

**2018年11月改訂(第3版)
*2018年4月改訂

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品：
注意－医師等の処方箋により使用すること

ヒト化抗IL-5受容体αモノクローナル抗体製剤

ファセンラ® 皮下注30mgシリンジ

ベンラリズマブ(遺伝子組換え)製剤

Fasenra® Subcutaneous Injection 30mg Syringe

日本標準商品分類番号
87229

承認番号	23000AMX00016
* 薬価収載	2018年4月
* 販売開始	2018年4月
国際誕生	2017年11月

貯 法：遮光し、凍結を避けて2～8℃に保存
* 使用期限：外箱等に表示の使用期限内に使用すること

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

本剤及び本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

販売名	ファセンラ皮下注30mgシリンジ		
1mL(1管)当たりの成分含量	ベンラリズマブ(遺伝子組換え)	30mg	
添加物	L-ヒスチジン 1.4mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 2.3mg トレハロース水和物 95mg ポリソルベート20 0.06mg		

本剤の有効成分ベンラリズマブ(遺伝子組換え)は、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される。ベンラリズマブ(遺伝子組換え)のセルバンクの作製に使用する培地成分の製造において、ブタ由来成分(トリプシン)を使用している。

2. 性状

販売名	ファセンラ皮下注30mgシリンジ
剤形	注射剤(プレフィルドシリンジ)
色・性状	無色から黄色の澄明又は乳白光を呈する液。 半透明から白色の微粒子を認めることがある。
pH	5.5～6.5
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)

【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)

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- 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。
- 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〕

【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。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- 本剤の投与は、気管支喘息の治療に精通している医師のもとで行うこと。
- 本剤の投与により過敏症反応(蕁麻疹、発疹、喉頭浮腫等)が発現する可能性がある。また、過敏症反応の発現が遅れて認められる場合がある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕
- 本剤は既に起きている気管支喘息の発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではないため、急性の発作に対しては使用しないこと。
- 本剤の投与開始後に喘息症状がコントロール不良であったり、悪化した場合には、医師の診療を受けるように患者に指導すること。

- 本剤の投与開始後にステロイド薬を急に中止しないこと。ステロイド薬の減量が必要な場合には、医師の管理下で徐々に行うこと。
- 本剤はヒトインターロイキン-5(IL-5)受容体αサブユニットと結合することにより、好酸球数を減少させる(「薬効薬理」の項参照)。好酸球は一部の寄生虫(蠕虫)感染に対する免疫応答に関与している可能性があるため、既に寄生虫に感染している患者は本剤の投与開始前に寄生虫感染を治療すること。患者が本剤投与中に感染し、抗寄生虫薬による治療が無効な場合には、本剤投与の一時中止を考慮すること。

2. 副作用

重症喘息患者を対象とした国内及び海外の安全性評価対象試験において、本剤を投与された1,831例(日本人81例を含む)中、246例(13.4%)に副作用が認められた。主な副作用は、注射部位反応39例(2.1%)及び頭痛37例(2.0%)であった。(承認時)

(1) 重大な副作用、(2) その他の副作用において、副作用発現頻度は重症喘息患者を対象とした国内及び海外の安全性評価対象試験の併合成績より算出し、これらの試験で認められなかった副作用については頻度不明とした。

(1) 重大な副作用

重篤な過敏症：アナフィラキシー(蕁麻疹(0.1%)、血管浮腫(頻度不明)、喉頭浮腫(頻度不明)、アナフィラキシー反応(頻度不明)等)等の重篤な過敏症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに使用を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	1%以上10%未満	0.1%以上1%未満
精神神経系	頭痛	
感染症		咽頭炎(咽頭炎、細菌性咽頭炎、ウイルス性咽頭炎、及びレンサ球菌性咽頭炎)
全身障害	発熱	
投与部位	注射部位反応(疼痛、紅斑、そう痒感、丘疹等)	
過敏症		過敏症反応(蕁麻疹、丘疹状蕁麻疹、及び発疹)

3. 高齢者への投与

高齢者では一般的に生理機能が低下しているので、慎重に投与すること。

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊娠中は投与を避けることが望ましい。妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与を考慮すること。〔使用経験が少なく、安全性は確立していない。本剤はモノクローナル抗体であり、動物実験(カニクイザル)において本剤は胎盤を通過することが報告されており、妊娠中のカニクイザルにおける曝露量が臨床投与量における曝露量の99.0倍であったときに、出生児で末梢血好酸球の減少が認められたが、出生後180日までに回復した。〕
- 本剤の授乳中の投与に関する安全性は確立していない。授乳中の女性に対しては、本剤の重要性を考慮した上で授乳の中止あるいは本剤の投与を中止すること。〔本剤の乳汁中への移行は不明である。〕

5. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。

6. 過量投与

徴候・症状：臨床試験において本剤を200mgまで皮下投与したが、用量と関連した毒性は報告されていない。

7. 適用上の注意

(1) 投与経路:

本剤は、皮下投与のみで使用する。

(2) 投与時:

- 1) 投与30分前に冷蔵庫から取り出し、本剤を外箱に入れたままの状態ですべて室温に戻しておくことが望ましい。室温に戻した後は24時間以内に投与するか、使用しなかった場合は廃棄すること。
- 2) 皮膚に圧痛、挫傷、紅斑、硬化がある部位には使用しないこと。
- 3) 投与部位は、上腕部、大腿部又は腹部とすること。同一箇所へ繰り返し注射することは避け、投与毎に注射部位を変えること。
- 4) 本剤は、1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

8. その他の注意

重症喘息患者を対象とした第III相国際共同臨床試験(SIROCCO試験及びCALIMA試験)において、本剤の承認用法・用量で投与を受けた患者の14.9%(122/820例)に抗ベンラリズマブ抗体が認められ、12.0%(98/820例)に中和抗体が認められた。抗ベンラリズマブ抗体陽性となった一部の患者では、血清中ベンラリズマブ濃度の低下及び本剤投与後に減少した血中好酸球数の増加が認められた。なお、抗ベンラリズマブ抗体の発現による本剤の有効性及び安全性に対する影響を示唆する成績は得られていない。

【薬物動態】

1. 血清中濃度

(1) 単回投与²⁾

日本人健康成人に本剤25、100及び200mg^{注)}を単回皮下投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりである。

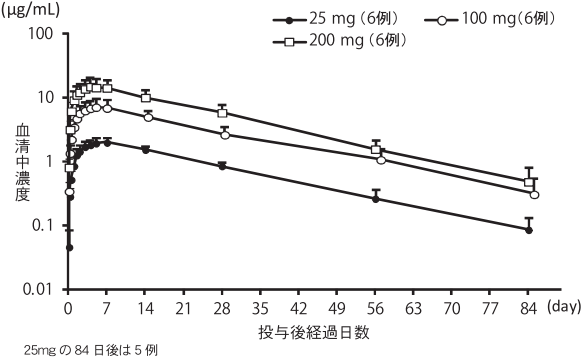


図1 血清中濃度推移(平均値+標準偏差)

表1 単回皮下投与時の薬物動態パラメータ

投与量	25mg (6例)	100mg (6例)	200mg (6例)
t _{max} (day)	7.00 (4.00, 7.00)	5.00 (4.00, 7.00)	4.00 (4.00, 7.00)
C _{max} (µg/mL)	1.99±0.34	7.17±2.41	15.0±5.4
AUC ₀₋₄ (µg·day/mL)	59.10±9.80	203.46±68.78	408.47±131.47
AUC _{0-∞} (µg·day/mL)	61.33±10.12	211.92±76.02	420.13±136.69
t _{1/2} (day)	15.6±3.0	17.4±3.0	15.6±2.6
CL/F (mL/day)	417.68±73.55	528.99±205.52	523.79±180.38
Vz/F (mL)	9,228.1±1,299.5	12,930.5±4,709.3	11,779.6±4,695.4

平均値±標準偏差 (t_{max}は中央値(最小値, 最大値))

注) 本剤の承認用量は1回30mgである。〔「用法・用量」の項参照〕

(2) 反復投与^{3),4)}

第III相国際共同試験(CALIMA試験)において、本剤の承認用法・用量で投与を受けた喘息患者(日本人患者を含む)の投与開始後16週及び48週の血清中トラフ濃度(平均値±標準偏差、以下同様)は、それぞれ412±330ng/mL(377例)及び326±267ng/mL(337例)であった。これらの患者のうち、日本人集団における投与開始後16週及び48週の血清中トラフ濃度は、それぞれ452±324ng/mL(26例)及び392±326ng/mL(26例)であった。

2. 吸収⁵⁾

母集団薬物動態解析の結果、上腕部への皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは58.9%と推定された。

3. 消失⁵⁾

ベンラリズマブはヒトIgG1モノクローナル抗体であり、肝臓以外にも広く生体に存在するタンパク質分解機構により消失すると推定される。

【臨床成績】

第III相国際共同試験(CALIMA試験)^{3),4),6)}

中用量又は高用量の吸入ステロイド(ICS)及び長時間作用性 β_2 刺激薬(LABA)で治療してもコントロール不良の成人又は小児(12歳以上、海外のみ)喘息患者1,306例(日本人患者83例を含む)を対象としたランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較国際共同試験を実施した。中用量又は高用量ICS/LABAの併用下で、本剤30mg又はプラセボを、4週に1回(Q4W)、又は最初の3回は4週に1回、以降8週に1回(Q8W)、56週間皮下投与した。有効性の主要解析対象集団である高用量ICS/LABAを使用しているベースラインの血中好酸球数が300/ μ L以上の被験者において、主要評価項目である年間喘息増悪率(モデル調整済み)は、本剤Q8W群、プラセボ群でそれぞれ0.66、0.93であり、プラセボ群と比較して本剤Q8W群で有意に低下した(表2)。

表2 年間喘息増悪率(高用量ICSを使用しているベースラインの血中好酸球数300/ μ L以上の集団)

	CALIMA試験		参考:SIROCCO試験 ^{注 7)}	
	本剤30mg Q8W群 (239例)	プラセボ群 (248例)	本剤30mg Q8W群 (267例)	プラセボ群 (267例)
喘息増悪発現件数(回)	163	270	156	365
総観察期間(人・年)	245.4	261.2	236.1	238.2
年間喘息増悪率(回/人・年)	0.66	1.03	0.66	1.53
年間喘息増悪率 ^{a)} (回/人・年)	0.66	0.93	0.65	1.33
[95%信頼区間]	[0.54, 0.82]	[0.77, 1.12]	[0.53, 0.80]	[1.12, 1.58]
プラセボ群との比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.72 [0.54, 0.95]	—	0.49 [0.37, 0.64]	—
p値 ^{a),b)}	p=0.019	—	p<0.001	—

注: CALIMA試験と同様の対象患者及びデザイン(ただし高用量ICS/LABA併用患者を対象、投与期間は48週間)で実施された海外臨床試験

a) 投与群、地域、治験参加前1年間の喘息増悪回数、継続的な経口ステロイド薬の使用の有無を共変量として含む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

有効性の主要解析対象集団のうち、日本人集団における年間喘息増悪率の解析結果を表3に示した。

表3 日本人集団における年間喘息増悪率(高用量ICSを使用しているベースラインの血中好酸球数300/ μ L以上の集団)

	CALIMA試験	
	本剤30mg Q8W群 (15例)	プラセボ群 (16例)
喘息増悪発現件数(回)	6	48
総観察期間(人・年)	14.6	16.7
年間喘息増悪率(回/人・年)	0.41	2.87
年間喘息増悪率 ^{a)} (回/人・年)	0.42	2.45
[95%信頼区間]	[0.15, 1.18]	[1.23, 4.89]
プラセボ群との比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.17 [0.05, 0.60]	—

a) 投与群、治験参加前1年間の喘息増悪回数、継続的な経口ステロイド薬の使用の有無を共変量として含む負の二項回帰モデル

また、ベースラインの血中好酸球数別の年間喘息増悪率の部分集団別解析結果は表4のとおりであった。

表4 ベースラインの血中好酸球数別の年間喘息増悪率のプラセボ群との比(高用量ICSを使用している集団)

		CALIMA試験	参考:SIROCCO試験 ^{a)}
		本剤30mg Q8W群	本剤30mg Q8W群
150/ μ L未満	症例数(本剤/プラセボ)	50/43	55/79
	プラセボ群との比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.65 [0.36, 1.17]	0.70 [0.42, 1.18]
150/ μ L以上、300/ μ L未満	症例数(本剤/プラセボ)	73/77	74/60
	プラセボ群との比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.57 [0.35, 0.93]	0.99 [0.60, 1.62]
300/ μ L以上、450/ μ L未満	症例数(本剤/プラセボ)	85/99	116/106
	プラセボ群との比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.89 [0.57, 1.39]	0.57 [0.38, 0.86]
450/ μ L以上	症例数(本剤/プラセボ)	151/148	147/158
	プラセボ群との比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.61 [0.43, 0.86]	0.42 [0.29, 0.59]

a) 投与群、地域、治験参加前1年間の喘息増悪回数、継続的な経口ステロイド薬の使用の有無、ベースラインの血中好酸球数カテゴリ、投与群とベースラインの血中好酸球数カテゴリの交互作用を共変量として含む負の二項回帰モデル

【薬効薬理】

作用機序

本剤は、ヒトインターロイキン-5受容体 α サブユニット(IL-5R α)に対するフコース欠損型ヒト化免疫グロブリンGサブクラス1、 κ 型アイソタイプ(IgG1 κ)モノクローナル抗体である。本剤は、ヒトIL-5R α に特異的かつ高親和性で結合(解離定数:16pM)⁹⁾し、かつ、Fcドメインのフコース欠損により、ナチュラルキラー細胞等のエフェクター細胞上のFc γ RIIIaに高い親和性(解離定数:45.5nM)¹⁰⁾を示すために抗体依存性細胞傷害活性が増強され、IL-5R α を発現する好酸球及び好塩基球のアポトーシスを誘導する^{10),11)}。

血中好酸球の除去作用^{6),7)}

第III相国際共同試験(SIROCCO試験及びCALIMA試験)で、承認用法・用量で本剤を皮下投与したとき、血中好酸球の低下が認められた。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:ベンラリズマブ(遺伝子組換え)

Benralizumab (Genetical Recombination)

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。

【取扱い上の注意】

1. 本剤は激しく振とうしないこと。
2. 本剤は凍結を避け、凍結した場合は使用しないこと。
3. 光曝露を避けるため、本剤は外箱に入れて保存すること。

【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。

【包装】

ファセンラ皮下注30mgシリンジ:1キット

【主要文献】

- 1) 社内資料(Integrated Summary of Immunogenicity)
- 2) 社内資料(4563-002治験総括報告書)
- 3) 社内資料(D3250C00018(CALIMA試験)治験総括報告書)
- 4) 社内資料(ベンラリズマブの第III相臨床試験(CALIMA試験)部分集団解析(日本人データ))
- 5) 社内資料(Benralizumab Population Pharmacokinetic Analysis.)
- 6) FitzGerald JM, et al. Lancet 2016;388:2128-41.
- 7) Bleeker ER, et al. Lancet 2016;388:2115-27.
- 8) 社内資料(D3250C00017(SIROCCO試験)治験総括報告書)
- 9) 社内資料(組換えヒトIL-5R α に対するベンラリズマブの結合親和性)
- 10) Kolbeck R, et al. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(6):1344-53.
- 11) 社内資料(ヒト好酸球に対するベンラリズマブのADCCを介したアポトーシス誘導)

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号

☎ 0120-189-115

<https://www.astrazeneca.co.jp>

® : アストラゼネカグループの登録商標です。
© AstraZeneca 2018

AstraZeneca 

製造販売元
アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号