

審議結果報告書

令和 7 年 12 月 3 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] エキシデンサー皮下注100mgシリンジ、同皮下注100mgペン
[一 般 名] デペモキマブ（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 7 年 1 月 8 日

[審 議 結 果]

令和 7 年 11 月 27 日に開催された医薬品第二部会において、本品目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。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[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。

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。本品目は生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

なお、製造販売後の臨床試験において、鼻噴霧用ステロイド薬非併用時の有効性及び安全性について更に検討し、得られた情報を医療現場に提供していく必要があると考える。

[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重症又は難治の患者に限る）
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）

[用法及び用量]

【気管支喘息】

通常、成人及び12歳以上の小児にはデペモキマブ（遺伝子組換え）として1回100 mgを26週間ごとに皮下注射する。

【鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎】

通常、成人にはデペモキマブ（遺伝子組換え）として1回100 mgを26週間ごとに皮下注射する。

[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。

審査報告(1)

令和7年10月21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] エキシデンサー皮下注 100 mg シリンジ、同皮下注 100 mg ペン
[一般名] デペモキマブ（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7年1月8日
[剤形・含量] 1シリンジ中にデペモキマブ（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重症又は難治の患者に限る）
鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔炎（既存治療で効果不十分な患者に限る）

[申請時の用法・用量]

【気管支喘息】

通常、成人及び12歳以上の小児にはデペモキマブ（遺伝子組換え）として1回100 mg を26週間ごとに皮下注射する。

【鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔炎】

通常、成人にはデペモキマブ（遺伝子組換え）として1回100 mg を26週間ごとに皮下注射する。

[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	2
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	7
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	11
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	12
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..	15
7. 臨床の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	21
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	65
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	65
10.その他.....	65

[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

エキシデンサー皮下注 100 mg シリンジ、同皮下注 100 mg ペン（本剤）の有効成分であるデペモキマブ（遺伝子組換え）（本薬）は、GlaxoSmithKline 社により創製された IL-5 に対するヒト化 IgG1 モノクローナル抗体である。本薬は、本邦において気管支喘息（喘息）、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（CRSwNP）等に係る効能・効果で承認されている抗 IL-5 抗体であるメポリズマブ（遺伝子組換え）に対し、IL-5 への親和性の向上及び FcRn に対する結合親和性を高めることによる血中半減期の延長を目的に、重鎖の 7 つのアミノ酸残基に置換が導入されており（Antimicrob Agents Chemother 2013; 57: 6147-53）、投与間隔の延長が図られている。

本申請では、成人及び 12 歳以上の小児の喘息並びに成人の CRSwNP に係る大別して 2 つの効能・効果及び用法・用量が申請されており、本項及び 7 項については、申請時の効能・効果ごとに、喘息、CRSwNP の順で記載する。

なお、令和 7 年 9 月現在、本剤が承認されている国又は地域はない。

1.1 気管支喘息（喘息）

喘息は、気道の慢性炎症、気道過敏性の亢進、可逆性の気道閉塞等を特徴とする呼吸器疾患であり、主な症状として咳嗽、呼気性喘鳴及び胸部圧迫感がみられる（喘息予防・管理ガイドライン 2024（JGL2024））。本邦における患者数は 185.7 万人と推計されている（令和 5 年患者調査（厚生労働省政策統括官付参事官付保健統計室））。

JGL2024 において、喘息の治療は 4 つのステップに分類されており、ICS による治療を基本に重症度に応じて LABA、LAMA、LTRA 及びテオフィリン徐放製剤を単独又は併用して使用することとされている。また、これらの治療で効果不十分な患者に対しては、抗 IL-4 受容体 α 抗体、抗 TSLP 抗体、抗 IgE 抗体、抗 IL-5 抗体、抗 IL-5R α 抗体、OCS 等を考慮することとされている（JGL2024、GINA2024）。

喘息の病態には、IL-4、IL-5 等のサイトカインを産生する Th2 細胞等により引き起こされる 2 型炎症反応が関与することが報告されている。IL-5 は骨髄での好酸球の成熟及び分化、並びに組織への浸潤等に関与する主要なサイトカインであり、IL-5 に結合することで IL-5 の受容体への結合を阻害し、下流のシグナル伝達を阻害する薬剤は喘息の治療において有用であると報告されていること（Front Physiol 2019; 10: 1514）を踏まえ、本薬の喘息に対する治療効果が期待できるとして開発が進められた。

本剤の喘息に対する臨床開発は■■■■年■■月より開始され、今般、日本を含む国際共同試験の成績に基づき、製造販売承認申請が行われた。

1.2 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（CRSwNP）

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に加え、頭痛、嗅覚障害等を呈し、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。また、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、CRSwNP は好酸球浸潤を伴う 2 型炎症が中心とされている（鼻副鼻腔炎診療の手引き）。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）。本邦における副鼻腔炎患者は 100～200 万人、そのうち CRSwNP 患者は 20 万人と言われている（難病情報センター好酸球性副鼻腔炎（指定難病 306）<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4537>（最終確認日：令和 7 年 10 月 10 日））。

CRSwNP の治療には、OCS 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（鼻副鼻腔炎診療の手引き）。また、OCS や ESS 等の既存治療で効果不十分な CRSwNP に対する治療薬として、抗 IL-4 受容体 α 抗体であるデュピルマブ及び抗 IL-5 抗体であるメポリズマブが使用されている。

NP 組織中では IL-5 が増加しており、IL-5 の高発現が NP の再発や好酸球増多と関連しているとの報告（J Allergy Clin Immunol 1997; 99: 837-42、Multidiscip Respir Med 2017; 12: 21）から、本薬投与による鼻腔及び副鼻腔内の炎症の軽減並びに NP 体積の減少の結果、鼻閉、嗅覚等の症状が改善することを期待し、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 年 月より開始され、今般、日本を含む国際共同試験の成績に基づき、製造販売承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

本薬は、既承認のメポリズマブの遺伝子配列のうち、重鎖の 7 つのアミノ酸残基を置換するよう作製された発現プラスミドを基に本薬の遺伝子発現構成体が構築された。なお、7 つのアミノ酸残基のうち、における 2 つのアミノ酸残基の置換及び領域における 2 つのアミノ酸残基の置換は IL-5 との親和性向上を、Fc 領域における 3 つのアミノ酸残基の置換（YTE (M252Y、S254T 及び T256E) 変異) は血中での半減期の延長を目的として導入されている。当該遺伝子発現構成体を CHO 細胞に導入し、本薬の製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び LIVCA まで培養した細胞に対する特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R1)、Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、かつ実施された試験項目の範囲では、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外に、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB はで保管される。MCB のが、WCB はされる。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、WCB バイアルの融解、拡大培養、生産培養、ハーベスト、クロマトグラフィー、ウイルス不活化、クロマトグラフィー、ウイルス除去ろ過、限外・透析ろ過による原薬調製、最終ろ過・充填・凍結及び試験・保管工程からなる。

重要工程は、生産培養、クロマトグラフィー、ウイルス不活化、クロマトグラフィー、ウイルス除去ろ過、限外・透析ろ過による原薬調製及び最終ろ過・充填・凍結工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞以外の生物由来の原料等は使用されていない。

MCB、WCB 及び LIVCA まで培養した細胞について純度試験が実施されている（2.1.1 項参照）。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未加工／未精製バルクについて、マイコプラズマ否定試

2.1.5.3 製造工程由来不純物

宿主細胞由来 DNA、HCP、不純物D*、不純物E*、不純物F*、不純物G*、不純物H*、不純物I*、不純物J*、不純物K* 及び不純物L* が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も製造工程で十分に除去されることが確認されている。HCP は原薬の規格及び試験方法により管理される。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（SPR、キャピラリー等電点電気泳動及びペプチドマップ）、pH、純度試験（SE-HPLC、キャピラリーゲル電気泳動（還元条件）及びキャピラリー等電点電気泳動）、エンドトキシン、微生物限度、HCP、生物活性（rhIL-5 結合親和性）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表3のとおりである。

表3 原薬の主要な安定性試験の概略

	原薬製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	申請前製法	1	■ ± °C	■ カ月 ^{a)}	■ を接触層とする ■ 層構造バッグ
	申請製法	5		■ カ月 ^{a, b)}	
加速試験	申請前製法	1	■ ± °C	6 カ月	
	申請製法	5			
苛酷試験	申請前製法	1	■ ± °C / ■ ± %RH	3 カ月	
	申請製法	5			
光安定性試験	申請製法	2	総照度 120 万 lux・h 以上及び 総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		

a) ■ カ月まで安定性試験継続中

b) 3 ロットは ■ カ月まで実施

長期保存試験及び加速試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

苛酷試験（■ °C）では、SE-HPLC における ■ 及び ■ の増加傾向、並びにキャピラリー等電点電気泳動における ■ の減少及び ■ の増加が認められた。

光安定性試験の結果、原薬は光に ■ であった。

以上より、原薬の有効期間は、■ を接触層とする ■ 層構造バッグを用いて ■、■ で保存するとき、■ カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

プレフィルドシリンジ製剤及びペン製剤は、いずれも 1 ガラス製シリンジ (1 mL) 当たり本薬 100 mg を含有する水性注射剤である。薬液を充填した針付きガラス製シリンジに針刺し防止安全装置を取り付けたプレフィルドシリンジ製剤と、薬液を充填した針付きガラス製シリンジにペン型注入器を取り付けたペン製剤であり、いずれもコンビネーション製品である。

製剤には、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、L-ヒスチジン、トレハロース水和物、L-アルギニン塩酸塩、エデト酸ナトリウム水和物、ポリソルベート 80 及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、原薬の解凍、希釈溶液の調製、製剤バルクの調製・バイオバーデン除去ろ過、ろ過滅菌、充填・施栓、検査、デバイス組立・保管及び包装・表示・試験・保管工程からなる。

重要工程は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX工程とされている。

製剤の製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程での製造方法の変更について、ICH Q5E ガイドラインに従って変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている。なお、第Ⅲ相試験には申請製法より前の製法で製造された製剤が使用された。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（SPR 及びキャピラリー等電点電気泳動）、浸透圧、pH、純度試験（SE-HPLC、キャピラリーゲル電気泳動（還元条件）及びキャピラリー等電点電気泳動）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、生物活性（rhIL-5 結合親和性及び rhIL-5 中和活性）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表 4 のとおりである。

表 4 製剤の主要な安定性試験の概略

	剤形	製剤製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	ペン	申請前製法	3	5±3℃	24 カ月 ^{a)}	ステンレス製薄壁針付き ガラス製シリンジ 及び XXXXXXXXXX 製 プランジャーstopper
		申請製法	3		12 カ月 ^{a)}	
	シリンジ	申請前製法	3		24 カ月 ^{a)}	
		申請製法	3		12 カ月 ^{a)}	
加速試験	ペン	申請前製法	3	30±2℃/ 65±5%RH	3 カ月	
		申請製法	3		3 カ月	
	シリンジ	申請前製法	3		3 カ月	
		申請製法	3		3 カ月	
苛酷試験	ペン	申請前製法	2	40±2℃/ 75±5%RH	3 カ月	
		申請製法	1		3 カ月	
	シリンジ	申請前製法	2		3 カ月	
		申請製法	1		3 カ月	
光安定性試験	ペン	申請前製法	1	総照度 120 万 lux・h 以上及び 総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		
	シリンジ	申請前製法	1			

a) XXXXXXXXXX カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、キャピラリー等電点電気泳動におけるXXXXXXXXXXの減少傾向及びXXXXXXXXXXの増加傾向が認められた。

加速試験（30℃）では、SE-HPLC におけるXXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXの増加傾向、並びにキャピラリー等電点電気泳動におけるXXXXXXXXXXの減少傾向及びXXXXXXXXXXの増加傾向が認められた。

苛酷試験（40℃）では、SE-HPLC におけるXXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXの増加傾向、並びにキャピラリー等電点電気泳動におけるXXXXXXXXXXの減少及びXXXXXXXXXXの増加が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器としてステンレス製薄壁針付きガラス製シリンジ及び██████████製プランジャーストッパーを用い、紙箱で遮光下、2～8℃で保存するとき、24 カ月とされた。

2.3 品質の管理戦略

以下の検討等により、工程パラメータ及び性能特性の管理、工程内管理並びに規格及び試験方法の組合せによる品質特性の管理方法が策定された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、2.1.5.2 項及び 2.1.5.3 項参照）。

• CQA の特定：

本薬の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、以下の CQA が特定された。

原薬の CQA：性状（色調、濁度）、pH、タンパク質含量、██████████、ウイルス安全性、微生物学的安全性、██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、類縁物質C*、類縁物質B*、██████████、██████████、HCP、宿主細胞由来DNA、不純物D*、不純物E*、不純物J*、不純物K*、不純物L*、不純物H*、不純物G*、不純物I*、不純物F*、██████████

製剤の CQA：性状（色調、濁度）、不溶性異物、pH、不溶性微粒子、浸透圧、採取容量、タンパク質含量、類縁物質C*、類縁物質B*、██████████、微生物学的安全性、容器の無菌性

• 工程の特性解析

プロセス特性解析リスクアセスメントにおいて、各工程パラメータのリスクのランク付けが行われ、CQA 及び工程性能に重要な影響を及ぼす入力変数（重要工程パラメータ）及び出力変数（性能特性）の特定がなされた。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

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

効力を裏付ける試験として、IL-5 に対する結合、IL-5 の生物活性抑制、カニクイザルの血中好酸球数及び血清中総 IL-5 濃度に対する影響を検討した成績等が提出された。また、安全性薬理試験として、カニクイザルを用いた単回皮下投与毒性試験（5.1 項参照）及び反復皮下投与毒性試験（5.2 項参照）において、心血管系に対する影響が検討された。副次的薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験は実施されていない。

なお、特に記載のない限り、薬理学的パラメータは平均値で示す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 IL-5 に対する結合（CTD 4.2.1.1.1、CTD 4.2.1.1.5、CTD 4.2.1.1.13）

各種動物の IL-5 に対する本薬及びメポリズマブの結合親和性 (K_D) は、表 5 のとおりであった。ヒト IL-5 に対する結合親和性は、メポリズマブと比較して本薬で高かった。また、本薬は、ヒト及びカニクイザルの IL-5 に対する結合が認められた一方、マウス、ラット、ウサギ及びイヌの IL-5 に対する結合は認められなかった。

表5 本薬及びメポリズマブの各種動物のIL-5に対する結合親和性

IL-5の由来動物	測定方法	測定条件	被験薬	結合親和性 (K_D)	CTD
ヒト	結合平衡除外法	25°C	本薬	10.5 pmol/L	4.2.1.1.1
	SPR法	37°C	本薬	39.1 pmol/L	4.2.1.1.1
	SPR法	25°C	メポリズマブ	122.8 pmol/L	4.2.1.1.1
カニクイザル	溶液平衡滴定法	25°C	本薬	定量下限 (8.2 pmol/L) 未満	4.2.1.1.1
	SPR法	37°C	本薬	23.9 pmol/L	4.2.1.1.1
非霊長類 (マウス、ラット、ウサギ、イヌ)	SPR法	25°C	本薬	1 μ mol/L で結合なし	4.2.1.1.13

ヒト IL-5 に対する本薬及びメポリズマブの結合の競合性がバイオレイヤー干渉法により検討された。本薬添加後、第二の被験薬としてメポリズマブを添加したとき、及びメポリズマブ添加後、第二の被験薬として本薬を添加したとき、いずれも第二の被験薬のヒト IL-5 への結合は認められず、IL-5 に対する結合において本薬はメポリズマブと競合していたことから、両抗体が結合する IL-5 のエピトープは同一又は類似していることが示唆された。

また、CD3 及び CD28 による刺激によりヒト末梢血単核細胞から遊離する IL-5 に対する本薬 1 μ g/mL 及びメポリズマブ 1 μ g/mL の結合が ELISA により検討され、本薬及びメポリズマブはいずれも IL-5 への結合が認められた。

3.1.2 YTE 置換の影響 (CTD 4.2.1.1.2、CTD 4.2.1.1.10)

本薬は、血中での半減期の延長を目的として Fc 領域に YTE 置換が導入されている (2.1.1 項参照)。

本薬及びメポリズマブを用いてヒト FcRn への結合に対する YTE 置換の影響が SPR 法により検討された。エンドソーム内を想定した低 pH (pH 6.0) 条件下におけるヒト FcRn に対する本薬及びメポリズマブの K_D はそれぞれ 157 及び 2,082 nmol/L であった。また、生理的条件下 (pH 7.4) では本薬の K_D は 16 μ mol/L であった一方で、メポリズマブは 32 μ mol/L においてもヒト FcRn に結合しなかった。したがって、低 pH 条件下及び生理的条件下いずれにおいても、本薬はメポリズマブと比較してヒト FcRn により高い結合親和性を示した。

本薬及び対照抗体 (ヒト IgG1 抗体) を用いて Fc γ R への結合に対する YTE 置換の影響が SPR 法により検討された。ヒト Fc γ RI、ヒト Fc γ RIIa (H131 型及び R131 型)、及びヒト Fc γ RIIIa (V158 型及び F158 型) に対する本薬の K_D は対照抗体の 1.2~1.8 倍であった。一方、ヒト Fc γ RIIb に対する K_D は対照抗体の 0.7 倍であった。

本薬及び対照抗体 (ヒト IgG1 抗体) を用いて補体成分 C1q への結合に対する YTE 置換の影響が SPR 法により検討された。補体成分 C1q に対する本薬及び対照抗体の K_D はそれぞれ 750 及び 465 nmol/L であった。

3.1.3 ヒト及びサル IL-5 によるヒト骨髓赤白血球細胞の増殖に対する作用 (CTD 4.2.1.1.3)

ヒト骨髓赤白血球細胞株である TF-1 細胞を用いて、ヒト又はカニクイザル IL-5 (各 3 pmol/L) による細胞増殖に対する本薬 0.042~1,000 pmol/L 及びメポリズマブ 0.042~1,000 pmol/L の作用が検討された¹⁾。本薬及びメポリズマブは濃度依存的にヒト又はカニクイザル IL-5 による細胞増殖を抑制し、その作用はメポリズマブと比較して本薬で高く、IC₅₀ は表 6 のとおりであった。

¹⁾ 被験薬として、本薬及びメポリズマブの他に、本薬脱アミド体である TPP-737 も用いたが、ヒト IL-5 での検討では、1 回目の検討で TPP-737 の IC₅₀ を算出できず、TPP-737 の濃度を変更し、本薬及びメポリズマブも含めて再度検討を実施したため、IC₅₀ について 2 つの結果が得られた。

表6 ヒト及びカニクイザル IL-5 による細胞増殖に対する本薬及びメボリズマブの抑制作用

刺激	IC ₅₀ (pmol/L)	
	本薬	メボリズマブ
ヒト IL-5	3、4	105、123
カニクイザル IL-5	4	142

3.1.4 ヒト IL-5 による好酸球の形態変化に対する作用 (CTD 4.2.1.1.5)

ヒト全血を用いて、ヒト IL-5 (10 ng/mL) による血中好酸球の形態変化に対する本薬 10 µg/mL 及びメボリズマブ 10 µg/mL の作用が、前方散乱光シグナル面積を指標に検討された。その結果、ヒト IL-5 を本薬又はメボリズマブで前処理することにより、血中好酸球の形態変化が抑制された。

3.1.5 サルの血中好酸球数に対する作用 (CTD 4.2.1.1.11)

雌雄カニクイザルに本薬 0.05 若しくは 1 mg/kg、又はメボリズマブ 1 mg/kg を単回静脈内投与したときの血中好酸球数が測定された。血中好酸球数が最も減少したのは、それぞれ投与 43 日後、投与 43 日後、投与 15 日後であり、当該時点における投与前と比較した血中好酸球数減少率は、それぞれ 85.3%、96.0%、80.7%であった。また、各投与群における血中好酸球数が投与前の 50%以下であった期間²⁾は、それぞれ 56 日間、153 日間、48 日間であり、本薬はメボリズマブと比較して血中好酸球数減少作用が持続することが示された。

3.1.6 サルの血清中総 IL-5 濃度に対する作用 (CTD 4.2.1.1.8)

雌雄カニクイザルに本薬 0.05 若しくは 1 mg/kg、又はメボリズマブ 1 mg/kg を単回静脈内投与したときの血清中総 IL-5 濃度³⁾が測定された。本薬投与群では、いずれの用量においても投与 4 週間後まで血清中総 IL-5 濃度が経時的に上昇し、プラトーに達した後、投与 24 週間後以降に徐々に低下した。一方、メボリズマブ投与群では、投与 4 週間後に血清中総 IL-5 濃度が最大に達した後、投与 20 週間後までに投与前の濃度まで低下したことから、本薬はメボリズマブよりも血中半減期が長いことが示唆された。

3.1.7 血清中安定性 (CTD 4.2.1.1.7)

本薬及びメボリズマブのヒト及びカニクイザル血清中における安定性が ECLIA により検討された。ヒト及びカニクイザル血清に本薬又はメボリズマブを 120 µg/mL となるよう添加した後、6 週間保存したときの本薬の含有量はそれぞれ添加時の 73.1%及び 77.1%であった一方、メボリズマブの含有量はそれぞれ添加時の 51.0%及び 64.2%であり、本薬はメボリズマブと比較して血清中において安定であることが示唆された。

3.2 安全性薬理試験

心血管系への影響が、カニクイザル (雌雄各 3 例) を用いた単回皮下投与毒性試験 (5.1 項参照) 及びカニクイザル (雌雄各 3 例) を用いた 26 週間反復皮下投与毒性試験 (5.2 項参照) において検討された。本薬 10 又は 100 mg/kg を単回皮下投与したとき、投与後 3 週時の心電図に本薬投与に関連する影響は認められなかった。一方、本薬 10 又は 100 mg/kg を 14 週間間隔で反復皮下投与したとき、本薬 10 mg/kg 投与群では、1 回目の投与後 4 週時及び 2 回目の投与 (14 週時) の 72 時間後の心電図に本薬投与に関連

²⁾ 各時点で測定したカニクイザル 4 匹の血中好酸球数の平均値が、投与前の平均血中好酸球数と比較して 50%以下であった期間

³⁾ 本薬又はメボリズマブと複合体を形成した IL-5 を含む血清中 IL-5 濃度

する影響は認められなかったものの、本薬 100 mg/kg 投与群の 4/6 例において 2 回目の投与（14 週時）の 72 時間後に QTc 延長が認められた。

中枢神経系及び呼吸器系への影響について、カニクイザル（雌雄各 3 例）を用いた単回皮下投与毒性試験及びカニクイザル（雌雄各 3 例）26 週間反復皮下投与毒性試験（5.2 項参照）での一般状態観察により検討され、本薬の影響を示唆する所見は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 喘息及び CRSwNP に対する本薬の薬理作用について

申請者は、本薬の薬理作用について、以下のように説明している。

本薬は、メポリズマブと比較して IL-5 への親和性向上及び血中半減期延長を目的に、メポリズマブの重鎖に 7 つのアミノ酸変異を導入したヒト化抗 IL-5 モノクローナル抗体である。

IL-5 は 2 型炎症反応に関与するサイトカインの一つであり、骨髄において好酸球の生存及び機能を制御し、組織への好酸球の遊走及び好酸球の活性化に関与する（Discov Med 2012; 13: 305-12）。喘息及び CRSwNP の病態には 2 型炎症反応が関与していることが報告されており（ERJ Open Res 2022; 8: 00576-2021、J Allergy Clin Immunol 2020; 145: 725-39）、IL-5 経路を標的とする生物製剤であるメポリズマブが喘息及び CRSwNP の治療薬として国内外において承認されている（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」及び令和 6 年 7 月 16 日付け「ヌーカラ皮下注 100 mg シリンジ他審査報告書」参照）。

本薬の薬理試験成績において、本薬のヒト IL-5 に対する結合親和性、IL-5 の生物活性抑制作用、カニクイザルにおける血中好酸球数減少作用等が認められたことから、本薬は、IL-5 の生物活性を抑制することにより、喘息及び CRSwNP の症状抑制効果が期待できると考える。また、メポリズマブと比較して、本薬では IL-5 に対する高い結合親和性が認められたこと、ヒト及びカニクイザル血清中において本薬は安定であったこと、カニクイザルにおける血中好酸球数減少作用は本薬で長期間持続したこと等から、本薬はメポリズマブと比較して薬理作用の持続が期待できると考える。

機構は、提出された資料より、本薬による IL-5 の生物活性抑制作用及び好酸球数減少作用は示されており、好酸球に起因する免疫反応に対する本薬の効果は期待できると判断した。また、非臨床薬理の観点から、メポリズマブと比較して本薬の薬理作用が持続することが期待できると判断した。

3.R.2 QTc 延長に対する本薬の影響について

申請者は、QTc 延長に対する本薬の影響について、以下のように説明している。

カニクイザルを用いた 26 週間反復皮下投与毒性試験（5.2 項参照）における本薬 100 mg/kg 投与群で認められた軽度の QTc 延長（媒体群と比較して最大 18 ミリ秒又は約 7%の延長）について、組織交差反応性試験（5.7.1 項参照）において本薬のヒト及びカニクイザルの心臓組織に対する結合は認められていないこと、本薬は分子量が約 149 kDa と大きく hERG チャネル等のイオンチャネルを阻害する可能性は低いと考えられることから、QTc 延長の発現機序は不明である。ただし、サルにおいて QTc 延長が認められていない投与量（10 mg/kg）での曝露量（ C_{max} : 149 $\mu\text{g/mL}$ ）は、母集団薬物動態解析（6.2.3 項参照）により推定された喘息及び CRSwNP 患者に本剤 100 mg を 26 週間間隔で皮下投与したときの曝露量（それぞれ C_{max} : 13.63 $\mu\text{g/mL}$ 及び 12.46 $\mu\text{g/mL}$ ）のそれぞれ約 11 倍及び約 12 倍であったこと等から、ヒトに予定臨床用量の本薬を投与した時に QTc 延長が発現する可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

カニクイザルへの本薬投与時に認められた QTc 延長の発現機序は明確ではないものの、リスク評価に関する申請者の説明は概ね了承可能である。ただし、カニクイザルを用いた 26 週間反復皮下投与毒性試験（5.2 項参照）において本薬の t_{max} 付近の時点で QTc 延長が認められていることから、ヒトにおける本薬投与時の心血管系に対する影響については、臨床試験における心電図異常に関する有害事象の発現状況を踏まえ、7.R.3.6 項で検討する。

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

吸収に関する資料として、カニクイザルを用いた本薬の静脈内及び皮下投与試験成績が提出された。なお、本薬はモノクローナル抗体であり、生体内ではペプチド及びアミノ酸へ分解されると考えられることから、分布、代謝及び排泄に関する検討はされていない。

血清中又は血漿中本薬濃度はフロースルーサンドイッチ抗原捕捉免疫測定法（検出下限：30 ng/mL（単回投与試験）、300 ng/mL（トキシコキネティクス試験））を用いて測定され、血清中 ADA は酸解離を利用した定性的ブリッジング ECLIA（検出感度：2.4 ng/mL）を用いて検出された。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験（CTD 4.2.2.2）

雌雄カニクイザルに本薬を単回投与したときの薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった。静脈内投与時の本薬の全身曝露量（ C_{max} 及び AUC_{inf} ）は、検討した用量範囲において用量に比例した増加が認められた。皮下投与時の血清中本薬濃度は投与約 168 時間後に最高値に到達した後、一相性の消失を示した。皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは約 111%であった。

表 7 本薬単回静脈内投与又は単回皮下投与時のカニクイザルの個別薬物動態パラメータ

投与経路	投与量	例数	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL 又は CL/F ($\text{mL}/\text{h}/\text{kg}$)	V_{ss} 又は V_z/F (mL/kg)
静脈内	0.05 mg/kg	雄 2	542, 467	1.30, 1.20	0.25, 3.00	598, 501	0.0923, 0.107	80.1, 74.8
		雌 2	556, 573	1.23, 1.41	0.25, 0.25	649, 614	0.0899, 0.0873	81.1, 75.1
	1 mg/kg	雄 2	9,950, 9,430	24.1, 22.6	0.25, 0.25	543, 616	0.100, 0.106	75.1, 81.3
		雌 2	9,870, 9,070	23.0, 24.0	0.25, 0.25	558, 603	0.101, 0.110	77.0, 85.3
皮下	1 mg/kg	雄 2	10,700, 12,700	12.3, 13.5	168, 96.0	552, 591	0.0937, 0.0785	74.6, 66.9
		雌 1	8,330	11.9	168	464	0.120	80.5

個別値

4.1.2 トキシコキネティクス（CTD 4.2.3.1、CTD 4.2.3.2）

カニクイザルを用いた単回皮下投与毒性試験（5.1 項参照）及び反復皮下投与毒性試験（5.2 項参照）において、本薬のトキシコキネティクスが検討され、薬物動態パラメータ及び ADA 発現例数は表 8 のとおりであった。全身曝露量（ C_{max} 及び AUC ）は検討した用量範囲において用量に比例した増加を示し、性差は認められず、反復投与による蓄積傾向も認められなかった。

表 8 カニクイザルに本薬を単回皮下投与又は反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ及び ADA 発現例

投与期間 (投与回数)	用量 (mg/kg)	測定時点	性別	例数	t_{max} (h)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{0-t^a} ($\times 10^3 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	ADA 発現例
4 週間 (単回)	10	—	雄	各 3	48.0 [48.0, 96.0]	137 [114, 174]	60.2 [48.0, 73.6]	雄 : 0 雌 : 0
			雌		120 [72.0, 120]	124 [122, 126]	57.6 [56.5, 58.2]	
	雄		96.0 [72.0, 120]		1,230 [1,120, 1,390]	561 [523, 622]		
	雌		72.0 [72.0, 96.0]		1160 [891, 1,360]	540 [457, 595]		
26 週間 (2 回)	10	投与 1 回目 (Day 1)	雄	各 5	120 [72.0, 192]	122 [114, 130]	105 [88.9, 138]	雄 : 3 雌 : 0
			雌		120 [72.0, 192]	127 [113, 153]	103 [85.1, 127]	
		投与 2 回目 (Week 14)	雄		120 [96.0, 192]	155 [101, 221]	110 [40.3, 185]	
			雌		192 [48.0, 192]	143 [125, 160]	123 [92.3, 153]	
	100	投与 1 回目 (Day 1)	雄	各 3	120 [72.0, 192]	1,150 [1,110, 1,230]	744 [671, 813]	雄 : 1 雌 : 2
			雌		48.0 [48.0, 72.0]	1,240 [1,230, 1,270]	929 [881, 983]	
		投与 2 回目 (Week 14)	雄		192 [72.0, 192]	1,540 [1,400, 1,610]	1,130 [980, 1,290]	
			雌		96.0 [48.0, 96.0]	1,250 [1,090, 1,380]	1,110 [898, 1,230]	

平均値 (t_{max} は中央値) [範囲]

a) 単回皮下投与毒性試験では 672 時間 (4 週間)、反復皮下投与毒性試験では 2,016 時間 (12 週間) までの AUC

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績から、本薬の生体内挙動について一定の把握は可能と判断した。なお、本薬において生殖発生毒性試験は実施されておらず (5.5 項参照)、本薬の乳汁移行及び胎盤通過性は不明であるが、一般にヒト IgG 抗体は乳汁に移行すること及び胎盤を通過することが知られていることから、添付文書において当該情報を提供する必要があると考える。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回及び反復皮下投与毒性試験並びに組織交差反応性試験が実施された。本薬は、カニクイザルの IL-5 に対して結合親和性を示すことから (3.1 項参照)、本薬の一般毒性試験はカニクイザルを用いて実施された。

5.1 単回投与毒性試験

カニクイザルを用いた単回皮下投与毒性試験が実施され、概略の致死量は 100 mg/kg 超と判断された (表 9)。

表 9 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 カニクイザル	皮下	単回 (観察期間 4 週間)	0 ^{a)} 、10、100	≥ 10 : 動脈炎 ^{b)}	100 超	4.2.3.1-1

a) 180 mmol/L トレハロース、100 mmol/L アルギニン、40 mmol/L ヒスチジン、8 mmol/L メチオニン、0.05 mmol/L EDTA、0.02% (w/v) ポリソルベート 80 (pH 6.0 \pm 0.1)

b) 腎臓、心臓、膵臓、脾臓、肝臓及び肺。肺を除く組織に対し、ヒト IgG 並びにカニクイザル IgG、IgM、C3 及び sC5b-9 に対する免疫組織化学的検査が実施された

5.2 反復投与毒性試験

カニクイザルを用いた 26 週間反復皮下投与毒性試験が実施され、無毒性量は 100 mg/kg と判断された (表 10)。また、無毒性量における曝露量⁴⁾ (AUC : 1,957,000 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) は、母集団薬物動態解析 (6.2.3 項参照) により推定された喘息及び CRSwNP 患者に本剤 100 mg を 26 週間間隔で皮下投与したときの

⁴⁾ 初回投与後の $AUC_{0-2016h}$ と 2 回目投与後の $AUC_{0-2016h}$ の合算値

曝露量（それぞれ $AUC_{t,ss}$: 25,944 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 及び 22,807 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ）のそれぞれ約 75 倍及び約 86 倍であった。

表 10 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 カニクイザル	皮下	26 週間 (1 回/3 カ月、計 2 回投与) + 休薬 30 週	0 ^{a)} 、10、100	≥ 10 : 好酸球数低値、血清中総 IL-5 高値 100 : QTc 延長 回復性 : あり	100	4.2.3.2-2

a) 292 mmol/L トレハロース、100 mmol/L アルギニン、40 mmol/L ヒスチジン、8 mmol/L メチオニン、0.04 mmol/L EDTA、0.02% (w/v) ポリソルベート 80 (pH 6.0 \pm 0.5)

5.3 遺伝毒性試験

本薬はモノクローナル抗体であり、核膜又はミトコンドリア膜を通過せず、DNA や他の染色体物質と直接相互作用しないと考えられることから、遺伝毒性の懸念は低いと判断され、本薬を用いた遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4 がん原性試験

本薬はげっ歯類の IL-5 と交差しないこと (3.1.1 項参照) 及び本薬の相同抗体である SB-264091 はマウスに対して免疫原性を示したことから、げっ歯類を用いたがん原性試験は実施されていない。

悪性腫瘍に対する免疫監視機構における IL-5 及び好酸球の役割は十分に解明されておらず、腫瘍増殖及び抑制の両方と関連していることが示唆されている (Nat Rev Cancer 2020; 20: 594-607)。しかしながら、申請者は、以下の点を踏まえると、本薬による IL-5 阻害が悪性腫瘍の発生リスクを増大させる懸念は低いと説明している。

- カニクイザルを用いた 26 週間反復皮下投与毒性試験において、免疫抑制を示唆する所見及びがん原性を示唆する増殖性又は前がん病変は認められていない (5.2 項参照)。
- 好酸球を標的とすることで好酸球数を減少させる抗体 (抗 IL-5、抗 IL-5 α 、抗エオタキシン及び抗 Siglec-8 抗体) の臨床使用経験において、腫瘍形成の発生率を増加させたという臨床的エビデンスは示されていない (Nat Rev Cancer 2020; 20: 594-607)。
- IL-5 又は IL-5 α を標的とした生物製剤 (メポリズマブ、reslizumab (本邦未承認) 及びベンラリズマブ) を含む喘息治療に用いられる生物製剤に関する 12 年間の安全性報告の解析結果では、これらの製剤の投与と発がん性に関連性は認められていない (Allergy 2023; 78:1375-7)。

5.5 生殖発生毒性試験

申請者は、以下の検討から、本薬投与時の IL-5 シグナルの阻害により生殖発生毒性を示すリスクは低いと考える旨を説明している。なお、サルを用いた生殖発生毒性試験はハザードを特定する試験であり、以下の検討は薬理作用が飽和した場合のハザード評価として十分であると考えられることから、薬理作用を示すサルを用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。

- ヒト化抗 IL-5 モノクローナル抗体であるメポリズマブのカニクイザルを用いた生殖発生毒性試験において、ヒトへの臨床用量投与時の曝露量の約 30 倍に相当する用量でも胎児・出生児に対して影響は認められていない (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)。

なお、以下の点を踏まえると、メポリズマブの生殖発生毒性試験成績を本薬に外挿することは妥当と考える。

- ✓ 本薬は YTE 変異を導入したことにより、メポリズマブと比較して pH6 で FcRn に対する結合親和性が約 13 倍増加し（3.1.2 項参照）、その結果、全身クリアランスが低下し、血中半減期が長くなった（3.1.2 項、3.1.5 項及び 3.1.6 項参照）。これにより、IgG 移行が最も活発な妊娠後期において、胎児の本薬への曝露を増加させる可能性があるが、本薬の FcRn への親和性向上が胎児中曝露量に及ぼす影響について、*in silico* モデルにおいて検討され、本薬による胎児への曝露量の増加は大きくない（最大 2 倍）と予測されている。
- ✓ 組織交差性試験において、メポリズマブと比較して本薬で新たな標的組織は認められていない（5.7.1 項参照）。
- ✓ 実施済みの本薬の反復皮下投与毒性試験において、メポリズマブと比較して本薬で新たな毒性所見は認められていない（5.2 項参照）。
- IL-5 ノックアウトマウスでは発生及び成長に大きな懸念は認められていない（J Reprod Fertil 2000; 120: 423-32）。

5.6 局所刺激性試験

局所刺激性試験は実施されていないが、カニクイザルを用いた反復皮下投与毒性試験（5.2 項参照）において、投与部位に毒性所見は認められなかったことから、局所刺激性の懸念は低いと判断されている。

5.7 その他の毒性試験

5.7.1 組織交差反応性試験

ヒト正常組織の凍結切片を用いた組織交差反応性試験が実施された（表 11）。

表 11 組織交差反応性試験成績の概略

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
ヒト正常組織	凍結組織切片にビオチンで標識した本薬（0.63、2.5 及び 5 µg/mL）を処理し、免疫組織化学的染色で組織への結合を検出	陽性像は認められなかった。	4.2.3.7.2

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 動脈炎について

申請者は、単回皮下投与毒性試験の 10 mg/kg 群の雌 1 例で認められた動脈炎（5.1 項参照）について、以下のように説明している。

脾臓を除く動脈炎が認められた組織において、サル IgM、サル IgG 又は C3 の免疫複合体（顆粒状沈着物）が病変とともに認められたが、顆粒状沈着物中に本薬は認められなかった。また、動脈炎が認められた動物において ADA 発現及び本薬の曝露量の減少は認められなかった。サルでは、生物製剤の投与により、同様の所見の増加が報告されており、免疫系に対する薬物の影響が関与している可能性が示唆されている（Toxicol Pathol 2014; 42: 725-64）。したがって、動脈炎は、本薬投与により、間接的に自然発生的な免疫複合体の発現が増強したことにより発現した可能性がある。

機構は、毒性試験で認められた動脈炎に関する申請者の説明は妥当と考える。当該事象に関するヒトでの安全性については、臨床試験での発現状況を踏まえ、7.R.3.2 項で検討する。

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

生物薬剤学試験に関する資料として、申請製剤であるプレフィルドシリンジ製剤及びペン製剤の薬物動態プロファイル等を検討した臨床試験⁵⁾の成績が提出された。

血漿中本薬濃度、血清中総 IL-5 濃度、血清中 ADA 及び血清中中和抗体はいずれも ECLIA（血漿中本薬濃度の定量下限：50 又は 100 ng/mL、血清中総 IL-5 濃度の定量下限：16.38 pg/mL、血清中 ADA の検出下限：8.7 又は 19.53 ng/mL、血清中中和抗体の検出下限：94.14 ng/mL）により測定された。

喘息患者及び CRSwNP 患者を対象とした第Ⅲ相試験では、プレフィルドシリンジ製剤が用いられた。

6.2 臨床薬理試験

臨床薬理試験に関する資料として、健康成人、喘息患者及び CRSwNP 患者を対象とした臨床試験成績、母集団薬物動態／薬力学解析等が提出された。

6.2.1 健康成人における検討

6.2.1.1 海外第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.1：208021 試験＜2021年12月～2022年12月＞）

外国人健康成人に本薬 100 又は 300 mg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは表 12 のとおりであった。本薬の曝露量（ C_{max} 及び AUC_{inf} ）は検討した 2 用量間で用量に比例した増加が認められた。ADA の発現は認められなかった。

表 12 本薬単回皮下投与時における薬物動態パラメータ（外国人健康成人）

用量	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (day)	$t_{1/2}$ (day)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	CL/F (L/day)	V_z/F (L)
100 mg	17.1±3.25 (10)	14.0 [3.98, 28.0] (10)	59.0±4.79 (10)	1,698±214 (10)	0.060±0.008 (10)	5.08±0.666 (10)
300 mg	60.0±11.1 (10)	14.0 [4.00, 28.0] (10)	58.4±4.71 (9)	5,266±714 (9)	0.058±0.008 (9)	4.88±0.782 (9)

平均値±標準偏差（例数）、 t_{max} は中央値 [範囲]（例数）

6.2.2 患者における検討

6.2.2.1 海外第Ⅰ相試験（CTD 5.3.4.2：205722 試験＜2017年10月～2019年7月＞）

軽症から中等症の外国人喘息患者に本薬 2、10、30、100 又は 300 mg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは表 13 のとおりであった。本薬の曝露量（ C_{max} 及び AUC_{inf} ）は、10～300 mg の範囲において、概ね用量に比例して増加し、 t_{max} 、CL/F 及び V_z/F は用量によらず同程度であった。本剤投与後に、10 mg 群 1 例、30 mg 群 5 例、100 mg 群 2 例、300 mg 群 1 例で ADA の発現が認められたが、中和抗体の発現は認められなかった。

⁵⁾ 214099 試験。プレフィルドシリンジ製剤又はペン製剤を用いて、外国人健康成人を対象に本薬 100 mg を腹部、大腿部又は上腕部に単回皮下投与したときの投与部位別の本薬の薬物動態パラメータが検討され、使用製剤間及び投与部位間で本薬の曝露量に明らかな違いはないことが確認された。

表 13 本薬単回皮下投与時における薬物動態パラメータ (外国人喘息患者)

投与群	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (day)	t _{1/2} (day)	AUC _{inf} (µg·day/mL)	CL/F (L/day)	V _z /F (L)
2 mg	6	0.348±0.079	11.0 [6.99, 28.0]	55.1±17.0	27.5±14.4	0.088±0.036	6.46±2.35
10 mg	6	0.888±0.154	7.96 [7.00, 28.9]	44.4±7.28	70.3±14.3	0.149±0.040	9.67±3.55
30 mg	9	3.01±1.21	13.9 [4.00, 28.0]	37.8±3.68	222±82.8	0.154±0.058	8.37±3.36
100 mg	9	12.4±2.00	14.0 [3.97, 16.0]	39.2±4.78	849±64.5	0.118±0.008	6.68±0.85
300 mg	6	29.2±6.21	13.9 [2.00, 15.0]	40.5±2.65	1,921±450	0.165±0.044	9.72±3.26

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値 [範囲]

6.2.2.2 喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1(asthma)-1 : 206713 試験<2021年3月～2023年11月>、CTD 5.3.5.1(asthma)-2 : 213744 試験<2021年2月～2024年4月>)

12歳以上の小児及び成人喘息患者 (7.1.1.1 項及び 7.1.1.2 項参照) に本剤 100 mg を 26 週間間隔で反復皮下投与したときの血漿中本薬濃度は表 14 のとおりであった。1 回目及び 2 回目の投与 26 週時における平均血漿中薬物濃度は同程度であり、反復投与による蓄積傾向は認められなかった。本剤投与後に 44/499 例 (8.8%) で ADA の発現が認められ、2 例に中和抗体の発現が認められた。

表 14 本剤反復皮下投与時の血漿中本薬濃度 (µg/mL)

投与	測定点	全体集団			日本人部分集団 ^{a)}
		12歳以上 17歳以下	18歳以上		
1 回目	投与 2 週時	12.6±4.53 (479)	13.8±3.71 (14)	12.6±4.55 (465)	16.5±4.50 (40)
	投与 4 週時	11.2±4.04 (479)	10.9±3.07 (15)	11.2±4.07 (464)	15.6±3.95 (40)
	投与 8 週時	7.7±3.14 (474)	8.6±2.47 (15)	7.7±3.16 (459)	11.4±4.47 (39)
	投与 12 週時	5.6±2.62 (476)	5.6±1.99 (15)	5.6±2.64 (461)	8.45±4.11 (40)
	投与 20 週時	2.5±1.57 (463)	1.9±0.74 (15)	2.6±1.59 (448)	3.87±2.94 (40)
	投与 26 週時	1.4±0.77 (376)	1.1±0.48 (15)	1.4±0.78 (361)	2.00±1.11 (38)
2 回目	投与 2 週時	13.4±5.03 (451)	14.0±5.35 (15)	13.4±5.02 (436)	18.10±5.78 (38)
	投与 6 週時	10.3±4.08 (444)	9.9±4.10 (15)	10.3±4.09 (429)	13.25±3.93 (37)
	投与 14 週時	4.6±2.21 (438)	4.7±2.24 (14)	4.6±2.21 (424)	5.99±2.49 (37)
	投与 26 週時	1.4±0.67 (291)	1.3±0.62 (9)	1.4±0.67 (282)	1.83±0.777 (23)

平均値±標準偏差 (例数)

a) 日本人は 213744 試験にのみ参加し、いずれの患者も 18 歳以上であった

6.2.2.3 CRSwNP 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1(crswnp)-1 : 217095 試験、CTD 5.3.5.1(crswnp)-2 : 218079 試験<2022年4月～2024年8月>)

CRSwNP 患者 (7.2.1.1 項及び 7.2.1.2 項参照) に本剤 100 mg を 26 週間間隔で反復皮下投与したときの血漿中本薬濃度は表 15 のとおりであった。1 回目及び 2 回目の投与 26 週時における平均血漿中薬物濃度は同程度であり、反復投与による蓄積傾向は認められなかった。本剤投与後に 21/272 例 (7.7%) で ADA の発現が認められ、1 例に中和抗体の発現が認められた。

表 15 本剤反復皮下投与時の血漿中本薬濃度 (µg/mL)

投与	測定点	全体集団	日本人部分集団
1 回目	投与 4 週時	10.7±2.98 (264)	12.8±3.10 (27)
	投与 8 週時	6.64±2.05 (257)	7.80±2.14 (27)
	投与 12 週時	4.54±1.48 (258)	5.77±1.62 (26)
	投与 20 週時	1.87±0.64 (258)	2.17±0.64 (27)
	投与 26 週時	1.02±0.41 (246)	1.13±0.36 (27)
2 回目	投与 2 週時	12.2±3.72 (236)	14.1±4.22 (27)
	投与 6 週時	9.31±2.99 (243)	10.6±2.74 (27)
	投与 14 週時	4.28±1.76 (244)	5.05±2.66 (27)
	投与 26 週時	1.25±0.72 (149)	1.48±1.06 (22)

平均値±標準偏差 (例数)

6.2.3 母集団解析 (CTD 5.3.3.5-1、5.3.3.5-2)

健康成人、喘息患者及び CRSwNP 患者を対象とした 7 つの臨床試験⁶⁾から得られた血漿中本薬濃度データ (計 961 例⁷⁾、9,383 測定点) を用いて、母集団薬物動態解析が実施された (NONMEM version 7.5)。

本薬の薬物動態は、1 次吸収過程及び 1 次消失過程を伴う 1-コンパートメントモデルにより記述され、クリアランス及び分布容積に対して体重をアロメトリックスケールリングにより組み込んだモデルが基本モデルとされた。共変量探索⁸⁾の結果、アルブミン、eGFR、及び CRSwNP 患者集団をクリアランスに、アジア人を分布容積に、年齢及び投与部位 (腹部) を k_a に、CRSwNP 患者集団を F_{rel} にそれぞれ共変量として組み込み、最終モデルとされた。

典型的なケース (50 歳、体重 76 kg、喘息患者、非アジア人、ベースライン時のアルブミンが 45 g/L 及びベースライン時の eGFR が 94 mL/min/1.73m²) から各共変量を変動させた際の投与 26 週時における本薬の曝露量 (C_{max} 、 C_{trough} 及び $AUC_{\tau,ss}$) の変化は表 16 のとおりであった。体重は曝露量に対して 30% 程度の影響を及ぼすことが示された。また、CRSwNP 患者では喘息患者と比較して曝露量がやや低くなる傾向が認められたものの、臨床的に意義のあるものではないと考えられた。最終モデルにより推定された、外国人及び日本人に本薬 100 mg を 26 週間間隔で皮下投与したときの薬物動態パラメータは表 17 のとおりであり、日本人と外国人で臨床的に意義のある差は認められなかった。また、最終モデルにより推定された年齢区分別の薬物動態パラメータは表 18 のとおりであり、12 歳以上 17 歳以下の患者集団における薬物動態パラメータは、18 歳以上の患者集団と概ね一致していたと申請者は説明している。

表 16 母集団薬物動態解析の最終モデルにおける共変量の影響

典型的なケースから変更した条件		$C_{max, 0-week 26}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{trough, week26}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC_{\tau,ss}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)
疾患	CRSwNP	0.939 [0.919, 0.964]	0.810 [0.784, 0.838]	0.894 [0.874, 0.914]
人種	アジア人	0.936 [0.915, 0.960]	1.12 [1.08, 1.16]	1.00 [1.00, 1.00]
ベースライン時の年齢 ^{a)}	24 歳	1.02 [1.00, 1.05]	0.987 [0.965, 1.01]	1.00 [1.00, 1.00]
	73 歳	0.975 [0.954, 0.998]	1.01 [0.991, 1.04]	1.00 [1.00, 1.00]
ベースライン時の体重 ^{a)}	54 kg	1.35 [1.31, 1.38]	1.30 [1.25, 1.35]	1.33 [1.31, 1.35]
	108 kg	0.737 [0.717, 0.755]	0.765 [0.736, 0.796]	0.746 [0.733, 0.759]
ベースライン時のアルブミン ^{a)}	41 g/L	0.996 [0.977, 1.02]	0.931 [0.893, 0.968]	0.973 [0.963, 0.981]
	50 g/L	1.00 [0.985, 1.03]	1.10 [1.06, 1.14]	1.04 [1.03, 1.05]
ベースライン時の eGFR ^{a)}	63 mL/min/1.73m ²	1.01 [0.986, 1.03]	1.11 [1.08, 1.15]	1.04 [1.03, 1.05]
	121 mL/min/1.73m ²	0.995 [0.975, 1.01]	0.907 [0.871, 0.945]	0.963 [0.953, 0.973]
投与部位	腹部	1.05 [1.03, 1.08]	0.976 [0.953, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]
	大腿部	1.00 [0.981, 1.02]	1.00 [0.978, 1.03]	1.00 [1.00, 1.00]

典型的なケースに対する比：中央値 [90%CI]

a) 5 パーセンタイル及び 95 パーセンタイル

表 17 母集団薬物動態解析の最終モデルにより推定された外国人及び日本人における本薬の薬物動態パラメータ (喘息及び CRSwNP 患者集団)

集団	例数	体重 (kg)	$C_{max, week 26-52}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{trough, week 52}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC_{\tau,ss}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	k_a (day^{-1})	F_{rel}	CL/F (L/day)	V/F (L)
外国人	696	80.5±18.2	13.4±3.38	1.26±0.442	1,045±265	0.208±0.051	0.988±0.145	0.099±0.021	6.74±1.31
日本人	70	66.0±14.9	17.0±4.28	1.65±0.613	1,329±359	0.236±0.045	1.10±0.149	0.087±0.019	6.05±1.21

平均値±標準偏差

⁶⁾ 健康成人を対象とした第 I 相試験 (208021 試験及び 214099 試験)、喘息患者を対象とした臨床試験 (第 I 相試験 (205722 試験) 及び第 III 相試験 (213744 試験及び 206713 試験)) 及び CRSwNP 患者を対象とした第 III 相試験 (217095 試験及び 218079 試験)

⁷⁾ 健康成人 160 例、12 歳以上の小児喘息患者 15 例、成人喘息患者 514 例及び CRSwNP 患者 272 例

⁸⁾ 共変量として、ベースライン時の年齢、性別、人種 (白人/黒人/アジア人/アメリカンインディアン又はアラスカ先住民/その他)、治験参加者 (健康被験者/喘息患者/CRSwNP 患者)、試験の種類 (208021 試験/205722 試験)、注入器 (プレフィルドシリンジ製剤/ペン製剤)、投与部位 (上腕部/腹部/大腿部)、eGFR、ALT、総ビリルビン、ベースラインの血中好酸球数及び投与量 (2 mg/その他) が検討された。

表 18 母集団薬物動態解析の最終モデルにより推定された年齢区分別の本薬の薬物動態パラメータ（喘息及び CRSwNP 患者集団）

年齢区分	例数	C _{max} , week 26-52 (µg/mL)	C _{trough} , week 52 (µg/mL)	AUC _{τ,ss} (µg·day/mL)	CL/F (L/day)	V/F (L)
全体集団	766	13.7±3.62	1.30±0.473	1,071±287	0.098±0.021	6.68±1.32
12 歳以上 17 歳以下	15	15.2±4.25	1.16±0.445	1,095±316	0.100±0.028	6.45±1.81
18 歳以上 64 歳以下	575	13.6±3.68	1.27±0.459	1,057±287	0.099±0.022	6.75±1.34
65 歳以上	176	13.7±3.38	1.41±0.504	1,114±283	0.092±0.019	6.44±1.16

平均値±標準偏差

喘息患者及び CRSwNP 患者を対象とした 5 つの臨床試験⁹⁾から得られた血中好酸球数データ（1,324 例、14,273 測定点）を用いて、母集団薬物動態／薬力学解析が実施された。構築された最終モデル¹⁰⁾を用いて、典型的なケース（54 歳、体重 77.4 kg、喘息患者（213744 試験及び 206713 試験）、非アジア人、及びベースライン時の血中好酸球数が 317/µL）から各共変量を変動させた際の、プラセボ群と比較したベースラインからの血中好酸球数減少率に対する影響を検討した結果は表 19 のとおりであった。

表 19 母集団薬物動態／薬力学解析の最終モデルにおける共変量の血中好酸球数減少率に対する影響

疾患	喘息 ^{a)}	投与 26 週時		投与 52 週時	
		アジア人	85.8 [84.9, 86.8]	86.3 [85.3, 87.2]	
	CRSwNP	非アジア人	80.6 [79.7, 81.4]	81.0 [80.1, 81.8]	
		アジア人	85.1 [84.0, 86.1]	85.6 [84.5, 86.6]	
ベースライン時の年齢 ^{b)}		非アジア人	82.3 [81.4, 83.2]	82.9 [82.0, 83.7]	
		アジア人	82.3 [81.4, 83.2]	82.9 [82.0, 83.7]	
ベースライン時の体重 ^{b)}		33 歳	78.7 [77.5, 79.9]	79.1 [77.9, 80.3]	
		70 歳	81.8 [80.9, 82.7]	82.2 [81.4, 83.1]	
ベースライン時の血中好酸球数 ^{b)}		58 kg	82.9 [82.0, 83.8]	83.2 [82.3, 84.0]	
		102.9 kg	77.3 [76.2, 78.5]	77.9 [76.8, 79.1]	
		151/µL	71.2 [69.9, 72.8]	71.6 [70.3, 73.2]	
		684/µL	86.8 [85.9, 87.5]	87.3 [86.4, 87.9]	

典型的なケースに対する比：中央値 [90%CI]

a) 喘息患者対象の第Ⅲ相試験（213744 試験及び 206713 試験）

b) 5 パーセンタイル及び 95 パーセンタイル

いずれの共変量を変動させた場合においても、投与 26 週時及び投与 52 週時における血中好酸球数減少率は 80%程度であり、これは重症喘息患者及び CRSwNP 患者にメポリズマブを承認用法・用量で投与したときのトラフ時のベースラインに対する血中好酸球数減少率（78～84%）と同程度であった。また、母集団薬物動態／薬力学解析の最終モデルから推定された血中好酸球数減少率に対する EC₉₀ は 0.75 µg/mL であり、喘息患者及び CRSwNP 患者を対象とした第Ⅲ相試験に参加した患者の投与 52 週時における血漿中本薬トラフ濃度（表 18）は当該 EC₉₀ 値を概ね上回ると推定された。以上から、体重を含む各共変量の血中好酸球数減少率に対する影響は小さく、臨床的に重要ではないと申請者は説明している。

6.2.4 曝露－反応解析（CTD 5.3.3.5-3）

喘息患者及び CRSwNP 患者を対象とした 4 つの臨床試験¹¹⁾から得られた年間喘息増悪発現率、NP スコア及び鼻閉症状スコアと、母集団薬物動態解析／薬力学解析（6.2.3 項参照）に基づく AUC_{τ,ss} 及び投与 52 週における C_{trough} を用いて、有効性に係る曝露－反応解析が実施された。喘息患者に本剤 100 mg

⁹⁾ 喘息患者を対象とした臨床試験（第Ⅰ相試験（205722 試験）及び第Ⅲ相試験（213744 試験及び 206713 試験））及び CRSwNP 患者を対象とした第Ⅲ相試験（217095 試験及び 218079 試験）。

¹⁰⁾ 薬力学解析モデルは、E_{max} モデルで表される薬剤効果により生成速度定数（k_m）が低下する間接反応モデルで表され、ベースラインの血中好酸球数、年齢、体重、アジア人、及び CRSwNP 患者集団を最大効果（E_{max}）に共変量として組み込み、最終モデルとされた。

¹¹⁾ 喘息患者を対象とした第Ⅲ相試験（213744 試験及び 206713 試験）及び CRSwNP 患者を対象とした第Ⅲ相試験（217095 試験及び 218079 試験）

を 26 週間間隔で反復皮下投与した場合の $AUC_{\tau,ss}$ 及び投与 52 週時における C_{trough} の五分位別の年間喘息増悪発現率は表 20 のとおりであった。また、CRSwNP 患者に本剤 100 mg を 26 週間間隔で反復皮下投与した場合の $AUC_{\tau,ss}$ 及び投与 52 週時における C_{trough} の三分位別の NP スコア及び鼻閉症状スコアの平均値は表 21 とおりであった。全身曝露量 ($AUC_{\tau,ss}$, C_{trough}) といずれの有効性評価項目との間にも明確な傾向は認められなかった。

表 20 本剤の $AUC_{\tau,ss}$ 、投与 52 週時における C_{trough} 及び血中好酸球数に係わる五分位別の年間増悪発現率

		年間喘息増悪発現率のプラセボ群 に対する相対リスク比
$AUC_{\tau,ss}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$)	875 以下	0.553 [0.375, 0.816]
	875 以上 1,029 以下	0.482 [0.323, 0.720]
	1,029 以上 1,174 以下	0.432 [0.288, 0.648]
	1,174 以上 1,361 以下	0.484 [0.326, 0.720]
	1,361 以上	0.338 [0.220, 0.517]
$C_{trough, \text{week}52}$ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	1.044 以下	0.507 [0.342, 0.750]
	1.045 以上 1.262 以下	0.576 [0.393, 0.844]
	1.263 以上 1.531 以下	0.368 [0.240, 0.564]
	1.531 以上 1.831 以下	0.518 [0.349, 0.768]
	1.833 以上	0.317 [0.206, 0.486]

比 [95%CI]

表 21 本剤の $AUC_{\tau,ss}$ 、投与 52 週時における C_{trough} 及び血中好酸球数比に係わる三分位別の NP スコア及び鼻閉症状スコア

		NP スコアのベースライン からの変化量のプラセボ群との差	鼻閉症状スコアのベースライン からの変化量のプラセボ群との差	
$AUC_{\tau,ss}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$)	878 以下	-0.481 [-0.895, -0.066]	868 以下	-0.161 [-0.389, 0.068]
	879 以上 1,076 以下	-0.596 [-1.011, -0.181]	868 以上 1,072 以下	-0.183 [-0.410, 0.044]
	1,076 以上	-0.841 [-1.258, -0.425]	1,076 以上	-0.410 [-0.639, -0.182]
$C_{trough, \text{week}52}$ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	0.977 以下	-0.435 [-0.845, -0.025]	0.952 以下	-0.107 [-0.333, 0.120]
	0.984 以上 1.261 以下	-0.397 [-0.807, 0.014]	0.958 以上 1.257 以下	-0.210 [-0.436, 0.017]
	1.267 以上	-1.09 [-1.500, -0.673]	1.259 以上	-0.437 [-0.665, -0.208]

最小二乗平均値の差 [95%CI]

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本剤の薬物動態における民族差について

機構は、以下のように考える。

6.2.3 項の検討から、日本人では外国人と比較して本薬の曝露量がやや高い傾向が認められているものの、日本人が外国人と比べて低体重であったことに起因する可能性があり、本剤の第Ⅲ相試験成績を踏まえると、本剤の有効性及び安全性に関して明らかな国内外差は認められていないと判断した (7.R.2 項及び 7.R.3 項参照)。

6.R.2 ADA について

申請者は、臨床試験における ADA の発現状況¹²⁾、並びに ADA の発現による本薬の薬物動態、有効性及び安全性への影響について、以下のように説明している。

喘息患者を対象とした 213744 試験及び 206713 試験の併合集団、並びに CRSwNP 患者を対象とした 217095 試験及び 218079 試験の併合集団において、ADA 陽性例はそれぞれ 8.8% (44/499 例)、7.7% (21/272 例) に認められ、中和抗体陽性例はいずれも 1%未満であった。日本人部分集団における ADA 陽性例は

¹²⁾ ADA の発現状況は以下のとおり分類された。ADA 陽性：試験期間中に 1 回以上 ADA を検出、中和抗体陽性：ADA 陽性例かつ中和抗体陽性

喘息患者を対象とした 213744 試験の 14.6% (6/41 例) に認められ、CRSwNP 患者では認められなかった。

213744 試験及び 206713 試験並びに 217095 試験及び 218079 試験における ADA 発現区分別の血漿中本薬濃度推移は表 22 のとおりであり、投与 52 週間にわたり ADA 陰性例及び ADA 陽性例で同程度であった。また、ADA 発現区分別の有効性評価項目の成績は表 23 のとおりであり、喘息及び CRSwNP の両疾患において、ADA の発現による有効性への影響は認められなかった。なお、中和抗体陽性例においては、ADA 陰性例と同様の有効性は認められなかったものの、中和抗体陽性例の例数が極めて限られていたことから、結果の解釈には注意が必要と考える。また、ADA 発現区分別の有害事象の発現状況は表 24 のとおりであり、ADA 陽性例が少数ではあるものの、いずれも ADA 発現による安全性への明らかな影響は認められなかった。

表 22 ADA 発現区分別の血漿中本薬濃度推移 (µg/mL)

投与	測定点	喘息患者			CRSwNP 患者			
		ADA 陰性 (454 例)	ADA 陽性 (44 例)		測定点	ADA 陰性 (251 例)	ADA 陽性 (21 例)	
			中和抗体陽性 (2 例)					中和抗体陽性 (1 例)
1 回目	投与 2 週時	12.5±4.58 (436)	13.9±3.79 (42)	14, 22 (2)	投与 4 週時	10.7±3.00 (244)	10.5±2.78 (20)	13.8 (1)
	投与 26 週時	1.4±0.78 (339)	1.7±0.66 (37)	2, 2 (2)	投与 26 週時	1.00±0.39 (225)	1.22±0.56 (21)	0.7 (1)
2 回目	投与 2 週時	13.2±5.10 (408)	15.3±3.87 (42)	19, 22 (2)	投与 2 週時	12.1±3.69 (219)	13.5±3.99 (17)	14.1 (1)
	投与 26 週時	1.4±0.68 (266)	1.5±0.54 (25)	2 (1)	投与 26 週時	1.24±0.73 (141)	1.39±0.56 (8)	—

平均値±標準偏差 (例数)、2 例以下の場合には個別値

表 23 ADA 発現区分別の主要評価項目における成績

喘息患者	ADA 陰性 (454 例)	ADA 陽性 (44 例)	
			中和抗体陽性 (2 例)
総観察期間 (人・年)	444.5	44.1	2.02
年間喘息増悪発現率 (回/人・年) ^{a)}	0.50	0.47	1, 1
CRSwNP 患者	ADA 陰性 (251 例)	ADA 陽性 (21 例)	
			中和抗体陽性 (1 例)
投与 52 週における NP スコアの変化量 ^{b)}	-0.5±1.84 (228)	-0.4±1.84 (20)	1.0
投与 52 週における鼻閉症状スコアの変化量 ^{b)}	-0.79±0.95 (225)	-0.82±0.89 (19)	0

a) 総観察期間で調整した人・年当たりの発現率、2 例以下の場合には個別値

b) 平均値±標準偏差 (例数)、2 例以下の場合には個別値

表 24 ADA 発現区分別の有害事象

	喘息患者			CRSwNP 患者		
	ADA 陰性 (455 例)	ADA 陽性 (44 例)		ADA 陰性 (251 例)	ADA 陽性 (21 例)	
		中和抗体陽性 (2 例)			中和抗体陽性 (1 例)	
総曝露期間 (人・年)	445.1	43.1	1.99	241.1	21.1	1.00
全有害事象	323 (71) 146.7	39 (89) 281.1	2 (100) 390.6	188 (75) 172.1	15 (71) 137.6	1 (100) 629.7
重篤な有害事象	31 (7) 7.4	2 (5) 4.7	0	8 (3) 3.4	1 (5) 4.8	0
全身性反応 ^{a) b)}	6 (1) 1.4	2 (5) 4.9	0	1 (<1) 0.4	0	0
局所注射部位反応 ^{a)}	6 (1) 1.4	1 (2) 2.4	1 (50) 66.4	3 (1) 1.3	0	0

上段：例数 (%)、下段：曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現率

総曝露期間は、初回のイベント発現までの期間 (イベントが認められなかった患者については投与期間) の合計

a) 申請者定義に基づく事象、b) I 型過敏症は発現しなかった

機構は、以下のように考える。

現時点までに得られている情報から、本剤の使用時に問題となるような ADA の発現に伴う臨床上の懸念は認められていないものの、臨床試験における ADA 及び中和抗体の陽性例は限られており、ADA

による薬物動態、有効性及び安全性への影響について明確に結論付けることは困難である。本剤の臨床試験における ADA の発現状況等について添付文書で適切に情報提供するとともに、製造販売後も引き続き ADA の発現による影響について情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、当該情報を速やかに医療現場に提供する必要がある。

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

7.1 喘息

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 25 に示す 4 試験の成績が提出された。

表 25 有効性及び安全性に関する臨床試験

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	213744 試験	国際共同	中用量又は高用量の ICS 及びその他の 1 剤以上の長期管理薬を使用してもコントロール不良な喘息患者	①252 ②128	①本剤 100 mg Q26W ②プラセボ Q26W	有効性・安全性 【投与 52 週時までの年間喘息増悪発現率】
Ⅲ	206713 試験	海外	中用量又は高用量の ICS 及びその他の 1 剤以上の長期管理薬を使用してもコントロール不良な喘息患者	①250 ②132	①本剤 100 mg Q26W ②プラセボ Q26W	有効性・安全性 【投与 52 週時までの年間喘息増悪発現率】
Ⅲ	212895 試験	国際共同	先行試験 (213744 試験及び 206713 試験) を完了した喘息患者	629	本剤 100 mg Q26W	安全性・有効性
Ⅲ	206785 試験 (中間解析)	国際共同	既存薬 (メボリズマブ又はベンラリズマブ) により一定の治療効果が認められている喘息患者	①538 ②538	①本剤 100 mg Q26W ②メボリズマブ 100 Q4W 又は ベンラリズマブ 30 mg Q8W	安全性

7.1.1 第Ⅲ相試験

7.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1(asthma)-2 : 213744 試験<2021 年 2 月~2024 年 5 月>)

中用量又は高用量の ICS 及びその他の 1 剤以上の長期管理薬を使用してもコントロール不良な喘息患者 (表 26) (目標例数 375 例 (本剤群 250 例、プラセボ群 125 例)¹³⁾) 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、米国、ポーランド等の 11 の国又は地域で実施された。

¹³⁾ 主要評価項目である投与 52 週時までの年間喘息増悪発現率について、プラセボ群の年間喘息増悪発現率を 1.18 回/人・年、本剤群ではプラセボ群と比較して年間喘息増悪発現率が 50%減少すると仮定し、負の二項回帰モデルの過分散パラメータを 0.8、年間の欠測率を 14%と想定したとき、本剤群とプラセボ群の割付比 2 : 1、有意水準両側 5%の下で目標症例数を 375 例 (本剤群 250 例、プラセボ群 125 例) とすると、検出力は 99%となる。

表 26 主な選択・除外基準及び無作為化基準

<p><主な選択基準></p> <ol style="list-style-type: none"> 12歳以上 NHLBI2007 又はGINA2020 に基づく喘息の診断から2年以上経過している 血中好酸球数に関する基準（スクリーニング前12カ月以内に血中好酸球数が300/μL以上又はスクリーニング時の血中好酸球数が150/μL以上）を満たす 中用量又は高用量のICS（FP 440 μg/日以上相当（日本ではFP 400 μg/日以上相当、15歳以下はFP 200 μg/日以上相当））を使用而下でスクリーニング前12カ月以内に全身性ステロイド薬（筋肉内、静脈内又は経口）による治療を要する喘息増悪が2回以上確認されている（全身性ステロイド薬による治療を受けている患者では喘息増悪時に2倍以上の全身性ステロイド薬の用量の増量を必要とする） 以下に示す気流閉塞が認められる <ul style="list-style-type: none"> ・18歳以上：スクリーニング時の気管支拡張薬投与前のFEV₁が予測値の80%未満 ・12歳以上17歳以下：スクリーニング時の気管支拡張薬投与前のFEV₁が予測値の90%未満、又はFEV₁/FVC比が0.8未満 スクリーニング前の12カ月間に中用量又は高用量のICS（FP 440 μg/日以上相当（日本ではFP 400 μg/日以上相当、15歳以下はFP 200 μg/日以上相当））を定期的に投与されており（OCSの使用の有無は問わない）、かつICSの他に1種類以上の長期管理薬（LABA、LAMA、LTRA、テオフィリン等）を3カ月以上投与されている（中用量ICS使用患者ではLABAが投与されている必要がある） <p><主な除外基準></p> <ol style="list-style-type: none"> 喘息以外に臨床的に重要な肺疾患を有する（現在の感染症、気管支拡張症、肺線維症、気管支肺アスペルギルス症、肺気腫、慢性気管支炎（慢性閉塞性肺疾患等）、肺癌等） 喘息治療として使用したステロイド薬で説明がつけられない既知の免疫不全症（HIV等）を有する 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症及び好酸球性食道炎を含む好酸球増多症候群等の末梢血好酸球増加と関連する疾患を有する スクリーニング前6カ月以内に既知及び既存の寄生虫感染を有する 現喫煙者又は10 pack-years以上の喫煙歴を有する スクリーニング前12カ月以内にメボリズマブ、reslizumab（本邦未承認）又はベンラリズマブの投与を受けた スクリーニング前130日以内にオマリズマブ又はデュピルマブの投与を受けた 抗IL-5/抗IL-5R療法が無効であったことが記録されている <p><主な無作為化基準></p> <p>無作為化時に以下の基準を満たす</p> <ol style="list-style-type: none"> 血中好酸球数に関する基準（スクリーニング前12カ月以内に血中好酸球数が300/μL以上又はスクリーニング時の血中好酸球数が150/μL以上）を満たす 以下のいずれかの気道可逆性又は気道過敏性のエビデンスを有する <ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング時又は無作為化時に気道可逆性（FEV₁12%以上及び200 mL）が確認されている ・無作為化前の24カ月間に気道可逆性（FEV₁12%以上及び200 mL）が記録されている ・無作為化前の24カ月間に気道過敏性（メサコリン：PC₂₀8 mg/mL未満、ヒスタミン：PD₂₀7.8 μmol未満、マンニトール：薬剤のラベルの記載に基づきFEV₁の低下）が記録されている 導入期に標準治療として投与しているICS又はその他の長期管理薬の用量又はレジメンの変更（増悪に対する治療を除く）がない 無作為化前の7日間に臨床的に重要な喘息増悪が認められない
--

本試験は、導入期（最長6週間）及び治験薬投与期（52週間）から構成され、治験薬を2回投与し、52週時の終了時来院を完了した患者は、長期継続試験（212895試験）へ移行可能とされた。

用法・用量は、本剤100 mg又はプラセボを26週間間隔で2回皮下投与することと設定され、ベースライン時に受けていた喘息の標準治療（ICS及びICS以外の1剤以上の長期管理薬（OCSの使用の有無は問わない））は試験期間を通じて一定用量で継続することと規定された。試験期間中、救済薬として、アルブテロール/サルブタモール定量噴霧式吸入器の使用が許容された。

無作為化¹⁴⁾された397例（本剤群263例、プラセボ群134例）のうち、誤って無作為化され治験薬を投与されなかった5例及び医薬品GCP違反/データの完全性の懸念が認められた治験実施医療機関の患者12例を除く380例（本剤群252例、プラセボ群128例）がFASとされ、FASが有効性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団は、無作為化時に実際に投与された治験薬に基づく集団とされ、本剤群に割り付けられたものの誤ってプラセボが1回投与された1例をプラセボ群に含めた集団（本剤群251例、プラセボ群129例）が安全性解析対象集団とされた。

¹⁴⁾ ベースラインのICS用量（中用量/高用量）が割付因子とされ、中用量ICSの使用患者の組入れ上限は約50%とされた。

試験中止例は、本剤群 7.5% (19/252 例)、プラセボ群 8.6% (11/128 例) に認められ、主な中止理由は、同意撤回 (本剤群 4.0% (10/252 例)、プラセボ群 4.7% (6/128 例))、有効性の欠如 (本剤群 1.6% (4/252 例)、プラセボ群 0.8% (1/128 例)) であった。

FAS のうち、日本人部分集団は 59 例 (本剤群 41 例、プラセボ群 18 例) であり、試験中止例は本剤群 4.9% (2/41 例 (いずれも同意撤回)) に認められた。

有効性の主要評価項目である投与 52 週時までの年間喘息増悪発現率 (定義は 10 項参照) は表 27 のとおりであり、本剤群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤の優越性が検証された。

表 27 投与 52 週時までの年間喘息増悪発現率 (FAS)

		本剤群	プラセボ群
全体集団	例数	252	128
	年間喘息増悪発現率 (回/人・年) [95%CI] ^{a)}	0.56 [0.44, 0.70]	1.08 [0.83, 1.41]
	プラセボ群との比 [95%CI] ^{a)} p 値 ^{a)b)}	0.52 [0.36, 0.73] <0.001	
日本人部分集団	例数	41	18
	年間喘息増悪発現率 (回/人・年) [95%CI] ^{a)}	1.03 [0.63, 1.67]	2.12 [1.12, 4.01]
	プラセボ群との比 [95%CI] ^{a)}	0.49 [0.22, 1.07]	

COVID-19 のパンデミックに関する理由による治験薬の投与中止が生じた後のデータは解析に用いないこととされた

a) 投与群、ベースラインの ICS 用量 (中用量/高用量)、治験参加前 12 カ月間の喘息増悪歴 (2 回/3 回/4 回以上)、地域 (全体集団の解析のみ) 及びベースラインの気管支拡張薬投与前の FEV₁ の予測値に対する割合を共変量、総観察期間 (年) の対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデル

b) 有意水準両側 5%

有害事象は、本剤群 71.7% (180/251 例)、プラセボ群 78.3% (101/129 例) に認められ、主な事象は表 28 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 7.2% (18/251 例 (喘息 4 例、骨軟骨炎、COVID-19、卵巣癌/腹膜転移、狭窄性腱鞘炎/喘息、大腸ポリープ、てんかん、偶発的製品曝露、腹痛、アラニンアミノトランスフェラーゼ異常/血中ビリルビン異常、基底細胞癌、脳梗塞、足変形、喘息/頭痛/痙攣発作、小腸腺癌各 1 例))、プラセボ群 10.1% (13/129 例 (喘息 4 例、肺炎 2 例、敗血症、アナフィラキシー反応、腎結石症/尿管結石症、冠動脈疾患、喘息/良性前立腺肥大症、喘息/脊椎すべり症、包茎各 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。

投与中止又は試験中止に至った有害事象は、本剤群 0.8% (2/251 例)、プラセボ群 0.8% (1/129 例) に認められた。

副作用は、本剤群 4.4% (11/251 例)、プラセボ群 0.8% (1/129 例) に認められた。

表 28 いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	本剤群 (251 例)	プラセボ群 (129 例)	事象名	本剤群 (251 例)	プラセボ群 (129 例)
COVID-19	37 (14.7)	19 (14.7)	浮動性めまい	8 (3.2)	1 (0.8)
上咽頭炎	33 (13.1)	27 (20.9)	背部痛	7 (2.8)	6 (4.7)
上気道感染	21 (8.4)	6 (4.7)	鼻炎	7 (2.8)	5 (3.9)
頭痛	20 (8.0)	10 (7.8)	高血圧	6 (2.4)	7 (5.4)
アレルギー性鼻炎	18 (7.2)	3 (2.3)	尿路感染	6 (2.4)	4 (3.1)
関節痛	14 (5.6)	5 (3.9)	インフルエンザ	5 (2.0)	9 (7.0)
気管支炎	12 (4.8)	10 (7.8)	気道感染	5 (2.0)	4 (3.1)
副鼻腔炎	11 (4.4)	6 (4.7)	下気道感染	4 (1.6)	5 (3.9)
咽頭炎	10 (4.0)	1 (0.8)	口腔咽頭痛	3 (1.2)	5 (3.9)
喘息	8 (3.2)	9 (7.0)	悪心	1 (0.4)	4 (3.1)
下痢	8 (3.2)	3 (2.3)	例数 (%)		

日本人部分集団での有害事象は、本剤群 87.8% (36/41 例)、プラセボ群 94.4% (17/18 例) に認められ、主な有害事象は表 29 のとおりであった。

死亡、及び投与中止又は試験中止に至った有害事象は、認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤群 12.2% (5/41 例 (喘息 3 例、狭窄性腱鞘炎/喘息、大腸ポリープ各 1 例))、プラセボ群 22.2% (4/18 例 (喘息 3 例、アナフィラキシー反応 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。

副作用は、本剤群 12.2% (5/41 例) に認められた。

表 29 いずれかの群で 2 例以上に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 (18 例)	事象名	本剤群 (41 例)	プラセボ群 (18 例)
上咽頭炎	16 (39.0)	6 (33.3)	糖尿病	2 (4.9)	1 (5.6)
COVID-19	8 (19.5)	4 (22.2)	胃食道逆流性疾患	2 (4.9)	0
喘息	4 (9.8)	3 (16.7)	扁桃炎	2 (4.9)	0
頭痛	4 (9.8)	1 (5.6)	変形性関節症	2 (4.9)	0
アレルギー性鼻炎	4 (9.8)	1 (5.6)	関節周囲炎	2 (4.9)	0
蕁麻疹	4 (9.8)	1 (5.6)	四肢損傷	2 (4.9)	0
浮動性めまい	4 (9.8)	0	注射部位反応	2 (4.9)	0
アレルギー性結膜炎	3 (7.3)	1 (5.6)	白血球減少症	2 (4.9)	0
疲労	3 (7.3)	1 (5.6)	そう痒症	2 (4.9)	0
高血圧	3 (7.3)	1 (5.6)	気管支炎	1 (2.4)	2 (11.1)
免疫反応	3 (7.3)	1 (5.6)	胸痛	1 (2.4)	2 (11.1)
副鼻腔炎	3 (7.3)	1 (5.6)	便秘	1 (2.4)	2 (11.1)
発熱	3 (7.3)	0	背部痛	0	2 (11.1)
関節痛	2 (4.9)	2 (11.1)	例数 (%)		

7.1.1.2 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1(asthma)-1 : 206713 試験<2021 年 3 月~2023 年 11 月>)

中用量又は高用量の ICS 及びその他の 1 剤以上の長期管理薬を使用してもコントロール不良な喘息患者 (表 30) (目標例数 375 例 (本剤群 250 例、プラセボ群 125 例)¹³⁾) 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ポーランド、スペイン、米国等の 12 の国又は地域で実施された。

表 30 主な選択・除外基準及び無作為化基準

<p><主な選択基準></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 12 歳以上 2. NHLBI2007 又は GINA2020 に基づく喘息の診断から 2 年以上経過している 3. 血中好酸球数に関する基準（スクリーニング前 12 カ月以内に血中好酸球数が 300/μL 以上又はスクリーニング時の血中好酸球数が 150/μL 以上）を満たす 4. 中用量又は高用量の ICS（FP 440 μg/日以上相当）を使用下でスクリーニング前 12 カ月以内に全身性ステロイド薬（筋肉内、静脈内又は経口）による治療を要する喘息増悪が 2 回以上確認されている（全身性ステロイド薬による治療を受けている患者では喘息増悪時に 2 倍以上の全身性ステロイド薬の用量の増量を必要とする） 5. 以下に示す気流閉塞が認められる <ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳以上：スクリーニング時の気管支拡張薬投与前の FEV₁ が予測値の 80%未満 ・ 12 歳以上 17 歳以下：スクリーニング時の気管支拡張薬投与前の FEV₁ が予測値の 90%未満、又は FEV₁/FVC 比が 0.8 未満 6. スクリーニング前の 12 カ月間に中用量又は高用量の ICS（FP 440 μg/日以上相当）を定期的に投与されており（OCS の使用の有無は問わない）、かつ ICS の他に 1 種類以上の長期管理薬（LABA、LAMA、LTRA、テオフィリン等）を 3 カ月以上投与されている（中用量 ICS 使用患者では LABA が投与されている必要がある） <p><主な除外基準></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 喘息以外に臨床的に重要な肺疾患を有する（現在の感染症、気管支拡張症、肺線維症、気管支肺アスペルギルス症、肺気腫、慢性気管支炎（慢性閉塞性肺疾患等）、肺癌等） 2. 喘息治療として使用したステロイド薬で説明がつけられない既知の免疫不全症（HIV 等）を有する 3. 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、好酸球性食道炎等の好酸球増多症候群等の末梢血好酸球増加と関連する疾患を有する 4. スクリーニング前 6 カ月以内に既知及び既存の寄生虫感染を有する 5. 現喫煙者又は 10 pack-years 以上の喫煙歴を有する 6. スクリーニング前 12 カ月以内にメボリズマブ、reslizumab（本邦未承認）又はベンラリズマブの投与を受けた 7. スクリーニング前 130 日以内にオマリズマブ又はデュピルマブの投与を受けた 8. 抗 IL-5/抗 IL-5R 療法が無効であったことが記録されている <p><主な無作為化基準></p> <p>無作為化時に以下の基準を満たす</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 血中好酸球数に関する基準（スクリーニング前 12 カ月以内に血中好酸球数が 300/μL 以上又はスクリーニング時の血中好酸球数が 150/μL 以上）を満たす 2. 以下のいずれかの気道可逆性又は気道過敏性のエビデンスを有する <ul style="list-style-type: none"> ・ スクリーニング時又は無作為化時に気道可逆性（FEV₁ 12%以上及び 200 mL）が確認されている ・ 無作為化前の 24 カ月間に気道可逆性（FEV₁ 12%以上及び 200 mL）が記録されている ・ 無作為化前の 24 カ月間に気道過敏性（メサコリン：PC₂₀ 8 mg/mL 未満、ヒスタミン：PD₂₀ 7.8 μmol 未満、マンニトール：薬剤のラベルの記載に基づき FEV₁ の低下）が記録されている 3. 導入期に標準治療として投与している ICS 又はその他の長期管理薬の用量又はレジメンの変更（増悪に対する治療を除く）がない 4. 無作為化前の 7 日間に臨床的に重要な喘息増悪（定義は 10 項参照）が認められない

本試験は、導入期（最長 6 週間）及び治験薬投与期（52 週間）から構成され、治験薬を 2 回投与し、52 週時の終了時来院を完了した患者は、長期継続試験（212895 試験）へ移行可能とされた。

用法・用量は、本剤 100 mg 又はプラセボを 26 週間間隔で 2 回皮下投与することと設定され、ベースライン時に受けていた喘息の標準治療（ICS 及び ICS 以外の 1 剤以上の長期管理薬（OCS の使用の有無は問わない））は試験期間を通じて一定用量で継続することと規定された。試験期間中、救済薬として、アルブテロール／サルブタモール定量噴霧式吸入器の使用が許容された。

無作為化¹⁴⁾された 395 例（本剤群 259 例、プラセボ群 136 例）のうち、誤って無作為化され治験薬を投与されなかった 2 例及び医薬品 GCP 違反／データの完全性の懸念が認められた治験実施医療機関の患者 11 例を除く 382 例（本剤群 250 例、プラセボ群 132 例）が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。

試験中止例は、本剤群 5.2%（13/250 例）、プラセボ群 7.6%（10/132 例）に認められ、主な中止理由は同意撤回（本剤群 2.0%（5/250 例）、プラセボ群 3.8%（5/132 例））、有効性の欠如（本剤群 1.6%（4/250 例）、プラセボ群 1.5%（2/132 例））であった。

有効性の主要評価項目である投与 52 週時までの年間喘息増悪発現率（定義は 10 項参照）は表 31 のとおりであり、本剤群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤の優越性が検証された。

表 31 投与 52 週時までの年間喘息増悪発現率 (FAS)

	本剤群 (250 例)	プラセボ群 (132 例)
年間喘息増悪発現率 (回/人・年) [95%CI] ^{a)}	0.46 [0.36, 0.58]	1.11 [0.86, 1.43]
プラセボ群との比 [95%CI] ^{a)}	0.42 [0.30, 0.59]	
p 値 ^{a)b)}	<0.001	

COVID-19 のパンデミックに関する理由による治験薬の投与中止が生じた後のデータは解析に用いないこととされた

- a) 投与群、ベースラインの ICS 用量 (中用量/高用量)、治験参加前 12 カ月間の喘息増悪歴 (2 回/3 回/4 回以上)、地域及びベースラインの気管支拡張薬投与前の FEV₁ の予測値に対する割合を共変量、総観察期間 (年) の対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデル
b) 有意水準両側 5%

有害事象は、本剤群 72.8% (182/250 例)、プラセボ群 73.5% (97/132 例) に認められ、主な事象は表 32 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 6.0% (15/250 例 (喘息 2 例、肺炎/結腸腺癌、A 型肝炎、椎間板突出、変形性関節症、肩回旋筋腱板症候群、子宮平滑筋腫、不安定狭心症、心房細動/大腸ポリープ、胆嚢炎、急性胆嚢炎/喘息/胸痛/細気管支炎、胆石症/胆汁うっ滞性黄疸、裂孔原性網膜剥離、低血糖各 1 例))、プラセボ群 16.7% (22/132 例 (頭痛、肺炎/喘息、不整脈、大腸炎、子宮ポリープ、関節活動域低下、肺炎、甲状腺癌、気胸/肋骨骨折、喘息/肺炎/気管支肺アスペルギルス症、膝炎、性器脱、乳癌、卵巣嚢胞、橈骨骨折、喘息/COVID-19、COVID-19、ヘルニア、脳血管障害、喘息、喘息/腫瘍、椎間板突出各 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。

投与中止又は試験中止に至った有害事象は、本剤群 1.2% (3/250 例)、プラセボ群 1.5% (2/132 例) に認められた。

副作用は、本剤群 3.2% (8/250 例)、プラセボ群 3.8% (5/132 例) に認められた。

表 32 いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (250 例)	プラセボ群 (132 例)	事象名	本剤群 (250 例)	プラセボ群 (132 例)
COVID-19	51 (20.4)	29 (22.0)	高血圧	9 (3.6)	7 (5.3)
上咽頭炎	29 (11.6)	25 (18.9)	咳嗽	9 (3.6)	6 (4.5)
上気道感染	25 (10.0)	14 (10.6)	喉頭炎	9 (3.6)	4 (3.0)
インフルエンザ	19 (7.6)	2 (1.5)	気道感染	8 (3.2)	6 (4.5)
鼻炎	15 (6.0)	10 (7.6)	咽頭炎	8 (3.2)	2 (1.5)
頭痛	12 (4.8)	10 (7.6)	背部痛	6 (2.4)	7 (5.3)
気管支炎	12 (4.8)	5 (3.8)	肺炎	5 (2.0)	4 (3.0)
副鼻腔炎	11 (4.4)	6 (4.5)	喘息	4 (1.6)	6 (4.5)
アレルギー性鼻炎	11 (4.4)	4 (3.0)	胃食道逆流性疾患	2 (0.8)	4 (3.0)
下気道感染	10 (4.0)	5 (3.8)	例数 (%)		

7.1.1.3 長期継続試験 (CTD 5.3.5.2-1 : 212895 試験<2022 年 3 月~2025 年 5 月>)

先行試験 (213744 試験及び 206713 試験) で治験薬を 2 回投与し、52 週時の終了時来院を完了した喘息患者を対象に、本剤長期投与時の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が日本、米国、ポーランド等の 14 の国又は地域で実施された。

本試験は治験薬投与期 (52 週間) から構成され、用法・用量は、本剤 100 mg を 26 週間間隔で 2 回皮下投与することと設定され、ベースライン時に受けていた喘息の標準治療 (ICS 及び ICS 以外の 1 剤以上の長期管理薬 (OCS の使用の有無は問わない)) は試験期間を通じて一定用量で継続することと規定

された。試験期間中、救済薬として、アルブテロール／サルブタモール定量噴霧式吸入器の使用が許容された。

本試験に組み入れられた 641 例のうち、医薬品 GCP 違反／データの完全性の懸念が認められた治験実施医療機関の患者 12 例を除く 629 例（先行試験で本剤が投与された患者（以下、「本剤/本剤投与例」）419 例（213744 試験からの移行例 216 例、206713 試験からの移行例 203 例）、先行試験でプラセボが投与された患者（以下、「プラセボ/本剤投与例」）210 例（213744 試験からの移行例 109 例、206713 試験からの移行例 101 例））が安全性解析対象集団とされ、安全性解析対象集団を用いて安全性及び有効性の解析が行われた。

試験中止例は、本剤/本剤投与例 3.8%（16/419 例）、プラセボ/本剤投与例 5.2%（11/210 例）に認められ、主な中止理由は、同意撤回（本剤/本剤投与例 2.4%（10/419 例）、プラセボ/本剤投与例 1.4%（3/210 例））、追跡不能（本剤/本剤投与例 1.0%（4/419 例）、プラセボ/本剤投与例 2.4%（5/210 例））であった。

安全性解析対象集団のうち、日本人部分集団は 55 例（本剤/本剤投与例 37 例、プラセボ/本剤投与例 18 例）であり、試験中止例はプラセボ/本剤投与例 11.1%（2/18 例）に認められ、中止理由は有害事象 5.6%（1/18 例）及び医師の判断 5.6%（1/18 例）であった。

有害事象は、本剤/本剤投与例 70.9%（297/419 例）、プラセボ/本剤投与例 69.5%（146/210 例）に認められ、主な事象は表 33 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/本剤投与例 8.8%（37/419 例（喘息、肺炎各 3 例、下気道感染、心房細動各 2 例、上腕骨骨折、ラクナ梗塞、高血糖、一過性脳虚血発作、虚血性脳卒中、レンサ球菌性扁桃炎、結腸腺癌、大腿骨頸部骨折、気管支炎、胆管結石、脳振盪、胆石症、喘息／手根管症候群、頭部損傷、変形性関節症、心不全、関節痛、大腸炎、股関節変形、脂肪腫、足変形、喘息／痙攣発作、心房粗動、単径ヘルニア、急性心筋梗塞／冠動脈硬化症、蜂巣炎、脳梗塞各 1 例））、プラセボ/本剤投与例 9.0%（19/210 例（喘息 2 例、食道閉塞症、腸閉塞、前立腺癌、副腎腫瘍、椎間板突出、アダムス・ストークス症候群、変形性関節症、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎、感染性滑液包炎、COVID-19、頭部損傷、喘息／椎間板突出、粉碎骨折、心房細動、乳癌、肺炎、医療機器使用部位血腫／処置による出血各 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。

投与中止又は試験中止に至った有害事象は、本剤/本剤投与例 0.5%（2/419 例）、プラセボ/本剤投与例 0.5%（1/210 例）に認められた。

副作用は、本剤/本剤投与例 3.6%（15/419 例）、プラセボ/本剤投与例 2.4%（5/210 例）に認められた。

表 33 いずれかの集団で3%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	本剤/本剤投与例 (419 例)	プラセボ/本剤投与例 (210 例)
上咽頭炎	58 (13.8)	21 (10.0)
上気道感染	45 (10.7)	25 (11.9)
COVID-19	28 (6.7)	16 (7.6)
気管支炎	23 (5.5)	7 (3.3)
頭痛	18 (4.3)	7 (3.3)
気道感染	16 (3.8)	3 (1.4)
咽頭炎	15 (3.6)	8 (3.8)
下気道感染	14 (3.3)	6 (2.9)
肺炎	14 (3.3)	5 (2.4)
鼻炎	13 (3.1)	8 (3.8)
インフルエンザ	9 (2.1)	7 (3.3)

例数 (%)

日本人部分集団における有害事象は、本剤/本剤投与例 91.9% (34/37 例)、プラセボ/本剤投与例 77.8% (14/18 例) に認められ、主な事象は表 34 のとおりであった。

死亡、及び投与中止又は試験中止に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤/本剤投与例 16.2% (6/37 例 (喘息、胆石症、脳振盪、大腿骨頸部骨折、肺炎、喘息/手根管症候群各 1 例)、プラセボ/本剤投与例 11.1% (2/18 例 (椎間板突出、変形性関節症各 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。

副作用は、本剤/本剤投与例 8.1% (3/37 例)、プラセボ/本剤投与例 5.6% (1/18 例) に認められた。

表 34 いずれかの集団で2例以上に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/本剤投与例 (37 例)	プラセボ/本剤投与例 (18 例)	事象名	本剤/本剤投与例 (37 例)	プラセボ/本剤投与例 (18 例)
上咽頭炎	14 (37.8)	3 (16.7)	上気道感染	2 (5.4)	2 (11.1)
COVID-19	8 (21.6)	0	変形性関節症	2 (5.4)	1 (5.6)
発熱	5 (13.5)	0	副鼻腔炎	2 (5.4)	1 (5.6)
咽頭炎	3 (8.1)	1 (5.6)	喘息	2 (5.4)	0
関節痛	3 (8.1)	0	背部痛	2 (5.4)	0
齲歯	3 (8.1)	0	挫傷	2 (5.4)	0
不眠症	3 (8.1)	0	咳嗽	2 (5.4)	0
四肢痛	3 (8.1)	0	ドライアイ	2 (5.4)	0
気管支炎	2 (5.4)	2 (11.1)	注射部位反応	2 (5.4)	0
下痢	2 (5.4)	2 (11.1)	鉄欠乏性貧血	2 (5.4)	0
頭痛	2 (5.4)	2 (11.1)	肺炎	1 (2.7)	2 (11.1)
インフルエンザ	2 (5.4)	2 (11.1)	蕁麻疹	1 (2.7)	2 (11.1)

例数 (%)

有効性について、投与 52 週時までの年間喘息増悪発現率は表 35 のとおりであった。

表 35 投与 52 週時までの年間喘息増悪発現率（安全性解析対象集団）

先行して参加した試験		213744 試験		206713 試験		213744 試験及び 206713 試験	
投与群		本剤/本剤群	プラセボ/本剤群	本剤/本剤群	プラセボ/本剤群	本剤/本剤群	プラセボ/本剤群
全体集団	例数	216	109	203	101	419	210
	年間喘息増悪発現率 [95%CI]	0.58 [0.46, 0.74] ^{a)}	0.62 [0.44, 0.85] ^{a)}	0.52 [0.41, 0.67] ^{a)}	0.53 [0.37, 0.76] ^{a)}	0.55 [0.47, 0.66] ^{b)}	0.58 [0.45, 0.73] ^{b)}
日本人 部分集団	例数	37	18			37	18
	年間喘息増悪発現率 [95%CI]	1.09 [0.61, 1.95] ^{c)}	1.41 [0.63, 3.17] ^{c)}			1.09 [0.61, 1.95] ^{c)}	1.41 [0.63, 3.17] ^{c)}

COVID-19 のパンデミックに関する理由による治験薬の投与中止が生じた後のデータは解析に用いないこととされた

- a) 先行試験の投与群、地域及び先行試験のベースラインの気管支拡張薬投与前の FEV₁ の予測値に対する割合、先行試験（213744 試験/206713 試験）、先行試験と先行試験の投与群の交互作用を共変量、総観察期間（年）の対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデル
- b) 先行試験の投与群、地域及び先行試験のベースラインの気管支拡張薬投与前の FEV₁ の予測値に対する割合を共変量、総観察期間（年）の対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデル
- c) 先行試験の投与群及び先行試験のベースラインの気管支拡張薬投与前の FEV₁ の予測値に対する割合を共変量、総観察期間（年）の対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデル

7.1.1.4 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1(asthma)-3：206785 試験<2021 年 1 月～継続中（2024 年 7 月データカットオフ）>）

既承認の抗 IL-5 抗体/抗 IL-5R 抗体（メポリズマブ/ベンラリズマブ）の投与により一定の治療効果が認められている喘息患者（表 36）（目標例数 1,700 例（各群 850 例））を対象に、本剤投与時の有効性及び安全性を検討するため、実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、米国、ドイツ等の 20 の国又は地域で実施された。承認申請を支持するための非盲検安全性データを提供することを目的に、安全性評価項目の結果のみを評価する中間解析が行われ、本申請においては、当該中間解析に基づく安全性の成績が提出された。

表 36 主な選択・除外基準及び無作為化基準

<p><主な選択基準></p> <ol style="list-style-type: none"> 12 歳以上 NHLBI2007 又は GINA2020 に基づく喘息の診断から 2 年以上経過している スクリーニング前に 12 カ月以上、メポリズマブ 100 mg 又はベンラリズマブ 30 mg の皮下投与を受け、以下のいずれかの基準を満たし、一定の治療効果が認められている <ol style="list-style-type: none"> ①投与開始からの喘息増悪の頻度が 50%以上低下 ②投与開始からの標準治療としての OCS の使用が 50%以上低下 ③抗 IL-5 抗体/抗 IL-5R 抗体（メポリズマブ/ベンラリズマブ）の投与を受けていた過去 6 カ月間に喘息増悪を認めず、スクリーニング時の ACQ-5 スコアが 1.5 以下 スクリーニング前の 12 カ月間に中用量又は高用量の ICS（FP 440 µg/日以上相当（15 歳以下の日本人患者は FP 200 µg/日以上相当））を定期的に投与されており（OCS の使用の有無は問わない）、かつ ICS の他に 1 種類以上の長期管理薬（LABA、LAMA、LTRA、テオフィリン等）を投与されている（中用量 ICS 使用患者では LABA が投与されている必要がある） <p><主な除外基準></p> <ol style="list-style-type: none"> 喘息以外の臨床的に重要な肺疾患を有する（現在の感染症、気管支拡張症、肺線維症、気管支肺アスペルギルス症、肺気腫、慢性気管支炎（慢性閉塞性肺疾患等）、肺癌等） 喘息治療として使用したステロイド薬で説明がつけられない既知の免疫不全症（HIV 等）を有する 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、好酸球性食道炎等の好酸球増多症候群等の末梢血好酸球増加と関連する疾患を有する スクリーニング前 6 カ月以内に既知及び既存の寄生虫感染を有する スクリーニング前 130 日以内にオマリズマブ、デュピルマブ、reslizumab（本邦未承認）又はテゼペルマブの投与を受けた 現喫煙者又は 20 pack-years 以上の喫煙歴を有する <p><主な無作為化基準></p> <ol style="list-style-type: none"> 無作為化前の 7 日間に臨床的に重要な喘息増悪が認められない 導入期に標準治療として投与している ICS 又はその他の長期管理薬の用量又はレジメンの変更（増悪に対する治療を除く）がない
--

本試験は、導入期（最長 8 週間）及び治験薬投与期（52 週間）より構成された。治験薬投与期の用法・用量は、本剤 100 mg を 26 週間間隔で 2 回皮下投与、又はメポリズマブ若しくはベンラリズマブを承認

用法・用量（4週間間隔又は8週間間隔）で皮下投与することと設定され¹⁵⁾、ベースライン時に受けていた喘息の標準治療（ICS及びICS以外の1剤以上の長期管理薬（OCSの使用の有無は問わない））は試験期間を通じて一定用量で継続することと規定された。試験期間中、救済薬として、アルブテロール／サルブタモール定量噴霧式吸入器の使用が許容された。

無作為化¹⁶⁾された1,090例（本剤群543例、メポリズマブ／ベンラリズマブ群（以下、「既存薬群」）547例）のうち、誤って無作為化され試験薬を投与されなかった患者3例及び医薬品GCP違反／データの完全性の懸念が認められた試験実施医療機関の患者11例を除く1,076例（各群538例）がFAS及び安全性解析対象集団とされた。

試験中止例は、本剤群10.8%（58/538例）、既存薬群8.6%（46/538例）に認められ、主な中止理由は同意撤回（本剤群5.0%（27/538例）、既存薬群5.8%（31/538例））、追跡不能（本剤群1.9%（10/538例）、既存薬群0.7%（4/538例））であった。

安全性解析対象集団のうち、日本人部分集団は153例（本剤群76例、既存薬群77例）であり、試験中止例は本剤群6例、既存薬群1例に認められ、主な中止理由は同意撤回（本剤群3例、既存薬群1例）であった。

有害事象は、本剤群83.3%（448/538例）、既存薬群80.9%（435/538例）に認められ、主な事象は表37のとおりであった。

死亡は、認められなかった¹⁷⁾。

重篤な有害事象は、本剤群8.6%（46/538例（喘息5例、肺炎3例、変形性関節症、喘息／肺炎、COVID-19各2例、半月板損傷、自然流産、急性心筋梗塞、肝脾腫大／脾臓梗塞、喘息／インフルエンザ、一過性脳虚血発作、喘息／COVID-19／憩室炎／上腹部痛、丹毒／失明、椎間板突出、急性壊死性胆嚢炎／喘息／腎結石症／慢性骨髄単球性白血病／COVID-19／直腸炎／腎盂炎、アナフィラキシー反応／喘息、喘息／COVID-19、冠動脈疾患／肺塞栓症、COVID-19／インフルエンザ／処置後便秘／肺炎／高カルシウム尿症、不安、肝新生物、認知症、糖尿病性代謝代償不全／糖尿病／喘息、心筋梗塞、末梢静脈疾患、裂孔原性網膜剥離、大腿骨骨折、扁桃炎、急性腹症／腎仙痛／術後創感染、気管支痙攣／薬物過敏症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、認知障害、結腸腺癌、大腿骨頸部骨折、皮膚裂傷、急性中耳炎、肩回旋筋腱板症候群／乳癌各1例））、既存薬群8.0%（43/538例（喘息4例、心房細動2例、急性精神病、うつ病、喘息／COVID-19、副鼻腔炎、喘息／肺炎、狭心症、頸椎部脊髄損傷／息詰まり、蓄膿／胸水、非心臓性胸痛、メタニューモウイルス感染、処置による疼痛、喘息／ライノウイルス感染、COVID-19／RSウイルス感染、肺炎、耳管炎、COVID-19／肺炎／肺塞栓症、細菌性咽頭炎、扁桃周囲膿瘍、COVID-19、てんかん、胆嚢炎、眼瞼下垂／橈骨骨折、虚血性脳卒中／2型糖尿病、トランスアミナーゼ上昇、腹直筋離開、喘息／自殺企図、出血性腸憩室炎、一過性黒内障、皮膚有棘細胞癌、白内障、唾液腺の良性新生物、雷鳴頭痛、足関節部骨折、イレウス、呼吸異常／喘息、変形性関節症、心筋梗塞／尿路感染各1例））に認められ、このうち既存薬群2例（雷鳴頭痛、心房細動各1例）は試験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止又は試験中止に至った有害事象は、本剤群1.3%（7/538例）、既存薬群2.2%（12/538例）に認められた。

¹⁵⁾ 本剤群では、既存薬に対応するプラセボを先行投与薬（メポリズマブ／ベンラリズマブ）に応じて4又は8週間間隔で皮下投与することとされ、既存薬群では本剤に対応するプラセボを26週間間隔で皮下投与することとされた。

¹⁶⁾ ベースライン時の抗IL-5抗体／抗IL-5R抗体療法（メポリズマブ／ベンラリズマブ）が割付因子とされ、各治療薬を使用している患者をそれぞれ40%以上組入れることとされた。

¹⁷⁾ 試験薬投与期間終了後に、既存薬群1例（遠隔転移を伴う悪性黒色腫）で死亡が認められたが、試験薬との因果関係は否定された。

副作用は、本剤群 8.7% (47/538 例)、既存薬群 8.0% (43/538 例) に認められた。

表 37 いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (538 例)	既存薬群 (538 例)
COVID-19	108 (20.1)	108 (20.1)
上咽頭炎	98 (18.2)	104 (19.3)
上気道感染	54 (10.0)	66 (12.3)
咳嗽	40 (7.4)	28 (5.2)
頭痛	35 (6.5)	43 (8.0)
気道感染	34 (6.3)	24 (4.5)
副鼻腔炎	33 (6.1)	31 (5.8)
発熱	30 (5.6)	16 (3.0)
高血圧	29 (5.4)	17 (3.2)
呼吸困難	28 (5.2)	23 (4.3)
気管支炎	26 (4.8)	15 (2.8)
背部痛	25 (4.6)	18 (3.3)
喘息	25 (4.6)	17 (3.2)
関節痛	21 (3.9)	33 (6.1)
インフルエンザ	21 (3.9)	18 (3.3)
下気道感染	20 (3.7)	22 (4.1)
尿路感染	20 (3.7)	11 (2.0)
口腔咽頭痛	18 (3.3)	15 (2.8)
アレルギー性鼻炎	15 (2.8)	21 (3.9)

例数 (%)

日本人部分集団における有害事象は、本剤群 92.1% (70/76 例)、既存薬群 93.5% (72/77 例) に認められ、主な事象は表 38 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 5.3% (4/76 例 (変形性関節症 2 例、裂孔原性網膜剥離、大腿骨頸部骨折各 1 例))、既存薬群 13.0% (10/77 例 (喘息/COVID-19、頸椎部脊髄損傷/息詰まり、胆嚢炎、眼瞼下垂/橈骨骨折、出血性腸憩室炎、皮膚有棘細胞癌、白内障、足関節部骨折、イレウス、変形性関節症各 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。

投与中止又は試験中止に至った有害事象は、既存薬群 1.3% (1/77 例) に認められた。

副作用は、本剤群 6.6% (5/76 例)、既存薬群 5.2% (4/77 例) に認められた。

表 38 いずれかの群で3%以上に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 (76 例)	既存薬群 (77 例)	事象名	本剤群 (76 例)	既存薬群 (77 例)
上咽頭炎	16 (21.1)	18 (23.4)	上腹部痛	3 (3.9)	1 (1.3)
COVID-19	11 (14.5)	12 (15.6)	浮動性めまい	3 (3.9)	1 (1.3)
発熱	9 (11.8)	7 (9.1)	口腔ヘルペス	3 (3.9)	1 (1.3)
頭痛	7 (9.2)	6 (7.8)	咽頭炎	3 (3.9)	1 (1.3)
湿疹	6 (7.9)	1 (1.3)	上気道の炎症	3 (3.9)	1 (1.3)
背部痛	5 (6.6)	5 (6.5)	ワクチン接種部位疼痛	3 (3.9)	1 (1.3)
膀胱炎	5 (6.6)	4 (5.2)	蜂巣炎	3 (3.9)	0
挫傷	4 (5.3)	5 (6.5)	皮膚炎	3 (3.9)	0
倦怠感	4 (5.3)	3 (3.9)	疲労	3 (3.9)	0
口腔咽頭痛	4 (5.3)	3 (3.9)	筋肉痛	3 (3.9)	0
気管支炎	4 (5.3)	2 (2.6)	免疫反応	2 (2.6)	5 (6.5)
口内炎	4 (5.3)	2 (2.6)	そう痒症	2 (2.6)	4 (5.2)
アレルギー性鼻炎	3 (3.9)	6 (7.8)	歯肉炎	1 (1.3)	3 (3.9)
関節痛	3 (3.9)	5 (6.5)	感覚鈍麻	1 (1.3)	3 (3.9)
不眠症	3 (3.9)	4 (5.2)	上気道感染	0	4 (5.2)
高血圧	3 (3.9)	2 (2.6)	腹痛	0	3 (3.9)
中耳炎	3 (3.9)	2 (2.6)	便秘	0	3 (3.9)

例数 (%)

7.2 CRSwNP

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 39 に示す 2 試験の成績が提出された。

表 39 有効性及び安全性に関する臨床試験

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	217095 試験	国際共同	CRSwNP 患者	①143 ②133	①本剤 100mg Q26W ②プラセボ Q26W	有効性・安全性 【投与 52 週時の NP スコア及び鼻閉症状スコア ^{a)} のベースラインからの変化量】
III	218079 試験	国際共同	CRSwNP 患者	①132 ②132	①本剤 100mg Q26W ②プラセボ Q26W	有効性・安全性 【投与 52 週時の NP スコア及び鼻閉症状スコア ^{a)} のベースラインからの変化量】

a) 投与 49 週から投与 52 週までの平均値

7.2.1 第Ⅲ相試験

7.2.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1(crswnp)-1 : 217095 試験<2022 年 4 月~2024 年 8 月>)

CRSwNP 患者 (表 40) (目標例数 250 例 (各群 125 例)¹⁸⁾) を対象に、標準治療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日本、アルゼンチン、中国等の 11 の国又は地域で実施された。

¹⁸⁾ 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投与 49~52 週時の鼻閉症状スコアの平均値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との群間差をそれぞれ -1.10 及び -0.70、その標準偏差をそれぞれ 1.665 及び 0.84 と想定し、有意水準両側 5% の下、目標症例数を各群 125 例とすると、両方の主要評価項目で統計学的に有意な差を得るための検出力は 99% 超となる。

表 40 主な選択・除外基準及び無作為化基準

<p><主な選択基準></p> <ol style="list-style-type: none"> 18歳以上 スクリーニング時の治験責任医師等による鼻腔内視鏡検査における両側 NP スコアが 5 以上（各鼻腔の NP スコアが 2 以上） スクリーニング時に、以下のうち一つ以上の条件を満たす <ul style="list-style-type: none"> NP 除去手術を受けたことがある 過去 2 年以内に NP 治療を目的とした連続 3 日以上全身性ステロイド薬の治療歴がある 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 スクリーニング前 8 週間以上にわたり、INCS（鼻腔内ステロイド液による洗浄も含む）による治療を毎日受けている（日本以外） 治験責任医師等の臨床的評価に基づく重症の NP 症状（中等度又は重度の鼻づまり／鼻閉塞／鼻閉の症状及び嗅覚消失又は鼻漏（鼻汁））を有する スクリーニング前 12 週間以上にわたり、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 <ol style="list-style-type: none"> 鼻づまり／鼻閉塞／鼻閉 鼻汁（前／後鼻漏） 顔面痛／顔面圧迫感 嗅覚の減弱又は消失 <p><主な除外基準></p> <ol style="list-style-type: none"> 嚢胞性線維症、後鼻孔鼻茸、鼻腔腫瘍、真菌性副鼻腔炎、持続的な薬剤性鼻炎を有する 喘息治療として使用したステロイド薬で説明がつけられない既知の免疫不全症（HIV 等）を有する 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、好酸球性食道炎等の好酸球増多症候群等の末梢血好酸球増加と関連する疾患を有する 片側性鼻閉塞を伴う重度の鼻中隔偏位により両鼻腔の鼻茸の評価を十分に行うことができない 鼻茸スコアの評価を困難にする、鼻の側壁構造を変化させる副鼻腔又は鼻の手術を受けた スクリーニング時又はスクリーニング前 2 週間以内に急性副鼻腔炎又は上気道感染を有する スクリーニング前 6 カ月以内に既知及び既存の寄生虫感染を有する スクリーニング前 4 週間以内に入院を要する喘息増悪があった スクリーニング前 6 カ月以内に鼻腔内又は副鼻腔内の手術（ポリープ切除、バルーン拡張術、鼻ステント挿入術等）を受けた（スクリーニング以前の診断のみを目的とした鼻腔生検は除く） 治験責任医師等により NP 手術が禁忌とされている スクリーニング前 12 カ月以内にメボリズマブ、reslizumab（本邦未承認）又はベンラリズマブの投与を受けた スクリーニング前 130 日以内にオマリズマブ又はデュビルマブの投与を受けた <p><主な無作為化基準></p> <p>無作為化時に以下の基準を満たす</p> <ol style="list-style-type: none"> 中央検査機関の評価でスクリーニング時の内視鏡検査における両側 NP スコアが 5 以上（各鼻腔の NP スコアが 2 以上） 無作為化前 7 日間（無作為化日を除く）のうち 4 日以上電子日誌の記入を遵守しており、鼻閉症状スコアの平均値が 2 以上（電子日誌に基づく） スクリーニング時から無作為化日までの間に NP 手術を受けておらず、無作為化時点で NP 手術の待機リストに登録されていない 導入期に臨床的に重要な喘息増悪が認められない 導入期に CRSwNP に対する新たな全身性ステロイド薬の投与が開始されていない

本試験は、導入期（最長 4 週間）及び治験薬投与期（52 週間）から構成された。用法・用量は、本剤 100 mg 又はプラセボを 26 週間間隔で 2 回皮下投与することと設定され、試験期間を通じて各国・地域の診療方針に応じた標準治療を継続することとされた。各国・地域の診療方針に応じた標準治療として、日本からの治験参加者を除く、すべての患者は INCS による治療を継続することが必須とされた。スクリーニング時に INCS を使用していない日本人患者でも、症状管理のために INCS の使用が必要と判断された場合には、INCS の使用が許容され、その後の試験期間を通じて治療を継続することとされた。喘息及び CRSwNP 治療に吸入ステロイド経鼻呼出法（ICN/ETN）を使用していた患者は試験期間を通じて治療を継続することとされた。喘息合併患者は、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された。なお、抗生物質の使用や生理食塩水による鼻腔内洗浄は時期によらず許容され、全身性ステロイド薬の短期投与は導入期を除き、許容された。

無作為化¹⁹⁾された 276 例（本剤群 143 例、プラセボ群 133 例）のうち、治験薬の投与を受けなかった 1 例及び医薬品 GCP 違反／データの完全性の懸念が認められた治験実施医療機関の患者 4 例を除く 271

¹⁹⁾ NP の手術歴の有無及び国・地域が割付因子とされた。

例（本剤群 143 例、プラセボ群 128 例）が、FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。

試験中止例は、本剤群 10.5%（15/143 例）、プラセボ群 10.2%（13/128 例）に認められ、主な中止理由は、同意撤回（本剤群 7.0%（10/143 例）、プラセボ群 7.0%（9/128 例））、追跡不能（本剤群 1.4%（2/143 例）、プラセボ群 2.3%（3/128 例））であった。

FAS のうち、日本人部分集団は 33 例（本剤群 18 例、プラセボ群 15 例）であり、試験中止例は本剤群 5.6%（1/18 例（追跡不能））に認められた。

有効性の主要評価項目は投与 52 週時の NP スコアのベースラインからの変化量及び投与 49 週から 52 週時までの鼻閉症状スコアの平均値のベースラインからの変化量とされ、両主要評価項目においてプラセボ群に対して統計学的に有意な差が認められた場合に試験は成功とされた。結果は表 41 のとおり、本剤群とプラセボ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、プラセボに対する本剤の優越性が検証された。また日本人部分集団の成績は表 41 のとおりであった。

表 41 有効性の主要評価項目の成績 (FAS)

	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±1.34 (143)	6.0±1.37 (128)	6.2±1.31 (18)	6.1±1.10 (15)
投与 52 週時	5.4±2.01 (128)	6.1±1.67 (120)	5.8±1.89 (17)	6.1±1.46 (15)
ベースラインからの変化量 ^{a)}	-0.6±0.14	0.2±0.15	-0.5±0.40	0.1±0.43
プラセボ群との差 [95%CI] ^{a)}	-0.7 [-1.1, -0.3]		-0.6 [-1.8, 0.6]	
p 値 ^{b)}	<0.001		-	
鼻閉症状スコア				
ベースライン	2.55±0.49 (143)	2.53±0.47 (128)	2.57±0.54 (18)	2.63±0.42 (15)
投与 49～52 週時 ^{a)}	1.78±0.97 (125)	1.98±0.90 (116)	1.84±0.93 (17)	1.74±0.91 (15)
ベースラインからの変化量 ^{a)}	-0.76±0.08	-0.53±0.08	-0.71±0.24	-0.84±0.27
プラセボ群との差 [95%CI] ^{a)}	-0.23 [-0.46, 0.00]		0.13 [-0.61, 0.87]	
p 値 ^{b)}	0.047		-	

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**

NP の手術を受けた又は CRSwNP の疾患経過に影響を及ぼす可能性のある生物製剤、長期間の全身性ステロイド薬及び INCS の使用を開始した参加者について、NP 手術又は薬剤使用開始後のすべての時点の値にはスコアの最悪値を用いた

a) 投与群、ベースラインのスコア、ベースラインの血中好酸球数の対数値、国・地域（全体集団の解析のみ）、NP の手術歴、来院時点、ベースラインのスコアと来院時点の交互作用、投与群と来院の交互作用を共変量とし、共分散構造に無構造を仮定した MMRM

b) 有意水準両側 5%

有害事象は、本剤群 73.4%（105/143 例）、プラセボ群 78.9%（101/128 例）に認められ、主な事象は表 42 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 3.5%（5/143 例（感染による気管支拡張症の増悪、中耳炎、硬膜下血腫、膵炎、急性胆嚢炎各 1 例））、プラセボ群 4.7%（6/128 例（憩室炎、胃腸炎、手骨折、上腕骨骨折、薬物過敏症、パーキンソン病各 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。

投与中止又は試験中止に至った有害事象は、プラセボ群 1.6%（2/128 例）に認められた。

副作用は、本剤群 6.3%（9/143 例）、プラセボ群 2.3%（3/128 例）に認められた。

表 42 いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	本剤群 (143 例)	プラセボ群 (128 例)
上咽頭炎	21 (14.7)	23 (18.0)
上気道感染	14 (9.8)	14 (10.9)
COVID-19	12 (8.4)	9 (7.0)
鼻茸	8 (5.6)	8 (6.3)
急性副鼻腔炎	7 (4.9)	4 (3.1)
頭痛	6 (4.2)	8 (6.3)
気管支炎	6 (4.2)	4 (3.1)
副鼻腔炎	5 (3.5)	7 (5.5)
鼻出血	5 (3.5)	1 (0.8)
鼻閉	4 (2.8)	4 (3.1)
歯痛	4 (2.8)	4 (3.1)
インフルエンザ	3 (2.1)	10 (7.8)
咳嗽	3 (2.1)	6 (4.7)
背部痛	3 (2.1)	4 (3.1)
胃腸炎	2 (1.4)	5 (3.9)

例数 (%)

日本人部分集団における有害事象は、本剤群 55.6% (10/18 例)、プラセボ群 73.3% (11/15 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は上咽頭炎（本剤群 11.1% (2/18 例)、プラセボ群 13.3% (2/15 例)）、COVID-19（本剤群 11.1% (2/18 例)、プラセボ群 13.3% (2/15 例)）であった。

死亡、及び投与中止又は試験中止に至った有害事象は、認められなかった。

重篤な有害事象は、プラセボ群 6.7% (1/15 例 (手骨折)) に認められ、治験薬との因果関係は否定された。

副作用は、本剤群 11.1% (2/18 例) に認められた。

7.2.1.2 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1(crswnp)-2 : 218079 試験<2022 年 4 月~2024 年 8 月>)

CRSwNP 患者 (表 40) (目標例数 250 例 (各群 125 例)¹⁸⁾) を対象に、標準治療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日本、ポーランド、スペイン等の 9 の国又は地域で実施された。

本試験は 217095 試験 (7.2.1.1 項参照) と同一の試験デザインで実施された。

無作為化¹⁹⁾された 264 例 (本剤群 132 例、プラセボ群 132 例) のうち、医薬品 GCP 違反/データの完全性の懸念が認められた治験実施医療機関の患者 7 例を除く 257 例 (本剤群 129 例、プラセボ群 128 例) が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。

試験中止例は、本剤群 5.4% (7/129 例)、プラセボ群 13.3% (17/128 例) に認められ、主な中止理由は、同意撤回 (本剤群 3.9% (5/129 例)、プラセボ群 11.7% (15/128 例)) であった。

FAS のうち、日本人部分集団は 21 例 (本剤群 10 例、プラセボ群 11 例) であり、中止例は認められなかった。

有効性の主要評価項目は投与 52 週時の NP スコアのベースラインからの変化量及び投与 49 週から 52 週時までの鼻閉症状スコアの平均値のベースラインからの変化量とされ、両主要評価項目においてプラセボ群に対して統計学的に有意な差が認められた場合に試験は成功とされた。結果は表 43 のとおり、本剤群とプラセボ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、プラセボに対する本剤の優越性が検証された。また、日本人部分集団の成績は表 43 のとおりであった。

表 43 有効性の主要評価項目の成績 (FAS)

	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±1.21 (129)	5.8±1.37 (128)	6.1±1.45 (10)	6.4±0.92 (11)
投与 52 週時	5.3±1.95 (120)	5.9±1.75 (115)	5.4±2.46 (10)	6.3±1.79 (11)
ベースラインからの変化量 ^{a)}	-0.5±0.14	0.1±0.15	-0.7±0.47	-0.1±0.45
プラセボ群との差 [95%CI] ^{a)}	-0.6 [-1.0, -0.2]		-0.5 [-1.9, 0.8]	
p 値 ^{b)}	0.004		—	
鼻閉症状スコア				
ベースライン	2.62±0.43 (129)	2.57±0.42 (128)	2.54±0.43 (10)	2.73±0.35 (11)
投与 49~52 週時 ^{a)}	1.80±0.90 (119)	2.09±0.83 (111)	1.68±1.23 (10)	2.44±0.72 (11)
ベースラインからの変化量 ^{a)}	-0.77±0.08	-0.53±0.08	-0.86±0.23	-0.28±0.22
プラセボ群との差 [95%CI] ^{a)}	-0.25 [-0.46, -0.03]		-0.58 [-1.25, 0.10]	
p 値 ^{b)}	0.025		—	

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**

NP の手術を受けた、又は CRSwNP の疾患経過に影響を及ぼす可能性のある生物製剤、長期間の全身性ステロイド薬及び INCS の使用を開始した参加者について、NP 手術又は薬剤使用開始後のすべての時点の値にはスコアの最悪値を用いた

a) 投与群、ベースラインのスコア、ベースラインの血中好酸球数の対数値、国・地域 (全体集団の解析のみ)、NP の手術歴、来院時点、ベースラインスコアと来院時点の交互作用、投与群と来院の交互作用を共変量とし、共分散構造に無構造を仮定した MMRM

b) 有意水準両側 5%

有害事象は、本剤群 76.0% (98/129 例)、プラセボ群 79.7% (102/128 例) に認められ、主な事象は表 44 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 3.1% (4/129 例 (高血圧、COVID-19/心筋炎/肺炎、処置による疼痛、インプラント周囲炎各 1 例))、プラセボ群 7.8% (10/128 例 (喘息、喘息/胆管拡張/膵炎、不安定狭心症/慢性副鼻腔炎/鼻茸、脳血管不全、肺炎、急性胆嚢炎、重度月経出血、尿管結石症、肋骨骨折/胸骨骨折、橈骨骨折各 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。

投与中止又は試験中止に至った有害事象は、プラセボ群 0.8% (1/128 例) に認められた。

副作用は、本剤群 6.2% (8/129 例)、プラセボ群 4.7% (6/128 例) に認められた。

表 44 いずれかの群で 3%以上認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (129 例)	プラセボ群 (128 例)
上咽頭炎	28 (21.7)	15 (11.7)
上気道感染	14 (10.9)	15 (11.7)
頭痛	11 (8.5)	13 (10.2)
COVID-19	10 (7.8)	11 (8.6)
鼻茸	7 (5.4)	12 (9.4)
鼻出血	6 (4.7)	4 (3.1)
下痢	6 (4.7)	2 (1.6)
鼻閉	5 (3.9)	14 (10.9)
咳嗽	5 (3.9)	8 (6.3)
咽頭炎	4 (3.1)	5 (3.9)
口腔咽頭痛	4 (3.1)	4 (3.1)
背部痛	3 (2.3)	8 (6.3)
関節痛	3 (2.3)	6 (4.7)
高血圧	3 (2.3)	5 (3.9)
インフルエンザ	3 (2.3)	5 (3.9)
慢性副鼻腔炎	3 (2.3)	4 (3.1)
喘息	2 (1.6)	7 (5.5)

例数 (%)

日本人部分集団における有害事象は、本剤群 60.0% (6/10 例)、プラセボ群 72.7% (8/11 例) に認められ、主な有害事象は表 45 のとおりであった。

死亡、及び投与中止又は試験中止に至った有害事象、副作用は認められなかった。

重篤な有害事象は、プラセボ群 18.2% (2/11 例 (肋骨骨折/胸骨骨折、橈骨骨折各 1 例)) に認められたが、いずれも試験薬との因果関係は否定された。

表 45 いずれかの群で 2 例以上に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 (10 例)	プラセボ群 (11 例)
上咽頭炎	3 (30.0)	0
頭痛	1 (10.0)	2 (18.2)
COVID-19	0	2 (18.2)
肋骨骨折	0	2 (18.2)

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

7.R.1.1 喘息に係る開発計画について

申請者は、喘息に係る本剤の開発計画について、以下のように説明している。

国内外のガイドラインにおける喘息の定義、病態及び診断基準に違いはない (JGL2024、GINA2024、JPGL2023)。国内外における喘息の治療体系について、試験計画時のガイドライン JGL2018 及び GINA2019 ではそれぞれ 4 段階及び 5 段階の治療ステップが定義されており、治療ステップ数等に違いはあるものの、患者の症状に合わせて段階的にステップアップ又はステップダウンする治療アプローチに大きな差はなく、本質的に同一であった。また、IgG1 モノクローナル抗体である本薬の薬物動態に明らかな民族差が生じる可能性は低いと考えられたこと、並びに本薬と同じエピトープ配列を標的とするメポリズマブの重症喘息患者対象の臨床試験において有効性、安全性及び薬力学的作用に特段の民族差は認められなかったこと (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) から、喘息患者に対する本剤の有効性の検証及び安全性の確認を目的とした検証的試験である 213744 試験を国際共同試験として実施して臨床データパッケージを構築し、日本人喘息患者の有効性及び安全性を評価することとした。

213744 試験の対象患者及び用法・用量については、以下のとおり設定することとした。

● 対象患者について

国内外のガイドラインに示されている喘息の治療体系を踏まえ、本剤は ICS 及びその他の長期管理薬に追加して使用されるものと考え、中用量又は高用量の ICS 及びその他の 1 剤以上の長期管理薬を使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、コントロール不良な喘息患者を対象として臨床開発を行った。

また、メポリズマブの重症喘息患者対象の臨床試験において、投与前の血中好酸球数が高値であるほど喘息増悪発現に対する抑制効果が大きく、投与前の血中好酸球数が低値の患者では、喘息増悪発現に対する抑制効果が小さい傾向が認められた (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) ことから、213744 試験では、本剤投与によりベネフィットが得られる可能性が高いと想定される患者を対象とするため、一定の血中好酸球数に関する基準 (スクリーニング前 12 カ月以内に血中好酸球数が 300/ μ L 以上、又はスクリーニング時に血中好酸球数が 150/ μ L 以上) を設定した。

● 用法・用量について

重症喘息患者にメボリズマブを投与したときのトラフ時のベースラインに対する血中好酸球数減少率（78～84%）と同程度の血中好酸球数減少率が本剤投与により得られれば臨床の有効性が得られると想定し、軽症から中等症の喘息患者を対象とした 205722 試験の成績を用いた曝露－反応解析を行った結果、6 カ月間隔の投与で当該血中好酸球数減少率が得られる本薬の用量として 100 mg が適切と判断した。

また、12 歳以上の小児患者と成人患者で喘息の病態生理及び治療体系に明らかな違いはなく、非臨床試験成績から 12 歳以上の小児患者への投与に特段の懸念は認められなかったこと、12 歳以上の小児患者と成人患者で本薬の薬物動態や薬力学に臨床的に意味のある違いが生じる可能性は低いと考えられたこと等から、12 歳以上の小児患者と成人患者で同じ用法・用量を設定可能と判断した。

機構は、申請者の説明を了承し、日本人患者が参加した 213744 試験の成績を中心に、提出された臨床データパッケージにより本剤の喘息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.1.2 CRSwNP に係る開発計画について

申請者は、CRSwNP に係る本剤の開発計画について、以下のように説明している。

開発計画時点において、慢性副鼻腔炎（CRS）は、鼻副鼻腔の炎症により、鼻閉、鼻漏等の呼吸器症状に加え、頭痛、嗅覚症状等を呈し、症状が 12 週間以上持続する疾患と定義されており、国内外で疾患の定義は概ね同様であった（日耳鼻 2015; 118: 728-35、Rhinol 2020; 58: 1-464）。CRS について、海外では、NP の有無により分類されていたが、2020 年に発行されたガイドラインに基づき、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）により分類されるようになった（Rhinol 2020; 58: 1-464）。本邦では、病側（両側）、NP の有無、CT 陰影、血中好酸球比率の 4 項目に基づき、好酸球性副鼻腔炎（ECRS）と非 ECRS に分類され（日耳鼻 2015; 118: 728-35）、分類の基準は異なるものの、CRS の診断に臨床症状、鼻内視鏡又は CT を使用する点に違いはなく、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、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 に対する治療として、海外では INCS と生理食塩水による鼻洗浄が主軸とされ、これらの治療で効果不十分な患者に対して、短期間の全身性ステロイド薬及び外科手術による治療が行われている（Rhinol 2020; 58: 1-464）。本邦においても薬物治療の中心は副腎皮質ステロイドであり、全身性ステロイド薬の他、本邦では未承認であるが INCS も使用されている。薬物治療で効果が不十分な患者や再燃を繰り返す患者に対しては外科手術が行われており（日耳鼻 2015; 118: 728-35）、国内外で CRSwNP/ECRS の治療法は概ね同様である。

また、IgG1 モノクローナル抗体である本薬の薬物動態に明らかな民族差が生じる可能性は低いと考えられたことから、CRSwNP 患者に対する本剤の有効性の検証及び安全性の確認を目的とした検証的試験である 217095 試験及び 218079 試験を国際共同試験として実施して臨床データパッケージを構築し、日本人 CRSwNP 患者の有効性及び安全性を評価することとした。

217095 試験及び 218079 試験の対象患者、主要評価項目、用法・用量及び併用薬については、以下のとおり設定することとした。

- 対象患者について

本剤は、全身性ステロイド薬、外科手術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、217095 試験及び 218079 試験では、全身性ステロイド薬による治療又は外科手術による NP 除去をしても、両側 NP スコアが 5 以上の重度の NP 症状が認められる、2 つ以上の異なる CRS の症状を有する、無作為化前 7 日間に鼻閉症状スコアの平均値が 2 以上である患者を対象とした。

- 主要評価項目について

CRSwNP の治療目標は、NP の大きさの縮小と鼻閉症状等の自覚症状の軽減であることから、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言語式評価スケール（VRS）を用いた症状スコアの 2 つを主要評価項目として設定し、両評価項目においてプラセボ群に対して統計学的に有意な差が認められた場合に試験成功と判定することとした。

- 用法・用量について

CRSwNP 患者を対象に、メポリズマブを投与したときのトラフ時のベースラインに対する血中好酸球数減少率（約 84%）と同程度の血中好酸球数減少率が本剤投与により得られれば臨床的有効性が得られると想定し、軽症から中等症の喘息患者を対象とした 205722 試験の成績を用いた曝露－反応解析を行った結果、6 カ月間隔の投与で当該血中好酸球数減少率が得られる本剤の用量として 100 mg が適切と判断した。

- 併用薬について

前述の CRSwNP に対する標準的な治療を踏まえ、217095 試験及び 218079 試験では、各国・地域の診療方針に応じて、試験期間を通して CRSwNP の標準治療²⁰⁾を継続することとした。日本以外からの試験参加者は INCS による治療を継続することが必須としたが、日本からの試験参加者では INCS の使用は必須としなかった。なお、スクリーニング時に INCS を使用していない日本人患者において、症状管理のために必要と判断された場合には、INCS の使用を許容し、INCS の使用を開始した患者は、試験期間を通じて治療を継続した。

また、本邦では喘息合併患者での CRSwNP の管理に ICS/ETN が用いられているとの報告（Front Immunol 2018; 9: 2192）を踏まえ、喘息及び CRSwNP 治療に ICS/ETN を使用していた患者は試験期間を通じて当該治療を継続することとした。

なお、INCS の併用の規定が国内外で異なるものの、CRSwNP 患者を対象としたメポリズマブの海外第Ⅲ相試験（205678 試験）のプラセボ群（INCS 単独投与）の成績（令和 6 年 7 月 16 日付け「ヌーカラ皮下注 100 mg シリンジ他審査報告書」参照）、公表文献等から、本剤の臨床試験の対象となる既存治療で効果不十分な CRSwNP 患者では、INCS 単独投与による治療効果は限定的であると考えことから、INCS 併用患者と非併用患者を一つの集団として本剤の有効性を評価することは可能と考えた。

機構は、本剤の開発計画に係る申請者の説明を踏まえ、217095 試験及び 218079 試験の成績を中心に、提出された臨床データパッケージにより本剤の CRSwNP 患者に対する有効性及び安全性を評価するこ

²⁰⁾ INCS（日本以外からの試験参加者）、生理食塩水による鼻腔内洗浄、全身性ステロイド薬の短期投与（導入期での使用を除く）又は抗生物質

とは可能と判断した。ただし、本邦において現在承認されている INCS は CRSwNP に係る効能・効果を有さず、実臨床において本剤は単独での使用が想定されることから、INCS の併用有無別の本剤の有効性について 7.R.2.2 項で議論したい。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 喘息に対する有効性について

申請者は、本剤の喘息患者に対する有効性について、以下のように説明している。

● 喘息増悪発現に対する抑制効果について

血中好酸球数に関する基準を満たし、かつ中用量又は高用量の ICS 及びその他の 1 剤以上の長期管理薬を使用してもコントロール不良な喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相 213744 試験（7.1.1.1 項参照）では、主要評価項目である投与 52 週時までの年間喘息増悪発現率について、本剤群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤の優越性が検証された（表 27）。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 27）。また、213744 試験と同じ試験デザインで実施された海外第Ⅲ相試験の 206713 試験（7.1.1.2 項参照）においても、プラセボに対する本剤の優越性が検証された（表 31）。

213744 試験及び 206713 試験における喘息増悪を構成するイベント別の年間発現率（表 46）、喘息増悪の初回発現までの期間（表 47 及び図 1）についても、プラセボ群と比較して本剤群において改善する傾向が認められた。

表 46 イベント別の年間喘息増悪発現率（213744 試験及び 206713 試験、FAS）

		213744 試験		206713 試験		
		本剤群 (252 例)	プラセボ群 (128 例)	本剤群 (250 例)	プラセボ群 (132 例)	
すべての喘息増悪		年間喘息増悪発現率 (回/人・年) [95%CI] ^{a)}	0.56 [0.44, 0.70]	1.08 [0.83, 1.41]	0.46 [0.36, 0.58]	1.11 [0.86, 1.43]
		プラセボ群との比 [95%CI] ^{a)}	0.52 [0.36, 0.73]	0.42 [0.30, 0.59]	0.42 [0.30, 0.59]	0.42 [0.30, 0.59]
イベント別	全身性ステロイドの使用	年間喘息増悪発現率 (回/人・年) [95%CI] ^{a)}	0.55 [0.44, 0.69]	1.07 [0.82, 1.39]	0.46 [0.36, 0.58]	1.11 [0.86, 1.43]
		プラセボ群との比 [95%CI] ^{a)}	0.52 [0.37, 0.74]	0.42 [0.30, 0.59]	0.42 [0.30, 0.59]	0.42 [0.30, 0.59]
	入院又は救急外来の受診を要する	年間喘息増悪発現率 (回/人・年) [95%CI] ^{a)}	0.05 [0.02, 0.09]	0.11 [0.05, 0.22]	0.01 [0.00, 0.03]	0.06 [0.02, 0.14]
		プラセボ群との比 [95%CI] ^{a)}	0.42 [0.16, 1.13]	0.12 [0.03, 0.50]	0.12 [0.03, 0.50]	0.06 [0.02, 0.14]
入院を要する	年間喘息増悪発現率 (回/人・年) [95%CI]	0.02 [0.01, 0.05] ^{a)}	0.03 [0.01, 0.10] ^{a)}	0.01 ^{b)}	0.04 ^{b)}	
	プラセボ群との比 [95%CI]	0.55 [0.14, 2.09] ^{a)}	- ^{b)}	- ^{b)}	- ^{b)}	

COVID-19 のパンデミックに関する理由による治験薬の投与中止が生じた後のデータは解析に用いないこととされた

- a) 投与群、ベースラインの ICS 用量（中用量／高用量）、治験参加前 12 カ月間の喘息増悪歴（2 回／3 回／4 回以上）、地域及びベースラインの気管支拡張薬投与前の FEV₁ の予測値に対する割合を共変量、総観察期間（年）の対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデル
b) イベント数が本剤群 2 回、プラセボ群 5 回と少ないため、a) のモデルでは妥当な推定値が得られなかったことから、記述統計量を示す

表 47 喘息増悪の初回発現までの期間（213744 試験及び 206713 試験、FAS）

	213744 試験		206713 試験	
	本剤群 (252 例)	プラセボ群 (128 例)	本剤群 (250 例)	プラセボ群 (132 例)
喘息増悪を認めた患者数 (%)	81 (32.1)	64 (50.0)	79 (31.6)	61 (46.2)
ハザード比 [95%CI] ^{a)}	0.53 [0.38, 0.74]		0.56 [0.40, 0.79]	

COVID-19 のパンデミックに関する理由による治験薬の投与中止が生じた時点で打ち切りとした

- a) 投与群、ベースラインの ICS 用量（中用量／高用量）、治験参加前 12 カ月間の喘息増悪歴（2 回／3 回／4 回以上）、地域及びベースラインの気管支拡張薬投与前の FEV₁ の予測値に対する割合を共変量とした COX 比例ハザードモデル

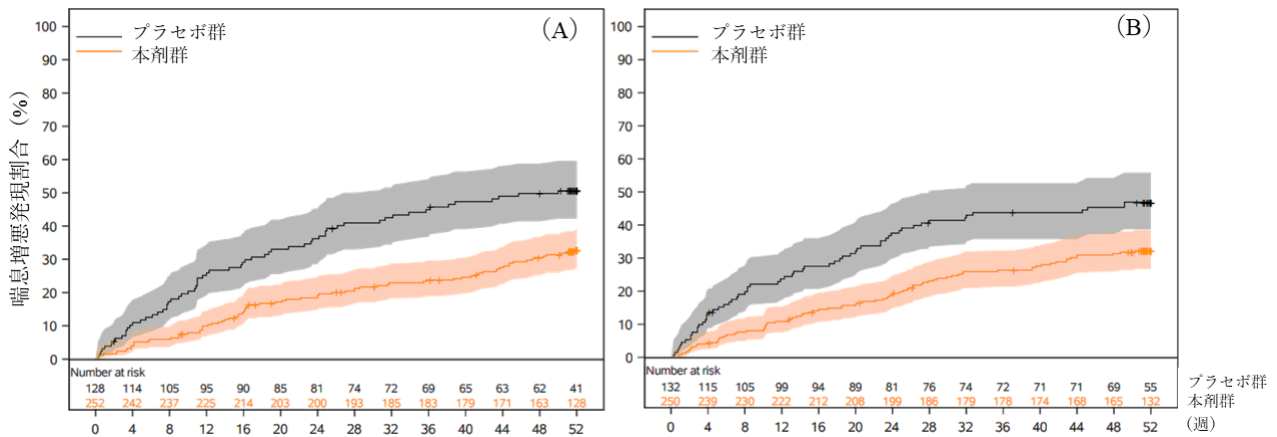


図1 初回の喘息増悪をイベントとした Kaplan-Meier プロット ((A) 213744 試験、 (B) 206713 試験、FAS)
(網掛け部 : 95%CI)

患者背景別の投与 52 週時までの年間喘息増悪発現率は表 48 のとおりであり、年齢（青少年部分集団（12 歳以上 17 歳以下）／成人部分集団（18 歳以上））を含め、ほぼすべての部分集団において、本剤群はプラセボ群を上回る傾向が認められた。213744 試験の一部の体重区分（77.0 kg 以上 91.0 kg 未満）において、本剤群とプラセボ群で年間増悪発現率が同程度であったものの、より体重の重い患者集団（91.0 kg 以上）では本剤群はプラセボ群を上回る改善傾向が認められ、206713 試験では体重区分によらず、本剤群でプラセボ群を上回る傾向が認められていることから、当該結果は偶発的な結果であると考ええる。

表 48 患者背景別の投与 52 週時までの年間喘息増悪発現率 (213744 試験及び 206713 試験、FAS)

		213744 試験		206713 試験	
		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
全体集団 ^{a)}		0.56 [0.44, 0.70] (252)	1.08 [0.83, 1.41] (128)	0.46 [0.36, 0.58] (250)	1.11 [0.86, 1.43] (132)
性別 ^{b)}	男性	0.41 [0.27, 0.61] (92)	0.99 [0.64, 1.54] (47)	0.48 [0.34, 0.69] (106)	1.06 [0.70, 1.59] (53)
	女性	0.64 [0.49, 0.84] (160)	1.12 [0.81, 1.55] (81)	0.44 [0.33, 0.61] (143)	1.14 [0.82, 1.59] (79)
年齢 ^{b)}	12 歳以上 17 歳以下	0.54 [0.18, 1.65] (12)	1.04 [0.35, 3.06] (10)	0.56 [0.05, 5.81] (3)	0.67 [0.12, 3.76] (5)
	18 歳以上	0.56 [0.44, 0.70] (240)	1.08 [0.82, 1.43] (118)	0.46 [0.36, 0.58] (246)	1.12 [0.87, 1.46] (127)
体重 ^{b)} (kg)	65.0 未満	0.54 [0.34, 0.84] (62)	0.92 [0.53, 1.59] (29)	0.37 [0.23, 0.62] (59)	1.71 [1.03, 2.83] (28)
	65.0 以上 77.0 未満	0.44 [0.28, 0.70] (66)	1.28 [0.78, 2.09] (34)	0.37 [0.23, 0.59] (64)	0.86 [0.52, 1.42] (36)
	77.0 以上 91.0 未満	0.73 [0.47, 1.13] (56)	0.74 [0.44, 1.25] (37)	0.33 [0.20, 0.54] (67)	0.91 [0.53, 1.56] (31)
	91.0 以上	0.53 [0.34, 0.82] (68)	1.49 [0.87, 2.56] (28)	0.81 [0.55, 1.21] (59)	1.04 [0.65, 1.66] (37)
ベースラインの ICS 用量 ^{b)}	中用量	0.44 [0.29, 0.66] (94)	1.00 [0.67, 1.51] (60)	0.31 [0.21, 0.46] (117)	0.86 [0.58, 1.27] (61)
	高用量	0.64 [0.49, 0.84] (158)	1.13 [0.78, 1.62] (68)	0.61 [0.46, 0.82] (132)	1.33 [0.95, 1.85] (71)
ベースラインの血中好酸球数 ^{b)} (μL)	150 未満	0.41 [0.21, 0.78] (39)	0.56 [0.23, 1.36] (15)	0.32 [0.18, 0.58] (51)	0.70 [0.32, 1.54] (17)
	150 以上 300 未満	0.49 [0.32, 0.77] (66)	1.21 [0.76, 1.91] (44)	0.64 [0.43, 0.96] (64)	0.91 [0.58, 1.45] (44)
	300 以上	0.62 [0.47, 0.82] (147)	1.12 [0.78, 1.60] (69)	0.43 [0.31, 0.59] (134)	1.33 [0.95, 1.85] (71)
ベースラインの総 IgE ^{b)} (KU/L)	61.6 未満	0.56 [0.36, 0.88] (65)	1.32 [0.74, 2.35] (27)	0.39 [0.24, 0.63] (67)	0.92 [0.53, 1.61] (29)
	61.6 以上 184.4 未満	0.63 [0.41, 0.98] (61)	1.17 [0.71, 1.95] (36)	0.39 [0.24, 0.65] (58)	1.01 [0.60, 1.69] (32)
	184.4 以上 466.1 未満	0.64 [0.42, 1.00] (61)	0.83 [0.44, 1.54] (25)	0.54 [0.36, 0.82] (68)	1.48 [0.92, 2.40] (34)
	466.1 以上	0.40 [0.25, 0.66] (59)	1.00 [0.62, 1.61] (40)	0.54 [0.33, 0.86] (55)	0.97 [0.57, 1.66] (34)
ベースラインの ACQ-5 スコア ^{b)}	1.5 未満	0.36 [0.21, 0.60] (63)	0.80 [0.44, 1.45] (30)	0.45 [0.28, 0.72] (64)	0.96 [0.53, 1.73] (28)
	1.5 以上	0.63 [0.49, 0.81] (184)	1.18 [0.87, 1.61] (95)	0.46 [0.35, 0.60] (178)	1.14 [0.85, 1.52] (101)
ベースラインの気管支拡張薬投与前の FEV ₁ の予測値に対する割合 ^{b)}	60%未満	0.63 [0.45, 0.88] (106)	1.12 [0.76, 1.66] (59)	0.50 [0.35, 0.71] (101)	1.21 [0.83, 1.77] (61)
	60%以上	0.49 [0.36, 0.68] (142)	1.06 [0.72, 1.57] (63)	0.44 [0.32, 0.60] (141)	1.04 [0.73, 1.50] (69)
スクリーニング時の併用薬 ^{b)}	ICS+LABA+LAMA	0.71 [0.50, 1.03] (83)	1.00 [0.63, 1.58] (44)	0.50 [0.32, 0.79] (63)	1.32 [0.79, 2.19] (32)
	ICS+LABA	0.47 [0.35, 0.64] (167)	1.12 [0.81, 1.56] (84)	0.45 [0.35, 0.59] (184)	1.05 [0.78, 1.42] (99)

回/人・年 [95%CI] (例数)

COVID-19 のパンデミックに関する理由による治験薬の投与中止が生じた後のデータは解析に用いないこととされた

- a) 投与群、ベースラインの ICS 用量 (中用量/高用量)、治験参加前 12 カ月間の喘息増悪歴 (2 回/3 回/4 回以上)、地域 (全体集団の解析のみ) 及びベースラインの気管支拡張薬投与前の FEV₁ の予測値に対する割合を共変量、総観察期間 (年) の対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデル
- b) 投与群、ベースラインの ICS 用量 (中用量/高用量)、治験参加前 12 カ月間の喘息増悪歴 (2 回/3 回/4 回以上)、地域、ベースラインの気管支拡張薬投与前の FEV₁ の予測値に対する割合、当該部分集団を定義する因子及び投与群と当該部分集団を定義する因子との交互作用を共変量、総観察期間 (年) の対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデル

● 呼吸機能の改善効果について

213744 試験及び 206713 試験の各投与群における FEV₁ のベースラインからの変化量は表 49 のとおりであり、213744 試験では FEV₁ のベースラインからの変化量について、投与 26 週時及び投与 52 週時のいずれにおいても本剤群がプラセボ群を上回る改善傾向が認められた。一方、206713 試験においては投与期間を通じて本剤群がプラセボ群を上回る傾向は認められず、試験間で異なる傾向が認められた。試験間で異なる傾向が認められた要因として、一部の国から参加した患者集団においてプラセボ群で大きな改善傾向を示したことが考えられたが、当該国からの参加者の割合が 213744 試験よりも 206713 試験でやや多かったことが考えられたが、当該国からの参加者のみでこのような結果が得られた理由を特定することはできなかった。

表 49 FEV₁ (L) の経時推移 (213744 試験及び 206713 試験、FAS)

	213744 試験				206713 試験	
	全体集団		日本人部分集団		全体集団	
	本剤群 (252 例)	プラセボ群 (128 例)	本剤群 (41 例)	プラセボ群 (18 例)	本剤群 (250 例)	プラセボ群 (132 例)
ベースライン時	1.804±0.663 (248)	1.793±0.694 (122)	1.619±0.664 (41)	1.749±0.496 (18)	1.902±0.689 (242)	1.843±0.708 (130)
投与 26 週時	2.013±0.763 (239)	1.949±0.729 (122)	1.842±0.603 (40)	1.970±0.556 (18)	2.058±0.769 (235)	2.033±0.832 (127)
ベースラインから 26 週時の変化量	0.220±0.465 (235)	0.181±0.440 (117)	0.258±0.327 (40)	0.220±0.285 (18)	0.171±0.434 (231)	0.182±0.404 (125)
プラセボ群との差 [95%CI]	0.043 ^{b)} [-0.058, 0.144] ^{b)}	/	0.001 ^{b)} [-0.181, 0.184] ^{b)}	/	-0.006 ^{a)} [-0.098, 0.085] ^{a)}	/
投与 52 週時	2.019±0.778 (230)	1.956±0.759 (116)	1.856±0.665 (38)	1.904±0.594 (18)	2.047±0.765 (228)	1.999±0.824 (116)
ベースラインから 52 週時の変化量	0.229±0.436 (226)	0.186±0.425 (112)	0.284±0.357 (38)	0.154±0.420 (18)	0.152±0.404 (224)	0.165±0.381 (115)
プラセボ群との差 [95%CI]	0.056 ^{b)} [-0.043, 0.154] ^{b)}	/	0.101 ^{b)} [-0.120, 0.323] ^{b)}	/	0.004 ^{a)} [-0.083, 0.091] ^{a)}	/

平均値±標準偏差 (例数)

COVID-19 のパンデミックに関する理由による治験薬の投与中止が生じた後のデータは解析に用いないこととされた

- a) 投与群、ベースラインの ICS 用量 (中用量/高用量)、治験参加前 12 カ月間の喘息増悪歴 (2 回/3 回/4 回以上)、地域、ベースラインの気管支拡張薬投与前の FEV₁ の予測値に対する割合、来院時点、ベースラインの気管支拡張薬投与前の FEV₁ と来院時点の交互作用、投与群と来院時点の交互作用を共変量とし、共分散構造に無構造を仮定した MMRM
- b) 投与群、ベースラインの ICS 用量 (中用量/高用量)、治験参加前 12 カ月間の喘息増悪歴 (2 回/3 回/4 回以上)、地域 (全体集団の解析のみ)、ベースラインの気管支拡張薬投与前の FEV₁、来院時点、ベースラインの気管支拡張薬投与前の FEV₁ と来院時点の交互作用、投与群と来院時点の交互作用を共変量とし、共分散構造に無構造を仮定した MMRM

● 患者報告アウトカムに対する有効性

喘息コントロール及び症状を評価する患者報告アウトカムの結果は表 50 のとおりであり、気道閉塞性疾患を有する患者の健康関連 QOL の指標である SGRQ 総スコアについては、いずれの評価時点においても本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められた一方、喘息コントロールの評価指標である ACQ-5 スコア並びに日中及び夜間の喘息症状の評価指標である ADSD 及び ANSD 週平均スコアについては、本剤群とプラセボ群で明確な差は認められなかった。

当該要因について、コントロール不良な喘息患者を対象とした他の生物製剤の臨床試験 (Lancet 2016; 388: 2115-27、Lancet 2016; 388: 2128-41) とは異なり、本剤の臨床試験では、喘息コントロール指標である ACQ-5 スコアに関する選択基準を設定していないことにより、喘息が部分的にコントロールされている改善の余地の少ない患者が含まれていた可能性が考えられた。213744 試験及び 206713 試験の併合解析を用いたベースラインの ACQ-5 スコア別の各評価項目の成績は図 2 のとおりであり²¹⁾、ベースライン時に喘息コントロールが不良 (ACQ-5 スコアが 1.5 以上) の患者では本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められたことから、本剤の投与対象となりうる喘息コントロールが不良な喘息患者の QOL 等の各評価指標の改善効果は期待できると考える。

²¹⁾ 日本人部分集団においても同様の傾向が認められた。

表 50 患者報告アウトカムの成績 (213744 試験及び 206713 試験、FAS 又は FAS-ADSD/ANSD^{a)})

		213744 試験				206713 試験	
		全体集団		日本人部分集団		全体集団	
		本剤群 (252 例)	プラセボ群 (128 例)	本剤群 (41 例)	プラセボ群 (18 例)	本剤群 (250 例)	プラセボ群 (132 例)
SGRQ 総スコア	ベースライン値	44.7±18.7 (247)	44.0±18.7 (125)	44.7±17.1 (41)	39.8±18.7 (18)	44.7±20.6 (243)	43.6±21.0 (129)
	ベースラインから 26 週時の変化量 ^{b)}	-12.6±1.1 (235)	-11.2±1.5 (124)	-17.6±2.6 (41)	-11.1±4.0 (18)	-11.3±1.1 (228)	-8.4±1.5 (123)
	ベースラインから 52 週時の変化量 ^{b)}	-14.8±1.0 (224)	-12.5±1.5 (116)	-18.8±2.5 (39)	-10.5±3.7 (18)	-13.0±1.1 (224)	-9.7±1.5 (115)
ACQ-5 スコア	ベースライン値	2.2±1.1 (247)	2.1±1.0 (125)	2.1±1.0 (41)	1.8±1.1 (18)	2.2±1.1 (243)	2.3±1.1 (129)
	ベースラインから 26 週時の変化量 ^{b)}	-0.8±0.1 (235)	-0.6±0.1 (124)	-0.9±0.1 (41)	-0.6±0.2 (18)	-0.8±0.1 (230)	-0.6±0.1 (123)
	ベースラインから 52 週時の変化量 ^{b)}	-0.8±0.1 (224)	-0.7±0.1 (116)	-0.9±0.1 (39)	-0.6±0.2 (18)	-0.8±0.1 (224)	-0.8±0.1 (114)
ADSD 週平均スコア	ベースライン値	2.4±1.9 (250)	2.2±1.9 (127)	1.7±1.6 (40)	1.3±1.4 (18)	2.7±1.9 (212)	2.7±1.9 (112)
	ベースラインから 26 週時の変化量 ^{b)}	-1.1±0.1 (188)	-0.8±0.1 (103)	-1.2±0.1 (29)	-0.9±0.2 (17)	-1.3±0.1 (155)	-1.2±0.1 (88)
	ベースラインから 52 週時の変化量 ^{b)}	-1.1±0.1 (165)	-0.9±0.1 (82)	-1.2±0.1 (35)	-0.9±0.16 (15)	-1.3±0.1 (131)	-1.3±0.1 (69)
ANSD 週平均スコア	ベースライン値	2.5±1.9 (238)	2.4±1.9 (120)	1.9±1.7 (41)	1.4±1.2 (18)	3.0±1.9 (193)	2.7±1.9 (102)
	ベースラインから 26 週時の変化量 ^{b)}	-1.2±0.1 (159)	-0.8±0.1 (86)	-1.3±0.1 (27)	-0.9±0.2 (15)	-1.3±0.1 (137)	-1.3±0.1 (64)
	ベースラインから 52 週時の変化量 ^{b)}	-1.2±0.1 (131)	-1.0±0.1 (68)	-1.2±0.1 (33)	-0.8±0.2 (14)	-1.4±0.1 (95)	-1.3±0.2 (51)

ベースライン値：平均値±標準偏差 (例数)

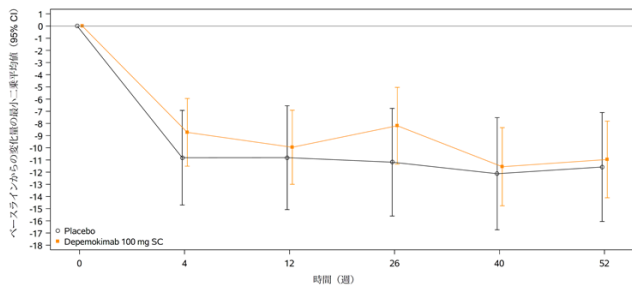
ベースラインからの変化量：(上段) 最小二乗平均値±標準誤差 (例数)、(下段) プラセボとの群間差 [95%CI]

COVID-19 のパンデミックに関する理由による治験薬の投与中止が生じた後のデータは解析に用いないこととされた

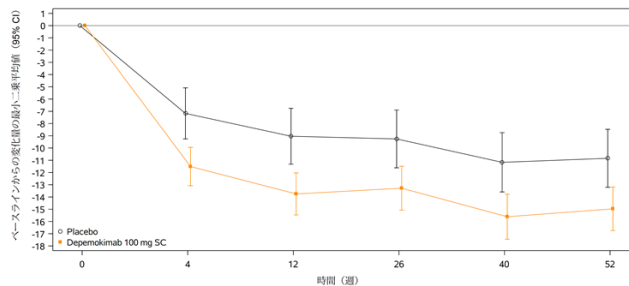
a) ADSD 及び ANSD 週平均スコアの解析対象集団 (FAS-ADSD/ANSD) は FAS に含まれた参加者のうち少なくとも 1 回 ADSD/ANSD 週平均スコアが評価された集団とされた

b) 投与群、ベースラインの ICS 用量 (中用量/高用量)、治験参加前 12 カ月間の喘息増悪歴 (2 回/3 回/4 回以上)、地域 (全体集団の解析のみ)、当該評価項目のベースライン値、ベースラインの気管支拡張薬投与前の FEV₁ の予測値に対する割合、来院時点、当該評価項目のベースライン値と来院時点の交互作用、投与群と来院時点の交互作用を共変量とし、共分散構造に無構造を仮定した MMRM

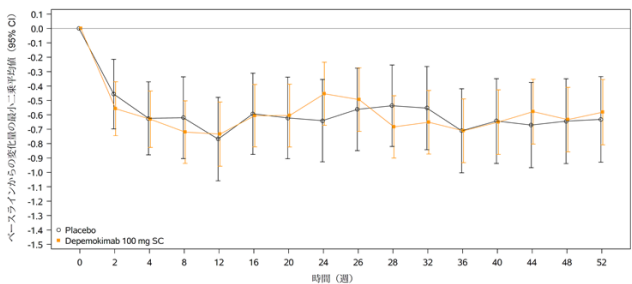
<SGRO総スコアのベースラインからの変化量>
【ベースラインACQ5スコア<1.5】



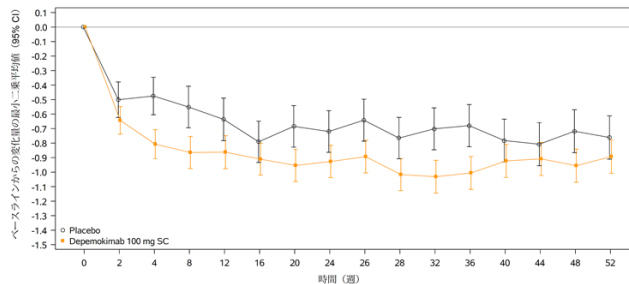
【ベースラインACQ5スコア ≥ 1.5 】



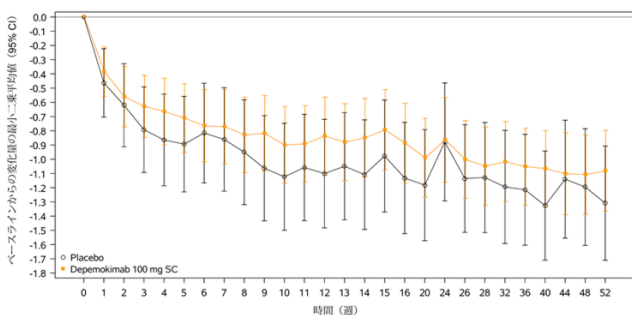
<ACQ-5スコアのベースラインからの変化量>
【ベースラインACQ5スコア<1.5】



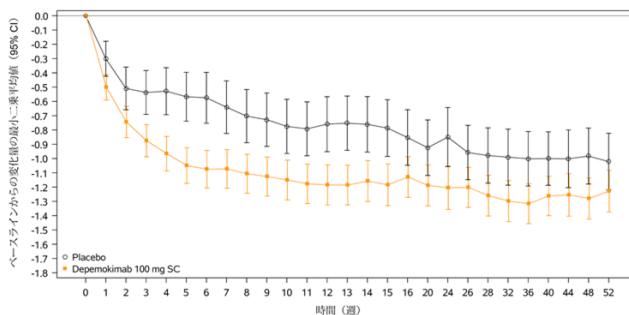
【ベースラインACQ5スコア ≥ 1.5 】



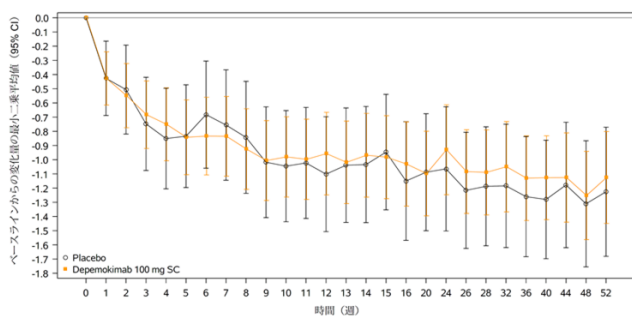
<ADSD (日中の喘息症状日誌) 週平均スコアのベースラインからの変化量>
【ベースラインACQ5スコア<1.5】



【ベースラインACQ5スコア ≥ 1.5 】



<ANSD (夜間の喘息症状日誌) 週平均スコアのベースラインからの変化量>
【ベースラインACQ5スコア<1.5】



【ベースラインACQ5スコア ≥ 1.5 】

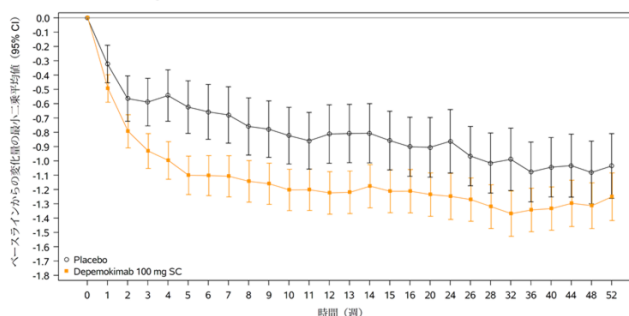


図2 ベースラインのACQ-5スコア別の患者報告アウトカムの推移
(213744試験及び206713試験併合解析、FAS又はFAS-ADSD/ANSD)

● 青少年部分集団における有効性について

213744試験及び206713試験の併合解析の青少年部分集団における各有効性評価項目²²⁾の成績は表51のとおりであり、投与52週時までの年間喘息増悪発現率、FEV₁のベースラインからの変化量及びACQ-5スコアのベースラインからの変化量において、本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められた。一方で、投与52週時におけるADSD及びANSD週平均スコアのベースラインからの変化量では本剤群

22) 青少年部分集団の評価指標としての妥当性が確認されていないSGRQ総スコアを除く

よりもプラセボ群でより高い改善傾向が認められたが、これは青少年の症例数が少なかったことによる偶発性が一因と考える。

表 51 青少年部分集団における各有効性評価項目の成績 (併合解析、FAS 又は FAS-ADSD/ANSD^{a)})

	本剤群	プラセボ群	プラセボとの群間差 [95%CI]
投与 52 週時までの年間喘息増悪発現率 (回/人・年) ^{b)}	0.55 [0.20, 1.49] (15)	0.96 [0.39, 2.37] (15)	0.57 [0.15, 2.13]
投与 52 週時における FEV ₁ のベースラインからの変化量 (L) ^{c)}	0.451±0.116 (13)	0.240±0.121 (12)	0.210 [-0.110, 0.530]
投与 52 週時における ACQ-5 スコアのベースラインからの変化量 ^{d)}	-0.86±0.27 (14)	-0.62±0.27 (14)	-0.23 [-0.98, 0.51]
投与 52 週時における ADSD 週平均スコアのベースラインからの変化量 ^{e)}	-0.02±0.39 (6)	-0.62±0.435 (6)	0.59 [-0.55, 1.74]
投与 52 週時における ANSD 週平均スコアのベースラインからの変化量 ^{e)}	-0.22±0.37 (8)	-0.72±0.475 (5)	0.51 [-0.66, 1.68]

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)

COVID-19 のパンデミックに関する理由による治験薬の投与中止が生じた後のデータは解析に用いないこととされた

a) ADSD 及び ANSD 週平均スコアの解析対象集団 (FAS-ADSD/ANSD) は FAS に含まれた参加者のうち少なくとも 1 回 ADSD/ANSD 週平均スコアが評価された集団とされた

b) 投与群、ベースラインの ICS 用量 (中用量/高用量)、治験参加前 12 カ月間の増悪歴 (2 回/3 回/4 回以上)、地域及びベースラインの気管支拡張薬投与前の FEV₁ の予測値に対する割合、試験 (213744 試験/206713 試験)、年齢 (12 歳以上 17 歳以下/18 歳以上)、投与群と年齢 (12 歳以上 17 歳以下/18 歳以上) の交互作用を共変量、総観察期間 (年) の対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデル

c) 投与群、ベースラインの ICS 用量 (中用量/高用量)、治験参加前 12 カ月間の喘息増悪歴 (2 回/3 回/4 回以上)、地域、当該評価項目のベースライン値、来院時点、当該評価項目のベースライン値と来院時点の交互作用、投与群と来院時点の交互作用、試験 (213744 試験/206713 試験)、年齢 (12 歳以上 17 歳以下/18 歳以上)、年齢 (12 歳以上 17 歳以下/18 歳以上) と投与群の交互作用、年齢 (12 歳以上 17 歳以下/18 歳以上) と投与群と来院時点の交互作用を共変量とし、共分散構造に無構造を仮定した MMRM

d) 投与群、ベースラインの ICS 用量 (中用量/高用量)、治験参加前 12 カ月間の喘息増悪歴 (2 回/3 回/4 回以上)、地域、当該評価項目のベースライン値、ベースラインの気管支拡張薬投与前の FEV₁ の予測値に対する割合、来院時点、当該評価項目のベースライン値と来院時点の交互作用、投与群と来院時点の交互作用、試験 (213744 試験/206713 試験)、年齢 (12 歳以上 17 歳以下/18 歳以上)、年齢 (12 歳以上 17 歳以下/18 歳以上) と投与群の交互作用、年齢 (12 歳以上 17 歳以下/18 歳以上) と投与群と来院時点の交互作用を共変量とし、共分散構造に無構造を仮定した MMRM

e) 投与群、ベースラインの ICS 用量 (中用量/高用量)、治験参加前 12 カ月間の喘息増悪歴 (2 回/3 回/4 回以上)、地域、当該評価項目のベースライン値、ベースラインの気管支拡張薬投与前の FEV₁ の予測値に対する割合、来院時点、当該評価項目のベースライン値と来院時点の交互作用、投与群と来院時点の交互作用、試験 (213744 試験/206713 試験)、年齢 (12 歳以上 17 歳以下/18 歳以上)、年齢 (12 歳以上 17 歳以下/18 歳以上) と投与群の交互作用、年齢 (12 歳以上 17 歳以下/18 歳以上) と投与群と来院時点の交互作用を共変量とし、共分散構造に Autoregressive(1)を仮定した MMRM

機構は、以下のように考える。

213744 試験及び 206713 試験において、主要評価項目である投与 52 週時までの年間喘息増悪発現率について、プラセボに対する本剤の優越性が検証された。加えて、その患者背景別の成績、並びに喘息コントロール及び症状を評価する患者報告アウトカムに関する成績においても、概ね本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められていることを踏まえ、臨床試験の対象とされた、一定の血中好酸球数増加を有し、かつ中用量又は高用量の ICS 及びその他の 1 剤以上の長期管理薬を使用してもコントロール不良な 12 歳以上の小児及び成人喘息患者に対する本剤の有効性は示されたと判断した。また、213744 試験の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ており、日本人喘息患者に対する本剤の有効性は期待できると判断した。一方、呼吸機能の改善効果に関して、213744 試験では本剤群における FEV₁ のベースラインからの変化量はプラセボ群を上回る傾向が認められたが、206713 試験では本剤群とプラセボ群で同程度の成績が得られており、一貫した結果が得られていないことを踏まえると、呼吸機能に対する本剤の効果は明らかではない。したがって、呼吸機能に係る試験成績を含めた本剤の臨床試験成績を適切に医療現場に情報提供することが重要であり、当該情報を踏まえて、本剤の特徴、本剤投与により期待されるベネフィット等を理解した医師により本剤の投与が行われる必要があると判断した。

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.2.2 CRSwNP に対する有効性について

申請者は、本剤の CRSwNP 患者に対する有効性について、以下のように説明している。

国際共同第Ⅲ相試験（217095 試験及び 218079 試験）では、主要評価項目とされた投与 52 週時の NP スコアのベースラインからの変化量及び投与 49 週から 52 週時までの鼻閉症状スコアの平均値のベースラインからの変化量の両主要評価項目について、本剤群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤の優越性が検証された（表 41 及び表 43）。

217095 試験及び 218079 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 52 及び表 53、文献報告（World Allergy Organ J 2023; 16: 100776、Laryngoscope 2022; 132: 265-71、Clin Otolaryngol 2009; 34: 447-54）等を基に閾値を設定したレスポナー解析の結果は表 54 のとおりであり、全体集団では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。

日本人部分集団について、218079 試験では主要評価項目において全体集団と同様の傾向が認められ、主な有効性評価項目（表 53）及びレスポナー解析（表 54）においても全体集団と日本人部分集団で同様の傾向が認められた。一方、217095 試験では、主な有効性評価項目（表 53）においては NP スコアを除く有効性評価項目、レスポナー解析（表 54）においては鼻閉症状スコア、Lund Mackay CT スコア及び SNOT-22 で本剤群とプラセボ群で同程度又はプラセボ群で本剤群を上回る改善傾向が認められ、全体集団と日本人部分集団で異なる傾向が認められた。

上記の結果は、217095 試験のプラセボ群の改善幅が大きくなったことが要因と考えられ、これには、日本人症例数が限られていたことに加え、中間事象の発現に群間で偏りが認められたことが影響した可能性が考えられた。中間事象について、治療方針ストラテジーに従って解析に実測値が用いられた中間事象（短期間の全身性ステロイド薬の使用）はプラセボ群で多く（プラセボ群：60%（9/15 例）、本剤群：28%（5/18 例））、一方で、複合ストラテジーに従って最悪値が割り当てられた中間事象（INCS の使用開始）はプラセボ群で少なかった（プラセボ群：0%、本剤群：17%（3/18 例））。

表 52 217095 試験の主な有効性評価項目の成績 (FAS)

			全体集団		日本人部分集団	
			本剤群 (143 例)	プラセボ群 (128 例)	本剤群 (18 例)	プラセボ群 (15 例)
NP スコア	ベースライン値		5.9±1.3 (143)	6.0±1.4 (128)	6.2±1.3 (18)	6.1±1.1 (15)
	ベースラインからの変化量	投与 26 週時	-0.7±1.6 (132)	0.1±1.6 (125)	-0.6±1.7 (17)	-0.1±1.0 (15)
		投与 52 週時	-0.5±2.0 (128)	0.2±1.6 (120)	-0.5±1.9 (17)	0.1±1.2 (15)
鼻閉症状スコア	ベースライン値		2.6±0.5 (143)	2.5±0.5 (128)	2.6±0.5 (18)	2.6±0.4 (15)
	ベースラインからの変化量	投与 21~24 週時	-0.7±0.9 (133)	-0.6±0.9 (124)	-0.9±1.1 (17)	-0.6±0.8 (15)
		投与 49~52 週時	-0.8±1.0 (125)	-0.5±1.0 (116)	-0.7±1.0 (17)	-0.9±1.1 (15)
鼻汁症状スコア	ベースライン値		2.2±0.7 (143)	2.2±0.7 (128)	2.3±0.8 (18)	2.2±0.8 (15)
	ベースラインからの変化量	投与 21~24 週時	-0.7±0.9 (133)	-0.6±0.8 (124)	-0.7±1.1 (17)	-0.6±0.8 (15)
		投与 49~52 週時	-0.7±1.0 (125)	-0.5±1.1 (116)	-0.8±1.2 (17)	-0.7±1.1 (15)
嗅覚消失 症状スコア	ベースライン値		2.7±0.5 (143)	2.7±0.6 (128)	2.6±0.8 (18)	2.8±0.6 (15)
	ベースラインからの変化量	投与 21~24 週時	-0.5±0.8 (133)	-0.3±0.7 (124)	-0.5±0.7 (17)	-0.4±0.9 (15)
		投与 49~52 週時	-0.5±0.9 (125)	-0.3±0.7 (116)	-0.4±0.7 (17)	-0.4±0.9 (15)
Lund Mackay CT スコア	ベースライン値		18.4±4.2 (139)	19.0±4.0 (127)	18.7±3.6 (17)	20.1±4.6 (14)
	ベースラインからの変化量	投与 52 週時	-2.7±5.5 (127)	-0.9±4.9 (119)	-2.5±4.7 (17)	-3.1±3.5 (14)
SNOT-22 総スコア	ベースライン値		58.2±22.6 (140)	56.6±21.7 (125)	58.7±30.5 (18)	54.6±25.3 (14)
	ベースラインからの変化量	投与 26 週時	-18.0±29.6 (130)	-11.6±31.1 (120)	-15.6±42.2 (17)	-18.5±23.1 (14)
		投与 52 週時	-13.8±37.6 (125)	-5.6±39.5 (116)	-5.2±48.1 (17)	-16.5±33.8 (14)

平均値±標準偏差 (例数)

表 53 218079 試験の主な有効性評価項目の成績 (FAS)

			全体集団		日本人部分集団	
			本剤群 (129 例)	プラセボ群 (128 例)	本剤群 (10 例)	プラセボ群 (11 例)
NP スコア	ベースライン値		5.9±1.2 (129)	5.8±1.4 (128)	6.1±1.5 (10)	6.4±0.9 (11)
	ベースラインからの変化量	投与 26 週時	-0.5±1.6 (125)	-0.1±1.2 (120)	-0.8±1.2 (10)	0.4±0.8 (11)
		投与 52 週時	-0.5±1.7 (120)	0.1±1.5 (115)	-0.7±1.6 (10)	-0.1±1.5 (11)
鼻閉症状スコア	ベースライン値		2.6±0.4 (129)	2.6±0.4 (128)	2.5±0.4 (10)	2.7±0.3 (11)
	ベースラインからの変化量	投与 21~24 週時	-0.8±0.8 (127)	-0.5±0.8 (118)	-1.0±0.8 (10)	-0.2±0.7 (11)
		投与 49~52 週時	-0.8±0.9 (119)	-0.5±0.9 (111)	-0.9±1.1 (10)	-0.3±0.7 (11)
鼻汁症状スコア	ベースライン値		2.3±0.7 (129)	2.3±0.6 (128)	1.9±0.6 (10)	2.4±0.6 (11)
	ベースラインからの変化量	投与 21~24 週時	-0.7±0.9 (127)	-0.6±0.8 (118)	-0.9±0.6 (10)	-0.3±1.0 (11)
		投与 49~52 週時	-0.8±1.0 (119)	-0.5±0.9 (111)	-0.8±0.8 (10)	-0.5±1.1 (11)
嗅覚消失 症状スコア	ベースライン値		2.9±0.4 (129)	2.8±0.4 (128)	3.0±0.04 (10)	2.9±0.2 (11)
	ベースラインからの変化量	投与 21~24 週時	-0.5±0.7 (127)	-0.3±0.6 (118)	-0.5±0.7 (10)	-0.1±0.3 (11)
		投与 49~52 週時	-0.6±0.8 (119)	-0.3±0.7 (111)	-0.6±0.9 (10)	-0.2±0.4 (11)
Lund Mackay CT スコア	ベースライン値		19.6±3.8 (129)	18.2±4.5 (128)	19.6±3.9 (10)	18.5±4.5 (11)
	ベースラインからの変化量	投与 52 週時	-3.6±5.1 (121)	-0.2±4.2 (111)	-5.5±4.3 (10)	0.9±4.4 (11)
SNOT-22 総スコア	ベースライン値		60.1±21.5 (126)	60.1±18.3 (126)	42.5±13.9 (10)	50.4±17.5 (11)
	ベースラインからの変化量	投与 26 週時	-19.6±27.5 (121)	-12.3±27.1 (116)	-19.4±14.1 (10)	4.4±43.3 (11)
		投与 52 週時	-15.4±32.4 (119)	-6.0±34.4 (113)	-9.8±26.8 (10)	5.0±42.8 (11)

平均値±標準偏差 (例数)

表 54 レスポンダー^{a)}解析 (FAS、NRI)

		217095 試験				218079 試験			
		全体集団		日本人部分集団		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	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
NP スコア (1≧)	投与 26 週時	42.7 (61/143)	28.1 (36/128)	38.9 (7/18)	33.3 (5/15)	41.9 (54/129)	29.7 (38/128)	50.0 (5/10)	9.1 (1/11)
	投与 52 週時	44.1 (63/143)	24.2 (31/128)	55.6 (10/18)	33.3 (5/15)	41.1 (53/129)	24.2 (31/128)	40.0 (4/10)	27.3 (3/11)
鼻閉症状スコア (1≧)	投与 21~24 週時	37.8 (54/143)	29.7 (38/128)	44.4 (8/18)	33.3 (5/15)	46.5 (60/129)	30.5 (39/128)	60.0 (6/10)	18.2 (2/11)
	投与 49~52 週時	35.7 (51/143)	29.7 (38/128)	44.4 (8/18)	66.7 (10/15)	45.7 (59/129)	28.9 (37/128)	50.0 (5/10)	36.4 (4/11)
鼻汁症状スコア (1≧)	投与 21~24 週時	31.5 (45/143)	29.7 (38/128)	33.3 (6/18)	20.0 (3/15)	47.3 (61/129)	29.7 (38/128)	50.0 (5/10)	27.3 (3/11)
	投与 49~52 週時	34.3 (49/143)	28.9 (37/128)	50.0 (9/18)	40.0 (6/15)	43.4 (56/129)	27.3 (35/128)	30.0 (3/10)	27.3 (3/11)
嗅覚消失症状スコア (0.9≧)	投与 21~24 週時	24.5 (35/143)	14.1 (18/128)	27.8 (5/18)	13.3 (2/15)	33.3 (43/129)	16.4 (21/128)	30.0 (3/10)	9.1 (1/11)
	投与 49~52 週時	27.3 (39/143)	14.1 (18/128)	27.8 (5/18)	20.0 (3/15)	30.2 (39/129)	16.4 (21/128)	40.0 (4/10)	18.2 (2/11)
Lund Mackay CT スコア (5≧)	投与 52 週時	30.8 (44/143)	17.2 (22/128)	22.2 (4/18)	40.0 (6/15)	34.9 (45/129)	10.9 (14/128)	70.0 (7/10)	9.1 (1/11)
SNOT-22 総スコア (≧8.9)	投与 26 週時	60.0 (84/140)	55.2 (69/125)	50.0 (9/18)	64.3 (9/14)	69.8 (88/126)	54.0 (68/126)	80.0 (8/10)	45.5 (5/11)
	投与 52 週時	57.9 (81/140)	54.4 (68/125)	55.6 (10/18)	78.6 (11/14)	67.5 (85/126)	46.0 (58/129)	80.0 (8/10)	45.5 (5/11)

% (例数)

a) 鼻腔手術又は CRSwNP の治療薬の投与を受けておらず、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患者

217095 試験及び 218079 試験の併合解析において、投与 52 週時までに CRSwNP に対する初回鼻手術（実際の手術又は待機リストへの登録）又は CRSwNP の経過に影響を及ぼす可能性のある薬剤²³⁾の投与を受けた患者の割合及び当該イベント発現までの期間は表 55 及び図 3 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群でイベント発現割合は低く、イベント発現までの期間は長期化する傾向が認められた。

表 55 投与 52 週時までに CRSwNP に対する初回鼻手術（実際の手術又は待機リストへの登録）又は CRSwNP の経過に影響を及ぼす可能性のある薬剤の投与を受けた患者の割合（併合解析（217095 試験及び 218079 試験）、FAS）

	全体集団		日本人部分集団	
	本剤群 (272 例)	プラセボ群 (256 例)	本剤群 (28 例)	プラセボ群 (26 例)
イベントを認めた患者数 (%)	44 (16.2)	56 (21.9)	5 (17.9)	5 (19.2)
NP 手術	2 (0.7)	3 (1.2)	0	0
NP 手術待機リストへの登録	34 (12.5)	47 (18.4)	3 (10.7)	2 (7.7)
CRSwNP の経過に影響を及ぼす可能性のある薬剤の開始	8 (2.9)	8 (3.1)	2 (7.1)	3 (11.5)
ハザード比 [95%CI] ^{a)}	0.735 [0.495, 1.092]		0.711 [0.190, 2.659]	

例数 (%)

a) 投与群、ベースラインの NP スコア、ベースラインの鼻閉症状スコア、ベースラインの血中好酸球数の対数值、国・地域、試験及び NP の手術歴を共変量とした COX 比例ハザードモデル

²³⁾ 2 型炎症を標的とする生物製剤、全身ステロイド薬の長期使用、日本人参加者における INCS を含む

表 56 患者背景別の主要評価項目の成績 (217095 試験、FAS)

		NP スコアのベースラインからの変化量 (投与 52 週時)		鼻閉症状スコアの平均値のベースラインから の変化量 (投与 49~52 週時)	
		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
性別	男性	-0.5±0.18 (86)	0.3±0.18 (85)	-0.67±0.10 (84)	-0.44±0.10 (83)
	女性	-0.6±0.25 (42)	-0.1±0.28 (35)	-0.95±0.14 (41)	-0.74±0.15 (33)
年齢	18 歳以上 40 歳未満	-0.1±0.40 (16)	0.2±0.40 (17)	-0.66±0.22 (16)	-0.21±0.22 (15)
	40 歳以上 65 歳未満	-0.5±0.18 (85)	0.1±0.19 (79)	-0.72±0.10 (85)	-0.67±0.10 (77)
	65 歳以上	-0.9±0.32 (27)	0.4±0.33 (24)	-0.97±0.18 (24)	-0.33±0.18 (24)
体重	60 kg 未満	-0.5±0.49 (12)	0.1±0.51 (11)	-0.89±0.27 (11)	-0.68±0.28 (11)
	60 kg 以上 90 kg 未満	-0.7±0.18 (82)	0.2±0.18 (81)	-0.81±0.10 (81)	-0.59±0.10 (79)
	90 kg 以上	-0.1±0.28 (34)	0.2±0.32 (28)	-0.59±0.15 (33)	-0.30±0.17 (26)
ベースライン時の 血中好酸球数	300/μL 未満	-0.3±0.22 (53)	0.4±0.26 (41)	-0.64±0.12 (51)	-0.49±0.14 (37)
	300/μL 以上	-0.7±0.19 (75)	0.1±0.18 (79)	-0.84±0.11 (74)	-0.57±0.10 (79)
喘息合併の有無	あり	-0.7±0.19 (71)	0.3±0.19 (77)	-0.80±0.11 (70)	-0.54±0.11 (75)
	なし	-0.4±0.22 (57)	-0.1±0.25 (43)	-0.71±0.12 (55)	-0.52±0.14 (41)
アスピリン喘息合 併の有無	あり	-0.1±0.34 (25)	0.4±0.40 (17)	-0.65±0.19 (26)	-0.17±0.22 (17)
	なし	-0.7±0.16 (112)	0.1±0.16 (109)	-0.79±0.09 (114)	-0.60±0.09 (110)
手術歴	なし	-0.6±0.24 (48)	0.3±0.25 (46)	-0.75±0.13 (46)	-0.50±0.14 (45)
	1 回	-0.5±0.24 (44)	0.0±0.25 (42)	-0.84±0.13 (45)	-0.45±0.14 (41)
	2 回	-0.2±0.39 (19)	0.3±0.47 (12)	-0.37±0.21 (18)	-0.70±0.26 (12)
	2 回超	-0.7±0.40 (17)	0.2±0.37 (20)	-1.00±0.22 (16)	-0.71±0.21 (18)

最小二乗平均値±標準誤差 (例数)

表 57 患者背景別の主要評価項目の成績 (218079 試験、FAS)

		NP スコアのベースラインからの変化量 (投与 52 週時)		鼻閉症状スコアの平均値のベースラインから の変化量 (投与 49~52 週時)	
		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
性別	男性	-0.4±0.17 (84)	0.3±0.18 (79)	-0.73±0.09 (83)	-0.53±0.10 (77)
	女性	-0.7±0.26 (36)	-0.4±0.26 (36)	-0.86±0.14 (36)	-0.50±0.14 (34)
年齢	18 歳以上 40 歳未満	-0.8±0.32 (24)	0.0±0.33 (22)	-0.79±0.17 (22)	-0.61±0.18 (19)
	40 歳以上 65 歳未満	-0.5±0.18 (78)	0.2±0.19 (71)	-0.75±0.10 (78)	-0.56±0.10 (70)
	65 歳以上	-0.2±0.37 (18)	-0.2±0.34 (22)	-0.83±0.20 (19)	-0.34±0.18 (22)
体重	60 kg 未満	-0.5±0.45 (13)	-0.4±0.40 (15)	-0.81±0.24 (13)	-0.48±0.22 (14)
	60 kg 以上 90 kg 未満	-0.6±0.18 (80)	0.2±0.19 (72)	-0.78±0.09 (82)	-0.44±0.10 (71)
	90 kg 以上	-0.3±0.30 (27)	0.1±0.30 (28)	-0.75±0.16 (24)	-0.76±0.16 (26)
ベースライン時の 血中好酸球数	300/μL 未満	-0.2±0.23 (47)	0.3±0.22 (51)	-0.69±0.12 (47)	-0.49±0.12 (48)
	300/μL 以上	-0.7±0.18 (73)	0.0±0.19 (64)	-0.85±0.10 (72)	-0.53±0.11 (63)
喘息合併の有無	あり	-0.7±0.20 (63)	0.0±0.20 (59)	-0.93±0.11 (62)	-0.43±0.11 (58)
	なし	-0.3±0.21 (57)	0.2±0.21 (56)	-0.60±0.11 (57)	-0.62±0.11 (53)
アスピリン喘息合 併の有無	あり	-0.3±0.35 (22)	0.3±0.38 (19)	-0.75±0.19 (23)	-0.14±0.21 (18)
	なし	-0.5±0.16 (106)	0.1±0.16 (107)	-0.77±0.09 (106)	-0.58±0.09 (108)
手術歴	なし	-0.5±0.24 (42)	0.1±0.23 (46)	-0.66±0.13 (43)	-0.65±0.13 (45)
	1 回	-0.3±0.26 (35)	0.2±0.27 (33)	-0.81±0.14 (34)	-0.39±0.15 (30)
	2 回	-0.7±0.35 (20)	-0.2±0.37 (17)	-0.80±0.19 (20)	-0.53±0.20 (17)
	2 回超	-0.7±0.33 (23)	0.2±0.37 (19)	-0.90±0.18 (22)	-0.42±0.20 (19)

最小二乗平均値±標準誤差 (例数)

217095 試験及び 218079 試験の併合解析における、INCS 併用の有無別の主な有効性評価項目の成績は表 58 のとおりであり、INCS 非併用の部分集団では嗅覚消失症状スコアについては投与期間を通じて本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められ、INCS 併用の部分集団と同様の傾向が認められたが、その他有効性評価項目については本剤群でプラセボ群を上回る改善効果は認められず、INCS 併用の部分集団と異なる傾向が認められた。当該要因は、INCS 非併用の部分集団の症例数が少ないことによるものとする。217095 試験及び 218079 試験において INCS のみが投与されたプラセボ群では鼻閉症状スコアでわずかに改善傾向が認められたものの、客観的な評価項目である NP スコアでは改善が認められなかったこと (表 52 及び表 53)、メボリズムの臨床試験 (205687 試験) でも INCS のみが投与されたプラセボ群で NP スコアの改善は認められていなかったこと (令和 6 年 7 月 16 日付け「ニューカラ皮下注

100 mg シリンジ他審査報告書」参照) から、INCS の併用が 217095 試験及び 218079 試験における本剤の有効性評価に及ぼした影響は限定的であり、本剤群で認められた効果の大部分は本剤によるものと考えることから、本剤の投与対象となる CRSwNP 患者に対して本剤を投与する際に INCS を併用することを必須とする必要はないと考える。

表 58 INCS 併用別の有効性評価項目の成績 (併合解析 (217095 試験及び 218079 試験)、FAS)

		INCS 併用あり		INCS 併用なし		
		本剤群 (265 例)	プラセボ群 (249 例)	本剤群 (7 例)	プラセボ群 (7 例)	
NP スコア	ベースライン値	5.9±1.27 (265)	5.9±1.38 (249)	6.4±1.51 (7)	6.6±1.13 (7)	
	ベースラインからの変化量	投与 26 週時	-0.6±1.63 (250)	0.0±1.44 (238)	0.4±0.98 (7)	0.1±0.69 (7)
		投与 52 週時	-0.6±1.84 (241)	0.2±1.55 (228)	0.9±1.21 (7)	-0.6±1.13 (7)
鼻閉症状スコア	ベースライン値	2.58±0.46 (265)	2.55±0.45 (249)	2.64±0.45 (7)	2.47±0.39 (7)	
	ベースラインからの変化量	投与 21~24 週時	-0.78±0.85 (253)	-0.57±0.81 (235)	-0.44±0.94 (7)	-0.06±0.78 (7)
		投与 49~52 週時	-0.81±0.93 (237)	-0.52±0.94 (220)	-0.03±1.10 (7)	-0.30±0.95 (7)
鼻汁症状スコア	ベースライン値	2.20±0.69 (265)	2.23±0.68 (249)	2.16±0.79 (7)	1.91±0.56 (7)	
	ベースラインからの変化量	投与 21~24 週時	-0.71±0.90 (253)	-0.59±0.80 (235)	-0.26±0.92 (7)	0.04±1.11 (7)
		投与 49~52 週時	-0.74±1.02 (237)	-0.54±1.00 (220)	-0.07±1.40 (7)	-0.08±1.17 (7)
嗅覚消失 症状スコア	ベースライン値	2.77±0.49 (265)	2.76±0.49 (249)	2.96±0.05 (7)	2.69±0.76 (7)	
	ベースラインからの変化量	投与 21~24 週時	-0.50±0.78 (253)	-0.26±0.64 (235)	-0.53±0.94 (7)	0.03±0.04 (7)
		投与 49~52 週時	-0.54±0.85 (237)	-0.28±0.69 (220)	-0.30±0.80 (7)	-0.11±0.38 (7)
Lund Mackay CT スコア	ベースライン値	18.9±4.01 (261)	18.6±4.26 (248)	21.0±2.71 (7)	20.1±4.81 (7)	
	ベースラインからの変化量	投与 52 週時	-3.2±5.31 (241)	-0.5±4.55 (223)	0.4±4.50 (7)	-0.1±5.30 (7)
SNOT-22 総スコア	ベースライン値	59.7±22.0 (259)	58.9±20.0 (244)	37.4±10.4 (7)	38.3±13.7 (7)	
	ベースラインからの変化量	投与 26 週時	-19.6±27.6 (244)	-12.8±28.4 (229)	12.4±45.7 (7)	14.0±42.3 (7)
		投与 52 週時	-15.8±33.9 (237)	-6.3±36.7 (222)	27.3±49.2 (7)	9.4±44.3 (7)

平均値±標準偏差 (例数)

機構は、以下のように考える。

217095 試験及び 218079 試験において、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投与 49 週から 52 週時までの鼻閉症状スコアの平均値のベースラインからの変化量についてプラセボに対する本剤の優越性が検証されたこと (表 41 及び表 43)、その他の有効性評価項目の成績についても本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められたこと (表 52 及び表 53)、レスポonder解析結果において本剤群でプラセボ群と比較してより高いレスポonder割合を示す傾向が認められたこと (表 54) 等を踏まえ、CRSwNP 患者に対する本剤の有効性は示されたと判断した。日本人部分集団について、217095 試験の一部の有効性評価項目において全体集団と異なる傾向が認められたものの、当該結果は日本人症例数の少なさ及び中間事象の発現が偏ったことに起因するとの申請者の説明は理解でき、218079 試験では全体集団と同様に日本人部分集団でもすべての評価項目において本剤群でプラセボ群を上回る傾向が認められていること (表 53 及び表 54) 並びに 217095 試験におけるレスポonder解析では NP スコア、鼻汁症状スコア及び嗅覚消失症状スコアで本剤群がプラセボ群を上回る結果が得られていること (表 54) を踏まえ、日本人 CRSwNP 患者に対する本剤の有効性は期待できると判断した。

INCS 併用の有無別の成績において、INCS 非併用時では INCS 併用時と異なる傾向が認められたが、INCS 非併用例が少なく、限られた INCS 非併用例の成績のみから本剤単独投与時の有効性について結論付けることは困難である。一方、217095 試験及び 218079 試験のプラセボ群の成績も踏まえると、当該試験の対象とされた既存治療で効果不十分な CRSwNP 患者において INCS の有効性は限定的であり、臨床試験で認められた有効性は主に本剤投与によるものと考えられることから、本剤単独投与時においても一定の有効性は期待できるとの申請者の説明は一定程度理解できる。したがって、実臨床において本剤の投与対象となる CRSwNP 患者に対して本剤を投与する際に INCS の併用を必須とする必要はないと

判断した。ただし、本剤単独投与時と INCS 併用時とで本剤による治療効果が同程度であるかは現時点では明確ではないことから、製造販売後においては、本剤単独投与時に INCS 併用時と同程度の有効性が得られることを確認し、得られた本剤単独投与時の情報を適切に医療現場に提供するとともに、当該情報に基づき追加の注意喚起の要否の検討を行う必要があると判断した。

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.3 安全性について

7.R.3.1 安全性の概要

申請者は、喘息患者及び CRSwNP 患者における本剤の安全性について、以下のように説明している。

喘息及び CRSwNP 患者を対象としたプラセボ対照試験の各併合解析における本剤の安全性の概要は表 59、主な有害事象は表 60 及び表 61 のとおりであった。

喘息併合解析及び CRSwNP 併合解析のいずれにおいても、副作用の発現割合がプラセボ群と比較して本剤群でわずかに高かった点及び重篤な有害事象の発現割合がプラセボ群と比較して本剤群で低かった点を除き、本剤群とプラセボ群で有害事象の発現状況に明らかな違いは認められなかった。また、喘息患者と CRSwNP 患者、又は全体集団と日本人部分集団で、本剤の安全性プロファイルに明らかな違いは認められなかった。なお、喘息併合解析及び CRSwNP 併合解析において認められた重篤な有害事象はいずれも本剤との因果関係が否定されている（各事象の詳細は 7.1.1.1 項、7.1.1.2 項、7.2.1.1 項及び 7.2.1.2 項参照）。

喘息患者を対象とした長期継続投与試験（212895 試験）及び既承認の抗 IL-5 抗体／抗 IL-5R 抗体薬を実薬対照とした国際共同第Ⅲ相試験（206785 試験）における有害事象の発現状況は 7.1.1.3 項及び 7.1.1.4 項に記載のとおりであり、前述の喘息併合解析及び CRSwNP 併合解析における発現状況と明らかな違いは認められなかった。

表 59 本剤の安全性の概要（安全性解析対象集団）

	喘息併合解析（213744 試験及び 206713 試験）				CRSwNP 併合解析（217095 試験及び 218079 試験）			
	全体集団		日本人部分集団		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	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
例数	501	261	41	18	272	256	28	26
総曝露期間（人・年）	490.0	256.3	39.7	17.9	262.2	246.8	27.5	26.0
有害事象	362 (72.3) 153.9	198 (75.9) 179.7	36 (87.8) 239.2	17 (94.4) 276.6	203 (74.6) 169.0	203 (79.3) 206.4	16 (57.1) 101.1	19 (73.1) 134.7
重篤な有害事象	33 (6.6) 7.1	35 (13.4) 14.9	5 (12.2) 13.7	4 (22.2) 27.1	9 (3.3) 3.5	16 (6.3) 6.8	0	3 (11.5) 12.1
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0
投与中止又は試験中止に至った有害事象	5 (1.0) 1.0	3 (1.1) 1.2	0	0	0	3 (1.2) 1.2	0	0
副作用	19 (3.8) 4.1	6 (2.3) 2.4	5 (12.2) 13.6	0	17 (6.3) 6.8	9 (3.5) 3.8	2 (7.1) 7.8	0

上段：例数（%）、下段：曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数。なお、曝露期間は、初回のイベント発現までの期間（イベントが認められなかった患者については投与期間）の合計

表 60 主な有害事象（喘息併合解析、安全性解析対象集団）

	全体集団		日本人部分集団	
	本剤群 (501 例)	プラセボ群 (261 例)	本剤群 (41 例)	プラセボ群 (18 例)
COVID-19	88 (17.6)	48 (18.4)	8 (19.5)	4 (22.2)
上咽頭炎	62 (12.4)	52 (19.9)	16 (39.0)	6 (33.3)
上気道感染	46 (9.2)	20 (7.7)	1 (2.4)	0
頭痛	32 (6.4)	20 (7.7)	4 (9.8)	1 (5.6)
アレルギー性鼻炎	29 (5.8)	7 (2.7)	4 (9.8)	1 (5.6)
気管支炎	24 (4.8)	15 (5.7)	1 (2.4)	2 (11.1)
インフルエンザ	24 (4.8)	11 (4.2)	1 (2.4)	1 (5.6)
鼻炎	22 (4.4)	15 (5.7)	0	0
副鼻腔炎	22 (4.4)	12 (4.6)	3 (7.3)	1 (5.6)
関節痛	19 (3.8)	8 (3.1)	2 (4.9)	2 (11.1)
咽頭炎	18 (3.6)	3 (1.1)	1 (2.4)	0
高血圧	15 (3.0)	14 (5.4)	3 (7.3)	1 (5.6)
咳嗽	15 (3.0)	9 (3.4)	1 (2.4)	1 (5.6)
下気道感染	14 (2.8)	10 (3.8)	0	0
背部痛	13 (2.6)	13 (5.0)	0	2 (11.1)
気道感染	13 (2.6)	10 (3.8)	1 (2.4)	0
喘息	12 (2.4)	15 (5.7)	4 (9.8)	3 (16.7)
アレルギー性結膜炎	11 (2.2)	4 (1.5)	3 (7.3)	1 (5.6)
発熱	11 (2.2)	4 (1.5)	3 (7.3)	0
浮動性めまい	10 (2.0)	2 (0.8)	4 (9.8)	0
蕁麻疹	6 (1.2)	1 (0.4)	4 (9.8)	1 (5.6)
疲労	4 (0.8)	2 (0.8)	3 (7.3)	1 (5.6)
免疫反応	3 (0.6)	2 (0.8)	3 (7.3)	1 (5.6)

例数 (%)

全体集団でいずれかの群に 3%以上認められた有害事象及び日本人部分集団でいずれかの群に 3 例以上認められた有害事象

表 61 主な有害事象（CRSwNP 併合解析、安全性解析対象集団）

	全体集団		日本人部分集団	
	本剤群 (272 例)	プラセボ群 (256 例)	本剤群 (28 例)	プラセボ群 (26 例)
上咽頭炎	49 (18.0)	38 (14.8)	5 (17.9)	2 (7.7)
上気道感染	28 (10.3)	29 (11.3)	0	1 (3.8)
COVID-19	22 (8.1)	20 (7.8)	2 (7.1)	4 (15.4)
頭痛	17 (6.3)	21 (8.2)	2 (7.1)	3 (11.5)
鼻茸	15 (5.5)	20 (7.8)	0	1 (3.8)
鼻出血	11 (4.0)	5 (2.0)	0	1 (3.8)
鼻閉	9 (3.3)	18 (7.0)	0	0
気管支炎	9 (3.3)	7 (2.7)	0	0
急性副鼻腔炎	9 (3.3)	6 (2.3)	0	0
咳嗽	8 (2.9)	14 (5.5)	0	1 (3.8)
副鼻腔炎	7 (2.6)	9 (3.5)	1 (3.6)	0
インフルエンザ	6 (2.2)	15 (5.9)	0	2 (7.7)
背部痛	6 (2.2)	12 (4.7)	1 (3.6)	1 (3.8)
関節痛	6 (2.2)	8 (3.1)	1 (3.6)	1 (3.8)
高血圧	6 (2.2)	8 (3.1)	0	0
喘息	4 (1.5)	9 (3.5)	0	1 (3.8)

例数 (%)

全体集団でいずれかの群に 3%以上認められた有害事象及び日本人部分集団でいずれかの群に 3 例以上認められた有害事象

機構は、本剤の薬理作用、臨床試験における有害事象の発現状況、類薬を含む既承認の喘息及び CRSwNP に対する治療薬で報告されている安全性情報等を踏まえ、以下に示す事象について、重点的に検討した。

7.R.3.2 全身性反応及び注射部位反応

申請者は、本剤投与時の全身性反応及び注射部位反応の発現状況について、以下のように説明している。

喘息併合解析及び CRSwNP 併合解析における全身性反応及び注射部位反応の発現状況は、表 62 のとおりであった。

各併合解析において、アナフィラキシーを含むアレルギー反応（Ⅰ型過敏症）及びⅢ型過敏症／血管炎の発現は認められなかった。その他の全身性反応及び局所注射部位反応はプラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められ、事象の多くは治験薬との因果関係は否定されなかったが、いずれも非重篤な事象であった。これらの有害事象の発現状況について、喘息患者と CRSwNP 患者又は全体集団と日本人部分集団で明らかな違いは認められなかった。

長期継続投与試験（212895 試験）では、本剤投与により、アレルギー反応（Ⅰ型過敏症）が 1 例（そう痒症）、その他の全身性反応が 4 例、局所注射部位反応が 6 例に認められ、その他の全身性反応の 1 例を除き、治験薬との因果関係は否定されなかったが、いずれも非重篤な事象であった。アナフィラキシー及びⅢ型過敏症／血管炎は認められなかった。

既承認の抗 IL-5 抗体／抗 IL-5R 抗体薬を実薬対照とした国際共同第Ⅲ相試験（206785 試験）では、本剤群にアレルギー反応（Ⅰ型過敏症）が 1 例（発疹）、その他の全身性反応が 11 例、局所注射部位反応が 17 例（うち 8 例が本剤投与時、9 例が対応するプラセボ投与時）に認められ、いずれも治験薬又は対応するプラセボとの因果関係は否定されなかったが、いずれも非重篤な事象であった。治験責任医師等によりアナフィラキシーと判断された事象及びⅢ型過敏症／血管炎は認められなかった。なお、本剤群 1 例でピーナッツアレルギー等に関連した重篤な有害事象（PT：アナフィラキシー反応）が認められたが、治験責任医師等によりアナフィラキシーとは判断されず、治験薬との因果関係は否定された。

以上より、本剤の臨床試験においてアナフィラキシーを含む重度の過敏症反応の発現は認められていないものの、本剤投与により、アレルギー反応（Ⅰ型過敏症）の発現が認められていることを踏まえ、本剤による過敏症反応及び注射部位反応のリスクについて、添付文書において注意喚起する。なお、本剤の臨床試験においてⅢ型過敏症／血管炎の発現は認められていないことから、本剤投与によるⅢ型過敏症／血管炎のリスクは低いと考える。

表 62 全身性反応及び注射部位反応の発現状況（安全性解析対象集団）

	喘息併合解析（213744 試験及び 206713 試験）				CRSwNP 併合解析（217095 試験及び 218079 試験）			
	全体集団		日本人部分集団		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	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
例数	501	261	41	18	272	256	28	26
総曝露期間（人・年）	490.0	256.3	39.7	17.9	262.2	246.8	27.5	26.0
アレルギー反応（Ⅰ型過敏症）	0	0	0	0	0	0	0	0
アナフィラキシー	0	0	0	0	0	0	0	0
その他の全身性反応	8 (1.6) 1.7	2 (0.8) 0.8	3 (7.3) 8.0	0	1 (0.4) 0.4	0	0	0
局所注射部位反応	7 (1.4) 1.5	2 (0.8) 0.8	2 (4.9) 5.2	0	3 (1.1) 1.2	2 (0.8) 0.8	0	0
Ⅲ型過敏症／血管炎	0	0	0	0	0	0	0	0

上段：例数（%）、下段：曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数。なお、曝露期間は、初回のイベント発現までの期間（イベントが認められなかった患者については投与期間）の合計。各事象の定義は 10 項参照

機構は、以下のように考える。

臨床試験において、アナフィラキシーを含む重篤な過敏症反応の発現は認められていないものの、一般に抗体医薬品等のタンパク質を有効成分とする製剤では重篤な過敏症を引き起こす可能性がある。臨床試験において、本剤投与によりアレルギー反応（Ⅰ型過敏症）の発現が認められていることも考慮すると、アナフィラキシー等の重篤な過敏症を添付文書の重大な副作用の項において注意喚起するとともに、医薬品リスク管理計画における重要な特定されたリスクとして設定した上で、製造販売後にも引き

続き情報収集し、得られた情報を医療現場に適切に提供することが適切である。また、現時点で得られている臨床試験成績から、III型過敏症／血管炎に関する懸念は低いとの申請者の説明は理解可能である。

7.R.3.3 感染症

申請者は、本剤投与時の感染症の発現状況について、以下のように説明している。

喘息併合解析及び CRSwNP 併合解析における感染症の発現状況は、表 63 のとおりであった。

各併合解析における感染症の発現割合は本剤群とプラセボ群で同程度であった。重篤な感染症の発現割合は本剤群とプラセボ群で同程度又は本剤群で発現割合が低い傾向が認められ、認められた事象はいずれも治験薬との因果関係は否定された。また、感染症の発現状況について、喘息患者と CRSwNP 患者又は全体集団と日本人部分集団で明らかな違いは認められなかった。

長期継続投与試験（212895 試験）では本剤投与例 50.6%（318/629 例）に感染症の発現が認められ、本剤投与例 1.7%（11/629 例）は重篤な事象であったものの、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

既承認の抗 IL-5 抗体／抗 IL-5R 抗体薬を実薬対照とした国際共同第 III 相試験（206785 試験）では、本剤群 62.6%（337/538 例）に感染症の発現が認められ、本剤群 3.0%（16/538 例）は重篤な事象であったものの、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

寄生虫感染に関連する事象について、本剤の臨床試験では寄生虫感染を有する患者は除外されていたものの、喘息併合解析集団のプラセボ群 2 例にダニ皮膚炎及びクリプトスポリジウム感染、CRSwNP 併合解析集団のプラセボ群 1 例に蟻虫症が認められた。

以上より、本剤の臨床試験成績から本剤投与と感染症の発現に明確な関連は認められておらず、本剤投与による重篤な感染症の発現リスクは低いと考える。ただし、好酸球は一部の寄生虫感染に対する免疫応答に関与すると考えられ、本剤は IL-5 を阻害し、血中好酸球数を減少させることで、寄生虫感染に対する免疫応答に影響を及ぼす可能性があることから、本剤と同じ作用機序を有する薬剤と同様に、添付文書において、寄生虫感染に係る注意喚起を行う。

表 63 感染症の発現状況（安全性解析対象集団）

	喘息併合解析（213744 試験及び 206713 試験）				CRSwNP 併合解析（217095 試験及び 218079 試験）			
	全体集団		日本人部分集団		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	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
例数	501	261	41	18	272	256	28	26
総曝露期間（人・年）	490.0	256.3	39.7	17.9	262.2	246.8	27.5	26.0
感染症および寄生虫症（SOC）	280 (55.9) 89.1	153 (58.6) 99.7	26 (63.4) 97.5	11 (61.1) 93.3	130 (47.8) 72.7	135 (52.7) 82.3	7 (25.0) 29.7	10 (38.5) 45.4
うち重篤な事象	4 (0.8) 0.8	8 (3.1) 3.2	0	0	4 (1.5) 1.5	4 (1.6) 1.6	0	0
寄生虫感染に関連する事象	0	2 (0.8) 0.8	0	0	0	1 (0.4) 0.4	0	0

上段：例数（%）、下段：曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数。なお、曝露期間は、初回のイベント発現までの期間（イベントが認められなかった患者については投与期間）の合計。各事象の定義は 10 項参照

機構は、以下のように考える。

現時点では、本剤の臨床試験から本剤投与と感染症の発現リスクを強く示唆するデータは得られていないものの、本剤と同じエピトープ配列を標的とするメポリズマブでは感染症が重要な潜在的リスクに設定されていることを踏まえると、本剤についてもメポリズマブと同様に、感染症を重要な潜在的リスクとして設定した上で、製造販売後にも引き続き情報収集し、得られた情報を医療現場に適切に提供することが適切である。また、本剤の作用機序を踏まえると、IL-5 シグナルを標的とする類薬と同様に、添付文書において寄生虫感染に係る注意喚起を行うことが適切である。

7.R.3.4 悪性腫瘍

申請者は、本剤投与時の悪性腫瘍の発現状況について、以下のように説明している。

喘息併合解析及び CRSwNP 併合解析における悪性腫瘍の発現状況は、表 64 のとおりであった。

喘息併合解析では、悪性腫瘍の発現割合は本剤群とプラセボ群で同程度であった。CRSwNP 併合集団では本剤群の 2 例で悪性腫瘍の発現が認められた。報告された悪性腫瘍の種類は結腸腺癌、卵巣癌、基底細胞癌、小腸腺癌、扁平上皮癌等、様々であり特定の癌種に偏った発現傾向は認められず、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。また、悪性腫瘍の発現状況について、喘息患者と CRSwNP 患者又は全体集団と日本人部分集団で明らかな違いは認められなかった。

長期継続投与試験（212895 試験）では本剤投与例 0.3%（2/629 例（結腸腺癌及び前立腺癌各 1 例））に、既承認の抗 IL-5 抗体／抗 IL-5R 抗体薬を実薬対照とした国際共同第Ⅲ相試験（206785 試験）では本剤群 1.7%（9/538 例（基底細胞癌及び乳癌各 2 例、ポーエン病、慢性骨髄単球性白血病、気管支癌、肝新生物、結腸腺癌各 1 例））及び既存薬群 0.4%（2/538 例（軟部組織新生物及び皮膚有棘細胞癌各 1 例））に悪性腫瘍の発現が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

以上より、本剤の臨床試験成績から本剤投与と悪性腫瘍の発現に明確な関連は認められておらず、本剤投与による悪性腫瘍の発現リスクは低いと考える。

表 64 悪性腫瘍の発現状況（安全性解析対象集団）

	喘息併合解析（213744 試験及び 206713 試験）				CRSwNP 併合解析（217095 試験及び 218079 試験）			
	全体集団		日本人部分集団		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	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
例数	501	261	41	18	272	256	28	26
総曝露期間（人・年）	490.0	256.3	39.7	17.9	262.2	246.8	27.5	26.0
悪性腫瘍	4 (0.8) 0.8	3 (1.1) 1.2	0	0	2 (0.7) 0.8	0	1 (3.6) 3.8	0

上段：例数（%）、下段：曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数。なお、曝露期間は、初回のイベント発現までの期間（イベントが認められなかった患者については投与期間）の合計。各事象の定義は 10 項参照

機構は、以下のように考える。

現時点では、本剤と悪性腫瘍発現との関連は明らかではないものの、これまでに得られている臨床試験成績では、症例数、投与期間等に限りがあり、本剤投与と悪性腫瘍の発現リスクについて結論付けることは困難である。本剤と同じエピトープ配列を標的とするメボリズマブでは悪性腫瘍が重要な潜在的リスクに設定されていることを踏まえ、本剤についてもメボリズマブと同様に、悪性腫瘍を重要な潜在的リスクとして設定し、製造販売後にも引き続き情報収集し、得られた情報を医療現場に適切に提供することが適切である。

7.R.3.5 肝障害

申請者は、本剤投与時の肝障害の発現状況について、以下のように説明している。

喘息併合解析及び CRSwNP 併合解析における肝障害の発現状況は、表 65 のとおりであった。

喘息併合解析では、プラセボ群と比較して本剤群で肝障害（SMQ）の発現割合が高い傾向が認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。CRSwNP 併合解析では肝障害（SMQ）の発現割合は本剤群とプラセボ群で発現割合は同程度であり、本剤群 2 例及びプラセボ群 1 例（いずれも事象はアラニントランスアミナーゼ増加）を除き、治験薬との因果関係は否定された。また、肝障害の発現状況について、全体集団と日本人部分集団で明らかな違いは認められなかった。

長期継続投与試験（212895 試験）及び既承認の抗 IL-5 抗体／抗 IL-5R 抗体薬を実薬対照とした国際共同第Ⅲ相試験（206785 試験）において、本剤投与例の 25 例及び既存薬群 15 例に肝障害（SMQ）の発現が認められ、このうち長期継続投与試験（212895 試験）の本剤投与例 4 例（ALT 増加／AST 増加／ γ -GTP 増加、ALT 増加、ALT 増加／AST 増加及び肝酵素上昇各 1 例）並びに国際共同第Ⅲ相試験（206785 試験）の本剤群 1 例（ALT 増加）及び既存薬群 2 例（ALT 増加／血中ビリルビン増加、肝酵素上昇各 1 例）について治験薬との因果関係は否定されなかったが、いずれも非重篤であった。

本剤の臨床開発プログラムでは、治験実施計画書に規定された肝機能検査値に基づく中止基準及びモニタリング基準に該当した肝機能検査値異常の因果関係を評価するために、独立肝機能専門家評価委員会が設置された。当該委員会では、喘息や CRSwNP 等の患者を対象とした試験²⁶⁾を対象に、ALT が基準値上限の 3 倍以上、又は薬剤に関連する肝障害（SMQ）及び FDA Medical Query の「Hepatic Failure」及び「Hepatic Injury」のいずれかを用いて特定された重篤な肝事象が評価対象とされた。評価対象とされた 46 例のうち、「可能性が非常に高い」又は「おそらく関連あり」と判断された 10 例²⁷⁾はいずれも Hy's Law の基準²⁸⁾を満たさず、一過性かつ可逆的な事象であったことから、当該委員会により本剤投与時の肝障害発現リスクは低いと判断された。

表 65 肝障害の発現状況（安全性解析対象集団）

	喘息併合解析（213744 試験及び 206713 試験）				CRSwNP 併合解析（217095 試験及び 218079 試験）			
	全体集団		日本人部分集団		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	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
例数	501	261	41	18	272	256	28	26
総曝露期間（人・年）	490.0	256.3	39.7	17.9	262.2	246.8	27.5	26.0
肝胆道系障害（SOC）	8 (1.6) 1.7	6 (2.3) 2.4	1 (2.4) 2.6	0	3 (1.1) 1.2	2 (0.8) 0.8	0	0
肝障害（SMQ）	15 (3.0) 3.2	4 (1.5) 1.6	1 (2.4) 2.5	0	8 (2.9) 3.1	7 (2.7) 2.9	1 (3.6) 3.7	0
うち重篤な事象	3 (0.6) 0.6	0	0	0	0	0	0	0

上段：例数（%）、下段：曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数。なお、曝露期間は、初回のイベント発現までの期間（イベントが認められなかった患者については投与期間）の合計。各事象の定義は 10 項参照

以上より、本剤の臨床試験成績から本剤投与と肝障害の発現に明確な関連は認められておらず、本剤投与による肝障害発現リスクは低いと考える。

機構は、以下のように考える。

現時点では、本剤投与と肝障害発現との明確な関連は示唆されていないと判断する。本剤投与と肝障害の発現との関連については、製造販売後も引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には、適宜医療現場に情報提供を行うとともに、追加の安全対策の必要性を検討する必要がある。

²⁶⁾ 喘息患者を対象とした臨床試験（205722 試験、206713 試験、213744 試験、212895 試験及び 206785 試験）、CRSwNP 患者を対象とした臨床試験（217095 試験及び 218079 試験）、EGPA 患者を対象とした臨床試験（217102 試験）、健康成人を対象とした臨床試験（214099 試験及び 208021 試験）及び HES 患者を対象とした臨床試験（217013 試験）。ただし、205722 試験及び 217013 試験では評価対象となるイベントは発生しなかった。

²⁷⁾ 評価は「関連性が高い（可能性：75%以上）」、「可能性が非常に高い（可能性：50～75%）」、「おそらく関連あり（可能性：25～50%）」、「おそらく関連はない（可能性：25%未満）」、「明らかに関連はない」及び「十分な情報がない」の 6 段階で行われ、「可能性が非常に高い」と評価された症例は本剤投与例 1 例、「おそらく関連あり」と評価された症例は 9 例（本剤投与例 6 例、プラセボ投与例 2 例、盲検下の症例 1 例）であった。

²⁸⁾ ALT が基準値上限の 3 倍以上、総ビリルビン値が基準値上限の 2 倍以上、R 値（ALT 測定値／基準値上限の比を ALP 測定値／基準値上限の比で除した値）が 5 以上かつもっともらしい原因が認められないものと定義された。

7.R.3.6 QT 延長関連事象

申請者は、本剤投与時の QT 延長関連事象の発現状況について、以下のように説明している。

喘息併合解析及び CRSwNP 併合解析における QT 延長関連事象の発現状況は、表 66 のとおりであった。各併合解析における心臓障害 (SOC) の発現割合は本剤群とプラセボ群で同程度であった。喘息併合解析の各群 2 例、CRSwNP 併合解析の各群 1 例で重篤な事象が認められたものの、いずれも治験薬との因果関係は否定された。QT 延長関連事象 (SMQ) の発現は喘息併合解析の本剤群 2 例 (失神、痙攣発作各 1 例)、CRSwNP 併合解析のプラセボ群 2 例 (失神、心電図 QT 延長各 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。

長期継続投与試験 (212895 試験) では、心臓障害 (SOC) が本剤投与例 3.2% (20/629 例)、QT 延長関連事象が本剤投与例 0.5% (3/629 例) に認められ、このうち心臓障害 (SOC) の 7 例、QT 延長関連事象の 1 例が重篤な事象であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

既承認の抗 IL-5 抗体/抗 IL-5R 抗体薬を実薬対照とした国際共同試験 (206785 試験) では、心臓障害 (SOC) が本剤群 3.3% (18/538 例)、QT 延長関連事象が本剤投与例 0.7% (4/538 例) に認められ、このうち心臓障害 (SOC) の 3 例が重篤な事象であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

以上より、本剤の臨床試験成績から本剤投与と QT 延長関連事象の発現に明確な関連は認められておらず、本剤投与による QT 延長関連事象の発現リスクは低いと考える。

表 66 QT 延長関連事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	喘息併合解析 (213744 試験及び 206713 試験)				CRSwNP 併合解析 (217095 試験及び 218079 試験)			
	全体集団		日本人部分集団		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	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
例数	501	261	41	18	272	256	28	26
総曝露期間 (人・年)	490.0	256.3	39.7	17.9	262.2	246.8	27.5	26.0
心臓障害 (SOC)	14 (2.8) 3.0	9 (3.4) 3.6	1 (2.4) 2.5	1 (5.6) 5.7	3 (1.1) 1.2	6 (2.3) 2.5	0	0
うち重篤な事象	2 (0.4) 0.4	2 (0.8) 0.8	0	0	1 (0.4) 0.4	1 (0.4) 0.4	0	0
QT 延長関連事象 (SMQ)	2 (0.4) 0.4	0	0	0	0	2 (0.8) 0.8	0	1 (3.8) 3.9

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。なお、総曝露期間は、初回のイベント発現までの期間 (イベントが認められなかった患者については投与期間) の合計。各事象の定義は 10 項参照

機構は、以下のように考える。

現時点では、本剤投与と QT 延長関連事象の発現との明確な関連は示唆されていないと判断する。本剤投与と QT 延長関連事象の発現との関連については、製造販売後も引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には、適宜医療現場に情報提供を行うとともに、追加の安全対策の必要性を検討する必要がある。

7.R.3.7 小児喘息における安全性

申請者は、12 歳以上の小児喘息患者における本剤投与時の安全性について、以下のように説明している。

喘息併合解析における年齢別の有害事象の発現状況は表 67 のとおりであり、12 歳以上 17 歳以下の喘息患者と 18 歳以上の喘息患者の安全性プロファイルに明らかな違いは認められなかった。

表 67 年齢区分別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	喘息併合解析（213744 試験及び 206713 試験）			
	12 歳以上 17 歳以下		18 歳以上	
	本剤群 (15 例)	プラセボ群 (15 例)	本剤群 (486 例)	プラセボ群 (246 例)
安全性の概略				
全有害事象	11 (73.3)	9 (60.0)	351 (72.2)	189 (76.8)
重篤な有害事象	1 (6.7)	0	32 (6.6)	35 (14.2)
死亡	0	0	0	0
投与中止又は試験中止に至った有害事象	0	0	5 (1.0)	3 (1.2)
副作用	1 (6.7)	1 (6.7)	18 (3.7)	5 (2.0)
主な有害事象 ^{a)}				
咽頭炎	3 (20.0)	0	15 (3.1)	3 (1.2)
上咽頭炎	2 (13.3)	1 (6.7)	60 (12.3)	51 (20.7)
上気道感染	2 (13.3)	1 (6.7)	44 (9.1)	19 (7.7)
レンサ球菌性咽頭炎	2 (13.3)	0	0	0
頭痛	1 (6.7)	4 (26.7)	31 (6.4)	16 (6.5)
COVID-19	1 (6.7)	0	87 (17.9)	48 (19.5)
インフルエンザ	0	2 (13.3)	24 (4.9)	9 (3.7)
咳嗽	0	2 (13.3)	15 (3.1)	7 (2.8)
喘息	0	2 (13.3)	12 (2.5)	13 (5.3)
呼吸困難	0	2 (13.3)	12 (2.5)	2 (0.8)
胃腸炎	0	2 (13.3)	2 (0.4)	2 (0.8)
体重増加	0	2 (13.3)	1 (0.2)	0

例数 (%)

a) 12 歳以上 17 歳以下の集団でいずれかの群に 2 例以上認められた有害事象及び 18 歳以上の集団でいずれかの群に 10%以上認められた有害事象

機構は、現時点のデータからは、本剤の 12 歳以上 17 歳以下の喘息患者における有害事象の発現状況について、18 歳以上の集団と明らかな差異は認められていないと考える。

以上の 7.R.3.1～7 項における検討を含め、機構は、本剤の安全性について、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、喘息患者及び CRSwNP 患者における本剤の安全性上の重大な懸念は示されておらず、日本人部分集団の安全性情報からも、日本人患者で特に留意すべき事象は示唆されていない。また、本剤と同じエピトープ配列を標的とするメポリズマブの安全性プロファイルと比較して、本剤で新たな安全性上の懸念は示されていないと判断する。したがって、喘息患者及び CRSwNP 患者の治療に精通している医師のもとで本剤を使用する旨の注意喚起を行う等、これらの疾患に対して既承認の生物製剤と同様の注意喚起を行うことで、本剤の安全性は管理可能であると判断した。

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

7.R.4.1 喘息における本剤の臨床的位置付け及び投与対象患者について

● 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。

- ・ 血中好酸球数に関する基準を満たし、かつ中用量又は高用量の ICS 及びその他の 1 種類以上の長期管理薬を使用してもコントロール不良な 12 歳以上の喘息患者を対象とした 213744 試験及び 206713 試験において、26 週間間隔での本剤投与により、喘息増悪の発現抑制効果及び患者報告アウトカムの改善傾向が認められた（7.R.2.1 項参照）。

- 213744 試験及び 206713 試験における ICS 用量別の主要評価項目の部分集団解析において、ベースライン時の ICS 用量に関わらず本剤群でプラセボ群を上回る喘息増悪の発現抑制効果が認められた (表 48)。
- 213744 試験及び 206713 試験のベースライン時に喘息コントロールが不良 (ACQ-5 スコアが 1.5 以上) の患者における ICS 用量別の患者報告アウトカムの部分集団解析は表 68 のとおりであり、206713 試験における高用量 ICS を使用していた患者の ACQ-5 スコア、ADSD 及び ANSD 週平均スコアを除き、本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められた。206713 試験の高用量 ICS 使用患者では、部分集団の例数が少なかったことにより、個々の患者におけるデータの変動が影響したこと、213744 試験の同部分集団に比べベースライン時における血中好酸球数が低い、かつ過去 12 カ月以内の喘息増悪回数が少なく、プラセボ群でも改善傾向がみられたことから、投与 52 週時の成績では本剤群でプラセボ群を上回る改善は認められなかったものの、投与 52 週までの複数の時点において本剤群でプラセボ群を上回る改善が認められていたことから、当該患者集団における有効性は期待できる。
- 213744 試験及び 206713 試験の併合集団において、中用量 ICS と高用量 ICS を使用していた患者数は同程度 (中用量 43.7% (333/762 例)、高用量 56.3% (429/762 例)) であり、全体集団における本剤の安全性プロファイルに特段の問題は認められなかった (7.R.3 項参照)。

表 68 ベースラインの ACQ-5 スコアが 1.5 以上患者におけるベースラインの ICS 用量別の患者報告アウトカムの成績 (FAS)

試験 投与群	213744 試験		206713 試験	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
投与 52 週時における SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量				
中用量 ICS	-18.8±10.6 (57)	-14.9±17.6 (34)	-20.4±21.4 (71)	-5.1±20.8 (40)
高用量 ICS	-17.2±17.9 (109)	-12.8±13.8 (53)	-14.8±15.7 (95)	-14.0±17.2 (51)
投与 52 週時における ACQ-5 スコアのベースラインからの変化量				
中用量 ICS	-1.08±1.19 (57)	-0.82±0.85 (34)	-1.36±1.19 (71)	-0.83±1.17 (40)
高用量 ICS	-1.11±1.17 (109)	-0.92±1.05 (53)	-0.94±0.97 (95)	-1.09±1.23 (51)
投与 52 週時における ADSD 週平均スコアのベースラインからの変化量				
中用量 ICS	-1.29±1.45 (44)	-1.08±1.46 (23)	-1.59±1.69 (43)	-1.55±1.89 (21)
高用量 ICS	-1.54±1.67 (76)	-0.95±1.91 (38)	-1.36±1.42 (65)	-1.52±1.88 (37)
投与 52 週時における ANSD 週平均スコアのベースラインからの変化量				
中用量 ICS	-1.60±1.67 (30)	-1.06±1.39 (18)	-1.64±1.74 (29)	-0.99±1.77 (15)
高用量 ICS	-1.63±1.77 (66)	-1.04±1.67 (35)	-1.37±1.53 (49)	-1.56±1.63 (26)

平均値±標準偏差 (例数)

以上より、本剤は、中用量又は高用量の ICS に加えて LABA、LAMA、LTRA、テオフィリン徐放製剤等の長期管理薬の併用投与によっても喘息増悪をきたす喘息患者に対して、既存治療に上乗せして使用する薬剤であると考えられる。また、本剤は、既承認の生物製剤よりも投与間隔が長く、注射頻度を減らすことができる薬剤として、新たな治療選択肢となることが期待される。

● 投与対象患者について

- 213744 試験及び 206713 試験におけるベースライン時の血中好酸球数別の各有効性評価項目の成績は表 69 のとおりであり、血中好酸球数の増加に伴い、本剤による治療効果が高くなる傾向が認められ、2 型炎症の関与が高い患者で本剤の治療効果が高いと考えられた。

表 69 ベースライン時の血中好酸球数別の各有効性評価項目の成績 (FAS 又は FAS-ADSD/ANSD)

試験	213744 試験			206713 試験		
	本剤群	プラセボ群	プラセボとの 群間差 [95%CI]	本剤群	プラセボ群	プラセボとの 群間差 [95%CI]
投与 52 週時までの年間喘息増悪発現率 (回/人・年) ^{a)}						
150 μ L 未満	0.41 [0.21, 0.78] (39)	0.56 [0.23, 1.36] (15)	0.72 [0.24, 2.17]	0.32 [0.17, 0.58] (51)	0.70 [0.32, 1.55] (17)	0.45 [0.17, 1.22]
150 μ L 以上	0.58 [0.46, 0.74] (213)	1.15 [0.87, 1.52] (113)	0.50 [0.35, 0.73]	0.50 [0.38, 0.64] (198)	1.17 [0.89, 1.53] (115)	0.42 [0.29, 0.61]
投与 52 週時における SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量 ^{b)}						
150 μ L 未満	-8.29 \pm 2.68 (34)	-12.4 \pm 4.08 (15)	4.12 [-5.46, 13.7]	-10.3 \pm 2.54 (42)	-11.3 \pm 4.11 (17)	0.97 [-8.50, 10.4]
150 μ L 以上	-16.0 \pm 1.13 (190)	-12.5 \pm 1.54 (101)	-3.53 [-7.30, 0.24]	-13.7 \pm 1.24 (182)	-9.34 \pm 1.67 (97)	-4.39 [-8.47, -0.30]
投与 52 週時における ACQ-5 スコアのベースラインからの変化量 ^{b)}						
150 μ L 未満	-0.74 \pm 0.17 (34)	-1.03 \pm 0.26 (15)	0.28 [-0.32, 0.89]	-0.67 \pm 0.15 (42)	-0.95 \pm 0.24 (17)	0.28 [-0.27, 0.84]
150 μ L 以上	-0.83 \pm 0.07 (190)	-0.66 \pm 0.10 (101)	-0.17 [-0.41, 0.07]	-0.86 \pm 0.07 (182)	-0.74 \pm 0.10 (97)	-0.12 [-0.36, 0.12]
投与 52 週時における ADSD 週平均スコアのベースラインからの変化量 ^{b)}						
150 μ L 未満	-0.77 \pm 0.21 (24)	-1.36 \pm 0.32 (9)	0.58 [-0.17, 1.34]	-1.42 \pm 0.22 (29)	-1.81 \pm 0.37 (10)	0.39 [-0.44, 1.22]
150 μ L 以上	-1.19 \pm 0.09 (141)	-0.88 \pm 0.12 (73)	-0.31 [-0.60, -0.02]	-1.28 \pm 0.11 (102)	-1.20 \pm 0.14 (59)	-0.09 [-0.44, 0.26]
投与 52 週時における ANSD 週平均スコアのベースラインからの変化量 ^{c)}						
150 μ L 未満	-0.90 \pm 0.26 (14)	-0.89 \pm 0.35 (7)	-0.01 [-0.86, 0.84]	-1.51 \pm 0.25 (20)	-1.48 \pm 0.44 (5)	-0.03 [-1.01, 0.95]
150 μ L 以上	-1.26 \pm 0.09 (117)	-0.96 \pm 0.13 (61)	-0.29 [-0.61, 0.02]	-1.28 \pm 0.12 (75)	-1.23 \pm 0.16 (46)	-0.05 [-0.45, 0.35]

最小二乗平均値±標準誤差 (例数)

ADSD 及び ANSD 週平均スコアの解析対象集団 (FAS-ADSD/ANSD) は FAS に含まれた参加者のうち少なくとも 1 回 ADSD/ANSD 週平均スコアが評価された集団とされた

COVID-19 のパンデミックに関する理由による治験薬の投与中止が生じた後のデータは解析に用いないこととされた

- a) 投与群、ベースラインの ICS 用量 (中用量/高用量)、治験参加前 12 カ月間の喘息増悪歴 (2 回/3 回/4 回以上)、地域、ベースラインの気管支拡張薬投与前の FEV₁ の予測値に対する割合、ベースラインの血中好酸球数 (150 μ L 未満/150 μ L 以上) 及び投与群とベースラインの血中好酸球数 (150 μ L 未満/150 μ L 以上) との交互作用を共変量、総観察期間 (年) の対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデル
- b) 投与群、ベースラインの ICS 用量 (中用量/高用量)、治験参加前 12 カ月間の喘息増悪歴 (2 回/3 回/4 回以上)、地域、当該評価項目のベースライン値、ベースラインの血中好酸球数 (150 μ L 未満/150 μ L 以上)、ベースラインの気管支拡張薬投与前の FEV₁ の予測値に対する割合、来院時点、当該評価項目のベースライン値と来院時点の交互作用、投与群と来院時点の交互作用、投与群とベースラインの血中好酸球数 (150 μ L 未満/150 μ L 以上) との交互作用、ベースラインの血中好酸球数 (150 μ L 未満/150 μ L 以上) と投与群と来院時点の交互作用を共変量とし、共分散構造を無構造と仮定した MMRM (ADSD 週平均スコアは 213744 試験のみ)
- c) 投与群、ベースラインの ICS 用量 (中用量/高用量)、治験参加前 12 カ月間の喘息増悪歴 (2 回/3 回/4 回以上)、地域、当該評価項目のベースライン値、ベースラインの血中好酸球数 (150 μ L 未満/150 μ L 以上)、ベースラインの気管支拡張薬投与前の FEV₁ の予測値に対する割合、来院時点、当該評価項目のベースライン値と来院時点の交互作用、投与群と来院時点の交互作用、投与群とベースラインの血中好酸球数 (150 μ L 未満/150 μ L 以上) との交互作用、ベースラインの血中好酸球数 (150 μ L 未満/150 μ L 以上) と投与群と来院時点の交互作用を共変量とし、共分散構造を Autoregressive(1) と仮定した MMRM (ADSD 週平均スコアは 206713 試験のみ)

機構は、以下のように考える。

7.R.2.1 項、7.R.3 項及び本項における検討を踏まえると、本剤は中用量又は高用量の ICS に加えて LABA、LAMA、LTRA、テオフィリン徐放製剤等の長期管理薬の併用投与によっ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喘息患者において、既存治療に上乗せして使用する治療選択肢の一つとなり得る。また、ベースライン時の血中好酸球数が低い患者では本剤の投与により得られる効果が小さい傾向が認められていること、本剤の臨床試験では、一定の好酸球数の基準 (スクリーニング前 12 カ月以内に血中好酸球数が 300 μ L 以上、又はスクリーニング時に血中好酸球数が 150 μ L 以上) を満たさない喘息患者は除外されており、当該患者集団に対する本剤の有効性及び安全性は検討されていないことから、本剤投与開始時には、臨床試験の対象となった患者背景等を踏まえて、個々の患者で想定されるベネフィットを慎重に判断した上で投与対象を選択することが重要であり、当該情報を医療現場に対して適切に情報提供するとともに、喘息の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、専門協議において議論したい。

7.R.4.2 CRSwNP における本剤の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、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 患者を対象とした 217095 試験及び 218079 試験において、26 週間間隔での本剤投与により、CRSwNP に対する有効性及び安全性が確認されたことを踏まえ、本剤は、既承認の生物製剤よりも投与間隔が長く、注射頻度を減らすことができる薬剤として、新たな治療選択肢となることが期待されると説明している。

機構は、CRSwNP の治療体系を踏まえて対象集団等を設定した国際共同第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.2.2 項及び 7.R.3 項参照）を踏まえると、既存の生物製剤と同様、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となり得ると判断した。また、本剤の投与は、既存の生物製剤と同様に、CRSwNP の治療に精通している医師のもとで行われることが重要と考える。

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 効能・効果について

7.R.5.1 喘息の効能・効果等について

機構は、以下のように考える。

提出された臨床試験成績、7.R.2.1 項、7.R.3 項及び 7.R.4.1 項における検討を踏まえると、効能・効果は、申請のとおり「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重症又は難治の患者に限る）」と設定するとともに、本剤の投与対象が明確となるよう、添付文書の効能又は効果に関連する注意として、中用量又は高用量の ICS 及びその他の長期管理薬を併用しても喘息増悪をきたす患者に本剤を追加投与する旨を注意喚起することが適切と判断した。また、本剤投与開始前の血中好酸球数の値が低い患者では本剤の投与により得られる効果が小さい傾向が認められており、一定の好酸球数の基準（スクリーニング前 12 カ月以内に血中好酸球数が 300/ μ L 以上、又はスクリーニング時に血中好酸球数が 150/ μ L 以上）を満たさない喘息患者における本剤の有効性及び安全性は検討されていないことから、臨床試験で認められた本剤投与前の血中好酸球数の値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旨を注意喚起することが適切である。

7.R.5.2 CRSwNP の効能・効果等について

申請者は、本邦の鼻副鼻腔炎診療の手引きを参考に、CRSwNP に係る申請時の効能・効果を「鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔炎（既存治療で効果不十分な患者に限る）」として申請したものの、本邦における指定難病名等を踏まえ、申請効能・効果のうち「慢性鼻副鼻腔炎」を「慢性副鼻腔炎」に変更する旨を説明している。

機構は、提出された臨床試験成績、7.R.2.2 項、7.R.3 項及び 7.R.4.2 項における検討を踏まえると、効能・効果を「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、本剤の投与対象が明確となるよう、添付文書の効能又は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と判断した。

機構は、以上の 7.R.5.1 項及び 7.R.5.2 項の検討を踏まえ、本剤の効能・効果及び効能又は効果に関連する注意を、以下のように設定することが適切と判断した。

【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重症又は難治の患者に限る）
- 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）

【効能又は効果に関連する注意】

＜気管支喘息＞

- ・ 最新のガイドライン等を参考に、中用量又は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。
- ・ 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。
- ・ 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。

＜鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎＞

本剤は全身性ステロイド薬、手術等ではコントロールが不十分な患者に用いること。

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 用法・用量について

機構は、提出された臨床試験成績並びに 7.R.2 項及び 7.R.3 項での検討を踏まえ、喘息及び CRSwNP に対する本剤の用法・用量を、いずれも申請のとおり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.7 製造販売後の検討事項について

機構は、以下のように考える。

7.R.2.2 項における検討から、製造販売後において、本剤を単独投与したときの CRSwNP 患者に対する有効性について確認する必要があると判断した。また、安全性に関して、提出された臨床試験成績から、喘息患者及び CRSwNP 患者における本剤の安全性上の重大な懸念は示されておらず、メポリズマブの安全性プロファイルと比較して本剤で新たな安全性上の懸念は示されていないこと（7.R.3 項参照）か

ら、製造販売後においては、通常の医薬品安全性監視活動により情報を収集し、得られた情報に基づき、追加の医薬品安全性監視活動の必要性を継続的に検討していくことが適切であると判断した。

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.8 小児開発について

申請者は、本薬の小児開発について、XXXXXXXXXX 11歳以下の小児喘息患者を対象とした国際共同臨床試験に日本からも参加することを計画中である。

機構は、小児における喘息の罹患状況等を踏まえると、小児喘息患者に対する本剤の開発意義はあると判断する。「成人を対象とした医薬品の開発期間中に行う小児用医薬品の開発計画の策定について」（令和6年1月12日付け医薬薬審発0112第3号）に基づき、申請者から提示された本薬の小児喘息に対する開発計画を確認した。

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(asthma)-2、CTD 5.3.5.2-1、CTD 5.3.5.1(crswnp)-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、本品目の喘息及びCRSwNP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。また、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。本品目は、喘息及び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られる。また機構は、製造販売後においては、CRSwNP患者におけるINCS非併用時の有効性について、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有効性評価項目の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
ACQ-5スコア	喘息コントロール状態の評価尺度であり、過去一週間の喘息症状（5項目：夜間覚醒、起床時の症状、活動制限、息切れ、喘鳴）に関する質問に対する患者による評価（各項目の範囲：0（障害／制限なし）～6（重度の障害／制限））の平均値
ADSD/ANSD週平均スコア	成人及び青少年（12歳以上の小児）の喘息患者向けの自己記入式の患者報告電子日誌であり、患者は11段階評価（0（なし）～10（考え得る限りで最悪））を使用して、呼吸症状（喘鳴、息切れ）、胸部症状（胸の圧迫感、

項目	定義
	胸痛)、咳嗽の3つの主要なカテゴリーで症状の重症度を評価する。起床時に朝用の日誌(ANSD)を用いて夜間の喘息症状を、就寝前に夜用の日誌(ADSD)を用いて日中の喘息症状を毎日評価し、1週間のスコアを平均したものを。
FEV ₁	努力肺活量測定最初の1秒間の呼出肺気量(1秒量)
SGRQ 総スコア	患者による呼吸器関連のQOLの評価指標であり、症状、活動、影響の3つの領域からなる50項目の質問に対して評価した結果から算出されるスコア(範囲0~100:高値ほど健康状態が悪い)
臨床的に重要な喘息増悪	全身性ステロイド薬(筋肉内、静脈内又は経口)の使用、入院又は救急外来の受診を必要とする喘息増悪。全身性ステロイド薬の使用は、3日間以上の静注又は経ロステロイド薬の投与、又はステロイド薬の単回筋肉内投与と定義され、維持療法として全身性ステロイド薬を投与中の患者は維持用量の2倍以上の用量を3日間以上投与した場合に「全身性ステロイド薬の使用」と取り扱った。なお、次の喘息増悪までの間隔が7日未満の場合は同一の喘息増悪の持続として取り扱った。
NP スコア	鼻腔内視鏡で左右の鼻腔のNPの大きさを評価し、各鼻腔のスコアを合計したスコア(それぞれ最大4、範囲0~8) <ul style="list-style-type: none"> ・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
鼻閉/鼻汁/嗅覚消失症状スコア	過去24時間で症状が最もひどかったときの重症度を4段階(0:症状なし、1:軽度の症状、2:中等度の症状、3:重度の症状)で評価したスコア
Lund Mackay 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ル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] <ul style="list-style-type: none"> ・0: 異常なし ・1: 部分的混濁 ・2: 全混濁 [中鼻道自然ルート] <ul style="list-style-type: none"> ・0: 閉塞なし ・2: 閉塞あり
SNOT-22 総スコア	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、6段階(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)

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
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
アレルギー反応(I型過敏症)	全身性反応のうち、治験責任医師等によりアレルギー性の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	アレルギー反応(I型過敏症)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
その他の全身性反応	全身性反応のうち、治験責任医師等により非アレルギー性の全身性反応(IgEを介したアレルギー反応の典型的な徴候を伴わない発熱、倦怠感、頭痛、筋肉痛、関節痛、悪心等の症状)として報告された有害事象
局所注射部位反応	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
III型過敏症/血管炎	治験責任医師等により、III型過敏症/血管炎として報告された有害事象
寄生虫感染に関連する事象	外部寄生生物感染症、蠕虫感染症及び原虫感染症(いずれもHLGT)並びに寄生虫同定検査および血清学的検査(HLT)
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)及び悪性疾患関連状態(SMQ)

以上

審査報告 (2)

令和 7 年 11 月 17 日

申請品目

[販 売 名]	エキシデンサー皮下注 100 mg シリンジ、同皮下注 100 mg ペン
[一 般 名]	デペモキマブ (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 7 年 1 月 8 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 喘息及び CRSwNP に係る有効性、臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した本剤の喘息及び CRSwNP に係る有効性、臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量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。

- 本剤は 26 週間間隔投与の製剤であり、喘息及び CRSwNP に対する既承認の生物製剤と比較して投与間隔が長いことから、薬剤の特性を十分に理解した上で、患者の服薬状況、既承認の生物製剤使用時における症状のコントロール状況等を踏まえ、本剤の適否を判断することが重要である。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、本剤の適否の判断は、本剤の特性を十分に理解した医師が、患者の服薬状況や他の生物製剤を使用した際の症状のコントロール状況等の患者の状態に留意して行うことが重要であると判断し、本剤の特性に関する情報を医療現場に提供するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応する旨を回答した。また、機構は、CRSwNP に関して、本剤投与後の治療反応は通常 26 週までに得られると考えられることから、26 週までに治療反応が得られない場合には、漫然と投与を続けられないよう注意することが重要と判断した。

1.2 喘息及び CRSwNP に係る安全性、製造販売後の検討事項及び安全対策について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した本剤の安全性、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た。

機構は、審査報告 (1) の「7.R.7 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における議論等を踏まえ、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 70 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 71 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た。また、医薬品リスク管理計画（案）における有効性に関する調査・試験（表 71）として製造販売後臨床試験を実施し、CRSwNP 患者に対する INCS 非併用時の本剤の有効性が、INCS 併用時と同程度であることを確認することが必要と判断し、申請者にその旨を指示した。

表 70 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		
INCS 非併用時における本剤の有効性<鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎>		

表 71 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	・製造販売後臨床試験（INCS 非併用時）<鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎>	・市販直後調査による情報提供

申請者は、表 72 のとおり、既存治療で効果不十分な CRSwNP 患者を対象とした製造販売後臨床試験を実施し、本剤単独投与時の有効性及び安全性を検討する旨を説明した。

表 72 製造販売後臨床試験の骨子（案）

目的	INCS 非併用時の本剤の有効性及び安全性の評価
対象患者	既存治療で効果不十分であり INCS による維持療法を受けていない CRSwNP 患者
観察期間	52 週間
必要症例数	28 例
主な調査項目	主要評価項目：投与 52 週時の NP スコアのレスポンス ^{a)} 割合 副次評価項目：NP スコアのベースラインからの変化量、鼻閉症状スコア/Lund Mackay CT スコア/SNOT-22 総スコアのベースラインからの変化量及びレスポンス ^{a)} 割合等 その他の評価項目：安全性等

a) 各スコアのベースラインからの変化量が文献報告（World Allergy Organ J 2023; 16: 100776、Laryngoscope 2022; 132: 265-71、Clin Otolaryngol 2009; 34: 447-54）等を基に設定した閾値（NP スコア：1、鼻閉症状スコア：1、Lund Mackay CT スコア：5、SNOT-22：8.9）以上改善した患者

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. 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、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は 8 年と判断する。

[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重症又は難治の患者に限る）
鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔炎（既存治療で効果不十分な患者に限る）

（申請時より取消線部削除）

[用法・用量]

【気管支喘息】

通常、成人及び12歳以上の小児にはデペモキマブ（遺伝子組換え）として1回100 mgを26週間ごとに皮下注射する。

【鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔炎】

通常、成人にはデペモキマブ（遺伝子組換え）として1回100 mgを26週間ごとに皮下注射する。

（申請時より取消線部削除）

[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-5	Asthma control questionnaire-5	—
ADA	Anti-drug antibodies	抗薬物抗体
ADCC	Antibody dependent cell mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
ADSD	Asthma daytime symptom diary	日中の喘息症状日誌
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANSD	Asthma nighttime symptom diary	夜間の喘息症状日誌
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under concentration-time curve	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-t}	AUC from time 0 to time t	投与後 0 時間から t 時間までの AUC
AUC _{inf}	AUC from time 0 to infinity	投与開始時点から投与後無限大時間までの AUC
AUC _{τ,ss}	AUC during a dosing interval at steady state	定常状態における投与間隔での AUC
C1q	Subcomponent of complement C1	補体第 1 成分 (C1) の亜成分
CD	Cluster of differentiation (antigen type)	表面抗原分類 (抗原型)
CDC	Complement dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
CL/F	Average plasma concentration over a dosing interval	見かけのクリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
COVID-19	Coronavirus disease 2019	SARS-CoV-2 による感染症
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
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
C _{trough}	Trough plasma concentration	最低血漿中濃度
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
ECLIA	Electrochemiluminescence immunoassay	電気化学発光免疫測定法
ECRS	Eosinophilic chronic rhinosinusitis	好酸球性副鼻腔炎
EC ₉₀	Drug concentration that produces 90% of maximum effect	最大効果の 90%を示す濃度
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着法
E _{max}	Maximum observed effect	観察された最大効果
ESS	Endoscopic sinus surgery	内視鏡下鼻副鼻腔手術
FAS	Full analysis set	—
Fc	Fragment crystallizable region	フラグメント結晶化可能領域
FcRn	Neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
FcγR	Fc gamma receptor	Fcγ 受容体
FeNO	Fractional exhaled nitric oxide	呼気中一酸化炭素濃度

略語	英語	日本語
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	努力性肺活量
F _{rel}	Relative bioavailability	相対的バイオアベイラビリティ
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
GINA	Global initiative for asthma	国際喘息ガイドライン
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
hERG	Human ether-a-go-go related gene	—
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HLGT	High level group terms	高位グループ語
HLT	High level terms	高位語
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH Q5A (R1) ガイドライン	—	「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について（平成 12 年 2 月 22 日付け医薬審第 329 号）
ICH Q5B ガイドライン	—	組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について（平成 10 年 1 月 6 日付け医薬審第 3 号）
ICH Q5D ガイドライン	—	「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について（平成 12 年 7 月 14 日付け医薬審第 873 号）
ICH Q5E ガイドライン	—	生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の製造工程の変更にもなう同等性／同質性評価について（平成 17 年 4 月 26 日付け薬食審査発第 0426001 号）
ICS	Inhaled corticosteroid	吸入ステロイド薬
ICS/ETN	Inhaled corticosteroids exhalation through the nose	吸入ステロイド薬経鼻呼出法
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IL	Interleukin	インターロイキン
IL-5R	IL-5 receptor	インターロイキン 5 受容体
IL-5R α	IL-5 receptor alpha subunit	インターロイキン 5 受容体 α サブユニット
INCS	Intranasal corticosteroid	鼻腔内ステロイド
JGL2024	—	喘息予防・管理ガイドライン 2024
JPGL2023	Japanese pediatric guidelines for the treatment and management of asthma	小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2023
ka	Absorption rate constant	吸収速度定数
K _D	Equilibrium dissociation constant	平衡解離定数
LABA	Long-acting β_2 agonist	長時間作用型 β_2 作動薬
LAMA	Long-acting muscarinic antagonist	長時間作用型抗コリン薬
LIVCA	Limit of in vitro cell age	<i>in vitro</i> 細胞齢の上限
LTRA	Leukotriene receptor antagonist	ロイコトリエン受容体拮抗薬
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク

略語	英語	日本語
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MMRM	Mixed effects models for repeated measures	—
NHLBI	National heart, lung, and blood institute	米国心臓、肺、血液研究所
NP	Nasal polyps	鼻茸
NRI	Non-responder imputation	ノンレスポonder補完法
OCS	Oral corticosteroid	経口ステロイド薬
PC ₂₀	Provocative concentration causing a 20% fall in FEV ₁	FEV ₁ を20%低下させる薬物の濃度
PD ₂₀	Provocative dose that decreases FEV ₁ by 20%	FEV ₁ を20%低下させる薬物の用量
PT	Preferred terms	基本語
QOL	Quality of life	生活の質
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	Corrected QT interval	補正した QT 間隔
QxW	—	x 週間間隔投与
RH	Relative humidity	相対湿度
rhIL-5	Recombinant human interleukin-5	遺伝子組換えヒトインターロイキン-5
SE-HPLC	Size exclusion high performance liquid chromatography	サイズ排除高速液体クロマトグラフィー
SGRQ	St. George's respiratory questionnaire	—
SMQ	Standardized MedDRA queries	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
SPR	Surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
Th2	Type 2 helper T cell	2 型ヘルパーT 細胞
t _{max}	Time to maximum concentration	最高濃度到達時間
TSLP	Thymic stromal lymphopoietin	胸腺間質性リンパ球新生因子
VRS	Verbal rating scale	言語式評価スケール
V _{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
V/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
V _z /F	Apparent volume of distribution in the terminal phase	終末相の見かけの分布容積
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤	—	エキシデンサー皮下注 100 mg ペン及び同皮下注 100 mg シリンジ
本薬	—	デペモキマブ (遺伝子組換え)

※生物製剤の一般名については、「(遺伝子組換え)」を省略して記載した。