

審議結果報告書

令和 6 年 12 月 11 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] ①ファセンラ皮下注30mgシリンジ、②同皮下注30mgペン
[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] ①令和 6 年 1 月19日、②令和 6 年 4 月26日

[審 議 結 果]

令和 6 年 12 月 6 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 ペンの承認申請及びファセンラ皮下注 30mg シリンジの一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

ファセンラ皮下注 30mg ペン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 ペン及びファセンラ皮下注 30mg 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 11 月 19 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 30 mg ペン
- [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] ①令和 6 年 1 月 19 日、②令和 6 年 4 月 26 日¹⁾
- [剤形・含量] 1 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
- [申 請 区 分] ①医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
②医療用医薬品（4）新効能医薬品、（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。

[効能又は効果]

- ① 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

（下線部追加）

- ② 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

¹⁾ 令和 6 年 1 月 19 日に剤形追加並びに好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の新効能及び新用量に係る医薬品として製造販売承認申請されたが、令和 6 年 3 月に 30 mg シリンジ製剤の小児気管支喘息に係る用法・用量が承認されたことから、令和 6 年 4 月 26 日に小児気管支喘息に係る用法・用量を反映した上で再申請された。

[用法及び用量]

① 気管支喘息

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。

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

通常、成人にはベンラリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 30 mg を 4 週間隔で皮下に注射する。

（下線部追加、点下線部は令和 6 年 3 月 26 日付けで変更）

② 気管支喘息

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。

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

通常、成人にはベンラリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 30 mg を 4 週間隔で皮下に注射する。

[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。

審査報告 (1)

令和 6 年 10 月 4 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 30 mg ペン
[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] ①令和 6 年 1 月 19 日、②令和 6 年 4 月 26 日¹⁾
[剤形・含量] 1 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

[申請時の効能・効果]

- ① 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

（下線部追加）

- ② 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

[申請時の用法・用量]

- ① 〈気管支喘息〉

通常、成人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。

〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〉

通常、成人にはベンラリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 30 mg を 4 週間隔で皮下に注射する。

（下線部追加）

- ② 気管支喘息

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。

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

通常、成人にはベンラリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 30 mg を 4 週間隔で皮下に注射する。

¹⁾ 令和 6 年 1 月 19 日に剤形追加並びに好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）の新効能及び新用量に係る医薬品として製造販売承認申請されたが、令和 6 年 3 月に 30 mg シリンジ製剤の小児気管支喘息に係る用法・用量が承認されたことから、令和 6 年 4 月 26 日に小児気管支喘息に係る用法・用量を反映した上で再申請された。

[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	4
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	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
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	20
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	20
10. その他	21

[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、同皮下注 30 mg ペン」（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、ヒトインターロイキン 5 受容体 α サブユニット (IL-5R α) 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、30 mg シリンジ製剤が 2018 年 1 月に成人気管支喘息に係る効能・効果及び用法・用量で承認されており、2024 年 3 月に小児気管支喘息に係る用法・用量が追加承認されている。

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) は、主に小型血管が侵される全身性の壊死性血管炎である抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎 (AAV) に分類される原因不明の疾患である。AAV に分類されるものの、ANCA 陽性率は 30～50%であり、AAV の他に好酸球増多疾患及び肉芽腫形成性疾患としての特徴を有する。典型的には、アレルギー徴候（気管支喘息、アレルギー性鼻炎、好酸球性副鼻腔炎等）及び好酸球数増加が発症した後、数年の経過を経て多発性単神経炎、消化管出血、多関節炎、筋肉痛・筋力低下、紫斑等の多臓器性の好酸球浸潤性血管炎症状を呈するとされている（国内診療ガイドライン）。2008 年時点において、本邦における発症年齢（平均値±標準偏差）は 55±14 歳、患者の性別は女性の割合が 67%と報告されている（Mod Rheumatol 2014; 24: 640-4）。また、指定難病（平成 26 年厚生労働省告示第 393 号、告示番号 45）とされており、厚生労働省の基準による重症例を対象とした 2022 年度の特定医療費（指定難病）受給者証所持者数は 6,723 人（<https://www.nanbyou.or.jp/entry/5354>〔最終確認日：2024 年 10 月 3 日〕）である。

EGPA に対する寛解導入療法は、患者の重症度や治療反応性を踏まえ、グルココルチコイド (GC) 単独又は GC とシクロホスファミド等の免疫抑制剤の併用が基本とされており、これらの治療で寛解が達成されなかった、又は再燃した場合は、抗インターロイキン 5 (IL-5) 抗体であるメポリズマブを追加併用することが推奨されている。寛解導入後は、寛解導入に用いた治療に応じて、GC 単独、GC とアザチオプリンの併用、メポリズマブ等が寛解維持療法として用いられている（国内診療ガイドライン）。

本剤は、ヒト IL-5 の受容体を構成する IL-5R α に結合し、好酸球の分化及び活性化に関わる IL-5 を介したシグナル伝達を阻害するとともに、抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性を介して IL-5 受容体発現好酸球のアポトーシスを誘導し、好酸球数を減少させることから、EGPA に対する治療効果を期待して開発が進められた。

本邦において、本剤の EGPA に対する臨床開発は 2019 年 10 月から開始され、今般、日本を含む国際共同試験成績に基づき、30 mg シリンジ製剤の製造販売承認事項一部変更承認申請及び 30 mg ペン製剤の製造販売承認申請が行われた。なお、2024 年 10 月現在、本剤は EGPA に係る効能・効果で米国において承認されており、欧州において審査中である。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、ファセンラ皮下注 30 mg ペン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、「品質に関する資料」が提出されている。ファセンラ皮下注 30 mg ペンは、既承認のファセンラ皮下注 30 mg シリンジと同一の薬液を同一のシリンジに充填し、ペン型注入器を取り付けたオートインジェクター製剤であり、コンビネーション製品である。本報告書では新効能及び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品質に関する審査を行った結果、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

本申請は新効能及び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

本申請は新効能及び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

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

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

血清中本薬濃度及び血清中 ADA は電気化学発光免疫測定法（本薬濃度の定量下限：3.86 ng/mL、ADA の検出下限：12.5～50 ng/mL）により、血清中中和抗体は競合リガンド結合法（検出下限：22.5～37.5 ng/mL）により測定された。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として EGPA 患者等を対象とした臨床試験成績が、参考資料として母集団薬物動態解析結果が提出された。なお、以下では、特に記載のない限り、本剤の投与量は本薬としての量を記載する。

6.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1：D3253C00001〔MANDARA〕試験〔2019 年 10 月～2023 年 8 月データカットオフ〕）

EGPA 患者を対象とした MANDARA 試験（7.1 項参照）において、本剤 30 mg を Q4W で 52 週間反復皮下投与したときの血清中本薬濃度の推移は表 1 のとおりであり、日本人部分集団で外国人部分集団と比較し高い傾向を示した。また、投与 48 週時の血清中本薬濃度は、成人及び 12 歳以上の小児気管支喘息患者を対象とした臨床試験²⁾と比較し高い傾向を示した。

血中好酸球数の推移は表 2 のとおりであり、本剤投与による血中好酸球数の減少は投与 1 週から認められ、日本人部分集団と外国人部分集団で概ね一致していた。

本剤投与 52 週までに ADA は 9.0%（6/67 例）に認められ、うち 1 例で中和抗体が認められた。

表 1 本剤反復皮下投与時の血清中本薬濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）

集団	1 週時	4 週時 ^{a)}	12 週時 ^{a)}	24 週時 ^{a)}	25 週時	36 週時 ^{a)}	48 週時 ^{a)}	52 週時 ^{a)}
全体集団	2.269 $\pm$ 0.735 (63)	1.263 $\pm$ 0.845 (67)	1.998 $\pm$ 0.902 (66)	2.336 $\pm$ 1.265 (53)	3.399 $\pm$ 1.571 (60)	2.150 $\pm$ 1.184 (66)	2.151 $\pm$ 1.158 (63)	2.101 $\pm$ 1.098 (62)
日本人 部分集団	3.032 $\pm$ 0.589 (4)	1.557 $\pm$ 0.601 (4)	2.854 $\pm$ 1.442 (4)	3.189 $\pm$ 1.463 (4)	5.001 $\pm$ 1.847 (4)	3.106 $\pm$ 1.532 (4)	2.599 $\pm$ 1.715 (4)	2.600 $\pm$ 1.575 (4)
外国人 部分集団	2.218 $\pm$ 0.719 (59)	1.244 $\pm$ 0.859 (63)	1.943 $\pm$ 0.845 (62)	2.267 $\pm$ 1.239 (49)	3.285 $\pm$ 1.504 (56)	2.088 $\pm$ 1.146 (62)	2.120 $\pm$ 1.126 (59)	2.067 $\pm$ 1.068 (58)

平均値 $\pm$ 標準偏差（例数）、a) トラフ濃度

²⁾ 成人及び 12 歳以上の小児気管支喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（D3250C00018〔CALIMA〕試験）において本剤 30 mg を Q4W で反復皮下投与したときの投与 48 週時の血清中本薬濃度は 1.30 $\pm$ 0.72 $\mu\text{g/mL}$ （353 例）であった（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）。

表2 本剤反復皮下投与時の血中好酸球数 (μL)

集団	ベースライン	1 週時	4 週時	12 週時	24 週時	36 週時	48 週時	52 週時
全体集団	306.0±225.0 (70)	46.7±39.8 (63)	48.5±61.4 (68)	33.2±29.7 (65)	54.3±90.8 (56)	40.6±55.4 (68)	42.2±89.0 (64)	32.4±40.8 (62)
日本人 部分集団	107.5±104.7 (4)	17.5±9.6 (4)	35.0±23.8 (4)	25.0±23.8 (4)	20.0±8.2 (4)	12.5±9.6 (4)	25.0±12.9 (4)	15.0±5.8 (4)
外国人 部分集団	318.0±225.1 (66)	48.6±40.3 (59)	49.4±63.0 (64)	33.8±30.2 (61)	56.9±93.7 (52)	42.3±56.6 (64)	43.3±91.8 (60)	33.6±41.9 (58)

平均値±標準偏差 (例数)

6.2.2 母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5.1)

MANDARA 試験 (7.1 項参照) で EGPA 患者から得られた血清中本薬濃度のデータ (67 例、516 測定点) 等を用いて、母集団薬物動態解析 (NONMEM version 7.5) が実施された。成人及び 12 歳以上の小児気管支喘息患者を対象とした臨床試験成績から構築された既存の母集団薬物動態モデル³⁾ (既存モデル) を事前情報とし、基本モデル⁴⁾が構築された。共変量探索⁵⁾を行い、最終モデルでは、既存モデルに含まれていた CL に対する体重及び ADA 発現の有無並びに V2 及び V3 に対する体重に加え、F に対する投与部位が共変量とされた。

最終モデルから推定された、EGPA 患者における本剤 30 mg Q4W 投与時の定常状態での薬物動態パラメータは表 3 のとおりであった。日本人部分集団では外国人部分集団と比較し、血清中本薬濃度が高い傾向が認められたが、集団間の体重の差異や日本人例数が少数であることに起因すると考えられた。

表3 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

集団	例数	C _{max, ss} (μg/mL)	C _{avg, ss} (μg/mL)	C _{min, ss} (μg/mL)	t _{1/2} (日)
全体集団	67	3.95±1.31	3.11±1.18	2.09±1.03	10.2±3.00
日本人部分集団	4	4.98±1.53	3.89±1.44	2.56±1.25	10.6±3.32
外国人部分集団	63	3.89±1.28	3.06±1.16	2.06±1.02	10.2±3.00

平均値±標準偏差

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 ADA について

申請者は、EGPA 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。

MANDARA 試験で ADA 陽性であった 6 例のうち、中和抗体陽性例 (1 例) においては、中和抗体陽性となった時点以降に、血清中本薬濃度の低下が認められた⁶⁾。一方で、他の 5 例の血清中本薬濃度は、ADA 陰性例と同程度又は ADA 発現状況によらず一貫して低値であり、ADA の発現と血清中本薬濃度

³⁾ 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)。

⁴⁾ 共変量として、CL、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

⁵⁾ CL に対する ADA 発現の有無及び抗体価、年齢、性別、人種 (アジア人又は白人)、血清 AST 値、血清ビリルビン値、アセトアミノフェン併用の有無、プロトンポンプ阻害薬併用の有無並びに血中好酸球数、F に対する投与部位の影響が評価された。

⁶⁾ 当該被験者では、投与 24 週以降に ADA が認められ、投与 36 週以降の ADA 抗体価は 400~1,600 であり、他の ADA 発現例の抗体価 (100 以下) と比較し高値を示した。また、投与 36 週時及び 48 週時は中和抗体陽性であった。血清中本薬濃度は、定常状態に達する投与 12 週時のトラフ濃度 (2.712 μg/mL) と比較し、投与 36 週以降のトラフ濃度 (1.036~1.489 μg/mL) に低下を認めた。

の低下に明らかな関係性は認められなかった。また、中和抗体を含めた ADA の発現による、血中好酸球数低下作用⁷⁾、有効性⁸⁾及び安全性⁹⁾に対する明らかな影響は認められなかった。

機構は、申請者の説明を了承し、本剤の臨床使用において、臨床薬理の観点から EGPA 患者に対する新たな懸念は示されていないと判断した。

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

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 4 に示す試験成績が提出された。

表 4 有効性及び安全性に関する臨床試験

相	試験名	実施地域	対象者	割付例数	用法・用量の概略 (すべて皮下投与)	主な評価項目 【主要評価項目】
Ⅲ	D3253C00001 (MANDARA)	国際共同	既存治療で効果不十分な EGPA 患者	①70 ②70	①本剤 30 mg Q4W ②メボリズマブ 300 mg Q4W ^{a)}	有効性・安全性 【投与 36 週時及び 48 週時の両時点で寛解 (GC 4 mg) を達成した被験者の割合】

a) 投与 52 週以降は本剤 30 mg Q4W

7.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : D3253C00001 [MANDARA] 試験 [2019 年 10 月～2023 年 8 月データカットオフ¹⁰⁾])

既存治療で効果不十分な EGPA 患者 (表 5) (目標例数 140 例 [各群 70 例]¹¹⁾) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が、日本、フランス、カナダ等の 9 の国又は地域で実施された。

⁷⁾ ベースライン及び投与 52 週時の血中好酸球数 (平均値±標準偏差、1 例の場合は個別値 [例数]) は、ADA 陰性例で $306.4 \pm 230.5 / \mu\text{L}$ (61 例) 及び $32.8 \pm 43.2 / \mu\text{L}$ (54 例)、ADA 陽性例で $333.3 \pm 224.1 / \mu\text{L}$ (6 例) 及び $28.0 \pm 11.0 / \mu\text{L}$ (5 例)、中和抗体陽性例で $480.0 / \mu\text{L}$ (1 例) 及び $20.0 / \mu\text{L}$ (1 例) であった。

⁸⁾ 投与 36 週時及び 48 週時の両時点で寛解 (GC 4 mg) を達成した被験者の割合は、ADA 陰性例で 55.7% (34/61 例)、ADA 陽性例で 66.7% (4/6 例)、中和抗体陽性例で 100% (1/1 例) であった。

⁹⁾ 有害事象は、ADA 陰性例 91.8% (56/61 例)、ADA 陽性例 83.3% (5/6 例)、中和抗体陽性例 100% (1/1 例) に認められ、重篤な有害事象は ADA 陰性例 6.6% (4/61 例) のみに認められた。また、過敏症は、ADA 陰性例 16.4% (10/61 例)、ADA 陽性例 33.3% (2/6 例)、中和抗体陽性例 100% (1/1 例) に認められ、いずれも非重篤な事象であった。

¹⁰⁾ 全例が投与 52 週に到達した時点でデータカットオフされた。

¹¹⁾ 主要評価項目である投与 36 週時及び 48 週時の両時点で寛解 (GC 4 mg) を達成した被験者の割合は、メボリズマブの臨床試験 (MIRRA 試験) の成績 (N Engl J Med 2017; 376: 1921-32) を参考に、本剤群及びメボリズマブ群ともに 32%と仮定された。当該仮定の下、本剤のメボリズマブに対する非劣性を検証するための検出力は、目標例数を各群 70 例、片側有意水準を 2.5%、非劣性マージンを -25%とした場合、約 90%であった。

表 5 主な選択・除外基準

<主な選択基準> 18 歳以上 - スクリーニングの 6 カ月以上前に、以下の a) 及び b) のいずれも満たし、EGPA と診断された - 気管支喘息に加えて好酸球増多症（好酸球数が 1,000 /μL 超又は白血球分画の 10% 超）を有する又は既往がある - 次の①から⑨のうち 2 項目以上が記録されている ①生検により確認された、好酸球性血管炎、血管周囲の好酸球浸潤又は好酸球に富む肉芽腫性炎症の病理組織学的所見、②単神経障害又は多発神経障害、③非固定性の肺浸潤、④副鼻腔異常、⑤心筋症、⑥糸球体腎炎、⑦肺出血、⑧触知可能な紫斑病、⑨ANCA 陽性 - 以下の a) 又は b) のいずれかを満たす既存治療で効果不十分な EGPA である - 寛解導入療法を 3 カ月間以上施行しても、スクリーニング前 6 カ月以内に BVAS が 0 かつプレドニゾロン換算の経口 GC 用量が 7.5 mg/日以下を達成しなかった、又はスクリーニング前 6 カ月以内に経口 GC 漸減中かつプレドニゾロン換算の経口 GC 用量が 7.5 mg/日以上で治験責任（分担）医師により EGPA が再燃したと判断された - スクリーニングの 2 年前から 12 週前の間に、プレドニゾロン換算で 7.5 mg/日以上で経口 GC 投与下において、EGPA の症状により、経口 GC の増量、GC の静脈注射の開始（日本のみ）、免疫抑制療法の開始若しくは増量、免疫グロブリン製剤の静脈注射の開始若しくは増量（日本のみ）、又は入院を必要とした - ベースラインの 4 週前から一定用量で経口 GC（プレドニゾロン換算で 7.5 mg/日以上 50 mg/日以下）の投与を受けている - 免疫抑制剤（シクロホスファミドを除く）が投与されている場合、ベースラインの 4 週前から用量が一定である <主な除外基準> - 多発血管炎性肉芽腫症又は顕微鏡的多発血管炎と診断された - スクリーニングの 3 カ月前からベースラインまでの期間に臓器を脅かす又は生命を脅かす EGPA が認められた - メボリズマブ、reslizumab、デュピルマブ又は本薬による治療歴を有する	
---	--

本試験は 2 期（二重盲検期：投与 52 週まで、非盲検継続期：投与 52 週以降）から構成され、二重盲検期の用法・用量は、本剤 30 mg 又はメボリズマブ 300 mg を Q4W で 52 週間皮下投与¹²⁾することとされた。非盲検継続期では、全例に本剤 30 mg を Q4W で皮下投与することとされた。経口 GC（プレドニゾロン換算で 7.5 mg/日以上 50 mg/日以下）は、ベースラインの 4 週前から一定用量で使用するものとされ、投与 4 週以降、BVAS が 0 であった場合、治験責任（分担）医師の判断で経口 GC を 4 mg/日以下を目標に漸減するとされた。なお、シクロホスファミドを除く免疫抑制剤の併用が可能とされ、併用する場合にはベースラインの 4 週以上前から一定用量で投与することとされた。

無作為化された 140 例¹³⁾（各群 70 例）全例が治験薬の投与を 1 回以上受け FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。

二重盲検期の試験中止は、本剤群 1.4%（1/70 例）、メボリズマブ群 4.3%（3/70 例）に認められ、中止理由は有害事象、同意撤回及びその他（いずれもメボリズマブ群各 1.4%〔1/70 例〕）並びに COVID-19 パンデミック（本剤群 1.4%〔1/70 例〕）であった。

FAS のうち、日本人部分集団は 8 例（各群 4 例）であり、二重盲検期に試験中止例は認められなかった。

有効性の主要評価項目である、投与 36 週時及び 48 週時の両時点で寛解（GC 4 mg）（定義は 10 項参照）を達成した被験者の割合は表 6 のとおりであり、本剤群とメボリズマブ群との差の 95%信頼区間の下限値が、非劣性マージンとして事前に設定した -25%を上回った。また、日本人部分集団の成績は表 6 のとおりであった。

¹²⁾ 盲検性確保のため、いずれの群の被験者も、二重盲検期の各投与来院時に合計 4 回の皮下注射（本剤群：本剤 30 mg を 1 回及びメボリズマブのプラセボを 3 回、メボリズマブ群：メボリズマブ 100 mg を 3 回及び本剤のプラセボを 1 回）を受けた。

¹³⁾ 地域（北米／日本／その他の国又は地域）が層別因子とされた。

表6 有効性の主要評価項目の成績 (FAS)

	全体集団		日本人部分集団	
	本剤群 (70 例)	メボリズマブ群 (70 例)	本剤群 (4 例)	メボリズマブ群 (4 例)
投与 36 週時及び 48 週時の両時点で 寛解 (GC 4 mg) を達成した被験者の割合	57.1 (40)	57.1 (40)	50.0 (2)	50.0 (2)
メボリズマブ群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	1.21 [-14.11, 16.53]		6.21 [-68.42, 80.83]	

% (例数) 又は%、試験中止例又は未来院例は寛解非達成とした。前来院時に寛解達成とされた被験者において、来院時の BVAS 又は経口 GC 用量のいずれか一方が欠測の場合は、それぞれ同一時点で測定されている経口 GC 用量又は BVAS が寛解の定義を満たしていれば寛解達成とし、また来院時の BVAS 及び経口 GC 用量の両方が欠測の場合も寛解達成とした。

a) 全体集団：投与群、ベースラインの経口 GC 用量（プレドニゾロン換算）、ベースラインの BVAS、及び地域を共変量としたロジスティック回帰モデル、日本人部分集団：投与群、ベースラインの経口 GC 用量（プレドニゾロン換算）、ベースラインの BVAS、地域、及び投与群と地域の交互作用を共変量としたロジスティック回帰モデル

二重盲検期における有害事象は、本剤群 90.0% (63/70 例)、メボリズマブ群 95.7% (67/70 例) に認められ、主な有害事象は表 7 のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤群 5.7% (4/70 例〔気管支炎、COVID-19、失神、末梢性ニューロパチー各 1 例〕)、メボリズマブ群 12.9% (9/70 例〔前立腺癌 2 例、肝好酸球浸潤、虫垂炎、COVID-19、レンサ球菌性尿路感染、創傷感染、胆管炎、急性呼吸不全各 1 例〕) に認められ、このうちメボリズマブ群 1 例 (肝好酸球浸潤) については治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、メボリズマブ群 2.9% (2/70 例) に認められた。

副作用は、本剤群 28.6% (20/70 例)、メボリズマブ群 22.9% (16/70 例) に認められた。

表7 いずれかの群で 3.0%以上に認められた有害事象 (二重盲検期、安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (70 例)	メボリズマブ群 (70 例)	事象名	本剤群 (70 例)	メボリズマブ群 (70 例)
COVID-19	15 (21.4)	19 (27.1)	注射部位内出血	2 (2.9)	4 (5.7)
頭痛	12 (17.1)	11 (15.7)	口腔カンジダ症	2 (2.9)	4 (5.7)
関節痛	12 (17.1)	8 (11.4)	背部痛	2 (2.9)	3 (4.3)
上咽頭炎	6 (8.6)	10 (14.3)	下痢	2 (2.9)	3 (4.3)
無力症	6 (8.6)	0	悪心	1 (1.4)	6 (8.6)
副鼻腔炎	5 (7.1)	8 (11.4)	ウイルス性上気道感染	1 (1.4)	6 (8.6)
疲労	5 (7.1)	6 (8.6)	高血圧	1 (1.4)	5 (7.1)
気管支炎	5 (7.1)	5 (7.1)	皮膚裂傷	1 (1.4)	4 (5.7)
細菌性副鼻腔炎	5 (7.1)	3 (4.3)	副腎機能不全	1 (1.4)	3 (4.3)
尿路感染	5 (7.1)	1 (1.4)	喘息	1 (1.4)	3 (4.3)
上気道感染	4 (5.7)	4 (5.7)	挫傷	1 (1.4)	3 (4.3)
インフルエンザ様疾患	4 (5.7)	3 (4.3)	鼻炎	1 (1.4)	3 (4.3)
発疹	4 (5.7)	2 (2.9)	嘔吐	1 (1.4)	3 (4.3)
筋肉痛	4 (5.7)	1 (1.4)	四肢痛	0	4 (5.7)
注射部位疼痛	3 (4.3)	3 (4.3)	腹痛	0	4 (5.7)
歯感染	3 (4.3)	2 (2.9)	帯状疱疹	0	3 (4.3)
筋痙攣	3 (4.3)	1 (1.4)	骨減少症	0	3 (4.3)
便秘	3 (4.3)	0	例数 (%)		

日本人部分集団での二重盲検期における有害事象は、本剤群 75.0% (3/4 例)、メボリズマブ群 100% (4/4 例) で認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、高血圧 (メボリズマブ群 2 例) であった。

死亡、治験薬の投与中止に至った有害事象及び副作用は認められなかった。

重篤な有害事象は、メボリズマブ群の 25.0% (1/4 例、胆管炎) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

非盲検継続期の有害事象は、本剤群 81.8% (54/66 例)、メポリズマブ／本剤群 91.9% (57/62 例) に認められ、主な事象は表 8 のとおりであった。

死亡は、メポリズマブ／本剤群 1.6% (1/62 例、肺塞栓症) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、本剤群 15.2% (10/66 例〔肺炎、EGPA、インフルエンザ／喘息／シェードモナス性肺炎、倦怠感、処置による嘔吐、心筋梗塞、膵炎、蜂巣炎、鼻出血／眼外傷／失神、直腸癌各 1 例〕)、メポリズマブ／本剤群 21.6% (13/62 例〔副腎機能不全 2 例、頭痛、橈骨骨折、気道感染、胃食道逆流性疾患、クロストリジウム・ディフィシレ感染、大腿骨頸部骨折／深部静脈血栓症／肺塞栓症、ウイルス性肺炎／上気道感染／喘息／EGPA／クレブシエラ尿路感染、滑液嚢腫／下痢／体重減少、癰疽ヘルニア／蜂巣炎／EGPA、虫垂炎、肝機能検査値上昇／胆管炎各 1 例〕) に認められ、このうちメポリズマブ／本剤群 1 例 (クロストリジウム・ディフィシレ感染) については治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群 3.0% (2/66 例)、メポリズマブ／本剤群 1.6% (1/62 例) に認められた。

副作用は、本剤群 7.6% (5/66 例)、メポリズマブ／本剤群 4.8% (3/62 例) に認められた。

表 8 いずれかの群で 3.0%以上に認められた有害事象 (非盲検継続期、安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (66 例)	メポリズマブ／本剤群 (62 例)	事象名	本剤群 (66 例)	メポリズマブ／本剤群 (62 例)
COVID-19	22 (33.3)	27 (43.5)	気管炎	2 (3.0)	0
副鼻腔炎	14 (21.2)	4 (6.5)	細菌性尿路感染	2 (3.0)	0
インフルエンザ様疾患	7 (10.6)	4 (6.5)	呼吸困難	2 (3.0)	0
気管支炎	7 (10.6)	2 (3.2)	鼻出血	2 (3.0)	0
上咽頭炎	6 (9.1)	11 (17.7)	2 型糖尿病	2 (3.0)	0
喘息	5 (7.6)	4 (6.5)	排尿困難	2 (3.0)	0
下痢	3 (4.5)	4 (6.5)	季節性アレルギー	2 (3.0)	0
副腎機能不全	3 (4.5)	4 (6.5)	骨粗鬆症性骨折	2 (3.0)	0
四肢痛	3 (4.5)	3 (4.8)	耳鳴	2 (3.0)	0
皮膚裂傷	3 (4.5)	2 (3.2)	咽頭炎	2 (3.0)	0
胃腸炎	3 (4.5)	2 (3.2)	発疹	1 (1.5)	5 (8.1)
鼻炎	3 (4.5)	2 (3.2)	頭痛	1 (1.5)	5 (8.1)
関節痛	3 (4.5)	1 (1.6)	結膜炎	1 (1.5)	4 (6.5)
アレルギー性鼻炎	3 (4.5)	1 (1.6)	蜂巣炎	1 (1.5)	3 (4.8)
変形性関節症	3 (4.5)	0	細菌性副鼻腔炎	1 (1.5)	3 (4.8)
発熱	3 (4.5)	0	失神	1 (1.5)	2 (3.2)
回転性めまい	3 (4.5)	0	肩回旋筋腱板症候群	1 (1.5)	2 (3.2)
上気道感染	2 (3.0)	6 (9.7)	気道感染	1 (1.5)	2 (3.2)
背部痛	2 (3.0)	3 (4.8)	扁桃炎	1 (1.5)	2 (3.2)
EGPA	2 (3.0)	2 (3.2)	ウイルス性上気道感染	1 (1.5)	2 (3.2)
浮動性めまい	2 (3.0)	2 (3.2)	鉄欠乏性貧血	1 (1.5)	2 (3.2)
口腔カンジダ症	2 (3.0)	2 (3.2)	口腔咽頭痛	0	4 (6.5)
ウイルス感染	2 (3.0)	2 (3.2)	便秘	0	3 (4.8)
尿路感染	2 (3.0)	2 (3.2)	歯髄炎	0	3 (4.8)
蕁麻疹	2 (3.0)	1 (1.6)	滑液嚢腫	0	2 (3.2)
インフルエンザ	2 (3.0)	1 (1.6)	関節損傷	0	2 (3.2)
急性副鼻腔炎	2 (3.0)	0	鼻漏	0	2 (3.2)
鼻閉	2 (3.0)	0	脂漏性皮膚炎	0	2 (3.2)
耳・鼻・咽喉の感染	2 (3.0)	0	貧血	0	2 (3.2)
せつ	2 (3.0)	0	例数 (%)		

日本人部分集団での非盲検継続期における有害事象は、本剤群 75.0% (3/4 例)、メポリズマブ／本剤群 100% (4/4 例) で認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、COVID-19 (本剤群 1

例、メボリズマブ／本剤群 3 例）、上咽頭炎（本剤群 1 例、メボリズマブ／本剤群 2 例）、便秘（メボリズマブ／本剤群 2 例）であった。

死亡、治験薬の投与中止に至った有害事象及び副作用は認められなかった。

重篤な有害事象は、メボリズマブ／本剤群の 75.0%（3/4 例〔虫垂炎、肝機能検査値上昇／胆管炎、副腎機能不全各 1 例〕）に認められたが、治験薬との因果関係はいずれも否定された。

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、本剤の EGPA に対する開発計画について、以下のように説明している。

MANDARA 試験計画の策定時、国内外の診療ガイドライン等¹⁴⁾において、診断時に用いられる基準が診断基準であるか分類基準であるか、診断に必須とされる症候の有無及び基準値、治療に使用可能な薬剤等に違いがあったものの、EGPA の疾患概念、治療目標、主たる治療方法等に国内外で大きな差異は認められなかった。なお、最新の国内外の診療ガイドライン等¹⁵⁾においても同様である。

また、日本人及び外国人成人並びに 12 歳以上の外国人小児気管支喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（D3250C00018〔CALIMA〕試験）において、本剤の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いない（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）。

以上から、MANDARA 試験を本邦を含む国際共同試験として実施し、当該試験成績により臨床データパッケージを構築し、日本人 EGPA 患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考えた。

また、申請者は、MANDARA 試験計画について、以下のように説明している。

●対象患者及び実薬対照非劣性試験としたことについて

MANDARA 試験計画の策定時、本剤と類似の機序を有する抗 IL-5 抗体であるメボリズマブが EGPA に対する治療薬として国内外で承認されていたこと、また実臨床において想定される本剤の投与対象は、メボリズマブと同様に、経口 GC 等の標準治療施行下で、寛解に至らない又は再燃歴がある¹⁶⁾、かつ EGPA が臓器又は生命を脅かす状態にはない患者であると考えたこと等から、メボリズマブを対照薬とした非劣性試験として MANDARA 試験を計画することとした。その上で、MANDARA 試験における試験期間、選択・除外基準、併用薬（経口 GC の漸減条件を含む）等については、メボリズマブの EGPA 患者を対象とした第Ⅲ相試験（MIRRA 試験）（N Engl J Med 2017; 376: 1921-32）と同様の設定とすることとした。

●評価項目及び非劣性マージンについて

欧州リウマチ学会により、臨床試験では AAV に対する治療効果について、BVAS 等の確立した評価指標による疾患活動性の消失及び経口 GC の低減並びにこれらの一定期間の継続で定義される、寛解導入

¹⁴⁾ 厚生省特定疾患免疫疾患調査研究班難治性血管炎分科会平成 10 年度研究報告書、血管炎症候群の診療ガイドライン（2017 年改訂版）（https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2017_isobe_h.pdf〔最終確認日：2024 年 10 月 3 日〕）、Arthritis Rheum 1990; 33: 1074-87、Eur J Intern Med 2015; 26: 545-53、Ann Rheum Dis 2016; 75: 1583-94

¹⁵⁾ 国内診療ガイドライン、Ann Rheum Dis 2022; 81: 309-14、Ann Rheum Dis 2024; 83: 30-47、Arthritis Rheumatol 2021; 73: 1366-83

¹⁶⁾ 実臨床で用いるための寛解及び再燃の定義として、米国リウマチ学会（Arthritis Rheumatol 2021; 73: 1366-83）及び欧州リウマチ学会（Eur J Intern Med 2015; 26: 545-53）による定義があるが、当該定義は MANDARA 試験の定義と同一ではない。

と維持により評価することが提唱されていること（Ann Rheum Dis 2007; 66: 605-17）等を踏まえ、MANDARA 試験では MIRRA 試験と同様に、「BVAS=0 かつ経口 GC の用量がプレドニゾロン換算で 4 mg/日以下の状態」を寛解（GC 4 mg）と定義し、有効性の主要評価項目を、投与 36 週時及び 48 週時の両時点で寛解（GC 4 mg）を達成した被験者の割合と設定した。また、上記の欧州リウマチ学会による提唱では、臨床試験における寛解の定義に用いる経口 GC 用量の基準値として 7.5 mg/日が例示されていることを踏まえ、「BVAS=0 かつ経口 GC の用量がプレドニゾロン換算で 7.5 mg/日以下の状態」を寛解（GC 7.5 mg）と定義した副次評価項目を設定する等、他の副次評価項目についても MIRRA 試験と同様の設定とした。

非劣性マージンについては、FDA のガイダンス¹⁷⁾を参考に、MIRRA 試験におけるメボリズマブ群とプラセボ群の投与 36 週時及び 48 週時の両時点で寛解（GC 4 mg）を達成した被験者の割合の差の 95% 信頼区間の下限值¹⁸⁾から -18%と設定することが標準的であると考えた。しかしながら、EGPA は希少疾患であり、また上述のとおり国内外において EGPA に対する治療薬としてメボリズマブが承認されていたため、被験者組入れは容易ではなく、非劣性マージンを -18%と設定した場合の必要症例数を確保するためには組入れ期間が長期間となることが想定されたことから、実施可能性を考慮し、可能な限り小さい非劣性マージンとして -25%と設定した。

●用法・用量について

EGPA は希少疾患であり用量設定試験の実施は困難であったことから、以下の点を参考に、本剤の用法・用量は 30 mg Q4W 投与と設定した。

- EGPA 患者では気管支喘息患者より喀痰中の好酸球数が高値との報告（Rheum Dis Clin North Am 2010; 36: 527-43）があり、既承認の気管支喘息に係る用法・用量よりも高い投与頻度が必要と考えられたこと。
- EGPA と同じく高度の血中好酸球増多と諸臓器への好酸球浸潤による臓器障害を特徴とする全身性疾患である好酸球増多症候群（Clin Rev Allergy Immunol 2016; 50: 240-51、Allergol Int 2019; 68: 430-6）の患者を対象とした海外医師主導試験において、本剤 30 mg Q4W 投与により、投与 12 週時における血中及び骨髄中好酸球数が減少し、また、投与 48 週までの臨床的な症状の改善がみられたことが報告（N Engl J Med 2019; 380: 1336-46）されていたこと。
- 成人及び 12 歳以上の小児気管支喘息患者を対象とした第Ⅲ相試験において本剤 30 mg Q4W 投与の忍容性が確認されていたこと（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）。

機構は、以上のうち、非劣性マージンに関する申請者の説明以外について了承し、非劣性マージンについては、以下のように考える。

MIRRA 試験における投与 36 週時及び 48 週時の両時点で寛解（GC 4 mg）を達成した被験者の割合のメボリズマブ群とプラセボ群との差 [95%信頼区間] (%) が 29 [18, 41] (%) ¹⁸⁾であったとの申請者の説明を踏まえると、MANDARA 試験における非劣性マージン -25%は、過大であり、妥当な設定であっ

¹⁷⁾ Non-Inferiority Clinical Trials to Establish Effectiveness Guidance for Industry (<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/non-inferiority-clinical-trials> [最終確認日：2024 年 10 月 3 日])

¹⁸⁾ MIRRA 試験の主要評価項目である投与 36 週時及び 48 週時の両時点で寛解（GC 4 mg）を達成した被験者の割合は、メボリズマブ群で 32% (22/68 例)、プラセボ群で 3% (2/68 例) と報告されており（N Engl J Med 2017; 376: 1921-32）、申請者が算出した両群の差 [95%信頼区間] (%) は 29 [18, 41] (%) であった。

たとは判断し難い。しかしながら、EGPA は希少疾患であり、また国内外において EGPA に対する治療薬としてメボリズマブが承認されていたことから、症例数のより多い試験を実施することは困難であったとの申請者の説明について一定の理解は可能であることから、EGPA に対する本剤の有効性については、MANDARA 試験において得られた結果を総合的に評価することとした。

7.R.2 有効性について

申請者は、EGPA 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。

MANDARA 試験における有効性の主要評価項目である投与 36 週時及び 48 週時の両時点で寛解（GC 4mg）を達成した被験者の割合は表 6 のとおりであり、本剤群とメボリズマブ群との差の 95%信頼区間の下限值が、非劣性マージンとして事前に設定した -25%を上回った。また、例数が限られているため評価には限界があるものの、日本人部分集団においても全体集団と同様の傾向が認められた。

なお、表 6 における欠測の取扱いについて、当該表の脚注に記載のとおり一定の条件を満たす場合は BVAS 又は経口 GC 用量の欠測例を寛解達成例とみなしていたものの、当該欠測例では実際には寛解を達成していない可能性も否定できないため、当該欠測例を寛解非達成例とみなした解析を事後的に行った。その結果、表 6 において、投与 36 週時及び 48 週時の両時点で寛解（GC 4 mg）を達成したとされた被験者のうち、寛解非達成となった被験者はメボリズマブ群 1 例であり、本剤群とメボリズマブ群との差 [95%信頼区間] (%) ¹⁹⁾は 2.80 [-12.63, 18.24] (%) となり、表 6 の結果から有効性の結論が変わるものではなかった。

寛解を達成した被験者の割合の推移は、表 9 のとおりであり、試験期間を通じて本剤群とメボリズマブ群で同様の傾向を示した。

表 9 寛解を達成した被験者の割合の推移（二重盲検期、FAS）

投与群	寛解の定義	評価時期							
		ベースライン	4 週時	8 週時	16 週時	24 週時	36 週時	48 週時	52 週時
本剤群 (70 例)	寛解 (GC 4 mg)	0	0	4.3 (3)	38.6 (27)	48.6 (34)	64.3 (45)	67.1 (47)	64.3 (45)
	寛解 (GC 7.5 mg)	14.3 (10)	21.4 (15)	41.4 (29)	72.9 (51)	77.1 (54)	84.3 (59)	85.7 (60)	80.0 (56)
メボリズマブ 群 (70 例)	寛解 (GC 4 mg)	0	0	0	25.7 (18)	44.3 (31)	62.9 (44)	68.6 (48)	64.3 (45)
	寛解 (GC 7.5 mg)	27.1 (19)	32.9 (23)	48.6 (34)	71.4 (50)	77.1 (54)	80.0 (56)	84.3 (59)	78.6 (55)

% (例数)、試験中止例又は未来例は寛解非達成とした。前来院時に寛解達成とされた被験者において、来院時の BVAS 又は経口 GC 用量のいずれか一方が欠測の場合は、それぞれ同一時点で測定されている経口 GC 用量又は BVAS が寛解の定義を満たしていれば寛解達成とし、また来院時の BVAS 及び経口 GC 用量の両方が欠測の場合も寛解達成とした。

投与 24 週までに寛解を達成し、投与 52 週まで維持した被験者の割合（表 10）、寛解（GC 4mg）達成期間の累計別の被験者の割合（表 11）、投与 52 週までに再燃を経験した被験者の割合（表 12）、初回の再燃をイベントとした Kaplan-Meier 曲線（図 1）及び BVAS の推移（表 13）のいずれについても、本剤群はメボリズマブ群と同様の傾向を示した。

¹⁹⁾ 投与群、ベースラインの経口 GC 用量（プレドニゾロン換算）、ベースラインの BVAS、及び地域を共変量としたロジスティック回帰モデル

表 10 投与 24 週までに寛解を達成し、投与 52 週まで維持した被験者の割合（二重盲検期、FAS）

寛解の定義	本剤群 (70 例)	メボリズマブ群 (70 例)
寛解 (GC 4 mg)	40.0 (28)	38.6 (27)
寛解 (GC 7.5 mg)	58.6 (41)	57.1 (40)

% (例数)、試験中止例又は未来院例は寛解非達成とした。前来院時に寛解達成とされた被験者において、来院時の BVAS 又は経口 GC 用量のいずれか一方が欠測の場合は、それぞれ同一時点で測定されている経口 GC 用量又は BVAS が寛解の定義を満たしていれば寛解達成とし、また来院時の BVAS 及び経口 GC 用量の両方が欠測の場合も寛解達成とした。

表 11 寛解 (GC 4 mg) 達成期間の累計別の被験者の割合（二重盲検期、FAS）

寛解達成期間の累計 ^{a)} 別被験者割合	本剤群 (70 例)	メボリズマブ群 (70 例)
0 週	12.9 (9)	21.4 (15)
0 週超 12 週未満	18.6 (13)	14.3 (10)
12 週以上 24 週未満	11.4 (8)	11.4 (8)
24 週以上 36 週未満	28.6 (20)	27.1 (19)
36 週以上	28.6 (20)	25.7 (18)

% (例数)、試験中止例又は未来院例は寛解非達成とした。前来院時に寛解達成とされた被験者において、来院時の BVAS 又は経口 GC 用量のいずれか一方が欠測の場合は、それぞれ同一時点で測定されている経口 GC 用量又は BVAS が寛解の定義を満たしていれば寛解達成とし、また来院時の BVAS 及び経口 GC 用量の両方が欠測の場合も寛解達成とした。

a) 二重盲検期において寛解 (GC 4 mg) 達成とされた週数の累計

表 12 投与 52 週までに再燃を経験した被験者の割合（二重盲検期、FAS）

		本剤群 (70 例)	メボリズマブ群 (70 例)
1 回以上の再燃		30.0 (21)	30.0 (21)
再燃回数	1	17.1 (12)	22.9 (16)
	2	8.6 (6)	2.9 (2)
	3	2.9 (2)	2.9 (2)
	>3	1.4 (1)	1.4 (1)
1 回以上の Major 再燃		0	4.3 (3)
再燃回数	1	0	2.9 (2)
	2	0	1.4 (1)
	3	0	0
	>3	0	0

% (例数)

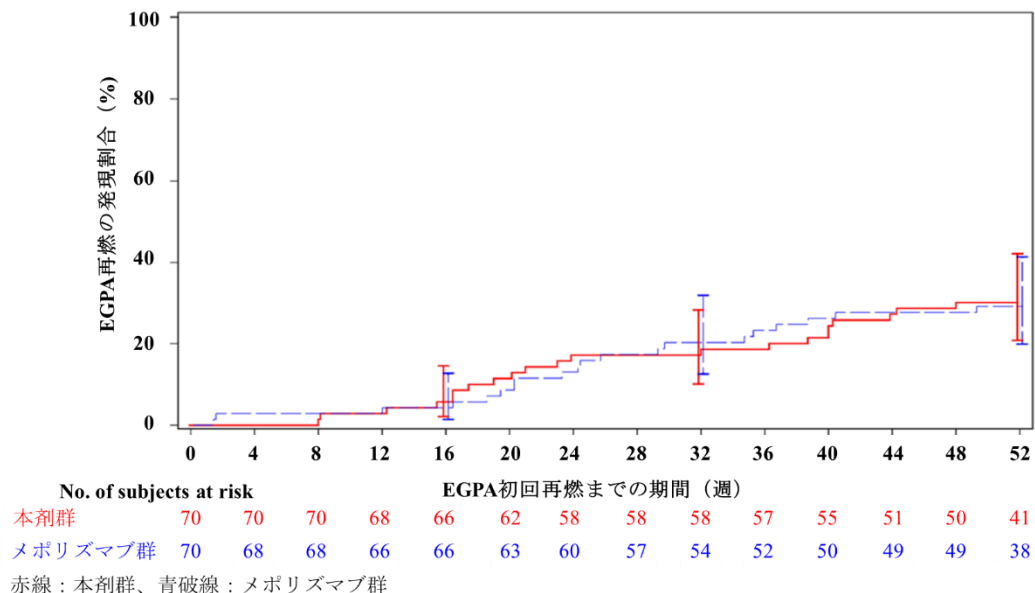


図 1 初回の再燃をイベントとした Kaplan-Meier 曲線（二重盲検期、FAS）

表 13 BVAS の推移 (二重盲検期、FAS)

投与群	評価時期							
	ベースライン	4 週時	8 週時	16 週時	24 週時	36 週時	48 週時	52 週時
本剤群	2.3±3.5 (70)	0.9±1.9 (70)	0.7±2.4 (69)	0.2±0.8 (69)	0.5±1.2 (68)	0.1±0.6 (67)	0.3±1.2 (69)	0.2±0.7 (68)
メボリズマブ群	1.9±2.9 (70)	0.9±1.8 (68)	0.3±0.8 (68)	0.2±0.8 (65)	0.3±1.2 (68)	0.3±1.7 (66)	0.1±0.8 (64)	0.8±3.0 (67)

平均値±標準偏差 (例数)、試験中止例及び欠測例はそれぞれ試験中止以降及び欠測のある時点の解析から除外した。

また、再燃とされた理由別の被験者の割合は表 14 のとおりであり、本剤群とメボリズマブ群で明らかに異なる傾向は示されなかった。

表 14 再燃とされた理由別の被験者の割合 (二重盲検期、FAS)

		本剤群 (70 例)	メボリズマブ群 (70 例)
全再燃		30.0 (21)	30.0 (21)
再燃とされた理由 ^{a)}	血管炎のみ	8.6 (6)	14.3 (10)
	気管支喘息を含む	17.1 (12)	12.9 (9)
	副鼻腔疾患を含む	10.0 (7)	11.4 (8)

% (例数)

血管炎: BVAS>0 による、活動性血管炎

気管支喘息: ACQ-6 スコアの悪化を伴う、活動性気管支喘息の症状又は徴候

副鼻腔疾患: SSQ スコア 5 項目のうち、1 項目以上のスコアの悪化を伴う、活動性副鼻腔疾患

a) 同一被験者で理由の異なる複数回の再燃が認められた場合は、それぞれ集計した。

さらに、投与 48 週から 52 週までのプレドニゾロン換算の経口 GC 平均 1 日用量がベースラインから 100%減量、ベースラインから 50%以上減量又は 4 mg/日以下に減量された被験者の割合は表 15 のとおりであり、本剤群及びメボリズマブ群ともにベースラインからの経口 GC の減量が認められた。

表 15 投与 48 週から 52 週までの経口 GC 平均 1 日用量別の被験者の割合 (二重盲検期、FAS)

	本剤群 (70 例)	メボリズマブ群 (70 例)
ベースラインから 100%減量	41.4 (29)	25.7 (18)
ベースラインから 50%以上減量	84.3 (59)	74.3 (52)
4 mg/日以下に減量	68.6 (48)	70.0 (49)

% (例数)、経口 GC 平均 1 日用量はプレドニゾロン換算

投与 52 週より前に試験を中止した場合、直前の 28 日間の経口 GC 用量を用いて計算した。投与 48 週より前に治験薬の投与を中止した場合、ベースラインから 100%減量及びベースラインから 50%以上減量については非達成とみなした。

主要評価項目に関する患者背景別の部分集団解析結果は表 16 のとおりであった。ベースラインの免疫抑制剤ありの集団では、メボリズマブ群と比較して本剤群で主要評価項目の達成割合が低く、この傾向はベースラインで使用されていた免疫抑制剤がアザチオプリンであった集団に顕著であったものの、本剤群において、いずれの部分集団も全体集団と寛解達成割合に大きな差はなく、臨床使用上、問題となる可能性は低いと考える。また、その他の患者背景別の主要評価項目の達成割合に、本剤群とメボリズマブ群とで大きく異なる傾向は認められなかった。

表 16 患者背景別の有効性の主要評価項目の成績（二重盲検期、FAS）

全体集団		本剤群（70 例）	メボリズマブ群（70 例）
		57.1 (40/70)	57.1 (40/70)
年齢	18 歳以上 65 歳以下	57.9 (33/57)	55.9 (33/59)
	65 歳超	53.8 (7/13)	63.6 (7/11)
性別	男性	44.0 (11/25)	54.8 (17/31)
	女性	64.4 (29/45)	59.0 (23/39)
体重	74.6 kg ^{a)} 未満	55.0 (22/40)	63.3 (19/30)
	74.6 kg ^{a)} 以上	60.0 (18/30)	52.5 (21/40)
人種	白人	60.4 (32/53)	57.9 (33/57)
	アジア人	66.7 (6/9)	75.0 (6/8)
	その他	25.0 (2/8)	20.0 (1/5)
EGPA の罹病期間	4 年以下	48.6 (18/37)	57.1 (24/42)
	4 年超	66.7 (22/33)	57.1 (16/28)
ベースラインの BVAS	0	61.1 (22/36)	78.4 (29/37)
	1 以上	52.9 (18/34)	33.3 (11/33)
	全身症状	44.4 (4/9)	20.0 (2/10)
	皮膚病変	100 (2/2)	0 (0/4)
	粘膜／眼病変	0 (0/3)	33.3 (1/3)
	耳・鼻・咽喉病変	50.0 (12/24)	27.8 (5/18)
	胸部	57.1 (12/21)	42.9 (6/14)
	心血管病変	—	—
	腹部	0 (0/1)	0 (0/1)
	腎病変	100 (1/1)	0 (0/1)
	神経系病変	63.6 (7/11)	62.5 (5/8)
	ベースラインの BVAS で症候が 有りとされた臓器		
ベースラインの VDI スコア			
		5 未満	51.1 (24/47)
		5 以上	61.2 (30/49)
ANCA 発現状況 ^{a)}	陽性	69.6 (16/23)	47.6 (10/21)
	陰性	61.1 (11/18)	59.1 (13/22)
ベースラインの血中好酸球数	150 / μ L 未満	55.8 (29/52)	56.3 (27/48)
	150 / μ L 以上	60.0 (12/20)	60.0 (12/20)
ベースラインの経口 GC 用量 ^{b)}	12 mg/日未満	56.0 (28/50)	56.0 (28/50)
	12 mg/日以上	69.2 (36/52)	60.7 (34/56)
ベースラインの免疫抑制剤使用	なし	22.2 (4/18)	42.9 (6/14)
	あり	59.1 (26/44)	45.7 (21/46)
ベースラインで使用されていた 免疫抑制剤	アザチオプリン	53.8 (14/26)	79.2 (19/24)
	ヒドロキシカルバミド	46.7 (7/15)	92.3 (12/13)
	ヒドロキシクロキシン	—	0 (0/1)
	メトトレキサート	—	50.0 (1/2)
	ミコフェノール酸 モフェチル	85.7 (6/7)	83.3 (5/6)
		25.0 (1/4)	33.3 (1/3)

%（例数）、—：該当する被験者がいなかった部分集団、VDI：Vasculitis damage index（血管炎障害指標）、血管炎による、3 カ月以上持続する不可逆的と考えられる臓器損傷の評価指標であり、範囲は 0～64、5 以上で予後不良とされる。

試験中止例又は未来院例は寛解非達成とした。前来院時に寛解達成とされた被験者において、来院時の BVAS 又は経口 GC 用量のいずれか一方が欠測の場合は、それぞれ同一時点で測定されている経口 GC 用量又は BVAS が寛解の定義を満たしていれば寛解達成とし、また来院時の BVAS 及び経口 GC 用量の両方が欠測の場合も寛解達成とした。

a) スクリーニング時に ANCA 陽性歴を有する被験者を「陽性」とした。

b) プレドニゾロン換算

c) MANDARA 試験全体集団の体重の中央値

以上のとおり、MANDARA 試験の本剤群では、寛解導入及び維持並びに経口 GC の減量に関する評価項目について、一貫してメボリズマブ群と同様の結果を示していることから、経口 GC を中心とした既存治療下で寛解に至らない又は再燃歴がある EGPA に対する本剤の有効性は示されていると考える。

機構は、本剤の有効性について、以下のように考える。

7.R.1 項における議論のとおり、MANDARA 試験における非劣性マージンの設定は妥当とは判断し難く、主要評価項目である投与 36 週時及び 48 週時の両時点で寛解（GC 4 mg）を達成した被験者の割合において、本剤群とメボリズマブ群との差の 95%信頼区間の下限値が非劣性マージンを上回ったことを以て、EGPA に対する本剤の有効性が示されたと判断することは困難である。しかしながら、当該主要

評価項目の成績に加え、その他の有効性評価項目の結果を総合的に評価した結果、本剤群における寛解導入及び維持並びに経口 GC の減量に関する評価項目の成績は、概ね一貫して、メボリズム群と同様であったことを踏まえ、既存治療で効果不十分な EGPA に対する本剤の有効性は期待できると判断した。また、MANDARA 試験における日本人部分集団の例数は各群 4 例と限られているものの、日本人部分集団においても全体集団と同様の主要評価項目の成績が得られており、日本人 EGPA 患者に対する本剤の有効性は期待できると判断した。

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.3 安全性について

申請者は、EGPA 患者における本剤の安全性について、MANDARA 試験並びに成人及び 12 歳以上の小児気管支喘息患者を対象とした国内外の第Ⅲ相試験の併合解析の結果に基づき、以下のように説明している。

各集団における本剤の安全性の概要及び注目すべき有害事象の発現状況は表 17 のとおりであった。EGPA 患者を対象とした MANDARA 試験成績において本剤特有の安全性上の懸念は認められなかった。また、MANDARA 試験と気管支喘息患者を対象とした第Ⅲ相試験併合集団における本剤 Q4W 群²⁰⁾及び本剤投与例をそれぞれ比較したとき、注目すべき有害事象のうち悪性腫瘍、重篤な過敏症及び注射部位反応の発現率は、MANDARA 試験の本剤 Q4W 群又は本剤投与例で 2 倍以上高かったが、以下の検討を踏まえ、EGPA 患者に対する本剤投与について、安全性上の新たな懸念は示されていないと考える。

- 悪性腫瘍について、MANDARA 試験で報告された事象は、組入れ時 7 歳の被験者で本剤投与 142 日目に発現した辺縁帯リンパ腫、組入れ時 6 歳の被験者で本剤投与 469 日目に発現した直腸癌及び組入れ時 6 歳の被験者で本剤投与 506 日目に発現した表皮内悪性黒色腫であった。高齢の被験者で認められており、また特定のがん種が発現する傾向もみられてないことから、本剤による影響を積極的に疑う状況ではないと考えられる。なお、MANDARA 試験の被験者の年齢は、気管支喘息患者を対象とした第Ⅲ相試験併合集団の年齢よりも高かった²¹⁾。
- 重篤な過敏症について、MANDARA 試験で報告された事象はいずれも原疾患である EGPA であった。
- 注射部位反応について、考えられる要因として、MANDARA 試験の二重盲検期の治験薬投与 1 回当たりの注射回数（4 回）が、気管支喘息患者対象の第Ⅲ相試験（1 回）よりも多かったことが挙げられる。

MANDARA 試験に組み入れられた日本人 EGPA 患者数は限られているものの、日本人部分集団における安全性の概要及び注目すべき有害事象の発現状況は表 17 のとおりであり、日本人 EGPA 患者に特有の安全性上の懸念は認められなかった。

²⁰⁾ 本剤の気管支喘息に係る承認用法・用量は、本剤 30 mg Q8W 投与（投与 4 週に追加投与を実施）であり、本剤 30 mg Q4W 投与は承認されていない。しかしながら、気管支喘息患者を対象とした第Ⅲ相試験では本剤 30 mg Q4W 群も設定されており、気管支喘息に係る審査において、申請者は、本剤 30 mg Q8W 群と本剤 30 mg Q4W 群との間に安全性上の大きな違いは認められなかった旨を説明している（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）。

²¹⁾ MANDARA 試験及び気管支喘息患者を対象とした第Ⅲ相試験併合集団（D3250C00017〔SIROCCO〕試験及び D3250C00018〔CALIMA〕試験）における 65 歳以上の被験者の割合は、それぞれ 20.0%（28/140 例）及び 12.7%〔320/2,510 例〕であった。

表 17 本剤の安全性の概要（安全性解析対象集団、全体集団又は日本人部分集団）

	EGPA					気管支喘息 ^{a)}			
	MANDARA 試験					第Ⅲ相試験併合集団 ^{b)}			
	二重盲検期				全試験 期間				
	全体集団		日本人部分集団						
	本剤 Q4W 群	メボリズマ ブ群	本剤 Q4W 群	メボリズマ ブ群	本剤 投与例	本剤 Q8W 群 ^{c)}	本剤 Q4W ^{d)} 群	本剤 投与例 ^{e)}	プラセボ 群
例数	70	70	4	4	132	822	841	1,663	847
総曝露期間（人・年）	70.2	70.3	4.0	4.0	224.7	799.2	830.2	1,629.4	837.6
有害事象の概要									
全有害事象	63 (90.0) 89.74	67 (95.7) 95.31	3 (75.0) 75.00	4 (100) 100.00	124 (93.9) 55.18	605 (73.6) 75.70	621 (73.8) 74.80	1,226 (73.7) 75.24	661 (78.0) 78.92
死亡	0	0	0	0	1 (0.8) 0.45	4 (0.5) 0.50	5 (0.6) 0.60	9 (0.5) 0.55	3 (0.4) 0.36
重篤な有害事象	4 (5.7) 5.70	9 (12.9) 12.80	0	1 (25.0) 25.00	24 (18.2) 10.68	95 (11.6) 11.89	97 (11.5) 11.68	192 (11.5) 11.78	119 (14.0) 14.21
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	2 (2.9) 2.84	0	0	3 (2.3) 1.34	18 (2.2) 2.25	18 (2.1) 2.17	36 (2.2) 2.21	8 (0.9) 0.96
副作用	20 (28.6) 28.49	16 (22.9) 22.76	0	0	23 (17.4) 10.24	118 (14.4) 14.76	106 (12.6) 12.77	224 (13.5) 13.75	78 (9.2) 9.31
注目すべき有害事象等									
感染症	49 (70.0) 69.80	54 (77.1) 76.81	2 (50.0) 50.00	2 (50.0) 50.00	111 (84.1) 49.40	423 (51.5) 52.93	451 (53.6) 54.32	874 (52.6) 53.64	480 (56.7) 57.31
重篤な感染症	2 (2.9) 2.85	4 (5.7) 5.69		0	8 (6.1) 3.56	21 (2.6) 2.63	12 (1.4) 1.45	33 (2.0) 2.03	21 (2.5) 2.51
寄生虫感染症	0	1 (1.4) 1.42	0	0	0	0	0	0	1 (0.1) 0.12
蠕虫感染症	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪性腫瘍	1 (1.4) 1.42	2 (2.9) 2.84	0	0	3 (2.3) 1.34	1 (0.1) 0.13	3 (0.4) 0.36	4 (0.2) 0.25	1 (0.1) 0.12
NMSC	0	0	0	0	0	1 (0.1) 0.13	0	1 (0.1) 0.06	0
NMSC を除く悪性腫瘍	1 (1.4) 1.42	2 (2.9) 2.84	0	0	3 (2.3) 1.34	0	3 (0.4) 0.36	3 (0.2) 0.18	1 (0.1) 0.12
NMSC を除く非血液学的悪性腫瘍	0 ^{g)}	2 (2.9) 2.84	0	0	2 (1.5) 0.89	0	3 (0.4) 0.36	3 (0.2) 0.18	1 (0.1) 0.12
血液学的悪性腫瘍	1 (1.4) 1.42	0	0	0	1 (0.8) 0.45	0	0	0	0
心血管事象	0	1 (1.4) 1.42	0	0	2 (1.5) 0.89	23 (2.8) 2.88	32 (3.8) 3.85	55 (3.3) 3.38	20 (2.4) 2.39
血栓塞栓症	0	0	0	0	2 (1.5) 0.89	2 (0.2) 0.25	7 (0.8) 0.84	9 (0.5) 0.55	9 (1.1) 1.07
過敏症	12 (17.1) 17.09	13 (18.6) 18.49	0	1 (25.0) 25.00	28 (21.2) 12.46	89 (10.8) 11.14	95 (11.3) 11.44	184 (11.1) 11.29	98 (11.6) 11.70
重篤な過敏症	0	0	0	0	3 (2.3) 1.34	4 (0.5) 0.50	4 (0.5) 0.48	8 (0.5) 0.49	3 (0.4) 0.36
注射部位反応	11 (15.7) 15.67	12 (17.1) 17.07	0	0	14 (10.6) 6.23	18 (2.2) 2.25	27 (3.2) 3.25	45 (2.7) 2.76	16 (1.9) 1.91

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) 日本人を含む成人及び外国人の 12 歳以上 18 歳未満の小児

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

c) 投与 4 週に追加投与を実施

d) 本邦未承認用法・用量

e) 用法・用量にかかわらず本剤が投与された全例

今般の EGPA に係る申請用法・用量（本剤 30 mg Q4W 投与）は、既承認の気管支喘息に係る用法・用量（本剤 30 mg Q8W 投与〔投与 4 週に追加投与を実施〕）より投与頻度が多いものの、気管支喘息患者を対象とした臨床試験では本剤 30 mg Q4W 投与と本剤 30 mg Q8W 投与との間で安全性プロファイルに大きな違いは認められていないこと（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）、及び上述のとおり MANDARA 試験において EGPA 患者に特有の安全性上の懸念は示されていないことを踏まえると、既承認の効能・効果で実施している安全対策を継続することにより、EGPA 患者における本剤の安全性は管理可能であると考えます。

機構は、以下のように考える。

提出された臨床試験成績及び申請者の説明を踏まえると、患者背景、併用薬等が試験間で異なるため比較には限界があるものの、EGPA 患者における本剤の安全性プロファイルについて、既承認の気管支喘息患者と比較して明らかに異なる傾向は示唆されていないと判断した。ただし、本剤は気管支喘息に対する有効性が示されており、気管支喘息等の他の好酸球関連疾患を合併する EGPA 患者に本剤を投与する場合、本剤の投与中止等により合併する好酸球関連疾患の症状が変化する可能性がある。また、EGPA には他の好酸球関連疾患が合併することが多く、当該患者の診療には、膠原病内科、呼吸器内科等の複数の診療科が関わる人が多いことから、本剤の使用に当たっては、合併する他の好酸球関連疾患の診療を行う医師と連携する旨及び医師の指示なく当該好酸球関連疾患に対する治療を変更しないよう患者に指導する旨を添付文書にて注意喚起することが重要である。その他、既知の副作用の発現に留意し、適応疾患の治療に精通している医師のもとで使用する旨の注意喚起を行う等、既承認効能・効果で行われている安全対策を継続することで、本剤の EGPA 患者における安全性は許容可能と判断した。

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.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、以下のように考える。

提出された資料並びに 7.R.2 項及び 7.R.3 項における検討を踏まえると、経口 GC を中心とした既存治療下で寛解に至らない又は再燃歴がある EGPA 患者に対する本剤の有効性及び安全性は確認されており、既存治療に上乗せして本剤投与を開始することにより、寛解の導入及び維持並びに経口 GC の減量又は中止が可能となることが期待される。したがって、本剤を既存治療で効果不十分な EGPA 患者に対する治療選択肢の一つと位置付けることは可能であり、本剤の効能・効果を申請のとおり「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」と設定することは可能と判断した。また、添付文書の効能・効果に関連する注意の項において、既存治療で効果不十分な場合に、本剤を上乗せして投与を開始する旨を注意喚起することが適切である。

また、本剤の投与対象選択時に参考となる MANDARA 試験の選択基準、併用薬の規定等の情報に加え、当該試験では、50 mg/日超の GC やシクロホスファミドの併用を必要とする EGPA 患者や、臓器や生命を脅かす状態の EGPA 患者は組み入れられておらず、当該患者に対する本剤の有効性及び安全性は明らかでない旨を医療現場へ適切に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.5 用法・用量について

機構は、以下のように考える。

提出された資料並びに 7.R.2 項及び 7.R.3 項における検討から、MANDARA 試験で設定された用法・用量で EGPA 患者に対する本剤の有効性が期待でき、安全性は許容可能であることから、本剤の既存治療で効果不十分な EGPA に対する用法・用量を申請のとおり「通常、成人にはベンラリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 30 mg を 4 週間隔で皮下に注射する。」と設定することは可能と判断した。

また、MANDARA 試験ではシクロホスファミドの併用を必要とする EGPA 患者が組み入れられていないことから、添付文書の用法・用量に関連する注意の項において、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旨を注意喚起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.6 自己投与について

申請者は、MANDARA 試験の非盲検継続期（投与 52 週以降）における日本人部分集団の成績から、本剤の自己投与時の有効性及び安全性について、以下のように説明している。

MANDARA 試験では、投与 76 週より後、自己投与（介護者による投与を含む）を希望し、かつ治験責任（分担）医師によって治験薬の自己投与に適していると判断された場合、適切なトレーニングを実施した上で、自己投与が可能とされた。データカットオフ（2023 年 8 月）時点で、日本人部分集団の 8 例中 6 例（本剤群 3/4 例、メボリズマブ／本剤群 3/4 例）で自己投与が 1 回以上実施された。

有効性について、評価可能例数は限られているものの、投与 104 週時点の寛解（GC 4 mg）を達成した被験者の割合は、当該時点までに自己投与を 1 度でも行っていた集団で 100%（3/3 例）、自己投与を 1 度も行っていなかった集団で 80%（4/5 例）であった。また、時期に関わらず自己投与を 1 度でも実施した集団（6 例）において、自己投与開始後に再燃は認められず、二重盲検期及び非盲検継続投与期を通じた血中好酸球数の減少が認められた（表 18）。

表 18 自己投与状況及び有効性に関する成績（MANDARA 試験、日本人部分集団、OC）

	投与群	自己投与の 開始時期 ^{a)}	データカット オフ時点の週	寛解（GC 4 mg）		再燃 （有の場合は 再燃週）	血中好酸球数（/μL）			
				投与 52 週時	投与 104 週時 ^{b)}		ベースライン	投与 52 週時	投与 100 週時	最新の時点 （測定時点）
#1	本剤群	投与 84 週	投与 184 週	非達成	達成	無	50	20	30	40 （投与 180 週）
#2	本剤群	投与 92 週	投与 128 週	達成	達成	無	30	10	0	20 （投与 128 週）
#3	本剤群	投与 92 週	投与 120 週	達成	達成	無	90	20	10	10 （投与 100 週）
#4	メボリズマブ ／本剤群	投与 108 週	投与 120 週	達成	達成	無	720	50	10	10 （投与 128 週）
#5	メボリズマブ ／本剤群	投与 108 週	投与 180 週	達成	達成	無	120	50	10	10 （投与 180 週）
#6	メボリズマブ ／本剤群	投与 172 週	投与 184 週	達成	達成	有 （投与 76 週）	80	20	0	10 （投与 180 週）
#7	本剤群	—	投与 108 週	非達成	非達成	有 （投与 8、44 週）	260	10	20	20 （投与 100 週）
#8	メボリズマブ ／本剤群	—	投与 108 週	達成	達成	無	90	30	30	30 （投与 100 週）

網掛け：自己投与開始後の成績、—：自己投与を実施していない症例

a) 自己投与開始後に継続して自己投与することは規定されておらず、各被験者で以下の週は自己投与が行われなかった。

#1：投与 88、100、104、116、128、140、152、156、168、180 週

#2：投与 100、104、116、128 週

#3：投与 100、104、116 週

#4：投与 116 週

#5：投与 116、128、140、152、156、168、180 週

#6：投与 180 週

b) BVAS の評価が規定されていたのは、投与 104 週までであった。

安全性について、自己投与開始後の有害事象は、自己投与集団の 6 例中 3 例（本剤群 1/3 例、メボリズマブ／本剤群 2/3 例）に認められ、このうち本剤群の 1 例に皮膚裂傷が認められたが、直近の本剤投与から 19 日後に発現した事象であった。また、注射部位反応は認められなかった。発現した有害事象はいずれも非重篤であり、治験薬との因果関係は否定された。

以上から、日本人 EGPA 患者で本剤を自己投与したときの有効性及び安全性に特段の懸念はないと考える。

機構は、以下のように考える。

本剤の自己投与に関する日本人 EGPA 患者における限られた成績からは、特段の問題は示唆されていないが、自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施することが適切であることから、当該内容を含め自己投与に関する適切な注意喚起を行う必要がある。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の臨床試験成績において、EGPA 患者に特有の安全性上の懸念は示されていないこと（7.R.3 項参照）等から、本剤の製造販売後においては、通常の医薬品安全性監視活動により情報を収集し、得られた情報に基づき、追加の医薬品安全性監視活動の必要性を継続的に検討していく予定である旨を説明している。

機構は、7.R.3 項における検討を踏まえ、現時点では申請者の説明は受入れ可能と判断するものの、特に MANDARA 試験で組み入れられなかった 50 mg/日超の GC やシクロホスファミドの併用を必要とする EGPA 患者等における本剤の安全性については、通常の医薬品安全性監視活動による安全性のシグナルの検出及び評価をより慎重に行う必要があると考える。

以上の機構の判断については、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 5.3.5.1.1）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、本品目の既存治療で効果不十分な EGPA 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。本品目は既存治療で効果不十分な EGPA 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。

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評価項目の定義は、以下のとおりである。

項目	定義																																										
BVAS	全身性血管炎の疾患活動性の評価指標である。治験責任（分担）医師が、被験者の活動性血管炎に起因する以下の症候（全身及び8つの臓器における56症候）について、症候の有無及びその発現又は悪化時期を評価し、評価結果を症候、症候の発現又は悪化時期及び臓器別に重み付けて算出したスコア（範囲：0～63）であり、スコアが高いほど疾患活動性が高く、BVAS＝0は疾患活動性が消失した状態である。																																										
	BVAS version 3																																										
	<table><tr><th rowspan="2">臓器</th><th rowspan="2">症候</th><th colspan="2">最大点数</th></tr><tr><th>持続^{a)}</th><th>新規/増悪^{b)}</th></tr><tr><td>全身症状</td><td>筋痛、関節痛／関節炎、38.0℃以上の発熱、2 kg以上の体重減少</td><td>2</td><td>3</td></tr><tr><td>皮膚病変</td><td>梗塞、紫斑、潰瘍、壊疽、他の皮膚血管炎</td><td>3</td><td>6</td></tr><tr><td>粘膜／眼病変</td><td>口腔潰瘍／口腔内肉芽腫、陰部潰瘍、唾液腺炎又は涙腺炎、眼球突出、上／強膜炎、結膜炎／眼瞼炎／角膜炎、霧視、突然の失明、ブドウ膜炎、網膜変化（血管炎／血栓症／滲出物／出血）</td><td>3</td><td>6</td></tr><tr><td>耳・鼻・咽頭病変</td><td>鼻出血／痂皮形成・鼻腔内潰瘍／肉芽腫、副鼻腔病変、声門下狭窄、伝音性難聴、感音性難聴</td><td>3</td><td>6</td></tr><tr><td>胸部</td><td>喘鳴、結節又は空洞、胸水／胸膜炎、浸潤影、気管内の偽腫瘍／潰瘍病変、大量喀血／肺泡出血、呼吸不全</td><td>3</td><td>6</td></tr><tr><td>心血管病変</td><td>脈拍消失、心弁膜症、心外膜炎、狭心痛、心筋症、うっ血性心不全</td><td>3</td><td>6</td></tr><tr><td>腹部</td><td>腹膜炎、血性下痢、虚血による腹痛</td><td>4</td><td>9</td></tr><tr><td>腎病変</td><td>高血圧（拡張期血圧＞95 mmHg）、蛋白尿（＞1＋又は＞0.2 g/日）、血尿（＞1＋又は＞10 赤血球/hpf）、SCr 上昇（≥1.4 mg/dL）、SCr 増加（＞30%）又はCCr 低下（＞25%）</td><td>6</td><td>12</td></tr><tr><td>神経系病変</td><td>頭痛、髄膜炎、器質性錯乱、痙攣、脳卒中、脊髄病変、脳神経麻痺、感覚性末梢神経障害、運動性多発性単神経炎</td><td>6</td><td>9</td></tr></table>	臓器	症候	最大点数		持続 ^{a)}	新規/増悪 ^{b)}	全身症状	筋痛、関節痛／関節炎、38.0℃以上の発熱、2 kg以上の体重減少	2	3	皮膚病変	梗塞、紫斑、潰瘍、壊疽、他の皮膚血管炎	3	6	粘膜／眼病変	口腔潰瘍／口腔内肉芽腫、陰部潰瘍、唾液腺炎又は涙腺炎、眼球突出、上／強膜炎、結膜炎／眼瞼炎／角膜炎、霧視、突然の失明、ブドウ膜炎、網膜変化（血管炎／血栓症／滲出物／出血）	3	6	耳・鼻・咽頭病変	鼻出血／痂皮形成・鼻腔内潰瘍／肉芽腫、副鼻腔病変、声門下狭窄、伝音性難聴、感音性難聴	3	6	胸部	喘鳴、結節又は空洞、胸水／胸膜炎、浸潤影、気管内の偽腫瘍／潰瘍病変、大量喀血／肺泡出血、呼吸不全	3	6	心血管病変	脈拍消失、心弁膜症、心外膜炎、狭心痛、心筋症、うっ血性心不全	3	6	腹部	腹膜炎、血性下痢、虚血による腹痛	4	9	腎病変	高血圧（拡張期血圧＞95 mmHg）、蛋白尿（＞1＋又は＞0.2 g/日）、血尿（＞1＋又は＞10 赤血球/hpf）、SCr 上昇（≥1.4 mg/dL）、SCr 増加（＞30%）又はCCr 低下（＞25%）	6	12	神経系病変	頭痛、髄膜炎、器質性錯乱、痙攣、脳卒中、脊髄病変、脳神経麻痺、感覚性末梢神経障害、運動性多発性単神経炎	6	9
	臓器			症候	最大点数																																						
		持続 ^{a)}	新規/増悪 ^{b)}																																								
	全身症状	筋痛、関節痛／関節炎、38.0℃以上の発熱、2 kg以上の体重減少	2	3																																							
	皮膚病変	梗塞、紫斑、潰瘍、壊疽、他の皮膚血管炎	3	6																																							
	粘膜／眼病変	口腔潰瘍／口腔内肉芽腫、陰部潰瘍、唾液腺炎又は涙腺炎、眼球突出、上／強膜炎、結膜炎／眼瞼炎／角膜炎、霧視、突然の失明、ブドウ膜炎、網膜変化（血管炎／血栓症／滲出物／出血）	3	6																																							
	耳・鼻・咽頭病変	鼻出血／痂皮形成・鼻腔内潰瘍／肉芽腫、副鼻腔病変、声門下狭窄、伝音性難聴、感音性難聴	3	6																																							
	胸部	喘鳴、結節又は空洞、胸水／胸膜炎、浸潤影、気管内の偽腫瘍／潰瘍病変、大量喀血／肺泡出血、呼吸不全	3	6																																							
	心血管病変	脈拍消失、心弁膜症、心外膜炎、狭心痛、心筋症、うっ血性心不全	3	6																																							
	腹部	腹膜炎、血性下痢、虚血による腹痛	4	9																																							
	腎病変	高血圧（拡張期血圧＞95 mmHg）、蛋白尿（＞1＋又は＞0.2 g/日）、血尿（＞1＋又は＞10 赤血球/hpf）、SCr 上昇（≥1.4 mg/dL）、SCr 増加（＞30%）又はCCr 低下（＞25%）	6	12																																							
神経系病変	頭痛、髄膜炎、器質性錯乱、痙攣、脳卒中、脊髄病変、脳神経麻痺、感覚性末梢神経障害、運動性多発性単神経炎	6	9																																								
hpf：400倍強拡大1視野、SCr：血清中クレアチニン値、CCr：クレアチニンクリアランス																																											
a) 4週間より前から認められる場合																																											
b) 4週間以内に新たに出現した場合																																											
寛解（GC 4 mg）	BVAS が0 かつプレドニゾロン換算で経口 GC 用量が4 mg/日以下。 上記に加え、前来院時に寛解（GC 4 mg）達成とされた被験者において、次の来院時に、プレドニゾロン換算で経口 GC 用量4 mg/日超への増量を必要とせず、BVAS が0 又は1 であり、その他の重要な臨床的介入を必要としない状態が維持されている場合は、寛解（GC 4 mg）達成とされた。																																										
寛解（GC 7.5 mg）	BVAS が0 かつプレドニゾロン換算で経口 GC 用量が7.5 mg/日以下。 上記に加え、前来院時に寛解（GC 7.5 mg）達成とされた被験者において、次の来院時に、プレドニゾロン換算で経口 GC 用量7.5 mg/日超への増量を必要とせず、BVAS が0 又は1 であり、その他の重要な臨床的介入を必要としない状態が維持されている場合は、寛解（GC 7.5 mg）達成とされた。																																										
ACQ-6 スコア	被験者が喘息コントロールに関する6項目（喘息症状5項目〔夜間覚醒、覚醒時の症状、活動制限、息切れ、喘鳴〕及び発作治療薬の使用1項目）について評価したスコア（各項目の範囲：0（完全にコントロールされている）～6（重度のコントロール不良））の平均値																																										
SSQ スコア	被験者が副鼻腔症状に関する5項目（鼻水、後鼻漏、顔面の痛み／圧迫感、味覚／嗅覚の喪失又は減少、鼻詰まり／鼻閉）について評価したスコア（各項目の範囲：0（なし）～4（非常に重度））																																										
再燃	前回来院以降に、①～③のいずれかを示し、かつ(a)～(c)のいずれかを満たす場合 ① BVAS＞0 による、活動性血管炎 ② ACQ-6 スコアの悪化を伴う、活動性気管支喘息の症状又は徴候 ③ SSQ スコア5項目のうち、1項目以上のスコアの悪化を伴う、活動性副鼻腔疾患 (a) 経口 GC の、プレドニゾロン換算で4 mg/日を超える用量への増量 (b) 免疫抑制剤の増量又は追加 (c) 上記①～③に関連すると治験責任（分担）医師に判断される入院																																										
臓器を脅かす EGPA	以下のいずれかを満たす場合 ・ 活動性血管炎による臓器不全 ・ クレアチニン5.8 mg/dL 超																																										
生命を脅かす EGPA	以下のいずれかを満たす場合 ・ 集中治療を要する ・ 輸血又は換気を要する重度の肺泡出血又は喀血 ・ 肺泡出血による、ヘモグロビン8 g/dL 未満又は48時間で2 g/dL を超えるヘモグロビン低下 ・ クレアチニン2.5 mg/dL 超又は48時間で2 mg/dL を超えるクレアチニン上昇を伴う急速進行性糸球体腎炎 ・ 壊疽及び外科手術を要する出血等の重度の胃腸症状 ・ 重度の中樞神経症状 ・ 生命を脅かす不整脈、心不全（左室駆出率20%未満、ニューヨーク心臓協会心機能分類Ⅲ度又はⅣ度）、急性心筋梗塞等の重度の心臓症状																																										

Major 再燃	以下のいずれかを満たす場合 ・ 臓器又は生命を脅かす EGPA イベント ・ BVAS 6 以上、かつ、何らかの全身症状があり 2 つ以上の臓器で症状 ・ 入院を要する気管支喘息の再燃 ・ 入院を要する副鼻腔疾患の再燃
----------	--

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	上記の定義による感染症のうち、重篤な事象
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)
NMSC	悪性および詳細不明の皮膚新生物 (黒色腫を除く) (HLT)
NMSC を除く悪性腫瘍	上記の定義による悪性腫瘍から、上記の定義による NMSC を除いた事象
NMSC を除く非血液学的悪性腫瘍	非血液学的悪性腫瘍 (SMQ) から、上記の定義による NMSC を除いた事象
血液学的悪性腫瘍	血液学的悪性腫瘍 (SMQ)
心血管事象	心臓障害 (SOC)
血栓塞栓症	塞栓および血栓 (SMQ)
過敏症	過敏症 (SMQ、狭域)
重篤な過敏症	上記の定義による過敏症のうち、重篤な事象
注射部位反応	注射部位反応 (HLT)

以上

審査報告 (2)

令和 6 年 11 月 19 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 30 mg ペン
[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] ①令和 6 年 1 月 19 日、②令和 6 年 4 月 26 日¹⁾

[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 有効性、安全性、臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項及び医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）に記載した本剤の有効性、安全性、臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項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。

- MANDARA 試験における非劣性マージンは大きく、必ずしも適切ではないが、主要評価項目の結果に加え、投与 52 週までに Major 再燃を経験した被験者の割合（表 12）を含めたその他の有効性評価項目の成績から、本剤には、メポリズマブに劣らない有効性が期待できる。

また、機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議での議論を踏まえ、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、以下のとおり判断した。

表 19 に示す安全性検討事項を設定し、表 20 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である。また、特に MANDARA 試験で組み入れられなかった 50 mg/日超の GC やシクロホスファミドの併用を必要とする EGPA 患者や、臓器や生命を脅かす状態の EGPA 患者における本剤の安全性について、通常の医薬品安全性監視活動による安全性のシグナル検出及び評価をより慎重に行い、追加の医薬品安全性監視活動実施の必要性を継続的に検討することが適切である。

表 19 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 20 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（EGPA） - 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（EGPA） - 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（気管支喘息）

（下線部：今回追加）

2. 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、承認申請された用法・用量を以下のように整備し、以下の効能・効果で承認して差し支えないと判断する。本申請は新効能・新用量医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は4年間、ファセンラ皮下注 30 mg ペン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）

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

（申請時から変更なし）

[用法及び用量]

① ~~（気管支喘息）~~

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。

~~（好酸球性多発血管炎性肉芽腫症）~~

通常、成人にはベンラリズマブ（遺伝子組換え）として1回 30 mg を4週間隔で皮下に注射する。

② 気管支喘息

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。

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

通常、成人にはベンラリズマブ（遺伝子組換え）として1回 30 mg を4週間隔で皮下に注射する。

（申請時から取消線部削除、点下線部は令和 6 年 3 月 26 日付けで変更）

[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
AAV	ANCA associated vasculitis	ANCA 関連血管炎
ACQ-6	6-item asthma control questionnaire omitting forced expiratory volume in 1 second measurement	1 秒間の努力呼気量を除いた簡易版喘息コントロール質問票
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
ANCA	Anti-neutrophil cytoplasmic antibody	抗好中球細胞質抗体
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BVAS	Birmingham vasculitis activity score	バーミンガム血管炎活動性スコア
C _{max,ss}	Maximum concentration during a dosing interval at steady state	定常状態における最高薬物濃度
C _{avg,ss}	Average concentration during a dosing interval at steady state	定常状態における平均薬物濃度
C _{min,ss}	Minimum concentration during a dosing interval at steady state	定常状態における最低薬物濃度
CL	Clearance	全身クリアランス
COVID-19	Coronavirus infectious disease-2019	新型コロナウイルス感染症
EGPA	Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症
F	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and drug administration	米国医薬食品局
GC	Glucocorticoid	グルココルチコイド
HLGT	High level group terms	高位グループ語
HLT	High level terms	高位語
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IL-5	Interleukin-5	インターロイキン 5
IL-5R α	IL-5 receptor alpha subunit	インターロイキン 5 受容体 α サブユニット
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	医薬品規制調和国際会議 国際医薬用語集
NMSC	Nonmelanoma skin cancer	非黒色腫皮膚癌
PT	Preferred terms	基本語
QxW	Quaque x weeks	x 週間間隔
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
SSQ	Sino-nasal symptom questions	副鼻腔症状に関する質問
t _{1/2}	Terminal phase elimination half-life	終末相消失半減期
V2	Central volume of distribution	中央コンパートメントの分布容積
V3	Peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの分布容積
VDI	Vasculitis damage index	血管炎障害指標
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン	—	ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2023 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業 難治性血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に資する研究班 編
本剤	—	ファセンラ皮下注 30 mg シリンジ、同皮下注 30 mg ペン
本薬	—	ベンラリズマブ

メポリズマ ブ／本剤群	—	二重盲検期にメポリズマブを投与後、非盲 検継続期において本剤 30 mg を Q4W で皮 下投与した集団
----------------	---	---

※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。