

再審査報告書

令和 8 年 2 月 25 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① ヌーカラ皮下注 100 mg シリンジ ② ヌーカラ皮下注 100 mg ペン ③ 小児用ヌーカラ皮下注 40 mg シリンジ
有 効 成 分 名	メポリズマブ（遺伝子組換え）
申 請 者 名	グラクソ・スミスクライン株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	①② <u>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）</u> 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） ③ <u>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）</u>
承 認 の 用 法 ・ 用 量	①② <u><気管支喘息></u> <u>通常、成人及び 12 歳以上の小児にはメポリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 100 mg を 4 週間ごとに皮下に注射する。</u> <u><好酸球性多発血管炎性肉芽腫症></u> 通常、成人にはメポリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 300 mg を 4 週間ごとに皮下に注射する。 <u><鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎></u> 通常、成人にはメポリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 100 mg を 4 週間ごとに皮下に注射する。 ③ <u>通常、6 歳以上 12 歳未満の小児にはメポリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 40 mg を 4 週間ごとに皮下に注射する。</u>
承 認 年 月 日	A) <u>平成 28 年 3 月 28 日</u> *（気管支喘息 [12 歳以上] 効能にて承認） B) <u>平成 30 年 5 月 25 日</u> *（効能追加：好酸球性多発血管炎性肉芽腫症） C) <u>令和 2 年 3 月 25 日</u> *（小児気管支喘息適応追加及び剤形追加①②） D) <u>令和 4 年 6 月 3 日</u> （剤形追加③） E) 令和 6 年 8 月 28 日（①②効能追加：鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎）
再 審 査 期 間	A) <u>8 年</u> B) <u>10 年</u> C) <u>小児適応：A)の残余期間（令和 2 年 3 月 25 日～令和 6 年 3 月 27 日）</u> <u>①②：A)及び B)の残余期間（令和 2 年 3 月 25 日～令和 6 年 3 月 27 日、令和 2 年 3 月 25 日～令和 10 年 5 月 24 日）</u> D) <u>A)の残余期間（令和 2 年 3 月 25 日～令和 6 年 3 月 27 日）</u> E) <u>4 年</u>
承 認 条 件	<u>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</u>
備 考	*：A、B 及び C の承認を取得したヌーカラ皮下注用 100 mg は令和 7 年 1 月 20 日付 けで承認整理された。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の今回の再審査対象について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画（今回の再審査対象に限る。）については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたことから、③の承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ヌーカラ皮下注 100 mg シリンジ、ヌーカラ皮下注 100 mg ペン及び小児用ヌーカラ皮下注 40 mg シリンジ（以下、「本剤¹⁾」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中の平成 30 年 6 月に「アナフィラキシー等の過敏症」が重要な潜在的リスクから重要な特定されたリスクへ変更された。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> アナフィラキシー等の過敏症 	<ul style="list-style-type: none"> 免疫原性 感染症 悪性腫瘍 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 使用実態下における有効性 長期投与後に中止した場合の効果の持続性 		

下線部：今回の再審査対象

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査（成人及び 12 歳以上の小児の気管支喘息） 製造販売後臨床試験（成人及び 12 歳以上の小児の気管支喘息） 特定使用成績調査（好酸球性多発血管炎性肉芽腫症） 特定使用成績調査（6 歳以上 12 歳未満の小児の気管支喘息） 一般使用成績調査（鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（以下、「CRSwNP」））* 	<ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査（成人及び 12 歳以上の小児の気管支喘息） 製造販売後臨床試験（成人及び 12 歳以上の小児の気管支喘息） 	<ul style="list-style-type: none"> 医療関係者向け資材（「適応患者の選択」）の作成と提供（気管支喘息） 医療関係者向け資材（「適応患者の選択」）の作成と提供（CRSwNP[*]） 患者向け資材の作成と配布（「ヌーカラ皮下注 100 mg ペン・ヌーカラ皮下注 100 mg シリンジの使い方」、「小児用ヌーカラ皮下注 40 mg シリンジの使い方」）

※：今回の再審査申請後に、CRSwNP 効能の追加に伴い設定された。

下線部：今回の再審査対象

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 及び表 4 に示す特定使用成績調査、表 5 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 3 特定使用成績調査 I の概要

特定使用成績調査 I（成人及び 12 歳以上の小児の気管支喘息）	
目的	気管支喘息患者を対象とした本剤の使用実態下における長期の安全性及び有効性に関する情報を収集、評価する。
安全性検討事項	アナフィラキシー等の過敏症、感染症、悪性腫瘍
有効性に関する検討事項	使用実態下における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤の効能・効果である気管支喘息（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性喘息）と診断され、本剤が初めて投与された患者を対象とする。
実施期間	平成 29 年 1 月～令和 5 年 9 月

¹⁾ 承認整理された、「ヌーカラ皮下注用 100 mg」についても、製造販売後調査等において使用されたことから、本剤に含めている。

目標症例数	1,000 例（登録症例として）
観察期間	本剤投与開始後 1 年間（52 週間）。また、悪性腫瘍の発現について検討するため、観察期間終了後（本剤投与を中止・終了した場合は投与中止・終了後）2 年間追跡調査を実施する。
実施施設数	211 施設
収集症例数	1,040 例
安全性解析対象症例数	1,027 例
有効性解析対象症例数	959 例*
備考	※：安全性解析対象症例から調査担当医師が効果判定不能とした 65 例及び適応外使用 3 例が除外された。

表 4 特定使用成績調査Ⅱの概要

特定使用成績調査Ⅱ（6 歳以上 12 歳未満の小児の気管支喘息）	
目的	6 歳以上 12 歳未満の小児の気管支喘息患者を対象とした本剤の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を収集、評価する。
安全性検討事項	アナフィラキシー等の過敏症、感染症、悪性腫瘍
有効性に関する検討事項	使用実態下における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤の効能・効果である気管支喘息（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性喘息）と診断され、本剤が初めて投与された 6 歳以上 12 歳未満の患者を対象とする。
実施期間	令和 2 年 6 月～令和 6 年 3 月又は予定症例数に達するまで
目標症例数	60 例（安全性解析対象症例として）
観察期間	本剤投与開始後 1 年間（52 週間）とする。なお、本剤投与を中止・終了した場合は、投与中止・終了時までを観察期間とする。
実施施設数	22 施設
収集症例数	46 例
安全性解析対象症例数	45 例
有効性解析対象症例数	44 例

表 5 製造販売後臨床試験の概要

製造販売後臨床試験（成人及び 12 歳以上の小児の気管支喘息）				
目的	本剤の長期投与（最低 3 年以上）を受けている好酸球性重症喘息の患者が、継続してベネフィットを得るために本剤による維持療法が必要かどうかを検討する。			
安全性検討事項	アナフィラキシー等の過敏症、免疫原性、感染症、悪性腫瘍			
有効性に関する検討事項	長期投与後に中止した場合の効果の持続性			
試験デザイン	52 週間の多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験			
対象患者	海外長期投与試験（MEA115666 試験又は 201312 試験）に参加し、標準的治療に加えてメボリズマブ（遺伝子組換え）（以下、「MPZ」）による治療を 3 年以上継続している、好酸球性重症喘息の患者			
実施期間	平成 28 年 1 月～令和元年 7 月			
用法・用量 観察期間	試験パート	パートの標題	観察期間	投与群
	Part A	可変非盲検導入	0～132 週	非盲検 MPZ 100 mg 皮下投与（4 週間毎）（以下、「MPZ 投与」）
	Part B	固定非盲検導入	4 週間（最長 8 週間）	非盲検 MPZ 投与
	Part C	二重盲検投与期間	52 週間	被験者を二重盲検投与群に 1:1 の割合で無作為に割り付ける。 ・MPZ 投与 ・プラセボ皮下投与（4 週間毎）
Part D (任意)	非盲検へ変更（Part C 中に臨床的に重要な喘息増悪のために試験薬を中止した患者が参加可能）	Part C の無作為化後最長 52 週間	非盲検 MPZ 投与	
予定症例数	300 例（Part C 各群 150 例）			

評価項目	有効性：臨床的に重要な最初の喘息増悪までの期間 安全性：有害事象及び重篤な有害事象、臨床検査パラメータ、12誘導心電図パラメータ、バイタルサイン
投与症例数	306例
安全性解析対象症例数	Part A/B 306例、Part C 295例（MPZ群 144例、プラセボ群 151例）、Part D 129例
有効性解析対象症例数	295例

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表6及び表7に示す追加のリスク最小化活動が実施された。

表6 医療関係者向け資材の作成と提供の概要

医療関係者向け資材（「適応患者の選択」）の作成と提供（気管支喘息）	
目的	本剤を投与する気管支喘息患者の選択に際しては、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た上で、患者の血中好酸球数を考慮する必要があるため。
安全性検討事項	該当なし
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> ・納入時に医薬情報担当者が提供、説明し、資材の活用を依頼する。 ・企業ホームページに掲載する。
実施期間	平成28年3月28日～継続中

表7 患者向け資材の作成と配布の概要

患者向け資材の作成と配布（「ヌーカラ皮下注100mgペン・ヌーカラ皮下注100mgシリンジの使い方」、「小児用ヌーカラ皮下注40mgシリンジの使い方」）	
目的	患者又は保護者が注意すべき本剤の安全性に関する情報とその対処方法及び自己注射の方法を理解する。
安全性検討事項	アナフィラキシー等の過敏症
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> ・患者向け資材「ヌーカラ皮下注100mgペン・ヌーカラ皮下注100mgシリンジの使い方」、「小児用ヌーカラ皮下注40mgシリンジの使い方」を用いて、患者又は保護者が本剤の投与による副作用と対処法を理解し、確実に投与できるよう、患者又は保護者への配布及び説明を医薬情報担当者が医療従事者へ依頼する。 ・企業ホームページに掲載する。
実施期間	令和3年4月14日～継続中

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

特定使用成績調査Ⅰ及びⅡの安全性解析対象1,027例及び45例における副作用発現割合はそれぞれ4.1%（42/1,027例）及び0%（0/45例）であり、承認時までの臨床試験²⁾における副作用発現割合22.8%（60/263例）及び42.3%（11/26例）を上回ることはなかった。特定使用成績調査Ⅰで発現した主な副作用は、喘息7例、慢性好酸球性副鼻腔炎、蕁麻疹及び状態悪化各4例であった。

安全性検討事項のうち、特定使用成績調査で検討した本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用の発現状況は表8のとおりであった（各リスクの定義は別添参照）。承認時までの臨床試験における副作用発現状況と比べて、追加の対応が必要となる新たな問題は認められなかった。

²⁾ 特定使用成績調査Ⅰ：国際共同第Ⅲ相試験（MEA115588試験及びMEA115661試験）の併合解析
特定使用成績調査Ⅱ：国際共同第Ⅱ相試験（200363試験）

表 8 特定使用成績調査における副作用の発現状況

調査名	特定使用成績調査 I		特定使用成績調査 II	
安全性解析対象症例数	1,027 例		45 例	
安全性検討事項	重篤	非重篤	重篤	非重篤
	発現症例数 (発現割合%)		発現症例数 (発現割合%)	
重要な特定されたリスク				
アナフィラキシー等の過敏症	2 (0.2)	10 (1.0)	0	0
重要な潜在的リスク				
感染症	1 (0.1)	2 (0.2)	0	0
悪性腫瘍	2 (0.2)	0	0	0
MedDRA/J version	26.0		28.0	

承認時に審査報告書³⁾にて製造販売後調査で検討することとされた、長期投与時の安全性、小児（体重 40 kg 以上の 6～11 歳の小児含む）及び高齢者における安全性、並びに血栓塞栓性有害事象及び虚血性有害事象（定義は別添参照）の発現リスクについては、表 9 のとおりであった。

表 9 特定使用成績調査における安全性の検討

安全性解析対象症例数		特定使用成績調査 I	
		1,027 例	
検討事項		症例数	副作用発現症例数 (発現割合%)
長期投与 (投与期間) ※1	28 日未満	1,027	12 (1.2)
	28 日以上 84 日未満	931	11 (1.2)
	84 日以上 168 日未満	830	8 (1.0)
	168 日以上 252 日未満	721	3 (0.4)
	252 日以上 365 日未満	646	6 (0.9)
	365 日以上	428	2 (0.5)
年齢	小児 (15 歳未満)	11	0
	15 歳以上 65 歳未満	461	17 (3.7)
	65 歳以上	555	25 (4.5)
血栓塞栓性有害事象及び虚血性有害事象※2			10 (1.0)

※1：同一症例において同一 PT の副作用が複数回発現した場合は初発となる副作用を計上した。

※2：有害事象の発現症例数（発現割合%）を示す。

長期投与時の安全性

投与期間が長くなるに伴い、期間あたりの副作用発現割合及び副作用の重篤性が高くなる傾向は認められず、長期投与時に発現した副作用の種類に特徴的な傾向も認められなかった。

小児及び高齢者における安全性

症例数が少なかったが、小児患者に副作用は認められなかった。高齢者（65 歳以上）患者においても副作用発現割合は非高齢者と大きく異なることはなかった。

血栓塞栓性有害事象及び虚血性有害事象

発現した有害事象 10 例のうち重篤な有害事象は 0.6% (6/1,027 例) であり、有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は承認時までの臨床試験と同程度であった。なお、本剤によると考えられる副作用は非重篤な動悸 2 例 (0.2%) のみであった。

³⁾ 平成 28 年 2 月 17 日及び令和 2 年 2 月 17 日付け「ヌーカラ皮下注用 100 mg」審査報告書

以上の検討から、本剤の使用実態下の安全性について特段の問題は認められず、新たな注意喚起は不要と考える。

4.2. 製造販売後臨床試験（成人及び12歳以上の小児の気管支喘息）

各パートの安全性解析対象症例における副作用の発現状況は表10のとおりであり、承認時までの臨床試験（MEA115588試験及びMEA115661試験）と比較して追加の対応が必要となる問題は認められなかった。なお、免疫原性については、抗メボリズム抗体測定の結果が陽性であった症例⁴⁾が認められたものの、いずれの症例も中和抗体測定の結果は陰性であり、承認時までの臨床試験における傾向と同様であった。

表10 製造販売後臨床試験における副作用の発現状況

安全性解析対象症例数	製造販売後臨床試験			
	Part A/B	Part C		Part D
		本剤群	プラセボ群	
306例	144例	151例	129例	
副作用発現症例数（発現割合%）	0	5（3.5）	1（0.7）	4（3.1）
発現した副作用	なし	注射部位反応4例、過敏症1例	注射部位反応1例	喘息、発疹、注射部位反応、疲労各1例
安全性検討事項 [※]	総数（発現した副作用は非重篤）			
	発現症例数（発現割合%）			
重要な特定されたリスク				
アナフィラキシー等の過敏症	0	1（0.7）	0	1（0.8）
重要な潜在的リスク				
免疫原性	0	0	0	0
感染症	0	0	0	0
悪性腫瘍	0	0	0	0

※：各リスクの定義は別添参照

MedDRA/J version 22.0

4.3. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は21例30件、予測できない重篤な副作用は181例262件、予測できない非重篤な副作用は624例1,036件であった。本剤によると疑われる感染症の報告はなかった。

再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数10件以上収集された副作用は表11のとおりであった。いずれの副作用に関しても、本剤との関連が明確な症例は集積していないことから、現時点で新たな安全対策は不要と判断した。

⁴⁾ Part A/B のベースライン時点で4例、Part C のスクリーニング時に1例及びPart D のスクリーニング時に1例が認められた。

表 11 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類※	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	725	1,298	181	262	624	1,036
感染症および寄生虫症	74	92	36	47	43	45
肺炎	14	14	14	14	0	0
神経系障害	66	78	15	16	55	62
感覚鈍麻	14	14	2	2	12	12
浮動性めまい	12	12	0	0	12	12
心臓障害	23	27	10	10	15	17
動悸	10	10	0	0	10	10
呼吸器、胸郭および縦隔障害	223	293	35	42	197	251
呼吸困難	23	23	2	2	21	21
咳嗽	18	18	1	1	17	17
喘息	143	150	18	19	125	131
湿性咳嗽	10	10	1	1	9	9
胃腸障害	51	67	9	10	42	57
悪心	22	22	0	0	22	22
皮膚および皮下組織障害	88	114	8	11	85	103
そう痒症	35	38	0	0	35	38
紅斑	26	26	2	2	24	24
筋骨格系および結合組織障害	63	85	10	10	56	75
関節痛	22	22	0	0	22	22
一般・全身障害および投与部位の状態	215	247	16	16	200	231
倦怠感	46	46	0	0	46	46
末梢性浮腫	12	12	0	0	12	12
歩行障害	11	11	1	1	10	10
無力症	8	15	0	0	8	15
状態悪化	46	46	4	4	42	42
疼痛	12	12	0	0	12	12
臨床検査	71	82	3	3	69	79
好酸球数増加	16	16	1	1	15	15

※：総数で 10 件以上発現した副作用とその器官別大分類を示す。

MedDRA/J version 26.1

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 特定使用成績調査 I（成人及び 12 歳以上の小児の気管支喘息）

有効性解析対象 959 例の本剤投与開始後の気管支喘息の増悪頻度は表 12 のとおりであった。増悪の程度によらず全ての気管支喘息増悪において本剤投与後に発現率が減少し、入院日数についても改善傾向を示したことから、本剤の長期投与時の有効性に特段の問題はないと判断した。なお、承認時までの臨床試験では投与開始後 32 週までの気管支喘息の増悪⁵⁾発現率を主要評価項目としており、直接の比較は困難であるが、評価時期を投与開始後 52 週までとした使用成績調査においても気管支喘息の増悪率等は承認時までの臨床試験と同程度であることから、承認の前後で本剤の有効性が大きく異なることはないと判断した。

⁵⁾ 3 日間以上の SCS の投与、入院又は救急外来の受診を要する喘息の悪化と定義され、SCS による維持療法を受けている被験者については、維持投与量の 2 倍以上の投与量が 3 日間以上必要となった場合とされた。

表 12 本剤投与開始後の気管支喘息の増悪

気管支喘息の程度	評価時期	症例数	総人年 (A)	回数・日数 (B)	増悪あり症例数 (割合%)	率 (B/A)
気管支喘息増悪回数	本剤投与開始前 52 週	943	943.0	3,537	707 (75.0)	3.8
	投与開始後 52 週又は投与中止まで	959	736.8	708	219 (22.8)	1.0
入院を必要とする	本剤投与開始前 52 週	956	956.0	414	195 (20.4)	0.4
	投与開始後 52 週又は投与中止まで	959	736.8	90	63 (6.6)	0.1
救急外来受診を必要とする	本剤投与開始前 52 週	943	943.0	892	260 (27.6)	0.9
	投与開始後 52 週又は投与中止まで	959	736.8	170	81 (8.4)	0.2
全身性ステロイド薬 (以下、「SCS」) の使用を必要とする*	本剤投与開始前 52 週	956	956.0	3,017	674 (70.5)	3.2
	投与開始後 52 週又は投与中止まで	959	736.8	523	183 (19.1)	0.7
入院を必要とする (入院日数)	本剤投与開始前 52 週	956	956.0	3,879	192 (20.1)	4.1
	投与開始後 52 週又は投与中止まで	959	736.8	1,597	63 (6.6)	2.2
承認時までの臨床試験 (国際共同第Ⅲ相試験: MEA115588 試験)						
気管支喘息の程度	評価時期	症例数			増悪あり症例数 (割合%)	喘息増悪率 (回/年)
気管支喘息増悪 ⁵⁾	本剤投与開始後 32 週まで	194			65 (33.5)	0.83

※: 静脈内投与又は経口投与でステロイド薬の投与を 3 日間以上受けた場合、あるいは筋肉内投与でステロイド薬の投与を 1 回以上受けた場合とされた。SCS による維持療法を受けている患者では、維持投与量の 2 倍以上の投与量が 3 日間以上必要となった場合とされた。

5.2. 特定使用成績調査Ⅱ (6 歳以上 12 歳未満の小児の気管支喘息)

有効性解析対象 44 例の本剤投与開始後の気管支喘息の増悪頻度は表 13 のとおりであった。増悪の程度によらず全ての気管支喘息増悪において本剤投与後に発現率が減少し、主に投与 52 週間の気管支喘息の増悪⁶⁾発現率により有効性を検討した承認時までの臨床試験と大きく異なる傾向は認められないことから、6 歳以上 12 歳未満の小児気管支喘息患者における本剤の有効性に問題はないと判断した。

承認時の審査報告書⁷⁾において製造販売後調査等で検討することとされた、体重 40 kg 以上の患児に対する有効性については、8 例中 5 例 (62.5%) が有効例⁸⁾であり、40 kg 未満の患児に対する有効割合 100% (36/36 例) よりも低いものの、該当症例が少なく詳細な検討は困難であることから、現段階において新たな対応は不要と判断した。

⁶⁾ SCS の使用 (静脈内投与又は経口投与で 3 日間以上の SCS の投与又は 1 回以上の筋肉内投与でのステロイド薬の投与、SCS による維持療法を受けている被験者については、維持投与量の 2 倍以上の投与量が 3 日間以上必要となった場合)、入院、及び/又は救急外来の受診を要する喘息の悪化と定義された。

⁷⁾ 令和 2 年 2 月 17 日付け「ヌーカラ皮下注用 100 mg」審査報告書

⁸⁾ 調査担当医師が本剤投与開始後 52 週又は投与中止・終了時に、観察期間終了時までの自覚症状の経過、臨床症状の経過等により、「有効」又は「無効」で総合的に評価された。

表 13 本剤投与開始後の気管支喘息の増悪

気管支喘息の程度	評価時期	症例数	総人年 (A)	回数・日数 (B)	増悪あり症例数 (割合%)	率 (B/A)
気管支喘息増悪回数	本剤投与開始前 52 週間	44	44.0	84	29 (65.9)	1.91
	投与開始後 52 週間又は投与中止まで	44	40.5	24	11 (25.0)	0.59
入院を必要とする	本剤投与開始前 52 週間	44	44.0	16	7 (15.9)	0.36
	投与開始後 52 週間又は投与中止まで	44	40.5	12	5 (11.4)	0.30
救急外来受診を必要とする	本剤投与開始前 52 週間	44	44.0	16	8 (18.2)	0.36
	投与開始後 52 週間又は投与中止まで	44	40.5	2	2 (4.5)	0.05
SCS の使用を必要とする ※1	本剤投与開始前 52 週間	44	44.0	52	24 (54.5)	1.18
	投与開始後 52 週間又は投与中止まで	44	40.5	10	6 (13.6)	0.25
入院を必要とする (入院日数)	本剤投与開始前 52 週間	44	44.0	109	7 (15.9)	2.48
	投与開始後 52 週間又は投与中止まで	44	40.5	94	5 (11.4)	2.32
承認時までの臨床試験 (国際共同第 II 相試験 : 200363 試験パート B)						
気管支喘息の程度	評価時期	症例数	/			増悪率 (回/年)
気管支喘息増悪 ⑥	スクリーニング前 12 カ月以内	30				3.5 ※2
	本剤投与開始後 52 週間	30				1.09
入院を必要とする	本剤投与開始後 52 週間	30				0.21
救急外来の受診を必要とする	本剤投与開始後 52 週間	30				0.29

※1 : 静脈内投与又は経口投与でステロイド薬の投与を 3 日間以上受けた場合、あるいは筋肉内投与でのステロイド薬の投与を 1 回以上受けた場合とされた。SCS による維持療法を受けている患者については、維持投与量の 2 倍以上の投与量が 3 日間以上必要となった場合とされた。

※2 : スクリーニング前 12 カ月以内の平均値 (回)

5.3. 製造販売後臨床試験

本剤の投与を 3 年以上継続していた患者を、二重盲検下で本剤群とプラセボ群に割り付ける Part C において、Kaplan-Meier 法より推定した臨床的に重要な ⑥最初の気管支喘息増悪の累積増悪率は、表 14 のとおりであり、本剤群はプラセボ群に対し増悪のリスクが 38%低下した (ハザード比 0.62 [95%信頼区間 (以下、「CI」) : 0.45, 0.86]、p=0.004)。

表 14 臨床的に重要な最初の気管支喘息増悪の累積増悪率

	症例数	評価時期	12 週	24 週	36 週	52 週
プラセボ群	151 例	リスク人数 (例)	103	69	57	42
		増悪率 (%) [95%CI]	31.8 [25.0, 39.9]	49.3 [41.5, 57.6]	56.0 [48.1, 64.2]	60.7 [52.7, 68.8]
本剤群	144 例	リスク人数 (例)	115	94	80	55
		増悪率 (%) [95%CI]	20.2 [14.5, 27.7]	32.3 [25.3, 40.7]	40.3 [32.8, 48.9]	47.1 [39.2, 55.7]

また、長期投与後に中止した場合の効果の持続性については、本剤の投与中止後約 12~16 週後に気管支喘息の増悪リスクの増加 (表 14) と気管支喘息のコントロール、QOL の低下 (表 15)、好酸球数の増加 (12 週後の幾何平均値はプラセボ (本剤投与中止) 群 : 270 cell/μL、本剤群 : 50 cell/μL) 等が認められたことから、3 年以上の長期治療後においても本剤の継続投与の必要性が示されたと判断した。

表 15 Part C における有効性評価項目の推移

評価時点	ACQ-5 ^{※1} スコアの変化量		SGRQ ^{※2} スコアの変化量	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
ベースライン	1.23±1.04 (151)	1.43±1.05 (144)	32.2±17.8 (151)	33.1±17.4 (144)
4 週後	-0.06±0.06 (145)	-0.05±0.07 (143)		
8 週後	-0.05±0.07 (132)	-0.10±0.07 (134)		
12 週後	0.08±0.07 (125)	-0.10±0.07 (130)	3.7±1.1 (137)	-1.3±1.1 (141)
16 週後	0.13±0.07 (106)	-0.10±0.07 (124)		
24 週後	0.17±0.09 (84)	-0.08±0.08 (110)		

各評価時点でのベースラインからの変化量を最小二乗平均±標準誤差、また、ベースラインでは各指標の数値を平均値±標準偏差で示す。括弧内は評価症例数。変化量は、ベースライン、地域、無作為化の前年における喘息増悪回数（順序変数）、ベースラインの経口ステロイド薬による維持治療の有無、治療群、及び来院の共変量、並びに、ベースラインと来院及び治療群と来院の交互作用により調整された反復測定混合モデルにて算出された。

※1：気管支喘息のコントロール状態を評価する指標であり、5 項目（夜間覚醒、朝起床時の症状、生活への支障、息切れ、喘鳴）のアンケート（各項目 0：異常なし／支障なし～6：完全に異常あり／完全に支障あり）の平均スコア

※2：気道閉塞を有する患者の健康関連の QOL を評価する指標であり、症状、影響、活動の 3 つの要素を評価する 50 の質問による最大 100 のスコア（0：障害なし～100：最大の障害）

以上の検討から、使用実態下における本剤の有効性について、問題となるような傾向は認められないと判断した。また、使用実態下における気管支喘息患者に対する有効性、及び本剤を長期投与後に中止した場合の効果の持続性が確認されたことから、有効性に関する検討事項は削除可能と考える。

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は 3 件であり、研究報告はなかった（表 16）。いずれも情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 16 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 温度管理基準を逸脱したメポリズマブ（遺伝子組換え）シリンジ製剤の回収（米国、令和元年 10 月） ② 製造上の問題によるペン製剤の不足についての医療従事者向け文書での周知（オランダ、令和 3 年 2 月） ③ 異物混入バッチの回収（英国、豪州、スイス、カナダ、令和 3 年 7 月）
------	---

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。また、申請者の提案する、医薬品リスク管理計画の有効性に関する検討事項の削除についても可能と判断した。

また、機構は、本剤の承認条件である医薬品リスク管理計画（今回の再審査対象に限る。）については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたことから、小児用ニューカラ皮下注 40 mg シリンジの承認条件は満たされたものと判断した。

以上

(別添)

安全性検討事項等の各リスクの定義

安全性検討事項	各リスクの定義において MedDRA を省略し、基本語を PT、器官別大分類を SOC、MedDRA 標準検索式を SMQ と略す。
アナフィラキシー等の過敏症	SMQ 「アナフィラキシー反応」又は「過敏症」(共に狭域)に包含される PT
免疫原性	抗薬物抗体測定結果及び中和抗体測定結果が共に陽性の症例
感染症	SOC 「感染症および寄生虫症」に包含される PT
悪性腫瘍	SMQ 「悪性腫瘍」又は「悪性リンパ腫」(共に狭域)に包含される PT
血栓塞栓性有害事象及び虚血性有害事象	SOC : 「心臓障害」、「血管障害」又は SMQ : 「塞栓および血栓」(狭域)、「虚血性中枢神経系血管障害」(狭域)、「虚血性心疾患」(広域)及び「出血性あるいは虚血性と特定されない中枢神経系血管障害」(広域)に包含される PT

MedDRA/J 26.0 : 特定使用成績調査 (長期)、同 28.0 : 特定使用成績調査 (小児)、同 22.0 : 製造販売後臨床試験