

ファセンラ®皮下注を処方される際は、最新の製品電子添文をよくお読みください。

医薬品リスク管理計画
(RMP)

日本標準商品分類番号 87229


市販直後調査

2024年3月～2024年9月
対象：気管支喘息(6歳以上の小児)

ヒト化抗IL-5受容体 α モノクローナル抗体製剤
ファセンラ®皮下注30mgシリンジ
ファセンラ®皮下注10mgシリンジ
(ベンラリズマブ(遺伝子組換え)製剤)

投与対象患者の適正な選択

ヒト化抗IL-5受容体 α モノクローナル抗体製剤

 **ファセンラ®**皮下注30mgシリンジ 薬価基準収載
皮下注10mgシリンジ 薬価基準未収載

Fasenra® Subcutaneous Injection 30 mg・10 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)}

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

本剤及び本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

アストラゼネカ株式会社

はじめに

ファセンラ®皮下注30mgシリンジ/10mg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)を有するヒト化抗IL-5受容体 α モノクローナル抗体製剤です。

ファセンラは、重症喘息患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験を含む国内外の臨床試験の有効性と安全性の結果をもとに、「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)」を適応症として2018年1月に製造販売承認されました。2024年3月には、小児の重症喘息患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験の結果をもとに、小児に対する用法及び用量追加が承認されました。

本冊子はファセンラを使用するにあたり、ファセンラと血中好酸球数との関連を解説することにより、投与対象患者の適正な選択の一助となることを目的として作成いたしました。本剤の使用に際しましては、最新の製品電子添文及び本冊子を熟読の上、適正使用をお願いいたします。

本冊子で引用した臨床試験の概要は以下のとおりです。

試験名	試験デザイン	対象患者集団	患者数
CALIMA試験	第Ⅲ相国際共同試験: ランダム化、 プラセボ対照、 二重盲検、 並行群間比較試験	中用量又は高用量の吸入ステロイド(ICS)及び長時間作用性 β_2 刺激薬(LABA)で治療してもコントロール不良の成人又は小児(12歳以上、海外のみ)喘息患者	1,306例(日本人患者83例を含む)
SIROCCO試験		高用量のICS及び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
ZONDA試験		高用量のICS/LABA及び経口ステロイド薬(OCS)で治療してもコントロール不良の18歳から75歳までの喘息患者	220例
TATE試験		中用量又は高用量のICSで治療してもコントロール不良の6歳から11歳(日本では6歳から14歳)までの小児喘息患者	30例(日本人患者11例を含む)

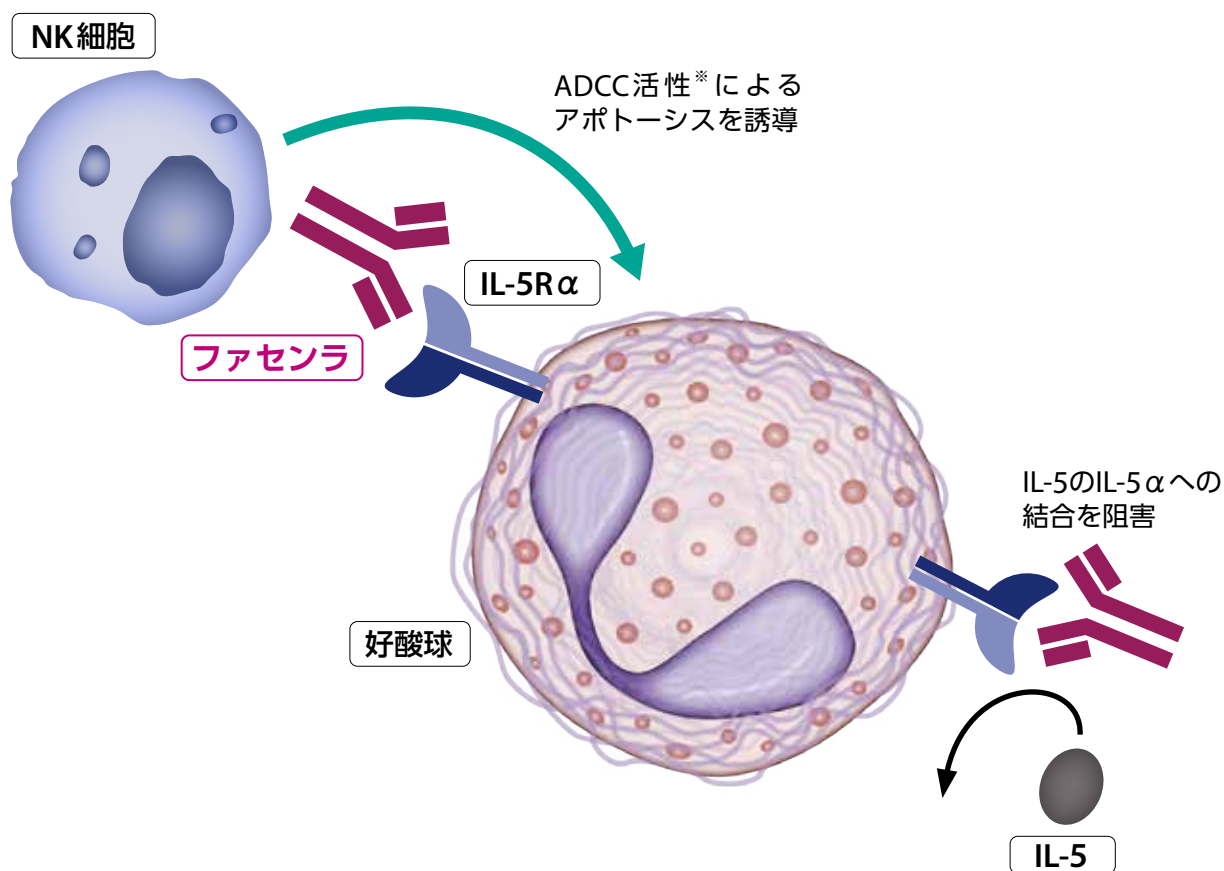
※ ICSは各国/地域のガイドラインに基づく

ファセンラの作用機序

ファセンラは、好酸球の細胞表面に発現する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に結合し、IL-5のIL-5R α への結合を阻害して、IL-5の好酸球に対する作用を抑制する作用を持ちます。さらに、ファセンラのFcドメインに結合している糖鎖からフコースを除去する技術により増強された抗体依存性細胞傷害活性(ADCC活性)^{*}によって、好酸球のアポトーシスを誘導し、好酸球除去効果を発揮します。¹⁾⁻⁴⁾

好酸球は喘息に悪影響を及ぼす気道の炎症をもたらします。ファセンラは、ADCC活性により、ナチュラルキラー(NK)細胞による直接的な好酸球のアポトーシスを引き起こし、血中好酸球を完全に除去し、喀痰中⁵⁾・気道中⁶⁾好酸球も除去、減少させます。

■作用機序



^{*} ADCC(Antibody-Dependent-Cellular-Cytotoxicity) 活性:抗体依存性細胞傷害活性

- 1) Molfino NA, et al. Clin Exp Allergy 2012;42:712-37.
- 2) 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)
- 3) Kolbeck R, et al. J Allergy Clin Immunol 2010;125:1344-53.
- 4) 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)
- 5) Nair P, et al. N Engl J Med 2017;376:2448-58.
- 6) Laviolette M, et al. J Allergy Clin Immunol 2013;132:1086-96.

投与対象患者の選択

ファセンラ®皮下注を処方される際は、最新の製品電子添文をよくお読みください。

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)

効能又は効果に関連する注意

- 1 高用量の吸入ステロイド薬とその他の長期管理薬を併用しても、全身性ステロイド薬の投与等が必要な喘息増悪をきたす患者に本剤を追加して投与すること。
- 2 投与前の血中好酸球数が多いほど本剤の気管支喘息増悪発現に対する抑制効果が大きい傾向が認められている。また、データは限られているが、投与前の血中好酸球数が少ない患者では、十分な気管支喘息増悪抑制効果が得られない可能性がある。本剤の作用機序及び臨床試験で認められた投与前の血中好酸球数と有効性の関係を十分に理解し、患者の血中好酸球数を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと。(製品電子添文の「17.臨床成績」の項参照)
- 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。

用法及び用量

〈ファセンラ皮下注 30mg シリンジ〉

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

〈ファセンラ皮下注 10mg シリンジ〉

通常、体重 35kg 未満の6歳以上12歳未満の小児にはベンラリズマブ(遺伝子組換え)として1回 10mgを、初回、4週後、8週後に皮下に注射し、以降、8週間隔で皮下に注射する。

重要な基本的注意

- 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。
- 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。
- 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。
- 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(製品電子添文の「9.特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照)。

特定の背景を有する患者に関する注意

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。

ファセンラの投与対象患者

適切に患者を選択するため、投与前にご確認ください



1. 現在の治療状況

- 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いる

一般社団法人日本アレルギー学会「喘息予防・管理ガイドライン2021」
一般社団法人日本小児アレルギー学会「小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2023」

2. 現在の喘息コントロール状況

- 上記薬剤を使っても、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(過去12ヵ月間に2回以上を目安とする)及び/又は全身性ステロイド薬を連用している

➡ 5, 6 ページ【臨床成績】参照

3. 血中好酸球数の確認

- 第Ⅲ相国際共同試験*では、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ます。

*CALIMA試験、SIROCCO試験

➡ 7 ページ【好酸球数と臨床効果】参照

上記すべてに該当する場合にファセンラの投与をご検討ください

臨床成績

ファセンラ®皮下注を処方される際は、最新の製品電子添文をよくお読みください。

年間喘息増悪率の抑制効果

CALIMA 試験(日本人を含むデータ)、SIROCCO 試験(外国人データ)

CALIMA 試験における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 30mgQ8W*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 30mgQ8W 群で有意に低下しました。また、SIROCCO 試験においては、本剤 30mgQ8W 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 30mgQ8W 群で有意に低下しました(表1)。

*1回30mgを最初の3回は4週に1回、以降8週に1回(Q8W)

表1 年間喘息増悪率(高用量ICSを使用しているベースライン時の血中好酸球数 300/ μ L以上の集団)

	CALIMA 試験		SIROCCO 試験	
	本剤 30mgQ8W 群 (239例)	プラセボ群 (248例)	本剤 30mgQ8W 群 (267例)	プラセボ群 (267例)
喘息増悪発現件数(回)	163	270	156	365
総観察期間(人・年)	245.4	261.2	236.1	238.2
年間喘息増悪率(回/人・年)	0.66	1.03	0.66	1.53
年間喘息増悪率 ^{a)} (回/人・年) [95%信頼区間]	0.66 [0.54, 0.82]	0.93 [0.77, 1.12]	0.65 [0.53, 0.80]	1.33 [1.12, 1.58]
プラセボ群との比 ^{a)} [95%信頼区間] p値 ^{a)b)}	0.72 [0.54, 0.95] p=0.019		0.49 [0.37, 0.64] p<0.001	

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

CALIMA 試験における有効性の主要解析対象集団のうち、日本人集団における年間喘息増悪率の解析結果を表2に示しました。

表2 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時の血中好酸球数 300/ μ L以上の集団)

	CALIMA 試験	
	本剤 30mgQ8W 群 (15例)	プラセボ群 (16例)
喘息増悪発現件数(回)	6	48
総観察期間(人・年)	14.6	16.7
年間喘息増悪率(回/人・年)	0.41	2.87
年間喘息増悪率 ^{a)} (回/人・年) [95%信頼区間]	0.42 [0.15, 1.18]	2.45 [1.23, 4.89]
プラセボ群との比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.17 [0.05, 0.60]	

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

経口ステロイド薬の減量効果

ZONDA 試験(外国人データ)

ZONDA 試験における主要評価項目である、喘息コントロール下での経口ステロイド薬(OCS) 最終投与量のベースラインからの減量割合(中央値)は**表3**のとおりであり、プラセボ群と本剤30mgQ8W群との比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤の優越性が検証されました。

表3 投与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
(高用量ICSを使用しているベースライン時の血中好酸球数150/ μ L以上の集団)

	ZONDA 試験	
	本剤30mgQ8W群 (73例)	プラセボ群 (75例)
ベースライン時のOCS投与量(mg)	14.3 \pm 7.8(10.0)	14.2 \pm 6.4(10.0)
28週におけるOCS投与量(mg)	6.4 \pm 6.9(5.0)	11.3 \pm 8.5(10.0)
ベースラインからの減量割合(%)	57.8 \pm 43.6(75.0)	20.5 \pm 54.4(25.0)
プラセボとの中央値の差(%) [95%信頼区間] ^{a)} p値 ^{b)}	37.5 [20.8, 50.0] p<0.001	

平均値 \pm 標準偏差(中央値)

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

a) ホッジス・レーマン法

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

小児における血中好酸球の抑制効果

TATE 試験(日本人を含むデータ)

TATE 試験における主要評価項目である末梢血中好酸球数のベースラインからの変化量は、安全性解析集団において、本剤10mg/35kg未満群及び30mg/35kg以上群の両群で、投与開始後の全ての時点(4~48週)で末梢血中好酸球のほぼ完全な除去が認められました。末梢血中好酸球数の中央値は、本剤10mg/35kg未満群でベースラインの400.0/ μ Lから10.0~20.0/ μ Lに、本剤30mg/35kg以上群で360.0/ μ Lから10.0~25.0/ μ Lに減少しました(**表4**)。

表4 各時点における末梢血中好酸球数(安全性解析集団)

	TATE 試験	
	本剤10mg/35kg未満群 (15例)	本剤30mg/35kg以上群 (15例)
ベースライン時の末梢血中好酸球数(/ μ L)	464.0 \pm 283.01(400.0)	490.0 \pm 370.23(360.0)
4週における末梢血中好酸球数(/ μ L)	16.7 \pm 13.45(10.0)	34.7 \pm 52.49(20.0)
8週における末梢血中好酸球数(/ μ L)	18.7 \pm 24.16(10.0)	19.3 \pm 18.70(10.0)
12週における末梢血中好酸球数(/ μ L)	20.7 \pm 16.24(20.0)	27.9 \pm 32.15(20.0)
16週における末梢血中好酸球数(/ μ L)	17.3 \pm 13.35(20.0)	26.7 \pm 27.74(20.0)
24週における末梢血中好酸球数(/ μ L)	95.0 \pm 178.10(20.0)	36.4 \pm 45.84(25.0)
48週における末梢血中好酸球数(/ μ L)	30.0 \pm 38.36(20.0)	20.0 \pm 12.40(20.0)

平均値 \pm 標準偏差(中央値)

好酸球数と臨床効果

血中好酸球数の累積区分別の年間喘息増悪率

CALIMA試験(日本人を含むデータ)及びSIROCCO試験(外国人データ)の併合解析

主要評価項目 サブグループ解析

ベースラインの血中好酸球数の累積区分別の年間喘息増悪率(本剤30mgQ8W群^{*}、プラセボ群)、及び血中好酸球数の累積区分での重み付け解析による年間喘息増悪率の比の比較を示します。血中好酸球数が高いほど、喘息増悪抑制効果が大きい傾向が認められています。

^{*}1回30mgを最初の3回は4週に1回、以降8週に1回(Q8W)

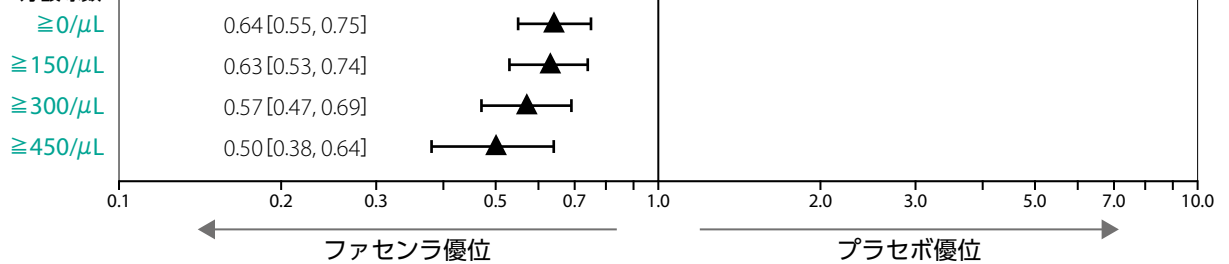
■ベースラインの血中好酸球数の累積区分での重み付け解析による年間喘息増悪率の比の比較¹⁾ (CALIMA試験及びSIROCCO試験の併合解析、高用量ICSを使用している集団)

累積区分	本剤30mgQ8W群	プラセボ群
血中好酸球数 $\geq 0/\mu\text{L}$		
例数	751	770
年間喘息増悪率 ^{a)} (回/人・年)[95%信頼区間]	0.75 [0.66, 0.84]	1.16 [1.05, 1.28]
プラセボ群との比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.64 [0.55, 0.75]	—
血中好酸球数 $\geq 150/\mu\text{L}$		
例数	646	648
年間喘息増悪率 ^{a)} (回/人・年)[95%信頼区間]	0.72 [0.63, 0.82]	1.14 [1.02, 1.28]
プラセボ群との比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.63 [0.53, 0.74]	—
血中好酸球数 $\geq 300/\mu\text{L}$		
例数	499	511
年間喘息増悪率 ^{a)} (回/人・年)[95%信頼区間]	0.65 [0.56, 0.75]	1.14 [1.00, 1.29]
プラセボ群との比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.57 [0.47, 0.69]	—
血中好酸球数 $\geq 450/\mu\text{L}$		
例数	298	306
年間喘息増悪率 ^{a)} (回/人・年)[95%信頼区間]	0.62 [0.51, 0.76]	1.25 [1.06, 1.47]
プラセボ群との比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.50 [0.38, 0.64]	—

a) 試験番号、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

■年間喘息増悪率の比の比較(本剤30mgQ8W群/プラセボ群[95%信頼区間])

ベースラインの好酸球数



1) FitzGerald JM, et al. Lancet Respir Med 2018;6:51-64

製造販売元[資料請求先]

アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号