

適応患者の選択

～ヌーカラをご使用いただくためのガイド～

気管支喘息用※

※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



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

NUCALA 
mepolizumab

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

ヒト化抗IL-5モノクローナル抗体

薬価基準収載

生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)

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

NUCALA solution for s.c. injection

NUCALA solution for s.c. injection for Pediatric メポリズマブ(遺伝子組換え)製剤

グラクソ・スミスクライン株式会社

NUCALA 
mepolizumab

目次

はじめに	3
ヌーカラの作用機序	4
投与患者の選択	5
■ ヌーカラの効能又は効果、用法及び用量	5
ヌーカラを処方する際の患者選択チェックシート	6
■ 投与前のチェック項目	6
臨床成績〈成人および12歳以上の小児〉	7
■ 喘息増悪の発現抑制：MENZA試験(日本人を含む海外データ)	7
■ 安全性：MENZA試験(日本人を含む海外データ)	8
■ 経口ステロイド薬の減量および喘息増悪の発現抑制：SIRIUS試験(海外データ)	9
■ 安全性：SIRIUS試験(海外データ)	10
好酸球数と喘息増悪の発現頻度〈成人および12歳以上の小児〉	11
■ 血中好酸球数別の喘息増悪発現頻度：MENZA試験(日本人を含む海外データ)	11
■ 血中好酸球数と喘息増悪発現率：MENZA試験(日本人を含む海外データ)	13
好酸球数と喘息増悪の発現頻度〈6歳以上12歳未満の小児〉	15
■ 血中好酸球数別の喘息増悪発現頻度： 小児重症喘息患者対象試験(日本人を含む海外データ)	15
■ 安全性：小児重症喘息患者対象試験(日本人を含む海外データ)	16
Q&A	17
試験概要	19
気管支喘息〈成人および12歳以上の小児〉	
■ MENZA試験(国際共同第Ⅲ相試験)(日本人を含む海外データ)	19
■ SIRIUS試験(海外第Ⅲ相試験)(海外データ)	21
小児気管支喘息〈6歳以上12歳未満の小児〉	
■ 小児重症喘息患者対象試験(国際共同第Ⅱ相試験)(日本人を含む海外データ)	23
ヌーカラ皮下注100mgペンの使い方	27
ヌーカラ皮下注100mgシリンジの使い方	33
小児用ヌーカラ皮下注40mgシリンジの使い方	39

はじめに

好酸球性の重症喘息の病態形成には、インターロイキン-5 (IL-5) が深く関与していると考えられています。IL-5は、ヘルパーT2 (Th2) 細胞、肥満細胞、好酸球、NK細胞などから産生され、ヒトにおいては主に好酸球に作用し、骨髄好酸球前駆細胞の分化成熟、好酸球遊走や活性化に寄与することがわかっています。また、気道の好酸球性炎症は喘息の増悪リスクと関連することを示すエビデンスも得られています。

ヌーカラは、英国グラクソ・スミスクライン社で開発された気管支喘息治療薬であり、血中および組織中好酸球を調節する主なサイトカインであるヒトIL-5に高い特異性および親和性で結合するヒト化モノクローナル抗体メポリズマブ (遺伝子組換え) (以下、メポリズマブ) 製剤です。

メポリズマブは、好酸球表面に発現するIL-5受容体の α 鎖にIL-5が結合するのを阻止し、IL-5のシグナル伝達を阻害して、好酸球の増殖、分化、浸潤、活性化および生存を抑制することにより、気管支喘息患者において増加している喀痰中および血中好酸球数が減少します。ヌーカラは、既存治療への上乗せ治療として、4週間ごとに1回、皮下投与することで、好酸球性の重症喘息*における増悪頻度が低下^{1),2)}し、全身性ステロイド薬の必要性を低減^{3),4)}することが期待できます。

本使用ガイドでは、ヌーカラをご使用いただくために、投与患者の選択、臨床成績、好酸球数と喘息増悪の発現頻度、使用方法等について解説しています。ヌーカラの使用にあたっては、最新の電子添文、製品情報概要および本使用ガイドを熟読のうえ、特徴や注意事項を十分ご理解いただき、安全にご使用いただきますようお願いいたします。

1) ヌーカラ皮下注用100mg (気管支喘息) 承認時評価資料: MEA115588試験

2) Ortega HG et al: N Engl J Med 2014; 371 (13), 1198-1207

3) ヌーカラ皮下注用100mg (気管支喘息) 承認時評価資料: MEA115575試験

4) Bel EH et al: N Engl J Med 2014; 371 (13), 1189-1197

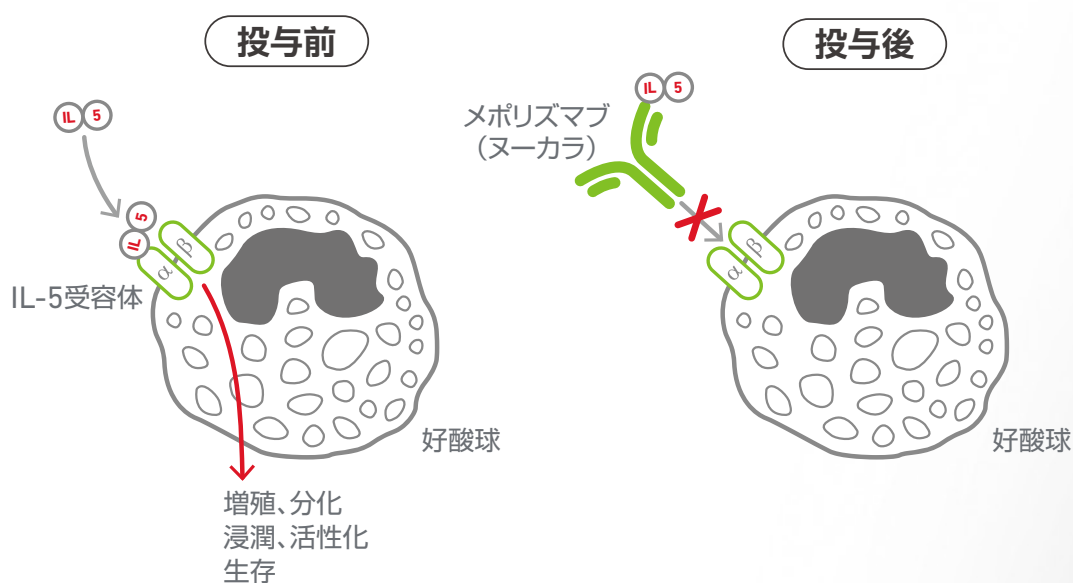
2)、4) 利益相反: 著者にグラクソ・スミスクライン (株) の社員4名が含まれた。また、本試験に関わる費用はグラクソ・スミスクライン (株) が負担した。

ヌーカラの作用機序

メポリズマブは、IL-5の生物活性を阻害するヒト化モノクローナル抗体です。¹⁾

メポリズマブは、好酸球表面に発現するIL-5受容体 α 鎖へのIL-5結合を阻止します。これにより、IL-5のシグナル伝達を阻害して、好酸球の増殖、分化、浸潤、活性化および生存を抑制することにより、気管支喘息患者において増加している喀痰中および血中好酸球数が減少します。^{1)~4)}

■ 作用機序



1) ヌーカラ皮下注用100mg(気管支喘息)承認時評価資料：薬効薬理(メポリズマブの特徴・作用機序)

2) Garcia G et al : Eur Respir Rev 2013;22(129), 251-257

3) Kouro T, Takatsu K : Int Immunol 2009;21(12), 1303-1309

4) Ortega HG et al : Eur Respir J 2014;44(1), 239-241

より作図

4)利益相反：著者にグラクソ・スミスクライン(株)の社員4名が含まれた。

投与患者の選択

■ ヌーカラの効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果

〔ヌーカラ皮下注100mgペン、ヌーカラ皮下注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
- 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（既存治療で効果不十分な患者に限る）^{注）}

〔小児用ヌーカラ皮下注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）

注）最適使用推進ガイドライン対象

効能又は効果に関連する注意

〈気管支喘息〉

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。
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。
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〉

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。

〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

5. 本剤は全身性ステロイド薬、手術等ではコントロールが不十分な患者に用いること。

用法及び用量

〈気管支喘息〉

〔ヌーカラ皮下注100mgペン、ヌーカラ皮下注100mgシリンジ〕

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。

〔小児用ヌーカラ皮下注40mgシリンジ〕

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。

〈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。

〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

通常、成人にはメポリズマブ（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。

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〉

1. 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。

〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

2. 本剤による治療反応は、通常投与開始から24週までには得られる。24週までに治療反応が得られない場合は、漫然と投与を続けないよう注意すること。

〔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 製品電子添文 2024年10月改訂（第7版）〕

ヌーカラを処方する際の患者選択チェックシート

■ 投与前のチェック項目

1. 現在の治療状況

☐

高用量吸入ステロイド薬^{※1,※2}に加えて複数の抗喘息薬を併用している

※1 喘息予防・管理ガイドライン2024

※2 小児気管支喘息 治療・管理ガイドライン2023

2. 現在の喘息コントロール状況

☐

喘息増悪をきたす患者

全身性ステロイド薬の投与等が必要な喘息増悪を発現した患者（過去12ヵ月間に2回以上を目安とする）および/または全身性ステロイド薬を連用している

7、10ページ参照

3. 血中好酸球数の確認

☐

国際共同第Ⅲ相試験(MENSA試験)¹⁾では、組入れ時もしくは投与開始時における血中好酸球数が多いほど、増悪発現抑制効果が大きい傾向が認められています。投与前の血中好酸球数が少ない患者では十分な効果が得られない可能性があるため、適応患者を選択される際には、血中好酸球数を確認してください。

なお、血中好酸球数は測定時間や測定日によって変動する可能性があるため注意が必要です。日内変動については日中の変動は比較的小さいものの、夜間に高値を示すことが報告されています。²⁾

また、MENSA試験において、組入れ時に血中好酸球数150cells/ μ L以上を満たした患者の15.9%は投与開始時には150cells/ μ L未満であり、日間でも一定の変動が認められます。

11～15ページ参照

利益相反: 著者にグラクソ・スミスクライン(株)の社員4名が含まれた。また、本試験に関わる費用はグラクソ・スミスクライン(株)が負担した。
1) Ortega HG et al: N Engl J Med 2014; 371(13), 1198-1207
2) Sennels HP et al: Scand J Clin Lab Invest 2011; 71(7), 532-541

すべての項目に ☒ がついたら、ヌーカラの投与をご検討ください。

臨床成績〈成人および12歳以上の小児〉

開発中に投与経路および投与量を変更したため、承認外の用法及び用量を含む成績を掲載しています。

■ 喘息増悪の発現抑制：MENSA試験（日本人を含む海外データ）

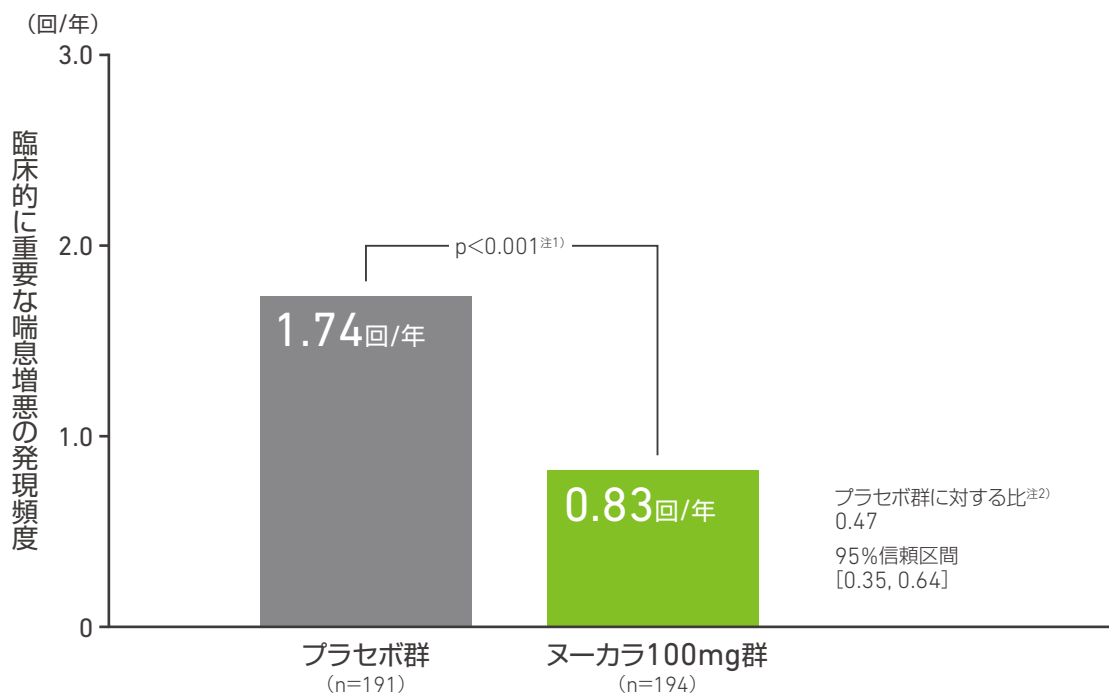
●試験概要については、19、20ページをご参照ください。

臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度 [主要評価項目] [検証的解析結果]

32週間における臨床的に重要な喘息増悪*の発現頻度は、ヌーカラ100mg群0.83回/年、プラセボ群1.74回/年であり、プラセボ群に対するヌーカラ100mg群の優越性が検証された($p < 0.001$ 、一般化線形モデル^{注1)})。

※ 全身性ステロイド薬の投与および/または入院、および/または救急外来の受診を要する喘息の悪化

32週間における臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度(Modified ITT集団)



注1) 投与群、地理的地域、ベースライン時の経口ステロイド薬による維持療法(ある vs. なし)、試験開始前1年間における喘息増悪の発現頻度およびFEV₁の予測値に対する割合を共変量とし、負の2項確率分布を仮定した一般化線形モデル

注2) ヌーカラ100mg群/プラセボ群

◆日本では、メボリスマブ75mg 静脈内投与は未承認のためデータは掲載していません。

[ヌーカラ皮下注用100mg(気管支喘息)承認時評価資料：MEA115588試験]

[Ortega HG et al : N Engl J Med 2014;371(13), 1198-1207]

利益相反：著者にグラクソ・スミスクライン(株)の社員4名が含まれた。また、本試験に関わる費用はグラクソ・スミスクライン(株)が負担した。

国際共同第Ⅲ相試験(MENSA試験)における対象患者(日本人を含む海外データ)

高用量の吸入ステロイド薬およびその他の長期管理薬を併用しているにもかかわらず喘息増悪をきたす12歳以上の重症喘息患者576例(日本人50例を含む)

- ・ 血中好酸球数が試験開始時(Visit 1)に150cells/ μ L以上の患者、またはVisit 1前12ヵ月間に300cells/ μ L以上が認められた患者
- ・ Visit 1前12ヵ月間に全身性ステロイド薬の投与を必要とする喘息増悪が2回以上みられた患者
- ・ Visit 1に気道狭窄が確認された患者[18歳以上:気管支拡張薬投与前のFEV₁値が予測値の80%未満、12～17歳:気管支拡張薬投与前のFEV₁値が予測値の90%未満またはFEV₁/FVC比0.8未満]

●試験概要については、19、20ページをご参照ください。

■ 安全性：MENSA試験(日本人を含む海外データ)

●試験概要については、19、20ページをご参照ください。

副作用発現状況

副作用の発現率は、ヌーカラ100mg群20% (39/194例)、メポリズマブ75mg群17% (33/191例)、プラセボ群16% (30/191例)であった。主な副作用は、注射部位反応(各14例7%、4例2%、6例3%)、頭痛(各8例4%、7例4%、4例2%)、および疲労(各4例2%、2例1%、3例2%)であった。重篤な副作用はヌーカラ100mg群に帯状疱疹1例、プラセボ群にてんかん1例が発現した。投与中止に至った副作用はプラセボ群にてんかん1例が発現した。死亡は、プラセボ群で1例(交通事故)に認められたが、交通事故が試験薬剤により引き起こされたという因果関係はなかった。

◆日本では、メポリズマブ75mg静脈内投与は未承認です。

[ヌーカラ皮下注用100mg(気管支喘息)承認時評価資料：MEA115588試験]

[Ortega HG et al：N Engl J Med 2014;371(13), 1198-1207]

利益相反：著者にグラクソ・スミスクライン(株)の社員4名が含まれた。また、本試験に関わる費用はグラクソ・スミスクライン(株)が負担した。

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

〈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。

5.3 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。

臨床成績〈成人および12歳以上の小児〉

■ 経口ステロイド薬の減量および喘息増悪の発現抑制：SIRIUS試験（海外データ）

●試験概要については、21、22ページをご参照ください。

①経口ステロイド薬の減量率：カテゴリー別（ITT集団）

【主要評価項目】

【検証的解析結果】

維持期間中（20～24週）における経口ステロイド薬のベースラインからの減量率において、プラセボ群に対するヌーカラ100mg群の優越性が検証された（ $p=0.008$ 、比例オッズモデル^{注1）}）。

	プラセボ群	ヌーカラ100mg群	
症例数	66	69	
ベースライン時の 用量に対する減量率 [症例数(%)]	90%以上、100%以下	7(11)	16(23)
	75%以上、90%未満	5(8)	12(17)
	50%以上、75%未満	10(15)	9(13)
	0%超、50%未満	7(11)	7(10)
	経口ステロイド薬の減量なし、喘息症状 コントロール不良、または試験薬の投与 中止	37(56)	25(36)
プラセボ群に対するオッズ比[95%信頼区間] p値 ^{注)}	—	2.39[1.25, 4.56] p=0.008 ^{注)}	

注1) 投与群、地理的地域、ベースライン時の経口ステロイド薬使用期間（5年未満または5年以上）およびベースライン時の経口ステロイド薬用量（最適化された用量）を共変量とした比例オッズモデル（順序ロジスティック回帰分析）

[ヌーカラ皮下注用100mg（気管支喘息）承認時評価資料：MEA115575試験]

[Bel EH et al：N Engl J Med 2014；371（13）, 1189-1197]

利益相反：著者にグラクソ・スミスクライン（株）の社員4名が含まれた。また、本試験に関わる費用はグラクソ・スミスクライン（株）が負担した。

海外第Ⅲ相試験（SIRIUS試験）における対象患者（海外データ）

12歳以上の重症喘息患者135例

- ・試験開始時（Visit 1）前6ヵ月間に全身性ステロイド薬（prednisone換算5.0～35mg/日）および高用量の吸入ステロイド薬 [18歳以上：フルチカゾンプロピオン酸エステル（FP）換算880μg/日以上[#]、12～17歳：FP換算440μg/日以上[#]] による維持療法を継続的に受けている患者
 - ・ステロイド薬による維持療法に併用して、3ヵ月以上にわたり追加の長期管理薬を使用している患者、または過去12ヵ月間に連続3ヵ月以上にわたり追加の長期管理薬を使用し効果不十分である患者
 - ・血中好酸球数がVisit 1～3に150cells/μL以上の患者、またはVisit 3の12ヵ月以内に300cells/μL以上が認められた患者
- [#]本邦におけるフルチカゾンプロピオン酸エステルの用法及び用量は、成人には通常200μg/日、最大投与量800μg/日です。小児には通常100μg/日、最大投与量200μg/日です。

●試験概要については、21、22ページをご参照ください。

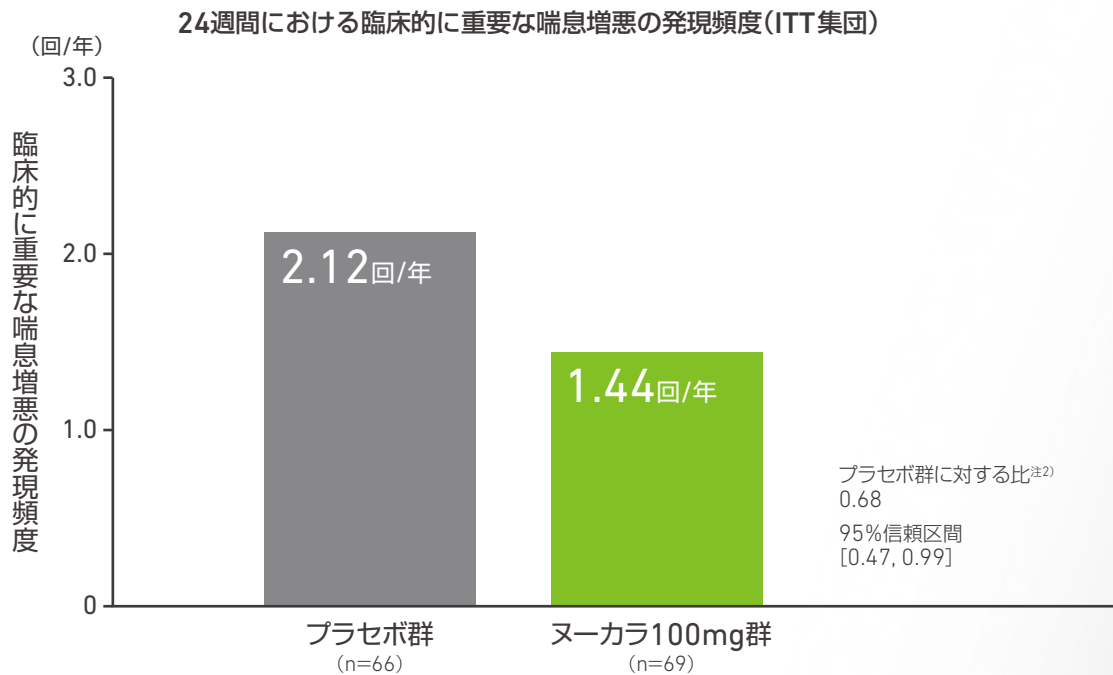
8. 重要な基本的注意（抜粋）

- 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。

②臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度 その他の評価項目

24週間における臨床的に重要な喘息増悪*の発現頻度は、ヌーカラ100mg群1.44回/年、プラセボ群2.12回/年であった(一般化線形モデル^{注1)})。

※ 全身性ステロイド薬の投与および/または入院、および/または救急外来の受診を要する喘息の悪化



注1) 投与群、地理的地域、ベースライン時の経口ステロイド薬使用期間(5年未満または5年以上)およびベースライン時の経口ステロイド薬用量(最適化された用量)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) ヌーカラ100mg群/プラセボ群

[ヌーカラ皮下注用100mg(気管支喘息)承認時評価資料: MEA115575試験]

[Bel EH et al: N Engl J Med 2014;371(13), 1189-1197より改変]

利益相反: 著者にグラクソ・スミスクライン(株)の社員4名が含まれた。また、本試験に関わる費用はグラクソ・スミスクライン(株)が負担した。

安全性: SIRIUS試験(海外データ)

●試験概要については、21、22ページをご参照ください。

副作用発現状況

副作用の発現率は、ヌーカラ100mg群30%(21/69例)、プラセボ群18%(12/66例)であった。主な副作用(いずれかの群で3例以上に発現)は、頭痛(各5例7%、3例5%)、悪心(各2例3%、3例5%)および注射部位反応(各3例4%、2例3%)であった。重篤な副作用の発現は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、ヌーカラ100mg群で蕁麻疹、左脚ブロック、注射部位反応の3例、プラセボ群で重篤な有害事象(胃腸出血1例、前立腺癌1例)および血管浮腫の3例に発現した。死亡は、プラセボ群で1例(胃腸出血および誤嚥)に認められたが、試験薬剤との因果関係はなかった。

[ヌーカラ皮下注用100mg(気管支喘息)承認時評価資料: MEA115575試験]

[Bel EH et al: N Engl J Med 2014;371(13), 1189-1197]

利益相反: 著者にグラクソ・スミスクライン(株)の社員4名が含まれた。また、本試験に関わる費用はグラクソ・スミスクライン(株)が負担した。

好酸球数と喘息増悪の発現頻度〈成人および12歳以上の小児〉

■ 血中好酸球数別の喘息増悪発現頻度：MENSA試験（日本人を含む海外データ）

主要評価項目：サブグループ解析

●試験概要については、19、20ページをご参照ください。

組入れ時（投与開始1～6週間前）および投与開始時における血中好酸球数別にみた、32週間における喘息増悪*の発現頻度のプラセボ群に対する比は、以下のとおりであった。

※ 全身性ステロイド薬の投与および／または入院、および／または救急外来の受診を要する喘息の悪化

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32週間における喘息増悪の発現頻度

		ヌーカラ100mg群 (194例)	プラセボ群 (191例)
150cells/ μ L未満	症例数	35	21
	喘息増悪の発現頻度(回/年) ^{注1)}	1.20	1.31
	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]	
150cells/ μ L以上、 300cells/ μ L未満	症例数	49	59
	喘息増悪の発現頻度(回/年) ^{注1)}	0.62	1.28
	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]	
300cells/ μ L以上、 500cells/ μ L未満	症例数	45	48
	喘息増悪の発現頻度(回/年) ^{注1)}	0.78	1.63
	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]	
500cells/ μ L以上	症例数	61	60
	喘息増悪の発現頻度(回/年) ^{注1)}	0.47	2.26
	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および試験開始前1年間における喘息増悪の発現頻度を共変量とし、負の2項確率分布を仮定した一般化線形モデル

注2) ヌーカラ100mg群/プラセボ群

◆日本では、メボリスマブ75mg静脈内投与は未承認のためデータは掲載していません。

[ヌーカラ皮下注用100mg(気管支喘息)承認時評価資料：MEA115588試験]

※ MENSA試験の安全性については8ページをご参照ください。

国際共同第Ⅲ相試験(MENSA試験)における対象患者(日本人を含む海外データ)

高用量の吸入ステロイド薬およびその他の長期管理薬を併用しているにもかかわらず喘息増悪をきたす12歳以上の重症喘息患者576例(日本人50例を含む)

- ・ 血中好酸球数が試験開始時(Visit 1)に150cells/ μ L以上の患者、またはVisit 1前12ヵ月間に300cells/ μ L以上が認められた患者
- ・ Visit 1前12ヵ月間に全身性ステロイド薬の投与を必要とする喘息増悪が2回以上みられた患者
- ・ Visit 1に気道狭窄が確認された患者[18歳以上：気管支拡張薬投与前のFEV₁値が予測値の80%未満、12～17歳：気管支拡張薬投与前のFEV₁値が予測値の90%未満またはFEV₁/FVC比0.8未満]

●試験概要については、19、20ページをご参照ください。

投与開始時における血中好酸球数別の32週間における喘息増悪の発現頻度

		ヌーカラ100mg群 (194例)	プラセボ群 (191例)
150cells/ μ L未満	症例数	39	32
	喘息増悪の発現頻度(回/年) ^{注1)}	1.15	1.92
	プラセボ群に対する比 ^{注2)} [95%信頼区間 ^{注1)}]	0.60 [0.32, 1.13]	
150cells/ μ L以上、 300cells/ μ L未満	症例数	53	51
	喘息増悪の発現頻度(回/年) ^{注1)}	0.67	1.02
	プラセボ群に対する比 ^{注2)} [95%信頼区間 ^{注1)}]	0.66 [0.34, 1.29]	
300cells/ μ L以上、 500cells/ μ L未満	症例数	34	40
	喘息増悪の発現頻度(回/年) ^{注1)}	0.80	1.66
	プラセボ群に対する比 ^{注2)} [95%信頼区間 ^{注1)}]	0.48 [0.23, 1.00]	
500cells/ μ L以上	症例数	66	66
	喘息増悪の発現頻度(回/年) ^{注1)}	0.54	2.11
	プラセボ群に対する比 ^{注2)} [95%信頼区間 ^{注1)}]	0.25 [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および試験開始前1年間における喘息増悪の発現頻度を共変量とし、負の2項確率分布を仮定した一般化線形モデル

注2) ヌーカラ100mg群/プラセボ群

◆日本では、メポリズマブ75mg 静脈内投与は未承認のためデータは掲載していません。

[ヌーカラ皮下注用100mg(気管支喘息)承認時評価資料: MEA115588試験]

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

〈気管支喘息〉

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。

好酸球数と喘息増悪の発現頻度〈成人および12歳以上の小児〉

■ 血中好酸球数と喘息増悪発現率：MENSA試験（日本人を含む海外データ）

主要評価項目：サブグループ解析

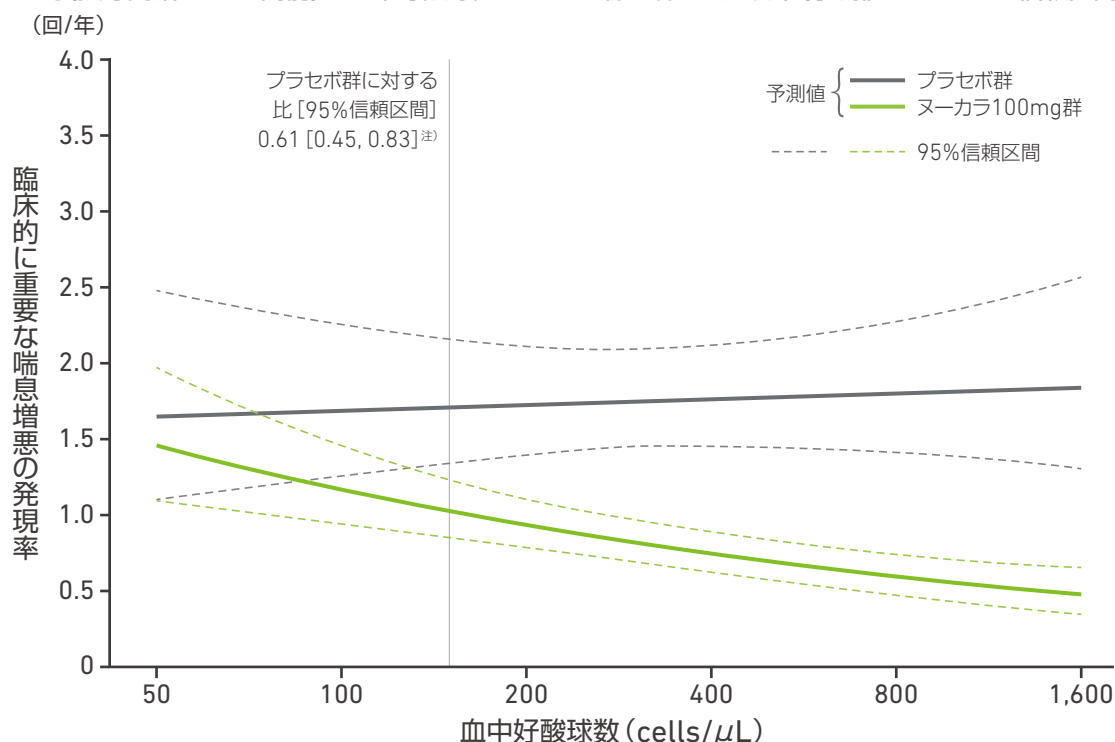
Post-hoc解析

●試験概要については、19、20ページをご参照ください。

組入れ時（投与開始1～6週間前）および投与開始時の血中好酸球数に基づく喘息増悪※の発現率は、血中好酸球数150cells/ μ Lをカットオフ値にするとプラセボ群とヌーカラ100mg群の比[95%信頼区間]は、組入れ時で0.61 [0.45, 0.83]^{※)}となり、投与開始時で0.61 [0.45, 0.82]^{※)}となった。喘息増悪の発現率の予測値は、ベースライン時の経口ステロイドの使用および投与開始前1年間の喘息増悪回数の頻度に基づき算出した。

※ 全身性ステロイド薬の投与および／または入院、および／または救急外来の受診を要する喘息の悪化

組入れ時（投与開始1～6週間前）の血中好酸球数に基づく喘息増悪の発現率（予測値および95%信頼区間）



◆日本では、メボリスマブ75mg 静脈内投与は未承認のためデータは掲載していません。

※ MENSA試験の安全性については8ページをご参照ください。

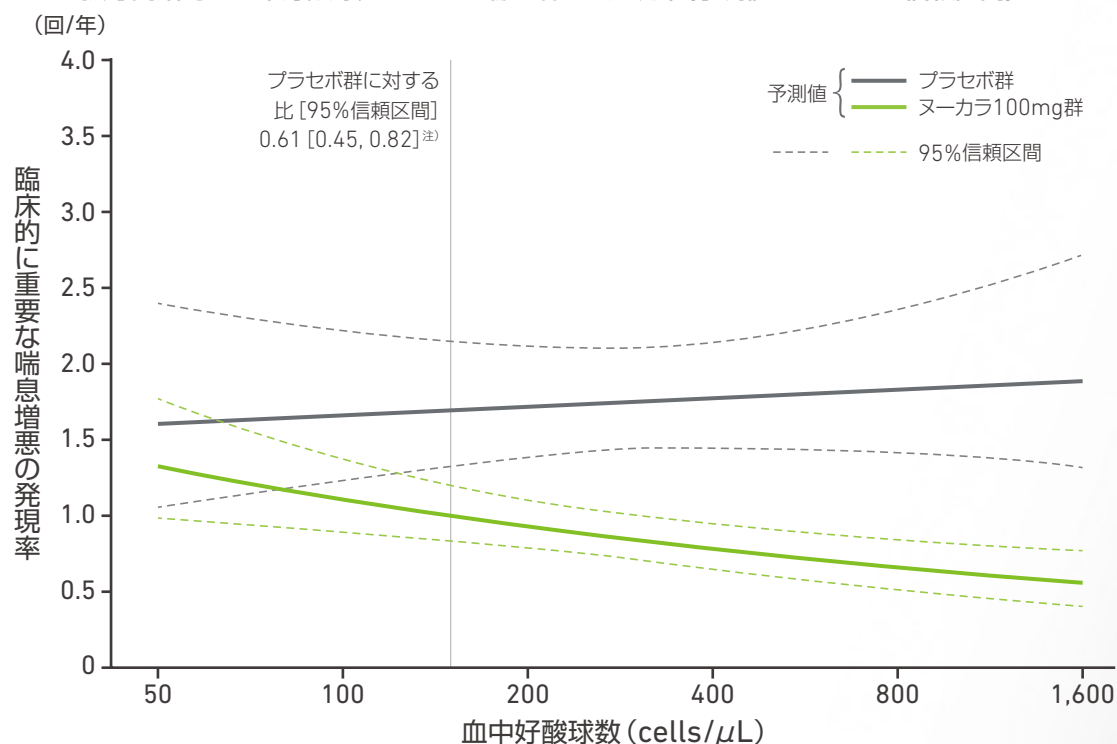
国際共同第Ⅲ相試験（MENSA試験）における対象患者（日本人を含む海外データ）

高用量の吸入ステロイド薬およびその他の長期管理薬を併用しているにもかかわらず喘息増悪をきたす12歳以上の重症喘息患者576例（日本人50例を含む）

- ・ 血中好酸球数が試験開始時（Visit 1）に150cells/ μ L以上の患者、またはVisit 1前12ヵ月間に300cells/ μ L以上が認められた患者
- ・ Visit 1前12ヵ月間に全身性ステロイド薬の投与を必要とする喘息増悪が2回以上みられた患者
- ・ Visit 1に気道狭窄が確認された患者 [18歳以上：気管支拡張薬投与前のFEV₁値が予測値の80%未満、12～17歳：気管支拡張薬投与前のFEV₁値が予測値の90%未満またはFEV₁/FVC比0.8未満]

●試験概要については、19、20ページをご参照ください。

投与開始時の血中好酸球数に基づく喘息増悪の発現率(予測値および95%信頼区間)



注) 投与群、ベースラインの経口ステロイド使用の有無、地域、試験組み入れ12カ月前に認められた喘息増悪の発現回数(2回、3回、4回以上)、血中好酸球数および投与群と血中好酸球数との交互作用を説明変数とし、観察期間(対数)をオフセット変数とした負の二項分布モデルを用いた解析。血中好酸球数は投与開始時または組み入れ時(投与開始1～6週間前)の値を用いた。

◆日本では、メポリズマブ75mg 静脈内投与は未承認のためデータは掲載していません。

[ノーカラ皮下注用100mg(気管支喘息)承認時評価資料: MEA115588試験]

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

〈気管支喘息〉

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。

好酸球数と喘息増悪の発現頻度〈6歳以上12歳未満の小児〉

一部承認外の用法及び用量が含まれる成績を掲載しています。

■ 血中好酸球数別の喘息増悪発現頻度：小児重症喘息患者対象試験（日本人を含む海外データ）

探索的評価項目：サブグループ解析

Post-hoc解析

●試験概要については、23～26ページをご参照ください。

投与開始時の血中好酸球数によるサブグループ解析の結果を以下に示す。血中好酸球数が多い小児患者では、少ない小児患者と比較して喘息増悪*の発現頻度が低い傾向を示し、成人および12歳以上の小児患者と同様の傾向が示唆された。

※ 全身性ステロイド薬による治療、入院、または救急外来の受診を必要とする喘息症状の悪化

投与開始時における血中好酸球数別の52週間における喘息増悪の発現頻度（Part B）

		ヌーカラ投与群全体（30例） ^{注1)}
150cells/ μ L未満	症例数	6
	喘息増悪の発現頻度（回/年）	1.93
	95%信頼区間	0.61, 6.10
150cells/ μ L以上、 300cells/ μ L未満	症例数	6
	喘息増悪の発現頻度（回/年）	0.84
	95%信頼区間	0.16, 4.41
300cells/ μ L以上、 500cells/ μ L未満	症例数	5
	喘息増悪の発現頻度（回/年）	0.40
	95%信頼区間	0.04, 3.55
500cells/ μ L以上	症例数	13
	喘息増悪の発現頻度（回/年）	1.15
	95%信頼区間	0.64, 2.08

◆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です。

注1)ヌーカラ40mg群、ヌーカラ100mg群およびヌーカラ40/100mg群^{注2)}の合計

注2)Visit 9に体重40kg未満に割り当てられた患者で、Visit 10以降の受診日に体重40kg以上であれば、40/100mg群とした。

〔ヌーカラ皮下注用100mg（小児気管支喘息）承認時評価資料：200363試験〕

国際共同第Ⅱ相試験（小児重症喘息患者対象試験）における対象患者（日本人を含む海外データ）

Part A：治療期間12週間、後観察期間8週間

好酸球性炎症を伴う6～11歳の小児重症喘息患者36例（日本人7例を含む）

- ・試験開始時（Visit 1）の12ヵ月以上に各地域の喘息ガイドラインの定義に基づき重症喘息と診断された患者
- ・血中好酸球数がVisit 1に150cells/ μ L以上の患者、またはVisit 1前12ヵ月間に300cells/ μ L以上が認められた患者
- ・Visit 1前12ヵ月間に吸入ステロイド薬による定期的な治療（フルチカゾンプロピオン酸エステル200 μ g/日超または同等換算1日量）を必要とした患者
- ・Visit 2前3ヵ月以上にわたり追加の長期管理薬を使用、または過去12ヵ月間に連続3ヵ月以上にわたり追加の長期管理薬を使用し効果不十分であった患者
- ・Visit 1またはVisit 2のいずれかにおいて持続的気道狭窄が確認された患者〔気管支拡張薬投与前のFEV₁が予測値の110%未満、またはFEV₁/FVC比0.8未満〕
- ・Visit 1前12ヵ月間に、吸入ステロイド薬を使用しているにもかかわらず、全身性ステロイド薬の投与を必要とする喘息増悪が2回以上みられた患者。維持療法として経口ステロイド薬を使用していた患者においては、喘息増悪時のステロイド薬の投与量が維持療法で使用していた用量の2倍以上を必要とした

Part B：治療期間52週間、後観察期間8週間

Part Aを完了し、Part Bの適格性基準を満たした患者30例（日本人7例を含む）

- ・Part Aにおいてヌーカラの3回の投与をすべて受け、かつVisit 8を含むすべての評価を完了した患者
- ・試験責任医師によるベネフィット・リスク評価においてヌーカラの投与継続が支持された患者

●試験概要については、23～26ページをご参照ください。

■ 安全性：小児重症喘息患者対象試験（日本人を含む海外データ）

●試験概要については、23～26ページをご参照ください。

副作用発現状況

Part A：治療期間12週間における安全性（Part A 安全性解析対象集団）副次評価項目

副作用の発現率は、ヌーカラ40mg群27%（7/26例）、ヌーカラ100mg群30%（3/10例）、ヌーカラ投与群全体で28%（10/36例）であった。主な副作用は、注射部位反応（各5例19%、0例、5例14%）、頭痛（各2例8%、2例20%、4例11%）、浮動性めまい、悪心、疼痛および発疹（各2例8%、0例、2例6%）、喘鳴（各1例4%、1例10%、2例6%）であった。重篤な副作用は、ヌーカラ40mg群に2例認められた。その内訳は、背部痛、胸痛、浮動性めまい、頭痛、悪心および疼痛（同一の1例）、および喘息（別の1例）であった。試験中止または試験薬剤投与中止に至った副作用は、ヌーカラ40mg群の1例（喘息）に認められた。Part Aにおいて死亡は認められなかった。

Part B：治療期間52週間における安全性（Part B 安全性解析対象集団）主要評価項目

副作用の発現率は、ヌーカラ40mg群25%（4/16例）、ヌーカラ100mg群30%（3/10例）、ヌーカラ投与群全体で27%（8/30例）であった。主な副作用は、頭痛（各2例13%、2例20%、4例13%）、上腹部痛（各2例13%、1例10%、3例10%）、発熱（各1例6%、1例10%、2例7%）であった。ヌーカラ40/100mg^注群は高血糖（1/4例25%）が認められた。重篤な有害事象は、ヌーカラ投与群全体で7例（23%）に9件認められた（ヌーカラ40mg群4例、ヌーカラ100mg群2例、ヌーカラ40/100mg^注群1例）。その内訳は、ヌーカラ40mg群で喘息2例、アナフィラキシーショックおよび鼻出血が各1例、ヌーカラ100mg群で喘息2例、肺炎1例、ヌーカラ40/100mg^注群で喘息1例であった。試験薬剤と因果関係のある重篤な有害事象は認められなかった。Part Bにおいて、試験中止または試験薬剤投与中止に至った有害事象は認められなかった。また、死亡は認められなかった。

◆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です。

注) Visit 9に体重40kg未満に割り当てられた患者で、Visit 10以降の受診日に体重40kg以上であれば、40/100mg群とした。

Part A 安全性解析対象集団：Part Aにおいてヌーカラが1回以上投与されたすべての患者集団

Part B 安全性解析対象集団：Part Bにおいてヌーカラが1回以上投与されたすべての患者集団

[ヌーカラ皮下注用100mg（小児気管支喘息）承認時評価資料：200363試験]

5. 効能又は効果に関連する注意（抜粋）

〈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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意（抜粋）

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。

Q&A

Q₁ ヌーカラの投与前の血中好酸球数に目安はありますか。

A₁ ①投与前の血中好酸球数が150cells/ μ L以上
または
②投与開始前12ヵ月間に300cells/ μ L以上
を目安にしてください。

.....

Q₂ 吸入することができないため吸入ステロイド薬を使用していない患者に投与できますか。

A₂ 原則として、投与はできません。
高用量吸入ステロイド薬とその他の長期管理薬を併用していることがヌーカラ投与の前提となっています。

.....

Q₃ 小児にも投与できますか。

A₃ 6歳以上12歳未満の小児気管支喘息には、小児用ヌーカラ皮下注40mgシリンジを用いて、1回40mgを4週間ごとに皮下投与できます。
12歳以上の小児気管支喘息には、ヌーカラ皮下注100mgペン/シリンジを用いて、1回100mgを4週間ごとに皮下投与できます。
なお、気管支喘息においては、ヌーカラ皮下注100mgペン/シリンジおよび小児用ヌーカラ皮下注40mgシリンジによる6歳未満の小児等を対象とした臨床試験は行われていません。

Q₄ 高齢者にも投与できますか。

A₄ 高齢者では一般的に生理機能が低下しているので慎重に投与してください。

.....

Q₅ ヌーカラの投与により呼吸機能は改善しますか。

A₅ 本剤は気管支拡張薬ではなく、好酸球を低減させることによる喘息増悪の発現抑制効果を主眼に開発されており、呼吸機能の改善を目的として使用する薬剤ではありません。

試験概要

気管支喘息〈成人および12歳以上の小児〉

■ MENSA試験 国際共同第Ⅲ相試験(MEA115588試験) 喘息増悪評価試験(日本人を含む海外データ)(検証試験)

[ヌーカラ皮下注用100mg(気管支喘息)承認時評価資料: MEA115588試験]

[Ortega HG et al: N Engl J Med 2014;371(13), 1198-1207]

利益相反: 著者にグラクソ・スミスクライン(株)の社員4名が含まれた。また、本試験に関わる費用はグラクソ・スミスクライン(株)が負担した。

目的: 成人および青少年のコントロール不良な重症喘息患者を対象として、4週間間隔でヌーカラ100mg皮下投与またはメポリズマブ75mg静脈内投与したときの有効性を、臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度を指標にプラセボに対する優越性を検証する。

対象: 高用量の吸入ステロイド薬およびその他の長期管理薬を併用しているにもかかわらず喘息増悪をきたす12歳以上の重症喘息患者576例(日本人50例を含む)

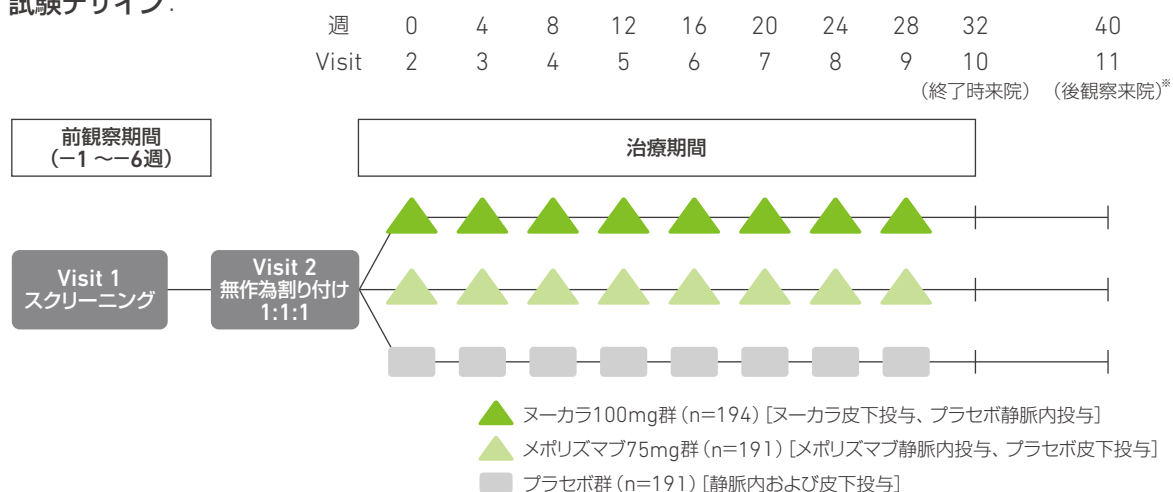
- ・ 血中好酸球数が試験開始時(Visit 1)に150cells/ μ L以上の患者、またはVisit 1前12ヵ月間に300cells/ μ L以上が認められた患者
- ・ Visit 1前12ヵ月間に全身性ステロイド薬の投与を必要とする喘息増悪が2回以上みられた患者
- ・ Visit 1に気道狭窄が確認された患者[18歳以上: 気管支拡張薬投与前のFEV₁値が予測値の80%未満、12~17歳: 気管支拡張薬投与前のFEV₁値が予測値の90%未満またはFEV₁/FVC比0.8未満]

方法: 多施設共同、無作為化、プラセボ対照、ダブルダミー、二重盲検、並行群間比較試験。

ヌーカラ100mg群(皮下)、メポリズマブ75mg群(静脈内^注)またはプラセボ群(皮下および静脈内)に無作為に割り付け、それぞれ投与開始(0週)から4週間ごとに計8回(0~28週)投与した。なお、本試験参加までの維持療法は継続した。

注) 海外で実施された臨床試験MEA114092試験から、メポリズマブ75mg静脈内投与はメポリズマブ100mg皮下投与に相当する。日本では、メポリズマブ75mg静脈内投与は未承認。

試験デザイン:



※ 治療期間完了後に非盲検延長試験に移行しなかった患者のみ実施

評価項目: 有効性評価項目

〈主要評価項目〉

- ・ 32週間における臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度[検証的解析項目]

臨床的に重要な喘息増悪:

全身性ステロイド薬の投与および/または入院、および/または救急外来の受診を要する喘息の悪化

全身性ステロイド薬の投与:

静注または経口ステロイド薬を3日以上投与した場合あるいは1回以上筋肉内投与をした場合。全身性ステロイド薬による維持療法を受けている患者については、維持投与量の2倍以上の投与量が3日以上必要となった場合。

〈副次評価項目〉

- ・32週間における入院(気管内挿管およびICU入室を含む)または救急外来の受診を要する喘息増悪の発現頻度
- ・32週間における入院を要する喘息増悪の発現頻度
- ・32週時における気管支拡張薬投与前のFEV₁値のベースラインからの平均変化量
- ・32週時における呼吸器疾患に関する質問票(St. George's Respiratory Questionnaire: SGRQ)スコアのベースラインからの平均変化量

〈その他の評価項目〉

- ・32週時における喘息コントロールに関するアンケート(Asthma Control Questionnaire-5: ACQ-5)スコアのベースラインからの平均変化量
- ・朝のピークフロー値のベースラインからの平均変化量、等

安全性評価項目

- ・32週間の治療期間に報告された全身性反応(アレルギー反応/過敏症および非アレルギー反応)および局所性反応を含む有害事象
- ・32週間の治療期間における血液学的および血液生化学的パラメータ
- ・バイタルサイン(収縮期および拡張期の血圧、並びに脈拍数)のベースラインからの変化量
- ・12誘導心電図: QTc(F)およびBazettの補正式により補正したQT間隔[QTc(B)]のベースラインからの平均変化量および最大変化量

薬物動態評価項目

- ・メボリズマブの血漿中濃度

薬力学評価項目

- ・血中好酸球数の推移

*各評価項目のベースライン値は、Visit 2における投与前評価時の値とした。当該値が欠測していた場合は、Visit 1(スクリーニング)で記録された値をベースライン値として用いた。

解析計画: 試験薬が1回以上投与された被験者で構成される集団(Modified ITT集団)を解析対象とした。試験全体の有意水準は、片側2.5%(両側5%の有意水準)となるようデザインした。投与群間の比較並びに主要評価項目および副次評価項目の多重性は、閉検定手順を用いて調整した。すなわち、投与群間の多重比較(ヌーカラ100mg群とプラセボ群の比較、メボリズマブ75mg群とプラセボ群の比較)についてはHochberg法により、評価項目間の多重性については階層型のGatekeeping法により調整した。主要評価項目、①～④の順に階層が設定されたステップダウン法および上位の評価項目において2つの対比較がいずれも統計学的に有意となった場合にのみ下位の評価項目へ移行した。

有効性の統計学的仮説検定の階層構造

▼ヌーカラ100mg群とプラセボ群の比較、およびメボリズマブ75mg群とプラセボ群の比較

主要評価項目

32週間における臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度[検証的解析項目]

副次評価項目

①32週間における入院(気管内挿管およびICU入室を含む)または救急外来の受診を要する喘息増悪の発現頻度

②32週間における入院を要する喘息増悪の発現頻度

③32週時における気管支拡張薬投与前のFEV₁値のベースラインからの平均変化量

④32週時におけるSt. George's Respiratory Questionnaire(SGRQ)スコアのベースラインからの平均変化量

有効性の主要評価項目は、負の2項確率分布に従うと仮定し、一般化線形モデルを用いて解析した。このモデルには、投与群、地理的地域、ベースライン時の経口ステロイド薬による維持療法(ある vs. なし)、試験開始前1年間における喘息増悪の発現頻度(順序変数として)およびFEV₁の予測値に対する割合を共変量として含めた。なお、主要評価項目について、組入れ時(投与開始1～6週間前)または投与開始時における血中好酸球数別のサブグループ解析を実施することを事前に規定した。なお、組み入れ時(投与開始1～6週間前)または投与開始時における血中好酸球数に基づく臨床的に重要な喘息増悪の発現率の予測に関する解析はPost-hoc解析である。

注) 海外で実施された臨床試験MEA114092試験から、メボリズマブ75mg静脈内投与はメボリズマブ100mg皮下投与に相当する。日本では、メボリズマブ75mg静脈内投与は未承認。

試験概要

気管支喘息〈成人および12歳以上の小児〉

■ SIRIUS試験 海外第Ⅲ相試験(MEA115575試験) 経口ステロイド薬減量試験(海外データ)(検証試験)

[ヌーカラ皮下注用100mg(気管支喘息)承認時評価資料: MEA115575試験]

[Bel EH et al: N Engl J Med 2014;371(13), 1189-1197]

利益相反: 著者にグラクソ・スミスクライン(株)の社員4名が含まれた。また、本試験に関わる費用はグラクソ・スミスクライン(株)が負担した。

目的: 経口ステロイド薬投与中の重症喘息患者を対象に、維持療法としての経口ステロイド薬用量の減量効果に関して、ヌーカラ併用療法のプラセボに対する優越性を検証する。

対象: 12歳以上の重症喘息患者135例

- ・試験開始時(Visit 1)前6ヵ月間に全身性ステロイド薬(prednisone換算5.0~35mg/日)および高用量の吸入ステロイド薬[18歳以上:フルチカゾンプロピオン酸エステル(FP)換算880 μ g/日以上^{※1}、12~17歳:FP換算440 μ g/日以上^{※1}]による維持療法を継続的に受けている患者
- ・ステロイド薬による維持療法に併用して、3ヵ月以上にわたり追加の長期管理薬を使用している患者、または過去12ヵ月間に連続3ヵ月以上にわたり追加の長期管理薬を使用し効果不十分である患者
- ・血中好酸球数がVisit 1~3に150cells/ μ L以上の患者、またはVisit 3の12ヵ月以内に300cells/ μ L以上が認められた患者

※1 本邦におけるフルチカゾンプロピオン酸エステルの用法及び用量は、成人には通常200 μ g/日、最大投与量800 μ g/日です。
小児には通常100 μ g/日、最大投与量200 μ g/日です。

方法: 多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験。

最適化期間(-3~8週)において、経口ステロイド薬の用量を有効最低用量に調節した後、ヌーカラ100mg群またはプラセボ群に無作為に割り付け、それぞれ投与開始(0週)から4週間ごとに計6回(0~20週)皮下投与した。経口ステロイド薬減量期間(4~20週)において4週間ごとに経口ステロイド薬の減量を評価し、規定の減量スケジュールに従って減量を行った。下表に示す条件に該当した場合は減量を行わなかった。

本試験の最後の維持期間(20~24週)では、経口ステロイド薬の用量調節を行わず、経口ステロイド薬用量を維持した。なお、本試験期間中は、現行の喘息管理治療薬の併用を継続した。

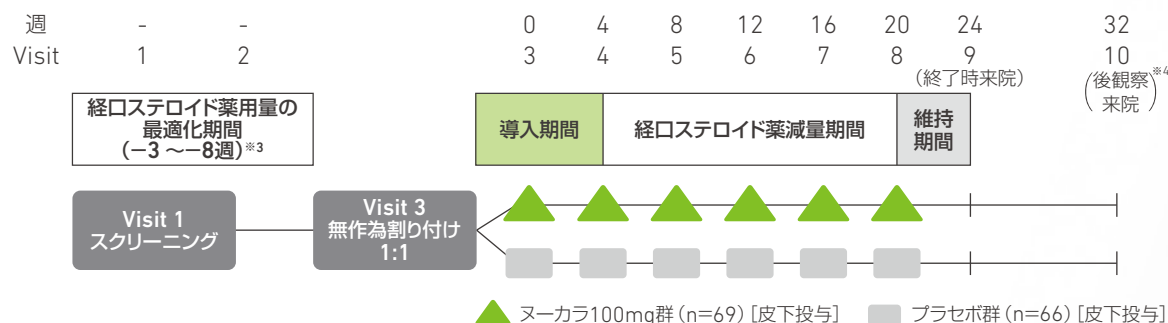
経口ステロイド薬の減量を実施しない条件

判定基準 ^{※2}	定義
1	朝の平均ピークフロー値が、ベースライン値の80%(安定限界値)を下回った場合
2	喘息症状による平均夜間覚醒回数(1晩当たりの回数)がベースライン期間と比較して50%超増加し、ベースライン平均値の150%超となった場合
3	直前の1週間に2日連続して、ベースラインの平均値と比較して1日4回以上の救済薬の使用を必要とした場合、または直前の1週間に最低1日12回以上の救済薬の使用を必要とした場合
4	直前1ヵ月間の評価期間と比較して、ACQ-5スコアが0.5以上上昇した場合
5	副腎機能不全の症状が発現した場合

※2 ベースラインにおける朝のピークフロー値、1晩当たりの夜間覚醒回数および1日当たりの救済薬の使用回数は、無作為化割り付け日(Visit 3)の前の電子日記に入力された7項目から得られた情報を基に算出した。

* 各評価項目のベースライン値は、Visit 3(無作為割り付け時)の投与前評価で得られた値とした。当該値が欠測していた場合は、Visit 2またはVisit 1で記録された値をベースライン値として用いた。

試験デザイン:



※3 経口ステロイド薬用量の最適化期間中に喘息の増悪が起こった患者については10週間に延長

※4 維持期間完了後に非盲検延長試験に移行しなかった患者のみ実施

評価項目: 有効性評価項目

〈主要評価項目〉

- ・維持期間中(20〜24週)に喘息コントロールを維持した状態での経口ステロイド薬の減量率(ベースラインとの比較) [検証的解析項目]: 「90%以上、100%以下」、「75%以上、90%未満」、「50%以上、75%未満」、「0%超、50%未満」、「経口ステロイド薬の減量なし、20〜24週に喘息コントロール不良、または試験薬の投与中止」

〈副次評価項目〉

- ・維持期間中(20〜24週)における経口ステロイド薬の1日投与量がベースライン時に比べ50%以上減量した患者の割合
- ・維持期間中(20〜24週)における経口ステロイド薬の1日投与量が5mg以下に減量した患者の割合
- ・維持期間中(20〜24週)における経口ステロイド薬の用量が0mgとなった患者の割合
- ・維持期間中(20〜24週)における経口ステロイド薬の1日投与量のベースラインからの減量率の中央値

〈その他の評価項目〉

- ・24週間における臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度
- ・24週時における呼吸器疾患に関する質問票(St. George's Respiratory Questionnaire: SGRQ)スコアのベースラインからの平均変化量
- ・24週時における喘息コントロールに関するアンケート(Asthma Control Questionnaire-5: ACQ-5)スコアのベースラインからの平均変化量、等

安全性評価項目

- ・全身性反応(アレルギー反応/過敏症および非アレルギー反応)および局所性反応
- ・経口ステロイド薬維持療法の長期使用に伴う特有の有害事象(毒性および離脱症状)
- ・血液学的および生化学的パラメータ
- ・バイタルサインおよび体重
- ・12誘導心電図

薬物動態評価項目

- ・プロスペクティブに選択したメボリズムの曝露量の共変量に関する母集団薬物動態解析

薬力学評価項目

- ・血中好酸球数の推移

解析計画: 試験薬が1回以上投与された被験者から構成された集団(ITT)を解析対象とした。有意水準は別の指定がない限り片側2.5%(両側5%の有意水準)で維持した。有効性の主要評価項目は比例オッズモデル(順序ロジスティック回帰分析)を用いて解析した。このモデルには経口ステロイド薬減量率に関する各カテゴリーの被験者数を、投与群、地理的地域、ベースライン時の経口ステロイド薬使用期間(<5年 vs. ≥5年)およびベースライン時の経口ステロイド薬用量(最適化された用量)を共変量として含めた。主要評価項目においてプラセボ群に対するヌーカラ100mg群の優越性を検証した。なお、有効性の副次評価項目の解析は多重性を調整していない。

試験概要

小児気管支喘息〈6歳以上12歳未満の小児〉

■ 小児重症喘息患者対象試験 国際共同第Ⅱ相試験(200363試験)(日本人を含む海外データ)

[ヌーカラ皮下注用100mg(小児気管支喘息)承認時評価資料:200363試験]

本試験は、4週間ごとにヌーカラを皮下投与した時の薬物動態および薬力学を検討する12週間の治療期間と8週間の後観察期間からなるPart Aと、Part Aに続き4週間ごとにヌーカラを皮下投与した時の長期安全性および薬力学を検討する52週間の治療期間からなるPart Bの2つのパートから構成される。

目 的: **Part A**

主要目的: 好酸球性炎症を伴う6～11歳の小児重症喘息患者を対象として、ヌーカラ40mgまたは100mgを4週間間隔で3回皮下投与した時の薬物動態および薬力学を評価する。

副次目的: 好酸球性炎症を伴う6～11歳の小児重症喘息患者を対象として、ヌーカラ40mgまたは100mgを4週間間隔で3回皮下投与した時のメボリズマブのクリアランスの体重補正値を成人と比較するとともに、喘息コントロールを評価し、安全性および忍容性を評価する。

Part B

主要目的: 好酸球性炎症を伴う6～11歳の小児重症喘息患者を対象として、ヌーカラを4週間間隔で13回皮下投与した時の長期(52週間)の安全性と忍容性を評価する。

副次目的: 好酸球性炎症を伴う6～11歳の小児重症喘息患者を対象として、ヌーカラを4週間間隔で13回皮下投与した時の薬力学の長期(52週間)持続性を評価する。

対 象: **Part A**

好酸球性炎症を伴う6～11歳の小児重症喘息患者36例(日本人7例を含む)

- ・ 試験開始時(Visit 1)の12ヵ月以上前に各地域の喘息ガイドラインの定義に基づき重症喘息と診断された患者
- ・ 血中好酸球数がVisit 1に150cells/ μ L以上の患者、またはVisit 1前12ヵ月間に300cells/ μ L以上が認められた患者
- ・ Visit 1前12ヵ月間に吸入ステロイド薬による定期的な治療(フルチカゾンプロピオン酸エステル200 μ g/日超または同等換算1日量)を必要とした患者
- ・ Visit 2前3ヵ月以上にわたり追加の長期管理薬を使用、または過去12ヵ月間に連続3ヵ月以上にわたり追加の長期管理薬を使用し効果不十分であった患者
- ・ Visit 1またはVisit 2のいずれかにおいて持続的気道狭窄が確認された患者[気管支拡張薬投与前のFEV₁が予測値の110%未満、またはFEV₁/FVC比0.8未満]
- ・ Visit 1前12ヵ月間に、吸入ステロイド薬を使用しているにもかかわらず、全身性ステロイド薬の投与を必要とする喘息増悪が2回以上みられた患者。維持療法として経口ステロイド薬を使用していた患者においては、喘息増悪時のステロイド薬の投与量が維持療法で使用していた用量の2倍以上を必要とした

Part B

Part Aを完了し、Part Bの適格性基準を満たした患者30例(日本人7例を含む)

- ・ Part Aにおいてヌーカラの3回の投与をすべて受け、かつVisit 8を含むすべての評価を完了した患者
- ・ 試験責任医師によるベネフィット・リスク評価においてヌーカラの投与継続が支持された患者

方 法: 多施設共同、オープンラベル、非対照試験。

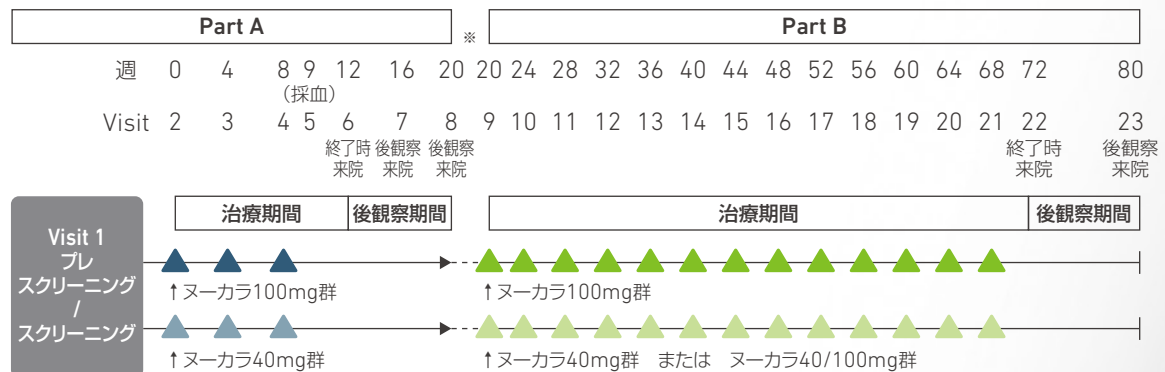
Part A

Visit 2(0週)の体重が40kg未満の患者に対してはヌーカラ40mg、40kg以上の患者に対してはヌーカラ100mgを、それぞれ投与開始(0週)から4週間ごとに計3回(0~8週)皮下投与した(治療期間は12週間)。なお、治療期間中、Visit 2の体重により決定したヌーカラの投与量は変更しなかった。

Part B

Part Aの後観察期間(Visit 8)終了後、Visit 9(20週)の体重が40kg未満の患者に対してはヌーカラ40mg、40kg以上の患者に対してはヌーカラ100mgを、それぞれ投与開始(20週)から4週間ごとに計13回(20~68週)皮下投与した(治療期間は52週間)。ただし、Visit 9の体重が40kg未満の患者については、以降の来院時に体重測定を毎回行い、40kgに達した場合は、それ以降は100mgを投与した。Visit 9の体重が40kg以上の患者については、以降すべて100mgを投与した。

試験デザイン:



※ 患者はPart Aの後観察期間(Visit 8)終了後にPart Bに移行可能。

- ▲ ヌーカラ40mg群 (n=26) [皮下投与: Visit 2(0週)の体重が40kg未満^{a)}]
- ▲ ヌーカラ100mg群 (n=10) [皮下投与: Visit 2(0週)の体重が40kg以上^{a)}]
- ▲ ヌーカラ40mg群 (n=16) またはヌーカラ40/100mg群 (n=4) [皮下投与: Visit 9(20週)の体重が40kg未満^{b)}]
- ▲ ヌーカラ100mg群 (n=10) [皮下投与: Visit 9(20週)の体重が40kg以上^{c)}]

a) 体重の変化にかかわらず、同じ用量を反復投与。

b) Visit 9以降の来院時に体重測定を毎回行い、体重40kgに達した場合、それ以降は100mg投与。

Visit 9にヌーカラ40mgの皮下投与を受けた20例のうち4例が治療期間中に体重40kg以上となったため、ヌーカラ100mgの皮下投与に切り替えた。

c) すべての投与来院で100mg投与。

◆ 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です。

試験概要

評価項目: **Part A**

〈主要評価項目〉

- ・メポリズマブのクリアランス、血漿中濃度-時間曲線下面積[AUC(0-inf)]、最高血漿中濃度(Cmax)および半減期($t_{1/2}$)の推定値(母集団薬物動態解析に基づく)
- ・12週時における血中好酸球数(絶対値)のベースラインからの変化量

〈副次評価項目〉

- ・メポリズマブのクリアランスの体重補正值(母集団薬物動態解析に基づく)
- ・4、8、12、16および20週時におけるぜんそくの管理に関するアンケート(Asthma Control Questionnaire-7: ACQ-7)スコアのベースラインからの変化量*
- ・4、8、12、16および20週時における小児喘息コントロールテスト(Childhood Asthma Control Test: C-ACT)スコアのベースラインからの変化量*
- ・有害事象
- ・臨床検査値
- ・バイタルサイン測定値
- ・免疫原性(抗メポリズマブ結合抗体陽性および中和抗体陽性)

〈探索的評価項目〉

- ・治療期間(0~12週)における喘息増悪の発現頻度*
- ・治療期間および後観察期間(0~20週)における喘息増悪の発現頻度*
- ・12週時におけるFEV₁のベースラインからの変化量*

Part B

〈主要評価項目〉

- ・有害事象
- ・臨床検査値
- ・バイタルサイン測定値
- ・免疫原性(抗メポリズマブ結合抗体陽性および中和抗体陽性)

〈副次評価項目〉

- ・32、44、56、68、72および80週時における血中好酸球数(絶対値)のベースラインからの変化量

〈探索的評価項目〉

- ・治療期間(20~72週)における喘息増悪の発現頻度*
- ・32、44、56、68、72および80週時におけるACQ-7スコアのベースラインからの変化量*
- ・32、44、56、68、72および80週時におけるC-ACTスコアのベースラインからの変化量*

※ 有効性評価項目

* 各評価項目のベースライン値は、Part AおよびPart Bのいずれにおいても、Part Aにおけるヌーカラの初回投与前に記録された最新の値とした。

解析計画: **Part A**

メボリズマブの血漿中薬物動態パラメータは、一部の分布パラメータを成人の値に固定した最新の母集団薬物動態モデルを用いて解析した。最終モデルの妥当性は、適合度プロット、シミュレーションおよび複数の統計学的検定を用いて評価した。

血中好酸球数については、12週時とベースラインとの比を要約した。また、対数変換スケールで12週時における血中好酸球数のベースラインからの変化量を要約した。

ACQ-7スコアおよびC-ACTスコアのベースラインからの変化量は、記述統計量を用いて要約した。有害事象、抗メボリズマブ抗体陽性の発現頻度、臨床検査項目およびバイタルサインの臨床的に重要な変化は、記述統計量を用いて要約した。有害事象は、ICH国際医薬用語集 (MedDRA) version 19.1を用いてコーディングした。

FEV₁のベースラインからの変化量は、投与群別に要約した。

喘息増悪は治療期間(0～12週)における発現回数を投与群別に要約した。また、治療期間と後観察期間(0～20週)に発現した喘息増悪の発現回数を投与群別に要約した。

Part B

有害事象、抗メボリズマブ抗体陽性の発現頻度、臨床検査項目およびバイタルサインの臨床的に重要な変化は、記述統計量を用いて要約した。有害事象は、MedDRA version 20.1を用いてコーディングした。

血中好酸球数は、各評価時点の絶対値を投与群別に要約した。また、各評価時点とベースラインとの比を投与群別に要約した。

治療期間(20～72週)に発現した喘息増悪の発現回数を投与群別に要約した。

ACQ-7スコアおよびC-ACTスコアは記述統計量を用いて要約した。

血中好酸球数別の喘息増悪発現頻度のサブグループ解析については事前規定していなかったが、承認申請時の照会事項への回答として当局に提出し評価された。

ヌーカラ皮下注100mgペンの使い方

本剤を適正にご使用いただくために、以下に記載された事項をお守りください。

- 重症喘息※および鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎⁺の患者に対しては1本、EGPA[#]患者に対しては3本を投与します。
- 気管支喘息では、成人および12歳以上の小児が投与対象です。
- 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎では、成人が投与対象です。
- 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)では、成人が投与対象です。

【ヌーカラ皮下注100mgペン】



【保存に関する注意】

- お薬の入ったペンは箱のまま必ず冷蔵庫で保存してください(冷凍しないでください)。
- 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日以内に使用してください。
- 直射日光の当たる場所や高温多湿の場所に置かないでください。

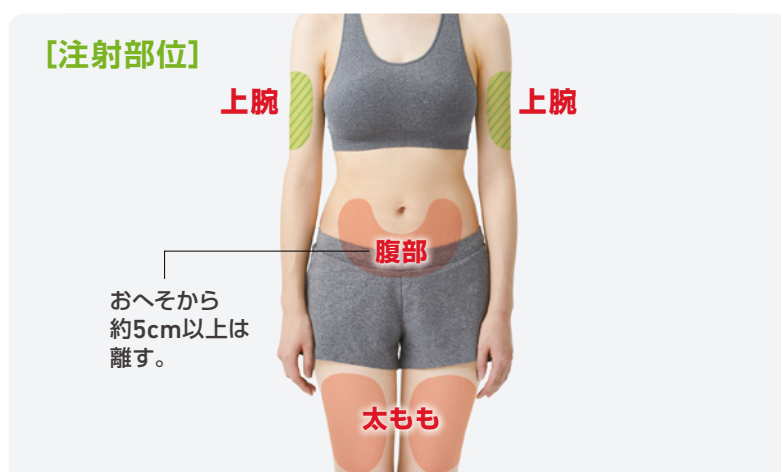
【取扱いに関する注意】

- ヌーカラ皮下注100mgペンを振らないでください。
- 硬い場所に落とした場合は使用しないでください。



ヌーカラ皮下注100mgペンの注射部位

- 注射する部位は「腹部」、「太もも」または「上腕」^{注)}です。



注) 介助者など患者さん以外の人が注射する場合は、上腕に注射することもできます。

〈医療従事者および介助者による投与〉

1 ヌーカラ皮下注100mgペンを室温に戻します。

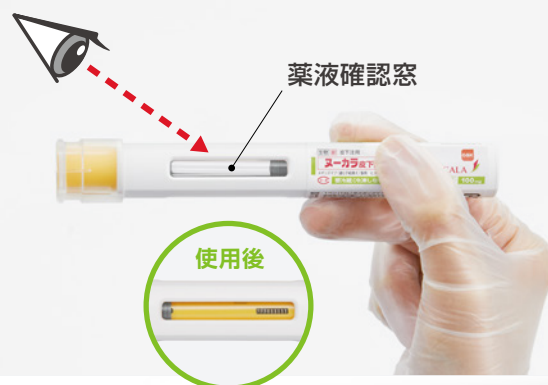
- ヌーカラ皮下注100mgペンを冷蔵庫から取り出して、箱から出し室温に置いて**30分以上**待ちます。
- **箱から開封後、8時間以内に投与しなかった場合は使用しないでください。**
- 使用期限を過ぎている場合は、使用しないでください。



※ ヌーカラ皮下注100mgペンの針キャップは注射の直前まではずさないでください。

2 薬液を確認します。

- 未使用の製品であることを確認します（薬液確認窓から薬液が見えず、確認窓が黄色に変わったものは一度使用した製品です）。
- **薬液に濁りや粒子がみられる場合は、使用しないでください**（薬液は無色～微黄色または微褐色の澄明な液体です。いくつか気泡が入っているのは正常です）。



3 注射部位を選び、アルコール綿で拭いて消毒します。

- 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）に対し、3本注射する場合は、他の注射部位と5cm以上離してください。
- 同じ箇所を繰り返し注射しないでください。
- 皮膚が赤い、傷がある、硬くなっている部位には、注射しないでください。



4. 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

‡ 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎(既存治療で効果不十分な患者に限る)

4 透明な針キャップをはずします。

- 針キャップをはずしたあとは、速やかに使用してください。
- 針キャップをはずしたあとは、**再度キャップをしないでください。**
(針刺し事故のほか、針曲がりや針折れにつながるおそれがあります。)
- **黄色い安全カバーを指で押さないでください。**



5 注射を始めます。

- ① 薬液確認窓が見えるようにペン本体を持ちます。注射部位に対して直角になるよう黄色い安全カバーを軽くあてます。
- **注射部位に直角になるように押しあててください。皮下脂肪が少ない(やせた)方など、患者の体格に応じて皮膚を軽くつまんで押しあてることもできます。**
つまむ際はつまんだ指に針が刺さらないようご注意ください。
- ② 注射部位にペン本体の黄色い安全カバーが見えなくなるまで深く押しあてます。
- **薬液の注入が終わるまでペン本体を押しあてたまま、注射部位から絶対に離さないでください。**



6 注入を開始します (約15秒)。

- 「カチッ」と音がすると、薬液の注入が始まり、薬液確認窓の中を黄色の確認バーが動き始めます。
薬液の注入が完了するまでに約15秒かかります。



7 注入を終了します。

- 薬液の注入が終了すると、2回目の「カチッ」という音がします。確認窓が黄色に変わることによって、注入終了を確認できます。



8 5秒間待ってから注射を終えます。

- 薬液の注入終了後、5秒間待ってから、ペン本体を注射部位から離します。



9 注射部位を軽くおさえます。

- 注射部位をアルコール綿で軽くおさえます。
- アルコール綿をはずして、注射部位から血が出ていないことを確認して、注射は終了です。
- **腫れることがありますので、注射部位をもまないでください。**



〈自己投与〉

1 ヌーカラ皮下注100mgペンを室温に戻します。

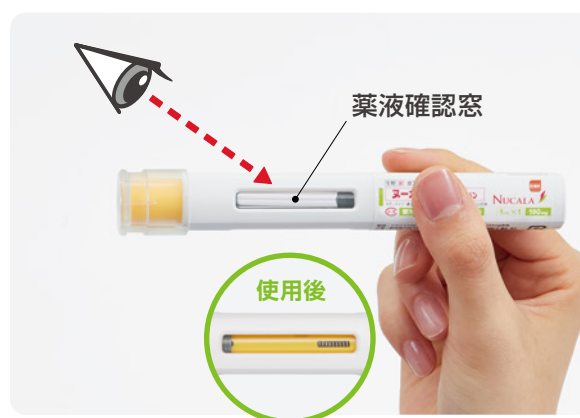
- ヌーカラ皮下注100mgペンを冷蔵庫から取り出して、箱から出し室温に置いて**30分以上**待ちます。
- 箱から開封後、**8時間以内に注射しなかった場合は使用しないでください。**
- 使用期限を過ぎている場合は、使用しないでください。



※ ヌーカラ皮下注100mgペンの針キャップは注射の直前まではずさないでください。

2 薬液を確認します。

- 未使用の製品であることを確認します(薬液確認窓から薬液が見えず、確認窓が黄色に変わったものは一度使用した製品です)。
- **薬液に濁りや粒子がみられる場合は、使用しないでください**(薬液は無色～微黄色または微褐色の澄明な液体です。いくつか気泡が入っているのは正常です)。



3 注射部位を選び、アルコール綿で拭いて消毒します。

- 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)に対し、3本注射する場合は、他の注射部位と5cm以上離してください。
- 同じ箇所に繰り返し注射しないでください。
- 皮膚が赤い、傷がある、硬くなっている部位には、注射しないでください。



4 透明な針キャップをはずします。

- 針キャップをはずしたあとは、速やかに使用してください。
- 針キャップをはずしたあとは、**再度キャップをしないでください。**(針刺し事故のほか、針曲がりや針折れにつながるおそれがあります。)
- **黄色い安全カバーを指で押さないでください。**

針キャップをまっすぐに引き抜いてはずします。



5

注射を始めます。

- ① 薬液確認窓が見えるようにペン本体を持ちます。注射部位に対して直角になるよう黄色い安全カバーを軽くあてます。
- 皮下脂肪が少ない(やせた)方など、体格に応じて皮膚を軽くつまんで押し当てることもできます。つまむ際はつまんだ指に針が刺さらないようご注意ください。
- ② 注射部位にペン本体の黄色い安全カバーが見えなくなるまで深く押しあてます。
- 薬液の注入が終わるまでペン本体を押しあてたまま、注射部位から絶対に離さないでください。



6

注入を開始します (約15秒)。

- 「カチッ」と音がすると、薬液の注入が始まり、薬液確認窓の中を黄色の確認バーが動き始めます。薬液の注入が完了するまでに約15秒かかります。



7

注入を終了します。

- 薬液の注入が終了すると、2回目の「カチッ」という音がします。確認窓が黄色に変わることによって、注入終了を確認できます。



8

5秒間待ってから 注射を終えます。

- 薬液の注入終了後、5秒間待ってから、ペン本体を注射部位から離します。つまんでいた皮膚を放します。



9

注射部位を 軽くおさえます。

- 注射部位をアルコール綿で軽くおさえます。
- アルコール綿をはずして、注射部位から血が出ていないことを確認して、注射は終了です。
- 腫れることがありますので、注射部位をもまないでください。

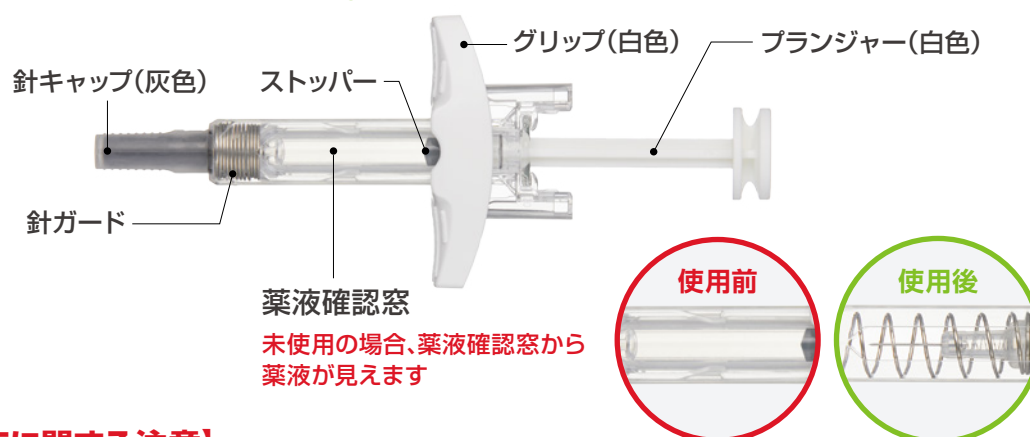


ヌーカラ皮下注100mgシリンジの使い方

本剤を適正にご使用いただくために、以下に記載された事項をお守りください。

- 重症喘息*および鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎⁺の患者に対しては1本、EGPA[#]患者に対しては3本を投与します。
- 気管支喘息では、成人および12歳以上の小児が投与対象です。
- 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎では、成人が投与対象です。
- 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)では、成人が投与対象です。

[ヌーカラ皮下注100mgシリンジ]



【保存に関する注意】

- お薬の入ったシリンジは箱のまま必ず冷蔵庫で保存してください(冷凍しないでください)。
- 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日以内に使用してください。
- 直射日光の当たる場所や高温多湿の場所に置かないでください。

【取扱いに関する注意】

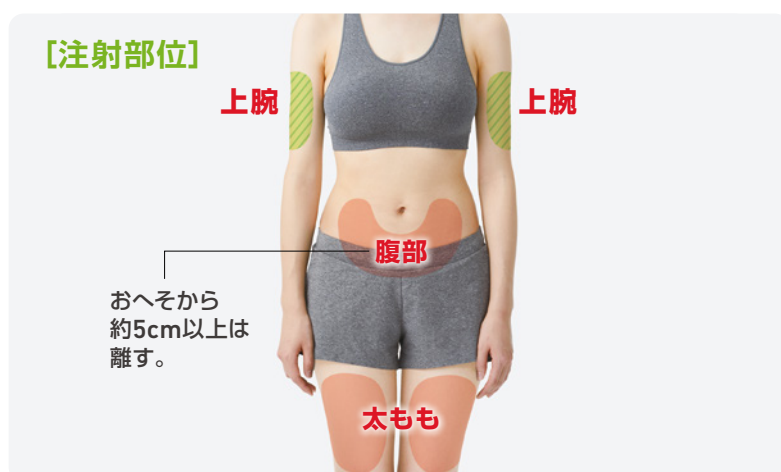
- ヌーカラ皮下注100mgシリンジを振らないでください。
- 硬い場所に落とした場合は使用しないでください。



パッケージ外観

ヌーカラ皮下注100mgシリンジの注射部位

- 注射する部位は「腹部」、「太もも」または「上腕」^{注)}です。

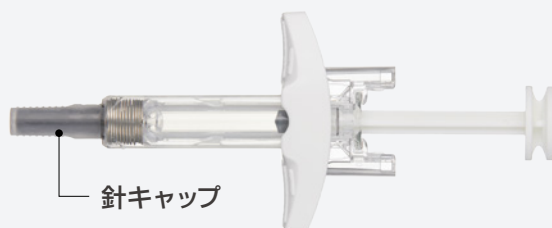


注) 介助者など患者さん以外の人
が注射する場合は、上腕に
注射することもできます。

〈医療従事者および介助者による投与〉

1 ヌーカラ皮下注100mgシリンジを室温に戻します。

- ヌーカラ皮下注100mgシリンジを冷蔵庫から取り出して、箱から出し室温に置いて**30分以上**待ちます。
- **箱から開封後、8時間以内に投与しなかった場合は使用しないでください。**
- 使用期限を過ぎている場合は、使用しないでください。



※ ヌーカラ皮下注100mgシリンジの針キャップは注射の直前まではずさないでください。

2 薬液を確認します。

- 未使用の製品であることを確認します。
- **薬液に濁りや粒子がみられる場合は、使用しないでください**(薬液は無色～微黄色または微褐色の澄明な液体です。いくつか気泡が入っているのは正常です)。



3 注射部位を選び、アルコール綿で拭いて消毒します。

- 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)に対し、3本注射する場合は、他の注射部位と5cm以上離してください。
- 同じ箇所を繰り返し注射しないでください。
- 皮膚が赤い、傷がある、硬くなっている部位には、注射しないでください。



4. 効能又は効果

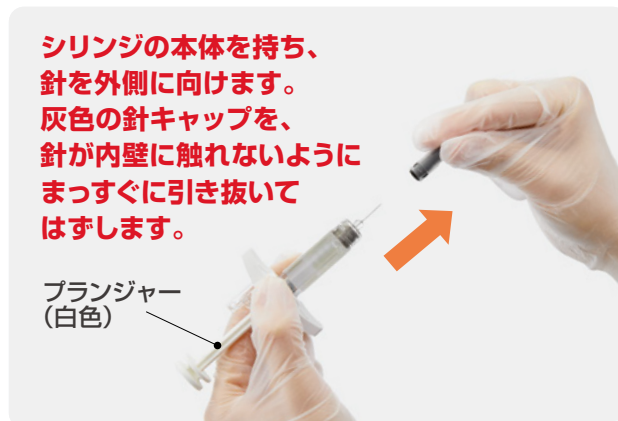
※気管支喘息(既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る)

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

‡ 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎(既存治療で効果不十分な患者に限る)

4 灰色の針キャップをはずします。

- 針キャップをはずしたあとは、速やかに使用してください。
- 針キャップをはずしたあとは、**再度キャップをしないでください。**
(針刺し事故のほか、針曲がりや針折れにつながるおそれがあります。)
- 針が物に触れないよう注意してください。
- **この段階では白いプランジャーに触れないでください。**



5 注射を始めます。

- 片手でシリンジを持ち、もう一方の手で注射部位周辺の皮膚を優しくつまみます。つまんだ皮膚に、斜め45度に針を刺します。
つまむ際はつまんだ指に針が刺さらないようご注意ください。



6 薬液を注入します。

- 人差し指と中指でグリップを握り、親指でゆっくりとプランジャーを押し下げて、薬液がすべて注入されるまで、プランジャーを押し切ります。



7 注射を終えます。

- シリンジを持ったまま、親指をゆっくり上げると、プランジャーが上がり、**針が自動的に引き上げられて、針ガードの中に隠れます**。注射が完了したら、つまんでいた皮膚を放します。

使用後は、針が針ガードに隠れます。
※再度キャップはしないでください。



8 注射部位を軽くおさえます。

- 注射部位をアルコール綿で軽くおさえます。
- アルコール綿をはずして、注射部位から血が出ていないことを確認して、注射は終了です。
- **腫れることがありますので、注射部位をもまないでください。**



〈自己投与〉

1 ヌーカラ皮下注100mg シリンジを室温に戻します。

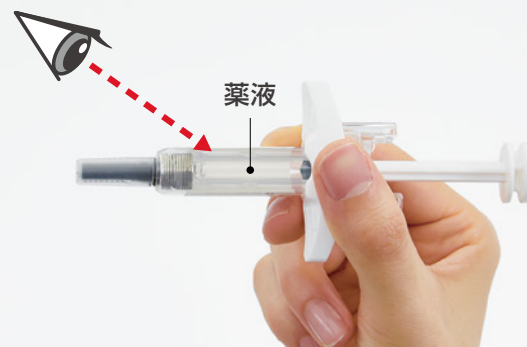
- ヌーカラ皮下注100mgシリンジを冷蔵庫から取り出して、箱から出し室温に置いて**30分以上**待ちます。
- 箱から開封後、**8時間以内に注射しなかった場合は使用しないでください。**
- 使用期限を過ぎている場合は、使用しないでください。



※ ヌーカラ皮下注100mgシリンジの針キャップは注射の直前まではずさないでください。

2 薬液を確認します。

- 未使用の製品であることを確認します。
- **薬液に濁りや粒子がみられる場合は、使用しないでください**(薬液は無色～微黄色または微褐色の澄明な液体です。いくつか気泡が入っているのは正常です)。



3 注射部位を選び、アルコール綿で拭いて消毒します。

- 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)に対し、3本注射する場合は、他の注射部位と5cm以上離してください。
- 同じ箇所に繰り返し注射しないでください。
- 皮膚が赤い、傷がある、硬くなっている部位には、注射しないでください。



4 灰色の針キャップをはずします。

- 針キャップをはずしたあとは、速やかに使用してください。
- 針キャップをはずしたあとは、**再度キャップをしないでください。**(針刺し事故のほか、針曲がりや針折れにつながるおそれがあります。)
- 針が物に触れないよう注意してください。
- **この段階では白いプランジャーに触れないでください。**

シリンジの本体を持ち、針を外側に向けます。灰色の針キャップを、針が内壁に触れないようにまっすぐに引き抜いてはずします。

プランジャー(白色)



5 注射を始めます。

- 片手でシリンジを持ち、もう一方の手で注射部位周辺の皮膚を優しくつまみます。つまんだ皮膚に、斜め45度に針を刺します。
つまむ際はつまんだ指に針が刺さらないようにご注意ください。



6 薬液を注入します。

- 人差し指と中指でグリップを握り、親指でゆっくりとプランジャーを押し下げて、薬液がすべて注入されるまで、プランジャーを押し切ります。



7 注射を終えます。

- シリンジを持ったまま、親指をゆっくり上げると、プランジャーが上がり、**針が自動的に引き上げられて、針ガードの中に隠れます。**注射が完了したら、つまんでいた皮膚を放します。

**使用後は、針が針ガードに隠れます。
※再度キャップはしないでください。**



8 注射部位を軽くおさえます。

- 注射部位をアルコール綿で軽くおさえます。
- アルコール綿をはずして、注射部位から血が出ていないことを確認して、注射は終了です。
- **腫れることがありますので、注射部位をもまないでください。**

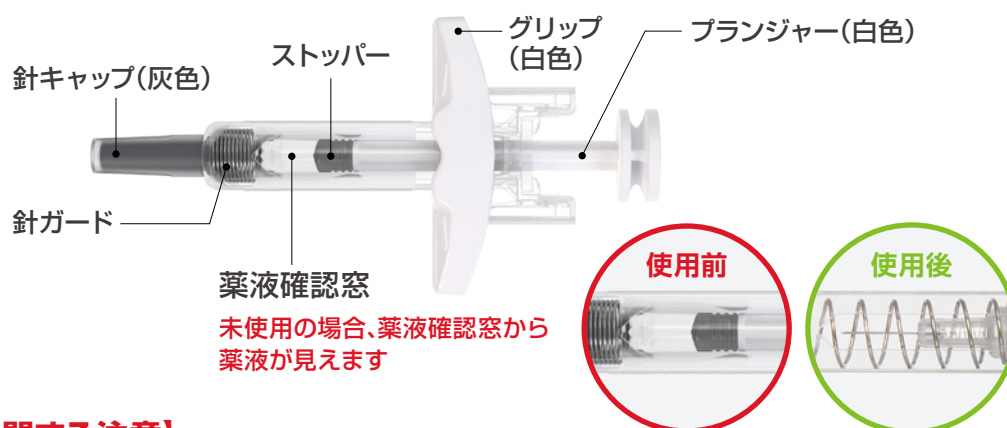


小児用ヌーカラ皮下注40mgシリンジの使い方

本剤を適正にご使用いただくために、以下に記載された事項をお守りください。

- 重症喘息※患者に対して1本を投与します。
- 小児の気管支喘息では、6歳以上12歳未満の患者が投与対象です。
- 6歳以上12歳未満の小児においては、患者による自己投与はしないでください。

【小児用ヌーカラ皮下注40mgシリンジ】



【保存に関する注意】

- お薬の入ったシリンジは箱のまま必ず冷蔵庫で保存してください(冷凍しないでください)。
- 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日以内に使用してください。
- 直射日光の当たる場所や高温多湿の場所に置かないでください。

【取扱いに関する注意】

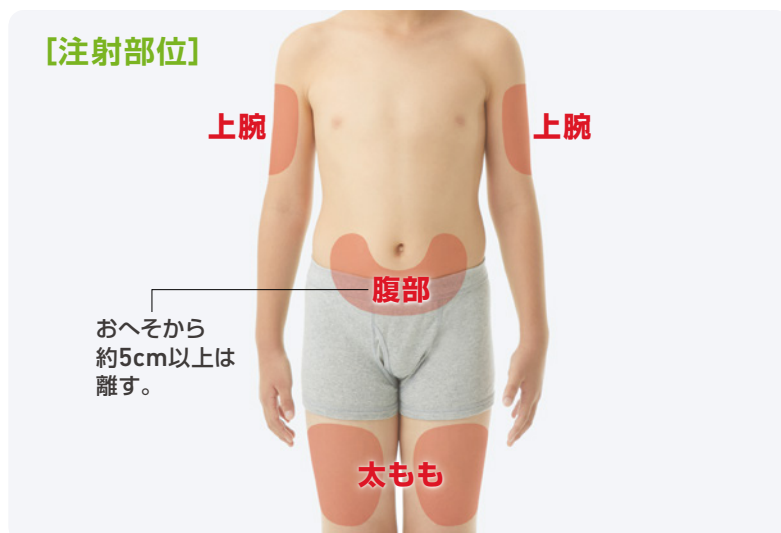
- 小児用ヌーカラ皮下注40mgシリンジを振らないでください。
- 硬い場所に落とした場合は使用しないでください。



パッケージ外観

小児用ヌーカラ皮下注40mgシリンジの注射部位

- 注射する部位は「上腕」または「腹部」、「太もも」です。



〈医療従事者および保護者による投与〉

1 小児用ヌーカラ皮下注40mgシリンジを室温に戻します。

- 小児用ヌーカラ皮下注40mgシリンジを冷蔵庫から取り出して、箱から出し室温に置いて**30分以上**待ちます。
- **箱から開封後、8時間以内に投与しなかった場合は使用しないでください。**
- 使用期限を過ぎている場合は、使用しないでください。



※小児用ヌーカラ皮下注40mgシリンジの針キャップは注射の直前まではずさないでください。

2 薬液を確認します。

- 未使用の製品であることを確認します。
- **薬液に濁りや粒子がみられる場合は、使用しないでください**(薬液は無色～微黄色または微褐色の澄明な液体です。いくつか気泡が入っているのは正常です)。



3 注射部位を選び、アルコール綿で拭いて消毒します。

- 同じ箇所には繰り返し注射しないでください。
- 皮膚が赤い、傷がある、硬くなっている部位には、注射しないでください。



4. 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)

4 灰色の針キャップをはずします。

- 針キャップをはずしたあとは、速やかに使用してください。
- 針キャップをはずしたあとは、**再度キャップをしないでください。**
(針刺し事故のほか、針曲がりや針折れにつながるおそれがあります。)
- 針が物に触れないよう注意してください。
- **この段階では白いプランジャーに触れないでください。**

シリンジの本体を持ち、針を外側に向けます。灰色の針キャップを、針が内壁に触れないようにまっすぐに引き抜いてはずします。

プランジャー
(白色)

5 注射を始めます。

- 片手でシリンジを持ち、もう一方の手で注射部位周辺の皮膚を優しくつまみます。つまんだ皮膚に、斜め45度に針を刺します。
つまむ際はつまんだ指に針が刺さらないようご注意ください。



6 薬液を注入します。

- 人差し指と中指でグリップを握り、親指でゆっくりとプランジャーを押し下げて、薬液がすべて注入されるまで、プランジャーを押し切ります。



7 注射を終えます。

- シリンジを持ったまま、親指をゆっくり上げると、プランジャーが上がり、**針が自動的に引き上げられて、針ガードの中に隠れます**。注射が完了したら、つまんでいた皮膚を放します。

使用後は、針が針ガードに隠れます。
※再度キャップはしないでください。



8 注射部位を軽くおさえます。

- 注射部位をアルコール綿で軽くおさえます。
- アルコール綿をはずして、注射部位から血が出ていないことを確認して、注射は終了です。
- **腫れることがありますので、注射部位をもまないでください。**





製造販売元

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒107-0052 東京都港区赤坂1-8-1

文献請求先及び問い合わせ先

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

<https://jp.gsk.com>

NP-JP-MPL-BROC-240006-D2602N
改訂年月2026年2月(MKT)