

ヌーカラ皮下注用 100mg に係る 医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はグラクソ・スミスクライン株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

グラクソ・スミスクライン株式会社

ヌーカラ皮下注用 100mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ヌーカラ皮下注用100mg	有効成分	メポリズマブ (遺伝子組換え)
製造販売業者	グラクソ・スミスクライン株式会社	薬効分類	87229
提出年月		平成28年4月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
該当なし		アナフィラキシー等の過敏症	3	該当なし	
		免疫原性	4		
		感染症	4		
		悪性腫瘍	6		
1.2. 有効性に関する検討事項					
使用実態下における有効性	7頁	長期投与後に中止した場合の効果の持続性	7頁		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要		頁
通常の医薬品安全性監視活動		
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）	8	
追加の医薬品安全性監視活動		
市販直後調査	8	
特定使用成績調査	8	
製造販売後臨床試験	9	
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁
特定使用成績調査	11	
製造販売後臨床試験	11	

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要		頁
通常のリスク最小化活動		
添付文書による情報提供	12	
追加のリスク最小化活動		
市販直後調査	12	
医療関係者向け資材（適応患者の選択）の作成と提供	12	

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

平成 28 年 4 月 15 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都渋谷区千駄ヶ谷 4 丁目 6 番 15 号

氏名：グラクソ・スミスクライン株式会社

代表取締役社長 フィリップ・フォシェ 印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2016年3月28日	薬効分類	87229
再審査期間	8年間	承認番号	22800AMX00404000
国際誕生日	2015年11月4日		
販売名	ヌーカラ皮下注用 100mg		
有効成分	メポリズマブ（遺伝子組換え）		
含量及び剤型	1バイアル中にメポリズマブ（遺伝子組換え）を 144mg 含有する凍結乾燥注射剤		
用法及び用量	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。		
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）		
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。		
備考			

変更の履歴

前回提出日：

該当せず

変更内容の概要：

該当せず

変更理由：

該当せず

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1. 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
該当なし	
重要な潜在的リスク	
アナフィラキシー等の過敏症	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>重症喘息患者を対象としたプラセボ対照臨床試験（Placebo-controlled Severe Asthma Studies : PCSA 試験）である MEA112997 試験、MEA115588 試験及び MEA115575 試験の併合解析データにおいて、アレルギー反応／過敏症を発現した被験者の割合は、プラセボ群 2%（7/412 例）、本剤 100 mg 皮下投与群 1%（3/263 例）、本剤 75 mg 静脈内投与群 1%（4/344 例）であり、全て非重篤な事象であった。また、MEA115661 試験と MEA115666 試験の 2 つのオープンラベル延長試験（Open-label Extension Severe Asthma Studies : OLE 試験）を併合解析したデータにおいて、アレルギー反応／過敏症を発現した被験者の割合は、1%未満（9/998 例）であり、本剤の最終投与から 3 日後に発現した、本剤との因果関係が否定できない重篤な過敏症が 1 例報告されている。</p> <p>以上を踏まえ、アナフィラキシー等の過敏症を重篤な潜在的リスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">● 通常の医薬品安全性監視活動● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none">1. 市販直後調査2. 特定使用成績調査3. 製造販売後臨床試験 <p>【選択理由】</p> <p>販売開始後早期から使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、必要な安全対策を迅速に行うため市販直後調査を実施する。また、使用実態下における発現状況を確認するため特定使用成績調査を実施する。更に、製造販売後臨床試験の実施下においても、当該副作用発現状況を把握する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">● 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none">1. 添付文書の「その他の副作用」の項への記載 <ul style="list-style-type: none">● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none">1. 市販直後調査

	<p>【選択理由】</p> <p>市販直後調査において、販売開始早期における当該副作用発現状況を医療関係者へ提供し、副作用等の被害を最小化する。</p>
免疫原性	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤はヒト化抗 IL-5 モノクローナル抗体であることから、免疫応答により抗メポリズマブ抗体が産生される可能性があり、本剤を投与した患者で抗メポリズマブ抗体が産生された場合、2回目以降の投与で本剤の有効性が減少する、あるいはアナフィラキシー反応等の副作用発現が増加する可能性がある。</p> <p>本剤の臨床試験において、少なくとも1回以上本剤 100 mg を皮下投与された被験者の 6% (15/260 例) に抗メポリズマブ抗体が認められた。抗体産生はほとんど一過性であり、抗体価は低かった。また、本剤 100 mg を皮下投与された被験者 1 例に中和抗体が認められた。</p> <p>抗メポリズマブ抗体陽性を示す被験者において、本剤の血中濃度が減少する傾向は認められておらず、抗体価と好酸球数の変動に関連は認められなかった。</p> <p>本剤の臨床試験において、重篤な有害事象及びアレルギー反応の発現率は、本剤投与群の抗体陽性の被験者と抗体陰性の被験者でも同程度であり、抗体産生の安全性・有効性への影響は不明であるため潜在的リスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <p>1. 製造販売後臨床試験</p> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後臨床試験の実施下において、当該副作用発現状況を把握する。また、抗メポリズマブ抗体を測定し、情報収集する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>なし</p> <p>【選択理由】</p> <p>現状、特記すべき注意喚起内容はなく、新たな情報が得られたら検討することが適切であると考えた。</p>
感染症	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>IL-5 及び／又は好酸球が欠乏したマウス、並びに抗 IL-5 抗体を投与した野生型マウスでは、寄生虫感染の制御能力の低下は認められなかった。また、サル又はヒトにおいて、T 細胞活性化、CD4/CD8 サブタイプの分布や Th1/Th2 サイトカインのパター</p>

ン、B細胞、NK細胞、又は $\gamma\delta$ 型T細胞など、リンパ球の免疫表現型分類に本薬に関連する影響は認められなかった。しかしながら、一般に好酸球は寄生虫感染に対する宿主防御に関与すると考えられており、臨床薬理試験において本剤投与により循環血中好酸球数減少が認められている。

PCSA試験において、感染症を発現した被験者の割合は、プラセボ群 58% (239/412例)、本剤 100mg 皮下投与群 52% (36/263例)、本剤 75mg 静脈内投与群 61%(209/344例)であり、本剤群とプラセボ群との間に大きな差は認められなかった。本剤 250 mg 静脈内投与群で1例敗血症性ショックによる死亡が認められたが、急性膵炎に続発したものであり、本剤との因果関係は否定された。死亡例を除く重篤な感染症の発現率にも差は認められなかった。プラセボ群に対する本剤投与併合群 (100 mg 皮下投与群及び 75 mg 静脈内投与群) の重篤な感染症の発現率を Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 法で算出した相対リスクは 0.80 (95%CI : 0.39-1.65) であった。なお、本剤 100 mg 皮下投与群と本剤 75 mg 静脈内投与群の全身曝露量は同等であるため、この2群を併合し相対リスクを評価した。

本剤の投与により重症喘息患者に感染症発症のリスクは示唆されていないが、長期的に IL-5 及び血中好酸球数を抑制することによる免疫系への影響は明確でなく、臨床試験における使用経験も限られていることから重要な潜在的リスクとして設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 市販直後調査
 2. 特定使用成績調査
 3. 製造販売後臨床試験

【選択理由】

販売開始後早期から使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、必要な安全対策を迅速に行うため市販直後調査を実施する。また、使用実態下における発現状況を確認するために特定使用成績調査を実施する。更に、製造販売後臨床試験の実施下においても、当該副作用発現状況を把握する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動
 1. 添付文書の「重要な基本的注意」及び「その他の副作用」の項への記載
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 市販直後調査

【選択理由】

市販直後調査において、販売開始早期における当該副作用発現状況を医療関係者へ提供し、副作用等の被害を最小化する。

悪性腫瘍	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>PCSA 試験において悪性腫瘍を発現した被験者の割合は、プラセボ群で 1%未満 (3/412 例)、本剤 75 mg 静脈内投与群及び本剤 250 mg 静脈内投与群で各 1%未満 (1/344 例、1/152 例) であった。なお、悪性腫瘍による死亡例は認められなかった。プラセボ群に対する 100 mg 皮下投与群及び 75 mg 静脈内投与群の本剤投与併合群における、悪性腫瘍の発現率を CMH 法で算出した相対リスクは 0.33 (95%CI : 0.04-3.05) であった。</p> <p>OLE 試験において、悪性腫瘍は 4 例 (乳癌 2 例、胃癌及び前立腺癌が各 1 例) で報告された (中間解析時)。</p> <p>本剤の非臨床試験からがん原性を示唆する結果は認められておらず、本剤による悪性腫瘍の発現リスクは示唆されていないが、本剤が免疫調節作用を有することより潜在的リスクに設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査 2. 特定使用成績調査 3. 製造販売後臨床試験 <p>【選択理由】</p> <p>販売開始後早期から使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、必要な安全対策を迅速に行うため市販直後調査を実施する。また、使用実態下における発現状況を確認するために特定使用成績調査を実施する。更に、製造販売後臨床試験の実施下においても、当該副作用発現状況を把握する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>なし</p> <p>【選択理由】</p> <p>現状、特記すべき注意喚起内容はなく、新たな情報が得られたら検討することが適切であると考えた。</p>
重要な不足情報	
該当なし	

1.2. 有効性に関する検討事項

使用実態下における有効性	
有効性に関する検討事項とした理由：	使用実態下における重症喘息患者に対する有効性に関する情報収集を行うため。
有効性に関する調査・試験の名称：	特定使用成績調査
調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：	使用実態下における有効性の検討を目的とし、長期の安全性に関する評価とともに、有効性に関する情報も収集する。
長期投与後に中止した場合の効果の持続性	
有効性に関する検討事項とした理由：	喘息管理ガイドラインは、患者の最小有効治療を見出すために、コントロールが達成された後に治療のステップダウンを行うよう推奨している。したがって、長期投与後に中止した場合の本剤の効果の持続期間について理解することは引き続き重要である。
有効性に関する調査・試験の名称：	製造販売後臨床試験
調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：	本剤長期投与（最低3年以上）を受けている重症喘息患者が、継続してベネフィットを得るために本剤による維持療法が必要かどうかを検討する。

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）	
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	
	実施期間：販売開始から6ヵ月間 評価、報告の予定期間：調査終了から2ヵ月以内
特定使用成績調査	
	<p>【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</p> <p>【目的】 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</p> <p>【実施計画案】 実施期間：2017年1月～2022年9月（5年9ヵ月） 目標症例数：1,000例（登録） 実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は1年間。悪性腫瘍の発現について検討するため、観察期間終了後（本剤投与を中止・終了した場合は投与中止・終了後）2年間追跡調査を実施する。 重点調査事項：アナフィラキシー等の過敏症、感染症、悪性腫瘍</p> <p>【実施計画の根拠】 第Ⅲ相国際共同試験（385例）において1例に発現した副作用の発現頻度は0.26%である。治験時に確認されなかった未知の副作用を含めて、発現率0.26%以上の副作用を90%の確率で少なくとも1例検出できる症例数は885例であることから、脱落例を考慮して1,000例とした。 なお、重要な潜在的リスクであるアナフィラキシー等の過敏症に含まれるアレルギー反応／過敏症の発現率は、PCSA試験においては1.14%（3/263例）であった。閾値となる発現率を1.2%とすると、仮に真のリスクが閾値の2倍以上存在した場合に閾値1.2%に対する検出力が80%以上となるよう推定精度を担保した上で製造販売後調査における発現率を確認するためには、827例の安全性解析対象症例が必要となることから、1,000例の調査において検討が可能であると考え。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 安全性定期報告時 <p>安全性情報について包括的な検討を行うため。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 再審査申請時

	<p>回収された全ての調査票データの固定が終わった段階で得られた集計結果に基づき、最終報告書を作成・提出する。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> • アナフィラキシー等の過敏症について、本剤による副作用としての発現割合、リスク要因が明確になった場合には、必要に応じて添付文書や資材の改訂要否を検討する。 • 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 • 新たな安全性検討事項が認められた場合には、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。
製造販売後臨床試験	
	<p>【試験の概要】</p> <p>製造販売承認までに実施される重症喘息患者を対象とした本剤の長期投与試験に組み入れられた被験者を対象に、本剤を中止したときの有効性、安全性及び忍容性を検討する多施設共同プラセボ対照二重盲検並行群間試験を、製造販売後臨床試験として本剤の承認取得後速やかに実施する。</p> <p>【安全性検討事項】</p> <p>アナフィラキシー等の過敏症、免疫原性、感染症、悪性腫瘍</p> <p>【目的】</p> <p>本剤長期投与（最低3年以上）を受けている重症喘息患者が、継続してベネフィットを得るために本剤による維持療法が必要かどうかの検討及び安全性に関する情報収集・評価</p> <p>【実施計画案】</p> <p>実施時期：2016年4月～2018年11月</p> <p>試験デザイン：52週、2群、無作為化、二重盲検、並行群間比較、多施設共同国際試験（17ヵ国参加予定）</p> <p>本剤長期投与（最低3年以上）を受けている重症喘息患者が、継続してベネフィットを得るために本剤による維持療法が必要かどうかを検討する。1年間にわたる本剤の継続投与をプラセボと比較することによって、重症喘息患者における本剤を3年以上投与後に中止した後の治療効果を評価するようデザインされている。</p> <p>治験期間を通じて救済薬（サルタノール）は使用可能である。また喘息増悪時には、二重盲検期を中止した上で本剤の投与継続が可能である。その場合、被験者の症状に併せて任意に使用している喘息治療薬の用量変更、並びに現在承認されているその他の喘息治療薬の追加が可能である。</p> <p>主要評価項目は臨床的に重要な喘息増悪の初回発現までの期間と設定する。</p> <p>目標症例数：本剤継続群及び本剤中止群として各群150例、計300例（日本では計約20</p>

例を組み入れ予定)

【実施計画の根拠】

用法・用量は、本剤の承認予定用法・用量に従い設定した。本試験では、既に実施されている長期投与試験（MEA115666 又は 201312 試験）の被験者を組み入れる。日本人の被験者は 201312 試験に参加している。無作為化する被験者を 300 例（各群 150 例）とした場合、本剤中止後に臨床的に重要な喘息増悪が発生する被験者の割合が 52.5%、本剤投与を継続している被験者で 40%である場合、統計的有意性が検出できると推定される。

日本人の被験者に関しては、前試験（201312 試験）の症例で移行可能例が 24 例であるため、計約 20 例を組み入れ予定症例数とした。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

最終報告書提出時

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に以下の内容を含めた医薬品リスク計画書の見直しを行う。

新たな安全性検討事項が認められた場合には、リスク最小化策の策定要否について新たな検討を行う。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

特定使用成績調査	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項の特定使用成績調査を参照。
製造販売後臨床試験	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項の製造販売後臨床試験を参照。

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書による情報提供	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査	
	実施期間：販売開始から6ヵ月間 評価、報告の予定期間：調査終了から2ヵ月以内
医療関係者向け資材（適応患者の選択）の作成と提供	
	【目的】 本剤の適応患者の選択に際しては、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た上で、患者の血中好酸球数を考慮する必要があるため。 【具体的な方法】 <ul style="list-style-type: none">・納入時にMRが提供、説明し、資材の活用を依頼する。・企業ホームページに掲載する。 【医療機関への情報提供の時期】 本剤承認取得後、MRの情報提供活動開始と同時に資材の提供も開始する。

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成 予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始から 6ヵ月後	販売開始時より実施 予定	調査終了から 2ヵ月以内
特定使用成績調査	1,000 例	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	販売開始後に実施予定	・再審査申請時
製造販売後臨床試験	本剤継続投与群、 本剤中止群：各 150 例（計 300 例）日本は計約 20 例を予定。	最終報告書提出 時	承認取得後に実施予定	試験開始後の 約 3 年後（最終報告書作成）

5.2. 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・ 試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成 予定日
特定使用成績調査	1,000 例	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	販売開始後に実施予定	・再審査申請時
製造販売後臨床試験	本剤継続投与群、 本剤中止群：各 150 例（計 300 例）日本は計約 20 例を予定。	最終報告書提出 時	承認取得後に実施予定	試験開始後の 約 3 年後（最終報告書作成）

5.3. リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書による情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査	実施時期：販売開始から6ヵ月間	販売開始時より実施予定
医療関係者向け資材（適応患者の選択）の作成と提供	本剤承認取得後、MRの情報提供活動開始と同時に資材の提供も開始する。	MRの情報提供活動開始と同時に実施予定