2.5 の略号等一覧

略号（略称）	内　容
ACQ-5	喘息コントロールに関するアンケート
ADA	抗薬物抗体
AERD	アスピリン喘息
AESI	注目すべき有害事象
CI	信頼区間
COPD	慢性閉塞性肺疾患
CRS	慢性副鼻腔炎
CRSwNP	鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎
CSR	総括報告書
CT	コンピュータ断層撮影
CVT	心血管、血栓塞栓性
ECG	心電図
ECRS	好酸球性副鼻腔炎
EGPA	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症
EPOS	European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps
ESS	内視鏡下鼻副鼻腔手術
GCP	医薬品の臨床試験の実施の基準
HES	好酸球増多症候群
HRQoL	健康関連の生活の質
ICS/ETN	吸入ステロイド薬経鼻呼出法
IgG1	免疫グロブリン G1
IL	インターロイキン
INCS	鼻腔内ステロイド
ITT	Intention-to-Treat
JESREC	Japanese Epidemiological Survey of Refractory Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis
LMK	Lund Mackay
LTRA	ロイコトリエン受容体アンタゴニスト
mAb	モノクローナル抗体
MCID	臨床的に意義のある最小差
NP	鼻茸
NSAID	非ステロイド性抗炎症薬
OCS	経口ステロイド薬
PD	薬力学
PK	薬物動態
PnIF	最大鼻急速流量
PP	Per Protocol
QOL	生活の質
SD	標準偏差
SNOT-22	副鼻腔評価テスト-22 質問票
VAS	視覚アナログ尺度

商標

グラクソ･スミスクラインググループ企業の商標
NUCALA

グラクソ･スミスクラインググループ企業の所有でない商標
None

2.5. 臨床に関する概括評価

2.5.1. 製品開発の根拠

2.5.1.1. 疾患について

鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（Chronic Rhinosinusitis with nasal polyps: CRSwNP）

海外において CRSwNP は鼻腔粘膜及び／又は副鼻腔の慢性炎症性疾患であり、鼻腔上部の軟部組織の増殖により、両鼻腔に隆起が生じ（両側性）、鼻閉、嗅覚消失、顔面痛、顔面圧迫感及び鼻汁等の症状を来し、これらの症状が合わさることで患者の健康関連の生活の質（HRQoL）に重大な影響を及ぼす[Alobid , 2008; Alobid, 2011, Kohli , 2017]。これらの症状は常に鼻粘膜の炎症所見を伴ってみられ、鼻内視鏡又はコンピュータ断層撮影（CT）等を用いた画像診断でポリープの存在が認められる。現在のところ、CRSwNP の病因は不明である。

好酸球は、Type 2 炎症及び局所的組織損傷で重要な役割を果たしている[Liu, 2020]。また、好酸球は、CRSwNP の鼻茸（NP）組織中の主要な炎症細胞であり、CRSwNP の発症原因及び予後に関係している可能性があると考えられている[Gevaert, 2011]。好酸球増加を伴う CRSwNP 患者では、伴わない患者と比較して NP の再発リスクが最大 3 倍高く[Brescia 2016; Hoseini, 2012]、好酸球増加と重症度は関連があることが示されている[Aslan, 2017]。NP は再発傾向が強いため再手術が必要になることが多い[Hopkins, 2009; Philpott, 2018; DeConde, 2017; Calus, 2019; Loftus, 2020]。

概して CRSwNP 患者の最大 55%が気管支喘息（喘息）を合併しており[Philpott, 2018; Khan, 2019; Stevens, 2017]、喘息患者において NP を合併している割合は喘息の重症度とともに増加する[Lin, 2011; Shaw, 2015]。喘息を合併する CRSwNP 患者では、NP の再発及び再手術の頻度が喘息合併のない患者より高く[Sella, 2020; Mendelsohn, 2011; Hoseini, 2012; Loftus, 2020]、成人発症又は発症年齢が高い喘息の患者で NP がよくみられると考えられている[Khan, 2019; Won, 2018]。

日本における CRSwNP

従来本邦において CRSwNP は好中球の浸潤が優勢であったが、近年、食習慣や環境の欧米化により、好酸球の浸潤を伴う CRSwNP が増加している[Tokunaga, 2015]。この好酸球浸潤を伴う CRSwNP は、好酸球性副鼻腔炎（ECRS）と命名された[Tokunaga, 2015]。

ECRS は、成人発症で発症原因は不明であり、今世紀に入り報告が増加してきた疾患である。ECRS は、鼻腔内に充満した NP や副鼻腔病変を外科的に摘出してもすぐに再発する難治性の疾患である[厚生労働省, 2017]。欧米と同様に両側の多発性 NP を含む副鼻腔病変と粘稠な鼻汁を呈し、鼻閉と嗅上皮の障害により進行性の嗅覚障害が生じて最終的には嗅覚が消失する可能性がある。また、嗅覚障害によって風味障害を含めた味覚障害を来す。喘息を合併することが多く、口呼吸により喘息発作が誘発されて著しい呼吸障害につながる場合もある。粘稠な耳漏や難聴を呈する難治性中耳炎を伴うこともあり、進行すると失聴に至ることもある。これらの症状は、患者の日常生活に支障を与え生産性の低下をもたらし、生活の質（QOL）に大きな影響を及ぼす。

ECRS に関する全国規模の疫学調査［Japanese Epidemiological Survey of Refractory Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis（JESREC）Study］を基に ECRS の診断基準が 2015 年に発表され、近年では広く浸透している[藤枝, 2015b]。

ECRS の診断基準と重症度分類アルゴリズム（JESREC 基準）を図 2.5.1.1　ECRS の診断基準と重症度分類アルゴリズム（JESREC 基準）に示す。JESREC 基準は、慢性副鼻腔炎（CRS）患者の病態に従って、4 項目（病側、NP の有無、CT 陰影、血中好酸球比率）をスコア化し、合計 11 点以上を有する症例を ECRS に、11 点未満の症例を非 ECRS に分類することができる（図 2.5.1.1　ECRS の診断基準と重症度分類アルゴリズム（JESREC 基準）の a）。更に ECRS 患者を、CT 陰影、血中好酸球比率と 3 つの合併症の合計 5 つの因子を基に、3 つの重症度に分類することができる（図 2.5.1.1 ECRS の診断基準と重症度分類アルゴリズム（JESREC 基準）の b）。本基準は予後を反映したものとなっており、特に重症と分類された ECRS は非常に難治性であると報告されている[藤枝, 2015b]。

a. 診断基準

項目	スコア
病側：両側	3 点
鼻茸あり	2 点
CT にて篩骨洞優位の陰影あり	2 点
末梢血好酸球（%）	
2< ≦5%	4 点
5< ≦10%	8 点
10%<	10 点

JESREC スコア合計 11 点以上を示し、鼻茸組織中好酸球数（400 倍視野）が 70 個以上存在した場合を Definite（確定診断）とする。

b. 重症度分類アルゴリズム

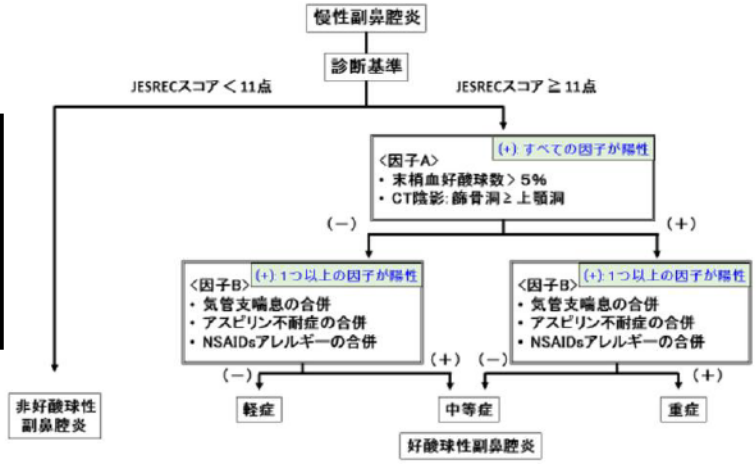


図 2.5.1.1　ECRS の診断基準と重症度分類アルゴリズム（JESREC 基準）

患者数と難病指定について

JESREC 基準で中等症以上の ECRS は、2015 年 7 月に厚生労働省の指定難病に認定されている。ECRS の患者は本邦で 20 万人と推定され、そのうち指定難病に合致する患者は 2 万人と予想されている[厚生労働省, 2017]。また、特定疾患医療受給者証所持者数は、2021 年度末時点で 17,525 人と報告されている[難病情報センター, 2022]。

中国における CRSwNP

中国でも同様に、CRS はよくみられる慢性疾患である。最近の報告では、好酸球性 CRSwNP 患者の割合が 11 年間にわたって顕著に増加したことが示された[Wang, 2019]。中国では、これまでに好酸球性 CRSwNP の診断基準は確立されていないものの、好酸球性 CRSwNP 患者の臨床的特徴及び治療成績は非好酸球性 CRSwNP 患者と顕著に異なる。好酸球性 CRSwNP 患者では、アレルギー性鼻炎や喘息を合併するリスクが高く、広範な副鼻腔疾患と関連することが多く、かつ術後の NP 再発率が高い。

海外の診断方法との比較

現在、欧米で最も利用されているガイドライン European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps（EPOS）では、従来 NP の有無によって CRS を分類していたが、2020 年に発行された EPOS（EPOS2020）の著者は CRS を 1 次性又は 2 次性に分け、更にそれぞれを解剖学的分類により限局性（一側性）又はびまん性（両側性）に分類することを提案した。また、1 次性 CRS は、Type 2 又は Non-type 2 のいずれのエンドタイプが優位であるかによって分類される（図 2.5.1.2　EPOS 2020 における 1 次性 CRS の分類）。また EPOS では視覚アナログ尺度（VAS）を用いて疾患の重症度を定義する[Fokkens, 2020]。

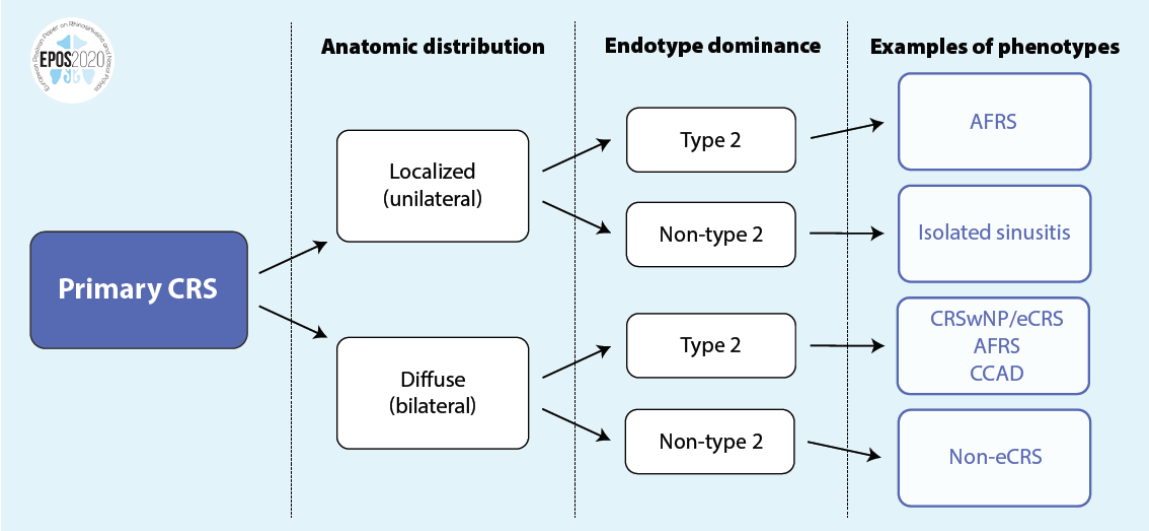


図 2.5.1.2　EPOS 2020 における 1 次性 CRS の分類

国内外の疾患概念及び診断方法には多少の違いが認められるものの、EPOS においても CRSwNP は Type 2 エンドタイプを有し、合併症として喘息及びアスピリン不耐症が重要な因子であると明記されており[Fokkens, 2020]、この点は JESREC 基準の ECRS 及び中国の好酸球性 CRSwNP 患者の考え方と一致している。

このように、本邦の ECRS と欧米／中国の CRSwNP は類似した病態を指し、その患者集団は広く重なっていると考えられる。特に、重症の ECRS と重症の CRSwNP はいずれも再発を繰り返す極めて難治性で QOL の低下した病態を示しており、ほぼ一致した患者集団であると考えられる。以上のことから、疾患概念は本邦と欧米／中国で大きく異なるものではないと考えられる。

2.5.1.2.　現在の治療法及びアンメットメディカルニーズ

ECRS 及び CRSwNP の治療目標は、日本と欧米において共通しており、鼻腔及び副鼻腔内の炎症の軽減、NP の大きさを縮小することで、鼻閉や嗅覚等の症状改善とともに、全身性ステロイドの使用回数を減少し、患者の QOL を改善することである[Fokkens, 2020; 永田 2020]。

欧米で最も利用されているガイドラインである EPOS では、鼻腔内ステロイド（INCS）と生理食塩水を用いることが CRSwNP 治療の主軸とされており、効果が不十分で重度の症状を有する場合には、経口ステロイド薬（OCS）及び内視鏡下鼻副鼻腔手術（ESS）が用いられる[Fokkens, 2020]。中国においても、EPOS と同様の治療方針である[Liu, 2020]。

本邦において CRS の治療は ESS もしくはマクロライド少量長期療法、ECRS には OCS が主な治療法であり[藤枝, 2015]、これらの疾患に対して承認はされていないものの、欧米と同様に INCS も使用されている[大久保, 2017]。しかし、NP は再発傾向が強く、ESS で治療された患者において、多くの場合で数ヵ月から数年の間に再手術を要する[Brescia, 2015]。再手術を繰り返すことで治療成功率が低下し、更に副作用が生じる可能性が高くなることが知られている[Bhattacharyya, 2004; Chu, 1997]。また、特に OCS の長期使用は重篤な副作用を呈する恐れがあり、いずれの現行の治療法を用いたとしても再発を繰り返すため、長期間のコントロールは非常に困難である。従って、ECRS に対する根治的な治療法が確立されていない現状において、重篤な副作用が危惧される既存の治療法に代わる、より安全で有効な治療選択肢の提供が強く求められている。

近年、CRSwNP／ECRS の疾患形成の分子機序を考慮し、最適な治療方法を選択する動きが国際的に高まっている[竹野, 2018]。更に、CRSwNP 及び ECRS と相互に関連のある合併症（喘息、好酸球性中耳炎等）の治療も視野に入れた治療薬の選択も考慮され始めている。2020 年 3 月には、ヒト型抗ヒトインターロイキン（IL）-4/13 受容体モノクローナル抗体であるデュピルマブ（遺伝子組換え）が「鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（既存治療で効果不十分な患者に限る）」の効能・効果で本邦において承認されたことにより、Type 2 炎症に作用する新たな治療選択肢として追加された。

しかしながら、CRSwNP／ECRS の病態の中心であり、再発にも関与すると考えられる好酸球を、より選択的にコントロールすることができる治療法のニーズは未だに存在し、新たな薬剤の開発が望まれている。

2.5.1.3. メポリズマブの特徴及び作用機序

メポリズマブ（遺伝子組換え）（以下、メポリズマブ）は、血中及び組織中の好酸球を制御する主なサイトカインであるヒト IL-5 に特異的かつ高親和性に結合するヒト化モノクローナル抗体［免疫グロブリン G1（IgG1）、kappa、mAb］である。重症好酸球性喘息及び好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）の追加維持治療薬として、日本や米国及び欧州をはじめとする多くの国々で承認されている。その他の適応として、海外においては好酸球増多症候群（HES）及び CRSwNP が承認されており、現在海外において、[redacted] の開発が進められている。

本邦においては「ヌーカラ皮下注用 100 mg」の販売名で、2016 年 3 月に成人及び 12 歳以上の小児に対して「気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る）」の効能・効果で承認されている。また、2018 年 5 月に成人に対して「既存治療で効果不十分な好酸球性多発血管炎性肉芽腫症」の効能・効果で承認され、2020 年 3

月に気管支喘息について、6 歳以上 12 歳未満の小児に対する用法・用量が承認されている。

2020 年 3 月には、凍結乾燥製剤である「ヌーカラ皮下注用 100 mg」に加え、安全装置と組み合わせたメポリズマブの薬液が充填されたプレフィルドシリンジ（PFS）製剤（安全装置付き PFS 製剤）である「ヌーカラ皮下注 100 mg シリンジ」と、ペン型の注入器と組み合わせたメポリズマブの薬液が充填された PFS 製剤である「ヌーカラ皮下注 100 mg ペン」が承認されている。更に、2022 年 6 月にこれまで凍結乾燥製剤を使用する必要があった 6 歳以上 12 歳未満の小児の気管支喘息に対し、メポリズマブを 40 mg 含有する安全装置付き PFS 製剤である「小児用ヌーカラ皮下注 40 mg シリンジ」が承認されている。

2.5.1.1 に示す通り、CRSwNP／ECRS 患者の NP 組織中の主な炎症細胞は好酸球であり、疾患形成や重症化要因、更には予後にも関与すると考えられ、ECRS において好酸球は病態の中心的な役割を担っている。メポリズマブは、好酸球の分化、生存及び活性化に関与する主要なサイトカインである IL-5 に高い特異性及び親和性で結合する抗 IL-5 抗体であり、IL-5 を中和することで、血中及び NP 組織中の好酸球数を減少させることから、CRSwNP／ECRS 治療において新たな選択肢となると考えた。

2.5.1.4. 臨床開発計画

2.5.1.4.1. 海外臨床開発計画

CRSwNP の適応に係る開発は、海外で先行しており、米国及び欧州では、既存治療によってもコントロール不十分な CRSwNP の成人患者に対する追加維持治療薬として 2021 年に承認され、その後も多くの国々で承認されている[BLA 761122/S-006; BLA-125526/S-018; EMEA/H/C/3860/II/35]。

2.5.1.4.2. 国内臨床開発計画

本邦におけるメポリズマブの CRSwNP の適応に係る開発計画は、海外での開発計画に基づき、過去に実施した独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、医薬品医療機器総合機構）との対面助言及び事前面談で得られた助言を踏まえて計画した。

2.5.1.4.2.1. 民族的要因の影響

本邦における CRSwNP の適応に係るメポリズマブの臨床データパッケージを構築するに当たり、日本人 ECRS 患者と外国人 CRSwNP 患者における外因性及び内因性の民族的要因について検討した。

本邦の ECRS と欧米の CRSwNP は、NP の形成を伴う鼻腔粘膜及び／又は副鼻腔の慢性炎症疾患であり、その発症機序及び予後には好酸球が関与しているとされることから、両極における ECRS と CRSwNP の患者集団は広く重なると考えられる（2.5.1.1）。また、本邦において ECRS に対する治療の中心は OCS 及び ESS であり、国内外で大きな差はない。加えて、INCS は、欧米ではガイドラインにて初期治療として使用が推奨されており、本邦では

適応を取得していないものの、実臨床で使用されている（2.5.1.2）。以上より、国内外の診断及び治療の観点において、外因性の民族的要因として考慮すべき大きな差はないと考えられる。

また、内因性の民族的要因において、メポリズマブはヒト化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によって異化され、この作用における民族差は報告されていない。

更に、重症喘息及び EGPA の開発プログラムにおける試験成績より、以下の結果が得られている。

- メポリズマブを皮下投与又は静脈投与した時、線形性、用量比例性及び時間非依存性の薬物動態（PK）を示した。
- 体重が最も重要な内因性要因であることが確認されたものの、臨床的に意味のある影響は認められず、体重による用量調整は不要であると考えられた。
- 外国人（大半が白人）を対象に実施した臨床薬理試験（SB-240563/018 試験）、日本人を対象に実施した臨床薬理試験（MEA115705 試験）の結果及び重症喘息患者を対象としてメポリズマブ 100 mg を皮下投与及び 75 mg を静脈内投与した国際共同第 III 相試験（MEA115588 試験）、並びに EGPA 患者を対象としてメポリズマブ 300 mg を皮下投与した国際共同第 III 相試験（MEA115921 試験）の結果から、日本人と外国人で PK に大きな差はなかった。更に、健康成人及び様々な好酸球性疾患患者を対象とした複数の試験を併合した母集団 PK 解析の結果、臨床的に意味のある内因性の民族的要因は認められず、疾患に関連した共変量も特定されなかった。

以上の検討より、メポリズマブは外因性及び内因性の民族的要因による影響を受けにくい薬剤であると考えられ、日本人 ECRS 患者が参加した国際共同第 III 相試験（209692 試験）を主体とし、海外で実施した CRSwNP 患者を対象とした臨床試験を含めた臨床データパッケージは構築可能であると考えた。

2.5.1.4.2.2. 国内臨床データパッケージ

国内臨床データパッケージは医薬品医療機器総合機構との対面助言（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施、[redacted]）における助言を踏まえ（2.5.1.4.3）、表 2.5.1.1 に示す臨床データパッケージを構築した。

本臨床データパッケージには、CRSwNP を対象としてメポリズマブの有効性及び安全性を評価した 2 つの第 III 相試験（209692 試験及び 205687 試験）と第 II 相試験（MPP111782 試験）を評価資料として含めた。なお、209692 試験では、データの信頼性が保証できない施設における全被験者のデータを除外した集団（該当症例除外集団）の試験成績を評価資料とし、該当症例除外前の集団における試験成績は参考資料とした（2.5.1.5）。

主たる臨床試験である 209692 試験は、本邦から参加した CRSwNP 及び ECRS 患者におけるメポリズマブの有効性及び安全性を評価した臨床試験である。海外の承認申請において主

たる臨床試験であった 205687 試験は、試験対象集団が 209692 試験と広く重なることから、本申請においても 209692 試験の有効性及び安全性の結果を裏付ける臨床試験である。また、メポリズマブは外因性及び内因性の民族的要因による影響を受けにくいと考えられたため（2.5.1.4.2.1）、2 つの第 III 相試験の用法・用量は CRSwNP 患者を対象とした MPP111782 試験の結果とこれまでに実施した様々な適応症に関する臨床試験で得られた結果を基に設定した。そのため、検討に用いた MPP111782 試験もまた、用法・用量の根拠となる重要な臨床試験である。

参考資料である PK/PD 解析（2018N368706_00）は、CRSwNP 患者における好酸球数減少と有効性指標との関係性を説明する用法・用量の設定根拠となるデータであることから、参考資料として臨床データパッケージに含めた。

更に、日本人 ECRS 患者にメポリズマブを投与した時の安全性を裏付けるデータとして、海外で実施した MPP111782 試験及び 205687 試験の安全性併合解析、EGPA を対象とした国際共同第 III 相試験における NP を合併した部分集団における追加安全性解析、重症喘息及び EGPA を対象とした特定使用成績調査において ECRS もしくは／及び NP を合併した部分集団の結果を参考資料として臨床データパッケージに含めた。

表 2.5.1.1　国内臨床データパッケージ

資料区分	開発相	試験番号	目的	試験対象集団	用法・用量/投与期間	実施国
評価	II	MPP111782	有効性、安全性 PK, PD	CRSwNP	メポリズマブ 750 mg IV プラセボ IV 4 週間毎/ 24 週間	国際共同 （日本不参加）
評価	III	205687	有効性、安全性 PK, PD, PPK	CRSwNP	メポリズマブ 100 mg SC プラセボ SC 4 週間毎/ 52 週間	国際共同 （日本不参加）
評価	III	209692	有効性、安全性 PK, PD, PPK	CRSwNP/ECRS（該当症例除外集団）	メポリズマブ 100 mg SC プラセボ SC 4 週間毎投与/ 52 週間	国際共同 （日本参加）
参考				CRSwNP/ECRS（該当症例除外前の集団）		
参考	-	MPP111782 試験及び 205678 試験の併合解析［Integrated Summary of Safety （ISS）］	安全性	-	-	-
参考	-	PK/PD 解析 （2018N368706_00）	PK/PD 解析	-	-	-
参考	III	安全性追加解析 （MEA115921）	安全性	EGPA（NP が合併する部分集団）	メポリズマブ 300 mg SC プラセボ SC 4 週間毎/52 週間	-
参考	-	特定使用成績調査 （208505）	安全性	EGPA （ECRS もしくは/及び NP が合併する部分集団）	メポリズマブ 300 mg SC プラセボ SC 4 週間毎/ 96 週間	日本

参考	-	特定使用成績調査（204524）	安全性	重症気管支喘息（ECRS もしくは/及び NP が合併する部分集団）	メポリズマブ 100 mg SC プラセボ SC 4 週間毎/最大 52 週間	日本

2.5.1.4.3. 国内規制当局からの助言

本邦でのメポリズマブの CRSwNP の適応に係る開発計画において、[redacted]について助言を得るために実施した治験相談の概要を表 2.5.1.2 に、医薬品医療機器総合機構から得た助言の要約を以下に記載した。対面助言の議事録は 1.13.2 に添付した。

表 2.5.1.2 医薬品医療機器総合機構との治験相談の概要

実施日	相談区分（受付番号）	相談事項
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	医薬品[redacted] 相談（オーファン以外）（[redacted]）	・[redacted] ・[redacted] ・[redacted]
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	医薬品[redacted]相談（オーファン以外）（[redacted]）	・[redacted] ・[redacted]
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	[redacted]	・[redacted] ・[redacted]
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日[redacted]（[redacted]）	医薬品[redacted]相談（[redacted]）	・[redacted]

2.5.1.4.3.1. 医薬品[redacted]相談（オーファン以外）（[redacted], 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日実施）

- [redacted]：[redacted]と考える。従って、[redacted]と考える。[redacted]ことは理解したが、[redacted]を検討すること。
- [redacted]：[redacted]と考える。
- [redacted]において、[redacted]と考える。一方で、[redacted]と考える。[redacted]すること。また、[redacted]

[redacted]すること。

2.5.1.4.3.2. 医薬品[redacted]相談（オーファン以外）（[redacted], 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日実施）

- [redacted]
  - [redacted]：[redacted]と考える。
  - [redacted]：[redacted]と考えるため、[redacted]と考える。
  - [redacted]：[redacted]こと。
- [redacted]：[redacted]と考える。なお、[redacted]と考えるため、[redacted]とすること。
- [redacted]：[redacted]と考える。
  - [redacted]：[redacted]がある。
  - [redacted]：[redacted]とされており、[redacted]と考えられることから、[redacted]と考える。
  - [redacted]：[redacted]とされており、[redacted]と考える。ただし、[redacted]と考える。

上記の助言に基づき、[redacted]し、[redacted]（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日実施）にて[redacted]に本邦から参加した。[redacted]の主な変更点は以下の通りである。

- [redacted]：[redacted]を[redacted]

- [redacted]：[redacted]した。
- [redacted]：[redacted]とした。

2.5.1.4.3.3. 医薬品[redacted]相談（[redacted], 20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日[redacted]に[redacted]により実施）

[redacted]と考えることから、[redacted]と考える。

2.5.1.5. GCP の遵守

すべての試験は、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の原則を遵守したグラクソ・スミスクライングループ企業の標準業務手順書に従って実施した。すべての試験を、倫理委員会又は治験審査委員会の承認を得て実施した。全被験者から同意を取得し、治験実施時点で適用されたヘルシンキ宣言に従って試験を実施した。必要に応じ、規制当局の承認を取得した。

治験実施支援機関（SMO）である株式会社メディファーマ（以下、「メディファーマ社」）が医療機関から受託した治験業務において、厚生労働省により GCP 違反が確認された[厚生労働省, 2023]。209692 試験において 2 施設（施設番号：[redacted] 及び [redacted]）がメディファーマ社による支援を受けており、両施設で合計 6 例（メポリズマブ群：4 例、プラセボ群：2 例）が組み入れられた。209692 試験の総括報告書の作成後及び本申請後に情報が確認され、データの信頼性が保証できない両施設における全被験者のデータを除外した集団（該当症例除外集団）を対象に解析を行った。該当症例除外集団における試験成績を本申請における評価資料とし、該当症例除外前の集団における試験成績は参考資料とした（2.5.1.4.2.2）。なお、有効性評価項目において推定される治療効果及び有害事象のプロファイルは、該当症例除外集団と該当症例除外前の集団の間で一貫していた。

2.5.2. 生物薬剤学に関する概括評価

メポリズマブ（遺伝子組換え）の鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（CRSwNP）を適応とした開発に際して、生物薬剤学試験に該当する新たな試験は実施していない。

2.5.3. 臨床薬理に関する概括評価

本承認申請はメポリズマブ（遺伝子組換え）（以下、メポリズマブ）の新効能である鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（CRSwNP）に係る医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請である。健康被験者、6 歳以上の気管支喘息患者及び成人の好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者における薬物動態（PK）の成績に関しては、既に評価されている（1.13.1.3）。

本 2.5.3 では、国際共同第 III 相試験である 209692 試験の結果を中心に、CRSwNP 患者にメポリズマブを投与したときの PK 及び薬力学（PD）について、海外第 III 相試験である 205687 試験との比較を含めて示す。なお、209692 試験について、本項では評価資料である該当症例除外 PK 集団及び該当症例除外 PD 集団の結果を記載し、参考資料である PK 集団及び PD 集団の結果は 2.7.2.に記載する。

2.5.3.1. 薬物動態

メポリズマブは可溶性リガンドを標的とするヒト化モノクローナル抗体であり、PK プロファイルは他のモノクローナル抗体と同様である。静脈内及び皮下投与したときの PK は線形性を示し、用量比例及び時間非依存的であり、一次吸収及び一次消失を伴う 2-コンパートメントモデルを用いて記述された。また、PK パラメータ（母集団 PK 解析による推定値）は、試験、疾患、民族間で一貫していた（1.13.1.3）。

209692 試験で得られた日本人を含む被験者の PK データは、既に確立された母集団 PK 解析モデルを用いて十分に記述された。母集団 PK 解析モデルに含めている体重及びクレアチニンクリアランス以外に明らかな共変量はみられず、モデル改変は不要であった（2.7.2.3.1）。

メポリズマブ 100 mg を 4 週間毎に皮下投与したときの日本人における定常状態の PK パラメータ（母集団 PK 解析による推定値）は、209692 及び 205687 試験の外国人と類似していた。また、CRSwNP 患者の曝露量は重症喘息患者で以前みられた曝露量と同程度であった（2.7.2.3.1）。

2.5.3.2. 薬力学

209692 試験のメポリズマブ群において、投与開始から 4 週以内に血中好酸球数はベースラインから著しく減少し（84%）、52 週目まで低値で維持された。52 週目では、プラセボに対する血中好酸球減少率は日本人で 88%、外国人で 82%、全体では 85%であり（2.7.2.2.1.2）、205687 試験（83%）（2.7.2.2.2.2）と同程度であった。

2.5.3.3. 免疫原性

メポリズマブ投与後に抗薬物抗体（ADA）陽性を示した被験者は、209692 試験では 79 例中 4 例であり、205687 試験における ADA 陽性率と同程度であった。ADA 陽性者において PK に明らかな影響は認められなかった。メポリズマブ群のいずれの試験においても中和抗体陽性の被験者はみられなかった（2.7.2.4.1）。

2.5.3.4. まとめ

CRSwNP 患者におけるメポリズマブ皮下投与の PK プロファイルは、これまでに得られている他の好酸球性疾患の結果と類似していた。また、メポリズマブ 100 mg を皮下投与した 209692 試験における日本人と外国人及び 205687 試験の外国人の PK プロファイルも類似しており、好酸球数の減少も日本人と外国人は同程度で、新たな所見はみられなかった。日本人と外国人の CRSwNP 患者において、メポリズマブ 100 mg を 4 週間毎に投与したときの PK 及び PD に臨床的に意味のある民族差はみられないことが確認された。

2.5.4. 有効性の概括評価

2.5.4.1. 緒言

本申請における臨床データパッケージを 2.5.1.4.2.2 に示す。鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（CRSwNP）患者に対するメポリズマブ（遺伝子組換え）（以下、メポリズマブ）の有効性は、本邦から参加した国際共同第 III 相試験である 209692 試験、海外第 III 相試験である 205687 試験及び海外第 II 相試験である MPP111782 試験に基づいて評価する。

本 2.5.4 では、209692 試験の結果を中心に、海外第 III 相試験である 205687 試験との比較を含めて示す。209692 試験の日本人部分集団の結果を用いて日本人の有効性を評価した結果を 2.5.4.3.2.7 に、日本人が自己投与を行った時の有効性を評価した結果を 2.5.4.3.2.7.4 に示す。また、日本人 CRSwNP 患者において推奨されるメポリズマブの用法・用量について 2.5.4.4.1 で述べる。なお、有効性データの詳細な要約は 2.7.3 に示す。

2.5.4.2. 海外で実施した CRSwNP を対象とした試験

2.5.4.2.1. 205687 試験

205687 試験は、CRSwNP の成人患者を対象に追加維持療法としてメポリズマブ 100 mg を皮下投与した時の臨床的有効性及び安全性を評価する国際共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、第 III 相試験であった。試験対象集団は、再発性の CRSwNP を有する成人被験者（18 歳以上）で構成された。被験者は、過去 10 年間に鼻茸（NP）に対する手術歴が 1 回以上あり、標準治療による治療にもかかわらず NP が再発しており、NP 手術を必要とする患者であった（試験登録時）。本試験は、4 週間の導入期間と、それに続く 52 週間の治験薬投与期間及び後観察期間（無治療）で構成された。被験者はすべての試験期間を通して CRSwNP の標準治療を受け、その内訳は、毎日使用する鼻腔内ステロイド（INCS）並びに必要に応じて実施する生理食塩液による鼻腔内洗浄、高用量経口ステロイド薬（OCS）及び／又は抗生物質の短期投与であった。

合計で 407 例がランダム化され、少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けた。ITT 集団のほとんど（92%）が試験を完了した。

主要評価項目（co-primary endpoint）は、Week 52 の内視鏡検査における鼻茸スコア（NP スコア）の合計のベースラインからの変化量及び Week 52 直前 4 週間における鼻閉の視覚アナログ尺度（VAS）症状スコアの平均値のベースラインからの変化量であった。重要な副次評価項目は、Week 52 までの初回の鼻手術までの時間であった。その他の副次評価項目は、Week 52 直前 4 週間における全般的な VAS 症状スコアの平均値のベースラインからの変化量、Week 52 の SNOT-22 総スコアのベースラインからの変化量、Week 52 までに NP に対して全身性ステロイド薬を必要とした被験者の割合、Week 52 直前 4 週間における複合 VAS スコア（鼻閉、鼻汁、痰及び嗅覚消失の VAS スコアの合計）の平均値のベースラインからの変化量及び Week 52 直前 4 週間における嗅覚消失に関する VAS 症状スコアの平均値のベースラインからの変化量であった。

Co-primary endpoint 及びすべての副次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統計学的に有意な結果が示された（表 2.7.3.3-4、表 2.7.3.3-5）。

2.5.4.2.2. MPP111782 試験

MPP111782 試験は、標準治療下の成人 CRSwNP 患者を対象とした 2 つのパート（パート A 及び B）からなるランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同、海外第 II 相試験であった。被験者は、1:1 の比でメポリズマブ 750 mg 群又はプラセボ群にランダム化され、パート A では 4 週間に 1 回、合計 6 回の静脈内投与を受けた。初回投与を Week 1（ベースライン）来院に、最終投与を Week 21 来院に行い、有効性の最終評価を Week 25 来院に行った。パート B は、標準治療としての INCS 以外の投与は行わず、投与後の NP の変化を評価する後観察期間であったが、組み入れられた被験者が少なく、有効性の結果は限定的であった。

合計で 105 例が少なくとも 1 回の治験薬の投与を受け、Intent-to-Treat（ITT）集団に含まれた。このうち 100 例が有効性解析の主たる解析対象集団である Per Protocol（PP）集団に含まれた。

有効性の主要評価項目は、パート A 終了時（Week 25）に手術の必要性が低下した被験者数［NP スコア及び VAS スコアを用いた NP 評価の複合評価に基づく（表 2.7.3.1-2）］であった。事前に規定した主たる解析対象集団である PP 集団では、Week 25 時点で、手術を必要としなかった被験者の割合は、プラセボ群と比較してメポリズマブ群で統計学的有意に高かった［メポリズマブ群 16 例（33%）、プラセボ群 5 例（10%）］（p=0.003）。ITT 集団においても同様に、統計学的に有意な差がみられた（p=0.006）（表 2.7.3.2-18）。

2.5.4.3. 日本人を含む 209692 試験

2.5.4.3.1. 試験デザインの概要

2.5.4.3.1.1. 209692 試験における用法・用量選択の根拠

209692 試験で評価した用法・用量であるメポリズマブ 100 mg の 4 週毎の皮下投与は、海外第 III 相試験である 205687 試験で評価した用量と同一であった。この用量は、臨床開発プログラムで評価された有効性、安全性及び薬物動態（PK）/薬力学（PD）解析（2.7.2.3.2.1）に基づいて設定された。

209692 試験の用法・用量を 205687 試験と同一とすることは、メポリズマブの PK／PD（血中好酸球数）が民族にかかわらず変わらないこと（2.7.2.3.3）、血中好酸球数の減少が疾患にかかわらずみられること（2.7.2.3.2.2）、更に、209692 試験の対象集団において血中好酸球数及び効果に影響を与えるようなベースライン時の特性が 205687 試験と相違がないこと（表 2.7.3.3-3）から妥当と考えた。

用量選択の根拠に関する更なる詳細は 2.5.4.4 及び 2.7.3.4 に示す。

2.5.4.3.1.2. 209692 試験における試験対象集団の選択

209692 試験の選択／除外基準は、試験対象集団が標準治療を受けているにもかかわらず手術の適応のある重度の CRSwNP／好酸球性副鼻腔炎（ECRS）（以下、CRSwNP。本邦の

ECRS と欧米／中国の CRSwNP は類似した病態を指し、その患者集団は広く重なっていると考えられる。詳細は 2.5.1.1 に記載した）患者を代表する被験者となるように設定した。

試験対象集団は、以下を満たす CRSwNP を有する 18 歳以上の成人患者で構成された。

- Japanese Epidemiological Survey of Refractory Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis（JESREC）ガイドライン[Tokunaga, 2015]で定義された JESREC スコアが 11 点以上
- 内視鏡検査における鼻茸スコア（NP スコア）が最高 8 のうち 5 以上、かつ各鼻腔のスコアが 2 以上
- 鼻閉の VAS 症状スコアが 5 を上回る重度の NP 症状
- スクリーニング時点で以下の 1 つ以上に該当する
  - 鼻茸（NP）を除去するための NP 手術歴がある
  - 過去 2 年以内に NP 治療を目的とした連続 3 日以内の全身性ステロイド薬の使用歴がある
  - 全身性ステロイド薬に対する医学的禁忌／不耐性がある
- スクリーニング前 12 週間以上にわたり以下の 2 つ以上の異なる CRS の症状が存在する 1 つの症状は、
  - 鼻詰まり／鼻閉塞／鼻閉
    又は
  - 鼻汁（前／後鼻漏）

  他の症状は、
  - 顔面痛／顔面圧迫感
    及び／又は
  - 嗅覚の減弱若しくは消失

実臨床に合わせて、すべての被験者は 52 週間の治験薬投与期間を通じて CRSwNP の標準治療を継続することとした。各国の診療方針に応じて、標準治療には INCS、生理食塩水による鼻腔内洗浄、全身性ステロイド及び／又は抗生物質の短期投与が含まれた。各国の標準治療／療法に応じて、INCS 及び／又はロイコトリエン受容体拮抗薬の投与を受けている被験者が参加する可能性があったが、可能であれば、試験期間を通してこれらの治療を中断又は用量変更せずに継続することが求められた。スクリーニング前に INCS 又はロイコトリエン受容体拮抗薬を使用していない場合、試験期間中に INCS 又はロイコトリエン受容体拮抗薬の使用を開始することは禁止された。

日本では、気管支喘息（喘息）を合併する CRSwNP 患者の NP の管理に吸入ステロイド薬経鼻呼出法（ICS/ETN）を用いることがある[Kobayashi, 2018]。CRSwNP に対する ICS/ETN の長期有効性はまだ十分に評価されていないものの、NP の大きさに対する ICS/ETN の短期有効性の報告もある[Kobayashi, 2018]。したがって、喘息及び NP に対し ICS/ETN を使用する本試験の被験者は、試験期間を通してその使用を継続することとした。

すべての選択・除外基準は 5.3.5.1 209692 試験 CSR Amendment 1 Section4.4.1 を参照のこと。

2.5.4.3.1.3. 209692 試験における有効性評価項目

2.5.4.3.1.3.1. 主要評価項目（co-primary endpoint）

鼻閉塞／鼻閉は CRSwNP の最も重度で顕著な症状の 1 つであり、患者にとって最も煩わしい症状の 1 つである[Fokkens, 2020]。NP の大きさ及び鼻閉症状の軽減は、CRSwNP 治療の重要な目標であり、鼻閉の客観的評価と患者が訴える症状の主観的な評価の両方を捉えるために、209692 試験では以下の 2 つの co-primary endpoint を設定した。

- Week 52 の NP スコアの合計のベースラインからの変化量（中央判定による評価）
- Week 52 の直前 4 週間における鼻閉の VAS 症状スコアの平均値のベースラインからの変化量

NP スコアはトレーニングを受けた医療従事者が治験実施施設で評価した。更に、評価画像を中央検査機関に送付し、独立評価者による中央判定により NP スコアを判定した。鼻閉の VAS 症状スコアをスクリーニングから試験期間終了時まで 1 日 1 回朝に電子日誌により収集した。

2.5.4.3.1.3.2. 副次評価項目

副次評価項目を表 2.5.4.1 に示す。

表 2.5.4.1 209692 試験の副次評価項目

副次評価項目	根拠
Lund-Mackay（LMK）-CT スコア	
・Week 52 における LMK CT スコアのベースラインからの変化量	LMK CT スコアは、混濁度に応じた部位別スコアに基づいて評価し、そのスコアを左右の上顎洞、前篩骨洞、後篩骨洞、蝶形骨洞、前頭洞に適用する。客観性が高く[Hopkins, 2007; Ryan, 2011]、再現性のある評価法であり[Bhattacharyya, 1999]、CRSwNP の評価法として臨床現場で広く利用されている[Bachert, 2019; Gevaert, 2013]。
CRSwNP の全般的な症状	
・Week 52 の直前 4 週間における全般的な VAS 症状スコアの平均値のベースラインからの変化量 ・Week 52 の直前 4 週間における複合 VAS スコア（鼻閉、鼻汁、痰及び嗅覚消失の VAS スコアの合計）の平均値のベースラインからの変化量 ・Week 52 の直前 4 週間における嗅覚消失に関する VAS 症状スコアの平均値のベースラインからの変化量	NP は、鼻閉、後鼻漏、嗅覚消失、顔面痛／顔面圧迫感及び鼻汁をはじめとする様々な症状を引き起こし、これらの症状はいずれも患者の生活の質を大きく低下させる可能性がある[Alobid , 2008; Alobid, 2011, Kohli , 2017]。CRSwNP のこれらの症状を改善できる治療法が求められる。
健康関連の生活の質（HRQoL）	

副次評価項目	根拠
・Week 52 における副鼻腔評価テスト-22 質問票（SNOT-22）総スコアのベースラインからの変化量	CRSwNP の症状は HRQoL に重大な影響を及ぼす[Alobid 2008; Alobid, 2011, Kohli , 2017]。SNOT-22 は信頼性の高いアウトカム指標であり、NP の転帰を評価する手段として推奨されている[Browne, 2006]。
鼻手術及び／又は全身性ステロイド薬の使用	
・Week 52 までの CRSwNP に対する初回の鼻手術[a]又は全身性ステロイド薬投与までの時間	鼻手術及び全身性ステロイド薬の使用を減らすことは、重要な CRSwNP 治療目標である。 NP は再発傾向が強いため再手術が必要になることが多い[Hopkins, 2009a; Philpott, 2018; DeConde, 2017; Calus, 2019; Loftus, 2020]。NP を除去するための再手術は成功率の低下を伴い、鼻粘膜の永続的な損傷及び瘢痕による嗅覚消失等の副作用が生じる可能性が高くなる[Bhattacharyya, 2004; Chu, 1997]。 ステロイド薬は症状を大きく改善し、NP の大きさを縮小させることが知られているが、効果が短期的であり、副作用を伴うため、長期及び／又は頻繁な使用はできない[Hox, 2020]。

a. 器具を用いて鼻腔の組織を切開及び切除（ポリープ切除）する処置と定義。

2.5.4.3.1.3.3. その他の評価項目

上記の co-primary endpoint 及び副次評価項目に加え、209692 試験ではその他の有効性の評価項目としてメポリズマブ投与の経時的な評価及びレスポンダー解析も含めた（5.3.5.1. 209692 CSR Amendment 1, Section 2）。

更に、喘息コントロールに対するメポリズマブの効果についても、その他の評価項目に含めた。CRSwNP 患者の最大 55%が喘息を合併しており[Philpott, 2018; Khan, 2019; Stevens, 2017]、NP の存在により喘息の重症度が高まる[Lin, 2011; Shaw, 2015]。喘息コントロールに関するアンケート（ACQ-5）は 5 項目からなる質問票で、患者の喘息コントロールの指標として開発されたものであり、0.5 ポイント以上の減少を臨床的に意義のある最小差（MCID）と定義している[Juniper, 2005]。

喘息を合併する被験者では、以下の項目を評価した。

- Week 4、8、24 及び 52 における ACQ-5 スコアのベースラインからの変化量
- Week 4、8、24 及び 52 において ACQ-5 スコアがベースラインから意義のある減少である 0.5 ポイント以上の減少に至った被験者の割合
- Week 4、8、24 及び 52 までの臨床的に重要な喘息増悪の回数［臨床的に重要な喘息増悪とは、3 日間以上の全身性ステロイド薬（静脈内又は経口ステロイド）投与、又は筋肉内ステロイドの単回投与及び／又は救急外来受診及び／又は喘息による入院を必要とする喘息の悪化と定義する］

更に、自己投与を行う意思がある日本人被験者は、Week 32 以降に医療従事者の監督の下で自己投与を行うことができたため、Week 32 以降に自己投与に成功した被験者の割合及び自己投与を行った被験者における有効性を評価した。

2.5.4.3.1.3.4. 209692 試験における有効性解析の統計学的検討事項

有効性の主要解析対象集団は ITT 集団であった。ITT 集団は、ランダム化されたすべての被験者のうち、治験薬を 1 回以上投与された被験者で構成され、ランダム化時に割り付けられた群に従い解析された。 被験者数は、有効性の co-primary endpoint である Week 52 の NP スコアの合計及び Week 52 直前の 4 週間における鼻閉の VAS 症状スコアのベースラインからの変化量が群間で統計学的に有意な差を示す検出力が 90%以上となるように設定された。

主要 estimand は、CRSwNP と診断された被験者における、a）Week 52 の内視鏡検査における NP スコアの合計のベースラインからの変化量の平均値及び b）Week 52 直前の 4 週間における鼻閉の VAS 症状スコアの平均値のベースラインからの変化量の平均値についての、メポリズマブ 100 mg 皮下投与群とプラセボ群の差であった。なお、主要 estimand では、COVID-19 パンデミックと関連しない治験薬の投与中止若しくは標準治療の変更／禁止薬の使用開始、CRSwNP に対する全身性ステロイド薬投与又は 2 回以上の連続した治験薬投与中断の有無にかかわらず、鼻手術を受けた被験者には手術当日以降は可能な限り最悪のスコアを割り当てた。COVID-19 パンデミックと関連する事象の影響を受けるデータは missing at ramdom として取り扱った。その他の中間事象はすべて治療方針ストラテジーを用いて取り扱った。欠測データと中間事象の取扱いの影響を評価するため、更なる感度解析及び補足的解析を実施した。

副次評価項目に関する estimand には、主要 estimand と同一の対象集団、要約指標及び中間事象のストラテジーを用いたが、Week 52 までの CRSwNP に対する初回の鼻手術又は全身性ステロイド薬投与までの時間については例外とした。Time to event 解析では、CRSwNP に対する手術及び全身性ステロイド薬投与の両方をイベントとみなし、中間事象とはみなさなかった。

複数の副次評価項目を設定しているため、閉検定手順を用いて多重性を調整した。

なお、試験開始時は co-primary endpoint 及び副次評価項目の要約指標及び解析方法を変化量の中央値としていたが、CRSwNP に関する米国食品医薬品局（FDA）規制ガイダンス案[FDA, 2021]と整合させるため、治験実施期間中に上記の通り変化量の平均値に変更した。また、被験者数を再計算し、平均値の群間差へ要約指標を変更しても十分な検出力を有することを確認した。被験者数の変更は行わなかった。中間事象、欠測値の補完方法、感度分析及び補足的解析についても見直しを行い、鼻手術を受けた被験者には手術日以降に可能な限り最悪のスコアで補完した。また、CRSwNP に対する全身性ステロイド薬の使用は補足的解析において中間事象に含めた。

209692 試験の統計解析の詳細は、2.7.3.1.3.3.1 に記載した。

ITT 集団からデータの信頼性が保証できない可能性のある 2 施設（施設番号 [redacted] 及び [redacted]）の医療機関で組み入れられた被験者すべてを除外した集団を該当症例除外 ITT 集団

と定義した（2.5.1.5）。該当症例除外 ITT 集団の結果を評価資料、ITT 集団の結果を参考資料として結果を提示する。

2.5.4.3.1.4. 209692 試験と 205687 試験の試験デザインの比較

209692 試験のデザインは、co-primary endpoint、用法・用量及び投与期間を含め、海外第 III 相試験である 205687 試験のデザインと極めて類似していた。組み入れられた被験者はいずれの試験においても、NP スコアの合計が 5 以上（かつ各鼻腔のスコアが 2 以上）、鼻閉の VAS 症状スコアが 5 超で定義される重度の CRSwNP の既往と両側性の NP を有する被験者であった。

両試験間における相違点を以下に示す。これらの相違はいずれも軽微であり、2 試験間の結果の比較に影響を与えるものでないと考えられる。詳細は 2.7.3.1 を参照のこと。

2.5.4.3.1.4.1. 診断基準

209692 試験は CRSwNP 患者の診断に JESREC スコアリングシステム[Tokunaga, 2015]を使用した（2.5.4.3.1.2）。一方、205687 試験では CRSwNP 患者の診断に European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps（EPOS）スコアリングシステム[Fokkens, 2012]を使用した。2.5.1.1 に記載した通り、欧米のガイドラインの定義による CRSwNP と日本のガイドラインの定義による ECRS に相違点はあるものの、病理学的に類似した集団であり、同様の方法で治療されることから、209692 試験の被験者から得たデータを 205687 試験の被験者から得たデータと比較することは可能である。

2.5.4.3.1.4.2. 病歴

209692 試験では、血中好酸球数と合併症に基づいて重症と定義したのに対し、205687 試験では NP に対する手術歴により重症と定義した。手術歴のある患者は好酸球数がより高いことを裏付ける疫学データがあることから[Brescia, 2015]、手術歴は血中好酸球増多の代替指標となる。

2.5.4.3.1.4.3. 標準治療

209692 試験では本邦において INCS が CRSwNP に対して承認されていないことを鑑み、標準治療としての INCS 療法実施の有無を問わずに被験者を組み入れたのに対して、205687 試験では、過去 8 週間以上にわたり標準治療として INCS の投与を受けていることを組入れ基準とした。209692 試験では投与群間の均衡を確保するため、INCS 使用の有無により被験者を層別してランダム化した。

2.5.4.3.2. 有効性の結果

以下に主な有効性の結果を提示し、詳細は 2.7.3 に記載する。評価資料である該当症例除外 ITT 集団の結果を中心に提示するが、2.5.4.3.2.3 には該当症例除外 ITT 集団及び ITT 集団の結果を提示する。

209692 試験では Co-primary endpoint 及びすべての副次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改善が認められた（2.5.4.3.2.3、2.5.4.3.2.4）。

209692 試験で認められたメポリズマブの有効性は、海外第 III 相試験である 205687 試験により支持された。

2.5.4.3.2.1. 被験者の内訳

209692 試験ではランダム化された集団から該当症例を除外した集団には 163 例が含まれ、その全例が 1 回以上治験薬を投与された（該当症例除外 ITT 集団、メポリズマブ群 80 例、プラセボ群 83 例）（表 2.7.3.2-1）。治験薬投与中止又は試験中止の例数及び理由、治験実施計画書からの逸脱及び投薬遵守状況から、試験の全般的な実施状況及び質に懸念は認められず、結果及びその解釈に影響を及ぼしうる投与群間の不均衡も認められなかった（5.3.5.1. 209692 試験 CSR Amendment 1 Section 5）。

2.5.4.3.2.2. 人口統計学的特性及びベースラインにおける疾患特性

209692 試験の該当症例除外 ITT 集団の被験者は、標準治療を受けているにもかかわらず手術の適応となる重度の CRSwNP 患者を代表するものであった。人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は両群間で概ね同様であった。

該当症例除外 ITT 集団の平均年齢は 52.3 歳であり、被験者の 14%が 65 歳以上であった。被験者の半数以上（64%）が男性であった。該当症例除外 ITT 集団のうち 71%はアジア人、29%は白人であった（表 2.7.3.2-3）。該当症例除外 ITT 集団のうち、日本、中国及びロシアで組入れられた被験者はそれぞれ 85 例（52%）、30 例（18%）及び 48 例（29%）であり、その割合は投与群間で同様であった（5.3.5.1. 209692 試験 Additional analysis Table 11.12）。

該当症例除外 ITT 集団では、NP 発症からベースラインまでの平均期間は 11.5 年であった。過去に NP の手術歴がある被験者は 106 例（65%）であった。NP の治療のため過去 2 年以内に 3 日以上連続の全身性ステロイド薬投与がある被験者は 101 例（62%）であった。標準治療として INCS を使用していた被験者は 122 例、使用していなかった被験者は 41 例であった（表 2.7.3.2-5）。

該当症例除外 ITT 集団のベースラインにおける CRSwNP の疾患特性［NP スコアの合計、VAS 症状スコア（鼻閉及び全般的な症状）、LMK CT スコア並びに SNOT-22 総スコア］は、プラセボ群とメポリズマブ群で同程度であった（表 2.7.3.2-6）。131 例がスクリーニング時に喘息と診断され、そのうちスクリーニング直前 12 ヵ月間に全身性ステロイド薬投与、救急外来又は入院を必要とする喘息の増悪を 1 回以上発現した被験者は 10%であった（表 2.7.3.2-5）。

209692 試験の該当症例除外 ITT 集団の被験者と比較して 205687 試験の ITT 集団の被験者は、全員が少なくとも 1 回の手術及び INCS 治療を受けているにもかかわらず重症の CRSwNP が再発していた。これは、209692 試験の被験者は 205687 試験の被験者と比較して疾病負担が低いことを示唆している。（表 2.7.3.3-1、表 2.7.3.3-2 及び表 2.7.3.3-3）。

2.5.4.3.2.3. 主要評価項目（co-primary endpoint）

Week 52 の内視鏡検査における NP スコアの合計のベースラインからの変化量

該当症例除外 ITT 集団（評価資料）

209692 試験のベースラインの NP スコアの合計は、両投与群で同程度であった。Co-primary endpoint の 1 つである Week 52 の NP スコアの合計はプラセボ群と比較してメポリズマブ群でベースラインから減少し、改善が認められた［群間差：-0.43、95%信頼区間（CI）：-0.89, 0.03、p = 0.067］（表 2.7.3.2-11）。

この結果は、205687 試験で認められた結果［群間差：−0.99（95% CI：−1.36, −0.61）、p<0.001］により支持された（表 2.7.3.3-7）。

209692 試験のすべての感度分析／補足的解析で主解析と同様の結果が得られ、主解析の頑健性が示された（2.7.3.2.1.2.1）。

209692 試験において NP スコアの合計のベースラインからの変化量の LS mean を経時的に解析したところ、52 週間の治験薬投与期間を通してプラセボ群と比較してメポリズマブ群で大きく、Week 24 以降にプラセボ群と比較してメポリズマブ群で特に大きな改善が認められた（図 2.7.3.2-1）。更に、Week 4、8、24 及び 52 において、メポリズマブ群のレスポンダー［ベースラインから 1.0 ポイント以上の改善（減少）と定義］のオッズは、プラセボ群のオッズと比較し一貫して大きく（2.7.3.2.1.2.1）、投与開始後の早期から 52 週間にわたって効果が持続することが示された。

ITT 集団（参考資料）

209692 試験のベースラインの NP スコアの合計は、両投与群で同程度であった。Co-primary endpoint の 1 つである Week 52 の NP スコアの合計はプラセボ群と比較してメポリズマブ群でベースラインから減少し、統計学的に有意な改善が認められた［群間差：-0.47、（95% CI：-0.92, -0.02、p = 0.043）］（表 2.7.3.2-12）。

この結果は、205687 試験で認められた結果［群間差：−0.99（95% CI：−1.36, −0.61）、p<0.001］により支持された（表 2.7.3.3-9）。

209692 試験のすべての感度分析／補足的解析で主たる解析と同様の結果が得られ、主たる解析の頑健性が示された（2.7.3.2.1.2.1）。

209692 試験において NP スコアの合計のベースラインからの変化量の LS mean を経時的に解析したところ、52 週間の治験薬投与期間を通してプラセボ群と比較してメポリズマブ群で大きく、Week 24 以降にプラセボ群と比較してメポリズマブ群で特に大きな改善が認められた（図 2.7.3.2-3）。更に、Week 4、8、24 及び 52 において、メポリズマブ群のレスポンダー［ベースラインから 1.0 ポイント以上の改善（減少）と定義］のオッズは、プラセボ群のオッズと比較し一貫して大きく（2.7.3.2.1.2.1）、投与開始後の早期から 52 週間にわたって効果が持続することが示された。

Week 52 の直前 4 週間における鼻閉の VAS 症状スコアの平均値のベースラインからの変化量

該当症例除外 ITT 集団（評価資料）

209692 試験のベースラインの鼻閉の VAS 症状スコアは、両投与群で同程度であった。Co-primary endpoint の 1 つである Week 52 の直前 4 週間における鼻閉の VAS 症状スコアはプラセボ群と比較してメポリズマブ群でベースラインから大きく減少し、改善が認められた［-1.43（95% CI：-2.37, -0.50、p = 0.003）］（表 2.7.3.2-13）。この結果は、ITT 集団の結果と一貫していた（参考資料、表 2.7.3.2-14）。

この結果は、205687 試験で認められた結果［群間差：−1.97（95% CI：−2.63, −1.31）、p<0.001］により支持された（表 2.7.3.3-7）。

209692 試験のすべての感度分析／補足的解析で主解析と同様の結果が得られ、主解析の頑健性が示された（2.7.3.2.1.2.2）。

経時的な鼻閉の VAS 症状スコアのベースラインからの変化量の LS mean を解析したところ、52 週間の治験薬投与期間を通してプラセボ群と比較してメポリズマブ群で大きく、Week 29～32 以降にプラセボ群と比較してメポリズマブ群で特に大きな改善が認められた（図 2.7.3.2-5）。更に、メポリズマブ群のレスポンダー［ベースラインから 3.0 ポイント以上の改善（減少）と定義］のオッズはプラセボ群のオッズと比較して Week 29～32 以降一貫して大きく、Week 29 から Week 52 までの期間にわたって効果が持続することが示された（2.7.3.2.1.2.2）。

ITT 集団（参考資料）

209692 試験のベースラインの鼻閉の VAS 症状スコアは、両投与群で同程度であった。Co-primary endpoint の 1 つである Week 52 の直前 4 週間における鼻閉の VAS 症状スコアはプラセボ群と比較してメポリズマブ群でベースラインから大きく減少し、統計学的に有意な改善が認められた［-1.43（95% CI：-2.35, -0.51、p = 0.002）］（表 2.7.3.2-14）。

この結果は、205687 試験で認められた結果［群間差：−1.97（95% CI：−2.63, −1.31）、p<0.001］により支持された（表 2.7.3.3-9）。

209692 試験のすべての感度分析／補足的解析で主たる解析と同様の結果が得られ、主たる解析の頑健性が示された（2.7.3.2.1.2.2）。

経時的な鼻閉の VAS 症状スコアのベースラインからの変化量の LS mean を解析したところ、52 週間の治験薬投与期間を通してプラセボ群と比較してメポリズマブ群で大きく、Week 29～32 以降にプラセボ群と比較してメポリズマブ群で特に大きな改善が認められた（図 2.7.3.2-7）。更に、メポリズマブ群のレスポンダー［ベースラインから 3.0 ポイント以上の改善（減少）と定義］のオッズはプラセボ群のオッズと比較して Week 29～Week 32 以降一貫して大きく、Week 29 から Week 52 までの期間にわたって効果が持続することが示された（2.7.3.2.1.2.2）。

2.5.4.3.2.4. 副次評価項目

2.5.4.3.2.4.1. Week 52 の直前 4 週間における全般的な VAS 症状スコアのベースラインからの変化量

209692 試験の該当症例除外 ITT 集団のベースラインにおける全般的な VAS 症状スコアは、両投与群で同程度であった。副次評価項目である Week 52 の直前 4 週間における全般的

な VAS 症状スコアは、プラセボ群と比較してメポリズマブ群でベースラインから大きく減少し、改善が認められた［群間差：-1.54（95% CI：-2.52, -0.55、p = 0.003）］（表 2.7.3.2-15）。この結果は、ITT 集団の結果と一貫していた（参考資料、表 2.7.3.2 16）

この結果は、205687 試験で認められた結果［群間差：−1.82（95% CI：−2.49, −1.15）、p<0.001］により支持された（表 2.7.3.3-8）。

2.5.4.3.2.4.2. Week 52 における Lund-Mackay CT スコアのベースラインからの変化量

209692 試験の該当症例除外 ITT 集団のベースラインにおける LMK CT スコアは両投与群で同程度であった。副次評価項目の Week 52 における LMK CT スコアは、プラセボ群と比較してメポリズマブ群でベースラインから大きく減少し、改善が認められた［群間差：-1.63（95% CI：-2.90, -0.37、p = 0.012）］（表 2.7.3.2-17）。この結果は、ITT 集団の結果と一貫していた（参考資料、表 2.7.3.2 18）。

なお、205687 試験では LMK CT スコアの評価は実施しなかった。

2.5.4.3.2.4.3. Week 52 の直前 4 週間における複合 VAS スコアのベースラインからの変化量

209692 試験の該当症例除外 ITT 集団のベースラインにおける複合 VAS スコア（鼻閉、鼻汁、痰及び嗅覚消失の VAS スコアの合計）の平均値は両投与群で同程度であった。副次評価項目である Week 52 の直前 4 週間における複合 VAS スコアは、プラセボ群と比較してメポリズマブ群でベースラインから大きく減少し、改善が認められた［群間差：-1.17（95% CI：-1.99, -0.35、p = 0.005）］（表 2.7.3.2-19）。この結果は、ITT 集団の結果と一貫していた（参考資料、表 2.7.3.2 20）。

この結果は、205687 試験で認められた結果［群間差：−1.74（95% CI：−2.36, −1.12）、p<0.001］により支持された（表 2.7.3.3-8）。

2.5.4.3.2.4.4. Week 52 における SNOT-22 総スコアのベースラインからの変化量

209692 試験の該当症例除外 ITT 集団のベースラインにおける SNOT-22 総スコアは両投与群で同程度であった。副次評価項目である Week 52 における SNOT-22 総スコアは、プラセボ群と比較してメポリズマブ群でベースラインから大きく減少し、改善が認められた［群間差：-10.63（95% CI：-18.68, -2.57、p=0.010）］（表 2.7.3.2-21）。この結果は、ITT 集団の結果と一貫していた（参考資料、表 2.7.3.2 22）。

この結果は、205687 試験で認められた結果［群間差：−19.16（95% CI：−25.80, −12.52）、p<0.001］により支持された（表 2.7.3.3-8）。

209692 試験において、Week 52 に MCID である SNOT-22 総スコアの 8.9 ポイント以上の低下（レスポンダーと定義）[Hopkins, 2009b]を達成した被験者の割合は、メポリズマブ群で 67%及びプラセボ群で 51%であった（5.3.5.1 209692 試験 Additional analysis Table 12.55）。メポリズマブ群ではレスポンダーのオッズがプラセボ群の同オッズと比較し 2.18 倍（95% CI：1.10, 4.32、p=0.026）であった（2.7.3.2.1.3.4）。

この結果は、SNOT-22 総スコアのベースラインからの変化量の結果と同様に、205687 試験で認められた結果［2.44 倍（95% CI：1.60, 3.73、p<0.001）］により支持された（5.3.5.1. 205687 試験 CSR Table 33）。

2.5.4.3.2.4.5. Week 52 の直前 4 週間における嗅覚消失に関する VAS 症状スコアのベースラインからの変化量

209692 試験の該当症例除外 ITT 集団のベースラインにおける嗅覚消失に関する VAS 症状スコアは両投与群で同程度であった。副次評価項目である Week 52 の直前 4 週間における嗅覚消失に関する VAS 症状スコアは、プラセボ群と比較してメポリズマブ群でベースラインから大きく減少し、改善が認められた［群間差：-0.82（95% CI：-1.43, -0.21、p = 0.009）］（表 2.7.3.2-23）。

この結果は、205687 試験で認められた結果［群間差：−1.51（95% CI：−2.15, −0.87）、p<0.001］により支持された（表 2.7.3.3-8）。

2.5.4.3.2.4.6. Week 52 までの初回の鼻手術又は全身性ステロイド薬投与までの時間

209692 試験の該当症例除外 ITT 集団の Week 52 までに CRSwNP のために鼻手術又は全身性ステロイド薬投与を受ける確率は、メポリズマブ群でプラセボ群と比較して低かった（ハザード比：0.49、95% CI：0.26, 0.92、p=0.026）（表 2.7.3.2-25）。

この結果は、205687 試験で認められた結果［Week 52 までに初回の鼻手術を受ける確率の結果（ハザード比：0.43、95% CI：0.25, 0.76、p=0.003）及び全身性ステロイド薬を必要とした被験者の割合（オッズ比：0.58、95% CI：0.36, 0.92、p=0.020）］により支持された（表 2.7.3.3-8）。

2.5.4.3.2.5. その他の評価項目

2.5.4.3.2.5.1. 喘息コントロール

209692 試験の該当症例除外 ITT 集団において、合計 131 例が喘息を合併しており、メポリズマブ群では 64 例、プラセボ群では 67 例であった。ベースラインの ACQ-5 スコアは両投与群で同程度であった（2.7.3.2.1.4.1）。

ACQ-5 スコアのベースラインからの変化量は、いずれの時点でも、プラセボ群に比べてメポリズマブ群で数値的に大きく、Week 8 時点で特に大きな改善が認められた（2.7.3.2.1.4.1）。Week 52 における ACQ-5 スコアのベースラインからの変化量の群間差は-0.50（95% CI：-1.10, 0.09、p=0.095）であった。

この結果は、205687 試験で認められた結果［群間差：−0.66（95% CI：−0.92, −0.40）、p<0.001］により支持された（表 2.7.3.3-8）。

ACQ-5 スコアのベースラインから 0.5 ポイント以上の改善（低下）（MCID）[Juniper, 2005]を示した被験者をレスポンダーと定義し、レスポンダー解析を実施した。メポリズマブ群における Week 52 のレスポンダーのオッズは、プラセボ群の同オッズの 3.06 倍（95% CI：1.11, 8.41、p=0.030）であった（2.7.3.2.1.4.1）。

この結果は、205687 試験で認められた結果［2.42 倍（95% CI：1.43, 4.11）、p=0.001］により支持された（表 2.7.3.3-8）。

209692 試験の該当症例除外 ITT 集団において、喘息を合併する被験者における臨床的に重要な喘息増悪は、メポリズマブ群で 0 例、プラセボ群で 1 例であり、喘息増悪を発現した被験者が少なかったため年間増悪率は算出しなかった。（2.7.3.2.1.4.1）。

メポリズマブの喘息増悪減少効果は、205687 試験ではプラセボ群と比較してメポリズマブ群で 67%低かった（率比：0.33、95% CI：0.12, 0.95）（5.3.5.1 205687 試験 CSR Section 6.10.2）。

2.5.4.3.2.6. 部分集団における有効性

209692 試験では、co-primary endpoint について、ベースラインの血中好酸球数、標準治療としての INCS 使用の有無、国（日本、中国、ロシア）、過去の手術回数、喘息合併の有無、アスピリン喘息（AERD）又は非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）に対する不耐性の有無、年齢、性別及び人種によるサブグループ解析を実施した。

該当症例除外 ITT 集団のこれらのサブグループ解析の結果は、ベースラインの血中好酸球数、標準治療としての INCS 使用（不使用）、国（中国）、年齢（18～<40）、喘息合併の有無（喘息合併なし）及び AERD 又は NSAID 不耐性（AERD 合併又は NSAID 不耐性なし）の部分集団を除き、該当症例除外 ITT 集団における結果と概ね同様であり、209692 試験で認められたメポリズマブの有効性が特定のサブグループに限定されるものではないことが示された（2.7.3.2.1.5）。

該当症例除外 ITT 集団の過去の手術歴（0、1、2、>2 回）による部分集団解析では、Week 52 の NP スコアの合計のベースラインからの変化量の LS mean の群間差（-0.16～-0.84）は、手術歴が多いほど大きい傾向がみられたものの、いずれのサブグループにおいても改善傾向が示された（表 2.7.3.2-27）。また、Week 52 直前 4 週間における鼻閉の VAS 症状スコアのベースラインからの変化量の LS mean の群間差（-0.67～-2.08）は手術歴によらず改善が認められた（表 2.7.3.2-28）。これらの結果より、手術歴の有無によらず有効性評価項目の改善がみられることが示された。

該当症例除外 ITT 集団において、標準治療としての INCS 不使用の部分集団（プラセボ群 19 例、メポリズマブ群 22 例）では、2 つの co-primary endpoint において該当症例除外 ITT 集団と同様の傾向がみられなかった（2.7.3.2.1.5.1）。この結果を更に検討するため、2 つの副次評価項目（Week 52 における LMK CT スコアのベースラインからの変化量及び SNOT-22 総スコアのベースラインからの変化量）について post hoc 解析を実施した。その結果、該当症例除外 ITT 集団と同様の傾向がいずれの評価項目においてもみられ、メポリズマブ群でプラセボ群を上回る改善が認められた。また、メポリズマブは好酸球数を減少させることによりその効果を発揮するが、INCS 不使用の部分集団では、ベースライン時の血中好酸球数の幾何平均値がメポリズマブ群でプラセボ群と比較して低い数値を示していたために、メポリズマブによる治療効果が低く示された可能性がある。これらを考慮すると、メポリズマブ

は、標準治療としての INCS の使用の有無によらず、CRSwNP 患者に一定の効果をもたらすものと考えられる。

205687 試験においても、co-primary endpoint 及び副次評価項目である Week 52 までの初回の鼻手術までの時間についてベースラインの血中好酸球数、過去の手術回数、喘息合併の有無、アスピリン喘息（AERD）の有無、年齢、性別及び人種によるサブグループ解析を実施した。これらのサブグループ解析の結果は、ITT 集団における結果と概ね同様であった（2.7.3.2.2.5）。

2.5.4.3.2.7. 日本人 CRSwNP 患者におけるメポリズマブの有効性

2.5.4.3.2.7.1. 被験者集団の内訳

209692 試験においてランダム化された該当症例除外 ITT 集団の日本人は合計 85 例（メポリズマブ群 41 例及びプラセボ群 44 例）であり、全体集団に対する日本人集団の割合は両投与群で同程度であった（表 2.7.3.3-11）。日本人集団の被験者の内訳及び治験薬投与中止理由は、全体集団と概ね同様であった。（2.7.3.3.4.1.1）。

2.5.4.3.2.7.2. 人口統計学的特性及びベースライン特性

該当症例除外 ITT 集団の日本人集団と全体集団の人口統計学的特性及びベースライン特性は、概ね同様であった（2.7.3.3.4.1.2、2.7.3.3.4.1.3）。

2.5.4.3.2.7.3. 有効性

Co-primary endpoint の 1 つである Week 52 の内視鏡検査における NP スコアの合計は、該当症例除外 ITT 集団の全体集団と同様に日本人集団においてもプラセボ群と比較してメポリズマブ群でベースラインから減少し、改善が認められた［群間差：-0.26（95%CI：- 084, 0.32）］（表 2.7.3.3-21）。もう 1 つの co-primary endpoint である Week 52 の直前 4 週間における鼻閉の VAS 症状スコアにおいても、該当症例除外 ITT 集団の全体集団と同様に日本人集団においてもプラセボ群と比較してメポリズマブ群でベースラインから減少し、改善が認められた［群間差：-1.33（95% CI：-2.64, -0.01）］（表 2.7.3.3-23）。

副次評価項目である Week 52 における LMK CT スコアは、該当症例除外 ITT 集団の全体集団と同様に日本人集団においてもプラセボ群と比較してメポリズマブ群でベースラインから減少し、改善が認められた［群間差：-1.84（95% CI：-3.61, -0.08）］（表 2.7.3.3-25）。その他の副次評価項目においても、該当症例除外 ITT 集団の全体集団と日本人部分集団で同様の結果が得られた（2.7.3.3.4.2.2）。

これらの結果を踏まえ、日本人集団においても全体集団と同様にメポリズマブの有効性が期待できると考えられた。

2.5.4.3.2.7.4. 自己投与

209692 試験では、自己投与を行う意思がある日本人被験者は、Week 32 以降に医療従事者の監督の下、自己投与を行うことができた（最大 5 回）。

該当症例除外 ITT 集団の日本人部分集団のうち、メポリズマブ群の 8 例（10%）及びプラセボ群の 10 例（12%）が自己投与を行い、各時点で全例が自己投与に成功した（表 2.7.3.3-27）。

Week 52 の NP スコアの合計のベースラインからの変化量、Week 52 の直前 4 週間における鼻閉の VAS 症状スコアの平均値のベースラインからの変化量及び Week 52 における LMK CT スコアのベースラインからの変化量は、該当症例除外 ITT 集団の自己投与を行った被験者集団においてプラセボ群と比較してメポリズマブ群で改善が認められ、この傾向は全体集団と同様であった（表 2.7.3.3-28、表 2.7.3.3-29、表 2.7.3.3-30）ことから、自己投与による有効性への影響は認められなかった。

2.5.4.4. 用法・用量の設定

CRSwNP における用法・用量は、海外で実施した MPP111782 試験、205687 試験の試験成績及び母集団 PK 解析を基に設定し、その適切性を本邦から参加した 209692 試験の試験成績を基に検証した。以下に用法・用量の設定根拠となる試験成績を示す。

- MPP111782 試験においてメポリズマブ 750 mg を 4 週毎に 24 週間静脈内投与したところ、標準治療を受けているにもかかわらず再発性の NP を有する患者において、手術の必要性の低下、NP の大きさの減少及び症状の改善が認められた（2.7.3.2.3）。メポリズマブ投与時の忍容性は良好で、プラセボと同様の安全性プロファイルを示した（2.7.4.2）。
- MPP111782 試験のデータを用いて、メポリズマブの血漿中濃度と IL-5 濃度、IL-5 濃度と血中好酸球の産生及び消失、血中好酸球数と NP スコアを関連付ける PK/PD モデルを構築した。構築した PK/PD モデルを用いて、メポリズマブの皮下投与における臨床的効果を検討したところ、100 mg 4 週間毎の皮下投与においても血中好酸球数は大きく減少し、NP スコア変化量で示される有効性が得られ、維持されることが予測された（2.7.2.3.2.1）。
- 205687 試験において、メポリズマブ 100 mg を 4 週毎に 52 週間皮下投与した際の血中好酸球数（幾何平均値）は、0.06 GI/L に減少することが臨床的に検証された（2.7.2.2.2.2）。また、メポリズマブ投与により NP の大きさの減少及び症状の改善が検証された（2.7.3.2.2.2）。メポリズマブ投与時の安全性は、既知の安全性プロファイルと同様で、新たな安全性上の懸念はみられなかった（2.7.4.2）
- 複数の試験及び疾患を併合した母集団 PK 解析の結果、臨床的に意味のある共変量は特定されず、民族や疾患は共変量として特定されていない（2.7.2.3.1）。
- 209692 試験において、メポリズマブ 100 mg を 4 週毎に 52 週間皮下投与した際の血中好酸球数（幾何平均値）は、0.05 GI/L に減少することが臨床的に認められた（2.7.2.2.1.2）。また、メポリズマブ投与により NP の大きさの減少及び症状の改善が認められた（2.7.3.2.1.2）。メポリズマブ投与時の安全性は、MPP111782 試験及び 205687 試験でみられた安全性プロファイルと同様で、新たな安全性上の懸念はみられなかった（2.5.5.3.14）。

4 週間の投与間隔は、メポリズマブの半減期が 3 週間であること[Smith, 2011]及び 205687 試験でメポリズマブ 100 mg 皮下投与により治療期間を通して血中好酸球数の減少が持続したこと（2.7.2.2.2.2）から設定された。

209692 試験で 4 週毎にメポリズマブ 100 mg を皮下投与した際のプラセボ群に対する血中好酸球数の減少率は 83～88%であり、治療期間を通して血中好酸球数の減少が持続した（2.7.2.2.1.2）。これらのことから、4 週間毎の投与が適切であると考えられた。

以上のことから、CRSwNP に対するメポリズマブの用法・用量は、成人患者において 1 回 100 mg を 4 週間毎に皮下投与することが適切と考えられた。

2.5.4.4.1. 日本人における推奨用法・用量の設定根拠

メポリズマブは民族的要因による影響を受けにくい薬剤である（2.5.1.4.2.1）。また、209692 試験における PK／PD において日本人集団と外国人集団で大きな差はみられず（2.7.2.5）、有効性及び安全性においても日本人集団と全体集団で大きな差はみられなかった（2.7.3.3.4.2、2.7.4.5.1.4）。

以上のことから、メポリズマブ全体の臨床開発プログラムにおける試験結果を日本人集団に適用することが可能と考えられ、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 100 mg を 4 週間ごとに皮下に注射する」と設定した。

2.5.4.5. 効果の持続及び／又は耐薬性

209692 試験及び 205687 試験では、52 週間にわたるメポリズマブ 100 mg 皮下投与により有効性が示され、投与期間全体を通して治療効果が持続されたことから、メポリズマブの持続的な有効性が示された（2.7.3.5）。

メポリズマブの臨床試験データからは、耐薬性（経時的な効果の減弱）又は反跳現象（症状の再出現、重症化）は認められていない（2.7.3.5）。

2.5.4.6. 有効性の結論

209692 試験、205687 試験及び MPP111782 試験の結果より、CRSwNP 患者に対するメポリズマブの有効性が示され、既存治療によって効果不十分な CRSwNP 患者に対してメポリズマブ 100 mg の 4 週間毎の皮下投与を使用することの妥当性が示された。これらの試験から得られた結果の概要を以下に示す。また、2.5.4.3.2.7 に示したように 209692 試験の日本人の結果は全体集団の結果と概ね同様であることが示された。

- MPP111782 試験において、メポリズマブ 750 mg の 4 週間毎の静脈内投与により、主要評価項目（Week 25 における手術の必要性）について統計学的有意な改善がみられた。副次評価項目についても主要評価項目の結果を支持するものであった。

- 日本人を含む 209692 試験において、メポリズマブ 100 mg の 4 週間毎の皮下投与により、co-primary endpoint 及びすべての副次評価項目において、改善がみられた（2.5.4.3.2.3、2.5.4.3.2.4）。海外で実施した 205687 試験においても同様にメポリズマブ 100 mg の 4 週間毎の皮下投与により co-primary endpoint 及びすべての副次評価項目において統計学的に有意な改善がみられ、これらの結果は 209692 試験を支持するものであった。

2.5.5. 安全性の概括評価

2.5.5.1. 緒言

本申請におけるメポリズマブ（遺伝子組換え）（以下、メポリズマブ）の安全性は、本邦より参加した国際共同第 III 相試験である 209692 試験、海外第 III 相試験である 205687 試験、海外第 II 相試験である MPP111782 試験、並びに 205687 試験及び MPP111782 試験を併合したデータを用いて検討した［このうち、海外で実施した試験及び併合データを海外の鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（CRSwNP）試験とした］。また、日本人の CRSwNP 患者の安全性データを補足するため、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）患者を対象に実施した国際共同第 III 相試験（MEA115921 試験）、及び本邦で市販後の医薬品安全性監視計画の一環として実施中の気管支喘息（喘息）又は EGPA 患者を対象とした特定使用成績調査（それぞれ 204524 調査、208505 調査）で収集された鼻茸（NP）を合併する患者の安全性データを確認した（2.7.4.5.9）。更に、臨床データパッケージには含めていないものの、GSK が治験依頼者として実施した全適応症に対するメポリズマブの臨床開発プログラムから得られたデータを全試験統合グループとして参考に用いた（2.7.4.2.3）。なお、全試験統合データに、209692 試験は含まれていない。全試験統合データに含まれる試験の一覧を表 2.7.4.1-1 に示した。

これらのうち、本 2.5.5 では、209692 試験及び 205687 試験の安全性データを中心に示した。これら 2 試験の安全性は、有害事象、重篤な有害事象、注目すべき有害事象、臨床的に重要な血液学的及び血液生化学検査値の変化、12 誘導心電図検査、及び免疫原性について評価した。なお、209692 試験では安全性解析対象集団からデータの信頼性が保証できない可能性のある 2 施設（施設番号 [redacted] 及び [redacted]）の医療機関で組み入れられた被験者すべてを除外した集団を該当症例除外安全性解析対象集団と定義した（2.5.1.5）。評価資料である該当症例除外安全性解析対象集団の結果を本 2.5.5 及び 2.7.4 に記載し、参考資料である安全性解析対象集団の結果は 2.7.4 に記載した。また、209692 試験の日本人部分集団における安全性の結果は、2.5.5.3.8.1.1 に示した。なお、205687 試験を除く海外 CRSwNP 試験、MEA115921 試験、204524 調査及び 208505 調査、並びに全試験統合データの詳細は 2.7.4 に示した。

2.5.5.2. 曝露状況

209692 試験の該当症例除外安全性解析対象集団では 80 例の被験者がメポリズマブの投与を 1 回以上受け、83 例の被験者がプラセボの投与を受けた（表 2.7.4.1-2）。治験薬の総曝露期間は、メポリズマブ群 77.01 人年、プラセボ群 76.01 人年であった（表 2.7.4.1-4）。209692 試験における治験薬の曝露状況は、メポリズマブ群とプラセボ群で同程度であった。

205687 試験では 206 例の被験者がメポリズマブの投与を 1 回以上受け、201 例の被験者がプラセボの投与を受けた（表 2.7.4.1-2）。治験薬の総曝露期間は、メポリズマブ群 194.79 人年、プラセボ群 188.17 人年であった（表 2.7.4.1-4）。

2.5.5.3. 安全性の結果

2.5.5.3.1. 有害事象の概要

209692 試験の該当症例除外安全性解析対象集団における 52 週間の治験薬投与期間中及び治験薬投与期間後の有害事象の発現割合はメポリズマブ群 81%、プラセボ群 78%であり、概ね同程度であった（表 2.5.5.1）。このうち、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された治験薬投与期間中の有害事象は、メポリズマブ群 2 例（3%）、プラセボ群 5 例（6%）で発現した。メポリズマブ群で報告された治験薬と関連ありと判断された有害事象の内訳は、頭痛、顔面痛、疼痛、咳嗽、発声障害、口腔咽頭痛、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び骨痛がそれぞれ 1 例（1%）であった。プラセボ群では、錯感覚、味覚障害、投与部位反応、鼻出血、咽喉刺激感、喘鳴、COVID-19 及び蕁麻疹がそれぞれ 1 例（1%）であった（表 2.7.4.2-5）。治験薬投与期間中及び治験薬投与期間後の重篤な有害事象は、メポリズマブ群 0 例、プラセボ群 4 例（5%）であった。治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象はなかった（表 2.5.5.1）。

205687 試験における治験薬投与期間中の有害事象の発現割合は、メポリズマブ群 82%、プラセボ群 85%で同程度であった。また、治験薬投与期間中の重篤な有害事象の発現割合はメポリズマブ群 12 例（6%）、プラセボ群 14 例（7%）であった（5.3.5.1. 205687 試験 CSR Table 3.1）。プラセボ群で Week 52 以降の後観察期間中に重篤な心筋梗塞が 1 例報告され、転帰は死亡であった。詳細は 2.7.4.2.1.2 に示した。

表 2.5.5.1 有害事象の概要（209692 試験、該当症例除外安全性解析対象集団）

	Placebo (N=83)	**Mepolizumab 100 mg SC (N=80)**
Any AE, n (%)	65 (78)	65 (81)
AEs related to study treatment	5 (6)	2 (3)
AEs leading to permanent discontinuation of study treatment	2 (2)	0
AEs leading to withdrawal from the study	1 (1)	0
AE leading to drug interruption/delay	1 (1)	0
Any SAE, n (%)	4 (5)	0
SAEs related to study treatment	0	0
Fatal SAEs	0	0
Fatal SAEs related to study treatment	0	0

Source: 5.3.5.1, 209692 Additional analysis Table 13.4

Abbreviations: AE = Adverse event; N = Number of participants; SAE = Serious adverse event;SC = Subcutaneous.

2.5.5.3.2. 比較的よく見られる有害事象

209692 試験の該当症例除外安全性解析対象集団の治験薬投与期間中に最もよく見られた有害事象は、メポリズマブ群、プラセボ群ともに COVID-19 であり、発現割合はメポリズマブ群 19%、プラセボ群 18%であった。COVID-19 の次によく見られた有害事象は、メポリズマブ群、プラセボ群ともに上咽頭炎、頭痛等であった。プラセボ群に比べ、メポリズマブ群で発現割合が 5%以上高い有害事象はなかった（表 2.7.4.2-3）。

205687 試験の治験薬投与期間中によく見られた有害事象は、いずれの投与群も上咽頭炎及び頭痛であった（表 2.7.4.2-3）。喘息、及び副鼻腔炎の発現割合は、メポリズマブ群より

もプラセボ群で高かった（5%以上の差）。プラセボ群に比べ、メポリズマブ群で発現割合が 5%以上高い有害事象はなかった。

209692 試験は COVID-19 のパンデミック渦中に実施されたことから、パンデミック前に完了した 205687 試験と比較し、COVID-19 の発現状況に相違が見られた（2.5.5.3.8.2）。COVID-19 以外でよく見られた有害事象は、いずれの投与群も上咽頭炎、頭痛等であり、海外の CRSwNP 試験で見られた有害事象の種類と類似していたが、これらの発現割合は、海外の CRSwNP 試験に比べ低かった（表 2.7.4.2-3）。

2.5.5.3.3. 死亡及びその他の重篤な有害事象

2.5.5.3.3.1. 死亡

209692 試験及び海外の CRSwNP 試験の治験薬投与期間中において、死亡例の報告はなかった（5.3.5.1. 209692 試験 Additional analysis Table 13.18, Table 13.30, 5.3.5.1. 205687 試験 CSR Listing 21, 5.3.5.1. MPP111782 試験 CSR, Listing 12）。なお、205687 試験のプラセボ群で Week 52 以降の後観察期間中に重篤な心筋梗塞が 1 例報告され、転帰は死亡であった（2.7.4.2.1.2）。

2.5.5.3.3.2. 治験薬投与期間中の死亡以外の重篤な有害事象

209692 試験の該当症例除外安全性解析対象集団のメポリズマブ群において、治験薬投与期間中に死亡以外の重篤な有害事象は報告されなかった。プラセボ群では死亡以外の重篤な有害事象は 4 例（5%）に見られ、内訳は肺炎、喘息、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎、乳癌、類天疱瘡各 1 例（1%）であった（2.7.4.2.1）。

205687 試験の治験薬投与期間中における死亡以外の重篤な有害事象の発現割合は、メポリズマブ群 12 例（6%）、プラセボ群 13 例（6%）であり、いずれかの投与群で 2 例以上に見られた事象は貧血及び挫傷各 2 例（<1%）であり、どちらもメポリズマブ群で見られた。その他の事象は、いずれも 1 例（<1%）ずつの発現であった（表 2.7.4.2-13）。

2.5.5.3.4. 治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象

209692 試験の該当症例除外安全性解析対象集団において治験薬の投与中止に至った有害事象は、メポリズマブ群 0 例、プラセボ群 2 例（2%）であり、プラセボ群の 1 例が治験を中止した（表 2.7.4.2-15、表 2.7.4.2-17）。

205687 試験では、メポリズマブ群、プラセボ群ともに 4 例（2%）が有害事象のため治験薬の投与を中止した（表 2.7.4.2-8）。

2.5.5.3.5. 注目すべき有害事象

メポリズマブの注目すべき有害事象は、全身性反応［アレルギー反応（I型過敏症）及びその他の全身性反応］、アナフィラキシー、局所性注射部位反応、感染症（潜在性日和見感染を含む）、悪性腫瘍及び心臓障害［重篤な心血管系及び血栓塞栓性（CVT）事象、及び重篤な虚血性事象を含む］とした。

209692 試験の該当症例除外安全性解析対象集団において治験薬投与期間中に高頻度に報告された注目すべき有害事象は、いずれの投与群も感染症であり、発現割合はメポリズマブ群 36 例（45%）、プラセボ群 35 例（42%）と概ね同様であった（表 2.7.4.2-19）。感染症以外の注目すべき有害事象の発現割合は、投与群を問わず低かった（5%未満）。

205687 試験で高頻度に報告された注目すべき有害事象も感染症であり、発現割合はメポリズマブ群 122 例（59%）、プラセボ群 136 例（68%）であった（5.3.5.1. 205687 試験 CSR Table 3.28）。209692 試験におけるメポリズマブ群の感染症の発現割合は、205687 試験に比べ低かった。

2.5.5.3.5.1. 全身性反応

209692 試験の該当症例除外安全性解析対象集団の治験薬投与期間中に見られた全身性反応は、メポリズマブ群 0 例、プラセボ群 1 例（1%）であり、プラセボ群で全身性反応［アレルギー反応（I 型過敏症）］に該当する蕁麻疹が見られた（2.7.4.2.1.4.3.1）。

205687 試験の治験薬投与期間中に見られた全身性反応は、メポリズマブ群 2 例（1%）、プラセボ群 1 例（1%）であった（5.3.5.1. 205687 試験 CSR Table 3.28）。

2.5.5.3.5.2. アナフィラキシー

209692 試験、205687 試験、又は MPP111782 試験の治験薬投与期間中において、アナフィラキシーは見られなかった（2.7.4.2.1.4.3.2）。

2.5.5.3.5.3. 局所性注射部位反応

209692 試験の該当症例除外安全性解析対象集団の治験薬投与期間中に見られた局所性注射部位反応の発現割合は、メポリズマブ群 0 例、プラセボ群 2 例（2%）であった。プラセボ群で見られた局所性注射部位反応の内訳は、投与部位反応及び錯感覚各 1 例であった（2.7.4.2.1.4.3.3）。

205687 試験の治験薬投与期間中において、局所性注射部位反応はメポリズマブ群 5 例（2.4%）、プラセボ群 2 例（1%）に見られた（5.3.5.1. 205687 試験 CSR Table 3.33）。

2.5.5.3.5.4. 感染症

209692 試験の該当症例除外安全性解析対象集団の治験薬投与期間中の感染症の発現割合は、メポリズマブ群 36 例（45%）、プラセボ群 35 例（42%）であった。最もよく見られた感染症はいずれの投与群もともに COVID-19 であり、メポリズマブ群で 15 例（19%）、プラセボ群で 15 例（18%）に見られた。次いで多く見られた感染症は、上咽頭炎（メポリズマブ群 9%、プラセボ群 11%）、中耳炎（メポリズマブ群 3%、プラセボ群 2%）であった（2.7.4.2.1.4.3.4, 5.3.5.1. 209692 試験 Additional analysis Table 13.5）。重篤な感染症は報告されなかった。

205687 試験の治験薬投与期間中における感染症の発現割合は、メポリズマブ群 122 例（59%）、プラセボ群 136 例（68%）であり、投与群間で発現割合に 5%以上の差がある有

害事象は副鼻腔炎（メポリズマブ群 5%、プラセボ 11%）であった（5.3.5.1. 205687 試験 CSR Table 3.2）。

209692 試験のメポリズマブ群で見られた感染症の種類やその発現割合は、プラセボ群と同様であった。COVID-19 は 209692 試験のみで見られ、COVID-19 を除くと 209692 試験で多く見られた感染症は投与群を問わず上咽頭炎、中耳炎等であり、海外で実施された 205687 試験で見られた感染症の種類と類似していた（表 2.7.4.2-19, 5.3.5.1. 209692 試験 Additional analysis Table 13.5）。

2.5.5.3.5.5. 潜在性日和見感染

209692 試験の該当症例除外安全性解析対象集団の治験薬投与期間中における潜在性日和見感染は、メポリズマブ群、プラセボ群ともに 1 例（1%）に見られ、メポリズマブ群では食道カンジダ症、プラセボ群では帯状疱疹が報告された（表 2.7.4.2-21）。

205687 試験の治験薬投与期間中における潜在性日和見感染は、メポリズマブ群 3 例（1%）、プラセボ群 7 例（3%）であった（5.3.5.1. 205687 試験 CSR Table 3.37）。

2.5.5.3.5.6. 悪性腫瘍

209692 試験の該当症例除外安全性解析対象集団の治験薬投与期間中における悪性腫瘍の発現割合は、メポリズマブ群 0%、プラセボ群 1%（乳癌 1 例）であった。

205687 試験の治験薬投与期間中における悪性腫瘍の発現割合は、メポリズマブ群 0%、プラセボ群 1%未満（腎新生物及び基底細胞癌各 1 例）であった（2.7.4.2.1.4.3.5）。

2.5.5.3.5.7. 心臓障害［重篤な心血管系及び血栓塞栓性（CVT）事象、及び重篤な虚血性事象を含む］

209692 試験の該当症例除外安全性解析対象集団の治験薬投与期間中において、心臓障害はメポリズマブ群 1 例（1%）（心室性期外収縮）、プラセボ群 1 例（1%）（心不快感）が見られた（5.3.5.1. 209692 試験 Additional analysis Table 13.5）。いずれの事象も重症度は軽度であり、治験責任医師により治験薬との関連性は否定された（5.3.5.1. 209692 試験 Additional analysis Table 13.7, Table 13.10）。205687 試験の治験薬投与期間中に、重篤な CVT 事象はメポリズマブ群で 1 例、プラセボ群で 2 例に見られた（2.7.4.2.1.4.3.6）。

2.5.5.3.6. 臨床検査、バイタルサイン及び心電図

209692 試験の該当症例除外安全性解析対象集団の治験薬投与期間中において、メポリズマブ群で非重篤なアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 3 例（4%）に見られ、このうち 1 例が治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された（2.7.4.3.1）。その他の血液学的及び血液生化学検査値（血中好酸球数を除く）、バイタルサイン及び心電図（ECG）において、治験薬に関連した所見は認められなかった（2.7.4.3, 2.7.4.4.2）。

205687 試験では、血液学的及び血液生化学検査値（血中好酸球数を除く）、バイタルサイン及び ECG において、治験薬に関連した所見は認められなかった（5.3.5.1. 205687 試験 CSR Section 8.3., 8.4., 8.5.）。

2.5.5.3.7. 免疫原性

209692 試験の該当症例除外安全性解析対象集団において、ベースライン以降のいずれかの時点で ADA 陽性であった被験者の割合はメポリズマブ群 5%（4/79 例）、プラセボ群 5%（4/83 例）であり、抗体価はメポリズマブ群 8～256、プラセボ群 8～32 であった（5.3.5.1. 209692 試験 Additional analysis Table 13.70）。中和抗体陽性はメポリズマブ群 0 例、プラセボ群 1 例であった（5.3.5.1. 209692 試験 Additional analysis Table 13.72）。

2.5.5.3.8. 部分集団における安全性

2.5.5.3.8.1. 内因性要因

2.5.5.3.8.1.1. 日本人 CRSwNP 患者におけるメポリズマブの安全性

####### 2.5.5.3.8.1.1.1. 曝露

209692 試験に組み入れられた該当症例除外安全性解析対象集団の日本人 85 例のうち、41 例がメポリズマブの投与を 1 回以上受け、44 例がプラセボの投与を受けた。日本人の治験薬の総曝露期間は、メポリズマブ群 40.56 人年、プラセボ群 40.70 人年であった（2.7.4.5.1.4.1）。

####### 2.5.5.3.8.1.1.2. 安全性の結果

209692 試験の治験薬投与期間中の該当症例除外安全性解析対象集団の日本人における有害事象の発現割合は、メポリズマブ群 36 例（88%）、プラセボ群で 35 例（80%）であり、メポリズマブ群でやや高かった。このうち、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象は、メポリズマブ群は 1 例（2%）（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）、プラセボ群では 3 例（7%）（錯感覚、投与部位反応、COVID-19 各 1 例）であった。重篤な有害事象はメポリズマブ群では報告されず、プラセボ群で 2 例（4%）に乳癌及び喘息各 1 例が報告された（2.7.4.5.1.4.2）。

該当症例除外安全性解析対象集団の日本人でよく見られた治験薬投与期間中の有害事象は、メポリズマブ群では COVID-19 が 6 例（15%）であり、次いで、上咽頭炎及び免疫反応が各 5 例（12%）であった。プラセボ群でよく見られた有害事象は COVID-19 が 6 例（14%）であり、次いで、ワクチン接種後発熱 4 例（9%）であった。プラセボ群に比べ、メポリズマブ群で発現割合が 5%以上高い有害事象は、上咽頭炎及び免疫反応（メポリズマブ群各 12%、プラセボ群各 7%）、下痢（メポリズマブ群 7%、プラセボ群 2%）、結膜炎、ワクチン接種部位反応、齲歯、筋肉痛、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び高脂血症（メポリズマブ群各 5%、プラセボ群各 0%）であった（2.7.4.5.1.4.2）。

該当症例除外安全性解析対象集団の日本人で見られた注目すべき有害事象は感染症であり、発現割合はメポリズマブ群 18 例（44%）、プラセボ群 17 例（39%）であった。メポリズマブ群において、感染症以外の注目すべき有害事象の報告はなかった（2.7.4.5.1.4.2）。

209692 試験の該当症例除外安全性解析対象集団の日本人部分集団におけるメポリズマブの安全性プロファイルは、209692 試験の該当症例除外安全性解析対象集団の全体集団と概

ね同様であり、有害事象、重篤な有害事象及び注目すべき有害事象において、新たな安全性上の懸念は見られなかった（2.7.4.5.1.4）。

2.5.5.3.8.1.1.3. メポリズマブの自己投与時の安全性

209692 試験において自己投与を行うことに同意した日本人被験者は、2 回以上トレーニングを受けた後、医療従事者の監督の下、安全装置付きシリンジを用いた治験薬（メポリズマブ／プラセボ）の自己投与を可能とした。

209692 試験において自己投与を行った該当症例除外安全性解析対象集団の日本人被験者は、メポリズマブ群 8 例、プラセボ群 10 例であり、最初の自己投与後に見られた有害事象の発現割合はメポリズマブ群 2 例（25%）、プラセボ群 6 例（60%）であった（2.7.4.5.1.4.3）。重篤な有害事象はなく、最初の自己投与後に見られた有害事象の内訳は、プラセボ群で COVID-19 が 2 例に見られた以外は、いずれも 1 例ずつの報告であった（表 2.7.4.5-5）。

また、最初の自己投与後に見られた注目すべき有害事象は感染症のみであり、感染症の発現割合はメポリズマブ群 1 例（13%）、プラセボ群 3 例（30%）であった（5.3.5.1 209692 試験 Additional analysis Table 130.54）。

2.5.5.3.8.2. 外因性要因

209692 試験は COVID-19 のパンデミック渦中に実施され、一方、海外で実施された 205687 試験及び MPP111782 試験は、パンデミック前に完了した。209692 試験の該当症例除外安全性解析対象集団における COVID-19 関連の有害事象及び重篤な有害事象（死亡及び死亡以外）、治験薬投与中止に至った有害事象、治験中止に至った有害事象、及び重症度別有害事象の発現割合は、プラセボ群に比べメポリズマブ群で低かった（5.3.5.1. 209692 試験 Additional analysis Table 13.52）。209692 試験では、これまでに CRSwNP 患者を対象に実施された 205687 試験、MPP111782 試験、並びに 205687 試験及び MPP111782 試験の併合データと同様の安全性結果が得られたことから、COVID-19 パンデミックは、メポリズマブの安全性プロファイルに影響を及ぼさないと考えられた（2.7.4.5.2）。

2.5.5.3.8.2.1. INCS 使用有無別の安全性

2.5.5.3.8.2.1.1. INCS 使用例における安全性

209692 試験の該当症例除外安全性解析対象集団において、標準治療としての INCS を使用していた被験者（INCS 使用例）は、メポリズマブ群 58 例、プラセボ群 64 例であった。INCS 使用例における治験薬投与期間中の有害事象の発現割合は、メポリズマブ群 48 例（83%）、プラセボ群 51 例（80%）であった。INCS 使用例における重篤な有害事象はメポリズマブ群では報告がなく、プラセボ群は 2 例（3%）に肺炎及び乳癌各 1 例が見られた。

高頻度に見られた注目すべき有害事象のカテゴリーは感染症であり、メポリズマブ群 27 例（47%）、プラセボ群 28 例（44%）であった（5.3.5.1. 209692 試験 Additional analysis Table 13.32）。

2.5.5.3.8.2.1.2. INCS 不使用例における安全性

209692 試験の該当症例除外安全性解析対象集団において、標準治療として INCS を使用していない被験者（INCS 不使用）は、メポリズマブ群 22 例、プラセボ群 19 例であった。INCS 不使用例における有害事象は、メポリズマブ群 77%（17/22 例）、プラセボ群 68%（13/19 例）であった（表 2.7.4.5-5）。なお、INCS 不使用例では、メポリズマブ群では報告がなく、プラセボ群で 2 例（11%）に喘息、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎及び類天疱瘡各 1 例（各 5%）が報告された（5.3.5.1. 209692 試験 Additional analysis Table 13.15）。

高頻度に見られた注目すべき有害事象は、INCS 使用の有無を問わずいずれも感染症であり、その発現割合は INCS 使用例ではメポリズマブ群 47%、プラセボ群 44%、INCS 不使用例ではメポリズマブ群 41%、プラセボ群 37%であった（5.3.5.1. 209692 試験 Additional analysis Table 13.32）。

209692 試験のメポリズマブ群における INCS 使用の有無別の有害事象、重篤な有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合はいずれも概ね同様であった。

2.5.5.3.9. 妊娠及び授乳時の使用

現行のメポリズマブ治験薬概要書（第 19 版）の安全性データカットオフ日である 2020 年 9 月 23 日の時点で、メポリズマブの完了した試験及び実施中の試験（すべての適応症）において、治験薬投与を受けた女性被験者 31 例に 33 件の妊娠が報告された。33 件の妊娠のうち 2 件はプラセボ群の被験者に見られた。

また、現行のメポリズマブ治験薬概要書（第 19 版）の安全性データカットオフ日である 2020 年 9 月 23 日から本申請資料作成時の安全性データカットオフ日である 2023 年 3 月 23 日までの間に、メポリズマブの臨床試験で 5 例の妊娠が報告された。

なお、メポリズマブの臨床開発プログラムにおけるいずれの試験においても、授乳期間中のメポリズマブ曝露例は報告されていない（2.7.4.5.4）。

2.5.5.3.10. 過量投与、薬物乱用及び離脱症状

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おらず、1500 mg までの単回静脈内投与において、毒性は認められていない。過量投与が疑われた際に使用が推奨される解毒剤や特異的な治療法はなく、過量投与が疑われる症状については、臨床的判断に基づいて治療することが求められる。

メポリズマブで薬物乱用が生じたとのエビデンスはなく、また、患者による乱用も予想されない（2.7.4.5.5, 2.7.4.5.6, 2.7.4.5.7）。

2.5.5.3.11. NP を合併する喘息又は EGPA の日本人患者における安全性

NP を合併する喘息又は EGPA の日本人患者における安全性データを 2.7.4.5.9 に示した。

NP を合併する喘息又は EGPA の日本人患者における安全性は、209692 試験の結果と大きな相違はなく、209692 試験の日本人における安全性を裏付ける結果であった。

2.5.5.3.12. 市販後の使用経験データ

2.5.5.3.12.1. 世界における市販後使用経験

メポリズマブは、2015 年に米国において成人及び 12 歳以上の小児の重症好酸球性喘息に対して承認を取得後、6～11 歳の小児を含む重症好酸球性喘息、EGPA の適応に対し米国、欧州、日本を含む多くの国々で承認を取得した。その他の適応として、海外においては HES、成人の CRSwNP が承認されている。なお、CRSwNP については、米国及び欧州を含む 40 ヵ国以上で承認を取得している（2023 年 6 月 1 日現在）。

2022 年 6 月 30 日までの世界における総出荷量は 3,626,423 バイアルで、278,956 例に使用されたと推定される。

メポリズマブの安全性プロファイルは定期的に検討し、一連の Periodic Benefit-Risk Evaluation Report にまとめられ、メポリズマブが承認されている各国の規制当局へ提出される。メポリズマブの企業中核データシートは、新たな副作用が特定された際等に継続的に更新される。

本剤の安全性は現在も監視が継続されており、その安全性プロファイルは最新の企業中核データシートに適切に反映されている。

2.5.5.3.13. 潜在的リスクの予防、軽減又は管理方法

本承認申請時に医薬品リスク管理計画書（案）を添付する（1.11）。

2.5.5.3.14. 安全性の結論

CRSwNP 患者を対象として実施された日本人を含む 209692 試験、及び海外で実施された 205687 試験のメポリズマブ群において、死亡は報告されず、有害事象、重篤な有害事象及び注目すべき有害事象及び臨床検査値等の安全性プロファイルはプラセボ群と概ね同様であり、忍容性は良好で、新たな安全性の懸念は認められなかった。また、これらの結果は、MPP111782 試験を含む海外の CRSwNP 試験及び全試験統合グループから得られた安全性情報とも相違なかった。得られた結果の概要を以下に示す。

- 209692 試験の該当症例除外安全性解析対象集団における有害事象の発現割合はメポリズマブ群 81%、プラセボ群 78%であり、205687 試験ではメポリズマブ群 82%、プラセボ群 85%であった。これら 2 試験における有害事象の発現割合は同様であった。
- 209692 試験においてよく見られた有害事象は、メポリズマブ群、プラセボ群ともに COVID-19、上咽頭炎、頭痛であり、投与群間で大きな相違は見られなかった。205687 試験においてよく見られた有害事象は、投与群を問わず上咽頭炎及び頭痛であり、209692 試験と同様、投与群間で大きな相違は見られなかった。COVID-19 パンデミックの影響を除くと、209692 試験及び 205687 試験でよく見られた有害事象の発現状況は概ね同様であった。
- 209692 試験の日本人部分集団におけるメポリズマブの安全性プロファイルは、209692 試験の全体集団の結果と概ね同様であり、実臨床下で得られた NP を合併する日本人の喘息又は EGPA 患者における安全性データと相違なかった。

- 209692 試験において、メポリズマブの自己投与を実施した部分集団における安全性プロファイルは、全体集団における安全性プロファイルと概ね同様であった。
- 209692 試験のメポリズマブ群では INCS 使用例、不使用例ともに有害事象、重篤な有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合は概ね同様であった。

2.5.6. ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1. 治療の背景

2.5.6.1.1. 疾患又は症状

鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（CRSwNP）は鼻腔粘膜及び／又は副鼻腔の慢性炎症性疾患であり、鼻腔上部の軟部組織の増殖を招く。その結果、両鼻腔に隆起が生じることがあり、鼻閉、嗅覚消失、顔面痛、顔面圧迫感及び鼻汁等の症状を来し、これらの症状が合わさることで健康関連の生活の質（HRQoL）に重大な影響を及ぼす[Alobid, 2008; Alobid, 2011, Kohli, 2017]。これらの症状は常に鼻粘膜の炎症所見を伴ってみられ、鼻内視鏡又はコンピュータ断層撮影（CT）等を用いた画像診断でポリープの存在が認められる。現在のところ、CRSwNP の病因は不明である（2.5.1.1）。

本邦においては、好酸球の浸潤を伴う CRSwNP は好酸球性副鼻腔炎（ECRS）と命名された。ECRS の診断基準と重症度分類アルゴリズム（JESREC 基準）に基づき中等度以上と分類される ECRS は、欧米と同様に両側の多発性 NP を含む副鼻腔病変と粘稠な鼻汁により高度の鼻閉と嗅覚障害を示す、難治性の慢性副鼻腔炎である。症状として、高度の鼻閉により口呼吸を示すことが多く、鼻閉と嗅上皮の障害により進行性の嗅覚障害が生じて最終的には嗅覚が消失する可能性がある。また、嗅覚障害によって風味障害を含めた味覚障害を来す。気管支喘息（喘息）を合併することが多く、口呼吸により喘息発作が誘発されて著しい呼吸障害につながる場合もある。粘稠な耳漏や難聴を呈する難治性中耳炎を伴うこともあり、進行すると失聴に至ることもある[厚生労働省, 2017]。これらの症状は、患者の日常生活に支障を与え生産性の低下をもたらし、生活の質（QOL）に大きな影響を及ぼす（2.5.1.1）。

本邦における中等症以上の ECRS は、2015 年 7 月に厚生労働省の指定難病に認定されている。その患者数は 20 万人と推定され、そのうち指定難病に合致する ECRS 患者は 2 万人と予想されている[厚生労働省, 2017]。また、特定疾患医療受給者証所持者数は、2021 年度末時点で 17,525 人と報告されている[難病情報センター, 2022]（2.5.1.1）。

2.5.6.1.2. 現行の治療とメディカルニーズ

欧米での CRSwNP における標準治療は鼻腔内ステロイド（INCS）であり、効果が不十分で重度の症状を有する場合には、経口ステロイド薬（OCS）及び内視鏡下鼻副鼻腔手術（ESS）が用いられる（2.5.1.2）。

本邦において慢性副鼻腔炎（CRS）の治療は ESS もしくはマクロライド少量長期療法、ECRS には OCS が主な治療法であり[藤枝, 2015]、承認は取得していないものの欧米と同様に INCS が使用されている。しかしながら、NP は再発傾向が強く、ESS で治療された患者において、多くの場合で数ヵ月から数年の間に再手術を要し[Brescia, 2015]、再手術は治療成功率を低下させるだけでなく、副作用が生じるリスクが高まることが知られている[Bhattacharyya, 2004; Chu, 1997]。また、OCS の長期使用は重篤な副作用を呈する恐れがあり、いずれの現行の治療を用いたとしても再発を繰り返すため、長期間のコントロールは非常に困難である。従って、ECRS に対する根治的な治療法が確立されていない現状におい

て、再発や副作用が危惧される現行の治療に代わる、より安全で有効な治療選択肢の提供が強く求められている（2.5.1.2）。

また、近年 CRSwNP 及び ECRS においても、疾患形成の分子機序を考慮した治療法を選択する動きが高まっている[竹野, 2018]。更に、CRSwNP 及び ECRS と相互に関連があり、高頻度で合併する疾患（喘息、好酸球性中耳炎等）の治療も視野に入れた治療薬の選択が考慮され始めている（2.5.1.2）。CRSwNP 及び ECRS の NP 組織において、好酸球は主要な炎症細胞であることから、好酸球をより選択的にコントロールすることができる治療薬に対するメディカルニーズが存在している（2.5.1.1、2.5.1.2）。

2.5.6.2. ベネフィット

既存治療によって効果不十分な CRSwNP 患者に対するメポリズマブのベネフィットは、国際共同第 III 相試験である 209692 試験及び海外第 III 相試験である 205687 試験並びに海外第 II 相試験である MPP111782 試験の結果によって示された。

CRSwNP／ECRS 患者を対象とした 209692 試験では、2 つの主要評価項目（co-primary endpoint）においてメポリズマブの投与による改善がみられた（2.5.4.3.2.3）。副次評価項目である Lund-Mackay（LMK）- CT スコア、副鼻腔評価テスト-22（SNOT-22）スコア、全般的な視覚アナログ尺度（VAS）症状スコア、複合 VAS 症状スコア、嗅覚消失に関する VAS 症状スコア、鼻手術もしくは全身性ステロイド薬の使用に関するリスクのすべてにおいて、メポリズマブの有効性が示された。また、メポリズマブの効果は 52 週にわたり持続した（2.5.4.3.2.4）。過去の手術歴による部分集団解析では、手術歴の有無によらず有効性評価項目の改善がみられることが示された（2.5.4.3.2.6）。

205687 試験では、CRSwNP 患者を対象としてメポリズマブを標準治療に追加投与した時の有効性及び安全性を検討した。その結果、co-primary endpoint 及び副次評価項目において、メポリズマブの投与によって統計学的に有意な改善が示された。また、メポリズマブの効果は 52 週にわたり持続した。これらの結果は 209692 試験を支持するものであった（2.5.4.2.1、2.5.4.3.2、2.5.4.5）。

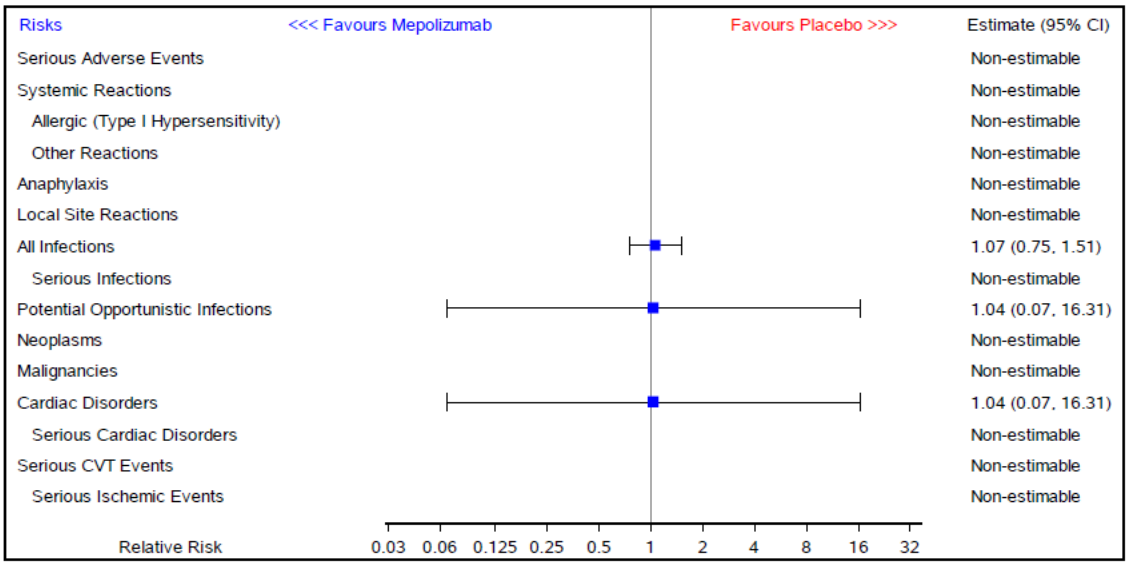
以上より、メポリズマブは既存治療によって効果不十分な CRSwNP 患者に対して有益な治療効果をもたらすことが示された。

2.5.6.3. リスク

CRSwNP／ECRS 患者を対象とした 209692 試験において、治験薬投与期間中の有害事象の発現割合はメポリズマブ群とプラセボ群で概ね同様であり、メポリズマブ群の安全性プロファイルは良好であることが示された。また、この結果は 205678 試験及びメポリズマブの様々な適応症に関する臨床試験での結果と同様で、新たな安全性上の懸念は特定されなかった。また、メポリズマブ群で認められた有害事象の大半は、非重篤かつ治験薬との関連性が否定されており、有害事象の発現によって治験薬の投与中止に至った被験者はいなかった（2.5.5.3.4）。

209692 試験で発現した治験薬投与期間中の重篤な有害事象及び注目すべき有害事象の相対リスクを 図 2.5.6.1 に示す。注目すべき有害事象は、全身性反応［アレルギー反応（I 型過敏症）及びその他の全身性反応］、アナフィラキシー、局所注射部位反応、感染症（潜在性日和見感染を含む）、悪性腫瘍及び心臓障害［重篤な心血管系及び血栓塞栓性（CVT）事象、及び重篤な虚血性事象を含む］とした。209692 試験において最も高頻度に報告された注目すべき有害事象は、両投与群ともに感染症であり、それぞれの発現割合はメポリズマブ群 45%、プラセボ群 42%であった。感染症以外の注目すべき有害事象の発現割合は、両投与群で低く 5%未満であった。この結果は、205687 試験及び MPP111782 試験の併合データにて報告された注目すべき有害事象の結果と類似しており（2.5.5.3.14）、安全性上の新たな懸念は特定されなかった。

図 2.5.6.1　治療薬投与期間中の重篤な有害事象及び注目すべき有害事象の相対リスク（メポリズマブ 100 mg vs プラセボ）



Source: 5.3.5.1, 209692 Additional analysis Figure 13.2
Note: CVT = cardiac, vascular and thromboembolic
Note: Relative Risk not calculated if incidence is zero in either treatment arm.

209692 試験の治験薬投与期間中において、メポリズマブ群で非重篤なアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 3 例（4%）にみられ、このうち 1 例が治験責任医師により治験薬と関連ありと判断されたが、いずれも重症度は軽度であり治験薬を中止した被験者はいなかった（2.5.5.3.6、2.7.4.3.1.1）。その他、血液学的及び血液生化学検査値（血中好酸球数を除く）、バイタルサイン及び心電図（ECG）において、治験薬投与に関連した所見は認められなかったことから（2.5.5.3.6）、臨床検査値及び心電図パラメータにおいても、新たに安全性上の懸念となる事象はないと考えられた。

免疫原性については、209692 試験でメポリズマブ投与後に抗薬物抗体（ADA）陽性を示した被験者は 79 例中 4 例であり、205687 試験における ADA 陽性率と同程度であった。更に、ADA 陽性者において薬物動態（PK）に明らかな影響は認められなかった（2.5.3.3）。

また、いずれの試験においても、メポリズマブ群において中和抗体陽性の被験者は認められなかった。

以上より、既存治療によって効果不十分な CRSwNP 患者に対するメポリズマブ 100 mg の 4 週毎 1 回皮下投与は、良好な忍容性を示し、臨床上使用する上で許容可能な安全性プロファイルを示すことが明らかとなった。

2.5.6.4. ベネフィット・リスク評価

CRSwNP 及び ECRS 患者に対する治療は国内外で差はなく、INCS、ESS もしくはマクロライド少量長期療法の効果が不十分であった場合の治療として OCS が用いられる。しかしながら、INCS、ESS、OCS など既存の治療法によっても再発を繰り返すこと、重篤な副作用を呈する恐れがあることから、CRSwNP 及び ECRS 患者の症状を長期間コントロールすることは非常に困難であり、既存の治療法に代わるより安全で有効な治療の選択肢の提供が強く求められている。更に、近年では疾患形成や合併症を考慮した治療が選択される動きが高まっている（2.5.1.2）。メポリズマブは、CRSwNP 及び ECRS の疾患形成において重要な役割を果たし、好酸球の分化、生存及び活性化に寄与する重要なサイトカインである IL-5 を特異的に中和することで、血中及び NP 組織中の好酸球数を減少させることから、CRSwNP 及び ECRS の治療におけるアンメットメディカルニーズに応えることができると考えた（2.5.1.3）。

209692 試験では、co-primary endpoint である NP スコア及び鼻閉 VAS 症状スコアに加え、LMK-CT スコアや SNOT-22 スコア等の副次評価項目すべてにおいて、メポリズマブの投与による改善が示された。また、その効果は 52 週にわたり持続することが示された（2.5.4.3.2.3、2.5.4.3.2.4）。手術歴の有無による部分集団解析の結果では、メポリズマブの投与を受けた患者は、手術歴の有無を問わず結果は概ね一貫しており、その他の部分集団解析においても、メポリズマブの有効性に影響を与える内因的要因は認められなかった（2.5.4.3.2.6）。

更に、209692 試験において、メポリズマブは良好な忍容性を示し、安全性プロファイルはプラセボ投与時と類似していた（2.5.5.3）。これは海外で実施した CRSwNP を対象とした国際共同試験及びこれまで実施したメポリズマブの様々な適応症に関する臨床試験と同様の結果であり、新たに懸念となる安全性上の懸念は特定されなかった（2.5.5.3.14）。

以上のように、メポリズマブ 100 mg の 4 週毎 1 回皮下投与によって、有効性評価項目において改善がみられ、かつ良好な忍容性を示すことから、既存治療によって効果不十分な CRSwNP 患者に対するメポリズマブのベネフィットはリスクを上回ると判断した。

日本人におけるベネフィットとリスク

欧米と同様に、本邦においても既存の治療法では、重篤な副作用の発現に加え、再発を繰り返す恐れがあり、長期間のコントロールは非常に困難である。更に、近年の CRSwNP 及び ECRS の治療は疾患形成を考慮した治療の選択をする動きは本邦においても存在し、より

安全で有効な、CRSwNP 及び ECRS の病態の中心と考えられる好酸球をより選択的に制御することができる新たな治療選択肢の提供が求められている（2.5.1.2）。

2.5.3.4 に示した通り、209692 試験における PK 及び薬力学（PD）の評価において、日本人集団と外国人集団との間に民族的要因の影響は認められなかった。また、209692 試験では、日本人集団の有効性は全体集団と同様の結果が得られたことから、日本人集団においても全体集団と同様にメポリズマブの有効性が期待できると考えられた（2.5.4.3.2.7）。日本人集団における安全性プロファイルは全体集団と同様であり、良好な忍容性を示した（2.5.5.3.8.1.1.2）。

以上より、CRSwNP 患者を対象としたメポリズマブの臨床開発全体から得られた PK、PD、有効性及び安全性の結果は日本人集団にも適用可能であると考えられ、全体集団で認められたメポリズマブの良好なベネフィット・リスクバランスは、日本人 CRSwNP 患者においても同様であると考えられる。従って、本邦における既存治療によって効果不十分な日本人 CRSwNP 患者に対するメポリズマブのベネフィットはリスクを上回ると判断した。

2.5.6.5. 補遺

なし

2.5.7. 参考文献

Alobid I, Bernal-Sprekelsen M, Mullol J. Chronic rhinosinusitis and nasal polyps: the role of generic and specific questionnaires on assessing its impact on patient's quality of life. Allergy 2008; 63: 1267–79.

Alobid I, Cardelus S, Benítez P, et al. Persistent asthma has an accumulative impact on the loss of smell in patients with nasal polyposis. Rhinology 2011; 49: 519–24.

Aslan F, Altun E, Paksoy S, et al. Could eosinophilia predict clinical severity in nasal polyps? Multidisciplinary Respiratory Medicine. 2017; 12:21.

Bachert C, Desrosiers M, Mullol J, et al. A Randomized Phase 3 Study, Sinus-52, Evaluating the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients with Severe Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. J Allergy Clin Immunol. 2019;143(2):AB433.

Bhattacharyya N. Clinical outcomes after revision endoscopic sinus surgery. Archives of otolaryngology--head & neck surgery. 2004;130 (8):975-8.

Bhattacharyya N. Test-retest reliability of computed tomography in the assessment of chronic rhinosinusitis. Laryngoscope. 1999;109:1055-8.

Brescia G, Marioni G, Franchella S, et al. Can a panel of clinical, laboratory, and pathological variables pinpoint patients with sinonasal polyposis at higher risk of recurrence after surgery? Am J Otolaryngol. 2015; 36(4):554-558.

Browne JP, Hopkins C, Slack R, et al. Health-related quality of life after polypectomy with and without additional surgery. Laryngoscope 2006; 116:297-302.

Calus L, Van Bruaene N, Bosteels C, et al. Twelve-year follow-up study after endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. Clin Transl Allergy 2019; 9:30.

Chu CT, Lebowitz RA, Jacobs JB. An analysis of sites of disease in revision endoscopic sinus surgery. American Journal of Rhinology. 1997; 11(4):287-91.

DeConde AS, Mace JC, Levy JM, et al. Prevalence of polyp recurrence after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. The Laryngoscope. 127:550–555, 2017.

FDA, Draft Guidance for Industry, Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: Developing Drugs for Treatment. Date December 2021.https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/chronic-rhinosinusitis-nasal-polyps-developing-drugs-treatment

Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS) 2020. Rhinol. 2020; S29:1-464.

Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS) 2012. Rhinol Suppl. 2012 (23):1-298.

Gevaert P, Calus L, Van Zele T, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. J Allergy Clin Immunol. 2013;131(1):110-6.

Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. J Allergy Clin Immunol. 2011;128(5):989-95.

Hopkins C, Browne JP, Slack R, et al. The Lund-Mackay staging system for chronic rhinosinusitis: How is it used and what does it predict?. Otolaryngol Head Neck Surg. 2007;137(4):555-61.

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

Hopkins C, Slack R, Lund V, et al. Long-term outcomes from the English national comparative audit of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis. Laryngoscope. 2009a; 119(12):2459-2465.

Hoseini SMS, Saedi B, Aghazadeh K. Meticulous endoscopic sinus surgery to prevent recurrence of massive nasal polyposis. Journal of Laryngology and Otology. 2012; 126:789-794.

Hox V, Lourijsen E, Jordens A, et al. Benefits and harm of systemic steroids for short- and long-term use in rhinitis and rhinosinusitis: an EAACI position paper. Clin Transl Allergy 2020; 10: 1.

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

Khan A, Vandeplas G, Huynh TMT, et al (2019) The global allergy and asthma European network (GALEN rhinosinusitis cohort: a large European cross-sectional study of chronic rhinosinusitis patients with and without nasal polyps. Rhinology 57(1):32–42.

Kobayashi Y, Yasuba H, Asako M, et al. HFA-BDP Metered-Dose Inhaler Exhaled Through the Nose Improves Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis With Bronchial Asthma: A Blinded, Placebo-Controlled Study. Front Immunol. 2018; 9: 2192. Published 2018 Sep 25. doi:10.3389/fimmu.2018.02192.

Kohli P, Naik AN, Harruff EE, et al. The prevalence of olfactory dysfunction in chronic rhinosinusitis. Laryngoscope 2017; 127: 309–20.

Lin DC, Chandra RK, Tan BK, et al. Association between severity of asthma and degree of chronic rhinosinusitis. Am J Rhinol Allergy. 2011; 25(4):205-208.

Liu Z et al.; Chinese Society of Allergy and Chinese Society of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery Guideline for Chronic Rhinosinusitis; Allergy Asthma Immunol Res. 2020 Mar; 12(2): 176–237. Published online 2020 Jan 28. doi: 10.4168/aair.2020.12.2.176

Loftus CA, Soler ZM, Koochakzadeh S, et al. Revision surgery rates in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: meta-analysis of risk factors. Int Forum Allergy Rhinol. 2020; 10:199–207.

Mendelsohn D, Jeremic G, Wright E, et al. Revision rates after endoscopic sinus surgery: a recurrence analysis. Annals of Otology. Rhinology & Laryngology. 2011. 120 (3): 162-166.

Philpott CM, Erskine S, Hopkins C, et al. Prevalence of asthma, aspirin sensitivity and allergy in chronic rhinosinusitis: data from the UK National Chronic Rhinosinusitis Epidemiology Study. Respir Res. 2018; 19(1):129.

Ryan WR, Ramachandra T, Hwang PH. Correlations Between Symptoms, Nasal Endoscopy, and In-Office Computed Tomography in Post-Surgical Chronic Rhinosinusitis Patients. Laryngoscope. 2011;121:674-8.

Sella GCP, Tamashiro E, Sella JA, et al. Asthma Is the Dominant Factor for Recurrence in Chronic Rhinosinusitis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020; 8(1):302-309.

Shaw DE, Sousa AR, Fowler SJ, et al. Clinical and inflammatory characteristics of the European U‐BIOPRED adult severe asthma cohort. Eur Respir J. 2015; 46(5):1308-1321.

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

Stevens WW, Peters AT, Hirsch AG, et al. Clinical characteristics of patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps, asthma, and aspirin-exacerbated respiratory disease. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017; 5(4):1061-1070.

Timperley D, Srubisky A, Stow N, et al. Minimal Clinically Important Differences in Nasal Peak Inspiratory Flow. Rhinology 2011;49(1):37-40.

Tokunaga T, Sakashita M, Haruna T, et al. Novel scoring system and algorithm for classifying chronic rhinosinusitis: the JESREC Study. Allergy. 2015; 70: 995-1003.

Wang W et al.; Changes in the clinical and histological characteristics of Chinese chronic rhinosinusitis with nasal polyps over 11 years; Int Forum Allergy Rhinol. 2019 Feb;9(2):149-157. doi: 10.1002/alr.22234. Epub 2018 Nov 29.

Won HK, Kim YC, Kang MG, et al. Age-related prevalence of chronic rhinosinusitis and nasal polyps and their relationships with asthma onset. Ann Allergy Asthma Immunol. 2018; 120(4):389-394.

大久保 公裕, 大西 正樹, 藤枝 重治. 好酸球性副鼻腔炎 -FOREFRONT 最新の傾向と対策についてのアンケート調査 & 座談会-. 鼻アレルギーフロンティア. 2017;17(2):61-73.

岡野 光博. 最新アレルギー予防・治療戦略－これからのアレルギーを考える－4.アレルギー

性鼻炎・副鼻腔炎・花粉症 5）好酸球性副鼻腔炎. 小児科臨床. 2017;70(12):219-27.

厚生労働省. 平成 27 年 7 月 1 日施行の指定難病（告示番号 306）診断基準等指定難病の概要、診断基準等. Available at URL: https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000079293.html. 2017:.

厚生労働省. 報道発表資料（株式会社メディファーマによる GCP 違反について）. Available at URL: https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_35815.html

竹野 幸夫, 高原 大輔, 石野 岳志, ら. 「第 119 回日本耳鼻咽喉科学会総会教育セミナー」好酸球性副鼻腔炎・中耳炎の診断と病態分類. 日耳鼻. 2018;121:1152-9.

永田善之, 野村 康之. アレルギー性鼻炎と好酸球性副鼻腔炎の診断・治療の最新情報. 日大医誌. 79 (2): 87‐92 (2020).

難病情報センター. 令和 3 年度 衛生行政報告例 令和 3 年度末現在（出典：厚生労働省衛生行政報告例）Available at URL: https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/2023/02/koufu20221.pdf

藤枝 重治, 坂下 雅文, 徳永 貴広, ら. (総説)好酸球性副鼻腔炎(JESREC Study). アレルギー. 2015b;64(1):38-45.

藤枝 重治, 坂下 雅文, 徳永 貴広, ら. 「第 115 回日本耳鼻咽喉科学会総会臨床セミナー」好酸球性副鼻腔炎: 診断ガイドライン（JESREC Study）. 日耳鼻. 2015a;118:728-35.