

審査報告書

令和2年2月17日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名] ヌーカラ皮下注用 100 mg
[一般名] メポリズマブ（遺伝子組換え）
[申請者] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 平成31年3月28日
[剤形・含量] 1バイアル中にメポリズマブ（遺伝子組換え）144 mg を含有する用時溶解注射剤¹⁾
[申請区分] 医療用医薬品（6）新用量医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の6歳以上12未満の小児における既存治療によっても喘息症状をコントロールできない気管支喘息に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、使用実態下における本剤の安全性及び有効性について、製造販売後の調査等において更に検討が必要と考える。

[効能又は効果]

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

（変更なし）

[用法及び用量]

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。

通常、6歳以上12歳未満の小児にはメポリズマブ（遺伝子組換え）として1回40 mg を4週間ごとに皮下に注射する。

¹⁾ 日局注射用水1.2 mL で用時溶解して注射液を調整した際に、メポリズマブ（遺伝子組換え）100 mg を含む注射液1 mL を採取できるように設計されており、表示量に対して過量に充てんされている。

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

通常、成人にはメボリズマブ（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。

（下線部追加）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和2年1月29日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ヌーカラ皮下注用 100 mg
[一般名] メポリズマブ（遺伝子組換え）
[申請者] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 平成31年3月28日
[剤形・含量] 1バイアル中にメポリズマブ（遺伝子組換え）144 mg を含有する用時溶解注射剤²⁾

[申請時の効能・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

(変更なし)

[申請時の用法・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。

通常、6歳以上12歳未満の小児にはメポリズマブ（遺伝子組換え）として1回40 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。

(下線部追加)

[目次]

- | | |
|--|---|
| 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 | 3 |
| 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 | 3 |
| 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 | 3 |
| 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 | 3 |
| 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 | 3 |
| 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 | 4 |
| 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 | 7 |

²⁾ 日局注射用水 1.2 mL で用時溶解して注射液を調整した際に、メポリズマブ（遺伝子組換え）100 mg を含む注射液 1 mL を採取できるように設計されており、表示量に対して過量に充てんされている。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	19
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	19
10. その他.....	20

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

「ヌーカラ皮下注用 100 mg」（以下、「本剤」）の有効成分であるメポリズマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）は、SmithKline Beecham Limited（現 GlaxoSmithKline 社）で創製されたヒト免疫グロブリン G1（IgG1）サブクラスのヒト化抗ヒト IL-5 モノクローナル抗体である。本邦において、本剤は 2016 年 3 月に成人及び 12 歳以上の小児に対し「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）」を効能・効果として、2018 年 5 月に成人に対し「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」を効能・効果として、それぞれ承認されている。

気管支喘息は、気道の慢性炎症を本態とし、変動性を持った気道狭窄（喘鳴、呼吸困難）や咳等の臨床症状で特徴付けられる疾患であり（JGL 他）、本邦における 6～11 歳の喘息有病率は 3.51%であると報告されている（平成 30 年度学校保健統計調査）。

6～11 歳の小児気管支喘息の薬物治療は、成人及び青少年期の気管支喘息に対する治療と同様に、ICS による治療が基本とされ、重症度に応じて LABA、LTRA、テオフィリン等の長期管理薬を併用することが推奨されている（JGL、JPGL、GINA）。また、これらの治療を行ってもコントロールできない場合には、抗 IgE 抗体や又は全身性ステロイド薬の使用を考慮することとされているが（JPGL）、ICS 及び長期管理薬による併用治療を施行しても喘息増悪をきたす、小児の重症喘息に対する治療選択肢は限られている。

本邦を含む本剤の 6～11 歳の小児重症喘息患者に対する臨床開発は 2015 年 8 月より開始され、今般、当該国際共同臨床試験成績に基づき、本剤の気管支喘息に係る用法・用量の変更の製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

海外において本剤は、6 歳以上の小児重症喘息に関する治療薬として、欧州では 2018 年 8 月に、米国では 2019 年 9 月に、それぞれ本剤 40 mg を 4 週間隔で皮下投与する用法・用量で承認されており、2020 年 1 月現在、欧米を含む 8 の国又は地域で承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「非臨床薬物動態に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

申請者は、本薬を 6 歳以上の小児喘息患者に投与したときの安全性に関して、成人及び 12 歳以上の小児に対する承認申請時に提出されたカニクイザルを用いた反復毒性試験では、本薬の薬理作用に関連した可逆的な好酸球数の減少のみが認められ、6 歳以上の小児喘息患者に予期しない副作用が発現する可能性は低いと説明している。

機構は、現時点において成人と小児の間で好酸球の機能に明らかな違いは報告されていないことから、幼若動物を用いた毒性試験の実施意義は低いと判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血漿中本薬濃度は、酵素結合免疫吸着測定法（定量下限：50 ng/mL）により測定され、血漿中の抗本薬抗体及び中和抗体は、電気化学発光法（検出下限：それぞれ 0.40 ng/mL）により測定された。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、6～11歳の小児重症喘息患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（200363試験〔CTD 5.3.5.2〕）、参考資料として母集団薬物動態解析（2015N238436_00〔CTD 5.3.5.4〕）の成績等が提出された。なお、特に記載のない限り、本剤の投与量はメポリズマブ（遺伝子組換え）としての用量を記載し、PKパラメータは平均値±標準偏差で示す。

6.2.1 国際共同第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2：200363試験（パートA）〔2015年8月～2016年12月〕）

6～11歳の小児重症喘息患者（36例）を対象とした200363試験（7.1参照）のパートAにおいて、各患者の体重に基づき、40 kg未満の患者には本剤40 mgを、40 kg以上の患者には本剤100 mgを4週間隔で12週間反復皮下投与したときの血漿中本薬濃度推移は表1のとおりであった。本剤40 mg又は100 mgを4週間隔で反復皮下投与したときの血漿中本薬濃度データ（36例、202測定点）を用いて、母集団薬物動態解析（SASソフトウェア version 9.2）が実施され³⁾、本剤40 mg又は100 mgを4週間隔で反復皮下投与したときの定常状態におけるPKパラメータは表2のとおりであった。血中好酸球数のベースラインに対する割合の推移は表3のとおりであり、いずれの投与例においても初回評価時点（投与4週目）には血中好酸球数がベースラインと比較して減少する傾向が認められ、12週時まで維持された。治験薬が投与された患者のうち、2例（40 mg投与例1例、100 mg投与例1例）に抗本薬抗体が一過性に認められたものの、PK又は血中好酸球数に顕著な影響は認められなかった。中和抗体は認められなかった。

表1 反復皮下投与時の血漿中本薬濃度推移（μg/mL）

用法・用量	投与集団	4週時 ^{a)}	8週時 ^{a)}	9週時	12週時 ^{a)}	16週時	20週時
40 mg Q4W	外国人	6.55 ± 1.74 (19)	9.66 ± 2.22 (19)	18.6 ± 4.46 (16)	11.3 ± 3.17 (16)	4.77 ± 1.71 (16)	2.33 ± 0.94 (18)
	日本人	5.62 ± 1.08 (6)	8.45 ± 1.53 (6)	17.2 ± 4.24 (6)	9.22 ± 2.84 (6)	4.21 ± 1.45 (6)	1.63 ± 0.40 (6)
100 mg Q4W	外国人	10.8 ± 2.63 (9)	14.3 ± 3.32 (9)	27.4 ± 10.1 (9)	14.9 ± 4.76 (9)	6.36 ± 2.07 (9)	2.51 ± 1.25 (9)
	日本人	11.8 (1)	14.7 (1)	27.7 (1)	15.2 (1)	6.79 (1)	3.04 (1)

平均値±標準偏差、Q4W：4週間隔（最終投与は8週時）

a) トラフ値

³⁾ 解析には、直近の母集団薬物動態解析モデル（一次吸収及び一次消失過程を含む2-コンパートメントモデル、詳細は6.2.2参照）が用いられた。

表2 反復皮下投与時のPKパラメータ

用法・用量	PKパラメータ	日本人集団	外国人集団
40 mg Q4W	C _{max} (µg/mL)	16.50 ± 2.39 (6)	18.20 ± 2.25 (17)
	AUC _{ss} (µg·day/mL)	411.92 ± 72.94 (6)	478.03 ± 80.99 (20)
100 mg Q4W	C _{max} (µg/mL)	30.50 (1)	27.06 ± 4.08 (9)
	AUC _{ss} (µg·day/mL)	748.87 (1)	675.78 ± 140.53 (9)

平均値±標準偏差(例数)、Q4W:4週間隔

表3 反復皮下投与時の血中好酸球数のベースラインに対する割合

用法・用量	投与集団	4週時	8週時	12週時	16週時	20週時
40 mg Q4W	外国人	0.189 [0.124, 0.287] (16)	0.122 [0.077, 0.194] (17)	0.108 [0.058, 0.200] (16)	0.242 [0.147, 0.400] (17)	0.257 [0.136, 0.485] (16)
	日本人	0.206 [0.051, 0.830] (5)	0.074 [0.040, 0.136] (5)	0.135 [0.031, 0.600] (6)	0.287 [0.072, 1.138] (5)	0.638 [0.181, 2.247] (6)
100 mg Q4W	外国人	0.237 [0.076, 0.741] (9)	0.152 [0.069, 0.336] (9)	0.161 [0.077, 0.335] (9)	0.329 [0.155, 0.697] (9)	0.362 [0.195, 0.672] (9)
	日本人	0.111 (1)	0.056 (1)	0.222 (1)	0.056 (1)	0.111 (1)

幾何平均[95%信頼区間](例数)、Q4W:4週間隔(最終投与は8週時)

6.2.2 母集団薬物動態解析(CTD 5.3.5.4, 2015N238436_00)

健康成人並びに喘息、好酸球増多症候群及び好酸球性食道炎の患者を対象とした国内外臨床試験13試験⁴⁾から得られた、成人の静脈内、皮下及び筋肉内投与時、並びに小児好酸球性食道炎患者の静脈内投与時の血漿中本薬濃度データ(計1,424例、8,598測定点)を用いて、母集団PK解析(NONMEM version 7.2)が実施された。本薬のPKは、一次吸収及び一次消失過程を含む2-コンパートメントモデルにより記述され、共変量としてCL並びに中央コンパートメント及び末梢コンパートメントの分布容積(V2及びV3)に対して体重を組み込み、アロメトリー式を用いたモデルが基本モデルとされた。さらなる共変量探索⁵⁾の結果、CLに対してクレアチニンクリアランス及びアルブミンが共変量として選択され、これらを組み込んだモデルが最終モデルとされた。最終モデルから推定された本剤の標準体重(70kg)の被験者における母集団PKパラメータは、CL[95%信頼区間]は0.212 [0.207, 0.217] L/day、中央コンパートメントの分布容積V2[95%信頼区間]は3.5 [3.3, 3.6] Lであった。皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは76 [71, 79] %であった。

また、これらの臨床試験16試験⁴⁾から得られた本薬投与時の血中好酸球データ(2,072例、23,669測定点)と、上述した母集団薬物動態解析最終モデルから推定された血漿中本薬濃度を用いて、母集団PK/PD解析(NONMEM version 7.2)が実施された。血漿中本薬濃度と好酸球数との関係は、好酸球の産生抑制速度定数を含む間接反応モデルにより記述され、ベースラインの血中好酸球数に対する共変量として、疾患(好酸球増多症候群)を組み込んだモデルが最終モデルとされ、血中好酸球数に対する本薬の50%阻害濃度は0.90 µg/mLと算出された。

⁴⁾ 健康成人を対象とした試験(SB-240563/018試験、MEA115705試験)、喘息患者を対象とした試験(SB-240563/001試験、SB-240563/035試験、SB-240563/017試験、MEA114092試験、SB-240563/006試験、MEA112997試験、MEA115588試験、MEA115575試験、MEA115661試験及びMEA115666試験)、好酸球増多症候群患者を対象とした試験(MHE100185試験及びMHE100901試験)、好酸球性食道炎患者を対象とした試験(MEE103226試験)、小児好酸球性食道炎患者を対象とした試験(MEE103219試験)。ただし、PKデータについては、MEA115661試験、MEA115666試験及びMHE100901試験の3試験を除く13試験のデータが用いられた。

⁵⁾ 検討された共変量は次のとおり。人口統計学的データ(体重、年齢、BMI、身長、性別、人種、民族[ヒスパニック/ラテン民族、ヒスパニック/ラテン民族以外])、生化学的検査(クレアチニンクリアランス、血清クレアチニン、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、ビリルビン、アルブミン、総蛋白)、疾患状態(疾患、喘息増悪歴、血中好酸球数、経口ステロイド薬の使用)、国、試験実施医療機関、試験、投与経路、喫煙状態、抗本薬抗体の有無。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 臨床薬理学的観点に基づく6～11歳の日本人小児喘息患者に対する本剤の用法・用量について

申請者は、6～11歳の日本人小児重症喘息患者に対する本剤の用法・用量について、以下のように説明している。

200363試験の用法・用量は、2～17歳の小児好酸球性食道炎患者に本剤を静脈内投与したMEE103219試験データを含め、これまでに得られているデータに基づき設定された。成人及び12歳以上の重症喘息患者と6～11歳の小児重症喘息患者でバイオアベイラビリティが同程度であると仮定した上で、6～11歳の小児重症喘息患者で成人の標準体重70kgと同程度の曝露量が得られる投与量として、シミュレーションにより、体重40kg未満の小児重症喘息患者には本剤40mgを、体重40kg以上の小児重症喘息患者では本剤100mgを4週間隔で皮下投与することと設定された。

200363試験のパートAの結果、各用量投与例の平均体重で補正した曝露量(AUC_{inf})は、40mg投与例(体重40kg未満、体重〔中央値〕27kg)で454 µg·day/mL、100mg投与例(体重40kg以上、体重〔中央値〕50kg)で675 µg·day/mLであり、成人及び12歳以上の重症喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(MEA115588試験)における曝露量(343 µg·day/mL)のそれぞれ1.32倍、1.97倍であった。一方、投与12週時の投与開始時からの血中好酸球数減少率は、40mg投与例(体重40kg未満)で89%、100mg投与例(体重40kg以上)で83%であり、成人及び12歳以上の重症喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(MEA115588試験)で100mgを4週間隔で皮下投与したときの投与12週時の血中好酸球数減少率(87%)と同程度であった。

6～11歳の小児重症喘息患者における本薬の曝露量を、成人及び12歳以上の重症喘息患者の目標曝露量により近似させるため、NONMEM version 7.2を用いてバイオアベイラビリティ、アロメトリー指数項及び残差誤差を推定した上で、200363試験パートAのデータに母集団薬物動態解析のPKモデルを適合させた。その結果、6～11歳の小児重症喘息患者のバイオアベイラビリティ(点推定値〔95%CI〕)は105%〔55～155%〕と推定され、成人及び12歳以上の重症喘息患者のバイオアベイラビリティ(76%〔71～79%〕)と比べて高かった。

6～11歳の小児重症喘息患者に本剤を皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティが、成人及び12歳以上の重症喘息患者と比較し高いことを考慮し、小児の体重範囲(15～70kg)で、成人の本薬曝露量との差の平方根平均二乗誤差が最小となるよう再度シミュレーションした結果、体重によらず40mgの投与が最適であると推定された(図1)。

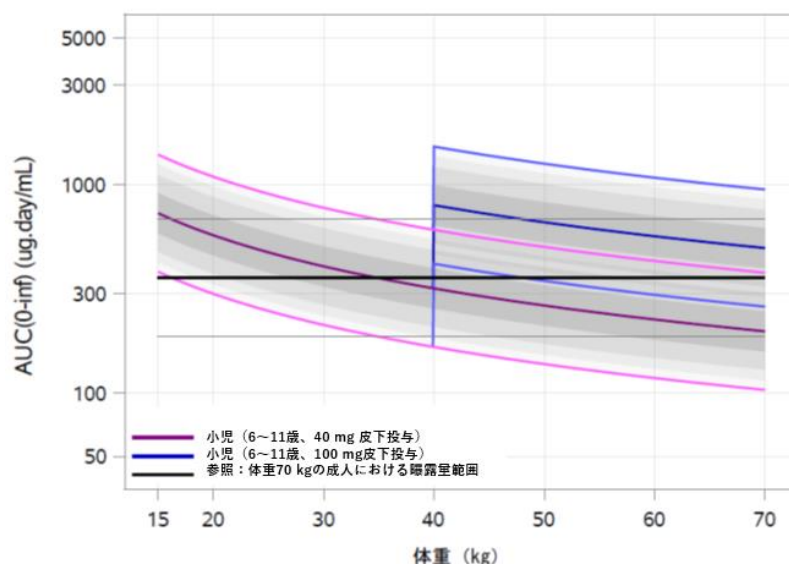


図1 本剤4週間隔皮下投与時の定常状態における曝露量推定値 (AUC_{inf}) の平均値及び95%信頼区間

体重 40 kg 以上の 6～11 歳の小児重症喘息患者に本剤 40 mg を 4 週間隔投与したときの成績は得られていないが、体重 40 kg、50 kg 及び 60 kg の小児重症喘息患者に本剤 40 mg を 4 週間隔皮下投与したときの AUC_{inf} 予測値は、それぞれ 326 µg·day/mL、270 µg·day/mL 及び 232 µg·day/mL であり、成人及び 12 歳以上の重症喘息患者に 100 mg を皮下投与した MEA115588 試験で認められた曝露量 (117～796 µg·day/mL) の範囲内であった。体重 60 kg の小児に本剤 40 mg を投与したときの曝露量は、体重 40 kg の小児の曝露量と比べて約 30%低下すると考えられるが、血中好酸球数の減少率は 90%近くであると推定され (Int Journal Clin Pharmacol Ther. 2015; 53: 1015-27)、有効性への影響は最小限であると考えられる。

また、200363 試験のパート A において、日本人及び外国人患者に本剤 40 mg 又は 100 mg を 4 週間隔で反復皮下投与したとき、日本人と外国人の PK パラメータに顕著な差は認められず (表 1 及び表 2)、血中好酸球数のベースラインに対する割合も大きな違いは認められていない (表 3)。

以上より、6～11 歳の日本人小児重症喘息患者における用法・用量は、体重に関わらず、本剤 40 mg を 4 週間隔で皮下投与すると設定することが適切と考えた。

機構は、PK 及び PD の観点から、6～11 歳の日本人小児重症喘息患者の用法・用量として、体重に関わらず本剤 40 mg を 4 週間隔で皮下投与することと設定するとの申請者の説明は理解できるが、本剤の用法・用量の適切性については、200363 試験における有効性及び安全性の成績も踏まえて判断したいと考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性の評価資料として、表 4 に示す試験成績が提出された。

表 4 提出された評価資料

実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
国際共同	200363	II	6～11歳の好酸球性気道炎症を伴う重症喘息患者	パート A : 36 例 パート B : 30 例	体重 40 kg 未満は 40 mg、体重 40 kg 以上は 100 mg を 4 週間隔で皮下投与	有効性 安全性

7.1 国際共同第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2 : 200363 試験〔2015年8月～2018年1月〕）

血中好酸球数に関する基準（①組み入れ前12カ月以内に血中好酸球数が300/ μ L以上、②組み入れ時の血中好酸球数が150/ μ L以上）のいずれかを満たし、かつ高用量ICSとLABA等の長期管理薬による治療下でも増悪をきたす6歳以上12歳未満の重症喘息患者⁶⁾（目標例数20例）を対象に、本剤のPK、PD、有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が英国、日本、ポーランド及び米国の4カ国で実施された。

本試験はパートA（本剤投与期12週間及び後観察期8週間）及びパートB（本剤投与期52週間及び後観察期8週間）から構成され、パートAを完了した患者がパートBに移行可能とされた。また、パートBの本剤投与期を完了した患者は、長期投与試験（201956試験）に移行できるとされ、201956試験に移行する場合にはパートBの後観察は実施しないこととされた。

用法・用量は、ICS等の長期管理薬併用下⁷⁾で、体重40kg未満の患者は40mgを、体重40kg以上の患者は100mg⁸⁾を4週間隔で、パートAでは12週間、パートBでは52週間皮下投与することとされた。

パートAにおいて、登録された36例（40mg投与例26例、100mg投与例10例）全例で本剤が1回以上投与され、安全性解析対象集団及び薬力学・有効性評価集団とされた。パートBにおいて、移行した30例（40mg投与例16例、100mg投与例10例、40/100mg投与例4例）全例に本剤が1回以上投与され、安全性解析対象集団及び薬力学・有効性評価集団とされた。

パートAにおける中止例は、11%（4/36例：40mg投与例4例）に認められ、主な中止理由は同意撤回5.6%（2/36例）であった。パートBにおける中止例は、3.3%（1/30例：40mg投与例1例）に認められ、中止理由は治験実施計画書からの逸脱であった。

安全性解析対象集団及び薬力学・有効性評価集団のうち、日本人部分集団は、パートA 7例（40mg投与例6例、100mg投与例1例）、パートB 7例（40mg投与例5例、40/100mg投与例1例、100mg投与例1例）であった。中止例は認められなかった。

有効性

全体集団：パートAにおける喘息増悪（定義は「10.その他」参照）は、27.8%（10/36例〔13件〕：40mg投与例8/26例〔10件〕、100mg投与例2/10例〔3件〕）に認められた。また、喘息コントロールの評価となる、ACQ-7スコア及びACQ-5スコア（定義は「10.その他」参照）が投与12週後にベースラインから0.5以上減少した患者の割合は、ACQ-7スコア48.5%（16/33例：40mg投与例47.8%〔11/23例〕、100mg投与例50.0%〔5/10例〕）、ACQ-5スコア54.5%（18/33例：40mg投与例60.9%〔14/23例〕、100mg投与例40.0%〔4/10例〕）であった。

パートBにおける喘息増悪は46.7%（14/30例〔31件〕：40mg投与例8/16例〔11件〕）、100mg投与例3/10例〔12件〕、40/100mg投与例3/4例〔8件〕）に認められ、本剤投与後の喘息増悪発現率（回/年〔95%信頼区間〕）は、1.09〔0.63, 1.89〕（40mg投与例（16例）：0.76〔0.34, 1.68〕、100mg投与例（10例）：1.20〔0.51, 2.83〕、40/100mg投与例（4例）：1.98〔0.58, 6.79〕）であった。ACQ-7

⁶⁾ 主な選択基準：①スクリーニングの12カ月以上前に各地域の喘息ガイドラインの定義に従い重症喘息と診断された、②スクリーニング時又は投与開始時に、気管支拡張薬投与前のFEV₁が予測値の110%未満又はFEV₁/FVCが0.8未満、③スクリーニング12カ月以内に高用量のICS（FP 200 μ g/日超相当）の定期的な治療がある、④本剤投与開始前3カ月以上にわたり追加の長期管理薬（LABA、LTRA、テオフィリン等）を使用している、又は過去12カ月以内に連続3カ月以上にわたり追加の長期管理薬を使用しても効果不十分であった、⑤スクリーニング12カ月以内に、全身性ステロイド薬による治療を必要とする喘息増悪が2回以上認められた

⁷⁾ ICS及び現在投与中の長期管理薬（LABA、LTRA、テオフィリン等）は、スクリーニングから前観察期間は一定用量で併用することとされた。

⁸⁾ パートA及びパートBの投与開始時の体重に基づき用量が決定された。なおパートBにおいて投与開始時に体重40kg未満であった患者は来院毎に体重測定を行い、体重が40kgに達した来院日以降は、100mgを4週間隔で皮下投与することとされた。

スコア及び ACQ-5 スコアが投与 52 週後にベースラインから 0.5 以上減少した患者の割合は、ACQ-7 スコア 55.2% (16/29 例 : 40 mg 投与例 60.0% [9/15 例]、100 mg 投与例 40.0% [4/10 例]、40/100 mg 投与例 75.0% [3/4 例])、ACQ-5 スコア 58.6% (17/29 例 : 40 mg 投与例 60.0% [9/15 例]、100 mg 投与例 40.0% [4/10 例]、40/100 mg 投与例 100% [4/4 例]) であった。

日本人部分集団 : パート A 7 例 (40 mg 投与例 6 例、100 mg 投与例 1 例) に喘息増悪は認められなかった。ACQ-7 スコア及び ACQ-5 スコアが投与 12 週後にベースラインから 0.5 以上減少した患者の割合は、ACQ-7 スコア 42.9% (3/7 例 : 40 mg 投与例 33.3% [2/6 例]、100 mg 投与例 100% [1/1 例])、ACQ-5 スコア 71.4% (5/7 例 : 40 mg 投与例 66.7% [4/6 例]、100 mg 投与例 100% [1/1 例]) であった。

パート B 7 例 (40 mg 投与例 5 例、100 mg 投与例 1 例、40/100 mg 投与例 1 例) における喘息増悪は 57.1% (4/7 例 [5 件] : 40 mg 投与例 4/5 例 [5 件]) に認められ、喘息増悪発現回数は 1 回 (3 例)、2 回 (1 例) であった。ACQ-7 スコア及び ACQ-5 スコアが投与 52 週後にベースラインから 0.5 以上減少した患者の割合は、ACQ-7 スコア 42.9% (3/7 例 : 40 mg 投与例 20.0% (1/5 例)、100 mg 投与例 100% (1/1 例)、40/100 mg 投与例 100% (1/1 例))、ACQ-5 スコア 71.4% (5/7 例 : 40 mg 投与例 60.0% (3/5 例)、100 mg 投与例 100% (1/1 例)、40/100 mg 投与例 100% (1/1 例)) であった。

安全性

全体集団 : パート A (本剤投与期) における有害事象⁹⁾は 66.7% (24/36 例 : 40 mg 投与例 69.2% (18/26 例)、100 mg 投与例 60.0% (6/10 例) に認められ、主な事象は表 5 のとおりであった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 16.7% (6/36 例 : 40 mg 投与例 5 例 [喘息 2 例、下気道感染/喘息、背部痛/浮動性めまい/疼痛/胸痛/頭痛/悪心、蜂巣炎各 1 例]、100 mg 投与例 1 例 [下気道感染]) に認められ、このうち、40 mg 投与例 2 例 (背部痛/浮動性めまい/疼痛/胸痛/頭痛/悪心、喘息各 1 例) については、治験薬との因果関係は否定されなかった。中止に至った有害事象は 2.8% (1/36 例 : 40 mg 投与例 1 例 [喘息]) に認められた。副作用は 27.8% (10/36 例 : 40 mg 投与例 26.9% [7/26 例]、100 mg 投与例 30.0% [3/10 例]) に認められた。

パート A (後観察期) における有害事象は 38.9% (14/36 例 : 40 mg 群 46.2% [12/26 例]、100 mg 群 20.0% [2/10 例]) に認められ、2 例以上に発現した有害事象は、喘息 (40 mg 投与例 7.7% [2/26 例])、上気道感染 (40 mg 投与例 7.7% [2/26 例]) であった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 11.1% (4/36 例 : 40 mg 投与例 4 例 [喘息 2 例、カンピロバクター感染、発疹各 1 例]) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象及び副作用は認められなかった。

⁹⁾ 各パートの投与開始時から最終投与の 4 週間以内までに発現した有害事象

表5 2例以上に認められた有害事象（パートA〔本剤投与期〕、安全性解析対象集団）

事象名	本剤投与例 (36例)	事象名	本剤投与例 (36例)
頭痛	5 (14)	口腔咽頭痛	2 (6)
注射部位反応	5 (14)	疼痛	2 (6)
喘息	4 (11)	発疹	2 (6)
鼻咽頭炎	4 (11)	ウイルス性上気道感染	2 (6)
悪心	3 (8)	下気道感染	2 (6)
上気道感染	3 (8)	咽頭紅斑	2 (6)
喘鳴	3 (8)	副鼻腔炎	2 (6)
便秘	2 (6)	嘔吐	2 (6)
浮動性めまい	2 (6)		

例数 (%)

パートB（本剤投与期）における有害事象⁹⁾は90.0%（27/30例：40mg投与例93.8%〔15/16例〕、100mg投与例80.0%〔8/10例〕、40/100mg投与例100%〔4/4例〕）に認められ、主な事象は表6のとおりであった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は23.3%（7/30例：40mg投与例4例〔喘息2例、アナフィラキシーショック、鼻出血各1例〕、100mg投与例2例〔喘息／肺炎、喘息各1例〕、40/100mg投与例1例〔喘息〕）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象は認められなかった。副作用は26.7%（8/30例：40mg投与例25.0%〔4/16例〕、100mg投与例30.0%〔3/10例〕、40/100mg投与例25.0%〔1/4例〕）に認められた。

パートB（後観察期）における有害事象は30.0%（9/30例：40mg投与例31%〔5/16例〕、100mg投与例40.0%〔4/10例〕、40/100mg投与例0例）に認められ、2例以上に認められた事象は、喘息（40mg投与例6.3%〔1/16例〕、100mg投与例10.0%〔1/10例〕）、咳嗽（100mg投与例20.0%〔2/10例〕）、上気道感染（40mg投与例6.3%〔1/16例〕、100mg投与例10.0%〔1/10例〕）及び喘鳴（40mg投与例6.3%〔1/16例〕、100mg投与例10.0%〔1/10例〕）であった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は6.7%（2/30例：40mg投与例1例〔喘鳴〕及び100mg投与例1例〔喘息〕）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象及び副作用は認められなかった。

表6 2例以上に認められた有害事象（パートB〔本剤投与期〕、安全性解析対象集団）

事象名	本剤投与例 (30例)	事象名	本剤投与例 (30例)
気管支炎	9 (30)	背部痛	2 (7)
頭痛	8 (27)	下痢	2 (7)
喘息	7 (23)	胃腸炎	2 (7)
上咽頭炎	6 (20)	発疹	2 (7)
上気道感染	5 (17)	結膜炎	2 (7)
インフルエンザ	4 (13)	アトピー性皮膚炎	2 (7)
鼻出血	3 (10)	膿痂疹	2 (7)
咽頭炎	3 (10)	下気道感染	2 (7)
上腹部痛	3 (10)	発熱	2 (7)
湿疹	3 (10)	便秘	2 (7)
ウイルス性上気道感染	3 (10)	耳感染	2 (7)
咳嗽	3 (10)	鼻炎	2 (7)
攻撃性	2 (7)		

例数 (%)

日本人部分集団：パートA（本剤投与期）における有害事象⁹⁾は85.7%（6/7例：40mg投与例83.3%〔5/6例〕、100mg投与例100%〔1/1例〕）に認められ、2例以上に認められた有害事象は、鼻咽頭炎

(40 mg 投与例 16.7% [1/6 例]、100 mg 投与例 100% [1/1 例])、副鼻腔炎 (40 mg 投与例 16.7% [1/6 例]、100 mg 投与例 100% [1/1 例])、上気道感染 (40 mg 投与例 16.7% [1/6 例]、100 mg 投与例 100% [1/1 例]) であった。死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象及び副作用は認められなかった。

パート A (後観察期) における有害事象は 2 例 (40 mg 群 2 例 [感染性クループ/上気道感染、気管支炎各 1 例]) に認められた。死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象及び副作用は認められなかった。

パート B (本剤投与期) における有害事象⁹⁾は 100% (7/7 例: 40 mg 投与例 100% [5/5 例]、100 mg 投与例 100% [1/1 例]、40/100 投与例 100% [1/1 例]) に認められ、2 例以上に認められた有害事象は表 7 のとおりであった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 14.3% (1/7 例: 40 mg 投与例 1 例 [喘息]) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象は認められなかった。副作用は、本剤投与例 14.3% (1/7 例: 40 mg 投与例 1 例 [皮下出血]) に認められた。

パート B (後観察期) における有害事象は 3 例 (40 mg 群 2 例 [喘息、上気道感染各 1 例]、100 mg 投与例 1 例 [回転性めまい/節足動物咬傷/汗疹/上気道感染/外耳炎]) に認められた。死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象及び副作用は認められなかった。

表 7 2 例以上に認められた有害事象 (パート B [本剤投与期]、日本人部分集団、安全性解析対象集団)

事象名	本剤投与例 (7 例)
インフルエンザ	4 (57)
喘息	3 (43)
気管支炎	3 (43)
上気道感染	3 (43)
頭痛	3 (43)
咽頭炎	2 (29)
発疹	2 (29)
上咽頭炎	2 (29)
便秘	2 (29)

例数 (%)

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床データパッケージについて

申請者は、本剤の 6~11 歳の小児重症喘息患者に対する開発計画について、以下のように説明している。

喘息は、発作性に起こる気道狭窄により喘鳴、咳嗽及び呼気延長を伴う呼吸困難を繰り返す疾患である。基本病態は慢性の気道炎症であり、それに伴う気道過敏性の亢進と気道の器質的変化 (リモデリング) が関与しているという臨床的・病態生理学的特徴は、6 歳以上の小児と成人の喘息治療で大きな違いはない (JGL、JPGL)。本邦における 6 歳以上の小児喘息の治療は、ICS を基本とし、喘息のコントロール状態に応じてステップアップ又はステップダウンすることとされ、治療指針は国内外で同様であり、成人の喘息治療指針とも大きな違いはない (JGL、JPGL、GINA)。また、成人及び 12 歳以上の重症喘息患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (MEA115588 試験) において、成人と 12 歳以上の小児で、本剤の有効性、安全性、PK 及び血中好酸球数減少作用に、明らかな差異は認められていない (平成 28 年 2 月 17 日付 ノーカラ皮下注用 100 mg 審査報告書参照)。

また、MEA115588 試験等の結果から、本剤の PK 及び血中好酸球数の推移について、日本人と外国人で明らかな民族差は認められておらず、本剤の有効性及び安全性についても、日本人と外国人で明らかな差異は認められていない (平成 28 年 2 月 17 日付 ノーカラ皮下注用 100 mg 審査報告書参照)。

以上より、臨床データパッケージを、本邦を含む国際共同試験から構築し、6～11歳の日本人小児重症喘息患者の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

しかしながら、国内外における6～11歳の好酸球性炎症を伴う重症喘息患者数は極めて限られることから、これらの小児重症喘息患者を対象とした検証的試験の実施は困難と考えた。したがって、成人及び12歳以上の重症喘息患者を対象としたMEA115588試験と同様の6～11歳の小児重症喘息患者を対象とした非盲検非対照の200363試験を実施し、MEA115588試験から得られている有効性、安全性、PK及びPDとも比較し、本剤の6～11歳の小児重症喘息患者における有効性及び安全性を評価することとした。

機構は以下のように考える。

本剤の投与対象と想定される6～11歳の小児重症喘息患者数は非常に限られていること等を考慮すると、成人及び12歳以上の重症喘息患者を対象としたMEA115588試験と同様の試験デザインとした200363試験の成績等から、6～11歳の日本人小児重症喘息患者に本剤を投与した時の有効性及び安全性の評価は可能と判断した。また、本剤の臨床的位置付けが、長期的な喘息増悪の発現抑制等を期待されている点を考慮し、より長期的な有効性及び安全性の検討が可能となる200363試験のパートBを中心に検討することとした。

7.R.2 有効性について

申請者は、6～11歳の小児重症喘息患者における喘息増悪抑制効果、喘息コントロール及び呼吸機能について、200363試験のパートBにおける成績を中心に以下のように説明している。

●喘息増悪発現の抑制効果

200363試験パートB並びに成人及び12歳以上の小児を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（MEA115588試験）における、喘息増悪発現率は表8及び表9、喘息増悪発現率がベースラインから低下した患者の割合は表10のとおりであった。6～11歳の小児患者に本剤を投与したとき、本剤投与開始前と比較して喘息増悪回数及び喘息増悪発現頻度の減少傾向が示唆され、その傾向は成人及び12歳以上の小児患者を対象としたMEA115588試験と同様であった。

表8 スクリーニング前12カ月以内及び本剤投与期における喘息増悪発現率（200363試験パートB及びMEA115588試験）

		6～11歳の小児		成人及び12歳以上の小児	
		200363試験パートB (30例)		MEA115588試験 (576例)	
		本剤投与例 (30例)	本剤投与例 (7例)	プラセボ群 (191例)	本剤群 (385例)
		全体集団	日本人集団	全体集団	
スクリーニング前12カ月以内	全身性ステロイド投与を要した喘息増悪回数 [平均回数 (標準偏差)]	3.5 (2.29)	2.9 (0.69)	3.6 (2.58)	
	入院を要した喘息増悪 [例数 (%)]	12 (40)	4 (57)	109 (19)	
本剤投与期	喘息増悪 ^{a)} 発現率 (回数/年 [95%信頼区間] ^{b)})	1.09 [0.63, 1.89]	0.71 [0.30, 1.71]	1.74 [1.44, 2.11]	0.88 [0.74, 1.04]
	入院を要した喘息増悪発現率 (回数/年 [95%信頼区間] ^{b)})	0.21 [0.08, 0.55]	0.14 [0.02, 1.01]	0.10 [0.05, 0.20]	0.05 [0.02, 0.09]

a) 喘息増悪は全身性ステロイド薬の使用、入院又は救急外来の受診の少なくとも一つを必要とする喘息症状の悪化と定義

b) 200363試験：観察期間（対数）をオフセット変数とした負の二項回帰モデル、MEA115588試験：投与群、ベースライン時OCS使用の有無、地域、試験組入れ1年前に認められた喘息増悪の発現回数及びベースライン%FEV₁を説明変数とし、観察期間（対数）をオフセット変数とした負の二項回帰モデル

表 9 本剤投与期における喘息増悪発現率 (200363 試験パート B)

		6~11 歳の小児	
		200363 試験パート B (30 例)	
		本剤投与例 (30 例)	本剤投与例 (7 例)
		全体集団	日本人集団
本剤投与期	喘息増悪 ^{a)} 発現率 (回数/年) [95%信頼区間] ^{b)}	1.09 [0.63, 1.89]	0.71 [0.30, 1.71]
	全身性ステロイド薬の投与を必要とする喘息増悪 発現率 (回数/年) [95%信頼区間] ^{b)}	1.09 [0.63, 1.89]	0.71 [0.30, 1.71]
	救急外来の受診を必要とする喘息増悪発現率 (回 数/年) [95%信頼区間] ^{b)}	0.29 [0.07, 1.11]	0
	入院を要した喘息増悪発現率 (回数/年) [95%信頼区間] ^{b)}	0.21 [0.08, 0.55]	0.14 [0.02, 1.01]

- a) 喘息増悪は全身性ステロイド薬の使用、入院又は救急外来の受診の少なくとも一つを必要とする喘息症状の悪化と定義
b) 観察期間 (対数) をオフセット変数とした負の二項回帰モデル

表 10 本剤投与期における年換算喘息増悪発現頻度がベースラインから低下した患者の割合
(200363 試験パート B、MEA115588 試験)

	6~11 歳の小児	成人及び 12 歳以上の小児		
	200363 試験パート B	MEA115588 試験		
	本剤投与例 (30 例)	プラセボ群 (191 例)	75 mg IV 群 (191 例)	100 mg SC 群 (194 例)
	全体集団	全体集団		
10%以上減少	93 (28)	81 (154)	90 (172)	91 (177)
20%以上減少	93 (28)	73 (140)	87 (167)	88 (170)
30%以上減少	93 (28)	63 (120)	81 (155)	83 (161)
40%以上減少	87 (26)	62 (118)	79 (151)	82 (160)
50%以上減少	80 (24)	54 (103)	72 (138)	78 (152)

% (例数)、IV：静脈内投与、SC：皮下投与

●喘息コントロールについて

200363 試験パート B の ACQ-7 スコア及び ACQ-5 スコアがベースライン (パート A 初回投与前) から 0.5 以上改善した患者の割合及び C-ACT スコアの推移は、表 11 のとおりであった。本剤投与開始時 (パート A 初回投与前) と比較して ACQ-7 スコア、ACQ-5 スコア及び C-ACT スコアの改善傾向が示され、パート B 開始 52 週後まで改善傾向が認められた。

表 11 ACQ-7 スコア、ACQ-5 スコア、C-ACT スコアの推移 (200363 試験パート B)

	投与 12 週後	投与 24 週後	投与 36 週後	投与 48 週後	投与 52 週後
ACQ-7 スコアがベースラインから 0.5 以上減少した患者の割合 ^{a)}					
全体集団	52 (15/29)	46 (13/28)	66 (19/29)	62 (18/29)	55 (16/29)
日本人集団	0 (0/7)	29 (2/7)	43 (3/7)	57 (4/7)	43 (3/7)
ACQ-5 スコアがベースラインから 0.5 以上減少した患者の割合 ^{a)}					
全体集団	59 (17/29)	50 (14/28)	69 (20/29)	66 (19/29)	59 (17/29)
日本人集団	14 (1/7)	43 (3/7)	57 (4/7)	57 (4/7)	71 (5/7)
C-ACT スコアのベースラインからの変化量 ^{b)}					
全体集団	2.3 ± 3.9 (29)	3.4 ± 4.6 (28)	4.0 ± 4.4 (29)	4.0 ± 4.3 (29)	2.5 ± 4.2 (29)
日本人集団	0.29 ± 2.0 (7)	3.7 ± 4.4 (7)	2.9 ± 1.5 (7)	2.0 ± 3.6 (7)	2.0 ± 1.7 (7)

- a) % (例数/評価例数)
b) 平均値 ± 標準偏差 (例数)

200363 試験パート B 及び MEA115588 試験の試験終了時における ACQ-5 スコアがベースライン (パート A 初回投与前) から 0.5 以上減少した患者の割合は表 12 のとおりであり、それぞれの試験の本剤群で ACQ-5 スコアが 0.5 以上減少した患者の割合に大きな違いは認められなかった。

表 12 試験終了時の ACQ-5 スコアがベースラインから 0.5 以上減少した患者の割合
(200363 試験パート B、MEA115588 試験)

対象年齢	試験名 (治療期間)	プラセボ群	本剤群
6～11 歳の小児	200363 試験パート B (52 週)	/	59 (17/29)
成人及び 12 歳以上の小児	MEA115588 試験 (32 週)		46 (85/186)

% (例数/評価例数)

●部分集団別の有効性について

200363 試験の組み入れ年齢別の年間喘息増悪率 (回/人・年 [95%信頼区間]) は、6～8 歳 (15 例) で 0.71 [0.38, 1.33]、9～11 歳で 1.40 [0.63, 3.09]であり、いずれの年齢集団においても試験開始前 12 カ月以内の喘息増悪回数 (中央値 [範囲] : 2.5 [2.0, 10]) と比較して喘息増悪率の低下傾向が示唆され、年齢による明らかな影響は認められなかった。

対照群が設定されておらず、また部分集団の結果であることから、解釈に留意する必要があるが、既承認の成人及び12歳以上の小児喘息患者と同様に、6～11歳の喘息患者においても血中好酸球数により喘息増悪の抑制効果が異なる可能性がある (表13)。したがって、既承認の成人及び12歳以上の小児に対する本剤投与時と同様に、本剤の作用機序及び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投与対象の患者を選択するよう、引き続き注意喚起することが重要である。なお、200363試験の試験開始時血中好酸球数が500/μL以上の患者集団で喘息増悪発現率が高い傾向が示唆されたが、血中好酸球数が高い患者では血中好酸球数が比較的低い患者よりも喘息コントロールが不良である (J Asthma Allergy 2016; 9: 1-12、J Allergy Clin Immunol Pract 2014; 2: 741-50) ことが影響した可能性が考えられた。

表 13 ベースライン時の血中好酸球数別の喘息増悪発現率 (200363 試験パート B、MEA115588 試験)

背景因子		6～11 歳の小児	成人及び 12 歳以上の小児	
		200363 試験パート B	MEA115588 試験	
		本剤投与例(30 例)	本剤群(385 例)	プラセボ群(191 例)
ベースライン時の血中好酸球数	150/μL 未満	1.93 [0.61, 6.10] (6)	1.19 [0.87, 1.62] (84)	1.92 [1.25, 2.93] (32)
	150/μL 以上 300/μL 未満	0.84 [0.16, 4.41] (6)	0.66 [0.44, 0.97] (94)	1.02 [0.65, 1.60] (51)
	300/μL 以上 500/μL 未満	0.40 [0.04, 3.55] (5)	1.01 [0.71, 1.45] (78)	1.67 [1.07, 2.59] (40)
	500/μL 以上	1.15 [0.64, 2.08] (13)	0.58 [0.42, 0.80] (124)	2.11 [1.61, 2.77] (66)

回/人・年 [95%信頼区間] (例数)

●日本人小児患者における有効性について

200363 試験パート B の全体集団及び日本人部分集団の喘息増悪発現率は表 8 及び表 9 のとおりであり、日本人部分集団においても、全体集団と同様に、本剤投与開始前と比較して喘息増悪発現率の低下傾向が示唆された。また、200363 試験パート B の全体集団及び日本人部分集団における、ACQ-7 スコア及び ACQ-5 スコアのベースラインから 0.5 以上改善した患者の割合は表 11 のとおりであり、日本人集団においても全体集団と同様に喘息コントロールの改善傾向が示唆された。

以上より、200363 試験における日本人集団の検討例数は非常に限られるものの、日本人小児重症喘息患者においても成人及び 12 歳以上の小児重症喘息患者と同様に、喘息増悪発現率の低下傾向、また、喘息コントロールスコアの改善傾向が示唆された。また、成人及び 12 歳以上の重症喘息患者を対象とした国際共同開発で全体集団及び日本人集団に同様に有効性が認められていること (平成 28 年 2 月 17 日付ヌーカラ皮下注用 100 mg 初回承認時審査報告書参照)、本剤の曝露量は民族により大きな違いは認めら

れていないこと（6.R.1 参照）も踏まえると、6～11 歳の日本人小児喘息患者においても本剤の有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

MEA115588 試験と同様に 200363 試験パート B において、6～11 歳の小児重症喘息患者で、投与開始時と比較して、喘息増悪発現率及び喘息コントロール指標で改善傾向が示唆された。200363 試験における日本人部分集団の検討例数は限られているが、全体集団と同様に、日本人部分集団においても、本剤投与により喘息増悪発現率の低下傾向及び喘息コントロール指標の改善傾向が示唆された。成人及び小児で喘息の病態は概ね類似しており、日本人の成人及び 12 歳以上の小児喘息患者における有効性は示されていること等も踏まえると、6～11 歳の日本人喘息患者における本剤の一定の有効性は期待できると判断する。

なお、成人及び 12 歳以上の重症喘息患者に対する本剤使用時と同様に、ICS 等の長期管理薬と併用使用されるものであり、本剤投与中にこれらの長期管理薬の減量は慎重に判断することが重要である。また、既承認の成人及び 12 歳以上の喘息患者と同様に、本剤の作用機序及び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、投与対象の患者を選択することを引き続き注意喚起することが重要である。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.3 安全性について

申請者は、本剤の 6～11 歳の小児喘息患者に対する安全性について、200363 試験、国内外の小児患者を対象とした臨床試験（200363 試験及び 2～17 歳の小児好酸球性食道炎患者を対象とした MEE103219 試験）の併合データ（以下、「小児併合解析」）、並びに成人及び 12 歳以上の小児の喘息患者を対象とした国内外の比較試験（MEA112997 試験、MEA115588 試験及び MEA115575 試験）の併合データ（以下、「12 歳以上の喘息併合解析」）等に基づき、以下のように説明している。

200363 試験、小児併合解析、12 歳以上の喘息併合解析における安全性の概要は、表 14 のとおりであった。6～11 歳の喘息患者と 12 歳以上の喘息患者において、本剤の安全性プロファイルに明らかな違いは示唆されなかった。また、200363 試験の日本人部分集団の患者数は限られていたものの、全体集団と日本人部分集団における本剤の安全性プロファイルに明らかな違いは示唆されなかった。

表 14 200363 試験及び国内外臨床試験の併合解析における安全性の概要

	200363 試験 (パート A)		200363 試験 (パート B)		小児併合解 析 ^{a)}	12 歳以上の喘息併合解析 ^{b)}		
	本剤投与例 (36 例)	本剤投与例 (7 例)	本剤投与例 (30 例)	本剤投与例 (7 例)	本剤群 ^{c)} (57 例)	100 mg SC 群 (263 例)	本剤群 ^{c)} (915 例)	プラセボ群 (412 例)
	全体集団	日本人部分 集団	全体集団	日本人部分 集団				
総曝露期間 (人・年)	8.2	1.6	29.2	7.0	42.3	147	687	284
有害事象の概略								
全有害事象	24 (67) 291.5	6 (86) 365.9	27 (90) 92.5	7 (100) 99.8	55 (96) 129.9	209 (79) 141.71	742 (81) 107.94	338 (82) 119.01
重篤な有害事象	6 (17) 72.9	0	7 (23) 24.0	1 (14) 14.3	11 (19) 26.0	17 (6) 11.53	92 (10) 13.67	63 (15) 22.53
死亡	0	0	0	0	0	0	3 (0.3) 0.44	2 (0.5) 0.70
中止に至った有害事象	1 (3) 12.1	0	0	0	1 (2) 2.4	3 (1) 2.03	23 (3) 3.35	12 (3) 4.23
副作用	10 (28) 121.5	0	8 (27) 27.4	1 (14) 14.3	19 (33) 44.9	60 (23) 40.68	183 (20) 26.62	67 (16) 23.59
注目すべき有害事象								
感染症	18 (50) 218.6	6 (86) 365.9	22 (73) 75.4	7 (100) 99.8	34 (60) 80.3	136 (52) 92.21	519 (57) 75.50	239 (58) 84.15
重篤な感染症	3 (8) 36.4	0	1 (3) 3.4	0	4 (7) 9.4	7 (3) 4.75	23 (3) 3.35	14 (3) 4.93
悪性腫瘍	0	0	0	0	0	0	2 (0.2) 0.29	3 (0.7) 1.06
心血管系及び血栓塞栓 性事象	0	0	0	0	0	1 (0.4) 0.68	11 (1) 1.60	3 (0.7) 1.06
虚血性有害事象	0	0	0	0	0	0	6 (0.7) 0.87	2 (0.5) 0.70
全身性反応	1 (3) 12.1	0	2 (7) 6.9	0	- ^{d)}	7 (3) 4.75	54 (6) 7.86	20 (5) 7.04
注射部位反応	5 (14) 60.7	0	0	0	- ^{d)}	21 (8) 14.24	32 (3) 4.66	14 (3) 4.93

上段：例 (%)、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数、SC：皮下投与

a) 200363試験及び2～17歳の小児好酸球性食道炎患者を対象としたMEE103219試験の併合データ

b) MEA112997試験、MEA115588試験及びMEA115575試験の併合データ

c) 本薬を少なくとも1回以上投与された全ての患者（本剤40又は100 mgの皮下投与、若しくは本薬0.55、2.5又は10 mg/kgの静脈内投与）

d) 全身性反応及び注射部位反応の評価方法が異なっていたため、集計しなかった

e) 本薬を少なくとも1回以上投与された全ての患者（本剤100 mgの皮下投与、若しくは本薬75、250又は750 mgの静脈内投与）

海外の好酸球増多症候群患者を対象としたコンパシオネート・ユース・プログラムに参加した 6～11 歳の小児患者 4 例において、死亡は本剤 750 mg 静脈内投与群の 1 例（悪性新生物／呼吸不全）に認められたが、本剤との因果関係はなしと判定された。死亡を除く重篤な有害事象は 1 例（角膜移植片拒絶反応／リンパ節転移）に認められ、本剤投与終了後の後観察期間において 1 例（片麻痺／脳血管炎）に認められた。

また、定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER：2018 年 9 月 24 日～2019 年 9 月 23 日）を踏まえた小児患者における本剤投与時の安全性情報や、2019 年 8 月 26 日までに海外で報告された 11 歳未満の小児 19 例に対する本剤市販後の安全性情報においても、6～11 歳の小児患者において新たな安全性上の懸念は認められていない。

以上より、6～11歳の小児重症喘息患者における本剤の安全性について、既承認の成人及び12歳以上の重症喘息患者における安全性プロファイルと比較して、現時点で明らかな懸念は示唆されていない。現在実施されている、成人及び12歳以上の重症喘息患者に対する安全対策と同様の安全対策を実施することにより、6～11歳の小児重症喘息患者における本剤投与時の安全性リスクは管理可能と考える。

機構は以下のように考える。

6～11 歳の小児重症喘息患者における本剤の安全性は、既承認の成人及び 12 歳以上の重症喘息患者の

安全性プロファイルと比較して、現時点で新たな懸念を示唆する成績は示されていない。したがって、12歳以上の重症喘息患者で報告されている既知の副作用の発現に留意するとともに、成人及び12歳以上の重症喘息患者に対する本剤投与時と同様の安全対策を引き続き実施する必要がある。また、200363試験における日本人小児重症喘息患者の検討例数は非常に限られていることから、製造販売後の調査等において、日本人小児重症喘息患者に対する本剤投与時の安全性情報を引き続き収集し、得られた情報を医療現場に適宜情報提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

本剤は本邦において、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成人及び12歳以上の重症喘息患者に対して承認され、JGLでは治療ステップ4で推奨される既存治療薬でコントロール不良な場合に本剤の追加を検討することが推奨されている。

JPGLでは6歳以上の小児喘息患者に対する治療ステップ4の基本治療として、高用量ICS又は中用量ICS/LABAのいずれかに加えてLTRA又はテオフィリンの併用も検討することとされ、これらの治療でコントロールできない場合には、ICSの増量、高用量ICS/LABA、抗IgE抗体又は全身性ステロイド薬の使用を検討することが推奨されている。

200363試験は、12歳以上の重症喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（MEA115588試験）と同様に、高用量ICS及びその他の長期管理薬によっても増悪をきたす、好酸球性の気道炎症を有する6～11歳の小児重症喘息患者に対する本剤追加投与時の有効性及び安全性を評価することとした。200363試験は対照群が設定されていないことから結果解釈に留意する必要があるが、有効性及び安全性の傾向は、12歳以上対象のMEA115588試験と大きな違いは認められなかった（7.R.2、7.R.3参照）。以上から、成人及び12歳以上の重症喘息患者と同様に、6～11歳の小児重症喘息患者に対して、本剤は治療ステップ4に相当する既存治療においても喘息増悪をきたす患者に対して、追加治療として使用されることが適切と考える。

また、200363試験ではMEA115588試験と同様に、好酸球性の気道炎症を有する患者を対象としていたこと、本剤の投与は喘息治療に精通している医師のもとで行うこと、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等、既承認の喘息患者に対する本剤投与時と同様の注意喚起や情報提供を行うことが適切である。

機構は、以下のように考える。

200363試験成績等も踏まえ、本剤は、成人及び12歳以上の重症喘息患者における位置付けと同様に、高用量のICSとその他の長期管理薬を投与しても、全身性ステロイド薬の追加投与等が必要な喘息増悪をきたす、コントロール不良な喘息患者に対する追加治療薬の選択肢の一つと位置付けることは可能と判断した。また、成人及び12歳以上の重症喘息患者への投与時と同様に、本剤治療開始時には、臨床試験の対象となった患者背景を踏まえて、個々の患者で想定されるベネフィットとリスクを慎重に判断した上で投与対象を選択する必要があるとあり、喘息治療に精通している医師のもとで、本剤投与を行うことが適切である。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、6~11歳の小児重症喘息患者に対する申請用法・用量について、以下のように説明している。

6~11歳の小児重症喘息患者における申請用法・用量は、200363試験のPK、PD、有効性及び安全性の成績に加えて、6~11歳の小児重症喘息患者に関する血中本薬濃度のシミュレーション結果に基づき、以下の点を踏まえて体重によらず本剤40mgを4週間ごとに皮下投与すると設定することが適切と判断した。

- 200363試験で得られた結果を踏まえたシミュレーションに基づき、6~11歳の小児重症喘息患者において12歳以上の重症喘息患者と同程度の曝露量が期待される用法・用量は、体重によらず本剤40mgの4週間隔投与であると推定された（6.R.1参照）
- 200363試験において、小児重症喘息患者に本剤40mg又は100mgを4週間隔で皮下投与したときの有効性及び安全性の傾向は、成人及び12歳以上の重症喘息患者に本剤100mgを皮下投与したときの成績と大きな違いは認められなかった（7.R.2及び7.R.3参照）
- 200363試験において、体重40kg未満の小児重症喘息患者に本剤40mgを4週間隔で皮下投与したときの本薬曝露量、血中好酸球数の減少率は、成人及び12歳以上の重症喘息患者に本剤100mgを皮下投与したときの成績と大きな違いは認められなかった（6.R.1参照）
- 体重40kg以上の小児重症喘息患者に本剤40mgを4週間隔で皮下投与したときの成績は得られていないが、血中本薬濃度と血中好酸球数の用量反応関係のシミュレーション結果から、体重40kg以上の小児重症喘息患者に本剤40mgを4週間隔で皮下投与したときの本薬の曝露量及び血中好酸球数の減少率は、成人及び12歳以上の重症喘息患者に本剤100mgを皮下投与したときと同程度であると推察される（6.R.1参照）

機構は、以上の説明、提出された資料、6.R.1、7.R.1、7.R.2、7.R.3の項における検討を踏まえ、6~11歳の小児重症喘息患者における用法・用量を申請のとおり、1回40mgを4週間隔で皮下投与することと設定することは可能と判断した。なお、体重40kg以上の小児重症喘息患者に本剤40mgを4週間隔で皮下投与したときの成績は得られていないことから、製造販売後の調査等において本剤投与時の安全性及び有効性の情報を収集する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明している。

7.R.3のとおり、現時点の6~11歳の小児重症喘息患者における本剤投与時の安全性プロファイルは、既承認の成人及び12歳以上の重症喘息患者と比較して特段の新たな懸念は示唆されていないが、検討例数が限られていることから、使用実態下における安全性及び有効性を確認するための製造販売後の調査等を実施するとともに、成人及び12歳以上の重症喘息患者に実施している現行の安全対策を引き続き実施する予定である。

機構は、以下のように考える。

7.R.3 の項における検討のとおり、現時点では既承認の 12 歳以上の重症喘息患者における安全性リスクを上回る新たな懸念は示唆されておらず、6～11 歳の小児重症喘息患者における本剤の安全性は許容可能である。しかしながら、臨床試験における日本人小児重症喘息患者の検討例数は限られ、特に 40 kg 以上の小児喘息患者に本剤 40 mg を投与したときの成績は得られていないことから、製造販売後の調査等において、本剤投与時の安全性及び有効性について、引き続き検討することは適切である。

また、小児重症喘息患者への本剤の使用にあたっては、適応疾患の治療に精通している医師のもとで使用する等、既承認の 12 歳以上の重症喘息患者における使用時と同様の安全対策を講じる必要がある。

以上の機構の判断及び更なる安全対策の必要性については、専門協議で議論したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

実施医療機関

- ・ 治験審査委員会において治験協力者が当該治験に係る審議及び採決に参加していた

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の 6～11 歳の小児気管支喘息に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は 6～11 歳の小児気管支喘息治療における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。また、製造販売後の調査等において、日本人小児気管支喘息患者における安全性及び有効性について、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

10. その他

本品目の臨床試験における主な有効性評価項目の定義は以下のとおりである。

項目	定義
喘息増悪	全身性ステロイド薬の使用（静脈内投与又は経口投与でステロイド薬の投与を3日間以上受けた場合、あるいは筋肉内投与でステロイド薬の投与を1回以上受けた場合。全身性ステロイド薬による維持療法を受けている患者では、維持療法で使用している用量の2倍以上で3日間以上投与した場合）、入院、救急外来の受診の3つのうち、少なくとも1つを必要とする喘息症状の悪化。
ACQ-7	喘息症状（5項目）、救済薬使用（1項目）及び気管支拡張薬吸入前のFEV ₁ （1項目）に関する質問から構成される喘息コントロールを評価する質問票。症状及び救済薬に関する項目の想起期間は1週間とされた。ACQ-7では7点スケールを使用し、症状及び救済薬使用については0（障害なし）～6（最大限の障害あり）とし、FEV ₁ については7段階評価とされた。スコアが0.5以上減少した場合に、臨床的に意義のある改善とされている（Respir Med 2005; 99: 535-8）。
ACQ-5	ACQ-7に含まれる質問項目のうち、喘息症状に関する5項目から構成される喘息コントロールを評価する質問票。ACQ-7と同様に0～6の7点スケールで評価された。スコアが0.5以上減少した場合に、臨床的に意義のある改善とされている（Respir Med 2005; 99: 535-8）。
C-ACT	4～11歳における喘息のコントロール状態を評価する指標であり、喘息症状について、被験者（必要に応じて保護者の助けを受ける）への質問4項目（各0～3点）と保護者への質問3項目（各0～5点）から構成される質問票。スコアが高いほど喘息コントロールが高いことを示している。
FEV ₁ （1秒量）	努力肺活量測定のための最初の1秒間の努力呼気量。

以上

審査報告 (2)

令和2年2月14日

申請品目

[販売名] ヌーカラ皮下注用 100 mg
[一般名] メボリズマブ (遺伝子組換え)
[申請者] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 平成31年3月28日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け 20達第8号)の規定により、指名した。

1.1 有効性、安全性、臨床的位置付け、用法・用量、製造販売後の安全対策及び医薬品リスク管理計画(案)について

専門協議において、審査報告(1)に記載した本剤の有効性、安全性、臨床的位置付け、用法・用量及び製造販売後の安全対策に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の意見が出された。

- ・ 検討例数が限られている200363試験の結果のみから6~11歳の小児重症喘息患者の有効性を評価することに限界はあるが、200363試験においてMEA115588試験と同様の有効性の傾向が示唆され、喘息コントロール指標の安定した改善傾向が認められたことや、本薬血中濃度と血中好酸球数の用量反応関係の結果等を踏まえると、体重によらず、6~11歳の日本人小児重症喘息患者に対する本剤40mgの4週間隔投与の有効性は期待できる。しかしながら、体重40kg以上の6~11歳の重症喘息患者に対する本剤40mg投与時の成績は得られていないことから、製造販売後の調査等において有効性及び安全性の情報を収集することが重要である。
- ・ 成人及び12歳以上の重症喘息患者に対して実施されている情報提供及び注意喚起は、引き続き6~11歳の重症喘息患者に対しても実施されることが重要である。
- ・ 本薬40mgを含有する小児用製剤は早期に開発される必要がある。

機構が本申請の約1年前から必要性を指摘していた小児用製剤の開発状況について、申請者は以下のように説明している。

本薬40mgを含有する小児用製剤に関しては、既承認のバイアル製剤の内容量を変更するのではなく、現在承認申請中の本薬100mgを含有する[]製剤の内容量を変更した本薬40mg製剤を速やかに医療現場に提供できるよう開発を進めている。小児用製剤が上市されるまでの間は、既承

認の本薬 100 mg を含有するバイアル製剤から適量を採用して、6～11 歳の小児重症喘息患者に対する投与が行われることから、適正使用が厳守されるよう、添付文書及び医療関係者向け資材等を用いて注意喚起等を行う予定である。

機構は、本申請の承認に合わせて小児用製剤を医療現場に提供できるよう製剤開発計画を立案しておくべきであったと考えるが、現時点においては、6～11 歳の小児重症喘息患者に対して既承認バイアル製剤の適正使用に係る対策を講じることで、本申請を承認することは可能と判断し、小児用製剤の開発を早急に進めるよう申請者に指示し、申請者は小児用製剤の開発を着実に進める旨回答した。

また機構は、審査報告 (1) の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議での議論等を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画 (案) について、表 15 に示す安全性検討事項を引き続き設定すること、表 16 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、これらの事項を検討可能な製造販売後の調査等の実施を申請者に指示した。

表 15 医薬品リスク管理計画 (案) における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・アナフィラキシー等の過敏症	・免疫原性 ・感染症 ・悪性腫瘍	該当なし
有効性に関する検討事項		
・使用実態下における有効性 ^{a)} ・長期投与後に中止した場合の効果の持続性 ^{a)}		

a) 成人及び 12 歳以上の小児気管支喘息に対する検討事項

(変更なし)

表 16 医薬品リスク管理計画 (案) における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・特定使用成績調査 (成人及び 12 歳以上の小児気管支喘息) ・特定使用成績調査 (EGPA) ・特定使用成績調査 (6 歳以上 12 歳未満の小児気管支喘息) ・製造販売後臨床試験 (成人及び 12 歳以上の小児気管支喘息)	・特定使用成績調査 (成人及び 12 歳以上の小児気管支喘息) ・製造販売後臨床試験 (成人及び 12 歳以上の小児気管支喘息)	・医療関係者向け資材 (適応患者の選択) の作成と提供 (気管支喘息) ^{a)}

a) 6 歳以上 12 歳未満の小児気管支喘息の情報を追加

(今回追加：下線部)

申請者は以下のとおり説明した。

表 17 のとおり、既存治療によっても喘息症状をコントロールできない 6～11 歳の小児重症喘息患者を対象に、観察期間を 1 年間、目標例数を 60 例とする特定使用成績調査を実施し、使用実態下での本剤の安全性及び有効性について検討する。

表 17 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における 6 歳以上 12 歳未満の小児の気管支喘息の安全性及び有効性に関する情報収集、評価
調査方法	中央登録方式
対象患者	既存治療によっても喘息症状をコントロールできない 6 歳以上 12 歳未満の小児の気管支喘息患者
観察期間	1 年
予定症例数	60 例（安全性解析対象として）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性検討事項：アナフィラキシー等の過敏症、感染症、悪性腫瘍 ・患者背景（体重、年齢、罹病期間、重症度、合併症・既往歴等） ・本剤の投与状況 ・気管支喘息に対する前治療歴 ・併用薬／併用療法 ・OCS の使用状況 ・臨床検査（血中好酸球数、血清総 IgE 値等） ・有効性評価 ・有害事象

機構はこれらの対応を了承し、収集された情報は、医療関係者等に対して適切かつ速やかに情報提供する必要があると考える。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和 6 年 3 月 27 日まで）と設定する。

[効能・効果]

気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る）
 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。
 通常、6 歳以上 12 歳未満の小児にはメポリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 40 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。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACQ	Asthma control questionnaire	喘息のコントロールに関するアンケート
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC _{inf}	AUC up to infinity	投与開始時から投与後無限大時間までの AUC
C-ACT	Childhood Asthma control test	小児喘息コントロールテスト
CL	Clearance	クリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
FEV ₁	Forced expiratory volume in 1 second	1 秒量
FP	Fluticasone propionate	フルチカゾンプロピオン酸エステル
FVC	Forced vital capacity	努力肺活量
GINA	Global initiative for asthma 2018	国際喘息ガイドライン 2018 年版
ICS	Inhaled corticosteroid	吸入ステロイド薬
IL	Interleukin	インターロイキン
IL-5	Interleukin-5	インターロイキン 5
JGL	—	喘息予防・管理ガイドライン 2018
JPGL	—	小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2017
LABA	Long-acting β_2 agonist	長時間作用性 β_2 刺激薬
LTRA	Leukotriene Receptor Antagonist	ロイコトリエン受容体拮抗薬
PBRER	Periodic Benefit Risk Evaluation Report	—
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	ヌーカラ皮下注用 100 mg
本薬	—	メポリズマブ（遺伝子組換え）