

最適使用推進ガイドライン
対象品目

対象: 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)

適応患者の選択

～ヌーカラをご使用いただくためのガイド～

鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎※注) 用

※既存治療で効果不十分な患者に限る
注) 最適使用推進ガイドライン対象



ヌーカラ皮下注100mg
ペン



ヌーカラ皮下注100mg
シリンジ

NUCALA 
mepolizumab

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

ヒト化抗IL-5モノクローナル抗体

薬価基準収載

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100mgペン

ヌーカラ皮下注100mgシリンジ

NUCALA solution for s.c. injection メポリズマブ(遺伝子組換え)製剤

グラクソ・スミスクライン株式会社

目次

はじめに	2
ヌーカラの作用機序	3
投与患者の選択	3
■ ヌーカラ皮下注100mgペン、ヌーカラ皮下注100mgシリンジの 効能又は効果、用法及び用量	3
適応患者選択にあたり考慮すべきこと	4
臨床成績	5
■ 国際共同第Ⅲ相試験 MERIT試験(日本人を含む海外データ)	5
(1)有効性	5
(2)本試験における安全性	6
■ 海外第Ⅲ相試験 SYNAPSE試験(海外データ)	7
(1)有効性	7
(2)本試験における安全性	8
■ INCS等併用有無別の臨床成績： MERIT試験(日本人を含む海外データ)[サブグループ解析]	9
試験概要	12
■ 国際共同第Ⅲ相試験 MERIT試験(日本人を含む海外データ)	12
■ 海外第Ⅲ相試験 SYNAPSE試験(海外データ)	15
ヌーカラ皮下注100mgペンの使い方	19
ヌーカラ皮下注100mgシリンジの使い方	25

本剤については、最適使用推進ガイドライン(鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎)および留意事項通知もご確認の上、投与してください。

【最適使用推進ガイドライン メボリズマブ(遺伝子組換え)】

- ・令和6年8月28日付 厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知
医薬審発0828第3号
- ・令和6年9月13日付 厚生労働省医薬局医薬品審査管理課 事務連絡

【留意事項通知】

- ・令和6年8月28日付 厚生労働省保険局医療課長通知
保医発0828第6号

はじめに

ヌーカラは、血中および組織内好酸球を調節する主なサイトカインであるヒトインターロイキン-5(以下、IL-5)に高い特異性および親和性で結合するヒト化モノクローナル抗体メポリズマブ(遺伝子組換え)製剤(以下、メポリズマブ)です。鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎では、鼻粘膜の炎症所見を伴って症状がみられ、鼻茸組織中の主な炎症細胞が好酸球であることから、好酸球が疾患形成や重症化要因、さらに予後にも関与すると考えられています¹⁾。鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎の治療には、ステロイド薬および内視鏡下副鼻腔手術等が用いられますが、好酸球増加を伴う患者さんにおいては再発がみられるほか、長期間のコントロールが困難であり、新たな治療選択肢が求められていました。ヌーカラは慢性副鼻腔炎に対して「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)}」を効能又は効果として製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2024年8月に承認を取得しました。

本使用ガイドでは、ヌーカラをご使用いただくために、投与患者の選択、第Ⅲ相試験の成績、鼻腔内ステロイド薬／吸入ステロイド薬経鼻呼出療法(INCS等)併用有無別の臨床成績、使用方法等について解説しています。ヌーカラの使用にあたっては、最新の電子添文、製品情報概要および本使用ガイドを熟読のうえ、特徴や注意事項を十分ご理解いただき、安全にご使用いただきますようお願いいたします。

注)最適使用推進ガイドライン対象

1) Gevaert P et al: J Allergy Clin Immunol 2011;128(5), 989-995.e1-8

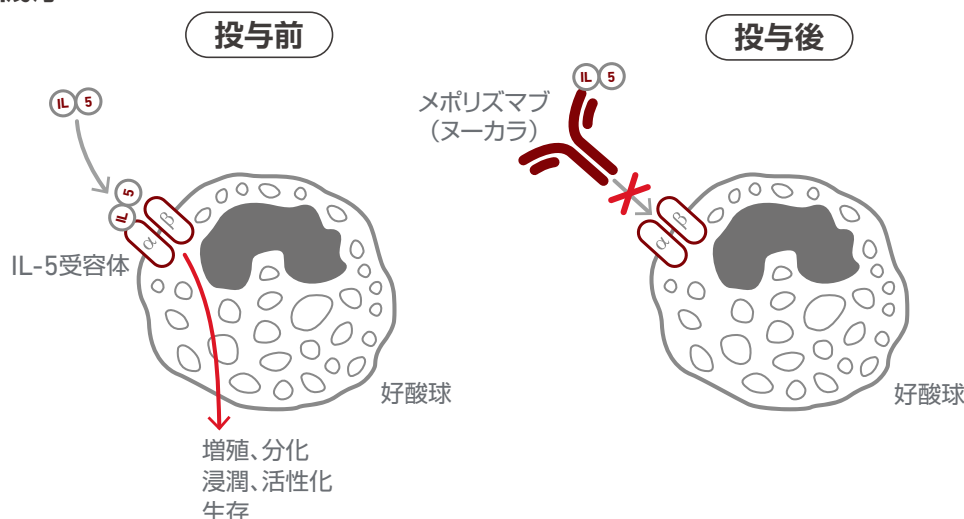
ヌーカラの作用機序

メポリズマブは、IL-5の生物活性を阻害するヒト化モノクローナル抗体です。

メポリズマブは、好酸球表面に発現するIL-5受容体 α 鎖へのIL-5結合を阻止します。これにより、IL-5のシグナル伝達を阻害して、好酸球の増殖、分化、浸潤、活性化および生存を抑制します。

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および誘発喀痰中好酸球比率が減少しました^{1~4)}。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およ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ました^{5)、6)}。

■ 作用機序



1) Ortega HG et al : N Engl J Med 2014;371(13), 1198-1207

2) Gupta A et al : J Allergy Clin Immunol 2019;144(5), 1336-1342.e7

3) Bel EH et al : N Engl J Med 2014;371(13), 1189-1197

4) Pavord ID et al : Lancet 2012;380(9842), 651-659

5) Wechsler ME et al : N Engl J Med 2017;376(20), 1921-1932

6) Han JK et al : Lancet Respir Med 2021;9(10), 1141-1153

投与患者の選択

■ ヌーカラ皮下注100mgペン、ヌーカラ皮下注100mgシリンジの 効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果(抜粋)

○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)}

注)最適使用推進ガイドライン対象

効能又は効果に関連する注意(抜粋)

〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

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。

用法及び用量(抜粋)

〈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。

用法及び用量に関連する注意(抜粋)

〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

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。

[ヌーカラ皮下注100mgペン、ヌーカラ皮下注100mgシリンジ 製品電子添文 2024年10月改訂(第7版)]

詳細は、最新の電子添文をご参照ください。

適応患者選択にあたり考慮すべきこと

- 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎における本剤投与により期待される有効性についてご理解いただいた上で（臨床成績：5～11ページ参照）、投与対象となる患者をご検討ください。
- 本剤による治療反応は、通常、投与開始から24週までに得られます。
24週までに治療反応が得られない場合は、本剤の投与継続について慎重にご判断ください。

臨床成績

■ 国際共同第Ⅲ相試験 209692試験(MERIT試験) 既存治療で効果不十分な鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者対象試験 (日本人を含む海外データ)(検証試験)

(1)有効性(日本人を含む海外データ) 統計学的仮説検定の階層構造と解析結果(Modified ITT集団)

	プラセボ群 ^{注1)} (n=83)	ヌーカラ100mg群 ^{注1)} (n=80)
主要評価項目(co-primary endpoint)		
・52週時における内視鏡検査による鼻茸スコア(中央判定による評価)の合計のベースラインからの変化量[検証的解析結果]		
ベースライン 平均値±標準偏差	6.1±1.25	5.9±1.27
ベースラインからの変化量 最小二乗平均値	-0.19	-0.62
群間差 ^{a)} 最小二乗平均値[95%信頼区間]	-0.43[-0.89, 0.03]	
p値 ^{注2)}	p=0.067 ^{c)}	
・52週時の直前4週間における鼻閉のVAS症状スコアの平均値のベースラインからの変化量[検証的解析結果]		
ベースライン 平均値±標準偏差	8.59±1.260	8.60±1.249
ベースラインからの変化量 最小二乗平均値	-1.80	-3.23
群間差 ^{a)} 最小二乗平均値[95%信頼区間]	-1.43[-2.37, -0.50]	
p値 ^{注2)}	p=0.003	
副次評価項目		
①52週時の直前4週間における全般的なVAS症状スコアの平均値のベースラインからの変化量		
ベースライン 平均値±標準偏差	8.52±1.546	8.65±1.576
ベースラインからの変化量 最小二乗平均値	-1.80	-3.33
群間差 ^{a)} 最小二乗平均値[95%信頼区間]	-1.54[-2.52, -0.55]	
②52週時におけるLMK CTスコアのベースラインからの変化量		
ベースライン 平均値±標準偏差	20.7±3.44	20.3±3.25
ベースラインからの変化量 最小二乗平均値	-1.88	-3.52
群間差 ^{a)} 最小二乗平均値[95%信頼区間]	-1.63[-2.90, -0.37]	
③52週時の直前4週間における複合VASスコア ^{b)} の平均値のベースラインからの変化量		
ベースライン 平均値±標準偏差	8.38±1.187	8.22±1.340
ベースラインからの変化量 最小二乗平均値	-1.47	-2.64
群間差 ^{a)} 最小二乗平均値[95%信頼区間]	-1.17[-1.99, -0.35]	
④52週時におけるSNOT-22総スコアのベースラインからの変化量		
ベースライン 平均値±標準偏差	55.6±20.22	56.9±18.94
ベースラインからの変化量 最小二乗平均値	-7.65	-18.27
群間差 ^{a)} 最小二乗平均値[95%信頼区間]	-10.63[-18.68, -2.57]	
⑤52週時の直前4週間における嗅覚消失に関するVAS症状スコアの平均値のベースラインからの変化量		
ベースライン 平均値±標準偏差	9.48±1.003	9.37±1.213
ベースラインからの変化量 最小二乗平均値	-0.89	-1.71
群間差 ^{a)} 最小二乗平均値[95%信頼区間]	-0.82[-1.43, -0.21]	
⑥52週時までの鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に対する初回の鼻手術または全身性ステロイド薬投与までの時間		
ハザード比(ヌーカラ/プラセボ)[95%信頼区間]	0.49[0.26, 0.92]	

鼻手術を受けた患者には手術日以降に可能な限り最悪なスコアで補完した。

a)ヌーカラ/プラセボ

b)鼻閉、鼻汁、痰および嗅覚消失のVAS症状スコアの合計

c)co-primary endpointにおいて、この検証的解析項目で統計学的な有意差が認められず優越性は検証されなかったため、検定が終了した。

注1)各群標準的治療^{*1}を併用

※1 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎の標準的治療は、各国の診療方針に応じて、鼻腔内ステロイド薬、生理食塩液による鼻腔内洗浄、全身性ステロイド薬および/または抗生物質^{*2}の短期投与を含む。なお、52週間の試験薬投与期間を通して継続する。

※2 本邦において鼻腔内ステロイド薬、全身性ステロイド薬、抗生物質は「鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎」に対して未承認です。

注2)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、標準的治療としての鼻腔内ステロイド薬使用、国および時点を共変量とし、ベースライン値と時点および投与群と時点の交互作用を考慮した反復測定混合モデル

[ヌーカラ(鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎)承認時評価資料:209692試験]

(2) 本試験における安全性(日本人を含む海外データ)

副作用の発現率は、ヌーカラ100mg群3%(2/80例)、プラセボ群6%(5/83例)であった。その内訳は、ヌーカラ100mg群では頭痛、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、骨痛各1例(1%)、プラセボ群では錯感覚、味覚障害、投与部位反応、鼻出血、咽喉刺激感、喘鳴、COVID-19、蕁麻疹各1例(1%)であった。ヌーカラ100mg群において重篤な副作用、投与中止に至った副作用および死亡は認められなかった。

	プラセボ群	ヌーカラ100mg群 (皮下投与)
評価対象例数 (該当症例除外安全性解析対象集団※)	83	80
副作用発現例数	5	2
副作用発現率(%)	6	3
神経系障害		
頭痛	0	1(1%)
錯感覚	1(1%)	0
味覚障害	1(1%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
投与部位反応	1(1%)	0
顔面痛	0	1(1%)
疼痛	0	1(1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	0	1(1%)
発声障害	0	1(1%)
鼻出血	1(1%)	0
口腔咽頭痛	0	1(1%)
咽喉刺激感	1(1%)	0
喘鳴	1(1%)	0
感染症および寄生虫症		
COVID-19	1(1%)	0
臨床検査		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1(1%)
筋骨格系および結合組織障害		
骨痛	0	1(1%)
皮膚および皮下組織障害		
蕁麻疹	1(1%)	0

MedDRA Ver.26.0/MedDRA J Ver.26.0

※ 試験終了後に一部の実施医療機関でデータの信頼性に懸念が認められたため、当該施設からの患者合計6例(プラセボ群2例、ヌーカラ100mg群4例)を除外した。

[ヌーカラ(鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎)承認時評価資料:209692試験]

臨床成績

■ 海外第Ⅲ相試験 205687試験(SYNAPSE試験) 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者対象試験(海外データ)(検証試験)

(1)有効性(海外データ) 統計学的仮説検定の階層構造と解析結果(ITT集団)

	プラセボ群 ^{注1)} (n=201)	ヌーカラ100mg群 ^{注1)} (n=206)
主要評価項目 (co-primary endpoint)		
・52週時における内視鏡検査による鼻茸スコア (中央判定による評価) の合計のベースラインからの変化量 [検証的解析結果]		
ベースライン 中央値 (最小値, 最大値)	6.0 (0, 8)	5.0 (2, 8)
ベースラインからの変化量 中央値	0.0	-1.0
群間差 ^{a)注2)} 中央値 [95% 信頼区間]	-0.73 [-1.11, -0.34]	
p 値 ^{注3)}	p<0.001	
・52週時の直前4週間における鼻閉のVAS 症状スコアの平均値のベースラインからの変化量 [検証的解析結果]		
ベースライン 中央値 (最小値, 最大値)	9.14 (5.31, 10.00)	9.01 (6.54, 10.00)
ベースラインからの変化量 中央値	-0.82	-4.41
群間差 ^{a)注2)} 中央値 [95% 信頼区間]	-3.14 [-4.09, -2.18]	
p 値 ^{注3)}	p<0.001	
副次評価項目		
①52週時までの初回の鼻手術までの時間		
ハザード比 (ヌーカラ / プラセボ) [95% 信頼区間]	0.43 [0.25, 0.76]	
p 値 ^{注4)}	p=0.003	
②52週時の直前4週間における全般的なVAS 症状スコアの平均値のベースラインからの変化量		
ベースライン 中央値 (最小値, 最大値)	9.20 (7.21, 10.00)	9.12 (7.17, 10.00)
ベースラインからの変化量 中央値	-0.90	-4.48
群間差 ^{a)注2)} 中央値 [95% 信頼区間]	-3.18 [-4.10, -2.26]	
p 値 ^{注3)}	p<0.001	
③52週時におけるSNOT-22総スコアのベースラインからの変化量 ^{b)}		
ベースライン 中央値 (最小値, 最大値)	64.0 (19, 110)	64.0 (17, 105)
ベースラインからの変化量 中央値	-14.0	-30.0
群間差 ^{a)注2)} 中央値 [95% 信頼区間]	-16.49 [-23.57, -9.42]	
p 値 ^{注3)}	p<0.001	
④52週時までに鼻茸に対して全身性ステロイド薬を必要とする患者の割合		
オッズ比 (ヌーカラ / プラセボ) [95% 信頼区間]	0.58 [0.36, 0.92]	
p 値 ^{注5)}	p=0.020	
⑤52週時の直前4週間における複合VASスコア ^{c)} の平均値のベースラインからの変化量		
ベースライン 中央値 (最小値, 最大値)	9.18 (6.03, 10.00)	9.11 (4.91, 10.00)
ベースラインからの変化量 中央値	-0.89	-3.96
群間差 ^{a)注2)} 中央値 [95% 信頼区間]	-2.68 [-3.44, -1.91]	
p 値 ^{注3)}	p<0.001	
⑥52週時の直前4週間における嗅覚消失に関するVAS 症状スコアの平均値のベースラインからの変化量		
ベースライン 中央値 (最小値, 最大値)	9.97 (6.69, 10.00)	9.97 (0.94, 10.00)
ベースラインからの変化量 中央値	0.00	-0.53
群間差 ^{a)注2)} 中央値 [95% 信頼区間]	-0.37 [-0.65, -0.08]	
p 値 ^{注3)}	p<0.001	

鼻手術を受けた患者には手術日以降に可能な限り最悪のスコアで補完した。

a)ヌーカラ/プラセボ

b)プラセボ群 n=198、ヌーカラ100mg群 n=205

c)鼻閉、鼻汁、痰および嗅覚消失のVAS症状スコアの合計

注1)各群標準的治療^{*1)}を併用

^{*1} 鼻腔内ステロイド薬のモメタゾンフランカルボン酸エステル(MF)鼻腔スプレーの連日投与、および必要に応じて実施する生理食塩水による鼻腔内洗浄、高用量経口ステロイド薬および/または抗生物質の適宜短期投与。MF鼻腔スプレーは、可能な場合、各国の添付文書または各国の標準的治療に従って最大処方用量を使用した(最大処方用量未満の場合は最大処方用量に増量した)。最大用量は各鼻腔で1日2回2噴霧(50μg/噴霧)であり、これは1日の総用量400μgと同量である^{*2)}。この用量に不耐容な場合は、低用量の200μg[各鼻腔で1日1回2噴霧(50μg/噴霧)]を使用可能とした。

^{*2} 本邦においてモメタゾンフランカルボン酸エステル鼻腔スプレーは鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に対して未承認です。

注2)投与群、地理的地域、ベースラインスコア並びにベースラインの血中好酸球数の対数値を共変量としたブートストラップ法を用いた分位点回帰

注3)Wilcoxon順位和検定

注4)投与群、地理的地域、ベースラインの内視鏡検査による鼻茸スコアの合計(中央判定による評価)、ベースラインの鼻閉のVAS症状スコア、ベースラインの血中好酸球数の対数値、過去の手術回数(1、2、3回以上:順序尺度)を共変量としたCox比例ハザードモデル

注5)投与群、地理的地域、過去12ヵ月間の鼻茸の経口ステロイド療法の回数(0、1、2回以上:順序尺度)、ベースラインの内視鏡検査による鼻茸スコアの合計(中央判定による評価)、ベースラインの鼻閉のVAS症状スコアおよびベースラインの血中好酸球数の対数値を共変量としたロジスティック回帰モデル

[ヌーカラ(鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎)承認時評価資料:205687試験]

(2) 本試験における安全性(海外データ)

副作用の発現率は、ヌーカラ100mg群15%(30/206例)、プラセボ群9%(19/201例)であった。主な副作用(いずれかの群で2例以上に発現)は、上咽頭炎(各3例1%、1例<1%)、喘息(各2例<1%、2例<1%)、鼻閉(各2例<1%、0例)、頭痛(各8例4%、2例<1%)、上腹部痛(各2例<1%、0例)、注射部位疼痛(各3例1%、2例<1%)、蕁麻疹(各2例<1%、0例)、紅斑(各3例1%、0例)であった。

重篤な副作用はプラセボ群に一過性脳虚血発作1例が発現した。投与中止に至った副作用は、ヌーカラ100mg群1例(上腹部痛、下痢および頭痛)、プラセボ群1例(湿疹)に認められた。試験薬投与期間中に死亡例は報告されなかった。

	プラセボ群	ヌーカラ100mg群 (皮下投与)
評価対象例数	201	206
副作用発現例数	19	30
副作用発現率(%)	9	15
感染症および寄生虫症		
上咽頭炎	1(<1%)	3(1%)
副鼻腔炎	0	1(<1%)
急性副鼻腔炎	1(<1%)	0
インフルエンザ	0	1(<1%)
中耳炎	1(<1%)	0
鼻炎	1(<1%)	0
細菌性副鼻腔炎	0	1(<1%)
感染	1(<1%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
鼻茸	0	1(<1%)
喘息	2(<1%)	2(<1%)
咳嗽	0	1(<1%)
鼻閉	0	2(<1%)
副鼻疼痛	1(<1%)	0
咽喉刺激感	0	1(<1%)
上気道咳症候群	0	1(<1%)
気管支反応性亢進	1(<1%)	0
鼻潰瘍	0	1(<1%)
アデノイド肥大	1(<1%)	0
気管支分泌増加	1(<1%)	0
リバウンド鼻閉	1(<1%)	0
神経系障害		
頭痛	2(<1%)	8(4%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1(<1%)	0
味覚不全	1(<1%)	1(<1%)
顔面麻痺	0	1(<1%)
嗜眠	1(<1%)	0
嗅覚錯誤	1(<1%)	0
味覚障害	1(<1%)	0
一過性脳虚血発作	1(<1%)	0
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	1(<1%)	0
顎痛	0	1(<1%)

	プラセボ群	ヌーカラ100mg群 (皮下投与)
胃腸障害		
上腹部痛	0	2(<1%)
下痢	0	1(<1%)
悪心	1(<1%)	1(<1%)
嘔吐	1(<1%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
発熱	0	1(<1%)
注射部位疼痛	2(<1%)	3(1%)
無力症	1(<1%)	0
異物感	1(<1%)	0
注射部位紅斑	1(<1%)	0
注射部位反応	0	1(<1%)
疼痛	1(<1%)	0
傷害、中毒および処置合併症		
麻酔合併症	1(<1%)	0
耳および迷路障害		
耳痛	1(<1%)	0
耳鳴	0	1(<1%)
皮膚および皮下組織障害		
発疹	0	1(<1%)
湿疹	1(<1%)	0
蕁麻疹	0	2(<1%)
紅斑	0	3(1%)
脱毛症	0	1(<1%)
紅斑性皮膚疹	0	1(<1%)
精神障害		
うつ病	0	1(<1%)
抑うつ気分	0	1(<1%)
生殖系および乳房障害		
勃起不全	0	1(<1%)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)		
皮膚乳頭腫	0	1(<1%)

MedDRA Ver.22.1/MedDRA J Ver.22.1

[ヌーカラ(鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎)承認時評価資料:205687試験]

臨床成績

■ INCS等併用有無別の臨床成績：MERIT試験

(日本人を含む海外データ) [サブグループ解析]

- 試験概要については、12～14ページをご参照ください。

国際共同第Ⅲ相試験(MERIT試験)の鼻腔内ステロイド薬／吸入ステロイド薬経鼻呼出療法(INCSまたはICS/ETN、以下、INCS等)併用有無別の主な有効性評価項目において、INCS等併用時に改善効果が大きい傾向が認められた。INCS等非併用の部分集団では例数が限られるため結果の解釈には注意を要するものの鼻茸スコア、鼻閉のVAS症状スコア並びに全般的および嗅覚消失に関するVAS症状スコアのベースラインからの変化量はプラセボ群と比較してヌーカラ100mg群で同程度または小さかった。一方、LMK CTスコアおよびSNOT-22総スコアは、ヌーカラ100mg群でプラセボ群を上回る改善効果が認められた(表1)。

表1 INCS等併用有無別の主な有効性評価項目の成績(国際共同第Ⅲ相試験、Modified ITT集団)

		INCS等併用例		INCS等非併用例	
		プラセボ群	ヌーカラ100mg群	プラセボ群	ヌーカラ100mg群
鼻茸スコア	ベースライン	6.1±1.3(64)	5.8±1.3(58)	6.3±1.2(19)	6.0±0.9(22)
	投与52週時	5.7±0.2(55) -0.23±0.19	5.2±0.2(53) -0.79±0.19	6.0±0.3(16) -0.07±0.34	5.9±0.3(19) -0.08±0.31
鼻閉のVAS症状スコア	ベースライン	8.48±1.23(64)	8.54±1.27(58)	8.95±1.32(19)	8.75±1.21(22)
	投与52週時	7.01±0.29(53) -1.49±0.29	5.03±0.30(49) -3.48±0.30	6.04±0.68(13) -2.80±0.68	6.43±0.61(19) -2.41±0.61
LMK CTスコア	ベースライン	20.7±3.4(64)	20.6±3.0(58)	20.5±3.5(19)	19.3±3.9(22)
	投与52週時	19.0±0.5(55) -1.60±0.53	17.2±0.5(53) -3.45±0.54	16.8±0.9(16) -2.97±0.94	16.1±0.9(19) -3.60±0.86
全般的なVAS症状スコア	ベースライン	8.54±1.21(64)	8.80±1.23(58)	8.46±2.402(19)	8.28±2.25(22)
	投与52週時	7.16±0.30(53) -1.50±0.30	4.87±0.31(49) -3.79±0.31	5.81±0.70(13) -2.55±0.70	6.40±0.62(19) -1.97±0.62
嗅覚消失に関するVAS症状スコア	ベースライン	9.41±1.12(64)	9.47±1.14(58)	9.73±0.38(19)	9.09±1.39(22)
	投与52週時	8.73±0.22(53) -0.70±0.22	7.65±0.23(49) -1.78±0.23	7.80±0.65(13) -1.59±0.65	7.91±0.58(19) -1.48±0.58
SNOT-22総スコア	ベースライン	56.4±20.2(64)	56.7±19.4(58)	53.2±20.8(19)	57.6±18.2(21)
	投与52週時	48.4±3.2(56) -8.14±3.22	35.8±3.3(53) -20.70±3.32	49.5±6.1(16) -6.02±6.06	43.8±5.7(19) -11.64±5.69

上段：平均値±標準偏差(例数)

下段：ベースラインからの変化量(最小二乗平均値±標準誤差)

各時点までに鼻腔内または副鼻腔の手術を受けた場合、術後のすべての時点に各スコアの最悪値を補完した。なお、COVID-19流行に関連した治験薬投与の早期中止、標準的治療の変更および併用禁止薬の使用が生じた後のスコアは欠測とした。

ベースラインからの変化量は投与群、ベースライン値、ベースラインの血中好酸球数の対数値、国および時点を共変量とし、ベースライン値と時点および投与群と時点の交互作用を考慮したMMRM、分散共分散構造にはUnstructuredを用いた。ただし、モデルが収束しなかった場合、Autoregressive(1)を用いた。

[ヌーカラ(鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎)承認時評価資料：209692試験]

注)本邦において、鼻腔内ステロイド薬および吸入ステロイド薬は鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に対して未承認です。

INCS等併用有無別の主な有効性評価項目のレスポナー解析より、INCS等非併用の部分集団におけるレスポナーの割合は、鼻茸スコアではプラセボ群に比べヌーカラ100mg群が低かったものの、その他のスコアはプラセボ群よりヌーカラ100mg群が高く、INCS等併用の有無でレスポナーの割合に大きな違いは示唆されなかった(表2)。

表2 INCS等併用有無別の主な有効性評価項目におけるレスポナー^{a)}解析
(国際共同第Ⅲ相試験、Modified ITT集団、投与52週時)

	INCS等併用例		INCS等非併用例	
	プラセボ群	ヌーカラ 100mg群	プラセボ群	ヌーカラ 100mg群
鼻茸スコア(≥1)	38(24/64)	59(34/58)	42(8/19)	32(7/22)
鼻閉のVAS症状スコア(≥3)	22(14/64)	49(28/57)	26(5/19)	43(9/21)
LMK CTスコア(≥4)	19(12/64)	42(24/57)	21(4/19)	43(9/21)
全般的なVAS症状スコア(≥2.5)	22(14/64)	51(29/57)	21(4/19)	52(11/21)
嗅覚消失に関するVAS症状スコア(≥3)	8(5/64)	23(13/57)	11(2/19)	29(6/21)
SNOT-22総スコア(≥8.9)	55(35/64)	68(39/57)	37(7/19)	67(14/21)

% (例数)

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

[ヌーカラ(鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎)承認時評価資料:209692試験]

投与52週時までに経口ステロイド薬(OCS)投与または鼻茸除去手術を受けた被験者の割合および初回のOCS投与または鼻茸除去手術を受けるまでの時間は、INCS等非併用例でもヌーカラ100mg群の投与52週時までにOCS投与または鼻茸除去手術を受けた被験者の割合は、プラセボ群より少ない傾向がみられた(表3、図)。

表3 投与52週時までにOCS投与または鼻茸除去手術を受けた被験者の割合
(国際共同第Ⅲ相試験、Modified ITT集団)

	INCS等併用例		INCS等非併用例	
	プラセボ群 (64例)	ヌーカラ 100mg群 (58例)	プラセボ群 (19例 ^{a)})	ヌーカラ 100mg群 (22例)
OCS投与または 鼻茸除去手術を受けた割合	30(19)	14(8)	50(9)	36(8)
OCS投与 ^{b)}	22(14)	9(5)	39(7)	32(7)
鼻茸除去手術 ^{b)}	8(5)	5(3)	11(2)	5(1)

% (例数)

a) 過去の鼻腔内または副鼻腔の手術歴が得られていない1例は解析から除去した。

b) 同一被験者で両事象が認められた場合は最初に認められた事象を集計した。

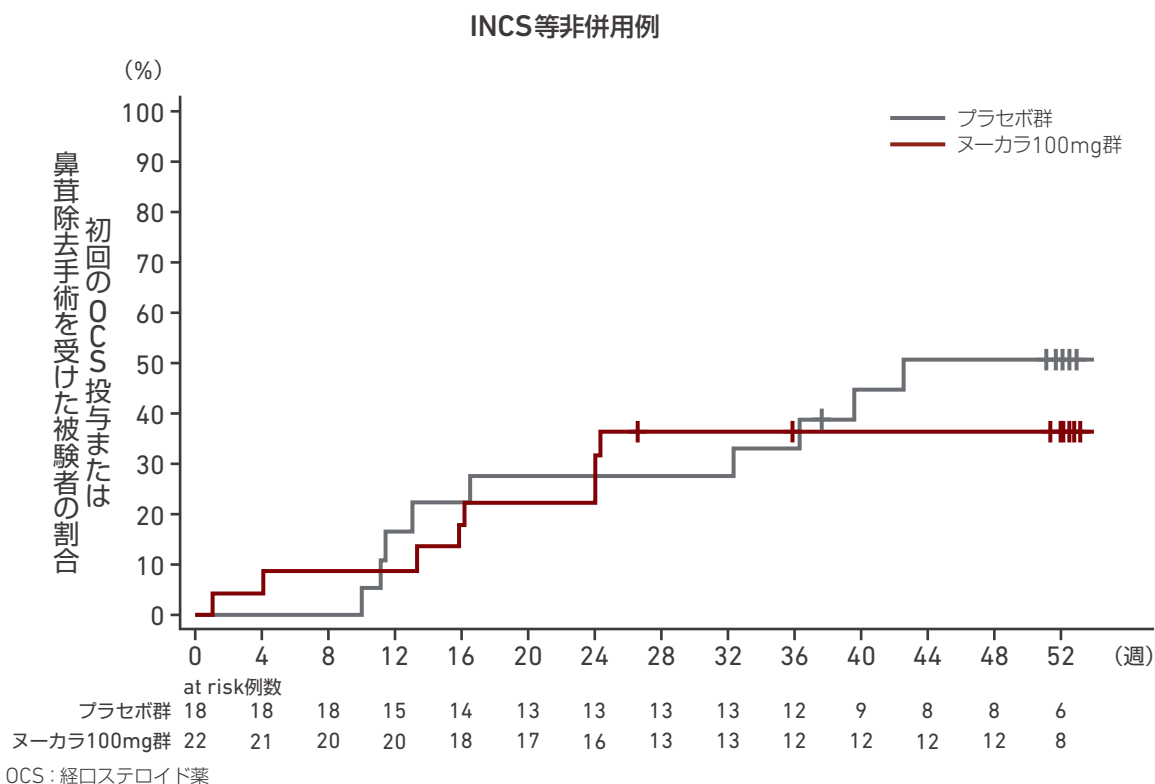
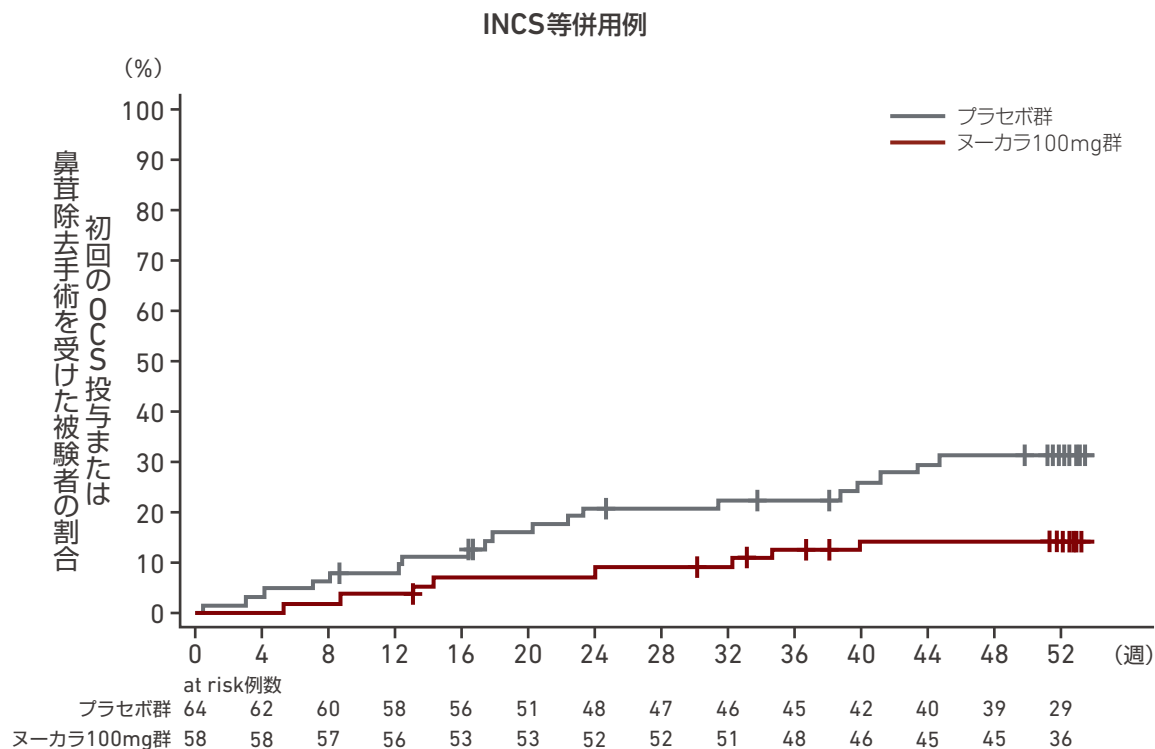
OCS: 経口ステロイド薬

[ヌーカラ(鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎)承認時評価資料:209692試験]

注) 本邦において、鼻腔内ステロイド薬および吸入ステロイド薬は鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に対して未承認です。

臨床成績

図 初回のOCS投与または鼻茸除去手術をイベントとしたKaplan-Meier曲線



[ヌーカラ(鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎)承認時評価資料:209692試験]

注)本邦において、鼻腔内ステロイド薬および吸入ステロイド薬は鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に対して未承認です。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

〈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。

試験概要

■ 国際共同第Ⅲ相試験 209692試験(MERIT試験) 既存治療で効果不十分な鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者対象試験 (日本人を含む海外データ)(検証試験)

[ヌーカラ(鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎)承認時評価資料: 209692試験]

[Fujieda S et al: Rhinology 2024 doi: 10.4193/Rhin24.156.]

利益相反: 著者にグラクソ・スミスクライン(株)の社員6名が含まれた。また、本試験に関わる費用はグラクソ・スミスクライン(株)が負担した。

目的: 主要目的: 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎と診断された患者を対象に、内視鏡検査による鼻茸スコア(NPスコア)の合計および鼻閉の視覚アナログ尺度(VAS)症状スコアにより、52週時におけるヌーカラ100mg皮下投与の有効性をプラセボと比較して評価し、優越性を検証する。

副次目的: 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎と診断された患者を対象に、副鼻腔評価テスト-22質問票(Sino-Nasal Outcome Test: SNOT-22)により52週時におけるヌーカラ100mg皮下投与の生活の質に対する影響をプラセボと比較して評価する。

鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎と診断された患者を対象に、全般的なVAS症状スコア、複合VASスコア、Lund-Mackay(LMK)コンピュータ断層撮影(CT)スコア、嗅覚消失に関するVAS症状スコアの平均値、および初回の鼻手術または全身性ステロイド薬投与までの時間に対する影響に基づき、52週時におけるヌーカラ100mg皮下投与の有効性をプラセボと比較して評価する。

対象: 手術または全身性ステロイド薬の投与によっても効果不十分な、18歳以上の鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者169例(プラセボ群85例、ヌーカラ100mg群84例)を対象として試験を実施した。試験終了後に一部の実施医療機関でデータの信頼性に懸念が認められたため、当該施設からの患者合計6例(プラセボ群2例、ヌーカラ100mg群4例)を除外した163例(日本人85例を含む)をModified ITT集団とした。

〈選択基準〉

- ・両側性の鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎
- ・JESRECスコア ≥ 11
- ・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、アスピリン不耐症また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 $\geq$ 上顎洞の場合、前出の合併を必要としない
- ・両側の内視鏡検査による鼻茸スコア ≥ 5 (最高スコア8)、かつ各鼻腔のスコア ≥ 2
- ・鼻茸手術歴を有する、および／また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、および／また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
- ・重症の鼻茸症状(鼻閉のVAS症状スコア > 5)を有する
- ・Visit 1前の12週間以上にわたり2つ以上の異なる慢性副鼻腔炎の症状が存在し、そのうち1つは鼻詰まり／鼻閉塞／鼻閉または鼻汁(前／後鼻漏)、他の症状は顔面痛／顔面圧迫感および／または嗅覚の減弱もしくは消失のいずれか

4. 効能又は効果(抜粋)

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)}

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(抜粋)

〈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(抜粋)

100mgペン、100mgシリンジ

〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

通常、成人にはメボリスマブ(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。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

〈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、漫然と投与を続けられないよう注意すること。

試験概要

〈主な除外基準〉

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

方 法：多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験。

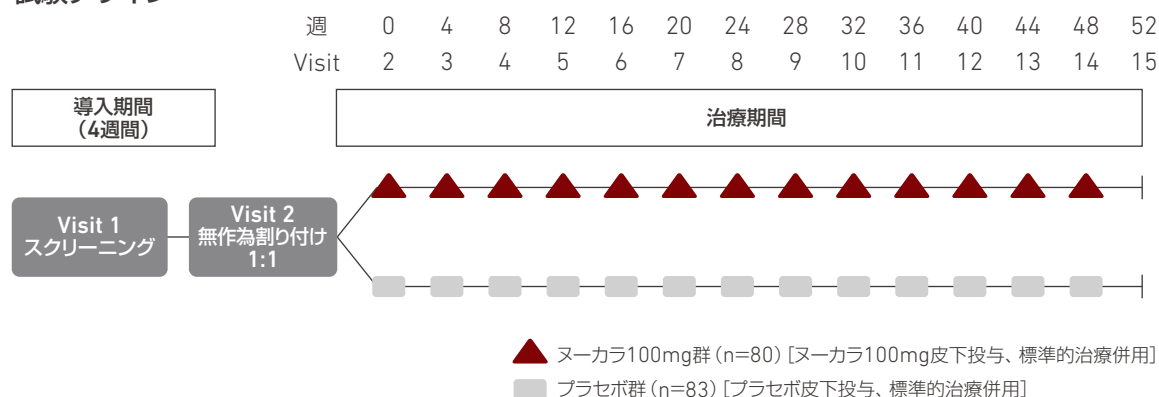
ヌーカラ100mg群またはプラセボ群（各群標準的治療*併用）に無作為に割り付け、それぞれ投与開始（0週）から4週間ごとに計13回（0～48週）皮下投与した。

なお、本試験参加までに鼻腔内ステロイド薬および／またはロイコトリエン受容体拮抗薬の投与を受けていた患者は、各国の診療方針に応じて、試験期間を通してこれらの治療を継続可能とした。

※ 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎の標準的治療は、各国の診療方針に応じて、鼻腔内ステロイド薬、生理食塩液による鼻腔内洗浄、全身性ステロイド薬および／または抗生物質の短期投与を含む。なお、52週間の試験薬投与期間を通して継続する。

注）本邦において鼻腔内ステロイド薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、全身性ステロイド薬、抗生物質は「鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎」に対して未承認です。

試験デザイン：



評価項目：有効性評価項目

〈主要評価項目(co-primary endpoint)〉

- ・ 52週時における内視鏡検査による鼻茸スコア（中央判定による評価）の合計のベースラインからの変化量 [検証的解析項目]
- ・ 52週時の直前4週間における鼻閉のVAS症状スコアの平均値のベースラインからの変化量 [検証的解析項目]

〈副次評価項目〉

- ・ 52週時の直前4週間における全般的なVAS症状スコアの平均値のベースラインからの変化量
- ・ 52週時におけるLMK CTスコアのベースラインからの変化量
- ・ 52週時の直前4週間における複合VASスコア（鼻閉、鼻汁、痰および嗅覚消失のVAS症状スコアの合計）の平均値のベースラインからの変化量
- ・ 52週時におけるSNOT-22総スコアのベースラインからの変化量
- ・ 52週時の直前4週間における嗅覚消失に関するVAS症状スコアの平均値のベースラインからの変化量
- ・ 52週時までの鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に対する初回の鼻手術または全身性ステロイド薬投与までの時間

安全性評価項目

- ・ 副作用

薬物動態評価項目

- ・ 血漿中メボリズマブ濃度および母集団薬物動態(PK)パラメータ

注)鼻茸スコア(0～8点)、鼻閉のVAS症状スコア(0～10点)、全般的なVAS症状スコア(0～10点)、複合VASスコア(0～10点)、嗅覚消失に関するVAS症状スコア(0～10点)：スコアが高くなるほど疾患の重症度が高い
 LMK CTスコア(0～24点)：スコアが高くなるほどCT画像で評価する副鼻腔の混濁度が高い
 SNOT-22総スコア(0～110点)：スコアが高くなるほどQOL(生活の質)が低い
 これらのスコアは、いずれもスコアの減少が改善を意味する。

解析計画：有効性解析の主要解析対象集団はModified ITT集団とした。なお、Modified ITT集団を対象とした解析は、承認申請時の照会事項への回答として当局に提出し評価されたデータである。第1種の過誤を制御するため、評価項目の階層を事前に規定し、Gatekeeping法による閉検定手順を適用して、多重性を調整した。有意水準両側5%で統計学的解析を行った。鼻手術を受けた患者には手術日以降に可能な限り最悪なスコアで補完した。

有効性の統計学的仮説検定の階層構造

▼ヌーカラ100mg群とプラセボ群の比較

主要評価項目(co-primary endpoint)

・52週時における内視鏡検査による鼻茸スコア(中央判定による評価)の合計のベースラインからの変化量
 [検証的解析項目]

・52週時の直前4週間における鼻閉のVAS症状スコアの平均値のベースラインからの変化量
 [検証的解析項目]

副次評価項目

①52週時の直前4週間における全般的なVAS症状スコアの平均値のベースラインからの変化量

②52週時におけるLMK CTスコアのベースラインからの変化量

③52週時の直前4週間における複合VASスコア^{a)}の平均値のベースラインからの変化量

④52週時におけるSNOT-22総スコアのベースラインからの変化量

⑤52週時の直前4週間における嗅覚消失に関するVAS症状スコアの平均値のベースラインからの変化量

⑥52週時までの鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に対する初回の鼻手術または全身性ステロイド薬投与までの時間

a)鼻閉、鼻汁、痰および嗅覚消失のVAS症状スコアの合計

事前に定義された階層における副次評価項目①の統計学的有意差検定は、co-primary endpointで共に統計学的有意性が達成された場合に実施した。副次評価項目②～⑥についても同様に、統計学的有意性は階層内の前の評価項目での統計学的有意性が達成された場合に実施した。

〈主要評価項目(co-primary endpoint)の解析〉

Co-primary endpointの主要な治療効果(estimand)の要約指標は、ヌーカラ100mg群およびプラセボ群のスコアの平均値の群間差とした。

各co-primary endpointの解析は、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、標準的治療としての鼻腔内ステロイド薬使用、国および時点を共変量とし、ベースライン値と時点および投与群と時点の交互作用を考慮した反復測定混合モデル(MMRM)を用いて実施した。

〈副次評価項目の解析〉

副次評価項目はco-primary endpointと同様の方法を用いて解析した。ただし、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に対する初回の鼻手術または全身性ステロイド薬投与までの時間については、要約指標はハザード比とし、投与群、ベースラインの血中好酸球数の対数値、過去の手術回数(0、1、2、3回以上；順序尺度)、標準的治療としての鼻腔内ステロイド薬使用、および国を共変量としたCox比例ハザードモデルにより解析した。事象が発生した患者の割合の推移についてKaplan-Meier推定値のグラフを投与群ごとに作成した。鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に対する鼻手術または全身性ステロイド薬投与を受ける前に患者が治験参加を中止した場合、中止時に打ち切りとした。

なお、主な有効性評価項目について、鼻腔内ステロイド薬／吸入ステロイド薬経鼻呼出療法(INCS等)併用の有無別にサブグループ解析を行うことを事前に規定していた。

試験概要

■ 海外第Ⅲ相試験 205687試験(SYNAPSE試験)

鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者対象試験(海外データ)(検証試験)

[ヌーカラ(鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎)承認時評価資料: 205687試験]

[Han JK et al: Lancet Respir Med 2021; 9(10):1141-1153]

利益相反: 著者にグラクソ・スミスクライン(株)の社員6名が含まれた。また、本試験に関わる費用はグラクソ・スミスクライン(株)が負担した。

目的: 主要目的: 標準的治療併用下で、ヌーカラ100mg皮下投与の有効性をプラセボと比較して評価し、優越性を検証する。

副次目的: ・ヌーカラ100mg皮下投与の実際の鼻手術に対する影響をプラセボと比較して評価する。

・ヌーカラ100mg皮下投与の有効性をプラセボと比較してさらに評価する。

・ヌーカラ100mg皮下投与の生活の質に対する影響をプラセボと比較して評価する。

対象: 18歳以上の再発性で両側性の鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者407例

〈選択基準〉

- ・過去10年間に1回以上の鼻茸手術歴を有する
- ・標準的治療^{*1}を受けているにもかかわらず鼻茸が再発し、鼻茸手術を必要とする
- ・スクリーニング前の期間に鼻腔内ステロイド薬投与を8週間以上受けている
- ・以下のうち2つ以上の異なる症状が12週間以上持続していることと定義される慢性副鼻腔炎の症状を有する
 - 鼻詰まり／鼻閉塞／鼻閉、または
 - 鼻汁(前／後鼻漏)
- おおよび以下のうち少なくとも1つ:
 - 鼻汁(前／後鼻漏) ▪ 顔面痛／顔面圧迫感 ▪ 嗅覚の減弱または消失
- ・スクリーニング時に以下に定義される重症の鼻茸症状を有する
 - 鼻閉の視覚アナログ尺度(VAS)症状スコア>5(最高スコア10)
 - 全般的なVAS症状スコア>7(最高スコア10)
 - 両側の内視鏡検査による鼻茸スコア ≥ 5 (最高スコア8)、かつ各鼻腔のスコア ≥ 2

〈主な除外基準〉

- ・嚢胞性線維症、EGPA、ヤング症候群、カルタゲナー症候群、線毛機能不全症候群、後鼻孔鼻茸、鼻中隔彎曲による片側鼻腔閉塞または薬物性鼻炎を有する患者
- ・スクリーニング前2週間以内に急性副鼻腔炎または上気道感染に罹患した患者
- ・スクリーニング前4週間以内に入院を必要とする気管支喘息の増悪を認めた患者
- ・スクリーニング前6ヵ月以内に鼻腔内または副鼻腔の手術(ポリープ切除、バルーン拡張、鼻ステント挿入等)を受けた患者
- ・鼻茸の手術が禁忌の患者
- ・喫煙者または過去6ヵ月以内に喫煙をした患者

4. 効能又は効果(抜粋)

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)}

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(抜粋)

〈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(抜粋)

100mgペン、100mgシリンジ

〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

通常、成人にはメボリスマブ(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。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

〈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、漫然と投与を続けられないよう注意すること。

方 法：多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験。

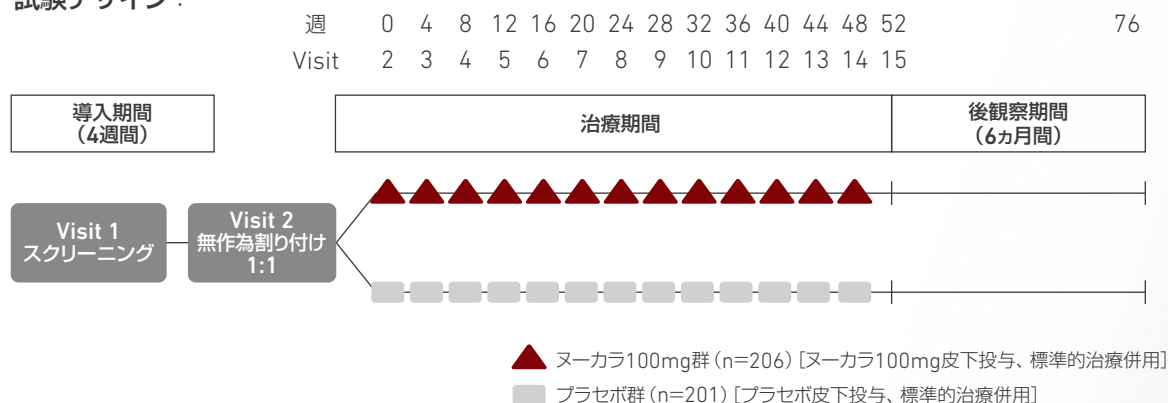
ヌーカラ100mg群またはプラセボ群(各群標準的治療*1併用)に無作為に割り付け、それぞれ投与開始(0週)から4週間ごとに計13回(0～48週)皮下投与した。52週時の来院後に6ヵ月間の後観察期間に移行した。

※1 鼻腔内ステロイド薬のモメタゾンフランカルボン酸エステル(MF)鼻腔スプレーの連日投与、および必要に応じて実施する生理食塩水による鼻腔内洗浄、高用量経口ステロイド薬および/または抗生物質の適宜短期投与。

MF鼻腔スプレーは、可能な場合、各国の添付文書または各国の標準的治療に従って最大処方用量を使用した(最大処方用量未満の場合は最大処方用量に増量した)。最大用量は各鼻腔で1日2回2噴霧(50 μ g/噴霧)であり、これは1日の総用量400 μ gと同量である*2。この用量に不耐容な場合は、低用量の200 μ g[各鼻腔で1日1回2噴霧(50 μ g/噴霧)]を使用可能とした。

※2 本邦においてモメタゾンフランカルボン酸エステル鼻腔スプレーは鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に対して未承認です。

試験デザイン：



評価項目：有効性評価項目

〈主要評価項目(co-primary endpoint)〉

- ・52週時における内視鏡検査による鼻茸スコア(中央判定による評価)の合計のベースラインからの変化量[検証的解析項目]
- ・52週時の直前4週間における鼻閉のVAS症状スコアの平均値のベースラインからの変化量[検証的解析項目]

〈副次評価項目〉

- ・52週時までの初回の鼻手術までの時間
- ・52週時の直前4週間における全般的なVAS症状スコアの平均値のベースラインからの変化量
- ・52週時における副鼻腔評価テスト-22 質問票(Sino-Nasal Outcome Test: SNOT-22)総スコアのベースラインからの変化量
- ・52週時までに鼻茸に対して全身性ステロイド薬を必要とする患者の割合
- ・52週時の直前4週間における複合VASスコア(鼻閉、鼻汁、痰および嗅覚消失のVAS症状スコアの合計)の平均値のベースラインからの変化量
- ・52週時の直前4週間における嗅覚消失に関するVAS症状スコアの平均値のベースラインからの変化量

安全性評価項目

- ・副作用

薬力学評価項目

- ・血中好酸球数の推移

注) 鼻茸スコア(0～8点)、鼻閉のVAS症状スコア(0～10点)、全般的なVAS症状スコア(0～10点)、複合VASスコア(0～10点)、嗅覚消失に関するVAS症状スコア(0～10点)：スコアが高くなるほど疾患の重症度が高い
SNOT-22総スコア(0～110点)：スコアが高くなるほどQOL(生活の質)が低い
これらのスコアは、いずれもスコアの減少が改善を意味する。

試験概要

解析計画：試験薬が1回以上投与された患者で構成される集団(ITT集団)を、すべての有効性解析の主要解析対象集団とした。有効性解析について、推定する主な治療効果(estimand)は、ヌーカラ100mg皮下投与とプラセボの比較とした。
第1種の過誤を制御するため、評価項目の階層を事前に規定し、閉検定手順で多重性を調整した。有意水準両側5%で統計学的解析を行った。
鼻手術を受けた患者には手術日以降に可能な限り最悪のスコアで補完した。

有効性の統計学的仮説検定の階層構造

▼ヌーカラ100mg群とプラセボ群の比較

主要評価項目(co-primary endpoint)

・52週時における内視鏡検査による鼻茸スコア(中央判定による評価)の合計のベースラインからの変化量
[検証的解析項目]

・52週時の直前4週間における鼻閉のVAS症状スコアの平均値のベースラインからの変化量
[検証的解析項目]

副次評価項目

①52週時までの初回の鼻手術までの時間

②52週時の直前4週間における全般的なVAS症状スコアの平均値のベースラインからの変化量

③52週時におけるSNOT-22総スコアのベースラインからの変化量

④52週時までに鼻茸に対して全身性ステロイド薬を必要とする患者の割合

⑤52週時の直前4週間における複合VASスコア^{a)}の平均値のベースラインからの変化量

⑥52週時の直前4週間における嗅覚消失に関するVAS症状スコアの平均値のベースラインからの変化量

a) 鼻閉、鼻汁、痰および嗅覚消失のVAS症状スコアの合計

事前に定義された階層における副次評価項目①の統計学的有意差検定は、co-primary endpointで共に統計学的有意性が達成された場合に実施した。副次評価項目②～⑥についても同様に、統計学的有意性は階層内の前の評価項目での統計学的有意性が達成された場合に実施した。

〈主要評価項目(co-primary endpoint)の解析〉

Co-primary endpointにおける中間事象は、手術／副鼻腔形成術および投与中止とした。手術／副鼻腔形成術の中間事象については、評価項目の定義に当該事象の発現を組み入れた複合ストラテジーを用いた。投与中止の中間事象については治療方針ストラテジーを用い、投与中止にかかわらず52週時に報告された内視鏡検査による鼻茸スコアの合計のすべてのデータ(または鼻閉のVAS症状スコアについては52週時の直前4週間のデータ)を解析に含めた。

各co-primary endpointでの投与群を比較するためのp値は、ノンパラメトリックWilcoxon順位和検定に基づき算出した。投与群、地理的地域、ベースラインスコア並びにベースラインの血中好酸球数の対数値を共変量としたブートストラップ法を用いた分位点回帰によりベースラインからの変化量の中央値の差を95%信頼区間とともに推定した。

〈副次評価項目の解析〉

- ・ 初回の鼻手術までの時間：治療効果の要約指標は、プラセボ群に対するヌーカラ 100mg群のハザード比とした。投与群、地理的地域、ベースラインの内視鏡検査による鼻茸スコアの合計（中央判定による評価）、ベースラインの鼻閉のVAS症状スコア、ベースラインの血中好酸球数の対数値、過去の手術回数（1、2、3回以上；順序尺度）を共変量としたCox比例ハザードモデルにより解析した。患者が52週時より前かつ鼻手術を受ける前に治験参加を中止した場合、中止時に打ち切りとした。
- ・ VAS症状スコア〔全般的なVAS症状スコア、複合VASスコア（鼻閉、鼻汁、痰および嗅覚消失のVAS症状スコアの合計）、および嗅覚消失に関するVAS症状スコア〕の平均値のベースラインからの変化量：co-primary endpointである鼻閉のVAS症状スコアの平均値のベースラインからの変化量と同様の方法で解析した。
- ・ SNOT-22総スコアのベースラインからの変化量：投与群を比較するためのp値は、ノンパラメトリックWilcoxon順位和検定に基づき算出した。投与群、地理的地域、ベースラインスコア並びにベースラインの血中好酸球数の対数値を共変量としたブートストラップ法を用いた分位点回帰によりベースラインからの変化量の中央値の差を95%信頼区間とともに推定した。
- ・ 鼻茸に対して全身性ステロイド薬の投与を必要とする患者の割合：投与群、地理的地域、過去12ヵ月間の鼻茸の経口ステロイド療法の回数（0、1、2回以上；順序尺度）、ベースラインの内視鏡検査による鼻茸スコアの合計（中央判定による評価）、ベースラインの鼻閉のVAS症状スコアおよびベースラインの血中好酸球数の対数値を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いて解析した。

ヌーカラ皮下注100mgペンの使い方

本剤を適正にご使用いただくために、以下に記載された事項をお守りください。

- 重症喘息※および鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎⁺の患者に対しては1本、EGPA[#]患者に対しては3本を投与します。
- 気管支喘息では、成人および12歳以上の小児が投与対象です。
- 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎では、成人が投与対象です。
- 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)では、成人が投与対象です。

【ヌーカラ皮下注100mgペン】



【保存に関する注意】

- お薬の入ったペンは箱のまま必ず冷蔵庫で保存してください(冷凍しないでください)。
- 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日以内に使用してください。
- 直射日光の当たる場所や高温多湿の場所に置かないでください。

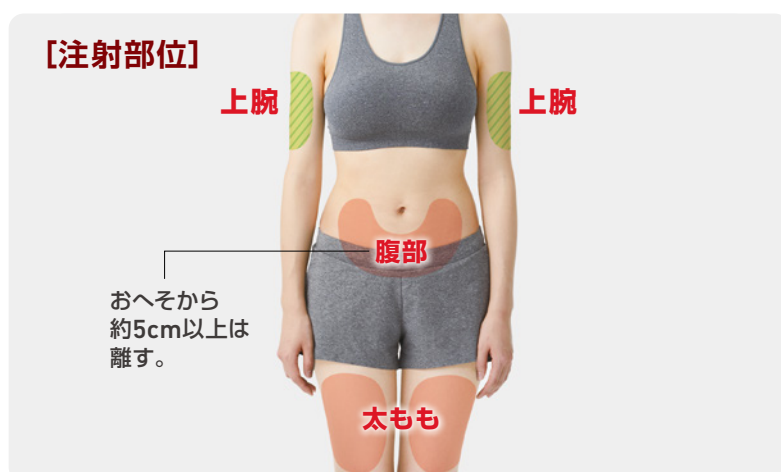
【取扱いに関する注意】

- ヌーカラ皮下注100mgペンを振らないでください。
- 硬い場所に落とした場合は使用しないでください。



ヌーカラ皮下注100mgペンの注射部位

- 注射する部位は「腹部」、「太もも」または「上腕」^{注)}です。



注) 介助者など患者さん以外の人が注射する場合は、上腕に注射することもできます。

〈医療従事者および介助者による投与〉

1 ヌーカラ皮下注100mgペンを室温に戻します。

- ヌーカラ皮下注100mgペンを冷蔵庫から取り出して、箱から出し室温に置いて**30分以上**待ちます。
- 箱から開封後、**8時間以内に投与しなかった場合は使用しないでください。**
- 使用期限を過ぎている場合は、使用しないでください。



※ ヌーカラ皮下注100mgペンの針キャップは注射の直前まではずさないでください。

2 薬液を確認します。

- 未使用の製品であることを確認します（薬液確認窓から薬液が見えず、確認窓が黄色に変わったものは一度使用した製品です）。
- **薬液に濁りや粒子がみられる場合は、使用しないでください**（薬液は無色～微黄色または微褐色の澄明な液体です。いくつか気泡が入っているのは正常です）。



3 注射部位を選び、アルコール綿で拭いて消毒します。

- 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）に対し、3本注射する場合は、他の注射部位と5cm以上離してください。
- 同じ箇所を繰り返し注射しないでください。
- 皮膚が赤い、傷がある、硬くなっている部位には、注射しないでください。



4. 効能又は効果(抜粋)

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)

(注)最適使用推進ガイドライン対象

4 透明な針キャップをはずします。

- 針キャップをはずしたあとは、速やかに使用してください。
- 針キャップをはずしたあとは、**再度キャップをしないでください。**
(針刺し事故のほか、針曲がりや針折れにつながるおそれがあります。)
- **黄色い安全カバーを指で押さないでください。**



5 注射を始めます。

- ① 薬液確認窓が見えるようにペン本体を持ちます。注射部位に対して直角になるよう黄色い安全カバーを軽くあてます。
- 注射部位に直角になるように押しあててください。皮下脂肪が少ない(やせた)方など、患者の体格に応じて皮膚を軽くつまんで押しあてることもできます。
つまむ際はつまんだ指に針が刺さらないようご注意ください。
- ② 注射部位にペン本体の黄色い安全カバーが見えなくなるまで深く押しあてます。
- 薬液の注入が終わるまでペン本体を押しあてたまま、注射部位から絶対に離さないでください。



6 注入を開始します (約15秒)。

- 「カチッ」と音がすると、薬液の注入が始まり、薬液確認窓の中を黄色の確認バーが動き始めます。
薬液の注入が完了するまでに約15秒かかります。



7 注入を終了します。

- 薬液の注入が終了すると、2回目の「カチッ」という音がします。確認窓が黄色に変わることによって、注入終了を確認できます。



8 5秒間待ってから注射を終えます。

- 薬液の注入終了後、5秒間待ってから、ペン本体を注射部位から離します。



9 注射部位を軽くおさえます。

- 注射部位をアルコール綿で軽くおさえます。
- アルコール綿をはずして、注射部位から血が出ていないことを確認して、注射は終了です。
- 腫れることがありますので、注射部位をもまないでください。



〈自己投与〉

1 ヌーカラ皮下注100mgペンを室温に戻します。

- ヌーカラ皮下注100mgペンを冷蔵庫から取り出して、箱から出し室温に置いて**30分以上**待ちます。
- 箱から開封後、**8時間以内に注射しなかった場合は使用しないでください。**
- 使用期限を過ぎている場合は、使用しないでください。



※ ヌーカラ皮下注100mgペンの針キャップは注射の直前まではずさないでください。

2 薬液を確認します。

- 未使用の製品であることを確認します(薬液確認窓から薬液が見えず、確認窓が黄色に変わったものは一度使用した製品です)。
- **薬液に濁りや粒子がみられる場合は、使用しないでください**(薬液は無色～微黄色または微褐色の澄明な液体です。いくつか気泡が入っているのは正常です)。



3 注射部位を選び、アルコール綿で拭いて消毒します。

- 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)に対し、3本注射する場合は、他の注射部位と5cm以上離してください。
- 同じ箇所に繰り返し注射しないでください。
- 皮膚が赤い、傷がある、硬くなっている部位には、注射しないでください。



4 透明な針キャップをはずします。

- 針キャップをはずしたあとは、速やかに使用してください。
- 針キャップをはずしたあとは、**再度キャップをしないでください。**(針刺し事故のほか、針曲がりや針折れにつながるおそれがあります。)
- **黄色い安全カバーを指で押さないでください。**

針キャップをまっすぐに引き抜いてはずします。



5 注射を始めます。

- ① 薬液確認窓が見えるようにペン本体を持ちます。注射部位に対して直角になるよう黄色い安全カバーを軽くあてます。
- 皮下脂肪が少ない(やせた)方など、体格に応じて皮膚を軽くつまんで押し当てることもできます。つまむ際はつまんだ指に針が刺さらないようご注意ください。
- ② 注射部位にペン本体の黄色い安全カバーが見えなくなるまで深く押しあてます。
- 薬液の注入が終わるまでペン本体を押しあてたまま、注射部位から絶対に離さないでください。



6 注入を開始します (約15秒)。

- 「カチッ」と音がすると、薬液の注入が始まり、薬液確認窓の中を黄色の確認バーが動き始めます。薬液の注入が完了するまでに約15秒かかります。



7 注入を終了します。

- 薬液の注入が終了すると、2回目の「カチッ」という音がします。確認窓が黄色に変わることによって、注入終了を確認できます。



8 5秒間待ってから注射を終えます。

- 薬液の注入終了後、5秒間待ってから、ペン本体を注射部位から離します。つまんでいた皮膚を放します。



9 注射部位を軽くおさえます。

- 注射部位をアルコール綿で軽くおさえます。
- アルコール綿をはずして、注射部位から血が出ていないことを確認して、注射は終了です。
- 腫れることがありますので、注射部位をもまないでください。

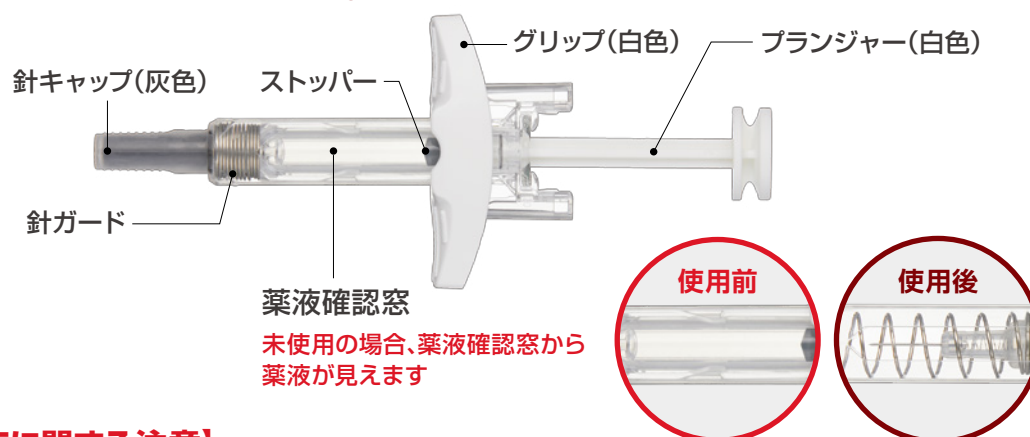


ヌーカラ皮下注100mgシリンジの使い方

本剤を適正にご使用いただくために、以下に記載された事項をお守りください。

- 重症喘息※および鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎⁺の患者に対しては1本、EGPA[#]患者に対しては3本を投与します。
- 気管支喘息では、成人および12歳以上の小児が投与対象です。
- 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎では、成人が投与対象です。
- 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)では、成人が投与対象です。

【ヌーカラ皮下注100mgシリンジ】



【保存に関する注意】

- お薬の入ったシリンジは箱のまま必ず冷蔵庫で保存してください(冷凍しないでください)。
- 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日以内に使用してください。
- 直射日光の当たる場所や高温多湿の場所に置かないでください。

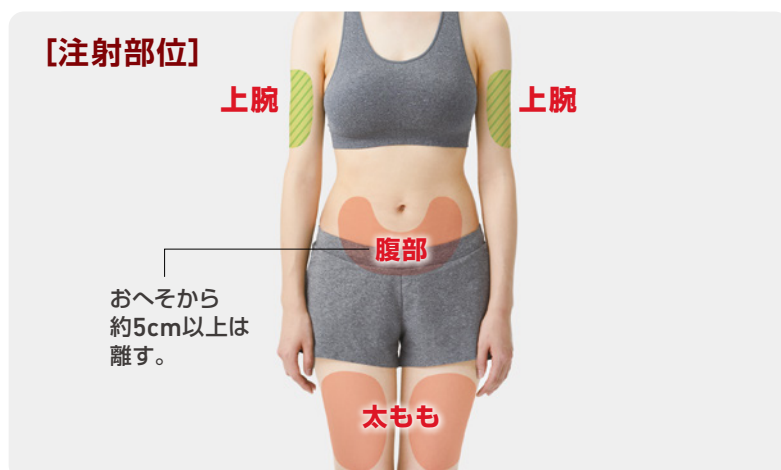
【取扱いに関する注意】

- ヌーカラ皮下注100mgシリンジを振らないでください。
- 硬い場所に落とした場合は使用しないでください。



ヌーカラ皮下注100mgシリンジの注射部位

- 注射する部位は「腹部」、「太もも」または「上腕」^{注)}です。

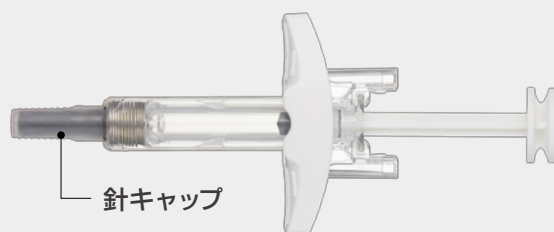


注) 介助者など患者さん以外の人
が注射する場合は、上腕に
注射することもできます。

〈医療従事者および介助者による投与〉

1 ヌーカラ皮下注100mgシリンジを室温に戻します。

- ヌーカラ皮下注100mgシリンジを冷蔵庫から取り出して、箱から出し室温に置いて**30分以上**待ちます。
- 箱から開封後、**8時間以内に投与しなかった場合は使用しないでください。**
- 使用期限を過ぎている場合は、使用しないでください。



※ ヌーカラ皮下注100mgシリンジの針キャップは注射の直前まではずさないでください。

2 薬液を確認します。

- 未使用の製品であることを確認します。
- **薬液に濁りや粒子がみられる場合は、使用しないでください**(薬液は無色～微黄色または微褐色の澄明な液体です。いくつか気泡が入っているのは正常です)。



3 注射部位を選び、アルコール綿で拭いて消毒します。

- 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)に対し、3本注射する場合は、他の注射部位と5cm以上離してください。
- 同じ箇所を繰り返し注射しないでください。
- 皮膚が赤い、傷がある、硬くなっている部位には、注射しないでください。



4. 効能又は効果(抜粋)

100mgベン、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)

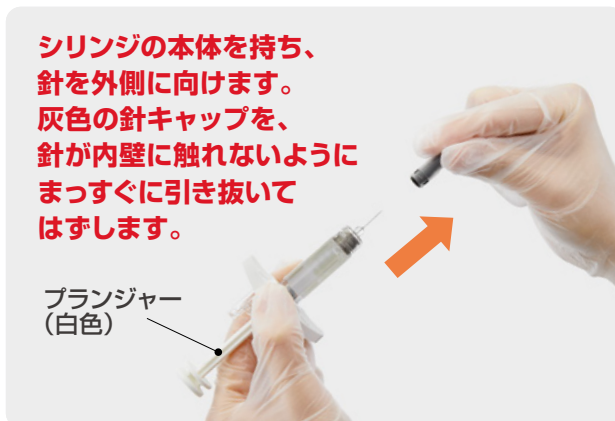
既存治療で効果不十分な好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

† 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)

注) 最適使用推進ガイドライン対象

4 灰色の針キャップをはずします。

- 針キャップをはずしたあとは、速やかに使用してください。
- 針キャップをはずしたあとは、**再度キャップをしないでください。**
(針刺し事故のほか、針曲がりや針折れにつながるおそれがあります。)
- 針が物に触れないよう注意してください。
- この段階では白いプランジャーに触れないでください。



5 注射を始めます。

- 片手でシリンジを持ち、もう一方の手で注射部位周辺の皮膚を優しくつまみます。つまんだ皮膚に、斜め45度に針を刺します。
つまむ際はつまんだ指に針が刺さらないようご注意ください。



6 薬液を注入します。

- 人差し指と中指でグリップを握り、親指でゆっくりとプランジャーを押し下げて、薬液がすべて注入されるまで、プランジャーを押し切ります。



7 注射を終えます。

- シリンジを持ったまま、親指をゆっくり上げると、プランジャーが上がり、**針が自動的に引き上げられて、針ガードの中に隠れます**。注射が完了したら、つまんでいた皮膚を放します。

使用後は、針が針ガードに隠れます。
※再度キャップはしないでください。



8 注射部位を軽くおさえます。

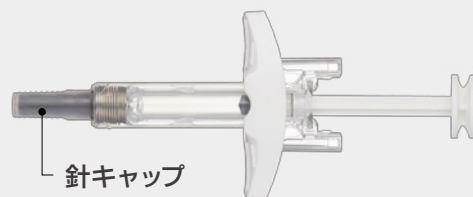
- 注射部位をアルコール綿で軽くおさえます。
- アルコール綿をはずして、注射部位から血が出ていないことを確認して、注射は終了です。
- **腫れることがありますので、注射部位をもまないでください。**



〈自己投与〉

1 ヌーカラ皮下注100mg シリンジを室温に戻します。

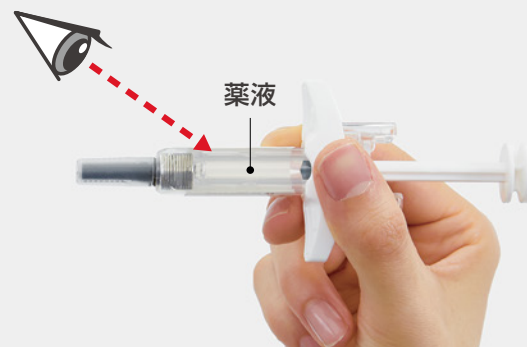
- ヌーカラ皮下注100mgシリンジを冷蔵庫から取り出して、箱から出し室温に置いて**30分以上**待ちます。
- 箱から開封後、**8時間以内に注射しなかった場合は使用しないでください。**
- 使用期限を過ぎている場合は、使用しないでください。



※ ヌーカラ皮下注100mgシリンジの針キャップは注射の直前まではずさないでください。

2 薬液を確認します。

- 未使用の製品であることを確認します。
- **薬液に濁りや粒子がみられる場合は、使用しないでください**(薬液は無色～微黄色または微褐色の澄明な液体です。いくつか気泡が入っているのは正常です)。



3 注射部位を選び、アルコール綿で拭いて消毒します。

- 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)に対し、3本注射する場合は、他の注射部位と5cm以上離してください。
- 同じ箇所に繰り返し注射しないでください。
- 皮膚が赤い、傷がある、硬くなっている部位には、注射しないでください。



4 灰色の針キャップをはずします。

- 針キャップをはずしたあとは、速やかに使用してください。
- 針キャップをはずしたあとは、**再度キャップをしないでください。**(針刺し事故のほか、針曲がりや針折れにつながるおそれがあります。)
- 針が物に触れないよう注意してください。
- この段階では**白いプランジャーに触れないでください。**

シリンジの本体を持ち、針を外側に向けます。灰色の針キャップを、針が内壁に触れないようにまっすぐに引き抜いてはずします。

プランジャー(白色)



5 注射を始めます。

- 片手でシリンジを持ち、もう一方の手で注射部位周辺の皮膚を優しくつまみます。つまんだ皮膚に、斜め45度に針を刺します。
つまむ際はつまんだ指に針が刺さらないようにご注意ください。



6 薬液を注入します。

- 人差し指と中指でグリップを握り、親指でゆっくりとプランジャーを押し下げて、薬液がすべて注入されるまで、プランジャーを押し切ります。



7 注射を終えます。

- シリンジを持ったまま、親指をゆっくり上げると、プランジャーが上がり、**針が自動的に引き上げられて、針ガードの中に隠れます。**注射が完了したら、つまんでいた皮膚を放します。

**使用後は、針が針ガードに隠れます。
※再度キャップはしないでください。**



8 注射部位を軽くおさえます。

- 注射部位をアルコール綿で軽くおさえます。
- アルコール綿をはずして、注射部位から血が出ていないことを確認して、注射は終了です。
- **腫れることがありますので、注射部位をもまないでください。**





製造販売元

グラクソ・スミスクライン 株式会社

〒107-0052 東京都港区赤坂1-8-1

文献請求先及び問い合わせ先

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>

NP-JP-MPL-BROC-240008-D2510N
改訂年月2025年10月