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の制御に関わ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（IgG1、kappa、mAb）である。好酸球増多が病態形成に重要な役割を果たす患者においては、メポリズマブ投与に伴い持続的な好酸球数の減少がみられ、随伴する臨床症状が改善することが報告されている[Haldar,2009; Pavord, 2012; Stein, 2006; Rothenberg, 2008; Nair, 2009]。

メポリズマブは、米国において 2015 年 11 月に好酸球性フェノタイプを有する重症喘息に対する追加治療薬として最初に承認され、その後欧州及び世界各国においても承認されている。本邦においては 2016 年 3 月 28 日に 12 歳以上の小児及び成人を対象に「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）」の適応で承認されている。

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis：以下、EGPA）発症機序の中心的な役割を果たしているのは好酸球増多である。メポリズマブは、好酸球の分化、生存及び活性化に関与する主要なサイトカインである IL-5 に高い特異性及び親和性で結合する抗 IL-5 抗体であり、IL-5 を中和することで、血中及び組織中の好酸球数を減少させる。EGPA の病変組織では好酸球の集積がみられ、活性化された好酸球から分泌される顆粒蛋白質が組織障害に関与すると考えられており[Vaglio, 2013]、EGPA の病態形成において好酸球の増多が重要な役割を果たすことが示唆されていることから[Schnabel, 1999]、EGPA 治療の選択肢となると考えられた。このコンセプトは、EGPA を対象としたメポリズマブの医師主導のオープンラベル試験 2 試験において確認され、EGPA 患者にメポリズマブを投与することで、臨床的に安定した状態を維持しながらステロイド薬を安全に減量できること[Kim, 2010]及び寛解を導入できること[Moosig, 2011]が示された。

なお、EGPA の呼称は、2012 年 Chapel Hill Consensus Conference において従前の Churg Strauss 症候群から変更された。

以上、IL-5 を中和するメポリズマブの作用機序により好酸球数が減少することから、既存治療を受けているにもかかわらず好酸球の増多が認められる EGPA 患者に対してはメポリズマブによる治療を追加することで臨床的ベネフィットがもたらされると考え、本効能・効果の開発に着手した。

本邦において、メポリズマブは EGPA（指定時の効能・効果はチャーグ・ストラウス症候群）に対し、2013 年 9 月 13 日付で希少疾病用医薬品に指定［指定番号（25 薬）第 313 号］されている。同様に、米国では 2011 年 7 月、及び欧州においては 2012 年 3 月に希少疾病用医薬品に指定されている。

メポリズマブは、米国では 2017 年 6 月に sBLA 申請され、2017 年 12 月に以下の効能・効果で承認されている（2018 年 4 月現在）。

米国	Nucala (mepolizumab) is indicated for the treatment of adult patients with EGPA. 300 mg as 3 separate 100 mg injections administered subcutaneously once every 4 weeks.

今般、グラクソ・スミスクライン株式会社（以下、GSK）は、メポリズマブの効能・効果追加及び用法・用量追加に関して表 1.5.1-1 に示したとおり製造販売承認事項一部変更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）	既存治療で効果不十分な好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 効能・効果に関連する使用上の注意 過去の治療において、全身性ステロイド薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に、本剤を上乗せして投与を開始すること。
用法・用量（案）	通常、成人にはメポリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 300 mg を 4 週間ごとに皮下に注射する。

1.5.2.　　開発計画

GSK は、これまでに独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）とメポリズマブの EGPA の効能・効果の開発に係る相談を行った。その概略を以下に記載する。

医薬品[redacted]相談（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日・[redacted]）

- （[redacted]）[redacted]であることを踏まえると、[redacted]は受け入れ可能と考えるが、[redacted]については、[redacted]と考える。
- （[redacted]）[redacted]は受け入れ可能と考えるが、下記に留意すること。

  （[redacted]について）[redacted]について、[redacted]とすることは受け入れ可能と考える。ただし、[redacted]を踏まえると、[redacted]、[redacted]と考えることから、[redacted]、[redacted]、[redacted]は困難と考える。

- （[redacted]）[redacted]ことから[redacted]は理解するが、[redacted]と考える。

医薬品[redacted]相談（[redacted]年[redacted]月[redacted]日・[redacted]）

- [redacted]、[redacted]に該当する。

[redacted]相談（[redacted]年[redacted]月[redacted]日・[redacted]、[redacted]年[redacted]月[redacted]日・[redacted]、[redacted]年[redacted]月[redacted]日・[redacted]）

- [redacted]における[redacted]に関して、[redacted]について相談し、助言を得た。

GSK は上述の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 1.5.2-2 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	
EGPA の定義及び治療	2.5.1.1	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症
	2.5.1.2	EGPA の診断基準
	2.5.1.3	現行の治療及びアンメット・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	臨床開発計画
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
非臨床試験成績（薬理、毒性）	2.4 2.4.2 2.4.4	非臨床試験の概括評価 薬理試験 毒性試験

試験項目		国内	海外	[redacted]
薬理	効力を裏付ける試験		○	
	副次的薬理試験		○	

図 1.5.2-1　　開発の経緯図: 非臨床試験

試験項目		国内	海外	[redacted]
試験番号	主な検討内容			
MEA115921	有効性/安全性 (EGPA)	○	○	
MEA116841	長期安全性(継続投与試験 MEA115921)(EGPA)	○	○	
201607	コンパッショネートユース (継続投与試験 MEA115921)(EGPA)		○	
MHE104317	コンパッショネートユース (HES**)		○	
MHE112562 /112000	コンパッショネートユース (HES**)		○	
MEA115666	長期安全性(喘息)		○	

*　データカットオフ時期
** Hypereosinophilic Syndrome / 好酸球増多症候群

図 1.5.2-2　　開発の経緯図: 臨床試験

Apr 04 2018 10:13:36

1.5.3. 申請効能以外での開発状況（[redacted]年[redacted]月現在）

本邦では、EGPA 以外に慢性閉塞性肺疾患及び 12 歳未満の小児重症喘息を対象とした開発を実施中である。

1.5.4. 参考文献

Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. N Engl J Med. 2009 Mar;360(10):973-84.

Kim S, Marigowda G, Oren E, et al. Mepolizumab as a steroid-sparing treatment option in patients with Churg-Strauss syndrome. J Allergy Clin Immunol. 2010 Jun;125(6):1336-43.

Moosig F, Gross WL, Herrmann K, et al. Targeting interleukin-5 in refractory and relapsing Churg-Strauss syndrome. Ann Intern Med. 2011 Sep 6;155(5):341-3.

Nair P, Pizzichini MMM, Kjarsgaard M, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. N Engl J Med. 2009 Mar;360(10):985-93.

Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2012 Aug;380(9842):651-9.

Rothenberg ME, Klion AD, Roufosse FE, et al. Treatment of patients with hypereosinophilic syndrome with mepolizumab. N Engl J Med. 2008 Mar;358(12):1215-28.

Schnabel A, Csernok E, Braun J, et al. Inflammatory cells and cellular activation in the lower respiratory tract in Churg-Strauss syndrome. Thorax. 1999 Sep;54(9):771-8.

Stein ML, Collins MH, Villanueva JM, et al. Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy for eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol. 2006 Dec;118(6):1312-9.

Vaglio A, Buzio C, Zwerina J. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): state of the art. Allergy. 2013 Mar;68(3):261-73.

1.6. 外国における使用状況等に関する資料

本剤は、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis：以下、EGPA）の治療薬として、米国においては成人患者を対象として 2017 年 6 月に sBLA 申請され、2017 年 12 月に以下の効能・効果で承認されている（2018 年 4 月現在）。

米国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）及び米国添付文書の原文をそれぞれ 1.6.1 及び 1.6.2 に示す。

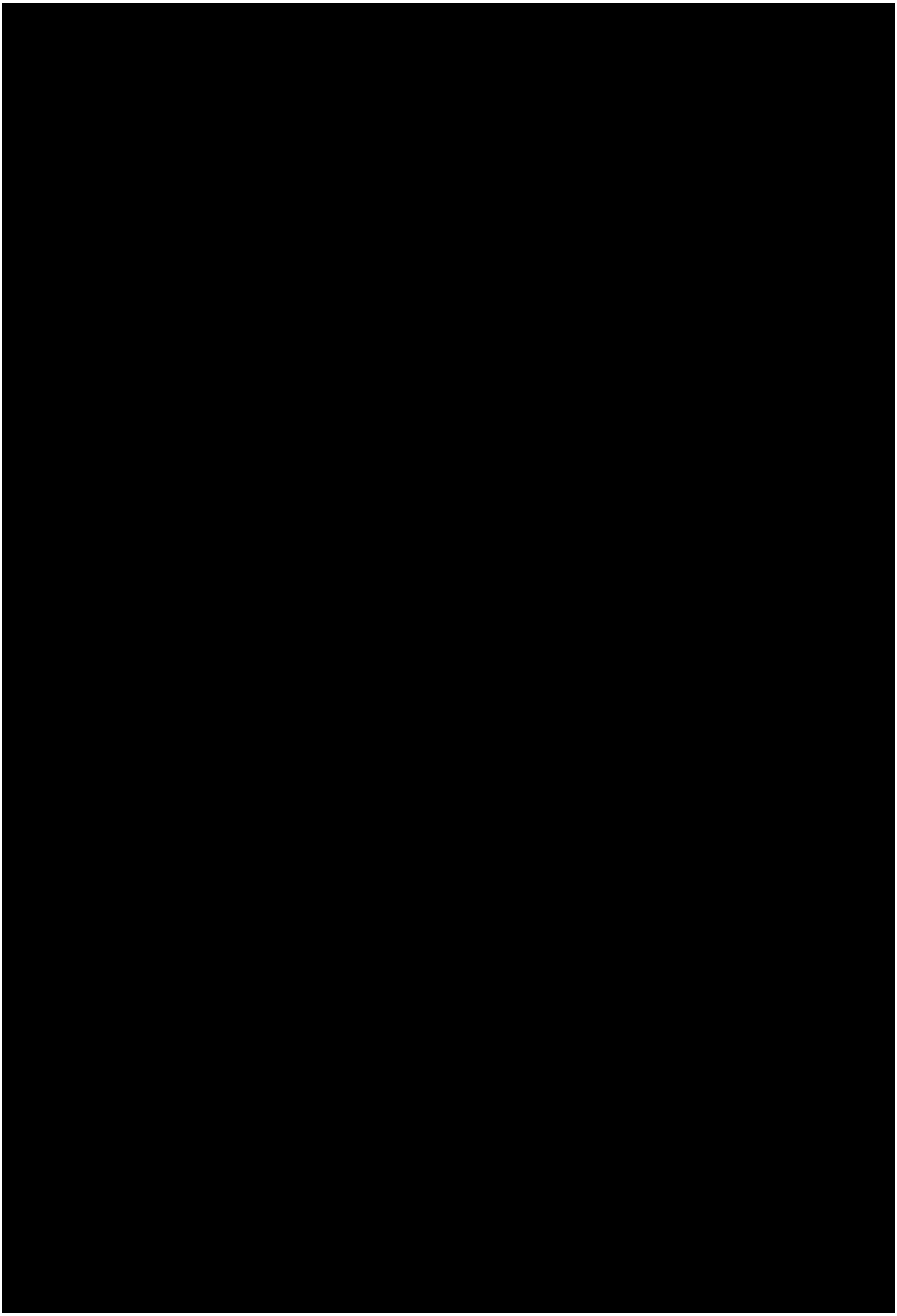
表 1.6-1 米国における承認申請状況（2018 年 4 月現在）

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	2017 年 6 月 / 2017 年 12 月	効能・効果： Nucala (mepolizumab) is indicated for the treatment of adult patients with EGPA. 用法・用量： 300 mg as 3 separate 100 mg injections administered subcutaneously once every 4 weeks.

GLOBAL DATASHEET

Mepolizumab

Apr 03 2018 11:26:25



Apr 03 2018 11:26:25

*2～31頁を削除

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

----------RECENT MAJOR CHANGES ----------

Indications and Usage, Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (1.2)	12/2017
Dosage and Administration, Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (2.2)	12/2017

----------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. (1.1)
- The treatment of adult patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA). (1.2)

Limitation of use: Not for relief of acute bronchospasm or status asthmaticus. (1.1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- Asthma: 100 mg administered subcutaneously once every 4 weeks. (2.1)
- EGPA: 300 mg as 3 separate 100-mg injections administered subcutaneously once every 4 weeks. (2.2)

See Full Prescribing Information for instructions on reconstitution of lyophilized powder and preparation and administration of the injection. (2.3)

----------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., anaphylaxis, 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 vaccination if medically appropriate. (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 ≥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: 12/2017

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
- 1.1 Maintenance Treatment of Severe Asthma
- 1.2 Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
- 2.1 Severe Asthma
- 2.2 Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis
- 2.3 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 in Severe Asthma
- 6.2 Clinical Trials Experience in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis
- 6.3 Immunogenicity
- 6.4 Postmarketing Experience

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
- 14.1 Severe Asthma
- 14.2 Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis

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

1.1 Maintenance Treatment of Severe Asthma

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 (14.1)]*.

Limitation of Use

NUCALA is not indicated for the relief of acute bronchospasm or status asthmaticus.

1.2 Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis

NUCALA is indicated for the treatment of adult patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA).

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

NUCALA is for subcutaneous (SC) use only.

2.1 Severe Asthma

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

2.2 Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis

The recommended dosage of NUCALA is 300 mg administered once every 4 weeks by SC injection as 3 separate 100-mg injections into the upper arm, thigh, or abdomen. It is recommended that the individual 100-mg injections be administered at least 5 cm (approximately 2 inches) apart if more than 1 injection is administered at the same site.

Preparation of the 300-mg dose for treatment of EGPA requires the reconstitution of 3 separate 100-mg vials as described below *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

2.3 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 of Sterile Water for Injection, USP, preferably using a 2- or 3-mL syringe and a 21-gauge 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, the solution must not be administered.
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 SC administration, preferably using a 1-mL polypropylene syringe fitted with a disposable 21- to 27-gauge 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 of 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., anaphylaxis, 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

Herpes zoster has occurred in subjects receiving NUCALA 100 mg in controlled clinical trials *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Consider vaccination if medically appropriate.

5.4 Reduction of Corticosteroid Dosage

Do not discontinue systemic or inhaled corticosteroids (ICS) abruptly upon initiation of therapy with NUCALA. Reductions in corticosteroid dosage, if appropriate, should be gradual and performed under the direct supervision of a physician. Reduction in corticosteroid dosage 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)]*

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.

6.1 Clinical Trials Experience in Severe Asthma

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 ICS plus additional controller(s) (Trials 1 and 2), and 135 subjects required daily oral corticosteroids (OCS) in addition to regular use of high-dose ICS plus additional controller(s) to maintain asthma control (Trial 3). All subjects had markers of eosinophilic airway inflammation *[see Clinical Studies (14.1)]*. Of the subjects enrolled, 59% were female, 85% were white, and ages ranged from 12 to 82 years. Mepolizumab was administered subcutaneously or intravenously once every 4 weeks; 263 subjects received NUCALA (mepolizumab 100 mg SC) for at least 24 weeks. Serious adverse events that occurred in more than 1 subject and in a greater percentage of subjects receiving NUCALA 100 mg (n = 263) than placebo (n = 257) included 1 event, herpes zoster (2 subjects vs. 0 subjects, respectively). Approximately 2% of subjects receiving NUCALA 100 mg 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 100 mg is shown in Table 1.

Table 1. Adverse Reactions with NUCALA with ≥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 ≥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 receiving 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 5% in the placebo group and 3% in the group receiving NUCALA 100 mg. Systemic allergic/hypersensitivity reactions were reported by 2% of subjects in the placebo group and 1% of subjects in the group receiving NUCALA 100 mg. The most commonly reported manifestations of systemic allergic/hypersensitivity reactions reported in the group receiving NUCALA 100 mg included rash, pruritus, headache, and myalgia. Systemic non-allergic reactions were reported by 2% of subjects in the group receiving NUCALA 100 mg and 3% of subjects in the placebo group. The most commonly reported manifestations of systemic non-allergic reactions reported in the group receiving NUCALA 100 mg included rash, flushing, and myalgia. A majority of the systemic reactions in subjects receiving NUCALA 100 mg (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 receiving NUCALA 100 mg compared with 3% in subjects receiving placebo.

Long-term Safety

Nine hundred ninety-eight subjects received NUCALA 100 mg in ongoing open-label extension studies, during which additional cases of herpes zoster were reported. The overall adverse event profile has been similar to the asthma trials described above.

6.2 Clinical Trials Experience in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis

A total of 136 subjects with EGPA were evaluated in 1 randomized, placebo-controlled, multicenter, 52-week treatment trial. Subjects received 300 mg of NUCALA or placebo subcutaneously once every 4 weeks. Subjects enrolled had a diagnosis of EGPA for at least 6 months prior to enrollment with a history of relapsing or refractory disease and were on a stable dosage of oral prednisolone or prednisone of greater than or equal to 7.5 mg/day (but not greater than 50 mg/day) for at least 4 weeks prior to enrollment *[see Clinical Studies (14.2)]*. Of the subjects enrolled, 59% were female, 92% were white, and ages ranged from 20 to 71 years.

No additional adverse reactions were identified to those reported in the severe asthma trials.

Systemic Reactions, including Hypersensitivity Reactions

In the 52-week trial, the percentage of subjects who experienced systemic (allergic and non-allergic) reactions was 1% in the placebo group and 6% in the group receiving 300 mg of NUCALA. Systemic allergic/hypersensitivity reactions were reported by 1% of subjects in the placebo group and 4% of subjects in the group receiving 300 mg of NUCALA. The manifestations of systemic allergic/hypersensitivity reactions reported in the group receiving 300 mg of NUCALA included rash, pruritus, flushing, fatigue, hypertension, warm sensation in trunk and neck, cold extremities, dyspnea, and stridor. Systemic non-allergic reactions were reported by 1 (1%) subject in the group receiving 300 mg of NUCALA and no subjects in the placebo group. The reported manifestation of systemic non-allergic reactions reported in the group receiving 300 mg of NUCALA was angioedema. Half of the systemic reactions in subjects receiving 300 mg of NUCALA (2/4) were experienced on the day of dosing.

Injection Site Reactions

Injection site reactions (e.g., pain, erythema, swelling) occurred at a rate of 15% in subjects receiving NUCALA compared with 13% in subjects receiving placebo.

6.3 Immunogenicity

In subjects with asthma receiving NUCALA 100 mg, 15/260 (6%) developed anti-mepolizumab antibodies. Neutralizing antibodies were detected in 1 subject with asthma receiving NUCALA 100 mg. 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.

In subjects with EGPA receiving 300 mg of NUCALA, 1/68 (<2%) had detectable anti-mepolizumab antibodies. No neutralizing antibodies were detected in any subjects with EGPA.

The reported frequency of anti-mepolizumab antibodies may underestimate the actual frequency due to lower assay sensitivity in the presence of high drug concentration. 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.

6.4 Postmarketing Experience

In addition to adverse reactions reported from clinical trials, the following adverse reactions have been identified during postapproval use of NUCALA. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure. These events have been chosen for

inclusion due to either their seriousness, frequency of reporting, or causal connection to NUCALA or a combination of these factors.

Immune System Disorders

Hypersensitivity reactions, including anaphylaxis.

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 with asthma 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.mothertobaby.org/asthma.

Risk Summary

The data on pregnancy exposure 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 9 times the exposure at the maximum recommended human dose (MRHD) of 300 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 Embryofetal 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 9 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 ≤0.5% of maternal serum concentration.

In a fertility, early embryonic, and embryofetal development study, pregnant CD-1 mice received an analogous antibody, which inhibits the activity of murine interleukin-5 (IL-5), at an IV dose of 50 mg/kg once per week throughout gestation. The analogous antibody was not teratogenic in mice. Embryofetal 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 with asthma have not been established. A total of 28 adolescents aged 12 to 17 years with asthma were enrolled in the Phase 3 asthma 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 ICS plus additional controller(s) with or without OCS and had blood eosinophils of ≥150 cells/mcL at screening or ≥300 cells/mcL within 12 months prior to enrollment. *[See Clinical Studies (14.1).]* 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 100 mg 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)]*.

The safety and efficacy in pediatric patients other than those with asthma have not been established.

8.5 Geriatric Use

Clinical trials of NUCALA did not include sufficient numbers of subjects aged 65 years and

older that received NUCALA (n = 46) 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 SC injection after reconstitution. Upon reconstitution with 1.2 mL of Sterile Water for Injection, USP *[see Dosage and Administration (2.3)]*, 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 IL-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 and EGPA. 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 and EGPA 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 >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 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 in subjects with asthma (Trial 1) supported the evaluation of mepolizumab 75 mg IV and 100 mg SC in the confirmatory asthma trials *[see Clinical Studies (14.1)]*. Following SC administration of mepolizumab 100 mg every 4 weeks for 32 weeks in subjects with asthma (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.

Following SC administration of mepolizumab 300 mg every 4 weeks for 52 weeks in subjects with EGPA, blood eosinophils were reduced to a geometric mean count of 38 cells/mcL. There was a geometric mean reduction of 83% compared with placebo and this magnitude of reduction was observed within 4 weeks of treatment *[see Clinical Studies (14.2)]*.

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. The pharmacokinetic properties of mepolizumab observed in subjects with EGPA were similar to the pharmacokinetic properties observed in subjects with severe asthma.

Systemic exposure following administration of mepolizumab 300 mg subcutaneously in subjects with EGPA was approximately 3 times that of mepolizumab 100 mg administered subcutaneously in subjects with severe asthma (Trial 2).

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

Racial Groups and Male and Female Patients: Population pharmacokinetics analyses indicated there was no significant effect of race and gender on mepolizumab clearance.

Age: Population pharmacokinetics analyses indicated there was no significant effect of age on mepolizumab clearance.

Patients with 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 <50 mL/min; however, mepolizumab is not cleared renally.

Patients with 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 Interaction Studies

No formal drug interaction studies have been conducted with NUCALA. In population pharmacokinetics analyses of 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 receiving mepolizumab for 6 months at IV dosages up to 100 mg/kg once every 4 weeks (approximately 20 times the MRHD of 300 mg on an AUC basis). Mating and reproductive performance were unaffected in male and female CD-1 mice receiving an analogous antibody, which inhibits the activity of murine IL-5, at an IV dosage of 50 mg/kg once per week.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Severe Asthma

The asthma development program for NUCALA included 3 double-blind, randomized, placebo-controlled trials: 1 dose-ranging and exacerbation trial (Trial 1, NCT #01000506) and 2 confirmatory trials (Trial 2, NCT #01691521 and Trial 3, NCT #01691508). 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 ICS plus additional controller(s) with or without OCS. 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 ≥300 cells/mcL, sputum eosinophil count ≥3%, exhaled nitric oxide concentration ≥50 ppb, or deterioration of asthma control after ≤25% reduction in regular maintenance ICS/OCS. Three IV dosages 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 ≥150 cells/mcL at screening (within 6 weeks of dosing) or blood eosinophils of ≥300 cells/mcL within 12 months of enrollment. The screening blood eosinophils of ≥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 ICS plus additional controller(s) with or without OCS. Subjects

received mepolizumab 75 mg IV (n = 191), NUCALA 100 mg (n = 194), or placebo (n = 191) once every 4 weeks for 32 weeks.

Trial 3 was a 24-week OCS-reduction trial in subjects with asthma who required daily OCS in addition to regular use of high-dose ICS plus additional controller(s) to maintain asthma control. Subjects in Trial 3 were not required to have a history of exacerbations in the previous year. Subjects received NUCALA 100 mg (n = 69) or placebo (n = 66) once every 4 weeks for 24 weeks. The baseline mean OCS use was similar in the 2 treatment groups: 13.2 mg in the placebo group and 12.4 mg in the group receiving NUCALA 100 mg.

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 (y)	49	50	50
Female, n (%)	387 (63)	328 (57)	74 (55)
White, n (%)	554 (90)	450 (78)	128 (95)
Duration of asthma, mean (y)	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

FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second, SABA = short-acting $beta_2$-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 OCS, an exacerbation requiring OCS 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 100 mg 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 100 mg (Table 3).

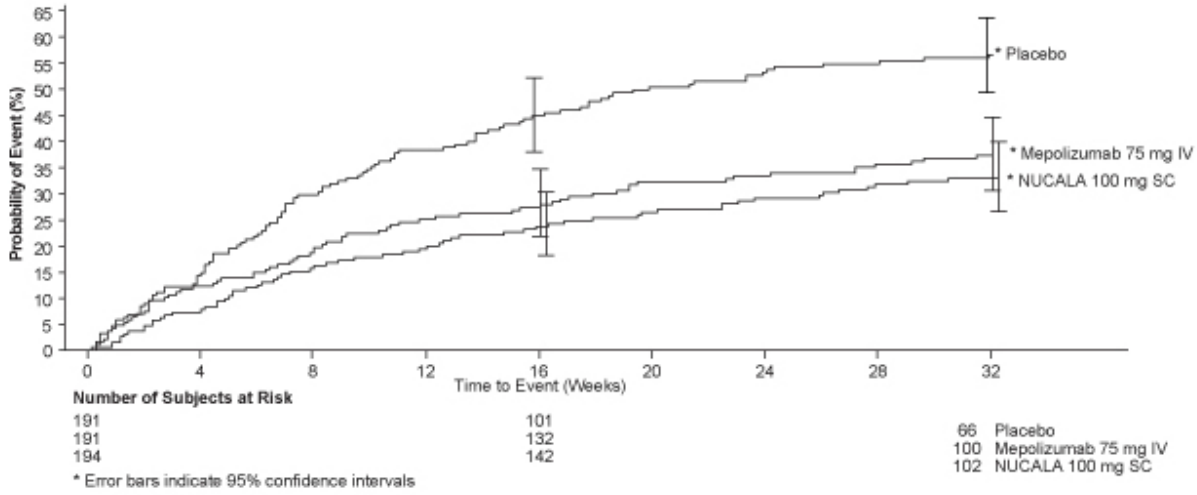
Table 3. Rate of Exacerbations in Asthma Trials 1 and 2 (Intent-to-Treat Population)

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)

IV = intravenous, SC = subcutaneous.

The time to first exacerbation was longer for the groups receiving NUCALA 100 mg 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 (Asthma 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 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 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 in the previous 12 months, but who had a baseline blood eosinophil count <150 cells/mcL, had virtually no exacerbation benefit following treatment with NUCALA 100 mg compared with placebo.

The Asthma Control Questionnaire-5 (ACQ-5) was assessed in Trials 1 and 2, and the St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) was assessed in Trial 2. In Trial 1, the ACQ-5 responder rate (defined as a decrease in score of 0.5 or more as threshold) for the 75-mg IV mepolizumab arm was 47% compared with 50% for placebo with an odds ratio (OR) of 1.1 (95% CI: 0.7, 1.7). In Trial 2, the ACQ-5 responder rate for the treatment arm for NUCALA 100 mg was 57% compared with 45% for placebo with an OR of 1.8 (95% CI: 1.2, 2.8). In Trial 2, the SGRQ responder rate (defined as a decrease in score of 4 or more as threshold) for the treatment arm for NUCALA 100 mg was 71% compared with 55% for placebo with an OR of 2.1 (95% CI: 1.3, 3.2).

Oral Corticosteroid Reduction

Trial 3 evaluated the effect of NUCALA 100 mg on reducing the use of maintenance OCS. The primary endpoint was the percent reduction of OCS dose during Weeks 20 to 24 compared with baseline dose, while maintaining asthma control. Subjects were classified according to their change in OCS 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 100 mg achieved greater reductions in daily maintenance OCS dose, while maintaining asthma control. Sixteen (23%) subjects in the group receiving NUCALA 100 mg versus 7 (11%) in the placebo group had a 90% to 100% reduction in their OCS dose. Twenty-five (36%) subjects in the group receiving NUCALA 100 mg versus 37 (56%) in the placebo group were classified as having no improvement for OCS dose. Additionally, 54% of subjects receiving NUCALA 100 mg achieved at least a 50% reduction in the daily prednisone dose compared with 33% of subjects receiving 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 <150 cells/mcL. Five (29%) subjects in the group receiving NUCALA 100 mg versus 0 (0%) in the placebo group had a 90% to 100% reduction in their dose. Four (24%) subjects in the group receiving NUCALA 100 mg versus 8 (67%) in the placebo group were classified as having no improvement for OCS 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 (FEV_1) was measured in all 3 trials and is presented in Table 4. Compared with placebo, NUCALA 100 mg did not provide consistent improvements in mean change from baseline in FEV_1.

Table 4. Change from Baseline in FEV_1 (mL) in Asthma Trials

	Difference from Placebo in Mean Change from Baseline FEV_1 (mL) (95% CI)		
Trial	**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 intravenous.

[b] Forced expiratory volume in 1 second (FEV_1) at Week 52.

[c] Dose = 100 mg subcutaneous.

[d] FEV_1 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 ICS 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 FEV_1 at Week 12 was numerically lower in the mepolizumab treatment groups than the placebo group.

14.2 Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis

A total of 136 subjects with EGPA were evaluated in a randomized, placebo-controlled, multicenter, 52-week trial (NCT #02020889). Subjects received 300 mg of NUCALA or placebo administered subcutaneously once every 4 weeks while continuing their stable OCS therapy. Starting at Week 4, OCS was tapered during the treatment period at the discretion of the investigator. The co-primary endpoints were the total accrued duration of remission over the 52-week treatment period, defined as Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) = 0 (no active vasculitis) plus prednisolone or prednisone dose less than or equal to 4 mg/day, and the proportion of subjects in remission at both Week 36 and Week 48 of treatment. The BVAS is a clinician-completed tool to assess clinically active vasculitis that would likely require treatment, after exclusion of other causes.

The demographics and baseline characteristics of subjects in this trial are provided in Table 5.

Table 5. Demographics and Baseline Characteristics in EGPA

	N = 136
Mean age (y)	48.5
Female, n (%)	80 (59)
White, n (%)	125 (92)
Duration (y) of EGPA, mean (SD)	5.5 (4.63)
History of ≥1 confirmed relapse in past 2 years, n (%)	100 (74)
Refractory disease, n (%) Recurrence of EGPA symptoms, n (%) Failed induction treatment, n (%)	74 (54) 68 (50) 6 (4)
Baseline oral corticosteroid[a] daily dose (mg), median (range)	12 (7.5-50)
Receiving immunosuppressive therapy[b], n (%)	72 (53)

[a] Prednisone or prednisolone equivalent.

[b] e.g., Azathioprine, methotrexate, mycophenolic acid.

EGPA = eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, SD = standard deviation.

Remission

Subjects receiving 300 mg of NUCALA achieved a significantly greater accrued time in remission compared with placebo. A significantly higher proportion of subjects receiving 300 mg of NUCALA achieved remission at both Week 36 and Week 48 compared with placebo (Table 6). Results of the components of remission are also shown in Table 6. In addition, significantly more subjects receiving 300 mg of NUCALA achieved remission within the first 24 weeks and remained in remission for the remainder of the 52-week study treatment period compared with placebo (19% for 300 mg of NUCALA versus 1% for placebo; OR 19.7; 95% CI: 2.3, 167.9).

Table 6. Remission and Components of Remission in EGPA

	Remission (OCS ≤4 mg/day + BVAS = 0)		OCS ≤4 mg/day		BVAS = 0	
	Placebo n = 68	NUCALA 300 mg n = 68	Placebo n = 68	NUCALA 300 mg n = 68	Placebo n = 68	NUCALA 300 mg n = 68
Accrued duration over 52 weeks, n (%)						
0	55 (81)	32 (47)	46 (68)	27 (40)	6 (9)	3 (4)
>0 to <12 weeks	8 (12)	8 (12)	12 (18)	5 (7)	15 (22)	13 (19)
12 to <24 weeks	3 (4)	9 (13)	6 (9)	12 (18)	11 (16)	5 (7)
24 to <36 weeks	0	10 (15)	2 (3)	10 (15)	17 (25)	2 (3)
≥36 weeks	2 (3)	9 (13)	2 (3)	14 (21)	19 (28)	45 (66)
Odds ratio (mepolizumab/placebo)[a] (95% CI)		5.9 (2.7, 13.0)		5.1 (2.5, 10.4)		3.7 (1.8, 7.6)
Proportion of subjects at both Weeks 36 and 48						
Subjects, n (%)	2 (3)	22 (32)	7 (10)	28 (41)	23 (34)	34 (50)
Odds ratio (mepolizumab/placebo)[a] (95% CI)		16.7 (3.6, 77.6)		6.6 (2.6, 17.1)		1.9 (0.9, 4.2)

[a] An odds ratio >1 favors mepolizumab.

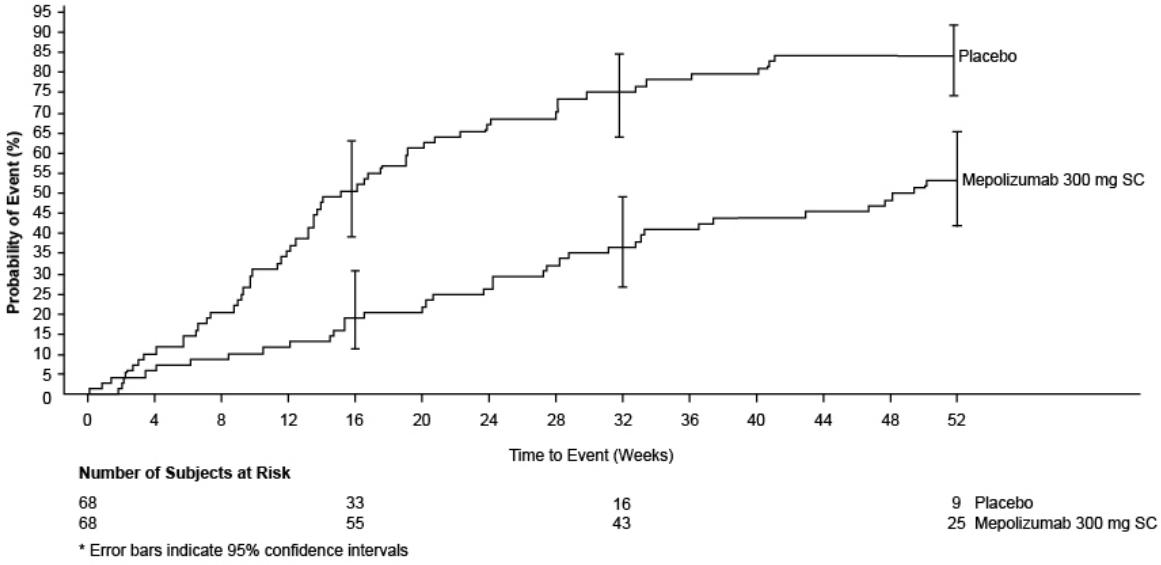
EGPA = eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, OCS = oral corticosteroid, BVAS = Birmingham Vasculitis Activity Score.

Additionally, a statistically significant benefit for these endpoints was demonstrated using remission defined as BVAS = 0 plus prednisolone/prednisone ≤7.5 mg/day.

Relapse

The time to first relapse (defined as worsening related to vasculitis, asthma, or sino-nasal symptoms requiring an increase in dose of corticosteroids or immunosuppressive therapy or hospitalization) was significantly longer for subjects receiving 300 mg of NUCALA compared with placebo with a hazard ratio of 0.32 (95% CI: 0.21, 0.5) (Figure 2). Additionally, subjects receiving 300 mg of NUCALA had a reduction in rate of relapse compared with subjects receiving placebo (rate ratio 0.50; 95% CI: 0.36, 0.70 for 300 mg of NUCALA compared with placebo). The incidence and number of relapse types (vasculitis, asthma, sino-nasal) were numerically lower with mepolizumab compared with placebo.

Figure 2. Kaplan-Meier Plot of Time to First Relapse in EGPA



Corticosteroid Reduction

Subjects receiving 300 mg of NUCALA had a significantly greater reduction in average daily OCS dose compared with subjects receiving placebo during Weeks 48 to 52 (Table 7).

Table 7. Average Daily Oral Corticosteroid Dose during Weeks 48 to 52 in EGPA

	Number (%) of Subjects	
	Placebo n = 68	**NUCALA 300 mg n = 68**
0	2 (3)	12 (18)
>0 to ≤4.0 mg	3 (4)	18 (26)
>4.0 to ≤7.5 mg	18 (26)	10 (15)
>7.5 mg	45 (66)	28 (41)
Comparison: mepolizumab/placebo[a]		
Odds ratio[b]		0.20
95% CI		0.09, 0.41

[a] Analyzed using a proportional odds model with covariates of treatment group, baseline oral corticosteroid daily dose, baseline Birmingham Vasculitis Activity Score, and region.

[b] An odds ratio <1 favors mepolizumab.

Asthma Control Questionnaire-6 (ACQ-6)

The ACQ-6, a 6-item questionnaire completed by the subject, was developed to measure the adequacy of asthma control and change in asthma control. The on-treatment ACQ-6 responder rate during Weeks 48 to 52 (defined as a decrease in score of 0.5 or more compared with

baseline) was 22% for 300 mg of NUCALA and 16% for placebo (OR 1.56; 95% CI: 0.63, 3.88 for 300 mg of NUCALA compared with placebo).

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., anaphylaxis, 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 that vaccination should be considered.

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 with asthma 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.mothertobaby.org/asthma *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Trademarks are owned by or licensed to 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

©2017 GSK group of companies or its licensor.

NCL:3PI

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 medicines:
  - for the maintenance treatment of asthma in people 12 years of age and older whose asthma is not controlled with their current asthma medicines. NUCALA helps prevent severe asthma attacks (exacerbations).
  - for the treatment of adults with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA). NUCALA helps reduce symptoms and flares, and it may allow your healthcare provider to reduce your oral corticosteroid medicine.
- Medicines such as NUCALA reduce blood eosinophils. Eosinophils are a type of white blood cells that may contribute to your disease.
- NUCALA is not used to treat sudden breathing problems that occur with asthma.

It is not known if NUCALA is safe and effective in children with severe asthma under 12 years of age.
It is not known if NUCALA is safe and effective in children and adolescents with EGPA under 18 years of age.

Do not use NUCALA 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.
- 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 with asthma 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.mothertobaby.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 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) every 4 weeks.
- Your healthcare provider will prescribe the dose that is right for you depending on what you are being treated for.

What are the possible side effects of NUCALA?

NUCALA can cause serious side effects, including:

- **allergic (hypersensitivity) reactions, including anaphylaxis.** 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:
  - o swelling of your face, mouth, and tongue
  - o breathing problems
  - o fainting, dizziness, feeling lightheaded (low blood pressure)
  - o rash
  - o hives
- **herpes zoster infections.** 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 about NUCALA, call 1-888-825-5249 or visit our website at www.NUCALA.com.
Trademarks are owned by or licensed to 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
©2017 GSK group of companies or its licensor.
NCL:3PIL

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Revised: December 2017

1.7. 同種同効品一覧表

2017 年 9 月現在、販売されている同種同効品はない。

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

（下線：本申請に伴う改訂箇所）

日本標準商品分類番号
87229

規制区分：
生物由来製品、
劇薬、
処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

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

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

メポリズマブ（遺伝子組換え）製剤

承認番号	22800AMX00404
薬価収載	2016 年 5 月
販売開始	**2016 年 6 月**
効能追加	20xx 年 x 月
国際誕生	2015 年 11 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】
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 100 mg
有効成分	メポリズマブ（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 1.2 mL に溶解した溶液 1 mL 中に含まれる量は 100 mg である。***	144 mg
添加物	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	230.4 mg 10.29 mg 0.96 mg
	その他添加物として pH 調節剤を含有する。	
性状	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	575～900 mOsm/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。
メポリズマブ（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 100 mg 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）
既存治療で効果不十分な好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

効能・効果に関連する使用上の注意
1. 気管支喘息
（1）高用量の吸入ステロイド薬とその他の長期管理薬を併用しても、全身性ステロイド薬の投与等が必要な喘息増悪をきたす患者に本剤を追加して投与すること。
（2）投与前の血中好酸球数が多いほど本剤の気管支喘息増悪発現に対する抑制効果が大きい傾向が認められている。また、データは限られているが、投与前の血中好酸球数が少ない患者では、十分な気管支喘息増悪抑制効果が得られない可能性がある。本剤の作用機序及び臨床試験で認められた投与前の血中好酸球数と有効性の関係を十分に理解し、患者の血中好酸球数を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと。（【臨床成績】の項参照）
2. 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症
過去の治療において、全身性ステロイド薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に、本剤を上乗せして投与を開始すること。

【用法・用量】
気管支喘息
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。
好酸球性多発血管炎性肉芽腫症
通常、成人にはメポリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 300 mg 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 1.2 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）
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。

【使用上の注意】
1. 重要な基本的注意
(1) 本剤の投与は、適応疾患の治療に精通している医師のもとで行うこと。
(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。
(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。
(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。
(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。
(6) 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者において、本剤とシクロホスファミドを併用投与した場合の安全性は確認されていない。（【臨床成績】の項参照）

2. 副作用
気管支喘息
重症喘息患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験（MEA115588）及び海外臨床試験（MEA115575）において、本剤 100mg 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）

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験（MEA115921）において、本剤 300mg を投与された 68 例（日本人 3 例を含む）中、35 例（51%）に副作用が報告された。その主なものは注射部位反応 7 例（10%）、頭痛 5 例（7%）、無力症 4 例（6%）、気道感染 4 例（6%）であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

アナフィラキシー（頻度不明[注)]）：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本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(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)
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、又は MEA115921 試験の 300mg 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ので、慎重に投与すること。

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。〕

5. 小児等への投与

(1) 気管支喘息においては、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）。

(2) 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症においては、小児等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

(1) 投与経路：

皮下にのみ投与すること。

(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 分以内の撹拌、あるいは 1000 rpm、5 分以内の撹拌で溶解すること。

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。

6) 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 つのバイアルから 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。

(3) 投与時：

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) 注射部位は上腕部、大腿部又は腹部とすること。

4) 同一箇所に繰り返し注射することは避けること。好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者には、100 mg ずつ 3 ヵ所に分けて投与し、各注射部位は 5 cm 以上離すこと。

【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ポリズマブ 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）。メポ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。

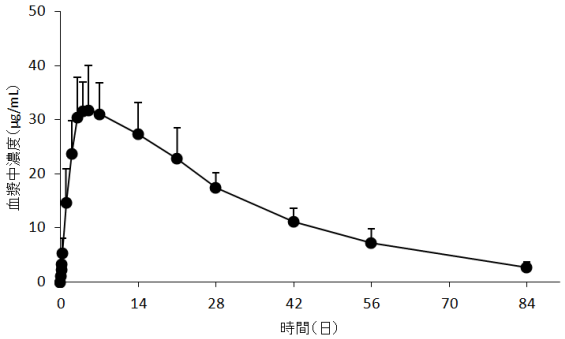


図-1 外国人健康成人にメポリズマブ 250 mg を上腕部に単回皮下投与したときの血漿中メポリズマブ濃度推移（平均値＋SD、12 例）

表-1 外国人健康成人にメポリズマブ 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) (μg･day/mL)	1238 (228)	1557 (250)

C_{max} (μg/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 [1)]
日本人健康成人 35 例を対象にメポリズマブ 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ポ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)
Vss (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
重症喘息患者にメポリズマブ 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 重症喘息患者にメポリズマブ 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)
Cmax 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）

(3) 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者
好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者にメポリズマブ 300mg を 4 週間ごとに皮下投与したときの定常状態における血漿中メポリズマブ濃度を表-4 に示す。

表-4 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者にメポリズマブ 300 mg を皮下投与したときの定常状態における血漿中メポリズマブ濃度（μg/mL）

	投与 28 週目（トラフ値）	投与 29 週目
全体集団	32.2 (9.98) (66 例)	45.5 (8.81) (45 例)
日本人集団	31.1 (6.75) 26.4, 28.2, 38.9 (3 例)	52.0 (6.25) 48.0, 48.7, 59.2 (3 例)

上段：平均値（SD）、中段：各症例の血漿中メポリズマブ濃度（日本人集団のみ）、下段：（例数）

2. 代謝
メポリズマブはヒト化 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】

気管支喘息：
第Ⅲ相国際共同試験（日本人を含む）[2)]
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 ヵ月間に 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-5）。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-6 及び表-7 の通りであった。

表-5 喘息増悪の頻度

	本剤 100mg 群	プラセボ群
症例数	194	191
喘息増悪発現例数（割合）、件数	64 (0.33)、116	105 (0.55)、216
喘息増悪の頻度（回/年）注 1)	0.83	1.74
プラセボ群に対する比注 2)［95%信頼区間注 1)］、p 値注 1)	0.47［0.35,0.64］、p<0.001	

注 1）投与期間の対数をオフセット変数、投与群、地理的地域、ベースライン時の FEV_1 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
注 2）本剤群/プラセボ群

表-6 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	21
	喘息増悪の頻度（回/年）注 1)	1.20	1.31
	プラセボ群に対する比注 2)［95%信頼区間注 1)］	0.91［0.44, 1.90］	
150/μL 以上、300/μL 未満	症例数	49	59
	喘息増悪の頻度（回/年）注 1)	0.62	1.28
	プラセボ群に対する比注 2)［95%信頼区間注 1)］	0.48［0.27, 0.86］	
300/μL 以上、500/μL 未満	症例数	45	48
	喘息増悪の頻度（回/年）注 1)	0.78	1.63
	プラセボ群に対する比注 2)［95%信頼区間注 1)］	0.48［0.26, 0.89］	
500/μL 以上	症例数	61	60
	喘息増悪の頻度（回/年）注 1)	0.47	2.26
	プラセボ群に対する比注 2)［95%信頼区間注 1)］	0.21［0.12, 0.36］	

注 1）投与期間の対数をオフセット変数、投与群、地理的地域、ベースライン時の FEV_1 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
注 2）本剤群/プラセボ群

表-7 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	32
	喘息増悪の頻度（回/年）注 1)	1.15	1.92
	プラセボ群に対する比注 2)［95%信頼区間注 1)］	0.60［0.32, 1.13］	
150/μL 以上、300/μL 未満	症例数	53	51
	喘息増悪の頻度（回/年）注 1)	0.67	1.02
	プラセボ群に対する比注 2)［95%信頼区間注 1)］	0.66［0.34, 1.29］	
300/μL	症例数	34	40

以上、500/μL未満	喘息増悪の頻度（回/年）[注1)]	0.80	1.66
	プラセボ群に対する比[注2)]［95%信頼区間[注1)]］	0.48［0.23, 1.00］	
500/μL以上	症例数	66	66
	喘息増悪の頻度（回/年）[注1)]	0.54	2.11
	プラセボ群に対する比[注2)]［95%信頼区間[注1)]］	0.25［0.15, 0.43］	

注1）投与期間の対数をオフセット変数、投与群、地理的地域、ベースライン時の FEV_1 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
注2）本剤群/プラセボ群

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症：
第Ⅲ相国際共同試験（日本人を含む）[3)]

18歳以上の再燃又は難治性の好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者136名（日本人患者6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、経口ステロイド薬（プレドニゾロン換算で7.5～50mg/日）[注1)]に追加[注2)]して本剤300mgを4週間ごとに52週間皮下投与した。その結果、プラセボ群に比べ本剤群で累積寛解維持期間が有意に長く（表-8）、また投与36週時及び48週時の両時点において寛解状態にあった症例の割合は有意に高かった（表-9）。なお、日本人集団（本剤群3例、プラセボ群3例）における累積寛解維持期間は、本剤群の1例で36週間以上であり、残りの5例（本剤群2例、プラセボ群3例）で0週間であった。また、投与36週時及び48週時の両時点において寛解状態にあった症例は、本剤群が1例、プラセボ群が0例であった。投与期間最後の4週間における経口ステロイド薬の平均1日用量は、本剤群でプラセボ群よりも有意に低く、0 mgとなった症例は本剤群18%（12/68例）、プラセボ群3%（2/68例）であった。

注1）経口ステロイド薬は、医師の判断で投与開始4週以降に適宜減量することと設定した。
注2）免疫抑制剤（シクロホスファミドを除く）は、併用可能とされた。

表-8　累積寛解維持期間

	本剤300 mg群（68例）	プラセボ群（68例）
累積寛解維持期間[注1)]別の症例数（割合）		
0週	32 (47%)	55 (81%)
0週超～12週未満	8 (12%)	8 (12%)
12週～24週未満	9 (13%)	3 (4%)
24週～36週未満	10 (15%)	0
36週以上	9 (13%)	2 (3%)
プラセボ群に対するオッズ比[注2)] [95%信頼区間][注3)] P値[注3)]	5.91 [2.68, 13.03] P<0.001	

注1）52週間の投与期間のうちバーミンガム血管炎活動性スコア（BVAS）が0、かつ経口ステロイド薬の平均1日用量が4 mg以下の寛解状態にあった週数の累積期間
注2）本剤群/プラセボ群
注3）ベースライン時の経口ステロイド薬の平均1日用量、BVAS、治療群及び地域を共変量とした順序カテゴリカルデータに対する比例オッズ回帰モデル

表-9　投与36週時及び48週時の両時点で寛解状態であった症例の割合

	本剤300 mg群（68例）	プラセボ群（68例）
寛解状態であった症例数（割合）[注1)]	22 (32%)	2 (3%)
プラセボ群に対するオッズ比[注2)] [95%信頼区間][注3)] P値[注3)]	16.74 [3.61, 77.56] P<0.001	

注1）BVASが0、かつ経口ステロイド薬の1日用量が4 mg以下の場合を寛解と定義し、投与36週時及び48週時の両時点で寛解状態であった症例の割合
注2）本剤群/プラセボ群
注3）ベースライン時の経口ステロイド薬の平均1日用量、BVAS、治療群及び地域を共変量としたロジスティック回帰モデル

【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[2), 4), 5), 6)]
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：メポリズマブ（遺伝子組換え）
Mepolizumab (Genetical Recombination)
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。
分子式：$C_{6476}H_{10084}N_{1732}O_{2028}S_{46}$（糖鎖部分を含まない）
分子量：約 149,000

【承認条件】
1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 既存治療で効果不十分な好酸球性多発血管炎性肉芽腫症について、国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】
ヌーカラ皮下注用 100mg：1 バイアル

【主要文献】

1) Tsukamoto N,et al. : Clin Pharmacology in Drug Development, 5(2): 102‐108 (2016)
2) Ortega H, et al. : N Engl J Med, 371 (13): 1198-207 (2014)
3) Wechsler ME, et al. : N Eng J Med 376(20):1921-1931 (2017)
4) Bel E, et al. : N Engl J Med, 371 (13): 1189-97 (2014)
5) Hart TK, et al. J Allergy Clin Immunol, 108, 250-7 (2001)
6) 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
〒107-0052 東京都港区赤坂 1-8-1
カスタマー・ケア・センター
TEL：0120-561-007（9:00～17:45／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

東京都港区赤坂１－８－１
http://jp.gsk.com

®：登録商標

1.8.2.　効能・効果及びその設定根拠

本申請に伴う追記内容を下線で示す。

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）
既存治療で効果不十分な好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

効能・効果に関連する使用上の注意

1. 気管支喘息
   (1) 高用量の吸入ステロイド薬とその他の長期管理薬を併用しても、全身性ステロイド薬の投与等が必要な喘息増悪をきたす患者に本剤を追加して投与すること。
   (2) 投与前の血中好酸球数が多いほど本剤の気管支喘息増悪発現に対する抑制効果が大きい傾向が認められている。また、データは限られているが、投与前の血中好酸球数が少ない患者では、十分な気管支喘息増悪抑制効果が得られない可能性がある。本剤の作用機序及び臨床試験で認められた投与前の血中好酸球数と有効性の関係を十分に理解し、患者の血中好酸球数を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと（【臨床成績】の項参照）。
2. 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症
   過去の治療において、全身性ステロイド薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に、本剤を上乗せして投与を開始すること。

1.8.2.2.　設定根拠

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA; 旧 Churg Strauss 症候群）における基本治療はステロイド療法であるが、治療にも関わらず疾患はしばしば再燃し、時間とともに再燃の頻度も増加する[Ribi, 2008; Baldini, 2010; Dunogué, 2011; Comarmond, 2013; Samson, 2013; Yates, 2016]。経口ステロイド薬（OCS）のみで疾患コントロールができない場合には、免疫抑制剤が追加使用される。しかし、免疫抑制剤の使用は、有効性を裏付けるエビデンスが少なく[Yates, 2016]、更に OCS や免疫抑制剤の使用は、重大な副作用を伴うことが多いため、ベネフィットは限定されている[Poetker, 2010; Sarnes, 2011; Strehl, 2016; Yates, 2016; ANCA 関連血管炎診療ガイドライン, 2017]。

OCS や免疫抑制剤に加え、本邦においては乾燥スルホ化人免疫グロブリン（ベニロン®）が「チャーグ・ストラウス症候群及びアレルギー性肉芽腫性血管炎における神経障害の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る）」の適応で承認されており、血管炎患者の生活の質（QOL）を低下させる多発性単神経炎に対する有効性が認められているものの、患者の予後を左右する他の臓器障害に対する有効性及びステロイド減量効果は明らかではない[献血ベニロン-I 静注用 500 mg, 同 1000 mg, 同 2500 mg, 同 5000 mg 審査報告書, 2009]。

メポリズマブ（遺伝子組換え）（以下、メポリズマブ）は、好酸球の分化、生存及び活性化に関与する主要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抗 IL-5 抗体であり、IL-5 を中和することで、血中及び組織中の好酸球数を減少させる。EGPA の病変組織では好酸球の集積がみられ、活性化された好酸球から分泌される顆粒蛋白質が組織障害に関与すると考えられており[Vaglio, 2013]、EGPA の病態形成において好酸球の増多が重要な役割を果たすことが示唆されていることから[Schnabel, 1999]、メポリズマブは、EGPA の長期管理において有効な薬剤としてメディカルニーズに応えると考えられた。

本申請における EGPA に関するメポリズマブの効能・効果は、EGPA 患者を対象とした国際共同試験（MEA115921 試験）の試験成績（1.8.2.2.1.）をもとに設定した。また、2.5.1.5.2.1.に示す民族的要因の考察よりメポリズマブは民族的要因を受けにくい薬剤と考えられることから、日本人における薬物動態（PK）、薬力学（PD）、有効性及び安全性は、MEA115921 試験の試験成績を用いて評価することが可能であり、EGPA 患者の全体集団から設定した効能・効果を日本人における効能・効果として用いることができると考えた。

以下に、本邦における効能・効果の設定根拠となった試験成績を記載する。

1.8.2.2.1.　　効能・効果の設定根拠となった臨床試験成績

MEA115921 試験では、OCS［プレドニゾロン／prednisone 7.5 mg/日以上（単独又は一定用量の免疫抑制療法との併用）］による治療を受けている再燃の既往のある又は難治性 EGPA 患者（18 歳以上）を組み入れ、メポリズマブを標準的治療に追加投与した時の有効性及び安全性を検討した。

この結果、1 つ目の主要評価項目である 52 週間の治験薬投与期間における累積寛解維持期間［バーミンガム血管炎活動性スコア（BVAS）が 0、かつ OCS の用量が 4 mg/日以下の状態］は、メポリズマブ群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に長かった（$p<0.001$）。また、2 つ目の主要評価項目である治験薬投与期間の 36 及び 48 週時の両時点において寛解状態（BVAS が 0、かつ OCS の用量が 4 mg/日以下の状態）にある被験者の割合は、メポリズマブ群でプラセボ群より統計学的に有意に高かった（$p<0.001$）。

更に、以下に示す有効性の副次評価項目の結果は、上記の主要評価項目の結果を支持するものであった。

- 52 週間の治験薬投与期間において、EGPA 再燃が最初に確認されるまでの期間は、メポリズマブ群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に長かった（$p<0.001$）。
- 治験薬投与期間の最後の 4 週間（48～52 週時）に OCS の平均 1 日用量が減少した被験者の割合は、メポリズマブ群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（$p<0.001$）。
- 治験薬投与期間 24 週以内に寛解（BVAS が 0、かつ OCS の用量が 4 mg/日以下の状態）を達成し、かつ残りの治験薬投与期間中に寛解が維持された被験者の割合は、メポリズマブ群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（$p=0.007$）。

以上より、OCS［プレドニゾロン／prednisone 7.5 mg/日以上（単独又は一定用量の免疫抑制療法との併用）］による治療を受けている再燃の既往のある又は難治性 EGPA を対象とした MEA115921 試験でメポリズマブの有効性が確認されたことから、メポリズマブの効能・効果を「既存治療で効果不十分な好酸球性多発血管炎性肉芽腫症」と設定した。

1.8.2.3.　効能・効果に関連する使用上の注意の設定根拠

EGPA における治療の基本はステロイド療法である。MEA115921 試験において、OCS（プレドニゾロン／prednisone 7.5 mg/日以上）を受けている再燃の既往のある又は難治性 EGPA 患者にメポリズマブを投与し、有効性が確認された。治験薬投与期間中に OCS 用量は症状に応じて調節することを可とし、また一部の被験者では完全に OCS を中止することができたことから、「過去の治療において、全身性ステロイド薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に、本剤を上乗せして投与を開始すること。」を効能・効果に関連する使用上の注意とした。

参考文献

Baldini C, Talarico R, Della Rossa A, et al. Clinical manifestations and treatment of Churg-Strauss syndrome. Rheum Dis Clin North Am. 2010 Aug;36(3):527-43.

Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. Arthritis Rheum. 2013 Jan;65(1):270-81.

Dunogué B, Pagnoux C, Guillevin L. Churg-Strauss syndrome: clinical symptoms, complementary investigations, prognosis and outcome, and treatment. Semin Respir Crit Care Med. 2011 Jun;32(3):298-309.

Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, et al. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. Arthritis Rheum. 2004 Feb 15;51(1):92-9.

Poetker DM, Reh DD. A comprehensive review of the adverse effects of systemic corticosteroids. Otolaryngol Clin North Am. 2010 Aug;43(4):753-68.

Ribi C, Cohen P, Pagnoux C, et al. Treatment of Churg-Strauss syndrome without poor-prognosis factors: a multicenter, prospective, randomized, open-label study of seventy-two patients. Arthritis Rheum. 2008 Feb;58(2):586-94.

Samson M, Puéchal X, Devilliers H, et al. Long-term outcomes of 118 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome) enrolled in two prospective trials. J Autoimmun. 2013 Jun;43:60-9.

Sarnes E, Crofford L, Watson M, et al. Incidence and US costs of corticosteroid-associated adverse events: a systematic literature review. Clin Ther. 2011 Oct;33(10):1413-32.

Schnabel A, Csernok E, Braun J, et al. Inflammatory cells and cellular activation in the lower respiratory tract in Churg-Strauss syndrome. Thorax. 1999 Sep;54(9):771-8.

Strehl C, Bijlsma JW, de Wit M, et al. Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: viewpoints from an EULAR task force. Ann Rheum Dis. 2016 Jun;75(6):952-7.

Vaglio A, Buzio C, Zwerina J. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): state of the art. Allergy. 2013 Mar;68(3):261-73.

Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. Ann Rheum Dis. 2016 Sep;75(9):1583-94.

献血ベニロン-I 静注用 500 mg,同 1000 mg,同 2500 mg,同 5000 mg 審査報告書. (乾燥スルホ化人免疫グロブリン). 平成 21 年 12 月 3 日発行. 2009.

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業). ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017. 診断と治療社; 2017 Feb 7. Available on request.

1.8.3.　用法・用量及びその設定根拠

本申請に伴う追記内容を下線で示す。

1.8.3.1.　用法・用量

用法・用量

気管支喘息

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。

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

通常、成人にはメポリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 300 mg 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 1.2 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）

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。

1.8.3.2.　用法・用量の設定根拠

本申請における好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA; 旧 Churg Strauss 症候群）患者での推奨用法・用量は、EGPA 患者を対象とした MEA115921 試験の有効性及び安全性の成績に加え、重症喘息のプログラム（1.13.1.3.）、用量設定に関するメタ解析の結果、及び MEA115921 試験に続く Long-term Access Program（MEA116841 試験）の安全性の成績を基に設定した。

1.8.3.2.1.　用量

EGPA 患者では様々な組織が障害を受け[Keogh, 2006; Vaglio, 2012; Holle, 2009]、重症喘息と比べて好酸球増多の程度が高いこと[Gioffredi, 2014; Katz, 2014]から、EGPA 患者での至適用量は、血中及び組織中の好酸球を最大限減少させ得る、喘息患者に対する用量（100 mg）と比べてより高用量が妥当であると考えられた。

重症喘息患者を対象とした第 IIb／III 相用量設定試験（MEA112997 試験）において、メポリズマブ（遺伝子組換え）（以下、メポリズマブ）75 mg（概ね 100 mg 皮下投与に相当）、250 mg（概ね 300 mg 皮下投与に相当）及び 750 mg（概ね 1000 mg 皮下投与に相当）を静脈内投与（IV）した。メポリズマブ 250 mg IV では、75 mg IV と比べて、血中好酸球数の減少率が高かったものの、250 mg IV と 750 mg IV では同程度であった（75、250 及び 750 mg IV でそれぞれ 78、86 及び 88%）。これより、EGPA 患者ではより好酸球数が大きく減少することが見込まれる 300 mg を皮下投与することが望ましいと考えられた。

多くの EGPA 患者では経口ステロイド薬（OCS）が用いられており、OCS が好酸球数に及ぼす影響があることが知られている。このため、血中好酸球に対するメポリズマブの効果

を検討するため、健康成人及び様々な好酸球性疾患患者（軽症～重症喘息、好酸球性食道炎及び好酸球増多症候群）にメポリズマブを投与した 16 試験のデータを用いて、用量反応メタ解析（dose-response meta-analysis）を行った。解析の結果から、OCS が血中好酸球数の減少に大きく関与していること、メポリズマブ投与による血中好酸球数の減少はベースラインの血中好酸球数に依存すること、また ED50 及び Emax がベースラインの血中好酸球数に依存することが示された。血中好酸球数が 500/μL 超で好酸球増多とされること[Roufosse, 2010]から、血中好酸球数を 500/μL より低値を維持するためには、ベースラインの血中好酸球数が高い EGPA 患者ではメポリズマブ 100 mg 皮下投与よりも高用量の投与が望ましいと考えられた。また、OCS の投与量で補正したとき、OCS 非使用でベースラインの血中好酸球数が 1000～8000/μL の患者では、メポリズマブ 300 mg を 4 週間ごとに皮下投与することで、血中好酸球数を目標とする好酸球数に減少させることが可能と予測された。

EGPA 患者を対象とした MEA115921 試験でメポリズマブ 300 mg を 4 週間ごとに皮下投与したところ、治験薬投与期間終了時（52 週）において好酸球数はベースラインと比べて 79%減少した。また、MEA115921 試験では OCS 減量下において血中好酸球数の減少が持続され、臨床的意義のある寛解期間の維持等の有効性が示された。

以上より、EGPA 患者における用量は 300 mg 皮下投与と設定された。

1.8.3.2.2.　投与間隔

メポリズマブの投与間隔は、皮下投与後のメポリズマブの消失半減期が約 3 週間であること[Smith, 2011]、及び MEA112997 試験においてメポリズマブ 250 mg IV により血中好酸球数の減少が持続したことから設定された。

MEA115921 試験で 4 週間ごとに 300 mg 皮下投与したとき、メポリズマブ群の好酸球数はプラセボ群と比べて、75～89%減少し、血中好酸球数の減少が投与期間中持続した。

以上より、EGPA 患者における投与間隔は 4 週間ごとと設定された。

有効性の結果

MEA115921 試験において、EGPA 患者を対象にメポリズマブ 300 mg を皮下投与（1 回 300 mg を 100 mg ずつ 3 ヵ所に分けて、4 週間ごとに投与）した結果、1 つ目の主要評価項目である 52 週間の治験薬投与期間における累積寛解維持期間（BVAS が 0、かつ OCS 用量が 4 mg/日以下）は、メポリズマブ群でプラセボ群と比較して統計学的有意に長かった（$p<0.001$）。また、2 つ目の主要評価項目である治験薬投与期間の 36 及び 48 週時の両時点において寛解状態（BVAS が 0、かつ OCS 用量が 4 mg/日以下）にあった被験者の割合は、メポリズマブ群でプラセボ群より統計学的に有意に高かった（$p<0.001$）。主要評価項目の結果は、全ての副次評価項目（寛解、再燃の減少及び OCS の減量）においてメポリズマブ群でプラセボ群と比較して統計学的に有意であったことからも裏づけられた。

安全性の結果

EGPA 患者にメポリズマブ 300 mg を 52 週間皮下投与（1 回 300 mg を 100 mg ずつ 3 ヵ所に分けて、4 週間ごとに 52 週間皮下投与）した際の安全性プロファイルは、重症喘息のプログラムで評価した 100 mg 皮下投与、又は 250 mg IV（概ね 300 mg 皮下投与に相当）及び 750 mg IV（概ね 1000 mg 皮下投与に相当）で認められた安全性プロファイルと一致しており、新たな安全性上の懸念は確認されなかった。

以上より、海外（米国）の申請における EGPA に対する用法・用量は、「1 回 300 mg を 100 mg ずつ 3 ヵ所に分けて、4 週間ごとに皮下に注射する」と設定された。

1.8.3.3.　日本人における用法・用量の設定根拠

日本人 EGPA 患者における用法・用量は、EGPA 患者を対象とした MEA115921 試験で得られた薬物動態（PK）、薬力学（PD）、有効性及び安全性の結果並びに MEA116841 試験の安全性の結果に基づき設定した。

MEA115921 試験及び MEA116841 試験に参加した日本人は 6 例ではあるものの、日本人と全体集団の PK、PD 及び安全性の結果に大きな差は認められなかった。また、MEA115921 試験でメポリズマブ投与を受けた日本人（3 例中）1 例で主要評価項目を達成し、有効性が確認された（2.7.3.4.2.1.）。

2.5.1.5.2.1.に示したように、国内外で外因性の民族的要因に大きな差はないと考えられた。また、メポリズマブに関してこれまでに得られた試験成績より、国内外で臨床的に意味のある内因性の民族的要因又は疾患に関連した共変量は特定されなかった。

以上より、メポリズマブは民族的要因による影響を受けにくい薬剤であると考えられ、EGPA 患者の全体集団から設定された用法・用量である、「通常、成人にはメポリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 300 mg を 4 週間ごとに皮下に注射する。」を日本人における用法・用量に設定した。

参考文献

Gioffredi A, Maritati F, Oliva E, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: an overview. Front Immunol. 2014 Nov;5:549.

Holle JU, Moosig F, Gross WL. Diagnostic and therapeutic management of Churg-Strauss syndrome. Expert Rev Clin Immunol. 2009 Nov;5(6):813-23.

Katz LE, Gleich GJ, Hartley BF, et al. Blood eosinophil count is a useful biomarker to identify patients with severe eosinophilic asthma. Ann Am Thorac Soc. 2014 May;11(4):531-6.

Keogh KA, Specks U. Churg-Strauss syndrome. Semin Respir Crit Care Med. 2006 Apr;27(2):148-57.

Roufosse F, Weller PF. Practical approach to the patient with hypereosinophilia. J Allergy Clin Immunol. 2010 Jul;126(1):39-44.

Smith DA, Minthorn EA, Beerahee M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mepolizumab, an anti-interleukin-5 monoclonal antibody. Clin Pharmacokinet. 2011 Apr;50(4):215-27.

Vaglio A, Moosig F, Zwerina J. Churg-Strauss syndrome: update on pathophysiology and treatment. Curr Opin Rheumatol. 2012 Jan;24(1):24-30.

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）はヌーカラ皮下注用 100 mg の添付文書の内容に今回申請する「好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)」にかかわる注意を加えたものである。なお、最新のヌーカラ皮下注用 100 mg の添付文書（2016 年 3 月作成：第 1 版）より変更する部分を下線（__部）にて示した。

使用上の注意（案）	設定根拠
【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	2016 年 3 月作成：第 1 版添付文書から変更なし。
効能・効果に関連する使用上の注意 1. 気管支喘息 (1)高用量の吸入ステロイド薬とその他の長期管理薬を併用しても、全身性ステロイド薬の投与等が必要な喘息増悪をきたす患者に本剤を追加して投与すること。	2016 年 3 月作成：第 1 版添付文書から変更なし。
(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）	2016 年 3 月作成：第 1 版添付文書から変更なし。
2. 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 過去の治療において、全身性ステロイド薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に、本剤を上乗せして投与を開始すること。	2. EGPA における治療の基本はステロイド療法である。MEA115921 試験において、経口ステロイド薬（OCS）（プレドニゾロン／prednisone 7.5 mg/日以上）を使用している再燃の既往のある又は難治性 EGPA 患者にメポリズマブを投与し、有効性が確認され、また、治験薬投与期間中に OCS 用量は症状に応じて調節することを可とし、一部の被験者では完全に OCS を中止することができたため。

使用上の注意（案）	設定根拠
用法・用量に関連する使用上の注意 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） 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。	2016 年 3 月作成：第 1 版添付文書から変更なし。
【使用上の注意】 **1. 重要な基本的注意** (1) 本剤の投与は、適応疾患の治療に精通している医師のもとで行うこと。 (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。 (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。 (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。 (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。 (6) 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者において、本剤とシクロホスファミドを併用投与した場合の安全性は確認されていない。（【臨床成績】の項参照）	（1）EGPA の適応においても、本剤の使用の適否を医師が適正に判断するために治療に精通している必要性があることから変更した。 （2）～（5） 2016 年 3 月作成：第 1 版添付文書から変更なし。 （6）EGPA 患者を対象とした臨床試験においてシクロホスファミドの併用投与を禁止していたため。

使用上の注意（案）	設定根拠
2. 副作用 **気管支喘息** 重症喘息患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験（MEA115588）及び海外臨床試験（MEA115575）において、本剤 100 mg 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） **好酸球性多発血管炎性肉芽腫症** 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験（MEA115921）において、本剤 300 mg を投与された 68 例（日本人 3 例を含む）中、35 例（51%）に副作用が報告された。その主なものは注射部位反応 7 例（10%）、頭痛 5 例（7%）、無力症 4 例（6%）、気道感染 4 例（6%）であった。（申請時） **（1）重大な副作用** **アナフィラキシー（頻度不明[注)]）**：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本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。	気管支喘息患者を対象とした臨床試験の副作用発現状況を示している旨わかりやすくするため補足した。 EGPA 患者を対象とした臨床試験の副作用発現状況を示すため、MEA115921 試験の結果を追加した。 国内外の製造販売後において、本剤との関連性が否定できないアナフィラキシーの報告があったため追記した。

使用上の注意（案）	設定根拠
(2) その他の副作用 **5%以上**：**過敏症**：なし／**感染症**：なし／**精神神経系**：頭痛／**呼吸器**：なし／**胃腸障害**：なし／**皮膚**：なし／**筋骨格系**：なし／**全身障害**：なし／**投与部位**：注射部位反応（疼痛、紅斑、腫脹、そう痒、灼熱感） **1%以上5%未満**：**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**：なし／**精神神経系**：なし／**呼吸器**：なし／**胃腸障害**：なし／**皮膚**：なし／**筋骨格系**：なし／**全身障害**：なし／**投与部位**：なし **1%未満**：**過敏症**：なし／**感染症**：下気道感染症、咽頭炎、尿路感染／**精神神経系**：なし／**呼吸器**：鼻閉／**胃腸障害**：上腹部痛／**皮膚**：湿疹／**筋骨格系**：なし／**全身障害**：発熱／**投与部位**：なし **頻度不明[注)]**：**過敏症**：なし／**感染症**：なし／**精神神経系**：なし／**呼吸器**：なし／**胃腸障害**：なし／**皮膚**：なし／**筋骨格系**：背部痛／**全身障害**：なし／**投与部位**：なし 注）MEA115588 試験及び MEA115575 試験の 100 mg 皮下投与群、又は MEA115921 試験の 300 mg 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。	CCDS に基づきその他の副作用を設定した。また、気管支喘息患者を対象とした臨床試験の結果に、EGPA 患者を対象とした臨床試験の結果を合算し、副作用発現頻度を再集計した。
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ので、慎重に投与すること。	2016 年 3 月作成：第 1 版添付文書から変更なし。

使用上の注意（案）	設定根拠
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。〕	(1)、(2) 2016 年 3 月作成：第 1 版添付文書から変更なし。
5. 小児等への投与 （1） 気管支喘息においては、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）。 （2） 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症においては、小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	（1）気管支喘息の小児に対する情報を示している旨わかりやすくするため補足した。 （2）EGPA において、18 歳未満の小児に対する本剤の使用経験はないことから設定した。
6. 適用上の注意 (1) 投与経路： 皮下にのみ投与すること。 (2) 調整方法： 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 分以内の撹拌、あるいは 1000 rpm、5 分以内の攪拌で溶解すること。	(1) 1)投与経路についてのみ記載を残し、投与部位に関する情報は（3）投与時に移動し、記載整備を行った。 (2) 1)~5) 2016 年 3 月作成：第 1 版添付文書から変更なし。

使用上の注意（案）	設定根拠
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。 6) 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 つのバイアルから 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。 (3)　投与時： 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) 注射部位は上腕部、大腿部又は腹部とすること。 4) 同一箇所に繰り返し注射することは避けること。好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者には、100 mg ずつ 3 ヵ所に分けて投与し、各注射部位は 5 cm 以上離すこと。	6) （3）投与時の 3）に記載の内容を（2）調製方法 6）に移動し、記載整備を行った。また、EGPA で 300 mg 投与する際は 1 バイアルずつ 3 回調製する必要があり、適切に薬液を採取するため補足した。 (3) 1)~2) 2016 年 3 月作成：第 1 版添付文書から変更なし。 3) （1）投与経路に記載していた投与部位に関する情報を移動し、記載整備した。 4）同じ部位に繰り返し皮下投与した場合には、注射部位の 1 回当たりの投与液量が多くなり、局所組織が損傷するリスクが想定され、各投与は 5 cm 以上離す必要があるため。

1.10. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

＜現行＞

化学名・別名	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。 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	原薬及び製剤：劇薬
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：サル　投与期間：6 ヵ月（1 ヵ月間隔、計 7 回）　投与経路：静脈内　投与量：10, 100　無毒性量（mg/kg）：♂♀100　主な所見（mg/kg）：≥10：血中好酸球数減少（薬理作用） 動物種：サル　投与期間：6 ヵ月（1 ヵ月間隔、計 7 回）　投与経路：皮下　投与量：10　無毒性量（mg/kg）：♂♀10　主な所見（mg/kg）：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 WYQQKPGQPP
KLLIYGASTR ESGVPDRFSG SGSGTDFTLT ISSLQAEDVA VYYCQNVHSF
PFTFGGGTKL EIKRTVAAPS VFIFPPSDEQ LKSGTASVVC LLNNFYPREA
KVQWKVDNAL QSGNSQESVT EQDSKDSTYS LSSTLTLSKA DYEKHKVYAC
EVTHQGLSSP VTKSFNRGEC

H鎖

QVTLRESGPA LVKPTQTLTL TCTVSGFSLT SYSVHWVRQP PGKGLEWLGV
IWASGGTDYN SALMSRLSIS KDTSRNQVVL TMTNMDPVDT ATYYCARDPP
SSLLRLDYWG RGTPVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD
YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVTV PSSSLGTQTY
ICNVNHKPSN TKVDKRVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK
DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS
TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV
YTLPPSREEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL
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

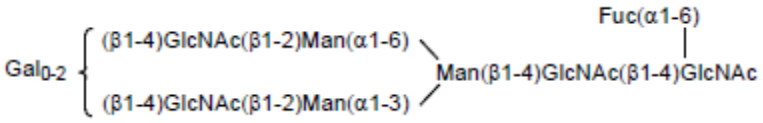


図 1.10-2　　主な糖鎖の推定構造

＜追加＞

化学名・別名	
構造式	
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） 既存治療で効果不十分な好酸球性多発血管炎性肉芽腫症
用法・用量	気管支喘息 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。 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 通常、成人にはメポリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 300 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	
毒性	
副作用	【気管支喘息の場合】 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 【好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の場合】 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 （MEA115921 試験において、本剤 300mg を投与された 68 例（日本人 3 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： 300mg 皮下投与群　35/68 例（51%） 副作用（臨床検査値異常を含む）の種類： 300mg 皮下投与群 注射部位反応　7 例 頭痛　5 例 無力症　4 例 気道感染　4 例 等
会社	

下線部：追加箇所

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	-	-	海外	社内資料	参考

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						
2016N274215_00	Structural analysis of mepolizumab (SB240563) interaction with IL-5 and inhibition of IL-5 receptor binding	2016年2月 ～2016年6月	GSK, Stevenage （英国）	海外	社内資料	参考
4.2.1.2						
2015N262160_00	In silico identification of closest human homologues to human interleukin-5	2015年10月 ～2015年11月	GSK, Stevenage （英国）	海外	社内資料	評価

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	申請電子データの提出有無
5.3.1.4							
111202	Validation of an ELISA Method for the Quantification of SB-240563 in Heparin Human Plasma (Long-term Stability—51 Months)	2015年5月	[redacted]	海外	社内資料	評価	無
120711	Partial Validation of an Electrochemiluminescent Assay for the Detection of Anti-SB240563 Antibodies in Human Serum Samples Using the Meso Scale Discovery Platform	2012年9月 ～2012年10月	[redacted]	海外	社内資料	評価	無
5.3.5.1							
MEA115921	A Double-blind, Randomised, Placebo-controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Mepolizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis in Subjects Receiving Standard of Care Therapy	2014年2月5日 ～2016年9月5日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.2							
Long-term Access Program MEA116841-201607	Mepolizumab Long-term Access Programme for Subjects who Participated in Study MEA115921 (Placebo-controlled Study of Mepolizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis in Subjects Receiving Standard-of-care Therapy)	MEA116841：2015年4月14日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（データカットオフ日） 201607：2015年7月14日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（データカットオフ日）	MEA116841: GlaxoSmithKline 201607: [redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.3							
2015N238375_00	The Effect of Mepolizumab on Blood Eosinophil Count - A Dose Response Meta-analysis	-	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考	無
-	Mepo-All Exposure	-	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考	無

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	申請電子データの提出有無
5.3.5.4							
Mepo HES Compassionate Use	An Open-Label Compassionate Use and Long-Term Access Study of Anti IL-5 (Mepolizumab) Treatment in Subjects with Hypereosinophilic Syndrome - Interim Report of Compassionate Use Experience with Mepolizumab in Subjects with HES	【Initial CU Program】 2001年4月 ～2003年4月 【Current CU Program（MHE104317試験）】 2005年8月～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（データカットオフ日） 【Current CU Program（NPS）】 2005年7月～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（データカットオフ日）	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考	無
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 ～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（データカットオフ日）	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考	無

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

4.2.1.3 安全性薬理試験
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験
4.2.2 薬物動態試験
4.2.3 毒性試験

第5部のうち、以下の項目

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
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 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書