審議結果報告書

令 和 6 年 8 月 16 日
医薬局医薬品審査管理課

［販　売　名］　ヌーカラ皮下注100mgシリンジ、同皮下注100mgペン
［一　般　名］　メポリズマブ（遺伝子組換え）
［申 請 者 名］　グラクソ・スミスクライン株式会社
［申請年月日］　令和５年８月 31 日

［審 議 結 果］
令和６年８月２日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。
本品目の再審査期間は４年とされた。

［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。

令和 7 年 3 月 13 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

審査報告書の修正表

［販　売　名］ヌーカラ皮下注 100 mg シリンジ、同皮下注 100 mg ペン
［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］令和 5 年 8 月 31 日

令和 6 年 7 月 16 日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
7	表 7	a)投与群、ベースライン値、ベースライン時の血中好酸球数の対数値及び地理的地域を共変量とした分位点回帰、CI の算出にはブートストラップ法を用いた。	a)投与群、ベースライン値、ベースライン時の血中好酸球数の対数値、地理的地域及び時点を共変量とした分位点回帰、CI の算出にはブートストラップ法を用いた。

（下線部変更）

以上

（修正反映版）

審査報告書

令和 6 年 7 月 16 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 100 mg シリンジ、同皮下注 100 mg ペン
［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］　令和 5 年 8 月 31 日
［剤形・含量］　1 シリンジ中にメポリズマブ（遺伝子組換え）100 mg を含有する注射剤
［申 請 区 分］　医療用医薬品（4）新効能医薬品、（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、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（既存治療で効果不十分な患者に限る）に対する有効性は期待でき、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。

［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
<u>鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（既存治療で効果不十分な患者に限る）</u>

（下線部追加）

［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。

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。

（修正反映版）

鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎
通常、成人にはメポリズマブ（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。

（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。

（修正反映版）

別　紙

審査報告（1）

令和 6 年 6 月 14 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 100 mg シリンジ、同皮下注 100 mg ペン
［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］　令和 5 年 8 月 31 日
［剤形・含量］　1 シリンジ中にメポリズマブ（遺伝子組換え）100 mg を含有する注射剤

［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
鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（既存治療で効果不十分な患者に限る）

（下線部追加）

［申請時の用法及び用量］
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。

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。

鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎
通常、成人にはメポリズマブ（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。

（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 5
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 24
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 24
10. その他 24

［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 100 mg シリンジ及び同皮下注 100 mg ペン（本剤）の有効成分であるメポリズマブ（遺伝子組換え）（本薬）は、SmithKline Beecham Limited（現 GlaxoSmithKline 社）が創製したヒト化抗ヒト IL-5 モノクローナル抗体である。本薬は、好酸球表面に発現している IL-5 受容体を構成するα鎖と IL-5 の結合を阻害し、IL-5 シグナル伝達を阻害することで、好酸球の増殖等を抑制する。本邦において、本剤は気管支喘息及び好酸球性多発血管炎性肉芽腫症に係る効能・効果で承認されている。

副鼻腔炎は、副鼻腔の炎症により鼻閉、鼻漏等の呼吸器症状を呈する疾患であり、頭痛、嗅覚障害等を伴い、12 週間以上症状が持続するものが慢性副鼻腔炎とされる。慢性副鼻腔炎は、鼻茸（NP）を伴う場合と伴わない場合があり、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（CRSwNP）は好酸球浸潤を伴う 2 型ヘルパーT 細胞優位な 2 型炎症が約半数を占めるとされている（診療の手引き）。本邦では、CRSwNP のうち、組織への著明な好酸球浸潤と多発性の NP 形成を特徴とする難治性・再発性の CRSwNP は好酸球性副鼻腔炎（ECRS）とされ、中等症以上の ECRS は指定難病とされている（平成 27 年 5 月 13 日付け厚生労働省告示第 266 号　告示番号 306）。CRSwNP の治療には、副腎皮質ステロイド薬等による薬物療法のほか、内視鏡下鼻副鼻腔手術（ESS）等の外科療法が施行される（診療の手引き）。また、2020 年 3 月には経口ステロイド薬（OCS）や ESS 等の既存治療では効果不十分な CRSwNP に対する治療薬として、ヒト抗ヒト IL-4 受容体α鎖に対するモノクローナル抗体であるデュピルマブ（遺伝子組換え）が承認されている。

NP 組織中では正常鼻腔粘膜と比較して IL-5 及び好酸球数が増加しているとの報告（J Allergy Clin Immunol 1997; 99: 837-42）、並びに血中及び NP 組織中好酸球数と NP の重症度が相関しているとの報告（Multidiscip Respir Med 2017; 12: 21）がある。申請者は、これらの報告から、本薬によって NP 組織中好酸球数が減少し、粘膜炎症の軽減及び NP 体積の減少の結果、鼻腔及び副鼻腔の通気が回復することを期待し、CRSwNP に対する治療薬としての開発が進められた。

本剤の CRSwNP に対する臨床開発は 20■ 年 ■ 月より開始され、今般、日本を含む国際共同第Ⅲ相試験成績に基づき、製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。なお、海外において、本剤は 2024 年 5 月現在、CRSwNP に対して米国及び欧州を含む 50 以上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

本申請は新効能及び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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「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

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」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。

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、ELISA（定量下限：50 ng/mL）により測定され、血清中 ADA 及び中和抗体は電気化学発光法（検出下限：それぞれ 0.40～1.95 ng/mL 及び 0.472～0.494 μg/mL）により測定された。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として CRSwNP 患者を対象とした第Ⅲ相試験成績等が提出された。なお、特に記載のない限り、本剤の投与量は本薬としての用量を示す。

6.2.1 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1：205687 試験〔2017 年 5 月～2019 年 12 月〕）

外国人 CRSwNP 患者に本剤 100 mg を Q4W で 52 週間反復皮下投与したときの血漿中本薬トラフ濃度（平均値±標準偏差）は、投与 4 週時で 4.95±1.67 μg/mL（198 例）及び投与 52 週時で 9.68±5.37 μg/mL（176 例）であった。また、ベースラインの血中好酸球数に対する各投与時点の好酸球数割合は表 1 のとおりであり、投与 4 週時の血中好酸球数の減少割合は投与期間を通じて維持された。

ADA 陽性は 3%（6/196 例）に認められたが、中和抗体陽性は認められなかった。また、ADA 発現による血漿中本薬濃度及び血中好酸球数[1)]、並びに有効性及び安全性[2)]への顕著な影響は認められなかった。

表 1　ベースラインの血中好酸球数に対する各投与時点の好酸球数割合

投与 4 週時	投与 8 週時	投与 24 週時	投与 44 週時	投与 52 週時
0.19 [0.0, 23.0] (199)	0.18 [0.0, 6.0] (196)	0.17 [0.0, 5.0] (189)	0.15 [0.0, 6.0] (180)	0.13 [0.0, 5.0] (126)

中央値［最小値，最大値］（例数）

6.2.2 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1：209692 試験〔2021 年 2 月～2023 年 4 月〕）

日本人を含む CRSwNP 患者に本剤 100 mg を Q4W で 52 週間反復皮下投与したときの血漿中本薬トラフ濃度は表 2 のとおりであった。また、ベースラインの血中好酸球数に対する各投与時点の好酸球数割合は表 3 のとおりであり、投与 4 週時の血中好酸球数の減少割合は投与期間を通じて維持された。

なお、民族間で血漿中本薬トラフ濃度及びベースラインの血中好酸球数に対する各投与時点の好酸球数割合は類似していた（表 1～3）。

ADA 陽性は、5%（4/79 例）に認められたが、中和抗体陽性は認められなかった。また、ADA 発現による血漿中本薬濃度及び血中好酸球数[3)]、並びに有効性及び安全性[4)]への顕著な影響は認められなかった。

---

1) 血漿中本薬トラフ濃度（平均値±標準偏差）：9.66±5.40 μg/mL（172 例）、10.45±4.24 μg/mL（4 例）。血中好酸球数割合（中央値［最小値，最大値］）：0.13 [0.0, 5.0]（122 例）、0.26 [0.1, 0.8]（4 例）。投与 52 週時。前者 ADA 陰性、後者 ADA 陽性。

2) 有効性：NP スコアのベースラインからの変化量：－0.90±1.90（190 例）、－1.30±2.07（6 例）。鼻閉 VAS 症状スコアのベースラインからの変化量：－4.50±3.38（190 例）、－3.02±2.89（6 例）。投与 52 週時。前者 ADA 陰性、後者 ADA 陽性。平均値±標準偏差。
安全性：全有害事象の発現割合：82%（156/190 例）、83%（5/6 例）。重篤な有害事象の発現割合：5%（10/190 例）、0%（0/6 例）。前者 ADA 陰性、後者 ADA 陽性。

3) 血漿中本薬トラフ濃度（平均値±標準偏差又は個別値）：9.04±3.77 μg/mL（50 例）、8.14 μg/mL（1 例）。血中好酸球数割合（中央値［最小値，最大値］又は個別値）：0.12 [0.0, 2.4]（65 例）、0.80（1 例）。投与 52 週時。前者 ADA 陰性、後者 ADA 陽性。

4) 有効性：NP スコアのベースラインからの変化量：－0.60±1.34（68 例）、－0.30±2.06（4 例）。鼻閉 VAS 症状スコアのベースラインからの変化量：－3.37±3.00（65 例）、－1.69±3.03（3 例）。投与 52 週時。前者 ADA 陰性、後者 ADA 陽性。平均値±標準偏差。
安全性：全有害事象の発現割合：81%（61/75 例）、75%（3/4 例）。重篤な有害事象：いずれも 0。前者 ADA 陰性、後者 ADA 陽性。

表 2　本剤反復皮下投与時の血漿中本薬トラフ濃度（μg/mL）

対象	投与 4 週時	投与 28 週時	投与 52 週時
日本人部分集団	5.39±1.28 (39)	8.82±2.81 (40)	9.51±3.13 (40)
外国人部分集団 a)	5.71±1.95 (15)	7.92±2.84 (13)	7.28±5.24 (11)

平均値±標準偏差（例数）

a) 日本以外の実施国・地域（ロシア及び中国）では中国でのみ測定が行われた

表 3　ベースラインの血中好酸球数に対する各投与時点の好酸球数割合

対象	投与 4 週時	投与 8 週時	投与 24 週時	投与 44 週時	投与 52 週時
日本人部分集団	0.12 [0.0, 0.5] (40)	0.11 [0.0, 3.0] (41)	0.10 [0.0, 0.6] (41)	0.11 [0.0, 1.0] (40)	0.10 [0.0, 0.8] (40)
外国人部分集団	0.22 [0.0, 0.7] (36)	0.21 [0.0, 0.7] (36)	0.16 [0.0, 0.9] (32)	0.20 [0.0, 1.5] (26)	0.18 [0.0, 2.4] (26)

中央値［最小値，最大値］（例数）

6.2.3　母集団薬物動態解析（CTD 5.3.5.1）

健康成人、並びに気管支喘息、好酸球増多症候群及び好酸球性食道炎患者のデータから構築された母集団薬物動態モデル（令和 2 年 2 月 17 日付け審査報告書「ヌーカラ皮下注用 100 mg」参照）[5)]を基本モデルとし、CRSwNP 患者対象の第Ⅲ相試験から得られた血漿中本薬濃度値（205687 試験：202 例、434 測定点、209692 試験：56 例、187 測定点）を用いて母集団薬物動態解析（NONMEM version 7.2）が実施された。基本モデルが最終モデルとされ、当該最終モデルにより推定された CRSwNP 患者における本薬の薬物動態パラメータは表 4 のとおりであり、民族間で薬物動態パラメータは類似していた。

表 4　母集団薬物動態モデルを用いて推定した本薬の薬物動態パラメータ

試験	対象	例数	$C_{max,ss}$（μg/mL）	AUC_{ss}（day･μg/mL）	$t_{max,ss}$（day）	$t_{1/2}$（day）
205687 試験	全体集団（外国人）	202	16.7±4.80	360±116	5.48 [4.1, 6.4]	23.0±5.24
209692 試験	日本人部分集団	41	17.4±2.94	371±71.8	5.35 [4.6, 6.6]	20.4±2.49
	中国人部分集団	15	17.4±5.86	382±139	5.63 [5.3, 6.4]	20.9±2.72

平均値±標準偏差、$t_{max,ss}$ は中央値［最小値，最大値］

6.R　機構における審査の概略

機構は、本剤 100 mg を Q4W で皮下投与したとき、既承認の気管支喘息患者における本薬曝露量及び ADA 発生状況（平成 28 年 2 月 17 日付け審査報告書「ヌーカラ皮下注用 100 mg」参照）と比較して、CRSwNP 患者で曝露量及び ADA 発生状況が高くなる傾向は認められていないことを確認し、臨床薬理の観点から CRSwNP 患者において新たな懸念は示されていないと判断した。

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

有効性及び安全性に関する主な評価資料として、表 5 に示す試験成績が提出された。

表 5　有効性及び安全性に関する主な臨床試験

相	試験名	実施地域	対象患者	登録例数	用法・用量の概略（すべて皮下投与）	主な評価項目【主要評価項目】
Ⅲ	205687 試験	海外	CRSwNP 患者	①206 ②201	INCS 併用下で ①本剤 100 mg を Q4W ②プラセボを Q4W	有効性・安全性 【投与 52 週時の NP スコア及び鼻閉の VAS 症状スコアのベースラインからの変化量】
Ⅲ	209692 試験	国際共同	CRSwNP 患者	①80 ②83	①本剤 100 mg を Q4W ②プラセボを Q4W	有効性・安全性 【投与 52 週時の NP スコア及び鼻閉の VAS 症状スコアのベースラインからの変化量】

[5)] 共変量として CL に対して体重、クレアチニンクリアランス及びアルブミンを、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）に対して体重をそれぞれ組み込んだ、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

7.1 第Ⅲ相試験

7.1.1 海外試験（CTD 5.3.5.1：205687 試験〔2017 年 5 月～2019 年 12 月〕）

CRSwNP 患者（表 6）（目標例数 400 例〔各群 200 例〕[6]）を対象に、INCS 併用下での本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験がドイツ、ロシア、ルーマニア等の 11 の国又は地域で実施された。

表 6　主な選択・除外基準及び無作為化基準

＜主な選択基準＞
- 治験責任医師等による内視鏡検査又は CT により両側性の NP と診断されている
- 過去 10 年以内に NP 除去手術を受けたことがある
- スクリーニング前 8 週間以上にわたり、INCS（点鼻用ステロイド液による洗浄を含む）の投与を受けている
- スクリーニング前 12 週以上にわたり、①又は②のいずれかを有し、②～④のうち少なくとも 1 つの計 2 つ以上の症状を有する
  - ①　鼻づまり／鼻閉塞／鼻閉
  - ②　鼻汁（前／後鼻漏）
  - ③　顔面痛／顔面圧迫感
  - ④　嗅覚の減弱又は消失
- スクリーニング時の鼻閉の VAS 症状スコアが 5 を超える
- 以下の a)及び b)を満たす
  - a)　スクリーニング時の全般的な VAS 症状スコアが 7 を超える
  - b)　スクリーニング時の治験責任医師等による NP スコアが片側 2 以上、かつ両側 5 以上
- 18 歳以上

＜主な除外基準＞
- 嚢胞性線維症、EGPA、ヤング症候群、カルタゲナー症候群、線毛機能不全症候群、後鼻孔 NP、鼻中隔弯曲による片側鼻腔閉塞又は薬物性鼻炎を有する
- スクリーニング前 2 週間以内に急性副鼻腔炎又は上気道感染に罹患した
- スクリーニング前 4 週間以内に入院を必要とする気管支喘息の増悪を認めた
- スクリーニング前 6 カ月以内に鼻腔内又は副鼻腔の手術（ポリープ切除、バルーン拡張、鼻ステント挿入等）を受けた
- NP の手術が禁忌
- 喫煙者又は過去 6 カ月以内に喫煙をした

＜主な無作為化基準＞
無作為化日に以下の基準をいずれも満たす被験者を無作為化した。
- スクリーニング時の NP スコアが中央判定で片側 3 以上、他方が 2 以上
- 無作為化日の鼻閉の VAS 症状スコアが 5 を超える
- 無作為化日の全般的な VAS 症状スコアが 7 を超える
- スクリーニングから無作為化日までに NP の手術（切開、ポリープ切除等）を行わなかった
- スクリーニングから無作為化日までに 3 日間以上の全身性ステロイド薬の使用又は救急外来の受診若しくは入院を必要とする喘息増悪がない
- スクリーニング以降に上気道感染又は感冒症状を認めた場合は、スクリーニング後 4 週間以内に症状が治癒している

本試験は、二重盲検期（52 週間）及び後観察期（24 週間）から構成された。スクリーニング以降、試験期間を通じて INCS として鼻噴霧用モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物（MFNS）を各実施国・地域で承認された最大用量[7]で連日投与した上で、二重盲検期の用法・用量は、本剤 100 mg 又はプラセボを Q4W で 52 週間皮下投与することとされた。なお、試験期間を通じて高用量 OCS の短期投与

[6] CRSwNP 患者対象の海外第Ⅱ相 MPP111782 試験において本薬 750 mg を Q4W で静脈内投与したときの投与 25 週時に NP スコアが 1 改善した被験者の割合（本剤群 52%、プラセボ群 27%）及び投与 25 週時に鼻閉の VAS 症状スコアが 1 改善した被験者の割合（本薬群 70%、プラセボ群 39%）に基づき、205687 試験の両主要評価項目それぞれに対して、有意水準両側 5%の下、90%超の検出力でプラセボ群に対する本薬群の統計学的な有意差を検出するために必要な被験者数として目標例数各群 200 例が設定された。

[7] 通常、各鼻腔に 1 回 2 噴霧を 1 日 2 回投与（モメタゾンフランカルボン酸エステルとして 50 μg/噴霧、1 日総量 400 μg）であり、当該用量に不耐容な被験者では各鼻腔に 1 回 2 噴霧を 1 日 1 回投与（1 日総量 200 μg）とされた。

及び抗生物質の併用が許容された。また、免疫抑制薬の使用等は禁止/制限[8]されたが、気管支喘息合併患者は試験期間を通して無作為化時の喘息治療を継続することとされた。

無作為化[9]された 414 例のうち、治験薬が投与されなかった 7 例を除く 407 例（本剤群 206 例、プラセボ群 201 例）が ITT 集団とされ、ITT 集団が有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。

二重盲検期における試験中止例は、本剤群 8%（17/206 例）、プラセボ群 8%（17/201 例）に認められ、中止理由は同意撤回（本剤群 17 例、プラセボ群 16 例）、追跡不能（プラセボ群 1 例）であった。

有効性の主要評価項目である投与 52 週時の NP スコア（評価項目の定義は 10 項参照）のベースラインからの変化量及び鼻閉の VAS 症状スコア（評価項目の定義は 10 項参照）のベースラインからの変化量は表 7 のとおりであり、プラセボ群と本剤群との対比較において、いずれの主要評価項目についても統計学的に有意な差が認められた。

表 7　有効性の主要評価項目の成績（ITT 集団）

	本剤群（206 例）	プラセボ群（201 例）
NP スコア		
ベースライン	5.0［2, 8］	6.0［0, 8］
投与 52 週時	5.0［0, 8］	6.0［0, 8］
ベースラインからの変化量	−1.0［−6, 3］	0.0［−5, 3］
プラセボ群との差 a) p 値 b)	−0.73［−1.11, −0.34］ ＜0.001	
鼻閉の VAS 症状スコア		
ベースライン	9.01［6.54, 10.00］	9.14［5.31, 10.00］
投与 52 週時	4.31［0.00, 10.00］	8.00［0.00, 10.00］
ベースラインからの変化量	−4.41［−9.90, 1.54］	−0.82［−9.23, 2.58］
プラセボ群との差 a) p 値 b)	−3.14［−4.09, −2.18］ ＜0.001	

中央値［最小値、最大値］、プラセボ群との差：中央値［95%CI］
投与 52 週時までに鼻腔内若しくは副鼻腔の手術を受けた又はその他の欠測の場合、術前又は欠測前に観察されたスコアの最悪値を補完した。
a) 投与群、ベースライン値、ベースライン時の血中好酸球数の対数値及び地理的地域を共変量とした分位点回帰、CI の算出にはブートストラップ法を用いた。
b) Wilcoxon 順位和検定、有意水準両側 5%

二重盲検期における有害事象は、本剤群 82%（169/206 例）、プラセボ群 84%（168/201 例）に認められ、主な有害事象は表 8 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、本剤群 6%（12/206 例）、プラセボ群 6%（13/201 例）に認められ、このうちプラセボ群 1 例（一過性脳虚血発作）については、治験薬との因果関係が否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、本剤群 2%（4/206 例）、プラセボ群 2%（4/201 例）に認められた。

副作用は、本剤群 15%（30/206 例）、プラセボ群 9%（19/201 例）に認められた。

8) スクリーニング前 1 カ月間：全身性ステロイド薬（定期的な使用）、メトトレキサート、シクロスポリン、アザチオプリン、troleandomycin 等の投与、INCS の用量変更、並びにロイコトリエン受容体拮抗薬の開始及び用量変更
スクリーニング前 3 カ月間：経口金剤の投与、並びにアレルゲン免疫療法の開始及び用量変更
スクリーニング前 130 日間：オマリズマブの投与
スクリーニング前 6 カ月間：鼻ステントの挿入及び NP へのステロイド注射
スクリーニング前 12 カ月間：気管支喘息以外の疾患に対する化学療法
スクリーニング前 5 半減期分の期間：生物製剤（オマリズマブを除く）及び免疫抑制薬の投与

9) 国・地域が層別因子とされ、無作為化以降の血中好酸球数及び白血球分画（%）は盲検化された。

表 8　いずれかの群で 3%以上認められた有害事象（二重盲検期、安全性解析対象集団）

事象名	本剤群（206 例）	プラセボ群（201 例）	事象名	本剤群（206 例）	プラセボ群（201 例）
上咽頭炎	52 (25)	46 (23)	鼻閉	7 (3)	6 (3)
頭痛	37 (18)	44 (22)	上腹部痛	7 (3)	5 (2)
鼻出血	17 (8)	18 (9)	発熱	6 (3)	5 (2)
口腔咽頭痛	16 (8)	10 (5)	下痢	6 (3)	4 (2)
背部痛	15 (7)	14 (7)	発疹	6 (3)	2 (1)
急性副鼻腔炎	13 (6)	13 (6)	鼻乾燥	6 (3)	1 (<1)
関節痛	13 (6)	5 (2)	中耳炎	5 (2)	10 (5)
上気道感染	12 (6)	14 (7)	鼻炎	5 (2)	8 (4)
副鼻腔炎	10 (5)	22 (11)	喘息	4 (2)	18 (9)
気管支炎	10 (5)	13 (6)	耳痛	4 (2)	8 (4)
鼻茸	8 (4)	16 (8)	副鼻腔痛	3 (1)	6 (3)
高血圧	8 (4)	9 (4)	嘔吐	1 (<1)	6 (3)
咳嗽	7 (3)	13 (6)	頚部痛	0	6 (3)
インフルエンザ	7 (3)	9 (4)	例数（%）		

7.1.2　国際共同試験（CTD 5.3.5.1：209692 試験〔2021 年 2 月～2023 年 4 月〕）

CRSwNP 患者（表 9）（目標例数 160 例〔各群 80 例〕[10)]）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、ロシア及び中国で実施された。

表 9　主な選択・除外基準及び無作為化基準

＜主な選択基準＞
- スクリーニング時の治験責任医師等による内視鏡検査における NP スコアが片側 2 以上、かつ両側 5 以上
- スクリーニング時に以下の①～③のうち 1 つ以上に該当する
  - ①　NP 除去手術を受けたことがある
  - ②　過去 2 年以内に NP 治療を目的とした連続 3 日以上の全身性ステロイド薬の使用歴がある
  - ③　全身性ステロイド薬の投与が医学的に不適切又は不耐である
- プレスクリーニング（スクリーニング前 2 週以内又はスクリーニング当日に実施）前 12 カ月以内に血中好酸球数が 2%を超えた記録がある又はプレスクリーニング時の血中好酸球数が 2%を超えている
- スクリーニング時の鼻閉の VAS 症状スコアが 5 を超える
- スクリーニング前 12 週以上にわたり、①又は②のいずれかを有し、さらに③又は④のいずれかの計 2 つ以上症状を有する
  - ①　鼻づまり／鼻閉塞感／鼻閉
  - ②　鼻汁（前／後鼻漏）
  - ③　顔面痛／顔面圧迫感
  - ④　嗅覚の減弱又は消失
- 18 歳以上

＜主な除外基準＞
- 嚢胞性線維症、EGPA、ヤング症候群、カルタゲナー症候群、線毛機能不全症候群、後鼻孔 NP 若しくは薬剤性鼻炎を有する、又は鼻中隔彎曲により両鼻腔の評価が困難である
- スクリーニング前 2 週間以内に急性副鼻腔炎又は上気道感染に罹患した
- スクリーニング前 4 週間以内に入院を必要とする気管支喘息の増悪を認めた
- スクリーニング前 6 カ月以内に鼻腔内又は副鼻腔の手術（ポリープ切除、バルーン拡張、鼻ステント挿入等）を受けた
- NP の手術が禁忌
- COVID-19 感染を示唆する症状（発熱、咳嗽等）を有する

＜主な無作為化基準＞
無作為化日に以下の基準をいずれも満たす被験者を無作為化した。
- スクリーニングから無作為化日までに実施する検査により、JESREC スコア（Allergy 2015; 70: 995-1003）が 11 以上と判定された
- 以下の①又は②のいずれかを満たす
  - ①　プレスクリーニング前 12 カ月以内又はプレスクリーニング時の血中好酸球数が 2～5%の患者では、気管支喘息、アスピリン不耐性又は NSAIDs 不耐性を合併している
  - ②　プレスクリーニング前 12 カ月以内又はプレスクリーニング時の血中好酸球数が 5%超の患者では、CT で篩骨洞≧上顎洞の陰影が認められている又は気管支喘息、アスピリン不耐性若しくは NSAIDs 不耐性を合併している
- スクリーニング時の NP スコアが中央判定で片側 2 以上、かつ両側 5 以上
- 無作為化日の鼻閉の VAS 症状スコアが 5 を超える

[10)] 209692 試験の主要評価項目である投与 52 週時の NP スコアのベースラインからの変化量及び鼻閉の VAS 症状スコアのベースラインからの変化量について、海外第Ⅲ相試験の事後解析における本剤群とプラセボ群との群間差（それぞれ 1.00 及び 2.00）及びその標準偏差（それぞれ 1.82 及び 3.25）に基づき、有意水準両側 5%の下、目標例数を各群 80 例とした際の検出力はそれぞれ 93.2%及び 97.2%と算出された。

- スクリーニングから無作為化日までに NP の手術（切開、ポリープ切除等）を行わなかった
- スクリーニングから無作為化日までに 3 日間以上の全身性ステロイド薬の使用又は救急外来の受診若しくは入院を必要とする喘息増悪がない
- スクリーニング以降に上気道感染又は感冒症状を認めた場合は、スクリーニング後 4 週間以内に症状が治癒している

用法・用量は、スクリーニング以降、試験期間を通じて CRSwNP 治療（INCS、ICS/ETN、ロイコトリエン受容体拮抗薬、アレルゲン免疫療法等）を継続した上で、本剤 100 mg 又はプラセボを Q4W で 52 週間皮下投与することとされた。なお、試験期間を通じて全身性ステロイド薬の短期投与及び抗生物質の併用が許容された。また、免疫抑制薬の使用等は禁止/制限[11]されたが、気管支喘息合併患者は試験期間を通して無作為化時の喘息治療を継続することとされた。さらに、日本人被験者のうち、治験責任医師等により自己投与が可能と判断された被験者は、投与 32 週以降、治験責任医師等の監督の下で自己投与を行うこととされた。

無作為化[12]された 169 例（本剤群 84 例、プラセボ群 85 例）全例に治験薬が 1 回以上投与され、ITT 集団とされたが、本承認申請後に、本試験の一部の治験実施医療機関で業務委託された治験施設支援機関が、複数の臨床試験において医薬品 GCP に不適合な事項を行っていたことが判明した。

申請者は、当該治験施設支援機関が関与した治験実施医療機関の被験者の成績は信頼性を担保することが困難であると判断し、当該医療機関の被験者を除外した 163 例（本剤群 80 例、プラセボ群 83 例）を mITT 集団とし、mITT 集団が有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。

試験中止例は、本剤群 8%（6/80 例）、プラセボ群 18%（15/83 例）に認められ、主な中止理由は同意撤回（本剤群 4 例、プラセボ群 8 例）、有効性の欠如（本剤群 1 例、プラセボ群 6 例）であった。

mITT 集団のうち、日本人部分集団は 85 例（本剤群 41 例、プラセボ群 44 例）であった。日本人部分集団における試験中止例は、本剤群 2%（1/41 例）、プラセボ群 16%（7/44 例）に認められ、中止理由は有効性の欠如（プラセボ群 4 例）、同意撤回（本剤群 1 例、プラセボ群 2 例）、有害事象（プラセボ群 1 例）であった。

有効性の主要評価項目である投与 52 週時の NP スコアのベースラインからの変化量及び鼻閉の VAS 症状スコアのベースラインからの変化量は表 10 のとおりであり、NP スコアではプラセボ群と本剤群との対比較において統計学的な有意差は認められなかったが、鼻閉の VAS 症状スコアについては統計学的に有意な差が認められた。また、日本人部分集団の成績は表 10 のとおりであった。

[11] スクリーニング前 1 カ月間：全身性ステロイド薬（定期的な使用）、メトトレキサート、シクロスポリン、アザチオプリン、troleandomycin 等の投与、INCS 及び ICS/ETN の用量変更、並びにロイコトリエン受容体拮抗薬の開始及び用量変更
スクリーニング前 3 カ月間：経口金剤の投与、並びにアレルゲン免疫療法の開始及び用量変更
スクリーニング前 130 日間：オマリズマブの投与
スクリーニング前 6 カ月間：鼻ステントの挿入及び CRSwNP／ECRS 治療としてのステロイド注射
スクリーニング前 12 カ月間：気管支喘息以外の疾患に対する治療
スクリーニング前 5 半減期分の期間：生物製剤（オマリズマブを除く）及び免疫抑制薬の投与

[12] 国・地域及び INCS 使用の有無が層別因子とされ、無作為化以降の血中好酸球数、白血球分画（%）及び中央判定の NP スコアは盲検化された。

表 10　有効性の主要評価項目の成績（mITT 集団）

	全体集団		日本人部分集団	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
NP スコア				
ベースライン	5.9±1.3 (80)	6.1±1.3 (83)	5.8±1.3 (41)	6.2±1.4 (44)
投与 52 週時	5.3±1.8 (72)	5.9±1.8 (71)	5.2±1.8 (39)	6.0±1.8 (38)
ベースラインからの変化量 a)	***−0.62 ±0.16***	***−0.19 ±0.16***	***−0.58 ±0.21***	***−0.32 ±0.21***
プラセボ群との差［95%CI］a) p 値 b)	***−0.43 [−0.89, 0.03]*** 0.067		***−0.26 [−0.84, 0.32]*** −	
鼻閉の VAS 症状スコア				
ベースライン	8.60±1.25 (80)	8.59±1.26 (83)	8.36±1.34 (41)	8.67±1.27 (44)
投与 52 週時 a)	5.33±3.09 (68)	6.82±3.11 (66)	4.68±2.69 (39)	6.45±3.26 (37)
ベースラインからの変化量 a)	***−3.23 ±0.34***	***−1.80 ±0.33***	***−3.66 ±0.47***	***−2.33 ±0.46***
プラセボ群との差［95%CI］a) p 値 b)	***−1.43 [−2.37, −0.50]*** 0.003		***−1.33 [−2.64, −0.01]*** −	

平均値±標準偏差（例数）、***太字斜体部：最小二乗平均値±標準誤差***

投与 52 週時までに鼻腔内又は副鼻腔の手術を受けた場合、術後のすべての時点で各スコアの最悪値を補完した。なお、COVID-19 流行に関連した治験薬投与の早期中止、標準治療の変更及び併用禁止薬の使用が生じた後のスコアは欠測とした。

a) 投与群、ベースライン値、ベースライン時の血中好酸球数の対数値、ベースライン時の INCS の使用、国・地域及び時点を共変量とし、ベースライン値と時点及び投与群と時点の交互作用を考慮した MMRM、分散共分散構造には Unstructured を用いた。

b) 有意水準両側 5%

有害事象は、本剤群 81%（65/80 例）、プラセボ群 77%（64/83 例）に認められ、主な有害事象は表 11 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、プラセボ群 5%（4/83 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 2%（2/83 例）に認められた。

副作用は、本剤群 3%（2/80 例）、プラセボ群 6%（5/83 例）に認められた。

表 11　いずれかの群で 2 例以上認められた有害事象（安全性解析対象集団、全体集団）

事象名	本剤群 （80 例）	プラセボ群 （83 例）	事象名	本剤群 （80 例）	プラセボ群 （83 例）
COVID-19	15 (19)	15 (18)	急性中耳炎	2 (3)	1 (1)
上咽頭炎	7 (9)	9 (11)	気道感染	2 (3)	1 (1)
頭痛	6 (8)	6 (7)	腹痛	2 (3)	1 (1)
免疫反応	5 (6)	3 (4)	気管支炎	2 (3)	0
下痢	4 (5)	1 (1)	鼻茸	2 (3)	0
背部痛	3 (4)	5 (6)	筋肉痛	2 (3)	0
発熱	3 (4)	4 (5)	慢性胃炎	2 (3)	0
ワクチン接種部位疼痛	3 (4)	2 (2)	齲歯	2 (3)	0
関節痛	3 (4)	2 (2)	ワクチン接種部位反応	2 (3)	0
咳嗽	3 (4)	1 (1)	アレルギー性結膜炎	2 (3)	0
呼吸障害	3 (4)	1 (1)	喘息	1 (1)	5 (6)
ALT 増加	3 (4)	0	急性副鼻腔炎	0	3 (4)
浮動性めまい	2 (3)	5 (6)	口内炎	0	3 (4)
ワクチン接種後発熱	2 (3)	4 (5)	胃腸炎	0	2 (2)
高血圧	2 (3)	4 (5)	上気道感染	0	2 (2)
湿疹	2 (3)	3 (4)	鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎	0	2 (2)
中耳炎	2 (3)	2 (2)	鼻閉	0	2 (2)
口腔咽頭痛	2 (3)	2 (2)	投与部位反応	0	2 (2)
結膜炎	2 (3)	1 (1)	挫傷	0	2 (2)

例数（%）

日本人部分集団における有害事象は、本剤群 88%（36/41 例）、プラセボ群 80%（35/44 例）に認められ、主な有害事象は表 12 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、プラセボ群 5%（2/44 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 2%（1/44 例）に認められた。

副作用は、本剤群で 2%（1/41 例）、プラセボ群 7%（3/44 例）に認められた。

表 12　いずれかの群で 2 例以上認められた有害事象（安全性解析対象集団、日本人部分集団）

事象名	本剤群（41 例）	プラセボ群（44 例）	事象名	本剤群（41 例）	プラセボ群（44 例）
COVID-19	6 (15)	6 (14)	齲歯	2 (5)	0
上咽頭炎	5 (12)	3 (7)	筋肉痛	2 (5)	0
免疫反応	5 (12)	3 (7)	ALT 増加	2 (5)	0
発熱	3 (7)	2 (5)	関節痛	1 (2)	2 (5)
ワクチン接種部位疼痛	3 (7)	2 (5)	頭痛	1 (2)	2 (5)
下痢	3 (7)	1 (2)	急性副鼻腔炎	0	3 (7)
ワクチン接種後発熱	2 (5)	4 (9)	口内炎	0	3 (7)
背部痛	2 (5)	3 (7)	喘息	0	3 (7)
中耳炎	2 (5)	2 (5)	胃腸炎	0	2 (5)
湿疹	2 (5)	2 (5)	投与部位反応	0	2 (5)
結膜炎	2 (5)	0	挫傷	0	2 (5)
ワクチン接種部位反応	2 (5)	0	口腔咽頭痛	0	2 (5)

例数（%）

7.R　機構における審査の概略

7.R.1　開発計画について

申請者は、以下のように説明している。

開発計画時点において、国内外共に CRS は、鼻副鼻腔内視鏡検査に基づき、NP を伴う場合と伴わない場合に区別され、本邦では CRSwNP のうち好酸球増加を伴う易再発性で難治性の CRSwNP は、ECRS とされていた。海外ガイドラインにおいては、CRSwNP は好酸球が優位に浸潤しているとされており、本邦における ECRS と海外における CRSwNP の疾患概念は同様であった（日耳鼻 2015; 118: 728-35、Rhinol Suppl 2012; 23: 1-298）。

その後、海外ガイドラインが更新され、CRS の分類は、NP の有無ではなく、まず原発性／続発性に大別された後に解剖学的分布（片側性／両側性）及びエンドタイプ（2 型炎症／2 型炎症以外）によって分類する方法に変更された。しかしながら、鼻副鼻腔内視鏡検査に基づき NP の有無を確認する点に変更はなく、CRSwNP が原発性で両側性かつ 2 型炎症に分類されている（Rhinol 2020; 58: 1-464）ことを踏まえると、現時点においても、本邦の ECRS と海外の CRSwNP の病態の考え方に大きな違いはないと考えられる。

CRSwNP や ECRS に対しては、国内外共に生理食塩液による鼻腔内洗浄のほか、薬物治療や ESS 等の外科療法が行われている。現時点において、薬物治療の中心は国内外共に副腎皮質ステロイド薬であり、INCS 効果不十分で重度の症状を有する場合には OCS 等が用いられている（副鼻腔炎診療の手引き 金原出版株式会社; 2007、Rhinol 2020; S29: 1-464）。

また、CRSwNP と用法・用量が同じである気管支喘息患者を対象にこれまでに実施した臨床試験において、日本人と外国人で本薬の薬物動態に臨床的な影響を及ぼしうる違いは認められていないことから（平成 28 年 2 月 17 日付け「ヌーカラ皮下注用 100 mg」審査報告書参照）、本邦、ロシア及び中国で実施した国際共同第Ⅲ相試験並びに海外第Ⅲ相試験により臨床データパッケージを構築し、日本人 CRSwNP 患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考えている。

また、申請者は、国際共同第Ⅲ相試験における各種設定の根拠等について、以下のように説明している。

● **対象患者**

本剤は OCS、ESS 等の既存治療で効果不十分な CRSwNP 患者に対して使用されるものと考え、国際共同第Ⅲ相試験では、OCS による治療又は ESS 等による NP 除去を実施しても NP が認められ、かつ鼻閉症状を含む鼻症状が持続している患者を対象とすることとした。また、組入れ患者の大半を日本人が占めることが予想されたことから、本邦で広く浸透している ECRS の診断基準（日耳鼻 2015; 118: 728-35）[13)]における JESREC スコア（病側、NP の有無、CT 所見及び血中好酸球比率による評価スコア）で 11 点以上、かつ分類アルゴリズムで中等症以上に分類されるような患者を対象とすることとした。

なお、CRSwNP における気管支喘息の合併割合は 55%との報告（J Allergy Clin Immunol Pract 2017; 5: 1061-70）及び気管支喘息合併例では NP 再発頻度が高いとの報告（J Allergy Clin Immunol Pract 2020; 8: 302-9）があることから、スクリーニング前 4 週間以内に入院を必要とする喘息増悪発現例は除外するものの、気管支喘息合併例を本試験に組み入れることは許容することとした。

● **有効性評価項目**

NP は長期にわたる鼻閉塞、後鼻漏等といった鼻症状を引き起こし、顔面痛／顔面圧迫感等の随伴症状や嗅覚障害等の原因となり、患者の QOL に大きな影響を及ぼすと考えられる。本剤は、NP 中の好酸球数を減少させることにより、NP 体積減少及び粘膜炎症の軽減が考えられることから、海外第Ⅲ相試験同様、鼻副鼻腔内視鏡検査により NP の大きさを客観的に評価する NP スコアと主要な症状である鼻閉を患者が主観的に評価する VAS 症状スコ ss に設定することとした。また、副次評価項目には副鼻腔全体を評価可能な CT 検査による副鼻腔の混濁像、鼻閉以外の症状、QOL、及び全身性ステロイド薬の使用又は NP 除去手術を受けるまでの時間に関する評価項目を設定することとし、CRSwNP に対する本剤の有効性を総合的に評価することとした。

また、海外規制当局の助言を踏まえ、海外第Ⅲ相試験では本剤の長期にわたる有効性を評価するため、主要評価項目の評価時期を投与 52 週時としたことから、国際共同第Ⅲ相試験においても海外第Ⅲ相試験結果と比較可能となるよう、主要評価項目を含む各有効性評価項目の評価時期を投与 52 週時と設定した。

● **用法・用量**

以下の試験成績等から、本剤の用法・用量は、1 回 100 mg を Q4W で皮下投与と設定することとした。

- CRSwNP 患者対象の海外第Ⅱ相 MPP111782 試験成績[14)]に基づき構築した PK/PD モデルを用いて、本薬 Q4W 皮下投与における投与 52 週時の NP スコアのベースラインからの変化量を検討したところ、レスポンダーと判断可能な 1 ポイント以上改善を本薬 100 mg 以上の用量で達成できることが予測された。

[13)] JESREC 臨床スコアが 11 点以上であり、かつ NP 組織（400 倍視野、視野数 22）中の好酸球数が 70 個以上の場合に、ECRS の確定診断がなされる。

[14)] MPP111782 試験の主要評価項目は、投与 25 週時までに NP 手術が不要であった被験者の割合とされ、本薬 750 mg Q4W 静脈内投与群 33%（16/49 例）、プラセボ群 10%（5/51 例）であった。なお、スコアが高い方の鼻腔における NP スコアが 0 若しくは 1 又はスコアが高い方の鼻腔における NP スコアが 2 かつ全般的な VAS 症状スコアが 7 以下を満たす場合、NP 手術が不要と定義された。

- CRSwNP 患者対象の海外第Ⅲ相試験において、国内外で既承認である気管支喘息に対する用法・用量と同一の用法・用量である本薬 100 mg Q4W 皮下投与時の有効性及び安全性が検討され、主要評価項目とされた投与 52 週時における NP スコアのベースラインからの変化量及び鼻閉の VAS 症状スコアのベースラインからの変化量において、プラセボに対する本剤の優越性が検証され（表 7）、安全性にも大きな問題は認められなかった。

- **併用薬**

前述の CRSwNP に対する標準的な治療法を踏まえ、INCS、ロイコトリエン受容体拮抗薬等の一定の用法・用量での併用、並びに全身性ステロイド薬の短期投与及び抗生物質の併用を許容した。また、気管支喘息合併患者では、試験期間を通じて無作為化時の喘息治療を継続することとし、本邦では気管支喘息合併患者での CRSwNP の管理に ICS/ETN が用いられるとの報告（Front Immunol 2018; 25: 2192）を踏まえ、一定の用法・用量での ICS/ETN 併用を許容することとした。

なお、オマリズマブは本邦では CRSwNP に係る適応を取得していないが、欧米において CRSwNP に係る効能・効果が承認されているため、併用禁止薬に設定することとした。

機構は、申請者の説明を了承し、国際共同第Ⅲ相試験の成績を中心に、提出された臨床データパッケージより本剤の CRSwNP 患者に対する有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

7.R.2　有効性について

7.R.2.1　CRSwNP 患者における本剤の有効性について

申請者は、以下のように説明している。

第Ⅲ相試験の主要評価項目である投与 52 週時の NP スコア及び鼻閉の VAS 症状スコアのベースラインからの変化量は、表 7（海外第Ⅲ相試験）及び表 10（国際共同第Ⅲ相試験）のとおりであり、NP スコアは海外第Ⅲ相試験で、鼻閉の VAS 症状スコアは両第Ⅲ相試験で、プラセボ群と本剤群との対比較において統計学的に有意な差が認められた。国際共同第Ⅲ相試験の NP スコアは、プラセボ群と本剤群の対比較において統計学的な有意差は認められなかったものの、本剤群においてプラセボ群を上回る改善傾向が認められた。

国際共同第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験の主要評価項目を含む主な有効性評価項目の成績は表 13 のとおりであり、いずれの評価項目についても本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が、投与期間を通じて認められた。国際共同第Ⅲ相試験では日本人部分集団においても全体集団と同様の傾向が認められた。

表 13　主な有効性評価項目の成績

		国際共同第Ⅲ相試験（mITT 集団）				海外第Ⅲ相試験 a)（ITT 集団）	
		全体集団		日本人部分集団		全体集団	
		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
NP スコア	ベースライン	5.9±1.3 (80)	6.1±1.3 (83)	5.8±1.3 (41)	6.2±1.4 (44)	5.4±1.2 (206)	5.6±1.4 (201)
	投与 8 週時	5.4±1.5 (80)	5.8±1.5 (83)	5.2±1.5 (41)	6.0±1.6 (44)	5.1±1.4 (200)	5.6±1.4 (196)
	投与 16 週時	5.4±1.6 (78)	5.9±1.6 (80)	5.3±1.7 (40)	5.9±1.7 (42)	5.1±1.5 (196)	5.5±1.6 (192)
	投与 24 週時	5.4±1.7 (77)	5.9±1.6 (75)	5.3±1.7 (40)	6.0±1.8 (41)	4.8±1.7 (193)	5.7±1.7 (193)
	投与 52 週時	5.3±1.8 (72)	5.9±1.8 (71)	5.2±1.8 (39)	6.0±1.8 (38)	4.5±2.0 (184)	5.6±2.1 (180)
鼻閉の VAS 症状スコア	ベースライン	8.60±1.25 (80)	8.59±1.26 (83)	8.36±1.34 (41)	8.67±1.27 (44)	8.92±0.83 (206)	9.02±0.83 (201)
	投与 8 週時	7.35±2.19 (79)	7.65±2.32 (83)	6.93±2.14 (40)	7.55±2.23 (44)	7.23±2.20 (205)	7.90±2.02 (200)
	投与 16 週時	6.61±2.63 (76)	7.09±2.76 (80)	6.22±2.36 (40)	6.67±2.96 (42)	5.87±2.80 (203)	7.14±2.53 (196)
	投与 24 週時	6.20±2.96 (76)	6.98±2.79 (74)	5.53±2.93 (40)	6.55±2.92 (37)	5.19±3.13 (198)	6.76±2.89 (195)
	投与 52 週時	5.33±3.09 (68)	6.82±3.11 (66)	4.68±2.69 (39)	6.45±3.26 (37)	4.31±3.45 (187)	6.42±3.40 (183)
LMK CT スコア b)	ベースライン	20.3±3.3 (80)	20.7±3.4 (83)	19.7±3.4 (41)	20.5±3.6 (44)		
	投与 52 週時	16.8±4.6 (72)	18.6±4.9 (71)	15.5±4.5 (39)	18.1±5.0 (38)		
全般的な VAS 症状スコア	ベースライン	8.65±1.58 (80)	8.52±1.55 (83)	8.23±1.91 (41)	8.37±1.78 (44)	9.04±0.77 (206)	9.10±0.72 (201)
	投与 8 週時	7.54±2.31 (79)	7.70±2.42 (83)	6.96±2.42 (40)	7.32±2.49 (44)	7.40±2.15 (205)	7.97±2.00 (200)
	投与 16 週時	6.70±2.82 (76)	7.20±2.66 (80)	6.15±2.61 (40)	6.57±2.84 (42)	6.10±2.75 (203)	7.22±2.50 (196)
	投与 24 週時	6.17±3.09 (76)	6.98±2.87 (74)	5.40±3.02 (40)	6.27±3.01 (37)	5.40±3.06 (198)	6.85±2.82 (195)
	投与 52 週時	5.30±3.15 (68)	6.81±3.18 (66)	4.66±2.82 (39)	6.35±3.33 (37)	4.39±3.42 (187)	6.51±3.36 (183)
嗅覚消失の VAS 症状スコア	ベースライン	9.37±1.21 (80)	9.48±1.00 (83)	9.07±1.54 (41)	9.46±1.10 (44)	9.63±0.83 (206)	9.68±0.60 (201)
	投与 8 週時	8.93±1.98 (79)	9.16±1.84 (83)	8.57±2.41 (40)	9.15±1.87 (44)	8.80±1.93 (205)	9.30±1.34 (200)
	投与 16 週時	8.64±2.28 (76)	8.98±2.03 (80)	8.27±2.51 (40)	8.92±2.19 (42)	8.04±2.71 (203)	8.95±1.81 (196)
	投与 24 週時	8.23±2.69 (76)	8.88±2.14 (74)	7.68±3.05 (40)	8.80±2.21 (37)	7.47±3.20 (198)	8.62±2.27 (195)
	投与 52 週時	7.50±3.13 (68)	8.71±2.41 (66)	6.81±3.37 (39)	8.68±2.41 (37)	6.53±3.76 (187)	8.17±2.92 (183)
SNOT-22	ベースライン	56.9±18.9 (79)	55.6±20.2 (83)	49.1±17.6 (41)	50.0±21.5 (44)	63.7±17.6 (205)	64.4±19.0 (198)
	投与 8 週時	39.5±19.9 (80)	45.4±22.0 (83)	30.8±15.6 (41)	40.3±24.5 (44)	41.8±20.3 (203)	48.2±21.6 (196)
	投与 16 週時	37.9±22.3 (78)	43.7±24.3 (81)	28.4±17.9 (40)	35.8±24.3 (43)	36.4±22.4 (201)	44.8±24.7 (193)
	投与 24 週時	37.2±23.7 (77)	45.1±26.0 (77)	31.8±22.3 (40)	37.5±26.9 (41)	35.2±25.3 (195)	48.6±30.6 (191)
	投与 52 週時	37.4±25.3 (72)	47.9±29.6 (72)	31.3±21.1 (39)	39.7±28.9 (38)	34.9±31.2 (186)	55.7±36.9 (180)

平均値±標準偏差（例数）
各時点までに鼻腔内又は副鼻腔の手術を受けた場合、術後のすべての時点で各スコアの最悪値を補完した。なお、国際共同第Ⅲ相試験では COVID-19 流行に関連した治験薬投与の早期中止、標準治療の変更及び併用禁止薬の使用が生じた後のスコアは欠測とした。
a) 中間事象の取扱いを国際共同第Ⅲ相試験と揃えた事後解析の結果
b) LMK CT スコアは国際共同第Ⅲ相試験でのみ評価した。

主な有効性評価項目について、文献報告（World Allergy Organ J 2023; 16: 100776、J Patient Rep Outcomes 2023; 7: 4）を基に閾値を設定したレスポンダー解析の結果は表 14 のとおりであり、国際共同第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験共に本剤群でプラセボ群を上回る結果が得られ、レスポンダーにおける症状改善は概ね投与 24 週時までに認められた。

表 14　主な有効性評価項目に関するレスポンダー[a)]解析の成績

		国際共同第Ⅲ相試験（mITT 集団）				海外第Ⅲ相試験（ITT 集団）	
		全体集団		日本人部分集団		全体集団	
		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
NP スコア（≧1）	投与 8 週時	48 (38/80)	29 (24/83)	49 (20/41)	30 (13/44)	36 (74/206)	29 (58/201)
	投与 16 週時	41 (33/80)	27 (22/83)	37 (15/41)	32 (14/44)	37 (76/206)	33 (66/201)
	投与 24 週時	44 (35/80)	23 (19/83)	39 (16/41)	25 (11/44)	43 (88/206)	26 (53/201)
	投与 52 週時	51 (41/80)	39 (32/83)	51 (21/41)	43 (19/44)	50 (104/206)	28 (57/201)
鼻閉の VAS 症状スコア（≧3）	投与 8 週時	11 (9/80)	13 (11/83)	10 (4/41)	14 (6/44)	19 (40/206)	12 (24/201)
	投与 16 週時	26 (21/80)	20 (17/83)	29 (12/41)	25 (11/44)	43 (89/206)	22 (45/201)
	投与 24 週時	33 (26/80)	25 (21/83)	38 (15/40)	30 (13/44)	52 (108/206)	31 (63/201)
	投与 52 週時	46 (37/80)	23 (19/83)	60 (24/40)	30 (13/44)	60 (124/206)	36 (73/201)
LMK CT スコア（≧4）	投与 52 週時	42 (33/78)	19 (16/83)	48 (19/40)	23 (10/44)		
全般的な VAS 症状スコア（≧2.5）	投与 8 週時	13 (10/80)	14 (12/83)	12 (5/41)	18 (8/44)	21 (44/206)	15 (30/201)
	投与 16 週時	25 (20/80)	20 (17/83)	29 (12/41)	27 (12/44)	48 (98/206)	29 (59/201)
	投与 24 週時	35 (28/80)	23 (19/83)	40 (16/40)	30 (13/44)	55 (113/206)	36 (73/201)
	投与 52 週時	50 (40/80)	22 (18/83)	65 (26/40)	27 (12/44)	64 (131/206)	40 (80/201)
嗅覚消失の VAS 症状スコア（≧3）	投与 8 週時	5 (4/80)	4 (3/83)	7 (3/41)	2 (1/44)	8 (17/206)	3 (　7/201)
	投与 16 週時	8 (6/80)	7 (6/83)	10 (4/41)	7 (3/44)	20 (42/206)	7 (14/201)
	投与 24 週時	11 (9/80)	7 (6/83)	13 (5/40)	7 (3/44)	26 (53/206)	14 (28/201)
	投与 52 週時	24 (19/80)	8 (7/83)	33 (13/40)	9 (4/44)	36 (74/206)	19 (39/201)
SNOT-22（≧8.9）	投与 8 週時	66 (52/79)	52 (43/83)	68 (28/41)	45 (20/44)	77 (157/205)	69 (137/198)
	投与 16 週時	67 (53/79)	54 (45/83)	73 (29/40)	57 (25/44)	83 (171/205)	70 (138/198)
	投与 24 週時	70 (55/79)	52 (43/83)	70 (28/40)	55 (24/44)	81 (167/205)	62 (122/198)
	投与 52 週時	67 (53/79)	51 (42/83)	73 (29/40)	50 (22/44)	73 (150/205)	54 (106/198)

%（例数）

a) 各時点までに鼻腔内又は副鼻腔の手術歴がなく、各スコアのベースラインからの変化量がスコア名に示した数値以上に改善した被験者をレスポンダーと定義した。

また、国際共同第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験における投与 52 週時までに OCS 投与又は NP 除去手術を受けた被験者の割合は表 15 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で小さい傾向であった。また、初回の OCS 投与又は NP 除去手術を受けるまでの時間は図 1 のとおりであり、いずれの試験においても本剤群ではプラセボ群より長期化する傾向が認められた。

表 15　投与 52 週時までに OCS 投与又は NP 除去手術を受けた被験者の割合

	国際共同第Ⅲ相試験（mITT 集団）		海外第Ⅲ相試験（ITT 集団）	
	本剤群（80 例）	プラセボ群（83 例）[a)]	本剤群（206 例）	プラセボ群（201 例）
OCS 投与又は NP 除去手術を受けた割合	20 (16)	34 (28)	27 (56)	42 (84)
OCS 投与[b)]	15 (12)	26 (21)	24 (49)	32 (65)
NP 除去手術[b)]	5 (4)	9 (7)	4 (8)	9 (19)

%（例数）

a) 過去の鼻腔内又は副鼻腔の手術歴が得られていない 1 例は解析から除外した。

b) 同一被験者で両事象が認められた場合は最初に認められた事象を集計した。

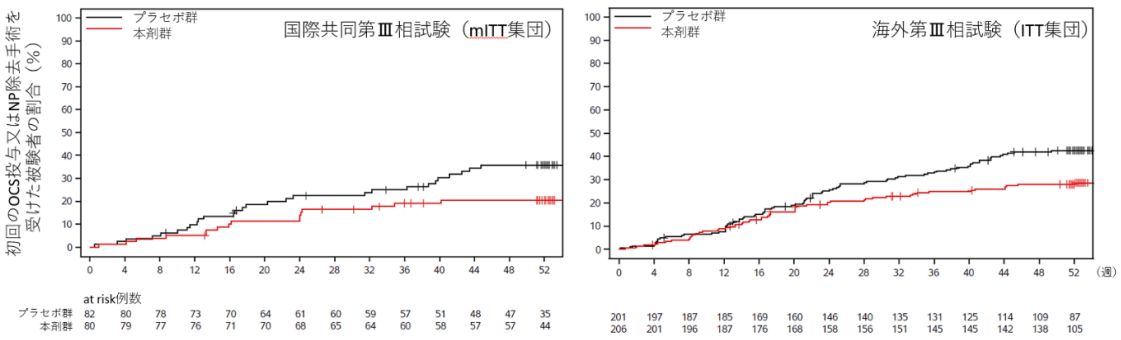

図 1　初回の OCS 投与又は NP 除去手術をイベントとした Kaplan-Meier 曲線

国際共同第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験における主要評価項目の患者背景別の部分集団解析結果は表16のとおりであった。

国際共同第Ⅲ相試験の年齢40歳未満、気管支喘息合併なし、ベースライン時の鼻閉のVAS症状スコアが8未満及びCRSの分類が軽症ECRSの部分集団では、NPスコア又は鼻閉のVAS症状スコアにおいて本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向は認められなかったが、それぞれの部分集団の例数が限られていたことが影響した可能性が考えられた。また、国際共同第Ⅲ相試験の気管支喘息合併なしの部分集団では、NPスコア及び鼻閉のVAS症状スコアに加えて全般的及び嗅覚消失のVAS症状スコアでも本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向は認められなかったものの、LMK CTスコア及びSNOT-22スコアでは本剤群においてプラセボ群を上回る改善傾向が認められた[15)]ことから、気管支喘息合併の有無にかかわらず、CRSwNPに対する本剤の有効性は期待できると考えている。なお、国際共同第Ⅲ相試験におけるINCS又はICS/ETN（INCS等）の併用の有無別の結果は7.R.2.2項に詳述する。

表16　患者背景別の投与52週時におけるNPスコア及び鼻閉のVAS症状スコアのベースラインからの変化量

		NPスコア		鼻閉のVAS症状スコア	
		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
国際共同第Ⅲ相試験（mITT集団）[a)]					
性別	男性	−0.74±0.20 (51)	−0.16±0.19 (54)	−3.16±0.40 (51)	−1.75±0.39 (54)
	女性	−0.40±0.30 (29)	−0.24±0.31 (29)	−3.24±0.47 (29)	−1.97±0.48 (29)
年齢	40歳未満	0.45±0.37 (10)	0.26±0.28 (16)	−1.96±0.62 (10)	−1.34±0.47 (16)
	40歳以上65歳未満	−0.74±0.19 (62)	−0.26±0.21 (52)	−3.16±0.32 (62)	−1.68±0.36 (52)
	65歳以上	−0.90±0.52 (8)	−0.21±0.40 (15)	−5.00±0.81 (8)	−2.73±0.61 (15)
NP除去手術回数	0回	−0.50±0.24 (28)	−0.34±0.24 (29)	−3.20±0.42 (28)	−1.64±0.41 (29)
	1回	−0.62±0.30 (27)	−0.30±0.29 (30)	−3.16±0.48 (27)	−1.73±0.46 (30)
	2回	−0.63±0.52 (11)	0.21±0.45 (14)	−2.58±0.86 (11)	−1.91±0.69 (14)
	3回以上	−0.96±0.48 (14)	−0.31±0.64 (9)	−3.65±0.87 (14)	−1.56±1.30 (9)
過去2年以内のNP治療を目的とした全身性ステロイド薬の使用歴	有	−0.62±0.22 (45)	−0.17±0.20 (56)	−3.22±0.35 (45)	−1.67±0.32 (56)
	無	−0.55±0.25 (35)	−0.34±0.29 (27)	−3.16±0.55 (35)	−2.15±0.62 (27)
気管支喘息合併の有無	あり	−0.74±0.19 (64)	−0.18±0.19 (67)	−3.73±0.37 (64)	−1.66±0.37 (67)
	ICS/ETN併用	−1.45±0.37 (9)	−0.45±0.48 (7)	−3.52±0.84 (9)	−1.46±1.05 (7)
	ICS/ETN非併用	−0.63±0.21 (55)	−0.13±0.21 (60)	−3.80±0.41 (55)	−1.67±0.39 (60)
	なし	−0.14±0.35 (16)	−0.28±0.35 (16)	−1.29±0.68 (16)	−2.15±0.68 (16)
アスピリン喘息の合併又はNSAIDs不耐性	あり	−0.43±0.38 (16)	−0.32±0.32 (26)	−2.35±0.65 (16)	−1.65±0.55 (26)
	なし	−0.67±0.19 (64)	−0.15±0.20 (57)	−3.46±0.30 (64)	−1.82±0.32 (57)
INCS又はICS/ETNの併用	あり	−0.79±0.19 (58)	−0.23±0.19 (64)	−3.48±0.30 (58)	−1.49±0.29 (64)
	なし	−0.08±0.31 (22)	−0.07±0.34 (19)	−2.41±0.61 (22)	−2.80±0.68 (19)
ベースライン時の血中好酸球数（/μL）	300未満	−0.67±0.29 (21)	−0.11±0.27 (21)	−2.62±0.62 (21)	−2.47±0.56 (21)
	300以上500未満	−0.41±0.29 (33)	−0.25±0.37 (23)	−2.63±0.44 (33)	−2.17±0.56 (23)
	500以上700未満	−0.61±0.50 (11)	−0.15±0.39 (18)	−4.20±0.63 (11)	−1.29±0.48 (18)
	700以上	−0.85±0.33 (15)	−0.44±0.31 (21)	−4.59±0.59 (15)	−0.99±0.53 (21)
ベースライン時のNPスコア	6未満	−0.54±0.28 (29)	0.17±0.31 (28)	−4.21±0.48 (29)	−2.14±0.52 (28)
	6以上	−0.65±0.20 (51)	−0.38±0.19 (55)	−2.80±0.32 (51)	−1.53±0.31 (55)
ベースライン時の鼻閉のVAS症状スコア	8未満	0.20±0.38 (19)	−0.51±0.38 (21)	−2.19±0.51 (19)	−1.48±0.50 (21)
	8以上	−0.85±0.18 (61)	−0.08±0.18 (62)	−3.52±0.40 (61)	−1.94±0.40 (62)
ベースライン時のSNOT-22	50以下	−0.28±0.24 (30)	−0.16±0.23 (34)	−2.92±0.47 (30)	−2.18±0.45 (34)
	50超	−0.86±0.22 (49)	−0.23±0.23 (49)	−3.47±0.34 (49)	−1.42±0.35 (49)
ECRSの分類	非ECRS	−2.0 (1)	−1.0、2.0 (2)	−5.19 (1)	−4.21、1.85 (2)
	軽症ECRS	−0.90±0.51 (5)	−0.63±0.57 (5)	1.15±1.19 (5)	−4.61±1.23 (5)
	中等症ECRS	−0.07±0.28 (25)	0.29±0.32 (19)	−2.83±0.60 (25)	−1.36±0.69 (19)
	重症ECRS	−0.88±0.22 (47)	−0.34±0.20 (57)	−3.67±0.42 (47)	−1.67±0.39 (57)

[15)] 気管支喘息合併なしの部分集団における投与52週時における各スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差（例数））は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ以下のとおりであった。LMK CTスコア：−3.10±1.00（15例）及び−1.68±1.04（14例）、SNOT-22スコア：−18.50±5.88（15例）及び−4.88±5.85（14例）、全般的なVAS症状スコア：−1.29±0.65（14例）及び−2.05±0.66（14例）、嗅覚消失のVAS症状スコア：−0.50±0.51（14例）及び−0.96±0.53（14例）

表 16（つづき）　患者背景別の投与 52 週時における NP スコア及び鼻閉の VAS 症状スコアのベースラインからの変化量

		NP スコア		鼻閉の VAS 症状スコア	
		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
海外第Ⅲ相試験（ITT 集団）[b]					
性別	男性	−0.90±0.17 (139)	−0.10±0.17 (125)	−4.35±0.29 (139)	−2.61±0.30 (125)
	女性	−1.14±0.23 (67)	0.19±0.21 (76)	−4.72±0.43 (67)	−2.49±0.40 (76)
年齢	40 歳未満	−0.68±0.23 (64)	−0.07±0.26 (52)	−3.61±0.39 (64)	−2.47±0.44 (52)
	40 歳以上 65 歳未満	−1.03±0.18 (113)	0.19±0.18 (122)	−4.82±0.32 (113)	−2.28±0.31 (122)
	65 歳以上	−1.44±0.34 (29)	−0.54±0.34 (27)	−5.25±0.69 (29)	−3.72±0.70 (27)
NP 除去手術回数	1 回	−1.05±0.17 (108)	−0.11±0.20 (81)	−4.69±0.33 (108)	−2.99±0.38 (81)
	2 回	−1.00±0.28 (47)	0.04±0.27 (47)	−4.46±0.52 (47)	−2.52±0.50 (47)
	3 回以上	−0.76±0.30 (51)	0.11±0.26 (73)	−4.01±0.49 (51)	−2.13±0.41 (73)
気管支喘息合併の有無	あり	−1.07±0.16 (140)	−0.05±0.16 (149)	−4.43±0.29 (140)	−2.49±0.28 (149)
	なし	−0.77±0.25 (66)	0.18±0.27 (52)	−4.64±0.44 (66)	−2.68±0.48 (52)
アスピリン喘息の合併	あり	−1.27±0.29 (45)	0.29±0.25 (63)	−4.90±0.50 (45)	−2.08±0.43 (63)
	なし	−0.89±0.15 (161)	−0.12±0.16 (138)	−4.40±0.27 (161)	−2.74±0.29 (138)
ベースライン時の血中好酸球数（/μL）	300 以下	−0.95±0.24 (69)	0.07±0.25 (66)	−4.42±0.42 (69)	−3.14±0.43 (66)
	300 超 500 以下	−1.02±0.25 (60)	−0.25±0.25 (59)	−4.93±0.44 (60)	−2.76±0.44 (59)
	500 超 700 以下	−0.59±0.33 (28)	0.50±0.35 (26)	−3.40±0.62 (28)	−1.89±0.63 (26)
	700 超	−1.20±0.27 (49)	−0.11±0.27 (50)	−4.58±0.50 (49)	−1.89±0.49 (50)
ベースライン時の NP スコア	6 未満	−0.49±0.19 (114)	0.16±0.20 (100)	−4.43±0.32 (114)	−3.27±0.35 (100)
	6 以上	−1.51±0.19 (92)	−0.24±0.18 (100)	−4.55±0.35 (92)	−1.87±0.33 (101)
ベースライン時の鼻閉の VAS 症状スコア	8 未満	−0.81±0.31 (30)	−0.53±0.37 (22)	−4.08±0.57 (30)	−2.93±0.67 (22)
	8 以上	−0.97±0.15 (176)	0.04±0.15 (179)	−4.56±0.26 (176)	−2.52±0.26 (179)
ベースライン時の SNOT-22	50 以下	−1.29±0.26 (53)	0.04±0.28 (45)	−4.95±0.48 (53)	−2.38±0.51 (46)
	50 超	−0.87±0.15 (152)	−0.02±0.15 (152)	−4.34±0.28 (152)	−2.62±0.28 (152)

最小二乗平均値±標準誤差（例数）、又は個別値（例数）
投与 52 週時までに鼻腔内又は副鼻腔の手術を受けた場合、術後のすべての時点で各スコアの最悪値を補完した。なお、国際共同第Ⅲ相試験では COVID-19 流行に関連した治験薬早期中止、標準治療の変更及び併用禁止薬の使用が生じた後のスコアは欠測とした。
a) 投与群、ベースライン値、ベースライン時の血中好酸球数の対数値（ベースライン時の血中好酸球数に係る解析を除く）、ベースライン時の INCS の使用、国・地域及び時点を共変量とし、ベースライン値と時点及び投与群と時点の交互作用を考慮した MMRM、分散共分散構造には Unstructured を用いた。ただし、モデルが収束しなかった場合、Autoregressive (1)を用いた。
b) 中間事象の取扱いを国際共同第Ⅲ相試験と揃えた事後解析の結果。投与群、ベースライン値、ベースライン時の血中好酸球数の対数値（ベースライン時の血中好酸球数に係る解析を除く）、地理的地域及び時点を共変量とし、ベースライン値と時点及び投与群と時点の交互作用を考慮した MMRM、分散共分散構造には Unstructured を用いた。

以上、国際共同第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験の全体集団における主要評価項目を含めた主な有効性評価項目の結果から、本剤の CRSwNP に対する有効性は期待できると考えられる。また、日本人部分集団においても全体集団と同様の結果が認められたことから、日本人 CRSwNP 患者においても本剤の有効性は期待できると考えられる。

また、主な有効性評価項目のレスポンダーにおける症状改善は概ね投与 24 週時までに認められた（表 14）ことに加え、海外では、CRSwNP における生物製剤治療に際し、投与開始から 6 カ月後及び 1 年後に評価することが提言されている（Rhinology 2023; 61: 194-202）ことを踏まえると、本剤の初回の効果判定時期は投与 24 週時とすることが適切と考えられる。

機構は、以下のように考える。

本申請後に信頼性の担保が困難であることを理由に特定の治験施設支援機関が関与した施設の被験者の成績が除外された国際共同第Ⅲ相試験（7.1.2 参照）では、主要評価項目のうち投与 52 週時の NP スコアのベースラインからの変化量では、プラセボ群と本剤群との対比較において統計学的な有意差は認められなかった。しかしながら、海外第Ⅲ相試験と同様に投与期間を通じて本剤群においてプラセボ群を上回る NP スコアの改善効果が認められ、両試験ともに投与 52 週時の鼻閉の VAS 症状スコアのベースラインからの変化量についてプラセボ群と本剤群との対比較において統計学的に有意な差が認められた。また、LMK CT スコア、各 VAS 症状スコア及び SNOT-22 のベースラインからの変化量は本剤群でプラ

セボ群を上回る改善傾向が認められており、レスポンダー解析ではプラセボ群を上回るレスポンダーが認められた。国際共同第Ⅲ相試験では全体集団と同様の有効性の傾向が日本人部分集団においても認められた。これに加え、初回の OCS 投与又は NP 除去手術を受けるまでの時間についても本剤群でプラセボ群より長期化する傾向が認められており、本剤の CRSwNP に対する有効性は期待でき、日本人 CRSwNP 患者に対する有効性も期待できるとする申請者の説明は概ね了承可能と判断した。

ただし、国際共同第Ⅲ相試験の主要評価項目に関する患者背景別の部分集団解析において INCS 等併用なしの部分集団では本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められておらず（表 16）、また本邦で承認されている INCS はアレルギー性鼻炎の適応のみを有し、CRSwNP に係る効能・効果は承認されていないことから、7.R.2.2 項において INCS 等非併用例での有効性等について引き続き検討する。

7.R.2.2　INCS 等非併用例での本剤の有効性について

申請者は、以下のように説明している。

国際共同第Ⅲ相試験における INCS 等併用の有無別の主な有効性評価項目の成績は表 17 のとおりであり、INCS 等非併用の部分集団の例数が限られるため結果の解釈には注意を要するものの、INCS 等併用時に改善効果が大きい傾向が認められた。また、INCS 等非併用の部分集団の本剤群における NP スコア、鼻閉の VAS 症状スコア並びに全般的及び嗅覚消失の VAS 症状スコアのベースラインからの変化量はプラセボ群と同程度又はプラセボ群よりも小さかった一方で、LMK CT スコア及び SNOT-22 ではプラセボ群を上回る改善効果が認められた。

表 17　INCS 等併用別の主な有効性評価項目の成績（国際共同第Ⅲ相試験、mITT 集団）

		INCS 等併用例		INCS 等非併用例	
		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
NP スコア	ベースライン	5.8±1.3 (58)	6.1±1.3 (64)	6.0±0.9 (22)	6.3±1.2 (19)
	投与 52 週時	5.2±0.2 (53) −0.79±0.19	5.7±0.2 (55) −0.23±0.19	5.9±0.3 (19) −0.08±0.31	6.0±0.3 (16) −0.07±0.34
鼻閉の VAS 症状スコア	ベースライン	8.54±1.27 (58)	8.48±1.23 (64)	8.75±1.21 (22)	8.95±1.32 (19)
	投与 52 週時	5.03±0.30 (49) −3.48±0.30	7.01±0.29 (53) −1.49±0.29	6.43±0.61 (19) −2.41±0.61	6.04±0.68 (13) −2.80±0.68
LMK CT スコア	ベースライン	20.6±3.0 (58)	20.7±3.4 (64)	19.3±3.9 (22)	20.5±3.5 (19)
	投与 52 週時	17.2±0.5 (53) −3.45±0.54	19.0±0.5 (55) −1.60±0.53	16.1±0.9 (19) −3.60±0.86	16.8±0.9 (16) −2.97±0.94
全般的な VAS 症状スコア	ベースライン	8.80±1.23 (58)	8.54±1.21 (64)	8.28±2.25 (22)	8.46±2.402 (19)
	投与 52 週時	4.87±0.31 (49) −3.79±0.31	7.16±0.30 (53) −1.50±0.30	6.40±0.62 (19) −1.97±0.62	5.81±0.70 (13) −2.55±0.70
嗅覚消失の VAS 症状スコア	ベースライン	9.47±1.14 (58)	9.41±1.12 (64)	9.09±1.39 (22)	9.73±0.38 (19)
	投与 52 週時	7.65±0.23 (49) −1.78±0.23	8.73±0.22 (53) −0.70±0.22	7.91±0.58 (19) −1.48±0.58	7.80±0.65 (13) −1.59±0.65
SNOT-22	ベースライン	56.7±19.4 (58)	56.4±20.2 (64)	57.6±18.2 (21)	53.2±20.8 (19)
	投与 52 週時	35.8±3.3 (53) −20.70±3.32	48.4±3.2 (56) −8.14±3.22	43.8±5.7 (19) −11.64±5.69	49.5±6.1 (16) −6.02±6.06

上段：平均値±標準偏差（例数）、下段：ベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）
各時点までに鼻腔内又は副鼻腔の手術を受けた場合、術後のすべての時点に各スコアの最悪値を補完した。なお、COVID-19 流行に関連した治験薬投与の早期中止、標準治療の変更及び併用禁止薬の使用が生じた後のスコアは欠測とした。
ベースラインからの変化量は投与群、ベースライン値、ベースライン時の血中好酸球数の対数値、国・地域及び時点を共変量とし、ベースライン値と時点及び投与群と時点の交互作用を考慮した MMRM、分散共分散構造には Unstructured を用いた。ただし、モデルが収束しなかった場合、Autoregressive (1)を用いた。

なお、INCS 等併用別部分集団のベースラインの患者背景は表 18 のとおりであり、非併用例の本剤群でベースラインの 2 型炎症負荷が低い（血中好酸球数が少ない、ECRS の重症度が低い及び気管支喘息合併の割合が低い）傾向があったことが、INCS 等併用別の有効性に影響した可能性が考えられた。

表 18　INCS 等併用別のベースラインの患者背景（国際共同第Ⅲ相試験、mITT 集団）

	INCS 等併用例		INCS 等非併用例	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
ベースライン時の血中好酸球数（/μL）	417.2 [351.8, 494.9] (58)	437.6 [368.7, 519.2] (64)	344.5 [262.5, 452.0] (22)	533.6 [372.7, 764.0] (19)
ECRS の分類が中等症又は重症	95 (55/58)	91 (58/64)	77 (17/22)	95 (18/19)
気管支喘息合併あり	84 (49/58)	78 (50/64)	68 (15/22)	89 (17/19)

%（例数）、血中好酸球数：幾何平均値［95%CI］（例数）

また、国際共同第Ⅲ相試験における INCS 等併用別の主な有効性評価項目のレスポンダー解析の結果は表 19 のとおりであり、INCS 等非併用の部分集団におけるレスポンダーの割合は、NP スコアではプラセボ群に比べ本剤群が低かったものの、その他のスコアはプラセボ群より本剤群が高く、INCS 等の併用の有無でレスポンダー割合に大きな違いは示唆されなかった。加えて、国際共同第Ⅲ相試験における投与 52 週時までに OCS 投与又は NP 除去手術を受けた被験者の割合及び初回の OCS 投与又は NP 除去手術を受けるまでの時間は表 20 及び図 2 のとおりであり、INCS 等非併用例でも本剤群の投与 52 週時までに OCS 投与又は NP 除去手術を受けた被験者の割合は、プラセボ群より低い傾向であった。

表 19　INCS 等併用別の主な有効性評価項目におけるレスポンダー[a]解析（国際共同第Ⅲ相試験、mITT 集団、投与 52 週時）

	INCS 等併用例		INCS 等非併用例	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
NP スコア（≧1）	59 (34/58)	38 (24/64)	32 (7/22)	42 (8/19)
鼻閉の VAS 症状スコア（≧3）	49 (28/57)	22 (14/64)	43 (9/21)	26 (5/19)
LMK CT スコア（≧4）	42 (24/57)	19 (12/64)	43 (9/21)	21 (4/19)
全般的な VAS 症状スコア（≧2.5）	51 (29/57)	22 (14/64)	52 (11/21)	21 (4/19)
嗅覚消失の VAS 症状スコア（≧3）	23 (13/57)	8 (5/64)	29 (6/21)	11 (2/19)
SNOT-22（≧8.9）	68 (39/57)	55 (35/64)	67 (14/21)	37 (7/19)

%（例数）

a) 投与 52 週時までに鼻腔内又は副鼻腔の手術歴がなく、各スコアのベースラインからの変化量がスコア名に示した数値以上に改善した被験者をレスポンダーと定義した。

表 20　投与 52 週時までに OCS 投与又は NP 除去手術を受けた被験者の割合（国際共同第Ⅲ相試験、mITT 集団）

	INCS 等併用例		INCS 等非併用例	
	本剤群（58 例）	プラセボ群（64 例）	本剤群（22 例）	プラセボ群（19 例 [a]）
OCS 投与又は NP 除去手術を受けた割合	14 (8)	30 (19)	36 (8)	50 (9)
OCS 投与 [b]	9 (5)	22 (14)	32 (7)	39 (7)
NP 除去手術 [b]	5 (3)	8 (5)	5 (1)	11 (2)

%（例数）

a) 過去の鼻腔内又は副鼻腔の手術歴が得られていない 1 例は解析から除外した。

b) 同一被験者で両事象が認められた場合は最初に認められた事象を集計した。

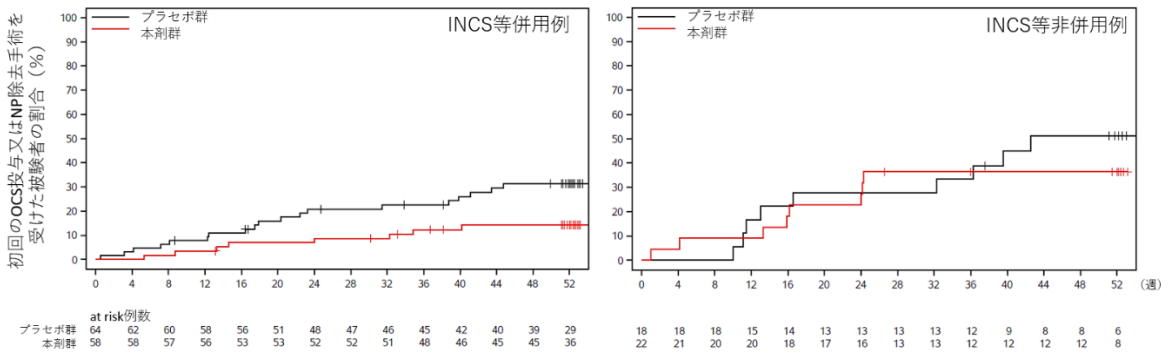

図 2　初回の OCS 投与又は NP 除去手術をイベントとした Kaplan-Meier 曲線

以上より、国際共同第Ⅲ相試験の INCS 等非併用例では NP スコア及び各 VAS 症状スコアのベースラインからの変化量では明確な有効性を示すことができなかったものの、LMK CT スコア及び SNOT-22 のベースラインからの変化量、並びに LMK CT スコア、各 VAS 症状スコア及び SNOT-22 のレスポンダー解析結果を踏まえると、鼻副鼻腔内視鏡で評価できない副鼻腔も含めた副鼻腔全体に対する本剤の有効性が期待できると考えられる。また、本剤群の投与 52 週時までに OCS 投与又は NP 除去手術を受けた被験者の割合は、INCS 等非併用例でもプラセボ群より低い傾向が認められたことから、外科的な NP 除去後の再発抑制の観点からも本剤の投与意義はあると考えられる。なお、国際共同第Ⅲ相試験に組み入れられた日本人被験者 85 例のうち、アレルギー性鼻炎を合併し、INCS が併用されている患者が 44 例（52%）及び気管支喘息を合併し、ICS/ETN が併用されていた患者が 12 例（14%）含まれていたことから、本邦においても本剤の投与対象となる CRSwNP 患者のうち一定数は INCS 等が使用されることが想定される。

機構は、以下のように考える。

今般提出された国際共同第Ⅲ相試験の INCS 等非併用例では、主要評価項目とされた投与 52 週時の NP スコア及び各 VAS 症状スコアのベースラインからの変化量について、本剤群とプラセボ群の間に明確な差は認められなかった。レスポンダー解析でも NP スコアは本剤群でプラセボ群を上回る結果ではなかったことから、少なくとも INCS 等非併用例では、プラセボを上回る本剤の NP サイズ縮小効果は認められていないと判断せざるを得ない。しかしながら、INCS 等非併用例においても、LMK CT スコア及び SNOT-22 のベースラインからの変化量は本剤群でプラセボ群を上回る改善効果が、またレスポンダー解析では前述の 2 項目に加え、各 VAS 症状スコアでプラセボ群を上回る結果が示唆されており、NP スコア評価に用いる鼻副鼻腔内視鏡で評価できない副鼻腔全体に対する本剤の有効性は一定程度期待できると判断した。

なお、申請者は、INCS 等非併用例に対する本剤投与で NP スコアにおいて明確な有効性を示すことができなかった要因について、INCS 等非併用例の本剤群でベースラインの 2 型炎症負荷が低い傾向があったことが影響したと考える旨を説明している。しかしながら、全体集団における患者背景別の検討（表 16）では血中好酸球数、ECRS の重症度及び気管支喘息合併の有無による本剤の有効性への一貫した影響は認められておらず、ベースラインの 2 型炎症負荷の低さが要因であったとは明確に判断することは困難である。

以上の検討及び 7.R.2.1 項での議論を総合的に踏まえ、機構は、本剤の CRSwNP に対する有効性は期待できると判断した。ただし、特に INCS 等非併用例への本剤投与にあたっては、期待される有効性を理解した上で投与できるよう、INCS 等併用の有無別の成績を医療現場に適切に情報提供する必要がある。また、本剤の有効性が期待できない患者に対して本剤が長期に投与され続けることがないように、添付文書において投与 24 週時までに効果が得られない場合には本剤の投与継続について慎重に判断する旨を注意喚起することが適切である。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.3　安全性について

申請者は、以下のように説明している。

CRSwNP 患者若しくは気管支喘息患者を対象とした国内外の臨床試験の併合成績、又は EGPA 患者を対象とした臨床試験成績における CRSwNP、気管支喘息及び EGPA 患者での本剤の安全性の概要は表 21 のとおりであった。既承認効能・効果における安全性プロファイルと比較して、CRSwNP で新たな安全性上の懸念は示されておらず、また、CRSwNP の日本人部分集団における安全性プロファイルは全体集団と比較して明らかな違いは示唆されなかったことから、現在実施されている既承認効能・効果と同様の安全対策を引き続き実施することにより、CRSwNP 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ている。

表 21　本剤の安全性の概要（安全性解析対象集団）

対象疾患	CRSwNP					気管支喘息	EGPA
対象試験	国際共同第Ⅲ相試験				2 試験 [a] 併合	3 試験 [b] 併合	MEA 115921 試験
投与群	全体集団		日本人部分集団				
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	本剤群	本剤 300 mg 群
例数	80	83	41	44	286	263	68
総曝露期間（人･年）	77.0	76.0	40.6	40.7	271.8	147	66.7
全有害事象	65 (81) 84.41	64 (77) 84.20	36 (88) 88.77	35 (80) 85.99	234 (82) 86.09	209 (79) 141.71	66 (97) 98.98
重篤な有害事象	0	3 (4) 3.95	0	2 (5) 4.91	12 (4) 4.42	17 (6) 11.53	12 (18) 18.00
死亡	0	0	0	0	0	0	1 (1) 1.50
投与中止に至った有害事象	0	2 (2) 2.63	0	1 (2) 2.46	4 (1) 1.47	3 (1) 2.03	2 (3) 3.00
副作用	2 (3) 2.60	5 (6) 6.58	1 (2) 2.47	3 (7) 7.37	32 (11) 11.77	60 (23) 40.68	35 (51) 52.49
注目すべき有害事象							
感染症	36 (45) 46.75	35 (42) 46.05	18 (44) 44.38	17 (39) 41.77	158 (55) 58.13	136 (52) 92.21	57 (84) 85.48
重篤な感染症	0	0	0	0	1 (<1) 0.37	7 (3) 4.75	4 (6) 6.00
心臓障害	1 (1) 1.30	1 (1) 1.32	0	0	2 (1) 0.74	6 (2) 4.07	4 (6) 6.00
重篤な心臓障害	0	0	0	0	1 (<1) 0.37	1 (<1) 0.68	1 (1) 1.50
重篤な血栓塞栓性事象	0	0	0	0	1 (<1) 0.37	1 (<1) 0.68	2 (3) 3.00
重篤な虚血性事象	0	0	0	0	1 (<1) 0.37	0	1 (1) 1.50
全身性反応	0	1 (1) 1.32	0	0	2 (1) 0.74	7 (3) 4.75	4 (6) 6.00
アナフィラキシー反応	0	0	0	0	0	0	0
注射部位反応	0	2 (2) 2.63	0	2 (5) 4.91	5 (2) 1.84	21 (8) 14.24	10 (15) 15.00
悪性腫瘍	0	1 (1) 1.32	0	1 (2) 2.46	0	0	0

上段：例数（%）、下段：総曝露期間で調整した 100 人･年当たりの発現例数
a) 国際共同第Ⅲ相試験（209692 試験）及び海外第Ⅲ相試験（205687 試験）
b) MEA112997 試験、MEA115588 試験及び MEA115575 試験

機構は以下のように考える。

提出された臨床試験成績を踏まえると、患者背景等が試験間で異なるため直接の比較に限界はあるものの、現時点では既承認効能・効果における安全性プロファイルと比較して CRSwNP 患者に特有の新たな安全性上の懸念は示唆されていないことから、既承認効能･効果で実施されている安全対策を CRSwNP 患者においても実施することが適切である。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.4　臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、以下のように考える。

CRSwNP の治療体系を踏まえて対象集団等を設定した第Ⅲ相試験 2 試験で認められた本剤の有効性及び安全性（7.R.2 及び 7.R.3 項参照）を踏まえると、本剤は全身性ステロイド薬の投与や手術等を実施しても効果不十分な CRSwNP 患者に対する治療選択肢の一つであり、本剤の効能・効果を申請のとおり「鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（既存治療で効果不十分な患者に限る）」と設定することは可能と判断した。また、添付文書の効能・効果に関連する注意の項において、本剤は全身性ステロイド薬の投与、手術等を実施しても効果不十分な患者に対して投与する旨を注意喚起することが適切である。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.5　用法・用量について

機構は、提出された資料、7.R.2 項及び 7.R.3 項における検討より、国際共同第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験の成績において CRSwNP に対する本剤の有効性が期待でき、安全性は許容可能であったことから、当該試験で設定された用法・用量を踏まえ、本剤の CRSwNP に対する用法・用量を申請のとおり 100 mg を Q4W 投与と設定することは可能と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.6　自己投与について

申請者は、以下のように説明している。

国際共同第Ⅲ相試験の日本人患者における投与者別の NP スコア及び鼻閉の VAS 症状スコアのベースラインからの変化量（投与 52 週時）は表 22 のとおりであり、例数が限られているため比較に限界はあるが、投与者によらず本剤投与による有効性が示唆された。

なお、自己投与例の本剤群は全例が INCS 等併用例であったことから、INCS 等非併用時の自己投与時の有効性について試験成績に基づく説明はできないものの、本剤は 2021 年 4 月より気管支喘息及び EGPA に係る適応において在宅自己注射が可能となっており、実臨床における合併症や併用薬に関わらず幅広い集団での使用において、自己投与の有効性に特段の懸念は確認されていないこと等から、自己投与時の有効性に INCS 等併用の有無は影響しないものと考えられる。

表 22　自己投与の有無別の有効性の主要評価項目の成績（国際共同第Ⅲ相試験、mITT 集団）

		自己投与例		医療従事者投与例	
		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
NP スコア					
	ベースライン	6.1±1.1 (8)	5.4±1.7 (10)	5.7±1.3 (33)	6.5±1.2 (34)
	投与 52 週時 a)	5.1±1.1 (8)	5.2±2.0 (9)	5.3±1.9 (31)	6.2±1.6 (29)
	ベースラインからの変化量 a),b)	***−0.65 ±0.53***	***−0.38 ±0.49***	***−0.44 ±0.25***	***−0.38 ±0.25***
	プラセボ群との差［95%CI］ b)	***−0.27 [−1.94, 1.40]***		***−0.06 [−0.79, 0.67]***	
鼻閉の VAS 症状スコア					
	ベースライン	8.32±1.44 (8)	9.31±0.87 (10)	8.37±1.33 (33)	8.48±1.32 (34)
	投与 52 週時 a)	4.57±1.80 (8)	5.69±4.08 (8)	4.71±2.89 (31)	6.66±3.05 (29)
	ベースラインからの変化量 a),b)	***−4.26 ±1.11***	***−3.36 ±0.98***	***−3.59 ±0.50***	***−1.98 ±0.51***
	プラセボ群との差［95%CI］ b)	***−0.90 [−4.22, 2.42]***		***−1.61 [−3.04, −0.18]***	

平均値±標準偏差（例数）、***太字斜体部：最小二乗平均値±標準誤差***

a) 投与 52 週時までに鼻腔内又は副鼻腔の手術を受けた場合、術後のすべての時点に各スコアの最悪値を補完した。なお、COVID-19 流行に関連した治験薬早期中止、標準治療の変更及び併用禁止薬の使用が生じた後のスコアは欠測とした。

b) 投与群、ベースライン値、ベースライン時の血中好酸球数の対数値、ベースライン時の INCS の使用、国・地域及び時点を共変量とし、ベースライン値と時点及び投与群と時点の交互作用を考慮した MMRM、分散共分散構造には Unstructured を用いた。ただし、モデルが収束しなかった場合、Autoregressive (1)を用いた。

機構は、以下のように考える。

臨床試験における日本人 CRSwNP 患者による本剤の自己投与の経験は限られているものの、自己投与時の安全性及び有効性について、現時点で特段の問題は示唆されておらず、既承認の気管支喘息や EGPA に対する自己投与と同様に、本剤による治療開始後、医師により自己投与が妥当と判断された患者に対して自己投与を実施するよう注意喚起するとともに、患者向け資材の作成等の安全対策を引き続き実施する必要がある。

7.R.7　製造販売後の検討事項及び安全対策について

申請者は、CRSwNP 患者の安全性について、既承認効能・効果における安全性プロファイルと比較して、現時点で新たな懸念は示されていないと考えるものの、臨床試験における日本人患者の成績が限られていることから、使用実態下での本剤の安全性及び有効性を確認する製造販売後調査を実施予定であり、当該調査の中で患者背景情報を収集し、本剤の有効性に影響を及ぼす背景因子についての検討等を行うことを考えている旨を説明している。

機構は、以下のように考える。

臨床試験における日本人 CRSwNP 患者の成績が限られていることから、製造販売後調査を実施し、使用実態下での安全性を検討するとの申請者の対応は受入れ可能であり、また、7.R.2.2 項での議論を踏まえると、有効性に影響を及ぼす背景因子について引き続き検討するとの対応についても受入れ可能と判断する。

また、第Ⅲ相試験において気管支喘息を合併する CRSwNP 患者で本剤投与による喘息症状の改善傾向が認められていること[16]を踏まえると、気管支喘息等の他のアレルギー性疾患を合併する CRSwNP 患者に本剤を投与する場合、当該アレルギー性疾患の疾患活動性が本剤の投与開始又は中止／終了により変化する可能性があることから、他のアレルギー性疾患の診療を行う医師と連携する旨及び医師の指示な

[16] 気管支喘息合併患者における喘息増悪（投与 52 週時までに 3 日間以上の全身性ステロイド薬若しくは筋肉内ステロイドの単回投与、救急外来受診又は入院を必要とする気管支喘息の悪化と定義）を発現した患者割合（前者：本剤群、後者：プラセボ群、以下同じ）は、国際共同第Ⅲ相試験で 0%（0/64 例）及び 1%（1/67 例）、並びに海外第Ⅲ相試験で 4%（6/140 例）及び、7%（11/149 例）であった。また、投与 52 週時の喘息症状コントロールのレスポンダー（ACQ-5 スコアがベースラインから 0.5 以上減少と定義）の割合は、国際共同第Ⅲ相試験で 45%（29/64 例）及び 28%（19/67 例）、並びに海外第Ⅲ相試験で 57%（78/140 例）及び 35%（51/149 例）であった。

く当該アレルギー性疾患に対する治療を変更しないよう患者に指導する旨を添付文書にて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、専門協議において議論したい。

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適合性書面調査を実施した。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 5.3.5.1）に対して GCP 実地調査を実施した。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。

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 CRSwNP に対する有効性は期待でき、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 CRSwNP の治療における新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考える。

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

臨床試験における有効性評価項目の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
NP スコア	鼻腔内視鏡で各鼻腔の NP 所見を評価し、各鼻腔のスコアを合計したスコア（左右それぞれ最大 4、範囲：0～8） • 0：ポリープなし • 1：小さなポリープを中鼻道に認めるが、中鼻甲介下縁には到達していない • 2：中鼻甲介下縁に達しているポリープを認める • 3：大きなポリープが下鼻甲介下縁に達している又は中鼻甲介の内側にポリープを認める • 4：下鼻腔のほぼ完全な閉塞を引き起こしている大きなポリープを認める
VAS 症状スコア	患者自身が 1 日 1 回、直近 24 時間で最も症状がひどかったときの鼻閉、嗅覚消失、全般的な症状等の程度について VAS を用いて 0（症状なし）～100（想像しうる最悪な状態）で評価し、0～10.0 に変換したスコア。なお、無作為化日及びベースライン時のスコアにはそれぞれ無作為化日及びベースライン直近 7 日間の平均値、各時点のスコアについては直近 4 週間の平均値が用いられた。
LMK CT スコア	CT 画像を用いて左右の各副鼻腔（上顎洞、前篩骨洞、後篩骨洞、蝶形骨洞、前頭洞）の混濁度及び中鼻道自然ロートの閉塞の有無を以下に従い評価したスコアの合計値（左右それぞれ最大 12、範囲：0～24） ［副鼻腔］ • 0：異常なし • 1：部分的混濁 • 2：全混濁 ［中鼻道自然ロート］ • 0：閉塞なし • 2：閉塞あり
SNOT-22	患者自身が過去 2 週間の症状の重症度に関する 22 項目の質問に対し、0（全く気にならない）～5（非常に気になる）で評価したスコアの合計値（範囲：0～110）

また、7.R.3 項に記載した各事象の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
感染症	感染症および寄生虫症（SOC）
重篤な感染症	感染症および寄生虫症（SOC）のうち重篤な有害事象
心臓障害	心臓障害（SOC）
重篤な心臓障害	心臓障害（SOC）のうち、重篤な有害事象
重篤な血栓塞栓性事象	MEA112997 試験、MEA115588 試験、MEA115575 試験、MEA115921 試験：心臓障害又は血管障害（いずれも SOC）に該当する重篤な有害事象のうち、申請者が特定した事象 205687 試験、209692 試験：心臓障害又は血管障害（いずれも SOC）に該当する重篤な有害事象のうち、以下の SMQ に該当する有害事象 ・ 塞栓および血栓（SMQ、狭域） ・ 虚血性心疾患（SMQ、狭域） ・ 虚血性中枢神経系血管障害（SMQ、狭域） ・ 出血性あるいは虚血性と特定されない中枢神経系血管障害（SMQ、狭域）
重篤な虚血性事象	重篤な血栓塞栓事象のうち、以下の SMQ に該当する有害事象 ・ 虚血性心疾患（SMQ、狭域） ・ 虚血性中枢神経系血管障害（SMQ、狭域） ・ 出血性あるいは虚血性と特定されない中枢神経系血管障害（SMQ、狭域）
全身性反応	治験責任医師等により全身性反応として報告された有害事象
アナフィラキシー反応	全身性反応のうち、治験責任医師等により、アナフィラキシーの診断基準（J Allergy Clin Immunol 2006; 117: 391-7）を満たしていると判断された事象
注射部位反応	治験責任医師等により注射部位反応として報告された有害事象
悪性腫瘍	悪性腫瘍又は悪性度不明の腫瘍（いずれも SMQ、狭域）

以上

（修正反映版）

審査報告（2）

令和 6 年 7 月 12 日

申請品目

［販　売　名］　ヌーカラ皮下注 100 mg シリンジ、同皮下注 100 mg ペン
［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］　令和 5 年 8 月 31 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、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項及び安全対策並びに医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議では、審査報告（1）に記載した有効性、安全性、臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量並びに製造販売後の検討事項及び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。

- INCS 等非併用例ではプラセボを上回る本剤の NP サイズ縮小効果は認められなかったものの、他の評価項目を含めた総合的な評価から本剤の有効性は一定程度期待できると考えられるため、INCS 等非併用例についても本剤の投与対象から除外するまでの必要はないと考えられる。ただし、本剤投与により期待される有効性を理解するために必要な情報提供及び効果判定に係る注意喚起が行われることは重要であり、実際に使用する医師が当該情報の内容を適切に理解した上で投与対象となる患者選択を行うことが必要と考えられる。なお、実臨床ではアレルギー性鼻炎合併の重症 CRSwNP 患者では、そのほとんどで INCS が投与されていると推測される。
- 製造販売後の調査において本剤の CRSwNP に対する有効性に及ぼす背景因子の影響について引き続き検討することは妥当であり、特に NP サイズの縮小効果に関する検討は有用であると考えられる。

機構は、審査報告（1）の「7.R.7　製造販売後の検討事項及び安全対策について」の項における検討、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 23 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 24 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、これらの事項の実施を申請者に指示し、申請者は適切に対応する旨を回答し、一般使用成績調査計画の骨子（案）を表 25 のとおり提示した。

表 23　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＜成人及び 12 歳以上の小児の気管支喘息＞ ・長期投与後に中止した場合の効果の持続性＜成人及び 12 歳以上の小児の気管支喘息＞		

（変更なし）

表 24　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
・市販直後調査＜CRSwNP＞ ・一般使用成績調査＜CRSwNP＞ ・特定使用成績調査＜成人及び 12 歳以上の小児の気管支喘息、6 歳以上 12 歳未満の小児の気管支喘息、EGPA＞	・特性使用成績調査＜成人及び 12 歳以上の小児の気管支喘息＞	・市販直後調査による情報提供＜CRSwNP＞ ・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＞ ・医療関係者向け資材（「適応患者の選択」）の作成と提供＜CRSwNP＞ ・患者向け資材の作成と配布（「ヌーカラ皮下注 100 mg ペン・ヌーカラ皮下注 100 mg シリンジの使い方」、「小児用ヌーカラ皮下注 40 mg シリンジの使い方」）

（下線部：今回追加）

表 25　一般使用成績調査計画の骨子（案）

目　　的	使用実態下における本剤の安全性及び有効性に関する情報の収集及び評価
調査方法	中央登録方式
対象患者	既存治療で効果不十分な CRSwNP 患者
観察期間	1 年間
予定症例数	安全性解析対象症例として 38 例以上
主な調査項目	・　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（CRSwNP の手術歴・前治療歴、既往歴・合併症等） ・　本剤の投与状況 ・　併用薬・併用療法 ・　有害事象 ・　臨床検査 ・　有効性指標（NP サイズ、有効性総合評価等）

機構は、これらの対応を了承し、収集された情報については、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.　審査報告（1）の修正事項

審査報告（2）作成時に、審査報告（1）を以下のとおり修正したが、本修正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
8	表 9	・以下の①又は②のいずれかを満たす ①プレスクリーニング前 12 カ月以内又はプレスクリーニング時の血中好酸球数が 2～5%の患者では、~~無作為化日に~~気管支喘息、アスピリン不耐性又は NSAIDs 不耐性を合併している ②プレスクリーニング前 12 カ月以内又はプレスクリーニング時の血中好酸球数が 5%超、~~かつ~~ CT で篩骨洞≧上顎洞の陰影が認められている	・以下の①又は②のいずれかを満たす ①プレスクリーニング前 12 カ月以内又はプレスクリーニング時の血中好酸球数が 2～5%の患者では、気管支喘息、アスピリン不耐性又は NSAIDs 不耐性を合併している ②プレスクリーニング前 12 カ月以内又はプレスクリーニング時の血中好酸球数が 5%超の患者では、CT で篩骨洞≧上顎洞の陰影が認められている又は気管支喘息、アスピリン不耐性若しくは NSAIDs 不耐性を合併している

（下線部追加、取消線部削除）

3. 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、本申請は新効能・新用量医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は 4 年間と設定することが適切と判断する。

［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

鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（既存治療で効果不十分な患者に限る）

（申請時から変更なし）

［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。

鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎

通常、成人にはメポリズマブ（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。

（申請時から変更なし）

［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

（修正反映版）

別　記

［略語等一覧］

略語	英語	日本語
ACQ	Asthma control questionnaire	気管支喘息の管理に関するアンケート
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AUC_{ss}	Area under the plasma concentration versus time curve at steady state	定常状態における血漿中濃度－時間曲線下面積
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
$C_{max,ss}$	Maximum plasma drug concentration at steady state	定常状態における最高血漿中濃度
COVID-19	Coronavirus disease	SARS-CoV-2 による感染症
CRS	Chronic rhinosinusitis	慢性副鼻腔炎
CRSwNP	Chronic rhinosinusitis with nasal polyps	鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
ECRS	Eosinophilic chronic rhinosinusitis	好酸球性副鼻腔炎
EGPA	Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
ESS	Endoscopic sinus surgery	内視鏡下鼻副鼻腔手術
GCP	Good Clinical Practice	－
ICS/ETN	Inhaled corticosteroids exhalation through the nose	吸入ステロイド薬経鼻呼出法
IL	Interleukin	インターロイキン
INCS	Intranasal corticosteroid	鼻腔内ステロイド
INCS 等	－	INCS 又は ICS/ETN
ITT	Intention-to-Treat	－
JESREC	Japanese Epidemiological Survey of Refractory Eosinophilic Chronic Rhinosimusitis	－
LMK	Lund-Mackay	－
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MFNS	Mometasone furoate nasal spray	鼻噴霧用モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物
mITT	Modified intent-to-treat	－
MMRM	Mixed model for repeated measures	反復測定混合効果モデル
NP	Nasal polyp	鼻茸
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
OCS	Oral corticosteroids	経口ステロイド薬
PK/PD	Pharmacokinetics/Pharmacodynamics	薬物動態/薬力学
PT	Preferred term	基本語
QOL	Quality of life	生活の質
QxW	Once every x weeks	x 週間隔
SMQ	Standardized MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SNOT-22	22-item sino-nasal outcome test	副鼻腔評価テスト－22 質問票
SOC	System organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	Elimination half life	消失半減期

略語	英語	日本語
t_{max_ss}	Time to maximum concentration at steady state	定常状態における最高濃度到達時間
VAS	Visual analog scale	視覚アナログ尺度
オマリズマブ	－	オマリズマブ（遺伝子組換え）
機構	－	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
診療の手引き	－	鼻副鼻腔炎診療の手引き（日鼻誌 2024; 63: 1-85）
本剤	－	ヌーカラ皮下注 100 mg シリンジ、同皮下注 100 mg ペン
本薬	－	メポリズマブ（遺伝子組換え）