エキシデンサー皮下注 100 mg ペン
同皮下注 100 mg シリンジ
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はグラクソ・スミスクライン株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

グラクソ・スミスクライン株式会社

1.5. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

デペモキマブ（遺伝子組換え）（GSK3511294）（以下、デペモキマブ）は、気管支喘息（以下、喘息）及び鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔炎（以下 CRSwNP）の発症機序における重要な要素である 2 型炎症を誘導するサイトカインである IL-5 に結合するヒト化親和性成熟 mAb であり、IL-5 の IL-5 受容体への結合、並びに下流のシグナル伝達及び細胞内反応を阻害する。デペモキマブは、確立された抗 IL-5 療法のクラスに属する。デペモキマブは、いずれの国でも販売又は承認されていない新規の生物学的製剤である。

デペモキマブは、IL-5 が好酸球の細胞表面に発現している IL-5R 複合体と結合するのを阻害することにより、IL-5 のシグナル伝達を阻害する。IL-5 は IL-4 及び IL-13 と並び 2 型炎症を惹起する重要なサイトカインであり、IL-5 の生理作用の抑制によって 2 型炎症反応が抑えられることで、喘息患者及び CRSwNP 患者に対して治療ベネフィットをもたらすことが期待される。

更に、デペモキマブは既存の抗 IL-5 療法と比較して IL-5 に対する結合親和性が向上し、半減期が長くなるように設計した。既存の抗 IL-5 療法と比較して長期間 IL-5 の作用を中和するこの特徴から、他の生物学的製剤と同程度の IL-5 阻害による臨床的ベネフィットや安全性プロファイルに加え、より少ない投与頻度で作用が持続するという更なるベネフィットをもたらすと考えられる。規定の投与スケジュール（2～8 週間間隔で皮下投与又は静脈内投与）を遵守しない場合は、期待される臨床効果に影響を及ぼす可能性がある。生物学的製剤の治療を受ける喘息患者を対象とした観察研究に基づく文献レビューの結果からは、生物学的製剤の良好なアドヒアランスが喘息増悪の発現をより抑制することと関連していることが示唆されている[Cristancho, 2024]。また、投与間隔が短い生物学的製剤は、侵襲性を伴う注射の回数や医療機関の受診頻度が増えることで患者の負担を増加させる。本邦で生物学的製剤は専門医の指導下で投与されることが推奨されており[JGL, 2024: JPGL, 2023]、生物学的製剤の投与を受ける患者は大学病院等の専門施設を受診する必要があるため通院の負担が大きい。加えて青年期の患者では、頻回の通院は仕事が制限されるなど付き添う保護者にとっても負担に繋がる恐れがある[Stanley, 2011]。

以上より、デペモキマブは 2 型炎症を特徴とする喘息患者及び CRSwNP 患者に治療ベネフィットをもたらすだけではなく、侵襲性を伴う注射及び通院の頻度が減少することで患者の負担を軽減し、生物学的製剤投与のアドヒアランスを改善することも期待できる新たな治療選択肢となると考える。

今般、品質に関する試験成績、非臨床試験成績及び臨床試験成を踏まえ、デペモキマブの喘息及び CRSwNP の治療に対するベネフィット・リスクプロファイルは良好であると考えたため、新有効成分含有医薬品として、製造販売承認申請を行う。

起原又は発見の経緯及び開発の経緯等のうち、疾患背景を効能ごとに 1.5.1.1 及び 1.5.1.2 に示す。

なお、当該内容が第 2 部に記載できる場合には、第 2 部での当該内容の記載箇所を表 1.5-1 に示し、第 1 部（5）における記載を省略する。

表 1.5-1 第 1 部（5）に関する内容の第 2 部における記載場所

第 1 部（5）に記載する内容	第 2 部の記載場所
製剤開発	2.3.P.2 製剤開発の経緯
非臨床に関する概括評価	2.4. 非臨床試験の概括評価
臨床開発計画、臨床データパッケージ	2.5.1.4. 臨床開発計画
特徴及び有用性	2.5.6.A ベネフィットとリスクに関する結論（喘息） 2.5.6.B ベネフィットとリスクに関する結論（CRSwNP）

1.5.1.1. 喘息

喘息は、気道の炎症、気道過敏性及び変動性の気流閉塞を特徴とする多様な慢性肺疾患であり、国内外でその定義や診断基準は同様である[GINA, 2024; JGL, 2024; JPGL, 2023]。症状は喘鳴、息切れ、胸部圧迫感、咳等がみられ、それらが時間の経過とともに変動し、また症状の強さも変化する。国内で 20～79 歳の成人喘息の期間有症率は 10.1%（2006～2007 年）[Takahashi, 2010]、13～14 歳の小児における喘息の期間有症率は 8.3%（2015 年）と報告されている[Morikawa, 2020]。

国内外の治療ガイドラインでは、喘息による死亡を予防し、患者個人やその家族、地域社会、医療制度及び環境に対する喘息の負担を最小限にすることを治療目標として、ICS やその他の長期管理薬を用いた治療が推奨されている[GINA, 2024; JGL, 2024; JPGL, 2023]。しかし、それらの治療を受けているにもかかわらず、喘息の重症度とは無関係に、喘息患者は既存の炎症の亢進及び疾患コントロールの消失によって引き起こされる喘息増悪を経験する[Castillo, 2017]。喘息増悪は、特に身体活動を制限するものであり、通常は全身性ステロイド薬による治療を必要とする。小児の患者では成長抑制も懸念され、全身性ステロイド薬の長期使用は望ましくないとされる[JPGL, 2023]。

繰り返す喘息増悪は、肺機能の低下と関連し[Ortega, 2018]、入院や死に至る場合もある[Sado, 2023]。また、青年期に喘息増悪を繰り返す患者は成人まで喘息を持ち越す可能性が高く[増本, 2015]、更に小児期や 10 代後半以降の肺機能低値は将来の COPD 発症リスクとなることから[Dinh, 2018]、青年期における喘息増悪は成人期以降の健康にも大きな影響を及ぼすおそれがある。

喘息の治療ガイドラインにおいては、2 型炎症が認められ、最適な ICS／その他の長期管理薬による治療を受けているにもかかわらず頻繁な喘息増悪を起こす、及び／又は症状がコントロール不良の喘息患者に対して 2 型炎症を標的とした治療薬の上乗せが推奨されている[GINA, 2024; JGL, 2024]。治療ガイドラインでは、IL-5 阻害作用に対する良好な治療反応性を予測する因子として血中好酸球数の高値が提唱されている[Ortega, 2016; JGL, 2024]。また、治療薬の投与回数や患者の嗜好がアドヒアランスに影響を及ぼす可能性があることから、治療を検討する際には、これらの点を考慮することが推奨されている[GINA, 2024; 日本呼吸器学会難治性喘息診断と治療の手引き第 2 版作成委員会, 2023]。

抗 IL-5／IL-5R 療法は現在、重症喘息の管理に不可欠なものとなっており、国際ガイドライン（GINA）において、ステップ 4 又はステップ 5 の治療薬（中用量又は高用量の ICS）による最適な治療を受けているにもかかわらず、喘息増悪が認められる患者に対する治療として推奨されている[GINA, 2024]。

本邦において、上述の GINA におけるステップ 4 又はステップ 5 の治療は、喘息予防・管理ガイドライン（JGL）2024 の喘息治療ステップの治療ステップ 3 又は治療ステップ 4 に相当する[JGL, 2024]。この治療方針は小児の喘息患者においても同様であり、中用量 ICS／LABA 又は高用量 ICS の治療でコントロール不良の場合に生物学的製剤の使用を考慮することが治療ガイドラインで提案されている[JPGL, 2023]。

抗 IL-5／IL-5R 療法や他の経路を標的とする治療薬（デュピルマブ、テゼペルマブ等）は喘息増悪を減少させ、全身性ステロイド薬の必要性を減らし、患者のアウトカムを向上させることが多くの前向き研究で示されているが[GINA, 2024; Chen, 2024; Kyriakopoulos, 2024]、規定の投与スケジュール（2～8 週間間隔で皮下投与又は静脈内投与）を遵守しない場合は、これらの臨床効果に影響を及ぼす可能性がある。生物学的製剤の治療を受ける喘息患者を対象とした観察研究に基づく文献レビューの結果からは、生物学的製剤の良好なアドヒアランスが喘息増悪の発現をより抑制することと関連していることが示唆されている[Cristancho, 2024]。

治療のアドヒアランス不良は、12 歳以上の小児の喘息患者においても重要な課題であり、青年期は治療の管理の主体が保護者から患者本人に移行することや大きな社会・経済・心理的な変化を経験すること等を背景に、医療機関の受診状況や治療のアドヒアランスが悪化しやすいことが指摘されている[増本, 2015; 日本呼吸器学会難治性喘息診断と治療の手引き第 2 版作成委員会, 2023]。

現在、2 型炎症の経路に作用する利用可能な生物学的製剤の投与間隔は 2～8 週間であるが、投与頻度が少ない用法・用量の製剤はアドヒアランスが高く、患者に好まれている[Ledford, 2023; Gelhorn, 2019]。また、投与間隔が短い生物学的製剤は、侵襲性を伴う注射の回数や医療機関の受診頻度が増えることで患者の負担を増加させる。本邦で生物学的製剤は専門医の指導下で投与されることが推奨されており[JGL, 2024: JPGL, 2023]、生物学的製剤の投与を受ける患者は大学病院等の専門施設を受診する必要があるため通院の負担が大きい。加えて青年期の患者では、頻回の通院は仕事が制限されるなど付き添う保護者にとっても負担に繋がる恐れがある[Stanley, 2011]。

好酸球性炎症に関連した疾患［喘息（成人及び小児）、CRSwNP 並びに好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（以下、EGPA）］の患者を対象に弊社が実施した調査では、[redacted]。

生物学的製剤（2～8 週間間隔投与）による治療を必要とする喘息患者及び CRSwNP 患者を対象として、既存の生物学的製剤の投与に関連して医療機関側及び患者側それぞれで投与にかかる時間及び費用、並びに患者の負担を明らかにすることを目的に観察研

究（[redacted]）を実施し、[redacted]。

[redacted]。

以上より、12 歳以上の好酸球性の喘息患者では、生物学的製剤の不十分なアドヒアランスを改善し、注射や通院にかかる患者の負担を軽減するために、投与間隔が延長した、良好なベネフィット・リスクプロファイルを有する新たな生物学的製剤が必要とされている。

喘息患者を対象とした以下の第 3 相試験を実施した。SWIFT-1（206713）試験及び SWIFT-2（213744）試験において、デペモキマブ 100 mg の 26 週間間隔での皮下投与によって年間喘息増悪発現率（主要評価項目）はプラセボ投与と比べて統計学的に有意に低下した。また、デペモキマブの安全性プロファイルは、他の抗 IL-5 mAb の十分に確立された安全性プロファイルと類似しており、新たな安全性シグナルは特定されなかった。AGILE 試験（中間解析）における中間解析時点のデペモキマブの長期安全性プロファイル（最長 104 週間の投与）は、先行した 2 つの SWIFT 試験においてデペモキマブの 52 週間の投与で認められた安全性プロファイルと同様であった。NIMBLE 試験（第 3 相非劣性検証試験、中間解析）では、中間解析時点のデペモキマブを 52 週間投与した時の安全性プロファイルは、メポリズマブ又はベンラリズマブを継続投与した時の安全性プロファイルと同様であった。

これら結果を踏まえ、今般、中用量～高用量の ICS 及びその他の長期管理薬の併用投与を受けている、好酸球性フェノタイプを特徴とする 2 型炎症を有する成人及び 12 歳以上の小児の喘息患者に対する追加の維持療法に対するデペモキマブの承認申請を行うこととした。

- 2 型炎症を特徴とする好酸球性の成人及び青年期の喘息患者を対象として、デペモキマブ 100 mg を 26 週間間隔で皮下投与した時の有効性及び安全性を評価する、52 週間の第 3 相プラセボ対照試験 2 試験［SWIFT-1（206713）試験及び SWIFT-2（213744）試験］

- SWIFT-1 試験又は SWIFT-2 試験を完了した被験者を対象として、デペモキマブ 100 mg を 26 週間間隔で皮下投与した時の長期安全性の評価を目的とした、52 週間の第 3 相継続投与試験［AGILE（212895）試験］
- 2 型炎症を特徴とする好酸球性の成人及び青年期の喘息患者を対象として、デペモキマブ 100 mg を 26 週間間隔で皮下投与した時の有効性及び安全性を、メポリズマブ又はベンラリズマブの継続投与と比較する、52 週間の第 3 相非劣性試験［NIMBLE（206785）試験］

1.5.1.2. CRSwNP

CRS は、鼻副鼻腔の炎症により、鼻閉、鼻漏、後鼻漏、咳嗽等の症状が 12 週持続し、頭痛、頬部痛及び／又は嗅覚障害等を伴う疾患で、国内外でその定義はおおむね同様である[Fokkens, 2020; 日本鼻科学会, 2024]。CRS はさまざまな病因と病態を含む疾患であり、エンドタイプやフェノタイプ、合併する下気道疾患、特殊な原因や全身疾患・随伴疾患によって分類されるが、実際には多くのエンドタイプやフェノタイプが複合して病態を形成する[日本鼻科学会, 2024]。本邦の CRS の患者数は約 100～200 万人であり、そのうち鼻手術が必要な患者は約 20 万人と推定されている[難病センター, 2022]。

海外において、CRS は、NP の有無により CRSwNP と CRSsNP に分類され、そのうち CRSwNP は、鼻腔粘膜及び／又は副鼻腔の慢性炎症性疾患であり、鼻腔上部の軟部組織の増殖により、両鼻腔に隆起が生じ（両側性）、鼻閉、嗅覚消失及び鼻漏（鼻汁）等の症状を来し、これらの症状が合わさることで患者の HRQoL に重大な影響を及ぼす[Alobid, 2011; Kohli, 2017]。多くの CRSwNP 患者は、INCS、全身性ステロイド薬の短期使用、鼻洗浄及び抗生物質療法等の簡便な治療法により、十分に症状をコントロール可能であるが[Fokkens, 2020; Orlandi, 2021]、約 40%の患者はコントロール不良である[Chen, 2020; van der Veen, 2017]。

本邦において、CRS は 1 型・3 型炎症が中心で好中球性炎症が主体の従来型の CRS と、2 型炎症が中心で好酸球性炎症が主体の好酸球性副鼻腔炎（ECRS）に分けられることが多い[日本鼻科学会, 2024]。ECRS は、両側の多発性鼻茸を含む副鼻腔病変及び粘稠な鼻汁により、高度の鼻閉及び嗅覚障害を示す難治性の慢性副鼻腔炎で、厚生労働省の指定難病に認定されており[厚生労働省, 2017]、ECRS 患者は、高度の鼻閉により口呼吸を示すことが多く、鼻閉と嗅上皮の障害により進行性の嗅覚障害が生じ、風味障害を含めた味覚障害を来すことや最終的には嗅覚消失に至る可能性がある。また、喘息を合併する患者が多く、口呼吸により誘発される喘息発作を起こすと著しい呼吸障害を起こす場合もある。粘稠な耳漏や難聴を呈する難治性中耳炎を伴うこともあり、進行すると失聴に至ることもある[厚生労働省, 2017]。

CRSwNP 及び ECRS の治療目標は、鼻腔及び副鼻腔内の炎症の軽減、NP の大きさを縮小することで、鼻閉や嗅覚等の症状改善とともに、全身性ステロイド薬の使用回数を減少させ、患者の QOL を改善することである[Fokkens, 2020; 永田, 2020]。本邦における CRSwNP／ECRS に対する治療についても、主な薬物療法は全身性ステロイド薬及び INCS であり、鼻茸による鼻閉が強い患者、薬物療法の効果が乏しい患者又は再燃を繰り返す患者等には外科手術が行われる[日本鼻科学会, 2024]。

現在の治療法において、全身性ステロイド薬は、炎症反応を軽減し、一時的に NP サイズを縮小することで疾患に伴う症状を改善する可能性はあるものの、その使用には副

作用を伴う[Fokkens, 2020; Hox, 2020]。手術は、NP の再発率が高く、癒痕や粘膜損傷が起こるリスクがあり[DeConde, 2017; Hosemann, 2000]、手術後に再発する患者の多くは組織中の好酸球増多を伴う CRSwNP 患者であることが示唆されている[Brescia, 2015]。また、患者は全身麻酔や不快感等の手術に伴うリスクに対する懸念も示している[Vennik, 2018; Alanin, 2020]。したがって、これらの患者に対して、NP の大きさ及び鼻閉を改善し、全身性ステロイド薬の使用及び手術の必要性を低減し、副鼻腔症状及び HRQoL を改善することができる治療選択肢が求められている。

近年、サイトカインシグナル伝達の阻害が好酸球介在性疾患の新たな治療標的となっている[Fokkens, 2019; Bachert, 2021a; Peters, 2021]。CRSwNP においては、このアプローチにより、組織中の好酸球増多による炎症を抑制することで、疾患に伴う症状が軽減して HRQoL が改善し、全身性ステロイド薬への曝露や NP 組織の外科的切除の必要性が低減する可能性がある。

本邦においては、成人の CRSwNP 患者に対する治療薬として、投与間隔が 2～4 週間ごとであるヒト型抗ヒト IL-4/13 受容体 mAb のデュピルマブ（遺伝子組換え）及びヒト化抗 IL-5 mAb のメポリズマブ（遺伝子組換え）が「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）」の効能・効果で承認されている。これらの生物学的製剤は、全身性ステロイド薬の使用及び手術の必要性を低減し、疾患に伴う症状の改善をもたらす。しかしながら、規定の投与スケジュールの遵守や長期的な治療継続が困難な場合、これらの薬剤のベネフィットに悪影響を及ぼす可能性があり[Hosoya, 2023; Stack, 2024]、一般的に、投与間隔の短い生物学的製剤はアドヒアランスが不良であることが報告されている[Ledford, 2023; Gelhorn, 2019]。また、投与間隔の短い生物学的製剤は、医療機関の受診頻度や侵襲性を伴う注射の回数が増えることで患者の負担の増大につながり、QOL の低下を引き起こすおそれがある。

弊社にて実施した好酸球性炎症に関連した疾患［喘息（成人及び小児）、CRSwNP 並びに EGPA］の患者を対象とした調査では、[redacted]。

また、生物学的製剤（2～8 週間間隔投与）による治療を必要とする喘息患者及び CRSwNP 患者を対象として、既存の生物学的製剤の投与に関連して医療機関側及び患者側それぞれで投与にかかる時間及び費用、並びに患者の負担を明らかにすることを目的に観察研究（[redacted]）を実施し、[redacted]

[redacted]。

以上より、CRSwNP の治療薬として、生物学的製剤の不十分なアドヒアランスを改善し、侵襲性を伴う注射及び通院にかかる患者の負担を軽減するために、投与間隔が延長した、良好なベネフィット・リスクプロファイルを有する新たな生物学的製剤が求められている。

CRSwNP 患者を対象とした以下の第 3 相試験を実施した。ANCHOR-1（217095）試験及び ANCHOR-2（218079）試験において、デペモキマブ 100 mg の 26 週間間隔での皮下投与によって、co-primary endpoint である Week 52 の内視鏡検査による NP スコアの合計のベースラインからの変化量及び Week 49 から Week 52 までの鼻閉の症状スコア（VRS）の平均値のベースラインからの変化量が統計学的に有意に低下した。また、2 つの ANCHOR 試験では、デペモキマブ 100 mg の 26 週間間隔での皮下投与は全体的な安全性プロファイルがプラセボ投与とおおむね同様であり、忍容性は良好であった。

これら結果を踏まえ、今般、コントロール不十分な鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎を有する成人患者に対する追加維持療法に対するデペモキマブの承認申請を行うこととした。

- コントロール不十分な CRSwNP を有する成人患者を対象として、デペモキマブ 100 mg を 26 週間間隔で皮下投与した時の有効性及び安全性を評価する、52 週間の第 3 相プラセボ対照試験 2 試験［ANCHOR-1（217095）試験及び ANCHOR-2（218079）試験］

1.5.1.3. 開発の経緯図

デペモキマブの開発の経緯図を図 1.5-1 に示す。

1.5.2. 申請製剤、申請効能以外の開発

1.5.2.1. 申請製剤以外の開発

海外において、デペモキマブの[redacted]の開発を検討している。

1.5.2.2. 申請効能以外の開発

成人

現在、デペモキマブに対する好酸球増多症候群と EGPA のそれぞれの疾患を対象とした第 3 相試験を実施している。本邦からも両試験に参加し、両効能について開発中である。

小児

現在、デペモキマブに対する小児患者を対象とした開発は、喘息の適応で検討を進めている。小児の喘息の開発計画及び CRSwNP における小児患者を対象とした開発検討状況を以下に示す。

小児の喘息の開発

開発意義

小児の喘息患者では、ステップ 4 の基本治療等で喘息がコントロール不良である場合に追加治療の導入が検討され[手塚, 2021; JPGL, 2023]、高用量 ICS/LABA、ICS のさらなる増量もしくは経口ステロイド薬が用いられる。しかし、これらは全身性の副作用や身長抑制等の副作用の懸念から、漫然と長期間使用することは望ましくないと考えられており、6 歳以上の長期管理における追加治療として生物学的製剤が挙げられている[JPGL, 2023; 野上, 2024]。

現在本邦では、メポリズマブ及びベンラリズマブは IL-5 又はその受容体を標的とする治療法として、6～11 歳の小児の喘息に対し適応を取得している生物学的製剤であり、好酸球性炎症を伴う小児の重症喘息患者を対象に、4～8 週間間隔で投与する薬剤として承認されている。

これらの治療は喘息増悪や全身性ステロイド薬の必要性を低下させ、患者の転帰を改善させることが示されているが[GINA, 2024]、小児の重症喘息には依然としてアンメットニーズがある。疾患の重症化は、高額な医療費、介護者の大きな負担、生活の質の低下及び学校の欠席と関連することが明らかとなっている[Fleming, 2015; Bellin, 2015; Nunes, 2017] 。小児期発症の喘息で思春期・青年期までに寛解するのは約 30～40%と考えられており、思春期の喘息患者の多くは適切なコントロールがなされておらず、アドヒアランスの低下や通院の中断を来す可能性がある[JPGL, 2023]。また、生物学的製剤における治療において短い投与間隔で注射を行うことは、小児の喘息患者とその保護者にとってハードルが高く、ドロップアウトにより治療を継続できない場合がある[吉原, 2020]

したがって、6~11 歳の好酸球性の喘息患者では、生物学的製剤の不十分なアドヒアランスを改善し、注射や通院にかかる患者の負担を軽減するために、投与間隔が延長した、良好なベネフィット・リスクプロファイルを有する新たな生物学的製剤が必要とされている。

臨床開発計画

[redacted]~11 歳の小児における好酸球性の喘息の発症率が低いことから、大規模な臨床試験を実施することは困難である。したがって、本適応の主たる根拠試験として、2 型炎症を特徴とする好酸球性の [redacted]～11 歳の小児喘息患者を対象にデペモキマブを反復皮下投与した際の [redacted]評価する、第 3 相、[redacted]試験を現在計画中である。[redacted]を検討する。また、[redacted]を評価する。本試験では [redacted]

[redacted]を投与する。なお、本試験では[redacted]本邦からも[redacted]当該試験へ参加する予定であり、本邦における治験計画届は[redacted]に提出することを予定している。[redacted]

小児の CRSwNP の開発

本承認申請時点で国内外において CRSwNP に対する小児開発は予定していない。[redacted]本邦においても、小児の鼻副鼻腔炎の多くは急性炎症で、症状が 3 ヵ月以上持続する慢性鼻副鼻腔炎は成人と比べて少なく、鼻茸などの非可逆的病変を有する症例も少ない[日本鼻科学会, 2024]。2 型炎症が中心である ECRS の特定医療費（指定難病）受給者証所持者数は、2023 年度末時点で 10～19 歳は 28 人、0～9 歳は 0 人と報告されている[難病情報センター, 2024]。

試験項目／試験番号			国内	海外
品質に関する試験	安定性試験	原薬		○
		製剤		○
非臨床試験	薬理試験			○
	薬物動態試験			○
	毒性試験	単回投与試験		○
		反復投与試験		○
		その他の毒性試験		○
第 I 相試験		205722		○
		214099		○
		208021		○
第 III 相試験	喘息	206713		○
		213744	○	○
		206785	○	○
		212895	○	○
	CRSwNP	217095	○	○
		218079	○	○

図 1.5-1 開発の経緯図

参考文献

Alanin MC, Laidlaw T, Hopkins C. The burden of non-steroidal anti-inflammatory exacerbated respiratory disease from the patient's perspective - a qualitative analysis of posts from the Samter's Society. Rhinology. 2020;58(4):333-40.

Alobid I, Cardelus S, Benítez P, et al. Persistent asthma has an accumulative impact on the loss of smell in patients with nasal polyposis. Rhinology. 2011;49(5):519-24.

Bachert C, Han JK, Wagenmann M, et al. EUFOREA expert board meeting on uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) and biologics: Definitions and management. J Allergy Clin Immunol. 2021a;147(1):29-36.

Bellin MH, Osteen P, Kub J, et al. Stress and quality of life in urban caregivers of children with poorly controlled asthma: a longitudinal analysis. J Pediatr Health Care 2015;29:536-546.

Brescia G, Marioni G, Franchella S, et al. Can a panel of clinical, laboratory, and pathological variables pinpoint patients with sinonasal polyposis at higher risk of recurrence after surgery? Am J Otolaryngol. 2015;36(4):554-8.

Castillo JR, Peters SP, Busse WW. Asthma exacerbations: pathogenesis, prevention, and treatment. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017;5(4):918-27.

Chen CY, Wu KH, Guo BC, et al. Personalized Medicine in Severe Asthma: From Biomarkers to Biologics. Int J Mol Sci. 2024;25(1):182

Chen S, Zhou A, Emmanuel B, et al. Systematic literature review of the epidemiology and clinical burden of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. Curr Med Res Opin. 2020;36(11):1897-911.

Cristancho RA, Wittkopf P, Martin A, et al. Real-world adherence to biologics and association with health outcomes in patients with asthma: a systematic literature review (abstract). Am J Respir Crit Care Med 2024;209:A1391.

[redacted]

DeConde AS, Mace JC, Levy JM, et al. Prevalence of polyp recurrence after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. Laryngoscope. 2017;127:550-55.

Dinh S Bui, Caroline J Lodge, John A Burgess, et al. Childhood predictors of lung function trajectories and future COPD risk: a prospective cohort study from the first to the sixth decade of life. Lancet Respir Med. 2018;6(7):535-544

Fleming L, Murray C, Bansal AT, et al. The burden of severe asthma in childhood and adolescence: results from the paediatric U-BIOPRED cohorts. Eur Respir J. 2015;46:1322-1333.

Fokkens WJ, Lund V, Bachert C, Mullol J, Bjermer L, Bousquet J etal. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. Allergy. 2019; 74:2312–9

Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. Rhinology. 2020;58(Suppl S29):1-464.

Gelhorn HL, Balantac Z, Ambrose CS, et al. Patient and physician preferences for attributes of biologic medications for severe asthma. Patient Prefer Adherence. 2019;13:1253-68.

Global Initiative for Asthma (GINA) 2024 Main Report. Accessed 24 May 2024. https://ginasthma.org/2024-report/.

Hosemann W. Surgical treatment of nasal polyposis in patients with aspirin intolerance. Thorax. 2000;55(suppl 2):S87-90.

Hosoya K, Komachi T , Masaki K, et al. Barrier factors of adherence to dupilumab self-injection for severe allergic disease: a non-interventional open-label study. Patient Prefer Adherence. 2023 Mar 27;17:861-72.

Hox V, Lourijsen E, Jordens A, et al. Benefits and harm of systemic steroids for short- and long-term use in rhinitis and rhinosinusitis: an EAACI position paper. Clin Transl Allergy. 2020;10:1.

JGL. 「喘息予防・管理ガイドライン 2024」作成委員, 喘息予防・管理ガイドライン 2024. 東京:協和企画; 2024.

JPGL. 日本小児アレルギー学会 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2023. 東京:協和企画; 2023.

Kohli P, Naik AN, Harruff EE, et al. The prevalence of olfactory dysfunction in chronic rhinosinusitis. Laryngoscope. 2017;127(2):309-20.

Kyriakopoulos C, Gogali A, Markozannes G, et al. Biologic agents licensed for severe asthma: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Eur Respir Rev. 2024;33(172):230238.

Ledford DK, Soong W, Carr W, et al. Real-world severe asthma biologic administration and adherence differs by biologic: CHRONICLE study results. Ann Allergy Asthma Immunol. 2023;131(5):598-605. e3.

Morikawa E, Sasaki M, Yoshida K, et al. Nationwide survey of the prevalence of wheeze, rhino-conjunctivitis, and eczema among Japanese children in 2015. Allergol Int. 2020;69(1):98-103.

Nunes C, Pereira AM, Morais-Almeida M. Asthma costs and social impact. Asthma Res Pract. 2017;3:1.

Orlandi RR, Kingdon TT, Smith TL. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis 2021. Int Forum Allergy Rhinol. 2021;11(3):213-739.

Ortega H, Yancey SW, Keene ON, et al. Asthma exacerbations associated with lung function decline in patients with severe eosinophilic asthma. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6(3):980-86.

Ortega, HG, Yancey, SW, Mayer, B, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. Lancet Respir Med. 2016;4(7):549-56.

Peters AT, Han JK, Hellings P, et al. Indirect treatment comparison of biologics in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9(6):2461-71.

Sado AI, Afzal M, Kannekanti, L, et al. A meta-analysis on predictors of mortality among patients hospitalized for acute exacerbation of asthma. Cureus. 2023;15(2):e35225.

Stack TJ, Zaidi SE, Dickerson TA, et al. Trends in dupilumab persistence among patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Rhinol Online. 2024;7(8):69-74.

Stanley J. Szefler, Robert S. Zeiger, Tmirah Haselkorn, et al. Economic burden of impairment in children with severe or difficult-to-treat asthma. Ann Allergy Asthma Immunol. 2011; 107:110-9.

Takahashi K, Kimura T, Eboshida A, et al. Nationwide cross-sectional population-based study on the prevalences of asthma and asthma symptoms among Japanese adults. Int Arch Allergy Immunol. 2010;153(3):280-7.

van der Veen J, Seys SF, Timmermans M, et al. Real-life study showing uncontrolled rhinosinusitis after sinus surgery in a tertiary referral centre. Allergy. 2017;72(2):282-90.

Vennik J, Eyles C, Thomas M, et al. Management strategies for chronic rhinosinusitis: a qualitative study of GP and ENT specialist views of current practice in the UK. BMJ Open. 2018;8(12):e022643.

厚生労働省. 平成 27 年 7 月 1 日施行の指定難病（告示番号 306）診断基準等指定難病の概要、診断基準等. Accessed 04 Sep 2024: mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000079293.html

手塚 純一郎. 小児喘息の生物学的製剤の導入および選択. アレルギー. 2021; 70(5); 359-365.

永田善之, 野村 康之. アレルギー性鼻炎と好酸球性副鼻腔炎の診断・治療の最新情報. 日大医誌. 79(2): 87-92(2020).

難病情報センター. 好酸球性副鼻腔炎（指定難病３０６）. Accessed 04 Sep 2024: http://www.nanbyou.or.jp/entry/4537

難病情報センター. 令和 5 年度 衛生行政報告例 令和 5 年度末現在（出典：厚生労働省衛生

行政報告例）Accessed 18 Dec 2024: https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/2024/11/koufu20241.pdf

日本呼吸器学会難治性喘息診断と治療の手引き第 2 版作成委員会, 難治性喘息診断と治療の手引き第 2 版 2023. 東京:メディカルレビュー社; 2023

日本鼻科学会. 鼻副鼻腔炎診療の手引き. 日本鼻科学会会誌. 63(1). 1-85(2024)

野上 和剛ら. 第 5 章：長期管理. 日本小児アレルギー学会誌. 2024; 38(3); 317-323.

増本 夏子, 手塚 純一郎. 思春期喘息のアドヒアランスの向上. 喘息. 2015; 28(1); 20-4

吉原 重美, 宮本 学. 小児喘息における活用. Prog Med. 2020; 40(4); 377-382.

1.6. 外国における使用状況等に関する資料

デペモキマブ（遺伝子組換え）は、気管支喘息および鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎の適応に対し、海外において 2025 年 11 月時点で承認を取得していない。

以下に、企業中核データシート（COMPANY CORE DATA SHEET）の原文を添付する。

GLOBAL DATASHEET

Depemokimab

*p2～p48まで削除

1.7. 同種同効品一覧表

本剤及び本剤の同種同効品について、表 1.7-1 に示す。

表 1.7.1 同種同効品一覧表

販　売　名	エキシデンサー皮下注 100mg シリンジ エキシデンサー皮下注 100mg ペン	ヌーカラ皮下注 100mg ペン ヌーカラ皮下注 100mg シリンジ	ファセンラ皮下注 30mg シリンジ ファセンラ皮下注 30mg ペン ファセンラ皮下注 10mg シリンジ	テゼスパイア皮下注 210mg シリンジ テゼスパイア皮下注 210mg ペン
一　般　名	デペモキマブ（遺伝子組換え）	メポリズマブ（遺伝子組換え）	ベンラリズマブ（遺伝子組換え）	テゼペルマブ（遺伝子組換え）
会　社　名	グラクソ・スミスクライン株式会社	グラクソ・スミスクライン株式会社	アストラゼネカ株式会社	アストラゼネカ株式会社
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）	● 気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る） ● 既存治療で効果不十分な好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 ● 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（既存治療で効果不十分な患者に限る）	ファセンラ皮下注 30mg シリンジ ファセンラ皮下注 30mg ペン ● 気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る） ● 既存治療で効果不十分な好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 ファセンラ皮下注 10mg シリンジ ● 気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る）	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）
添付文書改訂日	―	2024 年 10 月改訂（第 7 版）	2025 年 3 月改訂（第 4 版）	2023 年 12 月改訂（第 3 版）

2024年10月改訂（第7版）
＊2024年8月改訂（第6版、効能変更）

日本標準商品分類番号
87229

ヒト化抗IL-5モノクローナル抗体
メポリズマブ（遺伝子組換え）製剤

貯法：2～8℃で保存
有効期間：36ヵ月

ヌーカラ皮下注100mgペン
ヌーカラ皮下注100mgシリンジ
小児用ヌーカラ皮下注40mgシリンジ

NUCALA solution for s.c. injection
NUCALA solution for s.c. injection for Pediatric

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

（一部）最適使用推進ガイドライン対象品目

	100mg ペン	100mg シリンジ	小児用 40mg シリンジ
承認番号	30200AMX00451	30200AMX00450	30400AMX00204
販売開始	2020 年 5 月		2022 年 11 月

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状
3.1 組成

販売名	ヌーカラ皮下注100mgペン	ヌーカラ皮下注100mgシリンジ	小児用ヌーカラ皮下注40mgシリンジ
有効成分	1ペン又は1シリンジ（1mL）中メポリズマブ（遺伝子組換え）100mg		1シリンジ（0.4mL）中メポリズマブ（遺伝子組換え） 40mg
添加剤	精製白糖 120.0mg リン酸水素二ナトリウム七水和物 4.16mg クエン酸水和物 0.95mg ポリソルベート80 0.20mg エデト酸ナトリウム水和物 0.019mg		精製白糖 48.0mg リン酸水素二ナトリウム七水和物 1.66mg クエン酸水和物 0.38mg ポリソルベート80 0.08mg エデト酸ナトリウム水和物 0.0074mg

本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。メポリズマブ（遺伝子組換え）のセルバンクの培養に使用する培地成分の製造において、ブタ由来成分（カルボキシペプチダーゼB）及びウシの膵臓由来成分（トリプシン）を使用している。

3.2 製剤の性状

販売名	ヌーカラ皮下注100mgペン	ヌーカラ皮下注100mgシリンジ	小児用ヌーカラ皮下注40mgシリンジ
剤形・性状	無色～微黄色又は微褐色の液		
pH	6.0～6.6		
浸透圧	415～615mOsm/kg		

4．効能又は効果
100mgペン、100mgシリンジ
○気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る）
○既存治療で効果不十分な好酸球性多発血管炎性肉芽腫症
＊○鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（既存治療で効果不十分な患者に限る）[注)]
小児用40mgシリンジ
気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る）
注）最適使用推進ガイドライン対象

5．効能又は効果に関連する注意
〈気管支喘息〉
5.1 高用量の吸入ステロイド薬とその他の長期管理薬を併用しても、全身性ステロイド薬の投与等が必要な喘息増悪をきたす患者に本剤を追加して投与すること。
5.2 投与前の血中好酸球数が多いほど本剤の気管支喘息増悪発現に対する抑制効果が大きい傾向が認められている。また、データは限られているが、投与前の血中好酸球数が少ない患者では、十分な気管支喘息増悪抑制効果が得られない可能性がある。本剤の作用機序及び臨床試験で認められた投与前の血中好酸球数と有効性の関係を十分に理解し、患者の血中好酸球数を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1、17.1.2参照]
5.3 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。
〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〉
5.4 過去の治療において、全身性ステロイド薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に、本剤を上乗せして投与を開始すること。
〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉
＊5.5 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。[17.1.4参照]

6．用法及び用量
100mgペン、100mgシリンジ
〈気管支喘息〉
通常、成人及び12歳以上の小児にはメポリズマブ（遺伝子組換え）として1回100mgを4週間ごとに皮下に注射する。
〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〉
通常、成人にはメポリズマブ（遺伝子組換え）として1回300mgを4週間ごとに皮下に注射する。
＊〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉
通常、成人にはメポリズマブ（遺伝子組換え）として1回100mgを4週間ごとに皮下に注射する。
小児用40mgシリンジ
〈気管支喘息〉
通常、6歳以上12歳未満の小児にはメポリズマブ（遺伝子組換え）として1回40mgを4週間ごとに皮下に注射する。

7．用法及び用量に関連する注意
〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〉
7.1 本剤とシクロホスファミドを併用投与した場合の安全性は確認されていない。[17.1.3参照]
〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉
＊7.2 本剤による治療反応は、通常投与開始から24週までには得られる。24週までに治療反応が得られない場合は、漫然と投与を続けないよう注意すること。

8．重要な基本的注意
8.1 本剤の投与は、適応疾患の治療に精通している医師のもとで行うこと。
8.2 本剤はヒトインターロイキン-5（IL-5）と結合し、IL-5の機能を阻害することにより血中好酸球数を減少させる。好酸球は一部の寄生虫（蠕虫）感染に対する免疫応答に関与している可能性がある。患者が本剤投与中に蠕虫類に感染し、抗蠕虫薬に

よる治療が無効な場合には、本剤投与の一時中止を考慮すること。[9.1.1参照]

8.3 長期ステロイド療法を受けている患者において、本剤投与開始後にステロイド薬を急に中止しないこと。ステロイド薬の減量が必要な場合には、医師の管理下で徐々に行うこと。

8.4 本剤の投与期間中に喘息に関連した事象及び喘息の悪化が現れることがある。本剤の投与開始後に喘息症状がコントロール不良であったり、悪化した場合には、医師の診察を受けるよう患者に指導すること。

＊**8.5** 本剤の投与によって合併する他の好酸球関連疾患の症状が変化する可能性があり、当該好酸球関連疾患に対する適切な治療を怠った場合、症状が急激に悪化し、喘息等では死亡に至るおそれもある。本剤の投与中止後の疾患管理も含めて、本剤投与中から、合併する好酸球関連疾患を担当する医師と適切に連携すること。患者に対して、医師の指示なく、それらの疾患に対する治療内容を変更しないよう指導すること。

8.6 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督の下で投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者又はその保護者が理解し、患者又はその保護者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。自己投与の適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止し医療施設に連絡するよう患者又はその保護者に指導し、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、使用済みの注射器を再使用しないように患者又はその保護者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 蠕虫類に感染している患者

本剤投与開始前に蠕虫感染を治療すること。[8.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。サルではメポリズマブが胎盤を通過することが報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。サルではメポリズマブが乳汁中へわずかに移行することが報告されている。

9.7 小児等

〈気管支喘息〉

9.7.1 6歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

＊**〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉**

9.7.2 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般に、生理機能が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

アナフィラキシー（頻度不明）

11.2 その他の副作用

		5%以上	1%以上5%未満	1%未満
＊	過敏症		過敏症反応（蕁麻疹、血管性浮腫、発疹、気管支痙攣、低血圧）	
	感染症			下気道感染症、咽頭炎、尿路感染
	精神神経系	頭痛		
	呼吸器			鼻閉
＊	胃腸障害			上腹部痛
	皮膚			湿疹
	筋骨格系			背部痛
	全身障害			発熱
	投与部位	注射部位反応（疼痛、紅斑、腫脹、そう痒、灼熱感）		

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

患者又はその保護者には本剤に添付の使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。

14.2 薬剤投与前の注意

14.2.1 投与前に室温で最低30分放置する。

14.2.2 開封後、8時間以内に投与する。8時間以内に投与しなかった場合は廃棄すること。

14.3 薬剤投与時の注意

〈効能共通〉

14.3.1 注射部位は上腕部、大腿部又は腹部とすること。

14.3.2 本剤は1回使用の製剤であり、1回に全量を使用し再使用しないこと。使用後は針が格納されるため、分解しないこと。

〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〉

14.3.3 100mgずつ3ヵ所に分けて投与し、各注射部位は5cm以上離すこと。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人

健康成人にヌーカラ皮下注100mgシリンジ及びヌーカラ皮下注100mgペンをそれぞれ単回皮下投与した時の血漿中メポリズマブ濃度推移を図1に、薬物動態パラメータを表1に示す（外国人データ）。

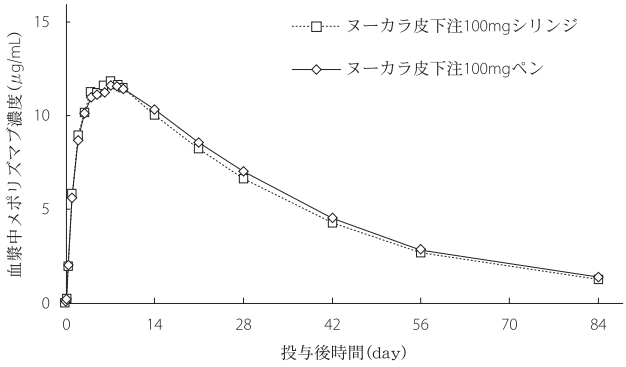


図1 健康成人にメポリズマブ100mgを単回皮下投与した時の血漿中メポリズマブ濃度推移（平均値）

表1 健康成人にメポリズマブ100mgを単回皮下投与した時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	ヌーカラ皮下注100mgシリンジ（80例）	ヌーカラ皮下注100mgペン（79例）
$AUC_{0\text{-}t}$（μg・day/mL）	432.45（117.841）	446.76（101.053）
Cmax（μg/mL）	12.55（3.427）	12.40（3.094）
tmax[注1)]（日）	7.06（1.9-14.0）	7.05（2.9-21.0）
$t_{1/2}$（日）	22.40（4.843）	22.90（4.896）

平均値（SD）

注1）中央値（範囲）

16.1.2 重症喘息患者

(1) 成人及び12歳以上の小児

重症喘息患者にメポリズマブ100mgを4週間ごとに皮下投与した時の定常状態における薬物動態パラメータの母集団薬物動態解析に基づく推定値を表2に示す。

表2 重症喘息患者にメポリズマブ100mgを皮下投与した時の定常状態における薬物動態パラメータ（母集団薬物動態解析に基づく推定値）

薬物動態パラメータ	日本人（16例）	外国人（175例）
Cmax ss（ng/mL）	20048.5（5513.72）	17162.3（5014.53）
AUC ss（μg・day/mL）	405.9（145.78）	359.1（121.66）

平均値（SD）

(2) 6歳以上12歳未満の小児

6～11歳の小児重症喘息患者にメポリズマブ40mg又は100mg[注)]を4週間ごとに皮下投与した時の薬物動態パラメータの母集団薬物動態解析に基づく推定値を表3に示す。

表3　6～11歳の小児重症喘息患者にメポリズマブ40mg又は100mgを皮下投与した時の薬物動態パラメータ（母集団薬物動態解析に基づく推定値）

用法・用量[注1)]	薬物動態パラメータ	日本人	外国人
40mg	Cmax[注2)]（μg/mL）	16.50（2.39）（6例）	18.20（2.25）（17例）
	AUC ss（μg・day/mL）	411.92（72.94）（6例）	478.03（80.99）（20例）
100mg	Cmax[注2)]（μg/mL）	30.50（1例）	27.06（4.08）（9例）
	AUC ss（μg・day/mL）	748.87（1例）	675.78（140.53）（9例）

平均値（SD）

注1）体重が40kg未満の患者に対してはメポリズマブ40mgを、40kg以上の患者に対してはメポリズマブ100mgを4週間ごとに投与した。なお、本剤の承認用量は6歳以上12歳未満の小児気管支喘息では40mgである。

注2）メポリズマブ40mg又は100mgを4週間ごとに3回皮下投与した後のCmax

16.1.3 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者

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

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

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

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

＊16.1.4 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者

鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者にメポリズマブ100mgを4週間ごとに皮下投与した時の定常状態における薬物動態パラメータの母集団薬物動態解析に基づく推定値を表5に示す。

表5　鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者にメポリズマブ100mgを皮下投与した時の定常状態における薬物動態パラメータ（母集団薬物動態解析に基づく推定値）

薬物動態パラメータ	日本人（41例）	外国人（15例）
Cmax ss（μg/mL）	17.39（2.94）	17.44（5.86）
AUC ss（μg・day/mL）	371.48（71.75）	382.37（138.57）

平均値（SD）

16.1.5 相対的バイオアベイラビリティ

健康成人にヌーカラ皮下注100mgシリンジ、ヌーカラ皮下注100mgペン及び凍結乾燥注射剤100mgをそれぞれ単回皮下投与した[1)]。その結果、ヌーカラ皮下注100mgシリンジ及びヌーカラ皮下注100mgペンの最高血漿中濃度（Cmax）及び最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}t}$）の凍結乾燥注射剤100mgに対する比（90%信頼区間）は表6の通りであり、90%信頼区間はいずれも生物学的同等性の基準である0.8～1.25の範囲内であった（外国人データ）。

表6　健康成人にヌーカラ皮下注100mgシリンジ、ヌーカラ皮下注100mgペンを単回皮下投与した時の凍結乾燥注射剤100mgに対する薬物動態パラメータの比

	Cmax	$AUC_{0\text{-}t}$
ヌーカラ皮下注100mgシリンジ	1.06（0.99，1.12）	1.04（0.97，1.12）
ヌーカラ皮下注100mgペン	1.04（0.98，1.11）	1.08（1.01，1.15）

幾何平均値の比（90%信頼区間）

16.2 吸収

健康成人にメポリズマブ250mg[注)]を上腕部に単回皮下投与した時の絶対的バイオアベイラビリティは75%（90%信頼区間：65.6，86.4）であった。上腕部、大腿部又は腹部に単回皮下投与した時、投与部位間の絶対的バイオアベイラビリティの差は小さかった（外国人データ）。

16.4 代謝

メポリズマブはヒト化IgG1モノクローナル抗体であり、体内に広く分布する蛋白質分解酵素で分解されると推定される。

注）本剤の承認用量は気管支喘息では成人及び12歳以上の小児で100mg、6歳以上12歳未満の小児で40mg、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎では100mg、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症では300mgである。

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈気管支喘息〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（成人及び12歳以上の小児）

12歳以上の重症喘息患者（高用量の吸入ステロイド薬及びその他の長期管理薬を併用しているが喘息増悪をきたす患者で、血中好酸球数が試験開始時に150/μL以上の患者、又は過去12ヵ月間に300/μL以上が認められた患者）576例（日本人患者50例を含む）を対象にメポリズマブ凍結乾燥注射剤を用いて実施したプラセボ対照二重盲検比較試験において、既存治療に上乗せしてメポリズマブ100mgを4週間ごとに皮下投与した時の32週間の投与期間における喘息増悪（全身性ステロイド薬による治療、入院、又は救急外来受診を必要とする喘息症状の悪化）の頻度を評価した[2)]。その結果、喘息増悪の頻度はメポリズマブ100mg群において0.83回/年、プラセボ群において1.74回/年であり、メポリズマブ100mg群はプラセボ群に比し有意に増悪頻度が少なかった（表1）。また、組入れ時及び投与開始時における血中好酸球数別の部分集団解析結果は表2及び表3の通りであった。[5.2参照]

本試験の治験薬投与期間における副作用発現頻度は、メポリズマブ100mg群で20%（39/194例）であった。主な副作用は、注射部位反応7%（14/194例）、頭痛4%（8/194例）及び疲労2%（4/194例）であった。

表1　喘息増悪の頻度

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

注1）投与期間の対数をオフセット変数、投与群、地理的地域、ベースライン時のFEV_1の予測値に対する割合、経口ステロイド薬の併用の有無及び治験開始前1年間における喘息増悪の頻度を共変量とし、負の2項確率分布を仮定した一般化線形モデル

注2）メポリズマブ100mg群/プラセボ群

表2　組入れ時（投与開始1～6週間前）における血中好酸球数別の喘息増悪の頻度

		メポリズマブ100mg群（194例）	プラセボ群（191例）
150/μL未満	症例数	35	21
	喘息増悪の頻度（回/年）[注1)]	1.20	1.31
	プラセボ群に対する比[注2)]［95%信頼区間[注1)]］	0.91［0.44，1.90］	
150/μL以上、300/μL未満	症例数	49	59
	喘息増悪の頻度（回/年）[注1)]	0.62	1.28
	プラセボ群に対する比[注2)]［95%信頼区間[注1)]］	0.48［0.27，0.86］	
300/μL以上、500/μL未満	症例数	45	48
	喘息増悪の頻度（回/年）[注1)]	0.78	1.63
	プラセボ群に対する比[注2)]［95%信頼区間[注1)]］	0.48［0.26，0.89］	
500/μL以上	症例数	61	60
	喘息増悪の頻度（回/年）[注1)]	0.47	2.26
	プラセボ群に対する比[注2)]［95%信頼区間[注1)]］	0.21［0.12，0.36］	

注1）投与期間の対数をオフセット変数、投与群、地理的地域、ベースライン時のFEV_1の予測値に対する割合、経口ステロイド薬の併用の有無及び治験開始前1年間における喘息増悪の頻度を共変量とし、負の2項確率分布を仮定した一般化線形モデル

注2）メポリズマブ100mg群/プラセボ群

表3　投与開始時における血中好酸球数別の喘息増悪の頻度

		メポリズマブ100mg群（194例）	プラセボ群（191例）
150/μL未満	症例数	39	32
	喘息増悪の頻度（回/年）[注1)]	1.15	1.92
	プラセボ群に対する比[注2)]［95%信頼区間[注1)]］	0.60［0.32，1.13］	
150/μL以上、300/μL未満	症例数	53	51
	喘息増悪の頻度（回/年）[注1)]	0.67	1.02
	プラセボ群に対する比[注2)]［95%信頼区間[注1)]］	0.66［0.34，1.29］	
300/μL以上、500/μL未満	症例数	34	40
	喘息増悪の頻度（回/年）[注1)]	0.80	1.66
	プラセボ群に対する比[注2)]［95%信頼区間[注1)]］	0.48［0.23，1.00］	

		メポリズマブ 100mg群 (194例)	プラセボ群 (191例)
500/μL以上	症例数	66	66
	喘息増悪の頻度（回/年）[注1]	0.54	2.11
	プラセボ群に対する比[注2] [95%信頼区間[注1]]	0.25 [0.15，0.43]	

注1）投与期間の対数をオフセット変数、投与群、地理的地域、ベースライン時のFEV1の予測値に対する割合、経口ステロイド薬の併用の有無及び治験開始前1年間における喘息増悪の頻度を共変量とし、負の2項確率分布を仮定した一般化線形モデル

注2）メポリズマブ100mg群/プラセボ群

17.1.2 国際共同第Ⅱ相試験（6歳以上12歳未満の小児）

6～11歳の小児重症喘息患者（高用量の吸入ステロイド薬及びその他の長期管理薬を併用しているが喘息増悪をきたす患者で、血中好酸球数が試験開始時に150/μL以上の患者、又は過去12ヵ月間に300/μL以上が認められた患者）36例（日本人患者7例を含む）を対象に実施した非対照非盲検試験において、既存治療に上乗せしてメポリズマブ凍結乾燥注射剤[注1]を4週間ごとに12週間皮下投与した。8週間の休薬後、30例（日本人患者7例を含む）を対象にメポリズマブ凍結乾燥注射剤[注2]を52週間皮下投与した[3]。52週間の投与期間における喘息増悪（全身性ステロイド薬による治療、入院、又は救急外来受診を必要とする喘息症状の悪化）の頻度（回/年［95%信頼区間］）は、試験開始前12ヵ月間の発現回数（平均値）[注3]3.5回/年に対して1.09回/年［0.63，1.89］であった。[5.2参照]

52週間の投与期間における副作用発現頻度は、メポリズマブ凍結乾燥注射剤群全体で27%（8/30例）であった。主な副作用は、頭痛13%（4/30例）、上腹部痛10%（3/30例）及び発熱7%（2/30例）であった[注2]。

注1）初回投与時に体重が40kg未満の患者（26例）に対してはメポリズマブ凍結乾燥注射剤40mgを、40kg以上の患者（10例）に対してはメポリズマブ凍結乾燥注射剤100mgを投与した。なお、本剤の承認用量は6歳以上12歳未満の小児では40mgである。

注2）8週間の休薬後に体重が40kg未満の患者（16例）に対してはメポリズマブ凍結乾燥注射剤40mgを、40kg以上の患者（10例）に対してはメポリズマブ凍結乾燥注射剤100mgを投与した。ただし、来院ごとに体重を測定し、体重が40kgを超えた患者（4例）には、以降の投与量を100mgとした。

注3）全身性ステロイド薬による治療を必要とする喘息増悪の回数と定義した。

〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〉

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験（18歳以上の成人）

18歳以上の再燃又は難治性の好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者136例（日本人患者6例を含む）を対象にメポリズマブ凍結乾燥注射剤を用いて実施したプラセボ対照二重盲検比較試験において、経口ステロイド薬（プレドニゾロン換算で7.5～50mg/日）[注1]に追加[注2]してメポリズマブ300mgを4週間ごとに52週間皮下投与した[4]。その結果、プラセボ群に比べメポリズマブ300mg群で累積寛解維持期間が有意に長く（表4）、また投与36週時及び48週時の両時点において寛解状態にあった症例の割合は有意に高かった（表5）。投与期間最後の4週間における経口ステロイド薬の平均1日用量は、メポリズマブ300mg群でプラセボ群よりも有意に低く、0mgとなった症例はメポリズマブ300mg群18%（12/68例）、プラセボ群3%（2/68例）であった。[7.1参照]

本試験の治験薬投与期間及び後観察期間（8週間）における副作用発現頻度は、メポリズマブ300mg群で51%（35/68例）であった。主な副作用は、注射部位反応10%（7/68例）、頭痛7%（5/68例）、無力症及び気道感染各6%（各4/68例）であった。

注1）経口ステロイド薬は、医師の判断で投与開始4週以降に適宜減量することと設定した。

注2）免疫抑制剤（シクロホスファミドを除く）は、併用可能とされた。

表4　累積寛解維持期間

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

注1）52週間の投与期間のうちバーミンガム血管炎活動性スコア（BVAS）が0、かつ経口ステロイド薬の平均1日用量が4mg以下の寛解状態にあった週数の累積期間

注2）メポリズマブ300mg群/プラセボ群

注3）ベースライン時の経口ステロイド薬の平均1日用量、BVAS、治療群及び地域を共変量とした順序カテゴリカルデータに対する比例オッズ回帰モデル

表5　投与36週時及び48週時の両時点で寛解状態であった症例の割合

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

注1）BVASが0、かつ経口ステロイド薬の1日用量が4mg以下の場合を寛解と定義し、投与36週時及び48週時の両時点で寛解状態であった症例の割合

注2）メポリズマブ300mg群/プラセボ群

注3）ベースライン時の経口ステロイド薬の平均1日用量、BVAS、治療群及び地域を共変量としたロジスティック回帰モデル

〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

＊17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験（18歳以上の成人）

手術又は全身性ステロイド薬の投与によっても効果不十分[注1]な、18歳以上の鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者163例（日本人患者85例を含む）を対象にメポリズマブ液剤を用いて実施したプラセボ対照二重盲検比較試験において、標準治療[注2]に追加してメポリズマブ100mgを4週間ごとに52週間皮下投与した。主要評価項目（co-primary endpoint）のうち、投与52週時の鼻茸スコアのベースラインからの変化量ではメポリズマブ100mg群とプラセボ群との対比較において統計学的な有意差は認められなかったが、投与52週時の直前4週間における鼻閉VAS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は統計学的に有意な差が認められた。投与52週時の有効性評価項目の結果を表6に示す。[5.5 参照]

52週間の投与期間における副作用発現頻度は、メポリズマブ100mg群で3%（2/80例）であった。すべての副作用の発現頻度は2%未満（1/80例）であり、頭痛、顔面痛、疼痛、咳嗽、発声障害、口腔咽頭痛、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、骨痛であった。

注1）鼻手術歴を有する、及び/又は鼻茸の治療のため過去2年以内に3日以上連続の全身性ステロイド薬投与がある、及び/又は全身性ステロイド薬に対する医学的禁忌/不耐性がある患者で、両側鼻茸スコアが5以上（各鼻腔スコアは2以上）、かつ鼻閉VAS症状スコアが5を超える。加えて、JESRECスコア11以上であること、血中好酸球数が2%超5%以下であると確認された患者については気管支喘息、アスピリン不耐症又は非ステロイド性抗炎症薬アレルギーの合併が必要であり、血中好酸球数が5%超の患者についてはCT陰影が篩骨洞≥上顎洞の場合、前出の合併を必要としない。

注2）各国の診療方針に応じて、鼻腔内ステロイド（INCS）、生理食塩液による鼻腔内洗浄、全身性ステロイド薬及び/又は抗生物質の短期投与等

表6　投与52週時におけるベースラインからの変化量の調整平均及び群間差

		メポリズマブ 100mg群 (80例)	プラセボ群 (83例)
鼻茸スコア[注1]	投与前[注2]	5.9 (1.27)	6.1 (1.25)
	変化量[注3]	−0.62 (0.164)	−0.19 (0.164)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間][注4] p値[注4]	−0.43 [−0.89，0.03] 0.067	
鼻閉VAS症状スコア[注1]	投与前[注2]	8.60 (1.249)	8.59 (1.260)
	変化量[注3]	−3.23 (0.336)	−1.80 (0.333)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間][注4] p値[注4]	−1.43 [−2.37，−0.50] 0.003	
LMK-CTスコア[注1]	投与前[注2]	20.3 (3.25)	20.7 (3.44)
	変化量[注3]	−3.52 (0.449)	−1.88 (0.452)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間][注4]	−1.63 [−2.90，−0.37]	
SNOT-22総スコア[注1]	投与前[注2]	56.9 (18.94)	55.6 (20.22)
	変化量[注3]	−18.27 (2.889)	−7.65 (2.869)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間][注4]	−10.63 [−18.68，−2.57]	

注1）鼻茸スコア（0-8点）；鼻閉VAS症状スコア（0-10点）；LMK-CTスコア（0-24点）；SNOT-22総スコア（0-110点）
鼻茸スコア、鼻閉VAS症状スコア、LMK-CTスコア及びSNOT-22総スコアはスコアの減少が改善を意味する。なお、鼻茸スコア及び鼻閉VAS症状スコアが主要評価項目（co-primary endpoint）である。
注2）平均値（SD）
注3）投与52週時（鼻閉VAS症状スコアは投与52週時の直前4週間）における調整平均（SE）
注4）投与群、ベースライン値、ベースラインの血中好酸球数の対数値、標準治療としてのINCS使用、国及び時点を共変量とし、ベースライン値と時点及び投与群と時点の交互作用を考慮したMMRM（反復測定混合モデル解析）

18．薬効薬理

18.1 作用機序

メポリズマブはヒトインターロイキン-5（IL-5）に対して特異的に結合し、好酸球の細胞表面に発現しているIL-5受容体α鎖へのIL-5結合を阻害することにより、IL-5の好酸球増殖作用を抑制する。

＊18.2 好酸球に対する作用

メポリズマブの投与により、カニクイザルのアスカリス抗原誘発喘息モデルにおいて血中及び気管支肺胞洗浄液中の好酸球数が減少した[6]。メポリズマブの投与により、重症喘息患者において血中好酸球数及び誘発喀痰中好酸球比率が減少した[2),3),7),8)]。また、メポリズマブの投与により、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者及び鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者において血中好酸球数が減少した[4),5)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：メポリズマブ（遺伝子組換え）
Mepolizumab（Genetical Recombination）
本　　質：メポリズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトインターロイキン-5抗体の相補性決定部、並びにヒトIgG1のフレームワーク部及び定常部からなる。メポリズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。メポリズマブは、449個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2本及び220個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約149,000）である。
分　子　式：$C_{6476}H_{10084}N_{1732}O_{2028}S_{46}$（糖鎖部分を含まない）
分　子　量：約149,000

20．取扱い上の注意

凍結を避けて保存すること。冷蔵庫から取り出した場合は、室温（30℃以下）で外箱に入れたまま保存し、7日以内に使用すること。また、外箱開封後は遮光して保存すること。

21．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。

22．包装

〈ヌーカラ皮下注100mgペン〉
1mL［1ペン］
〈ヌーカラ皮下注100mgシリンジ〉
1mL［1シリンジ］
〈小児用ヌーカラ皮下注40mgシリンジ〉
0.4mL［1シリンジ］

23．主要文献

1）Shabbir S. et al. Clin Pharmacol Drug Dev. 2020；9：375-85
2）Ortega H, et al.：N Engl J Med. 2014；371（13）：1198-207
3）Gupta A, et al. Allergy Clin Immunol. 2019；144：1336-42
4）Wechsler ME, et al.：N Engl J Med. 2017；376（20）：1921-1931
5）Han JK, et al. Lancet Respir Med. 2021；9：1141-53
6）Hart TK, et al.：J Allergy Clin Immunol. 2001；108：250-7
7）Bel E, et al.：N Engl J Med. 2014；371（13）：1189-97
8）Pavord ID, et al.：Lancet. 2012；380：651-9

24．文献請求先及び問い合わせ先

グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂1-8-1
メディカル・インフォメーション
TEL：0120-561-007（9：00～17：45/土日祝日及び当社休業日を除く）
https://jp.gsk.com

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂1ー8ー1

**2025年3月改訂（第4版）
*2024年12月改訂（第3版、効能変更、用法変更、用量変更）

日本標準商品分類番号
87229

ヒト化抗IL-5受容体αモノクローナル抗体製剤
ベンラリズマブ（遺伝子組換え）製剤

貯　　法：2～8℃に保存
有効期間：36箇月

ファセンラ® 皮下注30mgシリンジ
*ファセンラ® 皮下注30mgペン
ファセンラ® 皮下注10mgシリンジ

Fasenra® Subcutaneous Injection 30mg・10mg

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注）

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

		30mgシリンジ	30mgペン	10mgシリンジ
*	承認番号	23000AMX00016	30600AMX00312	30600AMX00129
	販売開始	2018年4月	2025年4月	2024年6月

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤及び本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

*3.1 組成

販売名	ファセンラ皮下注30mgシリンジ	ファセンラ皮下注30mgペン	ファセンラ皮下注10mgシリンジ
有効成分	1シリンジ（1mL）中 ベンラリズマブ（遺伝子組換え） 30mg		1シリンジ（0.5mL）中 ベンラリズマブ（遺伝子組換え） 10mg
添加剤	L-ヒスチジン　1.4mg、 L-ヒスチジン塩酸塩水和物　2.3mg、 トレハロース水和物　95mg、 ポリソルベート20　0.06mg		L-ヒスチジン　0.7mg、 L-ヒスチジン塩酸塩水和物　1.2mg、 トレハロース水和物　47mg、 ポリソルベート20　0.03mg

本剤の有効成分ベンラリズマブ（遺伝子組換え）は、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される。ベンラリズマブ（遺伝子組換え）のセルバンクの作製に使用する培地成分の製造において、ブタ由来成分（トリプシン）を使用している。

*3.2 製剤の性状

販売名	ファセンラ皮下注30mgシリンジ	ファセンラ皮下注30mgペン	ファセンラ皮下注10mgシリンジ
剤形	注射剤（プレフィルドシリンジ）		
色・性状	無色から黄色の澄明又は乳白光を呈する液。 半透明から白色の微粒子を認めることがある。		
pH	5.5～6.5		
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）		

*4. 効能又は効果

ファセンラ皮下注30mgシリンジ、ファセンラ皮下注30mgペン

○気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る）

○既存治療で効果不十分な好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

ファセンラ皮下注10mgシリンジ

○気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る）

5. 効能又は効果に関連する注意

〈気管支喘息〉

5.1 高用量の吸入ステロイド薬とその他の長期管理薬を併用しても、全身性ステロイド薬の投与等が必要な喘息増悪をきたす患者に本剤を追加して投与すること。

5.2 投与前の血中好酸球数が多いほど本剤の気管支喘息増悪発現に対する抑制効果が大きい傾向が認められている。また、データは限られているが、投与前の血中好酸球数が少ない患者では、十分な気管支喘息増悪抑制効果が得られない可能性がある。本剤の作用機序及び臨床試験で認められた投与前の血中好酸球数と有効性の関係を十分に理解し、患者の血中好酸球数を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1参照]

5.3 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ため、急性の発作に対しては使用しないこと。

〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〉

***5.4** 過去の治療において、全身性ステロイド薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に、本剤を上乗せして投与を開始すること。

*6. 用法及び用量

ファセンラ皮下注30mgシリンジ、ファセンラ皮下注30mgペン

〈気管支喘息〉

通常、成人、12歳以上の小児及び体重35kg以上の6歳以上12歳未満の小児にはベンラリズマブ（遺伝子組換え）として1回30mgを、初回、4週後、8週後に皮下に注射し、以降、8週間隔で皮下に注射する。

〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〉

通常、成人にはベンラリズマブ（遺伝子組換え）として1回30mgを4週間隔で皮下に注射する。

ファセンラ皮下注10mgシリンジ

〈気管支喘息〉

通常、体重35kg未満の6歳以上12歳未満の小児にはベンラリズマブ（遺伝子組換え）として1回10mgを、初回、4週後、8週後に皮下に注射し、以降、8週間隔で皮下に注射する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈気管支喘息〉

7.1 10mgシリンジと30mgシリンジの生物学的同等性試験は実施していないため、30mgを投与する際には10mgシリンジを使用しないこと。

〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〉

***7.2** 本剤とシクロホスファミドを併用投与した場合の安全性は確認されていない。[17.1.3参照]

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

***8.1** 本剤の投与は、適応疾患の治療に精通している医師のもとで行うこと。

8.2 本剤の投与開始後にステロイド薬を急に中止しないこと。ステロイド薬の減量が必要な場合には、医師の管理下で徐々に行うこと。

8.3 本剤はヒトインターロイキン-5（IL-5）受容体αサブユニットと結合することにより、好酸球数を減少させる。好酸球は一部の寄生虫（蠕虫）感染に対する免疫応答に関与している可能性がある。患者が本剤投与中に感染し、抗寄生虫薬による治療が無効な場合には、本剤投与の一時中止を考慮すること。[9.1.1参照]

***8.4** 本剤の投与によって合併する他の好酸球関連疾患の症状が変化する可能性があり、当該好酸球関連疾患に対する適切な治療を怠った場合、症状が急激に悪化し、喘息等では死亡に至るおそれもある。本剤の投与間隔変更後及び投与中止後の疾患管理も含めて、本剤投与中から、合併する好酸球関連疾患を担当する医師と適切に連携すること。患者に対して、医師の指示なく、それらの疾患に対する治療内容を変更しないよう指導すること。

〈気管支喘息〉

8.5 本剤の投与開始後に喘息症状がコントロール不良であったり、悪化した場合には、医師の診療を受けるように患者に指導すること。

〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〉

****8.6** 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。自己投与の適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理のもとで慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療施設へ連絡するよう患者に指導を行うこと。使用済みの注射器を再使用しないように患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 寄生虫に感染している患者

本剤の投与開始前に寄生虫感染を治療すること。[8.3参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。本剤はモノクローナル抗体であり、動物実験（カニクイザル）において本剤は胎盤を通過することが報告されており、妊娠中のカニクイザルにおける曝露量が臨床投与量における曝露量の99.0倍であったときに、出生児で末梢血好酸球の減少が認められたが、出生後180日までに回復した。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤の乳汁中への移行は不明である。

9.7 小児等

〈気管支喘息〉

9.7.1 6歳未満の幼児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〉

***9.7.2** 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般的に生理機能が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

重篤な過敏症（頻度不明）

アナフィラキシー（蕁麻疹、血管浮腫、喉頭浮腫、アナフィラキシー反応等）等の重篤な過敏症があらわれることがある。また、過敏症反応の発現が遅れて認められることがある。

11.2 その他の副作用

	1%以上10%未満	0.1%以上1%未満	頻度不明
精神神経系	頭痛		
感染症			咽頭炎（咽頭炎、細菌性咽頭炎、ウイルス性咽頭炎、及びレンサ球菌性咽頭炎）
全身障害	発熱		
投与部位	注射部位反応（疼痛、紅斑、そう痒感、丘疹等）		
過敏症		過敏症反応（蕁麻疹、丘疹状蕁麻疹、及び発疹）	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 投与30分前に冷蔵庫から取り出し、本剤を外箱に入れたままの状態で室温に戻しておくことが望ましい。

14.1.2 使用前に不溶性異物や変色がないことを目視により確認すること。不溶性異物又は変色が認められる場合は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮膚に圧痛、挫傷、紅斑、硬化がある部位には使用しないこと。

14.2.2 投与部位は、上腕部、大腿部又は腹部とすること。同一箇所へ繰り返し注射することは避け、投与毎に注射部位を変えること。

14.2.3 本剤は、1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

*15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

重症喘息患者を対象とした第III相国際共同臨床試験（SIROCCO試験及びCALIMA試験）において、本剤の成人の気管支喘息における承認用法・用量で投与を受けた患者の14.9%（122/820例）に抗ベンラリズマブ抗体が認められ、12.0%（98/820例）に中和抗体が認められた。小児の重症喘息患者を対象として薬物動態、薬力学及び長期安全性を評価した第III相国際共同試験（TATE試験）において、6～14歳の患者の13.3%（4/30例）に抗ベンラリズマブ抗体が認められ、4例全てに中和抗体が認められた。好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者を対象とした第III相国際共同臨床試験（MANDARA試験）において、9.0%（6/67例）に抗ベンラリズマブ抗体が認められ、1.5%（1/67例）に中和抗体が認められた。抗ベンラリズマブ抗体陽性となった一部の患者では、血清中ベンラリズマブ濃度の低下及び本剤投与後に減少した血中好酸球数の増加が認められた。なお、抗ベンラリズマブ抗体の発現による本剤の有効性及び安全性に対する影響を示唆する成績は得られていない[1),2),3)]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人に本剤25、100及び200mg[注)]を単回皮下投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりである[4)]。

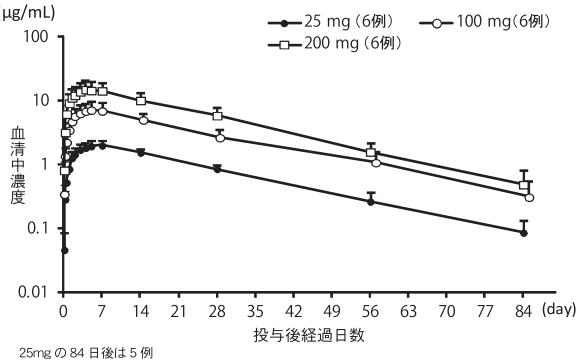


図1　日本人健康成人における血清中濃度推移（平均値+標準偏差）

表1　日本人健康成人における単回皮下投与時の薬物動態パラメータ

投与量	25mg（6例）	100mg（6例）	200mg（6例）
t_{max}（day）	7.00（4.00, 7.00）	5.00（4.00, 7.00）	4.00（4.00, 7.00）
C_{max}（μg/mL）	1.99±0.34	7.17±2.41	15.0±5.4
$AUC_{0\text{-}t}$（μg・day/mL）	59.10±9.80	203.46±68.78	408.47±131.47

投与量	25mg(6例)	100mg(6例)	200mg(6例)
$AUC_{0-\infty}$ (μg・day/mL)	61.33±10.12	211.92±76.02	420.13±136.69
$t_{1/2}$(day)	15.6±3.0	17.4±3.0	15.6±2.6
CL/F(mL/day)	417.68±73.55	528.99±205.52	523.79±180.38
Vz/F(mL)	9,228.1 ±1,299.5	12,930.5 ±4,709.3	11,779.6 ±4,695.4

平均値±標準偏差(t_{max}は中央値(最小値, 最大値))

注)本剤の成人の気管支喘息及び好酸球性多発血管炎性肉芽腫症における承認用量は1回30mgである。

日本人小児喘息患者に本剤10及び30mgを単回皮下投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりである[2)]。

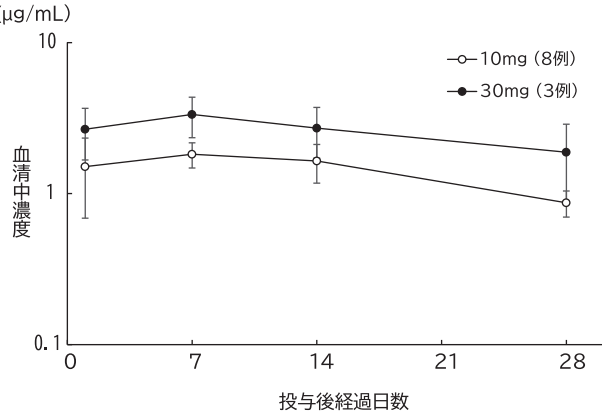


図2　日本人小児喘息患者における血清中濃度推移(平均値±標準偏差)

表2　日本人小児喘息患者における単回皮下投与時の薬物動態パラメータ

投与量	10mg(8例)	30mg(3例)
t_{max}(day)	6.92(0.93, 14.95)	7.94(7.26, 8.13)
C_{max}(μg/mL)	2.02±0.53	3.35±0.76
AUC_{0-28} (μg・day/mL)	39.60±5.49	72.16±21.53

平均値±標準偏差(t_{max}は中央値(最小値, 最大値))、AUC_{0-28}の例数は10mg群5例及び30mg群2例

***16.1.2 反復投与**

第III相国際共同試験(CALIMA試験)において、本剤の成人の気管支喘息における承認用法・用量で投与を受けた喘息患者(日本人患者を含む)の投与開始後16週及び48週の血清中トラフ濃度(平均値±標準偏差、以下同様)は、それぞれ412±330ng/mL(377例)及び326±267ng/mL(337例)であった[5)]。これらの患者のうち、日本人集団における投与開始後16週及び48週の血清中トラフ濃度は、それぞれ452±324ng/mL(26例)及び392±326ng/mL(26例)であった[6)]。

第III相国際共同試験(MANDARA試験)において、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症における本剤の承認用法・用量で投与を受けた好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の患者(日本人患者を含む)の投与開始後12週及び52週の血清中トラフ濃度は、それぞれ1998±902ng/mL(66例)及び2101±1098ng/mL(62例)であった[3)]。

16.2 吸収

母集団薬物動態解析の結果、上腕部への皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは58.9%と推定された[7)]。

16.4 代謝

ベンラリズマブはヒト化IgG1モノクローナル抗体であり、肝臓以外にも広く生体に存在するタンパク質分解機構により消失すると推定される[7)]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 第III相国際共同試験(CALIMA試験)[5),6),8)](成人及び12歳以上の小児)

中用量又は高用量の吸入ステロイド(ICS)及び長時間作用性β_2刺激薬(LABA)で治療してもコントロール不良の成人又は小児(12歳以上、海外のみ)喘息患者1,306例(日本人患者83例を含む)を対象としたランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較国際共同試験を実施した。中用量又は高用量ICS/LABAの併用下で、本剤30mg又はプラセボを、4週に1回(Q4W)、又は最初の3回は4週に1回、以降8週に1回(Q8W)、56週間皮下投与した。有効性の主要解析対象集団である高用量ICS/LABAを使用しているベースラインの血中好酸球数が300/μL以上の被験者において、主要評価項目である年間喘息増悪率(モデル調整済み)は、本剤Q8W群、プラセボ群でそれぞれ0.66、0.93であり、プラセボ群と比較して本剤Q8W群で有意に低下した(表3)。

表3　年間喘息増悪率(高用量ICSを使用しているベースラインの血中好酸球数300/μL以上の集団)

	CALIMA試験		参考:SIROCCO試験[注)9)]	
	本剤30mg Q8W群 (239例)	プラセボ群 (248例)	本剤30mg Q8W群 (267例)	プラセボ群 (267例)
喘息増悪発現件数(回)	163	270	156	365
総観察期間(人・年)	245.4	261.2	236.1	238.2
年間喘息増悪率(回/人・年)	0.66	1.03	0.66	1.53
年間喘息増悪率[a)] (回/人・年) [95%信頼区間]	0.66 [0.54, 0.82]	0.93 [0.77, 1.12]	0.65 [0.53, 0.80]	1.33 [1.12, 1.58]
プラセボ群との比[a)] [95%信頼区間] p値[a),b)]	0.72 [0.54, 0.95] p=0.019	−	0.49 [0.37, 0.64] p<0.001	−

注)CALIMA試験と同様の対象患者及びデザイン(ただし高用量ICS/LABA併用患者を対象、投与期間は48週間)で実施された海外臨床試験

a)投与群、地域、治験参加前1年間の喘息増悪回数、継続的な経口ステロイド薬の使用の有無を共変量として含む負の二項回帰モデル

b)有意水準は両側4%、検定の多重性はHochbergの方法により調整

有効性の主要解析対象集団のうち、日本人集団における年間喘息増悪率の解析結果を表4に示した。

表4　日本人集団における年間喘息増悪率(高用量ICSを使用しているベースラインの血中好酸球数300/μL以上の集団)

	CALIMA試験	
	本剤30mg Q8W群 (15例)	プラセボ群 (16例)
喘息増悪発現件数(回)	6	48
総観察期間(人・年)	14.6	16.7
年間喘息増悪率 (回/人・年)	0.41	2.87
年間喘息増悪率[a)] (回/人・年) [95%信頼区間]	0.42 [0.15, 1.18]	2.45 [1.23, 4.89]
プラセボ群との比[a)] [95%信頼区間]	0.17 [0.05, 0.60]	−

a)投与群、治験参加前1年間の喘息増悪回数、継続的な経口ステロイド薬の使用の有無を共変量として含む負の二項回帰モデル

また、ベースラインの血中好酸球数別の年間喘息増悪率の部分集団別解析結果は表5のとおりであった。[5.2参照]

表5　ベースラインの血中好酸球数別の年間喘息増悪率のプラセボ群との比(高用量ICSを使用している集団)

		CALIMA試験	参考：SIROCCO試験[10]
		本剤30mg Q8W群	本剤30mg Q8W群
150/μL未満	症例数(本剤/プラセボ)	50/43	55/79
	プラセボ群との比[a] [95%信頼区間]	0.65 [0.36, 1.17]	0.70 [0.42, 1.18]
150/μL以上、300/μL未満	症例数(本剤/プラセボ)	73/77	74/60
	プラセボ群との比[a] [95%信頼区間]	0.57 [0.35, 0.93]	0.99 [0.60, 1.62]
300/μL以上、450/μL未満	症例数(本剤/プラセボ)	85/99	116/106
	プラセボ群との比[a] [95%信頼区間]	0.89 [0.57, 1.39]	0.57 [0.38, 0.86]
450/μL以上	症例数(本剤/プラセボ)	151/148	147/158
	プラセボ群との比[a] [95%信頼区間]	0.61 [0.43, 0.86]	0.42 [0.29, 0.59]

a)投与群、地域、治験参加前1年間の喘息増悪回数、継続的な経口ステロイド薬の使用の有無、ベースラインの血中好酸球数カテゴリ、投与群とベースラインの血中好酸球数カテゴリの交互作用を共変量として含む負の二項回帰モデル

本剤30mg Q8W群における副作用発現頻度は12.6%(54/428例)であり、主な副作用は、頭痛1.4%(6/428例)、次いで発熱1.2%(5/428例)であった。

17.1.2 第III相国際共同試験(TATE試験)[2](6歳以上14歳以下の小児)

血中好酸球数が試験開始時に150/μL以上、かつ中用量又は高用量ICS及びLABA等のその他の長期管理薬で治療しても喘息増悪をきたす6～11歳(6～14歳、日本のみ)の小児喘息患者30例(日本人患者11例を含む)を対象とした非盲検、並行群間国際共同試験を実施した[注1)]。中用量又は高用量のICS及びその他の長期管理薬併用下で、本剤10又は30mg[注2)]を、最初の3回は4週に1回(Q4W)、以降の4回は8週に1回(Q8W)、48週間皮下投与した。6～14歳の患者における副作用発現頻度は13.3%(4/30例)であり、報告された副作用は頭痛、疲労、注射部位反応及び消化不良が各3.3%(1/30例)であった。

注1)本試験の目的は、ベンラリズマブ皮下投与時の薬物動態、薬力学及び長期安全性の評価であった。

注2)体重が35kg未満の6～11歳の患者には本剤10mgを投与した。体重が35kg以上の6～11歳の患者又は12～14歳の患者には本剤30mgを投与した。

＊17.1.3 第III相国際共同試験(MANDARA試験)[3]

再燃又は難治性の好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の成人患者140例(日本人患者8例を含む)を対象としたランダム化、実薬対照、二重盲検、非劣性国際共同試験を実施した。本試験の二重盲検投与期では、経口ステロイド薬(プレドニゾロン換算で7.5～50mg/日)[注1)]に追加[注2)]して、本剤30mg Q4W、又はメポリズマブ300mg Q4Wを52週間皮下投与した。主要評価項目である投与開始後36週及び48週の両方で寛解(経口ステロイド薬 4mg/日[プレドニゾロン換算]以下かつBirmingham Vasculitis Activity Score[BVAS]＝0)を達成した被験者の割合における本剤群とメポリズマブ群の群間差は、1.21%(95%信頼区間：-14.11, 16.53)であり、信頼区間の下限が予め設定していた非劣性マージン-25%を超えた(表6)。投与開始後48～52週で経口ステロイド薬の平均1日用量をベースラインから100%減量できた被験者の割合は本剤群で41%、メポリズマブ群で26%であった。また、ベースラインから50%以上減量できた被験者の割合は本剤群で84%、メポリズマブ群で74%であった。[7.2参照]

注1)経口ステロイド薬は、医師の判断で投与開始4週以降に適宜減量することと設定した。

注2)免疫抑制剤(シクロホスファミドを除く)は、併用可能とされた。

表6　寛解を達成した被験者の例数及び割合

	本剤群 (70例)	メポリズマブ群 (70例)
例数(割合[%])	40 (57)	40 (57)
メポリズマブ群との割合の差 [95%信頼区間][a]	1.21 [-14.11, 16.53]	－

a) 投与群、ベースラインの経口ステロイド薬用量(プレドニゾロン換算)、ベースラインのBVAS及び地域を共変量としたロジスティック回帰モデル

二重盲検投与期の本剤群における副作用発現頻度は28.6%(20/70例)であり、主な副作用(3%以上)は、頭痛7.1%(5/70例)、次いで注射部位疼痛4.3%(3/70例)であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、ヒトインターロイキン-5受容体αサブユニット(IL-5Rα)に特異的かつ高親和性で結合(解離定数：16pM)[11]する、フコース欠損型ヒト化免疫グロブリンGサブクラス1、κ型アイソタイプ(IgG1κ)モノクローナル抗体である。

18.2 アポトーシス誘導作用

本剤は、Fcドメインのフコース欠損により、ナチュラルキラー細胞等のエフェクター細胞上のFcγRIIIaに高い親和性(解離定数：45.5nM)[12]を示すために抗体依存性細胞傷害活性が増強され、IL-5Rαを発現する好酸球及び好塩基球のアポトーシスを誘導する[12),13)]。

＊18.3 血中好酸球の除去作用

第III相国際共同試験(SIROCCO試験及びCALIMA試験)で、成人の気管支喘息における承認用法・用量で本剤を皮下投与したとき、及び第III相国際共同試験(TATE試験)で、6～14歳の小児の気管支喘息における承認用法・用量で本剤を皮下投与したときに血中好酸球の低下が認められた[2),8),9)]。同様の血中好酸球の低下が、第III相国際共同試験(MANDARA試験)で、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症における承認用法・用量で本剤を皮下投与したときにも認められた[3)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

ベンラリズマブ(遺伝子組換え)

Benralizumab (Genetical Recombination)

本質

ベンラリズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトインターロイキン-5受容体αサブユニット抗体の相補性決定部、並びにヒトIgG1のフレームワーク部及び定常部からなる。ベンラリズマブは、糖タンパク質6-α-Lフコース転移酵素が欠損したチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ベンラリズマブは、451個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ1鎖)2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2本で構成される糖タンパク質(分子量：約148,000)である。

20. 取扱い上の注意

20.1 本剤は激しく振とうしないこと。

20.2 本剤は凍結を避け、凍結した場合は使用しないこと。

20.3 光曝露を避けるため、本剤は外箱に入れて保存すること。

20.4 冷蔵庫から出した後は30℃以下で保存し、14日以内に使用すること。

21. 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。

＊22. 包装

〈ファセンラ皮下注30mgシリンジ〉

1mL[1キット(注射針(29G)付きプレフィルドシリンジ×1)]

〈ファセンラ皮下注30mgペン〉
1mL[1キット(注射針(29G)付きオートインジェクター×1)]
〈ファセンラ皮下注10mgシリンジ〉
0.5mL[1キット(注射針(29G)付きプレフィルドシリンジ×1)]

*23. 主要文献

1)社内資料：Integrated Summary of Immunogenicity
2)社内資料：D3250C00025(TATE試験)(2024年3月26日承認、CTD 2.7.6.2.1)
3)社内資料：D3253C00001(MANDARA試験)(2024年12月27日承認、CTD 2.7.6.2)
4)社内資料：4563-002試験(2018年1月19日承認、CTD 2.7.6.2)
5)社内資料：D3250C00018(CALIMA試験)(2018年1月19日承認、CTD 2.7.6.8)
6)社内資料：D3250C00018(CALIMA試験)部分集団解析(日本人データ)(2018年1月19日承認、CTD 2.7.3.3)
7)社内資料：Benralizumab Population Pharmacokinetic Analysis.(2018年1月19日承認、CTD 2.7.2.3)
8)FitzGerald JM, et al. Lancet. 2016;388:2128-41.
9)Bleecker ER, et al. Lancet. 2016;388:2115-27.
10)社内資料：D3250C00017(SIROCCO試験)治験総括報告書
11)社内資料：組換えヒトIL-5Rαに対するベンラリズマブの結合親和性(2018年1月19日承認、CTD 2.6.2.3)
12)Kolbeck R, et al. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(6):1344-53.
13)社内資料：ヒト好酸球に対するベンラリズマブのADCCを介したアポトーシス誘導(2018年1月19日承認、CTD 2.6.2.3)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アストラゼネカ株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号
TEL 0120-189-115
https://www.astrazeneca.co.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

Ⓡ：アストラゼネカグループの登録商標です。
Ⓒ AstraZeneca 2018

AstraZeneca

PI390@E

FSN

**2023年12月改訂（第3版）
*2023年8月改訂（第2版）

日本標準商品分類番号
87229

ヒト抗TSLPモノクローナル抗体
テゼペルマブ（遺伝子組換え）製剤

テゼスパイア®皮下注210mg シリンジ
*テゼスパイア®皮下注210mg ペン
TEZSPIRE® Subcutaneous Injection 210 mg

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：36箇月

生物由来製品、
劇薬、処方箋医薬品注）

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

最適使用推進ガイドライン対象品目

		シリンジ	ペン
**	承認番号	30400AMX00402	30500AMX00236
	販売開始	2022年11月	2023年12月

1. 警告

本剤の投与は、適応疾患の治療に精通している医師のもとで行うこと。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

*	販売名	テゼスパイア皮下注210mg シリンジ	テゼスパイア皮下注210mg ペン
	有効成分	1シリンジ（1.91mL）中 テゼペルマブ（遺伝子組換え）210mg	
	添加剤	1シリンジ（1.91mL）中 L-プロリン　48mg ポリソルベート80　0.19mg pH調節剤	

本剤の有効成分テゼペルマブ（遺伝子組換え）は、遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される。

3.2 製剤の性状

*	販売名	テゼスパイア皮下注210mgシリンジ	テゼスパイア皮下注210mgペン
	剤形	注射剤（プレフィルドシリンジ）	
	性状	無色～淡黄色の澄明～乳白光を呈する液である。	
	pH	4.9～5.5	
	浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）	

4. 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）

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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。

5.2 本剤は既に起きている気管支喘息の発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではないため、急性の発作に対しては使用しないこと。

6. 用法及び用量

通常、成人及び12歳以上の小児にはテゼペルマブ（遺伝子組換え）として1回210mgを4週間隔で皮下に注射する。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与開始後に喘息症状がコントロール不良であったり、悪化した場合には、医師の診療を受けるように患者に指導すること。

8.2 本剤投与中の生ワクチンの接種は、安全性が確認されていないので避けること。

**8.3 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。自己投与の適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理のもとで慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療施設へ連絡するよう患者に指導を行うこと。使用済みの注射器を再使用しないように患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 長期ステロイド療法を受けている患者

本剤の投与開始後にステロイド薬を急に中止しないこと。ステロイド薬の減量が必要な場合には、医師の管理下で徐々に行うこと。

9.1.2 寄生虫に感染している患者

本剤の投与開始前に寄生虫感染を治療すること。また、患者が本剤投与中に感染し、抗寄生虫薬による治療が無効な場合には、本剤の投与を一時中止すること。本剤は胸腺間質性リンパ球新生因子（TSLP）に結合し、TSLP受容体との相互作用を阻害する。TSLPは、一部の寄生虫（蠕虫）感染に対する免疫応答に関与している可能性がある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（カニクイザル）で本剤が胎盤を通過することが示唆されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒトにおける乳汁中への移行は不明であるが、動物実験（カニクイザル）で乳汁中への移行が報告されている。

9.7 小児等

12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般的に生理機能が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な過敏症（頻度不明）

本剤の投与開始数時間以内又は遅発性（数日後）にアナフィラキシーや発疹等の重篤な過敏症があらわれることがある。

11.1.2 心臓障害（頻度不明）

長期の海外臨床試験において、プラセボ群と比較して本剤群で、冠

動脈障害、不整脈、心不全の発現頻度が高かったとの報告がある。

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満
皮膚		発疹
注射部位	注射部位反応(紅斑、腫脹、疼痛等)	
筋骨格系		関節痛
感染症		咽頭炎

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 投与60分前に冷蔵庫から取り出し、本剤を外箱に入れたままの状態で室温(25℃以下)に戻しておくことが望ましい。

14.1.2 使用前に不溶性異物や変色がないことを目視により確認すること。不溶性異物又は変色が認められる場合は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮下注射は上腕部、大腿部又は腹部に行うこと。腹部へ投与する場合は、へそ回りを外して注射すること。また、投与毎に注射部位を変えること。

14.2.2 皮膚が敏感な部位、皮膚に傷、紅斑、硬化がある部位には使用しないこと。

14.2.3 本剤は、1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

重症喘息患者を対象とした第III相国際共同臨床試験(NAVIGATOR試験)において、推奨用法・用量にて本剤を52週間投与された患者の4.9%(26/527例)はいずれかの時点で抗薬物抗体(ADA)陽性を示し、このうち本剤投与後のADA発現は1.9%(10例)であった。ADAの力価は概して低値で、一過性であった。また、0.2%(1例)に中和抗体が認められた[1]。ADAの発現による本剤の薬物動態、薬力学、並びに有効性及び安全性に対する影響を示唆する成績は得られていない。

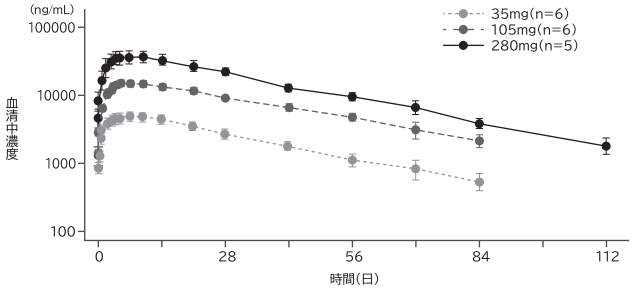
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与[2]

日本人健康成人にテゼペルマブ35、105及び280mg[注]を皮下単回投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりである。投与量35～280mgの範囲で、テゼペルマブの血清中濃度は用量に概ね比例した増加を示した。

注)本剤の承認用量は1回210mgである。



投与量(例数)	35mg (6例)	105mg (6例)	280mg (5例)
t_{max} (day)[注]	7.000 (3.000, 10.04)	8.515 (5.000, 14.03)	10.04 (7.000, 14.03)
C_{max} (μg･day/mL)	5.193±0.8191	15.67±1.722	39.74±7.809
AUC_{last} (μg･day/mL)	188±26.6	633.7±59.5	1544±145.7
AUC_{∞} (μg･day/mL)	207.2±32.94	718±78.04	1612±157.7
$t_{½}$ (day)	23.88±2.831	26.32±3.372	24.04±2.792

算術平均±標準偏差

注)中央値(最小値、最大値)

16.1.2 反復投与[1]

第III相国際共同臨床試験(NAVIGATOR試験)において、中用量又は高用量の吸入ステロイド及びその他の長期管理薬で治療してもコントロール不良な成人及び12歳以上の小児喘息患者(日本人を含む)にテゼペルマブ210mgを4週間に1回反復皮下投与したときの血清中トラフ濃度は下記のとおりである。テゼペルマブ投与後の平均血清中トラフ濃度は投与回数と共に増加し、投与12週時までに定常状態に達した。

評価時点	血清中トラフ濃度 (μg/mL)
投与4週時	11.5±4.9 (512例)
投与12週時	20.7±8.9 (491例)
投与24週時	22.5±10.2 (460例)
投与36週時	21.9±10.2 (463例)
投与52週時	22.6±10.4 (447例)

算術平均±標準偏差(例数)

16.2 吸収

外国人健康被験者にテゼペルマブ210mgを皮下投与したときの絶対バイオアベイラビリティは81%であった。[3]。

16.3 分布

母集団薬物動態解析において、テゼペルマブの中央コンパートメント及び末梢コンパートメントの分布容積は、体重70kgの患者においてそれぞれ3.91L及び2.17Lと推定された[4]。

16.4 代謝

テゼペルマブはモノクローナル抗体であり、体内に広く分布するタンパク質分解酵素による分解により消失すると推定される。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 第III相国際共同臨床試験(NAVIGATOR試験)[5]

本試験は、中用量又は高用量の吸入ステロイド(ICS)及びその他の長期管理薬で治療してもコントロール不良な成人及び12歳以上の小児喘息患者1,061例(日本人患者97例を含む)を対象としたランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験を実施した。中用量又は高用量ICS及びその他の長期管理薬の併用下で、本剤210mg又はプラセボを4週に1回(Q4W)、52週間皮下投与した。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は以下のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤210mg Q4W群で有意に低下した。

投与52週時までの年間喘息増悪率(NAVIGATOR試験、FAS)

投与群	年間喘息増悪率 (95%信頼区間)	プラセボ群との比 (99%信頼区間、p値)
本剤210mg Q4W群(528例)	0.93 (0.80-1.07)	0.44 (0.34-0.57、p<0.001)
プラセボ群(531例)	2.10 (1.84-2.39)	−

FAS：最大の解析対象集団、Q4W：4週間に1回の投与

テゼペルマブ210mg Q4W群での副作用は8.7%(46/528例)に認められた。主な副作用は、頭痛1.5%(8/528例)及び注射部位紅斑1.5%(8/528例)であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

テゼペルマブは胸腺間質性リンパ球新生因子(TSLP)に対するヒトIgG2λのモノクローナル抗体であり、ヒトTSLPに結合し、ヘテロ二量体のTSLP受容体との相互作用を阻害する[6),7),8)]。TSLPは喘息における炎症誘導経路の上流に位置する上皮細胞由来サイトカインであり、喘息に伴う気道炎症の発症及び持続において重要な役割を果たしている。喘息では、アレルギー性及び非アレルギー性曝露のいずれによってもTSLP産生が誘導される[9)]。テゼペルマブでTSLPを阻害することにより、血中好酸球、IgE、FeNO、IL-5、IL-13等の炎症に関連する広範囲のバイオマーカー及びサイトカ

インが減少し、気道過敏性が軽減する[7),10)]。

18.2 効能・効果を裏付ける薬理作用

18.2.1 TSLP機能的活性に対する中和作用[11)]

TSLP受容体を安定発現する細胞株を用いた*in vitro*細胞増殖アッセイで、テゼペルマブは、組み換え型及び天然型ヒトTSLPに誘発される細胞増殖を抑制し、IC_{50}値はそれぞれ37pM及び33pMであった。

表面プラズモン共鳴法による評価で、テゼペルマブはヒト及びカニクイザルのTSLPに結合親和性を示し、それぞれのKD値は15.8pM及び32.2pMであった。

18.2.2 全血アッセイにおけるTSLP誘導活性に対する抑制作用[12)]

テゼペルマブはヒト全血の存在下でTSLPに結合し、TSLPタンパク質添加に誘発されるシグナル伝達を阻止するとともに、TSLPのヘテロ二量体受容体を介したシグナル伝達を阻害した。

18.2.3 *In vivo* 試験[13)]

BALB/cマウスの卵白アルブミン（OVA）誘発アレルギー性気道炎症モデルにおいて、感作誘導中及びOVA曝露期の前に、抗マウスTSLP代替抗体（M702）の投与により、対照ラットIgG投与マウスと比較して気管支肺胞洗浄液中の細胞数及びメタコリン曝露に対する気道過敏性が抑制された。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

テゼペルマブ（遺伝子組換え）

Tezepelumab (Genetical Recombination)

本質

テゼペルマブは、ヒト胸腺間質性リンパ球新生因子（TSLP）に対する遺伝子組換えヒトIgG2モノクローナル抗体である。テゼペルマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。テゼペルマブは、448個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ2鎖）2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（λ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約147,000）である。

20. 取扱い上の注意

20.1 激しく振とうしないこと。

20.2 凍結を避けること。

20.3 光曝露を避けるため、本剤は外箱に入れて保存すること。

20.4 本剤を冷蔵庫から取り出した後は25℃以下で保存し、30日以内に使用すること。

21. 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。

*22. 包装

〈テゼスパイア皮下注210mgシリンジ〉

1.91mL[1キット（注射針（27G）付きプレフィルドシリンジ×1）]

〈テゼスパイア皮下注210mgペン〉

1.91mL[1キット（注射針（27G）付きオートインジェクター×1）]

23. 主要文献

1）社内資料：NAVIGATOR試験（2022年9月26日承認、CTD2.7.2.2）

2）社内資料：D5180C00003試験（2022年9月26日承認、CTD2.7.6.2）

3）社内資料：20070620試験（2022年9月26日承認、CTD2.7.6.2.12）

4）社内資料：母集団薬物動態解析（2022年9月26日承認、CTD2.7.2.3）

5）Menzies-Gow A, et al. N Engl J Med. 2021;384(19):1800-1809.

6）Corren J, et al. N Engl J Med. 2017;377:936-946.

7）Gauvreau GM, et al. N Engl J Med. 2014;370:2102-2110.

8）Verstraete K, et al. Nat Commun. 2017;8:14937.

9）Roan F, et al. J Leukoc Biol. 2012;91(6):877-886.

10）Corren J, et al. Allergy. 2022;77(6):1786-1796.

11）社内資料：ヒト及びカニクイザルのTSLP機能的活性に対するテゼペルマブの中和作用（2022年9月26日承認、CTD2.6.2.2）

12）社内資料：全血アッセイにおけるTSLP誘導活性に対するテゼペルマブの抑制作用（2022年9月26日承認、CTD2.6.2.2）

13）社内資料：OVA誘発性喘息モデルマウスにおける抗マウスTSLP抗体（M702）の作用（2022年9月26日承認、CTD2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アストラゼネカ株式会社　メディカルインフォメーションセンター

〒530-0011　大阪市北区大深町3番1号

TEL 0120-189-115

https://www.astrazeneca.co.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アストラゼネカ株式会社

大阪市北区大深町3番1号

© AstraZeneca 2022

AstraZeneca

1.8. 添付文書（案）

＊添付文書（案）は審査段階のものであり、
最新の添付文書を参照すること。

＊新薬承認情報提供時に記載

202X 年 XX 月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号
87229

貯　　法： 2～8℃で保存
有効期間： 24 ヵ月

ヒト化抗 IL-5 モノクローナル抗体
デペモキマブ（遺伝子組換え）製剤

エキシデンサー皮下注 100 mgペン
エキシデンサー皮下注 100 mgシリンジ
EXDENSUR solution for s.c. injection

規制区分：
処方箋医薬品[注)]
注）注意―医師等の処方箋により使用すること

最適使用推進ガイドライン対象品目

	100mg ペン	100mg シリンジ
承認番号		
販売開始		

1. 警告
本剤の投与は、適応疾患の治療に精通している医師のもとで行うこと。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	エキシデンサー皮下注 100mg ペン	エキシデンサー皮下注 100mg シリンジ
有効成分	1mL 中 デペモキマブ（遺伝子組換え）100mg	
添加剤	L-ヒスチジン塩酸塩水和物　2.29mg L-ヒスチジン　1.41mg トレハロース水和物　68.1mg L-アルギニン塩酸塩　8.43mg エデト酸ナトリウム水和物　0.019mg ポリソルベート 80　0.20mg	

本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	エキシデンサー皮下注 100mg ペン	エキシデンサー皮下注 100mg シリンジ
剤形・性状	無色～黄色又は褐色の澄明～乳白光を呈する液	
pH	5.7～6.3	
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	0.9～1.5	

4. 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）

5. 効能又は効果に関連する注意

〈気管支喘息〉

5.1 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。

5.2 投与前の血中好酸球数が多いほど本剤の気管支喘息増悪発現に対する抑制効果が大きい傾向が認められている。また、データは限られているが、投与前の血中好酸球数が少ない患者では、十分な気管支喘息増悪抑制効果が得られない可能性がある。本剤の作用機序及び臨床試験で認められた投与前の血中好酸球数と有効性の関係を十分に理解し、患者の血中好酸球数を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.1、17.1.2 参照］

5.3 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〉

5.4 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。［17.1.3 参照］

6. 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100mg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100mgを26週間ごとに皮下注射する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

本剤による治療反応は、通常投与開始から 26 週までには得られる。26 週までに治療反応が得られない場合は、漫然と投与を続けないよう注意すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤はヒトインターロイキン-5（IL-5）と結合し、IL-5 の機能を阻害することにより血中好酸球数を減少させる。好酸球は一部の寄生虫（蠕虫）感染に対する免疫応答に関与している可能性がある。患者が本剤投与中に蠕虫類に感染し、抗蠕虫薬による治療が無効な場合には、本剤投与の一時中止を考慮すること。［9.1.1 参照］

8.2 長期ステロイド療法を受けている患者において、本剤投与開始後にステロイド薬を急に中止しないこと。ステロイド薬の減量が必要な場合には、医師の管理下で徐々に行うこと。

8.3 本剤の投与期間中に喘息に関連した事象及び喘息の悪化があらわれることがある。本剤の投与開始後に喘息症状がコントロール不良であったり、悪化した場合には、医師の診察を受けるよう患者に指導すること。

8.4 本剤の投与によって合併する他の好酸球関連疾患の症状が変化する可能性があり、当該好酸球関連疾患に対する適切な治療を怠った場合、症状が急激に悪化し、喘息等では死亡に至るおそれもある。本剤の投与中止後の疾患管理も含めて、本剤投与中から、合併する好酸球関連疾患を担当する医師と適切に連携すること。患者に対して、医師の指示なく、それらの疾患に対する治療内容を変更しないよう指導すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 蠕虫類に感染している患者

本剤投与開始前に蠕虫感染を治療すること。［8.1 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤はIgG1モノクローナル抗体であり、ヒトIgGは胎盤を通過することが知られている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁への移行は不明であるが、本剤はIgG1モノクローナル抗体であり、ヒトIgGは乳汁中に移行することが知られている。

9.7 小児等

〈気管支喘息〉

12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般に、生理機能が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

アナフィラキシー（頻度不明）

本剤の投与後数時間以内又は数日後に遅れて、アナフィラキシー等の重篤な過敏症があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	1%以上5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症			過敏症反応（全身性アレルギー）
皮膚		そう痒症	
全身障害		注射に伴う全身反応（頭痛、疲労、発疹）	
投与部位	局所注射部位反応（疼痛、紅斑、腫脹、そう痒）		

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 投与前に室温で最低30分放置する。

14.1.2 開封後、8時間以内に投与する。8時間以内に投与しなかった場合は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 注射部位は上腕部、大腿部又は腹部とすること。

14.2.2 本剤は1回使用の製剤であり、1回に全量を使用し再使用しないこと。使用後は針が格納されるため、分解しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

喘息併合集団（206713試験及び213744試験）において、本剤の投与を受けた499例中44例（9%）に抗薬物抗体（ADA）の発現が認められ、そのうち2例（1%未満）で中和抗体陽性であった。また、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎併合集団（217095試験及び218079試験）において、本剤の投与を受けた272例中21例（8%）にADAの発現が認められ、そのうち1例（1%未満）で中和抗体陽性であった。ADAの発現による本剤の薬物動態、薬力学（血中好酸球数）、並びに有効性及び安全性に対する影響は明らかではない。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 気管支喘息患者

喘息患者に本剤100mgを26週間ごとに52週間皮下投与した時の血漿中デペモキマブ濃度推移を図1に、定常状態における薬物動態パラメータを表1に示す（母集団薬物動態解析）。

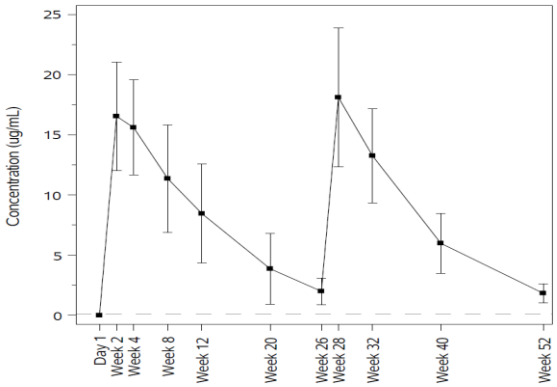


図 1 本剤 100mg を 26 週間ごとに皮下投与した時の血漿中デペモキマブ濃度推移（日本人 23～41 例）
線形スケール（平均値±標準偏差）

表 1 本剤 100mg を 26 週間ごとに皮下投与した時の定常状態における薬物動態パラメータ（母集団薬物動態解析に基づく推定値）

薬物動態パラメータ	Cmax 注 1) (μg/mL)	$AUC_{tau,ss}$ (μg・day/mL)	Tmax 注 1, 2) (day)	$t_{1/2}$ (day)
日本人 (41 例)	17.66 (28.51)	1412 (28.81)	12.25 (9.250-17.75)	50.63 (7.139)
全体集団 (494 例)	13.63 (27.69)	1081 (27.75)	13.50 (8.500-21.75)	48.55 (9.645)

幾何平均値（%変動係数）
注 1）2 回目投与時
注 2）中央値（範囲）

青年期（12～17 歳）の喘息患者に本剤 100mg を 26 週間ごとに 52 週間皮下投与した時の定常状態における薬物動態パラメータを表 2 に示す（母集団薬物動態解析、外国人データ）。

表 2 本剤 100mg を 26 週間ごとに皮下投与した時の定常状態における薬物動態パラメータ（母集団薬物動態解析に基づく推定値）

薬物動態パラメータ	Cmax 注 1) (μg/mL)	$AUC_{tau,ss}$ (μg・day/mL)	Tmax 注 1, 2) (day)	$t_{1/2}$ (day)
12-17 歳 (15 例)	14.58 (30.44)	1051 (31.18)	11.00 (9.250-12.25)	44.73 (8.578)

幾何平均値（%変動係数）
注 1）2 回目投与時
注 2）中央値（範囲）

16.1.2 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者

鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者に本剤 100mg を 26 週間ごとに 52 週間皮下投与した時の定常状態における薬物動態パラメータを表 3 に示す（母集団薬物動態解析）。

表 3 本剤 100mg を 26 週間ごとに皮下投与した時の定常状態における薬物動態パラメータ（母集団薬物動態解析に基づく推定値）

薬物動態パラメータ	Cmax 注1) (μg/mL)	$AUC_{tau,ss}$ (μg・day/mL)	Tmax 注1, 2) (day)	$t_{1/2}$ (day)
日本人 (29 例)	14.83 (21.60)	1114 (21.94)	12.50 (9.750-17.25)	45.61 (8.401)
全体集団 (272 例)	12.46 (27.32)	950.3 (26.57)	13.50 (8.750-22.50)	45.75 (9.529)

幾何平均値（%変動係数）

注 1）2 回目投与時

注 2）中央値（範囲）

16.4 代謝

デペモキマブはヒト化 IgG1 モノクローナル抗体であり、体内に広く分布する蛋白質分解酵素で分解されると推定される。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈気管支喘息〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験［213744 試験（SWIFT-2 試験）、成人及び 12 歳以上の小児］

中用量又は高用量の吸入ステロイド薬及びその他の長期管理薬で治療してもコントロール不良な成人及び 12 歳以上の小児の喘息患者で、血中好酸球数が試験開始時に 150/μL 以上又は過去 12 ヵ月以内に 300/μL 以上が認められた患者 380 例（うち日本人は 59 例）を対象に実施したランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験において、既存治療に上乗せして本剤 100mg を 26 週間ごとに皮下投与した時の 52 週間の投与期間における臨床的に重要な喘息増悪（全身性ステロイド薬による治療、入院、又は救急外来受診を必要とする喘息症状の悪化）の年間発現率（年間増悪発現率）を評価した。その結果、本剤群における年間増悪発現率はプラセボ群と比較して統計学的に有意に減少した（表 1）。［5.2 参照］

本試験の治験薬投与期間である 52 週間での副作用発現頻度は、本剤群で 4%（11/251 例）であった。主な副作用は、注射部位反応、頭痛、白血球減少症で、いずれも 1%未満（2/251 例）であった。

表 1 年間増悪発現率［Full Analysis Set (FAS)集団］

	本剤群	プラセボ群
症例数	252	128
年間増悪発現率 注1)	0.56	1.08
本剤群とプラセボ群の年間増悪発現率の比 注1) ［95%信頼区間］ p 値	0.52 ［0.36, 0.73］ <0.001	
年間増悪発現率の減少割合 注2) ［95%信頼区間］	48% ［27%, 64%］	

注 1）負の二項分布を仮定した一般化線形モデルを用いて、投与群、ベースラインの吸入ステロイド薬の用量（中用量又は高用量）、治験参加前 12 ヵ月間の増悪歴（2、3、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 予測値に対する割合を共変量として解析を行った。

注 2)年間増悪発現率の減少割合は（1-年間増悪発現率の比）×100 として算出した。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験［206713 試験（SWIFT-1 試験）、成人及び 12 歳以上の小児］

中用量又は高用量の吸入ステロイド薬及びその他の長期管理薬で治療してもコントロール不良な成人及び 12 歳以上の小児の喘息患者で、血中好酸球数が試験開始時に 150/μL 以上又は過去 12 ヵ月以内に 300/μL 以上が認められた患者 382 例を対象に実施したランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験において、既存治療に上乗せして本剤 100mg を 26 週間ごとに皮下投与した時の 52 週間の投与期間における臨床的に重要な喘息増悪の年間発現率（年間増悪

発現率）を評価した。その結果、本剤群における年間増悪発現率はプラセボ群と比較して統計学的に有意に減少した（表 2）。［5.2 参照］

本試験の治験薬投与期間である 52 週間での副作用発現頻度は、本剤群で 3%（8/250 例）であった。主な副作用は、注射部位反応及び頭痛で、いずれも 1%未満（2/250 例）であった。

表 2 年間増悪発現率（FAS 集団）

	本剤群	プラセボ群
症例数	249	132
年間増悪発現率[注 1)]	0.46	1.11
本剤群とプラセボ群の年間増悪発現率の比[注 1)] ［95%信頼区間］ p 値	0.42 ［0.30, 0.59］ <0.001	
年間増悪発現率の減少割合[注 2)] ［95%信頼区間］	58% ［41%, 70%］	

注 1）負の二項分布を仮定した一般化線形モデルを用いて、投与群、ベースラインの吸入ステロイド薬の用量（中用量又は高用量）、治験参加前 12 ヵ月間の増悪歴（2、3、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て解析を行った。

注 2）年間増悪発現率の減少割合は（1-年間増悪発現率の比）×100 として算出した。

〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験［217095 試験（ANCHOR-1 試験）及び 218079 試験（ANCHOR-2 試験）、18 歳以上の成人］

手術又は全身性ステロイド薬の投与によっても効果不十分[注 1)]な、18 歳以上の鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者 528 例（日本人患者 54 例を含む）を対象に実施したプラセボ対照二重盲検比較試験（同一試験デザイン 2 試験）において、標準治療[注 2)]に追加して本剤 100mg を 26 週間ごとに 52 週間皮下投与した。それぞれの試験の主要評価項目（co-primary endpoint）である投与後 52 週時の鼻茸スコア及び投与後 49 週から 52 週時までの鼻閉言語式評価スケール（VRS）症状スコアのベースラインからの変化量において、本剤群はプラセボ群に比べ統計学的に有意な改善を示した（表 3）。［5.4 参照］

52 週間の投与期間における副作用発現頻度は、本剤群で 6%（17/272 例）であった。主な副作用は、疲労及び ALT 増加で、いずれも 1%未満（2/272 例）であった。

注1）鼻手術歴を有する、及び/又は鼻茸の治療のため過去2年以内に3日以上連続の全身性ステロイド薬投与がある、及び/又は全身性ステロイド薬に対する医学的禁忌/不耐性がある患者で、両側鼻茸スコアが5以上（各鼻腔スコアは2以上）かつ中等度又は重度の鼻詰まり/鼻閉塞/鼻閉の症状及び嗅覚消失又は鼻漏（鼻汁）と定義される重症の鼻茸症状を有している

注2）各国の診療方針に応じて、鼻腔内ステロイド（INCS）、生理食塩液による鼻腔内洗浄、全身性ステロイド薬及び/又は抗生物質の短期投与等

表 3 投与 52 週時におけるベースラインからの変化量の調整平均及び群間差（FAS 集団）

評価項目	投与群（例数）	投与前[注 2)]	変化量[注 3)注 4)]	プラセボ群との差[注 4)] ［95%信頼区間］ p 値
鼻茸スコア[注 1)]	217095 試験（ANCHOR-1 試験）			
	本剤群（143 例）	5.9（1.34）	-0.6（0.14）	-0.7 ［-1.1, -0.3］ <0.001
	プラセボ群（128 例）	6.0（1.37）	0.2（0.15）	
	218079 試験（ANCHOR-2 試験）			
	本剤群（129 例）	5.9（1.21）	-0.5（0.14）	-0.6 ［-1.0, -0.2］ 0.004

	プラセボ群（128 例）	5.8（1.37）	0.1（0.15）	
鼻閉 VRS 症状スコア 注 1)	217095 試験（ANCHOR-1 試験）			
	本剤群（143 例）	2.55（0.487）	-0.76（0.079）	-0.23 [-0.46, 0.00] 0.047
	プラセボ群（128 例）	2.53（0.472）	-0.53（0.083）	
	218079 試験（ANCHOR-2 試験）			
	本剤群（129 例）	2.62（0.426）	-0.77（0.076）	-0.25 [-0.46, -0.03] 0.025
	プラセボ群（128 例）	2.57（0.418）	-0.53（0.078）	

注 1）鼻茸スコア（0-8 点）； 鼻閉 VRS 症状スコア（0-3 点）鼻茸スコア及び鼻閉 VRS 症状スコアはスコアの減少が改善を意味する。

注 2）平均値（SD）

注 3）投与 52 週時（鼻閉 VRS 症状スコアは投与 49 週から 52 週時）における調整平均（SE）

注 4）投与群、ベースライン値、ベースラインの血中好酸球数の対数値、地域、過去の鼻手術歴、時点、ベースライン値と時点及び投与群と時点の交互作用を共変量とした MMRM（反復測定混合モデル解析）。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

デペモキマブは長時間作用型の遺伝子組換えヒト化 IgG1 抗体であり、IL-5 に対して特異的に結合し（解離定数：10.5pM）、IL-5 受容体α鎖への IL-5 結合を阻害する[1)]。IL-5 は、気管支喘息及び鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎等の病態において重要な役割を担う 2 型炎症反応に関わる主要なサイトカインであり、好酸球の増殖、分化、生存及び活性化等に関与している[2)]。

18.2 好酸球に対する作用

カニクイザルへの単回静脈内投与により、血中好酸球数は減少し、その作用は 22 週間持続した[3)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称： デペモキマブ（遺伝子組換え）
Depemokimab (Genetical Recombination)

本　　質　： デペモキマブは、遺伝子組換え抗インターロイキン-5 モノクローナル抗体であり、その相補性決定部はマウス抗体に由来し、その他はヒト IgG1 に由来する。H 鎖の 3 つのアミノ酸残基が置換（M254Y、S256T、T258E）されている。デペモキマブは、CHO 細胞により産生される。デペモキマブは、449 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 220 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である。

分 子 式 ： $C_{6474}H_{10082}N_{1734}O_{2028}S_{44}$（糖鎖部分を含まない）

分 子 量 ： 約 149,000

20. 取扱い上の注意

凍結を避けて保存すること。冷蔵庫から取り出した場合は、室温（30℃以下）で外箱に入れたまま保存し、7 日以内に使用すること。また、外箱開封後は遮光して保存すること。

22. 包装

〈エキシデンサー皮下注 100mg ペン〉

1mL［1ペン］

〈エキシデンサー皮下注100mgシリンジ〉

1mL［1シリンジ］

23. 主要文献

1) 社内資料：ヒト及びカニクイザル IL-5 への結合（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.6.2.2.1）

2) Buchheit KM, et al. Allergy. 2024; 79 (10): 2662-79

3) 社内資料：In vivo 試験　カニクイザルを用いた単回投与薬物動態／薬理試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.6.2.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

グラクソ･スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂 1-8-1

メディカル・インフォメーション

TEL：0120-561-007（9:00～17:45／土日祝日及び当社休業日を除く）

https://jp.gsk.com

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂 1-8-1

1.8.2. 効能又は効果及びその設定根拠

1.8.2.1.A 効能又は効果（喘息）

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）

効能又は効果の設定根拠

気管支喘息（喘息）は、気道の炎症、気道過敏性及び変動性の気流閉塞を特徴とする多様な慢性肺疾患であり、国内外でその定義や診断基準は同様であり、吸入ステロイド薬（ICS）やその他の長期管理薬を用いた治療が推奨されている[GINA, 2024; JGL, 2024; JPGL, 2023]。喘息増悪は患者にとって最大のリスクであるため、喘息増悪の発現を抑制することは、喘息患者集団において最も重要な治療目標である。喘息の治療ガイドラインにおいては、最適な治療を受けているにもかかわらず 2 型炎症が認められ、頻繁な喘息増悪を起こす、及び／又は症状がコントロール不良の喘息患者に対して 2 型炎症を標的とした治療薬の上乗せが推奨されている[GINA, 2024; JGL, 2024]。

生物学的製剤は喘息増悪を減少させ、全身性ステロイド薬の必要性を減らし、患者のアウトカムを向上させることが多くの前向き研究で示されており[GINA, 2024; Chen, 2024; Kyriakopoulos, 2024]、生物学的製剤の治療を受ける喘息患者を対象とした観察研究に基づく文献レビューの結果からは、良好な生物学的製剤のアドヒアランスは喘息増悪の発現抑制と関連していることが示唆されている[Cristancho, 2024]。現在 2 型炎症の経路に作用する利用可能な生物学的製剤の投与間隔は 2～8 週間であるが、投与頻度が少ない用法・用量の製剤はアドヒアランスが高く、患者に好まれていることが報告されている[Ledford, 2023; Gelhorn, 2019]。[redacted]。

以上より、既承認の生物学的製剤よりも投与間隔が延長した薬剤であるデペモキマブは、12 歳以上の喘息患者における生物学的製剤の不十分なアドヒアランスを改善し、注射や通院にかかる患者の負担を軽減することができる新たな治療選択肢となると考えた。

本申請における喘息に関するデペモキマブの効能又は効果は、2.5.1.1.4.2.1 での民族差の検討において、疾患の定義、診断及び治療法は国内外で同様であること、またデペモキマブの PK 及び PD に民族差が存在する可能性は低いと考えられたことから、2.5.1.4.2.2.A に示す臨床データパッケージを構成した臨床試験成績を基に設定した。2.7.3.2 及び 2.7.4 より、本邦のガイドラインにおいて重症または難治の喘息患者と定義される集団を対象に実施した pivotal 第 3 相試験である同一デザインの 2 つの SWIFT 試験（SWIFT-1 及び SWIFT-2 試験）において有効性及び安全性が示され、本邦から参加した SWIFT-2 試験では有効性及び安全性においても日本人集団と全体集団で大きな差はみられなかった（2.7.3.3.3.4 及び 2.7.4.5.1.4）。また、日本人集団と外国人集団の間に臨床的意味のある PK 及び PD の差は認められなかった（2.7.2.3.5）。これより、全体集団の結果に基づき設定した効能又は効果を日本人における効能又は効果として用いることができると考えた。

以下に効能又は効果の設定根拠となった臨床試験成績の概要を示す。

効能又は効果の設定根拠となった臨床試験成績の概要

Pivotal 第 3 相試験である 2 つの SWIFT 試験では、中用量から高用量の ICS 及びその他の長期管理薬の治療によっても喘息増悪をきたす 12 歳以上の喘息患者を組み入れ、デペモキマブを標準治療に上乗せ投与した時の有効性及び安全性を検討した。

その結果、主要評価項目である 52 週間の年間喘息増悪発現率において、両試験ともにデペモキマブ群でプラセボ群と比べて統計学的に有意な差が認められ、SWIFT-1 試験では 58%低下（率比：0.42、95% CI：0.30, 0.59、p＜0.001）、SWIFT-2 試験では 48%低下した（率比：0.52、95% CI：0.36, 0.73、p＜0.001）（2.7.3.3.2.1）。

またデペモキマブ投与による安全性上の懸念は認められなかった（2.7.4）。

以上より、喘息を対象とした 2 つの SWIFT 試験でデペモキマブの有効性および良好な忍容性が確認されたことから、効能又は効果を「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）」と設定した。

1.8.2.2.A　効能又は効果に関連する使用上の注意 （喘息）

5.1　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。

5.2　投与前の血中好酸球数が多いほど本剤の気管支喘息増悪発現に対する抑制効果が大きい傾向が認められている。また、データは限られているが、投与前の血中好酸球数が少ない患者では、十分な気管支喘息増悪抑制効果が得られない可能性がある。本剤の作用機序及び臨床試験で認められた投与前の血中好酸球数と有効性の関係を十分に理解し、患者の血中好酸球数を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと。

5.3　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。

効能又は効果に関連する使用上の注意の設定根拠

5.1 項

デペモキマブの臨床的位置づけと投与対象を明確にするために、効能又は効果に関連する使用上の注意として設定した。

5.2 項

Pivotal 第 3 相試験である 2 つの SWIFT 試験において、血中好酸球数が高い被験者で高い有効性が認められたこと及び血中好酸球数のベースライン値に関わらずデペモキマブの有効性が確認されたが、データが限られていることから、注意として記載した（2.7.3.3.3.3）。また、投与前の 2 型炎症に関連するバイオマーカーの一つである血中好酸球数はデペモキマブの有効性の重要な予測因子と考えられることから、デペモキマブの投与対象を適切に選択することを目的に、本項目を設定した。

5.3 項

薬剤の特性を考慮し、気管支喘息の適応を有する既承認の生物学的製剤の添付文書を参考に、本項目を設定した。

1.8.2.1.B　効能又は効果（CRSwNP）

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）

効能又は効果の設定根拠

海外において、鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔炎（CRSwNP）は、鼻腔粘膜及び／又は副鼻腔の慢性炎症性疾患であり、鼻閉、嗅覚消失及び鼻漏等の症状を来し、これらの症状が合わさることで患者の健康関連の生活の質に重大な影響を及ぼす[Alobid, 2011; Kohli, 2017]。

本邦においては、慢性鼻副鼻腔炎（CRS）のうち、2 型炎症が中心で好酸球性炎症が主体であるものは好酸球性副鼻腔炎（ECRS）に分類されることが多い[日本鼻科学会, 2024]。ECRS は両側の多発性鼻茸を含む副鼻腔病変及び粘稠な鼻汁により、高度の鼻閉及び嗅覚障害を示す難治性の慢性副鼻腔炎であり[厚生労働省, 2024]、その病態は海外の CRSwNP の病態と類似している。また、国際的な CRS の標準分類である CRSsNP（鼻茸を伴わない慢性鼻副鼻腔炎）、CRSwNP と対比すると、欧米の CRSwNP の多くが ECRS に該当する[日本鼻科学会, 2024]。

欧米における CRSwNP の標準治療は鼻腔内ステロイド（INCS）と生理食塩水であり[Fokkens, 2020]、これらの治療で効果が不十分で重度の症状を有する場合には、短期間の全身性ステロイド薬及び外科手術にて治療する[Fokkens, 2020; Orlandi, 2021; FDA, 2023; Hellings, 2024]。

本邦においても、CRSwNP／ECRS に対する主な薬物療法は全身性ステロイド薬及び INCS であり[日本鼻科学会, 2024]、そのうち INCS については、本邦で CRSwNP／ECRS の適応を取得していないものの、欧米と同様に実臨床で使用されている[大久保, 2017]。また、これらの治療を実施しても鼻茸による鼻閉が強い患者や薬物治療による効果が不十分な患者等には外科手術が行われ[日本鼻科学会, 2024]、治療法は国内外でおおむね同様である。

現行の治療法における課題として、全身性ステロイド薬は、炎症反応を軽減し、一時的に鼻茸（NP）サイズを縮小することで疾患に伴う症状を改善する可能性はあるものの、その使用には副作用を伴う[Fokkens, 2020; Hox, 2020]。また、手術は再発率が高く、瘢痕及び／又は粘膜損傷が起こるリスクがある[DeConde, 2017; Hosemann, 2000]。

本邦においては、成人の CRSwNP 患者に対する治療薬として、投与間隔が 2～4 週間ごとであるデュピルマブ（遺伝子組換え）及びメポリズマブ（遺伝子組換え）が「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）」の効能又は効果で承認されている。これらの生物学的製剤は、全身性ステロイド薬の使用及び手術の必要性を低減し、疾患に伴う症状の改善をもたらすが、投与スケジュールの遵守や長期的な治療継続が困難な場合、これらの薬剤のベネフィットに悪影響を及ぼす可能性がある[Hosoya, 2023; Stack, 2024]。また、

投与間隔の短い生物学的製剤は、医療機関の受診頻度や侵襲性を伴う注射の回数が増えることで患者の負担の増大につながり、生活の質の低下を引き起こすおそれがある。したがって、既承認薬の生物学的製剤よりも投与間隔を延長した薬剤であるデペモキマブは、成人のCRSwNP 患者における生物学的製剤のアドヒアランスを向上させ、通院や注射にかかる患者の負担を軽減することができる新たな治療選択肢となると考えた。

本申請における CRSwNP に関するデペモキマブの効能又は効果は、2.5.1.4.2.1 に示す民族的要因の考察に基づき、国内外の診断及び治療の観点において外因性の民族的要因として考慮すべき大きな差はなく、デペモキマブの PK 及び PD に民族差が存在する可能性は低いと考えられることから、本邦から参加した CRSwNP 患者を対象とした国際共同試験（ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験）の成績を基に設定した。ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験において日本人集団と外国人集団の間に臨床的意味のある PK 及び PD の差は認められず（2.7.2.3.5）、有効性及び安全性においても日本人集団と全体集団で大きな差はみられなかった（2.5.4.2.2.10.B 及び 2.5.5.6.2）。これより、全体集団の結果に基づき設定した効能又は効果を日本人における効能又は効果として用いることができると考えた。

以下に、本邦における効能又は効果の設定根拠となった臨床試験成績の概要を記載する。

効能又は効果の設定根拠となった臨床試験成績の概要

Pivotal 試験である 2 つの ANCHOR 試験（ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験）において、デペモキマブ 100 mg の 26 週間間隔での皮下投与によって、co-primary endpoint である Week 52 の内視鏡検査による NP スコアの合計のベースラインからの変化量及び Week 49 から Week 52 までの鼻閉の症状スコア（VRS）の平均値のベースラインからの変化量が統計学的に有意に低下した。ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験の副次評価項目及び ANCHOR-1＋2 統合解析の副次評価項目のすべてにおいて、デペモキマブ群でプラセボ群を上回る治療効果が認められた（2.5.4.2.2.1.B）。また、デペモキマブ投与による安全性上の懸念は認められなかった（2.5.6.3.B）。

以上より、CRSwNP を対象とした ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験でデペモキマブの有効性及び良好な忍容性が確認されたことから、デペモキマブの効能又は効果を「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）」と設定した。

1.8.2.2.B　効能又は効果に関連する使用上の注意（CRSwNP）

5.4　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。（【臨床成績】の項参照）

効能又は効果に関連する使用上の注意の設定根拠

デペモキマブの臨床的位置づけと投与対象（手術歴のない患者も本剤の投与対象になり得る）を明確化するために設定した。

現在の治療法において手術は NP の再発率が高く、癒痕や粘膜損傷が起こるリスクがあり[DeConde, 2017; Hosemann, 2000]、手術後に再発する患者の多くは組織中の好酸球増多を伴う CRSwNP 患者であることが示唆されている[Brescia, 2015]。また、患者は全身麻酔や不快感等の手術に伴うリスクに対する懸念も示している[Vennik, 2018; Alanin, 2020]。このような患者集団には手術以外の治療選択肢が求められている。

そのため、ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験では、試験参加前の治療に関して下記の適格性基準を設定し、手術歴がない患者も含めて有効性及び安全性を評価した。

- NP を除去するための NP 手術歴がある
- 過去 2 年以内に NP 治療を目的とした連続 3 日以上の全身性ステロイド薬の使用歴がある
- 全身性ステロイド薬に対する医学的禁忌／不耐性がある

結果として、co-primary endpoint のいずれにおいても過去の手術歴（0、1、2、>2 回）による部分集団解析において、デペモキマブの投与によりおおむね一貫した結果が得られており、手術歴の有無によらず有効性が示された（2.7.3.3.3.1）。

以上のことから、「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。（【臨床成績】の項参照）」を効能又は効果に関連する使用上の注意とした。

参考文献

Alanin MC, Laidlaw T, Hopkins C. The burden of non-steroidal anti-inflammatory exacerbated respiratory disease from the patient’s perspective - a qualitative analysis of posts from the Samter’s Society. Rhinology. 2020;58(4):333-40.

Alobid I, Cardelus S, Benítez P, et al. Persistent asthma has an accumulative impact on the loss of smell in patients with nasal polyposis. Rhinology. 2011;49(5):519-24.

Brescia G, Marioni G, Franchella S, et al. Can a panel of clinical, laboratory, and pathological variables pinpoint patients with sinonasal polyposis at higher risk of recurrence after surgery? Am J Otolaryngol. 2015;36(4):554-8.

Chen CY, Wu KH, Guo BC, et al. Personalized Medicine in Severe Asthma: From Biomarkers to Biologics. Int J Mol Sci. 2024;25(1):182

Cristancho RA, Wittkopf P, Martin A, et al. Real-world adherence to biologics and association with health outcomes in patients with asthma: a systematic literature review (abstract). Am J Respir Crit Care Med 2024;209:A1391.

DeConde AS, Mace JC, Levy JM, et al. Prevalence of polyp recurrence after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. Laryngoscope. 2017;127:550-55.

FDA. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps: developing drugs for treatment. Guidance for industry. June 2023.

Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. Rhinology. 2020;58(Suppl S29):1-464.

Gelhorn HL, Balantac Z, Ambrose CS, et al. Patient and physician preferences for attributes of biologic medications for severe asthma. Patient Prefer Adherence. 2019;13:1253-68.

Global Initiative for Asthma (GINA) 2024 Main Report. Accessed 24 May 2024. https://ginasthma.org/2024-report/.

Hellings PW, Alobid, I, Anselmo-Lima WT, et al. EUFOREA/EPOS2020 statement on the clinical considerations for chronic rhinosinusitis with nasal polyps care. Allergy. 2024;79(5):1123-33.

Hosemann W. Surgical treatment of nasal polyposis in patients with aspirin intolerance. Thorax. 2000;55(suppl 2):S87-90.

Hosoya K, Komachi T, Masaki K, et al. Barrier factors of adherence to dupilumab self-injection for severe allergic disease: a non-interventional open-label study. Patient Prefer Adherence. 2023;17:861-72.

Hox V, Lourijsen E, Jordens A, et al. Benefits and harm of systemic steroids for short- and long-term use in rhinitis and rhinosinusitis: an EAACI position paper. Clin Transl Allergy. 2020;10:1.

JGL. 「喘息予防・管理ガイドライン 2024」作成委員, 喘息予防・管理ガイドライン 2024. 東京:協和企画; 2024.

JPGL. 日本小児アレルギー学会 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2023. 東京:協和企画; 2023.

Kohli P, Naik AN, Harruff EE, et al. The prevalence of olfactory dysfunction in chronic rhinosinusitis. Laryngoscope. 2017;127(2):309-20.

Kyriakopoulos C, Gogali A, Markozannes G, et al. Biologic agents licensed for severe asthma: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Eur Respir Rev. 2024;33(172):230238.

Ledford DK, Soong W, Carr W, et al. Real-world severe asthma biologic administration and adherence differs by biologic: CHRONICLE study results. Ann Allergy Asthma Immunol. 2023;131(5):598-605

Orlandi RR, Kingdon TT, Smith TL. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis 2021. Int Forum Allergy Rhinol. 2021;11(3):213-739.

Stack TJ, Zaidi SE, Dickerson TA, et al. Trends in dupilumab persistence among patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Rhinol Online. 2024;7(8):69-74.

Vennik J, Eyles C, Thomas M, et al. Management strategies for chronic rhinosinusitis: a qualitative study of GP and ENT specialist views of current practice in the UK. BMJ Open. 2018;8(12):e022643.

大久保 公裕, 大西 正樹, 藤枝 重治. 好酸球性副鼻腔炎 -FOREFRONT 最新の傾向と対策についてのアンケート調査&座談会-. 鼻アレルギーフロンティア. 2017;17(2):61-73.

厚生労働省. 平成 27 年 7 月 1 日施行の指定難病（告示番号 306）診断基準等指定難病の概要、診断基準等. Accessed 04 Sep 2024: mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000079293.html

日本鼻科学会. 鼻副鼻腔炎診療の手引き. 日本鼻科学会会誌. 63(1). 1-85(2024)

1.8.3. 用法及び用量並びにその設定根拠

1.8.3.1. 用法及び用量（共通）

用法及び用量（案）

〈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 100mg 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 100mg を 26 週間ごとに皮下注射する。

用法及び用量に関する注意（案）

〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

本剤による治療反応は、通常投与開始から 26 週までには得られる。26 週までに治療反応が得られない場合は、漫然と投与を続けないよう注意すること。

1.8.3.2.A 申請用法及び用量の設定根拠（喘息）

気管支喘息（喘息）における用法・用量は、First time in human（FTIH）試験（205722 試験）に基づく Model-informed drug development（MIDD）予測を基に、デペモキマブ 100 mg を 26 週間間隔での投与と設定し（2.7.2.3.3.2）、その適切性を第 3 相 pivotal 試験である同一デザインの SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験での試験成績を基に検証した。その結果、喘息患者に対する用法及び用量を裏付ける以下のエビデンスが示された。

- SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験の主要評価項目である 52 週間の年間喘息増悪発現率において、デペモキマブ群でプラセボ群と比べて統計学的に有意な低下が認められた（2.7.3.3.2.1）。
- SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験において、デペモキマブ群では血中好酸球数の減少が Week 2（最初の評価時点）から認められ、検討した 52 週間の試験期間を通して持続した（2.7.3.3.2.5）。更に、非盲検継続投与試験である AGILE 試験では、約 2 年間で最大 4 回のデペモキマブ投与を受けた被験者において、デペモキマブ投与 2 年目を通して血中好酸球数の減少が持続した（2.7.3.3.2.6.3）。これは FTIH 試験に基づく MIDD 予測と一致しており（2.7.2.2.3.2）、選択した用量及び投与間隔を支持するものであった。
- SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験では、デペモキマブ群における血中好酸球数の減少は、統計学的に有意な年間喘息増悪発現率の低下を伴っていた（2.7.3.3.2.1.2）。また、臨床的に重要な喘息増悪が初めて認められるまでの期間では、Week 4 時点から各群の Kaplan-Meier 曲線に差がみられ、この差は試験期間全体を通して持続した。2 回の治験薬投与のいずれも投与間隔の終了時にかけて喘息増悪の増加は認められなかった（2.7.3.3.2.1.4）。効果の持続性は、Week 52 時点における SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量にデペモキマブ群で名目上有意な改善傾向がみられたこと（2.7.3.3.2.2.1.1）や、喘息症状日誌スコアの改善（2.7.3.3.2.2.3）、朝の PEF 平均値の改

善（2.7.3.3.2.3.2）等、他の有効性評価項目の評価でも裏付けられており、これらは概して試験の早期段階から認められ、試験期間を通して持続した。

- 母集団 PK/PD 解析の結果、SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験において、26 週間の投与間隔終了時のデペモキマブの血漿中濃度の範囲で、血漿中濃度-血中好酸球数の関係において PD が最大反応を得られることが示された（2.7.2.3.3.1）。また、曝露/PD 反応解析の結果、これらの試験で得られた PK 又は PD の反応範囲においては有効性の主要評価項目である年間喘息増悪発現率を一貫して低下させたことから（2.7.2.3.3.2）、デペモキマブ 100 mg の 26 週間間隔投与を行ったこれらの試験集団において観察された PK 及び PD の範囲において、治療効果が得られることを示唆している。
- 母集団 PK 解析の結果、デペモキマブの反復投与によって顕著な蓄積は認められず、PK 及び PD は 1 回目及び 2 回目の投与間隔の間で同様であった（2.7.2.2.1.1.2 及び 2.7.2.3.1.1.2）。
- 母集団 PK 解析及び母集団 PK/PD 解析の結果、特定された共変量は臨床的に重要ではないと考えられたことから、喘息患者集団全体のいずれの部分集団においても用量調節は不要であることが示された（2.7.2.3.1.3 及び 2.7.2.3.3）。
- 青年期の患者集団について、SWIFT-1+2 併合解析では被験者数が少なかったため（12～17 歳の被験者 30 例）、治療効果の推定値の信頼区間が広かったものの、青年期の被験者における年間喘息増悪発現率はデペモキマブ群でプラセボ群と比べて低下し、成人と同様であった（2.7.3.3.3.2）。また、PK 及び PD は成人と青年期の喘息患者で一貫していた（2.7.2.2.1.1.3 及び 2.7.2.3.1.1.3.1）。
- 2 つの SWIFT 試験において、デペモキマブ 100 mg の 26 週間間隔での皮下投与は、全体的な安全性プロファイルがプラセボ投与とおおむね同様であり、忍容性は良好であった（2.5.6.3.A）。また、SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験並びに鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔炎を対象とした ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験のデータ並びに第 1 相試験（205722 試験、208021 試験、及び 214099 試験）による評価から、デペモキマブの用量及び血漿中濃度がそれぞれ 300 mg 及び約 68 μg/mL まで増加しても、QTcF のベースラインからの変化量に懸念される傾向は認められなかった（2.7.2.3.2.2）。

以上のことから、有効性、安全性、PK、PD 及び曝露/PD 反応の結果により、喘息患者に対する用法及び用量として、デペモキマブ 100 mg を 26 週間間隔で皮下投与することが支持された。

日本人における推奨用法及び用量の設定根拠

民族差の検討において、疾患の定義や診断基準（2.5.1.2.1.A）また治療法（2.5.1.2.2.A）は国内外で同様であること、またデペモキマブの PK 及び PD に民族差が存在する可能性は低いと考えられる。また、日本人の喘息患者が組み入れられた SWIFT-2 試験及び AGILE 試験において、日本人集団と外国人集団との間の PK 及び PD（2.5.3）、並び日本人集団と全体集団との間の有効性は一貫しており（2.5.4）、集団間において安全性（2.5.5）に明らかな差は認められなかった。

以上より、デペモキマブの臨床開発プログラム全体から得られた結果を日本人集団に適用することは可能と判断し、海外同様に本邦における用法及び用量を「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。」と設定した。

1.8.3.2.B　申請用法及び用量の設定根拠（CRSwNP）

鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔炎（CRSwNP）における用法及び用量は、FTIH（205722）試験のデータを用いた MIDD 予測を基に設定し（2.7.2.3.3.2）、その適切性を第 3 相 pivotal 試験である ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験の試験成績を基に検証した。以下に用法及び用量の設定根拠となる試験成績を示す。

- ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験では、デペモキマブ群の血中好酸球の減少に伴い、Week 52 の内視鏡検査による鼻茸（NP）スコアの合計及び Week 49 から Week 52 までの鼻閉の言語式評価スケール（VRS）症状スコアの平均値において統計学的に有意な減少（改善）が認められた（2.7.3.3.2.1）。内視鏡検査による NP スコアの合計のベースラインからの変化量及び鼻閉の症状スコア（VRS）の平均値のベースラインからの変化量のラインプロットで、最も早い評価時点の早期から曲線に差が認められた（2.7.3.3.2.3.2 及び 2.7.3.3.2.4.2）。更に、これら co-primary endpoint のいずれでも、ラインプロットでの曲線の差は、試験期間を通して維持され、26 週間の投与間隔の終了時にかけて効果が減弱するエビデンスは認められなかった。効果の持続性は、症状スコア、健康関連の生活の質（HRQoL）及びレスポンダーの評価項目の解析でも裏付けられており、いずれも同様にデペモキマブで優位な改善傾向が試験の早期段階から認められ、試験期間を通して持続した。Week 52 時点でのプラセボと比較した血中好酸球数減少率は、ANCHOR-1+2 併合解析で約 85%であり（2.7.3.3.2.10）、これは早期からの co-primary endpoint の改善及び効果の持続に反映された。全体として、選択した用量及び投与間隔を支持するものであり、FTIH 試験に基づく MIDD 予測と一致している（2.7.2.3.3.2）。
- 母集団 PK/PD 解析の結果、26 週間の投与間隔終了時のデペモキマブの血漿中濃度の範囲で、血漿中濃度-血中好酸球数の関係において PD が最大反応を得られることが示された（2.7.2.3.3.1）。これは、ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験で認められた、投与間隔の期間中の血中好酸球数の持続的な減少と一致している。また、曝露/PD 反応解析より、ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験で得られた PK 及び PD 反応の範囲においては有効性の co-primary endpoint である内視鏡検査による NP スコア及び鼻閉の症状スコア（VRS）の平均値はプラセボと比較してデペモキマブで良好であったことから（2.7.2.3.3.2）、デペモキマブ 100 mg の 26 週間間隔投与を行ったこれらの対象集団において観察された PK 及び PD の範囲で治療効果が得られることを示唆している。
- 母集団 PK 解析の結果、デペモキマブの反復投与によって顕著な蓄積は認められず、PK 及び PD は、1 回目及び 2 回目の投与間隔の間で同様であった（2.7.2.2.1.1.2 及び 2.7.2.3.1.1.2）。

- 母集団 PK 解析及び母集団 PK/PD 解析の結果、特定された共変量は臨床的に重要ではないと考えられたことから、CRSwNP 集団全体のいずれの部分集団においても用量調節は不要であることが示された（2.7.2.3.1.3 及び 2.7.2.3.3）。
- ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験では、デペモキマブ 100 mg の 26 週間間隔での皮下投与はプラセボ投与と同様の安全性プロファイルを示し、忍容性は良好であった（2.5.6.3.B）。喘息患者を対象とした第 3 相 pivotal 試験（SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験）、ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験のデータ、並びに第 1 相試験（205722 試験、208021 試験及び 214099 試験）による評価から、デペモキマブの用量及び血漿中濃度がそれぞれ 300 mg 及び約 68 μg/mL まで増加しても、QTcF のベースラインからの変化量に懸念される傾向は認められなかった（2.7.2.3.2.2）。

以上のことから、CRSwNP 患者に対する用法及び用量は、成人においてデペモキマブ 100 mg を 26 週間間隔で皮下投与することが支持された。

日本人における用法及び用量の設定根拠

2.5.1.4.2.1 に示す民族的要因の考察に基づき、国内外の診断及び治療の観点において外因性の民族的要因として考慮すべき大きな差はなく、デペモキマブの PK 及び PD に民族差が存在する可能性は低いと考えられることから、デペモキマブは外因性及び内因性の民族的要因による影響を受けにくい薬剤である。

ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験で得られた PK/PD、有効性及び安全性の結果に基づき、日本人の CRSwNP 患者におけるデペモキマブの用法及び用量を検討した。これらの試験において日本人集団と外国人集団との間の PK/PD（2.5.3）、並びに日本人集団と全体集団との間の有効性はおおむね一貫しており（2.5.4）、集団間において安全性（2.5.5）に明らかな差は認められなかった。

以上のことから、デペモキマブの CRSwNP の臨床プログラム全体から得られた結果を日本人集団に適用することが可能であると判断し、海外と同様、本邦における CRSwNP に対する用法及び用量を「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。」と設定した。

1.8.3.3. 用法及び用量に関連する注意の設定根拠（CRSwNP）

ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験の成績より、co-primary endpoint である内視鏡検査による NP スコア及び鼻閉の症状スコア（VRS）のいずれにおいても、投与開始から Week 26 までにプラセボ群と比較してデペモキマブ群で良好な結果が認められ、試験の残りの期間を通して Week 52 まで維持された（2.7.3.3.2.3.2.及び 2.7.3.3.2.4.2.）。

実臨床においては、NP スコア等の医師による評価並びに症状及び／又は生活の質（QOL）スコア等の患者報告アウトカムを用いて治療効果を評価すること、生物学的製剤による 6 ヵ月間の治療継続後に治療効果を評価することが European Position Paper on

Rhinosinusitis and Nasal Polyps（EPOS）や European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases（EUFOREA）2023 ガイドラインで推奨されており[Fokkens, 2023]、これは日本の耳鼻咽喉科専門医に広く知られている[洲崎, 2022]。

以上のことから、投与開始から約 6 ヵ月後（最初の投与間隔終了時及びデペモキマブの 2 回目の投与前）にデペモキマブの投与を患者が継続できるかどうかを評価することが適切であると考え、「本剤による治療反応は、通常投与開始から 26 週までには得られる。26 週までに治療反応が得られない場合は、漫然と投与を続けないよう注意すること。」を用法及び用量に関連する注意とした。

参考文献

Fokkens WJ, Viskens AS, Backer V, et al. EPOS/EUFOREA update on indication and evaluation of Biologics in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps 2023. Rhinology. 2023;61(3):194-202.

洲崎 勲夫. 難治性慢性副鼻腔炎に対する生物学的製剤治療. 日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会誌. 2022;2(2):77‐82.

1.8.4. 使用上の注意（案）及びその設定根拠

本剤の使用上の注意（案）の設定にあたっては、本剤の企業中核データシート（CCDS）、他のヒト化抗 IL-5 モノクローナル抗体製剤（ヌーカラ皮下注 100mg ペン／100mg シリンジ／40mg シリンジ、ファセンラ皮下注 30mg シリンジ／30mg ペン／10mg シリンジ）の電子化された添付文書を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
1. 警告 本剤の投与は、適応疾患の治療に精通している医師のもとで行うこと。	本剤の適正使用を推進するため、適応疾患の治療に精通している医師により本剤が投与されるように設定した。
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	医薬品の一般的注意事項として記載した。
5. 効能又は効果に関連する注意 **〈気管支喘息〉** **5.1** 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。 **5.2** 投与前の血中好酸球数が多いほど本剤の気管支喘息増悪発現に対する抑制効果が大きい傾向が認められている。また、データは限られているが、投与前の血中好酸球数が少ない患者では、十分な気管支喘息増悪抑制効果が得られない可能性がある。本剤の作用機序及び臨床試験で認められた投与前の血中好酸球数と有効性の関係を十分に理解し、患者の血中好酸球数を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.1、17.1.2 参照］ **5.3** 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〉** **5.4** 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。［17.1.3 参照］	5.1　デペモキマブによる治療対象を明確にするため設定した。 5.2　206713 試験及び 213744 試験成績に基づき設定した。 5.3　薬剤の特徴を踏まえて設定した。 5.4　217095 試験及び 218079 試験の対象患者及び試験成績に基づき設定した。
7. 用法及び用量に関連する注意 **〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉**	

使用上の注意（案）	設定根拠
本剤による治療反応は、通常投与開始から 26 週までには得られる。26 週までに治療反応が得られない場合は、漫然と投与を続けないよう注意すること。	217095 試験及び 218079 試験成績に基づき設定した。
8. 重要な基本的注意 **8.1** 本剤はヒトインターロイキン-5（IL-5）と結合し、IL-5 の機能を阻害することにより血中好酸球数を減少させる。好酸球は一部の寄生虫（蠕虫）感染に対する免疫応答に関与している可能性がある。患者が本剤投与中に蠕虫類に感染し、抗蠕虫薬による治療が無効な場合には、本剤投与の一時中止を考慮すること。［9.1.1 参照］	8.1　好酸球は寄生虫感染に対する免疫応答に関与する可能性があり、寄生虫感染している場合、本剤の有効性に影響する可能性があることから設定した。
8.2 長期ステロイド療法を受けている患者において、本剤投与開始後にステロイド薬を急に中止しないこと。ステロイド薬の減量が必要な場合には、医師の管理下で徐々に行うこと。	8.2　ステロイド療法の一般的注意事項として、ステロイド薬の減量が必要な場合には、症状の悪化が生じることのないように十分な管理下で徐々に行う必要があることから設定した。
8.3 本剤の投与期間中に喘息に関連した事象及び喘息の悪化があらわれることがある。本剤の投与開始後に喘息症状がコントロール不良であったり、悪化した場合には、医師の診察を受けるよう患者に指導すること。	8.3　本剤投与中に喘息症状がコントロール不良になった場合には、速やかに医師に相談するよう患者を指導する必要があることから設定した。
8.4 本剤の投与によって合併する他の好酸球関連疾患の症状が変化する可能性があり、当該好酸球関連疾患に対する適切な治療を怠った場合、症状が急激に悪化し、喘息等では死亡に至るおそれもある。本剤の投与中止後の疾患管理も含めて、本剤投与中から、合併する好酸球関連疾患を担当する医師と適切に連携すること。患者に対して、医師の指示なく、それらの疾患に対する治療内容を変更しないよう指導すること。	8.4　他の好酸球関連疾患を合併している患者では、本剤投与中止後に、本剤により症状が安定化していた合併症の好酸球関連疾患が悪化する可能性があることから設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 **9.1 合併症・既往歴等のある患者** **9.1.1 蠕虫類に感染している患者** 本剤投与開始前に蠕虫感染を治療すること。［8.1 参照］	9.1.1　好酸球は寄生虫感染に対する免疫応答に関

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>与する可能性があり、寄生虫感染している場合、本剤投与開始前に蠕虫感染を治療する必要があるため設定した。

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤はIgG1 モノクローナル抗体であり、ヒト IgG は胎盤を通過することが知られている。
9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁への移行は不明であるが、本剤は IgG1 モノクローナル抗体であり、ヒト IgG は乳汁中に移行することが知られている。
9.7 小児等
〈気管支喘息〉
12 歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者
一般に、生理機能が低下している。</td><td>9.5～9.6　妊婦及び授乳婦を対象とした臨床試験及び非臨床試験の成績はなく、有益性を考慮した投与を検討する必要があるため設定した。

9.7　12 歳未満の小児を対象とした気管支喘息の臨床試験、小児を対象とした鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔炎の臨床試験は実施していないことから設定した。

9.8　高齢者への投与に際し、一般的注意事項として設定した。</td></tr>
<tr><td>11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
アナフィラキシー（頻度不明）
本剤の投与後数時間以内又は数日後に遅れて、アナフィラキシー等の重篤な過敏症があらわれることがある。
11.2 その他の副作用
<table><tr><th></th><th>1%以上 5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>過敏症</td><td></td><td></td><td>過敏症反応（全身性アレルギー）</td></tr><tr><td>皮膚</td><td></td><td>そう痒症</td><td></td></tr></table></td><td>本剤の 206713 試験、213744 試験、217095 試験及び 218079 試験の結果に基づき副作用発現頻度を算出した。また、CCDS 及び他のヒト化抗 IL-5 モノクローナル抗体製剤を参考に設定した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
<table><tr><td>全身障害</td><td></td><td>注射に伴う全身反応 （頭痛、疲労、発疹）</td><td></td></tr><tr><td>投与部位</td><td>局所注射部位反応 （疼痛、紅斑、腫脹、そう痒）</td><td></td><td></td></tr></table>	
14. 適用上の注意 **14.1 薬剤投与前の注意** **14.1.1** 投与前に室温で最低 30 分放置する。 **14.1.2** 開封後、8 時間以内に投与する。8 時間以内に投与しなかった場合は廃棄すること。 **14.2 薬剤投与時の注意** **14.2.1** 注射部位は上腕部、大腿部又は腹部とすること。 **14.2.2** 本剤は 1 回使用の製剤であり、1 回に全量を使用し再使用しないこと。使用後は針が格納されるため、分解しないこと。	実施した臨床試験及び CCDS を参考に本剤投与前及び投与時の注意事項を設定した。
15. その他の注意 **15.1 臨床使用に基づく情報** 喘息併合集団（206713 試験及び 213744 試験）において、本剤の投与を受けた 499 例中 44 例（9%）に抗薬物抗体（ADA）の発現が認められ、そのうち 2 例（1%未満）で中和抗体陽性であった。また、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎併合集団（217095 試験及び 218079 試験）において、本剤の投与を受けた 272 例中 21 例（8%）に ADA の発現が認められ、そのうち 1 例（1%未満）で中和抗体陽性であった。ADA の発現による本剤の薬物動態、薬力学（血中好酸球数）、並びに有効性及び安全性に対する影響は明らかではない。	実施した臨床試験に基づき設定した。

1.9. 一般的名称に係る文書

1.9.1. JAN

令和 4 年 11 月 18 日付薬生薬審発 1118 第 1 号により通知された。

JAN（日本名）：デペモキマブ（遺伝子組換え）
JAN（英　名）： Depemokimab (Genetical Recombination)

1.9.2. INN

WHO Recommended International Nonproprietary Names: List 85 (WHO Drug Information , Vol.35, No.1, 2021)に depemokimab として収載されている。

薬生薬審発 1118 第１号
令和４年 11 月 18 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添１のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

また、「医薬品の一般的名称について」（平成28年７月５日薬生薬審発0705第３号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知及び令和４年４月18日薬生薬審発0418第１号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）の別添中の記載内容について、別添２のとおり訂正するので併せて御留意願います。

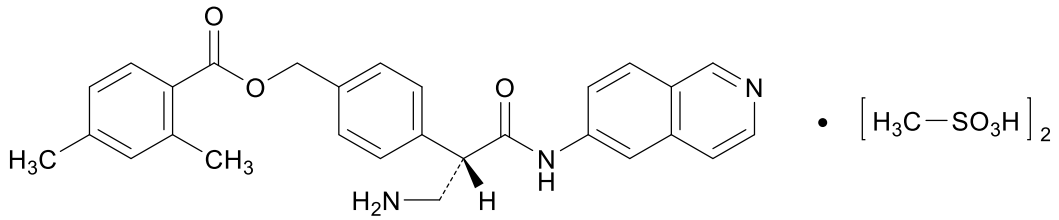
（参照）
「日本医薬品一般的名称データベース」https://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

（別表２）INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称
（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

登録番号　303-6-B6

JAN（日本名）：ネタルスジルメシル酸塩

JAN（英　名）：Netarsudil Mesilate



$C_{28}H_{27}N_3O_3 \cdot 2CH_4O_3S$

2,4-ジメチル安息香酸{4-[(2*S*)-3-アミノ-1-(イソキノリン-6-イルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル]フェニル}メチル　二メタンスルホン酸塩

{4-[(2*S*)-3-Amino-1-(isoquinolin-6-ylamino)-1-oxopropan-2-yl]phenyl}methyl 2,4-dimethylbenzoate dimethanesulfonate

登録番号　304-1-B3

JAN（日本名）：アンセラミマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Anselamimab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

H鎖

```
QVQLKESGPG LVAPSQSLSI TCTVSGFSLS SYGVSWVRQP PGKGLEWLGV   50

IWGDGSTNYH PNLMSRLSIS KDISKSQVLF KLNSLQTDDT ATYYCVTLDY   100

WGQGTSVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV KDYFPEPVTV   150

SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ TYICNVNHKP   200

SNTKVDKRVE PKSCDKTHTC PPCPAPELLG GPSVFLFPPK PKDTLMISRT   250

PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY NSTYRVVSVL   300

TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP QVYTLPPSRE   350

EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP VLDSDGSFFL   400

YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG K            441
```

L鎖

```
DVVMTQTPLS LPVSLGDQAS ISCRSSQSLV HRNGNTYLHW YLQKPGQSPK   50

LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGL YFCFQTTYVP   100

NTFGGGTKLE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK   150

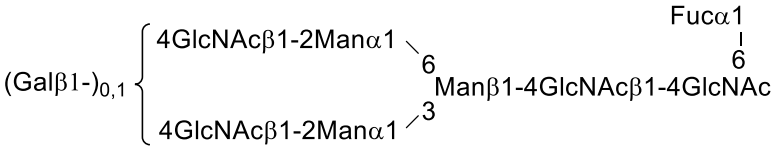
VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE   200

VTHQGLSSPV TKSFNRGEC                                     219
```

H鎖Q1：部分的ピログルタミン酸；H鎖N291：糖鎖結合；H鎖K441：部分的プロセシング

H鎖C214 – L鎖C219，H鎖C220 – H鎖C220，H鎖C223 – H鎖C223：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6424}H_{9978}N_{1706}O_{1998}S_{42}$（タンパク質部分，4本鎖）

H鎖　$C_{2147}H_{3335}N_{565}O_{662}S_{15}$

L鎖　$C_{1065}H_{1658}N_{288}O_{337}S_{6}$

アンセラミマブは，免疫グロブリン L 鎖から形成されたアミロイド線維に対する遺伝子組換えモノクローナル抗体であり，その可変部はマウス抗体に由来し，その他はヒト IgG1 に由来する．アンセラミマブは，CHO 細胞により産生される．アンセラミマブは，441 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 219 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 147,000）である．

Anselamimab is a recombinant monoclonal antibody against amyloid fibrils formed from immunoglobulin L-chains, whose variable regions are derived from mouse antibody and other regions are derived from human IgG1. Anselamimab is produced in CHO cells. Anselamimab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 147,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 441 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 219 amino acid residues each.

登録番号　304-2-B1

JAN（日本名）：デペモキマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Depemokimab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

H 鎖

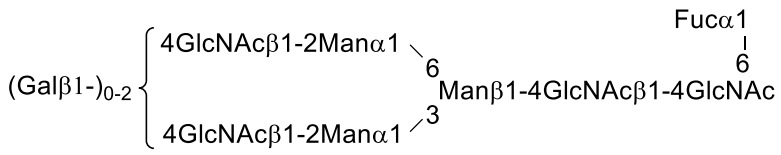
```
QVTLRESGPA LVKPTQTLTL TCTVSGFSLT GSSVHWVRQP PGKGLEWLGV    50
IWASGGTDYN SALMSRLSIS KDTSRNQVVL TMTNMDPVDT ATYYCARDPP    100
SGLLRLDYWG RGTLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD    150
YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVTV PSSSLGTQTY    200
ICNVNHKPSN TKVDKRVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK    250
DTLYITREPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS    300
TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV    350
YTLPPSREEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL    400
DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK     449
```

L 鎖

```
DIVMTQSPDS LAVSLGERAT INCKSSQSLL NSGNQKNYLA WYQQKPGQPP    50
KLLIYGASTR ESGVPDRFSG SGSGTDFTLT ISSLQAEDVA VYYCQNVHSF    100
PFTFGGGTKL EIKRTVAAPS VFIFPPSDEQ LKSGTASVVC LLNNFYPREA    150
KVQWKVDNAL QSGNSQESVT EQDSKDSTYS LSSTLTLSKA DYEKHKVYAC    200
EVTHQGLSSP VTKSFNRGEC                                     220
```

H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 N299：糖鎖結合；H 鎖 K449：部分的プロセシング
H 鎖 C222 – L 鎖 C220，H 鎖 C228 – H 鎖 C228，H 鎖 C231 – H 鎖 C231：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6474}H_{10082}N_{1734}O_{2028}S_{44}$（タンパク質部分，4本鎖）
H鎖　$C_{2185}H_{3409}N_{583}O_{671}S_{16}$
L 鎖　$C_{1052}H_{1636}N_{284}O_{343}S_{6}$

デペモキマブは，遺伝子組換え抗インターロイキン-5 モノクローナル抗体であり，その相補性決定部はマウス抗体に由来し，その他はヒト IgG1 に由来する．H 鎖の 3 つのアミノ酸残基が置換（M254Y，S256T，T258E）されている．デペモキマブは，CHO 細胞により産生される．デペモキマブは，449 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 220 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である．

Depemokimab is a recombinant anti-interleukin-5 monoclonal antibody whose complementarity-determining regions are derived from mouse antibody and other regions are derived from human IgG1. In the H-chain, the amino acid residues are substituted at 3 positions (M254Y, S256T, T258E). Depemokimab is produced in CHO cells. Depemokimab is a glycoprotein (molecular weight: ca.149,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 449 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 220 amino acid residues each.

※　JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

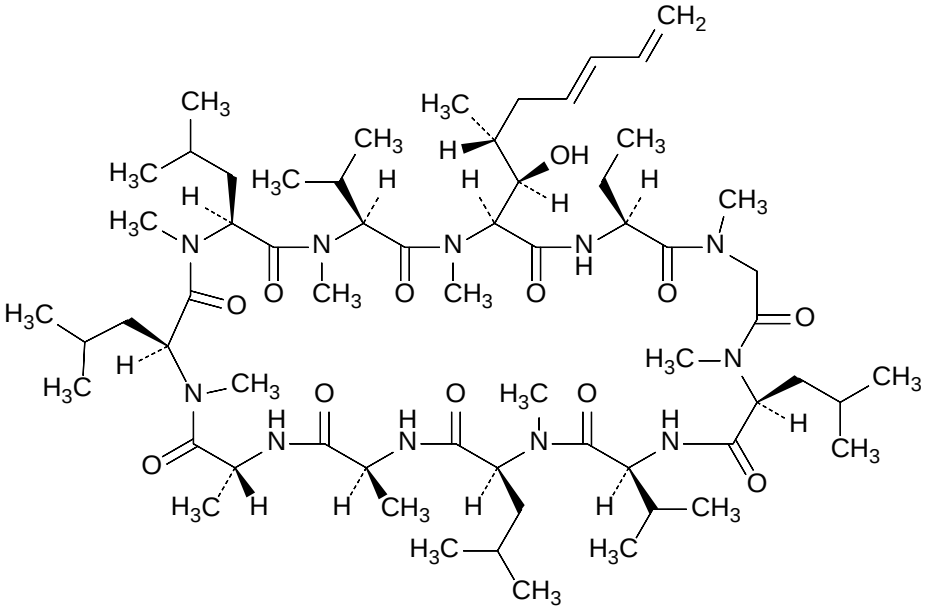
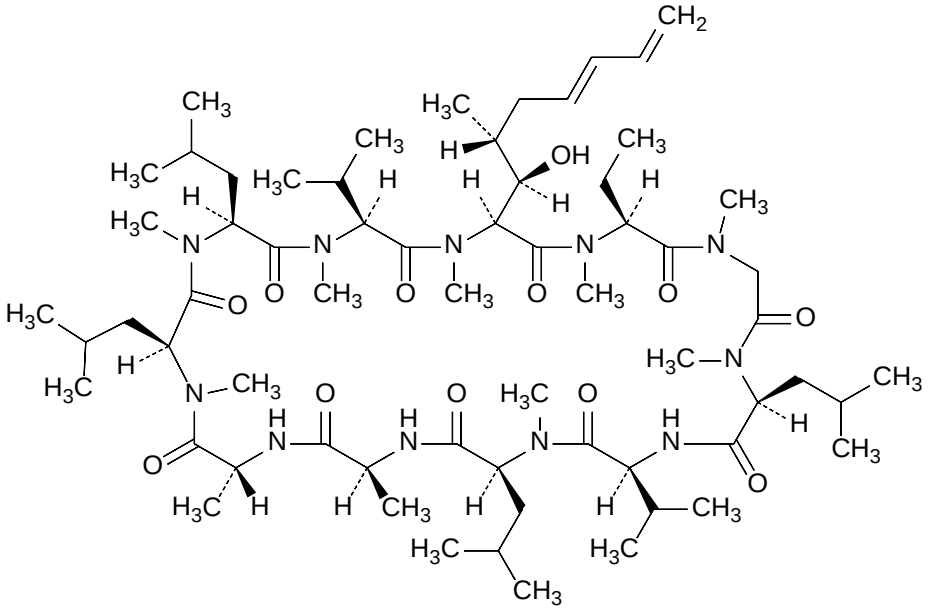
別添２

平成２８年７月５日薬生薬審発０７０５第３号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知の別添

正	誤
（別表２） 登録番号　27-1-B11 JAN（日本名）：トラロキヌマブ（遺伝子組換え） JAN（英　名）: Tralokinumab (Genetical Recombination) （略） $C_{6386}H_{9832}N_{1700}O_{2016}S_{44}$（タンパク質部分，4 本鎖） H 鎖　$C_{2193}H_{3367}N_{583}O_{684}S_{17}$ L 鎖　$C_{1000}H_{1553}N_{267}O_{324}S_{5}$ （略）	（別表２） 登録番号　27-1-B11 JAN（日本名）：トラロキヌマブ（遺伝子組換え） JAN（英　名）: Tralokinumab (Genetical Recombination) （略） $C_{6386}H_{9838}N_{1702}O_{2016}S_{44}$（タンパク質部分，4 本鎖） H 鎖　$C_{2193}H_{3378}N_{584}O_{684}S_{17}$ L 鎖　$C_{1000}H_{1557}N_{267}O_{324}S_{5}$ （略）

（下線部変更）

令和４年４月 18 日薬生薬審発 0418 第１号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知の別添

正	誤
（別表２） 登録番号　303-3-B4 JAN（日本名）：ボクロスポリン JAN（英　名）：Voclosporin  （略）	（別表２） 登録番号　303-3-B4 JAN（日本名）：ボクロスポリン JAN（英　名）：Voclosporin  （略）

（構造式変更）

1.10. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

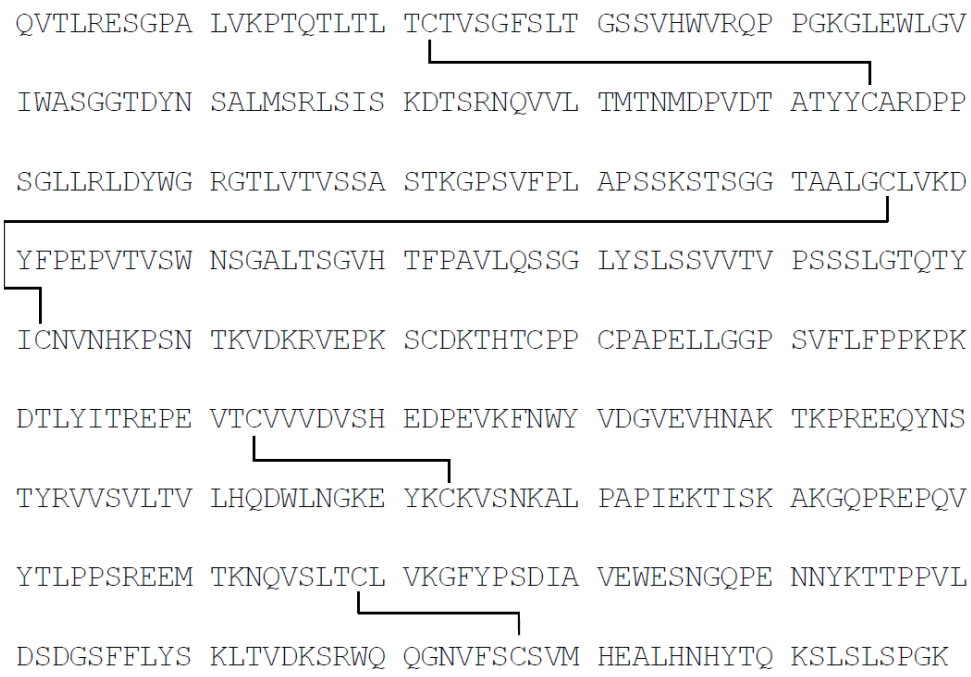
<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td colspan="6">デペモキマブは、遺伝子組換え抗インターロイキン-5 モノクローナル抗体であり、その相補性決定部はマウス抗体に由来し、その他はヒト IgG1 に由来する。H 鎖の 3 つのアミノ酸残基が置換（M254Y、S256T、T258E）されている。デペモキマブは、CHO 細胞により産生される。デペモキマブは、449 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 220 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である。
別名：デペモキマブ（遺伝子組換え）及びその製剤</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td colspan="6">アミノ酸配列及び主な糖鎖の推定構造を次頁以降に示す。</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td colspan="6">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）</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td colspan="6">〈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 100mg 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 100mg を 26 週間ごとに皮下注射する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td colspan="6"></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td colspan="6">原体：デペモキマブ（遺伝子組換え）
製剤：エキシデンサー皮下注 100mg ペン、同皮下注 100mg シリンジ（1mL 中デペモキマブ（遺伝子組換え）100mg 含有）</td></tr>
<tr><td rowspan="4">毒性</td><td>単回投与</td><td>動物種</td><td>投与経路</td><td colspan="3">概略の致死量 (mg/kg)</td></tr>
<tr><td></td><td>サル</td><td>皮下</td><td colspan="3">>100</td></tr>
<tr><td>反復投与</td><td>動物種</td><td>投与経路</td><td>投与期間</td><td>無毒性量 (mg/kg)</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td></td><td>サル</td><td>皮下</td><td>6 ヵ月</td><td>100</td><td>≧10：血中好酸球数減少（薬理作用）
100：QTc 延長（投薬との関連不明）</td></tr>
</table>

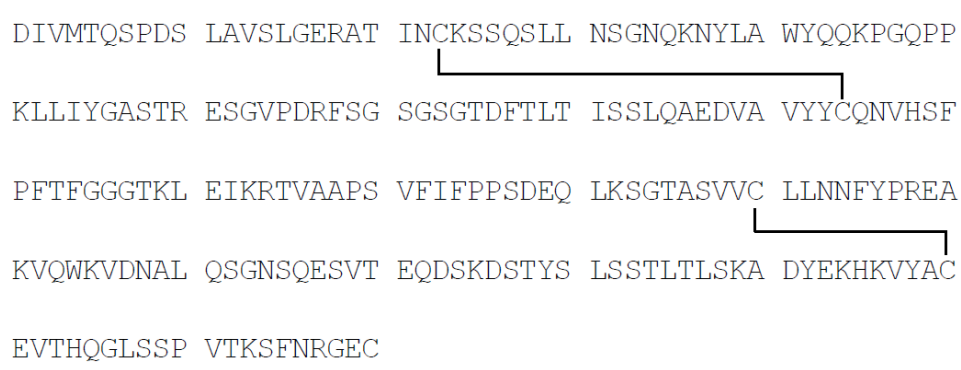
副作用	【気管支喘息】 国際共同第Ⅲ相試験［213744 試験（SWIFT-2 試験）］：本剤投与群 副作用（臨床検査値異常を含む）発現率： 100mg 皮下投与群　11/251 例（4%） 副作用（臨床検査値異常を含む）種類： 100mg 皮下投与群　注射部位反応 2 例 頭痛 2 例 白血球減少 2 例 等 海外第Ⅲ相試験［206713 試験（SWIFT-1 試験）］：本剤投与群 副作用（臨床検査値異常を含む）発現率： 100mg 皮下投与群　8/250 例（3%） 副作用（臨床検査値異常を含む）種類： 100mg 皮下投与群　注射部位反応 2 例 頭痛 2 例 等 【鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎】 国際共同第Ⅲ相試験［217095 試験（ANCHOR-1 試験）及び 218079 試験（ANCHOR-2 試験）］：本剤投与群 副作用（臨床検査値異常を含む）発現率： 100mg 皮下投与群　17/272 例（6%） 副作用（臨床検査値異常を含む）種類： 100mg 皮下投与群　疲労 2 例 ALT 増加 2 例 等
会社	グラクソ・スミスクライン株式会社、製剤：輸入

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

H鎖



L鎖



H鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H鎖 N299：糖鎖結合；H鎖 K449：部分的プロセシング
H鎖 C222 – L鎖 C220，H鎖 C228 – H鎖 C228，H鎖 C231 – H鎖 C231：ジスルフィド結合

図 1　デペモキマブ（遺伝子組換え）のアミノ酸配列

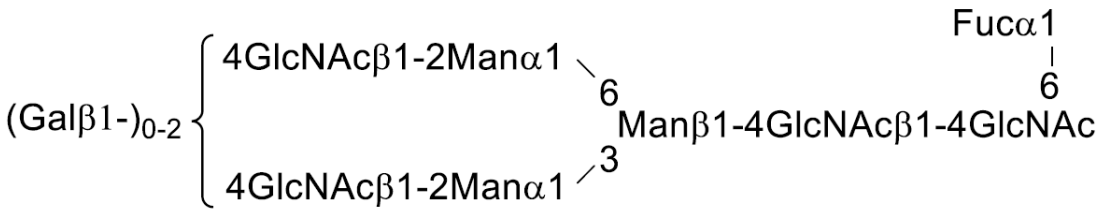


図 2　　主な糖鎖の推定構造

別紙様式１

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

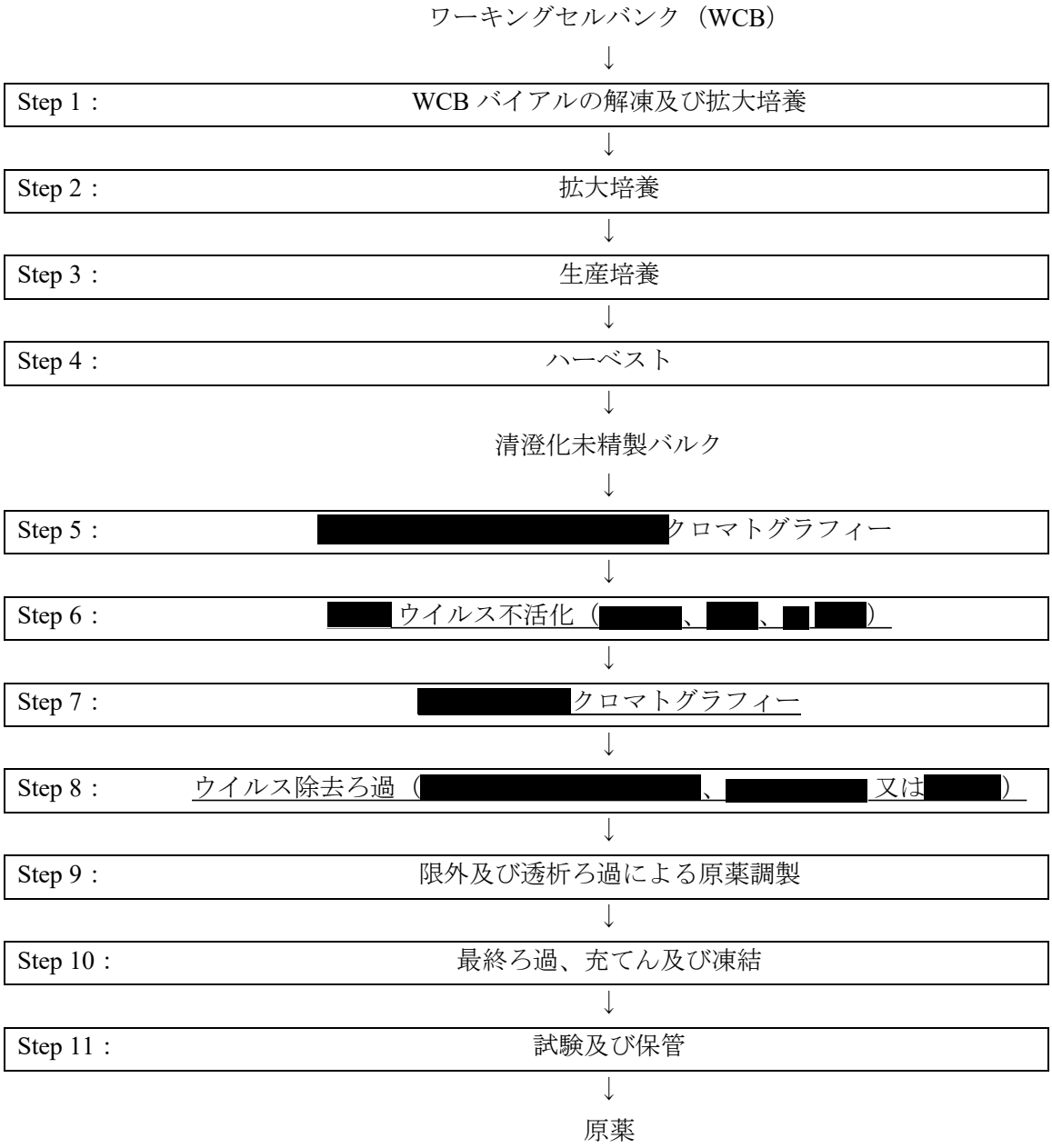
一般名：	デペモキマブ（遺伝子組換え）
販売名：	エキシデンサー皮下注 100mg ペン エキシデンサー皮下注 100mg シリンジ
申請者：	グラクソ・スミスクライン株式会社
効能・効果：	気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る） 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（既存治療で効果不十分な患者に限る）
用法・用量：	〈気管支喘息〉 通常、成人及び 12 歳以上の小児にはデペモキマブ（遺伝子組換え）として 1 回 100mg を 26 週間ごとに皮下注射する。 〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉 通常、成人にはデペモキマブ（遺伝子組換え）として 1 回 100mg を 26 週間ごとに皮下注射する。
生物由来原料等の使用の有無	☒使用→　使用している場合は以下の欄を記入 ☐不使用
使用した生物由来原料等	☐ヒト由来細胞・組織、☐ヒト由来成分（血液、尿、その他）、☒動物由来細胞・組織、☐動物由来成分（血液、その他） 原材料名；チャイニーズハムスター卵巣細胞
生物由来原料等の使用目的	☒宿主細胞、☐培地添加物、☐その他の製造原材料、☐製剤添加物、☐その他（　）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	別紙様式２参照
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	別紙様式２参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	別紙様式２参照
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別紙様式２参照

別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称	チャイニーズハムスター卵巣細胞
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、☒動物細胞組織、□動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、☒宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	該当なし
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	別添 3 参照
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別添 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別添 2 参照

別添１　製造工程の概要（フローチャート）

下線部：ウイルスの不活化及び除去工程



別添 2　ウイルスクリアランス試験結果の概要

ウイルスクリアランス試験の結果を表 1 にまとめた。

試験で評価した工程は、[redacted]ウイルス不活化工程、[redacted]クロマトグラフィー工程及びウイルス除去ろ過工程である。

選択したモデルウイルスは、異種指向性マウス白血病ウイルス（X-MuLV）、ブタパルボウイルス（PPV）、仮性狂犬病ウイルス（PrV）及びレオウイルス 3 型（Reo3）である。

クロマトグラフィー工程について、未使用のカラム樹脂及び複数回使用したカラム樹脂を用いてウイルス添加試験を実施した。[redacted]の[redacted]には、[redacted]の[redacted]において[redacted]を[redacted]。

表 1　ウイルスクリアランス試験の結果のまとめ

Step	[redacted]	Run(s)	LRV ± 95% Confidence Interval [a]			
			XMuLV	PPV	PrV	Reo3
[redacted]virus inactivation	[redacted]	Run 1	[redacted]			
		Run 2				
[redacted] chromatography		Naïve Resin – Run 1				
		Naïve Resin – Run 2				
		Cycled Resin				
Virus Filtration		[redacted]PSI				
		[redacted]PSI				
Cumulative			> 15.51	> 12.75	> 15.22	> 11.08

Notes:

[redacted]

[redacted] = [redacted]

a. [redacted]

別添 3　セルバンクに対して実施したウイルス安全性試験の概要

各種セルバンクに対して実施したウイルス安全性試験の結果を表 2 に示す。

表 2　MCB [redacted]、WCB [redacted]、及び in vitro 細胞齢の上限まで培養した生産培養終了時セルバンク（EPCB）に対して実施したウイルス安全性試験の結果

Test Type	Test or Method	MCB [redacted]	WCB [redacted]	EPCB
Adventitious Viruses	[redacted] in vitro assay ([redacted]	No viruses detected	No Viruses detected	None detected
	In vivo assay ([redacted]	No viruses detected	N/A	No viruses detected
Retrovirus	[redacted]	No infectious retroviruses detected	N/A	No infectious retroviruses detected
	[redacted]	No infectious retroviruses detected	N/A	No infectious retroviruses detected
	Reverse Transcriptase ([redacted] assay	[1]Positive for the presence of retroviral reverse transcriptase activity. ([redacted] units/ml of test article)	N/A	Negative for the presence of retroviral reverse transcriptase activity ([redacted]).
	Retroviruses and Retrovirus Like Particles[1]: [redacted]	[1]Intracytoplasmic A-type particles were found in [redacted]% and C-type retrovirus particles were associated with [redacted]% of [redacted] cell profiles examined.	N/A	[1]Intracytoplasmic A-type particles were found in [redacted]% and C- type retrovirus particles were associated with [redacted]% of the [redacted] cell profiles examined
Species-specific viruses	[redacted]	No viruses detected	N/A	N/A

Test Type	Test or Method	MCB [redacted]	WCB [redacted]	EPCB
	[redacted]	N/A	N/A	[redacted]
		No viruses detected	N/A	N/A
Bovine viruses		No bovine polyomavirus detected	N/A	No bovine polyomavirus detected
		No bovine viruses detected	N/A	No viruses detected
Porcine viruses		No porcine viruses detected	N/A	No porcine viruses detected
		No circovirus detected	N/A	No Circovirus detected

Notes:

1. CHO cell lines are known to express retrovirus like particles (RVLP), therefore positive results are not unexpected.

1.12. 添付資料一覧

1.12.1. 添付資料一覧

添付資料はすべて社内資料を用いているため、著者欄は削除した。

第3部（品質に関する文書）							
添付資料番号		タイトル	試験実施期間	試験依頼者	実施場所 （国内／海外）	掲載誌	評価／参考
3.2.S.1		General Information					
3.2.S.2		Manufacture					
3.2.S.3		Characterization					
3.2.S.4	3.2.S.4.1	Control of Drug Substance - Specification					
	3.2.S.4.2	Control of Drug Substance - Analytical Procedures					
	3.2.S.4.3	Control of Drug Substance - Validation of Analytical Procedures					
	3.2.S.4.4	Control of Drug Substance - Batch Analyses - Batch number: [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted]					
	3.2.S.4.4	Control of Drug Substance - Batch Analyses - Batch number: [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted]					
	3.2.S.4.5	Control of Drug Substance - Justification of Specifications					
3.2.S.5		Reference Standards or Materials	－	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
3.2.S.6		Container Closure Systems					
3.2.S.7	3.2.S.7.1	Stability - Stability Summary and Conclusions					
	3.2.S.7.2	Stability - Post Approval Stability Protocol and Stability Commitment					
	3.2.S.7.3	Stability - Stability Data - Primary stability batch: [redacted]					
	3.2.S.7.3	Stability - Stability Data - Primary stability batches: [redacted], [redacted]					
	3.2.S.7.3	Stability - Stability Data - PPQ batches: [redacted], [redacted], [redacted]					
3.2.P.1		Description and Composition of the Drug Product					
3.2.P.2		Pharmaceutical Development					
3.2.P.3		Manufacture					

添付資料番号		タイトル	試験実施期間	試験依頼者	実施場所 (国内／海外)	掲載誌	評価／参考
3.2.P.4		Control of Excipients	―	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
3.2.P.5	3.2.P.5.1	Control of Drug Product - Specification(s)					
	3.2.P.5.2	Control of Drug Product - Analytical Procedures					
	3.2.P.5.3	Control of Drug Product - Validation of Analytical Procedures					
	3.2.P.5.4	Control of Drug Product - Batch Analyses - Batch number (SSD): [redacted], [redacted], [redacted], [redacted]					
	3.2.P.5.4	Control of Drug Product - Batch Analyses - Batch number (AI): [redacted], [redacted]					
	3.2.P.5.4	Control of Drug Product - Batch Analyses -Batch number (SSD): [redacted], [redacted], [redacted]					
	3.2.P.5.4	Control of Drug Product - Batch Analyses - Batch number (AI): [redacted], [redacted], [redacted]					
	3.2.P.5.4	Control of Drug Product - Batch Analyses - Batch number (SSD): [redacted], [redacted], [redacted]					
	3.2.P.5.4	Control of Drug Product - Batch Analyses - Batch number (AI): [redacted], [redacted], [redacted]					
	3.2.P.5.5	Control of Drug Product - Characterisation of Impurities					
	3.2.P.5.6	Control of Drug Product - Justification of Specification(s)					
3.2.P.6		Reference Standards or Materials					
3.2.P.7		Container Closure Systems					

添付資料番号		タイトル	試験実施期間	試験依頼者	実施場所 (国内／海外)	掲載誌	評価／参考
3.2.P.8	3.2.P.8.1	Stability - Stability Summary and Conclusions	－	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
	3.2.P.8.2	Stability - Post Approval Stability Protocol and Stability Commitment					
	3.2.P.8.3	Stability - Stability Data - Primary stability batches (SSD): [redacted], [redacted], [redacted]					
	3.2.P.8.3	Stability - Stability Data - PPQ batches (SSD): [redacted], [redacted], [redacted]					
	3.2.P.8.3	Stability - Stability Data - Primary stability batches (AI): [redacted], [redacted], [redacted]					
	3.2.P.8.3	Stability - Stability Data - PPQ batches (AI): [redacted], [redacted], [redacted]					
	3.2.P.8.3	Stability - Stability Data - Container Closure Integrity (CCI)					
3.2.A		Appendices					

第4部（非臨床試験報告書）

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.1.1							
4.2.1.1-1	2015N258850-00	Binding of GSK3511294 to human and cynomolgus IL-5 by biacore, MSD-SET and KinExA	2014年10月～2016年3月	GSK（英国）	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-2	2015N258851-00	Binding affinities of GSK3511294 to human Fc receptors	2015年6月～2016年3月	GSK（英国）	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-3	2015N260166-00	Inhibition of human and cynomolgus IL-5 induced TF-1 cell proliferation by GSK3511294 and TPP-737, a variant of GSK3511294	2015年5月～2016年8月	GSK（英国）	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-4	2015N260167-00	TF-1 cell assay screen of affinity matured mepolizumab variants, as part of the mepo-EP (Extended Pharmacology) programme, contributing to the selection of GSK3511294 as lead molecule	2014年12月～2016年8月	GSK（英国）	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-5	2015N260242-00	Assessment of GSK3511294 binding to native IL-5 and inhibition of cytokine-mediated eosinophil shape change	2015年5月～2016年7月	GSK（英国）	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-6	2015N261479-00	Affinity maturation of mepolizumab using the Adimab platform to generate GSK3511294	2014年7月～2017年1月	GSK（英国）	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-7	2015N262583-00	Assessing the in vitro stability of GSK3511294 in human and cynomolgus monkey serum by immunoassay	2015年9月～2017年1月	GSK（英国）	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-8	2015N263501-01	Level 2 validation of total cynomolgus interleukin 5 (IL-5) assay and interim analysis of serum from Mepolizumab Extended Pharmacology (Mepo-EP (GSK3511294) cynomolgus PK/PD [redacted] Study 170506/P31334N)	2015年7月～2016年10月	GSK（英国）	海外	社内資料	評価

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.1.1-9	2016N295052_00	The validation of a method for the determination of total Interleukin 5 (IL-5) in Cynomolgus Monkey Serum (range 0.100 – 50 ng/mL) by Electrochemiluminescent Immunoassay (ECLIA). Method Reference Number: IL5TOTALCYSEVALA	2016年9月～2018年11月	GSK（米国）	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-10	2016N302093-00	The binding affinity of GSK3511294 and mepolizumab for human and cynomolgus FcRn using surface plasmon resonance (BIAcore™ T200)	2016年6月～2018年8月	GSK（英国）	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-11	2017N311376-01	Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of GSK3511294 and SB-240563 Following a Single Intravenous Administration and Pharmacokinetics of GSK3511294 Following a Single Subcutaneous Administration in Cynomolgus Monkeys, and Associated Statistical Assessment	2015年7月～2017年7月（2020年8月改訂）	[redacted]（英国）	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-12	2017N324118-00	Evaluation of anti-GSK3511294 antibody responses using an Electrochemiluminescent Immunoassay with acid dissociation in Cynomolgus Monkey serum samples from Study P31334N (GlaxoSmithKline Study/ReferenceNumber: P31334N ;[redacted] Study Number: 170506)	2017年2月～2017年7月	GSK（英国）	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-13	2022N517981-00	Binding of GSK3511294 to mouse, rat, rabbit and dog IL-5	2022年8月～2022年11月	GSK（英国）	海外	社内資料	評価
4.2.2.1							
4.2.2.1-1	2016N286983-00	Validation of a Gyros Method for the Determination of GSK3511294 in Cynomolgus Monkey K2 EDTA Plasma	2016年7月～2016年9月	[redacted]（米国）	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-2	2016N295465-00	Validation Report for an Electrochemiluminescent Immunoassay Method for the Detection of Antibodies Against GSK3511294 in Cynomolgus Monkey Serum	2016年7月～2017年6月	GSK（米国）	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-3	2017N313876-00	Validation Report for an Electrochemiluminescent Immunoassay Method for the Detection of Antibodies Against GSK3511294 in Cynomolgus Monkey Serum Using Acid Dissociation	2017年1月～2017年7月	GSK（米国）	海外	社内資料	評価

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.2.1-4	2017N325166-00	Validation of a Gyros Method for the Determination of GSK3511294 in Cynomolgus Monkey K2EDTA Plasma (Addendum No.1)	2016年7月～2017年5月	[redacted]（米国）	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-5	2018N374907-00	Method for the Determination of GSK3511294 Specific Circulating Immune Complexes and GSK3511294 Anti-Drug Antibodies in Cynomolgus Monkey Serum using an Electrochemiluminescence Immunoassay	2018年10月報告	GSK（米国）	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-6	2018N376178-00	Statistical Report for the Determination of Limit of Detection and Assay Acceptance Ranges for GSK3511294 Circulating Immune Complex (CIC) Assay in Cynomolgus Monkey Serum	2018年10月報告	GSK（米国）	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-7	2018N384052-00	A Validation Report for the Determination of Free and Complexed GSK3511294 Specific Anti-Drug Antibodies in Cynomolgus Monkey Serum using an Electrochemiluminescent Immunoassay	2018年6月～2020年6月	GSK（米国）	海外	社内資料	評価
4.2.2.2							
4.2.2.2-1	2017N311897-00	Pharmacokinetics of GSK3511294 and SB-240563 Following a Single Intravenous Administration and Pharmacokinetics of GSK3511294 Following a Single Subcutaneous Administration in Cynomolgus Monkeys	2015年9月～2017年10月	GSK（英国）	海外	社内資料	評価

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.2.3							
4.2.2.3-1	2021N477092-00	A model of maternal-fetal antibody transfer predicts similar fetal exposures for mepolizumab and GSK3511294	2020年8月～2021年6月	GSK（米国）	海外	社内資料	評価
4.2.3.1							
4.2.3.1-1	2016N294646_01	GSK3511294A: Toxicity Study for 1 Month Following a Single Subcutaneous Injection (Bolus) to Cynomolgus Monkeys	2016年6月～2017年7月（2019年8月改訂）	[redacted]（米国）	海外	社内資料	評価
4.2.3.2							
4.2.3.2-1	2017N319933_00	GSK3511294A: Toxicity Study by Subcutaneous Injection (Bolus) to Cynomolgus Monkeys for 6 Months (2 Doses) Followed by a 30-Week Off Dose Period	2016年6月～2018年8月	[redacted]（米国）	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.2							
4.2.3.7.2-1	2016N294993_00	Biotinylated GSK3511294: Ex-vivo Study to Investigate the Cross Reactivity of the IL-5 Monoclonal Antibody Biotinylated GSK3511294 in Human Tissues	2016年3月～2016年11月	GSK（英国）	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.2-2	2016N304316_00	Assessment of the Potential Cross-Reactivity of Biotinylated GSK3511294 (anti-IL-5 mAb) with a Selected Panel of Human Tissues	2016年9月～2016年12月	[redacted]（英国）	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.2-3	2017N324047_00	Biotinylated GSK3511294: Ex-vivo Study to Investigate the Cross Reactivity of the IL-5 Monoclonal Antibody Biotinylated GSK3511294 in Cynomolgus Tissues	2017年3月～2017年6月	GSK（英国）	海外	社内資料	参考

4.3. 参考文献

第5部（臨床試験報告書）

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.1.2								
5.3.1.2-1	214099	An Open-Label, Randomized, Single-Dose, Multicenter, Parallel-Group Study to Compare the Pharmacokinetics of Subcutaneous Depemokimab When Delivered with a Safety Syringe Device or an Autoinjector in Healthy Adult Participants	2022年12月 ～2023年10月	GSK	海外	社内資料	参考	有
5.3.1.4								
5.3.1.4-1	2022N520511_00	Validation Report for Method BTM-3365-R2 Electrochemiluminescence Immunoassay for the Quantitation of GSK3511294 in Human Plasma	2022年2月 ～2022年8月	[redacted] [redacted], [redacted]（米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-2	2022N520511_01	Validation Report Addendum No. 1 for Method BTM-3365-R2: Electrochemiluminescence Immunoassay for the Quantitation of GSK3511294 in Human Plasma	2022年8月 ～2022年9月	[redacted] [redacted], [redacted]（米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-3	2024N548011_00	Validation Report Addendum No. 2: Long-term Stability for Method BTM-3365: Electrochemiluminescence Immunoassay for the Quantitation of GSK3511294 in Human Plasma	2023年3月 ～2024年1月	[redacted] [redacted], [redacted]（米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-4	2024N560124_00	Validation Report Addendum No. 3 for Method BTM-3365: Electrochemiluminescence Immunoassay for the Quantitation of GSK3511294 in Human Plasma	2024年6月 ～2024年8月	[redacted] [redacted], [redacted]（米国）	海外	社内資料	評価	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.1.4-5	2022N519225_00	Validation of an Electrochemiluminescence (ECL) Assay for the GSK3511294 Concentration in Human (K_2EDTA) Plasma	2022年2月 ～2023年2月	[redacted]（中国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-6	2024N549671_00	Addendum Report No. 1 (A1) for the Validation of an Electrochemiluminescence (ECL) Assay for the GSK3511294 Concentration in Human (K_2EDTA) Plasma	2022年10月 ～2024年1月	[redacted]（中国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-7	2024N559859_00	Addendum Report No. 2 (A2) for the Validation of an Electrochemiluminescence (ECL) Assay for the GSK3511294 Concentration in Human (K_2EDTA) Plasma	2024年6月 ～2024年6月	[redacted]（中国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-8	2017N340919_01	The Fit-for-Purpose Validation of a Method for the Determination of GSK3511294 (range 50 to 10,000 ng/mL) in Human Plasma using an Electrochemiluminescent Immunoassay Method Reference Number: GSK3511294HUPLVALA	2017年12月 ～2020年12月	GSK（英国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-9	2024N547467_00	Detection of the Concentration of GSK3511294 in Human K_2EDTA Plasma Samples Using Electrochemiluminescent (ECL) [206713]	2022年11月 ～2023年11月	[redacted]（中国）	海外	社内資料	評価	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.1.4-10	2024N549274_00	Electrochemiluminescent Immunoassay for the Quantitation of GSK3511294 in Human Plasma in Support of GSK Clinical Study: A 52-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multi-center study of the efficacy and safety of GSK3511294 adjunctive therapy in adult and adolescent participants with severe uncontrolled asthma with an eosinophilic phenotype	2022年6月 ～2023年11月	[redacted] [redacted], [redacted]（米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-11	2023N527272_00	Detection of the concentration of GSK3511294 in Human K_2EDTA Plasma Samples Using Electroemiluminescent (ECL) [208021]	2022年2月 ～2022年12月	[redacted] [redacted] ([redacted]) [redacted] [redacted]（中国）	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-12	2024N548310_01	Electrochemiluminescent Immunoassay for the Quantitation of GSK3511294 in Human Plasma in Support of GSK Clinical Study: An Open-Label, Randomized, Single-Dose, Multicenter, Parallel-Group Study to Compare the Pharmacokinetics of Subcutaneous Depemokimab When Delivered with a Safety Syringe Device or an Autoinjector in Healthy Adult Participants	2023年8月 ～2023年10月	[redacted] [redacted], [redacted]（米国）	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-13	2024N555453_00	Electrochemiluminescent Immunoassay for the Quantitation of GSK3511294 in Human Plasma in Support of GSK Clinical Study: A 52-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallelgroup, multi-centre study of the efficacy and safety of GSK3511294 adjunctive therapy in adult and adolescent participants with severe uncontrolled asthma with an eosinophilic phenotype	2022年9月 ～2024年4月	[redacted] [redacted], [redacted]（米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-14	2024N560165_00	Electrochemiluminescent Immunoassay for the Quantitation of GSK3511294 in Human Plasma in Support of GSK Clinical Study: A 52-week, randomised, double-blind, double-dummy, parallel group, multi-centre, non-inferiority study assessing exacerbation rate, additional measures of asthma control and safety in adult and adolescent severe asthmatic participants with an eosinophilic phenotype treated with GSK3511294 compared with mepolizumab or benralizumab	2023年8月 ～2024年7月	[redacted] [redacted], [redacted]（米国）	海外	社内資料	評価	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.1.4-15	2024N560164_00	Electrochemiluminescent Immunoassay for the Quantitation of GSK3511294 in Human Plasma in Support of GSK Clinical Study: A multi-centre, single arm, open-label extension study to evaluate the long-term safety of GSK3511294 (Depemokimab) in adult and adolescent participants with severe asthma with an eosinophilic phenotype from studies 206713 or 213744	2024年6月 ～2024年6月	[redacted] [redacted], [redacted]（米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-16	2024N560161_00	Electrochemiluminescent Immunoassay for the Quantitation of GSK3511294 in Human Plasma in Support of GSK Clinical Study: A randomised, double-blind, parallel group Phase III study to assess the efficacy and safety of 100 mg SC depemokimab in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) – ANCHOR-1 (depemokimAb iN CHrOnic Rhinosinusitis)	2023年11月 ～2024年7月	[redacted] [redacted], [redacted]（米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-17	2024N560087_00	Detection of the Concentration of GSK3511294 in Human K_2EDTA Plasma Samples Using Electrochemiluminescent (ECL) [217095]	2023年11月 ～2024年7月	[redacted] [redacted] ([redacted]) [redacted] [redacted]（中国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-18	2024N560162_00	Electrochemiluminescent Immunoassay for the Quantitation of GSK3511294 in Human Plasma in Support of GSK Clinical Study: A randomised, double-blind, parallel group Phase III study to assess the efficacy and safety of 100 mg SC depemokimab in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) – ANCHOR-2 (depemokimAb iN CHrOnic Rhinosinusitis)	2023年11月 ～2024年6月	[redacted] [redacted], [redacted]（米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-19	2024N560088_00	Detection of the Concentration of GSK3511294 in Human K_2EDTA Plasma Samples Using Electrochemiluminescent (ECL) [218079]	2023年11月 ～2024年7月	[redacted] [redacted] ([redacted]) [redacted] [redacted]（中国）	海外	社内資料	評価	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.1.4-20	2020N430678_00	Within-Study Analytical Performance Data for the Determination of GSK3511294 in Human Plasma GlaxoSmithKline Study Number 205722	2018年1月 ～2019年9月	GSK（英国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-21	2019N401340_00	The Validation of a Method for the Determination of Anti-GSK3511294 Antibodies in Human Serum using an Acid Dissociation Homogeneous Bridging Electrochemiluminescent Immunoassay	2019年3月 ～2019年4月	GSK（米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-22	2021N470415_00	Statistical Report for the Determination of Cut Points and Assay Acceptance Ranges for GSK3511294 Anti-Drug Antibody (ADA) Assay in Human Normal Serum and Asthma Disease Serum (GSK3511294HUSE_ADA_B)	2022年2月	GSK（米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-23	2021N477952_00	The Validation of a Method for the Determination of Anti-GSK3511294 Antibodies in Human Serum using an Acid Dissociation Homogeneous Bridging Electrochemiluminescent Immunoassay	2021年3月 ～2021年7月	GSK（米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-24	2022N522687_00	Validation Report for Method BTM-3732: Electrochemiluminescence Immunoassay for the Detection of Anti-GSK3511294 Antibodies in Human Serum	2022年6月 ～2022年7月	[redacted] [redacted], [redacted]（米国）	海外	社内資料	評価	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.1.4-25	2023N530684_00	Addendum to the Validation Report for Method BTM-3732: Electrochemiluminescence Immunoassay for the Detection of Anti-GSK3511294 Antibodies in Human Serum	2022年9月 ～2023年7月	[redacted] [redacted], [redacted]（米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-26	2023N534062_00	The validation Report of an Electrochemiluminescent Immuno Assay (Meso Scale Discovery) for the Detection of Anti-GSK3511294 Antibodies in Human Serum	2022年12月 ～2023年3月	[redacted] [redacted] ([redacted]) [redacted] [redacted]（中国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-27	2023N545850_00	The Cross Validation Report of a Transferred Electrochemiluminescent Immuno Assay (Meso Scale Discovery) for the Detection of Anti-GSK3511294 Antibodies in Human Serum	2023年3月 ～2023年10月	[redacted] [redacted] ([redacted]) [redacted] [redacted]（中国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-28	2024N559590_00	The validation Report Addendum 1 of an Electrochemiluminescent Immuno Assay (Meso Scale Discovery) for the Detection of Anti-GSK3511294 Antibodies in Human Serum	2024年6月 ～2024年6月	[redacted] [redacted] ([redacted]) [redacted] [redacted]（中国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-29	2019N417997_00	Sample Analysis Report: Detection of Anti-drug GSK3511294 Antibodies in Human Serum Samples for GSK Clinical Study 205722 Study Number: 205722	2019年5月 ～2019年8月	GSK（米国）	海外	社内資料	評価	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.1.4-30	2023N545862_00	The Detection of Anti-GSK3511294 Antibodies in Human Serum Using Electrochemiluminescence (ECL) assay [206713]	2023年11月 ～2023年12月	[redacted] （中国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-31	2024N549275_01	Electrochemiluminescent Immunoassay for the Detection of Anti-GSK3511294 Antibodies in Human Serum in Support of Sponsor Protocol 206713: A 52-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multi-centre study of the efficacy and safety of GSK3511294 adjunctive therapy in adult and adolescent participants with severe uncontrolled asthma with an eosinophilic phenotype	2022年9月 ～2023年11月	[redacted] （米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-32	2023N527273_01	Detection of Anti-GSK3511294 Antibodies in human serum samples using an Electrochemiluminescent Immunoassay on (Meso Scale Discovery) MSD Platform [Study 208021]	2023年1月 ～2023年1月	[redacted] （中国）	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-33	2024N548311_00	Electrochemiluminescence Immunoassay for the Detection of Anti-GSK3511294 Antibodies in Human Serum Samples in Support of Sponsor Study No. 214099: An Open-Label, Randomized, Single-Dose, Multicenter, Parallel-Group Study to Compare the Pharmacokinetics of Subcutaneous Depemokimab When Delivered with a Safety Syringe Device or an Autoinjector in Healthy Adult Participants	2023年8月 ～2023年10月	[redacted] （米国）	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-34	2024N554982_00	Electrochemiluminescence Immunoassay for the Detection of Anti-GSK3511294 Antibodies in Human Serum in Support of Sponsor Protocol 213744: A 52-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre study of the efficacy and safety ofGSK3511294 adjunctive therapy in adult and adolescent participants with severe uncontrolled asthma with an eosinophilic phenotype	2022年10月 ～2024年4月	[redacted] （米国）	海外	社内資料	評価	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.1.4-35	2024N554979_00	Electrochemiluminescence Immunoassay for the Detection of Anti-GSK3511294 Antibodies in Human Serum in Support of Sponsor Protocol 206785: A 52-week, randomised, double-blind, double-dummy, parallel group, multi-centre, non-inferiority study assessing exacerbation rate, additional measures of asthma control and safety in adult and adolescent severe asthmatic participants with an eosinophilic phenotype treated with GSK3511294 compared with mepolizumab or benralizumab	2022年12月 ～2024年7月	[redacted] [redacted], [redacted]（米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-36	2024N554985_00	Electrochemiluminescence Immunoassay for the Detection of Anti-GSK3511294 Antibodies in Human Serum in Support of Sponsor Protocol 212895: A multi-centre, single arm, open-label extension study to evaluate the long-term safety of GSK3511294 (Depemokimab) in adult and adolescent participants with severe asthma with an eosinophilic phenotype from studies 206713 or 213744	2024年2月 ～2024年6月	[redacted] [redacted], [redacted]（米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-37	2024N554988_00	The Detection of Anti-GSK3511294 Antibodies in Human Serum Samples Using Electrochemiluminescence Assay in Support of Clinical Study 212895	2024年2月 ～2024年6月	[redacted] [redacted] ([redacted]) [redacted] [redacted]（中国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-38	2024N554991_00	Electrochemiluminescence Immunoassay for the Detection of Anti-GSK3511294 Antibodies in Human Serum in Support of Sponsor Protocol 217095: A randomised, double-blind, parallel group Phase III study to assess the efficacy and safety of 100 mg SC depemokimab in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) - ANCHOR-1 (depemokimAb iN CHrOnic Rhinosinusitis)	2023年6月 ～2024年8月	[redacted] [redacted], [redacted]（米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-39	2024N554994_00	The Detection of Anti-GSK3511294 Antibodies in Human Serum Using Electrochemiluminescence (ECL) assay [217095]	2023年12月 ～2024年8月	[redacted] [redacted] ([redacted]) [redacted] [redacted]（中国）	海外	社内資料	評価	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.1.4-40	2024N554998_00	Electrochemiluminescence Immunoassay for the Detection of Anti-GSK3511294 Antibodies in Human Serum in Support of Sponsor Protocol 218079: A randomised, double-blind, parallel group Phase III study to assess the efficacy and safety of 100 mg SC depemokimab in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) - ANCHOR-2 (depemokimAb iN CHrOnic Rhinosinusitis)	2023年6月 ～2024年6月	[redacted] [redacted] [redacted]（米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-41	2024N555001_00	The Detection of Anti-GSK3511294 Antibodies in Human Serum Using Electrochemiluminescence (ECL) assay [218079]	2023年12月 ～2024年7月	[redacted] [redacted] ([redacted]) [redacted] [redacted]（中国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-42	2023N545861_00	The Validation Report of an Electrochemiluminescent Assay for the Detection of Neutralizing Antibodies (Nab) against GSK3511294 in Human Serum	2023年11月 ～2023年11月	[redacted] [redacted] ([redacted]) [redacted] [redacted]（中国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-43	2023N536559_00	Validation Report for Method BTM-4019: Acid Dissociation Electrochemiluminescent Immunoassay for the Detection of Neutralizing anti-GSK3511294 Antibodies in Human Serum	2023年8月 ～2023年11月	[redacted] [redacted] [redacted]（米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-44	2023N530090_00	The Validation of a Method for the Detection of Neutralizing anti-GSK3511294 Antibodies in Human Serum by a Solid Phase Extraction with Acid Dissociation Electrochemiluminescent Immunoassay	2023年4月 ～2023年4月	GSK（米国）	海外	社内資料	評価	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.1.4-45	2023N532257_00	Statistical Report for the Determination of Assay Cut Point and Acceptance Ranges for GSK3511294 Neutralizing Antibody (NAb) Assay in Human Serum (for the Validation of GSK3511294HUSE_NAB_A)	2024年5月	GSK（米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-46	2024N557877_00	The Cross Validation and In Study Selectivity Report of an Electrochemiluminescent Assay for the Detection of Neutralizing Antibodies (Nab) against GSK3511294 in Human Serum	2024年6月 ～2024年6月	[redacted]（中国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-47	2023N545863_00	The Detection of Neutralizing Antibodies (Nab) Directed Against GSK3511294 in Human Serum samples by ECL [206713]	2023年12月 ～2023年12月	[redacted]（中国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-48	2024N549276_01	Acid Dissociation Electrochemiluminescent Immunoassay for the Detection of Neutralizing anti-GSK3511294 Antibodies in Human Serum for Study No. 206713: 52-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multi-centre study of the efficacy and safety of GSK3511294 adjunctive therapy in adult and adolescent participants with severe uncontrolled asthma with an eosinophilic phenotype	2023年11月 ～2023年11月	[redacted]（米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-49	2024N548312_00	Acid Dissociation Electrochemiluminescent Immunoassay for the Detection of Neutralizing anti-GSK3511294 Antibodies in Human Serum for Study No. 214099: An Open-Label, Randomized, Single-Dose, Multicenter, Parallel-Group Study to Compare the Pharmacokinetics of Subcutaneous Depemokimab When Delivered with a Safety Syringe Device or an Autoinjector in Healthy Adult Participants	2023年10月 ～2023年10月	[redacted]（米国）	海外	社内資料	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.1.4-50	2024N554983_00	Acid Dissociation Electrochemiluminescent Immunoassay for the Detection of Neutralizing anti-GSK3511294 Antibodies in Human Serum for Study No. 213744: A 52-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre study of the efficacy and safety of GSK3511294 adjunctive therapy in adult and adolescent participants with severe uncontrolled asthma with an eosinophilic phenotype	2024年4月 ～2024年4月	[redacted] [redacted], [redacted]（米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-51	2024N554980_00	Acid Dissociation Electrochemiluminescent Immunoassay for the Detection of Neutralizing anti-GSK3511294 Antibodies in Human Serum for Study No. 206785: A 52-week, randomised, double-blind, double-dummy, parallel group, multi-centre, non- inferiority study assessing exacerbation rate, additional measures of asthma control and safety in adult and adolescent severe asthmatic participants with an eosinophilic phenotype treated with GSK3511294 compared with mepolizumab or benralizumab	2024年8月 ～2024年8月	[redacted] [redacted], [redacted]（米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-52	2024N554986_00	Acid Dissociation Electrochemiluminescent Immunoassay for the Detection of Neutralizing anti-GSK3511294 Antibodies in Human Serum for Study No. 212895: A multi-centre, single arm, open-label extension study to evaluate the long-term safety of GSK3511294 (Depemokimab) in adult and adolescent participants with severe asthma with an eosinophilic phenotype from studies 206713 or 213744	2024年8月 ～2024年8月	[redacted] [redacted], [redacted]（米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-53	2024N554989_00	The Detection of Neutralizing Antibodies Directed Against GSK3511294 in Human Serum Samples from Clinical Study 212895	2023年2月 ～2024年8月	[redacted] [redacted] ([redacted]) [redacted] [redacted]（中国）	海外	社内資料	評価	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.1.4-54	2024N554992_00	Acid Dissociation Electrochemiluminescent Immunoassay for the Detection of Neutralizing anti-GSK3511294 Antibodies in Human Serum in Support of Sponsor Protocol 217095: A randomised, double-blind, parallel group Phase III study to assess the efficacy and safety of 100 mg SC depemokimab in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) - ANCHOR-1 (depemokimAb iN CHrOnic Rhinosinusitis)	2024年8月 ～2024年8月	[redacted] [redacted], [redacted]（米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-55	2024N554995_00	The Detection of Neutralizing Antibodies Directed Against GSK3511294 in Human Serum Samples from Clinical Study 217095	2023年12月 ～2024年8月	[redacted] [redacted] ([redacted]) [redacted] [redacted]（中国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-56	2024N554999_00	Acid Dissociation Electrochemiluminescent Immunoassay for the Detection of Neutralizing anti-GSK3511294 Antibodies in Human Serum for Study No. 218079: A randomised, double-blind, parallel group Phase III study to assess the efficacy and safety of 100 mg SC depemokimab in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) - ANCHOR-2 (depemokimAb iN CHrOnic Rhinosinusitis)	2024年7月 ～2024年7月	[redacted] [redacted], [redacted]（米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-57	2024N555002_00	The Detection of Neutralizing Antibodies Directed Against GSK3511294 in Human Serum samples from Clinical Study 218079	2023年12月 ～2024年7月	[redacted] [redacted] ([redacted]) [redacted] [redacted]（中国）	海外	社内資料	評価	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.1.4-58	2017N353418_00	Validation of an Electrochemiluminescence-Based Method for the Quantification of Total Interleukin-5 in Human Serum	2017年8月～2017年9月	[redacted]（米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-59	2024N559858_00	Validation of an Electrochemiluminescence-Based Method for the Quantification of Total Interleukin-5 in Human Serum	2018年2月～2018年8月	[redacted]（米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-60	2019N418943_00	Quantification of Total Interleukin-5 in Human Serum From Clinical Study 205722 Using a Validated Electrochemiluminescence-Based Method	2018年5月～2019年8月	[redacted]（米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.3.1								
5.3.3.1-1	TMF-15662212 (208021)	An open-label, single dose study to investigate the pharmacokinetics, safety, tolerability and immunogenicity of two dose levels of GSK3511294 administered subcutaneously in Chinese healthy participants	2021年12月～2022年12月	GSK	海外	社内資料	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.3.5								
5.3.3.5-1	TMF20176576	Depemokimab population PK analysis in Asthma with an eosinophilic phenotype and Chronic rhinosinusitis with nasal polyps	－	GSK	海外	社内資料	参考	有
5.3.3.5-2	TMF20191866	Depemokimab population PKPD analysis in Asthma with an eosinophilic phenotype and Chronic rhinosinusitis with nasal polyps	－	GSK	海外	社内資料	参考	有
5.3.3.5-3	TMF-20181066	Exposure-Response analyses of the Primary Efficacy Endpoints for depemokimab in Participants with asthma and Participants with chronic rhinosinusitis with nasal polyps	－	GSK	海外	社内資料	参考	無
5.3.4.2								
5.3.4.2-1	205722	A randomised double-blind (sponsor open), placebo controlled, single ascending dose, First Time in Human study in participants with mild to moderate asthma to assess safety, tolerability, immunogenicity, pharmacokinetics and pharmacodynamics of GSK3511294 administered subcutaneously.	2017年10月 ～2019年7月	GSK	海外	社内資料	評価	有
5.3.4.2-2	2020N457410_00	Initial investigation of GSK3511294 effect on QTcF in study 205722	2017年10月 ～2019年7月	GSK	海外	社内資料	参考	無
5.3.4.2-3	2019N418119_00	A Bayesian non-linear mixed effects dose-time exposure-response analysis of GSK3511294 effect on blood eosinophils to select Phase III dose using quantitative decision-making criteria	-	GSK	海外	社内資料	参考	無
5.3.4.2-4	2021N475816_00	A population PKPD analysis of the effect of GSK3511294 on blood eosinophils in subjects with mild-to-moderate asthma from study 205722 and simulation of dosing regimens of GSK3511294 matching mepolizumab Ph3 pharmacology in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps (CRSwNP), Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EGPA), and Hyper eosinophilic Syndrome (HES)	-	GSK	海外	社内資料	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.5	**Asthma**							
5.3.5.1								
5.3.5.1-1	206713	A 52-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre study of the efficacy and safety of GSK3511294 adjunctive therapy in adult and adolescent participants with severe uncontrolled asthma with an eosinophilic phenotype	2021年3月 ～2023年11月	GSK	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.1-2	213744	A 52-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre study of the efficacy and safety of GSK3511294 adjunctive therapy in adult and adolescent participants with severe uncontrolled asthma with an eosinophilic phenotype	2021年2月 ～2024年4月	GSK	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.1-3	206785	A 52-week, randomised, double-blind, double-dummy, parallel group, multi-centre, non-inferiority study assessing exacerbation rate, additional measures of asthma control and safety in adult and adolescent severe asthmatic participants with an eosinophilic phenotype treated with GSK3511294 (depemokimab) compared with mepolizumab or benralizumab	2021年1月 ～実施中	GSK	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.2								
5.3.5.2-1	212895	A multi-centre, single arm, open-label extension study to evaluate the long-term safety of GSK3511294 (Depemokimab) in adult and adolescent participants with severe asthma with an eosinophilic phenotype from studies 206713 or 213744	2022年3月 ～実施中	GSK	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.2-2	212895-final	A multi-centre, single arm, open-label extension study to evaluate the long-term safety of GSK3511294 (Depemokimab) in adult and adolescent participants with severe asthma with an eosinophilic phenotype from studies 206713 or 213744	2022年3月 ～2025年5月	GSK	海外	社内資料	評価	有

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.5.3								
5.3.5.3-1	－	Integrated Summary of Safety	－	GSK	海外	社内資料	参考	有
5.3.5.3-2	－	Integrated Summary of Efficacy	－	GSK	海外	社内資料	参考	有
5.3.5.3-3	－	INTEGRATED SUMMARY OF IMMUNOGENICITY FOR DEPEMOKIMAB	－	GSK	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.4								
5.3.5.4-1	－	Patient-Reported Outcome Evidence Dossier for the SGRQ, ACQ-5, and ADSD/ANSD in asthma with type 2 inflammation characterized by an eosinophilic phenotype on medium to high dose inhaled corticosteroids	2024年10月報告	GSK	海外	社内資料	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.5	**Chronia rhinosinustis with nasal polyps**							
5.3.5.1								
5.3.5.1-1	217095	A randomised, double-blind, parallel group Phase III study to assess the efficacy and safety of 100 mg SC depemokimab in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) – ANCHOR-1 (depemokimAb iN CHrOnic Rhinosinusitis)	2022年4月 ～2024年8月	GSK	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.1-2	218079	A randomised, double-blind, parallel group Phase III study to assess the efficacy and safety of 100 mg SC depemokimab in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) – ANCHOR-2 (depemokimAb iN CHrOnic Rhinosinusitis)	2022年4月 ～2024年8月	GSK	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.3								
5.3.5.3-1	－	Integrated Summary of Efficacy	－	GSK	海外	社内資料	参考	有
5.3.5.3-2	217095, 218079	A randomised, double-blind, parallel group Phase III study to assess the efficacy and safety of 100 mg SC depemokimab in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) – ANCHOR-1 and ANCHOR-2 Supplementary Clinical Study Report for Pre-specified Pooled Endpoints	2024年11月報告	GSK	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.4								
5.3.5.4-1	－	Patient-Reported Outcome Evidence Dossier for the symptom specific Verbal Rating Scales in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps (CRSwNP)	2024年10月報告	GSK	海外	社内資料	参考	無

5.4. 参考文献

1.12.2. 提出すべき資料がない項目一覧

第3部のうち、以下の項目

3.2.R	各極の要求資料

第4部のうち、以下の項目

4.2.1.2	副次的薬理試験
4.2.1.3	安全性薬理試験
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験
4.2.2.4	代謝
4.2.2.5	排泄
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用
4.2.2.7	その他の薬物動態試験
4.2.3.3	遺伝毒性試験
4.2.3.4	がん原性試験
4.2.3.5	生殖発生毒性試験
4.2.3.6	局所刺激性試験
4.2.3.7.1	抗原性検査
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験
4.2.3.7.4	依存性試験
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験
4.2.3.7.7	その他の試験

第5部のうち、以下の項目

5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
5.3.1.3	In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.4.1	健康被験者におけるPD試験及びPK／PD試験報告書
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書