

審議結果報告書

平成 28 年 3 月 3 日  
 医薬・生活衛生局審査管理課

[販 売 名] ヌーカラ皮下注用100mg  
 [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 27 年 5 月 22 日

[審 議 結 果]

平成 28 年 2 月 26 日に開催された医薬品第二部会において、本品目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 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品に該当するとされた。

[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。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。  
 この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	訂正後										
31	表 16	表 16 投与 52 週後までの喘息増悪発現率（回/年、ITT 集団）										
		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>75mg 群 (153 例)</th> <th>250mg 群 (152 例)</th> <th>750mg 群 (156 例)</th> <th>プラセボ群 (155 例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>喘息増悪発現 例数（割合）、 件数</td> <td><u>70</u> (0.46), <u>155</u></td> <td>85 (0.56), <u>181</u></td> <td><u>73</u> (0.47), <u>152</u></td> <td><u>104</u> (0.67), <u>288</u></td> </tr> </tbody> </table>		75mg 群 (153 例)	250mg 群 (152 例)	750mg 群 (156 例)	プラセボ群 (155 例)	喘息増悪発現 例数（割合）、 件数	<u>70</u> (0.46), <u>155</u>	85 (0.56), <u>181</u>	<u>73</u> (0.47), <u>152</u>	<u>104</u> (0.67), <u>288</u>
			75mg 群 (153 例)	250mg 群 (152 例)	750mg 群 (156 例)	プラセボ群 (155 例)						
		喘息増悪発現 例数（割合）、 件数	<u>70</u> (0.46), <u>155</u>	85 (0.56), <u>181</u>	<u>73</u> (0.47), <u>152</u>	<u>104</u> (0.67), <u>288</u>						
訂正前												
表 16 投与 52 週後までの喘息増悪発現率（回/年、ITT 集団）												
		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>75mg 群 (153 例)</th> <th>250mg 群 (152 例)</th> <th>750mg 群 (156 例)</th> <th>プラセボ群 (155 例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>喘息増悪発現 例数（割合）、 件数</td> <td><u>76</u> (0.5), <u>167</u></td> <td>85 (0.56), <u>185</u></td> <td><u>74</u> (0.47), <u>158</u></td> <td><u>105</u> (0.68), <u>296</u></td> </tr> </tbody> </table>		75mg 群 (153 例)	250mg 群 (152 例)	750mg 群 (156 例)	プラセボ群 (155 例)	喘息増悪発現 例数（割合）、 件数	<u>76</u> (0.5), <u>167</u>	85 (0.56), <u>185</u>	<u>74</u> (0.47), <u>158</u>	<u>105</u> (0.68), <u>296</u>
	75mg 群 (153 例)	250mg 群 (152 例)	750mg 群 (156 例)	プラセボ群 (155 例)								
喘息増悪発現 例数（割合）、 件数	<u>76</u> (0.5), <u>167</u>	85 (0.56), <u>185</u>	<u>74</u> (0.47), <u>158</u>	<u>105</u> (0.68), <u>296</u>								

頁	行	訂正後								
33	表 18	表 18 投与 32 週後までの喘息増悪発現率 (回/年、mITT 集団)								
		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>100mg SC 群 (194 例)</th> <th>75mg IV 群 (191 例)</th> <th>プラセボ群 (191 例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>喘息増悪発現 例数 (割合)、 件数</td> <td><u>64</u> (<u>0.33</u>), <u>116</u></td> <td>70 (0.37), 117</td> <td>105 (0.55), <u>216</u></td> </tr> </tbody> </table>		100mg SC 群 (194 例)	75mg IV 群 (191 例)	プラセボ群 (191 例)	喘息増悪発現 例数 (割合)、 件数	<u>64</u> ( <u>0.33</u> ), <u>116</u>	70 (0.37), 117	105 (0.55), <u>216</u>
			100mg SC 群 (194 例)	75mg IV 群 (191 例)	プラセボ群 (191 例)					
		喘息増悪発現 例数 (割合)、 件数	<u>64</u> ( <u>0.33</u> ), <u>116</u>	70 (0.37), 117	105 (0.55), <u>216</u>					
訂正前										
表 18 投与 32 週後までの喘息増悪発現率 (回/年、mITT 集団)										
		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>100mg SC 群 (194 例)</th> <th>75mg IV 群 (191 例)</th> <th>プラセボ群 (191 例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>喘息増悪発現 例数 (割合)、 件数</td> <td><u>65</u> (<u>0.34</u>), <u>117</u></td> <td>70 (0.37), 117</td> <td>105 (0.55), <u>218</u></td> </tr> </tbody> </table>		100mg SC 群 (194 例)	75mg IV 群 (191 例)	プラセボ群 (191 例)	喘息増悪発現 例数 (割合)、 件数	<u>65</u> ( <u>0.34</u> ), <u>117</u>	70 (0.37), 117	105 (0.55), <u>218</u>
	100mg SC 群 (194 例)	75mg IV 群 (191 例)	プラセボ群 (191 例)							
喘息増悪発現 例数 (割合)、 件数	<u>65</u> ( <u>0.34</u> ), <u>117</u>	70 (0.37), 117	105 (0.55), <u>218</u>							

(下線部変更)

以上

## 審査報告書の修正表

[販売名] ノーカラ皮下注用 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27年5月22日

平成28年2月17日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

## 記

頁	行	修正後	修正前
31	表 16	b) プラセボ群を含む全用量群に対する線形対比検定が統計学的に有意な場合に各用量群とプラセボ群との対比較へ移行することとされ、3つの対比較に対し、Hochberg法により多重性を調整。	b) プラセボ群を含む全用量群に対する線形対比検定が統計学的に有意な場合に各用量群とプラセボ群との対比較へ移行することとされ、3つの対比較に対し、Hochberg法により多重性を調整。副次評価項目である①投与52週後の気管支拡張薬吸入前のFEV1のベースラインからの変化量及び②投与52週後のAsthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) スコア、③入院又は緊急来院が必要となった増悪発現率、④投与52週後のAsthma Control Questionnaire (ACQ) スコアは、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及び上位の評価項目において統計学的に有意となった各用量群とプラセボ群との複数の対比較に対するHochberg法により多重性を調整。
33	表 18	b) 各用量群とプラセボ群との2つの対比較に対し、Hochberg法により多重性を調整。	b) 主要評価項目について、2つの対比較に対し、Hochberg法により多重性を調整。主要な副次評価項目である①入院又は緊急来院が必要となった増悪発現率、②入院が必要となった喘息増悪発現率、③投与32週後の気管支拡張薬吸入前のFEV1のベースラインからの変化量、④投与32週後のSt George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) スコアのベースラインからの変化量について、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及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、ただし、Hochberg法は主要評価項目に対してのみ適用し、主要な副次評価項目における2つの対比較間の多重性は調整しない。

44	表 26	<p>c) 主要評価項目及び副次評価項目について、各用量群とプラセボ群との2つの対比較に対し、Hochberg法により多重性を調整。副次評価項目である①入院又は緊急来院が必要となった増悪発現率、②入院が必要となった増悪発現率、③投与32週後の気管支拡張薬吸入前のFEV<sub>1</sub>のベースラインからの変化量、④投与32週後のSGRQスコアのベースラインからの変化量について、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及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。調整済みp値を記載。</p>	<p>c) 主要評価項目について、2つの対比較に対し、Hochberg法により多重性を調整。副次評価項目である①入院又は緊急来院が必要となった増悪発現率、②入院が必要となった増悪発現率、③投与32週後の気管支拡張薬吸入前のFEV<sub>1</sub>のベースラインからの変化量、④投与32週後のSGRQスコアのベースラインからの変化量について、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及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、ただし、<u>Hochberg法は主要評価項目に対してのみ適用し、副次評価項目における2つの対比較間の多重性は調整しない。</u>調整済みp値を記載。</p>
44	表 26	<p>d) 主要評価項目について、プラセボ群を含む全用量群に対する線形対比較検定が統計学的に有意な場合に各用量群とプラセボ群との対比較へ移行することとされ、3つの対比較に対し、Hochberg法により多重性を調整。副次評価項目である①投与52週後の気管支拡張薬吸入前のFEV<sub>1</sub>のベースラインからの変化量及び②投与52週後のAQLQスコアのベースラインからの変化量、③入院又は緊急来院が必要となった増悪発現率、④投与52週後のACQスコアのベースラインからの変化量について、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及び上位の評価項目において統計学的に有意となった各用量群とプラセボ群との複数の対比較に対するHochberg法により多重性を調整。調整済みp値を記載。</p>	<p>d) 主要評価項目について、プラセボ群を含む全用量群に対する線形対比較検定が統計学的に有意な場合に各用量群とプラセボ群との対比較へ移行することとされ、3つの対比較に対し、Hochberg法により多重性を調整。副次評価項目である①投与52週後の気管支拡張薬吸入前のFEV<sub>1</sub>のベースラインからの変化量及び②投与52週後のAQLQスコアのベースラインからの変化量、③入院又は緊急来院が必要となった増悪発現率、④投与52週後のACQスコアのベースラインからの変化量について、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及び上位の評価項目において統計学的に有意となった各用量群とプラセボ群との複数の対比較に対するHochberg法により多重性を調整。調整済みp値を記載。</p>

(下線部変更)

以上

## 審査報告書

平成 28 年 2 月 17 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 100mg
[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 27 年 5 月 22 日
[剤 形 ・ 含 量]	1 バイアル中にメポリズマブ（遺伝子組換え）144mg を含有する用時溶解注射剤 <sup>1</sup>
[申 請 区 分]	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[本 質]	メポリズマブは、遺伝子組換えヒト化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（ $\gamma$ 1 鎖）2 本及び 220 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ $\kappa$ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である。  Mepolizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human interleukin-5 monoclonal antibody and framework regions and constant regions derived from human IgG1. Mepolizumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Mepolizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca.149,000) composed of 2 H-chains ( $\gamma$ 1-chains) consisting of 449 amino acid residues each and 2 L-chains ( $\kappa$ -chains) consisting of 220 amino acid residues each.

<sup>1</sup> 日局注射用水 1.2mL 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）100mg を含む注射液 1mL 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。

## [構造] アミノ酸配列

## L鎖

DIVMTQSPDS	LAVSLGERAT	INCKSSQSLL	NSGNQKNYLA	WYQQKPGQPP
KLLIYGASTR	ESGVPDRFSG	SGSGTDFTLT	ISSLQAEDVA	VYYCQNVHSF
PFTFGGGTKL	EIKRTVAAPS	VFIFPPSDEQ	LKSGTASVVC	LLNNFYPREA
KVQWKVDNAL	QSGNSQESVT	EQDSKDSTYS	LSSTLTLSKA	DYEKHKVYAC
EVTHQGLSSP	VTKSFNRGEC			

## H鎖

QVTLRESGPA	LVKPTQTLTL	TCTVSGFSLT	SYSVHWVRQP	PGKGLEWLGV
IWASGGTDYN	SALMSRLSIS	KDTSRNQVVL	TMTNMDPVDV	ATYYCARDPP
SSLRLDYWG	RGTPVTVSSA	STKGPSVFPL	APSSKSTSGG	TAALGCLVKD
YFPEPVTVSW	NSGALTSGVH	TFPAVLQSSG	LYSLSSVVTV	PSSSLGTQTY
ICNVNHKPSN	TKVDKRVEPK	SCDKTHTCPP	CPAPELLGGP	SVFLFPPKPK
DTLMISRTPE	VTCVVVDVSH	EDPEVKFNWY	VDGVEVHNAK	TKPREEQYNS
TYRVSVLTV	LHQDWLNGKE	YKCKVSNKAL	PAPIEKTISK	AKGQPREPQV
YTLPPSREEM	TKNQVSLTCL	VKGFYPSDIA	VEWESNGQPE	NNYKTTPPVV
DSDGSFFLYS	KLTVDKSRWQ	QGNVFSCSVM	HEALHNHYTQ	KSLSLSPGK

部分的ピログルタミン酸：H鎖 Q1

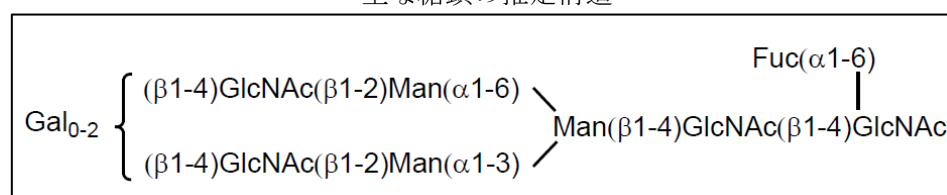
糖鎖結合：H鎖 N299

部分的プロセシング：H鎖 K449

鎖間ジスルフィド結合：L鎖 C220-H鎖 C222、H鎖 C228-H鎖 C228、H鎖 C231-H鎖 C231

鎖内ジスルフィド結合：実線

## 主な糖鎖の推定構造



Gal：ガラクトース、GlcNAc：N-アセチルグルコサミン、Man：マンノース、Fuc：フコース

分子式：(L鎖) C<sub>1052</sub>H<sub>1636</sub>N<sub>284</sub>O<sub>343</sub>S<sub>6</sub>(H鎖) C<sub>2186</sub>H<sub>3406</sub>N<sub>582</sub>O<sub>671</sub>S<sub>17</sub>

分子量：146,126.74 (タンパク質部分、4本鎖)

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第四部

## 審査結果

平成 28 年 2 月 17 日

[販 売 名]                   ヌーカラ皮下注用 100mg  
[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 27 年 5 月 22 日  
[審 査 結 果]

提出された資料から、既存治療によっても喘息症状をコントロールできない気管支喘息に対する本剤の有効性は示され、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。なお、長期投与時の重篤な感染症等の発現状況について、製造販売後調査においてさらに検討する必要があると考える

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・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[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）  
  
[用法・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。  
  
[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。

## 審査報告 (1)

平成 28 年 1 月 6 日

## I. 申請品目

[販 売 名]	ヌーカラ皮下注用 100mg
[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 27 年 5 月 22 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にメポリズマブ (遺伝子組換え) 144mg を含有する用時溶解注射剤 <sup>2</sup>
[申請時効能・効果]	気管支喘息 (既存治療によっても喘息増悪をきたす重症好酸球性喘息の場合)
[申請時用法・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。

## II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

「ヌーカラ皮下注用 100mg」 (以下、「本剤」) の有効成分であるメポリズマブ (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) は、SmithKline Beecham Limited (現 GlaxoSmithKline 社) で創製されたヒト免疫グロブリン G1 (IgG1) サブクラスのヒト化抗ヒトインターロイキン-5 (以下、「IL-5」) モノクローナル抗体である。

気管支喘息は、気道の慢性炎症、気道過敏性の亢進、可逆性の気道閉塞等を特徴とする呼吸器疾患であり、気道炎症の持続により、気道の機能障害とそれに続く気道構造の組織学的変化が惹起され、非可逆性の気流制限をもたらす。近年、気管支喘息治療においては、吸入ステロイド薬 (以下、「ICS」) による薬物治療が基本とされており、重症度に応じて、長時間作用性  $\beta_2$  刺激薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、テオフィリン、長時間作用性抗コリン薬、経口ステロイド薬、抗 IgE 抗体等を併用することとされている (喘息予防・管理ガイドライン 2015、Global Initiative for Asthma 2014)。しかしながら、現時点では、ICS 及び上記の長期管理薬による併用治療を施行しても、予後に影響を及ぼす可能性のある喘息増悪をきたす重症患者に対する治療選択肢は限られている。

気管支喘息の病態において、2 型ヘルパー T 細胞 (Th2 細胞) により産生される IL-5 が好酸球の増殖・活性化を介して気道炎症の病態形成に重要な役割を果たしていることが報告されている (Cohn L et al. *Annu Rev Immunol.* 22: 789-815, 2004、Wardlaw A J et al. *Br Med Bull.* 56: 985-1003, 2000、Rothenberg ME. *N Engl J Med.* 338: 1592-1600, 1998)。本薬は、ヒト IL-5 に高親和性で結合し、リガンドの IL-5 受容体複合体  $\alpha$  サブユニットへの結合を阻害することにより、その生物活性を中和する。このことから、気管支喘息の治療薬として開発が進められた。

海外では、本剤は気管支喘息に係る効能・効果で、米国及び欧州において 2015 年 11 月及び 12 月に承認されている。

本邦においては、本剤の気管支喘息に対する臨床開発が海外第 II/III 相試験 (MEA112997 試験) 終了

<sup>2</sup> 日局注射用水 1.2mL 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) 100mg を含む注射液 1mL 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。

カ月前の 年 月より開始され、今般、日本を含む国際共同治験の成績等に基づき製造販売承認申請が行われた。

なお、本報告書においては、本剤の投与量は、メポリズマブ（遺伝子組換え）の投与量により表記する。

## 2. 品質に関する資料

### <提出された資料の概略>

#### (1) 原薬

##### 1) 細胞基材の調製及び管理

ヒトインターロイキン-5（以下、「IL-5」）で免疫したマウスの脾細胞とマウス骨髄腫細胞の融合により、ハイブリドーマ細胞株が作製され、最適なクローンが選択された。当該クローンを基に調製されたcDNAより可変領域をコードする遺伝子配列が決定され、また、当該配列と相溶性が高いヒトフレームワークに基づきアミノ酸残基を置換することで作製されたヒト化可変領域の重鎖及び軽鎖をコードする遺伝子断片、並びにヒト免疫グロブリン G1 (IgG1) の重鎖及び軽鎖の定常領域をコードする遺伝子断片を挿入した重鎖及び軽鎖の遺伝子発現構成体が構築された。 の遺伝子発現構成体を無血清培地下でチャイニーズハムスター卵巣（以下、「CHO」）細胞株に導入し、メポリズマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）の製造に最適なクローンを起源として、マスターセルバンク（以下、「MCB」）及びワーキングセルバンク（以下、「WCB」）が調製された。

MCB、WCB及び*in vitro*細胞齢の上限まで培養された細胞（以下、「CAL」）に対する特性解析（アイソザイム解析、コピー数測定、サザンブロット解析、ノーザンブロット解析、cDNA及びDNA塩基配列解析）及びWCBから製造された原薬に対する確認試験（ <以下、「 」>）の結果、原薬製造中の遺伝的安定性が確認された。

また、MCB、WCB及びCALに対する純度試験（無菌試験、マイコプラズマ否定試験、バイオバーデン試験、ウシウイルス試験、ウシポリオーマウイルス試験、ブタパルボウイルス試験、共培養試験（ 細胞、 細胞、 細胞、 細胞、 又は 細胞）、拡張S<sup>+</sup>L<sup>-</sup>フォーカス形成試験、拡張XCプラーク形成試験、ハムスター抗体産生試験、*in vitro*外来性ウイルス試験、*in vivo*外来性ウイルス試験、マウス微小ウイルス試験、マウス抗体産生試験、逆転写酵素活性試験、走査型電子顕微鏡観察又は透過型電子顕微鏡観察）が実施された。その結果、実施された試験項目の範囲でウイルス及び非ウイルス性感染性物質は検出されなかった。

MCB及びWCBは液体窒素の気相中で保管される。MCBの更新予定はないが、WCBは必要に応じて更新される。

##### 2) 製造方法

原薬の製造工程は、WCBの解凍、拡大培養、生産培養、及び によるハーベスト、 以下、「 」)クロマトグラフィー、pH 処理/pH ろ過、 (以下、「 」)クロマトグラフィー、 処理/ 添加、 クロマトグラフィー、ウイルスろ過、限外ろ過による製剤化、最終ろ過及び凍結並びに保管及び試験工程からなる。得られた原薬は 製キャップ付きの 製容器に充填され、遮光下、 °C又は °Cで保存される。製造工程の開発には品質リスクマネジメントの手法が利用され、以下に示す重要品質特性（以下、



変更時には品質特性に関する同等性／同質性評価のほか、薬力学、免疫原性及び安全性の比較を目的とした臨床試験が実施された。

- 製法 A から製法 B : █████、█████の条件及び█████の変更等
- 製法 B から製法 C : █████、█████、精製工程に用いる█████及び pH █████ 処理後の█████工程の条件変更、ウイルスろ過工程及び最終ろ過工程の█████の█████等
- 製法 C から製法 D : █████、pH █████ 処理後のろ過工程及びウイルスろ過工程の█████、█████工程の条件及び█████工程の条件の変更等

## 5) 特性

### ① 構造

- 還元トリプシン消化液体クロマトグラフィータンデム質量分析（以下、「LC-MS/MS」）により、一次構造が解析された。
- 遊離スルフヒドリル分析、非還元及び還元 Lys-C 消化ペプチドマップ分析、遠紫外及び近紫外円偏光二色性（以下、「CD」）スペクトル分析、フーリエ変換赤外分光（以下、「FTIR」）並びに示差走査熱量測定（DSC）により、高次構造が解析された。
- ペプチド-N-グリコシダーゼ F（以下、「PNGase F」）処理液体クロマトグラフィー、PNGase F 処理キャピラリーゲル電気泳動（以下、「CGE」）、還元 CGE、非還元及び還元エレクトロスプレー化四重極飛行時間型質量分析（以下、「ESI-QTOF-MS」）並びに酸処理逆相液体クロマトグラフィー（以下、「RP-HPLC」）により、糖鎖付加部位、糖鎖構造及び糖鎖非付加体が確認された。

### ② 物理的・化学的性質

- 非還元及び還元 ESI-QTOF-MS により、分子量が確認された。
- キャピラリー等電点電気泳動（以下、「cIEF」）及び陽イオン交換クロマトグラフィー（以下、「CEX」）により、電荷バリエーションが確認された。
- CGE（非還元及び還元）、CGE 及び SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動（以下、「SDS-PAGE」）（非還元及び還元）、ウエスタンブロット、サイズ排除クロマトグラフィー（以下、「SEC」）、SEC 及び液体クロマトグラフィー質量分析、SEC 及び█████（以下、「█████」）、並びに█████により、サイズバリエーション（フラグメント及び凝集体）が確認された。
- 吸光係数が確認された。

### ③ 生物学的性質

- IL-5 に対する結合活性及び新生児型 Fc 受容体に対する結合活性が SPR により確認された。
- SPR による動態解析により、IL-5 に対する結合速度、解離速度、解離平衡定数及びアフィニティ定数が確認され、IL-5 に高親和性を示すことが確認された。
- █████ の IL-5 依存的細胞増殖に対する本薬の増殖阻害活性が確認された。

### ④ 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

上記①～③の解析結果等に基づき、凝集体、フラグメント及び電荷バリエーションが目的物質由来不純物として設定された。目的物質由来不純物は原薬及び製剤の規格及び試験方法(█████、█████、█████)

で管理される。なお、目的物質関連物質は設定されていない。

## ⑤ 製造工程由来不純物

、 、 、 、 、 、 、 、 、 HCP、宿主由来 DNA 及び が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。

## 6) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（SPR、cIEF 及び ）、pH、純度試験（SEC、CGE<還元>、cIEF）、エンドトキシン、微生物限度、HCP 及び定量法（タンパク質含量、力価<SPR>）が設定されている。

## 7) 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 2 のとおりである。

表 2 原薬の主要な安定性試験の概略

	ロット数	製造方法	保存条件	実施期間	保存形態	
長期保存試験	7	製法 C	± 10°C	カ月	製キャップ付きの製ボトル	
	5			カ月 <sup>a)</sup>		
	5			カ月 <sup>a)</sup>		
加速試験	11	製法 D	± 3°C	カ月		
苛酷試験	10			± 2°C / ± 5%RH		カ月
				°C及び°Cの凍結融解（サイクル）		（サイクル）
凍結融解サイクル試験	2	°C及び°Cの凍結融解（サイクル）	（サイクル）	カ月		
	1	°C及び°Cの凍結融解（サイクル）の後、°Cでカ月	（サイクル）	カ月		
光安定性試験	3		総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エネルギー 200W・h/m <sup>2</sup> 以上			

a) カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、試験期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、におけるの増加傾向、におけるの減少傾向及びの増加傾向、の増加傾向が認められた。

苛酷試験では、加速試験で認められた品質特性の変化に加え、（及び）におけるの減少傾向が認められた。

凍結融解サイクル試験では、品質特性に明確な変化は認められなかった。

光安定性試験の結果、原薬は光にであった。

以上の安定性試験成績を踏まえ、原薬の有効期間は、製キャップ付きの製ボトルを用いて遮光下、°Cで保存するときカ月又は°Cで保存するときカ月とされた。

## (2) 製剤

### 1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアル（10mL）当たり原薬 144mg を含有する用時溶解注射剤である。製剤には、

精製白糖、リン酸水素二ナトリウム七水和物、ポリソルベート 80 及び塩酸が添加剤として含まれる。なお、日局注射用水 1.2mL で用時溶解して注射液を調製した際に、原薬 100mg を含む注射液 1mL を採取できるよう設計されており、原薬が表示量に対して過量に充てんされている。一次包装はガラスバイアル及びプロモブチルゴム栓であり、二次包装は紙箱である。

## 2) 製造方法

製剤の製造工程は、原薬の解凍、原薬のプール及び混合、ろ過滅菌、充填及び半打栓、凍結乾燥、巻締め、検査及び保管、ラベル貼付、包装、保管及び試験工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

## 3) 製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階において、製剤の含量の変更、凍結乾燥サイクル等の製造方法の改良及び製造所の変更が行われた。製剤の製法変更時には、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後の製剤の同等性/同質性が確認されている。

## 4) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (SPR、cIEF)、浸透圧、pH、純度試験 (SEC、CGE<還元>、cIEF)、水分、エンドトキシン、再調製時間、製剤均一性、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及び定量法 (タンパク質含量、力価<SPR>、力価<IL-5 中和能>) が設定されている。

## 5) 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3 製剤の主要な安定性試験の概略

	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	5 ± 3°C、倒立	24 カ月 <sup>a)</sup>	ゴム栓及びガラスバイアル
加速試験	3	■ ± 2°C、■ ± 5%RH、倒立	■ カ月 <sup>a)</sup>	
苛酷試験	1	■ ± 2°C、■ ± 5%RH	■ カ月	
凍結融解サイクル試験	1	■ °C 及び ■ °C の凍結融解 (■ サイクル) の後、■ ± 2°C、■ ± 5%RH で ■ カ月 <sup>a)</sup>		
光安定性試験	1	総照度 180 万 lux・h 以上		ゴム栓及びガラスバイアル (非包装又はアルミ包装)

a) ■ カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、試験期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、■ における ■ の増加傾向が認められた。

苛酷試験では、■ における ■ の増加傾向、■ における ■ の増加傾向、■ の増加傾向、■ の ■ 傾向並びに ■ の低下傾向が認められた。

凍結融解サイクル試験では、■ における ■ の増加傾向、■ における ■ の増加傾向、■ の増加傾向及び ■ の ■ 傾向が認められた。

光安定性試験では、■ における ■ の増加傾向、並びに ■ における ■ 及び ■

■の増加傾向が認められた。

以上の安定性試験成績を踏まえ、製剤の有効期間は、ブロムブチルゴム製ゴム栓付きのガラスバイアルを用いて遮光下、2～8℃で凍結を避けて保存するとき、24 カ月とされた。

### (3) 標準物質

一次標準物質及び常用標準物質は原薬から調製され、■℃で保存される。一次標準物質及び常用標準物質の安定性は、■ カ月ごとに確認される。一次標準物質及び常用標準物質の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (■、■)、pH、純度試験 (■、■、■)、定量法 (タンパク質含量、力価■) が設定されている。また、一次標準物質及び常用標準物質の更新時には、規格及び試験方法に加えて特性解析として、■、■ (■及び■)、■及び■、■、■、■、■、■ (■、■、■) が実施される。

#### <審査の概略>

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

## 3. 非臨床に関する資料

### (i) 薬理試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として、インターロイキン-5 (以下、「IL-5」) に対する結合親和性、リガンドの IL-5 受容体への結合阻害、IL-5 の生物活性抑制、各動物種に対する交差反応性を検討した *in vitro* 試験成績、血中及び気管支肺胞洗浄液 (以下、「BALF」) 中好酸球数に対する作用を検討した *in vivo* 試験成績が提出された。安全性薬理試験として、カニクイザルを用いて中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する影響を検討した試験成績が提出された。副次的薬理試験及び薬力学的薬物相互作用に該当する試験は実施されていない。

なお、本項においては特に記載のない限り、薬理学的パラメータは平均値で示す。

#### (1) 効力を裏付ける試験 (4.2.1.1)

##### 1) ヒト IL-5 に対する結合親和性 (SB-240563/RSD-100LD3/1、SH2009/00010/00)

ヒト IL-5 に対するメポリズマブ (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) の結合親和性が、表面プラズモン共鳴測定法により検討された。ヒト IL-5 を固定化したセンサーチップを表面プラズモン共鳴バイオセンサーに装着し、本薬を流路に注入したときのヒト IL-5 に対する本薬の解離定数 (以下、「 $K_d$ 」) は 106pmol/L と推定された。また、抗ヒト IgG 抗体を介して本薬を固定化したセンサーチップを表面プラズモン共鳴バイオセンサーに装着し、ヒト IL-5 を流路に注入したときの本薬に対するヒト IL-5 の  $K_d$  は、110～258pmol/L であった。

等温滴定カロリメトリーにより、本薬とヒト IL-5 の結合に伴う熱量変化が測定された。本薬にヒト IL-5 を滴定したとき、約 1:1 のモル比で当量点が得られ、ヒト IL-5 に対する本薬の  $K_d$  は 130pmol/L 以下と推定された。

##### 2) ヒト IL-5 とヒト IL-5 受容体の結合に対する作用 (SB-240563/RSD-100LD3/1)

ヒト IL-5 受容体  $\alpha$  鎖を発現させたショウジョウバエ細胞を用いて、 $[^{125}\text{I}]$  標識ヒト IL-5 とヒト IL-5 受容体  $\alpha$  鎖の結合に対する本薬の作用が検討された。ヒト IL-5 とヒト IL-5 受容体  $\alpha$  鎖の結合に対して、本薬は濃度依存的に阻害作用を示し、50%阻害濃度（以下、「 $\text{IC}_{50}$ 」）は 940pmol/L であった。

### 3) ヒト IL-5 によるヒト骨髄赤白血病細胞の増殖に対する作用 (SB-240563/RSD-100LD3/1)

ヒト骨髄赤白血病細胞株である TF-1.28 細胞を用いて、ヒト IL-5 35pmol/L 処置による細胞増殖に対する本薬の作用が、 $[^3\text{H}]$  標識チミジンの取込みを指標として検討された。ヒト IL-5 による TF-1.28 細胞の増殖は本薬の濃度依存的に抑制され、 $\text{IC}_{50}$  は 73pmol/L であった。

### 4) ヒト IL-5 によるマウス B 細胞の増殖に対する作用 (SB-240563/RSD-100LD3/1)

マウス前駆 B 細胞株である LyH7.B13 細胞を用いて、ヒト IL-5 7pmol/L 処置による細胞増殖に対する本薬の作用が、 $[^3\text{H}]$  標識チミジンの取込みを指標として検討された。ヒト IL-5 による LyH7.B13 細胞の増殖は本薬の濃度依存的に抑制され、 $\text{IC}_{50}$  は 31pmol/L であった。

### 5) マウス及びサル IL-5 に対する作用

#### ① マウス IL-5 による細胞増殖に対する作用 (CH2005/00951/00、SB-240563/RSD-100LD3/1)

LyH7.B13 細胞を用いて、マウス IL-5 7pmol/L 処置による細胞増殖に対する本薬の作用が、 $[^3\text{H}]$  標識チミジンの取り込みを指標として検討された。マウス IL-5 による LyH7.B13 細胞の増殖は、本薬 1 $\mu\text{mol/L}$  存在下でも抑制されなかった。

TF-1.28 細胞を用いて、マウス IL-5 0.05ng/mL<sup>3</sup> 処置による細胞増殖に対する本薬の作用が、 $[^3\text{H}]$  標識チミジンの取り込みを指標として検討された。マウス IL-5 による TF-1.28 細胞の増殖は、本薬 10nmol/L 存在下でも抑制されなかった。

#### ② カニクイザル IL-5 による細胞増殖に対する作用 (CH2008/00044/00、Hart TK et al., *J Allergy Clin Immunol*, 108: 250-257, 2001)

TF-1.28 及び LyH7.B13 細胞を用いて、ヒト IL-5 又はカニクイザル IL-5 による細胞増殖（処置濃度不明）に対する本薬の作用が、 $[^3\text{H}]$  標識チミジンの取込みを指標として検討された。ヒト IL-5 又はカニクイザル IL-5 による TF-1.28 及び LyH7.B13 細胞の増殖は本薬の濃度依存的に抑制され、 $\text{IC}_{50}$  はヒト IL-5 においてそれぞれ 75 及び 83pmol/L、カニクイザル IL-5 においてそれぞれ 84 及び 79pmol/L であった。

### 6) 好酸球分化及び好酸球数に対する作用

#### ① ヒト及びカニクイザル IL-5 による骨髄単核細胞の好酸球分化に対する作用 (CH2008/00044/00、Hart TK et al., *J Allergy Clin Immunol*, 108: 250-257, 2001)

ヒト及びカニクイザル骨髄単核細胞を用いて、ヒト又はカニクイザル IL-5 によって誘導される好酸球分化（処置濃度不明）に対する本薬の作用が、好酸球ペルオキシダーゼ活性を指標として検討された。ヒト又はカニクイザル IL-5 により誘導されるヒト及びカニクイザル骨髄単核細胞の好酸球分化は本薬の濃度依存的に抑制され、ヒト骨髄単核細胞における  $\text{IC}_{50}$  はヒト及びカニクイザル IL-5（以下同様）でそれぞれ 70 及び 83pmol/L、カニクイザル骨髄単核細胞における  $\text{IC}_{50}$  はそれぞれ 104 及び 116pmol/L で

<sup>3</sup> マウス IL-5 のジスルフィド結合ホモ二量体としての分子量を 26.2kDa としたときに約 2pmol/L に相当

あった。

#### ② ウサギの血中好酸球数に対する作用 (SB-240563/RSD-100XMR/1)

ウサギに本薬 125mg/kg を単回静脈内投与したとき、血中好酸球数に変化は認められなかった。また、ウサギに本薬 250mg/kg を単回静脈内投与し、その 1、3 及び 5 日後にヒト IL-2 22 $\mu$ g/kg を皮下投与したとき、ヒト IL-2 により誘導される好酸球数の増加に対する本薬の影響は認められなかった。

#### ③ サルの血中好酸球数に対する作用 (SB-240563/RSD-100LKP/2、SB-240563/RSD-100ZHH/1、SB-240563/RSD-100X0L/2)

カニクイザルに本薬 1mg/kg を静脈内投与し、その約 3 カ月後に本薬 1mg/kg を皮下投与したときの血漿中本薬濃度及び血中好酸球数が測定された。これらの経時的変化を基に間接反応モデルが構築され、血中好酸球数を 50%減少させる血漿中本薬濃度は 1.43 $\pm$ 0.21 $\mu$ g/mL (平均値 $\pm$ 標準偏差) と推定された。

カニクイザルに本薬 125mg/body (約 60mg/kg) を 14 日間隔で 2 回皮下投与したときの血中好酸球数が測定された。投与前と比較して、投与 8、14、22 及び 28 日後における血中好酸球数は 52~88%減少したが、好酸球数以外の血液学的パラメータについて、本薬投与に伴う変化は認められなかった。

カニクイザルに本薬 10 又は 100mg/kg を 4 週間隔で 7 回静脈内投与又は本薬 10mg/kg を 4 週間隔で 7 回皮下投与したときの血中好酸球数が測定された。投与 29~169 日後における血中好酸球数は、投与前と比較して、10 及び 100mg/kg 静脈内投与によりそれぞれ 75~100%及び 85~97%、10mg/kg 皮下投与により 56~94%減少した。

#### ④ IL-2 による好酸球数増加に対する作用 (SB-240563/RSD-100KN9/1)

ヒトにおいて、IL-2 投与により IL-5 が誘導され、好酸球数が増加することが報告されている (MacDonald D et al. *Br J Haematol.* 76: 168-173, 1990)。カニクイザルに本薬 0.05~50mg/kg を 28 日間隔で 2 回静脈内投与し、翌日よりヒト IL-2 22 $\mu$ g/kg を 2 日間隔で 6 回皮下投与したときの血中好酸球数が測定された。ヒト IL-2 による血中好酸球数の増加は本薬の用量依存的に抑制され、本薬初回投与 40 日後において、0.5mg/kg 以上の投与群で 87%以上の抑制が認められた。好酸球数以外の血液学的パラメータについて、本薬の投与に伴う変化は認められなかった。

#### 7) サル抗原誘発喘息モデルにおける作用 (SB-240563/RSD-1013L8/1)

カニクイザルの抗原誘発喘息モデル<sup>4</sup>を用いて、本薬 10mg/kg を単回静脈内投与したときの好酸球数への作用が検討された。ベースラインにおけるアスカリス抗原吸入前後の BALF 中好酸球数は、溶媒 (20mmol/L リン酸ナトリウム水溶液、6.2%スクロース、0.2% Tween-80) 群において 0.2 $\times$ 10<sup>3</sup>cells/ $\mu$ L から 1.9 $\times$ 10<sup>3</sup>cells/ $\mu$ L、本薬群において 0.2 $\times$ 10<sup>3</sup>cells/ $\mu$ L から 1.2 $\times$ 10<sup>3</sup>cells/ $\mu$ L と変化し、いずれの投与群においても増加する傾向が認められた。被験物質投与 24 時間、3 週間及び 6 週間後におけるアスカリス抗原吸入後の BALF 中好酸球数は、溶媒群においてそれぞれ 2.9 $\times$ 10<sup>3</sup>、2.8 $\times$ 10<sup>3</sup> 及び 2.1 $\times$ 10<sup>3</sup>cells/ $\mu$ L、本薬群においてそれぞれ 1.2 $\times$ 10<sup>3</sup>、0.2 $\times$ 10<sup>3</sup> 及び 0.4 $\times$ 10<sup>3</sup>cells/ $\mu$ L であった。一方、アスカリス抗原吸入に伴う即時型の気管支収縮反応に対して、本薬は影響を及ぼさなかった。この結果について、抗原感作動

<sup>4</sup> アスカリス抗原を吸入させた 2 週間後に本薬又は溶媒を投与し、その 24 時間、3 週間及び 6 週間後にアスカリス抗原を吸入させたときの抗原吸入前後の BALF 及び血液が採取された。気管支収縮反応として、肺抵抗が 40%以上上昇し、かつ動的コンプライアンスが 40%以上低下することが確認された個体が使用された。

物における即時型の気管支収縮反応は、抗原刺激後に肥満細胞等から放出される炎症性メディエーターにより引き起こされるが、好酸球による気道炎症は遅発型の気管支収縮反応に関与していると考えられているため（森田寛、*日内会誌* 85: 174-177, 1996）、抗原による即時型の気管支収縮反応に対する本薬の影響は認められなかったと考える旨を申請者は説明している。

## 8) その他の薬理試験

### ① マウス IL-5 に交差反応する抗ヒト IL-5 抗体によるマウスの血中好酸球数に対する作用 (SB-240563/RSD-100MZP/2)

本薬はマウス IL-5 と交差反応を示さないことから、マウス IL-5 に交差反応を示すラット抗ヒト IL-5 モノクローナル抗体（以下、「SB-264091」）を用いてマウスにおける血中好酸球数への作用が検討された。マウスに溶媒（20mmol/L リン酸ナトリウム水溶液、150mmol/L 塩化ナトリウム水溶液）、SB-264091 5 又は 50mg/kg を 1 週間隔で 3 回静脈内投与したとき、初回投与 1～4 週後の血中好酸球数は溶媒群において  $0.14\sim 0.36\times 10^3\text{cells}/\mu\text{L}$ 、本薬群において  $0.03\sim 0.08\times 10^3\text{cells}/\mu\text{L}$  であった。

### (2) 安全性薬理試験 (SB-240563/RSD-100KN9/1, SB-240563/RSD-100X0L/2, SB-240563/RSD-100SHZ/1)

カニクイザルを用いた 2 カ月間反復投与毒性試験<sup>5</sup>及び 6 カ月間反復投与毒性試験<sup>6</sup>において、中枢及び末梢神経系に関連する所見は認められなかった。また、2 カ月間反復投与毒性試験の初回投与 25 日後及び 6 カ月間反復投与毒性試験の初回投与 163 日後に心電図検査が実施され、本薬投与による影響は認められなかった。6 カ月間反復投与毒性試験における 5 回目投与後の本薬の  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-4\text{week}}$  は  $2,432\mu\text{g}/\text{mL}$  及び  $808,975\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  であり、日本人喘息患者に「ヌーカラ皮下注用 100mg」（以下、「本剤」）100mg を 4 週間隔で反復皮下投与したときの推定暴露量 ( $C_{\max} 19.3\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $AUC 9,144\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ) のそれぞれ約 126 及び 88 倍であった。また、6 カ月間反復投与毒性試験において、心電図測定 4 日後の血漿中本薬濃度は  $637\mu\text{g}/\text{mL}$  であり、日本人喘息患者の推定暴露量 ( $C_{\max} 19.3\mu\text{g}/\text{mL}$ ) の約 33 倍であった。

カニクイザルの大腿動脈に血圧・心拍数測定用のカテーテルを装着した後、1 週間隔で溶媒を 2 回、本薬 10mg/kg 及び本薬 100mg/kg の順序で静脈内投与し、各投与 3 時間後までの一般状態、体重、直腸温、動脈圧、心拍数、呼吸数、尿排泄パラメータ（尿量、浸透圧、尿 pH 及び電解質・クレアチニン排泄率）、血清電解質及び血清クレアチニン濃度が検討され、いずれの項目においても本薬投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

## <審査の概略>

申請者は、気管支喘息の病態に対する IL-5 の役割及び本薬の作用機序について、以下のように考察している。

IL-5 は 2 型ヘルパー T 細胞 (Th2 細胞)、好酸球、肥満細胞、好塩基球等の種々の細胞で産生され、好酸球の増殖、分化、生存及び活性化に関与するサイトカインであり、骨髄から循環血中への好酸球の放出を促進し、エオタキシンとともに微小血管から肺への好酸球の動員に寄与していることが報告されている (Lopez AF et al. *J Exp Med.* 167: 219-224, 1988、Wang JM et al. *Eur J Immunol.* 19: 701-705, 1989、Clutterbuck EJ et al. *Blood.* 73: 1504-1512, 1989、Collins PD et al. *J Exp Med.* 182: 1169-1174, 1995、Antoniou SA. *Expert Opin Biol Ther.* 13: 257-268, 2013、Garcia G et al. *Eur Respir Rev.* 22: 251-257, 2013)。IL-5 によ

<sup>5</sup> 本薬 0.05～50mg/kg を 4 週間隔で 2 回静脈内投与し、その後 3 カ月間観察が行われた。

<sup>6</sup> 本薬 10 及び 100mg/kg を 4 週間隔で 7 回皮下又は静脈内投与し、最終投与 1 週間後に剖検された。

り肺へ動員・活性化された好酸球は、気道において、顆粒タンパク質を分泌して気道上皮を傷害し、気道過敏性を亢進させることにより喘息症状及び気道狭窄を誘発すると考えられており、気管支喘息の病態形成において気道の好酸球が重要な役割を果たすことが示唆されている (Cohn L et al. *Annu Rev Immunol.* 22: 789-815, 2004)。以上の知見及び正常サル及びサル抗原誘発喘息モデルに本薬を投与した *in vivo* 試験において、本薬投与による BALF 中及び血中好酸球数の持続的な低下が認められたことを踏まえ、ヒト化抗ヒト IL-5 抗体である本薬は、好酸球性の気道炎症を長期間に亘り抑制することにより、気管支喘息の急性増悪及び喘息症状に対して有効性を示すと考えられる。

機構は、提出された資料より、本薬による IL-5 の生物活性抑制作用及び喘息モデル動物における本薬の好酸球数減少作用は示されており、好酸球に起因する免疫アレルギー反応に対する本薬の効果は期待し得ると判断した。

## (ii) 薬物動態試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

吸収、分布、代謝、排泄及び薬物相互作用に関する資料として、カニクイザルを用いた皮下及び静脈内投与試験成績が提出された。血漿中本薬濃度は電気化学発光免疫測定法 (定量下限: 0.05 $\mu$ g/mL) 又は時間分解蛍光免疫測定法 (定量下限: 0.05 $\mu$ g/mL) により測定された。BALF 中本薬濃度及び血清中抗メポリズマブ抗体 (以下、「ADA」) 濃度は電気化学発光免疫測定法 (定量下限: 0.05 及び 0.1 $\mu$ g/mL) により測定された。

なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 $\pm$ 標準偏差で示す。

## (1) 吸収

### 1) 単回投与試験 (SB240563/RSD-100LKP/2、SB-240563/RSD-100F0G/1)

雌雄カニクイザルに本薬を単回皮下又は静脈内投与したときの本薬の薬物動態パラメータは表 4 のとおりであり、AUC 及び  $t_{1/2}$  は概ね同程度であった。また、暴露量に明らかな性差は認められなかった。単回静脈内投与したときの CL は、報告されているカニクイザルの肝血流量 2620mL/h/kg よりも低く、 $V_{ss}$  は総体液量 693mL/kg よりも低かったこと (Davies B et al. *Pharmaceutical Research.* 10: 1093-1095, 1993) から、本薬のほとんどは血中に存在すると考えられた。また本薬 3 及び 304mg/kg を単回静脈内投与したとき、ADA は検出されなかった。

表4 カニクイザルに本薬を単回投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	例数	性別	AUC <sub>inf</sub> (mg·h/mL)	C <sub>max</sub> (mg/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	t <sub>1/2</sub> (day)	CL (mL/h/kg)	V <sub>ss</sub> (mL/kg)	F (%)
1mg/kg s.c.	4	雌	7.84 ± 1.78	0.0114 ± 0.0019	84 (48.0-96.0)	14.5 ± 3.8	NA	NA	118 ± 16
1mg/kg i.v.	4 <sup>b)</sup>	雌	6.39 ± 1.20	0.0277 ± 0.0013	0.3 (0.1-1.00)	13.1 ± 1.5	0.16 ± 0.018	65.6 ± 5.0	NA
3mg/kg i.v.	1	雄	15.9	0.094	NA	12.4	0.189	76.0	NA
3mg/kg i.v.	1	雌	13.2	0.085	NA	9.94	0.227	73.2	NA
304mg/kg i.v.	1	雄	1359	6.39	NA	11.6	0.224	85.2	NA
304mg/kg i.v.	1	雌	1450	7.01	NA	11.8	0.210	78.9	NA

NA : データなし、AUC : 血漿中濃度曲線下面積、C<sub>max</sub> : 最高血漿中濃度、t<sub>max</sub> : 最高血漿中濃度到達時間、t<sub>1/2</sub> : 消失半減期、CL : 全身クリアランス、V<sub>ss</sub> : 定常状態における分布容積、F : 絶対的バイオアベイラビリティ

s.c. : 皮下投与、i.v. : 静脈内投与

a) 中央値 (範囲)、b) 1例は 0.81mg/kg を投与

## 2) 反復投与試験 (トキシコキネティクス) (SB-240563/RSD-100X0L/2)

雌雄カニクイザル (各群雌雄各 3 例) に本薬 10mg/kg を 4 週間隔で 7 回皮下投与、若しくは本薬 10 又は 100mg/kg を 4 週間隔で 7 回静脈内投与したときのトキシコキネティクスが検討された。本薬の薬物動態パラメータは表 5 のとおりであり、C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-4week</sub> は投与量に比例して増加し、明らかな性差は認められなかった。また、いずれの投与群においても ADA は検出されなかった。

表5 カニクイザルに本薬を反復皮下又は静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg/4week)	投与 経路	例数	測定 時点	雄		雌	
				C <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (µg/mL)	AUC <sub>0-4week</sub> (µg·day/mL)	C <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (µg/mL)	AUC <sub>0-4week</sub> (µg·day/mL)
10	s.c.	3	1 日目	112	44908	105	43522
			16 週目	139	63130	145	57995
10	i.v.	3	1 日目	179	50156	157	43683
			16 週目	264	75812	221	59327
3		1 日目	2008	605949	1731	539203	
		16 週目	2670	883071	2194	734879	

a) : 投与約 24 時間後の血中濃度

## (2) 分布

### 1) 肺への移行 (SB-240563/RSD-100X0L/2)

雌雄カニクイザル (各群雌雄各 3 例) に本薬 10mg/kg を 4 週間隔で 7 回皮下投与、若しくは本薬 10 又は 100mg/kg を 4 週間隔で 7 回静脈内投与したときの BALF 中本薬濃度が測定された。投与開始 104 日後における BALF 中本薬濃度は、本薬 10mg/kg 皮下投与群で 0.068µg/mL (雌雄各 1 例で定量下限未満)、本薬 10mg/kg 静脈内投与群全例で定量下限未満、本薬 100mg/kg 静脈内投与群で 0.30µg/mL であった。BALF 中本薬濃度は、定常状態における血漿中本薬濃度のトラフ値の 1/500 以下であった。

### 2) 胎児移行及び胎盤通過性 (CD2003/01020/00)

妊娠カニクイザル (各群 12 例) に本薬 10 又は 100mg/kg を、妊娠 20、50、80、110 及び 140 日後に反復静脈内投与したとき、分娩 14 日後における母動物及び出生児の血漿中本薬濃度は本薬 10mg/kg 群でそれぞれ 8.6 及び 16.9µg/mL、本薬 100mg/kg 群でそれぞれ 62.8 及び 143.0µg/mL であった。ADA が検出された母動物 (1/24 例) における本薬の暴露量は未検出の母動物よりも低かった。また、ADA が検出

された母動物の出生児における血漿中本薬濃度は定量下限未満であったが、ADA が検出されたことから、母動物の ADA が胎盤通過した可能性が考えられた。

### (3) 代謝 (2011N121217\_00)

ヒト由来肝細胞に本薬 0.06~600 $\mu$ g/mL を添加し 48 時間インキュベートしたとき、CYP3A4 の mRNA 発現量に対する影響は認められなかった。なお、CYP3A4 誘導作用を有するリファンピシン 10 $\mu$ mol/L 処置により、mRNA 発現量は約 14 倍上昇した。以上より、本薬は CYP3A4 の mRNA 発現量に影響を及ぼさないことが示唆された。

### (4) 排泄

#### 1) 乳汁中排泄 (CD2003/01020/00)

妊娠カニクイザル (各群 12 例) に本薬 10 又は 100mg/kg を、妊娠 20、50、80、110 及び 140 日後に反復静脈内投与したとき、分娩 14 日後における乳汁中本薬濃度は、本薬 10mg/kg 群では検出されず、本薬 100mg/kg 群では 0.14 $\mu$ g/mL であった。

#### <審査の概略>

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績から、本薬の生体内挙動について一定の把握は可能と判断した。

#### (iii) 毒性試験成績の概要

##### <提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験、その他の毒性試験 (寄生虫感染に対する宿主防御への影響を検討する *in vivo* 試験、ヒト組織交差反応性試験) 等の成績が提出された。本薬の毒性試験は、本薬がげっ歯類の IL-5 とは交差反応しないこと (「(i) 薬理試験成績の概要」の項参照) から、交差反応を示すカニクイザルを主に用いて実施されたが、受胎能及び胚・胎児発生に関する試験については、本薬の相同抗体である SB-264091 を用いてマウスで実施された。なお、特記した場合を除き、*in vivo* 試験の溶媒として、20mmol/L リン酸ナトリウム水溶液、6.2%スクロース及び 0.02%ポリソルベート 80 が用いられた。

#### (1) サル静脈内単回投与毒性試験 (4.2.3.1)

雌雄カニクイザルに本薬 0 (リン酸緩衝食塩液)、3 又は 304mg/kg が単回静脈内投与された。304mg/kg 群で好酸球数の減少が認められたものの、いずれの投与群においても一般状態、体重、リンパ球サブセット解析、マイトジェン刺激幼若化応答等への影響は認められなかった。以上より、概略の致死量は 304mg/kg 超と判断された。

#### (2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験として、サルを用いた 2 カ月間静脈内投与毒性試験及び 6 カ月間静脈内又は皮下投与毒性試験が実施された。いずれの試験においても死亡、本薬投与に関連した一般状態の変化及び局所刺激性は認められなかった。6 カ月間皮下又は静脈内投与毒性試験の無毒性量はそれぞれ本薬 10 及び 100mg/kg と判断されており、このときの AUC<sub>0-28day</sub> (44.2 及び 572.5mg $\cdot$ h/mL) は、喘息患者に本剤 100mg

を反復皮下投与したときの定常状態より推定された  $AUC_{0-28day}$  (9.74mg·h/mL)<sup>7</sup>と比較し、それぞれ約4.5及び約59倍であった。

#### 1) サル2カ月間反復静脈内間欠投与試験 (4.2.3.2)

雌雄カニクイザルに本薬0、0.05、0.5、5又は50mg/kgが試験1日及び29日に静脈内投与され、その後3カ月間観察された。本薬の薬理作用を評価するため、本薬2回目投与後、好酸球数増加を目的として、遺伝子組換えヒトIL-2(以下、「rhIL-2」)であるProleukin22µg/kgが、本薬0.05mg/kg以上の投与群に試験開始後30日目より隔日で試験開始後40日目まで計6回皮下投与された。また、対照群として、上記と同様のスケジュールでrhIL-2のみを投与した群(以下、「rhIL-2対照群」)及び本薬0mg/kg群にProleukinの溶媒が投与された群が設定された。

いずれの投与群においても死亡、一般状態の変化、眼科学的検査、リンパ球サブセット解析、ADA検査等において本薬投与に関連した変化は認められなかった。本薬の初回投与後に、本薬5mg/kg以上の投与群で好酸球数の減少が認められた。rhIL-2投与後、rhIL-2対照群では顕著な好酸球数増加が認められたが、本薬0.5mg/kg以上の投与群では、好酸球数増加の抑制が認められた。試験開始99日目に本薬群の好酸球数は回復又は回復傾向を示した。

好酸球数増加の抑制は本薬の薬理作用であり悪影響は認められなかったことから、無毒性量は50mg/kgと判断された。

#### 2) サル6カ月間反復皮下及び静脈内投与試験 (4.2.3.2)

雌雄カニクイザルに本薬0又は10mg/kgが4週間隔で7回皮下投与、若しくは本薬0、10又は100mg/kgが4週間隔で7回静脈内投与された。

いずれの投与群においても死亡、一般状態の変化、眼科学的検査、リンパ球サブセット解析、ADA検査等において本薬投与に関連した変化は認められなかった。本薬群で、好酸球数の減少、BALF中好酸球数の投与前値からの減少が認められたが、骨髄における好酸球前駆細胞の枯渇は認められなかった。投与部位の病理学的検査において、本薬群で出血、炎症等の軽微な変化が認められたものの、対照群と同程度の発現であったことから、投与による物理的影響によるものと考えられた。

好酸球数の減少は本薬の薬理作用であり悪影響は認められなかったことから、皮下及び静脈内投与した場合の無毒性量はそれぞれ10及び100mg/kgと判断された。

#### (3) 遺伝毒性試験

本薬は抗体医薬品であり、DNA及び他の染色体成分に直接作用しないと考えられることから、遺伝毒性試験は実施されていない。

#### (4) がん原性試験

本薬はげっ歯類に対して薬理活性を示さないこと(「(i)薬理試験成績の概要」の項参照)及びSB-264091を用いたがん原性試験の実施意義は限定的であることから、げっ歯類を用いたがん原性試験は実施されていない。

申請者は、以下の理由から、本薬の発がんリスクは低いと判断している。

<sup>7</sup> 日本人喘息患者を対象に本剤100mgが反復皮下投与された臨床試験(5.3.5.1: MEA115588)。

- 本薬の6カ月間反復投与毒性試験(4.2.3.2)において好酸球数の減少を除き免疫抑制を示唆する所見は認められなかった。また、発がん性を示唆する所見は認められなかった。
- 喘息患者を対象とした本剤のプラセボ対照比較試験において、プラセボ群及び本剤群での悪性腫瘍の発現率は同程度であり、全身性の免疫抑制を示唆するリンパ腫等の癌腫は報告されていない(「4.臨床に関する資料(iii)有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略>」の項参照)。
- IL-5及び好酸球の腫瘍増殖への影響に関しては、以下のとおり腫瘍の促進及び抑制に関与することが報告されているが、IL-5と好酸球の腫瘍増殖に対する役割は明らかとなっていない。
  - ✓ メチルコラントレン誘発マウス線維肉腫モデルにおいて、IL-5トランスジェニックマウスでは、野生型マウスと比較し腫瘍の発生率及び腫瘍体積の有意な低下が認められた。また、エオタキシン遺伝子欠損マウス及びIL-5/エオタキシン遺伝子二重欠損マウスでは、野生型マウスと比較し腫瘍の発生率又は腫瘍体積の有意な上昇が認められた(Simson L et al. *J Immunol.* 178: 4222-4229, 2007)。
  - ✓ 腫瘍内に好酸球の浸潤が認められるハムスター口腔腫瘍モデルでは、抗IL-5抗体の投与により、腫瘍組織内の好酸球数の減少及び腫瘍の増殖抑制が認められた(Wong et al. *Oral Oncol.* 35: 496-501, 1999)。
- ヒト及び動物において、IL-5及び好酸球の腫瘍免疫監視機構における役割は明らかとなっていない。

#### (5) 生殖発生毒性試験

SB-264091を用いたマウスにおける受胎能及び胚・胎児発生に関する試験、本薬を用いたカニクイザルにおける拡張型の出生前及び出生後の発生に関する試験が実施された。サルにおける拡張型の出生前及び出生後の発生に関する試験において、母動物及び出生児に対する無毒性量は100mg/kgと判断されており、このときのAUC<sub>0-30day</sub>(254mg・h/mL)は、喘息患者に本剤100mgを反復皮下投与したときの定常状態より推定されたAUC<sub>0-28day</sub>(9.74mg・h/mL)<sup>7</sup>の約26倍であった。

なお、IL-5遺伝子欠損マウスでは、発情期の延長に伴う性周期の延長が認められたが、交尾率、着床数、受胎率、出生後の発生及び母体の機能に関する悪影響は認められないとの報告がある(Robertson SA et al. *J Reprod Fertil.* 120: 423-432, 2000)。

#### 1) マウスにおける受胎能及び胚・胎児発生に関する試験(4.2.3.5.1)

雌雄CD1マウスにSB-264091 0(溶媒:20mmol/Lリン酸ナトリウム水溶液、150mmol/L塩化ナトリウム水溶液)、0.5又は50mg/kg/日が、雄には交配開始5週間前より交配期間終了まで1週間隔で5又は6回、雌には交配開始2週間前より妊娠14日目まで1週間隔で6又は7回静脈内投与された。

50mg/kg群で3/50例の死亡動物が認められた。いずれの死亡動物においても、死因特定に至る所見は認められなかったが、SB-264091を用いたマウスの単回及び3回反復投与試験において抗SB-264091抗体が認められたことから、投与当日に死亡した2例は、抗SB-264091抗体産生によるアナフィラキシー様反応により死亡したと考えられた。初回投与4日後に死亡した残りの1例の死因は不明であった。

精子数、精子運動率、性周期、交尾率、受胎率、黄体数、着床数、吸収胚数、死亡及び生存胎児数、外表、内臓及び骨格検査等にSB-264091投与による影響は認められなかった。

以上より、雌雄親動物の受胎能及び生殖能並びに胚・胎児発生に対する無毒性量はいずれも50mg/kgと判断された。

## 2) サルにおける拡張型の出生前及び出生後の発生に関する試験 (4.2.3.5.3)

妊娠カニクイザルに本薬 0、10 又は 100mg/kg が、妊娠 20、50、80、110 及び 140 日に 5 回静脈内投与された。本試験では、母動物に対して、乳汁中薬物濃度測定、ADA 検査、免疫グロブリン測定等、出生児に対しては、リンパ球サブセット解析、免疫グロブリン測定等も実施された。また、免疫機能への影響を評価するため、生後約 7 カ月の出生児に Tripedia (ジフテリア、破傷風トキソイド及び無菌体百日咳混合ワクチン) を接種し、ワクチン抗原に対する抗体価が測定された。

母動物では、10mg/kg 以上の投与群において、好酸球数の低値が認められたが、流産及び死産の発現頻度、妊娠期間、分娩等に影響は認められなかった。出生児では、生存率、外表異常、血清中免疫グロブリン測定及びリンパ球サブセット解析、Tripedia 投与後の抗体産生等に影響は認められなかった。

以上より、母動物及び出生児に対する無毒性量はいずれも 100mg/kg と判断された。

## (6) 局所刺激性試験 (4.2.3.6)

カニクイザルに本薬 0 (溶媒：80mmol/L リン酸二ナトリウム水溶液、24.8%スクロース及び 0.08%ポリソルベート 80) 及び市販用製剤と同濃度 (100mg/mL) の本薬が試験開始 1 及び 15 日目に左右大腿部へ皮下投与された。溶媒及び本薬の全投与部位において、一過性に軽微から軽度の発赤が認められた。本剤の臨床試験において報告された注射部位反応は軽度又は中等度であり、数日以内に消失が認められたことも踏まえると、本剤の局所刺激性が臨床使用時に安全性上の問題となる可能性は低いと判断されている。

## (7) その他の毒性試験

### 1) ヒト組織交差反応性試験 (4.2.3.7.7)

本薬のヒト正常組織に対する交差反応性が検討された。骨髄の顆粒球系細胞、リンパ節、赤脾髄の細網内皮細胞及び顆粒球、白脾髄、扁桃の濾胞周囲リンパ球及び樹状細胞、前立腺の炎症性細胞において、本薬との結合が認められ、ヒトにおける IL-5 の分布 (Andersson J et al. *Immunology*. 83: 16-24, 1994、Bradding P et al. *J Immunol*. 151: 3853-3865, 1993、Salvi S et al. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 20: 984-991, 1999) と概ね一致していた。

### 2) 寄生虫感染に対する宿主防御への影響を検討した *in vivo* 試験 (4.2.3.7.2)

SB-264091 を投与したマウスに糸虫類の *Mesocostoides corti* を感染させ、宿主免疫応答への SB-264091 投与の影響が検討された。

雌 C57BL マウスに SB-264091 0.5 又は 50mg/kg が 1 週間隔で 7 回腹腔内投与され、試験開始 2 日目に *Mesocostoides corti* のテトラチリジウム (以下、「*M. corti*」) が腹腔内投与された (以下、「0.5mg/kg 感染群」又は「50mg/kg 感染群」)。対照群として、溶媒 (リン酸緩衝生理食塩液) が週 1 回計 7 回腹腔内投与された群 (以下、「非感染溶媒対照群」)、試験開始 2 日前、試験開始 1、5 及び 8 日目、並びにそれ以降試験終了時まで週 2 回の頻度でデキサメタゾン 50mg/kg が腹腔内投与された群 (非感染デキサメタゾン投与群)、試験開始 2 日目に溶媒及び *M. corti* が腹腔内投与された群 (以下、「感染溶媒対照群」)、上記スケジュールでデキサメタゾン及び *M. corti* が腹腔内投与された対照群 (以下、「感染デキサメタゾン投与群」) が設定された。試験開始 21、35 及び 49 日目に各群 10 例が剖検され、肝臓及び脾臓の重量測定、血液学的検査 (総白血球数及び好酸球数)、腹腔内細胞数及び寄生虫数の計測、肝臓の病理組織学的検査等が実施された。

感染溶媒対照群では *M. corti* 感染により、体重、肝臓及び脾臓重量並びに総白血球数、好酸球数及び腹腔内細胞数の増加が認められた。0.5mg/kg 感染群及び 50mg/kg 感染群では、感染溶媒対照群と比べて血中及び腹腔内好酸球数の低値が認められたが、死亡率、体重、肝臓及び脾臓重量、総白血球数、腹腔内総細胞数及び寄生虫数、肝組織切片当たりの感染寄生虫数、被嚢形成並びに炎症性細胞浸潤の程度に明らかな差は認められなかった。試験開始 21 日目の感染溶媒対照群と 0.5mg/kg 感染群及び 50mg/kg 感染群の腹腔内寄生虫数は同程度であり、試験開始 35 及び 49 日目では同程度の増加が認められた。

感染溶媒対照群では途中死亡例が認められなかったのに対し、感染デキサメタゾン投与群では剖検日までに 18/30 例が死亡し、*M. corti* 感染に対する免疫応答の減弱が認められた。試験 21 日目の感染デキサメタゾン投与群では、感染溶媒対照群と比べて肝臓及び脾臓重量、血中総白血球数、好酸球数及び腹腔内好酸球数の増加量の低値、並びに腹腔内寄生虫数の高値が認められた。

SB-264091 投与は *M. corti* 感染に対する好酸球数の増加反応を減弱させたが、腹腔内及び肝臓内寄生虫数並びに感染動物の生存に影響を及ぼさなかった。

以上より、申請者は、SB-264091 投与による好酸球数の増加抑制は寄生虫感染に対する宿主防御を障害しないと説明している。

#### <審査の概略>

機構は、提出された資料より、本剤の臨床使用に当たり毒性学的観点からは特段の問題はないと考える。

#### 4. 臨床に関する資料

血漿中メボリズムマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）濃度は、時間分解蛍光免疫測定法、電気化学発光免疫測定法又は化学発光酵素免疫測定法（定量下限はいずれも 50ng/mL）により測定され、血中好酸球数は、全自動血球計数装置を用いて中央検査施設において測定され、総白血球数に好酸球比率を乗じることにより算出された。

なお、以下の記載において、「ヌーカラ皮下注用 100mg」及び静注用製剤（以下、「本剤」）の投与量は本薬の投与量で示し、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

##### (i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

#### <提出された資料の概略>

##### (1) バイオアベイラビリティ試験 (5.3.1.1 : SB-240563/018 試験<2001年2月~2001年6月>)

外国人健康成人を対象として本剤のバイオアベイラビリティが検討され、薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。

表 6 外国人健康成人に本剤 250mg を皮下、筋肉内又は静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	投与部位、投与経路	例数	AUC <sub>inf</sub> (µg·day/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> (day)	t <sub>1/2</sub> (day)	バイオアベイラビリティ
250mg	腹部 s.c.	12	1110 ± 372	34.1 ± 12.1	7 (4 - 14)	17.9 ± 3.3	0.64 [0.55, 0.73]
	上腕部 s.c.	12	1238 ± 228	34.9 ± 7.3	5 (3 - 14)	20.4 ± 2.6	0.75 [0.66, 0.82]
	大腿部 s.c.	12	1196 ± 254	38.2 ± 9.1	5 (2 - 7)	18.5 ± 3.5	0.71 [0.62, 0.82]
	i.m.	12	1395 ± 348	46.9 ± 10.6	4 (3 - 7)	19.2 ± 4.2	0.81 [0.71, 0.94]
	i.v.	12	1557 ± 250	109 ± 17	0.08 (0.02 - 0.2)	18.5 ± 2.3	NA

平均値±標準偏差、t<sub>max</sub>は中央値（範囲）、バイオアベイラビリティは点推定値 [90%信頼区間]

AUC<sub>inf</sub>: 血漿中薬物濃度-時間曲線下面積、C<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度、t<sub>1/2</sub>: 消失半減期、s.c.: 皮下投与、i.m.: 筋肉内投与、i.v.: 静脈内投与、NA: 該当なし

## (ii) 臨床薬理試験成績の概要

## &lt;提出された資料の概略&gt;

健康成人を対象とした臨床薬理試験 (5.3.4.1 : MEA115705 試験)、喘息患者を対象とした海外試験 (5.3.4.2 : MEA114092 試験、5.3.5.1 : MEA112997 試験等) 及び日本を含む国際共同試験 (5.3.5.1 : MEA115588 試験) 等の成績が提出された。

## (1) 健康成人における検討

## 1) 静脈内投与試験 (5.3.4.1 : MEA115705 試験&lt;2011年8月~2012年4月&gt;)

日本人健康成人を対象として、本剤 10、75、250 又は 750mg 単回静脈内投与時の薬物動態が検討された。薬物動態パラメータは表 7 のとおりであり、 $AUC_{inf}$  及び  $C_{max}$  は投与量に比例して増加した。

また、プラセボを含む治験薬が投与された被験者のうち、本剤群では 19%の被験者 (5/26 例、10mg 群 3 例、75mg 群 1 例、250mg 群 1 例) で抗メボリズマブ抗体が検出されたが、中和抗体は認められなかった。

表 7 日本人健康成人に本剤を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	例数	$AUC_{inf}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$ )	$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$t_{1/2}$ (day)	$V_{ss}$ (L)	CL (mL/hr)
10mg	6	54.6 ± 12.3	2.87 ± 0.27	27.4 ± 10.4	6.52 ± 0.77	7.87 ± 1.68
75mg	6	493 ± 41.1	26.5 ± 1.8	19.8 ± 2.4	4.40 ± 0.69	6.37 ± 0.55
250mg	7	1699 ± 172	79.3 ± 11.6	36.1 ± 11.3	5.65 ± 1.35	6.19 ± 0.63
750mg	7	4496 ± 414	254 ± 28.3	22.7 ± 2.3	4.98 ± 0.54	7.01 ± 0.74

平均値 ± 標準偏差

## (2) 患者における検討

## 1) 静脈内投与試験 (5.3.3.2 : SB-240563/035 試験&lt;1997年7月~1998年1月&gt;)

外国人喘息患者を対象として、本剤 0.5、2.5 又は 10mg/kg 単回静脈内投与時の薬物動態及び血中好酸球数に対する影響が検討された。薬物動態パラメータは表 8 のとおりであり、 $AUC_{inf}$  及び  $C_{max}$  は投与量に比例して増加した。また、好酸球数と血漿中本薬濃度 (実測値) との関係を検討するために構築された好酸球の産生抑制速度定数を含む間接反応モデルにより、血中好酸球数に対する本薬の 50%阻害濃度 ( $IC_{50}$ ) は 0.446 $\mu\text{g}/\text{mL}$  (個体間変動 : 23.3%) と算出された。なお、いずれの被験者においても、抗メボリズマブ抗体は検出されなかった。

表 8 外国人喘息患者に本剤を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	例数	$AUC_{inf}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$ )	$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$t_{1/2}$ (day)	$V_{ss}$ (mL/kg)	CL (mL/hr)
0.5mg/kg	4	207 ± 34	12.1 ± 2.4	20.9 ± 4.0	68.4 ± 2.5	0.103 ± 0.017
2.5mg/kg	4	1327 ± 247	79.0 ± 4.3	21.7 ± 2.8	55.4 ± 5.2	0.081 ± 0.015
10mg/kg	4	4361 ± 168	278 ± 29	20.9 ± 2.6	59.3 ± 3.7	0.096 ± 0.004

平均値 ± 標準偏差

## (3) 喘息患者における母集団薬物動態解析

## 1) MEA112997 試験 (5.3.5.1 : 2009年11月~2011年12月)

外国人喘息患者を対象とした試験 (「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 2) 海外第 II/III 相試験」の項参照) において、本剤 75、250 又は 750mg 静脈内投与を 4 週間隔で 48 週間繰り返したときの血漿

中本薬濃度データ (443 例 1,193 測定点) を用いて、NONMEM version 6/7 により母集団薬物動態 (以下、「PPK」) 解析が実施された。一次消失過程を含む 2-コンパートメントモデルが基本モデルとして構築され、共変量として体重、身長、年齢、性別、人種、疾患の状態、ベースライン時の血中好酸球数、ベースライン時の遊離インターロイキン-5 (以下、「IL-5」) 濃度及び総 IL-5 濃度、併用薬が検討された。その結果、クリアランス (以下、「CL」) 及び中心コンパートメントの分布容積 (以下、「V1」) に対して体重が選択された。最終モデルにより推定された患者における母集団パラメータ (個体間変動:%CV) は、CL 0.23L/day (26%)、V1 3.2L (29%) であった。

また、本剤反復静脈内投与時の血中好酸球数の推移は表 9 のとおりであった。プラセボを含む治験薬が投与された被験者のうち、本剤群では 1%の被験者 (6/446 例、75mg 群 3 例、250mg 群 2 例、750mg 群 1 例) で抗メポリズマブ抗体が検出されたが、中和抗体は認められなかった。

表 9 外国人喘息患者に本剤を反復静脈内投与したときの血中好酸球数の推移 (実測値)

投与量	ベースライン	投与 4 週後	投与 24 週後	投与 48 週後	投与 56 週後
75mg	250 ± 950 —	60 ± 960 0.23 ± 0.95	50 ± 1040 0.20 ± 1.18	50 ± 960 0.17 ± 1.02	80 ± 1140 0.30 ± 1.02
250mg	230 ± 1200 —	40 ± 840 0.18 ± 1.20	30 ± 770 0.15 ± 1.32	30 ± 750 0.15 ± 1.20	50 ± 880 0.20 ± 1.16
750mg	250 ± 930 —	30 ± 900 0.13 ± 0.99	30 ± 950 0.13 ± 1.19	30 ± 780 0.10 ± 0.98	30 ± 760 0.13 ± 1.06
プラセボ	280 ± 1010 —	230 ± 1140 0.81 ± 0.99	270 ± 1000 0.92 ± 0.98	230 ± 1090 0.73 ± 0.95	250 ± 1110 0.80 ± 1.24

幾何平均±幾何標準偏差

上段：血中好酸球数 (μL)、下段：血中好酸球数のベースラインに対する割合

## 2) MEA114092 試験 (5.3.4.2 : 2011 年 2 月～2012 年 3 月)

外国人喘息患者<sup>8</sup> (目標例数 65 例) を対象に、本剤 12.5、125 又は 250mg 皮下投与 (以下、「12.5、125 又は 250mg SC 群」)、若しくは 75mg 静脈内投与 (以下、「75mg IV 群」) を 4 週間隔で 3 回繰り返したときの薬物動態等を検討することを目的とした比較試験が実施された。

投与 4 及び 8 週後における血漿中本薬濃度のトラフ値はそれぞれ、12.5mg SC 群 1.03 ± 2.04 及び 0.96 ± 0.82 μg/mL、125mg SC 群 6.98 ± 1.82 及び 10.1 ± 3.35 μg/mL、250mg SC 群 10.9 ± 3.66 及び 15.5 ± 4.63 μg/mL、75mg IV 群 3.89 ± 1.57 及び 5.49 ± 2.10 μg/mL であった。血中好酸球数は、いずれの投与群においても、ベースラインと比較して投与 3 日後より減少する傾向が認められた (表 10)。治験薬が投与された被験者のうち、約 11%の被験者 (8/70 例、12.5mg SC 群 3 例、125mg SC 群 2 例、SC 250mg 群 3 例) において抗メポリズマブ抗体が検出されたが、中和抗体は認められなかった。

表 10 外国人喘息患者に本剤を反復投与したときの血中好酸球数のベースラインに対する割合

測定時点	12.5mg SC 群	125mg SC 群	250mg SC 群	75mg IV 群
3 日目	0.43 ± 0.35 (21)	0.26 ± 0.32 (15)	0.26 ± 0.27 (22)	0.26 ± 0.30 (10)
4 週目	0.51 ± 0.31 (21)	0.20 ± 0.26 (14)	0.15 ± 0.25 (22)	0.30 ± 0.19 (9)
8 週目	0.36 ± 0.48 (20)	0.16 ± 0.34 (14)	0.11 ± 0.33 (19)	0.17 ± 0.33 (10)
12 週目	0.36 ± 0.42 (20)	0.16 ± 0.35 (14)	0.10 ± 0.29 (21)	0.22 ± 0.33 (11)

幾何平均±幾何標準偏差 (例数)

<sup>8</sup> ①午前 6 時～午後 1 時における FEV<sub>1</sub> が予測値の 45～90%、②観察期開始日の 12 週間以上前から ICS 又は ICS/LABA を一定の用量で継続投与、③観察期開始前 12 カ月以内及び観察期開始時に血中好酸球数が 300/μL 以上 (治験実施計画書の第 1 回改訂後 200/μL 以上) 認められた患者。

本試験から得られた血漿中本薬濃度データ(静脈内投与 11 例 187 測定点、皮下投与 58 例 850 測定点)を用いて、NONMEM version 7 により PPK 解析が実施された。また、PPK 解析から推定された薬物動態パラメータ及び血中好酸球数を用いて、母集団薬物動態/薬力学(以下、「PPK-PD」)解析が実施された。

静脈内投与については、基本モデルとして一次消失過程を含む 2-コンパートメントモデルが構築され、共変量として性別、体重、年齢、ベースライン時の血中及び喀痰中の好酸球数、ベースライン時の遊離 IL-5 濃度及び総 IL-5 濃度、ベースライン時の吸入ステロイドの投与量が検討された。その結果、CL 及び V1 に対して体重が選択された。最終モデルにより推定された患者における母集団パラメータ(個体間変動:%CV)は、CL 0.210L/day (23.3%)、V1 3.60L (17.2%)であった。

皮下投与については、基本モデルとして一次吸収及び一次消失過程を含む 2-コンパートメントモデルが構築され、共変量として性別、体重、年齢、ベースライン時の血中及び喀痰中の好酸球数、ベースライン時の遊離 IL-5 濃度及び総 IL-5 濃度、ベースライン時の吸入ステロイドの投与量が検討された。その結果、見かけのクリアランス(以下、「CL/F」)及び見かけの中心コンパートメントの分布容積(以下、「V2/F」)に対して体重が選択された。最終モデルにより推定された患者における母集団パラメータ(個体間変動:%CV)は、CL/F 0.310L/day (57.7%)、V2/F 4.57L (59.3%)であった。

### 3) MEA115588 試験 (5.3.5.1 : 2012 年 10 月～2014 年 1 月)

国内外の喘息患者(576 例)を対象とした国際共同試験(「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 3) 国際共同第Ⅲ相試験」の項参照)において、本剤 100mg 皮下投与(以下、「100mg SC 群」)又は 75mg 静脈内投与(以下、「75mg IV 群」)を 4 週間隔で 32 週間繰り返したときの血漿中本薬濃度データ(100mg SC 群: 189 例 621 測定点、75mg IV 群: 188 例 605 測定点)を用いて、NONMEM version 7 により PPK 解析が実施された。

投与 4、16 及び 32 週後それぞれにおける血漿中本薬濃度のトラフ値は、100mg SC 群  $4.76 \pm 2.61$ 、 $8.25 \pm 3.91$  及び  $9.17 \pm 5.11 \mu\text{g/mL}$ 、75mg IV 群  $3.72 \pm 1.65$ 、 $6.85 \pm 5.40$  及び  $7.04 \pm 3.38 \mu\text{g/mL}$  であり、概ね投与 16 週後までに定常状態に達すると考えられた。ベースライン及び投与 32 週後それぞれにおける血中好酸球数(幾何平均 $\pm$ 幾何標準偏差)は、100mg SC 群  $290 \pm 1050$  及び  $40 \pm 930/\mu\text{L}$ 、75mg IV 群  $280 \pm 990$  及び  $50 \pm 940/\mu\text{L}$ 、プラセボ群  $320 \pm 940$  及び  $270 \pm 950/\mu\text{L}$  であり、血中好酸球数のベースラインに対する割合の推移は図 1 のとおりであった。また、本剤が投与された被験者のうち、抗メポリズマブ抗体は 4%の被験者(16/378 例、本剤 100mg SC 群 9 例、本剤 75mg IV 群 7 例)で検出されたが、中和抗体は認められなかった。

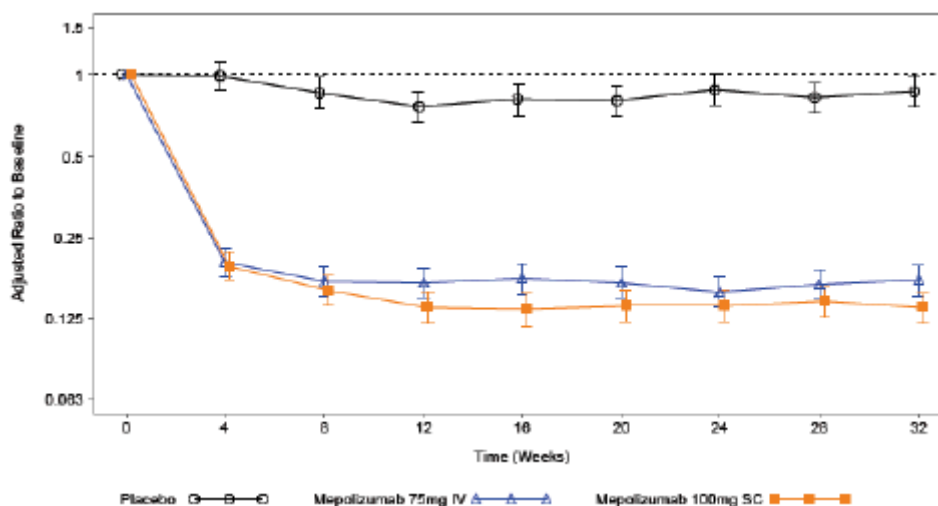


図1 血中好酸球数のベースラインに対する割合の推移（幾何平均及び95%信頼区間）

静脈内投与については、基本モデルとして体重を共変量としたゼロ次吸収及び一次消失過程を含む2-コンパートメントモデルが構築され、追加の共変量としてアルブミン、クレアチンクリアランス及び年齢が検討された。その結果、CLに対してアルブミン及びクレアチンクリアランスが選択された。最終モデルにより推定された患者における母集団パラメータ（個体間変動:%CV）は、CL 0.220L/day (21%)、V1 4.85L（個体間変動算出なし）であった。

皮下投与については、基本モデルとして体重を共変量とした一次吸収及び一次消失過程を含む2-コンパートメントモデルが構築され、追加の共変量としてアルブミン、クレアチンクリアランス及び年齢が検討された。その結果、CL/Fに対してアルブミン及びクレアチンクリアランスが選択された。最終モデルにより推定された患者における母集団パラメータ（個体間変動:%CV）は、CL/F 0.280L/day (29%)、V1/F 4.44L（個体間変動未算出）であり、本剤皮下投与又は静脈内投与時の薬物動態パラメータの推定値は表11のとおりであった。

表11 国内外の喘息患者に本剤を反復投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ（推定値）

投与量	例数	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$ )	$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$T_{\text{max}}$ (h)	CL (mL/h)	CL/F (mL/h)	k (1/h)
100mg SC	191	343 [327, 360]	16.7 [16.0, 17.4]	94.6 [93.6, 95.6]	—	12.15 [11.57, 12.76]	0.00264 [0.00254, 0.00275]
75mg IV	190	323 [310, 336]	21.0 [20.3, 21.7]	—	9.67 [9.29, 10.07]	—	0.00186 [0.00181, 0.00192]

幾何平均 [95%信頼区間]、k：消失定数

## <審査の概略>

### (1) 本剤投与時の薬物動態及び好酸球数の推移における民族差について

申請者は、本剤投与時の薬物動態及び好酸球数の推移における民族差について、以下のように説明している。

日本人を対象とした MEA115705 試験及び外国人を対象とした SB-240563/018 試験における本剤単回静脈内投与時の薬物動態パラメータは表12のとおりであり、日本人と外国人で明らかな差は認められなかった。

表 12 本剤を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

試験	投与量	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}/\text{mg}$ )	AUC <sub>inf</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}/\text{mg}$ )
MEA115705 試験	10mg	0.287 ± 0.027	5.463 ± 1.227
	75mg	0.353 ± 0.024	6.578 ± 0.548
	250mg	0.317 ± 0.046	6.795 ± 0.689
	750mg	0.338 ± 0.038	5.994 ± 0.552
SB-240563/018 試験	250mg	0.437 ± 0.069	6.228 ± 1.000

平均値 ± 標準偏差

また、MEA115588 試験の日本人患者における 100mg 皮下投与後 4、16 及び 32 週時の血漿中本薬濃度のトラフ値 (実測値) は、6.1 ± 2.8  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (17 例)、8.5 ± 5.2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (17 例) 及び 11.1 ± 6.2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (15 例)、外国人では 4.6 ± 2.6  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (170 例)、8.2 ± 3.8  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (171 例) 及び 9.0 ± 5.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (169 例) であった。MEA115588 試験の母集団薬物動態解析により推定された定常状態における C<sub>max</sub> 及び AUC (幾何平均 [95%信頼区間]) は、日本人 19.3 [16.7, 22.4]  $\mu\text{g}/\text{mL}$  及び 381.0 [312.2, 464.9]  $\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$ 、外国人 16.6 [15.8, 17.4]  $\mu\text{g}/\text{mL}$  及び 342.8 [324.2, 362.4]  $\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$  であり、いずれも日本人においてわずかに高値を示す傾向が認められたが、日本人では外国人よりも低体重の患者割合が高く (被験者の平均体重: 日本人 61.3kg、外国人 77.7kg)、分布容積が小さいことが一因と考えられた。

また、本剤 100mg 皮下投与時における血中好酸球数の推移は表 13 のとおりであり、ベースラインにおける血中好酸球数は日本人で高い傾向が認められたが、個体間変動の大きさを超えるものではなかった。また、本剤投与後の血中好酸球数も個体間変動が大きく、明らかな民族差は確認されなかった。抗体は、一般的に標的の 60~90%を阻害することにより拮抗作用を示すとの報告 (Grimwood et al. *Pharmacol Ther.* 122: 281-301, 2009) を勘案すると、日本人及び外国人のいずれにおいても血中好酸球数の減少に伴う臨床効果は同様に期待できると考える。

以上のデータを踏まえると、本剤の薬物動態及び血中好酸球数の推移について、明らかな民族差は認められないと考える。

表 13 本剤 100mg を反復皮下投与したときの血中好酸球数の推移

		血中好酸球数 ( $\mu\text{L}$ )	ベースラインに対する割合
日本人	ベースライン	470 ± 1086 (17)	—
	投与 16 週後	30 ± 1329 (15)	0.06 ± 1.159 (15)
	投与 32 週後	30 ± 1396 (15)	0.05 ± 1.329 (15)
外国人	ベースライン	280 ± 1038 (175)	—
	投与 16 週後	40 ± 881 (168)	0.14 ± 1.218 (166)
	投与 32 週後	40 ± 872 (169)	0.15 ± 1.121 (167)

幾何平均 ± 幾何標準偏差 (例数)

機構は、好酸球数を指標とした本剤の薬理作用と臨床効果との関係については、1 用量のみの検討に留まっていること、血中好酸球数の個体間変動が大きいことから、当該試験成績より用量反応関係に及ぼす民族的要因の影響について評価することは困難であると考えられる。また、静脈内投与及び皮下投与のいずれにおいても、日本人喘息患者における暴露量は外国人を上回る傾向が認められていることから、日本が参加した MEA115588 試験で得られた日本人部分集団と全体集団の有効性及び安全性の比較検討結果を踏まえて、MEA115588 試験成績の利用の適否を判断することが適切と考えられる。

## (2) 抗メボリズマブ抗体について

申請者は、抗メポリズマブ抗体の発現状況、薬物動態及び安全性との関係について、以下のように説明している。

MEA112997、MEA115588 及び MEA115575 試験において、本剤が投与された 893/915 例で免疫原性が検討され、このうち抗メポリズマブ抗体が「陽性」と判定された被験者は 3% (28/893 例)、100mg SC 群においては 6% (15/260 例) であった。いずれの試験においても、「陽性」例における血漿中本薬濃度の分布は、「陰性」例と同様であった(図 2)。免疫原性に関連する可能性のある有害事象として、MEA115575 試験の抗メポリズマブ抗体「陽性」1 例に中等度の注射部位反応が認められ、中止に至った。注射部位反応が認められた「陰性」例は 43/1,294 例であり、抗メポリズマブ抗体の発現により、注射部位反応等の発現リスクが上昇する傾向は認められなかった。なお、MEA115575 試験において中等度の注射部位反応が認められた「陽性」例では、最終投与後 2 及び 3 カ月時点に中和抗体が検出された。

また、MEA115588 試験で本剤が皮下投与された日本人のうち、2/17 例で抗メポリズマブ抗体が検出され、これらの被験者で筋硬直、顔面浮腫/頭痛/ウイルス性胃腸炎/筋痙攣/肺炎等の有害事象が認められたが、いずれも軽度又は中等度であり、投与中止に至らず回復した。

以上より、本剤が免疫応答を誘導する可能性は低く、抗メポリズマブ抗体の発現に伴う臨床上的問題は示唆されていないと考える。

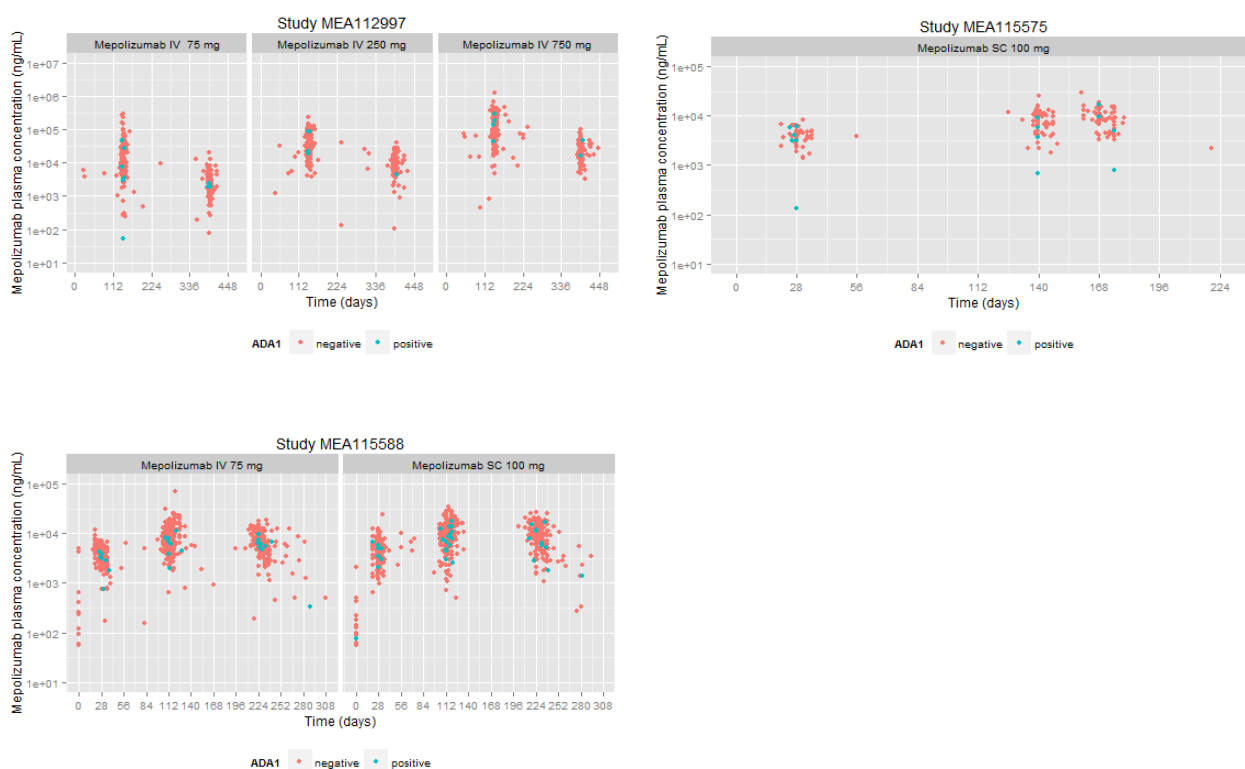


図 2 MEA112997、MEA115575 及び MEA115588 試験における抗メポリズマブ抗体陽性及び陰性被験者の血漿中薬物濃度推移

機構は、現時点までに得られている情報からは、抗メポリズマブ抗体の発現に伴う臨床上的問題は示唆されていないと考えるが、製造販売後に長期投与に伴う効果の減弱を示唆する症例が多数認められた場合等には、抗メポリズマブ抗体の発現と有効性との関係についてさらに検討する必要があると考える。

## (3) 臨床薬理学的観点に基づく本剤の用法・用量について

申請者は、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。

本剤は好酸球の増殖・活性化因子である IL-5 の生理活性を中和し、好酸球数を減少させることにより、好酸球性の気道炎症を伴う気管支喘息の病態に対して有効性を示すと考えられる（「3. 非臨床に関する資料（i）薬理試験成績の概要」の項参照）。本剤の第Ⅱ相試験（SB-240563/006 試験等）及び臨床研究（Halder P et al. *N Eng J Med.* 360: 973-984, 2009、Nair P et al. *N Eng J Med.* 360: 985-993, 2009）の結果を踏まえて実施した MEA112997 試験では、本剤静脈内投与時の有効性及び安全性を評価し、主要評価項目として設定した喘息増悪発現率について、プラセボに対する本剤 75、250 及び 750mg の優越性が検証され、用量反応関係は認められなかった。また、静脈内投与量及び皮下投与量と投与後の血中好酸球数の関係を検討するため、MEA114092 試験では、本剤皮下投与時の有効性及び安全性を評価することを計画し、用法・用量として、健康成人、喘息患者、好酸球性食道炎患者及び好酸球増加症候群患者を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相試験データに基づく PPK-PD 解析により 50%阻害用量（ID<sub>50</sub>）と予測された 12.5mg 皮下投与及び最大反応が得られると想定された 250mg 皮下投与を含む、12.5、125 及び 250mg 皮下投与、並びに 75mg 静脈内投与を設定した。その結果、投与 84 日後における血中好酸球数減少率と本剤投与量の関係は非線形用量反応モデルにより説明が可能であり、当該モデルから推定された本剤の最高血中好酸球数減少率（I<sub>max</sub>）は 89%、90%阻害用量（ID<sub>90</sub>）は 99mg SC であったことから（図 3）、MEA115588 試験における本剤皮下投与時の用量として 100mg と設定した。また、バイオアベイラビリティ試験（SB-240563/018 試験）において、皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 64～75%であったこと、MEA112997 試験における本剤 75mg 静脈内投与 84 日後のベースラインに対する血中好酸球数減少率（幾何平均±幾何標準偏差）は 0.19±1.008 であり、MEA114092 試験データに基づく非線形用量反応モデルから、本剤 100mg 皮下投与により同程度の血中好酸球数の減少効果 [95%信頼区間]（0.14 [0.12, 0.17]）が得られると推定されたことから、本剤 75mg 静脈内投与と同程度の喘息増悪抑制効果を得るための皮下投与量は 100mg が妥当と考えた。また、MEA115588 試験においては、喘息増悪発現率に基づき上記の想定 of 妥当性を評価するために、本剤 75mg 静脈内投与群も設定することを計画した。

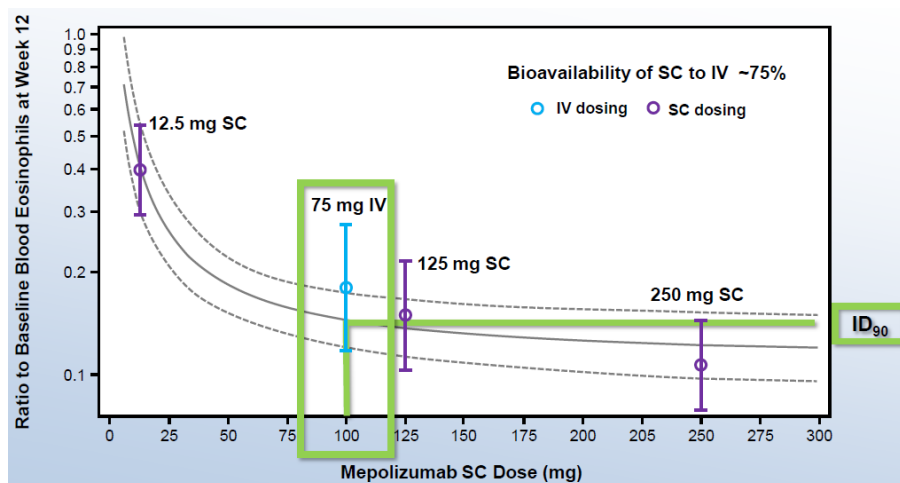


図 3 MEA114092 試験データに基づく非線形用量反応モデルから推定された本剤の投与量と血中好酸球数の減少率の関係（SB-240563/035 試験データ等より構築された間接反応モデルを基に、12.5mg SC、125mg SC、250mg SC 及び絶対的バイオアベイラビリティ（75%）から 100mg SC と仮定した 75mg IV データを用いて調整することにより、非線形用量反応モデルが構築された。）

また申請者は、血漿中本薬濃度と血中好酸球数の減少及び有効性との関係について、以下のように説

明している。

MEA112997 及び MEA115588 試験成績に基づき平均血漿中本薬濃度（以下、「 $C_{av}$ 」）と薬力学及び有効性との関係を検討したところ、図 4 のとおり、試験終了時点における血中好酸球数については、 $C_{av}$  の増加に伴わずかに低下する傾向が認められたが、喘息増悪発現率のプラセボ群との比（図 5）及び一秒量（以下、「FEV<sub>1</sub>」）のベースラインからの変化量（図 6）については、 $C_{av}$  との関連は認められなかった。なお、血中好酸球数に対する ID<sub>90</sub> に相当する 100mg SC 群における試験終了時点の  $C_{av}$  の推定値 [95% 信頼区間] は 1.22 [1.17, 1.29]  $\mu\text{g/mL}$  であり、血中好酸球数のプラセボ群に対する減少率は 84%であった。

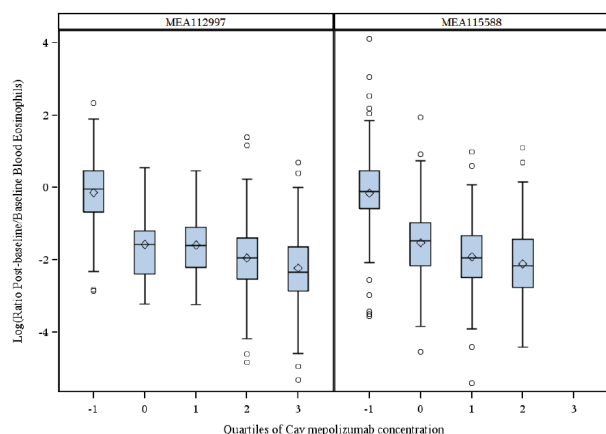


図 4 血漿中本薬濃度と血中好酸球数のベースラインからの減少率との関係（左：MEA112997 試験、右：MEA115588 試験）  
平均血漿中本薬濃度（推定値）、-1：プラセボ、0：4.19～11.27 $\mu\text{g/mL}$ 、1：11.28～15.68 $\mu\text{g/mL}$ 、2：15.75～44.54 $\mu\text{g/mL}$ 、3：44.55～303.60 $\mu\text{g/mL}$

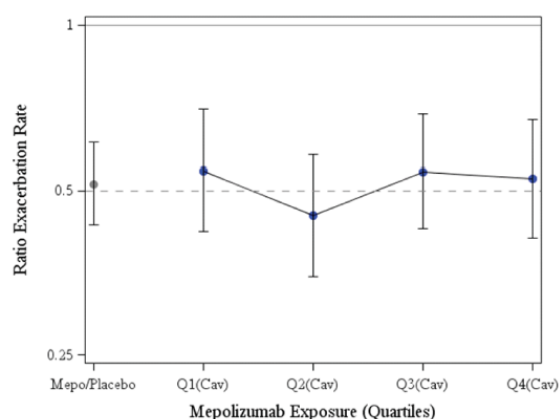


図 5 血漿中本薬濃度と喘息増悪発現率との関係（MEA112997 及び MEA115588 試験の併合データ）  
平均血漿中本薬濃度（推定値）、Q1：4.19～11.27 $\mu\text{g/mL}$ 、Q2：11.28～15.68 $\mu\text{g/mL}$ 、Q3：15.75～44.54 $\mu\text{g/mL}$ 、Q4：44.55～303.60 $\mu\text{g/mL}$

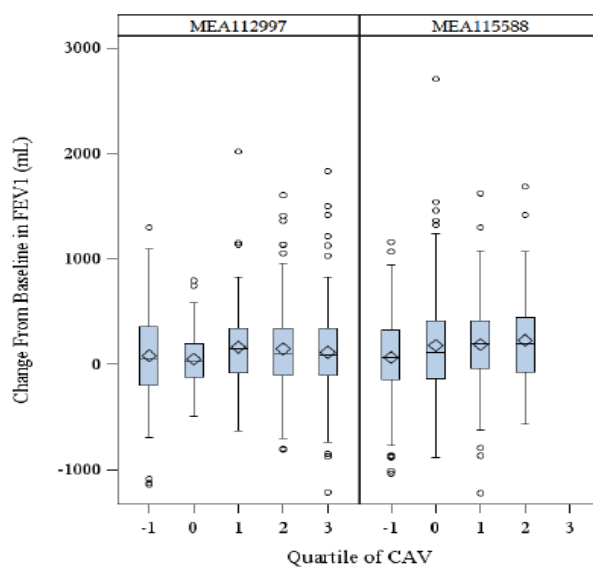


図 6 血漿中本薬濃度と FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量との関係（左：MEA112997 試験、右：MEA115588 試験）  
平均血漿中本薬濃度（推定値）、-1：プラセボ、0：4.19～11.27 $\mu\text{g/mL}$ 、1：11.28～15.68 $\mu\text{g/mL}$ 、2：15.75～44.54 $\mu\text{g/mL}$ 、3：44.55～303.60 $\mu\text{g/mL}$

機構は、以下のように考える。

MEA112997 試験で検討された用量範囲（本剤 75～750mg 静脈内投与）において、血中好酸球数の減少作用及び喘息増悪抑制効果のいずれについても、用量反応関係及び暴露-反応関係は示されていない（表 9、図 4 及び 5）。しかしながら、非線形用量反応モデルから血中好酸球数に対する ID<sub>90</sub> と推定された 100mg SC 群を MEA115588 試験で設定し、MEA112997 試験で検討された範囲内で最小有効用量と考えられた 75mg IV 群と喘息増悪発現率等に基づき比較可能な計画としたことについて、一定の理解は可能と考える。ただし、提出された臨床データパッケージには、血漿中本薬濃度一本剤投与後の血中好酸球数一喘息増悪抑制効果等の臨床効果の関係を十分に評価し得る試験成績が含まれていないことを踏まえると、当該関係を明確にし、血中好酸球数の減少作用に基づき本剤の用量を設定したことの妥当性を裏付けるためにも、100mg SC より低用量を投与したときの臨床効果を検討することが望ましかったと考える。

なお、皮下投与時の本剤の用量については、有効性及び安全性成績を踏まえて判断したいと考える（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項参照）。

### (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

有効性及び安全性の評価資料として、喘息患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（MEA114092 試験<5.3.4.2:MEA114092>）及び日本を含む国際共同第Ⅲ相試験（MEA115588 試験<5.3.5.1:MEA115588>）並びに海外第Ⅲ相試験（MEA112997 試験<5.3.5.1:MEA112997>、MEA115575 試験<5.3.5.1:MEA115575>）、長期投与試験（MEA115661 試験<5.3.5.2:MEA115661>）の成績が提出された。また、参考資料として、喘息患者を対象とする海外 2 試験（MEA115666 試験<5.3.5.2:MEA115666>、SB-240563/006 試験<5.3.5.4:SB-240563/006>）を含む 14 試験の試験成績が提出された。

#### (1) 喘息患者を対象とした臨床試験

##### 1) 海外第Ⅱ相試験（5.3.5.4 : SB-240563/006 試験<1999年2月～1999年10月>）

外国人中等症喘息患者<sup>9</sup>（目標例数 378 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、米国、英国、フランス、ドイツ及びオランダの 5 カ国で実施された。

用法・用量は、本剤 1 回 250mg、750mg 又はプラセボを 4 週間隔で 3 回静脈内投与することと設定された。

無作為化された 362 例（250mg 群 120 例、750mg 群 116 例、プラセボ群 126 例）のうち、治験薬が投与された 362 例が ITT（Intention to Treat）集団及び安全性解析対象集団とされ、ITT 集団が有効性解析対象集団とされた。

中止例は、250mg 群 8.3%（10/120 例）、750mg 群 3.4%（4/116 例）、プラセボ群 5.6%（7/126 例）に認められ、主な中止理由は、有害事象（250mg 群 3.3%<4/120 例>、750mg 群 0.9%<1/116 例>、プラセボ群 4%<5/126 例>）等であった。

<sup>9</sup> 喘息管理国際指針/世界保健機関 1995 年ガイドラインの定義に従って少なくとも 12 カ月以上に喘息と診断されており、①気管支拡張薬投与前の FEV<sub>1</sub> が予測値の 50%以上 80%未満、②気道可逆性（FEV<sub>1</sub>12%以上）が認められる、③観察期開始日 1 カ月前より中用量 ICS（ベクロメタゾンプロピオン酸エステル 1000µg/日相当以下）が投与されている患者

主要評価項目である投与12週後における朝のピークフローのベースラインからの変化量は表14のとおりであり、プラセボ群と250mg及び750mg群との対比較において、統計学的に有意な差は認められなかった。

表14 朝のピークフロー (L/min) のベースラインからの変化量 (ITT 集団)

	本剤 250mg 群	本剤 750mg 群	プラセボ群
ベースライン	357.0 ± 90.6 (120)	375.7 ± 88.8 (116)	356.1 ± 91.7 (126)
投与12週後	374.6 ± 101.6 (112)	390.2 ± 91.3 (113)	370.8 ± 93.4 (115)
変化量	18.1 ± 46.5 (112)	13.4 ± 40.5 (113)	12.5 ± 42.1 (115)
群間差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup> p 値 <sup>a), b)</sup>	5.69 [-5.56, 16.95] p=0.320	0.85 [-10.37, 12.08] p=0.881	
投与20週後	379.5 ± 102.3 (110)	388.4 ± 92.3 (109)	365.3 ± 96.4 (119)
変化量	21.9 ± 50.5 (110)	11.7 ± 45.3 (109)	8.31 ± 51.0 (119)
群間差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup> p 値 <sup>a), b)</sup>	13.49 [0.71, 26.27] p=0.039	3.42 [-9.39, 16.23] p=0.600	

平均値 ± 標準偏差 (例数)

a) 投与群、地域、投与群と地域の交互作用を説明変数とした共分散分析モデル

b) Bonferroni 法により多重性を調整

有害事象は、250mg 群 67.5% (81/120 例)、750mg 群 69.0% (80/116 例)、プラセボ群 76.2% (96/126 例) に認められ、いずれかの投与群において4%以上認められた有害事象は表15のとおりであった。死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、250mg 群 2.5% (3/120 例)、750mg 群 1.7% (2/116 例)、プラセボ群 3.2% (4/126 例) に認められ、主な事象は喘息 (750mg 群 1.7% <2/116 例>、プラセボ群 0.8% <1/126 例>) であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、250mg 群 3.3% (4/120 例)、750mg 群 0.9% (1/116 例)、プラセボ群 4.0% (5/126 例) に認められた。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象 (以下、「副作用」) は、250mg 群 3.3% (4/120 例)、750mg 群 3.4% (4/116 例)、プラセボ群 1.6% (2/126 例) に認められた。

表15 いずれかの投与群において4%以上認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	250mg 群 (120 例)	750mg 群 (116 例)	プラセボ群 (126 例)
喘息	25 (21)	20 (17)	30 (24)
上気道感染	23 (19)	23 (20)	22 (18)
鼻炎	13 (11)	13 (11)	21 (17)
損傷	12 (10)	5 (4)	12 (10)
頭痛	9 (8)	16 (14)	15 (12)
副鼻腔炎	9 (8)	7 (6)	14 (11)
咽頭炎	7 (6)	5 (4)	12 (10)
ウイルス感染	6 (5)	5 (4)	6 (5)
悪心	6 (5)	2 (2)	4 (3)
下痢	5 (4)	1 (1)	4 (3)
気管支炎	4 (3)	8 (7)	7 (6)
筋肉痛	3 (3)	5 (4)	2 (2)
背部痛	3 (3)	2 (2)	8 (6)
尿路感染	3 (3)	1 (1)	5 (4)
消化不良	2 (2)	0	5 (4)
結膜炎	1 (1)	3 (3)	5 (4)

例数 (%)

## 2) 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1 : MEA112997 試験<2009年11月~2011年12月>)

血中好酸球数又は喀痰中好酸球に関する基準 (①組入れ前 12 カ月以内又は組入れ時に血中好酸球数が 300/ $\mu$ L 以上、②組入れ前 12 カ月以内又は組入れ時に喀痰中好酸球が 3%以上、③組入れ前 12 カ月以内、組入れ時又は投与開始時に呼気中一酸化窒素濃度が 50ppb 以上、④組入れ前 12 カ月以内に吸入ステロイド薬 (以下、「ICS」) 又は経口ステロイド薬 (以下、「OCS」) の維持用量を 25%以内の範囲で減量したときの喘息コントロールが不良) のいずれかを満たし、かつ高用量 ICS 及び長時間作用性  $\beta_2$  刺激薬 (以下、「LABA」) 等の長期管理薬による治療下でも増悪をきたす 12 歳以上の外国人重症喘息患者<sup>10</sup> (目標例数 604 例<各群 151 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、米国、英国、フランス、ドイツ等の 13 カ国で実施された。

用法・用量は、本剤 1 回 75mg、250mg、750mg 又はプラセボを 4 週間隔で 52 週間、静脈内投与することと設定された。

無作為化された 621 例のうち、治験薬が投与された 616 例 (75mg 群 153 例、250mg 群 152 例、750mg 群 156 例、プラセボ群 155 例) が ITT 集団及び安全性解析対象集団とされ、ITT 集団が有効性解析対象集団とされた。

中止例は、75mg 群 16% (24/153 例)、250mg 群 14% (21/152 例)、750mg 群 15% (23/156 例)、プラセボ群 18% (28/155 例) に認められ、主な中止理由は、有害事象 (75mg 群 3%<5/153 例>、250mg 群 5%<8/152 例>、750mg 群 6%<9/156 例>、プラセボ群 4%<6/155 例>)、同意撤回 (75mg 群 5%<8/153 例>、250mg 群 1%<2/152 例>、750mg 群 4%<7/156 例>、プラセボ群 7%<11/155 例>) 等であった。

主要評価項目である投与 52 週後までの喘息増悪<sup>11</sup>発現率は、表 16 のとおりであり、プラセボ群と 75、250 及び 750mg 群との各対比較において、統計学的に有意な差が認められ、本剤 75、250 及び 750mg のプラセボに対する優越性が検証された。

表 16 投与 52 週後までの喘息増悪発現率 (回/年、ITT 集団)

	75mg 群 (153 例)	250mg 群 (152 例)	750mg 群 (156 例)	プラセボ群 (155 例)
喘息増悪発現例数 (割合)、件数	70 (0.46), 155	85 (0.56), 181	73 (0.47), 152	104 (0.67), 288
喘息増悪発現率 (回/年) <sup>a)</sup>	1.24	1.46	1.15	2.40
プラセボ群との比 [95%信頼区間] <sup>a)</sup> p 値 <sup>a), b)</sup>	0.52 [0.39, 0.69] p<0.001	0.61 [0.46, 0.81] p<0.001	0.48 [0.36, 0.64] p<0.001	

a) 投与群、ベースライン時 OCS 使用の有無、地域、試験組入れ 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) 及びベースライン%FEV<sub>1</sub> 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回帰モデル

b) プラセボ群を含む全用量群に対する線形対比較検定が統計学的に有意な場合に各用量群とプラセボ群との対比較へ移行することとされ、3 つの対比較に対し、Hochberg 法により多重性を調整。

有害事象は、75mg 群 82% (126/153 例)、250mg 群 82% (124/152 例)、750mg 群 78% (122/156 例)、プラセボ群 77% (119/155 例) に認められ、いずれかの投与群において 4%以上認められた有害事象は表 17 のとおりであった。

<sup>10</sup> 米国胸部疾患学会の基準に従って重症難治性気管支喘息と判定されてから 12 カ月以上経過しており、①気管支拡張薬投与前の FEV<sub>1</sub> が予測値の 80%未満、②組入れ 12 カ月以上前から高用量 ICS (フルチカゾンプロピオン酸エステル (FP) 880 $\mu$ g 以上/日相当) を継続投与、③組入れ 12 カ月以上前から LABA、抗ロイコトリエン拮抗薬、テオフィリン等の長期管理薬を継続投与、④組入れ前 12 カ月以内に OCS 又は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発現が 2 回以上認められた患者。

<sup>11</sup> 3 日間以上の全身性ステロイド薬の投与、入院又は救急外来の受診を要する喘息の悪化と定義された。全身性ステロイド薬による維持療法を受けている被験者については、維持投与量の 2 倍以上の投与量が 3 日間以上必要となった場合とされた。

表 17 いずれかの投与群で 4%以上の発現が認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	75mg 群 (153 例)	250mg 群 (152 例)	750mg 群 (156 例)	プラセボ群 (155 例)
鼻咽頭炎	34 (22)	33 (22)	29 (19)	24 (15)
頭痛	32 (21)	32 (21)	32 (21)	27 (17)
気管支炎	17 (11)	13 (9)	13 (8)	15 (10)
喘息	14 (9)	26 (17)	16 (10)	24 (15)
背部痛	11 (7)	7 (5)	15 (10)	11 (7)
上気道感染	10 (7)	18 (12)	19 (12)	15 (10)
副鼻腔炎	10 (7)	10 (7)	12 (8)	16 (10)
咳嗽	8 (5)	11 (7)	9 (6)	11 (7)
注入に伴う反応	8 (5)	12 (8)	19 (12)	10 (6)
尿路感染	8 (5)	8 (5)	1 (0.6)	4 (3)
咽頭炎	8 (5)	2 (1)	3 (2)	4 (3)
高血圧	7 (5)	6 (4)	5 (3)	7 (5)
関節痛	6 (4)	9 (6)	9 (6)	10 (6)
疲労	6 (4)	7 (5)	2 (1)	4 (3)
アレルギー性鼻炎	6 (4)	6 (4)	6 (4)	2 (1)
インフルエンザ	6 (4)	5 (3)	9 (6)	8 (5)
下気道感染	6 (4)	4 (3)	4 (3)	4 (3)
耳感染	6 (4)	2 (1)	2 (1)	3 (2)
呼吸困難	5 (3)	7 (5)	7 (4)	3 (2)
末梢性浮腫	5 (3)	6 (4)	3 (2)	7 (5)
四肢痛	5 (3)	4 (3)	8 (5)	5 (3)
ウイルス感染	5 (3)	3 (2)	6 (4)	3 (2)
鼻閉	5 (3)	1 (0.7)	6 (4)	2 (1)
口腔咽頭痛	4 (3)	12 (8)	6 (4)	7 (5)
嘔吐	4 (3)	7 (5)	3 (2)	2 (1)
気道感染	4 (3)	6 (4)	6 (4)	4 (3)
鼻炎	4 (3)	5 (3)	3 (2)	7 (5)
浮動性めまい	4 (3)	3 (2)	6 (4)	2 (1)
胸痛	2 (1)	7 (5)	3 (2)	4 (3)
下痢	2 (1)	2 (1)	8 (5)	6 (4)
靭帯捻挫	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (2)	6 (4)

例数 (%)

死亡は、250mg 群 2 例（喘息、急性膵炎／敗血症性ショック各 1 例）、750mg 群 1 例（窒息）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、75mg 群 13% (20/153 例)、250 群 16% (24/152 例)、750mg 群 12% (19/156 例)、プラセボ群 16% (25/155 例) に認められ、主な事象は喘息 (75mg 群 7% < 11/153 例 >、250mg 群 11% < 16/152 例 >、750mg 群 6% < 9/156 例 >、プラセボ群 11% < 17/155 例 >) であった。このうち、250mg 群で認められた網状赤血球数減少 1 例、750mg 群で認められた上室性頻脈 1 例は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、75mg 群 3% (5/153 例)、250mg 群 5% (8/152 例)、750mg 群 6% (9/156 例)、プラセボ群 4% (6/155 例) に認められた。

副作用は、75mg 群 18% (28/153 例)、250mg 群 19% (29/152 例)、750mg 群 21% (33/156 例)、プラセボ群 17% (26/155 例) に認められた。

### 3) 国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1 : MEA115588 試験 < 2012 年 10 月 ~ 2014 年 1 月 >)

血中好酸球数に関する基準 (①組入れ前 12 カ月以内に血中好酸球数が 300/μL 以上、②組入れ時の血中好酸球数が 150/μL 以上) のいずれかを満たし、かつ高用量 ICS 及び LABA 等の長期管理薬による治

療下でも増悪をきたす 12 歳以上の重症喘息患者<sup>12</sup> (目標例数 540 例<各群 180 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、韓国、ドイツ等の 16 カ国で実施された。

用法・用量は、本剤 1 回 100mg 皮下投与又は本剤 1 回 75mg 静脈内投与、若しくはプラセボの静脈内又は皮下投与を 4 週間隔で 32 週間繰り返すことと設定された。

無作為化された 580 例 (100mg SC 群 194 例、75mg IV 群 193 例、プラセボ群 193 例) のうち、治験薬が少なくとも 1 回投与された 576 例 (100mg SC 群 194 例、75mg IV 群 191 例、プラセボ群 191 例) が modified ITT (mITT) 集団及び安全性解析対象集団とされ、mITT 集団が有効性解析対象集団とされた。

中止例は、100mg SC 群 5% (9/194 例)、75mg IV 群 8% (16/191 例)、プラセボ群 6% (12/191 例) に認められ、主な中止理由は同意撤回 (100mg SC 群 2%<4/194 例>、75mg IV 群 5%<9/191 例>、プラセボ群 3%<5/191 例>) 等であった。

mITT のうち日本人部分集団は、50 例 (100mg SC 群 17 例、75mg IV 群 17 例、プラセボ群 16 例) であった。日本人部分集団における中止例は、100mg SC 群 12% (2/17 例)、75mg IV 群 18% (3/17 例)、プラセボ群 6% (1/16 例) に認められ、中止理由はすべて同意撤回であった。

主要評価項目である投与 32 週後までの喘息増悪<sup>11</sup> 発現率は、表 18 のとおりであり、プラセボ群と 100mg SC 群及び 75mg IV 群との各対比較において、統計学的に有意な差が認められ、100mg SC 及び 75mg IV のプラセボに対する優越性が検証された。

表 18 投与 32 週後までの喘息増悪発現率 (回/年、mITT 集団)

	100mg SC 群 (194 例)	75mg IV 群 (191 例)	プラセボ群 (191 例)
喘息増悪発現例数 (割合)、件数	64 (0.33), 116	70 (0.37), 117	105 (0.55), 216
喘息増悪発現率 (回/年) <sup>a)</sup>	0.83	0.93	1.74
プラセボ群との比 [95%信頼区間] <sup>a)</sup> 、p 値 <sup>a), b)</sup>	0.47 [0.35, 0.64] p<0.001	0.53 [0.40, 0.72] p<0.001	

a) 投与群、ベースライン時 OCS 使用の有無、地域、試験組入れ 1 年前に認められた喘息増悪の発現回数 (2 回、3 回、4 回以上) 及びベースライン%FEV<sub>1</sub> 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回帰モデル

b) 各用量群とプラセボ群との 2 つの対比較に対し、Hochberg 法により多重性を調整。

日本人部分集団における喘息増悪発現率は、表 19 のとおりであった。

<sup>12</sup> ①気管支拡張薬投与前の FEV<sub>1</sub> が予測値の 80%未満 (18 歳以上)、気管支拡張薬投与前の FEV<sub>1</sub> が予測値の 90%未満又は FEV<sub>1</sub>/FVC が 0.8 未満 (12~17 歳)、②組入れ 12 カ月以上前から高用量 ICS (18 歳以上 FP 880µg 以上/日相当、12~17 歳 FP440µg 以上/日相当) を継続投与、③組入れ前 12 カ月のうち 3 カ月に亘り LABA、抗ロイコトリエン拮抗薬、テオフィリン等の長期管理薬を必要とした、④組入れ前 12 カ月以内に OCS 又は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発現が 2 回以上認められた患者。

表 19 日本人部分集団における喘息増悪発現率 (回/年、mITT 集団)

	100mg SC 群 (17 例)	75mg IV 群 (17 例)	プラセボ群 (16 例)
喘息増悪発現率 (回/年) <sup>a)</sup>	0.88	0.23	2.32
プラセボ群との比 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	0.38 [0.12, 1.18]	0.10 [0.02, 0.57]	

a) 投与群、ベースライン時 OCS 使用の有無、試験組入れ 1 年前に認められた喘息増悪の発現回数 (2 回、3 回、4 回以上) 及びベースライン%FEV<sub>1</sub>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回帰モデル

有害事象は、100mg SC 群 78% (152/194 例)、75mg IV 群 84% (161/191 例)、プラセボ群 83% (158/191 例) に認められ、いずれかの投与群において 4%以上認められた有害事象は表 20 のとおりであった。

死亡は、プラセボ群 1 例 (交通事故) 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、100mg SC 群 8% (16/194 例)、75mg IV 群 7% (14/191 例)、プラセボ群 14% (27/191 例) に認められ、主な事象は喘息 (100 mg SC 群 3% <5/194 例>、75 mg IV 群 5% <9/191 例>、プラセボ群 7% <14/191 例>) であった。すべての投与群での発現の合計が 2 例以上の事象は、気管支炎 (プラセボ群 2 例)、帯状疱疹 (100mg SC 群 2 例)、腎結石症 (100mg SC 群及びプラセボ群各 1 例) 及び過敏症 (100mg SC 群及びプラセボ群各 1 例) であった。このうち、100mg SC 群 1 例 (帯状疱疹)、プラセボ群 1 例 (てんかん) について、治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、100 mg SC 群 1 例 (心房粗動)、プラセボ群 4 例 (不整脈、過敏症、てんかん、交通事故各 1 例) に認められた。

副作用は、100 mg SC 群 20% (39/194 例)、75 mg IV 群 17% (33/191 例)、プラセボ群 16% (30/191 例) に認められた。

表 20 いずれかの投与群において 4%以上の発現が認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	100mg SC 群 (194 例)	75mg IV 群 (191 例)	プラセボ群 (191 例)
頭痛	39 (20)	46 (24)	33 (17)
鼻咽頭炎	33 (17)	45 (24)	46 (24)
上気道感染	24 (12)	22 (12)	27 (14)
副鼻腔炎	18 (9)	11 (6)	18 (9)
注射部位反応	17 (9)	5 (3)	6 (3)
背部痛	14 (7)	11 (6)	7 (4)
喘息	13 (7)	18 (9)	29 (15)
関節痛	11 (6)	10 (5)	9 (5)
気管支炎	9 (5)	14 (7)	18 (9)
湿疹	9 (5)	2 (1)	2 (1)
四肢痛	8 (4)	3 (2)	10 (5)
尿路感染	8 (4)	5 (3)	2 (1)
口腔咽頭痛	7 (4)	12 (6)	15 (8)
上腹部痛	7 (4)	7 (4)	4 (2)
鼻閉	7 (4)	5 (3)	1 (0.5)
胃食道逆流性疾患	7 (4)	2 (1)	3 (2)
浮動性めまい	6 (3)	4 (2)	8 (4)
胃腸炎	5 (3)	10 (5)	6 (3)
咳嗽	5 (3)	8 (4)	9 (5)
疲労	5 (3)	8 (4)	9 (5)
下痢	5 (3)	4 (2)	11 (6)
悪心	5 (3)	4 (2)	8 (4)
インフルエンザ	4 (2)	10 (5)	6 (3)
鼻炎	1 (0.5)	7 (4)	4 (2)

例数 (%)

日本人部分集団における有害事象は、100mg SC 群 71% (12/17 例)、75mg IV 群 82% (14/17 例)、プラセボ群 94% (15/16 例) に認められ、いずれかの投与群において 2 例以上認められた有害事象は表 21 のとおりであった。死亡は認められず、重篤な有害事象は、100mg SC 群 24% (4/17 例、喘息/インフルエンザ、带状疱疹、胆嚢障害及び喘息各 1 例)、75mg IV 群 6% (1/17 例、尾骨骨折)、プラセボ群 25% (4/16 例、喘息 4 例及び熱射病 1 例<重複症例>) に認められ、带状疱疹のみ治験薬との因果関係は否定されなかった。中止に至った有害事象は認められなかった。副作用は、100mg SC 群 12% (2/17 例)、75mg IV 群 6% (1/17 例)、プラセボ群 19% (3/16 例) に認められた。

表 21 日本人部分集団においていずれかの投与群で 2 例以上の発現が認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	100mg SC 群 (17 例)	75mg IV 群 (17 例)	プラセボ群 (16 例)
鼻咽頭炎	4 (24)	7 (41)	4 (25)
喘息	2 (12)	5 (29)	9 (56)
頭痛	2 (12)	2 (12)	2 (13)
便秘	2 (12)	1 (6)	0
下痢	2 (12)	0	2 (13)
湿疹	2 (12)	0	1 (6)
上気道感染	2 (12)	0	0
片頭痛	0	0	2 (13)
気管支炎	0	0	2 (13)
倦怠感	0	0	2 (13)
口腔咽頭痛	0	0	2 (13)

例数 (%)

#### 4) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1 : MEA115575 試験<2012 年 10 月~2013 年 12 月>)

血中好酸球数に関する基準 (①組入れ前 12 カ月以内に血中好酸球数が 300/ $\mu$ L 以上、②組入れ時の血中好酸球数が 150/ $\mu$ L 以上) のいずれかを満たし、かつ高用量 ICS 及び長期管理薬による治療下でも増悪をきたす 12 歳以上の外国人重症喘息患者<sup>13</sup> (目標例数 120 例<各群 60 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、米国、英国、フランス、ドイツ等の 10 カ国で実施された。

用法・用量は、本剤 1 回 100mg 又はプラセボを 4 週間隔で 24 週間、皮下投与することと設定された。本試験は、以下のとおり 4 期から構成された。

- ①OCS 用量の最適化期間 (3~10 週間) : 組入れ基準を満たした被験者において、ACQ-5 スコア及び喘息増悪発現の有無を指標として、喘息のコントロール状態が評価された。OCS 20mg/日以上 35mg/日以下が投与されている場合は 1 週間毎に 5mg/日ずつ、OCS 7.5mg/日以上 15mg/日以下が投与されている場合は 1 週間毎に 2.5mg/日ずつ漸減を行い、OCS の最適用量が決定された。
- ②導入期間 (治験薬投与 0~4 週) : 100mg 群又はプラセボ群に無作為化され、OCS の最適用量の投与が継続された。
- ③減量期間 (治験薬投与 4~20 週) : OCS 減量の可否が 4 週間毎に評価され、条件<sup>14</sup>を満たさない場

<sup>13</sup> ①組入れ 6 カ月以上前から全身性ステロイド薬 (プレドニゾロン換算 5.0~35mg/日) 及び高用量 ICS (18 歳以上 FP 880 $\mu$ g 以上/日相当、12~17 歳 FP440 $\mu$ g 以上/日相当) を継続投与、②組入れ 3 カ月以上前より ICS 以外の追加の長期管理薬を使用している、又は組入れ前 12 カ月のうち 3 カ月に亘り、喘息の症状の悪化のため追加の LABA、抗ロイコトリエン拮抗薬、テオフィリン等の長期管理薬を必要とした喘息患者。

<sup>14</sup> OCS の減量を実施しない条件①朝の PEF がベースライン値の 80%未満、②喘息症状による平均夜間覚醒回数がベースラインと比較して 50%以上増加、③直前 1 週間のうち 2 日連続で、ベースラインと比較して 1 日 4 回以上のレスキュー薬を使用した、又は直前 1 週間に、1 日 12 回以上のレスキュー薬を使用した、④直前 1 カ月間の評価期間と比較して、ACQ-5 スコアが 0.5 以上上昇、⑤副腎機能不全の症状が発現した場合。

合に OCS が漸減された。OCS 20mg/日以上 35mg/日以下の場合は 10mg/日ずつ、OCS 10mg/日以上 20mg/日未満の場合は 5mg/日ずつ、OCS 5mg/日以上 10mg/日未満の場合は 2.5mg/日ずつ、OCS 1.25mg/日以上 5mg/日未満の場合は 1.25mg/日ずつ、漸減することとされ、OCS 最適用量が 25mg/日以上の場合、2.5mg/日まで減量することとされた。

④維持期間（治験薬投与 20～24 週）：治験薬投与 20 週時点における OCS 用量を維持することとされた。

無作為化された 135 例（100mg 群 69 例、プラセボ群 66 例）のうち、治験薬が少なくとも 1 回投与された 135 例が ITT 集団及び安全性解析対象集団とされ、ITT 集団が有効性解析対象集団とされた。

中止例は、本剤 100mg 群 4%（3/69 例）、プラセボ群 6%（4/66 例）に認められ、主な中止理由は、有害事象（本剤群 3 例、プラセボ群 3 例）であった。

主要評価項目である投与 24 週後における OCS のベースラインからの減量率は表 22 のとおりであり、100mg 群とプラセボ群との対比較において、統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤 100mg の優越性が検証された。

表 22 投与 24 週後におけるベースライン時からの OCS 減量率（ITT 集団）

ベースラインからの OCS 減量率	100mg 群 (69 例)	プラセボ群 (66 例)
90%～100%	16 (23)	7 (11)
75%～90%未満	12 (17)	5 (8)
50%～75%未満	9 (13)	10 (15)
0%超～50%未満	7 (10)	7 (11)
減量なし、喘息コントロール不良のため減量不可、又は投与中止例	25 (36)	37 (56)
プラセボ群とのオッズ比 [95%信頼区間] <sup>a)</sup> 、p 値 <sup>a)</sup>	2.39 [1.25, 4.56] p=0.008	

例数 (%)

a) 投与群、地域、ベースラインの OCS 使用期間（5 年未満又は 5 年以上）及びベースラインの OCS 使用量（最適用量）を説明変数とした比例オッズモデル（順序多項ロジスティック回帰モデル）

有害事象は、100mg 群 83%（57/69 例）、プラセボ群 92%（61/66 例）に認められ、いずれかの投与群において 4%以上認められた有害事象は表 23 のとおりであった。

死亡は、プラセボ群 1 例（胃腸出血及び誤嚥）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、100mg 群 1%（1/69 例、慢性副鼻腔炎／低カリウム血症／瘻孔）、プラセボ群 18%（12/66 例、喘息 7 例、肺炎 3 例等）に認められたが、治験薬との因果関係はいずれも否定された。

中止に至った有害事象は、100mg 群 4%（3/69 例）、プラセボ群 5%（3/66 例）に認められた。

副作用は、100mg 群 30%（21/69 例）、プラセボ群 18%（12/66 例）に認められた。

表 23 いずれかの投与群において 4%以上の発現が認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	100mg 群 (69 例)	プラセボ群 (66 例)
頭痛	14 (20)	14 (21)
鼻咽頭炎	10 (14)	10 (15)
気管支炎	7 (10)	6 (9)
副鼻腔炎	7 (10)	6 (9)
疲労	7 (10)	4 (6)
関節痛	5 (7)	4 (6)
鼻炎	5 (7)	1 (2)
悪心	4 (6)	6 (9)
口腔咽頭痛	4 (6)	5 (8)
注射部位反応	4 (6)	2 (3)
末梢性浮腫	4 (6)	2 (3)
四肢痛	4 (6)	1 (2)
筋痙縮	4 (6)	0
上気道感染	3 (4)	5 (8)
副腎機能不全	3 (4)	4 (6)
発熱	3 (4)	4 (6)
下気道感染	3 (4)	2 (3)
インフルエンザ	3 (4)	1 (2)
不眠症	3 (4)	1 (2)
喘息	2 (3)	8 (12)
浮動性めまい	2 (3)	3 (5)
肺炎	2 (3)	3 (5)
尿路感染	2 (3)	3 (5)
過敏症	1 (1)	3 (5)
歯痛	1 (1)	3 (5)

例数 (%)

### 5) 国際共同長期投与試験 (5.3.5.2 : MEA115661 試験<2013 年 5 月~2015 年 3 月>)

MEA115588 試験又は MEA115575 試験を完了した患者を対象に、本剤の長期投与における安全性を検討するため、非盲検非対照試験が、日本、米国、フランス、ドイツ等の 19 カ国で実施された。

用法・用量は、本剤 1 回 100mg を 4 週間隔で 52 週間、皮下投与することと設定された。

総投与症例 651 例 (MEA115588 試験からの継続例 : 525 例、MEA115575 試験からの継続例 : 126 例) 全例が安全性解析対象集団とされた。中止例は、10% (66/651 例) に認められ、主な中止理由は有効性の欠如 (3% <19/651 例>)、同意撤回 (2% <14/651 例>)、有害事象 (2% <11/651 例>) 等であった。有害事象は、86% (558/651 例) に認められ、4%以上認められた有害事象は表 24 のとおりであった。

表 24 4%以上の発現が認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	全体集団 (651 例)	日本人部分集団 (43 例)
鼻咽頭炎	196 (30)	28 (65)
上気道感染	101 (16)	2 (5)
喘息	90 (14)	11 (26)
頭痛	88 (14)	2 (5)
気管支炎	80 (12)	2 (5)
副鼻腔炎	66 (10)	3 (7)
背部痛	46 (7)	6 (14)
関節痛	44 (7)	1 (2)
口腔咽頭痛	34 (5)	6 (14)
注射部位反応	29 (4)	1 (2)
インフルエンザ	28 (4)	6 (14)
悪心	27 (4)	1 (2)
下気道感染	26 (4)	0
咳嗽	26 (4)	0
疲労	24 (4)	1 (2)
鼻炎	23 (4)	0

例数 (%)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、14% (94/651 例) で認められ、主な事象は喘息 (6% < 38/651 例 >) 等であった。このうち 2 例 (自然流産 1 例、4 型過敏症 1 例) について、治験薬との因果関係は否定されなかった。中止に至った有害事象は、2% (12/651 例)、副作用は 18% (119/651 例) に認められた。

日本人部分集団における有害事象は、95% (41/43 例) に認められた。重篤な有害事象は 21% (9/43 例) で認められ、主な事象は喘息 (16% < 7/43 例 >) 等であったが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象は認められず、副作用は 5% (2/43 例) に認められた。

その他の評価項目である本剤投与期間中の喘息増悪発現率は、48% (311/651 例) であり、年換算の喘息増悪発現率 [95%信頼区間] は 0.93 回/年 [0.83, 1.04] であった。

#### 6) 海外長期投与試験 (5.3.5.2 : MEA115666 試験 <2012 年 9 月～           年      月カットオフデータ >)

MEA112997 試験において治験薬を 2 回以上投与され、かつ本試験の組入れ時に過去 12 週間に亘り喘息の長期管理薬で治療されていたことが確認できた外国人被験者を対象に、本剤の長期投与時の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が、米国、英国、フランス、ドイツ等の 13 カ国で実施された。MEA112977 試験から本試験の開始までに 10 カ月の休薬期間が設定された。

用法・用量は、本剤 1 回 100mg を本剤の製造販売承認取得時まで 4 週間隔で皮下投与することと設定された。

総投与例数 347 例全例が安全性解析集団及び有効性解析集団とされた。中止例は 6% (22/347 例) に認められ、主な中止理由は有害事象 (2% < 8/347 例 >) 等であった。有害事象は 85% (295/347 例) に認められ、4%以上認められた有害事象は表 25 のとおりであった。

表 25 4%以上の発現が認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	本剤 100mg (347 例)
鼻咽頭炎	91 (26)
頭痛	73 (21)
上気道感染	46 (13)
喘息	37 (11)
関節痛	36 (10)
背部痛	35 (10)
気管支炎	35 (10)
副鼻腔炎	30 (9)
注射部位反応	29 (8)
アレルギー性鼻炎	19 (5)
インフルエンザ	18 (5)
口腔咽頭痛	16 (5)
気道感染	16 (5)
四肢痛	15 (4)
高血圧	14 (4)
下気道感染	14 (4)
ウイルス性気道感染	13 (4)

例数 (%)

死亡は1例(呼吸停止)に認められ、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、9% (31/347例) に認められ、主な事象は喘息 5% (16/347 例) 等であり、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象は2% (8/347 例)、副作用は19% (66/347 例) に認められた。

## <審査の概略>

### (1) 試験デザインについて

#### 1) 臨床試験の対象患者について

申請者は、本剤の開発経緯について、以下のように説明している。

気管支喘息の発症及び進展には好酸球が重要な役割を果たすこと (Reed CE. *Ann Allergy*. 72: 376-380, 1994、Bousquet J. *New Eng J Med*. 323: 1033-1039, 1990)、喘息増悪により入院した患者から採取された気管支肺胞洗浄液中の好酸球数及びIL-5は無症状患者と比較して高値であること (Sur S. *J Allergy Clin Immunol*. 96: 661-668, 1995) 等の報告に基づき、抗IL-5抗体である本剤の開発初期の臨床試験においては、主に軽症から中等症の気管支喘息患者を対象患者に設定した。しかしながら、海外第II相試験 (SB-240563/006 試験) では肺機能に対する本剤の効果が限定的であったことから、臨床開発を中断した。その後、重症喘息には好酸球性、好中球性等の複数の表現型が存在することが示唆され (Wenzel SE et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 170: 579-582, 2004)、臨床症状や肺機能の評価に基づく従来の治療選択法に加えて、気道中の好酸球数モニタリングに基づき治療法を選択することにより、重度の喘息増悪発現率が減少するとの知見 (Green RH et al. *Lancet*. 360: 1715-1721, 2002、Chlumsky J et al. *J Int Med Res*. 34: 129-139, 2006、Jayaram L et al. *Eur Respir J*. 27: 483-494, 2006) が報告された。また、コントロール不良な喘息患者における喀痰中好酸球数は、コントロール良好な患者と比較して高い傾向にあったこと (Romagnoli M et al. *Eur Respir J*. 20: 1370-1377, 2002)、高用量ICS及びOCSの併用治療中に気道閉塞が認められた重症喘息患者の過半数において、喀痰中好酸球比率が3%以上であったこと (Ten Brinke A et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 164: 744-748, 2001、The ENFUMOSA study group *Eur Respir J*. 22: 470-477,

2003) 等が報告された。これらの報告を契機として、2つの臨床研究 (SB-240563/046<sup>15</sup>及び CRT110184 試験<sup>16</sup>) が開始された。その結果、本剤投与による喀痰中及び血中好酸球数の減少、並びに、喘息増悪発現率の減少及び OCS の減量効果が認められたことから (Haldar P et al. *N Engl J Med.* 360: 973-984, 2009、Nair P et al. *N Engl J Med.* 360: 985-993, 2009)、好酸球性の気道炎症を有する重症喘息患者を対象として、本剤の臨床開発を再開することとした。

機構は、MEA112997 試験、MEA115588 試験等において、血中好酸球数に関する選択基準を設定したことの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内の喘息予防・管理ガイドライン (以下、「JGL ガイドライン」) 2015 において、喘息は気道の慢性炎症を本態とする疾患であり、好酸球浸潤が最も特徴的な所見であること、喀痰中好酸球比率が 2~3%以上であれば、好酸球性炎症が存在すると判定することが記載されている。Global Initiative for Asthma (GINA) 2007 においても、気道炎症を確認するための指標としての喀痰中好酸球の利用可能性について言及されていた。しかしながら、誘発喀痰を含む喀痰採取は、必ずしも検査対象の全例から検体が採取できるとは限らない等の問題点があったため、気道炎症を判定可能な代替法を検討することも目的とした MEA112997 試験を実施することとした。

喀痰中好酸球比率と血中好酸球数には正の相関が認められることが報告されている (Zhang XY et al. *Clin Exp Allergy.* 44: 1137-1145, 2014、Schleich F et al. *Respir Med.* 108: 1723-1732, 2014、Wagener AH et al. *Thorax.* 70: 115-120, 2015)。MEA112997 試験の実施に当たっては、英国の重症喘息患者を対象とした臨床研究より、喀痰中好酸球比率が 3%以上の患者を同定する血中好酸球数は 230/ $\mu$ L であると報告されていること (Greulich T et al. *Eur Respir J.* 36: 1005S, 2010) に加え、英国胸部学会の重症喘息患者レジストリにおける血中好酸球数の中央値は 300/ $\mu$ L であるとの報告も参考として、組入れ時 (治験薬投与開始 2 週間前) 又は過去 12 カ月間に、①血中好酸球数が 300/ $\mu$ L 以上、②喀痰中好酸球比率が 3%以上、③呼気中一酸化窒素濃度が 50ppb 以上、④ICS 又は OCS の投与量を最大 25%減量した後に喘息コントロールが急速に悪化、のいずれかの条件を満たす患者を対象とした。MEA112997 試験では、組入れ時における血中好酸球数と気道炎症の関係を検討するために、94/616 例で喀痰を採取し<sup>17</sup>、そのうち 76 例で血中好酸球数を測定したところ、図 7 のとおり、喀痰中好酸球比率が 2%以上の患者の大部分における血中好酸球数は 150/ $\mu$ L 以上であった。

<sup>15</sup> 喀痰中好酸球比率が 3%以上を示し、OCS 及び高用量 ICS による治療を必要とする重症喘息患者を対象に、本剤 750mg 又はプラセボを 0、2、6、10、14、18 週時に静脈内投与したときの本剤の有効性 (喘息増悪発現率及び OCS 減量効果) 及び安全性を検討することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験。

<sup>16</sup> 喀痰中好酸球比率が 3%以上を示し、高用量 ICS による治療下でも過去 12 カ月に 2 回以上の増悪をきたす重症喘息患者を対象に、本剤 750mg 又はプラセボを 4 週間間隔で 48 週間反復静脈内投与したときの本剤の有効性 (喘息増悪発現率) 及び安全性を検討することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験。

<sup>17</sup> 誘発喀痰採取が可能な治験実施施設において、1 群 30 例を目標に誘発喀痰が採取された。

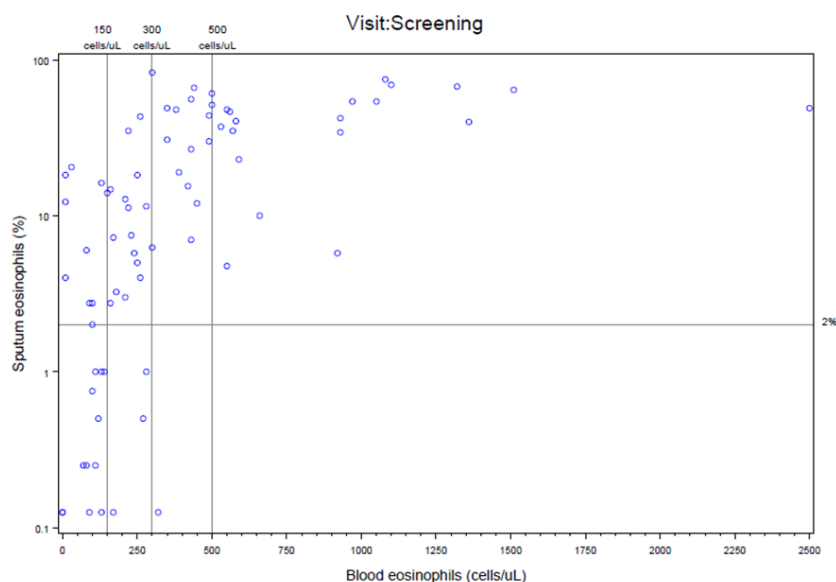


図7 血中好酸球数と喀痰中好酸球比率 (MEA112997 試験)

MEA112997 試験のモデリング解析<sup>18</sup>の結果、血中好酸球数が本剤の効果予測因子として同定され、投与開始時の血中好酸球数に基づき喘息増悪<sup>19</sup>発現率を推定したところ、図8のとおり、投与開始時の血中好酸球数が150/ $\mu$ Lの場合の本剤群及びプラセボ群における発現率はそれぞれ1.16及び1.65回/年、比[95%信頼区間]は0.70 [0.53, 0.93]であり、150/ $\mu$ Lをカットオフ値とすることにより臨床的に意義のある減少が得られると考えた。また、MEA112997 試験の部分集団解析結果より、血中好酸球数が150/ $\mu$ L以下の場合でも、過去12カ月間に血中好酸球数が300/ $\mu$ L以上であった患者においては、本剤群及びプラセボ群における喘息増悪発現率はそれぞれ1.31及び1.77回/年、比[95%信頼区間]は0.74 [0.35, 1.59]であった。以上より、血中好酸球数に関する選択基準として、①組入れ時の血中好酸球数が150/ $\mu$ L以上、②過去12カ月間に血中好酸球数が300/ $\mu$ L以上と設定し、①又は②のいずれかを満たす患者を対象に、検証的試験としてMEA115588試験を実施した。

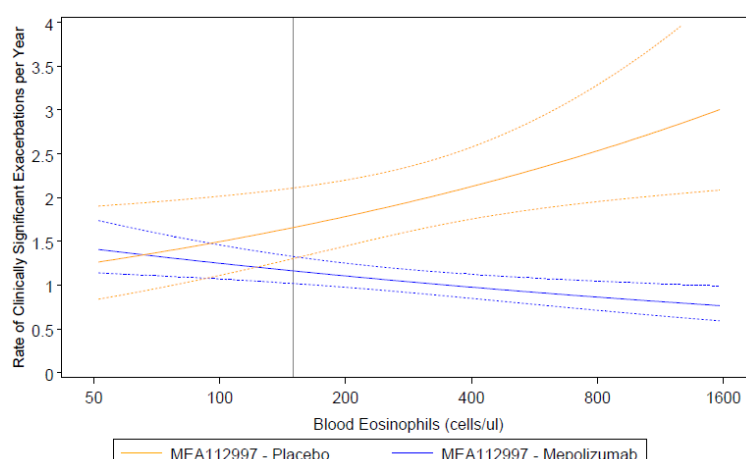


図8 投与開始時における血中好酸球数別の喘息増悪発現率 (予測値及び95%信頼区間)

<sup>18</sup> 投与群、ベースラインのOCS使用の有無、地域、試験組入れ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)、投与開始時の血中好酸球数及び投与群と投与開始時の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

<sup>19</sup> 喘息増悪は、3日間以上の全身性ステロイド薬の投与、入院又は救急外来の受診を要する喘息の悪化と定義された。

機構は、IL-5 と結合することにより好酸球数を減少させるという本剤の薬理作用及び喘息コントロール不良な患者における喀痰中好酸球数は高く (Romagnoli M et al. *Eur Respir J.* 20: 1370-1377, 2002)、喘息増悪に対する治療において喀痰中好酸球数をモニタリングすることは有用 (Green RH et al. *Lancet.* 360: 1715-1721, 2002) 等の報告を踏まえ、好酸球数に基づき臨床試験の対象患者を選択するという開発コンセプトは理解できるものの、臨床試験で設定された血中好酸球数に関する基準を用いて本剤の適用対象を規定することの適切性については、MEA115588 試験を含めた試験成績等を踏まえて総合的に判断する必要があると考える (「(4) 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項参照)。

## 2) MEA115588 試験の評価期間について

申請者は、MEA115588 試験の評価期間の設定根拠について、以下のように説明している。

MEA112997 試験において、投与 32 週後には喘息増悪発現に対する本剤の抑制効果が認められ、52 週間に亘りその効果は持続した (図 9)。血中好酸球数についても初回投与後から減少が認められ、その減少は 52 週間に亘り持続した (図 10)。また、本剤 12.5~250mg を反復皮下投与したときの免疫原性を検討した MEA114092 試験における抗メポリズマブ抗体の発現率は 12% (8/69 例) であり、中和抗体は検出されず、追跡期間においても免疫原性の増強は認められなかったことから、抗メポリズマブ抗体の発現に起因する効果減弱の可能性は低いと考える。

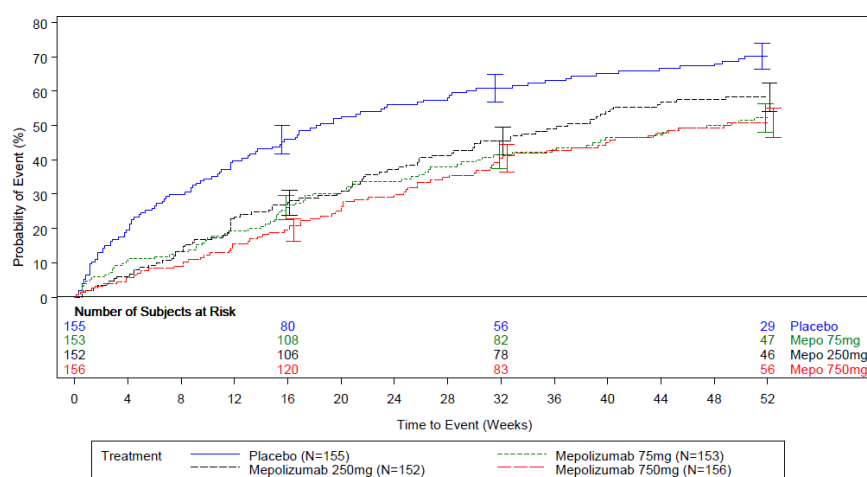


図 9 初回の喘息増悪をイベントとした Kaplan-Meier プロット (MEA112997 試験)

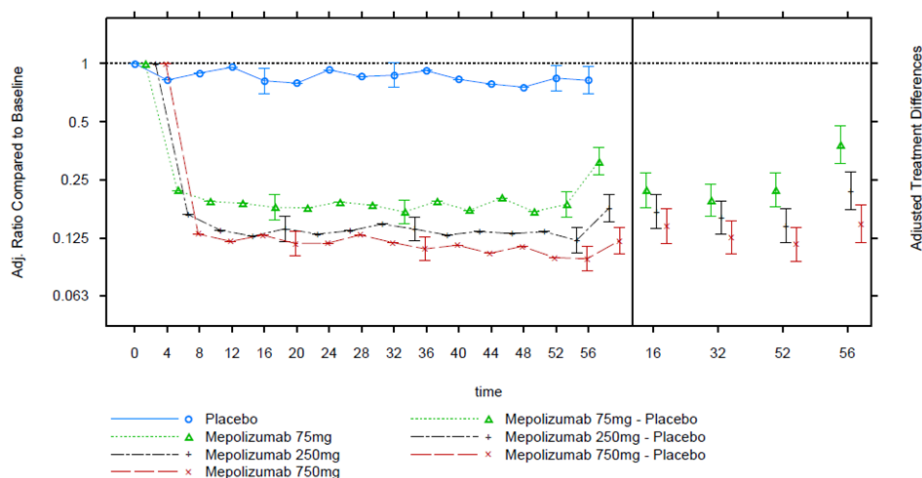


図 10 血中好酸球数のベースラインからの減少率 (MEA112997 試験)

以上より、MEA115588 試験の評価期間を 32 週間と設定することにより、喘息増悪発現に対する本剤の抑制効果は評価可能と考えた。

機構は、MEA115588 試験の主要評価項目は喘息増悪発現率であり、当該試験開始時には皮下投与時の喘息増悪発現率を検討した成績は得られていなかったことを踏まえると、評価期間は 52 週と設定すべきであったと考える。

## (2) 有効性について

### 1) 喘息増悪発現に対する抑制効果について

申請者は、喘息増悪発現に対する本剤の抑制効果について、以下のように説明している。

MEA115588 試験及び MEA112997 試験の主要評価項目である喘息増悪発現率は表 26 のとおりであり、MEA115588 試験又は MEA112997 試験において、プラセボに対する本剤 100mg SC 及び本剤 75mg IV の優越性が検証された。各試験における喘息増悪の初回発現までの期間は図 11 及び 9 のとおりであった。表 26 のとおり、入院又は緊急来院が必要となった喘息増悪発現率についても、本剤群において低い傾向が認められた。また、OCS、高用量 ICS 及びその他の長期管理薬による治療でコントロール不良な喘息患者を対象とした MEA115575 試験において、24 週間におけるプラセボ群に対する 100mg SC 群の喘息増悪発現率の比 [95%信頼区間] は 0.68 [0.47, 0.99] であり、OCS 減量下でも喘息増悪発現に対する本剤の抑制効果が認められた。

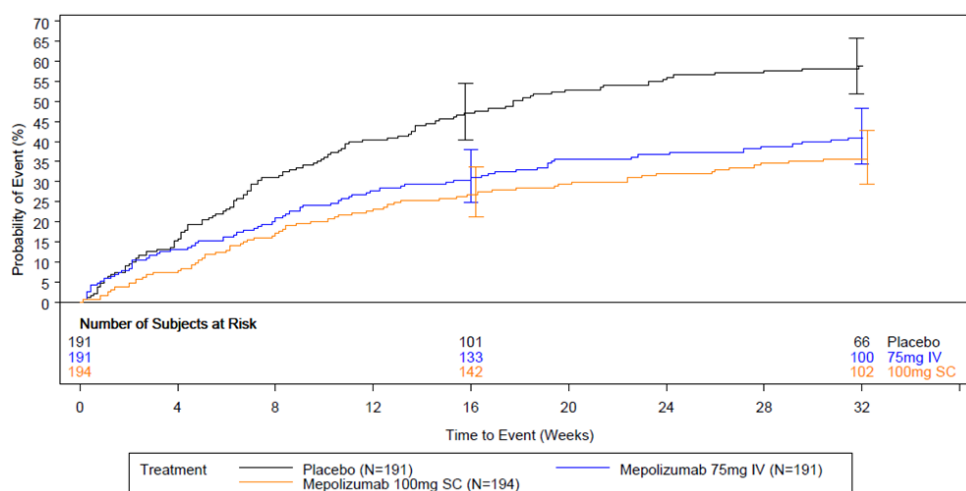


図 11 初回の喘息増悪をイベントとした Kaplan-Meier プロット (MEA115588 試験)

表 26 MEA115588 試験 (mITT 集団) 及び MEA112997 試験 (ITT 集団) における喘息増悪発現率

	MEA115588 試験 <sup>c)</sup>			MEA112997 試験 <sup>d)</sup>	
	100mg SC 群 (194 例)	75mg IV 群 (191 例)	プラセボ群 (191 例)	75mg IV 群 (153 例)	プラセボ群 (155 例)
喘息増悪 <sup>a)</sup> 発現率 (回/年) <sup>b)</sup>	0.83	0.93	1.74	1.15	2.40
プラセボ群との比 [95%信頼区間] <sup>b)</sup> 、p 値 <sup>b)</sup>	0.47 [0.35, 0.64] p<0.001	0.53 [0.40, 0.72] p<0.001		0.48 [0.36, 0.64] p<0.001	
入院又は緊急来院が必要と なった増悪発現率 (回/年) <sup>b)</sup>	0.08	0.14	0.20	0.17	0.43
プラセボ群との比 [95%信頼区間] <sup>b)</sup> 調整済み p 値 <sup>b)</sup>	0.39 [0.18, 0.83] p=0.030	0.68 [0.33, 1.41] p=0.299		0.40 [0.19, 0.81] p=0.011	
入院が必要となった増悪発 現率 (回/年) <sup>b)</sup>	0.03	0.06	0.10	0.11	0.18
プラセボ群との比 [95%信頼区間] <sup>b)</sup> 調整済み p 値 <sup>b)</sup>	0.31 [0.11, 0.91] p=0.299	0.61 [0.23, 1.66] p=0.334		0.61 [0.28, 1.33] p=0.214	

- a) 喘息増悪は、3 日間以上の全身性ステロイド薬の投与、入院又は救急外来の受診を要する喘息の悪化と定義された。
- b) 投与群、ベースライン時 OCS 使用の有無、地域、試験組入れ 1 年前に認められた喘息増悪の発現回数 (2 回、3 回、4 回以上) 及びベースライン%FEV<sub>1</sub>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回帰モデル
- c) 主要評価項目及び副次評価項目について、各用量群とプラセボ群との 2 つの対比較に対し、Hochberg 法により多重性を調整。副次評価項目である①入院又は緊急来院が必要となった増悪発現率、②入院が必要となった増悪発現率、③投与 32 週後の気管支拡張薬吸入前の FEV<sub>1</sub>のベースラインからの変化量、④投与 32 週後の SGRQ スコアのベースラインからの変化量について、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及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的に有意となった場合にのみ下位の評価項目へ移行。調整済み p 値を記載。
- d) 主要評価項目について、プラセボ群を含む全用量群に対する線形対比検定が統計的に有意な場合に各用量群とプラセボ群との対比較へ移行することとされ、3 つの対比較に対し、Hochberg 法により多重性を調整。副次評価項目である①投与 52 週後の気管支拡張薬吸入前の FEV<sub>1</sub>のベースラインからの変化量及び②投与 52 週後の AQLQ スコアのベースラインからの変化量、③入院又は緊急来院が必要となった増悪発現率、④投与 52 週後の ACQ スコアのベースラインからの変化量について、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及び上位の評価項目において統計的に有意となった各用量群とプラセボ群との複数の対比較に対する Hochberg 法により多重性を調整。調整済み p 値を記載。

さらに、MEA115588 試験及び MEA115661 試験における全体集団と日本人部分集団の結果を比較したところ、表 27 のとおり、日本人部分集団における喘息増悪発現率は、全体集団の結果と概ね同様であった。

表 27 MEA115588 試験及び MEA115661 試験における全体集団と日本人部分集団における喘息増悪発現率

	MEA115588 試験			MEA115661 試験
	100mg SC 群	75mg IV 群	プラセボ群	100mg SC 群
全体集団				
例数	194	191	191	651
発現率 (回/年) <sup>a)</sup>	0.83	0.93	1.74	0.93
プラセボ群との比 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	0.47 [0.35, 0.64]	0.53 [0.40, 0.72]		
日本人部分集団				
例数	17	17	16	43
発現率 (回/年) <sup>a)</sup>	0.88	0.23	2.32	1.41
プラセボ群との比 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	0.38 [0.12, 1.18]	0.10 [0.02, 0.57]		

- a) 投与群、ベースライン時 OCS 使用の有無、地域、試験組入れ 1 年前に認められた喘息増悪の発現回数 (2 回、3 回、4 回以上) 及びベースライン%FEV<sub>1</sub>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回帰モデル (日本人部分集団: 地域は説明変数から除く)

機構は、MEA115588 試験において、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が本剤の有効性評価に影響を及ぼす可能性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

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 (全体集団 76.3kg、日本人部分集団 61.3kg)、65 歳以上の患者の割合 (全体集団 14%、日本人部分集団 30%)、組入れ時の血中好酸球数 (全体集団<プラセボ群: 360/μL、本剤 IV 群及び SC 群: 320/μL>、日本人部分集団<プラセボ群:

470/ $\mu$ L、本剤 IV 群：600/ $\mu$ L、本剤 SC 群 450/ $\mu$ L>、いずれも中央値)、過去 12 カ月における増悪平均回数 (全体集団 3.6 回/年、日本人部分集団 4.6 回/年)、OCS の 1 日平均投与量 (全体集団 13.2mg/日、日本人部分集団 4.8mg/日) 等であった。喘息増悪発現率についてこれらの因子別の部分集団解析を実施した結果、表 28 のとおり、組入れ時の血中好酸球数を除き、各集団間で明らかな相違は認められず、これらの因子の分布の差異が有効性評価に影響を及ぼした可能性は低いと考えられた。

表 28 喘息増悪発現率のプラセボ群との比の部分集団解析結果 (MEA115588 試験)

背景因子		例数 (100mg SC 群/ 75mg IV 群/プラセボ 群)	100mg SC 群とプラセボ 群との比 [95%信頼区 間]	75mg IV 群とプラセボ 群との比 [95%信頼区 間]
年齢	65 歳未満	164/167/165	0.51 [0.37, 0.70]	0.61 [0.45, 0.83]
	65 歳以上	30/24/26	0.28 [0.12, 0.65]	0.18 [0.06, 0.49]
体重	60kg 以下	41/40/33	0.32 [0.14, 0.75]	0.48 [0.20, 1.16]
	60kg 超 75kg 以下	67/50/65	0.39 [0.23, 0.65]	0.36 [0.20, 0.66]
	75kg 超 90kg 以下	55/63/54	0.58 [0.34, 1.00]	0.73 [0.44, 1.23]
	90kg 超	31/38/39	0.64 [0.33, 1.21]	0.62 [0.34, 1.13]
過去 12 カ月における 増悪回数	2 回	74/82/90	0.53 [0.30, 0.94]	0.57 [0.33, 0.96]
	3 回	48/47/46	0.30 [0.16, 0.55]	0.56 [0.33, 0.94]
	4 回以上	72/62/55	0.44 [0.29, 0.69]	0.40 [0.25, 0.64]
OCS の 1 日平均投与量	未使用	142/143/147	0.34 [0.23, 0.51]	0.53 [0.37, 0.76]
	15mg/日未満	35/31/30	0.83 [0.49, 1.41]	0.49 [0.27, 0.88]
	15mg/日以上	17/13/13	0.68 [0.29, 1.63]	0.81 [0.34, 1.97]
組入れ時の血中好酸球 数	150/ $\mu$ L 未満	35/30/21	0.91 [0.44, 1.90]	0.94 [0.43, 2.07]
	150/ $\mu$ L 以上 300/ $\mu$ L 未満	49/49/59	0.48 [0.27, 0.86]	0.66 [0.37, 1.17]
	300/ $\mu$ L 以上 500/ $\mu$ L 未満	45/50/48	0.48 [0.26, 0.89]	0.60 [0.34, 1.06]
	500/ $\mu$ L 以上	61/56/60	0.21 [0.12, 0.36]	0.26 [0.15, 0.45]

機構は、下記の点等から、MEA115588 試験において、重症喘息患者に対する本剤の有効性は示されており、また、当該試験成績に基づき、日本人重症喘息患者における本剤の有効性は期待できると判断した。

- 喘息増悪発現率について、プラセボに対する本剤 100mg SC の優越性が示されたこと
- 喘息増悪発現率について、全体集団における成績と日本人部分集団における成績との一貫性が確認され、全体集団と日本人部分集団で分布に差異が認められた背景因子別の部分集団解析においても、血中好酸球数を除き、本剤の有効性評価に影響を及ぼす可能性のある背景因子は認められなかったこと。

なお、MEA115588 試験の部分集団解析結果より、投与開始時の血中好酸球数が本剤の有効性に影響を及ぼす可能性が示唆されているが、血中好酸球数に基づく投与対象の選択については、「(4) 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項にて議論する。

## 2) 呼吸機能等の改善効果について

申請者は、呼吸機能等に対する本剤の効果について、以下のように説明している。

MEA115588 試験及び MEA112997 試験の各投与群における FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量は表 29 のとおりであり、MEA115588 試験では、投与 32 週後における FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量について、100mg SC 群及び 75mg IV 群で、プラセボ群を上回る結果が得られた。一方、MEA112997 試験においては、投与 52 週後には 75mg IV 群でプラセボ群を上回る結果が得られたが、投与 32 週後における群間差は 3mL であり、MEA115588 試験の結果と異なる傾向が認められた。試験間で結果に差異が認め

られた要因は不明であるが、重症喘息患者においては、呼吸機能と増悪等の喘息症状の変化あるいは気道炎症の指標との関連が低いとの報告 (Reddel HK et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 180: 59-99, 2009) を踏まえると、試験間で結果に差異が認められる可能性は十分に想定されると考える。

表 29 MEA115588 試験 (mITT 集団) 及び MEA112997 試験 (ITT 集団) における FEV<sub>1</sub> (mL) のベースラインからの変化量

	MEA115588 試験 <sup>b)</sup>			MEA112997 試験 <sup>c)</sup>	
	100mg SC 群	75mg IV 群	プラセボ群	75mg IV 群	プラセボ群
ベースライン	1730 ± 659 (194)	1860 ± 702 (191)	1860 ± 631 (191)	1808 ± 637 (153)	1899 ± 653 (155)
投与 32 週後	1942 ± 731 (185)	2057 ± 747 (176)	1940 ± 613 (179)	1967 ± 654 (136)	2046 ± 729 (134)
変化量	204 ± 398 (185)	187 ± 494 (176)	70 ± 415 (179)	154 ± 425 (136)	152 ± 470 (134)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup> 調整済み p 値 <sup>a)</sup>	98 [11, 184] p=0.334	100 [13, 187] p=0.334		3 [-97, 102] -	
投与 52 週後				1965 ± 654 (129)	1969 ± 730 (127)
変化量				133 ± 399 (129)	87 ± 464 (127)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup> 調整済み p 値 <sup>a)</sup>				61 [-39, 161] p=0.229	

平均値 ± 標準偏差 (例数)

- a) ベースライン値、ベースライン時の OCS 使用の有無、観察期間開始前 12 カ月の増悪回数 (2 回、3 回、4 回以上)、投与群、地域、投与日、投与日とベースライン値の交互作用及び投与日と投与群の交互作用を説明変数とした反復測定混合モデル  
b) 同表 26  
c) 同表 26

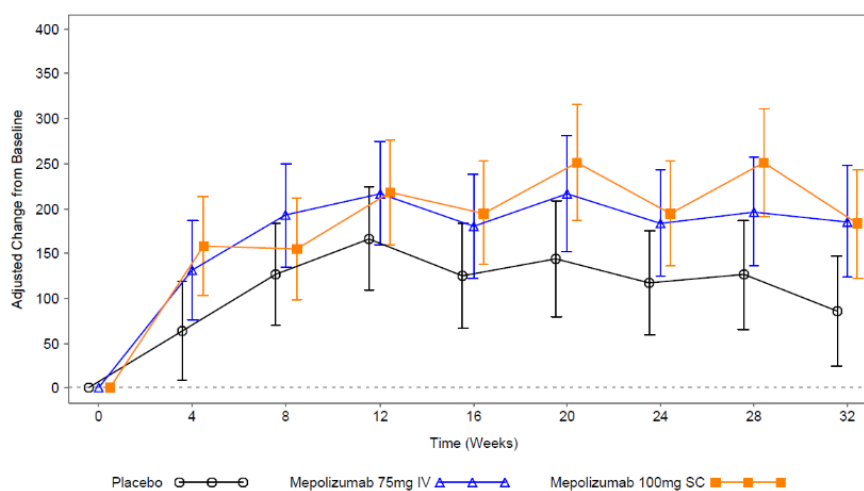


図 12 気管支拡張薬投与前の FEV<sub>1</sub> (mL) のベースラインからの変化量の推移 (MEA115588 試験 調整平均及び 95%信頼区間)

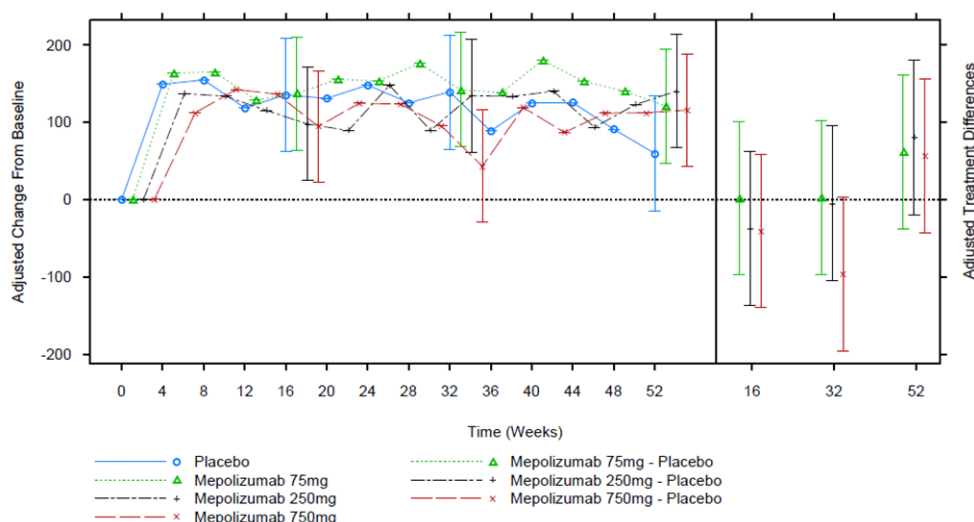


図 13 気管支拡張薬投与前の FEV<sub>1</sub> (mL) のベースラインからの変化量の推移 (MEA112997 試験 調整平均及び 95%信頼区間)

なお、重症喘息患者を対象として OCS の減量効果を検討した MEA115575 試験では、100mg SC 群及びプラセボ群における投与 24 週後の FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量はそれぞれ 121±484 及び -21±464mL であり、プラセボ群との差 [95%信頼区間] は 114 [-42, 271] mL であった。また、MEA115588 及び MEA115575 試験の継続長期投与試験として実施した MEA115661 試験では、先行試験でプラセボが投与されていた患者における FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、投与 28 週後 (229 例) 及び 52 週後 (223 例) においてそれぞれ 115±451 及び 100±448mL であった

機構は、MEA115588 試験では、100mg SC 群及び 75mg IV 群における FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量について、プラセボ群を上回る傾向が認められたが、MEA112977 試験では、プラセボ群を上回る傾向は認められず、一貫した結果が得られていないこと (図 12 及び 13) を踏まえると、呼吸機能に対する本剤の効果は不明であると考ええる。以上より、現時点では、本剤は気管支喘息の症状を速やかに軽減することを期待して単独使用する薬剤として位置付けることは困難であるため、気管支拡張薬、ICS 等の長期管理薬と併用使用されるものであること、本剤投与中にこれらの長期管理薬の減量は慎重に判断する旨を注意喚起する必要があると考ええる。

### (3) 安全性について

申請者は、重症喘息患者を対象としたプラセボ対照比較試験 (MEA112997 試験、MEA115588 試験及び MEA115575 試験) を併合したデータ (以下、「PCSA (Placebo controlled severe asthma study) グループ」)、重症喘息患者を対象とした継続投与試験 (MEA115661 試験<■■■■年■■月■■日データ固定>) データ、重症喘息患者を対象とした非盲検非対照試験 (MEA115661 試験及び MEA115666 試験<■■■■年■■月■■日カットオフ>) を併合したデータ (以下、「OLE (Open label extension) グループ」)、喘息以外の疾患を含む 19 試験<sup>20</sup>を併合したデータ (以下、「全試験グループ」) 等に基づき、本剤の安全性について、以下のように説明している。

<sup>20</sup> PCSA グループ、OLE グループに加えて、中等症の喘息患者を対象とした SB-240563/006 試験、好酸球増加症候群患者を対象とした MHE100185、MHE100901 試験、MHE104317 試験、好酸球性食道炎患者及び小児好酸球性食道炎患者を対象とした MEE103226 及び MEE103219 試験、アトピー性皮膚炎患者を対象とした SB-240563/045 試験、健康被験者又は喘息患者を対象とした臨床薬理試験 (SB-240563/018、MEA115705、SB-240563/001、SB-240563/035、SB-240563/036、MEA114092 試験、SB-240563/017 試験)

PCSA グループ及び OLE グループにおける有害事象の概要は表 30 のとおりであり、PCSA グループにおける 100mg SC 群又は 75mg IV 群のいずれかで 4%以上に認められた有害事象は表 31 のとおりであった。

PCSA グループにおいて死亡は 5 例報告され、死因の内訳は、喘息<sup>21</sup>及び急性膵炎／敗血症性ショック (250mg IV 群各 1 例)、窒息<sup>22</sup> (750mg IV 群 1 例)、交通事故及び誤嚥／胃腸出血 (プラセボ群各 1 例) であった。全試験グループではさらに、MEA115666 試験の 100mg SC 群 1 例 (呼吸停止)、好酸球増加症候群患者を対象とした MHE100185 試験の 750mg IV 群 1 例 (心停止)、その継続投与試験である MHE100901 試験の 750mg IV 群 4 例 (突然死、心不全／敗血症／多臓器不全、誤嚥性肺炎／呼吸不全、血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫／心肺不全)、生命を脅かす又は重度の障害がある好酸球増加症候群患者を主に対象としたコンパッションネートユースプログラムの一貫として実施された MHE104317 試験の本剤群 13 例 (心停止／心筋梗塞、うっ血性心不全、心筋梗塞、右室不全、細菌性敗血症、悪性新生物／呼吸不全、多臓器不全、疾患進行、呼吸困難、感染／多臓器不全、クレブシエラ性敗血症、呼吸不全、肝炎／乳酸アシドーシス／肺浸潤／代謝性アシドーシス／呼吸不全／敗血症／ショック) で死亡が認められた。MHE100901 試験の血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫 1 例及び MHE104317 試験の多臓器不全 1 例を除き、治験薬との因果関係は否定された。

PCSA グループにおける重篤な有害事象の概要は表 30 のとおりであり、主な事象は喘息 (100mg SC 群 1.9% < 5/263 例>、75mg IV 群 5.8% < 20/344 例>、250mg IV 群 9.9% < 15/152 例>、750mg IV 群 5.8% < 9/156 例>、プラセボ群 9.2% < 38/412 例>)、肺炎 (100mg SC 群 0.3% < 1/263 例>、75mg IV 群 0.3% < 1/344 例>、250mg IV 群 0%、750mg IV 群 1.3% < 2/156 例>、プラセボ群 0.7% < 3/412 例>) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。また、全試験グループにおいて重篤な有害事象は 14% (291/2022 例) に認められ、そのうち治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、網状赤血球数減少 (MEA112997 試験、250mg IV 群)、上室性頻脈 (MEA112997 試験、750mg IV 群)、てんかん (MEA115588 試験、プラセボ群)、帯状疱疹 (MEA115588 試験、100mg SC 群 1 例)、自然流産、4 型過敏症 (MEA115661 試験、100mg SC 群各 1 例)、運動ニューロン疾患、視神経炎/脊椎障害/横断性脊髄炎、T リンパ球数増加 (MHE100901 試験、750mg IV 群各 1 例)、リンパ腫、血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫、肺塞栓症、大葉性肺炎、多臓器不全、好酸球性増加症候群 (MHE104317 試験、750mg IV 群各 1 例) であった。

表 30 PCSA グループ及び OLE グループにおける有害事象の概要 (安全性解析対象集団)

	PCSA グループ					OLE グループ
	100mg SC 群 (263 例)	75mg IV 群 (344 例)	250mg IV 群 (152 例)	750mg IV 群 (156 例)	プラセボ群 (412 例)	100mg SC 群 (998 例)
有害事象	209 (79)	287 (83)	124 (82)	122 (78)	338 (82)	764 (77)
死亡以外の重篤な有害事象	17 (6)	34 (10)	23 (15)	18 (12)	63 (15)	83 (8)
死亡に至った有害事象	0	0	2 (1)	1 (0.6)	2 (0.5)	1 (0.1)
試験中止に至った有害事象	3 (1)	4 (1)	8 (5)	8 (5)	12 (3)	15 (2)
副作用	60 (23)	61 (18)	29 (19)	33 (21)	67 (16)	151 (15)
総暴露期間 (人年) <sup>a)</sup>	147	254	142	143	284	643

例数 (%)

a) 暴露期間 = (最終投与日 - 初回投与日 + 29) / 365.25

<sup>21</sup> 喘息の 1 例 (56 歳女性) は過去に重症の喘息発作による集中治療室入院歴あり。本剤 250mg IV の 2 回目の投与 11 時間後に喘息発作が始まりまもなく心肺停止となり、その後死亡。治験担当医師は、死因は喘息と判断し、本剤との因果関係を否定。

<sup>22</sup> 窒息の 1 例 (54 歳男性) は、本剤 750mg IV 開始 298 日後 (最終投与 19 日後) に、縊死 (自殺)。

表 31 PCSA グループにおける 100mg SC 群又は 75mg IV 群で 4%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	100mg SC 群 (263 例)	75mg IV 群 (344 例)	250mg IV 群 (152 例)	750mg IV 群 (156 例)	プラセボ群 (412 例)
頭痛	53 (20)	78 (23)	32 (21)	32 (21)	74 (18)
鼻咽頭炎	43 (16)	79 (23)	33 (22)	29 (19)	80 (19)
上気道感染	27 (10)	32 (9)	18 (12)	19 (12)	47 (11)
副鼻腔炎	25 (10)	21 (6)	10 (7)	12 (8)	40 (10)
注射部位反応	21 (8)	10 (3)	0	0	13 (3)
気管支炎	16 (6)	31 (9)	13 (9)	13 (8)	39 (9)
背部痛	16 (6)	22 (6)	7 (5)	15 (10)	20 (5)
関節痛	16 (6)	16 (5)	9 (6)	9 (6)	23 (6)
喘息	15 (6)	32 (9)	26 (17)	16 (10)	61 (15)
疲労	12 (5)	14 (4)	7 (5)	2 (1)	17 (4)
四肢痛	12 (5)	8 (2)	4 (3)	8 (5)	16 (4)
口腔咽頭痛	11 (4)	16 (5)	12 (8)	6 (4)	27 (7)
湿疹	11 (4)	5 (2)	4 (3)	3 (2)	2 (0.4)
尿路感染	10 (4)	13 (4)	8 (5)	1 (0.6)	9 (2)
インフルエンザ	7 (3)	16 (5)	5 (3)	9 (6)	15 (4)
咽頭炎	7 (3)	13 (4)	2 (1)	3 (2)	8 (2)
胃腸炎	6 (2)	14 (4)	0	4 (3)	9 (2)
咳嗽	5 (2)	16 (5)	11 (7)	9 (6)	21 (5)
高血圧	4 (2)	13 (4)	6 (4)	5 (3)	12 (3)

例数 (%)

時期別の有害事象の発現率は表 32 のとおりであり、長期投与により発現率が増加する傾向は認められなかった。

表 32 PCSA グループ及び MEA115661 試験における時期別の有害事象発現率

時期 例数 (本剤併 合群 / プラ セボ群)	PCSA グループ		MEA115661 試験				
	0 ~ 11 週 (915/412 例)	12 ~ 23 週 (915/412 例)	0 ~ 11 週 (414/237 例)	12 ~ 23 週 (414/237 例)	24 ~ 35 週 (414/237 例)	36 ~ 47 週 (414/237 例)	48 週以降 (414/237 例)
本剤併合群 <sup>a)</sup>	570 (62)	482 (53)	242 (58)	232 (56)	219 (53)	190 (46)	77 (19)
プラセボ群 <sup>a)</sup>	264 (64)	233 (57)	137 (58)	138 (58)	128 (54)	119 (50)	52 (22)

例数 (%)

a) MEA115661 試験については、前試験 (MEA115588 又は MEA115575 試験) における投与群別に記載

日本人における安全性については、PCSA グループに含まれる MEA115588 試験に参加した日本人 50 例及び MEA115661 試験に参加した日本人 43 例のデータに基づき評価した (MEA115588 試験及び MEA115661 試験それぞれにおける日本人部分集団の安全性については「<提出された資料の概略> (3) 国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1 : MEA115588 試験) 及び (5) 長期投与試験 (5.3.5.2 : MEA115661 試験)」の項参照)。日本人部分集団における有害事象の発現状況は全体集団と同様の傾向であった。

機構は、臨床試験における有害事象、本剤の薬理作用等を踏まえ、以下に示す事象について検討を行った。

### 1) 感染症 (重篤な感染症、日和見感染症及び寄生虫感染症)

申請者は、本剤投与時の感染症等の発現状況について、以下のように説明している。

IL-5 は好酸球の分化、機能及び生存における主要な調節因子であり、本剤は IL-5 を阻害することにより、血中及び組織中好酸球数の減少及び活性抑制を引き起こす。好酸球は自然免疫に関与するため、本剤による感染症等の発現リスクについて検討した。

PCSA グループ<sup>23</sup>及びOLE グループにおける感染症および寄生虫症 (SOC) の発現状況は表 33 のとおりであり、250mg IV 群 1 例に敗血症性ショック<sup>24</sup>による死亡が認められたが、本剤群における発現状況はプラセボ群と概ね同様であった。寄生虫症に係る有害事象として、MEA115588 試験において、100mg SC 群 1 例に寄生虫性胃腸炎が認められたが、非重篤と判断され、本剤投与は継続された。日和見感染については、PCSA グループ 13 例 (100mg SC 群 3 例<帯状疱疹 2 例、真菌性消化管感染 1 例>、75mg IV 群 4 例<帯状疱疹 4 例>、750mg IV 群 2 例<眼帯状疱疹、呼吸器モニリア症各 1 例>、プラセボ群 4 例<帯状疱疹 2 例、プラストミセス症、眼部単純ヘルペス各 1 例>)、OLE グループ 8 例 (帯状疱疹、食道カンジダ症各 3 例、アスペルギルス感染症、感染性腸炎各 1 例) に認められた。なお、結核について、PCSA グループ及びOLE グループのいずれの投与群においても、治験薬投与期間中の新たな発現、潜在性結核の再活性化は認められなかった。

表 33 感染症および寄生虫症 (SOC) の発現状況 (安全性解析対象集団)

	PCSA グループ				OLE グループ
	100mg SC 群 (263 例)	75mg IV 群 (344 例)	本剤併合群 (915 例)	プラセボ群 (412 例)	100mg SC 群 (998 例)
すべての感染症関連事象	136 (52)	209 (61)	519 (57)	239 (58)	549 (55)
死亡以外の重篤な感染症関連事象	7 (3)	8 (2)	23 (3)	14 (3)	16 (2)
総暴露期間 (人・年)	147	254	687	284	643
暴露量で補正した発現率 <sup>a)</sup>					
すべての感染症関連事象	1729.0	1718.8	1603.1	1753.4	1663.9
死亡以外の重篤な感染症関連事象	54.2	31.5	37.8	49.3	26.4

例数 (%)

a) 暴露量で補正した発現率 (例/1000 人・年) は (有害事象発現例数/総暴露日数 (人・年)) ×1000 により求めた

以上の臨床試験成績から、本剤による感染症等の発現リスクは示唆されていない。しかし、本剤の投与対象となる患者の安全性に配慮し、添付文書等において、既に蠕虫類に感染している患者は本剤投与開始前に蠕虫感染の治療を行うよう注意喚起するとともに、製造販売後調査等において、本剤による感染症等の発現リスクを引き続き検討する予定である。

機構は、現時点で本剤投与と感染症等の発現との明確な関連は示唆されていないと考えるが、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不明であり、臨床試験における使用経験も限られていることから、本剤による重篤な感染症等の発現リスクについて、製造販売後調査等において引き続き検討する必要があると考える。

## 2) 悪性腫瘍

申請者は、本剤投与時の悪性腫瘍の発現状況について、以下のように説明している。

6 カ月間反復投与毒性試験において本薬投与による発がん性を示唆する所見は認められていないが、IL-5 及び好酸球が腫瘍増殖の促進及び抑制に関与することが示唆されている (「3. 非臨床に関する資料 (iii) 毒性試験成績の概要」の項参照)。

PCSA グループにおいて、悪性腫瘍は 75mg IV 群 0.3% (1/344 例、基底細胞癌)、250mg IV 群 0.7% (1/152 例、子宮癌) 及びプラセボ群 0.7% (3/412 例、基底扁平上皮癌、前立腺癌、扁平上皮癌各 1 例)

<sup>23</sup> 感染症の合併を含めて臨床的に重要な呼吸器疾患の合併がある者は組入れ除外としている。

<sup>24</sup> 急性肺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。

に認められ、本剤の暴露量増加に伴い悪性腫瘍発現率が増加する傾向は認められなかった。OLE グループにおいて、悪性腫瘍は4例 (MEA115661 試験2例<胃癌、乳癌>、MEA115666 試験2例<前立腺癌、乳癌>) で認められたが、全例において本剤との因果関係は否定された。全試験グループにおいて認められた悪性腫瘍28例 (本剤群25例、プラセボ群3例) のうち、本剤群3例 (表34) について本剤との因果関係は否定されなかったが、本剤投与開始から事象発現までの日数や投与回数等に一定の傾向は認められなかった。

表34 本剤との因果関係が否定されなかった悪性腫瘍発現例 (全試験グループ)

試験	投与群	原疾患	年齢 (性別)	事象名	事象発現までの日数	事象発現までの投与回数	最終投与から事象発現まで	転帰
MHE100185	750mg IV 群	好酸球増加症候群	46 (男)	血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫	570 日	19 回	23 日	死亡
MHE104317	750mg IV 群	好酸球増加症候群	54 (女)	血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫	165 日	6 回	6 日	改善/回復傾向
MHE104317	750mg IV 群	好酸球増加症候群	36 (女)	リンパ腫	221 日	7 回	11 日	未改善/未回復

機構は、現時点では、本剤と悪性腫瘍発現との因果関係は明らかではないものの、臨床試験における検討例数は悪性腫瘍の発現リスクを評価する上では十分とは言えないこと、公表文献等を踏まえると、本剤投与により悪性腫瘍に対する腫瘍抑制機構が影響を受ける可能性は否定できないことから (「3. 非臨床に関する資料 (iii) 毒性試験成績の概要」の項参照)、本剤による悪性腫瘍の発現リスクについては、製造販売後においても公表文献等を含めて引き続き情報収集する必要があると考える。

### 3) 心血管系、血栓塞栓性及び虚血性の有害事象

申請者は、本剤投与時の心血管系及び血栓塞栓性有害事象 (以下、「CVT」)、並びに虚血性有害事象の発現状況について、以下のように説明している。

MEA112997 試験において、重篤な心臓障害の発現率について、投与群間で不均衡が認められたことから (75mg IV 群2例、250mg IV 群1例、750mg IV 群4例、プラセボ群1例)、第Ⅲ相試験 (MEA115588、MEA115575、MEA115661 及び MEA115666 試験) においては、独立データモニタリング委員会 (IDMC) 及び Clinical Endpoint Committee (CEC) により、心血管系の安全性を評価した。結果は表35のとおりであり、PCSA グループにおける重篤な CVT のプラセボ群に対する本剤群の推定ハザード比 [95%信頼区間] は 1.25 [0.35, 4.49] であった。当該事象が認められた被験者14例のうち、プラセボ群2例及び750mg IV 群1例を除く11例は、心血管系疾患の現病歴/既往歴又はリスク因子を有していたことを踏まえると、本剤投与により心血管系事象の発現リスクが上昇する可能性は低いと考える。

また、OLE グループにおいて2例以上に認められた重篤な CVT 又は虚血性有害事象は、心房細動 (0.2% < 2/998 例 >) のみであったが、いずれも本剤との因果関係は否定された。

表35 重篤な CVT 及び虚血性有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

グループ	PCSA グループ						OLE グループ
	100mg SC 群 (263 例)	75mg IV 群 (344 例)	250mg IV 群 (152 例)	750mg IV 群 (156 例)	本剤併合群 (915 例)	プラセボ群 (412 例)	100mg SC 群 (998 例)
重篤な CVT <sup>a)</sup>	1 (0.4)	4 (1)	2 (1)	4 (3)	11 (1)	3 (0.7)	8 (0.8)
虚血性有害事象 例数 (%)	0	2 (0.6)	2 (1)	2 (1)	6 (0.7)	2 (0.5)	—

a) MedDRA Version 16.1 に基づき心臓障害、神経系障害、血管障害 (SOC) に分類される事象

機構は、現時点では、本剤投与と CVT 及び虚血性有害事象の発現に明らかな関連は示唆されていないと考える。なお、本剤による CVT 及び虚血性有害事象の発現リスクについては、製造販売後においても公表文献等を含めて引き続き情報収集する必要があると考える。

#### 4) 全身性反応及び注射部位反応

申請者は、本剤投与時の全身性反応及び注射部位反応の発現状況について、以下のように説明している。

PCSA グループ及び OLE グループにおける全身性反応及び注射部位反応の発現状況は表 36 のとおりであり、100mg SC 群における注射部位反応の発現率は、プラセボ（生理食塩水）群及び 75mg IV 群と比較して高い傾向が認められたが、いずれも非重篤で、軽度又は中等度であり、ほとんどの事象は数日以内に回復した。また、治験薬との因果関係が否定できないアナフィラキシー反応と特定された事象は認められなかった。

表 36 全身性反応及び注射部位反応の発現状況（安全性解析対象集団）

	PCSA グループ						OLE グループ
	100mg SC 群 (263 例)	75mg IV 群 (344 例)	250mg IV 群 (152 例)	750mg IV 群 (156 例)	本剤併合群 (915 例)	プラセボ群 (412 例)	100mg SC 群 (998 例)
全身性反応	7 (3)	12 (4)	15 (10)	20 (13)	54 (6)	20 (5)	17 (2)
注入に伴う反応	0	8 (2)	12 (8)	19 (12)	39 (4)	11 (3)	0
過敏症	3 (1)	2 (0.6)	1 (0.7)	2 (1)	8 (0.9)	7 (2)	5 (0.5)
注射に伴う反応	3 (1)	0	0	0	3 (0.3)	3 (0.7)	7 (0.7)
4 型過敏症	0	2 (0.6)	2 (1)	0	4 (0.4)	0	4 (0.4)
投与に伴う反応	2 (0.8)	1 (0.3)	0	0	3 (0.3)	0	0
発疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)
注射部位反応	21 (8)	11 (3)	0	0	32 (3)	14 (3)	54 (5)
注射部位反応	20 (8)	10 (3)	0	0	30 (3)	13 (3)	52 (5)
注入部位反応	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.1)	0	0
注射部位紅斑	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
注射部位疼痛	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
医薬品副作用	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
注射部位不快感	0	0	0	0	0	0	2 (0.2)
注射に伴う反応	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)
局所反応	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)

例数 (%)

大部分の注射部位反応は非重篤であり、回復性が認められたものの、本剤の投与に伴い過敏症等の全身性反応が発現したこと、100mg SC 群における注射部位反応の発現率について、プラセボ群と比較して高い傾向が認められたことを踏まえ、過敏症反応が発現する可能性がある旨を注意喚起する。さらに、全身性反応及び注射部位反応に関しては、医薬品リスク管理計画書における重要な特定されたリスク及び製造販売後調査における重点調査項目に設定し、製造販売後において引き続き情報収集する予定である。

機構は、100mg SC 群において注射部位反応の発現率が高い傾向が認められていること、過敏症等の全身性反応も認められていることを踏まえ、アナフィラキシーをはじめとする過敏症及び注射部位反応の発現状況について、製造販売後調査等において引き続き検討する必要があると考える。

## 5) 小児における安全性

申請者は、小児における本剤投与時の安全性について、以下のように説明している。

12～17歳の部分集団については、例数が少なく十分な検討が困難であったが、表37のとおり、他の年齢区分と比べて新たな懸念は認められず、試験中止に至った有害事象も認められなかった。12～17歳の部分集団において、重篤な有害事象は14% (4/28例) に認められ、内訳は喘息3例 (250mg IV群1例、プラセボ群2例)、異汗性湿疹1例 (100mg SC群) であった。いずれの事象も本剤との因果関係は否定され、投与継続中に回復した。

表37 年齢区分別の有害事象の発現状況 (PCSA グループ、安全性解析対象集団)

	100mg SC 群 (263 例)	75mg IV 群 (344 例)	本剤併合群 (915 例)	プラセボ群 (412 例)
12～17 歳	9 例	9 例	19 例	9 例
すべての有害事象	7 (78)	9 (100)	17 (89)	6 (67)
頭痛	2 (22)	2 (22)	4 (21)	1 (11)
上腹部痛	2 (22)	1 (11)	3 (16)	1 (11)
鼻咽頭炎	1 (11)	3 (33)	4 (21)	2 (22)
上気道感染	1 (11)	2 (22)	3 (16)	0
18～64 歳	216 例	302 例	814 例	366 例
すべての有害事象	172 (80)	249 (82)	656 (81)	298 (81)
頭痛	48 (22)	71 (24)	181 (22)	68 (19)
鼻咽頭炎	33 (15)	64 (21)	155 (19)	66 (18)
上気道感染	20 (9)	29 (10)	85 (10)	38 (10)
喘息	12 (6)	31 (10)	81 (10)	56 (15)
気管支炎	13 (6)	29 (10)	66 (8)	35 (10)
65 歳以上	38 例	33 例	82 例	37 例
すべての有害事象	30 (79)	29 (88)	69 (84)	34 (92)
鼻咽頭炎	9 (24)	12 (36)	25 (30)	14 (38)
頭痛	3 (8)	5 (15)	10 (12)	5 (14)
関節痛	5 (13)	2 (6)	9 (11)	2 (5)
上気道感染	6 (16)	1 (3)	8 (10)	9 (24)
喘息	3 (8)	1 (3)	7 (9)	3 (8)

例数 (%)

本剤を長期投与したときの有害事象の発現状況は表38のとおりであり、12～17歳の部分集団と全体集団の安全性プロファイルは同様であった。また、PCSA グループにおける安全性プロファイルと比較し、新たな懸念は認められなかった。

表38 12～17歳の部分集団において3例以上の発現が認められた有害事象 (MEA115661 試験、安全性解析対象集団)

	100mg SC 群	
	12～17 歳 (26 例)	全体集団 (651 例)
すべての有害事象	21 (81)	558 (86)
鼻咽頭炎	7 (27)	196 (30)
喘息*	5 (19)	90 (14)
頭痛	4 (15)	88 (14)
副鼻腔炎	5 (19)	66 (10)
気管支炎	4 (15)	80 (12)
上気道感染	3 (12)	101 (16)
胃腸炎	3 (12)	17 (3)
アレルギー性鼻炎	3 (12)	15 (2)

例数 (%)

\* : 喘息悪化/増悪

また、2～17歳の好酸球性食道炎患者を対象とした本剤の海外 MEE103219 試験<sup>25</sup>において認められた主な有害事象は、鼻咽頭炎、嘔吐、咳嗽、下痢、頭痛、口腔咽頭痛、上腹部痛、発熱等であった。死亡は認められず、重篤な有害事象は5例（異物による損傷、喘息／副鼻腔炎、食道損傷、好酸球性食道炎、胸部不快感）に認められたが、いずれも回復し、因果関係は否定された。

以上より、17歳以下の患者における本剤の安全性プロファイルについて、全体集団と異なる傾向は認められておらず、小児における特段の懸念は示されていないと考える。

機構は、現時点のデータからは、小児患者における本剤の安全性プロファイル及び有害事象の発現状況について、全体集団と明らかな差異は認められていないと考える。しかしながら、臨床試験において検討された小児例数は限られていることから、これらの患者における本剤の安全性について、製造販売後調査等において引き続き検討する必要があると考える。

以上の検討より、機構は、本剤の安全性について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、重症喘息患者における本剤投与時の安全性は管理可能と考える。しかしながら、本剤は長期投与が想定される薬剤であり、長期間に亘り IL-5 及び血中好酸球数を抑制することによる感染症等の発現リスクは明らかでないことから、本剤投与中は患者の状態を慎重に観察する必要があると考える。また、日本人部分集団における安全性情報からも、日本人患者において特有の事象は認められていないと考えるが、現時点での日本人における本剤の使用経験は限られていることから、製造販売後調査等において本剤を長期投与したときの安全性情報を引き続き収集する必要があると考える。

#### (4) 臨床的位置付け及び効能・効果について

##### 1) 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。

本剤は、JGL ガイドライン 2015 の治療ステップ 4（以下、「治療ステップ 4」）に相当する既存治療によっても喘息増悪をきたす患者に対して、追加治療として使用されると想定している。治療ステップ 4 では、高用量 ICS に加えて、LABA、ロイコトリエン受容体拮抗薬、テオフィリン徐放製剤又は長期間作用性抗コリン薬のうち、複数の薬剤を併用することが推奨されている。また、高用量 ICS と他の治療薬との併用投与にもかかわらず症状が持続する患者に対しては、抗 IgE 抗体や OCS が推奨されている。しかしながら、抗 IgE 抗体の使用は、通年性吸入抗原に対して陽性かつ体重及び血中 IgE 濃度が一定範囲内である一部の患者に限定されていること、また OCS は短期間の間欠的投与を原則とし、可能な限り連用を回避することとされているため、これらの患者に対する治療選択肢は限られている。

MEA115588 試験及び MEA112997 試験において、高用量 ICS 及びその他の長期管理薬による治療下でも増悪をきたす、好酸球性の気道炎症を有する喘息患者を対象として、本剤を既存治療に上乗せ投与したときの有効性を検討したところ、本剤 100mg 皮下投与又は 75mg 静脈内投与により、喘息増悪発現率についてプラセボ群と比較して統計学的に有意な減少が示された。また、OCS、高用量 ICS 及びその他の長期管理薬による治療で効果不十分かつ好酸球性の気道炎症を有する喘息患者を対象とした MEA115575 試験では、本剤 100mg 皮下投与による OCS の減量効果が示された。

<sup>25</sup> 好酸球性食道炎患児 59 例（12～17歳は 27 例）を対象に、本剤 0.55、2.5 又は 10mg/kg を 4 週間隔で 3 回静脈内投与したときの安全性、薬物動態及び食道上皮内好酸球数の基準値内への減少作用を検討した無作為化二重盲検並行群間比較試験。

以上の臨床試験成績から、高用量ICS及びその他の長期管理薬による治療下においても増悪をきたす、好酸球性の気道炎症を有する喘息患者に対する追加治療の選択肢として、本剤を提供することは意義があると考えます。

機構は、現時点までの臨床試験成績を踏まえると、本剤は治療ステップ4に相当し、好酸球性の気道炎症を有する喘息患者に対する追加治療の一つと位置付けられると考える。なお、本剤による治療開始時には、臨床試験の対象となった患者背景を踏まえて、個々の患者で想定されるベネフィットを慎重に判断した上で投与対象を選択する必要があることから、本剤の投与は、気管支喘息の治療に精通している医師のもとで行うことが適切と考える。

## 2) 投与対象について

申請者は、申請効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項の設定根拠について、以下のように説明している。

本剤は、血中及び組織中の好酸球の増殖、分化及び活性化を調節する IL-5 のシグナル伝達を阻害し、末梢血中及び組織中好酸球の産生亢進を抑制する。気管支喘息患者では、IL-5 の過剰産生が認められていること (Robinson DS et al. *N Engl J Med.* 326: 298-304, 1992、Sur S et al. *J Allergy Clin Immunol.* 96: 661-668, 1995)、好酸球を主体とする気道炎症が気管支喘息の発症及び進展の中心的な役割を果たすとの報告 (Cohn L et al. *Annu Rev Immunol.* 22: 789-815, 2004) 等 (「(1) 試験デザインについて」の項参照) を踏まえて実施した MEA112997 試験及び MEA115588 試験において、好酸球性気道炎症を有する重症喘息患者に対する本剤の有効性が示されたことから (「(2) 有効性について」の項参照)、申請効能・効果は「気管支喘息 (既存治療によっても喘息増悪をきたす重症好酸球性喘息の場合)」と設定した。

さらに、本剤の投与対象を適切に選択するための血中好酸球数の基準を検討する目的で、図8と同様のモデリング解析により、MEA115588 試験における喘息増悪発現率の比を予測したところ (図14)、投与開始時の血中好酸球数が 150/ $\mu$ L の場合の喘息増悪発現率の比 [95%信頼区間] は 0.61 [0.45, 0.82] であり、MEA112997 試験と同様の結果が得られた。また、図15及び16のとおり、組入れ時 (MEA112997 試験：治験薬投与開始2週前、MEA115588 試験：治験薬投与開始1~6週前) 又は投与開始時における血中好酸球数がより高値であった患者において、本剤の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た。

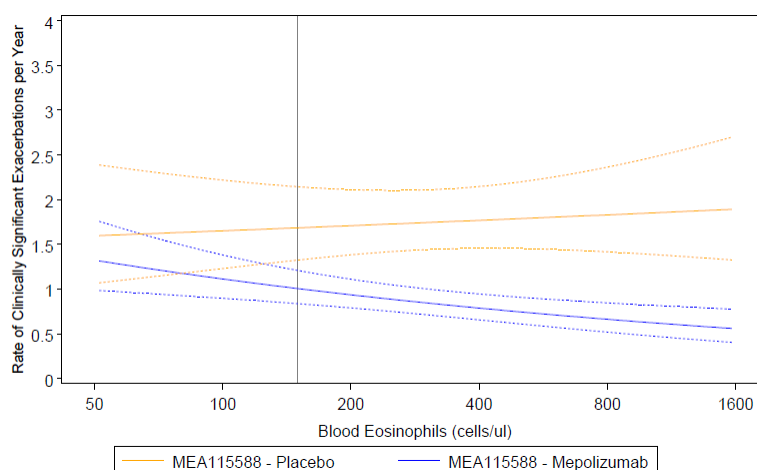


図14 投与開始時における血中好酸球数別の喘息増悪発現率 (予測値及び95%信頼区間)

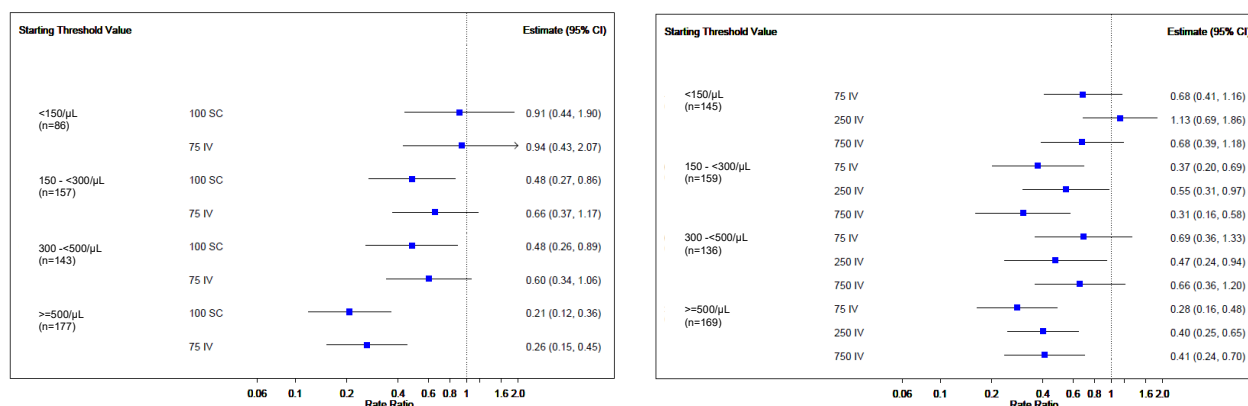


図 15 喘息増悪発現率のプラセボ群との比に関する組入れ時血中好酸球数別の部分集団解析結果  
(左：MEA115588 試験、右：MEA112997 試験)

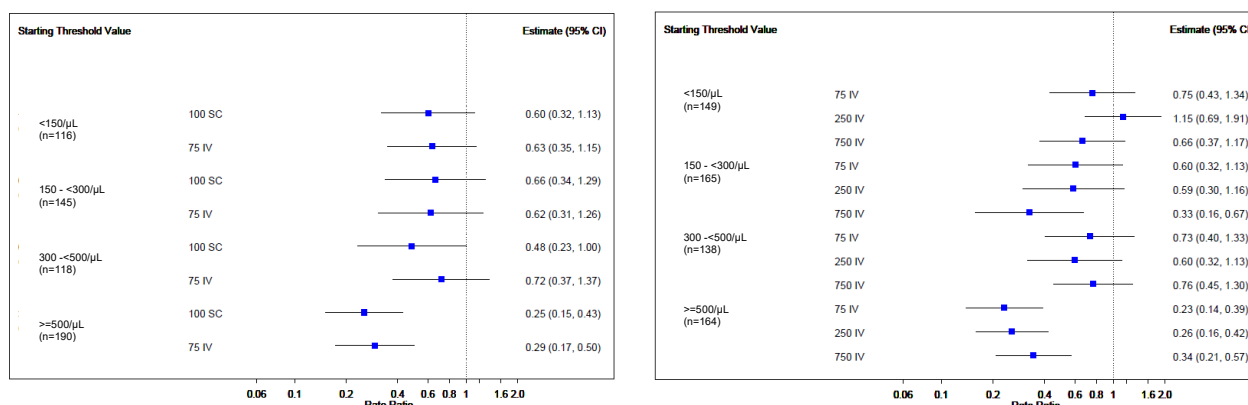


図 16 喘息増悪発現率のプラセボ群との比に関する投与開始時血中好酸球数別の部分集団解析結果  
(左：MEA115588 試験、右：MEA112997 試験)

また、MEA112997 試験及び MEA115588 試験における喘息増悪発現率について、「過去 12 カ月間に血中好酸球数 300/ $\mu$ L 以上」又は「投与開始時の血中好酸球数 150/ $\mu$ L 以上」への該当の有無別の部分集団解析結果は表 39 のとおりであった。「過去 12 カ月間に血中好酸球数が 300/ $\mu$ L 以上」のみに該当した部分集団における喘息増悪発現率の比 [95%信頼区間] は、MEA112997 試験 0.80 [0.38, 1.68]、MEA115588 試験 0.67 [0.36, 1.23] であり、両基準を満たす部分集団（併合データにおける喘息増悪発現率の比 [95%信頼区間] は 0.48 [0.38, 0.59]）と比較すると本剤の効果が小さい傾向が認められたが、臨床試験の対象が高用量 ICS を含む喘息治療薬を併用しているにもかかわらず喘息増悪をきたす患者であることを踏まえると、臨床的に意義のある変化であると考え。一方、いずれの基準にも該当しない部分集団における喘息増悪発現率の比は、MEA112997 試験では 0.90 [0.49, 1.64] であったことから、当該部分集団において本剤の有効性は期待できないと考える。

表 39 MEA112997 試験及び MEA115588 試験における喘息増悪発現率

血中好中球数に関する基準への該当の有無		MEA112997 試験		MEA115588 試験		併合データ
過去 12 カ月間に血中好酸球数が 300/ $\mu$ L 以上	投与開始時の血中好酸球数が 150/ $\mu$ L 以上	例数 (本剤併合群/プラセボ群)	喘息増悪発現率の比(本剤併合群/プラセボ群) [95%信頼区間]	例数 (本剤併合群/プラセボ群)	喘息増悪発現率の比(本剤併合群/プラセボ群) [95%信頼区間]	喘息増悪発現率の比(本剤併合群/プラセボ群) [95%信頼区間]
非該当	非該当	76/18	0.90 [0.49, 1.64]	12/10	0.54 [0.08, 3.52] <sup>a)</sup>	0.73 [0.43, 1.22]
該当	該当	230/80	0.44 [0.32, 0.61]	262/133	0.48 [0.36, 0.65]	0.48 [0.38, 0.59]
非該当	該当	116/41	0.44 [0.28, 0.69]	34/24	0.33 [0.07, 1.49]	0.44 [0.29, 0.67]
該当	非該当	39/16	0.80 [0.38, 1.68]	72/22	0.67 [0.36, 1.23]	0.67 0.42, 1.08]

a) MEA115588 試験に組み入れられた全被験者は、過去又は組入れ時の血中好酸球数の基準を満たす必要があった

以上より、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、「(1) 血中好酸球数が本剤の投与開始時に 150/ $\mu$ L 以上の患者、又は過去 12 カ月間に 300/ $\mu$ L 以上が認められた患者に対して使用すること、(2) 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患者に対して使用すること」と設定することが適切と考えた。

機構は、血中好酸球数の日内変動及び日間変動の有無を説明した上で、本剤の投与対象を選択するに当たり血中好酸球数を用いることの適切性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

気管支喘息患者における血中好酸球数の日内変動について、日中の変動は比較的小さく、夜間に高値を示すという健康成人 (Hobbs GE et al. *Can Med Assoc J.* 70: 533-536, 1954, Sennels HP et al. *Scan J Clin Lab Invest.* 71: 532-541, 2011) で認められた傾向と同様であることが示唆されている (Spector SL et al. *J Asthma.* 49: 807-810, 2012)。日間変動については、MEA115588 試験においてプラセボ群に割り付けられた日本人被験者の血中好酸球数の推移は図 17 のとおりであり、組入れ時に血中好酸球数 150/ $\mu$ L 以上を満たした 15.9% (76/477 例) の被験者では投与開始時の血中好酸球数が 150/ $\mu$ L 未満であったこと (表 40) 等、一定の変動が認められたものの、MEA112997 及び MEA115588 試験における組入れ時の血中好酸球数 (一時点) が 150/ $\mu$ L 以上であった被験者のそれぞれ 85% (98/115 例) 及び 86% (143/167 例) で、治験期間を通じた血中好酸球数の平均値 (複数時点) は 150/ $\mu$ L 以上であった (Katz LE et al. *Annals ATS.* 11: 531-536, 2014)。以上より、医療現場で本剤の投与対象を選択する際に、MEA115588 試験で規定された血中好酸球数に関する基準を用いることは適切であると考えられる。

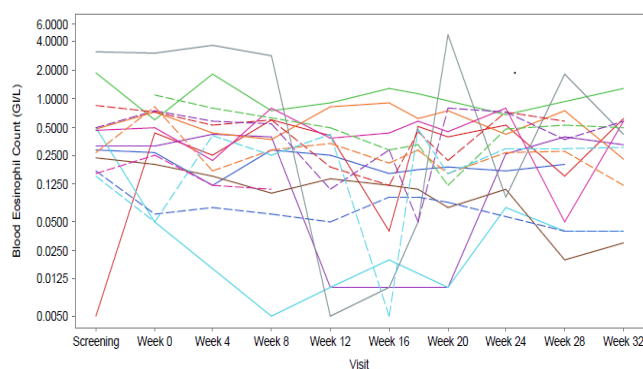


図 17 MEA115588 試験におけるプラセボ群に割り付けられた日本人被験者の血中好酸球数の推移

表 40 MEA115588 試験における組入れ時及び投与開始時の血中好酸球数 150/ $\mu$ L 以上/未満別の被験者数

	組入 150/ $\mu$ L 以上	組入 150/ $\mu$ L 未満	組入値 欠測
開始 150/ $\mu$ L 以上	65.5% (377/576 例)	8.3% (48/576 例)	0.7% (4/576 例)
開始 150/ $\mu$ L 未満	13.2% (76/576 例)	6.4% (37/576 例)	0.3% (2/576 例)
開始値欠測	4.2% (24/576 例)	0.2% (1/576 例)	1.2% (7/576 例)

組入：組入れ時、開始：治験薬投与開始時

機構は、本剤の投与対象について、以下のように考える。

好酸球数に関する組入れ基準が設定されなかった中等症喘息患者を対象とした臨床試験（SB-240563/006 試験）において本剤の有効性が認められなかったこと、血中又は喀痰中好酸球数に基づき対象患者を限定して実施された MEA112997 試験及び MEA115588 試験において、喘息増悪発現に対する本剤の有効性が示されたこと等から、好酸球を主体とする気道炎症を有する気管支喘息患者を本剤の投与対象とみなすことは理解でき、図 15 及び 16 より投与前の血中好酸球数が多いほど本剤投与により得られるベネフィットが大きい傾向が認められていると解釈できる。しかしながら、提出された臨床試験成績においては、投与前の血中好酸球数が低値の患者のデータが限られていること、及び血中好酸球数については、日内及び日間変動が存在することから、本剤投与により得られるベネフィットの有無を予測・判断するための血中好酸球数のカットオフ値を規定することは困難と考える。また、現段階で得られているエビデンスのみに基づき、仮に血中好酸球数のカットオフ値を規定した場合には、患者によっては本剤の投与対象と判定されるまで検査を繰り返す必要性が生じ、治療開始の判断が遅れる可能性や、カットオフ値として適切な値が設定できていなければ、本来は本剤の投与対象とされるべき患者の治療機会が失われてしまう可能性等も考えられる。さらに、JGL ガイドライン 2015 の治療ステップ 4 に相当する重症持続型喘息患者のうち、本剤の投与対象として想定される高用量 ICS とその他の長期管理薬を併用しても増悪をきたす患者においては、治療選択肢が非常に限られているだけでなく、喘息増悪のリスクが高く、増悪発現時の症状の重篤度が高いこと、また提出された臨床試験成績からは本剤投与による安全性上の特段の懸念は示唆されていないことも考慮する必要があると考える。

以上より、効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項において、血中好酸球数のカットオフ値を規定することによって、カットオフ値未満の患者を一律に投与対象から除外するのではなく、医師が臨床試験成績を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、血中好酸球数等も参考として適応患者を選択する旨の注意喚起を行うことが適切と判断する。

### 3) 効能・効果等について

機構は、「2) 投与対象について」の項における議論に加え、好酸球性喘息の疾患概念は確立していないこと、類薬の効能・効果の記載等も勘案して、本剤の効能・効果を「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）」と設定し、効能・効果に関連する使用上の注意については、以下の内容を注意喚起することが適切と判断した。

(効能・効果に関連する使用上の注意)

- (1) 高用量の吸入ステロイド薬に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を必要とする喘息の増悪をきたす、コントロール不良で難治の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高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ため、臨床試験の対象となった患者における投与開始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、適応患者の選択を行うこと（「臨床成績」の項参照）。

以上の機構の判断については、専門協議において議論することとしたい。

### (5) 用法・用量について

申請者は、MEA115588 試験の主要評価項目である喘息増悪発現率について、本剤 100mg SC のプラセボに対する優越性が検証され、全体集団と日本人部分集団の成績に一貫性が認められたこと、本剤 100mg SC 時の安全性に特段の問題はなく、全体集団と日本人部分集団で発現した有害事象に明らかな差異は認められていないことから、本剤の用法・用量を 100mg SC と設定することは適切であると考えたと説明している。また、本剤 75mg IV のプラセボに対する優越性も検証されたものの、患者及び医療関係者の利便性を考慮し、申請用法として皮下投与を選択した旨説明している。

機構は、12 歳以上の小児における本剤の用量を、18 歳以上の患者と同様、100mg と設定することの適切性について、小児患者における本剤の必要性も含めて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

MEA115588 試験に組み入れられた 12～17 歳の患者 25 例（100mg SC 群 7 例、75mg IV 群及びプラセボ群各 9 例）において、喘息増悪は 75mg IV 群/100mg SC 群 18.8% (3/16 例)、プラセボ群 33.3% (3/9 例) で発現し、全体集団と同様の傾向が認められた。12～17 歳の患者における本剤の安全性プロファイルについて、成人と異なる傾向は認められなかった（「(3) 安全性について」の項参照）。MEA115588 試験データに基づく母集団薬物動態解析により、本剤 100mg を 4 週間隔で皮下投与したときの定常状態における本薬の暴露量を推定したところ、18 歳以上及び 12～17 歳の部分集団での  $C_{max}$ （中央値 [最小値、最大値]）は 16.0 [7.2, 35.1] 及び 26.7 [20.4, 29.1]  $\mu\text{g/mL}$ 、AUC は 337 [117, 796] 及び 571 [428, 671]  $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$  であり、12～17 歳における本薬の暴露量の推定値は 18 歳以上の範囲内であった。また、本剤による血中好酸球数の減少作用について、12～17 歳の部分集団では全体集団の結果と異なる傾向は認められなかった（表 41）。

以上より、成人と 12～17 歳で本剤の有効性、安全性及び薬物動態に明らかな差異は認められなかったことから、12 歳以上の小児において、本剤の用法・用量を 18 歳以上と同様に 100mg 皮下投与と設定することは可能と考える。

表 41 12～17 歳の部分集団と全体集団における血中好酸球数の推移 (MEA115588 試験)

		12～17 歳			全体集団		
		100mg SC 群 (7 例)	75mg IV 群 (9 例)	プラセボ群 (9 例)	100mg SC 群 (194 例)	75mg IV 群 (191 例)	プラセボ群 (191 例)
投与開始時	例数	7	9	9	192	188	189
	幾何平均 ( $\mu\text{L}$ )	240	280	210	290	280	320
投与 16 週時	例数	6	9	9	183	175	177
	幾何平均 ( $\mu\text{L}$ )	30	50	220	40	50	250
投与 32 週時	例数	7	8	8	184	172	173
	幾何平均 ( $\mu\text{L}$ )	40	40	250	40	50	270

小児患者では、成人患者と同様に、標準治療にかかわらず頻回な入院が必要となる患者が存在し、症状をコントロールするための長期的な高用量 OCS の使用により、成長障害等の副作用の問題も生じる (Fitzpatrick AM et al. *J Allergy Clin Immunol.* 125: 851-857, 2010、Dolan CM et al. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 92: 32-39, 2004)。7 歳時点で重症喘息と診断された患者の 90%は 42 歳時点でも症状の持続が認められたこと (Phelan PD et al. *J Allergy Clin Immunol.* 109: 189-194, 2002)、就学前に一過性又は持続性の喘鳴が認められた患者では喘鳴がなかった患者と比較して、11～16 歳時の呼吸機能が劣り、成人期には慢性閉塞性肺疾患をより発症しやすい (Morgan WJ et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 172: 1253-1258, 2005) 等の報告を踏まえると、12 歳以上の小児重症喘息患者では、青少年期以降も症状が持続する可能性がある

ことから、成人患者と同様に本剤の必要性は高いと考える。

機構は、MEA112997 試験において検討された静脈内投与時の 3 用量間で喘息増悪発現に対する抑制効果に差は認められておらず、静脈内投与時の最小有効用量が不明であること、MEA115588 試験において、本剤 100mg SC/75mg IV 以外の用量群が設定されていないことから、本剤の申請データパッケージにおいては、特に皮下投与量と臨床効果の用量反応関係の検討が不十分であったと考える。また日本人においては、皮下投与時だけでなく静脈内投与時の本剤の用量反応関係も検討されていないことから、MEA115588 試験においてさらに低用量群を設定すること等が適切であったと考える。しかしながら、本剤 75mg 静脈内投与時の有効性については、MEA112997 試験及び日本人が参加した MEA115588 試験において確認され、MEA115588 試験において結果的に、喘息増悪発現に対する 100mg SC 群の抑制効果は 75mg IV 群と同程度であったこと、本剤投与による安全性上の特段の懸念は示唆されていないこと等を踏まえると、日本人重症喘息患者に対する本剤の用法・用量を、申請のとおり「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」と設定することは可能と考える。なお、12 歳以上の小児については検討例数が限られていることから、製造販売後に 12 歳以上の小児患者における本剤の有効性及び安全性について、さらに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することとしたい。

#### (6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤投与時に副作用として発現する可能性のあるアレルギー反応等の全身性反応、注射部位反応、感染症等の有害事象の発現状況も含め、使用実態下における安全性及び有効性について情報収集が可能となるよう、目標例数 1000 例、観察期間 1 年の製造販売後調査の実施を予定している。また、継続投与の可否を検討するため、主要評価項目を喘息増悪の初回発現までの期間とし、3 年以上本剤が投与されている喘息患者（目標例数 300 例<各群 150 例>）を対象に、本剤 100mg 又はプラセボを 4 週間隔で 52 週間皮下投与するプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施する旨を説明している。

機構は、提出された臨床試験成績からは、本剤投与による特段の懸念は示唆されていないと考えるが、本剤の長期投与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さらに情報収集が必要と考えることから、これらの情報収集が可能な長期投与に係る製造販売後調査等を実施することが適切と考える。

### Ⅲ. 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

#### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

#### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

#### IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の気管支喘息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。本剤は気管支喘息における新たな治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。製造販売後調査において、長期投与時の重篤な感染症の発現状況、小児及び高齢者における安全性等についてさら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、本剤を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 28 年 2 月 16 日

## I. 申請品目

[販 売 名]	ヌーカラ皮下注用 100mg
[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 27 年 5 月 22 日

## II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「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、本申請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 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

## (1) 有効性及び用法・用量について

「ヌーカラ皮下注用 100mg」（以下、「本剤」）の有効性及び用法・用量について、審査報告 (1) に記載した機構の判断は、専門委員より支持された。

## (2) 効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意について

機構は、審査報告 (1) の検討のとおり、SB-240563/006 試験、MEA115588 試験、MEA112997 試験等の臨床試験成績を踏まえると、本剤によるベネフィットが期待できるのは好酸球を主体とする気道炎症を有する重症喘息患者であると考え、増悪歴を有する重症喘息患者において、血中好酸球数のカットオフ値未満の場合に有効性が期待できないと判断し得るデータは得られておらず、提出された臨床試験成績に基づきカットオフ値を規定することは困難であること（「審査報告 (1) II. 4. (iii) <審査の概略> (4) -2) 投与対象について」の項参照）、Global Initiative for Asthma (GINA) 2015、ERS/ATS ガイドライン等の国際的な診療ガイドラインにおいても「好酸球性喘息」の定義は明記されていないことを勘案し、添付文書の臨床成績の項に、MEA115588 試験で設定された血中好酸球数に関する選択基準、並びに MEA115588 試験における組入れ時及び投与開始時の血中好酸球数別の部分集団解析結果を記載した上で、効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項も含めて、本剤の投与対象について以下のように情報提供することが適切であると判断した。

[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増悪をきたす重症好酸球性喘息の場合） (申請時効能・効果より取消線部削除、下線部追記)
---------	--

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- (1) 高用量の吸入ステロイド薬に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を必要とする喘息の増悪をきたす、コントロール不良で難治の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高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

められているため、臨床試験の対象となった患者における投与開始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、適応患者の選択を行うこと（「臨床成績」の項参照）。

専門協議において、専門委員からは以下のような意見が出され、上記の機構の判断は専門委員より概ね支持された。

- 国内の喘息予防・管理ガイドライン 2015 において、喘息を強く示唆する気道炎症は通常好酸球性である旨の記載があるため、効能・効果に申請者が提示した「好酸球性喘息」という表現を用いなくとも、効能・効果に関連する使用上の注意の項等において上記の情報を提供することにより、適正使用は可能と考える。
- 臨床試験において本剤の有効性が示された患者集団を表現する言葉として「重症好酸球性喘息」は適切な表現と考えられるが、好酸球性、好中球性等の表現型（フェノタイプ）は重複することもあるため、明確な定義は困難である。
- 本剤の有効性が検証された患者集団と本剤の適応患者が乖離しないよう、注意喚起を行うべきである。
- 本剤は好酸球数を減少させることにより臨床効果を示すと考えられている薬剤であり、血中好酸球数を目安に使用の適否を判断すべき薬剤であること、臨床試験成績を踏まえると、本剤投与前の血中好酸球数が低値の患者においては本剤の十分な有効性が得られない可能性があると考えられること等を医療現場において適切に理解してもらい、本剤が安易に使用されることのないよう注意喚起することが重要である。
- 海外第Ⅲ相試験（MEA115575 試験）成績を踏まえると、全身性ステロイド薬の継続投与により喘息増悪をコントロールしている重症喘息患者も本剤の投与対象と考えられる。

機構は、専門協議での議論等を踏まえ、本剤の効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の注意喚起を行うよう申請者に指示した。申請者は適切に対応するとともに、投与対象を選択するための医療関係者向け情報提供用資材を作成すると回答した。

[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）

#### <効能・効果に関連する使用上の注意>

- (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（「臨床成績」の項参照）。

## (3) 安全性及び医薬品リスク管理計画 (案) について

本剤の安全性について、審査報告 (1) に記載した機構の判断は、専門委員より支持された。

機構は、審査報告 (1) の「II. 4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (6) 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委員からの意見を踏まえ、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 42 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 43 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た。

表 42 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
なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>アナフィラキシー等の過敏症</li> <li>免疫原性</li> <li>感染症</li> <li>悪性腫瘍</li> </ul>	なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>使用実態下における有効性</li> <li>長期投与後に中止した場合の効果の持続性</li> </ul>		

表 43 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
<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査</li> <li>特定使用成績調査</li> <li>製造販売後臨床試験<sup>a)</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査</li> <li>医療関係者向け資材 (適応患者の選択) の作成と配布</li> </ul>

a) 本剤の製造販売承認まで実施される本剤の長期投与試験に組み入れられた被験者を対象に、本剤の投与を中止したときの有効性及び安全性を検討する。

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう指示した。

申請者は、表 44 のとおり、既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症喘息患者を対象に、観察期間を 1 年間、目標例数を 1,000 例とする特定使用成績調査を実施し、アナフィラキシー等の過敏症、感染症及び悪性腫瘍を重点調査項目として、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こと、観察期間終了後は投与開始 3 年後まで悪性腫瘍の発現状況について追跡調査を実施し、本剤を長期投与した時の安全性についてさらに検討すること等を説明した。

表 44 特定使用成績調査計画の骨子 (案)

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
調査方法	中央登録方式
対象患者	既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症喘息患者
観察期間	1 年 (観察期間終了後、投与中止の有無に関わらず 2 年間追跡調査を実施する)
予定例数	1,000 例
重点調査項目	アナフィラキシー等の過敏症 感染症 悪性腫瘍
主な調査項目	患者背景 (本剤使用理由、罹病期間、重症度、合併症、喫煙歴等) 気管支喘息に対する前治療薬 併用薬/併用療法 本剤の投与状況 血液検査項目 (血中好酸球数、血清総 IgE 濃度) 有効性評価 (増悪回数、呼吸機能検査等) 有害事象

機構は、本調査を速やかに実施し、得られた結果について、適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

### Ⅲ. 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

#### 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。

#### 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 (5.3.5.1、5.3.5.2) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、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。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

##### 実施医療機関

- 実施計画書からの逸脱 (不要な臨床検査のための採血、有害事象の電子症例報告書への記録に係る規定の不遵守、検体の採取及び送付に係る不備による臨床検査の一部欠測)。
- 一部の被験者において、治験責任医師は、実施医療機関の長による指示決定が得られる前の説明文書を用いて治験の参加の継続に関する説明を行い、再同意を取得していた。

### Ⅳ. 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、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本剤は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品に該当すると判断する。

[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)

[用法・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。

[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。