

審議結果報告書

令和 8 年 4 月 28 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] 令和 7 年 8 月 22 日

[審 議 結 果]

令和 8 年 4 月 27 日に開催された医薬品第二部会において、本品目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。本品目の再審査期間は 10 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8年4月14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] ファセンラ皮下注 30 mg シリンジ、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] 令和7年8月22日
[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] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（R5 薬）第 579 号、令和5年8月23日付け薬生薬審発 0823 第2号）
[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、本品目の好酸球増多症候群に対する有効性は示され、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、以下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]

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

好酸球増多症候群

（下線部追加）

[用法及び用量]

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。

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。

好酸球增多症候群

通常、成人及び12歳以上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4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8年3月25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] ファセンラ皮下注 30 mg シリンジ、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] 令和7年8月22日
[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]

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

好酸球増多症候群

（下線部追加）

[申請時の用法・用量]

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。

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。

好酸球増多症候群

通常、成人及び12歳以上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4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 4
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. 臨床の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 7

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	21
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	21
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、本薬は 2018 年 1 月に成人の気管支喘息に係る効能・効果及び用法・用量で承認されて以降、2024 年 3 月に小児の気管支喘息に係る用法・用量が、2024 年 12 月に成人の好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）に係る効能・効果及び用法・用量が承認されている。

好酸球増多症候群（HES）は、持続的に好酸球数が増加し、活性化した好酸球の浸潤により種々の臓器障害を呈する疾患である。本邦において HES に係る確立されたガイドラインは存在しないが、好酸球性疾患に関する国際協力作業部会においては、好酸球増加（一定以上の間隔¹⁾をあげた 2 回の血液検査で好酸球数が 1,500/ μ L 超、又は組織の病理学的検査によって好酸球増加が確認される）及び好酸球増加による臓器障害が認められ、かつ他の疾患又は状態に起因する臓器障害を除外可能な場合に HES と診断されるとの考えが示されている（J Allergy Clin Immunol 2012; 130: 607-12、Allergy 2023; 78: 47-59）。障害が現れる臓器は、皮膚、呼吸器系、消化器系、神経系、心臓等様々であり、疲労、発熱等の全身症状がみられることもある。2018 年度に実施された本邦における血液内科を有する施設を対象とした疫学調査では、2008 年 4 月 1 日から 2018 年 11 月 30 日までの期間に HES と診断された症例は 152 例、患者の性別は男性の割合が 57.2%、年齢中央値は 60 歳代であった旨が報告されている²⁾。

HES は好酸球増加をきたす病因により、いくつかのサブタイプに分類され、主なサブタイプとして、骨髄増殖性疾患の特徴を有する骨髄性好酸球増多症候群（MHES）、T リンパ球系の腫瘍細胞がインターロイキン-5（IL-5）等のサイトカインを産生することにより正常好酸球の増加を招くリンパ増殖型好酸球増多症候群（LHES）、様々な好酸球増加の原因を除外した原因不明の特発性好酸球増多症候群（IHES）が挙げられる（Mayo Clin Proc 2023; 98: 1054-70、未来型血液治療学 中外医学社; 2019. p124-33）。

診療において、1,500/ μ L 超の血中好酸球数の増加が認められた場合、好酸球増加による臓器障害の有無とともに、好酸球増加の原因となる基礎疾患や遺伝子変異に関する評価が行われる。好酸球増加の原因となり得る基礎疾患は、炎症性疾患、感染症、自己免疫疾患、悪性腫瘍、薬物有害反応等多岐にわたり、当該基礎疾患が認められた場合は、当該基礎疾患に対する治療が行われる（Allergy 2023; 78: 47-59）。また、MHES に分類される *FIP1L1-PDGFR α* 融合遺伝子（F/P）陽性の HES 患者³⁾に対しては、イマチニブメシル酸塩が第一選択薬として使用される（Curr Hematol Malig Rep 2018; 13: 191-201、未来型血液治療学 中外医学社; 2019. p124-33）。現在、本邦において F/P 陽性以外の HES に係る効能・効果で承認されている薬剤はなく、好酸球増加の原因となる基礎疾患が特定されない患者又は F/P 陽性以外の患者に対しては、経口ステロイド薬（OCS）、ヒドロキシカルバミド、インターフェロン α 、メトトレキサート等の投与が行われるが、効果不十分な場合があること、忍容性の問題等が報告されている（J Allergy Clin Immunol 2009; 124: 1319-25）。

¹⁾ J Allergy Clin Immunol 2012; 130: 607-12 では 1 カ月以上の間隔とされているが、Allergy 2023; 78: 47-59 では 2 週間以上の間隔とされている。

²⁾ 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「特発性好酸球増多症候群の診療ガイドライン作成に向けた疫学研究」平成 30 年度総括研究報告書、回答回収率は 32.1%（160/498 施設）

³⁾ 1995 年 1 月から 2009 年 10 月までに全国多施設を対象とした HES 患者に係るアンケート調査では、HES 診断例及び疑い例の 12%（9/73 例）が F/P 陽性であったことが報告されている（臨床血液 2010; 51: 515-25）。

本剤は、ヒト IL-5 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、HES に対する治療効果が期待され開発が進められた。

本邦において、本剤の HES に対する臨床開発は 2020 年 7 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、本剤の製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。なお、本薬は 2023 年 8 月に「好酸球増多症候群」を予定される効能・効果として、希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：(R5 薬) 第 579 号）。

2026 年 3 月現在、本剤は HES に係る効能・効果でチリにおいて承認されており、米国及び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り、「品質に関する資料」は提出されていない。

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：3.86⁴⁾又は 7.72⁵⁾ ng/mL、ADA の検出下限：2.53⁴⁾又は 12.5～50⁵⁾ 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：25.3⁴⁾又は 22.5～37.5⁵⁾ 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 HES 患者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。

6.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1：D3254C00001（NATRON）試験（2020 年 7 月～2025 年 月 データカットオフ））

HES 患者を対象とした NATRON 試験（7.1.1 項参照）において、本剤 30 mg を Q4W で 24 週間反復皮下投与したときの血清中本薬トラフ濃度は表 1、本剤 30 mg 又はプラセボを Q4W で 24 週間反復皮下投

⁴⁾ 中国から NATRON 試験に組み入れられた患者の試料

⁵⁾ 中国以外の地域から NATRON 試験に組み入れられた患者の試料

与したときの血中好酸球数の推移は表 2 のとおりであった。本剤群及びプラセボ群においてベースライン時の血中好酸球数は、OCS に対する反応性 (表 8 の選択基準 7) を評価したことにより低下しており、治験薬の投与開始以降、プラセボ群では血中好酸球数の増加が認められた一方、本剤群では好酸球数の低下の持続が認められた。また、日本人部分集団における血清中本薬トラフ濃度及び血中好酸球数の推移は、外国人部分集団と概ね一致しており、12 歳以上 18 歳未満の HES 患者における血清中本薬トラフ濃度は、18 歳以上の HES 患者と比較して高い傾向を示したものの、血清中本薬トラフ濃度及び血中好酸球数の推移は 18 歳以上の HES 患者におけるばらつきの範囲内であった。

治験薬投与下で発現した ADA 陽性例は、本剤群 10.6% (7/66 例) に認められ、うち 2 例で中和抗体が認められた。また、プラセボ群では 12.3% (8/65 例) に認められ、うち 3 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トラフ濃度の推移 (µg/mL)

集団		投与 4 週時	投与 8 週時	投与 16 週時	投与 24 週時
全体集団		1.09±0.574 (66)	1.76±0.960 (64)	2.10±1.30 (66)	2.46±1.77 (58)
人種	日本人部分集団	1.50±0.546 (5)	2.04±1.52 (4)	2.09±0.386 (4)	2.42±0.730 (4)
	外国人部分集団	1.06±0.568 (61)	1.74±0.928 (60)	2.10±1.34 (62)	2.46±1.83 (54)
年齢	12 歳以上 18 歳未満	1.04±0.311 (3)	1.83±0.533 (3)	2.26±0.477 (3)	3.20±1.20 (2)
	18 歳以上	1.09±0.585 (63)	1.75±0.979 (61)	2.10±1.33 (63)	2.43±1.79 (56)

平均値±標準偏差 (例数)

表 2 本剤又はプラセボ反復皮下投与時の血中好酸球数の推移 (µL)

投与群	集団	ベースライン ^{a)}	投与 4 週時	投与 8 週時	投与 12 週時	投与 16 週時	投与 20 週時	投与 24 週時	
本剤群	全体集団	379.3±946.7(67)	165.0±549.5 (66)	95.0±423.4 (66)	101.4±543.5 (65)	470.5±3,366 ^{b)} (64)	75.4±341.5 (63)	43.4±60.3 (62)	
	人種	日本人部分集団	68.0±74.3 (5)	22.0±16.4 (5)	15.0±5.8 (4)	27.5±23.6 (4)	17.5±9.6 (4)	15.0±5.8 (4)	20.0±0.0 (4)
		外国人部分集団	404.4±980.2 (62)	176.7±570.3 (61)	100.2±436.5 (62)	106.2±560.9 (61)	500.7±3,476 ^{b)} (60)	79.5±352.7 (59)	45.0±62.0 (58)
	年齢	12 歳以上 18 歳未満	2,333±3,938 ^{c)} (3)	30.0±17.3 (3)	13.3±15.3 (3)	10.0±10.0 (3)	13.3±11.5 (3)	16.7±11.5 (3)	20.0±17.3 (3)
		18 歳以上	287.7±506.4 (64)	171.4±561.8 (63)	98.9±433.1 (63)	105.8±556.3 (62)	493.0±3,447 ^{b)} (61)	78.3±349.8 (60)	44.6±61.5 (59)
プラセボ群	全体集団	328.0±676.7 (65)	1,263±1,622 (61)	1,176±1,691 (62)	829.5±960.7 (62)	1,046±1,198 (61)	1,202±1,594 (59)	1,067±1,362 (56)	
	人種	日本人部分集団	168.0±264.5 (5)	956.0±833.1 (5)	1,272±978.4 (5)	1,250±1,261 (5)	1,804±1,631 (5)	1,432±1,445 (5)	1,120±1,027 (4)
		外国人部分集団	341.3±699.8 (60)	1,291±1,676 (56)	1,167±1,745 (57)	792.6±935.2 (57)	978.8±1,147 (56)	1,181±1,618 (54)	1,063±1,393 (52)
	年齢	12 歳以上 18 歳未満	60.0 (1)	860.0 (1)	1,090 (1)	1,050 (1)	880.0 (1)	1,230 (1)	930.0 (1)
		18 歳以上	332.2±681.2 (64)	1,270±1,634 (60)	1,177±1,705 (61)	825.9±968.2 (61)	1,049±1,208 (60)	1,202±1,608 (58)	1,070±1,375 (55)

個別値又は平均値±標準偏差 (例数)

中央検査機関における測定値

a) OCS 1 mg/kg/日 (プレドニゾロン換算) の 2 日間投与後から治験薬投与前までの間の最終測定値。

b) 慢性好酸球性白血病と診断された 1 例で顕著な血中好酸球数の高値 (血中好酸球数 26,950 /µL) が認められた。当該患者は投与 16 週時に試験を中止している。

c) 1 例で血中好酸球数の高値 (6,880 /µL) が認められた。実施医療機関での検査結果では、無作為化前に血中好酸球数が 1,000 /µL 未満で OCS に対する反応性があると判断されたことから、当該患者は NATRON 試験に組み入れられた。

6.2.2 母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5.1)

NATRON 試験において HES 患者から得られた血清中本薬濃度データ (67 例、247 測定点) 等を用いて、母集団薬物動態解析 (NONMEM version 7.5.1) が実施された。HES 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 歳以上の小児気管支喘息患者データから構築された既存の母集

団薬物動態モデル⁶⁾が基本モデルとされ、共変量探索⁷⁾の結果、最終モデルでは、新たな共変量は特定されなかった。

最終モデルから推定された HES 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 のとおりであり、日本人部分集団の例数は限られているものの日本人部分集団における薬物動態パラメータは外国人部分集団と概ね一致していた。12 歳以上 18 歳未満の HES 患者における AUC_{ss}、C_{max,ss} 及び C_{min,ss} は、18 歳以上の HES 患者と比較して高い傾向が認められたものの、18 歳以上の HES 患者におけるばらつきの範囲内であった。

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	AUC _{ss} (µg·day/mL)	C _{max,ss} (µg/mL)	C _{min,ss} (µg/mL)	t _{1/2} (day)
全体集団		67	83.0±28.7	3.72±0.96	2.02±0.97	18.9±4.98
人種	日本人部分集団	5	89.3±20.5	3.91±0.73	2.19±0.63	19.5±2.03
	外国人部分集団	62	82.5±29.3	3.71±0.98	2.01±0.99	18.8±5.15
年齢	12 歳以上 18 歳未満	3	91.3±15.2	4.08±0.46	2.20±0.56	20.0±2.62
	18 歳以上	64	82.6±29.2	3.71±0.98	2.01±0.99	18.8±5.07

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、HES 患者における ADA の発現状況⁸⁾、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。

NATRON 試験における ADA 発現区分別の血清中本薬トラフ濃度及び血中好酸球数の推移は表 4 及び表 5 のとおりであり、例数は限られているものの、中和抗体陽性例では ADA 陰性例と比較して、血清中本薬濃度が低く、血中好酸球数が高い傾向が認められた。

表 4 ADA 発現区分別の血清中本薬トラフ濃度の推移 (NATRON 試験、本剤群、µg/mL)

集団	投与 4 週時	投与 8 週時	投与 16 週時	投与 24 週時
ADA 陰性	1.13±0.554 (58)	1.86±0.941 (56)	2.23±1.30 (58)	2.67±1.77 (51)
ADA 陽性	0.920±0.646 (7)	1.23±0.800 (7)	1.32±0.836 (7)	1.01±0.668 (6)
中和抗体陽性	0.692±1.20 (3)	0.848±1.44 (3)	1.28±1.39 (3)	0.0288, 0.267 (2)

個別値又は平均値±標準偏差 (例数)

表 5 ADA 発現区分別の血中好酸球数の推移 (NATRON 試験、本剤群、/µL)

集団	投与 4 週時	投与 8 週時	投与 12 週時	投与 16 週時	投与 20 週時	投与 24 週時
ADA 陰性	106±377 (58)	37.4±52.8 (58)	34.0±48.7 (57)	509±3,600 (56)	33.3±47.1 (55)	31.1±30.3 (54)
ADA 陽性	194±401 (7)	94.3±136 (7)	35.7±20.7 (7)	60.0±47.6 (7)	28.6±19.5 (7)	88.6±71.1 (7)
中和抗体陽性	1,500±1,710 (3)	1,290±1,870 (3)	1,510±2,510 (3)	417±662 (3)	927±1,550 (3)	210±175 (3)

平均値±標準偏差 (例数)

有効性について、本剤群における HES 悪化/再燃を経験した患者の割合は ADA 陰性例で 18.6% (11/59 例)、ADA 陽性例で 14.3% (1/7 例)、中和抗体陽性例で 33.3% (1/3 例) であった。また、安全性につ

⁶⁾ 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)。

⁷⁾ CL に対する体重、ADA、年齢、性別、人種 (白人/黒人・アフリカ系アメリカ人/アジア人/その他、日本人/日本人以外、中国人/中国人以外)、ALT、AST、クレアチニンクリアランス及び血中好酸球数、V2 に対する体重、年齢、性別及び人種 (白人/黒人・アフリカ系アメリカ人/アジア人/その他、日本人/日本人以外、中国人/中国人以外) の影響が評価された。

⁸⁾ ADA の発現状況は以下のとおり分類された。ADA 陰性：ベースライン時を含むすべての時点で ADA 陰性、ADA 陽性：ベースライン時に ADA 陰性かつ治験薬投与下で ADA 陽性又はベースライン時に ADA 陽性かつ治験薬投与下で ADA の抗体価の増加、中和抗体陽性：ADA 陽性例のうち、ベースライン時を含むいずれかの時点で中和抗体陽性

いて、ADA 発現に関連した有害事象を含む ADA 発現区分別の有害事象の発現状況は表 6 のとおりであり、ADA 陽性及び中和抗体陽性例では重篤な有害事象は認められなかった。

以上より、ADA 陽性患者及び中和抗体陽性患者の例数は限られており、有効性及び安全性に係る解釈には限界があるものの、ADA の発現による本剤の有効性及び安全性への明らかな影響は認められていない。

表 6 ADA 発現区分別の有害事象の発現状況 (NATRON 試験、二重盲検期、本剤群)

有害事象	ADA 陰性 (59 例)	ADA 陽性 (7 例)	中和抗体陽性 (3 例)
	有害事象	38 (64.4)	5 (71.4)
重篤な有害事象	5 (8.5)	0	0
過敏症 (SMQ)	9 (15.3)	1 (14.3)	1 (33.3)
注射部位反応 (HLT)	2 (3.4)	1 (14.3)	1 (33.3)

例数 (%)

機構は、本剤の HES 患者に対する臨床使用において、臨床薬理の観点から新たな懸念は示されていないが、臨床試験における限られた情報からは ADA の発現が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響について結論付けることは困難であることから、ADA の影響について引き続き注視する必要があると考える。

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 7 に示す 1 試験の成績が提出された。

表 7 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 (すべて皮下投与)	主な評価項目 【主要評価項目】
Ⅲ	D3254C00001 (NATRON) (jRCT2080225231)	国際 共同	HES 患者	①67 ②67	①本剤 30 mg Q4W ②プラセボ Q4W ^{a)}	有効性・安全性 【二重盲検期における最初の HES 悪化/再燃までの期間】

a) 投与 24 週以降は本剤 30 mg Q4W

7.1 第Ⅲ相試験

7.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : D3254C00001 (NATRON) 試験 (2020 年 7 月～2025 年 5 月 データカットオフ⁹⁾))

12 歳以上の HES 患者 (表 8) (目標症例数 120 例 (各群 60 例)¹⁰⁾) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が、日本、ポーランド、米国等の 15 の国又は地域で実施された。

⁹⁾ 主要解析に基づくデータカットオフ。なお、データカットオフ時点までに本剤を 52 週間以上、78 週間以上及び 104 週間以上投与された患者は、それぞれ 94 例、75 例、60 例であった。

¹⁰⁾ 主要評価項目である二重盲検期における最初の HES 悪化/再燃 (定義は 10 項参照) までの期間について、プラセボ群に対する本剤群の期待ハザード比を 0.389 と仮定し、有意水準両側 5% の下、検出力として 82% を確保するために必要なイベント数として両群併せて 38 イベントと算出され、本イベント数を確保するための症例数として各群 60 例を目標症例数とした。

表 8 主な選択・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ol style="list-style-type: none"> 12歳以上 以下のいずれも満たし、HES と診断された記録を有する <ul style="list-style-type: none"> 1 カ月以上の間隔をあけた 2 回の検査で二次的要因を伴わない 1,500 /μL を超える持続性好酸球増多症の既往歴がある 好酸球増加に起因する臓器障害が認められる F/P の検査結果が陰性と記録されている スクリーニングの 4 週間以上前から安定した HES 基礎療法^{a)}を継続している 以下のいずれかを満たす <ul style="list-style-type: none"> スクリーニングにおいて HES の悪化/再燃の徴候若しくは症状がある、又は HES の悪化/再燃を示唆する臨床検査値異常（孤立性の好酸球増多症を除く）が認められる スクリーニング前 12 カ月以内に HES の悪化/再燃を 2 回以上経験している^{b)} スクリーニングにおいて実施医療機関の検査で血中好酸球数が 1,000 /μL 以上である スクリーニングにおいて実施医療機関の検査で OCS に対する反応性^{c)}が認められる <p><主な除外基準></p> <ol style="list-style-type: none"> 生命を脅かす HES 又は合併症が認められる F/P 陽性又はその他の既知のイマチニブ感受性変異が認められる EGPA と確定診断されている 以下を除く、悪性腫瘍がある又はスクリーニング前 5 年以内に悪性腫瘍の既往歴がある <ul style="list-style-type: none"> 子宮頸部上皮内癌の治療を受け、根治療法を完了し、同意取得の 12 カ月以上前にわたって寛解期にある 皮膚の基底細胞癌又は表在性扁平上皮癌 その他の悪性疾患を有していた場合は、寛解期にあり、同意取得の 5 年以上前に根治療法が完了している 全身性肥満細胞症と診断されている スクリーニング前 4 週間以内に全身療法を必要とする慢性若しくは持続性の活動性感染、又は臨床的に重要なウイルス性、細菌性、又は真菌性感染が認められた スクリーニング前 24 週間以内に診断され、治療を受けていなかった又は標準的治療が奏効しなかった寄生蠕虫感染がある（スクリーニング前に寄生蠕虫感染の完全な消失が確認されている場合は組入れ可） OCS の使用又は HES に対して受けたその他の治療によって説明されるものを除く、既知の免疫不全疾患の既往歴がある、又は HIV 検査陽性である 生物製剤（本剤を含む）又はステロイド若しくはステロイド含有製剤に対する過敏症反応（アナフィラキシーを含む）の既往歴がある。治験薬製剤のいずれかの成分に対するアレルギー又は反応の既往歴が確認されている 無作為化前 4 週間以内にステロイドの皮下、静脈内又は筋肉内投与を受けた スクリーニング前 4 カ月又は個々の生物製剤の半減期の 5 倍の期間のうち、いずれか長い方の期間内に、生物製剤（無作為化の 3 カ月以上前から安定して投与され、試験期間中も投与継続予定であり、本薬の安全性又は有効性の評価に影響しないと考えられる生物製剤は除く）の投与を受けた

a) HES 基礎療法は、OCS、細胞傷害性薬、免疫抑制薬、インターフェロン- α 製剤、又は HES のコントロール若しくは HES の臨床症状の管理のために使用されるその他の薬剤（例：局所又は経鼻ステロイド、吸入剤等）と定義された。

b) 試験開始時点では、スクリーニングにおいて活動性がある患者を対象としていたが、XXXXXXXXXXを踏まえ、治験実施計画書第 XXXX 版（202 \square 年 \square 月 \square 日付け）において、スクリーニング前 12 カ月以内に HES の悪化/再燃を 2 回以上経験している患者も組入れを可能とする変更が行われた。

c) 試験期間中に HES の悪化/再燃が生じた場合に、OCS による救済治療に反応することを確保するため、スクリーニングにおいて OCS に対する反応性の評価が行われた。OCS 1 mg/kg/日（プレドニゾロン換算）を 2 日間投与され、2 日目の投与 4~8 時間後に行う検査で血中好酸球数が 1,000 / μ L 未満の場合は OCS に対する反応性があるとみなされた。

本試験は 2 つの投与期（二重盲検期：24 週間、非盲検継続期：52 週間以上（成人）又は 104 週間以上（小児））から構成され、二重盲検期の用法・用量は、本剤 30 mg 又はプラセボを Q4W で 24 週間皮下投与することとされた。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。HES 基礎療法（表 8 の選択基準 4）は、スクリーニングの 4 週間以上前から投与 36 週まで用量変更をせずに継続することとされた。

無作為化された 134 例¹¹⁾（各群 67 例）のうち治験薬の投与を 1 回以上受けた 133 例（本剤群 67 例、プラセボ群 66 例）が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。二重盲検期の試験中止例は、本剤群 3.0%（2/67 例（死亡、その他各 1 例））、プラセボ群 7.5%（5/67 例（同意撤回 5 例））¹²⁾に認められた。二重盲検期完遂例のうち、同意撤回したプラセボ群の 1 例を除く 126 例（本剤群 65 例、プラセボ群 61 例）が、非盲検継続期に移行し、全例が本剤の投与を 1 回以上受け、非盲検継続期の解析対象集団とされた。

¹¹⁾ 地域（北米/欧州/アジア/その他の地域）及びスクリーニングにおける HES の活動性の有無が層別因子とされた。

¹²⁾ プラセボ群に割り付けられたものの、治験薬の投与を 1 回も受けず、FAS に含まれなかった 1 例を含む。

FASのうち、日本人部分集団は10例（各群5例）であり、二重盲検期中止例は本剤群20.0%（1/5例、有害事象）に認められた。

有効性の主要評価項目である、二重盲検期における最初のHES悪化／再燃（定義は10項参照）までの期間は表9及び図1のとおりであり、本剤群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤の優越性が検証された。また、日本人部分集団における成績は表9のとおりであった。

表9 最初のHES悪化／再燃までの期間及びHES悪化／再燃を経験した患者の割合（二重盲検期、FAS）

	全体集団		日本人部分集団	
	本剤群 (67例)	プラセボ群 (66例)	本剤群 (5例)	プラセボ群 (5例)
HES悪化／再燃を経験した患者の割合	19.4 (13)	42.4 (28)	0	40.0 (2)
最初のHES悪化／再燃までの期間	— [—, —]	— [20.86, —]	—	— [3.71, —]
最初のHES悪化／再燃までの期間のプラセボ群に対するハザード比 [95%信頼区間] ^{a)} p値 ^{b)}	0.35 [0.18, 0.69] 0.0024		—	

—：推定不能、患者の割合：%（例数）、期間：中央値 [95%信頼区間]（週）

a) 投与群及び地域を共変量としたCox比例ハザードモデル

b) 有意水準両側5%、地域を層別因子とした層別log rank検定

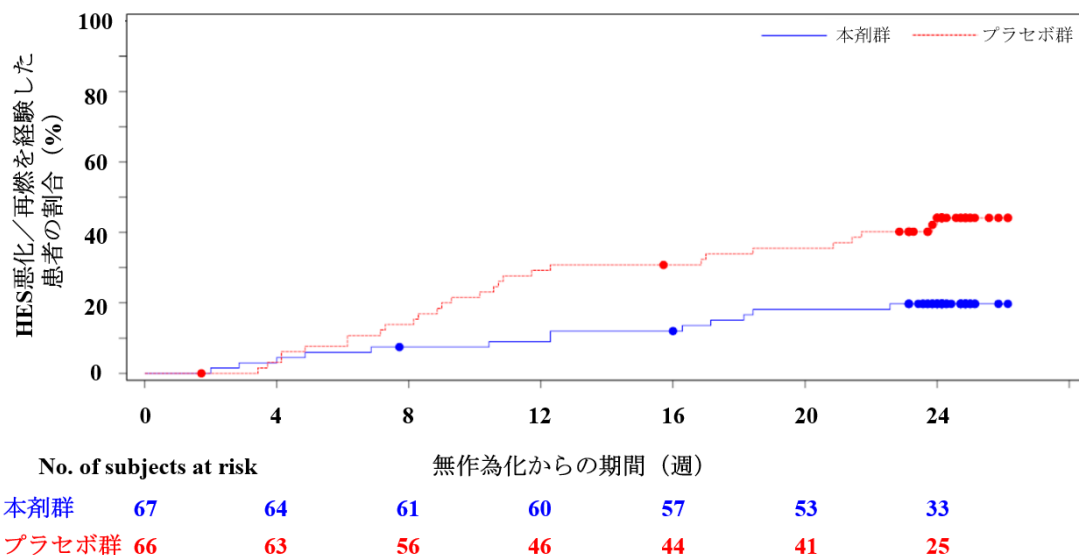


図1 最初のHES悪化／再燃までの期間に関するKaplan-Meier曲線（二重盲検期、FAS）

二重盲検期における有害事象は、本剤群64.2%（43/67例）、プラセボ群66.7%（44/66例）に認められ、主な有害事象は表10のとおりであった。

死亡は、本剤群1.5%（1/67例、敗血症）において認められたが、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7.5%（5/67例（好酸球増加症候群、嵌頓単径ヘルニア、過敏症、敗血症、慢性好酸球性白血病各1例）、プラセボ群7.6%（5/66例（好酸球増加症候群、消化不良、消化管感染、細菌性肺炎、胎児死亡、尿細管間質性腎炎各1例、重複あり））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。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群1.5%（1/67例、敗血症）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

副作用は、本剤群16.4%（11/67例）、プラセボ群7.6%（5/66例）に認められた。

表 10 いずれかの群で2例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 (67例)	プラセボ群 (66例)	事象名	本剤群 (67例)	プラセボ群 (66例)
頭痛	11 (16.4)	5 (7.6)	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (3.0)	0
上気道感染	5 (7.5)	5 (7.6)	憩室炎	2 (3.0)	0
COVID-19	4 (6.0)	4 (6.1)	嚥下障害	2 (3.0)	0
インフルエンザ様疾患	4 (6.0)	0	不眠症	2 (3.0)	0
関節痛	3 (4.5)	5 (7.6)	倦怠感	2 (3.0)	0
上咽頭炎	3 (4.5)	4 (6.1)	鼻炎	2 (3.0)	0
咳嗽	3 (4.5)	3 (4.5)	蕁麻疹	2 (3.0)	0
アレルギー性鼻炎	3 (4.5)	1 (1.5)	胃腸炎	1 (1.5)	2 (3.0)
背部痛	3 (4.5)	0	末梢性浮腫	1 (1.5)	2 (3.0)
悪心	3 (4.5)	0	ウイルス性上気道感染	1 (1.5)	2 (3.0)
発疹	3 (4.5)	0	貧血	0	3 (4.5)
脱毛症	2 (3.0)	2 (3.0)	膀胱炎	0	3 (4.5)
インフルエンザ	2 (3.0)	2 (3.0)	疲労	0	3 (4.5)
筋肉痛	2 (3.0)	2 (3.0)	鼻漏	0	3 (4.5)
発熱	2 (3.0)	2 (3.0)	高血圧	0	2 (3.0)
腹痛	2 (3.0)	1 (1.5)	寝汗	0	2 (3.0)
副鼻腔炎	2 (3.0)	1 (1.5)	末梢腫脹	0	2 (3.0)
上腹部痛	2 (3.0)	0	脊柱管狭窄症	0	2 (3.0)

例数 (%)

MedDRA version 28.0

二重盲検期の日本人部分集団における有害事象は、本剤群 80.0% (4/5 例)、プラセボ群 80.0% (4/5 例) に認められ、いずれかの群で認められた有害事象は、表 11 のとおりであった。

死亡は、本剤群 20.0% (1/5 例、敗血症) 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 20.0% (1/5 例、敗血症) 及びプラセボ群 20.0% (1/5 例、細菌性肺炎) 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。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群 20.0% (1/5 例、敗血症) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

副作用は、本剤群 20.0% (1/5 例) に認められた。

表 11 いずれかの群で認められた有害事象（二重盲検期、安全性解析対象集団、日本人部分集団）

事象名	本剤群 (5例)	プラセボ群 (5例)	事象名	本剤群 (5例)	プラセボ群 (5例)
発熱	1 (20.0)	1 (20.0)	細菌性肺炎	0	1 (20.0)
腹痛	1 (20.0)	0	脱水	0	1 (20.0)
COVID-19	1 (20.0)	0	滑液包炎	0	1 (20.0)
麦粒腫	1 (20.0)	0	脊柱管狭窄症	0	1 (20.0)
敗血症	1 (20.0)	0	熱射病	0	1 (20.0)
2型糖尿病	1 (20.0)	0	頭痛	0	1 (20.0)
背部痛	1 (20.0)	0	咳嗽	0	1 (20.0)
接触皮膚炎	1 (20.0)	0	高血圧	0	1 (20.0)
膀胱炎	0	1 (20.0)	例数 (%)		

MedDRA version 28.0

データカットオフ時点までの非盲検継続期の有害事象は、本剤群 81.5% (53/65 例)、プラセボ/本剤群 86.9% (53/61 例) に認められ、主な有害事象は表 12 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 16.9% (11/65 例 (COVID-19、蟻虫症、ヘリコバクター性胃炎、腎盂腎炎、変形性関節症、乾癬性関節症、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、腹部ヘルニア、小腸炎、腸炎、心筋梗塞、アナフィラキシー、蕁麻疹各 1 例、重複あり))、プラセボ/本剤群 16.4% (10/61 例 (蜂巣炎、胃腸炎、感染による喘息増悪、細菌性肺炎、尿路感染、変形性関節症、腸重積症、徐脈、後天性血友病、好酸球増加症候群、胆石症、大腿骨頸部骨折、腭癌、鼻茸、肺動脈塞栓症、巨細胞性動脈炎各 1 例、重

複あり)に認められ、このうち本剤群 1 例(蟻虫症)及びプラセボ/本剤群 1 例(後天性血友病)については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群 1.5% (1/65 例、T 細胞性リンパ腫)、プラセボ/本剤群 1.6% (1/61 例、後天性血友病)に認められ、後天性血友病については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

副作用は、本剤群 13.8% (9/65 例)、プラセボ/本剤群 14.8% (9/61 例)に認められた。

表 12 いずれかの群で 4 例以上に認められた有害事象 (非盲検継続期、非盲検継続期の解析対象集団)

事象名	本剤群 (65 例)	プラセボ/本剤群 (61 例)	事象名	本剤群 (65 例)	プラセボ/本剤群 (61 例)
上気道感染	15 (23.1)	15 (24.6)	浮動性めまい	4 (6.2)	2 (3.3)
COVID-19	12 (18.5)	13 (21.3)	アレルギー性鼻炎	4 (6.2)	2 (3.3)
上咽頭炎	9 (13.8)	6 (9.8)	湿疹	4 (6.2)	2 (3.3)
関節痛	6 (9.2)	11 (18.0)	急性副鼻腔炎	4 (6.2)	1 (1.6)
下痢	6 (9.2)	5 (8.2)	嘔吐	3 (4.6)	5 (8.2)
咳嗽	6 (9.2)	5 (8.2)	背部痛	3 (4.6)	5 (8.2)
頭痛	5 (7.7)	9 (14.8)	鼻炎	2 (3.1)	5 (8.2)
胃腸炎	5 (7.7)	6 (9.8)	四肢痛	2 (3.1)	4 (6.6)
インフルエンザ	5 (7.7)	4 (6.6)	発熱	2 (3.1)	4 (6.6)
ウイルス性上気道感染	5 (7.7)	3 (4.9)	不眠症	1 (1.5)	5 (8.2)
副鼻腔炎	4 (6.2)	5 (8.2)	そう痒症	1 (1.5)	4 (6.6)
尿路感染	4 (6.2)	5 (8.2)	結膜炎	0	4 (6.6)
上腹部痛	4 (6.2)	2 (3.3)	紅斑	0	4 (6.6)
筋肉痛	4 (6.2)	2 (3.3)	例数 (%)		

MedDRA version 28.0

データカットオフ時点までの非盲検継続期の日本人部分集団における有害事象は、本剤群 100.0% (4/4 例)、プラセボ/本剤群 100.0% (5/5 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下痢(本剤群 1 例、プラセボ/本剤群 3 例)、嘔吐(プラセボ/本剤群 2 例)、変形性関節症(本剤群 2 例、プラセボ/本剤群 1 例)、上咽頭炎(本剤群 2 例、プラセボ/本剤群 2 例)、蜂巣炎(プラセボ/本剤群 2 例)、結膜炎(プラセボ/本剤群 2 例)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 75.0% (3/4 例(腸炎、COVID-19、変形性関節症各 1 例))、プラセボ/本剤群 40.0% (2/5 例(蜂巣炎、細菌性肺炎、尿路感染、後天性血友病、膵癌、肺動脈血栓症各 1 例、重複あり))に認められ、このうちプラセボ/本剤群 1 例(後天性血友病)については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ/本剤群 20.0% (1/5 例、後天性血友病)に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。

副作用は、プラセボ/本剤群 20.0% (1/5 例)に認められた。

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、HES 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。

国内外において、HES の疾患概念、診断方法、サブタイプ分類に大きな差異は認められておらず (J Allergy Clin Immunol 2012; 130: 607-12、日内会誌 2007; 96: 1420-6 等)、好酸球増加が認められた場合の対処方針、HES に対する治療方針も国内外で同様である¹³⁾ (Clinic Rev Allergy Immunol 2016; 50: 240-51、

¹³⁾ NATRON 試験計画立案後の 2020 年 9 月に米国で、2021 年 11 月に欧州で、HES に係る適応でメボリズマブが承認されている。

未来型血液治療学 中外医学社; 2019. p124-33 等)。小児集団における HES のデータは限られているものの、病態生理、臨床症状、診断及び治療方法は、小児と成人で類似している (J Allergy Clin Immunol Pract 2016; 4: 941-7)。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、成人及び 12 歳以上の小児患者を対象とした NATRON 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 HES 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、NATRON 試験計画について、以下のように説明している。

- 対象患者について

実臨床において、本剤は、悪化／再燃の徴候若しくは症状がある又は悪化／再燃の懸念がある HES 患者に対して使用される薬剤になると考え、そのような患者を代表する集団として、スクリーニングにおいて活動性がある¹⁴⁾患者又はスクリーニング前 12 カ月以内に HES の悪化／再燃を 2 回以上経験している患者を対象とした¹⁵⁾。また、F/P 陽性の HES 患者及びその他の既知のイマチニブ感受性変異が認められる HES 患者も本剤の投与対象になり得るものの、それらの患者は通常イマチニブメシル酸塩による治療を受けることを踏まえ、倫理的な観点から除外し、寄生虫感染等の基礎疾患により好酸球増加をきたしている患者は、当該基礎疾患への対処を優先すべきであることから対象外とした。

- 有効性評価項目について

HES 治療の主な目的は、増加している好酸球数を抑制し、臓器障害の進行を抑制することである (Am J Hematol 2017; 92: 1243-59)。HES の臨床経過において、HES の悪化／再燃は、臓器障害の進行につながり、患者の生活の質を低下させるとともに、生命を脅かす可能性もある (Leuk Res 2013; 37: 392-5、Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2018; 2018: 326-31) ことから、HES の悪化／再燃の発生を抑制する効果を確認することに意義があると考えた。一方で、HES の悪化／再燃に関する標準化された定義や、HES の悪化／再燃を定量的に評価する確立された指標は存在しない。

実臨床では、医師により、臨床症状、兆候、臨床検査値等を踏まえて総合的に HES の悪化／再燃の判断が行われており、HES が悪化／再燃した際には、一般的に OCS、免疫抑制薬、細胞傷害性薬による治療が行われている (Blood 2015; 126 : 1069-77、Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2018; 2018: 326-31)。これらを踏まえ、NATRON 試験では、HES の悪化／再燃を、治療の強化を伴う HES の臨床症状又は臨床検査値異常と定義し、治療の強化を、2 日以上にわたる OCS 10 mg/日 (プレドニゾロン換算) 以上の増量／バースト、新たな細胞傷害性薬若しくは免疫抑制薬の追加若しくは増量又は入院のいずれかと定義した上で、主要評価項目を二重盲検期 (24 週間) における最初の HES 悪化／再燃までの期間と設定した。

¹⁴⁾ HES の悪化／再燃の徴候若しくは症状がある、又は HES の悪化／再燃を示唆する臨床検査値異常 (孤立性の好酸球増多症を除く) が認められる

¹⁵⁾ 試験開始時点では、スクリーニングにおいて活動性がある患者を対象としていたが、XXXXXXXXXXを踏まえ、治験実施計画書第 XXXX 版 (202XX 年 XX 月 XX 日付け) において、スクリーニング前 12 カ月以内に HES の悪化／再燃を 2 回以上経験している患者も組入れを可能とする変更が行われた。

- 用法・用量について

HES 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、以下の点等を参考に、本剤の用法・用量は、12 歳以上の小児及び成人のいずれの HES 患者についても本剤 30 mg Q4W 皮下投与と設定した。

- 成人 HES 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 皮下投与により、血中及び組織中好酸球数が減少し、安全性プロファイルも許容可能であったこと（N Engl J Med 2019; 380: 1336-46）。
- 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（D3250C00018（CALIMA）試験及び D3250C00017（SIROCCO）試験）において、本剤 30 mg Q4W 投与時の忍容性が確認されており（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）、当該試験において成人気管支喘息患者と 12 歳以上の小児気管支喘息患者の安全性プロファイルに明らかな違いは認められなかったこと。

機構は、申請者の説明を了承し、NATRON 試験の成績に基づき、本剤の日本人 HES 患者に対する有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

7.R.2 有効性について

申請者は、HES 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。

NATRON 試験における有効性の主要評価項目である、二重盲検期における最初の HES 悪化／再燃までの期間は表 9 及び図 1 のとおりであり、本剤群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤の優越性が検証された。また、例数が限られているため評価に限界があるものの、日本人部分集団において全体集団と大きく異なる傾向は認められなかった。

また、その他の主な評価項目の成績は表 13 のとおりであり、日本人部分集団における投与 24 週における疲労スコアのベースラインからの変化量を除き、プラセボ群と比較して本剤群において良好な傾向が認められた。日本人部分集団における投与 24 週における疲労スコアのベースラインからの変化量については、本剤群において改善の傾向が示されなかったものの、これは日本人症例数が少数であったことに起因すると考えられ、日本人 HES 患者における有効性を否定するものではないと考える。

表 13 主な有効性の評価項目（二重盲検期、FAS）

	全体集団		日本人部分集団	
	本剤群 (67 例)	プラセボ群 (66 例)	本剤群 (5 例)	プラセボ群 (5 例)
HES 悪化／再燃を経験した患者の割合 ^{a)}	22.4 (15)	45.5 (30)	20.0 (1)	40.0 (2)
プラセボ群に対するオッズ比 [95%信頼区間] ^{b)}	0.31 [0.14, 0.69]		0.38 [0.01, 11.80]	
HES 悪化／再燃の年間発現率	0.41	1.23	0	1.29
プラセボ群に対する発現率比 [95%信頼区間] ^{c)}	0.34 [0.18, 0.63]		—	
血液学的再発が認められた患者の割合	7.5 (5)	59.1 (39)	0	80.0 (4)
最初の血液学的再発までの期間	— [—, —]	9.6 [4.86, —]	— [—, —]	7.7 [4.14, —]
プラセボ群に対するハザード比 [95%信頼区間] ^{d)}	0.08 [0.03, 0.20]		—	
投与 24 週時における疲労スコアのベースラインからの変化量	−8.6±1.02 (64)	−3.9±1.06 (59)	0.45±3.971 (4)	−1.30±3.342 (4)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{e)}	−4.72 [−7.64, −1.80]		1.75 [−4.60, 8.10]	

—：該当なし又は推定不能、患者の割合：%（例数）、年間発現率：最小二乗平均（回／年）、期間：中央値 [95%信頼区間]（週）、変化量：全体集団は最小二乗平均±標準誤差（例数）、日本人部分集団は平均±標準偏差（例数）

a) HES 悪化／再燃を経験せずに試験を中止した患者は、HES 悪化／再燃を経験したとみなされた

b) 全体集団は投与群及び地域を共変量としたロジスティック回帰モデル、日本人部分集団は無調整のオッズ比及び正確な信頼区間

c) 全体集団は投与群及び地域を共変量とし、観察期間の対数変換値をオフセット変数とした負の二項回帰モデル

d) 全体集団は投与群及び地域を共変量とした Cox 比例ハザードモデル

e) 全体集団は投与群、ベースライン値、時点、地域、及び投与群と地域の交互作用を共変量とし、分散共分散行列として無構造を仮定した MMRM、日本人部分集団は記述統計の要約統計量、及び統合分散による平均の差の信頼区間

また、HES 悪化／再燃とされた理由別の患者の割合は表 14 のとおりであり、本剤群とプラセボ群で明らかに異なる傾向は認められなかった。

表 14 HES 悪化／再燃とされた理由別の患者の割合（二重盲検期、FAS）

	本剤群 (67 例)	プラセボ群 (66 例)
HES 悪化／再燃を経験した患者	19.4 (13)	42.4 (28)
HES 悪化／再燃とされた理由	OCS の増量／バースト ^{a)}	42.4 (28)
	新たな細胞傷害性薬又は免疫抑制薬の追加又は増量	1.5 (1)
	入院	3.0 (2)

%（例数）

a) 2 日以上にわたる OCS 10 mg/日（プレドニゾロン換算）以上の投与

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 15 のとおりであった。試験途中で HES の活動性に関する対象患者の変更を行ったこと¹⁵⁾について、無作為化時に活動性が認められなかった部分集団が限られていることから解釈に限界があるものの、HES の活動性の有無によって有効性が異なる傾向は認められていない。また、年齢別を含め、その他のいずれの患者背景別の部分集団においても、全体集団と異なる傾向は認められなかった。

表 15 患者背景別の HES 悪化／再燃を経験した患者の割合（二重盲検期、FAS）

		HES 悪化／再燃を経験した患者の割合		ハザード比 [95%信頼区間] ^{a)}	
		本剤群 (67 例)	プラセボ群 (66 例)		
全体集団		19.4 (13/67)	42.4 (28/66)	0.35 [0.18, 0.69]	
年齢	21 歳以下	22.2 (2/9)	42.9 (3/7)	0.54 [0.09, 3.26]	
	22 歳以上 49 歳以下	19.2 (5/26)	43.5 (10/23)	0.37 [0.13, 1.09]	
	50 歳以上	18.8 (6/32)	41.7 (15/36)	0.38 [0.15, 0.97]	
性別	女性	16.3 (7/43)	48.7 (19/39)	0.27 [0.11, 0.64]	
	男性	25.0 (6/24)	33.3 (9/27)	0.72 [0.26, 2.02]	
体重	70 kg 未満	16.1 (5/31)	44.1 (15/34)	0.32 [0.12, 0.88]	
	70 kg 以上	22.2 (8/36)	40.6 (13/32)	0.46 [0.19, 1.12]	
地域	北米	33.3 (4/12)	66.7 (6/9)	0.31 [0.09, 1.10]	
	欧州	17.8 (8/45)	40.0 (18/45)	0.38 [0.17, 0.88]	
	アジア	10.0 (1/10)	36.4 (4/11)	0.27 [0.03, 2.39]	
	その他	—(0)	0 (0/1)	—	
人種	白人	21.4 (9/42)	48.9 (22/45)	0.34 [0.16, 0.75]	
	アジア人	10.0 (1/10)	36.4 (4/11)	0.27 [0.03, 2.39]	
	その他	33.3 (2/6)	100.0 (1/1)	—	
HES サブタイプ	IHES	20.4 (10/49)	43.1 (22/51)	0.42 [0.20, 0.89]	
	LHES	0 (0/5)	36.4 (4/11)	—	
	SO-HES	30.0 (3/10)	66.7 (2/3)	0.30 [0.05, 1.79]	
	EGPA/HES overlap ^{b)}	0 (0/3)	—(0)	—	
	Unknown	—(0)	0 (0/1)	—	
HES の診断からの期間	5 年未満	18.0 (9/50)	40.0 (20/50)	0.40 [0.18, 0.88]	
	5 年以上	23.5 (4/17)	50.0 (8/16)	0.35 [0.11, 1.16]	
HES の主な障害臓器	肺	11.1 (3/27)	44.4 (12/27)	0.21 [0.06, 0.73]	
	皮膚	31.3 (5/16)	41.2 (7/17)	0.71 [0.22, 2.22]	
	消化管	18.8 (3/16)	50.0 (6/12)	0.31 [0.08, 1.25]	
	その他	25.0 (2/8)	30.0 (3/10)	0.75 [0.12, 4.46]	
HES の活動性の有無 ^{c)}	あり	19.4 (12/62)	44.1 (26/59)	0.37 [0.19, 0.73]	
	なし	20.0 (1/5)	28.6 (2/7)	0.68 [0.06, 7.47]	
OCS 反応評価前における血中好酸球数	1,500 / μ L 以下	15.2 (5/33)	42.4 (14/33)	0.30 [0.11, 0.83]	
	1,500 / μ L 超	23.5 (8/34)	42.4 (14/33)	0.49 [0.20, 1.16]	
OCS 反応評価後における血中好酸球数	115 / μ L 以下	18.8 (6/32)	50.0 (17/34)	0.33 [0.13, 0.83]	
	115 / μ L 超	20.0 (7/35)	35.5 (11/31)	0.47 [0.18, 1.22]	
ベースラインの HES 基礎療法	OCS	あり	14.9 (7/47)	40.0 (22/55)	0.32 [0.14, 0.74]
		なし	30.0 (6/20)	54.5 (6/11)	0.45 [0.15, 1.41]
	OCS 用量 ^{d)}	0 mg/日	30.0 (6/20)	54.5 (6/11)	0.45 [0.15, 1.41]
		0 mg/日超 10 mg/日以下	16.3 (7/43)	46.7 (21/45)	0.28 [0.12, 0.67]
		10 mg/日超	0 (0/4)	10.0 (1/10)	—
		細胞傷害性薬又は 免疫抑制薬	あり	16.7 (1/6)	40.0 (2/5)
	なし	19.7 (12/61)	42.6 (26/61)	0.40 [0.20, 0.79]	
	OCS、細胞傷害性薬 又は免疫抑制薬	あり	16.3 (8/49)	41.1 (23/56)	0.33 [0.15, 0.75]
		なし	27.8 (5/18)	50.0 (5/10)	0.50 [0.14, 1.73]

% (例数)、—：該当なし

a) 全体集団は投与群及び地域を共変量とした Cox 比例ハザードモデル、患者背景別部分集団は投与群、各患者背景、及び投与群と患者背景の交互作用を共変量とした Cox 比例ハザードモデルによる

b) EGPA で認められる臨床的特徴（喘息、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎）に類似する所見を伴う HES と治験担当医師により評価された場合、EGPA/HES overlap とみなされた。

c) 無作為化時（OCS 反応性確認後）

d) プレドニゾロン換算

本剤長期投与時の有効性について、データカットオフ時点までのデータに基づく非盲検継続期の 6 カ月ごとの HES 悪化／再燃を経験した患者の割合及び HES 悪化／再燃の年間発現率は表 16 のとおりであった。中間データに基づく成績であること及び非盲検継続期間中は HES 基礎療法の漸減が許容されていることから、結果の解釈には注意が必要であるが、長期投与により本剤の有効性が減弱する傾向は認められなかった。

表 16 投与期間別の HES 悪化／再燃を経験した患者の割合及び HES 悪化／再燃の年間発現率
(非盲検継続期、非盲検継続期の解析対象集団)

		0～6 カ月	6～12 カ月	12～18 カ月
HES 悪化／再燃を経験した患者の割合 (% (例数))	本剤群	8.8 (5/57)	8.5 (4/47)	2.6 (1/38)
	プラセボ／本剤群	11.5 (6/52)	9.1 (4/44)	5.9 (2/34)
HES 悪化／再燃の年間発現率 (回／人・年)	本剤群	0.30	0.20	0.10
	プラセボ／本剤群	0.40	0.30	0.10

また、12 歳以上の小児 HES 患者に対する本剤の有効性について、NATRON 試験に組み入れられた 12 歳以上の小児 HES 患者は本剤群 3 例、プラセボ群 1 例であり、二重盲検期に HES 悪化／再燃を経験した患者は本剤群で 1 例 (33.3%)、プラセボ群で 1 例 (100.0%) であった。また、表 15 のとおり、患者背景別の HES 悪化／再燃を経験した患者の割合においても、年齢によって異なる傾向は認められていない。これらの点を踏まえると、12 歳以上の小児 HES 患者においても本剤の有効性は示唆されていると考える。

以上を踏まえ、成人及び 12 歳以上の小児 HES 患者に対する本剤の有効性は示されていると考える。

機構は、以下のように考える。

NATRON 試験において、主要評価項目である最初の HES 悪化／再燃までの期間について、プラセボに対する本剤の優越性が検証され、その他の有効性評価指標、患者背景別の成績及び 12 歳以上の小児 HES 患者の成績においても、概ね本剤群でプラセボ群を上回る成績が認められていることから、成人及び 12 歳以上の小児 HES 患者に対する本剤の有効性は示されていると判断した。また、NATRON 試験における日本人部分集団の症例数は限られているものの、日本人部分集団においても概ね全体集団と同様の成績が得られており、日本人 HES 患者に対する本剤の有効性は期待できると判断した。なお、NATRON 試験から除外された患者集団への本剤の投与については、7.R.4 項で議論する。

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、HES 患者における本剤の安全性について、以下のように説明している。

NATRON 試験の二重盲検期における有害事象の発現状況は 7.1.1 項及び表 17 のとおりであり、全有害事象、重篤な有害事象の発現割合は本剤群とプラセボ群で同程度であった。副作用の発現割合はプラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められたが、主な副作用はインフルエンザ様疾患、頭痛、発熱であり、新たな安全性上の懸念は認められなかった¹⁶⁾。死亡及び投与中止に至った有害事象は本剤群 1 例 (敗血症) に認められたが、治験薬との因果関係は否定されている¹⁷⁾。

NATRON 試験に組み入れられた日本人 HES 患者の症例数は限られており、結果の解釈に注意を要するが、全体集団と日本人部分集団の有害事象の発現状況に臨床的に意味のある差異は認められず、日本人 HES 患者に特有の安全性上の懸念は示唆されていない。

NATRON 試験に組み入れられた 12 歳以上の小児 HES 患者 4 例 (本剤群 3 例、プラセボ群 1 例) で

¹⁶⁾ 頭痛及び発熱は本剤の既知の副作用であり、添付文書において注意喚起されている。インフルエンザ様疾患については、申請者における医学的レビューの結果、本剤群とプラセボ群における発現割合の差は臨床的に意味のある差ではないと判断した旨が説明されている。

¹⁷⁾ 死亡及び投与中止に至った症例は、組入れ時 7 歳の日本人男性患者で、本剤初回投与後 52 日目、かつ直近の投与から 30 日後に感染性腸炎及び敗血症の疑いで入院し、2 日後に敗血症で死亡に至った。プレドニゾロン 15 mg/日を併用していた。

は、死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。また、本剤を投与された 12 歳以上の小児 HES 患者 3 例において、2 例以上に認められた有害事象は頭痛（2/3 例）であり、副作用は 3 例中 1 例で認められた。12 歳以上の小児 HES 患者に本剤を投与したときの安全性プロファイルは、成人の HES 患者に本剤を投与した時の安全性プロファイルと大きく異ならなかった。

NATRON 試験、EGPA 患者を対象とした 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相試験の併合解析における本剤の安全性の概要及び注目すべき有害事象等の発現状況は表 17 のとおりであった。試験規模、試験デザインの相違等を考慮する必要があるが、HES 患者に本剤を投与したときの安全性プロファイルは、既承認効能・効果の患者に本剤を投与したときの安全性プロファイルと大きく異ならなかった。

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）

	HES				EGPA		気管支喘息 ^{a)}			
	NATRON 試験				MANDAR A 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		全試験期間					
	本剤 Q4W 群	プラセボ 群	本剤 Q4W 群	プラセボ 群	本剤 投与例	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	67	66	5	5	128	132	822	841	1,663	847
総曝露期間 (人・年)	30.6	29.9	2.0	2.3	265.0	224.7	799.2	830.2	1,629.4	837.6
有害事象の概要										
全有害事象	43 (64.2) 140.52	44 (66.7) 147.16	4 (80.0) 200.00	4 (80.0) 173.91	113 (88.3) 42.64	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	1 (1.5) 3.27	0 ^{d)}	1 (20.0) 50.00	0 ^{d)}	1 (0.8) 0.38	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	5 (7.5) 16.34	5 (7.6) 16.72	1 (20.0) 50.00	1 (20.0) 43.48	24 (18.8) 9.06	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	1 (1.5) 3.27	0 ^{d)}	1 (20.0) 50.00	0 ^{d)}	3 (2.3) 1.13	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	11 (16.4) 35.95	5 (7.6) 16.72	1 (20.0) 50.00	0 ^{d)}	27 (21.1) 10.19	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	27 (40.3) 88.24	27 (40.9) 90.30	1 (20.0) 50.0	2 (40.0) 86.96	85 (66.4) 32.08	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	1 (1.5) 3.27	2 (3.0) 6.69	1 (20.0) 50.00	1 (20.0) 43.48	8 (6.3) 3.02	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 ^{d)}	0 ^{d)}	0 ^{d)}	0 ^{d)}	2 (1.6) 0.75	0	0	0	0	1 (0.1) 0.12
蠕虫感染症	0 ^{d)}	0 ^{d)}	0 ^{d)}	0 ^{d)}	1 (0.8) 0.38	0	0	0	0	0
悪性腫瘍	1 (1.5) 3.27	0 ^{d)}	0 ^{d)}	0 ^{d)}	4 (3.1) 1.51	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 ^{d)}	0 ^{d)}	0 ^{d)}	0 ^{d)}	0	0	1 (0.1) 0.13	0	1 (0.1) 0.06	0
NMSCを除く悪性腫瘍	1 (1.5) 3.27	0 ^{d)}	0 ^{d)}	0 ^{d)}	4 (3.1) 1.51	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 ^{d)}	0 ^{d)}	0 ^{d)}	0 ^{d)}	2 (1.6) 0.75	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 (1.5) 3.27	0 ^{d)}	0 ^{d)}	0 ^{d)}	2 (1.6) 0.75	1 (0.8) 0.45	0	0	0	0
心血管事象	0 ^{d)}	1 (1.5) 3.34	0 ^{d)}	0 ^{d)}	6 (4.7) 2.26	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 ^{d)}	0 ^{d)}	0 ^{d)}	0 ^{d)}	2 (1.6) 0.75	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	10 (14.9) 32.68	4 (6.1) 13.38	1 (20.0) 50.0	0 ^{d)}	30 (23.4) 11.32	28 (21.2) 12.46	90 (10.9) 11.26	95 (11.3) 11.44	185 (11.1) 11.35	98 (11.6) 11.70
重篤な過敏症	1 (1.5) 3.27	0 ^{d)}	0 ^{d)}	0 ^{d)}	3 (2.3) 1.13	3 (2.3) 1.34	5 (0.6) 0.63	4 (0.5) 0.48	9 (0.5) 0.55	3 (0.4) 0.36
注射部位反応	3 (4.5) 9.80	0 ^{d)}	0 ^{d)}	0 ^{d)}	3 (2.3) 1.13	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
頭痛	11 (16.4) 35.95	5 (7.6) 16.72	0 ^{d)}	1 (20.0) 43.48	21 (16.4) 7.92	18 (13.6) 8.01	71 (8.6) 8.88	64 (7.6) 7.71	135 (8.1) 8.29	53 (6.3) 6.33

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
- f) Clopper-Pearson 法による発現割合の両側 95%信頼区間の上限は 5.4%
- g) Clopper-Pearson 法による発現割合の両側 95%信頼区間の上限は 52.2%

以上より、既承認効能・効果で実施している安全対策を継続することにより、HES 患者における本剤の安全性は管理可能であると考えられる。

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、HES 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や EGPA 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。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 HES 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

申請者は、本剤の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

NATRON 試験成績から、本剤の HES 患者に対する有効性及び安全性は確認されている。また、本剤の作用機序及び以下の点を踏まえると、NATRON 試験から除外された、好酸球増加の原因となる寄生虫感染等が認められる患者、F/P 陽性の HES 患者及びその他の既知のイマチニブ感受性変異が認められる患者、並びに HES 又は HES の合併症が生命を脅かす状態の患者においても本剤投与により好酸球が枯渇し、有効性を発揮することが期待でき、安全性についても懸念はないと考える。

- F/P 陽性の HES 患者 1 例において、本剤と類似する作用機序を有するメポリズマブの投与が有効であった旨が報告されていること (Pediatr Allergy Immunol 2018; 29: 28-33)。また、イマチニブが無効であった F/P 陽性の HES 患者 1 例において、メポリズマブの投与により、血中好酸球数の低下が認められた旨が報告されていること (J Allergy Clin Immunol 2008; 121: 1473-83)。
- 再燃をきたした重篤な HES 患者に本剤を投与した症例報告において、本剤の投与が有効であった旨が報告されていること (Cent Eur J Immunol 2021; 46: 395-7)。

寄生虫感染等の基礎疾患により好酸球増加をきたしている患者については、当該基礎疾患への対処を優先すべきであり、F/P 陽性の HES 患者及びその他の既知のイマチニブ感受性変異が認められる患者については、通常イマチニブメシル酸塩による治療が行われ、HES 又は HES の合併症が生命を脅かす状態の患者では患者の状態に応じた治療選択が必要となるものの、医師が個別に本剤投与の有用性を検討し、本剤投与の可否を慎重に判断した上であれば、これらの患者に対しても本剤の投与を制限する必要はないと考える。

以上を踏まえ、本剤の効能・効果は「好酸球増多症候群」と設定することが妥当と考える。

機構は、以下のように考える。

提出された資料、7.R.2 項及び 7.R.3 項における検討、並びに申請者の説明を踏まえると、本剤は、HES の悪化／再燃の発生を抑制する効果を期待して使用される薬剤として、悪化／再燃の徴候若しくは症状がある又は悪化／再燃の懸念がある HES 患者に対する治療選択肢となり得ると考えられる。後述するとおり、適切な患者選択は必要であるものの、上述の NATRON 試験から除外された患者に対する使用を制限せず、本剤の効能・効果を申請のとおり「好酸球増多症候群」と設定することは可能と判断した。

本剤は、好酸球増加が認められた場合の対処方針、HES に対する治療方針 (1 項参照) を踏まえると、HES の治療に精通している医師により、好酸球増加の原因となる基礎疾患の有無、遺伝子変異の有無及び種類、並びにそれらを踏まえた治療選択肢を考慮した上で、適応患者の選択が行われることが重要で

ある。既承認の効能・効果と同様に、HES においても適応疾患の治療に精通している医師のもとで本剤を投与するとともに、疾患活動性を有する又は再燃を繰り返す患者に投与する旨に加えて、好酸球増加の原因となる基礎疾患の有無、関連する遺伝子変異の有無及び種類、並びにそれらを踏まえた治療選択肢等を考慮した上で、適応患者の選択を行う旨を添付文書の効能・効果に関連する注意の項において、注意喚起することが適切であると判断した。なお、上述の好酸球増加の原因となる寄生虫感染が認められる患者等について、NATRON 試験に組み入れられておらず、本剤の有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていない旨を医療現場に情報提供するとともに、本剤の使用の適否を判断する上で有用な情報の収集を継続して行い、新たな知見が得られた場合には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.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、NATRON 試験で設定された用法・用量で HES 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 HES に対する用法・用量を申請のとおり「通常、成人及び 12 歳以上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 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。

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、以下のように説明している。

NATRON 試験では、投与 28 週以後に、自己投与（介護者による投与を含む）を希望し、かつ治験担当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。データカットオフ時点で、全体集団 126 例中 30 例（本剤群 17 例、プラセボ／本剤群 13 例）で自己投与が 1 回以上実施されたが、日本人 HES 患者では自己投与は行われず、本剤の自己投与を行った日本人 HES 患者の成績は得られていない。しかしながら、既承認効能・効果である EGPA を対象とした臨床試験において、日本人患者が自己投与を行った時の有効性及び安全性が評価され、自己投与時の有効性及び安全性について特段の問題は認められていないこと等から、日本人 HES 患者の有効性及び安全性は自己投与の有無によらず同様と考えられる。

機構は、以下のように考える。

NATRON 試験において日本人 HES 患者での本剤の自己投与時の成績は得られていないものの、本邦における既承認効能・効果の患者を対象とした臨床試験において、日本人患者に本剤を自己投与したときの有効性及び安全性に特段の問題が示唆されていないことから、医師により自己投与が可能と判断された患者であれば、日本人 HES 患者においても自己投与の適用を可能とすることについて臨床上大きな問題になる可能性は低い。既承認効能・効果の患者における自己投与時と同様に、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とともに、患者に対し十分な教育訓練を行う必要がある。

7.R.7 製造販売後の検討事項及び安全対策について

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、HES 患者を対象とした臨床試験成績から、既承認効能・効果における安全性プロファイルと比較して新たな安全性上の懸念は示されていない。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ことが適切であると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

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、本品目の好酸球増多症候群に対する有効性は示され、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。本品目は好酸球増多症候群における新たな治療の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方法、評価項目の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
HES 悪化／再燃	以下のいずれかの治療の強化を伴う HES の臨床症状又は臨床検査値異常 ・ 2 日以上にわたる OCS 10 mg/日（プレドニゾン換算）以上の増量／バースト ・ 新たな細胞傷害性薬又は免疫抑制薬の追加又は増量 ・ 入院
疲労スコア	PROMIS Fatigue Short Form 7a スコアを用いて評価された PROMIS Fatigue Short Form 7a スコアは、疲労の程度及び疲労が日常活動に及ぼす影響に関する 7 項目の質問に対して、過去 7 日間の状態に基づき、それぞれ 1（一度もなし）～5（常にあり）の 5 段階で回答した点数の合計を、定められた変換表に基づき変換することにより得られるスコア（範囲：29.4～83.2）
血液学的再発	無作為化後に中央検査機関の評価に基づく血中好酸球数が 1,000 / μ L 以上

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)
頭痛	頭痛 (PT)

以上

審査報告 (2)

令和8年4月14日

申請品目

[販売名] ファセンラ皮下注 30 mg シリンジ、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] 令和7年8月22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 有効性、安全性、臨床的位置付け及び効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項及び安全対策並びに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、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。

- F/P陽性患者にはイマチニブメシル酸塩が奏効することから、日常診療において、一般的に、F/P陽性の可能性のある患者に対しては、遺伝子検査が行われている。本剤承認後においても、F/P陽性患者に対しては、イマチニブメシル酸塩による治療を優先すべきと考えられ、診療においてF/Pに係る検査の必要性を検討することは重要である。そのため、添付文書の効能・効果に関連する注意の項の記載において、検討する遺伝子変異としてF/Pを明記することが適切である。
- HES患者において障害が現れる臓器や障害の程度は多様であることを踏まえると、本剤の効能・効果を「好酸球増多症候群」と設定するに当たり、医療現場に対して、NATRON試験に組み入れられた患者、及び組み入れられなかった患者に関する情報提供を行うことが適切である。

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討及び専門協議での議論を踏まえ、以下の点に対応するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応する旨を回答した。

- 添付文書の効能・効果に関連する注意の項において、好酸球増加の原因となる基礎疾患の有無、F/Pの有無等を検討し、それらを踏まえた治療選択肢を考慮した上で、適応患者の選択を行う旨を注意喚起すること。

- 医療現場において本剤の投与に当たり、適切な患者選択が可能となるよう、以下の対策を講じること。
 - NATRON 試験の選択・除外基準等の情報を示した上で、好酸球増加の原因となる寄生虫感染等が認められる患者、F/P 陽性の HES 患者及びその他の既知のイマチニブ感受性変異が認められる患者、並びに HES 又は HES の合併症が生命を脅かす状態の患者について、NATRON 試験に組み入れられておらず、本剤の有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていない旨を医療現場に情報提供すること。
 - 本剤の使用の適否を判断する上で有用な情報の収集を継続して行い、新たな知見が得られた場合には医療現場に適宜情報提供すること。

また、機構は、審査報告(1)の「7.R.7 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、表18に示す安全性検討事項を設定した上で、表19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た。

以上より、機構は上記に対応するよう申請者に指示し、申請者はこれに対応する旨を回答した。

表18 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
<ul style="list-style-type: none"> 重篤な過敏症 	<ul style="list-style-type: none"> 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19 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
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査(HES) 特定使用成績調査(小児気管支喘息) 	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供(HES) 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:本申請の対象患者で実施予定の活動)

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下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。なお、本薬は本申請に係る効能・効果で希少疾病用医薬品に指定されていることから、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10年間と設定することが適切と判断する。

[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)

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

好酸球増多症候群

(申請時から変更なし)

[用法・用量]

気管支喘息

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。

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30mgを4週間隔で皮下に注射する。

好酸球増多症候群

通常、成人及び12歳以上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4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
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
AUC _{ss}	Area under the concentration-time curve over a dosing interval at steady-state	定常状態における濃度-時間曲線下面積
C _{max,ss}	Maximum concentration during a dosing interval at steady-state	定常状態における最高血清中本薬濃度
C _{min,ss}	Minimum concentration during a dosing interval at steady-state	定常状態における最低血清中本薬トラフ濃度
CL	Total body clearance	全身クリアランス
EGPA	Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
F/P	—	<i>FIP1L1-PDGFRα</i> 融合遺伝子
HES	Hypereosinophilic syndrome	好酸球増多症候群
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
IHES	Idiopathic HES	特発性好酸球増多症候群
IL-5	Interleukin-5	インターロイキン-5
IL-5Rα	Interleukin-5 receptor	インターロイキン-5 受容体 α サブユニット
LHES	Lymphocytic variant HES	リンパ増殖型好酸球増多症候群
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	医薬品規制調和国際会議 国際医薬用語集
MHES	Myeloid HES	骨髄性好酸球増多症候群
MMRM	Mixed-effect model with repeated measures	—
NMSC	Nonmelanoma skin cancer	非黒色腫皮膚癌
OCS	Oral corticosteroid	経口コルチコステロイド薬
PDGFRA	Platelet-derived growth factor receptor alpha	血小板由来増殖因子受容体 α
PROMIS	Patient-reported Outcomes Measurement Information System	患者報告アウトカム測定情報システム
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
SO-HES	Single-organ HES	単一臓器型好酸球増多症候群
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
V ₂	Central volume of distribution	中央コンパートメントの分布容積
V ₃	Peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの分布容積
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、同皮下注 30 mg ペン
本薬	—	ベンラリズマブ (遺伝子組換え)
プラセボ/本剤群	—	二重盲検期にプラセボを投与後、非盲検継続期において本剤 30 mg を Q4W で皮下投与された集団

※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。