

**2022年6月改訂(第4版、用法及び用量変更)

*2022年6月改訂(第3版)

日本標準商品分類番号

87229

貯法: 2~8℃で保存

ヒト化抗IL-5モノクローナル抗体
メポリズマブ(遺伝子組換え)製剤

**有効期間: 36ヵ月(100mg)

24ヵ月(40mg)

ヌーカラ皮下注100mgペン

ヌーカラ皮下注100mgシリンジ

**小児用ヌーカラ皮下注40mgシリンジ

GSK

規制区分:

生物由来製品、

劇薬、

処方箋医薬品^(注)

(注)注意 - 医師等の処方箋

により使用すること

NUCALA solution for s.c. injection

NUCALA solution for s.c. injection for Pediatric

| | 100mg ペン | 100mg シリンジ | 小児用 40mg シリンジ |
|------|---------------|---------------|---------------|
| 承認番号 | 30200AMX00451 | 30200AMX00450 | 30400AMX00204 |
| 販売開始 | 2020年5月 | | 2022年11月 |

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

**3. 組成・性状

3.1 組成

| 販売名 | ヌーカラ 皮下注 100mgペン | ヌーカラ 皮下注 100mgシリンジ | 小児用ヌーカラ 皮下注 40mgシリンジ |
|------|--|--|---|
| 有効成分 | 1ペン又は1シリンジ (1mL) 中 メポリズマブ (遺伝子組換え) 100mg | | 1シリンジ (0.4mL) 中 メポリズマブ (遺伝子組換え) 40mg |
| 添加剤 | 精製白糖 120.0mg リン酸水素二ナトリウム七水和物 4.16mg クエン酸水和物 0.95mg ポリソルベート80 0.20mg エデト酸ナトリウム水和物 0.019mg | 精製白糖 48.0mg リン酸水素二ナトリウム七水和物 1.66mg クエン酸水和物 0.38mg ポリソルベート80 0.08mg エデト酸ナトリウム水和物 0.0074mg | |

本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。メポリズマブ (遺伝子組換え) のセルバンクの培養に使用する培地成分の製造において、ブタ由来成分 (カルボキシペプチダーゼB) 及びウシの膵臓由来成分 (トリプシン) を使用している。

3.2 製剤の性状

| 販売名 | ヌーカラ 皮下注 100mgペン | ヌーカラ 皮下注 100mgシリンジ | 小児用ヌーカラ 皮下注 40mgシリンジ |
|-------|------------------------|--------------------------|----------------------------|
| 剤形・性状 | 無色～微黄色又は微褐色の液 | | |
| pH | 6.0~6.6 | | |
| 浸透圧 | 415~615mOsm/kg | | |

4. 効能又は効果

100mgペン、100mgシリンジ

○気管支喘息 (既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る)

○既存治療で効果不十分な好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

**小児用40mgシリンジ

気管支喘息 (既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る)

5. 効能又は効果に関連する注意

(気管支喘息)

5.1 高用量の吸入ステロイド薬とその他の長期管理薬を併用しても、全身性ステロイド薬の投与等が必要な喘息増悪をきたす患者に本剤を追加して投与すること。

**5.2 投与前の血中好酸球数が多いほど本剤の気管支喘息増悪発現に対する抑制効果が大きい傾向が認められている。また、データは限られているが、投与前の血中好酸球数が少ない患者では、十分な気管支喘息増悪抑制効果が得られない可能性がある。本

剤の作用機序及び臨床試験で認められた投与前の血中好酸球数と有効性の関係を十分に理解し、患者の血中好酸球数を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1、17.1.2参照]

5.3 本剤は既に起きている気管支喘息の発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではないので、急性の発作に対しては使用しないこと。

(好酸球性多発血管炎性肉芽腫症)

5.4 過去の治療において、全身性ステロイド薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に、本剤を上乗せして投与を開始すること。

6. 用法及び用量

100mgペン、100mgシリンジ

(気管支喘息)

通常、成人及び12歳以上の小児にはメポリズマブ (遺伝子組換え) として1回100mgを4週間ごとに皮下に注射する。

(好酸球性多発血管炎性肉芽腫症)

通常、成人にはメポリズマブ (遺伝子組換え) として1回300mgを4週間ごとに皮下に注射する。

**小児用40mgシリンジ

(気管支喘息)

通常、6歳以上12歳未満の小児にはメポリズマブ (遺伝子組換え) として1回40mgを4週間ごとに皮下に注射する。

7. 用法及び用量に関連する注意

(好酸球性多発血管炎性肉芽腫症)

本剤とシクロホスファミドを併用投与した場合の安全性は確認されていない。[17.1.3参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与は、適応疾患の治療に精通している医師のもとで行うこと。

8.2 本剤はヒトインターロイキン-5 (IL-5) と結合し、IL-5の機能を阻害することにより血中好酸球数を減少させる。好酸球は一部の寄生虫 (蠕虫) 感染に対する免疫応答に関与している可能性がある。患者が本剤投与中に蠕虫類に感染し、抗蠕虫薬による治療が無効な場合には、本剤投与の一時中止を考慮すること。[9.1.1参照]

8.3 長期ステロイド療法を受けている患者において、本剤投与開始後にステロイド薬を急に中止しないこと。ステロイド薬の減量が必要な場合には、医師の管理下で徐々に行うこと。

8.4 本剤の投与期間中に喘息に関連した事象及び喘息の悪化が現れることがある。本剤の投与開始後に喘息症状がコントロール不良であったり、悪化した場合には、医師の診察を受けるよう患者に指導すること。

**8.5 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督の下で投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者又はその保護者が理解し、患者又はその保護者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。自

己投与の適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止し医療施設に連絡するよう患者又はその保護者に指導し、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、使用済みの注射器を再使用しないように患者又はその保護者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 蠕虫類に感染している患者

本剤投与開始前に蠕虫感染を治療すること。[8.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。サルではメボリズマブが胎盤を通過することが報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。サルではメボリズマブが乳汁中へわずかに移行することが報告されている。

9.7 小児等

(気管支喘息)

* * 9.7.1 6歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(好酸球性多発血管炎性肉芽腫症)

9.7.2 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般に、生理機能が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

アナフィラキシー (頻度不明)

* * 11.2 その他の副作用

| | 5%以上 | 1%以上5%未満 | 1%未満 |
|----------|---------------------------|-------------------------------|-----------------|
| 過敏症 | | 過敏症反応 (蕁麻疹、血管浮腫、発疹、気管支痙攣、低血圧) | |
| 感染症 | | | 下気道感染症、咽頭炎、尿路感染 |
| 精神神経系 | 頭痛 | | |
| 呼吸器 | | | 鼻閉 |
| * * 胃腸障害 | | 上腹部痛 | |
| 皮膚 | | | 湿疹 |
| * * 筋骨格系 | | | 背部痛 |
| 全身障害 | | | 発熱 |
| 投与部位 | 注射部位反応 (疼痛、紅斑、腫脹、そう痒、灼熱感) | | |

注) 凍結乾燥注射剤の国際共同第Ⅱ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験の結果に基づく発現頻度

14. 適用上の注意

* * 14.1 薬剤交付時の注意

患者又はその保護者には本剤に添付の使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。

14.2 薬剤投与前の注意

14.2.1 投与前に室温で最低30分放置する。

14.2.2 開封後、8時間以内に投与する。8時間以内に投与しなかった場合は廃棄すること。

14.3 薬剤投与時の注意

(効能共通)

14.3.1 注射部位は上腕部、大腿部又は腹部とすること。

14.3.2 本剤は1回使用の製剤であり、1回に全量を使用し再使用しないこと。使用後は針が格納されるため、分解しないこと。

(好酸球性多発血管炎性肉芽腫症)

14.3.3 100mgずつ3ヵ所に分けて投与し、各注射部位は5cm以上離すこと。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人

(1) 液剤 (皮下投与)

健康成人に液剤であるヌーカラ皮下注100mgシリンジ及びヌーカラ皮下注100mgペンをそれぞれ単回皮下投与した時の血漿中メボリズマブ濃度推移を図1に、薬物動態パラメータを表1に示す (外国人データ)。

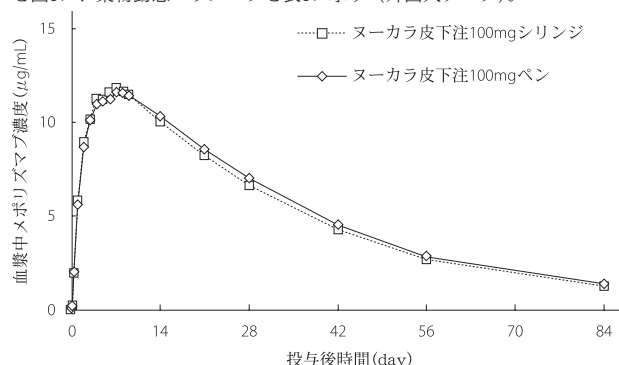


図1 健康成人にメボリズマブ100mgを単回皮下投与した時の血漿中メボリズマブ濃度推移 (平均値)

表1 健康成人にメボリズマブ100mgを単回皮下投与した時の薬物動態パラメータ

| 薬物動態パラメータ | ヌーカラ皮下注100mgシリンジ (80例) | ヌーカラ皮下注100mgペン (79例) |
|--------------------------------------|------------------------|----------------------|
| AUC _{0-t} (µg・day/mL) | 432.45 (117.841) | 446.76 (101.053) |
| C _{max} (µg/mL) | 12.55 (3.427) | 12.40 (3.094) |
| t _{max} ^(注1) (日) | 7.06 (1.9-14.0) | 7.05 (2.9-21.0) |
| t _{1/2} (日) | 22.40 (4.843) | 22.90 (4.896) |

平均値 (SD)

注1) 中央値 (範囲)

(2) 凍結乾燥注射剤 (皮下投与)

健康成人にメボリズマブ250mg^(注)を単回皮下投与した時の血漿中濃度推移を以下に示す (図2) (外国人データ)。

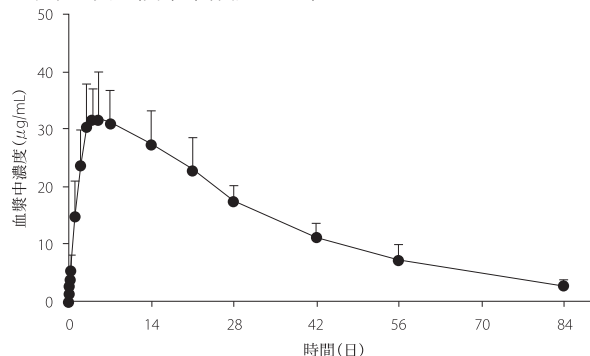


図2 健康成人にメボリズマブ250mgを上腕部に単回皮下投与した時の血漿中メボリズマブ濃度推移 (平均値+SD、12例)

表2 健康成人にメボリズマブ250mgを単回皮下又は静脈内投与した時の薬物動態パラメータ

| 薬物動態パラメータ | 皮下投与 (上腕部) (12例) | 静脈内投与 (前腕静脈) (12例) |
|--------------------------------------|------------------|--------------------|
| AUC _(0-inf) (µg・day/mL) | 1238 (228) | 1557 (250) |
| C _{max} (µg/mL) | 34.9 (7.3) | 109 (17) |
| t _{max} ^(注1) (日) | 5.0 (3.0-14.0) | 0.08 (0.02-0.2) |
| t _{1/2} (日) | 20.4 (2.6) | 18.5 (2.3) |

平均値 (SD)

注1) 中央値 (範囲)

(3) 凍結乾燥注射剤 (静脈内投与)

健康成人35例を対象にメボリズマブ10、75、250及び、750mg^(注)を単回静脈内投与した時の薬物動態パラメータを以下に示す (表3)¹⁾。

表3 健康成人にメボリズマブを単回静脈内投与した時の薬物動態パラメータ

| 薬物動態パラメータ | 10mg (6例) | 75mg (6例) | 250mg (7例) | 750mg (7例) |
|---|---|---|---|---|
| AUC _(0-inf) ($\mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$) | 54.63 (12.27) | 493.36 (41.07) | 1698.66 (172.17) | 4495.64 (413.79) |
| C _{max} ($\mu\text{g/mL}$) | 2.87 (0.27) | 26.46 (1.81) | 79.26 (11.60) | 253.65 (28.28) |
| t _{max} ^(注1) (日) | 0.042 (1 ^(注2)) (0.02-0.04) | 0.104 (2.5 ^(注2)) (0.04-0.17) | 0.042 (1 ^(注2)) (0.02-0.08) | 0.021 (0.5 ^(注2)) (0.02-0.33) |
| t _{1/2} (日) | 27.43 (10.36) | 19.80 (2.42) | 36.14 (11.30) | 22.65 (2.32) |
| V _{ss} (L) | 6.52 (0.77) | 4.40 (0.69) | 5.65 (1.35) | 4.98 (0.54) |
| CL (mL/hr) | 7.87 (1.68) | 6.37 (0.55) | 6.19 (0.63) | 7.01 (0.74) |

平均値 (SD)

注1) 中央値 (範囲)

注2) 単位: 時間

16.1.2 重症喘息患者

(1) 成人及び12歳以上の小児

重症喘息患者にメボリズマブ100mgを4週間ごとに皮下投与した時の定常状態における薬物動態パラメータの母集団薬物動態解析に基づく推定値を表4に示す。

表4 重症喘息患者にメボリズマブ100mgを皮下投与した時の定常状態における薬物動態パラメータ (母集団薬物動態解析に基づく推定値)

| 薬物動態パラメータ | 日本人 (16例) | 外国人 (175例) |
|--|-------------------|-------------------|
| C _{max} ss (ng/mL) | 20048.5 (5513.72) | 17162.3 (5014.53) |
| AUC ss ($\mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$) | 405.9 (145.78) | 359.1 (121.66) |

平均値 (SD)

** (2) 6歳以上12歳未満の小児

6~11歳の小児重症喘息患者にメボリズマブ40mg又は100mg^(注)を4週間ごとに皮下投与した時の薬物動態パラメータの母集団薬物動態解析に基づく推定値を表5に示す。

表5 6~11歳の小児重症喘息患者にメボリズマブ40mg又は100mgを皮下投与した時の薬物動態パラメータ (母集団薬物動態解析に基づく推定値)

| 用法・用量 ^(注1) | 薬物動態パラメータ | 日本人 | 外国人 |
|-----------------------|--|------------------------|-------------------------|
| 40mg | C _{max} ^(注2) ($\mu\text{g/mL}$) | 16.50 (2.39) (6例) | 18.20 (2.25) (17例) |
| | AUC ss ($\mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$) | 411.92 (72.94) (6例) | 478.03 (80.99) (20例) |
| 100mg | C _{max} ^(注2) ($\mu\text{g/mL}$) | 30.50 (1例) | 27.06 (4.08) (9例) |
| | AUC ss ($\mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$) | 748.87 (1例) | 675.78 (140.53) (9例) |

平均値 (SD)

注1) 体重が40kg未満の患者に対してはメボリズマブ40mgを、40kg以上の患者に対してはメボリズマブ100mgを4週間ごとに投与した。なお、本剤の承認用量は6歳以上12歳未満の小児気管支喘息では40mgである。

注2) メボリズマブ40mg又は100mgを4週間ごとに3回皮下投与した後のC_{max}

16.1.3 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者にメボリズマブ300mgを4週間ごとに皮下投与した時の定常状態における血漿中メボリズマブ濃度を表6に示す。

表6 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者にメボリズマブ300mgを皮下投与した時の定常状態における血漿中メボリズマブ濃度 ($\mu\text{g/mL}$)

| | 投与28週目 (トランプ値) | 投与29週目 |
|-------|---|---|
| 全体集団 | 32.2 (9.98) (66例) | 45.5 (8.81) (45例) |
| 日本人集団 | 31.1 (6.75) 26.4, 28.2, 38.9 (3例) | 52.0 (6.25) 48.0, 48.7, 59.2 (3例) |

上段: 平均値 (SD)、中段: 各症例の血漿中メボリズマブ濃度 (日本人集団のみ)、下段: (例数)

16.1.4 相対的バイオアベイラビリティ

健康成人に液剤であるヌーカラ皮下注100mgシリンジ、ヌーカラ皮下注100mgペン及び凍結乾燥注射剤であるヌーカラ皮下注100mgをそれぞれ単回皮下投与した。その結果、ヌーカラ皮下注100mgシリンジ及びヌーカラ皮下注100mgペンの最高血漿中濃度 (C_{max}) 及び最終測定時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-t}) のヌーカラ皮下注100mgに対する比 (90%信頼区間) は表7の通りであり、90%信頼区間はいずれも生物学的同等性の基準である0.8~1.25の範囲内であった (外国人データ)。

表7 健康成人にヌーカラ皮下注100mgシリンジ、ヌーカラ皮下注100mgペン及びヌーカラ皮下注100mgを単回皮下投与した時の薬物動態パラメータの比

| | C _{max} | AUC _{0-t} |
|------------------|----------------------|----------------------|
| ヌーカラ皮下注100mgシリンジ | 1.06 (0.99, 1.12) | 1.04 (0.97, 1.12) |
| ヌーカラ皮下注100mgペン | 1.04 (0.98, 1.11) | 1.08 (1.01, 1.15) |

幾何平均値の比 (90%信頼区間)

16.2 吸収

健康成人にメボリズマブ250mg^(注)を上腕部に単回皮下投与した時の絶対的バイオアベイラビリティは75% (90%信頼区間: 65.6, 86.4) であった。上腕部、大腿部又は腹部に単回皮下投与した時、投与部位間の絶対的バイオアベイラビリティの差は小さかった (外国人データ)。

16.4 代謝

メボリズマブはヒト化IgG1モノクローナル抗体であり、体内に広く分布する蛋白質分解酵素で分解されると推定される。

注) 本剤の承認用量は気管支喘息では成人及び12歳以上の小児で100mg、6歳以上12歳未満の小児で40mg、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症では300mgである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験 (気管支喘息)

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (成人及び12歳以上の小児)

12歳以上の重症喘息患者 (高用量の吸入ステロイド薬及びその他の長期管理薬を併用しているが喘息増悪をきたす患者で、血中好酸球数が試験開始時に150/ μL 以上の患者、又は過去12ヵ月間に300/ μL 以上が認められた患者) 576例 (日本人患者50例を含む) を対象にメボリズマブ凍結乾燥注射剤を用いて実施したプラセボ対照二重盲検比較試験において、既存治療に上乗せしてメボリズマブ100mgを4週間ごとに皮下投与した時の32週間の投与期間における喘息増悪 (全身性ステロイド薬による治療、入院、又は救急外来受診を必要とする喘息症状の悪化) の頻度を評価した²⁾。その結果、喘息増悪の頻度はメボリズマブ100mg群において0.83回/年、プラセボ群において1.74回/年であり、メボリズマブ100mg群はプラセボ群に比し有意に増悪頻度が少なかった (表1)。また、組入れ時及び投与開始時における血中好酸球数別の部分集団解析結果は表2及び表3の通りであった。[5.2参照]

本試験の治験薬投与期間における副作用発現頻度は、メボリズマブ100mg群で20% (39/194例) であった。主な副作用は、注射部位反応7% (14/194例)、頭痛4% (8/194例) 及び疲労2% (4/194例) であった。

表1 喘息増悪の頻度

| | メボリズマブ100mg群 | プラセボ群 |
|---|-------------------------------|--------------------|
| 症例数 | 194 | 191 |
| 喘息増悪発現例数 (割合)、 件数 | 64 (0.33)、 116 | 105 (0.55)、 216 |
| 喘息増悪の頻度 (回/年) ^(注1) | 0.83 | 1.74 |
| プラセボ群に対する比 ^(注2) [95%信頼区間 ^(注1)]、p値 ^(注1) | 0.47 [0.35, 0.64]、 p<0.001 | |

注1) 投与期間の対数をオフセット変数、投与群、地理的地域、ベースライン時のFEV₁の予測値に対する割合、経口ステロイド薬の併用の有無及び治験開始前1年間における喘息増悪の頻度を共変量とし、負の2項確率分布を仮定した一般化線形モデル

注2) メボリズマブ100mg群/プラセボ群

表2 組入れ時 (投与開始1~6週間前) における血中好酸球数別の喘息増悪の頻度

| | メボリズマブ 100mg群 (194例) | プラセボ群 (191例) |
|---|--|----------------------|
| 150/ μL 未満 | 症例数 | 35 |
| | 喘息増悪の頻度 (回/年) ^(注1) | 1.20 |
| | プラセボ群に対する比 ^(注2) [95%信頼区間 ^(注1)] | 0.91 [0.44, 1.90] |
| 150/ μL 以上、 300/ μL 未満 | 症例数 | 49 |
| | 喘息増悪の頻度 (回/年) ^(注1) | 0.62 |
| | プラセボ群に対する比 ^(注2) [95%信頼区間 ^(注1)] | 0.48 [0.27, 0.86] |
| 300/ μL 以上、 500/ μL 未満 | 症例数 | 45 |
| | 喘息増悪の頻度 (回/年) ^(注1) | 0.78 |
| | プラセボ群に対する比 ^(注2) [95%信頼区間 ^(注1)] | 0.48 [0.26, 0.89] |
| 500/ μL 以上 | 症例数 | 61 |
| | 喘息増悪の頻度 (回/年) ^(注1) | 0.47 |
| | プラセボ群に対する比 ^(注2) [95%信頼区間 ^(注1)] | 0.21 [0.12, 0.36] |

注1) 投与期間の対数をオフセット変数、投与群、地理的地域、ベースライン時のFEV₁の予測値に対する割合、経口ステロイド薬の併用の有無及び治験開始前1年間における喘息増悪の頻度を共変量とし、負の2項確率分布を仮定した一般化線形モデル

注2) メポリズマブ100mg群/プラセボ群

表3 投与開始時における血中好酸球数別の喘息増悪の頻度

| | メポリズマブ 100mg群 (194例) | プラセボ群 (191例) |
|-----------------------|------------------------------|-----------------|
| 150/μL未満 | 症例数 | 39 |
| | 喘息増悪の頻度 (回/年) ^{注1)} | 1.15 |
| | プラセボ群に対する比 ^{注2)} | 0.60 |
| | [95%信頼区間 ^{注1)}] | [0.32, 1.13] |
| 150/μL以上、 300/μL未満 | 症例数 | 53 |
| | 喘息増悪の頻度 (回/年) ^{注1)} | 0.67 |
| | プラセボ群に対する比 ^{注2)} | 0.66 |
| | [95%信頼区間 ^{注1)}] | [0.34, 1.29] |
| 300/μL以上、 500/μL未満 | 症例数 | 34 |
| | 喘息増悪の頻度 (回/年) ^{注1)} | 0.80 |
| | プラセボ群に対する比 ^{注2)} | 0.48 |
| | [95%信頼区間 ^{注1)}] | [0.23, 1.00] |
| 500/μL以上 | 症例数 | 66 |
| | 喘息増悪の頻度 (回/年) ^{注1)} | 0.54 |
| | プラセボ群に対する比 ^{注2)} | 0.25 |
| | [95%信頼区間 ^{注1)}] | [0.15, 0.43] |

注1) 投与期間の対数をオフセット変数、投与群、地理的地域、ベースライン時のFEV₁の予測値に対する割合、経口ステロイド薬の併用の有無及び治験開始前1年間における喘息増悪の頻度を共変量とし、負の2項確率分布を仮定した一般化線形モデル

注2) メポリズマブ100mg群/プラセボ群

表4 累積寛解維持期間

| | メポリズマブ 300mg群 (68例) | プラセボ群 (68例) |
|------------------------------------|---------------------------|----------------|
| 累積寛解維持期間 ^{注1)} 別の症例数 (割合) | | |
| 0週 | 32 (47%) | 55 (81%) |
| 0週超～12週未満 | 8 (12%) | 8 (12%) |
| 12週～24週未満 | 9 (13%) | 3 (4%) |
| 24週～36週未満 | 10 (15%) | 0 |
| 36週以上 | 9 (13%) | 2 (3%) |
| プラセボ群に対するオッズ比 ^{注2)} | 5.91 | |
| [95%信頼区間] ^{注3)} | [2.68, 13.03] | |
| p値 ^{注3)} | p<0.001 | |

注1) 52週間の投与期間のうちパーミンガム血管炎活動性スコア (BVAS) が0、かつ経口ステロイド薬の平均1日用量が4mg以下の寛解状態にあった週数の累積期間

注2) メポリズマブ300mg群/プラセボ群

注3) ベースライン時の経口ステロイド薬の平均1日用量、BVAS、治療群及び地域を共変量とした順序カテゴリカルデータに対する比例オッズ回帰モデル

表5 投与36週時及び48週時の両時点で寛解状態であった症例の割合

| | メポリズマブ 300mg群 (68例) | プラセボ群 (68例) |
|---------------------------------|---------------------------|----------------|
| 寛解状態であった症例数 (割合) ^{注1)} | 22 (32%) | 2 (3%) |
| プラセボ群に対するオッズ比 ^{注2)} | 16.74 | |
| [95%信頼区間] ^{注3)} | [3.61, 77.56] | |
| p値 ^{注3)} | p<0.001 | |

注1) BVASが0、かつ経口ステロイド薬の1日用量が4mg以下の場合を寛解と定義し、投与36週時及び48週時の両時点で寛解状態であった症例の割合

注2) メポリズマブ300mg群/プラセボ群

注3) ベースライン時の経口ステロイド薬の平均1日用量、BVAS、治療群及び地域を共変量としたロジスティック回帰モデル

*** 17.1.2 国際共同第II相試験 (6歳以上12歳未満の小児)

6～11歳の小児重症喘息患者 (高用量の吸入ステロイド薬及びその他の長期管理薬を併用しているが喘息増悪をきたす患者で、血中好酸球数が試験開始時に150/μL以上の患者、又は過去12ヵ月間に300/μL以上が認められた患者) 36例 (日本人患者7例を含む) を対象に実施した非対照非盲検試験において、既存治療に上乗せしてメポリズマブ凍結乾燥注射剤^{注1)}、^{注2)}を4週間ごとに12週間皮下投与した。8週間の休薬後、30例 (日本人患者7例を含む) を対象にメポリズマブ凍結乾燥注射剤^{注1)}、^{注3)}を52週間皮下投与した。52週間の投与期間における喘息増悪 (全身性ステロイド薬による治療、入院、又は救急外来受診を必要とする喘息症状の悪化) の頻度 (回/年 [95%信頼区間]) は、試験開始前12ヵ月間の発現回数 (平均値) ^{注4)} 3.5回/年に対して1.09回/年 [0.63, 1.89] であった。[5.2参照]

52週間の投与期間における副作用発現頻度は、メポリズマブ凍結乾燥注射剤群全体で27% (8/30例) であった。主な副作用は、頭痛13% (4/30例)、上腹部痛10% (3/30例) 及び発熱7% (2/30例) であった^{注1)}。

注1) メポリズマブ凍結乾燥注射剤の承認用量は6歳以上12歳未満の小児では40mgである。

注2) 初回投与時に体重が40kg未満の患者 (26例) に対してはメポリズマブ凍結乾燥注射剤40mgを、40kg以上の患者 (10例) に対してはメポリズマブ凍結乾燥注射剤100mgを投与した。

注3) 8週間の休薬後に体重が40kg未満の患者 (16例) に対してはメポリズマブ凍結乾燥注射剤40mgを、40kg以上の患者 (10例) に対してはメポリズマブ凍結乾燥注射剤100mgを投与した。ただし、来院ごとに体重を測定し、体重が40kgを超えた患者 (4例) には、以降の投与量を100mgとした。

注4) 全身性ステロイド薬による治療を必要とする喘息増悪の回数と定義した。

〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〉

17.1.3 国際共同第III相試験

18歳以上の再燃又は難治性の好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者136名 (日本人患者6例を含む) を対象にメポリズマブ凍結乾燥注射剤を用いて実施したプラセボ対照二重盲検比較試験において、経口ステロイド薬 (プレドニゾロン換算で7.5～50mg/日) ^{注1)}に追加^{注2)}してメポリズマブ300mgを4週間ごとに52週間皮下投与した³⁾。その結果、プラセボ群に比べメポリズマブ300mg群で累積寛解維持期間が有意に長く (表4)、また投与36週時及び48週時の両時点において寛解状態にあった症例の割合は有意に高かった (表5)。投与期間最後の4週間における経口ステロイド薬の平均1日用量は、メポリズマブ300mg群でプラセボ群よりも有意に低く、0mgとなった症例はメポリズマブ300mg群18% (12/68例)、プラセボ群3% (2/68例) であった。[7.参照]

本試験の治験薬投与期間及び後観察期間 (8週間) における副作用発現頻度は、メポリズマブ300mg群で51% (35/68例) であった。主な副作用は、注射部位反応10% (7/68例)、頭痛7% (5/68例)、無力症及び気道感染各6% (各4/68例) であった。

注1) 経口ステロイド薬は、医師の判断で投与開始4週以降に適宜減量することと設定した。

注2) 免疫抑制剤 (シクロホスファミドを除く) は、併用可能とされた。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

メポリズマブはヒトインターロイキン-5 (IL-5) に対して特異的に結合し、好酸球の細胞表面に発現しているIL-5受容体α鎖へのIL-5結合を阻害することにより、IL-5の好酸球増殖作用を抑制する。

18.2 好酸球に対する作用

メポリズマブの投与により、カニクイザルのアスカリス抗原誘発喘息モデルにおいて血中及び気管支肺胞洗浄液中の好酸球数が減少した⁴⁾。また、メポリズマブの投与により、重症喘息患者において血中好酸球数及び誘発喀痰中好酸球比率が減少した²⁾、⁵⁾、⁶⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: メポリズマブ (遺伝子組換え)

Mepolizumab (Genetical Recombination)

本質: メポリズマブは、遺伝子組換えヒトモノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトインターロイキン-5抗体の相補性決定部、並びにヒトIgG1のフレームワーク部及び定常部からなる。メポリズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。メポリズマブは、449個のアミノ酸残基からなるH鎖 (γ鎖) 2本及び220個のアミノ酸残基からなるL鎖 (κ鎖) 2本で構成される糖タンパク質 (分子量: 約149,000) である。

分子式: C₆₄₇₆H₁₀₀₈₄N₁₇₃₂O₂₀₂₈S₄₆ (糖鎖部分を含まない)

分子量: 約149,000

20. 取扱い上の注意

凍結を避けて保存すること。冷蔵庫から取り出した場合は、室温 (30℃以下) で外箱に入れたまま保存し、7日以内に使用すること。また、外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〉

21.2 既存治療で効果不十分な好酸球性多発血管炎性肉芽腫症について、国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

**** 22. 包装**

〈ヌーカラ皮下注100mgペン〉

1mL [1ペン]

〈ヌーカラ皮下注100mgシリンジ〉

1mL [1シリンジ]

〈小児用ヌーカラ皮下注40mgシリンジ〉

0.4mL [1シリンジ]

23. 主要文献

- 1) Tsukamoto N, et al. : Clin Pharmacology in Drug Development. 2016 ; 5 (2) : 102-108
- 2) Ortega H, et al. : N Engl J Med. 2014 ; 371 (13) : 1198-207
- 3) Wechsler ME, et al. : N Engl J Med. 2017 ; 376 (20) : 1921-1931
- 4) Hart TK, et al. : J Allergy Clin Immunol. 2001 ; 108 : 250-7
- 5) Bel E, et al. : N Engl J Med. 2014 ; 371 (13) : 1189-97
- 6) Pavord ID, et al. : Lancet. 2012 ; 380 : 651-9

24. 文献請求先及び問い合わせ先

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂1-8-1

カスタマー・ケア・センター

TEL : 0120-561-007 (9 : 00~17 : 45/土日祝日及び当社休業日を除く)

FAX : 0120-561-047 (24時間受付)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂 1-8-1

<http://jp.gsk.com>