

ヌーカラ皮下注用100mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はグラクソ・スミスクライン株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

グラクソ・スミスクライン株式会社

1.5. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1. 本申請に至った経緯

メポリズマブ（遺伝子組換え）（以下、メポリズマブ）は血中及び組織中好酸球を調節する主なサイトカインであるヒトインターロイキン5（以下、IL-5）に高い特異性及び親和性で結合するヒト化モノクローナル抗体である。好酸球性炎症はヘルパーT2（Th2）細胞が産生するIL-5等のサイトカインにより亢進し、気道の好酸球性炎症は喘息の病態において中心的な役割を果たす [Seminario, 1994; Rothenberg, 1998; Wardlaw, 2000; Cohn, 2004]。IL-5の産生亢進は喘息を含む様々な好酸球性疾患の患者で報告されている [Robinson, 1992; Sur, 1995]。メポリズマブは、IL-5が好酸球表面に発現するIL-5受容体複合体の α 鎖に結合するのを阻止し、IL-5のシグナル伝達、並びに末梢血中及び組織中好酸球の産生亢進を阻止する。

これまでに好酸球減少により健康状態へ悪影響が生じないことが示されている [Gleich, 2013]。また、免疫不全症又はIgGを介する好酸球前駆細胞の破壊により好酸球が減少している患者においては、好酸球減少に関連する異常は認められていない。

従って、メポリズマブによりIL-5を阻害する治療は、標準治療にもかかわらずコントロール不良である好酸球性炎症を伴う重症喘息患者に対して、標準治療へ上乗せ投与することで好酸球数減少により重要な臨床的ベネフィットをもたらす標準治療となりうると考え、開発に着手した。

メポリズマブは、欧州及び米国では2014年11月に承認申請され、米国では2015年11月、欧州では2015年12月に以下の効能・効果で承認されている（2015年12月現在）。

欧州	Nucala is indicated as an add-on treatment for severe refractory eosinophilic asthma in adult patients.
米国	NUCALA [®] is indicated for the add-on maintenance treatment of patients with severe asthma aged 12 years and older, and with an eosinophilic phenotype. Limitations of Use <ul style="list-style-type: none"> ● NUCALA is not indicated for treatment of other eosinophilic conditions. ● NUCALA is not indicated for the relief of acute bronchospasm or status asthmaticus.

今般、グラクソ・スミスクライン株式会社（以下、GSK）は、メポリズマブを新有効成分含有医薬品として表 1.5.1-1 に示したとおり製造販売承認申請することとした。

表 1.5.1-1 本申請内容

申請品目	ヌーカラ [®] 皮下注用 100 mg、剤形：凍結乾燥注射剤
効能・効果（案）	<p>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）</p> <p>効能・効果に関連する使用上の注意</p> <p>(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。</p> <p>(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）。</p>
用法・用量（案）	<p>通常、成人及び12歳以上の小児にはメポリズマブ（遺伝子組換え）として1回100 mgを4週間ごとに皮下に注射する。</p> <p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <p>1バイアルあたり1.2 mLの日局注射用水で用時溶解して使用すること。（「適用上の注意」の項参照）</p> <p>溶液1 mLがメポリズマブ（遺伝子組換え）の投与量100 mgに相当する。</p>

1.5.2. 開発計画

GSKは、これまでに医薬品医療機器総合機構（機構）とメポリズマブの重症好酸球性喘息の適応に係る対面助言を2回行った。その概略を以下に記載する。

医薬品 ██████████ 相談（██████年 █████月 █████日、P2575）

- 期待される成績が得られることを前提に提示された臨床データパッケージは受け入れ可能と考える。
- ██████████で可能な限り██████████を取得することを考慮して、██████████である██████████に██████████を██████████、██████████は██████████ことでやむを得ないと考える。
- ██████████の██████████の██████████のみならず、これに連動して██████████、██████████も██████████ことが示されることが、最低限必要と考える。

対面助言から得られたこれらの助言に基づいて██████████に██████████であった██████████についても██████████に██████████こととし、最終的に██████████計画を立案した。更にこれらの██████████のうち、██████████に██████████を██████████に██████████、██████████の██████████及び██████████を評価する計画を立案した。

医薬品相談（ 年 月 日、P2970）

- 今後得られる検討結果も踏まえて、相談者が予定する [redacted]、すなわち [redacted] [redacted] について [redacted] ではなく [redacted] によって [redacted] することに関し、 [redacted] に影響を及ぼさないことが確認されれば、提示された [redacted] で、相談者が提案する [redacted] における [redacted] を [redacted] は受入れ可能である。また、 [redacted] であることを考慮して [redacted] の [redacted] 及び [redacted] の [redacted] は [redacted] を記載するのではなく、 [redacted] を記載する。
- メポリズマブの [redacted] に [redacted] に該当する [redacted] はない。なお、 [redacted]、 [redacted] [redacted] を本来使用すべきであるが、 [redacted] をやむを得ず使用するのであれば、遜色のない [redacted] が [redacted] ことは説明する必要がある。
- [redacted] の [redacted] 及び [redacted] の [redacted] に特段の異論はない。
- [redacted] の [redacted] に関し、 [redacted] と [redacted] との [redacted]、及び [redacted] で得られた結果をもとに [redacted] に関しても [redacted] と [redacted] ことは受け入れ可能である。
- [redacted] の [redacted] に関し、 [redacted] と [redacted] の [redacted] が確認された場合には、 [redacted] から [redacted] で [redacted] した [redacted] ([redacted]) の [redacted] に基づき、 [redacted] の [redacted] を [redacted] ことは可能であるが、 [redacted] の [redacted] の [redacted] も含めた [redacted] に基づき、 [redacted] の [redacted] を [redacted] 必要があることから、その点について再検討する必要がある。なお、 [redacted] に [redacted] の [redacted] を提出し、当該結果に基づく [redacted] [redacted] を [redacted] のであれば、その時点において [redacted] も含め [redacted] が確認できる必要があることに留意すること。

GSK は上述の対面助言による機構の助言を踏まえ、開発計画を立案、実施した。
 開発計画及びその概要については、第2部での該当内容の記載場所を表 1.5.2-1 に示し、本項における記載を省略する。
 また、開発の経緯図を図 1.5.2-1 から図 1.5.2-3 に示す。

表 1.5.2-1 第1部(5)に関する内容の第2部における記載場所

第1部(5)に記載する内容	第2部での記載箇所
気管支喘息の定義及び治療	2.5.1.1 気管支喘息
	2.5.1.2 喘息の薬物治療
	2.5.1.3 重症喘息治療に対するアンメット・メディカル・ニーズ
本申請における臨床データパッケージ	2.5.1.5 臨床データパッケージ
本剤の有効性、安全性に基づく有用性に関する記載	2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

1.5. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

申請製剤、臨床試験に使用した製剤	2.3.P.2	製剤開発の経緯
非臨床試験成績(薬理、薬物動態、毒性)	2.4	非臨床概括評価
	2.4.2	薬理試験
	2.4.3	薬物動態
	2.4.4	毒性試験

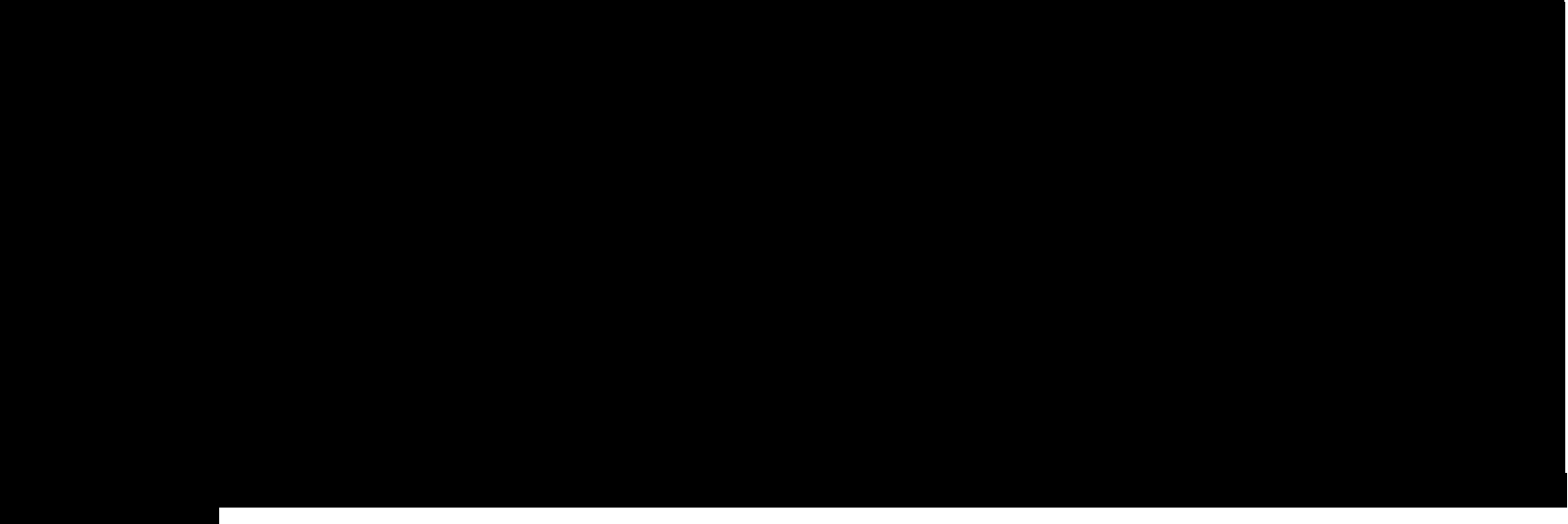


図 1.5.2-1 開発の経緯図: 非臨床試験



図 1.5.2-2 開発の経緯図: 臨床薬理及び臨床試験



図 1.5.2-3 開発の経緯図: 臨床薬理及び臨床試験

1.5.3. 申請効能以外での開発状況 (年 月現在)

本邦で開発中の他の適応症は、慢性閉塞性肺疾患及び好酸球性多発血管炎性肉芽腫症である。また、重症好酸球性喘息の小児適用も開発中である。

1.5.4. 参考文献

Cohn L, Elias JA, Chupp GL. Asthma: mechanisms of disease persistence and progression. *Ann Rev Immunol.* 2004;22:789-815.

Gleich GJ, Klion AD, Lee JJ, et al. The consequences of not having eosinophils. *Allergy.* 2013;68:829-35.

Robinson DS, Hamid Q, Ying S, et al. Predominant TH2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. *N Engl J Med.* 1992;326(5):298-304.

Rothenberg ME. Eosinophilia. *N Engl J Med.* 1998;338(22):1592-600.

Seminario MC, Gleich GJ. The role of eosinophils in the pathogenesis of asthma. *Curr Opin Immunol.* 1994;6:860-4.

Sur S, Gleich GJ, Swanson MC, et al. Eosinophilic inflammation is associated with elevation of interleukin-5 in the airways of patients with spontaneous symptomatic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1995;96(5 Part 1):661-68.

Wardlaw AJ, Brightling C, Green R, et al. Eosinophils in asthma and other allergic diseases. *Br Med Bull.* 2000;56(4):985-1003.

1.6. 外国における使用状況等に関する資料

本剤は、重症好酸球性喘息の治療薬として、米国においては12歳以上、欧州においては18歳以上の患者を対象として2014年11月に承認申請され、米国で2015年11月、欧州で2015年12月に承認されている（2015年12月現在）。米国及び欧州における承認状況を表1.6-1に示す。

また、企業中核データシート（COMPANY CORE DATASHEET）、米国添付文書及び欧州添付文書の原文を、それぞれ1.6.1、1.6.2及び1.6.3に示す。

表 1.6-1 米国及び欧州における承認状況（2015年12月現在）

国名	販売名	申請年月 /承認年月	効能・効果及び用法・用量
米国	NUCALA (mepolizumab) for Injection	2014年 11月 / 2015年 11月	<p>効能・効果： NUCALA[®] is indicated for the add-on maintenance treatment of patients with severe asthma aged 12 years and older, and with an eosinophilic phenotype.</p> <p>Limitations of Use</p> <ul style="list-style-type: none"> ● NUCALA is not indicated for treatment of other eosinophilic conditions. ● NUCALA is not indicated for the relief of acute bronchospasm or status asthmaticus. <p>用法・用量： NUCALA is for subcutaneous (SC) use only. The recommended dose of NUCALA is 100 mg administered once every 4 weeks by SC injection into the upper arm, thigh, or abdomen.</p>
欧州	Nucala 100 mg powder for solution for injection	2014年 11月 / 2015年 12月	<p>効能・効果： Nucala is indicated as an add-on treatment for severe refractory eosinophilic asthma in adult patients.</p> <p>用法・用量： Nucala should be prescribed by physicians experienced in the diagnosis and treatment of severe refractory eosinophilic asthma.</p> <p>Adults The recommended dose of mepolizumab is 100 mg administered subcutaneously once every 4 weeks. Nucala is intended for long-term treatment. The need for continued therapy should be considered at least on an annual basis as determined by physician assessment of patient's disease severity and level of control of exacerbations.</p> <p><u>Special populations</u></p> <p>Paediatric population The safety and efficacy of Nucala in children and adolescents under 18 years of age has not yet been established. Very limited data are currently available in children 12 to 18 years old therefore no recommendations can be made.</p> <p>Elderly patients</p>

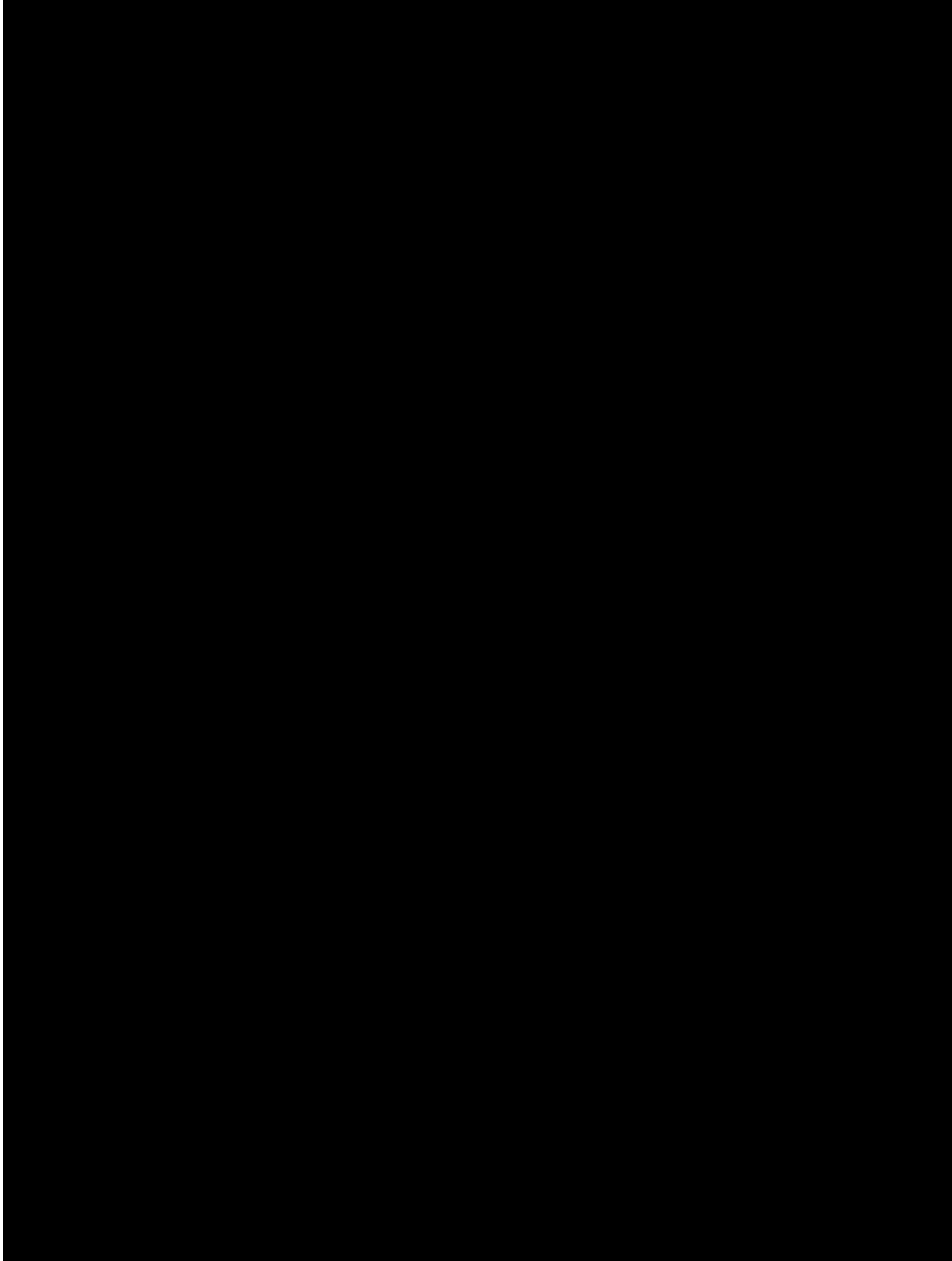
			No dose adjustment is required for elderly patients. Renal and hepatic impairment No dose adjustment is required in patients with renal or hepatic impairment.
--	--	--	--

Active Name: Mepolizumab
Version Number: [REDACTED]
Version Date: [REDACTED]

GLOBAL DATASHEET

Mepolizumab

Active Name: Mepolizumab
Version Number: [REDACTED]
Version Date: [REDACTED]



HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use NUCALA® safely and effectively. See full prescribing information for NUCALA.

NUCALA (mepolizumab) for injection, for subcutaneous use
Initial U.S. Approval: 2015

INDICATIONS AND USAGE

NUCALA is an interleukin-5 antagonist monoclonal antibody (IgG1 kappa) indicated for add-on maintenance treatment of patients with severe asthma aged 12 years and older, and with an eosinophilic phenotype. (1)

Limitations of Use:

- Not for treatment of other eosinophilic conditions. (1)
- Not for relief of acute bronchospasm or status asthmaticus. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

100 mg administered subcutaneously once every 4 weeks. (2)

- See Full Prescribing Information for instructions on reconstitution of lyophilized powder, and preparation and administration of the injection.

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

For injection: 100 mg of lyophilized powder in a single-dose vial for reconstitution. (3)

CONTRAINDICATIONS

History of hypersensitivity to mepolizumab or excipients in the formulation. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Hypersensitivity reactions (e.g., angioedema, bronchospasm, hypotension, urticaria, rash) have occurred after administration of NUCALA. Discontinue NUCALA in the event of a hypersensitivity reaction. (5.1)
- Do not use to treat acute bronchospasm or status asthmaticus. (5.2)
- Herpes zoster infections have occurred in patients receiving NUCALA. Consider varicella vaccination if medically appropriate prior to starting therapy with NUCALA. (5.3)
- Do not discontinue systemic or inhaled corticosteroids abruptly upon initiation of therapy with NUCALA. Decrease corticosteroids gradually, if appropriate. (5.4)
- Treat patients with pre-existing helminth infections before therapy with NUCALA. If patients become infected while receiving treatment with NUCALA and do not respond to anti-helminth treatment, discontinue NUCALA until parasitic infection resolves. (5.5)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (incidence greater than or equal to 5%) include headache, injection site reaction, back pain, and fatigue. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact GlaxoSmithKline at 1-888-825-5249 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 11/2015

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

- 1 INDICATIONS AND USAGE**
- 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**
 - 2.1 Recommended Dosage
 - 2.2 Preparation and Administration
- 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**
- 4 CONTRAINDICATIONS**
- 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**
 - 5.1 Hypersensitivity Reactions
 - 5.2 Acute Asthma Symptoms or Deteriorating Disease
 - 5.3 Opportunistic Infections: Herpes Zoster
 - 5.4 Reduction of Corticosteroid Dosage
 - 5.5 Parasitic (Helminth) Infection
- 6 ADVERSE REACTIONS**
 - 6.1 Clinical Trials Experience
 - 6.2 Immunogenicity
- 7 DRUG INTERACTIONS**
- 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**
 - 8.1 Pregnancy
 - 8.2 Lactation
 - 8.4 Pediatric Use
 - 8.5 Geriatric Use

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

12.2 Pharmacodynamics

12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

NUCALA® is indicated for the add-on maintenance treatment of patients with severe asthma aged 12 years and older, and with an eosinophilic phenotype. [See *Clinical Studies (14)*.]

Limitations of Use

- NUCALA is not indicated for treatment of other eosinophilic conditions.
- NUCALA is not indicated for the relief of acute bronchospasm or status asthmaticus.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

NUCALA is for subcutaneous use only.

The recommended dose of NUCALA is 100 mg administered once every 4 weeks by subcutaneous injection into the upper arm, thigh, or abdomen.

2.2 Preparation and Administration

NUCALA should be reconstituted and administered by a healthcare professional. In line with clinical practice, monitoring of patients after administration of biologic agents is recommended [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

Reconstitution Instructions

1. Reconstitute NUCALA in the vial with 1.2 mL Sterile Water for Injection, USP, preferably using a 2- or 3-mL syringe and a 21-G needle. The reconstituted solution will contain a concentration of 100 mg/mL mepolizumab. Do not mix with other medications.
2. Direct the stream of Sterile Water for Injection vertically onto the center of the lyophilized cake. Gently swirl the vial for 10 seconds with a circular motion at 15-second intervals until the powder is dissolved.

Note: Do not shake the reconstituted solution during the procedure as this may lead to product foaming or precipitation. Reconstitution is typically complete within 5 minutes after the Sterile Water for Injection has been added, but it may take additional time.

3. If a mechanical reconstitution device (swirler) is used to reconstitute NUCALA, swirl at 450 rpm for no longer than 10 minutes. Alternatively, swirling at 1,000 rpm for no longer than 5 minutes is acceptable.
4. Visually inspect the reconstituted solution for particulate matter and clarity before use. The solution should be clear to opalescent and colorless to pale yellow or pale brown, essentially particle free. Small air bubbles, however, are expected and acceptable. If particulate matter remains in the solution or if the solution appears cloudy or milky, discard the solution.
5. If the reconstituted solution is not used immediately:
 - store below 30°C (86°F),
 - do not freeze, and
 - discard if not used within 8 hours of reconstitution.

Administration

1. For subcutaneous administration, preferably using a 1-mL polypropylene syringe fitted with a disposable 21- to 27-G x 0.5-inch (13-mm) needle.
2. Just before administration, remove 1 mL of reconstituted NUCALA. Do not shake the reconstituted solution during the procedure as this could lead to product foaming or precipitation.
3. Administer the 1-mL injection (equivalent to 100 mg mepolizumab) subcutaneously into the upper arm, thigh, or abdomen.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

For injection: 100 mg of lyophilized powder in a single-dose vial for reconstitution.

4 CONTRAINDICATIONS

NUCALA should not be administered to patients with a history of hypersensitivity to mepolizumab or excipients in the formulation.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hypersensitivity Reactions

Hypersensitivity reactions (e.g., angioedema, bronchospasm, hypotension, urticaria, rash) have occurred following administration of NUCALA. These reactions generally occur within hours of administration, but in some instances can have a delayed onset (i.e., days). In the event of a hypersensitivity reaction, NUCALA should be discontinued [*see Contraindications (4)*].

5.2 Acute Asthma Symptoms or Deteriorating Disease

NUCALA should not be used to treat acute asthma symptoms or acute exacerbations. Do not use NUCALA to treat acute bronchospasm or status asthmaticus. Patients should seek medical advice if their asthma remains uncontrolled or worsens after initiation of treatment with NUCALA.

5.3 Opportunistic Infections: Herpes Zoster

In controlled clinical trials, 2 serious adverse reactions of herpes zoster occurred in subjects treated with NUCALA compared with none in placebo [*see Adverse Reactions (6.1)*]. Consider varicella vaccination if medically appropriate prior to starting therapy with NUCALA.

5.4 Reduction of Corticosteroid Dosage

Do not discontinue systemic or inhaled corticosteroids abruptly upon initiation of therapy with NUCALA. Reductions in corticosteroid dose, if appropriate, should be gradual and performed under the direct supervision of a physician. Reduction in corticosteroid dose may be associated with systemic withdrawal symptoms and/or unmask conditions previously suppressed by systemic corticosteroid therapy.

5.5 Parasitic (Helminth) Infection

Eosinophils may be involved in the immunological response to some helminth infections. Patients with known parasitic infections were excluded from participation in clinical trials. It is unknown if NUCALA will influence a patient's response against parasitic infections. Treat patients with pre-existing helminth infections before initiating therapy with NUCALA. If patients become infected while receiving treatment with NUCALA and do not respond to anti-helminth treatment, discontinue treatment with NUCALA until infection resolves.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are described in greater detail in other sections:

- Hypersensitivity reactions [*see Warnings and Precautions (5.1)*]
- Opportunistic infections: herpes zoster [*see Warnings and Precautions (5.3)*]

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared with rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

A total of 1,327 subjects with asthma were evaluated in 3 randomized, placebo-controlled, multicenter trials of 24 to 52 weeks' duration (Trials 1, 2, and 3). Of these, 1,192 had a history of 2 or more exacerbations in the year prior to enrollment despite regular use of high-dose inhaled corticosteroids plus an additional controller(s) (Trials 1 and 2), and 135 subjects required daily oral corticosteroids in addition to regular use of high-dose inhaled corticosteroids plus an additional controller(s) to maintain asthma control (Trial 3). All subjects had markers of eosinophilic airway inflammation [*see Clinical Studies (14)*]. Of the subjects enrolled, 59% were female, 85% were white, and subjects ranged in age from 12 to 82 years. Mepolizumab was administered subcutaneously or intravenously once every 4 weeks; 263 subjects received NUCALA (mepolizumab 100 mg subcutaneous [SC]) for at least 24 weeks. Serious adverse events that occurred in more than 1 subject and in a greater percentage of subjects treated with NUCALA (n = 263) than placebo (n = 257) included 1 event, herpes zoster (2 subjects vs. 0 subjects, respectively). Approximately 2% of subjects receiving NUCALA withdrew from clinical trials due to adverse events compared with 3% of subjects receiving placebo.

The incidence of adverse reactions in the first 24 weeks of treatment in the 2 confirmatory efficacy and safety trials (Trials 2 and 3) with NUCALA is shown in Table 1.

Table 1. Adverse Reactions with NUCALA with Greater than or Equal to 3% Incidence and More Common than Placebo in Subjects with Asthma (Trials 2 and 3)

Adverse Reaction	NUCALA (Mepolizumab 100 mg Subcutaneous) (n = 263)	Placebo (n = 257)
	%	%
Headache	19	18
Injection site reaction	8	3
Back pain	5	4
Fatigue	5	4
Influenza	3	2
Urinary tract infection	3	2
Abdominal pain upper	3	2
Pruritus	3	2
Eczema	3	<1
Muscle spasms	3	<1

52-Week Trial

Adverse reactions from Trial 1 with 52 weeks of treatment with mepolizumab 75 mg intravenous (IV) (n = 153) or placebo (n = 155) and with greater than or equal to 3% incidence and more common than placebo and not shown in Table 1 were: abdominal pain, allergic rhinitis, asthenia, bronchitis, cystitis, dizziness, dyspnea, ear infection, gastroenteritis, lower respiratory tract infection, musculoskeletal pain, nasal congestion, nasopharyngitis, nausea, pharyngitis, pyrexia, rash, toothache, viral infection, viral respiratory tract infection, and vomiting. In addition, 3 cases of herpes zoster occurred in subjects treated with mepolizumab 75 mg IV, compared with 2 subjects in the placebo group.

Systemic Reactions, including Hypersensitivity Reactions

In Trials 1, 2, and 3 described above, the percentage of subjects who experienced systemic (allergic and non-allergic) reactions was 7% in the placebo group and 10% in the group receiving NUCALA. Systemic allergic/hypersensitivity reactions were reported by 2% of subjects in the placebo group and 1% of subjects in the group receiving NUCALA. The most commonly reported manifestations of systemic allergic/hypersensitivity reactions reported in the group receiving NUCALA included rash, pruritus, headache, and myalgia. Systemic non-allergic reactions were reported by 2% of subjects in the group receiving NUCALA and 3% of subjects in the placebo group. The most commonly reported manifestations of systemic non-allergic reactions reported in the group receiving NUCALA included rash, flushing, and myalgia. A

majority of the systemic reactions in subjects receiving NUCALA (5/7) were experienced on the day of dosing.

Injection Site Reactions

Injection site reactions (e.g., pain, erythema, swelling, itching, burning sensation) occurred at a rate of 8% in subjects treated with NUCALA compared with 3% in subjects treated with placebo.

Long-Term Safety

Nine hundred ninety-eight (998) subjects have received NUCALA in ongoing open-label extension studies, during which additional cases of herpes zoster have been reported. The overall adverse event profile was similar to the asthma trials described above.

6.2 Immunogenicity

Overall, 15/260 (6%) of subjects treated with NUCALA developed anti-mepolizumab antibodies. The reported frequency may underestimate the actual frequency due to lower assay sensitivity in the presence of high drug concentration. Neutralizing antibodies were detected in 1 subject receiving mepolizumab. Anti-mepolizumab antibodies slightly increased (approximately 20%) the clearance of mepolizumab. There was no evidence of a correlation between anti-mepolizumab antibody titers and change in eosinophil level. The clinical relevance of the presence of anti-mepolizumab antibodies is not known.

The data reflect the percentage of patients whose test results were positive for antibodies to mepolizumab in specific assays. The observed incidence of antibody positivity in an assay is highly dependent on several factors, including assay sensitivity and specificity, assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease.

7 DRUG INTERACTIONS

Formal drug interaction trials have not been performed with NUCALA.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Exposure Registry

There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to NUCALA during pregnancy. Healthcare providers can enroll patients or encourage patients to enroll themselves by calling 1-877-311-8972 or visiting www.mothersbaby.org/asthma.

Risk Summary

The data on pregnancy exposure from the clinical trials are insufficient to inform on drug-associated risk. Monoclonal antibodies, such as mepolizumab, are transported across the placenta in a linear fashion as pregnancy progresses; therefore, potential effects on a fetus are

likely to be greater during the second and third trimester of pregnancy. In a prenatal and postnatal development study conducted in cynomolgus monkeys, there was no evidence of fetal harm with IV administration of mepolizumab throughout pregnancy at doses that produced exposures up to approximately 30 times the exposure at the maximum recommended human dose (MRHD) of 100 mg SC [see Data].

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-Associated Maternal and/or Embryo-Fetal Risk: In women with poorly or moderately controlled asthma, evidence demonstrates that there is an increased risk of preeclampsia in the mother and prematurity, low birth weight, and small for gestational age in the neonate. The level of asthma control should be closely monitored in pregnant women and treatment adjusted as necessary to maintain optimal control.

Data

Animal Data: In a prenatal and postnatal development study, pregnant cynomolgus monkeys received mepolizumab from gestation days 20 to 140 at doses that produced exposures up to approximately 30 times that achieved with the MRHD (on an AUC basis with maternal IV doses up to 100 mg/kg once every 4 weeks). Mepolizumab did not elicit adverse effects on fetal or neonatal growth (including immune function) up to 9 months after birth. Examinations for internal or skeletal malformations were not performed. Mepolizumab crossed the placenta in cynomolgus monkeys. Concentrations of mepolizumab were approximately 2.4 times higher in infants than in mothers up to day 178 postpartum. Levels of mepolizumab in milk were less than or equal to 0.5% of maternal serum concentration.

In a fertility, early embryonic, and embryo-fetal development study, pregnant CD-1 mice received an analogous antibody, which inhibits the activity of murine IL-5, at an IV dose of 50 mg/kg once per week throughout gestation. The analogous antibody was not teratogenic in mice. Embryo-fetal development of IL-5-deficient mice has been reported to be generally unaffected relative to wild-type mice.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of mepolizumab in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. However, mepolizumab is a humanized monoclonal antibody (IgG1 kappa), and immunoglobulin G (IgG) is present in human milk in small amounts. Mepolizumab was present in the milk of cynomolgus monkeys postpartum following dosing during pregnancy [see *Use in Specific Populations (8.1)*]. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need

for NUCALA and any potential adverse effects on the breastfed infant from mepolizumab or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

The safety and efficacy in pediatric patients younger than 12 years have not been established. A total of 28 adolescents aged 12 to 17 years with asthma were enrolled in the phase 3 studies. Of these, 25 were enrolled in the 32-week exacerbation trial (Trial 2) and had a mean age of 14.8 years. Subjects had a history of 2 or more exacerbations in the previous year despite regular use of high-dose inhaled corticosteroids plus an additional controller(s) with or without oral corticosteroids and had blood eosinophils of greater than or equal to 150 cells/mcL at screening or greater than or equal to 300 cells/mcL within 12 months prior to enrollment. [See *Clinical Studies (14)*.] Subjects had a reduction in the rate of exacerbations that trended in favor of mepolizumab. Of the 19 adolescents who received mepolizumab, 9 received NUCALA and the mean apparent clearance in these subjects was 35% less than that of adults. The adverse event profile in adolescents was generally similar to the overall population in the phase 3 studies [see *Adverse Reactions (6.1)*].

8.5 Geriatric Use

Clinical trials of NUCALA did not include sufficient numbers of subjects aged 65 years and older that received NUCALA (n = 38) to determine whether they respond differently from younger subjects. Other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, usually starting at the low end of the dosing range, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function and of concomitant disease or other drug therapy. Based on available data, no adjustment of the dosage of NUCALA in geriatric patients is necessary, but greater sensitivity in some older individuals cannot be ruled out.

10 OVERDOSAGE

Single doses of up to 1,500 mg have been administered intravenously to subjects in a clinical trial with eosinophilic disease without evidence of dose-related toxicities.

There is no specific treatment for an overdose with mepolizumab. If overdose occurs, the patient should be treated supportively with appropriate monitoring as necessary.

11 DESCRIPTION

Mepolizumab is a humanized IL-5 antagonist monoclonal antibody. Mepolizumab is produced by recombinant DNA technology in Chinese hamster ovary cells. Mepolizumab has a molecular weight of approximately 149 kDa.

NUCALA is supplied as a sterile, white to off-white, preservative-free, lyophilized powder for subcutaneous injection after reconstitution. Upon reconstitution with 1.2 mL of Sterile Water for Injection, USP [see *Dosage and Administration (2.1)*], the resulting concentration is 100 mg/mL

and delivers 1 mL. Each single-dose vial delivers mepolizumab 100 mg, polysorbate 80 (0.67 mg), sodium phosphate dibasic heptahydrate (7.14 mg), and sucrose (160 mg), with a pH of 7.0.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Mepolizumab is an interleukin-5 antagonist (IgG1 kappa). IL-5 is the major cytokine responsible for the growth and differentiation, recruitment, activation, and survival of eosinophils. Mepolizumab binds to IL-5 with a dissociation constant of 100 pM, inhibiting the bioactivity of IL-5 by blocking its binding to the alpha chain of the IL-5 receptor complex expressed on the eosinophil cell surface. Inflammation is an important component in the pathogenesis of asthma. Multiple cell types (e.g., mast cells, eosinophils, neutrophils, macrophages, lymphocytes) and mediators (e.g., histamine, eicosanoids, leukotrienes, cytokines) are involved in inflammation. Mepolizumab, by inhibiting IL-5 signaling, reduces the production and survival of eosinophils; however, the mechanism of mepolizumab action in asthma has not been definitively established.

12.2 Pharmacodynamics

The pharmacodynamic response (blood eosinophil reduction) following repeat doses of mepolizumab administered subcutaneously or intravenously was evaluated in subjects with asthma and blood eosinophil levels greater than 200 cells/mcL. Subjects received 1 of 4 mepolizumab treatments (administered every 28 days for a total of 3 doses): 12.5 mg SC, 125 mg SC, 250 mg SC, or 75 mg IV. Sixty-six (66) of the 70 randomized subjects completed the trial. Compared with baseline levels, blood eosinophils decreased in a dose-dependent manner. A reduction in blood eosinophil levels was observed in all treatment groups by Day 3. On Day 84 (4 weeks post-last dose), the observed geometric mean reduction from baseline in blood eosinophils was 64%, 78%, 84%, and 90% in the 12.5-mg SC, 75-mg IV, 125-mg SC, and 250-mg SC treatment groups, respectively. The model-predicted SC doses providing 50% and 90% of maximal reduction of blood eosinophils at Day 84 were estimated to be 11 and 99 mg, respectively. These results, along with the clinical efficacy data from the dose-ranging exacerbation trial (Trial 1) supported the evaluation of mepolizumab 75 mg IV and 100 mg SC in the confirmatory trials [*see Clinical Studies (14)*]. Following SC administration of mepolizumab 100 mg every 4 weeks for 32 weeks (Trial 2), blood eosinophils were reduced to a geometric mean count of 40 cells/mcL, which corresponds to a geometric mean reduction of 84% compared with placebo. This magnitude of reduction was observed within 4 weeks of treatment and was maintained throughout the treatment period.

12.3 Pharmacokinetics

Following SC dosing in subjects with asthma, mepolizumab exhibited approximately dose-proportional pharmacokinetics over a dose range of 12.5 to 250 mg.

Absorption

Following 100-mg SC administration in the upper arm of subjects with asthma, the bioavailability of mepolizumab was estimated to be approximately 80%.

Following repeat SC administration once every 4 weeks, there was approximately a 2-fold accumulation at steady state.

Distribution

The population central volume of distribution of mepolizumab in patients with asthma is estimated to be 3.6 L for a 70-kg individual.

Metabolism

Mepolizumab is a humanized IgG1 monoclonal antibody that is degraded by proteolytic enzymes widely distributed in the body and not restricted to hepatic tissue.

Elimination

Following SC administration of mepolizumab, the mean terminal half-life ($t_{1/2}$) ranged from 16 to 22 days. The population apparent systemic clearance of mepolizumab in patients with asthma is estimated to be 0.28 L/day for a 70-kg individual.

Specific Populations

Race and Gender: A population pharmacokinetics analysis indicated there was no significant effect of race and gender on mepolizumab clearance.

Age: A population pharmacokinetics analysis of subjects ranging in age from 12 to 82 years indicated there was no significant effect of age on mepolizumab clearance.

Renal Impairment: No clinical trials have been conducted to investigate the effect of renal impairment on the pharmacokinetics of mepolizumab. Based on population pharmacokinetic analyses, mepolizumab clearance was comparable between subjects with creatinine clearance values between 50 and 80 mL/min and patients with normal renal function. There are limited data available in subjects with creatinine clearance values less than 50 mL/min; however, mepolizumab is not cleared renally.

Hepatic Impairment: No clinical trials have been conducted to investigate the effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of mepolizumab. Since mepolizumab is degraded by widely distributed proteolytic enzymes, not restricted to hepatic tissue, changes in hepatic function are unlikely to have any effect on the elimination of mepolizumab.

Drug-Drug Interactions: No formal drug interaction studies have been conducted with NUCALA. In the population pharmacokinetics analyses of the phase 3 studies, there was no evidence of an effect of commonly coadministered small molecule drugs on mepolizumab exposure.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Long-term animal studies have not been performed to evaluate the carcinogenic potential of mepolizumab. Published literature using animal models suggests that IL-5 and eosinophils are part of an early inflammatory reaction at the site of tumorigenesis and can promote tumor rejection. However, other reports indicate that eosinophil infiltration into tumors can promote tumor growth. Therefore, the malignancy risk in humans from an antibody to IL-5 such as mepolizumab is unknown.

Male and female fertility were unaffected based upon no adverse histopathological findings in the reproductive organs from cynomolgus monkeys treated with mepolizumab for 6 months at IV doses up to 100 mg/kg once every 4 weeks (approximately 70 times the MRHD on an AUC basis). Mating and reproductive performance were unaffected in male and female CD-1 mice treated with an analogous antibody, which inhibits the activity of murine IL-5, at an IV dose of 50 mg/kg once per week.

14 CLINICAL STUDIES

The asthma development program for NUCALA included 3 double-blind, randomized, placebo-controlled trials: 1 dose-ranging and exacerbation trial (Trial 1) and 2 confirmatory trials (Trials 2 and 3). Mepolizumab was administered every 4 weeks in all 3 trials as add-on to background treatment. All subjects continued their background asthma therapy throughout the duration of the trials.

Dose-Ranging and Exacerbation Trial

Trial 1 was a 52-week dose-ranging and exacerbation-reduction trial in subjects with asthma with a history of 2 or more exacerbations in the previous year despite regular use of high-dose inhaled corticosteroids plus an additional controller(s) with or without oral corticosteroids. Subjects enrolled in this trial were required to have at least 1 of the following 4 pre-specified criteria in the previous 12 months: blood eosinophil count greater than or equal to 300 cells/mcL, sputum eosinophil count greater than or equal to 3%, exhaled nitric oxide concentration greater than or equal to 50 ppb, or deterioration of asthma control after less than or equal to 25% reduction in regular maintenance inhaled corticosteroids/oral corticosteroids. Three IV doses of mepolizumab (75, 250, and 750 mg) administered once every 4 weeks were evaluated compared with placebo. Results from this trial and the pharmacodynamic study supported the evaluation of mepolizumab 75 mg IV and 100 mg SC in the subsequent trials [see *Clinical Pharmacology (12.2)*]. NUCALA is not indicated for IV use and should only be administered by the SC route.

Confirmatory Trials

A total of 711 subjects with asthma were studied in the 2 confirmatory trials (Trials 2 and 3). In these 2 trials subjects were required to have blood eosinophils of greater than or equal to

150 cells/mcL at screening (within 6 weeks of dosing) or blood eosinophils of greater than or equal to 300 cells/mcL within 12 months of enrollment. The screening blood eosinophils of greater than or equal to 150 cells/mcL criterion was derived from exploratory analyses of data from Trial 1. Trial 2 was a 32-week placebo- and active-controlled trial in subjects with asthma with a history of 2 or more exacerbations in the previous year despite regular use of high-dose inhaled corticosteroids plus an additional controller(s) with or without oral corticosteroids. Subjects received mepolizumab 75 mg IV (n = 191), NUCALA (n = 194), or placebo (n = 191) once every 4 weeks for 32 weeks.

Trial 3 was a 24-week oral corticosteroid-reduction trial in subjects with asthma who required daily oral corticosteroids in addition to regular use of high-dose inhaled corticosteroids plus an additional controller(s) to maintain asthma control. Subjects in Trial 3 were not required to have a history of exacerbations in the prior year. Subjects received NUCALA (n = 69) or placebo (n = 66) once every 4 weeks for 24 weeks. The baseline mean oral corticosteroid use was similar in the 2 treatment groups: 13.2 mg in the placebo group and 12.4 mg in the group receiving NUCALA.

The demographics and baseline characteristics of these 3 trials are provided in Table 2.

Table 2. Demographics and Baseline Characteristics of Asthma Trials

	Trial 1 (N = 616)	Trial 2 (N = 576)	Trial 3 (N = 135)
Mean age (yr)	49	50	50
Female, n (%)	387 (63)	328 (57)	74 (55)
White, n (%)	554 (90)	450 (78)	128 (95)
Duration of asthma, mean (yr)	19	20	19
Never smoked, n (%)	483 (78)	417 (72)	82 (61)
Baseline FEV ₁ , L	1.88	1.82	1.95
Baseline % predicted FEV ₁	60	61	59
Baseline % reversibility	25	27	26
Baseline post-SABA FEV ₁ /FVC	0.67	0.66	0.66
Geometric mean eosinophil count at baseline, cells/mcL	250	290	240
Mean number of exacerbations in previous year	3.6	3.6	3.1

FEV₁ = Forced expiratory volume in 1 second.

SABA = Short-acting beta₂-agonist.

FVC = Forced vital capacity.

Exacerbations

The primary endpoint for Trials 1 and 2 was the frequency of exacerbations defined as worsening of asthma requiring use of oral/systemic corticosteroids and/or hospitalization and/or emergency department visits. For subjects on maintenance oral corticosteroids, an exacerbation requiring oral corticosteroids was defined as the use of oral/systemic corticosteroids at least double the existing dose for at least 3 days. Compared with placebo, subjects receiving NUCALA or mepolizumab 75 mg IV experienced significantly fewer exacerbations. Additionally, compared with placebo, there were fewer exacerbations requiring hospitalization and/or emergency department visits and exacerbations requiring only in-patient hospitalization with NUCALA (Table 3).

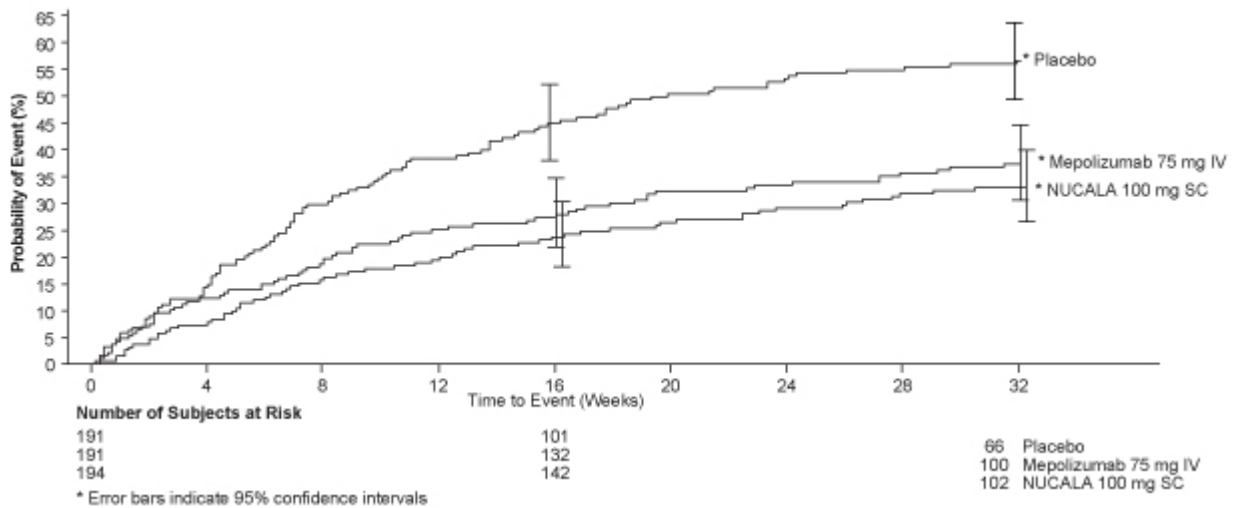
Table 3. Rate of Exacerbations in Trials 1 and 2 (Intent-to-Treat Population)

Trial	Treatment	Exacerbations per Year		
		Rate	Difference	Rate Ratio (95% CI)
All Exacerbations				
Trial 1	Placebo (n = 155)	2.40		
	Mepolizumab 75 mg IV (n = 153)	1.24	1.16	0.52 (0.39, 0.69)
Trial 2	Placebo (n = 191)	1.74		
	Mepolizumab 75 mg IV (n = 191)	0.93	0.81	0.53 (0.40, 0.72)
	NUCALA 100 mg SC (n = 194)	0.83	0.91	0.47 (0.35, 0.64)
Exacerbations requiring hospitalization/emergency room visit				
Trial 1	Placebo (n = 155)	0.43		
	Mepolizumab 75 mg IV (n = 153)	0.17	0.26	0.40 (0.19, 0.81)
Trial 2	Placebo (n = 191)	0.20		
	Mepolizumab 75 mg IV (n = 191)	0.14	0.06	0.68 (0.33, 1.41)
	NUCALA 100 mg SC (n = 194)	0.08	0.12	0.39 (0.18, 0.83)
Exacerbations requiring hospitalization				
Trial 1	Placebo (n = 155)	0.18		
	Mepolizumab 75 mg IV (n = 153)	0.11	0.07	0.61 (0.28, 1.33)
Trial 2	Placebo (n = 191)	0.10		

Mepolizumab 75 mg IV (n = 191)	0.06	0.04	0.61 (0.23, 1.66)
NUCALA 100 mg SC (n = 194)	0.03	0.07	0.31 (0.11, 0.91)

The time to first exacerbation was longer for the groups receiving NUCALA and mepolizumab 75 mg IV compared with placebo in Trial 2 (Figure 1).

Figure 1. Kaplan-Meier Cumulative Incidence Curve for Time to First Exacerbation (Trial 2)



Trial 1 data were explored to determine criteria that could identify subjects likely to benefit from treatment with NUCALA. The exploratory analysis suggested that baseline blood eosinophil count of 150 cells/mcL or greater was a potential predictor of treatment benefit. Exploratory analysis of Trial 2 data also suggested that baseline blood eosinophil count (obtained within 6 weeks of initiation of dosing) of 150 cells/mcL or greater was a potential predictor of efficacy and showed a trend of greater exacerbation benefit with increasing blood eosinophil count. In Trial 2, subjects enrolled solely on the basis of the historical blood eosinophil count of 300 cells/mcL or greater in the past 12 months, but who had a baseline blood eosinophil count less than 150 cells/mcL, had virtually no exacerbation benefit following treatment with NUCALA compared with placebo.

The Asthma Control Questionnaire-5 (ACQ-5) was assessed in Trials 1 and 2, and the St. Georges Respiratory Questionnaire (SGRQ) was assessed in Trial 2. In Trial 1, the ACQ-5 responder rate (defined as a change in score of 0.5 or more as threshold) for the 75-mg IV mepolizumab arm was 47% compared with 50% for placebo with odds ratio of 1.1 (95% CI: 0.7, 1.7). In Trial 2, the ACQ-5 responder rate for the treatment arm for NUCALA was 57% compared with 45% for placebo with odds ratio of 1.8 (95% CI: 1.2, 2.8). In Trial 2, the SGRQ responder rate (defined as a change in score of 4 or more as threshold) for the

treatment arm for NUCALA was 71% compared with 55% for placebo with odds ratio of 2.1 (95% CI: 1.3, 3.2).

Oral Corticosteroid Reduction

Trial 3 evaluated the effect of NUCALA on reducing the use of maintenance oral corticosteroids. The primary endpoint was the percent reduction of oral corticosteroid dose during Weeks 20 to 24 compared with baseline dose, while maintaining asthma control. Subjects were classified according to their change in oral corticosteroid use during the trial with the following categories: 90% to 100% decrease, 75% to <90% decrease, 50% to <75% decrease, >0% to <50% decrease, and no improvement (i.e., no change or any increase or lack of asthma control or withdrawal of treatment). Compared with placebo, subjects receiving NUCALA achieved greater reductions in daily maintenance oral corticosteroid dose, while maintaining asthma control. Sixteen (23%) subjects in the group receiving NUCALA versus 7 (11%) in the placebo group had a 90% to 100% reduction in their oral corticosteroid dose. Twenty-five (36%) subjects in the group receiving NUCALA versus 37 (56%) in the placebo group were classified as having no improvement for oral corticosteroid dose. Additionally, 54% of subjects treated with NUCALA achieved at least a 50% reduction in the daily prednisone dose compared with 33% of subjects treated with placebo (95% CI for difference: 4%, 37%). An exploratory analysis was also performed on the subgroup of 29 subjects in Trial 3 who had an average baseline and screening blood eosinophil count less than 150 cells/mcL. Five (29%) subjects in the group receiving NUCALA versus 0 (0%) in the placebo group had a 90% to 100% reduction in their dose. Four (24%) subjects in the group receiving NUCALA versus eight (67%) in the placebo group were classified as having no improvement for oral corticosteroid dose. The ACQ and SGRQ were also assessed in Trial 3 and showed results similar to those in Trial 2.

Lung Function

Change from baseline in mean forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) was measured in all 3 trials and is presented in Table 4. Compared with placebo, NUCALA did not provide consistent improvements in mean change from baseline in FEV₁.

Table 4. Change from Baseline in FEV₁ (mL)

Trial	Difference from Placebo in Mean Change from Baseline FEV ₁ mL (95% CI)		
	Week 12	Week 24	Weeks 32/52
1 ^a	10 (-87, 108)	5 (-98, 108)	61 (-39, 161) ^b
2 ^c	52 (-30, 134)	76 (-6, 159)	98 (11, 184) ^d
3 ^c	56 (-91, 203)	114 (-42, 271)	NA

^a Dose = 75 mg IV.

^b FEV₁ at Week 52.

^c Dose = 100 mg SC.

^d FEV₁ at Week 32.

The effect of mepolizumab on lung function was also studied in a 12-week, placebo-controlled trial enrolling patients with asthma on a moderate dose of inhaled corticosteroid with evidence of symptoms and lung function impairment. Enrollment was not dependent on a history of exacerbations or a pre-specified eosinophil count. Change from baseline in FEV₁ at Week 12 was numerically lower in the mepolizumab treatment groups than the placebo group.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

NUCALA is supplied as a sterile, preservative-free, lyophilized powder for reconstitution and subcutaneous injection in cartons of 1 single-dose glass vial and a flip-off seal. The vial stopper is not made with natural rubber latex. NUCALA is available as:

100-mg single-dose vial (NDC 0173-0881-01).

Store below 25°C (77°F). Do not freeze. Store in the original package to protect from light.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Hypersensitivity Reactions

Inform patients that hypersensitivity reactions (e.g., angioedema, bronchospasm, hypotension, urticaria, rash) have occurred after administration of NUCALA. Instruct patients to contact their physicians if such reactions occur.

Not for Acute Symptoms or Deteriorating Disease

Inform patients that NUCALA does not treat acute asthma symptoms or acute exacerbations. Inform patients to seek medical advice if their asthma remains uncontrolled or worsens after initiation of treatment with NUCALA.

Opportunistic Infections: Herpes Zoster

Inform patients that herpes zoster infections have occurred in patients receiving NUCALA and where medically appropriate, inform patients varicella vaccination should be considered before starting treatment with NUCALA.

Reduction of Corticosteroid Dosage

Inform patients to not discontinue systemic or inhaled corticosteroids except under the direct supervision of a physician. Inform patients that reduction in corticosteroid dose may be associated with systemic withdrawal symptoms and/or unmask conditions previously suppressed by systemic corticosteroid therapy.

Pregnancy Exposure Registry

Inform women there is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to NUCALA during pregnancy and that they can enroll in the Pregnancy

Exposure Registry by calling 1-877-311-8972 or by visiting www.mohtertobaby.org/asthma [see *Use in Specific Populations (8.1)*].

NUCALA is a registered trademark of the GSK group of companies.

Manufactured by
GlaxoSmithKline LLC
Philadelphia, PA 19112
U.S. License Number 1727

Distributed by



GlaxoSmithKline
Research Triangle Park, NC 27709

©2015 the GSK group of companies. All rights reserved.

NCL:1PI

PHARMACIST—DETACH HERE AND GIVE PATIENT INFORMATION TO PATIENT

Patient Information
NUCALA[®] [new-ka' la]
(mepolizumab)
for injection, for subcutaneous use

What is NUCALA?

NUCALA is a prescription medicine used with other asthma medicines for the maintenance treatment of asthma in people aged 12 years and older whose asthma is not controlled with their current asthma medicines. NUCALA helps prevent severe asthma attacks (exacerbations). Medicines such as NUCALA reduce blood eosinophils. Eosinophils are a type of white blood cells that may contribute to your asthma.

- NUCALA is not used to treat other problems caused by eosinophils.
- NUCALA is not used to treat sudden breathing problems.

It is not known if NUCALA is safe and effective in children under 12 years of age.

Do not use NUCULA if you are allergic to mepolizumab or any of the ingredients in NUCALA. See the end of this leaflet for a complete list of ingredients in NUCALA.

Before receiving NUCALA, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have a parasitic (helminth) infection
- have not had chickenpox (varicella) or the chickenpox vaccine
- are taking oral or inhaled corticosteroid medicines. **Do not** stop taking your corticosteroid medicines unless instructed by your healthcare provider. This may cause other symptoms that were controlled by the corticosteroid medicine to come back.
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if NUCALA may harm your unborn baby.
 - **Pregnancy Registry.** There is a pregnancy registry for women who receive NUCALA while pregnant. The purpose of the registry is to collect information about the health of you and your baby. You can talk to your healthcare provider about how to take part in this registry or you can get more information and register by calling 1-877-311-8972 or go to www.mothersbaby.org/asthma.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. You and your healthcare provider should decide if you will use NUCALA and breastfeed. You should not do both without talking with your healthcare provider first.
- Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.
- Do not stop taking your other asthma medicines unless instructed to do so by your healthcare provider.

How will I receive NUCALA?

A healthcare provider will inject NUCALA under your skin (subcutaneously) 1 time every 4 weeks.

What are the possible side effects of NUCALA?

NUCALA can cause serious side effects, including:

- **allergic (hypersensitivity) reactions.** Serious allergic reactions can happen after you get your NUCALA injection. Allergic reactions can sometimes happen hours or days after you get a dose of NUCALA. Tell your healthcare provider or get emergency help right away if you have any of the following symptoms of an allergic reaction:
 - swelling of your face, mouth, and tongue
 - fainting, dizziness, feeling lightheaded (low blood pressure)
 - hives
 - breathing problems
 - rash
- **Herpes zoster infections** that can cause shingles have happened in people who received NUCALA.

The most common side effects of NUCALA include: headache, injection site reactions (pain, redness, swelling, itching, or a burning feeling at the injection site), back pain, and weakness (fatigue).

These are not all the possible side effects of NUCALA.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

General information about the safe and effective use of NUCALA.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information Leaflet. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about NUCALA that is written for health professionals.

What are the ingredients in NUCALA?

Active Ingredient: mepolizumab.

Inactive Ingredients: polysorbate 80, sodium phosphate dibasic heptahydrate, and sucrose.

For more information, call GlaxoSmithKline (GSK) at 1-888-825-5249 or visit www.NUCALA.com.

NUCALA is a trademark of the GSK group of companies.

Manufactured by:

GlaxoSmithKline LLC, Philadelphia, PA 19112, U.S. License No. 1727

Distributed by:



GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC 27709

©2015 the GSK group of companies. All rights reserved.

NCL:1PIL

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Approved: November 2015

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use NUCALA® safely and effectively. See full prescribing information for NUCALA.

NUCALA (mepolizumab) for injection, for subcutaneous use
Initial U.S. Approval: 2015

INDICATIONS AND USAGE

NUCALA is an interleukin-5 antagonist monoclonal antibody (IgG1 kappa) indicated for add-on maintenance treatment of patients with severe asthma aged 12 years and older, and with an eosinophilic phenotype. (1)

Limitations of Use:

- Not for treatment of other eosinophilic conditions. (1)
- Not for relief of acute bronchospasm or status asthmaticus. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

100 mg administered subcutaneously once every 4 weeks. (2)

- See Full Prescribing Information for instructions on reconstitution of lyophilized powder, and preparation and administration of the injection.

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

For injection: 100 mg of lyophilized powder in a single-dose vial for reconstitution. (3)

CONTRAINDICATIONS

History of hypersensitivity to mepolizumab or excipients in the formulation. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Hypersensitivity reactions (e.g., angioedema, bronchospasm, hypotension, urticaria, rash) have occurred after administration of NUCALA. Discontinue NUCALA in the event of a hypersensitivity reaction. (5.1)
- Do not use to treat acute bronchospasm or status asthmaticus. (5.2)
- Herpes zoster infections have occurred in patients receiving NUCALA. Consider varicella vaccination if medically appropriate prior to starting therapy with NUCALA. (5.3)
- Do not discontinue systemic or inhaled corticosteroids abruptly upon initiation of therapy with NUCALA. Decrease corticosteroids gradually, if appropriate. (5.4)
- Treat patients with pre-existing helminth infections before therapy with NUCALA. If patients become infected while receiving treatment with NUCALA and do not respond to anti-helminth treatment, discontinue NUCALA until parasitic infection resolves. (5.5)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (incidence greater than or equal to 5%) include headache, injection site reaction, back pain, and fatigue. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact GlaxoSmithKline at 1-888-825-5249 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 11/2015

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

2.2 Preparation and Administration

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hypersensitivity Reactions

5.2 Acute Asthma Symptoms or Deteriorating Disease

5.3 Opportunistic Infections: Herpes Zoster

5.4 Reduction of Corticosteroid Dosage

5.5 Parasitic (Helminth) Infection

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

6.2 Immunogenicity

7 DRUG INTERACTIONS

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

8.2

Lactation

8.4 Pediatric Use

8.5 Geriatric Use

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

12.2 Pharmacodynamics

12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

添付文書（全文）

1 効能・効果

NUCALA[®]は、12歳以上の患者の重症好酸球性喘息に対する追加維持療法を適応とする。[臨床試験（14項）を参照]

重要な制限事項

- NUCALAは、その他好酸球性症状の治療の適応はない。
- NUCALAは、急性気管支痙攣又は喘息発作重積の緩和の適応はない。

2 用量・用法

2.1 推奨用量

NUCALAは皮下注射としてのみ投与すること。

推奨用量である NUCALA 100 mg を 4 週間毎に 1 回、上腕部、大腿部又は腹部に皮下投与する。

2.2 準備及び投与

NUCALA は医療従事者が溶解し投与すること。臨床診療の一環として生物学的製剤投与後の患者の観察を推奨する[警告及び使用上の注意(5.1項)を参照]。

溶解方法

1. できれば2～3 mLシリンジ及び21ゲージ針を用いて、バイアル内のmepolizumab粉末を注射滅菌水1.2 mLで溶解する。溶解後のmepolizumab濃度は 100 mg/mLである。他の薬剤と混合しないこと。
2. 注射滅菌水は凍結乾燥品の中心に向けて垂直に注ぐこと。溶解中はバイアルを室温に置き、粉末が溶解するまで 15 秒おきに 10 秒間バイアルを、円を描くように静かに回す。
注意: 泡立ちや沈殿が生じるおそれがあるため、この操作中に溶解した薬液を振らないこと。通常は、滅菌水を加えて5分以内に溶解が完了するが、追加時間を要する場合もある。
3. 溶解装置（攪拌器）を用いて mepolizumab を溶解する場合は、450 rpm で攪拌し、時間は 10 分を超えないこと。もしくは 1000 rpm、5 分以内の攪拌でもよい。
4. 使用前に溶解した mepolizumab の薬液の目視検査を行い粒子状物質がなく澄明であるか確認すること。溶解後の薬液は澄明～乳白光を呈する、無色～微黄色又は淡褐色の液体であり、目に見える粒子があってはならない。ただし、小さな気泡が含まれていることがあるが、これは差し支えない。薬液に粒子状物質が残っている場合や、混濁又は白濁している場合は、薬液を廃棄すること。
5. 溶解した mepolizumab の薬液をすぐに使用しない場合は：
 - 30°C (86°F)以下で保存すること
 - 凍結させないこと
 - 溶解後 8 時間以内に使用しない場合は廃棄すること。

投与

1. 皮下投与する場合は、できれば1 mLポリプロピレン製シリンジに21～27 ゲージ×0.5インチ（13 mm）の使い捨て注射針を取り付けて使用すること。
2. 投与直前に、溶解したmepolizumabの薬液を1 mL採取する。泡立ちや沈殿が生じるおそれがあるため、この操作中に溶解した薬液を振らないこと。
3. 注射液 1 mL（mepolizumab 100 mg に相当）を上腕部、大腿部又は腹部に皮下投与する。

3 剤形及び含量

注射用:単回用バイアル用の Mepolizumab100 mg 凍結乾燥粉末で溶解して使用する。

4 禁忌

Mepolizumab 又は添加物に対する過敏症の既往がある患者には使用しないこと。

5 警告及び使用上の注意

5.1 過敏症反応

NUCALA 投与後に過敏症反応（血管浮腫、気管支痙攣、低血圧、蕁麻疹、発疹など）が認められている。これらの反応は通常投与後数時間以内に起こるが、遅れて（数日後に）発現する場合もある。過敏症反応が認められた場合には、NUCALA の投与を中止すること〔禁忌（4項）を参照〕。

5.2 急性喘息症状又は状態の悪化

NUCALA を急性喘息症状又は急性増悪の治療には使用しないこと。NUCALA を急性気管支痙攣又は喘息発作重積の治療には使用しないこと。NUCALA 投与開始後も、喘息がコントロールされない場合又は増悪した場合は、医師の診察を受けるよう患者に指導すること。

5.3 日和見感染: 帯状疱疹

プラセボ対照試験において、NUCALA 投与群に重篤有害事象である帯状疱疹が2件認められ、プラセボ群には認められなかった。〔副作用（6.1項）を参照〕。NUCALA 投与開始前の水痘ワクチン投与が医療的に適している場合は、ワクチン投与を考慮すること。

5.4 ステロイド薬の減量

NUCALA 投与開始後に、全身性又は吸入ステロイド薬投与を急に中止することは推奨されない。ステロイド薬の用量減量が必要な場合は、医師の監督下で徐々に減量すること。ステロイド薬減量により、全身性離脱症状及び／又は以前の全身性ステロイド療法で抑制されていた症状が現れることがある。

5.5 寄生虫（蠕虫）感染

好酸球は一部の蠕虫感染に対する免疫応答に関与している可能性がある。寄生虫感染の患者は臨床試験の参加から除外した。NUCALA が寄生虫感染に対する反応に影響を与えるかどうかは不明である。既に蠕虫類に感染している患者はNUCALA 投与を開始する前に治療すること。患者がNUCALA 投与中に感染して、抗蠕虫薬による治療が無効な場合は、感染が回復するまでNUCALA 投与の一時中断を考慮すること。

6 副作用

下記の副作用は、他項目にその詳細が記載されている：

- 過敏症反応[警告及び使用上の注意参照 (5.1 項) を参照]
- 日和見感染: 帯状疱疹[警告及び使用上の注意参照 (5.3 項) を参照]

6.1 臨床試験

臨床試験は広範囲、多様な条件下で実施されているため、ある薬剤の臨床試験における副作用発現率は、別の薬剤の臨床試験の発現率と直接比較することはできず、また臨床現場での発現率を反映していない可能性もある。

計 1,327 名の喘息患者を 24～52 週間の二重盲多施設比較対照臨床試験 3 試験（試験 1、試験 2、試験 3）で検討した。このうち 1,192 名は高用量吸入ステロイド薬＋追加管理薬を定期的に使用しているにもかかわらず、試験参加前年に 2 回以上の症状増悪の既往があり（試験 1、試験 2）、135 名は、喘息管理維持のために通常使用している高用量吸入ステロイド薬＋追加管理薬の使用に加え、経口ステロイド薬を連日使用する必要があった（試験 3）。全患者に好酸球性気道感染のマーカーを認めた[臨床試験 (14 項) を参照]。患者構成は 59%が女性、85%が白人、年齢は 12 歳から 82 歳であった。Mepolizumab は 4 週間毎に 1 回、皮下投与又は静脈内投与された；263 名が少なくとも 24 週間、NUCALA (mepolizumab 100 mg、皮下) の投与を受けた。患者 1 名以上かつプラセボ群 (n = 257) よりも NUCALA 投与群 (n = 263) で多く認められた重篤有害事象は、帯状疱疹 (NUCALA 投与群 2 名、プラセボ群 1 名) の 1 事象のみであった。有害事象のため臨床試験から脱落した患者は NUCALA 投与群で約 2%が、プラセボ群で 3%であった。

NUCALA の有効性及び安全性の検証試験 2 試験（試験 2 及び試験 3）で最初の 24 週間に発現した副作用の頻度を表 1 に示す。

表 1.喘息患者の NUCALA 群において発現率が 3% かつプラセボ群よりも高かった副作用（試験 2 及び試験 3）

副作用	NUCALA (Mepolizumab 100 mg 皮下) (n = 263) %	Placebo (n = 257) %
頭痛	19	18
注射部位反応	8	3
背部痛	5	4
疲労	5	4
インフルエンザ	3	2
尿路感染	3	2
上腹部痛	3	2
そう痒症	3	2
湿疹	3	<1
筋痙縮	3	<1

52 週試験

試験 1 の 52 週間 mepolizumab 75 mg 静脈投与群（n = 153）及びプラセボ群（n = 155）において、発現率が 3%以上かつプラセボ群よりも高かった副作用を表 1 に示した：腹痛、アレルギー性鼻炎、無力症、気管支炎、膀胱炎、浮動性めまい、呼吸困難、耳感染、胃腸炎、下気道感染、筋骨格痛、鼻閉、鼻咽頭炎、悪心、咽頭炎、発熱、発疹、歯痛、ウイルス感染、ウイルス性気道感染、及び嘔吐。Mepolizumab 75 mg 静脈投与群の 3 症例に帯状疱疹の発現を認めたが、プラセボ群では 2 症例であった。

過敏症反応などの全身性反応

上記に記述した試験 1、試験 2、試験 3 で全身性（アレルギー性又は非アレルギー性）反応を発現した患者の割合はプラセボ群で 7%、NUCALA 投与群で 10%であった。全身性アレルギー性／過敏症反応を発現した患者の割合はプラセボ群患者で 2%、NUCALA 投与群で 1%であった。NUCALA 投与群において、最も高い頻度で報告された全身性アレルギー性／過敏症反応の所見は発疹、そう痒症、頭痛、及び筋肉痛などであった。全身性非アレルギー性反応を発現した患者の割合は NUCALA 投与群の 2%、プラセボ群の 3%であった。NUCALA 投与群において最も高い頻度で報告された全身性非アレルギー性反応の所見は、発疹、潮紅、及び筋肉痛などであった。NUCALA 投与群患者の全身性反応のほとんど（5/7）が、投与日に発現していた。

注射部位反応

注射部位反応（疼痛、紅斑、腫脹、そう痒、灼熱感など）が NUCALA 投与群の 8%、プラセボ投与群の 3%に発現した。

長期投与安全性

NUCALA 投与を受けた 998 名の患者が参加している継続中の非盲検延長試験において、帯状疱疹が追加症例として報告された。有害事象プロファイルの概要は、上記に記述した喘息試験の結果と同様であった。

6.2 免疫原性

NUCALA 投与を受けた 15/260 (6%) の患者に抗 mepolizumab 抗体が発現した。高薬剤濃度の存在下で分析感受性が低くなったことより、報告発現率は実際の発現率よりも低かった可能性がある。Mepolizumab の投与を受けた 1 名の患者に中和抗体が検出された。抗 mepolizumab 抗体は mepolizumab のクリアランスを若干 (約 20%) 上昇させた。抗 mepolizumab 抗体価と好酸球数値の変動に関連性があるエビデンスは認められなかった。抗 mepolizumab 抗体存在の臨床的関連性は不明である。

データは特別分析の結果、mepolizumab 抗体陽性であった患者の割合を反映している。分析結果の抗体陽性率は、分析感受性、分析特異性、分析方法、検体の取り扱い、検体採取時期、併用薬、及び基礎疾患などの要素の影響を受ける。

7 薬剤相互作用

公式の NUCALA 薬剤相互作用試験は実施していない。

8 特別な集団

8.1 妊娠

妊娠中曝露登録

妊娠中に NUCALA に曝露した患者の妊娠転帰を観察する妊娠中曝露登録がある。医療従事者は患者を登録するか、又は患者自身に登録してもらうよう奨励する。登録先：電話 1-877-311-8972 又は www.mothersbaby.org/asthma。

リスクサマリー

妊娠曝露の薬剤関連性リスクが判断できるほどの、十分な臨床試験データがない。Mepolizumab などのモノクローナル抗体は、妊娠が進むにつれ胎盤を通し直接的に移行する；このため、2 度目、3 度目の妊娠で胎児に与える影響が大きくなる可能性がある。カニクイザルにおいて出産前、出産後の発達試験が実施され、ヒトの最高推奨用量 (MRHD) である 100 mg SC の約 30 倍の曝露量の mepolizumab を妊娠期間中を通して静脈投与したが、胎児に影響を与えるエビデンスは認められなかった (データ参照)。

米国の通常母集団において、背景リスクによる出生異常の割合は 2% ~ 4%、臨床的に確認された妊娠の流産の割合は 15% ~ 20% である。

臨床考察

病状関連の母親及び／又は胚-胎児リスク：喘息管理が不良又は中等度である女性において、母親の子癩前症及び未熟児、低出生体重、妊娠期間に対し新生児が小さいなどのリスク上昇が認められた。

妊娠中の女性の喘息管理状態を注意深く観察し、最適管理状態を維持するため必要に応じて治療調整を行うこと。

データ

動物実験データ: カニクイザルの出産前、出産後の発達試験において、妊娠第 20 日～妊娠第 140 日にかけて、MRHD の約 30 倍の曝露量（AUC 換算、母動物の静脈投与量は 4 週間毎に 1 回、最高 100 mg/kg）の mepolizumab を投与した。Mepolizumab による、胎児又は出生後 9 ヶ月までの新生児の発達（免疫機能を含む）に対する影響は認められなかった。内部奇形・骨格奇形の検査は実施しなかった。カニクイザルのデータにより、mepolizumab は胎盤を通過することが示されている。Mepolizumab 濃度は出産後 178 日まで母動物よりも出生児の方が約 2.4 倍高かった。乳汁中の Mepolizumab 濃度は母動物の血清濃度の 0.5%又はそれ以下であった。

受胎能、初期胚、及び胚-胎児発達試験において、妊娠 CD-1 ネズミに IL-5 活性を阻害する類似抗体を、50 mg/kg、1 週間に 1 回、妊娠期間中を通して静脈投与した。ネズミに類似抗体による催奇形作用は認められなかった。IL-5 欠損ネズミにおける胚-胎児発達は野生のネズミと比較すると影響がないことが報告されている。

8.2 授乳

リスクサマリー

ヒト乳汁中の mepolizumab 存在、授乳中の幼児に与える影響、又は乳汁生成に与える影響に関する情報はない。しかしながら mepolizumab はヒトモノクローナル抗体（IgG1 kappa）であり、免疫グロブリン G（IgG）は少々ながらヒト乳汁中に存在する。カニクイザル妊娠期間中の投与後、出産後の乳汁中に mepolizumab が検出された[特別な集団 (8.1 項) を参照]。

母親の臨床的 NUCALA の必要性、mepolizumab 及び母親の基礎疾患による授乳幼児に与える影響と、授乳幼児に与える発達及び有益性を考慮すること。

8.4 小児

12歳以下の小児に対する安全性及び有効性は確立されていない。青年期の12～17歳までの喘息患者計28人が第3相試験に組み入れられた。このうち25人が32週間増悪試験（試験2）に組み入れられ、平均年齢は14.8歳であった。患者は、高用量吸入ステロイド薬＋追加管理薬を定期的を使用しているにもかかわらず、試験参加の前年に2回以上の症状増悪の既往があり、血中好酸球がスクリーニング時に150 / μ L以上、又は試験参加前の12ヶ月以内に300 / μ 以上であった患者であった[臨床試験（14項）を参照]。Mepolizumab投与群に症状増悪の減少傾向が認められた。Mepolizumabの投与を受けた青年期の19名のうち9名がNUCALAの投与を受け、見かけの平均消失率は成人患者と比較して35%低かった。青年期患者の有害事象プロファイルは第3相試験の結果と同様であった[副作用（6.1項）を参照]。

8.5 高齢者

NUCALA臨床試験では、若年患者との反応の差を検討できる十分な65歳以上の高齢患者数がいなかった（n = 38）。他の臨床報告からは高齢患者と若年患者との間に反応の差は認められなかった。通常、高齢者に対する用量選択は注意を要し、用量範囲の最低用量から投与を開始し、また肝機能低下、腎機能低下、心機能低下、また合併症や他の薬剤療法により影響される。入手データに基づくと、高齢者に対する用量調節は必要ないと考えられるが、高感受性的高齢者が存在することは否定できない。

10 過量投与

ある臨床試験で好酸球性疾患の患者に1500 mgまでを単回静脈内投与したが、用量依存性の毒性は認められなかった。Mepolizumabの過量投与に対する特別な治療はない。対症療法を実施し、必要に応じて適切な観察を行うこと。

11 性状

Mepolizumabは、ヒトインターロイキン5（IL-5）に対するヒト化モノクローナル抗体である。Mepolizumabは、組換えDNA技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される。Mepolizumabの推定総分子量は149 kDaである。

NUCALAは無菌性、白色～オフホワイト色の保存剤を添加していない凍結乾燥粉末で、溶解後に静脈注射により投与する。溶解は注射滅菌水1.2 mLを使用する[用法・用量（2.1項）を参照]。溶解後の液のmepolizumab濃度は100 mg/mLであり、1 mLを採取する。各単回用バイアルはmepolizumab 100 mg、ポリソルベート80（0.67 mg）、リン酸水素ナトリウム水和物（7.14 mg）、及びサッカロース（160 mg）を含有し、pH7.0である。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

Mepolizumabはインターロイキン5阻害薬（IgG1 kappa）である。IL-5は好酸球の増殖、分化、動員、活性化及び生存に関与する主要なサイトカインである。MepolizumabはIL-5と結合して100 pMを解離し、好酸球細胞表面のIL-5受容体複合体の α 鎖に結合するのを阻止することでIL-5の生物活性を阻害

する。炎症は喘息病因の重要な要因である。多数種の細胞（肥満細胞、好酸球、好中球、マクロファージ、リンパ球など）及びメディエーター（ヒスタミン、エイコサノイド、ロイコトリエン、サイトカインなど）は炎症に関与している。Mepolizumab は IL-5 シグナルを阻害することで、好酸球の生成及び生存を減少させる；しかしながら、喘息に対する mepolizumab の作用機序は確立されていない。

12.2 薬力学的作用

Mepolizumab 皮下又は静脈内反復投与後の薬力学的作用（血中好酸球数減少）を血中好酸球数値 200 / μ L 以上の喘息患者において検討した。患者は以下の mepolizumab 4 用量から 1 用量による投与を受けた（28 日間おきに計 3 用量が投与された）：12.5 mg SC、125 mg SC、250 mg SC、又は 75 mg IV。無作為抽出された 70 名中 66 名が試験を完了した。血中好酸球数値は、ベースライン値と比較すると用量依存性の減少が認められた。全用量群で 3 日目までに、血中好酸球数の減少を認めた。84 日目（最終投与後から 4 週間後）血中好酸球数のベースラインからの幾何平均減少は 12.5-mg SC 群、75-mg IV 群、125-mg SC 群、250-mg SC 群でそれぞれ 64%、78%、84%、90%であった。84 日目の血中好酸球最大減少が 50% 及び 90%と見込まれるモデル SC 用量を計算すると、それぞれ 11 mg 及び 99 mg であった。この結果及び用量設定増悪試験（試験 1）の有効性データから、mepolizumab 75 mg IV 及び mepolizumab 100 mg SC が検証試験で評価されることを支持した[臨床試験 (14 項)を参照]。

Mepolizumab（SC、100 mg、4 週間毎 1 回）を 32 週間投与した後（試験 2）、血中好酸球数は 40 / μ L 幾何平均数まで減少し、これはプラセボと比較すると 84%の幾何平均減少に値する。この大幅な減少は投与開始から 4 週間以内に認められ、投与期間中を通して維持された。

12.3 薬物動態

喘息患者に皮下投与したとき mepolizumab は 12.5～250 mg の用量範囲にわたってほぼ用量比例性の薬物動態を示した。

吸収

喘息患者の腕に mepolizumab 100 mg を皮下投与したとき、mepolizumab の絶対的バイオアベイラビリティは約 80%であった。4 週間毎に反復皮下投与したとき、定常状態で約 2 倍の蓄積が認められた。

分布

喘息患者における mepolizumab の分布の母集団の中央値は、体重 70kg の患者で 3.6 L であった。

代謝

Mepolizumab は、肝組織に限らず全身に広く分布するタンパク質分解酵素により分解されるヒト化 IgG1 モノクローナル抗体である。

排泄

Mepolizumab を皮下投与したときの平均消失相半減期 ($t_{1/2}$) は 16～22 日であった。喘息患者母集団薬物動態解析で推定された mepolizumab の全身クリアランスは、体重 70kg の患者で 0.28 L/日であった。

特別な集団

人種及び性別: 母集団薬物動態解析では、mepolizumab の薬物動態に対する人種及び性別の影響は認められなかった。

年齢: 母集団薬物動態解析では、mepolizumab の薬物動態に対する 12 歳～82 歳の患者に影響は認められなかった。

腎機能障害: Mepolizumab の薬物動態に対する腎機能障害の影響を検討する正式な試験は実施していない。母集団薬物動態解析に基づき、クレアチニンクリアランス値が 50～80 mL/min の患者と正常腎機能患者の間に差は認められなかった。クレアチニンクリアランス値が 50 mL/min 未満の患者については限られたデータしか得られていない: しかし、mepolizumab は腎臓で代謝されない。

肝機能障害: Mepolizumab の薬物動態に対する肝機能障害の影響を検討する正式な試験は実施していない。Mepolizumab は肝組織に限らず広く分布しているタンパク質分解酵素により分解されるため、肝機能の変化が mepolizumab の消失に影響を与える可能性は低いと考えられる。

薬物相互作用: NUCALA の正式な相互作用試験は実施していない。第 3 相試験母集団薬物動態解析に基づく、小分子薬剤との併用投与が mepolizumab の曝露に影響を与えたエビデンスは認められなかった。

13 臨床毒性

13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害

Mepolizumab の長期動物がん原性試験は実施していない。動物モデルを使用した公表文献によると、IL-5 と好酸球は腫瘍発生部位の初期炎症反応の一部で、腫瘍拒絶を促進することが示唆された。しかしながら、好酸球が腫瘍内部に入り込むと、腫瘍増殖を促進するという他の報告もある。これにより、抗体から mepolizumab のような IL-5 の人に与える悪性リスクは不明である。

Mepolizumab (IV、最高投与量 100 mg/kg、4 週間毎に 1 回) (AUC 換算で MRHD の約 70 倍) を投与したカニクイザルの生殖機能組織から、病理組織学的に異常所見は認められなかったことに基づき、男性及び女性の受胎能に与える影響はなかった。

IL-5 活性を阻害する類似抗体を、1 週間に 1 回、50 mg/kg で静脈投与した雄及び雌の CD-1 ネズミの交配及び生殖機能に与える影響はなかった。

14 臨床試験

無作為化二重盲検比プラセボ対照 NUCALA 喘息開発プログラム試験 3 試験: 1. 用量設定増悪試験 (試験 1)、2. 検証試験 (試験 2、試験 3)。全 3 試験において、現在行っている治療法の追加的治療として mepolizumab を 4 週間毎に 1 回投与した。試験期間中、全患者は現在行っている喘息治療を継続した。

用量設定増悪試験

試験 1 は高用量吸入ステロイド薬 + 追加管理薬 (吸入ステロイド薬あり、なし) を定期的に使用しているにも関わらず、前年に 2 回以上の症状増悪の既往があった喘息患者を対照とした 52 週間用量設定、増悪減少試験であった。本試験に組み入れられた患者は 12 ヶ月以内に以下の 4 基準のうち少なくとも 1

つ以上を満たしている必要があった：血中好酸球数が 300 / μ L 以上、喀痰中好酸球が 3%以上、一酸化窒素排出量が 50 ppb 以上、又は吸入ステロイド薬/経口ステロイド薬による維持療法が 25%以下減少し、喘息コントロールの増悪認められた。Mepolizumab3 用量 (75 mg、250 mg、750 mg) の 4 週間毎 1 回、静脈投与と、プラセボ投与と比較した。本試験及び薬力学的試験の結果より、mepolizumab75 mg を静脈投与した場合と、mepolizumab 100 mg を皮下投与した場合について次の試験で検討することが支持された[臨床薬理 (12.2 項) を参照]。NUCALA の静脈投与は適応とされないため、皮下投与のみにより投与すること。

検証試験

計 711 名の喘息患者が検証試験 2 試験で検討された (試験 2、試験 3)。この 2 試験に参加する患者はスクリーニング時 (投与開始から 6 週間以内) の血中好酸球数が 150 / μ L 以上又は試験参加 12 ヶ月以内の血中好酸球数が 300 / μ L 以上である必要があった。

スクリーニング時の血中好酸球数が 150 / μ L という基準は、試験 1 の探索解析から抽出された。試験 2 は、高用量吸入ステロイド薬+追加管理薬 (吸入ステロイド薬あり、なし) を定期的に行っているにもかかわらず、前年に 2 回以上の症状増悪の既往があった喘息患者に対する 32 週間プラセボと実薬の対照試験であった。患者は mepolizumab 75 mg IV (n = 191)、NUCALA (n = 194)、又はプラセボ (n = 191) のいずれかを、4 週間毎に 1 回、32 週間投与された。

試験 3 は、喘息維持療法のため通常の高用量吸入ステロイド薬+追加管理薬に加え、経口ステロイド薬の連日投与を必要とした喘息患者に対する 24 週間経口ステロイド減量試験であった。試験 3 の患者は、前年に症状増悪の既往がある必要はなかった。患者は NUCALA (n = 69) 又はプラセボ (n = 66) のいずれかを 4 週間毎に 1 回、24 週間投与を受けた。ベースライン時の平均経口ステロイド使用量は 2 治療群間で同様であった：プラセボ群は 13.2 mg、NUCALA 投与群では 12.4 mg であった。

3 試験の人口統計学的特徴及びベースライン特徴を表 2 に示す。

表 2. 喘息臨床試験のベースライン時の人口学的特徴

	Trial 1 (N = 616)	Trial 2 (N = 576)	Trial 3 (N = 135)
平均年齢(年)	49	50	50
女性、n (%)	387 (63)	328 (57)	74 (55)
白人、n (%)	554 (90)	450 (78)	128 (95)
喘息期間、平均 (年)	19	20	19
喫煙歴なし、n (%)	483 (78)	417 (72)	82 (61)
ベースライン FEV ₁ , L	1.88	1.82	1.95
ベースライン 予測 FEV ₁ 率	60	61	59
ベースライン可逆率	25	27	26

ベースライン SABA 後 FEV ₁ /FVC	0.67	0.66	0.66
ベースライン時の幾何平均好酸球数 cells/mcL	250	290	240
前年の平均増悪回数	3.6	3.6	3.1

FEV₁ = 努力性呼気 1 秒率

SABA = 短期作用性 β₂ 刺激薬

FVC = 努力性肺活量

増悪

試験 1 及び試験 2 の主要評価項目は、経口／全身ステロイド治療、及び／又は入院及び／又は救急治療室の診察を要した喘息の増悪と定義された増悪回数とした。

経口ステロイド薬による維持療法を受けている患者に対する経口ステロイド薬投与を必要とした増悪とは、現在の使用量の少なくとも 2 倍量を最低 3 日間以上使用することと定義された。プラセボ群と比較すると、NUCALA 又は mepolizumab 75 mg の静脈投与を受けた患者の増悪は著しく低かった。またプラセボ群と比較して、入院及び／又は救急治療室の診察を要した増悪回数は低く、NUCALA 投与群で入院を要した増悪を発現したのは 1 名のみであった（表 3）。

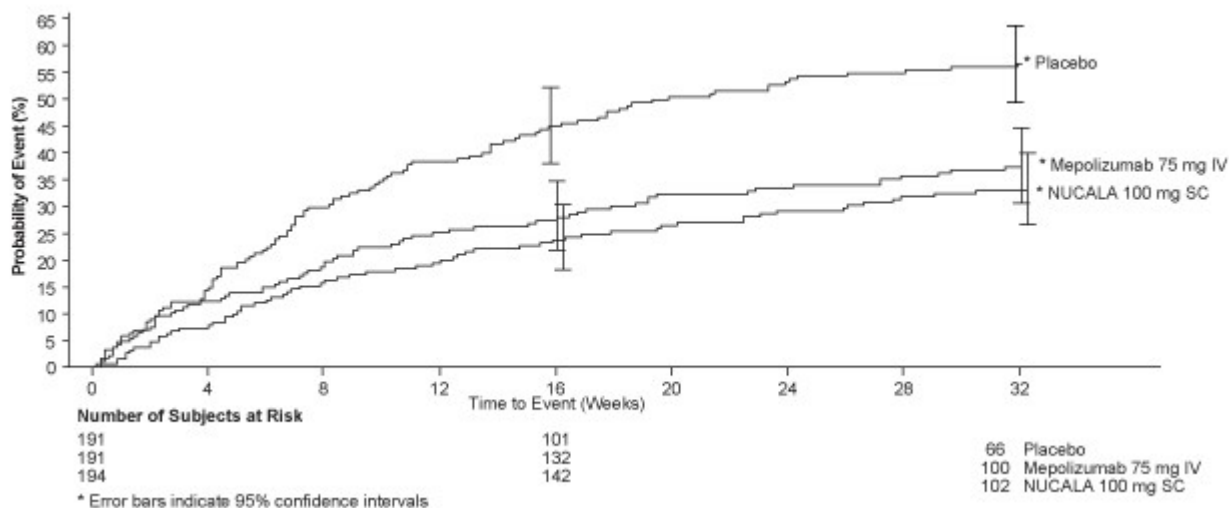
表 3. 試験 1 及び試験 2 の増悪率 (Intent-to-Treat Population)

Trial	Treatment	Exacerbations per Year		
		Rate	Difference	Rate Ratio (95% CI)
増悪				
Trial 1	Placebo (n = 155)	2.40		
	Mepolizumab 75 mg IV (n = 153)	1.24	1.16	0.52 (0.39, 0.69)
Trial 2	Placebo (n = 191)	1.74		
	Mepolizumab 75 mg IV (n = 191)	0.93	0.81	0.53 (0.40, 0.72)
	NUCALA 100 mg SC (n = 194)	0.83	0.91	0.47 (0.35, 0.64)
入院を要した増悪／救急治療室での診察				
Trial 1	Placebo (n = 155)	0.43		
	Mepolizumab 75 mg IV (n = 153)	0.17	0.26	0.40 (0.19, 0.81)
Trial 2	Placebo (n = 191)	0.20		
	Mepolizumab 75 mg IV (n = 191)	0.14	0.06	0.68 (0.33, 1.41)
	NUCALA 100 mg SC (n = 194)	0.08	0.12	0.39 (0.18, 0.83)

入院を要した増悪				
Trial 1	Placebo (n = 155)	0.18		
	Mepolizumab 75 mg IV (n = 153)	0.11	0.07	0.61 (0.28, 1.33)
Trial 2	Placebo (n = 191)	0.10		
	Mepolizumab 75 mg IV (n = 191)	0.06	0.04	0.61 (0.23, 1.66)
	NUCALA 100 mg SC (n = 194)	0.03	0.07	0.31 (0.11, 0.91)

試験2で、初めての増悪が発現するまでの時間は、NUCALA及びmepolizumab 75 mg 静脈投与群のほうがプラセボ群と比較すると長かった (図1)。

図1.最初の増悪までの時間に対する Kaplan-Meier 累積発現率曲線 (試験2)



NUCALA 投与による有益性を判断できる基準を設定するため、試験1のデータを探索した。探索的分析より、ベースライン時の血中好酸球数が $150 \mu\text{L}$ 以上であることで治療有益性の判断が予測できることが示唆された。試験2の探索的分析データにおいても、ベースライン時の血中好酸球数 (投与開始6週間以内) が $150 \mu\text{L}$ 以上であることが有効性判断の予測となることが示唆され、血中好酸球が増すにつれ増悪に対する有益性が大きくなることが示された。

試験2において、過去12ヶ月の血中好酸球が $300 \mu\text{L}$ 以上という基準に基づいて組み込まれた患者は1人だけあったが、ベースライン時の血中好酸球数が $150 \mu\text{L}$ 未満であったのでプラセボ群と比較してNUCALA投与後も事実上、増悪に対する有益性が認められなかった。

喘息コントロール質問票5 (ACQ-5) が試験1及び試験2で評価され、St. Georges 肺機能質問票 (SGRQ) が試験2で評価された。試験1で、ACQ-5 反応率 (スコア0.5以上の変化が域値と定義) は、mepolizumab (75-mg IV) 群は47%、プラセボ群は50%で調整比は1.1 (95% CI: 0.7、1.7) であった。試験2で、ACQ-5 反応率は、NUCALA投与群で57%、プラセボ群で45%、調整比は1.8 (95% CI: 1.2、2.8) であった。試験2で、SGRQ 反応率 (スコア4以上の変化が域値と定義) は、NUCALA投与群で71%、プラセボ群で55%、調整比は2.1 (95% CI: 1.3、3.2)

であった。

経口ステロイド薬の減量

試験 3 は NUCALA 投与による維持経口ステロイド薬の減量について検討した。主要評価項目は喘息コントロールを維持しながら、経口ステロイドのベースライン時用量から 20~24 週期間中への用量減量率とした。患者は、試験中の経口ステロイド薬用量の変化について次のカテゴリーに従い分類された：90%~100% 減量、75%~<90% 減量、50%~<75% 減量、>0%~<50% 減量、及び減量なし（治療による変化なし、又は喘息コントロールの改善及び有益性なし、投与中止など）。プラセボ群と比較すると、NUCALA 投与群に、喘息管理を維持しながら、維持経口ステロイド薬 1 日投与量の大幅な減量が認められた。経口ステロイド薬の 90%~100% の減少を認めたのは NUCALA 投与群 16 人（23%）に対しプラセボ群では 7 人（11%）であった。経口ステロイド薬の投与量に改善が見られなかったと分類されたのは、NUCALA 投与群 25 人（36%）に対しプラセボ群 37 人（56%）であった。さらに、prednisone 1 日用量が少なくても 50% 減量に達した割合は、NUCALA 投与群の 54% に対し、プラセボ群では 33% であった（95% 信頼区間：4%、37%）。また試験 3 において、平均ベースライン時及びスクリーニング時の血中好酸球数が 150 / μ L 以下であるサブグループの 29 患者に対し探索的分析が行われた。経口ステロイド薬 90%~100% の減少を認めたのは、NUCALA 投与群 5 人（29%）に対しプラセボ群では 0 人（0%）であった。経口ステロイド薬の投与量に改善が見られなかったと分類されたのは、NUCALA 投与群 4 人（24%）に対しプラセボ群 8 人（67%）であった。ACQ と SGRQ についても試験 3 で検討が行われ、試験 2 と同様の結果であった。

肺機能

全 3 試験において、努力性呼気 1 秒率（FEV₁）のベースラインからの平均変化量について検討を行った。結果を表 4 に示す。プラセボ群と比較して、NUCALA 投与群に FEV₁ のベースラインからの平均変化量に一貫した改善は認められなかった。

表 4. FEV₁ (mL) ベースラインからの変化量

Trial	Difference from Placebo in Mean Change from Baseline FEV ₁ mL (95% CI)		
	Week 12	Week 24	Weeks 32/52
1 ^a	10 (-87, 108)	5 (-98, 108)	61 (-39, 161) ^b
2 ^c	52 (-30, 134)	76 (-6, 159)	98 (11, 184) ^d
3 ^c	56 (-91, 203)	114 (-42, 271)	NA

- ^a Dose = 75 mg IV.
- ^b FEV₁ at Week 52.
- ^c Dose = 100 mg SC.
- ^d FEV₁ at Week 32.

喘息症状及び肺機能障害が認められ吸入ステロイド薬（中等度用量）を使用している喘息患者に対し、mepolizumab が肺機能に与える影響を検討するための 12 週間、プラセボ対照試験が実施された。患者の組み入れに、増悪の既往及び好酸球数値の設定はなかった。12 週時の FEV₁ のベースラインからの平均変化量は、プラセボ群と比べて mepolizumab 投与群で数値的に低い結果が示された。

16 保管上の注意

NUCALA は、単回用バイアルに充填された溶解用の無菌、保存剤を添加していない凍結乾燥粉末で、皮下注射にて投与する。

バイアルのストッパーは天然ラバーラテックスではない。

100 mg 単回用バイアル(NDC 0173-0881-01)

保存 25°C (77°F) 。凍結させないこと。遮光のためバイアルは外箱に入れて保存すること。

17 患者に伝えるべき情報

患者に FDA 承認患者向け添付文書（患者への情報及び使用説明）を読むように指導すること。

過敏症反応

NUCALA 投与後に過敏症反応（血管浮腫、気管支痙攣、低血圧、蕁麻疹、発疹など）が生じる場合があることを患者に説明すること。このような症状が現れたら医師に連絡するよう患者に指導すること。

急性症状又は増悪を適応としない

NUCALA は急性喘息症状又は急性増悪を治療する薬剤ではないことを患者に説明すること。NUCALA 投与開始後も喘息コントロールが不良のままだったり悪化したりした場合には医師に相談するよう患者に説明すること。

日和見感染：帯状疱疹

NUCALA の投与を受けた患者に、帯状疱疹感染が発現したことを説明し、NUCALA 投与開始前の水痘ワクチン投与が医学的に適している場合は、ワクチン投与も考慮に入れるべきであることを患者に指導すること。

ステロイド薬の減量

医師の直接指導以外では、全身性又は吸入ステロイド薬を中止しないよう患者に指導すること。ステ

ロイド薬の減量は、全身離脱症状及び／又は以前全身性ステロイド療法で抑制されていた状態が再び現れることと関連があることを患者に説明すること。

妊娠中曝露登録

妊娠中に NUCALA に曝露した患者の妊娠転帰を観察する妊娠中曝露登録制度により登録してもらうよう患者に説明する。登録先：電話 1-877-311-8972 又は www.mothersbaby.org/asthma

[特別な集団 ((8.1 項)を参照)]。

NUCALA は GlaxoSmithKline グループの登録商標である。

Manufactured by
GlaxoSmithKline LLC
Philadelphia, PA 19112
U.S. License Number 1727

Distributed by



GlaxoSmithKline
Research Triangle Park, NC 27709

©2015 the GSK group of companies. All rights reserved.

NCL:1PI

PHARMACIST—DETACH HERE AND GIVE PATIENT INFORMATION TO PATIENT

Patient Information
NUCALA® [new-ka' la]
(mepolizumab)
for injection, for subcutaneous use

What is NUCALA?

NUCALA is a prescription medicine used with other asthma medicines for the maintenance treatment of asthma in people aged 12 years and older whose asthma is not controlled with their current asthma medicines. NUCALA helps prevent severe asthma attacks (exacerbations). Medicines such as NUCALA reduce blood eosinophils. Eosinophils are a type of white blood cells that may contribute to your asthma.

- NUCALA is not used to treat other problems caused by eosinophils.
- NUCALA is not used to treat sudden breathing problems.

It is not known if NUCALA is safe and effective in children under 12 years of age.

Do not use NUCULA if you are allergic to mepolizumab or any of the ingredients in NUCALA. See the end of this leaflet for a complete list of ingredients in NUCALA.

Before receiving NUCALA, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have a parasitic (helminth) infection
- have not had chickenpox (varicella) or the chickenpox vaccine
- are taking oral or inhaled corticosteroid medicines. **Do not** stop taking your corticosteroid medicines unless instructed by your healthcare provider. This may cause other symptoms that were controlled by the corticosteroid medicine to come back.
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if NUCALA may harm your unborn baby.
 - **Pregnancy Registry.** There is a pregnancy registry for women who receive NUCALA while pregnant. The purpose of the registry is to collect information about the health of you and your baby. You can talk to your healthcare provider about how to take part in this registry or you can get more information and register by calling 1-877-311-8972 or go to www.mothers-to-baby.org/asthma.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. You and your healthcare provider should decide if you will use NUCALA and breastfeed. You should not do both without talking with your healthcare provider first.
- Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.
- Do not stop taking your other asthma medicines unless instructed to do so by your healthcare provider.

How will I receive NUCALA?

A healthcare provider will inject NUCALA under your skin (subcutaneously) 1 time every 4 weeks.

What are the possible side effects of NUCALA?

NUCALA can cause serious side effects, including:

- **allergic (hypersensitivity) reactions.** Serious allergic reactions can happen after you get your NUCALA injection. Allergic reactions can sometimes happen hours or days after you get a dose of NUCALA. Tell your healthcare provider or get emergency help right away if you have any of the following symptoms of an allergic reaction:
 - swelling of your face, mouth, and tongue
 - fainting, dizziness, feeling lightheaded (low blood pressure)
 - hives
 - breathing problems
 - rash
- **Herpes zoster infections** that can cause shingles have happened in people who received NUCALA.

The most common side effects of NUCALA include: headache, injection site reactions (pain, redness, swelling, itching, or a burning feeling at the injection site), back pain, and weakness (fatigue).

These are not all the possible side effects of NUCALA.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

General information about the safe and effective use of NUCALA.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information Leaflet. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about NUCALA that is written for health professionals.

What are the ingredients in NUCALA?

Active Ingredient: mepolizumab.

Inactive Ingredients: polysorbate 80, sodium phosphate dibasic heptahydrate, and sucrose.

For more information, call GlaxoSmithKline (GSK) at 1-888-825-5249 or visit www.NUCALA.com.

NUCALA is a trademark of the GSK group of companies.

Manufactured by:

GlaxoSmithKline LLC, Philadelphia, PA 19112, U.S. License No. 1727

Distributed by:



GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC 27709

©2015 the GSK group of companies. All rights reserved.

NCL:1PIL

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Approved: November 2015

ANNEX I
SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Nucala 100 mg powder for solution for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each vial contains 100 mg mepolizumab. After reconstitution, each ml of solution contains 100 mg mepolizumab.

Mepolizumab is a humanised monoclonal antibody produced in Chinese hamster ovary cells by recombinant DNA technology.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for solution for injection.

Lyophilised white powder.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Nucala is indicated as an add-on treatment for severe refractory eosinophilic asthma in adult patients (see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Nucala should be prescribed by physicians experienced in the diagnosis and treatment of severe refractory eosinophilic asthma.

Posology

Adults

The recommended dose of mepolizumab is 100 mg administered subcutaneously once every 4 weeks.

Nucala is intended for long-term treatment. The need for continued therapy should be considered at least on an annual basis as determined by physician assessment of the patient's disease severity and level of control of exacerbations.

Special populations

Paediatric population

The safety and efficacy of Nucala in children and adolescents under 18 years of age has not yet been established. Very limited data are currently available in children 12 to 18 years old (see sections 4.8, 5.1 and 5.2) therefore no recommendations can be made.

Elderly patients

No dose adjustment is required for elderly patients (see section 5.2).

Renal and hepatic impairment

No dose adjustment is required in patients with renal or hepatic impairment (see section 5.2).

Method of administration

Nucala is for subcutaneous injection only and should be administered by a healthcare professional. It may be injected into the upper arm, thigh, or abdomen.

The powder should be reconstituted prior to administration and the reconstituted solution should be used immediately. For instructions on the reconstitution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Nucala should not be used to treat acute asthma exacerbations.

Asthma-related adverse events or exacerbations may occur during treatment. Patients should be instructed to seek medical advice if their asthma remains uncontrolled or worsens after initiation of treatment.

Abrupt discontinuation of corticosteroids after initiation of Nucala therapy is not recommended. Reduction in corticosteroid doses, if required, should be gradual and performed under the supervision of a physician.

Hypersensitivity and administration-related reactions

Acute and delayed systemic reactions, including hypersensitivity reactions (e.g. urticaria, angioedema, rash, bronchospasm, hypotension), have occurred following administration of Nucala. These reactions generally occur within hours of administration, but in some instances have a delayed onset (i.e., typically within several days). These reactions may occur for the first time after a long duration of treatment (see section 4.8).

Parasitic infections

Eosinophils may be involved in the immunological response to some helminth infections. Patients with pre-existing helminth infections should be treated before starting therapy. If patients become infected whilst receiving treatment with Nucala and do not respond to anti-helminth treatment, temporary discontinuation of therapy should be considered.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been performed.

Cytochrome P450 enzymes, efflux pumps and protein-binding mechanisms are not involved in the clearance of mepolizumab. Increased levels of pro-inflammatory cytokines (e.g. IL-6), via interaction with their cognate receptors on hepatocytes, have been shown to suppress the formation of CYP450 enzymes and drug transporters, however, elevation of systemic pro-inflammatory markers in severe asthma is minimal and there is no evidence of IL-5 receptor alpha expression on hepatocytes. The potential for drug-drug interactions with mepolizumab is therefore considered low.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There is a limited amount of data (less than 300 pregnancy outcomes) from the use of mepolizumab in pregnant women.

Mepolizumab crosses the placental barrier in monkeys. Animal studies do not indicate reproductive toxicity (see section 5.3). The potential for harm to a human fetus is unknown.

As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of Nucala during pregnancy. Administration of Nucala to pregnant women should only be considered if the expected benefit to the mother is greater than any possible risk to the fetus.

Breast-feeding

There are no data regarding the excretion of mepolizumab in human milk. However, mepolizumab was excreted into the milk of cynomolgous monkeys at concentrations of less than 0.5% of those detected in plasma.

A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue Nucala therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

There are no fertility data in humans. Animal studies showed no adverse effects of anti-IL5 treatment on fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Nucala has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

In clinical studies in subjects with severe refractory eosinophilic asthma, the most commonly reported adverse reactions during treatment were headache, injection site reactions and back pain.

Tabulated list of adverse reactions

A total of 915 subjects with severe refractory eosinophilic asthma have received either a subcutaneous or an intravenous dose of mepolizumab during clinical studies of 24 to 52 weeks duration. The table below presents the adverse reactions from the two placebo controlled studies in patients receiving mepolizumab 100 mg subcutaneously (n=263).

The frequency of adverse reactions is defined using the following convention: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$); and not known (cannot be estimated from available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

System Organ Class	Adverse Reactions	Frequency
Infections & infestations	Lower respiratory tract infection Urinary tract infection Pharyngitis	Common
Immune system disorders	Hypersensitivity reactions (systemic allergic)*	Common

System Organ Class	Adverse Reactions	Frequency
Nervous system disorders	Headache	Very common
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Nasal congestion	Common
Gastrointestinal disorders	Abdominal pain upper	Common
Skin and subcutaneous tissue disorders	Eczema	Common
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Back pain	Common
General disorders and administration site conditions	Administration-related reactions (systemic non allergic)** Local injection site reactions Pyrexia	Common

* Systemic reactions including hypersensitivity have been reported at an overall incidence comparable to that of placebo. For examples of the associated manifestations reported and a description of the time to onset, see section 4.4.

** The most common manifestations associated with reports of systemic non-allergic administration-related reactions were rash, flushing and myalgia; these manifestations were reported infrequently and in <1% of subjects receiving mepolizumab 100 mg subcutaneously.

Description of selected adverse reaction

Local injection site reactions

In 2 placebo-controlled studies the incidence of local injection site reactions with mepolizumab 100 mg subcutaneous and placebo was 8% and 3%, respectively. These events were all non-serious, mild to moderate in intensity and the majority resolved within a few days. Local injection site reactions occurred mainly at the start of treatment and within the first 3 injections with fewer reports on subsequent injections. The most common manifestations reported with these events included pain, erythema, swelling, itching, and burning sensation.

Paediatric population

The clinical trial data currently available in paediatric patients is too limited to characterise the safety profile of mepolizumab in this population (see section 5.1). However, the frequency, type and severity of adverse reactions in the paediatric population are expected to be similar to those seen in adults.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via [the national reporting system listed in Appendix V](#).

4.9 Overdose

There is no clinical experience with overdose of mepolizumab.

Single doses of up to 1500 mg were administered intravenously in a clinical trial to patients with eosinophilic disease without evidence of dose-related toxicities.

There is no specific treatment for an overdose with mepolizumab. If overdose occurs, the patient should be treated supportively with appropriate monitoring as necessary.

Further management should be as clinically indicated or as recommended by the national poisons centre, where available.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Drugs for obstructive airway diseases, other systemic drugs for obstructive airway diseases, ATC code: not yet assigned .

Mechanism of action

Mepolizumab is a humanised monoclonal antibody (IgG1, kappa), which targets human interleukin-5 (IL-5) with high affinity and specificity. IL-5 is the major cytokine responsible for the growth and differentiation, recruitment, activation and survival of eosinophils. Mepolizumab inhibits the bioactivity of IL-5 with nanomolar potency by blocking the binding of IL-5 to the alpha chain of the IL-5 receptor complex expressed on the eosinophil cell surface, thereby inhibiting IL-5 signalling and reducing the production and survival of eosinophils.

Pharmacodynamic effects

Following a dose of 100 mg administered subcutaneously every 4 weeks for 32 weeks, blood eosinophils were reduced from a geometric mean count at baseline of 290 to 40 cells/ μ L at week 32 (N=182), a reduction of 84% compared to placebo. This magnitude of reduction was observed within 4 weeks of treatment.

Immunogenicity

Consistent with the potentially immunogenic properties of protein and peptide therapeutics, patients may develop antibodies to mepolizumab following treatment. In the placebo-controlled trials, 15/260 (6%) of subjects treated with 100 mg dose subcutaneously developed anti-mepolizumab antibodies after having received at least one dose of mepolizumab. Neutralising antibodies were detected in one subject. Anti-mepolizumab antibodies did not discernibly impact the pharmacokinetics and pharmacodynamics of mepolizumab in the majority of patients and there was no evidence of a correlation between antibody titres and change in blood eosinophil level.

Clinical efficacy

The efficacy of mepolizumab in the treatment of a targeted group of patients with severe refractory eosinophilic asthma was evaluated in 3 randomised, double-blind, parallel-group clinical studies of between 24-52 weeks duration, in patients aged 12 years and older. These patients either remained uncontrolled (at least two severe exacerbations in the previous 12 months) on their current standard of care, including at least high doses of inhaled corticosteroids (ICS) plus an additional maintenance treatment(s), or were dependent on systemic corticosteroids. Additional maintenance treatments included long-acting beta₂-adrenergic agonists (LABA), leukotriene modifiers, long-acting muscarinic antagonists (LAMA), theophylline, and oral corticosteroids (OCS).

The two exacerbations studies MEA112997 and MEA115588 enrolled a total of 1192 patients, 60% females, with a mean age of 49 years (range 12– 82). The proportion of patients on maintenance OCS was 31% and 24%, respectively. Patients were required to have a history of two or more severe asthma exacerbations requiring oral or systemic corticosteroid treatment in the past 12 months and reduced lung function at baseline (pre-bronchodilator FEV₁<80% in adults and <90% in adolescents). The mean number of exacerbations in the previous year was 3.6 and the mean predicted pre-bronchodilator FEV₁ was 60%. Patients continued to receive their existing asthma medicine during the studies.

For the oral corticosteroid-sparing study MEA115575, a total of 135 patients were enrolled (55% were female; mean age of 50 years) who were being treated daily with OCS (5-35 mg per day), and high-dose ICS plus an additional maintenance medicine.

Dose-ranging efficacy MEA112997 (DREAM) study

In MEA112997, a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre study of 52 weeks duration in 616 patients with severe refractory eosinophilic asthma, mepolizumab significantly reduced clinically significant asthma exacerbations (defined as worsening of asthma requiring use of oral/systemic corticosteroids and/or hospitalisation and/or emergency department visits) when administered in doses of 75 mg, 250 mg or 750 mg intravenously compared to placebo (see Table 1).

Table 1: Frequency of clinically significant exacerbations at week 52 in the intent to treat population

	Intravenous Mepolizumab			Placebo
	75mg n=153	250mg n=152	750mg n=156	n= 155
Exacerbation rate/year	1.24	1.46	1.15	2.40
Percent reduction	48%	39%	52%	
Rate ratio (95% CI)	0.52 (0.39, 0.69)	0.61(0.46, 0.81)	0.48 (0.36, 0.64)	
p-value	<0.001	<0.001	<0.001	-

Exacerbation reduction (MEA115588) MENSA study

MEA115588 was a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre study which evaluated the efficacy and safety of mepolizumab as add-on therapy in 576 patients with severe refractory eosinophilic asthma defined as peripheral blood eosinophils greater than or equal to 150 cells/ μ L at initiation of treatment or greater than or equal to 300 cells/ μ L within the past 12 months.

Patients received mepolizumab 100 mg administered subcutaneously, mepolizumab 75 mg administered intravenously or placebo treatment once every 4 weeks over 32 weeks. The primary endpoint was the frequency of clinically significant exacerbations of asthma and the reductions for both mepolizumab treatment arms compared to placebo were statistically significant ($p < 0.001$). Table 2 provides the results of the primary and secondary endpoints for patients treated with subcutaneous mepolizumab or placebo.

Table 2: Results of primary and secondary endpoints at week 32 in the intent to treat population (MEA115588)

	Mepolizumab 100 mg (subcutaneous) N= 194	Placebo N= 191
Primary endpoint		
Frequency of clinically significant exacerbations		
Exacerbation rate per year	0.83	1.74
Percent reduction	53%	-
Rate ratio (95% CI)	0.47 (0.35, 0.64)	
p-value	<0.001	
Secondary endpoints		
Frequency of exacerbations requiring hospitalisations/emergency room visits		
Exacerbation rate per year	0.08	0.20
Percent reduction	61%	-
Rate ratio (95% CI)	0.39 (0.18, 0.83)	
p-value	0.015	

	Mepolizumab 100 mg (subcutaneous) N= 194	Placebo N= 191
Frequency of exacerbations requiring hospitalisation		
Exacerbations rate per year	0.03	0.10
Percent reduction	69%	–
Rate ratio (95% CI)	0.31 (0.11, 0.91)	
p-value	0.034	
Pre-bronchodilator FEV₁ (mL) at week 32		
Baseline (SD)	1730 (659)	1860 (631)
Mean Change from Baseline (SE)	183 (31)	86 (31)
Difference (mepolizumab vs. placebo)	98	
95% CI	(11, 184)	
p-value	0.028	
St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) at week 32		
Baseline (SD)	47.9 (19.5)	46.9 (19.8)
Mean Change From Baseline (SE)	-16.0 (1.1)	-9.0 (1.2)
Difference (mepolizumab vs. placebo)	-7.0	
95% CI	(-10.2, -3.8)	
p-value	<0.001	

Reduction of exacerbation rate by baseline blood eosinophil count

Table 3 shows the results of a combined analysis of the two exacerbation studies (MEA112997 and MEA115588) by baseline blood eosinophil count. The rate of exacerbations in the placebo arm increased with increasing baseline blood eosinophil count. The reduction rate with mepolizumab was greater in patients with higher blood eosinophil counts.

Table 3: Combined analysis of the rate of clinically significant exacerbations by baseline blood eosinophil count in patients with severe refractory eosinophilic asthma

	Mepolizumab 75 mg IV/100 mg SC N=538	Placebo N=346
MEA112997+MEA115588		
<150 cells/μL		
n	123	66
Exacerbation rate per year	1.16	1.73
Mepolizumab vs. placebo		
Rate ratio (95% CI)	0.67 (0.46,0.98)	---
150 to <300 cells/μL		
n	139	86
Exacerbation rate per year	1.01	1.41
Mepolizumab vs. placebo		
Rate ratio (95% CI)	0.72 (0.47,1.10)	---
300 to <500 cells/μL		
n	109	76
Exacerbation rate per year	1.02	1.64
Mepolizumab vs. placebo		
Rate ratio (95% CI)	0.62 (0.41,0.93)	---
\geq500 cells/μL		
n	162	116

	Mepolizumab 75 mg IV/100 mg SC N=538	Placebo N=346
Exacerbation rate per year	0.67	2.49
Mepolizumab vs. placebo		
Rate ratio (95% CI)	0.27 (0.19,0.37)	---

Oral corticosteroid reduction study MEA115575 (SIRIUS)

MEA115575 evaluated the effect of mepolizumab 100 mg administered subcutaneously on reducing the requirement for maintenance oral corticosteroids (OCS) while maintaining asthma control in subjects with severe refractory eosinophilic asthma. Patients had a blood eosinophil count of $\geq 150/\mu\text{L}$ at baseline or a blood eosinophil count of $\geq 300/\mu\text{L}$ in the 12 months prior to screening. Patients were administered mepolizumab or placebo treatment once every 4 weeks over the treatment period. Patients continued to receive their existing asthma medicine during the study with the exception of their OCS dose which was reduced every 4 weeks during the OCS reduction phase (Weeks 4-20), as long as asthma control was maintained.

A total of 135 patients were enrolled: mean age was 50 years, 55% were female, and 48% had been receiving oral steroid therapy for at least 5 years. The baseline mean prednisone equivalent dose was approximately 13 mg per day.

The primary endpoint was the percent reduction in daily OCS dose (weeks 20-24), whilst maintaining asthma control by defined dose reduction categories (see Table 4). Predefined categories included percent reductions ranging from 90-100% reduction, to no decrease in the prednisone dose from the end of the optimisation phase. The comparison between mepolizumab and placebo was statistically significant ($p=0.008$).

Table 4: Results of the primary and secondary endpoints in MEA115575

	ITT Population	
	Mepolizumab 100 mg (subcutaneous) N= 69	Placebo N= 66
Primary endpoint		
Percent reduction in OCS from baseline (weeks 20-24)		
90% - 100%	16 (23%)	7(11%)
75% - <90%	12 (17%)	5 (8%)
50% - <75%	9 (13%)	10 (15%)
>0% - <50%	7 (10%)	7(11%)
No decrease in OCS/lack of asthma control/ withdrawal from treatment	25 (36%)	37 (56%)
Odds ratio (95% CI)	2.39 (1.25, 4.56)	
p-value	0.008	
Secondary endpoints (weeks 20-24)		
Reduction in the daily OCS dose to 0 mg/d	10 (14%)	5 (8%)
Odds ratio (95% CI)	1.67 (0.49, 5.75)	
p-value	0.414	
Reduction in the daily OCS dose to $\leq 5\text{mg/day}$	37 (54%)	21 (32%)
Odds ratio (95% CI)	2.45 (1.12, 5.37)	

	ITT Population	
	Mepolizumab 100 mg (subcutaneous) N= 69	Placebo N= 66
p-value	0.025	
Median % reduction in daily OCS dose from baseline (95% CI)	50.0 (20.0, 75.0)	0.0 (-20.0, 33.3)
Median difference (95% CI)	-30.0 (-66.7, 0.0)	
p-value	0.007	

Paediatric population

There were 25 adolescents 13 girls and 12 boys, 9 aged 12 -14 years and 16 aged 15-17 years enrolled in study MEA115588. Of the total 25 subjects: 9 received placebo, 9 received mepolizumab 75 mg intravenously, and 7 received 100 mg subcutaneously. The same proportion of subjects (3/9) receiving placebo and mepolizumab intravenously reported clinically significant exacerbations; no exacerbations were reported in those receiving mepolizumab subcutaneously.

5.2 Pharmacokinetic properties

Following subcutaneous dosing in patients with asthma, mepolizumab exhibited approximately dose-proportional pharmacokinetics over a dose range of 12.5 mg to 250 mg.

Absorption

Following subcutaneous administration to healthy subjects or patients with asthma, mepolizumab was absorbed slowly with a median time to reach maximum plasma concentration (T_{max}) ranging from 4 to 8 days.

Following a single subcutaneous administration in the abdomen, thigh or arm of healthy subjects, mepolizumab absolute bioavailability was 64%, 71% and 75%, respectively. In patients with asthma the absolute bioavailability of mepolizumab administered subcutaneously in the arm ranged from 74-80%. Following repeat subcutaneous administration every 4 weeks, there is approximately a two-fold accumulation at steady state.

Distribution

Following a single intravenous administration to patients with asthma, mepolizumab distributes into a mean volume of distribution of 55 to 85 mL/kg.

Biotransformation

Mepolizumab is a humanized IgG1 monoclonal antibody degraded by proteolytic enzymes which are widely distributed in the body and not restricted to hepatic tissue.

Elimination

Following a single intravenous administration to patients with asthma, the mean systemic clearance (CL) ranged from 1.9 to 3.3 mL/day/kg, with a mean terminal half-life of approximately 20 days. Following subcutaneous administration of mepolizumab the mean terminal half-life ($t_{1/2}$) ranged from 16 to 22 days. In the population pharmacokinetic analysis estimated mepolizumab systemic clearance was 3.1 mL/day/kg.

Paediatric population

There are limited pharmacokinetic data available in the paediatric population (59 subjects with eosinophilic esophagitis, 19 subjects with severe asthma). Intravenous mepolizumab pharmacokinetics was evaluated by population pharmacokinetic analysis in a paediatric study conducted in subjects aged 2–17 years old with eosinophilic esophagitis. Paediatric pharmacokinetics was largely predictable from adults, after taking into account bodyweight. Mepolizumab pharmacokinetics in adolescent subjects with severe eosinophilic asthma included in the phase 3 studies were consistent with adults (see section 4.2).

Special populations

Elderly patients (≥65 years old)

There are limited pharmacokinetic data available in elderly patients (≥65 years old) across all clinical studies (N=90). However, in the population pharmacokinetic analysis, there were no indications of an effect of age on the pharmacokinetics of mepolizumab over the age range of 12 to 82 years.

Renal impairment

No formal studies have been conducted to investigate the effect of renal impairment on the pharmacokinetics of mepolizumab. Based on population pharmacokinetic analyses, no dose adjustment is required in patients with creatinine clearance values between 50-80 mL/min. There are limited data available in patients with creatinine clearance values <50 mL/min.

Hepatic impairment

No formal studies have been conducted to investigate the effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of mepolizumab. Since mepolizumab is degraded by widely distributed proteolytic enzymes, not restricted to hepatic tissue, changes in hepatic function are unlikely to have any effect on the elimination of mepolizumab.

5.3 Preclinical safety data

As mepolizumab is a monoclonal antibody, no genotoxicity or carcinogenicity studies have been conducted.

Animal toxicology and/or pharmacology

Non-clinical data reveal no special hazards for humans based on conventional studies of safety pharmacology or repeated dose toxicity studies in monkeys. Intravenous and subcutaneous administration to monkeys was associated with reductions in peripheral and lung eosinophil counts, with no toxicological findings.

Eosinophils are thought to be associated with immune system responses to some parasitic infections. Studies conducted in mice treated with anti-IL-5 antibodies or genetically deficient in IL-5 or eosinophils have not shown impaired ability to clear parasitic infections. The relevance of these findings for humans is unknown.

Fertility

No impairment of fertility was observed in a fertility and general reproduction toxicity study in mice performed with an analogous antibody that inhibits IL-5 in mice. This study did not include a littering or functional offspring assessment.

Pregnancy

In monkeys, mepolizumab had no effect on pregnancy or on embryonic/fetal and postnatal development (including immune function) of the offspring. Examinations for internal or skeletal malformations were not performed. Data in cynomolgus monkeys demonstrate that mepolizumab crossed the placenta. Concentrations of mepolizumab were about 1.2-2.4 times higher in infants than in mothers for several months post partum and did not affect the immune system of the infants.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sucrose
Sodium phosphate dibasic heptahydrate
Polysorbate 80

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

2 years.

After reconstitution

Chemical and physical stability of the reconstituted medicinal product have been demonstrated for 8 hours when stored below 30°C.

From a microbiological point of view, unless the method of reconstitution precludes the risk of microbial contamination, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions are the responsibility of user.

6.4 Special precautions for storage

Store below 25°C.
Do not freeze.
Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

For storage conditions after reconstitution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Clear, colourless 10 mL type I glass vial, with bromobutyl rubber stopper and a grey aluminium overseal with a plastic flip-cap containing 100 mg powder for solution for injection.

Pack sizes:
1 vial
Multipack comprising 3 (3 packs of 1) vials

Not all pack-sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Nucala does not contain a preservative therefore reconstitution should be carried out under aseptic conditions.

Instructions for reconstitution

- 1. Reconstitute the contents of the vial with 1.2 mL of sterile water for injection** preferably using a 2 to 3 mL syringe and a 21G needle. The stream of sterile water should be directed vertically, onto the centre of the lyophilised cake. Allow the vial to sit at room temperature during reconstitution, gently swirling the vial for 10 seconds with circular motion at 15-second intervals until the powder is dissolved.

*Note: The reconstituted solution **must not be shaken** during the procedure as this may lead to product foaming or precipitation. Reconstitution is typically complete within 5 minutes after the sterile water has been added, but it may take additional time.*

2. If a mechanical reconstitution device (swirler) is used to reconstitute Nucala, reconstitution can be accomplished by swirling at 450 rpm for no longer than 10 minutes. Alternatively, swirling at 1000 rpm for no longer than 5 minutes is acceptable.
3. Following reconstitution, Nucala should be visually inspected for particulate matter and clarity prior to use. The solution should be clear to opalescent, and colourless to pale yellow or pale brown, free of visible particles. Small air bubbles, however, are expected and acceptable. If particulate matter remains in the solution or if the solution appears cloudy or milky, the solution must be discarded.
4. The reconstituted solution, if not used immediately must be :
 - Protected from sunlight
 - Stored below 30°C, not frozen
 - Discarded if not used within 8 hours of reconstitution

Instructions for administration

1. For subcutaneous administration a 1 mL polypropylene syringe fitted with a disposable needle 21G to 27G x 0.5 inch (13 mm) should preferably be used.
2. Just prior to administration, remove 1 mL of reconstituted Nucala. Do not shake the reconstituted solution during the procedure as this could lead to product foaming or precipitation.
3. Administer the 1 mL injection (equivalent to 100 mg mepolizumab) subcutaneously into the upper arm, thigh, or abdomen.

Disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Currabinny
Carrigaline
County Cork
Ireland.

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/15/1043/001
EU/1/15/1043/002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND
MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING
AUTHORISATION**
- D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE
USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

**A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND
MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**

Name and address of the manufacturer of the biological active substance

GlaxoSmithKline LLC
893 River Road
Conshohocken,
PA 19428
United States

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A.
Strada Provinciale Asolana N. 90,
Torrile, 43056,
Italy

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

**C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING
AUTHORISATION**

• **Periodic safety update reports**

The requirements for submission of periodic safety update reports for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder shall submit the first periodic safety update report for this product within 6 months following authorisation.

**D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE
USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

• **Risk Management Plan (RMP)**

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the Marketing Authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

ANNEX III
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON (INDIVIDUAL PACKS INCLUDING BLUE BOX)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Nucala 100 mg powder for solution for injection
mepolizumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each vial contains 100 mg mepolizumab (100 mg/ml after reconstitution)

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: Sucrose, sodium phosphate dibasic heptahydrate and polysorbate 80

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Powder for solution for injection
1 vial

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Subcutaneous use after reconstitution.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE REACH AND SIGHT OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

For single use only.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store below 25°C.

Do not freeze.
Store in the original container to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Currabinny
Co. Cork
Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/15/1043/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted

PARTICULARS TO APPEAR ON OUTER PACKAGING

MULTIPACK CARTON (3 PACKS OF 1 VIAL – WITH BLUE BOX)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Nucala 100 mg powder for solution for injection
mepolizumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each vial contains 100 mg mepolizumab (100 mg/ml after reconstitution)

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: Sucrose, sodium phosphate dibasic heptahydrate and polysorbate 80

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Powder for solution for injection
Multipack: 3 (3 packs of 1) vials

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Subcutaneous use after reconstitution.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE REACH AND SIGHT OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store below 25°C.
Do not freeze.
Store in the original container to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Currabinny
Co. Cork
Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/15/1043/002

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON (MULTIPACK ONLY WITHOUT BLUE BOX)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Nucala 100 mg powder for solution for injection
mepolizumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each vial contains 100 mg mepolizumab (100 mg/ml after reconstitution)

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: Sucrose, sodium phosphate dibasic heptahydrate and polysorbate 80

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Component of a multipack, not to be sold separately.
Powder for solution for injection
1 vial

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Subcutaneous use after reconstitution.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE REACH AND SIGHT OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

For single use only.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store below 25°C.

Do not freeze.
Store in the original container to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
Currabinny
Co. Cork
Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/15/1043/002

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

VIAL LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Nucala 100 mg powder for solution for injection
mepolizumab
SC

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

100 mg

6. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the user

Nucala 100 mg powder for solution for injection mepolizumab

▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Nucala is and what it is used for
2. What you need to know before you use Nucala
3. How to use Nucala
4. Possible side effects
5. How to store Nucala
6. Contents of the pack and other information

Step-by-step instructions for use

1. What Nucala is and what it is used for

Nucala contains the active substance **mepolizumab**, a *monoclonal antibody*, a type of protein designed to recognise a specific target substance in the body. It is used to treat **severe asthma** in adults.

Some people with severe asthma have too many *eosinophils* (a type of white blood cell) in the blood and lungs. This condition is called *eosinophilic asthma* – the type of asthma Nucala can treat.

Nucala can reduce your number of asthma attacks, if you are already using medicines such as high dose inhalers, but your asthma is not well controlled by these medicines.
If you are taking medicines called *oral corticosteroids*, Nucala can also help reduce the daily dose you need to control your asthma.

Mepolizumab, the active substance in Nucala, blocks a protein called *interleukin-5*. By blocking the action of this protein, it limits the production of more eosinophils from the bone marrow and lowers the number of eosinophils in the bloodstream and the lungs.

2. What you need to know before you use Nucala

Do not use Nucala:

- if you are **allergic** to mepolizumab or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
→ **Check with your doctor** if you think this applies to you.

Warnings and precautions

Talk to your doctor before using this medicine.

Asthma exacerbations

Some people get asthma-related side effects, or their asthma may become worse, during treatment with Nucala.

→ **Tell your doctor or nurse** if your asthma remains uncontrolled, or gets worse, after you start Nucala treatment.

Allergic and injection site reactions

Medicines of this type (*monoclonal antibodies*) can cause severe allergic reactions when injected into the body (see section 4, 'Possible side effects').

If you may have had a similar reaction to any injection or medicine,

→ **Tell your doctor before you are given Nucala.**

Parasitic infections

Nucala may weaken your resistance to infections caused by parasites. If you already have a parasitic infection; it should be treated before you start treatment with Nucala. If you live in a region where these infections are common or if you are travelling to such a region:

→ **Check with your doctor** if you think any of these may apply to you.

Children and adolescents

This medicine is not intended for use in **children or adolescents below the age of 18 years**.

Other medicines and Nucala

Tell your doctor if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

Other medicines for asthma

✗ **Don't suddenly stop taking** your preventer medicines for your asthma once you have started Nucala. These medicines (especially ones called *corticosteroids*) must be stopped gradually, under the direct supervision of your doctor and dependant on your response to Nucala.

Pregnancy and breast-feeding

If you are pregnant, if you think you may be pregnant or are planning to have a baby, **ask your doctor for advice** before using this medicine.

It is not known whether the ingredients of Nucala can pass into breast milk. **If you are breast-feeding, you must check with your doctor** before you use Nucala.

Driving and using machines

The possible side effects of Nucala are unlikely to affect your ability to drive or use machines.

3. How to use Nucala

Nucala is given to you by a doctor, nurse or healthcare professional, as an injection just under the skin (subcutaneously).

The recommended dose for adults is 100 mg. You will be given 1 injection every four weeks.

If a dose of Nucala is missed

Contact your doctor or hospital as soon as possible to re-schedule your appointment.

Stopping treatment with Nucala

Do not stop receiving injections of Nucala unless your doctor advises you to. Interrupting or stopping the treatment with Nucala may cause your asthma symptoms and attacks to come back.

If your asthma symptoms get worse while receiving injections of Nucala

→ Call your doctor.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them. The side effects caused by Nucala are usually mild to moderate but can occasionally be serious.

Allergic reactions

Some people may have allergic or allergic-like reactions. These reactions may be common (they can affect **up to 1 in 10 people**). They usually occur within minutes to hours after the injection, but sometimes symptoms can start up to several days later.

Symptoms can include:

- chest tightness, cough, difficulty breathing
- fainting, dizziness, feeling lightheaded (due to a drop in blood pressure)
- swelling of your eyelids, face, lips, tongue or mouth
- hives
- rash

→ **Seek medical attention immediately** if you think you may be having a reaction.

If you may have had a similar reaction to any injection or medicine,

→ Tell your doctor before you are given Nucala

Other side effects include:

Very common side effects

These may affect **more than 1 in 10** people:

- headache

Common side effects

These may affect **up to 1 in 10** people:

- chest infection- symptoms of which may include cough and fever (high temperature)
- urinary tract infection (blood in urination, painful and frequent urination, fever, pain in lower back)
- upper abdominal pain (stomach pain or discomfort in the upper area of the stomach)
- fever (high temperature)
- eczema (itchy red patches on the skin)
- injection-site reaction (pain, redness, swelling, itching, and burning sensation of the skin near where the injection was given)
- back pain
- pharyngitis (sore throat)
- nasal congestion (stuffy nose)

→ **Tell your doctor or a nurse immediately** if you get any of these symptoms.

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via [the national reporting system listed in Appendix V](#). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Nucala

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use Nucala after the expiry date which is stated on the label and carton after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Store below 25°C.

Do not freeze.

Store in the original package to protect from light.

6. Contents of the pack and other information

What Nucala contains

The active substance is mepolizumab. Each vial contains 100 mg of mepolizumab.

After reconstitution, each ml of solution contains 100 mg mepolizumab.

The other ingredients are sucrose, sodium phosphate dibasic heptahydrate and polysorbate 80.

What Nucala looks like and contents of the pack

Nucala is a lyophilised white powder supplied in a clear, colourless glass vial with a rubber stopper.

Nucala is available in a pack containing 1 vial, or in multipacks with 3 individual vials.

Marketing Authorisation Holder

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

Currabinny

Carrigaline

County Cork

Ireland

Manufacturer

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A

Strada Provinciale Asolana, 90

43056 San Polo di Torrile, Parma

Italy

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.

Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB

Tel: + 370 5 264 90 00

info.lt@gsk.com

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД

Тел.: + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.

Belgique/Belgien

Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Česká republika

GlaxoSmithKline, s.r.o.

Tel: + 420 222 001 111

cz.info@gsk.com

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.

Tel.: + 36 1 225 5300

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S

Tlf: + 45 36 35 91 00

dk-info@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited

Tel: + 356 21 238131

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: +385 1 6051999

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 9218 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 6938100
nlinfo@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
repecia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK Ltd
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

This leaflet was last revised in

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:
<http://www.ema.europa.eu>.

The following information is intended for healthcare professionals only:

Step-by-step instructions for use and handling, reconstitution, and administration

Nucala is provided as a lyophilised, white powder in a single-use vial for subcutaneous injection only. Nucala does not contain a preservative therefore reconstitution should be carried out under aseptic conditions.

Once reconstituted, Nucala will contain a concentration of 100 mg/mL mepolizumab. The solution for injection can be stored between 2°C to 30°C for no more than 8 hours. Any unused concentrate or solution remaining after 8 hours must be discarded.

Instructions for reconstitution

1. **Reconstitute the contents of the vial with 1.2 mL of sterile water for injection** preferably using a 2 to 3 mL syringe and a 21G needle. The stream of sterile water should be directed vertically, onto the centre of the lyophilised cake. Allow the vial to sit at room temperature during reconstitution, gently swirling the vial for 10 seconds with circular motion at 15-second intervals until the powder is dissolved.

*Note: The reconstituted solution **must not be shaken** during the procedure as this may lead to product foaming or precipitation. Reconstitution is typically complete within 5 minutes after the sterile water has been added, but it may take additional time.*

2. If a mechanical reconstitution device (swirler) is used to reconstitute Nucala, reconstitution can be accomplished by swirling at 450 rpm for no longer than 10 minutes. Alternatively, swirling at 1000 rpm for no longer than 5 minutes is acceptable.
3. Following reconstitution, Nucala should be visually inspected for particulate matter and clarity prior to use. The solution should be clear to opalescent, and colourless to pale yellow or pale brown, free of visible particles. Small air bubbles, however, are expected and acceptable. If particulate matter remains in the solution or if the solution appears cloudy or milky, the solution must be discarded.
4. The reconstituted solution, if not used immediately must be:
 - Protected from sunlight
 - Stored below 30°C, not frozen
 - Discarded if not used within 8 hours of reconstitution

Instructions for administration

1. For subcutaneous administration a 1 mL polypropylene syringe fitted with a disposable needle 21G to 27G x 0.5 inch (13 mm) should preferably be used.
2. Just prior to administration, remove 1 mL of reconstituted Nucala. Do not shake the reconstituted solution during the procedure as this could lead to product foaming or precipitation.
3. Administer the 1 mL injection (equivalent to 100 mg mepolizumab) subcutaneously into the upper arm, thigh, or abdomen.

Disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

ANNEX I
SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ 本剤は追加モニタリングの対象となる。追加モニタリングによって新たな安全性情報を速やかに検出することができる。医療従事者は、副作用が疑われる事象はすべて報告すること。副作用の報告方法については 4.8 項を参照。

1. 医薬品名

NUCALA 100 mg 注射用粉末

2. 組成（成分及び含有量）

1 バイアル中に mepolizumab 100 mg を含有する。溶解後は、溶液 1 mL 中に mepolizumab 100 mg を含有する。

Mepolizumab は、組換え DNA 技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生されるヒト化モノクローナル抗体である。

添加物一覧は 6.1 項を参照のこと。

3. 剤型

注射用粉末

白色の無菌凍結乾燥粉末

4. 臨床的特徴

4.1 効能・効果

NUCALA は、重症好酸球性喘息の成人患者に対する追加療法を適応とする（5.1 項参照）。

4.2 用法・用量

Nucala は重症好酸球性喘息に対する診療の経験がある医師により処方を行うこと。

用量

成人

Mepolizumab の推奨用量は 100 mg を 4 週間毎に 1 回皮下投与である。

Nucala は長期投与を適応とする。投与継続の必要性は、1 年 1 回以上医師による疾患重症度及び増悪管理状態の評価により判断すべきである。

特別な集団

小児患者

18歳未満の小児に対するNUCALAの安全性及び有効性は確立されていない。12歳から18歳までの小児に対する現時点でのデータが非常に限られているため（4.8、5.1、及び5.2項参照）、推奨することはできない。

高齢者患者

高齢者に対する用量調節は不要である（5.2項参照）。

腎臓及び肝機能障害患者

腎機能障害患者及び肝機能障害患者に対する用量調節は不要である（5.2項参照）。

用法

NUCALA は皮下注射専用で医療従事者が投与すること。上腕、大腿部又は腹部に投与する。

粉末は投与直前に溶解し、溶解液は直ちに使用すること。投与前の本剤の溶解方法については、6.6を参照のこと。

4.3 禁忌

有効成分又は6.1項に記載した添加物に対する過敏症。

4.4 警告及び使用上の注意

NUCALA は喘息の急性増悪の治療には用いないこと。

NUCALA 投与中に喘息に関連する事象又は増悪が起こる可能性がある。NUCALA 投与開始後も喘息がコントロールされない場合や悪化した場合は、医師の診察を受けるよう患者に指導すること。

NUCALA投与開始後にステロイド薬の投与を急に中止することは推奨されない。ステロイド薬の用量減量が必要な場合は、医師の監督下で徐々に減らしていくこと。

過敏症及び投与に伴う反応

NUCALA 投与後に、過敏症反応（蕁麻疹、血管浮腫、発疹、気管支痙攣、低血圧など）をはじめ、急性及び遅発性の全身性反応が認められている。一般に、これらの反応は投与後数時間以内に起こるが、遅れて（すなわち、通常数日後に）発現する場合もある。これらの反応は投与後数時間後に、初めて生じる可能性もある（4.8項参照）。

寄生虫感染

好酸球は一部の蠕虫感染に対する免疫応答に関与している可能性がある。既に蠕虫類に感染している患者はNUCALA 投与を開始する前に治療すること。患者がNUCALA 投与中に感染して、抗蠕虫薬による治療が無効な場合は、感染が回復するまでNUCALA 投与の一時中断を考慮すること。

4.5 薬物相互作用及びその他の相互作用

NUCALA の相互作用試験は実施していない。

チトクローム P450、炎症誘発性、及びタンパク結合作用は mepolizumab の排泄に関与していない。肝細胞での同種受容体の相互作用を介し炎症誘発性サイトカイン（IL-6 など）のレベルが上昇することで、CYP450 及び薬物トランスポーターの形成を抑制することが示されている。しかし、重症喘息患者の全身性炎症誘発性マーカーの上昇はわずかであり、肝細胞において IL-5 受容体の α 鎖に発現した証拠は認めなかった。これより mepolizumab との薬剤相互作用の可能性は低いと考えられる。

4.6 受胎能、妊娠及び授乳

妊娠

妊婦に対する mepolizumab 投与のデータは限られている（妊娠転帰：300 例未満）。

サルにおいて mepolizumab は胎盤を通過する。動物実験では、生殖器毒性はないことが示されている（5.3 項参照）。ヒト胎児に対する危険性の可能性は不明である。

予防措置として、妊婦に対する NUCALA の投与は避けるべきである。妊婦に対する NUCALA の投与は、母親に期待される有益性が胎児に対する危険性を上回る場合にのみ考慮すること。

授乳

ヒト乳汁中への mepolizumab の移行に関するデータはない。しかしながら、mepolizumab はカニクイザルの乳汁中に血漿中濃度の 0.5% 未満の濃度で移行した。

乳児に対する授乳の有益性と母親に対する治療の有益性を考慮して、授乳を中止するか NUCALA 投与を中止するかを判断すること。

受胎能

ヒトの受胎能に関してはデータが得られていない。動物試験からは、受胎能に対する IL-5 治療の有害影響は示されていない（5.3 項参照）。

4.7 運転又は機械操作能力への影響

運転能力及び機械操作能力へ与える影響は全く又はほとんどない。

4.8 副作用

安全性プロファイルの概要

重症好酸球性喘息患者の臨床試験において、治療中に最も多く報告された副作用は頭痛、注射部位反応、及び背部痛であった。

副作用概要一覧

合計 915 例の重症好酸球性喘息患者が 24～52 週間の臨床試験期間中に mepolizumab の皮下投与又は静脈内投与を受けた。下記の表に、プラセボ対照試験 2 試験で mepolizumab 100 mg 皮下投与例（n=263）に認められた副作用を示す。

副作用の発現頻度は以下のように定義した：Very common（1/10 以上）、Common（1/100 以上 1/10 未満）、Uncommon（1/1,000 以上 1/100 未満）、Rare（1/10,000 以上 1/1,000 未満）、Very rare（1/10,000 未満）、不明（入手されているデータから推定できない）。各同頻度グループ内では、副作用の重症度が高いものから記述した。

器官別大分類	副作用	頻度
感染症および寄生虫症	下気道感染 尿路感染 咽頭炎	Common
免疫系障害	過敏症反応（全身性アレルギー）*	Common
神経系障害	頭痛	Very common
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻閉	Common

胃腸障害	上腹部痛	Common
皮膚および皮下組織障害	湿疹	Common
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	Common
一般・全身障害および投与部位の状態	投与関連反応（全身性非アレルギー）** 局所注射部位反応 発熱	Common

*過敏症を含む全身性反応の全体的な発現率はプラセボ群と同程度であった。関連所見及び事象発現までの時間は、4.4項を参照。

**全身性非アレルギー性投与関連反応に伴い最も高頻度に認められた症状は発疹、潮紅、及び筋肉痛であった：これらの所見の報告はまれ（infrequently）であり、mepolizumab 100 mg 皮下投与を受けた患者の1%未満であった。

副作用を抜粋して記述

局所注射部位反応

2本のプラセボ対照試験において、局所注射部位反応の発現率はmepolizumab（100 mg、皮下）群で8%、プラセボ群で3%であった。これらの事象は全て非重篤、重症度は軽度から中等度で、大多数は数日以内に回復した。局所注射部位反応は、主に投与開始時及び最初の3投与以内に発現しているが、その後の投与における発現はほとんど報告されていない。最も高頻度に認められた症状は疼痛、紅斑、腫脹、そう痒及び灼熱感などであった。

小児集団

現時点までに入手した小児集団に対する臨床試験データはごく限られているため、本集団に対するmepolizumabの安全性プロファイルを検討することはできなかった（5.1項参照）。しかしながら、小児集団における副作用の頻度、事象名、及び重症度は成人で認められるものと同様であることが予測される。

副作用が疑われる事象の報告

本剤承認後の副作用が疑われる事象の報告は重要である。これによって本剤のベネフィット／リスクバランスを継続してモニタリングすることが可能となる。医療従事者には、付録Vに一覧を示した各国の報告システムを通して、副作用が疑われるすべての事象を報告することが求められる。

4.9 過量投与

Mepolizumabの過量投与に関する臨床経験はない。

ある臨床試験で好酸球性疾患の患者に1500 mgまでを単回静脈内投与したが、用量依存性の毒性は認められなかった。

Mepolizumabの過量投与に対する特定の治療はない。過量投与が生じた場合は支持療法を実施し、必要に応じて適切な観察を行うこと。

その後の処置については、臨床上の必要性に応じて、又は各国の中毒管理センターの助言に従って実

施すること。

5. 薬効薬理

5.1 薬力学的特性

薬効分類群：閉塞性気道疾患に対する薬剤、閉塞性気道疾患に対するその他の全身性薬剤、ATC code: まだ決まっていない。

作用機序

Mepolizumabは、ヒトインターロイキン5 (IL-5) を標的として高い親和性及び特異性を示すヒトモノクローナル抗体 (IgG1, κ) である。IL-5は好酸球の増殖・分化、動員、活性化及び生存に関与する主要なサイトカインである。Mepolizumabは、IL-5が好酸球細胞表面のIL-5受容体複合体の α 鎖に結合するのを阻止することで、ナノ分子効力でIL-5の生物活性を阻害する。その結果、IL-5シグナル伝達を阻害して好酸球の産生及び生存を抑制する。

薬力学的作用

100 mg を 4 週間毎に 1 回 32 週間皮下投与後、血中好酸球数は (幾何平均) の 290/ μ L (ベースライン) から 40/ μ L (32 週間時) に減少した。これはプラセボと比較して 84%の低下に相当する。この程度の低下が投与開始後 4 週間以内に認められた。

免疫原性

タンパク質及びペプチド製剤では免疫原性を有する可能性があり、本剤を投与した患者でも抗 mepolizumab抗体が発現する可能性がある。プラセボ対照試験において、100 mgを皮下投与した被験者 260例中15例 (6%) でmepolizumabを少なくとも1回以上投与後に抗mepolizumab抗体が発現した。中和抗体はmepolizumabを投与した被験者1例で検出された。過半数の患者では、抗mepolizumab抗体による mepolizumab投与のPK又はPDへの目立った影響は認められず、抗体価と好酸球数の変化の相関性は認められなかった。

臨床の有効性

標的とする集団 (重症好酸球性喘息患者) の治療における mepolizumab の有効性は、12 歳以上の患者を対象とした 24~52 週間の無作為化二重盲検並行群間比較臨床試験 3 試験で検討した。試験は、標準的治療である高用量の吸入ステロイド薬 (ICS) と維持療法等の現在の標準治療を行ってコントロール不良 (過去 12 ヶ月間に 2 回以上の重症増悪を認める)、又は全身性ステロイド薬依存の患者を対象とした。維持療法は長時間作用性 β 2 アドレナリン受容体刺激薬 (LABA)、抗ロイコトリエン薬、長時間作用性ムスカリン拮抗薬 (LAMA)、テオフィリン、及び経口ステロイド薬 (OCS) などであった。

MEA112997試験 及びMEA115588試験の2本の増悪試験に患者1192例が組み入れられ、60%が女性、平均年齢は49歳 (範囲: 12~82歳) であった。維持療法としてOCSを使用している割合はMEA112997試験で31%、MEA115588試験で24%であった。対象は、過去12ヵ月間に2回以上の重症喘息増悪のため、経口又は全身性ステロイドの投与を要し、ベースライン時の肺機能が低下 (気管支拡張薬投与前、成人: FEV₁<80%、若年FEV₁<90%) している患者とした。前年に増悪が生じた平均は3.6回で、気管支拡張薬投与前のFEV₁平均予測値の60%であった。また、患者は試験前から各自が行っていた喘息治療を継続して行った。

MEA115575試験 (経口ステロイド薬代替試験) には、OCSの投与 (5-35 mg/日、1日1回) を受けている患者と、高用量ICS+追加管理薬の投与を受けている患者、合計135例 (女性: 55%、平均年齢: 50歳) が組み込まれた。

MEA112997 (DREAM) 試験 (用量設定、有効性)

MEA112997 試験（重症好酸球性喘息患者 616 例を対象とした 52 週間の無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較多施設共同試験）において、mepolizumab 群（75 mg、250 mg 又は 750 mg、静脈投与）はプラセボ群と比較すると、喘息増悪（経口／全身性ステロイド薬投与及び／又は入院及び／又は救急治療室の受診を要すると定義）を臨床的に有意に減少させた。（表 1 を参照）。

表 1: 52 週時の臨床的に重要な喘息増悪の頻度（Intent-to-Treat 集団）

	Intravenous Mepolizumab			Placebo n= 155
	75mg n=153	250mg n=152	750mg n=156	
1年当たりの喘息増悪頻度	1.24	1.46	1.15	2.40
減少率	48%	39%	52%	
頻度の比率 (95% CI)	0.52 (0.39, 0.69)	0.61 (0.46, 0.81)	0.48 (0.36, 0.64)	
p 値	<0.001	<0.001	<0.001	-

（MEA115588）MENZA study（喘息増悪の減少）

MEA115588試験は、重症好酸球性喘息患者576例を対象として追加療法としてのmepolizumabの有効性及び安全性を検討した無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較多施設共同試験であった。重症好酸球性喘息の定義は投与開始時の末梢血中好酸球数が150/μL以上又は過去12ヵ月間で末梢血中好酸球数が300/μL以上とした。

患者に対して、mepolizumab 100 mg皮下投与（SC）、mepolizumab 75 mg静脈内投与（IV）又はプラセボ投与を4週間毎に1回で32週間行った。主要評価項目は臨床的に重要な喘息増悪の頻度とし、両mepolizumab群はプラセボ群と比較して、主要評価項目を統計的に有意に減少させた（p<0.001）。表2に、mepolizumab 皮下投与又はプラセボの投与を受けた患者の主要評価項目及び副次評価項目の結果を示す。

表 2: 32 週時の主要評価項目及び副次評価項目の結果（Intent to Treat 集団）（MEA115588）

	Mepolizumab 100 mg (subcutaneous) N= 194	Placebo N= 191
主要評価項目		
臨床的に重要な喘息増悪の頻度		
1年当たりの喘息増悪頻度	0.83	1.74
減少率	53%	-
頻度の比率 (95% CI)	0.47 (0.35, 0.64)	
p 値	<0.001	
副次評価項目		
入院／救急外来受診を必要とする喘息増悪の頻度		
1年当たりの喘息増悪頻度	0.08	0.20
減少率	61%	-
頻度の比率	0.39 (0.18, 0.83)	
p 値	0.015	

	Mepolizumab 100 mg (subcutaneous) N= 194	Placebo N= 191
入院を必要とする喘息増悪の頻度		
1年当たりの喘息増悪頻度	0.03	0.10
減少率 頻度の比率 (95% CI)	69% 0.31 (0.11, 0.91)	-
p 値	0.034	
32週時の気管支拡張薬投与前の FEV₁ (mL)		
ベースライン (SD)	1730 (659)	1860 (631)
ベースラインからの平均変化量 (SE)	183 (31)	86 (31)
差 (mepolizumab 対プラセボ)	98	
95% CI	(11, 184)	
p 値	0.028	
32週時の呼吸器疾患に関する質問票 (SGRQ)		
ベースライン (SD)	47.9 (19.5)	46.9 (19.8)
ベースラインからの平均変化量 (SE)	-16.0 (1.1)	-9.0 (1.2)
差 (mepolizumab 対プラセボ)	-7.0	
95% CI	(-10.2, -3.8)	
p 値	<0.001	

喘息増悪の減少率 (ベースライン血中好酸球数による)

表3にベースライン血中好酸球数による2本の増悪試験 (MEA112997及びMEA115588)の併合解析の結果を示す。ベースライン時血中好酸球数が高値であるほどプラセボ群の喘息増悪率は上昇した。また、血中好酸球数が高値であった患者ほど mepolizumab 投与による喘息増悪減少率が大きかった。

表 3: 重症好酸球性喘息患者のベースライン血中好酸球数による臨床的に意義のある喘息増悪率の併合解析

	Mepolizumab 75 mg IV/100 mg SC N=538	Placebo N=346
MEA112997+MEA115588		
<150 cells/μL		
患者数	123	66
1年当たりの喘息増悪頻度	1.16	1.73
Mepolizumab 対プラセボ 比率 (95% CI)	0.67 (0.46, 0.98)	-
150 to <300 cells/μL		
患者数	139	86
1年当たりの喘息増悪頻度	1.01	1.41
Mepolizumab 対プラセボ 比率 (95% CI)	0.72 (0.47, 1.10)	-
300 to <500 cells/μL		
患者数	109	76
1年当たりの喘息増悪頻度	1.02	1.64
Mepolizumab 対プラセボ 比率 (95% CI)	0.62 (0.41, 0.93)	-
≥500 cells/μL		
患者数	162	116

	Mepolizumab 75 mg IV/100 mg SC N=538	Placebo N=346
1年当たりの喘息増悪頻度	0.67	2.49
Mepolizumab 対プラセボ		
比率 (95% CI)	0.27 (0.19, 0.37)	-

経口ステロイド薬減量試験 MEA115575 (SIRIUS)

MEA115575 試験では、重症好酸球性喘息患者を対象として、喘息コントロールを維持しながら維持療法としての経口ステロイド薬 (OCS) の使用量を減量することに対する mepolizumab 100 mg SC の効果を検討した。患者は、ベースライン時の血中好酸球数が 150/ μ L 以上であるか、スクリーニング前 12 ヶ月間に血中好酸球数が 300/ μ L 以上であった。患者に対して、mepolizumab 又はプラセボのいずれかを治療期間にわたって 4 週間毎に 1 回投与した。患者は試験前から各自が行っていた喘息治療を継続して行った (OCS 減量期 (4~20 週) に喘息コントロールが維持されている場合にのみ OCS 投与量を 4 週間毎に減量する OCS は除いた)。

本試験では計 135 例を組み入れた。患者の平均年齢は 50 歳で、55%が女性であり、48%が 5 年以上経口ステロイド薬を使用しており、ベースライン時のプレドニゾン換算平均 1 日投与量は約 13 mg であった。

主要評価項目は、用量減量カテゴリーで定義された喘息コントロールを維持しながら達成できた OCS の 1 日投与量の減量率 (20~24 週) であった (表 4 を参照)。事前に定義されたカテゴリーは、90-100% 減量から optimisation 期の最終時点からプレドニゾン用量での減量なしまでの範囲を設定した。Mepolizumab 群とプラセボ群との比較に統計的な意義を認めた (p=0.008)。

表 4: 主要評価項目及び副次評価項目の結果 (MEA115575 試験)

	ITT	
	Mepolizumab 100 mg (subcutaneous) N= 69	Placebo N= 66
主要評価項目		
20~24 週時の OCS のベースラインからの減量率 (%)		
90%以上100%以下	16 (23%)	7 (11%)
75%以上90%未満	12 (17%)	5
50%以上75%未満	9 (13%)	10 (15%)
0%超50%未満	7 (10%)	7 (11%)
OCS 減量なし/喘息コントロール 不良/投与中止	25 (36%)	37 (56%)
オッズ比 (95% CI)	2.39 (1.25, 4.56)	
p 値	0.008	
副次評価項目 (20~24 週)		
OCS の 0 mg/日への減量	10 (14%)	5 (8%)
オッズ比 (95% CI)	1.67 (0.49, 5.75)	
p 値	0.414	
OCS の 5 mg/日以下への減量	37 (54%)	21 (32%)
オッズ比 (95% CI)	2.45 (1.12, 5.37)	

	ITT Population	
	Mepolizumab 100 mg (subcutaneous) N= 69	Placebo N= 66
p 値	0.025	
ベースラインからの減量率 (%) の中央値 (95% CI)	50.0 (20.0, 75.0)	0.0 (-20.0, 33.3)
差の中央値 (95% CI)	-30.0 (-66.7, 0.0)	
p 値	0.007	

小児集団

青年患者 25 例（少女：13 例、少年：12 例、12 -14 歳：9 例、15-17 歳：16 例）が MEA115588 試験に組み入れられた。25 例の患者のうち 9 例がプラセボ、9 例が mepolizumab (75 mg、IV)、7 例が mepolizumab (100 mg、SC) の投与を受けた。プラセボと mepolizumab (IV) の投与を受けた患者が同じ割合で (3/9) 臨床的に重大な増悪を報告した：mepolizumab (SC) の投与を受けた患者の増悪の報告はなかった。

5.2 薬物動態学的性質

喘息患者に皮下投与したとき、mepolizumab は 12.5～250 mg の用量範囲にわたってほぼ用量比例性の薬物動態を示した。

吸収

健康被験者又は喘息患者に皮下投与したとき、mepolizumab の吸収は緩慢であり、最高血漿中濃度到達時間 (T_{max}) の中央値は 4～8 日であった。

健康被験者の腹部、大腿部、腕に単回皮下投与したとき、mepolizumab の絶対的バイオアベイラビリティはそれぞれ 64%、71%、75%であった。喘息患者の腕に皮下投与したときの mepolizumab の絶対的バイオアベイラビリティは 74～80%であった。4 週間毎に反復皮下投与したとき、定常状態で約 2 倍の蓄積が認められた。

分布

喘息患者に単回静脈内投与したとき、mepolizumab の平均分布容積は 55～85 mL/kg であった。

生体内変化

Mepolizumab は、肝組織に限らず全身に広く分布するタンパク質分解酵素により分解されるヒト化 IgG1 モノクローナル抗体である。

排泄

喘息患者に mepolizumab を単回静脈内投与したときの平均全身クリアランス (CL) は 1.9～3.3 mL/日/kg、平均消失相半減期は約 20 日であった。皮下投与したときの平均消失相半減期 ($t_{1/2}$) は 16～22 日であった。母集団薬物動態解析で推定された mepolizumab の全身クリアランスは 3.1 mL/日/kg であった。

小児集団

小児集団における薬物動態は、限られたデータしか得られていない（好酸球性食道炎：59例、重症喘息：19例）。Mepolizumabの薬物動態は、2～17歳の好酸球性食道炎小児患者を対象とした母集団薬物動態解析で検討された。小児の薬物動態は、概ね成人の結果から体重を考慮して予測が可能である。重症好酸球性喘息若年患者における mepolizumab の薬物動態を第3相試験で検討した結果、成人と同一であった（4.2項参照）。

特別な集団

高齢患者（65歳超）

全臨床試験を通し（N=90）高齢者（65歳超）についての薬物動態は、限られたデータしか得られていない。しかしながら、母集団薬物動態解析では、mepolizumabの薬物動態に対する年齢（12～82歳）の影響は認められなかった。

腎機能障害

Mepolizumabの薬物動態に対する腎機能障害の影響を検討する正式な試験は実施していない。母集団薬物動態解析に基づき、クレアチニンクリアランス値が50～80 mL/minの患者に対する用量調節は不要である。クレアチニンクリアランス値が50 mL/min未満の患者については限られたデータしか得られていない。

肝機能障害

Mepolizumabの薬物動態に対する肝機能障害の影響を検討する正式な試験は実施していない。Mepolizumabは肝組織に限らず広く分布しているタンパク質分解酵素により分解されるため、肝機能の変化がmepolizumabの消失に影響を与える可能性は低いと考えられる。

5.3 前臨床安全性データ

Mepolizumabはモノクローナル抗体であるため、遺伝毒性試験及びがん原性試験は実施していない。

動物における毒性及び／又は薬理

サルを用いて実施した従来の安全性薬理試験又は反復投与毒性試験に基づき、非臨床データからヒトに対する特別な危険は認められない。サルに対する静脈内及び皮下投与により、末梢血中及び肺の好酸球数が減少したが、毒性所見は認められなかった。

好酸球は一部の寄生虫感染に対する免疫系の応答との関連が認められている。抗IL-5抗体を投与したマウスもしくはIL-5又は好酸球が遺伝的に欠損しているマウスを用いて実施した試験では、寄生虫感染を除去する能力の低下は示されていない。これらの所見とヒトとの関連性は不明である。

受胎能

マウスのIL-5を阻害する類似抗体を用いて実施したマウスの受胎能及び一般生殖毒性試験において、受胎能障害は認められなかった。本試験は動物の分娩又は出生機能検査の検討は行わなかった。

妊娠

サルでは、妊娠、胚／胎児発生及び出生児の出生後の発生（免疫機能を含む）に対する mepolizumab の影響は認められなかった。内部奇形・骨格奇形の検査は実施しなかった。カニクイザルのデータにより、mepolizumabは胎盤を通過することが示されている。Mepolizumab濃度は出産後数ヶ月間にわたり母動物よりも出生児の方が約1.2～2.4倍高かったが、出生児の免疫系に影響を及ぼさなかった。

6. 製剤特性

6.1 添加物一覧

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

6.2 配合禁忌

本剤は他の医薬品と混合してはならない。

6.3 保存期間

2年

溶解後

溶解後の本剤は、30° C以下で保存した場合、8時間化学的及び物理的に安定であることが証明されている。

溶解液を作成する際、微生物による汚染の危険性があるという生物学的観点より、溶解後は本剤をすぐに使用すること。すぐに使用しない場合の使用可能な保存時間、及び保存状態は使用者の責任とする。

6.4 保管上の注意

25° C以下で保存すること。
凍結させないこと。
遮光のためバイアルは外箱に入れて保存すること。

溶解後の本剤の保存方法は6.3項を参照のこと。

6.5 容器の種類及び内容物

無色透明の単回用 10 mL type I ガラスバイアル [臭化ブチルゴム栓 (ラテックスフリー)、灰色のアルミニウム製オーバーシール及びプラスチック製フリップキャップ付き] に注射溶液用の 100 mg 粉末を含む。

包装単位：
単回用：1 バイアル
マルチパック：単回用バイアル×3 (1箱に3バイアル)

全ての包装単位が市販されるとは限らない。

6.6 廃棄上の特別な注意及びその他の取扱い

NUCALA は保存剤を添加されていないため、無菌条件下で溶解を行うこと。

溶解方法

1. できれば2～3 mL シリンジ及び21ゲージ針を用いて、**バイアルの中身を注射滅菌水1.2 mLで溶解する**。滅菌水は凍結乾燥品の中心に向けて垂直に注ぐこと。溶解中はバイアルを室温に置き、粉末が溶解するまで15秒置きに10秒間バイアルを円を描くように静かに回転させる。

注意：泡立ちや沈殿が生じるおそれがあるため、この操作中に溶解した薬液を振らないこと。通常は、滅菌水を加えて5分以内に溶解が完了するが、追加時間を要する場合もある。

2. 溶解装置（攪拌器）を用いて Nucala を溶解する場合は、450 rpm、10分以内の攪拌で溶解することができる。もしくは1000 rpm、5分以内の攪拌でもよい。
3. 溶解後、使用する前に Nucala の薬液の目視検査を行い、粒子状物質がなく澄明であるか確認すること。溶解後の薬液は澄明～乳白色を呈し、無色～微黄色又は淡褐色の液体であり目に見える粒子があってはならない。ただし、小さな気泡が含まれていることがあるが、これは差し支えない。薬液に粒子状物質が残っている場合や、混濁又は白濁している場合は、薬液を廃棄すること。
4. 溶解した薬液をすぐに使用しない場合は：
 - 遮光すること
 - 30℃以下で保存し、凍結しないこと
 - 溶解後8時間以内に使用しない場合は廃棄すること。

投与方法

1. 皮下投与する場合は、できれば1 mL ポリプロピレン製シリンジに21～27ゲージ×0.5インチ（13 mm）の使い捨て注射針を取り付けて使用すること。
2. 投与直前に、溶解した NUCALA の薬液を1 mL採取する。泡立ちや沈殿が生じるおそれがあるため、この操作中に溶解した薬液を振らないこと。
3. 注射液1 mL（mepolizumab 100 mgに相当）を上腕部、大腿部又は腹部に皮下投与する。

廃棄

未使用の製品又は廃棄物は各国の要件に従って廃棄すること。

7. 販売承認取得者

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Currabinny
Carrigaline
County Cork
Ireland

8. 販売承認番号

EU/1/15/1043/001
EU/1/15/1043/002

9. 初回承認日／承認更新年月日

10. 改訂年月

本医薬品に関する詳細情報は欧州医薬品庁のウェブサイト <http://www.ema.europa.eu> で閲覧可能である。

1.7. 同種同効品一覧表

同種同効品として、ゾレア[®]皮下注用 75mg, 同 150mg の効能・効果、用法・用量、使用上の注意等を本剤と対比して表 1.7-1 に示す。

一般名	メポリズマブ (遺伝子組換え)	オマリズマブ (遺伝子組換え)
販売名 (会社名)	ヌーカラ [®] 皮下注用 100mg (グラクソ・スミスクライン株式会社)	ゾレア [®] 皮下注用 75mg ゾレア [®] 皮下注用 150mg (ノバルティス ファーマ株式会社)
承認年月日	—	2009年1月21日/2012年9月20日
再審査年月日	—	—
再評価年月日	—	—
規制区分	—	生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品
化学構造式	<p>一般名：メポリズマブ (遺伝子組換え) Mepolizumab (Genetical Recombination)</p> <p>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 (γ1 鎖) 2 本及び 220 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量：約 149,000) である。</p> <p>分子式：C₆₄₇₆H₁₀₀₈₄N₁₇₃₂O₂₀₂₈S₄₆ (糖鎖部分を含まない) 分子量：約 149,000</p>	<p>一般名：オマリズマブ (遺伝子組換え) Omalizumab (Genetical Recombination)</p> <p>分子量：約 149,000</p> <p>本質：ヒト化マウス抗ヒト IgE モノクローナル抗体に由来する軽鎖 (C₁₀₄₈H₁₆₀₉N₂₇₈O₃₅₀S₆；分子量：23,895.03) と重鎖 (C₂₂₀₄H₃₃₈₉N₅₈₈O₆₇₃S₁₅；分子量：49,372.00) をコードする DNA の導入によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される糖蛋白質</p>
剤型及び含量	凍結乾燥注射剤 1 バイアル中メポリズマブ (遺伝子組換え) 144mg	凍結乾燥注射剤 75mg：1 バイアル中オマリズマブ (遺伝子組換え) 129.6mg 150mg：1 バイアル中オマリズマブ (遺伝子組換え) 202.5mg

一般名	メポリズマブ（遺伝子組換え）	オマリズマブ（遺伝子組換え）
効能・効果	<p>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）</p> <p>効能・効果に関連する使用上の注意</p> <p>(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。</p> <p>(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）。</p>	<p>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）</p> <p>〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉</p> <p>高用量の吸入ステロイド薬及び複数の喘息治療薬を併用しても症状が安定せず、通年性吸入抗原に対して陽性を示し、体重及び初回投与前血清中総 IgE 濃度が投与量換算表で定義される基準を満たす場合に本剤を追加して投与すること。</p> <p>症状が安定しないとは、下記の症状のいずれかが改善しないことを示す。</p> <p>成人の場合</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 喘息に起因する明らかな呼吸機能の低下（FEV_{1.0}が予測正常値に対し 80%未満） ● 毎日喘息症状が観察される ● 週 1 回以上夜間症状が観察される <p>小児の場合</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 毎日喘息症状が観察される ● 週 1 回以上夜間症状が観察される ● 週 1 回以上日常生活が障害される
用法・用量	<p>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。</p>	<p>通常、オマリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 75～600mg を 2 又は 4 週間毎に皮下に注射する。1 回あたりの投与量並びに投与間隔は、初回投与前の血清中総 IgE 濃度及び体重に基づき、下記の投与量換算表により設定する。</p>

一般名	メポリズマブ（遺伝子組換え）	オマリズマブ（遺伝子組換え）																																																																																																																																																																															
用法・用量	<div style="border: 1px dashed black; padding: 5px;"> <p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <p>1 バイアルあたり 1.2mL の日局注射用水で用時溶解して使用する。 （「適用上の注意」の項参照）</p> <p>溶液 1mL がメポリズマブ（遺伝子組換え）の投与量 100mg に相当する。</p> </div>	<p>投与量換算表（1回投与量）</p> <p>4週間毎投与</p> <table border="1" data-bbox="1131 423 1929 1162"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与前の血清中総IgE濃度 (IU/mL)</th> <th colspan="10">体重 (kg)</th> </tr> <tr> <th>≥20 ~25</th> <th>>25 ~30</th> <th>>30 ~40</th> <th>>40 ~50</th> <th>>50 ~60</th> <th>>60 ~70</th> <th>>70 ~80</th> <th>>80 ~90</th> <th>>90 ~125</th> <th>>125 ~150</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥30~100</td> <td>75mg</td> <td>75mg</td> <td>75mg</td> <td>150mg</td> <td>150mg</td> <td>150mg</td> <td>150mg</td> <td>150mg</td> <td>300mg</td> <td>300mg</td> </tr> <tr> <td>>100~200</td> <td>150mg</td> <td>150mg</td> <td>150mg</td> <td>300mg</td> <td>300mg</td> <td>300mg</td> <td>300mg</td> <td>300mg</td> <td>450mg</td> <td>600mg</td> </tr> <tr> <td>>200~300</td> <td>150mg</td> <td>150mg</td> <td>225mg</td> <td>300mg</td> <td>300mg</td> <td>450mg</td> <td>450mg</td> <td>450mg</td> <td>600mg</td> <td></td> </tr> <tr> <td>>300~400</td> <td>225mg</td> <td>225mg</td> <td>300mg</td> <td>450mg</td> <td>450mg</td> <td>450mg</td> <td>600mg</td> <td>600mg</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>>400~500</td> <td>225mg</td> <td>300mg</td> <td>450mg</td> <td>450mg</td> <td>600mg</td> <td>600mg</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>>500~600</td> <td>300mg</td> <td>300mg</td> <td>450mg</td> <td>600mg</td> <td>600mg</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>>600~700</td> <td>300mg</td> <td></td> <td>450mg</td> <td>600mg</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>>700~800</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>>800~900</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>>900~1,000</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>>1,000~1,100</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>>1,100~1,200</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>>1,200~1,300</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>>1,300~1,500</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">4週間毎投与の表に該当しない場合には 2週間毎投与の表に従い投与すること</p>	投与前の血清中総IgE濃度 (IU/mL)	体重 (kg)										≥20 ~25	>25 ~30	>30 ~40	>40 ~50	>50 ~60	>60 ~70	>70 ~80	>80 ~90	>90 ~125	>125 ~150	≥30~100	75mg	75mg	75mg	150mg	150mg	150mg	150mg	150mg	300mg	300mg	>100~200	150mg	150mg	150mg	300mg	300mg	300mg	300mg	300mg	450mg	600mg	>200~300	150mg	150mg	225mg	300mg	300mg	450mg	450mg	450mg	600mg		>300~400	225mg	225mg	300mg	450mg	450mg	450mg	600mg	600mg			>400~500	225mg	300mg	450mg	450mg	600mg	600mg					>500~600	300mg	300mg	450mg	600mg	600mg						>600~700	300mg		450mg	600mg							>700~800											>800~900											>900~1,000											>1,000~1,100											>1,100~1,200											>1,200~1,300											>1,300~1,500										
投与前の血清中総IgE濃度 (IU/mL)	体重 (kg)																																																																																																																																																																																
	≥20 ~25	>25 ~30	>30 ~40	>40 ~50	>50 ~60	>60 ~70	>70 ~80	>80 ~90	>90 ~125	>125 ~150																																																																																																																																																																							
≥30~100	75mg	75mg	75mg	150mg	150mg	150mg	150mg	150mg	300mg	300mg																																																																																																																																																																							
>100~200	150mg	150mg	150mg	300mg	300mg	300mg	300mg	300mg	450mg	600mg																																																																																																																																																																							
>200~300	150mg	150mg	225mg	300mg	300mg	450mg	450mg	450mg	600mg																																																																																																																																																																								
>300~400	225mg	225mg	300mg	450mg	450mg	450mg	600mg	600mg																																																																																																																																																																									
>400~500	225mg	300mg	450mg	450mg	600mg	600mg																																																																																																																																																																											
>500~600	300mg	300mg	450mg	600mg	600mg																																																																																																																																																																												
>600~700	300mg		450mg	600mg																																																																																																																																																																													
>700~800																																																																																																																																																																																	
>800~900																																																																																																																																																																																	
>900~1,000																																																																																																																																																																																	
>1,000~1,100																																																																																																																																																																																	
>1,100~1,200																																																																																																																																																																																	
>1,200~1,300																																																																																																																																																																																	
>1,300~1,500																																																																																																																																																																																	

一般名	メポリズマブ（遺伝子組換え）	オマリズマブ（遺伝子組換え）																																																																																																																																																																																			
用法・用量		<p>2 週間毎投与</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1131 380 1234 493">投与前の血清中総IgE 濃度 (IU/mL)</th> <th colspan="10" data-bbox="1234 380 1923 412">体重 (kg)</th> </tr> <tr> <td data-bbox="1131 412 1234 493"></td> <th data-bbox="1234 412 1316 493">≥20 ~25</th> <th data-bbox="1316 412 1398 493">>25 ~30</th> <th data-bbox="1398 412 1480 493">>30 ~40</th> <th data-bbox="1480 412 1562 493">>40 ~50</th> <th data-bbox="1562 412 1644 493">>50 ~60</th> <th data-bbox="1644 412 1726 493">>60 ~70</th> <th data-bbox="1726 412 1808 493">>70 ~80</th> <th data-bbox="1808 412 1890 493">>80 ~90</th> <th data-bbox="1890 412 1971 493">>90 ~125</th> <th data-bbox="1971 412 2053 493">>125 ~150</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1131 493 1234 526">≥30~100</td> <td colspan="10" data-bbox="1234 493 1923 526"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1131 526 1234 558">>100~200</td> <td colspan="10" data-bbox="1234 526 1923 558"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1131 558 1234 591">>200~300</td> <td colspan="10" data-bbox="1234 558 1923 591">2 週間毎投与の表に該当しない場合には</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1131 591 1234 623">>300~400</td> <td colspan="10" data-bbox="1234 591 1923 623">4 週間毎投与の表に従い投与すること</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1131 623 1234 656">>400~500</td> <td colspan="7" data-bbox="1234 623 1923 656"></td> <td data-bbox="1644 623 1726 656">375mg</td> <td data-bbox="1726 623 1808 656">375mg</td> <td data-bbox="1808 623 1890 656">525mg</td> <td data-bbox="1890 623 1971 656">600mg</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1131 656 1234 688">>500~600</td> <td colspan="5" data-bbox="1234 656 1923 688"></td> <td data-bbox="1562 656 1644 688">375mg</td> <td data-bbox="1644 656 1726 688">450mg</td> <td data-bbox="1726 656 1808 688">450mg</td> <td data-bbox="1808 656 1890 688">600mg</td> <td colspan="2" data-bbox="1890 656 2053 688"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1131 688 1234 721">>600~700</td> <td colspan="2" data-bbox="1234 688 1398 721">225mg</td> <td colspan="3" data-bbox="1398 688 1562 721">375mg</td> <td data-bbox="1562 688 1644 721">450mg</td> <td data-bbox="1644 688 1726 721">450mg</td> <td data-bbox="1726 688 1808 721">525mg</td> <td colspan="3" data-bbox="1808 688 2053 721"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1131 721 1234 753">>700~800</td> <td data-bbox="1234 721 1316 753">225mg</td> <td data-bbox="1316 721 1398 753">225mg</td> <td data-bbox="1398 721 1480 753">300mg</td> <td data-bbox="1480 721 1562 753">375mg</td> <td data-bbox="1562 721 1644 753">450mg</td> <td data-bbox="1644 721 1726 753">450mg</td> <td data-bbox="1726 721 1808 753">525mg</td> <td data-bbox="1808 721 1890 753">600mg</td> <td colspan="2" data-bbox="1890 721 2053 753"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1131 753 1234 786">>800~900</td> <td data-bbox="1234 753 1316 786">225mg</td> <td data-bbox="1316 753 1398 786">225mg</td> <td data-bbox="1398 753 1480 786">300mg</td> <td data-bbox="1480 753 1562 786">375mg</td> <td data-bbox="1562 753 1644 786">450mg</td> <td data-bbox="1644 753 1726 786">525mg</td> <td data-bbox="1726 753 1808 786">600mg</td> <td colspan="3" data-bbox="1808 753 2053 786"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1131 786 1234 818">>900~1,000</td> <td data-bbox="1234 786 1316 818">225mg</td> <td data-bbox="1316 786 1398 818">300mg</td> <td data-bbox="1398 786 1480 818">375mg</td> <td data-bbox="1480 786 1562 818">450mg</td> <td data-bbox="1562 786 1644 818">525mg</td> <td data-bbox="1644 786 1726 818">600mg</td> <td colspan="4" data-bbox="1726 786 2053 818"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1131 818 1234 850">>1,000~1,100</td> <td data-bbox="1234 818 1316 850">225mg</td> <td data-bbox="1316 818 1398 850">300mg</td> <td data-bbox="1398 818 1480 850">375mg</td> <td data-bbox="1480 818 1562 850">450mg</td> <td data-bbox="1562 818 1644 850">600mg</td> <td colspan="5" data-bbox="1644 818 2053 850">投与不可</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1131 850 1234 883">>1,100~1,200</td> <td data-bbox="1234 850 1316 883">300mg</td> <td data-bbox="1316 850 1398 883">300mg</td> <td data-bbox="1398 850 1480 883">450mg</td> <td data-bbox="1480 850 1562 883">525mg</td> <td data-bbox="1562 850 1644 883">600mg</td> <td colspan="5" data-bbox="1644 850 2053 883"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1131 883 1234 915">>1,200~1,300</td> <td data-bbox="1234 883 1316 915">300mg</td> <td data-bbox="1316 883 1398 915">375mg</td> <td data-bbox="1398 883 1480 915">450mg</td> <td data-bbox="1480 883 1562 915">525mg</td> <td colspan="6" data-bbox="1562 883 2053 915"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1131 915 1234 948">>1,300~1,500</td> <td data-bbox="1234 915 1316 948">300mg</td> <td data-bbox="1316 915 1398 948">375mg</td> <td data-bbox="1398 915 1480 948">525mg</td> <td data-bbox="1480 915 1562 948">600mg</td> <td colspan="6" data-bbox="1562 915 2053 948"></td> </tr> </tbody> </table> <p>投与量換算表では、本剤の臨床推奨用量である 0.008mg/kg/[IU/mL]以上（2 週間間隔皮下投与時）又は 0.016mg/kg/[IU/mL]以上（4 週間間隔皮下投与時）となるよう投与量が設定されている。</p>	投与前の血清中総IgE 濃度 (IU/mL)	体重 (kg)											≥20 ~25	>25 ~30	>30 ~40	>40 ~50	>50 ~60	>60 ~70	>70 ~80	>80 ~90	>90 ~125	>125 ~150	≥30~100											>100~200											>200~300	2 週間毎投与の表に該当しない場合には										>300~400	4 週間毎投与の表に従い投与すること										>400~500								375mg	375mg	525mg	600mg	>500~600						375mg	450mg	450mg	600mg			>600~700	225mg		375mg			450mg	450mg	525mg				>700~800	225mg	225mg	300mg	375mg	450mg	450mg	525mg	600mg			>800~900	225mg	225mg	300mg	375mg	450mg	525mg	600mg				>900~1,000	225mg	300mg	375mg	450mg	525mg	600mg					>1,000~1,100	225mg	300mg	375mg	450mg	600mg	投与不可					>1,100~1,200	300mg	300mg	450mg	525mg	600mg						>1,200~1,300	300mg	375mg	450mg	525mg							>1,300~1,500	300mg	375mg	525mg	600mg						
投与前の血清中総IgE 濃度 (IU/mL)	体重 (kg)																																																																																																																																																																																				
	≥20 ~25	>25 ~30	>30 ~40	>40 ~50	>50 ~60	>60 ~70	>70 ~80	>80 ~90	>90 ~125	>125 ~150																																																																																																																																																																											
≥30~100																																																																																																																																																																																					
>100~200																																																																																																																																																																																					
>200~300	2 週間毎投与の表に該当しない場合には																																																																																																																																																																																				
>300~400	4 週間毎投与の表に従い投与すること																																																																																																																																																																																				
>400~500								375mg	375mg	525mg	600mg																																																																																																																																																																										
>500~600						375mg	450mg	450mg	600mg																																																																																																																																																																												
>600~700	225mg		375mg			450mg	450mg	525mg																																																																																																																																																																													
>700~800	225mg	225mg	300mg	375mg	450mg	450mg	525mg	600mg																																																																																																																																																																													
>800~900	225mg	225mg	300mg	375mg	450mg	525mg	600mg																																																																																																																																																																														
>900~1,000	225mg	300mg	375mg	450mg	525mg	600mg																																																																																																																																																																															
>1,000~1,100	225mg	300mg	375mg	450mg	600mg	投与不可																																																																																																																																																																															
>1,100~1,200	300mg	300mg	450mg	525mg	600mg																																																																																																																																																																																
>1,200~1,300	300mg	375mg	450mg	525mg																																																																																																																																																																																	
>1,300~1,500	300mg	375mg	525mg	600mg																																																																																																																																																																																	

一般名	メポリズマブ（遺伝子組換え）	オマリズマブ（遺伝子組換え）
用法・用量		<p>〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 75mg バイアル：1 バイアルあたり 0.9mL の日局注射用水で溶解する。溶液 0.6mL がオマリズマブ（遺伝子組換え）の投与量 75mg に相当する。 150mg バイアル：1 バイアルあたり 1.4mL の日局注射用水で溶解する。溶液 1.2mL がオマリズマブ（遺伝子組換え）の投与量 150mg に相当する。 (「7. 適用上の注意」の項参照) 2. 投与量並びに投与間隔は、初回投与前の血清中総 IgE 濃度及び体重を基に、投与量換算表により設定し、投与量換算表に該当しない患者への投与は行わないこと。 3. 本剤投与中に大幅に体重が増加した場合には、本剤の臨床推奨用量が投与されない可能性があるため、投与量換算表に基づいて投与量並びに投与間隔を再設定すること。特に小児では、成長に伴う体重の増加に注意すること。 4. 本剤投与により IgE の消失半減期が延長し、血清中総 IgE 濃度が上昇するので本剤投与中に測定した血清中総 IgE 濃度による用法・用量の再設定は行わないこと。また、本剤投与中止後 1 年間は血清中総 IgE 濃度の上昇が持続する可能性があるため、1 年未満に投与を再開する場合は、最初の用量設定時に得られた血清中総 IgE 濃度に基づいて用量を設定すること。ただし、本剤の投与中断期間が 1 年以上の場合は、血清中総 IgE 濃度を再測定してもよい。（「6. 臨床検査結果に及ぼす影響」の項参照）

一般名	メポリズマブ（遺伝子組換え）	オマリズマブ（遺伝子組換え）
用法・用量		<p>5. 本剤投与中に喘息症状の改善が認められた場合においても、投与量換算表により設定された投与量を変更しないこと。</p>
使用上の注意	<p>【禁忌】（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>1. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 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。</p> <p>(2) 本剤は既に起きている気管支喘息の発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではないので、急性の発作に対しては使用しないこと。</p> <p>(3) 本剤の投与期間中に喘息に関連した事象及び喘息の悪化が現れることがある。本剤の投与開始後に喘息症状がコントロール不良であったり、悪化した場合には、医師の診察を受けるよう患者に指導すること。</p> <p>(4) 長期ステロイド療法を受けている患者において、本剤投与開始後にステロイド薬を急に中止しないこと。ステロイド薬の減量が必要な場合には、医師の管理下で徐々に行うこと。</p>	<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>1. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 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。</p> <p>(2) 本剤の投与によりショック、アナフィラキシーが発現する可能性があるため、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。なお、ショック、アナフィラキシーは本剤投与後2時間以内に発現することが多いが、2時間以上経過してから発現することもある。また、長期間の定期的投与後においても発現することがある。本剤投与後にショック、アナフィラキシーが発現する可能性があること、及びその徴候や症状について患者に十分説明し、異常が認められた場合には、速やかに担当医師に連絡するよう、患者を指導すること。（「2. 副作用（1）重大な副作用」及び「8. その他の注意」（1）の項参照）</p> <p>(3) 本剤は気管支拡張薬、ステロイド薬、抗ヒスタミン薬等と</p>

一般名	メポリズマブ（遺伝子組換え）	オマリズマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意	<p>(5) 本剤はヒトインターロイキン-5（IL-5）と結合し、IL-5の機能を阻害することにより血中好酸球数を減少させる。好酸球は一部の寄生虫（蠕虫）感染に対する免疫応答に関与している可能性がある。既に蠕虫類に感染している患者は本剤投与を開始前に蠕虫感染を治療すること。患者が本剤投与中に感染し、抗蠕虫薬による治療が無効な場合には、本剤投与の一時中止を考慮すること。</p>	<p>異なり、すでに起こっている発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではないので、患者に十分説明しておく必要がある。</p> <p>(4) 気管支喘息患者に本剤を投与中、大発作をみた場合は気管支拡張薬あるいはステロイド薬を投与する必要がある。</p> <p>(5) 長期ステロイド療法を受けている患者で、本剤投与によりステロイド薬の減量をはかる場合には十分な管理下で徐々に行うこと。</p> <p>(6) 本剤投与中の喘息患者において、アレルギー性肉芽腫性血管炎（Churg-Strauss 症候群）があらわれることがあり、これらの多くは経口ステロイド剤の減量・中止時に発現している。本剤使用時は、好酸球数の推移及び発疹、肺症状の悪化（肺の浸潤等）、心臓合併症（心筋炎等）、ニューロパシー等の血管炎症状に注意すること。</p> <p>(7) 本剤の投与中止により、通常、遊離 IgE 濃度及び症状が治療前の状態に戻る。</p> <p>(8) 用法及び用量どおり 16 週間使用しても効果が認められない場合には、漫然と投与を続けないう注意すること。</p> <p>(9) 本剤投与中にめまい、疲労、失神、傾眠があらわれることがあるため、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事する場合には十分に注意させること。</p> <p>(10) 本剤は IgE と複合体を形成し、遊離 IgE を減少させる。IgE は寄生虫感染に対する宿主防御機能に関与する因子の 1 つと考えられていることから、寄生虫感染のリスクが高い地</p>

一般名	メポリズマブ（遺伝子組換え）	オマリズマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意	<p>2. 副作用</p> <p>重症喘息患者を対象とした国際共同第 III 相試験（MEA115588）及び海外臨床試験（MEA115575）において、本剤を投与された 263 例（32 週間投与された 194 例（日本人 17 例含む）、24 週間投与された 69 例（日本人含まず））中、60 例（23%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは注射部位反応 21 例（8%）、頭痛 14 例（5%）、過敏症 6 例（2%）であった。（承認時）</p>	<p>域に旅行する場合には注意すること。</p> <p>2. 副作用</p> <p>国内で成人気管支喘息患者を対象として実施された臨床試験 284 例中 134 例（47.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な臨床症状は、注射部位紅斑 53 例（18.7%）、注射部位そう痒感 26 例（9.2%）、注射部位腫脹 24 例（8.5%）、注射部位疼痛 20 例（7.0%）、注射部位熱感 14 例（4.9%）、注射部位硬結 13 例（4.6%）、注射部位出血 12 例（4.2%）、蕁麻疹、けん怠感各 5 例（1.8%）等であった。</p> <p style="text-align: right;">（成人承認時までの集計）</p> <p>国内で小児気管支喘息患者を対象として実施された臨床試験 38 例中 10 例（26.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な臨床症状は、頭痛 4 例（10.5%）、注射部位疼痛 3 例（7.9%）、注射部位紅斑、注射部位腫脹、蕁麻疹各 2 例（5.3%）等であった。</p> <p style="text-align: right;">（小児承認時までの集計）</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>ショック、アナフィラキシー（頻度不明）：気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下、失神、蕁麻疹、舌浮腫、口唇浮腫、咽・喉頭浮腫等のショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。</p>

一般名	メポリズマブ（遺伝子組換え）					オマリズマブ（遺伝子組換え）				
使用上の注意	その他の副作用					(2) その他の副作用				
		5%以上	1%以上 5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注)}		頻度不明	5%以上 ^{注1)}	1%～5%未満 ^{注1)}	1%未満 ^{注1)}
	過敏症		過敏症反応（蕁麻疹、血管浮腫、発疹、気管支痙攣、低血圧）			血液	出血	—	—	血小板数減少
	感染症			下気道感染症	咽頭炎、尿路感染	神経系障害	錯感覚、失神	—	頭痛	傾眠、めまい
	精神神経系	頭痛				血管障害	起立性低血圧	—	—	潮紅
	呼吸器			鼻閉		呼吸器、胸郭及び縦隔障害	咽頭炎、咳嗽、アレルギー性気管支痙攣、喉頭浮腫	—	—	—
	胃腸障害			上腹部痛		胃腸障害	下痢、上腹部痛	—	—	消化不良、悪心
	皮膚		湿疹			過敏症	血管浮腫、血清病 ^{注2)}	—	蕁麻疹、そう痒症、発疹	—
	筋骨格系				背部痛	皮膚	光線過敏、脱毛	—	—	—
	全身障害			発熱		筋骨格系	関節痛、筋痛、関節腫脹	—	—	—
投与部位	注射部位反応（疼痛、紅斑、腫脹、そう痒、灼熱感）				全身障害	体重増加、インフルエンザ様疾患	—	けん怠感	熱感、疲労、腕の腫脹、発熱	
注) MEA115588 試験及び MEA115575 試験の 100mg 皮下投与群で認められていない副作用については頻度不明とした。					注射部位	—	紅斑、腫脹、そう痒感、疼痛、出血	熱感、硬結	発疹、腫瘤、浮腫、蕁麻疹、しびれ感、不快感	
					その他	寄生虫感染	—	—	—	
					注1) 国内で患者を対象に実施された全ての臨床試験から算出した。 注2) III型過敏反応であり、関節炎及び関節痛、発疹（蕁麻疹又はその他の発疹）、発熱及びリンパ節腫脹を特徴とする。					

一般名	メポリズマブ（遺伝子組換え）	オマリズマブ（遺伝子組換え）
<p>使用上の注意</p>	<p>3. 高齢者への投与 高齢者では一般的に生理機能が低下しているため、慎重に投与すること。</p> <p>4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔サルでメポリズマブは胎盤を通過することが報告されている。〕 (2) 本剤の授乳中の投与に関する安全性は確立していない。授乳中の婦人に対しては、患者に対する本剤の重要性を考慮した上で授乳の中止あるいは本剤の投与を中止すること。〔サルではメポリズマブが乳汁中へわずかに移行することが報告されている。〕</p> <p>5. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満の小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p>	<p>3. 高齢者への投与 高齢者では一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下しているため、慎重に投与すること。</p> <p>4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔動物実験（サル）で本剤が胎盤を通過することが報告されている。〕 (2) 授乳中の婦人には投与を避けることが望ましい。やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。〔動物実験（サル）で乳汁中への移行が報告されている。〕</p> <p>5. 小児等への投与 (1) 低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。 (2) 小児臨床試験において頭痛、発熱、上腹部痛が多く認められている。</p> <p>6. 臨床検査結果に及ぼす影響 本剤は血中IgEと複合体を形成するため、IgEの消失半減期が延長し、血清中総IgE濃度が上昇する。従って、本剤投与中のIgE測定値を、用法・用量の再設定には用いないこと。また、高IgE血症を示す疾患（アレルギー性気管支肺アスペルギルス症等）</p>

一般名	メポリズマブ（遺伝子組換え）	オマリズマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意	<p>6. 適用上の注意</p> <p>(1) 投与経路： 本剤の投与は、上腕部、大腿部又は腹部への皮下投与のみとすること。</p> <p>(2) 調製方法： 1) 本剤の溶解には日局注射用水を使用すること。 2) 21 ゲージ注射針を装着した 2~3mL シリンジを用いて、1 バイアルあたり注射用水を 1.2mL 採取し、バイアル内の粉末に注入し、溶解する。溶解後の本剤濃度は 100mg/mL である。 3) 注射用水は粉末の中心に向けて垂直に注ぐこと。溶解中はバイアルを室温に置き、粉末が溶解するまでに 15 秒おきに 10 秒間バイアルを円を描くように静かに回転させる。泡立ちや沈殿が生じるお</p>	<p>の診断やアレルギー性の喘息の治療効果の診断の根拠として用いないこと。</p> <p>7. 適用上の注意</p> <p>(1) 投与経路： 本剤の投与は、皮下投与のみとし、静脈内及び筋肉内への投与は行わないこと。</p> <p>(2) 調製前の準備： 投与量が 150mg を超える場合は複数のバイアルを使用する（「(4) 投与時 投与液量一覧表」参照）。この場合、必要数の注射筒及び注射針（18 ゲージ、25 ゲージ）を用意すること。</p> <p>(3) 調製方法： 1) 本剤の溶解には日局注射用水以外は使用しないこと。 2) 溶解方法 ①18 ゲージの注射針を装着した注射筒を用いて、1 バイアルあたり日局注射用水を 75mg バイアルの場合 0.9mL、150mg バイアルの場合 1.4mL を採取し、バイアル内の粉末にかかるように注入し、バイアルを立てた状態で約 1 分間渦を描くように回転させる。この間バイアルは振ったりせず静かに回し、泡が立たないようにすること。</p>

一般名	メポリズマブ（遺伝子組換え）	オマリズマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意	<p>それがあるため、操作中に薬液を振らないこと。通常は、注射用水を加え5分以内に溶解するが、追加時間を要する場合もある。</p> <p>4) 溶解装置を用いて本剤を溶解する場合は、450rpm、10分以内の攪拌、あるいは1000rpm、5分以内の攪拌で溶解すること。</p> <p>5) 溶解後、ただちに使用しない場合には、30℃以下で保存し、8時間以内に使用すること。8時間以内に使用しない場合は廃棄すること。また、凍結させないこと。</p> <p>(3) 投与時：</p> <p>1) 溶解後の注射液を他の医薬品と混合しないこと。</p> <p>2) 使用前に目視検査を行い、粒子状物質がなく透明であることを確認する。</p> <p>3) 21~27ゲージの注射針を装着したシリンジを用いて、投与直前に溶解した薬液を1mL採取すること。泡立ちや沈殿が生じるおそれがあるため、操作中に薬液を振らないこと。</p>	<p>②次いで約5分毎に5~10秒間バイアルを回し、完全に粉末を溶解させる。</p> <p>③溶解には約15~20分程度を要するが、20分以上かかる場合もある。その場合、溶液中にゲル状の粒子が見えなくなるまで②の操作を繰り返す。40分以内に溶解しない場合には使用しないこと。また、溶解時に泡立ちが見られることがある。</p> <p>3) 溶解後は出来るだけ速やかに使用すること。直ちに使用しない場合は、2~8℃で保存し、8時間以内に使用すること。使用後の残液は使用しないこと。</p> <p>(4) 投与時：</p> <p>1) 外観に異常を認めた場合には使用しないこと。</p> <p>2) 下記投与液量一覧表を参考に、必要バイアル数を溶解し、投与に必要な総投与液量を18ゲージの注射針を装着した注射筒を用いて採取する。</p> <p>75mg バイアル：本剤1バイアルを日局注射用水0.9mLに溶解した溶液0.6mLがオマリズマブ（遺伝子組換え）の投与量75mgに相当する。</p> <p>150mg バイアル：本剤1バイアルを日局注射用水1.4mLに溶解した溶液1.2mLがオマリズマブ（遺伝子組換え）の投与量150mgに相当する。</p> <p>3) 採取後25ゲージの注射針に交換し、皮下注射する。溶液は粘性があるため、注射するのに5~10秒を要する場合がある。</p>

一般名	メポリズマブ（遺伝子組換え）	オマリズマブ（遺伝子組換え）																																						
使用上の注意		<p data-bbox="1136 297 1923 418">4) 1回につき 1.2mL (150mg) を超えて投与する場合には、1箇所あたり 1.2mL を超えないように部位を分けて投与すること。</p> <p data-bbox="1136 431 1335 464">投与液量一覧表</p> <table border="1" data-bbox="1129 475 1927 808"> <thead> <tr> <th data-bbox="1129 475 1367 540" rowspan="2">オマリズマブ（遺伝子組換え）投与量</th> <th colspan="2" data-bbox="1367 475 1745 508">必要バイアル数（組み合わせ例）</th> <th data-bbox="1745 475 1927 508" rowspan="2">総投与液量</th> </tr> <tr> <th data-bbox="1367 508 1556 540">75mg バイアル</th> <th data-bbox="1556 508 1745 540">150mg バイアル</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1129 540 1367 573">75mg</td> <td data-bbox="1367 540 1556 573">1本</td> <td data-bbox="1556 540 1745 573">—</td> <td data-bbox="1745 540 1927 573">0.6mL</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1129 573 1367 605">150mg</td> <td data-bbox="1367 573 1556 605">—</td> <td data-bbox="1556 573 1745 605">1本</td> <td data-bbox="1745 573 1927 605">1.2mL</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1129 605 1367 638">225mg</td> <td data-bbox="1367 605 1556 638">1本</td> <td data-bbox="1556 605 1745 638">1本</td> <td data-bbox="1745 605 1927 638">1.8mL</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1129 638 1367 670">300mg</td> <td data-bbox="1367 638 1556 670">—</td> <td data-bbox="1556 638 1745 670">2本</td> <td data-bbox="1745 638 1927 670">2.4mL</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1129 670 1367 703">375mg</td> <td data-bbox="1367 670 1556 703">1本</td> <td data-bbox="1556 670 1745 703">2本</td> <td data-bbox="1745 670 1927 703">3.0mL</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1129 703 1367 735">450mg</td> <td data-bbox="1367 703 1556 735">—</td> <td data-bbox="1556 703 1745 735">3本</td> <td data-bbox="1745 703 1927 735">3.6mL</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1129 735 1367 768">525mg</td> <td data-bbox="1367 735 1556 768">1本</td> <td data-bbox="1556 735 1745 768">3本</td> <td data-bbox="1745 735 1927 768">4.2mL</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1129 768 1367 800">600mg</td> <td data-bbox="1367 768 1556 800">—</td> <td data-bbox="1556 768 1745 800">4本</td> <td data-bbox="1745 768 1927 800">4.8mL</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="1121 813 1352 841">8. その他の注意</p> <p data-bbox="1121 857 1923 1157">(1) 国内臨床試験において、アナフィラキシーは報告されていないが、海外臨床試験において報告されており発現頻度は成人で 0.1% (7例/5,367例)、小児で 0.2% (1例/624例) であった。また、海外市販後の自発報告において、アナフィラキシー及びアナフィラキシーの可能性のある過敏症反応の発現頻度は、少なくとも 0.2% と推定され、そのうち約 30% は本剤投与 2 時間以降に発現していた。</p> <p data-bbox="1121 1174 1923 1344">(2) 悪性腫瘍の発現頻度は、国内及び海外の無作為化プラセボ対照二重盲検臨床試験において、本剤群 4,254 例で 4.14 例/1,000 人・年 (14 例/3,382 人・年)、対照群 3,178 例で 4.45 例/1,000 人・年 (11 例/2,474 人・年) であった (発現頻度</p>	オマリズマブ（遺伝子組換え）投与量	必要バイアル数（組み合わせ例）		総投与液量	75mg バイアル	150mg バイアル	75mg	1本	—	0.6mL	150mg	—	1本	1.2mL	225mg	1本	1本	1.8mL	300mg	—	2本	2.4mL	375mg	1本	2本	3.0mL	450mg	—	3本	3.6mL	525mg	1本	3本	4.2mL	600mg	—	4本	4.8mL
オマリズマブ（遺伝子組換え）投与量	必要バイアル数（組み合わせ例）			総投与液量																																				
	75mg バイアル	150mg バイアル																																						
75mg	1本	—	0.6mL																																					
150mg	—	1本	1.2mL																																					
225mg	1本	1本	1.8mL																																					
300mg	—	2本	2.4mL																																					
375mg	1本	2本	3.0mL																																					
450mg	—	3本	3.6mL																																					
525mg	1本	3本	4.2mL																																					
600mg	—	4本	4.8mL																																					

一般名	メポリズマブ（遺伝子組換え）	オマリズマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意		<p>比：0.93 [95%信頼区間：0.39、2.27]）。また、5年間の追跡調査を行った海外の市販後観察研究においては、本剤群 5,007 例で 16.01 件/1,000 人・年（295 件/18,426 人・年）、対照群 2,829 例で 19.07 件/1,000 人・年（190 件/9,963 人・年）であった（発現頻度比：0.84 [95%信頼区間：0.62、1.13]）。なお、本剤を悪性腫瘍のリスクが高い患者（例：高齢者、喫煙者）に使用した場合の影響は不明である。本剤のがん原性試験は、一般的にがん原性試験に使用されるマウス及びラットの IgE と結合しないことから、実施されていない。</p> <p>(3) 動脈血栓塞栓イベントの発現頻度は、国内及び海外の投与期間 8 週間以上無作為化プラセボ対照二重盲検臨床試験において、本剤群 3,342 例で 2.69 例/1,000 人・年（5 例/1,856 人・年）、対照群 2,895 例で 2.38 例/1,000 人・年（4 例/1,680 人・年）であった（発現頻度比：1.13 [95%信頼区間：0.24、5.71]）。内訳は、本剤群で心筋梗塞が 2 例、脳卒中、不安定狭心症、一過性脳虚血発作がそれぞれ 1 例、対照群で心血管死が 3 例、不安定狭心症が 1 例であった。また、5年間の追跡調査を行った海外の市販後観察研究においては、本剤群 5,007 例で 7.52 件/1,000 人・年（115 件/15,286 人・年）、対照群 2,829 例で 5.12 件/1,000 人・年（51 件/9,963 人・年）でありベースラインの心血管危険因子で調整した多変量解析では、ハザード比 1.32 [95%信頼区間：0.91、1.91] であった。</p>

一般名	メポリズマブ（遺伝子組換え）	オマリズマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意		<p>(4) 本剤の臨床試験は、国内成人臨床試験で48週間、国内小児臨床試験で24週間、海外成人臨床試験で5年間、海外小児臨床試験で3年間までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。</p> <p>(5) 動物を用いた反復皮下投与毒性試験において、カニクイザルでは15mg/kg/週以上（幼若動物）及び30mg/kg/週以上（成熟動物）の群で、チンパンジーでは250mg/kg/週の群で血小板数の減少が報告されている。</p> <p>(6) 本剤投与により、抗オマリズマブ抗体が発現することがある。</p>
参照した添付文書	—	2015年3月改訂（第8版）
備考	—	—

1.8. 添付文書（案）

1.8.1. 添付文書（案）

* 添付文書（案）は審査段階のものであり、
最新の添付文書を参照すること。

* 新薬承認情報提供時に記載

規制区分：

ヒト化抗 IL-5 モノクローナル抗体
ヌーカラ®皮下注用 100mg

Nucala® for s.c. injection

メボリズマブ（遺伝子組換え）製剤

貯 法：凍結を避けて、遮光し、2～8℃で保存

使用期限：包装に表示

承認番号	
薬価収載	年 月
販売開始	年 月
国際誕生	年 月

【禁 忌】（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】**1. 組成**

本剤は、1 バイアル中に下記成分・分量を含有する凍結乾燥注射剤で、用時、日局注射用水で溶解して用いる。

販売名		ヌーカラ 皮下注用 100mg
有効成分	メボリズマブ（遺伝子組換え） ただし、本剤の調製方法に基づき、日局注射用水 1.2mL に溶解した溶液 1mL 中に含まれる量は 100mg である。*	144mg
添加物	精製白糖	230.4mg
	リン酸水素二ナトリウム七水和物 ポリソルベート 80	10.29mg 0.96mg
性状	その他添加物として pH 調節剤を含有する。 白色の均一な塊で、溶解後は、無色～微黄色又は微褐色の澄明又は乳白光を呈する液	
pH	6.5～7.5（溶解後）	
浸透圧	575～900mOsm/kg（溶解後）	

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

*注射液吸引時の損失を考慮し、1 バイアルから 100mg を注射するに足る量を確保するために過量充てんされている。

【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）

効能・効果に関連する使用上の注意

- 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。
- 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）。

【用法・用量】

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

用法・用量に関連する使用上の注意

1 バイアルあたり 1.2mL の日局注射用水で用時溶解して使用すること。（「適用上の注意」の項参照）
溶液 1mL がメボリズマブ（遺伝子組換え）の投与量 100mg に相当する。

【使用上の注意】**1. 重要な基本的注意**

- 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。
- 本剤は既に起きている気管支喘息の発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではないので、急性の発作に対しては使用しないこと。
- 本剤の投与期間中に喘息に関連した事象及び喘息の悪化が現れることがある。本剤の投与開始後に喘息症状がコントロール不良であったり、悪化した場合には、医師の診察を受けるよう患者に指導すること。
- 長期ステロイド療法を受けている患者において、本剤投与開始後にステロイド薬を急に中止しないこと。ステロイド薬の減量が必要な場合には、医師の管理下で徐々に行うこと。
- 本剤はヒトインターロイキン-5（IL-5）と結合し、IL-5 の機能を阻害することにより血中好酸球数を減少させる。好酸球は一部の寄生虫（蠕虫）感染に対する免疫応答に関与している可能性がある。既に蠕虫類に感染している患者は本剤投与を開始前に蠕虫感染を治療すること。患者が本剤投与中に感染し、抗蠕虫薬による治療が無効な場合には、本剤投与の一時中止を考慮すること。

2. 副作用

重症喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（MEA115588）及び海外臨床試験（MEA115575）において、本剤を投与された 263 例（32 週間投与された 194 例（日本人 17 例含む）、24 週間投与された 69 例（日本人含まず））中、60 例（23%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは注射部位反応 21 例（8%）、頭痛 14 例（5%）、過敏症 6 例（2%）であった。（承認時）

その他の副作用

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

注) MEA115588 試験及び MEA115575 試験の 100mg 皮下投与群で認められていない副作用については頻度不明とした。

3. 高齢者への投与

高齢者では一般的に生理機能が低下しているため、慎重に投与すること。

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔サルでメボリズマブは胎盤を通過することが報告されている。〕
- 本剤の授乳中の投与に関する安全性は確立していない。授乳中の婦人に対しては、患者に対する本剤の重要性を考慮した上で授乳の中止あるいは本剤の投与を中止すること。〔サルではメボリズマブが乳汁中へわずかに移行することが報告されている。〕

5. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は 12 歳未満の小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

6. 適用上の注意

- 投与経路：
本剤の投与は、上腕部、大腿部又は腹部への皮下投与のみとすること。
- 調製方法：
1) 本剤の溶解には日局注射用水を使用すること。
2) 21 ゲージ注射針を装着した 2~3 mL シリンジを用いて、1 バイアルあたり注射用水を 1.2 mL 採取し、バイアル内の粉末に注入し、溶解する。溶解後の本剤濃度は 100 mg/mL である。
3) 注射用水は粉末の中心に向けて垂直に注ぐこと。溶解中はバイアルを室温に置き、粉末が溶解するまでに 15 秒おきに 10 秒間バイアルを円を描くように静かに回転させる。泡立ちや沈殿が生じるおそれがあるため、操作中に薬液を振らないこと。通常は、注射用水を加え 5 分以内に溶解するが、追加時間を要する場合もある。
4) 溶解装置を用いて本剤を溶解する場合は、450 rpm、10 分以内の攪拌、あるいは 1000 rpm、5 分以内の攪拌で溶解すること。

5) 溶解後、ただちに使用しない場合には、30℃以下で保存し、8 時間以内に使用すること。8 時間以内に使用しない場合は廃棄すること。また、凍結させないこと。

(3) 投与时：

- 溶解後の注射液を他の医薬品と混合しないこと。
- 使用前に目視検査を行い、粒子状物質がなく透明であることを確認する。
- 21~27 ゲージの注射針を装着したシリンジを用いて、投与直前に溶解した薬液を 1 mL 採取すること。泡立ちや沈殿が生じるおそれがあるため、操作中に薬液を振らないこと。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 健康成人

1) 外国人健康成人

外国人健康成人にメボリズマブ 250 mg を単回皮下投与したときの血漿中濃度推移を以下に示す(図-1)。メボリズマブを上腕部に単回皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは 75%であった(表-1)。上腕部、大腿部又は腹部に皮下投与したとき、投与部位間の絶対的バイオアベイラビリティの差は小さかった。

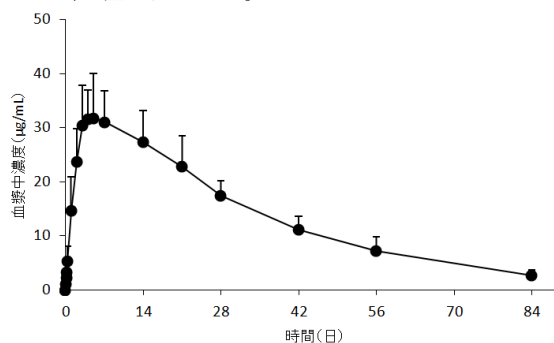


図-1 外国人健康成人にメボリズマブ 250 mg を上腕部に単回皮下投与したときの血漿中メボリズマブ濃度推移(平均値+SD、12例)

表-1 外国人健康成人にメボリズマブ 250 mg を単回皮下又は静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	皮下投与 (上腕部) (12例)	静脈内投与 (前腕静脈) (12例)
AUC(0-inf) ($\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$)	1238 (228)	1557 (250)
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	34.9 (7.3)	109 (17)
t_{max} (注1) (日)	5.0 (3.0-14.0)	0.08 (0.02-0.2)
$t_{1/2}$ (日)	20.4 (2.6)	18.5 (2.3)
絶対的バイオアベイラビリティ(注2)	0.75 (0.66, 0.86)	NA

平均値 (SD)

注 1) 中央値 (範囲)

注 2) 点推定値 (90%信頼区間)

2) 日本人健康成人

日本人健康成人 35 例を対象にメボリズマブ 10、75、250 及び、750 mg を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータを以下に示す (表-2)。

表-2 日本人健康成人にメボリズマブを単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

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

平均値 (SD)

注1) 中央値 (範囲)

*単位: 時間

(2) 重症喘息患者

重症喘息患者にメボリズマブ 100mg を 4 週間ごとに皮下投与したときの定常状態における薬物動態パラメータの母集団薬物動態解析に基づく推定値を表-3 に示す。

表-3 重症喘息患者にメボリズマブ 100mg を皮下投与したときの定常状態での薬物動態パラメータ (母集団薬物動態解析に基づく推定値)

薬物動態パラメータ	日本人 (16 例)	外国人 (175 例)
C _{max} ss (ng/mL)	20048.5 (5513.72)	17162.3 (5014.53)
AUC ss (µg·day/mL)	405.9 (145.78)	359.1 (121.66)

平均値 (SD)

2. 代謝

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

【臨床成績】

国際共同第Ⅲ相試験 (日本人を含む)¹⁾

12 歳以上の重症喘息患者 (高用量の吸入ステロイド薬及びその他の長期管理薬を併用しているが喘息増悪をきたす患者で、血中好酸球数が試験開始時に 150/µL 以上の患者、又は過去 12 ヶ月間に 300/µL 以上が認められた患者) 576 例 (日本人患者 50 例を含む) を対象に実施したプラセボ対照二重盲検比較試験において、既存治療に上乗せして本剤 100mg を 4 週間ごとに皮下投与した時の 32 週間の投与期間における喘息増悪 (全身性ステロイド薬による治療、入院、又は救急外来受診を必要とする喘息症状の悪化) の頻度を評価した。その結果、喘息増悪の頻度は本剤群において 0.83 回/年、プラセボ群において 1.74 回/年であり、本剤群はプラセボ群に比し有意に増悪頻度が少なかった (表-4)。また、組入れ時及び投与開始時における血中好酸球数別の部分集団解析結果は表-5 及び表-6 の通りであった。

表-4 喘息増悪の頻度

	本剤 100mg 群	プラセボ群
症例数	194	191
喘息増悪の頻度 (回/年)	0.83	1.74
プラセボ群に対する比 ^{注1)} [95%信頼区間 ^{注2)}]、p 値 ^{注2)}	0.47 [0.35, 0.64]、P<0.001	

注1) 本剤群/プラセボ群

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

表-5 組入れ時 (投与開始 1~6 週間前) における血中好酸球数別の喘息増悪の頻度

	本剤 100mg 群 (194 例)	プラセボ群 (191 例)
150/µL 未満	症例数 35 喘息増悪の頻度 (回/年) 1.20 プラセボ群に対する比 ^{注1)} [95%信頼区間 ^{注2)}] 0.91 [0.44, 1.90]	21 1.31
150/µL 以上、300/µL 未満	症例数 49 喘息増悪の頻度 (回/年) 0.62 プラセボ群に対する比 ^{注1)} [95%信頼区間 ^{注2)}] 0.48 [0.27, 0.86]	59 1.28
300/µL 以上、500/µL 未満	症例数 45 喘息増悪の頻度 (回/年) 0.78 プラセボ群に対する比 ^{注1)} [95%信頼区間 ^{注2)}] 0.48 [0.26, 0.89]	48 1.63
500/µL 以上	症例数 61 喘息増悪の頻度 (回/年) 0.47 プラセボ群に対する比 ^{注1)} [95%信頼区間 ^{注2)}] 0.21 [0.12, 0.36]	60 2.26

注1) 本剤群/プラセボ群

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

表-6 投与開始時における血中好酸球数別の喘息増悪の頻度

	本剤 100mg 群 (194 例)	プラセボ群 (191 例)
150/µL 未満	症例数 39 喘息増悪の頻度 (回/年) 1.15 プラセボ群に対する比 ^{注1)} [95%信頼区間 ^{注2)}] 0.60 [0.32, 1.13]	32 1.92
150/µL 以上、300/µL 未満	症例数 53 喘息増悪の頻度 (回/年) 0.67 プラセボ群に対する比 ^{注1)} [95%信頼区間 ^{注2)}] 0.66 [0.34, 1.29]	51 1.02
300/µL 以上、500/µL 未満	症例数 34 喘息増悪の頻度 (回/年) 0.80 プラセボ群に対する比 ^{注1)} [95%信頼区間 ^{注2)}] 0.48 [0.23, 1.00]	40 1.66
500/µL 以上	症例数 66 喘息増悪の頻度 (回/年) 0.54 プラセボ群に対する比 ^{注1)} [95%信頼区間 ^{注2)}] 0.25 [0.15, 0.43]	66 2.11

注1) 本剤群/プラセボ群

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

【薬効薬理】

(1) 作用機序

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

(2) 好酸球に対する作用^{1), 2), 3), 4)}

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

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：メボリズマブ（遺伝子組換え）

Mepolizumab (Genetical Recombination)

本質：メボリズマブは、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。メボリズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。メボリズマブは、449 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ γ 1 鎖）2 本及び 220 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である。

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

分子量：約 149,000

【包装】

ヌーカラ皮下注用 100mg：1 バイアル

【主要文献】

- 1) Ortega H, et al. : N Engl J Med, 371 (13): 1198-207 (2014)
- 2) Bel E, et al. : N Engl J Med, 371 (13): 1189-97 (2014)
- 3) Hart TK, et al. J Allergy Clin Immunol, 108, 250-7 (2001)
- 4) Pavord ID, et al. : Lancet, 380: 651-9 (2012)

【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15

カスタマー・ケア・センター

TEL：0120-561-007（9:00～18:00／土日祝日及び当社休業日を除く）

FAX：0120-561-047（24 時間受付）

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566

東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15

<http://jp.gsk.com>

®：登録商標

1.8.2. 効能・効果及びその設定根拠

1.8.2.1. 効能・効果

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）。

1.8.2.2. 効能・効果の設定根拠

気管支喘息（以下、喘息）の治療において、多くの喘息患者は推奨されている段階的薬物治療[JGL, 2012; GINA, 2014; NIH, 2007]により十分にコントロール可能である。しかし、一部の患者は高用量吸入ステロイド薬（ICS）及びその他の長期管理薬の併用等による喘息コントロールを試みても、コントロール不良であり、新たな治療薬を必要としている。これらの患者では症状がコントロール不良であるとともに、喘息増悪を頻回に繰り返し、生活の質（QOL）が低下する。また、多くの場合、喘息増悪に対して全身性ステロイド薬による治療を必要とし、場合によっては入院を必要とする。

メポリズマブ（遺伝子組換え）（以下、メポリズマブ）は血中及び組織中の好酸球を調節する主なサイトカインであるヒトインターロイキン5（IL-5）に高い特異性及び親和性で結合する新規の抗IL-5抗体である。メポリズマブはIL-5を標的とすることにより、好酸球表面に発現するIL-5受容体複合体の α 鎖にIL-5が結合するのを阻止し、IL-5のシグナル伝達、並びに末梢血中及び組織中好酸球の産生亢進を阻止する。IL-5の産生亢進は、喘息を含む様々な好酸球性疾患の患者で報告されている[Robinson, 1992; Sur, 1995]。

本申請の臨床データパッケージにおいて、1.8.2.2.2.に示したように好酸球性炎症を伴う重症喘息患者（重症好酸球性喘息患者）に対するメポリズマブの有効性が示された。また、民族的要因の影響を検討した結果、1.8.2.2.1.に示したように民族差は認められず、国際共同試験を主体とする本申請の臨床データパッケージから得られた結果は、日本人にあてはめることが可能であると考えられた。よって、本邦における効能・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）」と設定した。以下に詳細を示す。

1.8.2.2.1. 民族的要因の影響

喘息の定義及び治療指針は国内外で同様である（2.5.1.1.、2.5.1.2.）。

日本人健康成人を対象とした第I相臨床試験（MEA115705 試験）を実施し、日本人におけるメポリズマブの安全性を検討するとともに、外国人（SB-240563/018 試験）と日本人との薬物動態（PK）を比較した。その結果、日本人健康成人で問題となる安全性の所見は認められず、外国人と日本人でのメポリズマブのPKパラメータに明らかな民族差はみられないと考えられた（2.5.3.3.）。

このことから、海外で実施した用量設定試験 MEA114092 及び MEA112997 試験の結果より選択した用法・用量であるメポリズマブ 100 mg 皮下投与（SC）及び 75 mg 静脈内投与（IV）を用いて重症好酸球性喘息患者における有効性及び安全性を評価する国際共同第III相試験である MEA115588 試験、及びそのオープンラベル延長投与試験である MEA115661 試験（100 mg SC のみ）に 12 歳以上を対象として日本から参加し、メポリズマブの有効性、安全性、PK 及び薬力学的作用（PD）に対する民族的要因の影響について検討した。その結果、2.5.4.4.、2.5.5.8.1.、及び 2.7.2.3.4.2.に示すように、100 mg SC 及び 75 mg IV において日本人と全被験者集団の間でメポリズマブの有効性及び安全性に一貫性が認められ、PK 及び PD も含めて民族差は認められなかった。

これらのことから、国際共同試験を主体とする重症好酸球性喘息患者を対象とした本申請の臨床データパッケージから得られた有効性、安全性、PK 及び PD の結果は日本人にあてはめることが可能であると考えられる。

1.8.2.2.2. 効能・効果の設定根拠となった臨床試験成績

主要な有効性評価試験である MEA115588 及び MEA112997 試験では、12 歳以上の高用量 ICS 及びその他の長期管理薬の治療によっても増悪をきたす重症好酸球性喘息患者を組み入れ、メポリズマブを標準的治療に上乘せ投与した時の有効性及び安全性を検討した。その結果、MEA115588 試験において、メポリズマブ 100 mg SC 及び 75 mg IV（100 mg SC に相当）により、重症好酸球性喘息患者において、プラセボと比較して主要評価項目である臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度の統計学的に有意（いずれも $p < 0.001$ ）、かつ臨床的に意義のある減少（それぞれ 53%、47%）が認められた（2.5.4.3.2.1.）。また、MEA112997 試験において、メポリズマブ 75 mg IV により、プラセボと比較して主要評価項目である臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度の統計学的に有意（ $p < 0.001$ ）、かつ臨床的に意義のある減少（48%）が認められた（2.5.4.3.2.1.）。このため、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）」と設定した。

また、以下に示すその他の有効性の結果は、本剤の効能・効果の設定を支持するものであった。

- MEA115588 試験において、メポリズマブ 100 mg SC 群でプラセボ群と比較して、入院又は救急外来の受診を必要とする喘息増悪の発現頻度の有意な減少（61%、 $p = 0.015$ ）、並びに入院を必要とする喘息増悪の発現頻度の有意な減少（69%、 $p = 0.034$ ）が認められた。

- MEA115588 試験において、Week 32 の気管支拡張薬投与前の 1 秒量 (FEV1) のベースラインからの変化量は、プラセボ群に対してメボリズムブ 100 mg SC 群で 98 mL 大きく、統計学的に有意な差が認められた ($p=0.028$)。
- MEA115588 試験において、メボリズムブ 100 mg SC 群でプラセボ群と比較して、Week 32 の QOL を評価する呼吸器疾患に関する質問票 (SGRQ) ($p<0.001$)、ぜんそくの管理に関するアンケート (ACQ-5) ($p<0.001$)、並びに医師及び被験者による治療応答に関する総合評価 (いずれも $p<0.001$) に統計学的に有意な改善が認められた。
- MEA115588 試験において、メボリズムブ 100 mg SC 群で血中好酸球数に臨床的に意義のある持続的な減少が認められ、投与開始後の初回測定時 (Week 4) で $60/\mu\text{L}$ (平均値) に減少し、Week 32 まで持続した。これに対してプラセボ群では変化が認められなかった。
- MEA112997/MEA115588 試験のメタアナリシスにおいて、メボリズムブ 100 mg SC/75 mg IV 併合群でプラセボ群と比較して、臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度の減少 (49%、 $p<0.001$)、入院又は救急外来の受診を必要とする喘息増悪の発現頻度の減少 (47%、 $p=0.007$) 及び入院を必要とする喘息増悪の発現頻度の減少 (50%、 $p=0.018$) が認められた。
- 重症好酸球性喘息患者を対象として経口ステロイド薬 (OCS) の減量を評価した MEA115575 試験において、プラセボ群に比較して、メボリズムブ 100 mg SC 群で喘息コントロールを維持した上での OCS の 1 日投与量のベースラインからの減量率 (主要評価項目) に統計学的に有意な差が認められた ($p=0.008$)。OCS の減量率 (中央値) はメボリズムブ群で 50%、プラセボ群で 0%であった ($p=0.007$)。OCS の 1 日投与量が 5 mg 以下に減量した被験者の割合は、メボリズムブ群では 54%、プラセボ群では 32%であった ($p=0.025$)。
- MEA112997 及び MEA115588 試験において、52 週間及び 32 週間の治療期間を通してメボリズムブの有効性が持続し、効果の減弱は認められなかった。

1.8.2.3. 効能・効果に関連する使用上の注意の設定根拠

1.8.2.3.1. 血中好酸球数

MEA115588 試験において表 1.8.2-1 の基準に当てはまる患者を組み入れた結果、1.8.2.2. に示したように有効性が確認された。また、MEA112997 試験の部分集団解析の結果、血中好酸球数が組入れ時に $150/\mu\text{L}$ 以上である、又は試験開始前 12 ヶ月間に $300/\mu\text{L}$ 以上であった患者では喘息増悪の発現頻度の減少が大きいことが示されたが、血中好酸球数が $150/\mu\text{L}$ 未満で、かつ試験開始前 12 ヶ月間に $300/\mu\text{L}$ 以上が一度も認められない患者ではメボリズムブの有効性は明らかではなかった (2.7.3.3.3.1.5.)。

また、MEA115588 試験のスクリーニング時及びベースライン時の血中好酸球数別の部分集団解析を実施したところ、以下の結果が得られた (1.13.)。

スクリーニング時の血中好酸球数別の部分集団解析の結果から、プラセボ群に対するメボリズムブ 100 mg SC 群の臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度の減少は、血中好酸球数が $150/\mu\text{L}$ 未満の被験者で 9% (メボリズムブ 100 mg SC 群及びプラセボ群それぞれ 35 例及び

21 例、以下同様)、150/ μ L 以上 300/ μ L 未満の被験者で 52% (49 例及び 59 例)、300/ μ L 以上 500/ μ L 未満の被験者で 52% (45 例及び 48 例) 及び 500/ μ L 以上の被験者で 79% (61 例及び 60 例) であった。

ベースライン時の血中好酸球数別の部分集団解析の結果から、プラセボ群に対するメポリズマブ 100 mg SC 群の臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度の減少は、血中好酸球数が 150/ μ L 未満の被験者で 40% (39 例及び 32 例)、150/ μ L 以上 300/ μ L 未満の被験者で 34% (53 例及び 51 例)、300/ μ L 以上 500/ μ L 未満の被験者で 52% (34 例及び 40 例) 及び 500/ μ L 以上の被験者で 75% (66 例及び 66 例) であった。

これらのことから本剤の治療対象を適切に選択するため、効能・効果に関連する使用上の注意に「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）」と明記した。

表 1.8.2-1 血中好酸球数に関する組入れ基準

試験番号	血中好酸球数に関する組入れ基準
MEA115588	試験開始前 12 ヶ月間に、喘息に関連して血中好酸球数が 300 / μ L 以上であった、又は組入れ時に喘息に関連して血中好酸球数が 150 / μ L 以上である患者

1.8.2.3.2. 喘息治療薬及び喘息増悪

MEA112997 及び MEA115588 試験において表 1.8.2-2 の基準に当てはまる患者を組み入れた結果、1.8.2.2.に示したように有効性が確認された。本剤の効能・効果は「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）」であるが、治療対象を適切に選択するために効能・効果に関連する使用上の注意に「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」と明記した。なお、本剤の治療対象には全身性ステロイド薬の投与の有無は問わない。

表 1.8.2-2 ICS 及びその他の長期管理薬に関する組入れ基準

試験番号	ICS 及びその他の長期管理薬に関する組入れ基準
MEA112997	<p>12 歳以上の患者でフルチカゾンプロピオン酸エステル (FP) 880 µg/日以上 (ex-actuator) 又はそれと同等量の ICS を使用しており、ICS 以外の長期管理薬の追加使用を必要とする患者。なお、経口ステロイド薬投与の有無は問わない。</p> <p>試験開始前 12 ヶ月間に、高用量の ICS 及び長期管理薬を使用しているにもかかわらず、経口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が 2 回以上あったことが確認される患者。高用量の ICS 及び長期管理薬に加えて、維持療法として OCS を投与されていた場合は、喘息増悪時の OCS 投与量が維持療法で使用している用量の 2 倍以上でなければならない。</p>
MEA115588	<p>18 歳以上の患者はフルチカゾンプロピオン酸エステル (FP) 880 µg/日以上 (ex-actuator) 又はそれと同等量の ICS [日本：FP 800 µg/日以上又はそれと同等量の ICS]、12～17 歳の患者は FP 440 µg/日以上 (ex-actuator) 又はそれと同等量の ICS (日本：FP 400 µg/日以上又はそれと同等量の ICS) を使用しており、ICS 以外の長期管理薬の追加使用を必要とする患者。なお、経口ステロイド薬投与の有無は問わない。</p> <p>試験開始前 12 ヶ月間に、高用量の ICS を使用しているにもかかわらず、全身性ステロイド薬 (筋肉内投与、静脈内投与、経口投与) による治療を必要とする喘息増悪が 2 回以上あったことが確認される患者。維持療法として OCS を投与されていた場合は、喘息増悪時の OCS 投与量が維持療法で使用している用量の 2 倍以上でなければならない。</p>

参考文献

GINA. Global Initiative for Asthma, Global Strategy for Asthma Management and Prevention Revised 2014. Available at URL (2015.04):

http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2014_Aug12.pdf. 2014:.

JGL. 喘息予防・管理ガイドライン 2012 作成委員, 喘息予防・管理ガイドライン 2012. 第 1 版 ed. 東京:協和企画; 2012.

NIH, National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. *NIH publication no. 07-4051*. 2007:.

Robinson DS, Hamid Q, Ying, S, et al. Predominant TH2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. *N Engl J Med*. 1992;326(5):298-304.

Sur S, Gleich GJ, Swanson MC, et al. Eosinophilic inflammation is associated with elevation of interleukin-5 in the airways of patients with spontaneous symptomatic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;96(5 Part 1):661-8.

1.8.3. 用法・用量及びその設定根拠**1.8.3.1. 用法・用量**

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。

用法・用量に関連する使用上の注意

1バイアルあたり1.2mLの日局注射用水で用時溶解して使用すること。（「適用上の注意」の項参照）

溶液1mLがメポリズマブ（遺伝子組換え）の投与量100mgに相当する。

1.8.3.2. 用法・用量の設定根拠

本剤の用法・用量は、主に日本人健康成人での第I相臨床薬理試験（MEA115705試験）、海外第I相臨床薬理試験（SB-240563/018試験）、第IIa相PK/PD臨床試験（MEA114092試験）及び用量設定試験である第IIb/III相臨床試験（MEA112997試験）、日本から参加した国際共同第III相臨床試験（MEA115588試験）及びオープンラベル延長投与試験

（MEA115661試験）から得られた有効性、安全性、薬物動態（PK）及び薬力学的作用（PD）に基づいて設定した。このうちMEA112997、MEA115588及びMEA115661試験では12歳以上の好酸球性炎症を伴う重症喘息患者（重症好酸球性喘息患者）を対象として実施した。

また、1.8.2.2.1.に記載した通り、メポリズマブの有効性、安全性、PK及びPDにおいて民族的要因の影響は認められなかったことから、国際共同試験を主体とした本申請の臨床データパッケージを用いて設定した用法・用量は12歳以上の日本人の重症好酸球性喘息患者にあてはめることが可能と考えられた。

なお、用法・用量の設定根拠となった臨床試験成績においては、静脈内投与及び皮下投与の結果を述べるが、患者及び医療従事者の利便性を考慮し、本申請における用法は皮下投与を選択した。

以下に、用法・用量の設定根拠となった臨床試験成績を記載する。

1.8.3.2.1. 用法・用量の設定根拠となった臨床試験成績**1.8.3.2.1.1. 投与間隔**

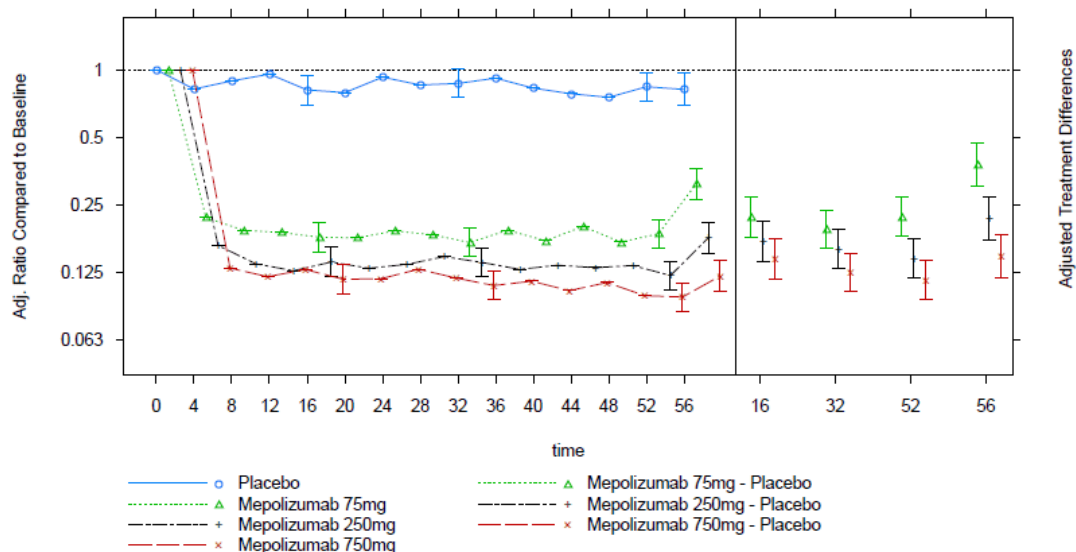
外国人健康被験者にメポリズマブ250mgを静脈内及び皮下投与、喘息患者に250mgを皮下投与したときの血漿中メポリズマブの半減期（ $t_{1/2}$ ）はいずれの投与経路でも約3週間であった（2.7.1.2.1.1.、2.7.1.2.1.2.）。

用量設定試験である第IIb/III相臨床試験（MEA112997試験）において、メポリズマブ75mg、250mg及び750mgを4週間毎に静脈内投与した結果、いずれの用量においても血中好酸球数の減少が持続した。一方、最終投与の8週間後である後観察来院では、75mg及び250mg静脈内投与（IV）群、並びにそれより程度は低かったものの、750mgIV群にお

いて血中好酸球数はベースラインに戻りつつあり（図 1.8.3-1）、75 mg 静脈内投与により血中好酸球数減少を維持するには、4 週間毎の投与が必要であることが示された。また、4 週間毎に投与したこれらのいずれの用量においても有効性が確認された。

更に、第 III 相臨床試験（MEA115588、MEA115575 及び MEA115661 試験）において、100 mg 皮下投与（SC）又は 75 mg IV を 4 週間毎の投与間隔で投与したとき、血中好酸球数の減少が持続した（2.7.3.3.2.5.）。

以上の結果から、メポリズマブの投与間隔を 4 週間毎と設定した。



Source Data: MEA112997 CSR Figure 6.23

Note: Vertical bars represent 95% CIs

Note: Time on x-axis represents weeks

Note: Where a result of zero was recorded, a small value (i.e., minimum all nonmissing results/2) was added prior to log transformation.

図 1.8.3-1 血中好酸球数（GI/L）の投与週別のベースラインに対する比の反復測定分析（MEA112997 試験、ITT 集団）

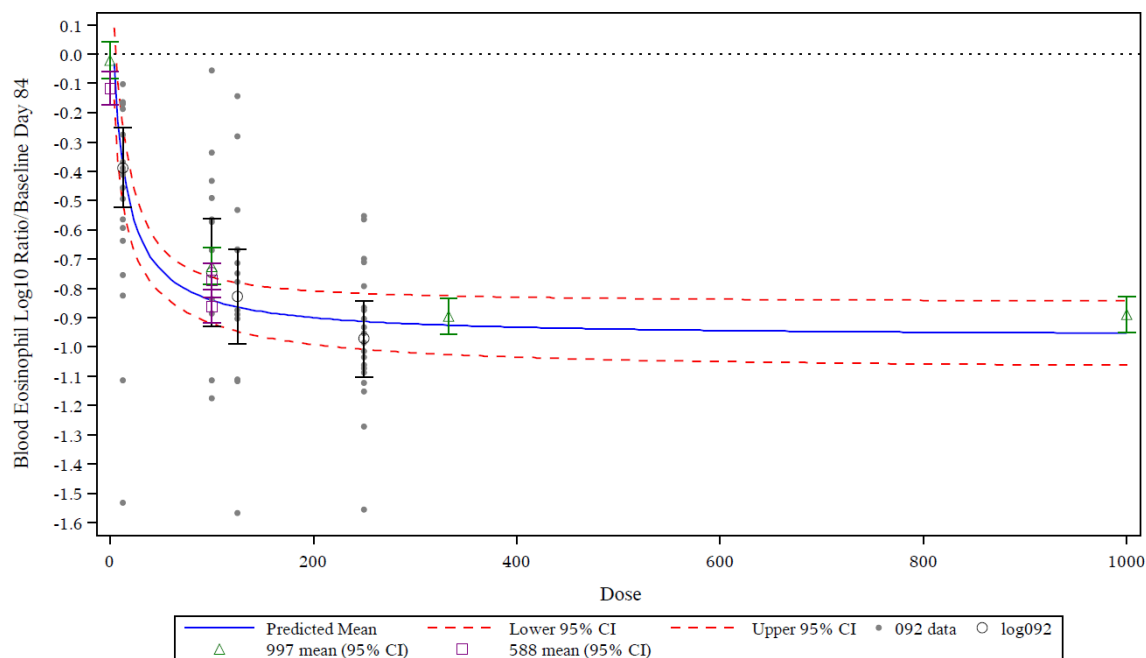
1.8.3.2.1.2. 用量

海外第 I 相臨床試験（SB-240563/018 試験）の結果より、メポリズマブ皮下投与の絶対的バイオアベイラビリティは約 75%と算出され（2.7.1.2.1.1.）、100 mg SC は 75 mg IV に相当すると考えられた。

用量設定 PK/PD 試験である MEA114092 試験において、4 週間毎のメポリズマブ 12.5～250 mg SC 及び 75 mg IV により、血中好酸球数の減少に用量反応関係が示された（図 1.8.3-2）（2.7.2.2.1.1.2.5.）。また、血中好酸球数に基づいて構築した用量反応モデルに基づく解析により、血中好酸球数減少の 90%抑制用量（ID90）は約 100 mg SC であることが示された。

MEA112997 試験で得られた静脈内投与時のデータを重ね合わせることで前述のモデルは検証され、絶対的バイオアベイラビリティ（75%）で調整後に投与経路間で PD に差がないことが示された（図 1.8.3-2）。

更に、MEA115588 試験において、メポリズマブ 75 mg IV と 100 mg SC で血中好酸球数の減少が同程度であることが示され、絶対的バイオアベイラビリティの調整後に静脈内投与及び皮下投与の PD は同様であることが確認された（図 1.8.3-2）。



Source Data: ISE Figure 3.018

Note: Geometric Mean +/- Standard Error

Note: IV dose displayed=SC dose equivalent (i.e. IV dose/0.75 based on assumed bioavailability (estimate from study 018))

Note: 'log092'=Baseline-adjusted least square mean estimate (95% CI) from 092 study.

Note: Data from MEA112997 and MEA115588 superimposed

図 1.8.3-2 血中好酸球数の上昇が認められる成人喘息患者における血中好酸球数のベースラインに対する用量反応比 (MEA114092、MEA112997 及び MEA115588 試験、ITT 集団)

重症好酸球性喘息患者を対象とした MEA112997 試験において、メポリズマブ 75 mg、250 mg、750 mg IV の 3 用量で血中好酸球数の減少に用量反応関係が認められたが、その差はわずかであった（図 1.8.3-1）。主要評価項目である臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度においては、75 mg、250 mg、750 mg IV 群いずれにおいてもプラセボ群と比較して、統計学的に有意（いずれも $p < 0.001$ ）かつ臨床的に意義のある低下（39～52%）が認められた（表 1.8.3-1）。また、検討した用量範囲（75～750 mg）においてメポリズマブの安全性プロファイルは同様であり、忍容性は良好であった。

表 1.8.3-1 臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度 (MEA112997 試験、ITT 集団)

	Placebo N=155	Mepolizumab 75 mg IV N=153	Mepolizumab 250 mg IV N=152	Mepolizumab 750 mg IV N=156
n	155	153	152	156
Exacerbation rate/year	2.40	1.24	1.46	1.15
p-value for linear test for trend ¹	<0.001			
Comparison vs. placebo				
Rate ratio (mepolizumab/placebo)	-	0.52	0.61	0.48
95% CI	-	(0.39, 0.69)	(0.46, 0.81)	(0.36, 0.64)
p-value	-	<0.001	<0.001	<0.001

Source Data: MEA112997 CSR Table 10

1. Linear test for trend tests change in exacerbation rate with increasing dose of mepolizumab, with placebo assigned as dose zero

以上の結果から、12歳以上の重症好酸球性喘息患者を対象とした第III相臨床試験 (MEA115588、MEA115575、MEA115661 及び MEA115666 試験) で用いる用法・用量として、メポリズマブ 75 mg IV 及び 100 mg SC を設定した。

有効性の結果

MEA115588 試験の結果、メポリズマブ 100 mg SC 群及び 75 mg IV 群でプラセボ群と比較して主要評価項目である臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度の 53%及び 47%の減少が認められた。これは、先行試験である MEA112997 試験においてメポリズマブ 75~750 mg を静脈内投与した際の発現頻度の 39~52%の減少と一致していた。また、MEA112997、MEA115588 及び MEA115575 試験の結果、並びに MEA112997/MEA115588 試験のメタアナリシスにおいて、下記の有効性の結果が得られた。

- MEA115588 試験において、メポリズマブ 100 mg SC 群でプラセボ群と比較して、入院又は救急外来の受診を必要とする喘息増悪の発現頻度の有意な減少 (61%、 $p=0.015$)、並びに入院を必要とする喘息増悪の発現頻度の有意な減少 (69%、 $p=0.034$) が認められた。
- MEA115588 試験において、Week 32 の気管支拡張薬投与前の 1 秒量 (FEV1) のベースラインからの変化量は、プラセボ群に対してメポリズマブ 100 mg SC 群で 98 mL 大きく、統計学的に有意な差が認められた ($p=0.028$)。
- MEA115588 試験において、メポリズマブ 100 mg SC 群でプラセボ群と比較して、Week 32 の生活の質 (QOL) を評価する呼吸器疾患に関する質問票 (SGRQ) ($p<0.001$)、ぜんそくの管理に関するアンケート (ACQ-5) ($p<0.001$)、並びに医師及び被験者による治療応答に関する総合評価 (いずれも $p<0.001$) に統計学的に有意な改善が認められた。
- MEA115588 試験において、メポリズマブ 100 mg SC 群で血中好酸球数に臨床的に意義のある持続的な減少が認められ、投与開始後の初回測定時 (Week 4) で $60/\mu\text{L}$ (平均値) に減少し、Week 32 まで持続した。これに対してプラセボ群では変化が認められなかった。

- MEA112997/MEA115588 試験のメタアナリシスにおいて、メポリズマブ 100 mg SC/75 mg IV 併合群でプラセボ群と比較して、臨床的に重要な喘息増悪の発現頻度の減少 (49%、 $p<0.001$)、入院又は救急外来の受診を必要とする喘息増悪の発現頻度の減少 (47%、 $p=0.007$) 及び入院を必要とする喘息増悪の発現頻度の減少 (50%、 $p=0.018$) が認められた。
- 重症好酸球性喘息患者を対象として経口ステロイド薬 (OCS) の減量を評価した MEA115575 試験において、プラセボ群と比較して、メポリズマブ 100 mg SC 群で喘息コントロールを維持した上での OCS の 1 日投与量のベースラインからの減量率 (主要評価項目) に統計学的に有意な差が認められた ($p=0.008$)。OCS の減量率 (中央値) はメポリズマブ群で 50%、プラセボ群で 0%であった ($p=0.007$)。OCS の 1 日投与量が 5 mg 以下に減量した被験者の割合は、メポリズマブ群では 54%、プラセボ群では 32%であった ($p=0.025$)。
- MEA112997 及び MEA115588 試験において、52 週間及び 32 週間の治療期間を通してメポリズマブの有効性が持続し、効果の減弱は認められなかった。

安全性の結果

MEA112997/MEA115588/MEA115575 試験の併合解析において、下記の安全性の結果が得られた。

- 有害事象の発現頻度はプラセボ群 (82%)、メポリズマブ 100 mg SC 群 (79%)、及び 75 mg IV 群 (83%) で同程度であった。主な有害事象は頭痛 (プラセボ群、メポリズマブ 100 mg SC 群及び 75 mg IV 群でそれぞれ 18、20 及び 23%) 及び鼻咽頭炎 (それぞれ 19、16 及び 23%) であった。主な治験薬との因果関係がある有害事象は、プラセボ群、メポリズマブ 100 mg SC 群及び 75 mg IV 群いずれにおいても、頭痛及び注射部位反応であった。
- その他の重篤な有害事象 (死亡を除く) の発現頻度は、プラセボ群 15%、メポリズマブ 100 mg SC 群 6%、及び 75 mg IV 群 10%であり、プラセボ群と比較してメポリズマブ群で低かった。また、治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象の発現頻度は低く、プラセボ群 3%、メポリズマブ 100 mg SC 群 1%、及び 75 mg IV 群 1%であった。
- メポリズマブ 100 mg SC 群及び 75 mg IV 群において、臨床検査値及び心電図に対し、メポリズマブ投与による影響は認められなかった。
- メポリズマブ群において、治験薬との因果関係があると判断されたアナフィラキシーは報告されず、メポリズマブ投与により過敏症を含む全身性反応の全般的リスクは上昇しなかった。また、局所性反応は非重篤、軽度又は中等度で、大部分の事象は数日以内に回復した。
- メポリズマブ群において、重篤な感染症及び日和見感染を含む感染症、悪性腫瘍のリスクは上昇しなかった。
- メポリズマブ群において、重篤な心血管系、血栓塞栓性及び虚血性の事象のリスクは全般的に低かった。

- メポリズマブの免疫原性は低いと考えられた。メポリズマブを1回以上投与した後の抗メポリズマブ抗体の陽性例は、メポリズマブ 100 mg SC 群において6%と低く、おおむね一過性であったことから、メポリズマブ投与後に抗メポリズマブ抗体による有害事象又はPK/PDの変化を伴う有効性減弱のリスクは低いことが示された。
- 年齢別の部分集団（12～17歳、18～64歳、65歳以上）において、12～17歳、及び65歳以上の部分集団の症例数は限定的であったが、メポリズマブ 100 mg SC 群及び75 mg IV 群における器官別大分類の有害事象の発現頻度は全被験者集団とおおむね同様であった。

長期投与時の安全性については、MEA112997/MEA115588/MEA115575 試験の併合解析、及びMEA115661 試験結果において、有害事象を発現時期別に検討した結果、長期投与により有害事象の発現頻度及び種類が増加することはなかった。

また、MEA115588 及びMEA115661 試験において、日本人集団における安全性について良好な忍容性が認められた。

12歳以上の小児における本剤の用法・用量については、一般にこれらの年齢層の患者では喘息の病態、症状及び治療法が成人とほぼ同様であり[JGL, 2012; JPGL, 2011; GINA, 2014]、体重及び身長も成人と大きく異なること[文部科学省, 2014]、並びに12歳以上の小児を含む臨床試験の結果より(2.5.4.6.2.3.)、海外と同様に成人と同じ用法・用量を投与可能であると考えられることから設定した。

以上のことから、12歳以上の重症好酸球性喘息患者に対する本剤の用法・用量は100 mg、4週間ごと、皮下投与を選択することが妥当であると考え、本剤の用法・用量を「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。」と設定した。

1.8.3.3. 用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠

本剤は実投与量に対して過量充填が行われており、1バイアルあたり有効成分としてメポリズマブ 144 mg が充填されている(2.3.P.1.2.)。本剤1バイアルに日局注射用水 1.2 mL を加えて内容物を溶解することにより、メポリズマブの濃度が 100 mg/mL に調製され、この薬液 1 mL がメポリズマブの投与量 100 mg に相当するため、その旨を記載した。

参考文献

GINA. Global Initiative for Asthma, Global Strategy for Asthma Management and Prevention Revised 2014. Available at URL (2015.04):
http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2014_Aug12.pdf. 2014:.

JGL. 喘息予防・管理ガイドライン 2012 作成委員, 喘息予防・管理ガイドライン 2012. 第1版 ed. 東京:協和企画; 2012.

JPGL. 日本小児アレルギー学会, 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2012. 第1版 ed. 東京:協和企画; 2011.

文部科学省. 平成 26 年度学校保健統計調査(確定値). Available at URL (2015.04):
http://www.mext.go.jp/component/b_menu/other/_icsFiles/afieldfile/2015/03/27/1356103_3.pdf.
2014:.

1.8.4. 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>【禁忌】（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>	<p>医薬品の一般的注意事項として記載した。</p>
<p>効能・効果に関連する使用上の注意</p> <p>(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。</p> <p>(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）。</p>	<p>(1) 本剤による治療対象を明確にするために設定した。</p> <p>(2) 臨床成績に基づき、本剤による治療効果が期待できる対象を明確にするため設定した。</p>
<p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <p>1バイアルあたり 1.2mL の日局注射用水で用時溶解して使用すること。（「適用上の注意」の項参照） 溶液 1mL がメポリズマブ（遺伝子組換え）の投与量 100mg に相当する。</p>	<p>本剤を投与する際の溶解液の使用量を明確にするため記載した。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>【使用上の注意】</p> <p>1. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 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。</p> <p>(2) 本剤は既に起きている気管支喘息の発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではないので、急性の発作に対しては使用しないこと。</p> <p>(3) 本剤の投与期間中に喘息に関連した事象及び喘息の悪化が現れることがある。本剤の投与開始後に喘息症状がコントロール不良であったり、悪化した場合には、医師の診察を受けるよう患者に指導すること。</p> <p>(4) 長期ステロイド療法を受けている患者において、本剤投与開始後にステロイド薬を急に中止しないこと。ステロイド薬の減量が必要な場合には、医師の管理下で徐々に行うこと。</p> <p>(5) 本剤はヒトインターロイキン-5 (IL-5) と結合し、IL-5 の機能を阻害することにより血中好酸球数を減少させる。好酸球は一部の寄生虫（蠕虫）感染に対する免疫応答に関与している可能性がある。既に蠕虫類に感染している患者は本剤投与の開始前に蠕虫感染を治療すること。患者が本剤投与中に感染し、抗蠕虫薬による治療が無効な場合には、本剤投与の一時中止を考慮すること。</p>	<p>(1) 本剤の使用は難治の気管支喘息患者に限られ、使用の適否を適正に判断するため、気管支喘息の治療に精通している必要性があることから記載した。</p> <p>(2) 本剤は既に発現している喘息発作や症状を速やかに軽減させる薬剤ではないため、急性の発作に対しては、本剤は使用せず適切な薬剤で治療する必要があることから設定した。</p> <p>(3) CCDS を参考に、本剤投与中に喘息症状がコントロール不良になった場合の注意について記載した。</p> <p>(4) ステロイド療法の一般的注意事項として、ステロイド薬の減量が必要な場合には、症状の悪化が生じることのないように十分な管理下で徐々に行う必要があることから記載した。</p> <p>(5) 好酸球は寄生虫感染に対する免疫応答に関与する可能性があることから、寄生虫感染している場合、本剤の有効性に影響する可能性があることから記載した。</p>

使用上の注意（案）		設定根拠																																																				
<p>2. 副作用</p> <p>重症喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（MEA115588）及び海外臨床試験（MEA115575）において、本剤を投与された263例（32週間投与された194例（日本人17例含む）、24週間投与された69例（日本人含まず））中、60例（23%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは注射部位反応21例（8%）、頭痛14例（5%）、過敏症6例（2%）であった。（承認時）</p> <p>その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>1%以上 5%未満</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明^{注)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症</td> <td></td> <td>過敏症反応（蕁麻疹、血管浮腫、発疹、気管支痙攣、低血圧）</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>感染症</td> <td></td> <td></td> <td>下気道感染症</td> <td>咽頭炎、尿路感染</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>頭痛</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td></td> <td></td> <td>鼻閉</td> <td></td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td></td> <td></td> <td>上腹部痛</td> <td></td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td></td> <td>湿疹</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>筋骨格系</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>背部痛</td> </tr> <tr> <td>全身障害</td> <td></td> <td></td> <td>発熱</td> <td></td> </tr> <tr> <td>投与部位</td> <td>注射部位反応（疼痛、紅斑、腫脹、そう痒、灼熱感）</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>注) MEA115588 試験及び MEA115575 試験の 100mg 皮下投与群で認められていない副作用については頻度不明とした。</p>			5%以上	1%以上 5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注)}	過敏症		過敏症反応（蕁麻疹、血管浮腫、発疹、気管支痙攣、低血圧）			感染症			下気道感染症	咽頭炎、尿路感染	精神神経系	頭痛				呼吸器			鼻閉		胃腸障害			上腹部痛		皮膚		湿疹			筋骨格系				背部痛	全身障害			発熱		投与部位	注射部位反応（疼痛、紅斑、腫脹、そう痒、灼熱感）				<p>本剤の国際共同第Ⅲ相試験及び海外臨床試験の結果に基づき副作用発現頻度を算出した。また、上記2試験の結果、CCDSに基づきその他の副作用を設定した。</p>		
	5%以上	1%以上 5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注)}																																																		
過敏症		過敏症反応（蕁麻疹、血管浮腫、発疹、気管支痙攣、低血圧）																																																				
感染症			下気道感染症	咽頭炎、尿路感染																																																		
精神神経系	頭痛																																																					
呼吸器			鼻閉																																																			
胃腸障害			上腹部痛																																																			
皮膚		湿疹																																																				
筋骨格系				背部痛																																																		
全身障害			発熱																																																			
投与部位	注射部位反応（疼痛、紅斑、腫脹、そう痒、灼熱感）																																																					

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>3. 高齢者への投与 高齢者では一般的に生理機能が低下しているため、慎重に投与すること。</p>	<p>高齢者への投与に際し、一般的注意事項として記載した。</p>
<p>4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔サルでメポリズマブは胎盤を通過することが報告されている。〕</p> <p>(2) 本剤の授乳中の投与に関する安全性は確立していない。授乳中の婦人に対しては、患者に対する本剤の重要性を考慮した上で授乳の中止あるいは本剤の投与を中止すること。〔サルではメポリズマブが乳汁中へわずかに移行することが報告されている。〕</p>	<p>(1)、(2) 妊婦および授乳婦に対する臨床試験成績はなく安全性は確立していないこと、ならびに非臨床試験でみられた所見に基づき設定した。</p>
<p>5. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満の小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p>	<p>12歳未満の小児に対する本剤の使用経験はなく、安全性は確立していないことから設定した。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>6. 適用上の注意</p> <p>(1) 投与経路： 本剤の投与は、上腕部、大腿部又は腹部への皮下投与のみとすること。</p> <p>(2) 調製方法： 1) 本剤の溶解には日局注射用水を使用すること。 2) 21 ゲージ注射針を装着した 2~3 mL シリンジを用いて、1 バイアルあたり注射用水を 1.2 mL 採取し、バイアル内の粉末に注入し、溶解する。溶解後の本剤濃度は 100 mg/mL である。 3) 注射用水は粉末の中心に向けて垂直に注ぐこと。溶解中はバイアルを室温に置き、粉末が溶解するまでに 15 秒おきに 10 秒間バイアルを円を描くように静かに回転させる。泡立ちや沈殿が生じるおそれがあるため、操作中に薬液を振らないこと。通常は、注射用水を加え 5 分以内に溶解するが、追加時間を要する場合もある。 4) 溶解装置を用いて本剤を溶解する場合は、450 rpm、10 分以内の攪拌、あるいは 1000 rpm、5 分以内の攪拌で溶解すること。 5) 溶解後、ただちに使用しない場合には、30℃以下で保存し、8 時間以内に使用すること。8 時間以内に使用しない場合は廃棄すること。また、凍結させないこと。</p> <p>(3) 投与时： 1) 溶解後の注射液を他の医薬品と混合しないこと。 2) 使用前に目視検査を行い、粒子状物質がなく透明であることを確認する。 3) 21~27 ゲージの注射針を装着したシリンジを用いて、投与直前に溶解した薬液を 1 mL 採取すること。泡立ちや沈殿が生じるおそれがあるため、操作中に薬液を振らないこと。</p>	<p>(1)、(2)、(3) 実施された臨床試験、CCDS を参考に本剤投与時の注意事項を記載した。</p>

1.9. 一般的名称に係る文書

1.9.1. JAN

平成26年11月26日付薬食審査発1126第1号により通知された。

JAN（日本名）：メポリズマブ（遺伝子組換え）

JAN（英名）：Mepolizumab (Genetical Recombination)

1.9.2. INN

WHO Recommended International Nonproprietary Names: List43 (WHO Drug Information, Vol.14, No.1, 2000)に mepolizumab として収載されている。

1.10. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	メポリズマブは、遺伝子組換えヒトモノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトインターロイキン-5 抗体の相補性決定部、並びにヒト IgG1 のフレームワーク部及び定常部からなる。メポリズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。メポリズマブは、449 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ1 鎖) 2 本及び 220 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量：約 149,000) である。 別名：メポリズマブ (遺伝子組換え) 及びその製剤					
構造式	アミノ酸配列及び主な糖鎖の推定構造を次頁以降に示す。					
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 100 mg を 4 週間ごとに皮下に注射する。					
劇薬等の指定						
市販名及び有効成分・分量	原体：メポリズマブ (遺伝子組換え) 製剤：ヌーカラ [®] 皮下注用 100 mg (1 バイアル中メポリズマブ (遺伝子組換え) 144 mg 含有)					
毒性	単回投与	概略の致死量 (mg/kg)	静脈内			
	サル♂		> 304			
	♀					
	反復投与	動物種	投与期間	投与経路	投与量	無毒性量 (mg/kg)
		サル	6 ヶ月 (1 ヶ月間隔、計 7 回)	静脈内	10, 100	♂ ♀ 100
		サル	6 ヶ月 (1 ヶ月間隔、計 7 回)	皮下	10	♂ ♀ 10
						≥10 : 血中好酸球数減少 (薬理作用)
						10 : 血中好酸球数減少 (薬理作用)
副作用	重症喘息患者を対象とした 2 つの国際共同第Ⅲ相臨床試験 (MEA115588 試験及び MEA115575 試験において、本剤 100mg を皮下投与された 263 例 (日本人 17 例を含む) を母集団とした。)					
	副作用 (臨床検査値異常を含む) 発現率： 100mg 皮下投与群 60/263 例 (23%)					
	副作用 (臨床検査値異常を含む) の種類： 100mg 皮下投与群					
	注射部位反応 21 例 頭痛 14 例 過敏症 6 例等					
会社	グラクソ・スミスクライン株式会社、製剤：輸入					

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

L鎖

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

H鎖

QVTILRESGPA	LVKPTQTLTL	TCTVSGFSLT	SYSVHWVRQP	PGKGLEWLGV
IWASGGTDYN	SALMSRLSIS	KDTSRNQVVL	TMTNMDPVDI	ATYYCARDPP
SSLLRLDYWG	RGTPVTVSSA	STKGPSVFPL	APSSKSTSGG	TAALGCLVKD
YFPEPVTVSW	NSGALTSVGH	TFPAVLQSSG	LYSLSSVVTV	PSSSLGTQTY
ICNVNHKPSN	TKVDKRVEPK	SCDKTHTCPP	CPAPELLGGP	SVFLFPPKPK
DTLMISRTPK	VTCVVVDVSH	EDPEVKFNWY	VDGVEVHNAK	TKPREEQYNS
TYRVVSVLTV	LHQDWLNGKE	YKCKVSNKAL	PAPIEKTISK	AKGQPREPQV
YTLPPSREEM	TKNQVSLTCL	VKGFYPSDIA	VEWESNGQPE	NNYKTTTPVL
DSDGSFFLYS	KLTVDKSRWQ	QGNVFSCSVM	HEALHNHYTQ	KSLSLSPGK

H鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H鎖 N299：糖鎖結合；H鎖 K449：部分的プロセシング
L鎖 C220-H鎖 C222, H鎖 C228-H鎖 C228, H鎖 C231-H鎖 C231：ジスルフィド結合

図 1.10-1 メポリズマブ（遺伝子組換え）のアミノ酸配列

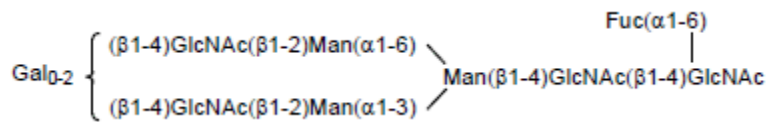


図 1.10-2 主な糖鎖の推定構造

別紙様式1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定審査資料のまとめ

一般名：	メボリズムアブ(遺伝子組換え)
販売名：	ヌーカラ皮下注用 100mg
申請者：	グラクソ・スミスクライン株式会社
効能・効果：	
用法・用量：	
生物由来原料又は材料の使用の有無	<input checked="" type="checkbox"/> 使用 <input type="checkbox"/> 不使用
指定の案*	<input type="checkbox"/> 該当せず・ <input type="checkbox"/> 生物由来製品・ <input type="checkbox"/> 特定生物由来製品
備考欄*	

* 事務局記入欄

別紙様式2

使用した生物由来原料又は材料の名称	トリプシン(ウシ、膵臓) * マスターセルバンク(以下、 MCB) (SB-MCB-ACC-454-100) 及びワーキングセルバンク(以下、 WCB) (SB-WCB-ACC-454-104) の製造で使用される培地成分である ████████ の製造工程で使用される
使用した生物由来原料又は材料の分類	<input type="checkbox"/> 人血液由来成分、 <input type="checkbox"/> 人細胞組織、 <input type="checkbox"/> 人尿由来成分、 <input type="checkbox"/> 人由来成分(血液、細胞組織又は尿を除くもの)、 <input checked="" type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input type="checkbox"/> 動物細胞組織、 <input type="checkbox"/> 動物由来成分、 <input type="checkbox"/> その他()
生物由来原料又は材料の使用目的	<input type="checkbox"/> 製剤有効成分、 <input type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input type="checkbox"/> 培地添加物、 <input type="checkbox"/> その他の製造原料又は材料()、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input checked="" type="checkbox"/> その他(変換反応)
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容	<ul style="list-style-type: none"> ● ニュージーランド産の健康なウシの膵臓抽出物に由来する ● EDQM (欧州医薬品品質理事会) より RO-CEP-2000-214-Rev 00 が発行されており、TSE 伝播リスクがないことは保証されている ● 本邦の生物由来原料基準に適合することを確認している
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	MCB、WCB 及び <i>in vitro</i> 細胞齢の上限にまで培養された細胞について、ウシ由来ウイルス否定試験及びウシポリオーマウイルス(BPyV) 試験を実施した結果、ウイルスは認められなかった。 別添 3 参照
製造工程の概要(フローチャート) (不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載)	別添 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別添 2 参照

別紙様式2

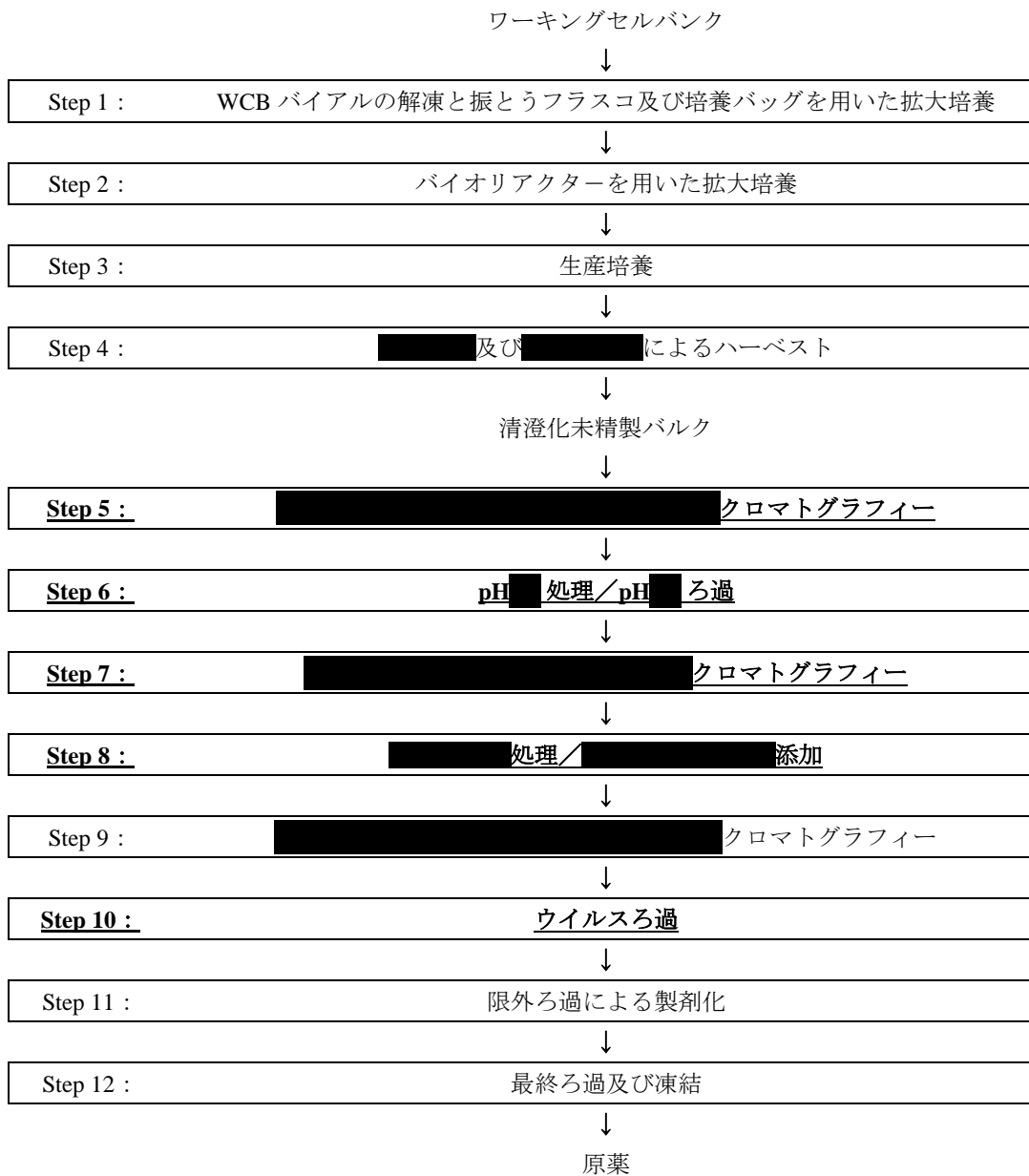
使用した生物由来原料又は材料の名称	カルボキシペプチダーゼ B(ブタ、膵臓) * MCB (SB-MCB-ACC-454-100) 及び WCB (SB-WCB-ACC-454-104) の製造で使用される培地成分である ████████ の製造工程で使用される
使用した生物由来原料又は材料の分類	<input type="checkbox"/> 人血液由来成分、 <input type="checkbox"/> 人細胞組織、 <input type="checkbox"/> 人尿由来成分、 <input type="checkbox"/> 人由来成分(血液、細胞組織又は尿を除くもの)、 <input type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input type="checkbox"/> 動物細胞組織、 <input checked="" type="checkbox"/> 動物由来成分、 <input type="checkbox"/> その他()
生物由来原料又は材料の使用目的	<input type="checkbox"/> 製剤有効成分、 <input type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input checked="" type="checkbox"/> 培地添加物、 <input type="checkbox"/> その他の製造原料又は材料()、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input checked="" type="checkbox"/> その他(変換反応)
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容	<ul style="list-style-type: none"> ● 米国農務省により健康であることが確認された米国産のブタの膵臓に由来する ● 本邦の生物由来原料基準に適合することを確認している
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	MCB、WCB 及び <i>in vitro</i> 細胞齢の上限にまで培養された細胞について、ブタパルボウイルスを含むブタ由来ウイルス否定試験を実施した結果、ウイルスは認められなかった。 別添 3 参照
製造工程の概要(フローチャート) (不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載)	別添 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別添 2 参照

別紙様式2

使用した生物由来原料又は材料の名称	チャイニーズハムスター卵巣細胞
使用した生物由来原料又は材料の分類	<input type="checkbox"/> 人血液由来成分、 <input type="checkbox"/> 人細胞組織、 <input type="checkbox"/> 人尿由来成分、 <input type="checkbox"/> 人由来成分(血液、細胞組織又は尿を除くもの)、 <input type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input checked="" type="checkbox"/> 動物細胞組織、 <input type="checkbox"/> 動物由来成分、 <input type="checkbox"/> その他()
生物由来原料又は材料の使用目的	<input type="checkbox"/> 製剤有効成分、 <input checked="" type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input type="checkbox"/> 培地添加物、 <input type="checkbox"/> その他の製造原料又は材料()、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input type="checkbox"/> その他()
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容	別添 3 参照
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	別添 3 参照
製造工程の概要(フローチャート) (不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載)	別添 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別添 2 参照

別添 1 製造工程の概要(フローチャート)

_____ : ウイルスの不活化及び除去工程



別添2 ウイルスクリアランス試験結果の概要

ウイルススクリアランス試験の結果を表 1～表 4 にまとめた。

試験で評価した工程は、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー工程、pHXXXX処理/pHXXXXろ過工程、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー工程、XXXXXX処理/XXXXXXXXXX添加工程及びXXXXXXXXXXによるウイルスろ過工程である。

選択したモデルウイルスは、異種指向性マウス白血病ウイルス (X-MuLV)、ブタパルボウイルス (PPV)、3 型レオウイルス (Reo-3)、及び仮性狂犬病ウイルス (PrV) である。

クロマトグラフィー工程に関して、未使用のカラム樹脂を用いて 2 回実施した試験に加え、使用済みカラム樹脂を用いたウイルス添加試験も実施している。

各工程の試験でにおいて最も低いウイルススクリアランス指数を、表中に太字で示し、総ウイルススクリアランス指数の計算に用いた。

表 1 X-MuLV に対するウイルススクリアランス試験の結果のまとめ

Step	X-MuLV LRV (\pm 95% Confidence)		
	Run 1	Run 2	Cycled Resin
XXXXXXXXXX Chromatography	XXXX \pm 0.04	XXXX \pm 0.07	XXXX \pm 0.16
XXXX pH Treatment	XXXX \pm 0.26	XXXX \pm 0.33	N/A
XXXXXX Chromatography	> XXXX \pm 0.17	> XXXX \pm 0.11	> XXXX \pm 0.08
XXXXXX Treatment	> XXXX \pm 0.10	> XXXX \pm 0.29	N/A
XXXXXX Filtration	> XXXX \pm 0.22	> XXXX \pm 0.28	N/A
Cumulative	> 24.58		

表 2 PPV に対するウイルスクリアランス試験の結果のまとめ

Step	PPV LRV (\pm 95% Confidence)		
	Run 1	Run 2	Cycled Resin
██████████ Chromatography	██████████ \pm 0.27	██████████ \pm 0.18	██████████ \pm 0.18
██████████ pH Treatment	N/A	N/A	N/A
██████████ Chromatography	██████████ \pm 0.07	██████████ \pm 0.10	██████████ \pm 0.12
██████████ Treatment	N/A	N/A	N/A
██████████ Filtration	██████████ \pm 0.33	> ██████████ \pm 0.16	N/A
Cumulative	> 8.95		

表 3 Reo-3 に対するウイルスクリアランス試験の結果のまとめ

Step	Reo-3 LRV (\pm 95% Confidence)		
	Run 1	Run 2	Cycled Resin
██████████ Chromatography	██████████ \pm 0.20	██████████ \pm 0.25	██████████ \pm 0.21
██████████ pH Treatment	N/A	N/A	N/A
██████████ Chromatography	> ██████████ \pm 0.12	> ██████████ \pm 0.19	> ██████████ \pm 0.09
██████████ Treatment	N/A	N/A	N/A
██████████ Filtration	> ██████████ \pm 0.08	> ██████████ \pm 0.10	N/A
Cumulative	> 13.58		

表 4 PrV に対するウイルスクリアランス試験の結果のまとめ

Step	PrV LRV (\pm 95% Confidence)		
	Run 1	Run 2	Cycled Resin
██████████ Chromatography	██████████ \pm 0.09	██████████ \pm 0.13	██████████ \pm 0.04
██████████ pH Treatment	> ██████████ \pm 0.15	> ██████████ \pm 0.21	N/A
██████████ Chromatography	> ██████████ \pm 0.10	> ██████████ \pm 0.03	██████████ \pm 0.40
██████████ Treatment	> ██████████ \pm 0.19	> ██████████ \pm 0.20	N/A
██████████ Filtration	> ██████████ \pm 0.16	> ██████████ \pm 0.21	N/A
Cumulative	> 24.47		

別添 3 宿主細胞のセルバンクに対して実施したウイルス安全性試験の概要

宿主細胞のセルバンクに対して実施したウイルス安全性試験の結果を表 5 に示す。

表 5 宿主細胞のセルバンクに対して実施したウイルス安全性試験の結果

Purpose	Test	Test Results		
		MCB SB-MCB-ACC-454-100	WCBs SB-WCB-ACC-WCB-104 SB-MCB-ACC-454-100-05	EPCB Limit of IVCA
Adventitious Viral Testing	In-Vitro Assay for Adventitious Viruses [REDACTED] and [REDACTED]	None detected	None detected	None detected
	In-Vitro Assay for Minute Virus of Mice (MVM) ([REDACTED])	None detected	None detected	None detected

Purpose	Test	Test Results		
		MCB SB-MCB-ACC- 454-100	WCBs SB-WCB-ACC-WCB- 104 SB-MCB-ACC-454- 100-05	EPCB Limit of IVCA ¹
Endogenous and Extended Adventitious Viral Testing	IN-VITRO ASSAYS FOR RETROVIRUS			
	TEM for Virus Particles ²	Type A retroviral particles detected	N/A	A-type particles and C-type retrovirus particles were detected. No other viruses or virus like particles, mycoplasma, fungi, yeasts or bacteria were observed
	Scanning Electron Microscopy for [REDACTED] and [REDACTED]	None detected	N/A	N/A Test performed as part of TEM
	Extended XC Plaque Assay	None detected	N/A	N/A
	Extended S*L- Focus Forming Assay	None detected	N/A	N/A
	Reverse Transcriptase Activity; [REDACTED] for [REDACTED]	None detected	N/A	N/A
	Reverse Transcriptase Activity Quantification [REDACTED] and [REDACTED]	N/A	N/A	None detected
	IN-VITRO ASSAYS FOR RETROVIRUS FOLLOWING CO-CULTIVATION			
	[REDACTED]	None detected	N/A	N/A
	[REDACTED]	None detected	N/A	N/A
	[REDACTED]	None detected	N/A	N/A
	[REDACTED]	None detected	N/A	N/A
	[REDACTED]	None detected	N/A	N/A
	[REDACTED]	N/A	N/A	None detected
	[REDACTED]	N/A	N/A	None detected

Purpose	Test	Test Results		
		MCB SB-MCB-ACC- 454-100	WCBs SB-WCB-ACC-WCB- 104 SB-MCB-ACC-454- 100-05	EPCB Limit of IVCA ¹
IN VIVO ADVENTITIOUS VIRUS AGENT TESTING				
	In Vivo Adventitious Viruses: adult mice, suckling mice, guinea pigs, embryonated eggs	None detected	N/A for SB-WCB-ACC-WCB-104 None detected for WCB SB-MCB-ACC-454-100-05	None detected
SPECIES-SPECIFIC VIRUS TESTING				
	Mouse Antibody Production Assay (MAP)	None detected	N/A	None detected
	Hamster Antibody Production Assay	None detected	N/A	None detected
	Assay for Bovine Adventitious Viruses (██████████)	None detected	None detected in WCB SB-WCB-ACC-454-104 ^{a,b} N/A for SB-MCB-ACC-454-100-05	None detected ^{a,c}
	Assay for Bovine Polyomavirus (BPyV)	None detected	N/A	None detected
	Assay for Porcine Parvovirus (PPV) (██████ or ██████ indicator cells)	None detected ^d	None detected ^d for WCB SB-WCB-ACC-454-104 N/A for SB-MCB-ACC-454-100-05	None detected ^e

Note:

1. S.2.3 Raw Materials contains additional description of results.
2. CHO cell lines that are used to prepare a broad range of recombinant biopharmaceuticals are known to express endogenous, non-infectious Retrovirus Like Particles (VLP) therefore detection of particles (type A and C) is not unexpected during testing.

1.12. 添付資料一覧

1.12.1. 添付資料一覧

添付資料はすべて社内資料を用いているため、著者欄は削除した。

第3部 (品質に関する文書)						
添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 /参考
3	(Nucala 100mg for s.c. Injection)Quality	1995年11月 ～継続中	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価

第4部 (非臨床試験報告書)						
添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 /参考
4.2.1.1						
SB-240563/RSD-100LD3/1	Characterization of anti IL-5 antibodies, SB 240563 and 2B6	1997年5月報告	GSK-UM (米国)	海外	社内資料	評価
SH2009/00010/00	In vitro binding properties of SB240563 to IL5 determined by BiacoreTM	2007年12月～ 2009年5月	GSK-Stevenage (英国)	海外	社内資料	評価
2014N189114_00	X-ray crystallographic studies to investigate the molecular interaction of Mepolizumab (SB240563) with IL-5 target antigen	2010年4月～ 2014年6月	GSK-Stevenage (英国)	海外	社内資料	評価
CH2005/00951/00	In vitro species specificity	1996年1月～ 2008年4月	GSK-UM (米国)	海外	社内資料	評価
SB-240563/RSD-100XMR/1	Intravenous Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study in Rabbits	1996年11月～ 1999年3月	GSK-UM (米国)	海外	社内資料	評価
CH2008/00044/00	Activity of human and monkey recombinant IL-5 on monkey and human cell proliferation	1998年2月～ 2008年12月	GSK-UM (米国)	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 /参考
SB-240563/RSD-100LKP/2	Preliminary Pharmacokinetics of a Humanized Monoclonal Antibody Directed to Interleukin-5, SB-240563, in Female Cynomolgus Monkeys Following a Bolus Intravenous Dose of 1 mg/kg	1996年8月～ 1997年6月 (1997年11月改訂)	GSK-UM (米国)	海外	社内資料	評価
SB-240563/RSD-100ZHH/1	Subcutaneous Pharmacology, Irritancy and Antigenicity Study in Female Cynomolgus Monkeys	1998年11月～ 1999年6月	GSK-UM (米国)	海外	社内資料	評価
SB-240563/RSD-100KN9/1	Repeat Dose Intravenous Toxicity and Pharmacology Study in Cynomolgus Monkeys	1996年7月～ 1997年6月	GSK-UM (米国)	海外	社内資料	評価
SB-240563/RSD-100X0L/2	6 Month Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys	1997年3月～ 1999年4月 (2008年3月改訂)	GSK-UM (米国)	海外	社内資料	評価
SB-240563/RSD-1013L8/1	An efficacy study in a model of asthma in cynomolgus monkeys	1999年7月報告	██████ (米国)	海外	社内資料	評価
CD2005/00631/00	A study to evaluate the efficacy of a test article in a model of asthma in cynomolgus monkeys	2008年6月報告	██████████ (米国)	海外	社内資料	評価
CH2005/00956/00	The effect on antigen-induced airway eosinophilia in guinea pigs by 2B6 monoclonal antibody directed at interleukin-5	1994年4月～ 2008年5月	GSK-UM (米国)	海外	社内資料	評価
SB-240563/RSD-100MZF/2	Intravenous Dose Study to Assess Pharmacokinetics, Pharmacology and Antigenicity in Female CD-1 Mice	1997年3月～ 1997年12月 (2009年3月改訂)	GSK-UM (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.1.3						
SB-240563/RSD-100SHZ/1	General pharmacological study in cynomolgus monkeys	1997年10月～ 1998年9月	GSK-UM (米国)	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 /参考
4.2.2.1						
SB-240563/RSD-1005M6/1	Development of an electrochemiluminescent (ECL) immunoassay for SB-240563 in monkey plasma	1996年5月～ 1996年7月	GSK-UM (米国)	海外	社内資料	評価
SB-240563/RSD-100KFN/1	Determination of SB-240563 in Monkey Plasma by Electrochemiluminescent Immunoassay	1997年1月～ 1997年6月	GSK-UM (米国)	海外	社内資料	評価
SB-240563/RSD-1017X9/1	Determination of SB-240563 in Monkey Plasma by Time-Resolved Fluorescent Immunoassay	2000年3月～ 2000年5月	GSK-UM (米国)	海外	社内資料	評価
SB-240563/RSD-100M84/1	Determination of SB-240563 in Monkey Bronchoalveolar Lavage Fluid by Electrochemiluminescent Immunoassay	1997年7月	GSK-UM (米国)	海外	社内資料	評価
CD2006/01098/00	Validation of a Second Generation Method to Quantitate Antibodies Against SB240563 in Serum and Plasma of Cynomolgus Monkeys	2006年6月～ 2007年1月	GSK-UM (米国)	海外	社内資料	参考
4.2.2.2						
SB-240563/RSD-100LKP/2	Preliminary Pharmacokinetics of a Humanized Monoclonal Antibody Directed to Interleukin-5, SB-240563, in Female Cynomolgus Monkeys Following a Bolus Intravenous Dose of 1 mg/kg	1996年8月～ 1997年6月 (1997年11月改訂)	GSK-UM (米国)	海外	社内資料	評価
SB-240563/RSD-100F0G/1	Single Intravenous Dose Toxicity Study in Monkeys	1996年4月～ 1996年12月	GSK-UM (米国)	海外	社内資料	評価
SB-240563/RSD-100X0L/2	6 Month Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys	1997年3月～ 1999年4月 (2008年3月改訂)	GSK-UM (米国)	海外	社内資料	評価
CD2006/00674/00	Pharmacokinetic Comparability Assessment of Two Commercial Scale Lots of SB-240563 with Different Non-Glycosylated Heavy Chain Content Following Intravenous Bolus Administration (10 mg/kg) to Cynomolgus Monkeys	2006年3月～ 2006年10月	GSK-UM (米国)	海外	社内資料	参考

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 /参考
CD2003/01020/00	Intravenous Study for Effects on Pre- and Postnatal Development in Cynomolgus Monkeys	1998年11月～ 2003年9月	██████ (ドイツ)	海外	社内試料	評価
SB-240563/RSD-100KN9/1	Repeat Dose Intravenous Toxicity and Pharmacology Study in Cynomolgus Monkeys	1996年7月～ 1997年6月	GSK-UM (米国)	海外	社内資料	参考
SB-240563/RSD-100ZHH/1	Subcutaneous Pharmacology, Irritancy and Antigenicity Study in Female Cynomolgus Monkeys	1998年11月～ 1999年6月	GSK-UM (米国)	海外	社内資料	参考
4.2.2.3						
SB-240563/RSD-100X0L/2	6 Month Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys	1997年3月～ 1999年4月 (2008年3月改訂)	GSK-UM (米国)	海外	社内資料	評価
CD2003/01020/00	Intravenous Study for Effects on Pre- and Postnatal Development in Cynomolgus Monkeys	1998年11月～ 2003年9月	██████ (ドイツ)	海外	社内資料	評価
4.2.2.4						
2011N121217_00	An In Vitro Evaluation of the Effect of Mepolizumab (SB-240563) and Cytokines IL-5 and IL-6 on the mRNA Levels of Cytochrome P450 3A4 in Cultured Human Hepatocytes	2010年12月～ 2011年8月	GSK-Ware (英国)	海外	社内資料	評価
4.2.2.5						
CD2003/01020/00	Intravenous Study for Effects on Pre- and Postnatal Development in Cynomolgus Monkeys	1998年11月～ 2003年9月	██████ (ドイツ)	海外	社内資料	評価
4.2.3.1						
SB-240563/RSD-100FOG/1	Single Intravenous Dose Toxicity Study in Monkeys	1996年4月～ 1996年12月	GSK-UM (米国)	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 /参考
4.2.3.2						
SB-240563/RSD-100KN9/1	Repeat Dose Intravenous Toxicity and Pharmacology Study in Cynomolgus Monkeys	1996年7月～ 1997年6月	GSK-UM (米国)	海外	社内資料	評価
SB-240563/RSD-100X0L/2	6 Month Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys	1997年3月～ 1999年4月 (2008年3月改訂)	GSK-UM (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.1						
SB-240563/RSD-100P8V/1	Intravenous Study of Male and Female Fertility, Early Embryonic and Embryo-Fetal Development in CD-1 Mice	1997年4月～ 1997年12月	GSK-UM (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.3						
CD2003/01020/00	Intravenous Study for Effects on Pre- and Postnatal Development in Cynomolgus Monkeys	1998年11月～ 2003年9月	██████ (ドイツ)	海外	社内資料	評価
4.2.3.6						
SB-240563/RSD-100ZHH/1	Subcutaneous Pharmacology, Irritancy and Antigenicity Study in Female Cynomolgus Monkeys	1998年11月～ 1999年6月	GSK-UM (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.1						
SB-240563/RSD-100MZP/2	Intravenous Dose Study to Assess Pharmacokinetics, Pharmacology and Antigenicity in Female CD-1 Mice	1997年3月～ 1997年12月 (2009年3月改訂)	GSK-UM (米国)	海外	社内資料	参考
SB-240563/RSD-100XMR/1	Intravenous Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study in Rabbits	1996年11月～ 1999年3月	GSK-UM (米国)	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.2						
CD2005/01090/00	Effect on Host Defense against Mesocostoides corti Infection in Mice	1998年10月～ 2008年7月	██████ (英国)	海外	社内資料	参考

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 /参考
4.2.3.7.7						
SB-240563/RSD-100KGT/1	Immunocytochemical Analysis of Binding to Normal Human Tissues	1996年7月～ 1997年2月	■ (米国)	海外	社内資料	評価
SB-240563/RSD-100DBX/2	Immunolocalization of Interleukin-5 in Drosophila cells	1996年1月～ 1997年12月	GSK-UM (米国)	海外	社内資料	参考
SB-240563/RSD-100PLM/1	Subcutaneous Tolerability and Pharmacokinetic Study in Female Monkeys with the Medi-Jector Choice Needle-Free Injector	1997年5月～ 1998年1月	GSK-UM (米国)	海外	社内資料	参考
SB-240563/RSD-100TV7/1	Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Subcutaneous Study in Male Monkeys with the Medi-Jector Choice™ Needle-Free Injector	1997年10月～ 1998年7月	GSK-UM (米国)	海外	社内資料	参考
CD2008/00299/00	PHARMACOKINETICS OF HUMANIZED Mab (SB-240563, anti-IL5) IN CYNOMOLGUS MONKEYS FOLLOWING A SINGLE INHALATION EXPOSURE	1997年8月～ 1998年5月	■ (米国)	海外	社内資料	参考

第5部 (臨床試験報告書)						
添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 /参考
5.3.1.1						
SB-240563/018	An open, randomised, parallel group study to assess the bioavailability following administration at 3 subcutaneous sites and 1 intramuscular site relative to intravenous administration of single 250 mg doses of SB-240563 to healthy volunteers	2001年2月～ 2001年6月	SmithKline Beecham	海外	社内資料	評価
5.3.1.4						
SB-240563/RSD-100HMG/1	Determination of SB-240563 in Human Plasma by Electrochemiluminescent Immunoassay	1996年10月～ 1996年12月	SmithKline Beecham (UM)	海外	社内資料	評価
SB-240563/RSD-100Z8D/1	Determination of SB-240563 in Human Plasma by Time-Resolved Fluorescent Immunoassay	1998年11月～ 1999年11月	SmithKline Beecham (UM)	海外	社内資料	評価
2010N107803_00	The Validation of a Method for the Determination of SB240563 in Human Plasma (range 50.0 - 2500.0ng/mL) using a Chemiluminescent Immunoassay	2010年9月～ 2010年10月	GSK (UM)	海外	社内資料	評価
2011N113224_02	Validation of an ELISA Method for the Quantification of SB-240563 in Heparin Human Plasma (Assay Range 50 – 5000 ng/mL)	2011年1月～ 2012年3月	██████████ (米国)	海外	社内資料	評価
2012N133378_02	Validation of an ELISA Method for the Quantification of SB-240563 in Heparin Human Plasma (Assay Range 50 – 5000 ng/mL)	2011年1月～ 2014年9月	██████████ (米国)	海外	社内資料	評価
2014N193972_01	VALIDATION REPORT - QUANTIFICATION OF FREE INTERLEUKIN 5 IN HUMAN SERUM BY MSD IMMUNOASSAY	2011年11月	GSK (UM)	海外	社内資料	参考
2014N193973_01	VALIDATION REPORT - QUANTIFICATION OF TOTAL INTERLEUKIN 5 IN HUMAN SERUM BY MSD IMMUNOASSAY	2011年11月	GSK (UM)	海外	社内資料	参考

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 /参考
5.3.2.2						
2011N121217_00	An In Vitro Evaluation of the Effect of Mepolizumab (SB-240563) and Cytokines IL-5 and IL-6 on the mRNA Levels of Cytochrome P450 3A4 in Cultured Human Hepatocytes	2010年12月～ 2011年8月	GSK (Ware)	海外	社内資料	評価
5.3.3.2						
SB-240563/001	A double blind, placebo controlled, dose rising study to assess safety, pharmacokinetics and effect on the early and late phase response to allergen challenge of SB-240563 in male patients with mild asthma	1997年5月 ～1998年4月	SmithKline Beecham	海外	社内資料	参考
SB-240563/035	A double blind, placebo controlled, dose rising study to assess safety and pharmacokinetics of SB-240563 in male patients with mild asthma	1997年7月～ 1998年1月	SmithKline Beecham	海外	社内資料	参考
SB-240563/017	A double-blind, placebo controlled, parallel group study to assess tolerability and pharmacokinetics of three 250 mg subcutaneous doses of SB-240563 in male and female patients with asthma	1999年5月～ 2000年1月	SmithKline Beecham	海外	社内資料	参考
5.3.3.5						
RM2007/00874/00	A Population Analysis of Intravenous Mepolizumab Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Using Pooled Data	2008年8月報告	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
2014N210473_00	Population pharmacokinetics of mepolizumab in paediatric eosinophilic esophagitis patients	2014年9月報告	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
5.3.4.1						
MEA115705	A single blind, placebo controlled, parallel group, single ascending intravenous dose study to assess safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of SB-240563 (mepolizumab) in healthy Japanese male subjects.	2011年8月～ 2012年4月	グラクソ・スミスクライン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.4.2						
MEA114092	A multicenter, open-label, dose ranging study to determine the pharmacokinetics and pharmacodynamics of mepolizumab administered intravenously or subcutaneously to adult asthmatic subjects with elevated blood eosinophil levels.	2011年2月～ 2012年3月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 /参考
SB-240563/036	A Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Assess the Effect of 750 mg SB-240563 (Anti-IL-5) on Clinical Features, Cutaneous Late-Phase Reactions and Bronchial, Nasal, Skin, Bone Marrow and Blood Eosinophils in Male and Female Patients with Atopic Asthma	2000年1月～ 2001年8月	SmithKline Beecham	海外	社内資料	参考
MEE103219	A randomized, double-blind, parallel group clinical trial to assess safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of intravenous mepolizumab (SB-240563) (0.55mg/kg, 2.5mg/kg or 10mg/kg) in pediatric subjects with eosinophilic esophagitis, aged 2 to 17 years (Study MEE103219)	2006年9月11日～ 2008年11月25日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
5.3.5.1						
MEA112997	A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, dose ranging study to determine the effect of mepolizumab on exacerbation rates in subjects with severe uncontrolled refractory asthma.	2009年11月9日～ 2011年12月5日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
MEA115588	MEA115588 A randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre study of the efficacy and safety of mepolizumab adjunctive therapy in subjects with severe uncontrolled refractory asthma	2012年10月8日～ 2014年1月18日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
MEA115575	MEA115575: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multicenter Study of Mepolizumab Adjunctive Therapy to Reduce Steroid Use in Subjects with Severe Refractory Asthma	2012年10月29日～ 2013年12月12日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
5.3.5.2						
MEA115661	MEA115661: A multi-centre, open-label, long-term safety study of mepolizumab in asthmatic subjects who participated in the MEA115588 or MEA115575 trials (Interim Report)	2013年5月27日～ ■■年■月■日 (データカットオフ日)	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
MEA115661	MEA115661: A multi-centre, open-label, long-term safety study of mepolizumab in asthmatic subjects who participated in the MEA115588 or MEA115575 trials (Final Report)	2013年5月27日～ 2015年3月13日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 /参考
MEA115666	MEA115666: A multi-centre, open-label, long term safety study of mepolizumab in asthmatic subjects who participated in the MEA112997 trial (Interim Report)	2012年9月28日～ ■■■年■月■日 (データカットオフ日)	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
5.3.5.3						
-	Integrated Summary of Efficacy	-	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
-	Integrated Summary of Safety for Mepolizumab (Severe Eosinophilic Asthma Indication)	-	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
-	ESA output	-	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
5.3.5.4						
ZM2008/00095/00	A cross study analysis of the effect of mepolizumab on the electrocardiogram:QTc assessment	2008年8月報告	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
2014N216074_00	Integrated Summary of Immunogenicity for Mepolizumab	2014年10月報告	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
2014N214861_01	A Meta-Analysis of Mepolizumab Weight-Based Dose Response for Exacerbations in Patients with Severe Eosinophilic Asthma	2015年3月報告	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
MEA114092	MEA114092-Supplemental-Figure	2014年11月報告	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
SB-240563/006	A Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Intravenous SB 240563 (250 mg and 750 mg) in Patients with Asthma	1999年2月16日～ 1999年10月5日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 /参考
MHE100185	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Phase III Study to Evaluate Corticosteroid-reduction and -sparing Effects of Mepolizumab 750mg Intravenously in Subjects with Hypereosinophilic Syndrome (HES), and to Evaluate the Efficacy and Safety of Mepolizumab in Controlling the Clinical Signs and Symptoms of HES over Nine Months	2004年3月23日～ 2006年3月1日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
MHE100901	An Open-label Extension Study to Study MHE100185, to Evaluate Long-term Safety, Efficacy and Optimal Dosing Frequency of 750 mg Intravenous Mepolizumab in Subjects with Hypereosinophilic Syndrome	2004年9月30日～ 2010年9月29日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
MHE104317	A Compassionate Use Open-Label Study of Anti IL-5 (Mepolizumab) Treatment in Patients with Hypereosinophilic Syndrome	<p>【Initial CU Program】 2001年4月～2003年4月</p> <p>【Current CU Program(データベース入力あり)】 2005年9月～ 年 月 日(データ カットオフ日)</p> <p>【Current CU Program(データベース入力なし)】 2005年4月～ 年 月 日(データ カットオフ日)</p>	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
MEE103226	A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single-Center Study to Provide a Preliminary Evaluation of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Tolerability of Intravenous Anti-Human Interleukin-5 (mepolizumab) in the treatment of Eosinophilic Esophagitis in Adults	2005年12月13日～ 2007年3月27日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 /参考
MEE103219	A randomized, double-blind, parallel group clinical trial to assess safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of intravenous mepolizumab (SB-240563) (0.55mg/kg, 2.5mg/kg or 10mg/kg) in pediatric subjects with eosinophilic esophagitis, aged 2 to 17 years (Study MEE103219)	2006年9月11日～ 2008年11月25日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
SB-240563/045	Preliminary Evaluation of the Effectiveness of 2 x 750 mg doses of SB-240563 (Mepolizumab) in the treatment of Atopic Dermatitis	2002年2月18日～ 2002年7月19日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考

1.12.2. 提出すべき資料がない項目一覧

第4部のうち、以下の項目

- 4.2.1.2 副次的薬理試験
- 4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験
- 4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用
- 4.2.2.7 その他の薬物動態試験
- 4.2.3.3 遺伝毒性試験
- 4.2.3.4 がん原性試験
- 4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験
- 4.2.3.5.4 新生児を用いた試験
- 4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験
- 4.2.3.7.4 依存性試験
- 4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験
- 4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

第5部のうち、以下の項目

- 5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
- 5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書
- 5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書
- 5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書
- 5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
- 5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書
- 5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書
- 5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書