ヌーカラ皮下注用100mg

製造販売承認事項一部変更承認申請書添付資料

第２部（モジュール２）CTDの概要（サマリー）

2.2. 緒言

グラクソ・スミスクライン株式会社

Aug 14 2017 10:09:24

2.2. 緒言

今般、グラクソ・スミスクライン株式会社は、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（Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: 以下、EGPA、旧名：Churg Strauss 症候群）の成人患者に対するステロイド剤の追加治療薬としてメポリズマブ（遺伝子組換え）（以下、メポリズマブ）の製造販売承認事項一部変更承認申請を行う。

EGPA は気管支喘息、副鼻腔炎及び肺浸潤を伴う小血管の血管炎を特徴とする希な好酸球増多症候群である。心臓、肺、皮膚、胃腸管、腎臓及び神経系など諸臓器に障害を認める[Keogh, 2006; Vaglio, 2012; Holle, 2009]。

EGPA 治療においては、ステロイド薬の使用及び免疫抑制療法による負荷を減らしながら、寛解の導入、維持を図ることが最重要課題であり、この点に関して高いメディカルニーズが存在する。

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 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の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。安全性や有効性を理由に開発中止を行った国はない。

メポリズマブは凍結乾燥粉末入りバイアルとして提供され、滅菌注射用水により 100 mg/mL の濃度に溶解し、1 バイアルあたり 1 mL を皮下投与する。EGPA の成人患者に対するメポリズマブの推奨用法・用量は、1 回 300 mg を 4 週間ごとに皮下投与である。

EGPA は希少疾病であり、臨床開発計画では EGPA 成人患者を対象とした第 III 相試験（MEA115921）を主要な試験として実施した。

MEA115921 試験は、有効性と安全性を検討する試験であり、標準的治療を受けている再燃又は難治性 EGPA 患者を対象にメポリズマブを投与した、無作為化、二重盲検、プラセボ対照第 III 相試験である。全ての主要評価及び副次評価項目においてプラセボ群と比較してメポリズマブ群で統計的に有意なベネフィットが示された。試験全体を通して見られた有害事象の発現頻度及びその種類はプラセボ群とメポリズマブ群で同様であった。重篤な有害事象は、メポリズマブ群でプラセボ群よりも低く、いずれかの群で発現頻度が高かった重篤な事象は、喘息、インフルエンザ及び肺炎であった。

MEA115921 試験の継続試験として実施した Long-term Access Program（MEA116841 試験及び Guidance Document に従って実施したコンパッショネートユースプログラムである 201607 試験）において追加の安全性データが収集され、カットオフ日までに得られたデータを中間の安全性データとした。新たな安全性の懸念は認められていない。

メポリズマブは民族的要因を受けにくい薬剤であると考えられることから、海外同様に EGPA 患者を対象にした MEA115921 試験を主とした臨床データパッケージを構築し、日本人 EGPA 患者における薬物動態、薬力学、有効性及び安全性を評価した。本臨床データパッケージには、日本が参加した国際共同試験である MEA115921 試験を評価資料として含めた。また、海外同様、本邦においても EGPA 患者を対象とした LAP（MEA116841 試験及び 201607 試験）、好酸球増多症候群患者を対象としたコンパッショネートユースプログラム（MHE104317、MHE112562、及び 112000 試験）及び重症喘息患者を対象としたオープンラベル継続投与試験（MEA115666）を安全性評価の根拠資料として含めた。更に、用量設定に関するメタ解析の報告書（SB-240563/018、MEA115705、MHE100185、MHE100901、MEA112997、MEA115575、SB-240563/006、MEA115588、MEA115661、MEA115666、MEA114092、SB-240563/001、SB-240563/035、SB-240563/017、MEE103226、及び MEE103219 試験）を根拠資料として含めた。

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.

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

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

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.

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