛、動悸、呼吸不全、敗血症及び心室性期外収縮であった（各 1 件）。また、喘息、心停止、呼吸困難、上腕骨骨折、低酸素症、肺感染、呼吸不全及び敗血症の重度の事象は、治験責任医師により重篤と判断された。この他に、重症度不明の事象が 3 件報告され、その内訳は注射部位血腫、末梢腫脹及び歯膿瘍であった（各 1 件）。201607 試験では、報告された有害事象の大部分が軽度又は中等度であった。報告された重度の事象は耳感染の 1 件のみで、重症度不明の事象は報告されなかった。

治験薬との因果関係がある有害事象

MEA116841 試験で報告された治験薬との因果関係がある有害事象を表 7 に示す。2 例以上で報告された治験薬との因果関係がある有害事象は、注射部位反応、蜂巣炎及び筋肉痛であった。

表 7　治験薬との因果関係がある有害事象（MEA116841 試験、安全性解析対象集団）

Adverse Event Preferred Term	Mepolizumab 300 mg SC	
	N=96	Subj yrs=63.1
	n (%)	Rate[1] [# Events]
有害事象発現例数	21 (22)	839.7 [53]
注射部位反応	7 (7)	190.1 [12]
蜂巣炎	2 (2)	31.7 [2]
筋肉痛	2 (2)	63.4 [4]
上腹部痛	1 (1)	142.6 [9]
関節痛	1 (1)	15.8 [1]
関節炎	1 (1)	15.8 [1]
無力症	1 (1)	15.8 [1]
気管支炎	1 (1)	15.8 [1]
浮動性めまい	1 (1)	15.8 [1]
薬物過敏症	1 (1)	31.7 [2]
頭痛	1 (1)	142.6 [9]
注射部位血腫	1 (1)	15.8 [1]
注射部位結節	1 (1)	15.8 [1]
不眠症	1 (1)	15.8 [1]
流涙増加	1 (1)	15.8 [1]
好中球増加症	1 (1)	15.8 [1]
末梢性浮腫	1 (1)	15.8 [1]
口腔ヘルペス	1 (1)	15.8 [1]
眼窩周囲浮腫	1 (1)	15.8 [1]
皮膚乳頭腫	1 (1)	15.8 [1]
上気道感染	1 (1)	15.8 [1]

Data Source: MEA116841 and 201607 CSR Table 3.6, Table 3.40
MedDRA Ver.19.0/ MedDRA J Ver.19.0
1. Exposure per 1000 subject-years.

201607 試験で治験薬との因果関係がある有害事象は報告されなかった。

15.2.3. 治験薬投与中止後の有害事象

治験薬投与中止の 28 日後以降に発現した有害事象として、MEA116841 試験では喘息、鼻咽頭炎及び非心臓性胸痛（各 1 例、1%）が、201607 試験では頭痛（1 例、8%）が報告された。

15.3. 死亡

MEA116841 試験及び 201607 試験の死亡及び重篤な有害事象のデータを併合して示す。

カットオフ日時点で、有害事象による死亡が MEA116841 試験の 1 例に報告された。当該被験者は、直近のメポリズマブ投与を受けた 12 日後（メポリズマブの初回投与から 258 日後）に、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発現し、これらの事象により治験薬の投与中止に至った。当該被験者は MEA116841 試験に組み入れられた時点で糖尿病、高血圧及び心房粗動の合併症があり、MEA115921 試験でプラセボの投与を受けていた。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。

15.4. 重篤な有害事象

LAP において、治験薬投与前の重篤な有害事象の報告はなかった。

治験薬投与期間中、死亡に至った重篤な有害事象を報告した 1 例を含む 15 例に重篤な有害事象が報告された（MEA116841 試験：14 例、201607 試験：1 例）。MEA116841 試験で 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 8）。201607 試験で報告された重篤な有害事象は、喘息であった。

表 8　治験薬投与期間中に発現した重篤な有害事象（MEA116841 試験、安全性解析対象集団）

Adverse Event Preferred Term	Mepolizumab 300 mg SC	
	N=96	Subj yrs=63.1
	n (%)	Rate[1] [# Events]
有害事象発現例数	14 (15)	316.9 [20]
蜂巣炎	2 (2)	31.7 [2]
敗血症	2 (2)	31.7 [2]
不整脈	1 (1)	15.8 [1]
背部痛	1 (1)	15.8 [1]
心停止	1 (1)	15.8 [1]
呼吸困難	1 (1)	31.7 [2]
毛包炎	1 (1)	15.8 [1]
食中毒	1 (1)	15.8 [1]
上腕骨骨折	1 (1)	15.8 [1]
低酸素症	1 (1)	15.8 [1]
インフルエンザ	1 (1)	15.8 [1]
下気道感染	1 (1)	15.8 [1]
肺感染	1 (1)	15.8 [1]
呼吸不全	1 (1)	15.8 [1]
卵管炎	1 (1)	15.8 [1]
ウイルス感染	1 (1)	15.8 [1]
創傷	1 (1)	15.8 [1]

Data Source: MEA116841 and 201607 CSR Table 3.1, Table 3.10, Table 3.42
MedDRA Ver.19.0/ MedDRA J Ver.19.0
1. Exposure per 1000 subject-years.

死亡以外のすべての重篤な有害事象はデータカットオフ時点で回復しており、治験薬投与又は試験中止に至った死亡以外の重篤な有害事象の報告はなかった。死亡以外の重篤な有害事象の大部分は中等度であったが、MEA116841 試験の 4 例に重度の重篤な有害事象（肺感染及び上腕骨骨折 1 例、喘息、呼吸不全及び敗血症各 1 例）が報告された。

治験薬投与中止後、MEA116841 試験の 1 例に死亡以外の重篤な有害事象として重度の喘息が報告された。本事象はデータカットオフ時点で回復しており、治験薬投与中止又は試験中止には至らなかった。201607 試験では治験薬投与中止後の重篤な有害事象の報告はなかった。

治験薬との因果関係がある重篤な有害事象

治験薬投与期間中に、MEA116841 試験の 2 例（2%）に治験薬との因果関係がある重篤な有害事象として蜂巣炎が報告された。201607 試験では、治験薬投与期間中に治験薬との因果関係がある重篤な有害事象の報告はなかった。

15.5. 治験薬投与中止又は試験中止に至った有害事象

治験薬投与期間中に、治験薬投与中止又は試験中止に至った有害事象が MEA116841 試験の 2 例に報告された（表 9）。201607 試験では、治験薬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。

表 9　治験薬投与中止又は試験中止に至った有害事象（MEA116841 試験、安全性解析対象集団）

Adverse Event Preferred Term	Mepolizumab 300 mg SC	
	N=96	Subj yrs=63.1
	n (%)	Rate[1] [# Events]
有害事象発現例数	2 (2)	110.9 [7]
関節痛	1 (1)	15.8 [1]
喘息	1 (1)	15.8 [1]
心停止	1 (1)	15.8 [1]
呼吸困難	1 (1)	15.8 [1]
低酸素症	1 (1)	15.8 [1]
筋肉痛	1 (1)	15.8 [1]
錯感覚	1 (1)	15.8 [1]

Data Source: MEA116841 and 201607 CSR Table 3.7, Table 3.41
MedDRA Ver.19.0/ MedDRA J Ver.19.0
1. Exposure per 1000 subject-years.

15.6. 注目すべき有害事象

MEA116841 試験及び 201607 試験で発現した注目すべき有害事象を表 10 に示す。

表 10　注目すべき有害事象（MEA116841 試験及び 201607 試験、安全性解析対象集団）

AESI Terms	Number (%) of Subjects	
	MEA116841	201607
	Mepolizumab 300 mg SC N=96	Mepolizumab 300 mg SC N=13
All SAEs	14 (15)	1 (8)
Anaphylaxis considered related to study treatment by the investigator	0	0
Systemic reactions[1]	3 (3)	0
Hypersensitivity	3 (3)	0
Non-allergic	0	0
Local injection site reactions[2]	11 (11)	0
All infections[3]	45 (47)	4 (31)
Serious	9 (9)	0
Opportunistic[4]	0	1 (8)
Neoplasms[5]	2 (2)	0
Malignancies[4]	0	0
Cardiac disorders[6]	4 (4)	0
Serious cardiac disorders	2 (2)	0
Serious CVT events	2 (2)	0
Serious ischemic events	0	0

Data Source: MEA116841 and 201607 CSR Table 3.3, Table 3.10, Table 3.17, Table 3.20, Table 3.21, Table 3.22, Table 3.24, Table 3.25, Table 3.26, Table 3.27, Table 3.29
MedDRA Ver.19.0/ MedDRA J Ver.19.0
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.
Abbreviations: AESI=adverse event of special interest; CVT=cardiac, vascular, and thromboembolic; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event; SOC=system organ class.

- アナフィラキシー反応

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。

- 全身性反応（過敏症又は非アレルギー反応）

治験責任医師により全身性反応であると判断された事象は、MEA116841 試験の 3 例に報告され、201607 試験では報告はなかった。全身性反応はすべて 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。いずれの全身性反応も治験薬投与を中止することなく回復した。3 件の全身性反応はすべて過敏症反応として報告され（薬物過敏症、筋肉痛、眼窩周囲浮腫）、薬物過敏症及び眼窩周囲浮腫は投与当日に報告された。

- 局所性注射部位反応

局所注射部位反応が MEA116841 試験の 11 例（11%）で報告され、201607 試験では報告はなかった。12 件の事象のうち 10 件が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。これらの事象はすべて軽度、非重篤であり、未回復であった 2 件を除き、治験薬投与を中止することなく回復した。

- 感染症

治験薬投与期間中に「感染症および寄生虫症」（SOC）の有害事象が MEA116841 試験の 45 例（47%）及び 201607 試験の 4 例（31%）で報告された。感染症は MEA116841 試験の被験者の 9%で重篤な有害事象として報告されたが、201607 試験では重篤な感染症は報告されなかった。両試験で寄生虫感染症の有害事象の報告はなかった。

日和見感染

MEA116841 試験では、日和見感染の報告はなかった。201607 試験では、1 例（8%）で帯状疱疹の非重篤な事象が報告され、日和見感染と分類された。本事象は、MEA115921 試験でメポリズマブの投与を受け、胸部帯状疱疹を発現した被験者に発現した。本事象は 201607 試験でのメポリズマブの初回投与から 211 日後に発現し、治験薬投与を中止することなく 7 日間で回復した。

- 悪性腫瘍

「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）」（SOC）が治験薬投与期間中に MEA116841 試験の 2 例（2%）で報告された。201607 試験では報告はなかった。両試験で悪性腫瘍は報告されなかった。

- 心血管系の有害事象

心臓障害

「心臓障害」（SOC）が治験薬投与期間中に MEA116841 試験の 4 例（4%）に報告された。201607 試験では報告はなかった。2 例以上に報告された事象はなかった。「心臓障害」（SOC）の重篤な有害事象が 2 例（2%）で報告された（不整脈及び心停止）。

治験実施計画書で規定した心血管系事象

治験実施計画書で規定した心血管系事象が MEA116841 試験の 3 例（3%）に報告された。報告された心血管系事象は、「不整脈」（2 例）及び「脳血管事象／脳卒中及び一過性脳虚血発作」（1 例）であった。201607 試験では、治験実施計画書で規定した心血管系事象は報告されなかった。

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

重篤な心血管系、血栓塞栓性の事象が MEA116841 試験の 2 例（2%）で報告された（不整脈及び心停止）。201607 試験では重篤な心血管系、血栓塞栓性の事象は報告されなかった。

両試験で重篤な虚血性の事象は報告されなかった。

15.7. その他の安全性評価

その他の安全性評価は実施していない。

データカットオフ時点で妊娠は報告されていない。

16. 結論

MEA115921 試験に組み入れられた被験者の大部分が LAP に参加し、EGPA 治療のためにメポリズマブの投与を継続又は開始（MEA115921 試験でプラセボ群に割り付けられた場合）した。本中間報告のデータカットオフ時点で、新たな安全性の懸念は確認されなかった。

17. 報告書の日付

[redacted] 年[redacted] 月

MEA116841 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	116841
治験施設番号	216104
被験者番号	001114
治験割付けコード	不明
安全性データベース管理番号	DE2016037834
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	呼吸困難、低酸素症、心停止

6[redacted]歳の男性被験者は、MEA115921 試験（標準治療を受けている被験者を対象として好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療においてメポリズマブを調べるプラセボ対照試験）に参加した被験者を対象とした、メポリズマブLong-term Access Program（LAP）と題する非盲検試験に組み入れられた。[redacted]月6 月30 日から　翌年*　3 月2 日まで、好酸球性肉芽腫性血管炎の治療のために、メポリズマブ 300 mg が周期的に（皮下）投与された。

併存症に、糖尿病、高血圧、心房粗動が含まれていた。

メポリズマブの初回投与から257 日後、最近の投与から11 日後の　翌年*　3 月 13 日7 時30 分に、重度 - グレード3 の呼吸困難増悪が発現した。重篤性基準は「死亡」であった。
付加的な事象に、　翌年*　3 月13 日7 時30 分の重度 - グレード3 の低酸素血症、重篤性基準は「死亡」と「GSK 基準で医学的に重要」、及び　翌年*　3 月13 日7 時30 分の重度 - グレード 3 の心静止、重篤性基準は「死亡」と「GSK 基準で医学的に重要」が含まれていた。翌年*　3 月2 日にメポリズマブの投与は中止された。呼吸困難増悪の転帰は　翌年*　3 月13 日 8 時 25 分に死亡。付加的な事象の低酸素血症の転帰は　翌年*　3 月 13 日8 時 25 分に死亡、心静止の転帰は　翌年* 3 月 13 日 8 時 25 分に死亡。翌年* 3 月 13 日に被験者は死亡した。報告された死亡原因は、呼吸困難増悪、低酸素症、心静止であった。剖検は実施されなかった。

治験責任医師は、呼吸困難増悪、低酸素血症、及び心静止がメポリズマブによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

関連検査：救急車が来た時点で患者の酸素飽和度はわずか 60%であった。それ以外の情報は未入手。

明らかにするための追加情報：
被験者は、300 mg の SC 注射を 100 mg×3 回の SC 注射に分割して 4 週ごとに投与された。

翌年* 3 月14 日に入手した通知外の追加情報：
翌年* 3 月14 日に最初のSAE フォームを入手。
被験者は、ステロイド（詳細不明）75 mg/日も投与されていた。
治験対象の病状及び疾患も心静止事象の原因だと考えられた。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験責任医師は、日曜日の朝早く、SOB の悪化と O_2 飽和度が約 60%であったため、妻が救急車を呼んだと報告した。当初、患者は覚醒していたが、急激に容体が変化した。挿管が必要となり、収縮期、8 時 25 分 CPR が中止された。

翌年* 3 月21 日に死亡 EOSI フォームを介して入手した追加情報：
翌年* 3 月 13 日、被験者は死亡した。死亡証明書は未入手。直接の原因を生じさせたのは、低酸素症と心静止であった。死亡の根底にある原因は、治験対象の疾患であった。剖検は実施されなかった。死亡が目撃された。死亡前の徴候及び症状を、救急車の救急医師が目撃した。蘇生が試みられた。救急車内で死亡した。被験者に末期的状態又は末期前状態はなかった。突然死ではなかった。被験者に、死亡の潜在的な原因を示していたと思われる新たな臨床徴候や症状はなかった。死亡は、心血管の手術又は処置が原因ではなかった。死亡は、心血管以外の手術又は処置が原因ではなかった。死亡の主原因は、他の心血管診断の心静止であった。死亡の副因はなかった。病歴に死亡のリスクがあった。死亡前 4 週間以内に、死亡の原因となったかもしれない新たな薬物療法又は常用薬の用量の変更はなかった。

治験責任医師の記述
日曜日の朝、午前 7 時 30 分頃、呼吸困難悪化のために、被験者の妻が救急車を呼んだ。救急車が到着した時点で、当初、患者は覚醒しており、見当識が保たれていた。その後、被験者の SOB が悪化した。CPAP を試みたが失敗したため、挿管が行われた。心静止のために CPR が開始された。蘇生を試みたが失敗した。午前 8 時 30 分頃、診療所に着く前に患者は死亡した。救急治療室の医師は、心臓事象又は感染の所見を認めなかった。これ以外の情報はない。患者の剖検は行われない予定。

患者は救急車で搬送中に死亡し、情報は未入手。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、呼吸困難、低酸素症、及び心停止と本剤との関連性は否定できると考える。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号	116841
治験施設番号	215960
被験者番号	001219
治験割付けコード	不明
安全性データベース管理番号	JP2016070403
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	背部痛

6[redacted] 歳の女性被験者は、MEA 115921 試験（標準治療を受けている被験者を対象として好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療においてメポリズマブを調べるプラセボ対照試験）に参加した被験者を対象とした、メポリズマブ長期アクセスプログラムと題する非盲検試験に組み入れられた。[redacted] 年 10 月 20 日、多発血管炎性肉芽腫症の治療のために、メポリズマブの（皮下）投与が開始された。

メポリズマブの初回投与から192 日後の　翌年*　4 月29 日 12 時に、中等度 - グレード 2 の急性腰痛症が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」であった。被験者は、アセトアミノフェンとロキソプロフェンナトリウムで治療された。メポリズマブの投与は継続され、変更はなかった。急性腰痛症の転帰は、翌年* 6 月23 日に回復。

治験責任医師は、急性腰痛症がメポリズマブによって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
翌年* 4 月29 日、腰痛症。翌年* 5 月1 日、他院に入院。翌年* 5 月21 日、退院。 翌年* 6 月23 日、治験分担医師が腰痛症は回復と判断した。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、背部痛と本剤との関連性は否定できると考える。「背部痛」は、本剤の添付文書に記載されている事象である。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号	116841
治験施設番号	216102
被験者番号	001108
治験割付けコード	不明
安全性データベース管理番号	DE2016047684
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	不整脈

6[redacted] 歳の女性被験者は、MEA115921 試験（標準治療を受けている被験者を対象として好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療においてメポリズマブを調べるプラセボ対照試験）に参加した被験者を対象とした、メポリズマブ長期アクセスプログラムと題する非盲検試験に組み入れられた。[redacted] 年 5 月 20 日、多発血管炎性肉芽腫症の治療のために、メポリズマブの周期的な（皮下）投与が開始された。

被験者の既往歴に EGPA（好酸球性多発血管炎性肉芽腫症）の心併発が含まれていた。併用薬に、nebivolol、pantoprazole、シンバスタチン、アレンドロン酸、レボチロキシンナトリウム＋ヨウ化カリウム、及び ramipril が含まれていた。

メポリズマブの初回投与から320 日後、最近の投与から12 日後の 翌年* 4 月 4 日、中等度 - グレード 2 の不整脈が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」と「GSK 基準で医学的に重要」であった。被験者は、レフルノミド、プレドニゾロン、ブデソニドによって治療された。メポリズマブの投与は継続され、変更はなかった。不整脈の転帰は 翌年* 4 月14 日に回復。

治験責任医師は、不整脈がメポリズマブによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

関連検査：ECG：単一 VES、それ以外は正常；24 h ECG：単一心室期外拍動、重度の不整脈はなし；24 h 血圧：診断結果は正常（他に記載されていない限り、正常値は提供されなかった）：翌年* 4 月5 日、トロポニンI 値は 0.01 ng/mL（正常値下限：0.00、正常値上限：0.5）。翌年* 4 月7 日、C 反応性蛋白は 0.9 mg/dL（正常値下限：0.07、正常値上限：8.2）、好酸球数は0.03（正常値下限：0.03、正常値上限：0.44）。

翌年* 5 月18 日に不整脈CV EOSI フォームから入手した追加情報：
心停止は認められなかった。心拍数は 64 拍/min。症状に、動悸が含まれていた。心電図（ECG）は実施されなかった。不整脈の診断は、単形性心室性期外収縮であった。

治験責任医師の記述
翌年* 4 月4 日と5 日、患者は不整脈のために緊急治療室を訪れた。患者は、（自己限定的な）physician activity 及びサルブタモールの吸入後に期外拍動に気づいた。症状は回復したが、再発した。ECG は単一の期外拍動を示した。4 月7 日、患者は更なる診断のために

入院した。EGPA がこの時点で活動性であったとは思われない。ramipril の投与が 1.25 mg/日に減量され、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の早期心併発が不整脈の原因だと思われる。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、不整脈と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	116841
治験施設番号	216104
被験者番号	001114
治験割付けコード	不明
安全性データベース管理番号	DE2015174661
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	呼吸困難

6[redacted] 歳の男性被験者は、MEA115921 試験（標準治療を受けている被験者を対象として好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療においてメポリズマブを調べるプラセボ対照試験）に参加した被験者を対象とした、メポリズマブ長期アクセスプログラムと題する非盲検試験に組み入れられた。[redacted] 年 6 月 30 日、多発血管炎性肉芽腫症の治療のために、メポリズマブの投与が開始された。

併用薬に副腎皮質ホルモン(nos)、吸入ステロイド薬（ICS）／長時間作用性抗コリン薬（LAMA）、抗コリン作用薬（nos）が含まれていた。

メポリズマブの初回投与から155 日後の 同年* 12 月 2 日 10 時、中等度 - グレード2 の呼吸困難増悪が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」であった。メポリズマブの投与は継続され、変更はなかった。呼吸困難増悪の転帰は、同年* 12 月 7 日 10 時に回復。

治験責任医師は、呼吸困難増悪がメポリズマブによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

関連検査：退院報告では、FEV1 が 500 mL 改善した以外、評価値は示されていない。

治験責任医師の記述
同年* 12 月8 日、患者は退院した。患者は呼吸困難増悪で受診した。副腎皮質ホルモン吸入薬と最大耐量までの ICS/LAMA 配合薬による治療が決定された。抗コリン作用薬も投与された。報告には、治療薬の名前や用量は記されていなかった。
患者は安定した状態で退院し、酸素流量は 3 L/min で維持されている。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、呼吸困難と本剤との関連性は否定できると考える。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号	116841
治験施設番号	216105
被験者番号	001121
治験割付けコード	不明
安全性データベース管理番号	DE2016124430
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	腹部損傷

6[redacted] 歳の女性被験者は、MEA115921 試験（標準治療を受けている被験者を対象として好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療においてメポリズマブを調べるプラセボ対照試験）に参加した被験者を対象とした、メポリズマブ長期アクセスプログラムと題する非盲検試験に組み入れられた。[redacted] 年 5 月 18 日、多発血管炎性肉芽腫症の治療のために、メポリズマブ 300 mg の周期的な（皮下）投与が開始された。

メポリズマブの初回投与から1 年84 日後の　翌年*　8 月9 日に、中等度 - グレード2 の腹部損傷が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」であった。メポリズマブの投与は中断された（治験薬の投与中止後に腹部損傷は改善）。メポリズマブの再投与に伴う有腹部損傷の再発の有無は陰性）。腹部損傷の転帰は、翌年* 8 月23 日に回復。

関連検査：なし

治験責任医師は、腹部損傷がメポリズマブによって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

翌年*　8 月9 日、患者は樹木のところで仕事をしているときに腹部を損傷した。入院と手術が必要であった。抗生物質は必要ではなかった。患者に発熱はなかった。翌年*　8月19 日、抜糸。腹部の血腫とわずかな分泌物のために、治験薬の投与はこれまでのところ中断されている。翌年* 8 月19 日、抜糸。腹部の血腫と縫合部位の微量の分泌物のために、治験薬の投与はこれまでのところ中断されている。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、腹部損傷と本剤との関連性は否定できると考える。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号	116841
治験施設番号	216106
被験者番号	001125
治験割付けコード	不明
安全性データベース管理番号	DE2015140890
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	卵管炎

3[redacted] 歳の女性被験者は、MEA115921 試験（標準治療を受けている被験者を対象として好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療においてメポリズマブを調べるプラセボ対照試験）に参加した被験者を対象とした、メポリズマブ長期アクセスプログラムと題する非盲検試験に組み入れられた。[redacted] 年 8 月 3 日、多発血管炎性肉芽腫症の治療のために、メポリズマブの周期的な（皮下）投与が開始された。

メポリズマブの初回投与から36 日後、最近の投与から8 日後の　同年*　9 月8 日に、中等度 - グレード 2 の卵管留膿症が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」と「GSK 基準で医学的に重要」であった。被験者は、セフロキシム、メトロニダゾール、アジスロマイシンで治療された。メポリズマブの投与は継続され、変更はなかった。卵管留膿症の転帰は、同年* 9 月21 日に回復。

治験責任医師は、卵管留膿症がメポリズマブによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

関連検査：膣スワブ：Escherichia coli‐多数、Chlamydia trachomatis 陰性。

治験責任医師の記述
被験者は左右の卵管留膿症があったため、入院が必要であった。抗生物質療法後に患者は良好な状態で退院した。治験薬との関連はなく、治験薬の投与は中止されなかった。両側の卵管切除術が 同年* 12 月3 日から同年* 12 月5 日までに予定された。

明らかにするための追加情報：
メポリズマブは4 週ごとに、1 回の皮下注射として投与される。被験者は、本事象の発現前に計2 回注射を受けていた。治験薬の最近の投与は同年* 8 月31 日であった。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、卵管炎と本剤との関連性は否定できると考える。

*新薬承認時情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号	116841
治験施設番号	216686
被験者番号	001143
治験割付けコード	不明
安全性データベース管理番号	FR2015137491
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	敗血症

5[redacted]歳の女性被験者は、MEA115921 試験（標準治療を受けている被験者を対象として好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療においてメポリズマブを調べるプラセボ対照試験）に参加した被験者を対象とした、メポリズマブ長期アクセスプログラムと題する非盲検試験に組み入れられた。[redacted]年 7 月 17 日、チャーグ・ストラウス症候群の治療のために、メポリズマブ 300 mg の周期的な（皮下）投与が開始された。

メポリズマブの初回投与から60 日後、最近の投与から5 日後の　同年*　9 月15 日に、中等度 - グレード2 の敗血症が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」と「GSK 基準で医学的に重要」であった。被験者はスピラマイシンで治療された。メポリズマブの投与は継続され変更はなかった。敗血症の転帰は、同年* 9 月21 日に回復。

治験責任医師は、敗血症がメポリズマブによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

関連検査：利用可能な検査はない

明らかにするための追加情報：
本治験の被験者は、300 mg の SC 注射を、100 mg SC 注射に 3 分割して 4 週ごとに投与される。本被験者は、本事象の発現に前に計3 回＝9 回の注射を受けていた。最近の3 回の注射は同年* 9 月10 日に投与された。

治験責任医師の記述
9 月 14 日：歯膿瘍の治療を受け、それが原因で 9 月 15 日に敗血症（発熱、動脈性低血圧、悪寒）が生じた。9 月 15 日に入院。9 月 16 日から 9 月 20 日まで、スピラマイシン TID で治療。9 月 21 日に退院し、後遺症なし。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、敗血症と本剤との関連性は否定できると考える。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号	116841
治験施設番号	216687
被験者番号	001146
治験割付けコード	不明
安全性データベース管理番号	FR2015144685
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	肺感染

5[redacted]歳の男性被験者は、MEA115921 試験（標準治療を受けている被験者を対象として好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療においてメポリズマブを調べるプラセボ対照試験）に参加した被験者を対象とした、メポリズマブ長期アクセスプログラムと題する非盲検試験に組み入れられた。[redacted]年 7 月 8 日、チャーグ・ストラウス症候群の治療のために、メポリズマブの周期的な（皮下）投与が開始された。

メポリズマブの初回投与から43 日後の　同年*　8 月20 日9 時に、重度 - グレード3 の肺感染が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」と「GSK　基準で医学的に重要」であった。被験者は、アモキシシリン、クラブラン酸カリウム、イプラトロピウム集荷物、サルブタモール、アセトアミノフェンで治療された。メポリズマブの投与は継続され、変更はなかった。肺感染の転帰は、同年* 10 月20 日に回復。

治験責任医師は、肺感染がメポリズマブによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

関連検査：
同年* 10 月7 日の洞スキャン：洞の急性炎症、同年* 10 月7 日の肺スキャン：肺感染、
同年* 10 月7 日の気管支肺胞洗浄：急性胞隔炎と肺炎球菌

診断結果（他に記載がない限り、正常値は提供されなかった）：
同年* 10 月7 日、C 反応性蛋白は 60.9 mg/L（正常値下限：0.00、正常値上限：5）。

治験責任医師の記述
患者は同年* 10 月7 日から同年* 10 月9 日まで入院。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、肺感染と本剤との関連性は否定できると考える。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号	116841
治験施設番号	216687
被験者番号	001146
治験割付けコード	不明
安全性データベース管理番号	FR2015167981
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	上腕骨骨折

5[redacted]歳の男性被験者は、MEA115921 試験（標準治療を受けている被験者を対象として好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療においてメポリズマブを調べるプラセボ対照試験）に参加した被験者を対象とした、メポリズマブ長期アクセスプログラムと題する非盲検試験に組み入れられた。[redacted]年 7 月 8 日、チャーグ・ストラウス症候群の治療のために、メポリズマブの投与が開始された。

併用薬にテルブタリン硫酸塩、イプラトロピウム臭化物、ラクツロース、ダルテパリンナトリウムが含まれていた。

メポリズマブの初回投与から130 日後の 同年* 11 月 15 日、重度 - グレード 3 の上腕骨骨折が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」であった。被験者は、セファゾリンナトリウム、モルヒネ、アセトアミノフェン、nefopam hydrochloride、トラマドール、オキシコドン塩酸塩で治療された。メポリズマブの投与は継続され、変更はなかった。上腕骨骨折の転帰は翌年* 3 月15 日に回復。

治験責任医師は、上腕骨骨折がメポリズマブによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

関連検査：同年* 11 月15 日の左上腕骨骨折

治験責任医師の記述

同年* 11 月15 日に上腕骨骨折、 同年* 11 月17 日に手術（骨接合）、 同年* 11 月23 日に退院。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、上腕骨骨折と本剤との関連性は否定できると考える。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号	116841
治験施設番号	217088
被験者番号	001138
治験割付けコード	不明
安全性データベース管理番号	GB2016060520
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	下気道感染

4[redacted] 歳の女性被験者は、MEA115921 試験（標準治療を受けている被験者を対象として好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療においてメポリズマブを調べるプラセボ対照試験）に参加した被験者を対象とした、メポリズマブ長期アクセスプログラムと題する非盲検試験に組み入れられた。[redacted] 年 12 月 11 日、多発血管炎性肉芽腫症の治療のために、メポリズマブの周期的な（皮下）投与が開始された。

メポリズマブの初回投与から116 日後の 翌年* 4 月5 日に、中等度 - グレード2 の下気道感染が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」と「GSK 基準で医学的に重要」であった。被験者はアジスロマイシン、アモキシシリン、ピペラシリンナトリウム＋タゾバクタムナトリウムで治療された。メポリズマブの投与は継続され、変更はなかった。下気道感染の転帰は、翌年* 5 月24 日に回復。

治験責任医師は、下気道感染がメポリズマブによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

関連検査：翌年* 4 月26 日の血液検査は、CRP が63 mg/L（基準範囲 0～6 mg/L）であることを示している。診断結果は（他に記載されていない限り、正常値は提供されなかった）：翌年* 4 月26 日、C 反応性蛋白は63 mg/L（正常値下限：0.00、正常値上限：6）であった。

治験責任医師の記述

当初、経口抗生物質で治療された。 翌年* 4 月8 日から3 日間アジスロマイシンが投与され、その後 翌年* 4 月15 日から 翌年* 4 月26 日までアモキシシリン500 mg 1 日3 回が投与された。翌年* 4 月26 日、外来診察後に抗生物質（ピペラシリンナトリウム＋タゾバクタムナトリウム4.5 g 1 日3 回）の静脈内投与のために入院した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、下気道感染と本剤との関連性は否定できると考える。「下気道感染」は、本剤の添付文書に記載されている事象である。

治験実施計画書番号	116841
治験施設番号	217088
被験者番号	001138
治験割付けコード	不明
安全性データベース管理番号	GB2016105918
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	毛包炎

4[redacted]歳の女性被験者は、MEA115921 試験（標準治療を受けている被験者を対象として好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療においてメポリズマブを調べるプラセボ対照試験）に参加した被験者を対象とした、メポリズマブ長期アクセスプログラムと題する非盲検試験に組み入れられた。[redacted]年 12 月 11 日、チャーグ・ストラウス症候群の治療のために、メポリズマブの投与が開始された。

メポリズマブの初回投与から213 日後の　翌年*　7 月11 日に、中等度 - グレード 2 の毛包炎が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」であった。被験者は、エリスロマイシン、ピペラシリンナトリウム＋タゾバクタムナトリウム、flucloxacillin、フシジン酸クリームで治療された。メポリズマブの投与が中断された（治験薬の投与中止後に毛包炎は改善せず）。ポリズマブの再投与に伴う毛包炎の再発の有無は不明。毛包炎の転帰は、翌年* 9 月20 日に回復。

治験責任医師は、毛包炎がメポリズマブによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

関連検査：翌年* 7 月19 日：胸部X 線検査で、浸潤影なし。ECG は洞調律を示している。診断結果（他に記載がない限り、正常値は提供されなかった）：翌年* 7 月19 日、体温は37.7[DEGREE]C（正常値下限：36.5、正常値上限 37.2）心拍数は77 bpm（正常値下限：60、正常値上限：100）。

治験責任医師の記述
翌年* 7 月11 日、一般開業医によって感染症に対して上記の経口抗生物質の投与が開始された。翌年* 7 月19 日、患者は診療所で診察を受け、上記のように抗生物質の静脈内投与のため入院した。8 月16 日の診察で軽快であったが、胸部周辺に病変が持続していた。更に抗生物質が処方された。翌年* 9 月 20 日、治験責任医師がレビューし、現在、事象は回復。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、毛包炎と本剤との関連性は否定できると考える。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号	116841
治験施設番号	217288
被験者番号	001160
治験割付けコード	不明
安全性データベース管理番号	US2016086108
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	呼吸不全

4[redacted] 歳の女性被験者は、MEA115921 試験（標準治療を受けている被験者を対象として好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療においてメポリズマブを調べるプラセボ対照試験）に参加した被験者を対象とした、メポリズマブ長期アクセスプログラムと題する非盲検試験に組み入れられた。[redacted] 年 6 月 13 日、好酸球性顆粒球増加症の治療のために、メポリズマブの（皮下）投与が開始された。

併用薬に、ミコフェノール酸、モンテルカストナトリウム、prednisone が含まれていた。

メポリズマブの初回投与から0 分後の　同年*　 6 月13 日、重度 - グレード3 の低酸素血症性呼吸不全が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」と「GSK 基準で医学的に重要」であった。被験者は、サルブタモール、イプラトロピウム 0.02%、オキシコドン塩酸塩、アセトアミノフェン、コデインリン酸塩、グアイフェネシン、ヒドロモルフォン塩酸塩、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、ketorolac trometamol、アジスロマイシン、セフトリアキソンナトリウムで治療された。メポリズマブの投与は継続され、変更はなかった。低酸素血症性呼吸不全の転帰は、同年* 6 月17 日に回復。

治験責任医師は、低酸素血症性呼吸不全がメポリズマブによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

関連検査：同年*　6 月13 日、胸部X 線検査が実施され、急性胸腔肺実質病変や患者の症状のX 線検査による説明は認められなかった。 同年*　 6 月14 日に再X 線検査を受け、肺実質又は胸腔病変の存在は認められなかった。 同年* 6 月13 日に胸部 CT も受け、周囲の気管支壁の軽度の肥厚と、管腔内粘液を伴う反応性気道疾患を示していると思われる散在性の管腔内残骸が認められ、急性胸腔肺実質病変は認められなかった。 同年* 6 月17 日の治験責任医師の考察：同年* 6 月13 日の臨床検査の結果のレビューは、WBC、顆粒球絶対数と%、及びリンパ球絶対数と%、単球数と%、好酸球数と%の血液学的異常は、多量の prednisone の投与によるものだと思われることを示している。血糖値の上昇は注入に起因していると思われる。$PaCO_2$の減少は過換気によるものだと思われる。メトヘモグロビンがわずかに上昇していたが原因は不明。同年*　6 月 14 日の臨床検査：WBC と顆粒球数の増加は高用量のグルココルチコイド／感染によるものだと思われる。O_2ヘモグロビンの減少は重度の喘息によるものだと思われる。塩素と炭酸ガスが増加しているが、原因は不明。

治験責任医師の記述

被験者は治験実施計画書 MEA116841 のベースライン来院のために来院した。来院時に被験者は気分が悪く、息切れを呈していた。PI は相談を受け、治験薬注射の継続を許可し、息切れの経過観察のために被験者を ER に送ることに同意した。治験薬の注射後、治験チームは被験者を治験施設の ER に連れて行った。被験者は ER で診察を受け、その後入院した。被験者は臨床検査を受けたが、本時点では結果待ち。被験者は胸部 X 線検査も受けた。本初回報告時に、患者は依然入院中。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、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	116841
治験施設番号	217290
被験者番号	001180
治験割付けコード	不明
安全性データベース管理番号	US2016094299
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	ウイルス感染、食中毒

5[redacted]歳の女性被験者は、MEA115921 試験（標準治療を受けている被験者を対象として好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療においてメポリズマブを調べるプラセボ対照試験）に参加した被験者を対象とした、メポリズマブ長期アクセスプログラムと題する非盲検試験に組み入れられた。[redacted]年 4 月 4 日、チャーグ・ストラウス症候群の治療のために、メポリズマブ 300 mg の周期的な（皮下）投与が開始された。

併用薬にヒドロモルフォン塩酸塩、オンダンセトロン、メチルプレドニゾロンが含まれていた。

メポリズマブの初回投与から83 日後の 同年* 6 月26 日12 時に、中等度 - グレード 2 のウイルス感染が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」であった。付加的な事象に、同年* 6 月26 日12 時の中等度 - グレード2 の食中毒が含まれており、重篤性基準は「入院を要するもの」であった。被験者はプロメタジン、塩化カリウム＋塩化ナトリウムの静脈内輸液及びアセトアミノフェンで治療された。メポリズマブの投与は継続され、変更はなかった。ウイルス感染の転帰は、同年* 6 月 28 日15 時に回復、付加的な事象の食中毒の転帰は同年* 6 月28 日15 時に回復であった。

治験責任医師は、ウイルス感染及び食中毒がメポリズマブによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

関連検査：同年* 6 月27 日の胸部 CTA - 所見：肺塞栓症の所見なし、縦隔及び左肺門リンパ節の軽度肥大。 同年* 6 月27 日の腹部／骨盤CT - 胆嚢周囲の液体貯留所見のない胆嚢拡張、軽度の肝臓脂肪浸潤

被験者は、本事象前に計3 回注射を受けていた。最近の治験薬の投与は 同年* 5 月25 日であった。

治験責任医師の記述

6 月 26 日、被験者は疲労と脱力に気づいた。被験者はイベントに参加し、そのイベントに最近ウイルスに感染し体調が悪い人が参加していたと報告している。6 月 27 日、重度の嘔吐と下痢が発現した。浮動性めまいと失神が生じた。地域の ED で診察を受け、腹部及び骨盤の CT スキャンを受けた。頻脈（120～130/sec）、低血糖、重度の脱水があることがわかった。観察のために入院し、IV 輸液、オンダンセトロン塩酸塩水和物、プロメタジン塩

*新薬承認情報提供時に置き換え

酸塩で治療された。担当医師は、食物経由のウイルス性疾患と診断した。6 月 28 日、被験者は退院した。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、ウイルス感染及び食中毒と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	116841
治験施設番号	217294
被験者番号	001214
治験割付けコード	不明
安全性データベース管理番号	US2016104501
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	蜂巣炎

5[redacted]歳の男性被験者は、MEA115921 試験（標準治療を受けている被験者を対象として好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療においてメポリズマブを調べるプラセボ対照試験）に参加した被験者を対象とした、メポリズマブ長期アクセスプログラムと題する非盲検試験に組み入れられた。[redacted]年 4 月 28 日、好酸球性肉芽腫性血管炎症の治療のために、メポリズマブ 300 mg の周期的な（皮下）投与が開始された。

メポリズマブの初回投与から58 日後、最近の投与から9 日後の　同年*　6 月25 日、中等度の蜂巣炎が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」と「GSK 基準で医学的に重要」であった。被験者は、セファレキシンとバンコマイシンで治療された。メポリズマブの投与は継続され、変更はなかった。蜂巣炎の転帰は、同年* 7 月 8 日に回復。

治験責任医師は、蜂巣炎がメポリズマブによって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

関連検査：血液培養陰性

明らかにするための追加情報：
被験者は、300 mg の SC 注射を 100 mg×3 回の SC 注射に分割して 4 週ごとに投与された。

治験依頼者の見解：
蜂巣炎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。だが、蜂巣炎が本剤によって引き起こされたと判断するのにたる十分な証拠はないと考える。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号	116841
治験施設番号	218089
被験者番号	001153
治験割付けコード	不明
安全性データベース管理番号	BE2016035775
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	インフルエンザ

5[redacted]歳の女性被験者は、MEA115921 試験（標準治療を受けている被験者を対象として好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療においてメポリズマブを調べるプラセボ対照試験）に参加した被験者を対象とした、メポリズマブ長期アクセスプログラムと題する非盲検試験に組み入れられた。[redacted]年 9 月 10 日、チャーグ・ストラウス症候群の治療のために、メポリズマブの（皮下）投与が開始された。

メポリズマブの初回投与から181 日後の 翌年* 3 月9 日に、中等度 - グレード2 のA 型インフルエンザウイルス感染が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」であった。被験者は、塩化カリウム、alizapride、モキシフロキサシン、塩化カリウム、フェノテロール臭化水素酸塩、イプラトロピウム臭化物、メチルプレドニゾロン、オセルタミビルリン酸塩で治療された。メポリズマブの投与は継続され、変更はなかった。A 型インフルエンザウイルス感染の転帰は翌年* 3 月14 日に回復。

治験責任医師は、A 型インフルエンザウイルス感染がメポリズマブによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

関連検査：翌年* 3 月9 日に胸部X 線検査と血液検査を実施した。診断結果（他に記述がない限り、正常値は提供されなかった）： 翌年* 3 月9 日、血中カリウム値は3.3 mmol/L（正常値下限：3.50、正常値上限：4.80）、C 反応性蛋白は 12 mg/L（正常値下限：10.00）

治験責任医師の記述

48 時間にわたる発熱、筋肉痛、頭痛、咳嗽、膿性痰、嘔吐。患者は 48 時間モキシフロキサシンで治療され、緊急治療室に入室以降は alizapride で治療された。インフルエンザの疑いがあるためオセルタミビルが開始された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、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。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号	116841
治験施設番号	220227
被験者番号	001177
治験割付けコード	不明
安全性データベース管理番号	US2016121281
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	敗血症

4[redacted]歳の女性被験者は、MEA115921 試験（標準治療を受けている被験者を対象として好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療においてメポリズマブを調べるプラセボ対照試験）に参加した被験者を対象とした、メポリズマブ長期アクセスプログラムと題する非盲検試験に組み入れられた。[redacted]年 12 月 9 日、多発血管炎性肉芽腫症の治療のために、メポリズマブの（皮下）投与が開始された。

メポリズマブの初回投与から233 日後の 翌年* 7 月29 日、重度 - グレード 3 の敗血症が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」と「GSK 基準で医学的に重要」であった。被験者は、セフトリアキソンナトリウムで治療された。メポリズマブの投与は継続され、変更はなかった。敗血症の転帰は、翌年* 7 月31 日10 時 15 分に回復。

治験責任医師は、敗血症がメポリズマブによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

関連検査：翌年* 7 月29 日、尿中 WBC 2-5 HPF、正常値0-2/HPF。診断結果（他に記載がない限り、正常値は提供されなかった）：翌年* 7 月29 日、白血球数は15.0 K/uL（正常値下限：3.5、正常値上限：10.5）。

治験責任医師の記述

患者は予定来院時に、入院していたことを報告した。記録が依頼され、退院サマリーによると、患者は尿路感染が原因の敗血症のために入院した。患者は IV セフトリアキソンに反応した。白血球数は退院時に 7.7 に改善した。被験者は、自分が経験した症状は疲労と倦怠感のみで、尿路感染の症状はなかったと報告した。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、敗血症と本剤との関連性は否定できると考える。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号	201607
治験施設番号	217538
被験者番号	003016
治験割付けコード	不明
安全性データベース管理番号	IT2016048972
投与群	メポリズマブ
重篤な有害事象	喘息

3[redacted] 歳の女性被験者は、MEA115921 試験（標準治療を受けている被験者を対象として好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療におけるメポリズマブの有効性及び安全性を調べる二重盲検無作為化プラセボ対照試験）に参加した被験者を対象とした、メポリズマブ長期アクセスプログラムと題する非盲検試験に組み入れられた。[redacted] 年 10 月 30 日、多発血管炎性肉芽腫症の治療のために、メポリズマブの周期的な（皮下）投与が開始された。

メポリズマブの初回投与から102 日後の 翌年* 2 月9 日9 時に、中等度 - グレード2 の喘息増悪が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」であった。被験者はメチルプレドニゾロンで治療された。メポリズマブの投与は中断された（治験薬の投与中止後に喘息は改善）。メポリズマブの再投与に伴う喘息再発の有無は陰性。喘息増悪の転帰は、 翌年* 2 月15 日15 時に回復。

治験責任医師は、喘息増悪がメポリズマブによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

関連検査：胸部 X 線検査は陰性

治験責任医師の記述
患者は呼吸困難及び気管支痙攣から回復した。X 線検査の結果は陰性であった。患者は副腎皮質ホルモンで治療された。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、喘息と本剤との関連性は否定できると考える。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表MEA116841-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）		
System Organ Class Preferred Term	300 mg SC Prev. Placebo	300 mg SC Prev. Mepolizumab	300 mg SC Total
評価例数	50	46	96
有害事象発現例数 ANY EVENT	39 (78.0%)	33 (71.7%)	72 (75.0%)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	21 (42.0%)	24 (52.2%)	45 (46.9%)
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	9 (18.0%)	5 (10.9%)	14 (14.6%)
気管支炎 Bronchitis	5 (10.0%)	7 (15.2%)	12 (12.5%)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	4 (8.0%)	2 (4.3%)	6 (6.3%)
インフルエンザ Influenza	3 (6.0%)	1 (2.2%)	4 (4.2%)
下気道感染 Lower respiratory tract infection	3 (6.0%)	1 (2.2%)	4 (4.2%)
副鼻腔炎 Sinusitis	2 (4.0%)	2 (4.3%)	4 (4.2%)
尿路感染 Urinary tract infection	2 (4.0%)	1 (2.2%)	3 (3.1%)

Source: MEA116841 and 201607 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea116841_interim1_table_ae_all.sas 1.817.781.600

表MEA116841-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）		
System Organ Class Preferred Term	300 mg SC Prev. Placebo	300 mg SC Prev. Mepolizumab	300 mg SC Total
ウイルス感染 Viral infection	1 (2.0%)	2 (4.3%)	3 (3.1%)
蜂巣炎 Cellulitis	1 (2.0%)	1 (2.2%)	2 (2.1%)
膀胱炎 Cystitis	1 (2.0%)	1 (2.2%)	2 (2.1%)
胃腸炎 Gastroenteritis	1 (2.0%)	1 (2.2%)	2 (2.1%)
歯髄炎 Pulpitis dental	1 (2.0%)	1 (2.2%)	2 (2.1%)
気道感染 Respiratory tract infection	1 (2.0%)	1 (2.2%)	2 (2.1%)
敗血症 Sepsis	0	2 (4.3%)	2 (2.1%)
急性副鼻腔炎 Acute sinusitis	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)
結膜炎 Conjunctivitis	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)

Source: MEA116841 and 201607 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea116841_interim1_table_ae_all.sas 1.817.781.600

表MEA116841-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）		
System Organ Class Preferred Term	300 mg SC Prev. Placebo	300 mg SC Prev. Mepolizumab	300 mg SC Total
耳感染 Ear infection	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
遊走性紅斑 Erythema migrans	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
毛包炎 Folliculitis	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Ｈ１Ｎ１インフルエンザ H1N1 influenza	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)
ウイルス性喉頭炎 Laryngitis viral	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
限局性感染 Localised infection	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)
肺感染 Lung infection	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)
口腔ヘルペス Oral herpes	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)
中耳炎 Otitis media	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)

Source: MEA116841 and 201607 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea116841_interim1_table_ae_all.sas 1.817.781.600

表MEA116841-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）		
System Organ Class Preferred Term	300 mg SC Prev. Placebo	300 mg SC Prev. Mepolizumab	300 mg SC Total
急性中耳炎 Otitis media acute	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
鼻炎 Rhinitis	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
卵管炎 Salpingitis	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
皮膚感染 Skin infection	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)
白癬感染 Tinea infection	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)
扁桃炎 Tonsillitis	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)
歯膿瘍 Tooth abscess	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)
ウイルス性心膜炎 Viral pericarditis	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)
ウイルス性鼻炎 Viral rhinitis	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)

Source: MEA116841 and 201607 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea116841_interim1_table_ae_all.sas 1.817.781.600

表MEA116841-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）		
System Organ Class Preferred Term	300 mg SC Prev. Placebo	300 mg SC Prev. Mepolizumab	300 mg SC Total
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	13 (26.0%)	12 (26.1%)	25 (26.0%)
注射部位反応 Injection site reaction	5 (10.0%)	4 (8.7%)	9 (9.4%)
発熱 Pyrexia	2 (4.0%)	2 (4.3%)	4 (4.2%)
疲労 Fatigue	2 (4.0%)	1 (2.2%)	3 (3.1%)
無力症 Asthenia	1 (2.0%)	1 (2.2%)	2 (2.1%)
インフルエンザ様疾患 Influenza like illness	1 (2.0%)	1 (2.2%)	2 (2.1%)
石灰沈着症 Calcinosis	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)
胸部不快感 Chest discomfort	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
胸痛 Chest pain	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)

Source: MEA116841 and 201607 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea116841_interim1_table_ae_all.sas 1.817.781.600

表MEA116841-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）		
System Organ Class Preferred Term	300 mg SC Prev. Placebo	300 mg SC Prev. Mepolizumab	300 mg SC Total
悪寒 Chills	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)
肉芽腫 Granuloma	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)
注射部位内出血 Injection site bruising	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)
注射部位血腫 Injection site haematoma	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)
注射部位結節 Injection site nodule	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
局所腫脹 Local swelling	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
末梢腫脹 Peripheral swelling	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	11 (22.0%)	12 (26.1%)	23 (24.0%)

Source: MEA116841 and 201607 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea116841_interim1_table_ae_all.sas 1.817.781.600

表MEA116841-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）		
System Organ Class Preferred Term	300 mg SC Prev. Placebo	300 mg SC Prev. Mepolizumab	300 mg SC Total
喘息 Asthma	3 (6.0%)	4 (8.7%)	7 (7.3%)
咳嗽 Cough	2 (4.0%)	3 (6.5%)	5 (5.2%)
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	0	3 (6.5%)	3 (3.1%)
呼吸困難 Dyspnoea	2 (4.0%)	0	2 (2.1%)
鼻閉 Nasal congestion	0	2 (4.3%)	2 (2.1%)
鼻茸 Nasal polyps	2 (4.0%)	0	2 (2.1%)
副鼻腔不快感 Paranasal sinus discomfort	0	2 (4.3%)	2 (2.1%)
湿性咳嗽 Productive cough	1 (2.0%)	1 (2.2%)	2 (2.1%)
副鼻腔うっ血 Sinus congestion	2 (4.0%)	0	2 (2.1%)

Source: MEA116841 and 201607 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea116841_interim1_table_ae_all.sas 1.817.781.600

表MEA116841-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）		
System Organ Class Preferred Term	300 mg SC Prev. Placebo	300 mg SC Prev. Mepolizumab	300 mg SC Total
咽頭知覚不全 Dysaesthesia pharynx	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
発声障害 Dysphonia	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)
鼻出血 Epistaxis	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
低酸素症 Hypoxia	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
肺うっ血 Pulmonary congestion	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)
呼吸不全 Respiratory failure	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)
鼻漏 Rhinorrhoea	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
副鼻腔ポリープ Sinus polyp	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
喘鳴 Wheezing	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)

Source: MEA116841 and 201607 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea116841_interim1_table_ae_all.sas 1.817.781.600

表MEA116841-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）		
System Organ Class Preferred Term	300 mg SC Prev. Placebo	300 mg SC Prev. Mepolizumab	300 mg SC Total
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	15 (30.0%)	10 (21.7%)	25 (26.0%)
関節痛 Arthralgia	7 (14.0%)	2 (4.3%)	9 (9.4%)
筋肉痛 Myalgia	6 (12.0%)	2 (4.3%)	8 (8.3%)
背部痛 Back pain	1 (2.0%)	3 (6.5%)	4 (4.2%)
四肢痛 Pain in extremity	2 (4.0%)	2 (4.3%)	4 (4.2%)
滑液包炎 Bursitis	2 (4.0%)	0	2 (2.1%)
椎間板突出 Intervertebral disc protrusion	1 (2.0%)	1 (2.2%)	2 (2.1%)
筋骨格系胸痛 Musculoskeletal chest pain	1 (2.0%)	1 (2.2%)	2 (2.1%)
関節炎 Arthritis	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)

Source: MEA116841 and 201607 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea116841_interim1_table_ae_all.sas 1.817.781.600

表MEA116841-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）		
System Organ Class Preferred Term	300 mg SC Prev. Placebo	300 mg SC Prev. Mepolizumab	300 mg SC Total
痛風性関節炎 Gouty arthritis	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
頚部痛 Neck pain	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)
腱障害 Tendon disorder	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
腱炎 Tendonitis	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
弾発指 Trigger finger	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	8 (16.0%)	11 (23.9%)	19 (19.8%)
下痢 Diarrhoea	2 (4.0%)	4 (8.7%)	6 (6.3%)
悪心 Nausea	3 (6.0%)	3 (6.5%)	6 (6.3%)
嘔吐 Vomiting	1 (2.0%)	2 (4.3%)	3 (3.1%)

Source: MEA116841 and 201607 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea116841_interim1_table_ae_all.sas 1.817.781.600

表MEA116841-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）		
System Organ Class Preferred Term	300 mg SC Prev. Placebo	300 mg SC Prev. Mepolizumab	300 mg SC Total
腹痛 Abdominal pain	1 (2.0%)	1 (2.2%)	2 (2.1%)
胃炎 Gastritis	0	2 (4.3%)	2 (2.1%)
腹部膨満 Abdominal distension	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
上腹部痛 Abdominal pain upper	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)
肛門括約筋無緊張症 Anal sphincter atony	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)
慢性胃炎 Chronic gastritis	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)
食中毒 Food poisoning	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)
胃腸障害 Gastrointestinal disorder	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)
食道潰瘍 Oesophageal ulcer	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)

Source: MEA116841 and 201607 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea116841_interim1_table_ae_all.sas 1.817.781.600

表MEA116841-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）		
System Organ Class Preferred Term	300 mg SC Prev. Placebo	300 mg SC Prev. Mepolizumab	300 mg SC Total
神経系障害 Nervous system disorders	6 (12.0%)	8 (17.4%)	14 (14.6%)
頭痛 Headache	2 (4.0%)	6 (13.0%)	8 (8.3%)
浮動性めまい Dizziness	1 (2.0%)	1 (2.2%)	2 (2.1%)
錯感覚 Paraesthesia	1 (2.0%)	1 (2.2%)	2 (2.1%)
副鼻腔炎に伴う頭痛 Sinus headache	1 (2.0%)	1 (2.2%)	2 (2.1%)
灼熱感 Burning sensation	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)
頚髄神経根障害 Cervical radiculopathy	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)
認知障害 Cognitive disorder	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
感覚鈍麻 Hypoaesthesia	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)

Source: MEA116841 and 201607 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea116841_interim1_table_ae_all.sas 1.817.781.600

表MEA116841-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）		
System Organ Class Preferred Term	300 mg SC Prev. Placebo	300 mg SC Prev. Mepolizumab	300 mg SC Total
嗜眠 Lethargy	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)
片頭痛 Migraine	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
末梢性ニューロパチー Neuropathy peripheral	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)
坐骨神経痛 Sciatica	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	7 (14.0%)	6 (13.0%)	13 (13.5%)
節足動物咬傷 Arthropod bite	1 (2.0%)	2 (4.3%)	3 (3.1%)
挫傷 Contusion	1 (2.0%)	1 (2.2%)	2 (2.1%)
肋骨骨折 Rib fracture	2 (4.0%)	0	2 (2.1%)
転倒 Fall	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)

Source: MEA116841 and 201607 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea116841_interim1_table_ae_all.sas 1.817.781.600

表MEA116841-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）		
System Organ Class Preferred Term	300 mg SC Prev. Placebo	300 mg SC Prev. Mepolizumab	300 mg SC Total
足骨折 Foot fracture	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)
上腕骨骨折 Humerus fracture	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)
靱帯捻挫 Ligament sprain	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)
半月板損傷 Meniscus injury	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
筋断裂 Muscle rupture	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
眼窩周囲出血 Periorbital haemorrhage	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)
ストレス骨折 Stress fracture	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
創傷 Wound	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
手首関節骨折 Wrist fracture	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)

Source: MEA116841 and 201607 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea116841_interim1_table_ae_all.sas 1.817.781.600

表MEA116841-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）		
System Organ Class Preferred Term	300 mg SC Prev. Placebo	300 mg SC Prev. Mepolizumab	300 mg SC Total
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	3 (6.0%)	6 (13.0%)	9 (9.4%)
発疹 Rash	2 (4.0%)	2 (4.3%)	4 (4.2%)
皮膚病変 Skin lesion	0	2 (4.3%)	2 (2.1%)
脱毛症 Alopecia	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
紅斑 Erythema	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)
爪の障害 Nail disorder	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)
蕁麻疹 Urticaria	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)
精神障害 Psychiatric disorders	3 (6.0%)	4 (8.7%)	7 (7.3%)
不眠症 Insomnia	2 (4.0%)	2 (4.3%)	4 (4.2%)

Source: MEA116841 and 201607 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea116841_interim1_table_ae_all.sas 1.817.781.600

表MEA116841-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）		
System Organ Class Preferred Term	300 mg SC Prev. Placebo	300 mg SC Prev. Mepolizumab	300 mg SC Total
うつ病 Depression	2 (4.0%)	1 (2.2%)	3 (3.1%)
中期不眠症 Middle insomnia	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)
臨床検査 Investigations	1 (2.0%)	5 (10.9%)	6 (6.3%)
血中アルカリホスファターゼ増加 Blood alkaline phosphatase increased	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)
血中乳酸脱水素酵素異常 Blood lactate dehydrogenase abnormal	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
肝酵素上昇 Hepatic enzyme increased	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)
眼圧上昇 Intraocular pressure increased	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)
リンパ球数減少 Lymphocyte count decreased	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)
体重減少 Weight decreased	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)

Source: MEA116841 and 201607 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea116841_interim1_table_ae_all.sas 1.817.781.600

表MEA116841-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）		
System Organ Class Preferred Term	300 mg SC Prev. Placebo	300 mg SC Prev. Mepolizumab	300 mg SC Total
免疫系障害 Immune system disorders	4 (8.0%)	1 (2.2%)	5 (5.2%)
薬物過敏症 Drug hypersensitivity	2 (4.0%)	0	2 (2.1%)
アレルギー性肉芽腫性血管炎 Allergic granulomatous angiitis	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
食物アレルギー Food allergy	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)
季節性アレルギー Seasonal allergy	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	1 (2.0%)	2 (4.3%)	3 (3.1%)
アルコール不耐性 Alcohol intolerance	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)
脂質異常症 Dyslipidaemia	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)
ビタミンD欠乏 Vitamin D deficiency	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)

Source: MEA116841 and 201607 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea116841_interim1_table_ae_all.sas 1.817.781.600

表MEA116841-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）		
System Organ Class Preferred Term	300 mg SC Prev. Placebo	300 mg SC Prev. Mepolizumab	300 mg SC Total
心臓障害 Cardiac disorders	2 (4.0%)	2 (4.3%)	4 (4.2%)
不整脈 Arrhythmia	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)
心停止 Cardiac arrest	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
動悸 Palpitations	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
心膜炎 Pericarditis	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)
心室性期外収縮 Ventricular extrasystoles	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	2 (4.0%)	1 (2.2%)	3 (3.1%)
耳痛 Ear pain	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)
乗物酔い Motion sickness	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)

Source: MEA116841 and 201607 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea116841_interim1_table_ae_all.sas 1.817.781.600

表MEA116841-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）		
System Organ Class Preferred Term	300 mg SC Prev. Placebo	300 mg SC Prev. Mepolizumab	300 mg SC Total
突発性難聴 Sudden hearing loss	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
頭位性回転性めまい Vertigo positional	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	1 (2.0%)	2 (4.3%)	3 (3.1%)
貧血 Anaemia	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)
好酸球増加症 Eosinophilia	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
好中球増加症 Neutrophilia	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)
血管障害 Vascular disorders	1 (2.0%)	2 (4.3%)	3 (3.1%)
コントロール不良の血圧 Blood pressure inadequately controlled	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
高血圧 Hypertension	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)

Source: MEA116841 and 201607 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea116841_interim1_table_ae_all.sas 1.817.781.600

表MEA116841-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）		
System Organ Class Preferred Term	300 mg SC Prev. Placebo	300 mg SC Prev. Mepolizumab	300 mg SC Total
末梢冷感 Peripheral coldness	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)
眼障害 Eye disorders	2 (4.0%)	0	2 (2.1%)
アレルギー性結膜炎 Conjunctivitis allergic	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
流涙増加 Lacrimation increased	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
眼窩周囲浮腫 Periorbital oedema	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
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） Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (2.0%)	1 (2.2%)	2 (2.1%)
メラノサイト性母斑 Melanocytic naevus	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)
皮膚乳頭腫 Skin papilloma	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)

Source: MEA116841 and 201607 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea116841_interim1_table_ae_all.sas 1.817.781.600

表MEA116841-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）		
System Organ Class Preferred Term	300 mg SC Prev. Placebo	300 mg SC Prev. Mepolizumab	300 mg SC Total
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	2 (4.0%)	0	2 (2.1%)
排尿困難 Dysuria	2 (4.0%)	0	2 (2.1%)
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
乳房痛 Breast pain	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)

Source: MEA116841 and 201607 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea116841_interim1_table_ae_all.sas 1.817.781.600

表MEA116841-2 治験薬と因果関係がある有害事象

	治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	300 mg SC Prev. Placebo	300 mg SC Prev. Mepolizumab	300 mg SC Total
評価例数	50	46	96
有害事象発現例数 ANY EVENT	11 (22.0%)	10 (21.7%)	21 (21.9%)
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	6 (12.0%)	5 (10.9%)	11 (11.5%)
注射部位反応 Injection site reaction	3 (6.0%)	4 (8.7%)	7 (7.3%)
無力症 Asthenia	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
注射部位血腫 Injection site haematoma	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)
注射部位結節 Injection site nodule	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	2 (4.0%)	3 (6.5%)	5 (5.2%)
蜂巣炎 Cellulitis	1 (2.0%)	1 (2.2%)	2 (2.1%)

Source: MEA116841 and 201607 CSR Table 3.6
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea116841_interim1_table_ae_rel.sas 1.817.781.600

表MEA116841-2 治験薬と因果関係がある有害事象

	治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	300 mg SC Prev. Placebo	300 mg SC Prev. Mepolizumab	300 mg SC Total
気管支炎 Bronchitis	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
口腔ヘルペス Oral herpes	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	3 (6.0%)	0	3 (3.1%)
筋肉痛 Myalgia	2 (4.0%)	0	2 (2.1%)
関節痛 Arthralgia	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
関節炎 Arthritis	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)
好中球増加症 Neutrophilia	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)

Source: MEA116841 and 201607 CSR Table 3.6
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea116841_interim1_table_ae_rel.sas 1.817.781.600

表MEA116841-2 治験薬と因果関係がある有害事象

	治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	300 mg SC Prev. Placebo	300 mg SC Prev. Mepolizumab	300 mg SC Total
眼障害 Eye disorders	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
流涙増加 Lacrimation increased	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
眼窩周囲浮腫 Periorbital oedema	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)
上腹部痛 Abdominal pain upper	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)
免疫系障害 Immune system disorders	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
薬物過敏症 Drug hypersensitivity	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
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） Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)

Source: MEA116841 and 201607 CSR Table 3.6
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea116841_interim1_table_ae_rel.sas 1.817.781.600

表MEA116841-2 治験薬と因果関係がある有害事象

	治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	300 mg SC Prev. Placebo	300 mg SC Prev. Mepolizumab	300 mg SC Total
皮膚乳頭腫 Skin papilloma	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
神経系障害 Nervous system disorders	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)
浮動性めまい Dizziness	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)
頭痛 Headache	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)
精神障害 Psychiatric disorders	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)
不眠症 Insomnia	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)

Source: MEA116841 and 201607 CSR Table 3.6
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
mea116841_interim1_table_ae_rel.sas 1.817.781.600

表201607-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）		
System Organ Class Preferred Term	300 mg SC Prev. Placebo	300 mg SC Prev. Mepolizumab	300 mg SC Total
評価例数	7	6	13
有害事象発現例数 ANY EVENT	3 (42.9%)	2 (33.3%)	5 (38.5%)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	2 (28.6%)	2 (33.3%)	4 (30.8%)
気管支炎 Bronchitis	1 (14.3%)	2 (33.3%)	3 (23.1%)
膀胱炎 Cystitis	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)
耳感染 Ear infection	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)
胃腸炎 Gastroenteritis	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)
帯状疱疹 Herpes zoster	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)
気道感染 Respiratory tract infection	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
鼻炎 Rhinitis	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)

Source: MEA116841 and 201607 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
s201607_interim1_table_ae_all.sas 1.817.781.600

表201607-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）		
System Organ Class Preferred Term	300 mg SC Prev. Placebo	300 mg SC Prev. Mepolizumab	300 mg SC Total
上気道感染 Upper respiratory tract infection	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	1 (14.3%)	2 (33.3%)	3 (23.1%)
無力症 Asthenia	1 (14.3%)	2 (33.3%)	3 (23.1%)
インフルエンザ様疾患 Influenza like illness	1 (14.3%)	1 (16.7%)	2 (15.4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (28.6%)	2 (33.3%)	4 (30.8%)
呼吸困難 Dyspnoea	1 (14.3%)	1 (16.7%)	2 (15.4%)
喘息 Asthma	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
咳嗽 Cough	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
労作性呼吸困難 Dyspnoea exertional	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)

Source: MEA116841 and 201607 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
s201607_interim1_table_ae_all.sas 1.817.781.600

表201607-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）		
System Organ Class Preferred Term	300 mg SC Prev. Placebo	300 mg SC Prev. Mepolizumab	300 mg SC Total
鼻痂皮 Nasal crusting	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
鼻閉塞 Nasal obstruction	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
足底筋膜炎 Plantar fasciitis	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)
腹痛 Abdominal pain	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)
アフタ性潰瘍 Aphthous ulcer	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)
神経系障害 Nervous system disorders	1 (14.3%)	1 (16.7%)	2 (15.4%)
頭痛 Headache	1 (14.3%)	1 (16.7%)	2 (15.4%)

Source: MEA116841 and 201607 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
s201607_interim1_table_ae_all.sas 1.817.781.600

表201607-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）		
System Organ Class Preferred Term	300 mg SC Prev. Placebo	300 mg SC Prev. Mepolizumab	300 mg SC Total
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)
肋骨骨折 Rib fracture	0	1 (16.7%)	1 (7.7%)
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	2 (28.6%)	0	2 (15.4%)
食欲減退 Decreased appetite	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
高脂血症 Hyperlipidaemia	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
頭位性回転性めまい Vertigo positional	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)

Source: MEA116841 and 201607 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
s201607_interim1_table_ae_all.sas 1.817.781.600

表201607-1 すべての有害事象（On-treatment）

	有害事象（因果関係を問わない）		
System Organ Class Preferred Term	300 mg SC Prev. Placebo	300 mg SC Prev. Mepolizumab	300 mg SC Total
月経困難症 Dysmenorrhoea	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)
不正子宮出血 Metrorrhagia	1 (14.3%)	0	1 (7.7%)

Source: MEA116841 and 201607 CSR Table 3.3
MedDRA Version 19.0/J Version 19.0
Population: Safety
s201607_interim1_table_ae_all.sas 1.817.781.600

HES Compassionate Use

MHE104317 試験、MHE112562 試験及び 112000 試験（コンパショネートユースプログラム）

1. 治験の標題

An Open-Label Compassionate Use and Long-Term Access Study of Anti IL-5 (Mepolizumab) Treatment in Subjects with Hypereosinophilic Syndrome - Interim Report of Compassionate Use Experience with Mepolizumab in Subjects with HES、

以下のメポリズマブのコンパショネートユースプログラムを含む。

- Initial Compassionate Use (Initial CU) Program
  好酸球増多症候群（HES）及び／又はその他の好酸球性疾患による重大な臨床疾患を伴う患者にメポリズマブ（遺伝子組換え）（以下、メポリズマブ）を提供するプログラム
- Current Compassionate Use (Current CU) Program
  - MHE104317 試験（GSK-sponsored study）：An Open-Label Compassionate Use and Long-Term Access Study of Anti IL-5 (Mepolizumab) Treatment in Subjects with HES
  - Named Patient Supply（NPS）：MHE112562 試験（GSK-sponsored study）及び 112000 試験（GSK-supported study）

Category		Note
Initial CU program		・Enrolled patients had SAE data reports but no other data were collected using CRFs while in initial CUP. ・Patients who subsequently enrolled in Study MHE104317 are patients with CRF data and considered ‘databased patients’.
Current CU program (MHE104317 and NPS)	Databased patients	MHE104317: ・patients with CRF data
		112000 (NPS): ・patients with CRF data
		MHE112562 (NPS): ・patients with CRF data ・patients with SAE data only but no other CRF data
	Non-databased patients	MHE112562 (NPS): ・patients without CRF data and no SAE data

2. 報告書番号

ZM2006/00080/05

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

4.1. Initial CU Program

7 施設（ドイツ 2 施設、フランス、オランダ、オーストラリア、カナダ及び米国各 1 施設）

4.2. Current CU Program

MHE104317 試験：87 施設（オーストラリア 4 施設、ベルギー4 施設、フランス 13 施設、ドイツ 7 施設、ノルウェー1 施設、英国 5 施設、カナダ 5 施設及び米国 48 施設）
MHE112562 試験：27 施設（オーストラリア 3 施設、オーストリア 3 施設、チェコ共和国 1 施設、デンマーク 1 施設、イスラエル 1 施設、イタリア 4 施設、オランダ 3 施設、スペイン 5 施設、スウェーデン 2 施設、スイス 3 施設及び英国 1 施設）
1112000 試験：カナダ 2 施設

5. 公表文献

総括報告書の作成時点においてなし

6. 治験期間

6.1. Initial CU Program

2001 年 4 月～2003 年 4 月

6.2. Current CU Program

MHE104317 試験：2005 年 8 月～[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（データカットオフ日）
NPS：2005 年 7 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 IIIb 相

8. 目的

8.1. Initial CU Program

Initial CU Program の目的は、既存の治療法でコントロールできない重症の好酸球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。

8.2. Current CU Program

Current CU Program（MHE104317 試験及び NPS）の主要目的は、メポリズマブを長期間投与した時の有害事象のプロファイルを評価することであった。副次目的は、メポリズマブの全般的な有効性反応を特徴付けること及び疾患をコントロールするために必要な患者ごとの用法・用量（投与量及び投与頻度）を特徴付けることであった。

9. 治験方法

9.1. Initial CU Program

患者へのメポリズマブ投与に関する医師からの要望は、本プログラムへの患者の適格性と組入れを承認する GSK Medical Director 又は Medical Review Committee により審査された。

医師は、本プログラム参加中に認められた重篤な有害事象を GSK に報告することが求められた。

9.2. Current CU Program

患者の参加は、選択・除外基準及び GSK による承認に基づいた。治験責任医師からの新規患者の申請は、適格性を評価するために GSK Medical Director により審査された。

被験者の疾患コントロールを維持するための適切な用量を特定するために、段階的な用量調節が試みられた。事前に選択した用量は、250 mg バイアルでは 250 mg、500 mg 及び 750 mg、100 mg バイアルでは 300 mg、500 mg 及び 700 mg であった。300 mg を除いて静脈内投与された（300 mg は皮下投与された）。3 回ごとの投与終了時に、被験者が薬剤により臨床的ベネフィットが認められ、ベネフィット／リスク評価が良好であることを確認し、メポリズマブの投与継続が適切であると治験責任医師が判断した場合には、次の 3 回投与分の薬剤供給を申請した。好酸球数を含む臨床検査は、疾患反応を評価するために、標準的治療として実施しなければならなかった。有害事象及び重篤な有害事象の評価が各 Visit で実施された。GSK medical monitor は、薬剤供給の申請を審査し、次の 3 回の投与の推奨用量を提案した。目標は、疾患コントロールを維持しつつ、メポリズマブの用量を 300 mg 皮下投与、4 週間間隔又はそれと同等を達成すること及び／又は維持することであった。

NPS プログラムでは、MHE104317 試験の実施計画書で規定した内容と同様の用量調節及び薬剤供給の指示が、ガイダンスドキュメントとして提供された。治験責任医師はガイダンスドキュメントの指示に従って GSK に重篤な有害事象を報告することが求められた。

MHE104317 試験、MHE112562 試験及び 112000 試験では、各国で許可される場合、MHE104317 試験の症例報告書がデータ収集に使用された。

10. 診断及び主要な組入れ基準

10.1. Initial CU Program

HES 及び／又はその他の好酸球性疾患により重大な臨床疾患を有する患者で、HES に対する他の治療により効果が得られない又は忍容不能な患者を、個別に検討した。

10.2. Current CU Program

- 12 歳以上の患者
- 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
- 好酸球増多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患者。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。
- 効果不十分又は禁忌により 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参加しており、以下のいずれかを満たす患者。
  - 過去に実施した GSK の HES 患者を対象とした臨床試験でメポリズマブの投与を受け、症状の改善が認められた患者。
  - 過去に実施した GSK の HES 患者を対象とした臨床試験でメポリズマブ又はプラセボの投与を受け、ベネフィット／リスク比が良好であり、本試験でメポリズマブ投与による臨床的ベネフィットが安全性又は忍容性のいかなるリスクを上回ると期待されると治験責任医師が判断した患者。
  - 200622 試験に参加し、治験実施計画書で規定された 32 週間の評価を完了している患者であり、その後 200622 試験のオープンラベル延長試験である 205203 試験に参加し、20 週間の評価を完了している患者。また、200622 試験又は 205203 試験で治験薬の投与中止に至った治験薬と因果関係のある有害事象を発現していない患者。

11. 治療及び投与

Initial CU Program、MHE104317 試験及び NPS において、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 及び 100 mg が提供された。製剤のバッチ番号は、U00079、U02103、U03117、31009637、41019480、41051118、41037464、41051119、51112687、61115577、91227104、101253703、111288082、122365785、122366620、122370247、132378086、132379188、142382317、142382318、142382322、142382323、142382598、142382599、142382600、132379320、142386046、142387337 及び 142387338 であった。

100 mg バイアルは、治験実施計画書第 5 回改訂（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で追加された。また、250 mg バイアルは、治験実施計画書第 6 回改訂（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で医療機関に提供されなくなった。

Initial CU Program では、最大 2 年間、メポリズマブを静脈内投与（単回又は反復）した。

Current CU Program では、事前に選択した用量（250 mg、300 mg、500 mg、700 mg 及び 750 mg）でメポリズマブを投与した。300 mg を除いて静脈内投与した（300 mg は皮下投与）。投与間隔は、患者の臨床状態及び血中好酸球数に基づき、治験責任医師の判断により 4 週間から更に長期間に変えることも可能であった。治験責任医師が投与間隔を 4 週間未満に変更することを希望する場合、GSK medical monitor とメポリズマブ投与を継続することのベネフィットについて協議することが求められた。

12. 評価基準

12.1. Initial CU Program

評価項目は設定されなかった。重篤な有害事象が報告された。

12.2. Current CU Program

主要評価項目は、有害事象及び重篤な有害事象であった。副次評価項目は、血中好酸球数、治験責任医師による疾患コントロールの評価、並びに用量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であった。

13. 統計手法

MHE104317 試験及び NPS について、解析が計画された。

＜中間解析＞

MHE104317 試験並びに NPS program（MHE112562 試験及び 112000 試験）を含む中間報告書が、[redacted] 年[redacted] 月に欧州でメポリズマブの HES の承認申請のために作成された（カットオフ日 [redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、報告書作成日 [redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。その後、中間報告書の改訂が 4 回実施された（第 1 回改訂、第 2 回改訂及び第 3 回改訂は年次レビューのため、第 4 回改訂は欧州及び米国で 2014 年 11 月に実施した重症喘息の承認申請のため）。第 5 回改訂として、EGPA の承認申請のために、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日をカットオフ日として中間報告書が作成された。

＜解析対象集団＞

All Subject Enrolled（ASE）集団は、データベースに記録があるすべての被験者から構成され、有害事象及び重篤な有害事象の要約に使用された。

CRF Subjects（CRF）集団は、組み入れられた被験者のうち、データベースに重篤な有害事象のみが報告された被験者を除いた集団であった。この集団は、有害事象及び重篤な有害事象を除いた要約に使用された。

＜解析手法＞

メポリズマブの曝露期間、皮下投与の平均用量、投与間隔を要約した。

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。

有害事象及び重篤な有害事象に関して、すべての有害事象、メポリズマブと因果関係がある有害事象、最大重症度別有害事象、すべての重篤な有害事象、死亡に至った重篤な有害事象、死亡に至らなかった重篤な有害事象、治験薬の投与中止及び／又は試験中止に至った有害事象、投与日に発現した有害事象及び注目すべき有害事象（過敏症、アナフィラキシー反応、悪性腫瘍、感染症及び心事象）を含む他の重要な有害事象を要約した。

2008 年 7 月に、非重篤な有害事象の報告について、MHE104317 試験の試験実施計画書、NPS ガイドライン及び症例報告書で不一致があることが判明した。試験実施計画書及び NPS ガイドライン及び全般的な有害事象のインストラクションには、非重篤な有害事象はすべて報告することが述べられていたが、非重篤な有害事象の症例報告書の質疑応答のページにメポリズマブと因果関係のある非重篤な有害事象のみを収集することが述べられていた。2008 年 7 月 15 日にこの不一致が訂正され、すべての医療機関にすべての非重篤な有害事象

を収集することが伝えられた。このため、2008 年 7 月 15 日より前にコンタクトが終了した有害事象の報告がない被験者については、有害事象の発現頻度の減少を避けるために、有害事象の要約の分母から除外した。症例報告書に記録された最後の日付を各被験者の最終コンタクトの日付と定義した。メポリズマブと因果関係のある有害事象及び重篤な有害事象の集計では、この除外は適用されなかった。

治験責任医師の評価に基づく好酸球増多症及び疾患のコントロールを、3 回の投与ごとに要約した。血中好酸球数については各医療機関で測定されたデータを症例報告書に 2005 年から 2011 年の間に収集したが、これらのデータは単位の記録がなかったため、意味のない報告であった。2015 年以降の血中好酸球数のデータは、単位も入力されるように修正された症例報告書を介してデータベース化された。血中好酸球数の要約統計量は、/μL の単位で集計した。治験責任医師の評価によるベネフィット／リスク評価は 3 回の投与ごとに要約した。

14. 治験対象集団の結果

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のカットオフ日時点で、コンパショネートユースプログラムにおいて合計 321 例にメポリズマブが 1 回以上投与された（表 1）。

表 1　被験者数

Category		Number of patients	Note
Initial CU program		11	A total of 15 patients were enrolled in the Initial CU. Of those, 4 patients subsequently enrolled in MHE104317. The 4 patients are considered 'databased patients'.
Current CU program (MHE104317 and NPS)	Databased patients	285[a]	MHE104317:263 patients[a]
			112000 (NPS): 2 patients
			MHE112562 (NPS):17 patients with CRFs and 3 patients[b] with SAE only
	Non-databased patients	25	MHE112562 (NPS): 25 patients[c]
Total		321[a]	

a. Note: Two subjects (subject numbers 36 and 681) withdrew from the study and re-entered with a different subject number (39 and 701, respectively), and are counted as separate subjects for all tables in this report.
b. 3MHE112562 patients with SAE only: subject numbers 661, 7001, 993003
c. A patient in MHE112562 (NPS) with no CRF collection becomes a databased patient when a SAE is reported (patient with SAE only)
285 databased patients from the current CU program (MHE104317 and NPS) were included in the ASE Population.
282 patients with CRFs from the current CU program (MHE104317 and NPS) were included in the CRF Subjects Population (underlined in the table).
MHE112562 subjects that were assigned the same subject identifier as subjects from MHE104317have a leading 99 placed in front of their subject number – subject numbers: 993001, 993002, and 993003.

上記の 321 例に加えて、GSK 安全性データベースから得られた被験者として、有害事象のデータが得られたフランスの 3 例及び 6 件の重篤な有害事象の症例叙述が得られたフランスの EPGA 患者 1 例も総括報告書に含まれている。

14.1. Initial CU program

15 例が組み入れられた。2003 年に、薬剤の供給の制限のため、本プログラムでの薬剤供給が停止された。4 例がその後 current CU Program に移行した。

Initial CU program の 15 例中 12 例（80%）が HES と診断され、14 例（93%）が 25～82 歳であった。1 例は生後 3 ヵ月の乳児（原因不明の好酸球増多症）であった。10 例（67%）が女性であった。

投与量の範囲は 5～10 mg/kg（500～1300 mg）であり、15 例中 11 例は 750 mg の静脈内投与を受けた。2 例では投与回数は 1 回であった［750 mg 静脈内投与が 1 例、50 mg 静脈内投与が 1 例（生後 3 ヵ月の被験者）］。更に、別の 1 例では投与回数は 3 回であったが、投与頻度は不明であった。投与頻度の範囲は 14 日間～12 週間であった。12 例中 6 例（50%）では 2 ヵ月以上の頻度で投与が実施され、12 例中 6 例（50%）では 14 日間～1 ヵ月の間隔で投与が実施された。

14.2. Current CU Program

14.2.1. 被験者の内訳及び解析対象集団

Current CU program の被験者の内訳を表 2 に示す。

285 例が ASE 集団に含まれ、282 例が CRF 集団に含まれた。179 例（63%）がカットオフ日時点で継続しており、103 例（37%）が中止した。また、症例報告書のデータがないものの重篤な有害事象が認められた 3 例（これらの 3 例は ASE 集団に含まれるが、CRF 集団には含まれない）は、重篤な有害事象のために NPS（MHE112562 試験）を中止した。また、試験結果の要約には含まれていないが、データベースに入力されていない被験者が 25 例存在し、このうち 11 例（44%）がメポリズマブの投与を中止し、14 例（56%）はメポリズマブの投与を継続していた（MHE112562 試験）。

表 2　被験者の内訳（CRF 集団）

	Number (%) of Patients Mepolizumab N=282
Status	
Continuing as of clinical cut-off date	179 (63)
Withdrew from study	103 (37)
Reason for Withdrawal from Study	
Lack of efficacy	35 (12)
Adverse event	33 (12)
Subject decision	15 (5)
Disease progression	5 (2)
Lost to follow-up	3 (1)
Other[1]	12 (4)

Data Source: Compassionate Use Program CSR Table 6.2

1. Other reasons include pregnancy (5 patients), HES controlled/remission (2 patients), unable to obtain intravenous access (1 patient), approved for single dose only (1 patient), risk/benefit no longer positive (1 patient), site closure (1 patient), and death (1 patient)

14.2.2. 人口統計学的及び他の基準値の特性

被験者の大半は白人［279 例中 235 例（84%）］で、また女性［280 例中 149 例（53%）］であった。18 歳未満の被験者は 25 例（9%）であった（表 3）。270 例中 161 例（60%）では、本プログラムへの参加時において HES 罹患期間が 5 年以下で、109 例（40%）では 5 年超であった（表 4）。269 例中 261 例（97%）はメポリズマブの初回投与前の 5 年以内に HES 治療を受けたことがあった。このうち 173 例はスクリーニング時においても治療を受けており、156 例は全身性ステロイド薬を継続していた。276 例中 214 例（78%）ではスクリーニング時に HES に関連する疾患を併発していた。そのうち主な疾患は SOC 別に、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、「皮膚および皮下組織障害」、「胃腸障害」、「筋骨格系および結合組織障害」並びに「神経系障害」であった。

表 3　人口統計学的特性（CRF 集団）

Demographic Characteristic	Mepolizumab N=282
Age (years), n*	280
Mean (SD)	45.5 (17.31)
Median	48.0
Range	5 to 86
Age Group, n* (%)	280
2-11 years	5 (2)
12-17 years	20 (7)
18-64 years	224 (80)
65-84 years	30 (11)
≥85 years	1 (<1)
Sex, n* (%)	280
Male	131 (47)
Female	149 (53)
Race, n* (%)	279
White	235 (84)
Black	22 (8)
Arabic/North African	6 (2)
South Asian	4 (1)
East and South East Asian	4 (1)
Other	8 (3)
Height (cm), n*	267
Mean (SD)	168.0 (14.58)
Median	169.0
Range	59 to 198
Weight (kg), n*	279
Mean (SD)	78.3 (22.22)
Median	77.0
Range	17 to 137
Body Mass Index (kg/m^2), n*	267
Mean (SD)	27.9 (9.83)
Median	26.4
Range	12 to 144

Data Source: Compassionate Use Program CSR Table 6.9, Table 6.10
*Number of subjects varies due to CRF pages not provided for some subjects at the time of the data cut-off.

表 4　　HES 病歴（CRF 集団）

Disease History	Mepolizumab N=282
Age at onset of HES (years), n	270
Mean (SD)	40.0 (16.83)
Median	41.5
Range	5 to 86
Duration of HES (years), n	270
Mean (SD)	6.0 (6.34)
Median	4.0
Range	-1 to 36
Duration of HES, n (%)	270
≤1 year	73 (27)
>1 to ≤5 years	88 (33)
>5 to ≤15 years	87 (32)
>15 years	22 (8)

Data Source: Compassionate Use Program CSR Table 6.11

15. 有効性の結果

15.1. Initial CU program

Initial CU program では有効性の評価は実施していない。

15.2. Current CU Program（MHE104317 試験及び NPS）

好酸球増多症コントロールと疾患コントロール（いずれも改善、変化なし、悪化の選択肢）のデータが得られた 260 例のうち、治験責任医師により改善が 1 回以上の評価で認められた被験者はいずれも 176 例（68%）であり、好酸球増多症及び疾患コントロールに 1 回以上の評価で悪化が認められた被験者はそれぞれ 43 例（17%）及び 73 例（28%）であった（すなわち、いずれの評価においても悪化が認められなかった被験者の割合はそれぞれ 83%及び 72%であった）。

ベネフィット／リスク評価のデータが得られた 227 例中、211 例（93%）ではすべての評価時点においてメポリズマブ投与によるベネフィットが治験責任医師の評価により認められた。また、208 例（92%）ではすべての評価時点においてベネフィット／リスクが良好であり、メポリズマブの継続投与が適切であると治験責任医師により評価された。

CRF 集団の 282 例中 20 例でベースライン時の血中好酸球数のデータが得られた。ベースライン時に血中好酸球数が 500/μL 未満の被験者の割合は 50%で、500～1000/μL 及び 1000/μL 超の被験者の割合はいずれも 25%であった。Week 12、24 及び 36 における血中好酸球数が 500/μL 未満の割合はそれぞれ 86%、93%及び 83%であった。ベースライン後に好酸球数値が 1 回以上得られた 154 例のうち、最大値が 500/μL 未満の被験者は 115 例（75%）、500～1000/μL は 19 例（12%）、1000/μL 超は 20 例（13%）であった。

16. 安全性の結果

16.1. Initial CU program

5 例で重篤な有害事象が報告された。このうち死亡に至った重篤な有害事象は 3 例で報告された。内訳は呼吸不全、鼻出血、自殺完遂であり、いずれもメポリズマブとの因果関係はないと医師により判断された。呼吸不全は、50 mg が投与された乳児において、投与後 12 日後に発現し、発現 3 日後に死亡に至った。その他の 2 事象はいずれも最終投与から 19 ヵ月以上経過後に報告された。

死亡に至らなかった重篤な有害事象は 2 例で報告され、事象の内訳は、肝静脈血栓症（1 例）、気管支炎／喘息／多発性関節炎／発熱／喀痰異常（1 例）であった。これらの事象はいずれもメポリズマブとの因果関係はないと医師により判断された。

16.2. Current CU Program（MHE104317 試験及び NPS）

16.2.1. 治験薬の曝露

CRF 集団におけるメポリズマブの曝露期間の範囲は、1 ヵ月以下～167 ヵ月であり、その中央値は 41.0 ヵ月、総曝露は 1057.6 subject years であった。メポリズマブ皮下投与の用量（中央値）は 968.2 mg で、調整された用量（中央値）は 9.0 mg/kg であった。最後の 3 回の投与における 1 回当たりの皮下投与量（中央値）は 441.8 mg であった（表 5）。

表 5　曝露期間（CRF 集団）

Duration of Exposure	Mepolizumab N=282
n with available of exposure data	277
Exposure (Months), n (%)	
≤1	17 (6)
>1 to ≤6	45 (16)
>6 to ≤12	23 (8)
>12 to ≤18	14 (5)
>18 to ≤24	11 (4)
>24 to ≤30	10 (4)
>30 to ≤36	9 (3)
>36 to ≤42	11 (4)
>42 to ≤48	10 (4)
>48 to ≤54	8 (3)
>54 to ≤60	10 (4)
>60 to ≤66	13 (5)
>66 to ≤72	19 (7)
>72 to ≤78	28 (10)
>78 to ≤84	6 (2)
>84 to ≤90	1 (<1)
>90 to ≤96	6 (2)
>96 to ≤102	8 (3)
>102 to ≤108	8 (3)
>108	20 (7)
Duration of Exposure (Months), n	277
Mean (SD)	45.8 (38.49)
Median	41.0
Range	1 to 167

Duration of Exposure	Mepolizumab N=282
Total Exposure in Patient Years	1057.6
Mean SC Dose (mg), n	277
Mean (SD)	895.9 (148.74)
Median	968.2
Range	216 to 1000
Adjusted Mean SC Dose (mg/kg), n	274
Mean (SD)	9.2 (2.52)
Median	9.0
Range	4 to 18
Mean 28-day SC dose (mg) for last 3 administrations, n *	260
Mean (SD)	519.3 (288.44)
Median	441.8
Range	100 to 1245

Data Source: Compassionate Use Program CSR Table 6.3, Table 6.5
* Subjects with only 1 administration are excluded.

投与回数（中央値）は 21.0 回（範囲：1～112 回）であった。大半の被験者［277 例中 260 例（94%）］はメポリズマブの投与を 2 回以上受けた。投与回数が 1 回のみの被験者は 17 例（6%）で、20 回以上の被験者は 143 例（52%）であった（表 6）。

表 6　投与回数（CRF 集団）

Number of Administrations	Mepolizumab N=282
n	277
Mean (SD)	26.0 (21.86)
Median	21.0
Range	1 to 112
Number of Administration, n (%)	
1	17 (6)
2	7 (3)
3	17 (6)
4 to 5	18 (6)
6 to 10	32 (12)
11 to 15	19 (7)
16 to 20	24 (9)
21 to 25	27 (10)
26 to 30	17 (6)
31 to 35	17 (6)
36 to 40	14 (5)
41 to 45	11 (4)
46 to 50	18 (6)
51 to 55	10 (4)
56 to 60	7 (3)
>60	22 (8)

Data Source: Compassionate Use Program CSR Table 6.4

Week 12 において、241 例中 117 例（49%）が 4 週間間隔でメポリズマブの投与を受け、122 例（51%）が 5 週間以上の間隔でメポリズマブの投与を受けた。Week 48、96、180 及び 264 においても、5 週間以上の間隔でメポリズマブの投与を受けた被験者が半数以上であった（それぞれ 71%、79%、88%及び 90%）。最後の 3 回投与における平均投与間隔は 4 週間以下が 31%、5～8 週間が 38%、9～16 週間が 21%、17 週間以上が 10%であった（表 7）。

表 7　各評価時点における投与間隔（CRF 集団）

Dosing Interval	Number (%) of Patients Mepolizumab N=282					
	Week 12 n=241	Week 48 n=194	Week 96 n=170	Week 180 n=138	Week 264 n=107	Mean for the last 3 administrations n=260
<4 weeks	2 (<1)	1 (<1)	3 (2)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
4 weeks	117 (49)	56 (29)	32 (19)	16 (12)	10 (9)	78 (30)
5-8 weeks	87 (36)	67 (35)	61 (36)	55 (40)	33 (31)	99 (38)
9-12 weeks	16 (7)	30 (15)	38 (22)	19 (14)	24 (22)	33 (13)
13-16 weeks	17 (7)	17 (9)	13 (8)	17 (12)	16 (15)	22 (8)
17-20 weeks	2 (<1)	13 (7)	10 (6)	15 (11)	9 (8)	10 (4)
21-24 weeks	0	4 (2)	6 (4)	7 (5)	5 (5)	6 (2)
>24 weeks	0	6 (3)	7 (4)	8 (6)	9 (8)	10 (4)

Data Source: Compassionate Use Program CSR Table 6.6

16.2.2.　有害事象

281 例中 243 例（86%）で、治験薬投与期間中の有害事象が報告された（表 8）。主な有害事象は上気道感染（22%）、咳嗽（20%）、疲労（19%）、呼吸困難（19%）、頭痛（18%）、関節痛（17%）、副鼻腔炎（16%）、悪心（16%）及び喘息（16%）であった。

表 8　治験薬投与期間中に 5%超に発現した有害事象（ASE 集団）

Preferred Term	Mepolizumab N=285
n	281
Any Event*	243 (86)
上気道感染	62 (22)
咳嗽	55 (20)
疲労	53 (19)
呼吸困難	52 (19)
頭痛	50 (18)
関節痛	48 (17)
副鼻腔炎	46 (16)
悪心	44 (16)
喘息	45 (16)
気管支炎	39 (14)
鼻咽頭炎	37 (13)
腹痛	35 (12)
発疹	35 (12)
下痢	32 (11)
背部痛	29 (10)
胸痛	28 (10)
四肢痛	27 (10)
鼻閉	26 (9)
喘鳴	26 (9)
肺炎	25 (9)
尿路感染	25 (9)
嘔吐	25 (9)
そう痒症	24 (9)

Preferred Term	Mepolizumab N=285
口腔咽頭痛	22 (8)
筋肉痛	21 (7)
浮動性めまい	21 (7)
インフルエンザ	20 (7)
発熱	20 (7)
貧血	19 (7)
末梢性浮腫	17 (6)
鼻炎	17 (6)

Data Source: Compassionate Use Program CSR Table 8.1
n (%)
MedDRA 19.1/MedDRA J 19.1
* Number of patients denotes all patients who had at least one AE recorded at any time during the study.

重度の有害事象は 126 例（45%）で、中等度の有害事象は 99 例（35%）で、軽度の有害事象は 16 例（6%）で報告された。

全般的に、メポリズマブと因果関係のある有害事象は 285 例中 62 例（22%）で報告された。主な有害事象は疲労（3%）、頭痛（2%）であった。

メポリズマブと因果関係があると判断された重度の有害事象は 16 例（6%）で報告され、そのうち血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫のみが 2 例（1%）で報告された。メポリズマブと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（多臓器機能不全症候群）が 1 例（<1%）で、メポリズマブと因果関係があると判断された死亡に至らなかった重篤な有害事象は 8 例（3%）で報告された（血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫 2 例、未分化大細胞型リンパ腫、疲労、発熱、好酸球増加症候群、肺炎及び肺塞栓症各 1 例）。

16.2.3. 死亡

ASE 集団の 285 例中 20 例（7%）で死亡に至った重篤な有害事象が報告された（表 9）。このうち 14 例は治験薬投与期間中に、6 例は後観察期間中に死亡した。1 例の重篤な有害事象（多臓器機能不全症候群）はメポリズマブと因果関係があると判断された。また、2 例の死亡に至った有害事象として、肺障害／感染／敗血症性ショック／肺感染（メポリズマブとの因果関係なし）及び T 細胞性リンパ腫（メポリズマブとの因果関係は不明）が、GSK Case Management に報告された。これらの事象は、GSK の安全性データベースに入力されたが、MHE104317 試験及び NPS のデータベースには入力されなかった。

表 9　死亡に至った有害事象（ASE 集団）

Preferred Term	Mepolizumab N=285
ANY EVENT	20 (7)
多臓器機能不全症候群	3 (1)
呼吸不全	3 (1)
心停止	2 (<1)
心筋梗塞	2 (<1)
貧血	1 (<1)

Preferred Term	Mepolizumab N=285
細菌性敗血症	1 (<1)
心不全	1 (<1)
うっ血性心不全	1 (<1)
心肺停止	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)
中皮腫	1 (<1)
代謝性アシドーシス	1 (<1)
悪性新生物	1 (<1)
肺炎	1 (<1)
遠隔転移を伴う前立腺癌	1 (<1)
右室不全	1 (<1)
敗血症	1 (<1)
ショック	1 (<1)

Data Source: Compassionate Use Program CSR Table 8.7
n (%)
MedDRA 19.1/MedDRA J 19.1
Note: The following subjects withdrew from the study and re-entered with a different subject number, and are counted as separate subjects (original subject number/subject number at re-entry): 36/39, 681/701.

16.2.4. 重篤な有害事象

285 例中 130 例（46%）で重篤な有害事象が報告された（表 10）。2%以上に報告された投与期間中の重篤な有害事象は、肺炎［14 例（5%）］、喘息［13 例（5%）］、呼吸困難［10 例（4%）］、胸痛［9 例（3%）］であった。

表 10　重篤な有害事象（ASE 集団）

System Organ Class Preferred Term	Mepolizumab N=285
ANY EVENT	123 (43)
感染症および寄生虫症	45 (16)
肺炎	14 (5)
敗血症	4 (1)
気管支炎	3 (1)
蜂巣炎	3 (1)
医療機器関連感染	3 (1)
憩室炎	3 (1)
胃腸炎	3 (1)
尿路感染	3 (1)
虫垂炎	2 (<1)
ブドウ球菌性敗血症	2 (<1)
尿路性敗血症	2 (<1)
ウイルス感染	2 (<1)
アシネトバクター性菌血症	1 (<1)
細菌性敗血症	1 (<1)
骨膿瘍	1 (<1)

System Organ Class Preferred Term	Mepolizumab N=285
細菌性気管支炎	1 (<1)
慢性副鼻腔炎	1 (<1)
膀胱炎	1 (<1)
エンテロバクター性敗血症	1 (<1)
真菌感染	1 (<1)
ウイルス性胃腸炎	1 (<1)
伝染性単核症	1 (<1)
インフルエンザ	1 (<1)
肺感染	1 (<1)
ウイルス性髄膜炎	1 (<1)
口腔カンジダ症	1 (<1)
クラミジア性肺炎	1 (<1)
肺炎球菌性肺炎	1 (<1)
ウイルス性肺炎	1 (<1)
術後創感染	1 (<1)
腎盂腎炎	1 (<1)
敗血症性ショック	1 (<1)
細菌重複感染	1 (<1)
ウイルス性上気道感染	1 (<1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	32 (11)
喘息	13 (5)
呼吸困難	10 (4)
肺塞栓症	3 (1)
気胸	2 (<1)
急性呼吸不全	1 (<1)
慢性閉塞性肺疾患	1 (<1)
咳嗽	1 (<1)
鼻出血	1 (<1)
喀血	1 (<1)
高炭酸ガス血症	1 (<1)
胸水	1 (<1)
胸膜炎	1 (<1)
気縦隔症	1 (<1)
肺腫瘤	1 (<1)
呼吸停止	1 (<1)
呼吸窮迫	1 (<1)
喘息発作重積	1 (<1)
心臓障害	21 (7)
心筋梗塞	3 (1)
心房細動	2 (<1)
うっ血性心不全	2 (<1)
冠動脈閉塞	2 (<1)
頻脈	2 (<1)
心房粗動	1 (<1)
心不全	1 (<1)
急性心不全	1 (<1)
心筋症	1 (<1)
冠動脈瘤	1 (<1)
冠動脈疾患	1 (<1)
冠動脈狭窄	1 (<1)
虚血性心筋症	1 (<1)

System Organ Class Preferred Term	Mepolizumab N=285
僧帽弁逸脱	1 (<1)
心嚢液貯留	1 (<1)
心膜炎	1 (<1)
上室性頻脈	1 (<1)
心室性期外収縮	1 (<1)
心室性頻脈	1 (<1)
神経系障害	21 (7)
痙攣発作	4 (1)
一過性脳虚血発作	4 (1)
失神	3 (1)
脳血管発作	2 (<1)
浮動性めまい	2 (<1)
全身性強直性間代性発作	2 (<1)
平衡障害	1 (<1)
脳梗塞	1 (<1)
頚髄神経根障害	1 (<1)
てんかん	1 (<1)
顔面麻痺	1 (<1)
薬物乱用頭痛	1 (<1)
前兆を伴う片頭痛	1 (<1)
錯感覚	1 (<1)
傾眠	1 (<1)
脳血管炎	1 (<1)
前庭性片頭痛	1 (<1)
一般・全身障害および投与部位の状態	20 (7)
胸痛	9 (3)
発熱	3 (1)
疲労	2 (<1)
顔面浮腫	1 (<1)
全身健康状態低下	1 (<1)
注入部位皮膚炎	1 (<1)
倦怠感	1 (<1)
多臓器機能不全症候群	1 (<1)
疼痛	1 (<1)
末梢腫脹	1 (<1)
全身性炎症反応症候群	1 (<1)
胃腸障害	17 (6)
腹痛	5 (2)
腹部ヘルニア	2 (<1)
胃腸出血	2 (<1)
上部消化管出血	2 (<1)
上腹部痛	1 (<1)
腹水	1 (<1)
大腸炎	1 (<1)
下痢	1 (<1)
好酸球性結腸炎	1 (<1)
びらん性食道炎	1 (<1)
好酸球性胃腸炎	1 (<1)
イレウス	1 (<1)
腸管虚血	1 (<1)
腸閉塞	1 (<1)

System Organ Class Preferred Term	Mepolizumab N=285
大腸穿孔	1 (<1)
腸間膜静脈血栓症	1 (<1)
口腔内潰瘍形成	1 (<1)
悪心	1 (<1)
潰瘍性食道炎	1 (<1)
膵炎	1 (<1)
急性膵炎	1 (<1)
臍ヘルニア	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）	12 (4)
血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫	2 (<1)
腺癌	1 (<1)
未分化大細胞型リンパ腫	1 (<1)
膀胱新生物	1 (<1)
炎症性筋線維芽細胞性腫瘍	1 (<1)
リンパ腫	1 (<1)
リンパ節転移	1 (<1)
骨髄異形成症候群	1 (<1)
乳頭様甲状腺癌	1 (<1)
前立腺癌	1 (<1)
直腸新生物	1 (<1)
傷害、中毒および処置合併症	11 (4)
脊椎圧迫骨折	2 (<1)
動物咬傷	1 (<1)
足関節部骨折	1 (<1)
転倒	1 (<1)
仙骨骨折	1 (<1)
四肢損傷	1 (<1)
過量投与	1 (<1)
処置による疼痛	1 (<1)
漿液腫	1 (<1)
腱断裂	1 (<1)
手首関節骨折	1 (<1)
血液およびリンパ系障害	10 (4)
貧血	4 (1)
好酸球増加症候群	3 (1)
好中球減少症	1 (<1)
脾臓梗塞	1 (<1)
脾静脈血栓症	1 (<1)
血小板減少症	1 (<1)
筋骨格系および結合組織障害	10 (4)
椎間板突出	2 (<1)
筋力低下	2 (<1)
変形性関節症	2 (<1)
関節痛	1 (<1)
背部痛	1 (<1)
滑液包炎	1 (<1)
頚部脊柱管狭窄症	1 (<1)
関節腫脹	1 (<1)
筋骨格痛	1 (<1)
四肢痛	1 (<1)

System Organ Class Preferred Term	Mepolizumab N=285
脊柱管狭窄症	1 (<1)
血管障害	10 (4)
低血圧	4 (1)
動脈障害	1 (<1)
顎筋跛行	1 (<1)
深部静脈血栓症	1 (<1)
乾性壊疽	1 (<1)
血腫	1 (<1)
虚血	1 (<1)
出血性ショック	1 (<1)
鎖骨下静脈血栓症	1 (<1)
血栓症	1 (<1)
代謝および栄養障害	9 (3)
脱水	5 (2)
高血糖	2 (<1)
高カリウム血症	2 (<1)
コントロール不良の糖尿病	1 (<1)
低ナトリウム血症	1 (<1)
腎および尿路障害	8 (3)
急性腎障害	4 (1)
腎不全	2 (<1)
腎炎	1 (<1)
ネフローゼ症候群	1 (<1)
腹圧性尿失禁	1 (<1)
尿管狭窄	1 (<1)
尿失禁	1 (<1)
皮膚および皮下組織障害	6 (2)
痒疹	1 (<1)
そう痒症	1 (<1)
発疹	1 (<1)
そう痒性皮疹	1 (<1)
皮膚障害	1 (<1)
皮膚潰瘍	1 (<1)
免疫系障害	4 (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)
角膜移植片拒絶反応	1 (<1)
薬物過敏症	1 (<1)
臨床検査	4 (1)
血中クレアチニン増加	1 (<1)
心電図変化	1 (<1)
大腸菌検査陽性	1 (<1)
便潜血陽性	1 (<1)
内分泌障害	3 (1)
甲状腺腫瘤	2 (<1)
副腎抑制	1 (<1)
肝胆道系障害	3 (1)
胆嚢炎	1 (<1)
肝梗塞	1 (<1)
門脈血栓症	1 (<1)
精神障害	3 (1)

System Organ Class Preferred Term	Mepolizumab N=285
錯乱状態	1 (<1)
精神障害	1 (<1)
自殺念慮	1 (<1)
眼障害	2 (<1)
黄斑円孔	1 (<1)
視神経障害	1 (<1)
網膜剥離	1 (<1)
製品の問題	1 (<1)
医療機器機能不良	1 (<1)

Data Source: Compassionate Use Program CSR Table 8.9
n (%)
MedDRA 19.1/MedDRA J 19.1
Note: The following subjects withdrew from the study and re-entered with a different subject number, and are counted as separate subjects (original subject number/subject number at re-entry): 36/39, 681/701.

16.2.5. 試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象

281 例中 30 例（11%）で治験薬投与期間中の有害事象により本試験の中止又は治験薬の投与中止に至った（5 例 8 件の中止状況が不明を含む）（表 11）。そのうち 9 例でメポリズマブと因果関係があると判断された。その内訳は、免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫（2 例）、多臓器機能不全症候群、肺水腫、皮膚障害、未分化大細胞型リンパ腫、発疹、発熱及び胸部不快感／咳嗽／熱感／頭痛／鼻閉／悪心／そう痒症（各 1 例）であった。

表 11　試験中止又は治験薬の投与中止に至った有害事象（ASE 集団）

Preferred Term	Mepolizumab N=285
n	281
ANY EVENT	30 (11)
多臓器機能不全症候群	3 (1)
血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫	2 (<1)
喘息	2 (<1)
そう痒症	2 (<1)
呼吸不全	2 (<1)
脳血管炎	2 (<1)
腺癌	1 (<1)
未分化大細胞型リンパ腫	1 (<1)
無力症	1 (<1)
細菌性敗血症	1 (<1)
うっ血性心不全	1 (<1)
心肺停止	1 (<1)
胸部不快感	1 (<1)
咳嗽	1 (<1)
疾患進行	1 (<1)
味覚異常	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)
疲労	1 (<1)
熱感	1 (<1)
全身健康状態低下	1 (<1)

Preferred Term	Mepolizumab N=285
頭痛	1 (<1)
肝炎	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)
鼻閉	1 (<1)
悪心	1 (<1)
末梢性浮腫	1 (<1)
嗅覚錯誤	1 (<1)
肺炎	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)
Uncoded	1 (<1)

Data Source: Compassionate Use Program CSR Table 8.12
n (%)
MedDRA 19.1/MedDRA J 19.1
Note: The following subjects withdrew from the study and re-entered with a different subject number, and are counted as separate subjects (original subject number/subject number at re-entry): 36/39, 681/701.
Subjects 81,621,626,772 with no adverse event reported who have a date of last contact prior 15th July 2008 are excluded from the denominator.
Adverse events with missing withdrawn or investigational product discontinuation status are included.

16.2.6. 注目すべき有害事象

- メポリズマブ投与日に発現した有害事象

メポリズマブ投与日に発現した有害事象は 281 例中 163 例（58%）で報告された。SOC 別によく見られた有害事象は、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（23%）、「臨床検査」（17%）、「感染症および寄生虫症」（17%）、「筋骨格系および結合組織障害」（15%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（14%）、「皮膚および皮下組織障害」（14%）、「胃腸障害」（12%）並びに「神経系障害」（12%）であった。

- 過敏症／アナフィラキシー反応

全般的に、2 例以上で報告された過敏症／アナフィラキシー反応は、そう痒症［3 例（1%）］及び顔面浮腫［2 例（<1%）］であった。

- 悪性腫瘍

治験薬投与期間中の悪性腫瘍は 13 例に 20 件報告された。2 例以上に報告された事象は血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫（2 例）のみであった。これらのうち 11 例で報告された 12 件の悪性腫瘍は重篤であり、1 例は死亡に至った（前立腺癌）。メポリズマブと因果関係が

あとｈあると判断された悪性腫瘍は 3 例 3 件で報告された（血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫 2 件、未分化大細胞型リンパ腫 1 件）。投与中止に至った悪性腫瘍は 3 例で報告された（血管免疫芽球性Ｔ細胞性リンパ腫 2 例、リンパ腫 1 例）。また、試験中止に至った悪性腫瘍は 1 例で報告された（未分化大細胞型リンパ腫）。

MHE104317 試験及び NPS のデータベースに基づいて集計されたこれらの事象に加えて、死亡に至った悪性腫瘍として T 細胞性リンパ腫（1 例）が GSK Case Management に報告され、GSK 安全性データベースに入力された。本事象のメポリズマブとの因果関係については不明であった。

- 感染症

「感染症および寄生虫症」の SOC が最も多く報告された［281 例中 180 例（64%）、792 件］。

「感染症および寄生虫症」の SOC のうち重篤な事象は、285 例中 47 例（16%）で報告された。1%以上に報告された事象は、肺炎［14 例（5%）］、敗血症［5 例（2%）］、気管支炎、蜂巣炎、医療機器関連感染、憩室炎、胃腸炎及び尿路感染［各 3 例（1%）］であった。

日和見感染の有害事象は、281 例中 12 例（4%）で報告された。2 例以上に報告された事象は、帯状疱疹［8 例（3%）］及びカンジダ性敗血症［2 例（<1%）］であった。メポリズマブとの因果関係があると判断された事象は 2 件（いずれも帯状疱疹）であった。重篤な事象、試験中止又は投与中止に至った事象は認められなかった。寄生虫症の感染の報告はなかった。

- 心事象

重篤な心血管系、血栓塞栓性の事象は、285 例中 31 例（11%）に 47 件報告された。2 例以上に報告された事象は、低血圧［4/285 例（1%）］、うっ血性心不全［3 例（1%）］、心筋梗塞［3 例（1%）］、心房細動、心不全、冠動脈閉塞、頻脈［各 2 例（<1%）］であった。死亡に至った事象は 5 例で報告された（心肺停止、右室不全、心不全、うっ血性心不全及びショック）。いずれの心血管系、血栓塞栓性の事象も、メポリズマブとの因果関係はないと判断された。試験中止又は投与中止に至った事象は 4 件であった（うっ血性心不全、心肺停止、ショック及び右室不全）。

重篤な虚血性の事象は 285 例中 13 例（5%）に 20 件報告された。2 例以上に報告された事象は、一過性脳虚血発作［4 例（1%）］、心筋梗塞［3 例（1%）］、脳血管発作及び冠動脈閉塞［2 例（<1%）］であった。死亡に至った事象は報告されなかった。いずれの事象もメポリズマブとの因果関係はないと判断された。試験中止又は投与中止に至った事象は 2 件であった（脳血管炎及び一過性脳虚血発作）。

16.2.7. 臨床検査値の評価

本プログラムでは、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

CU program の実施中に 7 例で 8 件の妊娠が報告された。いずれの被験者も妊娠によりメポリズマブの投与が中止された。妊娠の転帰は、正常児の出産が 5 件、自然流産が 2 件、人工中絶が 1 件であった。

17. 結論

オープンラベル、非プラセボ対照／非実薬対照のコンパショネートユースプログラムに限界はあるものの、得られたデータは重症 HES 患者（他の治療が無効又は忍容不能）にメポリズマブを投与した時の長期安全性及び有効性を支持するものであった。メポリズマブ投与による臨床的ベネフィットは、治験責任医師による好酸球増多症／疾患コントロール評価、及びベネフィット／リスク評価から示されただけではなく、血中好酸球数が多くの患者において 500/μL 未満で維持されていたことからも示された。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おり、重症で複雑な難治性疾患を対象としていることを考慮すべきである。全般的に、本中間解析の結果は、他の治療が無効又は忍容不能の重症 HES 患者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／リスクを支持するものであった。

18. 報告書の日付

[redacted] 年 [redacted] 月

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）

Type of Adverse Event	Number (%) of Subjects 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