

benralizumab (genetical recombination) (JAN)
ベンラリズマブ（遺伝子組換え）
ヒト化抗IL-5受容体αモノクローナル抗体

229

【基本電子添文】 ファセンラ皮下注シリンジ・ペン 2024年12月改訂

【製品】 規制等：[生物] [劇] [処方] 《ファセンラ皮下注30mgシリンジ 2018.01.19承認》
ファセンラ Fasenra 皮下注シリンジ10・30mg 皮下注ペン30mg（アストラゼネカ）

【組成】〔注射液〕：1シリンジ（0.5mL，1mL）中10mg，30mg又は1ペン（1mL）中30mg。pH：5.5～6.5 浸透圧比：約1
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

【効能・効果】 ①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〔30mgシリンジ・ペン〕 既存治療で効果不十分な好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

効能関連注意 ①気管支喘息 ④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 ⑥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（臨床成績①参照） ③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 ②好酸球性多発血管炎性肉芽腫症：過去の治療において、全身性ステロイド薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に、本剤を上乗せして投与を開始する

【用法・用量】 ベンラリズマブ（遺伝子組換え）として ①気管支喘息 ③〔10mgシリンジ〕 体重35kg未満の6歳以上12歳未満の小児には1回10mgを、初回、4週後、8週後に皮下注し、以降、8週間隔で皮下注 ⑥〔30mgシリンジ・ペン〕 成人、12歳以上の小児及び体重35kg以上の6歳以上12歳未満の小児には1回30mgを、初回、4週後、8週後に皮下注し、以降、8週間隔で皮下注 ②〔30mgシリンジ・ペン〕 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症：成人には1回30mgを4週間隔で皮下注

用法関連注意 ①気管支喘息：10mgシリンジと30mgシリンジの生物学的同等性試験は実施していないため、30mgを投与する際には10mgシリンジを使用しない ②好酸球性多発血管炎性肉芽腫症：本剤とシクロホスファミドを併用投与した場合の安全性は確認されていない（臨床試験③参照）

【禁忌】 本剤及び本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【重要な基本的注意】 ①効能共通 ④投与は、適応疾患の治療に精通している医師のもとで行う ⑥投与開始後にステロイド薬を急に中止しない。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 ③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（特定背景関連注意①参照） ④本剤によって合併する他の好酸球関連疾患の症状が変化する可能性があり、当該好酸球関連疾患に対する適切な治療を怠った場合、症状が急激に悪化し、喘息等では死亡に至るおそれもある。本剤の投与間隔変更後及び中止後の疾患管理も含めて、投与中から、合併する好酸球関連疾患を担当する医師と適切に連携する。患者に対して、医師の指示なく、それらの疾患に対する治療内容を変更しないよう指導する ②気管支喘息：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 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 寄生虫に感染している患者：投与開始前に寄生虫感染を治療する（重要な基本的注意①③参照） ②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。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 ③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。本剤の乳汁中への移行は不明である ④小児等 ③気管支喘息：6歳未満の幼児等を対象とした臨床試験は実施していない ⑥好酸球性多発血管炎性肉芽腫症：小児等を対象とした臨床試験は実施していない ⑤高齢者：一般的に生理機能が低下している

【副作用】 次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

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現れることがある。また、過敏症反応の発現が遅れて認められることがある

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、掻痒感、丘疹等）		
過敏症		過敏症反応（蕁麻疹、丘疹状蕁麻疹、及び発疹）	

【適用上の注意】①薬剤投与前の注意 ③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 ⑤使用前に不溶性異物や変色がないことを目視により確認する。不溶性異物又は変色が認められる場合は使用しない ②薬剤投与時の注意 ④皮膚に圧痛、挫傷、紅斑、硬化がある部位には使用しない ⑥投与部位は、上腕部、大腿部又は腹部とする。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 ⑦本剤は、1回使用の製剤であり、再使用しない 【その他の注意】臨床使用に基づく情報：重症喘息患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験

（SIROCCO試験及びCALIMA試験）において、本剤の成人の気管支喘息における承認用法・用量で投与を受けた患者の14.9%（122/820例）に抗ベンラリズマブ抗体が認められ、12.0%（98/820例）に中和抗体が認められた。小児の重症喘息患者を対象として薬物動態、薬力学及び長期安全性を評価した第Ⅲ相国際共同試験（TATE試験）において、6～14歳の患者の13.3%（4/30例）に抗ベンラリズマブ抗体が認められ、4例全てに中和抗体が認められた。好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験（MANDARA試験）において、9.0%（6/67例）に抗ベンラリズマブ抗体が認められ、1.5%（1/67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 【取扱い上の注意】①激しく振とうしない ②凍結を避け、凍結した場合は使用しない ③光曝露を避けるため、外箱に入れて保存する ④冷蔵庫から出した後は30℃以下で保存し、14日以内に使用する 【保存等】2～8℃に保存。有効期間：36ヵ月 【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

【薬物動態】①血中濃度 ④単回投与 ⑦日本人健康成人に25、100及び200mg[※]を単回皮下注時の血清中濃度推移は電子添文参照、薬物動態パラメータは次表のとおり（[※]：成人の気管支喘息及び好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の承認用量は1回30mg）

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

t_{max} は中央値（最小値，最大値）

④日本人小児喘息患者に10及び30mgを単回皮下注時の血清中

濃度推移は電子添文参照、薬物動態パラメータは次表のとおり

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

t_{max} は中央値（最小値，最大値）。AUC₀₋₂₈の例数は10mg群5例及び30mg群2例

⑤反復投与：第Ⅲ相国際共同試験（CALIMA試験）において、本剤の成人の気管支喘息における承認用法・用量で投与を受けた喘息患者（日本人患者を含む）の投与開始後16週及び48週の血清中トラフ濃度は、それぞれ412 ± 330ng/mL（377例）及び326 ± 267ng/mL（337例）。これらの患者のうち、日本人集団における投与開始後16週及び48週の血清中トラフ濃度は、それぞれ452 ± 324ng/mL（26例）及び392 ± 326ng/mL（26例）。第Ⅲ相国際共同試験（MANDARA試験）において、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症における本剤の承認用法・用量で投与を受けた好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の患者（日本人患者を含む）の投与開始後12週及び52週の血清中トラフ濃度は、それぞれ1,998 ± 902ng/mL（66例）及び2,101 ± 1,098ng/mL（62例） ②吸収：母集団薬物動態解析の結果、上腕部への皮下注時の絶対的バイオアベイラビリティは58.9%と推定 ③代謝：ベンラリズマブはヒト化IgG1モノクローナル抗体であり、肝臓以外にも広く生体に存在する蛋白質分解機構により消失すると推定

【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①第Ⅲ相国際共同試験（CALIMA試験）（成人及び12歳以上の小児）：中用量又は高用量の吸入ステロイド（ICS）及び長時間作用性β₂刺激薬（LABA）で治療してもコントロール不良の成人又は小児（12歳以上，海外のみ）喘息患者1,306例（日本人患者83例を含む）を対象としたランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較国際共同試験を実施。中用量又は高用量ICS/LABAの併用下で、本剤30mg又はプラセボを、4週に1回（Q4W）、又は最初の3回は4週に1回、以降8週に1回（Q8W）、56週間皮下注 ④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（次表）〔表中、A：CALIMA試験，B：SIROCCO試験（CALIMA試験と同様の対象患者及びデザイン〔ただし高用量ICS/LABA併用患者を対象、投与期間は48週間〕で実施された海外臨床試験）〕 《年間喘息増悪率（高用量ICSを使用しているベースラインの血中好酸球数300/μL以上の集団）》

	A 本剤30mg Q8W群 (239例)	A プラセボ群 (248例)	参考：B 本剤30mg Q8W群 (267例)	参考：B プラセボ群 (267例)
喘息増悪発現 件数（回）	163	270	156	365
総観察期間 （人・年）	245.4	261.2	236.1	238.2
年間喘息増悪 率（回/人・年）	0.66	1.03	0.66	1.53
年間喘息増悪 率 ^{※1} （回/ 人・年）[95% 信頼区間]	0.66 [0.54, 0.82]	0.93 [0.77, 1.12]	0.65 [0.53, 0.80]	1.33 [1.12, 1.58]

プラセボ群との比※1 [95%信頼区間] p値※1, 2	0.72 [0.54, 0.95] p=0.019	—	0.49 [0.37, 0.64] p<0.001	—
---------------------------------	---------------------------------	---	---------------------------------	---

※1：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。
 ※2：有意水準は両側4%，検定の多重性はHochbergの方法により調整

⑥有効性の主要解析対象集団のうち，日本人集団における年間喘息増悪率の解析結果は次表のとおり

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

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

※：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

⑦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次表のとおり（効能関連注意①⑥参照）

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

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

※：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

⑧本剤30mg Q8W群における副作用発現頻度は12.6%（54/428例）で，主な副作用は，頭痛1.4%（6/428例），次いで発熱1.2%（5/428例）
 ⑨第Ⅲ相国際共同試験（TATE試験）（6歳以

上14歳以下の小児）：血中好酸球数が試験開始時に150/ μ L以上，かつ中用量又は高用量ICS及びLABA等のその他の長期管理薬で治療しても喘息増悪をきたす6～11歳（6～14歳，日本のみ）の小児喘息患者30例（日本人患者11例を含む）を対象とした非盲検，並行群間国際共同試験を実施※1。中用量又は高用量のICS及びその他の長期管理薬併用下で，本剤10又は30mg※2を，最初の3回は4週に1回（Q4W），以降の4回は8週に1回（Q8W），48週間皮下注。6～14歳の患者の副作用発現頻度は13.3%（4/30例）で，報告された副作用は頭痛，疲労，注射部位反応及び消化不良が各3.3%（1/30例）。※1：試験の目的は，ベンラリズマブ皮下注時の薬物動態，薬力学及び長期安全性の評価。※2：体重35kg未満の6～11歳の患者には10mgを投与，体重35kg以上の6～11歳の患者又は12～14歳の患者には30mgを投与
 ⑩第Ⅲ相国際共同試験（MANDARA試験）：再燃又は難治性の好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の成人患者140例（日本人患者8例を含む）を対象としたランダム化，実薬対照，二重盲検，非劣性国際共同試験を実施。本試験の二重盲検投与期では，経口ステロイド薬（プレドニゾロン換算で7.5～50mg/日）※1に追加※2して，本剤30mg Q4W，又はメボリズマブ300mg Q4Wを52週間皮下注
 ⑪主要評価項目である投与開始後36週及び48週の両方で寛解（経口ステロイド薬4mg/日〔プレドニゾロン換算〕以下かつBirmingham Vasculitis Activity Score〔BVAS〕＝0）を達成した被験者の割合〔本剤群57%（40/70例），メボリズマブ群57%（40/70例）〕における本剤群とメボリズマブ群の群間差は，1.21%（95%信頼区間※3：-14.11，16.53）で，信頼区間の下限が予め設定していた非劣性マージン-25%を超えた。投与開始後48～52週で経口ステロイド薬の平均1日用量をベースラインから100%減量できた被験者の割合は本剤群で41%，メボリズマブ群で26%。また，ベースラインから50%以上減量できた被験者の割合は本剤群で84%，メボリズマブ群で74%（用法関連注意②参照）。※1：経口ステロイド薬は，医師の判断で投与開始4週以降に適宜減量することと設定。※2：免疫抑制剤（シクロホスファミドを除く）は，併用可能とされた。※3：投与群，ベースラインの経口ステロイド薬用量（プレドニゾロン換算），ベースラインのBVAS及び地域を共変量としたロジスティック回帰モデル
 ⑫二重盲検投与期の本剤群における副作用発現頻度は28.6%（20/70例）で，主な副作用（3%以上）は，頭痛7.1%（5/70例），次いで注射部位疼痛4.3%（3/70例）
 【薬効薬理】
 ⑬作用機序：ヒトインターロイキン-5受容体 α サブユニット（IL-5R α ）に特異的かつ高親和性で結合（解離定数：16pmol/L）する，フコース欠損型ヒト化免疫グロブリンGサブクラス1， κ 型アイソタイプ（IgG1 κ ）モノクローナル抗体
 ⑭アポトーシス誘導作用：Fcドメインのフコース欠損により，ナチュラルキラー細胞等のエフェクター細胞上のFc γ RIIIaに高い親和性（解離定数：45.5nmol/L）を示すために抗体依存性細胞傷害活性が増強され，IL-5R α を発現する好酸球及び好塩基球のアポトーシスを誘導する
 ⑮血中好酸球の除去作用：第Ⅲ相国際共同試験（SIROCCO試験及びCALIMA試験）で，成人の気管支喘息における承認用法・用量で皮下注時，及び第Ⅲ相国際共同試験（TATE試験）で，6～14歳の小児の気管支喘息における承認用法・用量で皮下投与注時に血中好酸球の低下が認められた。同様の血中好酸球の低下が，第Ⅲ相国際共同試験（MANDARA試験）で，好酸球性多発

血管炎性肉芽腫症における承認用法・用量で皮下注時にも認められた

【性状】 ベンラリズマブ（遺伝子組換え）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。糖蛋白質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。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本で構成される糖蛋白質（分子量：約148,000）

【備考】 再審査期間中（気管支喘息の成人について2018年1月19日から8年、6歳以上の小児について2024年3月26日から4年。既存治療で効果不十分な好酸球性多発血管炎性肉芽腫症について2024年12月27日から4年）