

ファセンラ皮下注 30mg シリンジ
ファセンラ皮下注 10mg シリンジ
に係る
医薬品リスク管理計画書

アストラゼネカ株式会社

ファセンラ皮下注 30mg シリンジ、ファセンラ皮下注 10mg シリンジに係る 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	ファセンラ皮下注 30mg シリンジ ファセンラ皮下注 10mg シリンジ	有効成分	ベンラリズマブ(遺伝子組換え)
製造販売業者	アストラゼネカ株式会社	薬効分類	87229
提出年月日		令和 6 年 3 月 26 日	

1.1. 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】
重篤な過敏症	重篤な感染症	該当なし
	寄生虫感染症	
	悪性腫瘍	
	免疫原性	

1.2. 有効性に関する検討事項
該当なし

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
市販直後調査(小児気管支喘息)
特定使用成績調査(長期)
特定使用成績調査(小児気管支喘息)

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
市販直後調査による情報提供(小児気管支喘息)
医療関係者向け資材(投与対象患者の適正な選択)作成と提供

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

会社名：アストラゼネカ株式会社

品目の概要			
承認年月日	2018年1月19日	薬効分類	87229
再審査期間	気管支喘息（成人）： 8年 気管支喘息（6歳以上の小児）：4年	承認番号	①23000AMX00016000 ②30600AMX00129000
国際誕生日	2017年11月14日		
販売名	① ファセンラ皮下注 30mg シリンジ ② <u>ファセンラ皮下注 10mg シリンジ</u>		
有効成分	ベンラリズマブ（遺伝子組換え）		
含量及び剤形	① 1シリンジ 1mL 中にベンラリズマブ（遺伝子組換え）30mg を含有する注射剤 ② <u>1シリンジ 0.5mL 中にベンラリズマブ（遺伝子組換え）10mg を含有する注射剤</u>		
用法及び用量	① 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。 ② <u>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。</u>		
効能又は効果	①②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）		
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。		
備考	<u>気管支喘息に対する小児の用法・用量に係る承認事項一部変更承認取得：2024年3月26日</u>		

変更の履歴

前回提出日

平成31年1月24日

変更内容の概要：

1. 品目の概要：「再審査期間」、「承認番号」、「販売名」、「含量及び剤形」、「用法及び用量」及び「備考」欄に小児の用法・用量に係る承認事項一部変更承認に関する記載を追記
2. 「1. 医薬品リスク管理計画の概要」：1.1 安全性検討事項の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクとした理由に、TATE 試験の有害事象の発現状況を追記
3. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」、「4. リスク最小化計画の概要」及び「5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧」：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に「市販直後調査（小児気管支喘息）」を追加
4. 「1. 医薬品リスク管理計画の概要」、「2. 医薬品安全性監視計画の概要」及び「5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧」：追加の医薬品安全性監視活動に「特定使用成績調査（小児気管支喘息）」を追加
5. 「添付文書」を「電子化された添付文書」又は「電子添文」に変更
6. 新様式への変更

変更理由：

- 1.～4. 小児の用法・用量に係る承認事項一部変更承認のため
5. 記載整備のため
6. 通知に基づく様式変更のため

1 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
重篤な過敏症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>成人又は小児（12歳以上、海外のみ）喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験である D3250C00017 試験（SIROCCO 試験：日本人被験者を含まない）及び D3250C00018 試験（CALIMA 試験：日本人被験者を含む）において、過敏症関連有害事象を発現した被験者の割合は 1.3%（32/2510 例）であり、投与群ごとの発現割合は、本剤 30 mg Q8W（最初の 3 回は 4 週に 1 回、以降 8 週に 1 回）投与群 1.1%（9/822 例）、プラセボ群 1.5%（13/847 例）であった。重篤な有害事象の発現割合は、本剤 30 mg Q8W 投与群 0.2%（2/822 例）、プラセボ群 0.2%（2/847 例）であった。なお、本剤の臨床試験では過敏症による死亡例は発現していない。</p> <p>CALIMA 試験の日本人被験者における過敏症関連有害事象の発現割合は、本剤 30 mg Q8W 投与群 13.3%（4/30 例）、プラセボ群 12.0%（3/25 例）であり、いずれも治験担当医師により本剤との関連性は否定された。</p> <p><u>小児（6～11 歳、日本のみ 6～14 歳）喘息患者を対象とした薬物動態、薬力学及び長期安全性を評価する非盲検国際共同第Ⅲ相臨床試験である D3250C00025 試験（TATE 試験）において、過敏症関連有害事象の発現割合は 20.0%（6/30 例）であり、4 例が日本人患者であった。いずれも非重篤であり、治験担当医師により本剤との関連性は否定された。</u></p> <p>臨床試験において過敏症等の発現が認められ、重篤な事象も発現していること、また重篤な過敏症は発現した場合に致死的な転帰を辿る可能性があることから、本剤における重要な特定されたリスクに設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 通常の医薬品安全性監視活動・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。<ul style="list-style-type: none">- 特定使用成績調査（長期）- <u>特定使用成績調査（小児気管支喘息）</u> <p>【選択理由】</p> <p>特定使用成績調査において、製造販売後の使用実態下における当該副作用の発現状況の把握、症例情報の収集及び評価を行うため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 通常のリスク最小化活動として、<u>電子化された添付文書（以下、「電子添文」）の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に過敏症に関する情報を記載し、注意喚起する。</u> <p>【選択理由】</p> <p><u>電子添文</u>の記載内容について確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>

重要な潜在的リスク

重篤な感染症

重要な潜在的リスクとした理由：

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験において、重篤な感染症を発現した被験者の割合は、本剤 30 mg Q8W 投与群 2.2% (18/822 例)、プラセボ群 2.2% (19/847 例) であった。

CALIMA 試験の日本人被験者における重篤な感染症の発現割合は、本剤 30 mg Q8W 投与群 3.3% (1/30 例)、プラセボ群 4.0% (1/25 例) であり、いずれも治験担当医師により本剤との関連性は否定された。

TATE 試験においては、重篤な感染症の発現は認められなかった。

本剤の臨床試験から、本剤投与と重篤な感染症の発現率の上昇との明確な関連は示唆されていないものの、臨床試験では本剤投与群において重篤な感染症の発現も認められていること、長期的に IL-5 シグナル伝達及び血中好酸球数を抑制することによる免疫系への影響は明確ではないことから、本剤における重要な潜在的リスクに設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - 特定使用成績調査（長期）（重点調査項目として設定）
 - 特定使用成績調査（小児気管支喘息）

【選択理由】

特定使用成績調査において、製造販売後の使用実態下における当該副作用の発現状況の把握、症例情報の収集及び評価を行うため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「その他の副作用」の項に記載し、注意喚起する。

【選択理由】

電子添文の記載内容について確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。

寄生虫感染症

重要な潜在的リスクとした理由：

本剤の抗体依存性細胞傷害活性は好酸球の除去を引き起こす。SIROCCO 試験、CALIMA 試験及び TATE 試験において寄生虫感染症の発現は認められていないが、寄生虫感染症は好酸球の顕著な増加を伴うため、本剤の抗体依存性細胞傷害活性によって寄生虫感染時の好酸球増加が阻害されると、寄生虫に対する免疫力が低下する可能性があることから、本剤における重要な潜在的リスクに設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - 特定使用成績調査（長期）
 - 特定使用成績調査（小児気管支喘息）

【選択理由】

特定使用成績調査において、製造販売後の使用実態下における当該副作用の発現状況の把握、症例情報の収集及び評価を行うため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」の項に記載し、注意喚起する。

【選択理由】

電子添文の記載内容について確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。

悪性腫瘍

重要な潜在的リスクとした理由：

固形癌、特に上皮由来の腫瘍に好酸球浸潤が認められること（Samoszuk et al, 1996）及びある種の固形腫瘍では好酸球数増多が予後良好の因子とされている（Nielsen et al, 1999; Taghizadeh et al, 2011）ことから、腫瘍の増殖に好酸球が関与している可能性がある。

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験において、悪性腫瘍*を発現した被験者の割合は 0.2%（6/2510 例）であり、投与群ごとの発現割合は、本剤 30 mg Q8W 投与群 0.2%（2/822 例）、プラセボ群 0.1%（1/847 例）であった。いずれの事象も、治験担当医師により本剤との関連性は否定された。CALIMA 試験の日本人被験者において、「胆嚢癌」が本剤 30 mg Q4W**投与群の 3.6%（1/28 例）に発現したが、治験担当医師により本剤との関連性は否定された。

TATE 試験において、悪性腫瘍*の発現は認められなかった。

本剤の臨床試験成績から、本剤による悪性腫瘍の発現率の上昇リスクを示すエビデンスは明確には得られていないが、本剤が免疫調整作用を有することから、本剤における重要な潜在的リスクに設定した。

*：MedDRA 標準検索式（SMQ）の悪性腫瘍を用いた。

**：本剤承認用法・用量外。

【参考文献】

- ・ Samoszuk M, Lin F, Rim P, Strathearn G. New marker for blood vessels in human ovarian and endometrial cancers. Clin Cancer Res. 1996; 2:1867-71.
- ・ Nielsen HJ, Hansen U, Christensen IJ, Reimert CM, Brunner N, Moesgaard F. Independent prognostic value of eosinophil and mast cell infiltration in colorectal cancer tissue. J Pathol. 1999; 189(4): 487-95.
- ・ Taghizadeh N, Vonk JM, Boezen HM. Peripheral blood eosinophil counts and risk of colorectal cancer mortality in a large general population-based cohort study. ASCO Annual Meeting Proceedings. 2011; 29(15): 1583.

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - 特定使用成績調査（長期）
 - 特定使用成績調査（小児気管支喘息）

【選択理由】

特定使用成績調査において、製造販売後の使用実態下における当該副作用の発現状況の把握、症例情報の収集及び評価を行うため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動：なし

【選択理由】

現状、特記すべき注意喚起内容はなく、新たな情報が得られた場合に電子添文等での注意喚起について検討する。

免疫原性

重要な潜在的リスクとした理由：

本剤はヒト IL-5R α に対するヒト IgG1 モノクローナル抗体であることから、抗ベンラリズマブ抗体が産生され、本剤の効果に影響を及ぼす可能性、あるいはアナフィラキシー反応等の副作用が発現する可能性がある。

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験において本剤 30 mg Q8W 投与群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。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。

TATE 試験において、6～11 歳の患者の 14.3% (4/28 例、10mg/体重 35kg 未満群 3 例、30mg/体重 35kg 以上群 1 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。12～14 歳の日本人患者 2 例では抗ベンラリズマブ抗体は認められなかった。抗ベンラリズマブ抗体陽性となった患者では、陽性時点における血清中ベンラリズマブ濃度の低下、陽性時点又はその付近での血中好酸球数の増加が認められた。

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が、抗体産生が認められたことから、本剤における重要な潜在的リスクに設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - 特定使用成績調査（長期）

【選択理由】

特定使用成績調査において、製造販売後の使用実態下における関連副作用の発現状況の把握、症例情報の収集及び評価を行うため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「その他の注意」の項に記載し、注意喚起する。

【選択理由】

電子添文の記載内容について確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。

重要な不足情報

該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

2 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）	
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査（小児気管支喘息）	
	実施期間：小児に対する用法・用量の承認取得から 6 ヶ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内
特定使用成績調査（長期）	
	<p>【安全性検討事項】 重篤な過敏症、重篤な感染症、寄生虫感染症、悪性腫瘍、免疫原性</p> <p>【目的】 使用実態下での（1）未知の副作用の検出（2）副作用発生状況の把握（3）安全性及び有効性に影響を及ぼすと考えられる要因の把握（4）重点調査項目（重篤な感染症）の発現状況等を検討し、長期使用における安全性及び有効性について確認する。</p> <p>【実施計画案】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 実施期間：2018 年 5 月～2025 年 4 月（7 年） ・ 目標症例数：600 例（安全性解析対象症例） ・ 実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は 1 年間。なお、悪性腫瘍の発現について検討するため、観察期間終了（本剤投与を中止した場合は中止時）から 2 年後に追跡調査を実施する。 ・ 重点調査項目：重篤な感染症 <p>【実施計画の根拠】 SIROCCO 試験及び CALIMA 試験において、重点調査項目とした感染症に関する重篤な有害事象が発現した被験者の割合は、本剤 30 mg Q4W 投与群 1.4%（12/841 例）、本剤 30 mg Q8W 投与群 2.2%（18/822 例）であった。安全性解析対象例数が 600 例の場合、真の重篤な感染症の発現率が 4.4%（臨床試験における発現率 2.2%の 2 倍）であったとすると、臨床試験で観察された重篤な感染症の発現率 2.2%を両側有意水準 5%、検出力 80%以上で棄却できる推定精度がある。このことから、安全性解析対象例数が 600 例の製造販売後調査において検討が可能であると考えられる。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告時、最終報告書作成時。安全性情報について包括的な検討を行うため。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 全症例がデータ固定された後に最終報告書を作成し、医療機関に情報提供する。節目となる時期に、以下の内容を含めた「医薬品リスク管理計画書」の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 重点調査項目について好発時期やリスク要因が明確になった場合や、その他の副作用の発現割合やリスク要因が明確になった場合、電子添文の改訂要否及び新たな資料の作成要否を検討する。

- ・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否及びリスク最小化計画の策定要否について検討を行う。

特定使用成績調査（小児気管支喘息）

【安全性検討事項】

重篤な過敏症、重篤な感染症、寄生虫感染症、悪性腫瘍

【目的】

本剤の使用実態下における 6 歳以上 15 歳未満の小児の気管支喘息の安全性及び有効性について確認する。

【実施計画案】

- ・ 実施期間：2024 年 4 月～再審査期間終了又は予定症例数に達するまで
- ・ 目標症例数：40 例（安全性解析対象症例）
- ・ 実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は 1 年間。

【実施計画の根拠】

TATE 試験に組み入れられた小児患者数（30 例）以上の症例情報を収集することを目標とし、実現可能性、TATE 試験における副作用発現頻度及び成人に対する特定使用成績調査における副作用発現頻度を考慮し、真の副作用発現率が 12.0%以上として、85%以上の確率で 3 例検出することが可能な例数（40 例）を目標登録症例数として設定した。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・ 安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行う。
- ・ 最終報告書作成時：調査終了後、回収されたすべての調査票のデータ固定が終わった段階で最終報告書を作成、提出する。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

- ・ 新たな安全性検討事項の有無の検討
- ・ 新たな安全性検討事項に対する、安全性監視活動及びリスク最小化活動の要否
- ・ 現状の安全性検討事項に対する、安全性監視活動及びリスク最小化活動の内容変更要否

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4 リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文による情報提供	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供（小児気管支喘息）	
	実施期間：小児に対する用法・用量の承認取得から6ヵ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内
医療関係者向け資材（投与対象患者の適正な選択）の作成と提供	
	<p>【目的】 本剤の作用機序及び臨床試験データを提供することにより医療関係者が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、本剤の投与対象患者を選択できるようにするため。</p> <p>【具体的な方法】 納入時にMRが提供、説明し、資材の活用を依頼する。</p> <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告の報告時に資材の改訂要否について検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告時。</p>

5 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査（成人気管支喘息）	該当せず	販売開始から6ヵ月後	終了	作成済 （2018年12月提出）
市販直後調査（小児気管支喘息）	該当せず	小児に対する用法・用量の承認取得から6ヵ月後	計画中	調査終了から2ヵ月以内
特定使用成績調査（長期）	600例/600例	・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時	実施中	最終報告書作成時（再審査申請時を予定）
特定使用成績調査（小児気管支喘息）	40例/40例	・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時	計画中	最終報告書作成時（再審査申請時を予定）

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
該当なし				

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
<u>電子添文による情報提供</u>		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動 の名称	節目となる 予定の時期	実施状況
<u>市販直後調査による情報提供 (成人気管支喘息)</u>	販売開始から6ヵ月後	終了
<u>市販直後調査による情報提供 (小児気管支喘息)</u>	<u>小児に対する用法・用量の承認 取得から6ヵ月後</u>	計画中
医療関係者向け資材（投与対象 患者の適正な選択）の作成と提 供	安全性定期報告時	実施中