

審議結果報告書

令和 6 年 2 月 29 日
医薬局医薬品審査管理課

〔販 売 名〕 ファセンラ皮下注30mgシリンジ、同皮下注10mgシリンジ
〔一 般 名〕 ベンラリズマブ（遺伝子組換え）
〔申 請 者 名〕 アストラゼネカ株式会社
〔申請年月日〕 令和 5 年 4 月 26 日

〔審 議 結 果〕

令和 6 年 2 月 22 日に開催された医薬品第二部会において、ファセンラ皮下注 30mg シリンジの一部変更承認申請及びファセンラ皮下注 10mg シリンジの承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

ファセンラ皮下注 10mg シリンジは生物由来製品に該当し、製剤は劇薬に該当するとされ、ファセンラ皮下注 30mg シリンジ及び同皮下注 10mg シリンジの再審査期間は 4 年とされた。

〔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。

審査報告書

令和 6 年 2 月 6 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] ①ファセンラ皮下注 30 mg シリンジ、②同皮下注 10 mg シリンジ
[一 般 名] ベンラリズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 4 月 26 日
[剤形・含量] ①1 シリンジ（1 mL）中にベンラリズマブ（遺伝子組換え）30 mg を含有する注射剤
②1 シリンジ（0.5 mL）中にベンラリズマブ（遺伝子組換え）10 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分] ①医療用医薬品（6）新用量医薬品
②医療用医薬品（6）新用量医薬品、（8）剤形追加に係る医薬品（再審査期間中のもの）
[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第四部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の 6 歳以上の小児における気管支喘息（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）に対する有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、使用実態下における本剤の安全性等について、製造販売後の調査等においてさらに検討が必要と考える。

[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難治の患者に限る）

（変更なし）

[用法及び用量]

① 通常、成人、12 歳以上の小児及び体重 35 kg 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 30 mg 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 通常、体重 35 kg 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 10 mg 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。

（下線部追加）

[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。

審査報告 (1)

令和 6 年 1 月 11 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] ①ファセンラ皮下注 30 mg シリンジ、②同皮下注 10 mg シリンジ
[一 般 名] ベンラリズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 4 月 26 日
[剤形・含量] ①1 シリンジ（1 mL）中にベンラリズマブ（遺伝子組換え）30 mg を含有する注射剤
②1 シリンジ（0.5 mL）中にベンラリズマブ（遺伝子組換え）10 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・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）

（変更なし）

[申請時の用法・用量]

- ① 通常、成人、12 歳以上の小児及び体重 35 kg 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 30 mg 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 通常、体重 35 kg 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 10 mg 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。

（下線部追加）

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	6
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	15
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	16
10. その他	16

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

ファセンラ皮下注 30 mg シリンジ及び同皮下注 10 mg シリンジ（本剤）の有効成分であるベンラリズマブ（遺伝子組換え）（本薬）は、協和発酵キリン社（現協和キリン社）により創製され、協和発酵キリン社、米国 BioWa 社、米国 MedImmune 社及び申請者（アストラゼネカ社）により開発された、ヒト IL-5 受容体 α サブユニットに対するヒト化 IgG1 モノクローナル抗体である。本邦において、本剤は 2018 年 1 月に成人に対し、「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）」を効能・効果として承認されている。

気管支喘息は、気道の慢性炎症を本態とし、変動性を持った気道狭窄による喘鳴、呼吸困難、胸苦しさ、咳等の臨床症状で特徴付けられる疾患である（JGL2021、JPGL2023）。

小児気管支喘息患者における薬物治療は、成人及び青少年期の気管支喘息に対する治療と同様に、ICS による治療が基本とされ、重症度に応じて LABA、LTRA、テオフィリン等を併用することが推奨されており、これらの治療を行ってもコントロールできない場合には、抗 IgE 抗体、抗 IL-5 抗体等の生物製剤又は全身性ステロイド薬の使用を考慮することとされている（JPGL2023）。しかしながら、ICS 及びその他の長期管理薬による併用治療を施行しても喘息増悪をきたす、小児の重症喘息に対する治療選択肢は限られている。

本邦において、本剤の小児重症喘息に対する臨床開発は 2019 年 11 月より開始され、今般、日本を含む国際共同試験成績に基づき、30 mg シリンジ製剤について小児重症喘息に対する用法・用量を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請並びに 10 mg シリンジ製剤の剤形を追加する製造販売承認申請が行われた。

海外において、30 mg シリンジ製剤は、2023 年 12 月現在、欧米を含む 80 を超える国又は地域で成人の重症喘息に対して承認され、そのうち米国を含む 3 の国又は地域では成人及び 12 歳以上の小児重症喘息に対する治療薬として承認されている。2023 年 12 月現在、6 歳以上 12 歳未満の小児重症喘息に対する用法・用量が承認された国又は地域はない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、体重 35 kg 未満の 6 歳以上 12 歳未満の小児患者に使用されるファセンラ皮下注 10 mg シリンジについては、剤形追加に係る医薬品としても申請されており、品質に係る資料が提出されている。本報告書では新用量に係る事項のみを記載するが、機構において剤形追加に係る医薬品として審査を行った結果、大きな問題は認められなかった。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

申請者は、成人重症喘息に係る初回承認申請時に提出した以下に示す毒性試験成績から、本剤を 6 歳

以上の小児重症喘息患者に投与したときの安全性は担保可能と考える旨を説明している。

- カニクイザルに本薬を最長 9 カ月間、皮下又は静脈内投与した反復投与毒性試験において認められた本薬投与に関連した異常所見である好酸球の減少は、薬理作用に関連した変化であることから毒性とは判断されておらず（平成 29 年 11 月 25 日付け審査報告書「ファセンラ皮下注 30 mg シリンジ」参照）、小児へ本剤を投与した臨床試験においても同様の変動が認められたが、寄生虫感染症等の好酸球減少に関連する有害事象は認められていない（7.R.3 項参照）
- 妊娠カニクイザルを用いた拡充型出生前及び出生後の発生に関する生殖発生毒性試験において、ヒト 6 歳以上の発達が含まれる出生児の生後 6.5 カ月までの発育が評価され、毒性所見は認められていない（平成 29 年 11 月 25 日付け審査報告書「ファセンラ皮下注 30 mg シリンジ」参照）。

機構は、申請者の説明を了承した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血清中本薬濃度は電気化学発光法（定量下限：3.86 ng/mL）により、血清中 ADA は電気化学発光法（検出下限：12.5～50 ng/mL）により、血清中中和抗体はリガンド結合中和抗体アッセイ法（検出下限：22.5～37.5 ng/mL）により測定された。

なお、10 mg シリンジ製剤について、既承認の 30 mg シリンジ製剤との生物学的同等性評価は実施されていない。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として 6 歳以上 15 歳未満の小児重症喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（D3250C00025〔TATE〕試験）の成績等が提出された。なお、特に記載のない限り、本剤の用量は本薬としての用量を記載する。

6.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.3.5.1、5.3.4.2.1：D3250C00025〔TATE〕試験〔2019 年 11 月～2022 年 9 月〕）

6 歳以上 15 歳未満の小児重症喘息患者を対象とした D3250C00025（TATE）試験（7.1 項参照）において、年齢及び体重に応じて本剤 10 mg 又は 30 mg を Q8W（初回投与 4 週後に追加投与を実施）で皮下投与したときの血清中本薬濃度のデータ（30 例、257 測定点）を用いて母集団薬物動態解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM version 7.5.0）。小児重症喘息患者における本薬の薬物動態は、事前情報として用いられた成人及び 12 歳以上の小児重症喘息患者のデータから構築された既存の母集団薬物動態モデル¹⁾と同様のモデルにより記述され、新たな共変量は特定されなかった。6 歳以上 15 歳未満の小児重症喘息患者に本剤 10 mg 又は 30 mg を Q8W（初回投与 4 週後に追加投与を実施）で皮下投与したときの D3250C00025（TATE）試験のデータを用いて更新した最終モデルにより推定された定常状態における本薬の薬物動態パラメータは表 1 のとおりであった。なお、成人及び 12 歳以上の小児重症喘息患者に本剤 30 mg を Q8W（初回投与 4 週後に追加投与を実施）で皮下投与したときの定常状態における本薬の

¹⁾ 共変量として CL に対して体重及び ADA、V2 及び V3 に対して体重をそれぞれ組み込んだ、1 次吸収及び消失過程を有する 2-コンパートメントモデル（平成 29 年 11 月 15 日付け審査報告書「ファセンラ皮下注 30 mg シリンジ」参照）。なお、当該モデル構築時に年齢及び年齢グループ（成人／青少年）の影響が検討され、いずれも共変量として選択されていない。

薬物動態パラメータは表 1 のとおりであった。

また、6 歳以上 15 歳未満の小児重症喘息患者を対象とした D3250C00025 (TATE) 試験、並びに成人及び 12 歳以上の小児重症喘息患者を対象とした臨床試験における血中好酸球数のベースラインからの変化率の推移は表 2 のとおりであり、6 歳以上 15 歳未満の小児重症喘息患者においても成人及び 12 歳以上の小児重症喘息患者と同様に、投与 4 週時までにベースラインと比較して血中好酸球数の減少が認められ、投与期間を通じて維持された。

治験薬が投与された患者のうち 13.3% (4/30 例) で ADA の発現が認められ、いずれの患者においても中和抗体陽性であった。

表 1 母集団薬物動態モデルを用いて推定した定常状態における本薬の薬物動態パラメータ^{a)}

集団	用法・用量 (mg Q8W)	例数	AUC _{τ,ss} (μg・day/mL)	C _{max,ss} (μg/mL)	t _{1/2} (day)
6 歳以上 15 歳未満の小児 ^{b),c)}	10	15	49.2±17.6	2.12±0.51	12.1±4.8
		日本人 (8 例)	47.7±16.8	2.10±0.46	11.4±4.6
		外国人 (7 例)	51.0±19.6	2.14±0.60	12.9±5.3
	30	15	107±55	4.30±1.9	15.5±4.4
		日本人 (3 例)	117±21	4.45±0.90	17.9±0.2
		外国人 (12 例)	105±61	4.26±2.13	14.9±4.7
成人及び 12 歳以上の小児 ^{d)}	30	1,773	56.0±20.5	2.02±0.48	14.6±14.9

平均値±標準偏差

a) 成人及び 12 歳以上の小児の薬物動態パラメータは、成人及び 12 歳以上の小児重症喘息患者のデータを用いて構築された既存の母集団薬物動態モデル (平成 29 年 11 月 15 日付け審査報告書「ファセンラ皮下注 30 mg シリンジ」参照) から、D3250C00025 (TATE) 試験の 6 歳以上 15 歳未満の小児における薬物動態パラメータは、既存のモデルを D3250C00025 (TATE) 試験のデータを用いて更新した母集団薬物動態モデルから、それぞれ推定された。

b) 6 歳以上 12 歳未満の小児 (体重 35 kg 未満) には 1 回量として本剤 10 mg を、6 歳以上 12 歳未満の小児 (体重 35 kg 以上) 及び 12 歳以上 15 歳未満の小児には 1 回量として本剤 30 mg を投与することとされた。

c) D3250C00025 (TATE) 試験

d) D3250C00018 (CALIMA) 試験、D3250C00017 (SIROCCO) 試験及び D3250C00020 (ZONDA) 試験

表 2 本剤反復皮下投与時の血中好酸球数のベースラインからの変化率 (%) の推移

ベースライン 血中好酸球数	集団	試験	用法・用量 (mg Q8W)	4 週時	16 週時	24 週時	48 週時
300 /μL 以上	6 歳以上 15 歳未満 の小児 ^{a)}	D3250C00025 (TATE) 試験	10	-96.7±2.93 (10)	-96.7±2.85 (10)	-68.7±52.6 (8)	-92.9±11.1 (10)
			30	-93.2±8.02 (9)	-92.6±10.5 (7)	-94.6±5.54 (9)	-95.0±3.98 (9)
	成人及び 12 歳以上 の小児	D3250C00017 (SIROCCO) 試験	30	-90.6±38.0 (247)	—	-90.8±47.8 (234)	-92.2±32.0 (208)
		D3250C00018 (CALIMA) 試験	30	-96.4±16.3 (280)	—	-90.7±32.6 (259)	—
300 /μL 未満	6 歳以上 15 歳未満 の小児 ^{a)}	D3250C00025 (TATE) 試験	10	-91.0±8.84 (5)	-92.3±7.90 (5)	-90.2±3.26 (4)	-89.5±7.12 (5)
			30	-71.9±40.0 (4)	-88.1±9.87 (4)	-69.6±24.7 (4)	-90.4±6.98 (4)
	成人及び 12 歳以上 の小児	D3250C00017 (SIROCCO) 試験	30	-89.9±26.4 (114)	—	-79.2±55.4 (114)	-87.1±30.5 (96)
		D3250C00018 (CALIMA) 試験	30	-90.5±63.5 (142)	—	-87.6±45.0 (129)	—

平均値±標準偏差 (例数)、—: 評価されていない

a) 6 歳以上 12 歳未満の小児 (体重 35 kg 未満) には 1 回量として本剤 10 mg を、6 歳以上 12 歳未満の小児 (体重 35 kg 以上) 及び 12 歳以上 15 歳未満の小児には 1 回量として本剤 30 mg を投与することとされた。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 臨床薬理学的観点に基づく 6 歳以上の日本人小児重症喘息患者に対する本剤用法・用量について
申請者は、以下のように説明している。

国際共同第Ⅲ相試験である D3250C00025 (TATE) 試験の用法・用量は、6 歳以上 15 歳未満の小児重

症喘息患者での定常状態における曝露量が、成人患者に対して承認用法・用量（30 mg Q8W〔初回投与 4 週後に追加投与を実施〕）で本剤を投与した際の曝露量と同程度となるように、年齢及び体重に応じて設定された（7.R.1 項参照）。当該試験で測定された血清中本薬濃度から予測される 6 歳以上 15 歳未満の小児重症喘息患者での曝露量は、成人及び 12 歳以上の小児重症喘息患者とは異なる傾向が認められたものの、本薬の薬理作用である血中好酸球数の低下傾向は、6 歳以上 15 歳未満の小児重症喘息患者と成人及び 12 歳以上の小児重症喘息患者で概ね同様であった（6.2.1 項参照）。また、D3250C00025（TATE）試験における小児重症喘息患者の薬物動態について、明らかな民族差は認められておらず（表 1 参照）、血中好酸球数のベースラインからの変化率についても、投与 4 週以降、ほぼ完全な血中好酸球の除去が認められた（表 2）。

以上の結果は、6 歳以上 15 歳未満の日本人小児重症喘息患者に対しても、年齢及び体重に応じた申請用法・用量を設定することを支持するものと考えている。

機構は、以下のように考える。

薬物動態及び薬力学の観点から、6 歳以上 15 歳未満の日本人小児重症喘息患者に対する用法・用量は、年齢及び体重に応じて本剤 10 又は 30 mg を Q8W（初回投与 4 週後に追加投与を実施）で皮下投与すると設定するとの申請者の説明は概ね理解できる。しかしながら、6 歳以上 12 歳未満かつ体重 35 kg 以上及び 12 歳以上 15 歳未満の小児重症喘息患者に本剤 30 mg を Q8W（初回投与 4 週後に追加投与を実施）で投与した際の曝露量は、成人患者に対して承認用法・用量で本剤を投与した際の曝露量を上回る傾向が認められており、申請用法・用量の適切性は D3250C00025（TATE）試験における有効性及び安全性の成績も踏まえて判断したいと考える（7.R.5 項参照）。

6.R.2 ADA について

申請者は、6 歳以上 15 歳未満の小児重症喘息患者における ADA の発現状況、並びに ADA が本剤の薬物動態、有効性及び安全性に及ぼす影響について、以下のように説明している。

D3250C00025（TATE）試験で ADA 及び中和抗体陽性であった 4 例について、成人及び 12 歳以上の小児重症喘息患者と同様に、ADA 陰性例と比較して血清中本薬濃度の低下傾向及び血中好酸球数の増加傾向が認められた²⁾。限られた ADA 陽性例からの評価に限界はあるものの、ADA 陽性例において有効性及び安全性への明らかな影響は認められておらず³⁾、ADA 発現の有無により本剤の有効性及び安全性に臨床的に意義のある違いは認められなかった。

機構は、申請者の説明を了承した。

7. 臨床的有效性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 3 に示す試験成績が提出された。

²⁾ ADA 陽性 4 例中 3 例では、一過性又は持続的に ADA 発現が認められたとき、血清中本薬濃度は定量下限未満までの低下及び血中好酸球数はほぼベースライン値までの増加が認められた。一過性の ADA 発現が認められた 2 例では、ADA が陰性となった以降は血清中本薬濃度の上昇及び血中好酸球数の低下が認められた。

³⁾ 有効性について、ADA 及び中和抗体陽性であった 4 例全例において、ベースライン前 12 カ月以内と比較して本剤投与後に喘息増悪回数の減少が認められ、3 例では本剤投与後に喘息増悪が認められなかった。安全性について、これら 4 例全例で重篤な有害事象は認められず、1 例では治験薬との因果関係が否定できない注射部位反応が認められたものの、事象は軽度で回復し、本剤投与は継続された。

表 3 有効性及び安全性に関する評価資料

相	試験名	実施地域	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
Ⅲ	D3250C00025 (TATE)	国際共同	6 歳以上 15 歳未満の好酸球性気道炎症を伴う重症喘息患者	30 例	年齢及び体重に応じて本剤 10 又は 30 mg を Q8W（初回投与 4 週後に追加投与を実施）で皮下投与	薬物動態／薬力学 有効性 安全性

7.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.4.2.1 : D3250C00025 [TATE] 試験〔2019 年 11 月～2022 年 9 月〕）

スクリーニング時の血中好酸球数が 150 / μ L 以上、かつ高用量 ICS（日本では中用量又は高用量 ICS）と LABA 等の長期管理薬による治療下でも増悪をきたす小児重症喘息患者（表 4、米国：6 歳以上 12 歳未満、日本：6 歳以上 15 歳未満）を対象に、本剤の薬物動態／薬力学、有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験（目標例数 30 例）が日本及び米国で実施された。

表 4 主な選択・除外基準

<主な選択基準> 1. 体重 15 kg 以上 2. スクリーニングの 12 カ月以上前に各国の喘息ガイドラインの定義に従い重症喘息と診断されている 3. スクリーニング前の 12 カ月以内に、ICS を使用しても、全身性ステロイド薬の投与又は入院を必要とする喘息増悪が 2 回以上認められるか、スクリーニング前の 12 カ月以内に 3 カ月以上、喘息コントロールのため継続的な OCS 維持投与を必要とした 4. スクリーニング時に血中好酸球数が 150 /μL 以上 5. スクリーニング前 12 カ月以内に高用量 ICS（フルチカゾンプロピオン酸エステル 250 μg/日以上相当）による定期的な治療がある（国内ガイドラインに基づき、日本では中用量又は高用量 ICS による定期的な治療がある） 6. スクリーニング前に 3 カ月以上にわたり、ICS 以外の長期管理薬（LABA、LTRA、長時間作用性抗コリン薬、テオフィリン等）を 1 種類以上使用している 7. スクリーニング時又は本剤投与開始時に、気管支拡張薬投与前の FEV₁ が正常予測値の 110%以下又は FEV₁/FVC が 0.8 以下 <主な除外基準> 1. 気管支喘息以外の臨床的に重要な肺疾患を合併している 2. 過去に気管支喘息以外の血中好酸球数増加に関連する肺又は全身性の疾患と診断された 3. 生物製剤に対するアナフィラキシーの既往を有する 4. スクリーニング前の 3 カ月以内に免疫抑制剤を使用した 5. スクリーニング前の 4 カ月以内又は半減期の 5 倍以内の期間のうち、いずれか長い方の期間内に、他の生物製剤（オマリズマブ、メボリズマブ等）を使用した		
---	--	--

用法・用量は、表 5 のとおり、年齢及び体重に応じて本剤 10 又は 30 mg を Q8W（初回投与 4 週後に追加投与を実施）で皮下投与することとされた。

表 5 本剤の年齢及び体重別の投与量

年齢	体重	1 回投与量
6 歳以上 12 歳未満	体重 35 kg 未満	10 mg
6 歳以上 12 歳未満	体重 35 kg 以上	30 mg
12 歳以上 15 歳未満	—	30 mg

本剤が 1 回以上投与された 30 例（10 mg 投与例及び 30 mg 投与例各 15 例）全例が薬物動態、薬力学、有効性及び安全性の解析対象集団とされた。

試験中止例は、3.3%（1/30 例：30 mg 投与例 1 例）に認められ、中止理由は同意撤回であった。

日本人部分集団は 11 例（10 mg 投与例 8 例、30 mg 投与例 3 例）であり、試験中止例（中止理由）は 30 mg 投与例 1 例（同意撤回）であった。

有効性の評価項目として、喘息増悪、ACQ-IA スコア（定義は 10 項参照）等が設定された。

喘息増悪は、53.3%（16/30 例〔47 件〕：10 mg 投与例 7/15 例〔28 件〕、30 mg 投与例 9/15 例〔19 件〕）に認められた。また、ACQ-IA スコアが投与 48 週後にベースラインから 0.5 以上減少した患者の割合は、

59.3%（16/27 例：10 mg 投与例 42.9%〔6/14 例〕、30 mg 投与例 76.9%〔10/13 例〕）であった。

日本人部分集団における喘息増悪は、54.5%（6/11 例〔30 件〕：10 mg 投与例 4/8 例〔25 件〕、30 mg 投与例 2/3 例〔5 件〕）に認められた。また、ACQ-IA スコアが投与 48 週後にベースラインから 0.5 以上減少した患者の割合は、60.0%（6/10 例：10 mg 投与例 50.0%〔4/8 例〕、30 mg 投与例 100.0%〔2/2 例〕）であった。

有害事象は、80.0%（24/30 例：10 mg 投与例 86.7%〔13/15 例〕、30 mg 投与例 73.3%〔11/15 例〕）に認められ、主な有害事象は表 6 のとおりであった。

死亡及び投与中止に至った有害事象は、認められなかった。

重篤な有害事象は、16.7%（5/30 例：10 mg 投与例 6.7%〔1/15 例〔喘息〕〕、30 mg 投与例 26.7%〔4/15 例〔喘息 3 例、喘息／身体症状症 1 例〕〕）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

副作用は、13.3%（4/30 例：10 mg 投与例 20.0%〔3/15 例〕、30 mg 投与例 6.7%〔1/15 例〕）に認められた。

表 6 2 例以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	本剤投与例（30 例）	10 mg 投与例（15 例）	30 mg 投与例（15 例）
上咽頭炎	6 (20.0)	4 (26.7)	2 (13.3)
喘息	5 (16.7)	1 (6.7)	4 (26.7)
発熱	4 (13.3)	3 (20.0)	1 (6.7)
ウイルス性上気道感染	4 (13.3)	2 (13.3)	2 (13.3)
便秘	3 (10.0)	2 (13.3)	1 (6.7)
頭痛	3 (10.0)	2 (13.3)	1 (6.7)
COVID-19	3 (10.0)	1 (6.7)	2 (13.3)
蕁麻疹	3 (10.0)	1 (6.7)	2 (13.3)
咳嗽	3 (10.0)	0	3 (20.0)
副鼻腔炎	2 (6.7)	2 (13.3)	0
嘔吐	2 (6.7)	2 (13.3)	0
四肢痛	2 (6.7)	2 (13.3)	0
湿疹	2 (6.7)	1 (6.7)	1 (6.7)
動物アレルギー	2 (6.7)	1 (6.7)	1 (6.7)
咽頭炎	2 (6.7)	1 (6.7)	1 (6.7)
肺炎	2 (6.7)	0	2 (13.3)
下痢	2 (6.7)	0	2 (13.3)

例数 (%)

日本人部分集団における有害事象は、100%（11/11 例）に認められ、主な有害事象は表 7 のとおりであった。

死亡及び中止に至った有害事象は、認められなかった。

重篤な有害事象は、18.2%（2/11 例：30 mg 投与例 2 例〔喘息／身体症状症、喘息各 1 例〕）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

副作用は、18.2%（2/11 例：10 mg 投与例 2 例）に認められた。

表7 2例以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団、日本人部分集団）

事象名	本剤投与例（11例）	10 mg 投与例（8例）	30 mg 投与例（3例）
上咽頭炎	6 (54.5)	4 (50.0)	2 (66.7)
発熱	3 (27.3)	3 (37.5)	0
便秘	3 (27.3)	2 (25.0)	1 (33.3)
蕁麻疹	3 (27.3)	1 (12.5)	2 (66.7)
咽頭炎	2 (18.2)	1 (12.5)	1 (33.3)
喘息	2 (18.2)	0	2 (66.7)

例数 (%)

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 開発計画について

申請者は、6歳以上の小児重症喘息患者に対する本剤の開発計画について、以下のように説明している。

気管支喘息は、気道の慢性炎症を本態とし、変動性を持った気道狭窄による喘鳴、呼吸困難、胸苦しさ、咳等の臨床症状があるという臨床的・病理生理学的特徴は、6歳以上の小児と成人で大きな違いはない（GINA2018、JGL2018、JPGL2017）。成人喘息と同様、小児の重症喘息の表現型は不均一であるが、好酸球性気道炎症は成人及び小児のいずれの患者層にも認められ、小児でも好酸球性気道炎症が喘息の重症度に関連し、また重度の治療抵抗性喘息の特徴であることが示されている（Pediatr Allergy Immunol Pulmonol 2018; 31: 44-55）。また、成人喘息患者では、好酸球増加が症状の強さ、喘息増悪、肺機能の低下及び死亡と関連することが報告されており（Eur Respir Rev 2013; 22: 251-7、J Asthma Allergy 2016; 9: 1-12等）、小児喘息患者においても気道好酸球の増加は、症状の強さ、重度の治療抵抗性及び気道リモデリングと関連していることが報告されている（J Allergy Clin Immunol 2004; 113: 94-100、J Allergy Clin Immunol 2012; 129: 974-82）。これらの知見を踏まえ、気管支喘息の治療指針は国内外で同様であり、成人と小児でも大きな違いはない（GINA2018、JPGL2017）。

また、本剤は、日本人及び外国人の成人重症喘息患者（12歳以上の外国人小児を含む）を対象としたD3250C00018（CALIMA）試験等において、本剤の有効性、安全性、薬物動態及び血中好酸球数減少作用に明らかな民族差は認められておらず（平成29年11月15日付け審査報告書「ファセンラ皮下注30mgシリンジ」参照）、6歳以上の小児重症喘息患者を対象としたD3250C00025（TATE）試験を国際共同試験として実施することとした。D3250C00025（TATE）試験計画立案に当たり、国内外における6歳以上の好酸球性気道炎症を伴う小児重症喘息患者数は極めて限られており、十分な症例を集積して検証的試験を実施することは困難と考えられたこと等から、非盲検非対照試験として計画された。本剤の小児重症喘息患者に対する有効性及び安全性は、既に成人等の重症喘息患者に対する有効性及び安全性が確認されている臨床試験成績等（平成29年11月15日付け審査報告書「ファセンラ皮下注30mgシリンジ」参照）を参考に評価可能と考えている。

また、申請者は、D3250C00025（TATE）試験における「対象患者」及び「用法・用量」について、以下のように説明している。

● 対象患者について

先に述べた気管支喘息における治療体系（JPGL2017）、並びに成人重症喘息患者（12歳以上の外国人小児を含む）を対象とした国際共同D3250C00018（CALIMA）試験及び海外D3250C00017（SIROCCO）試験の設定を踏まえ、D3250C00025（TATE）試験の対象患者は、表4に示す主な選択基準及び除外基準が設定された。

● 用法・用量について

成人及び 12 歳以上の小児重症喘息患者を対象とした国内外の臨床試験のデータから構築された母集団薬物動態モデル（平成 29 年 11 月 15 日付け審査報告書「ファセンラ皮下注 30 mg シリンジ」参照）を用いて、各体重を境界として本剤 10 又は 30 mg を Q8W で小児喘息患者に投与したときの定常状態における曝露量及び成人との曝露量比は表 8 のとおりと予測された。当該予測結果に加えて、米国における 12 歳以上の小児の大部分は体重が 35 kg 以上であること⁴⁾及び米国における承認用法・用量⁵⁾を考慮し、D3250C00025（TATE）試験の用法・用量は、表 5 に示すとおり、年齢及び体重に応じて本剤 10 又は 30 mg を Q8W（初回投与 4 週後に追加投与を実施）で皮下投与することと設定した。

表 8 各体重を境界として本剤 10 又は 30 mg を Q8W で小児喘息患者に皮下投与したときの定常状態における曝露量

投与量	10 mg			30 mg			30 mg
体重	30 kg 未満	35 kg 未満	40 kg 未満	30 kg 以上	35 kg 以上	40 kg 以上	成人
AUC _{τ,ss} (µg・day/mL) ^{a)}	47.7	45.3	43.3	100.7	92.0	84.2	56.5
成人との比	0.85	0.81	0.77	1.80	1.64	1.50	—

a) 母集団薬物動態モデルによる予測の中央値

機構は、以下のように考える。

D3250C00025（TATE）試験は非盲検非対照試験ではあるものの、6 歳以上の小児重症喘息患者を対象とした検証的試験の実施が困難であったとの申請者の説明は理解可能であり、成人重症喘息患者（12 歳以上の外国人小児を含む）を対象とした国際共同 D3250C00018（CALIMA）試験、海外 D3250C00017（SIROCCO）試験等の成績も参考に、上記のとおり対象患者及び用法・用量が設定された D3250C00025（TATE）試験の成績に基づき、6 歳以上の日本人小児重症喘息患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.2 有効性について

申請者は、6 歳以上の小児重症喘息患者に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

● 喘息増悪発現の抑制効果及び喘息コントロールについて

6 歳以上の小児重症喘息患者を対象とした D3250C00025（TATE）試験における喘息増悪発現率及び喘息増悪回数がベースラインから低下した患者の割合はそれぞれ表 9 及び表 10 のとおりであり、本剤投与により、ベースラインと比較して喘息増悪発現の減少傾向が認められた。また、喘息症状及び喘息コントロールの評価指標である ACQ-IA スコア、CGIC スコア及び PGIC-IA スコアが改善した患者の割合の推移は表 11 のとおりであり、本剤投与によりベースラインと比較して ACQ-IA スコア、CGIC スコア及び PGIC-IA スコアの改善傾向が認められた。

日本人部分集団における各評価項目の結果について、日本人部分集団の検討例数は限られているものの、全体集団と同様に、ベースラインと比較して喘息増悪発現率の低下傾向及び喘息コントロールの改善傾向が認められた。

⁴⁾ https://www.cdc.gov/growthcharts/cdc_charts.htm（最終確認日：2024 年 1 月 11 日）

⁵⁾ 成人及び 12 歳以上の小児に対して米国では以下の用法・用量で承認されている。

Recommended dose is 30 mg every 4 weeks for the first 3 doses, followed by once every 8 weeks thereafter.

表 9 喘息増悪発現率 (D3250C00025 [TATE] 試験)

	全体集団 (30 例)	日本人部分集団 (11 例)
総観察期間 (人・年)	27.2	9.44
すべての喘息増悪		
過去 1 年以内の回数 (ベースライン) ^{a)}	3.4±2.8	4.5±4.2
試験期間中に発現した患者の割合 ^{b)}	53.3 (16/30)	54.5 (6/11)
試験期間中の発現回数 (回/人) ^{a)}	1.6±2.9	2.7±4.5
年間発現率 (回/人・年)	1.73	3.18
入院を要する喘息増悪		
過去 1 年以内の回数 (ベースライン) ^{a)}	0.5±0.8	0.9±0.9
試験期間中に発現した患者の割合 ^{b)}	16.7 (5/30)	18.2 (2/11)
試験期間中の発現回数 (回/人) ^{a)}	0.2±0.4	0.2±0.4
年間発現率 (回/人・年)	0.18	0.21

a) 平均値±標準偏差

b) % (例数)

表 10 喘息増悪回数がベースラインから低下した患者の割合 (D3250C00025 [TATE] 試験)

	全体集団	日本人部分集団
喘息増悪の回数がベースラインから減少した患者の割合	73.3 (22/30)	63.6 (7/11)
喘息増悪の回数がベースラインから 50%以上減少した患者の割合	53.3 (16/30)	54.5 (6/11)

% (例数)

表 11 ACQ-IA スコア、CGIC スコア、PGIC-IA スコアが改善した患者の割合の推移 (D3250C00025 [TATE] 試験)

	投与 16 週時	投与 24 週時	投与 32 週時	投与 40 週時	投与 48 週時
ACQ-IA スコアがベースラインから 0.5 以上減少した患者の割合					
全体集団	53.6 (15/28)	53.8 (14/26)	65.5 (19/29)	60.7 (17/28)	59.3 (16/27)
日本人部分集団	50.0 (5/10)	60.0 (6/10)	50.0 (5/10)	60.0 (6/10)	60.0 (6/10)
CGIC スコアが改善した患者の割合					
全体集団	86.2 (25/29)	88.5 (23/26)	92.9 (26/28)	—	100 (29/29)
日本人部分集団	81.8 (9/11)	80.0 (8/10)	80.0 (8/10)	—	100 (10/10)
PGIC-IA スコアが改善した患者の割合					
全体集団	89.7 (26/29)	84.6 (22/26)	86.2 (25/29)	—	89.7 (26/29)
日本人部分集団	81.8 (9/11)	70.0 (7/10)	80.0 (8/10)	—	80.0 (8/10)

% (例数)

なお、呼吸機能の改善効果について、D3250C00025 (TATE) 試験における気管支拡張薬投与前 FEV₁ のベースラインからの変化量は表 12 のとおりであり、全体集団及び日本人部分集団のいずれにおいても、ベースラインと比較して投与 48 週時にわずかに呼吸機能の改善傾向が認められた。日本人部分集団における改善の程度が全体集団と比較して小さかった点については、日本人検討例数が限られていたことや日本人部分集団では肺機能の改善の余地が小さかった (ベースライン時の%FEV₁: 全体集団 89.6±18.2、日本人部分集団 94.6±10.6) ことが影響した可能性が考えられた。

表 12 気管支拡張薬投与前 FEV₁ (L) のベースラインからの変化量 (D3250C00025 [TATE] 試験)

	全体集団	日本人部分集団
ベースライン	1.668±0.439 (29)	1.784±0.512 (11)
投与 48 週時	1.817±0.540 (29)	1.758±0.568 (10)
ベースラインからの変化量	0.200±0.431 (28)	0.060±0.386 (10)

平均値±標準偏差 (例数)

● 部分集団別の有効性について

D3250C00025 (TATE) 試験における ICS 維持療法の用量別 (中用量又は高用量) 及びベースラインの血中好酸球数別 (150 /μL 以上 300 /μL 未満又は 300 /μL 以上) の喘息増悪の回数がベースラインから減少した患者の割合は表 13 のとおりであった。検討例数が限られることから結果の解釈には注意が必要であるが、ICS 維持療法の用量及びベースラインの血中好酸球数による明らかな違いは認められなかつ

た。

表 13 患者背景別部分集団における喘息増悪の回数がベースラインから減少した患者の割合 (D3250C00025 [TATE] 試験)

全体集団	ICS 維持療法の用量		ベースラインの血中好酸球数	
	中用量	高用量	150 / μ L 以上 300 / μ L 未満	300 / μ L 以上
73.3 (22/30)	71.4 (5/7)	77.3 (17/22)	77.8 (7/9)	71.4 (15/21)

% (例数)

成人重症喘息患者 (12 歳以上の外国人小児を含む) を対象とした国際共同 D3250C00018 (CALIMA) 試験及び海外 D3250C00017 (SIROCCO) 試験において高用量 ICS 及び LABA を使用してもコントロール不良な喘息患者に対して本剤の有効性が検証されていることも踏まえると、6 歳以上の日本人小児重症喘息患者における本剤の有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

6 歳以上の小児重症喘息患者対象の D3250C00025 (TATE) 試験において、本剤投与開始前と比較して、本剤投与により喘息増悪発現の減少傾向及び喘息コントロールに係る各評価指標の改善傾向が認められ、日本人部分集団についても全体集団と同様の傾向が認められている。また、D3250C00025 (TATE) 試験における薬物動態／薬力学の検討から、血中好酸球数の低下傾向に、6 歳以上の小児と成人で大きな違いは認められなかった (6.R.1 項参照)。

成人及び小児で喘息の病態は概ね類似しており、成人重症喘息患者 (12 歳以上の外国人小児を含む) を対象に実施された国際共同 D3250C00018 (CALIMA) 試験及び海外 D3250C00017 (SIROCCO) 試験において、日本人を含む成人重症喘息患者における本剤の有効性は示されていること (平成 29 年 11 月 15 日付け審査報告書「ファセンラ皮下注 30 mg シリンジ」参照) も踏まえると、6 歳以上の日本人小児重症喘息患者における本剤の有効性は期待できると判断する。

なお、本剤の投与対象については、7.R.4 項において議論する。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.3 安全性について

申請者は、6 歳以上の小児重症喘息患者における本剤の安全性について、D3250C00025 (TATE) 試験、及び成人重症喘息患者 (12 歳以上の外国人小児を含む) を対象とした国内外の臨床試験の併合データ (成人の第Ⅲ相試験併合集団) の成績等に基づき、以下のように説明している。

D3250C00025 (TATE) 試験における本剤の安全性は 7.1 項のとおりであり、投与量によらず、特段の安全性上の懸念は認められていない。

D3250C00025 (TATE) 試験及び成人の第Ⅲ相試験併合集団における本剤の安全性の概要及び本剤の薬理作用、疾患特性等を踏まえた注目すべき有害事象の発現状況は表 14 のとおりであった。

試験デザイン (非盲検／盲検) や試験規模が異なることから、結果の解釈には注意が必要ではあるが、6 歳以上の小児重症喘息患者 (全体集団) の本剤投与例における有害事象の発現割合は、成人重症喘息患者 (12 歳以上の外国人小児を含む) の本剤投与群における発現割合と顕著な差は認められなかった。

注目すべき有害事象について、6 歳以上の小児重症喘息患者 (全体集団) における本剤投与例の有害事象の発現割合は、感染症及び過敏症を除き、成人重症喘息患者 (12 歳以上の外国人小児を含む) の本剤投与群と顕著な違いは認められず、6 歳以上の小児重症喘息患者において発現割合が高い傾向が認め

られた感染症及び過敏症については、いずれも非重篤な事象であった。

また、D3250C00025 (TATE) 試験に組み入れられた日本人小児重症喘息患者数は限られているものの、全体集団と日本人部分集団における本剤の安全性プロファイルに明らかな違いは示唆されなかった。

表 14 本剤の安全性の概要 (安全性解析対象集団)

	D3250C00025 (TATE) 試験 (6 歳以上 15 歳未満の重症喘息患者)		第Ⅲ相試験併合集団 ^{a)} (成人重症喘息患者 [12 歳以上の外国人小児を含む])		
	全体集団	日本人集団	30 mg Q8W ^{b)} 群	30 mg Q4W 群	プラセボ群
例数	30	11	822	841	847
総曝露期間 (人・年)	29.4	10.1	799.2	830.2	837.6
有害事象の概略					
全有害事象	24 (80.0) 81.7	11 (100) 108.5	605 (73.6) 75.7	621 (73.8) 74.8	661 (78.0) 78.9
重篤な有害事象	5 (16.7) 17.0	2 (18.2) 19.7	95 (11.6) 11.9	97 (11.5) 11.7	119 (14.0) 14.2
投与中止に至った有害事象	0	0	18 (2.2) 2.3	18 (2.1) 2.2	8 (0.9) 1.0
副作用	4 (13.3) 13.6	2 (18.2) 19.7	118 (14.4) 14.8	106 (12.6) 12.8	78 (9.2) 9.3
死亡	0	0	4 (0.5) 0.5	5 (0.6) 0.6	3 (0.4) 0.4
注目すべき有害事象					
感染症	20 (66.7) 68.1	10 (90.9) 98.7	423 (51.5) 52.9	451 (53.6) 54.3	480 (56.7) 57.3
重篤な感染症	0	0	21 (2.6) 2.6	12 (1.4) 1.5	21 (2.5) 2.5
寄生虫感染症	0	0	0	0	1 (0.1) 0.1
蠕虫感染症	0	0	0	0	0
悪性腫瘍	0	0	1 (0.1) 0.1	3 (0.4) 0.4	1 (0.1) 0.1
過敏症	6 (20.0) 20.4	4 (36.4) 39.5	89 (10.8) 11.1	95 (11.3) 11.4	97 (11.5) 11.6
重篤な過敏症	0	0	4 (0.5) 0.5	4 (0.5) 0.5	3 (0.4) 0.4
注射部位反応	1 (3.3) 3.4	1 (9.1) 9.9	18 (2.2) 2.3	27 (3.2) 3.3	16 (1.9) 1.9

上段：例数 (%)、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数

a) D3250C00018 (CALIMA) 試験及び D3250C00017 (SIROCCO) 試験

b) 初回投与 4 週後に追加投与を実施

また、本剤は、海外では一部の国又は地域において 12 歳以上の小児重症喘息患者も含めて承認を有しており、定期的ベネフィット・リスク評価報告 (2021 年 11 月 14 日～2022 年 11 月 13 日、累積推定曝露：205,204 人・年) 及び国内外で市販後に収集された本剤の安全性データ (20 年 月 日時点) においても、小児重症喘息患者に対する安全性を含め、新たな安全性上の懸念は認められていない。

以上より、6 歳以上の小児重症喘息患者における本剤の安全性について、既承認の成人重症喘息患者における安全性プロファイルと比較して、現時点で明らかな懸念は示唆されていないと考える。

機構は、以下のように考える。

6 歳以上の小児重症喘息患者における本剤の安全性について、現時点では、既承認の成人重症喘息患者における安全性プロファイルと比較して現時点で新たな懸念は示唆されておらず、6 歳以上の小児重症喘息患者における本剤の安全性は許容可能である。したがって、既知の副作用の発現に留意するとともに、適応疾患の治療に精通している医師のもとで使用する等、既承認の成人重症喘息患者における使用時と同様の安全対策を引き続き実施する必要がある。しかしながら、D3250C00025 (TATE) 試験にお

ける日本人小児重症喘息患者の検討例数は非常に限られていることから、製造販売後の調査等において、日本人小児重症喘息患者に対する本剤投与時の安全性情報を引き続き収集し、得られた情報を医療現場に適宜情報提供することが適切である。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

JPGL2023 では、6 歳以上の小児重症喘息患者に対する治療ステップ 4 の基本治療としては、中用量 ICS/LABA 又は高用量 ICS のいずれかに加えて LTRA 又はテオフィリンの併用も検討することとされ、これらの治療でもコントロール不良な場合には、生物製剤、高用量 ICS/LABA、ICS の増量又は全身性ステロイド薬の使用を考慮することとされている。一方、ステロイドによる全身性の副作用や成長障害を認める可能性があることから、小児に対する高用量 ICS は漫然と長期使用するのではなく、小児喘息治療に精通した医師の管理下で副腎機能等の副作用の評価をしながら治療をすることが望ましいとされている。

D3250C00025 (TATE) 試験は、非盲検非対照試験であることから結果解釈に留意する必要があるが、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小児重症喘息患者に対して、ICS 維持療法の用量（中用量又は高用量）にかかわらず、本剤の有効性が確認され（7.R.2 項参照）、安全性は許容可能と考えられる（7.R.3 項参照）。以上より、本剤は、治療ステップ 4 に相当する既存治療（中用量又は高用量 ICS とその他の長期管理薬の併用）を行っても喘息増悪をきたす小児重症喘息患者に対して、追加治療として使用されることが適切と考えられる。

機構は、以下のように考える。

本剤は、成人重症喘息患者（12 歳以上の外国人小児を含む）を対象に実施された国際共同 D3250C00018 (CALIMA) 試験及び海外 D3250C00017 (SIROCCO) 試験において、高用量 ICS 及び LABA を使用してもコントロール不良な喘息患者に対して有効性が検証され、成人の喘息治療においては高用量 ICS 及び LABA 等に上乗せして使用される薬剤として位置付けられている。本申請は前述の臨床試験成績を参考とした開発計画であること（7.R.1 項参照）、また、D3250C00025 (TATE) 試験成績、現在の小児喘息に対する治療体系等も踏まえると、小児の喘息治療における本剤の臨床的位置付けは、成人と同様に、ガイドラインにおける治療ステップ 4 において高用量 ICS 及び LABA 等の併用投与にもかかわらずコントロールが不良な重症喘息患者に対する追加治療の選択肢の一つであると判断する。

小児の重症喘息患者への本剤投与開始時には、成人と同様に、個々の患者で想定されるベネフィットとリスクを慎重に判断した上で投与対象を適切に選択する必要がある、気管支喘息の治療に精通している医師のもとで本剤投与を行うことが適切である。加えて、本剤の作用機序及び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、投与対象の患者を選択することが適切であり、その旨を引き続き注意喚起する必要がある。また、本剤は、原則として ICS 等の長期管理薬と併用使用される医薬品であり、本剤投与中の長期管理薬の減量は慎重に判断されるべきである。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.5 用法・用量について

機構は、以下のように考える。

提出された資料、6.R.1 項、7.R.1 項、7.R.2 項及び 7.R.3 項における検討から、D3250C00025 (TATE) 試験で設定された用法・用量で 6 歳以上の小児重症喘息患者に対する本剤の有効性が確認され、安全性は許容可能であることを踏まえ、本剤の 6 歳以上の小児重症喘息患者における用法・用量を申請のとおり設定することは可能と判断した。

申請用法・用量：通常、12 歳以上の小児及び体重 35 kg 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 30 mg 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。

通常、体重 35 kg 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 10 mg 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。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.6 製造販売後の検討事項及び安全対策について

申請者は、6 歳以上の小児重症喘息患者における本剤投与時の安全性プロファイルについて、現時点では、既承認の成人重症喘息患者と比較して特段の新たな懸念は示唆されていないが、検討例数が限られていることから、使用実態下における安全性等を確認するための製造販売後の調査等を実施するとともに、成人重症喘息患者に実施している現行の安全対策を引き続き実施する予定であると説明している。

機構は、以下のように考える。

7.R.3 項における検討のとおり、現時点では、既承認の成人重症喘息患者における安全性プロファイルと比較して新たな懸念は示唆されておらず、6 歳以上の小児重症喘息患者における本剤の安全性は許容可能である。ただし、臨床試験における日本人小児重症喘息患者の検討例数は非常に限られていることから、製造販売後の調査等において、本剤投与時の安全性等を引き続き検討することが適切である。

また、小児重症喘息患者への本剤の使用にあたっては、適応疾患の治療に精通している医師のもとで使用する等、既承認の成人重症喘息患者における使用時と同様の安全対策を講じる必要がある。

以上の機構の判断及び更なる安全対策の必要性については、専門協議で議論したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.4.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料

に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の6歳以上の小児重症喘息に対する有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は6歳以上の小児重症喘息患者における新たな治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。日本人小児重症喘息患者における使用実態下での本剤の安全性等については、製造販売後の調査等において、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

10. その他

本品目の臨床試験における有効性の評価項目の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
喘息増悪	喘息が悪化し、以下のいずれかに至った場合 ① 全身副腎皮質ステロイドの投与（又はOCS用量の一時的な増量） ② 全身副腎皮質ステロイドの投与を必要とする緊急処置室又は緊急外来の受診 ③ 喘息による入院
ACQ-IA スコア	喘息症状5項目（夜間覚醒、起床時の症状、活動制限、息切れ、喘鳴）及び発作治療薬の使用1項目から構成され、それぞれ0（機能障害なし）～6（最大の機能障害）で評価する喘息質問票
CGIC スコア及びPGIC-IA スコア	医師（CGIC スコア）又は患者自身（PGIC-IA スコア）の評価による試験開始時と比較した健康状態の改善度合い。1（非常によくなった）、2（良くなった）、3（少し良くなった）、4（変わらなかった）、5（少し悪くなった）、6（悪くなった）、7（非常に悪くなった）の7段階で評価された。

7.R.3 項に記載した各事象の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
感染症	感染症および寄生虫症（SOC）
重篤な感染症	感染症および寄生虫症（SOC）に属する重篤な有害事象
寄生虫感染症	外部寄生生物感染症、蠕虫感染症、原虫感染症（HLGT）
蠕虫感染症	蠕虫感染症（HLGT）
悪性腫瘍	悪性腫瘍（SMQ）
過敏症	過敏症（SMQ、狭域）
重篤な過敏症	過敏症（SMQ、狭域）に属する重篤な有害事象
注射部位反応	注射部位反応（HLT）

以上

審査報告（2）

令和 6 年 2 月 5 日

申請品目

[販 売 名] ①ファセンラ皮下注 30 mg シリンジ、②同皮下注 10 mg シリンジ
[一 般 名] ベンラリズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 4 月 26 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 開発計画、有効性、臨床的位置付け及び用法・用量について

専門協議において、審査報告（1）に記載した本剤の開発計画、有効性、臨床的位置付け及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、専門協議における議論等を踏まえ、6 歳以上の小児重症喘息患者への本剤の投与に当たっては、成人と同様に、高用量の ICS 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が適切と判断し、添付文書における効能又は効果に関連する注意を、小児に対しても成人と同様の注意喚起となるよう整備するように申請者に指示し、申請者は適切に対応する旨を回答した。

1.2 安全性並びに製造販売後の検討事項及び安全対策について

専門協議において、審査報告（1）に記載した本剤の安全性並びに製造販売後の検討事項及び安全対策に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の意見が出された。

- 小児喘息における血中好酸球数の意義は明確ではない点も踏まえると、本剤の使用は、患者背景や臨床検査結果（アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹等の合併症の有無や血中好酸球数、IgE 値等）を考慮して患者の病態を正しく把握した上で、本剤の投与対象となる患者を適切に選択できる気管支喘息の治療に精通している医師のもとで行われることが重要である。
- 製造販売後の調査等において、使用実態下における本剤の安全性情報、とりわけ本剤の作用機序から想定される寄生虫感染症の発現状況に係る情報収集は重要である。

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項及び安全対策について」の項における検討、専門協議での議論等を踏まえ、6 歳以上の小児重症喘息患者に対して本剤が適切に使用されるよう、本剤の投与対象に関する適切な情報提供に加え、本剤の投与は気管支喘息の治療に精通している医師のもとで行うよう注意喚起する等、既承認の成人重症喘息患者に対する使用時と同様の安全対策を引き続き適切に行うよう、改めて申請者に指示した。また、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 15 に示す安全性検討事項を設定すること、表 16 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を実施することが適切と判断し、これらの事項を検討可能な製造販売後の調査等の実施を申請者に指示した。

表 15 医薬品リスク管理計画（案）における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
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	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

（変更なし）

表 16 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

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
- 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）	該当なし	- 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）の作成と提供

（下線部：今回追加）

申請者は、表 17 のとおり、6 歳以上の小児重症喘息患者を対象とした特定使用成績調査を実施し、使用実態下における本剤投与時の安全性及び有効性について検討する旨を説明した。

表 17 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における本剤の安全性及び有効性に関する情報収集、評価
調査方法	中央登録方式
対象患者	6 歳以上 15 歳未満の小児重症喘息患者
観察期間	1 年間
予定症例数	40 例（安全性解析対象症例として）
主な調査項目	- 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 - 患者背景（年齢、性別、体重、罹病期間、既往歴・合併症等） - 併用薬剤、併用療法 - 本剤の投与状況 - 有害事象 - 有効性

機構は、これらの対応を了承し、収集された情報については、医療関係者等に対して適切かつ速やかに情報提供する必要があると考える。

2. 審査報告（1）の修正事項

審査報告（2）作成時に、審査報告（1）を以下のとおり修正したが、本修正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	修正前	修正後
7	2	高用量 ICS（日本では中用量又は高用量 ICS）	中用量又は高用量 ICS
7	表 4 主な選択基準 5	国内ガイドラインに基づき、日本では中用量又は高用量 ICS による定期的な治療がある	各国のガイドラインに従った中用量 ICS の使用も本基準を満たすものとされた

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本申請は新用量医薬品としての申請であることから、本申請に係る用法・用量の再審査期間は 4 年、ファセンラ皮下注 10 mg シリンジは生物由来製品に該当し、製剤は劇薬に該当すると判断する。

[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）

（変更なし）

[用法・用量]

- ① 通常、成人、12 歳以上の小児及び体重 35 kg 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 30 mg 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 通常、体重 35 kg 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 10 mg 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。

（申請時から変更なし）

[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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACQ-IA	Interviewer-administered asthma control questionnaire	—
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
AUC _{τ,ss}	Area under the time-concentration curve over a dosing interval at steady-state	定常状態の投与間隔における濃度－時間曲線下面積
CGIC	Clinical global impression of change	—
C _{max,ss}	Maximum concentration at steady state	定常状態における最高薬物濃度
FEV ₁	Forced expiratory volume in 1 second	1 秒量：1 秒間の努力呼気量
%FEV ₁	Percentage of FEV ₁ to predicted normal value	FEV ₁ の予測正常値に対する割合（%）
FVC	Forced vital capacity	努力肺活量
GINA	Global initiative for asthma	国際喘息ガイドライン
HLGT	High level group term	高位グループ語
HLT	High level term	高位語
ICS	Inhaled corticosteroid	吸入副腎皮質ステロイド薬
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IL-5	Interleukin-5	インターロイキン-5
JGL2021（又は 2018）	—	喘息予防・管理ガイドライン 2021（又は 2018） 一般社団法人日本アレルギー学会 編
JPG2023（又は 2017）	—	小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2023（又は 2017） 一般社団法人日本小児アレルギー学会 編
LABA	Long-acting β ₂ agonist	長時間作用性 β ₂ 刺激薬
LTRA	Leukotriene receptor antagonist	ロイコトリエン受容体拮抗薬
OCS	Oral corticosteroid	経口副腎皮質ステロイド薬
PGIC-IA	Interviewer-administered patient global impression of change	—
Q8W	—	8 週間間隔
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤	—	ファセンラ皮下注 30 mg シリンジ及び同皮下注 10 mg シリンジ
本薬	—	ベンラリズマブ（遺伝子組換え）

※生物製剤の一般名については、「（遺伝子組換え）」を省略して記載した。