審議結果報告書

平 成 30 年 5 月 2 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

［販　売　名］　ヌーカラ皮下注用100 mg
［一　般　名］　メポリズマブ（遺伝子組換え）
［申 請 者 名］　グラクソ・スミスクライン株式会社
［申 請 年 月 日］　平成29年9月27日

［審 議 結 果］
平成30年4月25日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。
本品目の再審査期間は10年とされた。
［承 認 条 件］
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。
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蓄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。

審査報告書

平成 30 年 4 月 9 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

［販　売　名］　ヌーカラ皮下注用 100 mg
［一　般　名］　メポリズマブ（遺伝子組換え）
［申　請　者］　グラクソ・スミスクライン株式会社
［申請年月日］　平成 29 年 9 月 27 日
［剤形・含量］　1 バイアル中にメポリズマブ（遺伝子組換え）144 mg を含有する用時溶解注射剤 [1)]
［申 請 区 分］　医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
［特 記 事 項］　希少疾病用医薬品（指定番号：（25 薬）第 313 号、平成 25 年 9 月 13 日付け薬食審査発 0913 第 9 号）
［審査担当部］　新薬審査第四部

［審 査 結 果］
別紙のとおり、提出された資料から、本品目の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対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、使用実態下における本剤の安全性及び有効性について、製造販売後の調査等において更に検討が必要と考える。

［効能又は効果］
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

（下線部追加）

［用法及び用量］
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 100 mg を 4 週間ごとに皮下に注射する。

[1)] 日局注射用水 1.2 mL で用時溶解して注射液を調製した際に、メポリズマブ（遺伝子組換え）100 mg を含む注射液 1 mL を採取できるように設計されており、表示量に対して過量に充てんされている。

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 300 mg を 4 週間ごとに皮下に注射する。

（下線部追加）

［承 認 条 件］

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。
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。

別　紙

審査報告（1）

平成 30 年 3 月 12 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

［販　売　名］　ヌーカラ皮下注用 100 mg
［一　般　名］　メポリズマブ（遺伝子組換え）
［申　請　者］　グラクソ・スミスクライン株式会社
［申請年月日］　平成 29 年 9 月 27 日
［剤形・含量］　1 バイアル中にメポリズマブ（遺伝子組換え）144 mg を含有する用時溶解注射剤[2)]

［申請時の効能・効果］

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）
<u>好酸球性多発血管炎性肉芽腫症</u>

（下線部追加）

［申請時の用法・用量］

<u>気管支喘息</u>
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 100 mg を 4 週間ごとに皮下に注射する。

<u>好酸球性多発血管炎性肉芽腫症</u>
<u>通常、成人にはメポリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 300 mg を 100 mg ずつ 3 ヵ所に分けて、4 週間ごとに皮下に注射する。</u>

（下線部追加）

［目　　　次］

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 5

2) 日局注射用水 1.2 mL で用時溶解して注射液を調製した際に、メポリズマブ（遺伝子組換え）100 mg を含む注射液 1 mL を採取できるように設計されており、表示量に対して過量に充てんされている。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 15
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 15
10. その他 16

［略語等一覧］
別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

「ヌーカラ皮下注用 100 mg」の有効成分であるメポリズマブ（遺伝子組換え）は、SmithKline Beecham Limited（現 GlaxoSmithKline 社）によって創製された免疫グロブリン G1 サブクラスのヒト化抗ヒト IL-5 モノクローナル抗体である。本邦において、本剤は 2016 年 3 月に気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る）を効能・効果として承認されている。

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）は、典型的には、先行するアレルギー徴候（気管支喘息、アレルギー性鼻炎、好酸球性副鼻腔炎等）と末梢血中の好酸球増加を伴い、組織学的には周囲組織への好酸球浸潤を伴う細小血管の肉芽腫又はフィブリノイド壊死性血管炎を呈する ANCA 関連血管炎の一病型である（国内診療ガイドライン）。血管炎発症時の主な臨床症状は、発熱、体重減少、多発性単神経炎、消化管出血、紫斑、多関節痛（炎）、筋肉痛、筋力低下等であり、一部の患者では、血管炎発症 1～3 週間で致死的な虚血による消化管障害（消化管穿孔、イレウス）、心障害（不整脈、心不全、心停止）を呈する（国内診療ガイドライン）。なお、EGPA は、平成 26 年 10 月 21 日付け厚生労働省告示第 393 号にて指定難病（告示番号 45）とされ、本邦における患者数は 2008 年時点で 1,866 名と推計されている（Mod Rheumatol 2014; 24: 640-4）。

現在、EGPA に対する標準的療法として、経口ステロイド剤（OCS）が使用され、OCS で十分な効果が得られない場合は免疫抑制剤が併用されることがあり、本邦ではシクロホスファミド及びアザチオプリンが承認されている。中～低用量の OCS であっても、長期投与に伴い感染症、骨粗鬆症、白内障・緑内障、糖尿病等の副作用及び心血管イベントの発現増加が報告されており（国内診療ガイドライン、Ann Rheum Dis 2007; 66: 1560-7、Respir Med 2009; 103: 975-94）、治療目標達成後は速やかに OCS を減量し、必要最小用量での維持、可能であれば投与中止が望まれる（Eur J Intern Med 2015; 26: 545-53）。しかし、EGPA はしばしば再燃を繰り返す慢性の病態を呈し、OCS 減量に難渋することも少なくない（Rheum Dis Clin North Am 2010; 36: 527-43）。さらに、シクロホスファミドでは出血性膀胱炎、膀胱癌、その他の悪性腫瘍等、アザチオプリンでは肝障害、感染症、消化管障害等の副作用の懸念もある。また、EGPA の神経症状の改善に対して乾燥スルホ化人免疫グロブリンが承認されているが、神経症状以外の臓器病変への有効性は不明である。

EGPA の病態形成には好酸球増多が重要な役割を果たすことが示唆され（Thorax 1999; 54: 771-8）、好酸球の分化、生存及び活性化に関与する主要なサイトカインである IL-5 の関連が指摘されている（Allergy 2013; 68: 261-73）。本剤はヒト IL-5 に高親和性を有し、その結果、IL-5 と IL-5 受容体複合体 α サブユニットの結合を阻害し、下流のシグナル伝達を遮断することから、EGPA 治療薬として開発が進められた。

海外において、本剤の EGPA に対する臨床開発は 2014 年 2 月より開始され、米国では 2017 年 12 月に承認されている。

本邦においては、本剤の EGPA に対する臨床開発は海外と同時に開始され、今般、EGPA 患者を対象とした国際共同試験の成績に基づき、製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

本薬は、2013 年 9 月 13 日に、「チャーグ・ストラウス症候群」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されている〔指定番号：（25 薬）第 313 号〕。なお、チャーグ・ストラウス症候群の呼称は、Chapel Hill Consensus Conference 2012 分類において EGPA に変更され、これに応じて邦文表記も検討され、指定難病の病名、関連する診療ガイドライン等においても EGPA が使用されている。

2.　品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3.　非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4.　非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5.　毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

なお、本薬の 1 日最大投与量が増量されることに伴い、製剤に含有される精製白糖の 1 日最大投与量が、皮下投与における使用前例量を超えることから、添加剤の安全性に関する資料が提出された。

5.R　機構における審査の概略

5.R.1　新添加剤について

機構は、精製白糖について、提出された資料を検討した結果、毒性学的観点から、本剤の臨床使用にあたり安全性上の問題が生じる可能性は低いと判断した。

6.　生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

血漿中本薬濃度は、酵素結合免疫吸着測定法（定量下限：50 ng/mL）により測定され、血漿中の抗本薬抗体及び中和抗体は、電気化学発光法（検出下限：0.40 ng/mL）により測定された。

6.2　臨床薬理試験

評価資料として、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1）の成績が提出された。

なお、特に記載のない限り、本剤の投与用量はメポリズマブ（遺伝子組換え）としての用量を記載し、薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示す。

6.2.1　EGPA 患者における検討

6.2.1.1　第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1：MEA115921 試験〔2014 年 2 月～2016 年 9 月〕）

日本人及び外国人の EGPA 患者（136 例）を対象とした第Ⅲ相試験において、本剤 300 mg を 4 週間隔で反復皮下投与したときの血漿中本薬トラフ濃度推移は、表 1 のとおりであった。また、初回投与時の C_{max} と想定される投与 1 週目の血漿中本薬濃度は、全体集団（60 例）：29.4±8.69 μg/mL、日本人部分集団（3 例）：24.2±4.47 μg/mL であり、定常状態時の C_{max} と想定される投与 29 週目の血漿中本薬濃度は、全体集団（45 例）：45.5±8.81 μg/mL、日本人部分集団（3 例）：52.0±6.25 μg/mL であった。なお、本剤群 1 例で抗本薬抗体が検出されたが、中和抗体は認められず、抗本薬抗体産生に関連すると考えられる有害事象も認められなかった。

表 1　EGPA 患者に本剤 300 mg を反復投与したときの血漿中本薬トラフ濃度の推移（μg/mL）

	投与 4 週目 （トラフ値）	投与 28 週目 （トラフ値）	投与 48 週目 （トラフ値）	投与 60 週目 a)
全体集団	16.5 ± 6.14 (67)	32.2 ± 9.98 (66)	33.0 ± 12.3 (64)	7.93 ± 6.21 (63)
日本人部分集団	13.3 ± 4.87 (3)	31.1 ± 6.75 (3)	29.3 ± 6.37 (3)	4.37 ± 1.58 (3)

平均値±標準偏差（例数）
a) 最終投与は 48 週時。

表 2　EGPA 患者に本剤 300 mg を反復投与したときの血中好酸球数の推移(/μL)

	ベースライン	投与 4 週目	投与 12 週目	投与 28 週目	投与 48 週目	投与 60 週目 a)
全体集団	190 [10, 6720] (68)	40 [0, 1560] (66)	30 [0, 520] (65)	40 [10, 310] (65)	40 [0, 340] (64)	65 [0, 370] (64)
日本人部分集団	40 [10, 40] (3)	10 [0, 10] (3)	30 [20, 30] (3)	20 [20, 30] (3)	10 [0, 30] (3)	40 [20, 140] (3)

中央値［範囲］（例数）
a) 最終投与は 48 週時。

6.R　機構における審査の概略

6.R.1　EGPA 患者における薬物動態の民族差について

申請者は、EGPA 患者における本剤の薬物動態の民族差について、以下のとおり説明している。

MEA115921 試験における日本人部分集団の例数は限られているが、血漿中本薬濃度は、全体集団と日本人部分集団で概ね同様の推移を示した（表 1）。血中好酸球数の推移について、限られた例数であり、評価には限界があるものの、日本人部分集団においても全体集団と同様に本剤投与に伴い血中好酸球数の減少作用は認められている（表 2）。以上より、MEA115921 試験における臨床薬理データから、EGPA 患者において有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性のある民族差は示されていないと考える。

機構は、申請者の説明を了承し、MEA115921 試験における全体集団の試験成績を評価するに当たって、薬物動態上の問題は、特段示唆されていないと考える。

7.　臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 3 に示す試験成績が提出された。

表 3　提出された評価資料

実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量	主な評価項目
国際共同	MEA115921	Ⅲ	標準的治療を施行されている再燃又は難治性 EGPA 患者	136 例 （①68 例、②68 例）	4 週間隔皮下投与 ①本剤 300 mg、②プラセボ	有効性 安全性

7.1　国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1：MEA115921 試験〔2014 年 2 月～2016 年 9 月〕）

再燃の既往がある又は難治性の OCS 投与中の EGPA 患者[3]（目標例数 130 例〔各群 65 例〕）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、米国、ドイツ、フランス等の 9 カ国で実施された。

[3] 6 カ月以上前に EGPA と診断され、喘息及び好酸球増多（1000/μL 超又は白血球分画で 10%超）があり（既往を含む）、次の①から⑨のうち 2 項目以上に該当又は既往があり、かつ（1）又は（2）のいずれかに該当する 18 歳以上の患者。
①病理組織学的所見（好酸球性血管炎、血管周囲の好酸球浸潤又は好酸球に富む肉芽腫性炎症）、②単神経障害又は多発神経炎、③肺浸潤、④副鼻腔の異常所見、⑤心筋症、⑥糸球体腎炎、⑦肺胞出血、⑧触知可能な紫斑病、⑨ANCA 陽性
(1) 2 年以内かつ 12 週間以上前に、プレドニゾロン換算で 7.5 mg/日以上の OCS 投与下で再燃の既往がある
(2) 寛解導入のための治療を 3 カ月以上施行しても寛解に至らなかった、又は 6 カ月以内の OCS 漸減中、7.5 mg/日以上の OCS 投与下で再燃した

用法･用量は、本剤 300 mg 又はプラセボを 4 週間隔で 52 週間皮下投与することとされ（投与期）、その後 8 週間の後観察期が設定された。OCS は、ベースラインの 4 週以上前から一定用量（プレドニゾロン換算で 7.5 mg/日以上 50 mg/日以下）を併用することとされ、ベースラインから 4 週後以降、治験担当医師の判断で漸減する計画とされた。また、シクロホスファミドを除く免疫抑制剤は併用可能とされ、併用する場合、ベースラインの 4 週以上前から後観察期まで用法・用量は一定とされた。

地域（日本又は日本以外）、米国人においてはサブ・スタディへの参加の有無により層別され、無作為化[4]された 136 例（各群 68 例）が ITT 集団とされ、有効性解析対象集団とされた。各群 1 例で割付けどおりに治験薬が投与されなかったため､実際に投与された治験薬に基づき群分けされた集団 136 例（各群 68 例）が安全性解析集団とされた。中止例は、本剤群 4.4%（3 例）、プラセボ群 10.3%（7 例）に認められ、主な中止理由は同意撤回（本剤群 2 例、プラセボ群 3 例）であった。

ITT 集団のうち、日本人部分集団は 6 例（各群 3 例）であり、中止例は認められなかった。

有効性について、累積寛解維持期間別、並びに 36 週時及び 48 週時の両時点で寛解状態にある被験者割合（寛解の定義は「10. その他」の項参照）が co-primary endpoint とされ、表 4 のとおり、本剤群とプラセボ群との対比較において、いずれも統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤の優越性が検証された。また、日本人部分集団（各群 3 例）では、本剤群 1 例のみに 36 週以上の累積寛解維持を認めたが、他 5 例の累積寛解維持期間は 0 週であり、36 週時及び 48 週時の両時点で寛解状態であった被験者は、本剤群 1 例、プラセボ群 0 例であった。

表 4　累積寛解維持期間別、並びに 36 週時及び 48 週時の両時点で寛解状態であった被験者割合（ITT 集団）

	本剤群（68 例）	プラセボ群（68 例）
累積寛解維持期間別の被験者割合		
0 週	47 (32)	81 (55)
0 週超　12 週未満	12 (8)	12 (8)
12 週以上 24 週未満	13 (9)	4 (3)
24 週以上 36 週未満	15 (10)	0
36 週以上	13 (9)	3 (2)
プラセボ群とのオッズ比［95%信頼区間］[a] p 値 [a]	5.91 [2.68, 13.03] p<0.001	
36 週時及び 48 週時の両時点で寛解状態であった被験者割合		
寛解状態であった被験者割合	32 (22)	3 (2)
プラセボ群とのオッズ比［95%信頼区間］[b] p 値 [b]	16.74 [3.61, 77.56] p<0.001	

%（例数）
a) 有意水準両側 5%、ベースラインの OCS 平均 1 日投与量、ベースラインの BVAS、投与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
b) 有意水準両側 5%、ベースラインの OCS 平均 1 日投与量、ベースラインの BVAS、投与群及び地域を共変量としたロジスティック回帰モデル

投与期における有害事象は、本剤群 68 例の 97%（66 例）、プラセボ群 68 例の 94%（64 例）に認められ、主な事象は表 5 のとおりであった。死亡は本剤群 1 例（心停止）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、本剤群 18%（12 例）、プラセボ群 26%（18 例）に認められ、このうち本剤群 3 例（尿路感染、腹痛、過敏症各 1 例）及びプラセボ群 3 例（下気道感染、肺炎、精巣癌各 1 例）については治験薬との因果関係は否定されなかったが、転帰は回復であった。中止に至った有害事象は本剤群 3%（2 例、心停止及び過敏症各 1 例）、プラセボ群 1%（1 例、肺炎）に認められた。

[4] ベースラインの 4 週以上前から、OCS（プレドニゾロン換算で 7.5 mg/日以上 50 mg/日以下）及び免疫抑制剤（併用する場合）の用法・用量が一定である被験者が無作為化された。

投与中止後又は終了後の後観察期における有害事象は、本剤群 49%（33 例）、プラセボ群 51%（35 例）に認められ、主な事象は鼻咽頭炎（本剤群 6%〔4 例〕、プラセボ群 7%〔5 例〕）、気管支炎（本剤群 6%〔4 例〕、プラセボ群 6%〔4 例〕）、頭痛（本剤群 6%〔4 例〕、プラセボ群 3%〔2 例〕）等であった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群 1%（1 例）、プラセボ群 7%（5 例）に認められた。中止に至った有害事象は認められなかった。

全期間における副作用は、本剤群 51%（35 例）、プラセボ群 35%（24 例）に認められた。

日本人部分集団の投与期における有害事象は全例に認められ、主な事象は、鼻咽頭炎（本剤群 1 例、プラセボ群 2 例）であった。死亡、重篤な有害事象、及び中止に至った有害事象は認められなかった。

投与中止後又は終了後の後観察期における有害事象は、本剤群 1 例、プラセボ群 1 例に認められた。死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

全期間における副作用は、本剤群 1 例、プラセボ群 1 例に認められた。

表 5　いずれかの群で 5%以上に発現が認められた有害事象（投与期、安全性解析対象集団）

	本剤群 （68 例）	プラセボ群 （68 例）		本剤群 （68 例）	プラセボ群 （68 例）
頭痛	22 (32)	12 (18)	喘鳴	5 (7)	6 (9)
関節痛	15 (22)	12 (18)	上腹部痛	5 (7)	5 (7)
副鼻腔炎	14 (21)	11 (16)	尿路感染	5 (7)	4 (6)
上気道感染	14 (21)	11 (16)	無力症	5 (7)	3 (4)
鼻咽頭炎	12 (18)	16 (24)	鼻炎	5 (7)	3 (4)
下痢	12 (18)	8 (12)	胃腸炎	5 (7)	2 (3)
悪心	11 (16)	13 (19)	回転性めまい	5 (7)	1 (1)
喘息	11 (16)	11 (16)	ALT 増加	5 (7)	0
嘔吐	11 (16)	4 (6)	浮動性めまい	4 (6)	5 (7)
疲労	10 (15)	10 (15)	鼻閉	4 (6)	5 (7)
注射部位反応	9 (13)	7 (10)	結膜炎	4 (6)	4 (6)
背部痛	9 (13)	6 (9)	皮膚真菌感染	4 (6)	3 (4)
発疹	9 (13)	6 (9)	口腔ヘルペス	4 (6)	3 (4)
口腔咽頭痛	8 (12)	5 (7)	錯感覚	4 (6)	3 (4)
頚部痛	8 (12)	2 (3)	霧視	4 (6)	2 (3)
気管支炎	7 (10)	9 (13)	靭帯捻挫	4 (6)	1 (1)
インフルエンザ	7 (10)	8 (12)	蕁麻疹	4 (6)	1 (1)
発熱	7 (10)	8 (12)	体重増加	4 (6)	1 (1)
筋肉痛	6 (9)	9 (13)	腹痛	3 (4)	4 (6)
気道感染	6 (9)	8 (12)	上気道咳症候群	2 (3)	6 (9)
湿性咳嗽	6 (9)	7 (10)	不眠症	2 (3)	4 (6)
副鼻腔うっ血	6 (9)	6 (9)	耳感染	1 (1)	6 (9)
急性副鼻腔炎	6 (9)	2 (3)	胸痛	1 (1)	5 (7)
筋骨格痛	6 (9)	2 (3)	呼吸困難	1 (1)	4 (6)
そう痒症	6 (9)	1 (1)	耳不快感	1 (1)	4 (6)
咳嗽	5 (7)	8 (12)	胃食道逆流性疾患	1 (1)	4 (6)
四肢痛	5 (7)	6 (9)			

例数（%）
ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ

7.R　機構における審査の概略

7.R.1　第Ⅲ相試験の試験実施計画等について

7.R.1.1　実施計画について

申請者は、第Ⅲ相試験の実施計画について、以下のように説明している。

EGPA の診断及び治療は、本邦では国内診療ガイドラインに基づいて行われ、海外では米国リウマチ学会提唱の分類基準（Arthritis Rheum 1990; 33: 1074-87）、欧州リウマチ学会／欧州腎臓透析移植学会に

よる ANCA 関連血管炎治療推奨（Ann Rheum Dis 2016; 75: 1583-94）等に基づいて行われており、EGPA の診断方法や薬物治療等に国内外で大きな違いは認められない。また、これまでの健康成人及び気管支喘息を含めた様々な患者を対象とした試験の併合解析においても、有効性及び安全性に影響を及ぼすような内因性民族的要因は認められていない。以上の点を踏まえ、EGPA 患者を対象とした検証的試験として、本邦を含めた国際共同試験（MEA115921 試験）を計画し、本邦の承認申請における主要な評価資料とすることとした。

機構は、申請者の説明を了承し、MEA115921 試験を国際共同試験として計画したことに大きな問題はないと考える。

7.R.1.2　第Ⅲ相試験における有効性の主要評価項目について

申請者は、第Ⅲ相試験における有効性の主要評価項目について、以下のように説明している。

BVAS は、全身性血管炎の疾患活動性の指標として国際的に用いられており（QJM 1994; 87: 671-8、Ann Rheum Dis 2009; 68: 1827-32 等）、全身症状及び諸臓器の病変が消失し、4 週間以内に新規発現又は増悪が認められない場合に BVAS＝0 と評価される（「10. その他」の項参照）。また、欧州リウマチ学会は、全身性血管炎患者を対象とした臨床試験における寛解の定義として、「BVAS＝0 かつ OCS の用量がプレドニゾロン換算で 7.5 mg/日以下の状態」とすることを推奨している（Ann Rheum Dis 2007; 66: 605-17）。以上を踏まえ、MEA115921 試験における EGPA 患者の寛解は、OCS の基準値をより低く、「BVAS＝0 かつ OCS の用量がプレドニゾロン換算で 4 mg/日以下の状態」と定義した。

その上で、MEA115921 試験における有効性の主要評価項目について、累積寛解維持期間に加えて、効果の持続性を評価するため、投与 36 週時及び 48 週後の両時点で寛解を認めた被験者割合を評価することとし、両者を co-primary endpoint として設定した。

機構は、申請者の説明を了承し、提示された主要評価項目に基づき EGPA に対する本剤の有効性を評価することは可能と考える。

7.R.1.3　第Ⅲ相試験における用法・用量の設定について

申請者は、第Ⅲ相試験における本剤の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

気管支喘息と比較して、EGPA では好酸球増多の程度が高く（Front Immunol 2014; 5: 549、Ann Am Thorac Soc 2014; 11: 531-6）、諸臓器に好酸球の浸潤を認め臓器障害が惹起される（Semin Respir Crit Care Med 2006; 27: 148-57、Curr Opin Rheumatol 2012; 24: 24-30 等）。このことから、EGPA 患者において、本剤投与による血中及び組織中の好酸球抑制効果を十分に得るためには、気管支喘息患者における曝露量よりも高い曝露が必要と考えた。しかし、希少疾患である EGPA の臨床開発において、厳密な用量反応性を検討する臨床試験の実施は困難と考え、以下の点を踏まえ、本剤 300 mg を 4 週間隔で皮下投与することにより EGPA に対する有効性は期待できると考えた。

- 海外で実施された臨床研究（J Allergy Clin Immunol 2010; 125: 1336-43、Ann Intern Med 2011; 155: 341-3）において、本剤 750 mg を 4 週間隔で静脈内投与したときの EGPA に対する有効性及び忍容性が確認されたこと
- 外国人喘息患者を対象とした海外試験（MEA112997 試験）において、本剤 75 mg、250 mg 及び 750 mg

の 4 週間隔静脈内投与による好酸球抑制効果が検討された結果、血中好酸球数減少率は用量依存的に増加し、250 mg と 750 mg で概ね同等であったこと（75 mg 群：78%、250 mg 群：86%、750 mg 群：88%）

- 外国人健康成人を対象とした投与経路別のバイオアベイラビリティ比較試験（SB-240563/018 試験）の結果から、250 mg の静脈内投与は、300 mg を皮下投与したときの曝露量に概ね相当すると推定されたこと（2016 年 2 月 17 日付け審査報告書「ヌーカラ皮下注用 100 mg」参照）

機構は、申請者の説明を了承し、EGPA 患者を対象とした MEA115921 試験における本剤の用法・用量を 300 mg を 4 週間隔で皮下投与すると設定したことは理解できると考える。

7.R.2 有効性について

申請者は、EGPA に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

MEA115921 試験における有効性の主要評価項目である累積寛解維持期間別、並びに 36 週時及び 48 週時の両時点で寛解状態であった被験者割合について、プラセボ群と本剤群の間に統計学的な有意差が認められた（7.1 の項参照）。また、寛解を達成した被験者割合の推移は表 6 のとおりであり、OCS の減量が可能な投与 4 週以降の評価時点では、本剤群の寛解達成割合は一貫してプラセボ群を上回っていた。

表 6 寛解を達成した被験者割合の推移（ITT 集団）

	投与群	評価時期								
		ベースライン	4 週後	8 週後	16 週後	24 週後	36 週後	48 週後	52 週後	60 週後
定義 1	本剤群	0	0	3 (2/68)	18 (12/68)	35 (24/68)	37 (25/68)	34 (23/68)	31 (21/68)	15 (10/68)
	プラセボ群	0	0	0	4 (3/68)	6 (4/68)	9 (6/68)	6 (4/68)	4 (3/68)	6 (4/68)
定義 2	本剤群	6 (4/68)	6 (4/68)	22 (15/68)	47 (32/68)	53 (36/68)	47 (32/68)	46 (31/68)	38 (26/68)	22 (15/68)
	プラセボ群	3 (2/68)	9 (6/68)	9 (6/68)	13 (9/68)	22 (15/68)	21 (14/38)	16 (11/68)	15 (10/68)	19 (13/68)

%（例数）、60 週後は後観察期
定義 1：BVAS＝0 かつ OCS の用量がプレドニゾロン換算で 4 mg/日以下の状態（MEA115921 試験の定義）
定義 2：BVAS＝0 かつ OCS の用量がプレドニゾロン換算で 7.5 mg/日以下の状態（欧州リウマチ学会推奨の定義）

副次評価項目である投与 24 週後までに寛解を達成し、それを投与期間中維持した被験者割合は表 7 のとおりであり、本剤群がプラセボ群を上回る傾向が認められた。

表 7 24 週後までに寛解達成かつ投与期間中維持した被験者割合（ITT 集団）

	評価項目	本剤群（68 例）	プラセボ群（68 例）
定義 1	寛解達成維持被験者割合	19 (13)	1 (1)
	プラセボ群とのオッズ比［95%信頼区間］[a)]	19.65 [2.30, 167.93]	
定義 2	寛解達成維持被験者割合	24 (16)	3 (2)
	プラセボ群とのオッズ比［95%信頼区間］[a)]	11.39 [2.35, 55.24]	

%（例数）
a) ベースラインの OCS 平均 1 日投与量、ベースラインの BVAS、投与群及び地域を共変量としたロジスティック回帰モデル
定義 1：BVAS＝0 かつ OCS の用量がプレドニゾロン換算で 4 mg/日以下の状態（MEA115921 試験の定義）
定義 2：BVAS＝0 かつ OCS の用量がプレドニゾロン換算で 7.5 mg/日以下の状態（欧州リウマチ学会推奨の定義）

EGPA の再燃を「前回来院以降に、BVAS の増大又は喘息症状若しくは副鼻腔症状の悪化が認められ、かつ OCS の増量（プレドニゾロン換算で 4 mg/日超相当）、免疫抑制剤の増量若しくは追加、又は入院のいずれかに該当する場合」と定義したところ（詳細は「10. その他」の項参照）、再燃までの期

間に関する群間比較の結果及び Kaplan-Meier 曲線は表 8 及び図 1 のとおりであり、本剤は再燃までの期間を延長することが示唆された。

表 8　投与期間における再燃例の割合（ITT 集団）

	本剤群（68 例）	プラセボ群（68 例）
再燃例の割合	56 (38)	82 (56)
ハザード比［95%信頼区間］[a]	0.322 [0.206, 0.502]	

%（例数）
a) ベースラインの OCS 平均 1 日投与量、ベースラインの BVAS、投与群及び地域を共変量とした Cox 比例ハザードモデル

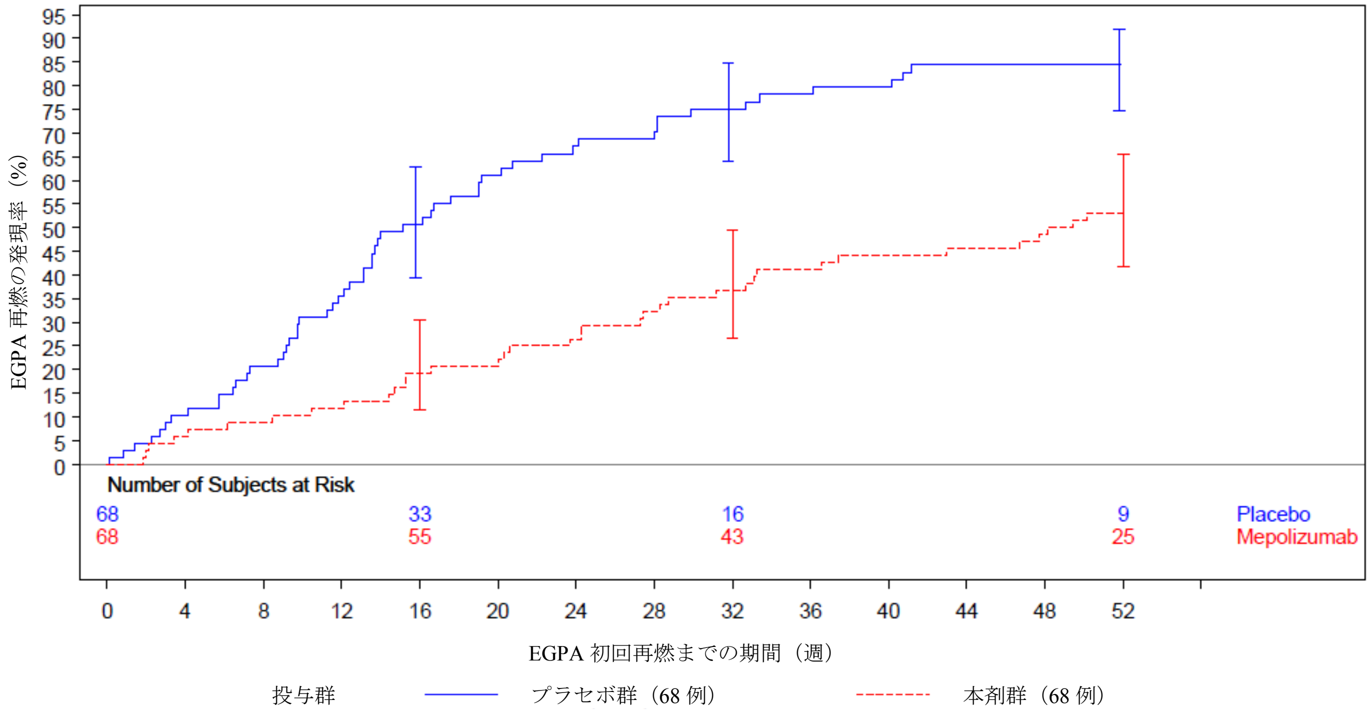

図 1　投与期間における EGPA 初回再燃をイベントとした Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）

また、投与 4 週以降、OCS の用量は治験担当医師の判断で漸減可能とされ、投与 48～52 週時の平均 1 日投与量（中央値）は、本剤群 5.0 mg/日、プラセボ群 10.0 mg/日であり、本剤群で低い傾向が認められた。さらに、52 週間の投与期全体においても、OCS の平均 1 日投与量（中央値）は本剤群 7.7 mg/日、プラセボ群 11.3 mg/日、総投与量（中央値）は本剤群 2,771 mg、プラセボ群 4,175 mg であり、いずれも本剤群で低い傾向が認められた。

一方、投与期間中の BVAS 推移は表 9 のとおりであり、本剤群とプラセボ群の間で BVAS 推移に明確な差は認められなかったものの、本剤群において BVAS の悪化傾向は認められなかった。

表 9　BVAS の推移（ITT 集団）

投与群	評価時期							
	ベースライン	8 週後	16 週後	24 週後	36 週後	48 週後	52 週後	60 週後
本剤群	3.06 ± 5.00 (68)	1.38 ± 3.13 (68)	1.57 ± 3.91 (67)	1.58 ± 3.62 (67)	2.15 ± 4.30 (67)	1.81 ± 3.74 (64)	2.22 ± 3.52 (65)	2.52 ± 4.65 (65)
プラセボ群	3.51 ± 4.41 (68)	2.42 ± 4.12 (67)	3.02 ± 3.99 (64)	1.94 ± 3.36 (63)	1.65 ± 2.50 (62)	2.11 ± 3.21 (61)	1.97 ± 2.92 (60)	1.51 ± 2.66 (61)

平均値±標準偏差（例数）

その他、EGPA 再燃時の病変部位別発現状況は表 10 のとおりであり、いずれのカテゴリーにおいても、本剤群がプラセボ群を下回る傾向が認められた。

表 10　投与期における病変部位別の再燃の発現状況（ITT 集団）

再燃の病変部位	本剤群（68 例）	プラセボ群（68 例）
血管炎[a] 単独	12 (18)	15 (22)
喘息[b] 単独	13 (19)	22 (32)
副鼻腔[c] 単独	4 (6)	8 (12)
血管炎/喘息	8 (12)	13 (19)
血管炎/副鼻腔	5 (7)	12 (18)
喘息/副鼻腔	12 (18)	17 (25)
血管炎/喘息/副鼻腔	10 (15)	16 (24)
血管炎を含む再燃	29 (43)	44 (65)
喘息を含む再燃	25 (37)	41 (60)
副鼻腔を含む再燃	24 (35)	35 (51)
全再燃	38 (56)	56 (82)

例数（%）
a) BVAS>0
b) ACQ-6 スコア増悪を伴う活動性喘息症状又は徴候
c) 少なくとも 1 以上の副鼻腔症状に関する質問票スコア増悪を伴う活動性副鼻腔病変

以上の試験成績を踏まえ、標準的治療下での本剤の追加併用は、OCS の減量を行いつつ、寛解の達成及び維持、再燃リスクの軽減等に寄与しており、EGPA に対する本剤の有効性は示されたと考える。

また、日本人部分集団の例数が限られているため、全体集団と日本人部分集団の有効性の成績を比較することには限界があるものの、日本人部分集団における累積寛解維持期間別、並びに 36 週時及び 48 週時の両時点で寛解状態であった被験者割合は、全体集団で認められた有効性を否定する成績ではないと考える（7.1 の項参照）。なお、MEA115921 試験の全体集団と日本人部分集団で異なる傾向が認められた背景因子は、体重であった（平均体重：全体集団 80.2 kg、日本人部分集団 64.7 kg）。体重区分別の部分集団解析を実施した結果、表 11 のとおり、高体重集団において低体重集団と比較して有効性が低い傾向が示唆されたものの、本剤群の寛解累積維持期間、並びに 36 週時及び 48 週時の両時点で寛解状態であった被験者割合は、一貫してプラセボ群を上回っており、臨床使用上大きな問題となる可能性は低いと考える。

表 11　体重区分別の主要評価項目に関する部分集団解析結果（ITT 集団）

評価項目	体重区分	本剤群	プラセボ群
寛解累積維持期間（週）	70 kg 以下	16.16 ± 15.54 (20)	0.85 ± 2.86 (19)
	70 kg 超 85 kg 以下	12.35 ± 15.47 (29)	2.17 ± 5.79 (23)
	85 kg 超	9.98 ± 15.96 (19)	3.41 ± 10.70 (26)
36 週時及び 48 週時の両時点で寛解状態であった被験者割合	70 kg 以下	50 (10/20)	0 (0/19)
	70 kg 超 85 kg 以下	24 (7/29)	4 (1/23)
	85 kg 超	26 (5/19)	4 (1/26)

寛解累積維持期間は、平均値±標準偏差（例数）
36 週時及び 48 週時の両時点で寛解状態であった被験者割合は、%（例数）

機構は、以下のように考える。

MEA115921 試験において、主要評価項目である累積寛解維持期間別、並びに 36 週時及び 48 週時の両時点で寛解状態であった被験者割合について、プラセボに対する本剤の優越性が検証され、各副次評価項目でも本剤の有効性を示唆する結果が得られており、EGPA に対する本剤の一定の有効性は示されている。また、MEA115921 試験における日本人部分集団の例数は、各群 3 例ずつと極めて限られているも

のの、本剤群のみで 36 週以上の累積寛解維持を認めていること等、本剤の有効性を明確に否定する成績はなく、全体集団の成績に基づき本剤の有効性を評価することは可能と判断する。なお、本剤の製造販売後の調査等において、日本人 EGPA 患者に対する本剤の有効性について引き続き検討し、得られた情報を医療現場へ適切に提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.3　安全性について

申請者は、EGPA 患者における本剤の安全性を、以下のように説明している。

EGPA 患者を対象とした MEA115921 試験及び重症喘息患者を対象とした国内外臨床試験の併合データにおける有害事象の発現状況は表 12 のとおりであった。

患者背景、本剤の用量、併用薬等が試験間で異なるため直接の比較には限界があるものの、EGPA 患者において、重症喘息患者における安全性プロファイルと比較して新たな懸念は示唆されていないと考える。

表 12　EGPA 患者及び重症喘息患者における有害事象の発現状況の比較（安全性解析対象集団）

	MEA115921 試験（EGPA 患者）		3 試験 [a] 併合データ（重症喘息患者）				
	本剤 300 mg 群（68 例）	プラセボ群（68 例）	本剤 100 mg SC 群（263 例）	本剤 75 mg IV 群（344 例）	本剤 250 mg IV 群（152 例）	本剤 750 mg IV 群（156 例）	プラセボ群（412 例）
総曝露期間（人･年）	66.7	61.6	147	254	142	144	284
有害事象の概略							
全有害事象	66 (97) 98.98	64 (94) 103.93	209 (79) 141.71	287 (83) 112.88	124 (82) 87.21	122 (78) 85.01	338 (82) 119.01
重篤な有害事象	12 (18) 18.00	18 (26) 29.23	17 (6) 11.53	34 (10) 13.37	24 (16) 16.88	19 (12) 13.24	64 (16) 22.53
死亡	1 (1) 1.50	0	0	0	2 (1) 1.41	1 (1) 0.70	2 (<1) 0.70
中止に至った有害事象	2 (3) 3.00	1 (1) 1.62	3 (1) 2.03	4 (1) 1.57	8 (5) 5.63	8 (5) 5.57	12 (3) 4.23
副作用	35 (51) 52.49	24 (35) 38.97	60 (23) 40.68	61 (18) 23.99	29 (19) 20.39	33 (21) 23.00	67 (16) 23.59
注目すべき有害事象							
感染症	57 (84) 85.48	53 (78) 86.06	136 (52) 92.21	209 (61) 82.20	83 (55) 58.37	91 (58) 63.41	239 (58) 84.15
重篤な感染症	4 (6) 6.00	10 (15) 16.24	7 (3) 4.75	8 (2) 3.15	3 (2) 2.11	5 (3) 3.48	14 (3) 4.93
重篤な心血管系及び血栓塞栓性有害事象	2 (3) 3.00	2 (3) 3.25	1 (<1) 0.68	4 (1) 1.57	2 (1) 1.41	4 (3) 2.79	3 (<1) 1.06
アナフィラキシー反応	0	0	0	0	0	0	0
全身性反応	4 (6) 6.00	1 (1) 1.62	7 (3) 4.75	12 (3) 4.72	15 (10) 10.55	20 (13) 13.94	20 (5) 7.04
注射部位反応	10 (15) 15.00	9 (13) 14.61	21 (8) 14.24	11 (3) 4.33	0	0	14 (3) 4.93
悪性腫瘍	0	2 (3) 3.25	0	1 (<1) 0.39	1 (<1) 0.70	0	3 (<1) 1.06

上段：例数（%）、下段：総曝露期間で調整した 100 人･年当たりの発現例数
a) MEA112997 試験、MEA115588 試験、MEA115575 試験

なお、MEA115921 試験を完了した症例を対象とした継続投与試験（MEA116841 試験）において、[redacted]年[redacted]月のデータカットオフ時までに、死亡 1 例（呼吸困難／低酸素症／心停止）が認められたが、治験薬との因果関係は否定されている。この他、有害事象の発現状況について、データカットオフ時までに新たな安全性の懸念は認められていないと考える。

以上より、EGPA 患者における本剤の安全性プロファイルについて、既承認の重症気管支喘息患者における安全性プロファイルと異なる傾向は認められておらず、本剤の安全性に関する新たな注意喚起は不要と考える。また、既承認の効能・効果と同様の安全対策を継続することにより、EGPA 患者における本剤投与時の安全性は管理可能と考える。

機構は、以下のように考える。

提出された臨床試験成績を踏まえると、EGPA 患者における本剤の安全性プロファイルについて、現時点で新たな懸念は認められておらず、本剤に関する知識、並びに EGPA に対する治療の知識・経験を有する医師のもとで慎重に使用する旨の注意喚起を行う等、既承認効能・効果で行われている内容と同様の安全対策が必要である。なお、現時点での日本人 EGPA 患者における本剤の使用経験は極めて限られていることから、製造販売後の調査等において本剤長期投与時を含めた安全性情報を引き続き収集し、得られた情報を医療現場へ適宜、適切に提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.4　臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

EGPA 治療では、初発時又は再燃時に高用量の OCS 投与により寛解導入を目指し、寛解が得られた後に OCS を漸減し、プレドニゾロン換算で 5～10 mg/日程度の低用量 OCS 投与による維持療法へ移行する。OCS では寛解に至らない場合、又は再燃を繰り返す場合は、免疫抑制剤の追加を考慮することとされている（国内診療ガイドライン、Rheum Dis Clin N Am 2010; 36: 527-43 等）。

MEA115921 試験は、前述のような既存治療を行っても再燃の既往のある EGPA 患者、又は寛解に至らない難治性の EGPA 患者を対象とし、OCS に本剤を上乗せ投与した際の、寛解維持期間の延長、再燃リスクの軽減、OCS 用量の減量といった有効性が認められ、一部の被験者（本剤群 18%〔12/68 例〕、プラセボ群 3%〔2/68 例〕）では OCS 投与を中止することも可能であった。

また申請者は、本剤投与時の免疫抑制剤併用の有無による影響について、以下のように説明している。MEA115921 試験の主要評価項目に関する、免疫抑制剤の併用有無別の部分集団解析結果は表 13 のとおりであった。さらに、免疫抑制剤の併用有無別の有害事象の発現状況は表 14 のとおりであり、いずれの部分集団も全体集団と同様の結果であった（7.1 の項参照）。

表 13　免疫抑制剤の併用有無別の、主要評価項目に関する部分集団解析結果（ITT 集団）

評価項目	免疫抑制剤の併用	本剤群	プラセボ群
寛解累積維持期間（週）	なし	13.68 ± 16.17 (27)	0.27 ± 0.96 (37)
	あり	12.23 ± 15.34 (41)	4.66 ± 10.74 (31)
36 週時及び 48 週時の両時点で寛解状態であった被験者割合	なし	19 (5/27)	0 (0/37)
	あり	20 (8/41)	3 (1/31)

寛解累積維持期間は、平均値±標準偏差（例数）
36 週時及び 48 週時の両時点で寛解状態であった被験者割合は、%（例数）

表 14　免疫抑制剤の併用有無別の有害事象及び副作用の発現状況（ITT 集団）

	免疫抑制剤併用なし		免疫抑制剤併用あり	
	本剤群（27 例）	プラセボ群（37 例）	本剤群（41 例）	プラセボ群（31 例）
有害事象	24 (89)	33 (89)	41 (100)	28 (90)
副作用	12 (44)	11 (30)	23 (56)	13 (42)

例数（%）

以上より、本剤は、免疫抑制剤併用の有無を問わず、OCS 治療中の EGPA 患者に対し、投与開始時は OCS に上乗せして使用される薬剤と想定される。

機構は、以下のように考える。

MEA115921 試験の成績等を踏まえ、EGPA の標準的治療薬である OCS の投与にもかかわらず再燃を繰り返す患者、又は難治性の患者において、本剤の有効性及び安全性は確認されており、既存治療に本剤を追加併用することにより、EGPA の症状を抑えつつ、感染症、骨粗鬆症、糖尿病等の副作用発現が懸念される OCS の減量が可能となる。したがって、本剤は、OCS による適切な治療を行っても疾患活動性を有する患者や、副作用等への懸念から OCS の減量等が必要な患者を対象として、投与開始時は OCS に上乗せして使用される薬剤として位置付けられると判断する。

なお、臨床試験に組み入れられていない、高用量 OCS の併用を必要とする EGPA 患者や、疾患活動性が高く、臓器や生命を脅かす状態の EGPA 患者に対する本剤の有効性及び安全性については明らかにされていない。また、シクロホスファミドを除く免疫抑制剤との併用時の有効性及び安全性は確認されているものの、シクロホスファミドの併用を必要とするような疾患活動性の高い EGPA 患者における情報は得られていない。これらの情報が不足していることを情報提供するとともに、これらの情報について製造販売後調査等で収集し、医療現場へ適切に提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.5　効能・効果について

機構は、提出された資料、7.R.2、7.R.3 及び 7.R.4 の項の検討を踏まえ、本剤の効能・効果を以下のとおり整備するとともに、効能・効果に関連する使用上の注意において、以下の旨を注意喚起することが必要と判断した。また、臨床試験の選択基準、併用薬の規定等を本剤の投与対象選択時の参考情報として情報提供することが重要と考える。

＜効能・効果＞

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

（下線部追加）

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

1. 気管支喘息

（中略）

2. 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

原則として、全身性ステロイド薬による適切な治療を行っても疾患活動性を有する場合、全身性ス

テロイド薬による治療の継続が困難な場合に投与すること。

（下線部追加）

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.6　用法・用量について

機構は、提出された資料、7.R.1.3、7.R.2 及び 7.R.3 の項における検討を踏まえ、本剤の EGPA に対する用法・用量を申請のとおり、300 mg の 4 週間隔皮下投与と設定することは可能と考える。ただし、MEA115921 試験では 48 週以降に本剤投与を中止しており、投与を継続した EGPA 患者の情報は得られていないことから、当該用法・用量における本剤長期投与時の安全性及び有効性について、製造販売後も引き続き情報収集する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.7　製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の使用全例を対象に、製造販売後の使用実態下における長期投与時を含めた安全性等を確認することを目的とした特定使用成績調査を実施し、感染症等の発現状況について情報収集することを予定している。

機構は、7.R.3 及び 7.R.4 の項における検討より、EGPA 患者では本剤投与による新たな懸念は特段示唆されていないと考えるが、日本人 EGPA 患者や高疾患活動性を有する EGPA 患者におけるデータ、本剤の長期投与データ、併用薬の影響に関するデータは限られていること、免疫抑制作用を有する薬剤に共通して発現が懸念される重篤な感染症等の発現状況について更に情報収集が必要と考えることから、本剤の使用全例を対象に、これらの情報収集が可能な製造販売後の調査等を実施することが適切と考える。

8.　機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1　適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2　GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9.　審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本剤の EGPA に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、既存治療で効果不十分な EGPA に対する新たな治療の選択肢を提

供するものであり、臨床的意義があると考える。また、製造販売後の調査等において、日本人 EGPA 患者における有効性及び安全性について更に検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

10. その他

国際共同第Ⅲ相試験（MEA115921 試験）における評価項目の定義は、以下のとおりである。

<table>
<tr><th>項目</th><th>定義</th></tr>
<tr><td>BVAS</td><td>全身性血管炎の疾患活動性を評価する指標であり、全身及び 8 つの臓器における 56 症状／徴候を点数化し、臓器別の点数を加算した総点数。スコアの範囲は 0～63 であり、スコアが高いほど疾患活動性が高く、BVAS=0 は疾患活動性が消失した状態である。

BVAS version 3 での評価項目
<table>
<tr><th rowspan="2">臓器</th><th rowspan="2">評価項目</th><th colspan="2">最大点数</th></tr>
<tr><th>持続[a)]</th><th>新規/増悪[b)]</th></tr>
<tr><td>全身症状</td><td>筋痛、関節痛／関節炎、38.0℃以上の発熱、2 kg 以上の体重減少</td><td>2</td><td>3</td></tr>
<tr><td>皮膚病変</td><td>梗塞、紫斑、潰瘍、壊疽、他の皮膚血管炎</td><td>3</td><td>6</td></tr>
<tr><td>粘膜／眼病変</td><td>口腔潰瘍／口腔内肉芽腫、陰部潰瘍、唾液腺炎又は涙腺炎、眼球突出、上／強膜炎、結膜炎／眼瞼炎／角膜炎、霧視、突然の失明、ブドウ膜炎、網膜変化（血管炎／血栓症／滲出物／出血）</td><td>3</td><td>6</td></tr>
<tr><td>耳･鼻･咽頭病変</td><td>鼻出血／痂皮形成／鼻腔内潰瘍／肉芽腫、副鼻腔病変、声門下狭窄、伝音性難聴、感音性難聴</td><td>3</td><td>6</td></tr>
<tr><td>胸部</td><td>喘鳴、結節又は空洞、胸水／胸膜炎、浸潤影、気管内の偽腫瘍／潰瘍病変、大量喀血／肺胞出血、呼吸不全</td><td>3</td><td>6</td></tr>
<tr><td>心血管病変</td><td>脈拍消失、心弁膜症、心外膜炎、狭心痛、心筋症、うっ血性心不全</td><td>3</td><td>6</td></tr>
<tr><td>腹部</td><td>腹膜炎、血性下痢、虚血による腹痛</td><td>4</td><td>9</td></tr>
<tr><td>腎病変</td><td>高血圧（拡張期血圧＞95 mmHg）、蛋白尿（＞1＋又は＞0.2 g/日）、血尿（＞1＋又は＞10 赤血球/hpf）、SCr 上昇（≧1.4 mg/dL）、SCr 増加（＞30%）又は CCr 低下（＞25%）</td><td>6</td><td>12</td></tr>
<tr><td>神経系病変</td><td>頭痛、髄膜炎、器質性錯乱、痙攣、脳卒中、脊髄病変、脳神経麻痺、感覚性末梢神経障害、運動性多発性単神経炎</td><td>6</td><td>9</td></tr>
</table>
hpf : 400 倍強拡大 1 視野、SCr : 血清クレアチニン値、CCr : クレアチニンクリアランス
a) 4 週間以前より認められる場合
b) 4 週間以内に新たに出現した場合</td></tr>
<tr><td>EGPA の寛解（定義 1）</td><td>BVAS=0 かつ OCS の用量がプレドニゾロン換算で 4 mg/日以下の状態。</td></tr>
<tr><td>EGPA の寛解（定義 2）</td><td>BVAS=0 かつ OCS の用量がプレドニゾロン換算で 7.5 mg/日以下の状態。</td></tr>
<tr><td>EGPA の再燃</td><td>前回来院以降に、①～③のいずれかの特徴を示し、かつ（a）～（c）のいずれかを満たす疾患活動性の増悪又は持続が認められた場合。

① BVAS>0
② ACQ-6 スコアの悪化を伴う活動性の喘息症状又は徴候
③ 副鼻腔症状の質問表において 1 つ以上の悪化を伴う活動性の鼻疾患又は副鼻腔疾患

（a）OCS の増量（プレドニゾロン換算で 4 mg/日超）
（b）免疫抑制剤の増量又は追加
（c）EGPA 悪化に関連する入院</td></tr>
</table>

以上

審査報告（2）

平成 30 年 4 月 9 日

申請品目

［販　売　名］　ヌーカラ皮下注用 100 mg
［一　般　名］　メポリズマブ（遺伝子組換え）
［申　請　者］　グラクソ・スミスクライン株式会社
［申請年月日］　平成 29 年 9 月 27 日

［略語等一覧］
別記のとおり。

1.　審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け　20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1　有効性、安全性及び用法・用量について

専門協議において、審査報告（1）に記載した本剤の有効性、安全性及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.2　臨床的位置付け及び効能・効果について

専門協議において、審査報告（1）に記載した本剤の臨床的位置付け及び効能・効果に関する機構の判断は専門委員から概ね支持されるとともに、以下の意見が出された。

- 原則として、本剤は OCS と併用して用いられる医薬品と思われるが、審査報告（1）の「7.R.5　効能・効果について」の項に記載された＜効能・効果に関連する使用上の注意＞では、OCS から本剤に切り換えての使用を注意喚起しているように解釈される懸念がある。
- 臨床試験において、腎臓、心血管等の重要臓器病変を持つ EGPA 患者、疾患活動性の高い EGPA 患者に対する本剤の有効性及び安全性の情報が得られていないことに留意する必要がある。

機構は、専門協議での議論及び既存の医薬品における注意喚起の事例等を踏まえ、効能・効果に関連する使用上の注意において、以下の注意喚起をするとともに、本剤の投与対象を選択するための情報を十分に臨床現場に提供するよう申請者に指示し、申請者は対応する旨を回答した。

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞
1. 気管支喘息
（中略）
2. 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症
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。

（下線部追加）

1.2　医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）に記載した製造販売後の安全対策に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の意見が出された。

- 適応疾患の治療に精通している医師のもとで使用すること等、現行と同様の安全対策が必要である。
- 検討例数が限られていること、EGPA 患者では、気管支喘息患者とは異なり OCS 及び免疫抑制剤と併用される可能性が高いことから、製造販売後調査において情報を早期に蓄積し、得られた結果を迅速かつ適切に臨床現場に情報提供することが重要である。
- 製造販売後調査において、本剤投与後に継続的な病態の改善を認めた患者における本剤投与の継続状況や疾患の経過等について追加情報が得られた場合は、必要な対応を図る必要がある。

機構は、審査報告（1）の「7.R.7　製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議での議論等を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 15 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 16 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、これらの事項を検討可能な製造販売後の調査等の実施を申請者に指示した。

表 15　医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・アナフィラキシー等の過敏症	・免疫原性 ・感染症 ・悪性腫瘍	・該当なし
有効性に関する検討事項		
・使用実態下における有効性 a) ・長期投与後に中止した場合の効果の持続性 a)		

a) 気管支喘息に対する検討事項

表 16　医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査（EGPA） ・特定使用成績調査（気管支喘息） ・特定使用成績調査（EGPA） ・製造販売後臨床試験（気管支喘息）	・市販直後調査による情報提供（EGPA） ・医療関係者向け資材（適応患者の選択）の作成と提供（気管支喘息）

下線部：今回追加

申請者は、主な検討内容について、以下のとおり説明した。

表 17 のとおり、既存治療で効果不十分な EGPA 患者を対象として、本剤が投与された症例のデータが一定数（目標症例数 300 例）集積されるまでの間は、投与症例全例を対象に観察期間を 2 年間とする特定使用成績調査を実施し、使用実態下での本剤の安全性及び有効性について検討する。また、症状改善により本剤投与が中止された症例について、可能な限り追跡し、安全性及び有効性について情報収集する。また、国内外での臨床使用において本剤投与との関連が否定できないアナフィラキシーの副作用報告があることを踏まえ、医薬品リスク管理計画において、重要な潜在的リスクとしていた「アナフィ

ラキシー等の過敏症」を重要な特定されたリスクに変更し（表 15 は変更後の内容のみを記載）、添付文書等で注意喚起を行うこととした。

表 17　特定使用成績調査（EGPA）計画の骨子（案）

目　　的	長期使用実態下における長期の安全性及び有効性に関する情報収集、評価
調査方法	全例調査方式
対象患者	既存治療で効果不十分な EGPA 患者
観察期間	2 年間
予定症例数	300 例（安全性解析対象として）
主な調査項目	・安全性検討事項：アナフィラキシー等の過敏症、感染症、悪性腫瘍 ・患者背景（体重、年齢、疾患活動性、罹病期間、前治療歴、既往歴・合併症等） ・本剤の投与状況 ・併用薬剤、併用療法 ・OCS の使用状況 ・臨床検査 ・有害事象 ・有効性

機構は、これらの対応を了承し、収集された情報については、医療関係者等に対して適切かつ速やかに情報提供する必要があると考える。

2.　総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本剤は本申請に係る効能・効果で希少疾病用医薬品に指定されていることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は 10 年間と設定することが適切と判断する。

［効能・効果］

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）

<u>既存治療で効果不十分な</u>好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

（申請時より下線部追加）

［用法・用量］

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 100 mg 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 300 mg を ~~100 mg ずつ 3 ヵ所に分けて、~~4 週間ごとに皮下に注射する。

（申請時より取消線部削除）

［承 認 条 件］

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。
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蓄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。

以上

［略語等一覧］

略語	英語	日本語
ACQ	Asthma control questionnaire	喘息コントロールに関するアンケート
ANCA	Anti-neutrophil cytoplasmic antibody	抗好中球細胞質抗体
BVAS	Birmingham vasculitis activity score	バーミンガム血管炎活動性スコア
EGPA	Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症
IL-5	Interleukin-5	インターロイキン-5
ITT	Intention-to-treat	－
OCS	Oral corticosteroid	経口ステロイド薬
機構	－	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン	－	ANCA関連血管炎診療ガイドライン2017　厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）難治性血管炎に関する調査研究班／難治性腎疾患に関する調査研究班／びまん性肺疾患に関する調査研究班　編
本剤	－	ヌーカラ皮下注用100 mg
本薬	－	メポリズマブ（遺伝子組換え）