

審議結果報告書

平成 29 年 12 月 5 日

医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ファセンラ皮下注30 mg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] 平成 29 年 2 月 22 日

[審 議 結 果]

平成 29 年 11 月 24 日に開催された医薬品第二部会において、本品目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。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[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

平成 29 年 11 月 15 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
- [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] 平成 29 年 2 月 22 日
- [剤形・含量] 1 シリンジ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（1）新有効成分含有医薬品
- [本 質] ベンラリズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトインターロイキン-5 受容体 α サブユニット抗体の相補性決定部、並びにヒト IgG1 のフレームワーク部及び定常部からなる。ベンラリズマブは、糖タンパク質 6- α -L フコース転移酵素が欠損したチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ベンラリズマブは、451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ γ 1 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 148,000）である。
- Benralizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human interleukin-5 receptor α subunit monoclonal antibody and framework regions and constant regions derived from human IgG1. Benralizumab is produced in glycoprotein 6- α -L-fucosyltransferase-deficient Chinese hamster ovary cells. Benralizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains (γ 1-chains) consisting of 451 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 214 amino acid residues each.

[構造]

アミノ酸配列：

L鎖

```

DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCGTSEDII NYLNWYQQKP GKAPKLLIYH
TSRLQSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ GYTLPYTFGQ
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGE#C
  
```

H鎖

```

EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYVIHWVRQR PGQGLAWMGY
INPYNDGTKY NERFKGKVTI TSDRSTSTVY MELSSLRSED TAVYLCGREG
IRYYGLLDY WGQGTLLTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ
TYICNVNHKP SNTKVDKKVE PKSCDKHTC PPCPAPELLG GPSVFLFPPK
PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY
* NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP
QVYTLPPSRD ELTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTPP
VLDSGDSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG
▼
K
  
```

糖鎖結合（*）：H鎖 N301

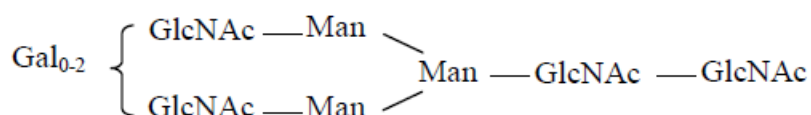
部分的プロセッシング（▼）：H鎖 K451

鎖内ジスルフィド結合（実線）：L鎖 C23-C88、C134-C194

H鎖 C22-C96、C148-C204、C265-C325、C371-C429

鎖間ジスルフィド結合（#）：L鎖 C214-H鎖 C224、H鎖 C230-H鎖 C230、H鎖 C233-H鎖 C233

主な糖鎖の推定構造



Gal：ガラクトース、GlcNAc：N-アセチルグルコサミン、Man：マンノース

分子式：(ベンラリズマブ) $C_{6492}H_{10060}N_{1724}O_{2028}S_{42}$ (タンパク質部分、L鎖×2+H鎖×2)
(L鎖×1) $C_{1035}H_{1603}N_{275}O_{338}S_6$
(H鎖×1) $C_{2211}H_{3431}N_{587}O_{676}S_{15}$

分子量：146,054.40 (タンパク質部分、L鎖×2+H鎖×2)

[特記事項] なし

[担当審査部] 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、本品目の既存治療によっても喘息症状をコントロールできない気管支喘息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、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、重篤な感染症の発現状況を含め、使用実態下における長期投与時の安全性等について、製造販売後の調査等で更に検討し、得られた情報を医療関係者及び患者に対して提供する必要があると考える。

[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）

[用法及び用量]

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。

[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)

平成 29 年 10 月 20 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〕 アーリスポ皮下注 30 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〕 平成 29 年 2 月 22 日
〔剤形・含量〕 1 シリンジ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）
〔申請時の用法・用量〕 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。

〔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.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
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.....	7
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.....	9
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	10
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.....	13
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.....	20
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.....	46
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価.....	46
10. その他.....	47

〔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

「アーリス皮下注 30 mg シリンジ」の有効成分であるベンラリズマブ（遺伝子組換え）は、協和発酵キリン社（旧 協和発酵工業社）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-5R α に対するヒト IgG1 モノクローナル抗体である。

気管支喘息は、気道の慢性炎症を本態とし、臨床症状として変動性を伴う気道狭窄（喘鳴、呼吸困難）や咳で特徴付けられる疾患であり（喘息予防・管理ガイドライン 2015）、本邦における患者数は 117 万 7 千人と推計されている（平成 26 年患者調査の概況〔厚生労働省人口動態・保険社会統計課保険統計室〕）。国内外のガイドラインにおいて、気管支喘息の治療は、ICS による治療が基本とされ、重症度に応じて LABA、LAMA、ロイコトリエン受容体拮抗薬、テオフィリン徐放製剤等を併用することが推奨されている。また、これらの治療で効果不十分な患者に対しては、抗 IgE 抗体、抗 IL-5 抗体、OCS が使用されている（喘息予防・管理ガイドライン 2015、Global Initiative for Asthma 2016）。

喘息患者における血中好酸球数の増加は、重症度の悪化、喘息増悪、肺機能の低下及び死亡に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）、好酸球の分化、増殖及び活性化を制御するサイトカインとして IL-5 が知られている（J Exp Med 1995; 182: 1169-74、Mol Med 1996; 2: 334-48 等）。本薬は、IL-5 の受容体を構成する IL-5R α に結合し、ADCC 活性を介して IL-5R 発現好酸球のアポトーシスを誘導する。その結果、好酸球数増加による炎症を抑制することが期待され、気管支喘息治療薬として開発が進められた。

海外において、本剤の気管支喘息に対する臨床開発は 2006 年 11 月より開始され、米国及び欧州において 2017 年 10 月現在、審査中である。

本邦において、本剤の気管支喘息に対する臨床開発は海外第Ⅱ相試験実施中の 20 年 月より開始され、今般、日本を含む国際共同試験の成績等に基づき、製造販売承認申請が行われた。

なお、本剤の販売名については、海外において 審査中に販売名が変更され、本邦においても承認申請後に「ファセンラ皮下注 30 mg シリンジ」に変更された。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

で免疫した の細胞と細胞を融合させることにより、ハイブリドーマが作製された。当該ハイブリドーマから得られた塩基配列を基に、ヒト化等の最適化を行い、 と の結合を強く阻害する抗ヒト IL-5R α モノクローナルヒト化抗体の軽鎖可変領域及び重鎖可変領域が決定された。これらの され、 に挿入することにより、遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体を、 遺伝子を欠失させたチャイニーズハムスター卵巢細胞株に導入し、本薬の製造に適切なクローンを起源として、MCB及びWCBが調製された。

ICH Q5A (R1)、Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って、MCB、WCB 及び CAL の特性解析及び純度試験が実施された。その結果、製造中の遺伝的安定性が確認され、実施された試験項目の範囲で、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外にウイルス性及び非ウイルス性感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は [REDACTED] の [REDACTED] 中で保管される。MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、本培養、ハーベスト、[REDACTED]、[REDACTED] ウイルス不活化、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] ウイルス除去、[REDACTED]、充填及び [REDACTED]、並びに試験及び保管工程からなる。

重要工程は、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] 工程とされている。

原薬の製造工程は、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞であるチャイニーズハムスター卵巣細胞株以外の生物由来原料等は使用されていない。WCB 作製時の培地に含まれる [REDACTED] の製造には、ブタ膵臓由来のトリプシンが用いられているが、当該原材料は生物由来原料基準に適合している。

MCB、WCB 及び CAL について、純度試験が実施されている（2.1.1 参照）。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未精製バルクについて、バイオバーデン、マイコプラズマ試験、*in vitro* 外来性ウイルス試験及び透過型電子顕微鏡観察が実施され、これらの試験項目では外来性のウイルス性及び非ウイルス性感染性物質による汚染は認められなかった。なお、ハーベスト前の未精製バルクに対し、バイオバーデン、マイコプラズマ試験及び *in vitro* 外来性ウイルス試験が工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された（表 1）。

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)			
	異種指向性マウス 白血病ウイルス	仮性狂犬病 ウイルス	レオウイルス 3 型	マウスマイニュー トウイルス
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ウイルス不活化	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ウイルスろ過	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
総ウイルスクリアランス指数	>15.54 ^{b)}	>19.78 ^{b)}	>8.25 ^{b)}	10.29

b) [REDACTED]
[REDACTED] 総ウイルスクリアランス指数
は、[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

2.1.4 製造工程の開発の経緯（同等性／同質性）

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである（それぞれの製造方法を製法 1、製法 1b、製法 2 及び申請製法とする）。臨床試験には、主に製法 2 及び申請製法の原薬を用いて製造された製剤が使用された。

- 製法 1 から製法 1b : [REDACTED] 工程及び [REDACTED] 工程の追加
- 製法 1b から製法 2 : [REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] 工程（ [REDACTED] 及び [REDACTED]、[REDACTED] 等）の変更
- 製法 2 から申請製法 : [REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] 工程（ [REDACTED] 及び [REDACTED]、[REDACTED] 等）の変更

製法変更時には品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、各製法変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている（2.3 参照）。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

実施された特性解析は表 2 のとおりである。

表 2 特性解析における評価項目

試験項目	
一次／高次構造	アミノ酸配列、[REDACTED] 体、[REDACTED] 体、[REDACTED] 体、[REDACTED] 体、[REDACTED] 体、ジスルフィド結合、[REDACTED] 基、二次構造、三次構造、糖鎖欠損体
物理的・化学的性質	分子量、[REDACTED] バリエント、[REDACTED] バリエント
糖鎖構造	[REDACTED] プロファイル、[REDACTED] 組成、[REDACTED] 含量
生物学的性質	IL-5Rα 結合活性
	FcγR 結合活性（ [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] [[REDACTED] 及び [REDACTED]] ）、C1q 結合活性、FcRn 結合活性
	ADCC 活性、CDC 活性

生物学的性質について、表面プラズモン共鳴法により、本薬の抗原（IL-5Rα）、FcγR（ [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] [[REDACTED] 及び [REDACTED]] ）、C1q 及び FcRn への結合親和性を有することが確認された。また、エフェクター細胞として [REDACTED] 及び [REDACTED] を強制発現する [REDACTED] 細胞株、ターゲット細胞として [REDACTED] 細胞株を用いて検討した結果、本薬は濃度依存的に ADCC 活性を誘導することが確認された。一方、補体を含むヒト血清及びターゲット細胞としてヒト好酸球を用いた検討より、本薬は CDC 活性を示さないことが確認された（3.1.3 参照）。なお、IL-5/IL-5Rα の中和活性については、薬理試験において IL-5 依存的な細胞増殖の阻害活性により確認されている（3.1.2 参照）。

2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

2.1.5.1 項に示す特性解析結果等に基づき、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] が目的物質関連物質とされた。また、[REDACTED]、*物質A（ [REDACTED]、[REDACTED] ）、*物質B、*物質C、*物質D（ [REDACTED] 及び [REDACTED] ）、[REDACTED] 及び [REDACTED] が目的物質由来不純物とされた。*物質A、*物質B、*物質C 及び*物質Dは、原薬並びに製剤の規格及び試験方法により管理される。[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] は製造工程で管理される。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

宿主由来タンパク質、宿主細胞由来 DNA、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXXXXXXXが製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も製造工程で十分に除去されることが確認されている。なお、原薬の規格及び試験方法により、
*物質E XXXXXXXXXXは管理される。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（XXXXXXXXXX）、pH、純度試験（SDS ゲル電気泳動〔非還元・還元〕及び XXXXXXXXXX）、cIEF、XXXXXXXXXX物質EXXXXXXXXXX、エンドトキシン、微生物限度、生物活性（ADCC 活性）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表3のとおりである。

表3 原薬の主要な安定性試験の概略

試験名	ロット数 ^{a)}	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	5	-40±1℃	24 カ月 ^{b)}	
加速試験	5	5±1℃	3 カ月	
苛酷試験	5	25±1℃/60±5%RH	1 カ月	

a) 申請製法で製造された原薬

b) 2ロットは 〇 カ月まで実施されている。 〇 カ月まで安定性試験継続中。

長期保存試験及び加速試験では、実施期間を通して品質特性に明確な変化は認められなかった。

苛酷試験では、 における の減少傾向及び の増加傾向、 における の減少傾向及び の増加傾向が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、[]を用いて、[]～[]℃で保存するとき 24 カ月とされた。

2.2 製劑

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 シリンジ（1.0 mL）当たりベンラリズマブ（遺伝子組換え）30 mg を含有する水性注射剤である。製剤には、L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、トレハロース水和物、ポリソルベート 20 及び注射用水が添加剤として含まれる。製剤は、予め薬液を封入した針付きシリンジに投与後の針刺し事故を防止する装置（針ガード）を装着したコンビネーション製品である。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、 、 、 、 、無菌ろ過、 及び組立て・表示・包装・保管・試験工程からなる。重要工程は、 、 及び 工程とされている。

製剤の製造工程は、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階における製造方法の主な変更は、以下のとおりである（それぞれの製造方法を製法 1、製法 1b、製法 2 及び申請製法とする）。臨床試験には、主に製法 2 及び申請製法の製剤が使用された。

- 製法 1 から製法 1b：[]、[] 剤、[] 量及び [] 容器の変更
- 製法 1b から製法 2：[]（[] 剤から [] 製剤）、[] 剤及び [] 容器の変更
- 製法 2 から申請製法：[]、[]（[] 製剤から [] 剤）、[] 剤及び [] 容器の変更

製法変更時には品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、各製法変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている（2.3 参照）。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（[]）、浸透圧比、pH、純度試験（SDS ゲル電気泳動〔非還元・還元〕及び []）、cIEF、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、エンドトキシン、[] 含量、プレフィルドシリンジの機能性試験、生物活性（ADCC 活性）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表 4 のとおりである。

表 4 製剤の主要な安定性試験の概略

試験名	ロット数 a)	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	5±3℃	24 カ月 b)	臭素化ブチルゴム製ストッパー付きガラス製シリンジ c)
加速試験	6	25± ℃/60± %RH	6 カ月	
苛酷試験	6	40± ℃/75± %RH	3 カ月	
光安定性試験	1	総照度 120 万 lux・hr（白色蛍光ランプ）以上、総近紫外放射エネルギー 200 W・hr/m ² 以上（近紫外蛍光ランプ）		

a) 原薬及び製剤ともに申請製法で製造されたロット。

b) 2 ロットは [] カ月まで実施されている。

c) 光安定性試験は、臭素化ブチルゴム製ストッパー付きガラス製シリンジを二次包装である紙函で包装した保存形態で実施された。

長期保存試験では、実施期間を通して品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、長期保存試験において認められた変化に加え、[]（[]）における [] の増加傾向、[] における [] の減少傾向及び [] の増加傾向が認められた。

苛酷試験では、[]（[]）における [] の減少及び [] の増加、[]（[]）における [] の減少傾向及び [] の増加傾向、[] における [] の減少傾向、[] の増加傾向及び [] の増加、[] における [] の減少、[] の増加及び [] の減少傾向が認められた。

光安定性試験の結果、二次包装の紙函で包装された製剤は光に安定であった。

以上の結果、製剤の有効期間は、臭素化ブチルゴム製ストッパー付きガラス製シリンジを用いて、紙函で遮光下、2～8℃で保存するとき、24 カ月とされた。

2.3 QbD

原薬及び製剤の開発には QbD の手法が利用され、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築された。

- CQA の特定

目的物質関連物質、目的物質由来不純物、製造工程由来不純物（2.1.5.2～3 参照）及び製剤特性を含む本剤の品質特性について、開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、以下の CQA が特定された。

CQA : ██████████ ████████、██████、██████、 ██████████ *物質B ██████████、 *物質C ██████████、 ██████████、 ██████████、 ██████████ ██████████ *物質D (██████████ 及び ██████████ ██████████)、 ██████████、 宿主由来タンパク質、宿主細胞由来 DNA、 ██████████、 ██████████ ██████████、 ██████████、 ██████████、 ██████████、 ██████████ ██████████、 ██████████ ██████████、浸透圧、採取容量、 ██████████、 バイオバーデン、無菌性、エンドトキシン、ウイルス安全性、 ██████████、生物活性

- 工程の特性解析

CQA への影響に基づくリスクアセスメントにより工程パラメータが分類され、各工程の特性解析が実施された。

- 管理方法の策定

欠陥モード影響解析により、上記の工程特性解析等に基づき設定された、工程パラメータの管理、工程内管理並びに規格及び試験方法の組合せにより、本剤の品質特性が適切に管理されることが確認された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、2.1.5.2～3 参照）。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

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

効力を裏付ける試験として、IL-5Rα に対する結合、IL-5 シグナル伝達に対する作用、ヒト好酸球及び好塩基球に対する作用を検討した *in vitro* 試験成績、並びにカニクイザルの末梢血中好酸球及び骨髓中好酸球前駆細胞に対する作用、サル喘息モデルにおける作用を検討した *in vivo* 試験成績が提出された。副次的薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験は実施されていない。安全性薬理試験は実施されていないが、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験において、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する影響が検討された。なお、特に記載のない限り、薬理学的パラメータは平均値で示す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 IL-5Rα に対する結合（CTD 4.2.1.1-2、4.2.1.1-3～4 [参考]、4.2.1.1-5）

ヒト IL-5Rα に対する本薬の結合が ELISA 法により検討され、本薬はヒト IL-5Rα に濃度依存的に結合した。ヒト及びカニクイザル IL-5Rα に対する本薬の結合が表面プラズモン共鳴法により検討され、その K_D は、それぞれ 0.016 nmol/L 及び 0.042 nmol/L であった。ヒト及びマウス IL-5Rα に対する本薬の結合がフローサイトメトリーにより検討され、本薬とヒト IL-5Rα との結合は認められたが、マウス IL-5Rα との結合は認められなかった。

また、ビオチン化された本薬とヒト末梢血由来の好酸球に発現した IL-5Rα との結合がフローサイトメトリーにより検討され、ビオチン化された本薬は好酸球に発現した IL-5Rα に結合した。

3.1.2 IL-5 シグナル伝達に対する作用（CTD 4.2.1.1-7）

ヒト IL-5R α を発現したマウス pro-B 細胞株が作製され、IL-5 刺激による細胞増殖に対する本薬の作用が検討された。本薬は、IL-5 (2 ng/mL) による当該細胞の増殖を濃度依存的に阻害した。

3.1.3 ヒト好酸球及び好塩基球に対する作用 (CTD 4.2.1.1-8～9、4.2.1.1-10 [参考])

本薬のヒト好酸球に対する ADCC 活性が、自家末梢血単核細胞をエフェクター細胞とした試験により検討された。アポトーシス誘導細胞の割合 (測定値) は、陰性対照 (抗 DNP 抗体 1 μ g/mL) 群では 3.5～8.9%であったのに対し、本薬 0.01、0.1 及び 1 μ g/mL 群では、それぞれ 13.0～26.2、13.8～28.0 及び 15.2～33.7%であった。また、自家ナチュラルキラー細胞をエフェクター細胞として用いた同様の試験により本薬のヒト好酸球及び好塩基球に対する ADCC 活性が検討され、その EC₅₀ はそれぞれ 0.9 及び 0.5 pmol/L であった (J Allergy Clin Immunol 2010; 125: 1344-53)。

自家末梢血単核細胞をエフェクター細胞とした ADCC 活性を検討する試験において、本薬によるヒト好酸球の脱顆粒も検討され、好酸球を界面活性剤で溶解したときの培養上清中の ECP 及び EDN の最大放出量を基準値として、培養上清中の ECP 及び EDN が検討された。ECP (測定値) は、陰性対照 (抗 DNP 抗体 1 μ g/mL) 群では未検出～1.4%、陽性対照 (A23187、1 μ mol/L) 群では 2.5～12.4%であったのに対し、本薬 0.01、0.1 及び 1 μ g/mL 群では、それぞれ 0.0～2.3、0.2～1.3 及び 0.5～2.1%であった。EDN (測定値) は、陰性対照 (抗 DNP 抗体 1 μ g/mL) 群では 1.1～24.4%、陽性対照 (ホルボール 12-ミリステート 13-アセテート 1 ng/mL) では 54.5～141.1%であったのに対し、本薬 0.01、0.1 及び 1 μ g/mL 群では、それぞれ 13.5～44.8、14.1～34.6 及び 15.5～36.5%であった。

本薬の正常ヒト血清培地におけるヒト好酸球に対する CDC 活性についても検討され、本薬 (0.01～10 μ g/mL) による CDC 活性は認められなかった。

3.1.4 カニクイザルの末梢血中好酸球及び骨髓中好酸球前駆細胞に対する作用 (CTD 4.2.3.2-1)

カニクイザルを用いた 9 週間反復投与毒性試験 (5.2.1 参照) において、本薬の好酸球に対する作用が検討された。カニクイザルに 0.1、1、10 又は 30 mg/kg を 3 週間隔で 9 週間静脈内投与したとき、末梢血中好酸球及び骨髓中好酸球前駆細胞の減少が認められた。

3.1.5 サル喘息モデルにおける作用 (CTD 4.2.1.1-13 [参考])

ジニトロフェニル化豚回虫抽出物で感作し、メサコリン吸入により気道過敏性が発現したカニクイザルを用いて、本薬と産生細胞株が異なる IL-5R α 結合活性及び ADCC 活性が同等の抗 IL-5R α 抗体による気道過敏性に対する作用が検討された。抗 IL-5R α 抗体 (1 mg/kg) 静脈内投与により、抗原曝露後のメサコリン吸入による気道過敏性は抑制される傾向が認められた。

3.2 安全性薬理試験 (CTD 4.2.3.2-1～3)

カニクイザルを用いた 9 週間及び 9 カ月間反復投与毒性試験 (5.2.1 及び 5.2.2 参照) において、安全性薬理評価項目が検討された。カニクイザルに本薬 0.1、1、10 若しくは 30 mg/kg を 3 週間隔で 9 週間静脈内投与、又は本薬 10、25 mg/kg (静脈内投与) 若しくは 30 mg/kg (皮下投与) を 2 週間隔で 39 週間投与したとき、行動・一般状態、心電図、血圧、呼吸数及び血液ガスに、本薬投与に関連した変化は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料より、本薬による IL-5R α 結合を介した好酸球の減少作用は示されており、本薬の気管支喘息に対する効果は期待できる可能性があるかと判断した。

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

吸収及び分布に関する資料として、カニクイザルを用いた本薬の静脈内及び皮下投与試験の成績が提出された。血漿中本薬濃度（定量下限：0.02～0.11 $\mu\text{g/mL}$ ）、血清中本薬濃度（定量下限：0.066 $\mu\text{g/mL}$ ）、血漿中 ADA（検出下限：約 0.3 $\mu\text{g/mL}$ ）及び血清中 ADA（検出感度：約 2.8 ng/mL ）は ELISA 法により測定された。本薬はモノクローナル抗体であり、ペプチド及びアミノ酸へと分解され再利用又は排泄されることが考えられることから、代謝及び排泄に関する検討は実施されていない。なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値 $\pm$ 標準偏差で示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与（トキシコキネティクス）（CTD 4.2.3.1-1）

雄カニクイザルに本薬 30 mg/kg を単回皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータは、表 5 のとおりであった。ADA の発現は認められなかった。

表 5 本薬 30 mg/kg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ（雄カニクイザル）

C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{0-4} ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	$t_{1/2}$ (day)	t_{max} (day)	CL/F (mL/kg/day)
213 $\pm$ 20.8	2,750 $\pm$ 108	9.7 $\pm$ 2.9	3.0 [1.5, 3.0]	8.4 $\pm$ 1.0

平均値 $\pm$ 標準偏差（ t_{max} ：中央値 [最小値, 最大値]）、3 例

4.1.2 反復投与（トキシコキネティクス）（CTD 4.2.3.2-1、3）

カニクイザルを用いた 9 週間反復静脈内投与毒性試験（5.2.1 参照）、並びに 9 カ月間反復静脈内及び皮下投与毒性試験（5.2.2 参照）において、本薬を 3 週間隔（9 週間静脈内投与毒性試験）又は 2 週間隔（9 カ月間静脈内及び皮下投与毒性試験）で反復投与したときのトキシコキネティクスが検討された。本薬の薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。また、ADA は、3 週間隔静脈内投与群では 0.1 mg/kg 及び 30 mg/kg 各 1 例（雄 1 例及び雌 1 例）、2 週間隔静脈内投与群では 10 mg/kg 及び 25 mg/kg 各 1 例（雄 1 例及び雌 1 例）で検出され、ADA の発現により本薬の曝露量が低下する傾向が認められた。

表 6 本薬反復投与時の薬物動態パラメータ（カニクイザル）

試験期間 投与経路 (用法)	用量	測定 時点	性別	例数	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-14day} (μg・day/mL)	t _{1/2} (day)	t _{max} (day)	CL 又は CL/F (mL/kg/day)
9 週間 静脈内 (Q3W)	0.1 mg/kg	投与 1 回目	雌雄	4 ^{a)}	3.28±0.780	23.0±5.43 ^{c)}	7.83±0.633	0.003 [0.003, 0.021]	4.6±1.0
		投与 3 回目	雌雄	4 ^{a)}	3.10±0.500	27.9±7.76 ^{b) f)}	10.8±4.75 ^{b)}	0.003 [0.003, 0.333]	3.8±1.0 ^{b)}
	1 mg/kg	投与 1 回目	雌雄	6 ^{a)}	32.7±5.43	242±44.9 ^{c) e)}	11.3±1.51 ^{c)}	0.003 [0.003, 0.003]	4.3±0.7 ^{c)}
		投与 3 回目	雌雄	6 ^{a)}	38.8±3.97	234±44.4 ^{d)}	12.8±1.40 ^{c)}	0.003 [0.003, 0.021]	4.3±0.7
	10 mg/kg	投与 1 回目	雌雄	4 ^{a)}	290±8.16	3,090±1,450 ^{b) e)}	20.4±18.7 ^{b)}	0.003 [0.003, 0.021]	3.6±1.4 ^{b)}
		投与 3 回目	雌雄	4 ^{a)}	380±40.8	2,450±281 ^{d)}	12.1±3.69 ^{b)}	0.003 [0.003, 0.333]	4.1±0.5
	30 mg/kg	投与 1 回目	雌雄	10 ^{a)}	802±44.7	6,750±1,190 ^{e)}	10.6±4.89	0.003 [0.003, 0.021]	4.6±0.7
		投与 3 回目	雌雄	10 ^{a)}	934±86.4	5,760±1,760 ^{d)}	18.6±9.83 ^{d)}	0.021 [0.003, 0.021]	6.5±5.3
9 カ月間 静脈内 (Q2W)	10 mg/kg	投与 1 回目	雄	5	270±40.3	1,520±131	15.5±3.32	0.02 [0.02, 0.5]	3.3±0.5
			雌	6	268±46.2	1,360±119	12.2±4.57	0.02 [0.02, 0.02]	4.5±0.9
		投与 19 回目	雄	5	317±91.4	2,660±835	19.1±5.11	0.5 [0.5, 1.0]	
			雌	6	262±60.5	2,040±466	12.0±2.81	0.5 [0.5, 1.0]	
	25 mg/kg	投与 1 回目	雄	5	597±167	3,180±522	13.2±1.86	0.02 [0.02, 0.02]	4.6±0.5
			雌	5	656±19.5	3,350±376	11.4±2.52	0.02 [0.02, 0.02]	4.6±0.7
		投与 19 回目	雄	5	924±120	6,910±1,130	10.2±2.49	0.5 [0.5, 0.5]	
			雌	5	743±97.0	5,290±414	10.4±3.03	0.5 [0.5, 1.0]	
9 カ月間 皮下 (Q2W)	30 mg/kg	投与 1 回目	雄	6	165±49.7	1,820±534	15.2±5.16 ^{c)}	3.5 [2.0, 10.0]	7.3±1.9 ^{c)}
			雌	6	270±72.6	2,550±568	11.9±2.81	3.0 [2.0, 3.0]	6.7±1.2
		投与 19 回目	雄	6	472±192	4,850±1,810	17.7±10.7	1.5 [0.5, 5.0]	
			雌	6	341±42.8	3,380±472	9.67±2.72	2.0 [2.0, 5.0]	

平均値±標準偏差 (t_{max}: 中央値 [最小値, 最大値])

a) 雌雄の合計、b) 3 例、c) 5 例、d) 9 例、e) AUC_{inf}、f) AUC_{0-21day}

4.2 分布 (CTD 4.2.3.5.3-1)

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試験（5.5.2 参照）において、本薬 10 又は 30 mg/kg を妊娠 20～22 日から出産後 1 カ月まで 2 週間隔で静脈内投与したときのトキシコネティクスが検討された。母動物及び出生児の血清中本薬濃度は表 7 のとおりであり、母動物の曝露量に依存して出生児の血清中に本薬曝露量の増加が認められた。ADA は、母動物の 10 mg/kg 群 1 例及び 30 mg/kg 群 2 例に認められ、出生児には認められなかった。

表 7 母動物及び出生児の血清中本薬濃度

	10 mg/kg 群 (μg/mL)		30 mg/kg 群 (μg/mL)	
	母動物	出生児	母動物	出生児
妊娠 20～22 日 ^{a)}	222±39.9 (14)		763±124 (19)	
妊娠 133 日 ^{b)}	273±45.4 (13)		957±972 (17)	
分娩/生後 7 日	56.3±29.7 (11)	37.3±14.2 (10)	164±102 (13)	109±35.4 (12)
分娩/生後 28 日	64.1±23.2 (11)	14.5±5.72 (9)	195±84.9 (12)	53.4±29.1 (11)
分娩/生後 91 日	7.20±4.30 (11)	0.749±0.938 (7)	20.3±14.2 (12)	2.10±1.59 (10)

平均値±標準偏差（例数）、a) 1 回目投与後、b) 9 回目投与後

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績から、本薬の生体内挙動について一定の把握は可能であると判断した。また、ADA 産生例においては血中本薬濃度の減少が認められていることから、ADA が及ぼす臨床的影響について、臨床試験成績を考慮した上で判断する必要があると考える（6.R.2 参照）。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験（組織交差反応性試験）が実施された。本薬はマウス IL-5Rα には結合せず、カニクイザル IL-5Rα に結合することから（3.1.1 参照）、本薬の毒性試験はカニクイザルを用いて実施された。一部の動物において ADA が産生され、本薬の曝露量の減少が認められたものの（4.1.2 参照）、ADA の産

生が認められた個体は少数であり、いずれの試験においても投与期間中の本薬の曝露量は毒性評価を行う上で十分であると判断された。

5.1 単回投与毒性試験 (CTD 4.2.3.1-1)

雄カニクイザルに本薬¹⁾30 mg/kgが単回皮下投与された。本薬投与に関連する変化は認められなかった。以上より、概略の致死量は30 mg/kg 超と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

カニクイザルを用いた9週間及び9カ月間静脈内投与毒性試験、並びに9カ月間皮下投与毒性試験が実施された。臨床投与経路である皮下に2週間隔投与で9カ月間投与した毒性試験における無毒性量は30 mg/kg と判断されており、このときのAUC_{0-56day}の推定値²⁾(16,440 µg·day/mL)は、日本人喘息患者に対する臨床用量皮下投与時のAUC_t³⁾(69.1 µg·day/mL)と比較し238倍であった。また本薬投与に関連する変化として、末梢血及び骨髓における好酸球の減少が認められ、本薬の薬理作用(3.1.3 参照)に起因することから、毒性とは判断されていない。

5.2.1 9週間反復静脈内投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-1)

雌雄カニクイザルに本薬0(溶媒⁴⁾)、0.1、1、10、又は30 mg/kg が3週間隔で4回静脈内投与され、0又は30 mg/kg 群の一部の個体には最終投与後18日間の休薬期間が設定された。本試験では、骨髓塗抹検査及びフローサイトメトリーによる末梢血リンパ球サブセット解析等が実施された。

死亡は認められなかった。0.1 mg/kg 以上の群で、末梢血中好酸球数の減少、並びに胸骨及び大腿骨骨髓における好酸球の減少が認められ、回復性は認められなかった。30 mg/kg 群の2/10例で末梢血中好中球数の減少が認められたが、一過性の反応であり回復性が認められたこと、骨髓塗抹検査において好中球性骨髓細胞への影響は認められなかったことから、当該所見の毒性学的意義は低いと判断された。以上より、無毒性量は30 mg/kg と判断された。

5.2.2 9カ月間反復静脈内及び皮下投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-3)

雌雄カニクイザルに本薬0(溶媒⁵⁾)、10又は25 mg/kg が静脈内に、本薬0(溶媒⁵⁾)又は30 mg/kg が皮下に、2週間隔で20回投与され、すべての投与群の一部の個体には最終投与後12週間の休薬期間が設定された。本試験では、雌雄ホルモン解析及びリンパ球サブセット解析等が実施された。本薬投与に関連した死亡は認められなかった。

本薬投与群で末梢血及び骨髓において好酸球数が減少したが、一部の動物では回復性が認められた。25 mg/kg 静脈内投与群の1例で認められた下腹部の点状及び斑状出血、血小板の減少並びに赤血球系パラメータの低値は、57日目の投与を中止したところ当該変化は回復性を示した。この変化は一過性であったこと、皮膚における病理組織学的検査において異常は認められなかったこと、回復後の投与で同様の所見が認められなかったこと等から、本薬投与に関連した変化とは考えられなかった。

以上より、無毒性量は静脈内投与で25 mg/kg、皮下投与で30 mg/kg と判断された。

¹⁾ 溶媒として10 mmol/L ヒスチジン、300 mmol/L グリシン、0.02%ポリソルベート20、pH6.0 が用いられた。

²⁾ 投与19回目に算出したAUC_{0-14day}(雌雄併合)を4倍した値

³⁾ 母集団薬物動態解析により推定された日本人に本剤30 mgを8週間隔で皮下投与したときの定常状態におけるAUC_t(6.2.3 参照)

⁴⁾ 10 mmol/L クエン酸緩衝液、150 mmol/L 塩化ナトリウム、0.02%ポリソルベート80、pH6.0

⁵⁾ 20 mmol/L ヒスチジン、9%トレハロース、0.004%ポリソルベート20、pH6.0

5.3 遺伝毒性試験

本薬は抗体医薬品であり、DNA 及び他の染色体成分に直接相互作用しないと考えられることから、遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4 がん原性試験

以下の理由から、げっ歯類及び相同抗体を用いたがん原性試験は実施されていない。

- 本薬はマウス IL-5R α に結合しないこと (3.1.1 参照)
- ヒト Fc γ RIIIa とそれに相当するマウス Fc γ RIV は、発現する細胞及び結合する抗体のアイソタイプが異なっており、ADCC 活性を反映する相同抗体を利用した代替モデルの作成は困難であること (Clin Cancer Res 2004; 10: 6248-55)
- マウスにおいて IL-5R α は、好酸球及び好塩基球以外に B-1 細胞にも発現しており (Adv Immunol 2009; 101: 191-236)、IL-5R α の発現細胞には種差があること

IL-5 シグナル又は好酸球は、腫瘍の形成及び増殖に関与する可能性が報告されているが (Histol Histopathol 1997; 12: 807-12、J Cell Sci 1998; 111: 815-23、Cell Signal 2013; 25: 2025-38 等)、一定の結論は得られていない。一方、本薬を用いた 9 カ月間反復静脈内及び皮下投与毒性試験において、好酸球の減少が認められる条件下で、腫瘍の形成を示唆する増殖性及び前がん病変は認められなかったこと (5.2.2 参照)、及び臨床試験において悪性腫瘍の発現率上昇は認められなかった (7.R.3.3 参照) ことから、本薬のがん原性に関する懸念は低いと判断されている。

5.5 生殖発生毒性試験

カニクイザルを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された。母動物及び出生児に対する無毒性量は 30 mg/kg と判断され、AUC_{0-56day} の推定値⁶⁾ (19,040 $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$) は、日本人喘息患者に臨床用量を皮下投与したときの AUC_{0-3h}⁷⁾ (69.1 $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$) の 276 倍であった。なお、カニクイザルにおいて本薬の胎盤通過が認められている (4.2 参照)。

5.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

本薬の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は実施されていない。カニクイザルを用いた 9 カ月間反復静脈内及び皮下投与毒性試験 (5.2.2 参照) において、雌雄性生殖器の器官重量測定及び病理組織学的検査、精巣容積、精子検査並びに月経周期により受胎能が評価され、本薬投与に関連する所見は認められなかったことから、本薬が雌雄受胎能に影響を及ぼす可能性は低いと判断された。

5.5.2 カニクイザルの拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験 (ePPND 試験) (CTD 4.2.3.5.3-1)

妊娠カニクイザルに本薬 0 (溶媒⁷⁾)、10 又は 30 mg/kg が妊娠 20～22 日から出産後 1 カ月まで 2 週間隔で最大 14 回静脈内投与された。本試験では、末梢血リンパ球サブセット及び免疫グロブリン濃度等が評価された。出生児は、キーホールリンペットヘモシアニンに対する T 細胞依存性抗体反応の免疫学的評価等が実施された。

母動物では、10 及び 30 mg/kg 群で末梢血好酸球数の減少、妊娠 100 日以降の胎児損失率上昇が認めら

⁶⁾ 投与 9 回目に算出した AUC_{0-14day} を 4 倍した値

⁷⁾ 20 mmol/L ヒスチジン、9%トレハロース、0.004%ポリソルベート 20、pH6.0

れたが、妊娠 100 日以降の胎児損失率は試験実施施設の背景値内であったことから、当該所見は本薬投与に関連した変化とは考えられなかった。出生児では、10 及び 30 mg/kg 群で末梢血好酸球数の減少が認められたが、生後 180 日までに対照群と同程度にまで回復しており、本薬に起因した毒性は認められなかった。以上より、母動物及び出生児に対する無毒性量は 30 mg/kg と判断された。

5.6 局所刺激性試験

5.6.1 ウサギを用いた単回皮下投与後の局所刺激性試験（CTD 4.2.3.6-1）

ニュージーランド白色種ウサギに本薬⁸⁾0（溶媒⁹⁾）、本薬⁹⁾50 mg/mL、又は生理食塩水が 1 mL ずつ背部 3 カ所に皮下投与された。投与部位に本薬投与に関連した肉眼的又は病理組織学的変化は認められず、本薬は局所刺激性を示さないと判断された。

5.7 その他の毒性試験

5.7.1 組織交差反応性試験（CTD 4.2.3.7.7-1～2）

本薬のヒト及びカニクイザルの正常組織に対する交差反応性が検討された。カニクイザル組織では、血漿中タンパク質（可溶性 IL-5R）、脾臓単核細胞、骨格筋及び心筋細胞、並びに骨髓好酸球前駆細胞に染色が認められた。ヒト組織では、血漿中タンパク質（可溶性 IL-5R）、脾臓単核細胞及び骨格筋細胞に染色が認められた。脾臓、骨格筋及び心筋において認められた染色は、カニクイザルを用いた 9 カ月間反復静脈内及び皮下投与毒性試験において当該組織に所見が認められていないこと（5.2.2 参照）、及び染色は主に細胞質で認められており、本薬は抗体であり生体内において細胞質には移行しないと考えられることから、毒性学的意義は低いと判断された。なお、申請者は、内因性ミエロペルオキシダーゼが染色されたため、ヒト組織において末梢血及び骨髓好酸球の染色を確認することはできなかった旨、説明している。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料より、本剤の臨床使用にあたり毒性学的観点からは特段の問題はないと判断した。

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

血清又は血漿中本薬濃度は、電気化学発光法（定量下限：3.86～30 ng/mL）又は ELISA 法（定量下限：10 ng/mL）、ADA は ELISA 法又は電気化学発光法（検出感度：6～50 ng/mL）、中和抗体はリガンド結合中和抗体アッセイ法（検出感度：22.5～41.7 ng/mL）又は IL-5R を発現させたマウス T リンパ球細胞の ADCC 活性を測定するバイオアッセイ法（検出感度：1.02～1.10 µg/mL）により測定された。なお、特に記載のない限り、本剤の投与量は本薬としての用量を記載し、薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示す。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、国内試験（4563-001 試験〔CTD 5.3.3.1-1〕及び 4563-002 試験〔CTD 5.3.3.1-2〕）、海外

⁸⁾ 20 mmol/L ヒスチジン、9%トレハロース、0.02%ポリソルベート 20、pH6.0

⁹⁾ 溶媒として 20 mmol/L ヒスチジン、9%トレハロース、0.004%ポリソルベート 20、pH6.0 が用いられた。

試験（MI-CP158 試験〔CTD 5.3.3.2-1〕）並びに母集団薬物動態解析及び曝露量－反応解析（CTD 5.3.3.5-1～2）等の成績が提出された。

6.2.1 健康成人（国内第 I 相試験、CTD 5.3.3.1-1 : 4563-001 試験〔20 年 月～ 月〕及び CTD 5.3.3.1-2 : 4563-002 試験〔20 年 月～20 年 月〕）

日本人健康成人に本剤 0.03、0.1、0.3、1.0 若しくは 3.0 mg/kg を単回静脈内投与、又は本剤 25、100 若しくは 200 mg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは表 8 のとおりであった。ADA 陽性例は 4563-001 試験において 2 例に認められた。

表 8 単回投与時の薬物動態パラメータ（日本人健康成人）

投与経路	用量	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-t} (µg·day/mL)	MRT (day)	CL (mL/day/kg) 又は CL/F (mL/day)	V _{ss} (mL/kg) 又は V _Z /F (mL)	t _{1/2} (day)	t _{max} (day)
静脈内	0.03 mg/kg	0.5±0.1	3.3±1.0	13.4±2.7	7.8±1.8	102±17.0	10.2±1.9	
	0.1 mg/kg	2.2±0.4	22.0±7.5 ^{a)}	18.3±4.0 ^{a)}	4.4±1.6 ^{a)}	76.3±9.8 ^{a)}	14.4±3.4 ^{a)}	
	0.3 mg/kg	5.8±0.5	68.3±8.6	20.2±2.2	4.4±0.6	86.8±6.5	16.7±2.1	
	1.0 mg/kg	17.5±1.9	216±28.8	23.6±4.7	4.5±0.7	104±7.2	18.7±3.4	
	3.0 mg/kg	59.7±3.6	671±95.9	21.6±2.9	4.4±0.7	93.8±8.8	17.6±1.6	
皮下	25 mg	2.0±0.3	59.1±9.8	24.2±4.5	418±73.6	9,228±1,300	15.6±3.0	7.0 [4.0, 7.0]
	100 mg	7.2±2.4	203±68.8	25.3±3.7	529±206	12,931±4,709	17.4±3.0	5.0 [4.0, 7.0]
	200 mg	15.0±5.4	408±131	23.0±3.2	524±180	11,780±4,695	15.6±2.6	4.0 [4.0, 7.0]

平均値±標準偏差、t_{max}：中央値〔最小値、最大値〕、6 例、a) 5 例

6.2.2 喘息患者

6.2.2.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.2-1 : MI-CP158 試験〔2006 年 11 月～2008 年 9 月〕）

外国人喘息患者に本剤 0.03、0.1、0.3、1.0 又は 3.0 mg/kg を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータは表 9 のとおりであった。ADA 陽性例は 7 例に認められた。

表 9 単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ（外国人喘息患者）

用量 (mg/kg)	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-t} (µg·day/mL)	t _{1/2} (day)	CL (mL/day/kg)	V _{ss} (mL/kg)
0.03	6	1.0±0.3	3.7±1.5	7.3±2.0	6.7±2.6	65.1±27.5
0.1	6	3.5±1.2	18.4±4.3	12.8±4.1	4.0±1.0	67.5±28.4
0.3	6	7.6±1.5	71.7±11.9	18.6±4.2	3.9±0.7	92.7±12.4
1.0	9	23.1±8.6	172±39.8	11.7±4.3	3.6±2.8	51.5±45.1
3.0	6	82.2±18.4	767±106	15.6±2.8	3.9±0.6	70.8±18.2

平均値±標準偏差

また、本剤 0.0003、0.003、0.03、0.1、0.3、1.0 又は 3.0 mg/kg を単回静脈内投与したときの血中好酸球数の経時推移については表 10 のとおりであり、投与 1 日後から血中好酸球数は減少が認められ、0.1 mg/kg 以上の投与群では投与 84 日後まで持続した。

表 10 MI-CP158 試験における血中好酸球数の経時推移（/µL）

測定時点	用量 (mg/kg)						
	0.0003 ^{a)}	0.003	0.03	0.1	0.3	1.0 ^{b)}	3.0
ベースライン	224±100	233±0.179	235±96	310±204	297±209	381±177	155±130
Day1	20±17	8±8	10±6	2±4	8±8	9±6	5±8
Day2	40±26	5±8	7±5	5±5	8±4	4±5	2±4
Day7	160±75	72±121	0	5±5	5±5	3±5	0
Day14	154±45	52±63	3±5	2±4	2±4	1±3	0
Day28	184±85	163±257	2±4	3±5	0	4±5	0
Day84	180±92 ^{c)}	235±134	—	0 ^{d)}	2±4 ^{e)}	29±77 ^{f)}	0

平均値±標準偏差、6 例、a) 5 例、b) 9 例、c) 3 例、d) 1 例、e) 5 例、f) 8 例

6.2.2.2 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-4 : D3250C00018 [CALIMA] 試験 [2013 年 8 月～2016 年 3 月]）

喘息患者を対象とした国際共同試験（7.2.1 参照）において、本剤 30 mg を 4 週間又は 8 週間に 1 回、56 週間皮下投与したときの血清中本薬濃度は表 11 のとおりであった。

表 11 反復皮下投与時の血清中本薬濃度（安全性解析対象集団、μg/mL）

測定時点	30 mg Q8W 群	30 mg Q4W 群
Week 8	1.13±0.54 (394)	1.13±0.58 (411)
Week 16	0.41±0.33 (377)	1.32±0.72 (387)
Week 48	0.33±0.27 (337)	1.30±0.72 (353)

平均値±標準偏差（例数）

6.2.3 母集団薬物動態解析（CTD 5.3.3.5-1）

喘息患者を対象とした国内外の臨床試験（MI-CP158、MI-CP166、MI-CP-186、MI-CP197、MI-CP220、SIROCCO、CALIMA、ZONDA 及び D3250C00032 試験）から得られた血清又は血漿中本薬濃度データ（2,317 例、14,938 測定点）を用いて、母集団薬物動態解析（NONMEM Version 7.3）が実施された。

1 次吸収過程を有する 2-コンパートメントモデルが基本モデルとされ、検討の結果¹⁰⁾、CL に対して体重及び ADA、V2 及び V3 に対して体重が、それぞれ共変量として選択された。

最終モデルから推定された本剤の母集団薬物動態パラメータ [90%CI] は、CL : 0.29 [0.28, 0.30] L/日、V2 : 3.1 [3.0, 3.3] L、V3 : 2.5 [2.3, 2.7] L、Ka : 3.5 [3.2, 4.0] 日及び絶対的バイオアベイラビリティ : 59%であった。また、最終モデルから推定された、日本人又は外国人喘息患者における本剤 30 mg Q8W 投与時の定常状態での薬物動態パラメータは表 12 のとおりであった。

表 12 最終モデルから推定された本剤 30 mg の Q8W 時の定常状態の薬物動態パラメータ（CALIMA 試験、推定値）

	C _{max} (μg/mL)	C _{trough} (μg/mL)	AUC _τ (μg·day/mL)	CL (L/day)	V _{ss} (L)	k _a (day ⁻¹)
日本人集団	2.35±0.46	0.37±0.23	69.1±19.4	0.275±0.073	5.30±0.81	0.192±0.078
外国人集団	2.08±0.44	0.31±0.22	59.1±17.9	0.325±0.090	6.29±1.41	0.201±0.087

平均値±標準偏差

6.2.4 曝露量－反応解析（CTD 5.3.3.5-2）

喘息患者を対象とした国内外の臨床試験（CALIMA 試験及び SIROCCO 試験）から得られた有効性評価項目（喘息増悪率）及び血清中本薬トラフ濃度の実測値を用いて、曝露量－反応関係が検討された。血清中本薬トラフ濃度の四分位別の年間喘息増悪率は表 13 のとおりであった。

表 13 血清中本薬濃度の四分位別の喘息増悪率（CALIMA 試験及び SIROCCO 試験）

	血清中本薬トラフ濃度範囲 (μg/mL)	喘息増悪率
Q8W 群	0.140 未満	0.69 [0.54, 0.89] (178)
	0.140 以上 0.256 未満	0.60 [0.46, 0.77] (181)
	0.256 以上 0.442 未満	0.63 [0.48, 0.81] (175)
	0.442 以上	0.54 [0.42, 0.70] (180)
Q4W 群	0.797 未満	0.63 [0.49, 0.81] (190)
	0.797 以上 1.22 未満	0.71 [0.56, 0.90] (185)
	1.22 以上 1.69 未満	0.57 [0.45, 0.74] (187)
	1.69 以上	0.58 [0.45, 0.74] (185)

[95%CI]（例数）

¹⁰⁾ 共変量として、体重、性別、年齢、年齢グループ（成人又は青少年）、人種、喫煙状況、肝機能マーカー（ALP、ALT、AST 及び TBL）、クレアチニンクリアランス、アルブミン、ADA、併用薬（モンテルカスト、パラセタモール、プロトンポンプ阻害剤、マクロライド系抗生物質又はテオフィリン／アミノフィリン）が検討された。

また、母集団薬物動態解析から推定した SIROCCO 試験及び CALIMA 試験の血清中本薬濃度のトラフ値を用いて、喘息増悪率に対する $E_{\max}$ モデルが構築され、 EC_{90} は $0.927 \mu\text{g/mL}$ と推定された。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本剤の薬物動態及び薬力学的効果における民族差について

申請者は、本剤の薬物動態及び血中好酸球数推移における民族的要因の影響について、以下のように説明している。

CALIMA 試験での日本人集団及び全体集団における本剤 30 mg Q8W 群及び Q4W 群の血清中本薬濃度の推移は図 1 のとおりであり、両群とも日本人集団と全体集団で血清中本薬濃度の明らかな差は認められなかった。母集団薬物動態解析から推定した本剤 30 mg Q8W 投与時の定常状態における本薬の曝露量は、日本人集団で高い傾向が認められた (6.2.3 参照) が、体重 (日本人集団 Q8W 群 : 65.2 kg 、日本人集団 Q4W 群 : 61.5 kg 、全体集団 Q8W 群 : 79.4 kg 、全体集団 Q4W 群 : 78.2 kg) による影響が考えられた。また、本剤投与による血中好酸球数への影響について、日本人集団と全体集団で明確な差は認められなかった (図 2)。以上より、薬物動態及び血中好酸球数の推移において、有効性及び安全性上問題となる民族差は示唆されていないと考える。

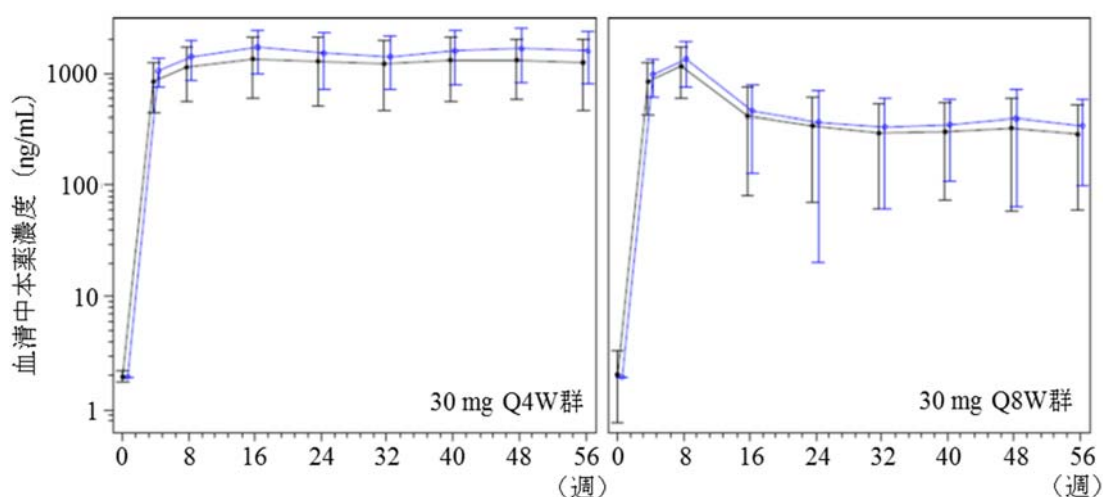


図 1 CALIMA 試験での血清中本薬濃度の推移 (黒：全体集団、青：日本人集団)

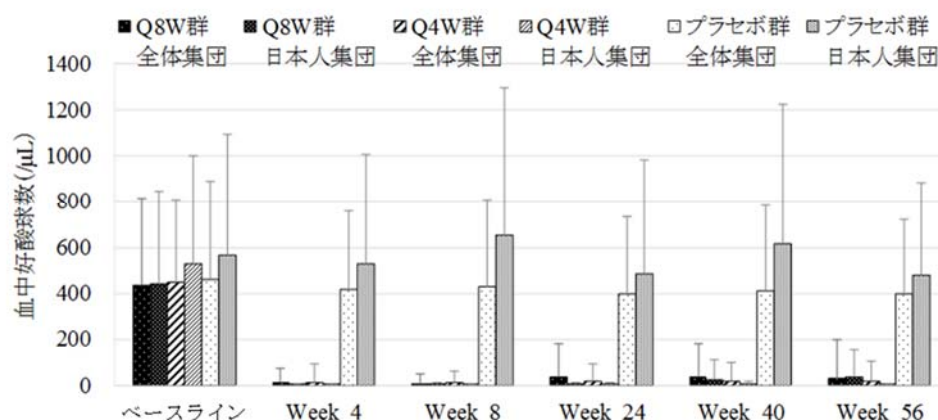


図 2 全体集団及び日本人集団の血中好酸球数の経時推移 (CALIMA 試験、FAS)

機構は、全体集団と比較して日本人集団において血清中本薬濃度及び血中好酸球数の推移に明らかな差異は認められていないと考える。したがって、日本人喘息患者が参加した国際共同試験成績を、本剤の有効性及び安全性の根拠として用いることについて、薬物動態及び薬力学の観点から大きな問題は示唆されていないと判断した。

6.R.2 ADA について

申請者は、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。

喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験）で、Q8W 群の 14.8%（SIROCCO 試験、58/393 例）及び 15.0%（CALIMA 試験、64/427 例）、Q4W 群の 11.7%（SIROCCO 試験、47/402 例）及び 14.4%（CALIMA 試験、63/438 例）に、試験期間中の少なくとも 1 時点で ADA の発現が認められた。ADA 陽性例では陰性例と比較して血清中本薬濃度が低下する傾向が認められた（図 3）。

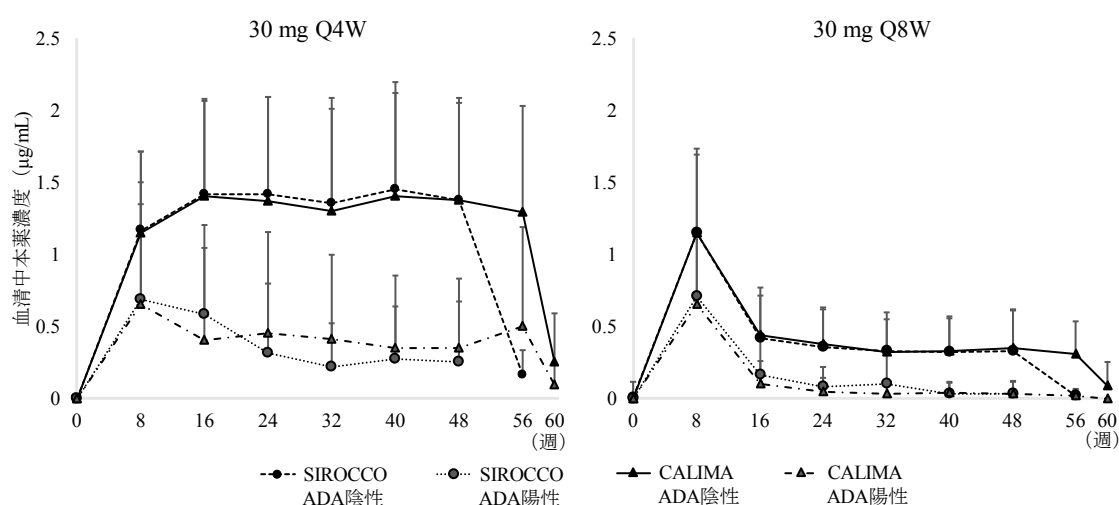


図 3 ADA 発現有無別の血清中本薬濃度（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験）

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験における、本剤 30 mg Q8W 群及び Q4W 群の ADA 発現の有無別の年間喘息増悪率は表 14 及び表 15 のとおりであり、ADA の発現による本剤の有効性に対する明確な影響は認められなかった。

表 14 ADA 発現状況別の年間喘息増悪率（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験）

投与群	ADA 陰性例	ADA 陽性例				
		全体	高抗体価例 ^{a)}	恒常的陽性例 ^{b)}	中和抗体陽性例	恒常的陽性かつ中和抗体陽性例
Q8W 群	0.71 (698)	0.71 (122)	0.44 (48)	0.62 (81)	0.77 (98)	0.62 (76)
Q4W 群	0.81 (730)	0.58 (110)	0.53 (51)	0.55 (67)	0.50 (75)	0.47 (60)

(例数)

a) 最大抗体価が中央値以上、b) ベースライン後の評価で 2 回以上陽性と判定（陽性判定が確認された測定時点の最初と最後の間隔が 16 週以上）又は最終評価で陽性と判定

表 15 ADA 発現回数別の年間喘息増悪率（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験）

投与群	ADA 陰性	ADA 陽性					
		全体	ADA 陽性回数 ^{a)}				
			2 回以上	3 回以上	4 回以上	5 回以上	6 回以上
Q8W 群	0.71 [0.65, 0.77] (698)	0.71 [0.57, 0.87] (122)	0.57 [0.42, 0.78] (70)	0.59 [0.44, 0.81] (67)	0.63 [0.45, 0.87] (57)	0.63 [0.44, 0.92] (44)	0.65 [0.38, 1.09] (21)
Q4W 群	0.81 [0.74, 0.87] (730)	0.58 [0.45, 0.74] (110)	0.57 [0.41, 0.80] (58)	0.58 [0.42, 0.81] (57)	0.61 [0.42, 0.87] (48)	0.54 [0.34, 0.84] (34)	0.57 [0.32, 1.01] (20)

[95%CI] (例数)

a) 陽性判定が確認された測定時点の最初と最後の間隔が 16 週以上

また、SIROCCO 試験及び CALIMA 試験における全有害事象及び過敏症関連事象の ADA 発現の有無別の発現状況は表 16 のとおりであり、安全性に対する ADA 発現の明確な影響は認められなかった。

表 16 ADA 発現有無別の有害事象（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験）

投与群	Q8W 群		Q4W 群	
ADA	陰性	陽性	陰性	陽性
例数	698	122	730	110
全有害事象	510 (73.1)	93 (76.2)	536 (73.4)	85 (77.3)
過敏症 ^{a)}	20 (2.9)	5 (4.1)	22 (3.0)	4 (3.6)

例数 (%), a) MedDRA 標準検索式「過敏症」に基づく事象

以上より、ADA の発現による本剤の有効性及び安全性に対する明確な影響は示唆されていないと考える。

機構は、現時点までに得られている情報からは、ADA の発現に伴う臨床上的問題は示唆されていないと考えるが、投与継続中に有効性が大きく減弱した患者及び過敏症反応が認められた患者等における ADA の影響について、引き続き注視していく必要があると考える。

6.R.3 第Ⅲ相試験の用法・用量について

申請者は、本剤の第Ⅲ相試験における用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験（MI-CP158、MI-CP166、MI-CP186 及び MI-CP197 試験）の成績から、本薬の血中好酸球数減少維持に必要な閾値濃度は 10～126 ng/mL と考えられた。また、本剤の 8 週間隔投与時の肺組織中本薬濃度のシミュレーション（図 4）及び必要な本薬濃度の閾値は血中好酸球と同様であるとの仮定から、MI-CP220 試験では、本剤の臨床的効果の用量反応関係を検討するため、20 mg の 8 週間隔投与の用法・用量を中心に、2、20 及び 100 mg の 8 週間隔投与（初回投与 4 週後の追加投与を含む）を設定した。

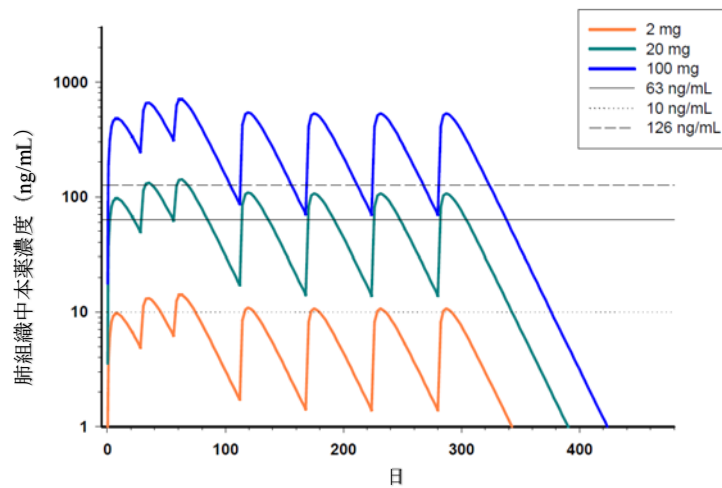


図4 本薬の肺組織中薬物濃度のシミュレーション

MI-CP220 試験では本剤 2、20 又は 100 mg を初回、4 週後、8 週後、以後 8 週間隔投与で皮下投与し、血中好酸球数が 300/ μ L 以上の患者では 20 及び 100 mg において、年間喘息増悪率、ACQ 等の複数の喘息コントロール指標が改善されることが示された。また、MI-CP220 試験成績に基づく喘息増悪率に対する用量反応モデル ($E_{\max}$ モデル) より、本剤の 90%有効投与量 (ED_{90}) は、およそ 30 mg の 8 週間隔投与 (初回投与 4 週後の追加投与を含む) と推定されたことから、国際共同第Ⅲ相試験の用量として 30 mg の 8 週間隔投与を選択した。また、シミュレーションした当該用法・用量のトラフ濃度は、一部の患者で FEV_1 又は ACQ に対する 90%有効血清中濃度 (EC_{90}) を下回ることが示唆され、ADA 産生による血清中本薬曝露量の低下も考慮し、当該用法・用量より高曝露となる用法・用量として、国際共同第Ⅲ相試験では、30 mg の 4 週間隔投与についても検討することとした。

機構は、以上の説明を了承した。なお、本剤の用法・用量については、有効性及び安全性成績を踏まえて判断したいと考える (7.R.2、7.R.3 及び 7.R.6 参照)。

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 17 に示す 6 試験が提出された。

表 17 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	被験者数	用法・用量の概略 (全て皮下投与)	主な評価項目
評価	国際共同	4563-003	II	中用量又は高用量の ICS/LABA で コントロール不良の 成人喘息患者	①26 ②25 ③26 ④26	①本剤 2 mg Q8W ^{a)} ②本剤 20 mg Q8W ^{a)} ③本剤 100 mg Q8W ^{a)} ④プラセボ	有効性 安全性
	海外	MI-CP220	II	中用量又は高用量の ICS/LABA で コントロール不良の 成人喘息患者	①81 ②81 ③222 ④222	①本剤 2 mg Q8W ^{a)} ②本剤 20 mg Q8W ^{a)} ③本剤 100 mg Q8W ^{a)} ④プラセボ	有効性 安全性
	国際共同	D3250C00018 (CALIMA)	III	中用量又は高用量の ICS/LABA で コントロール不良の 成人又は小児喘息患者	①441 ②425 ③440	①本剤 30 mg Q8W ^{a)} ②本剤 30 mg Q4W ③プラセボ	有効性 安全性
	海外	D3250C00017 (SIROCCO)	III	高用量の ICS/LABA で コントロール不良の 成人又は小児喘息患者	①398 ②399 ③407	①本剤 30 mg Q8W ^{a)} ②本剤 30 mg Q4W ③プラセボ	有効性 安全性
	海外	D3250C00020 (ZONDA)	III	高用量の ICS/LABA 及び OCS で コントロール不良の 成人喘息患者	①73 ②72 ③75	①本剤 30 mg Q8W ^{a)} ②本剤 30 mg Q4W ③プラセボ	有効性 安全性
	国際共同	D3250C00021 (BORA)	III	CALIMA 試験、SIROCCO 試験、 又は ZONDA 試験を完了した 成人又は小児喘息患者	2,133 ^{b)}	①本剤 30 mg Q8W ②本剤 30 mg Q4W	有効性 安全性

a) Week 4 に追加投与を実施

b) 日本人被験者を対象に中間解析が実施され、各投与群の被験者数は 37 例 (Q8W 群) 及び 36 例 (Q4W 群) であった。

7.1 第 II 相試験

7.1.1 喘息患者を対象とした国際共同試験 (CTD 5.3.5.1-1: 4563-003 試験 [2011 年 8 月～2013 年 10 月])

血中好酸球数、喀痰中好酸球数等に関する基準 (①スクリーニング期間中の一般血液学的検査の結果から治験依頼者が好酸球陽性と判断、②FeNO が 50 ppb 以上、③喀痰中好酸球 2%以上) のいずれかを満たし、かつ中用量又は高用量の ICS 及び LABA 等の長期管理薬による治療下でも増悪をきたす成人喘息患者¹¹⁾ (目標例数 100 例 [各群 25 例]) 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及び韓国で実施された。

用法・用量は、ICS/LABA 併用下¹²⁾で、本剤 2、20、100 mg 又はプラセボを、0、4、8 週後、以後 8 週間隔で 52 週間皮下投与することと設定された。

無作為化された 106 例 (2 mg 群 27 例、20 mg 群 26 例、100 mg 群 26 例、プラセボ群 27 例) のうち、治験薬が 1 回以上投与された 103 例 (2 mg 群 26 例、20 mg 群 25 例、100 mg 群 26 例、プラセボ群 26 例) が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。中止例は、2 mg 群 15.4% (4/26 例)、20 mg 群 16.0% (4/25 例)、100 mg 群 23.1% (6/26 例)、プラセボ群 19.2% (5/26 例) に認められ、主な中止理由は同意撤回 (100 mg 群 3.8% [1/26 例]、プラセボ群 7.7% [2/26 例]) 等であった。

FAS のうち、日本人部分集団は 44 例 (各群 11 例) であった。中止例は、2 mg 群 18.2% (2/11 例)、20 mg 群 18.2% (2/11 例)、100 mg 群 18.2% (2/11 例)、プラセボ群 9.1% (1/11 例) に認められ、主な中止理由は選択・除外基準逸脱 (2 mg 群 9.1% [1/11 例]、100 mg 群 9.1% [1/11 例])、有害事象 (20 mg 群 9.1% [1/11 例]) 等であった。

¹¹⁾ 主な選択基準: ①気管支拡張薬投与前の FEV₁ が予測値の 40～90%未満、②スクリーニングの 30 日以上前からスクリーニング時まで、一定量の中用量又は高用量の ICS (FP 250 µg/日超相当) を継続して使用、③治験薬投与開始 12 カ月前から、3 日間以上の全身性ステロイドの投与が必要、又は全身性ステロイドの維持療法を受けている患者では、3 日間以上維持用量より増量が必要な喘息増悪の発現が 2 回以上 6 回以下、を満たす 20 歳以上 75 歳以下の喘息患者。

¹²⁾ 治験薬投与開始 3 週間前から投与 52 週まで一定量を併用することとされた。

有効性の主要評価項目である投与 52 週後までの年間喘息増悪率は表 18 のとおりであった。

表 18 投与 52 週時までの年間喘息増悪率 (FAS)

		2 mg 群	20 mg 群	100 mg 群	プラセボ群
全体集団	年間喘息増悪率 (回/人・年)	2.35±3.23 (26)	1.93±2.62 (25)	2.23±6.06 (26)	3.50±4.58 (26)
	プラセボ群との比	0.67	0.55	0.64	
日本人部分集団	年間喘息増悪率 (回/人・年)	3.29±3.72 (11)	1.39±2.24 (11)	0.73±1.85 (11)	4.81±5.79 (11)
	プラセボ群との比	0.68	0.29	0.15	

平均値±標準偏差 (例数)

有害事象は、2 mg 群 96.2% (25/26 例)、20 mg 群 92.0% (23/25 例)、100 mg 群 96.2% (25/26 例)、プラセボ群 96.2% (25/26 例) に認められ、主な有害事象は表 19 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、2 mg 群 19.2% (5/26 例)、20 mg 群 16.0% (4/25 例)、100 mg 群 11.5% (3/26 例)、プラセボ群 19.2% (5/26 例) に認められ、このうち 2 mg 群 1 例 (喘息) については治験薬との因果関係が否定されなかった。中止に至った有害事象は、20 mg 群 4.0% (1/25 例)、100 mg 群 3.8% (1/26 例) に認められた。副作用は、2 mg 群 42.3% (11/26 例)、20 mg 群 48.0% (12/25 例)、100 mg 群 57.7% (15/26 例)、プラセボ群 19.2% (5/26 例) に認められた。

表 19 いずれかの群で 3 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	2 mg 群 (26 例)	20 mg 群 (25 例)	100 mg 群 (26 例)	プラセボ群 (26 例)
注射部位反応	4 (15.4)	9 (36.0)	8 (30.8)	0
上気道感染	7 (26.9)	6 (24.0)	8 (30.8)	8 (30.8)
発熱	3 (11.5)	4 (16.0)	7 (26.9)	1 (3.8)
インフルエンザ様疾患	4 (15.4)	2 (8.0)	5 (19.2)	1 (3.8)
関節痛	0	1 (4.0)	5 (19.2)	1 (3.8)
頭痛	1 (3.8)	3 (12.0)	4 (15.4)	0
口内炎	3 (11.5)	0	4 (15.4)	0
鼻咽頭炎	10 (38.5)	10 (40.0)	3 (11.5)	13 (50.0)
アレルギー性鼻炎	3 (11.5)	2 (8.0)	3 (11.5)	2 (7.7)
湿疹	0	2 (8.0)	3 (11.5)	1 (3.8)
喘息	5 (19.2)	2 (8.0)	2 (7.7)	3 (11.5)
気管支炎	1 (3.8)	4 (16.0)	2 (7.7)	2 (7.7)
蕁麻疹	1 (3.8)	6 (24.0)	1 (3.8)	0
嘔吐	3 (11.5)	4 (16.0)	1 (3.8)	0
不眠症	1 (3.8)	4 (16.0)	1 (3.8)	1 (3.8)
咽頭炎	4 (15.4)	1 (4.0)	1 (3.8)	2 (7.7)
慢性副鼻腔炎	3 (11.5)	1 (4.0)	1 (3.8)	3 (11.5)
注射部位紅斑	3 (11.5)	4 (16.0)	0	0
口腔咽頭痛	3 (11.5)	2 (8.0)	0	1 (3.8)
悪心	3 (11.5)	0	0	0

例数 (%)

日本人部分集団における有害事象は、2 mg 群 100% (11/11 例)、20 mg 群 90.9% (10/11 例)、100 mg 群 100% (11/11 例)、プラセボ群 100% (11/11 例) に認められ、主な有害事象は表 20 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、2 mg 群 9.1% (1/11 例)、20 mg 群 9.1% (1/11 例)、100 mg 群 9.1% (1/11 例) プラセボ群 27.3% (3/11 例) に認められ、このうち 2 mg 群 1 例 (喘息) については治験薬との因果関係が否定されなかった。中止に至った有害事象は、20 mg 群 9.1% (1/11 例) に認められた。副作用は、2 mg 群 72.7% (8/11 例)、20 mg 群 63.6% (7/11 例)、100 mg 群 72.7% (8/11 例)、プラセボ群 18.2% (2/11 例) に認められた。

表 20 いずれかの群で 3 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	2 mg 群 (11 例)	20 mg 群 (11 例)	100 mg 群 (11 例)	プラセボ群 (11 例)
注射部位反応	3 (27.3)	5 (45.5)	4 (36.4)	0
発熱	3 (27.3)	2 (18.2)	4 (36.4)	1 (9.1)
鼻咽頭炎	7 (63.6)	6 (54.5)	3 (27.3)	8 (72.7)
頭痛	1 (9.1)	2 (18.2)	3 (27.3)	0
湿疹	0	2 (18.2)	3 (27.3)	0
口内炎	3 (27.3)	0	3 (27.3)	0
関節痛	0	0	3 (27.3)	1 (9.1)
気管支炎	1 (9.1)	4 (36.4)	2 (18.2)	2 (18.2)
注射部位紅斑	2 (18.2)	3 (27.3)	0	0
咽頭炎	4 (36.4)	1 (9.1)	0	1 (9.1)
嘔吐	3 (27.3)	1 (9.1)	0	0

例数 (%)

7.1.2 喘息患者を対象とした海外試験（CTD 5.3.5.1-2：MI-CP220 試験〔2010 年 12 月～2013 年 8 月〕）

中用量又は高用量の ICS 及び LABA を使用してもコントロール不良の成人喘息患者¹³⁾（目標例数 566 例：好酸球陽性集団¹⁴⁾324 例〔各群 81 例〕、好酸球陰性集団¹⁵⁾242 例〔各群 121 例〕）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ロシア、ブルガリア、米国等の 10 カ国で実施された。

用法・用量は、ICS/LABA 併用下¹⁶⁾で、好酸球陽性集団には本剤 2、20、100 mg 又はプラセボを、好酸球陰性集団には本剤 100mg 又はプラセボを、0、4、8 週後、以後 8 週間隔で 52 週間皮下投与することと設定された。

無作為化された 609 例（好酸球陽性集団 324 例〔2 mg 群 81 例、20 mg 群 81 例、100 mg 群 82 例、プラセボ群 80 例〕；好酸球陰性集団 285 例〔100 mg 群 142 例、プラセボ群 143 例〕）のうち、治験薬が 1 回以上投与された 606 例（好酸球陽性集団 324 例〔2 mg 群 81 例、20 mg 群 81 例、100 mg 群 82 例、プラセボ群 80 例〕；好酸球陰性集団 282 例〔100 mg 群 140 例、プラセボ群 142 例〕）が mITT 集団及び安全性解析対象集団とされ、mITT 集団が有効性解析対象集団とされた。中止例は、好酸球陽性集団の 2 mg 群 9.8%（8/81 例）、20 mg 群 13.5%（11/81 例）、100 mg 群 15.8%（13/82 例）、プラセボ群 13.7%（11/80 例）及び好酸球陰性集団の 100 mg 群 10.7%（15/140 例）、プラセボ群 9.1%（13/142 例）に認められ、主な中止理由は、同意撤回（好酸球陽性集団：2 mg 群 7.4%〔6/81 例〕、20 mg 群 4.9%〔4/81 例〕、100 mg 群 9.7%〔8/82 例〕、プラセボ群 7.5%〔6/80 例〕；好酸球陰性集団：100 mg 群 6.4%〔9/140 例〕、プラセボ群 7.0%〔10/142 例〕）、追跡不能（好酸球陽性集団：2 mg 群 2.4%〔2/81 例〕、20 mg 群 3.7%〔3/81 例〕、100 mg 群 1.2%〔1/82 例〕、プラセボ群 5.0%〔4/80 例〕；好酸球陰性集団：100 mg 群 1.4%〔2/140 例〕、プラセボ群 0.7%〔1/142 例〕）であった。

有効性の主要な解析対象集団は好酸球陽性集団であり、主要評価項目である投与 52 週時までの年間喘息増悪率は、表 21 のとおりであった。

¹³⁾ 主な選択基準：①気管支拡張薬投与前の FEV₁ が予測値の 40～90%未満、②同意取得の 30 日以上前から同意取得時まで一定量の中用量又は高用量の ICS（FP 250 µg/日超相当）を継続使用、及び③同意取得 12 カ月前から 3 日間以上の全身性ステロイドの投与が必要、又は全身性ステロイドの維持療法を受けている患者では 3 日間以上維持用量より増量が必要な喘息増悪の発現が 2 回以上 6 回以下を満たす 18 歳以上 75 歳以下の喘息患者。

¹⁴⁾ スクリーニング期間中に、喀痰中好酸球数を予測する独自の指標（ELEN 指標）が陽性又は FeNo が 50 ppb 以上と定義された。

¹⁵⁾ ELEN 指標が陰性かつ FeNo が 50 ppb 未満と定義された。

¹⁶⁾ 治験薬投与開始 3 週間前から投与 52 週まで一定量を併用することとされた。

表 21 投与 52 週までの年間喘息増悪率 (mITT 集団)

	好酸球陽性集団				好酸球陰性集団	
	2 mg 群 (81 例)	20 mg 群 (81 例)	100 mg 群 (82 例)	プラセボ群 (80 例)	100 mg 群 (140 例)	プラセボ群 (142 例)
喘息増悪発現件数 (回)	49	28	27	41	58	74
総観察期間 (人・年)	75.8	74.7	78.4	71.7	133.6	133.1
年間喘息増悪率 (回/人・年)	0.65	0.37	0.34	0.57	0.43	0.56
プラセボ群との比 [95%CI] ^{a)}	1.09 [0.61, 1.95]	0.64 [0.34, 1.21]	0.59 [0.32, 1.10]		0.78 [0.49, 1.23]	

a) ベースライン ICS 使用状況 (中用量、高用量) を共変量とした過分散調整係数を用いたポアソン回帰モデル

有害事象¹⁷⁾は、2 mg 群 69.1% (56/81 例)、20 mg 群 71.6% (58/81 例)、100 mg 群 73.1% (163/223 例)、プラセボ群 64.7% (143/221 例) に認められ、主な有害事象は表 22 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、2 mg 群 12.3% (10/81 例)、20 mg 群 7.4% (6/81 例)、100 mg 群 10.8% (24/223 例)、プラセボ群 10.4% (23/221 例) に認められ、このうち 20 mg 群 1 例 (結節性紅斑)、100 mg 群 4 例 (急性胆嚢炎、带状疱疹、子宮平滑筋腫、結節性多発動脈炎) 及びプラセボ群 2 例 (アナフィラキシー反応、肺炎) については治験薬との因果関係は否定されなかった。中止に至った有害事象は、2 mg 群 4.9% (4/81 例)、20 mg 群 2.5% (2/81 例)、100 mg 群 2.7% (6/223 例)、プラセボ群 1.4% (3/221 例) に認められた。副作用は、2 mg 群 21.0% (17/81 例)、20 mg 群 32.1% (26/81 例)、100 mg 群 30.5% (68/223 例)、プラセボ群 12.7% (28/221 例) に認められた。

表 22 いずれかの群で 5%以上認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	2 mg 群 (81 例)	20 mg 群 (81 例)	100 mg 群 (223 例)	プラセボ群 (221 例)
喘息	29 (35.8)	24 (29.6)	72 (32.3)	77 (34.8)
鼻咽頭炎	11 (13.6)	7 (8.6)	26 (11.7)	13 (5.9)
頭痛	8 (9.9)	6 (7.4)	22 (9.9)	16 (7.2)
注射部位紅斑	2 (2.5)	2 (2.5)	18 (8.1)	0
上気道感染	6 (7.4)	7 (8.6)	16 (7.2)	13 (5.9)
高血圧	3 (3.7)	0	14 (6.3)	5 (2.3)
気管支炎	8 (9.9)	6 (7.4)	13 (5.8)	16 (7.2)
咽頭炎	8 (9.9)	3 (3.7)	13 (5.8)	8 (3.6)
インフルエンザ	3 (3.7)	7 (8.6)	12 (5.4)	14 (6.3)
アレルギー性鼻炎	3 (3.7)	8 (9.9)	11 (4.9)	7 (3.2)
関節痛	4 (4.9)	5 (6.2)	6 (2.7)	2 (0.9)
背部痛	5 (6.2)	2 (2.5)	5 (2.2)	4 (1.8)
注射部位疼痛	6 (7.4)	4 (4.9)	4 (1.8)	6 (2.7)

例数 (%)

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 喘息患者を対象とした国際共同試験 (CTD 5.3.5.1-4 : D3250C00018 [CALIMA] 試験 [2013 年 8 月～2016 年 3 月])

中用量又は高用量の ICS 及び LABA を使用してもコントロール不良の小児 (海外のみ) 及び成人喘息患者¹⁸⁾ (目標例数 1,296 例 [各群 432 例]) 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、アルゼンチン、米国等の 11 カ国で実施された。

用法・用量は、ICS/LABA 併用下¹⁹⁾で、本剤 30 mg 又はプラセボを 4 週間又は 8 週間に 1 回、56 週間

¹⁷⁾ 好酸球陽性集団と好酸球陰性集団を併合した成績

¹⁸⁾ 主な選択基準：①気管支拡張薬投与前の FEV₁ が予測値の 80%未満 (12～17 歳の被験者は 90%未満)、②スクリーニングの 3 カ月以上前から ICS の用量が FP 500 µg/日相当以上、又は ICS/LABA 配合剤の場合は各国で維持用量として承認されている中用量又は高用量を投与、及び③同意取得 12 カ月前から喘息増悪が 2 回以上を満たす 12 歳以上 75 歳以下の喘息患者。

¹⁹⁾ 登録から観察期間及び治験薬投与期間を通して一定量を併用することとされた。

皮下投与することと設定された²⁰⁾ ²¹⁾。

無作為化された 1,306 例（Q8W 群 441 例、Q4W 群 425 例、プラセボ群 440 例）全例に治験薬が投与され、FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。中止例は、Q8W 群 11.6%（51/441 例）、Q4W 群 8.5%（36/425 例）、プラセボ群 8.6%（38/440 例）に認められ、主な中止理由は、被験者の判断（Q8W 群 6.1% [27/441 例]、Q4W 群 3.5% [15/425 例]、プラセボ群 4.3% [19/440 例]）及び追跡不能（Q8W 群 1.8% [8/441 例]、Q4W 群 1.2% [5/425 例]、プラセボ群 1.4% [6/440 例]）であった。

FAS のうち日本人部分集団は、83 例（Q8W 群 30 例、Q4W 群 28 例、プラセボ群 25 例）であった。日本人部分集団における中止例は、Q8W 群 10.0%（3/30 例）、Q4W 群 14.3%（4/28 例）、プラセボ群 8.0%（2/25 例）に認められ、主な中止理由は被験者の判断（Q8W 群 3.3% [1/30 例]、Q4W 群 7.1% [2/28 例]、プラセボ群 8.0% [2/25 例]）及び有害事象（Q4W 群 7.1% [2/28 例]）であった。

有効性について、主要評価項目である投与 56 週時までの年間喘息増悪率は表 23 及び表 24 のとおりであった。有効性の主要な解析対象集団は、高用量 ICS を使用しているベースライン時の血中好酸球数が 300/ μ L 以上の集団とされ、当該集団におけるプラセボ群と Q8W 群及び Q4W 群との各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 30 mg の 8 週間隔及び 4 週間隔投与の優越性が検証された。日本人部分集団の成績は表 25 のとおりであった。

表 23 投与 56 週時までの年間喘息増悪率
(FAS、高用量 ICS 使用ベースライン時の血中好酸球数 300/ μ L 以上の集団)

	Q8W 群	Q4W 群	プラセボ群
例数	239	241	248
喘息増悪発現件数 (回)	163	163	270
総観察期間 (人・年)	245.4	254.2	261.2
年間喘息増悪率 (回/人・年)	0.66	0.64	1.03
年間喘息増悪率 ^{a)} (回/人・年) [95%CI]	0.66 [0.54, 0.82]	0.60 [0.48, 0.74]	0.93 [0.77, 1.12]
プラセボ群との比 ^{a)} [95%CI]、p 値 ^{a)b)}	0.72 [0.54, 0.95] p=0.019	0.64 [0.49, 0.85] p=0.002	

a) 地域、治験参加前 1 年間の喘息増悪回数、ICS 使用の有無を共変量とした負の二項回帰モデル

b) 有意水準は両側 4%、検定の多重性は Hochberg の方法により調整

²⁰⁾ Q8W 群では Week 4 に本剤の追加投与が実施された（本剤投与は Q8W 群で、Week 0、4、8～48 の計 8 回、Q4W 群で、Week 0～52 までの計 14 回）。

²¹⁾ EU 地域の 12～17 歳の被験者は本剤 30 mg 又はプラセボを 8 週間に 1 回（Week 4 の追加投与を含む）皮下投与することと設定された。

表 24 投与 56 週時までの年間喘息増悪率 (FAS)

		ベースラインにおける 血中好酸球数が 300/ μ L 以上			ベースラインにおける 血中好酸球数が 300/ μ L 未満		
		Q8W 群	Q4W 群	プラセボ群	Q8W 群	Q4W 群	プラセボ群
高用量 ICS	例数	239	241	248	125	116	122
	喘息増悪発現件数 (回)	163	163	270	93	102	167
	総観察期間 (人・年)	245.4	254.2	261.2	122.0	120.7	123.2
	年間喘息増悪率 (回/人・年)	0.66	0.64	1.03	0.76	0.84	1.36
	年間喘息増悪率 ^{a)} (回/人・年) [95%CI]	0.66 [0.54, 0.82]	0.60 [0.48, 0.74]	0.93 [0.77, 1.12]	0.73 [0.55, 0.95]	0.78 [0.59, 1.02]	1.21 [0.96, 1.52]
	プラセボ群との比 ^{a)} [95%CI]	0.72 [0.54, 0.95]	0.64 [0.49, 0.85]		0.60 [0.42, 0.86]	0.64 [0.45, 0.92]	
中用量 ICS	例数	51	47	49			
	喘息増悪発現件数 (回)	14	37	29			
	総観察期間 (人・年)	52.2	46.3	49.4			
	年間喘息増悪率 (回/人・年)	0.27	0.80	0.59			
	年間喘息増悪率 ^{a)} (回/人・年) [95%CI]	0.27 [0.15, 0.49]	0.73 [0.47, 1.14]	0.57 [0.35, 0.91]			
	プラセボ群との比 ^{a)} [95%CI]	0.48 [0.22, 1.03]	1.29 [0.67, 2.45]				
ICS 用量 併合	例数	290	288	297	151	137	143
	喘息増悪発現件数 (回)	177	200	299	112	104	184
	総観察期間 (人・年)	297.6	300.5	310.5	148.4	142.7	145.4
	年間喘息増悪率 (回/人・年)	0.59	0.67	0.96	0.75	0.73	1.27
	年間喘息増悪率 ^{a)} (回/人・年) [95%CI]	0.59 [0.49, 0.72]	0.63 [0.52, 0.76]	0.87 [0.73, 1.04]	0.71 [0.55, 0.91]	0.64 [0.49, 0.83]	1.13 [0.90, 1.41]
	プラセボ群との比 ^{a)} [95%CI]	0.68 [0.52, 0.88]	0.72 [0.56, 0.93]		0.63 [0.45, 0.88]	0.56 [0.40, 0.79]	

a) 地域、治験参加前 1 年間の喘息増悪回数、OCS 使用の有無を共変量とした負の二項回帰モデル

表 25 投与 56 週時までの年間喘息増悪率 (FAS、日本人部分集団)

		高用量 ICS 使用かつベースラインにおける 血中好酸球数が 300/ μ L 以上			日本人部分集団全体		
		Q8W 群	Q4W 群	プラセボ群	Q8W 群	Q4W 群	プラセボ群
例数		15	15	16	30	28	25
喘息増悪発現件数 (回)		6	13	48	19	38	74
総観察期間 (人・年)		14.6	15.5	16.7	30.2	28.9	26.5
年間喘息増悪率 (回/人・年)		0.41	0.84	2.87	0.63	1.32	2.80
年間喘息増悪率 ^{a)} (回/人・年) [95%CI]		0.42 [0.15, 1.18]	0.83 [0.36, 1.89]	2.45 [1.23, 4.89]	0.59 [0.30, 1.14]	0.85 [0.47, 1.54]	2.13 [1.24, 3.64]
プラセボ群との比 ^{a)} [95%CI]		0.17 [0.05, 0.60]	0.34 [0.11, 0.99]		0.28 [0.12, 0.65]	0.40 [0.19, 0.85]	

a) 本治験参加前 1 年間の喘息増悪回数、OCS 使用の有無を共変量とした負の二項回帰モデル

有害事象は、Q8W 群 74.8% (320/428 例)、Q4W 群 73.5% (322/438 例)、プラセボ群 77.7% (342/440 例) に認められ、主な有害事象は表 26 のとおりであった。

死亡は、Q8W 群 2 例 (死亡、結腸新生物各 1 例)、Q4W 群 3 例 (自殺既遂、交通事故、急性心筋梗塞各 1 例)、プラセボ群 1 例 (心筋梗塞) 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。重篤な有害事象は、Q8W 群 9.6% (41/428 例)、Q4W 群 10.5% (46/438 例)、プラセボ群 13.9% (61/440 例) に認められ、このうち Q8W 群 2 例 (喘息、帯状疱疹)、Q4W 群 1 例 (蕁麻疹)、プラセボ群 1 例 (非心臓性胸痛) については、治療薬との因果関係は否定されなかった。中止に至った有害事象は、Q8W 群 2.3% (10/428 例)、Q4W 群 1.8% (8/438 例)、プラセボ群 1.1% (5/440 例) に認められた。副作用は、Q8W 群 12.6% (54/428 例)、Q4W 群 11.6% (51/438 例)、プラセボ群 8.2% (36/440 例) に認められた。

表 26 いずれかの群で 3%以上認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	Q8W 群 (428 例)	Q4W 群 (438 例)	プラセボ群 (440 例)
鼻咽頭炎	79 (18.5)	90 (20.5)	92 (20.9)
喘息	47 (11.0)	61 (13.9)	68 (15.5)
気管支炎	44 (10.3)	40 (9.1)	52 (11.8)
頭痛	34 (7.9)	33 (7.5)	32 (7.3)
上気道感染	36 (8.4)	29 (6.6)	41 (9.3)
インフルエンザ	14 (3.3)	22 (5.0)	24 (5.5)
副鼻腔炎	20 (4.7)	21 (4.8)	37 (8.4)
アレルギー性鼻炎	16 (3.7)	20 (4.6)	23 (5.2)
発熱	12 (2.8)	16 (3.7)	6 (1.4)
背部痛	11 (2.6)	16 (3.7)	16 (3.6)
咽頭炎	10 (2.3)	16 (3.7)	7 (1.6)
高血圧	18 (4.2)	12 (2.7)	21 (4.8)
鼻炎	17 (4.0)	12 (2.7)	17 (3.9)
咳嗽	14 (3.3)	10 (2.3)	8 (1.8)
関節痛	14 (3.3)	8 (1.8)	9 (2.0)
急性副鼻腔炎	5 (1.2)	6 (1.4)	14 (3.2)

例数 (%)

日本人部分集団における有害事象は、Q8W 群 96.7% (29/30 例)、Q4W 群 92.9% (26/28 例)、プラセボ群 100.0% (25/25 例) に認められ、主な有害事象は表 27 のとおりであった。

死亡は Q8W 群 1 例（死亡）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、Q8W 群 6.7% (2/30 例)、Q4W 群 3.6% (1/28 例)、プラセボ群 4.0% (1/25 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。中止に至った有害事象は、Q8W 群 6.7% (2/30 例)、Q4W 群 10.7% (3/28 例) に認められた。副作用は、Q8W 群 10.0% (3/30 例)、Q4W 群 7.1% (2/28 例)、プラセボ群 8.0% (2/25 例) に認められた。

表 27 いずれかの群で 3 例以上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	Q8W 群 (30 例)	Q4W 群 (28 例)	プラセボ群 (25 例)
鼻咽頭炎	13 (43.3)	14 (50.0)	13 (52.0)
アレルギー性鼻炎	2 (6.7)	4 (14.3)	3 (12.0)
挫傷	1 (3.3)	4 (14.3)	1 (4.0)
咽頭炎	0	4 (14.3)	1 (4.0)
湿疹	1 (3.3)	3 (10.7)	1 (4.0)
膀胱炎	0	3 (10.7)	2 (8.0)
気管支炎	4 (13.3)	2 (7.1)	4 (16.0)
喘息	3 (10.0)	2 (7.1)	1 (4.0)
インフルエンザ	1 (3.3)	2 (7.1)	4 (16.0)
副鼻腔炎	3 (10.0)	1 (3.6)	0
上気道感染	3 (10.0)	1 (3.6)	3 (12.0)
上気道の炎症	3 (10.0)	1 (3.6)	1 (4.0)
蕁麻疹	4 (13.3)	0	2 (8.0)
鼻出血	3 (10.0)	0	0
背部痛	0	0	3 (12.0)
アトピー性皮膚炎	0	0	3 (12.0)

例数 (%)

7.2.2 喘息患者を対象とした海外試験（CTD 5.3.5.1-3 : D3250C00017〔SIROCCO〕試験〔2013年9月～2016年4月〕）

高用量のICS及びLABAを使用してもコントロール不良の小児及び成人喘息患者²²⁾（目標例数1,134例〔各群378例〕）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米国、ロシア、韓国等の17カ国で実施された。

用法・用量は、ICS/LABA併用下²³⁾で、本剤30 mg又はプラセボを4週間又は8週間に1回、48週間皮下投与することと設定された^{21) 24)}。

無作為化された1,205例（Q8W群398例、Q4W群400例、プラセボ群407例）のうち、治験薬が1回以上投与された1,204例（Q8W群398例、Q4W群399例、プラセボ群407例）がFAS及び安全性解析対象集団とされ、FASが有効性解析対象集団とされた。中止例は、Q8W群10.1%（40/398例）、Q4W群11.5%（46/399例）、プラセボ群9.8%（40/407例）に認められ、主な中止理由は、被験者の判断（Q8W群3.8%〔15/398例〕、Q4W群5.0%〔20/399例〕、プラセボ群4.2%〔17/407例〕）、追跡不能（Q8W群1.5%〔6/398例〕、Q4W群1.3%〔5/399例〕、プラセボ群0.7%〔3/407例〕）、有害事象（Q8W群1.3%〔5/398例〕、Q4W群1.5%〔6/399例〕、プラセボ群0.2%〔1/407例〕）であった。

有効性の主要評価項目である投与48週時までの年間喘息増悪率は、表28のとおりであった。有効性の主要な解析対象集団は、ベースライン時の血中好酸球数が300/μL以上の集団とされ、当該集団におけるプラセボ群とQ8W群及びQ4W群との各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30 mgの8週間隔及び4週間隔投与の優越性が検証された。

表28 投与48週時までの年間喘息増悪率（FAS）

	ベースラインにおける 血中好酸球数が300/μL以上			ベースラインにおける 血中好酸球数が300/μL未満		
	Q8W群	Q4W群	プラセボ群	Q8W群	Q4W群	プラセボ群
例数	267	275	267	131	124	140
喘息増悪発現件数（回）	156	206	365	122	104	165
総観察期間（人・年）	236.1	242.7	238.2	116.0	109.0	125.7
年間喘息増悪率（回/人・年）	0.66	0.85	1.53	1.05	0.95	1.31
年間喘息増悪率 ^{a)} （回/人・年） 〔95%CI〕	0.65 〔0.53, 0.80〕	0.73 〔0.60, 0.89〕	1.33 〔1.12, 1.58〕	1.00 〔0.78, 1.28〕	0.85 〔0.65, 1.11〕	1.21 〔0.96, 1.52〕
プラセボ群との比 ^{a)} 〔95%CI〕、p値 ^{a)b)}	0.49 〔0.37, 0.64〕 p<0.001	0.55 〔0.42, 0.71〕 p<0.001		0.83 〔0.59, 1.16〕	0.70 〔0.50, 1.00〕	

a) 地域、治験参加前1年間の喘息増悪回数、OCS使用の有無を共変量とした負の二項回帰モデル

b) 有意水準は両側4%、検定の多重性はHochbergの方法により調整

有害事象は、Q8W群71.3%（281/394例）、Q4W群72.7%（293/403例）、プラセボ群76.4%（311/407例）に認められ、主な有害事象は表29のとおりであった。

死亡は、Q8W群2例（突然死、過量投与各1例）、Q4W群2例（脳出血、喘息各1例）、プラセボ群2例（肺塞栓症、死亡各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。

重篤な有害事象は、Q8W群13.7%（54/394例）、Q4W群12.7%（51/403例）、プラセボ群14.3%（58/407例）に認められ、このうちQ4W群3例（アレルギー性肉芽腫性血管炎、パニック発作、錯感覚各1例）、プラセボ群1例（注射部位紅斑）については、治験薬との因果関係は否定されなかった。中止に至った有

²²⁾ 主な選択基準：①気管支拡張薬投与前のFEV₁が予測値の80%未満（12歳以上17歳の被験者は90%未満）、②スクリーニングの3カ月以上前からICSの用量がFP500 μg/日相当超、又はICS/LABA配合剤の場合は各国で維持用量として承認されている最高用量（12～17歳の被験者では中用量）を投与、及び③同意取得12カ月前から喘息増悪が2回以上を満たす12歳以上75歳以下の喘息患者。

²³⁾ 登録3ヶ月前から治験薬投与期間を通して一定量を併用することとされた。

²⁴⁾ Q8W群ではWeek4に本剤の追加投与が実施された（本剤投与はQ8W群でWeek0、4、8～40の計7回、Q4W群でWeek0～44の計12回）。

害事象は、Q8W 群 2.0% (8/394 例)、Q4W 群 2.5% (10/403 例)、プラセボ群 0.7% (3/407 例) に認められた。副作用は、Q8W 群 16.2% (64/394 例)、Q4W 群 13.6% (55/403 例)、プラセボ群 10.3% (42/407 例) に認められた。

表 29 いずれかの群で 3%以上認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	Q8W 群 (394 例)	Q4W 群 (403 例)	プラセボ群 (407 例)
喘息	45 (11.4)	60 (14.9)	78 (19.2)
鼻咽頭炎	46 (11.7)	47 (11.7)	47 (11.5)
上気道感染	32 (8.1)	44 (10.9)	36 (8.8)
頭痛	37 (9.4)	30 (7.4)	21 (5.2)
気管支炎	19 (4.8)	24 (6.0)	30 (7.4)
咽頭炎	23 (5.8)	17 (4.2)	14 (3.4)
副鼻腔炎	22 (5.6)	17 (4.2)	28 (6.9)
インフルエンザ	19 (4.8)	17 (4.2)	23 (5.7)
発熱	12 (3.0)	16 (4.0)	8 (2.0)
鼻炎	10 (2.5)	16 (4.0)	15 (3.7)
咳嗽	13 (3.3)	15 (3.7)	10 (2.5)
関節痛	18 (4.6)	11 (2.7)	10 (2.5)
アレルギー性鼻炎	12 (3.0)	11 (2.7)	8 (2.0)
背部痛	8 (2.0)	11 (2.7)	15 (3.7)
急性副鼻腔炎	13 (3.3)	10 (2.5)	10 (2.5)
胃腸炎	12 (3.0)	9 (2.2)	6 (1.5)
悪心	12 (3.0)	8 (2.0)	8 (2.0)
四肢痛	13 (3.3)	3 (0.7)	5 (1.2)

例数 (%)

7.2.3 喘息患者を対象とした海外試験 (CTD 5.3.5.1-5 : D3250C00020 [ZONDA] 試験 [2014 年 4 月～2016 年 8 月])

高用量の ICS、LABA 及び OCS を使用してもコントロール不良の成人喘息患者²⁵⁾ (目標例数 210 例 [各群 70 例]) 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ドイツ、ポーランド、ウクライナ等の 12 カ国で実施された。

用法・用量は、ICS/LABA 併用下²⁶⁾で、本剤 30 mg 又はプラセボを 4 週間又は 8 週間に 1 回、28 週間皮下投与することと設定された²⁷⁾。

本試験は、以下のとおり 4 期から構成された。

- ①OCS 用量の最適化期 (Week -8～-2) : 組入れ基準を満たした被験者において、OCS 減量規定²⁸⁾を指標として、喘息のコントロール状態が評価された。OCS の 1 日用量が 12.5 mg 以上の場合は 2 週間毎に 5 mg (1 日用量として) ずつ、10 mg 以下の場合は 2 週間毎に 2.5 mg (1 日用量として) ずつ漸減を行い、OCS の最適用量が決定された。
- ②導入期 (Week 0～4) : Week 0 で Q8W 群、Q4W 群及びプラセボ群に無作為化され、OCS の最適用量の投与が継続された。

²⁵⁾ 主な選択基準 : ①気管支拡張薬投与前の FEV₁ が予測値の 80%未満、②スクリーニングの 6 カ月以上前から ICS の用量が FP 500 µg/日超相当、又は ICS/LABA 配合剤の場合は各国で維持用量として承認されている最高用量を投与、③スクリーニングの 6 カ月以上前から継続してプレドニゾン又はプレドニゾロン 7.5～40 mg/日に相当する OCS が投与され、かつ無作為化の 2 週間以上前から用量が不変、④同意取得 12 カ月前から喘息増悪が 1 回以上、及び⑤スクリーニング時における血中好酸球数が 150/µL 以上を満たす 18 歳以上 75 歳以下の喘息患者。

²⁶⁾ 登録から治験薬投与期間を通して一定量を併用することとされた。

²⁷⁾ Q8W 群では Week 4 に本剤の追加投与が実施された (本剤投与は Q8W 群で Week 0、4、8～24 の計 5 回、Q4W 群で、Week 0～24 の計 7 回)。

²⁸⁾ ①気管支拡張薬投与前の FEV₁ がベースラインの 80%以上、②Visit 前 14 日間の朝の PEF の平均がベースラインの 80%以上、③Visit 前 14 日間の喘息症状による夜間覚醒の増加がベースラインの 50%以下、④Visit 前 14 日間の SABA の使用回数の増加がベースライン (又は 12 回/日) から 4 回以内、及び⑤喘息症状のため OCS 増量の不要を全て満たす場合に OCS が減量された。

③漸減期（Week 4～24）：OCS 減量の可否が 4 週間毎に OCS 減量基準により評価され、4 週間毎に 1.25～5 mg（1 日用量として）ずつ OCS を減量し、Week 24 での OCS の 1 日用量は 0～10 mg と設定された。

④維持期（Week 24 以降～Week 28）：Week 24 での OCS 用量の投与が継続された。

無作為化された 220 例（Q8W 群 73 例、Q4W 群 72 例、プラセボ群 75 例）全例に治験薬が投与され、FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。中止例は、Q8W 群 5.5%（4/73 例）、Q4W 群 5.6%（4/72 例）、プラセボ群 4.0%（3/75 例）に認められ、主な中止理由は被験者の判断（Q8W 群 1.4%〔1/73 例〕、Q4W 群 5.6%〔4/72 例〕）、死亡（Q8W 群 2.7%〔2/73 例〕）、中止基準への該当（Q8W 群 1.4%〔1/73 例〕、プラセボ群 1.3%〔1/75 例〕）であった。

有効性の主要評価項目である喘息コントロール下での OCS 最終投与量のベースラインからの減量割合は表 30 のとおりであり、プラセボ群と Q8W 群及び Q4W 群との各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 30 mg の 8 週間隔及び 4 週間隔投与の優越性が検証された。

表 30 投与 28 週時における OCS 最終投与量のベースラインからの減量割合（FAS）

	Q8W 群（73 例）	Q4W 群（72 例）	プラセボ群（75 例）
ベースライン時の OCS 投与量（mg）	14.3±7.8 (10.0)	15.8±8.8 (10.0)	14.2±6.4 (10.0)
Week 28 における OCS 投与量（mg）	6.4±6.9 (5.0)	8.3±10.8 (5.0)	11.3±8.5 (10.0)
ベースラインからの減量割合（%）	57.8±43.6 (75.0)	56.0±46.6 (75.0)	20.5±54.4 (25.0)
プラセボ群との中央値の差 ^{a)} （%） [95%CI] ^{a)} 、p 値 ^{b)}	37.5 [20.8, 50.0] p<0.001	33.3 [16.7, 50.0] p<0.001	

平均値±標準偏差（中央値）

減量割合は、（ベースラインの用量－最終評価時点の用量）÷ベースラインの用量×100 とされ、中止例は中止時点の用量よりも 1 段階高い用量が最終評価時点の用量とされた。

a) ホッジス・レーマン法

b) Wilcoxon の順位和検定、有意水準両側 5%、検定の多重性は Hochberg の方法により調整

有害事象は、Q8W 群 75.3%（55/73 例）、Q4W 群 68.1%（49/72 例）、プラセボ群 82.7%（62/75 例）に認められ、主な有害事象は表 31 のとおりであった。

死亡は、Q8W 群 2 例（肺炎、急性心不全各 1 例）に認められ、このうち肺炎は治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な有害事象は、Q8W 群 9.6%（7/73 例）、Q4W 群 9.7%（7/72 例）、プラセボ群 18.7%（14/75 例）に認められ、このうち Q8W 群 2 例（肺炎、失神寸前の状態各 1 例）、Q4W 群 1 例（過敏症）については治療薬との因果関係は否定されなかった。中止に至った有害事象は、Q8W 群 4.1%（3/73 例）、プラセボ群 2.7%（2/75 例）に認められた。副作用は Q8W 群 16.4%（12/73 例）、Q4W 群 6.9%（5/72 例）、プラセボ群 13.3%（10/75 例）に認められた。

表 31 いずれかの群で 3%以上認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	Q8W 群 (73 例)	Q4W 群 (72 例)	プラセボ群 (75 例)
鼻咽頭炎	11 (15.1)	11 (15.3)	15 (20.0)
喘息	2 (2.7)	8 (11.1)	18 (24.0)
頭痛	6 (8.2)	5 (6.9)	4 (5.3)
副鼻腔炎	4 (5.5)	5 (6.9)	8 (10.7)
気管支炎	7 (9.6)	4 (5.6)	12 (16.0)
上気道感染	5 (6.8)	4 (5.6)	5 (6.7)
インフルエンザ	1 (1.4)	3 (4.2)	5 (6.7)
鼻炎	6 (8.2)	2 (2.8)	2 (2.7)
高血圧	3 (4.1)	2 (2.8)	2 (2.7)
背部痛	2 (2.7)	2 (2.8)	4 (5.3)
咳嗽	1 (1.4)	2 (2.8)	4 (5.3)
呼吸困難	1 (1.4)	2 (2.8)	4 (5.3)
回転性めまい	3 (4.1)	1 (1.4)	2 (2.7)
悪心	0	1 (1.4)	3 (4.0)
肺炎	3 (4.1)	0	3 (4.0)
失神寸前の状態	3 (4.1)	0	0
口腔カンジダ症	0	0	4 (5.3)
喘息発作重積	0	0	3 (4.0)

例数 (%)

7.2.4 喘息患者を対象とした長期投与試験（CTD 5.3.5.1-6：D3250C00021〔BORA〕試験〔2014 年 11 月～2015 年 12 月データカットオフ〔日本人被験者のみ〕〕）

SIROCCO 試験、CALIMA 試験又は ZONDA 試験のいずれかを完了した喘息患者（目標例数 1,200 例〔Q8W 群 600 例、Q4W 群 600 例〕）を対象に、本剤の長期投与時における安全性を検討するため、無作為化二重盲検並行群間比較試験が、日本を含む 24 カ国で実施された。本試験は盲検下で継続中であるが、最終登録された日本人被験者が 56 週間の投与期間を終了した 2015 年 12 月 15 日にデータカットオフが実施され、日本人被験者を対象とした中間解析の成績が提出された。

用法・用量は、ICS/LABA 併用下で、先行試験で本剤群であった被験者は引き続き同じ用法・用量を、プラセボ群であった被験者は本剤 30 mg を 4 週間又は 8 週間に 1 回、56 週間（12～17 歳の海外被験者は 108 週間）皮下投与することと設定された²⁹⁾。

CALIMA 試験で本剤が投与された 50 例（Q8W 群 26 例、Q4W 群 24 例）及び CALIMA 試験でプラセボが投与され本試験で無作為化された 23 例（Q8W 群 11 例、Q4W 群 12 例）の合計 73 例（Q8W 群 37 例、Q4W 群 36 例）全例に治験薬が投与され、FAS 及び安全性解析対象集団とされた。中止例は Q8W 群 5.4%（2/37 例）、Q4W 群 8.3%（3/36 例）に認められ、中止理由は被験者の判断（Q8W 群 2.7%〔1/37 例〕）及びその他（Q8W 群 2.7%〔1/37 例〕、Q4W 群 8.3%〔3/36 例〕）であった。

有害事象は Q8W 群 94.6%（35/37 例）、Q4W 群 97.2%（35/36 例）に認められ、主な有害事象は表 32 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、Q8W 群 8.1%（3/37 例）、Q4W 群 11.1%（4/36 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。中止に至った有害事象は認められなかった。副作用は Q8W 群 5.4%（2/37 例）、Q4W 群 8.3%（3/36 例）に認められた。

²⁹⁾ Q8W 群では Week 4 に本剤の追加投与が実施された。また、EU 地域の 12～17 歳の被験者は Q8W 群のみされた。

表 32 いずれかの群で 3 例以上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	Q8W 群 (37 例)	Q4W 群 (36 例)
ウイルス性上気道感染	17 (45.9)	20 (55.6)
アレルギー性鼻炎	4 (10.8)	7 (19.4)
咽頭炎	2 (5.4)	5 (13.9)
帯状疱疹	1 (2.7)	5 (13.9)
インフルエンザ	2 (5.4)	4 (11.1)
喘息	4 (10.8)	3 (8.3)
気管支炎	3 (8.1)	3 (8.3)
胃腸炎	1 (2.7)	3 (8.3)
発熱	0	3 (8.3)
高血圧	0	3 (8.3)
アレルギー性結膜炎	3 (8.1)	2 (5.6)
上気道感染	3 (8.1)	1 (2.8)

例数 (%)

また、2019年12月データカットオフ時点における本試験（2,133 例）の死亡は 9 例（心停止、死亡各 2 例、多臓器不全、転倒、喘息、虚血性脳卒中、膀胱炎各 1 例）に認められ、このうち多臓器不全については治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 開発計画について

申請者は本剤の開発計画について、以下のように説明している。

本邦では、欧米の診療ガイドライン（GINA2016）と同様の診断基準、治療アルゴリズム等からなる JGL に基づき気管支喘息に対する治療が行われている。また、日本人と外国人で本剤の薬物動態に有効性及び安全性に影響を及ぼしうるような違いは認められていないことから（6.R.1 参照）、本邦を含めた国際共同第Ⅲ相試験を実施して臨床データパッケージを構築し、日本人喘息患者の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

●対象患者、主要な有効性解析対象集団について

本剤は、JGL のステップ 4 のような、高用量 ICS や LABA 等の治療薬を併用してもコントロール不良な重症喘息患者に対する薬剤としての臨床開発を中心とし、中用量 ICS 使用患者における情報（CALIMA 試験）や、OCS 減量時の情報（ZONDA 試験）も臨床試験で取得することとした。

海外第Ⅱ相試験（MI-CP220 試験）の結果（表 33）から、ベースライン時の血中好酸球数が高いほど本剤の有効性が高まる傾向が示され、特にベースライン時の血中好酸球数が 300/ μ L 以上の集団では血中好酸球数 300/ μ L 未満の集団と比較して有効性が高い傾向が示されたことから、国際共同第Ⅲ相試験（CALIMA 試験及び SIROCCO 試験）における主要な有効性解析対象集団は、ベースライン時の血中好酸球数が 300/ μ L 以上の集団と設定した。一方、この血中好酸球数 300/ μ L は探索的検討結果から得られた規定であることから、国際共同第Ⅲ相試験では、血中好酸球数にかかわらず本剤の有効性を評価可能となるよう、ベースライン時の血中好酸球数が 300/ μ L 未満の患者も組み入れ、試験を実施した。

表 33 血中好酸球層別の年間喘息増悪率（MI-CP220 試験、mITT 集団）

		2 mg 群	20 mg 群	100 mg 群	プラセボ群
ベースライン時の 血中好酸球数が 200/ μ L 未満	例数	6	3	70	83
	年間喘息増悪率（回/人・年）	0.22	0	0.51	0.66
	プラセボ群との比	—	—	0.77	
ベースライン時の 血中好酸球数が 200/ μ L 以上	例数	75	78	151	139
	年間喘息増悪率（回/人・年）	0.67	0.39	0.35	0.50
	プラセボ群との比	1.30	0.76	0.70	
ベースライン時の 血中好酸球数が 300/ μ L 未満	例数	16	11	124	139
	年間喘息増悪率（回/人・年）	0.21	0.82	0.42	0.49
	プラセボ群との比	0.43	1.70	0.84	
ベースライン時の 血中好酸球数が 300/ μ L 以上	例数	65	70	97	83
	年間喘息増悪率（回/人・年）	0.75	0.30	0.38	0.68
	プラセボ群との比	1.07	0.43	0.57	
ベースライン時の 血中好酸球数が 400/ μ L 未満	例数	31	28	163	170
	年間喘息増悪率（回/人・年）	0.52	0.47	0.47	0.50
	プラセボ群との比	1.06	0.95	0.93	
ベースライン時の 血中好酸球数が 400/ μ L 以上	例数	50	53	58	52
	年間喘息増悪率（回/人・年）	0.72	0.33	0.23	0.78
	プラセボ群との比	0.94	0.43	0.30	

機構は、以上の説明を了承し、日本人患者が参加した国際共同第Ⅲ相試験（CALIMA 試験）の成績を中心に、提出された臨床データパッケージより本剤の気管支喘息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考える。また、本剤の検証的試験において高用量又は中用量の ICS 及び LABA でコントロール不十分な重症気管支喘息患者を組み入れ、主要評価項目を年間喘息増悪率としたことは許容可能と考える。なお、ベースライン時の血中好酸球数が、本剤の有効性評価に及ぼす影響については、CALIMA 試験を含めた第Ⅲ相試験の結果を踏まえて判断したいと考える。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 本剤の有効性について

申請者は、喘息増悪発現に対する本剤の抑制効果について、以下のように説明している。

第Ⅲ相試験（CALIMA 試験及び SIROCCO 試験）では表 34 のとおり、高用量 ICS を使用し好酸球数が 300/ μ L 以上の喘息患者において、主要評価項目である年間喘息増悪率（定義は 10 項参照）について、本剤 30 mg の Q8W 又は Q4W 投与のいずれもプラセボに対する優越性が検証され、CALIMA 試験の日本人部分集団の結果は全体集団と同様の傾向が認められた。

両試験における喘息増悪の初回発現までの期間は図 5 のとおりであり、いずれの試験でも喘息増悪の初回発現までの期間は、本剤群がプラセボ群より長期化する傾向が認められた。喘息増悪のイベント別の成績は表 35 のとおりであり、SIROCCO 試験では全てのイベントで、また、CALIMA 試験では OCS 使用のイベントで、プラセボに対する低下傾向が示された。

表 34 第Ⅲ相試験における年間喘息増悪率（FAS、高用量 ICS 使用かつベースライン血中好酸球数 300/μL 以上の集団）

	CALIMA 試験						SIROCCO 試験		
	全体集団			日本人部分集団			全体集団		
	Q8W 群	Q4W 群	プラセボ群	Q8W 群	Q4W 群	プラセボ群	Q8W 群	Q4W 群	プラセボ群
例数	239	241	248	15	15	16	267	275	267
喘息増悪発現件数 (回)	163	163	270	6	13	48	156	206	365
総観察期間 (人・年)	245.4	254.2	261.2	14.6	15.5	16.7	236.1	242.7	238.2
年間喘息増悪率 (回/人・年)	0.66	0.64	1.03	0.41	0.84	2.87	0.66	0.85	1.53
年間喘息増悪率 ^{a)} (回/人・年) [95%CI]	0.66 [0.54, 0.82]	0.60 [0.48, 0.74]	0.93 [0.77, 1.12]	0.42 [0.15, 1.18]	0.83 [0.36, 1.89]	2.45 [1.23, 4.89]	0.65 [0.53, 0.80]	0.73 [0.60, 0.89]	1.33 [1.12, 1.58]
プラセボ群との比 ^{a)} [95%CI]、p 値 ^{a)b)}	0.72 [0.54, 0.95] p=0.019	0.64 [0.49, 0.85] p=0.002		0.17 [0.05, 0.60]	0.34 [0.11, 0.99]		0.49 [0.37, 0.64] p<0.001	0.55 [0.42, 0.71] p<0.001	

a) 地域、本試験参加前 1 年間の喘息増悪回数、ICS 使用の有無を共変量とした負の二項回帰モデル

b) 有意水準は両側 4%、検定の多重性は Hochberg の方法により調整

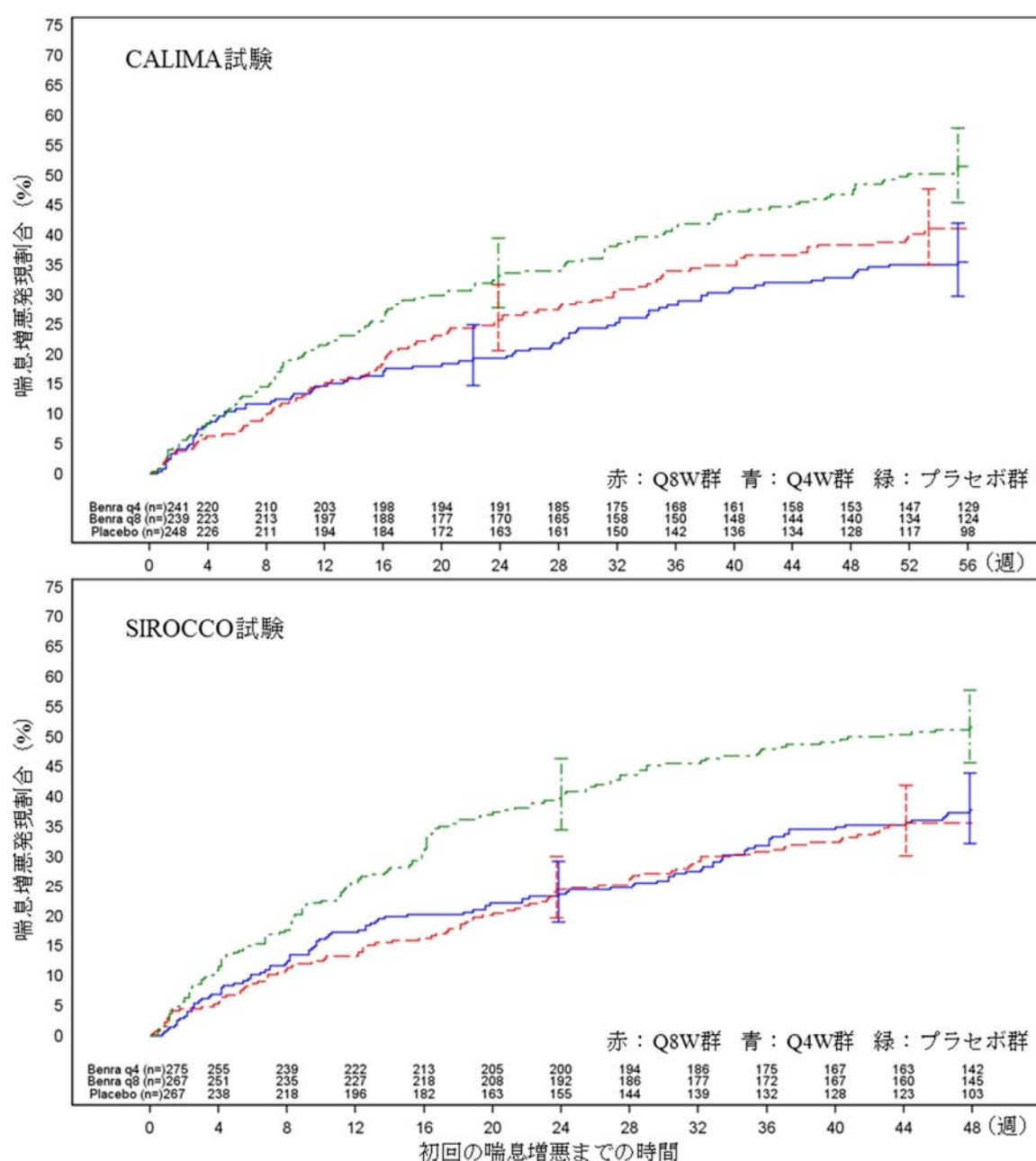
図 5 初回の喘息増悪をイベントとした Kaplan-Meier プロット
(FAS、高用量 ICS を使用しているベースライン時の血中好酸球数が 300/μL 以上の集団)

表 35 第Ⅲ相試験における年間喘息増悪率
(FAS、高用量 ICS 使用かつベースライン血中好酸球数 300/ μ L 以上の集団)

		CALIMA 試験			SIROCCO 試験			
		Q8W 群 (239 例)	Q4W 群 (241 例)	プラセボ群 (248 例)	Q8W 群 (267 例)	Q4W 群 (275 例)	プラセボ群 (267 例)	
総観察期間 (人・年)		245.4	254.2	261.2	236.1	242.7	238.2	
全ての 喘息増悪	喘息増悪発現件数 (回)	163	163	270	156	206	365	
	年間喘息増悪率 (回/人・年)	0.66	0.64	1.03	0.66	0.85	1.53	
	年間喘息増悪率 ^{a)} (回/人・年) [95%CI]	0.66 [0.54, 0.82]	0.60 [0.48, 0.74]	0.93 [0.77, 1.12]	0.65 [0.53, 0.80]	0.73 [0.60, 0.89]	1.33 [1.12, 1.58]	
	プラセボ群との比 ^{a)} [95%CI]	0.72 [0.54, 0.95]	0.64 [0.49, 0.85]		0.49 [0.37, 0.64]	0.55 [0.42, 0.71]		
	p 値 ^{a)b)}	p=0.019	p=0.002		p<0.001	p<0.001		
イベント別	全身 副腎皮質 ステロイド の使用	喘息増悪発現件数 (回)	133	136	236	134	169	313
		年間喘息増悪率 (回/人・年)	0.54	0.54	0.90	0.57	0.70	1.31
		年間喘息増悪率 ^{a)} (回/人・年) [95%CI]	0.58 [0.46, 0.73]	0.54 [0.43, 0.67]	0.88 [0.72, 1.06]	0.59 [0.47, 0.75]	0.68 [0.55, 0.85]	1.29 [1.06, 1.56]
		プラセボ群との比 ^{a)} [95%CI]	0.66 [0.49, 0.89]	0.61 [0.46, 0.82]		0.46 [0.34, 0.62]	0.53 [0.40, 0.71]	
	緊急処置室 又は 緊急外来の 受診	喘息増悪発現件数 (回)	11	11	11	6	18	25
		年間喘息増悪率 (回/人・年)	0.04	0.04	0.04	0.03	0.07	0.10
		年間喘息増悪率 ^{a)} (回/人・年) [95%CI]	0.06 [0.03, 0.12]	0.04 [0.02, 0.08]	0.04 [0.02, 0.08]	0.03 [0.01, 0.08]	0.08 [0.04, 0.14]	0.13 [0.07, 0.24]
		プラセボ群との比 ^{a)} [95%CI]	1.38 [0.49, 3.88]	0.95 [0.35, 2.61]		0.23 [0.09, 0.62]	0.59 [0.29, 1.20]	
	入院	喘息増悪発現件数 (回)	18	12	15	14	17	26
		年間喘息増悪率 (回/人・年)	0.07	0.05	0.06	0.06	0.07	0.11
		年間喘息増悪率 ^{a)} (回/人・年) [95%CI]	0.07 [0.04, 0.13]	0.05 [0.03, 0.10]	0.05 [0.03, 0.09]	0.07 [0.03, 0.14]	0.09 [0.04, 0.18]	0.14 [0.07, 0.27]
		プラセボ群との比 ^{a)} [95%CI]	1.48 [0.65, 3.37]	1.02 [0.42, 2.49]		0.48 [0.22, 1.03]	0.62 [0.31, 1.27]	

a) 地域、本治験参加前 1 年間の喘息増悪回数、OCS 使用の有無を共変量とした負の二項回帰モデル

b) 有意水準は両側 4%、検定の多重性は Hochberg の方法により調整

CALIMA 試験及び SIROCCO 試験における投与終了時 (CALIMA 試験は投与 56 週時、SIROCCO 試験は投与 48 週時) の気管支拡張薬投与前 FEV₁ のベースライン時からの変化量 (表 36) は、両試験ともに本剤群がプラセボ群を上回る傾向を示し、CALIMA 試験の日本人部分集団の結果は、全体集団と同様の傾向であった。

表 36 第Ⅲ相試験における気管支拡張薬投与前 FEV₁ (L)
(FAS、高用量 ICS 使用かつベースライン血中好酸球数 300/ μ L 以上の集団)

	CALIMA 試験						SIROCCO 試験		
	全体集団			日本人部分集団			Q8W 群	Q4W 群	プラセボ群
	Q8W 群	Q4W 群	プラセボ群	Q8W 群	Q4W 群	プラセボ群			
ベース ライン時	1.758± 0.622 (239)	1.750± 0.570 (239)	1.815± 0.648 (245)	1.721± 0.506 (15)	1.466± 0.488 (15)	1.616± 0.652 (16)	1.660± 0.574 (266)	1.673± 0.577 (273)	1.654± 0.580 (262)
投与 終了時	2.077± 0.786 (211)	2.058± 0.689 (218)	1.997± 0.800 (223)	2.142± 0.522 (13)	2.065± 0.562 (13)	1.761± 0.636 (15)	2.075± 0.736 (236)	2.006± 0.703 (237)	1.919± 0.748 (236)
ベースライ ン時からの 変化量	0.332± 0.518 (211)	0.340± 0.469 (216)	0.206± 0.471 (221)	0.400± 0.419 (13)	0.605± 0.441 (13)	0.163± 0.451 (15)	0.398± 0.546 (235)	0.353± 0.503 (236)	0.237± 0.508 (233)
プラセボ群 との差 ^{a)} [95%CI]	0.116 [0.028, 0.204]	0.125 [0.037, 0.213]		0.198 [-0.118, 0.514]	0.334 [0.020, 0.647]		0.159 [0.068, 0.249]	0.106 [0.016, 0.196]	

平均値±標準偏差 (例数)

a) ベースライン値、地域、OCS 使用の有無、時点、投与群と時点の交互作用を共変量とした反復測定解析モデル

ZONDA 試験の主要評価項目である喘息コントロール下での OCS 投与量の減量割合 (ベースライン投

与量を 100) について、プラセボに対する本剤 30 mg の Q8W 又は Q4W のいずれも優越性が検証された (表 30)。また、28 週時の OCS 減量を達成した患者の割合は表 37 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が示された。

表 37 ZONDA 試験の投与 28 週時における OCS 減量割合別の成績 (FAS)

	Q8W 群 (73 例)	Q4W 群 (72 例)	プラセボ群 (75 例)
減量あり (>0%減量)	58 (79.5)	55 (76.4)	40 (53.3)
90%以上減量 ^{a)}	27 (37.0)	24 (33.3)	9 (12.0)
75%以上減量	37 (50.7)	38 (52.8)	15 (20.0)
50%以上減量	48 (65.8)	48 (66.7)	28 (37.3)
変化なし又は増量	15 (20.5)	17 (23.6)	35 (46.7)

例数 (%)

a) ベースライン時の OCS 投与量が 12.5 mg 以下の被験者のみ、100%減量が可能とされた。

なお、CALIMA 試験及び SIROCCO 試験において、治験実施計画書に規定された ICS 用量の定義に合致しない割付けが一部行われていた点及びその有効性に対する影響について、申請者は以下のように説明した。

両試験の治験実施計画書では、原則としてプロピオン酸フルチカゾンドライパウダー換算で 500µg/日超に相当する用量を高用量 ICS と定義していた。しかし、参加国のステロイドの承認用量、種類、剤形の違い等から、ICS 用量の層別は治験担当医師の判断によると規定したため、一部の患者が本来とは異なる ICS 用量の層と判定された。

両試験に組み入れられた被験者の ICS 使用量を精査し、治験実施計画書の定義に基づいた追加解析を実施した結果、年間喘息増悪率 (表 38)、投与終了時の気管支拡張薬投与前 FEV₁ (表 39) のいずれも主解析と同様の結果が認められた。

表 38 第Ⅲ相試験における年間喘息増悪率の追加解析
(FAS、再定義した高用量 ICS 使用かつベースライン血中好酸球数 300/µL 以上の集団)

	CALIMA 試験			SIROCCO 試験		
	Q8W 群	Q4W 群	プラセボ群	Q8W 群	Q4W 群	プラセボ群
例数	227	223	229	252	256	252
喘息増悪発現件数 (回)	153	158	249	140	192	349
総観察期間 (人・年)	235.4	236.3	242.0	223.2	227.2	225.3
年間喘息増悪率 (回/人・年)	0.65	0.67	1.03	0.63	0.85	1.55
年間喘息増悪率 ^{a)} (回/人・年) [95%CI]	0.66 [0.53, 0.81]	0.61 [0.49, 0.75]	0.91 [0.75, 1.10]	0.60 [0.48, 0.75]	0.73 [0.59, 0.89]	1.32 [1.10, 1.57]
プラセボ群との比 ^{a)} [95%CI]	0.72 [0.54, 0.96]	0.67 [0.50, 0.89]	/	0.46 [0.34, 0.61]	0.55 [0.42, 0.72]	/

a) 本治験参加前 1 年間の喘息増悪回数、OCS 使用の有無を共変量とした負の二項回帰モデル

表 39 第Ⅲ相試験における気管支拡張薬投与前 FEV₁ (L) の追加解析
(FAS、再定義した高用量 ICS 使用かつベースライン血中好酸球数 300/µL 以上の集団)

	CALIMA 試験			SIROCCO 試験		
	Q8W 群	Q4W 群	プラセボ群	Q8W 群	Q4W 群	プラセボ群
ベースライン時からの 変化量 ^{a)}	0.347 (203)	0.335 (202)	0.229 (205)	0.398 (223)	0.343 (220)	0.251 (221)
プラセボ群との差 ^{a)} [95%CI]	0.118 [0.027, 0.210]	0.106 [0.014, 0.198]	/	0.147 [0.054, 0.240]	0.093 [0.000, 0.185]	/

モデルからの推定値 (例数)

a) ベースライン値、地域、OCS 使用の有無、時点、投与群と時点の交互作用を共変量とした反復測定解析モデル

以上より、本剤の重症喘息患者に対する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。

第Ⅲ相試験（CALIMA 試験、SIROCCO 試験及び ZONDA 試験）で、高用量 ICS 及び LABA でコントロール不良な喘息患者に対して、年間喘息増悪率及び OCS の減量割合のプラセボに対する本剤 30 mg の Q8W 又は Q4W 投与の優越性が検証され、呼吸機能もプラセボ群に対して本剤群で改善傾向が示されたことから、当該患者に対する本剤の有効性は認められたと判断した。また、CALIMA 試験より、日本人部分集団と全体集団で有効性について同様の結果が示されたことから、日本人気管支喘息患者における本剤の有効性も認められたと判断した。なお、一部の患者が本来とは異なる ICS 用量の層と判定されたことについては、結果として本剤の有効性の判断に大きな影響を及ぼすことはなかったと考えるが、臨床試験結果の信憑性を低下させる重大な問題であり、規定された定義の厳守等に努めるべきであった。

7.R.2.2 血中好酸球数と有効性について

申請者は血中好酸球数 300/ μ L 未満の患者の有効性について、以下のように説明している。

第Ⅲ相試験（CALIMA 試験及び SIROCCO 試験）の高用量 ICS 使用被験者におけるベースライン血中好酸球数別の年間喘息増悪率は表 40 のとおりであり、血中好酸球数 300/ μ L 未満の患者集団についても年間喘息増悪率の低下傾向が示された。

表 40 第Ⅲ相試験におけるベースライン血中好酸球数別の年間喘息増悪率
(FAS、高 ICS 使用集団、CALIMA 試験は投与 56 週まで、SIROCCO 試験は投与 48 週まで)

	CALIMA 試験						SIROCCO 試験					
	血中好酸球数 300/ μ L 以上			血中好酸球数 300/ μ L 未満			血中好酸球数 300/ μ L 以上			血中好酸球数 300/ μ L 未満		
	Q8W 群	Q4W 群	プラセボ群	Q8W 群	Q4W 群	プラセボ群	Q8W 群	Q4W 群	プラセボ群	Q8W 群	Q4W 群	プラセボ群
例数	239	241	248	125	116	122	267	275	267	131	124	140
喘息増悪発現件数 (回)	163	163	270	93	102	167	156	206	365	122	104	165
総観察期間 (人・年)	245.4	254.2	261.2	122.0	120.7	123.2	236.1	242.7	238.2	116.0	109.0	125.7
年間喘息増悪率 (回/人・年)	0.66	0.64	1.03	0.76	0.84	1.36	0.66	0.85	1.53	1.05	0.95	1.31
年間喘息増悪率 ^{a)} (回/人・年) [95%CI]	0.66 [0.54, 0.82]	0.60 [0.48, 0.74]	0.93 [0.77, 1.12]	0.73 [0.55, 0.95]	0.78 [0.59, 1.02]	1.21 [0.96, 1.52]	0.65 [0.53, 0.80]	0.73 [0.60, 0.89]	1.33 [1.12, 1.58]	1.00 [0.78, 1.28]	0.85 [0.65, 1.11]	1.21 [0.96, 1.52]
プラセボ群との比 ^{a)} [95%CI] p 値 ^{a)b)}	0.72 [0.54, 0.95] p=0.019	0.64 [0.49, 0.85] p=0.002	/	0.60 [0.42, 0.86]	0.64 [0.45, 0.92]	/	0.49 [0.37, 0.64] p<0.001	0.55 [0.42, 0.71] p<0.001	/	0.83 [0.59, 1.16]	0.70 [0.50, 1.00]	/

a) 地域、本治験参加前 1 年間の喘息増悪回数、OCS 使用の有無を共変量とした負の二項回帰モデル

b) 有意水準は両側 4%、検定の多重性は Hochberg の方法により調整

また、CALIMA 試験及び SIROCCO 試験の併合データの高用量 ICS 使用集団を対象に、ベースライン血中好酸球数と年間喘息増悪率の結果の散布図に対して、LOESS プロットを用いたところ、図 6 の結果が得られた。

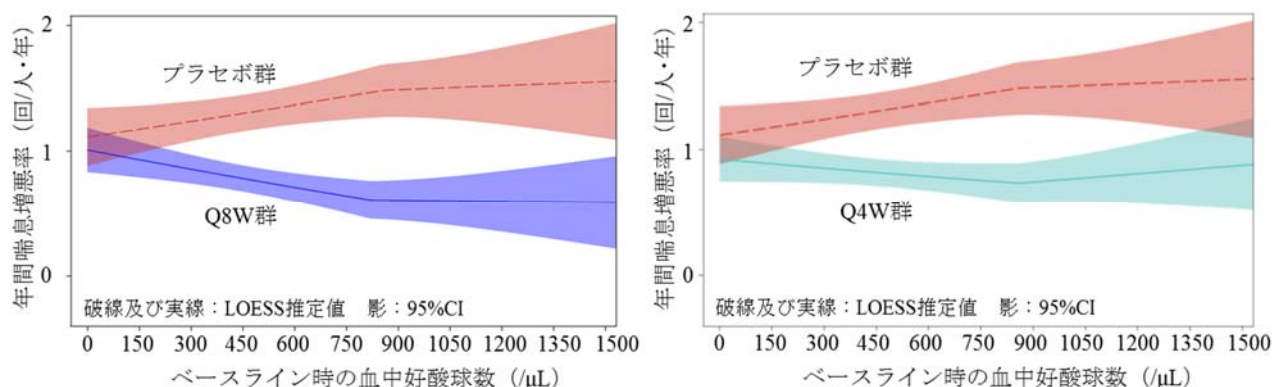


図6 血中好酸球数と喘息増悪率の関係（FAS、高用量 ICS 使用集団）

機構は、本剤は、ベースライン時の血中好酸球数が 300/ μ L 未満の患者においても喘息増悪の抑制効果は期待できると考えるが、投与開始時の血中好酸球数が少ないほど、喘息増悪の抑制に対する有効性が低くなる傾向が示唆されていることから、本剤の投与開始に当たっては、血中好酸球数を考慮した上で患者選択を行う旨を注意喚起することが適切であると判断した（7.R.5 参照）。

7.R.3 安全性について

申請者は、CALIMA 試験及び SIROCCO 試験の併合結果（第Ⅲ相試験併合集団）並びに CALIMA 試験に参加した日本人被験者の結果（日本人プラセボ対照集団）並びに CALIMA 試験及び BORA 試験に参加した日本人被験者の併合結果（日本人併合集団）に基づき、本剤の安全性について、以下のように説明している。

第Ⅲ相試験併合集団、日本人プラセボ対象集団及び日本人併合集団における本剤の安全性の概要は表 41 のとおりであった。

表 41 喘息患者における本剤の安全性の概要

	第Ⅲ相試験併合集団			日本人プラセボ対照集団			日本人併合集団	
	Q8W 群 (822 例)	Q4W 群 (841 例)	プラセボ群 (847 例)	Q8W 群 (30 例)	Q4W 群 (28 例)	プラセボ群 (25 例)	Q8W 群 (41 例)	Q4W 群 (40 例)
総曝露期間（人・年）	764.5	794.9	795.6	30.0	27.9	26.1	68.5	65.4
死亡	3 (0.4)	4 (0.5)	2 (0.2)	1 (3.3)	0	0	1 (2.4)	0
有害事象	601 (73.1)	615 (73.1)	653 (77.1)	29 (96.7)	26 (92.9)	25 (100.0)	40 (97.6)	38 (95.0)
重篤な有害事象	92 (11.2)	92 (10.9)	115 (13.6)	2 (6.7)	1 (3.6)	1 (4.0)	5 (12.2)	5 (12.5)
投与中止に至った有害事象	18 (2.2)	17 (2.0)	7 (0.8)	2 (6.7)	3 (10.7)	0	2 (4.9)	3 (7.5)
副作用	118 (14.4)	106 (12.6)	78 (9.2)	3 (10.0)	2 (7.1)	2 (8.0)	5 (12.2)	5 (12.5)

例数 (%)

第Ⅲ相試験併合集団において認められた主な有害事象は表 42、日本人プラセボ対照集団及び日本人併合集団において認められた主な有害事象は表 43 のとおりであり、有害事象の種類や発現率について明らかな差異は認められなかった。

表 42 いずれかの投与群で 3%以上発現した有害事象（第Ⅲ相試験併合集団）

事象名	Q8W 群 (822 例)	Q4W 群 (841 例)	プラセボ群 (847 例)
鼻咽頭炎	125 (15.2)	137 (16.3)	139 (16.4)
喘息	92 (11.2)	121 (14.4)	146 (17.2)
上気道感染	68 (8.3)	73 (8.7)	77 (9.1)
気管支炎	63 (7.7)	64 (7.6)	82 (9.7)
頭痛	71 (8.6)	63 (7.5)	53 (6.3)
インフルエンザ	33 (4.0)	39 (4.6)	47 (5.5)
副鼻腔炎	42 (5.1)	38 (4.5)	65 (7.7)
咽頭炎	33 (4.0)	33 (3.9)	21 (2.5)
発熱	24 (2.9)	32 (3.8)	14 (1.7)
アレルギー性鼻炎	28 (3.4)	31 (3.7)	31 (3.7)
鼻炎	27 (3.3)	28 (3.3)	32 (3.8)
背部痛	19 (2.3)	27 (3.2)	31 (3.7)
咳嗽	27 (3.3)	25 (3.0)	18 (2.1)
高血圧	28 (3.4)	23 (2.7)	33 (3.9)
関節痛	32 (3.9)	19 (2.3)	19 (2.2)

例数 (%)

表 43 日本人プラセボ対照集団及び日本人併合集団において認められた主な有害事象

日本人プラセボ対照集団 (いずれかの投与群で 3 例以上発現)				日本人併合集団 (いずれかの投与群で 5%以上発現)		
事象名	Q8W 群 (30 例)	Q4W 群 (28 例)	プラセボ群 (25 例)	事象名	Q8W 群 (41 例)	Q4W 群 (40 例)
鼻咽頭炎	13 (43.3)	14 (50.0)	13 (52.0)	鼻咽頭炎 ^{a)}	23 (56.1)	26 (65.0)
アレルギー性鼻炎	2 (6.7)	4 (14.3)	3 (12.0)	アレルギー性鼻炎	6 (14.6)	10 (25.0)
挫傷	1 (3.3)	4 (14.3)	1 (4.0)	咽頭炎	2 (4.9)	8 (20.0)
咽頭炎	0	4 (14.3)	1 (4.0)	帯状疱疹	1 (2.4)	6 (15.0)
湿疹	1 (3.3)	3 (10.7)	1 (4.0)	気管支炎	6 (14.6)	5 (12.5)
膀胱炎	0	3 (10.7)	2 (8.0)	インフルエンザ	3 (7.3)	5 (12.5)
気管支炎	4 (13.3)	2 (7.1)	4 (16.0)	挫傷	3 (7.3)	5 (12.5)
喘息	3 (10.0)	2 (7.1)	1 (4.0)	喘息	6 (14.6)	4 (10.0)
インフルエンザ	1 (3.3)	2 (7.1)	4 (16.0)	湿疹	2 (4.9)	4 (10.0)
副鼻腔炎	3 (10.0)	1 (3.6)	0	発熱	2 (4.9)	4 (10.0)
上気道感染	3 (10.0)	1 (3.6)	3 (12.0)	高血圧	0	4 (10.0)
上気道の炎症	3 (10.0)	1 (3.6)	1 (4.0)	アレルギー性結膜炎	4 (9.8)	3 (7.5)
蕁麻疹	4 (13.3)	0	2 (8.0)	細菌性肺炎	2 (4.9)	3 (7.5)
鼻出血	3 (10.0)	0	0	膀胱炎	1 (2.4)	3 (7.5)
背部痛	0	0	3 (12.0)	下痢	1 (2.4)	3 (7.5)
アトピー性皮膚炎	0	0	3 (12.0)	胃腸炎	1 (2.4)	3 (7.5)
				白内障	0	3 (7.5)
				季節性アレルギー	0	3 (7.5)
				上気道感染	4 (9.8)	2 (5.0)
				上気道の炎症	3 (7.3)	2 (5.0)
				副鼻腔炎	4 (9.8)	1 (2.5)
				蕁麻疹	4 (9.8)	1 (2.5)
				鼻出血	3 (7.3)	0
				扁桃炎	3 (7.3)	0

例数 (%)

a) BORA 試験でウイルス性上気道感染とされた事象を含む

死亡は第Ⅲ相試験併合集団の 9 例（Q8W 群：過量投与、死亡、結腸新生物各 1 例；Q4W 群：脳出血、喘息、自殺既遂、交通事故各 1 例；プラセボ群：肺塞栓症、死亡各 1 例）に認められ、うち日本人での死亡は Q8W 群の 1 例（死亡）のみであった。また、追跡調査期にも 3 例（Q8W 群：突然死；Q4W 群：急性心筋梗塞；プラセボ群：心筋梗塞）の死亡が認められたが、いずれの死亡についても治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は第Ⅲ相試験併合集団の 11.9% (299/2510 例) に認められ、内訳は、Q8W 群 11.2% (92/822 例)、Q4W 群 10.9% (92/841 例) 及びプラセボ群 13.6% (115/847 例) であった。いずれかの投与群で 2 例超に発現が認められた事象は、喘息（Q8W 群 5.1% [42/822 例]、Q4W 群 5.1% [43/841 例]、プラセボ群

6.4% [54/847 例])、肺炎 (Q8W 群 0.2% [2/822 例]、Q4W 群 0.2% [2/841 例]、プラセボ群 0.7% [6/847 例])、細菌性肺炎 (Q8W 群 0.1% [1/822 例]、Q4W 群 0.2% [2/841 例]、プラセボ群 0.4% [3/847 例])、変形性関節症 (Q8W 群 0.1% [1/822 例]、Q4W 群 0.2% [2/841 例]、プラセボ群 0.4% [3/847 例])、高血圧 (Q8W 群 0.4% [3/822 例]、Q4W 群 0%、プラセボ群 0.1% [1/847 例])、並びに腎結石症 (Q8W 群 0%、Q4W 群 5.1% [43/841 例]、プラセボ群 6.4% [54/847 例]) であり、投与群間で明確な差は認められなかった。日本人併合集団における重篤な有害事象は Q8W 群 12.2% (5/41 例：死亡、虫垂炎、靱帯断裂、膝蓋骨骨折、大腸の良性新生物、各 1 例)、Q4W 群 12.5% (5/40 例：多発骨折、内分泌検査異常、胆嚢癌、喘息、中葉症候群、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。なお、日本人併合集団では、追跡調査期に重篤な有害事象が 2 例 (Q4W 群：喘息、間質性肺疾患、各 1 例) に認められ、このうち間質性肺疾患については治験薬との因果関係は否定されなかった。

機構は、本剤の薬理作用、臨床試験における有害事象の発現状況等を踏まえ、以下に示す事象について検討を行った。

7.R.3.1 感染症

申請者は、本剤投与時の感染症の発現状況について、以下のように説明している。

臨床試験における感染症の発現状況は表 44 のとおりであり、第Ⅲ相試験併合集団及び日本人プラセボ対照集団において、各投与群での発現は同程度であった。重篤な感染症のうち、いずれかの投与群で 2 例以上に発現した事象は、肺炎、細菌性肺炎、インフルエンザ、虫垂炎及び細菌性尿路感染であった。日本人プラセボ対照集団では Q8W 群 1 例 (虫垂炎) 及びプラセボ群 1 例 (細菌性肺炎) に重篤な感染症が発現し、いずれの事象も重症度は重度であったが、治験薬との因果関係は否定された。帯状疱疹は、第Ⅲ相試験併合集団の Q8W 群 1 例を除き、いずれも非重篤であった。また、日本人プラセボ対照集団及び日本人併合集団において、重篤な帯状疱疹の発現は認められなかった。

表 44 感染症に関連する有害事象の発現状況

	第Ⅲ相試験併合集団			日本人プラセボ対照集団			日本人併合集団	
	Q8W 群 (822 例)	Q4W 群 (841 例)	プラセボ群 (847 例)	Q8W 群 (30 例)	Q4W 群 (28 例)	プラセボ群 (25 例)	Q8W 群 (41 例)	Q4W 群 (40 例)
感染症および寄生虫症 (器官別大分類)								
有害事象	412 (50.1)	445 (52.9)	466 (55.0)	24 (80.0)	19 (67.9)	20 (80.0)	33 (80.5)	34 (85.0)
重篤な有害事象	18 (2.2)	12 (1.4)	19 (2.2)	1 (3.3)	0	1 (4.0)	1 (2.4)	0
帯状疱疹 (基本語)	5 (0.6)	2 (0.2)	6 (0.7)	0	1 (3.6)	0	1 (2.4)	6 (15.0)
感染症および寄生虫症 (器官別大分類) に属する主な重篤な有害事象 (基本語)								
肺炎	2 (0.2)	2 (0.2)	6 (0.7)	0	0	0	0	0
細菌性肺炎	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.4)	0	0	1 (4.0)	0	0
インフルエンザ	2 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0	0	0
虫垂炎	2 (0.2)	0	0	1 (3.3)	0	0	1 (2.4)	0
細菌性尿路感染	0	0	2 (0.2)	0	0	0	0	0

例数 (%)

臨床試験では慢性 B 型肝炎患者、B 型肝炎感染の再活性化のリスクを有する患者及び慢性 C 型肝炎患者は除外したため、本剤投与が B 型又は C 型肝炎ウイルスの再活性化に与える影響は不明であるものの、第Ⅲ相試験併合集団において B 型又は C 型肝炎ウイルスの再活性化に該当する事象は認められなかった。また、結核の再活性化に該当する事象は認められなかった。

以上より、本剤の臨床試験成績から、本剤投与による感染症発現率の上昇を示唆する成績は得られてい

ないものの、喘息患者では感染症の発現率が高いという報告（J Allergy Clin Immunol 2008; 122: 719-23、Allergy Asthma Proc 2009; 30: 540-5 等）を踏まえ、製造販売後の調査等において、感染症の発現リスクを引き続き検討する予定である。

機構は、以下のように考える。

現時点で本剤投与と感染症の発現との明確な関連は示唆されていないものの、臨床試験では本剤投与群において重篤な感染症の発現も認められていること、また IL-5 シグナル伝達及び好酸球数を抑制することによる免疫系への影響は不明であり、臨床試験における使用経験も限られていることから、本剤による感染症の発現リスクについて、製造販売後の調査等において引き続き検討する必要があると考える。

7.R.3.2 寄生虫感染症

申請者は、本剤投与時の寄生虫感染症の発現状況について、以下のように説明している。

抗 IL-5 抗体の投与により好酸球数が減少したマウスでは旋毛虫の生存率が上昇するとの報告（Parasite Immunol 2000; 22: 487-92）及び寄生虫感染症によって顕著な好酸球数の増加を伴うことを踏まえ、本剤による好酸球数の減少により寄生虫駆除が阻害される可能性がある。

第Ⅲ相試験併合集団、日本人プラセボ対照集団及び日本人併合集団のいずれの集団においても、寄生虫感染症の発現は認められなかったが、作用機序より本剤が寄生虫に対する易感染性又は寄生虫感染症の悪化をもたらす可能性は否定できない。以上より、添付文書等において、既に寄生虫類に感染している患者は本剤投与開始前に寄生虫感染の治療を行うよう注意喚起するとともに、製造販売後の調査等において、寄生虫感染症の発現リスクを引き続き検討する予定である。

機構は、以下のように考える。

臨床試験成績を踏まえると、現時点で本剤投与と寄生虫感染症の発現との明確な関連は示唆されていないが、本薬の作用機序を踏まえると、好酸球数抑制作用により寄生虫の駆除が阻害される可能性は否定できないことから、添付文書において既に寄生虫類に感染している患者に対して本剤投与前に寄生虫感染の治療を行うよう注意喚起するとともに、本剤投与時の寄生虫感染症の発現状況について、製造販売後の調査等において引き続き検討する必要があると考える。

7.R.3.3 悪性腫瘍

申請者は、本剤投与時の悪性腫瘍の発現状況について、以下のように説明している。

固形癌、特に上皮由来の腫瘍に好酸球浸潤が認められること（Clin Cancer Res 1996; 2: 1867-71）及びある種の固形腫瘍では好酸球数増多が予後良好の因子とされている（J Pathol 1999; 189: 487-95、ASCO Annual Meeting Proceedings 2011; 29: 1583）ことから、腫瘍の増殖に好酸球が関与している可能性がある。

臨床試験における悪性腫瘍の発現状況は表 45 のとおりであり、第Ⅲ相試験併合集団における悪性腫瘍の発現は、各投与群で同程度であった。NMSC を除く悪性腫瘍は第Ⅲ相試験併合集団の 6 例（Q8W 群 1 例〔結腸新生物〕、Q4W 群 3 例〔卵巣上皮癌、胆嚢癌、胃癌各 1 例〕及びプラセボ群 2 例〔乳癌、前立腺癌各 1 例〕）に認められ、このうち、Q4W 群 1 例（胆嚢癌）は日本人被験者であった。いずれの事象についても、治験薬との因果関係は否定された。

表 45 悪性腫瘍に関連する有害事象の発現状況

	第Ⅲ相試験併合集団			日本人プラセボ対照集団			日本人併合集団	
	Q8W 群 (822 例)	Q4W 群 (841 例)	プラセボ群 (847 例)	Q8W 群 (30 例)	Q4W 群 (28 例)	プラセボ群 (25 例)	Q8W 群 (41 例)	Q4W 群 (40 例)
悪性腫瘍	2 (0.2) 0.25	3 (0.4) 0.36	2 (0.2) 0.24	0	1 (3.6) 3.44	0	0	1 (2.5) 1.39
NMSC	1 (0.1) 0.13	0	0	0	0	0	0	0
悪性腫瘍 ^{a)} (NMSC を除く)	1 (0.1) 0.13	3 (0.4) 0.36	2 (0.2) 0.24	0	1 (3.6) 3.44	0	0	1 (2.5) 1.39
固形癌 (NMSC を除く)	1 (0.1) 0.13	3 (0.4) 0.36	2 (0.2) 0.24	0	1 (3.6) 3.44	0	0	1 (2.5) 1.39
血液がん	0	0	0	0	0	0	0	0

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

a) MedDRA 標準検索式「悪性腫瘍」に基づく事象

なお、類薬における悪性腫瘍の発現頻度（オマリズマブ（遺伝子組換え）の臨床試験〔オマリズマブ群 0.414/100 人・年、プラセボ群 0.445/100 人・年〕及び市販後観察研究〔1.60/100 人・年、対照群 1.91/100 人・年〕並びにメポリズマブ（遺伝子組換え）の臨床試験〔メポリズマブ群 0.3～0.7%、プラセボ群 0.7%〕）を踏まえると、本剤投与による著しい悪性腫瘍の発現リスク上昇は認められていないと考える。

機構は、現時点までに得られているデータからは、本剤投与と悪性腫瘍発現との因果関係は明らかではないものの、臨床試験における検討例数は悪性腫瘍の発現リスクを評価する上で十分とは言えないこと、本薬の薬理作用を踏まえると本剤投与により悪性腫瘍の発現リスクが上昇する可能性は否定できないことから、本剤投与時の悪性腫瘍の発現状況について、製造販売後の調査等において引き続き検討する必要があると考える。

7.R.3.4 心血管イベント

申請者は、心血管イベントは本薬の薬理作用からは直接示唆されないものの、重大な転帰をたどる可能性があることから、本剤投与時の心血管イベントの発現状況を検討し、以下のように説明している。

治験依頼者が設置した安全性評価判定委員会により判定された心血管イベントの発現状況は表 46 のとおりであり、第Ⅲ相試験併合集団において、各投与群での発現は同程度であった。全ての事象について、治験薬との因果関係は否定された。日本人プラセボ対照集団では、Q8W 群の 1 例（死亡）が心血管系によるものと判定された。

表 46 心血管イベントの発現状況

	第Ⅲ相試験併合集団			日本人プラセボ対照集団			日本人併合集団	
	Q8W 群 (822 例)	Q4W 群 (841 例)	プラセボ群 (847 例)	Q8W 群 (30 例)	Q4W 群 (28 例)	プラセボ群 (25 例)	Q8W 群 (41 例)	Q4W 群 (40 例)
心血管イベント ^{a)}	4 (0.5)	3 (0.4)	4 (0.5)	1 (3.3)	0	0	1 (2.4)	0
心血管死	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (3.3)	0	0	1 (2.4)	0
心筋梗塞	1 (0.1)	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0	0	0
不安定狭心症入院	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
脳卒中	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0

例数 (%)

a) MedDRA 標準検索式「心筋梗塞」「虚血性脳血管障害」「出血性脳血管障害」に基づく事象

機構は、現時点では、本剤投与と心血管イベントの発現に明らかな関連は示唆されていないが、本剤投与時の心血管イベントの発現状況については、公表文献等を含め、製造販売後も引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.3.5 過敏症

申請者は、本剤投与時のアナフィラキシーを含む過敏症の発現状況について、以下のように説明している。

過敏症に関連する有害事象の発現状況は表 47 のとおりであり、第Ⅲ相試験併合集団において、各投与群での発現は同程度であった。過敏症に関連する重篤な有害事象は、第Ⅲ相試験併合集団の Q8W 群 3 例（薬物過敏症、丘疹状蕁麻疹、アナフィラキシー反応各 1 例）、Q4W 群 3 例（蕁麻疹、丘疹状蕁麻疹、アレルギー性肉芽腫性血管炎各 1 例）、プラセボ群 2 例（薬物過敏症、結節性紅斑各 1 例）に認められ、このうち蕁麻疹及びアレルギー性肉芽腫性血管炎については、治験薬との因果関係は否定されなかった。また、薬物過敏症についてはメタミゾール（Q8W 群）又はジクロフェナク（プラセボ群）に対するアレルギー、アナフィラキシー反応は、食物／ピーナツアレルギーに関連する事象であった。日本人プラセボ対照集団及び日本人併合集団には、過敏症に関連する重篤な有害事象は認められなかった。

表 47 過敏症に関連する有害事象の発現状況 ^{a)}

	第Ⅲ相試験併合集団			日本人プラセボ対照集団			日本人併合集団	
	Q8W 群 (822 例)	Q4W 群 (841 例)	プラセボ群 (847 例)	Q8W 群 (30 例)	Q4W 群 (28 例)	プラセボ群 (25 例)	Q8W 群 (41 例)	Q4W 群 (40 例)
過敏症 ^{b)}	24 (2.9)	26 (3.1)	28 (3.3)	4 (13.3)	1 (3.6)	3 (12.0)	4 (9.8)	2 (5.0)
蕁麻疹	15 (1.8)	16 (1.9)	15 (1.8)	4 (13.3)	0	2 (8.0)	4 (9.8)	1 (2.5)
薬物過敏症	3 (0.4)	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0	0	0
顔面腫脹	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0
顔面浮腫	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
丘疹状蕁麻疹	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
血管浮腫	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0
アレルギー性胃腸炎	0	1 (0.1)	0	0	1 (3.6)	0	0	1 (2.5)
アレルギー性 肉芽腫性血管炎	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
アレルギー性咽頭炎	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
口蓋浮腫	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
保存剤に対する反応	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
薬疹	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0
アナフィラキシー 反応	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
喉頭浮腫	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
口唇腫脹	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0

例数 (%)

a) 各事象については、第Ⅲ相試験併合集団において、いずれかの本剤群で認められた事象を示す。

b) MedDRA 標準検索式「過敏症」に基づく事象

ADA の発現と過敏症に関連する有害事象の発現に明らかな傾向は認められなかったが、第Ⅲ相試験併合集団に発現した過敏症に関連する有害事象のうち、Q8W 群 1 例（丘疹状蕁麻疹）及び Q4W 群 2 例（丘疹状蕁麻疹、アレルギー性肉芽腫性血管炎各 1 例）では ADA の発現が認められた。

以上の臨床試験成績より、過敏症関連事象の発現率について、プラセボ群と比較して本剤群で高くなる傾向は認められないものの、本剤投与により重篤な過敏症関連事象が認められていることから、本剤投与時は十分な観察を行い、当該事象が認められた場合は適切な処置を行う旨を添付文書に記載し、注意喚起を行う予定である。

機構は、臨床試験では本剤群において、因果関係が否定できない重篤な過敏症関連事象が認められていることから、添付文書において注意喚起を行うとともに、製造販売後の調査等において、アナフィラキシーを含む過敏症関連事象の発現状況について、引き続き検討する必要があると考える。

7.R.3.6 注射部位反応

申請者は、本剤投与時の注射部位反応の発現状況について、以下のように説明している。

注射部位反応に関連する有害事象の発現状況は表 48 のとおりであった。第Ⅲ相試験併合集団において、プラセボ群と比較して本剤群に多く発現が認められたが、プラセボ群の外国人 1 例（注射部位紅斑）を除き非重篤であり、大部分の事象の重症度は軽度であった。

表 48 注射部位反応に関連する有害事象の発現状況 ^{a)}

	第Ⅲ相試験併合集団			日本人プラセボ対照集団			日本人併合集団	
	Q8W 群 (822 例)	Q4W 群 (841 例)	プラセボ群 (847 例)	Q8W 群 (30 例)	Q4W 群 (28 例)	プラセボ群 (25 例)	Q8W 群 (41 例)	Q4W 群 (40 例)
注射部位反応 ^{b)}	18 (2.2)	27 (3.2)	16 (1.9)	0	1 (3.6)	1 (4.0)	1 (2.4)	1 (2.5)
注射部位紅斑	8 (1.0)	8 (1.0)	3 (0.4)	0	0	1 (4.0)	0	0
注射部位疼痛	7 (0.9)	8 (1.0)	5 (0.6)	0	0	0	0	0
注射部位そう痒感	2 (0.2)	4 (0.5)	2 (0.2)	0	0	0	1 (2.4)	0
注射部位反応	0	3 (0.4)	1 (0.1)	0	1 (3.6)	0	0	1 (2.5)
注射部位硬結	0	3 (0.4)	0	0	0	0	0	0

例数 (%)

a) 各事象については、第Ⅲ相試験併合集団において、いずれかの投与群で 3 例に認められた事象を示す。

b) 高位用語「注射部位反応」に基づく事象

機構は、臨床試験においてプラセボ群と比較して本剤群で注射部位反応に関連する有害事象の発現率が高い傾向が認められることから、添付文書でこれらの事象に対する注意喚起を行うとともに、注射部位反応の発現状況について、製造販売後の調査等において引き続き情報収集し、得られた情報を臨床現場に適宜提供する必要があると考える。

7.R.3.7 高齢者における投与について

申請者は、高齢者（65 歳以上）における有害事象の発現状況について、以下のように説明している。

第Ⅲ相試験併合集団における年齢別の有害事象発現状況は表 49 のとおりであった。非高齢者の集団と比較して高齢者の Q8W 群及びプラセボ群で有害事象の発現割合に高い傾向が示された。投与中止に至った有害事象の発現割合は、Q4W 群は高齢者で低い傾向が示されが、Q8W 及びプラセボ群は同様であった。重篤な有害事象の発現割合は、非高齢者集団と比較して、高齢者集団において高い傾向が示された。死亡は、非高齢者で 8 例（Q8W 群 3 例、Q4W 群 4 例、プラセボ群 1 例）、高齢者で 1 例（プラセボ群）に認められた。個々の事象について、非高齢者と比較して高齢者の Q8W 群で気管支炎の発現率に高い傾向が示された。

臨床試験における高齢者の検討例数は限られているものの、高齢者と非高齢者に対する安全性プロファイルについて、特に懸念となる傾向は認められていない。

表 49 年齢区分別の有害事象の発現状況（第Ⅲ相試験併合集団）

	65 歳未満			65 歳以上		
	Q8W 群	Q4W 群	プラセボ群	Q8W 群	Q4W 群	プラセボ群
例数	731	732	727	91	109	120
有害事象	526 (72.0)	538 (73.5)	553 (76.1)	75 (82.4)	77 (70.6)	100 (83.3)
鼻咽喉炎	108 (14.8)	122 (16.7)	113 (15.5)	17 (18.7)	15 (13.8)	26 (21.7)
喘息	81 (11.1)	106 (14.5)	124 (17.1)	11 (12.1)	15 (13.8)	22 (18.3)
上気道感染	65 (8.9)	61 (8.3)	73 (10.0)	3 (3.3)	12 (11.0)	4 (3.3)
頭痛	65 (8.9)	56 (7.7)	48 (6.6)	12 (13.2)	9 (8.3)	11 (9.2)
気管支炎	51 (7.0)	55 (7.5)	71 (9.8)	6 (6.6)	7 (6.4)	5 (4.2)
重篤な有害事象	78 (10.7)	77 (10.5)	94 (12.9)	14 (15.4)	15 (13.8)	21 (17.5)
死亡	3 (0.4)	4 (0.5)	1 (0.1)	0	0	1 (0.8)
投与中止に至った有害事象	16 (2.2)	16 (2.2)	6 (0.8)	2 (2.2)	1 (0.9)	1 (0.8)

例 (%)

機構は、現在得られているデータからは、本剤の高齢者における安全性プロファイル及び有害事象の発現状況について、明らかな懸念は認められていないと考える。しかしながら、重篤な有害事象の発現率は 65 歳未満の集団と比較して 65 歳以上の集団で高い傾向が認められること、臨床試験において検討された 65 歳以上の被験者数は限られていることから、65 歳以上の高齢者に対する本剤投与時の安全性プロファイルについては、製造販売後の調査等において引き続き検討する必要があると考える。

以上の 7.R.3.1～7.R.3.7 における検討より、機構は、本剤の安全性について以下のように考える。

提出された臨床試験成績を踏まえると、重症喘息患者における本剤の安全性上の重大な懸念は示唆されておらず、認められた有害事象は管理可能と考える。しかしながら、臨床試験において重篤な過敏症を含む重篤事象も認められていること、本剤は長期投与が想定される薬剤であり、長期間にわたり IL-5 のシグナル伝達及び血中好酸球数を抑制することによる感染症等の発現リスクは現時点では明確ではないことから、本剤投与中は患者の状態を慎重に観察する必要があると考える。また、日本人部分集団における安全性情報から、日本人患者において特有の事象は認められていないものの、現時点での日本人における本剤の使用経験は限られていることから、製造販売後の調査等において、本剤を長期投与したときの安全性情報を引き続き収集する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

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。

本剤は、7.R.2 の検討のとおり、CALIMA 試験及び SIROCCO 試験において、高用量 ICS/LABA を使用してもコントロール不良な喘息患者に対して、本剤群において年間喘息増悪率の低下が検証され、呼吸機能の改善傾向も示された。また、ZONDA 試験において、高用量 ICS/LABA 及び OCS の治療を受けている重症の喘息患者に対して OCS の減量効果が認められた。一方、CALIMA 試験で検討された中用量 ICS/LABA を使用している喘息患者における本剤の有効性については、表 24 に示すとおり、プラセボ群に対する本剤群の一貫した有効性は認められなかった。

以上より、本剤は、JGL において治療ステップ 4 として推奨されている治療薬、すなわち、高用量 ICS に加えて LABA、ロイコトリエン受容体拮抗薬、テオフィリン徐放製剤又は長時間作用性抗コリン薬の複数の薬剤の併用投与によっても喘息増悪を来す重症喘息患者に対して、高用量 ICS 及び LABA 等に上乗せして使用される薬剤と位置付けられると考える。国内診療ガイドラインでは、治療ステップ 4 において高用量 ICS と他の治療薬との併用投与にもかかわらずコントロールが不良な患者に対して、IgE 抗体

やOCSを投与することとされており、本剤はこれらの薬剤と同様に治療ステップ4の追加治療の一つに位置付けられると考えられる。

機構は、得られた臨床試験成績を踏まえると、本剤は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等と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一つと考える。また、本剤治療開始時には、臨床試験の対象となった患者背景を踏まえて、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と考える。

7.R.5 効能・効果について

機構は、7.R.2の項における検討のとおり、提出された臨床試験成績より高用量ICS/LABAでコントロール不良な喘息患者に対する本剤の有効性は示されていると考える。また、本剤は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気管支喘息患者に対して使用される薬剤であるとの臨床的位置付けを踏まえると、効能・効果は「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）」と設定し、高用量のICS等の長期管理薬を併用しても喘息増悪をきたす患者に本剤を追加投与する旨を注意喚起することが適切と考える。また、7.R.2.2の項における検討のとおり、本剤の有効性は血中好酸球数にかかわらず期待できるものの、投与開始時の血中好酸球数がより高い患者で、本剤の有効性がより高い傾向が示されていることから、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項において、血中好酸球数を考慮した上で患者選択を行う旨を注意喚起することが適切と考える。

以上の本剤の効能・効果、及び効能・効果に関連する使用上の注意に係る機構の判断については、専門協議で議論することとしたい。

7.R.6 用法・用量について

申請者は、申請用法・用量について、以下のように説明している。

国際第Ⅲ相試験（SIROCCO試験及びCALIMA試験）では、30mgのQ8W投与、Q4W投与のいずれの用量も主要評価項目である年間喘息増悪率について、プラセボに対する有効性が検証され、またその他の有効性評価項目についても両群間で明らかな有効性の差は認められなかった。また、安全性プロファイルについても用量間で大きな違いは認められず、忍容性が問題となる懸念は示唆されなかった。

以上より、本剤の申請用法・用量は、1回30mgを初回、4週後、8週後、以降8週間隔投与と設定した。

機構は、本剤の用法・用量として、1回30mgを初回、4週後、8週後、以降8週間隔の投与と設定することは可能と判断した。

7.R.7 製造販売後の安全対策について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本剤の長期使用時も含めた安全性及び有効性を確認することを目的とした製造販売後の調査を実施すること等を予定している。

機構は、以下のように考える。

7.R.3の項における検討のとおり、本剤の臨床試験成績からは本剤の安全性は許容可能と考える。しか

しながら、臨床試験において重篤な事象（重篤な過敏症等）も認められていること、本剤は長期投与が想定される薬剤であり、長期間にわたり IL-5 のシグナル伝達を抑制することによる感染症、悪性腫瘍等の発現リスクは明らかではないことから、本剤の長期投与時の安全性プロファイルを検討する製造販売後の調査等を実施し、未知の有害事象の発現も含め本剤の安全性プロファイルを早期に把握するとともに、本剤投与時の安全性及び有効性について、引き続き慎重に検討する必要があると考える。

また、本剤の使用にあたっては、本剤の十分な知識と、気管支喘息の治療に精通している医師のもとで使用されること、本剤の適正使用が推進されるよう医師等の医療関係者に資材等を用いて情報提供を行う必要があると考える。

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、専門協議で議論することとしたい。

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

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

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、本剤の気管支喘息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。本剤は気管支喘息における治療の選択肢の一つを提供するものであり、臨床的意義があると考え。安全性については、重篤な過敏症等の発現が認められており、重篤な感染症、悪性腫瘍等の重篤な有害事象が発現する可能性もあることから、本剤投与時には患者の状態を慎重に観察し、有害事象発現時には本剤の休薬を含めた適切な対応がなされるよう注意喚起する必要がある。製造販売後調査では、長期使用を含めた使用実態下の安全性及び有効性について、更に検討する必要があると考える。

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、本剤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
喘息増悪	下記の条件を1つ以上満たす喘息の悪化 ・全身副腎皮質ステロイドを少なくとも3日間使用した場合（又は、経口副腎皮質ステロイドの維持用量を少なくとも3日間増量した場合） ・全身副腎皮質ステロイドを必要とするような喘息の悪化によって緊急処置室又は緊急外来を受診した場合 ・喘息が理由で入院した場合
ACQ-6	喘息症状（5項目）、発作治療薬使用（1項目）及びFEV ₁ （1項目）から構成され、0（障害なし）～6（最大限の障害あり）のスケールで評価する喘息質問票。平均値が0.75以下でコントロール良好、1.5以上でコントロール不十分と判定する。
FEV ₁ （1秒量）	努力肺活量測定最初の1秒間の努力呼気量

以上

審査報告（2）

平成 29 年 11 月 13 日

申請品目

〔販 売 名〕 ファセンラ皮下注 30 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〕 平成 29 年 2 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）に記載した本剤の有効性及び用法・用量に関する機構の判断は、専門委員から支持された。

1.2 効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意について

専門協議において、審査報告（1）に記載した本剤の効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意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。

- ・ 審査報告（1）p.37、図 6 LOESS プロットから血中好酸球数のベースライン値が 300/ μ L 未満の患者における本剤の効果は小さくなる傾向も示唆されることも踏まえ、血中好酸球数を考慮した上で患者選択を行う旨の注意喚起に当たり、ベースライン血中好酸球数別の部分集団における臨床成績を併せて情報提供する必要がある。

機構は、専門協議での議論等を踏まえ、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の注意喚起を行うよう申請者に指示した。申請者は適切に対応するとともに、投与対象を選択するための参考情報として、ベースライン血中好酸球数別の部分集団における成績等を記載した医療関係者向け資料を作成する旨回答した。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- （1）高用量の吸入ステロイド薬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。
- （2）投与前の血中好酸球数が多いほど本剤の気管支喘息増悪発現に対する抑制効果が大きい傾向が認め

られている。また、データは限られているが、投与前の血中好酸球数が少ない患者では、十分な気管支喘息増悪抑制効果が得られない可能性がある。本剤の作用機序及び臨床試験で認められた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、適応患者の選択を行うこと（【臨床成績】の項参照）。

1.3 安全性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）に記載した本剤の安全性及び製造販売後の安全対策に関する機構の判断は、専門委員から支持された。

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の安全対策について」の項における検討及び専門協議における議論を踏まえ、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 50 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 51 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び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 50 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	・なし
有効性に関する検討事項		
・使用実態下における有効性		

表 51 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及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・特定使用成績調査（長期）	・市販直後調査による情報提供 ・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

申請者は、以下のとおり説明した。

表 52 のとおり、既存治療によっても喘息症状をコントロールできない気管支喘息患者を対象に、観察期間を 1 年間、目標例数を 600 例とする特定使用成績調査を実施し、重篤な感染症を重点調査項目として、使用実態下での本剤の安全性及び有効性について検討する。また、観察期間終了後、悪性腫瘍の発現状況について 2 年間の追跡調査を実施し、本剤長期投与時の安全性等について更に検討する。

表 52 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長期投与時の安全性及び有効性の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	既存治療によっても喘息症状をコントロールできない気管支喘息患者
観察期間	1 年間（観察期間終了後、2 年間の追跡調査を実施）
予定症例数	600 例（安全性解析対象症例として）
主な調査項目	・重点調査項目：重篤な感染症 ・患者背景（体重、年齢、罹病期間、重症度、合併症・既往歴等） ・前治療歴 ・本剤の投与状況 ・臨床検査（白血球数、白血球分画、血清総 IgE 値等） ・併用薬剤／併用療法 ・有効性評価（呼吸機能検査等） ・有害事象

機構は、これらの対応を了承し、収集された情報について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。

1.4 その他（小児開発について）

申請者は、本剤の小児に対する有効性及び今後の開発について、以下のように説明している。

12歳以上の海外小児喘息患者³⁰⁾は、CALIMA 試験に 55 例（Q8W 群 21 例、Q4W 群 11 例、プラセボ群 23 例）、SIROCCO 試験に 53 例（Q8W 群 19 例、Q4W 群 11 例、プラセボ群 23 例）それぞれ組み入れられた。両試験の併合集団における年間喘息増悪率は表 53 のとおりであり、本剤群のプラセボ群に対する年間喘息増悪率の改善傾向は認められなかったが、限られた小児喘息患者数の結果であることを考慮すると、現時点では、小児における有効性に関する明確な結論は得られていないと考える。小児に対する本剤の開発計画については、引き続き検討を行う予定である。

表 53 12 歳以上 18 歳未満小児における本剤の有効性（CALIMA 試験・SIROCCO 試験併合、FAS）

	ベースライン時血中好酸球数 300/ μ L 以上			12 歳以上 18 歳未満小児部分集団全体		
	Q8W 群	Q4W 群	プラセボ群	Q8W 群	Q4W 群	プラセボ群
例数	24	17	27	40	22	46
喘息増悪発現件数（回）	17	16	8	26	16	18
総観察期間（人・年）	21.8	13.8	24.7	37.8	18.9	43.2
年間喘息増悪率（回/人・年）	0.78	1.16	0.32	0.69	0.85	0.42
年間喘息増悪率 ^{a)} （回/人・年） [95%CI]	0.81 [0.43, 1.53]	1.14 [0.56, 2.32]	0.32 [0.14, 0.71]	0.70 [0.42, 1.18]	0.78 [0.38, 1.62]	0.41 [0.23, 0.73]
プラセボ群との比 ^{a)} [95%CI]	2.54 [0.91, 7.03]	3.56 [1.23, 10.32]		1.70 [0.78, 3.69]	1.89 [0.75, 4.80]	

a) 地域、治験参加前 1 年間の喘息増悪回数、OCS 使用の有無を共変量とした負の二項回帰モデル

機構は、申請者の説明を了承し、日本人小児喘息患者も含めた小児喘息患者に対する本剤の開発計画を引き続き検討することが望ましいと考える。

2. 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

2.1 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書面による調査を実施した。その結果、D3250C00018 試験（CTD 5.3.5.1-4）において、一部の症例報告書に治験責任医師の署名がなされていない事例が認められた。以上の改善すべき事項が発見されたものの、改めて治験責任医師が症例報告書の内容を保証した署名が得られたことから、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。

2.2 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、CTD 5.3.5.1-4、CTD 5.3.5.1-6）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。

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

³⁰⁾ 日本人患者は 18 歳以上とされた。

認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は8年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも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）

[用法・用量]

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。

[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
ADCC	Antibody-dependent cellular cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
ALT	Alanine transaminase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
AST	Aspartate transaminase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	—	血清（血漿）中濃度－時間曲線下面積
C1q	Complement component 1, q subcomponent	—
CAL	Cells at the limit of <i>in vitro</i> cell age used for production	<i>in vitro</i> 細胞齢の上限にまで培養された細胞
CDC	Complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
■	■	■
CI	Confidence interval	信頼区間
cIEF	Capillary isoelectric focusing	キャピラリー等電点電気泳動
CL、CL/F	—	全身クリアランス、見かけのクリアランス
C _{max}	—	最高血清（血漿）中濃度
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
DNP	Dinitrophenyl	ジニトロフェニル
EC _x	—	x%有効濃度（x は 50、80 又は 90）
ECP	Eosinophil cationic protein	好酸球カチオンタンパク質
EDN	Eosinophil-derived neurotoxin	好酸球由来神経毒
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
FAS	Full analysis set	最大解析対象集団
FcγR	Fc gamma receptor	Fcγ 受容体
FcRn	Neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
FeNO	Fractional exhaled nitric oxide	呼気中一酸化窒素濃度
FEV ₁	Forced expiratory volume in 1 second	1 秒量
FP	Fluticasone propionate	フルチカゾンプロピオン酸エステル
FUT8	Fucosyltransferase 8	フコース転移酵素 8
ICS	Inhaled corticosteroid	吸入ステロイド薬
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IL-5	Interleukin-5	インターロイキン-5
IL-5R	Interleukin-5 receptor	インターロイキン-5 受容体
IL-5Rα	Interleukin-5 receptor α subunit	インターロイキン-5 受容体 α サブユニット
JGL	—	喘息予防・管理ガイドライン 2015
K _D	Dissociation constant	解離定数
LABA	Long-acting β ₂ agonist	長時間作用性 β ₂ 刺激薬
LAMA	Long-acting muscarinic antagonist	長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
mITT	Modified intent-to-treat	—
MRT	—	平均滞留時間
■	■	■
NMSC	Non-melanoma skin cancer	非黒色腫皮膚癌
OCS	Oral corticosteroid	経口副腎皮質ステロイド薬
PEF	Peak expiratory flow	ピークフロー
QxW	—	x 週に 1 回投与（x は 4 又は 8）
QbD	Quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
RH	Relative humidity	相対湿度

略語	英語	日本語
SABA	Short-acting β_2 agonist	短時間作用性 β_2 刺激薬
SDS	Sodium dodecyl sulfate	ラウリル硫酸ナトリウム
$t_{1/2}$	—	消失半減期
TBL	Total bilirubin	総ビリルビン
$t_{\max}$	—	最高血清（血漿）中濃度到達時間
V_{ss} 、 V_d/F	—	定常状態における分布容積、消失相における見かけの分布容積
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
オマリズマブ	—	オマリズマブ（遺伝子組換え）
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
本薬	—	ベンラリズマブ（遺伝子組換え）
メボリズマブ	—	メボリズマブ（遺伝子組換え）