

ヒト化抗IL-5モノクローナル抗体

規制区分:

生物由来製品、

劇薬、

処方箋医薬品

(注意—医師等の処方箋

により使用すること)

ヌーカラ皮下注用100mg

Nucala for s.c. injection

メボリズマブ(遺伝子組換え)製剤



承認番号	22800AMX00404
薬価収載	2016年5月
販売開始	2016年6月
効能追加	2018年5月
国際誕生	2015年11月

貯法:凍結を避けて、遮光し、2~8℃で保存

使用期限:包装に表示

※※

【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

【組成・性状】

本剤は、1バイアル中に下記成分・分量を含有する凍結乾燥注射剤で、用時、日局注射用水で溶解して用いる。

販売名		ヌーカラ 皮下注用100mg
有効成分	メボリズマブ(遺伝子組換え) ただし、本剤の調製方法に基づき、日局注射用水1.2mLに溶解した溶液1mL中に含まれる量は100mgである。*	144mg
添加物	精製白糖 リン酸水素二ナトリウム七水和物 ポリソルベート80	230.4mg 10.29mg 0.96mg
	その他添加物としてpH調節剤を含有する。	
性状	白色の均一な塊で、溶解後は、無色~微黄色又は微褐色の澄明又は乳白光を呈する液	
pH	6.5~7.5(溶解後)	
浸透圧	575~900mOsm/kg(溶解後)	

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。メボリズマブ(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。

*注射液吸引時の損失を考慮し、1バイアルから100mgを注射するに足る量を確保するために過量充てんされている。

※※【効能・効果】

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

既存治療で効果不十分な好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

※※ 効能・効果に関連する使用上の注意

1. 気管支喘息

- (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。
- (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(【臨床成績】の項参照)。

2. 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

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。

※※【用法・用量】

気管支喘息

通常、成人及び12歳以上の小児にはメボリズマブ(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、成人にはメボリズマブ(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。

用法・用量に関連する使用上の注意

1バイアルあたり1.2mLの日局注射用水で用時溶解して使用すること。(【適用上の注意】の項参照)
溶液1mLがメボリズマブ(遺伝子組換え)の投与量100mgに相当する。

【使用上の注意】

※※1. 重要な基本的注意

- (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。
- (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ので、急性の発作に対しては使用しないこと。
- (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。
- (4) 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。
- (5) 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。既に蠕虫類に感染している患者は本剤投与を開始前に蠕虫感染を治療すること。患者が本剤投与中に感染し、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。
- (6) 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者において、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。(【臨床成績】の項参照)

※※2. 副作用

気管支喘息

重症喘息患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験(MEA115588)及び海外臨床試験(MEA115575)において、本剤100mgを投与された263例(32週間投与された194例(日本人17例含む)、24週間投与された69例(日本人含まず))中、60例(23%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは注射部位反応21例(8%)、頭痛14例(5%)、過敏症6例(2%)であった。(承認時)

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験(MEA115921)において、本剤300mgを投与された68例(日本人3例を含む)中、35例(51%)に副作用が報告された。その主なものは注射部位反応7例(10%)、頭痛5例(7%)、無力症4例(6%)、気道感染4例(6%)であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

アナフィラキシー(頻度不明^{注1)}): アナフィラキシー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本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	5%以上	1%以上 5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
過敏症		過敏症反応(蕁麻疹、血管浮腫、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)			

注) MEA115588試験及びMEA115575試験の100mg皮下投与群、又はMEA115921試験の300mg皮下投与群で認められていない副作用については頻度不明とした。

3. 高齢者への投与

高齢者では一般的に生理機能が低下しているため、慎重に投与すること。

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。[サルでメボリズマブは胎盤を通過することが報告されている。]
- 本剤の授乳中の投与に関する安全性は確立していない。授乳中の婦人に対しては、患者に対する本剤の重要性を考慮した上で授乳の中止あるいは本剤の投与を中止すること。[サルではメボ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。]

※※ 5. 小児等への投与

- 気管支喘息においては、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満の小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。
- 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症においては、小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

※※ 6. 適用上の注意

- 投与経路：
皮下にのみ投与すること。
- 調製方法：
1) 本剤の溶解には日局注射用水を使用すること。
2) 21ゲージ注射針を装着した2～3 mLシリンジを用いて、1バイアルあたり注射用水を1.2mL採取し、バイ

アル内の粉末に注入し、溶解する。溶解後の本剤濃度は100mg/mLである。

- 注射用水は粉末の中心に向けて垂直に注ぐこと。溶解中はバイアルを室温に置き、粉末が溶解するまでに15秒おきに10秒間バイアルを円を描くように静かに回転させる。泡立ちや沈殿が生じるおそれがあるため、操作中に薬液を振らないこと。通常は、注射用水を加え5分以内に溶解するが、追加時間を要する場合もある。
 - 溶解装置を用いて本剤を溶解する場合は、450rpm、10分以内の攪拌、あるいは1000rpm、5分以内の攪拌で溶解すること。
 - 溶解後、ただちに使用しない場合には、30℃以下で保存し、8時間以内に使用すること。8時間以内に使用しない場合は廃棄すること。また、凍結させないこと。
 - 21～27ゲージの注射針を装着したシリンジを用いて、投与直前に溶解した薬液を1つのバイアルから1 mL採取すること。泡立ちや沈殿が生じるおそれがあるため、操作中に薬液を振らないこと。
- (3) 投与時：
- 溶解後の注射液を他の医薬品と混合しないこと。
 - 使用前に目視検査を行い、粒子状物質がなく透明であることを確認する。
 - 注射部位は上腕部、大腿部又は腹部とすること。
 - 同一箇所を繰り返し注射することは避けること。好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者には、100mgずつ3カ所に分けて投与し、各注射部位は5 cm以上離すこと。

※※【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 健康成人

1) 外国人健康成人

外国人健康成人にメボリズマブ250mgを単回皮下投与したときの血漿中濃度推移を以下に示す(図-1)。メボリズマブを上腕部に単回皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは75%であった(表-1)。上腕部、大腿部又は腹部に皮下投与したとき、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。

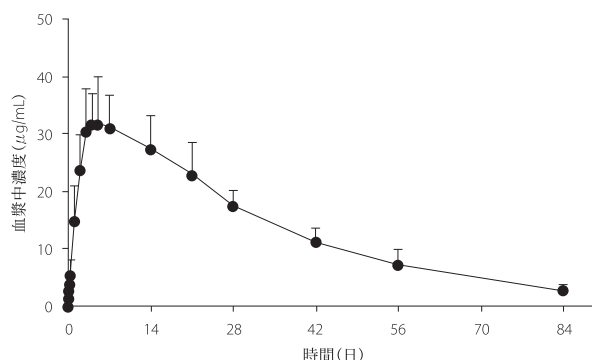


図-1 外国人健康成人にメボリズマブ250mgを上腕部に単回皮下投与したときの血漿中メボリズマブ濃度推移(平均値+SD、12例)

表-1 外国人健康成人にメボリズマブ250mgを単回皮下又は静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	皮下投与(上腕部)(12例)	静脈内投与(前腕静脈)(12例)
AUC _(0-∞) (µg·day/mL)	1238 (228)	1557 (250)
C _{max} (µg/mL)	34.9 (7.3)	109 (17)
t _{max} ^{注1)} (日)	5.0 (3.0-14.0)	0.08 (0.02-0.2)
t _{1/2} (日)	20.4 (2.6)	18.5 (2.3)
絶対的バイオアベイラビリティ ^{注2)}	0.75 (0.66, 0.86)	NA

平均値(SD)

注1) 中央値(範囲)

注2) 点推定値(90%信頼区間)

2) 日本人健康成人¹⁾

日本人健康成人35例を対象にメボリズマブ10、75、250及び、750mgを単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータを以下に示す(表-2)。

表-2 日本人健康成人にメボリズマブを単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	10mg (6例)	75mg (6例)	250mg (7例)	750mg (7例)
AUC _(0-inf) ($\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$)	54.63(12.27)	493.36(41.07)	1698.66(172.17)	4495.64(413.79)
C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	2.87(0.27)	26.46(1.81)	79.26(11.60)	253.65(28.28)
t _{max} ^{注1)} (日)	0.042(1*) (0.02-0.04)	0.104(2.5*) (0.04-0.17)	0.042(1*) (0.02-0.08)	0.021(0.5*) (0.02-0.33)
t _{1/2} (日)	27.43(10.36)	19.80(2.42)	36.14(11.30)	22.65(2.32)
V _{ss} (L)	6.52(0.77)	4.40(0.69)	5.65(1.35)	4.98(0.54)
CL(mL/hr)	7.87(1.68)	6.37(0.55)	6.19(0.63)	7.01(0.74)

平均値(SD)

注1)中央値(範囲)

*単位:時間

(2) 重症喘息患者

重症喘息患者にメボリズマブ100mgを4週間ごとに皮下投与したとき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-3に示す。

表-3 重症喘息患者にメボリズマブ100mgを皮下投与したときの定常状態で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)

薬物動態パラメータ	日本人(16例)	外国人(175例)
C _{max} ss(ng/mL)	20048.5(5513.72)	17162.3(5014.53)
AUC _{ss} ($\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$)	405.9(145.78)	359.1(121.66)

平均値(SD)

(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ボリズマブ300mgを4週間ごとに皮下投与したときの定常状態における血漿中メボリズマブ濃度を表-4に示す。

表-4 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者にメボリズマブ300mgを皮下投与したときの定常状態における血漿中メボリズマブ濃度($\mu\text{g}/\text{mL}$)

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

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

2. 代謝

メボリズマブはヒト化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。

※※【臨床成績】

気管支喘息:

第III相国際共同試験(日本人を含む)²⁾

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、既存治療に上乘せして本剤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。その結果、喘息増悪の頻度は本剤群において0.83回/年、プラセボ群において1.74回/年であり、本剤群はプラセボ群に比し有意に増悪頻度が少なかった(表-5)。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-6及び表-7の通りであった。

表-5 喘息増悪の頻度

	本剤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)本剤群/プラセボ群

表-6 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

	本剤100mg群 (194例)	プラセボ群 (191例)
150/ μL 未満	症例数	35
	喘息増悪の頻度(回/年) ^{注1)}	1.20
	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
	喘息増悪の頻度(回/年) ^{注1)}	0.62
	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
	喘息増悪の頻度(回/年) ^{注1)}	0.78
	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
	喘息増悪の頻度(回/年) ^{注1)}	0.47
	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)本剤群/プラセボ群

表-7 投与開始時における血中好酸球数別の喘息増悪の頻度

	本剤100mg群 (194例)	プラセボ群 (191例)
150/ μL 未満	症例数	39
	喘息増悪の頻度(回/年) ^{注1)}	1.15
	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
	喘息増悪の頻度(回/年) ^{注1)}	0.67
	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
	喘息増悪の頻度(回/年) ^{注1)}	0.80
	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]
500/ μL 以上	症例数	66
	喘息増悪の頻度(回/年) ^{注1)}	0.54
	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)本剤群/プラセボ群

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症:

第III相国際共同試験(日本人を含む)³⁾

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名(日本人患者6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)}して本剤300mgを4週間ごとに52週間皮下投与した。その結果、プラセボ群に比べ本剤群で累積寛解維持期間が有意に長く(表-8)、また投与36週時及び48週時の両時点に

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-9)。なお、日本人集団(本剤群3例、プラセボ群3例)における累積寛解維持期間は、本剤群の1例で36週間以上であり、残りの5例(本剤群2例、プラセボ群3例)で0週間であった。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は、本剤群が1例、プラセボ群が0例であった。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、本剤群でプラセボ群よりも有意に低く、0mgとなった症例は本剤群18%(12/68例)、プラセボ群3%(2/68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-8 累積寛解維持期間

	本剤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)本剤群/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-9 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

	本剤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)本剤群/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

【薬効薬理】

1. 作用機序

本剤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。

2. 好酸球に対する作用^{2), 4), 5), 6)}

本剤の投与により、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。また、本剤の投与により、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。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：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(γ 1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：C₆₄₇₆H₁₁₀₀₈₄N₁₇₃₂O₂₀₂₈S₄₆(糖鎖部分を含まない)

分子量：約149,000

※【承認条件】

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 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について、国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

ヌーカラ皮下注用100mg：1バイアル

※【主要文献】

- 1) Tsukamoto N, et al. : Clin Pharmacology in Drug Development, 5(2) : 102-108(2016)
- 2) Ortega H, et al. : N Engl J Med, 371(13) : 1198-207(2014)
- 3) Wechsler ME, et al. : N Engl J Med, 376(20) : 1921-1931(2017)
- 4) Bel E, et al. : N Engl J Med, 371(13) : 1189-97(2014)
- 5) Hart TK, et al. : J Allergy Clin Immunol, 108, 250-7(2001)
- 6) Pavord ID, et al. : Lancet, 380 : 651-9(2012)

※【資料請求先】

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

カスタマー・ケア・センター

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

FAX : 0120-561-047(24時間受付)

※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

<http://jp.gsk.com>