

医薬品インタビューフォーム
日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018 (2019 年更新版) に準拠して作成ヒト化抗IL-5受容体 α モノクローナル抗体製剤

薬価基準収載

**ファセンラ[®]皮下注30mg
シリンジ****Fasenra[®] Subcutaneous Injection 30 mg Syringe**ベンラリズマブ (遺伝子組換え) 製剤 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

剤形	注射剤 (プレフィルドシリンジ)
製剤の規制区分	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
規格・含量	1 mL中 ベンラリズマブ (遺伝子組換え) 30 mgを含有
一般名	和名:ベンラリズマブ (遺伝子組換え) (JAN) 洋名: Benralizumab (Genetical Recombination) (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日:2018年1月19日 薬価基準収載年月日:2018年4月18日 販売開始年月日 :2018年4月18日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元:アストラゼネカ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	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 TEL 0120-189-115 医療関係者向けホームページ (MediChannel) https://med.astrazeneca.co.jp/

本 IF は 2021 年 1 月改訂 (第 1 版) の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	9. 溶出性	10
1. 開発の経緯	1	10. 容器・包装	10
2. 製品の治療学的特性	2	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な 容器・包装に関する情報	
3. 製品の製剤学的特性	2	(2) 包装	
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	(3) 予備容量	
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	(4) 容器の材質	
(1) 承認条件		11. 別途提供される資材類	11
(2) 流通・使用上の制限事項		12. その他	11
6. RMP の概要	3		
II. 名称に関する項目	4	V. 治療に関する項目	12
1. 販売名	4	1. 効能又は効果	12
(1) 和名		2. 効能又は効果に関連する注意	12
(2) 洋名		3. 用法及び用量	14
(3) 名称の由来		(1) 用法及び用量の解説	
2. 一般名	4	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	
(1) 和名 (命名法)		4. 用法及び用量に関連する注意	14
(2) 洋名 (命名法)		5. 臨床成績	15
(3) システム		(1) 臨床データパッケージ	
3. 構造式又は示性式	4	(2) 臨床薬理試験	
4. 分子式及び分子量	5	(3) 用量反応探索試験	
5. 化学名 (命名法) 又は本質	5	(4) 検証的試験	
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	6	(5) 患者・病態別試験	
		(6) 治療的使用	
		(7) その他	
III. 有効成分に関する項目	7	VI. 薬効薬理に関する項目	45
1. 物理化学的性質	7	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	45
(1) 外観・性状		2. 薬理作用	45
(2) 溶解性		(1) 作用部位・作用機序	
(3) 吸湿性		(2) 薬効を裏付ける試験成績	
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点		(3) 作用発現時間・持続時間	
(5) 酸塩基解離定数			
(6) 分配係数		VII. 薬物動態に関する項目	53
(7) その他の主な示性値		1. 血中濃度の推移	53
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7	(1) 治療上有効な血中濃度	
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	
		(3) 中毒域	
		(4) 食事・併用薬の影響	
IV. 製剤に関する項目	8	2. 薬物速度論的パラメータ	54
1. 剤形	8	(1) 解析方法	
(1) 剤形の区別		(2) 吸収速度定数	
(2) 製剤の外観及び性状		(3) 消失速度定数	
(3) 識別コード		(4) クリアランス	
(4) 製剤の物性		(5) 分布容積	
(5) その他		(6) その他	
2. 製剤の組成	9	3. 母集団 (ポピュレーション) 解析	55
(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤		(1) 解析方法	
(2) 電解質等の濃度		(2) パラメータ変動要因	
(3) 熱量		4. 吸収	55
3. 添付溶解液の組成及び容量	9	5. 分布	55
4. 力価	9	(1) 血液-脳関門通過性	
5. 混入する可能性のある夾雑物	9	(2) 血液-胎盤関門通過性	
6. 製剤の各種条件下における安定性	10		
7. 調製法及び溶解後の安定性	10		
8. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)	10		

(3) 乳汁への移行性	
(4) 髄液への移行性	
(5) その他の組織への移行性	
(6) 血漿蛋白結合率	
6. 代謝.....	56
(1) 代謝部位及び代謝経路	
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の 分子種、寄与率	
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	
7. 排泄.....	56
(1) 排泄部位及び経路	
(2) 排泄率	
(3) 排泄速度	
8. トランスポーターに関する情報.....	56
9. 透析等による除去率.....	56
10. 特定の背景を有する患者.....	57
11. その他.....	57
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目.....	58
1. 警告内容とその理由.....	58
2. 禁忌内容とその理由.....	58
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	58
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	58
5. 重要な基本的注意とその理由.....	59
6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	60
(1) 合併症・既往歴等のある患者	
(2) 腎機能障害患者	
(3) 肝機能障害患者	
(4) 生殖能を有する者	
(5) 妊婦	
(6) 授乳婦	
(7) 小児等	
(8) 高齢者	
7. 相互作用.....	61
(1) 併用禁忌とその理由	
(2) 併用注意とその理由	
8. 副作用.....	62
(1) 重大な副作用と初期症状	
(2) その他の副作用	
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	67
10. 過量投与.....	67
11. 適用上の注意.....	67
12. その他の注意.....	68
(1) 臨床使用に基づく情報	
(2) 非臨床試験に基づく情報	
IX. 非臨床試験に関する項目.....	69
1. 薬理試験.....	69
(1) 薬効薬理試験	
(2) 安全性薬理試験	
(3) その他の薬理試験	
2. 毒性試験.....	70
(1) 単回投与毒性試験	
(2) 反復投与毒性試験	
(3) 遺伝毒性試験	
(4) がん原性試験	
(5) 生殖発生毒性試験	
(6) 局所刺激性試験	
(7) その他の特殊毒性	
X. 管理的事項に関する項目.....	73
1. 規制区分.....	73
2. 有効期間.....	73
3. 包装状態での貯法.....	73
4. 取扱い上の注意.....	73
5. 患者向け資材.....	73
6. 同一成分・同効薬.....	73
7. 国際誕生年月日.....	73
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日.....	73
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容.....	73
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容.....	74
11. 再審査期間.....	74
12. 投薬期間制限に関する情報.....	74
13. 各種コード.....	74
14. 保険給付上の注意.....	74
XI. 文献.....	75
1. 引用文献.....	75
2. その他の参考文献.....	76
XII. 参考資料.....	77
1. 主な外国での発売状況.....	77
2. 海外における臨床支援情報.....	78
(1) 妊婦への投与に関する海外情報	
(2) 小児等への投与に関する海外情報	
XIII. 備考.....	81
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報.....	81
(1) 粉碎	
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	
2. その他の関連資料.....	81

略語表

略語	用語の説明	略語	用語の説明
ACTH	副腎皮質刺激ホルモン	HAI	ヘマグルチニン阻害試験
ACQ	喘息コントロール質問票	High-ICS	高用量 ICS/LABA を併用しているベ
ADCC	抗体依存性細胞傷害	EOS	ベースラインの血中好酸球数が 300 / μ L
AHR	気道過敏性	$\geq 300 \mu\text{L}/\text{集団}$	以上の患者集団
AI	副腎不全	ICS	吸入ステロイド薬
AQLQ	喘息患者の健康に関する QOL を測定する質問票	IL-5	インターロイキン-5
AUC	血清 (血漿) 中濃度-時間曲線下面積	IL-5R α	インターロイキン-5 受容体 α サブユニット
AUC _{0-t}	最終濃度検出時点 (t) までの血清 (血漿) 中濃度-時間曲線下面積	IV	静脈内投与
AUC _{0-∞}	無限大時間までの血清 (血漿) 中濃度-時間曲線下面積	MN	マイクロ中和試験
BALF	気管支肺胞洗浄液	K _D	解離定数
CCDS	企業中核データシート	KLH	キーホールリンペットヘモシアニン
CGI-C	治験責任医師による全般的症状改善の印象度評価	LABA	長時間作用性 β_2 刺激薬
CHO	チャイニーズハムスター卵巣	LAMA	長時間作用性抗コリン薬
CI	信頼区間	LTRA	ロイコトリエン受容体拮抗薬
CL/F	見かけのクリアランス	MFI	平均蛍光強度
C _{max}	最高血清 (血漿) 中濃度	NK	ナチュラルキラー
COPD	慢性閉塞性肺疾患	OCS	経ロステロイド薬
CPT	力価中央	PBMC	末梢血単核細胞
C _{trough}	定常状態のトラフ濃度	PEF	ピークフロー
EC ₅₀	50%有効濃度	PGI-C	患者による全般的症状改善の印象度評価
ECP	好酸球カチオンタンパク質	PPK	母集団薬物動態
EDN	好酸球由来神経毒	Q4W	4週に1回投与
ELEN 指標	喀痰中好酸球数を予測するための専用のアルゴリズム	Q8W	最初の3回までは4週に1回投与、その後は8週に1回投与
ELISA	酵素結合免疫吸着測定法	QOL	生活の質
EOS+	好酸球性フェノタイプ (ELEN 指標陽性又は FeNO が 50 ppb 以上)	RH	相対湿度
EOS-	非好酸球性フェノタイプ (ELEN 指標陰性及び FeNO が 50 ppb 未満)	RMP	医薬品リスク管理計画
FAS	最大解析対象集団	SC	皮下投与
Fc	免疫グロブリンの結晶化可能断片領域	SD	標準偏差
Fc γ R	Fc γ 受容体	SNOT	副鼻腔に関する評価質問票
Fc γ RIIIa	Fc γ R のサブクラスの一つ	t _{1/2}	消失半減期
FeNO	呼気中一酸化窒素濃度	t _{max}	最高血清 (血漿) 中濃度到達時間
FEV ₁	1 秒量	Vz/F	消失相における見かけの分布容積
FITC	フルオレセインイソチオシアネート		
GINA	国際喘息ガイドライン		
GMFRs	幾何平均上昇倍数		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ファセンラ®皮下注30 mgシリンジ (以下、ファセンラ) は、有効成分としてベンラリズマブ (遺伝子組換え) を有するヒト化モノクローナル抗体製剤である。ファセンラは、好酸球の細胞表面に発現するインターロイキン-5 (IL-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し、IL-5の好酸球に対する作用を抑制する。さらにファセンラは、糖鎖からフコースを除去する技術 (ポテリジェント技術) によりナチュラルキラー細胞 (NK細胞) を誘導し、ADCC活性 (抗体依存性細胞傷害活性) を介して直接的に、かつ速やかに血中好酸球を除去する。また、血中好酸球だけでなく、喀痰、気道中好酸球も除去することが示されている。喘息の病態において重要な役割をもつ好酸球を直接的に除去する薬理作用を有するため、臨床においても喘息症状の改善や喘息増悪の抑制につながることが期待されている。

ファセンラの臨床開発は、2006年に米国で軽度成人喘息患者を対象に行われた第I相臨床試験により開始された。国内では、第I相臨床試験が2010年より日本人の健康成人男性を対象として実施され、前期第II相臨床試験は2011年より日韓共同でコントロール不良の成人喘息患者を対象として実施された。また2013年より第III相国際共同臨床試験として、高用量の吸入ステロイド薬/長時間作用性 β_2 刺激薬 (ICS/LABA) で治療してもコントロール不良の成人又は青少年の喘息患者を対象としたSIROCCO試験、中用量又は高用量のICS/LABAで治療してもコントロール不良の成人又は青少年の喘息患者を対象としたCALIMA試験、高用量のICS/LABA及び経ロステロイド薬 (OCS) で治療してもコントロール不良の成人喘息患者を対象としたZONDA試験が実施され、CALIMA試験には日本人患者も組み込まれた。これらCALIMA、SIROCCO試験の結果から、ファセンラ投与前の好酸球数が多い患者ほど年間喘息増悪率の減少、呼吸機能や喘息症状スコア等 (1秒量 (FEV₁)、ピークフロー (PEF)、喘息コントロール質問票 (ACQ-6)、喘息患者の健康に関するQOLを測定する質問票 (AQLQ)) の改善が認められ、さらにZONDA試験ではファセンラ投与によりOCS使用量の減少が認められ、コントロール不良の好酸球性重症喘息に有用であることが示された。これらの成績に基づき、ファセンラは2017年11月に米国で好酸球性重症喘息治療薬として承認された。国内でも「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)」の効能・効果にて2018年1月に承認を取得した。

注) 本剤の国内での承認内容

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。

2. 製品の治療学的特性

1) ナチュラルキラー細胞によるADCC (抗体依存性細胞傷害) 活性を亢進させ、血中好酸球を直接的に除去する^{1)~3)}

(「VI-2. 薬理作用」の項参照)

2) 血中及び気道中の好酸球を除去する⁴⁾

(「I-1. 開発の経緯」の項参照)

3) 喘息増悪を抑制し、呼吸機能を改善する^{5)、6)}

(「V-5 (4) 1) 有効性検証試験③④」の項参照)

4) 経口ステロイド薬 (OCS) 維持用量を減少させ、喘息増悪を抑制する⁷⁾

(「V-5 (4) 1) 有効性検証試験⑤」の項参照)

5) 最初の3回を4週に1回、以降8週に1回皮下に注射する製剤である

(「V-1. 効能又は効果」及び「V-3. 用法及び用量」の項参照)

6) 安全性

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)

重大な副作用として、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。

(「VIII-8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

針刺し防止機能付きプレフィルドシリンジを採用している

(「IV-1 (1) 剤形の区別」、「IV-1 (2) 製剤の外観及び性状」及び「VIII-11. 適用上の注意」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
医薬品リスク管理計画 (RMP)	(「I-6. RMP の概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	・医療関係者向け資料 (投与対象患者の適正な選択) (「XIII. 備考」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2021年11月時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。(「I-6. RMPの概要」の項参照)

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画 (RMP) の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・重篤な過敏症	・重篤な感染症 ・寄生虫感染症 ・悪性腫瘍 ・免疫原性	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常 of 医薬品安全性監視活動 ・副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討(及び実行)
追加の医薬品安全性監視活動 ・特定使用成績調査(長期)
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常 of リスク最小化活動 ・添付文書による情報提供
追加のリスク最小化活動 ・医療関係向け資材(投与対象患者の適正な選択)の作成と提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ファセンラ®皮下注30 mgシリンジ

(2) 洋名

Fasenra® Subcutaneous Injection 30 mg Syringe

(3) 名称の由来

好酸球を直接的かつ速やかに除去するというベンラリズマブ固有の特性から、「Fast (速い)」と一般名「Benralizumab (ベンラリズマブ)」を合わせて「Fasenra」とした。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ベンラリズマブ (遺伝子組換え) (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Benralizumab (Genetical Recombination) (JAN)

benralizumab (INN)

(3) ステム

ヒト化モノクローナル抗体:-zumab

3. 構造式又は示性式

451個のアミノ酸残基からなる重鎖 (H鎖) 2本及び214個のアミノ酸残基からなる軽鎖 (L鎖) 2本で構成される糖タンパク質である。

アミノ酸配列:

L 鎖

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVIT ITCGTSEDII NYLNWYQQKP GKAPKLLIYH
TSRLQSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ GYTLPTYTFGQ
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSK STYLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGE#C
```

H鎖

```
EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYVIHWVRQR PGQGLAWMGY
INPYNDGTKY NERFKGKVTI TSDRSTSTVY MELSSLRSED TAVYLCGREG
IRYYGLLGDY WGQGTLLVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ
TYICNVNHKP SNTKVDKVE PKSCDKTHTC PPCPAPELLG GPSVFLFPPK
PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY
*
NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP
QVYTLPPSRD ELTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTTPP
VLDSGDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKLSLSLSPG
▼
K
```

糖鎖結合 (*) : H鎖N301

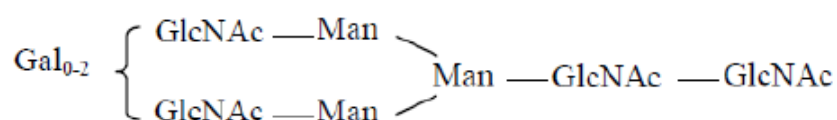
部分的プロセッシング (▼) : H鎖K451

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

4. 分子式及び分子量

分子式: C₆₄₉₂H₁₀₀₆₀N₁₇₂₄O₂₀₂₈S₄₂ (タンパク質部分、4本鎖)

分子量: 約148,000

5. 化学名 (命名法) 又は本質

本質 (JAN) :

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。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験薬コード、開発コード番号:MEDI-563、BIW-8405、KHK4563

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

半透明又は白色の微粒子を認めることがある。

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

pH:5.5~6.5

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件		保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度			
長期保存試験	-40℃	—	プラスチックバッグ	36ヵ月	規格内
加速試験	5℃	—	プラスチックバッグ	6ヵ月	規格内
苛酷試験	25℃	60%RH	プラスチックバッグ	1ヵ月	規格内

試験項目:性状、タンパク質含量、pH、純度、生物学的活性等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法:ペプチドマップ

定量法:タンパク質含量:紫外可視吸光度測定法

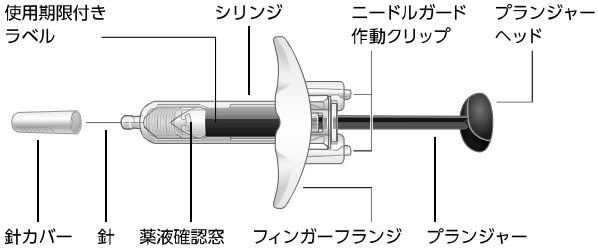
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

針付きガラス製シリンジに薬液を充填・施栓した単回使用の注射剤で、安全装置付きプレフィルドシリンジ製剤(コンビネーション製品)である。

(2) 製剤の外観及び性状

<p>外観</p>	
<p>色・性状</p>	<p>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。</p>

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH	5.5～6.5
浸透圧比	約1 (生理食塩液に対する比)

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤

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

※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) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

バイオアッセイ法

5. 混入する可能性のある夾雑物

重合体等

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	5°C	—	—	プレフィルドシリンジ	36ヵ月	規格内
加速試験	25°C	60%RH	—	プレフィルドシリンジ	6ヵ月	規格内
苛酷試験	40°C	75%RH	—	プレフィルドシリンジ	3ヵ月	1ヵ月以降で変化あり
光安定性試験	—	—	曝光	プレフィルドシリンジを紙函で包装	総照度120万lx・h以上、総近紫外放射エネルギー200 W・h/m ² 以上	規格内

試験項目：性状、タンパク質含量、pH、純度、生物学的活性等

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

1 mL [1キット (注射針 (29 G) 付きプレフィルドシリンジ×1)]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

構成部品	材質
シリンジ	ガラス
ストッパー (プランジャーの薬液側先端部)	プロモブチルゴム
針	ステンレス鋼
針カバー (内側)	熱可塑性エラストマー
針カバー (外側)	ポリプロピレン樹脂

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 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)

2. 効能又は効果に関連する注意

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。

<解説>

5.1 第III相国際共同試験 (CALIMA試験及びSIROCCO試験:以下「喘息増悪試験」)において、高用量の吸入ステロイド薬/長時間作用性 β_2 刺激薬 (ICS/LABA)あるいは中用量のICS/LABA (経口ステロイド薬 (OCS) 及びその他の喘息長期管理薬の使用は問わない) で治療してもコントロール不良で (GINAステップ4及び5;GINA2016)、かつ過去12ヵ月に2回以上の喘息増悪歴がある12~75歳の成人及び青少年 (日本人患者は18歳以上を対象) の重症喘息患者を対象として本剤を追加投与したところ、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 $300/\mu\text{L}$ 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はプラセボ群と比較して有意に低下した。また、18歳以上75歳以下で、高用量ICS/LABA、OCS、その他の喘息長期管理薬を使用しているにもかかわらずコントロール不良の喘息患者を対象とした第III相国際共同試験 (ZONDA試験:以下「OCS減量試験」) では、本剤のOCS減量効果が認められた。このことにより、本剤の治療対象を適切に選択するため記載した。

喘息増悪試験 (CALIMA試験) 国際共同試験 (日本人を含む)	喘息増悪試験 (SIROCCO試験) 外国人データ	OCS減量試験 (ZONDA試験) 外国人データ
<p>中用量又は高用量のICS/LABAで治療してもコントロール不良の成人又は小児 (海外は12歳以上、日本は18歳以上) 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30 mg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 /μL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。</p>	<p>高用量のICS/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) 喘息患者1,204例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。本剤30 mg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)、48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 /μL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0.65、1.33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。</p>	<p>追加の喘息管理薬の使用の有無にかかわらず、高用量のICS/LABA並びに継続的なOCSで治療してもコントロール不良の成人喘息患者220例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として実施した。主要評価項目である、喘息コントロール下での28週におけるOCS最終投与量のベースラインからの減量割合 (中央値) は、本剤Q8W群でプラセボ群と比較して統計学的に有意で臨床的に意義のある改善を示した ($p < 0.001$、Wilcoxonの順位和検定)。OCS最終投与量のベースラインからの減量割合の中央値はQ8W群で75.00%、プラセボ群で25.00%であった。Q8W群とプラセボ群との減量割合の差の中央値をホッジス・レーマン法で推定すると37.50%であった。</p>

注) 本剤の国内での承認内容

6. 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。

5.2 喘息増悪試験では、血中好酸球数が低い患者集団でも、年間喘息増悪率の低下が示されている。サブグループ解析の結果では、血中好酸球数が高い患者群では低い患者群と比較してより高い有効性が認められており、投与前の血中好酸球数は、本剤の臨床的有効性の重要な予測因子と考えられることから、本剤の治療対象を適切に選択するために記載した。(「V-5 (4) 1) 有効性検証試験③④」の項参照)

5.3 本剤は、ICS及びその他の長期管理薬 (LABA、ロイコトリエン受容体拮抗薬 (LTRA)、テオフィリン徐放製剤、長時間作用性抗コリン薬 (LAMA)、OCS、抗IgE抗体等) による治療を施行しても喘息増悪をきたす好酸球性炎症を伴う重症喘息患者に対して、既存治療へ上乗せ投与することで血中好酸球数を減少させ、効果が認められる長期管理薬である。既に発現している喘息発作や症状を速やかに軽減させる薬剤ではないので、急性の発作に対しては本剤の投与は行わないこと。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

喘息増悪試験において、プラセボを対照として、本剤の2種類の投与方法である、4週ごとの投与 (Q4W)、並びに4週ごとの投与を3回行った後に8週ごとの投与 (Q8W) を検討した。その結果、有効性及び安全性が異なる傾向は認められなかったため、投与頻度を考慮して、Q8Wの投与方法を本剤の用法及び用量として設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

評価資料

相	試験番号 実施国	目的	試験デザイン 対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量 (投与例数) 投与期間
I	4563-001 日本	安全性 忍容性 薬物動態	単盲検 プラセボ対照 群逐次増量	健康成人男性	プラセボ (10例) 本剤0.03, 0.1, 0.3, 1.0, 3.0 mg/kg (各群6例) 単回IV
I	4563-002 日本	安全性 忍容性 薬物動態	単盲検 プラセボ対照 群逐次増量	健康成人男性	プラセボ (6例) 本剤25, 100, 200 mg (各群6例) 単回SC
I	MI-CP158 米国 (日本不参加)	安全性 忍容性 薬物動態 薬力学	オープン 群逐次増量	軽症成人喘息患者	本剤0.0003, 0.003, 0.03, 0.1, 0.3, 1.0, 3.0 mg/kg (各群5~9例) 単回IV
II	4563-003 アジア国際共 同 (日本、韓国 参加)	有効性 安全性 忍容性 薬物動態	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 用量設定 並行群間比較	中用量又は高用量 のICS/LABAで治療 されているコントロー ル不良の成人喘息 患者	プラセボ 【26例 (日本人11例含む)】 本剤2, 20, 100 mg 【各群25~26例 (各群日本人11例 含む)】 Q8W SCで48週間
II	MI-CP220 米国、ロシア、 ブラジル等 (日本不参加)	有効性 安全性 忍容性 薬物動態	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 用量設定 並行群間比較	中用量又は高用量 のICS/LABAで治療 されているコントロー ル不良の成人喘息 患者	<u>EOS+</u> プラセボ (80例) 本剤2, 20, 100 mg (各群81~82例) Q8W SCで48週間 <u>EOS-</u> プラセボ (142例) 本剤 100 mg (140例) Q8W SCで48週間
III	D3250C00018 (CALIMA) 国際共同 (日本参加)	有効性 安全性 忍容性 薬物動態	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	中用量又は高用量 のICS/LABAで治療 されているコントロー ル不良の成人又は 青少年喘息患者	プラセボ 【440例 (日本人25例含む)】 本剤 30 mg 【Q4W:425例 (日本人28例含む)、 Q8W:441例 (日本人30例含む)】 Q4W SC又はQ8W SCで56週間
III	D3250C00017 (SIROCCO) 国際共同 (日本不参加)	有効性 安全性 忍容性 薬物動態	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	高用量のICS/LABA で治療されているコ ントロール不良の成 人又は青少年喘息 患者	プラセボ (407例) 本剤 30 mg (Q4W:399例、Q8W:398例) Q4W SC又はQ8W SCで48週間

評価資料 (続き)

相	試験番号 実施国	目的	試験デザイン 対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量 (投与例数) 投与期間
III	D3250C00020 (ZONDA) 国際共同 (日本不参加)	有効性: OCS減量 安全性 忍容性 薬物動態	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	高用量のICS/LABA 及びOCSで治療され ているコントロール不 良の成人喘息患者	プラセボ (75例) 本剤30 mg (Q4W:72例、Q8W:73例) Q4W SC又はQ8W SCで28週間
III	D3250C00021 (BORA) 国際共同 (日本参加)	長期投与 安全性 忍容性 有効性 薬物動態	ランダム化 二重盲検 並行群間比較	D3250C00017、 D3250C00018、 D3250C00020を完了 した成人又は青少年 喘息患者	本剤 30 mg 【2,123例 (日本人73例含む)】 Q4W SC又はQ8W SC 成人の最終投与:52週、 青少年の最終投与:104週

IV: 静脈内投与、SC: 皮下投与、OCS: 経口ステロイド薬、ICS: 吸入ステロイド薬、LABA: 長時間作用性 β_2 刺激薬、
Q4W: 4週に1回、Q8W: 最初の3回は4週に1回、その後は8週に1回

EOS+: 好酸球性フェノタイプ (ELEN指標陽性又は呼気中一酸化窒素濃度 (FeNO) が50 ppb以上)

EOS-: 非好酸球性フェノタイプ (ELEN指標陰性及びFeNOが50 ppb未満)

ELEN (血中リンパ球数に対する血中好酸球数の比率と血中好中球数に対する血中好酸球数の比率) 指標: 喀痰中好酸球数 (2%未満又は2%以上) を予測するための専用のアルゴリズム⁸⁾

注) 本剤の国内での承認内容

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。

6. 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。

参考資料

相	試験番号 実施国	目的	試験デザイン 対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量(投与例数) 投与期間
I	MI-CP166 国際共同 (米国、カナダ) (日本不参加)	安全性 忍容性 有効性 薬物動態 薬力学	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	喀痰中の好酸球が 2.5%以上の成人喘 息患者	コホート1 プラセボ(5例) 本剤1.0 mg/kg(8例) 単回IV コホート2 プラセボ(5例) 本剤100, 200 mg(各群4~5例) Q4W SCで12週間
II	MI-CP186 国際共同 (米国、カナダ) (日本不参加)	有効性 安全性 薬物動態	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	急性増悪により緊急 外来を受診した成人 喘息患者	プラセボ(38例) 本剤0.3, 1.0 mg/kg(各群36例) 単回IV
II	MI-CP197 米国 (日本不参加)	安全性 忍容性 薬物動態 薬力学	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	成人喘息患者	プラセボ(6例) 本剤25, 100, 200 mg(各群6~7例) Q4W SCで12週間
III	D3250C00016 (PAMPERO) 国際共同 (日本参加) ※試験中止	有効性 安全性 忍容性 薬物動態	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	中用量のICS/LABA で治療されているコ ントロール不良の成 人喘息患者	プラセボ(5例) 本剤30 mg (Q4W:3例、Q8W:5例) Q4W SC又はQ8W SCで48週間
III	D3250C00032 (BISE) 国際共同 (日本不参加)	有効性: 肺機能 安全性 忍容性 薬物動態	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	軽症から中等症の成 人喘息患者	プラセボ(105例) 本剤30 mg(106例) Q4W SCで12週間
III	D3250C00029 (GREGALE) 国際共同 (日本不参加)	在宅投与 における 安全性 機器の信 頼性	オープン	中用量又は高用量 のICS/LABAで治療 されているコントロ ール不良の成人喘 息患者	本剤30 mg(116例) Q4W SCで20週間 (院内投与3回+在宅投与2回)

IV: 静脈内投与、SC: 皮下投与、ICS: 吸入ステロイド薬、LABA: 長時間作用性 β_2 刺激薬
Q4W: 4週に1回、Q8W: 最初の3回は4週に1回、その後は8週に1回

注) 本剤の国内での承認内容

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。

6. 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。

(2) 臨床薬理試験

1) 健康成人男性を対象としたベンラリズマブの単回静脈内投与による第I相単盲検プラセボ対照

臨床薬理試験 (4563-001試験)⁹⁾

日本人健康成人男性40例を対象に、本剤0.03、0.1、0.3、1.0、3.0 mg/kg又はプラセボを単回静脈内投与したときの安全性及び忍容性を検討した。

副作用*は、0.03 mg/kg群及び0.1 mg/kg群は4/6例、0.3 mg/kg群、1.0 mg/kg群及び3.0 mg/kg群は6例すべて、プラセボ群は1/10例に発現した。本剤群で発現割合が最も高かった事象は、リンパ球数減少で21例 (70.0%) に発現した。次いで、白血球数減少が18例 (60.0%)、C-反応性蛋白増加が9例 (30.0%)、好中球数減少が9例 (30.0%)、リンパ球百分率減少が7例 (23.3%) に発現した。いずれの事象も投与量と発現割合に関連は認められなかった。プラセボ群で複数の被験者に発現した副作用は認められなかった。死亡、重篤な有害事象、他の重要な有害事象は認められず、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図の評価で臨床上問題となる異常は認められなかった。

* 有害事象のうち当該治験薬との因果関係が否定できないもの (「関連なし」又は「関連ほとんどなし」と判定された事象以外のもの) を副作用として取り扱った。

注) 本剤の国内での承認内容

6. 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。

2) 健康成人男性を対象としたベンラリズマブの単回皮下投与による第I相単盲検プラセボ対照

臨床薬理試験 (4563-002試験)¹⁰⁾

日本人健康成人男性24例を対象に、本剤25、100、200 mg又はプラセボを単回皮下投与したときの安全性及び忍容性を検討した。

副作用*は、25 mg群は4/6例、100 mg群は5/6例、200 mg群は5/6例、プラセボ群は1/6例に発現した。本剤群で発現割合が最も高かった事象は、リンパ球数減少で13例 (72.2%) に発現した。次いで、白血球数減少が8例 (44.4%)、C-反応性蛋白増加が5例 (27.8%) に発現した。いずれの事象も投与量と発現割合に関連は認められなかった。プラセボ群で複数の被験者に発現した副作用は認められなかった。死亡、重篤な有害事象、他の重要な有害事象は認められず、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図の評価で臨床上問題となる異常は認められなかった。

* 有害事象のうち当該治験薬との因果関係が否定できないもの (「関連なし」又は「関連ほとんどなし」と判定された事象以外のもの) を副作用として取り扱った。

注) 本剤の国内での承認内容

6. 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。

3) 成人軽症喘息患者を対象としたベンラリズマブの第I相群逐次増量単回静脈内投与試験

(MI-CP158試験) (外国人データ)¹¹⁾

アトピー型の成人軽症喘息患者44例を対象に、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安全性及び薬理学的活性を評価した。

副作用*は、90.9% (40/44例) に発現し、その内訳は0.0003 mg/kg群は4/5例、0.003 mg/kg群は6例すべて、0.03 mg/kg群は6例すべて、0.1 mg/kg群は5/6例、0.3 mg/kg群は5/6例、1.0 mg/kg群は9例すべて、3.0 mg/kg群は5/6例であった。主な副作用は、白血球数減少34.1% (15例)、C-反応性蛋白増加22.7% (10例)、頭痛22.7% (10例)、好中球数減少22.7% (10例)、尿中蛋白陽性18.2% (8例)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加15.9% (7例) であった。死亡、重篤な有害事象、他の重要な有害事象は認められなかった。

また、血中好酸球数はすべての群で投与後24時間で除去され、0.03 mg/kg以上の投与量では除去された状態が継続した。すべての群において投与翌日のベースラインからの変化率は-99.4%～-89.4%であり、0.1 mg/kg以上の群では試験期間を通じてベースラインからの変化率は-100%～-92.7%であった。また、追跡調査及び観察期間のいずれかの時点で、好酸球数回復基準 (末梢血中好酸球数が100 μ L以上又はベースライン値の70%以上) に回復した患者は31例 (70.5%) であった。好酸球数回復までの平均期間は、0.0003 mg/kg群で5.8日、0.003 mg/kg群で39.7日、0.03 mg/kg群で98.8日、0.1 mg/kg群で114.3日、0.3 mg/kg群で250.3日、1.0 mg/kg群で178.3日、及び3.0 mg/kg群で190.6日であった。

抗ベンラリズマブ抗体陽性例は、0.1 mg/kg群及び0.3 mg/kg群で各1例、1.0 mg/kg群で3例、3.0 mg/kg群で2例であった。抗体価と有害事象との間に関連性は認められなかった。

* 有害事象のうち当該治験薬との因果関係が否定できないもの (「関連なし」又は「関連ほとんどなし」と判定された事象以外のもの) を副作用として取り扱った。

注) 本剤の国内での承認内容

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。

6. 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。

(3) 用量反応探索試験

「V-5 (4) 検証的試験」の項参照

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① コントロール不良の成人喘息患者を対象としたベンラリズマブの第IIb相プラセボ対照二重盲検比較反復皮下投与試験 (MI-CP220試験) (外国人データ)^{8)、12)}

目 的	<p>主要目的: 好酸球性喘息が疑われるコントロール不良の成人喘息患者を対象に、年間喘息増悪率を指標として、本剤の反復皮下投与の有効性を評価する。</p> <p>副次目的: ・本剤の安全性及び忍容性を評価する。 ・第III相試験で使用する本剤の至適用量を検討する。等</p>
試 験 デ ザ イン	<p>多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、用量設定並行群間比較、国際共同*¹試験</p> <p>*¹ 10カ国 (米国、ロシア、ブラジル 等)</p>
対 象	<p>中用量又は高用量のICS*²及びLABA*³を使用してもコントロール不良の成人喘息患者606例</p> <p>EOS+集団*⁴:本剤2 mg群81例、20 mg群81例、100 mg群82例、プラセボ群80例</p> <p>EOS-集団*⁵:本剤100 mg群140例、プラセボ群142例</p> <p>*² ICS:吸入ステロイド薬、*³ LABA:長時間作用性β_2刺激薬</p> <p>*⁴ EOS+:好酸球性フェノタイプ (ELEN指標*⁶陽性又はFeNO 50 ppb以上)</p> <p>*⁵ EOS-:非好酸球性フェノタイプ (ELEN指標陰性及びFeNO 50 ppb未満)</p> <p>*⁶ ELEN指標:喀痰中好酸球数を予測するための専用のアルゴリズム</p>
主 要 選 択 基 準	<p>－同意取得時の年齢が18歳以上75歳以下の患者</p> <p>－体重が45 kg超150 kg以下の患者</p> <p>－同意取得日前12ヵ月間に全身性ステロイド薬の投与が必要な喘息増悪の発現が2回以上6回以下の患者</p>
主 要 除 外 基 準	<p>－本剤の評価対象として不適と判断された患者 (喘息以外の好酸球性下気道疾患、COPD等)</p> <p>－いずれかの生物学的製剤へのアナフィラキシー歴のある患者</p> <p>－寄生虫感染症のある患者</p> <p>－喫煙歴が10 pack-years以上又は同意取得12ヵ月前に喫煙歴のある患者</p>
試 験 方 法	<p>EOS+集団を本剤2 mg、20 mg、100 mg又はプラセボ群、EOS-集団を本剤100 mg又はプラセボ群に割り付け、最初の3回は4週に1回、その後の4回は8週に1回の計7回、皮下投与した。</p> <p>治療期間:52週間 (最終投与は40週)</p>
評 価 項 目	<p><u>有効性</u></p> <p>主要評価項目:年間喘息増悪率</p> <p>副次評価項目:1秒量 (FEV₁) の変化、喘息コントロール質問票 (ACQ) -6スコア*⁷ の変化 等</p> <p><u>探索的検討項目</u> 薬力学</p> <p>薬物動態及び免疫原性 血清中ベンラリズマブ濃度、抗ベンラリズマブ抗体陽性率</p> <p><u>安全性</u> 有害事象、重篤な有害事象、臨床検査及びバイタルサイン、心電図</p> <p>*⁷ 喘息の症状 (夜間覚醒、起床時の症状、活動の制限、息切れ、喘鳴)、毎日の短時間作用性β_2刺激薬の使用状況の6つの質問に患者が回答する。ACQ-6スコアの変化が0.5以上の場合、臨床的に意味がある改善と解釈されている。</p>

結 果

有効性

主要評価項目:

EOS+集団の2 mg群、20 mg群、100 mg群の年間喘息増悪率は、それぞれ0.65、0.37、0.34であった。プラセボ群の0.57と比較して、それぞれ9%上昇、36%低下、41%低下であり、100 mg群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた (p=0.096)。また、EOS-集団では100 mg群の年間喘息増悪率は0.43であり、プラセボ群の0.56と比較して22%低下したが、統計学的有意差は認められなかった。

EOS+集団及びEOS-集団の年間喘息増悪率¹²⁾

	EOS+集団				EOS-集団	
	本剤2 mg N=81	本剤20 mg N=81	本剤100 mg N=82	プラセボ N=80	本剤100 mg N=140	プラセボ N=142
年間喘息増悪率 (回/人・年)	0.65	0.37	0.34	0.57	0.43	0.56
80%信頼区間	[0.53, 0.78]	[0.29, 0.48]	[0.26, 0.45]	[0.46, 0.70]	[0.36, 0.52]	[0.48, 0.65]
プラセボ群との比	1.09	0.64	0.59	—	0.78	—
80%信頼区間	[0.74, 1.59]	[0.42, 0.97]	[0.40, 0.89]	—	[0.58, 1.05]	—
p値	0.781	0.173	0.096	—	0.284	—

有意水準 p<0.169

また、血中好酸球数300 / μ L以上の2 mg群、20 mg群、100 mg群の年間喘息増悪率は、それぞれ0.75、0.30、0.38であった。それぞれプラセボ群の0.68と比較して7%上昇、57%低下、43%低下であり、20 mg群、100 mg群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた (それぞれp=0.015及びp=0.049)。

副次評価項目:

- ・52週時のFEV₁のベースラインからの変化の平均値は、EOS+集団の2 mg群、20 mg群、100 mg群でそれぞれ0.163 L上昇、0.185 L上昇、0.168 L上昇し、プラセボ群の0.038 L上昇と比較して統計学的に有意な改善が認められた (それぞれp=0.140、p=0.069、p=0.063)。また、EOS-集団の100 mg群では0.060 L上昇しており、プラセボ群の0.005 L低下と比較して統計学的に有意な差が認められた (p=0.155)。
- ・52週時のACQ-6スコアのベースラインからの変化の平均値は、EOS+集団の2 mg群、20 mg群、100 mg群でそれぞれ1.1032減少、1.2500減少、1.1239減少し、プラセボ群の0.8922減少と比較して統計学的に有意な改善が認められた (それぞれp=0.125、p=0.074、p=0.057)。また、EOS-集団の100 mg群では1.1324減少であり、プラセボ群の0.8151減少と比較して統計学的に有意な改善が認められた (p=0.053)。

探索的検討項目

薬力学: 血中好酸球数

血中好酸球数の平均値は、2 mg群、20 mg群、100 mg群のいずれも4週まで減少した (それぞれ-85.5%、-80.0%、-75.0%)。その後、血中好酸球数の平均値は2 mg群では8週以降徐々に増加し、20 mg群及び100 mg群では8週以降も継続してベースライン値から減少又は横ばいであった。20 mg及び100 mg群で血中好酸球数の平均値が増加したのは、それぞれ52週及び66週であった。プラセボ群では66週までの期間、血中好酸球数の平均値にベースライン値からの減少はみられなかった。2 mg群、20 mg群、100 mg群の90%以上の患者では66週の血中好酸球数が50 / μ L以上又はベースライン値の20%以上に回復した。

<p>結 果 (続 き)</p>	<p><u>薬物動態</u> 本剤100 mg群で、EOS+集団とEOS-集団の本剤の薬物動態は同程度であった。定常状態の曝露量は検討した用量範囲 (本剤2～100 mg) ではほぼ用量比例性が得られたが、本剤2 mg群ではばらつきが大きかった。C_{max}及び定常状態のトラフ濃度は体重が大きくなることによって低下したが、薬物動態のばらつきのほとんどは説明できないままであった。年齢、性別、人種、投与前に治験実施医療機関で測定した血中好酸球数、投与前のICS使用状況、ベースラインの喫煙状態は本剤の薬物動態に明らかな影響を及ぼさなかった。</p> <p><u>免疫原性</u> 抗ベンラリズマブ抗体陽性患者割合はEOS+集団のプラセボ群で3.8%、本剤2 mg群、20 mg群、100 mg群でそれぞれ42.0%、30.9%、25.6%であった。また、EOS-集団の100 mg群の抗ベンラリズマブ抗体陽性患者割合は26.4%であり、プラセボ群の13.4%と比較して高かった。抗ベンラリズマブ抗体が産生された場合、定常状態の曝露量は本剤の3用量群すべてで低下したが、好酸球性フェノタイプは抗ベンラリズマブ抗体陽性患者割合、抗ベンラリズマブ抗体反応の動態、抗体価に影響しなかった。抗ベンラリズマブ抗体の産生は投与前のICS使用状況や治験実施医療機関で測定した血中好酸球数に影響を受けなかった。本剤2 mg及び20 mg群の抗ベンラリズマブ抗体陽性群の血中好酸球数は抗ベンラリズマブ抗体陰性群よりも早期に最低値からの増加が認められたが、本剤100 mg群では抗ベンラリズマブ抗体の影響は明らかに小さかった。本剤100 mg群の血中好酸球の減少は本剤2 mg及び20 mg群と比較して長期間持続した。抗ベンラリズマブ抗体産生による有効性に対する影響は認められなかった。</p> <p><u>安全性</u> 因果関係ありと判断された有害事象はプラセボ群の12.7% (28/221例)、本剤群の合計の28.8% (111/385例) に発現した。本剤群の内訳は2 mg群が21.0% (17/81例)、20 mg群が32.1% (26/81例)、100 mg群が30.5% (68/223例) であった。因果関係ありと判断された有害事象の発現割合はプラセボ群に比較して本剤群の合計で高いものの、本剤の各用量群間に明らかな用量反応性は認められなかった。事象別で2%超の患者に発現した因果関係ありと判断された有害事象はプラセボ群の注射部位疼痛が2.7% (6/221例) 及び本剤群の合計の注射部位紅斑が5.7% (22/385例)、注射部位疼痛が3.6% (14/385例)、注射部位そう痒感が2.3% (9/385例) であった。プラセボ群に比較して本剤群の合計で5%超の患者に発現した因果関係ありと判断された有害事象は注射部位紅斑であった。死亡に至った有害事象は発現しなかった。その他の重篤な有害事象のうちプラセボ群の2例 (0.9%) 及び本剤群の合計の5例 (1.3%) の患者では治験薬との因果関係が否定されなかった。プラセボ群の2例はアナフィラキシー反応及び肺炎であり、本剤群の5例は急性胆嚢炎 (100 mg群)、帯状疱疹 (100 mg群)、子宮平滑筋腫 (100 mg群)、結節性紅斑 (20 mg群)、結節性多発動脈炎 (100 mg群) であった。</p>
------------------------	--

注) 本剤の国内での承認内容

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]

6. 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。

② コントロール不良の成人喘息患者を対象としたベンラリズマブの第II相プラセボ対照二重盲検
用量比較試験 (4563-003試験) (外国人データを含む) ^{13)、14)}

目 的	<p>主要目的: 好酸球性喘息が疑われるコントロール不良の成人喘息患者を対象に、一年間の喘息増悪率を指標として本剤の反復皮下投与の有効性を評価する。</p> <p>副次目的: ・本剤の安全性及び忍容性を検討する。 ・第III相試験で使用する本剤の至適用量を検討する。 等</p>																														
試 験 デ ザ イン	<p>多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、用量設定群間比較、アジア国際共同*1 試験 *1 2ヵ国 (日本、韓国)</p>																														
対 象	<p>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103例 本剤2 mg群26例、20 mg群25例、100 mg群26例、プラセボ群26例</p>																														
主 要 選 択 基 準	<p>ーランダム化3週前の来院時の年齢が20歳以上75歳以下の患者 ーランダム化3週前の来院前12ヵ月時点で喘息と診断され、かつスクリーニング期間中に好酸球陽性 (血液学的検査の好酸球指標陽性、FeNO検査≥ 50 ppb又は喀痰好酸球数$\geq 2\%$の少なくとも1つの基準に該当)の患者 ーランダム化3週前の来院前12ヵ月間に全身性ステロイド薬の投与が必要な喘息増悪の発現が2回以上6回以下の患者</p>																														
主 要 除 外 基 準	<p>ー本剤の評価対象として不適と判断された患者 (喘息以外の好酸球性下気道疾患、COPD等) ーいずれかの生物学的製剤へのアナフィラキシー歴のある患者 ー寄生虫感染症のある患者 ー喫煙歴が10 pack-years以上又は同意取得12ヵ月前に喫煙歴のある患者</p>																														
試 験 方 法	<p>本剤2 mg、20 mg、100 mg又はプラセボを、最初の3回は4週に1回、その後の4回は8週に1回の計7回、皮下投与した。 治療期間:52週間 (最終投与は40週)</p>																														
評 価 項 目	<p><u>有効性</u> 主要評価項目:治療期間における年間喘息増悪率 副次評価項目:ACQ-6スコアの変化 等 <u>探索的検討項目</u> 血中好酸球数 等 <u>薬物動態</u> 血清中ベンラリズマブ濃度 <u>安全性</u> 有害事象、重篤な有害事象 等</p>																														
結 果	<p><u>有効性</u> 主要評価項目: 年間喘息増悪率 (平均値\pm標準偏差) は、2 mg群が2.35 ± 3.23回/年、20 mg群が1.93 ± 2.62回/年、100 mg群が2.23 ± 6.06回/年、プラセボ群が3.50 ± 4.58回/年であり、年間喘息増悪率のプラセボ群に対する減少率は2 mg群が32.78%、20 mg群が44.74%、100 mg群が36.30%であった。</p> <p style="text-align: center;">年間喘息増悪率 ¹⁴⁾</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤2 mg (N=26)</th> <th>本剤20 mg (N=25)</th> <th>本剤100 mg (N=26)</th> <th>プラセボ (N=26)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>平均値\pm標準偏差 (回/年)</td> <td>2.35 \pm 3.23</td> <td>1.93 \pm 2.62</td> <td>2.23 \pm 6.06</td> <td>3.50 \pm 4.58</td> </tr> <tr> <td>最小値-最大値 (回/年)</td> <td>0.0-11.0</td> <td>0.0-8.0</td> <td>0.0-30.3</td> <td>0.0-16.0</td> </tr> <tr> <td>中央値 (回/年)</td> <td>1.00</td> <td>1.00</td> <td>0.00</td> <td>2.00</td> </tr> <tr> <td>プラセボに対する比</td> <td>0.67</td> <td>0.55</td> <td>0.64</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>プラセボに対する減少率 (%)</td> <td>32.78</td> <td>44.74</td> <td>36.30</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p>年間喘息増悪率=治療期間中又は中止までに観察された喘息増悪回数/観察した日数$\times 364$</p>		本剤2 mg (N=26)	本剤20 mg (N=25)	本剤100 mg (N=26)	プラセボ (N=26)	平均値 \pm 標準偏差 (回/年)	2.35 \pm 3.23	1.93 \pm 2.62	2.23 \pm 6.06	3.50 \pm 4.58	最小値-最大値 (回/年)	0.0-11.0	0.0-8.0	0.0-30.3	0.0-16.0	中央値 (回/年)	1.00	1.00	0.00	2.00	プラセボに対する比	0.67	0.55	0.64	—	プラセボに対する減少率 (%)	32.78	44.74	36.30	—
	本剤2 mg (N=26)	本剤20 mg (N=25)	本剤100 mg (N=26)	プラセボ (N=26)																											
平均値 \pm 標準偏差 (回/年)	2.35 \pm 3.23	1.93 \pm 2.62	2.23 \pm 6.06	3.50 \pm 4.58																											
最小値-最大値 (回/年)	0.0-11.0	0.0-8.0	0.0-30.3	0.0-16.0																											
中央値 (回/年)	1.00	1.00	0.00	2.00																											
プラセボに対する比	0.67	0.55	0.64	—																											
プラセボに対する減少率 (%)	32.78	44.74	36.30	—																											

<p>結 果 (続 き)</p>	<p>副次評価項目： 各投与群のACQ-6スコアの平均値は治験薬投与後に減少し喘息症状の改善が認められた。投与1週目のACQ-6スコアのベースラインからの変化量の平均値は2 mg群で-0.327、20 mg群で-0.208、100 mg群で-0.082、プラセボ群で-0.135で、4週ではすべての本剤群でプラセボ群よりも減少し、本剤の各群のACQ-6スコアの平均値はプラセボ群に比べて早期に減少した。臨床的に意義のあるACQ-6スコアの0.5以上の減少は本剤2 mg群で8週 (ベースラインからの変化量の平均値は-0.852) から、20 mg群及び100 mg群で4週 (ベースラインからの変化量の平均値は-0.535及び-0.597) から認められた。</p> <p><u>探索的検討項目</u> 血中好酸球数： 投与1週目の血中好酸球数の平均値は2 mg群で7.1 /μL、20 mg群で1.6 /μL、100 mg群で5.0 /μLに減少し、4週ではすべての本剤群で0.4 /μLとなった。その後、各群はほぼ0 /μLで推移したが、2 mg群では16週に210.0 /μLに回復した。この値は52週においてフォローアップを必要としない50 /μL以上であり、52週には450.0 /μLに回復した。20 mg群では24週に87.3 /μLに回復し、52週には105.2 /μLに回復した。100 mg群では52週に38.2 /μLであり、試験期間中にフォローアップを必要としない50 /μL以上への回復は認められなかった。68週には2 mg群、20 mg群、100 mg群はそれぞれ539.5 /μL、499.5 /μL、900.0 /μLに回復した。</p> <p><u>薬物動態</u> 血清中ベンラリズマブ濃度： 本剤の反復投与時の薬物動態は2 mg群26例、20 mg群25例、100 mg群26例の計77例で評価した。本剤反復投与における血清中ベンラリズマブ濃度は用量依存的に増加した。また、日本人患者と韓国人患者間に差は認められなかった。</p> <p><u>安全性</u> 副作用*2は本剤2 mg群に42.3% (11/26例)、20 mg群に48.0% (12/25例)、100 mg群に57.7% (15/26例)、プラセボ群に19.2% (5/26例) 発現した。本剤群で最も発現割合が高かった副作用は注射部位反応 (2 mg群3例、20 mg群9例、100 mg群8例) で、プラセボ群では認められなかった。投与中止に至った有害事象は20 mgに1例 (気管支炎、過労)、100 mg群に1例 (注射部位反応) であり、100 mg群の注射部位反応は副作用と判定された。臨床検査値の変化は臨床症状との関連はなく、バイタルサインや12誘導心電図は臨床的に意味のある変化は認められなかった。死亡に至った有害事象は発現しなかった。その他の重篤な有害事象は、本剤2 mg群で19.2% (5/26例)、20 mg群で16.0% (4/25例)、100 mg群で11.5% (3/26例)、プラセボ群で19.2% (5/26例) に発現した。事象別では喘息が最も多く、2 mg群で4例 (15.4%)、20 mg群で1例 (4.0%)、100 mg群で2例 (7.7%)、プラセボ群で2例 (7.7%) に発現した。これらのうち2 mg群の1例 (喘息) が副作用とされた以外はいずれも原疾患の悪化と考えられ、治験薬との因果関係は否定された。 *2 有害事象のうち当該治験薬との因果関係が否定できないもの (「関連なし」又は「関連ほとんどなし」と判定された事象以外のもの) を副作用として取り扱った。</p>
------------------------	---

注) 本剤の国内での承認内容

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。

6. 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。

③ 中用量又は高用量ICS/LABAでコントロール不良の喘息患者を対象としたベンラリズマブの第III相
プラセボ対照並行群間二重盲検比較試験

(D3250C00018: CALIMA試験) (外国人データを含む)^{5)、15)、16)、17)}

目的	<p>主要目的: 吸入ステロイド薬 (ICS) /長時間作用性β₂刺激薬 (LABA) を使用していてもコントロール不良の喘息患者を対象とした喘息増悪に対する本剤の2つの投与レジメン (Q4W及びQ8W) の有効性を評価する。</p> <p>副次目的: ・肺機能に対する本剤の2つの投与レジメンの有効性を検討する。 ・電子的に収集した患者報告アウトカム (ePRO) に基づく喘息症状及び喘息のコントロール指標に対する本剤の2つの投与レジメンの有効性を検討する。 ・本剤の2つの投与レジメンの安全性及び忍容性を検討する。等</p>
試験デザイン	<p>多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間、国際共同*¹ 試験 *¹ 11カ国 (アルゼンチン、カナダ、チリ、日本等)</p>
対象	<p>中用量から高用量のICS及びLABAを使用してもコントロール不良な成人及び青少年喘息患者1,306例 本剤Q4W群425例、Q8W群441例、プラセボ群440例</p>
主要選択基準	<p>－12歳から75歳まで (日本人のみ12歳以上17歳以下は不可) の成人及び青少年患者 －登録時の12ヵ月以上前に、中用量から高用量のICS (プロピオン酸フルチカゾンドライパウダー換算で250 µg/日超) 及びLABAが必要と診断されたコントロール不良な喘息患者 －登録時の3ヵ月以上前から中用量及び高用量ICS/LABAを投与されており、それが原資料に記載されていること。 －ICSの用量はプロピオン酸フルチカゾンドライパウダーとして500 µg/日以上又はこれと同等の1日用量とする。ICS/LABA配合剤を服用している場合は、各国で維持用量として承認されている中用量以上を使用している患者も組み入れ可能とする。 －同意取得前12ヵ月間に喘息増悪が少なくとも2回以上あり、それが原資料に記録されていること。</p>
主要除外基準	<p>－喘息以外の臨床的に重要な肺疾患 (COPD含む) 又は末梢血好酸球数増加による肺又は全身疾患と診断された患者 －いずれかの生物学的製剤へのアナフィラキシー歴のある患者 －24週間以内の寄生虫感染症のある患者 －喫煙歴が10 pack-years以上の患者</p>
試験方法	<p>以下の3群を1:1:1にランダムに割り付けた。 Q4W群: 本剤30 mgを4週に1回皮下投与 Q8W群: 最初の3回は本剤30 mgを4週に1回、以降は8週に1回 (プラセボ又は本剤30 mgを交互に4週に1回) 皮下投与 プラセボ群: プラセボを4週に1回皮下投与 治療期間: 56週間 (最終投与はQ4W群52週、Q8W群48週)</p>
評価項目	<p><u>有効性</u> 主要評価項目: 年間喘息増悪率 副次評価項目: 56週における気管支拡張薬投与前FEV₁のベースラインからの変化量 等 有効性の主要な解析対象集団は、高用量ICS/LABAを併用しているベースラインの血中好酸球数 (EOS) が300 /µL以上の患者 (High-ICS EOS≥300 /µL) とした。 <u>薬物動態及び免疫原性</u> 薬物動態パラメータ 等 <u>探索的項目</u> 血中好酸球数 等 <u>安全性</u> 有害事象及び重篤な有害事象 等</p>

結 果	有効性																																																											
	<全体集団>																																																											
	主要評価項目:																																																											
	High-ICS EOS \geq 300 / μ L集団の56週間における年間喘息増悪率は、プラセボ群に比較してQ4W群及びQ8W群でそれぞれ36% (Rate ratio:0.64 [95%CI:0.49, 0.85] ;p=0.002) 及び28% (Rate ratio:0.72 [95%CI:0.54, 0.95] ;p=0.019) 低下し、統計学的に有意な改善が認められた。																																																											
	年間喘息増悪率 (FAS、High-ICS EOS \geq 300 / μ L) ⁵⁾																																																											
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤30 mg Q4W (N=241)</th> <th>本剤30 mg Q8W (N=239)</th> <th>プラセボ (N=248)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>喘息増悪発現件数 (回)</td> <td>163</td> <td>163</td> <td>270</td> </tr> <tr> <td>総観察期間 (人・年)</td> <td>254.2</td> <td>245.4</td> <td>261.2</td> </tr> <tr> <td>年間喘息増悪率 (回/人・年)</td> <td>0.64</td> <td>0.66</td> <td>1.03</td> </tr> <tr> <td>年間喘息増悪率^{a)} (回/人・年)</td> <td>0.60</td> <td>0.66</td> <td>0.93</td> </tr> <tr> <td>[95%信頼区間]</td> <td>[0.48, 0.74]</td> <td>[0.54, 0.82]</td> <td>[0.77, 1.12]</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群との差 (回/人・年)</td> <td>-0.33</td> <td>-0.26</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>[95%信頼区間]</td> <td>[-0.54, -0.12]</td> <td>[-0.48, -0.04]</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群との比^{a)}</td> <td>0.64</td> <td>0.72</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>[95%信頼区間]</td> <td>[0.49, 0.85]</td> <td>[0.54, 0.95]</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>p値^{a), b)}</td> <td>p=0.002</td> <td>p=0.019</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table>		本剤30 mg Q4W (N=241)	本剤30 mg Q8W (N=239)	プラセボ (N=248)	喘息増悪発現件数 (回)	163	163	270	総観察期間 (人・年)	254.2	245.4	261.2	年間喘息増悪率 (回/人・年)	0.64	0.66	1.03	年間喘息増悪率 ^{a)} (回/人・年)	0.60	0.66	0.93	[95%信頼区間]	[0.48, 0.74]	[0.54, 0.82]	[0.77, 1.12]	プラセボ群との差 (回/人・年)	-0.33	-0.26	—	[95%信頼区間]	[-0.54, -0.12]	[-0.48, -0.04]	—	プラセボ群との比 ^{a)}	0.64	0.72	—	[95%信頼区間]	[0.49, 0.85]	[0.54, 0.95]	—	p値 ^{a), b)}	p=0.002	p=0.019	—															
		本剤30 mg Q4W (N=241)	本剤30 mg Q8W (N=239)	プラセボ (N=248)																																																								
	喘息増悪発現件数 (回)	163	163	270																																																								
	総観察期間 (人・年)	254.2	245.4	261.2																																																								
	年間喘息増悪率 (回/人・年)	0.64	0.66	1.03																																																								
年間喘息増悪率 ^{a)} (回/人・年)	0.60	0.66	0.93																																																									
[95%信頼区間]	[0.48, 0.74]	[0.54, 0.82]	[0.77, 1.12]																																																									
プラセボ群との差 (回/人・年)	-0.33	-0.26	—																																																									
[95%信頼区間]	[-0.54, -0.12]	[-0.48, -0.04]	—																																																									
プラセボ群との比 ^{a)}	0.64	0.72	—																																																									
[95%信頼区間]	[0.49, 0.85]	[0.54, 0.95]	—																																																									
p値 ^{a), b)}	p=0.002	p=0.019	—																																																									
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																																																												
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下表のとおりであった。(「V-2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照)																																																												
血中好酸球数別の年間喘息増悪率 (FAS)																																																												
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>本剤30 mg Q4W</th> <th>本剤30 mg Q8W</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">150 /μL未満</td> <td>症例数 (本剤/プラセボ)</td> <td>53/43</td> <td>50/43</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群との比^{a)}</td> <td>0.75</td> <td>0.65</td> </tr> <tr> <td>[95%信頼区間]</td> <td>[0.42, 1.32]</td> <td>[0.36, 1.17]</td> </tr> <tr> <td></td> <td>p値</td> <td>p=0.319</td> <td>p=0.153</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">150 /μL以上、 300 /μL未満</td> <td>症例数 (本剤/プラセボ)</td> <td>63/77</td> <td>73/77</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群との比^{a)}</td> <td>0.55</td> <td>0.57</td> </tr> <tr> <td>[95%信頼区間]</td> <td>[0.33, 0.91]</td> <td>[0.35, 0.93]</td> </tr> <tr> <td></td> <td>p値</td> <td>p=0.021</td> <td>p=0.025</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">300 /μL以上、 450 /μL未満</td> <td>症例数 (本剤/プラセボ)</td> <td>98/99</td> <td>85/99</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群との比^{a)}</td> <td>0.81</td> <td>0.89</td> </tr> <tr> <td>[95%信頼区間]</td> <td>[0.52, 1.24]</td> <td>[0.57, 1.39]</td> </tr> <tr> <td></td> <td>p値</td> <td>p=0.333</td> <td>p=0.615</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">450 /μL以上</td> <td>症例数 (本剤/プラセボ)</td> <td>139/148</td> <td>151/148</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群との比^{a)}</td> <td>0.57</td> <td>0.61</td> </tr> <tr> <td>[95%信頼区間]</td> <td>[0.40, 0.82]</td> <td>[0.43, 0.86]</td> </tr> <tr> <td></td> <td>p値</td> <td>p=0.002</td> <td>p=0.005</td> </tr> </tbody> </table>			本剤30 mg Q4W	本剤30 mg Q8W	150 / μ L未満	症例数 (本剤/プラセボ)	53/43	50/43	プラセボ群との比 ^{a)}	0.75	0.65	[95%信頼区間]	[0.42, 1.32]	[0.36, 1.17]		p値	p=0.319	p=0.153	150 / μ L以上、 300 / μ L未満	症例数 (本剤/プラセボ)	63/77	73/77	プラセボ群との比 ^{a)}	0.55	0.57	[95%信頼区間]	[0.33, 0.91]	[0.35, 0.93]		p値	p=0.021	p=0.025	300 / μ L以上、 450 / μ L未満	症例数 (本剤/プラセボ)	98/99	85/99	プラセボ群との比 ^{a)}	0.81	0.89	[95%信頼区間]	[0.52, 1.24]	[0.57, 1.39]		p値	p=0.333	p=0.615	450 / μ L以上	症例数 (本剤/プラセボ)	139/148	151/148	プラセボ群との比 ^{a)}	0.57	0.61	[95%信頼区間]	[0.40, 0.82]	[0.43, 0.86]		p値	p=0.002	p=0.005
		本剤30 mg Q4W	本剤30 mg Q8W																																																									
150 / μ L未満	症例数 (本剤/プラセボ)	53/43	50/43																																																									
	プラセボ群との比 ^{a)}	0.75	0.65																																																									
	[95%信頼区間]	[0.42, 1.32]	[0.36, 1.17]																																																									
	p値	p=0.319	p=0.153																																																									
150 / μ L以上、 300 / μ L未満	症例数 (本剤/プラセボ)	63/77	73/77																																																									
	プラセボ群との比 ^{a)}	0.55	0.57																																																									
	[95%信頼区間]	[0.33, 0.91]	[0.35, 0.93]																																																									
	p値	p=0.021	p=0.025																																																									
300 / μ L以上、 450 / μ L未満	症例数 (本剤/プラセボ)	98/99	85/99																																																									
	プラセボ群との比 ^{a)}	0.81	0.89																																																									
	[95%信頼区間]	[0.52, 1.24]	[0.57, 1.39]																																																									
	p値	p=0.333	p=0.615																																																									
450 / μ L以上	症例数 (本剤/プラセボ)	139/148	151/148																																																									
	プラセボ群との比 ^{a)}	0.57	0.61																																																									
	[95%信頼区間]	[0.40, 0.82]	[0.43, 0.86]																																																									
	p値	p=0.002	p=0.005																																																									
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																																																												

<p>結 果 (続 き)</p>	<p>副次評価項目： High-ICS EOS\geq300 /μL集団の56週時の気管支拡張薬投与前FEV₁のベースラインからの最小二乗平均値の変化量は、プラセボ群に比較しQ4W群及びQ8W群で統計学的に有意な、臨床的に意義のある改善を示した (それぞれ0.125 L [95%CI:0.037, 0.213] 及び0.116 L [95%CI:0.028, 0.204]、いずれも$p\leq$0.010)。</p> <p><日本人集団></p> <ul style="list-style-type: none"> 日本人High-ICS EOS\geq300 /μL集団における年間喘息増悪率は、Q4W群0.83 [95%CI:0.36, 1.89]、Q8W群0.42 [95%CI:0.15, 1.18]、プラセボ群2.45 [95%CI:1.23, 4.89] であった。プラセボ群に対するQ4W群及びQ8W群の増悪率の比はQ4W群及びQ8W群でそれぞれ0.34 [95%CI:0.11, 0.99] 及び0.17 [95%CI:0.05, 0.60]であり、Q4W群及びQ8W群でプラセボ群と比較してそれぞれ66%及び83%の低下が認められた。 日本人High-ICS EOS\geq300 /μL集団における56週時の気管支拡張薬投与前FEV₁のベースラインからの変化量のプラセボ群との差は、Q4W群では0.334 L [95%CI:0.020, 0.647]、Q8W群では0.198 L [95%CI:-0.118, 0.514] であり、変化量はプラセボ群より大きく、肺機能の改善が認められた。 <p style="text-align: center;">日本人の年間喘息増悪率 (FAS、Japanese High-ICS EOS\geq300 /μL) ¹⁵⁾</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">本剤30 mg Q4W (N=15)</th> <th style="text-align: center;">本剤30 mg Q8W (N=15)</th> <th style="text-align: center;">プラセボ (N=16)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>喘息増悪発現件数 (回)</td> <td style="text-align: center;">13</td> <td style="text-align: center;">6</td> <td style="text-align: center;">48</td> </tr> <tr> <td>総観察期間 (人・年)</td> <td style="text-align: center;">15.5</td> <td style="text-align: center;">14.6</td> <td style="text-align: center;">16.7</td> </tr> <tr> <td>年間喘息増悪率 (回/人・年)</td> <td style="text-align: center;">0.84</td> <td style="text-align: center;">0.41</td> <td style="text-align: center;">2.87</td> </tr> <tr> <td>年間喘息増悪率^{a)} (回/人・年) [95%信頼区間]</td> <td style="text-align: center;">0.83 [0.36, 1.89]</td> <td style="text-align: center;">0.42 [0.15, 1.18]</td> <td style="text-align: center;">2.45 [1.23, 4.89]</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群との差 (回/人・年) [95%信頼区間]</td> <td style="text-align: center;">-1.63 [-3.45, 0.20]</td> <td style="text-align: center;">-2.03 [-3.78, -0.28]</td> <td style="text-align: center;">—</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群との比^{a)} [95%信頼区間]</td> <td style="text-align: center;">0.34 [0.11, 0.99]</td> <td style="text-align: center;">0.17 [0.05, 0.60]</td> <td style="text-align: center;">—</td> </tr> </tbody> </table> <p>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</p> <p>薬物動態</p> <p><全体集団></p> <p>16週のC_{trough} (定常状態のトラフ濃度) は、Q4W群が1,315 ng/mL、Q8W群が412 ng/mL、48週のC_{trough}は、Q4W群が1,298 ng/mL、Q8W群が326 ng/mLであり、投与間隔の短いQ4W群がQ8W群に比較し一貫して高値であった。青少年のC_{trough}は成人と同様であった。</p> <p><日本人集団></p> <p>16週のC_{trough}は、Q4W群が1,690 ng/mL、Q8W群が452 ng/mL、48週のC_{trough}は、Q4W群が1,650 ng/mL、Q8W群が392 ng/mLであり、Q4W群及びQ8W群の両群とも日本人集団の血清中ベンラリズマブ濃度は、全体集団に比べやや高く推移した。</p> <p>薬力学</p> <p><全体集団></p> <p>血中好酸球数のベースラインからの変化率は、4週時のQ4W群及びQ8W群でそれぞれ-96.3%及び-97.0%であり、好酸球はほぼ完全に血中から除去され、その効果は56週 (それぞれ-94.0%及び-92.2%) まで持続した。プラセボ群は試験期間中に血中好酸球数の減少はみられなかった。</p> <p><日本人集団></p> <p>ベースラインの好酸球数区分及びICS用量によらず、血中好酸球数の推移は同様であった。</p>		本剤30 mg Q4W (N=15)	本剤30 mg Q8W (N=15)	プラセボ (N=16)	喘息増悪発現件数 (回)	13	6	48	総観察期間 (人・年)	15.5	14.6	16.7	年間喘息増悪率 (回/人・年)	0.84	0.41	2.87	年間喘息増悪率 ^{a)} (回/人・年) [95%信頼区間]	0.83 [0.36, 1.89]	0.42 [0.15, 1.18]	2.45 [1.23, 4.89]	プラセボ群との差 (回/人・年) [95%信頼区間]	-1.63 [-3.45, 0.20]	-2.03 [-3.78, -0.28]	—	プラセボ群との比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.34 [0.11, 0.99]	0.17 [0.05, 0.60]	—
	本剤30 mg Q4W (N=15)	本剤30 mg Q8W (N=15)	プラセボ (N=16)																										
喘息増悪発現件数 (回)	13	6	48																										
総観察期間 (人・年)	15.5	14.6	16.7																										
年間喘息増悪率 (回/人・年)	0.84	0.41	2.87																										
年間喘息増悪率 ^{a)} (回/人・年) [95%信頼区間]	0.83 [0.36, 1.89]	0.42 [0.15, 1.18]	2.45 [1.23, 4.89]																										
プラセボ群との差 (回/人・年) [95%信頼区間]	-1.63 [-3.45, 0.20]	-2.03 [-3.78, -0.28]	—																										
プラセボ群との比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.34 [0.11, 0.99]	0.17 [0.05, 0.60]	—																										

<p>結 果 (続 き)</p>	<p><u>免疫原性</u></p> <p><全体集団></p> <p>本試験のいずれかの測定ポイントで抗ベンラリズマブ抗体が陽性であった患者は、Q4W群で14.4% (63/438例) 及びQ8W群で15.0% (64/427例) であり、治験薬投与開始後の測定ポイントのみが陽性であった患者はそれぞれ12.8% (55/431例) 及び13.6% (57/420例) であった。プラセボ群ではいずれかの測定ポイント及び治験薬投与開始後の測定ポイントのみが陽性であった患者は少数であった (それぞれ3.0% [13/440例] 及び1.8% [8/436例])。年間喘息増悪率、FEV₁のベースラインからの平均変化量、合計喘息症状スコアに抗ベンラリズマブ抗体産生の影響はみられなかった。すべての有害事象又は重篤な有害事象の発現割合にも抗ベンラリズマブ抗体産生の影響はみられなかった。また、過敏症関連の有害事象と抗体産生に明白な関連は認められなかった。</p> <p><日本人集団></p> <p>抗ベンラリズマブ抗体陽性率、抗ベンラリズマブ抗体発現時期及び抗体価の経時的な推移について、特有の傾向は認められなかった。</p> <p><u>安全性</u></p> <p><全体集団></p> <p>因果関係ありと判断された有害事象はQ4W群の11.6% (51/438例) 、Q8W群の12.6% (54/428例) 、プラセボ群の8.2% (36/440例) に発現した。本剤の両投与群の発現割合がプラセボ群に比較して高かった。事象別で発現割合の高い因果関係ありと判断された有害事象として頭痛がQ4W群で5例 (1.1%) 、Q8W群で6例 (1.4%) 、プラセボ群で4例 (0.9%) 、発熱がQ4W群で7例 (1.6%) 、Q8W群で5例 (1.2%) に、疲労がQ4W群で3例 (0.7%) 、Q8W群で3例 (0.7%) 、プラセボ群で4例 (0.9%) に発現した。なお、発熱はプラセボ群では発現しなかった。本試験中にQ4W群で3例 (0.7%) 、Q8W群で2例 (0.5%) 、プラセボ群で1例 (0.2%) の計6例が有害事象により死亡した。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象 (死亡に至った有害事象を含む) は、Q4W群で10.5% (46/438例) 、Q8W群で9.6% (41/428例) 、プラセボ群で13.9% (61/440例) であった。試験期間中に発現した重篤な有害事象のうち4例 (0.3%) の患者では治験薬との因果関係が否定されなかった。このうち蕁麻疹はQ4W群の1例 (0.2%) に発現し、喘息及び帯状疱疹はQ8W群の各1例 (0.2%) の計2例 (0.2%) に発現し、非心臓性胸痛はプラセボ群の1例 (0.2%) に発現した。</p> <p><日本人集団></p> <p>有害事象は、Q4W群に92.9% (26/28例) 、Q8W群に96.7% (29/30例) 、プラセボ群に100% (25/25例) 発現した。重篤な有害事象 (死亡に至った有害事象を含む) はQ4W群に1例 (3.6%) 、Q8W群に2例 (6.7%) 、プラセボ群に1例 (4.0%) 発現した。投与中止に至った有害事象は、Q4W群で3例 (10.7%) 、Q8W群で2例 (6.7%) に発現し、このうちQ4W群の1例 (鼻咽頭炎) で治験薬との因果関係がありと判断された。</p>
------------------------	---

注) 本剤の国内での承認内容

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。

6. 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。

④ 高用量ICS/LABAでコントロール不良の喘息患者を対象としたベンラリズマブの第III相プラセボ対照並行群間二重盲検比較試験 (D3250C00017:SIROCCO試験) (外国人データ)^{6)、18)}

目的	<p>主要目的: 高用量ICS/LABAを使用してもコントロール不良の喘息患者を対象とした喘息増悪に対する本剤の2つの投与レジメン (Q4W及びQ8W) の有効性を評価する。</p> <p>副次目的: ・肺機能に対する本剤の2つの投与レジメンの有効性を検討する。 ・ePROに基づく喘息症状及び喘息のコントロール指標に対する本剤の2つの投与レジメンの有効性を検討する。 ・本剤の2つの投与レジメンの安全性及び忍容性を検討する。 等</p>
試験デザイン	<p>多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間、国際共同*1 試験</p> <p>*1 17カ国 (オーストラリア、ブラジル、ブルガリア 等)</p>
対象	<p>中用量から高用量のICS及びLABAを使用してもコントロール不良な成人及び青少年喘息患者1,204例 本剤Q4W群399例、Q8W群398例、プラセボ群407例</p>
主要選択基準	<p>－12歳から75歳までの成人及び青少年患者</p> <p>－登録時の12ヵ月以上前に、中用量から高用量のICS (プロピオン酸フルチカゾンドライバウダー換算で250 µg/日超) 及びLABAが必要と診断されたコントロール不良な喘息患者</p> <p>－登録時の3ヵ月以上前から高用量ICS/LABAを投与されており、それが原資料に記載されていること。</p> <p>－ICSの用量はプロピオン酸フルチカゾンドライバウダーとして成人では500 µg/日超、青少年では500 µg/日以上又はこれと同等の1日用量*2とする。</p> <p>－ICS/LABA配合剤を服用している場合は、各国で維持用量として承認されている最高用量 (成人の場合) 又は中用量 (青少年) であること。</p> <p>－同意取得前12ヵ月間に喘息増悪が少なくとも2回以上あり、それが原資料に記録されていること。</p> <p>*2 国内で承認されている小児の1日最大投与量を超えている。</p>
主要除外基準	<p>－喘息以外の臨床的に重要な肺疾患 (COPD含む) 又は末梢血好酸球数増加による肺又は全身疾患と診断された患者</p> <p>－いずれかの生物学的製剤へのアナフィラキシー歴のある患者</p> <p>－24週間以内の寄生虫感染症のある患者</p> <p>－喫煙歴が10 pack-years以上の患者</p>
試験方法	<p>以下の3群を1:1:1にランダムに割り付けた。</p> <p>Q4W群: 本剤30 mgを4週に1回皮下投与</p> <p>Q8W群: 最初の3回は本剤30 mgを4週に1回、以降は8週に1回 (プラセボ又は本剤30 mgを交互に4週に1回) 皮下投与</p> <p>プラセボ群: プラセボを4週に1回皮下投与</p> <p>治療期間: 48週間 (最終投与はQ4W群44週、Q8W群40週)</p>
評価項目	<p><u>有効性</u></p> <p>主要評価項目: 年間喘息増悪率</p> <p>副次評価項目: 48週における気管支拡張薬投与前FEV₁のベースラインからの変化量 等</p> <p>有効性の主要な解析対象集団は、高用量ICS/LABAを併用しているベースラインの血中好酸球数 (EOS) が300 /µL以上の患者 (High-ICS EOS≥300 /µL) とした。</p> <p><u>薬物動態及び免疫原性</u> 薬物動態パラメータ 等</p> <p><u>探索的項目</u> 血中好酸球数 等</p> <p><u>安全性</u> 有害事象及び重篤な有害事象 等</p>

<p>結 果 (続 き)</p>	<p>副次評価項目： High-ICS EOS\geq300 /μL集団の48週時の気管支拡張薬投与前FEV₁のベースラインからの最小二乗平均値の変化量はプラセボ群に比較しQ4W群及びQ8W群で統計学的に有意な、臨床的に意義のある改善を示した (それぞれ0.106 L [95%CI:0.016, 0.196] 及び0.159 L [95%CI:0.068, 0.249]、いずれもp\leq0.022)。</p> <p><u>薬物動態</u> 16週のC_{trough} (定常状態のトラフ濃度) は、Q4W群が1,024 ng/mL、Q8W群が251 ng/mL、40週のC_{trough}は、Q4W群が967 ng/mL、Q8W群が157 ng/mLであり、投与間隔の短いQ4W群がQ8W群に比較し一貫して高値であった。青少年のC_{trough}は成人と同様であった。</p> <p><u>薬力学</u> 血中好酸球数のベースラインからの変化率は4週のQ4W群及びQ8W群でそれぞれ-95.5%及び-90.6%であり、好酸球はほぼ完全に血中から除去され、その効果は48週 (それぞれ-95.9%及び-92.2%) まで持続した。プラセボ群では試験期間中に血中好酸球数の減少はみられなかった。</p> <p><u>免疫原性</u> 本試験のいずれかの測定ポイントで抗ベンラリズマブ抗体が陽性であった患者はQ4W群で11.7% (47/402例) 及びQ8W群で14.8% (58/393例) であり、治験薬投与開始後の測定ポイントが陽性であった患者はそれぞれ9.8% (39/396例) 及び12.6% (49/389例) であった。プラセボ群ではいずれかの測定ポイント及び治験薬投与開始後の測定ポイントが陽性であった患者は少数であった (それぞれ5.2% [21/407例] 及び2.5% [10/402例])。年間喘息増悪率、FEV₁のベースラインからの平均変化量、合計喘息症状スコア*³に抗ベンラリズマブ抗体産生の影響はみられなかった。全体の有害事象又は重篤な有害事象の発現割合にも抗ベンラリズマブ抗体産生の影響はみられなかった。また、過敏症関連の有害事象と抗ベンラリズマブ抗体産生に明白な関連は認められなかった。 *³ 合計喘息症状スコアは、患者自身が日中及び夜間の喘息症状について、それぞれ毎晩及び毎朝、0 (喘息症状なし) ～3 (日中:喘息症状により通常の活動が困難、夜間:喘息症状により睡眠が困難) の4段階で評価し、合計したもの。0 (最も良好) ～6 (最も不良) の7段階で評価。</p> <p><u>安全性</u> 因果関係ありと判断された有害事象はQ4W群の13.6% (55/403例)、Q8W群の16.2% (64/394例)、プラセボ群の10.3% (42/407例) に発現した。本剤の両投与群の発現割合がプラセボ群に比較して高かった。事象別で発現割合の高い因果関係ありと判断された有害事象として頭痛がQ4W群で8例 (2.0%)、Q8W群で12例 (3.0%)、プラセボ群で5例 (1.2%) に、発熱がQ4W群で7例 (1.7%)、Q8W群で7例 (1.8%) に、関節痛がQ4W群で3例 (0.7%)、Q8W群で8例 (2.0%)、プラセボ群で2例 (0.5%) に発現した。なお、発熱はプラセボ群では発現しなかった。本試験中にQ4W群、Q8W群、プラセボ群でそれぞれ2例 (各0.5%) の計6例が有害事象により死亡した。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象 (死亡に至った有害事象を含む) はQ4W群で51例 (12.7%)、Q8W群で54例 (13.7%)、プラセボ群で58例 (14.3%) であった。試験期間中に発現した重篤な有害事象のうち4例 (0.3%) の患者では治験薬との因果関係が否定されなかった。このうちアレルギー性肉芽腫性血管炎、パニック発作、錯感覚はQ4W群のそれぞれ1例 (0.2%) に発現し、注射部位紅斑はプラセボ群の1例 (0.2%) に発現した。</p>
------------------------	---

注) 本剤の国内での承認内容

6. 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。

⑤ 高用量ICS/LABA及び長期経口ステロイド薬 (OCS) でコントロール不良の喘息患者のOCS減量を目的としたベンラリズマブの第III相プラセボ対照並行群間二重盲検比較試験 (D3250C00020: ZONDA試験) (外国人データ)^{7)、19)}

目 的	<p>主要目的: コントロール不良の成人喘息患者を対象としたOCSの減量割合に対する本剤の2つの投与レジメン (Q4W及びQ8W) の効果を比較する。</p> <p>副次目的: 以下の各項目に対する本剤の2つの投与レジメンの効果を検討する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・コントロール不良の成人喘息患者のOCS投与量 ・喘息増悪に関連するパラメータ 等 <p>安全性目的: 本剤の2つの投与レジメンの安全性及び忍容性を検討する。</p>
試 験 デ ザ イン	<p>多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間、国際共同*1 試験</p> <p>*1 12カ国 (アルゼンチン、ブルガリア、カナダ 等)</p>
対 象	<p>高用量のICS及びLABAで治療された重症の喘息患者220例</p> <p>Q4W群72例、Q8W群73例、プラセボ群75例</p>
主 要 選 択 基 準	<ul style="list-style-type: none"> －18歳から75歳までの成人患者 －登録時まで高用量のICS (プロピオン酸フルチカゾンドライパウダー換算で500 µg/日超) 及びLABAで6ヵ月以上治療された重症の喘息患者 －登録時における血中好酸球数が150 /µL以上の患者 －登録時までにOCSが6ヵ月以上継続投与されており、登録時にはプレドニゾン又はプレドニゾン7.5～40 mg/日に相当する用量が投与され、ランダム化割り付け前の少なくとも2週間は一定用量が投与されている患者 －投与8週前における朝の気管支拡張薬使用前FEV₁ (%予測値) が80%未満である患者 －同意取得前12ヵ月間に喘息増悪が少なくとも1回以上ある患者
主 要 除 外 基 準	<ul style="list-style-type: none"> －観察/OCS至適投与量決定期に喘息コントロール下でOCS投与量5 mg以下となった患者 －喘息以外の臨床的に重要な肺疾患 (COPDを含む) のある患者 －投与4～8週前で3回連続してOCSを減量し、投与2週前でOCSの減量基準を継続して満たしていた患者 －喫煙歴が10 pack-years以上の患者 －いずれかの生物学的製剤へのアナフィラキシー歴のある患者 －24週間以内の寄生虫感染症のある患者
試 験 方 法	<p>以下の3群を1:1:1にランダムに割り付けた。</p> <p>Q4W群: 本剤30 mgを4週に1回皮下投与</p> <p>Q8W群: 最初の3回は本剤30 mgを4週に1回、以降は8週に1回 (プラセボ又は本剤30 mgを交互に4週に1回) 皮下投与</p> <p>プラセボ群: プラセボを4週に1回皮下投与</p> <p>治療期間: 28週間 (最終投与は24週)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・導入期 (0～4週) : OCSの最小至適投与量を継続投与 ・漸減期 (4～24週) : 4週間間隔でOCSを減量 ・維持期 (24～28週) : 24週におけるOCSの投与量 (OCS不要となった場合も同様) を継続投与 <p>登録から治療期間を通して、それまでに処方されている高用量のICS/LABAによる治療を継続し、変更してはならないこととした。</p>

<p>評価項目</p>	<p><u>有効性</u> 主要評価項目:喘息コントロール下での28週におけるOCS最終投与量のベースラインからの減量割合 副次評価項目:喘息コントロール下で、28週における平均OCS投与量(1日量)のベースラインからの減量割合別の患者割合 等 <u>探索的項目</u> 血中好酸球前駆細胞数 等 <u>安全性</u> 有害事象、重篤な有害事象 等</p>																																																																				
<p>結果</p>	<p><u>有効性</u> 主要評価項目: Q4W群及びQ8W群では、28週におけるOCS最終投与量(1日量)のベースラインからの減量割合(中央値)はいずれも75.00%であり、プラセボ群の25.00%と比較して、統計学的に有意な(p<0.001、Wilcoxonの順位和検定)、かつ臨床的に意味のある減量が認められた。Q4W群及びQ8W群とプラセボ群との減量割合の差の中央値をホッジス・レーマン法で推定すると、それぞれ33.30% [95%CI: 16.70, 50.00] 及び37.50% [95%CI: 20.80, 50.00] であった。また、比例オッズモデルで算出したQ4W群とQ8W群のプラセボ群との減量割合の差のオッズ比は、それぞれ4.09 [95%CI: 2.22, 7.57] 及び4.12 [95%CI: 2.22, 7.63] であった。</p> <p>副次評価項目: 28週におけるOCS最終投与量(1日量)がベースラインから25%以上、50%以上、100%減量した患者の割合、5.0 mg以下に減量した患者の割合、ベースラインから25%以上で5.0 mg以下に減量した患者の割合のいずれについても、Q4W群及びQ8W群ではプラセボ群と比較して高値を示した(nominal p≤0.004)。なお、28週におけるOCS最終投与量(1日量)のベースラインからの減量が臨床的に意義の無い5 mg以下であった患者の割合は、Q4W群及びQ8W群でそれぞれ30.6%及び34.2%であり、プラセボ群の50.7%と比較して低値(それぞれnominal p=0.012及びnominal p=0.053)であった。 ベースライン時のOCS投与量が12.5 mg/日以下の患者のみが、試験期間中に規定された減量スケジュールに基づき、100%減量することが許されており、これらの患者の割合はQ4W群及びQ8W群でそれぞれ56.4%及び52.4%であり、プラセボ群の19.0%と比較して高値(それぞれnominal p<0.001及びnominal p=0.002)であった。</p> <p style="text-align: center;">28週時におけるOCS最終投与量(1日量)がベースラインから減量した患者の割合</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>Q4W群 (N=72)</th> <th>Q8W群 (N=73)</th> <th>プラセボ群 (N=75)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">最終投与量(1日量)が25%以上減量した患者</td> </tr> <tr> <td>割合 (%)</td> <td>54 (75.0)</td> <td>57 (78.1)</td> <td>38 (50.7)</td> </tr> <tr> <td>オッズ比 [95%信頼区間]</td> <td>2.89 [1.45, 5.79]</td> <td>3.25 [1.62, 6.52]</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>p値</td> <td>0.002</td> <td><0.001</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td colspan="4">最終投与量(1日量)が50%以上減量した患者</td> </tr> <tr> <td>割合 (%)</td> <td>48 (66.7)</td> <td>48 (65.8)</td> <td>28 (37.3)</td> </tr> <tr> <td>オッズ比 [95%信頼区間]</td> <td>3.59 [1.79, 7.22]</td> <td>3.03 [1.57, 5.86]</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>p値</td> <td><0.001</td> <td><0.001</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td colspan="4">最終投与量(1日量)が100%減量した患者</td> </tr> <tr> <td>割合 (%)</td> <td>24 (33.3)</td> <td>22 (30.1)</td> <td>8 (10.7)</td> </tr> <tr> <td>オッズ比 [95%信頼区間]</td> <td>4.33 [1.76, 10.63]</td> <td>3.63 [1.47, 9.00]</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>p値</td> <td><0.001</td> <td>0.004</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td colspan="4">最終投与量(1日量)が100%減量した患者(ベースライン時のOCS量が12.5 mg/日以下)</td> </tr> <tr> <td>割合 (%)</td> <td>22 (56.4)</td> <td>22 (52.4)</td> <td>8 (19.0)</td> </tr> <tr> <td>オッズ比 [95%信頼区間]</td> <td>5.23 [1.92, 14.21]</td> <td>4.19 [1.58, 11.12]</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>p値</td> <td><0.001</td> <td>0.002</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table>		Q4W群 (N=72)	Q8W群 (N=73)	プラセボ群 (N=75)	最終投与量(1日量)が25%以上減量した患者				割合 (%)	54 (75.0)	57 (78.1)	38 (50.7)	オッズ比 [95%信頼区間]	2.89 [1.45, 5.79]	3.25 [1.62, 6.52]	—	p値	0.002	<0.001	—	最終投与量(1日量)が50%以上減量した患者				割合 (%)	48 (66.7)	48 (65.8)	28 (37.3)	オッズ比 [95%信頼区間]	3.59 [1.79, 7.22]	3.03 [1.57, 5.86]	—	p値	<0.001	<0.001	—	最終投与量(1日量)が100%減量した患者				割合 (%)	24 (33.3)	22 (30.1)	8 (10.7)	オッズ比 [95%信頼区間]	4.33 [1.76, 10.63]	3.63 [1.47, 9.00]	—	p値	<0.001	0.004	—	最終投与量(1日量)が100%減量した患者(ベースライン時のOCS量が12.5 mg/日以下)				割合 (%)	22 (56.4)	22 (52.4)	8 (19.0)	オッズ比 [95%信頼区間]	5.23 [1.92, 14.21]	4.19 [1.58, 11.12]	—	p値	<0.001	0.002	—
	Q4W群 (N=72)	Q8W群 (N=73)	プラセボ群 (N=75)																																																																		
最終投与量(1日量)が25%以上減量した患者																																																																					
割合 (%)	54 (75.0)	57 (78.1)	38 (50.7)																																																																		
オッズ比 [95%信頼区間]	2.89 [1.45, 5.79]	3.25 [1.62, 6.52]	—																																																																		
p値	0.002	<0.001	—																																																																		
最終投与量(1日量)が50%以上減量した患者																																																																					
割合 (%)	48 (66.7)	48 (65.8)	28 (37.3)																																																																		
オッズ比 [95%信頼区間]	3.59 [1.79, 7.22]	3.03 [1.57, 5.86]	—																																																																		
p値	<0.001	<0.001	—																																																																		
最終投与量(1日量)が100%減量した患者																																																																					
割合 (%)	24 (33.3)	22 (30.1)	8 (10.7)																																																																		
オッズ比 [95%信頼区間]	4.33 [1.76, 10.63]	3.63 [1.47, 9.00]	—																																																																		
p値	<0.001	0.004	—																																																																		
最終投与量(1日量)が100%減量した患者(ベースライン時のOCS量が12.5 mg/日以下)																																																																					
割合 (%)	22 (56.4)	22 (52.4)	8 (19.0)																																																																		
オッズ比 [95%信頼区間]	5.23 [1.92, 14.21]	4.19 [1.58, 11.12]	—																																																																		
p値	<0.001	0.002	—																																																																		

結 果 (続 き)	(続き)			
		Q4W群 (N=72)	Q8W群 (N=73)	プラセボ群 (N=75)
	最終投与量 (1日量) が5.0 mg以下に減量した患者			
	割合 (%)	44 (61.1)	43 (58.9)	25 (33.3)
	オッズ比 [95%信頼区間]	3.16 [1.60, 6.23]	2.74 [1.41, 5.31]	—
	p値	<0.001	0.002	—
	最終投与量 (1日量) が25%以上減量し、5.0 mg以下に減量した患者			
	割合 (%)	44 (61.1)	43 (58.9)	25 (33.3)
	オッズ比 [95%信頼区間]	3.16[1.60, 6.23]	2.74[1.41, 5.31]	—
	p値	<0.001	0.002	—
	最終投与量 (1日量) の減量が5.0 mg以下の患者			
	割合 (%)	22 (30.6)	25 (34.2)	38 (50.7)
	オッズ比 [95%信頼区間]	0.42 [0.21, 0.83]	0.52 [0.27, 1.01]	—
	p値	0.012	0.053	—
	Cochran-Mantel-Haenszel検定			
<u>薬物動態</u>				
16週から28週のQ4W群におけるC _{trough} (定常状態のトラフ濃度) は1,126~1,338 ng/mL、Q8W群におけるC _{trough} は185~685 ng/mLであった。Q4W群では、Q8W群と比較して高いC _{trough} を示した。				
<u>薬力学</u>				
血中好酸球数:				
Q4W群及びQ8W群では12週 (それぞれ-90.6%及び-96.5%) に血中好酸球が除去され、その効果は28週 (それぞれ-97.4%及び-94.9%) まで持続した。プラセボ群では試験期間中に血中好酸球数の減少はみられなかった。				
<u>免疫原性</u>				
本試験のいずれかの測定ポイントで抗ベンラリズマブ抗体が陽性であった患者は、Q4W群で6.9% (5/72例) 及びQ8W群で9.6% (7/73例) であり、治験薬投与開始後の測定ポイントが陽性であった患者はそれぞれ7.0% (5/71例) 及び8.6% (6/70例) であった。プラセボ群ではいずれかの測定ポイント及び治験薬投与開始後の測定ポイントが陽性であった患者はそれぞれ8.0% (6/75例) 及び4.0% (3/75例) であった。				
<u>安全性</u>				
因果関係ありと判断された有害事象はQ4W群に6.9% (5/72例) 、Q8W群に16.4% (12/73例) 、プラセボ群に13.3% (10/75例) 発現した。事象別では、頭痛が最も多く、Q4W群、Q8W群、プラセボ群でそれぞれ3例 (4.2%) 、3例 (4.1%) 、0例に発現した。次いで、無力症がそれぞれ2例 (2.8%) 、0例、1例 (1.3%) 、発熱がそれぞれ0例、2例 (2.7%) 、1例 (1.3%) に発現した。死亡に至った有害事象として、肺炎及び急性心不全がQ8W群の各1例 (1.4%) に発現した。このうち、肺炎は因果関係ありと判断された。重篤な有害事象 (死亡に至った有害事象を含む) はQ4W群の7例 (9.7%) 、Q8W群の7例 (9.6%) 、プラセボ群の14例 (18.7%) 、全体28例 (12.7%) に発現した。因果関係ありと判断された重篤な有害事象は全体で3例 (1.4%) に発現し、内訳はQ4W群で過敏症が1例 (1.4%) 、Q8W群で肺炎及び失神寸前の状態が各1例 (1.4%) であった。				

注) 本剤の国内での承認内容

6. 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。

2) 安全性試験

① ICS/LABAで治療中の喘息患者を対象としたベンラリズマブの第III相二重盲検ランダム化並行群間長期投与継続試験 (D3250C00021: BORA試験) (外国人データを含む)^{20)・21)}

目的	成人及び青少年患者での治療期間 (成人は56週間、青少年は108週間) 及びフォローアップ期間 (最終投与日から16週間) における以下の項目について評価又は検討する。 主要目的: 2つの投与レジメン (Q4W及びQ8W) の安全性と忍容性を評価する。 副次目的: 2つの投与レジメン (Q4W及びQ8W) の効果を評価又は検討する。
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間、国際共同*1、長期投与継続試験 *1 24か国 (アルゼンチン、オーストラリア、ブラジル、日本 等)
対象	先行するいずれかの二重盲検試験 (SIROCCO試験、CALIMA試験、ZONDA試験のいずれか) で本剤又はプラセボ投与が完了したICS/LABAで治療中の成人及び青少年喘息患者2,123例 (うち、SIROCCO/CALIMA試験を完了した患者1,926例*2、日本人73例) *2 本試験結果は先行試験でSIROCCO/CALIMA試験を完了した患者集団で解析した。
試験方法	先行試験でQ4W群又はQ8W群に割り付けられた患者は、本試験でもそれぞれ本剤30 mgの4週に1回投与又は8週に1回投与を継続した。 プラセボ群に割り付けられた患者は、Q4W群又はQ8W群に1:1で割り付けた。 Q4W/Q4W群 (518例) : 先行試験でQ4W投与→本試験でQ4W投与 Q4W/プラセボ群 (265例) : 先行試験でプラセボ投与→本試験でQ4W投与 Q8W/Q8W群 (512例) : 先行試験でQ8W投与→本試験でQ8W投与 Q8W/プラセボ群 (281例) : 先行試験でプラセボ投与→本試験でQ8W投与 治療期間: 成人56週 (最終投与は52週)、青少年108週 (56週でカットオフ)
評価項目	主要評価項目: 有害事象及び重篤な有害事象 等 副次評価項目: 年間喘息増悪率、56週における気管支拡張薬投与前FEV ₁ 、ACQ-6及びAQLQ(S)+12のベースラインからの変化量、56週における血中好酸球数 等 有効性の主要な解析対象集団は、ベースラインの血中好酸球数 (EOS) が300/μL以上の患者 (EOS≥300/μL) とした。 免疫原性 抗ベンラリズマブ抗体 等
結果	安全性 <全体集団> 有害事象はQ4W/Q4W群、Q4W/プラセボ群、Q8W/Q8W群及びQ8W/プラセボ群でそれぞれ70% (364/518例)、68% (181/265例)、71% (361/512例)、65% (183/281例) (以下同順) に発現した。事象別で発現割合の高い有害事象として、ウイルス性上気道感染症が78例 (15%)、36例 (14%)、80例 (16%)、41例 (15%) に、喘息増悪が49例 (9%)、27例 (10%)、41例 (8%)、19例 (7%) に発現した。本試験中にそれぞれ1例 (<1%)、3例 (1%)、2例 (<1%)、1例 (<1%) が有害事象により死亡した。治療終了後の死亡がQ4W/プラセボ群及びQ8W/Q8W群の各1例に発現し、Q4W/プラセボ群の死亡 (多臓器不全) は因果関係ありと判断された。重篤な有害事象はそれぞれ58例 (11%)、29例 (11%)、53例 (10%)、30例 (11%) に発現した。因果関係ありと判断された重篤な有害事象はそれぞれ1例 (<1%)、3例 (1%)、2例 (<1%)、3例 (1%) に発現した。感染症関連の重篤な有害事象はそれぞれ7例 (1%)、4例 (2%)、9例 (2%)、8例 (3%) に発現した。投与中止に至った有害事象はそれぞれ10例 (2%)、8例 (3%)、8例 (2%)、5例 (2%) に発現した。悪性腫瘍関連の有害事象はそれぞれ4例 (1%)、4例 (2%)、4例 (1%)、0例 (0%) に発現した。このうち、Q8W/Q8W群の1例に発現した前立腺がんは因果関係ありと判断された。過敏症関連の有害事象はそれぞれ12例 (2%)、7例 (3%)、6例 (1%)、7例 (2%) に発現した。注射部位反応関連の有害事象はそれぞれ8例 (2%)、6例 (2%)、10例 (2%)、3例 (1%) に発現した。

<p>結 果 (続 き)</p>	<p><日本人集団> 56週の治療期間を終了した日本人患者73例を対象とした中間解析を実施し、安全性を評価した。本試験では、治療期間中に日本人患者6.8% (5/73例) に因果関係ありと判断された有害事象が発現した。投与群別では、Q4W/Q4W群及びQ4W/プラセボ群で8.3% (3/36例) 、Q8W/Q8W群及びQ8W/プラセボ群で5.4% (2/37例) に因果関係ありと判断された有害事象が発現した。事象別では、Q4W/Q4W群及びQ4W/プラセボ群で高血圧、発熱、体重減少が各1例 (2.8%) 、Q8W/Q8W群及びQ8W/プラセボ群で咳嗽及び注射部位そう痒感が各1例 (2.7%) に発現した。</p> <p><u>有効性</u> <全体集団> EOS\geq300 /μL集団の喘息増悪率はQ4W/Q4W群、Q4W/プラセボ群、Q8W/Q8W群及びQ8W/プラセボ群でそれぞれ0.48、0.53、0.46、0.57 (以下同順) であった。56週間の試験期間中に喘息増悪がなかった患者の割合は、それぞれ74%、67%、74%、68%であった。56週の気管支拡張薬投与前のFEV₁のベースラインからの変化量 (平均値 (SD)) は、それぞれ-0.006 L (0.295) 、0.131 L (0.422) 、0.019 L (0.317) 、0.081 L (0.419) であった。56週のACQ-6のベースラインからの変化量 (平均値 (SD)) は、それぞれ-0.04 (0.83) 、-0.20 (1.04) 、-0.06 (0.82) 、-0.25 (1.06) であった。56週のAQLQ(S)+12のベースラインからの変化量 (平均値 (SD)) は、それぞれ0.02 (0.80) 、0.21 (0.98) 、0.08 (0.91) 、0.26 (1.00) であった。</p> <p><u>薬力学</u> <全体集団> ベースライン時の血中好酸球数 (中央値) は、Q4W/Q4W群、Q4W/プラセボ群、Q8W/Q8W群及びQ8W/プラセボ群でそれぞれ0 /μL、430 /μL、0 /μL、410 /μL (以下同順) であり、12週にはすべての投与群で中央値が0 /μLとなり、56週まで維持された。フォローアップ期間終了後の68週における血中好酸球数 (中央値) はそれぞれ10 /μL、10 /μL、160 /μL、200 /μLであった。</p> <p><u>免疫原性</u> <全体集団> 本試験のいずれかの測定ポイントで抗ベンラリズマブ抗体が陽性であった患者は、Q4W/Q4W群、Q4W/プラセボ群、Q8W/Q8W群及びQ8W/プラセボ群でそれぞれ8% (39/518例) 、15% (41/265例) 、11% (57/512例) 及び13% (36/281例) であり、治験薬投与開始後の測定ポイントが陽性であった患者はそれぞれ2% (12/518例) 、14% (36/265例) 、4% (19/512例) 及び10% (29/281例) であった。</p>
------------------------	---

注) 本剤の国内での承認内容

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。

6. 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。

② ICS/LABAで治療中の喘息患者を対象としたベンラリズマブの第III相並行群間長期投与継続試験 (D3250C00037: MELTEMI試験) (外国人データ)²²⁾

目的	BORA試験で16～40週の本剤投与を受けた成人患者を対象に、本剤を継続投与したときの長期の安全性と有効性を評価する。 主要目的:2つの投与レジメン (Q4W及びQ8W) の安全性と忍容性を評価する。 副次目的:2つの投与レジメン (Q4W及びQ8W) の効果を評価する。																																																																																																																																																																																																																																																											
試験デザイン	多施設共同、非盲検、並行群間、国際共同*1、長期投与継続試験 *1 15カ国 (米国、アルゼンチン、オーストラリア等)																																																																																																																																																																																																																																																											
対象	先行する二重盲検試験 (SIROCCO試験、CALIMA試験、ZONDA試験のいずれか) で本剤又はプラセボ投与が完了し、続いてBORA試験において16～40週の治療を完了した、中用量から高用量のICS及びLABAで治療中の成人喘息患者446例																																																																																																																																																																																																																																																											
試験方法	先行試験で本剤投与又はプラセボ投与が完了した患者がBORA試験に登録された。 先行試験でQ4W群又はQ8W群に割り付けられた患者は、BORA試験でもそれぞれ本剤投与を継続した。 先行試験でプラセボ群に割り付けられた患者は、BORA試験でQ4W群又はQ8W群に1:1で割り付けられた。 BORA試験でQ8W投与の患者は最初の3回は本剤30 mgを4週に1回、その後盲検化するためにプラセボを4週に1回投与した。 16～40週の本剤投与を受け適格基準を満たした成人患者447例が、48週の最終投与前にBORA試験からMELTEMI試験に移行し、446例が本剤投与を継続した。 Q4W群 (150例) : 先行試験、BORA試験及びMELTEMI試験でQ4W投与 Q4W/プラセボ群 (70例) : 先行試験でプラセボ投与→BORA試験及びMELTEMI試験でQ4W投与 Q8W群 (159例) : 先行試験、BORA試験及びMELTEMI試験でQ8W投与 Q8W/プラセボ群 (67例) : 先行試験でプラセボ投与→BORA試験及びMELTEMI試験でQ8W投与 治療期間*2 : 販売承認申請国の場合、当該国で発売されるか、当該国の規制当局による承認審査プロセスが中止されるまで。販売承認未申請国の場合、130週まで。 総治療期間*3 : 1～5年 *2 MELTEMI試験単独期間 *3 本剤の最初の投与 (先行試験又はBORA試験) から最終投与日まで																																																																																																																																																																																																																																																											
評価項目	主要評価項目:有害事象及び重篤な有害事象 等 副次評価項目:年間喘息増悪率、試験期間中に喘息が増悪した患者数、血中好酸球数、抗ベンラリズマブ抗体、中和抗体 等																																																																																																																																																																																																																																																											
結果	384/446例 (86.1%) が試験を完了し、157/446例 (35.2%) が4年以上本剤を投与された。 <u>安全性</u> 先行試験、BORA試験及びMELTEMI試験の全試験期間を通じて発現した有害事象																																																																																																																																																																																																																																																											
<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">試験期間^{a)}</th> <th colspan="5">Q8W群</th> <th colspan="5">Q4W群</th> <th colspan="5">Q8W/プラセボ群</th> <th colspan="5">Q4W/プラセボ群</th> </tr> <tr> <th>Pre</th><th>E1</th><th>E2</th><th>E3</th><th>>E3</th> <th>Pre</th><th>E1</th><th>E2</th><th>E3</th><th>>E3</th> <th>Pre</th><th>E1</th><th>E2</th><th>E3</th><th>>E3</th> <th>Pre</th><th>E1</th><th>E2</th><th>E3</th><th>>E3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>例数</td> <td>159</td><td>159</td><td>157</td><td>137</td><td>67</td> <td>150</td><td>150</td><td>147</td><td>138</td><td>75</td> <td>67</td><td>67</td><td>66</td><td>62</td><td>38</td> <td>70</td><td>70</td><td>68</td><td>60</td><td>36</td> </tr> <tr> <td>曝露量^{b)}</td> <td>146</td><td>159</td><td>149</td><td>95</td><td>41</td> <td>135</td><td>150</td><td>143</td><td>103</td><td>47</td> <td>61</td><td>67</td><td>65</td><td>50</td><td>26</td> <td>63</td><td>70</td><td>64</td><td>47</td><td>26</td> </tr> <tr> <td>有害事象</td> <td colspan="20"></td> </tr> <tr> <td>発現例数</td> <td>115</td><td>113</td><td>96</td><td>72</td><td>29</td> <td>104</td><td>108</td><td>107</td><td>87</td><td>33</td> <td>53</td><td>53</td><td>42</td><td>35</td><td>12</td> <td>58</td><td>61</td><td>56</td><td>41</td><td>22</td> </tr> <tr> <td>発現率 (/100人・年)</td> <td>78.7</td><td>71.1</td><td>64.6</td><td>75.8</td><td>70.1</td> <td>77.1</td><td>72.2</td><td>74.9</td><td>84.6</td><td>70.0</td> <td>87.2</td><td>79.5</td><td>65.0</td><td>70.4</td><td>45.9</td> <td>91.4</td><td>87.7</td><td>87.4</td><td>86.6</td><td>85.3</td> </tr> <tr> <td>有害事象による死亡</td> <td colspan="20"></td> </tr> <tr> <td>発現例数</td> <td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td> <td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td> <td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td> <td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td> </tr> <tr> <td>重篤な有害事象 (死亡を含む)</td> <td colspan="20"></td> </tr> <tr> <td>発現例数</td> <td>13</td><td>17</td><td>19</td><td>7</td><td>1</td> <td>13</td><td>15</td><td>19</td><td>12</td><td>6</td> <td>5</td><td>3</td><td>6</td><td>4</td><td>2</td> <td>9</td><td>7</td><td>6</td><td>5</td><td>2</td> </tr> <tr> <td>発現率 (/100人・年)</td> <td>8.9</td><td>10.7</td><td>12.8</td><td>7.4</td><td>2.4</td> <td>9.6</td><td>10.0</td><td>13.3</td><td>11.7</td><td>12.7</td> <td>8.2</td><td>4.5</td><td>9.3</td><td>8.0</td><td>7.7</td> <td>14.2</td><td>10.1</td><td>9.4</td><td>10.6</td><td>7.8</td> </tr> </tbody> </table>		試験期間 ^{a)}	Q8W群					Q4W群					Q8W/プラセボ群					Q4W/プラセボ群					Pre	E1	E2	E3	>E3	Pre	E1	E2	E3	>E3	Pre	E1	E2	E3	>E3	Pre	E1	E2	E3	>E3	例数	159	159	157	137	67	150	150	147	138	75	67	67	66	62	38	70	70	68	60	36	曝露量 ^{b)}	146	159	149	95	41	135	150	143	103	47	61	67	65	50	26	63	70	64	47	26	有害事象																					発現例数	115	113	96	72	29	104	108	107	87	33	53	53	42	35	12	58	61	56	41	22	発現率 (/100人・年)	78.7	71.1	64.6	75.8	70.1	77.1	72.2	74.9	84.6	70.0	87.2	79.5	65.0	70.4	45.9	91.4	87.7	87.4	86.6	85.3	有害事象による死亡																					発現例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	重篤な有害事象 (死亡を含む)																					発現例数	13	17	19	7	1	13	15	19	12	6	5	3	6	4	2	9	7	6	5	2	発現率 (/100人・年)	8.9	10.7	12.8	7.4	2.4	9.6	10.0	13.3	11.7	12.7	8.2	4.5	9.3	8.0	7.7	14.2	10.1	9.4	10.6	7.8
試験期間 ^{a)}	Q8W群					Q4W群					Q8W/プラセボ群					Q4W/プラセボ群																																																																																																																																																																																																																																												
	Pre	E1	E2	E3	>E3	Pre	E1	E2	E3	>E3	Pre	E1	E2	E3	>E3	Pre	E1	E2	E3	>E3																																																																																																																																																																																																																																								
例数	159	159	157	137	67	150	150	147	138	75	67	67	66	62	38	70	70	68	60	36																																																																																																																																																																																																																																								
曝露量 ^{b)}	146	159	149	95	41	135	150	143	103	47	61	67	65	50	26	63	70	64	47	26																																																																																																																																																																																																																																								
有害事象																																																																																																																																																																																																																																																												
発現例数	115	113	96	72	29	104	108	107	87	33	53	53	42	35	12	58	61	56	41	22																																																																																																																																																																																																																																								
発現率 (/100人・年)	78.7	71.1	64.6	75.8	70.1	77.1	72.2	74.9	84.6	70.0	87.2	79.5	65.0	70.4	45.9	91.4	87.7	87.4	86.6	85.3																																																																																																																																																																																																																																								
有害事象による死亡																																																																																																																																																																																																																																																												
発現例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0																																																																																																																																																																																																																																								
重篤な有害事象 (死亡を含む)																																																																																																																																																																																																																																																												
発現例数	13	17	19	7	1	13	15	19	12	6	5	3	6	4	2	9	7	6	5	2																																																																																																																																																																																																																																								
発現率 (/100人・年)	8.9	10.7	12.8	7.4	2.4	9.6	10.0	13.3	11.7	12.7	8.2	4.5	9.3	8.0	7.7	14.2	10.1	9.4	10.6	7.8																																																																																																																																																																																																																																								

結果
(続き)

(続き)

試験期間 ^{a)}	Q8W群					Q4W群					Q8W/プラセボ群					Q4W/プラセボ群				
	Pre	E1	E2	E3	>E3	Pre	E1	E2	E3	>E3	Pre	E1	E2	E3	>E3	Pre	E1	E2	E3	>E3
投与中止に至った有害事象																				
発現例数	0	0	2	1	1	0	1	2	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
発現率(/100人・年)	0	0	1.4	1.1	2.4	0	0.7	1.4	1.0	0	0	0	0	0	3.8	0	0	0	0	0

a) Pre: 先行試験期間、E1:1年延長期間、E2:2年延長期間、E3:3年延長期間、>E3:3年超延長期間

*4曝露日数/年

死亡は全試験期間中の投与期間外にQ4W群で1例報告されたが、治験担当医師により治験薬との関連性なしと判断された。

BORA試験及びMELTEMI試験の試験期間を通じて発現した有害事象

	Q8W群 (N=159) [曝露量=444]	Q4W群 (N=150) [曝露量=443]	Q8W/プラセボ群 (N=67) [曝露量=207]	Q4W/プラセボ群 (N=70) [曝露量=207]
有害事象, n (/100人・年)	136 (30.7)	139 (31.4)	59 (28.5)	67 (32.4)
5/100人・年以上に発現した有害事象, n (/100人・年)				
上咽頭炎	53 (11.9)	49 (11.1)	25 (12.1)	24 (11.6)
喘息	33 (7.4)	23 (5.2)	9 (4.3)	10 (4.8)
気管支炎	19 (4.3)	14 (3.2)	13 (6.3)	14 (6.8)
頭痛	22 (5.0)	28 (6.3)	8 (3.9)	11 (5.3)
ウイルス性上気道感染症	17 (3.8)	19 (4.3)	5 (2.4)	11 (5.3)
重篤な有害事象, n (/100人・年)	37 (8.3)	37 (8.4)	13 (6.3)	16 (7.7)
2例以上に発現した重篤な有害事象, n (/100人・年)				
喘息	12 (2.7)	9 (2.0)	2 (1.0)	4 (1.9)
非心臓性胸痛	1 (0.2)	2 (0.5)	0	0
鼻茸	2 (0.5)	0	<2	<2
慢性副鼻腔炎	2 (0.5)	0	<2	<2
四肢損傷	2 (0.5)	0	<2	<2
重篤な感染症, n (/100人・年)	5 (1.1)	7 (1.6)	4 (1.9)	4 (1.9)
2例以上に発現した重篤な感染症, n (/100人・年)				
慢性副鼻腔炎	2 (0.5)	0	<2	<2
重篤な過敏症, n (/100人・年)	23 (5.2)	21 (4.8)	12 (5.8)	12 (5.8)
2例以上に発現した重篤な感染症, n (/100人・年)				
アレルギー性鼻炎	5 (1.1)	2 (0.5)	4 (1.9)	5 (2.4)
蕁麻疹	5 (1.1)	5 (1.1)	3 (1.5)	2 (1.0)
湿疹	1 (0.2)	6 (1.4)	2 (1.0)	2 (1.0)
発疹	2 (0.5)	4 (0.9)	2 (1.0)	2 (1.0)
血管浮腫	1 (0.2)	0	0	2 (1.0)
アレルギー性結膜炎	0	3 (0.7)	1 (0.5)	2 (1.0)
薬物過敏症	0	2 (0.5)	1 (0.5)	0
悪性腫瘍関連, n (/100人・年)	3 (0.7)	3 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
新生物 ^{a)}	3 (0.7)	3 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)

a) 良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)

結果
(続き)

免疫原性
先行試験、BORA試験及びMELTEMI試験の全試験期間を通じた免疫原性

免疫原性 ^{a)}	Q8W群 (N=159) [曝露量=444]	Q4W群 (N=150) [曝露量=443]	Q8W/プラセボ群 (N=67) [曝露量=207]	Q4W/プラセボ群 (N=70) [曝露量=207]
抗ベンラリズマブ抗体, n (%)				
Prior/MELTEMI -/-	128 (80.5)	127 (84.7)	51 (76.1)	54 (77.1)
Prior/MELTEMI +/-	15 (9.4)	11 (7.3)	3 (4.5)	7 (10)
Prior/MELTEMI -/+	3 (1.9)	0	3 (4.5)	4 (5.7)
Prior/MELTEMI +/+	12 (7.5)	10 (6.7)	10 (14.9)	5 (7.1)
Missing ^{b)}	1 (0.6)	2 (1.3)	0	0
中和抗体 ^{*5} , n (%)				
Prior/MELTEMI -/-	1 (0.6)	1 (0.7)	0	0
Prior/MELTEMI +/-	0	1 (0.7)	1 (1.5)	1 (1.4)
Prior/MELTEMI -/+	2 (1.3)	0	2 (3.0)	0
Prior/MELTEMI +/+	9 (5.7)	8 (5.3)	7 (10.4)	4 (5.7)

a) 先行試験及びBORA試験期間中に陰性又はいずれかの時点で少なくとも1回陽性、又はMELTEMI試験期間中に陰性又はいずれかの時点で少なくとも1回陽性

b) MELTEMI試験で抗ベンラリズマブ抗体欠測値のあった患者 (先行試験及びBORA試験で1例陽性及び2例陰性)

*5抗ベンラリズマブ抗体が、先行試験及びBORA試験期間中にいずれかの時点で少なくとも1回陽性、かつMELTEMI試験期間中に少なくとも1回陽性であった患者において計測された

有効性

<全体集団>

MELTEMI試験単独期間の年間喘息増悪率はQ4W群及びQ8W群でいずれも0.5であった。MELTEMI試験単独期間中に喘息増悪がなかった患者の割合はQ4W群及びQ8W群でそれぞれ56.4%及び57.1%であった。

<高用量ICS*6を併用しているベースラインの血中好酸球数が300 / μ L以上の患者集団>

*6プロピオン酸フルチカゾン換算で500 μ g/日超

先行試験、BORA試験及びMELTEMI試験の全試験期間における年間喘息増悪率

	Q8W群 (N=110)	Q4W群 (N=105)	Q8W/プラセボ群 (N=42)	Q4W/プラセボ群 (N=49)
先行試験	0.5	0.6	1.4	1.5
1年延長期間	0.4	0.5	0.6	0.5
2年延長期間	0.5	0.5	0.6	0.3
3年延長期間	0.3	0.4	0.4	0.5
4年延長期間	0.2	0.4	0.2	0.4

先行試験、BORA試験及びMELTEMI試験の全試験期間において喘息増悪がなかった患者割合(%)

	Q8W群 (N=110)	Q4W群 (N=105)	Q8W/プラセボ群 (N=42)	Q4W/プラセボ群 (N=49)
先行試験	76	67	41	45
1年延長期間	75	70	69	74
2年延長期間	75	73	63	81
3年延長期間	83	74	82	83
4年延長期間	87	85	92	75

Q4W群及びQ8W群では、血中好酸球数 (中央値) は先行試験の4週目で0 / μ Lに到達し、全試験期間終了時まで0 / μ L又はそれに近い値を維持した。Q4W/プラセボ群及びQ8W/プラセボ群では、血中好酸球数

(中央値) はBORA試験の12週目で0 / μ Lに到達し、全試験期間終了時まで0 / μ L又はそれに近い値を維持した。
--

注) 本剤の国内での承認内容

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。

6. 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。

(5) 患者・病態別試験

軽症から中等症の成人喘息患者 (BISE試験) (外国人データ)²³⁾

BISE試験では、軽症から中等症の成人喘息患者211例を対象として、本剤30 mg又はプラセボを0週、4週、8週に皮下投与した。当該試験は、SIROCCO試験、CALIMA試験、ZONDA試験より軽症の喘息患者を対象としたが、気管支拡張薬投与前FEV₁、PEF、合計喘息症状スコア、発作治療薬の使用、ACQ-6スコアに対して同様の改善効果を示した。また、本試験では第III相喘息増悪試験と同様の薬力学的作用が認められた。因果関係ありと判断された有害事象は本剤群の4% (4/106例)、プラセボ群の4% (4/105例) に発現し、本剤30 mgの3回投与 (0週、4週、8週) の安全性はプラセボ群と同様であった。

注) 本剤の国内での承認内容

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。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

特定使用成績調査 (中間報告:2019年11月時点)²⁴⁾

目的	気管支喘息患者に対する本剤の使用実態下における安全性及び有効性を検討する。
調査方式	中央登録方式
症例数	目標症例数:600例 (安全性解析対象症例)
調査期間等	実施期間:2018年5月～2025年4月 (7年) 観察期間:1年間。なお、悪性腫瘍の発現について検討するため、観察期間終了 (本剤投与を中止した場合は中止時) から2年後に追跡調査を実施する。
安全性検討事項	重篤な感染症 (重点調査項目)、重篤な過敏症、寄生虫感染症、悪性腫瘍及び免疫原性
結果	2018年5月の登録開始からデータカットオフ日である2019年11月13日までの結果は以下のとおりであった。 <u>安全性</u> 安全性解析対象症例は247例であった。 副作用は10.1% (25/247例) に発現した。3例以上に発現した副作用は頭痛が7例 (2.8%)、発熱が5例 (2.0%)、肺炎、喘息及び倦怠感が各3例 (1.2%) であった。重篤な有害事象は14例 (5.7%) に発現した。3例以上に発現した重篤な有害事象は喘息が7例 (2.8%)、肺炎が3例 (1.2%) であった。重篤な有害事象のうち副作用と判断されたのは8例 (重複あり) であり、内訳は肺炎が3例、喘息が3例、アナフィラキシー反応、食欲減退、倦怠感、死亡が各1例であった。死亡の1例について本剤初回投与10日後以降の来院がなく、死因に関する情報はなかった。 <安全性検討事項> 重篤な感染症 (重点調査項目) は5例 (2.0%) に発現した。内訳は肺炎が3例 (1.2%)、胃腸炎及び肺炎球菌性肺炎が各1例 (0.4%) であり、転帰はいずれも回復又は軽快であった。このうち、胃腸炎及び肺炎球菌性肺炎の各1例は主治医により本剤との因果関係は否定された。

結 果 (続 き)	<p>重篤な過敏症は1例 (0.4%) で、アナフィラキシー反応であった。類薬からの切替えて本剤初回投与20から30分後に喘鳴と呼吸困難感が発現したが、アドレナリン投与にて同日中に回復した。寄生虫感染症の報告はなかった。悪性腫瘍は1例 (0.4%) で、肝転移及び直腸S状結腸癌第4期であった。本症例は、高齢の女性患者で、本剤投与開始1週後に食欲不振の検査で肝転移を伴う進行S状結腸癌が偶然発見された症例であり、報告医から本剤との関連性は否定された。</p> <p><u>有効性</u> 有効性解析対象症例は107例であった。 最終評価時点でベースラインからのACQ-5スコアの変化量 (平均値 (SD)) は-1.2 (1.4) [95%CI:-1.6, -0.9]、ベースラインからACQ-5スコアが0.5以上低下した患者の割合と定義した改善率は74.6% (47/63例)、ベースラインからのFEV₁の変化量 (平均値 (SD)) は0.14 L (0.36) [95%CI:0.06, 0.23] であった。</p>
----------------	---

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

1) 第III相国際共同試験 (ALIZE試験) (外国人データ)²⁵⁾

季節性インフルエンザワクチンに本剤が影響を及ぼすかについて検証する目的で、中用量から高用量のICS/LABAで治療中の中等症から重症喘息を有する若年成人及び青少年患者へ本剤30 mg又はプラセボを0週、4週、8週に皮下投与した患者に対して、四価のインフルエンザワクチンを8週時に投与した際のヘマグルチニン阻害試験 (HAI) 及びマイクロ中和試験 (MN) を用いて、12週時の4つのインフルエンザ抗原への特異的抗体の力価を調査した。本剤群で51例、プラセボ群で52例、計103例の患者が組み込まれた。結果、ファセンラ群とプラセボ群で、HAI及びMNの抗体反応に違いは認められなかった。すべてのインフルエンザ抗体価テストのHAIの幾何平均上昇倍数 (GMFRs) は、本剤群で3.3~4.2で、プラセボ群で3.4~3.9であった。MNのGMFRsは、本剤群で2.8~5.1、プラセボ群で3.2~4.4であった。8週時から12週で抗体価が4倍以上になった患者は、本剤群で44.0%~56.0%で、プラセボ群で30.6%~49.0%であった。12週時で、群の78.0%~100%、プラセボ群の79.6%~100%が、HAIが40以上に達した。なお、安全性の懸念事項は認められなかった。

注) 本剤の国内での承認内容

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。

6. 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。

2) 第IIIb相国際共同試験 (ANDHI試験) (外国人データ)²⁶⁾

高用量ICS及び追加の長期管理薬で治療中の好酸球性の重症喘息患者656例を対象に、本剤30 mg又はプラセボを24週間投与したときの有効性及び安全性を評価した。

年間喘息増悪率はプラセボ群1.86と比較して本剤群0.94で49%減少し、統計学的に有意な改善が認められた ($p<0.0001$)。24週時におけるSGRQ総スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して本剤群で統計学的に有意な改善を示し、臨床的に意義のある変化が認められた ($\Delta-8.11$; $p<0.0001$)。また本剤群はプラセボ群と比較して、24週時の肺機能、ACQ-6、PSIA^{*1}、CGI-C^{*2}、PGI-C^{*3}及びSNOT-22^{*4}についても改善が認められた。

有害事象は本剤群の63.5% (271/427例)、プラセボ群の62.4% (143/229例) に発現した。本剤群で5%以上に発現した有害事象は頭痛が37例 (8.7%)、上咽頭炎が30例 (7.0%)、副鼻腔炎が28例 (6.6%)、発熱が26例 (6.1%) 及び気管支炎が22例 (5.2%) であった。

*1 Predominant Symptom and Impairment Assessment: ANDHI試験のために開発され、8つの主要な症状及び障害 (息切れ、喘鳴、咳、胸部圧迫感、喘息による睡眠障害、日常活動の制限、身体的活動の制限、及び環境条件への感受性) の影響を患者によりランク付けした個別化指標。

*2 治験責任医師による全般的症状改善の印象度評価。

*3 患者による全般的症状改善の印象度評価。

*4 鼻ポリープを伴う慢性副鼻腔炎の症状、睡眠、機能的及び感情的な結果を、22項目について評価。

注) 本剤の国内での承認内容

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)

3) 第III相国際共同試験 (PONENTE試験) (外国人データ)²⁷⁾

高用量ICS/LABA及びOCSで治療中の好酸球性の成人重症喘息患者598例を対象に、本剤30 mg投与開始4週後のOCS漸減期 (ベースライン時のOCS投与量、副腎不全 [AI] 及び臨床症状に応じて個別に設定、4週間安定した喘息コントロールが得られる最小投与量まで減量) における有効性及び安全性を評価した。減量終了後のOCS維持期 (OCS漸減期の最小投与量を継続投与) の試験結果は論文未公表であり、OCS漸減期までの結果は以下のとおりであった。

OCSから離脱した患者 (4週間以上OCS中止を維持) の割合は62.88% [95%CI: 58.86, 66.76] であった。4週間以上OCSから離脱又はAIにより減量を中止した場合での1日用量を5 mg以下に減量した患者の割合は、81.94% [95%CI: 78.62, 84.94] であった。ベースライン時の血中好酸球数、ベースライン時のOCS投与量又はOCS治療期間にかかわらず、OCSの減量を行うことができた。OCS漸減期に喘息増悪がなかった患者の割合は75%であり、年間喘息増悪率は0.63であった。視床下部-下垂体-副腎系の初回評価時におけるAI発現率は60% (321/533例) であり、そのうち部分的AI^{*1}は33% (175/533例)、完全なAI^{*2}は27% (146/533例) であった。2回目 (2~3ヵ月後) の評価時におけるAI発現率は38% (205/533例) に減少し、そのうち部分的AIは18% (96/533例)、完全なAIは20% (109/533例) であった。完全なAIから部分的AI、完全なAIから正常レベル^{*3}、及び部分的AIから正常レベルのいずれかに回復した患者の割合は34% (90/267例) であり、その内訳はそれぞれ22% (28/125例)、8% (10/125例) 及び37% (52/142例) であった。

有害事象は59% (354/598例) に、重篤な有害事象は10% (57/598例) に、投与中止に至った有害事象は2% (10/598例) に、死亡は<1% (2/598例) に発現した。

*1部分的AI: 朝の血中コルチゾール濃度が100~350 nmol/L (3.62~12.68 µg/dL) かつACTH負荷試験で

250～450 nmol/L (9.05～16.30 μg/dL)

*²完全なAI:朝の血中コルチゾール濃度が100 nmol/L (3.62 μg/dL) 未満又は朝の血中コルチゾール濃度が100～350 nmol/L (3.62～12.68 μg/dL) かつACTH負荷試験で250 nmol/L (9.05 μg/dL) 未満

*³正常:朝の血中コルチゾール濃度が350 nmol/L (12.68 μg/dL) 以上又は朝の血中コルチゾール濃度が100～350 nmol/L (3.62～12.68 μg/dL) かつACTH負荷試験で450 nmol/L (16.30 μg/dL) 以上

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

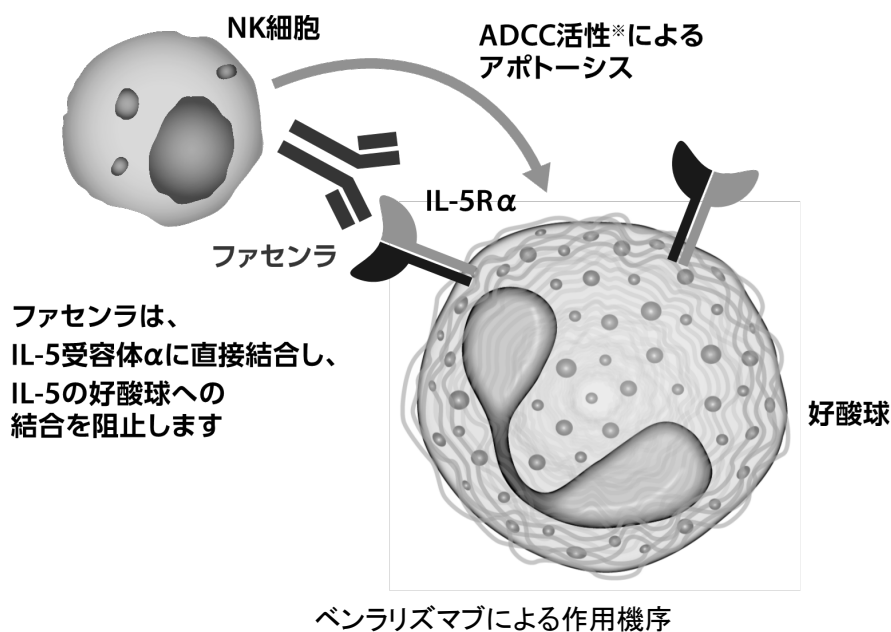
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{1)~3)}

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。

ベンラリズマブは、好酸球及び好塩基球の細胞表面に特異的に発現しているヒトIL-5R α に特異的かつ高親和性で結合する (解離定数: 16 pM) ことで、IL-5の好酸球に対する作用を抑制する。

ベンラリズマブはFcドメインのフコースを欠損しているため、ナチュラルキラー (NK) 細胞等のエフェクター細胞上に発現するFc γ 受容体 (Fc γ R) であるヒトFc γ RIIIa (CD16a) に対して高い親和性 (解離定数: 45.5 nM) を示す。その結果、抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性*が増強され、細胞毒性を有するメディエーター (perforin、proteases、granzyme) を放出し、IL-5R α を発現する好酸球及び好塩基球のアポトーシスが誘導される。



※ADCC (Antibody-Dependent-Cellular-Cytotoxicity: 抗体依存性細胞傷害) 活性。

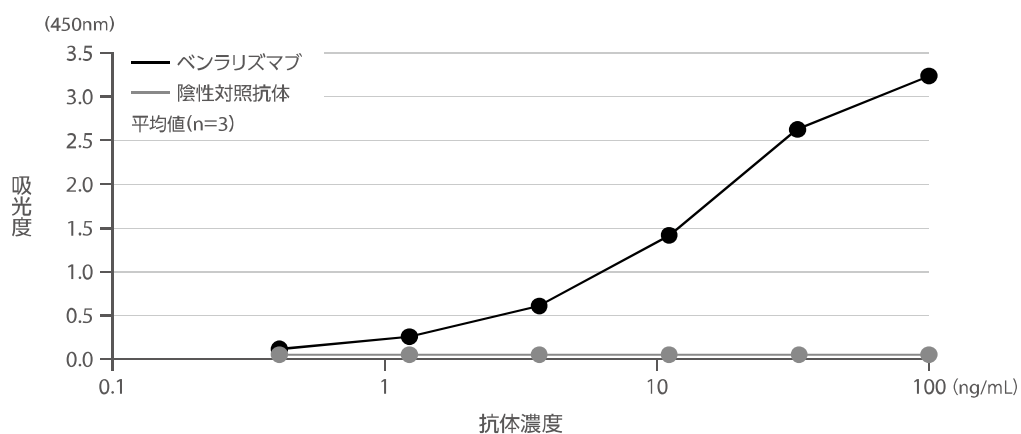
抗体が結合した標的細胞が、結合抗体のFc部分を認識するFc受容体を有する細胞により傷害される機構。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) IL-5R α に対するベンラリズマブの結合 (*in vitro*)

① 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¹⁾

プレートに固相化した組換えヒトIL-5R α にベンラリズマブ0.4~100 ng/mLを反応させたときの結合活性を、ELISAにより測定した。ベンラリズマブはヒトIL-5R α に対して濃度依存的に結合した。



ベンラリズマブの組換えヒトIL-5R α に対する結合活性

また、センサーチップ*に固相化した組換えヒトIL-5R α に対するベンラリズマブの解離定数 (K_D) をBIAcore*により測定した。ヒトIL-5R α に対するベンラリズマブの K_D は0.016 nmol/Lであった。

ヒトIL-5R α に対するベンラリズマブの反応速度定数と解離定数

パラメータ	結合速度定数 k_{on} ($1/Ms \times 10^5$)	解離速度定数 k_{off} ($1/s \times 10^{-3}$)	解離定数 K_D (nmol/L)
ヒトIL-5R α	44.1	0.070	0.016

* BIAcoreは、表面プラズモン共鳴シグナルによる生体分子相互作用測定機器。標識を使わずにリアルタイムに生体分子の相互作用をモニタリングするシステムで、センサーチップ表面での、結合に伴う質量変化を検出することにより、結合/解離の速度定数 (Kinetics) と結合の強さ (Affinity) を算出できる。

② ヒト好酸球及び好塩基球上のIL-5R α に対するベンラリズマブの結合²⁸⁾

好酸球細胞表面上に発現するヒトIL-5R α に対するベンラリズマブの結合活性を評価するために、ヒト末梢血由来の好酸球を用いてフローサイトメトリー解析を実施した結果、ベンラリズマブは陰性対照抗体と比較してヒト好酸球表面上のIL-5R α に特異的に結合した。

健康人由来のヒト好酸球に対するベンラリズマブの50%結合濃度を算出するために、非特異的なFcに対する結合の影響が少ない単糖含有型のKM8400^{*1}を、濃度段階をつけて好酸球と反応させた。ベンラリズマブの50%結合濃度は平均蛍光強度 (MFI) により算出した。その結果、KM8400は0.036 nmol/Lの50%結合濃度でヒト好酸球に結合した。

また、ベンラリズマブ由来F(ab')₂^{*2}を用いて好酸球と好塩基球に対する相対的な結合量を比較した結果、ベンラリズマブ由来F(ab')₂の末梢血好酸球に対する結合量は、末梢血好塩基球に対する結合量と比較して3倍程度多かった。

③ カニクイザル好酸球上のIL-5R α に対するベンラリズマブの結合²⁹⁾

カニクイザルの好酸球上に発現するIL-5R α に対するベンラリズマブの50%結合濃度を算出するために、非特異的なFcに対する結合の影響が少ない単糖含有型のKM8400^{*1}を、濃度段階をつけて好酸球と反応させた。KM8400の50%結合濃度はMFIにより算出した。その結果、KM8400は0.040 nmol/Lの50%結合濃度でカニクイザル好酸球に結合した。

2) Fc γ RIIIa (CD16a) に対するベンラリズマブの結合親和性 (*in vitro*)²⁾

ヒトIgGの糖鎖から単糖の一つを欠損させることでFc γ RIIIa (CD16a) に対する結合親和性が向上する。固相化したヒト及びカニクイザルのFc γ Rに対するベンラリズマブのK_Dを、BIAcore^{*3}を用いて測定した。その結果、ベンラリズマブはヒト及びカニクイザルのFc γ RIIIaに対してそれぞれ45.5及び23 nmol/LのK_Dで結合した。ベンラリズマブのヒト及びカニクイザルFc γ RIIIaに対する親和性は単糖含有型のKM8400^{*1}に比べてそれぞれ6倍及び8倍高かったが、他のFc γ Rに対するK_DはベンラリズマブとKM8400で同程度であった。

*1 単糖含有型のヒト化抗ヒトIL-5R α IgG1抗体。KM8400とベンラリズマブはIL-5依存性細胞増殖を同程度の薬効強度で阻害するため、ヒトIL-5Rに対する結合活性が同程度であると考えられる²⁾。

*2 抗原結合性フラグメントの2量体

*3 BIAcoreは、表面プラズモン共鳴シグナルによる生体分子相互作用測定機器。標識を使わずにリアルタイムに生体分子の相互作用をモニタリングするシステムで、センサーチップ表面での、結合に伴う質量変化を検出することにより、結合/解離の速度定数 (Kinetics) と結合の強さ (Affinity) を算出できる。

3) ベンラリズマブの抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性によるアポトーシス誘導作用 (*in vitro*)^{2), 3)}

NK細胞をエフェクター細胞として、ベンラリズマブのヒト好酸球及びヒト好塩基球に対するアポトーシス誘導活性を検証した。

ベンラリズマブによりアポトーシスが誘導された好酸球及び好塩基球をアネキシンV染色により評価した結果、ベンラリズマブはそれぞれ50%有効濃度 (EC₅₀) 0.9 pmol/L及び0.5 pmol/Lで好酸球及び好塩基球のアポトーシスを誘導した。一方、単糖含有型のKM8400* はベンラリズマブのEC₅₀より1,000倍高い濃度においても好酸球及び好塩基球のアポトーシスを誘導しなかった。ヒト好酸球に対するベンラリズマブのADCC活性はNK細胞依存的であった。

これらの結果は、ベンラリズマブではIL-5R α を発現するヒト好酸球及びヒト好塩基球のアポトーシスを誘導するADCC活性が増強していることを示している。

また、ヒト末梢血単核細胞 (PBMC) をエフェクター細胞とした試験においても、ベンラリズマブはヒト好酸球に対して強いアポトーシス誘導活性を示した。

* 単糖含有型のヒト化抗ヒトIL-5R α IgG1抗体。KM8400とベンラリズマブはIL-5依存性細胞増殖を同程度の薬効強度で阻害するため、ヒトIL-5Rに対する結合活性が同程度であると考えられる²⁾。

4) ベンラリズマブによるヒト好酸球のアポトーシス誘導に伴う好酸球性顆粒タンパク質の放出^{2), 30), 31)}

ベンラリズマブによる好酸球のアポトーシスにおいて、好酸球性顆粒タンパク質である好酸球カチオンタンパク質 (ECP) 及び好酸球由来神経毒 (EDN) が上清中に放出されるかを検討するため、ECP及びEDN濃度をELISAにより*in vitro*にて測定した。その結果、ベンラリズマブにより誘導されたNK細胞による好酸球のアポトーシスは、単糖欠損型陰性対照抗体及び単糖含有型のKM8400*¹と比較してEDN及びECP濃度を上昇させなかった。また、PBMCをエフェクター細胞とした別の試験においても、ベンラリズマブにより誘導された好酸球のアポトーシスは、上清中ECP及びEDNの増加を伴わなかった。これらの結果は*in vitro*試験においてベンラリズマブによるADCC活性が好酸球の脱顆粒を誘導しないことを示している。

さらに、成人軽症喘息患者に本剤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ころ、すべての群において、ベンラリズマブ単回静脈内投与後の血清中ECP濃度の平均値に低下が認められた。すべての群で血清中ECP濃度の低下と血中好酸球数減少との相関が認められた。

また喀痰中の好酸球が2.5%以上の成人喘息患者を対象に、ベンラリズマブ100若しくは200 mgを4週間隔で3回皮下投与したところ、ベンラリズマブの各群で、血清中ECP濃度の低下がDay1から規定の来院日 (Day140) までに認められ、血清中EDN濃度の低下がDay7から規定の来院日 (Day140) までに認められた。

注) 本剤の国内での承認内容

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。

6. 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。

5) ベンラリズマブによる気道過敏性反応 (AHR) の抑制作用 (*ex vivo*)³²⁾

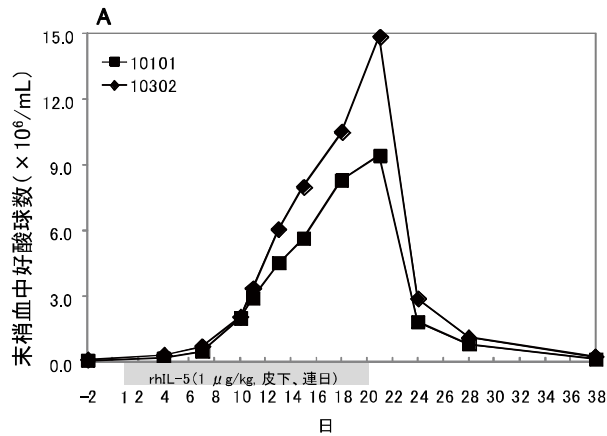
肺癌により肺葉切除術実施の16例から気道組織を採取し、アトピー型重症喘息患者の血清で処理することにより受動感作を行った気道組織をポジティブコントロール (C+)、非アトピー型ドナーの血清で処理した気道組織をネガティブコントロール (C-) とした。ベンラリズマブ又はメポリズマブを添加した気道組織 (C+ 及びC-) を力変換器につなぎ、ヒスタミン刺激、副交感神経を刺激するための経壁刺激、及び急速な伸展による機械的ストレス負荷を行った際の収縮を測定した。結果、ベンラリズマブ、メポリズマブ共にヒスタミン刺激 ($p < 0.001$ vs C+)、経壁刺激 ($p < 0.001$ vs C+)、急速な伸展による刺激 ($p < 0.01$ vs C+) に対するAHRを有意に抑制した。各刺激に対するAHR抑制の最大効果は、ベンラリズマブがメポリズマブよりも有意に大きかった ($p < 0.05$)。

6) カニクイザルにおける薬力学作用 (*in vivo*)

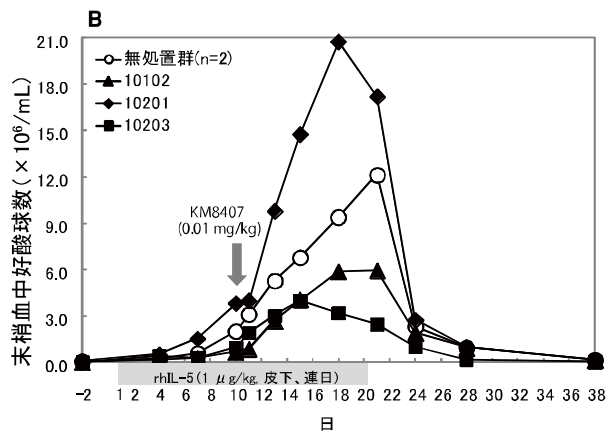
① IL-5誘発性末梢血好酸球増多モデルに対するベンラリズマブの阻害作用³³⁾

カニクイザルのIL-5誘発性末梢血好酸球増多モデルに対する阻害作用を、ベンラリズマブと同等のモノクローナル抗体KM8407*を用いて評価した。カニクイザルに0.001 mg/kgの組換えヒトIL-5を20日間連日皮下投与し、10日目に0.01又は0.3 mg/kgのKM8407を単回静脈内投与したとき、無処置群 (陽性対照群) に比べて、KM8407投与群では各投与量において血中好酸球数の増加が抑制された。

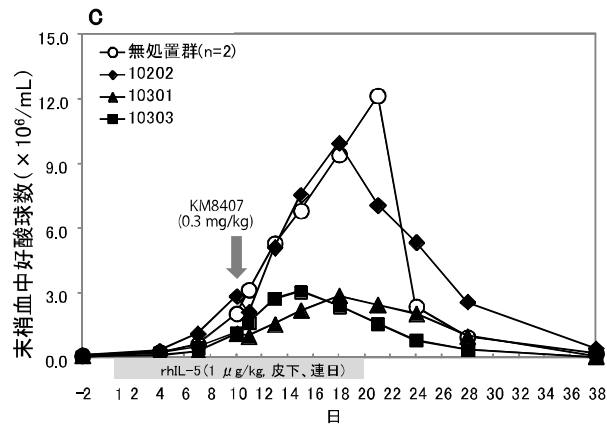
* 開発段階において、いくつかの非臨床試験で使用したモノクローナル抗体。抗原結合活性及びADCC活性はベンラリズマブと同等である。



A: カニクイザル (10101及び10302, n=2) に組換えヒトIL-5を1日1回連日皮下投与した (最初に組換えヒトIL-5を投与した日を試験1日目とする)。



B: カニクイザル (10102, 10201及び10203, n=3) に組換えヒトIL-5を連日皮下投与し、IL-5投与10日目に0.01 mg/kgのKM8407を静脈内投与した。白丸はKM8407無処置群での平均値を示す。



C: カニクイザル (10202, 10301及び10303, n=3) に組換えヒトIL-5を連日皮下投与し、IL-5投与10日目に0.3 mg/kgのKM8407を静脈内投与した。白丸はKM8407無処置群での平均値を示す。

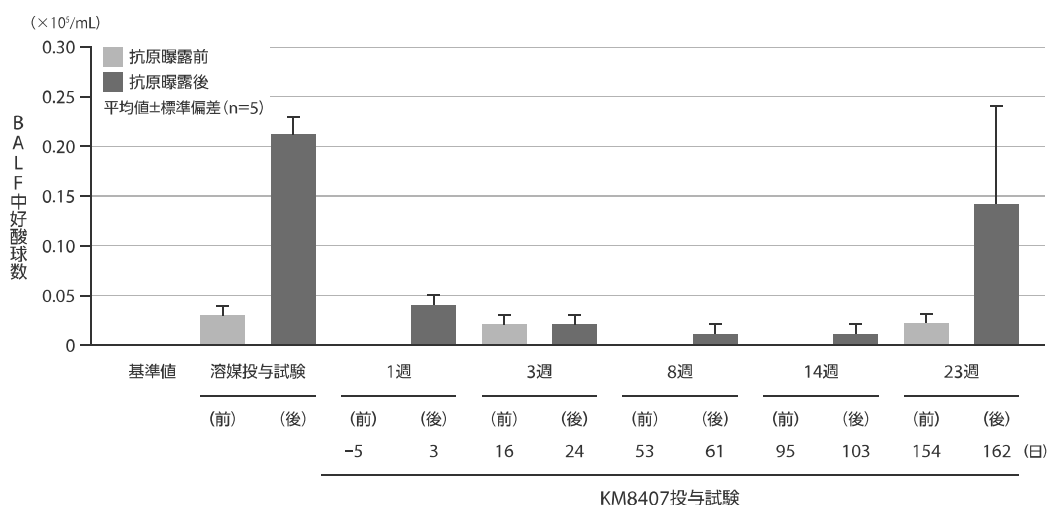
サルIL-5誘発性好酸球増多モデルにおけるベンラリズマブの評価

② ベンラリズマブによる末梢血中好酸球及び骨髄中好酸球前駆細胞の除去作用²⁾

カニクイザルの末梢血中の好酸球及び骨髄中の好酸球前駆細胞に対するベンラリズマブの影響を評価した。カニクイザルに0.1、1、10及び30 mg/kgのベンラリズマブを3週間に1回、9週間静脈内投与し（計4回）、末梢血中の好酸球及び骨髄中の好酸球前駆細胞数を、各ベンラリズマブ投与後に測定した。その結果、検討したすべての用量において、ベンラリズマブは初回投与後に末梢血中の好酸球数を検出限界近くまで減少させ、その後の試験期間中を通じて、末梢血中の好酸球数は検出限界未満であった。同様に、骨髄中の好酸球前駆細胞はすべての用量のベンラリズマブ群において最終投与3日後（投与期間終了時剖検）までに80%以上減少し、30 mg/kg群では最終投与21日後まで検出限界未満であった。骨髄におけるベンラリズマブの顕著な効果は好酸球系細胞に特異的であり、好中球前駆細胞（骨髄芽球及び前骨髄球）の数は変化しなかった。

③ サル喘息モデルにおけるKM8407の有効性³⁴⁾

ジニトロフェニル化豚回虫抽出物^{*1}で感作後、豚回虫抗原で噴霧チャレンジし、気道過敏性反応（AHR）状態を発現させたカニクイザル（n=5）の喘息モデルを用いてKM8407^{*2}の有効性を評価した。抗原曝露の前日（1日目）にKM8407（1 mg/kg）を単回静脈内投与し、さらに23、60、102及び161日目に追加の抗原曝露を実施した。各抗原曝露の前及び24時間後に気管支肺胞洗浄液（BALF）中の好酸球数を測定した。また、各抗原曝露の24時間後に濃度勾配をつけたメサコリンに対するAHRを測定した。その結果、KM8407の投与により3、24、61及び103日目におけるBALF中好酸球数増加が80%以上抑制された。また、AHRも抑制される傾向を示した。



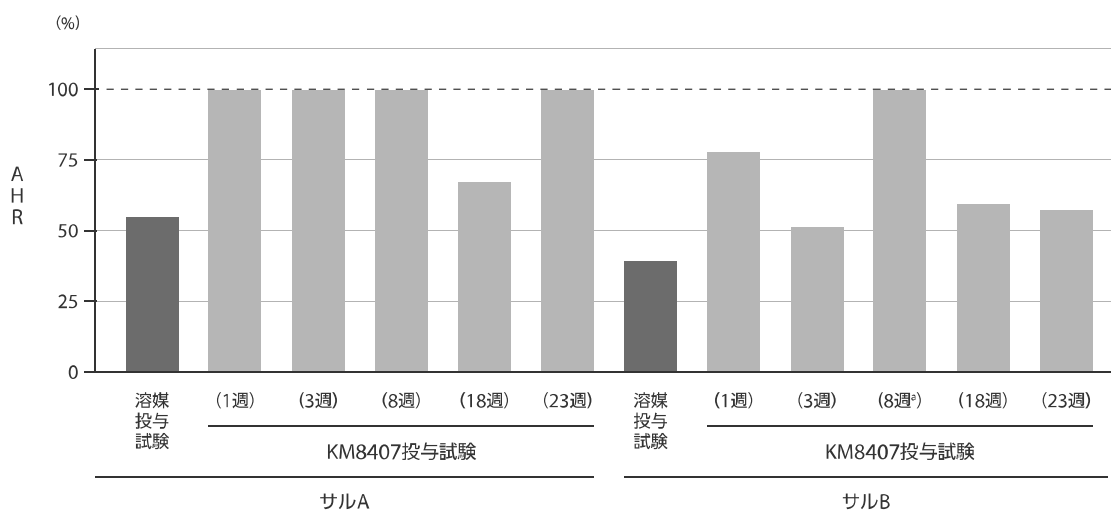
BALF（気管支肺胞洗浄液）は抗原曝露の前及び24時間後に採取した。

基準値は無処置の値を示す。

感作後カニクイザルでの豚回虫抗原吸入による好酸球集積に対するKM8407の作用

*1 非ヒト霊長類に感作させてアレルギー性喘息モデルを作製するためのアレルゲン。

*2 開発段階において、いくつかの非臨床試験で使用したモノクローナル抗体。抗原結合活性及びADCC活性はベンラリズマブと同等である。



AHR: 気道過敏性反応、対照試験: 溶媒投与試験

気道反応性は呼吸器抵抗性が150%増加するメサコリン濃度 (PC150) として測定した。

AHRはPC150前値 (豚回虫抗原の吸入1週間前の値) 及びPC150後値 (豚回虫抗原の吸入1日後の値) を用いて評価した。103日目に呼吸器機能を測定した際にメサコリン濃度を誤った可能性があるため、2例のカニクイザルについては130日目 (18週) に追加で抗原曝露しAHRを測定した。

a: PC150前値が通常よりも低かった (データは示していない)。

豚回虫抗原吸入後のメサコリン吸入による気道過敏性反応に対するKM8407の作用

(3) 作用発現時間・持続時間^{10), 35)}

日本人健康成人男性に本剤25、100及び200 mg (各群6例) を単回皮下投与したとき、本剤群の平均血中好酸球数は、投与量にかかわらず投与6時間後にはほぼ0 / μ Lに減少し、その後もほぼ0 / μ Lで推移し、投与後85日でも0 / μ Lであった。投与後85日以降の血中好酸球数を指標とした追跡調査の結果、25、100及び200 mg群の本剤投与から血中好酸球数が100 / μ L以上又はベースラインの70%に回復するまでの日数 (平均値 \pm SD) は、それぞれ160 \pm 24、195 \pm 77及び193 \pm 40日であった。

また、血中好酸球数が300 / μ Lを超える重症喘息患者18例を対象に、本剤30 mg皮下投与、メポリズマブ100 mg皮下投与、プレドニゾン30 mg/日を投与し (各群6例)、血中好酸球数の推移を評価したところ、血中好酸球数がベースラインから50%減少するまでの時間 (平均 \pm SD) はメポリズマブ群 (25.8 \pm 14.3) に対して、本剤群 (1.7 \pm 0.7) 及びプレドニゾン群 (2.5 \pm 0.3) が有意に低値 (各群 p <0.001) であった。

注) 本剤の国内での承認内容

5. 効能又は効果に関連する注意

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

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。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

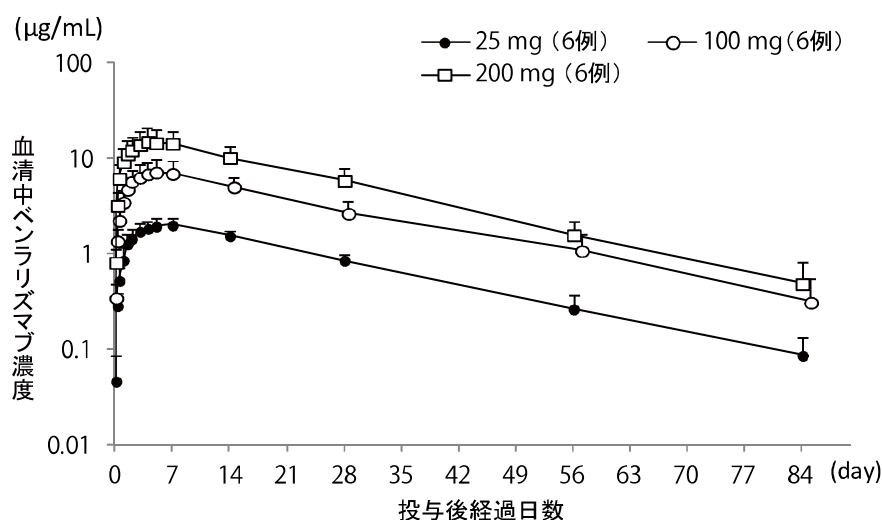
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回皮下投与¹⁰⁾

日本人健康成人18例に本剤25、100及び200 mgを単回皮下投与したときのベンラリズマブ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。C_{max}及びAUCは投与量に比例し、本剤の薬物動態は線形性を示した。



25 mg群の84日後は5例

単回皮下投与時の血清中ベンラリズマブ濃度推移 (平均値+標準偏差)

単回皮下投与時の薬物動態パラメータ

投与量	25 mg (6例)	100 mg (6例)	200 mg (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
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) 本剤の国内での承認内容

6. 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。

2) 反復皮下投与 (外国人データを含む)^{5)、15)}

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 (1回30 mgを初回、4週後、8週後に皮下に注射し、以降、8週間隔で皮下注射) 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±330 ng/mL (377例) 及び326±267 ng/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±324 ng/mL (26例) 及び392±326 ng/mL (26例) であった。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

併用薬の影響³⁶⁾

母集団薬物動態 (PPK) 解析の結果、低分子薬剤 (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及びテオフィリン/アミノフィリン) がベンラリズマブのクリアランスに有意な影響があることは認められなかった。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法³⁶⁾

ベンラリズマブを皮下投与したときの薬物動態は線形性を示し、皮下投与部位からの一次吸収過程及び中央コンパートメントからの一次消失を伴う2コンパートメントモデルにより適切に表現できた。

(2) 吸収速度定数¹⁵⁾

PPK解析から予測されたCALIMA試験の全体集団 (851例) 及び日本人集団 (58例) の吸収速度定数 (k_a) の中央値 (四分位範囲) は、それぞれ0.191 day⁻¹ (0.146~0.237 day⁻¹)及び0.192 day⁻¹ (0.147~0.231 day⁻¹) であった。

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス³⁶⁾

PPK解析の結果、本剤のクリアランスは0.29 L/dayであった。

(5) 分布容積³⁶⁾

PPK解析の結果、本剤の中央コンパートメント及び末梢コンパートメントの分布容積 (個体間変動) は、体重70 kgの患者でそれぞれ3.1 L (24.4%CV) 及び2.5 L (44.7%CV) であった。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因³⁶⁾

第III相試験4試験 (SIROCCO試験、CALIMA試験、ZONDA試験及びBISE試験) の薬物動態データに初期の臨床試験5試験 (MI-CP158試験、MI-CP166試験、MI-CP186試験、MI-CP197試験及びMI-CP220試験) の薬物動態データを併合したデータを用いてPPKモデルを構築した。PPK解析の結果、体重及び抗ベンラリズマブ抗体発現がベンラリズマブの薬物動態に影響する有意な共変量であった。クリアランス、中央コンパートメントの分布容積及び末梢コンパートメントの分布容積に対する体重の影響 (べき乗モデルの指数項) はそれぞれ0.807、0.803及び0.528であった。また、抗ベンラリズマブ抗体発現時にクリアランスが2.24倍になることが示唆された。

4. 吸収

(1) 最高血中濃度到達時間

皮下投与後の本剤の吸収は緩徐であり、日本人健康成人18例に本剤25、100及び200 mgを単回皮下投与したときの t_{max} (中央値) はそれぞれ7、5及び4日であった¹⁰⁾。

注) 本剤の国内での承認内容

6. 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。

(2) バイオアベイラビリティ³⁶⁾

PPK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、投与部位別 (腹部、大腿部又は上腕部) のバイオアベイラビリティに差は認められなかった。

5. 分布

本剤の分布はIgGと同様、細胞外液に限定していると考えられる。

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

本剤はモノクローナル抗体であり、胎盤を通過する可能性が考えられる。

<サル>³⁷⁾

妊娠カニクイザル (n=14~21/群) にベンラリズマブ10 mg/kg又は30 mg/kgを2週間に1回反復静脈内投与したとき、出生児へのベンラリズマブの曝露が確認されたことから、母動物の循環血中ベンラリズマブは胎盤を通過して胎児に移行したと考えられる。(「IX-2 (5) 生殖発生毒性試験」の項参照)

(3) 乳汁への移行性

本剤のヒト又は動物における乳汁中への移行は不明である。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

本剤はモノクローナル抗体であり、主に細網内皮系により消失する。CYP450等の薬物代謝酵素は本剤のクリアランスに関与しない³⁶⁾。

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当しない

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

本剤はモノクローナル抗体であり、腎排泄は関与しないと考えられる。また標的介在性の消失は認められていない³⁶⁾。

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当しない

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

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

<解説>

一般的注意事項として記載している。

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与によりさらに重篤な過敏症状が発現するおそれがある。本剤には以下の成分が含まれているので、本剤の投与に際しては、問診等を行い、これらの成分に対し過敏症の既往歴のある患者には、本剤を投与しないこと。

有効成分:ベンラリズマブ (遺伝子組換え)

添加剤: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
(「IV-2. 製剤の組成」の項参照)

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

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]

<解説>

- 8.1 本剤の使用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限られる。
その使用の適否を適正に判断するためには、医師が喘息患者の診療経験が豊富であることなど、気管支喘息の治療に精通していることが条件となる。
- 8.2 本剤は気管支喘息の長期管理薬であり、喘息の発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではない。本剤による治療中に喘息症状がコントロール不良となったり、悪化したりした場合には、速やかに医師に相談するよう患者に指導すること。
- 8.3 ステロイド療法の一般的注意事項として、長期投与されているステロイド薬の減量が必要な場合には、減量による症状の悪化が生じることのないように、医師の管理下で徐々に減量すること。
- 8.4 喘息増悪試験で蠕虫感染症の発現は認められていないが、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寄生虫 (蠕虫) に感染し、抗寄生虫薬による治療が無効な場合には、本剤投与を一時中止することを考慮すること。(「VIII-6 (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照)

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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]

<解説>

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り、既に寄生虫 (蠕虫) に感染している患者には、本剤の投与を開始する前に寄生虫 (蠕虫) 感染を治療すること。(「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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。

<解説>

ベンラズマブの臨床試験では妊婦の患者は除外されており、妊娠中の投与に関する安全性を検討するための十分なデータは得られていない。

そのため、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。

なお、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生殖発生毒性試験において、母動物、胎児及び出生児におけるベンラズマブ投与に起因した毒性は認められていないが、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の血清中にベンラズマブが検出されており、出生児において末梢血好酸球の完全又はほぼ完全な消失が認められたが、出生後180日までに回復した。

(6) 授乳婦

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。

<解説>

本剤がヒトの乳汁に移行するかどうかは不明である。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。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等は臨床試験では除外されている。

<解説>

本剤の有効性及び安全性を検討した海外の臨床試験は12歳以上の小児及び成人を対象として実施された。気管支喘息適応承認時点では、低出生体重児、新生児、乳児、幼児及び12歳未満の小児における使用経験がなく、小児等に対する有効性及び安全性は確立していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

一般的に生理機能が低下している。

<解説>

喘息増悪試験2,510例のうち、320例(12.7%)が65歳以上であり、11例(0.4%)が75歳以上であった。これら高齢患者と非高齢患者で安全性に差は認められなかった。

高齢者への投与において、年齢を理由に本剤の用量調節の必要はないが、高齢者では一般的に生理機能が低下していることから、慎重に投与すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

副作用の概要

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)

重大な副作用、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。

<解説>

本剤の国内及び海外の安全性評価対象試験である、喘息増悪試験(CALIMA試験及びSIROCCO試験)、OCS減量試験(ZONDA試験)及び長期投与試験(BORA試験)*の副作用(治験責任医師等が本剤との因果関係が否定できないと判定した事象)発現症例数・頻度は、「VIII-8. ◆副作用頻度一覧表」の項参照。なお、注射部位反応の発現頻度は、注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位そう痒感、注射部位硬結、注射部位丘疹、注射部位発疹、注射部位浮腫、注射部位結節、注射部位内出血、注射部位反応を合算している。

*長期投与試験(BORA試験):CALIMA試験、SIROCCO試験、ZONDA試験を完了した成人又は小児(海外は12歳以上、日本は18歳以上)喘息患者を対象とした国際共同臨床試験。国内における気管支喘息適応申請時点では二重盲検下で試験は継続されていたため、日本人被験者のみを対象に中間解析(治療期間:56週間)を実施し、安全性評価対象に含めた。

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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。

<解説>

喘息増悪試験2,510例中、過敏症に関連する重篤な有害事象は、Q8W群3例 (薬物過敏症 (被疑薬:メタミゾール)、丘疹状蕁麻疹、アナフィラキシー反応 (食物/ピーナツアレルギーに関連する事象) 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 (被疑薬:ジクロフェナク)、結節性紅斑各1例) が報告されている。蕁麻疹及びアレルギー性肉芽腫性血管炎以外の事象は本剤との因果関係は否定されている。喘息増悪試験の日本人集団において過敏症に関連する重篤な有害事象は報告されていない。

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で副作用 (治験責任医師等が本剤との因果関係が否定できないと判定した事象) として発現がみられなかった事象 (血管浮腫、喉頭浮腫、アナフィラキシー反応) については頻度不明とした。

* Q4W (ベンラリズマブ30 mgを4週間に1回投与) は国内における承認用法・用量外である。

症例報告 (蕁麻疹) CALIMA試験からの報告

副作用名:	蕁麻疹		
性別:男	年齢:40歳代	人種:白人	投与群:ベンラリズマブ30 mgを4週間に1回投与*
既往歴:	季節性アレルギー、アルプラゾラムの使用歴があり		
現病歴:	喘息		
併用薬:	ブデソニド/ホルモテロール配合剤、フルチカゾンプロピオン酸エステル、コルチゾン		
経過・処置	<p>本剤投与開始後5ヵ月間 蕁麻疹の訴えあり (通常来院時には、症状はみとめられないか、軽度の症状のみがみとめられた。)</p> <p>本剤投与開始後約6ヵ月目 本剤7回目の投与4日後、重篤な蕁麻疹発現。両腕、頸部、胸部及び背部に約1/2 cm～10 cmの様々な大きさの膨疹が複数みとめられた。頸部の最も大きな膨疹はドーム型で表面が滑らかであり、中心部が潰瘍化し、基底部は直径約3 cm、高さは約2 cmであり、紅斑性で、極めて強いそう痒を伴った。皮膚科にて、プレドニゾン、ヒドロキシジン、トリムシノロンが処方された。生検により病理所見では湿疹と診断。本剤投与中止。</p> <p>患者によると、以前からあった鼠径部、大腿部及び頭皮の膨疹は完全に消失したが、本剤投与後数日以内にすべての膨疹が絶えず出現するか悪化し、活動性又は悪化した状態が1～2週間続いた後、数週間かけて徐々に消失すると報告あり。しかし、最終投与日の病変部は前回の訪問日より悪化していたとのこと。</p> <p>患者は過去にアトピー及び湿疹の兆候や症状並びに局所刺激物又はアレルギーに対する反応の既往はなく、皮膚疾患の家族歴もなかった。膨疹の発現時期と喘息悪化又は季節性アレルギーとの関連性はみとめられず。</p> <p>最終診察時 軽度の膨疹が継続。局所ステロイドでコントロールされていた。(転帰:未回復)</p> <p>医師は事象は重症で本剤との関連があり、基礎疾患との関連性はないと判断。</p>		

* ベンラリズマブ30 mgを4週間に1回投与 (Q4W) は国内における承認用法・用量外である。

(2) その他の副作用

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)	

<解説>

喘息増悪試験 (CALIMA試験及びSIROCCO試験)、OCS減量試験 (ZONDA試験) 及び長期投与試験 (BORA試験) の結果を考慮したうえで、本剤と合理的な因果関係があると考えられる事象 (副作用) がCCDS (企業中核データシート) で副作用として規定されており、CCDSの記載を基に設定した。

副作用発現頻度は、これらの臨床試験の併合成績より算出した。

◆副作用頻度一覧表

喘息増悪試験 (CALIMA試験及びSIROCCO試験)、OCS減量試験 (ZONDA試験) 及び
長期投与試験 (BORA試験) において本剤投与群でみとめられた副作用発現例数・頻度一覧

評価症例数	1,831 例
副作用発現例数	246 例
副作用発現率	13.4%

副作用等の種類 (MedDRA/J ver. 20.0)	例数 (%)
感染症および寄生虫症	
ウイルス性上気道感染	10 (0.5)
副鼻腔炎	4 (0.2)
口腔ヘルペス	2 (0.1)
インフルエンザ	1 (0.1)
ウイルス感染	1 (0.1)
カンジダ感染	1 (0.1)
咽頭炎	1 (0.1)
外陰腔真菌感染	1 (0.1)
気管支炎	1 (0.1)
気道感染	1 (0.1)
結膜炎	1 (0.1)
口腔カンジダ症	1 (0.1)
細菌性上気道感染	1 (0.1)
細菌性尿路感染	1 (0.1)
歯肉炎	1 (0.1)
耳感染	1 (0.1)
真菌感染	1 (0.1)
帯状疱疹	1 (0.1)
尿路感染	1 (0.1)
肺炎	1 (0.1)
鼻炎	1 (0.1)
蜂巣炎	1 (0.1)
血液およびリンパ系障害	
好中球減少症	1 (0.1)
白血球減少症	1 (0.1)
免疫系障害	
過敏症	1 (0.1)
好酸球性多発血管炎性肉芽腫症	1 (0.1)
薬物過敏症	1 (0.1)
代謝および栄養障害	
体液貯留	1 (0.1)
低血糖	1 (0.1)
精神障害	
不眠症	2 (0.1)
パニック発作	1 (0.1)
易刺激性	1 (0.1)
神経過敏	1 (0.1)
不安	1 (0.1)

副作用等の種類 (MedDRA/J ver. 20.0)	例数 (%)
神経系障害	
頭痛	37 (2.0)
浮動性めまい	6 (0.3)
失神寸前の状態	3 (0.2)
灼熱感	3 (0.2)
片頭痛	2 (0.1)
運動失調	1 (0.1)
感覚鈍麻	1 (0.1)
錯感覚	1 (0.1)
振戦	1 (0.1)
味覚異常	1 (0.1)
眼障害	
アレルギー性結膜炎	2 (0.1)
耳および迷路障害	
回転性めまい	5 (0.3)
耳鳴	1 (0.1)
聴力低下	1 (0.1)
心臓障害	
動悸	1 (0.1)
洞性頻脈	1 (0.1)
頻脈	1 (0.1)
血液障害	
潮紅	4 (0.2)
ほてり	3 (0.2)
高血圧	3 (0.2)
高血圧クレーゼ	1 (0.1)
充血	1 (0.1)
末梢冷感	1 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
喘息	7 (0.4)
咳嗽	6 (0.3)
口腔咽頭痛	2 (0.1)
カタル	1 (0.1)
咽喉刺激感	1 (0.1)
過換気	1 (0.1)
気管支痙攣	1 (0.1)
呼吸困難	1 (0.1)
鼻の炎症	1 (0.1)
鼻出血	1 (0.1)

副作用等の種類 (MedDRA/J ver. 20.0)	例数 (%)
鼻閉	1 (0.1)
鼻閉塞	1 (0.1)
鼻漏	1 (0.1)
副鼻腔分泌過多	1 (0.1)
労作性呼吸困難	1 (0.1)
喀痰増加	1 (0.1)
喘鳴	1 (0.1)
胃腸障害	
悪心	11 (0.6)
上腹部痛	2 (0.1)
腹痛	2 (0.1)
嘔吐	2 (0.1)
胃食道逆流性疾患	1 (0.1)
胃腸障害	1 (0.1)
下痢	1 (0.1)
口内乾燥	1 (0.1)
吐き戻し	1 (0.1)
軟便	1 (0.1)
嚥下障害	1 (0.1)
嚥下痛	1 (0.1)
肝胆道系障害	
急性肝炎	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	
蕁麻疹	8 (0.4)
そう痒症	6 (0.3)
発疹	3 (0.2)
紅斑	2 (0.1)
湿疹	2 (0.1)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.1)
光線過敏性反応	1 (0.1)
酒さ	1 (0.1)
全身性そう痒症	1 (0.1)
皮膚萎縮	1 (0.1)
皮膚炎	1 (0.1)
皮膚灼熱感	1 (0.1)
蕁疹	1 (0.1)
冷汗	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	
関節痛	13 (0.7)
筋肉痛	6 (0.3)
四肢痛	6 (0.3)
筋痙縮	3 (0.2)
筋骨格痛	2 (0.1)
脊椎痛	2 (0.1)
関節硬直	1 (0.1)
関節腫脹	1 (0.1)
筋緊張	1 (0.1)

副作用等の種類 (MedDRA/J ver. 20.0)	例数 (%)
筋骨格系胸痛	1 (0.1)
筋力低下	1 (0.1)
頸部痛	1 (0.1)
四肢不快感	1 (0.1)
変形性関節症	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	
発熱	29 (1.6)
疲労	18 (1.0)
注射部位紅斑	15 (0.8)
注射部位疼痛	12 (0.7)
無力症	12 (0.7)
悪寒	8 (0.4)
高熱	7 (0.4)
注射部位そう痒感	6 (0.3)
インフルエンザ様疾患	4 (0.2)
注射部位硬結	3 (0.2)
疼痛	3 (0.2)
胸部不快感	2 (0.1)
倦怠感	2 (0.1)
注射部位丘疹	2 (0.1)
注射部位発疹	2 (0.1)
注射部位浮腫	2 (0.1)
異物感	1 (0.1)
医薬品副作用	1 (0.1)
顔面浮腫	1 (0.1)
胸痛	1 (0.1)
重力性浮腫	1 (0.1)
全身性浮腫	1 (0.1)
注射部位結節	1 (0.1)
注射部位内出血	1 (0.1)
注射部位反応	1 (0.1)
不快感	1 (0.1)
冷感	1 (0.1)
臨床検査	
体重増加	2 (0.1)
C-反応性蛋白増加	1 (0.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ 増加	1 (0.1)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.1)
肝機能検査値上昇	1 (0.1)
肝酵素上昇	1 (0.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.1)
血中クレアチニン増加	1 (0.1)
体温上昇	1 (0.1)
体重減少	1 (0.1)
傷害、中毒および処置合併症	
挫傷	1 (0.1)

(承認時)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

<参考>

臨床試験において、患者への皮下投与により用量と関連した毒性が認められなかった最大投与量は200 mgである。本剤を過量投与された場合には、適切に観察し、対症療法を行うこと。

11. 適用上の注意

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室温に戻しておくことが望ましい。室温に戻した後は14日間は室温保存が可能である。14日以内に使用しなかった場合は廃棄すること。

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。

<解説>

事前の準備を含め、投与時の注意事項について記載した。

皮下注射を行う部位は、上腕部、大腿部又は腹部とすること。皮膚に圧痛、挫傷、紅斑、硬化がある部位は避け、注射部位を毎回変更して投与すること。

本剤は、1回の使い切りを意図して開発されたプレフィルドシリンジであるため、残液は再使用しないこと。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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³⁸⁾。

<解説>

本剤はヒトIL-5Raに対するヒト化IgG1モノクローナル抗体であることから、抗ベンラリズマブ抗体が産生される可能性があり、本剤の効果に影響を及ぼす可能性がある。

喘息増悪試験において、Q8W投与群で、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患者のうち、その抗体価が高値を示した患者集団では血清ベンラリズマブ濃度の低下と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。しかしながら、そのような患者集団においても年間喘息増悪率は抗ベンラリズマブ抗体陰性の集団と同様であった。

本剤の臨床試験において、抗ベンラリズマブ抗体の発現による本剤の有効性 (年間喘息増悪率) 及び安全性 (全有害事象及び過敏症関連事象の発現状況) に対する影響を示唆する成績は得られていない。

抗ベンラリズマブ抗体発現状況別の年間喘息増悪率 (CALIMA試験及びSIROCCO試験)

投与群	抗ベンラリズマブ抗体陰性例	抗ベンラリズマブ抗体陽性例				
		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)

(例数)

a) 最大抗体価が中央値超

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で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

抗ベンラリズマブ抗体発現有無別の有害事象 (CALIMA試験及びSIROCCO試験)

投与別	Q8W群	
	陰性	陽性
抗ベンラリズマブ抗体		
例数	698	122
全有害事象	510 (73.1)	93 (76.2)
過敏症 ^{a)}	20 (2.9)	5 (4.1)

例数 (%), a) MedDRA標準検索式「過敏症」に基づく事象

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験^{39)・40)}

カニクイザルを用いた皮下及び静脈内反復投与毒性試験において、中枢神経系 (行動の一般状態観察)、心血管系 (心電図及び血圧の評価) 及び呼吸器系 (呼吸数及び血液ガスの評価) の安全性薬理学的評価を実施した結果、いずれの評価項目においてもベンラリズマブに起因した異常は認められなかった。

動物種	投与期間 (投与頻度)	投与経路 投与量 (mg/kg)	動物数	試験項目	試験 結果
カニクイザル	9週間 (1回/3週)	静脈内 0、0.1、1、10、30	雌雄 各2～5/群	中枢神経系 (行動の一般状態観察) 心血管系 (心電図、血圧) 呼吸器系 (呼吸数、血液ガス)	影響なし
	15週間 (1回/2週)	皮下 0、1、10、30	雌雄 各6/群	中枢神経系 (行動の一般状態観察) 心血管系 (心電図、血圧)	影響なし
	39週間 (1回/2週)	皮下 0、30	雌雄 各6/群	中枢神経系 (行動の一般状態観察)	影響なし
		静脈内 0、10、25	雌雄 各6/群	心血管系 (心電図、血圧)	

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験^{40)、41)}

動物種	性別、動物数	投与経路	概略の致死量 (mg/kg)
カニクイザル	雌6/雄3	皮下	30を超える
	雌5/雄5	静脈内	30を超える

反復投与毒性試験における初回投与時の結果を含む

(2) 反復投与毒性試験⁴⁰⁾

動物種	投与期間 (投与頻度)	投与経路	投与量 (mg/kg) :性別、動物数	無毒性量 (mg/kg)	主な所見*
カニクイザル	9週間 (1回/3週)	静脈内	0:雌5/雄5	30	軽度、かつ一過性の 好中球数の減少 (30 mg/kg)
			0.1:雌2/雄2 1:雌3/雄3 10:雌2/雄2 30:雌5/雄5		
	15週間 (1回/2週)	皮下	0:雌6/雄6 1:雌6/雄6 10:雌6/雄6 30:雌6/雄6	30	なし
39週間 (1回/2週)			皮下		
	静脈内	0:雌6/雄6 10:雌6/雄6 25:雌6/雄6		25	

*薬理作用に基づく好酸球数の減少を除く

39週間反復投与試験の無毒性量における曝露量は、本剤を8週間に1回30 mgを皮下投与する最大推奨臨床用量に対して、皮下及び静脈内投与において、AUCを指標にするとそれぞれおよそ275倍及び409倍、C_{max}を指標にするとそれぞれ193倍及び396倍であった。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験^{37)、40)}

1) 受胎能及び初期胚発生から着床までの試験 (サル)

初期胚発生から着床までを評価する生殖発生毒性試験は実施していない。

代替試験として、性成熟したカニクイザル (雌雄 各n=6/群) に、2週に1回39週間、ベンラリズマブ10、25 mg/kgを静脈内投与又は30 mg/kgを皮下投与し、受胎能を間接的に評価した。受胎能の評価として、雌の月経周期、雄の精巣容積/大きさ及び精子検査、器官重量 (精巣上体、卵巣、前立腺、精囊、精巣及び子宮) 並びに生殖器 (精巣、前立腺、精巣上体、精囊、卵巣、卵管、子宮、子宮頸管及び膣) を病理組織学的に評価した。その結果、ベンラリズマブ投与に起因した異常所見は観察されなかった。

2) 拡充型出生前及び出生後の発生に関する生殖発生毒性試験 (サル)

妊娠カニクイザル (各n=14~21/群) に、妊娠期間中及び出産後1ヵ月 (最大14回) まで、ベンラリズマブ10、30 mg/kgを2週間に1回静脈内投与し、出生前及び出生後の発生を評価した。妊娠0日を推定受胎日とし、妊娠後の日数をもとに妊娠動物及び胎児に対する検査を実施した。出生児は生後6.5ヵ月まで発育を評価した。その結果、10 mg/kg以上の投与群の出生児において薬理作用による末梢血好酸球数の減少が認められたが、ほぼすべての個体で出生後180日までに回復した。母動物、胎児及び出生児におけるベンラリズマブ投与に起因した毒性は認められなかった。無毒性量は30 mg/kgであった。

なお、10 mg/kg投与時の母動物における定常状態での曝露量の平均値 (1,710 µg・d/mL) を臨床投与間隔 (8週間) で補正した曝露量は、臨床での曝露量 (CALIMA試験におけるQ8W群の定常状態における日本人での投与間隔間のAUCの平均値) の99.0倍であった。

(6) 局所刺激性試験 (ウサギ)⁴²⁾

ニュージーランド白色種ウサギ (n=6) にベンラリズマブ50 mg/1 mLを単回皮下投与し、局所刺激性を評価した。投与14日後まで観察した結果、投与部位の皮膚反応の兆候として、ベンラリズマブ及び対照物質 (0.9%NaCl液) の各2例でそれぞれの投与部位に紫斑が観察されたが、全身性の毒性や投与部位での毒性学的に意義のある組織学的病変は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

1) 組織交差反応性試験 (*in vitro*)⁴³⁾

正常カニクイザル及び正常ヒトの各種組織の凍結切片に対する、フルオレセインイソチオシアネート (FITC) 標識ベンラリズマブ (F-ベンラリズマブ) の結合性を免疫組織化学的に評価した。

その結果、カニクイザル及びヒト組織パネルのいずれも、F-ベンラリズマブの組織・細胞への限局的な結合性が認められた。多くの組織の血液内タンパク、脾臓の単核細胞 (細胞質辺縁及び細胞膜) 及び横紋 (骨格) 筋の細胞 (細胞質辺縁:横紋内への広がりを伴う) 等に対して低から中等度の染色性を示し、F-ベンラリズマブの組織・細胞への限局的な結合性が認められた。ヒト及びカニクイザル組織交差反応性の特徴は極めて類似していた。

2) 免疫毒性試験 (サル) ⁴⁴⁾

カニクイザルを用いた非臨床安全性試験において行った免疫学的評価では、リンパ球サブセット、母動物の免疫グロブリン量 (妊娠期間中及び出産後の血清IgG、IgM、IgE及びIgA量)、血液学的検査及び免疫系組織の病理組織学的検査において、ベンラリズマブの影響は認められなかった。

また、カニクイザルを用いた生殖発生毒性試験において、出生児の免疫学的評価 (キーホールリンペットヘモシアニン [KLH] 免疫による抗KLH IgM抗体の産生、抗KLH IgG抗体の力価中央 [CPT] 値及び血清IgG、IgM、IgE及びIgA濃度) について、ベンラリズマブに関連した異常は観察されなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤: ファセンラ皮下注30 mgシリンジ: 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
有効成分: ベンラリズマブ (遺伝子組換え): 劇薬

2. 有効期間

有効期間: 36箇月

3. 包装状態での貯法

2～8℃に保存

4. 取扱い上の注意

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。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド: なし
くすりのしおり: あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分: なし
同効薬: オマリズマブ (遺伝子組換え)、メポリズマブ (遺伝子組換え)、デュピルマブ (遺伝子組換え)

7. 国際誕生年月日

2017年11月14日 (米国)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日: 2018年1月19日
承認番号: 23000AMX00016
薬価基準収載年月日: 2018年4月18日
販売開始年月日: 2018年4月18日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年間:2018年1月19日～2026年1月18日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ファセンラ皮下注 30 mgシリンジ	2290402G1020	2290402G1020	125867701	622586701

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 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) (ML-3034-JP-0007)
- 2) Kolbeck R, et al. J Allergy Clin Immunol. 2010; 125 (6) : 1344-53. (PMID:20513525)
(ML-3034-JP-0008)
- 3) 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) (ML-3034-JP-0009)
- 4) 社内資料:MI-CP166治験総括報告書 (ML-3034-JP-0064)
- 5) 社内資料:D3250C00018 (CALIMA試験) (2018年1月19日承認、CTD 2.7.6.8)(ML-3034-JP-0011)
- 6) 社内資料:D3250C00017 (SIROCCO試験) 治験総括報告書 (ML-3034-JP-0010)
- 7) 社内資料:D3250C00020 (ZONDA試験) 治験総括報告書 (ML-3034-JP-0006)
- 8) Castro M, et al. Lancet Respir Med. 2014; 2 (11) : 879-90. (PMID:25306557) (ML-3034-JP-0035)
- 9) 社内資料:4563-001治験総括報告書 (ML-3034-JP-0013)
- 10) 社内資料:4563-002試験 (2018年1月19日承認、CTD 2.7.6.2) (ML-3034-JP-0002)
- 11) Busse WW, et al. J Allergy Clin Immunol. 2010; 125 (6) : 1237-44. (PMID:20513521)
(ML-3034-JP-0014)
- 12) 社内資料:MI-CP220治験総括報告書 (ML-3034-JP-0015)
- 13) Park HS, et al. Int Arch Allergy Immunol. 2016; 169 (3) : 135-45. (PMID:27097165)
(ML-3034-JP-0036)
- 14) 社内資料:4563-003治験総括報告書 (ML-3034-JP-0016)
- 15) 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) (ML-3034-JP-0012)
- 16) FitzGerald JM, et al. Lancet 2016; 388: 2128-41. (PMID:27609406) (ML-3034-JP-0003)
- 17) Ohta K, et al. Allergol Int. 2018; 67 (2) : 266-72. (PMID:29128192) (ML-3034-JP-0065)
- 18) Bleeker ER, et al. Lancet 2016; 388: 2115-27. (PMID:27609408) (ML-3034-JP-0005)
- 19) Nair P, et al. N Engl J Med 2017; 376 (25) : 2448-58. (PMID:28530840) (ML-3034-JP-0037)
- 20) 社内資料:D3250C00021 (BORA試験) 治験総括報告書 (ML-3034-JP-0017)
- 21) Busse WW, et al. Lancet Respir Med. 2019; 7 (1) : 46-59. (PMID:30416083) (ML-3034-JP-0066)
- 22) Korn S, et al. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021; S2213-2198 (21) 00968-5.
(PMID:34487870) (ML-3034-JP-0090)
- 23) Ferguson GT, et al. Lancet Respir Med. 2017; 5 (7) : 568-76. (PMID:28545978)(ML-3034-JP-0042)
- 24) Nishimura Y, et al. Ther Res. 2020; 41 (9) : 747-59. (ML-3034-JP-0088)
- 25) Zeitlin PL, et al. J Asthma Allergy. 2018; 11 : 181-92. (PMID:30510434) (ML-3034-JP-0084)
- 26) Harrison TW, et al. Lancet Respir Med. 2021; 9 (3) : 260-74. (PMID:33357499)
(ML-3034-JP-0089)
- 27) Menzies-Gow A, et al. Lancet Respir Med. 2021; S2213-2600 (21) 00352-0.
(PMID:34619104) (ML-3034-JP-0091)
- 28) 社内資料:ヒト好酸球及び好塩基球上のIL-5R α に対するベンラリズマブの結合
(ML-3034-JP-0020)

- 29) 社内資料: カニクイザル好酸球上のIL-5R α に対するベンラリズマブの結合 (ML-3034-JP-0021)
- 30) 社内資料: ベンラリズマブによるヒト好酸球のアポトーシス誘導に伴う好酸球性顆粒タンパク質の放出 (ML-3034-JP-0024)
- 31) Pham TH, et al. *Respir Med.* 2016; 111 : 21-9. (PMID: 26775606) (ML-3034-JP-0085)
- 32) Calzetta L, et al. *Br J Pharmacol.* 2020; 177 (20) : 4750-65. (PMID: 32857420) (ML-3034-JP-0082)
- 33) 社内資料: カニクイザルにおけるIL-5誘発性末梢血好酸球増多モデルに対するベンラリズマブの阻害作用 (ML-3034-JP-0025)
- 34) 社内資料: サル喘息モデルにおけるベンラリズマブの有効性 (ML-3034-JP-0027)
- 35) Moran AM, et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 202 (9) : 1314-6. (PMID: 32584603) (ML-3034-JP-0083)
- 36) 社内資料: Benralizumab Population Pharmacokinetic Analysis (2018年1月19日承認、CTD 2.7.2.3) (ML-3034-JP-0004)
- 37) 社内資料: ベンラリズマブの生殖発生毒性試験 (ML-3034-JP-0028)
- 38) 社内資料: Integrated Summary of Immunogenicity (ML-3034-JP-0001)
- 39) 社内資料: ベンラリズマブの安全性薬理試験 (ML-3034-JP-0029)
- 40) 社内資料: ベンラリズマブの反復投与毒性試験 (ML-3034-JP-0031)
- 41) 社内資料: ベンラリズマブの単回投与毒性試験 (ML-3034-JP-0030)
- 42) 社内資料: ベンラリズマブの局所刺激性試験 (ML-3034-JP-0032)
- 43) 社内資料: ベンラリズマブの組織交差反応性試験 (ML-3034-JP-0033)
- 44) 社内資料: ベンラリズマブの免疫毒性試験 (ML-3034-JP-0034)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ベンラリズマブは、米国及び欧州連合 (EU) を含む世界67の国又は地域で承認されている。(2021年9月現在)

米国及びEUの添付文書の概要を下表に示すが、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

外国における承認状況 (2021年11月現在)

国名	米国
発売会社	AstraZeneca
販売名	FASENRA (benralizumab) injection, for subcutaneous use
承認年月	2017年11月
剤形・規格	単回投与プレフィルドシリンジ、30 mg/mL 単回投与オートインジェクターファセンラペン、30 mg/mL
効能・効果	12歳以上の好酸球性重症喘息患者に対する維持療法の追加療法 使用に関する制限事項 ・他の好酸球性疾患の治療には使用しないこと。 ・急性の気管支痙攣及び喘息発作重積の軽減を目的として使用しないこと。
用法・用量	投与経路は皮下注射のみである。 推奨用量は1回30 mgで、初めの3回は4週に1回、以降、8週間隔で上腕部、大腿部、腹部に皮下注射する。

米国の添付文書 (2019年10月)

国名	欧州
発売会社	AstraZeneca
販売名	Fasenra 30 mg solution for injection in pre-filled syringe Fasenra 30 mg solution for injection in pre-filled pen
承認年月	2018年1月
剤形・規格	単回投与プレフィルドシリンジ、30 mg/mL 単回投与プレフィルドペン、30 mg/mL
効能・効果	高用量の吸入ステロイド薬/長時間作用性 β_2 刺激薬でコントロール不良の成人好酸球性重症喘息患者に対する維持療法の追加療法
用法・用量	推奨用量は1回30 mgで、初めの3回は4週に1回、以降、8週間隔で皮下注射する。 予定日に投与できなかった場合は、本投与レジメンでできるだけ早く投与を再開すること。ただし、2倍量を投与してはならない。

欧州のSmPC (2021年4月)

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。

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

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。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する海外情報

国内における使用上の注意「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、欧州のSmPC及びオーストラリアの分類とは異なる。

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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2019年10月)	<p>Pregnancy <u>Risk Summary</u> The data on pregnancy exposure from the clinical trials are insufficient to inform on drug-associated risk. Monoclonal antibodies such as benralizumab are transported across the placenta during the third trimester of pregnancy; therefore, potential effects on a fetus are likely to be greater during the third trimester of pregnancy. In a prenatal and postnatal development study conducted in cynomolgus monkeys, there was no evidence of fetal harm with IV administration of benralizumab throughout pregnancy at doses that produced exposures up to approximately 310 times the exposure at the maximum recommended human dose (MRHD) of 30 mg SC. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p> <p>Lactation <u>Risk Summary</u> There is no information regarding the presence of benralizumab in human or animal milk, and the effects of benralizumab on the breast fed infant and on milk production are not known. However, benralizumab is a humanized monoclonal antibody (IgG1/κ-class), and immunoglobulin G (IgG) is present in human milk in small amounts. If benralizumab is transferred into human milk, the effects of local exposure in the gastrointestinal tract and potential limited systemic exposure in the infant to benralizumab are unknown. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for benralizumab and any potential adverse effects on the breast-fed child from benralizumab or from the underlying maternal condition.</p>
欧州のSmPC (2021年4月)	<p><u>Pregnancy</u> There is a limited amount of data (less than 300 pregnancy outcomes) from the use of benralizumab in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity. Monoclonal antibodies, such as benralizumab, are transported across the placenta linearly as pregnancy progresses; therefore, potential exposure to a fetus is likely to be greater during the second and third trimester of pregnancy. It is preferable to avoid the use of Fasenra during pregnancy. Its administration to pregnant women should only be considered if the expected benefit to the mother is greater than any possible risk to the fetus.</p> <p><u>Breast-feeding</u> It is unknown whether benralizumab or its metabolites are excreted in human or animal milk. Risk to the breast-fed child cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from using Fasenra taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.</p> <p><u>Fertility</u> There are no fertility data in humans. Animal studies showed no adverse effects of benralizumab treatment on fertility.</p>

出典	記載内容
オーストラリアの分類 (An Australian categorization of risk of drug use in Pregnancy) (2021年9月)	<p>Category: B1</p> <p>Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.</p> <p>Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.</p>

(2) 小児等への投与に関する海外情報

国内における使用上の注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び欧州のSmPCとは異なる。

9.7 小児等

小児等は臨床試験では除外されている。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2019年10月)	<p>Pediatric Use</p> <p>There were 108 adolescents aged 12 to 17 with asthma enrolled in the Phase 3 exacerbation trials (Trial 1: n=53, Trial 2: n=55). Of these, 46 received placebo, 40 received FASENRA every 4 weeks for 3 doses, followed by every 8 weeks thereafter, and 22 received FASENRA every 4 weeks. Patients were required to have a history of 2 or more asthma exacerbations requiring oral or systemic corticosteroid treatment in the past 12 months and reduced lung function at baseline (pre-bronchodilator FEV₁<90%) despite regular treatment with medium or high dose ICS and LABA with or without OCS or other controller therapy. The pharmacokinetics of benralizumab in adolescents 12 to 17 years of age were consistent with adults based on population pharmacokinetic analysis and the reduction in blood eosinophil counts was similar to that observed in adults following the same FASENRA treatment. The adverse event profile in adolescents was generally similar to the overall population in the Phase 3 studies. The safety and efficacy in patients younger than 12 years of age has not been established.</p>
欧州のSmPC (2021年4月)	<p><i>Paediatric population</i></p> <p>The safety and efficacy of Fasenra in children aged 6 to 18 years have not been established.</p>

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

医療関係者向け資材 (投与対象患者の適正な選択)

http://med.astrazeneca.co.jp/content/dam/physician-services/Japan/product/FSN/fasenra_appropriate.pdf

