2.7.1 の略号等一覧

略号（略称）	内　容
ADA	抗薬物抗体
CRSwNP	鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎
ECL	電気化学発光強度
EGPA	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症
LLOQ	定量下限
MRD	Minimum required dilution
NAb	中和抗体
PC	陽性対照
RECL	相対電気化学発光強度
RT	室温
ULOQ	定量上限
[redacted]	[redacted];

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（遺伝子組み換え）（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。メポリズマブの生物薬剤学試験の成績に関しては、6 歳以上の気管支喘息及び成人の好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）の適応取得を目的とした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メポリズマブ濃度、抗薬物抗体及び中和抗体分析法

MPP111782、205687 及び 209692 試験で採取した実試料を対象として、血漿中メポリズマブ濃度、血清中抗薬物抗体（ADA）及び中和抗体（NAb）を測定した。測定には、6 歳以上の気管支喘息及び成人の EGPA の適応取得を目的とした承認審査時に既に評価された分析法と同一の免疫学的測定法を用いた（1.13.1.3）。血漿中メポリズマブ濃度については[redacted]（米国）及び[redacted]（中国）にて、血清中 ADA 及び NAb については GSK（米国）、[redacted]（米国）及び[redacted]（中国）にて、バリデートされた分析法を用いて実試料分析を実施した。分析法の要約は 表 2.7.1.4.1（メポリズマブ）、表 2.7.1.4.2（ADA）及び表 2.7.1.4.3（NAb）に示した。

2.7.1.1.2. 実試料測定中の QC 試料分析の要約

各臨床試験におけるヒト血漿中メポリズマブ濃度並びにヒト血清中 ADA 及び NAb 測定時の QC 試料の測定結果をそれぞれ表 2.7.1.4.4（メポリズマブ）、表 2.7.1.4.5（ADA：スクリーニングアッセイ）、表 2.7.1.4.6（ADA：確認アッセイ）、表 2.7.1.4.7（ADA：抗体価測定）及び表 2.7.1.4.8（NAb）に示した。あらかじめ規定した判定基準を満たした分析単位から得られた測定結果を報告値とした。

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 生体試料中メポリズマブ濃度分析法の要約

Validation Report No	Clinical Study No	Summary of Method and Validation Parameters	
Validation of an ELISA Method for the Quantification of SB240563 in Heparin Human Plasma (Assay range 50 – 5000 ng/mL) Report numbers 2012N133378_02 (02Oct2014) 2015N263226_00 (24Nov2015) 2017N342098_00 (14Sep2017)	MPP111782 205687 209692	Human plasma samples are diluted 10-fold in Tris, TTB buffer. Mepolizumab is captured with a neutralizing idiotypic antibody specific for the binding portion of the drug passively adsorbed to a polystyrene microtiter plate and detected by an Fc specific mouse anti-human IgG1 antibody labelled with horseradish peroxidase allowing for a chemiluminescent response.	
		LLOQ	50 ng/mL using 100 µL 10-fold diluted plasma
		Validated Range	50 to 5000 ng/mL
		Within-run Precision (%CV)	≤ 10.6%
		Between-run Precision (%CV)	≤ 8.1%
		Within-run Accuracy (%Bias)	-15.0 ≤ Bias ≤ 5.4%
		Between-run Accuracy (%Bias)	-5.6 ≤ Bias ≤ -1.1%
		Dilution Integrity	Up to 3,750,000 ng/mL
		Prozone Effect	Not observed at 3750000 ng/mL SB240563 in human plasma
		Stability in Human Plasma	Room temperature stability confirmed for at least 24 hours. Freeze thaw stability confirmed for up to eight freeze/thaw cycles (from -70ºC to room temperature and -20ºC to room temperature). Long term stability at -20ºC confirmed for up to 51 months. Whole blood stability at 37ºC for 4 hours.
		Processed Sample Stability	Refer to previous validation report number: 2011N113224_02
		Selectivity	No significant matrix effect was observed in six different lots of human plasma after a 1:10 dilution in TTB buffer. No significant interference effect was observed in hemolysed or lipemic plasma.
		Tolerance to non-neutralizing ADA	Tolerance observed for all non-neutralizing ADA samples examined (≤ 128 titer)
		Tolerance to neutralizing ADA	No tolerance observed in neutralizing ADA samples examined (n=2)
		Whole blood Stability	Up to 24 hr in whole blood at 4ºC and room temperature.
Validation of an ELISA Method for the Quantification of SB-240563 in Human	209692 - China	Human plasma samples are diluted 10-fold in TTB buffer. Mepolizumab is captured with a neutralising idiotypic antibody specific for the binding portion of the drug passively adsorbed to a polystyrene microtiter plate and detected by an Fc specific mouse anti-human IgG1 antibody labelled with horseradish peroxidase allowing for a chemiluminescent response.	

Validation Report No	Clinical Study No	Summary of Method and Validation Parameters	
Plasma (Assay Range 50.0 – 5000 ng/mL) Report numbers: 2019n399870_00 (17Oct2019)		LLOQ	50 ng/mL
		Validated Range	50 to 5000 ng/mL
		Within-run Precision (%CV)	≤10.9%
		Between-run Precision (%CV)	≤9.9%
		Within-run Accuracy (%Bias)	-16.0% ≤ Bias ≤ 9.3%
		Between-run Accuracy (%Bias)	-8.0% ≤ Bias ≤ -0.8%
		Dilution Integrity	Linearity up to 2,400,000 ng/mL
		Prozone Effect	Not observed at 2,400,000 ng/mL SB-240563 in human plasma
		Stability in Human Plasma and Whole Blood	Room temperature (RT) stability confirmed for at least 20h. Freeze thaw (FT) stability confirmed for up to four FT cycles (from -80ºC to RT). Long term stability at -20ºC and at -80ºC confirmed for up to 35 days. Whole blood stability at 37ºC for 4 h.
		Processed Sample Stability	Confirmed for samples diluted 1:10 in TTB buffer at 4ºC for 20 hours
		Selectivity	No significant matrix effect was observed in ten different lots of human plasma after a 1:10 dilution in TTB buffer. No significant interference effect was observed in hemolysed or lipemic plasma.
		Cross Validation	Controls (LQC, MQC, HQC, ULOQ) in replicates (n=3). The percent difference between [redacted] and [redacted] for two runs ranged from -9.6% to 8.8%.

Key:
China – Sample analysis at [redacted]

表 2.7.1.4.2 生体試料中抗薬物抗体分析法の要約

Anti-Drug Antibody Assays			
Validation Report	Clinical Studies Supported	Summary of Method Description and Validation Parameters	
Validation Report of an Electrochemiluminescent Immunoassay Method for the Detection of Anti-SB240563 (Mepolizumab) Antibodies in Human Serum Using the Meso-Scale Discovery Platform (6th Generation Assay) Report number 2012N137701_00 (12Jul2012)	MPP111782	Serum samples were diluted with assay diluent, and then incubated with an anti-IL5 blocking antibody. Next, the sample was incubated with biotin-drug and ruthenium-drug conjugates, and transferred to a streptavidin coated MSD plate. The drug conjugate antibody complex was detected with electro chemiluminescence.	
		Screening Cut Point	1.15 RECL (3x50, normal individuals) 1.14 RECL (3x50, diseased individuals)
		Confirmation Cut Point	49.75% Inhibition (3x20 normal individuals with 7.5 ng/mL PC)
		Within-run Precision (%CV)	≤7.4%
		Between-run Precision (%CV)	≤8.8%
		Drug Interference	250 ng/mL PC screened positive with 100 µg/mL drug
		Sensitivity	1.03 ng/mL PC
		Sample Dilution (before conjugates)	1:20 in Assay Diluent or Confirmation Buffer
		Positive Control	Purified rabbit poly clonal, anti-idiotype
		Stability in Human Serum	PC in serum at room temperature (RT) for at least 22 h, refrigerator stability (2-8ºC) for up to 7 days, six freeze thaw cycles (from -70ºC to RT). Long term stability at -70ºC confirmed for up to 688 days.
		Matrix Interference	20/20 individuals recovered 7.5 ng/mL PC as positive.
Partial Validation of an Electrochemiluminescent Assay for the Detection of anti-SB240563 Antibodies in Human Serum Samples Using the Meso Scale Discovery Platform Report number 2018N366495_00 (19Dec2012),	205687 209692	Serum samples were diluted with assay diluent, and then incubated with an anti-IL5 blocking antibody. Next, the sample was incubated with biotin-drug and ruthenium-drug conjugates, and transferred to a streptavidin coated MSD plate. The drug conjugate antibody complex was detected with electro chemiluminescence.	
		Screening Cut Point	1.10 RECL (3x 50, normal individuals)
		Confirmation Cut Point	43.18% Inhibition (3x 20 normal individuals with 7.5 ng/mL PC)
		Within-run Precision (%CV)	≤18.7%
		Between-run Precision (%CV)	≤12.2%
		Drug Interference	250 ng/mL PC screening positive with 100 µg/mL drug

Anti-Drug Antibody Assays			
Validation Report	Clinical Studies Supported	Summary of Method Description and Validation Parameters	
Amendment 1: 2018N366496_00 (27Aug2015), Amendment 2: 2018N366497_00 (05Oct2017)		Sensitivity	0.40 ng/mL PC
		Sample Dilution (before conjugates)	1:20 in Assay Diluent or Confirmation Buffer
		Positive Control	Purified rabbit poly clonal, anti-idiotype
		Stability in Whole Blood	Whole blood stability at RT or 4ºC for 24 h
Method Validation Report for the Detection of Anti-SB240563 Antibodies in Human Serum by a Bridging Electrochemiluminescent Assay (ECLA) Using the Meso-Scale Discovery (MSD) Platform Report number 2019N399871_00 (28Oct2019) Amendment 1-LTS 2022N513220_00 (16Sep2022) Amendment 2- cut point 2022N513230_00 (16Sep2022)	209692 - China	Serum samples were diluted with assay diluent, and then incubated with an anti-IL5 blocking antibody. Next, the sample was incubated with biotin-drug and ruthenium-drug conjugates, and transferred to a streptavidin coated MSD plate. The drug conjugate antibody complex was detected with electro chemiluminescence.	
		Screening Cut Point	1.05 RECL (6x50, normal individuals)
		Confirmation Cut Point	14.7% Inhibition (3x50 normal individuals) 50.0% Inhibition (3x 20 normal individuals with 7.5 ng/mL PC)
		Within-run Precision (%CV)	≤19.7%
		Between-run Precision (%CV)	≤19.5%
		Drug Interference	100 ng/mL PC screened positive with 200 µg/mL drug
		Sensitivity	0.3 ng/mL PC at screening cut point 1.95 ng/mL PC at confirmation cut point
		Sample Dilution (before conjugates)	1:20 in Assay Diluent or Confirmation Buffer
		Positive Control	Purified rabbit poly clonal, anti-idiotype
		Stability in Human Serum	PC in serum at room temperature (RT) for at least 27 hours, refrigerator stability (2-8ºC) for up to 27 hours, five freeze thaw cycles (from -70ºC to RT). Long term stability at -20ºC and -80 ºC, confirmed for up to 367 days.

表 2.7.1.4.3 生体試料中中和抗体分析法の要約

Neutralising Antibody Assays			
Validation Report	Clinical Studies Supported	Summary of Method Description and Validation Parameters	
Validation Report of a Ligand-Binding Assay for the Detection of Neutralising Antibodies Against SB-240563 in Human Serum Samples Report number CD2010/00319/00 (23Sep2010)	MPP111782	Serum samples were diluted with assay diluent, and then incubated with drug and then biotinylated IL5. Samples were placed into Streptavidin coated wells of on a Meso Scale Discovery plate, and the presence of captured drug was detected with ruthenium labelled mouse anti-human IgG1 antibody. The drug complex was detected with electro chemiluminescence.	
		Screening Cut Point	77.14% Response (3x 40 normal individuals) 78.85% Response (3x 40 asthmatic individuals)
		Within-run Precision (%CV)	≤11.3%
		Between-run Precision (%CV)	≤16.4%
		Drug Interference	At 1 µg/mL drug, the PC at the cut point would be 3.5 µg/mL
		Cross Reactivity	Ten normal individuals with non-specific humanized IgG1 were <10% difference from Background Control.
		Free IL-5 Interference	No interference at 20, 200, or 2000 pg/mL
		Sensitivity	0.40 µg/mL PC
		Positive Control	Purified rabbit poly clonal, anti-idiotype
Validation of an Electrochemiluminescence-Based Method for the Detection of Anti-SB-240563 Neutralizing Antibodies in Human Serum Report number 2018N381947_00 (24Jan2019)	205687 209692	Serum samples were diluted with assay diluent, and then incubated with drug and then biotinylated IL5. Samples were placed into Streptavidin coated wells of on a Meso Scale Discovery plate, and the presence of captured drug was detected with ruthenium labelled mouse anti-human IgG1 antibody. The drug complex was detected with electro chemiluminescence.	
		NAb Cut Point	85.75% (3x50, normal individuals)
		MRD	1:8
		Within-run Precision (%CV)	≤13.04%
		Between-run Precision (%CV)	≤16.0%
		Drug Tolerance	1.289 µg/mL PC screened positive with ≤1 µg/mL drug
		Sensitivity	0.494 µg/mL PC

Neutralising Antibody Assays			
Validation Report	Clinical Studies Supported	Summary of Method Description and Validation Parameters	
2022n511284_00 (10Sep2019) 2021n467943_00 (15Mar2021)		IL-5 Interference	No interference up to 2000 pg/mL
		Positive Control	Purified rabbit poly clonal, anti-idiotype
		Selectivity	10/10 positive with LQC in hypereosinophilic syndrome participants 10/10 positive with LQC in nasal polyposis participants
		Hemolyzed serum	Up to 5%, LQC spike was positive, and serum remains negative
		Lipemic serum	LQC spike was positive, and serum remains negative
		Stability in Human Serum	PC in serum at room temperature (RT) for at least 26 h, refrigerator stability (2-8ºC) for up to 75 hours, six freeze thaw cycles (from -70ºC to RT). Long term stability at -20ºC confirmed for up to 48 days and at -70ºC confirmed for up to 378 days.
Determination of Anti-SB240563 (Mepolizumab) Neutralization Antibodies in Human Serum by Competitive LBA Method Using the Meso-Scale Discovery (MSD) Platform Report number 2021n483626_00 (02Feb2021),	209692 - China	Serum samples were diluted with assay diluent, and then incubated with drug and then biotinylated IL5. Samples were placed into Streptavidin coated wells of on a Meso Scale Discovery plate, and the presence of captured drug was detected with ruthenium labelled mouse anti-human IgG1 antibody. The drug complex was detected with electro chemiluminescence.	
		NAb Cut Point	87.36% (3x52, normal individuals) 70.67% (3x82, severe asthma individuals)
		MRD	1:8
		Within-run Precision (%CV)	≤18.2%
		Between-run Precision (%CV)	≤34.7%
		Drug Tolerance	1.25 µg/mL PC screened positive with 0.5 µg/mL drug
		Sensitivity	0.472 µg/mL PC
		IL-5 Interference	No interference up to 1000 pg/mL
		Positive Control	Purified rabbit poly clonal, anti-idiotype

Neutralising Antibody Assays			
Validation Report	Clinical Studies Supported	Summary of Method Description and Validation Parameters	
		Stability in Human Serum	PC in serum at room temperature (RT) for at least 75.9 hours, refrigerator stability (2-8ºC) for up to 75.9 hours, six freeze thaw cycles (from -70ºC to RT). Long term stability at -70ºC confirmed for up to 28 days.

表 2.7.1.4.4 QC 試料分析の要約（メポリズマブ）

Study (Report No.)		Nominal Concentrations (ng/mL)			
MPP111782 (2015N263183_00)		QC 150	QC 2000	QC 4000	QC 100000
	Overall Mean (ng/mL)	159.8	2065.8	4121.5	102542.1
	S.D. (within-run means)	14.3	89.0	333.1	6259.4
	Precision (%CV)	8.9	4.3	8.1	6.1
	Accuracy (%)	106.6	103.3	103.0	102.5
	n	52	52	52	16
205687 (2020N431368_00)		QC 150	QC 2000	QC 4000	QC 100000
	Overall Mean (ng/mL)	141.9	1937.7	4090.2	93744.7
	S.D. (within-run means)	8.9	129.9	341.1	5857.2
	Precision (%CV)	6.3	6.7	8.3	6.2
	Accuracy (%)	94.6	96.9	102.3	93.7
	n	54	56	52	50
209692 (2023N534405_00)		QC 150	QC 2000	QC 4000	QC 100000
	Overall Mean (ng/mL)	145.4	2028.9	4117.4	86017.9
	S.D. (within-run means)	10.8	187.2	318.5	5687.2
	Precision (%CV)	7.4	9.2	7.7	6.6
	Accuracy (%)	96.9	101.4	102.9	86.0
	n	18	18	18	18
209692 – China (2022N523838_00)		QC 150	QC 2000	QC 4000	N/A
	Overall Mean (ng/mL)	151	1960	4050	N/A
	S.D. (within-run means)	7.21	155	407	N/A
	Precision (%CV)	4.8	7.9	10.0	N/A
	RE%	0.7	-2.0	1.3	N/A
	n	6	6	6	N/A

表 2.7.1.4.5 QC 試料分析の要約（抗薬物抗体：スクリーニングアッセイ）

Study (Report)	Control (units)	HQC (RECL)	MQC (RECL)	LQC (RECL)	NC (ECL)
MPP111782 (2020N430596_00)	Mean	465.38	107.30	5.15	68.9
	SD	N/A	N/A	N/A	N/A
	%CV	8.8	8.0	11.0	10.2
	n	22	18	23	24
205687 (2020N431369_00)	Mean	394.86	102.84	4.65	68.11
	SD	50.98	12.87	0.47	9.90
	%CV	12.9	12.5	10.1	14.5
	n	50	50	50	25
209692 (2023N529323_00)	Mean	583.0	138.0	6.4	58.1
	SD	44.36	9.89	0.47	5.5
	%CV	7.6	7.2	7.2	9.5
	n	11	11	11	21
209692 – China (2023N529312_00)	Mean	529.66	102.16	4.42	64.2
	SD	133.3	22.6	0.9	6.0
	%CV	25.2	22.1	19.5	9.4
	n	14	14	14	7

表 2.7.1.4.6 QC 試料分析の要約（抗薬物抗体：確認アッセイ）

Study (Report)	Confirmation Assay	Analysis Without Added Mepolizumab			Analysis With Added Mepolizumab				
	Control	NC	HQC	LQC	NC	HQC		LQC	
	(units)	(ECL)	(RECL)	(RECL)	(ECL)	(RECL)	(%Inh)	(RECL)	(%Inh)
MPP111782 (2020N430596_00)	Mean	68.9	465.38	5.15	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
	SD	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
	%CV	10.2	8.8	11.0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
	n	24	22	23	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
205687 (2020N431369_00)	Mean	74.06	337.03	4.11	73.84	0.99	99.70	1.00	75.69
	SD	9.45	32.33	0.29	12.61	0.02	0.03	0.03	1.92
	%CV	12.8	9.6	7.1	17.1	2.0	0.0	3.0	2.5
	n	8	8	8	8	8	8	8	8
209692 (2023N529323_00)	Mean	58.1	607.72	6.41	N/A	N/A	99.83	N/A	84.46
	SD	5.5	27.31	0.47	N/A	N/A	0.0	N/A	1.04
	%CV	9.5	4.5	7.3	N/A	N/A	0.0	N/A	1.2
	n	21	4	4	N/A	N/A	4	N/A	4
209692 – China (2023N529312_00)	Mean	64.2	529.66	4.42	N/A	N/A	99.8	N/A	78.2
	SD	6.0	133.30	0.86	N/A	N/A	0.0	N/A	4.3
	%CV	9.4	25.2	19.5	N/A	N/A	0.0	N/A	5.5
	n	7	14	14	N/A	N/A	4	N/A	4

表 2.7.1.4.7 QC 試料分析の要約（抗薬物抗体：抗体価測定）

Study (Report)	Control (units)	NC (ECL)	LQC (Titer)
MPP111782 (2020N430596_00)	Mean	68.9	N/A
	Median	N/A	64
	SD	N/A	N/A
	%CV	10.2	N/A
	n	24	2
205687 (2020N431369_00)	Mean	83.01	N/A
	Median	N/A	16
	SD	13.70	N/A
	%CV	16.5	N/A
	n	6	6
209692 (2023N529323_00)	Mean	58.1	N/A
	Median	N/A	32
	SD	5.5	N/A
	%CV	9.5	N/A
	n	21	6

表 2.7.1.4.8 QC 試料分析の要約（中和抗体）

Study (Report)	Control (units)	NC (ECL)	HQC (% Response)	LQC (% Response)	BC (% Response)
MPP111782 (2020N430597_00)	Mean	26084.9	1.03	61.42	0.93
	%CV	18.2	15.4	9.5	15.4
	n[1]	7	7	7	7
205687 (2020N431370_00)	Mean	26421.5	0.69	69.1	0.21
	%CV	2.80	5.8	N/A	N/A
	n[2]	1	2	1	1
209692 (2023N529324_00)	Mean	48919.63	0.52	57.23	0.09
	%CV	4.03	5.01	4.49	26.17
	n[2]	1	2	2	2
209692 – China (2023N529313_00)	Mean	50356.4	0.64	34.40	0.09
	%CV	4.8	4.6	5.0	4.6
	n[3]	2	4	4	4

Footnotes related to the values presented in the "*n*" rows:

1. The mean plate NC was reported as a single value from 7 plates, and it was statistically presented in the sample analysis reports. Similarly, the positive control samples were reported as a single value from 7 plates, a statically evaluated.
2. With only one sample analysis plate for these studies, the presented NC values were calculated from the four NC plate replicates from each plate (in this way, the reported values matched the values presented in the sample analysis report). The front plate acceptance QCs and back plate acceptance QC were both presented in the sample analysis reports, and used for statistical evaluation. During 205687 study, only one of the two LQC and BC control samples met the acceptance criteria.
3. The mean plate NC was reported as a single value from four replicates, which was statistically presented in the table above. For the positive controls, the front-end plate acceptance QCs and back-end plate acceptance QC were both presented in the sample analysis reports, and used to calculate overall performance.

2.7.2 の略号等一覧

略号（略称）	内　容
ADA	抗薬物抗体
AUC_ss	定常状態における濃度-時間曲線下面積
Cmax_ss	定常状態における最高濃度
CRSwNP	鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎
Ctrough	トラフ濃度 [投与間隔終了時（投与前）]
IL-5	インターロイキン-5
NP	鼻茸
PD	薬力学
PK	薬物動態
t1/2	消失相の消失半減期
Tmax_ss	定常状態における最高濃度到達時間

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）。

本項では、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）の検討結果を記載した。

209692 及び 205687 試験では、PK 又は PD 評価のための血液検体を採取したすべての被験者を PK 集団又は PD 集団とした。209692 試験では、データの信頼性が保証できない可能性（2.5.1.5）のある被験者すべてを除外した集団を、該当症例除外 PK 集団又は該当症例除外 PD 集団と定義した。該当症例除外 PK 集団及び該当症例除外 PD 集団の結果を評価資料、PK 集団及び PD 集団の結果を参考資料として結果を提示する。

2.7.2.2. 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1. 209692 試験（国際共同第 III 相試験）

日本人を含む CRSwNP／好酸球性副鼻腔炎（以下、CRSwNP。詳細は 2.5.1.1 に記載した）の成人患者を対象に、メポリズマブ 100 mg を 4 週間毎に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、プラセボ対照試験を実施した。

2.7.2.2.1.1. 薬物動態

PK の評価のために、4 週、28 週の投与前及び 52 週の観察時、更に 29 週（28 週での投与から 1 週間後）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、治験薬の投与又は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。

209692 試験では CRSwNP 患者（該当症例除外 PK 集団）163 例に治験薬が投与された（プラセボ群：83 例、メポリズマブ群：80 例）。メポリズマブ群に割り付けられた日本人（該当症例除外 PK 集団）及び中国人 56 例から血液検体（187 検体）を得た。

CRSwNP 患者（該当症例除外 PK 集団）にメポリズマブ 100 mg を 4 週間毎に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。4 週間毎の投与で、メポリズマブのトラフ濃度（Ctrough）は約 2 倍蓄積した。

これらの結果は PK 集団の結果と一貫していた（参考資料、表 2.7.2.2.2）。

表 2.7.2.2.1 CRSwNP 患者（該当症例除外 PK 集団）にメポリズマブ 100 mg を 4 週毎に皮下投与したときの血漿中メポリズマブ濃度（ng/mL）

	投与 4 週目（トラフ値）	投与 28 週目（トラフ値）	投与 29 週目（投与後 1 週）	投与 52 週目（トラフ値）
日本人（41 例*）	5388.81（1275.630）	8816.12（2809.207）	17627.06（3392.957）	9506.53（3128.301）
外国人（15 例**）	5712.00（1954.066）	7916.92（2835.658）	14779.17（4565.639）	7280.00（5237.478）
全体（56 例***）	5478.58（1482.118）	8595.56（2815.474）	16361.33（4134.916）	9026.30（3738.305）

Data Source: 5.3.5.1, 209692 Additional analysis Table 15.1 and Table 150.1
平均値（標準偏差）
*4 週目：39 例、28 週目：40 例、29 週目：15 例、52 週目：40 例
**4 週目：15 例、28 週目：13 例、29 例目：12 例、52 週目：11 例
***4 週目：54 例、28 週目：53 例、29 週目：27 例、52 週目：51 例

PK 集団（参考資料）

PK の評価のために、4 週、28 週の投与前及び 52 週の観察時、更に 29 週（28 週での投与から 1 週間後）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、治験薬の投与又は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。

209692 試験では CRSwNP 患者 169 例に治験薬が投与された（プラセボ群：85 例、メポリズマブ群：84 例）。メポリズマブ群に割り付けられた日本人及び中国人 60 例から血液検体（201 検体）を得た。

CRSwNP 患者にメポリズマブ 100 mg を 4 週間毎に皮下投与したときの血漿中メポリズマブ濃度を表 2.7.2.2.2 に示す。4 週間毎の投与で、メポリズマブのトラフ濃度（Ctrough）は約 2 倍蓄積した。

表 2.7.2.2.2 CRSwNP 患者（PK 集団）にメポリズマブ 100 mg を 4 週毎に皮下投与したときの血漿中メポリズマブ濃度（ng/mL）

	投与 4 週目（トラフ値）	投与 28 週目（トラフ値）	投与 29 週目（投与後 1 週）	投与 52 週目（トラフ値）
日本人（45 例*）	5236.83（1433.324）	8581.87（2921.891）	17567.05（3479.977）	9318.67（3122.404）
外国人（15 例**）	5712.00（1954.066）	7916.92（2835.658）	14779.17（4565.639）	7280.00（5237.478）
全体（60 例***）	5359.72（1579.772）	8430.21（2890.992）	16413.44（4130.607）	8910.94（3677.033）

Data Source: 5.3.5.1, 209692 CSR Table 5.1 and Table 50.1
平均値（標準偏差）
*4 週目：43 例、28 週目：44 例、29 週目：17 例、52 週目：44 例
**4 週目：15 例、28 週目：13 例、29 例目：12 例、52 週目：11 例
***4 週目：58 例、28 週目：57 例、29 週目：29 例、52 週目：55 例

本試験で得られた PK データは、既に確立された母集団 PK 解析モデル[1.13.1.3.3 ヌーカラ皮下注用 100 mg 気管支喘息小児用量承認時資料（eCTD）2.7.2.3.1.2]により十分に記述さ

れた。よって、既存の母集団 PK 解析モデルを用いて個々の患者の PK パラメータを推定した。得られた成績は 2.7.2.3.1 に示した。

2.7.2.2.1.2. 薬力学

PD の評価のために、ベースライン、4、8、20、24、32、44、48 及び 52 週に血中好酸球数測定用の検体を採取した。検体それぞれの血中好酸球数の絶対値を測定し、各投与群の測定時点のベースラインに対する割合及びメポリズマブ群のプラセボに対する割合を算出した。血中好酸球数は、プラセボ群ではベースラインから変動しなかったが、メポリズマブ群では治療開始後 4 週間以内に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（図 2.7.2.2.1）。4～52 週目のプラセボに対する血中好酸球数の減少率は 83～88%であり、52 週目では、日本人（該当症例除外 PD 集団）で 88%、外国人で 82%、全体（該当症例除外 PD 集団）では 85%であった。メポリズマブ群の血中好酸球数（幾何平均値）は日本人（該当症例除外 PD 集団）で 0.04 GI/L、外国人で 0.07 GI/L、全体（該当症例除外 PD 集団）で 0.05 GI/L であった。

これらの結果は PD 集団の結果と一貫していた（参考資料、図 2.7.2.2.2）。

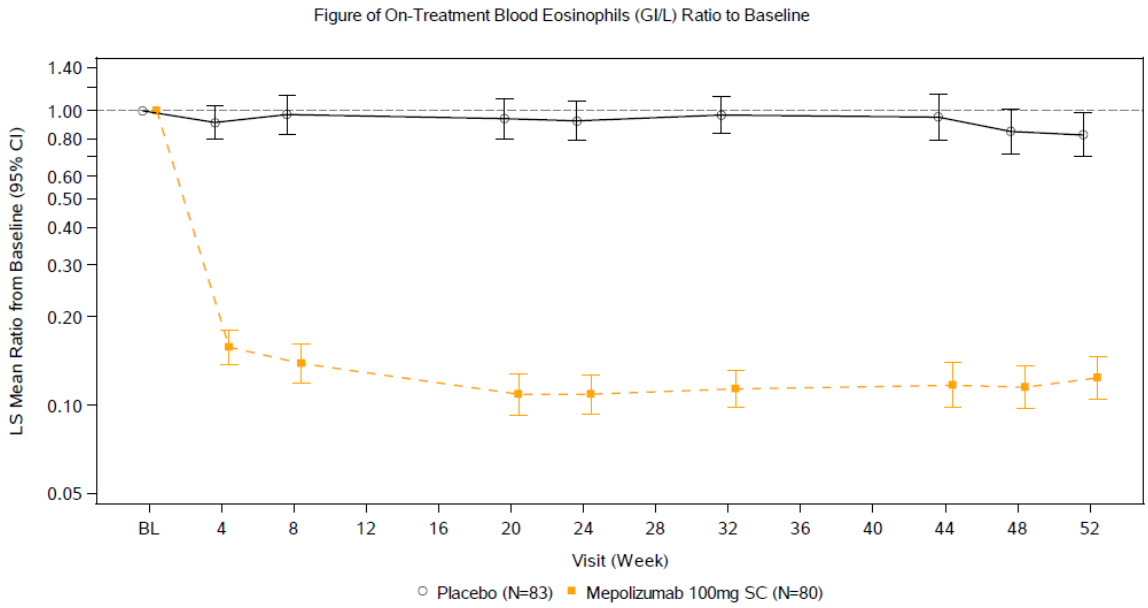


図 2.7.2.2.1 血中好酸球数のベースラインからの変化率（該当症例除外 PD 集団全体）

Data Source: 5.3.5.1, 209692 Additional analysis Figure 14.1

PD 集団（参考資料）

PD の評価のために、ベースライン、4、8、20、24、32、44、48 及び 52 週に血中好酸球数測定用の検体を採取した。検体それぞれの血中好酸球数の絶対値を測定し、各投与群の測定時点のベースラインに対する割合及びメポリズマブ群のプラセボに対する割合を算出した。血中好酸球数は、プラセボ群ではベースラインから変動しなかったが、メポリズマブ群では治療開始後 4 週間以内に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（図 2.7.2.2.2）。4～52 週目のプラセボに対する血中好酸球数の減少率は 83～88%

であり、52 週目では、日本人で 89%、外国人で 82%、全体では 85%であった。メポリズマブ群の血中好酸球数（幾何平均値）は日本人で 0.04 GI/L、外国人で 0.07 GI/L、全体で 0.05 GI/L であった。

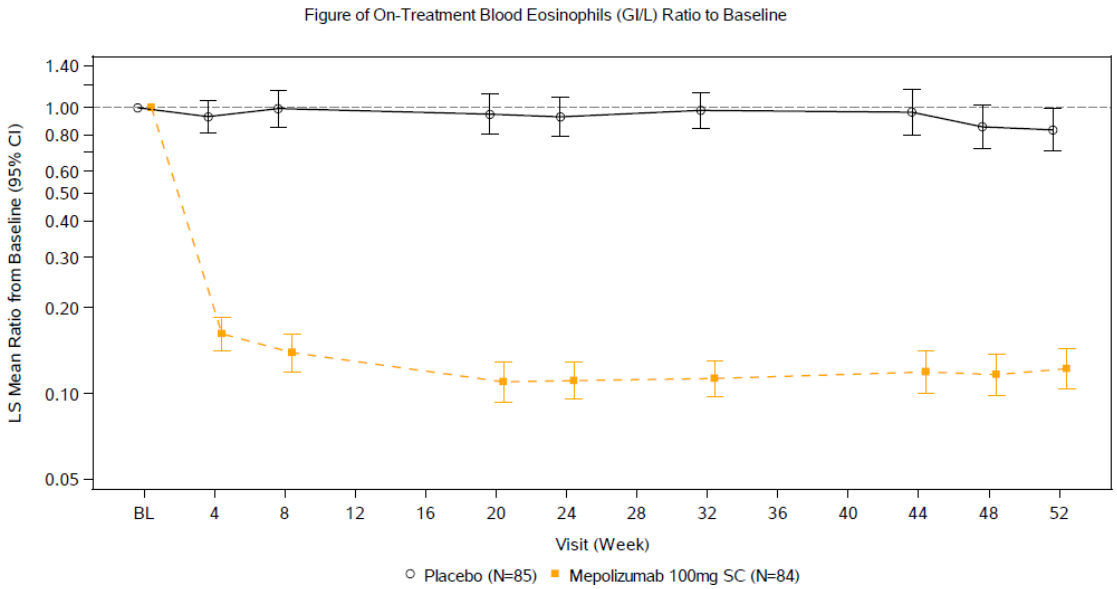


図 2.7.2.2.2 血中好酸球数のベースラインからの変化率（PD 集団全体）

Data Source: 5.3.5.1, 209692 CSR Figure 4.1

2.7.2.2.2. 205687 試験（海外第 III 相試験）

CRSwNP の成人患者を対象に、メポリズマブ 100 mg を 4 週間毎に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、プラセボ対照試験を実施した。

2.7.2.2.2.1. 薬物動態

PK の評価のために、ベースライン、4 週の投与前、52 週及び 68 週の観察時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、治験薬の投与又は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。

205687 試験では CRSwNP 患者 407 例に治験薬が投与された（プラセボ群：201 例、メポリズマブ群：206 例）。メポリズマブ群に割り付けられた 206 例のうち 202 例から血液検体（434 検体）を得た。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場合、投与開始前のデータは PK 解析用データに含めなかった。

CRSwNP 患者にメポリズマブ 100 mg を 4 週間毎に皮下投与したときの血漿中メポリズマブ濃度を 表 2.7.2.2.3 に示す。4 週間毎の投与で、メポリズマブの Ctrough は約 2 倍蓄積した。

表 2.7.2.2.3 CRSwNP 患者にメポリズマブ 100 mg を 4 週毎に皮下投与したときの血漿中メポリズマブ濃度（ng/mL）

	投与 4 週目（トラフ値）	投与 52 週目（トラフ値）
外国人（202 例*）	4950.27（1668.752）	9679.56（5367.131）

Data Source: 2020N427698_00 Table 4.1
平均値（標準偏差）
*4 週目：198 例、52 週目：176 例

本試験で得られた PK データは、既に確立された母集団 PK 解析モデル[1.13.1.3.3 の 2.7.2.3.1.2]により十分に記述された。よって、既存の母集団 PK 解析モデルを用いて個々の患者の PK パラメータを推定した。得られた成績は 2.7.2.3.1 に示した。

2.7.2.2.2.2. 薬力学

PD 評価のために、ベースライン、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48 及び 52 週に血中好酸球数測定用の検体を採取した。検体それぞれの血中好酸球数の絶対値を測定し、各投与群の測定時点のベースラインに対する割合及びメポリズマブ群のプラセボに対する割合を算出した。プラセボ群では血中好酸球数はベースラインから変動しなかったが、メポリズマブ群では治療後 4 週間以内に血中好酸球数は著しく減少し（80%）、52 週目まで低値で維持された（図 2.7.2.2.3）。52 週時のプラセボに対する血中好酸球数の減少率は 83%であり、メポリズマブ群の血中好酸球数（幾何平均値）は 0.06 GI/L であった。CRSwNP 患者における血中好酸球数の減少は、他の好酸球性疾患の被験者と同程度であった[1.13.1.3.1 ヌーカラ皮下注用 100 mg 初回承認時（気管支喘息）資料（eCTD）2.7.2.3.2.1]。

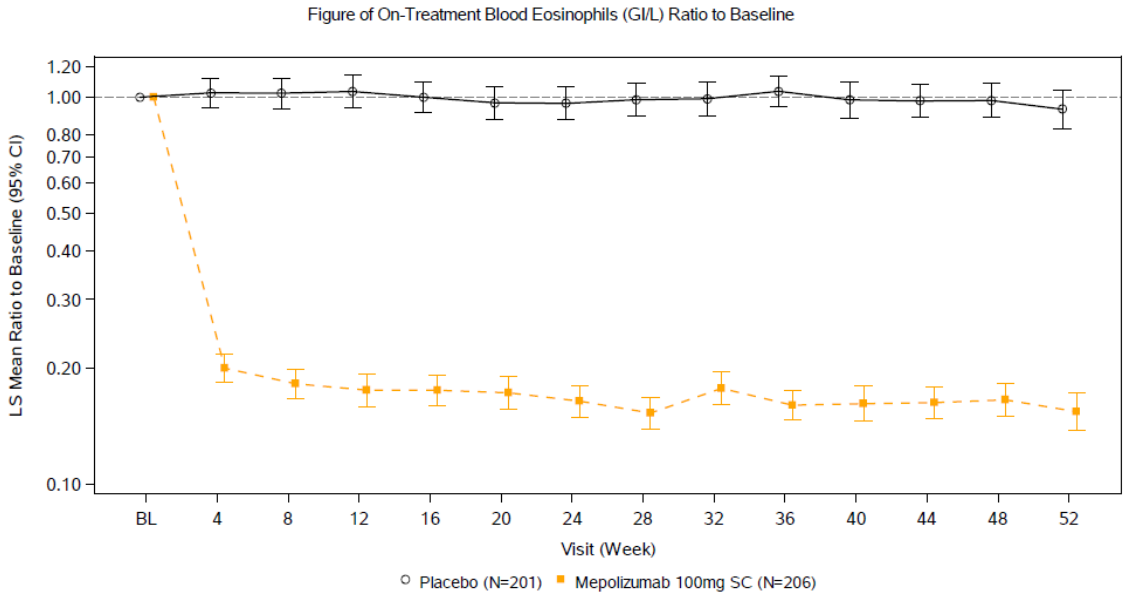


図 2.7.2.2.3 血中好酸球数のベースラインからの変化率

Data Source: 2020N427698_00 Figure 2.22

2.7.2.2.3. MPP111782 試験（海外第 II 相試験）

CRSwNP の成人患者を対象に、メポリズマブ 750 mg を 4 週間毎に静脈内投与したときの手術の必要性に対する影響について検討する、2 つのパート（パート A 及び B）からなる無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験を実施した。

2.7.2.2.3.1. 薬物動態

PK の評価のために、MPP111782 試験（プラセボ群：51 例、メポリズマブ群：54 例）においてメポリズマブが投与された被験者のうち 52 例から血液検体（461 検体）を得た。

本試験で得られた PK データを既に確立された母集団 PK 解析モデル[1.13.1.3.3 の 2.7.2.3.1.2]で解析したところ、体重で補正したクリアランスは 0.22 L/日、定常状態における分布容積は 7.1 L、分布半減期は 1.5 日、t1/2 は 24 日であった。

2.7.2.2.3.2. 薬力学

PK と比較して好酸球がより早い動態を示すこと（PK の変化が好酸球変化の律速となること）を考慮して、メポリズマブ濃度（予測値）を用い、メポリズマブとプラセボの投与後に得られた連続的な血中好酸球数データを Emax 直接反応モデルに当てはめた。これまでの分析と同様、ベースラインの血中好酸球数を唯一の共変量として含め、ベースライン及び最大の抑制効果をランダム効果としてモデルに組み込んだ。

メポリズマブ 750 mg を 4 週間毎に 24 週間静脈内投与したとき、血中好酸球数減少は他の好酸球増多状態でみられたものと同様に最大抑制率 90.1%であると推定され、好酸球数を 50%阻害する濃度は 4.4 µg/mL であると推定された。

2.7.2.3. 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1. 薬物動態

209692 及び 205687 試験でメポリズマブ 100 mg を 4 週間毎に皮下投与したとき、CRSwNP 患者の PK データは既に確立された母集団 PK 解析モデル[1.13.1.3.3 の 2.7.2.3.1.2]により十分に記述された。なお、既に確立された母集団 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。

209692 試験で CRSwNP 患者にメポリズマブ 100 mg を 4 週間毎に皮下投与したとき、日本人の PK パラメータ（母集団 PK 解析に基づく推定値）は 209692 試験の外国人及び 205687 試験（外国人のみ）と類似していたことから（該当症例除外 PK 集団：表 2.7.2.3.1、PK 集団：表 2.7.2.3.2）、メポリズマブの曝露は民族の影響を受けないことが示された。また、CRSwNP 患者の曝露量は重症喘息患者（MEA115588 試験）で以前みられた曝露量と同程度であったことから[1.13.1.3.1 の 2.7.2.3.4.2]、疾患が PK の共変量ではないことが改めて確認された。

表 2.7.2.3.1 CRSwNP 患者（209692 試験の該当症例除外 PK 集団及び 205687 試験の PK 集団）にメポリズマブ 100 mg を皮下投与したときの PK パラメータ（母集団 PK 解析に基づく推定値）

	209692 試験			205687 試験
PK パラメータ	日本人 (41 例)	外国人 (15 例)	全体 (56 例)	外国人 (202 例)
Cmax_ss (μg/mL)	17.3851 (2.94255)	17.4448 (5.85900)	17.4011 (3.87761)	16.6696 (4.79580)
AUC_ss (day·μg/mL)	371.48 (71.754)	382.37 (138.573)	374.40 (93.037)	360.33 (115.578)
Tmax_ss (day)*	5.35 (4.6-6.6)	5.63 (5.3-6.4)	5.42 (4.6- 6.6)	5.48 (4.1-6.4)
t1/2 (day)	20.3855 (2.49367)	20.8757 (2.71962)	20.5168 (2.54031)	23.00 (5.236)

Data Source: 5.3.5.1, 209692 Additional analysis Table 15.2, Table 150.2, 205687 Post-hoc Analysis on Pharmacokinetic Parameters Table 4.9
平均値（標準偏差）
*中央値（範囲）

表 2.7.2.3.2 CRSwNP 患者（PK 集団）にメポリズマブ 100 mg を皮下投与したときの PK パラメータ（母集団 PK 解析に基づく推定値）

	209692 試験			205687 試験
PK パラメータ	日本人 (45 例)	外国人 (15 例)	全体 (60 例)	外国人 (202 例)
Cmax_ss (μg/mL)	17.1544 (3.12571)	17.4448 (5.85900)	17.2270 (3.93037)	16.6696 (4.79580)
AUC_ss (day·μg/mL)	365.85 (76.381)	382.37 (138.573)	369.98 (94.654)	360.33 (115.578)
Tmax_ss (day)*	5.35 (4.6-6.6)	5.63 (5.3-6.4)	5.42 (4.6-6.6)	5.48 (4.1-6.4)
t1/2 (day)	20.1816 (2.54360)	20.8757 (2.71962)	20.3551 (2.58301)	23.00 (5.236)

Data Source: 5.3.5.1, 209692 CSR Table 5.2, Table 50.2, 205687 Post-hoc Analysis on Pharmacokinetic Parameters Table 4.9
平均値（標準偏差）
*中央値（範囲）

2.7.2.3.2. 薬力学

2.7.2.3.2.1. PK/PD 解析

MPP111782 試験でメポリズマブ 750 mg を静脈内投与したときのデータを用い、メポリズマブ血漿中濃度と IL-5 濃度、IL-5 濃度と血中好酸球数、血中好酸球数と NP スコア（パート B の休薬期間を含む）を関連付ける PK/PD モデルを構築した。本モデルは、MPP111782 試験の平均データを記述するために調整され、750 mg 静脈内投与より低い用量の皮下投与による結果の予測に用いた（図 2.7.2.3.1）。

レスポンダーはベースラインから 1.0 ポイント以上の改善（減少）を示した被験者と定義しており（2.7.3.2.1.2.1）、本モデルを用いた予測から、CRSwNP 患者にメポリズマブ 100 mg を皮下投与したとき血中好酸球数は大きく低下し、NP スコアのベースラインからの変化量は-1～-2 ポイントで維持されると考えられた。

本モデルによるメポリズマブ 100 mg の皮下投与時の予測は 209692 及び 205687 試験の結果で検証された（2.7.3.2.1.2 及び 2.7.3.2.2.2）。209692 試験では、日本人及び全体の CRSwNP 患者（ベースラインの血中好酸球数値は、該当症例除外 PD 集団：それぞれ 0.39 及び 0.40 GI/L、PD 集団：いずれも 0.39 GI/L）における定常状態時の血中好酸球数（幾何平均値）は、該当症例除外 PD 集団ではそれぞれ 0.04 及び 0.05 GI/L、PD 集団ではそれぞれ 0.04 及び 0.05 GI/L を維持しており（2.7.2.2.1.2）、メポリズマブ群の NP スコア変化量の中央値はいずれも-1 ポイント、プラセボ群はいずれもゼロであった。205687 試験では、CRSwNP 患者（ベースラインの血中好酸球数値は 0.39 GI/L）における定常状態時の血中好酸球数（幾何平均値）は 0.06 GI/L を維持しており（2.7.2.2.2.2）、メポリズマブ群の NP スコア変化量の中央値は-1 ポイント、プラセボ群ではゼロであった。209692 試験の日本人及び全体の CRSwNP 患者は、定常状態時において同程度の血中好酸球数（幾何平均値）及び NP スコア変化量を示し、また 205687 試験とも同程度であることが確認された。

複数の好酸球性疾患に対する包括的な母集団 PK 解析の結果から、バイオアベイラビリティを考慮すると、薬理学的反応（血中好酸球数の減少）は投与経路とは無関係であることが示されている[1.13.1.3.3 の 2.7.2.3.1.2]。また、メポリズマブ 750 mg の静脈内投与及び 100 mg の皮下投与による血中好酸球阻害の程度（それぞれ概ね 90%及び、該当症例除外 PD 集団：80%超、PD 集団：80%超、2.7.2.2.3.2、2.7.2.2.1.2 及び 2.7.2.2.2.2）の類似性に関する分析から、MPP111782 試験の 750 mg 静脈内投与よりも低い 100 mg 皮下投与の第 III 相の投与量は妥当であったと考えられる。

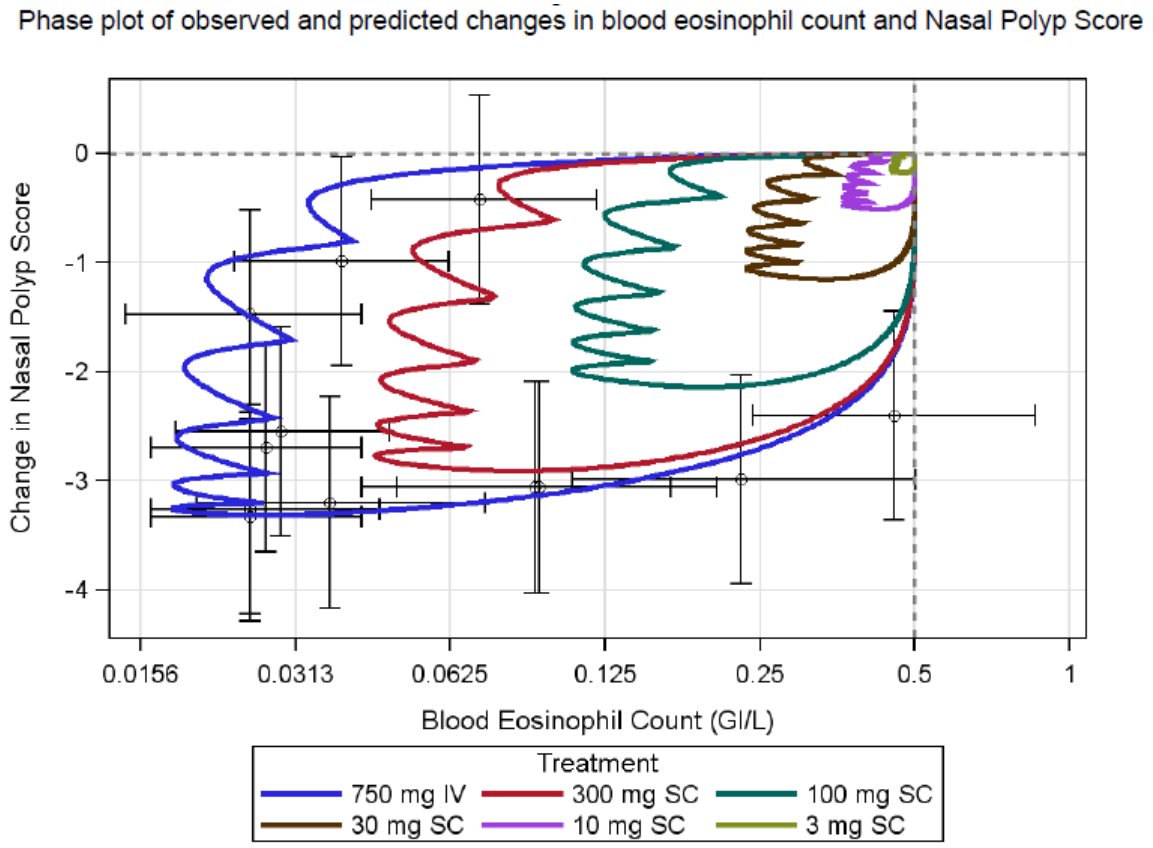


図 2.7.2.3.1 血中好酸球数の変化量と NP スコアとの関係の推移プロット図

Data Source: 2018N368706_00 Figure 7.5

2.7.2.3.2.2. 血中好酸球数

メポリズマブ 750 mg を静脈内投与した MPP111782 試験の CRSwNP 患者における血中好酸球の最大抑制率は 90.1%と推定された。また、メポリズマブ 100 mg を皮下投与した 209692（該当症例除外 PD 集団）及び 205687 試験の CRSwNP 患者における定常状態の血中好酸球数減少率はプラセボに対してそれぞれ 85 及び 83%、209692（PD 集団）及び 205687 試験の CRSwNP 患者における定常状態の血中好酸球数減少率はプラセボに対してそれぞれ 85 及び 83%であり、メポリズマブ 100 mg を皮下投与したときの重症喘息患者の血中好酸球数減少率（84%）[1.13.1.3.1 の 2.7.2.3.2.1]と同程度に著しく減少した。また、日本人の血中好酸球数の低下率は 209692 及び 205687 試験の外国人と同程度であることが示された（2.7.2.2.1.2 及び 2.7.2.2.2.2）。

209692 試験の該当症例除外 PD 集団日本人におけるベースライン血中好酸球数は 0.39 GI/L であり、209692 試験の外国人（0.40 GI/L）、該当症例除外 PD 集団全体（0.40 GI/L）及び 205687 試験（0.39 GI/L）と同程度であった。また、209692 試験の PD 集団日本人におけるベースライン血中好酸球数は 0.39 GI/L であり、209692 試験の外国人（0.40 GI/L）、PD 集団全体（0.39 GI/L）及び 205687 試験（0.39 GI/L）と同程度であった。209692 及び 205687 試験におけるベースライン血中好酸球数は MPP111782 試験（0.50 GI/L）よりも低かったが、メポリズマブの 100 mg を皮下投与したときの血中好酸球

数減少の程度は 750 mg を静脈内投与したときと類似していたことから、PK/PD 解析の外挿に基づく第 III 相試験の用量設定は妥当であった。

2.7.2.3.3. 民族的影響

これまでに得られている結果から、人種、民族又は国はメポリズマブの曝露量に対する共変量として特定されていない[1.13.1.3.3 の 2.7.2.3.1.2]。

日本人を含む第 III 相試験である 209692 試験及び海外第 III 相試験である 205687 試験の結果から、メポリズマブの 100 mg を皮下投与したときの PK 及び PD は人種によらず類似していた。以上より、メポリズマブの PK 及び PD に臨床的に意味のある民族差は認められていない。

2.7.2.4. 特別な試験

2.7.2.4.1. 免疫原性

209692 試験においてメポリズマブ投与後に抗薬物抗体（ADA）陽性を示した CRSwNP 患者は、該当症例除外 PK 集団では 79 例中 4 例、PK 集団では 83 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（該当症例除外 PK 集団：表 2.7.2.4.1、PK 集団：表 2.7.2.4.2）。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。また、MPP111782 試験のメポリズマブ群では ADA 陽性例は認められなかった。なお、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。

表 2.7.2.4.1 209692（該当症例除外 PK 集団）及び 205687 試験における ADA 発現割合

	209692 試験			205687 試験
	日本人 (41 例)	外国人 (15 例)	全体 (79 例)	外国人 (196 例)
ADA 陽性例(%)	1 例 (2%)	0 例	4 例 (5%)	6 例 (3%)

Data Source: 5.3.5.1, 209692 Additional analysis Table 130.16, Table 30.37 and Table 13.70, 2020N427698_00 Table 3.62

表 2.7.2.4.2 209692（PD 集団）及び 205687 試験における ADA 発現割合

	209692 試験			205687 試験
	日本人 (45 例)	外国人 (15 例)	全体 (83 例)	外国人 (196 例)
ADA 陽性例(%)	1 例 (2%)	0 例	4 例 (5%)	6 例 (3%)

Data Source: 5.3.5.1, 209692 CSR Table 30.16, Table 30.37 and Table 3.70, 2020N427698_00 Table 3.62

2.7.2.5. 結論

メポリズマブは、疾患、民族、ベースラインの血中好酸球数又は投与経路に関係なく、持続的かつ一貫して用量依存的に血中好酸球数を減少させた。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、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。

2.7.3 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
AERD	アスピリン喘息
BMI	ボディマス指数
CI	信頼区間
COVID-19	新型コロナウイルス感染症
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
ECRS	好酸球性副鼻腔炎
FDA	米国食品医薬品局
FEV1	1 秒量
FVC	努力肺活量
ICS／ETN	吸入ステロイド薬経鼻呼出法
IL-5	インターロイキン-5
IMCS	筋肉内ステロイド
INCS	鼻腔内ステロイド
ITT	Intent-to-Treat
JESREC	Japanese Epidemiological Survey of Refractory Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis
LMK	Lund-Mackay
LS mean	最小二乗平均値
LTRA	ロイコトリエン受容体アンタゴニスト
MAR	Missing at random
MCID	臨床的に意義のある最小差
MF	モメタゾンフランカルボン酸エステル
MMRM	反復測定混合モデル解析
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
PEFR	最大呼気流量
PK	薬物動態
PnIF	最大鼻急速流量
PP	Per Protocol
QoL	生活の質
RAP	Reporting and Analysis Plan
SAP	Statistical Analysis Plan
SD	標準偏差
SNOT-22	副鼻腔評価テスト-22 質問票
sRAP	Supplemental Reporting and Analysis Plan
VAS	視覚アナログ尺度

2.7.3. 臨床的有効性

2.7.3.1. 背景及び概観

鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（CRSwNP）成人患者におけるメポリズマブ（遺伝子組換え）（以下、メポリズマブ）の臨床的有効性は、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 試験を用いて評価した。

209692 試験及び 205687 試験では安全装置付きプレフィルドシリンジを用いてメポリズマブ 100 mg を皮下投与した。また、MPP111782 試験では、凍結乾燥粉末から調製しメポリズマブ 750 mg を静脈内投与した（皮下投与の 1000 mg に相当）。

治験薬投与期間は、209692 試験及び 205687 試験では、52 週間（合計 13 回投与）、MPP111782 試験では、24 週間（合計 6 回投与）であった。投与間隔は、3 試験ともに 4 週間であった。3 試験の治験薬投与期間に差があるため、有効性データの統合は行わなかった。

2.7.3.1.1. 試験対象集団及び試験デザイン

有効性評価に用いた臨床試験の重要な試験デザインの概要を 2.7.3.6 に示した。

2.7.3.1.1.1. 209692 試験

209692 試験は、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）の成人患者を対象としてメポリズマブ 100 mg 皮下投与時の臨床的有効性及び安全性を評価するためのランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、第 III 相試験であった。本試験は日本、中国及びロシアで実施された。

試験対象集団は、Japanese Epidemiological Survey of Refractory Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis（JESREC）ガイドライン[Tokunaga, 2015]で定義された CRSwNP を有する成人被験者（18 歳以上）で構成された。被験者は、内視鏡検査による鼻茸スコア（NP スコア）が最高スコア 8 中 5 以上、各鼻腔スコアが最低 2 である患者であった。また、鼻茸（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、及び／又は全身性ステロイド薬に対する医学的禁忌／不耐性がある、及び／又はスクリーニング時に NP の手術歴の記録があった患者であった。

本試験は 4 週間の導入期間及び、その後のランダム化、二重盲検、プラセボ対照の 52 週間の治験薬投与期間で構成された。被験者は、4 週毎に計 13 回、安全装置付きプレフィルドシリンジを用いてメポリズマブ又はプラセボを皮下投与された。また被験者は、52 週間の治験薬投与期間を通して、CRSwNP の標準治療を受けた。各国の診療方針に応じて、標準治療には、鼻腔内ステロイド（INCS）、生理食塩液による鼻腔内洗浄、全身性ステロイド薬及び／又は抗生物質の短期投与が含まれた。INCS 及び／又はロイコトリエン受容体アンタゴニスト（LTRA）の投与を受けていた被験者は、各国の診療方針に応じて、試験期間を通してこれらの治療を中断又は用量変更なしに継続することができた。スクリーニング前に INCS 又は LTRA の投与を受けていなかった被験者は、試験中に INCS 又は LTRA 投与を開

始することは禁止された。なお、本邦において、INCS は CRSwNP に対して承認されていないため、INCS を使用していない被験者も本試験に参加可能とした。投与群間で偏りをなくすため、INCS 使用の有無により層別してランダム化した。

また、本邦では、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。

自己投与を行うことに同意した日本人被験者は、2 回以上の来院でトレーニングを受けた後、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）。治験責任（分担）医師は、自己投与の直接観察に基づき、すべての自己投与の成否を評価した。自己投与成功の定義は、正しい注射部位へ投与すること及び全量を投与することであった。

2.7.3.1.1.2. 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ための国際共同、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 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で構成された。被験者は、4 週毎に計 13 回、安全装置付きプレフィルドシリンジを用いてメポリズマブ 100 mg 又はプラセボの皮下投与を受けた。また、134 例が Week 52 の来院後に 6 ヵ月間の後観察期間（無治療）に移行し、効果の持続が評価された。

被験者はすべての試験期間［導入期間、治験薬投与期間及び後観察期間（無治療）］を通して CRSwNP の標準治療を受けたが、その内訳は、毎日使用する INCS［モメタゾンフランカルボン酸エステル（MF）鼻腔スプレー］、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。導入期開始時から試験期間を通して、MF 鼻腔スプレーは、各国の添付文書に従って、又は各国の標準治療に従って、最大処方用量で被験者に投与した（最大処方用量未満の場合は最大処方用量に増量した）。最大用量は、各鼻孔で 1 日 2 回 2 噴霧（50 µg/噴霧）であり、1 日の総用量として 400 µg である。この用量に不耐な被験者は、低用量の 200 µg［各鼻孔で 1 日 1 回 2 噴霧（50 µg/噴霧）］を使用可能とした。

2.7.3.1.1.3. 209692 試験及び 205687 試験の組入れ基準

209692 試験と 205687 試験では、組入れ基準にいくつかの違いがあったが、組み入れられた被験者集団は概ね同様であった。

209692 試験及び 205687 試験の組入れ基準を表 2.7.3.1-1 に示す。

表 2.7.3.1-1　209692 試験及び 205687 試験の組入れ基準

組入れ基準	209692 試験	205687 試験	相違の理由
現在の状態			
NP スコアの合計が 5 以上かつ各鼻腔で 2 以上	規定あり	規定あり	相違なし
CRSwNP あり	規定あり	規定あり	相違なし
鼻閉の VAS 症状スコアが 5 超	規定あり	規定あり	相違なし
病歴			
喫煙歴	喫煙者の組入れ可	喫煙者は除外	205687 試験では血中好酸球数を組入れ基準としていないため、喫煙者は除外される。209692 試験では、血中好酸球数が高値である患者を組み入れるため、好酸球以外の原因による鼻茸再発例を組み入れるリスクが軽減される。
ベースラインの血中好酸球数	Visit 1（Visit 0 前 12 ヵ月の記録又は Visit 0～Visit 1 に採取した血液検体）に血中好酸球数が 2%超。また、好酸球数が 2%超～5%以下の被験者は、Visit 2 に進むには Visit 1 で喘息、又はアスピリン又は NSAID 不耐性である必要がある。	規定なし	205687 試験では血中好酸球数を組入れ基準としていないが、過去 10 年間に鼻茸に対する手術を 1 回以上受けていることを組入れ基準として規定している。 手術歴のある患者では血中好酸球数が増加していることが疫学調査データにより裏付けられているため、過去の手術歴は血中好酸球増加を示す代替指標と考えられる。
CT スキャン	篩骨洞陰影／上顎洞陰影≧1	規定なし	JESREC ガイドラインを反映した。
合併症	末梢血中好酸球数が 2%超～5%以下の被験者は、Visit 2 に進むには Visit 1 で喘息、アスピリン又は NSAID 不耐性である必要がある。	規定なし	JESREC ガイドラインを反映した。
JESREC スコア	JESREC ガイドラインにより、JESREC スコア 11 以上である必要がある。	規定なし	209692 試験では、JESREC ガイドラインを反映した。
標準治療			
INCS 使用	標準治療としての INCS 療法実施の有無を問わず組み入れた。治験組入れ前に INCS を使用していた場合は試験期間を通して継続する必要がある。	組入れ前 8 週間以上及び試験期間を通して INCS を使用	INCS は CRSwNP に対して日本では承認されていないため。
吸入ステロイド薬経鼻呼出法（ICS／ETN）使用	ICS／ETN を使用する被験者は、治験組入れ前 1 ヵ月間以上、安定した投与量であり、試験期間を通して継続する必要がある。	規定なし	日本における実臨床での使用に合わせて可能とした。

組入れ基準	209692 試験	205687 試験	相違の理由
			日本では、喘息を合併する CRSwNP 患者の NP の管理に 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。
前治療			
NP 手術歴	1 回以上の NP 手術歴。ただし、過去 2 年以内に NP 治療を目的とした全身性ステロイド薬の使用歴がある、又は全身性ステロイド薬が医学的に不適切又は不耐の場合は不要。	1 回以上の NP 手術歴	205687 試験では、血中好酸球数が高値であることの代替指標として手術歴を使用した。
全身性ステロイド薬使用	被験者に手術歴が無い場合、過去 2 年以内に全身性ステロイド薬の投与歴がある、又は全身性ステロイド薬が医学的に不適切又は不耐の場合は不要。	規定なし	209692 試験では、被験者に手術歴が無い場合、全身性ステロイド療法を症状が重度かつ重大（ステロイド薬投与が妥当な症状）の指標として用いた。

Abbreviations: CRSwNP = chronic rhinosinusitis with nasal polyps; CT = computed tomography; ETN = exhalation through nose; ICS = inhaled corticosteroid; INCS = intranasal corticosteroids; JESREC = Japanese Epidemiological Survey of Refractory Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis; NP = nasal polyp; NSAID = nonsteroidal anti-inflammatory drug; VAS = visual analogue scale

2.7.3.1.1.4. MPP111782 試験（第 II 相試験）

MPP111782 試験は、標準治療を受けている CRSwNP の成人被験者を対象とした 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、第 II 相試験であった。本試験の目的は、手術の必要性に対する影響を評価し、NP 治療のために適切なメポリズマブ治療レジメンを探索することであった。

適格被験者は、18～70 歳で、スクリーニング来院及び Visit 1（導入期間終了時）に重症の CRSwNP と診断され、ステロイド治療抵抗性（NP に対し 3 ヵ月以上の INCS の定期的／継続的治療を受けた、及び／又は過去に NP に対し短期間の経口ステロイド薬による治療を受けたことがあるにもかかわらず、効果不十分）で、手術の必要性の定義［少なくとも 1 つの鼻腔で NP スコアが 3 以上かつ全般的な視覚アナログ尺度（VAS）症状スコアが最高 10 中 7 超］を満たし、NP の除去のために 1 回以上の手術歴がある患者であった。

MPP111782 試験では、治験薬の初回投与前に、INCS 治療を標準化するために 10～14 日間の導入期間を設けた。INCS（FLIXONASE）の投与レジメンは、試験を通して試験終了まで、毎日継続された。治験薬投与期間（パート A）中、ランダム化された被験者は、4 週毎

にメポリズマブ 750 mg 又はプラセボを、計 6 回、静脈内投与された。初回投与は Week 1（ベースライン）、最終投与は Week 21 であり、有効性評価のための最終来院は Week 25 であった。NP に対する手術を受けた被験者、又はプレドニゾロン 10 mg/日超又は同等の用量で OCS を必要とした被験者は、試験を中止した。

本試験には、再発までの時間に焦点をあてた投与後の NP の変化を評価する後観察期間（パート B）が含まれた。適格基準を満たしパート B に参加した被験者は、更に最大 5 回、4 週毎に来院した。パート B では、導入期間中に開始された標準治療としての INCS 以外の投与は行われなかった。なお、パート B に組み入れられた被験者数が少なかったため、この期間中に収集された有効性の結果データは限定的であり、本モジュールには記載しない。本試験成績は、5.3.5.1. MPP111782 試験 CSR Section 5 に記載した。

2.7.3.1.2. 有効性の評価項目

2.7.3.1.2.1. 209692 試験

209692 試験の co-primary endpoint は以下のとおりであった。

- 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 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

副次評価項目は以下のとおりであった。

- Week 52 の副鼻腔評価テスト-22 質問票（SNOT-22）総スコアのベースラインからの変化量
- 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 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 Lund-Mackay（LMK）コンピュータ断層撮影（CT）スコアのベースラインからの変化量
- 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
- Week 52 までの初回の鼻手術までの時間、又は Week 52 までの CRSwNP に対する全身性ステロイド薬投与までの時間

副次評価項目を指標としたメポリズマブの効果の経時的推移の評価、いくつかの評価項目のレスポンダー解析等その他の有効性評価項目は総括報告書（CSR）に記載した（5.3.5.1. 209692 試験 CSR Section 2）。

また、喘息コントロールに対するメポリズマブの影響を評価するため、喘息を合併する被験者においては、以下の評価項目を含めた。

- Week 4、8、24 及び 52 の喘息コントロールに関するアンケート（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 の 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（IMCS）の単回投与、及び／又は救急外来受診及び／又は入院を必要とする喘息の悪化と定義］

更に、自己投与を行うことに同意した日本人被験者は、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。

2.7.3.1.2.2. 205687 試験

205687 試験の co-primary endpoint は以下のとおりであり、209692 試験と同様であった。

- 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 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

副次評価項目は以下のとおりであった。

- Week 52 までの初回の鼻手術までの時間
- 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 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 の SNOT-22 総スコアのベースラインからの変化量
- 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
- 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

その他の有効性評価項目は CSR に記載した（5.3.5.1. 205687 試験 CSR Section 2）。

2.7.3.1.2.3. MPP111782 試験

MPP111782 試験の主要評価項目は、パート A 終了時に手術の必要性が低下した被験者数とした（NP スコア及び全般的な VAS 症状スコアを用いた NP 評価で定義、表 2.7.3.1-2）。

表 2.7.3.1-2　Week 25 の手術の必要性の低下を示す状況の定義（MPP111782 試験）

Indication for Surgery		ENP Score[a]			
		0	1	2	≥3
Overall NP Symptoms VAS Score	**0 to ≤3**	Yes	Yes	Yes	No
	3 to ≤7	Yes	Yes	Yes	No
	>7	Yes	Yes	No	No

a. NP score in at least one nostril (the nostril with the highest score).
Abbreviations: ENP =endoscopic nasal polyp; No = the participant did not have a reduced need for surgery; NP = nasal polyps; VAS = visual analogue score; Yes = the participant had a reduced need for surgery

副次評価項目は、メポリズマブ 750 mg 群及びプラセボ群の NP スコア推移（変化量）、投与群別の NP 手術を必要とした被験者数、1 秒量（FEV1）、努力肺活量（FVC）、最大呼気流量（PEFR）、臨床薬力学（PD）評価［症状別の VAS スコア、最大鼻急速流量（PnIF）、嗅覚検査及び質問票］、母集団薬物動態（PK）及び PK-PD パラメータ、並びに抗メポリズマブ抗体検査（免疫原性の発現割合）であった。

探索的評価項目は CSR に記載した（5.3.5.1. MPP111782 試験 CSR、Section 2）。

2.7.3.1.3.　統計解析

各試験のデータは併合しておらず、本剤の臨床的有効性は 209692 試験及び 205687 試験で主に評価することから、本項ではこの 2 試験の統計解析の要約を示した。統計解析の詳細は、209692 試験は Statistical Analysis Plan（SAP）（5.3.5.1. 209692 試験 Statistical Analysis Plan）、205687 試験は、Reporting and Analysis Plan（RAP）（5.3.5.1. 205687 試験 Reporting and Analysis Plan）及び Supplemental Reporting and Analysis Plan（sRAP）（5.3.5.1. 205687 試験 Reporting and Analysis Plan Supplementary for Study 205687）、MPP111782 試験は、MPP111782 RAP（5.3.5.1. MPP111782 試験 Reporting and Analysis Plan）に記載した。これらの試験で計画された解析からの変更はすべて、各試験の CSR に記載した。

2.7.3.1.3.1.　209692 試験の被験者数の検討

209692 試験は、co-primary endpoint である Week 52 の NP スコアの合計及び Week 52 直前 4 週間における鼻閉の VAS 症状スコアについて、メポリズマブ 100 mg 皮下投与のプラセボに対する優越性を検証するためにデザインされた。被験者数の算出は、co-primary endpoint に基づいて行われた。反復測定混合モデル解析（MMRM）を用いて、co-primary endpoint の両側有意水準 5%で統計学的有意性が観察される検出力が 90%を超える被験者数は、各投与群で 80 例、合計 160 例と推定された。

2.7.3.1.3.2.　205687 試験の被験者数の検討

205687 試験は、メポリズマブ又はプラセボを標準治療に追加した際のメポリズマブ 100 mg 皮下投与のプラセボに対する優越性を検証するためにデザインされた。被験者数の算出は、co-primary endpoint である Week 52 の NP スコアの合計及び鼻閉の VAS 症状スコア、並びに重要な副次評価項目である手術までの時間に基づいて行われた。Co-primary endpoint 及び重要な副次評価項目について、両側有意水準 5%で統計学的有意性が観察される検出力が 90%を超える被験者数は、各投与群で 200 例と推定された。

2.7.3.1.3.3. 有効性解析

209692 試験及び 205687 試験では、治験薬を 1 回以上投与された被験者すべてを含めた Intent-to-Treat（ITT）集団をすべての有効性解析の主要な対象集団とした。

209692 試験では、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。

2.7.3.1.3.3.1. 209692 試験

主要 estimand

主要 estimand は、CRSwNP と診断された被験者における、a）Week 52 における NP スコアの合計のベースラインからの変化量、及び b）Week 52 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。治験薬投与中止又は新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のパンデミックとは関連しない標準治療の変更／禁止薬の使用開始や、CRSwNP に対する全身性ステロイド薬使用又は 2 回以上連続した治験薬投与の中断にかかわらず、手術を受けた被験者には手術当日以降に可能な限り最悪のスコアを割り当てた。

NP 手術の中間事象は、手術を受けた被験者に手術当日以降に可能な限り最悪のスコアを割り当てる複合ストラテジーを用いて取り扱った。COVID-19 パンデミックに関連する中間事象の発生後のデータは、Missing at random（MAR）と仮定し仮想ストラテジーを用いて取り扱った。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。

いずれの co-primary endpoint の主要 estimand においても治療効果の要約指標は、メポリズマブ群及びプラセボ群のスコアの平均値の群間差とした。

各 co-primary endpoint の解析は、投与群、ベースライン値、ベースラインの血中好酸球数の対数値、標準治療としての INCS 使用、国及び時点を共変量とし、ベースライン値と時点及び投与群と時点の交互作用を考慮した MMRM を用いて実施した。モデルは、収束に問題がないか確認した。

感度分析

COVID-19 のパンデミックとは関連しない欠測データ（治験参加の早期中止又はその他の理由によるもの）を無治療下のデータに基づいて補完する感度分析を実施した。COVID-19 のパンデミックに関連する中間事象による欠測データは、MAR と仮定し、治療中及び無治療下の双方のデータに基づいて補完した。観察データと補完データを組み合わせ、co-primary 解析で規定した方法と同じ方法を用いて解析した。

有効性副次評価項目の estimand 及び解析

副次評価項目の解析には、以下に述べる内容を除き、co-primary endpoint と同じストラテジーを使用した。

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の評価項目については、要約指標はハザード比とした。治験薬投与の早期中止又は標準治療の変更／禁止薬の開始の予測される中間事象は、事象（CRSwNP に対する初回の鼻手術又は全身性ステロイド薬投与）が中間事象の前又は後のいずれであっても、利用可能なデータを解析に含める治療方針ストラテジーを用いて取り扱った。COVID-19 に関連する中間事象の影響を受けたデータは統計解析に含めず、COVID-19 に関連する中間事象の発生時に打切りとした。統計解析には、投与群、ベースライン血中好酸球数の対数値、過去の手術回数（0、1、2、>2、順序尺度）、標準治療としての INCS 使用及び国を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いた。事象が発生した被験者の割合の推移について Kaplan-Meier 推定値のグラフを投与群毎に作成した。CRSwNP に対する鼻手術又は全身性ステロイド薬投与を受ける前に被験者が治験参加を中止した場合、中止時に打切りとした。

多重性は、閉検定手順を用いて調整した（5.3.5.1. 209692 試験 CSR Section 4.8.3.1.4）。

解析計画の変更

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った。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することとした。また、CRSwNP に対する全身性ステロイド薬の使用を補足的解析において中間事象に含めた。

部分集団解析

各 co-primary endpoint について、以下に示す各部分集団を評価した。部分集団解析における正式な仮説検定は実施しなかった。

部分集団	カテゴリー
ベースライン血中好酸球数（GI/L）	≤0.3 GI/L、>0.3 - ≤0.5 GI/L、>0.5 - ≤0.7 GI/L、>0.7 GI/L
ベースライン血中好酸球数（%）	≤2%、>2 - ≤5%、>5 - ≤10%、>10%
標準治療としての INCS 使用	使用、不使用（eCRF データから決められた層別因子）
国	日本、中国、ロシア
過去の手術回数	0、1、2、>2
喘息患者	喘息の合併あり、喘息の合併なし
AERD 又は NSAID 不耐性を有する被験者	AERD の合併又は NSAID 不耐性あり、AERD の合併又は NSAID 不耐性なし
年齢	≥18 - <40、≥40 - <65、≥65 歳
性別	男性、女性
民族	白人、アジア人

Abbreviations: AERD= aspirin exacerbated respiratory disease; eCRF=electronic case report form; INCS= intranasal corticosteroid; NSAID= nonsteroidal anti-inflammatory drug.

Post-hoc 解析

一部の部分集団［標準治療としての INCS 使用／不使用、喘息の合併あり／なし、アスピリン喘息（AERD）の合併又は非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）不耐性あり／なし］のベースラインの疾患特性及び有効性について、治験実施計画書又は SAP で計画していなかった追加解析を行った。

本申請後に実施した解析

本申請後に、すべての事前に計画した解析及び post-hoc 解析と同様の解析を、該当症例除外 ITT 集団を対象に行った。

2.7.3.1.3.3.2. 205687 試験

主要 Estimand

推定される主要な治療効果は、以下の co-primary endpoint についての、メポリズマブ 100 mg 皮下投与とプラセボの比較であった。

- Week 52 の NP スコアの合計のベースラインからの変化量（中央判定データに基づく）
- Week 52 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

FDA から求められた追加の post-hoc 解析

海外における初回申請前に GSK は FDA から 205687 試験について追加解析を求められた。

FDA から求められた追加解析における重要な要素は、co-primary endpoint についてパラメトリック解析（MMRM）を実施することで、鼻手術を受けた被験者では手術日以降に可能な限り最悪のスコアで補完すること、治験参加を早期に中止した被験者では multiple imputation によりデータを補完することであった。更に、SNOT-22 質問票の結果についても同じストラテジーを使用するよう求められた。これらの解析の要約指標は平均値のベースラインからの変化量であった。共変量は、投与群、地理的地域、ベースライン値、ベースラインの血中好酸球数の対数値及び visit とし、visit とベースライン値及び visit と投与群の交互作用を考慮した。

これらの追加解析の詳細及び結果は、5.3.5.1. 205687 試験 Additional Post-hoc Analyses Requested by a Health Authority に示す。209692 試験ではこれら追加の post-hoc 解析と同様の解析方法を用いたため、結果の比較が可能である。

これらの解析結果は、以下に記載した事前に計画された解析の結果と一貫していた。

事前に計画された解析

鼻の外科的処置又は鼻腔拡張はすべて、その後の co-primary endpoint のスコアに影響を及ぼす可能性があるため、手術／副鼻腔形成術は中間事象とした。co-primary endpoint の解析

では、手術／副鼻腔形成術の中間事象には、器具を用いて鼻腔組織を切開及び切除する処置を含む手術（ポリープ切除等）又は鼻腔拡張（バルーン副鼻腔形成術等）をすべて含めた。

事前の計画では副鼻腔形成術を中間事象として含めたが、実際の試験においては、副鼻腔形成術が実施されたのはすべて手術日以降であった。したがって、中間事象としてバルーン副鼻腔形成術を含めた副鼻腔形成術イベントを除いても、解析結果には影響しない。

手術／副鼻腔形成術の中間事象には複合ストラテジーを使用した。Week 52 前に手術／副鼻腔形成術を受けた被験者は、Week 52 の NP スコアの合計のベースラインからの変化量について、手術／副鼻腔形成術を受ける前に観察された最悪の NP スコアを割り当てた。

治験薬投与中止の中間事象には治療方針ストラテジーを用いた。本試験は、ランダム化治療を早期に中止した被験者のデータ収集も継続するようデザインされており、治験薬投与中止となっても、Week 52 に報告された NP スコアの合計に関するデータはすべて主解析に含めた。手術／副鼻腔形成術を受けることなく Week 52 前に治験参加を中止し、欠測データを含む被験者には、中止前に観察された最悪の NP スコアを割り当てた。

同様に、鼻閉の VAS 症状スコアの平均値についても、手術／副鼻腔形成術を受けた被験者には、Week 52 直前 4 週間におけるベースラインからの変化量において、手術／副鼻腔形成術を受ける前に観察された最悪の 4 週間平均スコアを割り当てた。治験薬投与中止の中間事象には治療方針ストラテジーを用いた。手術／副鼻腔形成術を受けることなく Week 52 前に治験参加を中止した被験者には、中止前に観察された最悪の 4 週間平均スコアを割り当てた。

各 co-primary endpoint において、投与群の比較における p 値はノンパラメトリック Wilcoxon 順位和検定に基づくものとした。ベースラインからの変化量の中央値の差の 95% 信頼区間（CI）は、投与群、地域、ベースライン値及びベースライン血中好酸球数対数値を共変量としたブートストラップ法[Keene, 2019; Mehrotra, 2017]を用いた分位点回帰により推定した。

事前に計画された解析の結果は、205687 試験の 2.7.6 に記載した。

副次評価項目に関する estimand 及び解析

事前に定義した副次評価項目の推論を行う際、第 1 種の過誤を強く制御するために、閉検定手順で多重性を調整した。評価項目の階層は、以下の順で定義した。事前定義された階層における最初の副次評価項目の統計学的有意差検定は、co-primary endpoint で統計学的有意性が達成された場合に実施することとした。

1. 初回の鼻手術までの時間

   治験薬の早期投与中止の中間事象には治療方針ストラテジーを使用した。鼻手術までの時間は、手術が治験薬の投与中止前、中止後のいずれの時点で行われたかにかかわらず、解析に含めた。被験者が Week 52 より前かつ鼻手術を受ける前に治験参加を中止した場合、中止時に打切りとした。

   治療効果の要約指標は、プラセボ投与群に対するメポリズマブ投与群のハザード比とした。

初回の鼻手術までの時間は、治療群、地域、ベースライン NP スコアの合計（中央判定データ）、ベースライン鼻閉の VAS 症状スコア、ベースライン血中好酸球数対数値及び過去の手術回数（1、2、>2、順序尺度）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルにより解析した。

2. 全般的な VAS 症状スコアのベースラインからの変化量
3. SNOT-22 総スコアのベースラインからの変化量
4. CRSwNP 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
   CRSwNP 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の解析には、ロジスティック回帰モデルを用いて、全身性ステロイド薬投与を必要とした被験者の割合を投与群間で比較した。投与群を比較するオッズ比は、観察された標本共変量の周辺分布を用いて推定した。解析モデルには、投与群、地域、過去 12 ヵ月間の CRSwNP の OCS 療法の回数（0、1、>1、順序尺度）、ベースライン NP スコアの合計（中央判定データに基づく）、ベースライン鼻閉の VAS 症状スコア及びベースライン血中好酸球数対数値を共変量として含めた。
5. 複合 VAS 症状スコアのベースラインからの変化量
6. 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

部分集団解析

各 co-primary endpoint 及び重要な副次評価項目である手術までの時間について、性別（男性、女性）、年齢（18～<40、40～<65、≥65 歳）、人種（アフリカ系アメリカ人／アフリカ人、白人、アジア人、その他）、地域（欧州、米国、世界の他の地域）、喘息の合併（喘息の合併あり、喘息の合併なし）、アスピリン喘息（AERD）の合併（AERD の合併あり、AERD の合併なし）、NP に対する過去の手術回数（1、2、>2）及びベースライン血中好酸球数（≤0.3、>0.3～≤0.5、>0.5～≤0.7、>0.7 GI/L）で定義する部分集団において、個別に探索的解析を実施した。部分集団解析における正式な仮説検定は実施しなかった。更に、ベースライン血中好酸球数（<0.15、≥0.15、及び<0.3、≥0.3 GI/L）について追加の部分集団解析を実施した。

Post-hoc 有効性解析

各パラメータについて、ロジスティック回帰モデルを用いて、レスポンダーの割合を投与群間で比較した。解析モデルには、投与群、地域、ベースライン値及びベースライン血中好酸球数対数値を共変量として含めた。

2.7.3.2. 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1. 209692 試験

2.7.3.2.1.1. 試験対象集団

2.7.3.2.1.1.1. 209692 試験における被験者の内訳

該当症例除外 ITT 集団（評価資料）

治験薬投与を 1 回以上受けた被験者（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 施設の全被験者を除外した該当症例除外 ITT 集団を対象として解析を実施した。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、該当症例除外 ITT 集団には合計 163 例（100%）が含まれた。メポリズマブ群は 80 例、プラセボ群は 83 例であった（表 2.7.3.2-1）。

表 2.7.3.2-1　試験対象集団（209692 試験、該当症例を除外した登録された被験者集団）

Population	Not Randomized	Placebo	Mepolizumab 100 mg SC	Total
該当症例除外 Enrolled	151	83	80	314
該当症例除外 Randomized	0	83	80	163
該当症例除外 ITT[a]	0	83 (100%)	80 (100%)	163 (100%)

Source:5.3.5.1, 209692 Additional analysis Table 11.1
Abbreviations: ITT = intent-to-treat; SC = subcutaneous
Note: Denominators for ITT were based on the number of participants randomized, all other are based on ITT.
a. Included randomized participants who received at least 1 dose of IP.

ランダム化から治験薬投与までの間に除外された被験者はいなかった（表 2.7.3.2-1）。

ランダム化された 163 例のうち、142 例が Week 52（Visit 15）の治験完了まで治験薬の投与を受けた（5.3.5.1. 209692 試験 Additional analysis Table 11.6）。治験薬投与中止の最も多い理由は被験者からの申し出（7%）、有効性の欠如（4%）であった（表 2.7.3.3-2）。

ITT 集団（参考資料）

治験薬投与を 1 回以上受けた被験者で構成される ITT 集団をすべての有効性解析の主要解析集団とした。169 例がランダム化され、ITT 集団には合計 169 例（100%）が含まれ、メポリズマブ群は 84 例、プラセボ群は 85 例であった（表 2.7.3.2-2）。

表 2.7.3.2-2　試験対象集団（209692 試験、登録された被験者集団）

Population	Not Randomized	Placebo	Mepolizumab 100 mg SC	Total
Enrolled	158	85	84	327
Randomized	0	85	84	169
ITT[a]	0	85 (100%)	84 (100%)	169 (100%)

Source:5.3.5.1, 209692 CSR Table 1.1
Abbreviations: ITT = intent-to-treat; SC = subcutaneous
Note: Denominators for ITT were based on the number of participants randomized, all other are based on ITT.
a. Included randomized participants who received at least 1 dose of IP.

ランダム化から治験薬投与までの間に除外された被験者はいなかった（表 2.7.3.2-2）。

ランダム化された 169 例のうち、147 例が Week 52（Visit 15）の治験完了まで治験薬の投与を受けた（5.3.5.1. 209692 試験 CSR Table 1.6）。治験薬投与中止の最も多い理由は被験者からの申し出（7%）、有効性の欠如（4%）であった（表 2.7.3.3-5）。

2.7.3.2.1.1.2. 209692 試験の人口統計学的特性

該当症例除外 ITT 集団（評価資料）

人口統計学的特性は投与群間で概ね同様であった（表 2.7.3.2-3）。

該当症例除外 ITT 集団の平均年齢は 52.3 歳、64%が男性、平均ボディマス指数（BMI）は 25.061 kg/m^2 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）。

表 2.7.3.2-3 人口統計学的特性の要約（209692 試験、該当症例除外 ITT 集団）

	Placebo (N=83)	Mepolizumab 100 mg SC (N=80)	Total (N=163)
Sex, n (%)			
Male	54 (65%)	51 (64%)	105 (64%)
Female	29 (35%)	29 (36%)	58 (36%)
Age (years)[a]			
Mean (SD)	52.1 (13.19)	52.5 (10.65)	52.3 (11.98)
Min, Max	27, 84	30, 77	27, 84
Age group (years)[a], n (%)			
18-<40	16 (19%)	10 (13%)	26 (16%)
40-<65	52 (63%)	62 (78%)	114 (70%)
≥65	15 (18%)	8 (10%)	23 (14%)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic/Latino	0	0	0
Not Hispanic/Latino	83 (100%)	80 (100%)	163 (100%)
High Level Race, n (%)			
Asian	59 (71%)	56 (70%)	115 (71%)
White	24 (29%)	24 (30%)	48 (29%)
Race detail, n (%)			
White - White/Caucasian/European Heritage	24 (29%)	24 (30%)	48 (29%)
Asian - East Asian Heritage	14 (17%)	15 (19%)	29 (18%)
Asian - Japanese Heritage	44 (53%)	41 (51%)	85 (52%)
Asian - South East Asian Heritage	1 (1%)	0	1 (<1%)
Body mass index (kg/m^2)			
Mean (SD)	24.624 (4.2372)	25.514 (3.1522)	25.061 (3.7593)
Min, Max	17.61, 39.64	19.47, 36.95	17.61, 39.64

Source: 5.3.5.1, 209692 Additional analysis Table 11.13
Abbreviations: ITT = intent-to-treat; Max= maximum; Min = minimum; SC = subcutaneous; SD = standard deviation
Note: Subject [redacted] is included in the South East Asia Heritage Count for placebo as per source data, however the actual heritage for this subject has been confirmed to be East Asian.
a. Age is derived at the date of the Screening visit from reported year of birth and imputed day and month of 30 June.

ITT 集団（参考資料）

人口統計学的特性は投与群間で概ね同様であった（表 2.7.3.2-4）。

ITT 集団の平均年齢は 52.1 歳、64%が男性、平均ボディマス指数（BMI）は 25.059 kg/m^2 であった。

ITT 集団のうち 72%はアジア人、28%は白人であった（表 2.7.3.2-4）。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 91 例（54%）、30 例（18%）及び 48 例（28%）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 CSR Table 1.12）。

表 2.7.3.2-4　人口統計学的特性の要約（209692 試験、ITT 集団）

	Placebo (N=85)	Mepolizumab 100 mg SC (N=84)	Total (N=169)
Sex, n (%)			
Male	56 (66%)	53 (63%)	109 (64%)
Female	29 (34%)	31 (37%)	60 (36%)
Age (years)[a]			
Mean (SD)	51.8 (13.23)	52.4 (10.53)	52.1 (11.93)
Min, Max	27, 84	30, 77	27, 84
Age group (years)[a], n (%)			
18-<40	17 (20%)	10 (12%)	27 (16%)
40-<65	53 (62%)	66 (79%)	119 (70%)
≥65	15 (18%)	8 (10%)	23 (14%)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic/Latino	0	0	0
Not Hispanic/Latino	85 (100%)	84 (100%)	169 (100%)
High Level Race, n (%)			
Asian	61 (72%)	60 (71%)	121 (72%)
White	24 (28%)	24 (29%)	48 (28%)
Race detail, n (%)			
White – White/Caucasian/European Heritage	24 (28%)	24 (29%)	48 (28%)
Asian – East Asian Heritage	14 (16%)	15 (18%)	29 (17%)
Asian – Japanese Heritage	46 (54%)	45 (54%)	91 (54%)
Asian – South East Asian Heritage	1 (1%)	0	1 (<1%)
Body mass index (kg/m^2)			
Mean (SD)	24.664 (4.2115)	25.459 (3.1165)	25.059 (3.7184)
Min, Max	17.61, 39.64	19.47, 36.95	17.61, 39.64

Source: 5.3.5.1, 209692 CSR Table 1.13
Abbreviations: ITT = intent-to-treat; Max= maximum; Min = minimum; SC = subcutaneous; SD = standard deviation
Note: Subject [redacted] is included in the South East Asia Heritage Count for placebo as per source data, however the actual heritage for this subject has been confirmed to be East Asian.
a. Age is derived at the date of the Screening visit from reported year of birth and imputed day and month of 30 June.

2.7.3.2.1.1.3.　209692 試験のベースライン特性

該当症例除外 ITT 集団（評価資料）

CRSwNP の病歴

ベースラインにおける CRSwNP の診断からの平均期間は該当症例除外 ITT 集団で 11.5 年であり、投与群間で同様であった。約半数（47%）の患者が 10 年以上前に NP と診断されており、約 3 分の 1（30%）は 15 年以上前に NP と診断されていた。

Visit 0 前 12 ヵ月又は Visit 0～Visit 1 の血中好酸球数は、大半（72%）の被験者で 5%以上であった。

過去に NP の手術歴がある被験者は 106 例（65%）、NP の手術歴のない被験者は 57 例（35%）であり、手術を受けた回数は 1 回（35%）又は 2 回（15%）の被験者が多かった。

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歴がある被験者は 101 例（62%）、投与歴のない被験者は 62 例（38%）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）。

喘息

スクリーニング時に喘息と診断されていた 131 例の喘息被験者のうち、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%であり、そのうち 1 例が喘息の増悪を 2 回経験していた（表 2.7.3.2-5）。

表 2.7.3.2-5　NP の病歴の要約（209692 試験、該当症例除外 ITT 集団）

	Placebo (N=83)	Mepolizumab 100 mg SC (N=80)	Total (N=163)
Duration of NP (years), n (%)			
n	81	77	158
<1	3 (4%)	6 (8%)	9 (6%)
≥1 to <5	23 (28%)	17 (22%)	40 (25%)
≥5 to <10	21 (26%)	14 (18%)	35 (22%)
≥10 to <15	10 (12%)	17 (22%)	27 (17%)
≥15 to <20	9 (11%)	7 (9%)	16 (10%)
≥20 to <25	9 (11%)	6 (8%)	15 (9%)
≥25	6 (7%)	10 (13%)	16 (10%)
Duration of NP (years)			
n	81	77	158
Mean (SD)	11.0 (9.11)	12.0 (9.19)	11.5 (9.13)
Median	8.8	10.8	9.4
Min, Max	0, 39	0, 37	0, 39
BEC in 12 months prior to Visit 0 or between Visit 0 and Visit 1			
n	83	80	163
<5%	21 (25%)	25 (31%)	46 (28%)
≥5 to <10%	40 (48%)	36 (45%)	76 (47%)
≥10%	22 (27%)	19 (24%)	41 (25%)
BEC at Screening (GI/L)			
n	82	80	162
Geometric Mean (SD Logs)	0.48 (0.588)	0.46 (0.597)	0.47 (0.591)
95% CI	(0.43, 0.55)	(0.40, 0.52)	(0.43, 0.51)
Median (Min, Max)	0.49 (0.1, 2.6)	0.43 (0.1, 1.6)	0.47 (0.1, 2.6)
BEC at Baseline (GI/L)			
n	83	80	163
Geometric Mean (SD Logs)	0.46(0.700)	0.40 (0.641)	0.43 (0.674)

	Placebo (N=83)	Mepolizumab 100 mg SC (N=80)	Total (N=163)
95% CI	(0.39, 0.52)	(0.34, 0.46)	(0.38, 0.47)
Median (Min, Max)	0.47 (0.1, 3.2)	0.40 (0.1, 2.5)	0.42 (0.1, 3.2)
Prior nasal surgery			
n	83	80	163
Yes	54 (65%)	52 (65%)	106 (65%)
No	29 (35%)	28 (35%)	57 (35%)
Prior nasal surgery (lifetime)			
n	82	80	162
0	29 (35%)	28 (35%)	57 (35%)
1	30 (37%)	27 (34%)	57 (35%)
2	14 (17%)	11 (14%)	25 (15%)
3	2 (2%)	7 (9%)	9 (6%)
4	4 (5%)	3 (4%)	7 (4%)
5	0	2 (3%)	2 (1%)
>5	3 (4%)	2 (3%)	5 (3%)
Number of systemic CS for NP in previous 12 months			
n	83	80	163
0	35 (42%)	41 (51%)	76 (47%)
1	38 (46%)	27 (34%)	65 (40%)
2	6 (7%)	5 (6%)	11 (7%)
3	1 (1%)	3 (4%)	4 (2%)
4	0	1 (1%)	1 (<1%)
5	3 (4%)	0	3 (2%)
6	0	3 (4%)	3 (2%)
7	0	0	0
Used ≥3 consecutive days of systemic CS for NP in prior 2 years			
n	83	80	163
Yes	56 (67%)	45 (56%)	101 (62%)
No	27 (33%)	35 (44%)	62 (38%)
Asthma exacerbation treated with systemic CS and/or requiring emergency room visit and/or requiring hospitalization[a]			
Number of subjects with asthma	67	64	131
0	60 (90%)	58 (91%)	118 (90%)
1	7 (10%)	5 (8%)	12 (9%)
2	0	1 (2%)	1 (<1%)
≥3	0	0	0
Background Maintenance INCS use			
n	83	80	163
Yes	64	58	122
No	19	22	41

Source: 5.3.5.1, 209692 Additional analysis Table 11.16, Table 11.17, Table 11.28
Abbreviations: BEC = blood eosinophil count; CS = corticosteroid; ITT = intent-to-treat; NP = nasal polyps; SC = subcutaneous, SD=standard deviation
For blood eosinophil counts of 0 the log transformation was based on a value of 0.005.
Note: Subjects [redacted] and [redacted] met entry criteria but rated their overall VAS symptoms between 0-1.
a. The denominator of percentage is the number of subjects with asthma.

ベースラインの CRSwNP 疾患特性

ベースラインの疾患特性は投与群間で同様であり、表 2.7.3.2-6 に示すように重症の CRSwNP の特性を反映していた。

表 2.7.3.2-6　スクリーニング及びベースラインの CRSwNP の疾患特性の要約（209692 試験、該当症例除外 ITT 集団）

	Placebo (N=83)	Mepolizumab 100 mg SC (N=80)	Total (N=163)
Screening total endoscopic NP score (centrally read)[a]			
n	83	80	169
Mean (SD)	6.3 (1.09)	6.1 (0.94)	6.2 (1.02)
Median	6.0	6.0	6.0
Min, Max	5, 8	5, 8	5, 8
Baseline total endoscopic NP score (centrally read)[a]			
n	83	80	163
Mean (SD)	6.1 (1.25)	5.9 (1.27)	6.0 (1.26)
Median	6.0	6.0	6.0
Min, Max	3, 8	3, 8	3, 8
Baseline nasal obstruction VAS score[a]			
n	83	80	163
Mean (SD)	8.59 (1.260)	8.60 (1.249)	8.59 (1.251)
Median	8.81	8.91	8.87
Min, Max	5.31, 10.00	5.45, 10.00	5.31, 10.00
Baseline overall VAS score[a]			
n	83	80	163
Mean (SD)	8.52 (1.546)	8.65 (1.576)	8.59 (1.557)
Median	8.74	9.12	8.82
Min, Max	0.17, 10.00	0.00, 10.00	0.00, 10.00
Baseline SNOT-22 total score[b]			
n	83	79	162
Mean (SD)	55.6 (20.22)	56.9 (18.94)	56.3 (19.55)
Median	55.0	57.0	57.0
Min, Max	9, 104	20, 95	9, 104
Baseline Lund Mackay CT score (0 to 24)[c]			
n	83	80	163
Mean (SD)	20.7 (3.44)	20.3 (3.25)	20.5 (3.34)
Median	22.0	21.0	21.0
Min, Max	7, 24	12, 24	7, 24
Screening JESREC score			
n	83	80	163
Mean (SD)	14.4 (2.48)	14.0 (2.61)	14.2 (2.54)
Median	15.0	15.0	15.0
Min, Max	7, 17	7, 17	7, 17

Source: 5.3.5.1, 209692 Additional analysis Table 11.16
Abbreviations: CT = computerized tomography; ITT = intent-to-treat; Max= maximum; Min = minimum; NP = nasal polyp; SC = subcutaneous; SD = standard deviation; SNOT-22 = Sino-nasal outcome test-22 items; VAS = visual analogue scale.
For blood eosinophil counts of 0 the log transformation was based on a value of 0.005.
Note: Subjects [redacted] and [redacted] met entry criteria but rated their overall VAS symptoms between 0-1.

a. Higher scores indicate greater disease severity.

b. Higher scores indicate worse quality of life.

c. Higher scores indicate more opacification.

ITT 集団（参考資料）

CRSwNP の病歴

ベースラインにおける CRSwNP の診断からの平均期間は ITT 集団で 11.4 年であり、投与群間で同様であった。約半数（46%）の患者が 10 年以上前に NP と診断されており、約 3 分の 1（29%）は 15 年以上前に NP と診断されていた。

Visit 0 前 12 ヵ月又は Visit 0～Visit 1 の血中好酸球数は、大半（71%）の被験者で 5%以上であった。

過去に NP の手術歴がある被験者は 109 例（64%）、NP の手術歴のない被験者は 60 例（36%）であり、手術を受けた回数は 1 回（36%）又は 2 回（15%）の被験者が多かった。

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歴がある被験者は 106 例（63%）、投与歴のない被験者は 63 例（37%）であった。標準治療として INCS を使用していた被験者は 125 例、使用していなかった被験者は 44 例であった（表 2.7.3.2-7）。

喘息

スクリーニング時に喘息と診断されていた 133 例の喘息被験者のうち、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%であり、そのうち 1 例が喘息の増悪を 2 回経験していた（表 2.7.3.2-7）。

表 2.7.3.2-7　NP の病歴の要約（209692 試験、ITT 集団）

	Placebo (N=85)	Mepolizumab 100 mg SC (N=84)	Total (N=169)
Duration of NP (years), n (%)			
n	83	81	164
<1	4 (5%)	6 (7%)	10 (6%)
≥1 to <5	23 (28%)	18 (22%)	41 (25%)
≥5 to <10	21 (25%)	16 (20%)	37 (23%)
≥10 to <15	11 (13%)	17 (21%)	28 (17%)
≥15 to <20	9 (11%)	7 (9%)	16 (10%)
≥20 to <25	9 (11%)	7 (9%)	16 (10%)
≥25	6 (7%)	10 (12%)	16 (10%)
Duration of NP (years)			
n	83	81	164
Mean (SD)	10.9 (9.08)	11.9 (9.09)	11.4 (9.07)
Median	8.8	10.5	9.2
Min, Max	0, 39	0, 37	0, 39
BEC in 12 months prior to Visit 0 or between Visit 0 and Visit 1			
n	85	84	169
<5%	23 (27%)	26 (31%)	49 (29%)
≥5 to <10%	40 (47%)	39 (46%)	79 (47%)
≥10%	22 (26%)	19 (23%)	41 (24%)
BEC at Screening (GI/L)			
n	84	84	168
Geometric Mean (SD Logs)	0.48 (0.583)	0.46 (0.585)	0.47 (0.583)

	Placebo (N=85)	Mepolizumab 100 mg SC (N=84)	Total (N=169)
95% CI	(0.42, 0.55)	(0.40, 0.52)	(0.43, 0.51)
Median (Min, Max)	0.48 (0.1, 2.6)	0.44 (0.1, 1.6)	0.47 (0.1, 2.6)
BEC at Baseline (GI/L)			
n	85	84	169
Geometric Mean (SD Logs)	0.45(0.700)	0.39 (0.629)	0.42 (0.667)
95% CI	(0.39, 0.52)	(0.34, 0.45)	(0.38, 0.47)
Median (Min, Max)	0.46 (0.1, 3.2)	0.40 (0.1, 2.5)	0.42 (0.1, 3.2)
Prior nasal surgery			
n	85	84	169
Yes	54 (64%)	55 (65%)	109 (64%)
No	31 (36%)	29 (35%)	60 (36%)
Prior nasal surgery (lifetime)			
n	84	84	168
0	31 (37%)	29 (35%)	60 (36%)
1	30 (36%)	30 (36%)	60 (36%)
2	14 (17%)	11 (13%)	25 (15%)
3	2 (2%)	7 (8%)	9 (5%)
4	4 (5%)	3 (4%)	7 (4%)
5	0	2 (2%)	2 (1%)
>5	3 (4%)	2 (2%)	5 (3%)
Number of systemic CS for NP in previous 12 months			
n	85	84	169
0	35 (41%)	42 (50%)	77 (46%)
1	40 (47%)	30 (36%)	70 (41%)
2	6 (7%)	5 (6%)	11 (7%)
3	1 (1%)	3 (4%)	4 (2%)
4	0	1 (1%)	1 (<1%)
5	3 (4%)	0	3 (2%)
6	0	3 (4%)	3 (2%)
7	0	0	0
Used ≥3 consecutive days of systemic CS for NP in prior 2 years			
n	85	84	169
Yes	58 (68%)	48 (57%)	106 (63%)
No	27 (32%)	36 (43%)	63 (37%)
Asthma exacerbation treated with systemic CS and/or requiring emergency room visit and/or requiring hospitalization[a]			
Number of subjects with asthma	67	66	133
0	60 (90%)	60 (91%)	120 (90%)
1	7 (10%)	5 (8%)	12 (9%)
2	0	1 (2%)	1 (<1%)
≥3	0	0	0
Background Maintenance INCS use			
n	85	84	169
Yes	64	61	125
No	21	23	44

Source: 5.3.5.1, 209692 CSR Table 1.16, Table 1.17 and Table 1.28
Abbreviations: BEC = blood eosinophil count; CS = corticosteroid; ITT = intent-to-treat; NP = nasal polyps; SC = subcutaneous, SD=standard deviation
For blood eosinophil counts of 0 the log transformation was based on a value of 0.005.
Note: Subjects [redacted] and [redacted] met entry criteria but rated their overall VAS symptoms between 0-1.
a. The denominator of percentage is the number of subjects with asthma.

ベースラインの CRSwNP 疾患特性

ベースラインの疾患特性は投与群間で同様であり、表 2.7.3.2-8 に示すように重症の CRSwNP の特性を反映していた。

表 2.7.3.2-8 スクリーニング及びベースラインの CRSwNP の疾患特性の要約（209692 試験、ITT 集団）

	Placebo (N=85)	Mepolizumab 100 mg SC (N=84)	Total (N=169)
Screening total endoscopic NP score (centrally read)[a]			
n	85	84	169
Mean (SD)	6.4 (1.09)	6.0 (0.94)	6.2 (1.03)
Median	6.0	6.0	6.0
Min, Max	5, 8	5, 8	5, 8
Baseline total endoscopic NP score (centrally read)[a]			
n	85	84	169
Mean (SD)	6.1 (1.26)	5.9 (1.26)	6.0 (1.26)
Median	6.0	6.0	6.0
Min, Max	3, 8	3, 8	3, 8
Baseline nasal obstruction VAS score[a]			
n	85	84	169
Mean (SD)	8.61 (1.255)	8.62 (1.239)	8.61 (1.243)
Median	8.81	8.91	8.87
Min, Max	5.31, 10.00	5.45, 10.00	5.31, 10.00
Baseline overall VAS score[a]			
n	85	84	169
Mean (SD)	8.54 (1.536)	8.68 (1.548)	8.61 (1.539)
Median	8.74	9.12	8.82
Min, Max	0.17, 10.00	0.00, 10.00	0.00, 10.00
Baseline SNOT-22 total score[b]			
n	85	83	168
Mean (SD)	56.4 (20.61)	57.2 (18.82)	56.8 (19.69)
Median	57.0	57.0	57.0
Min, Max	9, 104	20, 95	9, 104
Baseline Lund Mackay CT score (0 to 24)[c]			
n	85	84	169
Mean (SD)	20.5 (3.55)	20.2 (3.30)	20.4 (3.42)
Median	22.0	21.0	21.0
Min, Max	7, 24	12, 24	7, 24
Screening JESREC score			
n	85	84	169
Mean (SD)	14.3 (2.50)	13.9 (2.59)	14.1 (2.55)
Median	15.0	15.0	15.0
Min, Max	7, 17	7, 17	7, 17

Source: 5.3.5.1, 209692 CSR Table 1.16
Abbreviations: CT = computerized tomography; ITT = intent-to-treat; Max= maximum; Min = minimum; NP = nasal polyp; SC = subcutaneous; SD = standard deviation; SNOT-22 = Sino-nasal outcome test-22 items; VAS = visual analogue scale.
For blood eosinophil counts of 0 the log transformation was based on a value of 0.005.
Note: Subjects [redacted] and [redacted] met entry criteria but rated their overall VAS symptoms between 0-1.
a. Higher scores indicate greater disease severity.
b. Higher scores indicate worse quality of life.
c. Higher scores indicate more opacification.

2.7.3.2.1.1.4. 209692 試験における曝露

該当症例除外安全性解析対象集団（評価資料）

治験薬への曝露期間はメポリズマブ群とプラセボ群で同様であり、平均曝露期間はそれぞれ 11.6 ヵ月及び 11.0 ヵ月であった（表 2.7.3.2-9）。

表 2.7.3.2-9 治験薬の曝露状況（範囲）の要約（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)
Exposure (months)		
n	83	80
Mean (SD)	11.0 (2.45)	11.6 (1.58)
Median	12.0	12.0
Min, Max	2, 13	4, 13
Range of exposure, n (%)[a]		
1-<3 months	1 (1%)	0
3-<6 months	5 (6%)	2 (3%)
6-<9 months	4 (5%)	4 (5%)
9-<12 months	8 (10%)	2 (3%)
≥12 months	65 (78%)	72 (90%)
Total participant years exposure[b]	76.01	77.01

Source: 5.3.5.1, 209692 Additional analysis Table1 13.1
Abbreviations: ITT = intent-to-treat; SC = subcutaneous; SD = standard deviation
Note: Exposure (Therapeutic Coverage) = Treatment stop date - Treatment start date + 29.
a. Range of exposure based on subject exposure rounded to the nearest whole month.
b. Sum across subjects of (treatment stop date - treatment start date + 29)/365.25.

安全性解析対象集団（参考資料）

治験薬への曝露期間はメポリズマブ群とプラセボ群で同様であり、平均曝露期間はそれぞれ 11.6 ヵ月及び 10.9 ヵ月であった（表 2.7.3.2-10）。

表 2.7.3.2-10 治験薬の曝露状況（範囲）の要約（209692 試験、安全性解析対象集団）

	Placebo (N=85)	Mepolizumab 100 mg SC (N=84)
Exposure (months)		
n	85	84
Mean (SD)	10.9 (2.63)	11.6 (1.54)
Median	12.0	12.0
Min, Max	2, 13	4, 13

	Placebo (N=85)	Mepolizumab 100 mg SC (N=84)
Range of exposure, n (%)[a]		
1-<3 months	2 (2%)	0
3-<6 months	5 (6%)	2 (2%)
6-<9 months	4 (5%)	4 (5%)
9-<12 months	8 (9%)	2 (2%)
≥12 months	66 (78%)	76 (90%)
Total participant years exposure[b]	77.15	81.04

Source: 5.3.5.1, 209692 CSR Table 3.1
Abbreviations: ITT = intent-to-treat; SC = subcutaneous; SD = standard deviation
Note: Exposure (Therapeutic Coverage) = Treatment stop date - Treatment start date + 29.
a. Range of exposure based on subject exposure rounded to the nearest whole month.
b. Sum across subjects of (treatment stop date - treatment start date + 29)/365.25.

2.7.3.2.1.2. 有効性の co-primary endpoint の結果

該当症例除外 ITT 集団（評価資料）

該当症例除外 ITT 集団を対象として解析を実施した結果、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（2.7.3.2.1.2、2.7.3.2.1.3）。

ITT 集団（参考資料）

Co-primary endpoint 及びすべての副次評価項目において、多重性の調整を行った両側 5%水準で統計学的に有意なメポリズマブの有効性が示された。複数の副次評価項目を設定したため、治験実施計画書で事前に規定した階層に従い、閉検定手順を用いて多重性を調整し、第 1 種過誤を強く制御した。その他の評価項目については多重性の調整を行っていないため、p 値は名目上のものであった。

2.7.3.2.1.2.1. 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）

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（表 2.7.3.2-11）。

Week 52 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最小二乗平均値（LS mean）の群間差は-0.43（95% CI：-0.89, 0.03、p = 0.067）であり、メポリズマブ群ではプラセボ群と比較して改善が認められた（表 2.7.3.2-11）。

Week 52 までの NP スコアの合計のベースラインからの変化量の LS mean を、投与群及び来院毎に示す（図 2.7.3.2-1）。各時点での NP スコアの合計のベースラインからの変化量の LS mean は、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 以降に特に大きな改善が認められた（5.3.5.1. 209692 試験 Additional analysis Table 12.2）。

表 2.7.3.2-11　Week 52 の NP スコアの合計（中央判定）のベースラインからの変化量（209692 試験、該当症例除外 ITT 集団）

	Placebo (N=83)	Mepolizumab 100 mg SC (N=80)
Baseline		
Mean (SD)	6.1 (1.25)	5.9 (1.27)
Mean change		
n[a]	71	72
n[b]	12	8
LS mean (SE)	5.79 (0.164)	5.36 (0.164)
LS mean change (SE)	-0.19 (0.164)	-0.62 (0.164)
Treatment difference		
Difference (mepo-placebo)		-0.43
95%CI		(-0.89, 0.03)
p-value		0.067

Source: 5.3.5.1, 209692 Additional analysis Table 12.1, Table 12.2
Abbreviations: CI = confidence interval; COVID-19 = coronavirus disease 2019; INCS = intranasal corticosteroids; LS = least squares; mepo = mepolizumab; MMRM = mixed model repeated measures; SC = subcutaneous; SE = standard error
Note: Analysis using MMRM, covariates treatment, country, baseline, log(e) baseline blood eosinophil count, baseline INCS use, visit, interaction terms for visit by baseline and visit by treatment.
Estimates based on weighting applied to each level of class variable from observed proportions.
Note: Subjects with nasal surgery are assigned the worst possible score for all visits after surgery.
a. Number with data at given time period/nasal surgery prior to time period.
b. Number with missing data at given time period in the absence of nasal surgery, including subjects with data set to missing due to occurrence of an intercurrent event related to COVID-19.

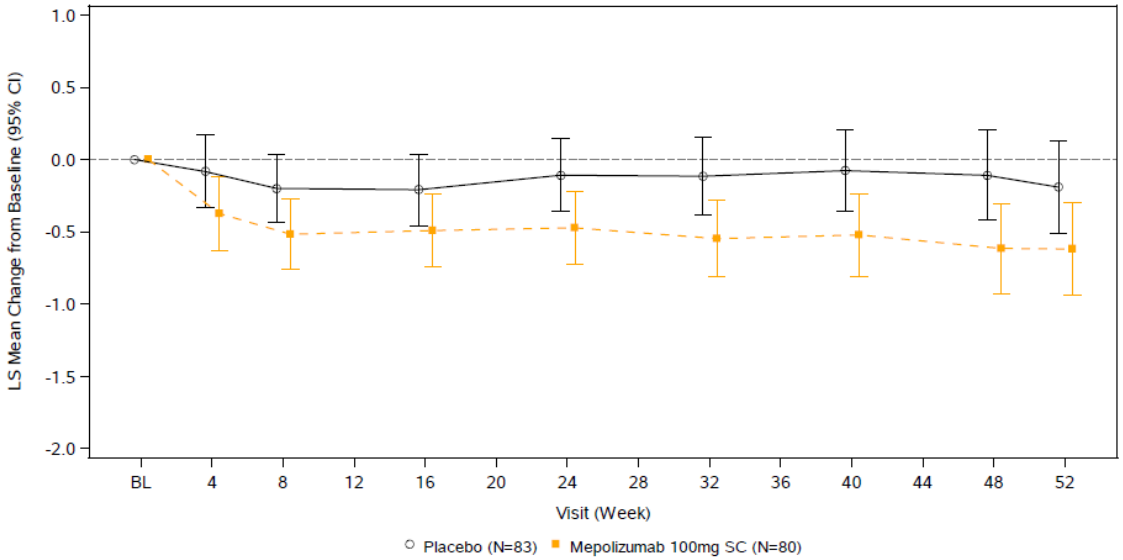


図 2.7.3.2-1　NP スコアの合計（中央判定）のベースラインからの変化量（209692 試験、該当症例除外 ITT 集団）

Source: 5.3.5.1, 209692 Additional analysis Figure 12.1
Abbreviations: BL = Baseline; CI = Confidence interval; ITT = Intention to treat; LS = Least squares; SC = Subcutaneous.
Note: Analysis using MMRM, covariates treatment, country, baseline log(e) blood eosinophil count, baseline INCS use, visit, interaction terms for visit by baseline and visit by treatment.
Note: Subjects with nasal surgery are assigned the worst possible score for all visits after surgery.

感度分析を実施し、欠測データが主たる解析に及ぼす影響を評価した。早期に治験を中止した被験者については、無治療下のデータを用いてデータ補完をした。COVID-19 に関連する欠測データは、主たる解析と同様に MAR と仮定しデータを補完した。1 つ目の補足的解析では全身性ステロイド薬使用の中間事象が主たる解析に及ぼす影響を評価した。これらの中間事象を発現した被験者には考えられる最悪のスコアでデータを補完した。もう 1 つの補足的解析では鼻手術が主たる解析に及ぼす影響を評価した。鼻手術を受けた被験者には、手術前に観測された最悪のスコアでデータを補完した。

感度分析及び補足的解析の結果を図 2.7.3.2-2 に示す。Week 52 における NP スコアのベースラインからの変化量についての感度分析及び補足的解析の結果、主解析と一貫した結果が示された。

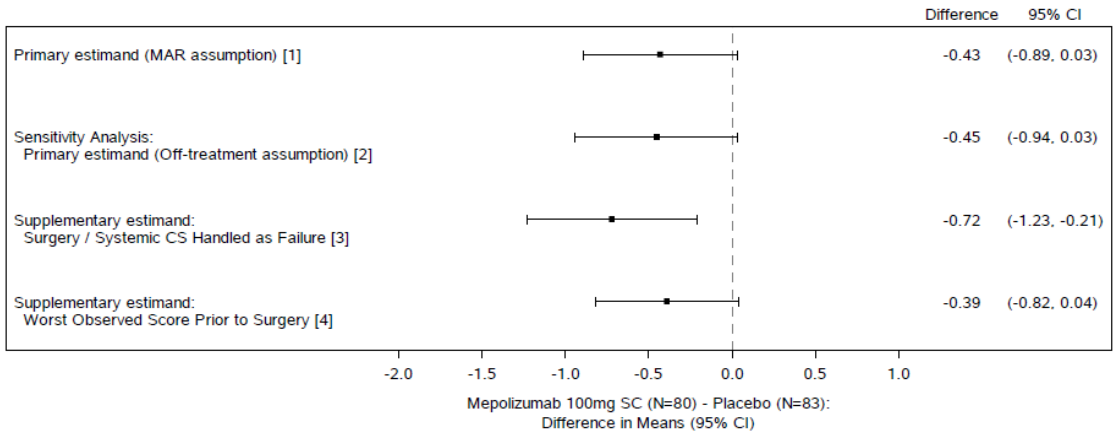


図 2.7.3.2-2　Week 52 における NP スコアの合計（中央判定）のベースラインからの変化量の解析のフォレストプロット（209692 試験、該当症例除外 ITT 集団）

Source: 5.3.5.1, 209692 Additional analysis Figure 12.4
Abbreviations: CI = Confidence interval; CS = Corticosteroid; MAR = Missing at random
Note: Analysis using MMRM with covariates of treatment, country, baseline, log(e) baseline blood eosinophil count, baseline INCS use visit, interaction terms for visit by baseline and visit by treatment.
Note: Estimates based on weighting applied to each level of class variable from observed proportions.
Note: All data occurring after first COVID-19 intercurrent event assigned missing and assumed MAR
1. Subjects with nasal surgery prior to visit assigned worst possible score. Missing data assumption is MAR.
2. Subjects with nasal surgery prior to visit assigned worst possible score. Missing data imputed under off-treatment assumption.
3. Subjects with nasal surgery or systemic CS use prior to visit assigned worst possible score. Missing data assumption is MAR.
4. Subjects with nasal surgery prior to visit assigned worst observed score prior to surgery. Missing data assumption is MAR.

NP スコアの合計のレスポンダー解析では、レスポンダーは、手術を伴わない状況においてベースラインから 1.0 ポイント以上の改善（減少）を示した被験者と定義した。メポリズマブ群のレスポンダーのオッズは、プラセボ群のオッズよりも一貫して大きかった。Week 4、8、24、52 において、メポリズマブ群のレスポンダーのオッズはプラセボ群のレスポンダーのオッズの 2.43、2.38、3.01、1.87 倍であり、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（5.3.5.1. 209692 試験 Additional analysis Table 12.43）。

ITT 集団（参考資料）

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（表 2.7.3.2-12）。

Week 52 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最小二乗平均値（LS mean）の群間差は-0.47（95% CI：-0.92, -0.02、p = 0.043）であり、メポリズマブ群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた（表 2.7.3.2-12）。

Week 52 までの NP スコアの合計のベースラインからの変化量の LS mean を、投与群及び来院毎に示す（図 2.7.3.2-3）。各時点での NP スコアの合計のベースラインからの変化量の LS mean は、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 以降に特に大きな改善が認められた（5.3.5.1. 209692 試験 CSR Table 2.2）。

表 2.7.3.2-12 Week 52 の NP スコアの合計（中央判定）のベースラインからの変化量（209692 試験、ITT 集団）

	Placebo (N=85)	Mepolizumab 100 mg SC (N=84)
Baseline		
Mean (SD)	6.1 (1.26)	5.9 (1.26)
Mean change		
n[a]	72	76
n[b]	13	8
LS mean (SE)	5.78 (0.162)	5.32 (0.160)
LS mean change (SE)	-0.19 (0.162)	-0.65 (0.160)
Treatment difference		
Difference (mepo‑placebo)		-0.47
95%CI		(-0.92, -0.02)
p-value		0.043

Source: 5.3.5.1, 209692 CSR Table 2.1, Table 2.2
Abbreviations: CI = confidence interval; COVID-19 = coronavirus disease 2019; INCS = intranasal corticosteroids; LS = least squares; mepo = mepolizumab; MMRM = mixed model repeated measures; SC = subcutaneous; SE = standard error
Note: Analysis using MMRM, covariates treatment, country, baseline, log(e) baseline blood eosinophil count, baseline INCS use, visit, interaction terms for visit by baseline and visit by treatment.
Estimates based on weighting applied to each level of class variable from observed proportions.
Note: Subjects with nasal surgery are assigned the worst possible score for all visits after surgery.
a. Number with data at given time period/nasal surgery prior to time period.
b. Number with missing data at given time period in the absence of nasal surgery, including subjects with data set to missing due to occurrence of an intercurrent event related to COVID-19.

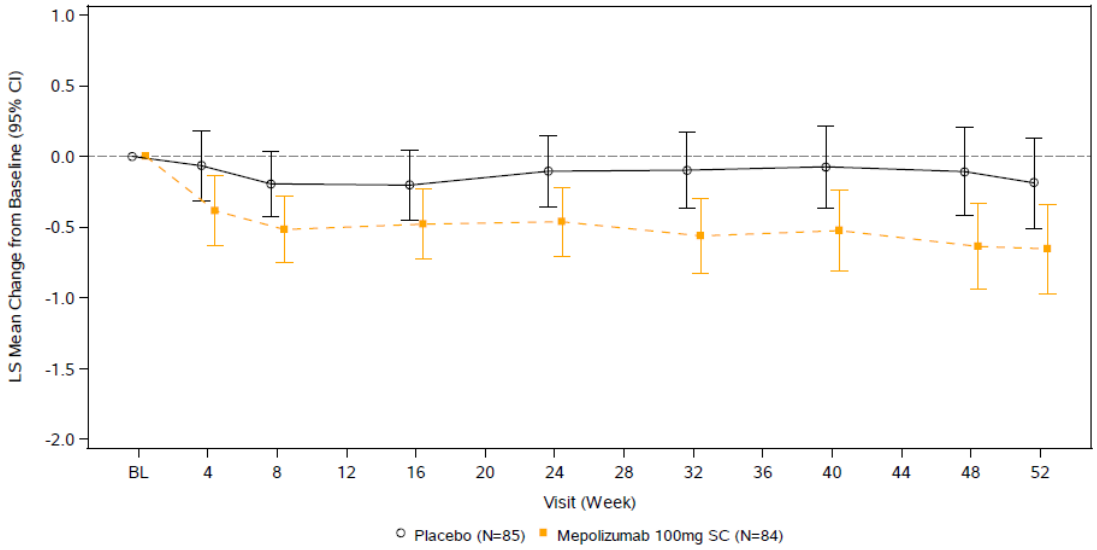


図 2.7.3.2-3　NP スコアの合計（中央判定）のベースラインからの変化量（209692 試験、ITT 集団）

Source: 5.3.5.1, 209692 CSR Figure 2.1
Abbreviations: BL = Baseline; CI = Confidence interval; ITT = Intention to treat; LS = Least squares; SC = Subcutaneous.
Note: Analysis using MMRM, covariates treatment, country, baseline log(e) blood eosinophil count, baseline INCS use, visit, interaction terms for visit by baseline and visit by treatment.
Note: Subjects with nasal surgery are assigned the worst possible score for all visits after surgery.

感度分析を実施し、欠測データが主たる解析に及ぼす影響を評価した。早期に治験を中止した被験者については、無治療下のデータを用いてデータ補完をした。COVID-19 に関連する欠測データは、主たる解析と同様に MAR と仮定しデータを補完した。1 つ目の補足的解析では全身性ステロイド薬使用の中間事象が主たる解析に及ぼす影響を評価した。これらの中間事象を発現した被験者には考えられる最悪のスコアでデータを補完した。もう 1 つの補足的解析では鼻手術が主たる解析に及ぼす影響を評価した。鼻手術を受けた被験者には、手術前に観測された最悪のスコアでデータを補完した。

感度分析及び補足的解析の結果を図 2.7.3.2-4 に示す。Week 52 における NP スコアのベースラインからの変化量についての感度分析及び補足的解析の結果、主たる解析と一貫した結果が示された。

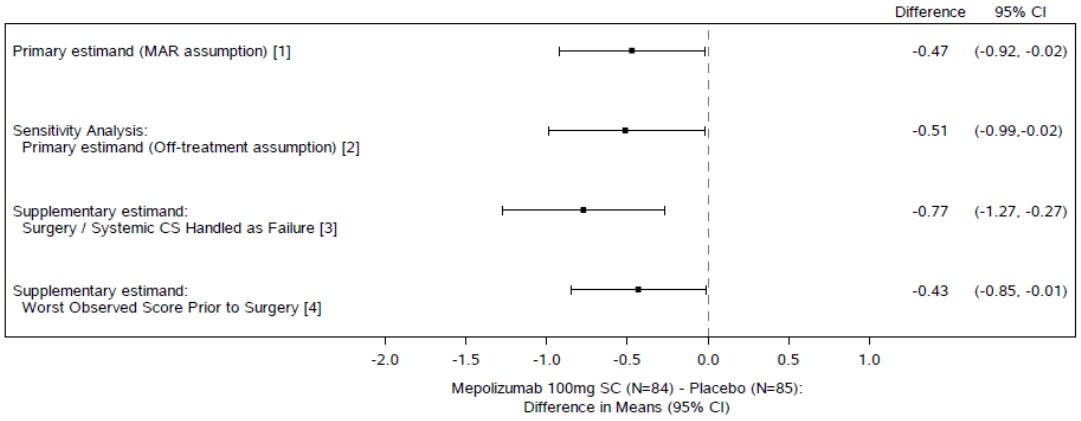


図 2.7.3.2-4　Week 52 における NP スコアの合計（中央判定）のベースラインからの変化量の解析のフォレストプロット（209692 試験、ITT 集団）

Source: 5.3.5.1, 209692 CSR Figure 2.4
Abbreviations: CI = Confidence interval; CS = Corticosteroid; MAR = Missing at random
Note: Analysis using MMRM with covariates of treatment, country, baseline, log(e) baseline blood eosinophil count, baseline INCS use visit, interaction terms for visit by baseline and visit by treatment.
Note: Estimates based on weighting applied to each level of class variable from observed proportions.
Note: All data occurring after first COVID-19 intercurrent event assigned missing and assumed MAR
1. Subjects with nasal surgery prior to visit assigned worst possible score. Missing data assumption is MAR.
2. Subjects with nasal surgery prior to visit assigned worst possible score. Missing data imputed under off-treatment assumption.
3. Subjects with nasal surgery or systemic CS use prior to visit assigned worst possible score. Missing data assumption is MAR.
4. Subjects with nasal surgery prior to visit assigned worst observed score prior to surgery. Missing data assumption is MAR.

NP スコアの合計のレスポンダー解析では、レスポンダーは、手術を伴わない状況においてベースラインから 1.0 ポイント以上の改善（減少）を示した被験者と定義した。メポリズマブ群のレスポンダーのオッズは、プラセボ群のオッズよりも一貫して大きかった。Week 4、8、24、52 において、メポリズマブ群のレスポンダーのオッズはプラセボ群のレスポンダーのオッズの 2.58、2.51、3.15、1.93 倍であり、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（5.3.5.1. 209692 試験 CSR Table 2.43）。

2.7.3.2.1.2.2.　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

該当症例除外 ITT 集団（評価資料）

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（表 2.7.3.2-13）。

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 の群間差は-1.43（95% CI：-2.37, -0.50、p = 0.003）であり、メポリズマブ群ではプラセボ群と比較して改善が認められた（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）。

Week 52 までの鼻閉の VAS 症状スコアのベースラインからの変化量の LS mean を投与群及び 4 週間毎に示す（図 2.7.3.2-5）。各時点での鼻閉の VAS 症状スコアのベースラインからの変化量の LS mean は、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 以降に特に大きな改善が認められた（5.3.5.1. 209692 試験 Additional analysis Table 12.17）。

表 2.7.3.2-13　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（209692 試験、該当症例除外 ITT 集団）

	Placebo (N=83)	Mepolizumab 100 mg SC (N=80)
Baseline		
Mean (SD)	8.59 (1.260)	8.60 (1.249)
Mean change		
n[a]	66	68
n[b]	17	12
LS mean (SE)	6.79 (0.333)	5.36 (0.336)
LS mean change (SE)	-1.80 (0.336)	-3.20 (0.336)
Treatment difference		
Difference (mepo-placebo)		-1.43
95%CI		(-2.37, -0.50)
p-value		0.003

Source: 5.3.5.1, 209692 Additional analysis Table12.16, Table 12.17
Abbreviations: CI = confidence interval; COVID-19 = coronavirus disease 2019; INCS = intranasal corticosteroids; LS = least squares; mepo = mepolizumab; MMRM = mixed model repeated measures; SC = subcutaneous; SE = standard error
Note: Analysis using MMRM, covariates treatment, country, baseline, log(e) baseline blood eosinophil count, baseline INCS use, time period, interaction terms for time period by baseline and time period by treatment.
Estimates based on weighting applied to each level of class variable from observed proportions.
Note: Subjects with nasal surgery are assigned the worst possible score for all visits after surgery.
a. Number with data at given time period/nasal surgery prior to time period.
b. Number with missing data at given time period in the absence of nasal surgery, including subjects with data set to missing due to occurrence of an intercurrent event related to COVID-19.

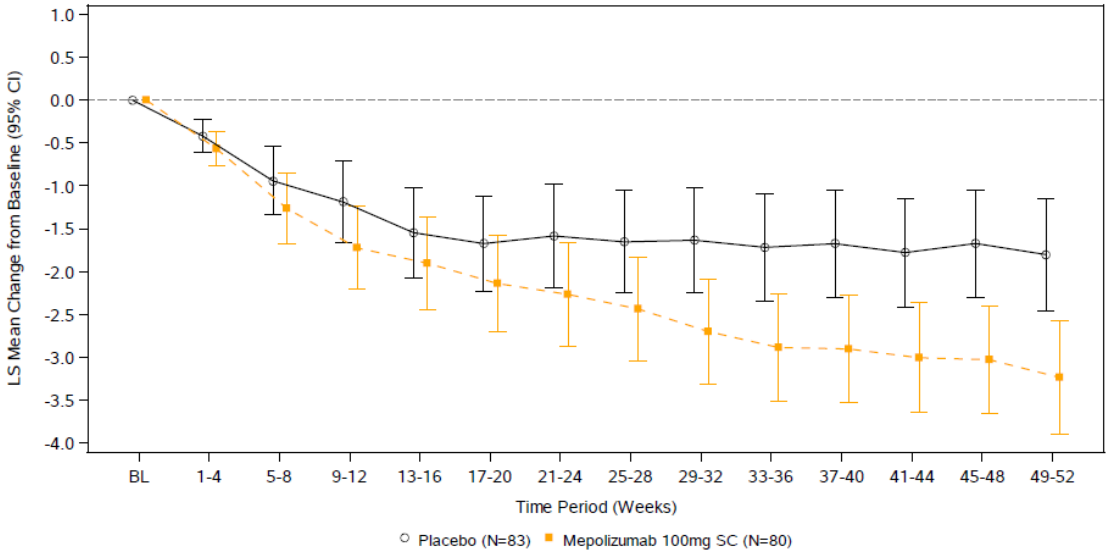


図 2.7.3.2-5　鼻閉の VAS 症状スコアのベースラインからの変化量（209692 試験、該当症例除外 ITT 集団）

Source: 5.3.5.1, 209692 Additional analysis Figure 12.5
Abbreviations: BL = baseline; CI = confidence interval; LS = least squares; SC = subcutaneous.
Note: Analysis using MMRM, covariates treatment, country, baseline log(e) blood eosinophil count, baseline INCS use, visit, interaction terms for visit by baseline and visit by treatment.
Note: Participants with nasal surgery were assigned the worst possible score for all visits after surgery.

感度分析を実施し、欠測データが主要解析に及ぼす影響を評価した。早期に治験を中止した被験者については、無治療下のデータを用いてデータを補完した。COVID-19 に関連する欠測データは、主たる解析と同様に MAR と仮定しデータを補完した。1 つ目の補足的解析では全身性ステロイド薬使用の中間事象が主たる解析に及ぼす影響を評価した。これらの中間事象を発現した被験者には考えられる最悪のスコアでデータを補完した。もう 1 つの補足的解析では鼻手術が主たる解析に及ぼす影響を評価した。鼻手術を受けた被験者には、手術前の最悪のスコアでデータを補完した。

感度分析及び補足的解析の結果を図 2.7.3.2-6 に示す。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についての感度分析及び Supplementary estimand の結果、主解析と一貫した結果が示された。

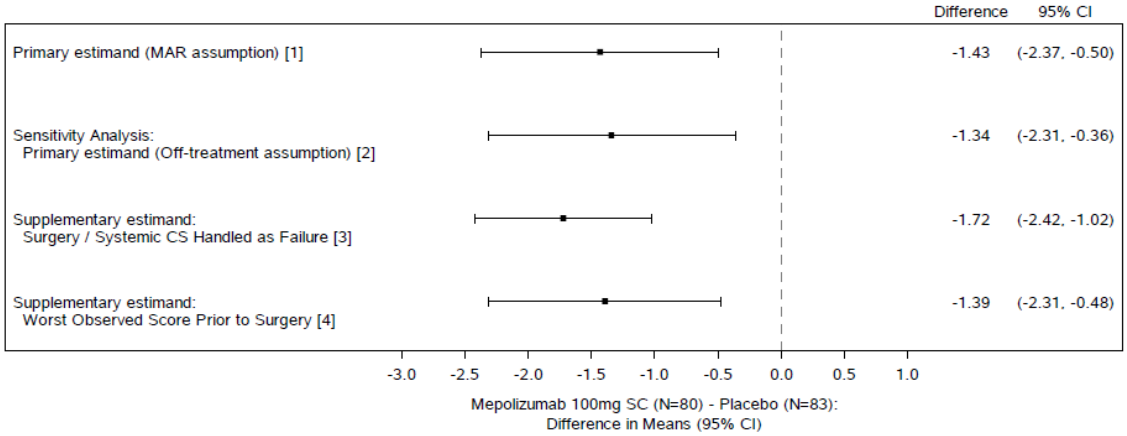


図 2.7.3.2-6　鼻閉の VAS 症状スコアのベースラインからの変化量の解析のフォレストプロット（Week 49～52）（209692 試験、該当症例除外 ITT 集団）

Source: 5.3.5.1, 209692 Additional analysis Figure 12.8
Abbreviations: CI = confidence interval; CS = corticosteroids; MAR = missing at random; VAS = visual analogue scale.
Note: Analysis using MMRM with covariates of treatment, country, baseline, log(e) Baseline blood eosinophil count, Baseline INCS use visit, interaction terms for visit by Baseline and visit by treatment.
Note: Estimates based on weighting applied to each level of class variable from observed proportions.
Note: All data occurring after first COVID-19 intercurrent event assigned missing and assumed MAR

1. Participants with nasal surgery prior to visit assigned worst possible score. Missing data assumption is MAR.
2. Participants with nasal surgery prior to visit assigned worst possible score. Missing data imputed under off-treatment assumption.
3. Participants with nasal surgery or systemic CS use prior to visit assigned worst possible score. Missing data assumption is MAR.
4. Participants with nasal surgery prior to visit assigned worst observed score prior to surgery. Missing data assumption is MAR.

鼻閉の VAS 症状スコアのレスポンダー解析では、レスポンダーは、手術を伴わない状況においてベースラインから 3.0 ポイント以上の改善（減少）を示した被験者と定義した。メポリズマブ群のレスポンダーのオッズは、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（5.3.5.1. 209692 試験 Additional analysis Table 12.46）。Week 29 以前のレスポンダーのオッズはメポリズマブ群で数値的に高かった。Week 52 直前 4 週間において、メポリズマブ群

のレスポンダーのオッズは、プラセボ群のオッズの 3.32 倍（95% CI：1.63, 6.76、p < 0.001）であった（5.3.5.1. 209692 試験 Additional analysis Table 12.46）。

ITT 集団（参考資料）

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（表 2.7.3.2-14）。

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 の群間差は-1.43（95% CI：-2.35, -0.51、p = 0.002）であり、メポリズマブ群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた（表 2.7.3.2-14）。

Week 52 までの鼻閉の VAS 症状スコアのベースラインからの変化量の LS mean を投与群及び 4 週間毎に示す（図 2.7.3.2-7）。各時点での鼻閉の VAS 症状スコアのベースラインからの変化量の LS mean は、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 以降に特に大きな改善が認められた（5.3.5.1. 209692 試験 CSR Table 2.17）。

表 2.7.3.2-14　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（209692 試験、ITT 集団）

	Placebo (N=85)	Mepolizumab 100 mg SC (N=84)
Baseline		
Mean (SD)	8.61 (1.255)	8.62 (1.239)
Mean change		
n[a]	67	72
n[b]	18	12
LS mean (SE)	6.84 (0.331)	5.41 (0.328)
LS mean change (SE)	-1.77 (0.331)	-3.20 (0.328)
Treatment difference		
Difference (mepo‑placebo)		-1.43
95%CI		(-2.35, -0.51)
p-value		0.002

Source: 5.3.5.1, 209692 CSR Table 2.16, Table 2.17
Abbreviations: CI = confidence interval; COVID-19 = coronavirus disease 2019; INCS = intranasal corticosteroids; LS = least squares; mepo = mepolizumab; MMRM = mixed model repeated measures; SC = subcutaneous; SE = standard error
Note: Analysis using MMRM, covariates treatment, country, baseline, log(e) baseline blood eosinophil count, baseline INCS use, time period, interaction terms for time period by baseline and time period by treatment.
Estimates based on weighting applied to each level of class variable from observed proportions.
Note: Subjects with nasal surgery are assigned the worst possible score for all visits after surgery.
a. Number with data at given time period/nasal surgery prior to time period.
b. Number with missing data at given time period in the absence of nasal surgery, including subjects with data set to missing due to occurrence of an intercurrent event related to COVID-19.

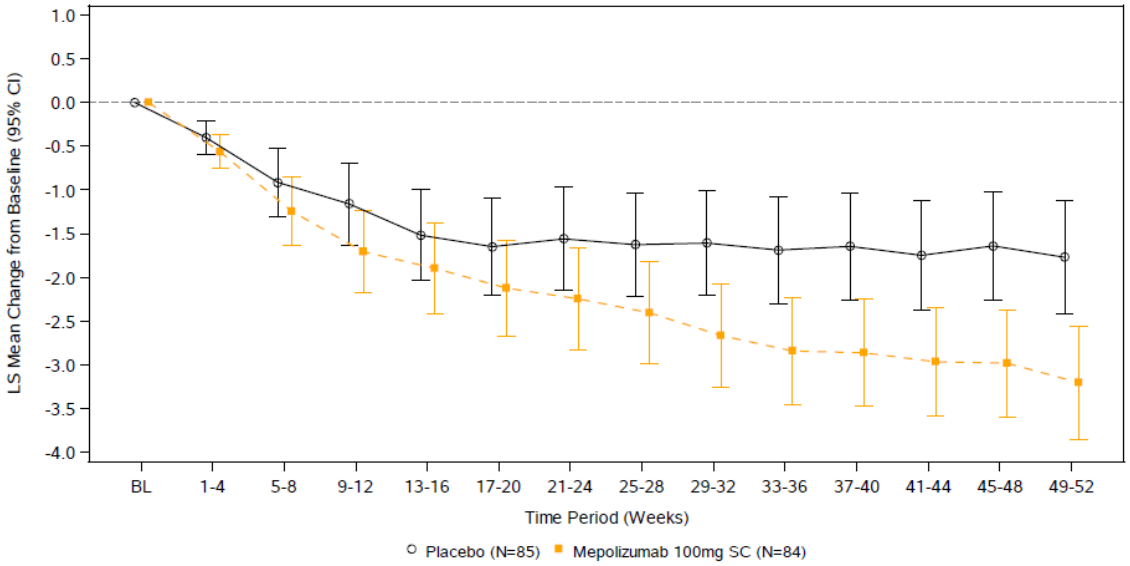


図 2.7.3.2-7　鼻閉の VAS 症状スコアのベースラインからの変化量（209692 試験、ITT 集団）

Source: 5.3.5.1, 209692 CSR Figure 2.5
Abbreviations: BL = baseline; CI = confidence interval; LS = least squares; SC = subcutaneous.
Note: Analysis using MMRM, covariates treatment, country, baseline log(e) blood eosinophil count, baseline INCS use, visit, interaction terms for visit by baseline and visit by treatment.
Note: Participants with nasal surgery were assigned the worst possible score for all visits after surgery.

感度分析を実施し、欠測データが主要解析に及ぼす影響を評価した。早期に治験を中止した被験者については、無治療下のデータを用いてデータを補完した。COVID-19 に関連する欠測データは、主たる解析と同様に MAR と仮定しデータを補完した。1 つ目の補足的解析では全身性ステロイド薬使用の中間事象が主たる解析に及ぼす影響を評価した。これらの中間事象を発現した被験者には考えられる最悪のスコアでデータを補完した。もう 1 つの補足的解析では鼻手術が主たる解析に及ぼす影響を評価した。鼻手術を受けた被験者には、手術前の最悪のスコアでデータを補完した。

感度分析及び補足的解析の結果を図 2.7.3.2-8 に示す。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についての感度分析及び Supplementary estimand の結果、主たる解析と一貫した結果が示された。

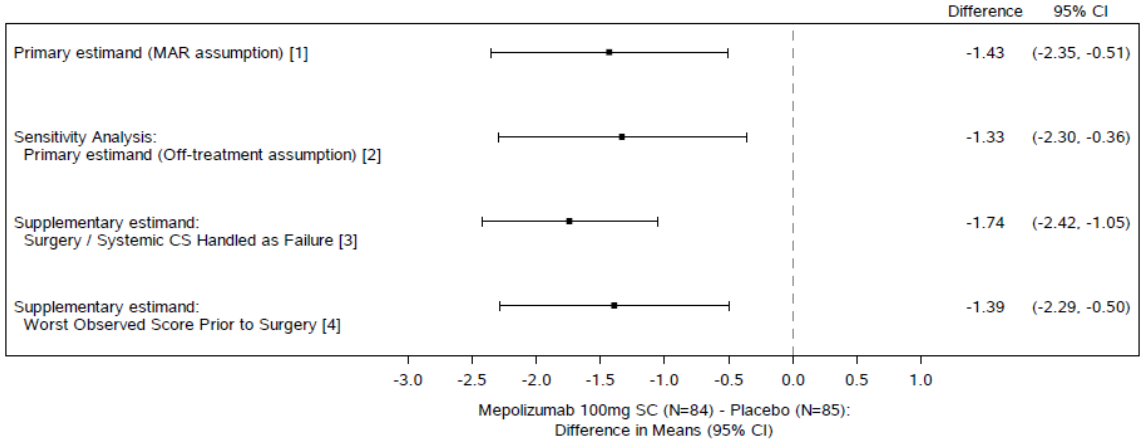


図 2.7.3.2-8　鼻閉の VAS 症状スコアのベースラインからの変化量の解析のフォレストプロット（Week 49～52）（209692 試験、ITT 集団）

Source: 5.3.5.1, 209692 CSR Figure 2.8
Abbreviations: CI = confidence interval; CS = corticosteroids; MAR = missing at random; VAS = visual analogue scale.
Note: Analysis using MMRM with covariates of treatment, country, baseline, log(e) Baseline blood eosinophil count, Baseline INCS use visit, interaction terms for visit by Baseline and visit by treatment.
Note: Estimates based on weighting applied to each level of class variable from observed proportions.
Note: All data occurring after first COVID-19 intercurrent event assigned missing and assumed MAR
1. Participants with nasal surgery prior to visit assigned worst possible score. Missing data assumption is MAR.
2. Participants with nasal surgery prior to visit assigned worst possible score. Missing data imputed under off-treatment assumption.
3. Participants with nasal surgery or systemic CS use prior to visit assigned worst possible score. Missing data assumption is MAR.
4. Participants with nasal surgery prior to visit assigned worst observed score prior to surgery. Missing data assumption is MAR.

鼻閉の VAS 症状スコアのレスポンダー解析では、レスポンダーは、手術を伴わない状況においてベースラインから 3.0 ポイント以上の改善（減少）を示した被験者と定義した。メポリズマブ群のレスポンダーのオッズは、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（5.3.5.1. 209692 試験 CSR Table 2.46）。Week 29 以前のレスポンダーのオッズはメポリズマブ群で数値的に高かった。Week 52 直前 4 週間において、メポリズマブ群のレスポンダーのオッズは、プラセボ群のオッズの 3.19 倍（95% CI：1.59, 6.40、p = 0.001）であった（5.3.5.1. 209692 試験 CSR Table 2.46）。

2.7.3.2.1.3.　有効性の副次評価項目の結果

2.7.3.2.1.3.1.　Week 52 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

該当症例除外 ITT 集団（評価資料）

ベースラインの全般的な VAS 症状スコアは、両投与群で同程度であった（表 2.7.3.2-15）。

Week 52 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の LS mean の群間差は-1.54（95% CI：-2.52, -0.55、p = 0.003）であり、メポリズマブ群ではプラセボ群と比較して改善が認められた（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）。

各時点での全般的な VAS 症状スコアのベースラインからの変化量の LS mean は、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改善が認められ、Week 29～32 以降に特に大きな改善が認められた（図 2.7.3.2-9、5.3.5.1. 209692 試験 Additional analysis Table 12.34）。

表 2.7.3.2-15 Week 52 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、該当症例除外 ITT 集団）

	Placebo (N=83)	**Mepolizumab 100 mg SC (N=80)**
Baseline		
Mean (SD)	8.52 (1.546)	8.65 (1.576)
Mean change		
n[a]	66	68
n[b]	17	12
LS mean (SE)	6.79 (0.352)	5.26 (0.354)
LS mean change (SE)	-1.80 (0.350)	-3.33 (0.354)
Treatment difference		
Difference (mepo‑placebo)		-1.54
95%CI		(-2.52, -0.55)
p-value		0.003

Source: 5.3.5.1, 209692 Additional analysis Table 12.33, Table 12.34
Abbreviations: CI = confidence interval; COVID-19 = coronavirus disease 2019; INCS = intranasal corticosteroids; LS = least squares; mepo = mepolizumab; MMRM = mixed model repeated measures; SC = subcutaneous; SE = standard error
Note: Analysis using MMRM, covariates treatment, country, baseline, log(e) baseline blood eosinophil count, baseline INCS use, time period, interaction terms for time period by baseline and time period by treatment.
Estimates based on weighting applied to each level of class variable from observed proportions.
Note: Subjects with nasal surgery are assigned the worst possible score for all visits after surgery.

a. Number with data at given time period/nasal surgery prior to time period.

b. Number with missing data at given time period in the absence of nasal surgery, including subjects with data set to missing due to occurrence of an intercurrent event related to COVID-19.

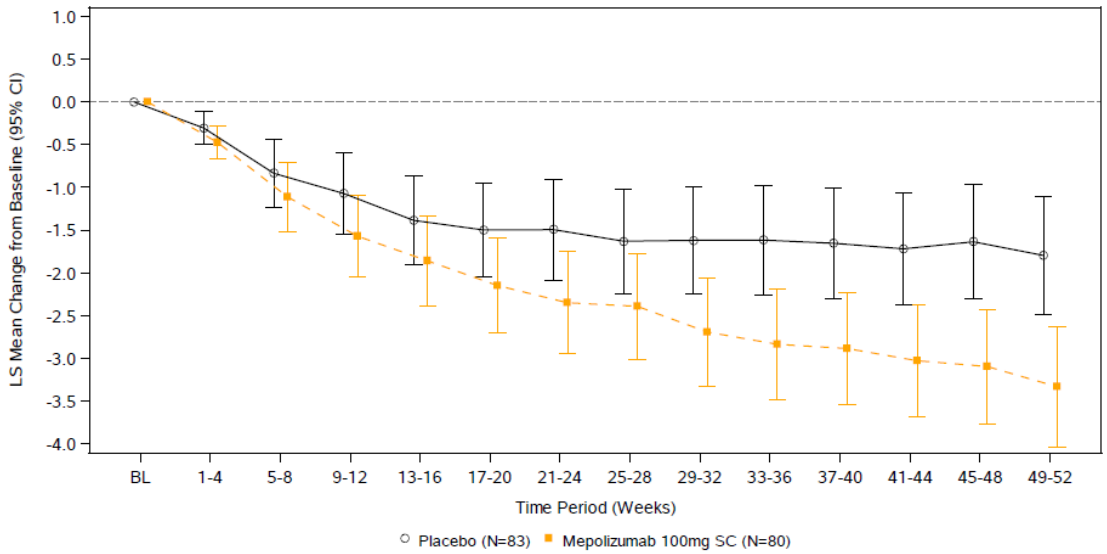


図 2.7.3.2-9　全般的な VAS 症状スコアのベースラインからの変化量（209692 試験、該当症例除外 ITT 集団）

Source: 5.3.5.1, 209692 Additional analysis Figure 12.10
Abbreviations: BL = baseline; CI = confidence interval; INCS = intranasal corticosteroids; ITT = intention to treat; LS = least squares; MMRM = mixed model for repeated measures; SC = subcutaneous; VAS = visual analogue scale.
Note: Analysis using MMRM, covariates treatment, country, baseline log(e) blood eosinophil count, baseline INCS use, visit, interaction terms for visit by Baseline and visit by treatment.
Note: Participants with nasal surgery are assigned the worst possible score for all visits after surgery.

ITT 集団（参考資料）

ベースラインの全般的な VAS 症状スコアは、両投与群で同程度であった（表 2.7.3.2-16）。

Week 52 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の LS mean の群間差は-1.54（95% CI：-2.51, -0.57、p = 0.002）であり、メポリズマブ群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた（表 2.7.3.2-16）。

各時点での全般的な VAS 症状スコアのベースラインからの変化量の LS mean は、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改善が認められ、Week 29～32 以降に特に大きな改善が認められた（図 2.7.3.2-10、5.3.5.1. 209692 試験 CSR Table 2.34）。

表 2.7.3.2-16　Week 52 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、ITT 集団）

	Placebo (N=85)	Mepolizumab 100 mg SC (N=84)
Baseline		
Mean (SD)	8.54 (1.536)	8.68 (1.548)
Mean change		
n[a]	67	72
n[b]	18	12
LS mean (SE)	6.84 (0.350)	5.30 (0.346)

	Placebo (N=85)	Mepolizumab 100 mg SC (N=84)
LS mean change (SE)	-1.77 (0.350)	-3.31 (0.346)
Treatment difference		
Difference (mepo-placebo)		-1.54
95%CI		(-2.51, -0.57)
p-value		0.002

Source: 5.3.5.1, 209692 CSR Table 2.33, Table 2.34
Abbreviations: CI = confidence interval; COVID-19 = coronavirus disease 2019; INCS = intranasal corticosteroids; LS = least squares; mepo = mepolizumab; MMRM = mixed model repeated measures; SC = subcutaneous; SE = standard error
Note: Analysis using MMRM, covariates treatment, country, baseline, log(e) baseline blood eosinophil count, baseline INCS use, time period, interaction terms for time period by baseline and time period by treatment.
Estimates based on weighting applied to each level of class variable from observed proportions.
Note: Subjects with nasal surgery are assigned the worst possible score for all visits after surgery.
a. Number with data at given time period/nasal surgery prior to time period.
b. Number with missing data at given time period in the absence of nasal surgery, including subjects with data set to missing due to occurrence of an intercurrent event related to COVID-19.

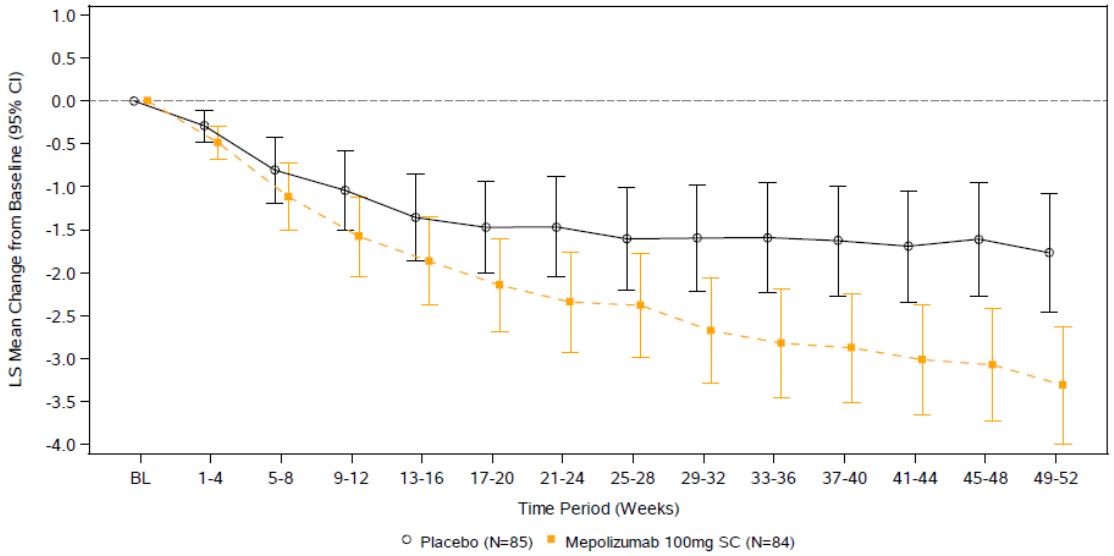


図 2.7.3.2-10 全般的な VAS 症状スコアのベースラインからの変化量（209692 試験、ITT 集団）

Source: 5.3.5.1, 209692 CSR Figure 2.10
Abbreviations: BL = baseline; CI = confidence interval; INCS = intranasal corticosteroids; ITT = intention to treat; LS = least squares; MMRM = mixed model for repeated measures; SC = subcutaneous; VAS = visual analogue scale.
Note: Analysis using MMRM, covariates treatment, country, baseline log(e) blood eosinophil count, baseline INCS use, visit, interaction terms for visit by Baseline and visit by treatment.
Note: Participants with nasal surgery are assigned the worst possible score for all visits after surgery.

2.7.3.2.1.3.2. Week 52 の LMK CT スコア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）

ベースラインの LMK CT スコアは、両投与群で同程度であった（表 2.7.3.2-17）。

Week 52 での LMK CT スコアのベースラインからの変化量の LS mean の群間差は-1.63（95% CI：-2.90, -0.37、p = 0.012）であり、メポリズマブ群ではプラセボ群と比較して改善が認められた（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）。

表 2.7.3.2-17　Week 52 の LMK CT スコアのベースラインからの変化量（209692 試験、該当症例除外 ITT 集団）

	Placebo (N=83)	Mepolizumab 100 mg SC (N=80)
Baseline		
Mean (SD)	20.7 (3.44)	20.3 (3.25)
Mean change		
n[a]	71	72
n[b]	12	8
LS mean (SE)	18.52 (0.452)	16.89 (0.449)
LS mean change (SE)	-1.88 (0.452)	-3.52 (0.449)
Treatment difference		
Difference (mepo-placebo)		-1.63
95%CI		(-2.90, -0.37)
p-value		0.012

Source: 5.3.5.1, 209692 Additional analysis Table 12.38, Table 12.39
Abbreviations: CI = confidence interval; COVID-19 = coronavirus disease 2019; INCS = intranasal corticosteroids; LMK = Lund Mackay; LS = least squares; mepo = mepolizumab; MMRM = mixed model repeated measures; SC = subcutaneous; SE = standard error
Note: Higher scores indicate greater disease severity.
Note: Data following an intercurrent event related to COVID-19 is set to missing.
Note: Analysis using MMRM, covariates treatment, country, baseline, log(e) baseline blood eosinophil count and baseline INCS use. Estimates based on weighting applied to each level of class variable from observed proportions.
Note: Subjects with nasal surgery are assigned the worst possible score for all visits after surgery.
a. Number with data at given visit/nasal surgery prior to time period.
b. Number with missing data at given visit in the absence of nasal surgery, including subjects with data set to missing due to occurrence of an intercurrent event related to COVID-19.

ITT 集団（参考資料）

ベースラインの LMK CT スコアは、両投与群で同程度であった（表 2.7.3.2-18）。

Week 52 での LMK CT スコアのベースラインからの変化量の LS mean の群間差は-1.67（95% CI：-2.93, -0.42、p = 0.009）であり、メポリズマブ群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた（表 2.7.3.2-18）。

表 2.7.3.2-18　Week 52 の LMK CT スコアのベースラインからの変化量（209692 試験、ITT 集団）

	Placebo (N=85)	Mepolizumab 100 mg SC (N=84)
Baseline		
Mean (SD)	20.5 (3.55)	20.2 (3.30)
Mean change		
n[a]	72	76
n[b]	13	8
LS mean (SE)	18.44 (0.454)	16.77 (0.442)
LS mean change (SE)	-1.88 (0.454)	-3.55 (0.442)
Treatment difference		
Difference (mepo-placebo)		-1.67
95%CI		(-2.93, -0.42)
p-value		0.009

Source: 5.3.5.1, 209692 CSR Table 2.38 and Table 2.39
Abbreviations: CI = confidence interval; COVID-19 = coronavirus disease 2019; INCS = intranasal corticosteroids; LMK = Lund Mackay; LS = least squares; mepo = mepolizumab; MMRM = mixed model repeated measures; SC = subcutaneous; SE = standard error
Note: Higher scores indicate greater disease severity.
Note: Data following an intercurrent event related to COVID-19 is set to missing.
Note: Analysis using MMRM, covariates treatment, country, baseline, log(e) baseline blood eosinophil count and baseline INCS use. Estimates based on weighting applied to each level of class variable from observed proportions.
Note: Subjects with nasal surgery are assigned the worst possible score for all visits after surgery.
a. Number with data at given visit/nasal surgery prior to time period.
b. Number with missing data at given visit in the absence of nasal surgery, including subjects with data set to missing due to occurrence of an intercurrent event related to COVID-19.

2.7.3.2.1.3.3. 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）

ベースラインの複合 VAS スコアは、両投与群で同程度であった（表 2.7.3.2-19）。

Week 52 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の LS mean の群間差は-1.17（95% CI：-1.99, -0.35、p = 0.005）であり、メポリズマブ群では、プラセボ群と比較して改善が認められた（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）。

各時点での複合 VAS スコアのベースラインからの変化量の LS mean は、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改善が認められ、Week 29～32 以降は特に大きな改善が認められた。（5.3.5.1. 209692 試験 Additional analysis Table 12.36）。

表 2.7.3.2-19 Week 52 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、該当症例除外 ITT 集団）

	Placebo (N=83)	Mepolizumab 100 mg SC (N=80)
Baseline		
Mean (SD)	8.38 (1.187)	8.22 (1.340)
Mean change		
n[a]	66	68
n[b]	17	12
LS mean (SE)	6.83 (0.291)	5.66 (0.294)
LS mean change (SE)	-1.47 (0.291)	-2.64 (0.294)
Treatment difference		
Difference (mepo‑placebo)		-1.17
95%CI		(-1.99, -0.35)
p-value		0.005

Source: 5.3.5.1, 209692 Additional analysis Table 12.35, Table 12.36
Abbreviations: CI = confidence interval; COVID-19 = coronavirus disease 2019; INCS = intranasal corticosteroids; LS = least squares; mepo = mepolizumab; MMRM = mixed model repeated measures; SC = subcutaneous; SE = standard error
Note: Higher scores indicate greater disease severity.
Note: Data following an intercurrent event related to COVID-19 is set to missing.
Note: Analysis using MMRM, covariates treatment, country, baseline, log(e) baseline blood eosinophil count, baseline INCS use, time period, interaction terms for time period by baseline and time period by treatment.
Estimates based on weighting applied to each level of class variable from observed proportions.
Note: Subjects with nasal surgery are assigned the worst possible score for all visits after surgery.
a. Number with data at given time period/nasal surgery prior to time period.
b. Number with missing data at given time period in the absence of nasal surgery, including subjects with data set to missing due to occurrence of an intercurrent event related to COVID-19.

ITT 集団（参考資料）

ベースラインの複合 VAS スコアは、両投与群で同程度であった（表 2.7.3.2-20）。

Week 52 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の LS mean の群間差は-1.21（95% CI：-2.02, -0.40、p = 0.004）であり、メポリズマブ群では、プラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた（表 2.7.3.2-20）。

各時点での複合 VAS スコアのベースラインからの変化量の LS mean は、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改善が認められ、Week 29～32 以降は特に大きな改善が認められた。（5.3.5.1. 209692 試験 CSR Table 2.36）。

表 2.7.3.2-20 Week 52 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、ITT 集団）

	Placebo (N=85)	Mepolizumab 100 mg SC (N=84)
Baseline		
Mean (SD)	8.39 (1.178)	8.25 (1.339)
Mean change		
n[a]	67	72
n[b]	18	12
LS mean (SE)	6.89 (0.291)	5.68 (0.289)
LS mean change (SE)	-1.44 (0.291)	-2.64 (0.289)
Treatment difference		
Difference (mepo‑placebo)		-1.21
95%CI		(-2.02, -0.40)
p-value		0.004

Source: 5.3.5.1, 209692 CSR Table 2.35 and Table 2.36
Abbreviations: CI = confidence interval; COVID-19 = coronavirus disease 2019; INCS = intranasal corticosteroids; LS = least squares; mepo = mepolizumab; MMRM = mixed model repeated measures; SC = subcutaneous; SE = standard error
Note: Higher scores indicate greater disease severity.
Note: Data following an intercurrent event related to COVID-19 is set to missing.
Note: Analysis using MMRM, covariates treatment, country, baseline, log(e) baseline blood eosinophil count, baseline INCS use, time period, interaction terms for time period by baseline and time period by treatment.
Estimates based on weighting applied to each level of class variable from observed proportions.
Note: Subjects with nasal surgery are assigned the worst possible score for all visits after surgery.
a. Number with data at given time period/nasal surgery prior to time period.
b. Number with missing data at given time period in the absence of nasal surgery, including subjects with data set to missing due to occurrence of an intercurrent event related to COVID-19.

2.7.3.2.1.3.4. Week 52 の SNOT-22 総スコア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）

ベースラインの SNOT-22 総スコアは、両投与群で同程度であった（表 2.7.3.2-21）。

メポリズマブ群は、プラセボ群と比較して Week 52 の SNOT-22 総スコアのベースラインからの変化量の LS mean の群間差は-10.63（95% CI：-18.68, -2.57、p=0.010）であり、改善が認められた（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）。

52 週間の治験薬投与期間を通して、各時点での SNOT-22 のベースラインからの変化量の LS mean は、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、Week 8 以降は特に

大きな改善が認められた（図 2.7.3.2-11、5.3.5.1. 209692 試験 Additional analysis Table 12.32）。

表 2.7.3.2-21 Week 52 の SNOT-22 総スコアのベースラインからの変化量（209692 試験、該当症例除外 ITT 集団）

	Placebo (N=83)	Mepolizumab 100 mg SC (N=80)
Baseline		
Mean (SD)	55.6 (20.22)	56.9 (18.94)
Mean change		
n[a]	72	72
n[b]	11	7
LS mean (SE)	48.62 (2.869)	37.99 (2.889)
LS mean change (SE)	-7.65 (2.869)	-18.27 (2.889)
Treatment difference		
Difference (mepo‑placebo)		-10.63
95%CI		(-18.68, -2.57)
p-value		0.010

Source: 5.3.5.1, 209692 Additional analysis Table 12.31, Table 12.32
Abbreviations: CI = confidence interval; COVID-19 = coronavirus disease 2019; INCS = intranasal corticosteroids; LS = least squares; mepo = mepolizumab; MMRM = mixed model repeated measures; SC = subcutaneous; SE = standard error
Note: Higher scores indicate worse quality of life.
Note: Data following an intercurrent event related to COVID-19 is set to missing.
Note: Subject [redacted] has missing baseline SNOT-22 so is excluded from the analysis.
Note: Analysis using MMRM, covariates treatment, country, baseline, log(e) baseline blood eosinophil count, baseline INCS use, visit, interaction terms for visit by baseline and visit by treatment.
Estimates based on weighting applied to each level of class variable from observed proportions.
Note: Subjects with nasal surgery are assigned the worst possible score for all visits after surgery.
a. Number with data at given time period/nasal surgery prior to time period.
b. Number with missing data at given time period in the absence of nasal surgery, including subjects with data set to missing due to occurrence of an intercurrent event related to COVID-19.

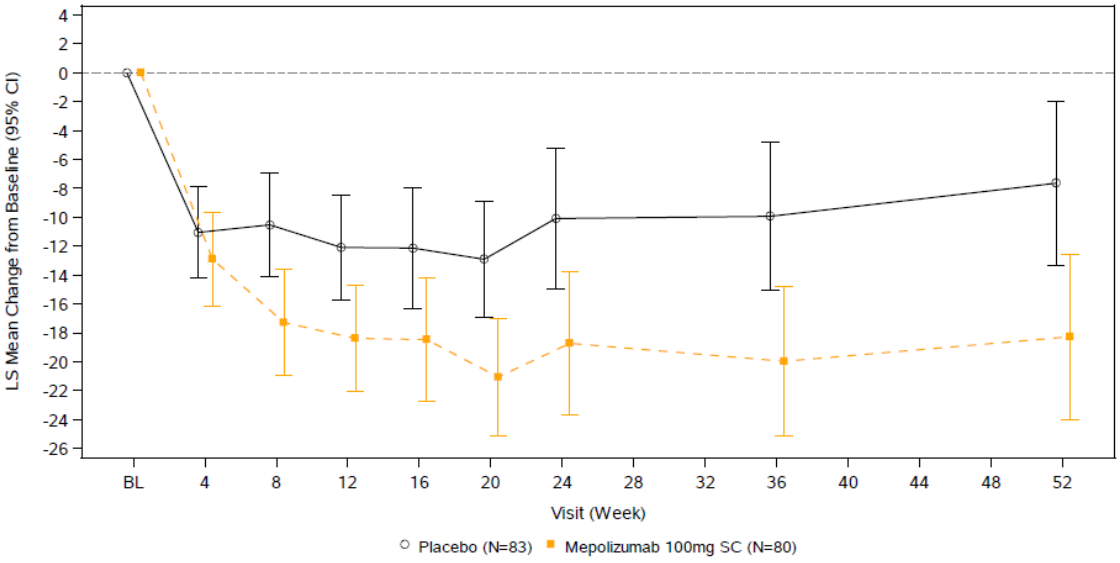


図 2.7.3.2-11　SNOT-22 総スコアのベースラインからの変化量
（209692 試験、該当症例除外 ITT 集団）

Source: 5.3.5.1, 209692 Additional analysis Figure 12.9
Abbreviations: CI = confidence interval; INCS = intranasal corticosteroids; LS = least squares; MMRM = mixed model repeated measures; SC = subcutaneous; SE = standard error; SNOT-22 = Sino-nasal Outcome Test – 22 items
Note: Analysis using MMRM, covariates treatment, country, baseline log(e) blood eosinophil count, baseline INCS use, visit, interaction terms for visit by baseline and visit by treatment.
Note: Subjects with nasal surgery are assigned the worst possible score for all visits after surgery.

SNOT-22 総スコアのレスポンダー解析では、レスポンダーは手術を伴わない状況において臨床的に意義のある最小差（MCID）である 8.9 ポイント以上の改善[Hopkins, 2009]が認められた被験者と定義した。メポリズマブ群のレスポンダーのオッズはプラセボ群のオッズと比較して Week 20 以降に一貫して特に大きかった（5.3.5.1. 209692 試験 Additional analysis Table 12.55）。Week 52 においてメポリズマブ群のレスポンダーのオッズは、プラセボ群のオッズの 2.18 倍（95% CI：1.10, 4.32、p=0.026）であった（5.3.5.1. 209692 試験 Additional analysis Table 12.55）。この結果は、ITT 集団の結果と一貫していた（参考資料、5.3.5.1. 209692 試験 CSR Table 2.55）。

ITT 集団（参考資料）

ベースラインの SNOT-22 総スコアは、両投与群で同程度であった（表 2.7.3.2-22）。

メポリズマブ群は、プラセボ群と比較して Week 52 の SNOT-22 総スコアのベースラインからの変化量の LS mean の群間差は-11.39（95% CI：-19.19, -3.60、p=0.004）であり、統計学的に有意な改善が認められた（表 2.7.3.2-22）。

52 週間の治験薬投与期間を通して、各時点での SNOT-22 のベースラインからの変化量の LS mean は、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、Week 8 以降は特に大きな改善が認められた（図 2.7.3.2-12、5.3.5.1. 209692 試験 CSR Table 2.32）。

表 2.7.3.2-22　Week 52 の SNOT-22 総スコアのベースラインからの変化量（209692 試験、ITT 集団）

	Placebo (N=85)	Mepolizumab 100 mg SC (N=84)
Baseline		
Mean (SD)	56.4 (20.61)	57.2 (18.82)
Mean change		
n[a]	73	76
n[b]	12	7
LS mean (SE)	49.21 (2.806)	37.82 (2.771)
LS mean change (SE)	-7.58 (2.806)	-18.98 (2.771)
Treatment difference		
Difference (mepo-placebo)		-11.39
95%CI		(-19.19, -3.60)
p-value		0.004

Source: 5.3.5.1, 209692 CSR Table 2.31 and Table 2.32
Abbreviations: CI = confidence interval; COVID-19 = coronavirus disease 2019; INCS = intranasal corticosteroids; LS = least squares; mepo = mepolizumab; MMRM = mixed model repeated measures; SC = subcutaneous; SE = standard error
Note: Higher scores indicate worse quality of life.
Note: Data following an intercurrent event related to COVID-19 is set to missing.
Note: Subject [redacted] has missing baseline SNOT-22 so is excluded from the analysis.
Note: Analysis using MMRM, covariates treatment, country, baseline, log(e) baseline blood eosinophil count, baseline INCS use, visit, interaction terms for visit by baseline and visit by treatment.
Estimates based on weighting applied to each level of class variable from observed proportions.
Note: Subjects with nasal surgery are assigned the worst possible score for all visits after surgery.
a. Number with data at given time period/nasal surgery prior to time period.
b. Number with missing data at given time period in the absence of nasal surgery, including subjects with data set to missing due to occurrence of an intercurrent event related to COVID-19.

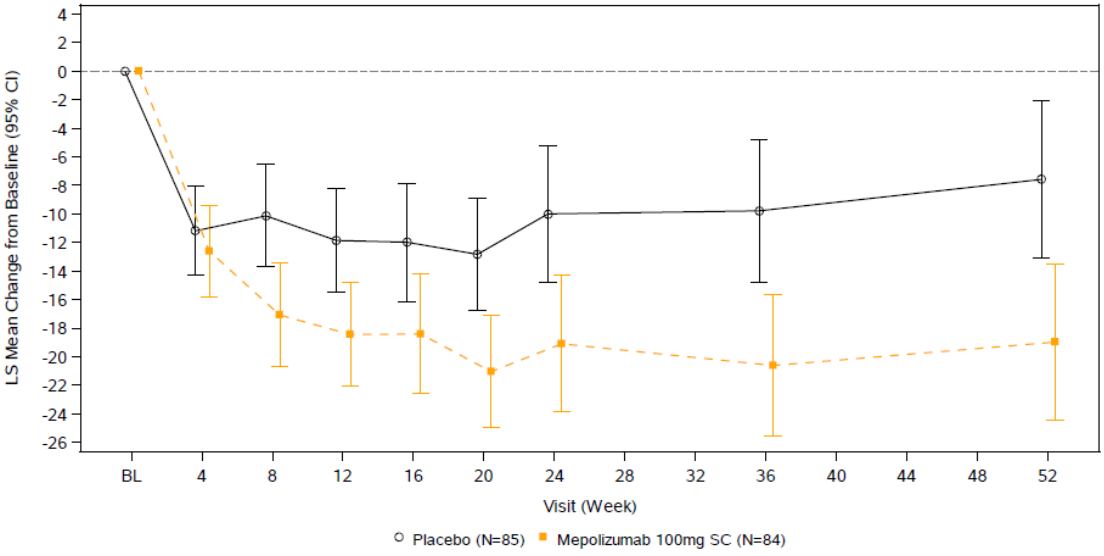


図 2.7.3.2-12　SNOT-22 総スコアのベースラインからの変化量（209692 試験、ITT 集団）

Source: 5.3.5.1, 209692 CSR Figure 2.9
Abbreviations: CI = confidence interval; INCS = intranasal corticosteroids; LS = least squares; MMRM = mixed model repeated measures; SC = subcutaneous; SE = standard error; SNOT-22 = Sino-nasal Outcome Test – 22 items;
Note: Analysis using MMRM, covariates treatment, country, baseline log(e) blood eosinophil count, baseline INCS use, visit, interaction terms for visit by baseline and visit by treatment.
Note: Subjects with nasal surgery are assigned the worst possible score for all visits after surgery.

SNOT-22 総スコアのレスポンダー解析では、レスポンダーは手術を伴わない状況において MCID 以上の改善が認められた被験者と定義した。メポリズマブ群のレスポンダーのオッズはプラセボ群のオッズと比較して Week 20 以降に一貫して特に大きかった（5.3.5.1. 209692 試験 CSR Table 2.55）。Week 52 においてメポリズマブ群のレスポンダーのオッズは、プラセボ群のオッズの 2.51 倍（95% CI：1.28, 4.92、p=0.007）であった（5.3.5.1. 209692 試験 CSR Table 2.55）。

2.7.3.2.1.3.5. 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）

ベースラインの嗅覚消失に関する VAS 症状スコアは、両投与群で同程度であった（表 2.7.3.2-23）。

Week 52 直前 4 週間における嗅覚消失に関する VAS 症状スコアのベースラインからの変化量の LS mean の群間差は-0.82（95% CI：-1.43, -0.21、p = 0.009）であり、メポリズマブ群はプラセボ群と比較して改善が認められた（表 2.7.3.2-23）。これは、ITT 集団の結果と一貫していた（参考資料、表 2.7.3.2-24）。

治験薬投与期間を通して、各時点での嗅覚消失に関する VAS 症状スコアのベースラインからの変化量の LS mean は、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（5.3.5.1. 209692 試験 Additional analysis Figure 12.12）。

表 2.7.3.2-23 Week 52 直前 4 週間における嗅覚消失に関する VAS 症状スコアのベースラインからの変化量（209692 試験、該当症例除外 ITT 集団）

	Placebo (N=83)	Mepolizumab 100 mg SC (N=80)
Baseline		
Mean (SD)	9.48 (1.003)	9.37 (1.213)
Mean change		
n[a]	66	68
n[b]	17	12
LS mean (SE)	8.53 (0.219)	7.71 (0.220)
LS mean change (SE)	-0.89 (0.219)	-1.71 (0.220)
Treatment difference		
Difference (mepo-placebo)		-0.82
95%CI		(-1.43, -0.21)
p-value		0.009

Source: 5.3.5.1, 209692 Additional analysis Table 12.16, Table 12.37
Abbreviations: CI = confidence interval; COVID-19 = coronavirus disease 2019; INCS = intranasal corticosteroids; LS = least squares; mepo = mepolizumab; MMRM = mixed model repeated measures; SC = subcutaneous; SE = standard error
Note: Higher scores indicate greater disease severity.
Note: Data following an intercurrent event related to COVID-19 is set to missing.
Note: Analysis using MMRM, covariates treatment, country, baseline, log(e) baseline blood eosinophil count, baseline INCS use, time period, interaction terms for time period by baseline and time period by treatment.
Estimates based on weighting applied to each level of class variable from observed proportions.
Note: Subjects with nasal surgery are assigned the worst possible score for all visits after surgery.
Note: AR(1) covariance structure used to enable convergence.
a. Number with data at given time period/nasal surgery prior to time period.

b. Number with missing data at given time period in the absence of nasal surgery, including subjects with data set to missing due to occurrence of an intercurrent event related to COVID-19.

ITT 集団（参考資料）

ベースラインの嗅覚消失に関する VAS 症状スコアは、両投与群で同程度であった（表 2.7.3.2-24）。

Week 52 直前 4 週間における嗅覚消失に関する VAS 症状スコアのベースラインからの変化量の LS mean の群間差は-0.89（95% CI：-1.49, -0.28、p = 0.004）であり、メポリズマブ群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた（表 2.7.3.2-24）。

治験薬投与期間を通して、各時点での嗅覚消失に関する VAS 症状スコアのベースラインからの変化量の LS mean は、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（5.3.5.1. 209692 試験 CSR Figure 2.12）。

表 2.7.3.2-24 Week 52 直前 4 週間における嗅覚消失に関する VAS 症状スコアのベースラインからの変化量（209692 試験、ITT 集団）

	Placebo (N=85)	Mepolizumab 100 mg SC (N=84)
Baseline		
Mean (SD)	9.48 (0.997)	9.33 (1.257)
Mean change		
n[a]	67	72
n[b]	18	12
LS mean (SE)	8.53 (0.219)	7.64 (0.215)
LS mean change (SE)	-0.87 (0.219)	-1.76 (0.215)
Treatment difference		
Difference (mepo‑placebo)		-0.89
95%CI		(-1.49, -0.28)
p-value		0.004

Source: 5.3.5.1, 209692 CSR Table 2.16, Table 2.37
Abbreviations: CI = confidence interval; COVID-19 = coronavirus disease 2019; INCS = intranasal corticosteroids; LS = least squares; mepo = mepolizumab; MMRM = mixed model repeated measures; SC = subcutaneous; SE = standard error
Note: Higher scores indicate greater disease severity.
Note: Data following an intercurrent event related to COVID-19 is set to missing.
Note: Analysis using MMRM, covariates treatment, country, baseline, log(e) baseline blood eosinophil count, baseline INCS use, time period, interaction terms for time period by baseline and time period by treatment.
Estimates based on weighting applied to each level of class variable from observed proportions.
Note: Subjects with nasal surgery are assigned the worst possible score for all visits after surgery.
Note: AR(1) covariance structure used to enable convergence.
a. Number with data at given time period/nasal surgery prior to time period.
b. Number with missing data at given time period in the absence of nasal surgery, including subjects with data set to missing due to occurrence of an intercurrent event related to COVID-19.

2.7.3.2.1.3.6. Week 52 におけ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

該当症例除外 ITT 集団（評価資料）

初回の鼻手術又は全身性ステロイド薬投与のいずれかを受ける確率は、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低かった（表 2.7.3.2-25 及び図 2.7.3.2-13）。Week 52 までに初回の鼻手術又は全身性ステロイド薬投与のいずれかを受ける確率はプラセボ群と比較してメポリズマブ群で低かった（ハザード比：0.49、95% CI：0.26,

0.92、p=0.026）。この結果は、ITT 集団の結果と一貫していた（参考資料、表 2.7.3.2-26）。

表 2.7.3.2-25　Week 52 におけ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（209692 試験、該当症例除外 ITT 集団）

	Placebo (N=83)	Mepolizumab 100 mg SC (N=80)
Participants with event	28 (34%)	16 (20%)
Probability of surgery or steroid use[a]	35.8%	20.4%
95% CI	(26.3%, 47.6%)	(13.0%, 31.2%)
Event[b]	28 (34%)	16 (20%)
Course of systemic steroids prior to Week 52	21 (26%)	12 (15%)
Nasal surgery prior to Week 52	7 (9%)	4 (5%)
Censored	54 (66%)	64 (80%)
Censored at Week 52	46 (56%)	58 (73%)
Censored at study withdrawal	8 (10%)	4 (5%)
Censored at COVID-19 related intercurrent events	0	2 (3%)
Hazard ratio[C]		0.49
95%CI		(0.26, 0.92)
P-value		0.026

Sources: 5.3.5.1, 209692 Additional analysis Table 12.40
Abbreviations: CI = confidence interval; squares; ITT = intent-to-treat; SC = subcutaneous
Note: Subject [redacted] (Placebo) excluded from analyses due to missing previous surgeries value.

a. Kaplan-Meier estimate

b. Subjects that experienced both events are only counted in the event that occurred first.

c. Estimated from a Cox Proportional Hazards Model with covariates of treatment group, log(e) baseline blood eosinophil count, number of previous surgeries (0, 1, 2, >2 as ordinal), background INCS use and country.

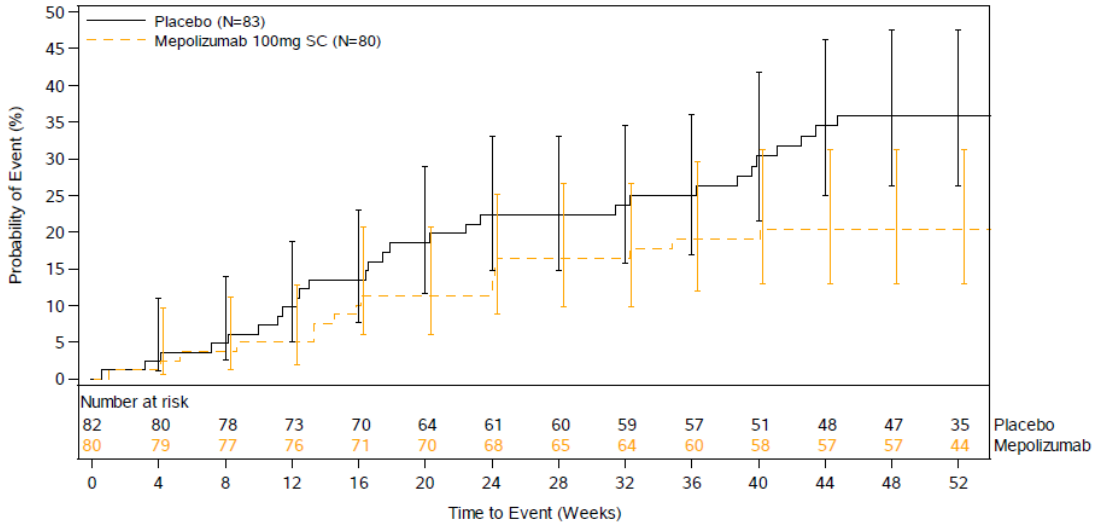


図 2.7.3.2-13　初回の鼻手術又はステロイド全身投与までの時間（209692 試験、該当症例除外 ITT 集団）

Source: 5.3.5.1, 209692 Additional analysis Figure 12.13
Abbreviations: CS = Corticosteroid; ITT = Intention to treat
Note: Vertical bars represent 95% confidence intervals.

ITT 集団（参考資料）

初回の鼻手術又は全身性ステロイド薬投与のいずれかを受ける確率は、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低かった（表 2.7.3.2-26 及び図 2.7.3.2-14）。Week 52 までに初回の鼻手術又は全身性ステロイド薬投与のいずれかを受ける確率はプラセボ群と比較してメポリズマブ群で統計学的に有意に低かった（ハザード比：0.47、95% CI：0.25, 0.88、p=0.018）。

表 2.7.3.2-26　Week 52 におけ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（209692 試験、ITT 集団）

	Placebo (N=85)	Mepolizumab 100 mg SC (N=84)
Participants with event	28 (33%)	16 (19%)
Probability of surgery or steroid use[a]	35.3%	19.4%
95% CI	(25.9%, 47.0%)	(12.4%, 29.8%)
Event[b]	28 (33%)	16 (19%)
Course of systemic steroids prior to Week 52	21 (25%)	12 (14%)
Nasal surgery prior to Week 52	7 (8%)	4 (5%)
Censored	56 (67%)	68 (81%)
Censored at Week 52	47 (56%)	62 (74%)
Censored at study withdrawal	9 (11%)	4 (5%)
Censored at COVID-19 related intercurrent events	0	2 (2%)
Hazard ratio[C]		0.47
95%CI		(0.25, 0.88)
P-value		0.018

Sources: 5.3.5.1, 209692 CSR Table 2.40
Abbreviations: CI = confidence interval; squares; ITT = intent-to-treat; SC = subcutaneous
Note: Subject [redacted] (Placebo) excluded from analyses due to missing previous surgeries value.

a. Kaplan-Meier estimate

b. Subjects that experienced both events are only counted in the event that occurred first.

c. Estimated from a Cox Proportional Hazards Model with covariates of treatment group, log(e) baseline blood eosinophil count, number of previous surgeries (0, 1, 2, >2 as ordinal), background INCS use and country.

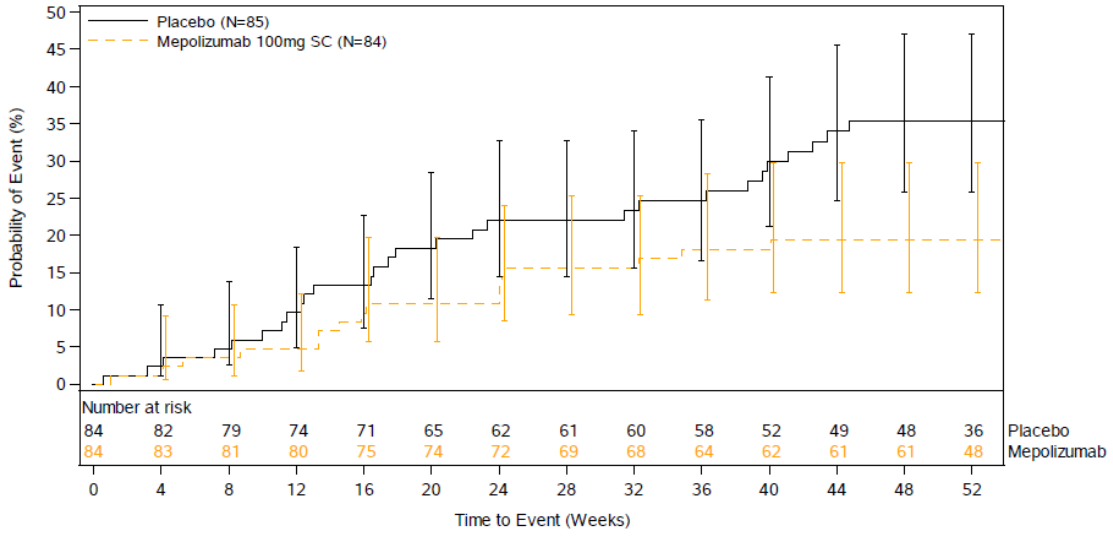


図 2.7.3.2-14　初回の鼻手術又はステロイド全身投与までの時間（209692 試験、ITT 集団）

Source: 5.3.5.1, 209692 CSR Figure 2.13
Abbreviations: CS = Corticosteroid; ITT = Intention to treat
Note: Vertical bars represent 95% confidence intervals.

2.7.3.2.1.4. その他の評価項目の結果

2.7.3.2.1.4.1. 喘息合併患者の評価

該当症例除外 ITT 集団（評価資料）

喘息を合併する被験者は合計で 131 例であり、メポリズマブ群では 64 例、プラセボ群では 67 例であった。

喘息症状コントロール

ベースラインでの ACQ-5 スコアは両投与群で同様であり、ACQ-5 スコアの平均値［標準偏差（SD）］はメポリズマブ群及びプラセボ群でそれぞれ 1.63（1.276）及び 1.66（1.232）であった（5.3.5.1. 209692 試験 Additional analysis Table 12.69）。

喘息を合併する被験者における 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、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［-0.28（95% CI：-0.55, -0.01、p=0.042）］（5.3.5.1. 209692 試験 Additional analysis Table 12.70）。

メポリズマブ群のレスポンダー（臨床的意義のある改善である ACQ-5 スコア 0.5 以上の減少と定義）のオッズは 52 週間にわたりプラセボ群のオッズより数値的に高く、Week 52 時点では特に高かった［3.06 倍（95% CI：1.11, 8.41、p=0.030）］（5.3.5.1. 209692 試験 Additional analysis Table 12.71）。

喘息増悪

臨床的に重要な喘息増悪［3 日間以上の全身性ステロイド薬（静脈内投与又は経口ステロイド）又は IMCS の単回投与及び／又は救急外来受診及び／又は入院を必要とする喘息の悪化］を発現した被験者は、メポリズマブ群では 0 例、プラセボ群で 1 例であった（5.3.5.1. 209692 試験 Additional analysis Table 12.72）。喘息増悪を発現した被験者が少なかったため、年間増悪率は算出及び投与群間の比較は実施しなかった。

以上の結果から、喘息を合併する部分集団においてメポリズマブ投与により喘息コントロールの改善が認められた。これらの結果は、ITT 集団の結果と一貫していた（参考資料、5.3.5.1 209692 試験 CSR Table 2.70、Table 2.71、Table 2.72）。

ITT 集団（参考資料）

喘息を合併する被験者は合計で 133 例であり、メポリズマブ群では 66 例、プラセボ群では 67 例であった。

喘息症状コントロール

ベースラインでの ACQ-5 スコアは両投与群で同様であり、ACQ-5 スコアの平均値［標準偏差（SD）］はメポリズマブ群及びプラセボ群でそれぞれ 1.68（1.293）及び 1.66（1.232）であった（5.3.5.1. 209692 試験 CSR Table 2.69）。

喘息を合併する被験者における 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、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［-0.29（95% CI：-0.55, -0.02、p=0.036）］（5.3.5.1. 209692 試験 CSR Table 2.70）。

メポリズマブ群のレスポンダー（臨床的意義のある改善である ACQ-5 スコア 0.5 以上の減少と定義）のオッズは 52 週間にわたりプラセボ群のオッズより数値的に高く、Week 52 時点では特に高かった［3.08 倍（95% CI：1.12, 8.46、p=0.029）］（5.3.5.1. 209692 試験 CSR Table 2.71）。

喘息増悪

臨床的に重要な喘息増悪［3 日間以上の全身性ステロイド薬（静脈内投与又は経口ステロイド）又は IMCS の単回投与及び／又は救急外来受診及び／又は入院を必要とする喘息の悪化］を発現した被験者は、メポリズマブ群では 0 例、プラセボ群で 1 例であった（5.3.5.1. 209692 試験 CSR Table 2.72）。喘息増悪を発現した被験者が少なかったため、年間増悪率は算出及び投与群間の比較は実施しなかった。

以上の結果から、喘息を合併する部分集団においてメポリズマブ投与により喘息コントロールの改善が認められた。

2.7.3.2.1.5. 部分集団解析

Co-primary endpoint について、ベースラインの血中好酸球数（<0.3、≥0.3～<0.5、≥0.5～<0.7、及び≥0.7 GI/L）、標準治療としての INCS 使用（使用、不使用）、国（中国、日本、ロシア）、過去の手術回数（0、1、2、>2）、喘息（喘息の合併あり、喘息の合併なし）、AERD 又は NSAID 不耐性（AERD 合併又は NSAID 不耐性あり、AERD 合併又は NSAID 不耐性なし）、年齢（18～<40、≥40～<65、≥65 歳）、性別（男性、女性）、及び民族（白人、アジア人）の部分集団解析を行った。

該当症例除外 ITT 集団（評価資料）

Co-primary endpoint である NP スコアの合計のベースラインからの変化量に関する部分集団解析の結果は、標準治療としての INCS 使用（不使用）、国（中国）、喘息（喘息の合併なし）、年齢（18～<40）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 集団の結果と概ね一貫した結果であった（表 2.7.3.2-27）。

該当症例除外 ITT 集団と一貫した結果がみられなかった部分集団について、下記の通り考察する。

標準治療としての INCS 不使用の部分集団については、2.7.3.2.1.5.1 に、喘息合併なしの部分集団については 2.7.3.2.1.5.2 に記載した。

18 歳以上 40 歳未満の部分集団では、Week 52 の NP スコアの合計のベースラインからの変化量において該当症例除外 ITT 集団と一貫した結果が認められなかったものの、この傾向は評価時点により一貫しておらず（群間差：-0.33～0.39）、各時点で広い信頼区間を示して

いた。また、もう 1 つの co-primary endpoint である VAS 症状スコアのベースラインからの変化量では該当症例除外 ITT 集団と一貫した結果が示されていたことから、NP スコアでみられた結果は、被験者数が少なかったことが影響した可能性があり、年齢特有の有効性への影響を示すものではないと考えられた。

AERD 又は NSAID 不耐性は高い 2 型炎症負荷と関連しているため、AERD 又は NSAID 不耐性ありの部分集団では AERD 又は NSAID 不耐性なしの部分集団と比較して、メポリズマブによる効果が大きいことが予想されたが、Week 52 の NP スコアの合計のベースラインからの変化量では AERD 又は NSAID 不耐性なしの部分集団の方が、AERD 又は NSAID 不耐性ありの部分集団と比較して大きな効果が示された。この傾向はもう 1 つの co-primary endpoint である鼻閉の VAS 症状スコアのベースラインからの変化量においても同様であった。この結果は、AERD 又は NSAID 不耐性ありの部分集団のプラセボ群において、全身性ステロイド薬の使用が AERD 又は NSAID 不耐性なしの部分集団のプラセボ群と比較して多かった（5.3.5.1. 209692 試験 Additional analysis Table 11.36）ことにより、群間差が小さくなったために予想された強い効果がみられなかった可能性が考えられた。

表 2.7.3.2-27　Week 52 の NP スコアの合計（中央判定）のベースラインからの変化量の部分集団解析（209692 試験、該当症例除外 ITT 集団）

Subgroup	Number of participants [a]		Difference (95% CI)
	Placebo (N=83)	Mepolizumab 100 mg SC (N=80)	
Baseline blood EOS <0.3 GI/L	19	15	-0.56 (-1.37, 0.25)
Baseline blood EOS ≥0.3 to <0.5 GI/L	19	32	-0.16 (-1.10, 0.79)
Baseline blood EOS ≥0.5 to <0.7 GI/L	16	10	-0.46 (-1.77, 0.85)
Baseline blood EOS ≥0.7 GI/L	17	15	-0.41 (-1.35, 0.53)
Baseline blood EOS <5%	18	20	-0.52 (-1.35, 0.30)
Baseline blood EOS ≥5% to <10%	35	34	-0.32 (-1.08, 0.44)
Baseline blood EOS ≥10%	18	18	-0.49 (-1.35, 0.37)
Background INCS use	55	53	-0.56 (-1.10, -0.02)
No background INCS use	16	19	-0.01 (-0.95, 0.93)
China	14	10	0.00 (-1.31, 1.32)
Japan	38	39	-0.26 (-0.84, 0.32)
Russia	19	23	-0.58 (-1.56, 0.40)
Previous surgeries: 0	25	24	-0.16 (-0.85, 0.53)
Previous surgeries: 1	25	25	-0.32 (-1.16, 0.51)
Previous surgeries: 2	13	10	-0.84 (-2.31, 0.63)
Previous surgeries: >2	7	13	-0.66 (-2.38, 1.07)
Concurrent asthma	57	57	-0.57 (-1.10, -0.03)
No concurrent asthma	14	15	0.14 (-0.94, 1.22)
Current AERDS/NSAID intolerance	20	15	-0.11 (-1.15, 0.93)
No current AERDS/NSAID intolerance	51	57	-0.53 (-1.07, -0.01)
Age group: 18 to <40 years	14	8	0.19 (-0.83, 1.20)
Age group: 40 to <65 years	44	56	-0.48 (-1.03, 0.07)
Age group: ≥65 years	13	8	-0.69 (-2.08, 0.71)
Male	48	47	-0.58 (-1.13, -0.03)
Female	23	25	-0.16 (-1.03, 0.71)
Race: White	19	23	-0.58 (-1.56, 0.40)
Race: Asian	52	49	-0.32 (-0.84, 0.21)

Source: 5.3.5.1, 209692 Additional analysis Table 12.6, Table 12.7, Table 12.8, Table 12.9, Table 12.10, Table 12.11, Table 12.12, Table 12.13, Table 12.14, Table 12.15

Abbreviations: AERDS = aspirin-exacerbated respiratory disease; CI = confidence interval; EOS = eosinophils; INCS = intranasal corticosteroids; ITT = intention-to-treat; NP = nasal polyps; NSAID = non-steroidal anti-inflammatory drug; SC = subcutaneous.

a. Number of participants with non-missing data included in the subgroup analysis at Week 52.

もう一方の co-primary endpoint である 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に関する部分集団解析の結果は、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）、喘息（喘息喘息の合併なし）、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 集団の結果と概ね一貫した結果であった（表 2.7.3.2-28）。

該当症例除外 ITT 集団と一貫した結果がみられなかった部分集団について、下記の通り考察する。

標準治療としての INCS 不使用の部分集団については 2.7.3.2.1.5.1 に、喘息合併なしの部分集団については、2.7.3.2.1.5.2 に記載した。

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投与群間差は、ベースラインの血中好酸球数が多いほど大きかった。この相関は、メポリズマブの作用機序と一致するものであったが、もう一方の co-primary endpoint である NP スコア合計のベースラインからの変化量の部分集団解析では認められなかった。

表 2.7.3.2-28　鼻閉の VAS 症状スコアのベースラインからの変化量（Week 49～52）の部分集団解析（209692 試験、該当症例除外 ITT 集団）

Subgroup	Number participants [a]		Difference (95% CI)
	Placebo (N=83)	Mepolizumab 100 mg SC (N=80)	
Baseline blood EOS <0.3 GI/L	19	13	-0.15 (-1.83, 1.52)
Baseline blood EOS ≥0.3 to <0.5 GI/L	18	31	-0.45 (-1.87, 0.96)
Baseline blood EOS ≥0.5 to <0.7 GI/L	14	9	-2.91 (-4.54, -1.28)
Baseline blood EOS ≥0.7 GI/L	15	15	-3.60 (-5.21, -1.98)
Baseline blood EOS <5%	18	17	-0.67 (-2.34, 1.00)
Baseline blood EOS ≥5% to <10%	32	33	-1.14 (-2.46, 0.18)
Baseline blood EOS ≥10%	16	18	-3.22 (-4.64, -1.81)
Background INCS use	53	49	-1.98 (-2.81, -1.15)
No background INCS use	13	19	0.39 (-1.44, 2.23)
China	11	8	-1.14 (-2.58, 0.30)
Japan	37	39	-1.33 (-2.64, -0.01)
Russia	18	21	-2.27 (-3.83, -0.72)
Previous surgeries: 0	23	23	-1.56 (-2.73, -0.39)
Previous surgeries: 1	23	25	-1.43 (-2.74, -0.12)
Previous surgeries: 2	12	9	-0.67 (-2.89, 1.55)
Previous surgeries: >2	7	11	-2.08 (-5.54, 1.37)
Concurrent asthma	52	54	-2.08 (-3.12, -1.04)
No concurrent asthma	14	14	0.86 (-1.12, 2.84)
Current AERDS/NSAID intolerance	19	14	-0.69 (-2.41, 1.02)
No current AERDS/NSAID intolerance	47	54	-1.64 (-2.52, -0.77)
Age group: 18 to <40 years	11	7	-0.62 (-2.20, 0.95)
Age group: 40 to <65 years	42	53	-1.49 (-2.44, -0.54)
Age group: ≥65 years	13	8	-2.27 (-4.37, -0.16)

Subgroup	Number participants [a]		Difference (95% CI)
	Placebo (N=83)	Mepolizumab 100 mg SC (N=80)	
Male	44	44	-1.40 (-2.52, -0.29)
Female	22	24	-1.26 (-2.60, 0.07)
Race: White	18	21	-2.27 (-3.83, -0.72)
Race: Asian	48	47	-1.30 (-2.40, -0.21)

Source: 5.3.5.1, 209692 Additional analysis Table 12.21, Table 12.22, Table 12.23, Table 12.24, Table 12.25, Table 12.26, Table 12.27, Table 12.28, Table 12.29, Table 12.30
Abbreviations: AERDS = aspirin-exacerbated respiratory disease; CI = confidence interval; EOS = eosinophils; INCS = intranasal corticosteroids; ITT = intention-to-treat; NSAID = non-steroidal anti-inflammatory drug; SC = subcutaneous; VAS = visual analogue scale.
a. Number of participants who participated in the subgroup analysis at Weeks 49 to 52.

ITT 集団（参考資料）

Co-primary endpoint である NP スコアの合計のベースラインからの変化量に関する部分集団解析の結果は、標準治療としての INCS 使用（不使用）、国（中国）、年齢（18～<40）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、ITT 集団の結果と概ね一貫した結果であった（表 2.7.3.2-29）。

ITT 集団と一貫した結果がみられなかった部分集団について、下記の通り考察する。

標準治療としての INCS 不使用の部分集団については、2.7.3.2.1.5.1 に記載した。

18 歳以上 40 歳未満の部分集団では、Week 52 の NP スコアの合計のベースラインからの変化量において ITT 集団と一貫した結果が認められなかったものの、この傾向は評価時点により一貫しておらず（群間差：-0.32～0.42）、各時点で広い信頼区間を示していた。また、もう 1 つの co-primary endpoint である VAS 症状スコアのベースラインからの変化量では ITT 集団と一貫した結果が示されていたことから、NP スコアでみられた結果は、被験者数が少なかったことが影響した可能性があり、年齢特有の有効性への影響を示すものではないと考えられた。

AERD 又は NSAID 不耐性は高い 2 型炎症負荷と関連しているため、AERD 又は NSAID 不耐性ありの部分集団では AERD 又は NSAID 不耐性なしの部分集団と比較して、メポリズマブによる効果が大きいことが予想されたが、Week 52 の NP スコアの合計のベースラインからの変化量では AERD 又は NSAID 不耐性なしの部分集団の方が、AERD 又は NSAID 不耐性ありの部分集団と比較して大きな効果が示された。この傾向はもう 1 つの co-primary endpoint である鼻閉の VAS 症状スコアのベースラインからの変化量においても同様であった。この結果は、AERD 又は NSAID 不耐性ありの部分集団のプラセボ群において、全身性ステロイド薬の使用が AERD 又は NSAID 不耐性なしの部分集団のプラセボ群と比較して多かった（5.3.5.1. 209692 試験 CSR Table 1.36）ことにより、群間差が小さくなったために予想された強い効果がみられなかった可能性が考えられた。

表 2.7.3.2-29　Week 52 の NP スコアの合計（中央判定）のベースラインからの変化量の部分集団解析（209692 試験、ITT 集団）

Subgroup	Number of participants [a]		Difference (95% CI)
	Placebo (N=85)	Mepolizumab 100 mg SC (N=84)	
Baseline blood EOS <0.3 GI/L	20	16	-0.58 (-1.34, 0.19)
Baseline blood EOS ≥0.3 to <0.5 GI/L	19	35	-0.24 (-1.18, 0.69)
Baseline blood EOS ≥0.5 to <0.7 GI/L	16	10	-0.46 (-1.77, 0.85)
Baseline blood EOS ≥0.7 GI/L	17	15	-0.41 (-1.35, 0.53)
Baseline blood EOS <5%	19	21	-0.57 (-1.35, 0.21)
Baseline blood EOS ≥5% to <10%	35	37	-0.42 (-1.16, 0.33)
Baseline blood EOS ≥10%	18	18	-0.49 (-1.35, 0.37)
Background INCS use	55	56	-0.60 (-1.14, -0.07)
No background INCS use	17	20	-0.08 (-0.97, 0.81)
China	14	10	0.00 (-1.31, 1.32)
Japan	39	43	-0.34 (-0.92, 0.23)
Russia	19	23	-0.58 (-1.56, 0.40)
Previous surgeries: 0	26	25	-0.18 (-0.84, 0.49)
Previous surgeries: 1	25	28	-0.45 (-1.27, 0.38)
Previous surgeries: 2	13	10	-0.84 (-2.31, 0.63)
Previous surgeries: >2	7	13	-0.66 (-2.38, 1.07)
Concurrent asthma	57	59	-0.56 (-1.08, -0.03)
No concurrent asthma	15	17	-0.23 (-1.27, 0.82)
Current AERDS/NSAID intolerance	20	17	-0.13 (-1.08, 0.82)
No current AERDS/NSAID intolerance	52	59	-0.59 (-1.12, -0.05)
Age group: 18 to <40 years	14	8	0.20 (-0.79, 1.20)
Age group: 40 to <65 years	45	60	-0.51 (-1.05, 0.03)
Age group: ≥65 years	13	8	-0.69 (-2.08, 0.71)
Male	49	49	-0.64 (-1.19, -0.09)
Female	23	27	-0.19 (-1.04, 0.65)
Race: White	19	23	-0.58 (-1.56, 0.40)
Race: Asian	53	53	-0.39 (-0.91, 0.13)

Source: 5.3.5.1, 209692 CSR Table 2.6, Table 2.7, Table 2.8, Table 2.9, Table 2.10, Table 2.11, Table 2.12, Table 2.13, Table 2.14, Table 2.15

Abbreviations: AERDS = aspirin-exacerbated respiratory disease; CI = confidence interval; EOS = eosinophils; INCS = intranasal corticosteroids; ITT = intention-to-treat; NP = nasal polyps; NSAID = non-steroidal anti-inflammatory drug; SC = subcutaneous.

a. Number of participants with non-missing data included in the subgroup analysis at Week 52.

もう一方の co-primary endpoint である 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に関する部分集団解析の結果は、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）、喘息（喘息喘息の合併なし）、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、ITT 集団の結果と概ね一貫した結果であった（表 2.7.3.2-30）。

ITT 集団と一貫した結果がみられなかった部分集団について、下記の通り考察する。

標準治療としての INCS 不使用の部分集団については 2.7.3.2.1.5.1 に、喘息合併なしの部分集団については、2.7.3.2.1.5.2 に記載した。

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投与群間差は、ベースラインの血中好酸球数が多いほど大きかった。この相関は、メポリズマブの作用機序と一致するものであったが、もう一方の co-primary endpoint である NP スコア合計のベースラインからの変化量の部分集団解析では認められなかった。

表 2.7.3.2-30　鼻閉の VAS 症状スコアのベースラインからの変化量（Week 49～52）の部分集団解析（209692 試験、ITT 集団）

Subgroup	Number participants [a]		Difference (95% CI)
	Placebo (N=85)	Mepolizumab 100 mg SC (N=84)	
Baseline blood EOS <0.3 GI/L	20	14	-0.17 (-1.80, 1.46)
Baseline blood EOS ≥0.3 to <0.5 GI/L	18	34	-0.48 (-1.86, 0.90)
Baseline blood EOS ≥0.5 to <0.7 GI/L	14	9	-2.91 (-4.54, -1.28)
Baseline blood EOS ≥0.7 GI/L	15	15	-3.60 (-5.21, -1.98)
Baseline blood EOS <5%	19	18	-0.87 (-2.91, 1.17)
Baseline blood EOS ≥5% to <10%	32	36	-1.11 (-2.43, 0.20)
Baseline blood EOS ≥10%	16	18	-3.22 (-4.64, -1.81)
Background INCS use	53	52	-1.96 (-2.78, -1.14)
No background INCS use	14	20	0.21 (-1.56, 1.97)
China	11	8	-1.14 (-2.58, 0.30)
Japan	38	43	-1.27 (-2.56, 0.01)
Russia	18	21	-2.27 (-3.83, -0.72)
Previous surgeries: 0	24	24	-1.61 (-2.74, -0.49)
Previous surgeries: 1	23	28	-1.31 (-2.61, -0.01)
Previous surgeries: 2	12	9	-0.67 (-2.89, 1.55)
Previous surgeries: >2	7	11	-2.08 (-5.54, 1.37)
Concurrent asthma	52	56	-2.12 (-3.15, -1.09)
No concurrent asthma	15	16	0.90 (-0.87, 2.68)
Current AERDS/NSAID intolerance	19	16	-1.07 (-2.69, 0.55)
No current AERDS/NSAID intolerance	48	56	-1.58 (-2.44, -0.72)
Age group: 18 to <40 years	11	7	-0.72 (-2.28, 0.85)
Age group: 40 to <65 years	43	57	-1.46 (-2.39, -0.54)
Age group: ≥65 years	13	8	-2.27 (-4.37, -0.16)

Subgroup	Number participants [a]		Difference (95% CI)
	Placebo (N=85)	Mepolizumab 100 mg SC (N=84)	
Male	45	46	-1.37 (-2.46, -0.28)
Female	22	26	-1.25 (-2.57, 0.08)
Race: White	18	21	-2.27 (-3.83, -0.72)
Race: Asian	49	51	-1.30 (-2.37, -0.23)

Source: 5.3.5.1, 209692 CSR Table 2.21, Table 2.22, Table 2.23, Table 2.24, Table 2.25, Table 2.26, Table 2.27, Table 2.28, Table 2.29, Table 2.30

Abbreviations: AERDS = aspirin-exacerbated respiratory disease; CI = confidence interval; EOS = eosinophils; INCS = intranasal corticosteroids; ITT = intention-to-treat; NSAID = non-steroidal anti-inflammatory drug; SC = subcutaneous; VAS = visual analogue scale.

a. Number of participants who participated in the subgroup analysis at Weeks 49 to 52.

2.7.3.2.1.5.1. 標準治療としての INCS 不使用の部分集団

該当症例除外 ITT 集団（評価資料）

標準治療としての INCS 不使用の部分集団では、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）。標準治療としての INCS 不使用の部分集団におけるメポリズマブの有効性を更に検討するため、LMK CT スコアのベースラインからの変化量（有効性の客観的尺度）及び SNOT-22 総スコアのベースラインからの変化量［生活の質（QoL）尺度］について post hoc 解析を行った。

これらのいずれの評価項目についても、標準治療としての INCS 不使用の部分集団においてメポリズマブ群でプラセボ群を上回る改善が認められ、Week 52 の LMK CT スコアのベースラインからの変化量の投与群間差は-0.63（95% CI：-3.32, 2.07）、SNOT-22 総スコアのベースラインからの変化量の投与群間差は-5.63（95% CI：-22.70, 11.45）であった（表 2.7.3.2-31）。

更に、標準治療としての INCS 不使用の部分集団のベースライン時の血中好酸球数の幾何平均値は、プラセボ群（0.53 GI/L、95% CI：0.37, 0.76）と比較して、メポリズマブ群（0.34 GI/L、95% CI：0.26, 0.45）で低かった（5.3.5.1. 209692 試験 Additional analysis Table 11.28）。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ため、標準治療としての INCS 不使用の部分集団のメポリズマブ群の血中好酸球数のベースライン値が低かっ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。

表 2.7.3.2-31　標準治療としての INCS 使用／不使用の部分集団における有効性の post hoc 解析（209692 試験、該当症例除外 ITT 集団）

Subgroup		Placebo (N=83)	Mepolizumab 100mg SC (N=80)
Mean change from baseline to Week 52 Lund Mackay CT score			
Background INCS use	Number of participants in subgroup	64	58
	n [a]	55	53
	n [b]	9	5
	LS Mean (SE)	19.02 (0.529)	17.17 (0.539)
	LS Mean change (SE)	-1.60 (0.529)	-3.45 (0.539)
	Difference (mepo - placebo)		-1.84
	95 % CI		(-3.34, -0.35)
No background INCS use	Number of participants in subgroup	19	22
	n [a]	16	19
	n [b]	3	3
	LS Mean (SE)	16.77 (0.941)	16.14 (0.858)
	LS Mean change (SE)	-2.97 (0.941)	-3.60 (0.858)
	Difference (mepo - placebo)		-0.63
	95 % CI		(-3.32, 2.07)
Mean change from baseline to Week 52 SNOT-22 score			
Background INCS use	Number of participants in subgroup	64	58
	n [a]	56	53
	n [b]	8	5
	LS Mean (SE)	48.39 (3.221)	35.82 (3.315)
	LS Mean change (SE)	-8.14 (3.221)	-20.70 (3.315)
	Difference (mepo - placebo)		-12.56
	95 % CI		(-21.73, -3.40)
No background INCS use	Number of participants in subgroup	19	22
	n [a]	16	19
	n [b]	3	2
	LS Mean (SE)	49.46 (6.062)	43.83 (5.689)
	LS Mean change (SE)	-6.02 (6.062)	-11.64 (5.689)
	Difference (mepo - placebo)		-5.63
	95 % CI		(-22.70, 11.45)

Source: 5.3.5.1, 209692 Additional analysis Table 12.60, Table 120.55

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; COVID-19 = coronavirus disease 2019; CT = computerized tomography; INCS = intranasal corticosteroids; ITT = intent-to-treat; mepo = mepolizumab; MMRM = mixed model repeated measures; SC = subcutaneous; SE = standard error; SNOT-22 = Sino-nasal outcome test-22 items.

a. No. with data at given visit/nasal surgery prior to visit.

b. No. with missing data at given visit in the absence of nasal surgery, including subjects with data set to missing due to occurrence of an intercurrent event related to COVID-19.

Note: For Lund Mackay CT score, analysis using ANCOVA, covariates treatment, country, baseline, and log(e) baseline blood eosinophil count.

Note: for SNOT-22, analysis performed separately for each subgroup using MMRM with covariates of treatment, country, baseline, log(e) baseline blood eosinophil count, visit, interaction terms for visit by baseline and visit by treatment.

Estimates based on weighting applied to each level of class variable from observed proportions.

Note: Subjects with nasal surgery are assigned the worst possible score for all visits after surgery.

Note: One subject with missing baseline SNOT-22 excluded from the analysis.

ITT 集団（参考資料）

標準治療としての INCS 不使用の部分集団では、2 つの co-primary endpoint において ITT 集団と同様の傾向がみられなかった（2.7.3.2.1.5）。標準治療としての INCS 不使用の部分集団におけるメポリズマブの有効性を更に検討するため、LMK CT スコアのベースラインからの変化量（有効性の客観的尺度）及び SNOT-22 総スコアのベースラインからの変化量［生活の質（QoL）尺度］について post hoc 解析を行った。

これらのいずれの評価項目についても、標準治療としての INCS 不使用の部分集団においてメポリズマブ群でプラセボ群を上回る改善が認められ、Week 52 の LMK CT スコアのベースラインからの変化量の投与群間差は-0.72（95% CI：-3.24, 1.79）、SNOT-22 総スコアのベースラインからの変化量の投与群間差は-7.94（95% CI：-24.01, 8.13）であった（表 2.7.3.2-32）。

更に、標準治療としての INCS 不使用の部分集団のベースライン時の血中好酸球数の幾何平均値は、プラセボ群（0.49 GI/L、95% CI：0.35, 0.69）と比較して、メポリズマブ群（0.34GI/L、95% CI：0.26, 0.44）で低かった（5.3.5.1. 209692 試験 CSR Table 1.28）。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ため、標準治療としての INCS 不使用の部分集団のメポリズマブ群の血中好酸球数のベースライン値が低かっ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。

表 2.7.3.2-32　標準治療としての INCS 使用／不使用の部分集団における有効性の post hoc 解析（209692 試験、ITT 集団）

Subgroup		Placebo (N=85)	Mepolizumab 100mg SC (N=84)
Mean change from baseline to Week 52 Lund Mackay CT score			
Background INCS use	Number of participants in subgroup	64	61
	n [a]	55	56
	n [b]	9	5
	LS Mean (SE)	18.94 (0.539)	17.04 (0.535)
	LS Mean change (SE)	-1.60 (0.539)	-3.50 (0.535)
	Difference (mepo - placebo)		-1.90
	95 % CI		(-3.41, -0.39)
No background INCS use	Number of participants in subgroup	21	23
	n [a]	17	20
	n [b]	4	3
	LS Mean (SE)	16.77 (0.882)	16.05 (0.809)
	LS Mean change (SE)	-2.88 (0.882)	-3.60 (0.809)
	Difference (mepo - placebo)		-0.72
	95 % CI		(-3.24, 1.79)
Mean change from baseline to Week 52 SNOT-22 score			
Background INCS use	Number of participants in subgroup	64	61
	n [a]	56	56
	n [b]	8	5
	LS Mean (SE)	48.36 (3.184)	35.64 (3.190)
	LS Mean change (SE)	-8.40 (3.184)	-21.11 (3.190)
	Difference (mepo - placebo)		-12.72
	95 % CI		(-21.65, -3.78)
No background INCS use	Number of participants in subgroup	21	23
	n [a]	17	20
	n [b]	4	2
	LS Mean (SE)	52.07 (5.728)	44.13 (5.421)
	LS Mean change (SE)	-4.84 (5.728)	-12.78 (5.421)
	Difference (mepo - placebo)		-7.94
	95 % CI		(-24.01, 8.13)

Source: 5.3.5.1, 209692 Post-hoc Analysis Table 2.60, Table 20.55

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; COVID-19 = coronavirus disease 2019; CT = computerized tomography; INCS = intranasal corticosteroids; ITT = intent-to-treat; mepo = mepolizumab; MMRM = mixed model repeated measures; SC = subcutaneous; SE = standard error; SNOT-22 = Sino-nasal outcome test-22 items.

a. No. with data at given visit/nasal surgery prior to visit.

b. No. with missing data at given visit in the absence of nasal surgery, including subjects with data set to missing due to occurrence of an intercurrent event related to COVID-19.

Note: For Lund Mackay CT score, analysis using ANCOVA, covariates treatment, country, baseline, and log(e) baseline blood eosinophil count.

Note: for SNOT-22, analysis performed separately for each subgroup using MMRM with covariates of treatment, country, baseline, log(e) baseline blood eosinophil count, visit, interaction terms for visit by baseline and visit by treatment.

Estimates based on weighting applied to each level of class variable from observed proportions.

Note: Subjects with nasal surgery are assigned the worst possible score for all visits after surgery.

Note: One subject with missing baseline SNOT-22 excluded from the analysis.

2.7.3.2.1.5.2. 喘息合併なしの部分集団

該当症例除外 ITT 集団（評価資料）

喘息合併なしの部分集団では、該当症例除外 ITT 集団と同様の傾向が NP スコアのベースラインからの変化量及び鼻閉の VAS の症状スコアのベースラインからの変化量ではみられなかった。NP スコアのベースラインからの変化量は 0.14（95% CI：-0.94, 1.22）、鼻閉の VAS 症状スコアのベースラインからの変化量の群間差は 0.86（95%CI：-1.12, 2.84）であり、プラセボ群の効果がメポリズマブ群よりも高かった。この結果は、ベースライン時の血中好酸球数が喘息合併なしの部分集団（メポリズマブ群 0.29 GI/L、プラセボ群 0.30 GI/L）において喘息合併ありの部分集団（メポリズマブ群 0.43 GI/L、プラセボ群 0.51 GI/L）よりも低かったことが影響した可能性が考えられる（5.3.5.1. 209692 試験 Additional analysis Table 11.31）。喘息合併なしの部分集団におけるメポリズマブの有効性を更に検討するため、LMK CT スコアのベースラインからの変化量（有効性の客観的尺度）及び SNOT-22 総スコアのベースラインからの変化量（QoL 尺度）について post hoc 解析を行った所、いずれの評価項目についても、喘息合併なしの部分集団においてメポリズマブ群でプラセボ群を上回る改善がみられ、Week 52 の LMK CT スコアのベースラインからの変化量の投与群間差は -1.41（95% CI：-4.66, 1.83）、SNOT-22 総スコアのベースラインからの変化量の投与群間差は-13.62（95% CI：-31.73, 4.49）であった（表 2.7.3.2-33）。

これらの post hoc 解析の結果より、喘息合併の有無にかかわらず、メポリズマブが CRSwNP 患者にベネフィットをもたらすことが示された。

表 2.7.3.2-33　喘息合併あり／なしの部分集団における有効性の post hoc 解析（209692 試験、該当症例除外 ITT 集団）

Subgroup		Placebo (N=83)	Mepolizumab 100 mg SC (N=80)
Mean change from baseline to Week 52 Lund Mackay CT score			
Concurrent asthma	Number of participants in subgroup	67	64
	n [a]	57	57
	Difference (mepo – placebo)	-1.71	
	95% CI	(-3.22, -0.21)	
No concurrent asthma	Number of participants in subgroup	16	16
	n [a]	14	15
	Difference (mepo – placebo)	-1.41	
	95% CI	(-4.66, 1.83)	
Mean change from baseline to Week 52 SNOT-22 score			
Concurrent asthma	Number of participants in subgroup	67	64
	n [a]	58	57
	Difference (mepo – placebo)	-11.32	
	95% CI	(-20.78, -1.86)	
No concurrent asthma	Number of participants in subgroup	16	16
	n [a]	14	15
	Difference (mepo – placebo)	-13.62	
	95% CI	(-31.73, 4.49)	

Source: 5.3.5.1, 209692 Additional analysis Table 12.74 and Table 12.75.
Abbreviations: CI = confidence interval; CT = computerized tomography; INCS = intranasal corticosteroids; SC = subcutaneous; SNOT-22 = Sinonasal outcome test-22.
Note: For Lund Mackay CT score, analysis using ANCOVA, covariates treatment, country, baseline, and log(e) baseline blood eosinophil count and baseline INCS use.
Note: For SNOT-22, analysis performed separately for each subgroup using MMRM with covariates of treatment, country, baseline, log(e) baseline blood eosinophil count, baseline INCS use, visit, interaction terms for visit by baseline and visit by treatment. Estimates based on weighting applied to each level of class variable from observed proportions.
Note: Participants with nasal surgery are assigned the worst possible score for all visits after surgery.
Note: One participant with missing baseline SNOT-22 excluded from the analysis.
a. Number with data at given visit/nasal surgery prior to visit.

ITT 集団（参考資料）

喘息合併なしの部分集団では、ITT 集団と同様の傾向が NP スコアのベースラインからの変化量でみられたが、鼻閉の VAS の症状スコアのベースラインからの変化量ではみられなかった。鼻閉の VAS 症状スコアのベースラインからの変化量の群間差は 0.90（95%CI：-0.87, 2.68）であり、プラセボ群の効果がメポリズマブ群よりも高かった。この結果は、ベースライン時の血中好酸球数が喘息合併なしの部分集団（メポリズマブ群 0.30 GI/L、プラセボ群 0.29 GI/L）において喘息合併ありの部分集団（メポリズマブ群 0.43 GI/L、プラセボ群 0.51 GI/L）よりも低かったことが影響した可能性が考えられる（5.3.5.1. 209692 試験 CSR Table 1.31）。喘息合併なしの部分集団におけるメポリズマブの有効性を更に検討するため、LMK CT スコアのベースラインからの変化量（有効性の客観的尺度）及び SNOT-22 総スコアのベースラインからの変化量（QoL 尺度）について post hoc 解析を行った所、いずれの評価項目についても、喘息合併なしの部分集団においてメポリズマブ群でプラセボ群を上回る改善がみられ、Week 52 の LMK CT スコアのベースラインからの変化量の投与群間差は

-1.72（95% CI：-4.52, 1.09）、SNOT-22 総スコアのベースラインからの変化量の投与群間差は-16.77（95% CI：-32.57, -0.98）であった（表 2.7.3.2-34）。

NP スコアの部分集団解析の結果及びこれらの post hoc 解析の結果より、喘息合併の有無にかかわらず、メポリズマブが CRSwNP 患者にベネフィットをもたらすことが示された。

表 2.7.3.2-34　喘息合併あり／なしの部分集団における有効性の post hoc 解析（209692 試験、ITT 集団）

Subgroup		Placebo (N=85)	Mepolizumab 100 mg SC (N=84)
Mean change from baseline to Week 52 Lund Mackay CT score			
Concurrent asthma	Number of participants in subgroup	67	66
	n [a]	57	59
	Difference (mepo – placebo)	-1.74	
	95% CI	(-3.26, -0.21)	
No concurrent asthma	Number of participants in subgroup	18	18
	n [a]	15	17
	Difference (mepo – placebo)	-1.72	
	95% CI	(-4.52, 1.09)	
Mean change from baseline to Week 52 SNOT-22 score			
Concurrent asthma	Number of participants in subgroup	67	66
	n [a]	58	59
	Difference (mepo – placebo)	-11.57	
	95% CI	(-20.88, -2.26)	
No concurrent asthma	Number of participants in subgroup	18	18
	n [a]	15	17
	Difference (mepo – placebo)	-16.77	
	95% CI	(-32.57, -0.98)	

Source: 5.3.5.1, 209692 CSR Table 2.74 and Table 2.75.
Abbreviations: CI = confidence interval; CT = computerized tomography; INCS = intranasal corticosteroids; SC = subcutaneous; SNOT-22 = Sinonasal outcome test-22.
Note: For Lund Mackay CT score, analysis using ANCOVA, covariates treatment, country, baseline, and log(e) baseline blood eosinophil count and baseline INCS use.
Note: For SNOT-22, analysis performed separately for each subgroup using MMRM with covariates of treatment, country, baseline, log(e) baseline blood eosinophil count, baseline INCS use, visit, interaction terms for visit by baseline and visit by treatment. Estimates based on weighting applied to each level of class variable from observed proportions.
Note: Participants with nasal surgery are assigned the worst possible score for all visits after surgery.
Note: One participant with missing baseline SNOT-22 excluded from the analysis.
a. Number with data at given visit/nasal surgery prior to visit.

2.7.3.2.1.5.3.　手術歴の回数（有無）

該当症例除外集団（評価資料）

手術歴 0 回の被験者はメポリズマブ群で 28 例及びプラセボ群で 29 例、手術歴 1 回の被験者はメポリズマブ群で 27 例及びプラセボ群で 30 例、手術歴 2 回の被験者はメポリズマブ群で 11 例及びプラセボ群で 14 例、手術歴 3 回以上の被験者はメポリズマブ群で 14 例及びプラセボ群で 9 例であった（表 2.7.3.2-6）。

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 の群間差は、手術歴（0、1、2、>2 回）が多いほど大きい傾向がみられたが、いずれ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。

ITT 集団（参考資料）

手術歴 0 回の被験者はメポリズマブ群で 29 例及びプラセボ群で 31 例、手術歴 1 回の被験者はメポリズマブ群で 30 例及びプラセボ群で 30 例、手術歴 2 回の被験者はメポリズマブ群で 11 例及びプラセボ群で 14 例、手術歴 3 回以上の被験者はメポリズマブ群で 14 例及びプラセボ群で 9 例であった（表 2.7.3.2-7）。

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 の群間差は、手術歴（0、1、2、>2 回）が多いほど大きい傾向がみられたが、いずれにおいても改善傾向が示された（表 2.7.3.2-29）。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 の群間差は手術歴によらず改善が認められた（表 2.7.3.2-30）。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。

2.7.3.2.2. 205687 試験

2.7.3.2.2.1. 試験対象集団

2.7.3.2.2.1.1. 205687 試験における被験者の内訳

11 ヵ国の 86 施設で 414 例がランダム化された。407 例（98%）が ITT 集団に含まれた（5.3.5.1. 205687 試験 CSR Section 5.1.2）。被験者の内訳及び投与中止理由の要約をそれぞれ表 2.7.3.3-1 及び表 2.7.3.3-2 に示す。

2.7.3.2.2.1.2. 205687 試験の人口統計学的特性

ITT 集団の人口統計学的特性は、投与群間で概ね同様であった（表 2.7.3.3-3）。平均年齢は 48.8 歳で、参加者の 14%が 65 歳以上であった。被験者の半数以上（65%）が男性であった。ほとんどの被験者は白人（92%）で、13%はヒスパニック／ラテン民族であった。

2.7.3.2.2.1.3. 205687 試験のベースライン特性

CRSwNP の病歴

ベースラインでの CRSwNP の診断からの平均期間は、ITT 集団で 11.41 年であり、投与群間で同程度であった（表 2.7.3.3-3）。被験者の約半数が 10 年以上 NP と診断されており、約 30%が 15 年以上 NP と診断されていた。すべての被験者が過去 10 年間に NP の手術を 1 回以上受けており、被験者の 70%で 1～2 回の手術歴があった。手術歴が 1 回の被験者は、メポリズマブ群で 52%、プラセボ群で 40%であった。被験者の約半数（48%）が、スクリーニング前の 12 ヵ月間に NP に対する OCS を 1 コース以上受けていた。

CRSwNP のベースラインの疾患特性

ITT 集団でのベースラインの CRSwNP の疾患特性は投与群間で同様であった。NP スコア（中央判定）の合計の平均値は最高 8 中 5.5 であった。VAS スコアの平均値は、最高 10 中、鼻閉で 8.97、全般的症状で 9.07 であった。SNOT-22 総スコアの平均値は、最高 110 中、64.1 であった（5.3.5.1. 205687 試験 CSR Section 5.4.2）。

喘息

ITT 集団の 71%がスクリーニング時に喘息と診断された。スクリーニング直前 12 ヵ月間に喘息増悪を発現した被験者は少なかった（メポリズマブ群及びプラセボ群でそれぞれ 26%及び 15%）（5.3.5.1. 205687 試験 CSR Section 5.4.3.1）。

2.7.3.2.2.1.4. 205687 試験における曝露

治験薬への曝露期間はメポリズマブ群とプラセボ群で同程度であり、平均曝露期間はそれぞれ 11.3 ヵ月及び 11.2 ヵ月であった（5.3.5.1. 205687 試験 CSR Table 21）。

2.7.3.2.2.2. 有効性の co-primary endpoint の結果

2.7.3.2.2.2.1. NP スコアの合計のベースラインからの変化量

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。

海外における初回申請前の FDA の要求に従った post-hoc 解析において、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 は、プラセボ群の 0.01 に対してメポリズマブ群では-0.98 であった。ベースラインからの変化量の LS mean の群間差は-0.99（95% CI：-1.36, -0.61、p<0.001）であり、統計学的に有意な改善が認められた（表 2.7.3.3-7）。この結果は、事前に計画された co-primary endpoint の解析の結果を支持するものであった（5.3.5.1. 205687 試験 Additional Post-hoc Analyses Requested by a Health Authority）。

更に、NP スコアの合計について 2 つのレスポンダー解析を実施した。

手術／副鼻腔形成術を伴わない状況においてベースラインから 1.0 ポイント以上の改善（減少）を示した被験者をレスポンダーと定義した解析においては、Week 52 において、メポリズマブ群及びプラセボ群でそれぞれ 50%及び 28%の被験者がレスポンダーであった。メポリズマブ群のレスポンダーのオッズは、プラセボ群のオッズの 2.74 倍（95% CI：1.80, 4.18、p<0.001）であった（5.3.5.1. 205687 試験 CSR Section 6.1.1.3）。

もう一方の、手術／副鼻腔形成術を伴わない状況においてベースラインから 2.0 ポイント以上の改善（減少）を示した被験者をレスポンダーと定義した解析においては、Week 52 において、メポリズマブ群及びプラセボ群でそれぞれ 36%及び 13%の被験者がレスポンダーであった。メポリズマブ群のレスポンダーのオッズは、プラセボ群のオッズの 4.05 倍（95% CI：2.43, 6.76、p<0.001）であった（5.3.5.1. 205687 試験 Additional Analysis Table 20.30）。

2.7.3.2.2.2.2. 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

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。

海外における初回申請前の FDA の要求に従った post-hoc 解析において、ベースラインからの変化量の LS mean は、プラセボ群の-2.53 に対してメポリズマブ群では-4.50 であった。ベースラインからの変化量の LS mean の群間差は-1.97（95% CI：-2.63, -1.31、p<0.001）であり、統計学的に有意な改善が示された（表 2.7.3.3-7）。この結果は、事前に計画された co-primary endpoint の解析の結果を支持するものであった（5.3.5.1. 205687 試験 Additional Post-hoc Analyses Requested by a Health Authority）。

鼻閉の VAS 症状スコアの評価におけるレスポンダーは、ベースラインから 3 ポイント以上の改善（減少）が認められた被験者と定義した。Week 49～52 に、メポリズマブ群の被験者の 60%及びプラセボ群の被験者の 36%がレスポンダーの定義を満たした。Week 49～52 において、メポリズマブ群のレスポンダーのオッズは、プラセボ群のオッズの 2.66 倍（95% CI：1.77, 4.00、p<0.001）であった（5.3.5.1. 205687 試験 Additional Analysis Table 2.81）。

2.7.3.2.2.3. 有効性の副次評価項目の結果

2.7.3.2.2.3.1. Week 52 までの初回手術までの時間

メポリズマブ群の被験者は、52 週間の治験薬投与期間を通してプラセボ群の被験者より鼻手術を受ける確率が低かった（5.3.5.1. 205687 試験 CSR Figure 13）。Week 52 までに、64 例で鼻手術が 69 件実施され、メポリズマブ群では 18 例（9%）、プラセボ群では 46 例（23%）であった（表 2.7.3.3-8）。ほとんどの被験者は 1 回のみ手術を受けていたが、メポリズマブ群の 2 例（<1%）、プラセボ群の 3 例（1%）が手術を 2 回受けていた。これは、メポリズマブ群で 1 年当たり 0.10、プラセボ群で 1 年当たり 0.25 の手術率に相当する（5.3.5.1. 205687 試験 CSR Table 2.46）。

重要な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、Week 52 前のいずれの時点でも、手術を受ける確率はプラセボ群と比較してメポリズマブ群で統計学的に有意に低かった（ハザード比： 0.43、95% CI： 0.25, 0.76、p=0.003）（5.3.5.1. 205687 試験 CSR Table 31）。Week 52 前に手術を受けるリスクの推定値は、メポリズマブ群で 9.2%（95% CI：5.9, 14.2）、プラセボ群で 23.6%（95% CI：18.3, 30.3）であった（Kaplan-Meier 推定値）。

Tipping point 感度分析では、初回手術までの時間の解析結果は、Cox 比例ハザードモデルにおける独立な打切り仮定（手術を受ける前に治験を中止した被験者は、中止時に打切りとする）について頑健であることが示された（5.3.5.1. 205687 試験 CSR Section 6.3.1）。

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

各 VAS 症状スコアにおけるベースライン値の平均値は最高 10 中 7.76～9.68 であり、被験者は治験薬投与期間開始時に症状が重症であったと判断された（5.3.5.1. 205687 試験 CSR Table 2.14）。治験薬投与期間を通して、各 VAS 症状スコアのベースラインからの変化量の LS mean は、プラセボ群と比較してメポリズマブ群で一貫して大きな改善を示した（5.3.5.1. 205687 試験 Post-hoc Analysis Table 207.1, Table 207.3, Table 207.5 及び Table 207.7）。

Week 52 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について、メポリズマブ群ではベースラインからの変化量の LS mean が-4.40 であったのに対し、プラセボ群では-2.57 であった。ベースラインからの変化量の LS mean の群間差は-1.82（95% CI：-2.49, -1.15、p<0.001）であり、メポリズマブ群で統計学的に有意な改善が認められた（表 2.7.3.3-8）。

Week 52 直前 4 週間においてベースラインから 2.5 ポイント以上の改善（減少）が認められた被験者をレスポンダーと定義すると、メポリズマブ群の 64%及びプラセボ群の 40%が定義を満たした。Post-hoc のレスポンダー解析の結果、Week 52 直前 4 週間においてメポリズマブ群のレスポンダーのオッズは、プラセボ群のオッズの 2.64 倍（95% CI：1.76, 3.97、p<0.001）であった（5.3.5.1. 205687 試験 Additional Analysis Table 2.82）。

2.7.3.2.2.3.3. Week 52 までに NP に対して全身性ステロイド薬を必要とする被験者の割合

Week 52 までに NP に対して 1 回以上の全身性ステロイド薬を必要とした被験者は、メポリズマブ群では 25%であったのに対し、プラセボ群では 37%であった。全身性ステロイド薬投与を受けた被験者のうち、大半は 1 回のみの投与であった［メポリズマブ群では 52 例中 32 例（62%）、プラセボ群では 74 例中 43 例（58%）］。メポリズマブ群での NP に対する全身性ステロイド薬投与を必要とする被験者のオッズは、プラセボ群のオッズと比較して統計学的に有意に低かった（オッズ比：0.58、95% CI：0.36, 0.92、p=0.020）（表 2.7.3.3-8）。

2.7.3.2.2.3.4. Week 52 の SNOT-22 総スコアのベースラインからの変化量

ベースラインの SNOT-22 総スコアは両投与群で同程度であった（5.3.5.1. 205687 試験 CSR Section 6.4）。スコアの最高 110 に対して、平均値は、メポリズマブ群で 63.7（SD：17.64）、プラセボ群で 64.4（SD：19.04）であった。

海外における初回申請前の FDA の要求に従った post-hoc 解析において、ベースラインからの変化量の LS mean は、プラセボ群の-8.83 に対し、メポリズマブ群では-27.99 であった（p<0.001）。ベースラインからの変化量の LS mean の群間差は-19.16（95% CI：- 25.80, - 12.52）（MCID である-8.9[Hopkins, 2009]以上）であった（表 2.7.3.3-8）。

この結果は、事前に計画されたこの評価項目の解析を支持するものであった。

2.7.3.2.2.3.5. 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）のベースラインからの変化量

ベースラインの複合 VAS スコアは両投与群で同程度であった（5.3.5.1. 205687 試験 CSR Section 6.2.3）。その平均値は、スコアの最高 10 に対してメポリズマブ群で 8.96（SD：0.801）、プラセボ群で 9.02（SD：0.833）であった（5.3.5.1. 205687 試験 CSR Table 2.35）。

Week 52 直前 4 週間における複合 VAS 症状スコアのベースラインからの変化量の LS mean は、メポリズマブ群で-3.95 であったのに対し、プラセボ群で-2.21 であった。Week 52 直前 4 週間におけるベースラインからの変化量の LS mean の群間差は-1.74（95% CI：-2.36,

-1.12、p<0.001）であり、メポリズマブ群で統計学的に有意な改善が認められた（表 2.7.3.3-8）。Post-hoc 解析として、ベースラインからの 2 ポイント以上の改善（減少）が認められた被験者をレスポンダーと定義し解析した結果、Week 52 直前 4 週間においてメポリズマブ群のレスポンダーのオッズは、プラセボ群のオッズの 2.91 倍（95% CI：1.94, 4.38、p<0.001）であった（5.3.5.1. 205687 試験 Additional Analysis Table 2.83）。

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

Week 52 直前 4 週間における嗅覚消失 VAS スコアのベースラインからの変化量は、CRSwNP に関連する他の症状の評価と比較して治療に対する反応の程度が小さく、ベースラインからの変化量の LS mean はメポリズマブ群で-3.00、プラセボ群で-1.49 であった。（表 2.7.3.3-8）。Week 52 直前 4 週間におけるベースラインからの変化量の LS mean の群間差は- 1.51（95% CI：-2.15, -0.87、p<0.001）であり、他の VAS 症状評価と同様に、メポリズマブ群で統計学的に有意な改善が認められた（表 2.7.3.3-8）。Post-hoc 解析として、ベースラインからの 3 ポイント以上の改善（減少）が認められた被験者をレスポンダーと定義し解析した結果、Week 52 直前 4 週間においてメポリズマブ群のレスポンダーのオッズは、プラセボ群のオッズの 2.33 倍（95% CI：1.48, 3.68、p<0.001）であった（5.3.5.1. 205687 試験 Additional Analysis Table 2.84）。

2.7.3.2.2.4. その他の評価項目の結果

2.7.3.2.2.4.1. 喘息合併患者の評価

喘息を合併する被験者は、メポリズマブ群で 140 例（68%）、プラセボ群で 149 例（74%）であった。

喘息症状コントロール

ACQ-5 で評価したベースライン時の被験者の喘息のコントロールは不良であった。平均スコアはメポリズマブ群では 2.38（SD：1.356）、プラセボ群では 2.15（SD：1.364）であった（5.3.5.1. 205687 試験 CSR Section 6.10.1）。Week 52 の ACQ-5 スコアの LS mean は、メポリズマブ群で 1.14（ベースラインからの変化量の LS mean は-1.12）、プラセボ群で 1.80（ベースラインからの変化量の LS mean は-0.46）であった（表 2.7.3.3-8）。ベースラインからの変化量の LS mean の群間の差（-0.66）は、メポリズマブ群において統計学的に有意であった（95% CI：-0.92, -0.40、p<0.001）。post-hoc のレスポンダー解析では、レスポンダーはベースラインから 0.5 ポイント以上の改善（減少）（MCID）を示した被験者と定義した。Week 52 時点で、プラセボ群の 35%及びメポリズマブ群の 57%の喘息を合併する被験者がレスポンダーの定義を満たした。Week 52 時点で、メポリズマブ群のレスポンダーのオッズは、プラセボ群のオッズの 2.42 倍（95% CI：1.43, 4.11、p = 0.001）であった（表 2.7.3.3-8）。

喘息増悪

スクリーニング時において、喘息を合併する 289 例の被験者は治験登録直前 12 ヵ月間に合計 125 回の増悪を経験し、喘息を合併する被験者集団における増悪の粗発現率（crude rate）は 1 年当たり 0.43 回であった（メポリズマブ群で 1 年当たり 0.50 回の増悪、プラセボ群で 1 年当たり 0.37 回の増悪）（5.3.5.1. 205687 試験 CSR Section 6.10.2）。Week 52 までに、メポリズマブ群では 6 例（4%）に 6 回の喘息増悪が認められたのに対し、プラセボ群では 11 例（7%）に 20 回の増悪が認められた。Post-hoc 解析での増悪回数は、メポリズマブ群の喘息を合併する被験者では 1 年当たり 0.05（95% CI：0.02, 0.12）、プラセボ群の喘息を合併する被験者では 1 年当たり 0.15（95% CI：0.08, 0.26）であった。喘息を合併する被験者の増悪率は、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）。

2.7.3.2.2.5. 部分集団解析

Co-primary endpoint 及び重要な副次評価項目である Week 52 までの初回手術までの時間について、性別（男性、女性）、年齢（18～<40、40～<65、≥65 歳）、人種（アフリカ系アメリカ人／アフリカ人、白人、アジア人）、地域（欧州、米国、世界の他の地域）、喘息の合併（喘息の合併あり、喘息の合併なし）、アスピリン喘息（AERD）の合併（AERD の合併あり、AERD の合併なし）、NP に対する過去の手術回数（1、2、>2）及びベースライン血中好酸球数（カテゴリー：≤0.3、>0.3～≤0.5、>0.5～≤0.7、>0.7 GI/L）並びにベースライン血中好酸球数（閾値：<0.15、≥0.15、及び<0.3、≥0.3 GI/L）の部分集団解析を行った。

Co-primary endpoint である 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 VAS 症状スコアのベースラインからの変化量並びに重要な副次評価項目である Week 52 までの初回手術までの時間についての部分集団解析の結果は、ITT 集団で認められた結果と概ね同様であった（5.3.5.1. 205687 試験 CSR Table 25, Table 27, Table 2.27、5.3.5.1. 205687 Additional Analysis Table 20.3, Table 20.4, Table 20.5, Table 20.6, Table 20.7, Table 20.8, Table 20.9, Table 20.10, Table 21.3, Table 21.12）。

2.7.3.2.3. MPP111782 試験

本試験には最大 110 例の組入れを計画し、計 109 例が組み入れられた。そのうち Intent-to-Treat（ITT）集団には 105 例（メポリズマブ群 54 例、プラセボ群 51 例）が含まれた（5.3.5.1. MPP111782 試験 CSR Table 1.2）。

人口統計学的特性は投与群間で同様であった。試験対象集団は主に白人（97%）であり、半数以上が男性（71%）であった。被験者の大半は喘息の病歴を有していた［メポリズマブ群 44 例（81%）及びプラセボ群 38 例（75%）］。喘息の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、喘息を有する被験者の大半は前年に増悪はみられなかった［メポリズマブ群 41 例（93%）、プラセボ群 35 例（92%）］。喘息の平均持続期間はメポリズマブ群で 180.3 ヵ月、プラセボ群で 160.4 ヵ月であった（5.3.5.1. MPP111782 試験 CSR Table 1.9, Table 1.10, Table 1.11）。

MPP111782 試験では、試験開始時に NP に対する手術を要する被験者を組み入れた。MPP111782 試験では、治療期間の終了時に手術の必要性を評価した。症状が重い側の鼻腔

の NP スコア及び NP の全般的な VAS 症状スコアの評価（表 2.7.3.1-2）に基づき、手術の要否を評価し、手術が不要な被験者をレスポンダー、手術が必要な被験者をノンレスポンダーに分類した。なお、欠測データのある被験者はノンレスポンダーと判断した。

主要評価項目は、本試験のパート A 終了時（Week 25）に手術の必要性が低下した被験者数とし、主要解析対象集団は事前に Per Protocol（PP）集団と定義した。Week 25 の時点で、メポリズマブ 750 mg 静脈内投与の群では、プラセボ群と比較してレスポンダーの割合が有意に高かった（メポリズマブ群 33%に対してプラセボ群 10%、p=0.003）（表 2.7.3.2-35）。ITT 集団でも統計学的に有意な差が認められた（p=0.006）。

表 2.7.3.2-35　Week 25 までに NP 手術を必要とした被験者数の減少に関する要約及び解析（MPP111782、PP 及び ITT 集団）

		Number (%) of Participants		
		Placebo	Mepolizumab 750 mg IV	Mid-point p-value[a]
PP Population	N	51	49	0.003
	Responder	5 (10)	16 (33)	
	Non-responder	46 (90)	33 (67)	
ITT Population	N	51	54	0.006
	Responder	5 (10)	16 (30)	
	Non-responder	46 (90)	38 (70)	

Sources: 5.3.5.1, MPP111782 CSR Table 8 and Table 9
Abbreviations: ITT = intent to treat; IV = intravenous; Non-responder (NR) = did require surgery; Responder = Did not require surgery; PP = Per Protocol
a. Fisher's Exact Test using midpoint p-value [Lancaster, 1961]
Notes: The PP Population was pre-defined as the primary population for the analysis of efficacy in this study. The last dose of study drug for all participants was scheduled at Week 21. Participants with missing data at Week 25 were considered non-responders.

副次評価項目である NP スコアについては、PP 集団では Week 25 時点でスコアが悪かった側の鼻腔の NP スコアが減少（改善）した確率は、プラセボ群と比較してメポリズマブ群で高かった（オッズ比：5.22、95% CI：0.99, 27.44、p=0.051）（5.3.5.1. MPP111782 試験 CSR Table 2.12）。同様の結果は Week 25 の ITT 集団でも認められた（オッズ比：6.62、95% CI：1.27, 34.49、p=0.025）（5.3.5.1. MPP111782 試験 CSR Table 2.13）。いずれの投与群もスコアが悪かった側の鼻腔の NP スコアは経時的に減少する傾向が認められたが、この傾向はプラセボ群よりもメポリズマブ群で顕著であった。

副次評価項目である NP の全般的な VAS 症状スコアについては、PP 集団では Week 25 の VAS の群間差は、-1.81（95% CI：-2.90, -0.71、p=0.001）（5.3.5.1. MPP111782 試験 CSR Table 2.15）であった。この結果は、Week 25 の ITT 集団の結果により支持された（群間差：-1.84、95% CI：-2.92, -0.76、p=0.001）（5.3.5.1. MPP111782 試験 CSR Table 2.16）。

2.7.3.3.　全試験を通しての結果の比較と解析

メポリズマブの臨床的有効性は、メポリズマブ 100 mg 皮下投与を検討した 209692 試験及び 205687 試験の結果を主として評価した。本 2.7.3.3 では、治験薬投与期間及び投与量が同一の第 III 相試験である 209692 試験及び 205687 試験について、試験間比較を提示し要約した。2 試験の有効性データの統合は実施しなかった。

2.7.3.3.1. 試験対象集団

209692 試験の該当症例除外 ITT 集団（評価資料）及び 205687 試験の ITT 集団

209692 試験及び 205687 試験の被験者の内訳及び投与中止理由の概要をそれぞれ表 2.7.3.3-1 及び表 2.7.3.3-2 に示す。ほとんどの被験者（209692 試験 87%、205687 試験 92%）が試験を完了した。両試験で最も多い治験中止理由は被験者からの申し出であった（209692 試験 7%、205687 試験 8%）（表 2.7.3.3-1）。治験薬の投与を中止した被験者の割合は両試験で同程度であり（209692 試験 13%、205687 試験 14%）、両試験で最も多い治験薬投与中止理由は被験者からの申し出であった（209692 試験 7%、205687 試験 7%）（表 2.7.3.3-2）。両試験の試験対象集団は再発性の重症の CRSwNP 患者の特性を反映していた（表 2.7.3.3-3）。209692 試験の被験者と比較して 205687 試験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 被験者の内訳（209692 試験、該当症例除外 ITT 集団及び 205687 試験、ITT 集団）

	209692			205687		
	Placebo (N=83)	Mepolizumab 100 mg SC (N=80)	Total (N=163)	Placebo (N=201)	Mepolizumab 100 mg SC (N=206)	Total (N=407)
Participant Status, n(%)						
Completed to Week 52	68 (82%)	74 (93%)	142 (87%)	184 (92%)	189 (92%)	373 (92%)
Withdrawn Prior to Week 52	15 (18%)	6 (8%)	21 (13%)	17 (8%)	17 (8%)	34 (8%)
Primary reason for study withdrawal[a] Subreason[b], n(%)						
Adverse event	1 (1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
Lack of efficacy	6 (7%)	1 (1%)	7 (4%)	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Pregnancy	0	1 (1%)	1 (<1%)	0	0	0
Withdrawal by participant	8 (10%)	4 (5%)	12 (7%)	16 (8%)	17 (8%)	33 (8%)
Burden of procedures	1 (1%)	0	1 (<1%)	0	2 (<1%)	2 (<1%)
Participant relocated	0	1 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)
Frequency of visits	2 (2%)	0	2 (1%)	2 (<1%)	0	2 (<1%)
Other[c]	5 (6%)	3 (4%)	8 (5%)	13 (6%)	12 (6%)	25 (6%)
Outcome of Adverse Events Which Led to Study Withdrawal						
Non-fatal	1 (1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
Fatal	0	0	0	0	0	0

Sources: 5.3.5.1, 209692 Additional analysis Table 11.6; 205687 CSR Table 1.3
Abbreviations: AE = adverse event; ITT = intent-to-treat; SC = subcutaneous
Note: For Study 209692, percentages for subreasons may sum to more or less than 100%. Subjects may have more than one subreason underneath a single primary reason. Subjects are not required to indicate subreasons.
a. Only one primary reason was permitted.
b. Participants were not required to indicate subreasons, therefore, the percentages may not sum to 100%.
c. Includes Participants [redacted] (placebo) and [redacted] (mepolizumab 100 mg SC) where specify field indicated withdrawal due to AE.

表 2.7.3.3-2 治験薬投与状況及び投与中止理由の概要
（209692 試験、該当症例除外 ITT 集団及び 205687 試験、ITT 集団）

	209692			205687		
	Placebo (N=83)	Mepo 100 mg SC (N=80)	Total (N=163)	Placebo (N=201)	Mepo 100 mg SC (N=206)	Total (N=407)
Study treatment completion status, n(%)						
Completed study treatment as scheduled	68 (82%)	74 (93%)	142 (87%)	167 (83%)	183 (89%)	350 (86%)
Withdrew early from study treatment	15 (18%)	6 (8%)	21 (13%)	34 (17%)	23 (11%)	57 (14%)
Prematurely discontinued study treatment and study at the same time	NA	NA	NA	7 (3%)	8 (4%)	15 (4%)
Prematurely discontinued study treatment and continued in study	NA	NA	NA	27 (13%)	15 (7%)	42 (10%)
Completed study with off-treatment assessments[a]	NA	NA	NA	17 (8%)	7 (3%)	24 (6%)
Did not complete study[b]	NA	NA	NA	10 (5%)	8 (4%)	18 (4%)
Primary Reason[b]/Subreason[d] for Treatment Discontinuation, n(%)						
Adverse event	1 (1%)	0	1 (<1%)	4 (2%)	4 (2%)	8 (2%)
Lack of efficacy	6 (7%)	1 (1%)	7 (4%)	11 (5%)	5 (2%)	16 (4%)
Physician decision	0	0	0	2 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)
Protocol deviation	0	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Participant reached protocol-defined stopping criteria	1 (1%)	1 (1%)	2 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
Participant met GSK defined liver chemistry stopping criteria	1 (1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
Pregnancy	0	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
Withdrawal by participant	7 (8%)	4 (5%)	11 (7%)	15 (7%)	12 (6%)	27 (7%)
Burden of procedure	1 (1%)	0	1 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	4 (1%)
Participant relocated	0	1 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)
Frequency of visits	2 (2%)	0	2 (1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)
Other[c]	4 (5%)	3 (4%)	7 (4%)	13 (6%)	7 (3%)	20 (5%)

Sources: 5.3.5.1, 209692 Additional analysis Table 11.8; 205687 CSR Table 1.1
Abbreviations: GSK = GlaxoSmithKline; ITT = intent-to-treat; Mepo = mepolizumab; NA = Not available
Note: Subject [redacted] (Mepolizumab) prematurely withdrew from study treatment reaching protocol-defined stopping criteria. No subreason was selected.

a. Includes data reported up to Week 52.
b. Only one primary reason was permitted.
c. Includes Participant [redacted] (placebo) where specify field indicated withdrawal due to SAE.
d. Percentages for subreasons may sum to more or less than 100%. Subjects may have more than one subreason underneath a single primary reason. Subjects are not required to indicate subreasons.

表 2.7.3.3-3　人口統計学的特性及びベースライン特性
（209692 試験、該当症例除外 ITT 集団及び 205687 試験、ITT 集団）

	209692		205687	
	Placebo (N=83)	**Mepolizumab 100 mg SC (N= 80)**	**Placebo (N=201)**	**Mepolizumab 100 mg SC (N=206)**
Sex, n (%)				
Male	54 (65%)	51 (64%)	125 (62%)	139 (67%)
Female	29 (35%)	29 (36%)	76 (38%)	67 (33%)
Age (years)[a], n (%)				
Mean (SD)	52.1 (13.19)	52.5 (10.65)	48.9 (12.46)	48.6 (13.55)
Min, Max	27, 84	30, 77	20, 82	18, 79
Age group (years)[a], n (%)				
18-<40	16 (19%)	10 (13%)	52 (26%)	64 (31%)
40-<65	52 (63%)	62 (78%)	122 (61%)	113 (55%)
≥65	15 (18%)	8 (10%)	27 (13%)	29 (14%)
65-74	NC	NC	23 (11%)	23 (11%)
75-84	NC	NC	4 (2%)	6 (3%)
≥85	NC	NC	0	0
Ethnicity, n (%)				
Hispanic/Latino	0	0	29 (14%)	24 (12%)
Not Hispanic/Latino	83 (100%)	80 (100%)	172 (86%)	182 (88%)
Race detail, n (%)				
White - White/Caucasian/ European Heritage	24 (29%)	24 (30%)	183 (91%)	190 (92%)
Asian - East Asian Heritage	14 (17%)	15 (19%)	7 (3%)	6 (3%)
Asian - Japanese Heritage	44 (53%)	41 (51%)	0	0
Black or African American	0	0	4 (2%)	5 (2%)
White - Arabic/North African Heritage	0	0	4 (2%)	2 (<1%)
Asian - Central/South Asian Heritage	0	0	1 (<1%)	2 (<1%)
Asian - South East Asian Heritage	1 (1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)
Multiple	0	0	1 (<1%)	0
Body mass index (kg/m^2)				
Mean (SD)	24.624 (4.2372)	25.514 (3.1522)	28.174 (5.4583)	28.153 (5.2684)
Min, Max	17.61, 39.64	19.47, 36.95	17.34, 49.29	18.59, 44.71
Duration NP (years), n(%)				
n	81	77	201	206
<1	3 (4%)	6 (8%)	4 (2%)	0
≥1 to <5	23 (28%)	17 (22%)	35 (17%)	47 (23%)
≥5 to <10	21 (26%)	14 (18%)	61 (30%)	60 (29%)

	209692		205687	
	Placebo (N=83)	**Mepolizumab 100 mg SC (N= 80)**	**Placebo (N=201)**	**Mepolizumab 100 mg SC (N=206)**
≥10 to <15	10 (12%)	17 (22%)	40 (20%)	42 (20%)
≥15 to <20	9 (11%)	7 (9%)	35 (17%)	27 (13%)
≥20 to <25	9 (11%)	6 (8%)	13 (6%)	11 (5%)
≥25	6 (7%)	10 (13%)	13 (6%)	19 (9%)
Duration NP (years)				
n	81	77	201	206
Mean (SD)	11.0 (9.11)	12.0 (9.19)	11.46 (8.273)	11.36 (8.522)
Median	8.8	10.8	10.00	9.00
Min, Max	0, 39	0, 37	0.6, 48.0	1.0, 42.0
Prior nasal surgery (lifetime), n (%)[b]				
n	82	80	201	206
0	29 (35%)	28 (35%)	0	0
1	30 (37%)	27 (34%)	81 (40%)	108 (52%)
2	14 (17%)	11 (14%)	47 (23%)	47 (23%)
3	2 (2%)	7 (9%)	35 (17%)	27 (13%)
4	4 (5%)	3 (4%)	12 (6%)	13 (6%)
5	0	2 (3%)	15 (7%)	4 (2%)
>5	3 (4%)	2 (3%)	11 (5%)	7 (3%)
Number of courses of systemic CS for NP (previous 12 months), n (%)				
n	83	80	201	206
0	35 (42%)	41 (51%)	110 (55%)	100 (49%)
1	38 (46%)	27 (34%)	47 (23%)	64 (31%)
2	6 (7%)	5 (6%)	18 (9%)	17 (8%)
>2	NC	NC	26 (13%)	25 (12%)
3	1 (1%)	3 (4%)	NC	NC
4	0	1 (1%)	NC	NC
5	3 (4%)	0	NC	NC
6	0	3 (4%)	NC	NC
7	0	0	NC	NC

Sources: 5.3.5.1, 209692 Additional analysis Table 11.13, Table 11.16 and Table 11.17; 205687 CSR, Table 1.11 and Table 1.14; 205687 ISS, Table 1.7

Abbreviations: CS = corticosteroid; Max = maximum; Min = minimum; NC = not calculated; NP = Nasal Polyps; SC = subcutaneous; SD = standard deviation; VAS = visual analogue scale

Note: Subject [redacted] is included in the South East Asia Heritage Count for placebo as per source data, however the actual heritage for this subject has been confirmed to be East Asian.

Note: Subjects [redacted] and [redacted] met entry criteria but rated their overall VAS symptoms between 0-1.

Note: Two patients with concurrent asthma ([redacted] and [redacted]) do not have exacerbation history recorded.

a. Age was derived at the date of the Screening Visit from reported year of birth and imputed day and month of 30 June.

b. Number of previous surgeries for NP in the past 10 years for Study 205687.

209692 試験の ITT 集団（参考資料）及び 205687 試験の ITT 集団

209692 試験及び 205687 試験の被験者の内訳及び投与中止理由の概要をそれぞれ表 2.7.3.3-4 及び表 2.7.3.3-5 に示す。ほとんどの被験者（209692 試験 87%、205687 試験 92%）が試験を完了した。両試験で最も多い治験中止理由は被験者からの申し出であった（209692 試験 8%、205687 試験 8%）（表 2.7.3.3-4）。治験薬の投与を中止した被験者の割合は両試験で同程度であり（209692 試験 13%、205687 試験 14%）、両試験で最も多い治験薬投与中止理由は被験者からの申し出であった（209692 試験 7%、205687 試験 7%）（表 2.7.3.3-5）。両試験の試験対象集団は再発性の重症の CRSwNP 患者の特性を反映していた

（表 2.7.3.3-6）。209692 試験の被験者と比較して 205687 試験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 2.7.3.3-4　被験者の内訳（209692 試験及び 205687 試験、ITT 集団）

	209692			205687		
	Placebo (N=85)	**Mepolizumab 100 mg SC (N=84)**	**Total (N=169)**	**Placebo (N=201)**	**Mepolizumab 100 mg SC (N=206)**	**Total (N=407)**
Participant Status, n(%)						
Completed to Week 52	69 (81%)	78 (93%)	147 (87%)	184 (92%)	189 (92%)	373 (92%)
Withdrawn Prior to Week 52	16 (19%)	6 (7%)	22 (13%)	17 (8%)	17 (8%)	34 (8%)
Primary reason for study withdrawal[a] Subreason[b], n(%)						
Adverse event	1 (1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
Lack of efficacy	6 (7%)	1 (1%)	7 (4%)	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Pregnancy	0	1 (1%)	1 (<1%)	0	0	0
Withdrawal by participant	9 (11%)	4 (5%)	13 (8%)	16 (8%)	17 (8%)	33 (8%)
Burden of procedures	1 (1%)	0	1 (<1%)	0	2 (<1%)	2 (<1%)
Participant relocated	0	1 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)
Frequency of visits	2 (2%)	0	2 (1%)	2 (<1%)	0	2 (<1%)
Other[c]	6 (7%)	3 (4%)	9 (5%)	13 (6%)	12 (6%)	25 (6%)
Outcome of Adverse Events Which Led to Study Withdrawal						
Non-fatal	1 (1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
Fatal	0	0	0	0	0	0

Sources: 5.3.5.1, 209692 CSR Table 1.6; 205687 CSR Table 1.3
Abbreviations: AE = adverse event; ITT = intent-to-treat; SC = subcutaneous
Note: For Study 209692, percentages for subreasons may sum to more or less than 100%. Subjects may have more than one subreason underneath a single primary reason. Subjects are not required to indicate subreasons.
a. Only one primary reason was permitted.
b. Participants were not required to indicate subreasons, therefore, the percentages may not sum to 100%.
c. Includes Participants [redacted](placebo) and [redacted](mepolizumab 100 mg SC) where specify field indicated withdrawal due to AE.

表 2.7.3.3-5　治験薬投与状況及び投与中止理由の概要
（209692 試験及び 205687 試験、ITT 集団）

	209692			205687		
	Placebo (N=85)	**Mepo 100 mg SC (N=84)**	**Total (N=169)**	**Placebo (N=201)**	**Mepo 100 mg SC (N=206)**	**Total (N=407)**
Study treatment completion status, n(%)						
Completed study treatment as scheduled	69 (81%)	78 (93%)	147 (87%)	167 (83%)	183 (89%)	350 (86%)
Withdrew early from study treatment	16 (19%)	6 (7%)	22 (13%)	34 (17%)	23 (11%)	57 (14%)

	209692			205687		
	Placebo (N=85)	**Mepo 100 mg SC (N=84)**	**Total (N=169)**	**Placebo (N=201)**	**Mepo 100 mg SC (N=206)**	**Total (N=407)**
Prematurely discontinued study treatment and study at the same time	NA	NA	NA	7 (3%)	8 (4%)	15 (4%)
Prematurely discontinued study treatment and continued in study	NA	NA	NA	27 (13%)	15 (7%)	42 (10%)
Completed study with off-treatment assessments[a]	NA	NA	NA	17 (8%)	7 (3%)	24 (6%)
Did not complete study[b]	NA	NA	NA	10 (5%)	8 (4%)	18 (4%)
Primary Reason[b]/Subreason[d] for Treatment Discontinuation, n(%)						
Adverse event	1 (1%)	0	1 (<1%)	4 (2%)	4 (2%)	8 (2%)
Lack of efficacy	6 (7%)	1 (1%)	7 (4%)	11 (5%)	5 (2%)	16 (4%)
Physician decision	0	0	0	2 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)
Protocol deviation	0	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Participant reached protocol-defined stopping criteria	1 (1%)	1 (1%)	2 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
Participant met GSK defined liver chemistry stopping criteria	1 (1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
Pregnancy	0	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
Withdrawal by participant	8 (9%)	4 (5%)	12 (7%)	15 (7%)	12 (6%)	27 (7%)
Burden of procedure	1 (1%)	0	1 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	4 (1%)
Participant relocated	0	1 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)
Frequency of visits	2 (2%)	0	2 (1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)
Other[c]	5 (6%)	3 (4%)	8 (5%)	13 (6%)	7 (3%)	20 (5%)

Sources: 5.3.5.1, 209692 CSR Table1.8; 205687 CSR Table 1.1
Abbreviations: GSK = GlaxoSmithKline; ITT = intent-to-treat; Mepo = mepolizumab; NA = Not available;
Note: Subject [redacted](Mepolizumab) prematurely withdrew from study treatment reaching protocol-defined stopping criteria. No subreason was selected.

a. Includes data reported up to Week 52.
b. Only one primary reason was permitted.
c. Includes Participant [redacted] (placebo) where specify field indicated withdrawal due to SAE.
d. Percentages for subreasons may sum to more or less than 100%. Subjects may have more than one subreason underneath a single primary reason. Subjects are not required to indicate subreasons.

表 2.7.3.3-6　人口統計学的特性及びベースライン特性
（209692 試験及び 205687 試験、ITT 集団）

	209692		205687	
	Placebo (N=85)	**Mepolizumab 100 mg SC (N= 84)**	**Placebo (N=201)**	**Mepolizumab 100 mg SC (N=206)**
Sex, n (%)				
Male	56 (66%)	53 (63%)	125 (62%)	139 (67%)
Female	29 (34%)	31 (37%)	76 (38%)	67 (33%)
Age (years)[a], n (%)				
Mean (SD)	51.8 (13.23)	52.4 (10.53)	48.9 (12.46)	48.6 (13.55)
Min, Max	27, 84	30, 77	20, 82	18, 79
Age group (years)[a], n (%)				
18-<40	17 (20%)	10 (12%)	52 (26%)	64 (31%)
40-<65	53 (62%)	66 (79%)	122 (61%)	113 (55%)
≥65	15 (18%)	8 (10%)	27 (13%)	29 (14%)
65-74	NC	NC	23 (11%)	23 (11%)
75-84	NC	NC	4 (2%)	6 (3%)
≥85	NC	NC	0	0
Ethnicity, n (%)				
Hispanic/Latino	0	0	29 (14%)	24 (12%)
Not Hispanic/Latino	85 (100%)	84 (100%)	172 (86%)	182 (88%)
Race detail, n (%)				
White - White/Caucasian/ European Heritage	24 (28%)	24 (29%)	183 (91%)	190 (92%)
Asian - East Asian Heritage	14 (16%)	15 (18%)	7 (3%)	6 (3%)
Asian - Japanese Heritage	46 (54%)	45 (54%)	0	0
Black or African American	0	0	4 (2%)	5 (2%)
White - Arabic/North African Heritage	0	0	4 (2%)	2 (<1%)
Asian - Central/South Asian Heritage	0	0	1 (<1%)	2 (<1%)
Asian - South East Asian Heritage	1 (1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)
Multiple	0	0	1 (<1%)	0
Body mass index (kg/m^2)				
Mean (SD)	24.664 (4.2115)	25.459 (3.1165)	28.174 (5.4583)	28.153 (5.2684)
Min, Max	17.61, 39.64	19.47, 36.95	17.34, 49.29	18.59, 44.71
Duration NP (years), n(%)				
n	83	81	201	206
<1	4 (5%)	6 (7%)	4 (2%)	0
≥1 to <5	23 (28%)	18 (22%)	35 (17%)	47 (23%)
≥5 to <10	21 (25%)	16 (20%)	61 (30%)	60 (29%)
≥10 to <15	11 (13%)	17 (21%)	40 (20%)	42 (20%)

	209692		205687	
	Placebo (N=85)	**Mepolizumab 100 mg SC (N= 84)**	**Placebo (N=201)**	**Mepolizumab 100 mg SC (N=206)**
≥15 to <20	9 (11%)	7 (9%)	35 (17%)	27 (13%)
≥20 to <25	9 (11%)	7 (9%)	13 (6%)	11 (5%)
≥25	6 (7%)	10 (12%)	13 (6%)	19 (9%)
Duration NP (years)				
n	83	81	201	206
Mean (SD)	10.9 (9.08)	11.9 (9.09)	11.46 (8.273)	11.36 (8.522)
Median	8.8	10.5	10.00	9.00
Min, Max	0, 39	0, 37	0.6, 48.0	1.0, 42.0
Prior nasal surgery (lifetime), n (%)[b]				
n	84	84	201	206
0	31 (37%)	29 (35%)	0	0
1	30 (36%)	30 (36%)	81 (40%)	108 (52%)
2	14 (17%)	11 (13%)	47 (23%)	47 (23%)
3	2 (2%)	7 (8%)	35 (17%)	27 (13%)
4	4 (5%)	3 (4%)	12 (6%)	13 (6%)
5	0	2 (2%)	15 (7%)	4 (2%)
>5	3 (4%)	2 (2%)	11 (5%)	7 (3%)
Number of courses of systemic CS for NP (previous 12 months), n (%)				
n	85	84	201	206
0	35 (41%)	42 (50%)	110 (55%)	100 (49%)
1	40 (47%)	30 (36%)	47 (23%)	64 (31%)
2	6 (7%)	5 (6%)	18 (9%)	17 (8%)
>2	NC	NC	26 (13%)	25 (12%)
3	1 (1%)	3 (4%)	NC	NC
4	0	1 (1%)	NC	NC
5	3 (4%)	0	NC	NC
6	0	3 (4%)	NC	NC
7	0	0	NC	NC

Sources: 5.3.5.1, 209692 CSR Table 1.13, Table 1.16 and Table 1.17; 205687 CSR, Table 1.11 and Table 1.14; 205687 ISS, Table 1.7
Abbreviations: CS = corticosteroid; Max = maximum; Min = minimum; NC = not calculated; NP = Nasal Polyps; SC = subcutaneous; SD = standard deviation; VAS = visual analogue scale
Note: Subject [redacted] is included in the South East Asia Heritage Count for placebo as per source data, however the actual heritage for this subject has been confirmed to be East Asian.
Note: Subjects [redacted] and [redacted] met entry criteria but rated their overall VAS symptoms between 0-1.
Note: Two patients with concurrent asthma ([redacted] and [redacted]) do not have exacerbation history recorded.
a. Age was derived at the date of the Screening Visit from reported year of birth and imputed day and month of 30 June.
b. Number of previous surgeries for NP in the past 10 years for Study 205687.

2.7.3.3.2. 全有効性試験の結果の比較検討

209692 試験の該当症例除外 ITT 集団（評価資料）及び 205687 試験の ITT 集団

209692 試験及び 205687 試験の co-primary endpoint 及び副次評価項目の結果を表 2.7.3.3-7 及び表 2.7.3.3-8 に示す。209692 試験におけるメポリズマブの有効性の結果は、205687 試験の結果から支持された。

表 2.7.3.3-7　co-primary endpoint の結果（209692 試験、該当症例除外 ITT 集団及び 205687 試験、ITT 集団）

	209692		205687	
	Placebo (N=83)	**Mepolizumab 100 mg SC (N=80)**	**Placebo (N=201)**	**Mepolizumab 100 mg SC (N=206)**
Total ENP score (centrally read) at baseline				
n	83	80	201	206
Mean (SD)	6.1 (1.25)	5.9 (1.27)	5.6 (1.41)	5.4 (1.17)
Total ENP Score (Centrally Read) at Week 52				
n[a]	71	72	180	184
n[b]	12	8	21	22
LS mean (SE)	5.79 (0.164)	5.36 (0.164)	5.49 (0.136)	4.50 (0.134)
LS mean change (SE)	-0.19 (0.164)	-0.65 (0.164)	0.01 (0.136)	-0.98 (0.134)
Difference (mepo-placebo)		-0.43		-0.99
95%CI		(-0.89, -0.03)		(-1.36, -0.61)
p-value		0.067		<0.001
VAS Nasal Obstruction Score at baseline				
n	83	80	201	206
Mean (SD)	8.59 (1.260)	8.60 (1.249)	9.02 (0.828)	8.92 (0.832)
VAS Nasal Obstruction Score (Weeks 49-52)				
n[a]	66	68	183	187
n[b]	17	12	18	19
LS mean (SE)	6.79 (0.333)	5.36 (0.336)	6.44 (0.240)	4.47 (0.238)
LS mean change (SE)	-1.80 (0.333)	-3.23 (0.336)	-2.53 (0.240)	-4.50 (0.238)
Difference (mepo-placebo)		-1.43		-1.97
95%CI		(-2.37, -0.50)		(-2.63, -1.31)
p-value		0.003		<0.001

Sources: 5.3.5.1, 209692 Additional analysis Table 12.1, Table 12.2, Table 12.16, Table 12.17; 5.3.5.1, 205687 CSR Table 2.1, Table 2.14, 5.3.5.1, 205687 Post-hoc Analysis Table 2.93 and Table 2.95

Abbreviations: CI = confidence interval; COVID-19 = coronavirus disease 2019; ENP = endoscopic nasal polyp; INCS = intranasal corticosteroid; LS = least square; MMRM = mixed model repeated measures; SC = subcutaneous; SD = standard deviation, SE = standard error; VAS = visual analogue scale

Note: For Study 209692, analysis using MMRM, covariates treatment, country, baseline, log (e) baseline blood eosinophil count, baseline INCS use, visit, interaction terms for visit by baseline and visit by treatment.

Note: For Study 205687, post-hoc analysis using MMRM, covariates treatment, geographic region, baseline, log (e) baseline blood eosinophil count, visit, interaction terms for visit by baseline and visit by treatment. Missing data imputed as though participants continued to receive their randomized treatment. Imputations made stepwise by visit and conditioned on data from previous visits with the same covariates used in the analysis model. Estimates combined using Rubin's rule. Based on 2000 imputations.

Note: Estimates based on weighting applied to each level of class variable from observed proportions. Participants with nasal surgery are assigned the worst possible score for all visits after surgery.

Note: For Study 209692, higher scores indicate greater disease severity.

Note: For Study 209692, data following an intercurrent event related to COVID-19 is set to missing.

a. Number with data at given visit/nasal surgery prior to visit.

b. Number with missing data imputed at given visit in the absence of nasal surgery (including participants with data set to missing due to occurrence of an intercurrent event related to COVID-19 for Study 209692).

表 2.7.3.3-8　副次評価項目及びその他の評価項目の結果
（209692 試験、該当症例除外 ITT 集団及び 205687 試験、ITT 集団）

	209692		205687	
	Placebo (N=83)	**Mepolizumab 100 mg SC (N=80)**	**Placebo (N=201)**	**Mepolizumab 100 mg SC (N=206)**
Overall VAS Score at baseline				
n	83	80	201	206
Mean (SD)	8.52 (1.546)	8.65 (1.576)	9.10 (0.721)	9.04 (0.766)
Overall VAS Score (Weeks 49-52)[a,b]				
n[c]	66	68	183	187
n[d]	17	12	18	19
LS mean (SE)	6.79 (0.352)	5.26 (0.354)	6.50 (0.248)	4.67 (0.247)
LS mean change (SE)	-1.80 (0.352)	-3.33 (0.354)	-2.57 (0.248)	-4.40 (0.247)
Difference (mepo-placebo)[e,f]		-1.54		-1.82
95%CI		(-2.52, -0.55)		(-2.49, -1.15)
p-value		0.003		<0.001
Lund MacKay CT score at baseline[g]				
n	83	80	NC	NC
Mean (SD)	20.7 (3.44)	20.3 (3.25)	NC	NC
Lund-MacKay CT Score at Week 52[a,g]				
n[c]	71	72	NC	NC
n[d]	12	8	NC	NC
LS mean (SE)	18.52 (0.452)	16.89 (0.449)	NC	NC
LS mean change (SE)	-1.88 (0.452)	-3.52 (0.449)	NC	NC
Difference (mepo-placebo)[h]		-1.63	NC	NC
95%CI		(-2.90, -0.37)	NC	NC
p-value		0.012	NC	NC
Composite VAS Score (Combining VAS Scores for Nasal Obstruction, Nasal discharge, Mucus in the Throat, and Loss of Smell) at baseline				
n	83	80	201	206
Mean (SD)	8.38 (1.187)	8.22 (1.340)	9.02 (0.833)	8.96 (0.801)
Composite VAS Score (Combining VAS Scores for Nasal Obstruction, Nasal Discharge, Mucus in the Throat, and Loss of Smell) (Weeks 49-52)[a,b]				
n[c]	66	68	183	187
n[d]	17	12	18	19
LS mean (SE)	6.83 (0.291)	5.66 (0.294)	6.77 (0.231)	5.04 (0.230)
LS mean change (SE)	-1.47 (0.291)	-2.64 (0.294)	-2.21 (0.231)	-3.95 (0.230)
Difference (mepo-placebo)[e,f]		-1.17		-1.74
95%CI		(-1.99, -0.35)		(-2.36, -1.12)
p-value		0.005		<0.001
SNOT-22 Total Score at baseline				
n	83	79	198	205
Mean (SD)	55.6 (20.22)	56.9 (18.94)	64.4 (19.04)	63.7 (17.64)
SNOT-22 Total Score at Week 52[i,n]				
n[c]	72	72	179	185
n[d]	11	7	19	20
LS mean (SE)	48.62 (2.869)	37.99 (2.889)	55.22 (2.415)	36.06 (2.381)

	209692		205687	
	Placebo (N=83)	**Mepolizumab 100 mg SC (N=80)**	**Placebo (N=201)**	**Mepolizumab 100 mg SC (N=206)**
LS mean change (SE)	-7.65 (2.869)	-18.27 (2.889)	-8.83 (2.415)	-27.99 (2.381)
Difference (mepo-placebo)[o]		-10.63		-19.16
95%CI		(-18.68, -2.57)		(-25.80, -12.52)
p-value		0.010		<0.001
Loss of Smell VAS Score at baseline				
n	83	80	201	206
Mean (SD)	9.48 (1.003)	9.37 (1.213)	9.68 (0.596)	9.63 (0.830)
Loss of Smell VAS Score (Weeks 49-52)[a,i]				
n[c]	66	68	183	187
n[d]	17	12	18	19
LS mean (SE)	8.53 (0.219)	7.71 (0.220)	8.16 (0.234)	6.65 (0.231)
LS mean change (SE)	-0.89 (0.219)	-1.71 (0.220)	-1.49 (0.234)	-3.00 (0.231)
Difference (mepo-placebo)[e,f]		-0.82		-1.51
95%CI		(-1.43, -0.21)		(-2.15, -0.87)
p-value		0.009		<0.001
Time to First Nasal Surgery or Course of Systemic CS up to Week 52[i]				
Participants with event	28 (34%)	16 (20%)	NC	NC
Probability of surgery or steroid use [p]	35.8%	20.4%	NC	NC
95% CI	(26.3%, 47.6%)	(13.0%, 31.2%)	NC	NC
Event [q]	28 (34%)	16 (20%)	NC	NC
Course of systemic steroids prior to Week 52	21 (26%)	12 (15%)	NC	NC
Nasal surgery prior to Week 52	7 (9%)	4 (5%)	NC	NC
Censored	54 (66%)	64 (80%)	NC	NC
Censored at Week 52	46 (56%)	58 (73%)	NC	NC
Censored at study withdrawal	8 (10%)	4 (5%)	NC	NC
Censored at COVID-19 related intercurrent events	0	2 (3%)	NC	NC
Hazard ratio (mepo/placebo) [r]		0.49		NC
95% CI		(0.26, 0.92)		NC
p-value		0.026		NC
Participants Requiring Systemic Steroids for NP up to Week 52[k]				
Number of participants with ≥1 course	NC	NC	74 (37)	52 (25)
Odds Ratio to Placebo (95% CI)	NC	NC		0.58 (0.36, 0.92)
p-value	NC	NC		0.020
Time to First NP Surgery[l]				
Nasal surgery prior to Week 52	9 (11%)	4 (5%)	46 (23%)	18 (9%)
Hazard ratio (mepolizumab/placebo) (95% CI) [r]		0.37 (0.11, 1.24)		0.43 (0.25, 0.76)
p-value		0.107		0.003
ACQ-5 Score at Week 52[a]				
Mean score at Baseline (SD)	1.66 (1.232)	1.63 (1.276)	2.15 (1.364)	2.38 (1.356)

	209692		205687	
	Placebo (N=83)	**Mepolizumab 100 mg SC (N=80)**	**Placebo (N=201)**	**Mepolizumab 100 mg SC (N=206)**
Number of subjects with asthma	67	64	201	206
n[c]	58	57	144	138
n[d]	9	7	144	138
LS mean (SE)	1.72 (0.211)	1.22 (0.213)	1.80	1.14
LS mean change (SE)	0.08 (0.211)	-0.43 (0.213)	-0.46	-1.12
Difference (mepo-placebo)[e,f]		-0.50		-0.66
95%CI		(-1.10, 0.09)		(-0.92, -0.40)
p-value		0.095		<0.001
Responder Analysis for ACQ-5 Scores				
n	67	64	149	140
Responder at Week 52 (%)[m]	19 (28%)	29 (45%)	51 (35%)	78 (57%)
Non-responder at Week 52 (%)	48 (72%)	35 (55%)	93 (65%)	60 (43%)
Reduction of <0.5 or increase	31 (46%)	24 (38%)	NC	NC
Nasal surgery prior to visit	8 (12%)	4 (6%)	NC	NC
Withdrawn from study prior to visit	9 (13%)	5 (8%)	NC	NC
Missing visit	0	0	NC	NC
COVID-19[n]	0	2 (3%)	NC	NC
Odds ratio to placebo[o]		3.06		2.42
95% CI		(1.11, 8.41)		(1.43, 4.11)
p-value		0.030		0.001
Asthma Exacerbations				
Number of participants with concurrent asthma	67	64	149	140
Participants with at least 1 exacerbation[s]	1 (1%)	0	11 (7%)	6 (4%)
PnIF (L/min) at Week 52				
Mean change from baseline (SD)	NC	NC	11.2 (65.78)	32.5 (57.98)
Median change from baseline	NC	NC	0.0	30.0
Min, Max	NC	NC	-350, 180	-180, 230

Sources: 5.3.5.1, 209692 Additional analysis Table 12.16, Table 12.31, Table 12.32, Table 12.33, Table 12.34, Table 12.35, Table 12.36, Table 12.37, Table 12.38, Table 12.39, Table 12.40, Table 12.58, Table 12.69, Table 12.70, Table 12.71, Table 12.72; 205687 CSR Table 1.14, Table 2.14, Table 2.27, Table 2.29, Table 2.31, Table 2.33, Table 2.35, Table 2.38, Table 2.51, Table 2.61, Table 2.62, Table 2.79 and Table 2.80; 5.3.5.1, 205687 Post-hoc Analysis Table 29.26, Table 29.27 and Table 207.1; 5.3.5.1, SYNAPSE mean change analysis, Table 28.20.

Abbreviations: ACQ-5 = asthma control questionnaire; ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; COVID-19 = coronavirus disease 2019; CS = corticosteroid; CT = computed tomography; INCS = intranasal corticosteroids; L/min = liters per minute; LS = least square; Max = maximum; Min = minimum; MMRM = mixed model repeated measures; NC = not collected; NP = nasal polyp; PnIF = peak nasal inspiratory flow; RA = autoregressive model; SC = subcutaneous; SD = standard deviation; SE = standard error; SNOT-22 = Sino-Nasal Outcome Test - 22 items; VAS = visual analogue scale.

a. Participants with nasal surgery were assigned the worst possible score for all visits after surgery

b. For Study 205687, missing data imputed based on available off-treatment data across treatment arms. Imputations are made stepwise by time period and conditioned on data from previous time periods with the same covariates used in the analysis model. Estimates combined using Rubin's rule. Based on 2000 imputations.

c. Number with data at given visit/nasal surgery prior to visit

d. Number with missing data imputed at given visit in the absence of nasal surgery (including participants with data set to missing due to occurrence of an intercurrent event related to COVID-19 for Study 209692).

e. For Study 209692, analysis using MMRM, covariates treatment, country, baseline, log(e) baseline blood eosinophil count, baseline INCS use, visit, interaction terms for visit by baseline and visit by treatment. Estimates based on weighting applied to each level of class variable from observed proportions.

f. For Study 205687, analysis using MMRM, covariates treatment, geographic region, baseline, log(e) baseline blood eosinophil count, visit, interaction terms for visit by baseline and visit by treatment. Estimates based on weighting applied to each level of class variable from observed proportions.
g. CT scans were not performed in Study 205687; therefore, no data are available for this study.
h. Analysis using ANCOVA, covariates treatment, country, baseline, log(e) baseline blood eosinophil count and baseline INCS use. Estimates based on weighting applied to each level of class variable from observed proportions.
i. For Study 205687, missing data imputed as though participants continued to receive their randomized treatment. Imputations made stepwise by visit and conditioned on data from previous visits with the same covariates used in the analysis model. Estimates combined using Rubin's rule. Based on 2000 imputations.
j. This was not an endpoint in Study 205687. Rather, Study 205687 has 2 separate corresponding endpoints: time to first nasal surgery up to Week 52 and proportion of participants requiring systemic steroids for NP up to Week 52.
k. This endpoint was not analyzed separately in Study 209692, rather it was included in a composite endpoint: time to first nasal surgery or course of systemic CS up to Week 52.
l. This was an exploratory endpoint in Study 209692, and a key secondary endpoint in Study 205687.
m. Defined as participant with a ≥0.5-point improvement from baseline in the absence of surgery/sinuplasty prior to that visit.
n. In 209692, participants with COVID-19 intercurrent event prior to visit treated as missing data
o. For 209692, analysis performed using a logistic regression model with covariates of treatment group, country, baseline score, log(e) baseline blood eosinophil count and baseline INCS use.
p. Kaplan-Meier estimate.
q. Subjects that experienced both events are only counted in the event that occurred first.
r. Estimated from a Cox Proportional Hazards Model with covariates of treatment group, geographical region (for 205687 only, if applicable), log (e) baseline blood eosinophil count, previous number of surgeries (0, 1, 2, >2 as ordinal), background INCS use (for 209692 only), and country(for 209692 only).
s. The denominator of percentages is the number of subjects with concurrent asthma.

209692 試験の ITT 集団（参考資料）及び 205687 試験の ITT 集団

209692 試験及び 205687 試験の co-primary endpoint 及び副次評価項目の結果を表 2.7.3.3-9 及び表 2.7.3.3-10 に示す。209692 試験におけるメポリズマブの有効性の結果は、205687 試験の結果から支持された。

表 2.7.3.3-9 co-primary endpoint の結果（209692 試験及び 205687 試験、ITT 集団）

	209692		205687	
	Placebo (N=85)	**Mepolizumab 100 mg SC (N=84)**	**Placebo (N=201)**	**Mepolizumab 100 mg SC (N=206)**
Total ENP score (centrally read) at baseline				
n	85	84	201	206
Mean (SD)	6.1 (1.26)	5.9 (1.26)	5.6 (1.41)	5.4 (1.17)
Total ENP Score (Centrally Read) at Week 52				
n[a]	72	76	180	184
n[b]	13	8	21	22
LS mean (SE)	5.78 (0.162)	5.32 (0.160)	5.49 (0.136)	4.50 (0.134)
LS mean change (SE)	-0.19 (0.162)	-0.65 (0.160)	0.01 (0.136)	-0.98 (0.134)
Difference (mepo-placebo)		-0.47		-0.99
95%CI		(-0.92, -0.02)		(-1.36, -0.61)
p-value		0.043		<0.001
VAS Nasal Obstruction Score at baseline				
n	85	84	201	206
Mean (SD)	8.61 (1.255)	8.62 (1.239)	9.02 (0.828)	8.92 (0.832)
VAS Nasal Obstruction Score (Weeks 49-52)				
n[a]	67	72	183	187

	209692		205687	
	Placebo (N=85)	**Mepolizumab 100 mg SC (N=84)**	**Placebo (N=201)**	**Mepolizumab 100 mg SC (N=206)**
n[b]	18	12	18	19
LS mean (SE)	6.84 (0.331)	5.41 (0.328)	6.44 (0.240)	4.47 (0.238)
LS mean change (SE)	-1.77 (0.331)	-3.20 (0.328)	-2.53 (0.240)	-4.50 (0.238)
Difference (mepo-placebo)		-1.43		-1.97
95%CI		(-2.35, -0.51)		(-2.63, -1.31)
p-value		0.002		<0.001

Sources: 5.3.5.1, 209692 CSR Table 2.1, Table 2.2, Table 2.16, Table 2.17; 5.3.5.1, 205687 CSR Table 2.1, Table 2.14, 5.3.5.1, 205687 Post-hoc Analysis Table 2.93 and Table 2.95

Abbreviations: CI = confidence interval; COVID-19 = coronavirus disease 2019; ENP = endoscopic nasal polyp; INCS = intranasal corticosteroid; LS = least square; MMRM = mixed model repeated measures; SC = subcutaneous; SD = standard deviation, SE = standard error; VAS = visual analogue scale

Note: For Study 209692, analysis using MMRM, covariates treatment, country, baseline, log (e) baseline blood eosinophil count, baseline INCS use, visit, interaction terms for visit by baseline and visit by treatment.

Note: For Study 205687, post-hoc analysis using MMRM, covariates treatment, geographic region, baseline, log (e) baseline blood eosinophil count, visit, interaction terms for visit by baseline and visit by treatment. Missing data imputed as though participants continued to receive their randomized treatment. Imputations made stepwise by visit and conditioned on data from previous visits with the same covariates used in the analysis model. Estimates combined using Rubin's rule. Based on 2000 imputations.

Note: Estimates based on weighting applied to each level of class variable from observed proportions. Participants with nasal surgery are assigned the worst possible score for all visits after surgery.

Note: For Study 209692, higher scores indicate greater disease severity.

Note: For Study 209692, data following an intercurrent event related to COVID-19 is set to missing.

a. Number with data at given visit/nasal surgery prior to visit.

b. Number with missing data imputed at given visit in the absence of nasal surgery (including participants with data set to missing due to occurrence of an intercurrent event related to COVID-19 for Study 209692).

表 2.7.3.3-10　副次評価項目及びその他の評価項目の結果
（209692 試験及び 205687 試験、ITT 集団）

	209692		205687	
	Placebo (N=85)	**Mepolizumab 100 mg SC (N=84)**	**Placebo (N=201)**	**Mepolizumab 100 mg SC (N=206)**
Overall VAS Score at baseline				
n	85	84	201	206
Mean (SD)	8.54 (1.536)	8.68 (1.548)	9.10 (0.721)	9.04 (0.766)
Overall VAS Score (Weeks 49-52)[a,b]				
n[c]	67	72	183	187
n[d]	18	12	18	19
LS mean (SE)	6.84 (0.350)	5.30 (0.346)	6.50 (0.248)	4.67 (0.247)
LS mean change (SE)	-1.77 (0.350)	-3.31 (0.346)	-2.57 (0.248)	-4.40 (0.247)
Difference (mepo-placebo)[e,f]		-1.54		-1.82
95%CI		(-2.51, -0.57)		(-2.49, -1.15)
p-value		0.002		<0.001
Lund MacKay CT score at baseline[g]				
n	85	84	NC	NC
Mean (SD)	20.5 (3.55)	20.2 (3.30)	NC	NC
Lund-MacKay CT Score at Week 52[a,g]				
n[c]	72	76	NC	NC
n[d]	13	8	NC	NC
LS mean (SE)	18.44 (0.454)	16.77 (0.442)	NC	NC

	209692		205687	
	Placebo (N=85)	**Mepolizumab 100 mg SC (N=84)**	**Placebo (N=201)**	**Mepolizumab 100 mg SC (N=206)**
LS mean change (SE)	-1.88 (0.454)	-3.55 (0.442)	NC	NC
Difference (mepo-placebo)[h]		-1.67	NC	NC
95%CI		(-2.93, -0.42)	NC	NC
p-value		0.009	NC	NC
Composite VAS Score (Combining VAS Scores for Nasal Obstruction, Nasal discharge, Mucus in the Throat, and Loss of Smell) at baseline				
n	85	84	201	206
Mean (SD)	8.39 (1.178)	8.25 (1.339)	9.02 (0.833)	8.96 (0.801)
Composite VAS Score (Combining VAS Scores for Nasal Obstruction, Nasal Discharge, Mucus in the Throat, and Loss of Smell) (Weeks 49-52)[a,b]				
n[c]	67	72	183	187
n[d]	18	12	18	19
LS mean (SE)	6.89 (0.291)	5.68 (0.289)	6.77 (0.231)	5.04 (0.230)
LS mean change (SE)	-1.44 (0.291)	-2.64 (0.289)	-2.21 (0.231)	-3.95 (0.230)
Difference (mepo-placebo)[e,f]		-1.21		-1.74
95%CI		(-2.02, -0.40)		(-2.36, -1.12)
p-value		0.004		<0.001
SNOT-22 Total Score at baseline				
n	85	83	198	205
Mean (SD)	56.4 (20.61)	57.2 (18.82)	64.4 (19.04)	63.7 (17.64)
SNOT-22 Total Score at Week 52[i,n]				
n[c]	73	76	179	185
n[d]	12	7	19	20
LS mean (SE)	49.21 (2.806)	37.82 (2.771)	55.22 (2.415)	36.06 (2.381)
LS mean change (SE)	-7.58 (2.806)	-18.98 (2.771)	-8.83 (2.415)	-27.99 (2.381)
Difference (mepo-placebo)[o]		-11.39		-19.16
95%CI		(-19.19, -3.60)		(-25.80, -12.52)
p-value		0.004		<0.001
Loss of Smell VAS Score at baseline				
n	85	84	201	206
Mean (SD)	9.48 (0.997)	9.33 (1.257)	9.68 (0.596)	9.63 (0.830)
Loss of Smell VAS Score (Weeks 49-52)[a,i]				
n[c]	67	72	183	187
n[d]	18	12	18	19
LS mean (SE)	8.53 (0.219)	7.64 (0.215)	8.16 (0.234)	6.65 (0.231)
LS mean change (SE)	-0.87 (0.219)	-1.76 (0.215)	-1.49 (0.234)	-3.00 (0.231)
Difference (mepo-placebo)[e,f]		-0.89		-1.51
95%CI		(-1.49, -0.28)		(-2.15, -0.87)
p-value		0.004		<0.001
Time to First Nasal Surgery or Course of Systemic CS up to Week 52[i]				
Participants with event	28 (33%)	16 (19%)	NC	NC
Probability of surgery or steroid use [p]	35.3%	19.4%	NC	NC

	209692		205687	
	Placebo (N=85)	**Mepolizumab 100 mg SC (N=84)**	**Placebo (N=201)**	**Mepolizumab 100 mg SC (N=206)**
95% CI	(25.9%, 47.0%)	(12.4%, 29.8%)	NC	NC
Event [q]	28 (33%)	16 (19%)	NC	NC
Course of systemic steroids prior to Week 52	21 (25%)	12 (14%)	NC	NC
Nasal surgery prior to Week 52	7 (8%)	4 (5%)	NC	NC
Censored	56 (67%)	68 (81%)	NC	NC
Censored at Week 52	47 (56%)	62 (74%)	NC	NC
Censored at study withdrawal	9 (11%)	4 (5%)	NC	NC
Censored at COVID-19 related intercurrent events	0	2 (2%)	NC	NC
Hazard ratio (mepo/placebo) [r]		0.47		NC
95% CI		(0.25, 0.88)		NC
p-value		0.018		NC
Participants Requiring Systemic Steroids for NP up to Week 52[k]				
Number of participants with ≥1 course	NC	NC	74 (37)	52 (25)
Odds Ratio to Placebo (95% CI)	NC	NC		0.58 (0.36, 0.92)
p-value	NC	NC		0.020
Time to First NP Surgery[l]				
Nasal surgery prior to Week 52	9 (11%)	4 (5%)	46 (23%)	18 (9%)
Hazard ratio (mepolizumab/placebo) (95% CI) [r]		0.37 (0.11, 1.22)		0.43 (0.25, 0.76)
p-value		0.102		0.003
ACQ-5 Score at Week 52[a]				
Mean score at Baseline (SD)	1.66 (1.232)	1.68 (1.293)	2.15 (1.364)	2.38 (1.356)
Number of subjects with asthma	67	66	201	206
n[c]	58	59	144	138
n[d]	9	7	144	138
LS mean (SE)	1.72 (0.210)	1.21 (0.209)	1.80	1.14
LS mean change (SE)	0.05 (0.210)	-0.46 (0.209)	-0.46	-1.12
Difference (mepo-placebo)[e,f]		-0.52		-0.66
95%CI		(-1.10, 0.07)		(-0.92, -0.40)
p-value		0.083		<0.001
Responder Analysis for ACQ-5 Scores				
n	67	66	149	140
Responder at Week 52 (%)[m]	19 (28%)	31 (47%)	51 (35%)	78 (57%)
Non-responder at Week 52 (%)	48 (72%)	35 (53%)	93 (65%)	60 (43%)
Reduction of <0.5 or increase	31 (46%)	24 (36%)	NC	NC
Nasal surgery prior to visit	8 (12%)	4 (6%)	NC	NC
Withdrawn from study prior to visit	9 (13%)	5 (8%)	NC	NC
Missing visit	0	0	NC	NC
COVID-19[n]	0	2 (3%)	NC	NC
Odds ratio to placebo[o]		3.08		2.42
95% CI		(1.12, 8.46)		(1.43, 4.11)
p-value		0.029		0.001

	209692		205687	
	Placebo (N=85)	**Mepolizumab 100 mg SC (N=84)**	**Placebo (N=201)**	**Mepolizumab 100 mg SC (N=206)**
Asthma Exacerbations				
Number of participants with concurrent asthma	67	66	149	140
Participants with at least 1 exacerbation[s]	1 (1%)	0	11 (7%)	6 (4%)
PnIF (L/min) at Week 52				
Mean change from baseline (SD)	NC	NC	11.2 (65.78)	32.5 (57.98)
Median change from baseline	NC	NC	0.0	30.0
Min, Max	NC	NC	-350, 180	-180, 230

Sources: 5.3.5.1, 209692 CSR Table 2.16, Table 2.31, Table 2.32, Table 2.33, Table 2.34, Table 2.35, Table 2.36, Table 2.37, Table 2.38, Table 2.39, Table 2.40, Table 2.58, Table 2.69, Table 2.70, Table 2.71, Table 2.72; 205687 CSR Table 1.14, Table 2.14, Table 2.27, Table 2.29, Table 2.31, Table 2.33, Table 2.35, Table 2.38, Table 2.51, Table 2.61, Table 2.62, Table 2.79 and Table 2.80; 5.3.5.1, 205687 Post-hoc Analysis Table 29.26, Table 29.27 and Table 207.1; 5.3.5.1, SYNAPSE mean change analysis, Table 28.20.
Abbreviations: ACQ-5 = asthma control questionnaire; ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; COVID-19 = coronavirus disease 2019; CS = corticosteroid; CT = computed tomography; INCS = intranasal corticosteroids; L/min = liters per minute; LS = least square; Max = maximum; Min = minimum; MMRM = mixed model repeated measures; NC = not collected; NP = nasal polyp; PnIF = peak nasal inspiratory flow; RA = autoregressive model; SC = subcutaneous; SD = standard deviation; SE = standard error; SNOT-22 = Sino-Nasal Outcome Test - 22 items; VAS = visual analogue scale.

a. Participants with nasal surgery were assigned the worst possible score for all visits after surgery
b. For Study 205687, missing data imputed based on available off-treatment data across treatment arms. Imputations are made stepwise by time period and conditioned on data from previous time periods with the same covariates used in the analysis model. Estimates combined using Rubin's rule. Based on 2000 imputations.
c. Number with data at given visit/nasal surgery prior to visit
d. Number with missing data imputed at given visit in the absence of nasal surgery (including participants with data set to missing due to occurrence of an intercurrent event related to COVID-19 for Study 209692).
e. For Study 209692, analysis using MMRM, covariates treatment, country, baseline, log(e) baseline blood eosinophil count, baseline INCS use, visit, interaction terms for visit by baseline and visit by treatment. Estimates based on weighting applied to each level of class variable from observed proportions.
f. For Study 205687, analysis using MMRM, covariates treatment, geographic region, baseline, log(e) baseline blood eosinophil count, visit, interaction terms for visit by baseline and visit by treatment. Estimates based on weighting applied to each level of class variable from observed proportions.
g. CT scans were not performed in Study 205687; therefore, no data are available for this study.
h. Analysis using ANCOVA, covariates treatment, country, baseline, log(e) baseline blood eosinophil count and baseline INCS use. Estimates based on weighting applied to each level of class variable from observed proportions.
i. For Study 205687, missing data imputed as though participants continued to receive their randomized treatment. Imputations made stepwise by visit and conditioned on data from previous visits with the same covariates used in the analysis model. Estimates combined using Rubin's rule. Based on 2000 imputations.
j. This was not an endpoint in Study 205687. Rather, Study 205687 has 2 separate corresponding endpoints: time to first nasal surgery up to Week 52 and proportion of participants requiring systemic steroids for NP up to Week 52.
k. This endpoint was not analyzed separately in Study 209692, rather it was included in a composite endpoint: time to first nasal surgery or course of systemic CS up to Week 52.
l. This was an exploratory endpoint in Study 209692, and a key secondary endpoint in Study 205687.
m. Defined as participant with a ≥0.5-point improvement from baseline in the absence of surgery/sinuplasty prior to that visit.
n. In 209692, participants with COVID-19 intercurrent event prior to visit treated as missing data
o. For 209692, analysis performed using a logistic regression model with covariates of treatment group, country, baseline score, log(e) baseline blood eosinophil count and baseline INCS use.
p. Kaplan-Meier estimate.
q. Subjects that experienced both events are only counted in the event that occurred first.
r. Estimated from a Cox Proportional Hazards Model with covariates of treatment group, geographical region (for 205687 only, if applicable), log (e) baseline blood eosinophil count, previous number of surgeries (0, 1, 2, >2 as ordinal), background INCS use (for 209692 only), and country(for 209692 only).
s. The denominator of percentages is the number of subjects with concurrent asthma.

2.7.3.3.3. 部分集団における結果の比較

209692 試験の部分集団の結果については、2.7.3.2.1.5 で考察した。205687 試験の部分集団の結果については、2.7.3.2.2.5 で考察した。

2.7.3.3.4. 209692 試験における日本人の有効性

2.7.3.3.4.1. 被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性

2.7.3.3.4.1.1. 被験者の内訳

該当症例除外 ITT 集団（評価資料）

209692 試験の日本人部分集団の内訳を表 2.7.3.3-11 に示す。該当症例除外 ITT 集団には、日本人被験者 85 例（メポリズマブ群 41 例及びプラセボ群 44 例）が含まれ、全体集団の 52%であった（表 2.7.3.3-11）。

表 2.7.3.3-11 試験対象集団（209692 試験、該当症例除外 ITT 集団の日本人部分集団）

Population	Not Randomized	Placebo (N=83)	Mepolizumab 100 mg SC (N=80)	Total (N=163)
該当症例除外 Enrolled	75	44	41	160
該当症例除外 ITT[a]	0	44 (53%)	41 (51%)	85 (52%)

Source:5.3.5.1, 209692 Additional analysis Table 11.11, Table 11.12
Abbreviations: ITT = intent-to-treat; SC = subcutaneous; IP = Investigational Product.
a. Included randomized participants who received at least 1 dose of IP.

日本人部分集団のうち、77 例（91%）が試験を完了した。試験を中止した日本人は 8 例（9%）であり、内訳はメポリズマブ群 1 例（2%）、プラセボ群 7 例（16%）であった。試験中止理由は、有効性の欠如［プラセボ群 4 例（9%）］、被験者からの申し出［メポリズマブ群 1 例（2%）及びプラセボ群 2 例（5%）］及び有害事象［プラセボ群 1 例（2%）］であり（5.3.5.1. 209692 試験 Additional analysis Table 110.2）、全体集団の結果と概ね同様であった。

ITT 集団（参考資料）

209692 試験の日本人部分集団の内訳を表 2.7.3.3-12 に示す。有効性の主要解析集団である ITT 集団には、日本人被験者 91 例（メポリズマブ群 45 例及びプラセボ群 46 例）が含まれ、全体集団の 54%であった（表 2.7.3.3-12）。

表 2.7.3.3-12 試験対象集団（209692 試験、ITT 集団の日本人部分集団）

Population	Not Randomized	Placebo (N=85)	Mepolizumab 100 mg SC (N=84)	Total (N=169)
Enrolled	82	46	45	173
ITT[a]	0	46 (54%)	45 (54%)	91 (54%)

Source:5.3.5.1, 209692 CSR Table 1.11, Table 1.12

Abbreviations: ITT = intent-to-treat; SC = subcutaneous; IP = Investigational Product.
a. Included randomized participants who received at least 1 dose of IP.

日本人部分集団のうち、82 例（90%）が試験を完了した。試験を中止した日本人は 9 例（10%）であり、内訳はメポリズマブ群 1 例（2%）、プラセボ群 8 例（17%）であった。試験中止理由は、有効性の欠如［プラセボ群 4 例（9%）］、被験者からの申し出［メポリズマブ群 1 例（2%）及びプラセボ群 3 例（7%）］及び有害事象［プラセボ群 1 例（2%）］であり（5.3.5.1. 209692 試験 CSR Table 10.2）、全体集団の結果と概ね同様であった。

2.7.3.3.4.1.2. 人口統計学的特性

該当症例除外 ITT 集団（評価資料）

日本人部分集団の平均年齢は 54.7 歳、74%が男性、平均 BMI は 24.221 kg/m^2 であった（表 2.7.3.3-13）。日本人部分集団のプラセボ群で男性の割合が若干高かったものの（日本人部分集団のプラセボ群：80%、日本人部分集団のメポリズマブ群及び全体集団の両投与群：64~68%）、その他の人口統計学的特性は日本人部分集団と全体集団で概ね同様であった。

表 2.7.3.3-13 人口統計学的特性の要約（209692 試験、該当症例除外 ITT 集団の日本人部分集団）

	Placebo (N=83)	Mepolizumab 100 mg SC (N=80)	Total (N=163)
Number of subjects	44	41	85
Sex, n (%)			
Male	35 (80%)	28 (68%)	63 (74%)
Female	9 (20%)	13 (32%)	22 (26%)
Age (years)[a]			
Mean (SD)	55.0 (13.17)	54.3 (11.23)	54.7 (12.20)
Min, Max	27, 79	32, 77	27, 79
Age group (years)[a], n (%)			
18-<40	5 (11%)	3 (7%)	8 (9%)
40-<65	28 (64%)	32 (78%)	60 (71%)
≥65	11 (25%)	6 (15%)	17 (20%)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic/Latino	0	0	0
Not Hispanic/Latino	44 (100%)	41 (100%)	85 (100%)
Race detail, n (%)			
Asian - Japanese Heritage	44 (100%)	41 (100%)	85 (100%)
Body mass index (kg/m^2)			
Mean (SD)	23.897 (4.1620)	24.568 (2.2283)	24.221 (3.3683)
Min, Max	17.61, 39.64	20.39, 28.68	17.61, 39.64

Source: 5.3.5.1, 209692 Additional analysis Table 110.1
Abbreviations: Max= maximum; Min = minimum; SC = subcutaneous; SD = standard deviation.
a Age is derived at the date of the Screening visit from reported year of birth and imputed day and month of 30 June

ITT 集団（参考資料）

日本人部分集団の平均年齢は 54.2 歳、74%が男性、平均 BMI は 24.273 kg/m^2 であった（表 2.7.3.3-14）。日本人部分集団のプラセボ群で男性の割合が若干高かったものの（日本人部分集団のプラセボ群：80%、日本人部分集団のメポリズマブ群及び全体集団の両投与群：63~67%）、その他の人口統計学的特性は日本人部分集団と全体集団で概ね同様であった。

表 2.7.3.3-14　人口統計学的特性の要約（209692 試験、ITT 集団の日本人部分集団）

	Placebo (N=85)	Mepolizumab 100 mg SC (N=84)	Total (N=169)
Number of subjects	46	45	91
Sex, n (%)			
Male	37 (80%)	30 (67%)	67 (74%)
Female	9 (20%)	15 (33%)	24 (26%)
Age (years)[a]			
Mean (SD)	54.3 (13.37)	54.0 (10.99)	54.2 (12.18)
Min, Max	27, 79	32, 77	27, 79
Age group (years)[a], n (%)			
18-<40	6 (13%)	3 (7%)	9 (10%)
40-<65	29 (63%)	36 (80%)	65 (71%)
≥65	11 (24%)	6 (13%)	17 (19%)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic/Latino	0	0	0
Not Hispanic/Latino	46 (100%)	45 (100%)	91 (100%)
Race detail, n (%)			
Asian - Japanese Heritage	46 (100%)	45 (100%)	91 (100%)
Body mass index (kg/m^2)			
Mean (SD)	24.002 (4.1318)	24.550 (2.2097)	24.273 (3.3164)
Min, Max	17.61, 39.64	20.39, 28.68	17.61, 39.64

Source: 5.3.5.1, 209692 CSR Table 10.1
Abbreviations: Max= maximum; Min = minimum; SC = subcutaneous; SD = standard deviation.
a. Age is derived at the date of the Screening visit from reported year of birth and imputed day and month of 30 June.

2.7.3.3.4.1.3.　ベースライン特性

該当症例除外 ITT 集団（評価資料）

CRSwNP の病歴

日本人部分集団のベースラインでの CRSwNP の診断からの平均期間は 8.9 年であり、過去の手術歴については、手術歴がある被験者は 43 例（51%）、手術歴のない被験者は 42 例（49%）であった（表 2.7.3.3-15）。

表 2.7.3.3-15　NP の病歴の要約（209692 試験、該当症例除外 ITT 集団の日本人部分集団）

	Placebo (N=83)	Mepolizumab 100 mg SC (N=80)	Total (N=163)
Number of subjects	44	41	85

	Placebo (N=83)	Mepolizumab 100 mg SC (N=80)	Total (N=163)
Duration of NP (years), n (%)			
n	42	38	80
<1	2 (5%)	5 (13%)	7 (9%)
≥1 to <5	15 (36%)	9 (24%)	24 (30%)
≥5 to <10	9 (21%)	10 (26%)	19 (24%)
≥10 to <15	8 (19%)	8 (21%)	16 (20%)
≥15 to <20	3 (7%)	2 (5%)	5 (6%)
≥20 to <25	4 (10%)	3 (8%)	7 (9%)
≥25	1 (2%)	1 (3%)	2 (3%)
Duration of NP (years)			
n	42	38	80
Mean (SD)	9.0 (7.66)	8.8 (6.79)	8.9 (7.21)
Median	6.4	8.1	7.2
Min, Max	0, 34	0, 26	0, 34
BEC in 12 months prior to Visit 0 or between Visit 0 and Visit 1, n (%)			
n	44	41	85
<5%	12 (27%)	11 (27%)	23 (27%)
≥5 to <10%	18 (41%)	20 (49%)	38 (45%)
≥10%	14 (32%)	10 (24%)	24 (28%)
Previous NP Surgery, n (%)			
n	44	41	85
Yes	22 (50%)	21 (51%)	43 (51%)
No	22 (50%)	20 (49%)	42 (49%)
Number of previous surgeries, n (%)			
n	43	41	84
0	22 (51%)	20 (49%)	42 (50%)
1	15 (35%)	15 (37%)	30 (36%)
2	5 (12%)	4 (10%)	9 (11%)
3	0	2 (5%)	2 (2%)
4	0	0	0
5	0	0	0
>5	1 (2%)	0	1 (1%)
Number of systemic CS for NP in previous 12 months, n (%)			
n	44	41	85
0	15 (34%)	12 (29%)	27 (32%)
1	20 (45%)	18 (44%)	38 (45%)
2	5 (11%)	5 (12%)	10 (12%)
3	1 (2%)	2 (5%)	3 (4%)
4	0	1 (2%)	1 (1%)
5	3 (7%)	0	3 (4%)
6	0	3 (7%)	3 (4%)
7	0	0	0
Used ≥3 consecutive days of systemic CS for NP in prior 2 years, n (%)			
n	44	41	85
Yes	35 (80%)	34 (83%)	69 (81%)
No	9 (20%)	7 (17%)	16 (19%)
Asthma exacerbation treated with systemic CS and/or requiring emergency room visit / requiring hospitalization[a], n (%)			

	Placebo (N=83)	Mepolizumab 100 mg SC (N=80)	Total (N=163)
Number of subjects with asthma	33	33	66
0	33 (100%)	31 (94%)	64 (97%)
1	0	1 (3%)	1 (2%)
2	0	1 (3%)	1 (2%)
3	0	0	0
4	0	0	0
≥5	0	0	0

Source: 5.3.5.1, 209692 Additional analysis Table 110.3, Table 110.4
Abbreviations: BEC = blood eosinophil count; CS = corticosteroid; Max = maximum; Min = minimum; NP = nasal polyps; SC = subcutaneous; SD = Standard deviation.
Note: One patient with concurrent asthma ([redacted]) does not have exacerbation history recorded.
a. The denominator of percentage is the number of subjects with asthma.

CRSwNP ベースライン特性

日本人部分集団のベースラインの疾患特性は投与群間で同様であり、全体集団と概ね同様であった（表 2.7.3.3-16）。

表 2.7.3.3-16 スクリーニング及びベースラインの病歴の要約（209692 試験、該当症例除外 ITT 集団の日本人部分集団）

	Placebo (N=83)	Mepolizumab 100 mg SC (N=80)	Total (N=163)
Number of subjects	44	41	85
Screening total endoscopic NP score (centrally read)[a]			
Mean (SD)	6.4 (1.15)	6.0 (0.96)	6.2 (1.08)
Median	6.0	6.0	6.0
Min, Max	5, 8	5, 8	5, 8
Baseline total endoscopic NP score (centrally read)[a]			
Mean (SD)	6.2 (1.40)	5.8 (1.25)	6.0 (1.34)
Median	6.0	6.0	6.0
Min, Max	3, 8	4, 8	3, 8
Baseline nasal obstruction VAS score[a]			
Mean (SD)	8.67 (1.271)	8.36 (1.335)	8.52 (1.303)
Median	8.89	8.63	8.79
Min, Max	5.31, 10.00	5.47, 10.00	5.31, 10.00
Baseline overall VAS score[a]			
Mean (SD)	8.37 (1.781)	8.23 (1.909)	8.30 (1.834)
Median	8.70	8.71	8.70
Min, Max	0.17, 10.00	0.00, 10.00	0.00, 10.00
Baseline SNOT-22 total score[b]			
Mean (SD)	50.0 (21.47)	49.1 (17.64)	49.6 (19.60)
Median	48.0	48.0	48.0
Min, Max	9, 89	20, 93	9, 93
Baseline Lund Mackay CT score (0 to 24)[c]			
Mean (SD)	20.5 (3.62)	19.7 (3.37)	20.1 (3.50)
Median	21.5	20.0	21.0

	Placebo (N=83)	Mepolizumab 100 mg SC (N=80)	Total (N=163)
Min, Max	7 ,24	12, 24	7, 24
Screening JESREC score			
Mean (SD)	14.4 (2.62)	14.2 (2.50)	14.3 (2.54)
Median	15.0	15.0	15.0
Min, Max	7, 17	7, 17	7, 17

Source: 5.3.5.1, 209692 Additional analysis Table 110.3
Abbreviations: CT = computerized tomography; JESREC = Japanese Epidemiological Survey of Refractory Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis; Max= maximum; Min = minimum; NP = nasal polyp; SC = subcutaneous; SD = standard deviation; SNOT-22 = Sino-nasal outcome test-22 items; VAS = visual analogue scale.
a. Higher scores indicate greater disease severity.
b. Higher scores indicate worse quality of life.
c. Higher scores indicate more opacification.

ITT 集団（参考資料）

CRSwNP の病歴

日本人部分集団のベースラインでの CRSwNP の診断からの平均期間は 8.8 年であり、過去の手術歴については、手術歴がある被験者は 46 例（51%）、手術歴のない被験者は 45 例（49%）であった（表 2.7.3.3-17）。

表 2.7.3.3-17　NP の病歴の要約（209692 試験、ITT 集団の日本人部分集団）

	Placebo (N=85)	Mepolizumab 100 mg SC (N=84)	Total (N=169)
Number of subjects	46	45	91
Duration of NP (years), n (%)			
n	44	42	86
<1	3 (7%)	5 (12%)	8 (9%)
≥1 to <5	15 (34%)	10 (24%)	25 (29%)
≥5 to <10	9 (20%)	12 (29%)	21 (24%)
≥10 to <15	9 (20%)	8 (19%)	17 (20%)
≥15 to <20	3 (7%)	2 (5%)	5 (6%)
≥20 to <25	4 (9%)	4 (10%)	8 (9%)
≥25	1 (2%)	1 (2%)	2 (2%)
Duration of NP (years)			
n	44	42	86
Mean (SD)	8.9 (7.63)	8.8 (6.75)	8.8 (7.17)
Median	6.4	7.8	6.7
Min, Max	0, 34	0, 26	0, 34
BEC in 12 months prior to Visit 0 or between Visit 0 and Visit 1, n (%)			
n	46	45	91
<5%	14 (30%)	12 (27%)	26 (29%)
≥5 to <10%	18 (39%)	23 (51%)	41 (45%)
≥10%	14 (30%)	10 (22%)	24 (26%)
Previous NP Surgery, n (%)			
n	46	45	91
Yes	22 (48%)	24 (53%)	46 (51%)
No	24 (52%)	21 (47%)	45 (49%)

	Placebo (N=85)	Mepolizumab 100 mg SC (N=84)	Total (N=169)
Number of previous surgeries, n (%)			
n	45	45	90
0	24 (53%)	21 (47%)	45 (50%)
1	15 (33%)	18 (40%)	33 (37%)
2	5 (11%)	4 (9%)	9 (10%)
3	0	2 (4%)	2 (2%)
4	0	0	0
5	0	0	0
>5	1 (2%)	0	1 (1%)
Number of systemic CS for NP in previous 12 months, n (%)			
n	46	45	91
0	15 (33%)	13 (29%)	28 (31%)
1	22 (48%)	21 (47%)	43 (47%)
2	5 (11%)	5 (11%)	10 (11%)
3	1 (2%)	2 (4%)	3 (3%)
4	0	1 (2%)	1 (1%)
5	3 (7%)	0	3 (3%)
6	0	3 (7%)	3 (3%)
7	0	0	0
Used ≥3 consecutive days of systemic CS for NP in prior 2 years, n (%)			
n	46	45	91
Yes	37 (80%)	37 (82%)	74 (81%)
No	9 (20%)	8 (18%)	17 (19%)
Asthma exacerbation treated with systemic CS and/or requiring emergency room visit / requiring hospitalization[a], n (%)			
Number of subjects with asthma	33	35	68
0	33 (100%)	33 (94%)	66 (97%)
1	0	1 (3%)	1 (1%)
2	0	1 (3%)	1 (1%)
3	0	0	0
4	0	0	0
≥5	0	0	0

Source: 5.3.5.1, 209692 CSR Table 10.3, Table 10.4
Abbreviations: BEC = blood eosinophil count; CS = corticosteroid; Max = maximum; Min = minimum; NP = nasal polyps; SC = subcutaneous; SD = Standard deviation.
Note: One patient with concurrent asthma ([redacted]) does not have exacerbation history recorded.
a. The denominator of percentage is the number of subjects with asthma.

CRSwNP ベースライン特性

日本人部分集団のベースラインの疾患特性は投与群間で同様であり、全体集団と概ね同様であった（表 2.7.3.3-18）。

表 2.7.3.3-18　スクリーニング及びベースラインの病歴の要約（209692 試験、ITT 集団の日本人部分集団）

	Placebo（N=85）	Mepolizumab 100 mg SC (N=84)	Total (N=169)
Number of subjects	46	45	91
Screening total endoscopic NP score (centrally read)[a]			
Mean (SD)	6.4 (1.15)	5.9 (0.95)	6.2 (1.08)
Median	6.0	6.0	6.0
Min, Max	5, 8	5, 8	5, 8
Baseline total endoscopic NP score (centrally read)[a]			
Mean (SD)	6.3 (1.39)	5.7 (1.23)	6.0 (1.33)
Median	6.0	6.0	6.0
Min, Max	3, 8	4, 8	3, 8
Baseline nasal obstruction VAS score[a]			
Mean (SD)	8.70 (1.258)	8.42 (1.317)	8.56 (1.288)
Median	8.89	8.70	8.83
Min, Max	5.31, 10.00	5.47, 10.00	5.31, 10.00
Baseline overall VAS score[a]			
Mean (SD)	8.41 (1.758)	8.31 (1.851)	8.36 (1.795)
Median	8.70	8.74	8.70
Min, Max	0.17, 10.00	0.00, 10.00	0.00, 10.00
Baseline SNOT-22 total score[b]			
Mean (SD)	51.7 (22.46)	50.3 (17.86)	51.0 (20.22)
Median	50.0	49.0	49.0
Min, Max	9, 94	20, 93	9, 94
Baseline Lund Mackay CT score (0 to 24)[c]			
Mean (SD)	20.2 (3.78)	19.6 (3.43)	19.9 (3.61)
Median	21.0	20.0	21.0
Min, Max	7 ,24	12, 24	7, 24
Screening JESREC score			
Mean (SD)	14.2 (2.65)	14.1 (2.48)	14.2 (2.55)
Median	15.0	15.0	15.0
Min, Max	7, 17	7, 17	7, 17

Source: 5.3.5.1, 209692 CSR Table 10.3
Abbreviations: CT = computerized tomography; JESREC = Japanese Epidemiological Survey of Refractory Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis; Max= maximum; Min = minimum; NP = nasal polyp; SC = subcutaneous; SD = standard deviation; SNOT-22 = Sino-nasal outcome test-22 items; VAS = visual analogue scale.

a. Higher scores indicate greater disease severity.

b. Higher scores indicate worse quality of life.

c. Higher scores indicate more opacification.

2.7.3.3.4.1.4.　曝露

該当症例除外安全性解析対象集団（評価資料）

日本人部分集団における治験薬への平均曝露期間は、メポリズマブ群で 11.9 ヵ月及びプラセボ群で 11.1 ヵ月であり（表 2.7.3.3-19）、全体集団の結果と概ね同様であった。

表 2.7.3.3-19　治験薬の曝露状況（範囲）の要約（209692 試験、該当症例除外安全性解析対象集団の日本人部分集団）

	Placebo (N=83)	Mepolizumab 100 mg SC (N=80)
Number of subjects	44	41
Exposure (months)		
n	44	41
Mean (SD)	11.1 (2.40)	11.9 (0.69)
Median	12.0	12.0
Min, Max	2, 13	8, 12
Range of exposure, n (%)[a]		
1-<3 months	1 (2%)	0
3-<6 months	2 (5%)	0
6-<9 months	1 (2%)	1 (2%)
9-<12 months	3 (7%)	0
≥12 months	37 (84%)	40 (98%)
Total participant years exposure[b]	40.70	44.56

Source: 5.3.5.1, 209692 Additional analysis Table 130.1
Abbreviations: Max= maximum; Min = minimum; SC = subcutaneous; SD = standard deviation.
Note: Exposure (Therapeutic Coverage) = Treatment stop date - Treatment start date + 29.
a. Range of exposure based on subject exposure rounded to the nearest whole month.
b. Sum across subjects of (treatment stop date - treatment start date + 29)/365.25.

安全性解析対象集団（参考資料）

日本人部分集団における治験薬への平均曝露期間は、メポリズマブ群で 11.9 ヵ月及びプラセボ群で 10.9 ヵ月であり（表 2.7.3.3-20）、全体集団の結果と概ね同様であった。

表 2.7.3.3-20　治験薬の曝露状況（範囲）の要約（209692 試験、安全性解析対象集団の日本人部分集団）

	Placebo (N=85)	Mepolizumab 100 mg SC (N=84)
Number of subjects	46	45
Exposure (months)		
n	46	45
Mean (SD)	10.9 (2.73)	11.9 (0.66)
Median	12.0	12.0
Min, Max	2, 13	8, 12
Range of exposure, n (%)[a]		
1-<3 months	2 (4%)	0
3-<6 months	2 (4%)	0
6-<9 months	1 (2%)	1 (2%)
9-<12 months	3 (7%)	0
≥12 months	38 (83%)	44 (98%)
Total participant years exposure[b]	41.84	44.59

Source: 5.3.5.1, 209692 CSR Table 30.1
Abbreviations: Max= maximum; Min = minimum; SC = subcutaneous; SD = standard deviation.
Note: Exposure (Therapeutic Coverage) = Treatment stop date - Treatment start date + 29.
a. Range of exposure based on subject exposure rounded to the nearest whole month.

b. Sum across subjects of (treatment stop date - treatment start date + 29)/365.25.

2.7.3.3.4.2. 有効性の結果

2.7.3.3.4.2.1. co-primary endpoint の結果

2.7.3.3.4.2.1.1. 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）

日本人部分集団のベースラインの NP スコアの合計は両投与群で概ね同程度であった（表 2.7.3.3-21）。

日本人部分集団のベースラインからの変化量の LS mean の群間差は-0.26（95%CI：- 084, 0.32）であり（表 2.7.3.3-21）、全体集団の結果と同様に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。

表 2.7.3.3-21 Week 52 の NP スコアの合計（中央判定）のベースラインからの変化量（209692 試験、該当症例除外 ITT 集団の日本人部分集団）

	Placebo (N=83)	Mepolizumab 100 mg SC (N=80)
Number of subjects	44	41
Baseline		
Mean (SD)	6.2 (1.40)	5.8 (1.25)
Mean change		
n[a]	38	39
n[b]	6	2
LS mean (SE)	5.70 (0.205)	5.44 (0.205)
LS mean change (SE)	-0.32 (0.205)	-0.58 (0.205)
Treatment difference		
Difference (mepo‑placebo)		-0.26
95%CI		(-0.84, 0.32)

Source: 5.3.5.1, 209692 Additional analysis Table 12.9, Table 120.1
Abbreviations: CI = confidence interval; COVID-19 = coronavirus disease 2019; INCS = intranasal corticosteroids; LS = least squares; mepo = mepolizumab; MMRM = mixed model repeated measures; SC = subcutaneous; SD = standard deviation; SE = standard error.
Note: Analysis performed separately for each subgroup using MMRM with covariates of treatment, baseline, log(e) baseline blood eosinophil count, baseline INCS use, visit, interaction terms for visit by baseline and visit by treatment.
Estimates based on weighting applied to each level of class variable from observed proportions.
Note: Subjects with nasal surgery are assigned the worst possible score for all visits after surgery.
Note: Higher scores indicate greater disease severity.
Note: Data following an intercurrent event related to COVID-19 is set to missing.
a. Number with data at given time period/nasal surgery prior to visit.
b. Number with missing data at given time period in the absence of nasal surgery, including subjects with data set to missing due to occurrence of an intercurrent event related to COVID-19.

ITT 集団（参考資料）

日本人部分集団のベースラインの NP スコアの合計は両投与群で概ね同程度であった（表 2.7.3.3-22）。

日本人部分集団のベースラインからの変化量の LS mean の群間差は-0.34（95%CI：- 0.92, 0.23）であり（表 2.7.3.3-22）、全体集団の結果と同様に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。

表 2.7.3.3-22 Week 52 の NP スコアの合計（中央判定）のベースラインからの変化量（209692 試験、ITT 集団の日本人部分集団）

	Placebo (N=85)	Mepolizumab 100 mg SC (N=84)
Number of subjects	46	45
Baseline		
Mean (SD)	6.3 (1.39)	5.7 (1.23)
Mean change		
n[a]	39	43
n[b]	7	2
LS mean (SE)	5.69 (0.204)	5.35 (0.198)
LS mean change (SE)	-0.31 (0.204)	-0.65 (0.198)
Treatment difference		
Difference (mepo‑placebo)		-0.34
95%CI		(-0.92, 0.23)

Source: 5.3.5.1, 209692 CSR Table 2.9, Table 20.1
Abbreviations: CI = confidence interval; COVID-19 = coronavirus disease 2019; INCS = intranasal corticosteroids; LS = least squares; mepo = mepolizumab; MMRM = mixed model repeated measures; SC = subcutaneous; SD = standard deviation; SE = standard error.
Note: Analysis performed separately for each subgroup using MMRM with covariates of treatment, baseline, log(e) baseline blood eosinophil count, baseline INCS use, visit, interaction terms for visit by baseline and visit by treatment.
Estimates based on weighting applied to each level of class variable from observed proportions.
Note: Subjects with nasal surgery are assigned the worst possible score for all visits after surgery.
Note: Higher scores indicate greater disease severity.
Note: Data following an intercurrent event related to COVID-19 is set to missing.
a. Number with data at given time period/nasal surgery prior to visit.
b. Number with missing data at given time period in the absence of nasal surgery, including subjects with data set to missing due to occurrence of an intercurrent event related to COVID-19.

2.7.3.3.4.2.1.2. Week 52 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）

日本人部分集団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（表 2.7.3.3-23）。

日本人部分集団の 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 の群間差は-1.33（95% CI：-2.64, -0.01）であり（表 2.7.3.3-23）、全体集団と同様に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。

表 2.7.3.3-23 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（209692 試験、該当症例除外 ITT 集団の日本人部分集団）

	Placebo (N=83)	Mepolizumab 100 mg SC (N=80)
Number of subjects	44	41
Baseline		
Mean (SD)	8.67 (1.271)	8.36 (1.335)
Mean change		
n[a]	37	39
n[b]	7	2

	Placebo (N=83)	Mepolizumab 100 mg SC (N=80)
LS mean (SE)	6.19 (0.462)	4.86 (0.468)
LS mean change (SE)	-2.33 (0.462)	-3.66 (0.468)
Treatment difference		
Difference (mepo-placebo)		-1.33
95%CI		(-2.64, -0.01)

Source: 5.3.5.1, 209692 Additional analysis Table 12.24, Table 120.2
Abbreviations: CI = confidence interval; COVID-19 = coronavirus disease 2019; INCS = intranasal corticosteroids; LS = least squares; mepo = mepolizumab; MMRM = mixed model repeated measures; SC = subcutaneous; SD = standard deviation; SE = standard error.
Note: Analysis performed separately for each subgroup using MMRM with covariates of treatment, baseline log(e) baseline blood eosinophil count, baseline INCS use, visit, interaction terms for visit by baseline and visit by treatment.
Estimates based on weighting applied to each level of class variable from observed proportions.
Note: Subjects with nasal surgery are assigned the worst possible score for all visits after surgery.
Note: Higher scores indicate greater disease severity.
Note: Data following an intercurrent event related to COVID-19 is set to missing.
a. Number with data at given time period/nasal surgery prior to visit.
b. Number with missing data at given time period in the absence of nasal surgery, including subjects with data set to missing due to occurrence of an intercurrent event related to COVID-19.

ITT 集団（参考資料）

日本人部分集団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（表 2.7.3.3-24）。

日本人部分集団の 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 の群間差は-1.27（95% CI：-2.56, 0.01）であり（表 2.7.3.3-24）、全体集団と同様に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。

表 2.7.3.3-24 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（209692 試験、ITT 集団の日本人部分集団）

	Placebo (N=85)	Mepolizumab 100 mg SC (N=84)
Number of subjects	46	45
Baseline		
Mean (SD)	8.70 (1.258)	8.42 (1.317)
Mean change		
n[a]	38	43
n[b]	8	2
LS mean (SE)	6.29 (0.458)	5.01 (0.449)
LS mean change (SE)	-2.27 (0.458)	-3.55 (0.449)
Treatment difference		
Difference (mepo-placebo)		-1.27
95%CI		(-2.56, 0.01)

Source: 5.3.5.1, 209692 CSR Table 2.24, Table 20.2
Abbreviations: CI = confidence interval; COVID-19 = coronavirus disease 2019; INCS = intranasal corticosteroids; LS = least squares; mepo = mepolizumab; MMRM = mixed model repeated measures; SC = subcutaneous; SD = standard deviation; SE = standard error.
Note: Analysis performed separately for each subgroup using MMRM with covariates of treatment, baseline log(e) baseline blood eosinophil count, baseline INCS use, visit, interaction terms for visit by baseline and visit by treatment.
Estimates based on weighting applied to each level of class variable from observed proportions.
Note: Subjects with nasal surgery are assigned the worst possible score for all visits after surgery.
Note: Higher scores indicate greater disease severity.
Note: Data following an intercurrent event related to COVID-19 is set to missing.
a. Number with data at given time period/nasal surgery prior to visit.

b. Number with missing data at given time period in the absence of nasal surgery, including subjects with data set to missing due to occurrence of an intercurrent event related to COVID-19.

2.7.3.3.4.2.2. 副次評価項目の結果

該当症例除外 ITT 集団（評価資料）

副次評価項目の 1 つである LMK CT スコアに関して、日本人部分集団のベースラインの LMK CT スコアは両投与群で概ね同程度であった（表 2.7.3.3-25）。

日本人部分集団における Week 52 の LMK CT スコアのベースラインからの変化量の投与群間差は-1.84（95% CI：-3.61, -0.08）であり（表 2.7.3.3-25）、全体集団と同様に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。

表 2.7.3.3-25 Week 52 の LMK CT スコアのベースラインからの変化量（209692 試験、該当症例除外 ITT 集団の日本人部分集団）

	Placebo (N=83)	Mepolizumab 100 mg SC (N=80)
Number of subjects	44	41
Baseline		
Mean (SD)	20.5 (3.62)	19.7 (3.37)
Mean change		
n[a]	38	39
n[b]	6	2
LS mean (SE)	17.70 (0.625)	15.86 (0.616)
LS mean change (SE)	-2.27 (0.625)	-4.12 (0.616)
Treatment difference		
Difference (mepo-placebo)		-1.84
95%CI		(-3.61, -0.08)

Source: 5.3.5.1, 209692 Additional analysis Table 120.7, Table 120.8
Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; COVID-19 = coronavirus disease 2019; INCS = intranasal corticosteroids; LS = least squares; mepo = mepolizumab; MMRM = mixed model repeated measures; SC = subcutaneous; SD = standard deviation; SE = standard error.
Note: Higher scores indicate greater disease severity.
Note: Data following an intercurrent event related to COVID-19 is set to missing.
Note: Analysis using ANCOVA, covariates treatment, baseline, log(e) baseline blood eosinophil count and baseline INCS use. Estimates based on weighting applied to each level of class variable from observed proportions.
Note: Subjects with nasal surgery are assigned the worst possible score for all visits after surgery.
a. Number with data at given visit/nasal surgery prior to visit.
b. Number with missing data at given visit in the absence of nasal surgery, including subjects with data set to missing due to occurrence of an intercurrent event related to COVID-19.

その他の副次評価項目においても、全体集団と日本人部分集団で同様の結果が得られた（5.3.5.1 209692 試験 Additional analysis Table 120.3, Table 120.4, Table 120.5, Table 120.6, Table 120.9）。

ITT 集団（参考資料）

副次評価項目の 1 つである LMK CT スコアに関して、日本人部分集団のベースラインの LMK CT スコアは両投与群で概ね同程度であった（表 2.7.3.3-26）。

日本人部分集団における Week 52 の LMK CT スコアのベースラインからの変化量の投与群間差は-1.93（95% CI：-3.66, -0.20）であり（表 2.7.3.3-26）、全体集団と同様に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。

表 2.7.3.3-26　Week 52 の LMK CT スコアのベースラインからの変化量（209692 試験、ITT 集団の日本人部分集団）

	Placebo (N=85)	Mepolizumab 100 mg SC (N=84)
Number of subjects	46	45
Baseline		
Mean (SD)	20.2 (3.78)	19.6 (3.43)
Mean change		
n[a]	39	43
n[b]	7	2
LS mean (SE)	17.62 (0.627)	15.69 (0.597)
LS mean change (SE)	-2.22 (0.627)	-4.15 (0.597)
Treatment difference		
Difference (mepo-placebo)		-1.93
95%CI		(-3.66, -0.20)

Source: 5.3.5.1, 209692 CSR Table 20.7, Table 20.8
Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; COVID-19 = coronavirus disease 2019; INCS = intranasal corticosteroids; LS = least squares; mepo = mepolizumab; MMRM = mixed model repeated measures; SC = subcutaneous; SD = standard deviation; SE = standard error.
Note: Higher scores indicate greater disease severity.
Note: Data following an intercurrent event related to COVID-19 is set to missing.
Note: Analysis using ANCOVA, covariates treatment, baseline, log(e) baseline blood eosinophil count and baseline INCS use. Estimates based on weighting applied to each level of class variable from observed proportions.
Note: Subjects with nasal surgery are assigned the worst possible score for all visits after surgery.
a. Number with data at given visit/nasal surgery prior to visit.
b. Number with missing data at given visit in the absence of nasal surgery, including subjects with data set to missing due to occurrence of an intercurrent event related to COVID-19.

その他の副次評価項目においても、全体集団と日本人部分集団で同様の結果が得られた（5.3.5.1 209692 試験 CSR Table 20.3, Table 20.4, Table 20.5, Table 20.6, Table 20.9）。

2.7.3.3.4.3.　自己投与

該当症例除外 ITT 集団（評価資料）

自己投与を行う意思があった日本人被験者は、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）。

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）。なお、自己投与成功の定義は、正しい注射部位へ投与すること及び全量を投与することであった。

表 2.7.3.3-27　自己投与の実施状況（209692 試験、該当症例除外 ITT 集団の日本人部分集団のうち自己投与を行った被験者）

	SC Injection					
	Placebo (N=83)			Mepolizumab 100mg SC (N=80)		
	Attempted Injections	Successful Injections [a]		Attempted Injections	Successful Injections [a]	
Visit	n (%)	n (%)	95% CI	n (%)	n (%)	95% CI
Week 32	8 (10%)	8 (100%)	(63%, 100%)	7 (9%)	7 (100%)	(59%, 100%)
Week 36	10 (12%)	10 (100%)	(69%, 100%)	8 (10%)	8 (100%)	(63%, 100%)
Week 40	10 (12%)	10 (100%)	(69%, 100%)	8 (10%)	8 (100%)	(63%, 100%)
Week 44	7 (8%)	7 (100%)	(59%, 100%)	7 (9%)	7 (100%)	(59%, 100%)
Week 48	7 (8%)	7 (100%)	(59%, 100%)	7 (9%)	7 (100%)	(59%, 100%)
Week 32 and Week 36	8 (10%)	8 (100%)	(63%, 100%)	7 (9%)	7 (100%)	(59%, 100%)
Week 32, Week 36 and Week 40	8 (10%)	8 (100%)	(63%, 100%)	7 (9%)	7 (100%)	(59%, 100%)
Week 32, Week 36, Week 40 and Week 44	6 (7%)	6 (100%)	(54%, 100%)	6 (8%)	6 (100%)	(54%, 100%)
Week 32, Week 36, Week 40, Week 44 and Week 48	6 (7%)	6 (100%)	(54%, 100%)	6 (8%)	6 (100%)	(54%, 100%)

Source: 5.3.5.1, 209692 Additional analysis Table 13.3
Abbreviations: CI = confidence interval; SC = subcutaneous.
Note: If a subject has more than one attempt to self-administer study treatment at a single visit, only the first attempt is included in this summary.
a. The denominator for the percentage of successful injections is the number of attempted injections.

自己投与を行った被験者について、co-primary endpoint である Week 52 の 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 VAS 症状スコアのベースラインからの変化量並びに副次評価項目の Week 52 の LMK CT スコアのベースラインからの変化量を解析した結果、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 209692 試験の全体集団の結果と同様であった（表 2.7.3.3-28、表 2.7.3.3-29、表 2.7.3.3-30）。

表 2.7.3.3-28　Week 52 の NP スコアの合計（中央判定）のベースラインからの変化量（209692 試験、該当症例除外 ITT 集団の日本人部分集団のうち自己投与を行った被験者）

	Placebo (N=10)	Mepolizumab 100 mg SC (N=8)
Baseline		
Mean (SD)	NA	NA
Mean change		
n[a]	9	8

	Placebo (N=10)	Mepolizumab 100 mg SC (N=8)
n[b]	1	0
LS mean (SE)	5.34 (0.489)	5.07 (0.529)
LS mean change (SE)	-0.38 (0.489)	-0.65 (0.529)
Treatment difference		
Difference (mepo-placebo)		-0.27
95%CI		(-1.94, 1.40)

Source: 5.3.5.1, 209692 Additional analysis Table 120.48
Abbreviations: CI = confidence interval; COVID-19 = coronavirus disease 2019; INCS = intranasal corticosteroids; LS = least squares; mepo = mepolizumab; MMRM = mixed model repeated measures; NA = Not available; SC = subcutaneous; SD = standard deviation; SE = standard error.
Note: Analysis using MMRM, covariates treatment, baseline, log(e) baseline blood eosinophil count, baseline INCS use, visit, interaction terms for visit by baseline and visit by treatment.
Estimates based on weighting applied to each level of class variable from observed proportions.
Note: Subjects with nasal surgery are assigned the worst possible score for all visits after surgery.
a. Number with data at given time period/nasal surgery prior to time period.
b. Number with missing data at given time period in the absence of nasal surgery, including subjects with data set to missing due to occurrence of an intercurrent event related to COVID-19.

表 2.7.3.3-29 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（209692 試験、該当症例除外 ITT 集団の日本人部分集団のうち自己投与を行った被験者）

	Placebo (N=10)	Mepolizumab 100 mg SC (N=8)
Baseline		
Mean (SD)	NA	NA
Mean change		
n[a]	8	8
n[b]	2	0
LS mean (SE)	5.51 (0.981)	4.62 (1.106)
LS mean change (SE)	-3.36 (0.981)	-4.26 (1.106)
Treatment difference		
Difference (mepo-placebo)		-0.90
95%CI		(-4.22, 2.42)

Source: 5.3.5.1, 209692 Additional analysis Table 120.50
Abbreviations: CI = confidence interval; COVID-19 = coronavirus disease 2019; INCS = intranasal corticosteroids; LS = least squares; mepo = mepolizumab; MMRM = mixed model repeated measures; NA = Not available; SC = subcutaneous; SD = standard deviation; SE = standard error.
Note: Analysis using MMRM, covariates treatment, baseline, log(e) baseline blood eosinophil count, baseline INCS use, time period, interaction terms for time period by baseline and time period by treatment.
Estimates based on weighting applied to each level of class variable from observed proportions.
Note: Subjects with nasal surgery are assigned the worst possible score for all visits after surgery.
Note: AR(1) covariance structure used to enable model convergence.
a. Number with data at given time period/nasal surgery prior to time period.
b. Number with missing data at given time period in the absence of nasal surgery, including subjects with data set to missing due to occurrence of an intercurrent event related to COVID-19.

表 2.7.3.3-30 Week 52 の LMK CT スコアのベースラインからの変化量（209692 試験、該当症例除外 ITT 集団の日本人部分集団のうち自己投与を行った被験者）

	Placebo (N=10)	Mepolizumab 100 mg SC (N=8)
Baseline		
Mean (SD)	NA	NA

	Placebo (N=10)	Mepolizumab 100 mg SC (N=8)
Mean change		
n[a]	9	8
n[b]	1	0
LS mean (SE)	17.30 (1.752)	16.41 (1.887)
LS mean change (SE)	-2.76 (1.752)	-3.65 (1.887)
Treatment difference		
Difference (mepo-placebo)		-0.89
95%CI		(-7.18, 5.40)

Source: 5.3.5.1, 209692 Additional analysis Table 120.52
Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; COVID-19 = coronavirus disease 2019; INCS = intranasal corticosteroids; LS = least squares; mepo = mepolizumab; NA = Not available; SC = subcutaneous; SD = standard deviation; SE = standard error.
Note: Analysis using ANCOVA, covariates treatment, baseline, log(e) baseline blood eosinophil count and baseline INCS use. Estimates based on weighting applied to each level of class variable from observed proportions.
Note: Subjects with nasal surgery are assigned the worst possible score for all visits after surgery.
a. Number with data at given visit/nasal surgery prior to visit.
b. Number with missing data at given visit in the absence of nasal surgery, including subjects with data set to missing due to occurrence of an intercurrent event related to COVID-19.

ITT 集団（参考資料）

自己投与を行う意思があった日本人被験者は、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）。

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 2.7.3.3-31）。なお、自己投与成功の定義は、正しい注射部位へ投与すること及び全量を投与することであった。

表 2.7.3.3-31　自己投与の実施状況（209692 試験、ITT 集団の日本人部分集団のうち自己投与を行った被験者）

	SC Injection					
	Placebo (N=85)			Mepolizumab 100mg SC (N=84)		
	Attempted Injections	Successful Injections [a]		Attempted Injections	Successful Injections [a]	
Visit	n (%)	n (%)	95% CI	n (%)	n (%)	95% CI
Week 32	8 (9%)	8 (100%)	(63%, 100%)	7 (8%)	7 (100%)	(59%, 100%)
Week 36	10 (12%)	10 (100%)	(69%, 100%)	8 (10%)	8 (100%)	(63%, 100%)
Week 40	10 (12%)	10 (100%)	(69%, 100%)	8 (10%)	8 (100%)	(63%, 100%)
Week 44	7 (8%)	7 (100%)	(59%, 100%)	7 (8%)	7 (100%)	(59%, 100%)
Week 48	7 (8%)	7 (100%)	(59%, 100%)	7 (8%)	7 (100%)	(59%, 100%)
Week 32 and Week 36	8 (9%)	8 (100%)	(63%, 100%)	7 (8%)	7 (100%)	(59%, 100%)
Week 32, Week 36 and Week 40	8 (9%)	8 (100%)	(63%, 100%)	7 (8%)	7 (100%)	(59%, 100%)
Week 32, Week 36, Week 40 and Week 44	6 (7%)	6 (100%)	(54%, 100%)	6 (7%)	6 (100%)	(54%, 100%)

	SC Injection					
	Placebo (N=85)			Mepolizumab 100mg SC (N=84)		
	Attempted Injections	Successful Injections [a]		Attempted Injections	Successful Injections [a]	
Visit	n (%)	n (%)	95% CI	n (%)	n (%)	95% CI
Week 32, Week 36, Week 40, Week 44 and Week 48	6 (7%)	6 (100%)	(54%, 100%)	6 (7%)	6 (100%)	(54%, 100%)

Source: 5.3.5.1, 209692 CSR Table 3.3
Abbreviations: CI = confidence interval; SC = subcutaneous.
Note: If a subject has more than one attempt to self-administer study treatment at a single visit, only the first attempt is included in this summary.
a. The denominator for the percentage of successful injections is the number of attempted injections.

自己投与を行った被験者について、co-primary endpoint である Week 52 の 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 VAS 症状スコアのベースラインからの変化量並びに副次評価項目の Week 52 の LMK CT スコアのベースラインからの変化量を解析した結果、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 209692 試験の全体集団の結果と同様であった（表 2.7.3.3-32、表 2.7.3.3-33、表 2.7.3.3-34）。

表 2.7.3.3-32 Week 52 の NP スコアの合計（中央判定）のベースラインからの変化量（209692 試験、ITT 集団の日本人部分集団のうち自己投与を行った被験者）

	Placebo (N=10)	Mepolizumab 100 mg SC (N=8)
Baseline		
Mean (SD)	NA	NA
Mean change		
n[a]	9	8
n[b]	1	0
LS mean (SE)	5.34 (0.489)	5.07 (0.529)
LS mean change (SE)	-0.38 (0.489)	-0.65 (0.529)
Treatment difference		
Difference (mepo-placebo)		-0.27
95%CI		(-1.94, 1.40)

Source: 5.3.5.1, 209692 CSR Table 20.48
Abbreviations: CI = confidence interval; COVID-19 = coronavirus disease 2019; INCS = intranasal corticosteroids; LS = least squares; mepo = mepolizumab; MMRM = mixed model repeated measures; NA = Not available; SC = subcutaneous; SD = standard deviation; SE = standard error.
Note: Analysis using MMRM, covariates treatment, baseline, log(e) baseline blood eosinophil count, baseline INCS use, visit, interaction terms for visit by baseline and visit by treatment.
Estimates based on weighting applied to each level of class variable from observed proportions.
Note: Subjects with nasal surgery are assigned the worst possible score for all visits after surgery.
a. Number with data at given time period/nasal surgery prior to time period.
b. Number with missing data at given time period in the absence of nasal surgery, including subjects with data set to missing due to occurrence of an intercurrent event related to COVID-19.

表 2.7.3.3-33　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（209692 試験、ITT 集団の日本人部分集団のうち自己投与を行った被験者）

	Placebo (N=10)	Mepolizumab 100 mg SC (N=8)
Baseline		
Mean (SD)	NA	NA
Mean change		
n[a]	8	8
n[b]	2	0
LS mean (SE)	5.51 (0.981)	4.62 (1.106)
LS mean change (SE)	-3.36 (0.981)	-4.26 (1.106)
Treatment difference		
Difference (mepo-placebo)		-0.90
95%CI		(-4.22, 2.42)

Source: 5.3.5.1, 209692 CSR Table 20.50
Abbreviations: CI = confidence interval; COVID-19 = coronavirus disease 2019; INCS = intranasal corticosteroids; LS = least squares; mepo = mepolizumab; MMRM = mixed model repeated measures; NA = Not available; SC = subcutaneous; SD = standard deviation; SE = standard error.
Note: Analysis using MMRM, covariates treatment, baseline, log(e) baseline blood eosinophil count, baseline INCS use, time period, interaction terms for time period by baseline and time period by treatment.
Estimates based on weighting applied to each level of class variable from observed proportions.
Note: Subjects with nasal surgery are assigned the worst possible score for all visits after surgery.
Note: AR(1) covariance structure used to enable model convergence.
a. Number with data at given time period/nasal surgery prior to time period.
b. Number with missing data at given time period in the absence of nasal surgery, including subjects with data set to missing due to occurrence of an intercurrent event related to COVID-19.

表 2.7.3.3-34　Week 52 の LMK CT スコアのベースラインからの変化量（209692 試験、ITT 集団の日本人部分集団のうち自己投与を行った被験者）

	Placebo (N=10)	Mepolizumab 100 mg SC (N=8)
Baseline		
Mean (SD)	NA	NA
Mean change		
n[a]	9	8
n[b]	1	0
LS mean (SE)	17.30 (1.752)	16.41 (1.887)
LS mean change (SE)	-2.76 (1.752)	-3.65 (1.887)
Treatment difference		
Difference (mepo-placebo)		-0.89
95%CI		(-7.18, 5.40)

Source: 5.3.5.1, 209692 CSR Table 20.52
Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; COVID-19 = coronavirus disease 2019; INCS = intranasal corticosteroids; LS = least squares; mepo = mepolizumab; NA = Not available; SC = subcutaneous; SD = standard deviation; SE = standard error.
Note: Analysis using ANCOVA, covariates treatment, baseline, log(e) baseline blood eosinophil count and baseline INCS use.
Estimates based on weighting applied to each level of class variable from observed proportions.
Note: Subjects with nasal surgery are assigned the worst possible score for all visits after surgery.
a. Number with data at given visit/nasal surgery prior to visit.
b. Number with missing data at given visit in the absence of nasal surgery, including subjects with data set to missing due to occurrence of an intercurrent event related to COVID-19.

2.7.3.4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1. CRSwNP における推奨用法・用量の設定根拠

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インターロイキン-5（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、維持されると予測された（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なかった（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、該当症例除外 PD 集団では 0.05 GI/L、PD 集団では 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該当症例除外 PD 集団では 83~88%、PD 集団では 83～88%であり、試験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 週間毎に皮下投与とすることが適切と考えられた。

2.7.3.4.2. 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 CRSwNP の臨床開発プログラム全体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、欧米の CRSwNP における承認用法・用量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。

2.7.3.5. 効果の持続、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 の皮下投与により、有効性が示され、治験薬投与期間全体を通して治療効果が持続された。また、これらの試験では NP スコアの合計の減少、被験者の症状の改善、及び手術の減少（2.7.3.3.2）と併せて、血中好酸球数の減少の持続（2.7.2.2.1.2 及び 2.7.2.2.2.2）が示された。同様に、MPP111782 試験（750 mg 静脈内投与）においても血中好酸球の減少の持続が認められた（5.3.5.1. MPP111782 試験 CSR Section 6.3）。

205687 試験及び MPP111782 試験では、メポリズマブの最終投与から 6 ヵ月間、一部の被験者の追跡を行い、血中好酸球濃度は最終投与後 20 週間以内にベースラインと同程度の値にまで戻り、有効性の緩やかな低下も認められた（5.3.5.1. 205687 試験 CSR Section 6.11 及び Section 10.1, 5.3.5.1. MPP111782 試験 CSR Section 5 及び Section 6.3）。これは、血中好酸球と組織好酸球による臨床的指標との間のヒステリシス（履歴現象）を示し、試験された投与レジメンの論理的根拠を更に強化した。

耐薬性又は有効性消失のエビデンスは、メポリズマブの臨床試験から得られたデータからは認められなかった。

2.7.3.6. 付録

付録表 2.7.3.6-1 臨床的有効性及び安全性試験の要約

試験番号	実施医療機関	試験期間 被験者数 登録／目標	試験目的	試験デザイン	診断、重要な選択基準	投与方法（被験薬、投与方法、投与経路、治験薬投与期間）	被験者数 登録／完了	性別 平均年齢 （範囲）	主要評価項目
209692 試験	52 施設： 日本 32 中国 13 ロシア 7	2021 年 2 月～ 2023 年 4 月 169/160	有効性、安全性、PK、PD 及び母集団 PK/PD 解析	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照並行群間	CRSwNP の成人被験者（18 歳以上） NP スコア 5 以上 NP 手術 1 回以上、 又は 過去 2 年以内における NP 治療のための 3 日以上連続の全身性ステロイド薬使用、 又は 全身性ステロイド薬に対して医学的に不適切若しくは不耐 スクリーニング前 12 週間以上の CRS 症状 重度 NP 症状（鼻閉の VAS 症状スコア 5 超）	治験薬投与期間： CRSwNP の標準治療に追加してメポリズマブ 100 mg 又はプラセボを 4 週毎に 52 週間（合計 13 回）皮下投与する	治験薬投与期間： メポリズマブ群 84/78 プラセボ群 85/ 69	性別： 男性 109 女性 60 平均年齢： 52.1 歳 （27, 84）	Co-primary endpoints： 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 直前 4 週間の鼻閉の VAS 症状スコアの平均値のベースラインからの変化量
205687 試験	86 施設： アルゼンチン 11 オーストラリア 4 カナダ 7 ドイツ 9 オランダ 1 韓国 4 ルーマニア 4 ロシア 9 スウェーデン 5 英国 8 米国 24	2017 年 5 月～ 2019 年 12 月 414/400	有効性、安全性 PK 及び母集団 PK/PD 解析	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照並行群間	CRSwNP の成人被験者（18 歳以上） 過去 10 年以内に NP 手術 1 回以上 スクリーニング前に 8 週間以上の INCS 治療 スクリーニング前に 12 週間以上の CRS 症状 重度 NP 症状（鼻閉の VAS 症状スコア 5 超） NP 手術を必要とする（全般的 VAS 症状スコア 7 超及び NP スコア 5 以上）	治験薬投与期間： CRSwNP の標準治療に追加してメポリズマブ 100 mg 又はプラセボを 4 週毎に 52 週間（合計 13 回）皮下投与する 後観察期間（無治療）：CRSwNP の標準治療を 24 週間行う	治験薬投与期間： メポリズマブ群 206/189 プラセボ群 201/184 後観察期間（無治療）： メポリズマブ群 69/68 プラセボ群 65/65	性別： 男性 264 女性 143 平均年齢： 48.8 歳 （18, 82）	Co-primary endpoints： 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 直前 4 週間の鼻閉の VAS 症状スコアの平均値のベースラインからの変化量

試験番号	実施医療機関	試験期間 被験者数 登録／目標	試験目的	試験デザイン	診断、重要な選択基準	投与方法（被験薬、投与方法、投与経路、治験薬投与期間）	被験者数 登録／完了	性別 平均年齢 （範囲）	主要評価項目
MPP111782 試験	6 施設 ベルギー 1 オランダ 1 英国 4	2009 年 5 月～ 2014 年 12 月 109/110	有効性、 安全性、 PK、PD 及び母集団 PK/PD 解析	ランダム化、 二重盲検、プラセボ対照並行群間	CRSwNP の成人被験者（18～70 歳） NP 手術 1 回以上 スクリーニング前に 3 ヵ月以上の INCS 使用歴がある又は短期間の経口ステロイド薬治療を受けたにもかかわらず効果不十分 手術を必要とする	パート A（治験薬投与期間）：CRSwNP の標準治療に追加してメポリズマブ 750 mg 又はプラセボを 4 週毎に 24 週間（合計 6 回）静脈内投与する パート B（後観察期間）：CRSwNP の標準治療を 20 週間行う	パート A（治験薬投与期間）： メポリズマブ群 54/22 プラセボ群 51/19 パート B（後観察期間）： メポリズマブ群 14/10 プラセボ群 7/5	性別 男性 75 女性 30 平均年齢： 50.2（23, 70）	パート A 終了時点で手術の必要性が低下した被験者数［Visit 8（Week 25）時点の NP スコア及び全般的な VAS 症状スコアを用いた NP 評価で定義］

略語：CRS = 慢性副鼻腔炎、CRSwNP = 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎、INCS = 鼻腔内ステロイド、NP = 鼻茸、NP スコア = 内視鏡検査による鼻茸スコア、PD = 薬力学、PK = 薬物動態、VAS = 視覚アナログ尺度
注：209692 試験の該当症例除外 ITT 集団の被験者数、性別及び平均年齢は以下の通りであった。
被験者数 登録／完了：メポリズマブ群 80/ 74、プラセボ群 83/ 68
性別：男性 105、女性 58、平均年齢：52.3 歳（27, 84）

2.7.4 の略号等一覧

略号（略称）	内　容
ADA	抗薬物抗体
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
CI	信頼区間
COPD	慢性閉塞性肺疾患
COVID-19	新型コロナウイルス感染症
CRF	症例報告書
CRSwNP	鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎
CSR	総括報告書
CVT	心血管系及び血栓塞栓性
EAP	Expanded Access Program
ECG	心電図
eCRF	電子症例報告書
ECRS	好酸球性副鼻腔炎
EGPA	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症
HES	好酸球増多症候群
iCSR	中間総括報告書
ICH	医薬品規制調和国際会議
INCS	鼻腔内ステロイド
IP	治験薬
ISS	Integrated Summary of Safety
ITT	Intent-to-Treat
kg	キログラム
L	リットル
LAP	Long-Term Access Program
Max	最大値
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
mg	ミリグラム
Min	最小値
NP	鼻茸
PCI	臨床的に重要である可能性のある
PT	基本語
QTc	補正 QT 間隔
RR	相対リスク
SAP	Statistical Analysis Plan
SDAP	Summary Document Analysis Plan
SNOT-22	副鼻腔評価テスト-22 質問票
SOC	器官別大分類
ULN	基準値上限
URTI	上気道感染
VAS	視覚アナログ尺度

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

2.7.4.1.1.1. 安全性の評価に用いた臨床試験

鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（CRSwNP）の成人患者におけるメポリズマブ（遺伝子組換え）（以下、メポリズマブ）の臨床的安全性は、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評価した。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）を合併する日本人患者の安全性データもあわせて示した。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。

209692 試験におけるメポリズマブの安全性

209692 試験は、日本人を含む CRSwNP の成人患者を対象としたランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、第 III 相臨床試験であり、メポリズマブ 100mg を 4 週間毎に 1 回、52 週間皮下投与した際の安全性を評価した。試験対象集団及び試験デザインは 2.7.3.1.1.1 に示した。また、本試験に組み入れられた日本人の CRSwNP 患者の安全性も評価した（2.7.4.5.1.4）。

海外の CRSwNP 試験におけるメポリズマブの安全性

CRSwNP を対象に海外で実施された 205687 試験、MPP111782 試験、並びに 205687 試験及び MPP111782 試験の併合データを海外の CRSwNP 試験と記載した。

205687 試験では 209692 試験同様に、メポリズマブ 100 mg を 4 週間毎に 1 回、52 週間皮下投与した際の安全性を評価し、MPP111782 試験ではメポリズマブ 750 mg を 4 週間毎に 1 回、24 週間 静脈内投与［1000 mg 皮下投与に相当（2.7.2）］した際の安全性を評価した。MPP111782 試験では、メポリズマブ 100 mg 皮下投与の 10 倍相当の投与量を用いて試験を実施したため、当該試験から収集された安全性データは、メポリズマブのベネフィット・リスクの評価を裏付ける上で有用であった。205687 試験及び MPP111782 試験の試験対象集団及び試験デザインは、それぞれ 2.7.3.1.1.2 及び 2.7.3.1.1.4 に示した。なお、MPP111782 試験は、他の 2 試験に比べ試験期間が短く、用法・用量が異なること、被験者数も少ないことから、本申請では 205687 試験と併合したデータを中心に記述した。

その他の試験及び調査におけるメポリズマブの安全性

209692 試験における評価に加え、日本人 CRSwNP 患者の安全性データを補足するため、

本邦より参加した EGPA 患者を対象に実施した国際共同第 III 相試験である MEA115921 試験（2.7.4.5.9.1）、及び本邦で実施中の特定使用成績調査である喘息患者を対象とした 204524 調査、EGPA 患者を対象とした 208505 調査で収集された NP を合併する日本人患者の安全性データもあわせて示した（2.7.4.5.9.2）。

全適応症におけるメポリズマブの安全性

安全性の評価を裏付けるため、臨床データパッケージには含めていないものの、メポリズマブの臨床開発プログラムから得られた全適応症に対する安全性情報（曝露状況、死亡及び死亡以外の重篤な有害事象を含む）を全試験統合グループとして参考に用いた。全適応症試験は、CRSwNP、喘息、好酸球増多症候群（HES）、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、EGPA、及びその他の好酸球性疾患の臨床プログラムにおいて、メポリズマブの投与を受けた 4363 例及びプラセボの投与を受けた 2087 例、並びに健康被験者からなる。全適応症試験グループに含まれる試験及び実施中の試験を表 2.7.4.1-1 に示した。なお、全試験統合グループのデータに、209692 試験は含まれていない。

全試験統合グループは、完了した試験及び実施中で、中間総括報告書（iCSR）を作成している試験により構成される（データカットオフ日：2020 年 6 月 1 日）。

表 2.7.4.1-1　安全性解析のための治療群、投与群別試験分類

	Descriptor	Studies Included
CRSwNP Placebo-Controlled Studies		
	PBO, 100 mg SC PBO, 750 mg IV	205687 MPP111782
All Studies Combined		
	PBO	205687, MPP111782, 200622, MHE100185, MEA112997, MEA115588, MEA115575, 200862, SB-240563/006, SB-240563/036, SB-240563/017, SB-240563/001, SB-240563/035, SB-240563/045, 205050, MEA117113, MEA117106, MEE103226, MEA115921, MEA115705
	100 mg SC	205687, MEA115588, 201810, MEA115575, 200862, MEA115661, MEA115666, 204471, 201312, 200363, 205667, 204959, 205050, MEA117113, MEA117106, 204958
	300 mg SC	200622, 205203, MEA117113, MEA115921, EGPA LAP MEA116841/201607[2]
	75 mg IV	MEA112997, MEA115588, MEA114092, MEA115705
	250 mg IV	MEA112997, SB-240563/006, SB-240563/018, MEA115705
	750 mg IV	MHE100185, MHE100901, MEA112997, SB-240563/006, SB-240563/036, SB-240563/045, MPP111782, MEA115705
	Other[1]	Mepolizumab HES EAP (MHE104317/ MHE112562/ 112000)[3], SB-240563/001, SB-240563/035, MEA114092, MEE103226, MEE103219, SB-240563/017, SB-240563/018, MEA115705, 200363
	All doses	All doses of mepolizumab combined across all studies
	Total	Placebo and all doses of mepolizumab combined across all studies

Ongoing Studies		
With an iCSR	HES	Mepolizumab HES EAP (MHE104317/ MHE112562/ 112000)[3]
	EGPA	EGPA LAP MEA116841/201607[2]
Without an iCSR	Severe asthma	201956, 201536
	COPD	208657

Abbreviations: EAP, Expanded Access Program; IM, intramuscularly; LAP, long-term access program; PBO, placebo.
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, 40, 40/100, 125, 250 mg, and IM dose: 250 mg, as well as all patients enrolled in the mepolizumab HES EAP.
2. The program is ongoing as of 01 June 2020; interim safety results are integrated for this safety summary as of the 23 September 2019 data cut-off date for iCSR.
3. This program is ongoing as of 01 June 2020; interim safety results are integrated for this Safety Summary as of the 01 March 2019 data cut-off date for iCSR.

2.7.4.1.1.2. 解析対象集団の説明

安全性解析対象集団は、治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者と定義し、解析は、実際に受けた投与に従って行われた（投与の 50%超）。

Intent-to-Treat（ITT）集団は、ランダム化され、治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者から構成された。

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。また、209692 試験の ITT 集団から施設番号 [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）。

該当症例除外安全性解析対象集団及び該当症例除外 ITT 集団の結果を評価資料、安全性解析対象集団及び ITT 集団の結果を参考資料として結果を提示する。

2.7.4.1.1.3. 統計手法

209692 試験、205687 試験及び MPP111782 試験で実施した安全性解析の詳細は、それぞれ Statistical Analysis Plan （SAP）に記載した（5.3.5.1. 209692 試験 SAP、5.3.5.1. 205687 試験 SAP、5.3.5.1. MPP111782 試験 CSR Section 3.8.）。また、205687 試験及び MPP111782 試験の併合データの統合概要及び実施した解析の詳細を Summary Document Analysis Plan（SDAP）に記載した（5.3.5.3. SDAP）。更に、MEA115921 試験、204524 調査及び 208505 調査の解析の詳細は、それぞれの Additional Safety Analysis Plan に示した（5.3.5.4. MEA115921 試験、5.3.6. PMS additional safety analysis reporting plan）。

GSK が依頼者として実施し完了したメポリズマブの全適応症を対象とした試験及び iCSR を作成している実施中の試験のデータを統合し、死亡、重篤な有害事象、曝露、及び人口統計学的データを要約した（2.7.4.2.3）。

なお、安全性の解析においては、正式な仮説検定は計画しなかった。

2.7.4.1.1.3.1. 曝露

209692 試験、205687 試験、及び MPP111782 試験の曝露（治療対象）期間は、初回投与から最終投与までの月数（当月を含む）＋28 日、すなわち［（最終投与日－初回投与日＋29）*12/365.25］と定義した。

複数の試験に組み入れられた被験者の曝露期間は、試験と試験の間に投与中断がなかった場合（投与間隔が 28 日以内）、上記のように算出した。試験間で 28 日超の投与中断があった場合、各試験の曝露期間（定義は上記の通り）の合計として算出した。

2.7.4.1.1.3.2. 有害事象

症例報告書（CRF）に記録された有害事象の用語は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）（209692 試験は Version 26.0、205687 試験は Version 22.1、MPP111782 試験は Version 17.1、並びに 205687 試験及び MPP111782 試験の併合データは Version 22.1）を用いてコード化した。有害事象は、器官別大分類（SOC）内で基本語（PT）別及び投与群別に要約した。209692 試験では、治験薬投与期間中、205687 試験では治験薬投与期間中、及び治験薬投与期間後に見られた有害事象及び重篤な有害事象を別々に要約した。また、209692 試験で Week32 以降に自己投与を行った日本人コホートの被験者における有害事象及び重篤な有害事象をそれぞれ要約した。更に、標準治療としての鼻腔内ステロイド（INCS）使用の有無別の安全性についても、有害事象及び重篤な有害事象を要約した（5.3.5.1. 209692 試験 SAP）。

発現日が初回投与日以降かつ治験薬投与中止日＋28 日より前の場合、有害事象は治験薬投与期間中の発現と定義した。治験薬投与中止日＋28 日より後に発現した場合、有害事象は治験薬投与期間後の発現と定義した。

2.7.4.1.1.3.2.1. 注目すべき有害事象

209692 試験及び 205687 試験

全身性反応、アナフィラキシー、局所注射部位反応、感染症、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］を注目すべき有害事象と定義した。

- 全身性反応及び局所注射部位反応：電子症例報告書（eCRF）フォーム該当ページの記載用語。
- アナフィラキシー：治験責任医師が Sampson のアナフィラキシー基準に該当するか、判断した[Sampson, 2006]。
- 感染症：「感染症および寄生虫症」の SOC に該当する PT の一覧に基づいて特定。
  潜在的日和見感染：209692 試験では MedDRA の関連する PT の一覧に基づいて特定。205687 試験では、生物学的療法における病原体及び／又は日和見感染とみなされる特定の病原体の発現が公表されている一覧に基づいて特定 [Winthrop, 2015]。
- 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］：関連する PT の一覧に基づいて特定。
- 悪性腫瘍：関連する PT の一覧に基づいて特定（5.3.5.1. 209692 試験 SAP, 5.3.5.1. 205687 試験 SAP）。

MPP111782 試験

全身性過敏反応、心臓障害、肺炎、日和見感染症、寄生虫感染症を含む感染症及び悪性腫瘍を注目すべき有害事象と定義した。詳細は、SAP に記載した（5.3.5.1. MPP111782 試験 CSR Section 9.2.3.2.）。

2.7.4.1.1.3.2.2. COVID-19

209692 試験は COVID-19（新型コロナウイルス感染症）のパンデミック渦中に実施されたため、COVID-19 の感染が疑われる／感染がほぼ確定／確定診断された被験者数及び COVID-19 の有害事象を発現した被験者数を要約した（5.3.5.1. 209692 試験 SAP）。

2.7.4.1.1.3.3. 臨床検査評価

209692 試験、及び海外の CRSwNP 試験における血液生化学検査、肝機能検査、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た（5.3.5.1. 209692 試験 CSR Section 9.3、5.3.5.1. 205687 試験 CSR Section 8.3., 5.3.5.1. MPP111782 試験 CSR Section 9.3.）。また臨床的に重要である可能性のある（PCI）値が見られた被験者数を要約した（5.3.5.3. SDAP Section 8.9）。

2.7.4.1.1.3.4. バイタルサイン

209692 試験、及び海外の CRSwNP 試験におけるバイタルサインの絶対値及びベースラインからの変化量、並びに各測定時点における心電図（ECG）パラメータを要約した（5.3.5.1. 209692 試験 SAP, 5.3.5.1. 205687 試験 SAP, 5.3.5.3. SDAP）。

2.7.4.1.1.3.5. 免疫原性

ベースライン以降のいずれかの時点で 1 回以上抗薬物抗体（ADA）陽性を示した被験者及びベースライン以降に 1 回も ADA 陽性を示さなかった被験者を対象に治験薬投与中の有害事象を要約した（5.3.5.3. SDAP）。

2.7.4.1.2. 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1. 209692 試験及び海外の CRSwNP 試験における曝露状況

209692 試験の該当症例除外安全性解析対象集団（評価資料）では 80 例がメポリズマブの投与を 1 回以上受け、83 例がプラセボの投与を受けた（表 2.7.4.1-2）。治験薬への曝露状況は、メポリズマブ群とプラセボ群で同程度であった。日本人部分集団における曝露状況は、2.7.4.5.1.4 に示した。

安全性解析対象集団（参考資料）では 84 例がメポリズマブの投与を 1 回以上受け、85 例がプラセボの投与を受けた（表 2.7.4.1-3）。治験薬への曝露状況は、メポリズマブ群とプラセボ群で同程度であった。日本人部分集団における曝露状況は、2.7.4.5.1.4 に示した。

205687 試験では、206 例がメポリズマブの投与を 1 回以上受け、201 例がプラセボの投与を受けた。MPP111782 試験では 53 例がメポリズマブの投与を 1 回以上受け、52 例がプラセボの投与を受けた（表 2.7.4.1-2）。

205687 試験及び MPP111782 試験の併合データでは、合計 259 例がメポリズマブの投与を 1 回以上受け、253 例がプラセボの投与を受けた。メポリズマブの投与を受けた 259 例のうち、206 例はメポリズマブ 1 回 100 mg の皮下投与、53 例はメポリズマブ 1 回 750 mg の静脈内投与を受けた（表 2.7.4.1-2）。

表 2.7.4.1-2　用量別の被験者の要約（209692 試験、該当症例除外安全性解析対象集団及び海外の CRSwNP 試験、安全性解析対象集団）

Study	PBO N	Mepo 100 mg SC N	Mepo 750 mg IV N	Mepo All Doses N
209692	83	80		
205687	201	206		206
MPP111782	52		53	53
205687 + MPP111782	253	206	53	259

Source: 5.3.5.1, 209692 Additional analysis Table 13.1; 5.3.5.3, Integrated Summary of Safety（ISS）Table 1.2
Abbreviations: CRSwNP, chronic rhinosinusitis with nasal polyposis; IV, intravenous; Mepo, mepolizumab; PBO, placebo; SC, subcutaneous.

表 2.7.4.1-3　用量別の被験者の要約（209692 試験及び海外の CRSwNP 試験、安全性解析対象集団）

Study	PBO N	Mepo 100 mg SC N	Mepo 750 mg IV N	Mepo All Doses N
209692	85	84		
205687	201	206		206
MPP111782	52		53	53
205687 + MPP111782	253	206	53	259

Source: 5.3.5.1, 209692 CSR Table 3.1; 5.3.5.3, Integrated Summary of Safety（ISS）Table 1.2
Abbreviations: CRSwNP, chronic rhinosinusitis with nasal polyposis; IV, intravenous; Mepo, mepolizumab; PBO, placebo; SC, subcutaneous.

治験薬投与期間は 209692 試験及び 205687 試験では 52 週間、MPP111782 試験では 24 週間であった。

209692 試験の該当症例除外安全性解析対象集団（評価資料）の総曝露期間は、メポリズマブ群では 77.01 人年、プラセボ群では 76.01 人年であった（表 2.7.4.1-4）。メポリズマブ群の 93%、プラセボ群の 82%が 52 週間にわたり治験薬の投与を受けた（5.3.5.1. 209692 試験 Additional analysis Table 11.10）。治験薬の投与を 13 回受けた被験者は、メポリズマブ群 84%、プラセボ群 69%であった（5.3.5.1. 209692 試験 Additional analysis Table 13.2）。

209692 試験の安全性解析対象集団（参考資料）の総曝露期間は、メポリズマブ群では 81.04 人年、プラセボ群では 77.15 人年であった（表 2.7.4.1-4）。メポリズマブ群の 93%、プラセボ群の 81%が 52 週間にわたり治験薬の投与を受けた（5.3.5.1. 209692 試験 CSR Table 1.10）。治験薬の投与を 13 回受けた被験者は、メポリズマブ群 85%、プラセボ群 68%であった（5.3.5.1. 209692 試験 CSR Table 3.2）。

205687 試験における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）。メポリズマブ群 88%、プラセボ群 84%が 52 週間にわたり治験薬の投与を受けた。治験薬の投与を 13 回受けた被験者は、メポリズマブ群 87%、プラセボ群 80%であった（5.3.5.3. ISS Table 3.3, Table 3.8）。

MPP111782 試験における治験薬の総曝露期間は、メポリズマブ群 21.65 人年、プラセボ群 19.15 人年であった（表 2.7.4.1-4）。メポリズマブ群 72%、プラセボ群 52%が 24 週間にわたり治験薬の投与を受けた。治験薬の投与を 6 回受けた被験者は、メポリズマブ群 79%、プラセボ群 63%であった（5.3.5.3. ISS Table 3.3, Table3.8）。

表 2.7.4.1-4　治験薬曝露の要約（209692 試験、該当症例除外安全性解析対象集団及び海外の CRSwNP 試験、安全性解析対象集団）

	209692		205687		MPP111782		205687 + MPP111782[a]	
Treatment Exposure	**PBO N=83**	**Mepo 100 mg SC N=80**	**PBO N=201**	**Mepo 100 mg SC N=206**	**PBO N=52**	**Mepo 750 mg IV N=53**	**PBO N=253**	**Mepo all doses N=259**
Exposure (therapeutic coverage)[b], (months)								
n	83	80	201	206	52	53	253	259
Mean (SD)	11.0 (2.45)	11.6 (1.58)	11.2 (2.33)	11.3 (2.21)	4.4 (1.66)	4.9 (1.37)	9.8 (3.53)	10.0 (3.32)
Median	12.0	12.0	12.0	12.0	5.6	5.6	12.0	12.0
Min to Max	2 to 13	4 to 13	1 to 14	1 to 15	1 to 6	1 to 6	1 to 14	1 to 15
Range of Exposure[b] (Month), n (%)								
n	83	80	201	206	52	53	253	259
1 to <3	1 (1)	0	5 (2)	2 (<1)	8 (15)	7 (13)	13 (5)	9 (3)
3 to <6	5 (6)	2 (3)	5 (2)	9 (4)	17 (33)	8 (15)	22 (9)	17 (7)
6 to <9	4 (5)	4 (5)	12 (6)	8 (4)	27 (52)	38 (72)	39 (15)	46 (18)
9 to <12	8 (10)	2 (3)	11 (5)	5 (2)	0	0	11 (4)	5 (2)
≥ 12	65 (78)	72 (90)	168 (84)	182 (88)	0	0	168 (66)	182 (70)
Total Subject-years Exposure[c]								
Subject-year exposure	76.01	77.01	188.17	194.79	19.15	21.65	207.32	216.44
Treatments Administered								
n	83	80	201	206	52	53	253	259
Mean (SD)	11.6 (2.72)	12.4 (1.82)	12.0 (2.53)	12.2 (2.40)	4.8 (1.79)	5.3 (1.49)	10.5 (3.79)	10.8 (3.59)
Median	13.0	13.0	13.0	13.0	6.0	6.0	13.0	13.0
Min to Max	2 to 13	4 to 13	1 to 13	1 to 13	1 to 6	1 to 6	1 to 13	1 to 13

Source: 5.3.5.1, 209692 Additional analysis Table 13.1and Table 13.2; 5.3.5.3, ISS Table 3.3 and Table 3.8

Abbreviations: CRSwNP, chronic rhinosinusitis with nasal polyposis; IV, intravenous; Max, maximum; Min, minimum; Mepo, mepolizumab; PBO, placebo; SC, subcutaneous; SD, standard deviation.

a. Integrated data from Global CRSwNP placebo-controlled studies 205687 and MPP111782.

b. Exposure Duration (Months) = (Treatment stop date - Treatment start date + 29) x 12/365.25. For 209692, range of exposure based on subject exposure rounded to the nearest whole month.

表 2.7.4.1-5　治験薬曝露の要約（209692 試験及び海外の CRSwNP 試験、安全性解析対象集団）

	209692		205687		MPP111782		205687 + MPP111782[a]	
Treatment Exposure	**PBO N=85**	**Mepo 100 mg SC N=84**	**PBO N=201**	**Mepo 100 mg SC N=206**	**PBO N=52**	**Mepo 750 mg IV N=53**	**PBO N=253**	**Mepo all doses N=259**
Exposure (therapeutic coverage)[b], (months)								
n	85	84	201	206	52	53	253	259
Mean (SD)	10.9 (2.63)	11.6 (1.54)	11.2 (2.33)	11.3 (2.21)	4.4 (1.66)	4.9 (1.37)	9.8 (3.53)	10.0 (3.32)
Median	12.0	12.0	12.0	12.0	5.6	5.6	12.0	12.0
Min to Max	2 to 13	4 to 13	1 to 14	1 to 15	1 to 6	1 to 6	1 to 14	1 to 15
Range of Exposure[b] (Month), n (%)								
n	85	84	201	206	52	53	253	259
1 to <3	2 (2)	0	5 (2)	2 (<1)	8 (15)	7 (13)	13 (5)	9 (3)
3 to <6	6 (7)	2 (2)	5 (2)	9 (4)	17 (33)	8 (15)	22 (9)	17 (7)
6 to <9	4 (5)	4 (5)	12 (6)	8 (4)	27 (52)	38 (72)	39 (15)	46 (18)
9 to <12	50 (59)	53 (63)	11 (5)	5 (2)	0	0	11 (4)	5 (2)
≥ 12	23 (27)	25 (30)	168 (84)	182 (88)	0	0	168 (66)	182 (70)
Total Subject-years Exposure[c]								
Subject-year exposure	77.15	81.04	188.17	194.79	19.15	21.65	207.32	216.44
Treatments Administered								
n	85	84	201	206	52	53	253	259
Mean (SD)	11.5 (2.89)	12.4 (1.78)	12.0 (2.53)	12.2 (2.40)	4.8 (1.79)	5.3 (1.49)	10.5 (3.79)	10.8 (3.59)
Median	13.0	13.0	13.0	13.0	6.0	6.0	13.0	13.0
Min to Max	2 to 13	4 to 13	1 to 13	1 to 13	1 to 6	1 to 6	1 to 13	1 to 13

Source: 5.3.5.1, 209692 CSR Table 3.1and Table 3.2; 5.3.5.3, ISS Table 3.3 and Table 3.8

Abbreviations: CRSwNP, chronic rhinosinusitis with nasal polyposis; IV, intravenous; Max, maximum; Min, minimum; Mepo, mepolizumab; PBO, placebo; SC, subcutaneous; SD, standard deviation.

a. Integrated data from Global CRSwNP placebo-controlled studies 205687 and MPP111782.

b. Exposure Duration (Months) = (Treatment stop date - Treatment start date + 29) x 12/365.25. For 209692, range of exposure based on subject exposure rounded to the nearest whole month.

c. Sum across participants of (treatment stop date - treatment start date + 29)/365.25.

2.7.4.1.2.2. 全適応症における曝露状況（全試験統合グループ）

全試験統合グループにおける用量別の治験薬への曝露の要約を表 2.7.4.1-7 に示す。全試験統合グループでは、合計 4363 例がメポリズマブの投与を 1 回以上受け、2087 例がプラセボの投与を受けた（表 2.7.4.1-6）。

全試験統合グループにおける総曝露期間は、メポリズマブ 100 mg の皮下投与を受けた 2722 例では 4035.87 人年、メポリズマブ 750 mg の静脈内投与を受けた 446 例では 517.69 人年であった（表 2.7.4.1-7）。なお、表 2.7.4.1-7 の 750 mg 静脈内投与群には、HES に対する Expanded Access Program（EAP）で 750 mg 静脈内投与を受けた被験者は含まれておらず、他の用量を投与された被験者同様に「その他」の投与群に含めた。また、各適応症の用量別の投与回数の要約については、5.3.5.3. ISS Table 3.7, Table 3.77 に示した。

表 2.7.4.1-6　適応症及び用量別被験者数の要約（全試験統合グループ、安全性解析対象集団）

	Number (%) of Participants							
	PBO	Mepolizumab						
Indications		100 mg SC	300 mg SC	75 mg IV	250 mg IV	750 mg IV	Other [1]	All doses
All, n	2087	2722	458	361	294	446	607	4363
HES	96 (5)	0	106 (23)	0	0	81 (18)	359 (59)	462 (11)
Asthma	972 (47)	1613 (59)	0	355 (98)	275 (94)	285 (64)	130 (21)	2217 (51)
Severe asthma	803 (38)	1613 (59)	0	344 (95)	152 (52)	156 (35)	26 (4)	1850 (42)
EoE	6 (<1)	0	0	0	0	0	64 (11)	64 (1)
Atopic dermatitis	38 (2)	19 (<1)	0	0	0	20 (4)	0	39 (<1)
Healthy volunteers	9 (<1)	244 (9)	0	6 (2)	19 (6)	7 (2)	54 (9)	330 (8)
EGPA	68 (3)	0	127 (28)	0	0	0	0	127 (3)
CRSwNP	253 (12)	206 (8)	0	0	0	53 (12)	0	259 (6)
COPD	645 (31)	640 (24)	225 (49)	0	0	0	0	865 (20)

Source: 5.3.5.3, ISS Table 1.1.

Abbreviations: EAP, Expanded Access Program; EGPA, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; EoE, eosinophilic esophagitis; IM = intramuscularly; LAP = Long-term Access Program; PBO = placebo.

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, 40, 40/100, 125, and 250 mg, and IM dose: 250 mg, as well as all subjects enrolled in the mepolizumab HES EAP.

Note: In the mepolizumab HES EAP, patients received: mepolizumab 300 mg SC as a starting dose; with a stepwise increase permitted to 500 mg IV and 700 mg IV (current protocol) or mepolizumab 750/700 mg IV, with a stepwise reduction to 500 mg IV and 250 mg IV or 300 mg SC (previous protocol). Subsequent dose and dosing intervals were adjusted throughout the study based on physician assessment of the clinical status of the patient.

Note:

a. A subject who participated in more than 1 study and received different doses was counted once in each dose.

b. Studies included: Asthma - MEA114092, SB240563/001, SB240563/006, SB240563/017, SB240563/035, SB240563/036; Severe Asthma - 200363, 200862, 201312, 204471, 204959, 205667, MEA112997, 201810, MEA115575, MEA115588, MEA115661, MEA115666; HES - 200622, MHE100185, MHE100901, MHE104317, 205203; EoE - MEE103219, MEE103226; Atopic Dermatitis - 205050, SB240563/045; Healthy Volunteers - 204958, MEA115705, SB240563/018; EGPA - MEA115921, MEA116841, 201607; CRSwNP - MPP111782, 205687; COPD - MEA117106, MEA117113.

表 2.7.4.1-7　用量別の治験薬への曝露の要約（全試験統合グループ、安全性解析対象集団）

Treatment Exposure	PBO N=2087	Mepolizumab 100 mg SC N=2722	300 mg SC N=458	75 mg IV N=361	250 mg IV N=294	750 mg IV N=446	Other[1, 4] N=607	All doses[4] N=4363
Exposure (Months)[2] n	2087	2722	458	361	294	446	601	4357
Mean (SD)	8.3 (4.06)	17.8 (17.97)	16.8 (14.40)	8.6 (3.10)	7.0 (4.74)	13.9 (19.04)	31.6 (44.48)	19.8 (27.34)
Median	7.6	12.0	12.0	7.6	3.3	5.6	4.9	12.0
Min to Max	1 to 25	1 to 70	1 to 65	1 to 13	1 to 13	1 to 71	1 to 201	1 to 201
Range of Exposure[2], n(%)	2087	2722	458	361	294	446	601	4357
1 to <3 months	156 (7)	309 (11)	9 (2)	16 (4)	29 (10)	44 (10)	129 (21)	522 (12)
3 to <6 months	356 (17)	275 (10)	67 (15)	29 (8)	125 (43)	146 (33)	178 (30)	779 (18)
6 to <9 months	604 (29)	416 (15)	20 (4)	180 (50)	3 (1)	51 (11)	30 (5)	514 (12)
9 to <12 months	60 (3)	56 (2)	12 (3)	9 (2)	7 (2)	6 (1)	12 (2)	88 (2)
12 to <24 months	902 (43)	1032 (38)	262 (57)	127 (35)	130 (44)	139 (31)	56 (9)	1507 (35)
24 to <36 months	9 (<1)	54 (2)	30 (7)	0	0	1 (<1)	24 (4)	98 (2)
36 to <48 months	0	208 (8)	22 (5)	0	0	1 (<1)	12 (2)	167 (4)
48 to <60 months	0	293 (11)	21 (5)	0	0	21 (5)	17 (3)	289 (7)
≥60 months	0	79 (3)	15 (3)	0	0	37 (8)	143 (24)	393 (9)
Subject-years Exposure[3]	1435.74	4035.87	641.06	257.25	171.87	517.69	1582.71	7204.61

Source: 5.3.5.3, ISS Table 3.1 and Table 3.75.

Abbreviations: EAP, Expanded Access Program; EGPA, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; EoE, eosinophilic esophagitis; IM, intramuscularly; LAP, Long-term Access Program; Max, maximum; Min, minimum; PBO, placebo;

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, 40, 40/100, 125, and 250 mg, and IM dose: 250 mg, as well as all participants enrolled in the mepolizumab HES EAP.
2. Exposure Duration (Months) = (Treatment stop date - Treatment start date + 29)/365.25. For the categorical summary, exposure is rounded to the nearest whole month.
3 Sum across subjects of (treatment stop date - treatment start date + 29)/365.25.
4. For 6 subjects in the HES EAP, exposure duration was not recorded.

Note:

a. A subject who participated in more than 1 study and received different doses was counted once in each dose.
b. Participants included: Asthma - MEA114092, SB240563/001, SB240563/006, SB240563/017, SB240563/035, SB240563/036; Severe Asthma - 200363, 200862, 201312, 204471, 204959, 205667, MEA112997, 201810, MEA115575, MEA115588, MEA115661, MEA115666; HES - 200622, MHE100185, MHE100901, MHE104317, 205203; EoE - MEE103219, MEE103226; Atopic Dermatitis - 205050, SB240563/045; Healthy Volunteers - 204958, MEA115705, SB240563/018; EGPA - MEA115921, MEA116841, 201607; CRSwNP - MPP111782, 205687; COPD - MEA117106, MEA117113.

2.7.4.1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1. 209692 試験及び海外の CRSwNP 試験における被験者の内訳の概要

209692 試験の該当症例除外 ITT 集団（評価資料）ではメポリズマブ群の 93%、プラセボ群の 82%が試験を完了した。メポリズマブ群 1%、プラセボ群 7%が有効性の欠如のため試験を中止した（表 2.7.4.1-8）。

ITT 集団（参考資料）ではメポリズマブ群の 93%、プラセボ群の 81%が試験を完了した。メポリズマブ群 1%、プラセボ群 7%が有効性の欠如のため試験を中止した（表 2.7.4.1-9）。

205687 試験ではメポリズマブ群、プラセボ群ともに各 92%が試験を完了し、それぞれ 8%が被験者の申し出により試験を中止した（表 2.7.4.1-8）。

MPP111782 試験ではメポリズマブ群 42%、プラセボ群 37%が試験を完了した（5.3.5.3. ISS Table 1.4）。本試験の完了割合は、治験実施計画書に規定されたパート B に進むための基準を満たさず早期に試験を中止したとみなされた被験者数により、見かけ上低かった。詳細は、5.3.5.1. MPP111782 試験 CSR Section 4.1 に示した。

表 2.7.4.1-8　被験者の内訳（209692 試験、該当症例除外 ITT 集団及び海外の CRSwNP 試験、安全性解析対象集団）

	209692		205687		MPP111782		205687 + MPP111782[a]	
Participant Disposition, n (%)	**PBO N=83**	**Mepo 100 mg SC N=80**	**PBO N=201**	**Mepo 100 mg SC N=206**	**PBO N=52**	**Mepo 750 mg IV N=53**	**PBO N=253**	**Mepo all doses N=259**
Participant Status								
Completed study	68 (82)	74 (93)	184 (92)	189 (92)	19 (37)	22 (42)	203 (80)	211 (81)
Early withdrawal	15 (18)	6 (8)	17 (8)	17 (8)	33 (63)	31 (58)	50 (20)	48 (19)
Completed Treatment	68 (82)	74 (93)	0	1 (<1)			0	1 (<1)
Primary Reason for Study Withdrawal[b]								
Withdrawal by participant[c]	8 (10)	4 (5)	16 (8)	17 (8)	1 (2)	2 (4)	17 (7)	19 (7)
Lost to Follow-up	0	0	1 (<1)	0	2 (4)	0	3 (1)	0
Did not meet continuation criteria					11 (21)	17 (32)	11 (4)	17 (7)
Lack of efficacy	6 (7)	1 (1)			11 (21)	5 (9)	11 (4)	5 (2)
Adverse event	1 (1)	0			5 (10)	3 (6)	5 (2)	3 (1)
Protocol deviation	0	0			2 (4)	4 (8)	2 (<1)	4 (2)
Met protocol-defined stopping criteria	0	1 (1)			1 (2)	0	1 (<1)	0

Source: 5.3.5.1, 209692 Additional analysis Table 11.6, Table 11.8; 5.3.5.3, ISS Table 1.4

Abbreviations: CRSwNP, chronic rhinosinusitis with nasal polyposis; eCRF, Electronic Case Report Form, IV, intravenous; Mepo, mepolizumab; NA, not available; PBO, placebo; SC, subcutaneous.

a. Integrated data from Global CRSwNP studies 205687 and MPP111782.

b. Participants may have only one primary reason.

c. Included burden of procedures, frequency of visits, participant relocated, withdrew consent, and other.

Note:

There were different primary reasons available for each study – those which have been left blank for 205687 were not available for selection on the eCRF page.

表 2.7.4.1-9　被験者の内訳（209692 試験、ITT 集団及び海外の CRSwNP 試験、安全性解析対象集団）

	209692		205687		MPP111782		205687 + MPP111782[a]	
Participant Disposition, n (%)	**PBO N=85**	**Mepo 100 mg SC N=84**	**PBO N=201**	**Mepo 100 mg SC N=206**	**PBO N=52**	**Mepo 750 mg IV N=53**	**PBO N=253**	**Mepo all doses N=259**
Participant Status								
Completed study	69 (81)	78 (93)	184 (92)	189 (92)	19 (37)	22 (42)	203 (80)	211 (81)
Early withdrawal	16 (19)	6 (7)	17 (8)	17 (8)	33 (63)	31 (58)	50 (20)	48 (19)
Completed Treatment	69 (81)	78 (93)	0	1 (<1)			0	1 (<1)
Primary Reason for Study Withdrawal[b]								
Withdrawal by participant[c]	9 (11)	4 (5)	16 (8)	17 (8)	1 (2)	2 (4)	17 (7)	19 (7)
Lost to Follow-up	0	0	1 (<1)	0	2 (4)	0	3 (1)	0
Did not meet continuation criteria					11 (21)	17 (32)	11 (4)	17 (7)
Lack of efficacy	6 (7)	1 (1)			11 (21)	5 (9)	11 (4)	5 (2)
Adverse event	1 (1)	0			5 (10)	3 (6)	5 (2)	3 (1)
Protocol deviation	0	0			2 (4)	4 (8)	2 (<1)	4 (2)
Met protocol-defined stopping criteria	0	1 (1)			1 (2)	0	1 (<1)	0

Source: 5.3.5.1, 209692 CSR Table 1.6, Table 1.8, 5.3.5.3, ISS Table 1.4

Abbreviations: CRSwNP, chronic rhinosinusitis with nasal polyposis; eCRF, Electronic Case Report Form, IV, intravenous; Mepo, mepolizumab; NA, not available; PBO, placebo; SC, subcutaneous.

a. Integrated data from Global CRSwNP studies 205687 and MPP111782.

b. Participants may have only one primary reason.

c. Included burden of procedures, frequency of visits, participant relocated, withdrew consent, and other.

Note:

There were different primary reasons available for each study – those which have been left blank for 205687 were not available for selection on the eCRF page.

209692 試験及び 205687 試験では、被験者は治験薬の投与を中止した場合も、Week 52 の評価が完了するまで追跡調査を継続することが推奨された。一方、MPP111782 試験では、治験薬の投与を中止した被験者は、試験を中止した。そのため、治験薬の投与を中止した被験者は、試験を中止したグループに含まれる（表 2.7.4.1-10）。

209692 試験の該当症例除外 ITT 集団（評価資料）ではメポリズマブ群 93%、プラセボ群 82%が治験薬の投与を完了した（表 2.7.4.1-10）。

209692 試験の ITT 集団（参考資料）ではメポリズマブ群 93%、プラセボ群 81%が治験薬の投与を完了した（表 2.7.4.1-11）。

205687 試験ではメポリズマブ群 89%及びプラセボ群 83%が治験薬の投与を完了した（表 2.7.4.1-10）。

表 2.7.4.1-10 治験薬の投与中止（209692 試験、該当症例除外 ITT 集団及び 205687 試験、安全性解析対象集団）

	209692		205687	
n (%)	PBO N=83	Mepo 100 mg SC N=80	PBO N=201	Mepo 100 mg SC N=206
Study Treatment Completion Status				
Completed study treatment as scheduled	68 (82)	74 (93)	167 (83)	183 (89)
Withdrew early from study treatment	15 (18)	6 (8)	34 (17)	23 (11)
Drug-withdrawal and study-withdrawal at the same time	NA	NA	7 (3)	8 (4)
Drug-withdrawal and continued in study	NA	NA	27 (13)	15 (7)
Completed study with off-treatment assessment	NA	NA	17 (8)	7 (3)
Did not complete study	NA	NA	10 (5)	8 (4)
Primary Reason for Study Treatment Withdrawal[a]				
Withdrawal by participant	7 (8)	4 (5)	15 (7)	12 (6)
Lack of efficacy	6 (7)	1 (1)	11 (5)	5 (2)
Adverse event	1 (1)	0	4 (2)	4 (2)
Met protocol-defined stopping criteria[b]	1 (1)	1 (1)	1 (<1)	1 (<1)
Physician decision	0	0	2 (<1)	1 (<1)
Protocol deviation	0	0	1 (<1)	0

Source: 5.3.5.1, 209692 Additional analysis Table 11.8; 5.3.5.3, ISS Table 1.5.
Abbreviations: IV, intravenous; Mepo, mepolizumab; NA, not available; PBO, placebo; SC, subcutaneous.
a. Participants may have only one primary reason.
b. One pregnancy was reported in treatment group in 209692, which met protocol-specified withdrawal criteria. Two pregnancies (1 each treatment group) were reported during 205687, which met protocol-specified withdrawal criteria.

表 2.7.4.1-11 治験薬の投与中止（209692 試験、ITT 集団及び 205687 試験、安全性解析対象集団）

	209692		205687	
n (%)	PBO N=85	Mepo 100 mg SC N=84	PBO N=201	Mepo 100 mg SC N=206
Study Treatment Completion Status				
Completed study treatment as scheduled	69 (81)	78 (93)	167 (83)	183 (89)
Withdrew early from study treatment	16 (19)	6 (7)	34 (17)	23 (11)
Drug-withdrawal and study-withdrawal at the same time	NA	NA	7 (3)	8 (4)

n (%)	209692		205687	
	PBO N=85	Mepo 100 mg SC N=84	PBO N=201	Mepo 100 mg SC N=206
Drug-withdrawal and continued in study	NA	NA	27 (13)	15 (7)
Completed study with off-treatment assessment	NA	NA	17 (8)	7 (3)
Did not complete study	NA	NA	10 (5)	8 (4)
Primary Reason for Study Treatment Withdrawal[a]				
Withdrawal by participant	8 (9)	4 (5)	15 (7)	12 (6)
Lack of efficacy	6 (7)	1 (1)	11 (5)	5 (2)
Adverse event	1 (1)	0	4 (2)	4 (2)
Met protocol-defined stopping criteria[b]	1 (1)	1 (1)	1 (<1)	1 (<1)
Physician decision	0	0	2 (<1)	1 (<1)
Protocol deviation	0	0	1 (<1)	0

Source: 5.3.5.1, 209692 Additional analysis Table 1.8; 5.3.5.3, ISS Table 1.5.
Abbreviations: IV, intravenous; Mepo, mepolizumab; NA, not available; PBO, placebo; SC, subcutaneous.
a. Participants may have only one primary reason.
b. One pregnancy was reported in treatment group in 209692, which met protocol-specified withdrawal criteria. Two pregnancies (1 each treatment group) were reported during 205687, which met protocol-specified withdrawal criteria.

2.7.4.1.3.2. 人口統計学的特性

209692 試験は日本、中国、及びロシアで実施された。そのため、209692 試験の人口統計学的特性は、主に北米及び欧州諸国で実施された 205687 試験及び MPP111782 試験の 2 試験と比較して、人種に大きな差が見られた。

2.7.4.1.3.2.1. 209692 試験

該当症例除外 ITT 集団（評価資料）における人口統計学的特性は、投与群間で概ね同様であった。71%はアジア人、29%は白人であり、日本、中国及びロシアで組み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。64%が男性であり、平均年齢は 52.3 歳であった（表 2.7.3.2-3）。

ITT 集団（参考資料）における人口統計学的特性は、投与群間で概ね同様であった。ITT 集団のうち、72%はアジア人、28%は白人であり、日本、中国及びロシアで組み入れられた被験者はそれぞれ 91 例（54%）、30 例（18%）及び 48%（28%）であり、その割合は投与群間で同様であった。ITT 集団のうち 64%が男性であり、ITT 集団の平均年齢は 52.1 歳であった（表 2.7.3.2-4）。

2.7.4.1.3.2.2. 海外の CRSwNP 試験

205687 試験及び MPP111782 試験の併合データでは、両投与群の被験者の大多数が白人であり（94%）、その他はアジア人（4%）、黒人／アフリカ系米国人／アフリカ系黒人（2%）であった（表 2.7.4.1-12）。メポリズマブ全用量群及びプラセボ群における男性の被験者の割合は、それぞれ 69%及び 63%であった。メポリズマブ全用量群及びプラセボ群における 18～64 歳の被験者の割合は、それぞれ 86%及び 87%であり、平均年齢は 49 歳であった。

表 2.7.4.1-12 人口統計学的特性（海外の CRSwNP 試験、安全性解析対象集団）

	205687		MPP111782		205687 + MPP111782[a]	
Demographic	PBO N=201	Mepo 100 mg SC N=206	PBO N=52	Mepo 750 mg IV N=53	PBO N=253	Mepo all doses N=259
Age (yrs), n						
n	201	206	52	53	253	259
Mean (SD)	48.9 (12.46)	48.6 (13.55)	50.1 (10.58)	50.3 (10.56)	49.1 (12.09)	49.0 (12.99)
Median	49.0	50.0	49.5	50.0	49.0	50.0
Min to Max	20 to 82	18 to 79	23 to 70	27 to 70	20 to 82	18 to 79
Age Group (yrs), n (%)						
18-64	174 (87)	177 (86)	47 (90)	47 (89)	221 (87)	224 (86)
≥65	27 (13)	29 (14)	5 (10)	6 (11)	32 (13)	35 (14)
Gender, n (%)						
n	201	206	52	53	253	259
Female	76 (38)	67 (33)	17 (33)	13 (25)	93 (37)	80 (31)
Male	125 (62)	139 (67)	35 (67)	40 (75)	160 (63)	179 (69)
Race, n (%)						
n	201	206	52	53	253	259
White	187 (93)	192 (93)	51 (98)	51 (96)	238 (94)	243 (94)
Asian	9 (4)	9 (4)	1 (2)	2 (4)	10 (4)	11 (4)
Black or African American/ African	4 (2)	5 (2)	0	0	4 (2)	5 (2)
Multiple	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
Ethnicity, n (%)						
n	201	206	52	53	253	259
Hispanic/Latino	29 (14)	24 (12)	0	0	29 (11)	24 (9)
Not Hispanic/Latino	172 (86)	182 (88)	52 (100)	53 (100)	224 (89)	235 (91)
Body Mass Index (kg/m^2)						
n	201	206	52	53	253	259
Mean (SD)	28.17 (5.458)	28.15 (5.268)	25.09 (2.930)	26.10 (2.672)	27.54 (5.191)	27.73 (4.918)
Median	27.23	27.40	24.85	25.95	26.81	27.14
Min to Max	17.3 to 49.3	18.6 to 44.7	19.9 to 32.7	20.2 to 31.0	17.3 to 49.3	18.6 to 44.7

Source: 5.3.5.3, ISS Table 1.7 and Table 1.9
Abbreviations: CRSwNP, chronic rhinosinusitis with nasal polyposis; IV, intravenous; kg/m^2, kilogram (s) per square meter; Max, maximum; Min, minimum; Mepo, mepolizumab; PBO, placebo; SD, standard deviation; SC, subcutaneous; yrs, years.
a. Integrated data from Global CRSwNP studies 205687 and MPP111782.

2.7.4.1.3.3. ベースライン特性

2.7.4.1.3.3.1. 209692 試験

209692 試験の該当症例除外 ITT 集団（評価資料）におけるベースライン時の CRSwNP 及び喘息の病歴を表 2.7.3.2-5 に示す。ベースラインにおける NP の診断からの平均期間は 11.5 年であり、投与群間で同様であった。47%の患者が 10 年以上前に NP と診断されており、30%は 15 年以上前に NP と診断されていた。スクリーニング時に喘息と診断されていた被験者は 131 例であった。

209692 試験の ITT 集団（参考資料）におけるベースライン時の CRSwNP 及び喘息の病歴を表 2.7.3.2-7 に示す。ベースラインにおける NP の診断からの平均期間は 11.4 年であり、投与群間で同様であった。46%の患者が 10 年以上前に NP と診断されており、29%は 15 年以上前に NP と診断されていた。スクリーニング時に喘息と診断されていた被験者は 133 例であった。

2.7.4.1.3.3.2. 205687 試験

CRSwNP の病歴

205687 試験ではメポリズマブ群 77%、プラセボ群 81%が 5 年以上前に NP と診断されており、過去 10 年間に 1 又は 2 回の NP 手術歴がある被験者の割合は、メポリズマブ群 75%、プラセボ群 64%であった（表 2.7.4.1-13）。また、ベースライン時の内視鏡検査を用いた NP スコアの合計及び視覚アナログ尺度（VAS 症状スコア）は、投与群間で同程度であった。

表 2.7.4.1-13 CRSwNP の病歴及び疾患特性（205687 試験、ITT 集団）

	205687	
	PBO N=201	**Mepo 100 mg SC N=206**
Duration of CRSwNP(years)		
n	201	206
Mean (SD)	11.46 (8.273)	11.36 (8.522)
Median	10.00	9.00
Min to Max	0.6 to 48.0	1.0 to 42.0
Duration of CRSwNP, n (%)		
n	201	206
<1 years	4 (2)	0
≥1 - <5 years	35 (17)	47 (23)
≥5 - <10 years	61 (30)	60 (29)
≥10 - <15 years	40 (20)	42 (20)
≥15 - <20 years	35 (17)	27 (13)
≥20 - <25 years	13 (6)	11 (5)
≥25 years	13 (6)	19 (9)
Number of Previous Surgeries for Nasal Polyps in the Past 10 Years, n (%)		
n	201	206
1	81 (40)	108 (52)
2	47 (23)	47 (23)
3	35 (17)	27 (13)
4	12 (6)	13 (6)
5	15 (7)	4 (2)
>5	11 (5)	7 (3)
Baseline Total Endoscopic Score (Centrally Read)[1]		
n	201	206
Mean (SD)	5.6 (1.41)	5.4 (1.17)
Median	6.0	5.0
Min to Max	0 to 8	2 to 8
Baseline Nasal Obstruction VAS Score[1]		
n	201	206
Mean (SD)	9.02 (0.828)	8.92 (0.832)
Median	9.14	9.01
Min to Max	5.31 to 10.00	6.54 to 10.00
Baseline Overall VAS Score[1]		
n	201	206
Mean (SD)	9.10 (0.721)	9.04 (0.766)
Median	9.20	9.12
Min to Max	7.21 to 10.00	7.17 to 10.00
Baseline SNOT-22 Total Score[2]		
n	198	205
Mean (SD)	64.4 (19.04)	63.7 (17.64)

	205687	
	PBO N=201	**Mepo 100 mg SC N=206**
Median	64.0	64.0
Min to Max	19 to 110	17 to 105

Source: 5.3.5.1, 205687 CSR Table 1.14
Abbreviations: Max, maximum, Mepo, mepolizumab, Min, minimum, PBO, placebo, SD, standard deviation, CRSwNP, Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis, VAS, Visual Analogue Scale, SNOT-22, Sino-nasal Outcome Test – 22 items
1: Higher scores indicate greater disease severity
2: Higher scores indicate worse quality of life.
Note: Subjects [redacted], [redacted], [redacted] (Placebo) and subject [redacted] (Mepolizumab 100mg SC) had a screening total endoscopic score (centrally read) of 4.

喘息

205687 試験ではメポリズマブ群 68%、プラセボ群 74%がスクリーニング時に喘息を合併していた。スクリーニング前 12 ヵ月間に喘息増悪が見られた被験者はメポリズマブ群 26%、プラセボ群 15%であった（5.3.5.1. 205687 試験 CSR Table 1.15）。

2.7.4.1.3.3.3. MPP111782 試験

NP の疾患特性及び病歴

MPP111782 試験のベースライン時における疾患特性は、各投与群間で同様であった。いずれの被験者も、スコアが高かった側の鼻腔の内視鏡による NP スコアは最高 4 のうち 3 以上であった。VAS スコアの平均値は、最高 10 のうち、メポリズマブ群及びプラセボ群の全般的な症状はそれぞれ 8.42 及び 8.64、鼻閉はそれぞれ 7.68 及び 8.36 であった。SNOT-22 総スコアの平均値は、最高 110 のうち、メポリズマブ群及びプラセボ群でそれぞれ 51.5 及び 49.5 であった（5.3.5.1. MPP111782 試験 CSR Table 2.16, Table 4.1, Listing 32）。

喘息

MPP111782 試験ではメポリズマブ群 81%、プラセボ群 75%が喘息の病歴を有していた。喘息の平均罹患期間はメポリズマブ群 15 年、プラセボ群 13.3 年であった。過去 1 年間に喘息増悪が見られた被験者は、メポリズマブ群 7%、プラセボ群 8%であった（5.3.5.1. MPP111782 試験 CSR Table 1.11）。

2.7.4.2. 有害事象

209692 試験の該当症例除外安全性解析対象集団（評価資料）における 52 週間の治験薬投与期間中の全体的な有害事象の発現割合は、メポリズマブ群 81%、プラセボ群 78%で同程度であった。メポリズマブ群における有害事象の発現割合は、205687 試験の 82%、205687 試験及び MPP111782 試験の併合データの 81%と試験間で同様であった（表 2.7.4.2-1）。

日本人部分集団の有害事象の概要は、2.7.4.5.1.4 に示した。

2.7.4.2.1. 有害事象の解析

209692 試験

該当症例除外安全性解析対象集団（評価資料）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 81%、プラセボ群 78%で同程度であった（表 2.7.4.2-1）。また、治験薬投与期間中の重篤な有害事象はプラセボ群で 5%（4 例）に報告された。内訳は喘息、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎、肺炎、乳癌及び類天疱瘡各 1 例であった（5.3.5.1. 209692 試験 Additional analysis Table 13.14）。

安全性解析対象集団（参考資料）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 81%、プラセボ群 76%で同程度であった（表 2.7.4.2-2）。また、治験薬投与期間中の重篤な有害事象はプラセボ群で 5%（4 例）に報告された。内訳は喘息、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎、肺炎、乳癌及び類天疱瘡各 1 例であった（5.3.5.1. 209692 試験 CSR Table 3.14）。

海外の CRSwNP 試験

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 6%、プラセボ群 7%で同程度であった（表 2.7.4.2-1）。プラセボ群 1 例で 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。

MPP111782 試験における有害事象の発現割合は、メポリズマブ群 77%、プラセボ群 87%であり、重篤な有害事象の発現はなかった（表 2.7.4.2-1）。

205687 試験及び MPP111782 試験の併合データにおける有害事象の発現割合は、メポリズマブ全用量群 81%、プラセボ群 85%で同程度であった。205687 試験、MPP111782 試験では、メポリズマブ群とプラセボ群の有害事象及び重篤な有害事象の発現状況は、概ね同様であり、205687 試験及び MPP111782 試験の併合データにおける有害事象の発現割合は、プラセボ群に比べ、メポリズマブ全用量群で低かった（表 2.7.4.2-1）。

表 2.7.4.2-1　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及び海外の CRSwNP 試験、安全性解析対象集団）

n (%)	209692		205687		MPP111782		205687 + MPP111782[a]	
	PBO N=83	Mepo 100 mg SC N=80	PBO N=201	Mepo 100 mg SC N=206	PBO N=52	Mepo 750 mg IV N=53	PBO N=253	Mepo all doses N=259
Any AE[b]	65 (78)	65 (81)	170 (85)	169 (82)	45 (87)	41 (77)	215 (85)	210 (81)
AEs related to study treatment	5 (6)	2 (3)	19 (9)	30 (15)	3 (6)	5 (9)	22 (9)	35 (14)
AEs leading to permanent discontinuation of study treatment	2 (2)	0	4 (2)	4 (2)			4 (2)	4 (2)
AEs leading to withdrawal from the study	1 (1)	0	1 (<1)	0	6 (12)	3 (6)	7 (3)	3 (1)
AEs leading to drug interruption/delay	1 (1)	0	4 (2)	2 (<1)	0	0	4 (2)	2 (<1)
Any SAE	4 (5)	0	14 (7)	12 (6)	0	0	14 (6) [b]	12 (5) [b]
SAEs related to study treatment	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
Fatal SAEs[b]	0	0	0	0	0	0	0	0
Fatal SAEs related to study treatment	0	0	0	0	0	0	0	0
No Treatment Post-Week 52 Follow-up Period[c], n	NA	NA	65	69			65	69
Any AE	NA	NA	26 (40)	32 (46)			26 (40)	32 (46)
Any SAE	NA	NA	4 (6)	2 (3)			4 (6)	2 (3)
Fatal SAE	NA	NA	1 (2)	0			1 (2)	0

Source: 5.3.5.1, 209692 Additional analysis Table 13.4; 5.3.5.3, ISS Table 3.13; 5.3.5.1, 205687 CSR Table 3.1.

Abbreviations: AE, adverse event; CRSwNP, chronic rhinosinusitis with nasal polyps; eCRF, electronic case report form; IV, intravenous; Mepo, mepolizumab; PBO, placebo; SAE, serious adverse event; SC, subcutaneous.

a. Integrated data from Global CRSwNP studies 205687 and MPP111782.

b. Including AEs reported up to Week 52 in 205687 and AEs reported in Part A & Part B in MPP111782.

c. For participants who entered the no-treatment follow-up period in 205687 only.

Note: Participants who permanently discontinued IP in MPP111782 were withdrawn from the study – those which have been left blank for MPP111782 were not available for selection on the eCRF page.

表 2.7.4.2-2　有害事象の概要（209692 試験及び海外の CRSwNP 試験、安全性解析対象集団）

n (%)	209692		205687		MPP111782		205687 + MPP111782[a]	
	PBO N=85	Mepo 100 mg SC N=84	PBO N=201	Mepo 100 mg SC N=206	PBO N=52	Mepo 750 mg IV N=53	PBO N=253	Mepo all doses N=259
Any AE[b]	65 (76)	68 (81)	170 (85)	169 (82)	45 (87)	41 (77)	215 (85)	210 (81)
AEs related to study treatment	5 (6)	2 (2)	19 (9)	30 (15)	3 (6)	5 (9)	22 (9)	35 (14)
AEs leading to permanent discontinuation of study treatment	2 (2)	0	4 (2)	4 (2)			4 (2)	4 (2)
AEs leading to withdrawal from the study	1 (1)	0	1 (<1)	0	6 (12)	3 (6)	7 (3)	3 (1)
AEs leading to drug interruption/delay	1 (1)	0	4 (2)	2 (<1)	0	0	4 (2)	2 (<1)
Any SAE	4 (5)	0	14 (7)	12 (6)	0	0	14 (6) [b]	12 (5) [b]
SAEs related to study treatment	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
Fatal SAEs[b]	0	0	0	0	0	0	0	0
Fatal SAEs related to study treatment	0	0	0	0	0	0	0	0
No Treatment Post-Week 52 Follow-up Period[c], n	NA	NA	65	69			65	69
Any AE	NA	NA	26 (40)	32 (46)			26 (40)	32 (46)
Any SAE	NA	NA	4 (6)	2 (3)			4 (6)	2 (3)
Fatal SAE	NA	NA	1 (2)	0			1 (2)	0

Source: 5.3.5.1, 209692 CSR Table 3.4; 5.3.5.3, ISS Table 3.13; 5.3.5.1, 205687 CSR Table 3.1.

Abbreviations: AE, adverse event; CRSwNP, chronic rhinosinusitis with nasal polyps; eCRF, electronic case report form; IV, intravenous; Mepo, mepolizumab; PBO, placebo; SAE, serious adverse event; SC, subcutaneous.

a. Integrated data from Global CRSwNP studies 205687 and MPP111782.

b. Including AEs reported up to Week 52 in 205687 and AEs reported in Part A & Part B in MPP111782.

c. For participants who entered the no-treatment follow-up period in 205687 only.

Note: Participants who permanently discontinued IP in MPP111782 were withdrawn from the study – those which have been left blank for MPP111782 were not available for selection on the eCRF page.

2.7.4.2.1.1. 比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1. よく見られる有害事象

209692 試験の該当症例除外安全性解析対象集団（評価資料）において、治験薬投与期間中に最もよく見られた有害事象は、いずれの投与群も COVID-19 であった。COVID-19 以外の有害事象でよく見られたものは、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、海外の CRSwNP 試験に比べ発現割合は低かった（表 2.7.4.2-3）。

209692 試験

該当症例除外安全性解析対象集団（評価資料）において治験薬投与期間中、よく見られた有害事象（3%以上）は、メポリズマブ群では COVID-19（19%）、上咽頭炎（9%）、頭痛（8%）、免疫反応（6%）、下痢（5%）、背部痛、ワクチン接種部位疼痛、関節痛、発熱、咳嗽、呼吸障害及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（各 4%）であり、プラセボ群では COVID-19（18%）、上咽頭炎（11%）、頭痛（7%）、背部痛、浮動性めまい及び喘息（各 6%）、発熱、ワクチン接種後発熱及び高血圧（各 5%）、免疫反応、湿疹、急性副鼻腔炎及び口内炎（各 4%）であった（表 2.7.4.2-3）。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。

治験薬投与期間中によく見られた有害事象の発現割合と相対リスク（RR）を図 2.7.4.2-1 に示した。プラセボ群と比較したメポリズマブ群の相対リスクが 2 を超えた事象は、下痢、呼吸障害及び咳嗽であった。

安全性解析対象集団（参考資料）において治験薬投与期間中、よく見られた有害事象（3%以上）は、メポリズマブ群では COVID-19（18%）、上咽頭炎（8%）、頭痛（7%）、免疫反応（6%）、下痢（5%）、背部痛、ワクチン接種部位疼痛、関節痛、発熱、咳嗽、呼吸障害及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（各 4%）であり、プラセボ群では COVID-19（18%）、上咽頭炎（11%）、頭痛（7%）、背部痛、浮動性めまい及び喘息（各 6%）、発熱、ワクチン接種後発熱及び高血圧（各 5%）、免疫反応、湿疹、急性副鼻腔炎及び口内炎（各 4%）であった（表 2.7.4.2-4）。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。

治験薬投与期間中によく見られた有害事象の発現割合と相対リスク（RR）を図 2.7.4.2-2 に示した。プラセボ群と比較したメポリズマブ群の相対リスクが 2 を超えた事象は、下痢、呼吸障害及び咳嗽であった。

海外の CRSwNP 試験

205687 試験において治験薬投与期間中によく見られた有害事象（5%以上）は、メポリズマブ群では、上咽頭炎（25%）、頭痛（18%）、口腔咽頭痛及び鼻出血（各 8%）、背部痛（7%）、関節痛、上気道感染及び急性副鼻腔炎（各 6%）、気管支炎及び副鼻腔炎（各 5%）であり、プラセボ群では上咽頭炎（23%）、頭痛（22%）、副鼻腔炎（11%）、喘息及び鼻出血（各 9%）、鼻茸（8%）、背部痛及び上気道感染（各 7%）、咳嗽、気管支炎及び急性副鼻

腔炎（各 6%）、中耳炎及び口腔咽頭痛（各 5%）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。

205687 試験及び MPP111782 試験の併合データにおいて、プラセボ群と比較してメポリズマブ全用量群で相対リスクが 2 を超えた事象は、発疹及び関節痛であった。発疹はメポリズマブ全用量群の 3.1%（8/259 例）及びプラセボ群の 0.8%（2/253 例）に認められ、RR は 3.91（95%信頼区間（CI）：0.84、18.21）であった。関節痛はメポリズマブ全用量群の 6.2%（16/259 例）及びプラセボ群の 3.2%（8/253 例）に見られ、RR は 1.95（95% CI：0.85、4.49）であった。喘息、耳痛、疲労、副鼻腔炎、中耳炎、及び NP の有害事象のプラセボ群に対するメポリズマブ全用量群の RR は 0.5 以下であった（図 2.7.4.2-3, 5.3.5.3. ISS Table 3.19）。

表 2.7.4.2-3　いずれかの投与群で 3%以上に見られた治験薬投与期間中の有害事象（209692 試験、該当症例除外安全性解析対象集団及び海外の CRSwNP 試験、安全性解析対象集団）

	209692				205687				MPP111782				205687 + MPP111782[a]			
	Placebo N=83 Subject yrs: 76.01		Mepo 100 mg SC N=80 Subject yrs: 77.01		Placebo N=201 Subject yrs: 188.17		Mepo 100 mg SC N=206 Subject yrs: 194.79		Placebo N=52 Subject yrs: 19.15		Mepo 750 mg IV N=53 Subject yrs: 21.65		Placebo N=253 Subject yrs: 207.32		Mepo all doses N=259 Subject yrs: 216.44	
Preferred Term	n (%)	Rate[b] [# events]	n (%)	Rate[b] [# events]	n (%)	Rate[b] [# events]	n (%)	Rate[b] [# events]	n (%)	Rate[b] [# events]	n (%)	Rate[b] [# events]	n (%)	Rate[b] [# events]	n (%)	Rate[b] [# events]
Any Event	64 (77)	2170.7 [165]	65 (81)	2272.5 [175]	168 (84)	4735.0 [891]	169 (82)	4481.8 [873]	42 (81)	10599.8 [203]	40 (75)	7805.7 [169]	210 (83)	5276.8 [1094]	209 (81)	4814.3 [1042]
COVID-19	15 (18)	197.3[15]	15 (19)	194.8 [15]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nasopharyngitis	9 (11)	131.6 [10]	7 (9)	90.9 [7]	46 (23)	340.1 [64]	52 (25)	426.1 [83]	12 (23)	783.2 [15]	10 (19)	554.2 [12]	58 (23)	381.0 [79]	62 (24)	438.9 [95]
Headache	6 (7)	144.7 [11]	6 (8)	103.9 [8]	44 (22)	749.3 [141]	37 (18)	585.3 [114]	20 (38)	1618.7 [31]	13 (25)	2078.4 [45]	64 (25)	829.6 [172]	50 (19)	734.6 [159]
Immunisation reaction	3 (4)	52.6 [4]	5 (6)	90.9 [7]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Diarrhoea	1 (1)	13.2 [1]	4 (5)	51.9 [4]	4 (2)	21.3 [4]	6 (3)	30.8 [6]	1 (2)	52.2 [1]	1 (2)	46.2 [1]	5 (2)	24.1 [5]	7 (3)	32.3 [7]
Back pain	5 (6)	65.8 [5]	3 (4)	39.0 [3]	14 (7)	85.0 [16]	15 (7)	123.2 [24]	0	0	5 (9)	230.9 [5]	14 (6)	77.2 [16]	20 (8)	134.0 [29]
Vaccination site pain	2 (2)	52.6 [4]	3 (4)	64.9 [5]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Arthralgia	2 (2)	26.3 [2]	3 (4)	39.0 [3]	5 (2)	31.9 [6]	13 (6)	71.9 [14]	3 (6)	208.9 [4]	3 (6)	138.6 [3]	8 (3)	48.2 [10]	16 (6)	78.5 [17]
Pyrexia	4 (5)	65.8 [5]	3 (4)	39.0 [3]	5 (2)	42.5 [8]	6 (3)	35.9 [7]	1 (2)	52.2 [1]	3 (6)	138.6 [3]	6 (2)	43.4 [9]	9 (3)	46.2 [10]
Cough	1 (1)	13.2 [1]	3 (4)	39.0 [3]	13 (6)	79.7 [15]	7 (3)	46.2 [9]	3 (6)	156.6 [3]	2 (4)	92.4 [2]	16 (6)	86.8 [18]	9 (3)	50.8 [11]
Respiratory disorder	1 (1)	13.2 [1]	3 (4)	39.0 [3]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Alanine aminotransferase increased	0	0	3 (4)	39.0 [3]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dizziness	5 (6)	65.8 [5]	2 (3)	26.0 [2]	5 (2)	37.2 [7]	5 (2)	25.7 [5]	2 (4)	104.4 [2]	0	0	7 (3)	43.4 [9]	5 (2)	23.1 [5]
Post vaccination fever	4 (5)	65.8 [5]	2 (3)	39.0 [3]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Otitis media	2 (2)	26.3 [2]	2 (3)	39.0 [3]	10 (5)	63.8 [12]	5 (2)	25.7 [5]	0	0	0	0	10 (4)	57.9 [12]	5 (2)	23.1 [5]
Hypertension	4 (5)	52.6 [4]	2 (3)	26.0 [2]	9 (4)	58.5 [11]	8 (4)	56.5 [11]	1 (2)	52.2 [1]	0	0	10 (4)	57.9 [12]	8 (3)	50.8 [11]

	209692				205687				MPP111782				205687 + MPP111782[a]			
	Placebo N=83 Subject yrs: 76.01		Mepo 100 mg SC N=80 Subject yrs: 77.01		Placebo N=201 Subject yrs: 188.17		Mepo 100 mg SC N=206 Subject yrs: 194.79		Placebo N=52 Subject yrs: 19.15		Mepo 750 mg IV N=53 Subject yrs: 21.65		Placebo N=253 Subject yrs: 207.32		Mepo all doses N=259 Subject yrs: 216.44	
Preferred Term	n (%)	Rate[b] [# events]	n (%)	Rate[b] [# events]	n (%)	Rate[b] [# events]	n (%)	Rate[b] [# events]	n (%)	Rate[b] [# events]	n (%)	Rate[b] [# events]	n (%)	Rate[b] [# events]	n (%)	Rate[b] [# events]
Eczema	3 (4)	39.5 [3]	2 (3)	26.0 [2]	1 (<1)	5.3 [1]	3 (1)	25.7 [5]	0	0	1 (2)	46.2 [1]	1 (<1)	4.8 [1]	4 (2)	27.7 [6]
Oropharyngeal pain	2 (2)	26.3 [2]	2 (3)	26.0 [2]	10 (5)	58.5 [11]	16 (8)	97.5 [19]	4 (8)	208.9 [4]	6 (11)	277.1 [6]	14 (6)	72.4 [15]	22 (8)	115.5 [25]
Conjunctivitis	1 (1)	13.2 [1]	2 (3)	26.0 [2]	0	0	2 (<1)	10.3 [2]	2 (4)	104.4 [2]	1 (2)	46.2 [1]	2 (<1)	9.6 [2]	3 (1)	13.9 [3]
Abdominal pain	1 (1)	13.2 [1]	2 (3)	26.0 [2]	4 (2)	26.6 [5]	1 (<1)	10.3 [2]	2 (4)	104.4 [2]	0	0	6 (2)	33.8 [7]	1 (<1)	9.2 [2]
Bronchitis	0	0	2 (3)	26.0 [2]	13 (6)	85.0 [16]	10 (5)	51.3 [10]	0	0	0	0	13 (5)	77.2 [16]	10 (4)	46.2 [10]
Nasal polyps	0	0	2 (3)	26.0 [2]	16 (8)	148.8 [28]	8 (4)	56.5 [11]	0	0	0	0	16 (6)	135.1 [28]	8 (3)	50.8 [11]
Rhinitis	1 (1)	13.2 [1]	1 (1)	26.0 [2]	8 (4)	53.1 [10]	5 (2)	25.7 [5]	0	0	0	0	8 (3)	48.2 [10]	5 (2)	23.1 [5]
Asthma	5 (6)	65.8 [5]	1 (1)	13.0 [1]	18 (9)	111.6 [21]	4 (2)	159.1 [31]	3 (6)	156.6 [3]	2 (4)	138.6 [3]	21 (8)	115.8 [24]	6 (2)	157.1 [34]
Abdominal pain upper	0	0	1 (1)	13.0 [1]	5 (2)	26.6 [5]	7 (3)	56.5 [11]	0	0	1 (2)	46.2 [1]	5 (2)	24.1 [5]	8 (3)	55.4 [12]
Pruritus	0	0	1 (1)	13.0 [1]	2 (<1)	10.6 [2]	4 (2)	20.5 [4]	2 (4)	156.6 [3]	1 (2)	46.2 [1]	4 (2)	24.1 [5]	5 (2)	23.1 [5]
Fatigue	0	0	1 (1)	13.0 [1]	5 (2)	37.2 [7]	3 (1)	15.4 [3]	4 (8)	417.7 [8]	1 (2)	46.2 [1]	9 (4)	72.4 [15]	4 (2)	18.5 [4]
Cystitis	0	0	1 (1)	13.0 [1]	1 (<1)	5.3 [1]	1 (<1)	5.1 [1]	1 (2)	52.2 [1]	2 (4)	92.4 [2]	2 (<1)	9.6 [2]	3 (1)	13.9 [3]
Upper respiratory tract infection	2 (2)	26.3 [2]	0	0	14 (7)	95.7 [18]	12 (6)	102.7 [20]	2 (4)	104.4 [2]	2 (4)	92.4 [2]	16 (6)	96.5 [20]	14 (5)	101.6 [22]
Acute sinusitis	3 (4)	52.6 [4]	0	0	13 (6)	101.0 [19]	13 (6)	87.3 [17]	1 (2)	52.2 [1]	0	0	14 (6)	96.5 [20]	13 (5)	78.5 [17]
Stomatitis	3 (4)	39.5 [3]	0	0	1 (<1)	5.3 [1]	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	4.8 [1]	0	0
Nasal congestion	2 (2)	26.3 [2]	0	0	6 (3)	47.8 [9]	7 (3)	61.6 [12]	0	0	0	0	6 (2)	43.4 [9]	7 (3)	55.4 [12]
Contusion	2 (2)	26.3 [2]	0	0	3 (1)	21.3 [4]	2 (<1)	25.7 [5]	2 (4)	104.4 [2]	0	0	5 (2)	28.9 [6]	2 (<1)	23.1 [5]
Influenza	1 (1)	13.2 [1]	0	0	9 (4)	58.5 [11]	7 (3)	35.9 [7]	2 (4)	104.4 [2]	4 (8)	184.7 [4]	11 (4)	62.7 [13]	11 (4)	50.8 [11]
Epistaxis	1 (1)	13.2 [1]	0	0	18 (9)	106.3 [20]	17 (8)	123.2 [24]	3 (6)	208.9 [4]	1 (2)	277.1 [6]	21 (8)	115.8 [24]	18 (7)	138.6 [30]
Nausea	1 (1)	13.2 [1]	0	0	5 (2)	31.9 [6]	4 (2)	46.2 [9]	4 (8)	313.3 [6]	2 (4)	369.5 [8]	9 (4)	57.9 [12]	6 (2)	78.5 [17]
Toothache	1 (1)	26.3 [2]	0	0	4 (2)	31.9 [6]	4 (2)	35.9 [7]	0	0	2 (4)	92.4 [2]	4 (2)	28.9 [6]	6 (2)	41.6 [9]

	209692				205687				MPP111782				205687 + MPP111782[a]			
	Placebo N=83 Subject yrs: 76.01		Mepo 100 mg SC N=80 Subject yrs: 77.01		Placebo N=201 Subject yrs: 188.17		Mepo 100 mg SC N=206 Subject yrs: 194.79		Placebo N=52 Subject yrs: 19.15		Mepo 750 mg IV N=53 Subject yrs: 21.65		Placebo N=253 Subject yrs: 207.32		Mepo all doses N=259 Subject yrs: 216.44	
Preferred Term	n (%)	Rate[b] [# events]	n (%)	Rate[b] [# events]	n (%)	Rate[b] [# events]	n (%)	Rate[b] [# events]	n (%)	Rate[b] [# events]	n (%)	Rate[b] [# events]	n (%)	Rate[b] [# events]	n (%)	Rate[b] [# events]
Insomnia	1 (1)	13.2 [1]	0	0	1 (<1)	5.3 [1]	4 (2)	30.8 [6]	3 (6)	261.1 [5]	0	0	4 (2)	28.9 [6]	4 (2)	27.7 [6]
Tinnitus	1 (1)	13.2 [1]	0	0	2 (<1)	10.6 [2]	2 (<1)	10.3 [2]	1 (2)	52.2 [1]	2 (4)	138.6 [3]	3 (1)	14.5 [3]	4 (2)	23.1 [5]
Influenza like illness	1 (1)	13.2 [1]	0	0	2 (<1)	15.9 [3]	1 (<1)	5.1 [1]	1 (2)	52.2 [1]	2 (4)	92.4 [2]	3 (1)	19.3 [4]	3 (1)	13.9 [3]
Wheezing	1 (1)	13.2 [1]	0	0	2 (<1)	10.6 [2]	1 (<1)	10.3 [2]	2 (4)	104.4 [2]	0	0	4 (2)	19.3 [4]	1 (<1)	9.2 [2]
Sinusitis	0	0	0	0	22 (11)	154.1 [29]	10 (5)	61.6 [12]	2 (4)	104.4 [2]	1 (2)	46.2 [1]	24 (9)	149.5 [31]	11 (4)	60.1 [13]
Rash	0	0	0	0	2 (<1)	10.6 [2]	6 (3)	35.9 [7]	0	0	2 (4)	277.1 [6]	2 (<1)	9.6 [2]	8 (3)	60.1 [13]
Ear discomfort	0	0	0	0	1 (<1)	5.3 [1]	4 (2)	20.5 [4]	0	0	2 (4)	138.6 [3]	1 (<1)	4.8 [1]	6 (2)	32.3 [7]
Dyspnoea	0	0	0	0	0	0	3 (1)	35.9 [7]	4 (8)	261.1 [5]	2 (4)	92.4 [2]	4 (2)	24.1 [5]	5 (2)	41.6 [9]
Ear pain	0	0	0	0	8 (4)	74.4 [14]	4 (2)	25.7 [5]	5 (10)	313.3 [6]	1 (2)	92.4 [2]	13 (5)	96.5 [20]	5 (2)	32.3 [7]
Pain in extremity	0	0	0	0	2 (<1)	10.6 [2]	4 (2)	20.5 [4]	2 (4)	104.4 [2]	1 (2)	46.2 [1]	4 (2)	19.3 [4]	5 (2)	23.1 [5]
Muscle spasms	0	0	0	0	1 (<1)	5.3 [1]	1 (<1)	5.1 [1]	1 (2)	52.2 [1]	2 (4)	92.4 [2]	2 (<1)	9.6 [2]	3 (1)	13.9 [3]
Otorrhoea	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	51.3 [10]	0	0	2 (4)	92.4 [2]	0	0	3 (1)	55.4 [12]
Haematuria	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (4)	92.4 [2]	0	0	2 (<1)	9.2 [2]
Presyncope	0	0	0	0	1 (<1)	5.3 [1]	1 (<1)	5.1 [1]	2 (4)	156.6 [3]	0	0	3 (1)	19.3 [4]	1 (<1)	4.6 [1]
Sinus headache	0	0	0	0	4 (2)	31.9 [6]	1 (<1)	15.4 [3]	2 (4)	104.4 [2]	0	0	6 (2)	38.6 [8]	1 (<1)	13.9 [3]
Feeling abnormal	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (4)	104.4 [2]	0	0	2 (<1)	9.6 [2]	0	0
Increased viscosity of bronchial secretion	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (4)	104.4 [2]	0	0	2 (<1)	9.6 [2]	0	0
Paranasal sinus discomfort	0	0	0	0	1 (<1)	5.3 [1]	0	0	2 (4)	156.6 [3]	0	0	3 (1)	19.3 [4]	0	0
Rhinorrhoea	0	0	0	0	3 (1)	15.9 [3]	0	0	3 (6)	156.6 [3]	0	0	6 (2)	28.9 [6]	0	0

Source: 5.3.5.1, 209692 Additional analysis Table 13.5, Table 13.8 and Table 130.55; 5.3.5.3, ISS Table 3.14, Table 3.16, Table 3.18 and Table 3.20

209692: MedDRA Ver. 26.0/MedDRA J Ver. 26.0, 205687; MedDRA Ver. 22.1/MedDRA J Ver. 22.1, MPP111782: MedDRA Ver. 17.1/MedDRA J Ver. 17.1, 205687 + MPP111782: MedDRA Ver. 22.1/MedDRA J Ver. 22.1
Abbreviations: AE, adverse event; CRSwNP, chronic rhinosinusitis with nasal polyps; IV, intravenous; Mepo, mepolizumab; SC, subcutaneous; yrs, years.
a. Integrated data from CRSwNP studies, 205687 and MPP111782.
b. Represents the frequency of events per 1000 subject-years of exposure.
Note:Common AEs are defined as AEs with frequency ≥3% prior to rounding in any treatment group.
Exposure-adjusted frequency is calculated as: (Total number of AEs/ Total Duration of Exposure in days)/ 365.25*1000.
COVID-19：COVID-19（MedDRA ver.26.0 のみ）、Nasopharyngitis：上咽頭炎、Headache：頭痛、Immunisation reaction：免疫反応、Diarrhoea：下痢、Back pain：背部痛、Vaccination site pain：ワクチン接種部位疼痛、Arthralgia：関節痛、Pyrexia：発熱、Cough：咳嗽、Respiratory disorder：呼吸障害、Alanine aminotransferase increased：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、Dizziness：浮動性めまい、Post vaccination fever：ワクチン接種後発熱（MedDRA ver.26.0 のみ）、Otitis media：中耳炎、Hypertension：高血圧、Eczema：湿疹、Oropharyngeal pain：口腔咽頭痛、Conjunctivitis：結膜炎、Abdominal pain：腹痛、Bronchitis：気管支炎、Nasal polyps：鼻茸、Rhinitis：鼻炎、Asthma：喘息、Abdominal pain upper：上腹部痛、Pruritus：そう痒症、Fatigue：疲労、Cystitis：膀胱炎、Upper respiratory tract infection：上気道感染、Acute sinusitis：急性副鼻腔炎、Stomatitis：口内炎、Nasal congestion：鼻閉、Contusion：挫傷、Influenza：インフルエンザ、Epistaxis：鼻出血、Nausea：悪心、Toothache：歯痛、Insomnia：不眠症、Ear pain：耳痛、Influenza like illness：インフルエンザ様疾患、Wheezing：喘鳴、Sinusitis：副鼻腔炎、Rash：発疹、Ear discomfort：耳不快感、Dyspnoea：呼吸困難、Tinnitus：耳鳴、Pain in extremity：四肢痛、Muscle spasms：筋痙縮、Otorrhoea：耳漏、Haematuria：血尿、Presyncope：失神寸前の状態、Sinus headache：副鼻腔炎に伴う頭痛、Feeling abnormal：異常感、Increased viscosity of bronchial secretion：高粘稠性気管支分泌物、Paranasal sinus discomfort：副鼻腔不快感、Rhinorrhoea：鼻漏

表 2.7.4.2-4　いずれかの投与群で 3%以上に見られた治験薬投与期間中の有害事象（209692 試験及び海外の CRSwNP 試験、安全性解析対象集団）

	209692				205687				MPP111782				205687 + MPP111782[a]			
	Placebo N=85 Subject yrs: 77.15		Mepo 100 mg SC N=84 Subject yrs: 81.04		Placebo N=201 Subject yrs: 188.17		Mepo 100 mg SC N=206 Subject yrs: 194.79		Placebo N=52 Subject yrs: 19.15		Mepo 750 mg IV N=53 Subject yrs: 21.65		Placebo N=253 Subject yrs: 207.32		Mepo all doses N=259 Subject yrs: 216.44	
Preferred Term	n (%)	Rate[b] [# events]	n (%)	Rate[b] [# events]	n (%)	Rate[b] [# events]	n (%)	Rate[b] [# events]	n (%)	Rate[b] [# events]	n (%)	Rate[b] [# events]	n (%)	Rate[b] [# events]	n (%)	Rate[b] [# events]
Any Event	64 (75)	2138.8 [165]	68 (81)	2208.8 [179]	168 (84)	4735.0 [891]	169 (82)	4481.8 [873]	42 (81)	10599.8 [203]	40 (75)	7805.7 [169]	210 (83)	5276.8 [1094]	209 (81)	4814.3 [1042]
COVID-19	15 (18)	194.4 [15]	15 (18)	185.1 [15]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nasopharyngitis	9 (11)	129.6 [10]	7 (8)	86.4 [7]	46 (23)	340.1 [64]	52 (25)	426.1 [83]	12 (23)	783.2 [15]	10 (19)	554.2 [12]	58 (23)	381.0 [79]	62 (24)	438.9 [95]
Headache	6 (7)	142.6 [11]	6 (7)	98.7 [8]	44 (22)	749.3 [141]	37 (18)	585.3 [114]	20 (38)	1618.7 [31]	13 (25)	2078.4 [45]	64 (25)	829.6 [172]	50 (19)	734.6 [159]
Immunisation reaction	3 (4)	51.8 [4]	5 (6)	86.4 [7]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Diarrhoea	1 (1)	13.0 [1]	4 (5)	49.4 [4]	4 (2)	21.3 [4]	6 (3)	30.8 [6]	1 (2)	52.2 [1]	1 (2)	46.2 [1]	5 (2)	24.1 [5]	7 (3)	32.3 [7]
Back pain	5 (6)	64.8 [5]	3 (4)	37.0 [3]	14 (7)	85.0 [16]	15 (7)	123.2 [24]	0	0	5 (9)	230.9 [5]	14 (6)	77.2 [16]	20 (8)	134.0 [29]
Vaccination site pain	2 (2)	51.8 [4]	3 (4)	61.7 [5]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Arthralgia	2 (2)	25.9 [2]	3 (4)	37.0 [3]	5 (2)	31.9 [6]	13 (6)	71.9 [14]	3 (6)	208.9 [4]	3 (6)	138.6 [3]	8 (3)	48.2 [10]	16 (6)	78.5 [17]
Pyrexia	4 (5)	64.8 [5]	3 (4)	37.0 [3]	5 (2)	42.5 [8]	6 (3)	35.9 [7]	1 (2)	52.2 [1]	3 (6)	138.6 [3]	6 (2)	43.4 [9]	9 (3)	46.2 [10]
Cough	1 (1)	13.0 [1]	3 (4)	37.0 [3]	13 (6)	79.7 [15]	7 (3)	46.2 [9]	3 (6)	156.6 [3]	2 (4)	92.4 [2]	16 (6)	86.8 [18]	9 (3)	50.8 [11]
Respiratory disorder	1 (1)	13.0 [1]	3 (4)	37.0 [3]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Alanine aminotransferase increased	0	0	3 (4)	37.0 [3]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dizziness	5 (6)	64.8 [5]	2 (2)	24.7 [2]	5 (2)	37.2 [7]	5 (2)	25.7 [5]	2 (4)	104.4 [2]	0	0	7 (3)	43.4 [9]	5 (2)	23.1 [5]
Post vaccination fever	4 (5)	64.8 [5]	2 (2)	37.0 [3]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Otitis media	2 (2)	25.9 [2]	2 (2)	37.0 [3]	10 (5)	63.8 [12]	5 (2)	25.7 [5]	0	0	0	0	10 (4)	57.9 [12]	5 (2)	23.1 [5]
Hypertension	4 (5)	51.8 [4]	2 (2)	24.7 [2]	9 (4)	58.5 [11]	8 (4)	56.5 [11]	1 (2)	52.2 [1]	0	0	10 (4)	57.9 [12]	8 (3)	50.8 [11]

	209692				205687				MPP111782				205687 + MPP111782[a]			
	Placebo N=85 Subject yrs: 77.15		Mepo 100 mg SC N=84 Subject yrs: 81.04		Placebo N=201 Subject yrs: 188.17		Mepo 100 mg SC N=206 Subject yrs: 194.79		Placebo N=52 Subject yrs: 19.15		Mepo 750 mg IV N=53 Subject yrs: 21.65		Placebo N=253 Subject yrs: 207.32		Mepo all doses N=259 Subject yrs: 216.44	
Preferred Term	n (%)	Rate[b] [# events]	n (%)	Rate[b] [# events]	n (%)	Rate[b] [# events]	n (%)	Rate[b] [# events]	n (%)	Rate[b] [# events]	n (%)	Rate[b] [# events]	n (%)	Rate[b] [# events]	n (%)	Rate[b] [# events]
Eczema	3 (4)	38.9 [3]	2 (2)	24.7 [2]	1 (<1)	5.3 [1]	3 (1)	25.7 [5]	0	0	1 (2)	46.2 [1]	1 (<1)	4.8 [1]	4 (2)	27.7 [6]
Oropharyngeal pain	2 (2)	25.9 [2]	2 (2)	24.7 [2]	10 (5)	58.5 [11]	16 (8)	97.5 [19]	4 (8)	208.9 [4]	6 (11)	277.1 [6]	14 (6)	72.4 [15]	22 (8)	115.5 [25]
Conjunctivitis	1 (1)	13.0 [1]	2 (2)	24.7 [2]	0	0	2 (<1)	10.3 [2]	2 (4)	104.4 [2]	1 (2)	46.2 [1]	2 (<1)	9.6 [2]	3 (1)	13.9 [3]
Abdominal pain	1 (1)	13.0 [1]	2 (2)	24.7 [2]	4 (2)	26.6 [5]	1 (<1)	10.3 [2]	2 (4)	104.4 [2]	0	0	6 (2)	33.8 [7]	1 (<1)	9.2 [2]
Bronchitis	0	0	2 (2)	24.7 [2]	13 (6)	85.0 [16]	10 (5)	51.3 [10]	0	0	0	0	13 (5)	77.2 [16]	10 (4)	46.2 [10]
Nasal polyps	0	0	2 (2)	24.7 [2]	16 (8)	148.8 [28]	8 (4)	56.5 [11]	0	0	0	0	16 (6)	135.1 [28]	8 (3)	50.8 [11]
Rhinitis	1 (1)	13.0 [1]	1 (1)	24.7 [2]	8 (4)	53.1 [10]	5 (2)	25.7 [5]	0	0	0	0	8 (3)	48.2 [10]	5 (2)	23.1 [5]
Asthma	5 (6)	51.8 [4]	1 (1)	12.3 [1]	18 (9)	111.6 [21]	4 (2)	159.1 [31]	3 (6)	156.6 [3]	2 (4)	138.6 [3]	21 (8)	115.8 [24]	6 (2)	157.1 [34]
Abdominal pain upper	0	0	1 (1)	12.3 [1]	5 (2)	26.6 [5]	7 (3)	56.5 [11]	0	0	1 (2)	46.2 [1]	5 (2)	24.1 [5]	8 (3)	55.4 [12]
Pruritus	0	0	1 (1)	12.3 [1]	2 (<1)	10.6 [2]	4 (2)	20.5 [4]	2 (4)	156.6 [3]	1 (2)	46.2 [1]	4 (2)	24.1 [5]	5 (2)	23.1 [5]
Fatigue	0	0	1 (1)	12.3 [1]	5 (2)	37.2 [7]	3 (1)	15.4 [3]	4 (8)	417.7 [8]	1 (2)	46.2 [1]	9 (4)	72.4 [15]	4 (2)	18.5 [4]
Cystitis	0	0	1 (1)	12.3 [1]	1 (<1)	5.3 [1]	1 (<1)	5.1 [1]	1 (2)	52.2 [1]	2 (4)	92.4 [2]	2 (<1)	9.6 [2]	3 (1)	13.9 [3]
Upper respiratory tract infection	2 (2)	25.9 [2]	0	0	14 (7)	95.7 [18]	12 (6)	102.7 [20]	2 (4)	104.4 [2]	2 (4)	92.4 [2]	16 (6)	96.5 [20]	14 (5)	101.6 [22]
Acute sinusitis	3 (4)	51.8 [4]	0	0	13 (6)	101.0 [19]	13 (6)	87.3 [17]	1 (2)	52.2 [1]	0	0	14 (6)	96.5 [20]	13 (5)	78.5 [17]
Stomatitis	3 (4)	38.9 [3]	0	0	1 (<1)	5.3 [1]	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	4.8 [1]	0	0
Nasal congestion	2 (2)	25.9 [2]	0	0	6 (3)	47.8 [9]	7 (3)	61.6 [12]	0	0	0	0	6 (2)	43.4 [9]	7 (3)	55.4 [12]
Contusion	2 (2)	25.9 [2]	0	0	3 (1)	21.3 [4]	2 (<1)	25.7 [5]	2 (4)	104.4 [2]	0	0	5 (2)	28.9 [6]	2 (<1)	23.1 [5]
Influenza	1 (1)	13.0 [1]	0	0	9 (4)	58.5 [11]	7 (3)	35.9 [7]	2 (4)	104.4 [2]	4 (8)	184.7 [4]	11 (4)	62.7 [13]	11 (4)	50.8 [11]
Epistaxis	1 (1)	13.0 [1]	0	0	18 (9)	106.3 [20]	17 (8)	123.2 [24]	3 (6)	208.9 [4]	1 (2)	277.1 [6]	21 (8)	115.8 [24]	18 (7)	138.6 [30]
Nausea	1 (1)	13.0 [1]	0	0	5 (2)	31.9 [6]	4 (2)	46.2 [9]	4 (8)	313.3 [6]	2 (4)	369.5 [8]	9 (4)	57.9 [12]	6 (2)	78.5 [17]
Toothache	1 (1)	25.9 [2]	0	0	4 (2)	31.9 [6]	4 (2)	35.9 [7]	0	0	2 (4)	92.4 [2]	4 (2)	28.9 [6]	6 (2)	41.6 [9]

	209692				205687				MPP111782				205687 + MPP111782[a]			
	Placebo N=85 Subject yrs: 77.15		Mepo 100 mg SC N=84 Subject yrs: 81.04		Placebo N=201 Subject yrs: 188.17		Mepo 100 mg SC N=206 Subject yrs: 194.79		Placebo N=52 Subject yrs: 19.15		Mepo 750 mg IV N=53 Subject yrs: 21.65		Placebo N=253 Subject yrs: 207.32		Mepo all doses N=259 Subject yrs: 216.44	
Preferred Term	n (%)	Rate[b] [# events]	n (%)	Rate[b] [# events]	n (%)	Rate[b] [# events]	n (%)	Rate[b] [# events]	n (%)	Rate[b] [# events]	n (%)	Rate[b] [# events]	n (%)	Rate[b] [# events]	n (%)	Rate[b] [# events]
Insomnia	1 (1)	13.0 [1]	0	0	1 (<1)	5.3 [1]	4 (2)	30.8 [6]	3 (6)	261.1 [5]	0	0	4 (2)	28.9 [6]	4 (2)	27.7 [6]
Tinnitus	1 (1)	13.0 [1]	0	0	2 (<1)	10.6 [2]	2 (<1)	10.3 [2]	1 (2)	52.2 [1]	2 (4)	138.6 [3]	3 (1)	14.5 [3]	4 (2)	23.1 [5]
Influenza like illness	1 (1)	13.0 [1]	0	0	2 (<1)	15.9 [3]	1 (<1)	5.1 [1]	1 (2)	52.2 [1]	2 (4)	92.4 [2]	3 (1)	19.3 [4]	3 (1)	13.9 [3]
Wheezing	1 (1)	13.0 [1]	0	0	2 (<1)	10.6 [2]	1 (<1)	10.3 [2]	2 (4)	104.4 [2]	0	0	4 (2)	19.3 [4]	1 (<1)	9.2 [2]
Sinusitis	0	0	0	0	22 (11)	154.1 [29]	10 (5)	61.6 [12]	2 (4)	104.4 [2]	1 (2)	46.2 [1]	24 (9)	149.5 [31]	11 (4)	60.1 [13]
Rash	0	0	0	0	2 (<1)	10.6 [2]	6 (3)	35.9 [7]	0	0	2 (4)	277.1 [6]	2 (<1)	9.6 [2]	8 (3)	60.1 [13]
Ear discomfort	0	0	0	0	1 (<1)	5.3 [1]	4 (2)	20.5 [4]	0	0	2 (4)	138.6 [3]	1 (<1)	4.8 [1]	6 (2)	32.3 [7]
Dyspnoea	0	0	0	0	0	0	3 (1)	35.9 [7]	4 (8)	261.1 [5]	2 (4)	92.4 [2]	4 (2)	24.1 [5]	5 (2)	41.6 [9]
Ear pain	0	0	0	0	8 (4)	74.4 [14]	4 (2)	25.7 [5]	5 (10)	313.3 [6]	1 (2)	92.4 [2]	13 (5)	96.5 [20]	5 (2)	32.3 [7]
Pain in extremity	0	0	0	0	2 (<1)	10.6 [2]	4 (2)	20.5 [4]	2 (4)	104.4 [2]	1 (2)	46.2 [1]	4 (2)	19.3 [4]	5 (2)	23.1 [5]
Muscle spasms	0	0	0	0	1 (<1)	5.3 [1]	1 (<1)	5.1 [1]	1 (2)	52.2 [1]	2 (4)	92.4 [2]	2 (<1)	9.6 [2]	3 (1)	13.9 [3]
Otorrhoea	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	51.3 [10]	0	0	2 (4)	92.4 [2]	0	0	3 (1)	55.4 [12]
Haematuria	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (4)	92.4 [2]	0	0	2 (<1)	9.2 [2]
Presyncope	0	0	0	0	1 (<1)	5.3 [1]	1 (<1)	5.1 [1]	2 (4)	156.6 [3]	0	0	3 (1)	19.3 [4]	1 (<1)	4.6 [1]
Sinus headache	0	0	0	0	4 (2)	31.9 [6]	1 (<1)	15.4 [3]	2 (4)	104.4 [2]	0	0	6 (2)	38.6 [8]	1 (<1)	13.9 [3]
Feeling abnormal	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (4)	104.4 [2]	0	0	2 (<1)	9.6 [2]	0	0
Increased viscosity of bronchial secretion	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (4)	104.4 [2]	0	0	2 (<1)	9.6 [2]	0	0
Paranasal sinus discomfort	0	0	0	0	1 (<1)	5.3 [1]	0	0	2 (4)	156.6 [3]	0	0	3 (1)	19.3 [4]	0	0
Rhinorrhoea	0	0	0	0	3 (1)	15.9 [3]	0	0	3 (6)	156.6 [3]	0	0	6 (2)	28.9 [6]	0	0

Source: 5.3.5.1, 209692 CSR Table 3.5, Table 3.8,and Table 30.55; 5.3.5.3, ISS Table 3.14, Table 3.16, Table 3.18 and Table 3.20

209692: MedDRA Ver. 26.0/MedDRA J Ver. 26.0, 205687; MedDRA Ver. 22.1/MedDRA J Ver. 22.1, MPP111782: MedDRA Ver. 17.1/MedDRA J Ver. 17.1, 205687 + MPP111782: MedDRA Ver. 22.1/MedDRA J Ver. 22.1
Abbreviations: AE, adverse event; CRSwNP, chronic rhinosinusitis with nasal polyps; IV, intravenous; Mepo, mepolizumab; SC, subcutaneous; yrs, years.
a. Integrated data from CRSwNP studies, 205687 and MPP111782.
b. Represents the frequency of events per 1000 subject-years of exposure.
Note:Common AEs are defined as AEs with frequency ≥3% prior to rounding in any treatment group.
Exposure-adjusted frequency is calculated as: (Total number of AEs/ Total Duration of Exposure in days)/ 365.25*1000.
COVID-19：COVID-19（MedDRA ver.26.0 のみ）、Nasopharyngitis：上咽頭炎、Headache：頭痛、Immunisation reaction：免疫反応、Diarrhoea：下痢、Back pain：背部痛、Vaccination site pain：ワクチン接種部位疼痛、Arthralgia：関節痛、Pyrexia：発熱、Cough：咳嗽、Respiratory disorder：呼吸障害、Alanine aminotransferase increased：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、Dizziness：浮動性めまい、Post vaccination fever：ワクチン接種後発熱（MedDRA ver.26.0 のみ）、Otitis media：中耳炎、Hypertension：高血圧、Eczema：湿疹、Oropharyngeal pain：口腔咽頭痛、Conjunctivitis：結膜炎、Abdominal pain：腹痛、Bronchitis：気管支炎、Nasal polyps：鼻茸、Rhinitis：鼻炎、Asthma：喘息、Abdominal pain upper：上腹部痛、Pruritus：そう痒症、Fatigue：疲労、Cystitis：膀胱炎、Upper respiratory tract infection：上気道感染、Acute sinusitis：急性副鼻腔炎、Stomatitis：口内炎、Nasal congestion：鼻閉、Contusion：挫傷、Influenza：インフルエンザ、Epistaxis：鼻出血、Nausea：悪心、Toothache：歯痛、Insomnia：不眠症、Ear pain：耳痛、Influenza like illness：インフルエンザ様疾患、Wheezing：喘鳴、Sinusitis：副鼻腔炎、Rash：発疹、Ear discomfort：耳不快感、Dyspnoea：呼吸困難、Tinnitus：耳鳴、Pain in extremity：四肢痛、Muscle spasms：筋痙縮、Otorrhoea：耳漏、Haematuria：血尿、Presyncope：失神寸前の状態、Sinus headache：副鼻腔炎に伴う頭痛、Feeling abnormal：異常感、Increased viscosity of bronchial secretion：高粘稠性気管支分泌物、Paranasal sinus discomfort：副鼻腔不快感、Rhinorrhoea：鼻漏

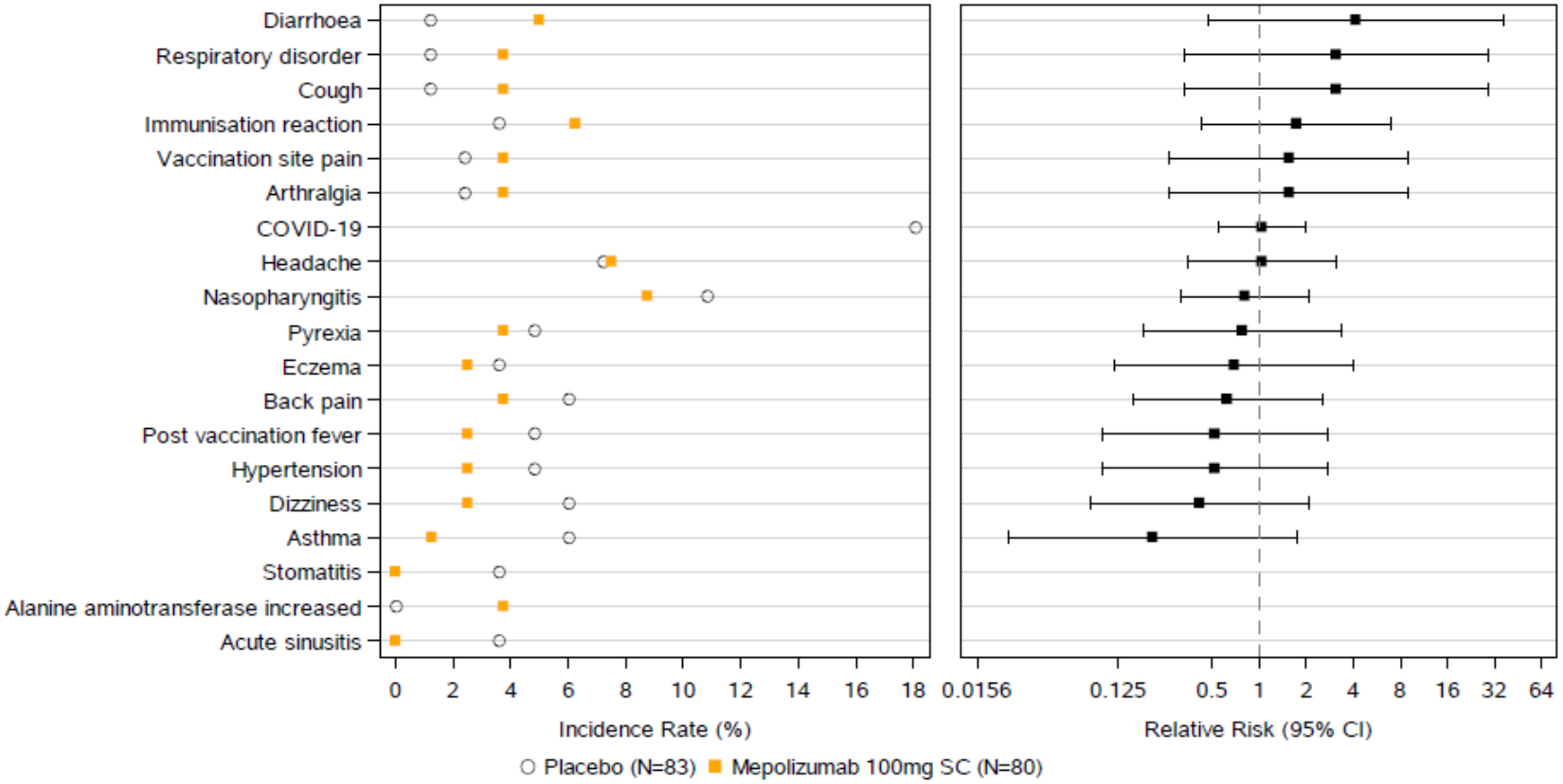


図 2.7.4.2-1 治験薬投与期間中にいずれかの投与群で 3%以上に発現した有害事象及び CMH で調整した相対リスク（メポリズマブ群 vs プラセボ群）（209692 試験、該当症例除外安全性解析対象集団）

Source: 5.3.5.1, 209692 Additional analysis Figure 13.1
MedDRA Ver. 26.0/MedDRA J Ver.26.0
Abbreviations:CI, Confidence Interval, SC, Subcutaneously, CMH, Cochran-Mantel-Haenszel.
Note: Common AEs are defined as AEs with frequency >=3% (prior to rounding) in any treatment group.
Note: Relative Risk not calculated if incidence is zero in either treatment arm.

Diarrhoea：下痢、Respiratory disorder：呼吸障害、Cough：咳嗽、Immunisation reaction：免疫反応、Vaccination site pain：ワクチン接種部位疼痛、Arthralgia：関節痛、Headache：頭痛、COVID-19：COVID-19、Nasopharyngitis：上咽頭炎、Pyrexia：発熱、Eczema：湿疹、Back pain：背部痛、Post vaccination fever：ワクチン接種後発熱、Hypertension：高血圧、Dizziness：浮動性めまい、Asthma：喘息、Stomatitis：口内炎、Alanine aminotransferase increased：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、Acute sinusitis：急性副鼻腔炎

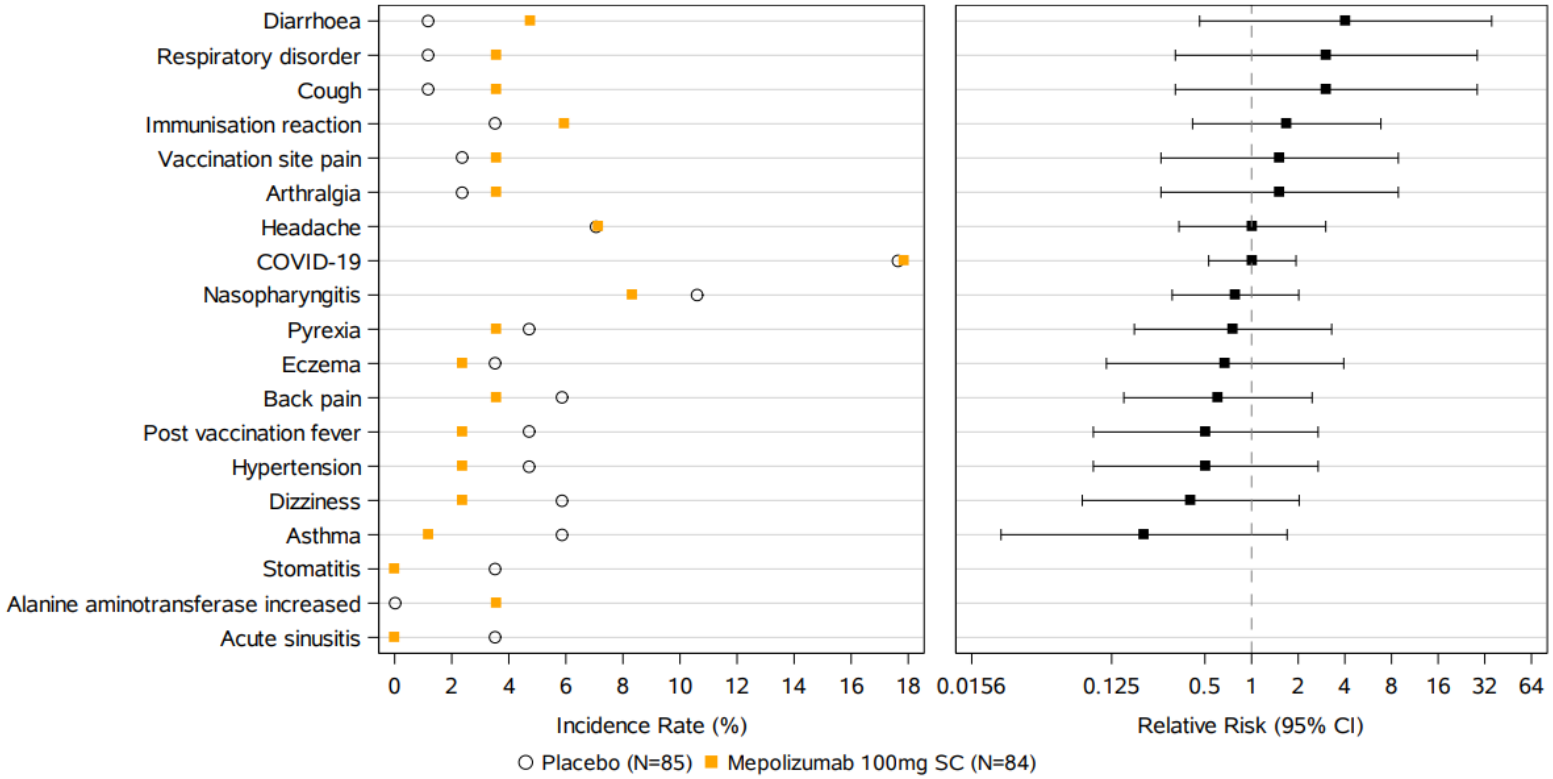


図 2.7.4.2-2　治験薬投与期間中にいずれかの投与群で 3%以上に発現した有害事象及び CMH で調整した相対リスク（メポリズマブ群 vs プラセボ群）（209692 試験、安全性解析対象集団）

Source: 5.3.5.1, 209692 CSR Figure 3.1
MedDRA Ver. 26.0/MedDRA J Ver.26.0
Abbreviations:CI, Confidence Interval, SC, Subcutaneously, CMH, Cochran-Mantel-Haenszel.
Note: Common AEs are defined as AEs with frequency >=3% (prior to rounding) in any treatment group.
Note: Relative Risk not calculated if incidence is zero in either treatment arm.

Diarrhoea：下痢、Respiratory disorder：呼吸障害、Cough：咳嗽、Immunisation reaction：免疫反応、Vaccination site pain：ワクチン接種部位疼痛、Arthralgia：関節痛、Headache：頭痛、COVID-19：COVID-19、Nasopharyngitis：上咽頭炎、Pyrexia：発熱、Eczema：湿疹、Back pain：背部痛、Post vaccination fever：ワクチン接種後発熱、Hypertension：高血圧、Dizziness：浮動性めまい、Asthma：喘息、Stomatitis：口内炎、Alanine aminotransferase increased：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、Acute sinusitis：急性副鼻腔炎

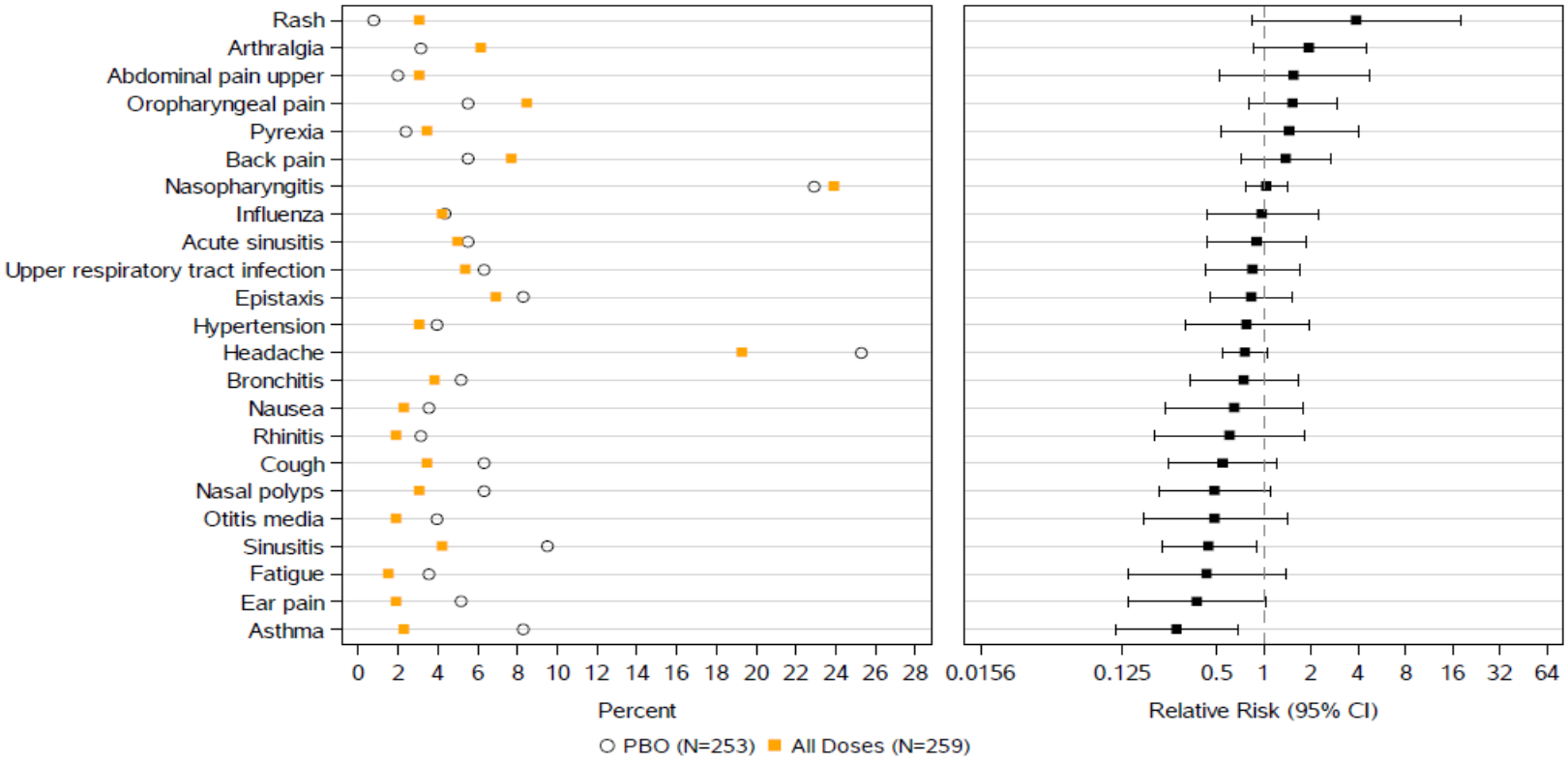


図 2.7.4.2-3　治験薬投与期間中にいずれかの投与群で 3%以上に発現した有害事象及び CMH で調整した相対リスク（メポリズマブ全用量群 vs プラセボ群）（205687 試験及び MPP111782 試験の併合データ、安全性解析対象集団）

Source: 5.3.5.3, ISS Figure 3.1
MedDRA Ver. 22.1/MedDRA J Ver. 22.1
Abbreviations:CI, Confidence Interval, SC, Subcutaneously, CMH, Cochran-Mantel-Haenszel.
Rash：発疹、Arthralgia：関節痛、Abdominal pain upper：上腹部痛、Oropharyngeal pain：口腔咽頭痛、Pyrexia：発熱、Back pain：背部痛、Nasopharyngitis：上咽頭炎、Influenza：インフルエンザ、Acute sinusitis：急性副鼻腔炎、Upper respiratory tract infection：上気道感染、Epistaxis：鼻出血、Hypertension：高血圧、Headache：頭痛、Bronchitis：気管支炎、Nausea：悪心、Rhinitis：鼻炎、Cough：咳嗽、Nasal polyps：鼻茸、Otitis media：中耳炎、Sinusitis：副鼻腔炎、Fatigue：疲労、Ear pain：耳痛、Asthma：喘息

2.7.4.2.1.1.2. 重症度別の有害事象

209692 試験

該当症例除外安全性解析対象集団（評価資料）における治験薬投与期間中に見られた有害事象の重症度は、メポリズマブ群では軽度 55%、中等度 26%で重度の有害事象は見られなかった。プラセボ群では軽度 53%、中等度 23%、重度 1%（喘息 1 例）であり、大部分は軽度又は中等度であった（5.3.5.1. 209692 試験 Additional analysis Table 13.7）。

安全性解析対象集団（参考資料）における治験薬投与期間中に見られた有害事象の重症度は、メポリズマブ群では軽度 55%、中等度 26%で重度の有害事象は見られなかった。プラセボ群では軽度 52%、中等度 22%、重度 1%（喘息 1 例）であり、大部分は軽度又は中等度であった（5.3.5.1. 209692 試験 CSR Table 3.7）。

海外の CRSwNP 試験

205687 試験で治験薬投与期間中に見られた有害事象の重症度は、メポリズマブ群で軽度 24%、中等度 47%、重度 10%、プラセボ群で軽度 26%、中等度 45%、重度 10%であり、大部分は軽度又は中等度であった。

MPP111782 試験で治験薬投与期間中に見られた有害事象の重症度は、メポリズマブ群で軽度 15%、中等度 43%、重度 13%、プラセボ群で軽度 17%、中等度 29%、重度 31%であった。

205687 試験及び MPP111782 試験の併合データでは、メポリズマブ全用量群で軽度 22%、中等度 46%、重度 11%、プラセボ群で軽度 25%、中等度 42%。重度 15%であった。発現割合が 2%以上の重度の有害事象は、メポリズマブ全用量群では頭痛（3%）のみであり、プラセボ群では、頭痛（3%）、上咽頭炎及び疲労（各 2%）であった（5.3.5.3. ISS Table 3.17）。

2.7.4.2.1.1.3. 治験薬に関連する有害事象

209692 試験の該当症例除外安全性解析対象集団（評価資料）において、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の発現割合は、メポリズマブ群 3%（2 例）、プラセボ群 6%（5 例）であった。メポリズマブ群における発現割合は、海外の CRSwNP 試験と比較し低かった（表 2.7.4.2-5）。

209692 試験

該当症例除外安全性解析対象集団（評価資料）において、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の発現割合はメポリズマブ群で 3%であり、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、骨痛が各 1 例であった。プラセボ群の発現割合は 6%であり、内訳は、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、蕁麻疹が各 1 例であった（表 2.7.4.2-5）。

安全性解析対象集団（参考資料）において、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の発現割合はメポリズマブ群で 2%であり、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、骨痛が各 1 例であった。プラセボ群の発現割合は 6%であり、内訳は、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、蕁麻疹が各 1 例であった（表 2.7.4.2-6）。

海外の CRSwNP 試験

205687 試験及び MPP111782 試験の併合データにおいて、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の発現割合は、メポリズマブ全用量群 14%、プラセボ群 9%であり、メポリズマブ群でやや高かった（5.3.5.3. ISS Table 3.21）。

表 2.7.4.2-5　治験薬投与期間中の治験薬と因果関係のある有害事象（209692 試験、該当症例除外安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term n (%)	PBO N=83	Mepo 100 mg SC N=80
Any Event	5 (6)	2 (3)
Nervous system disorders	2 (2)	1 (1)
Headache	0	1 (1)
Paraesthesia	1 (1)	0
Taste disorder	1 (1)	0
General disorders and administration site conditions	1 (1)	1 (1)
Administration site reaction	1 (1)	0
Facial pain	0	1 (1)
Pain	0	1 (1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (1)	1 (1)
Cough	0	1 (1)
Dysphonia	0	1 (1)
Epistaxis	1 (1)	0
Oropharyngeal pain	0	1 (1)
Throat irritation	1 (1)	0
Wheezing	1 (1)	0
Infections and infestations	1 (1)	0
COVID-19	1 (1)	0
Investigations	0	1 (1)
Alanine aminotransferase increased	0	1 (1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	1 (1)
Bone pain	0	1 (1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (1)	0
Urticaria	1 (1)	0

Source: 5.3.5.1, 209692 Additional analysis Table 13.10
MedDRA Ver. 26.0/MedDRA J Ver.26.0
Abbreviations: Mepo, mepolizumab; PBO, placebo; SC, subcutaneous.
Nervous system disorders：神経系障害、Headache：頭痛、Paraesthesia：錯感覚、Taste disorder：味覚障害、General disorders and administration site conditions：一般・全身障害および投与部位の状態、Administration site reaction：投与部位反応、Facial pain：顔面痛、Pain：疼痛、Respiratory, thoracic and mediastinal disorders：呼吸器、胸郭および縦隔障害、Cough：咳嗽、Dysphonia：発声障害、Epistaxis：鼻出血、Oropharyngeal pain：口腔咽頭痛、Throat irritation：咽喉刺激感、Wheezing：喘鳴、Infections and infestations：感染症および寄生虫症、COVID-19：COVID-19、Investigations：臨床検査、Alanine aminotransferase increased：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、Musculoskeletal and connective tissue disorders：筋骨格系および結合組織障害、Bone pain：骨痛、Skin and subcutaneous tissue disorders：皮膚および皮下組織障害、Urticaria：蕁麻疹

表 2.7.4.2-6 治験薬投与期間中の治験薬と因果関係のある有害事象（209692 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term n (%)	PBO N=85	Mepo 100 mg SC N=84
Any Event	5 (6)	2 (2)
Nervous system disorders	2 (2)	1 (1)
Headache	0	1 (1)
Paraesthesia	1 (1)	0
Taste disorder	1 (1)	0
General disorders and administration site conditions	1 (1)	1 (1)
Administration site reaction	1 (1)	0
Facial pain	0	1 (1)
Pain	0	1 (1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (1)	1 (1)
Cough	0	1 (1)
Dysphonia	0	1 (1)
Epistaxis	1 (1)	0
Oropharyngeal pain	0	1 (1)
Throat irritation	1 (1)	0
Wheezing	1 (1)	0
Infections and infestations	1 (1)	0
COVID-19	1 (1)	0
Investigations	0	1 (1)
Alanine aminotransferase increased	0	1 (1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	1 (1)
Bone pain	0	1 (1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (1)	0
Urticaria	1 (1)	0

Source: 5.3.5.1, 209692 CSR Table 3.10
MedDRA Ver. 26.0/MedDRA J Ver.26.0
Abbreviations: Mepo, mepolizumab; PBO, placebo; SC, subcutaneous.
Nervous system disorders：神経系障害、Headache：頭痛、Paraesthesia：錯感覚、Taste disorder：味覚障害、General disorders and administration site conditions：一般・全身障害および投与部位の状態、Administration site reaction：投与部位反応、Facial pain：顔面痛、Pain：疼痛、Respiratory, thoracic and mediastinal disorders：呼吸器、胸郭および縦隔障害、Cough：咳嗽、Dysphonia：発声障害、Epistaxis：鼻出血、Oropharyngeal pain：口腔咽頭痛、Throat irritation：咽喉刺激感、Wheezing：喘鳴、Infections and infestations：感染症および寄生虫症、COVID-19：COVID-19、Investigations：臨床検査、Alanine aminotransferase increased：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、Musculoskeletal and connective tissue disorders：筋骨格系および結合組織障害、Bone pain：骨痛、Skin and subcutaneous tissue disorders：皮膚および皮下組織障害、Urticaria：蕁麻疹

表 2.7.4.2-7　いずれかの投与群で 2 例以上に見られた治験薬と因果関係のある治験薬投与期間中の有害事象（209692 試験、該当症例除外安全性解析対象集団及び海外の CRSwNP 試験、安全性解析対象集団）

Preferred Term, n (%)	209692		205687		MPP111782		205687 + MPP111782[a]	
	PBO N=83	Mepo 100 mg SC N=80	PBO N=201	Mepo 100 mg SC N=206	PBO N=52	Mepo 750 mg IV N=53	PBO N=253	Mepo all doses N=259
Any Event	5 (6)	2 (3)	19 (9)	30 (15)	3 (6)	5 (9)	22 (9)	35 (14)
Headache	0	1 (1)	2 (<1)	8 (4)	1 (2)	1 (2)	3 (1)	9 (3)
Erythema	0	0	0	3 (1)	0	0	0	3 (1)
Injection site pain	0	0	2 (<1)	3 (1)	0	0	2 (<1)	3 (1)
Nasopharyngitis	0	0	1 (<1)	3 (1)	0	0	1 (<1)	3 (1)
Abdominal pain upper	0	0	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
Asthma	0	0	2 (<1)	2 (<1)	0	0	2 (<1)	2 (<1)
Nasal congestion	0	0	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
Rash	0	0	0	1 (<1)	0	1 (2)	0	2 (<1)
Urticaria	1 (1)	0	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)

Source: 5.3.5.1, 209692 Additional analysis Table 13.10; 5.3.5.3, ISS Table 3.21

209692: MedDRA Ver. 26.0/MedDRA J Ver.26.0, 205687; MedDRA Ver. 22.1/MedDRA J Ver. 22.1, MPP111782: MedDRA Ver. 17.1/MedDRA J Ver. 17.1, 205687 + MPP111782: MedDRA Ver. 22.1/MedDRA J Ver. 22.1

Abbreviations: CRSwNP, chronic rhinosinusitis with nasal polyps; IV, intravenous; Mepo, mepolizumab; PBO, placebo; SC, subcutaneous.

a. Integrated data from Global CRSwNP studies 205687 and MPP111782.

Headache：頭痛、Erythema：紅斑、Injection site pain：注射部位疼痛、Nasopharyngitis：上咽頭炎、Abdominal pain upper：上腹部痛、Asthma：喘息、Nasal congestion：鼻閉、Rash：発疹、Urticaria：蕁麻疹

表 2.7.4.2-8　いずれかの投与群で 2 例以上に見られた治験薬と因果関係のある治験薬投与期間中の有害事象（209692 試験及び海外の CRSwNP 試験、安全性解析対象集団）

Preferred Term, n (%)	209692		205687		MPP111782		205687 + MPP111782[a]	
	PBO N=85	Mepo 100 mg SC N=84	PBO N=201	Mepo 100 mg SC N=206	PBO N=52	Mepo 750 mg IV N=53	PBO N=253	Mepo all doses N=259
Any Event	5 (6)	2 (2)	19 (9)	30 (15)	3 (6)	5 (9)	22 (9)	35 (14)
Headache	0	1 (1)	2 (<1)	8 (4)	1 (2)	1 (2)	3 (1)	9 (3)
Erythema	0	0	0	3 (1)	0	0	0	3 (1)
Injection site pain	0	0	2 (<1)	3 (1)	0	0	2 (<1)	3 (1)
Nasopharyngitis	0	0	1 (<1)	3 (1)	0	0	1 (<1)	3 (1)
Abdominal pain upper	0	0	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
Asthma	0	0	2 (<1)	2 (<1)	0	0	2 (<1)	2 (<1)
Nasal congestion	0	0	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
Rash	0	0	0	1 (<1)	0	1 (2)	0	2 (<1)
Urticaria	1 (1)	0	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)

Source: 5.3.5.1, 209692 CSR Table 3.10; 5.3.5.3, ISS Table 3.21

209692: MedDRA Ver. 26.0/MedDRA J Ver.26.0, 205687; MedDRA Ver. 22.1/MedDRA J Ver. 22.1, MPP111782: MedDRA Ver. 17.1/MedDRA J Ver. 17.1, 205687 + MPP111782: MedDRA Ver. 22.1/MedDRA J Ver. 22.1

Abbreviations: CRSwNP, chronic rhinosinusitis with nasal polyps; IV, intravenous; Mepo, mepolizumab; PBO, placebo; SC, subcutaneous.

a.　Integrated data from Global CRSwNP studies 205687 and MPP111782.

Headache：頭痛、Erythema：紅斑、Injection site pain：注射部位疼痛、Nasopharyngitis：上咽頭炎、Abdominal pain upper：上腹部痛、Asthma：喘息、Nasal congestion：鼻閉、Rash：発疹、Urticaria：蕁麻疹

2.7.4.2.1.1.4. 投与日に見られた有害事象

209692 試験

該当症例除外安全性解析対象集団（評価資料）において投与日（投与前又は投与後）に見られた有害事象の発現割合は、メポリズマブ群 22 例（28%）、プラセボ群 11 例（13%）であり、2 例以上に見られた有害事象は、メポリズマブ群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 3 例、頭痛、高血圧各 2 例、プラセボ群では浮動性めまい 3 例、高血圧 2 例であった。投与日に見られた有害事象の発現割合は、メポリズマブ群でやや高かった（表 2.7.4.2-9）。

安全性解析対象集団（参考資料）において、投与日（投与前又は投与後）に見られた有害事象の発現割合は、メポリズマブ群 24 例（29%）、プラセボ群 11 例（13%）であり、2 例以上に見られた有害事象は、メポリズマブ群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 3 例、頭痛、高血圧各 2 例、プラセボ群では浮動性めまい 3 例、高血圧 2 例であった。投与日に見られた有害事象の発現割合は、メポリズマブ群でやや高かった（ 表 2.7.4.2-10）。

海外の CRSwNP 試験

205687 試験、MPP111782 試験、205687 試験及び MPP111782 試験の併合データで、投与日に最もよく見られた有害事象は、投与群を問わず、いずれの試験においても頭痛であった。（表 2.7.4.2-9）。

表 2.7.4.2-9　いずれかの投与群で治験薬投与日に 2 例以上の被験者で見られた有害事象（209692 試験、該当症例除外安全性解析対象集団及び海外の CRSwNP 試験、安全性解析対象集団）

Preferred Term, n (%)	209692		205687		MPP111782		205687 + MPP111782[a]	
	PBO N=83	Mepo 100 mg SC N=80	PBO N=201	Mepo 100 mg SC N=206	PBO N=52	Mepo 750mg IV N=53	PBO N=253	Mepo all doses N=259
Any Event	11 (13)	22 (28)	49 (24)	56 (27)	18 (35)	7 (13)	67 (26)	63 (24)
Alanine aminotransferase increased	0	3 (4)	0	0	0	0	0	0
Headache	0	2 (3)	5 (2)	6 (3)	2 (4)	3 (6)	7 (3)	9 (3)
Hypertension	2 (2)	2 (3)	0	4 (2)	0	0	0	4 (2)
Injection site pain	0	1 (1)	2 (<1)	4 (2)	0	0	2 (<1)	4 (2)
Otitis media	0	1 (1)	2 (<1)	2 (<1)	0	0	2 (<1)	2 (<1)
Rhinitis	0	1 (1)	3 (1)	2 (<1)	0	0	3 (1)	2 (<1)
Dizziness	3 (4)	0	0	0	1 (2)	0	1 (<1)	0
Nasal polyps	0	0	5 (2)	4 (2)	0	0	5 (2)	4 (2)
Sinusitis	0	0	6 (3)	3 (1)	1 (2)	1 (2)	7 (3)	4 (2)
Back pain	0	0	1 (<1)	2 (<1)	0	1 (2)	1 (<1)	3 (1)
Asthma	0	0	3 (1)	2 (<1)	0	0	3 (1)	2 (<1)
Arthralgia	0	0	1 (<1)	2 (<1)	1 (2)	0	2 (<1)	2 (<1)
Epistaxis	0	0	2 (<1)	2 (<1)	0	0	2 (<1)	2 (<1)
Erythema	0	0	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
Nausea	0	0	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (2)	2 (<1)	2 (<1)
Oropharyngeal pain	0	0	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (2)	2 (<1)	2 (<1)
Nasal dryness	0	0	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
Acute sinusitis	0	0	5 (2)	1 (<1)	0	0	5 (2)	1 (<1)
Ear pain	0	0	0	1 (<1)	2 (4)	0	2 (<1)	1 (<1)
Nasopharyngitis	0	0	3 (1)	1 (<1)	1 (2)	0	4 (2)	1 (<1)
Contusion	0	0	1 (<1)	0	1 (2)	0	2 (<1)	0
Cough	0	0	1 (<1)	0	1 (2)	0	2 (<1)	0
Fatigue	0	0	3 (1)	0	2 (4)	0	5 (2)	0
Feeling abnormal	0	0	0	0	2 (4)	0	2 (<1)	0
Upper respiratory tract infection	0	0	1 (<1)	0	1 (2)	0	2 (<1)	0

Source: 5.3.5.1, 209692 Additional analysis Table 13.27; 5.3.5.3, ISS Table 3.28

209692: MedDRA Ver. 26.0/MedDRA J Ver. 26.0, 205687; MedDRA Ver. 22.1/MedDRA J Ver. 22.1, MPP111782: MedDRA Ver. 17.1/MedDRA J Ver. 17.1, 205687 + MPP111782: MedDRA Ver. 22.1/MedDRA J Ver. 22.1

Abbreviations: CRSwNP, chronic rhinosinusitis with nasal polyposis; IV, intravenous; Mepo, mepolizumab; PBO, placebo; SC, subcutaneous.

a. Integrated data from Global CRSwNP studies 205687 and MPP111782.

Alanine aminotransferase increased：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、Dizziness：浮動性めまい、Headache：頭痛、Hypertension：高血圧、Injection site pain：注射部位疼痛、Nasal polyps：鼻茸、Sinusitis：副鼻腔炎、Back pain：背部痛、Asthma：喘息、Arthralgia：関節痛、Epistaxis：鼻出血、Erythema：紅斑、Nausea：悪心、Otitis media：中耳炎、Oropharyngeal pain：口腔咽頭痛、Rhinitis：鼻炎、Nasal dryness：鼻乾燥、Acute sinusitis：急性副鼻腔炎、Ear pain：耳痛、Nasopharyngitis：上咽頭炎、Contusion：挫傷、Cough：咳嗽、Fatigue：疲労、Feeling abnormal：異常感、Upper respiratory tract infection：上気道感染

表 2.7.4.2-10 いずれかの投与群で治験薬投与日に 2 例以上の被験者で見られた有害事象（209692 試験及び海外の CRSwNP 試験、安全性解析対象集団）

Preferred Term, n (%)	209692		205687		MPP111782		205687 + MPP111782[a]	
	PBO N=85	Mepo 100 mg SC N=84	PBO N=201	Mepo 100 mg SC N=206	PBO N=52	Mepo 750mg IV N=53	PBO N=253	Mepo all doses N=259
Any Event	11 (13)	24 (29)	49 (24)	56 (27)	18 (35)	7 (13)	67 (26)	63 (24)
Alanine aminotransferase increased	0	3 (4)	0	0	0	0	0	0
Headache	0	2 (2)	5 (2)	6 (3)	2 (4)	3 (6)	7 (3)	9 (3)
Hypertension	2 (2)	2 (2)	0	4 (2)	0	0	0	4 (2)
Injection site pain	0	1 (1)	2 (<1)	4 (2)	0	0	2 (<1)	4 (2)
Otitis media	0	1 (1)	2 (<1)	2 (<1)	0	0	2 (<1)	2 (<1)
Rhinitis	0	1 (1)	3 (1)	2 (<1)	0	0	3 (1)	2 (<1)
Dizziness	3 (4)	0	0	0	1 (2)	0	1 (<1)	0
Nasal polyps	0	0	5 (2)	4 (2)	0	0	5 (2)	4 (2)
Sinusitis	0	0	6 (3)	3 (1)	1 (2)	1 (2)	7 (3)	4 (2)
Back pain	0	0	1 (<1)	2 (<1)	0	1 (2)	1 (<1)	3 (1)
Asthma	0	0	3 (1)	2 (<1)	0	0	3 (1)	2 (<1)
Arthralgia	0	0	1 (<1)	2 (<1)	1 (2)	0	2 (<1)	2 (<1)
Epistaxis	0	0	2 (<1)	2 (<1)	0	0	2 (<1)	2 (<1)
Erythema	0	0	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
Nausea	0	0	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (2)	2 (<1)	2 (<1)
Oropharyngeal pain	0	0	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (2)	2 (<1)	2 (<1)
Nasal dryness	0	0	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
Acute sinusitis	0	0	5 (2)	1 (<1)	0	0	5 (2)	1 (<1)
Ear pain	0	0	0	1 (<1)	2 (4)	0	2 (<1)	1 (<1)
Nasopharyngitis	0	0	3 (1)	1 (<1)	1 (2)	0	4 (2)	1 (<1)
Contusion	0	0	1 (<1)	0	1 (2)	0	2 (<1)	0
Cough	0	0	1 (<1)	0	1 (2)	0	2 (<1)	0
Fatigue	0	0	3 (1)	0	2 (4)	0	5 (2)	0
Feeling abnormal	0	0	0	0	2 (4)	0	2 (<1)	0
Upper respiratory tract infection	0	0	1 (<1)	0	1 (2)	0	2 (<1)	0

Source: 5.3.5.1, 209692 CSR Table 3.27; 5.3.5.3, ISS Table 3.28

209692: MedDRA Ver. 26.0/MedDRA J Ver. 26.0, 205687; MedDRA Ver. 22.1/MedDRA J Ver. 22.1, MPP111782: MedDRA Ver. 17.1/MedDRA J Ver. 17.1, 205687 + MPP111782: MedDRA Ver. 22.1/MedDRA J Ver. 22.1

Abbreviations: CRSwNP, chronic rhinosinusitis with nasal polyposis; IV, intravenous; Mepo, mepolizumab; PBO, placebo; SC, subcutaneous.

a. Integrated data from Global CRSwNP studies 205687 and MPP111782.

Alanine aminotransferase increased：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、Dizziness：浮動性めまい、Headache：頭痛、Hypertension：高血圧、Injection site pain：注射部位疼痛、Nasal polyps：鼻茸、Sinusitis：副鼻腔炎、Back pain：背部痛、Asthma：喘息、Arthralgia：関節痛、Epistaxis：鼻出血、Erythema：紅斑、Nausea：悪心、Otitis media：中耳炎、Oropharyngeal pain：口腔咽頭痛、Rhinitis：鼻炎、Nasal dryness：鼻乾燥、Acute sinusitis：急性副鼻腔炎、Ear pain：耳痛、Nasopharyngitis：上咽頭炎、Contusion：挫傷、Cough：咳嗽、Fatigue：疲労、Feeling abnormal：異常感、Upper respiratory tract infection：上気道感染

2.7.4.2.1.1.5. 投与終了後の有害事象

209692 試験

該当症例除外安全性解析対象集団（評価資料）における投与終了後の有害事象は、いずれの投与群も 3 例（4%）に見られた。内訳は、メポリズマブ群では COVID-19、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び骨腫各 1 例であり、プラセボ群では、COVID-19、肺炎、腹部膨満及び発熱各 1 例であった。プラセボ群で見られた肺炎 1 例が重篤であった（5.3.5.1. 209692 試験 Additional analysis Table 13.9, Table 13.17）。投与終了後の重篤な有害事象は、2.7.4.2.1.3.1 に示した。

安全性解析対象集団（参考資料）における投与終了後の有害事象は、いずれの投与群も 3 例（4%）に見られた。内訳は、メポリズマブ群では COVID-19、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び骨腫各 1 例であり、プラセボ群では、COVID-19、肺炎、腹部膨満及び発熱各 1 例であった。プラセボ群で見られた肺炎 1 例が重篤であった（5.3.5.1. 209692 試験 CSR Table 3.9, Table 3.17）。投与終了後の重篤な有害事象は、2.7.4.2.1.3.1 に示した。

海外の CRSwNP 試験

205687 試験において投与終了後の有害事象は、メポリズマブ群 38 例（18%）、プラセボ群 39 例（19%）に見られ、発現割合が 2%以上の事象は、メポリズマブ群では上咽頭炎（3%）及び頭痛（2%）、プラセボ群では頭痛（3%）、上咽頭炎、及び咳嗽（各 2%）であった（5.3.5.3. ISS Table 3.35）。

MPP111782 試験では、投与終了後の有害事象は、メポリズマブ群 6 例（11%）、プラセボ群 7 例（13%）に見られた（5.3.5.3. ISS Table 3.35）。

205687 試験及び MPP111782 試験の併合データにおいて投与終了後の有害事象は、メポリズマブ全用量群 44 例（17%）、プラセボ群 46 例（18%）に見られ、発現割合が 2%以上の事象は、メポリズマブ全用量群で上咽頭炎（3%）、背部痛、頭痛、及び副鼻腔炎（各 2%）、プラセボ群で頭痛（3%）、上咽頭炎、咳嗽、及び耳痛（各 2%）であった（5.3.5.3. ISS Table 3.35）。

2.7.4.2.1.2. 死亡

209692 試験

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、209692 試験 CSR, Table 3.18, Table 3.30）。

海外の CRSwNP 試験

205687 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. 205687 試験 CSR Listing 21）。Week 52 以降の後観察期間中にプラセボ群で重篤な心筋梗塞が 1 例報告され、転帰は死亡であった（5.3.5.1. 205687 試験 CSR Section 13.）。MPP111782 試験において、死亡例の報告はなかった（5.3.5.1. MPP111782 試験 CSR Listing 12）。

2.7.4.2.1.3. 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（評価資料）において、治験薬投与期間中に報告された死亡以外の重篤な有害事象は、メポリズマブ群 0 例、プラセボ群で 4 例（5%）であった。209692 試験の治験薬投与期間中に報告された死亡以外の重篤な有害事象の発現割合は、205687 試験のメポリズマブ群 12 例（6%）、プラセボ群 13 例（6%）に比べ低かった（表 2.7.4.2-13）。

209692 試験

該当症例除外安全性解析対象集団（評価資料）において、治験薬投与期間中の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 0 例、プラセボ群 4 例（5%）であった。プラセボ群で見られた死亡以外の重篤な有害事象は、肺炎、喘息、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎、乳癌、類天疱瘡各 1 例であった（表 2.7.4.2-11）。

安全性解析対象集団（参考資料）における治験薬投与期間中の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 0 例、プラセボ群 4 例（5%）であった。プラセボ群で見られた死亡以外の重篤な有害事象は、肺炎、喘息、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎、乳癌、類天疱瘡各 1 例であった（表 2.7.4.2-12）。

表 2.7.4.2-11 治験薬投与期間中に死亡以外の重篤な有害事象が見られた被験者（209692 試験、該当症例除外安全性解析対象集団）

Participant No.	Age/ Sex	Onset Day[a]	Non-fatal SAE	Intensity	Outcome	Drug-Related	Action Taken
Placebo							
[redacted]	3[redacted]/M	366d	Pneumonia	Severe	Recovered/Resolved	No	Not applicable
[redacted]	4[redacted]/F	88d	Chronic rhinosinusitis with nasal polyps	Moderate	Recovered/Resolved	No	Dose not changed
		182d	Pemphigoid	Moderate	Recovering/Resolving	No	Dose not changed
[redacted]	5[redacted]/F	51d	Breast cancer	Moderate	Recovered/Resolved	No	Drug withdrawn
[redacted]	7[redacted]/M	84d	Asthma	Severe	Recovered/Resolved	No	Dose not changed

Source: 5.3.5.1, 209692 Additional analysis Listing 108
MedDRA Ver. 26.0/MedDRA J Ver.26.0
Abbreviations: F, Female; M, Male; SAE, serious adverse event;
a. Date of onset relative to start date of the first dose of study medication
Pneumonia：肺炎、Chronic rhinosinusitis with nasal polyps：鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎、Pemphigoid：類天疱瘡、Breast cancer：乳癌、Asthma：喘息

表 2.7.4.2-12 治験薬投与期間中に死亡以外の重篤な有害事象が見られた被験者（209692 試験、安全性解析対象集団）

Participant No.	Age/ Sex	Onset Day[a]	Non-fatal SAE	Intensity	Outcome	Drug-Related	Action Taken
Placebo							
[redacted]	3[redacted]/M	366d	Pneumonia	Severe	Recovered/Resolved	No	Not applicable
[redacted]	4[redacted]/F	88d	Chronic rhinosinusitis with nasal polyps	Moderate	Recovered/Resolved	No	Dose not changed
		182d	Pemphigoid	Moderate	Recovering/Resolving	No	Dose not changed
[redacted]	5[redacted]/F	51d	Breast cancer	Moderate	Recovered/Resolved	No	Drug withdrawn
[redacted]	7[redacted]/M	84d	Asthma	Severe	Recovered/Resolved	No	Dose not changed

Source: 5.3.5.1, 209692 CSR Listing 20
MedDRA Ver. 26.0/MedDRA J Ver.26.0
Abbreviations: F, Female; M, Male; SAE, serious adverse event;
a. Date of onset relative to start date of the first dose of study medication
Pneumonia：肺炎、Chronic rhinosinusitis with nasal polyps：鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎、Pemphigoid：類天疱瘡、Breast cancer：乳癌、Asthma：喘息

海外の CRSwNP 試験

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%）であった（表 2.7.4.2-13）。治験薬投与期間中に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 例で、いずれ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 例ずつの発現であった。転帰はメポリズマブ群の 1 例で見られた 2 型糖尿病を除き、すべて回復であった。プラセボ群の 1 例で一過性脳虚血発作が見られ、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。また、プラセボ群で 2 例（巣状分節性糸球体硬化症及び急性膵炎各 1 例）が、治験薬の投与を中止した。治験薬を休薬した被験者はプラセボ群の 1 例（蜂巣炎）であった（5.3.5.1. 205687 試験 CSR Listing 22）。

MPP111782 試験では、重篤な有害事象は見られなかった（5.3.5.3. ISS Table 3.42, Table 3.48）。

205687 試験及び MPP111782 試験の併合データにおける死亡以外の重篤な有害事象の発現割合は、メポリズマブ全用量群、プラセボ群ともに 5%であった（5.3.5.3 ISS Table 3.42）。

表 2.7.4.2-13 治験薬投与期間中の死亡以外の重篤な有害事象（209692 試験、該当症例除外安全性解析対象集団及び 205687 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term, n (%)	209692		205687	
	PBO N=83	Mepo 100 mg SC N=80	PBO N=201	Mepo 100 mg SC N=206
Any Event	4 (5)	0	13 (6)	12 (6)
Infections and infestations	1 (1)	0	4 (2)	1 (<1)
Pneumonia	1 (1)	0	1 (<1)	1 (<1)
Acute sinusitis	0	0	1 (<1)	0
Cellulitis	0	0	1 (<1)	0

System Organ Class Preferred Term, n (%)	209692		205687	
	PBO N=83	Mepo 100 mg SC N=80	PBO N=201	Mepo 100 mg SC N=206
Influenza	0	0	1 (<1)	0
Periorbital cellulitis	0	0	1 (<1)	0
Gastrointestinal disorders	0	0	2 (<1)	2 (<1)
Anal polyp	0	0	1 (<1)	0
Gastritis erosive		0	0	1 (<1)
Hiatus hernia	0	0	0	1 (<1)
Pancreatitis acute	0	0	1 (<1)	0
Nervous system disorders	0	0	1 (<1)	3 (1)
Facial paralysis	0	0	0	1 (<1)
Migraine with aura	0	0	0	1 (<1)
Syncope	0	0	0	1 (<1)
Transient ischaemic Attack[a]	0	0	1 (<1)	0
Injury, poisoning and procedural complications	0	0	0	3 (1)
Contusion	0	0	0	2 (<1)
Procedural complication	0	0	0	1 (<1)
Rib fracture	0	0	0	1 (<1)
Road traffic accident	0	0	0	1 (<1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	0	3 (1)	0
Foot deformity	0	0	1 (<1)	0
Intervertebral disc disorder	0	0	1 (<1)	0
Osteoarthritis	0	0	1 (<1)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (2)	0	2 (<1)	1 (<1)
Asthma	1 (1)	0	1 (<1)	0
Chronic rhinosinusitis with nasal polyps	1 (1)	0	0	0
Pleural effusion	0	0	1 (<1)	0
Pulmonary oedema	0	0	0	1 (<1)
Blood and lymphatic system disorders	0	0	0	2 (<1)
Anaemia	0	0	0	2 (<1)
Hepatobiliary disorders	0	0	1 (<1)	1 (<1)
Cholecystitis acute	0	0	0	1 (<1)
Cholelithiasis	0	0	1 (<1)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (1)	0	1 (<1)	1 (<1)
Benign vulval neoplasm	0	0	0	1 (<1)
Breast cancer	1 (1)	0	0	0
Rectal adenoma	0	0	1 (<1)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (1)	0	0	0
Pemphigoid	1 (1)	0	0	0
Renal and urinary disorders	0	0	1 (<1)	1 (<1)
Focal segmental glomerulosclerosis	0	0	1 (<1)	0
Nephrolithiasis	0	0	0	1 (<1)
Nephrotic syndrome	0	0	1 (<1)	0
Reproductive system and breast disorders	0	0	0	2 (<1)
Prostatitis	0	0	0	1 (<1)
Uterine polyp	0	0	0	1 (<1)
Cardiac disorders	0	0	0	1 (<1)
Angina pectoris	0	0	0	1 (<1)
Cardiac failure congestive	0	0	0	1 (<1)
Coronary artery stenosis	0	0	0	1 (<1)

System Organ Class Preferred Term, n (%)	209692		205687	
	PBO N=83	Mepo 100 mg SC N=80	PBO N=201	Mepo 100 mg SC N=206
Mitral valve incompetence	0	0	0	1 (<1)
Myocardial infarction	0	0	0	1 (<1)
Myocardial ischaemia	0	0	0	1 (<1)
Metabolism and nutrition disorders	0	0	0	1 (<1)
Type 2 diabetes mellitus	0	0	0	1 (<1)
Vascular disorders	0	0	1 (<1)	0
Hypertensive crisis	0	0	1 (<1)	0

Source: 5.3.5.1, 209692 Additional analysis Table 13.14; 5.3.5.3, ISS Table 3.42
209692: MedDRA Ver.26.0/MedDRA J Ver.26.0, 205687; MedDRA Ver. 22.1/MedDRA J Ver. 22.1
Abbreviations: CRSwNP, chronic rhinosinusitis with nasal polyposis; IV, intravenous; Mepo, mepolizumab; PBO, placebo; SAE, serious adverse event.
a.Drug related SAE
Infections and infestations：感染症および寄生虫症、Pneumonia：肺炎、Acute sinusitis：急性副鼻腔炎、Cellulitis：蜂巣炎、Influenza：インフルエンザ、Periorbital cellulitis：眼窩周囲蜂巣炎、Gastrointestinal disorders ：胃腸障害、Anal polyp：肛門ポリープ、Gastritis erosive：びらん性胃炎、Hiatus hernia：裂孔ヘルニア、Pancreatitis acute：急性膵炎、Nervous system disorders：神経系障害、Facial paralysis：顔面麻痺、Migraine with aura：前兆を伴う片頭痛、Syncope：失神、Transient ischaemic attack：一過性脳虚血発作、Injury, poisoning and procedural complications：傷害、中毒および処置合併症、Contusion：挫傷、Procedural complication：処置合併症、Rib fracture：肋骨骨折、Road traffic accident：交通事故、Musculoskeletal and connective tissue disorders：筋骨格系および結合組織障害、Foot deformity：足変形、Intervertebral disc disorder：椎間板障害、Osteoarthritis：変形性関節症、Respiratory, thoracic and mediastinal disorders：呼吸器、胸郭および縦隔障害、Asthma：喘息、Chronic rhinosinusitis with nasal polyps：鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎、Pleural effusion：胸水、Pulmonary oedema：肺水腫、Blood and lymphatic system disorders：血液およびリンパ系障害、Anaemia：貧血、Hepatobiliary disorders：肝胆道系障害、Cholecystitis acute：急性胆嚢炎、Cholelithiasis：胆石症、Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)：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）、Benign vulval neoplasm：外陰の良性新生物、Breast cancer：乳癌、Rectal adenoma：直腸腺腫、Skin and subcutaneous tissue disorders：皮膚および皮下組織障害、Pemphigoid：類天疱瘡、Renal and urinary disorders：腎および尿路障害、Focal segmental glomerulosclerosis：巣状分節性糸球体硬化症、Nephrolithiasis：腎結石症、Nephrotic syndrome：ネフローゼ症候群、Reproductive system and breast disorders：生殖系および乳房障害、Prostatitis：前立腺炎、Uterine polyp：子宮ポリープ、Cardiac disorders：心臓障害、Angina pectoris：狭心症、Cardiac failure congestive：うっ血性心不全、Coronary artery stenosis：冠動脈狭窄、Mitral valve incompetence：僧帽弁閉鎖不全症、Myocardial infarction：心筋梗塞、Myocardial ischaemia：心筋虚血、Metabolism and nutrition disorders：代謝および栄養障害、Type 2 diabetes mellitus：2 型糖尿病、Vascular disorders：血管障害、Hypertensive crisis：高血圧クリーゼ

表 2.7.4.2-14 治験薬投与期間中の死亡以外の重篤な有害事象（209692 試験及び 205687 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term, n (%)	209692		205687	
	PBO N=85	Mepo 100 mg SC N=84	PBO N=201	Mepo 100 mg SC N=206
Any Event	4 (5)	0	13 (6)	12 (6)
Infections and infestations	1 (1)	0	4 (2)	1 (<1)
Pneumonia	1 (1)	0	1 (<1)	1 (<1)
Acute sinusitis	0	0	1 (<1)	0
Cellulitis	0	0	1 (<1)	0
Influenza	0	0	1 (<1)	0
Periorbital cellulitis	0	0	1 (<1)	0
Gastrointestinal disorders	0	0	2 (<1)	2 (<1)
Anal polyp	0	0	1 (<1)	0
Gastritis erosive		0	0	1 (<1)
Hiatus hernia	0	0	0	1 (<1)
Pancreatitis acute	0	0	1 (<1)	0
Nervous system disorders	0	0	1 (<1)	3 (1)
Facial paralysis	0	0	0	1 (<1)
Migraine with aura	0	0	0	1 (<1)
Syncope	0	0	0	1 (<1)

System Organ Class Preferred Term, n (%)	209692		205687	
	PBO N=85	Mepo 100 mg SC N=84	PBO N=201	Mepo 100 mg SC N=206
Transient ischaemic Attack[a]	0	0	1 (<1)	0
Injury, poisoning and procedural complications	0	0	0	3 (1)
Contusion	0	0	0	2 (<1)
Procedural complication	0	0	0	1 (<1)
Rib fracture	0	0	0	1 (<1)
Road traffic accident	0	0	0	1 (<1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	0	3 (1)	0
Foot deformity	0	0	1 (<1)	0
Intervertebral disc disorder	0	0	1 (<1)	0
Osteoarthritis	0	0	1 (<1)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (2)	0	2 (<1)	1 (<1)
Asthma	1 (1)	0	1 (<1)	0
Chronic rhinosinusitis with nasal polyps	1 (1)	0	0	0
Pleural effusion	0	0	1 (<1)	0
Pulmonary oedema	0	0	0	1 (<1)
Blood and lymphatic system disorders	0	0	0	2 (<1)
Anaemia	0	0	0	2 (<1)
Hepatobiliary disorders	0	0	1 (<1)	1 (<1)
Cholecystitis acute	0	0	0	1 (<1)
Cholelithiasis	0	0	1 (<1)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (1)	0	1 (<1)	1 (<1)
Benign vulval neoplasm	0	0	0	1 (<1)
Breast cancer	1 (1)	0	0	0
Rectal adenoma	0	0	1 (<1)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (1)	0	0	0
Pemphigoid	1 (1)	0	0	0
Renal and urinary disorders	0	0	1 (<1)	1 (<1)
Focal segmental glomerulosclerosis	0	0	1 (<1)	0
Nephrolithiasis	0	0	0	1 (<1)
Nephrotic syndrome	0	0	1 (<1)	0
Reproductive system and breast disorders	0	0	0	2 (<1)
Prostatitis	0	0	0	1 (<1)
Uterine polyp	0	0	0	1 (<1)
Cardiac disorders	0	0	0	1 (<1)
Angina pectoris	0	0	0	1 (<1)
Cardiac failure congestive	0	0	0	1 (<1)
Coronary artery stenosis	0	0	0	1 (<1)
Mitral valve incompetence	0	0	0	1 (<1)
Myocardial infarction	0	0	0	1 (<1)
Myocardial ischaemia	0	0	0	1 (<1)
Metabolism and nutrition disorders	0	0	0	1 (<1)
Type 2 diabetes mellitus	0	0	0	1 (<1)
Vascular disorders	0	0	1 (<1)	0
Hypertensive crisis	0	0	1 (<1)	0

Source: 5.3.5.1, 209692 CSR Table 3.19; 5.3.5.3, ISS Table 3.42
209692: MedDRA Ver.26.0/MedDRA J Ver.26.0, 205687; MedDRA Ver. 22.1/MedDRA J Ver. 22.1
Abbreviations: CRSwNP, chronic rhinosinusitis with nasal polyposis; IV, intravenous; Mepo, mepolizumab; PBO, placebo; SAE, serious adverse event.

a.Drug related SAE
Infections and infestations：感染症および寄生虫症、Pneumonia：肺炎、Acute sinusitis：急性副鼻腔炎、Cellulitis：蜂巣炎、Influenza：インフルエンザ、Periorbital cellulitis：眼窩周囲蜂巣炎、Gastrointestinal disorders ：胃腸障害、Anal polyp：肛門ポリープ、Gastritis erosive：びらん性胃炎、Hiatus hernia：裂孔ヘルニア、Pancreatitis acute：急性膵炎、Nervous system disorders：神経系障害、Facial paralysis：顔面麻痺、Migraine with aura：前兆を伴う片頭痛、Syncope：失神、Transient ischaemic attack：一過性脳虚血発作、Injury, poisoning and procedural complications：傷害、中毒および処置合併症、Contusion：挫傷、Procedural complication：処置合併症、Rib fracture：肋骨骨折、Road traffic accident：交通事故、Musculoskeletal and connective tissue disorders：筋骨格系および結合組織障害、Foot deformity：足変形、Intervertebral disc disorder：椎間板障害、Osteoarthritis：変形性関節症、Respiratory, thoracic and mediastinal disorders：呼吸器、胸郭および縦隔障害、Asthma：喘息、Chronic rhinosinusitis with nasal polyps：鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎、Pleural effusion：胸水、Pulmonary oedema：肺水腫、Blood and lymphatic system disorders：血液およびリンパ系障害、Anaemia：貧血、Hepatobiliary disorders：肝胆道系障害、Cholecystitis acute：急性胆嚢炎、Cholelithiasis：胆石症、Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)：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）、Benign vulval neoplasm：外陰の良性新生物、Breast cancer：乳癌、Rectal adenoma：直腸腺腫、Skin and subcutaneous tissue disorders：皮膚および皮下組織障害、Pemphigoid：類天疱瘡、Renal and urinary disorders：腎および尿路障害、Focal segmental glomerulosclerosis：巣状分節性糸球体硬化症、Nephrolithiasis：腎結石症、Nephrotic syndrome：ネフローゼ症候群、Reproductive system and breast disorders：生殖系および乳房障害、Prostatitis：前立腺炎、Uterine polyp：子宮ポリープ、Cardiac disorders：心臓障害、Angina pectoris：狭心症、Cardiac failure congestive：うっ血性心不全、Coronary artery stenosis：冠動脈狭窄、Mitral valve incompetence：僧帽弁閉鎖不全症、Myocardial infarction：心筋梗塞、Myocardial ischaemia：心筋虚血、Metabolism and nutrition disorders：代謝および栄養障害、Type 2 diabetes mellitus：2 型糖尿病、Vascular disorders：血管障害、Hypertensive crisis：高血圧クリーゼ

2.7.4.2.1.3.1. 投与終了後の重篤な有害事象

209692 試験の該当症例除外安全性解析対象集団（評価資料）における投与終了後の有害事象は、メポリズマブ群、プラセボ群ともに各 3 例（各 4%）に見られた。内訳は、メポリズマブ群では COVID-19、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び骨腫各 1 例であり、プラセボ群では、COVID-19、肺炎、腹部膨満及び発熱各 1 例であった。プラセボ群で見られた肺炎 1 例が重篤であった（5.3.5.1. 209692 試験 Additional analysis Table 13.9, Table 13.17）。

安全性解析対象集団（参考資料）における投与終了後の有害事象は、メポリズマブ群、プラセボ群ともに各 3 例（各 4%）に見られた。内訳は、メポリズマブ群では COVID-19、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び骨腫各 1 例であり、プラセボ群では、COVID-19、肺炎、腹部膨満及び発熱各 1 例であった。プラセボ群で見られた肺炎 1 例が重篤であった（5.3.5.1. 209692 試験 CSR Table 3.9, Table 3.17）。

205687 試験の投与終了後の有害事象は、メポリズマブ群 3 例（1%）、プラセボ群 5 例（2%）で見られた。メポリズマブ群で見られた重篤な有害事象は、背部痛、肺炎、及び 2 型糖尿病各 1 例であった。プラセボ群で見られた重篤な有害事象は、稽留流産、貧血、喘息、深部静脈血栓症、十二指腸潰瘍、心筋梗塞、肺塞栓症、及び蕁麻疹各 1 例であり、貧血、深部静脈血栓症、及び肺塞栓症は同一症例で見られた（5.3.5.3. ISS Table 3.49）。

2.7.4.2.1.4. その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1. 治験薬の投与中止に至った有害事象

209692 試験及び 205687 試験では、被験者は治験薬の投与を中止した場合も、Week52 の評価が完了するまで追跡調査を実施することが推奨された。MPP111782 試験では、治験薬の投与を中止した被験者は、試験を中止したことから、治験薬の投与中止に至った有害事象は、209692 試験及び 205687 試験について示した（表 2.7.4.2-15）。

209692 試験

該当症例除外安全性解析対象集団（評価資料）のメポリズマブ群において、有害事象で治験薬の投与を中止した被験者はなかった。プラセボ群では 2 例（2%）が有害事象（薬物性肝障害及び乳癌各 1 例）のため、治験薬の投与を中止した（表 2.7.4.2-15）。

安全性解析対象集団（参考資料）のメポリズマブ群において、有害事象で治験薬の投与を中止した被験者はなかった。プラセボ群では 2 例（2%）が有害事象（薬物性肝障害及び乳癌各 1 例）のため、治験薬の投与を中止した（表 2.7.4.2-16）。

205687 試験

205687 試験では、メポリズマブ群及びプラセボ群ともに各 4 例（各 2%）が有害事象のため治験薬の投与を中止した（表 2.7.4.2-15）。このうち、メポリズマブ群 1 例（上腹部痛、下痢、及び頭痛）、プラセボ群 1 例（湿疹）が、それぞれ治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。有害事象のため治験薬の投与を中止した 8 例のうち、プラセボ群の 1 例が、燃え尽き症候群のため治験薬の投与を中止し、約 2 週間後の Week 52 来院時に試験参加の同意を撤回した（5.3.5.1. 205687 試験 CSR Listing 2, Listing 3, Listing 16）。プラセボ群で見られた燃え尽き症候群 1 例を除き、すべての被験者が試験を継続した。

治験薬の投与中止に至った有害事象 8 例のうち、重篤な有害事象は 2 例（巣状分節性糸球体硬化症及び急性膵炎各 1 例）であり、いずれもプラセボ群での報告であった。

表 2.7.4.2-15 治験薬の投与中止に至った有害事象（209692 試験、該当症例除外安全性解析対象集団及び 205687 試験、安全性解析対象集団）

Preferred Term, n (%)	209692[a]		205687[a]	
	PBO N=83	Mepo 100 mg SC N=80	PBO N=201	Mepo 100 mg SC N=206
Any Event	2 (2)	0	4 (2)	4 (2)
Drug-induced liver injury	1 (1)	0	0	0
Breast cancer	1 (1)	0	0	0
Abdominal pain upper[b,c]	0	0	0	1 (<1)
Angioedema	0	0	0	1 (<1)
Arthralgia	0	0	0	1 (<1)
Diarrhoea[b,c]	0	0	0	1 (<1)
Headache[b,c]	0	0	0	1 (<1)
Pulmonary embolism	0	0	0	1 (<1)
Venous thrombosis limb	0	0	0	1 (<1)
Eczema[b]	0	0	1 (<1)	0
Pancreatitis acute[d]	0	0	1 (<1)	0
Burnout syndrome[e]	0	0	1 (<1)	0
Focal segmental glomerulosclerosis[d]	0	0	1 (<1)	0

Source: 5.3.5.1, 209692 Additional analysis Table 13.4, Table 13.26 and Listing 108; 5.3.5.1, 205687 CSR Listing 19; 5.3.5.3, ISS Table 3.24
209692: MedDRA Ver. 26.0/MedDRA J Ver.26.0, 205687; MedDRA Ver. 22.1 /MedDRA J Ver. 22.1
Abbreviations: AE, adverse event; Mepo, mepolizumab; PBO, placebo; SAE, serious adverse event; SC, subcutaneous
a. In 209692 and 205687, participants discontinuing IP were able to continue in the study off treatment.
b. Drug-related events in 205687.
c. Concurrent 3 severe AEs were reported in 1 participant in 205687.
d. SAE in 205687.
e. The event was also led to withdrawal from the study in 205687.
Drug-induced liver injury：薬物性肝障害、Breast cancer：乳癌、Abdominal pain upper：上腹部痛、Angioedema：血管浮腫、Arthralgia：関節痛、Diarrhoea：下痢、Headache：頭痛、Pulmonary embolism：肺塞栓症、Venous thrombosis limb：四肢静脈血栓症、Eczema：湿疹、Pancreatitis acute：急性膵炎、Burnout syndrome：燃え尽き症候群、Focal segmental glomerulosclerosis：巣状分節性糸球体硬化症

表 2.7.4.2-16 治験薬の投与中止に至った有害事象（209692 試験及び 205687 試験、安全性解析対象集団）

Preferred Term, n (%)	209692[a]		205687[a]	
	PBO N=85	Mepo 100 mg SC N=84	PBO N=201	Mepo 100 mg SC N=206
Any Event	2 (2)	0	4 (2)	4 (2)
Drug-induced liver injury	1 (1)	0	0	0
Breast cancer	1 (1)	0	0	0
Abdominal pain upper[b,c]	0	0	0	1 (<1)
Angioedema	0	0	0	1 (<1)
Arthralgia	0	0	0	1 (<1)
Diarrhoea[b,c]	0	0	0	1 (<1)
Headache[b,c]	0	0	0	1 (<1)
Pulmonary embolism	0	0	0	1 (<1)
Venous thrombosis limb	0	0	0	1 (<1)
Eczema[b]	0	0	1 (<1)	0
Pancreatitis acute[d]	0	0	1 (<1)	0
Burnout syndrome[e]	0	0	1 (<1)	0
Focal segmental glomerulosclerosis[d]	0	0	1 (<1)	0

Source: 5.3.5.1, 209692 CSR Table 3.4, Table 3.26 and Listing 8; 5.3.5.1, 205687 CSR Listing 19; 5.3.5.3, ISS Table 3.24
209692: MedDRA Ver. 26.0/MedDRA J Ver.26.0, 205687; MedDRA Ver. 22.1 /MedDRA J Ver. 22.1
Abbreviations: AE, adverse event; Mepo, mepolizumab; PBO, placebo; SAE, serious adverse event; SC, subcutaneous

a. In 209692 and 205687, participants discontinuing IP were able to continue in the study off treatment.
b. Drug-related events in 205687.
c. Concurrent 3 severe AEs were reported in 1 participant in 205687.
d. SAE in 205687.
e. The event was also led to withdrawal from the study in 205687.
Drug-induced liver injury：薬物性肝障害、Breast cancer：乳癌、Abdominal pain upper：上腹部痛、Angioedema：血管浮腫、Arthralgia：関節痛、Diarrhoea：下痢、Headache：頭痛、Pulmonary embolism：肺塞栓症、Venous thrombosis limb：四肢静脈血栓症、Eczema：湿疹、Pancreatitis acute：急性膵炎、Burnout syndrome：燃え尽き症候群、Focal segmental glomerulosclerosis：巣状分節性糸球体硬化症

2.7.4.2.1.4.2. 試験中止に至った有害事象

209692 試験

該当症例除外安全性解析対象集団（評価資料）において、メポリズマブ群では有害事象のために試験を中止した被験者はなかった。プラセボ群では 1 例（1%）が有害事象（乳癌）のため、試験を中止した（表 2.7.4.2-17）。

安全性解析対象集団（参考資料）において、メポリズマブ群では有害事象のために試験を中止した被験者はなかった。プラセボ群では 1 例（1%）が有害事象（乳癌）のため、試験を中止した（表 2.7.4.2-18）。

海外の CRSwNP 試験

205687 試験及び MPP111782 試験の併合データでは、メポリズマブ全用量群 3 例（1%）、プラセボ群 6 例（2%）の合計 9 例が有害事象のため試験を中止した（表 2.7.4.2-17）。1 例を除き、MPP111782 試験の被験者であった。MPP111782 試験のメポリズマブ群で見られた発疹及び中毒性皮疹は、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。

表 2.7.4.2-17 試験中止に至った有害事象（209692 試験、該当症例除外安全性解析対象集団及び海外の CRSwNP 試験、安全性解析対象集団）

Preferred Term, n (%)	209692		205687		MPP111782		205687 + MPP111782[a]	
	PBO N=83	Mepo 100 mg SC N=80	PBO N=201	Mepo 100 mg SC N=206	PBO N=52	Mepo 750 mg IV N=53	PBO N=253	Mepo all doses N=259
Any Event	1 (1)	0	1 (<1)	0	5 (10)	3 (6)	6 (2)	3 (1)
Haematuria	0	0	0	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
Rash[b]	0	0	0	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
Toxic skin eruption[b]	0	0	0	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
Cellulitis orbital	0	0	0	0	1 (2)	0	1 (<1)	0
Burnout syndrome[c]	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
Eosinophilic pneumonia	0	0	0	0	1 (2)	0	1 (<1)	0
Anosmia	0	0	0	0	1 (2)	0	1 (<1)	0
Lower respiratory tract infection	0	0	0	0	1 (2)	0	1 (<1)	0
Syncope	0	0	0	0	1 (2)	0	1 (<1)	0
Breast cancer	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0

Source: 5.3.5.1, 209692 Additional analysis Table 13.4, Table 13.26, Listing 102 and Listing 108; 5.3.5.3, ISS Table 3.26; 5.3.5.1, MPP111782 CSR Listing 14
209692: MedDRA Ver. 26.0/MedDRA J Ver.26.0, 205687; MedDRA Ver. 22.1/MedDRA J Ver. 22.1, MPP111782: MedDRA Ver. 17.1/MedDRA J Ver. 17.1, 205687 + MPP111782: MedDRA Ver. 22.1/MedDRA J Ver. 22.1
Abbreviations: CRSwNP, chronic rhinosinusitis with nasal polyposis; IP, investigational product; IV, intravenous; Mepo, mepolizumab; PBO, placebo; SC, subcutaneous.
a. Integrated data from Global CRSwNP studies 205687 and MPP111782.

b. Drug-related events in MPP111782.
c. The event also led to discontinuation of IP in 205687.
Note: Included events reported up to and including 28 days after last dose.
Haematuria：血尿、Rash：発疹、Toxic skin eruption：中毒性皮疹、Cellulitis orbital：眼窩蜂巣炎、Burnout syndrome：燃え尽き症候群、Eosinophilic pneumonia：好酸球性肺炎、Anosmia：無嗅覚、Lower respiratory tract infection：下気道感染、Syncope：失神、Breast cancer：乳癌

表 2.7.4.2-18 試験中止に至った有害事象（209692 試験及び海外の CRSwNP 試験、安全性解析対象集団）

Preferred Term, n (%)	209692		205687		MPP111782		205687 + MPP111782[a]	
	PBO N=85	Mepo 100 mg SC N=84	PBO N=201	Mepo 100 mg SC N=206	PBO N=52	Mepo 750 mg IV N=53	PBO N=253	Mepo all doses N=259
Any Event	1 (1)	0	1 (<1)	0	5 (10)	3 (6)	6 (2)	3 (1)
Haematuria	0	0	0	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
Rash[b]	0	0	0	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
Toxic skin eruption[b]	0	0	0	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
Cellulitis orbital	0	0	0	0	1 (2)	0	1 (<1)	0
Burnout syndrome[c]	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
Eosinophilic pneumonia	0	0	0	0	1 (2)	0	1 (<1)	0
Anosmia	0	0	0	0	1 (2)	0	1 (<1)	0
Lower respiratory tract infection	0	0	0	0	1 (2)	0	1 (<1)	0
Syncope	0	0	0	0	1 (2)	0	1 (<1)	0
Breast cancer	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0

Source: 5.3.5.1, 209692 CSR Table 3.4, Table 3.26, Listing 2 and Listing 8; 5.3.5.3, ISS Table 3.26; 5.3.5.1, MPP111782 CSR Listing 14
209692: MedDRA Ver. 26.0/MedDRA J Ver.26.0, 205687; MedDRA Ver. 22.1/MedDRA J Ver. 22.1, MPP111782: MedDRA Ver. 17.1/MedDRA J Ver. 17.1, 205687 + MPP111782: MedDRA Ver. 22.1/MedDRA J Ver. 22.1
Abbreviations: CRSwNP, chronic rhinosinusitis with nasal polyposis; IP, investigational product; IV, intravenous; Mepo, mepolizumab; PBO, placebo; SC, subcutaneous.
a. Integrated data from Global CRSwNP studies 205687 and MPP111782.
b. Drug-related events in MPP111782.
c. The event also led to discontinuation of IP in 205687.
Note: Included events reported up to and including 28 days after last dose.
Haematuria：血尿、Rash：発疹、Toxic skin eruption：中毒性皮疹、Cellulitis orbital：眼窩蜂巣炎、Burnout syndrome：燃え尽き症候群、Eosinophilic pneumonia：好酸球性肺炎、Anosmia：無嗅覚、Lower respiratory tract infection：下気道感染、Syncope：失神、Breast cancer：乳癌

2.7.4.2.1.4.3. 注目すべき有害事象

209692 試験及び海外の CRSwNP 試験における重篤な有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合及びリスク差を表 2.7.4.2-19（該当症例除外安全性解析対象集団）及び表 2.7.4.2-20（安全性解析対象集団）に示した。相対リスクは図 2.7.4.2-4（該当症例除外安全性解析対象集団）及び図 2.7.4.2-5（安全性解析対象集団）に示した。

209692 試験の該当症例除外安全性解析対象集団（評価資料）の治験薬投与期間中に高頻度で見ら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 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、投与群を問わず、いずれも 5%未満であった。209692 試験の安全性解析対象集団（参考資料）の治験薬投与期間中に高頻度で見ら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 44%、プラセボ群 41%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、投与群を問わず、いずれも 5%未満であった。209692 試験における注目すべき有害事象の発現状況は、感染症は 205687 試験の結果よりも低く、その他の有害事象は 205687 試験と同様であった。

同様に、205687 試験及び MPP111782 試験の併合データ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全用量群 54.1%、プラセボ群 63.2%であった（表 2.7.4.2-19、図 2.7.4.2-6）。

209692 試験のメポリズマブ群における注目すべき有害事象の発現状況はプラセボ群と同様であり、高頻度に見られた感染症の発現割合は、海外の CRSwNP 試験に比べ低かった。

表 2.7.4.2-19 治験薬投与期間中に見られた重篤な有害事象及び注目すべき有害事象：発現割合及びリスク差（209692 試験、該当症例除外安全性解析対象集団及び海外の CRSwNP 試験、安全性解析対象集団）

SAE/AESI, n (%)	209692			205687 + MPP111782 [a]		
	PBO N= 83	Mepo 100 mg SC N=80	Mepolizumab vs Placebo % Risk Difference (Exact 95% CI)	PBO N=253	Mepo All Doses N=259	Mepolizumab (All Doses) vs Placebo % Risk Difference (Exact 95% CI)
Any On-Treatment SAE	3 (4)	0	-3.6% (-18.9, 11.7)	13 (5.1)	12 (4.6)	-0.5% (-9.2, 8.1)
Systemic Reactions[b]	1 (1)	0	-1.2% (-16.5, 14.1)	1 (0.5)	2 (1.0)	0.5% (-9.3, 10.2)
Allergic (Type I Hypersensitivity)	1 (1)	0	-1.2% (-16.5, 14.1)	0	2 (1.0)	1.0% (-8.8, 10.7)
Other Systemic	0	0	0	1 (0.5)	0	-0.5% (-10.2, 9.3)
Anaphylaxis[c]	0	0	0	0	0	--
Local Injection Site Reactions[b]	2 (2)	0	-2.4% (-17.7, 12.9)	2 (1.0)	5 (2.4)	1.4% (-8.3, 11.2)
All Infections[d]	35 (42)	36 (45)	2.8% (-12.8, 18.1)	160 (63.2)	140 (54.1)	-9.2% (-17.8, -0.5)
Serious Infections	0	0	0	4 (1.6)	1 (0.4)	-1.2% (-9.9, 7.5)
Potential Opportunistic Infections[e]	1 (1)	1 (1)	0.0% (-15.3, 15.3)	8 (3.2)	4 (1.5)	-1.6% (-10.3, 7.1)
Neoplasms[d]	1 (1)	0	-1.2% (-16.5, 14.1)	3 (1.2)	5 (1.9)	0.7% (-8.0, 9.4)
Malignancies[f]	1 (1)	0	-1.2% (-16.5, 14.1)	2 (0.8)	0	-0.8% (-9.5, 7.9)
Cardiac Disorders[d]	1 (1)	1 (1)	0.0% (-15.3, 15.3)	5 (2.0)	2 (0.8)	-1.2% (-9.9, 7.5)
Serious Cardiac Disorders	0	0	0	0	1 (0.4)	0.4% (-8.3, 9.1)
Serious CVT Events[f]	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	-0.4% (-9.1, 8.3)
Serious Ischemic Events[g]	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0.0% (-8.7, 8.7)

Source: 5.3.5.1, 209692 Additional analysis Table 13.31, 5.3.5.3, ISS Table 3.52

Abbreviations: AESI, adverse event of special interest; CI, confidence interval; CRSwNP, chronic rhinosinusitis with nasal polyps; CVT, cardiac, vascular and thromboembolic; eCRF, electronic case report form; Mepo, mepolizumab; SAE, serious adverse event; SC, subcutaneous; PBO, placebo; SMQ, standardized MedDRA query; SOC, system organ class.

a. Integrated data (with the exceptions of systemic reactions and local injection site reactions) from Global CRSwNP studies 205687 and MPP111782.
b. Events collected via targeted eCRF in 209692 (Mepo N=84, PBO N=85) and 205687 only (Mepo N=206, PBO N=201).
c. Considered by the investigator to represent systemic reactions meeting the Sampson's criteria for anaphylaxis in 205687.
d. Infections from Infections and infestations SOC; Neoplasms from Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps) SOC; Cardiac disorders from Cardiac disorders SOC.
e. For 209692, these were identified based on a list of relevant preferred terms maintained within a project level reference dataset using the latest version of the MedDRA dictionary available at the time of source data lock for this 209692. For 205687, these were identified based on published list of pathogens and/or presentations of specific pathogens to be considered as opportunistic infections in the setting of biologic therapy [Winthrop, 2015]. For 209692, identified from standard MedDRA query (SMQ) or events with the preferred term of Herpes Zoster.
f. Identified from pre-specified SMQs. For 209692, identified from standard MedDRA queries (SMQs) [Malignancies] and Serious Cardiac Vascular & Thromboembolic (CVT) events identified from Cardiac disorders SOC, Vascular Disorders SOC and SMQs [Serious CVT Events].
g. Subset of Serious CVT events identified through SMQs.

Systemic Reactions：全身性反応、Allergic (Type I Hypersensitivity)：アレルギー反応（I型過敏症）、Other Systemic：その他の全身性反応、Anaphylaxis：アナフィラキシー、Local Injection Site Reactions：局所性注射部位反応、All Infections：感染症、Serious Infections：重篤な感染症、Potential Opportunistic Infections：潜在性日和見感染、Neoplasms：新生物、Malignancies：悪性腫瘍、Cardiac Disorders：心臓障害、Serious Cardiac Disorders：重篤な心血管系事象、Serious CVT Events：重篤な血栓塞栓性事象、Serious Ischemic Events：重篤な虚血性事象

表 2.7.4.2-20 治験薬投与期間中に見られた重篤な有害事象及び注目すべき有害事象：発現割合及びリスク差（209692 試験及び海外の CRSwNP 試験、安全性解析対象集団）

SAE/AESI, n (%)	209692			205687 + MPP111782 [a]		
	PBO N= 85	Mepo 100 mg SC N=84	Mepolizumab vs Placebo % Risk Difference (Exact 95% CI)	PBO N=253	Mepo All Doses N=259	Mepolizumab (All Doses) vs Placebo % Risk Difference (Exact 95% CI)
Any On-Treatment SAE	3 (4)	0	-3.5% (-18.5, 11.5)	13 (5.1)	12 (4.6)	-0.5% (-9.2, 8.1)
Systemic Reactions[b]	1 (1)	0	-1.2% (-16.1, 13.8)	1 (0.5)	2 (1.0)	0.5% (-9.3, 10.2)
Allergic (Type I Hypersensitivity)	1 (1)	0	-1.2% (-16.1, 13.8)	0	2 (1.0)	1.0% (-8.8, 10.7)
Other Systemic	0	0	0	1 (0.5)	0	-0.5% (-10.2, 9.3)
Anaphylaxis[c]	0	0	0	0	0	--
Local Injection Site Reactions[b]	2 (2)	0	-2.4% (-17.3, 12.7)	2 (1.0)	5 (2.4)	1.4% (-8.3, 11.2)
All Infections[d]	35 (41)	37 (44)	2.9% (-12.6, 17.8)	160 (63.2)	140 (54.1)	-9.2% (-17.8, -0.5)
Serious Infections	0	0	0	4 (1.6)	1 (0.4)	-1.2% (-9.9, 7.5)
Potential Opportunistic Infections[e]	1 (1)	1 (1)	0.0% (-15.0, 15.0)	8 (3.2)	4 (1.5)	-1.6% (-10.3, 7.1)
Neoplasms[d]	1 (1)	0	-1.2% (-16.1, 13.8)	3 (1.2)	5 (1.9)	0.7% (-8.0, 9.4)
Malignancies[f]	1 (1)	0	-1.2% (-16.1, 13.8)	2 (0.8)	0	-0.8% (-9.5, 7.9)
Cardiac Disorders[d]	1 (1)	1 (1)	0.0% (-15.0, 15.0)	5 (2.0)	2 (0.8)	-1.2% (-9.9, 7.5)
Serious Cardiac Disorders	0	0	0	0	1 (0.4)	0.4% (-8.3, 9.1)
Serious CVT Events[f]	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	-0.4% (-9.1, 8.3)
Serious Ischemic Events[g]	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0.0% (-8.7, 8.7)

Source: 5.3.5.1, 209692 CSR Table 3.31, 5.3.5.3, ISS Table 3.52

Abbreviations: AESI, adverse event of special interest; CI, confidence interval; CRSwNP, chronic rhinosinusitis with nasal polyps; CVT, cardiac, vascular and thromboembolic; eCRF, electronic case report form; Mepo, mepolizumab; SAE, serious adverse event; SC, subcutaneous; PBO, placebo; SMQ, standardized MedDRA query; SOC, system organ class.

a. Integrated data (with the exceptions of systemic reactions and local injection site reactions) from Global CRSwNP studies 205687 and MPP111782.
b. Events collected via targeted eCRF in 209692 (Mepo N=84, PBO N=85) and 205687 only (Mepo N=206, PBO N=201).
c. Considered by the investigator to represent systemic reactions meeting the Sampson's criteria for anaphylaxis in 205687.
d. Infections from Infections and infestations SOC; Neoplasms from Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps) SOC; Cardiac disorders from Cardiac disorders SOC.
e. For 209692, these were identified based on a list of relevant preferred terms maintained within a project level reference dataset using the latest version of the MedDRA dictionary available at the time of source data lock for this 209692. For 205687, these were identified based on published list of pathogens and/or presentations of specific pathogens to be considered as opportunistic infections in the setting of biologic therapy [Winthrop, 2015]. For 209692, identified from standard MedDRA query (SMQ) or events with the preferred term of Herpes Zoster.
f. Identified from pre-specified SMQs. For 209692, identified from standard MedDRA queries (SMQs) [Malignancies] and Serious Cardiac Vascular & Thromboembolic (CVT) events identified from Cardiac disorders SOC, Vascular Disorders SOC and SMQs [Serious CVT Events].
g. Subset of Serious CVT events identified through SMQs.

Systemic Reactions：全身性反応、Allergic (Type I Hypersensitivity)：アレルギー反応（I型過敏症）、Other Systemic：その他の全身性反応、Anaphylaxis：アナフィラキシー、Local Injection Site Reactions：局所性注射部位反応、All Infections：感染症、Serious Infections：重篤な感染症、Potential Opportunistic Infections：潜在性日和見感染、Neoplasms：新生物、Malignancies：悪性腫瘍、Cardiac Disorders：心臓障害、Serious Cardiac Disorders：重篤な心血管系事象、Serious CVT Events：重篤な血栓塞栓性事象、Serious Ischemic Events：重篤な虚血性事象

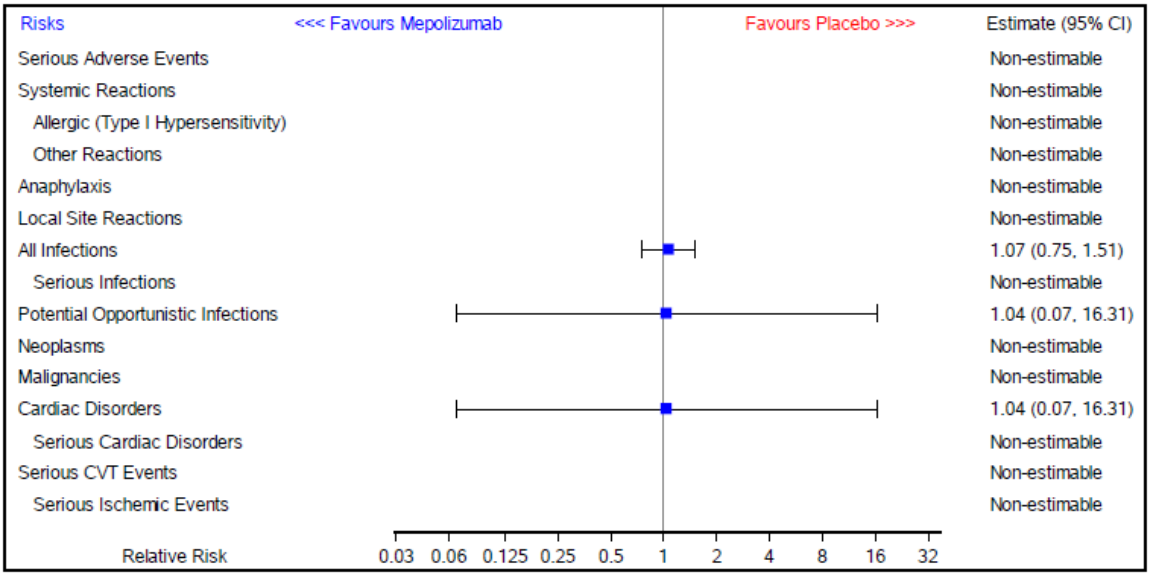


図 2.7.4.2-4　治験薬投与期間中に見られた重篤な有害事象及び注目すべき有害事象：相対リスク（メポリズマブ群 vs プラセボ群）（209692 試験、該当症例除外安全性解析対象集団）

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

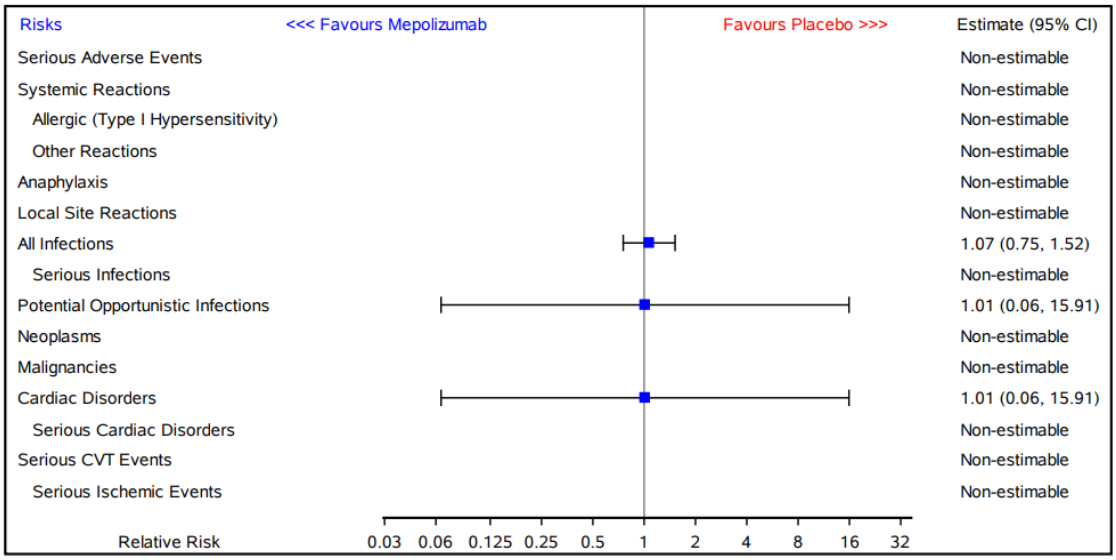


図 2.7.4.2-5　治験薬投与期間中に見られた重篤な有害事象及び注目すべき有害事象：相対リスク（メポリズマブ群 vs プラセボ群）（209692 試験、安全性解析対象集団）

Source: 5.3.5.1. 209692 CSR Figure 3.2.
Abbreviations: CI = Confidence interval CVT = cardiac, vascular, and thromboembolic.
Note: Relative Risk not calculated if incidence is zero in either treatment arm.

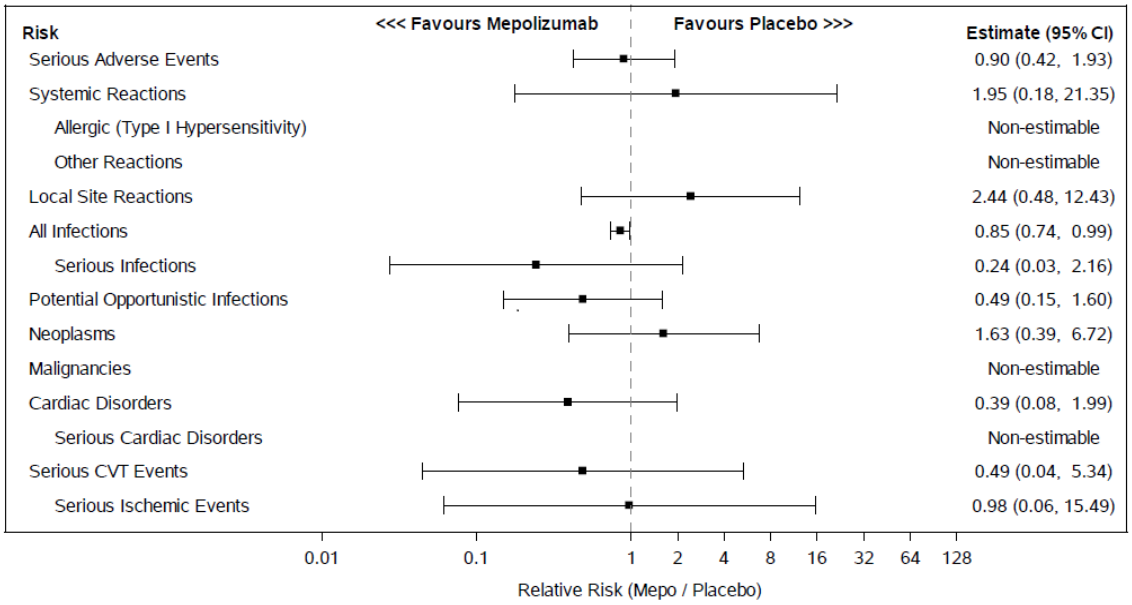


図 2.7.4.2-6　治験薬投与期間中に見られた重篤な有害事象及び注目すべき有害事象：CMH で調整した相対リスク（メポリズマブ全用量群 vs プラセボ群）（205687 試験及び MPP111782 試験の併合データ、安全性解析対象集団）

Source: 5.3.5.3, ISS Figure 3.2
Abbreviations:CI = Confidence Interval, CVT = cardiac, vascular, and thromboembolic

2.7.4.2.1.4.3.1.　　全身性反応

209692 試験の該当症例除外安全性解析対象集団（評価資料）における治験薬投与期間中において、メポリズマブ群では全身性反応は見られなかった。プラセボ群では全身性反応は 1 例（1%）に見られ、海外の CRSwNP 試験のメポリズマブ全用量群 2 例（1%）、プラセボ群 1 例（0.5%）と同程度であった（表 2.7.4.2-19）。

209692 試験

該当症例除外安全性解析対象集団（評価資料）の、治験薬投与期間中において、メポリズマブ群では全身性反応［アレルギー反応（I 型過敏症）、その他の全身性反応］に分類される事象は見られなかった。プラセボ群では全身性反応［アレルギー反応（I 型過敏症）、その他の全身性反応］は 1 例（1%）でアレルギー反応（I 型過敏症）に分類される蕁麻疹 1 例が見られた。プラセボ群において、その他の全身性反応は見られなかった（表 2.7.4.2-19、5.3.5.1. 209692 試験 Additional analysis Table 13.35）。

安全性解析対象集団（参考資料）の治験薬投与期間中において、メポリズマブ群では全身性反応［アレルギー反応（I 型過敏症）、その他の全身性反応］に分類される事象は見られなかった。プラセボ群では全身性反応［アレルギー反応（I 型過敏症）、その他の全身性反応］は 1 例（1%）でアレルギー反応（I 型過敏症）に分類される蕁麻疹 1 例が見られた。プラセボ群において、その他の全身性反応は見られなかった（表 2.7.4.2-20、5.3.5.1. 209692 試験 CSR Table 3.35）。

海外の CRSwNP 試験

205687 試験及び MPP111782 試験の併合データの治験薬投与期間中の全身性反応［アレルギー反応（I 型過敏症）、その他の全身性反応］のうち、メポリズマブ全用量群ではアレルギー反応（I 型過敏症）が 2 例（1%）に見られた（表 2.7.4.2-19）。メポリズマブ全用量群で見られた 2 例のアレルギー反応（I 型過敏症）は、1 例は非重篤で、重症度は中等度の蕁麻疹であり、1 日で回復した。また、別の 1 例は非重篤で、重症度は軽度の紅斑及び薬疹が見られたが、紅斑は 1 時間で、薬疹は 1 日で回復した（5.3.5.1. 205687 試験 CSR Listing 13, Listing 15, Listing 16, Listing 36, Listing 38）。メポリズマブ全用量群において、その他の全身性反応は見られなかった。プラセボ群では、全身性反応［アレルギー反応（I 型過敏症）、その他の全身性反応］のうち、その他の過敏症が 1 例（0.5%）に見られた（表 2.7.4.2-19）。プラセボ群で見られたその他の過敏症は非重篤で、重症度は軽度の無力症であり、33 分で回復した（5.3.5.1. 205687 試験 CSR Listing 13, Listing 15, Listing 16, Listing 37）。プラセボ群において、アレルギー反応（I 型過敏症）は見られなかった。

メポリズマブ全用量群の 2 例、プラセボ群の 1 例で見られた全身性反応はいずれも非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。全例が回復し、治験薬の投与中止には至らなかった（5.3.5.1. 205687 試験 CSR Table 3.39）。

2.7.4.2.1.4.3.2. 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（5.3.5.1. 209692 試験 CSR Table 3.33, Table 3.34, 5.3.5.3. ISS Table 3.52, 5.3.5.1. MPP111782 試験 CSR Table 5.1）。

2.7.4.2.1.4.3.3. 局所性注射部位反応

209692 試験

該当症例除外安全性解析対象集団（評価資料）の治験薬投与期間中に見られた局所性注射部位反応は、メポリズマブ群 0%、プラセボ群 2%（投与部位反応及び錯感覚各 1 例）であった（5.3.5.1. 209692 試験 Additional analysis Table 13.41）。

安全性解析対象集団（参考資料）の治験薬投与期間中に見られた局所性注射部位反応は、メポリズマブ群 0%、プラセボ群 2%（投与部位反応及び錯感覚各 1 例）であった（5.3.5.1. 209692 試験 CSR Table 3.41）。

海外の CRSwNP 試験

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、プラセボ群 2 例に見られた（5.3.5.1. 205687 試験 CSR Table 3.33）。すべて非重篤で、重症度は軽度であった。いずれも回復し、治験薬の投与中止には至らなかった。メポリズマブ群の 1 例を除き、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。

局所性注射部位反応が見られた 7 例のうち 2 例を除いた被験者が、治験薬の投与を 13 回受け、試験を完了した。2 例は治験薬の投与を中止し、メポリズマブ群の 1 例は転居のため、

試験参加の同意を撤回し、プラセボ群の 1 例は治験実施計画書からの逸脱のため治験薬の投与を中止した（5.3.5.1. 205687 試験 CSR Table 3.33, Listing 38）。

MPP111782 試験では、治験薬を静脈内投与したことから、局所性注射部位反応は、注目すべき有害事象として収集しなかった。治験薬投与期間中に局所性注射部位反応又は投与部位反応の有害事象の報告はなかった。

2.7.4.2.1.4.3.4. 感染症

209692 試験の該当症例除外安全性解析対象集団（評価資料）における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 45%、プラセボ群 42%で同程度であり、CRSwNP 試験のメポリズマブ全用量群 54.1%、プラセボ群 63.2%よりも低かった（表 2.7.4.2-19）。

209692 試験の該当症例除外安全性解析対象集団（評価資料）で最もよく見られた感染症は COVID-19 であり、これは海外の CRSwNP 試験では報告がなく（5.3.5.3. ISS Table 3.14）、209692 試験のみで報告された。COVID-19 以外で多く見られた感染症は、いずれの投与群も上咽頭炎、中耳炎等であり、海外の CRSwNP 試験で見られた感染症の種類と類似していた（5.3.5.1. 209692 試験 Additional analysis Table 13.5, 5.3.5.3. ISS Table 3.14）。

209692 試験

該当症例除外安全性解析対象集団（評価資料）の治験薬投与期間中に見られた感染症は、メポリズマブ群 45%、プラセボ群 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 COVID-19 であり、メポリズマブ群で 19%、プラセボ群で 18%に報告された。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%）等であった。重篤な感染症は報告されなかった（5.3.5.1. 209692 試験 Additional analysis Table 13.5, Table 13.16）。

安全性解析対象集団（参考資料）の治験薬投与期間中に見られた感染症は、メポリズマブ群 44%、プラセボ群 41%であった。最もよく見られた感染症はいずれの投与群も COVID-19 であり、両投与群でそれぞれ 18%に報告された。次いで多く見られた感染症は、上咽頭炎（メポリズマブ群 8%、プラセボ群 11%）、中耳炎（メポリズマブ群及びプラセボ群各 2%）等であった。重篤な感染症は報告されなかった（5.3.5.1. 209692 試験 CSR Table 3.5, Table 3.16）。

<u>潜在性日和見感染</u>

該当症例除外安全性解析対象集団（評価資料）治験薬投与期間中における潜在性日和見感染の発現割合は、いずれの投与群も 1%であり、メポリズマブ群では 1 例に食道カンジダ症、プラセボ群では 1 例に帯状疱疹が見られた（ 表 2.7.4.2-21 ）。

安全性解析対象集団（参考資料）の治験薬投与期間中における潜在性日和見感染の発現割合は、いずれの投与群も 1%であり、メポリズマブ群では 1 例に食道カンジダ症、プラセボ群では 1 例に帯状疱疹が見られた（表 2.7.4.2-22）。

海外の CRSwNP 試験

205687 試験及び MPP111782 試験の併合データでは、治験薬投与期間中の感染症の発現割合は、メポリズマブ全用量群 54%、プラセボ群 63%であった。最もよく見られた感染症は、いずれの投与群も上咽頭炎であった。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のみであった（メポリズマブ群 4%、プラセボ群 9%）（5.3.5.3. ISS Table 3.14）。

重篤な感染症

205687 試験では、重篤な感染症はメポリズマブ群 1 例（肺炎）、プラセボ群 4 例であった。プラセボ群で見られた重篤な感染症は、肺炎、蜂巣炎、インフルエンザ、急性副鼻腔炎、及び眼窩周囲蜂巣炎各 1 例であり、このうち、急性副鼻腔炎及び眼窩周囲蜂巣炎は、同一被験者で同じ日に見られた。いずれも治験薬の投与を継続したまま回復した。治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された事象はなかった（5.3.5.1. 205687 試験 CSR Listing 22）。メポリズマブ群で見られた肺炎 1 例は、全 13 回の投与完了後（最終投与から 18 日後）に見られた（5.3.5.1. 205687 試験 CSR Listing 15, Listing 22）。

潜在性日和見感染

205687 試験及び MPP111782 試験の併合データでは、治験薬投与期間中の潜在性日和見感染は、メポリズマブ全用量群 4 例（2%）、プラセボ群 8 例（3%）で見られた（ 表 2.7.4.2-21 ）。海外の CRSwNP 試験で見られた日和見感染はすべて非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、すべての事象が回復した。治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された事象はなく、また、治験薬投与中止に至った事象もなかった。205687 試験では、プラセボ群の 1 例が帯状疱疹により治験薬の休薬に至った。205687 試験では、試験参加の同意を撤回したプラセボ群の 2 例を除き、すべての被験者が治験薬の投与及び試験を完了した。

表 2.7.4.2-21 治験薬投与期間中の潜在性日和見感染の有害事象（209692 試験、該当症例除外安全性解析対象集団及び海外の CRSwNP 試験、安全性解析対象集団）

Preferred Term, n (%)	209692		205687		MPP111782		205687 + MPP111782[a]	
	PBO N=83	Mepo 100 mg SC N=80	PBO N=201	Mepo 100 mg SC N=206	PBO N=52	Mepo 750 mg IV N=53	PBO N=253	Mepo all doses N=259
Any event	1 (1)	1 (1)	7 (3)	3 (1)	1 (2)	1 (2)	8 (3)	4 (2)
Oesophageal candidiasis	0	1 (1)	0	0	0	0	0	0
Oral herpes	0	0	1 (<1)	2 (<1)	0	0	1 (<1)	2 (<1)
Herpes simplex	0	0	0	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
Herpes zoster	1 (1)	0	3 (1)	1 (<1)	0	0	3 (1)	1 (<1)
Candida infection	0	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)	0
Genital herpes	0	0	0	0	1 (2)	0	1 (<1)	0
Oropharyngeal candidiasis	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0

Source: 5.3.5.1, 209692 Additional analysis Table 13.43; 5.3.5.3, ISS Table 3.53

209692: MedDRA Ver. 26.0/MedDRA J Ver.26.0, 205687: MedDRA Ver. 22.1/MedDRA J Ver. 22.1, MPP111782: MedDRA Ver. 17.1/MedDRA J Ver. 17.1, 205687 + MPP111782: MedDRA Ver. 22.1/MedDRA J Ver. 22.1

Abbreviations: CRSwNP, chronic rhinosinusitis with nasal polyps; IV, intravenous; Mepo, mepolizumab; PBO, placebob; SC, subcutaneous.

a. Integrated data from Global CRSwNP studies 205687 and MPP111782.

Oesophageal candidiasis：食道カンジダ症、Oral herpes：口腔ヘルペス、Herpes simplex：単純ヘルペス、Herpes zoster：帯状疱疹、Candida infection：カンジダ感染、Genital herpes：陰部ヘルペス、Oropharyngeal candidiasis：中咽頭カンジダ症

表 2.7.4.2-22 治験薬投与期間中の潜在性日和見感染の有害事象（209692 試験及び海外の CRSwNP 試験、安全性解析対象集団）

Preferred Term, n (%)	209692		205687		MPP111782		205687 + MPP111782[a]	
	PBO N=85	Mepo 100 mg SC N=84	PBO N=201	Mepo 100 mg SC N=206	PBO N=52	Mepo 750 mg IV N=53	PBO N=253	Mepo all doses N=259
Any event	1 (1)	1 (1)	7 (3)	3 (1)	1 (2)	1 (2)	8 (3)	4 (2)
Oesophageal candidiasis	0	1 (1)	0	0	0	0	0	0
Oral herpes	0	0	1 (<1)	2 (<1)	0	0	1 (<1)	2 (<1)
Herpes simplex	0	0	0	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
Herpes zoster	1 (1)	0	3 (1)	1 (<1)	0	0	3 (1)	1 (<1)
Candida infection	0	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)	0
Genital herpes	0	0	0	0	1 (2)	0	1 (<1)	0
Oropharyngeal candidiasis	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0

Source: 5.3.5.1, 209692 CSR Table 3.43; 5.3.5.3, ISS Table 3.53

209692: MedDRA Ver. 26.0/MedDRA J Ver.26.0, 205687: MedDRA Ver. 22.1/MedDRA J Ver. 22.1, MPP111782: MedDRA Ver. 17.1/MedDRA J Ver. 17.1, 205687 + MPP111782: MedDRA Ver. 22.1/MedDRA J Ver. 22.1

Abbreviations: CRSwNP, chronic rhinosinusitis with nasal polyps; IV, intravenous; Mepo, mepolizumab; PBO, placebob; SC, subcutaneous.

a. Integrated data from Global CRSwNP studies 205687 and MPP111782.

Oesophageal candidiasis：食道カンジダ症、Oral herpes：口腔ヘルペス、Herpes simplex：単純ヘルペス、Herpes zoster：帯状疱疹、Candida infection：カンジダ感染、Genital herpes：陰部ヘルペス、Oropharyngeal candidiasis：中咽頭カンジダ症

2.7.4.2.1.4.3.5. 悪性腫瘍

209692 試験の該当症例除外安全性解析対象集団（評価資料）における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（5.3.5.1. 209692 試験 Additional analysis Table 13.45）。205687 試験では、プラセボ群 2 例（腎新生物及び基底細胞癌各 1 例）に悪性腫瘍が報告された（5.3.5.3. ISS Table 3.54）。

209692 試験

該当症例除外安全性解析対象集団（評価資料）における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（5.3.5.1. 209692 試験 Additional analysis Table 13.45）。

安全性解析対象集団（参考資料）における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（5.3.5.1. 209692 試験 CSR Table 3.45）。

海外の CRSwNP 試験

205687 試験の治験薬投与期間中の悪性腫瘍は、プラセボ群の 2 例で見られ、内訳は腎新生物及び基底細胞癌であった。いずれも非重篤であり、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された事象はなく、治験薬の投与中止もなかった。

MPP111782 試験では、悪性腫瘍は認められなかった（5.3.5.3. ISS Table 3.54）。

2.7.4.2.1.4.3.6. 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

該当症例除外安全性解析対象集団（評価資料）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）。

安全性解析対象集団（参考資料）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 CSR Table 3.5）。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 CSR Table 3.7, Table 3.10）。

205687 試験

治験薬投与期間中に、心臓障害はメポリズマブ群 1 例（<1%）、プラセボ群 3 例（1%）に見られ、このうち、重篤な CVT 事象はメポリズマブ群 1 例、プラセボ群 2 例であった。いずれの事象も回復した（5.3.5.1. 205687 試験 CSR Section 13）。

メポリズマブ群で見られた重篤な心筋梗塞 1 例は、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。被験者は本事象により入院し、実施医療機関に来院できなくなったことからメポリズマブの投与中断に至った。心筋梗塞は 10 日で回復したが、その後、経皮的冠インターベンション実施のために再来院した際に、5 件の重篤な有害事象（狭心症、うっ血性心不全、冠動脈狭窄、僧帽弁閉鎖不全症、及び心筋虚血）が見られた。いずれの事象も回復し、治験薬の投与中止又は休薬には至らなかった。当該被験者で更なる心血管事象は認められず、試験を完了した（5.3.5.1. 205687 試験 CSR Lisitng 2, Lisitng 15, Lisitng 39, Lisitng 40）。

プラセボ群では、1 例で重篤な一過性脳虚血発作が報告された。3 日で回復し、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。当該被験者は本事象の発現前に、試験参加の同意を撤回した。また、重篤な高血圧クリーゼが 1 例で報告された。1 日で回復し、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。当該被験者は試験を完了した（5.3.5.1. 205687 試験 CSR Listing 2, Listing 15, Listing 39, Listing 40）。

2.7.4.2.1.5. 器官別又は症候群別有害事象の解析

209692 試験

該当症例除外安全性解析対象集団（評価資料）における治験薬投与期間中の有害事象で最も発現割合が高かった SOC はいずれの投与群も感染症および寄生虫症であり、発現割合はメポリズマブ群 45%、プラセボ群 42%であった（ 表 2.7.4.2-23 ）。メポリズマブ群とプラセボ群とで発現割合に 10%以上の差がある SOC はなかった。

安全性解析対象集団（参考資料）における治験薬投与期間中の有害事象で最も発現割合が高かった SOC はいずれの投与群も感染症および寄生虫症であり、発現割合はメポリズマブ群 44%、プラセボ群 41%であった（表 2.7.4.2-24）。メポリズマブ群とプラセボ群とで発現割合に 10%以上の差がある SOC はなかった。

海外の CRSwNP 試験

205687 試験及び MPP111782 試験の併合データにおいて、治験薬投与期間中の有害事象で最も発現割合が高かった SOC は感染症および寄生虫症で、その発現割合はメポリズマブ全用量群 54%、プラセボ群 63%であった（表 2.7.4.2-23 ）。メポリズマブ全用量群とプラセボ群とで発現割合に 10%以上の差がある SOC はなかった。

表 2.7.4.2-23 いずれかの投与群において治験薬投与期間中の有害事象の発現割合が 10%以上の器官別大分類（209692 試験、該当症例除外安全性解析対象集団及び海外の CRSwNP 試験、安全性解析対象集団）

	209692				205687				MPP111782				205687 + MPP111782[a]			
	Placebo N=83 Subject yrs: 76.01		Mepo 100 mg SC N=80 Subject yrs: 77.01		Placebo N=201 Subject yrs: 188.17		Mepo 100 mg SC N=206 Subject yrs: 194.79		Placebo N=52 Subject yrs: 19.15		Mepo 750 mg IV N=53 Subject yrs: 21.65		Placebo N=253 Subject yrs: 207.32		Mepo all doses N=259 Subject yrs: 216.44	
System Organ Class	n (%)	Rate[b] [# events]	n (%)	Rate[b] [# events]	n (%)	Rate[b] [# events]	n (%)	Rate[b] [# events]	n (%)	Rate[b] [# events]	n (%)	Rate[b] [# events]	n (%)	Rate[b] [# events]	n (%)	Rate[b] [# events]
Infections and infestations	35 (42)	618.3 [47]	36 (45)	675.3 [52]	136 (68)	1381.7 [260]	122 (59)	1216.7 [237]	24 (46)	2036.4 [39]	18 (34)	1431.8 [31]	160 (63)	1442.2 [299]	140 (54)	1238.2 [268]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	9 (11)	118.4 [9]	14 (18)	198.8 [15]	38 (19)	297.6 [56]	40 (19)	297.8 [58]	5 (10)	574.4 [11]	12 (23)	692.8 [15]	43 (17)	323.2 [67]	52 (20)	337.3 [73]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	18 (22)	328.9 [25]	13 (16)	194.8 [15]	74 (37)	813.1 [153]	65 (32)	795.7 [155]	21 (40)	1984.2 [38]	11 (21)	877.6 [19]	95 (38)	921.3 [191]	76 (29)	803.9 [174]
Gastrointestinal disorders	10 (12)	184.2 [14]	12 (15)	229.8 [17]	37 (18)	340.1 [64]	38 (18)	359.4 [70]	8 (15)	731.0 [14]	8 (15)	739.0 [16]	45 (18)	376.2 [78]	46 (18)	397.3 [86]
Injury, poisoning and procedural complications	9 (11)	157.9 [12]	13 (16)	220.8 [17]	21 (10)	164.7 [31]	17 (8)	123.2 [24]	2 (4)	104.4 [2]	2 (4)	92.4 [2]	23 (9)	159.2 [33]	19 (7)	120.1 [26]
General disorders and administration site conditions	10 (12)	184.2 [14]	12 (14)	207.8 [16]	23 (11)	223.2 [42]	27 (13)	190.0 [37]	9 (17)	887.7 [17]	9 (17)	461.9 [10]	32 (13)	284.6 [59]	36 (14)	217.2 [47]
Nervous system disorders	15 (18)	276.3 [21]	11 (14)	168.8 [13]	56 (28)	919.4 [173]	51 (25)	754.7 [147]	26 (50)	2610.8 [50]	16 (30)	2309.4 [50]	82 (32)	1075.6 [223]	67 (26)	910.2 [197]
Skin and subcutaneous tissue disorders	6 (7)	92.1 [7]	5 (6)	90.9 [7]	10 (5)	63.8 [12]	19 (9)	138.6 [27]	5 (10)	417.7 [8]	4 (8)	415.7 [9]	15 (6)	96.5 [20]	23 (9)	166.3 [36]
Ear and labyrinth disorders	1 (1)	13.2 [1]	1 (1)	13.0 [1]	16 (8)	127.5 [24]	15 (7)	138.6 [27]	7 (13)	469.9 [9]	5 (9)	461.9 [10]	23 (9)	159.2 [33]	20 (8)	170.9 [37]

Source: 5.3.5.1, 209692 Additional analysis Table 13.5 and 130.55; 5.3.5.3, ISS Table 3.14 and Table 3.16
209692: MedDRA Ver. 26.0/MedDRA J Ver.26.0, 205687: MedDRA Ver. 22.1/MedDRA J Ver. 22.1, MPP111782: MedDRA Ver. 17.1/MedDRA J Ver. 17.1, 205687 + MPP111782: MedDRA Ver. 22.1/MedDRA J Ver. 22.1
Abbreviations: AE, adverse event; CRSwNP, chronic rhinosinusitis with nasal polyps; IV, intravenous; Mepo, mepolizumab; SC, subcutaneous; yrs, years.
a. Integrated data from Global CRSwNP studies 205687 and MPP111782.
b. Represents the frequency of events per 1000 subject-years of exposure.
Note:Exposure-adjusted frequency is calculated as: (Total number of AEs/ Total Duration of Exposure in days)/ 365.25*1000.

Infections and infestations：感染症および寄生虫症、Musculoskeletal and connective tissue disorders：筋骨格系および結合組織障害、Respiratory, thoracic and mediastinal disorders：呼吸器、胸郭および縦隔障害、Gastrointestinal disorders：胃腸障害、Injury, poisoning and procedural complications：傷害、中毒および処置合併症、General disorders and administration site conditions：一般・全身障害および投与部位の状態、Nervous system disorders：神経系障害、Skin and subcutaneous tissue disorders：皮膚および皮下組織障害、Ear and labyrinth disorders：耳および迷路障害

表 2.7.4.2-24 いずれかの投与群において治験薬投与期間中の有害事象の発現割合が 10%以上の器官別大分類（209692 試験及び海外の CRSwNP 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class	209692				205687				MPP111782				205687 + MPP111782[a]			
	Placebo N=85 Subject yrs: 77.15		Mepo 100 mg SC N=84 Subject yrs: 81.04		Placebo N=201 Subject yrs: 188.17		Mepo 100 mg SC N=206 Subject yrs: 194.79		Placebo N=52 Subject yrs: 19.15		Mepo 750 mg IV N=53 Subject yrs: 21.65		Placebo N=253 Subject yrs: 207.32		Mepo all doses N=259 Subject yrs: 216.44	
	n (%)	Rate[b] [# events]	n (%)	Rate[b] [# events]	n (%)	Rate[b] [# events]	n (%)	Rate[b] [# events]	n (%)	Rate[b] [# events]	n (%)	Rate[b] [# events]	n (%)	Rate[b] [# events]	n (%)	Rate[b] [# events]
Infections and infestations	35 (41)	609.2 [47]	37 (44)	654.0 [53]	136 (68)	1381.7 [260]	122 (59)	1216.7 [237]	24 (46)	2036.4 [39]	18 (34)	1431.8 [31]	160 (63)	1442.2 [299]	140 (54)	1238.2 [268]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	9 (11)	116.7 [9]	14 (17)	185.1 [15]	38 (19)	297.6 [56]	40 (19)	297.8 [58]	5 (10)	574.4 [11]	12 (23)	692.8 [15]	43 (17)	323.2 [67]	52 (20)	337.3 [73]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	18 (21)	324.1 [25]	13 (15)	185.1 [15]	74 (37)	813.1 [153]	65 (32)	795.7 [155]	21 (40)	1984.2 [38]	11 (21)	877.6 [19]	95 (38)	921.3 [191]	76 (29)	803.9 [174]
Gastrointestinal disorders	10 (12)	181.5 [14]	13 (15)	222.1 [18]	37 (18)	340.1 [64]	38 (18)	359.4 [70]	8 (15)	731.0 [14]	8 (15)	739.0 [16]	45 (18)	376.2 [78]	46 (18)	397.3 [86]
Injury, poisoning and procedural complications	9 (11)	155.5 [12]	13 (15)	209.8 [17]	21 (10)	164.7 [31]	17 (8)	123.2 [24]	2 (4)	104.4 [2]	2 (4)	92.4 [2]	23 (9)	159.2 [33]	19 (7)	120.1 [26]
General disorders and administration site conditions	10 (12)	181.5 [14]	12 (14)	197.4 [16]	23 (11)	223.2 [42]	27 (13)	190.0 [37]	9 (17)	887.7 [17]	9 (17)	461.9 [10]	32 (13)	284.6 [59]	36 (14)	217.2 [47]
Nervous system disorders	15 (18)	272.2 [21]	11 (13)	160.4 [13]	56 (28)	919.4 [173]	51 (25)	754.7 [147]	26 (50)	2610.8 [50]	16 (30)	2309.4 [50]	82 (32)	1075.6 [223]	67 (26)	910.2 [197]
Skin and subcutaneous tissue disorders	6 (7)	90.7 [7]	5 (6)	86.4 [7]	10 (5)	63.8 [12]	19 (9)	138.6 [27]	5 (10)	417.7 [8]	4 (8)	415.7 [9]	15 (6)	96.5 [20]	23 (9)	166.3 [36]
Ear and labyrinth disorders	1 (1)	13.0 [1]	1 (1)	12.3 [1]	16 (8)	127.5 [24]	15 (7)	138.6 [27]	7 (13)	469.9 [9]	5 (9)	461.9 [10]	23 (9)	159.2 [33]	20 (8)	170.9 [37]

Source: 5.3.5.1, 209692 CSR Table 3.5 and 30.55; 5.3.5.3, ISS Table 3.14 and Table 3.16

209692: MedDRA Ver. 26.0/MedDRA J Ver.26.0, 205687: MedDRA Ver. 22.1/MedDRA J Ver. 22.1, MPP111782: MedDRA Ver. 17.1/MedDRA J Ver. 17.1, 205687 + MPP111782: MedDRA Ver. 22.1/MedDRA J Ver. 22.1

Abbreviations: AE, adverse event; CRSwNP, chronic rhinosinusitis with nasal polyps; IV, intravenous; Mepo, mepolizumab; SC, subcutaneous; yrs, years.

a. Integrated data from Global CRSwNP studies 205687 and MPP111782.

b. Represents the frequency of events per 1000 subject-years of exposure.

Note:Exposure-adjusted frequency is calculated as: (Total number of AEs/ Total Duration of Exposure in days)/ 365.25*1000.

Infections and infestations：感染症および寄生虫症、Musculoskeletal and connective tissue disorders：筋骨格系および結合組織障害、Respiratory, thoracic and mediastinal disorders：呼吸器、胸郭および縦隔障害、Gastrointestinal disorders：胃腸障害、Injury, poisoning and procedural complications：傷害、中毒および処置合併症、General disorders and administration site conditions：一般・全身障害および投与部位の状態、Nervous system disorders：神経系障害、Skin and subcutaneous tissue disorders：皮膚および皮下組織障害、Ear and labyrinth disorders：耳および迷路障害

2.7.4.2.2. 個別有害事象の文章による叙述

209692 試験及び海外の CRSwNP 試験における死亡及び死亡以外の重篤な有害事象、並びに治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象の叙述は、それぞれの CSR に記載した（表 2.7.4.2-25）。

表 2.7.4.2-25 209692 試験及び海外の CRSwNP 試験の叙述の記載場所

	Death		Non-Fatal SAE		Study treatment discontinuation and/or study withdrawal due to AE	
Study/Program	**N**	**Location**	**N[a]**	**Location**	**N**	**Location**
CRSwNP Placebo Controlled Studies						
209692	0	CSR Section 13	0	CSR Section 13	0	CSR Section 13
209692	0	CSR Section 14	0	CSR Section 14	0	CSR Section 14
205687	1[b]	CSR Section 13	26	CSR Section 13	8	CSR Section 13
MPP111782	0	N/A	0	N/A	11	CSR Section 15.2.

Abbreviations: CSR, Clinical Study Report; N/A, not applicable.
a. Total On-Treatment and post-treatment non-fatal SAEs.
b. 1 fatal SAE was reported in the placebo group during follow up after Week 52

2.7.4.2.3. 全適応症におけるメポリズマブの安全性（全試験統合グループ）

全適応症におけるメポリズマブへの曝露状況は、2.7.4.1.2.2 に要約した。

2.7.4.2.3.1. 人口統計学的特性及びその他の特性

表 2.7.4.2-26 に、全試験統合グループの被験者の人口統計学的特性を用量別に示した。

表 2.7.4.2-26 用量別の人口統計学的特性（全試験統合グループ、安全性解析対象集団）

Demographic Characteristics	PBO N=2087	Mepolizumab 100mg SC N=2722	300mg SC N=458	75mg IV N=361	250mg IV N=294	750mg IV N=446	Other[1] N=607	All doses N=4363
Gender, n (%)								
n	2087	2722	458	361	294	446	597	4353
Female	990 (47)	1378 (51)	198 (43)	214 (59)	171 (58)	212 (48)	265 (44)	2127 (49)
Male	1097 (53)	1344 (49)	260 (57)	147 (41)	123 (42)	234 (52)	332 (56)	2226 (51)
Age (years), n								
n	2087	2722	458	361	294	446	596	4352
Mean (SD)	52.7 (15.07)	53.0 (14.69)	55.7 (15.06)	49.5 (13.02)	42.8 (12.67)	44.1 (13.47)	37.6 (18.86)	49.7 (16.42)
Median	55.0	55.0	58.0	51.0	43.0	45.5	39.0	52.0
Min to Max	12 to 88	7 to 86	12 to 85	13 to 82	15 to 74	18 to 75	2 to 86	2 to 86
Age Group (years), n (%)								
2-5	0	0	0	0	0	0	13 (2)	13 (<1)
6-11	0	9 (<1)	0	0	0	0	49 (8)	58 (1)
12-17	17 (<1)	46 (2)	4 (<1)	9 (2)	1 (<1)	0	51 (8)	102 (2)
18-64	1574 (75)	2051 (75)	310 (68)	319 (88)	285 (97)	422 (95)	442 (73)	3360 (77)
≥65	496 (24)	616 (23)	144 (31)	33 (9)	8 (3)	24 (5)	41 (7)	819 (19)
Race, n (%)								
n	2087	2721	449	361	294	446	589	4347
White	1782 (85)	2294 (84)	391 (87)	299 (83)	256 (87)	388 (87)	510 (87)	3688 (85)
Asian	152 (7)	197 (7)	50 (11)	49 (14)	14 (5)	24 (5)	29 (5)	321 (7)
Black or African American	58 (3)	137 (5)	4 (<1)	11 (3)	14 (5)	32 (7)	36 (6)	217 (5)
American Indian or Alaskan Native	49 (2)	47 (2)	4 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0	51 (1)
Multiple race	41 (2)	43 (2)	0	1 (<1)	2 (<1)	0	1 (<1)	45 (1)
Other	3 (<1)	0	0	0	8 (3)	1 (<1)	13 (2)	22 (<1)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	2 (<1)	3 (<1)	0	0	0	0	0	3 (<1)
Ethnicity, n (%)								
n	1853	2722	458	361	159	216	188	3630
Hispanic/Latino	224 (12)	308 (11)	56 (12)	34 (9)	14 (9)	16 (7)	6 (3)	386 (11)
Not Hispanic/Latino	1629 (88)	2414 (89)	402 (88)	327 (91)	145 (91)	200 (93)	182(97)	3244 (89)
Body Mass Index (kg/m²)								
n	2080	2721	457	361	294	446	585	4339
Mean (SD)	27.21 (5.657)	27.86 (6.068)	26.76 (5.302)	27.88 (5.834)	27.21 (5.558)	27.02 (5.333)	25.38 (8.069)	27.26 (6.249)
Median	26.30	26.84	26.14	26.88	26.04	25.94	24.51	26.30
Min to Max	15.6 to 62.7	14.3 to 60.1	15.7 to 57.8	16.1 to 48.3	15.7 to 46.8	15.2 to 49.5	12.0 to 143.9	12.0 to 143.9

Source: ISS Table 1.6 and Table 1.8

Abbreviations: PBO, placebo. Max, maximum; Min, minimum; Mepo, mepolizumab; BMI, body mass index.

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, 40, 40/100, 125, 250 mg, and IM dose: 250 mg, as well as all patients enrolled in the mepolizumab HES EAP.

Note:

a. A subject who participated in more than 1 study and received different doses was counted once in each dose.

b. Race was not collected for 11 subjects.

c. Studies included: Asthma - MEA114092, SB240563/001, SB240563/006, SB240563/017, SB240563/035, SB240563/036; Severe Asthma - 200363, 200862, 201312, 204471, 204959, 205667, MEA112997, 201810, MEA115575, MEA115588, MEA115661, MEA115666; HES - 200622, MHE100185, MHE100901, MHE104317, 205203; EoE - MEE103219, MEE103226; Atopic Dermatitis - 205050, SB240563/045; Healthy Volunteers - 204958, MEA115705, SB240563/018; EGPA - MEA115921, MEA116841, 201607; CRSwNP - MPP111782, 205687; COPD - MEA117106, MEA117113.

2.7.4.2.3.2. 死亡

全試験統合グループにおける死亡の発現割合を適応症及び用量別に示した（表2.7.4.2-27）。曝露期間で調整した死亡率は、メポリズマブ全用量群では1000人年当たり20.9、統合プラセボ群では1000人年当たり10.3であった。メポリズマブ全用量群及びプラセボ群でよく見られた死亡に至った重篤な有害事象の要約を表2.7.4.2-28に示した。

表 2.7.4.2-27 適応症及び用量別の死亡の要約（全試験統合グループ、安全性解析対象集団）

	PBO N=2087	Mepolizumab 100mg SC N=2722	300mg SC N=458	75mg IV N=361	250mg IV N=294	750mg IV N=446	Other[1] N=607	All doses N=4363
All indications	30 (1)	29 (1)	11 (2)	0	2 (<1)	6 (1)	26 (4)	74 (2)
HES, n	96	0	106	0	0	81	359	462
Deaths, n (%)	0	0	1 (<1)	0	0	5 (6)	26 (7)	32 (7)
Asthma, n	972	1613	0	355	275	285	130	2217
Deaths, n (%)	3 (<1)	9 (<1)	0	0	2 (<1)	1 (<1)	0	12 (<1)
Severe asthma, n	803	1613	0	344	152	156	26	1850
Deaths, n (%)	3 (<1)	9 (<1)	0	0	2 (1)	1 (<1)	0	12 (<1)
Atopic dermatitis, n	38	19	0	0	0	20	0	39
Deaths, n (%)	0	0	0	0	0	0	0	0
COPD, n	645	640	225	0	0	0	0	865
Deaths, n (%)	26 (4)	20 (3)	8 (4)	0	0	0	0	28 (3)
EGPA, n	68	0	127	0	0	0	0	127
Deaths, n (%)	0	0	2 (2)	0	0	0	0	2 (2)
EoE, n	6	0	0	0	0	0	64	64
Deaths, n (%)	0	0	0	0	0	0	0	0
CRSwNP, n	253	206	0	0	0	53	0	259
Deaths, n (%)	1 (<1)	0	0	0	0	0	0	0
Healthy volunteers, n	9	244	0	6	19	7	54	330
Deaths, n (%)	0	0	0	0	0	0	0	0

Source: 5.3.5.3, ISS Table 3.51
Abbreviations: EAP, Expanded Access Program; EGPA, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; EoE, eosinophilic esophagitis; IM, intramuscularly; PBO, placebo.
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, 40, 40/100, 125, 250 mg, and IM dose: 250 mg, as well as all patients enrolled in the mepolizumab HES EAP.

Note:
a. A subject who participated in more than 1 study and received different doses was counted once in each dose.
b. Studies included: Asthma - MEA114092, SB240563/001, SB240563/006, SB240563/017, SB240563/035, SB240563/036; Severe Asthma - 200363, 200862, 201312, 204471, 204959, 205667, MEA112997, 201810, MEA115575, MEA115588, MEA115661, MEA115666; HES - 200622, MHE100185, MHE100901, MHE104317, 205203; EoE - MEE103219, MEE103226; Atopic Dermatitis - 205050, SB240563/045; Healthy Volunteers - 204958, MEA115705, SB240563/018; EGPA - MEA115921, MEA116841, 201607; CRSwNP - MPP111782, 205687; COPD - MEA117106, MEA117113.

表 2.7.4.2-28 全体で 2 例以上に見られた死亡に至った重篤な有害事象（全試験統合グループ、安全性解析対象集団）

Preferred term	Number (%) Participants	
	PBO N=2087	Mepolizumab all doses N=4363
Any fatal SAE	30 (1)	74 (2)
COPD	5 (<1)	8 (<1)
Respiratory failure	0	8 (<1)
Asthma	0	4 (<1)
Acute respiratory failure	2 (<1)	1 (<1)
Dyspnea	0	2 (<1)
Pneumonia Aspiration	0	2 (<1)
Respiratory arrest	1 (<1)	1 (<1)
Pneumonia	4 (<1)	3 (<1)
Sepsis	0	5 (<1)
Bacterial sepsis	0	2 (<1)
Septic shock	0	2 (<1)
Cardiac arrest	2 (<1)	7 (<1)
Cardio-respiratory arrest	0	5 (<1)
Myocardial infarction	1 (<1)	4 (<1)
Cardiac failure congestive	0	3 (<1)
Acute myocardial infarction	1 (<1)	1 (<1)
Cardiac failure acute	0	2 (<1)
Cardiopulmonary failure	0	2 (<1)
Gastrointestinal hemorrhage	3 (<1)	0
Lung neoplasm malignant	0	2 (<1)
Multiple organ dysfunction syndrome	0	6 (<1)
Death	2 (<1)	2 (<1)
Sudden death	0	2 (<1)

Source: 5.3.5.3, ISS Table 3.37
205687: MedDRA Ver. 22.1/MedDRA J Ver. 22.1, 205687 + MPP111782: MedDRA Ver. 22.1/MedDRA J Ver. 22.1
Abbreviations: EGPA, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; EoE, eosinophilic esophagitis; PBO, placebo.
Note:
a. A subject who participated in more than 1 study and received different doses was counted once in each dose.
b. Studies included: Studies included: Asthma - MEA114092, SB240563/001, SB240563/006, SB240563/017, SB240563/035, SB240563/036; Severe Asthma - 200363, 200862, 201312, 204471, 204959, 205667, MEA112997, 201810, MEA115575, MEA115588, MEA115661, MEA115666; HES - 200622, MHE100185, MHE100901, MHE104317, 205203; EoE - MEE103219, MEE103226; Atopic Dermatitis - 205050, SB240563/045; Healthy Volunteers - 204958, MEA115705, SB240563/018; EGPA - MEA115921, MEA116841, 201607; CRSwNP - MPP111782, 205687; COPD MEA117106, MEA117113.

COPD：慢性閉塞性肺疾患、Respiratory failure：呼吸不全、Asthma：喘息、Acute respiratory failure：急性呼吸不全、Dyspnea：呼吸困難、Pneumonia Aspiration：誤嚥性肺炎、Respiratory arrest：呼吸停止、Pneumonia：肺炎、Sepsis：敗血症、Bacterial sepsis：細菌性敗血症、Septic shock：敗血症性ショック、Cardiac arrest：心停止、Cardio-respiratory arrest：心肺停止、Myocardial infarction：心筋梗塞、Cardiac failure congestive：うっ血性心不全、Acute myocardial infarction：急性心筋梗塞、Cardiac failure acute：急性心不全、Cardiopulmonary failure：心肺不全、Gastrointestinal hemorrhage：胃腸出血、Lung neoplasm malignant：肺の悪性新生物、Multiple organ dysfunction syndrome：多臓器機能不全症候群、Death：死亡、Sudden death：突然死

2.7.4.2.3.3. 死亡以外の重篤な有害事象

治験薬投与期間中にメポリズマブ全用量群及びプラセボ群でよく見られた死亡以外の重篤な有害事象の要約を表 2.7.4.2-29 に示した。また、全試験統合グループにおける治験薬投与期間中の死亡以外の重篤な有害事象の発現割合の要約を適応症及び用量別に示した（5.3.5.3. ISS Table 3.41）。

表 2.7.4.2-29 治験薬投与期間中に 6 例以上に見られた死亡以外の重篤な有害事象（全試験統合グループ、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred term	Number (%) Participants	
	PBO N=2087	Mepolizumab all doses N=4363
Any on-treatment non-fatal SAE	310 (15)	833 (19)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	169 (8)	358 (8)
Asthma	58 (3)	187 (4)
COPD	97 (5)	110 (3)
Dyspnea	0	15 (<1)
Acute respiratory failure	7 (<1)	9 (<1)
Respiratory failure	6 (<1)	8 (<1)
Pulmonary embolism	0	8 (<1)
Nasal polyps	0	8 (<1)
Pneumothorax	1 (<1)	7 (<1)
Infections and Infestations	93 (4)	290 (7)
Pneumonia	48 (2)	102 (2)
Cellulitis	4 (<1)	15 (<1)
Sepsis	2 (<1)	15 (<1)
Bronchitis	7 (<1)	13 (<1)
Influenza	5 (<1)	13 (<1)
Diverticulitis	0	13 (<1)
Urinary tract infection	3 (<1)	12 (<1)
Gastroenteritis	1 (<1)	11 (<1)
Lower respiratory tract infection	3 (<1)	10 (<1)
Appendicitis	1 (<1)	9 (<1)
Respiratory tract infection	1 (<1)	8 (<1)
Infective exacerbation of COPD	4 (<1)	6 (<1)
URTI	1 (<1)	6 (<1)
Cardiac Disorders	25 (1)	95 (2)
Atrial fibrillation	6 (<1)	17 (<1)
Myocardial infarction	1 (<1)	10 (<1)
Acute myocardial infarction	4 (<1)	9 (<1)
Cardiac failure congestive	2 (<1)	8 (<1)
Cardiac failure	1 (<1)	7 (<1)
Coronary artery disease	2 (<1)	5 (<1)
Gastrointestinal Disorders	9 (<1)	96 (2)
Abdominal pain	1 (<1)	12 (<1)
Diarrhea	0	12 (<1)
Abdominal pain upper	1 (<1)	6 (<1)
Injury, Poisoning and Procedural Complications	23 (1)	75 (2)
Foot fracture	1 (<1)	6 (<1)
Rib fracture	0	7 (<1)
Spinal compression fracture	1 (<1)	6 (<1)
Tendon rupture	1 (<1)	5 (<1)
Nervous System Disorders	13 (<1)	73 (2)
Syncope	2 (<1)	11 (<1)
Transient ischemic attack	2 (<1)	8 (<1)
Dizziness	1 (<1)	8 (<1)
Cerebrovascular accident	2 (<1)	5 (<1)

System Organ Class Preferred term	Number (%) Participants PBO N=2087	 Mepolizumab all doses N=4363
Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (Incl Cysts and Polyps)	16 (<1)	57 (1)
Prostate cancer	2 (<1)	8 (<1)
General Disorders and Administration Site Conditions	7 (<1)	52 (1)
Pyrexia	3 (<1)	11 (<1)
Chest pain	0	12 (<1)
Non-cardiac chest pain	3 (<1)	4 (<1)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	11 (<1)	52 (1)
Back pain	1 (<1)	10 (<1)
Intervertebral disc protrusion	1 (<1)	8 (<1)
Osteoarthritis	1 (<1)	5 (<1)
Vascular Disorders	9 (<1)	41 (<1)
Hypotension	2 (<1)	9 (<1)
Hypertension	2 (<1)	7 (<1)
Renal and Urinary Disorders	12 (<1)	39 (<1)
Acute kidney injury	2 (<1)	10 (<1)
Renal colic	2 (<1)	5 (<1)
Renal failure	1 (<1)	5 (<1)
Nephrolithiasis	4 (<1)	3 (<1)
Metabolism and Nutrition Disorders	7 (<1)	29 (<1)
Dehydration	2 (<1)	8 (<1)
Hyponatremia	2 (<1)	4 (<1)
Blood and Lymphatic System Disorders	5 (<1)	21 (<1)
Anemia	2 (<1)	8 (<1)
HES	2 (<1)	5 (<1)
Hepatobiliary Disorders	5 (<1)	23 (<1)
Cholelithiasis	3 (<1)	6 (<1)
Cholecystitis acute	1 (<1)	5 (<1)
Immune System Disorders	4 (<1)	22 (<1)
Anaphylactic reaction	1 (<1)	6 (<1)
EGPA	1 (<1)	5 (<1)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	2 (<1)	21 (<1)
Investigations	3 (<1)	14 (<1)
Reproductive System and Breast Disorders	3 (<1)	13 (<1)
Psychiatric Disorders	4 (<1)	12 (<1)
Endocrine Disorders	1 (<1)	6 (<1)

System Organ Class Preferred term	Number (%) Participants	
	PBO N=2087	Mepolizumab all doses N=4363
Eye Disorders	1 (<1)	6 (<1)

Source: 5.3.5.3, ISS Table 3.40
205687: MedDRA Ver. 22.1/MedDRA J Ver. 22.1, 205687 + MPP111782: MedDRA Ver. 22.1/MedDRA J Ver. 22.1
Abbreviations: EGPA, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; EoE, eosinophilic esophagitis; PBO, placebo; URTI, upper respiratory tract infection.
Note: A subject who participated in more than 1 study and received different doses was counted once in each dose.
Note: Studies included: Asthma - MEA114092, SB240563/001, SB240563/006, SB240563/017, SB240563/035, SB240563/036; Severe Asthma - 200363, 200862, 201312, 204471, 204959, 205667, MEA112997, 201810, MEA115575, MEA115588, MEA115661, MEA115666; HES - 200622, MHE100185, MHE100901, MHE104317, 205203; EoE - MEE103219, MEE103226; Atopic Dermatitis - 205050, SB240563/045; Healthy Volunteers - 204958, MEA115705, SB240563/018; EGPA - MEA115921, MEA116841, 201607; CRSwNP - MPP111782, 205687; COPD - MEA117106, MEA117113.
Asthma：喘息、COPD：慢性閉塞性肺疾患、Dyspnea：呼吸困難、Acute respiratory failure：急性呼吸不全、Respiratory failure：呼吸不全、Pulmonary embolism：肺塞栓症、Nasal polyps：鼻茸、Pneumothorax：気胸、Pneumonia：肺炎、Cellulitis：蜂巣炎、Sepsis：敗血症、Bronchitis：気管支炎、Influenza：インフルエンザ、Diverticulitis：憩室炎、Urinary tract infection：尿路感染、Gastroenteritis：胃腸炎、Lower respiratory tract infection：下気道感染、Appendicitis：虫垂炎、Respiratory tract infection：気道感染、Infective exacerbation of COPD：感染による COPD の増悪、URTI：上気道感染、Atrial fibrillation：心房細動、Myocardial infarction：心筋梗塞、Acute myocardial infarction：急性心筋梗塞、Cardiac failure congestive：うっ血性心不全、Cardiac failure：心不全、Coronary artery disease：冠動脈疾患、Abdominal pain：腹痛、Diarrhea：下痢、Abdominal pain upper：上腹部痛、Foot fracture：足骨折、Rib fracture：肋骨骨折、Spinal compression fracture：脊椎圧迫骨折、Tendon rupture：腱断裂、Syncope：失神、Transient ischemic attack：一過性脳虚血発作、Dizziness：浮動性めまい、Cerebrovascular accident：脳血管発作、Prostate cancer：前立腺癌、Pyrexia：発熱、Chest pain：胸痛、Non-cardiac chest pain：非心臓性胸痛、Back pain：背部痛、Intervertebral disc protrusion：椎間板突出、Osteoarthritis：変形性関節症、Hypotension：低血圧、Hypertension：高血圧、Acute kidney injury：急性腎障害、Renal colic：腎仙痛、Renal failure：腎不全、Nephrolithiasis：腎結石症、Dehydration：脱水、Hyponatremia：低ナトリウム血症、Anemia：貧血、HES：好酸球増加症候群、Cholelithiasis：胆石症、Cholecystitis acute：急性胆嚢炎、Anaphylactic reaction：アナフィラキシー反応、EGPA：好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

2.7.4.2.3.4. 実施中の試験で見られた有害事象

実施中の試験における重篤な有害事象の要約を本項に示した。

iCSR を作成済みの実施中の 2 試験［HES EAP 試験及び EGPA Long-term access program（LAP）試験 MEA116841／201607］は、iCSR のカットオフ日から 2020 年 6 月 1 日までに見られた重篤な有害事象を対象とした。iCSR を作成していない実施中の試験（201956 試験、201536 試験、及び 208657 試験）は、2020 年 6 月 1 日までに見られた重篤な有害事象を対象とした。

2.7.4.2.3.4.1. HES を対象とした実施中の試験

iCSR のカットオフ日までに、実施中の HES EAP 安全性解析対象集団に 359 例の被験者が含まれた。

iCSR のカットオフ日から 2020 年 6 月 1 日までに、74 例に 135 件の重篤な有害事象が見られた。10 例で重篤な有害事象による死亡が報告され、内訳は死亡 4 例、突然死 1 例、敗血症性ショック 1 例、心停止 1 例、コロナウイルス感染 1 例、大脳皮質基底核変性症 1 例、交通事故 1 例であった。本期間中に 3 例以上で見られた重篤な有害事象は、肺炎 8 例、状態悪化 6 例、マイコバクテリウム・アブセサス感染 1 例 5 件、胸痛 5 例、死亡 4 例、心不全 3 例、下痢 3 例であった。

2.7.4.2.3.4.2. 重度の喘息を対象とした実施中の試験

重度の喘息を対象に実施中の open-label、long-term access extension 試験である 201956 試験及び 201536 試験において、2020 年 6 月 1 日までにそれぞれ 511 例及び 131 例の被験者が登録された。

201956 試験及び 201536 試験で 2020 年 6 月 1 日までに、79 例に 89 件の重篤な有害事象が見られた。死亡に至った重篤な有害事象は見られなかった。201956 試験及び 201536 試験において、3 例以上に見られた重篤な有害事象は、喘息 33 例及び肺炎 8 例であった。

2.7.4.2.3.4.3. EGPA を対象とした実施中の試験

実施中の EGPA LAP MEA116841／201607 試験における直近の iCSR のカットオフ日（2019 年 9 月 23 日）までの安全性報告は、MEA116841／201607 試験の iCSR Section 6.に要約されている。iCSR のカットオフ時点までに 114 例の被験者が試験に登録された。

iCSR のカットオフ日から 2020 年 6 月 1 日までに、4 例に 6 件の重篤な有害事象が報告された。死亡に至った重篤な有害事象は見られなかった。また、EGPA LAP の MEA116841／201607 試験において、2 例以上に見られた重篤な有害事象はなかった。

2.7.4.2.3.4.4. COPD を対象とした実施中の試験

実施中のプラセボ対照 COPD 試験（208657 試験）において、2020 年 6 月 1 日までに、41 例の被験者が登録された。

2020 年 6 月 1 日までに 4 例に 5 件の重篤な有害事象が見られ、このうち 1 例が死亡に至った。当該症例は、治験薬の初回投与前にコロナウイルス感染が報告された。2 例以上に見られた重篤な有害事象は、慢性閉塞性肺疾患のみであった。

2.7.4.3. 臨床検査値の評価

209692 試験、及び海外の CRSwNP 試験の併合データの血液生化学、肝機能検査及び血液学的検査データを要約した。

2.7.4.3.1. 血液生化学検査

209692 試験の該当症例除外安全性解析対象集団（評価資料）における治療薬投与期間中又は投与後の血液生化学検査パラメータのベースラインからの平均変化量は、いずれの投与群も試験期間を通してわずかであった（5.3.5.1. 209692 試験 Additional analysis Table 13.53）。投与群を問わず、被験者の大半で血液生化学検査パラメータは基準値範囲内の変動であり、PCI に該当する被験者はなかった（5.3.5.1. 209692 試験 Additional analysis Table 13.56）。

メポリズマブ群では、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 3 例、肝酵素上昇及び肝機能異常各 1 例が、有害事象として報告された。これらはいずれも軽度であり、投与中止に至った被験者はなかった（5.3.5.1. 209692 試験 Additional analysis Table 13.5, Table 13.7, Table 13.26）。この結果は安全性解析対象集団（参考資料）の結果と一貫していた（5.3.5.1. 209692 試験 CSR Table 3.5, Table 3.7, Table 3.26, Table 3.53, Table 3.56）。

205687 試験及び MPP111782 試験の併合データにおいて、ベースラインから 10%以上変動した血液生化学検査パラメータは血糖値であり、血糖値が増加した被験者の割合はメポリズマブ全用量群 9%、プラセボ群 12%であった（5.3.5.3. ISS Table 3.86）。ベースライン以降のいずれかの時点で血液生化学検査パラメータが基準値範囲外となる割合は、MPP111782 試験の尿素を除き、メポリズマブ群 19%、プラセボ群 10%であり、投与群間で同程度であった。

2.7.4.3.1.1. 臨床的に重要である可能性のある血液生化学検査値異常

209692 試験の該当症例除外安全性解析対象集団（評価資料）において、事前に規定した PCI に合致する血液生化学検査のベースラインからの変化が見られた被験者はなかった（5.3.5.1. 209692 試験 Additional analysis Table 13.56）。なお、メポリズマブ群の 3 例で、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が見られたが、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なかった（5.3.5.1. 209692 試験 Additional analysis Table 13.5, Table 13.7, Table 13.26.）。この結果は、安全性解析対象集団（参考資料）の結果と一貫していた（5.3.5.1. 209692 試験 CSR Table 3.5, Table 3.7, Table 3.26, Table 3.56）。

205687 試験では、PCI に合致するベースラインからの変化が認められた被験者はなかった（5.3.5.3. ISS Table 3.62）。

MPP111782 試験では、プラセボ群 1 例で PCI に合致するベースラインからの変化が見られた。ベースライン時点及びベースライン以降の評価ポイントにおけるカルシウム値は、基準値範囲内であったが、Week 9 で PCI に合致するカルシウム高値を示した（5.3.5.3. ISS Table 3.62, 5.3.5.1. MPP111782 試験 CSR Listing 17, Listing 18）。

いずれの試験においても、有害事象と判断された血液生化学検査異常はなかった（5.3.5.1. 209692 試験 CSR Table 3.5, 5.3.5.3. ISS Table 3.14）。

2.7.4.3.1.2. 肝機能検査

209692 試験の該当症例除外安全性解析対象集団（評価資料）において、アラニンアミノトランスフェラーゼが上昇した被験者はメポリズマブ群 12 例（15%）、プラセボ群 9 例（11%）であり、プラセボ群に比べメポリズマブ群で多く見られた（5.3.5.1. 209692 試験 Additional analysis Table 13.55）。これは、プラセボ群に比べメポリズマブ群で、ベースライン時の ALT 値が高い値を示した被験者が多かったことが影響していると考えられた。メポリズマブ群 3 例（4%）、プラセボ群 1 例（1%）で ALT（アラニンアミノトランスフェラーゼ）値が ULN（基準値上限）の 3 倍以上を示したが、ALT が ULN の 3 倍以上かつビリルビン値が ULN の 2 倍以上を示した被験者はなかった（5.3.5.1. 209692 試験 Additional analysis Table 13.63, Figure 13.3）。

各投与群において、それぞれ 1 例で治験実施計画書に規定された肝モニタリングイベントが発生した。メポリズマブ群 1 例のイベントは消失し、中止基準に達することはなかった。プラセボ群 1 例のイベントは消失せず、試験を中止した（5.3.5.1. 209692 試験 Additional analysis Table 13.62）。この結果は、安全性解析対象集団（参考資料）の結果と一貫していた（5.3.5.1. 209692 試験 CSR Table 3.55, Table 3.62, Table 3.63, Figure3.3）。

海外の CRSwNP 試験において、治験実施計画書に規定された肝機能検査値に基づくモニタリング／中止基準に該当する肝機能検査値は認められなかった（5.3.5.3. ISS Table 3.65）。

2.7.4.3.2. 血液学的検査

血中好酸球数のデータは、209692 試験、205687 試験、及び MPP111782 試験のすべての試験において薬力学的評価項目であり、臨床薬理の概要に示した（2.7.2）。

209692 試験該当症例除外安全性解析対象集団（評価資料）において、メポリズマブ群 1 例で Week 8 で好酸球数の上昇を認めたが、これに関連する有害事象の報告はなく、また、ADA は陰性であった。本被験者は、メポリズマブを規定どおりに投与され、試験を完了した（5.3.5.1. 209692 試験 CSR Amendment 1 Section 9.3.2., Table 13.59）。

209692 試験では血液学的検査パラメータに関連する有害事象は報告されず、また、PCI に該当する被験者もなかった（5.3.5.1. 209692 試験 CSR Section 9.3.2., Table 13.60）。この結果は、安全性解析対象集団（参考資料）の結果と一貫していた（5.3.5.1. 209692 試験 CSR Section 9.3.2., Table 3.59, Table 3.60）。

海外の CRSwNP 試験では、血中好酸球数を除き、治験薬が血液学的検査パラメータに影響を及ぼしたことを示唆するエビデンスは認められなかった。ベースライン以降の血液学的検査パラメータは、投与群を問わず、被験者の大半で基準値範囲内の変動か、又は変化は認められなかった。ベースライン以降のいずれかの時点で血液学的検査パラメータが基準値範囲外となる割合は、好酸球及び白血球を除き、投与群間で同程度であった（5.3.5.1. 209692 試験 CSR Table 3.57, 5.3.5.3. ISS Table 3.63, Table 3.87）。

205687 試験では、メポリズマブ群の 1 例で事前に規定した PCI の低値の基準に合致する血液学的検査値変動が Week 4 で見られた［PCI の基準に合致したヘマトクリット低値（0.187）、ヘモグロビン低値（64 g/L）、白血球数低値（0.5×10^9 /L）、及び血小板数低値（4×10^9/L）］。これらの値はベースライン時及び Week 4 以降は、いずれも基準値範囲内であった。なお、白血球は、Week 24 時点で基準値下限を下回っていたが（3.3×10^9/L）、PCI の基準に該当しなかった。当該被験者では、口腔カンジダ症以外に、血液学的検査関連を含むその他の有害事象は認められなかった（5.3.5.1. 205687 試験 CSR Listing 2, Listing 15, Listing 16, Listing 48, 205687 試験 CSR Section 8.3.3.）。

また、205687 試験では、PCI には合致しないが治験薬投与期間中の有害事象と判断された血液学的検査異常が、メポリズマブ群で 5 例（貧血 4 例及び白血球減少症 1 例）見られた。いずれの事象も治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。すべて回復又は軽快し、治験薬の投与中止には至らなかった（5.3.5.3. ISS Table 3.14, 5.3.5.1. 205687 試験 CSR Lisitng 16）。貧血 4 例のうち、2 例は重篤な有害事象であり、残り 2 例は 1 例が重症度は軽度で、16 日後に回復した。もう 1 例の重症度は中等度であり、8 日後に回復した（5.3.5.1. 205687 試験 CSR Section 8.3.3.）。

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

2.7.4.4.1. バイタルサイン

209692 試験の該当症例除外安全性解析対処集団（評価資料）におけるベースライン時の平均収縮期血圧、拡張期血圧は、投与群を問わず、同程度であった。すべてのパラメータのベースラインからの変化量の平均値は小さく、治験薬がバイタルサインに明らかに影響したことを示唆するエビデンスは認められなかった（5.3.5.1. 209692 試験 Additional analysis Table 13.68）。この結果は、安全性解析対象集団（参考資料）の結果と一貫していた（5.3.5.1. 209692 試験 CSR Table 3.68）。

海外の CRSwNP 試験における収縮期血圧、拡張期血圧、及び脈拍数の平均値は、投与群を問わず、試験期間を通じてベースラインと同程度であった（5.3.5.3. ISS Table 3.70, Table 3.71）。

2.7.4.4.2. 心電図

209692 試験の該当症例除外安全性解析対象集団（評価資料）において、臨床的に意味のある ECG 異常を認めた被験者は、スクリーニング時はメポリズマブ群及びプラセボ群でそれぞれ 2 例（3%）、ベースライン時はメポリズマブ群 1 例（1%）、プラセボ群 2 例（2%）、Week24、Week52 は各投与群でそれぞれ 1 例（1%）であった（5.3.5.1. 209692 試験 Additional analysis Table 13.64）。

ECG パラメータのベースラインからの変化量の平均値は、投与群を問わず同様であった（5.3.5.1. 209692 試験 Additional analysis Table 13.65）。この結果は、安全性解析対象集団（参考資料）の結果と一貫していた（5.3.5.1. 209692 試験 CSR Section .9.3.4, Table 3.64, Table 3.65）。

205687 試験、及び MPP111782 試験において、ベースライン時点及びベースライン以降の来院時における ECG は、大半の被験者で正常であった。ECG の結果は、それぞれの CSR に要約した（ 205687 試験 CSR Section 8.5., MPP111782 試験 CSR Section 9.5., 5.3.5.3. ISS Table 3.67）。試験期間中に臨床的に意味のある ECG 異常が見られた被験者はなかった。

2.7.4.4.2.1. 補正 QT 間隔（QTc）

治験薬投与期間中及び治験薬投与期間後の QTc 間隔の最大値及びベースラインからの変化量の最大値を表 2.7.4.4-1 及び表 2.7.4.4-2 に示した。

209692 試験

該当症例除外安全性解析対象集団（評価資料）において、投与群を問わず、被験者の多くはベースライン以降の最大 QTc 間隔に変化は見られないか、又は 450msec 以下に減少し、ベースラインからの変化量は 30msec 以下であった。メポリズマブ群の 1 例で、Week24 で QTcF 間隔がベースラインから 60msec を超えて延長し、500msec を超えた。その 3 週間後に実施した ECG は正常であり対応は取られなかった。この被験者は、試験を完了した。メポリズマブ群のもう 1 例で、Week52 に QTcF 間隔がベースラインより 60msec を超えて増加した。本被験者におけるベースラインの QTcF 値（342）は、他の測定時期の値に比べて低かっ

たが（スクリーニング時：409、Week24：409、Week52：421）、対応は取られなかった（5.3.5.1. 209692 試験 CSR Amendment 1 Section 9.3.4., Table 13.66, Table 13.67）。この結果は、安全性解析対象集団（参考資料）の結果と一貫していた（5.3.5.1. 209692 試験 CSR Section 9.3.4., Table 3.66, Table 3.67）。

海外の CRSwNP 試験

205687 試験において、治験実施計画書に規定された QTc 中止基準に該当した被験者はメポリズマブ群 3 例、プラセボ群 4 例であった。いずれも Week 52（治験薬の最終投与から 4 週間後）で認められた。後観察期間の ECG は得られなかった。これらの被験者で見られた有害事象は、本試験の他の被験者で見られた有害事象と比較して特筆すべきものはなかった。また、本試験において、QT 延長関連の有害事象は報告されなかった（5.3.5.1. 205687 試験 CSR Listing 16, Listing 51, 205687 試験 CSR Section 8.5.）。

MPP111782 試験において、治験実施計画書に規定された QTc 中止基準に該当した被験者はなかった。

表 2.7.4.4-1　治験薬投与期間中及び治験薬投与期間後の QTc 間隔の最大値及びベースラインからの変化量の最大値（209692 試験、該当症例除外安全性解析対象集団及び 205687 試験、安全性解析対象集団）

	209692		205687		205687 + MPP111782	
Category[a] n (%)	PBO N=83	Mepo 100 mg SC N=80	PBO N=201	Mepo 100 mg SC N=206	PBO N=253	Mepo all doses N=259
QTcF Interval, aggregate (msec), n	83	79	140	136	140	136
No Change or Decrease to ≤450	81 (98)	78 (99)	133 (95)	134 (99)	133 (95)	134 (99)
Increase To >450 to ≤480	2 (2)	1 (1)	6 (4)	2 (1)	6 (4)	2 (1)
Increase To >480 to ≤500	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
Increase To >500	0	0	0	0	0	0
Increase of ≤30 msec	80 (96)	75 (95)	135 (96)	131 (96)	135 (96)	131 (96)
Increase of >30-60 msec	3 (4)	3 (4)	3 (2)	3 (2)	3 (2)	3 (2)
Increase of >60 msec	0	1 (1)	2 (1)	2 (1)	2 (1)	2 (1)
QTcB Interval, aggregate (msec), n	83	79	140	136	140	136
No Change or Decrease to ≤450	76 (92)	72 (91)	132 (94)	130 (96)	132 (94)	130 (96)
Increase To >450 to ≤480	5 (6)	6 (8)	6 (4)	5 (4)	6 (4)	5 (4)
Increase To >480 to ≤500	2 (2)	1 (1)	0	0	0	0
Increase To >500	0	1 (1)	2 (1)	1 (<1)	2 (1)	1 (<1)
Increase of ≤30 msec	74 (89)	70 (89)	133 (95)	130 (96)	133 (95)	130 (96)
Increase of >30-60 msec	8 (10)	8 (10)	5 (4)	4 (3)	5 (4)	4 (3)
Increase of >60 msec	1 (1)	1 (1)	2 (1)	2 (1)	2 (1)	2 (1)
QTc Correction Method Unspecified (msec), n	NA	NA	49	59	49	59
No Change or Decrease to ≤450	NA	NA	47 (96)	58 (98)	47 (96)	58 (98)
Increase To >450 to ≤480	NA	NA	2 (4)	1 (2)	2 (4)	1 (2)
Increase To >480 to <=500	NA	NA	0	0	0	0

Category[a] n (%)	209692		205687		205687 + MPP111782	
	PBO N=83	Mepo 100 mg SC N=80	PBO N=201	Mepo 100 mg SC N=206	PBO N=253	Mepo all doses N=259
Increase To >500	NA	NA	0	0	0	0
Increase of ≤30 msec	NA	NA	46 (94)	55 (93)	46 (94)	55 (93)
Increase of >30-60 msec	NA	NA	2 (4)	4 (7)	2 (4)	4 (7)
Increase of >60 msec	NA	NA	1 (2)	0	1 (2)	0

Source: 5.3.5.1, 209692 Additional analysis Table 13.66 and Table 13.67; 5.3.5.3, ISS Table 3.84
Abbreviations: Mepo, mepolizumab; msec, milliseconds; NA, not available; PBO, placebo; QTc, Corrected QT interval; QTcB, QTc corrected by Bazett's formula; QTcF, QTc corrected by Fridericia's formula; SC, subcutaneous.
a. Number of participants with values at the specified planned time.
Note: Maximum includes on-treatment and post-treatment scheduled, unscheduled and Early Withdrawal visits.
Note: An increase is defined as an increase in category relative to baseline category. Participants with missing baseline values are assumed to have baseline value <450. The summary contains a combination of machine read and calculated values.

表 2.7.4.4-2 治験薬投与期間中及び治験薬投与期間後の QTc 間隔の最大値及びベースラインからの変化量の最大値（209692 試験及び 205687 試験、安全性解析対象集団）

Category[a] n (%)	209692		205687		205687 + MPP111782	
	PBO N=85	Mepo 100 mg SC N=84	PBO N=201	Mepo 100 mg SC N=206	PBO N=253	Mepo all doses N=259
QTcF Interval, aggregate (msec), n	85	83	140	136	140	136
No Change or Decrease to ≤450	83 (98)	81 (98)	133 (95)	134 (99)	133 (95)	134 (99)
Increase To >450 to ≤480	2 (2)	1 (1)	6 (4)	2 (1)	6 (4)	2 (1)
Increase To >480 to ≤500	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
Increase To >500	0	1 (1)	0	0	0	0
Increase of ≤30 msec	82 (96)	77 (93)	135 (96)	131 (96)	135 (96)	131 (96)
Increase of >30-60 msec	3 (4)	4 (5)	3 (2)	3 (2)	3 (2)	3 (2)
Increase of >60 msec	0	2 (2)	2 (1)	2 (1)	2 (1)	2 (1)
QTcB Interval, aggregate (msec), n	85	83	140	136	140	136
No Change or Decrease to ≤450	78 (92)	75 (90)	132 (94)	130 (96)	132 (94)	130 (96)
Increase To >450 to ≤480	5 (6)	6 (7)	6 (4)	5 (4)	6 (4)	5 (4)
Increase To >480 to ≤500	2 (2)	1 (1)	0	0	0	0
Increase To >500	0	1 (1)	2 (1)	1 (<1)	2 (1)	1 (<1)
Increase of ≤30 msec	76 (89)	72 (87)	133 (95)	130 (96)	133 (95)	130 (96)
Increase of >30-60 msec	8 (9)	9 (11)	5 (4)	4 (3)	5 (4)	4 (3)
Increase of >60 msec	1 (1)	2 (2)	2 (1)	2 (1)	2 (1)	2 (1)
QTc Correction Method Unspecified (msec), n	NA	NA	49	59	49	59
No Change or Decrease to ≤450	NA	NA	47 (96)	58 (98)	47 (96)	58 (98)
Increase To >450 to ≤480	NA	NA	2 (4)	1 (2)	2 (4)	1 (2)
Increase To >480 to <=500	NA	NA	0	0	0	0
Increase To >500	NA	NA	0	0	0	0
Increase of ≤30 msec	NA	NA	46 (94)	55 (93)	46 (94)	55 (93)
Increase of >30-60 msec	NA	NA	2 (4)	4 (7)	2 (4)	4 (7)
Increase of >60 msec	NA	NA	1 (2)	0	1 (2)	0

Source: 5.3.5.1, 209692 CSR Table 3.66 and 3.67; 5.3.5.3, ISS Table 3.84
Abbreviations: Mepo, mepolizumab; msec, milliseconds; NA, not available; PBO, placebo; QTc, Corrected QT interval; QTcB, QTc corrected by Bazett's formula; QTcF, QTc corrected by Fridericia's formula; SC, subcutaneous.
a. Number of participants with values at the specified planned time.

Note: Maximum includes on-treatment and post-treatment scheduled, unscheduled and Early Withdrawal visits.
Note: An increase is defined as an increase in category relative to baseline category. Participants with missing baseline values are assumed to have baseline value <450. The summary contains a combination of machine read and calculated values.

2.7.4.4.3. 免疫原性の結果

209692 試験の該当症例除外安全性解析対象集団（評価資料）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）。

メポリズマブ群の ADA 陽性の 4 例で見られた有害事象を 5.3.5.1. 209692 試験 Additional analysis Table 13.12 に示した。ADA 陽性がメポリズマブの安全性プロファイルに影響を及ぼしたことを示唆するエビデンスは認められなかった（5.3.5.1. 209692 試験 CSR Amendment 1 Section 9.4.）。

安全性解析対象集団（参考資料）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%（4/84 例）、プラセボ群 5%（4/85 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 CSR Table 3.70）。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 CSR Table 3.72）。

メポリズマブ群の ADA 陽性の 4 例で見られた有害事象を 5.3.5.1. 209692 試験 CSR Table 3.12 に示した。ADA 陽性がメポリズマブの安全性プロファイルに影響を及ぼしたことを示唆するエビデンスは認められなかった（5.3.5.1. 209692 試験 CSR Section 9.4.）。

205687 試験及び MPP111782 試験の併合データにおいて、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、メポリズマブ全用量群 2%（6/249 例）、プラセボ群 3%（6/237 例）であった。メポリズマブ全用量群で見られた ADA 陽性の被験者の抗体価は 32 以下であり、メポリズマブの全適応症と同様であった。中和抗体陽性の被験者はいなかった（5.3.5.3. ISS Table 3.72, Table 3.73, Table 3.74）。

205687 試験においてベースライン以降にいずれかの時点で ADA 陽性となった被験者 8 例（メポリズマブ群 5 例及びプラセボ群 3 例）で治験薬投与期間中に 1 件以上の有害事象が報告された。2 例以上で見られた有害事象は急性副鼻腔炎、頭痛、及び鼻炎であり、いずれの事象もメポリズマブ群及びプラセボ群でそれぞれ 1 例ずつの報告であった（5.3.5.1. 205687 試験 CSR Table 3.10）。

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

205678 試験及び MPP111782 試験では、治験薬投与期間中の有害事象を性別、年齢及び人種の内因性因子別に要約した（それぞれ 2.7.4.5.1.1、2.7.4.5.1.2）。

2.7.4.5.1.1. 性別の有害事象

205687 試験及び MPP111782 試験の併合データにおける各性別の有害事象の発現割合は、メポリズマブ全用量群及びプラセボ群で同程度であった。最もよく見られた有害事象は、投与群を問わず、いずれの性別も頭痛及び上咽頭炎であった（表 2.7.4.5-1）。

表 2.7.4.5-1 いずれかの投与群で 10%以上に見られた性別の治験薬投与期間中の有害事象（海外の CRSwNP 試験、安全性解析対象集団）

Preferred Term, n, (%)	205687		205687 + MPP111782[a]	
	PBO N=201	Mepo 100 mg SC N=206	PBO N=253	Mepo all doses N=259
Female				
n	76	67	93	80
Any Event	67 (88)	60 (90)	82 (88)	73 (91)
Headache	22 (29)	17 (25)	31 (33)	21 (26)
Nasopharyngitis	17 (22)	11 (16)	20 (22)	12 (15)
Epistaxis	9 (12)	7 (10)	10 (11)	7 (9)
Acute sinusitis	2(3)	7(10)	2(2)	7(9)
Oropharyngeal pain	7 (9)	6 (9)	9 (10)	6 (8)
Back pain	8(11)	6(9)	8(9)	8(10)
Sinusitis	10 (13)	5 (7)	11 (12)	5 (6)
Asthma	11 (14)	2 (3)	12 (13)	2 (3)
Male				
n	125	139	160	179
Any Event	101 (81)	109 (78)	128 (80)	136 (76)
Nasopharyngitis	29 (23)	41 (29)	38 (24)	50 (28)
Headache	22 (18)	20 (14)	33 (21)	29 (16)
Sinusitis	12(10)	5(4)	13(8)	6(3)

Source: 5.3.5.3, ISS Table 3.30
205687: MedDRA Ver. 22.1/MedDRA J Ver. 22.1, 205687 + MPP111782: MedDRA Ver. 22.1/MedDRA J Ver. 22.1
Abbreviations: Mepo, mepolizumab; PBO, placebo.
a. Integrated data from CRSwNP studies 205687 and MPP111782.
Headache：頭痛、Nasopharyngitis：上咽頭炎、Epistaxis：鼻出血、Acute sinusitis：急性副鼻腔炎、Oropharyngeal pain：口腔咽頭痛、Back pain ：背部痛、Sinusitis：副鼻腔炎、Asthma：喘息、Sinusitis：副鼻腔炎

2.7.4.5.1.2. 年齢別の有害事象

205687 試験及び MPP111782 試験の併合データでは、いずれの投与群も被験者の大半が 18～64 歳であった（表 2.7.4.5-2）。この年齢層における治験薬投与期間中の有害事象の発現割合は、205687 試験及び MPP111782 試験の併合データの安全性解析対象集団全体と同程度であり、多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。

205687 試験及び MPP111782 試験の併合データにおいて、65 歳以上の被験者は、メポリズマブ全用量群 35 例、プラセボ群 32 例であり、治験薬投与期間中の有害事象の発現割合は、それぞれ 77%、81%であった（表 2.7.4.5-2）。65 歳以上で最もよく見られた有害事象は、いずれの投与群も上咽頭炎であった。

表 2.7.4.5-2　いずれかの投与群の 10%以上に見られた年齢別の治験薬投与期間中の有害事象（海外の CRSwNP 試験、安全性解析対象集団）

Preferred Term, n, (%)	205687		205687 + MPP111782[a]	
	PBO N=201	Mepo 100 mg SC N=206	PBO N=253	Mepo all doses N=259
18-64 Years of Age				
n	174	177	221	224
Any Event	146 (84)	147 (83)	184 (83)	182 (81)
Nasopharyngitis	43 (25)	47 (27)	53 (24)	55 (25)
Headache	43 (25)	33 (19)	62 (28)	44 (20)
Sinusitis	18(10)	9(5)	20(9)	10(4)
≥65 Years of Age				
n	27	29	32	35
Any Event	22 (81)	22 (76)	26 (81)	27 (77)
Nasopharyngitis	3 (11)	5 (17)	5 (16)	7 (20)
Headache	1 (4)	4 (14)	2 (6)	6 (17)
Back pain	2 (7)	4 (14)	2 (6)	4 (11)
Upper respiratory tract infection	1 (4)	3 (10)	2 (6)	4 (11)
Pneumonia	0	3(10)	1(3)	3(9)
Hypertension	3 (11)	1 (3)	4 (13)	1 (3)
Sinusitis	4 (15)	1 (3)	4 (13)	1 (3)
Nasal polyps	4 (15)	0	4 (13)	0

Source: 5.3.5.3, ISS Table 3.29
205687: MedDRA Ver. 22.1/MedDRA J Ver. 22.1, 205687 + MPP111782: MedDRA Ver. 22.1/MedDRA J Ver. 22.1
Abbreviations: Mepo, mepolizumab; PBO, placebo.
a. Integrated data from CRSwNP studies 205687 and MPP111782.
Nasopharyngitis：上咽頭炎、Headache：頭痛、Sinusitis：副鼻腔炎、Back pain：背部痛、Upper respiratory tract infection：上気道感染、Pneumonia：肺炎、Hypertension：高血圧、Sinusitis：副鼻腔炎、Nasal polyps：鼻茸

2.7.4.5.1.3.　人種

海外の CRSwNP 試験における被験者の 94%は白人であった。これらの被験者における治験薬投与期間中の有害事象の発現割合や最もよく見られた SOC 及び PT は、海外の CRSwNP 試験の安全性解析対象集団全体と同様であった（5.3.5.3. ISS Table 3.31）。

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

2.7.4.5.1.4.1.　曝露

209692 試験の該当症例除外安全性解析対象集団（評価資料）に組み入れられた日本人 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（5.3.5.1. 209692 試験 Additional analysis Table 130.1）。

安全性解析対象集団（参考資料）に組み入れられた日本人 91 例のうち、45 例がメポリズマブの投与を 1 回以上受け、46 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 44.59 人年、プラセボ群 41.84 人年であった（5.3.5.1. 209692 試験 CSR Table 30.1）。

2.7.4.5.1.4.2. 安全性の結果

209692 試験の該当症例除外安全性解析対象集団（評価資料）において、治験薬投与期間中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。日本人でよく見られた有害事象は、メポリズマブ群では COVID-19（15%）であり、次いで、上咽頭炎及び免疫反応（各 12%）であり、プラセボ群では COVID-19（14%）であり、次いで、ワクチン接種後発熱（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（表 2.7.4.5-3）。

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%）にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が見られ、プラセボ群では 3 例（7%）に錯感覚、投与部位反応、COVID-19 各 1 例が見られた（5.3.5.1. 209692 試験 Additional analysis Table 130.4）。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（5%）に乳癌及び喘息各 1 例が報告された（5.3.5.1. 209692 試験 Additional analysis Table 130.6）。

安全性解析対象集団（参考資料）の治験薬投与期間中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 39 例（87%）、プラセボ群で 35 例（76%）であり、メポリズマブ群でやや高かった。日本人でよく見られた有害事象は、メポリズマブ群では COVID-19（13%）であり、次いで、上咽頭炎及び免疫反応（各 11%）であり、プラセボ群では COVID-19（13%）であり、次いで、ワクチン接種後発熱（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（表 2.7.4.5-4）。

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%）にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が見られ、プラセボ群では 3 例（7%）に錯感覚、投与部位反応、COVID-19 各 1 例が見られた（5.3.5.1. 209692 試験 CSR Table 30.4）。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（5.3.5.1. 209692 試験 CSR Table 30.6）。

表 2.7.4.5-3　いずれかの投与群で 3%以上に見られた治験薬投与期間中の有害事象（209692 試験、該当症例除外安全性解析対象集団の日本人部分集団）

Preferred Term, n (%)	**PBO N=83**	**Mepo 100 mg SC N=80**
Number of subjects	44	41
Any Event	35 (80)	36 (88)
COVID-19	6 (14)	6 (15)
Nasopharyngitis	3 (7)	5 (12)

Preferred Term, n (%)	PBO N=83	Mepo 100 mg SC N=80
Immunisation reaction	3 (7)	5 (12)
Pyrexia	2 (5)	3 (7)
Vaccination site pain	2 (5)	3 (7)
Diarrhoea	1 (2)	3 (7)
Otitis media	2 (5)	2 (5)
Conjunctivitis	0	2 (5)
Vaccination site reaction	0	2 (5)
Post vaccination fever	4 (9)	2 (5)
Dental caries	0	2 (5)
Back pain	3 (7)	2 (5)
Myalgia	0	2 (5)
Eczema	2 (5)	2 (5)
Alanine aminotransferase increased	0	2 (5)
Hyperlipidaemia	0	2 (5)
Arthralgia	2 (5)	1 (2)
Headache	2 (5)	1 (2)
Acute sinusitis	3 (7)	0
Gastroenteritis	2 (5)	0
Administration site reaction	2 (5)	0
Contusion	2 (5)	0
Stomatitis	3 (7)	0
Asthma	3 (7)	0
Oropharyngeal pain	2 (5)	0

Source: 5.3.5.1, 209692 Additional analysis Table 130.3
MedDRA Ver. 26.0/MedDRA J Ver. 26.0
Abbreviations: Mepo, mepolizumab; SC, subcutaneous; PBO, placebo.
COVID-19：COVID-19、Nasopharyngitis：上咽頭炎、Immunisation reaction：免疫反応、Pyrexia：発熱、Vaccination site pain：ワクチン接種部位疼痛、Diarrhoea：下痢、Otitis media：中耳炎、Conjunctivitis：結膜炎、Vaccination site reaction：ワクチン接種部位反応、Post vaccination fever：ワクチン接種後発熱、Dental caries：齲歯、Back pain：背部痛、Myalgia：筋肉痛、Eczema：湿疹、Alanine aminotransferase increased：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、Hyperlipidaemia：高脂血症、Arthralgia：関節痛、Headache：頭痛、Acute sinusitis：急性副鼻腔炎、Gastroenteritis：胃腸炎、Administration site reaction：投与部位反応、Contusion：挫傷、Stomatitis：口内炎、Asthma：喘息、Oropharyngeal pain：口腔咽頭痛

表 2.7.4.5-4　いずれかの投与群で 3%以上に見られた治験薬投与期間中の有害事象（209692 試験、安全性解析対象集団の日本人部分集団）

Preferred Term, n (%)	PBO N=85	Mepo 100 mg SC N=84
Number of subjects	46	45
Any Event	35 (76)	39 (87)
COVID-19	6 (13)	6 (13)
Nasopharyngitis	3 (7)	5 (11)
Immunisation reaction	3 (7)	5 (11)
Pyrexia	2 (4)	3 (7)
Vaccination site pain	2 (4)	3 (7)
Diarrhoea	1 (2)	3 (7)
Otitis media	2 (4)	2 (4)
Conjunctivitis	0	2 (4)
Vaccination site reaction	0	2 (4)
Post vaccination fever	4 (9)	2 (4)

Preferred Term, n (%)	PBO N=85	Mepo 100 mg SC N=84
Dental caries	0	2 (4)
Back pain	3 (7)	2 (4)
Myalgia	0	2 (4)
Eczema	2 (4)	2 (4)
Alanine aminotransferase increased	0	2 (4)
Hyperlipidaemia	0	2 (4)
Arthralgia	2 (4)	1 (2)
Headache	2 (4)	1 (2)
Acute sinusitis	3 (7)	0
Gastroenteritis	2 (4)	0
Administration site reaction	2 (4)	0
Contusion	2 (4)	0
Stomatitis	3 (7)	0
Asthma	3 (7)	0
Oropharyngeal pain	2 (4)	0

Source: 5.3.5.1, 209692 CSR Table 30.3
MedDRA Ver. 26.0/MedDRA J Ver. 26.0
Abbreviations: Mepo, mepolizumab; SC, subcutaneous; PBO, placebo.
COVID-19：COVID-19、Nasopharyngitis：上咽頭炎、Immunisation reaction：免疫反応、Pyrexia：発熱、Vaccination site pain：ワクチン接種部位疼痛、Diarrhoea：下痢、Otitis media：中耳炎、Conjunctivitis：結膜炎、Vaccination site reaction：ワクチン接種部位反応、Post vaccination fever：ワクチン接種後発熱、Dental caries：齲歯、Back pain：背部痛、Myalgia：筋肉痛、Eczema：湿疹、Alanine aminotransferase increased：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、Hyperlipidaemia：高脂血症、Arthralgia：関節痛、Headache：頭痛、Acute sinusitis：急性副鼻腔炎、Gastroenteritis：胃腸炎、Administration site reaction：投与部位反応、Contusion：挫傷、Stomatitis：口内炎、Asthma：喘息、Oropharyngeal pain：口腔咽頭痛

また、該当症例除外安全性解析対象集団（評価資料）の日本人で見られた注目すべき有害事象は、メポリズマブ群では感染症のみであり、プラセボ群では、感染症、局所性注射部位反応、潜在性日和見感染及び悪性腫瘍であった（5.3.5.1. 209692 試験 Additional analysis Table 130.10）。

メポリズマブ群において、感染症は 18 例（44%）に見られた。プラセボ群における注目すべき有害事象の発現状況は、感染症 17 例（39%）、局所性注射部位反応 2 例（5%）、潜在性日和見感染及び悪性腫瘍各 1 例（2%）であった（5.3.5.1. 209692 試験 Additional analysis Table 130.10）。

209692 試験の該当症例除外安全性解析対象集団（評価資料）において、日本人部分集団の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。

ITT 集団（参考資料）の日本人で見られた注目すべき有害事象は、メポリズマブ群では感染症のみであり、プラセボ群では、感染症、局所性注射部位反応、潜在性日和見感染及び悪性腫瘍であった。

メポリズマブ群において、感染症は 19 例（42%）に見られた。プラセボ群における注目すべき有害事象の発現状況は、感染症 17 例（37%）、局所性注射部位反応 2 例（4%）、潜在性日和見感染及び悪性腫瘍各 1 例（2%）であった（5.3.5.1. 209692 試験 CSR Table 30.10）。

209692 試験の安全性解析対象集団（参考資料）において、日本人部分集団の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。

2.7.4.5.1.4.3. 自己投与

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 試験の該当症例除外安全性解析対象集団（評価資料）において自己投与を行った日本人被験者は、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。有害事象の内訳は、メポリズマブ群では COVID-19、肝酵素上昇及び背部痛各 1 例、プラセボ群では COVID-19 が 2 例、急性副鼻腔炎、胃腸炎、歯嚢胞、発熱、免疫反応、頭痛及び鼻閉各 1 例であった。重篤な有害事象はなかった（表 2.7.4.5-5、5.3.5.1. 209692 試験 Additional analysis Table 130.53）。

安全性解析対象集団（参考資料）において自己投与を行った日本人被験者は、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。有害事象の内訳は、メポリズマブ群では COVID-19、肝酵素上昇及び背部痛各 1 例、プラセボ群では COVID-19 が 2 例、急性副鼻腔炎、胃腸炎、歯嚢胞、発熱、免疫応答、頭痛及び鼻閉各 1 例であった。重篤な有害事象はなかった（表 2.7.4.5-6、5.3.5.1. 209692 試験 CSR Table 30.53）。

表 2.7.4.5-5 最初の自己投与後に見られた有害事象（209692 試験、該当症例除外安全性解析対象集団の日本人部分集団）

System Organ Class Preferred Term, n (%)	PBO N=10	Mepo 100 mg SC N=8
Any Event	6 (60)	2 (25)
Infections and infestations	3 (30)	1 (13)
COVID-19	2 (20)	1 (13)
Acute sinusitis	1 (10)	0
Gastroenteritis	1 (10)	0
Gastrointestinal disorders	1 (10)	0
Dental cyst	1 (10)	0
General disorders and administration site conditions	1 (10)	0
Pyrexia	1 (10)	0
Injury, poisoning and procedural complications	1 (10)	0
Immunisation reaction	1 (10)	0
Investigations	0	1 (13)
Hepatic enzyme increased	0	1 (13)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	1 (13)
Back pain	0	1 (13)
Nervous system disorders	1 (10)	0
Headache	1 (10)	0

System Organ Class Preferred Term, n (%)	PBO N=10	Mepo 100 mg SC N=8
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (10)	0
Nasal congestion	1 (10)	0

Source: 5.3.5.1, 209692 Additional analysis Table 130.52
MedDRA Ver. 26.0/MedDRA J Ver. 26.0
Abbreviations: Mepo, mepolizumab; SC, subcutaneous; PBO, placebo.
Infections and infestations：感染症および寄生虫症、COVID-19：COVID-19、Acute sinusitis：急性副鼻腔炎、Gastroenteritis：胃腸炎、Gastrointestinal disorders：胃腸障害、Dental cyst：歯嚢胞、General disorders and administration site conditions：一般・全身障害および投与部位の状態、Pyrexia：発熱、Injury, poisoning and procedural complications：傷害、中毒および処置合併症、Immunisation reaction：免疫反応、Investigations：臨床検査、Hepatic enzyme increased：肝酵素上昇、Musculoskeletal and connective tissue disorders：筋骨格系および結合組織障害、Back pain：背部痛、Nervous system disorders：神経系障害、Headache：頭痛、Respiratory, thoracic and mediastinal disorders：呼吸器、胸郭および縦隔障害、Nasal congestion：鼻閉

表 2.7.4.5-6　最初の自己投与後に見られた有害事象（209692 試験、安全性解析対象集団の日本人部分集団）

System Organ Class Preferred Term, n (%)	PBO N=10	Mepo 100 mg SC N=8
Any Event	6 (60)	2 (25)
Infections and infestations	3 (30)	1 (13)
COVID-19	2 (20)	1 (13)
Acute sinusitis	1 (10)	0
Gastroenteritis	1 (10)	0
Gastrointestinal disorders	1 (10)	0
Dental cyst	1 (10)	0
General disorders and administration site conditions	1 (10)	0
Pyrexia	1 (10)	0
Injury, poisoning and procedural complications	1 (10)	0
Immunisation reaction	1 (10)	0
Investigations	0	1 (13)
Hepatic enzyme increased	0	1 (13)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	1 (13)
Back pain	0	1 (13)
Nervous system disorders	1 (10)	0
Headache	1 (10)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (10)	0
Nasal congestion	1 (10)	0

Source: 5.3.5.1, 209692 CSR Table 30.52
MedDRA Ver. 26.0/MedDRA J Ver. 26.0
Abbreviations: Mepo, mepolizumab; SC, subcutaneous; PBO, placebo.
Infections and infestations：感染症および寄生虫症、COVID-19：COVID-19、Acute sinusitis：急性副鼻腔炎、Gastroenteritis：胃腸炎、Gastrointestinal disorders：胃腸障害、Dental cyst：歯嚢胞、General disorders and administration site conditions：一般・全身障害および投与部位の状態、Pyrexia：発熱、Injury, poisoning and procedural complications：傷害、中毒および処置合併症、Immunisation reaction：免疫反応、Investigations：臨床検査、Hepatic enzyme increased：肝酵素上昇、Musculoskeletal and connective tissue disorders：筋骨格系および結合組織障害、Back pain：背部痛、Nervous system disorders：神経系障害、Headache：頭痛、Respiratory, thoracic and mediastinal disorders：呼吸器、胸郭および縦隔障害、Nasal congestion：鼻閉

2.7.4.5.2.　外因性要因

209692 試験は COVID-19 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、本パンデミックより前に完了した。

209692 試験の該当症例除外安全性解析対象集団（評価資料）における COVID-19 の有害事象、死亡及び死亡以外の重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象、試験中止に至った有害事象、及び最大重症度別の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）。この結果は、安全性解析対象集団の結果と一貫していた（参考資料、5.3.5.1 209692 試験 CSR Table 3.52）。

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 試験の併合データ試験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。

2.7.4.5.2.1. INCS 使用有無別の安全性

209692 試験の該当症例除外安全性解析対象集団（評価資料）において、標準治療として INCS を使用していた被験者（INCS 使用）における有害事象の発現割合は、メポリズマブ群 83%（48/58 例）、プラセボ群 80%（51/64 例）であった。また、標準治療として INCS を使用していない被験者（INCS 不使用）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 2.7.4.5-7）。なお、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 例が報告された。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 試験の該当症例除外安全性解析対象集団（評価資料）において、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。

安全性解析対象集団（参考資料）において、標準治療として INCS を使用していた被験者（INCS 使用）における有害事象の発現割合は、メポリズマブ群 82%（50/61 例）、プラセボ群 80%（51/64 例）であった。また、標準治療として INCS を使用していない被験者（INCS 不使用）における有害事象は、メポリズマブ群 78%（18/23 例）、プラセボ群 62%（13/21 例）であった（表 2.7.4.5-8）。なお、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 例が報告された。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（10%）に喘息、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎及び類天疱瘡各 1 例（5%）が報告された（5.3.5.1. 209692 試験 CSR Table 3.15.）。

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 44%、プラセボ群 44%、INCS 不使用例

ではメポリズマブ群 43%、プラセボ群 33%であった（5.3.5.1. 209692 試験 CSR Table 3.32.）。

209692 試験の安全性解析対象集団（参考資料）において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。

表 2.7.4.5-7　標準治療としての INCS 使用／不使用の部分集団における有害事象（209692 試験、該当症例除外安全性解析対象集団）

	Background INCS use		No background INCS use	
Preferred Term, n (%)	**PBO N=83**	**Mepo 100 mg SC N=80**	**PBO N=83**	**Mepo 100 mg SC N=80**
n	64	58	19	22
Any Event	51 (80)	48 (83)	13 (68)	17 (77)
COVID-19	11 (17)	11 (19)	4 (21)	4 (18)
Headache	5 (8)	6 (10)	1 (5)	0
Nasopharyngitis	9 (14)	5 (9)	0	2 (9)
Cough	1 (2)	3 (5)	0	0
Respiratory disorder	1 (2)	3 (5)	0	0
Diarrhoea	1 (2)	3 (5)	0	1 (5)
Vaccination site pain	2 (3)	3 (5)	0	0
Immunisation reaction	2 (3)	3 (5)	1 (5)	2 (9)
Otitis media acute	1 (2)	2 (3)	0	0
Bronchitis	0	2 (3)	0	0
Otitis media	0	2 (3)	2 (11)	0
Oropharyngeal pain	1 (2)	2 (3)	1 (5)	0
Nasal polyps	0	2 (3)	0	0
Chronic gastritis	0	2 (3)	0	0
Dental caries	0	2 (3)	0	0
Pyrexia	3 (5)	2 (3)	1 (5)	1 (5)
Vaccination site reaction	0	2 (3)	0	0
Back pain	5 (8)	2 (3)	0	1 (5)
Arthralgia	1 (2)	2 (3)	1 (5)	1 (5)
Conjunctivitis allergic	0	2 (3)	0	0
Conjunctivitis	1 (2)	1 (2)	0	1 (5)
Respiratory tract infection	1 (2)	1 (2)	0	1 (5)
Rhinitis	1 (2)	1 (2)	0	0
Coronavirus infection	0	1 (2)	0	0
Cystitis	0	1 (2)	0	0
Gingivitis	0	1 (2)	0	0
Helicobacter infection	0	1 (2)	0	0
Hordeolum	0	1 (2)	0	0
Oesophageal candidiasis	0	1 (2)	0	0
Oral candidiasis	0	1 (2)	0	0
Oral herpes	0	1 (2)	0	0
Otitis externa	0	1 (2)	0	0
Pulpitis dental	0	1 (2)	1 (5)	0
Asthma	3 (5)	1 (2)	2 (11)	0
Dysphonia	0	1 (2)	0	0

Preferred Term, n (%)	Background INCS use		No background INCS use	
	PBO N=83	Mepo 100 mg SC N=80	PBO N=83	Mepo 100 mg SC N=80
Nasal mucosal disorder	0	1 (2)	0	0
Dizziness	5 (8)	1 (2)	0	1 (5)
Carpal tunnel syndrome	0	1 (2)	0	0
Facial paralysis	0	1 (2)	0	0
Haemorrhoids	1 (2)	1 (2)	0	0
Abdominal discomfort	0	1 (2)	0	0
Abdominal pain upper	0	1 (2)	0	0
Gastrooesophageal reflux disease	0	1 (2)	0	0
Glossitis	0	1 (2)	0	0
Large intestine polyp	0	1 (2)	0	0
Facial pain	0	1 (2)	0	0
Fatigue	0	1 (2)	0	0
Pain	0	1 (2)	0	0
Bone pain	0	1 (2)	0	0
Groin pain	0	1 (2)	0	0
Myalgia	0	1 (2)	0	1 (5)
Periarthritis	0	1 (2)	0	0
Plantar fasciitis	0	1 (2)	0	0
Spinal stenosis	0	1 (2)	0	0
Post vaccination fever	3 (5)	1 (2)	1 (5)	1 (5)
Injury corneal	0	1 (2)	0	0
Limb injury	0	1 (2)	0	0
Scratch	0	1 (2)	0	0
Skin laceration	0	1 (2)	0	0
Eczema	2 (3)	1 (2)	1 (5)	1 (5)
Pruritus	0	1 (2)	0	0
Hypertension	4 (6)	1 (2)	0	1 (5)
Alanine aminotransferase increased	0	1 (2)	0	2 (9)
Blood glucose increased	0	1 (2)	0	0
Hepatic enzyme increased	0	1 (2)	0	0
Urine leukocyte esterase positive	0	1 (2)	0	0
Hyperlipidaemia	0	0	0	1 (5)
Ventricular extrasystoles	0	1 (2)	0	0
Vertigo positional	0	1 (2)	0	0
Xerophthalmia	0	1 (2)	0	0
Hepatic function abnormal	0	1 (2)	0	0
Depression	0	1 (2)	0	0
Device failure	0	1 (2)	0	0
Calculus urinary	0	1 (2)	0	0
Acute sinusitis	2 (3)	0	1 (5)	0
Upper respiratory tract infection	2 (3)	0	0	0
Herpes zoster	1 (2)	0	0	0
Pyelonephritis acute	1 (2)	0	0	0
Respiratory tract infection viral	1 (2)	0	0	0
Suspected COVID-19	1 (2)	0	0	0
Tinea pedis	1 (2)	0	0	0
Bronchitis chronic	1 (2)	0	0	0
Chronic rhinosinusitis with nasal polyps	1 (2)	0	1 (5)	0

Preferred Term, n (%)	Background INCS use		No background INCS use	
	PBO N=83	Mepo 100 mg SC N=80	PBO N=83	Mepo 100 mg SC N=80
Epistaxis	1 (2)	0	0	0
Nasal congestion	1 (2)	0	1 (5)	0
Nasal obstruction	1 (2)	0	0	0
Nasal pruritus	1 (2)	0	0	0
Oropharyngeal discomfort	1 (2)	0	0	0
Rhinitis allergic	1 (2)	0	0	1 (5)
Throat irritation	1 (2)	0	0	0
Wheezing	1 (2)	0	0	0
Paraesthesia	1 (2)	0	0	0
Post herpetic neuralgia	1 (2)	0	0	0
Taste disorder	1 (2)	0	0	0
Trigeminal neuralgia	1 (2)	0	0	0
Stomatitis	3 (5)	0	0	0
Abdominal pain	1 (2)	0	0	2 (9)
Constipation	1 (2)	0	0	0
Dental cyst	1 (2)	0	0	0
Food poisoning	1 (2)	0	0	0
Irritable bowel syndrome	1 (2)	0	0	0
Nausea	1 (2)	0	0	0
Periodontal disease	1 (2)	0	0	0
Toothache	1 (2)	0	0	0
Administration site reaction	2 (3)	0	0	0
Influenza like illness	1 (2)	0	0	0
Malaise	1 (2)	0	0	1 (5)
Thirst	1 (2)	0	0	0
Osteoarthritis	1 (2)	0	0	0
Tenosynovitis	1 (2)	0	0	0
Contusion	1 (2)	0	1 (5)	0
Facial bones fracture	1 (2)	0	0	0
Dry skin	1 (2)	0	0	0
Urticaria	1 (2)	0	0	0
Gout	1 (2)	0	0	0
Hyperuricaemia	1 (2)	0	0	0
Cardiac discomfort	1 (2)	0	0	0
Tinnitus	1 (2)	0	0	0
Drug-induced liver injury	1 (2)	0	0	0
Anxiety	1 (2)	0	0	0
Hypersensitivity	1 (2)	0	0	0
Breast cancer	1 (2)	0	0	0
Gastroenteritis	0	0	2 (11)	0
Enterocolitis viral	0	0	0	1 (5)
Influenza	0	0	1 (5)	0
Laryngitis	0	0	0	1 (5)
Tonsillitis	0	0	0	1 (5)
Patella fracture	0	0	0	1 (5)
Procedural pain	0	0	0	1 (5)
Rib fracture	0	0	0	1 (5)
Upper respiratory tract inflammation	0	0	0	1 (5)

Preferred Term, n (%)	Background INCS use		No background INCS use	
	PBO N=83	Mepo 100 mg SC N=80	PBO N=83	Mepo 100 mg SC N=80
Flank pain	0	0	0	1 (5)
Dermatitis	0	0	0	1 (5)
Pemphigoid	0	0	1 (5)	0
Seborrhoeic dermatitis	0	0	0	1 (5)
Superficial inflammatory dermatosis	0	0	0	1 (5)
Injection site pain	0	0	0	1 (5)
Aspartate aminotransferase increased	0	0	0	1 (5)
SARS-CoV-2 test positive	0	0	1 (5)	0
Neuralgia	0	0	1 (5)	0
Syncope	0	0	0	1 (5)
Vomiting	0	0	0	1 (5)
Vitamin A deficiency	0	0	1 (5)	0
Zinc deficiency	0	0	1 (5)	0
Insomnia	0	0	1 (5)	0
Nephrolithiasis	0	0	0	1 (5)
Ureterolithiasis	0	0	0	1 (5)
Benign prostatic hyperplasia	0	0	0	1 (5)

Source: 5.3.5.1, 209692 Additional analysis Table 13.6
MedDRA Ver. 26.0/MedDRA J Ver. 26.0
Abbreviations: INCS: intranasal corticosteroid, Mepo, mepolizumab; SC, subcutaneous; PBO, placebo.
COVID-19：COVID-19、Headache：頭痛、Nasopharyngitis：上咽頭炎、Cough：咳嗽、Respiratory disorder：呼吸障害、Diarrhoea：下痢、Vaccination site pain：ワクチン接種部位疼痛、Immunisation reaction：免疫反応、Otitis media acute：急性中耳炎、Bronchitis：気管支炎、Otitis media：中耳炎、Oropharyngeal pain：口腔咽頭痛、Nasal polyps：鼻茸、Chronic gastritis：慢性胃炎、Dental caries：齲歯、Pyrexia：発熱、Vaccination site reaction：ワクチン接種部位反応、Back pain：背部痛、Arthralgia：関節痛、Conjunctivitis allergic：アレルギー性結膜炎、Conjunctivitis：結膜炎、Respiratory tract infection：気道感染、Rhinitis：鼻炎、Coronavirus infection：コロナウイルス感染、Cystitis：膀胱炎、Gingivitis：歯肉炎、Helicobacter infection：ヘリコバクター感染、Hordeolum：麦粒腫、Oesophageal candidiasis：食道カンジダ症、Oral candidiasis：口腔カンジダ症、Oral herpes：口腔ヘルペス、Otitis externa：外耳炎、Pulpitis dental：歯髄炎、Asthma：喘息、Dysphonia：発声障害、Nasal mucosal disorder：鼻粘膜障害、Dizziness：浮動性めまい、Carpal tunnel syndrome：手根管症候群、Facial paralysis：顔面麻痺、Haemorrhoids：痔核、Abdominal discomfort：腹部不快感、Abdominal pain upper：上腹部痛、Gastrooesophageal reflux disease：胃食道逆流性疾患、Glossitis：舌炎、Large intestine polyp：大腸ポリープ、Facial pain：顔面痛、Fatigue：疲労、Pain：疼痛、Bone pain：骨痛、Groin pain：鼠径部痛、Myalgia：筋肉痛、Periarthritis：関節周囲炎、Plantar fasciitis：足底筋膜炎、Spinal stenosis：脊柱管狭窄症、Post vaccination fever：ワクチン接種後発熱、Injury corneal：角膜損傷、Limb injury：四肢損傷、Scratch：引っかき傷、Skin laceration：皮膚裂傷、Eczema：湿疹、Pruritus：そう痒症、Hypertension：高血圧、Alanine aminotransferase increased：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、Blood glucose increased：血中ブドウ糖増加、Hepatic enzyme increased：肝酵素上昇、Urine leukocyte esterase positive：尿中白血球エステラーゼ陽性、Hyperlipidaemia：高脂血症、Ventricular extrasystoles：心室性期外収縮、Vertigo positional：頭位性回転性めまい、Xerophthalmia：眼球乾燥症、Hepatic function abnormal：肝機能異常、Depression：うつ病、Device failure：医療機器不具合、Calculus urinary：尿路結石、Acute sinusitis：急性副鼻腔炎、Upper respiratory tract infection：上気道感染、Herpes zoster：帯状疱疹、Pyelonephritis acute：急性腎盂腎炎、Respiratory tract infection viral：ウイルス性気道感染、Suspected COVID-19：COVID-19 の疑い、Tinea pedis：足部白癬、Bronchitis chronic：慢性気管支炎、Chronic rhinosinusitis with nasal polyps：鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎、Epistaxis：鼻出血、Nasal congestion：鼻閉、Nasal obstruction：鼻閉塞、Nasal pruritus：鼻そう痒症、Oropharyngeal discomfort：口腔咽頭不快感、Rhinitis allergic：アレルギー性鼻炎、Throat irritation：咽喉刺激感、Wheezing：喘鳴、Paraesthesia：錯感覚、Post herpetic neuralgia：ヘルペス後神経痛、Taste disorder：味覚障害、Trigeminal neuralgia：三叉神経痛、Stomatitis：口内炎、Abdominal pain：腹痛、Constipation：便秘、Dental cyst：歯嚢胞、Food poisoning：食中毒、Irritable bowel syndrome：過敏性腸症候群、Nausea：悪心、Periodontal disease：歯周病、Toothache：歯痛、Administration site reaction：投与部位反応、Influenza like illness：インフルエンザ様疾患、Malaise：倦怠感、Thirst：口渇、Osteoarthritis：変形性関節症、Tenosynovitis：腱鞘炎、Contusion：挫傷、Facial bones fracture：顔面骨骨折、Dry skin：皮膚乾燥、Urticaria：蕁麻疹、Gout：痛風、Hyperuricaemia：高尿酸血症、Cardiac discomfort：心不快感、Tinnitus：耳鳴、Drug-induced liver injury：薬物性肝障害、Anxiety：不安、Hypersensitivity：過敏症、Breast cancer：乳癌、Gastroenteritis：胃腸炎、Enterocolitis viral：ウイルス性腸炎、Influenza：インフルエンザ、Laryngitis：喉頭炎、Tonsillitis：扁桃炎、Patella fracture：膝蓋骨骨折、Procedural pain：処置による疼痛、Rib fracture：肋骨骨折、Upper respiratory tract inflammation：上気道の炎症、Flank pain：側腹部痛、Dermatitis：皮膚炎、Pemphigoid：類天疱瘡、Seborrhoeic dermatitis：脂漏性皮膚炎、Superficial inflammatory dermatosis：表在性炎症性皮膚症、Injection site pain：注射部位疼痛、Aspartate aminotransferase increased：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、SARS-CoV-2 test positive：SARS-CoV-2 検査陽

性、Neuralgia：神経痛、Syncope：失神、Vomiting：嘔吐、Vitamin A deficiency：ビタミンA欠乏、Zinc deficiency：亜鉛欠乏、Insomnia：不眠症、Nephrolithiasis：腎結石症、Ureterolithiasis：尿管結石症、Benign prostatic hyperplasia：良性前立腺肥大症

表 2.7.4.5-8　標準治療としての INCS 使用／不使用の部分集団における有害事象（209692 試験、安全性解析対象集団）

Preferred Term, n (%)	Background INCS use		No background INCS use	
	PBO N=85	Mepo 100 mg SC N=84	PBO N=85	Mepo 100 mg SC N=84
n	64	61	21	23
Any Event	51 (80)	50 (82)	13 (62)	18 (78)
COVID-19	11 (17)	11 (18)	4 (19)	4 (17)
Headache	5 (8)	6 (10)	1 (5)	0
Nasopharyngitis	9 (14)	5 (8)	0	2 (9)
Cough	1 (2)	3 (5)	0	0
Respiratory disorder	1 (2)	3 (5)	0	0
Diarrhoea	1 (2)	3 (5)	0	1 (4)
Vaccination site pain	2 (3)	3 (5)	0	0
Immunisation reaction	2 (3)	3 (5)	1 (5)	2 (9)
Otitis media acute	1 (2)	2 (3)	0	0
Bronchitis	0	2 (3)	0	0
Otitis media	0	2 (3)	2 (10)	0
Oropharyngeal pain	1 (2)	2 (3)	1 (5)	0
Nasal polyps	0	2 (3)	0	0
Chronic gastritis	0	2 (3)	0	0
Dental caries	0	2 (3)	0	0
Pyrexia	3 (5)	2 (3)	1 (5)	1 (4)
Vaccination site reaction	0	2 (3)	0	0
Back pain	5 (8)	2 (3)	0	1 (4)
Arthralgia	1 (2)	2 (3)	1 (5)	1 (4)
Conjunctivitis allergic	0	2 (3)	0	0
Conjunctivitis	1 (2)	1 (2)	0	1 (4)
Respiratory tract infection	1 (2)	1 (2)	0	1 (4)
Rhinitis	1 (2)	1 (2)	0	0
Coronavirus infection	0	1 (2)	0	0
Cystitis	0	1 (2)	0	0
Gingivitis	0	1 (2)	0	0
Helicobacter infection	0	1 (2)	0	0
Hordeolum	0	1 (2)	0	0
Oesophageal candidiasis	0	1 (2)	0	0
Oral candidiasis	0	1 (2)	0	0
Oral herpes	0	1 (2)	0	1 (4)
Otitis externa	0	1 (2)	0	0
Pulpitis dental	0	1 (2)	1 (5)	0
Asthma	3 (5)	1 (2)	2 (10)	0
Dysphonia	0	1 (2)	0	0
Nasal mucosal disorder	0	1 (2)	0	0
Dizziness	5 (8)	1 (2)	0	1 (4)
Carpal tunnel syndrome	0	1 (2)	0	0
Facial paralysis	0	1 (2)	0	0

Preferred Term, n (%)	Background INCS use		No background INCS use	
	PBO N=85	Mepo 100 mg SC N=84	PBO N=85	Mepo 100 mg SC N=84
Haemorrhoids	1 (2)	1 (2)	0	0
Abdominal discomfort	0	1 (2)	0	0
Abdominal pain upper	0	1 (2)	0	0
Gastric polyps	0	1 (2)	0	0
Gastrooesophageal reflux disease	0	1 (2)	0	0
Glossitis	0	1 (2)	0	0
Large intestine polyp	0	1 (2)	0	0
Facial pain	0	1 (2)	0	0
Fatigue	0	1 (2)	0	0
Pain	0	1 (2)	0	0
Bone pain	0	1 (2)	0	0
Groin pain	0	1 (2)	0	0
Myalgia	0	1 (2)	0	1 (4)
Periarthritis	0	1 (2)	0	0
Plantar fasciitis	0	1 (2)	0	0
Spinal stenosis	0	1 (2)	0	0
Post vaccination fever	3 (5)	1 (2)	1 (5)	1 (4)
Injury corneal	0	1 (2)	0	0
Limb injury	0	1 (2)	0	0
Scratch	0	1 (2)	0	0
Skin laceration	0	1 (2)	0	0
Eczema	2 (3)	1 (2)	1 (5)	1 (4)
Pruritus	0	1 (2)	0	0
Hypertension	4 (6)	1 (2)	0	1 (4)
Alanine aminotransferase increased	0	1 (2)	0	2 (9)
Blood glucose increased	0	1 (2)	0	0
Hepatic enzyme increased	0	1 (2)	0	0
Urine leukocyte esterase positive	0	1 (2)	0	0
Hyperlipidaemia	0	1 (2)	0	1 (4)
Ventricular extrasystoles	0	1 (2)	0	0
Vertigo positional	0	1 (2)	0	0
Xerophthalmia	0	1 (2)	0	0
Hepatic function abnormal	0	1 (2)	0	0
Depression	0	1 (2)	0	0
Device failure	0	1 (2)	0	0
Calculus urinary	0	1 (2)	0	0
Acute sinusitis	2 (3)	0	1 (5)	0
Upper respiratory tract infection	2 (3)	0	0	0
Herpes zoster	1 (2)	0	0	0
Pyelonephritis acute	1 (2)	0	0	0
Respiratory tract infection viral	1 (2)	0	0	0
Suspected COVID-19	1 (2)	0	0	0
Tinea pedis	1 (2)	0	0	0
Bronchitis chronic	1 (2)	0	0	0
Chronic rhinosinusitis with nasal polyps	1 (2)	0	1 (5)	0
Epistaxis	1 (2)	0	0	0
Nasal congestion	1 (2)	0	1 (5)	0
Nasal obstruction	1 (2)	0	0	0

Preferred Term, n (%)	Background INCS use		No background INCS use	
	PBO N=85	Mepo 100 mg SC N=84	PBO N=85	Mepo 100 mg SC N=84
Nasal pruritus	1 (2)	0	0	0
Oropharyngeal discomfort	1 (2)	0	0	0
Rhinitis allergic	1 (2)	0	0	1 (4)
Throat irritation	1 (2)	0	0	0
Wheezing	1 (2)	0	0	0
Paraesthesia	1 (2)	0	0	0
Post herpetic neuralgia	1 (2)	0	0	0
Taste disorder	1 (2)	0	0	0
Trigeminal neuralgia	1 (2)	0	0	0
Stomatitis	3 (5)	0	0	0
Abdominal pain	1 (2)	0	0	2 (9)
Constipation	1 (2)	0	0	0
Dental cyst	1 (2)	0	0	0
Food poisoning	1 (2)	0	0	0
Irritable bowel syndrome	1 (2)	0	0	0
Nausea	1 (2)	0	0	0
Periodontal disease	1 (2)	0	0	0
Toothache	1 (2)	0	0	0
Administration site reaction	2 (3)	0	0	0
Influenza like illness	1 (2)	0	0	0
Malaise	1 (2)	0	0	1 (4)
Thirst	1 (2)	0	0	0
Osteoarthritis	1 (2)	0	0	0
Tenosynovitis	1 (2)	0	0	0
Contusion	1 (2)	0	1 (5)	0
Facial bones fracture	1 (2)	0	0	0
Dry skin	1 (2)	0	0	0
Urticaria	1 (2)	0	0	0
Gout	1 (2)	0	0	0
Hyperuricaemia	1 (2)	0	0	0
Cardiac discomfort	1 (2)	0	0	0
Tinnitus	1 (2)	0	0	0
Drug-induced liver injury	1 (2)	0	0	0
Anxiety	1 (2)	0	0	0
Hypersensitivity	1 (2)	0	0	0
Breast cancer	1 (2)	0	0	0
Gastroenteritis	0	0	2 (10)	0
Enterocolitis viral	0	0	0	1 (4)
Influenza	0	0	1 (5)	0
Laryngitis	0	0	0	1 (4)
Tonsillitis	0	0	0	1 (4)
Patella fracture	0	0	0	1 (4)
Procedural pain	0	0	0	1 (4)
Rib fracture	0	0	0	1 (4)
Upper respiratory tract inflammation	0	0	0	1 (4)
Flank pain	0	0	0	1 (4)
Dermatitis	0	0	0	1 (4)
Pemphigoid	0	0	1 (5)	0

Preferred Term, n (%)	Background INCS use		No background INCS use	
	PBO N=85	Mepo 100 mg SC N=84	PBO N=85	Mepo 100 mg SC N=84
Seborrhoeic dermatitis	0	0	0	1 (4)
Superficial inflammatory dermatosis	0	0	0	1 (4)
Injection site pain	0	0	0	1 (4)
Aspartate aminotransferase increased	0	0	0	1 (4)
SARS-CoV-2 test positive	0	0	1 (5)	0
Neuralgia	0	0	1 (5)	0
Syncope	0	0	0	1 (4)
Vomiting	0	0	0	1 (4)
Vitamin A deficiency	0	0	1 (5)	0
Zinc deficiency	0	0	1 (5)	0
Seasonal allergy	0	0	0	1 (4)
Insomnia	0	0	1 (5)	0
Nephrolithiasis	0	0	0	1 (4)
Ureterolithiasis	0	0	0	1 (4)
Benign prostatic hyperplasia	0	0	0	1 (4)

Source: 5.3.5.1, 209692 CSR Table 3.6
MedDRA Ver. 26.0/MedDRA J Ver. 26.0
Abbreviations: INCS: intranasal corticosteroid, Mepo, mepolizumab; SC, subcutaneous; PBO, placebo.
COVID-19：COVID-19、Headache：頭痛、Nasopharyngitis：上咽頭炎、Cough：咳嗽、Respiratory disorder：呼吸障害、Diarrhoea：下痢、Vaccination site pain：ワクチン接種部位疼痛、Immunisation reaction：免疫反応、Otitis media acute：急性中耳炎、Bronchitis：気管支炎、Otitis media：中耳炎、Oropharyngeal pain：口腔咽頭痛、Nasal polyps：鼻茸、Chronic gastritis：慢性胃炎、Dental caries：齲歯、Pyrexia：発熱、Vaccination site reaction：ワクチン接種部位反応、Back pain：背部痛、Arthralgia：関節痛、Conjunctivitis allergic：アレルギー性結膜炎、Conjunctivitis：結膜炎、Respiratory tract infection：気道感染、Rhinitis：鼻炎、Coronavirus infection：コロナウイルス感染、Cystitis：膀胱炎、Gingivitis：歯肉炎、Helicobacter infection：ヘリコバクター感染、Hordeolum：麦粒腫、Oesophageal candidiasis：食道カンジダ症、Oral candidiasis：口腔カンジダ症、Oral herpes：口腔ヘルペス、Otitis externa：外耳炎、Pulpitis dental：歯髄炎、Asthma：喘息、Dysphonia：発声障害、Nasal mucosal disorder：鼻粘膜障害、Dizziness：浮動性めまい、Carpal tunnel syndrome：手根管症候群、Facial paralysis：顔面麻痺、Haemorrhoids：痔核、Abdominal discomfort：腹部不快感、Abdominal pain upper：上腹部痛、Gastric polyps：胃ポリープ、Gastrooesophageal reflux disease：胃食道逆流性疾患、Glossitis：舌炎、Large intestine polyp：大腸ポリープ、Facial pain：顔面痛、Fatigue：疲労、Pain：疼痛、Bone pain：骨痛、Groin pain：鼠径部痛、Myalgia：筋肉痛、Periarthritis：関節周囲炎、Plantar fasciitis：足底筋膜炎、Spinal stenosis：脊柱管狭窄症、Post vaccination fever：ワクチン接種後発熱、Injury corneal：角膜損傷、Limb injury：四肢損傷、Scratch：引っかき傷、Skin laceration：皮膚裂傷、Eczema：湿疹、Pruritus：そう痒症、Hypertension：高血圧、Alanine aminotransferase increased：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、Blood glucose increased：血中ブドウ糖増加、Hepatic enzyme increased：肝酵素上昇、Urine leukocyte esterase positive：尿中白血球エステラーゼ陽性、Hyperlipidaemia：高脂血症、Ventricular extrasystoles：心室性期外収縮、Vertigo positional：頭位性回転性めまい、Xerophthalmia：眼球乾燥症、Hepatic function abnormal：肝機能異常、Depression：うつ病、Device failure：医療機器不具合、Calculus urinary：尿路結石、Acute sinusitis：急性副鼻腔炎、Upper respiratory tract infection：上気道感染、Herpes zoster：帯状疱疹、Pyelonephritis acute：急性腎盂腎炎、Respiratory tract infection viral：ウイルス性気道感染、Suspected COVID-19：COVID-19 の疑い、Tinea pedis：足部白癬、Bronchitis chronic：慢性気管支炎、Chronic rhinosinusitis with nasal polyps：鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎、Epistaxis：鼻出血、Nasal congestion：鼻閉、Nasal obstruction：鼻閉塞、Nasal pruritus：鼻そう痒症、Oropharyngeal discomfort：口腔咽頭不快感、Rhinitis allergic：アレルギー性鼻炎、Throat irritation：咽喉刺激感、Wheezing：喘鳴、Paraesthesia：錯感覚、Post herpetic neuralgia：ヘルペス後神経痛、Taste disorder：味覚障害、Trigeminal neuralgia：三叉神経痛、Stomatitis：口内炎、Abdominal pain：腹痛、Constipation：便秘、Dental cyst：歯嚢胞、Food poisoning：食中毒、Irritable bowel syndrome：過敏性腸症候群、Nausea：悪心、Periodontal disease：歯周病、Toothache：歯痛、Administration site reaction：投与部位反応、Influenza like illness：インフルエンザ様疾患、Malaise：倦怠感、Thirst：口渇、Osteoarthritis：変形性関節症、Tenosynovitis：腱鞘炎、Contusion：挫傷、Facial bones fracture：顔面骨骨折、Dry skin：皮膚乾燥、Urticaria：蕁麻疹、Gout：痛風、Hyperuricaemia：高尿酸血症、Cardiac discomfort：心不快感、Tinnitus：耳鳴、Drug-induced liver injury：薬物性肝障害、Anxiety：不安、Hypersensitivity：過敏症、Breast cancer：乳癌、Gastroenteritis：胃腸炎、Enterocolitis viral：ウイルス性腸炎、Influenza：インフルエンザ、Laryngitis：喉頭炎、Tonsillitis：扁桃炎、Patella fracture：膝蓋骨骨折、Procedural pain：処置による疼痛、Rib fracture：肋骨骨折、Upper respiratory tract inflammation：上気道の炎症、Flank pain：側腹部痛、Dermatitis：皮膚炎、Pemphigoid：類天疱瘡、Seborrhoeic dermatitis：脂漏性皮膚炎、Superficial inflammatory dermatosis：表在性炎症性皮膚症、Injection site pain：注射部位疼痛、Aspartate aminotransferase increased：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、SARS-CoV-2 test positive：SARS-CoV-2 検査陽性、Neuralgia：神経痛、Syncope：失神、Vomiting：嘔吐、Vitamin A deficiency：ビタミンＡ欠乏、Zinc deficiency：亜鉛欠乏、Seasonal allergy：季節性アレルギー、Insomnia：不眠症、Nephrolithiasis：腎結石症、Ureterolithiasis：尿管結石症、Benign prostatic hyperplasia：良性前立腺肥大症

2.7.4.5.3. 薬物相互作用

重症の CRSwNP を有する被験者を対象としたメポリズマブの薬物相互作用試験は実施されていない。

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において、女性被験者は、同意取得時から試験期間及び治験薬の最終投与 4 ヵ月後までを通じて、許容される避妊法（失敗率 1%未満と定義）を適正に実施する必要があった。

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）では、治験薬投与を受けた女性被験者 31 例で 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。

2.7.4.5.5. 過量投与

過量投与と判断す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が必要である。

2.7.4.5.6. 薬物乱用

メポリズマブの薬物乱用が生じたとのエビデンスはなく、また、患者による乱用も想定されない。

2.7.4.5.7. 離脱症状及び反跳現象

209692 試験の該当症例除外安全性解析対象集団（評価資料）における治験薬投与期間後の有害事象は、メポリズマブ群 4%（3/80 例）、プラセボ群 4%（3/83 例）であり、同程度であった。報告された有害事象は、メポリズマブ群では COVID-19、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び骨腫各 1 例であり、プラセボ群では COVID-19、肺炎、腹部膨満及び発熱各 1 例であった。このうち、重篤な有害事象の発現割合は、メポリズマブ群 0%、プラセボ群 1%であった（5.3.5.1. 209692 試験 Additional analysis Table 13.9, Table 13.17）。この結果は、安全性解析対象集団（参考資料）の結果と一貫していた（5.3.5.1. 205687 試験 CSR Table 3.9, Table 3.17）。

205687 試験では、後観察期間としてメポリズマブ群 69 例（33%）及びプラセボ群 65 例（32%）の被験者を Week 52 から 24 週間にわたって追跡調査した（5.3.5.1. 205687 試験 CSR Table 1.5）。追跡調査期間に見られた非重篤な有害事象の発現割合は、いずれの投与群も 20%であった。重篤な有害事象の発現割合は、メポリズマブ群 3%、プラセボ群 6%であった。本期間中に疾患のリバウンドの報告はなかった（5.3.5.1. 205687 試験 CSR Table 3.79, Table 3.80）。

Week 52 以降の後観察期間の対象となった被験者における血中好酸球数の平均値は、投与群を問わず、ベースラインと同程度であった。メポリズマブ群の血中好酸球数は、治験薬投与期間中はベースライン値の約 20%、メポリズマブ最終投与から 12 週間後にはベースライン値の約 50%であり、最終投与から 20 週間後にはほぼベースライン値に戻った。プラセボ群の血中好酸球数は、治験薬投与期間中及び無治療の後観察期間を通してベースラインと同程度であった（5.3.5.1. 205687 試験 CSR Figure 2.25）。

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

自動車の運転及び機械の操作能力に対するメポリズマブの影響を検討した試験は実施されていない。メポリズマブの薬理又は副作用プロファイルから、このような活動に対する有害な影響は予想されない。

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

2.7.4.5.9.1. 国際共同第 III 相試験（MEA115921 試験）

EGPA 患者を対象にプラセボ群と本剤 300mg 皮下投与を 4 週毎に合計 13 回皮下投与（52 週間）する国際共同第 III 相試験（MEA115921 試験）を実施した。

2.7.4.5.9.1.1. 被験者の内訳

MEA115921 試験では、68 例がメポリズマブの投与を 1 回以上受け、68 例がプラセボ投与を受けた。このうちメポリズマブ群 3 例、プラセボ群 3 例が日本人であり、日本人は 6 例全例が治験薬 13 回の投与を受け、52 週間の試験を完了した。NP を合併した日本人被験者は、メポリズマブ群 2 例、プラセボ群 1 例、NP の合併がない被験者はメポリズマブ群 1 例、プラセボ群 2 例であった（5.3.5.4 MEA115921 試験）。

2.7.4.5.9.1.2. 日本人の NP 合併患者におけるメポリズマブの安全性

MEA115921 試験の全体集団における有害事象の発現割合は、NP を合併した EGPA 患者ではメポリズマブ群 97%（31/32 例）、プラセボ群 92%（24/26 例）、NP の合併がない被験者ではメポリズマブ群 97%（35/36 例）、プラセボ群 95%（40/42 例）であり、NP 合併の有無を問わず同様であった。

MEA115921 試験の日本人 6 例全例において、有害事象が見られた。NP を合併した EGPA 患者で見られた事象は、メポリズマブ群の 2 例では、気管支炎、大腸腺腫、齲歯、注射部位反応、靱帯捻挫、頚部痛及び脊椎圧迫骨折（各 1 例）であり、プラセボ群では舌炎 1 例であ

った。NP の合併がない EGPA 患者では、メポリズマブ群の 1 例では鼻咽頭炎、関節痛、歯肉炎、単純ヘルペス、インフルエンザ、中耳炎及び発疹（各 1 例）、プラセボ群の 2 例では鼻咽頭炎（2 例）、靭帯捻挫、血中トリグリセリド増加及び顔面麻痺（各 1 例）が見られた（5.3.5.4 MEA115921 試験）。

日本人 6 例のうち鼻茸を合併している被験者は、メポリズマブ群で 2 例、プラセボ群では 1 例と非常に少なかったものの、これらの被験者で新たな安全性上の懸念は示唆されなかった。

2.7.4.5.9.2. 特定使用成績調査（204524 調査、208505 調査）

本剤の医薬品リスク管理計画書に基づき、現在、成人及び 12 歳以上の小児の気管支喘息患者を対象とした特定使用成績調査（長期）（204524 調査）及び EGPA 患者を対象とした特定使用成績調査（長期）（208505 調査）を実施中である。204524 調査の目標症例数は登録症例として 1000 例であり、観察期間は 52 週間（悪性腫瘍の発現について検討するため、観察期間終了後 2 年間の追跡調査を実施）とし、2017 年 1 月より中央登録方式にて開始した。208505 調査の目標症例数は安全性解析対象症例として 300 例であり、観察期間は 96 週間（症状改善により本剤投与を中止した場合は、可能な限り中止から 1 年間の追跡調査を実施）とし、2018 年 5 月より全例調査方式にて開始した。これらの調査より、合併症として慢性好酸球性副鼻腔炎及び／又は NP（いずれも PT）のある日本人患者を抽出し、安全性を検討した。なお、この検討には、2022 年 9 月 23 日［安全性定期報告書（気管支喘息：第 11 回、EGPA：第 7 回）として、2022 年 12 月 21 日提出済み］時点の調査データを使用した。

2.7.4.5.9.2.1. 曝露

204524 調査において、メポリズマブの投与を 1 回以上受けた慢性好酸球性副鼻腔炎及び／又は NP を合併する喘息患者は 79 例であり、メポリズマブの総曝露期間は 66.0 人年であった。208505 調査において、メポリズマブの投与を 1 回以上受けた慢性好酸球性副鼻腔炎及び／又は NP を合併する EGPA 患者は 46 例であり、メポリズマブの総曝露期間は 54.7 人年であった（5.3.6 204524 調査、208505 調査）。

2.7.4.5.9.2.2. 慢性好酸球性副鼻腔炎及び／又は NP を合併する日本人患者におけるメポリズマブの安全性

204524 調査の安全性解析対象症例 859 例において報告された副作用発現症例は 29 例であり、副作用発現割合は 3.4%であった。副作用の種類別で報告例数が多かったものは喘息 5 例（0.6%）であり、次いで蕁麻疹 4 例（0.5%）、倦怠感、頭痛及び動悸各 2 例（各 0.2%）の順であり、その他はいずれも 1 例（0.1%）ずつの報告であった。重篤な副作用は 7 例報告され、発現割合は 0.8%であった。内訳は喘息 2 例（0.2%）を除き、いずれも 1 例（0.1%）ずつの報告であった。

204524 調査の安全性解析対象症例 859 例のうち、慢性好酸球性副鼻腔炎及び／又は NP を合併する喘息患者は 79 例収集され、合併割合は 9.2%であった。これら 79 例において報告さ

れた副作用は 5 例（6.3%）であり、内訳は喘息 2 例（3.8%）を除き、いずれも 1 例（1.3%）ずつの報告であった。副作用 5 例において、重篤な副作用の報告はなかった。

208505 調査の安全性解析対象症例 820 例において報告された副作用発現症例は 55 例であり、副作用発現割合は 6.7%であった。副作用の種類別で報告例数が多かったものは帯状疱疹 5 例（0.6%）であり、次いで無力症及び倦怠感各 4 例（各 0.5%）、薬疹、そう痒症及び発疹各 3 例（各 0.4%）、紅斑、気管支炎、喘鳴、上気道の炎症及び骨壊死各 2 例（各 0.2%）の順であり、その他はいずれも 1 例（0.1%）ずつの報告であった。重篤な副作用は 18 例報告され、発現割合は 2.2%であった。内訳は骨壊死 2 例（0.2%）を除き、いずれも 1 例（0.1%）ずつの報告であった。

208505 調査の安全性解析対象症例 820 例のうち、慢性好酸球性副鼻腔炎及び／又は NP を合併する EGPA 患者は 46 例収集され、合併割合は 5.6%であった。これら 46 例において報告された副作用は 2 例（4.3%）（蜂巣炎及び喘息各 1 例）であり、このうち、蜂巣炎は重篤であった（5.3.6 204524 調査, 208505 調査）。

204524 調査及び 208505 調査の慢性好酸球性副鼻腔炎及び／又は NP を合併する日本人患者における安全性データは、これらの調査の全体集団の安全性プロファイルと類似しており、安全性上の懸念は認められなかった。

2.7.4.6. 市販後データ

2.7.4.6.1. 海外における市販後データ

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、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 例の治療に供された。

2.7.4.6.2. 海外で報告された重篤な有害事象

2022 年 11 月 16 日までに、CRSwNP に対する治療を目的とした海外の臨床試験及び自発報告由来のメポリズマブとの関連性が否定できない重篤な有害事象の一覧を 表 2.7.4.6.1 に示す。メポリズマブの安全性プロファイルは定期的に検討され、必要に応じ更新される。また、これらは一連の 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。

表 2.7.4.6.1 GlaxoSmithKline 社によって収集された重篤な有害事象一覧

器官別大分類（SOC）	高位グループ用語（HLGT）	基本語（PT）	発現件数
心臓障害	不整脈	心房細動	1
感染症および寄生虫症	詳細不明な感染体による感染症	肺炎	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）	非ホジキン B 細胞性リンパ腫	前駆 B リンパ芽球性リンパ腫	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	気管支障害（新生物を除く）	喘息	1
		喘息クリーゼ	1
皮膚および皮下組織障害	皮膚付属器状態	脱毛症	1
血管障害	瘤および動脈解離	大動脈瘤	1

対象期間：2015 年 11 月 4 日から 2022 年 11 月 16 日まで
適応：鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎
本表は以下のデータを含む
・対象期間内に海外の文献報告、規制当局からの報告を含む自発報告（医療従事者により確認されていない消費者からの報告は除外した）から入手した、メポリズマブとの関連が否定できない重篤な有害事象
・対象期間内に海外の臨床試験及び製造販売後調査から入手したメポリズマブとの関連が否定できないすべての重篤な有害事象
・本表には報告された有害事象に対し MedDRA（Version 26.0）用語の基本語（PT）を用いて分類・表記した。

2.7.4.7. 付録

以下を本 2.7.4 の付録とした。

- 表 2.7.4.7-1　すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象（On-treatment）
- 表 2.7.4.7-2　発現時期別有害事象（On-treatment）
- 表 2.7.4.7-3　日本人及び全体集団における有害事象（On-treatment）
- 表 2.7.4.7-4　比較的よくみられる有害事象（いずれかの群で 3%以上で発現）及び治験薬と因果関係がある有害事象（On-treatment）
- 表 2.7.4.7-5　全試験統合グループに含まれる試験

2.7.5. 参考文献

Chuang-Stein C, Beltangady, M. Reporting cumulative proportion of subjects with an adverse event based on data from multiple studies. Pharmaceutical Statistics. 2011;10(1):3-7.

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

Keene ON. Strategies for composite estimands in confirmatory clinical trials: Examples from trials in nasal polyps and steroid reduction. Pharmaceutical Statistics. 2019; 18:78 84.

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.

Mehrotra DV, Permutt T. Missing data in clinical trials: control-based mean imputation and sensitivity analysis. Pharmaceutical Statistics. 2017;16:378-392.

Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, et. al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report—Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. J Allergy Clin Immunol. 2006;117:391-397.

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

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;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						
209692 （TMF-15691918、 TMF-17419782）	有効性 安全性、 PK、PD、母集団 PK／PD 及び免疫原性	第 III 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	CRSwNP の成人被験者 （18 歳以上）	治験薬投与期間： CRSwNP の標準治療に追加してメポリズマブ 100 mg 又はプラセボを 4 週毎に 52 週間（合計 13 回）皮下投与する 標準治療には、各国の診療方針に応じて、INCS、LTRA、生理食塩液による鼻腔内洗浄、全身性ステロイド薬及び／又は抗生物質の短期投与、ICS／ETN 等が含まれた。	治験薬投与期間 メポリズマブ群： 84/78（該当症例除外前の集団）、80/74（該当症例除外集団） プラセボ群： 85/69（該当症例除外前の集団）、83/68（該当症例除外集団）	完了 最終報告書 5.3.5.1
205687 (2020N427698_00)	有効性、安全性、PK 及び母集団 PK／PD 解析	第 III 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	CRSwNP の成人被験者 （18 歳以上）	治験薬投与期間： CRSwNP の標準治療に追加してメポリズマブ 100 mg 又はプラセボを 4 週毎に 52 週間（合計 13 回）皮下投与する 後観察期間（無治療）： CRSwNP の標準治療を 24 週間行う 標準治療には、毎日使用する INCS（MF 鼻腔スプレー）、並びに必要に応じて使用する生理食塩液による鼻腔内洗浄、高用量 OCS 及び／又は抗生物質の短期投与が含まれた。	治験薬投与期間 メポリズマブ群： 206/189 プラセボ群： 201/184 後観察期間（無治療） メポリズマブ群： 69/68 プラセボ群： 65/65	完了 最終報告書 5.3.5.1.
MPP111782 (2015N226830_01)	有効性、安全性、PK、PD 及び母集団 PK／PD 解析	第 II 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	CRSwNP の成人被験者 （18～70 歳）	パート A （治験薬投与期間）： CRSwNP の標準治療に追加してメポリズマブ 750 mg 又はプラセボを 4 週毎に 24 週間（合計 6 回）静脈内投与する パート B （後観察期間）：	パート A（治験薬投与期間） メポリズマブ群： 54/22 プラセボ群： 51/19	完了 最終報告書 5.3.5.1.

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
				CRSwNP の標準治療を 20 週間行う 標準治療には INCS（FLIXONASE）が含まれた。	パート B（後観察期間） メポリズマブ群： 14/10 プラセボ群： 7/5	

略語：CRSwNP = 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎、ICS／ETN = 吸入ステロイド薬経鼻呼出法、INCS = 鼻腔内ステロイド、LTRA = ロイコトリエン受容体アンタゴニスト、MF = モメタゾンフランカルボン酸エステル、OCS = 経口ステロイド薬、PD = 薬力学、PK = 薬物動態

注：MEA115921 試験（安全性追加解析）は既提出資料のため記載していない（1.13.1.3.2.の 2.7.6.）。また、特定使用成績調査（208505 及び 204524）は臨床試験ではないため記載していない。

209692 試験

治験の標題
A randomised, double-blind, placebo controlled, parallel group Phase III study to assess the clinical efficacy and safety of 100 mg SC Mepolizumab in adults with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) / eosinophilic chronic rhinosinusitis (ECRS) - MERIT: Mepolizumab in Eosinophilic chronic RhinosinusITis study.

報告書番号
TMF-15691918（Original）、TMF-17419782（Amendment 1）

治験責任医師
多施設共同試験

実施医療機関
3 ヵ国 60 施設（日本 37 施設、中国 16 施設、ロシア 7 施設）

公表文献
総括報告書の作成時点においてなし

治験期間
2021 年 2 月 8 日～2023 年 4 月 12 日

開発のフェーズ
第 III 相

目的
主要目的

- 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（CRSwNP）／好酸球性副鼻腔炎（以下、CRSwNP）と診断された被験者を対象に、内視鏡による鼻茸スコア（NP スコア）の合計及び鼻閉の視覚アナログ尺度（VAS）症状スコアにより Week 52 におけるメポリズマブ（遺伝子組換え）（以下、メポリズマブ）100 mg 皮下投与の有効性をプラセボと比較して評価する。

副次目的

- CRSwNP と診断された被験者を対象に、副鼻腔評価テスト-22 質問票（SNOT-22）により Week 52 におけるメポリズマブ 100 mg 投与の生活の質に対する影響をプラセボと比較して評価する。

- CRSwNP と診断された被験者を対象に、全般的な VAS 症状スコア、複合 VAS スコア、Lund-Mackay（LMK）コンピュータ断層撮影（CT）スコア、嗅覚消失に関する VAS 症状スコアの平均値、及び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対する影響に基づき、Week 52 におけるメポリズマブ 100 mg 投与の有効性をプラセボと比較して評価する。

安全性

- CRSwNP と診断された被験者を対象に、有害事象／重篤な有害事象の発現割合（全身性反応及び注射部位反応を含む）、バイタルサイン、血液学的検査項目及び血液生化学的検査項目、心電図（ECG）、並びに抗薬物抗体（ADA）及び中和抗体の有無によりメポリズマブ 100 mg 投与の安全性及び免疫原性をプラセボと比較して評価する。

治験方法

209692 試験は、日本、中国及びロシアで、標準治療によってもコントロール不十分な（標準治療に対し抵抗性を示す）CRSwNP を有する成人患者を対象に、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、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。

スクリーニング及び 4 週間の導入期間後、適格な被験者をメポリズマブ群及びプラセボ群に 1：1 の比でランダム化し、各治験薬を 4 週毎に 52 週間投与した。52 週間の治験薬投与期間を通して、各投与群の治療に加えて、各国の診療方針に従って CRSwNP に対する標準治療を実施した。試験期間中、被験者を追跡調査した。

被験者数

該当症例除外集団（評価資料）

合計 169 例の被験者が 1：1 の比で各投与群にランダム化された。ランダム化された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 施設の全被験者（該当症例）を除外した集団には 163 例が含まれた（メポリズマブ群 80 例及びプラセボ群 83 例）。すべての被験者に、ランダム化された投与群どおりの治験薬が投与され、142 例（87%）が Week 52 の治験終了まで治験を継続した。治験薬投与の中止理由として最も多かったのは、被験者の申し出（メポリズマブ群 5%及びプラセボ群 10%、以下同順）及び効果不十分（1%及び 7%）であった。プラセボ群の 1 例が有害事象により治験薬投与を中止し、治験参加を中止した。有効性は該当症例除外 Intent-to-Treat（ITT）集団で解析した。この集団にはランダム化された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 施設の全被験者を除外した 163 例のすべての被験者が含まれ、ランダム化時に割り付けられた群に基づいて解析した。安全性は該当症例除外安全性解析対象集団で解析した。この集団にはランダム化された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 施設の全被験者を除外した 163 例のすべて被験者が含まれ、実際に受けた治療に基づいて解析した。

該当症例除外前の集団（参考資料）

合計 169 例の被験者が 1：1 の比で各投与群にランダム化された（メポリズマブ群 84 例及びプラセボ群 85 例）。すべての被験者に、ランダム化された投与群どおりの治験薬が投与され、147 例（87%）が Week 52 の治験終了まで治験を継続した。治験薬投与の中止理由として最も多かったのは、被験者の申し出（メポリズマブ群 5%及びプラセボ群 9%、以下同順）及び効果不十分（1%及び 7%）であった。プラセボ群の 1 例が有害事象により治験薬投与を中止し、治験参加を中止した。有効性は Intent-to-Treat（ITT）集団で解析した。この集団にはランダム化された 169 例のすべての被験者が含まれ、ランダム化時に割り付けられた群に基づいて解析した。安全性は安全性解析対象集団で解析した。この集団にはランダム化された 169 例のすべての被験者が含まれ、実際に受けた治療に基づいて解析した。

診断及び主要な組入れ基準

被験者は、両側性 CRSwNP を有し、Japanese Epidemiological Survey of Refractory Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis（JESREC）アルゴリズム[Tokunaga, 2015]に基づき、JESREC スコアが 11 以上、血中好酸球数が 2%超及び NP スコアが最高 8 のうち 5 以上（かつ各鼻腔スコアが 2 以上）であり、更に、NP を除去するための手術歴、及び／又は過去 2 年以内に NP 治療を目的とした連続 3 日以上の全身性ステロイド薬の使用歴（全身性ステロイド薬が医学的に不適切である又は全身性ステロイド薬に不耐である場合を除く）があった。また、鼻閉の VAS 症状スコア 5 超と定義される重症の NP 症状を有し、Visit 1 前 12 週間以上にわたり 2 つ以上の異なる慢性副鼻腔炎の症状が存在しており、そのうちの 1 つは鼻詰まり／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のいずれかであった。

治療及び投与

被験者は、メポリズマブ 100 mg/mL 又はプラセボを投与するためにランダム化され、52 週間の治験薬投与期間を通して 4 週毎に、安全装置付きプレフィルドシリンジを用いて大腿部、腹部又は上腕に皮下投与された。投与は医療従事者が実施した。なお、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、大腿部又は腹部に自己投与を行った。メポリズマブのロット番号は、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、及び[redacted]であった。

評価基準

有効性の co-primary endpoint は以下のとおりとし、メポリズマブ群とプラセボ群間の変化量の平均値の差で評価した。

- Week 52 の NP スコア（中央判定による評価）の合計のベースラインからの変化量
- Week 52 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

有効性の副次評価項目は、統計的検定階層順に以下のとおりとした。

- 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 LMK CT スコアのベースラインからの変化量
- 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 症状スコアの合計）の平均値のベースラインからの変化量
- Week 52 の SNOT-22 総スコアのベースラインからの変化量
- 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
- 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

統計手法

Co-primary endpoint を反復測定混合モデル（MMRM）で解析したときに、評価項目間の正の相関にかかわらず、統計学的に有意な結果を示す検出力が 90%以上となる被験者数は各群 80 例、合計 160 例と推定された。Co-primary endpoint の残差標準偏差（SD）の推定値は、欠測値を missing at random と想定したメポリズマブとプラセボを比較した第 III 相試験（205687 試験、SYNAPSE）の実測データの事後 MMRM 解析から得た。上記の仮定及び被験者数を用いて、観察された NP スコアの合計の群間差が 0.57 以上の場合、また観察された鼻閉の VAS 症状スコアの群間差が 1.01 以上の場合、両側有意水準 5%で帰無仮説が棄却されると推定された。

すべての被験者の試験完了後に、データベースのクリーニング及びロックを行い、study data tabulation model（SDTM）変換を行った。試験の盲検解除（ランダム化コードの開鍵）後にデータベースロックを宣言し、計画された最終解析を実施した。

特に明記しない限り、95%信頼水準を用いた。また、連続データは記述統計量（n、平均値、SD、中央値、最小値、最大値）を用いて要約し、カテゴリカルデータは各カテゴリーの被験者数及び割合（%）として要約した。

電子日誌の評価項目のベースライン値は、Day 1 の直前 7 日間のスコアの平均値とした。ランダム化の基準を満たすには、この期間内に 4 日以上の電子日誌の欠測がないことを必須とした。その他のすべての評価項目について、ベースライン値は、治験薬の初回投与前に収集した直近の測定値とした。ベースラインデータが欠測していた場合、ベースライン値は欠測とした。

各 co-primary endpoint の解析は、投与群、ベースライン値、ベースラインの血中好酸球数の対数値、標準治療としての鼻腔内ステロイド（INCS）使用、国及び時点を共変量とし、ベースライン値と時点及び投与群と時点の交互作用を考慮した MMRM を用いて実施した。

副次評価項目は、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を除き、co-primary endpoint と同様の方法で解析した。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、投与群、ベースラインの血中好酸球数の対数値、過去の手術回数（0、1、2、3 回以上、順序尺度）、標準治療としての INCS 使用、及び国を共変量とした Cox 比例ハザードモデルにより解析した。

第 1 種の過誤を強力に制御するため、評価項目の階層を事前に規定し、Gatekeeping 法による閉検定手順を適用した。

209692 試験において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]）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。データの信頼性が保証できない可能性のある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（2.5.1.5）。該当症例除外集団での試験成績を本承認申請における評価資料とし、該当症例除外前の集団での試験成績は参考資料とした。

該当症例除外集団の結果の要約（評価資料）

人口統計学的特性

該当症例除外 ITT 集団における人口統計学的特性は投与群間で概ね同様であった。平均年齢は 52.3 歳、男性は 64%であり、平均 body mass index は 25 kg/m^2 であった。該当症例除外 ITT 集団の被験者はアジア人（71%）又は白人（29%）であった。日本人が 85 例（52%）、中国人が 30 例（18%）、ロシア人が 48 例（29%）であり、各国からの被験者は各投与群に均等に割り付けられていた。

病歴及び特性

病歴及び特性は投与群間で概ね同様であった。ベースライン時における NP の診断からの平均期間は投与群間で同程度であり（全体で 11.5 年）、被験者の 47%が 10 年以上にわたって NP と診断され、被験者の 30%が 15 年以上にわたって NP と診断されていた。被験者の大部分（72%）で、Visit 0（プレスクリーニング）前の 12 ヵ月間又は Visit 0 から Visit 1（スクリーニング）までの期間の血中好酸球数が 5%以上であった。被験者の 65%は過去に鼻手術を受けており、これらのうち、1 回（35%）又は 2 回（15%）の手術歴のある被験者が多くを占めていた。被験者の 62%は過去 2 年間に NP に対する連続 3 日以上の全身性ステロイド薬投与を受けており、これらのうち過去 12 ヶ月間では全身性ステロイド薬投与を 1 コース受けた被験者（40%）が最も多かった。更に、メポリズマブ群の 58 例（73%）及びプラセボ群の 64 例（77%）が標準治療として INCS を使用していた。スクリーニング前 12 ヵ月間において、喘息を合併する被験者 131 例のうち、10%に全身性ステロイド薬投与、救急外来受診又は入院を要する喘息の悪化が見られ、そのうち 1 例では 2 件の事象が見られた（その他の被験者では 1 件の事象が見られた）。メポリズマブ群の 14%及びプラセボ群の 27%の被験者が既往歴を有しており、メポリズマブ群の 93%及びプラセボ群の 96%の被験者が何らかの併存疾患を有していた。これらの既往歴及び併存疾患の種別は投与群間で概ね同様であり、標準治療によってもコントロール不十分な CRSwNP の患者集団において予測されたものと一致していた。メポリズマブ群の 1 例（1%未満）が心血管系リスク因子の家族歴を有していた。喫煙歴は投与群間で類似しており、64%が喫煙歴なし、12%が現喫煙者、23%が元喫煙者であった。

有効性の結果

Co-primary endpoint 及びすべての副次評価項目において、改善が示された（表 1）。

表 1　有効性の co-primary endpoint 及び副次評価項目の結果（該当症例除外 ITT 集団）

	Placebo (N=83)	**Mepolizumab 100 mg SC (N=80)**
Co-primary Endpoints		
Change from Baseline in total endoscopic NP Score at Week 52		
Difference (mepolizumab – placebo) 95% CI p-value	-0.43 (-0.89, 0.03) 0.067	
Change from Baseline in mean nasal obstruction VAS score during the 4 weeks prior to Week 52		
Difference (mepolizumab – placebo) 95% CI p-value	-1.43 (-2.37, -0.50) 0.003	
Secondary Endpoints		
Change from Baseline in mean overall VAS symptom score during the 4 weeks prior to Week 52		
Difference (mepolizumab – placebo) 95% CI p-value	-1.54 (-2.52, -0.55) 0.003	
Change from Baseline in Lund Mackay CT score at Week 52		
Difference (mepolizumab – placebo) 95% CI p-value	-1.63 (-2.90, -0.37) 0.012	
Change from Baseline in mean composite VAS score during the 4 weeks prior to Week 52		
Difference (mepolizumab – placebo) 95% CI p-value	-1.17 (-1.99, -0.35) 0.005	
Change from Baseline in SNOT-22 total score at Week 52		
Difference (mepolizumab – placebo) 95% CI p-value	-10.63 (-18.68, -2.57) 0.010	
Change from Baseline in mean individual VAS symptom score for loss of smell VAS score during the 4 weeks prior to Week 52		
Difference (mepolizumab – placebo) 95% CI p-value	-0.82 (-1.43, -0.21) 0.009	
Time to first nasal surgery or course of systemic corticosteroids for CRSwNP up to Week 52		
Hazard ratio (mepolizumab/placebo) 95% CI p-value	0.49 (0.26, 0.92) 0.026	

Source: 209692 Additional analysis Table 12.2, Table 12.17, Table 12.32, Table 12.34, Table 12.36, Table 12.37, Table 12.39, and Table 12.40

Abbreviations: CI = Confidence interval; CT = Computerized tomography; CRSwNP = Chronic rhinosinusitis with nasal polyps; ITT = Intent-to-Treat; N = Number of participants in ITT population; SC = Subcutaneous; SD = Standard deviation; SNOT-22 = Sinonasal outcome test; VAS = Visual analogue scale

その他の評価項目は、co-primary endpoint 及び副次評価項目の解析結果と同様に、プラセボに対するメポリズマブのベネフィットが示された。包括的健康関連 QOL 尺度（SF-36）により健康関連の生活の質（HRQoL）の改善が示され、更に、メポリズマブを投与された喘

息を合併する被験者では喘息コントロール［喘息コントロールに関するアンケート（ACQ-5）で評価］が改善した。

安全性の結果

209692 試験では、メポリズマブについて新たな安全性の問題は特定されなかった。有害事象の発現割合は、メポリズマブ群とプラセボ群間で概ね同様であり（表 2）、メポリズマブ群では重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、及び死亡は見られなかった。

表 2　有害事象の概要（該当症例除外安全性解析対象集団）

	Number (%) of participants	
	Placebo (N=83)	Mepolizumab 100 mg SC (N=80)
Any AE	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	4 (5)	0
SAEs related to study treatment	0	0
Fatal SAEs	0	0
Fatal SAEs related to study treatment	0	0

Source: 209692 Additional analysis Table 13.4
Abbreviations: AE = Adverse event; N = Number of participants in Safety Population; SAE = Serious adverse event; SC = Subcutaneous.
Note: Includes all events reported pre-, during-, and post-treatment during the study.

最も多く見られた器官別大分類は、感染症および寄生虫症（メポリズマブ群で 45%及びプラセボ群で 42%、以下同順）であり、次いで呼吸器、胸郭および縦隔障害（16%及び 22%）、神経系障害（14%及び 18%）であった。治験薬投与期間に見られた有害事象のうち最も多く見られた事象は、COVID-19（19%及び 18%）及び上咽頭炎（9%及び 11%）であった。いずれの投与群でも、被験者の 10%超で見られたその他の有害事象はなかった。メポリズマブの有害事象プロファイルは、標準治療としての INCS の使用にかかわらず概ね同様であった。両投与群で、治験薬投与期間に発現した有害事象及び治験薬と関連する有害事象の大部分は、治験責任医師により軽度又は中等度と判断された。いずれの投与群でも、死亡例は見られなかった。

注目すべき有害事象の発現割合は投与群間で同程度であった（表 3）。感染症は、メポリズマブ群の 36 例（45%）及びプラセボ群の 35 例（42%）で見られた。潜在性日和見感染及び心臓障害は、各投与群で 1 例（1%）に見られた。メポリズマブ群において、注目すべき有害事象に分類される全身性反応［アレルギー反応（I 型過敏症）及びその他の全身性反応を含む］、アナフィラキシー及び局所注射部位反応、新生物、悪性腫瘍、重篤な心臓障害（重篤な心血管系及び血栓塞栓性事象を含む）が見られた被験者はいなかった。メポリズマ

ブ群で見られた注目すべき有害事象はいずれも軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止に至ったものはなかった。

表 3　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：発現割合、相対リスク及びリスク差（該当症例除外安全性解析対象集団）

	Placebo (N=83)	Mepolizumab 100 mg SC (N=80)	Relative Risk (95% CI)	% Risk Difference (Exact 95% CI)
Risks				
Serious Adverse Events	3 (4)	0		-3.6% (-18.9, 11.7)
Systemic Reactions	1 (1)	0		-1.2% (-16.5, 14.1)
Allergic (Type I Hypersensitivity)	1 (1)	0		-1.2% (-16.5, 14.1)
Other Reactions	0	0		
Anaphylaxis	0	0		
Local Site Reactions	2 (2)	0		-2.4% (-17.7, 12.9)
All Infections [1]	35 (42)	36 (45)	1.07 (0.75, 1.52)	2.8% (-12.8, 18.1)
Serious Infections	0	0		
Potential Opportunistic Infections [2]	1 (1)	1 (1)	1.04 (0.07, 16.31)	0.0% (-15.3, 15.3)
Neoplasms [1]	1 (1)	0		-1.2% (-16.5, 14.1)
Malignancies [3]	1 (1)	0		-1.2% (-16.5, 14.1)
Cardiac Disorders [1]	1 (1)	1 (1)	1.04 (0.07, 16.31)	0.0% (-15.3, 15.3)
Serious Cardiac Disorders	0	0		
Serious CVT Events [4]	0	0		
Serious Ischemic Events [5]	0	0		

Source: 209692 Additional analysis Table 13.31
Abbreviations: CI = Confidence interval; CVT = Cardiovascular and thromboembolic; N = Number of participants in Safety Population excluding sites [redacted] and [redacted]; SC = Subcutaneous; SMQ = Standardized MedDRA queries; SOC = System organ class.
[1] Infections from Infections and infestations System Organ Class (SOC). Neoplasms from Neoplasms benign malignant and unspecified (including cysts and polyps) SOC. Cardiac disorders from Cardiac disorders SOC.
[2] Identified from standard MedDRA query (SMQ) or events with the preferred term of Herpes Zoster.
[3] Identified from standard MedDRA queries (SMQs).
[4] Serious CVT events identified from Cardiac disorders SOC, Vascular Disorders SOC and SMQs.
[5] Subset of Serious CVT events identified through SMQs.

治験薬投与期間又は治験薬投与期間後における血液生化学検査パラメータのベースラインからの平均変化量は、治験期間を通して両投与群で小さく、少数の被験者で基準値範囲外への変動が見られた。また、治験薬投与期間又は治験薬投与期間後における血液学的検査パラメータのベースラインからの平均変化量は、血中好酸球数を除き、治験期間を通して両投与群で小さく、少数の被験者で基準値範囲外への変動が見られた。血液学的検査値の変化に関連する有害事象、並びに尿検査、ECG 又はバイタルサインに関連する臨床的に重要な所見は見られなかった。

免疫原性

ADA が陽性の被験者の割合はメポリズマブ群で 5%（79 例中 4 例）、プラセボ群で 5%（83 例中 4 例）であった。メポリズマブ群の ADA 陽性被験者で、中和抗体陽性を示した被験者はいなかった。プラセボ群の ADA 陽性被験者 1 例が中和抗体陽性であった。

薬物動態

メポリズマブ群にランダム化された 80 例のうち、日本人 41 例及び中国人 15 例から薬物動態（PK）評価用サンプルを収集した。治験実施計画書に従い、ロシア人 24 例からはサンプルを収集しなかった。日本人及び中国人のクレアチニンクリアランス（CRCL）の中央値は 97.0 mL/min（範囲：51.0～159.3 mL/min）であり、メポリズマブの投与を受けた被験者に重度（CRCL 10 mL/min 未満）又は中等度（CRCL 50 mL/min 未満）の腎機能障害は認められなかった。過去に共変量を特定している既存の母集団 PK モデルを本試験に用いたため、モデルの再検討はしなかった。クリアランスは体重の増加に伴って明らかに増加した。年齢、国、CRCL 及び ADA に対するクリアランスのボックスプロットから、CRCL が 80 mL/min 以下の群で、クリアランスのわずかな減少が見られた。これらのカテゴリー変数に対するクリアランスは同等であることが示された。ADA がメポリズマブの曝露量に影響を及ぼすことを示すエビデンスはなかった。

薬力学

ベースライン時におけるメポリズマブ群及びプラセボ群の血中好酸球数の幾何平均値［standard error（log）］は、それぞれ 0.40（0.641）GI/L 及び 0.46（0.700）GI/L であり、投与群間で類似していた。メポリズマブ群では、血中好酸球数の幾何平均値は Week 4 までに 0.06 GI/L まで減少し、Week 52 まで低値（0.05 GI/L）を維持した。4 週毎の血中好酸球数の減少量は、プラセボ群と比較してメポリズマブ群で統計学的に有意に大きく、Week 4 では 83%減少し［比：0.17、95%信頼区間（CI）：0.14～0.21、p<0.001］、これは試験期間を通して維持され、Week 52 では 85%減少した（比：0.15、95% CI：0.12～0.19、p<0.001）。

該当症例除外前の集団の結果の要約（参考資料）

人口統計学的特性

ITT 集団における人口統計学的特性は投与群間で概ね同様であった。平均年齢は 52.1 歳、男性は 64%であり、平均 body mass index は 25 kg/m^2 であった。ITT 集団の被験者はアジア人（72%）又は白人（28%）であった。日本人が 91 例（54%）、中国人が 30 例（18%）、ロシア人が 48 例（28%）であり、各国からの被験者は各投与群に均等に割り付けられていた。

病歴及び特性

病歴及び特性は投与群間で概ね同様であった。ベースライン時における NP の診断からの平均期間は投与群間で同程度であり（全体で 11.4 年）、被験者の 45%が 10 年以上にわたって NP と診断され、被験者の 28%が 15 年以上にわたって NP と診断されていた。被験者の大部分（71%）で、Visit 0（プレスクリーニング）前の 12 ヵ月間又は Visit 0 から Visit 1（スクリーニング）までの期間の血中好酸球数が 5%以上であった。被験者の 64%は過去に鼻手術を受けており、これらのうち、1 回（36%）又は 2 回（15%）の手術歴のある被験者が多くを占めていた。被験者の 63%は過去 2 年間に NP に対する連続 3 日以上の全身性ステロイド薬投与を受けており、これらのうち過去 12 ヶ月間では全身性ステロイド薬投与を 1 コース受けた被験者（41%）が最も多かった。更に、メポリズマブ群の 61 例（73%）及びプラセボ群の 64 例（75%）が標準治療として INCS を使用していた。スクリーニング前 12 ヵ月間において、喘息を合併する被験者 133 例のうち、10%に全身性ステロイド薬投与、救急外来受診又は入院を要する喘息の悪化が見られ、そのうち 1 例では 2 件の事象が見られた（その他の被験者では 1 件の事象が見られた）。メポリズマブ群の 13%及びプラセボ群の 26%の被験者が既往歴を有しており、メポリズマブ群の 93%及びプラセボ群の 95%の被験者が何らかの併存疾患を有していた。これらの既往歴及び併存疾患の種別は投与群間で概ね同様であり、標準治療によってもコントロール不十分な CRSwNP の患者集団において予測されたものと一致していた。メポリズマブ群の 1 例（1%未満）が心血管系リスク因子の家族歴を有していた。喫煙歴は投与群間で類似しており、63%が喫煙歴なし、14%が現喫煙者、23%が元喫煙者であった。

有効性の結果

Co-primary endpoint 及びすべての副次評価項目において、事前に規定した階層に従って多重性の調整を行った両側有意水準 5%で統計学的有意性が示された（表 4）。

その他の評価項目は、co-primary endpoint 及び副次評価項目の解析結果と同様に、プラセボに対するメポリズマブのベネフィットが示された。包括的健康関連 QOL 尺度（SF-36）により健康関連の生活の質（HRQoL）の改善が示され、更に、メポリズマブを投与された喘息を合併する被験者では喘息コントロール［喘息コントロールに関するアンケート（ACQ-5）で評価］が改善した。

表 4　有効性の co-primary endpoint 及び副次評価項目の結果（ITT 集団）

	Placebo (N=85)	**Mepolizumab 100 mg SC (N=84)**
Co-primary Endpoints		
Change from Baseline in total endoscopic NP Score at Week 52		
Difference (mepolizumab – placebo) 95% CI p-value		-0.47 (-0.92, -0.02) 0.043
Change from Baseline in mean nasal obstruction VAS score during the 4 weeks prior to Week 52		

	Placebo (N=85)	Mepolizumab 100 mg SC (N=84)
Difference (mepolizumab – placebo) 95% CI p-value	-1.43 (-2.35, -0.51) 0.002	
Secondary Endpoints		
Change from Baseline in mean overall VAS symptom score during the 4 weeks prior to Week 52		
Difference (mepolizumab – placebo) 95% CI p-value	-1.54 (-2.51, -0.57) 0.002	
Change from Baseline in Lund Mackay CT score at Week 52		
Difference (mepolizumab – placebo) 95% CI p-value	-1.67 (-2.93, -0.42) 0.009	
Change from Baseline in mean composite VAS score during the 4 weeks prior to Week 52		
Difference (mepolizumab – placebo) 95% CI p-value	-1.21 (-2.02, -0.40) 0.004	
Change from Baseline in SNOT-22 total score at Week 52		
Difference (mepolizumab – placebo) 95% CI p-value	-11.39 (-19.19, -3.60) 0.004	
Change from Baseline in mean individual VAS symptom score for loss of smell VAS score during the 4 weeks prior to Week 52		
Difference (mepolizumab – placebo) 95% CI p-value	-0.89 (-1.49, -0.28) 0.004	
Time to first nasal surgery or course of systemic corticosteroids for CRSwNP up to Week 52		
Hazard ratio (mepolizumab/placebo) 95% CI p-value	0.47 (0.25, 0.88) 0.018	

Source: 209692 CSR Table 2.2, Table 2.17, Table 2.32, Table 2.34, Table 2.36, Table 2.37, Table 2.39, and Table 2.40
Abbreviations: CI = Confidence interval; CT = Computerized tomography; CRSwNP = Chronic rhinosinusitis with nasal polyps; ITT = Intent-to-Treat; N = Number of participants in ITT population; SC = Subcutaneous; SD = Standard deviation; SNOT-22 = Sinonasal outcome test; VAS = Visual analogue scale

安全性の結果

209692 試験では、メポリズマブについて新たな安全性の問題は特定されなかった。有害事象の発現割合は、メポリズマブ群とプラセボ群間で概ね同様であり（表 5）、メポリズマブ群では重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、及び死亡は見られなかった。

表 5　有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	Number (%) of participants	
	Placebo (N=85)	Mepolizumab 100 mg SC (N=84)
Any AE	65 (76)	68 (81)
AEs related to study treatment	5 (6)	2 (2)
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	4 (5)	0
SAEs related to study treatment	0	0
Fatal SAEs	0	0
Fatal SAEs related to study treatment	0	0

Source: 209692 CSR Table 3.4
Abbreviations: AE = Adverse event; N = Number of participants in Safety Population; SAE = Serious adverse event; SC = Subcutaneous.
Note: Includes all events reported pre-, during-, and post-treatment during the study.

最も多く見られた器官別大分類は、感染症および寄生虫症（メポリズマブ群で 44%及びプラセボ群で 41%、以下同順）であり、次いで呼吸器、胸郭および縦隔障害（15%及び 21%）、神経系障害（13%及び 18%）であった。治験薬投与期間に見られた有害事象のうち最も多く見られた事象は、COVID-19（各群 18%）及び上咽頭炎（8%及び 11%）であった。いずれの投与群でも、被験者の 10%超で見られたその他の有害事象はなかった。メポリズマブの有害事象プロファイルは、標準治療としての INCS の使用にかかわらず概ね同様であった。両投与群で、治験薬投与期間に発現した有害事象及び治験薬と関連する有害事象の大部分は、治験責任医師により軽度又は中等度と判断された。いずれの投与群でも、死亡例は見られなかった。

注目すべき有害事象の発現割合は投与群間で同程度であった（表 6）。感染症は、メポリズマブ群の 37 例（44%）及びプラセボ群の 35 例（41%）で見られた。潜在性日和見感染及び心臓障害は、各投与群で 1 例（1%）に見られた。メポリズマブ群において、注目すべき有害事象に分類される全身性反応［アレルギー反応（I 型過敏症）及びその他の全身性反応を含む］、アナフィラキシー及び局所注射部位反応、新生物、悪性腫瘍、重篤な心臓障害（重篤な心血管系及び血栓塞栓性事象を含む）が見られた被験者はいなかった。メポリズマブ群で見られた注目すべき有害事象はいずれも軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止に至ったものはなかった。

表 6　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：発現割合、相対リスク及びリスク差（安全性解析対象集団）

	Placebo (N=85)	Mepolizumab 100 mg SC (N=84)	Relative Risk (95% CI)	% Risk Difference (Exact 95% CI)
Risks				
Serious Adverse Events	3 (4)	0		-3.5% (-18.5, 11.5)
Systemic Reactions	1 (1)	0		-1.2% (-16.1, 13.8)
Allergic (Type I Hypersensitivity)	1 (1)	0		-1.2% (-16.1, 13.8)
Other Reactions	0	0		
Anaphylaxis	0	0		
Local Site Reactions	2 (2)	0		-2.4% (-17.3, 12.7)
All Infections [1]	35 (41)	37 (44)	1.07 (0.75, 1.52)	2.9% (-12.6, 17.8)
Serious Infections	0	0		
Potential Opportunistic Infections[2]	1 (1)	1 (1)	1.01 (0.06, 15.91)	0.0% (-15.0, 15.0)
Neoplasms [1]	1 (1)	0		-1.2% (-16.1, 13.8)
Malignancies [3]	1 (1)	0		-1.2% (-16.1, 13.8)
Cardiac Disorders [1]	1 (1)	1 (1)	1.01 (0.06, 15.91)	0.0% (-15.0, 15.0)
Serious Cardiac Disorders	0	0		
Serious CVT Events [4]	0	0		
Serious Ischemic Events [5]	0	0		

Source: 209692 CSR Table 3.31
Abbreviations: CI = Confidence interval; CVT = Cardiovascular and thromboembolic; N = Number of participants in Safety Population; SC = Subcutaneous; SMQ = Standardized MedDRA queries; SOC = System organ class.
[1] Infections from Infections and infestations System Organ Class (SOC). Neoplasms from Neoplasms benign malignant and unspecified (including cysts and polyps) SOC. Cardiac disorders from Cardiac disorders SOC.
[2] Identified from standard MedDRA query (SMQ) or events with the preferred term of Herpes Zoster.
[3] Identified from standard MedDRA queries (SMQs).
[4] Serious CVT events identified from Cardiac disorders SOC, Vascular Disorders SOC and SMQs.
[5] Subset of Serious CVT events identified through SMQs.

治験薬投与期間又は治験薬投与期間後における血液生化学検査パラメータのベースラインからの平均変化量は、治験期間を通して両投与群で小さく、少数の被験者で基準値範囲外への変動が見られた。また、治験薬投与期間又は治験薬投与期間後における血液学的検査パラメータのベースラインからの平均変化量は、血中好酸球数を除き、治験期間を通して両投与群で小さく、少数の被験者で基準値範囲外への変動が見られた。血液学的検査値の変化に関連する有害事象、並びに尿検査、ECG 又はバイタルサインに関連する臨床的に重要な所見は見られなかった。

免疫原性

ADA が陽性の被験者の割合はメポリズマブ群で 5%（83 例中 4 例）、プラセボ群で 5%（85 例中 4 例）であった。メポリズマブ群の ADA 陽性被験者で、中和抗体陽性を示した被験者はいなかった。プラセボ群の ADA 陽性被験者 1 例が中和抗体陽性であった。

薬物動態

メポリズマブ群にランダム化された 84 例のうち、日本人 45 例及び中国人 15 例から薬物動態（PK）評価用サンプルを収集した。治験実施計画書に従い、ロシア人 24 例からはサン

プルを収集しなかった。日本人及び中国人のクレアチニンクリアランス（CRCL）の中央値は 97.0 mL/min（範囲：51.0～159.3 mL/min）であり、メポリズマブの投与を受けた被験者に重度（CRCL 10 mL/min 未満）又は中等度（CRCL 50 mL/min 未満）の腎機能障害は認められなかった。過去に共変量を特定している既存の母集団 PK モデルを本試験に用いたため、モデルの再検討はしなかった。クリアランスは体重の増加に伴って明らかに増加した。年齢、国、CRCL 及び ADA に対するクリアランスのボックスプロットから、CRCL が 80 mL/min 以下の群で、クリアランスのわずかな減少が見られた。これらのカテゴリー変数に対するクリアランスは同等であることが示された。ADA がメポリズマブの曝露量に影響を及ぼすことを示すエビデンスはなかった。

薬力学

ベースライン時におけるメポリズマブ群及びプラセボ群の血中好酸球数の幾何平均値［standard error（log）］は、それぞれ 0.39（0.629）GI/L 及び 0.45（0.700）GI/L であり、投与群間で類似していた。メポリズマブ群では、血中好酸球数の幾何平均値は Week 4 までに 0.06 GI/L まで減少し、Week 52 まで低値（0.05 GI/L）を維持した。4 週毎の血中好酸球数の減少量は、プラセボ群と比較してメポリズマブ群で統計学的に有意に大きく、Week 4 では 83%減少し［比：0.17、95%信頼区間（CI）：0.14～0.21、p<0.001］、これは試験期間を通して維持され、Week 52 では 85%減少した（比：0.15、95% CI：0.12～0.18、p<0.001）。

結論

メポリズマブ 100 mg の皮下投与（標準治療への追加維持療法として 4 週毎に最長 52 週間投与）により、co-primary endpoint である、NP スコアの合計及び鼻閉の VAS 症状スコアにおいて、プラセボ群と比較してメポリズマブ群で改善を示した。

また、メポリズマブの投与により、副次的評価項目である、全般的な VAS 症状スコア、LMK CT スコア、複合 VAS スコア、嗅覚消失に関する VAS 症状スコアにおいて、改善が認められ、鼻手術又は全身性ステロイド薬投与の必要性において減少が認められた。更に SNOT-22 において、メポリズマブ群で臨床的に意義のある最小差（MCID）を超える、改善が見られた。

また、SF-36 に基づいて HRQoL の改善が示され、メポリズマブを投与された喘息を合併する被験者では喘息コントロール（ACQ-5 で評価）が改善した。

薬力学的効果（血中好酸球数の減少）及び NP スコアのレスポンダー解析において、メポリズマブの作用発現は Week 4 で既に見られた。更に、SNOT-22 のベースラインからの変化では、Week 8 において改善が見られた。

209692 試験において日本人及び中国人被験者で見られた PK プロファイルは、過去の国際共同試験においてメポリズマブで見られた PK プロファイルと一致していた。

メポリズマブの忍容性は良好であり、新たな安全性の懸念は特定されなかった。

全体として、209692 試験における有効性及び安全性データから、CRSwNP を有する日本人、中国人及びロシア人被験者に対するメポリズマブのポジティブなベネフィット・リスク

のプロファイルが裏付けられた。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。

報告書の日付

2023 年 8 月（Original）
2024 年 1 月（Amendment 1）

205687 試験

治験の標題
A randomised, double-blind, parallel group PhIII study to assess the clinical efficacy and safety of 100 mg SC Mepolizumab as an add on to maintenance treatment in adults with severe bilateral nasal polyps - SYNAPSE (StudY in NAsal Polyps patients to assess the Safety and Efficacy of mepolizumab).

報告書番号
2020N427698_00

治験責任医師
多施設共同試験

実施医療機関
11 ヵ国 86 施設（米国 24 施設、アルゼンチン 11 施設、ドイツ 9 施設、ロシア 9 施設、英国 8 施設、カナダ 7 施設、スウェーデン 5 施設、オーストラリア 4 施設、韓国 4 施設、ルーマニア 4 施設、オランダ 1 施設）

公表文献
総括報告書の作成時点においてなし

治験期間
2017 年 5 月 25 日～2019 年 12 月 11 日

開発のフェーズ
第 III 相

目的
主要目的

- 標準治療併用下で、メポリズマブ（遺伝子組換え）（以下、メポリズマブ）100 mg の有効性をプラセボと比較し評価する。

副次目的

- メポリズマブ 100 mg の実際の鼻手術に対する影響をプラセボと比較して評価する。
- メポリズマブ 100 mg の有効性をプラセボと比較して更に評価する。
- メポリズマブ 100 mg の生活の質に対する影響をプラセボと比較して評価する。

安全性

- メポリズマブ 100 mg の安全性及び忍容性をプラセボと比較して評価する。

薬物動態

- メポリズマブ 100 mg の薬物動態（PK）を評価する。

治験方法

本試験は、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（CRSwNP）を有する成人患者を対象に、標準治療に加えてメポリズマブ 100 mg を皮下投与したときの臨床的有効性及び安全性を評価する、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であった。

本試験は、4 週間の導入期間及びその後の 52 週間の治験薬投与期間から構成された。治験薬の最終投与は Week 48 に実施した。早期に治験薬投与を中止した被験者は、治験実施計画書に従ってランダム化から 52 週後まで治験を継続することが推奨された。Week 52 の評価を完了した被験者は、治験を完了したとみなされた。また、効果の維持を評価し、以前に実施した第 II 相試験（MPP111782 試験）から得られた生理学的モデルを検証するため、ランダム化された被験者の最初の 200 例までは、Week 52 の来院後に 6 ヵ月間の後観察期間（無治療）に移行することとした。Week 76 の来院を完了した被験者は、後観察期間（無治療）を完了したとみなされた。すべての被験者は治験期間［導入期間、治験薬投与期間及び後観察期間（無治療）］を通して CRSwNP の標準治療を受けていた。

解析対象集団は、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）手術歴が 1 回以上あり、現在標準治療を受けているにもかかわらず NP が再発し、NP 手術が必要であった（治験登録時）。

治験責任医師／実施医療機関のスタッフ、被験者及びグラクソ・スミスクライン（GSK）の治験スタッフは、ランダム化時点から血中好酸球絶対数及び白血球分画（%）について盲検化された。

被験者数

合計 407 例の被験者がランダム化され、1 回以上治験薬の投与を受け、Intent-to-Treat（ITT）集団に含まれた。被験者は治験薬の投与を中止した場合でも治験参加を継続することが推奨され、ITT 集団の 92%が Week 52 まで治験を継続した。

全体で 86%の被験者が規定の治験薬投与を完了した。早期に治験薬投与を中止した 57 例のうち 42 例（10%）は試験を継続し、このうち 24 例（6%）が規定された残りのすべての評価を投与中止後に完了した。主な治験薬投与の中止理由は投与群間で類似しており、多く認められた中止理由は被験者による中止（7%）、有効性の欠如（4%）及び有害事象（2%）であった。

表 1　試験実施状況及び投与状況の要約（ITT 集団）

	Placebo (N=201)	Mepolizumab 100 mg SC (N=206)	Total (N=407)
Study completion status, n (%)			
Completed to Week 52	184 (92)	189 (92)	373 (92)
Withdrawn Prior to Week 52	17 (8)	17 (8)	34 (8)
Study treatment completion status, n (%)			
Completed study treatment as scheduled	167 (83)	183 (89)	350 (86)
Withdrew early from study treatment	34 (17)	23 (11)	57 (14)
Prematurely discontinued study treatment and study at the same time	7 (3)	8 (4)	15 (4)
Prematurely discontinued study treatment and continued in study	27 (13)	15 (7)	42 (10)
Completed study with off-treatment assessments [a]	17 (8)	7 (3)	24 (6)
Did not complete study [a]	10 (5)	8 (4)	18 (4)
Primary reason for discontinuation of study treatment, n (%)[b]			
Withdrawal by participant	15 (7)	12 (6)	27 (7)
Lack of efficacy	11 (5)	5 (2)	16 (4)
Adverse event	4 (2)	4 (2)	8 (2)
Physician decision	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
Protocol-specified withdrawal criterion met	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
Pregnancy	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
Protocol deviation	1 (<1)	0	1 (<1)

Source: 205687 CSR Table1.1 and Table 1.3
a. Includes data reported up to Week 52.
b. Only one primary reason was permitted.

診断及び主要な選択基準

試験対象集団は、内視鏡検査又は過去のコンピュータ断層撮影（CT）スキャンにより両側性の NP を有すると診断された 18 歳以上の男性及び妊娠していない女性で、過去 10 年以内に NP 摘出のための手術を 1 回以上受けた被験者で構成された。本試験への組入れの目的上、本試験で規定された手術は、器具を用いて皮膚を切開して鼻腔から NP 組織を摘出する処置（ポリープ切除術）と定義され、NP 組織を摘出しないバルーン副鼻腔手術、コーティングされたステントの挿入、又はステロイドや他の薬剤の直接注射等の器具を用いて鼻腔を拡張する処置は含まれなかった。

スクリーニング前の期間に、被験者は鼻腔内ステロイド（INCS；鼻腔内液体ステロイド洗浄を用いた INCS は許容可能）の投与を 8 週間以上受けていることとした。また、以下のうち 2 つ以上の異なる症状が 12 週間以上持続していることと定義される慢性副鼻腔炎（CRS）の症状を示すことを要した。

- 鼻詰まり／鼻閉塞／鼻閉、**又は**
- 鼻汁（前／後鼻漏）

及び以下のうち少なくとも 1 つ：

- 鼻汁（前／後鼻漏）
- 顔面痛／顔面圧迫感
- 嗅覚の減弱又は消失

スクリーニング時に、被験者は以下に定義される重症の NP 症状を有する必要があった。

- 鼻閉の視覚アナログ尺度（VAS）症状スコアが最高 10 のうち 5 超
- 全般的な VAS 症状スコアが最高 10 のうち手術が必要とされる重症度である 7 超
- 両側の内視鏡検査による鼻茸スコア（ENP スコア）が最高 8 のうち 5 以上で、かつ各鼻腔のスコアが 2 以上

Visit 1 前 6 ヵ月以内に後鼻孔 NP、片方の鼻孔を閉塞する鼻中隔偏位、薬物性鼻炎が認められた患者、Visit 1 前 6 ヵ月以内に鼻腔及び／又は副鼻腔内の手術（ポリープ切除、バルーン拡張術又は鼻ステント挿入術等）を受けた患者、又は治験責任医師の判断により NP 手術が禁忌とされている患者は本試験に不適格とした。

4 週間の導入期間終了時点でランダム化に適格となるには、Visit 1（スクリーニング）に中央判定に基づく ENP スコアが片方の鼻腔で 3 以上かつもう片方の鼻腔で 2 以上、Visit 2（ランダム化）前 7 日間の全般的な VAS 症状スコアの平均値が 7 超、Visit 2（ランダム化）前 7 日間の鼻閉の VAS 症状スコアの平均値が 5 超かつ NP 手術を受けていない又は Visit 1（スクリーニング）と Visit 2（ランダム化）の間に NP 手術の待機リストに含まれていないことが要件であった。被験者が NP 手術の待機リストに含まれていた場合又は NP 手術の予定日が事前に計画されていた場合、初回の手術までの時間が有効性評価項目であるため、リストからの削除及び／又は手術の中止に同意する必要があった。

INCS、経口ステロイド薬（OCS）等の全身性ステロイド薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬又はアレルゲン免疫療法の変更又は追加等、導入期間中に CRSwNP 標準治療に変更があった場合、被験者はランダム化に不適格とした。

スクリーニング前 4 週間以内に入院を要する喘息増悪が認められた患者、スクリーニング前 4 週間以内に全身性ステロイド薬（OCS を含む）を使用した若しくは二重盲検期間中にこれらの薬剤の使用を予定していた患者又はスクリーニング前 1 ヵ月以内に INCS の用量を変更した患者は除外した。

治療及び投与

適格性基準を満たした被験者は、Visit 2（ベースライン）にプラセボ（バッチ番号 [redacted]、[redacted] 及び [redacted]）又はメポリズマブ 100 mg（バッチ番号 [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]）のいずれかに 1：1 の比でランダムに割り付けられた。プレフィルドシリンジを用いた皮下注射により、二重盲検下で 4 週毎に 13 回治験薬を投与した。

治験期間全体（導入期間、治験薬投与期間及び後観察期間）を通して、被験者は CRSwNP の標準治療［毎日使用するモメタゾンフランカルボン酸エステル点鼻スプレー（MF）、また、必要に応じて使用する生理食塩水による鼻腔内洗浄、高用量 OCS 及び／又は抗生物質の適宜短期投与］を受けた。被験者は導入期間開始時及び治験期間を通して、可能な場合、各国の添付文書又は各国の標準治療に従って、最大処方用量で MF を使用した（最大処方用量未満の場合は最大処方用量に増量した）。最大用量は各鼻孔で 1 日 2 回 2 噴霧（50 µg/噴

霧）であり、これは 1 日の総用量 400 μg と同量である。この用量に不耐容な被験者については、低用量の 200 μg［各鼻孔で 1 日 1 回 2 噴霧（50 μg/噴霧）］を使用可能であった。

評価基準

有効性の co-primary endpoint は、Week 52 の ENP 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 VAS 症状スコアの平均値のベースラインからの変化量とした。

有効性の主な副次評価項目は、Week 52 までの初回の鼻手術までの時間とした。

有効性のその他の副次評価項目（階層別）は以下のとおりであった。

- 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
- Week 52 までに NP に対して全身性ステロイド薬を必要とする被験者の割合
- Week 52 直前 4 週間における複合 VAS スコア（鼻閉、鼻汁、痰及び嗅覚消失の個々の 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 直前 4 週間における嗅覚消失に関する個々の VAS 症状スコアの平均値のベースラインからの変化量

安全性評価項目は以下のとおりであった。

- 治験薬投与期間を通して報告された全身性反応及び注射部位反応を含む有害事象／重篤な有害事象の発現割合
- 治験薬投与期間中のバイタルサイン（脈拍数、収縮期血圧及び拡張期血圧）
- 治験薬投与期間中の血液学的検査項目及び血液生化学的検査項目
- 12 誘導心電図（ECG）に基づく評価項目
- 抗メポリズマブ抗体の有無

PK 評価項目は以下のとおりであった。

- 血漿中メポリズマブ濃度及び母集団 PK パラメータ
- 薬物動態／薬力学（PK/PD）（血中好酸球数）解析

統計手法

本試験は、標準治療にメポリズマブ又はプラセボを追加投与した場合のプラセボに対するメポリズマブの優越性を検討するためにデザインされた。症例数は、Week 52 の ENP スコアの合計及び鼻閉の VAS 症状スコアの有効性の co-primary endpoint、並びに初回の鼻手術までの時間の主な副次評価項目に基づいて算出した。co-primary endpoint 及び主な副次評価項目（初回の鼻手術までの時間）について、両側有意水準 5%で統計学的有意性が観察される検出力が 90%を超える被験者数は、各投与群で 200 例と推定された。

ITT 集団は、すべての有効性解析の主要集団であり、1 回以上治験薬の投与を受けたすべてのランダム化された被験者から構成された。

すべての有効性解析について、推定する主な治療効果（estimand）は、メポリズマブ 100 mg 皮下投与とプラセボとの比較であった。co-primary endpoint である Week 52 の ENP スコアの合計のベースラインからの変化量（中央判定データに基づく）及び鼻閉の VAS 症状スコアの Week 52 直前 4 週間における平均値のベースラインからの変化量では、中間事象は手術／副鼻腔形成術及び投与中止とした。手術／副鼻腔形成術の中間事象については評価項目の定義に当該事象の発現を組み入れた複合ストラテジーを用いた。投与中止の中間事象については治療方針ストラテジーを用い、投与中止にかかわらず Week 52 に報告された ENP スコアの合計のすべてのデータ（又は鼻閉の VAS 症状スコアについては Week 52 直前 4 週間のデータ）を解析に含めた。

各 co-primary endpoint での投与群を比較するための p 値は、ノンパラメトリックな Wilcoxon 順位和検定に基づき算出した。投与群、地域、ベースラインスコア並びにベースラインの血中好酸球数の対数値を共変量としたブートストラップ法を用いた分位点回帰によりベースラインからの変化量の中央値の差を 95%信頼区間（CI）とともに推定した。

副次的評価項目を以下のように解析した。

- 初回の鼻手術までの時間：投与群、地域、ベースラインの ENP スコアの合計（中央判定）、ベースラインの鼻閉の VAS 症状スコア、ベースラインの血中好酸球数の対数値、過去の手術回数（1 回、2 回、3 回以上；序数）の共変量を用いた Cox 比例ハザードモデルにより解析した。
- VAS 症状スコア［全般的な VAS 症状スコア、複合 VAS 症状スコア（鼻閉、鼻汁、痰及び嗅覚消失の個々の VAS スコアの合計）、及び嗅覚消失の VAS スコア］のベースラインからの変化量：co-primary endpoint である鼻閉の VAS 症状スコアの平均値のベースラインからの変化量と同様の方法で解析した。
- SNOT-22 総スコアのベースラインからの変化量：投与群を比較するための p 値は、ノンパラメトリックな Wilcoxon 順位和検定に基づき算出した。投与群、地域、ベースラインスコア並びにベースラインの血中好酸球数の対数値を共変量としたブートストラップ法を用いた分位点回帰によりベースラインからの変化量の中央値の差を 95%CI とともに推定した。
- NP に対して全身性ステロイド薬を必要とする被験者の割合：投与群、地域、過去 12 ヵ月間の NP の OCS コース数（0 回、1 回、2 回以上；序数）、ベースラインの ENP スコアの合計（中央判定データに基づく）、ベースラインの鼻閉の VAS 症状スコア及びベースラインの血中好酸球数の対数値を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いて解析した。

第 1 種の過誤を強力に制御するため、治験実施計画書に規定された評価項目の階層的検定に基づいて多重性を調整した。事前に規定された階層における最初の副次評価項目の統計学的有意性は、co-primary endpoint で統計学的有意性が達成されるかに依存した。残りの副次

評価項目についても同様に検定を継続し、統計学的有意性は、階層内の前の評価項目での統計学的有意性の達成に依存した。

安全性解析対象集団は、すべての安全性解析の主要集団であり、ITT 集団と同一であった。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 22.0 を用いてコード化し、基本語及び投与群別に要約した。

ベースラインの血中好酸球数に対する絶対値及び比率を投与群及び来院別に要約した。ベースラインの血中好酸球数に対する比率を、投与群、地域、ベースラインの血中好酸球数の対数値、来院、ベースライン別の来院及び投与群別の来院の共変量で調整した反復測定混合モデル解析を用いて、投与群間で比較した。データは解析前に対数変換［log(e)］し、0 GI/L の値は 0.005 GI/L の値に基づき変換した。

母集団 PK 解析及び PK/PD 解析の主要目的は、CRSwNP 患者に皮下投与したときのメポリズマブの母集団 PK 及び PK/PD の特性を明らかにすることであった。この集団におけるメポリズマブの PK に対する被験者の人口統計学的特性、疾患活動性を含むベースライン特性及び併用薬の影響を検討した。母集団 PK 解析を補完するため、対数変換した濃度の反復測定線形混合効果モデルを用いてスパース（Week 4、52 及び 68）データを解析した。

結果の概要

人口統計学的特性：人口統計学的特性は投与群間で概ね同様であった。平均年齢は 48.8 歳、被験者の 14%が 65 歳以上であり、男性が多かった（65%）。ほとんどの被験者が白人（93%）であり、13%はヒスパニック／ラテン民族であった。

表 2　人口統計学的特性（ITT 集団）

	Placebo (N=201)	Mepolizumab 100 mg SC (N=206)	Total (N=407)
Sex, n (%)			
Male	125 (62)	139 (67)	264 (65)
Female	76 (38)	67 (33)	143 (35)
Age (years), n (%)			
Mean (SD)	48.9 (12.46)	48.6 (13.55)	48.8 (13.01)
Min, Max	20, 82	18, 79	18, 82
Age group (years), n (%)			
18-<40	52 (26)	64 (31)	116 (29)
40-<65	122 (61)	113 (55)	235 (58)
≥65	27 (13)	29 (14)	56 (14)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic/Latino	29 (14)	24 (12)	53 (13)
Not Hispanic/Latino	172 (86)	182 (88)	354 (87)
Race detail, n (%)			
White - White/Caucasian/European Heritage	183 (91)	190 (92)	373 (92)
Asian - East Asian Heritage	7 (3)	6 (3)	13 (3)
Black or African American	4 (2)	5 (2)	9 (2)
White - Arabic/North African Heritage	4 (2)	2 (<1)	6 (1)
Asian - Central/South Asian Heritage	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
Asian - South East Asian Heritage	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
Multiple	1 (<1)	0	1 (<1)
Body Mass Index (kg/m^2), n (%)			
Mean (SD)	28.174 (5.4583)	28.153 (5.2684)	28.164 (5.3564)
Min, Max	17.34, 49.29	18.59, 44.71	17.34, 49.29

Source: 205687 CSR Table1.11

ベースライン時における NP 発症からの平均期間は 11.41 年であった。被験者の約半数が 10 年以上にわたって NP と診断され、約 30%が 15 年以上にわたって NP と診断されていた。すべての被験者が過去 10 年間に 1 回以上の NP の手術歴を有しており、大部分（70%）は 1～2 回の手術歴であった。スクリーニング前の 12 ヵ月間に、被験者の約半数（48%）が NP に対して 1 コース以上の OCS を受けていた。

ベースライン（ランダム化）時の中央判定における ENP スコア（最高 8）の平均値は 5.5、鼻閉の VAS 症状スコア（最高 10）の平均値は 9.07、全般的な VAS 症状スコア（最高 10）の平均値は 9.07、SNOT-22 スコア（最高 110）の平均値は 64.1 であった。

有効性の結果

主要評価項目及び副次的評価項目のすべてで、プラセボに対するメポリズマブの優越性が示された。

メポリズマブ又はプラセボの投与中、すべての被験者が CRSwNP の標準治療を受けていた。有効性の結果を簡潔に理解するため、これ以降、標準治療については言及しないが、本試験の解析結果から考察すべきである。

co-primary endpoint である Week 52 の ENP スコアの合計のベースラインからの変化量（中央値）は、プラセボ群では 0 であるのに対し、メポリズマブ群では-1.0 であり、メポリズマブ群で統計学的に有意な改善が認められた（p<0.001）。

表 3　Week 52 の ENP スコアの合計のベースラインからの変化量（中央判定）（ITT 集団）

Total Endoscopic Score	Placebo (N=201)	Mepolizumab 100 mg SC (N=206)
n	201	206
Nasal surgery/sinuplasty prior to visit [a]	46	18
Missing due to study withdrawal [b]	15	16
Missing visit [c]	6	6
Change from Baseline, n (%)		
≥5-point improvement	2 (<1)	6 (3)
4-point improvement	5 (2)	16 (8)
3-point improvement	11 (5)	23 (11)
2-point improvement	8 (4)	29 (14)
1-point improvement	31 (15)	30 (15)
No change	83 (41)	57 (28)
Worsening	61 (30)	45 (22)
Analysis of change from Baseline		
Median change from baseline	0.0	-1.0
p-value [d]		<0.001
Adjusted treatment difference		
Difference in medians (95% CI) [e]		-0.73 (-1.11, -0.34)

Source: 205687 CSR Table 2.2

a. Participants with nasal surgery/sinuplasty prior to visit were assigned their worst observed score prior to nasal surgery/sinuplasty.
b. Participants with no nasal surgery/sinuplasty who withdrew from study prior to visit were assigned their worst observed score prior to study withdrawal.
c. Participants with missing visit data were assigned their worst observed score prior to the missing visit.
d. Based on Wilcoxon rank-sum test.
e. Quantile regression with covariates of treatment group, geographic region, baseline score and log(e) baseline blood eosinophil count.

co-primary endpoint である 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（中央値）は、プラセボ群では-0.82 であるのに対し、メポリズマブ群では-4.41 であり、メポリズマブ群で統計学的に有意な改善が認められた（p<0.001）。

表 4　鼻閉の VAS 症状スコアのベースラインからの変化量（Week 49～52）（ITT 集団）

Nasal Obstruction VAS Score	Placebo (N=201)	Mepolizumab 100 mg SC (N=206)
n	201	206
Nasal surgery/sinuplasty prior to time period [a]	44	18
Missing due to study withdrawal [b]	12	15
Missing time period [c]	6	4
Change from Baseline, n (%)		
>5-point improvement	46 (23)	91 (44)
>3 to 5-point improvement	27 (13)	33 (16)
>1 to 3-point improvement	27 (13)	22 (11)
≤1-point improvement to ≤1-point worsening	95 (47)	57 (28)
>1-point worsening	6 (3)	3 (1)
Analysis of change from Baseline		
Median change from baseline	-0.82	-4.41
p-value [d]		<0.001
Adjusted treatment difference		
Difference in medians (95% CI) [e]		-3.14 (-4.09, -2.18)

Source: 205687 CSR Table 2.15

a. Participants with nasal surgery/sinuplasty prior to time period were assigned their worst observed score prior to nasal surgery/sinuplasty.
b. Participants with no nasal surgery/sinuplasty who withdrew from study prior to time period were assigned their worst observed score prior to study withdrawal.
c. Participants with missing time period data were assigned their worst observed score prior to the missing time period.
d. Based on Wilcoxon rank-sum test.
e. Quantile regression with covariates of treatment group, geographic region, baseline score and log(e) baseline blood eosinophil count.

主な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は、Week 52 前のいずれかの時点で手術を受ける確率は、プラセボ群と比較してメポリズマブ群で低く、統計学的に有意な差が認められた（ハザード比：0.43、95% CI：0.25, 0.76、p=0.003）。Week 52 前に手術を受けるリスクの推定値は、プラセボ群では 23.6%（95% CI：18.3%, 30.3%）であるのに対し、メポリズマブ群では 9.5%（95% CI：5.9%, 14.2%）であった（Kaplan-Meier 推定値）。

表 5　初回の鼻手術までの時間（ITT 集団）

	Placebo (N=201)	Mepolizumab 100 mg SC (N=206)
Nasal surgery prior to Week 52	46 (23)	18 (9)
No surgery prior to Week 52 [a]	155 (77)	188 (91)
Completed to Week 52	140 (70)	172 (83)
Withdrew prior to Week 52	15 (7)	16 (8)
Hazard ratio (Mepolizumab/Placebo) (95% CI) [b]		0.43 (0.25, 0.76)
p-value		0.003

Source: 205687 CSR Table 2.27

a. Participants censored in the statistical analysis
b. Estimated from a Cox Proportional Hazards Model with covariates of treatment group, geographic region, baseline total endoscopic score (centrally read), baseline nasal obstruction VAS, log(e) baseline blood eosinophil count and number of previous surgeries (1, 2, >2 as ordinal).

Note: Includes data reported up to Week 52.

本試験の残りの副次的評価項目では、NP の症状［全般的な VAS 症状スコア、複合 VAS 症状スコア（鼻閉、鼻汁、痰及び嗅覚消失の個々の VAS スコアの合計）、並びに嗅覚喪失 VAS スコア）］及び健康関連の生活の質（HRQoL）（SNOT-22）で、プラセボ群と比較してメポリズマブ群の被験者で有意なベネフィットが示され、統計学的に有意な差が認められた。最後に、全身性ステロイド治療を必要とする被験者の割合は、プラセボ群と比較してメポリズマブ群では 42%低下し、統計学的に有意な差が認められた（オッズ比：0.58、95% CI：0.36, 0.92、p=0.020）。

表 6　その他の有効性の副次評価項目の結果（ITT 集団）

	Placebo (N=201)	Mepolizumab 100 mg SC (N=206)
Overall VAS Score (Weeks 49-52)		
n	201	206
Median of the mean change from baseline	-0.90	-4.48
Unadjusted p-value [a,b]		<0.001
Multiplicity adjusted p-value [a,b]		0.003
Adjusted treatment difference in medians (95% CI) [c]		-3.18 (-4.10, -2.26)
SNOT-22 Total Score at Week 52		
n	198	205
Median of the mean change from baseline	-14.0	-30.0
Unadjusted p-value [a,b]		<0.001
Multiplicity adjusted p-value [a,b]		0.003
Adjusted treatment difference in medians (95% CI) [c]		-16.49 (-23.57, -9.42)
Participants Requiring Systemic Steroids for Nasal Polyps up to Week 52		
Number of participants with ≥1 course	74 (37)	52 (25)
Odds Ratio to Placebo (95% CI) [e]		0.58 (0.36, 0.92)
Unadjusted p-value [b,d]		0.020
Multiplicity adjusted p-value [b,d]		0.020
Composite VAS Score - Nasal Symptoms (Weeks 49-52)		
n	201	206
Median of the mean change from baseline	-0.89	-3.96
Unadjusted p-value [a,b]		<0.001
Multiplicity adjusted p-value [a,b]		0.020
Adjusted treatment difference in medians (95% CI) [c]		-2.68 (-3.44, -1.91)
Loss of Smell VAS Score (Weeks 49-52)		
n	201	206
Median of the mean change from baseline	0.00	-0.53
Unadjusted p-value [a,b]		<0.001
Multiplicity adjusted p-value [a,b]		0.020
Adjusted treatment difference in medians (95% CI) [c]		-0.37 (-0.65, -0.08)

Source: 205687 CSR Table 2.30, Table 2.32, Table 2.33, Table 2.36, Table 2.37 and Table 2.38

a. Based on Wilcoxon rank-sum test.
b. Multiplicity controlled through testing of endpoints following a pre-defined hierarchy.
c. Quantile regression with covariates of treatment group, geographic region, baseline score and log(e) baseline blood eosinophil count.
d. Analysis using logistic regression model with covariates of treatment group, geographic region, number of OCS courses for NP in last 12 months (0, 1, >1 as ordinal), baseline total endoscopic score (centrally read), baseline nasal obstruction VAS score and log(e) baseline blood eosinophil count

e. Analysis using logistic regression model with covariates of treatment group, geographic region, number of OCS courses for NP in last 12 months (0, 1, >1 as ordinal), baseline total endoscopic score (centrally read), baseline nasal obstruction VAS score and log(e) baseline blood eosinophil count.

安全性の結果

治験薬投与期間（最終投与後 28 日以内、On-treatment）又は治験薬投与期間後（最終投与後 29 日以降 Week 52 まで、Post-Treatment）に発現した有害事象（メポリズマブ群で 82%及びプラセボ群で 85%、以下同順）、重篤な有害事象（6%及び 7%）及び治験薬投与中止に至った有害事象（両群とも 2%）が認められた被験者の割合は、メポリズマブ群とプラセボ群で同程度であった。本試験では、治験薬投与期間に死亡は報告されなかった。6 ヵ月間の後観察期間（無治療）中に、プラセボ群で心筋梗塞による死亡が 1 件報告された。本事象は、[redacted]を含む病歴を有する被験者で治験薬の最終投与から 99 日後に認められ、治験責任医師により治験薬と関連はないと判断された。

表 7　有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	Placebo (N=201)	Mepolizumab 100 mg SC (N=206)
On-Treatment and Post-Treatment [a]		
Any on/post-treatment AE	**170 (85)**	**169 (82)**
AEs related to study treatment	19 (9)	30 (15)
AEs leading to permanent discontinuation of study treatment	4 (2)	4 (2)
AEs leading to withdrawal from the study	1 (<1)	0
AEs leading to drug interruption/delay	4 (2)	2 (<1)
Any on/post-treatment SAE	**14 (7)**	**12 (6)**
SAEs related to study treatment	1 (<1)	0
Fatal SAEs	0	0
Fatal SAEs related to study treatment	0	0
On-Treatment		
Any on-treatment AE	168 (84)	169 (82)
Any on-treatment SAE	13 (6)	12 (6)
Post-Treatment [a]		
Any post-treatment AE	14 (7)	6 (3)
Any post-treatment SAE	1 (<1)	1 (<1)
No Treatment Post-Week 52 Follow-up Period [b]		
Participants who entered the follow-up period after Week 52, n	65	69
Any AE reported during the follow-up period after Week 52	26 (40)	32 (46)
Any SAE reported during the follow-up period after Week 52	4 (6)	2 (3)
Fatal SAE	1 (2)	0

Source: 205687 CSR Table 3.1

a. For participants who did not enter the no-treatment follow-up period after Week 52:
- An event was post-treatment if the start date was more than 28 days after the IP Stop Date.

For participants who entered the no-treatment follow-up period after Week 52:
- An event was post-treatment if the start date was more than 28 days after the IP Stop Date but before the Week 52 Visit date.

b. For participants who entered the no-treatment follow-up period only:
An event was reported as during the follow-up period if the start date was after the Week 52 Visit date.

治験薬投与期間に発現した有害事象のうち最も多く認められた事象（いずれかの投与群で 10%以上）は上咽頭炎（メポリズマブ群で 25%及びプラセボ群で 23%、以下同順）であり、次いで頭痛（18%及び 22%）及び副鼻腔炎（5%及び 11%）であった。

表 8　いずれかの群で 3%以上の被験者に認められた治験薬投与期間に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

Preferred Term	Number (%) Participants	
	Placebo (N=201)	Mepolizumab 100 mg SC (N=206)
Any event	**168 (84)**	**169 (82)**
Nasopharyngitis	46 (23)	52 (25)
Headache	44 (22)	37 (18)
Epistaxis	18 (9)	17 (8)
Sinusitis	22 (11)	10 (5)
Back pain	14 (7)	15 (7)
Acute sinusitis	13 (6)	13 (6)
Oropharyngeal pain	10 (5)	16 (8)
Upper respiratory tract infection	14 (7)	12 (6)
Nasal polyps	16 (8)	8 (4)
Bronchitis	13 (6)	10 (5)
Asthma	18 (9)	4 (2)
Cough	13 (6)	7 (3)
Arthralgia	5 (2)	13 (6)
Hypertension	9 (4)	8 (4)
Influenza	9 (4)	7 (3)
Otitis media	10 (5)	5 (2)
Nasal congestion	6 (3)	7 (3)
Rhinitis	8 (4)	5 (2)
Abdominal pain upper	5 (2)	7 (3)
Ear pain	8 (4)	4 (2)
Pyrexia	5 (2)	6 (3)
Diarrhoea	4 (2)	6 (3)
Sinus pain	6 (3)	3 (1)
Rash	2 (<1)	6 (3)
Nasal dryness	1 (<1)	6 (3)
Vomiting	6 (3)	1 (<1)
Neck pain	6 (3)	0

Source: 205687 CSR Table 3.2
MedDRA Ver. 22.0/ MedDRA J Ver. 22.0
Nasopharyngitis：上咽頭炎、Headache：頭痛、Epistaxis：鼻出血、Sinusitis：副鼻腔炎、Back pain：背部痛、Acute sinusitis：急性副鼻腔炎、Oropharyngeal pain：口腔咽頭痛、Upper respiratory tract infection：上気道感染、Nasal polyps：鼻茸、Bronchitis：気管支炎、Asthma：喘息、Cough：咳嗽、Arthralgia：関節痛、Hypertension：高血圧、Influenza：インフルエンザ、Otitis media：中耳炎、Nasal congestion：鼻閉、Rhinitis：鼻炎、Abdominal pain upper：上腹部痛、Ear pain：耳痛、Pyrexia：発熱、Diarrhoea：下痢、Sinus pain：副鼻腔痛、Rash：発疹、Nasal dryness：鼻乾燥、Vomiting：嘔吐、Neck pain：頚部痛

治験薬投与期間又は治験薬投与期間後に発現した重篤な有害事象が認められたのは、メポリズマブ群の 12 例（6%）及びプラセボ群の 14 例（7%）であった。このうち、貧血、挫傷及び 2 型糖尿病は、メポリズマブ群でそれぞれ 2 例に認められ、肺炎はメポリズマブ群及びプラセボ群の両群で 1 例に認められた。2 例以上に認められたその他の重篤な有害事象はなかった。

本試験では、いずれの投与群でもアナフィラキシー反応は認められなかった。3 例で全身性反応が認められた。2 例（いずれもメポリズマブ群）で全身性アレルギー反応（I 型過敏

症）が認められ、1 例は蕁麻疹、もう 1 例は紅斑及び発疹であった。その他 1 例（プラセボ群）で全身性反応（無力症）が認められた。全身性反応の事象はいずれも非重篤で軽度又は中等度であり、治験責任医師により治験薬と関連ありと判定されたが消失し、治験薬の投与中止には至らなかった。

局所注射部位反応は、メポリズマブ群の 5 例（2%）及びプラセボ群の 2 例（1%未満）で認められた。いずれの事象も非重篤であり、治験薬の投与中止には至らなかった。

注目すべき有害事象（AESI）については、メポリズマブ群（59%）及びプラセボ群（68%）のいずれでも感染症が最も多く認められ、重篤な感染症がメポリズマブ群の 1 例（1%未満）及びプラセボ群の 4 例（2%）で認められた。悪性腫瘍及び重篤な心・血管・血栓塞栓性事象の AESI の発現割合は低く、メポリズマブ群とプラセボ群で同程度であった。

表 9　治験薬投与期間に発現した重篤な有害事象及び注目すべき有害事象
（安全性解析対象集団）

	Number (%) of Participants			
			Mepolizumab vs Placebo	
SAE/AESI	Placebo (N=201)	Mepolizumab 100 mg SC (N=206)	Relative Risk (95% CI)	% Risk Difference (Exact 95% CI)
Any On-Treatment SAE	**13 (6%)**	**12 (6%)**	**0.90 (0.42, 1.93)**	**-0.6% (-10.4, 9.2)**
Systemic Reactions[1]	1 (<1%)	2 (<1%)	1.95 (0.18, 21.35)	0.5% (-9.3, 10.2)
Allergic (Type I Hypersensitivity)	0	2 (<1%)	--	1.0% (-8.8, 10.7)
Other systemic reactions	1 (<1%)	0	--	-0.5% (-10.2, 9.3)
Anaphylaxis[2]	0	0	--	--
Local Injection Site Reactions[1]	2 (<1%)	5 (2%)	2.44 (0.48, 12.43)	1.4% (-8.3, 11.2)
All Infections[3]	136 (68%)	122 (59%)	0.88 (0.75, 1.02)	-8.4% (-18.0, 1.4)
Serious Infections	4 (2%)	1 (<1%)	0.24 (0.03, 2.16)	-1.5% (-11.2, 8.3)
Potential Opportunistic Infections[4]	7 (3%)	3 (1%)	0.42 (0.11, 1.59)	-2.0% (-11.7, 7.8)
Neoplasms[3]	3 (1%)	5 (2%)	1.63 (0.39, 6.72)	0.9% (-8.8, 10.7)
Malignancies[5]	2 (<1%)	0	--	-1.0% (-10.7, 8.8)
Cardiac Disorders[3]	3 (1%)	1 (<1%)	0.33 (0.03, 3.10)	-1.0% (-10.7, 8.8)
Serious Cardiac Disorders	0	1 (<1%)	--	0.5% (-9.3, 10.2)
Serious CVT Events[6]	2 (<1%)	1 (<1%)	0.49 (0.04, 5.34)	-0.5% (-10.2, 9.3)
Serious Ischemic Events[7]	1 (<1%)	1 (<1%)	0.98 (0.06, 15.49)	0.0% (-9.8, 9.7)

Source: 205687 CSR Table 3.28

1. Identified by the investigator in eCRF designed for collecting data on systemic reactions or local injection site reactions.
2. Considered by the investigator to represent systemic reactions meeting Sampson's anaphylaxis criteria.
3. Infections from Infections and Infestations SOC; Neoplasms from Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (Incl. Cysts and Polyps) SOC; Cardiac Disorders from Cardiac Disorders SOC.
4. Identified based on published list of pathogens and/or presentations of specific pathogens to be considered as opportunistic infections in the setting of biologic therapy [Winthrop KL, Novosad SA, Baddley JW, Calabrese L, Chiller T, Polgreen P, 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;74(12):2107-16].
5. Identified from pre-specified standardised MedDRA queries (SMQs).
6. Serious Cardiac Vascular & Thromboembolic (CVT) events identified from Cardiac disorders SOC, Vascular disorders SOC and pre-specified SMQs.
7. Subset of serious CVT events identified through SMQs.

血液生化学検査、血液学的検査（血中好酸球を除く）、血圧、脈拍数及び ECG パラメータ（補正 QT 間隔を含む）のベースラインからの変化量について、メポリズマブ投与によるプラセボと比較した明らかな治療効果は認められなかった。

免疫原性：

本試験では、試験治療下で発現した免疫原性の発現割合は低く、メポリズマブ群では 6 例（3%）、プラセボ群では 1 例（1%未満）に認められた。抗薬物抗体（ADA）が認められた被験者での抗体価はいずれも低く、中和抗体陽性の被験者はいなかった。治験薬投与下で、ADA の検査が陽性であったメポリズマブ群の 1 例は、有効性の欠如により治験薬投与を中止した。

薬物動態／薬力学：

CRSwNP 患者集団におけるメポリズマブの PK 及び PK/PD は、過去のメタ解析モデルにより適切に記述された。PK の曝露量は過去の推定値と一致していた。血中好酸球数は、ベースラインでの調整後に記述した。CRSwNP 患者集団において、投与で調整しても、有効性に対するメポリズマブの曝露の影響は認められなかった。

結論

本試験では、標準治療下で、メポリズマブ 100 mg 又はプラセボを併用投与し 4 週間毎に最長 52 週間皮下投与したとき、プラセボと比較して、メポリズマブ 100 mg で co-primary endpoint である ENP スコアの合計及び NP に伴う鼻閉の症状において統計学的に有意かつ臨床的に意義のある減少が認められたことから、メポリズマブ 100 mg 皮下投与の有効性が示された。

また、主な副次評価項目である NP 組織を切除する最初の手術までの時間で、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある減少が認められた。

これらの所見は、以下に示す副次評価項目で統計学的に有意かつ臨床的に意義がある変化によって支持された。

- SNOT-22 で測定した症状（全体症状及び複合鼻症状）及び HRQoL に関連する患者報告アウトカム
- CRSwNP を治療するための全身性ステロイド薬の必要性の減少

CRSwNP を有するこの集団でメポリズマブの忍容性は良好であり、新たな安全性の問題は特定されなかった。

これらの有効性及び安全性データより、標準治療下においても CRSwNP を有する集団においてメポリズマブの良好なベネフィット・リスクが確認された。

報告書の日付

2020 年 6 月

MPP111782 試験

治験の標題
A Randomised, Double blind, Placebo Controlled, Multi-centre Study to Investigate the Use of Mepolizumab (SB240563) in Reducing the Need for Surgery in Subjects with Severe Bilateral Nasal Polyposis.

報告書番号
2015N226830_01

治験責任医師
多施設共同試験

実施医療機関
3 ヵ国 6 施設（ベルギー1 施設、オランダ 1 施設、英国 4 施設）
スクリーニングのみ：英国 1 施設

公表文献
総括報告書の作成時点においてなし

治験期間
2009 年 5 月 12 日～2014 年 12 月 5 日

開発のフェーズ
第 IIa 相

目的
主要目的

- 手術の必要性の低下［投与 6 ヵ月後の内視鏡検査による鼻茸スコア（ENP スコア）及び症状スコアの低下と定義］に対するメポリズマブ（遺伝子組換え）（以下、メポリズマブ）の効果を検討する。

副次目的

- 重症で両側性の鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（CRSwNP）を有する患者を対象に、鼻茸（NP）の大きさに対するメポリズマブの効果を検討する。
- 治験期間中の NP 手術の必要性に対するメポリズマブの効果を投与群間で検討する。
- 重症で両側性の CRSwNP を有する患者を対象に、メポリズマブの安全性及び忍容性を評価する。

- 関連する下気道症状、炎症及び機能に対するメポリズマブの効果を評価する。
- 臨床薬力学（PD）評価の観点から、メポリズマブの効果を評価する。
- メポリズマブの母集団薬物動態（PK）及び PK-PD の特性を明らかにする。
- メポリズマブの免疫原性を検討する。

探索的目的

- 被験者の特性又はメポリズマブに対する反応との潜在的な遺伝学的関連性を検討する。
- 臨床反応の局所性（鼻汁）及び全身性（血液）PD マーカーを検討する。

評価項目

主要評価項目

- 治験終了時に手術の必要性が低下した被験者数［Visit 8（Week 25）の ENP スコア及び視覚アナログ尺度（VAS）スコアを用いた NP 評価（表 1）］

表 1　手術の必要性の低下を示す状況の定義

This table is to be used at **Visit 8**				
Indication for surgery	ENP score# = 0	ENP score# = 1	ENP score# = 2	ENP score# ≥ 3
0 < VAS symptom score ≤ 3	Yes	Yes	Yes	No
3 < VAS symptom score ≤ 7	Yes	Yes	Yes	No
VAS symptom score > 7	Yes	Yes	No	No

Source: MPP111782 Protocol Amendment 05 Appendix 3 Decision Table 2
ENP (Endoscopic Nasal Polyp) score in at least one nostril (the nostril with the highest score).
Question: Is the subject no longer in need of surgery?

副次評価項目

- メポリズマブ及びプラセボ投与の被験者を対象とした ENP スコア推移
- 投与群別の NP 手術を必要とした被験者数
- バイタルサイン、心電図（ECG）、安全性臨床検査値及び治験薬投与下で発現した有害事象の発現割合
- 1 秒量（FEV1）、努力肺活量（FVC）及び最大呼気流量（PEFR）
- 臨床 PD 評価［症状別の VAS スコア、最大鼻急速流量（PnIF）、嗅覚検査及び質問票］
- 母集団 PK、PK-PD パラメータ［全身クリアランス、分布容積、全身濃度に対する共変量の影響、PK パラメータの被験者間及び被験者内変動、メポリズマブの全身及び組織（鼻汁）の好酸球に対する阻害作用、並びにデータが使用可能であれば最大効果（Emax）。全身曝露と臨床転帰の関係］
- 抗メポリズマブ抗体検査

探索的評価項目

- 遺伝子型判定
- 炎症性メディエーター［局所（鼻汁）及び全身（血液）の PD 反応マーカー］

治験方法

本試験は、重症で両側性の CRSwNP を有する被験者を対象に、手術の必要性の低下に関してメポリズマブ 750 mg の投与を検討するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験であり、試験開始当初は 2 パート構成（パート A 及びパート B）としてデザインされた。本試験のパート A は、スクリーニング期間、導入期間及び治験薬投与期間から構成された。本試験のパート B は後観察期間であり、NP の再発及び／又は手術までの期間に焦点を当て、メポリズマブ投与終了後の NP に対する潜在的な効果を示すことを目的とし、正式な仮説は検証しないこととした。

本試験に問題なく組み入れられた被験者は、2 つの投与群のいずれかにランダム化され、合計 6 回（4 週間に 1 回）の投与を受けた。

- メポリズマブ群：メポリズマブ 750 mg を静脈内（IV）投与する群
- プラセボ群：プラセボを IV 投与する群

各被験者の治験参加期間は、パート A のみ完了した場合は最長 11 ヵ月間、パート B にも参加した場合は最長 13 ヵ月であった。

被験者数

本試験には最大 110 例の組入れを計画した。計 109 例が組み入れられ、そのうち 105 例を安全性解析対象集団（メポリズマブ群 53 例、プラセボ群 52 例）及び Intent-to-Treat（ITT）集団（メポリズマブ群 54 例、プラセボ群 51 例）に含めた。被験者 46 例が治験を終了した時点で、非盲検下で被験者数の再設定を実施した。

治験実施計画書改訂第 4 版までは、パート A 及びパート B の両方を完了した被験者を完了とみなし、パート A を完了してもパート B の継続基準を満たさなかった被験者は完了とみなさなかった。そのため、完了となった被験者の割合は見かけ上低くなっている。大半の被験者はパート B に移行しなかったため、パート A を完了したにもかかわらずパート A 終了時点で「中止」と報告された。

治験実施計画書改訂第 5 版以降、パート B への被験者組入れ基準が削除され、パート A を完了した被験者は完了とみなされた。パート B へ組み入れられた被験者が少数であったため、パート B は取り止めることとした。グラクソ・スミスクライン（GSK）は、意味のある被験者数を確保することは不可能であると判断し、パート B への組入れを中止した。

表 2　被験者の内訳（ITT 集団）

	Number (%) of Subjects		
	Placebo (N=51)	Mepolizumab (N=54)	Total (N=105)
Number of Subjects Overall			
Planned, N	**55**	**55**	**110**
Randomized	**53**	**54**	**109[a]**
Part A[b], N	**51**	**54**	**105**
Completion status			
Completed	19 (37)	22 (41)	41 (39)
Withdrawn	32 (63)	32 (59)	64 (61)
Primary reason for Withdrawal			
Adverse event	5 (10)	3 (6)	8 (8)
Did not meet continuation criteria	11 (22)	17 (31)	28 (27)
Lack of efficacy	11 (22)	5 (9)	16 (15)
Lost to follow-up	2 (4)	0	2 (2)
Protocol deviation	1 (2)	5 (9)	6 (6)
Subject reached protocol-defined stopping criteria	1 (2)	0	1 (<1)
Withdrawal by subject	1 (2)	2 (4)	3 (3)
Part B[c], N	7	14	21
Completion status			
Completed	5 (71)	10 (71)	15 (71)
Withdrawn	2 (29)	4 (29)	6 (29)
Primary reason for Withdrawal			
Did not meet continuation criteria	2 (29)	3 (21)	5 (24)
Withdrawal by subject	0	1 (7)	1 (5)

Source: MPP111782 CSR Table1.1 and Table 1.2
NOTE: Prior to Protocol Amendment 5, a subject was considered to have completed the study if they completed Part B and was considered a non-completer if they completed Part A but did not meet the continuation criteria for Part B (for this reason completion rates appear low). After Protocol Amendment 5, a subject was considered to have completed the study if they completed Part A.
a. Two enrolled subjects were unassigned at randomization and a further 2 subjects were randomized but did not receive study drug.
b. The total number of subjects who participated in Part A (including those who continued to Part B) are included under Part A.
c. Subjects who participated in Parts A and B are included under Part B.

診断及び主要な選択基準

18～70 歳の男性又は女性で、ボディマス指数が 19.0～31.0 kg/m^2、スクリーニング来院及び Visit 1（すなわち導入期間終了時）にステロイド治療抵抗性［すなわち、NP に対し 3 ヵ月以上の鼻腔内ステロイドの定期的／継続的治療を受けた、及び／又は過去に NP に対し短期間の経口ステロイド薬（OCS）による治療を受けたことがあるにもかかわらず、効果不十分］を示した重症で両側性の CRSwNP と診断され、かつ手術の必要性の要件を満たし、同意文書への署名時に NP の除去手術を 1 回以上受けたことがある患者を本試験に組み入れた。

治療及び投与

表 3　治験薬

	Investigational Product	
Product name	Mepolizumab (SB-240563)	Placebo (saline)
Mepolizumab concentration	750 mg	NA
Administration route	IV infusion	IV infusion
Batch/Lot Numbers	[redacted]	NA

NOTE: Saline for use as placebo was obtained by each site so no batch number is available.

被験者はメポリズマブ 750 mg 群又はプラセボ群にランダム化された。メポリズマブ及びプラセボは、4 週間に 1 回（合計 6 回）、30 分かけて IV 投与された。

評価基準

主要評価項目は、パート A 終了時に手術の必要性が低下した被験者数とし、Week 25（Visit 8）の ENP スコア及び VAS スコアを用いた NP 評価（表 1）に基づき判定した。解析計画書に従い、本項目は有効性評価項目として解析することとした。

副次評価項目は、メポリズマブ群及びプラセボ群の ENP スコア推移、投与群別の NP 手術を必要とした被験者数、FEV1、FVC 並びに PEFR を含めた。また、症状別 VAS、PnIF、嗅覚検査及び VAS 質問票を含む、臨床 PD も副次評価項目として評価した。母集団 PK、PK-PD パラメータには、全身クリアランス、分布容積、全身濃度に対する共変量の影響、PK パラメータの被験者間及び被験者内変動、メポリズマブの全身及び組織（鼻汁）の好酸球に対する阻害作用、データが使用可能であれば Emax、並びにメポリズマブの全身曝露量と臨床転帰の関係が含まれた。また、抗メポリズマブ抗体検査も実施することとした。ヘルスアウトカムは、副鼻腔評価テスト-22（SNOT-22）質問票及び European Quality of Life 5 Dimensions（EQ-5D）質問票を用いて評価した。

安全性副次評価項目は、治験薬投与下で発現した有害事象の発現割合、バイタルサイン、ECG 及び安全性臨床検査値とした。

統計手法

本試験の主要目的は、プラセボに対するメポリズマブの優越性を検証することであった。帰無仮説は、治験薬 6 ヵ月投与後に手術を必要としない被験者の割合にメポリズマブ群とプラセボ群で差がないこととした。対立仮説は、Week 25 に手術の必要性が低下した被験者の割合が、メポリズマブ群でプラセボ群よりも高くなることとした。

被験者数は予測検出力と呼ばれる手法を用いて決定し、合計 40 例（1 群当たり約 20 例）が試験を完了した後に中間データを収集することとした。実際には、試験を完了した 42 例及び試験を中止した別の 4 例のデータを中間解析に含めた。中間データに基づき、予測検出力を推定した。中間解析後に、非盲検データを用いた被験者数の再設定を実施した。中間解析には、有効性と無益性の両方に関する中止基準も含めた。

治験薬投与 6 ヵ月後に手術を必要としない被験者数の解析には Fisher の正確確率検定（mid-p 値及び片側 p 値）を適用した。最終解析では、メポリズマブとプラセボの比較には片側 p 値を用いた。効果の推定のために、両側 90%信頼区間（CI）も示した。

副次評価項目である ENP スコア推移を補完するための Post-hoc 解析には、合計 ENP スコアのベースラインからの変化量に基づく responder を新たにもう 1 つ定義した。Per Protocol（PP）集団及び ITT 集団の両方について、2 つの responder 定義を用いた visit 毎の Post-hoc 解析を実施した。

安全性データは、表形式及び／又はグラフ形式で示し、GSK の Integrated Data Standards Library（IDSL）規格に従って記述的に要約した。有害事象のコーディングは、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 17.1 の器官別大分類及び基本語を用いて行った。

母集団 PK 及び母集団 PK-PD 解析のデータには、非線形混合効果を用いたパラメトリックモデリングフレームワークを適用した。

用量－バイオマーカー反応関係の特性を明らかにするため、非線形混合効果を用いた連続母集団 PK-PD 解析を行った。メポリズマブ全身薬物濃度の関数として血中好酸球数（全身バイオマーカー）を用いた。治験総括報告書の作成時点で、その他のバイオマーカーに関するアッセイは実施されていない。これらのアッセイを実施する場合は、別途報告する。

すべてのバイオマーカー評価項目に関する群間比較の結果は、データに応じて記述的及び／又はグラフ形式に要約することとした。新規バイオマーカーの特性を明らかにするため探索的解析を追加で実施した場合は、別途報告することとした。

結果の要約

人口統計学的特性

人口統計学的特性は投与群間で十分に均衡がとれていた。試験対象集団は主に白人（97%）であり、半数以上が男性（71%）であった。

被験者の大半は喘息の病歴を有していた［メポリズマブ群 44 例（81%）及びプラセボ群 38 例（75%）］。喘息の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、喘息を有する被験者の大半は前年に増悪はみられなかった［メポリズマブ群 41 例（93%）、プラセボ群 35 例（92%）］。喘息の平均持続期間はメポリズマブ群で 180.3 ヵ月、プラセボ群で 160.4 ヵ月であった。

表 4　人口統計学的特性（ITT 集団）

Demographics	Placebo (N=51)	Mepolizumab (N=54)	Total (N=105)
Age in Years, Mean (SD)	49.7 (10.38)	50.6 (10.73)	50.2 (10.52)
Sex, n (%)			
Female	17 (33)	13 (24)	30 (29)
Male	34 (67)	41 (76)	75 (71)
BMI (kg/m^2), Mean (SD)	25.090 (2.9592)	26.074 (2.6510)	25.596 (2.8347)
Height (cm), Mean (SD)	175.0 (8.90)	176.3 (9.05)	175.6 (8.96)
Weight (kg), Mean (SD)	77.2 (13.11)	81.1 (10.73)	79.2 (12.05)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	0	0	0
Not Hispanic or Latino	51 (100)	54 (100)	105 (100)
Race, n (%)			
Asian – Central/South Asian Heritage	0	2 (4)	2 (2)
Asian – Japanese/East Asian Heritage/ South East Asian Heritage	1 (2)	0	1 (<1)
White	50 (98)	52 (96)	102 (97)

Source: MPP111782 CSR Table 1.9 and Table 1.10

有効性の結果

本試験の主要評価項目は、パート A 終了時に手術の必要性が低下した被験者数とした。これは Week 25 に評価する複合評価項目であった。被験者は、Visit 8（Week 25）の ENP スコア及び VAS スコアを用いた NP 評価（表 1）に基づき、responder 又は non-responder に分類された。複合評価項目のそれぞれの項目は、副次評価項目として個別にも収集した。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 33%、プラセボ群 10%、p=0.003、PP 集団、欠測データを non-responder とみなす）。Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いた補完的な解析においても、同様の結果が確認された（メポリズマブ群 35%、プラセボ群 16%、p=0.016）。また、ITT 集団を用いたデータの解析（欠測データを non-responder とみなした又は LOCF 法を用いた場合）は、主たる解析の結果を支持するものであった。

Week 25 までに NP 手術を必要としなかった被験者数は、Week 9 以降、プラセボ群と比較してメポリズマブ群で増加する傾向がみられた。パート A 終了時に responder と判断された被験者の割合はメポリズマブ群 33%及びプラセボ群 10%であり、両群間の差はパート A 終了まで一貫して増加した。PP 集団の結果（LOCF 法を用いた場合）及び ITT 集団の結果（欠測データを non-responder とみなした又は LOCF 法を用いた場合）は、これらの結果を支持するものであった。

パート B にはメポリズマブ群 14 例及びプラセボ群 7 例のみが組み入れられたため、そのデータは更に限定的であった。Week 45 までにメポリズマブ群の 36%が responder と判断されたのに対し、プラセボ群では 29%であった。

ENP スコアについては、スコアが悪かった側の鼻腔のスコアを複合主要評価項目の構成要素とし、ENP スコア自体も副次評価項目とした。PP 集団では、Week 25 時点でスコアが悪

かった側の鼻腔の ENP スコアが低下する確率は、プラセボ群と比較してメポリズマブ群で高かった（オッズ比：5.22、95% CI：0.99, 27.44、p=0.051）。なお、p 値はプラセボ群と比較してメポリズマブ群でスコアが悪かった側の鼻腔の ENP スコアが低下するオッズを示している。同様の結果は Week 25 の ITT 集団でも認められた（オッズ比：6.62、95% CI：1.27, 34.49、p=0.025）。いずれの投与群もスコアが悪かった側の鼻腔の ENP スコアは経時的に低下する傾向が認められたが、この傾向はプラセボ群よりもメポリズマブ群で顕著であった。

VAS を用いた NP 評価は、複合主要評価項目の構成要素及び副次評価項目とした。Week 25 の VAS の群間差（メポリズマブ群－プラセボ群）は、-1.81（95% CI：-2.90, -0.71、p=0.001）であった。この結果は、Week 25 の ITT 集団の結果により支持された（投与群間差：-1.84、95% CI：-2.92, -0.76、p=0.001）。

事後に追加した responder の定義［Week 25 までの合計 ENP スコア（左右の鼻腔スコアの合計）がベースラインから 1 ポイント以上改善した被験者］に基づくと、PP 集団では、Week 25 時点で 1 ポイント以上改善した被験者の割合は、プラセボ群と比較してメポリズマブ群で統計学的有意に高かった（メポリズマブ群 57%、プラセボ群 27%、p=0.001）。LOCF 法を用いた補完的な解析においても同様の結果が確認された（メポリズマブ群 61%、プラセボ群 33%、p=0.003）。また、ITT 集団でも、PP 集団での解析を支持する結果が得られた。Responder である被験者数及び治療反応性の度合いは、新たな responder の定義でより多かったものの、メポリズマブ群及びプラセボ群の両方で認められた。したがって、投与群間の差の程度に全体的な変化は認められなかった。全体として、これらの結果は主たる解析の結果を支持するものであった。

症状別の VAS スコアは副次有効性評価項目として評価された。被験者には、鼻漏、痰、鼻詰まり及び嗅覚消失の 4 種類の NP 症状の重症度を VAS（0～10 cm）で示すよう依頼した（症状毎に 1 つの VAS を使用）。スケールの左端（0 cm）は「問題なし」、右端（10 cm）は「最悪の状態」を表した。その結果、Week 25 においていずれの症状もメポリズマブ群で有意な改善を示した。PP 集団における Week 25 での各症状に関する VAS 評価の群間差（メポリズマブ群－プラセボ群）は、鼻漏が-2.33（95% CI：-3.44, -1.22、p<0.001）、痰が-2.11（95% CI：-3.22, -1.01、p<0.001）、鼻詰まりが-1.76（95% CI：-2.87, -0.65、p=0.002）、嗅覚消失が-1.81（95% CI：-2.84, -0.78、p=0.001）であった。また、すべての VAS 評価で、ITT 集団の結果は PP 集団の結果を支持するものであった。

薬力学

肺機能検査（FEV1、FVC 及び PEFR）及び PnIF は副次評価項目であった。注目すべき点として、喘息は本試験の組入れ基準ではなかったものの、メポリズマブ群の被験者の 81%及びプラセボ群の被験者の 75%が喘息を有しており、いずれも重度の喘息ではなかった。FEV1、FVC 及び PEFR について、Week 25（最終投与から 4 週間後）にプラセボ群とメポリズマブ群との間にわずかな数値上の差が認められた。PnIF について、Week 25 にメポリズマブ群はプラセボ群と比較して高く、その差は 26.65 L/min（95% CI：3.10, 50.21）であった。

治験薬投与期間を通して、メポリズマブ群で観察された改善は、すべての肺機能パラメータでプラセボ群よりも大きかった。

嗅覚検査は副次評価項目であった。嗅覚に対する治験薬（メポリズマブ又はプラセボ）の効果を Sniffin' Sticks を用いて評価した。治験薬投与期間を通して、嗅覚検査で臭気を正確に特定した被験者に関する結果は、一貫してプラセボ群よりもメポリズマブ群で良好であった。パート A 終了時（Week 25）までのすべての visit で数値上の差が認められた。左右の鼻腔の平均スコアに関する群間差の最大値は Week 5 で認められ、1.14（95% CI：0.30, 1.97、p=0.008）であった。

免疫原性

本試験で、免疫原性評価は副次評価項目であった。免疫原性評価用サンプルは、Week 1（治験薬投与開始前）、Week 5、Week 13、Week 25 及び治験薬最終投与 4〜6 ヵ月後に採取した。メポリズマブ群及びプラセボ群の被験者 105 例を対象に、抗メポリズマブ抗体の有無を評価した。メポリズマブ群で抗メポリズマブ抗体陽性の被験者はいなかった。一方、プラセボ群の被験者 2 例でベースライン時に既存の抗メポリズマブ抗体陽性が確認され、Week 5、Week 13、Week 25（被験者識別番号 [redacted] のみ）及び後観察来院時にも陽性であった。メポリズマブ投与歴のある被験者はいなかった。中和抗体陽性であった被験者はいなかった。

グローバルヘルスアウトカム

SNOT-22 質問票は疾患特異的な患者報告アウトカム（PRO）であり、Week 1 及び Week 25 の症状の重症度を被験者が評価した。質問票は 22 項目から構成され、0〜5 の 6 段階評価スケールであった。SNOT-22 の理論上の合計スコアの範囲は 0〜110 であり、スコアが低いほど症状が軽度であり、8.9 が臨床的に意義のある最小差であるとされる。Week 25 の SNOT-22 のスコアはプラセボ群と比較してメポリズマブ群で低く（すなわち、重症度がより軽度）、群間差は臨床的に意義のあるものであった（-13.2、95% CI：-22.2, -4.22、p=0.005）。

EQ-5D 質問票は、生活の質（QoL）の評価指標であり、QoL に関する VAS スコアを含む。EQ-5D 質問票の結果は、加重を用いて要約し、指標スコアを算出した。本評価は国の違いによる影響が認められることから、国を固定効果として統計モデルに含めた。ベースラインの指標スコアは両群とも 0.8 を超えており、試験開始時の健康状態は適度に良好であることが示された。Week 25 で、メポリズマブ群とプラセボ群との間で指標スコアの最小二乗平均に差は認められなかった。ベースラインの VAS スコアは両群とも 60 を超えており、試験開始時の健康状態は適度に良好であったことが改めて示された。メポリズマブ群のベースラインにおける VAS スコアはプラセボ群よりもわずかに高かった（メポリズマブ群 73.30、プラセボ群 67.74）。両群ともベースラインと比較して Week 25 の VAS スコアが高かったが、メポリズマブ群ではプラセボ群と比較してわずかにスコアの増加が認められた（スコアの群間差 5.68）。

薬物動態

被験者 52 例からメポリズマブの PK 評価用サンプル 461 検体を収集した。従来のノンコンパートメント解析は実施せず、ランダム切片、ランダム勾配を用いた対数線形混合モデルにより終末相半減期（t1/2）を評価した。t1/2 は 25 日であり、被験者間変動はわずか 13%であった。

すべての濃度－時間プロファイルは、静脈内ボーラス投与時の 2-コンパートメントモデルで記述される、既に確立された母集団 PK モデルを用いて解析した。分布容積及び終末相の消失速度は変量効果とした（共分散なし）。体積を単一、クリアランスを 0.75 としたアロメトリックスケーリングに、固定効果として体重 70 kg をモデルに組み込んだ。その他の共変量はモデルに含めず、また検討していない。このモデルはマクロ定数（A、B、α及びβ）を用いてパラメータ化された SAS 9.2 PROC NLMIXED を用いて適合させた。従来の PK パラメータを（適切な信頼限界を用いて）変換により算出し、母集団及び個々の曝露量を事後的に推定した。

モデルの適合度は、従来の適合度プロット、正規化予測分布誤差プロット（NPDE）及び視覚的事後予測性能評価（VPC）を用いて評価した。VPC は、1）固定パラメータシミュレーション、2）不確実性を伴うシミュレーション、3）ブートストラップ再推定法によるシミュレーションの 3 つの手法を用いて実施した。最終パラメータ推定値の分布は、ブートストラップ再推定法を用いて定量化し、最尤法と比較した。

メポリズマブ 750 mg を IV 投与したとき、体重で補正したクリアランスが 0.22 L/日、定常状態での分布容積が 7.1 L、分布半減期が 1.5 日及び t1/2 が 24 日と予測される PK を示した。これらの値はいずれも過去の試験のメタ解析で報告された値と一致している。また、最高血中濃度（Cmax）は、初回投与後 193 µg/mL、定常状態 268 µg/mL であった。0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC(0-inf)）は 3457 µg 日/mL、平均濃度（Cav）は 123 µg/mL であった。

薬物動態パラメータと薬力学パラメータの関係

メポリズマブの薬理作用（血中好酸球数の減少）は、過去に間接反応モデルを用いて説明されている。メポリズマブの血漿中半減期が長いこと及び血中好酸球が速やかに（1～2 日）代謝されることから、準定常状態の仮定の下では直接反応モデルも適切であると考えられる。

被験者 104 例から PD 評価用サンプル 673 検体を収集した。モデルで予測したメポリズマブ濃度（プラセボ投与被験者は 0 を補完）を用いて、Emax 直接反応モデルを連続血中好酸球数データ（プラセボを含む）に当てはめた。このモデルは、SAS 9.2 PROC NLMIXED を用いて適合させた。モデルの適合性は、従来の適合度及び NPDE プロットによって評価した。過去の試験と同様に、ベースラインの血中好酸球数を唯一の共変量とし、ベースライン及び最大阻害効果を変量効果としてモデル化した。注目すべき点として、本試験におけるベースラインの血中好酸球数は、吸入ステロイド薬及び OCS の使用がないことを反映して、過去の試験よりも高かった。メポリズマブ 750 mg を IV 投与したとき、血中好酸球数は大き

な減少を示し、最大阻害率は 90.1%であった。更に、50%阻害濃度（IC50）は 4.4 μg/mL であり、過去の推定値よりも見かけ上高かった。

メポリズマブの曝露量とその他の PD 評価項目及び臨床反応との関係は評価しなかった。

安全性の結果

治験薬投与期間中の有害事象の全体的な発現割合は、メポリズマブ群［40 例（75%）］とプラセボ群［42 例（81%）］で同程度であった。最も多く認められた有害事象は、頭痛［メポリズマブ群 13 例（25%）及びプラセボ群 20 例（38%）］であり、次いで鼻咽頭炎［メポリズマブ群 10 例（19%）及びプラセボ群 12 例（23%）］であった。治験期間中に重篤な有害事象（致死的又は非致死的）及び妊娠は認められなかった。

表 5　パート A でいずれかの投与群で 5%を超える被験者に認められた有害事象（治験薬投与期間中）（安全性解析対象集団）

System Organ Class	Number (%) of Subjects	
	Placebo N=52	Mepolizumab 750 mg IV N=53
Any on-treatment AE	**42 (81)**	**40 (75)**
Any AE related to investigational product	**3 (6)**	**5 (9)**
Any AE leading to discontinuation of investigational product or withdrawal from the study	**6 (12)**	**4 (8)**
Most common AEs (>5% in either treatment group)		
Headache	20 (38)	13 (25)
Nasopharyngitis	12 (23)	10 (19)
Oropharyngeal pain	4 (8)	6 (11)
Back pain	0	5 (9)
Influenza	2 (4)	4 (8)
Arthralgia	3 (6)	3 (6)
Pyrexia	1 (2)	3 (6)
Dyspnoea	4 (8)	2 (4)
Nausea	4 (8)	2 (4)
Asthma	3 (6)	2 (4)
Cough	3 (6)	2 (4)
Ear pain	5 (10)	1 (2)
Epistaxis	3 (6)	1 (2)
Fatigue	4 (8)	1 (2)
Insomnia	3 (6)	0
Rhinorrhoea	3 (6)	0
Sinus headache	3 (6)	0

Source: MPP111782 CSR Table 5.1, Table 5.2, and Listing 14
MedDRA Ver. 17.1/ MedDRA J Ver. 17.1
Headache：頭痛、Nasopharyngitis：鼻咽頭炎、Oropharyngeal pain：口腔咽頭痛、Back pain：背部痛、Influenza：インフルエンザ、Arthralgia：関節痛、Pyrexia：発熱、Dyspnoea：呼吸困難、Nausea：悪心、Asthma：喘息、Cough：咳嗽、Ear pain：耳痛、Epistaxis：鼻出血、Fatigue：疲労、Insomnia：不眠症、Rhinorrhoea：鼻漏、Sinus headache：副鼻腔炎に伴う頭痛

血中好酸球数データから、メポリズマブ群では Week 2（投与後最初の測定時点）の早期から減少傾向が認められた。好酸球数は Week 5～Week 25 に最も低下し、その時期のベースラインに対する比率（中央値）は、メポリズマブ群で 0.07～0.10、プラセボ群で 0.93～1.00 であった。パート B に移行した少数の被験者では、6 ヵ月間の後観察期間を通して血中好酸球数の減少が維持され、Week 37（最終投与から 16 週後）に元のレベルに戻り始めたが、ベースライン値を十分に下回っていた（Week 37 のベースラインに対する好酸球数の比率の中央値はメポリズマブ群 0.21 及びプラセボ群 0.91）。プラセボ群では同様の傾向は認められなかった。なお、メポリズマブ群では白血球数の減少傾向も認められた。

治験期間を通して血液生化学検査値及びバイタルサインに顕著な傾向は認められなかった。

治験期間を通して、プラセボ群と比較してメポリズマブ群では、補正 QT 間隔（平均値）の延長に関して一貫した傾向は認められなかった。いずれの ECG パラメータでも、臨床的に重要な異常所見は報告されなかった。

結論

主要有効性評価項目である「手術の必要性」の解析結果より、重症の再発性 CRSwNP を有する被験者において、プラセボ群と比較してメポリズマブ群で手術の必要性の統計学的有意な低下が Week 25 時に示された。

メポリズマブ群の responder 数は曝露期間の延長に伴い増加することが示唆された。2 例は Week 25 まで治療に反応しなかったが、これについては更なる検討が必要と考えられる。Responder に影響する明らかな指標は特定されず、これは試験規模が小さかったことに起因する可能性がある。また、局所組織の炎症等、本試験で評価していない要因が重要な決定因子である可能性も考えられた。

有効性の主要評価項目で認められた結果は、Week 25 のすべての副次評価項目［スコアが悪かった側の鼻腔の ENP スコア、VAS スコア（NP、鼻漏、鼻詰まり、痰及び嗅覚消失）及び SNOT-22］の改善によって支持され、スコアが悪かった側の鼻腔の ENP スコアを除き、いずれも統計学的有意であった。更に、合計 ENP スコアがベースラインよりも 1 ポイント以上改善した被験者（事後的な responder の定義）の割合が、プラセボ群と比較してメポリズマブ群で高かったことからも支持された。

同様に、副次評価項目及び PD 評価項目は、概して主要評価項目及び全体的な臨床的有効性を支持するものであった。

パート B（後観察期間）に参加した少数の被験者では、主要評価項目及び副次評価項目の両方について、メポリズマブの最終投与後に持続的でポジティブな治療効果のエビデンスがいくつか認められた。ただし、パート B の被験者数は少数であり、とりわけプラセボ群の被験者数が少なかったことから、データの解釈には注意が必要である。

メポリズマブ 750 mg を IV 投与したとき、体重で補正したクリアランスが 0.22 L/日、Cav が 123 μg/mL と予測される PK を示した。

メポリズマブ 750 mg を IV 投与したとき、血中好酸球数は大きな減少を示し、最大阻害率は 90.1%、IC50 は 4.4 μg/mL であった。

メポリズマブ 750 mg を 4 週間に 1 回 IV 投与した際の忍容性は良好であり、安全性プロファイルはプラセボと類似していた。

報告書の日付

2020 年 3 月