ヌーカラ皮下注用100mg

製造販売承認申請書添付資料

第２部（モジュール２）CTDの概要（サマリー）

2.2.　緒言

グラクソ・スミスクライン株式会社

Apr 15 2015 16:33:17

2.2.　緒言

今般、グラクソ・スミスクライン株式会社は、12 歳以上の重症好酸球性喘息患者に対するメポリズマブ（遺伝子組換え）（以下、メポリズマブ）の標準治療への上乗せ治療の承認申請を行う。

重症好酸球性喘息は 1）血中好酸球数の閾値設定、2）喘息増悪の既往、3）国内外ガイドライン（喘息予防・管理ガイドライン（以下、JGL）2012 及び Global Initiative for Asthma 2014（以下、GINA））において推奨されている高用量吸入ステロイド薬（以下、ICS）及び追加治療による治療歴、の 3 つにより特長づけることができる。

メポリズマブは好酸球性炎症に関与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ヒト化モノクローナル抗体（IgG1、κ）である。

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[Cohn, 2004]。重症喘息患者を対象とした研究では、ステロイド薬による治療を受けても好酸球性気道炎症が持続する患者が半数を超えることが示されている[Wenzel, 2005; ENFUMOSA, 2003]。臨床試験においては、標準治療を受けている重症好酸球性喘息の患者にメポリズマブを投与したところ、血中好酸球数減少、喘息増悪減少、QOL 改善、肺機能改善及び喘息コントロール改善が確認された。また、別の臨床試験では、重症好酸球性喘息で経口ステロイド薬（以下、OCS）を使用している患者の OCS の減量効果と喘息コントロールの改善が確認された。

喘息治療のゴールは、喘息コントロールを維持し、将来の喘息増悪のリスクを減少し、全身性ステロイド薬を減量することである[JGL, 2012; GINA, 2014]。

重症喘息患者は、ICS と β 刺激薬及びロイコトリエン受容体拮抗薬の併用に加えて、OCS 又はオマリズマブ（通年性吸収抗原に対して陽性であることに加え、IgE 濃度が一定範囲内にある場合に適用される。）による治療がガイドラインで推奨されている。しかし、OCS の定期的使用は短期的及び長期的使用に伴う副作用につながるため、ガイドラインでは OCS の離脱又は必要最小量を維持することを推奨している。コントロール不良の重症喘息患者は、喘息患者集団全体の 5%に満たないとされているものの予後は不良であり、その医療費は喘息関連医療費全体の 50%を占めるとされている[Barnes, 1996; Polosa, 2008; Cisternas, 2003]。

OCS の高用量又は長期使用による副作用や、メポリズマブの対象患者のうちオマリズマブも対象となる患者が限定的であることから、重症好酸球性喘息における喘息増悪頻度及び OCS への依存を低減するための治療選択肢は非常に限られており、この少数の喘息患者集団に対するアンメット・メディカル・ニーズは依然として高い。

メポリズマブは、用時溶解して使用する皮下投与用の凍結乾燥注射剤である。静脈内投与においても有効性及び忍容性が認められており、開発当初の試験では静脈内投与を使用していた。しかしながら、患者及び医療従事者の負担軽減を図る目的で皮下投与の開発を進める

こととし、開発後期は 75 mg 静脈内投与と同等である 100 mg 皮下投与に変更し、推奨用法・用量は「1 回 100 mg を 4 週間ごとに皮下に注射する。」とした。

海外においては、第 IIa 相試験である MEA114092 試験では、皮下投与 12.5 mg、125 mg、250 mg により血中好酸球数減少の用量反応性が認められ、また皮下投与 100 mg の絶対的バイオアベイラビリティは約 75%で 75 mg 静脈内投与に相当することが示された。

第 IIb/III 相試験である MEA112997 試験では、75 mg、250 mg、750 mg の静脈内投与のいずれの用量でも喘息増悪の減少が同程度であり、安全性プロファイルが同様であることが確認されたことから、メポリズマブの静脈内投与 75 mg 投与で以後の開発を進めることとした。メポリズマブ 75 mg 静脈内投与において、喘息増悪の減少が認められ、投与期間を通して血中好酸球数の減少が認められ、その後維持された。第 III 相試験である MEA115588 試験では、メポリズマブ 75 mg 静脈内投与及びメポリズマブ 100 mg 皮下投与で同等の有効性と安全性が確認された。MEA115575 試験ではメポリズマブ 100 mg 皮下投与において OCS 減量効果が確認された。更に第 III 相試験である MEA115661 試験及び MEA115666 試験において 100 mg 皮下投与の長期の安全性及び有効性が確認された。

国内開発においては、日本人健康被験者を対象とした第 I 相試験 MEA115705 試験を実施し、日本人における安全性を検討するとともに、外国人と日本人での PK 及び PD の人種差について評価した。その結果、日本人健康被験者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曝露量に明らかな民族差はみられなかった。12 歳以上の重症好酸球性喘息を対象とした第 III 相試験（MEA115588）及びそのオープンラベル延長投与試験である MEA115661 試験に日本から参加し、有効性、安全性、PK 及び 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、メポリズマブ 100 mg 皮下投与及び 75 mg 静脈内投与において日本人と全被験者集団の間で有効性及び安全性に一貫性が認められ、PK 及び PD においても臨床的に意義のある差はないと考えられた。これらのことから、重症好酸球性喘息患者を対象とした本申請の海外における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た。

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。

メポリズマブは、2014 年 11 月に米国では 12 歳以上の重症好酸球性喘息患者を対象として承認申請し、2015 年 11 月に承認、販売されている。欧州では 18 歳以上の重症好酸球性喘息患者を対象として承認申請し、2015 年 12 月に承認され、2016 年 2 月に販売が予定されている。

参考文献

Barnes PJ, Jonsson B, Klim JB. The costs of asthma. *Eur Respir J*. 1996;9:636-42.

Cisternas MG, Blanc PD, Yen IH, et al. A comprehensive study of the direct and indirect costs of adult asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(6):1212-18.

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

European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma (ENFUMOSA). The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma, *Eur Respir J*. 2003. 22:470-77.

GINA. Global Initiative for Asthma, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2014: *Available at URL (2015.03): http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2014_Aug12.pdf.*

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. Available on Request

Polosa R, Morjaria J. Immunomodulatory and biologic therapies for severe refractory asthma. *Respir Med*. 2008;102:1499-1510.

Wenzel S. Severe asthma in adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:149-160.