

貯法: 2~8°Cに保存
有効期間: 36箇月**ファセンラ[®]** 皮下注30mgシリンジ
****ファセンラ[®]** 皮下注10mgシリンジ****Fasenra[®]** Subcutaneous Injection 10mg・30mg Syringe生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

	30mgシリンジ	10mgシリンジ
** 承認番号	23000AMX00016	30600AMX00129
** 販売開始	2018年4月	

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤及び本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状****3.1 組成**

** 販売名	ファセンラ皮下注30mgシリンジ	ファセンラ皮下注10mgシリンジ
** 有効成分	1シリンジ(1mL)中 ベンラリズマブ(遺伝子組換え) 30mg	1シリンジ(0.5mL)中 ベンラリズマブ(遺伝子組換え) 10mg
** 添加剤	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	L-ヒスチジン 0.7mg、 L-ヒスチジン塩酸塩水和物 1.2mg、 トレハロース水和物 47mg、 ポリソルベート20 0.03mg

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。

****3.2 製剤の性状**

** 販売名	ファセンラ皮下注30mgシリンジ	ファセンラ皮下注10mg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)	

4. 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)

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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。

5.2 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。[17.1.1参照]

5.3 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。

****6. 用法及び用量****〈ファセンラ皮下注30mgシリンジ〉**

通常、成人、12歳以上の小児及び体重35kg以上の6歳以上12歳未満の小児にはベンラリズマブ(遺伝子組換え)として1回30mgを、初回、4週後、8週後に皮下に注射し、以降、8週間隔で皮下に注射する。

〈ファセンラ皮下注10mgシリンジ〉

通常、体重35kg未満の6歳以上12歳未満の小児にはベンラリズマ

ブ(遺伝子組換え)として1回10mg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。

****7. 用法及び用量に関連する注意**

10mgシリンジと30mgシリンジの生物学的同等性試験は実施していないため、30mgを投与する際には10mgシリンジを使用しないこと。

8. 重要な基本的注意

8.1 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。

8.2 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。

8.3 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。

8.4 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。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。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。[9.1.1参照]**9. 特定の背景を有する患者に関する注意****9.1 合併症・既往歴等のある患者****9.1.1 寄生虫に感染している患者**

本剤の投与開始前に寄生虫感染を治療すること。[8.4参照]

9.5 妊婦

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すること。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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤の乳汁中への移行は不明である。

****9.7 小児等**

6歳未満の幼児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般的に生理機能が低下している。

11. 副作用

次の副作用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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用**重篤な過敏症(頻度不明)**

アナフィラキシー(蕁麻疹、血管浮腫、喉頭浮腫、アナフィラキシー反応等)等の重篤な過敏症があらわれることがある。また、過敏症反応の発現が遅れて認められることがある。

11.2 その他の副作用

	1%以上10%未満	0.1%以上1%未満	頻度不明
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)	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

- **14.1.1 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室温に戻しておくことが望ましい。
- **14.1.2 使用前に不溶性異物や変色がないことを目視により確認すること。不溶性異物又は変色が認められる場合は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 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。
- 14.2.2 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。
- 14.2.3 本剤は、1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

**15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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、本剤の成人における承認用法・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。

小児の重症喘息患者を対象として薬物動態、薬力学及び長期安全性を評価した第III相国際共同試験(TATE試験)において、6~14歳の患者の13.3%(4/30例)に抗ベンラリズマブ抗体が認められ、4例全て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^{1),2)}。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

**16.1.1 単回投与

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³⁾。

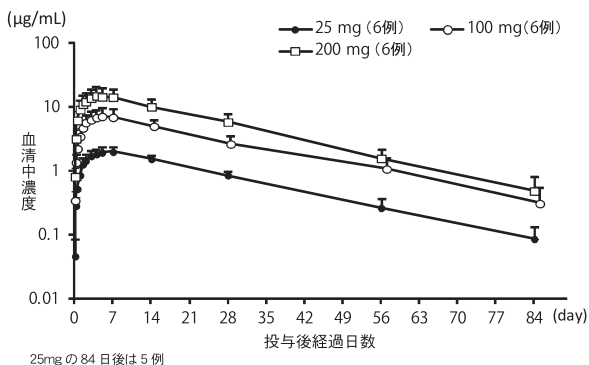


図1 日本人健康成人における血清中濃度推移(平均値+標準偏差)

表1 日本人健康成人における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-t} (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
V _z /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)本剤の成人における承認用量は1回30mgである。

日本人小児喘息患者に本剤10及び30mg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²⁾。

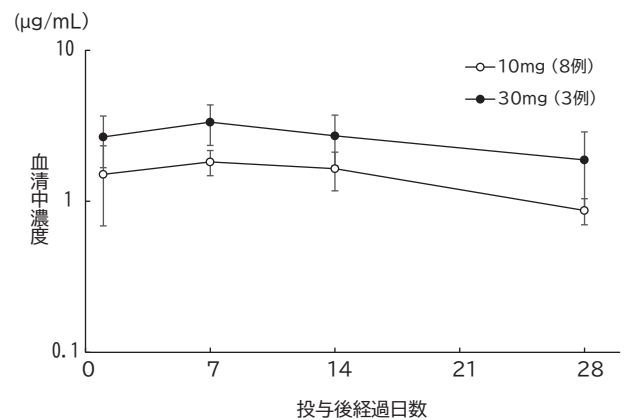


図2 日本人小児喘息患者における血清中濃度推移(平均値±標準偏差)

表2 日本人小児喘息患者における単回皮下投与時の薬物動態パラメータ

投与量	10mg(8例)	30mg(3例)
t _{max} (day)	6.92(0.93, 14.95)	7.94(7.26, 8.13)
C _{max} (µg/mL)	2.02±0.53	3.35±0.76
AUC ₀₋₂₈ (µg·day/mL)	39.60±5.49	72.16±21.53

平均値±標準偏差(t_{max}は中央値(最小値, 最大値))、AUC₀₋₂₈の例数は10mg群5例及び30mg群2例

16.1.2 反復投与^{4),5)}

第III相国際共同試験(CALIMA試験)において、本剤の成人における承認用法・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。

16.2 吸収

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⁶⁾。

16.4 代謝

ベンラリズマブはヒト化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⁶⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 第III相国際共同試験(CALIMA試験)^{4),5),7)}(成人及び12歳以上の小児)

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3)。

表3 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)8)}	
	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) [95%信頼区間]	0.66 [0.54, 0.82]	0.93 [0.77, 1.12]	0.65 [0.53, 0.80]	1.33 [1.12, 1.58]
プラセボ群との比 ^{a)} [95%信頼区間] p値 ^{a),b)}	0.72 [0.54, 0.95] p=0.019	—	0.49 [0.37, 0.64] 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4に示した。

表4 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) [95%信頼区間]	0.42 [0.15, 1.18]	2.45 [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5のとおりであった。[5.2参照]

表5 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)

	症例数(本剤/プラセボ)	CALIMA試験	参考：SIROCCO試験 ⁹⁾
		本剤30mg Q8W群	本剤30mg Q8W群
150/ μ L未満	50/43	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	73/77	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	85/99	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	151/148	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

本剤30mg Q8W群における副作用発現頻度は12.6%(54/428例)であり、主な副作用は、頭痛1.4%(6/428例)、次いで発熱1.2%(5/428例)であった。

**17.1.2 第III相国際共同試験(TATE試験)²⁾(6歳以上14歳以下の小児)

血中好酸球数が試験開始時に150/ μ L以上、かつ中用量又は高用量ICS及びLABA等のその他の長期管理薬で治療しても喘息増悪をきたす6~11歳(6~14歳、日本のみ)の小児喘息患者30例(日本人患者11例を含む)を対象とした非盲検、並行群間国際共同試験を実施した^{注1)}。中用量又は高用量のICS及びその他の長期管理薬併用下で、本剤10又は30mg^{注2)}を、最初の3回は4週に1回(Q4W)、以降の4回は8週に1回(Q8W)、48週間皮下投与した。6~14歳の患者における副作用発現頻度は13.3%(4/30例)であり、報告された副作用は頭痛、疲労、注射部位反応及び消化不良が各3.3%(1/30例)であった。

注1)本試験の目的は、ベンラリズマブ皮下投与時の薬物動態、薬力学及び長期安全性の評価であった。

注2)体重が35kg未満の6~11歳の患者には本剤10mgを投与した。体重が35kg以上の6~11歳の患者又は12~14歳の患者には本剤30mgを投与した。

18. 薬効薬理

18.1 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)に特異的かつ高親和性で結合(解離定数：16pM)¹⁰⁾する、Fコース欠損型ヒト免疫グロブリン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。

18.2 アポトーシス誘導作用

本剤は、FcドメインのF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 R IIIaに高い親和性(解離定数：45.5nM)¹¹⁾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^{11),12)}。

**18.3 血中好酸球の除去作用

第III相国際共同試験(SIROCCO試験及びCALIMA試験)で、成人における承認用法・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^{7),8)}。同様の血中好酸球の低下が、第III相国際共同試験(TATE試験)で、6~14歳の小児における承認用法・用量で本剤を皮下投与したときにも認められた²⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

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。

20. 取扱い上の注意

20.1 本剤は激しく振とうしないこと。

20.2 本剤は凍結を避け、凍結した場合は使用しないこと。

20.3 光曝露を避けるため、本剤は外箱に入れて保存すること。

**20.4 冷蔵庫から出した後は30℃以下で保存し、14日以内に使用すること。

21. 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。

**22. 包装

〈ファセンラ皮下注30mgシリンジ〉

1mL[1キット(注射針(29G)付きプレフィルドシリンジ×1)]

〈ファセンラ皮下注10mgシリンジ〉

0.5mL[1キット(注射針(29G)付きプレフィルドシリンジ×1)]

**23. 主要文献

- 1)社内資料：Integrated Summary of Immunogenicity
- 2)社内資料：D3250C00025(TATE試験)(2024年3月26日承認、CTD 2.7.6.2.1)
- 3)社内資料：4563-002試験(2018年1月19日承認、CTD 2.7.6.2)
- 4)社内資料：D3250C00018(CALIMA試験)(2018年1月19日承認、CTD 2.7.6.8)
- 5)社内資料：D3250C00018(CALIMA試験)部分集団解析(日本人データ)(2018年1月19日承認、CTD 2.7.3.3)
- 6)社内資料：Benralizumab Population Pharmacokinetic Analysis.(2018年1月19日承認、CTD 2.7.2.3)
- 7)FitzGerald JM, et al. Lancet. 2016;388:2128-41.
- 8)Bleecker ER, et al. Lancet. 2016;388:2115-27.
- 9)社内資料：D3250C00017(SIROCCO試験)治験総括報告書
- 10)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(2018年1月19日承認、CTD 2.6.2.3)
- 11)Kolbeck R, et al. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(6):1344-53.
- 12)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(2018年1月19日承認、CTD 2.6.2.3)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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
TEL 0120-189-115
<https://www.astrazeneca.co.jp>

26. 製造販売業者等

26.1 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

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

AstraZeneca 