

ファセンラ皮下注 30 mg シリンジ に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアストラゼネカ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

アストラゼネカ株式会社

ベンラリズムブ

第 1 部（モジュール 1）： 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

アストラゼネカ株式会社

目次

目次	2
略号及び用語の定義一覧	3
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	5
1.5.1 起原又は発見の経緯	5
1.5.2 喘息について	8
1.5.2.1 病態及び疫学（好酸球性喘息（好酸球性炎症）とその病態）	8
1.5.2.2 治療の現状（現在の治療とその問題点、アンメット・メディカル・ニーズ）	8
1.5.2.3 想定されるベンラリズマブの治療上の位置づけ	9
1.5.3 開発の経緯	10
1.5.3.1 原薬及び製剤に関する開発の経緯	10
1.5.3.2 非臨床試験の経緯	10
1.5.3.3 臨床試験の経緯	13
1.5.4 ベンラリズマブの特徴及び有用性	21
1.5.4.1 早い好酸球数の低下による肺機能改善と OCS 使用量減少	21
1.5.4.2 APFS と Q8W のメリット	22
1.5.5 参考文献	23

略号及び用語の定義一覧

略号

略号	略していない用語
ADCC	Antibody-dependent cellular cytotoxicity (抗体依存性細胞傷害)
AHR	Airway hyperresponsiveness (気道過敏性反応)
CDC	Complement-dependent cytotoxicity (補体依存性細胞傷害)
CHO	Chinese hamster ovary (チャイニーズハムスター卵巣)
ECP	Eosinophil cationic protein (好酸球カチオンタンパク質)
ePPND	Enhanced pre- and post-natal development (拡充型出生前及び出生後の発生に関する生殖発生毒性)
GM-CSF	Granulocyte macrophage colony-stimulating factor (顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子)
ICS	Inhaled corticosteroid (吸入ステロイド薬)
Ig	Immunoglobulin (免疫グロブリン)
IL	Interleukin (インターロイキン)
IL-5R α	Interleukin-5 receptor alpha subunit (インターロイキン-5受容体 α サブユニット)
ILC2	Type 2 Innate lymphoid cells (2型自然リンパ球)
iNKT	Invariant natural killer T (インバリアントナチュラルキラーT)
LPS	Lipopolysaccharide (リポポリサッカライド)
mAb	Monoclonal antibody (モノクローナル抗体)
MBP	Major basic protein (主要塩基性タンパク質)
NA	Not applicable (適応外)
NK	Natural killer (ナチュラルキラー)
PK	Pharmacokinetics (薬物動態)
R	Receptor (受容体)
RSV	Respiratory syncytial virus (RS ウイルス)
TCR	Tissue cross-reactivity (組織交差反応性)
TGF	Transforming growth factor (トランスフォーミング増殖因子)
TK	Toxicokinetics (トキシコキネティクス)

用語の定義

用語	定義
APRIL	TNF スーパーファミリーに属する細胞表面機能分子の一つ (A proliferation-inducing ligand)
BIW-8405	ベンラリズマブの別名 (BioWa 社の開発コード番号)
Fc	免疫グロブリンの結晶化可能断片領域
FcγRIIIa	IgG の Fc 部位に対する受容体 (FcγR) のサブクラスの一つ
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準 (Good Laboratory Practice)
ICH	医薬品規制調和国際会議 (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use)
KHK4563	ベンラリズマブの別名 (協和発酵キリン社の開発コード番号)
KM8400	正常の CHO 細胞株から生産されるフコースを含有する IgG1 型のヒト化抗ヒト IL-5Rα モノクローナル抗体 (フコース含有型ヒト化抗 IL-5Rα mAb)
KM8407	α-1,6-フコース転移酵素を欠損した CHO 細胞株の細胞集団から生産されるフコースを欠損する IgG1 型のヒト化抗ヒト IL-5Rα モノクローナル抗体。ベンラリズマブはこの細胞集団からシングルクローニングにより単クローン化された細胞株 () から生産される。
MEDI-563	ベンラリズマブの別名 (AstraZeneca/MedImmune 社の開発コード番号)
QOL	生活の質

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

ベンラリズマブ（遺伝子組換え）（以下、ベンラリズマブ、別名：MEDI-563、BIW-8405 又は KHK4563）は、ヒトインターロイキン（IL）-5 受容体（R） α サブユニット（IL-5R α ）に特異的に結合するヒト化抗体であり、遺伝子組換え技術により α -1,6-フコース転移酵素を欠損させたチャイニーズハムスター卵巣（CHO）／  である  で生産される糖鎖にフコースを含まない免疫グロブリン（Ig）G1 κ モノクローナル抗体（mAb）である。IL-5 受容体（IL-5R）は主に好酸球と好塩基球の細胞膜上に発現している（Takatsu et al, 1994, Toba et al, 1999）。ベンラリズマブは、主に好酸球及び好塩基球に発現しているヒト IL-5R α に特異的に結合し、好酸球の活性を抑制する。また、ベンラリズマブは、糖鎖からフコースを除去することによって抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性を増強し、アポトーシスによる高い好酸球除去効果を発揮する（Kolbeck et al, 2010）。

IL-5R は、IL-3R 及び顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）R と共有する β_c 鎖及び α 鎖の 2 種のポリペプチド鎖からなるヘテロ二量体である（Lopez et al, 1991）。IL-5 は高親和性の IL-5R を活性化する唯一のサイトカインであるとされている（Tavernier et al, 1991）。IL-5 は 1980 年代初期に、当初マウスの B 細胞の成熟及び分化作用を有するものとして報告された（Takatsu et al, 1988, Swain et al, 1988, Vitetta et al, 1984）。しかしながら、ヒトの B 細胞は IL-5 に反応しない又は IL-5R を発現していないことから、ヒトにおいては好酸球及び好塩基球のみが IL-5R を発現する細胞として現在では認識されている（Ingley and Young, 1991, Lopez et al, 1991, Migita et al, 1991, Valent, 1994）。IL-5R が培養肥満（マスト）細胞において検出されたとする報告があるが（Dahl et al, 2004）、より最近の研究では、喘息患者の粘膜の肥満細胞上に IL-5R の発現は確認されていない（Kolbeck et al, 2010）。

IL-5 は、主に T リンパ球、肥満細胞、好酸球、インバリアントナチュラルキラー T（iNKT）細胞及び最近になって同定された 2 型自然リンパ球（ILC2）から分泌されるサイトカインである（Sakuishi et al, 2007, Dubucquoi et al, 1994, Ying et al, 1995, Scanlon and McKenzie, 2012）。IL-5 は、IL-5R への結合を介して好酸球の増幅、分化、増殖、生存及び活性化を制御する最も重要なサイトカインであると考えられている（Lopez et al, 1988, Sanderson, 1992, Collins et al, 1995, Rothenberg et al, 1996）。IL-5 を欠損したマウスでは、骨髄及び血液中の好酸球数の減少を来す（Kopf et al, 1996, Foster et al, 1996）。一方、IL-5 の全身性の過剰発現は血液及び組織において顕著な好酸球増加をもたらす（Dent et al, 1990）。これらのことは、好酸球の分化及び生存因子としての IL-5 の重要性を示している。

健康なヒトでは、好酸球は循環血白血球中の約 1～5%を構成し、主に消化管に集積しており、消化管ほどではないものの胸腺、脾臓及びリンパ節にも分布している（Kato et al, 1998）。マウスにおける最近の研究では脂肪組織中の好酸球由来の IL-4 が、ベージュ脂肪の発達を含む代謝プロセスの制御に重要であることが示されている（Wu et al, 2011, Qiu et al, 2014）。また、好酸球は、APRIL（A proliferation-inducing ligand）及び IL-6 のような重要な B 細胞の生存因子を産生することによってマウスの骨髄中のプラズマ B 細胞の生存促進にとって重要であることが示されている（Chu et al, 2011, Chu and Berek, 2012）。好酸球がマウス以外の動物種においても同様の役割を示すかどうかはまだ検討されていない。

また、好酸球は、病原体に対する宿主反応にも寄与している。寄生虫の除去に対して生産的に寄与しているかどうかは議論が残るところではあるが、実際に血液及び組織での好酸球増加は、蠕虫感染に対する典型的な宿主反応である (Sher et al, 1990, Travers and Rothenberg, 2015)。更に、好酸球は殺菌作用又はリポポリサッカライド (LPS) のような細菌の産生物質に対する反応性が示されている毒性顆粒タンパク質である主要塩基性タンパク質 (MBP) 及び好酸球カチオンタンパク質 (ECP) の放出 (Lehrer et al, 1989, Persson et al, 2001) 及びミトコンドリア DNA から成る細胞外トラップの放出 (Yousefi et al, 2008) を介して細菌感染への宿主反応に関与する。更に、好酸球及びその産生物質は、ウイルス、特に RS ウイルス (RSV; Phipps et al, 2007) 及びパラインフルエンザウイルス (Adamko et al, 1999) といった呼吸器系ウイルスに対する感染防御に寄与するとされている。これらの知見の他の病原体及びヒトでの感染に対する関連性及び一般化はまだ明らかにされていない。一般的に、マウス及びヒトの好酸球の生物学的役割は同様であるとする多くのエビデンスがあるが、両種の健常時と病態時における好酸球の働きには異なる役割があるといった違いも報告されている (Lee et al, 2012)。

肺の粘膜における好酸球性炎症は喘息の特徴の一つとして考えられている。好酸球は、神経細胞、上皮細胞及び粘膜細胞といった周囲の細胞を傷害し、気道過敏性反応 (AHR) 及び粘液の分泌過多 (Gundel et al, 1991, Coyle et al, 1995) を誘導する顆粒関連塩基性タンパク質 (Ayars et al, 1985)、活性酸素 (Gleich, 1990) 及び脂質メディエーター (Shaw et al, 1985) といった多くの可溶性メディエーターの産生細胞である。更に、好酸球は、慢性の気道リモデリング (Kay and Klion, 2004) の要因となるトランスフォーミング増殖因子 (TGF) - α 、TGF- β 、線維芽細胞増殖因子 2、血管内皮細胞増殖因子及びマトリックスメタロプロテアーゼ 9 といった線維化因子の産生源でもある。実際に、好酸球欠損マウスを用いたアレルギー性の気道炎症動物モデルの検討では、細気管支周囲でのコラーゲン沈着、気道平滑筋細胞の集積 (Humbles et al, 2004)、AHR 及び粘液の分泌過多 (Lee et al, 2004) が減少することが示されている。同様の結果は、IL-5 (Foster et al, 1996) 及び IL-5R α (Tanaka et al, 2000, Tanaka et al, 2004) の欠損マウス、並びに抗 IL-5 抗体を投与したマウスにおいても報告されている (Hamelmann et al, 1999)。一方で、IL-5 を肺の上皮に過剰発現させたマウスでは、好酸球性炎症、粘液の分泌過多、コラーゲン沈着及び AHR の増加が惹起される (Lee et al, 1997)。

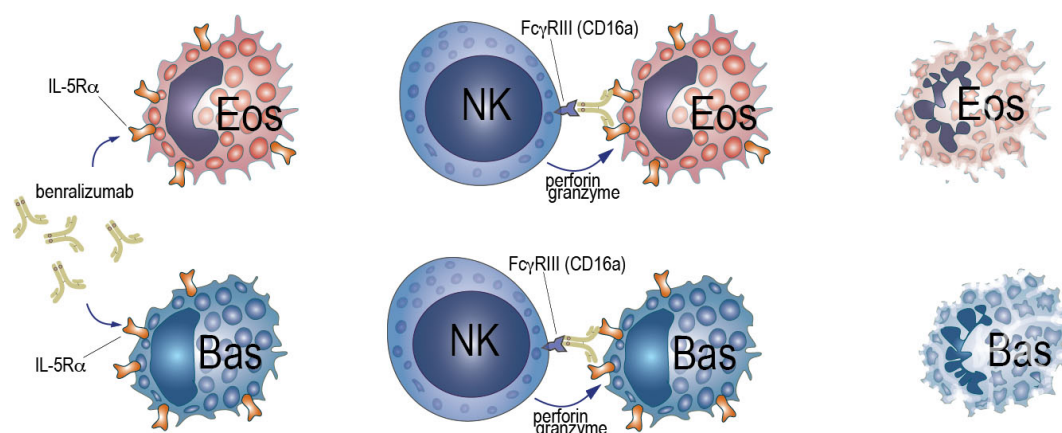
喘息は気道に浸潤している顆粒球の種類に基づいて、1) 好酸球性、2) 好中球性、3) 混合顆粒球性 (好酸球性及び好中球性の混合型)、4) 非顆粒球性型 (paucigranular) の 4 つのフェノタイプに分類されている (Simpson et al, 2006)。好酸球性喘息は、気道中の好酸球数の増加を特徴とする。好酸球性気道炎症と喘息の重症度が正に相関することは良く知られている (Bousquet et al, 1990)。更に、喀痰中に多くの好酸球がみられる喘息患者では増悪の頻度が高く、喀痰中の好酸球数の増加が喘息増悪より先行して起こることが示されている (Jatakanon et al, 2000)。また、喀痰中の好酸球を吸入ステロイド薬 (ICS) でコントロールする方が、Guided Care による症状マネジメント (symptom management guided care) よりも喘息患者の増悪の頻度を下げることが報告されており (Green et al, 2002, Jayaram et al, 2006)、喘息患者における好酸球の病源的役割の更なるエビデンスを示している。実際に副腎皮質ステロイド療法未実施の喘息患者の 70~80% 及び副腎皮質ステロイドを投与しても症状のある喘息患者の 50% 以内で喀痰中の好酸球数の上昇が認められることが報告されており (Gibson et al, 2002)、このことは現在の治療法では適切に疾患がコントロールされていない患者にとって治療ニーズがあることを示唆している。

マウス及びサルの喘息モデルにおける IL-5 阻害の有益な効果 (Hamelmann et al, 1999, Mauser et al, 1995) 並びに喘息のフェノタイプに寄与する好酸球に関するエビデンスは、IL-5 の機能を阻害する mAb の臨床開発を促進させた。2 つのヒト化抗 IL-5 アンタゴニスト抗体 (メポリズマブ及び reslizumab) で実施された最初の臨床試験では、循環血中及び組織中に存在する好酸球の数を減少させることに成功し、ヒトにおいて好酸球の増加及び生存における IL-5 の重要性を初めて示したが、喘息症状及び肺機能の改善は期待していた効果には及ばなかった (Leckie et al, 2000, Kips et al, 2003, Flood-Page et al, 2003)。

臨床データから IL-5 又は好酸球が喘息増悪の原因的役割を果たすことが確認されたのは最近になってからである。重要なことは、これらの試験において、メポリズマブは、副腎皮質ステロイドを使用しているにもかかわらず、疾患がコントロールできていない重症の喘息で、喀痰中の好酸球数が上昇している患者に投与されたことである。急性増悪の減少が主要な臨床でのエンドポイントとして定義された (Nair et al, 2009, Haldar et al, 2009)。メポリズマブの反復投与により喘息増悪の頻度の約 50%の減少、QOL の質問スコアの改善及びプレドニゾン使用量の減少が示された。これらの試験は、喘息のコントロールがされておらず、喀痰中の好酸球数が上昇している患者で試験をするためには適切な臨床エンドポイント (急性増悪) を選択することが有用であることを示した。興味深いことに、メポリズマブは有意に循環血中及び喀痰中の好酸球数を減少させたが、粘膜の好酸球増多の減少に関する効果は、高用量での曝露を持続させた場合 (12 ヶ月間、750 mg/月) においても、最大でも部分的であり、有意ではなかった (Haldar et al, 2009)。

メポリズマブ及び reslizumab のように好酸球の生存及び活性化を促進する他のサイトカイン (IL-3 及び GM-CSF 等) を阻害しない IL-5 のアンタゴニスト mAb と異なり、ベンラリズマブは細胞表面に発現する IL-5R α に結合し、増強された ADCC 活性を介して好酸球のアポトーシスを誘導する (Figure 1.5.1-1)。重要なことは、ベンラリズマブ処置による ADCC 依存的な好酸球の細胞死は細胞表面でのアポトーシスマーカーである annexin V の発現増加をもたらし、*in vitro* (Kolbeck et al, 2010) 又は喘息患者 (Busse et al, 2010) のどちらにおいても、好酸球の脱顆粒を惹起しないことである。ベンラリズマブの薬理活性は患者での投与後 24 時間以内の早期の好酸球除去 (Busse et al, 2010)、循環血中の好酸球の検出限界未満までの完全な減少 (Busse et al, 2010)、気道粘膜の好酸球のほぼ完全な除去 (Laviolette et al, 2013)、骨髓の好酸球及びその前駆体細胞に対する広範囲での効果 (Laviolette et al, 2013)、及び細胞表面に IL-5R α を発現しているが、生存に関しては IL-5 に依存しない血中の好塩基球を減少させること (Laviolette et al, 2013) に特徴づけられる。ベンラリズマブは以上の薬理作用及び薬力学的活性により、喘息のような好酸球性炎症のある疾患の治療にとって重要な抗体となりうる。

Figure 1.5.1-1 増強された ADCC を介したベンラリズマブによる標的細胞の除去



ベンラリズマブは、循環血及び組織中の IL-5R α を発現する標的細胞（好酸球[Eos]、好塩基球[Bas]）に結合する。ベンラリズマブの Fc は、エフェクター細胞（ナチュラルキラー[NK] 細胞、マクロファージ）に発現する Fc γ RIIIa (CD16a) に高い親和性で結合するため、非特異的な低親和性の IgG（フコース含有型）の Fc γ RIIIa への結合を置換する。Fc γ RIIIa の活性化は細胞毒性を有するメディエーター（perforin、proteases、granzyme）を放出し、標的細胞のアポトーシスを誘導する。

1.5.2 喘息について

1.5.2.1 病態及び疫学（好酸球性喘息（好酸球性炎症）とその病態）

喘息は、気道の炎症、可逆的な気道閉塞及び気道の過敏性によって特徴づけられる、種々の要因からなる複合的な疾患である。2014 年厚生労働省の患者調査によると、日本における喘息総患者数は 117 万 7 千人であった（厚生労働省, 2015）。

喘息でみられる炎症は、気道の炎症反応に関連する細胞の種類により、好酸球性、好中球性、混合顆粒球性（好酸球性及び好中球性の混合型）及び非顆粒球性型（paucigranular）の 4 つのフェノタイプに分類されている（Gibson et al, 2002, Traister and Wenzel, 2012）。欧米の患者のおよそ 40～60%は好酸球性であると考えられ（Gibson, 2009, Zhang et al, 2007）、好酸球性喘息は気道中の好酸球の増加を特徴とする。好酸球から放出される MBP、ECP 等の組織傷害性タンパクは、気道粘膜の上皮を剥離させ、気道過敏性を亢進させることで気流制限（気道狭窄）を引き起こし、気道炎症を慢性化させていると考えられている。気道の慢性炎症は、気道平滑筋の収縮、粘膜の浮腫や粘液栓の形成に加え、リモデリングによる気道壁の不可逆的な狭窄をもたらす。実際、痰及び血中に多くの好酸球がみられる場合は増悪の頻度が高いこと（Schleich et al, 2014, Price et al, 2015, Zeiger et al, 2014）、好酸球増多による炎症を ICS で抑えると増悪の頻度が下がること（Green et al, 2002, Jayaram et al, 2006）が報告されている。

1.5.2.2 治療の現状（現在の治療とその問題点、アンメット・メディカル・ニーズ）

本邦におけるガイドライン（喘息予防・管理ガイドライン, 2015）においては症状を目安にした重症度及び治療ステップが定義されている。治療の種類は、軽症間欠型相当の症状であれば治療ステップ 1、軽症持続型相当の症状であれば治療ステップ 2、中等症持続型相当の症状であれば治療ステップ 2～3、重症持続型相当の症状であれば治療ステップ 3～4 となる。重症持続型相当の治療ステップ 4 では、高用量の ICS と長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）に加えて、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) の複数の併用が基本となる。LABA、LTRA などを ICS に加えてもコントロール不良の場合は、経口ステロイド薬 (OCS) 等が併用される。

しかしながら、長期管理薬を処方されている喘息患者の半数以上がコントロール不良又は不十分であり (Adachi et al, 2015)、しばしば増悪し、喘息突然死につながるおそれもある。このような患者では長引く症状や気道閉塞のために短時間作用性 β_2 刺激薬 (SABA) 及び OCS が頻繁に投与される。このため QOL が著しく低下し、医療機関にかかる頻度が高くなり、OCS 等の治療による副作用も無視できない。

OCS の使用については骨折及び白内障のリスク上昇との関連が認められている (Van et al, 2003, Zazzali et al, 2015)。また、OCS 投与に伴う体重増加が、喘息コントロールをさらに難しくするおそれがある (Sin and Sutherland, 2008)。喘息患者において、OCS の使用は OCS を使用しない場合と比し、冠状動脈性心疾患の発症率及び原因を問わない死亡率を 2.6 倍に上昇させ (Irberren et al, 2012)、重大な抑うつ症状を 3.4 倍引き起こす可能性があるとの報告がある (Amelink et al, 2014)。本邦及び国際的なガイドラインでは、これらの副作用の問題から、OCS の離脱又は必要最小量を維持することを推奨している (喘息予防・管理ガイドライン, 2015, GINA, 2016)。

重症喘息患者の増悪頻度及び OCS への依存を低減するために、オマリズマブ、メポリズマブといった新たな作用機序の抗体薬が開発され、本邦では 2009 年、2016 年にそれぞれ承認されている。同 2009 年のガイドラインに、上記の高用量 ICS+LABA+その他薬剤の併用を可能な限り行ってもなお喘息コントロールが困難な場合にオマリズマブの投与推奨が追加されたものの、対象患者が通年性吸入抗原に感作されており、かつ体重及び初回投与前血清総 IgE 値が治療範囲内にある場合と限定的である。一方、IL-5 に対する中和活性を有する抗 IL-5 抗体であるメポリズマブはコントロール不良の好酸球性喘息患者に対する臨床試験において、喘息増悪を含め主要な喘息コントロールの評価指標を改善し (Ortega et al, 2014)、OCS の使用を減少させたとの報告がある (Bel et al, 2014)。しかし、重症好酸球性喘息における増悪頻度、呼吸機能改善及び OCS への依存の低減を示すデータは現時点では限られており、新たな治療選択肢となる薬剤に対するアンメット・メディカル・ニーズは依然として高いと考えられる。

1.5.2.3 想定されるベンラリズマブの治療上の位置づけ

既存の喘息治療に対する臨床的反応にばらつきがあるのは、一つには様々な炎症フェノタイプが関連しているためであると考えられている (Wenzel, 2012)。病態活性のマーカーとして喀痰中の好酸球の程度によって標準的な喘息療法である ICS の用量を調節すると、喘息増悪の頻度が減少することが報告されている (Green et al, 2002, Jayaram et al, 2006)。IL-5 は好酸球の遊走及び生存に非常に重要なサイトカインである (Molfinio et al, 2012)。IL-5 に対する中和活性を有する抗 IL-5 抗体 (メポリズマブ及び reslizumab) はコントロール不良の好酸球性喘息患者に対する臨床試験において、喘息増悪を含め主要な喘息コントロールの評価指標を改善した (Castro et al, 2011, Pavord et al, 2012)。同様に ADCC 活性を増強させた抗 IL-5 $R\alpha$ 抗体である本剤は、中等症又は重症の喘息患者を対象とした第 II 相臨床試験において血中及び気道における好酸球を除去し、喘息増悪、肺機能、ACQ スコア (ACQ-6) を含む多くの喘息コントロールの評価指標を改善した (Busse et al, 2010, Molfinio et al, 2012, Castro et al, 2014)。また、第 III 相喘息増悪試験においても、喘息増悪、肺機能、ACQ スコア (ACQ-6) を含む多くの喘息コントロールの評価指標が改善した (Bleecker et al, 2016, FitzGerald et al, 2016) これらの結果は、標準治療では奏効しない好酸球性喘息に対し、好酸球を標的とする治療法の開発が有望である

ことを示唆するものであり、本剤は、コントロール不良の喘息患者の新たな有効な治療手段として期待される。

なお、本邦で喘息の適応症で製造販売承認を取得している生物学的製剤は、オマリズマブ（ゾレア[®]）及びメポリズマブ（ヌーカラ[®]）であり、いずれも効能又は効果は「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）」となっている。

1.5.3 開発の経緯

本申請におけるベンラリズマブの開発の経緯図を文末に示す。

1.5.3.1 原薬及び製剤に関する開発の経緯

ベンラリズマブ原薬、添加剤を含めた本剤の品質に関する開発（製造、規格及び試験方法、安定性）は、2005年に米国 BioWa, Inc.で開始され、その後、米国 MedImmune, LLC に引き継がれた。原薬及び製剤について製造施設での管理方法も考慮して適切な規格及び試験方法を設定した。原薬及び製剤ともに長期保存試験、加速試験及び苛酷試験の結果から、貯法としてそれぞれ ■■■℃で48箇月、2～8℃で36箇月と設定した。長期保存試験は、原薬は ■■■箇月まで継続する予定である。

なお、本剤は1シリンジあたり、ベンラリズマブ原薬 30 mg を含有する皮下注射用安全装置付き充填済みシリンジ剤である。

1.5.3.2 非臨床試験の経緯

ベンラリズマブの非臨床開発では、作用機序及び好酸球の除去を指標とした薬理学的特性、薬物動態（PK）及び毒性プロファイルを評価した。

非臨床開発において、ベンラリズマブが 1) カニクイザルの好酸球に結合すること、2) カニクイザル IL-5 誘発好酸球増多モデルにおいて薬理活性を示すこと及び 3) カニクイザルを用いた喘息モデルにおいて抗喘息作用を示すことに基づき、カニクイザルを非臨床安全性評価動物として選定した。更にヒト及びカニクイザルの組織交差反応性（TCR）に類似性があることもカニクイザルがベンラリズマブの安全性試験に適切な動物種であることを支持している。なお、ベンラリズマブはマウスの IL-5R α とは結合しないため、げっ歯類はベンラリズマブの非臨床安全性評価に適さないと判断し、げっ歯類を用いたベンラリズマブの毒性試験は実施しなかった。

ベンラリズマブを用いた非臨床試験として合わせて 21 試験を実施した。それらは 1) 非臨床薬理 13 試験、2) PK（トキシコキネティクス[TK]）5 試験、3) 毒性 8 試験である。これら非臨床試験のうち、7つの毒性試験は GLP 基準下で実施し、ICH ガイドライン ICH S6 (R1) に準拠している。■■■■.263.02 試験（4.2.3.1-1）は重要な試験の位置づけではないため、非 GLP 試験として実施された。

ベンラリズマブの生化学的及び機能的な特徴を明らかにするために、以下の一連の非臨床薬理試験を実施した。

- ・ 組換えヒト及びカニクイザル IL-5R α に対するベンラリズマブの親和性
- ・ マウス IL-5R α に対するベンラリズマブの結合
- ・ ベンラリズマブのヒト IL-5R α 結合部位
- ・ 新鮮末梢血より分離したヒト及びカニクイザルの好酸球に対するベンラリズマブの結合

- IL-5 依存性細胞増殖に対するベンラリズマブの阻害活性
- ヒト好酸球及び好塩基球に対するベンラリズマブの ADCC 活性
- ベンラリズマブの ADCC 活性に伴う好酸球顆粒タンパク質の放出
- ヒト好酸球に対するベンラリズマブの補体依存性細胞傷害（CDC）活性
- カニクイザルにおけるベンラリズマブの薬力学作用
- カニクイザルを用いた反復皮下及び静脈内投与毒性試験におけるベンラリズマブの中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に対する安全性薬理評価（GLP 適合）

開発の初期段階において、いくつかの非臨床薬理試験はベンラリズマブと同等の mAb である KM8407 を用いて実施した。KM8407 は、CHO 細胞の単クローンから産生されるベンラリズマブとは異なり、CHO 細胞集団（プール）から産生される。また、必要に応じてフコース含有型抗 IL-5R α mAb である KM8400 をいくつかの薬理試験で使用した。

ベンラリズマブの PK は以下の 5 つの毒性試験において評価した。

- 雄性カニクイザルを用いた単回皮下投与による TK 試験（非 GLP）
- カニクイザルを用いた 9 週間反復静脈内投与試験及び 18 日間回復性試験（GLP 適合）
- カニクイザルを用いた 15 週間反復皮下投与試験及び 12 週間回復性試験（GLP 適合）
- カニクイザルを用いた 9 ヶ月間反復静脈内及び皮下投与試験並びに 12 週間回復性試験（GLP 適合）
- 妊娠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（ePPND）試験（GLP 適合）

ベンラリズマブの毒性プロファイルは以下の 8 試験において評価した。

- 雄性カニクイザルを用いた単回皮下投与による TK 試験（非 GLP）
- カニクイザルを用いた 9 週間反復静脈内投与試験及び 18 日間回復性試験（GLP 適合）
- カニクイザルを用いた 15 週間反復皮下投与試験及び 12 週間回復性試験（GLP 適合）
- カニクイザルを用いた 9 ヶ月間反復静脈内及び皮下投与試験並びに 12 週間回復性試験（GLP 適合）
- 妊娠カニクイザルを用いた ePPND 試験（GLP 適合）
- 正常カニクイザル組織における組織交差反応性試験（GLP 適合）
- 正常ヒト組織における TCR 試験（GLP 適合）
- ウサギを用いた皮下投与による局所刺激性試験（GLP 適合）

ベンラリズマブの非臨床薬理試験を Table 1.5.3.2-1 に、また非臨床安全性試験を Table 1.5.3.2-2 にそれぞれ示した。

申請者は、ベンラリズマブの開発過程で実施された一連の非臨床試験は、ヒトにおける有用性を検討し、理解する上で適切な内容であると考えている。

Table 1.5.3.2-1 ベンラリズマブの非臨床薬理試験一覧表

試験番号 (資料番号)	試験名	動物種/投与経路	GLP 適合性
r-0337 (参考 4.2.1.1-1)	Comparison of the <i>in vitro</i> activity of anti-IL-5R α humanized antibody KHK4563 and KM8407	ヒト	非適合
d-0018 (4.2.1.1-2)	Antigen binding activity of KHK4563 (MEDI-563), a humanized anti-IL-5R α monoclonal antibody	ヒト	非適合
RIA563-0001 (参考 4.2.1.1-3)	Binding of MEDI-563 to human and cynomolgus monkey IL-5R- α expressed on peripheral blood-derived eosinophils and to soluble human and cynomolgus monkey IL-5R- α	ヒト及びカニクイザル	非適合
RIA563-0003 (参考 4.2.1.1-4)	Benralizumab (MEDI-563) does not cross-react with murine IL-5 receptor α	マウス	非適合
d-0147 (4.2.1.1-5)	Binding activity of KHK4563 (MEDI-563) to human peripheral blood derived eosinophils	ヒト	非適合
r-194 (参考 4.2.1.1-6)	フローサイトメーターによるヒト・サル白血球に対する KM8407 の結合性検討	ヒト及びカニクイザル	非適合
d-0019 (4.2.1.1-7)	Growth inhibition activity against IL-5R α -expressing cell line of KHK4563 (MEDI-563), a humanized anti-IL-5R α monoclonal antibody	ヒト	非適合
d-0148 (4.2.1.1-8)	Induction of human eosinophil apoptosis via antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) by KHK4563 (MEDI-563)	ヒト	非適合
d-0149 (4.2.1.1-9)	Antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) activity of KHK4563 against human eosinophils: Release of human eosinophil granule proteins by KHK4563 (MEDI-563)	ヒト	非適合
RIA563-0002 (参考 4.2.1.1-10)	Benralizumab (MEDI-563) does not induce complement dependent cytotoxicity of primary human eosinophils	ヒト	非適合
r-222 (4.2.1.1-11)	IL-5 誘発サル末梢血好酸球増多モデルにおける抗 IL-5 受容体ヒト化抗体 KM8407 の作用	カニクイザル/静脈内	非適合
d-184 (参考 4.2.1.1-12)	An asthmatic animal model in cynomolgus monkeys	カニクイザル	非適合
r-457 (参考 4.2.1.1-13)	サル喘息モデルを用いた抗ヒト IL-5 受容体抗体 KM8407 の薬効評価試験	カニクイザル/静脈内	非適合

この表において、ベンラリズマブは MEDI-563 及び KHK4563 と呼称する。KM8407 はベンラリズマブと同等の mAb
IL-5 : インターロイキン-5 ; IL-5R α : インターロイキン-5 受容体 α サブユニット

Table 1.5.3.2-2 ベンラリズマブの非臨床安全性試験一覧表

試験番号 (資料番号)	試験名	動物種/投与経路	GLP 適合性
■.263.02 (4.2.3.1-1)	A toxicokinetics study of MEDI-563 administered subcutaneously in male cynomolgus monkeys	カニクイザル/皮下	非適合
■.112.01 (4.2.3.2-1)	Repeat dose intravenous toxicity study of BIW-8405 in cynomolgus monkeys with an 18 day recovery period	カニクイザル/静脈内	適合
■.263.04 (4.2.3.2-2)	A fifteen week repeat dose subcutaneous toxicity study of MEDI-563 in cynomolgus monkeys followed by a 12 week recovery period	カニクイザル/皮下	適合
AAO00095 (4.2.3.2-3)	A 9-month intravenous and subcutaneous dose toxicity, toxicokinetics, and immunogenicity study of MEDI-563 in cynomolgus monkeys with a 12-week recovery period	性成熟したカニクイザル/静脈内/皮下	適合
AAO00036 (4.2.3.5.3-1)	Maternal, embryo-fetal and neonatal toxicity study of MEDI-563 administered bi weekly by intravenous injection to pregnant cynomolgus monkeys, including a 6.5 month postnatal evaluation	カニクイザル/静脈内	適合
517668 (4.2.3.6-1)	Tolerance study in rabbits after a single injection of KHK4563 (MEDI-563) by the subcutaneous route	New Zealand White 系ウサギ/皮下	適合
IM1232 (4.2.3.7.7-1)	Cross-reactivity study of F-BIW-8405 with normal cynomolgus monkey tissues	カニクイザル/NA	適合
IM1231 (4.2.3.7.7-2)	Cross-reactivity study of F-BIW-8405 with normal human tissues	ヒト/NA	適合

この表において、ベンラリズマブは MEDI-563、BIW-8405 及び KHK4563 と呼称する; NA : 適応外

1.5.3.3 臨床試験の経緯

ベンラリズマブの臨床開発は、米国において 2006 年より第 I 相臨床試験が開始され、MedImmune 社が成人喘息患者を対象とした第 II 相臨床試験として MI-CP186 試験、MI-CP197 試験、MI-CP220 試験を実施した。日本では、協和発酵キリン株式会社が 2011 年より日本人の健康成人を対象とした第 I 相臨床試験を開始し、ベンラリズマブの安全性、忍容性、PK データ及び薬力学の探索的なデータを取得した。また、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た前期第 II 相臨床試験 (4563-003 試験) を実施した。

AstraZeneca/MedImmune 社は 2013 年より国際共同第 III 相臨床試験として、中用量の ICS/LABA 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 D3250C00016 試験 (PAMPERO 試験)、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 D3250C00017 試験 (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 D3250C00018 試験 (CALIMA 試験)、高用量の ICS/LABA 及び 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 D3250C00020 試験 (ZONDA 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喘息患者を対象とした D3250C00029 試験 (GREGALE 試験)、軽症から中等症の成人喘息患者を対象とした D3250C00032 試験 (BISE 試験) を実施した。なお、PAMPERO 試験は計画どおりに進捗しなかったため試験途中で中止し、中用量 ICS で治療してもコントロール不良な喘息患者は CALIMA 試験に登録可能とした。現在、SIROCCO 試験、CALIMA 試験、ZONDA 試験を完了した被験者を対象とした長期投与試験である D3250C00021 試験 (BORA 試験) を実施中である。日本では、協和発酵キリン株式会社が開発を進めるにあ

たり、[REDACTED] の妥当性及び日本での承認申請パッケージの確認、並びに [REDACTED] の妥当性について、[REDACTED] 相談 [REDACTED] ([REDACTED]) を実施した。独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）の助言を踏まえ、PAMPERO 試験及び CALIMA 試験を開始したが、PAMPERO 試験が早期に中止となり、中用量又は高用量 ICS 患者を CALIMA 試験に組み入れることとなった。現在は BORA 試験に参加している。

本申請における臨床データパッケージ並びに本申請に含めていないその他の疾患対象臨床試験の一覧をそれぞれ Table 1.5.3.3-1 及び Table 1.5.3.3-2 に示す。

Table 1.5.3.3-1 臨床データパッケージ

試験番号 試験の種類 実施国	試験デザイン 及び 対照の種類	対象	薬剤、 用法及び用量 (計画時)	投与被験者数	投与期間
4563-001 第 I 相 日本	単盲検 プラセボ対照 群逐次増量	健康成人 男性	プラセボ ベンラリズマブ： 0.03、0.1、0.3、 1.0、3.0 mg/kg 単回 IV	プラセボ：10 名 ベンラリズマブ： 30 名（各 6 名）	単回
4563-002 第 I 相 日本	単盲検 プラセボ対照 群逐次増量	健康成人 男性	プラセボ ベンラリズマブ： 25、100、200 mg 単回 SC	プラセボ：6 名 ベンラリズマブ： 18 名（各 6 名）	単回
MI-CP158 第 I 相 米国	オープン 群逐次増量	軽度成人 喘息患者	ベンラリズマブ： 0.0003、0.003、 0.03、0.1、0.3、 1.0、3.0 mg/kg 単回 IV	44 名 (1 群 5～9 名)	単回
MI-CP166 第 I 相 国際共同（米 国、カナダ）	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： 単回 IV プラセボ ベンラリズマブ： 1.0 mg/kg IV コホート 2： Q4W SC プラセボ ベンラリズマブ： 100、200 mg	コホート 1 プラセボ：5 名 ベンラリズマブ： 8 名 コホート 2 プラセボ：5 名 ベンラリズマブ： 9 名 (1 群 4～5 名)	コホート 1 単回 コホート 2 4 週に 1 回 12 週間 (Week 0、4、8)
4563-003 第 II 相 アジア国際共同 (日本、韓国)	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 ベンラリズマブ： 2、20、100 mg Q8W SC	プラセボ：26 名 ベンラリズマブ： 77 名 (1 群 25～26 名)	4 週に 1 回（3 回）+ 8 週に 1 回 （4 回）48 週間 (Week 0、4、8、 16、24、32、40)

Table 1.5.3.3-1 臨床データパッケージ (Continued)

試験番号 試験の種類 実施国	試験デザイン 及び 対照の種類	対象	薬剤、 用法及び用量 (計画時)	投与被験者数	投与期間
MI-CP220 第 II 相 国際共同 (日本 不参加)	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	EOS+ : Q8W SC プラセボ ベンラリズマ ブ : 2、20、 100 mg EOS- : Q8W SC プラセボ ベンラリズマ ブ : 100 mg	EOS+ プラセボ : 80 名 ベンラリズマブ : 244 名 (1 群 81~82 名) EOS- プラセボ : 142 名 ベンラリズマブ : 140 名	4 週に 1 回 (3 回) + 8 週に 1 回 (4 回) 48 週間 (Week 0、4、8、 16、24、32、40)
D3250C00017 (SIROCCO) 第 III 相 国際共同 (日本 不参加)	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 ベンラリズマ ブ : 30 mg Q4W SC 、 Q8W SC	プラセボ : 407 名 ベンラリズマブ : 797 名 Q4W : 399 名 Q8W : 398 名	Q4W : 4 週に 1 回 48 週間 (Week 0、4、8、 12、16、20、24、 28、32、36、40、 44) Q8W : 4 週に 1 回 (3 回) + 8 週に 1 回 (4 回) 48 週間 (Week 0、4、8、 16、24、32、40)
D3250C00018 (CALIMA) 第 III 相 国際共同 (日本参加)	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 ベンラリズマ ブ : 30 mg Q4W SC 、 Q8W SC	プラセボ : 440 名 ベンラリズマブ : 866 名 Q4W : 425 名 Q8W : 441 名	Q4W : 4 週に 1 回 56 週間 (Week 0、4、8、 12、16、20、24、 28、32、36、40、 44、48、52) Q8W : 4 週に 1 回 (3 回) + 8 週に 1 回 (5 回) 56 週間 (Week 0、4、8、 16、24、32、40、 48)
D3250C00020 (ZONDA) 第 III 相 国際共同 (日本不参加)	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 ベンラリズマ ブ : 30 mg Q4W SC 、 Q8W SC	プラセボ : 75 名 ベンラリズマブ : 145 名 Q4W : 72 名 Q8W : 73 名	Q4W : 4 週に 1 回 28 週間 (Week 0、4、8、 12、16、20、24) Q8W : 4 週に 1 回 (3 回) + 8 週に 1 回 (2 回) 28 週間 (Week 0、4、8、 16、24)
D3250C00021 (BORA) 第 III 相 国際共同 (日本参加)	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	ベンラリズマ ブ : 30 mg Q4W SC、 Q8W SC	2133 名	4 週に 1 回又は 8 週に 1 回 成人の最終投与 : Week 52 青少年の最終投 与 : Week 104

Table 1.5.3.3-1 臨床データパッケージ (Continued)

試験番号 試験の種類 実施国	試験デザイン 及び 対照の種類	対象	薬剤、 用法及び用量 (計画時)	投与被験者数	投与期間
MI-CP186 第 II 相 国際共同 (米 国、カナダ)	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 ベンラリズマブ : 0.3、1.0 mg/kg 単回 IV	プラセボ : 38 名 ベンラリズマブ : 72 名 (1 群 36 名)	単回
MI-CP197 第 II 相 米国	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 ベンラリズマブ : 25、100、200 mg Q4W SC	プラセボ : 6 名 ベンラリズマブ : 19 名 (1 群 6~7 名)	4 週に 1 回 12 週間 (Week 0、4、8)
D3250C00016 (PAMPERO) 第 III 相国際共同 (日本参加)	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 ベンラリズマブ : 30 mg Q4W SC、Q8W SC	プラセボ : 5 名 ベンラリズマブ : 8 名 Q4W : 3 名 Q8W : 5 名	Q4W : 4 週に 1 回 48 週間 (Week 0、4、8、 12、16、20、24、 28、32、36、40、 44) Q8W : 4 週に 1 回 (3 回) + 8 週に 1 回 (4 回) 48 週間 (Week 0、4、8、 16、24、32、40)
D3250C00032 (BISE) 第 III 相国際共同 (日本不参加)	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 ベンラリズマブ : 30 mg Q4W SC	プラセボ : 105 名 ベンラリズマブ : 106 名	4 週に 1 回 12 週間 (Week 0、4、8)
D3250C00029 (GREGALE) 第 III 相国際共同 (日本不参加)	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	ベンラリズマブ : 30 mg Q4W SC (院内投与 3 回+ 在宅投与 2 回)	116 名	4 週に 1 回 20 週間 (Week 0、4、8、 12、16)

Table 1.5.3.3-2 臨床データパッケージに含めていない喘息患者を対象とした臨床試験及びその他の疾患対象臨床試験一覧

試験番号 試験の種類 実施国	試験デザイン 及び対照の 種類	対象	薬剤、 用法及び 用量 (計画時)	投与 被験者数	投与期間	試験の 進行 状況
D3250C00033 (ALIZE) 第 III 相国際共同 (日本不参加)	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	12～21 歳の 重症喘息患者	ベンラリズマ ブ： 30 mg Q4W SC	(計画時) 約 100 名	4 週に 1 回 (3 回) (Week 0、4、 8)	実施中
D3250C00037 (MELTEMI) 第 III 相国際共同 (日本不参加)	オープン	D3250C00021 で治験薬を 16 ～40 週投与さ れた日本及び 韓国以外の成 人患者	ベンラリズマ ブ： 30 mg Q4W SC、 Q8W SC	(計画時) 約 1000 名	承認を取得す るまで (最大で 2018 年 12 月)	実施中
MI-CP196 第 II 相国際共同 (日本不参加)	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	中等度から 重度の成人 COPD 患者	プラセボ ベンラリズマ ブ： 100 mg Q4W+Q8W SC	プラセボ： 50 名 KHK4563： 51 名	4 週に 1 回 (3 回) + 8 週に 1 回 (5 回) 56 週間 (Week 0、4、 8、16、24、32、 40、48)	完了
D325100003 (GALATHEA) 第 III 相国際共同 (日本参加)	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	中等度から 最重度の成人 COPD 患者	プラセボ ベンラリズマ ブ： 30、100 mg Q4W+Q8W SC	(計画時) プラセボ： 522 名 ベンラリズ マブ：1044 名 (各群 522 名)	4 週に 1 回 (3 回) + 8 週に 1 回 (5 回) 56 週間 (Week 0、4、 8、16、24、32、 40、48)	実施中
D325100004 (TERRANOVA) 第 III 相国際共同 (日本不参加)	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	中等度から 最重度の成人 COPD 患者	プラセボ ベンラリズマ ブ：10、30、 100 mg Q4W+Q8W SC	(計画時) プラセボ： 581 名 ベンラリズ マブ：1743 名 (各群 584 名)	4 週に 1 回 (3 回) + 8 週に 1 回 (5 回) 56 週間 (Week 0、4、 8、16、24、32、 40、48)	実施中
4563-005 第 II 相 日本	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検比較	好酸球性 副鼻腔炎患者	プラセボ ベンラリズマ ブ： 30 mg 単回 SC (単回群)、 Q4W SC (Q4W 群)	(計画時) プラセボ： 10 名 ベンラリズ マブ： 40 名 (各群 20 名)	単回：Week 0 Q4W：Week 0、 4、8	実施中

1.5.3.3.1 海外臨床試験

1) 第 III 相臨床試験

(1) 喘息増悪試験

同様の喘息増悪試験である SIROCCO 試験と CALIMA 試験の 2 試験をプロトコールで規定した高用量 ICS (2.7.3 Table 3.1.3.1-1、2.7.3 Table 3.1.3.1-2) /LABA (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 (GINA Steps 4 and 5/NAEPP Steps 5 and 6, GINA, 2016, NAEPP 2007) してもコントロール不良で、喘息増悪歴のある成人及び青少年 (12 歳以上 75 歳以下) 喘息患者を対象として実施した。PAMPERO 試験 (参考 5.3.5.1-9) の中止後、CALIMA 試験は中用量 ICS を使用していても喘息増悪歴のある患者での情報を入手するために、中用量 ICS を使用している喘息患者も登録可能とした。

いずれの試験でも、年間喘息増悪率を主要評価項目とし、気管支拡張薬投与前 1 秒量 (FEV_1) 及び合計喘息症状スコアのベースラインからの変化量を重要な副次評価項目とした。SIROCCO 試験と CALIMA 試験の併合解析を事前に設定し、ベンラリズマブが喘息に関連した緊急処置室又は緊急外来の受診及び入院を減少させるかどうかを評価した。

両試験とも、ベースラインの血中好酸球数が $300/\mu L$ 以上及び $300/\mu L$ 未満の患者を 2 : 1 の比で登録した。主要評価項目である高用量 ICS/LABA で治療されたベースラインの血中好酸球数が $300/\mu L$ 以上の被験者 (High-ICS $EOS \geq 300/\mu L$ 集団) における年間喘息増悪率に対してあらかじめ検出力を設定した。両試験とも多重性を考慮した解析は High-ICS $EOS \geq 300/\mu L$ 集団に対して実施されるが、この層別を行うことにより、好酸球数横断的にベンラリズマブの年間喘息増悪率と 2 つの重要な副次評価項目に対する効果を確認することができる。

両試験はベネフィット・リスク評価を説明する上で重要な試験に位置づけている。

(2) OCS 減量試験

ZONDA 試験は 18 歳以上 75 歳以下で、高用量 ICS/LABA の治療及び継続した OCS 治療 (その他の喘息長期管理薬の使用は問わない) で治療していてもコントロール不良の喘息を有する患者を対象とした。ZONDA 試験では、投与期間を 28 週間として SIROCCO 試験及び CALIMA 試験と同じ 2 つの投与レジメン (Q4W、Q8W) をプラセボと比較した。

本試験の主要評価項目は、喘息コントロール下での OCS 最終投与量のベースラインからの減量割合とした。本試験ではベースラインの血中好酸球数が $150/\mu L$ 以上である適格患者をランダム化した。

本試験はベネフィット・リスク評価の対象として位置づけている。

(3) その他の第 III 相試験

軽症から中等症の喘息患者を対象とした試験 (BISE 試験)

BISE 試験では、18 歳以上 75 歳以下で、軽症から中等症の成人喘息患者を対象に、ベンラリズマブ 30 mg の有効性及び安全性を評価した。本試験は第 III 相臨床試験プログラムにおいて、幅広い重症度の喘息患者に対するベンラリズマブの効果を評価するために実施した。本試験では、被験者をランダム化割付け後、ベンラリズマブ 30 mg 又はプラセボを 4 週に 1 回 (Week 0、Week 4、Week 8) 皮下 (SC) 投与した。本試験の主要評価項目は、Week 12 における気管支拡張薬投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量とした。

人口統計学的特性（年齢、性別、人種、民族）は両群で同様であった。ランダム化前過去 12 ヶ月間での喘息増悪は 0 回の被験者が主で、各投与群で 80%超であった。入院となった喘息増悪又は緊急処置室での治療が必要となった喘息増悪が 1 回（又は 2 回）の被験者は、いずれの群でも 3%未満であった。ベースラインのスパイロメトリーによる肺機能は両群で同等であった。ベースラインでの気管支拡張薬投与前の FEV₁/forced vital capacity（FVC）はベンラリズマブ群で 68%であり、プラセボ群で 65%であった。

ベンラリズマブ群はプラセボ群と比較して Week 12 での気管支拡張薬投与前 FEV₁ を統計学的に有意に改善した。変化量の差（ベンラリズマブ群-プラセボ群）は 0.08 L であった（95%信頼区間（CI）：0.00, 0.15、p=0.040）。全般的に、ベンラリズマブを支持する正の傾向は副次評価項目にわたり認められたが、nominal 0.05 の有意水準において差は認められなかった。ベンラリズマブ 30 mg の 3 回投与（Week 0、Week 4、Week 8）は、忍容性があり、安全性はプラセボ群と同等であった（参考 5.3.5.1-10）。

在宅自己投与試験（GREGALE 試験）

GREGALE 試験はベンラリズマブ 30 mg を在宅自己投与したときの安全装置付きプレフィルドシリンジ（APFS）製剤の機能性及び信頼性並びに使用後の性能を患者又は介護者の報告により評価した。18 歳以上 75 歳以下で重症の成人喘息患者に最初の 3 回は医療機関で、残りの 2 回は被験者又は介護者により在宅で計 5 回（Week 0、Week 4、Week 8、Week 12、Week 16）ベンラリズマブを SC 投与した。主要評価項目は在宅で APFS を用いてベンラリズマブ 30 mg を問題なく皮下注射できた被験者／介護者の割合、ベンラリズマブを在宅投与後に返却された APFS が正常に機能したと評価された割合、在宅又は医療機関でベンラリズマブを投与した APFS に不具合（製品クレーム）が報告された割合とした。

本試験は SIROCCO 試験及び CALIMA 試験に類似した重症喘息患者を被験者とした。被験者の 61.2%は、過去 12 ヶ月間で喘息増悪が発生しておらず、FAS における平均年間喘息増悪回数は 0.6 回であった。ベースラインの気管支拡張薬投与前の標準予測値に対する測定された FEV₁ の割合の平均値は 70.8%であった。

本試験の結果、ベンラリズマブの投与に使用した APFS は機能的で信頼性があり、性能は良好であった。93.0%の被験者では、APFS を用いて連続皮下投与（自己投与又は介護者による投与）が可能であった。

本試験の副次目的は、喘息コントロールの指標に対するベンラリズマブの効果を ACQ-6 スコアを用いて評価することであった。ACQ-6 スコアは喘息が良好にコントロールされているかどうかを判断するために、各被験者の喘息症状を確実にモニタリングする手段として用いた。本試験の目的ではないため、喘息症状の特性は厳密には評価しなかった。ACQ-6 スコアの平均値のベースラインからの低下（-0.53~-0.82；参考 5.3.5.2-1 Table 17）は試験期間を通じて認められ、Week 20 の喘息管理良好な被験者の割合はベースライン時から増加した（ベースライン：4.3%、Week 20：25.9%（参考 5.3.5.2-1 Table 18））。56.9%の被験者で、ベースラインと比較して Week 20 に ACQ-6 スコアの改善がみられた。

試験終了時点で血中好酸球はほぼ完全に除去されていた（参考 5.3.5.2-1 7.3.1）。ベンラリズマブ 30 mg を 4 週に 1 回投与（Q4W）の忍容性が示された。少数の被験者で注射部位反応がみられたが、非重篤で重症度は軽度から中等度であり、一過性であった。

中用量 ICS/LABA を使用している被験者に対する試験（PAMPERO 試験）

PAMPERO 試験は中用量 ICS/LABA（OCS 及びその他の喘息長期管理薬の使用は問わない、GINA Steps 4 and 5;GINA, 2016）で治療してもコントロール不良で、喘息増悪歴のある成人（18 歳以上 75 歳以下）喘息患者を対象として実施した。本試験は安全上の懸念によるものではなく、治験が計画どおり進捗しなかったために AstraZeneca 社により 20 年 月 日に中止された。被験者数が少なく、データが限られているため臨床的に意味のある解釈は得られなかった。本試験の安全性評価は 5.3.5.3-5 Section 1.1.8.2 に記載した。なお、本治験中止に伴って、CALIMA 試験のデザインを変更し、中用量の ICS/LABA で治療してもコントロール不良の成人喘息患者を含めることとした。

長期安全性試験（BORA 試験、MELTEMI 試験）

BORA 試験は、二重盲検、ランダム化、並行群間比較長期投与試験であり、SIROCCO 試験、CALIMA 試験又は ZONDA 試験で治験薬投与が完了した被験者を対象とした。BORA 試験では、ベンラリズマブを 56 週間（成人被験者）又は 108 週間（青少年被験者）追加で継続投与したときの安全性と忍容性を評価した。BORA 試験は実施中であるため、本申請資料には盲検データ（有害事象、重篤な有害事象、治験責任医師等の判断による因果関係別有害事象）のみを含む。

AstraZeneca 社は、約 1200 名の被験者が BORA 試験を完了すればベンラリズマブを最大 24 ヶ月投与した際の長期安全性を評価するのに十分な情報が得られると判断した。そのため、残りの適格被験者は、BORA 試験に 16 週間参加した後に MELTEMI 試験に移行し、ベンラリズマブが当該国で市販されるか、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、非盲検下でベンラリズマブ投与を受けられることとした。販売承認申請を実施しない国の被験者に関しては、2018 年 12 月に最終投与を行い、試験期間終了時（EOT）来院及びフォローアップ（FU）来院を 2019 年 1Q に実施する予定である。なお、青少年被験者、日本及び韓国の被験者、並びに MELTEMI 試験への移行を希望しない被験者は、BORA 試験の治験薬投与中止（IPD）又は EOT 来院し、更に FU 来院まで BORA 試験を継続することとした。MELTEMI 試験中に発生した予測できない重篤な副作用（SUSAR）は規制要件に従って報告することとした。この進行中の MELTEMI 試験からのデータは本申請資料に記載していない。

免疫機能評価試験（ALIZE 試験）

ALIZE 試験は青少年と若年成人を対象にベンラリズマブ投与下での季節性インフルエンザワクチンに対する免疫機能に与える影響を評価する試験である。本プラセボ対照試験は欧州医薬品庁（EMA）と欧州小児用医薬品委員会（PDCO）の要求を満たすために実施している。この進行中の試験からのデータは本申請資料に記載していない。

1.5.3.3.2 国内臨床試験

国内で健康成人男性を対象とした第 I 相臨床試験である 4563-001 試験（001 試験）及び 4563-002 試験（002 試験）、日本及び韓国共同で成人喘息患者を対象とした第 II 相臨床試験である 4563-003 試験（003 試験）を実施し、終了した。国内外の第 II 相試験の結果及び喘息に対する標準治療の比較から内因性・外因性民族的要因にほとんど差異はない（2.5.1.1.1.1、2.5.1.1.1.2）と判断し、成人又は青少年喘息患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験である CALIMA 試験を実施し、終了した。また、CALIMA 試験と同時期に中用量の ICS 及び LABA を使用していてもコントロール不良の成人喘息患者を対象とした第 III 相臨床試験である

PAMPERO 試験を開始したが、試験を途中で中止し、中用量 ICS を使用してもコントロール不良な喘息患者は CALIMA 試験に登録可能とした。現在、成人喘息患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験である BORA 試験を実施中である。

5 歳以上の小児を対象とした開発計画は AstraZeneca 社が検討中であり、その計画を踏まえて本邦での開発計画を検討する予定である。

その他の臨床試験として、成人慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験である D3251C00003 試験（GALATHEA 試験）及び、慢性好酸球性副鼻腔炎患者を対象とした第 II 相臨床試験である 4563-005 試験を実施中である。

1.5.4 ベンラリズマブの特徴及び有用性

ADCC 活性を増強させた抗 IL-5 $R\alpha$ 抗体である本剤は、末梢血中における好酸球を検出限界未満まで急速に減少させ、好酸球性炎症を強く抑制するため、メポリズマブより更に高い臨床的有用性が期待されるものである。また、重症好酸球性喘息患者を対象とした第 III 相試験において、年間喘息増悪率、肺機能、喘息症状スコア等の改善、OCS 使用量の減少が認められ、コントロール不良の重症好酸球性喘息患者に有用であることが示された。肺機能改善や OCS 使用量の減少については、直接比較した結果はないがメポリズマブを超える効果が示唆されている。

1.5.4.1 早い好酸球数の低下による肺機能改善と OCS 使用量減少

本剤は、ADCC 活性を増強させた抗 IL-5 $R\alpha$ 抗体である。

喘息に悪影響を及ぼす気道の炎症は好酸球によりもたらされるが、好酸球の生体内での分化、遊走及び生存に重要な役割を果たすサイトカインが IL-5 である（Molfino et al, 2012）。IL-5 は好酸球の表面に発現している IL-5R に結合することでその機能を発揮し、喘息患者の重症度上昇、増悪、肺機能低下及び突然死に関係している（Garcia et al, 2013, Hospers et al, 2000, Price et al, 2016, Talini et al, 2015）。

メポリズマブは IL-5 に結合し、好酸球表面に発現する IL-5 $R\alpha$ への結合を阻害することによって IL-5 の好酸球に対する作用を抑制するが、本剤は好酸球表面にある IL-5 $R\alpha$ に結合することで IL-5 の好酸球に対する作用を抑制する。更には、本剤の Fc 領域が NK 細胞と高い親和性を以って結合し ADCC 活性によって好酸球のアポトーシスを誘導する（Tan et al, 2016）。このアポトーシス誘導作用により、本剤は末梢血中における好酸球を検出限界未満まで急速に減少させると考えられる。

本剤は強活性化抗体作成技術であるポテリジェント技術を用いて創製された。IgG 型抗体の Fc 領域に結合している N 型複合型糖鎖からフコースを除去することによって ADCC 活性が飛躍的に高まることが明らかになり、フコース除去による ADCC の増強技術はポテリジェント技術と命名された（Shitara, 2009）。本剤にはこの技術が用いられているため、アポトーシスによる高い好酸球除去効果を発揮するものと考えられる（Kolbeck et al, 2010）。

本剤は肺機能の改善と OCS 使用の減少をもたらすことから、メポリズマブよりも高い臨床的有用性が期待される。前者は SIROCCO/CALIMA 試験における有意な FEV₁ 値の改善によって、後者は ZONDA 試験によって示されている。また、肺機能改善効果は SIROCCO/CALIMA 試験での投与後 4 週の時点から認められ、投与期間を通じて改善がみられた。このような早期の肺機能改善効果発現は、コントロール不良ないしは不十分な重症喘息患者をより早期に十分にコントロールする上で更なる臨床的な有用性をもたらすと考えられる。

早期の効果発現は、本剤による早い好酸球数低下作用によるものと考えられる。好酸球数の低下と肺機能の改善には関連があり（Broekema et al, 2010, Di Franco et al, 2003, Griffin et al, 1991）、好酸球を早期に減らすことは喘息症状のコントロールにおいて意義が大きいと考えられる。

メポリズマブの場合、末梢血中の好酸球数を検出限界未満に低下させるのに投与後 1 週間以上の期間を要するとの報告（Flood-Page et al, 2007）があるが、本剤は投与後 24 時間以内に末梢血中の好酸球数を検出限界未満に低下させ、投与期間を通じてその効果が確認されている。メポリズマブに比して急速な好酸球数の低下は、本剤が有する強い ADCC 活性に基づくものであると思われる。

CALIMA/SIROCCO 試験では初回投与後 4 週以前の肺機能の測定は行われていないが、このような薬理作用から、4 週以前の時点でも肺機能改善の効果を示すことが期待される。

1.5.4.2 APFS と Q8W のメリット

喘息の効能を有する既存の抗体薬が用時溶解して使用する凍結乾燥注射剤であるのに対し、本剤は医療従事者及び患者の負担軽減を図る目的で APFS による開発が進められた。

また、本剤は初回、4 週間後、8 週間後に投与し、以降 8 週間隔で投与するため、既存の抗体薬（2～4 週に 1 回投与）より投与回数が少なく、頻回投与に伴う不利益（注射による局所反応や疼痛等）及び通院頻度の軽減につながると期待される。

効能又は効果（案）：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）

用法及び用量（案）：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。

1.5.5 参考文献

Adachi et al, 2015

Adachi M, Hozawa S, Nishikawa M, A Yoshida, Ayumi Y et al. 喘息のコントロール、QOL 及び患者の心理実態：日本における成人喘息患者を対象とした郵送調査研究. アレルギー・免疫 2015; 22(10): 108-22.

Adamko et al, 1999

Adamko DJ, Yost BL, Gleich GJ, Fryer AD, Jacoby DB. Ovalbumin sensitization changes the inflammatory response to subsequent parainfluenza infection: Eosinophils mediate airway hyperresponsiveness, M₂ muscarinic receptor dysfunction, and antiviral effects. J Exp Med. 1999;190(10):1465-77.

Amelink et al, 2014

Amelink M, Hashimoto S, Spinhoven P, Pasma HR, Sterk PJ et al. Anxiety, depression and personality traits in severe, prednisone dependent asthma. Respir Med 2014; 108,438-44.

Ayars et al, 1985

Ayars GH, Altman LC, Gleich GJ, Loegering DA, Baker CB. Eosinophil- and eosinophil granule-mediated pneumocyte injury. J Allergy Clin Immunol. 1985;76(4):595-604.

Bel et al, 2014

Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Mepolizumab in Eosinophilic Asthma. N Engl J Med 2014 ; 371, 1189-97.

Bleecker et al, 2016

Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2016;388:2115-27.

Bousquet et al, 1990

Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, Barneon G, Ghavanian N, Enander I, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. N Engl J Med. 1990;323(15):1033-9.

Broekema et al, 2010

Broekema M, Volbeda F, Timens W, Dijkstra A, Lee NA, Lee JJ et al. Airway eosinophils in remission and progression of asthma : accumulation with a fast decline of FEV1. Respir Med 2010; 104 :1254-62.

Busse et al, 2010

Busse WW, Katial R, Gossage D, Sari S, Wang B, Kolbeck B, et al. Safety profile, pharmacokinetics, and biologic activity of MEDI-563, an anti-IL-5 receptor α antibody, in a phase I study of subject with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(6):1237-44.

Castro et al, 2011

Castro M, Mathur S, Hargreave F, Boulet LP, Xie F, Young J, et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 15;184(10):1125-32.

Castro et al, 2014

Castro M, Wenzel SE, Bleecker ER, Pizzichini E, Kuna P, Busse WW, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomized dose-ranging study. *Lancet Respir Med*. 2014;2(11):879-90.

Chu and Berek, 2012

Chu VT, Berek C. Immunization induces activation of bone marrow eosinophils required for plasma cell survival. *Eur J Immunol*. 2012;42(1):130-7.

Chu et al, 2011

Chu VT, Frohlich A, Steinhauser G, Scheel T, Roch T, Fillatreau S, et al. Eosinophils are required for the maintenance of plasma cells in the bone marrow. *Nat Immunol*. 2011;12(2):151-9.

Collins et al, 1995

Collins PD, Marleau S, Griffiths-Johnson DA, Jose PJ, Williams TJ. Cooperation between interleukin-5 and the chemokine eotaxin to induce eosinophil accumulation in vivo. *J Exp Med*. 1995;182(4):1169-74.

Coyle et al, 1995

Coyle AJ, Ackerman SJ, Burch R, Proud D, Irvin CG. Human eosinophil-granule major basic protein and synthetic polycations induce airway hyperresponsiveness in vivo dependent on bradykinin generation. *J Clin Invest*. 1995;95(4):1735-40.

Dahl et al, 2004

Dahl C, Hoffmann HJ, Saito H, Schiotz PO. Human mast cells express receptors for IL-3, IL-5 and GM-CSF; a partial map of receptors on human mast cells cultured in vitro. *Allergy*. 2004;59(10):1087-96.

Dent et al, 1990

Dent LA, Strath M, Mellor AL, Sanderson CJ. Eosinophilia in transgenic mice expressing interleukin 5. *J Exp Med*. 1990;172(5):1425-31.

Di Franco et al, 2003

Di Franco A, Bartoli ML, Carnevali S, Cianchetti S, Bacci E et al. Analysis of sputum cell counts during spontaneous moderate exacerbations of asthma in comparison to the stable phase. *J Asthma*. 2003;40(2):155-62.

Dubucquoi et al, 1994

Dubucquoi S, Desreumaux P, Janin A, Klein O, Goldman M, Tavernier J, et al. Interleukin 5 synthesis by eosinophils: association with granules and immunoglobulin-dependent secretion. *J Exp Med*. 1994;179(2):703-8.

FitzGerald et al, 2016

FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388:2128-41.

Flood-Page et al, 2003

Flood-Page PT, Menzies-Gow AN, Kay AB, Robinson DS. Eosinophil's role remains uncertain as anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airway. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(2):199-204.

Flood-Page et al, 2007

Flood-Page P, Swenson C, Faifeman I, Matthews J, Williams M, et al. A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:1062–71.

Foster et al, 1996

Foster PS, Hogan SP, Ramsay AJ, Matthaei KI, Young IG. Interleukin 5 deficiency abolishes eosinophilia, airways hyperreactivity, and lung damage in a mouse asthma model. *J Exp Med*. 1996;183(1):195-201.

Garcia et al, 2013

Garcia G, Taillé C, Laveneziana P, Bourdin A, Chanez P, Humbert M. Anti-interleukin-5 therapy in severe asthma. *Eur Respir Rev*. 2013;22(129):251-7.

Gibson, 2009

Gibson PG. Inflammatory phenotypes in adult asthma: clinical applications. *The Clinical Respiratory Journal* 2009; 3(4) :198-206.

Gibson et al, 2002

Gibson PG, Fujimura M, Niimi A. Eosinophilic bronchitis: clinical manifestations and implications for treatment. *Thorax*. 2002;57(2):178-82.

GINA, 2016

Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention [internet]. USA updated 2016; cited 2017 Jun 5]. Available from: URL: <http://ginasthma.org>.

Gleich, 1990

Gleich GJ. The eosinophil and bronchial asthma: current understanding. *J Allergy Clin Immunol*. 1990;85(2):422-36.

Green et al, 2002

Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9347):1715-21.

Griffin et al, 1991

Griffin E, Håkansson L, Formgren H, Jørgensen K, Peterson C et al. Blood eosinophil number and activity in relation to lung function in patients with asthma and with eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*. 1991 87(2):548-57.

Gundel et al, 1991

Gundel RH, Letts LG, Gleich GJ. Human eosinophil major basic protein induces airway constriction and airway hyperresponsiveness in primates. *J Clin Invest*. 1991;87(4):1470-3.

Haldar et al, 2009

Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2009;360(10):973-84.

Hamelmann et al, 1999

Hamelmann E, Cieslewicz G, Schwarze J, Ishizuka T, Joetham A, Heusser C, et al. Anti-interleukin 5 but not anti-IgE prevents airway inflammation and airway hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(3):934-41.

Hospers et al, 2000

Hospers JJ, Schouten JP, Weiss ST, Postma DS, Rijcken B. Eosinophilia is associated with increased all-cause mortality after a follow up of 30 years in a general population sample. *Epidemiology*. 2000;11(3):261-8.

Humbles et al, 2004

Humbles AA, Lloyd CM, McMillan SJ, Friend DS, Xanthou G, McKenna EE, et al. A critical role for eosinophils in allergic airways remodeling. *Science*. 2004;305(5691):1776-9.

Ingley and Young, 1991

Ingley E, Young IG. Characterization of a receptor for interleukin-5 on human eosinophils and the myeloid leukemia line HL-60. *Blood*. 1991;78(2):339-44.

Irberren et al, 2012

Iribarren C, Tolstykh IV, Miller MK, Sobel E, Eisner MD. Adult Asthma and Risk of Coronary Heart Disease, Cerebrovascular Disease and Heart Failure : A Prospective Study of 2 Matched Cohorts. *Am J Epidemiol.* 2012; 176(11) : 1014-24.

Jatakanon et al, 2000

Jatakanon A, Lim S, Barnes PJ. Changes in sputum eosinophils predict loss of asthma control. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(1):64-72.

Jayaram et al, 2006

Jayaram L, Pizzichini MM, Cook RJ, Boulet LP, Lemiere C, Pizzichini E, et al. Determining asthma treatment by monitoring sputum cell counts: effect on exacerbations. *Eur Respir J.* 2006;27(3):483-94.

Kato et al, 1998

Kato M, Kephart GM, Talley NJ, Wagner JM, Sarr MG, Bonno M, et al. Eosinophil infiltration and degranulation in normal human tissue. *Anat Rec.* 1998;252(3):418-25.

Kay and Klion, 2004

Kay AB, Klion AD. Anti-interleukin-5 therapy for asthma and hypereosinophilic syndrome. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2004;24(4):645-66.

Kips et al, 2003

Kips JC, O'Connor BJ, Langley SJ, Woodcock A, Kerstjens HA, Postma DS, et al. Effect of SCH55700, a humanized anti-human interleukin-5 antibody, in severe persistent asthma: a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(12):1655-9.

Kolbeck et al, 2010

Kolbeck R, Kozhich A, Koike M, Peng L, Andersson CK, Damschroder MM, et al. MEDI 563, a humanized anti-IL-5 receptor alpha mAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(6):1344-53.

Kopf et al, 1996

Kopf M, Brombacher F, Hodgkin PD, Ramsay AJ, Milbourne EA, Dai WJ, et al. IL-5-deficient mice have a developmental defect in CD5⁺ B-1 cells and lack eosinophilia but have normal antibody and cytotoxic T cell responses. *Immunity.* 1996;4(1):15-24.

Laviolette et al, 2013

Laviolette M, Gossage DL, Gauvreau G, Leigh R, Olivenstein R, Katial R, et al. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(5):1086-96.

Leckie et al, 2000

Leckie MJ, ten Brinke A, Khan J, Diamant Z, O'Connor BJ, Walls CM, et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet*. 2000;356(9248):2144-8.

Lee et al, 2004

Lee JJ, Dimina D, Macias MP, Ochkur SI, McGarry MP, O'Neill KR, et al. Defining a link with asthma in mice congenitally deficient in eosinophils. *Science*. 2004;305(5691):1773-6.

Lee et al, 2012

Lee JJ, Jacobsen EA, Ochkur SI, McGarry MP, Condjella RM, Doyle AD, et al. Human versus mouse eosinophils: "that which we call an eosinophil, by any other name would stain as red". *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(3):572-84.

Lee et al, 1997

Lee JJ, McGarry MP, Farmer SC, Denzler KL, Larson KA, Carrigan PE, et al. Interleukin-5 expression in the lung epithelium of transgenic mice leads to pulmonary changes pathognomonic of asthma. *J Exp Med*. 1997;185(12):2143-56.

Lehrer et al, 1989

Lehrer RI, Szklarek D, Barton A, Ganz T, Hamann KJ, Gleich GJ. Antibacterial properties of eosinophil major basic protein and eosinophil cationic protein. *J Immunol*. 1989;142(12):4428-34.

Lopez et al, 1988

Lopez AF, Sanderson CJ, Gamble JR, Campbell HD, Young IG, Vadas MA. Recombinant human interleukin 5 is a selective activator of human eosinophil function. *J Exp Med*. 1988;167(1):219-24.

Lopez et al, 1991

Lopez AF, Vadas MA, Woodcock JM, Milton SE, Lewis A, Elliott MJ, et al. Interleukin-5, interleukin-3, and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor cross-compete for binding to cell surface receptors on human eosinophils. *J Biol Chem*. 1991;266(36):24741-7.

Mauser et al, 1995

Mauser PJ, Pitman AM, Fernandez X, Foran SK, Adams GK 3rd, Kreutner W, et al. Effects of an antibody to interleukin-5 in a monkey model of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(2):467-72.

Migita et al, 1991

Migita M, Yamaguchi N, Mita S, Higuchi S, Hitoshi Y, Yoshida Y, et al. Characterization of the human IL-5 receptors on eosinophils. *Cell Immunol*. 1991;133(2):484-97.

Molfino et al, 2012

Molfino NA, Gossage D, Kolbeck R, Parker JM, Geba GP. Molecular and clinical rationale for therapeutic targeting of interleukin-5 and its receptor. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(5):712-37.

Nair et al, 2009

Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med*. 2009;360(10):985-93.

Ortega et al, 2014

Hector G. Ortega, Mark C. Liu, Ian D. Pavord, Guy G. Brusselle, J. Mark FitzGerald et al. Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. *N Engl J Med* 2014 ; 371(13), 1198-207.

Pavord et al, 2012

Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 651-9

Persson et al, 2001

Persson T, Andersson P, Bodelsson M, Laurell M, Malm J, Egesten A. Bactericidal activity of human eosinophilic granulocytes against *Escherichia coli*. *Infect Immun*. 2001;69(6):3591-6.

Phipps et al, 2007

Phipps S, Lam CE, Mahalingam S, Newhouse M, Ramirez R, Rosenberg HF, et al. Eosinophils contribute to innate antiviral immunity and promote clearance of respiratory syncytial virus. *Blood*. 2007;110(5):1578-86.

Price et al, 2015

Price DB, Rigazio A, Campbell JD, Bleecker ER, Corrigan CJ et al. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden : a UK cohort study. *Lancet Respir Med* 2015; 3(11) : 849-58.

Price et al, 2016

Price D, Wilson AM, Chisholm A, Rigazio A, Burden A, Thomas M, et al. Predicting frequent asthma exacerbations using blood eosinophil count and other patient data routinely available in clinical practice. *J Asthma Allergy*. 2016;9:1-12.

Qiu et al, 2014

Qiu Y, Nguyen KD, Odegaard JI, Cui X, Tian X, Locksley RM, et al. Eosinophils and type 2 cytokine signaling in macrophages orchestrate development of functional beige fat. *Cell*. 2014;157(6):1292-308.

Rothenberg et al, 1996

Rothenberg ME, Ownbey R, Mehlhop PD, Loiselle PM, van de Rijn M, Bonventre JV, et al. Eotaxin triggers eosinophil-selective chemotaxis and calcium flux via a distinct receptor and induces pulmonary eosinophilia in the presence of interleukin 5 in mice. *Mol Med*. 1996;2(3):334-48.

Sakuishi et al, 2007

Sakuishi K, Oki S, Araki M, Porcelli SA, Miyake S, Yamamura T. Invariant NKT cells biased for IL-5 production act as crucial regulators of inflammation. *J Immunol*. 2007;179(6):3452-62.

Sanderson, 1992

Sanderson CJ. Pharmacological implications of interleukin-5 in the control of eosinophilia. *Adv Pharmacol*. 1992;23:163-77.

Scanlon and McKenzie, 2012

Scanlon ST, McKenzie AN. Type 2 innate lymphoid cells: new players in asthma and allergy. *Curr Opin Immunol*. 2012;24(6):707-12.

Schleich et al, 2014

Schleich FN, Cherremont A, Paulus V, Henket M, Manise M et al. Importance of concomitant local and systemic eosinophilia in uncontrolled asthma. *Eur Respir J* 2014; Jul 44(1) : 97-108.

Shaw et al, 1985

Shaw RJ, Anderson SD, Durham SR, Taylor KM, Schoeffel RE, Green W, et al. Mediators of hypersensitivity and "fog"-induced asthma. *Allergy*. 1985;40(1):48-57.

Sher et al, 1990

Sher A, Coffman RL, Hieny S, Cheever AW. Ablation of eosinophil and IgE responses with anti-IL-5 or anti-IL-4 antibodies fails to affect immunity against *Schistosoma mansoni* in the mouse. *J Immunol*. 1990;145(11):3911-6.

Shitara, 2009

Shitara K. 次世代抗体薬としてのポテリジェント抗体, 薬学雑誌 2009 129(1), 3-9.

Simpson et al, 2006

Simpson JL, Scott R, Boyle MJ, Gibson PG. Inflammatory subtypes in asthma: Assessment and identification using induced sputum. *Respirology*. 2006;11(1):54-61.

Sin and Sutherland, 2008

Sin DD1, Sutherland ER. Obesity and the lung: 4. Obesity and asthma. *Thorax*. 2008 ;63(11):1018-23.

Swain et al, 1988

Swain SL, Dutton RW, McKenzie D, Helstrom H, English M. Role of antigen in the B cell response. Specific antigen and the lymphokine IL-5 synergize to drive B cell lymphoma proliferation and differentiation to Ig secretion. *J Immunol*. 1988;140(12):4224-30.

Takatsu et al, 1988

Takatsu K, Tominaga A, Harada N, Mita S, Matsumoto M, Takahashi T, et al. T cell-replacing factor (TRF)/interleukin 5 (IL-5): molecular and functional properties. *Immunol Rev.* 1988;102:107-35.

Takatsu et al, 1994

Takatsu K, Takaki S, Hitoshi Y. Interleukin-5 and its receptor system: implications in the immune system and inflammation. *Adv Immunol.* 1994;57:145-90.

Talini et al, 2015

Talini D, Novelli F, Bacci E, Bartoli M, Cianchetti S, Costa F. Sputum eosinophilia is a determinant of FEV₁ decline in occupational asthma: results of an observational study. *BMJ Open.* 2015;5(1):e005748.

Tan et al, 2016

Tan LD, Bratt JM, Godor D, Louie S, Kenyon NJ. Benralizumab: a unique IL-5 inhibitor for severe asthma. *Journal of Asthma and Allergy* 2016; 9: 71-81.

Tanaka et al, 2000

Tanaka H, Kawada N, Yamada T, Kawada K, Takatsu K, Nagai H. Allergen-induced airway inflammation and bronchial responsiveness in interleukin-5 receptor alpha chain-deficient mice. *Clin Exp Allergy.* 2000;30(6):874-81.

Tanaka et al, 2004

Tanaka H, Komai M, Nagao K, Ishizaki M, Kajiwara D, Takatsu K, et al. Role of interleukin-5 and eosinophils in allergen-induced airway remodeling in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2004;31(1):62-8.

Tavernier et al, 1991

Tavernier J, Devos R, Cornelis S, Tuypens T, Van der Heyden J, Fiers W, et al. A human high affinity interleukin-5 receptor (IL5R) is composed of an IL5-specific alpha chain and a beta chain shared with the receptor for GM-CSF. *Cell.* 1991;66(6):1175-84.

Toba et al, 1999

Toba K, Koike T, Shibata A, Hashimoto S, Takahashi M, Masuko M, et al. Novel technique for the direct flow cytometric analysis of human basophils in unseparated blood and bone marrow, and the characterization of phenotype and peroxidase of human basophils. *Cytometry.* 1999;35(3):249-59.

Traister and Wenzel, 2012

Traister RS, Wenzel SE. Inflammatory phenotypes in asthma pathogenesis. *Drug Discovery Today : Disease Mechanisms* 2012 9 (3-4) : e75-e81.

Travers and Rothenberg, 2015

Travers J, Rothenberg ME. Eosinophils in mucosal immune responses. *Mucosal Immunol.* 2015;8(3):464-75.

Valent, 1994

Valent P. The phenotype of human eosinophils, basophils, and mast cells. *J Allergy Clin Immunol.* 1994;94(6 Pt 2):1177-83.

Van et al, 2003

Van Staa, TP, Cooper C, Leufkens HG, et al. Children and the risk of fractures caused by oral corticosteroids. *J Bone Miner Res.* 2003 ; 18 :913–8.

Vitetta et al, 1984

Vitetta ES, Brooks K, Chen YW, Isakson P, Jones S, Layton J, et al. T-cell-derived lymphokines that induce IgM and IgG secretion in activated murine B cells. *Immunol Rev.* 1984;78:137-57.

Wenzel, 2012

Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med.* 2012 4;18(5):716-25.

Wu et al, 2011

Wu D, Molofsky AB, Liang HE, Ricardo-Gonzalez RR, Jouihan HA, Bando JK, et al. Eosinophils sustain adipose alternatively activated macrophages associated with glucose homeostasis. *Science.* 2011;332(6026):243-7.

Ying et al, 1995

Ying S, Durham SR, Corrigan CJ, Hamid Q, Kay AB. Phenotype of cells expressing mRNA for TH2-type (interleukin 4 and interleukin 5) and TH1-type (interleukin 2 and interferon gamma) cytokines in bronchoalveolar lavage and bronchial biopsies from atopic asthmatic and normal control subjects. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1995;12(5):477-87.

Yousefi et al, 2008

Yousefi S, Gold JA, Andina N, Lee JJ, Kelly AM, Kozlowski E, et al. Catapult-like release of mitochondrial DNA by eosinophils contributes to antibacterial defense. *Nat Med.* 2008;14(9):949-53.

Zazzali et al, 2015

Zazzali JL, Broder MS, Omachi TA, Chang E, Sun GH et al. Risk of corticosteroid-related adverse events in asthma patients with high oral corticosteroid use. *Allergy Asthma Proc.* 2015;36(4):268-74.

Zeiger et al, 2014

Zeiger RS, Schatz M, Li Q, Chen W, Khatri DB et al, High blood eosinophil count is a risk factor for future asthma exacerbations in adult persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014; 2:741–750.

Zhang et al, 2007

Zhang JY, Wenzel SE. Tissue and BAL based biomarkers in asthma. Immunol Clin North Am; 2007;27(4) : 623-32

厚生労働省, 2015

大臣官房統計情報部 人口動態・保健社会統計課 保健統計室. 平成 26 年（2014）患者調査の概況 [Internet]. 東京：厚生労働省；2015 Dec 17 [cited 2016 Dec 15]. Available from: <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/14/dl/05.pdf>

喘息予防・管理ガイドライン, 2015

一般社団法人日本アレルギー学会喘息ガイドライン専門部会. 喘息予防・管理ガイドライン 2015. 東京: 株式会社協和企画; 2015. 317p.

ベンラリズマブ 開発の経緯図

試験名	
1. 品質に関する試験 (1) 物理的・化学的性質	
(2) 原薬 1) 製造方法	
2) 規格及び試験方法	
3) 安定性試験	
(3) 製剤 1) 製剤設計及び製造方法	
2) 規格及び試験方法	
3) 安定性試験	
2. 非臨床試験 (1) 薬理試験 1) 効力を裏付ける試験	
2) 安全性薬理試験	
(2) 薬物動態試験 1) 吸収	
(3) 毒性試験 1) 単回投与毒性試験	
2) 反復投与毒性試験	
3) 生殖発生毒性試験	
4) 局所刺激性試験	
5) その他の毒性試験	
3. 臨床試験 (1) 臨床薬物動態(PK)試験 1) 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験	
2) 患者におけるPK及び初期忍容性試験	
(2) 臨床薬力学(PD)試験 1) 患者におけるPD試験及びPK/PD試験	
(3) 有効性及び安全性試験 1) 申請する適応症に関する比較対照試験	
2) 非対照試験	

ベンラリズムブ

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

アストラゼネカ株式会社

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における許可及び使用状況

2017 年 10 月末現在、ベンラリズムブは、外国では承認および販売されていない。EU 及び米国において承認申請中である。

1.6.2 外国における添付文書

企業中核データシート（COMPANY CORE DATASHEET）の原文は添付資料として示す。



CDS

Drug Substance

Benralizumab



Core Data Sheet
Benralizumab, prefilled syringe

TITLE PAGE

Use of this data sheet must conform to the current AstraZeneca SOP for “Development, Approval and Maintenance of Core Product Information”

This document contains trade secrets and confidential commercial information, disclosure of which is prohibited without providing advance notice to AstraZeneca and opportunity to object.

ベンラリズムブ

第 1 部（モジュール 1）： 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7 同種同効品一覧表

アストラゼネカ株式会社

目次

目次	2
表目次	3
1.7 同種同効品一覧表	4

表目次

表 1.7-1	同種同効品一覧表（ベンラリズマブ（遺伝子組換え））	4
表 1.7-2	同種同効品一覧表（メポリズマブ（遺伝子組換え））	6
表 1.7-3	同種同効品一覧表（オマリズマブ（遺伝子組換え））	10

最新の添付文書を参照すること

1.7 同種同効品一覧表

現在国内で使用されている主な同種同効品一覧を以下に示す。

表 1.7-1 同種同効品一覧表（ベンラリズマブ（遺伝子組換え））

一般的名称	ベンラリズマブ（遺伝子組換え）			
販売名	ファセンラ皮下注 30 mg シリンジ			
会社名	アストラゼネカ株式会社			
承認年月日	－			
規制区分	生物由来製品、処方箋医薬品			
化学構造式	一般名：ベンラリズマブ（遺伝子組換え） Benralizumab (Genetical Recombination) 本 質：ベンラリズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトインターロイキン-5 受容体αサブユニット抗体の相補性決定部、並びにヒト IgG1 のフレームワーク部及び定常部からなる。ベンラリズマブは、糖タンパク質 6-α-L フコース転移酵素が欠損したチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ベンラリズマブは、451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 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。			
剤型・含量	【組成・性状】			
	販売名	ファセンラ皮下注 30 mg シリンジ		
	成分・含量（1 シリンジ 1 mL 中）			
	有効成分	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
	色・性状	無色から黄色の澄明又は乳白光を呈する液。 半透明から白色の微粒子を認めることがある。		
	pH	5.5～6.5		
浸透圧比	約 1（生理食塩液に対する比）			
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。				
効能・効果	気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る）			
用法・用量	通常、成人にはベンラリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 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。			

一般的名称	ベンラリズマブ（遺伝子組換え）													
使用上の注意	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 効能・効果に関連する使用上の注意 - 高用量の吸入ステロイド薬とその他の長期管理薬を併用しても、全身性ステロイド薬の投与等が必要な喘息増悪をきたす患者に本剤を追加して投与すること。 - 投与前の血中好酸球数が多いほど本剤の気管支喘息増悪発現に対する抑制効果が大きい傾向が認められている。また、データは限られているが、投与前の血中好酸球数が少ない患者では、十分な気管支喘息増悪抑制効果が得られない可能性がある。本剤の作用機序及び臨床試験で認められた投与前の血中好酸球数と有効性の関係を十分に理解し、患者の血中好酸球数を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと。（【臨床成績】の項参照） 使用上の注意 1. 重要な基本的注意 - 本剤の投与は、気管支喘息の治療に精通している医師のもとで行うこと。 - 本剤の投与により過敏症反応（蕁麻疹、発疹、喉頭浮腫等）が発現する可能性がある。また、過敏症反応の発現が遅れて認められる場合がある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。（「重大な副作用」の項参照） - 本剤は既に起きている気管支喘息の発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではないため、急性の発作に対しては使用しないこと。 - 本剤の投与開始後に喘息症状がコントロール不良であったり、悪化した場合には、医師の診療を受けるように患者に指導すること。 - 本剤の投与開始後にステロイド薬を急に中止しないこと。ステロイド薬の減量が必要な場合には、医師の管理下で徐々に行うこと。 - 本剤はヒトインターロイキン-5（IL-5）受容体αサブユニットと結合することにより、血中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ため、既に寄生虫に感染している患者は本剤の投与開始前に寄生虫感染を治療すること。患者が本剤投与中に感染し、抗寄生虫薬による治療が無効な場合には、本剤投与の一時中止を考慮すること。 2. 副作用 重症喘息患者を対象とした国内及び海外の安全性評価対象試験において、本剤を投与された1831例（日本81例を含む）中、246例（13.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、注射部位反応39例（2.1%）及び頭痛37例（2.0%）であった。〔承認時〕 (1) 重大な副作用、(2) その他の副作用において、副作用発現頻度は重症喘息患者を対象とした国内及び海外の安全性評価対象試験の併合成績より算出し、これらの試験で認められなかった副作用については頻度不明とした。 (1) 重大な副作用 重篤な過敏症：アナフィラキシー（蕁麻疹（0.1%）、血管浮腫（頻度不明）、喉頭浮腫（頻度不明）、アナフィラキシー反応（頻度不明）等）等の重篤な過敏症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに使用を中止し、適切な処置を行うこと。 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。 (2) その他の副作用 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>1%以上 10%未満</th><th>0.1%以上 1%未満</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>精神神経系</td><td>頭痛</td><td></td></tr> <tr> <td>感染症</td><td></td><td>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）</td></tr> <tr> <td>全身障害</td><td>発熱</td><td></td></tr> </tbody> </table>			1%以上 10%未満	0.1%以上 1%未満	精神神経系	頭痛		感染症		咽頭炎（咽頭炎、細菌性咽頭炎、ウイルス性咽頭炎、及びレンサ球菌性咽頭炎）	全身障害	発熱	
	1%以上 10%未満	0.1%以上 1%未満												
精神神経系	頭痛													
感染症		咽頭炎（咽頭炎、細菌性咽頭炎、ウイルス性咽頭炎、及びレンサ球菌性咽頭炎）												
全身障害	発熱													

一般的名称	ベンラリズマブ（遺伝子組換え）			
	投与部位	注射部位反応（疼痛、紅斑、そう痒感、丘疹等）		
	過敏症		過敏症反応（蕁麻疹、丘疹状蕁麻疹、及び発疹）	
	3. 高齢者への投与 高齢者では一般的に生理機能が低下しているので、慎重に投与すること。 4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊娠中は投与を避けることが望ましい。妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与を考慮すること。〔使用経験が少なく、安全性は確立していない。本剤はモノクローナル抗体であり、動物実験（カニクイザル）において本剤は胎盤を通過することが報告されており、妊娠中のカニクイザルにおける曝露量が臨床投与量における曝露量の 99.0 倍であったときに、出生児で末梢血好酸球の減少が認められたが、出生後 180 日までに回復した。〕 (2) 本剤の授乳中の投与に関する安全性は確立していない。授乳中の女性に対しては、本剤の重要性を考慮した上で授乳の中止あるいは本剤の投与を中止すること。〔本剤の乳汁中への移行は不明である。〕 5. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない。 6. 過量投与 徴候・症状：臨床試験において本剤を 200 mg まで皮下投与されたが、用量と関連した毒性は報告されていない。 7. 適用上の注意 (1) 投与経路： 本剤は、皮下投与のみで使用する。 (2) 投与時： 1) 投与 30 分前に冷蔵庫から取り出し、本剤を外箱に入れたままの状態室温に戻しておくことが望ましい。室温に戻した後は 24 時間以内に投与するか、使用しなかった場合は廃棄すること。 2) 皮膚に圧痛、挫傷、紅斑、硬化がある部位には使用しないこと。 3) 投与部位は、上腕部、大腿部又は腹部とすること。同一箇所へ繰り返し注射することは避け、投与毎に注射部位を変えること。 4) 本剤は、1 回使用の製剤であり、再使用しないこと。 8. その他の注意 重症喘息患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（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。			
添付文書 作成年月	2017 年 11 月(案)			
備考				

表 1.7-2 同種同効品一覧表（メポリズマブ（遺伝子組換え））

一般的名称	メポリズマブ（遺伝子組換え）
販売名	スーカラ [®] 皮下注用 100mg
会社名	グラクソ・スミスクライン株式会社

一般的名称	メポリズマブ（遺伝子組換え）																				
承認年月日	2016 年 3 月 28 日																				
規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品																				
化学構造式	【有効成分に関する理化学的知見】 一般名：メポリズマブ(遺伝子組換え) Mepolizumab (Genetical Recombination) 本 質：メポリズマブは、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 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。メポリズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。メポリズマブは、449個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ1 鎖) 2 本及び220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149,000)である。 分子式：C₆₄₇₆H₁₀₀₈₄N₁₇₃₂O₂₀₂₈S₄₆ (糖鎖部分を含まない) 分子量：約149,000																				
剤型・含量	【組成・性状】 本剤は、1 バイアル中に下記成分・分量を含有する凍結乾燥注射剤で、用時、日局注射用水で溶解して用いる。 <table><tr><th colspan="2">販売名</th><th>ヌーカラ 皮下注用100mg</th></tr><tr><td>有効成分</td><td>メポリズマブ(遺伝子組換え) ただし、本剤の調製方法に基づき、日局注射用水1.2mLに溶解した溶液 1 mL 中に含まれる量は100mgである。*</td><td>144mg</td></tr><tr><td rowspan="2">添 加 物</td><td>精製白糖 リン酸水素二ナトリウム七水和物 ポリソルベート80</td><td>230.4mg 10.29mg 0.96mg</td></tr><tr><td colspan="2">その他添加物としてpH調節剤を含有する。</td></tr><tr><td>性 状</td><td colspan="2">白色の均一な塊で、溶解後は、無色～微黄色又は微褐色の澄明又は乳白光を呈する液</td></tr><tr><td>pH</td><td colspan="2">6.5～7.5 (溶解後)</td></tr><tr><td>浸 透 圧</td><td colspan="2">575～900mOsm/kg (溶解後)</td></tr></table> 本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。メポリズマブ(遺伝子組換え)のセルバンクの培養に使用する培地成分の製造において、ブタ由来成分(カルボキシペプチダーゼB)及びウシの膵臓由来成分(トリプシン)を使用している。 *注射液吸引時の損失を考慮し、1 バイアルから100mgを注射するに足る量を確保するために過量充てんされている。	販売名		ヌーカラ 皮下注用100mg	有効成分	メポリズマブ(遺伝子組換え) ただし、本剤の調製方法に基づき、日局注射用水1.2mLに溶解した溶液 1 mL 中に含まれる量は100mgである。*	144mg	添 加 物	精製白糖 リン酸水素二ナトリウム七水和物 ポリソルベート80	230.4mg 10.29mg 0.96mg	その他添加物としてpH調節剤を含有する。		性 状	白色の均一な塊で、溶解後は、無色～微黄色又は微褐色の澄明又は乳白光を呈する液		pH	6.5～7.5 (溶解後)		浸 透 圧	575～900mOsm/kg (溶解後)	
販売名		ヌーカラ 皮下注用100mg																			
有効成分	メポリズマブ(遺伝子組換え) ただし、本剤の調製方法に基づき、日局注射用水1.2mLに溶解した溶液 1 mL 中に含まれる量は100mgである。*	144mg																			
添 加 物	精製白糖 リン酸水素二ナトリウム七水和物 ポリソルベート80	230.4mg 10.29mg 0.96mg																			
	その他添加物としてpH調節剤を含有する。																				
性 状	白色の均一な塊で、溶解後は、無色～微黄色又は微褐色の澄明又は乳白光を呈する液																				
pH	6.5～7.5 (溶解後)																				
浸 透 圧	575～900mOsm/kg (溶解後)																				
効能・効果	【効能・効果】 気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る）																				

一般的名称	メポリズマブ（遺伝子組換え）
	効能・効果に関連する使用上の注意 (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（【臨床成績】の項参照）。
用法・用量	通常、成人及び12歳以上の小児にはメポリズマブ（遺伝子組換え）として1回100mgを4週間ごとに皮下に注射する。 用法・用量に関連する使用上の注意 1パイアルあたり1.2mLの日局注射用水で用時溶解して使用すること。（「適用上の注意」の項参照） 溶液1mLがメポリズマブ（遺伝子組換え）の投与量100mgに相当する。
使用上の注意	禁忌 【禁忌】（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 1. 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ので、急性の発作に対しては使用しないこと。 (3) 本剤の投与期間中に喘息に関連した事象及び喘息の悪化が現れることがある。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、医師の診察を受けるよう患者に指導すること。 (4) 長期ステロイド療法を受けている患者において、本剤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。 (5) 本剤はヒトインターロイキン-5（IL-5）と結合し、IL-5の機能を阻害することにより血中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。既に蠕虫類に感染している患者は本剤投与を開始前に蠕虫感染を治療すること。患者が本剤投与中に感染し、抗蠕虫薬による治療が無効な場合には、本剤投与の一時中止を考慮すること。 2. 副作用 重症喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（MEA115588）及び海外臨床試験（MEA115575）において、本剤を投与された263例（32週間投与された194例（日本人17例含む）、24週間投与された69例（日本人含まず））中、60例（23%）に臨床検査値異常を含む

一般的名称	メポリズマブ（遺伝子組換え）			
	副作用が報告された。その主なものは注射部位反応 21 例（8 %）、頭痛 14 例（5 %）、過敏症 6 例（2 %）であった。（承認時）			
	その他の副作用			
	5 %以上	1 %以上 5 %未満	1 %未満	頻度不明 ^(注)
過 敏 症		過敏症反応(蕁麻疹、血管浮腫、発疹、気管支痙攣、低血圧)		
感 染 症			下気道感染症	咽頭炎、尿路感染
精神神経系	頭痛			
呼 吸 器			鼻閉	
	5 %以上	1 %以上 5 %未満	1 %未満	頻度不明 ^(注)
胃 腸 障 害			上腹部痛	
皮 膚		湿疹		
筋骨格系				背部痛
全身障害			発熱	
投 与 部 位	注射部位反応 (疼痛、紅斑、腫脹、そう痒、灼熱感)			
注) MEA115588試験及びMEA115575試験の100mg皮下投与群で認められていない副作用については頻度不明とした。				
3. 高齢者への投与 高齢者では一般的に生理機能が低下しているので、慎重に投与すること。				
4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 [サルでメポリズマブは胎盤を通過することが報告されている。] (2) 本剤の授乳中の投与に関する安全性は確立していない。授乳中の婦人に対しては、患者に対する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。[サルではメポリズマブが乳汁中へわずかに移行することが報告されている。]				
5. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は 12 歳未満の小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。				
6. 適用上の注意 (1) 投与経路： 本剤の投与は、上腕部、大腿部又は腹部への皮下投与のみとすること。 (2) 調製方法： 1) 本剤の溶解には日局注射用水を使用すること。 2) 21 ゲージ注射針を装着した 2 ～ 3 mL シリンジを用いて、1 バイアルあたり注射用水を 1.2mL 採取し、バイアル内の粉末に注入し、溶解する。溶解後の本剤濃度は 100mg/mL				

一般名称	メポリズマブ（遺伝子組換え）
	である。 3) 注射用水は粉末の中心に向けて垂直に注ぐこと。溶解中はバイアルを室温に置き、粉末が溶解するまでに 15 秒おきに 10 秒間バイアルを円を描くように静かに回転させる。泡立ちや沈殿が生じるおそれがあるため、操作中に薬液を振らないこと。通常は、注射用水を加え 5 分以内に溶解するが、追加時間を要する場合もある。 4) 溶解装置を用いて本剤を溶解する場合は、450rpm、10 分以内の攪拌、あるいは 1000rpm、5 分以内の攪拌で溶解すること。 5) 溶解後、ただちに使用しない場合には、30℃以下で保存し、8 時間以内に使用すること。8 時間以内に使用しない場合は廃棄すること。また、凍結させないこと。 (3) 投与時： 1) 溶解後の注射液を他の医薬品と混合しないこと。 2) 使用前に目視検査を行い、粒子状物質がなく透明であることを確認する。 3) 21～27 ゲージの注射針を装着したシリンジを用いて、投与直前に溶解した薬液を 1 mL 採取すること。泡立ちや沈殿が生じるおそれがあるため、操作中に薬液を振らないこと。
添付文書 作成年月	2016 年 3 月（第 1 版）
備考	

表 1.7-3 同種同効品一覧表（オマリズマブ（遺伝子組換え））

一般名称	オマリズマブ（遺伝子組換え）
販売名	ゾレア [®] 皮下注用 75mg ゾレア [®] 皮下注用 150mg
会社名	ノバルティス ファーマ株式会社
承認年月日	ゾレア [®] 皮下注用 150 mg：2011 年 12 月 12 日（販売名変更による） ゾレア [®] 皮下注用 75 mg：2012 年 9 月 20 日
規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品
化学 構造式	【有効成分に関する理化学的知見】 一般名：オマリズマブ（遺伝子組換え） Omalizumab (Genetical Recombination) 分子量：約149,000 本 質：ヒト化マウス抗ヒトIgEモノクローナル抗体に由来する軽鎖（C₁₀₄₈H₁₆₀₉N₂₇₈O₃₅₀S₆；分子量：23,895.03）と重鎖（C₂₂₀₄H₃₃₈₉N₅₈₈O₆₇₃S₁₅；分子量：49,372.00）をコードするDNAの導入によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される糖蛋白質

一般的名称	オマリズマブ（遺伝子組換え）																							
剤型・含量	*【組成・性状】 本剤は、それぞれ1バイアル中に下記成分・分量を含有する凍結乾燥注射剤で、用時、日局注射用水で溶解して用いる。 <table border="1"> <tr> <td rowspan="5">ゾレア 皮下注射 75mg</td><td>有効成分・含量</td><td>オマリズマブ（遺伝子組換え）129.6mg ただし、本剤の調製方法に基づき、日局注射用水0.9mLに溶解した溶液0.6mL中に含まれる量は75mgである。[※]</td></tr> <tr> <td>添加物</td><td>精製白糖 93.1mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 1.8mg L-ヒスチジン 1.2mg ポリソルベート20 0.3mg</td></tr> <tr> <td>性状</td><td>白色の塊で、溶解後は、無色～微黄色で、澄明又はわずかに混濁した粘性のある液</td></tr> <tr> <td>pH</td><td>5.8～6.5（溶解後）</td></tr> <tr> <td>浸透圧</td><td>273～455mmol/kg（溶解後）</td></tr> <tr> <td rowspan="5">ゾレア 皮下注射 150mg</td><td>有効成分・含量</td><td>オマリズマブ（遺伝子組換え）202.5mg ただし、本剤の調製方法に基づき、日局注射用水1.4mLに溶解した溶液1.2mL中に含まれる量は150mgである。[※]</td></tr> <tr> <td>添加物</td><td>精製白糖 145.5mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 2.8mg L-ヒスチジン 1.8mg ポリソルベート20 0.5mg</td></tr> <tr> <td>性状</td><td>白色の塊で、溶解後は、無色～微黄色で、澄明又はわずかに混濁した粘性のある液</td></tr> <tr> <td>pH</td><td>5.8～6.5（溶解後）</td></tr> <tr> <td>浸透圧</td><td>273～455mmol/kg（溶解後）</td></tr> </table> 本剤の有効成分であるオマリズマブ（遺伝子組換え）は、チャイニーズハムスター卵巣細胞から産生されるヒト化マウスモノクローナル抗体である。オマリズマブ（遺伝子組換え）の製造工程において、ブタペプトン（胃）を使用している。 ※本剤溶解後の溶液は粘性があるため、注射液吸引時の損失を考慮し、1バイアルから75mg又は150mgをそれぞれ注射するに足る量を確保するために過量充填されている。		ゾレア 皮下注射 75mg	有効成分・含量	オマリズマブ（遺伝子組換え）129.6mg ただし、本剤の調製方法に基づき、日局注射用水0.9mLに溶解した溶液0.6mL中に含まれる量は75mgである。 [※]	添加物	精製白糖 93.1mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 1.8mg L-ヒスチジン 1.2mg ポリソルベート20 0.3mg	性状	白色の塊で、溶解後は、無色～微黄色で、澄明又はわずかに混濁した粘性のある液	pH	5.8～6.5（溶解後）	浸透圧	273～455mmol/kg（溶解後）	ゾレア 皮下注射 150mg	有効成分・含量	オマリズマブ（遺伝子組換え）202.5mg ただし、本剤の調製方法に基づき、日局注射用水1.4mLに溶解した溶液1.2mL中に含まれる量は150mgである。 [※]	添加物	精製白糖 145.5mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 2.8mg L-ヒスチジン 1.8mg ポリソルベート20 0.5mg	性状	白色の塊で、溶解後は、無色～微黄色で、澄明又はわずかに混濁した粘性のある液	pH	5.8～6.5（溶解後）	浸透圧	273～455mmol/kg（溶解後）
ゾレア 皮下注射 75mg	有効成分・含量	オマリズマブ（遺伝子組換え）129.6mg ただし、本剤の調製方法に基づき、日局注射用水0.9mLに溶解した溶液0.6mL中に含まれる量は75mgである。 [※]																						
	添加物	精製白糖 93.1mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 1.8mg L-ヒスチジン 1.2mg ポリソルベート20 0.3mg																						
	性状	白色の塊で、溶解後は、無色～微黄色で、澄明又はわずかに混濁した粘性のある液																						
	pH	5.8～6.5（溶解後）																						
	浸透圧	273～455mmol/kg（溶解後）																						
ゾレア 皮下注射 150mg	有効成分・含量	オマリズマブ（遺伝子組換え）202.5mg ただし、本剤の調製方法に基づき、日局注射用水1.4mLに溶解した溶液1.2mL中に含まれる量は150mgである。 [※]																						
	添加物	精製白糖 145.5mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 2.8mg L-ヒスチジン 1.8mg ポリソルベート20 0.5mg																						
	性状	白色の塊で、溶解後は、無色～微黄色で、澄明又はわずかに混濁した粘性のある液																						
	pH	5.8～6.5（溶解後）																						
	浸透圧	273～455mmol/kg（溶解後）																						
効能・効果	【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. 特発性の慢性蕁麻疹（既存治療で効果不十分な患者に限る） <効能・効果に関連する使用上の注意> 1. 気管支喘息 高用量の吸入ステロイド薬及び複数の喘息治療薬を併用しても症状が安定せず、通年性吸入抗原に対して陽性を示し、体重及び初回投与前血清中総 IgE 濃度が投与量換算表で定義される基準を満たす場合に本剤を追加して投与すること。 症状が安定しないとは、下記の症状のいずれかが改善しないことを示す。 成人の場合 ● 喘息に起因する明らかな呼吸機能の低下（FEV1.0 が予測正常値に対し 80%未満） ● 毎日喘息症状が観察される ● 週 1 回以上夜間症状が観察される 小児の場合 ● 毎日喘息症状が観察される ● 週 1 回以上夜間症状が観察される ● 週 1 回以上日常生活が障害される																							

一般的名称	オマリズマブ（遺伝子組換え）																																																																																																																																																																															
	2. 特発性の慢性蕁麻疹 食物、物理的刺激等の蕁麻疹の症状を誘発する原因が特定されず、ヒスタミン H1 受容体拮抗薬の増量等の適切な治療を行っても、日常生活に支障をきたすほどの痒みを伴う膨疹が繰り返して継続的に認められる場合に本剤を追加して投与すること。																																																																																																																																																																															
用法・用量	1. 気管支喘息 通常、オマリズマブ（遺伝子組換え）として1回 75 ～ 600mg を2又は4週間毎に皮下に注射する。1回あたりの投与量並びに投与間隔は、初回投与前の血清中総 IgE 濃度及び体重に基づき、下記の投与量換算表により設定する。 投与量換算表（1回投与量） 4週間毎投与 <table><tr><th rowspan="2">投与前の 血清中総 IgE濃度 (IU/mL)</th><th colspan="10">体重 (kg)</th></tr><tr><th>≥20 ～25</th><th>>25 ～30</th><th>>30 ～40</th><th>>40 ～50</th><th>>50 ～60</th><th>>60 ～70</th><th>>70 ～80</th><th>>80 ～90</th><th>>90 ～125</th><th>>125 ～150</th></tr><tr><td>≥30～ 100</td><td>75 mg</td><td>75 mg</td><td>75 mg</td><td>150 mg</td><td>150 mg</td><td>150 mg</td><td>150 mg</td><td>150 mg</td><td>300 mg</td><td>300 mg</td></tr><tr><td>>100～ 200</td><td>150 mg</td><td>150 mg</td><td>150 mg</td><td>300 mg</td><td>300 mg</td><td>300 mg</td><td>300 mg</td><td>300 mg</td><td>450 mg</td><td>600 mg</td></tr><tr><td>>200～ 300</td><td>150 mg</td><td>150 mg</td><td>225 mg</td><td>300 mg</td><td>300 mg</td><td>450 mg</td><td>450 mg</td><td>450 mg</td><td>600 mg</td><td></td></tr><tr><td>>300～ 400</td><td>225 mg</td><td>225 mg</td><td>300 mg</td><td>450 mg</td><td>450 mg</td><td>450 mg</td><td>600 mg</td><td>600 mg</td><td></td><td></td></tr><tr><td>>400～ 500</td><td>225 mg</td><td>300 mg</td><td>450 mg</td><td>450 mg</td><td>600 mg</td><td>600 mg</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>>500～ 600</td><td>300 mg</td><td>300 mg</td><td>450 mg</td><td>600 mg</td><td>600 mg</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>>600～ 700</td><td>300 mg</td><td></td><td>450 mg</td><td>600 mg</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>>700～ 800</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>>800～ 900</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>>900～ 1,000</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>>1,000～ 1,100</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>>1,100～ 1,200</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>>1,200～ 1,300</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>>1,300～ 1,500</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table> 4週間毎投与の表に該当しない場合には 2週間毎投与の表に従い投与すること	投与前の 血清中総 IgE濃度 (IU/mL)	体重 (kg)										≥20 ～25	>25 ～30	>30 ～40	>40 ～50	>50 ～60	>60 ～70	>70 ～80	>80 ～90	>90 ～125	>125 ～150	≥30～ 100	75 mg	75 mg	75 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	300 mg	300 mg	>100～ 200	150 mg	150 mg	150 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	450 mg	600 mg	>200～ 300	150 mg	150 mg	225 mg	300 mg	300 mg	450 mg	450 mg	450 mg	600 mg		>300～ 400	225 mg	225 mg	300 mg	450 mg	450 mg	450 mg	600 mg	600 mg			>400～ 500	225 mg	300 mg	450 mg	450 mg	600 mg	600 mg					>500～ 600	300 mg	300 mg	450 mg	600 mg	600 mg						>600～ 700	300 mg		450 mg	600 mg							>700～ 800											>800～ 900											>900～ 1,000											>1,000～ 1,100											>1,100～ 1,200											>1,200～ 1,300											>1,300～ 1,500										
投与前の 血清中総 IgE濃度 (IU/mL)	体重 (kg)																																																																																																																																																																															
	≥20 ～25	>25 ～30	>30 ～40	>40 ～50	>50 ～60	>60 ～70	>70 ～80	>80 ～90	>90 ～125	>125 ～150																																																																																																																																																																						
≥30～ 100	75 mg	75 mg	75 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	300 mg	300 mg																																																																																																																																																																						
>100～ 200	150 mg	150 mg	150 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	450 mg	600 mg																																																																																																																																																																						
>200～ 300	150 mg	150 mg	225 mg	300 mg	300 mg	450 mg	450 mg	450 mg	600 mg																																																																																																																																																																							
>300～ 400	225 mg	225 mg	300 mg	450 mg	450 mg	450 mg	600 mg	600 mg																																																																																																																																																																								
>400～ 500	225 mg	300 mg	450 mg	450 mg	600 mg	600 mg																																																																																																																																																																										
>500～ 600	300 mg	300 mg	450 mg	600 mg	600 mg																																																																																																																																																																											
>600～ 700	300 mg		450 mg	600 mg																																																																																																																																																																												
>700～ 800																																																																																																																																																																																
>800～ 900																																																																																																																																																																																
>900～ 1,000																																																																																																																																																																																
>1,000～ 1,100																																																																																																																																																																																
>1,100～ 1,200																																																																																																																																																																																
>1,200～ 1,300																																																																																																																																																																																
>1,300～ 1,500																																																																																																																																																																																

一般的名称	オマリズマブ（遺伝子組換え）																																																																																																																																																							
	2週間毎投与 <table><tr><th>投与前の血清中総IgE濃度 (IU/mL)</th><th colspan="10">体重 (kg)</th></tr><tr><th></th><th>≥20 ～25</th><th>>25 ～30</th><th>>30 ～40</th><th>>40 ～50</th><th>>50 ～60</th><th>>60 ～70</th><th>>70 ～80</th><th>>80 ～90</th><th>>90 ～125</th><th>>125 ～150</th></tr><tr><td>≥30～100</td><td colspan="10" rowspan="2">2週間毎投与の表に該当しない場合には 4週間毎投与の表に従い投与すること</td></tr><tr><td>>100～200</td></tr><tr><td>>200～300</td><td colspan="9"></td><td>375 mg</td></tr><tr><td>>300～400</td><td colspan="8"></td><td>450 mg</td><td>525 mg</td></tr><tr><td>>400～500</td><td colspan="6"></td><td>375 mg</td><td>375 mg</td><td>525 mg</td><td>600 mg</td></tr><tr><td>>500～600</td><td colspan="5"></td><td>375 mg</td><td>450 mg</td><td>450 mg</td><td>600 mg</td><td></td></tr><tr><td>>600～700</td><td colspan="2">225 mg</td><td colspan="3"></td><td>375 mg</td><td>450 mg</td><td>525 mg</td><td colspan="2"></td></tr><tr><td>>700～800</td><td>225 mg</td><td>225 mg</td><td>300 mg</td><td>375 mg</td><td>450 mg</td><td>450 mg</td><td>525 mg</td><td>600 mg</td><td colspan="2"></td></tr><tr><td>>800～900</td><td>225 mg</td><td>225 mg</td><td>300 mg</td><td>375 mg</td><td>450 mg</td><td>525 mg</td><td>600 mg</td><td colspan="3"></td></tr><tr><td>>900～1,000</td><td>225 mg</td><td>300 mg</td><td>375 mg</td><td>450 mg</td><td>525 mg</td><td>600 mg</td><td colspan="4"></td></tr><tr><td>>1,000～1,100</td><td>225 mg</td><td>300 mg</td><td>375 mg</td><td>450 mg</td><td>600 mg</td><td colspan="5" rowspan="4">投与不可</td></tr><tr><td>>1,100～1,200</td><td>300 mg</td><td>300 mg</td><td>450 mg</td><td>525 mg</td><td>600 mg</td></tr><tr><td>>1,200～1,300</td><td>300 mg</td><td>375 mg</td><td>450 mg</td><td>525 mg</td><td></td></tr><tr><td>>1,300～1,500</td><td>300 mg</td><td>375 mg</td><td>525 mg</td><td>600 mg</td><td></td></tr></table> 投与量換算表では、本剤の臨床推奨用量である0.008mg/kg/[IU/mL]以上（2週間間隔皮下投与時）又は0.016mg/kg/[IU/mL]以上（4週間間隔皮下投与時）となるよう投与量が設定されている。 2. 特発性の慢性蕁麻疹 通常、成人及び12歳以上の小児にはオマリズマブ（遺伝子組換え）として1回300mgを4週間毎に皮下に注射する。 〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉 1. 気管支喘息 (1) 75mg バイアル：1 バイアルあたり 0.9mL の日局注射用水で溶解する。溶液 0.6mL がオマリズマブ（遺伝子組換え）の投与量 75mg に相当する。 150mg バイアル：1 バイアルあたり 1.4mL の日局注射用水で溶解する。溶液 1.2mL がオマリズマブ（遺伝子組換え）の投与量 150mg に相当する。 （「7. 適用上の注意」の項参照） (2) 投与量並びに投与間隔は、初回投与前の血清中総 IgE 濃度及び体重を基に、投与量換算表により設定し、投与量換算表に該当しない患者への投与は行わないこと。 (3) 本剤投与中に大幅に体重が増加した場合には、本剤の臨床推奨用量が投与されない可能性があるため、投与量換算表に基づいて投与量並びに投与間隔を再設定すること。特に小児では、成長に伴う体重の増加に注意すること。 (4) 本剤投与により IgE の消失半減期が延長し、血清中総 IgE 濃度が上昇するので本剤投与中に測定した血清中総 IgE 濃度による用法・用量の再設定は行わないこと。また、本剤投与中止後 1 年間は血清中総 IgE 濃度の上昇が持続する場合があるので、1 年未満に投与を再開する場合は、最初の用量設定時に得られた血清中総 IgE 濃度に基づいて用量を設定すること。ただし、本剤の投与中断期間が 1 年以上の場合は、血清中総 IgE 濃度を再測定してもよい。（「6. 臨床検査結果に及ぼす影響」の項参照）	投与前の血清中総IgE濃度 (IU/mL)	体重 (kg)											≥20 ～25	>25 ～30	>30 ～40	>40 ～50	>50 ～60	>60 ～70	>70 ～80	>80 ～90	>90 ～125	>125 ～150	≥30～100	2週間毎投与の表に該当しない場合には 4週間毎投与の表に従い投与すること										>100～200	>200～300										375 mg	>300～400									450 mg	525 mg	>400～500							375 mg	375 mg	525 mg	600 mg	>500～600						375 mg	450 mg	450 mg	600 mg		>600～700	225 mg					375 mg	450 mg	525 mg			>700～800	225 mg	225 mg	300 mg	375 mg	450 mg	450 mg	525 mg	600 mg			>800～900	225 mg	225 mg	300 mg	375 mg	450 mg	525 mg	600 mg				>900～1,000	225 mg	300 mg	375 mg	450 mg	525 mg	600 mg					>1,000～1,100	225 mg	300 mg	375 mg	450 mg	600 mg	投与不可					>1,100～1,200	300 mg	300 mg	450 mg	525 mg	600 mg	>1,200～1,300	300 mg	375 mg	450 mg	525 mg		>1,300～1,500	300 mg	375 mg	525 mg	600 mg	
投与前の血清中総IgE濃度 (IU/mL)	体重 (kg)																																																																																																																																																							
	≥20 ～25	>25 ～30	>30 ～40	>40 ～50	>50 ～60	>60 ～70	>70 ～80	>80 ～90	>90 ～125	>125 ～150																																																																																																																																														
≥30～100	2週間毎投与の表に該当しない場合には 4週間毎投与の表に従い投与すること																																																																																																																																																							
>100～200																																																																																																																																																								
>200～300										375 mg																																																																																																																																														
>300～400									450 mg	525 mg																																																																																																																																														
>400～500							375 mg	375 mg	525 mg	600 mg																																																																																																																																														
>500～600						375 mg	450 mg	450 mg	600 mg																																																																																																																																															
>600～700	225 mg					375 mg	450 mg	525 mg																																																																																																																																																
>700～800	225 mg	225 mg	300 mg	375 mg	450 mg	450 mg	525 mg	600 mg																																																																																																																																																
>800～900	225 mg	225 mg	300 mg	375 mg	450 mg	525 mg	600 mg																																																																																																																																																	
>900～1,000	225 mg	300 mg	375 mg	450 mg	525 mg	600 mg																																																																																																																																																		
>1,000～1,100	225 mg	300 mg	375 mg	450 mg	600 mg	投与不可																																																																																																																																																		
>1,100～1,200	300 mg	300 mg	450 mg	525 mg	600 mg																																																																																																																																																			
>1,200～1,300	300 mg	375 mg	450 mg	525 mg																																																																																																																																																				
>1,300～1,500	300 mg	375 mg	525 mg	600 mg																																																																																																																																																				

一般的名称	オマリズマブ（遺伝子組換え）
	(5) 本剤投与中に喘息症状の改善が認められた場合においても、投与量換算表により設定された投与量を変更しないこと。 2. 特発性の慢性蕁麻疹 日本人を対象とした臨床試験において、本剤の 12 週以降の使用経験は無いため、12 週以降も継続して投与する場合は、患者の状態を考慮し、その必要性を慎重に判断すること。
使用上の注意	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 （赤枠） 1. 重要な基本的注意 (1) 本剤の投与は、各適応疾患の治療に精通している医師のもとで行うこと。 (2) 本剤の投与によりショック、アナフィラキシーが発現する可能性があるため、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。なお、ショック、アナフィラキシーは本剤投与後 2 時間以内に発現することが多いが、2 時間以上経過してから発現することもある。また、長期間の定期的投与後においても発現することがある。本剤投与後にショック、アナフィラキシーが発現する可能性があること、及びその徴候や症状について患者に十分説明し、異常が認められた場合には、速やかに担当医師に連絡するよう、患者を指導すること。（「2. 副作用（1）重大な副作用」及び「8. その他の注意」（1）の項参照） (3) 気管支喘息患者に投与する場合、本剤は気管支拡張薬、ステロイド薬、抗ヒスタミン薬等と異なり、すでに起こっている発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではないので、患者に十分説明しておく必要がある。 (4) 気管支喘息患者に本剤を投与中、大発作をみた場合は気管支拡張薬あるいはステロイド薬を投与する必要がある。 (5) 長期ステロイド療法を受けている気管支喘息患者で、本剤投与によりステロイド薬の減量をはかる場合には十分な管理下で徐々に行うこと。 (6) 本剤投与中に、アレルギー性肉芽腫性血管炎（Churg-Strauss 症候群）があらわれることがあり、これらの多くは経口ステロイド剤の減量・中止時に発現している。本剤使用時は、好酸球数の推移及び発疹、肺症状の悪化（肺の浸潤等）、心臓合併症（心筋炎等）、ニューロパシー等の血管炎症状に注意すること。 (7) 本剤の投与中止により、通常、遊離 IgE 濃度及び症状が治療前の状態に戻る。 (8) 用法及び用量どおり、気管支喘息患者に投与する場合は 16 週間、特発性の慢性蕁麻疹患者に投与する場合は 12 週間使用しても効果が認められない場合には、漫然と投与を続けないよう注意すること。 (9) 本剤投与中にめまい、疲労、失神、傾眠があらわれることがあるため、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事する場合には十分に注意させること。 (10) 本剤は IgE と複合体を形成し、遊離 IgE を減少させる。IgE は寄生虫感染に対する宿主防御機能に関与する因子の 1 つと考えられていることから、寄生虫感染のリスクが高い地域に旅行する場合には注意すること。 2. 副作用 気管支喘息 国内で成人気管支喘息患者を対象として実施された臨床試験 284 例中 134 例（47.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な臨床症状は、注射部位紅斑 53 例（18.7%）、注射部位そう痒感 26 例（9.2%）、注射部位腫脹 24 例（8.5%）、注射部位疼痛 20 例（7.0%）、注射部位熱感 14 例（4.9%）、注射部位硬結 13 例（4.6%）、注射部位出血 12 例（4.2%）、蕁麻疹、けん怠感各 5 例（1.8%）等であった。（成人承認時までの集計） 国内で小児気管支喘息患者を対象として実施された臨床試験 38 例中 10 例（26.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な臨床症状は、頭痛 4 例（10.5%）、注射部位疼痛 3 例（7.9%）、注射部位紅斑、注射部位腫脹、蕁麻疹各 2 例（5.3%）等であった。（小児承認時までの集計） 特発性の慢性蕁麻疹 特発性の慢性蕁麻疹患者を対象として実施された国際共同臨床試験において、本剤を投与した 144 例（日本人 69 例含む）中 13 例（9.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な臨床症状は、頭痛 3 例（2.1%）、鼻咽頭炎 2 例（1.4%）等であった。日本人患者では 69 例

一般的名称	オマリズマブ（遺伝子組換え）				
	中9例（13.0%）に副作用が認められた。				
	(1)重大な副作用 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）：気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下、失神、蕁麻疹、舌浮腫、口唇浮腫、咽・喉頭浮腫等のショック、アナフィラキシー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し、直ちに適切な処置を行うこと。				
	(2)その他の副作用				
		頻度不明	5%以上 ^(注1)	1%～5%未満 ^(注1)	1%未満 ^(注1)
感染症及び寄生虫症	上気道感染、咽頭炎、副鼻腔炎、寄生虫感染、尿路感染	—	—	—	鼻咽頭炎
血液	出血	—	—	—	血小板数減少
神経系障害	錯感覚、失神	—	頭痛	—	傾眠、めまい
血管障害	起立性低血圧	—	—	—	潮紅
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	咳嗽、アレルギー性気管支痙攣、喉頭浮腫	—	—	—	—
胃腸障害	下痢、上腹部痛	—	—	—	消化不良、悪心
過敏症	血管浮腫、血清病 ^(注2)	—	蕁麻疹	—	そう痒症、発疹
皮膚	光線過敏、脱毛	—	—	—	—
筋骨格系	関節痛、筋痛、関節腫脹	—	—	—	四肢痛、筋骨格痛
全身障害	体重増加、インフルエンザ様疾患	—	けん怠感	—	熱感、疲労、腕の腫脹、発熱
注射部位	—	紅斑、腫脹、そう痒感、疼痛	出血、熱感、硬結	—	発疹、腫瘍、浮腫、蕁麻疹、しびれ感、不快感
	注1）国内で患者を対象に実施された全ての臨床試験から算出した。 注2）Ⅲ型過敏反応であり、関節炎及び関節痛、発疹（蕁麻疹又はその他の発疹）、発熱及びリンパ節腫脹を特徴とする。				
	3. 高齢者への投与 高齢者では一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下しているので、慎重に投与すること。				
	4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔動物実験（サル）で本剤が胎盤を通過することが報告されている。〕 (2) 授乳中の婦人には投与を避けることが望ましい。やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。〔動物実験（サル）で乳汁中への移行が報告されている。〕				
	5. 小児等への投与				

一般的名称	オマリズマブ（遺伝子組換え）
	(1) 気管支喘息においては、低出生体重児、新生児、乳児又は 6 歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。 (2) 6 歳以上の小児気管支喘息患者を対象とした小児臨床試験において、頭痛、発熱、上腹部痛が多く認められている。 (3) 特発性の慢性蕁麻疹においては、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は 12 歳未満の小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。 6. 臨床検査結果に及ぼす影響 本剤は血中 IgE と複合体を形成するため、IgE の消失半減期が延長し、血清中総 IgE 濃度が上昇する。従って、本剤投与中の IgE 測定値を、気管支喘息の用法・用量の再設定には用いないこと。また、高 IgE 血症を示す疾患（アレルギー性気管支肺アスペルギルス症等）の診断やアレルギー性の喘息の治療効果の診断の根拠として用いないこと。 7. 適用上の注意 (1) 投与経路： 本剤の投与は、皮下投与のみとし、静脈内及び筋肉内への投与は行わないこと。 (2) 調製前の準備： 投与量が 150mg を超える場合は複数のバイアルを使用する（「(4) 投与時 投与液量一覧表」参照）。この場合、必要数の注射筒及び注射針（18 ゲージ、25 ゲージ）を用意すること。 (3) 調製方法： 1) 本剤の溶解には日局注射用水以外は使用しないこと。 2) 溶解方法 ① 18 ゲージの注射針を装着した注射筒を用いて、1 バイアルあたり日局注射用水を 75mg バイアルの場合 0.9mL、150mg バイアルの場合 1.4mL を採取し、バイアル内の粉末にかかるように注入し、バイアルを立てた状態で約 1 分間渦を描くように回転させる。この間バイアルは振ったりせず静かに回し、泡が立たないようにすること。 ② 次いで約 5 分毎に 5 ～ 10 秒間バイアルを回し、完全に粉末を溶解させる。 ③ 溶解には約 15 ～ 20 分程度を要するが、20 分以上かかる場合もある。その場合、溶液中にゲル状の粒子が見えなくなるまで②の操作を繰り返す。40 分以内に溶解しない場合には使用しないこと。また、溶解時に泡立ちが見られることがある。 3) 溶解後は出来るだけ速やかに使用すること。直ちに使用しない場合は、2 ～ 8℃で保存し、8 時間以内に使用すること。使用後の残液は使用しないこと。 (4) 投与時： 1) 外観に異常を認めた場合には使用しないこと。 2) 下記投与液量一覧表を参考に、必要バイアル数を溶解し、投与に必要な総投与液量を 18 ゲージの注射針を装着した注射筒を用いて採取する。 75mg バイアル：本剤 1 バイアルを日局注射用水 0.9mL に溶解した溶液 0.6mL がオマリズマブ（遺伝子組換え）の投与量 75mg に相当する。 150mg バイアル：本剤 1 バイアルを日局注射用水 1.4mL に溶解した溶液 1.2mL がオマリズマブ（遺伝子組換え）の投与量 150mg に相当する。 3) 採取後 25 ゲージの注射針に交換し、皮下注射する。溶液は粘性があるため、注射するのに 5 ～ 10 秒を要する場合がある。 4) 1 回につき 1.2mL（150mg）を超えて投与する場合には、1 箇所あたり 1.2mL を超えないように部位を分けて投与すること。

一般的名称	オマリズマブ（遺伝子組換え）																																						
	** 投与用量一覧表 <table><tr><th rowspan="2">オマリズマブ（遺伝子組換え）投与量</th><th colspan="2">必要バイアル数の例 （組み合わせはこの限りではない）</th><th rowspan="2">総投与用量</th></tr><tr><th>75mgバイアル</th><th>150mgバイアル</th></tr><tr><td>75mg</td><td>1 本</td><td>—</td><td>0.6mL</td></tr><tr><td>150mg</td><td>—</td><td>1 本</td><td>1.2mL</td></tr><tr><td>225mg</td><td>1 本</td><td>1 本</td><td>1.8mL</td></tr><tr><td>300mg</td><td>—</td><td>2 本</td><td>2.4mL</td></tr><tr><td>375mg</td><td>1 本</td><td>2 本</td><td>3.0mL</td></tr><tr><td>450mg</td><td>—</td><td>3 本</td><td>3.6mL</td></tr><tr><td>525mg</td><td>1 本</td><td>3 本</td><td>4.2mL</td></tr><tr><td>600mg</td><td>—</td><td>4 本</td><td>4.8mL</td></tr></table> 8. その他の注意 (1) 国内臨床試験において、アナフィラキシーは報告されていないが、気管支喘息患者を対象とした海外臨床試験において報告されており、発現頻度は成人で 0.1%（ 7 例/5,367 例）、小児で 0.2%（ 1 例/624 例）であった。また、海外市販後の自発報告において、アナフィラキシー及びアナフィラキシーの可能性のある過敏症反応の発現頻度は、少なくとも 0.2%と推定され、そのうち約 30%は本剤投与 2 時間以降に発現していた。 (2) 悪性腫瘍の発現頻度は、国内及び海外の無作為化プラセボ対照二重盲検臨床試験において、本剤群 4,254 例で 4.14 例/1,000 人・年（14 例/3,382 人・年）、対照群 3,178 例で 4.45 例/1,000 人・年（11 例/2,474 人・年）であった（発現頻度比：0.93 [95%信頼区間：0.39、2.27]）。また、5 年間の追跡調査を行った気管支喘息患者を対象とした海外の市販後観察研究においては、本剤群 5,007 例で 16.01 件/1,000 人・年（295 件/18,426 人・年）、対照群 2,829 例で 19.07 件/1,000 人・年（190 件/9,963 人・年）であった（発現頻度比：0.84 [95%信頼区間：0.62、1.13]）。なお、本剤を悪性腫瘍のリスクが高い患者（例：高齢者、喫煙者）に使用した場合の影響は不明である。本剤のがん原性試験は、一般的にがん原性試験に使用されるマウス及びラットの IgE と結合しないことから、実施されていない。 (3) 動脈血栓塞栓イベントの発現頻度は、国内及び海外の投与期間 8 週間以上無作為化プラセボ対照二重盲検臨床試験において、本剤群 3,342 例で 2.69 例/1,000 人・年（ 5 例/1,856 人・年）、対照群 2,895 例で 2.38 例/1,000 人・年（ 4 例/1,680 人・年）であった（発現頻度比：1.13 [95%信頼区間：0.24、5.71]）。内訳は、本剤群で心筋梗塞が 2 例、脳卒中、不安定狭心症、一過性脳虚血発作がそれぞれ 1 例、対照群で心血管死が 3 例、不安定狭心症が 1 例であった。また、5 年間の追跡調査を行った気管支喘息患者を対象とした海外の市販後観察研究においては、本剤群 5,007 例で 7.52 件/1,000 人・年（115 件/15,286 人・年）、対照群 2,829 例で 5.12 件/1,000 人・年（51 件/9,963 人・年）であり、ベースラインの心血管危険因子で調整した多変量解析では、ハザード比 1.32 [95%信頼区間：0.91、1.91]であった。 (4) 気管支喘息患者を対象とした本剤の臨床試験は、国内成人臨床試験で 48 週間、国内小児臨床試験で 24 週間、海外成人臨床試験で 5 年間、海外小児臨床試験で 3 年間までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。 (5) 特発性の慢性蕁麻疹患者を対象とした本剤の臨床試験は、日本人の成人及び 12 歳以上の小児を含む臨床試験で 12 週間、海外の成人及び 12 歳以上の小児の臨床試験で最長 24 週間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。 (6) 動物を用いた反復皮下投与毒性試験において、カンクイザルでは 15mg/kg/週以上（幼若動物）及び 30mg/kg/週以上（成熟動物）の群で、チンパンジーでは 250mg/kg/週の群で血小板数の減少が報告されている。 (7) 本剤投与により、抗オマリズマブ抗体が発現することがある。	オマリズマブ（遺伝子組換え）投与量	必要バイアル数の例 （組み合わせはこの限りではない）		総投与用量	75mgバイアル	150mgバイアル	75mg	1 本	—	0.6mL	150mg	—	1 本	1.2mL	225mg	1 本	1 本	1.8mL	300mg	—	2 本	2.4mL	375mg	1 本	2 本	3.0mL	450mg	—	3 本	3.6mL	525mg	1 本	3 本	4.2mL	600mg	—	4 本	4.8mL
オマリズマブ（遺伝子組換え）投与量	必要バイアル数の例 （組み合わせはこの限りではない）		総投与用量																																				
	75mgバイアル	150mgバイアル																																					
75mg	1 本	—	0.6mL																																				
150mg	—	1 本	1.2mL																																				
225mg	1 本	1 本	1.8mL																																				
300mg	—	2 本	2.4mL																																				
375mg	1 本	2 本	3.0mL																																				
450mg	—	3 本	3.6mL																																				
525mg	1 本	3 本	4.2mL																																				
600mg	—	4 本	4.8mL																																				
添付文書 作成年月	2017 年 3 月（第 10 版）																																						
備考																																							

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品：
注意－医師等の処方箋により使用すること

ヒト化抗IL-5受容体αモノクローナル抗体製剤
ファセンラ® 皮下注30mgシリンジ

ベンラリズマブ(遺伝子組換え)製剤
FASENRA® Subcutaneous Injection 30mg Syringe

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

日本標準商品分類番号
87229

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

本剤及び本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名		ファセンラ皮下注30mgシリンジ	
成分・含量(1シリンジ1mL中)			
	有効成分	ベンラリズマブ(遺伝子組換え)	30mg
	添加剤	L-ヒスチジン	1.4mg
		L-ヒスチジン塩酸塩水和物	2.3mg
		トレハロース水和物	95mg
		ポリソルベート20	0.06mg
色・性状		無色から黄色の澄明又は乳白光を呈する液。 半透明から白色の微粒子を認めることがある。	
pH		5.5～6.5	
浸透圧比		約1(生理食塩液に対する比)	

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。

【効能・効果】

気管支喘息(既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る)

<効能・効果に関連する使用上の注意>

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

【用法・用量】

通常、成人にはベンラリズマブ(遺伝子組換え)として1回30mgを、初回、4週後、8週後に皮下に注射し、以降、8週間隔で皮下に注射する。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

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

- 本剤はヒトインターロイキン-5(IL-5)受容体αサブユニットと結合することにより、好酸球数を減少させる(「薬効薬理」の項参照)。好酸球は一部の寄生虫(蠕虫)感染に対する免疫応答に関与している可能性があるため、既に寄生虫に感染している患者は本剤の投与開始前に寄生虫感染を治療すること。患者が本剤投与中に感染し、抗寄生虫薬による治療が無効な場合には、本剤投与の一時中止を考慮すること。

2. 副作用

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

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

(1) 重大な副作用

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

(2) その他の副作用

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

3. 高齢者への投与

高齢者では一般的に生理機能が低下しているため、慎重に投与すること。

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

5. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。

6. 過量投与

徴候・症状：臨床試験において本剤を200mgまで皮下投与したが、用

量と関連した毒性は報告されていない。

7. 適用上の注意

(1) 投与経路：

本剤は、皮下投与のみで使用すること。

(2) 投与時：

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

8. その他の注意

重症喘息患者を対象とした国際共同第III相臨床試験（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¹⁾。

【薬物動態】

1. 血清中濃度

(1) 単回投与²⁾

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

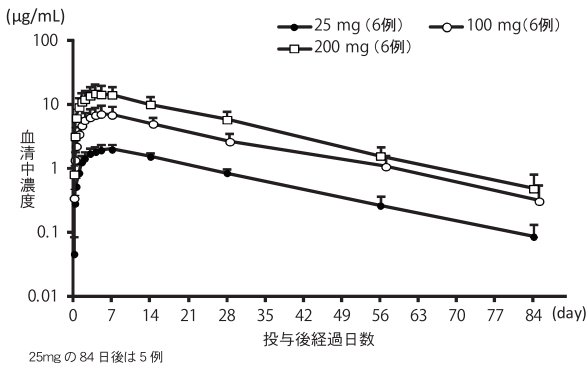


図1 血清中濃度推移（平均値+標準偏差）

表1 単回皮下投与時の薬物動態パラメータ

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

平均値±標準偏差 (t_{max}は中央値(最小値, 最大値))

注) 本剤の承認用量は1回30mgである。〔用法・用量〕の項参照)

(2) 反復投与³⁾

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

2. 吸収⁴⁾

母集団薬物動態解析の結果、上腕部への皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは58%と推定された。

3. 消失⁴⁾

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

【臨床成績】

第III相国際共同試験（CALIMA試験）⁵⁾

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した。中用量又は高用量ICS/LABAの併用下で、本剤30mg又はプラセボを、4週に1回（Q4W）、又は最初の3回は4週に1回、以降8週に1回（Q8W）、56週間皮下投与した。有効性の主要解析対象集団である高用量ICS/LABAを使用しているベースラインの血中好酸球数が300/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（表2）。

表2 年間喘息増悪の頻度（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）

	CALIMA試験		参考：SIROCCO試験 ¹⁶⁾	
	本剤30mg Q8W群 (239例)	プラセボ群 (248例)	本剤30mg Q8W群 (267例)	プラセボ群 (267例)
喘息増悪発現件数 (回)	163	270	156	365
総観察期間 (人・年)	245.4	261.2	236.1	238.2
年間喘息増悪率 (回/人・年)	0.66	1.03	0.66	1.53
年間喘息増悪率 ^{a)} (回/人・年) [95%信頼区間]	0.66 [0.54, 0.82]	0.93 [0.77, 1.12]	0.65 [0.53, 0.80]	1.33 [1.12, 1.58]
プラセボ群との比 ^{a)} [95%信頼区間] p値 ^{a),b)}	0.72 [0.54, 0.95] p=0.019	—	0.49 [0.37, 0.64] p<0.001	—

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

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

b) 有意水準は両側4%、検定の多重性はHochbergの方法により調整

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

表3 日本人集団における年間喘息増悪の頻度（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）

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

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

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

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

	CALIMA試験		参考：SIROCCO試験 ⁹⁾
	本剤30mg Q8W群	本剤30mg Q8W群	
150/μL未満	症例数(本剤/プラセボ) 0.65 [0.36, 1.17] [95%信頼区間]	50/43 0.70 [0.42, 1.18] [95%信頼区間]	55/79 0.70 [0.42, 1.18] [95%信頼区間]
150/μL以上、300/μL未満	症例数(本剤/プラセボ) 0.57 [0.35, 0.93] [95%信頼区間]	73/77 0.99 [0.60, 1.62] [95%信頼区間]	74/60 0.99 [0.60, 1.62] [95%信頼区間]
300/μL以上、450/μL未満	症例数(本剤/プラセボ) 0.89 [0.57, 1.39] [95%信頼区間]	85/99 0.57 [0.38, 0.86] [95%信頼区間]	116/106 0.57 [0.38, 0.86] [95%信頼区間]
450/μL以上	症例数(本剤/プラセボ) 0.61 [0.43, 0.86] [95%信頼区間]	151/148 0.42 [0.29, 0.59] [95%信頼区間]	147/158 0.42 [0.29, 0.59] [95%信頼区間]

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ー、投与群とベースラインの血中好酸球数カテゴリーの交互作用を共変量として含む負の二項回帰モデル

【薬効薬理】

作用機序

本剤は、ヒトインターロイキン-5受容体 α サブユニット(IL-5R α)に対するフコース欠損型ヒト化免疫グロブリンGサブクラス1、 κ 型アイソタイプ(IgG1 κ)モノクローナル抗体である。本剤は、ヒトIL-5R α に特異的かつ高親和性で結合(解離定数:16pM)⁷⁾し、かつ、Fcドメインのフコース欠損により、ナチュラルキラー細胞等のエフェクター細胞上のFc γ RIIIaに高い親和性(解離定数:45.5nM)⁸⁾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^{8),9)}。

血中好酸球の除去作用^{5),6)}

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

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:ベンラリズマブ(遺伝子組換え)

Benralizumab (Genetical Recombination)

本 質:ベンラリズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトインターロイキン-5受容体 α サブユニット抗体の相補性決定部、並びにヒトIgG1のフレームワーク部及び定常部からなる。ベンラリズマブは、糖タンパク質6- α -Lフコース転移酵素が欠損したチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ベンラリズマブは、451個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ 1鎖)2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ 鎖)2本で構成される糖タンパク質(分子量:約148,000)である。

【取扱い上の注意】

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

【包装】

ファセンラ皮下注30mgシリンジ:1キット

【主要文献】

- 1) 社内資料(Integrated Summary of Immunogenicity)
- 2) 社内資料(4563-002治験総括報告書)
- 3) 社内資料(D3250D00018(CALIMA試験)治験総括報告書)
- 4) 社内資料(Benralizumab Population Pharmacokinetic Analysis.)
- 5) FitzGerald JM, et al. Lancet 2016;388:2128-41.
- 6) Bleecker ER, et al. Lancet 2016;388:2115-27.
- 7) 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)
- 8) Kolbeck R, et al. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(6):1344-53.
- 9) 社内資料(ヒト好酸球に対するベンラリズマブのADCCを介したアポトーシス誘導)

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター

〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号

☎ 0120-189-115

<https://www.astrazeneca.com>

製造販売元
アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

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

AstraZeneca 

ベンラリズムブ

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

アストラゼネカ株式会社

目次

目次	2
1.8 添付文書（案）	3
1.8.1 添付文書（案）	3
1.8.2 設定根拠	11
1.8.2.1 「効能又は効果」及びその設定根拠	11
1.8.2.2 「用法及び用量」及びその設定根拠	12
1.8.2.3 「使用上の注意」及びその設定根拠	13
1.8.2.4 引用文献	19

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

規制区分：生物由来製品、処方箋医薬品*

日本標準商品分類番号

87229

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

FASENRA™ Subcutaneous Injection 30 mg Syringe

ベンラリズマブ（遺伝子組換え）製剤

貯法：遮光し、凍結を避けて 2～8℃に保存

使用期限：外箱等に表示の使用期限内に使用すること

承認番号

薬価収載

販売開始

国際誕生

※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

【組成・性状】

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

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。

【効能・効果】

気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る）

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- (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。（【臨床成績】の項参照）

【用法・用量】

通常、成人にはベンラリズマブ（遺伝子組換え）として1回30mgを、初回、4週後、8週後に皮下に注射し、以降、8週間隔で皮下に注射する。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- (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) 本剤の投与により過敏症反応（蕁麻疹、発疹、喉頭浮腫等）が発現する可能性がある。また、過敏症反応の発現が遅れて認められる場合がある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。（「重大な副作用」の項参照）
- (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。
- (4) 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。
- (5) 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。
- (6) 本剤はヒトインターロイキン-5（IL-5）受容体 α サブユニットと結合することにより、好酸球数を減少させる（【薬効薬理】の項参照）。好酸球は一部の寄生虫（蠕虫）感染に対する免疫応答に関与している可能性があるため、既に寄生虫に感染している患者は本剤の投与開始前に寄生虫感染を治療すること。患者が本剤投与中に感染し、抗寄生虫薬による治療が無効な場合には、本剤投与の一時中止を考慮すること。

2. 副作用

重症喘息患者を対象とした国内及び海外の安全性評価対象試験において、本剤を投与された1831例（日本人81例を含む）中、246例（13.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、注射部位反応39例（2.1%）及び頭痛37例（2.0%）であった。〔承認時〕

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

(1) 重大な副作用

重篤な過敏症：アナフィラキシー（蕁麻疹（0.1%）、血管浮腫（頻度不明）、喉頭浮腫（頻度不明）、アナフィラキシー反応（頻度不明）等）等の重篤な過敏症があらわれることがあるの

で、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに使用を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

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

3. 高齢者への投与

高齢者では一般的に生理機能が低下しているので、慎重に投与すること。

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

5. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。

6. 過量投与

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

7. 適用上の注意

- (1) 投与経路：
本剤は、皮下投与のみで使用する。
- (2) 投与時：

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

8. その他の注意

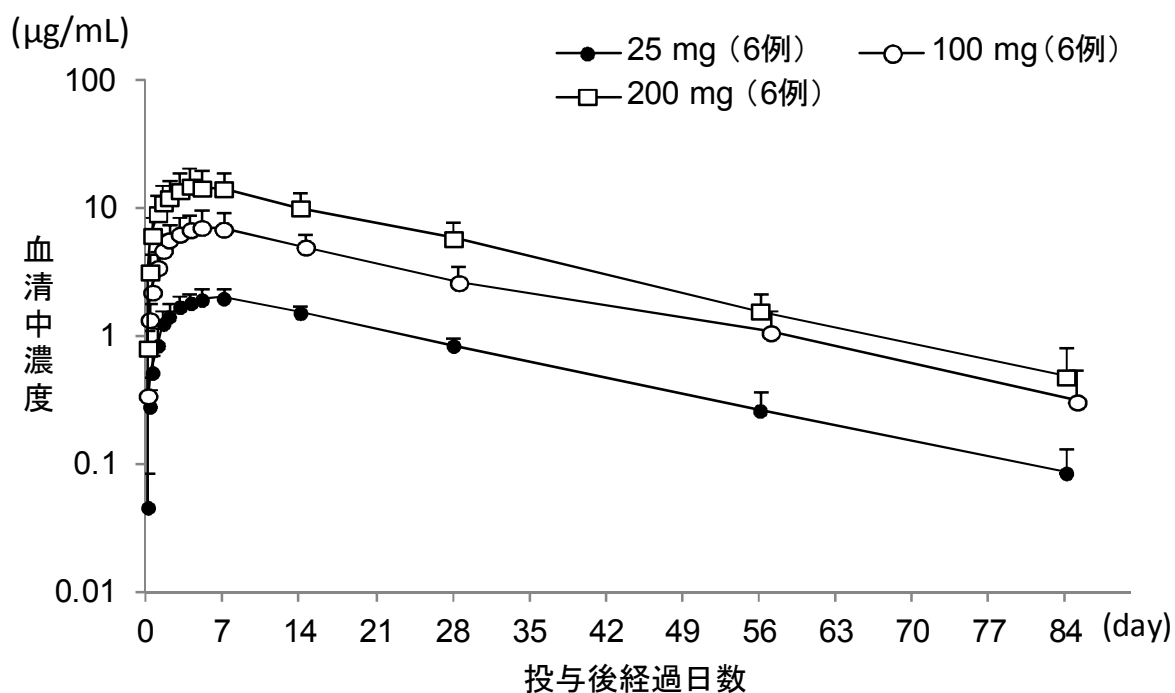
重症喘息患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験）において、本剤の承認用法・用量で投与を受けた患者の 14.9%（122/820 例）に抗ベンラリズマブ抗体が認められ、12.0%（98/820 例）に中和抗体が認められた。抗ベンラリズマブ抗体陽性となった一部の患者では、血清中ベンラリズマブ濃度の低下及び本剤投与後に減少した血中好酸球数の増加が認められた。なお、抗ベンラリズマブ抗体の発現による本剤の有効性及び安全性に対する影響を示唆する成績は得られていない¹⁾。

【薬物動態】

1. 血清中濃度

(1) 単回投与²⁾

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



25 mg の 84 日後は 5 例

図 1 血清中濃度推移（平均値+標準偏差）

表 1 単回皮下投与時の薬物動態パラメータ

投与量	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)
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	1.99 $\pm$ 0.34	7.17 $\pm$ 2.41	15.0 $\pm$ 5.4
AUC_{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	59.10 $\pm$ 9.80	203.46 $\pm$ 68.78	408.47 $\pm$ 131.47
$\text{AUC}_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	61.33 $\pm$ 10.12	211.92 $\pm$ 76.02	420.13 $\pm$ 136.69
$t_{1/2}$ (day)	15.6 $\pm$ 3.0	17.4 $\pm$ 3.0	15.6 $\pm$ 2.6
CL/F(mL/day)	417.68 $\pm$ 73.55	528.99 $\pm$ 205.52	523.79 $\pm$ 180.38
Vz/F(mL)	9228.1 $\pm$ 1299.5	12930.5 $\pm$ 4709.3	11779.6 $\pm$ 4695.4

平均値 $\pm$ 標準偏差 ($t_{\max}$ は中央値 (最小値, 最大値))

注) 本剤の承認用量は 1 回 30mg である。 (「用法・用量」の項参照)

(2) 反復投与³⁾

喘息増悪試験 (第 III 相国際共同試験: CALIMA 試験) において、本剤の申請用法・用量で投与を受けた喘息患者 (日本人患者を含む) の投与開始後 16 週及び 48 週の血清中トラフ濃度 (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様) は、それぞれ 412 $\pm$ 330 ng/mL (377 例) 及び 326 $\pm$ 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 $\pm$ 324 ng/mL (26 例) 及び 392 $\pm$ 326 ng/mL (26 例) であった。

2. 吸収⁴⁾

母集団薬物動態解析の結果、上腕部への皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 58% と推定された。

3. 消失⁴⁾

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

【臨床成績】

第 III 相国際共同試験 (CALIMA 試験)⁵⁾

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 1306 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 (表 2)。

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

	CALIMA 試験		参考：SIROCCO 試験 ^{注 6)}	
	本剤 30 mg Q8W 群 (239 例)	プラセボ群 (248 例)	本剤 30 mg Q8W 群 (267 例)	プラセボ群 (267 例)
喘息増悪発現件数（回）	163	270	156	365
総観察期間（人・年）	245.4	261.2	236.1	238.2
年間喘息増悪率 （回/人・年）	0.66	1.03	0.66	1.53
年間喘息増悪率 ^{a)} （回/人・年） [95%信頼区間]	0.66 [0.54, 0.82]	0.93 [0.77, 1.12]	0.65 [0.53, 0.80]	1.33 [1.12, 1.58]
プラセボ群との比 ^{a)} [95%信頼区間] p 値 ^{a)b)}	0.72 [0.54, 0.95] p=0.019		0.49 [0.37, 0.64] p<0.001	

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

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

b) 有意水準は両側 4%、検定の多重性は Hochberg の方法により調整

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

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

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

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

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

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

		CALIMA 試験	参考：SIROCCO 試験 ⁶⁾
		本剤 30 mg Q8W 群	本剤 30 mg Q8W 群
150/ μ L 未満	症例数（本剤/プラセボ）	50/43	55/79
	プラセボ群との比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.65 [0.36, 1.17]	0.70 [0.42, 1.18]
150/ μ L 以上、 300/ μ L 未満	症例数（本剤/プラセボ）	73/77	74/60
	プラセボ群との比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.57 [0.35, 0.93]	0.99 [0.60, 1.62]
300/ μ L 以上、 450/ μ L 未満	症例数（本剤/プラセボ）	85/99	116/106
	プラセボ群との比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.89 [0.57, 1.39]	0.57 [0.38, 0.86]
450/ μ L 以上	症例数（本剤/プラセボ）	151/148	147/158
	プラセボ群との比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.61 [0.43, 0.86]	0.42 [0.29, 0.59]

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

【薬効薬理】

1. 作用機序

本剤は、ヒトインターロイキン-5 受容体 α サブユニット (IL-5R α) に対するフコース欠損型ヒト化免疫グロブリン G サブクラス 1、 κ 型アイソタイプ (IgG1 κ) モノクローナル抗体である。本剤は、ヒト IL-5R α に特異的かつ高親和性で結合（解離定数：16 pM）⁷⁾ し、かつ、Fc ドメインのフコース欠損により、ナチュラルキラー細胞等のエフェクター細胞上の Fc γ RIIIa に高い親和性（解離定数：45.5 nM）⁸⁾ 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^{8),9)}。

1. 血中好酸球の除去作用^{5),6)}

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

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ベンラリズマブ（遺伝子組換え）

Benralizumab (Genetical Recombination)

本 質：ベンラリズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトインターロイキン-5 受容体 α サブユニット抗体の相補性決定部、並びにヒト IgG1 のフレームワーク部及び定常部からなる。ベンラリズマブは、糖タンパク質 6- α -L フコース転移酵素が欠損したチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ベンラリズマブは、451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ 1 鎖) 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 148,000）である。

【取り扱い上の注意】

1. 本剤は激しく振とうしないこと。

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

【包装】

ファセンラ皮下注 30 mg シリンジ：1 キット

【主要文献及び文献請求先】**<主要文献>**

- 1) 社内資料：Integrated Summary of Immunogenicity
- 2) 社内資料：4563-002 治験総括報告書
- 3) 社内資料：D3250D00018（CALIMA 試験）治験総括報告書
- 4) 社内資料：Benralizumab Population Pharmacokinetic Analysis.
- 5) FitzGerald JM, et al. Lancet 2016; 388:2128-41.
- 6) Bleeker ER, et al. Lancet 2016; 388:2115-27.
- 7) 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
- 8) Kolbeck R, et al. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(6):1344-53.
- 9) 社内資料：ヒト好酸球に対するベンラリズマブの ADCC を介したアポトーシス誘導

<文献請求先・製品情報お問い合わせ先>

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒530-0011 大阪市北区大深町 3 番 1 号
TEL 0120-189-115
FAX 06-6453-7376

製造販売元

アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町 3 番 1 号

1.8.2 設定根拠

1.8.2.1 「効能又は効果」及びその設定根拠

【効能・効果】

気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る）

【設定根拠】

高用量の吸入ステロイド/長時間作用型 β_2 刺激薬（ICS/LABA）あるいは中用量の ICS/LABA（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；GINA 2016）、かつ過去 12 ヶ月に 2 回以上の喘息増悪歴がある 12～75 歳の成人及び青少年の重症喘息患者を対象とした 2 つの国際共同第 III 相試験（D3250C00017 試験 [SIROCCO] 及び D3250C00018 試験 [CALIMA]：以下「喘息増悪試験」）において、ベンラリズマブ（以下、「本剤」）の喘息増悪に対する抑制効果が検討された。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を有する患者を対象とした国際共同第 III 相試験（D3250C00020 試験 [ZONDA]：以下「OCS 減量試験」）では、本剤の経口ステロイド減量効果が検討された。なお、これらの 3 試験では、プラセボを対照として、以下に示す本剤の 2 種類の投与レジメンが並行群間比較法にて検討された：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）。

喘息増悪試験における、主要解析対象集団とした高用量 ICS/LABA で治療されたベースラインの血中好酸球数が $300/\mu\text{L}$ 以上の被験者（High-ICS EOS $\geq 300/\mu\text{L}$ 集団）における有効性の結果の要約は以下のとおりである（CTD モジュール 2.5、4.2 項参照）。

- いずれの試験においても、主要評価項目である年間喘息増悪率について、Q4W 群及び Q8W 群における年間喘息増悪率のプラセボ群に対する低下割合は、SIROCCO 試験でそれぞれ 45% 及び 51%（いずれも $p < 0.001$ ）、CALIMA 試験でそれぞれ 36%（ $p = 0.002$ ）及び 28%（ $p = 0.019$ ）であり、いずれもプラセボ群と比較して有意に低下した。
- いずれの試験においても、Q4W 群及び Q8W 群ともに肺機能の改善が確認された。重要な副次評価項目である治療終了時（以下「EOT」）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について、Q4W 群及び Q8W 群における変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差は、SIROCCO 試験でそれぞれ 0.106 L（ $p = 0.022$ ）及び 0.159 L（ $p = 0.001$ ）、CALIMA 試験でそれぞれ 0.125 L（ $p = 0.005$ ）及び 0.116 L（ $p = 0.010$ ）であり、いずれもプラセボ群と比較して有意に改善した。肺機能の改善効果は投与 4 週時又は 8 週時には認められ、EOT まで維持された。
- いずれの試験においても、Q8W 群で喘息症状の改善が確認された。重要な副次評価項目である EOT における合計喘息症状スコアのベースラインからの変化量について、Q8W 群における変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差は、SIROCCO 試験で -0.25（ $p = 0.012$ ）、CALIMA 試験で -0.23（ $p = 0.019$ ）であり、いずれもプラセボ群と比較して有意に改善した。また、Q4W 群における変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差は、SIROCCO 試験で -0.08（ $p = 0.442$ ）、CALIMA 試験で -0.12（ $p = 0.224$ ）であり、いずれもプラセボ群と比較して改善傾向にあったが、統計学的な有意差は認められなかった。
- Q4W 群及び Q8W 群ともに緊急処置室／緊急外来の受診又は入院を伴う年間喘息増悪率はプラセボ群より低下した。Q4W 群及び Q8W 群における増悪率のプラセボ群に対する低下割合は、SIROCCO 試験でそれぞれ 39%（nominal $p = 0.053$ ）及び 63%（nominal $p < 0.001$ ）と

差が認められたが、CALIMA 試験では差は認められなかった。これは、CALIMA 試験ではプラセボ群でイベントの発生率が低かったことが要因と考えられた。事前に定義した 2 試験の併合解析では、Q4W 群及び Q8W 群における緊急処置室／緊急外来の受診又は入院を伴う年間喘息増悪率のプラセボ群に対する低下割合はそれぞれ 29% (nominal $p=0.106$) 及び 38% (nominal $p=0.029$) であった。

- CALIMA 試験における日本人被験者では、全体集団と同様に Q4W 群及び Q8W 群はプラセボ群と比較して、年間喘息増悪率の低下及び気管支拡張薬投与前 FEV₁ の改善を認めた。また、Q8W 群ではプラセボ群と比較して合計喘息症状スコアの改善を認め、Q4W 群でも改善傾向を認めた（詳細は CTD モジュール 2.7.3、3.3.5.1～3.3.5.3 項を参照）。

なお、主要評価項目である年間喘息増悪率、並びに重要な副次評価項目である気管支拡張薬投与前 FEV₁ 及び合計喘息症状スコアについて、ベースライン時の血中好酸球数別に部分集団解析を実施した（詳細は CTD モジュール 2.7.3、3.3.3 項を参照）。その結果、ベースライン時の血中好酸球数にかかわらずベンラリズマブの有効性は認められ、血中好酸球数が高い被験者では低い被験者と比較して高い有効性が認められた。この傾向は、年間喘息増悪率及び気管支拡張薬投与前 FEV₁ のベースラインからの改善において認められた。

また、OCS 減量試験における有効性の結果の要約は以下のとおりである。

- 主要評価項目である喘息コントロール下での OCS 最終投与量のベースラインからの減量割合について、Q4W 群及び Q8W 群では、Week 28 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）はいずれも 75%であり、プラセボ群の 25%と比較して統計学的に有意に（いずれも $p<0.001$ ）、かつ臨床的に意義のある減量が認められた。また、漸近ホジス・レーマン推定量を用いて導出した結果、OCS 最終投与量のベースラインからの減量割合の中央値の差は、Q4W 群で 33.30% (95%CI: 16.70, 50.00) 及び Q8W 群で 37.50% (95%CI: 20.80, 50.00) であった。Q4W 群及び Q8W 群のいずれも、Week 28 における 1 日の OCS 投与量はプラセボ群と比較して減少し、オッズ比はそれぞれ 4.09 及び 4.12 であった。主要評価項目と同様に、カテゴリーカルな OCS 減量（25%以上、50%以上、100%以上）の評価項目においても、いずれの群でも一貫してプラセボ群を上回る改善を示した（ $p\leq 0.004$ ）。
- Q4W 群及び Q8W 群における年間喘息増悪率はプラセボ群と比較してそれぞれ 55%及び 70%（いずれも nominal $p\leq 0.003$ ）低下し、緊急処置室／緊急外来の受診又は入院を伴う年間喘息増悪率はプラセボ群と比較してそれぞれ 56%及び 93%（いずれも nominal $p\leq 0.187$ ）低下した。また、Week 28 には、Q4W 群及び Q8W 群では気管支拡張薬投与前 FEV₁ のベースラインからの変化量はプラセボ群と比較して、それぞれ 0.105 L 及び 0.112 L 高値であった（いずれも nominal $p\leq 0.153$ ）。

以上、本剤は ICS/LABA でコントロール不良な重症喘息患者において、プラセボと比較して有意な有効性を示した。本剤の使用は ICS/LABA でコントロール不良な重症喘息患者に限定されること、並びに類薬における効能・効果を参照して、効能・効果を上述のとおり設定した。

1.8.2.2 「用法及び用量」及びその設定根拠

【用法・用量】

通常、成人にはベンラリズマブとして 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。

【設定根拠】

前項で示したとおり、本剤は ICS/LABA でコントロール不良な重症喘息患者において、プラセボと比較して有意な有効性を示した。一方で、投与頻度の高い Q4W 投与の方が Q8W 投与よりも治療効果が高いことを示すエビデンスは得られなかった。

また喘息増悪試験及び OCS 減量試験における安全性の結果の要約は以下のとおりであり、対象とした患者集団においてプラセボとの顕著な差は認められず、ベンラリズマブの忍容性が確認された（CTD モジュール 2.5、5.10 項参照）。

- 本剤の安全性の結果は、重症喘息患者集団に対する結果を反映しており、本剤の Q4W 群及び Q8W 群で同様であり、またプラセボ群とも同様であった。最も多く発現した有害事象は、主として SOC の「感染症および寄生虫症」に属する事象及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に属する事象であった。
- 第 III 相喘息増悪試験の 12 名及び ZONDA 試験の 2 名に死亡に至った有害事象が発現し、このうち ZONDA 試験で発現した「肺炎」は治験薬との因果関係がありと判断された。他の死亡に至った有害事象は治験薬との因果関係が否定された。

以上、本剤の重症気管支喘息患者における有効性及び忍容性が確認された。また検討された 2 種類のレジメンについて、有効性及び安全性が異なる傾向は認められなかった。従って、投与頻度を考慮して、Q8W 群で用いられた投与レジメンを本剤の用法・用量として設定した。

1.8.2.3 「使用上の注意」及びその設定根拠

記載案	設定根拠
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	医薬品の一般的な注意事項として設定した。
<効能・効果に関連する使用上の注意>	
(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。	本剤の臨床的位置づけと投与対象を明確にするために設定した。
(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。（【臨床成績】の項参照）	本剤の有効性は血中好酸球数にかかわらず認められており、特に血中好酸球数が高い被験者では低い被験者と比較して高い有効性が認められた（CTD モジュール 2.7.3、3.3.3 項参照）。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本項目を設定した。ただし、類薬の添付文書に準じ、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との注意喚起を行うこととした。

<用法・用量に関連する使用上の注意>	
設定なし	
1. 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。	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ことから設定した。 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。
(2) 本剤の投与により過敏症反応（蕁麻疹、発疹、喉頭浮腫等）が発現する可能性がある。また、過敏症反応の発現が遅れて認められる場合がある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。（「重大な副作用」の項参照）	Company Core Data Sheet（以下、CCDS）の記載に基づき設定した。 第 III 相喘息増悪試験 2510 例中、過敏症関連有害事象は全体で 78 例（3.1%）に発現した。投与群別では、Q4W 群で 26 例（3.1%）、Q8W 群で 24 例（2.9%）、プラセボ群で 28 例（3.3%）であり、投与群間で発現割合に差は認められなかった。事象別では、「蕁麻疹」が最も多く Q4W 群で 16 例（1.9%）、Q8W 群で 15 例（1.8%）、プラセボ群で 15 例（1.8%）に発現し、投与群間で発現割合に差は認められなかった。 過敏症関連の有害事象で因果関係ありと判断された事象は、第 III 相喘息増悪試験の Q8W 群で 6 例（0.7%）、Q4W 群で 4 例（0.5%）、プラセボ群で 4 例（0.5%）であり、その内訳は、蕁麻疹 11 例（Q8W 群：4 例、Q4W 群：3 例、プラセボ群：4 例）、薬疹 1 例（Q8W 群）、顔面浮腫 1 例（Q8W 群）、アレルギー性肉芽腫性血管炎 1 例（Q4W 群）であったが、過敏症反応の症状の例示としては「蕁麻疹」「発疹」「喉頭浮腫」を記載した。 これらの過敏症反応は本剤投与後数時間以内に発現することが多いが、遅発することもあり、発現した場合は、本剤の投与を中止し、直ちに適切な処置を行うことが重要と考えられる。
(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。	本剤は、ICS 及び長期管理薬（長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）、ロイコトリエン受容体拮抗薬（LTBA）、テオフィリン徐放製剤、長時間作用性抗コリン薬（LAMA）、経口ステロイド薬、抗 IgE 抗体等）による治療を施行しても喘息増悪がみられ、かつ好酸球性炎症を伴う重症喘息患者に対して、既に行われている治療へ上乗せ投与を行い、血中好酸球数を減少させることで、効果が期待さ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ことから設定した。
(4) 本剤の投与開始後に喘息症状がコントロール不良であったり、悪化した場合には、医師の診療を受けるように患者に指導すること。	本剤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、悪化した場合には、速やかに医師に相談するよう患者を指導することが必要であることから設定した。

(5) 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。	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設定した。
(6) 本剤はヒトインターロイキン-5 (IL-5) 受容体 α サブユニットと結合することにより、好酸球数を減少させる（【薬効薬理】の項参照）。好酸球は一部の寄生虫（蠕虫）感染に対する免疫応答に関与している可能性があるため、既に寄生虫に感染している患者は本剤の投与開始前に寄生虫感染を治療すること。患者が本剤投与中に感染し、抗寄生虫薬による治療が無効な場合には、本剤投与の一時中止を考慮すること。	好酸球は寄生虫（蠕虫）感染に対する免疫応答に関与する可能性があることから、寄生虫（蠕虫）に感染している場合、本剤の有効性に影響する可能性があることから設定した。

2. 副作用	
重症喘息患者を対象とした国内及び海外の安全性評価対象試験において、本剤を投与された 1831 例（日本人 81 例を含む）中、246 例（13.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、注射部位反応 39 例（2.1%）及び頭痛 37 例（2.0%）であった。〔承認時〕 (1) 重大な副作用、(2) その他の副作用において、副作用発現頻度は重症喘息患者を対象とした国内及び海外の安全性評価対象試験の併合成績より算出し、これらの試験で認められなかった副作用については頻度不明とした。	国内及び海外安全性評価対象試験において発現した副作用（医師の因果関係評価に基づき、当該医薬品との因果関係が否定できない事象）に基づき記載した。
(1) 重大な副作用	
重篤な過敏症：アナフィラキシー（蕁麻疹（0.1%）、血管浮腫（頻度不明）、喉頭浮腫（頻度不明）、アナフィラキシー反応（頻度不明）等）等の重篤な過敏症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに使用を中止し、適切な処置を行うこと。	第 III 相喘息増悪試験 2510 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、丘疹状蕁麻疹、アナフィラキシー反応各 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、結節性紅斑各 1 例）に認められた。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。薬物過敏症は、Q8W 群 1 例（メタミゾール）、プラセボ群 1 例（ジクロフェナク）であった。アナフィラキシー反応（Q8W 群）1 例は食物／ピーナツアレルギーに関連する事象であった。日本人プラセボ対照集団及び日本人併合集団には、過敏症に関連する重篤な有害事象は認められなかった。 しかしながら、臨床試験において過敏症に関連する重篤な有害事象が認められたことより、重篤な過敏症の注意喚起を含めることが適切と考える。 重篤な過敏症として临床上注意が必要と思われる事象としてアナフィラキシーを記載し、アナフィラキシー発現時にみられる症状として「血管浮腫」「喉頭浮腫」を追記した。なお、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。

(2) その他の副作用			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）は CCDS の記載を基に設定した。 最も多く報告された事象は、注射部位反応 39 例（2.1%）及び頭痛 37 例（2.0%）であった。 なお、咽頭炎は以下の基本語群で定義した；「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」 過敏症反応は以下の基本語群で定義した；「蕁麻疹」、「丘疹状蕁麻疹」及び「発疹」
	1%以上 10%未満	0.1%以上 1%未満	
精神神経系	頭痛		
感染症		咽頭炎（咽頭炎、細菌性咽頭炎、ウイルス性咽頭炎、及びレンサ球菌性咽頭炎）	
全身障害	発熱		
投与部位	注射部位反応（疼痛、紅斑、そう痒感、丘疹等）		
過敏症		過敏症反応（蕁麻疹、丘疹状蕁麻疹、及び発疹）	
3. 高齢者への投与			
高齢者では一般的に生理機能が低下しているので、慎重に投与すること。			高齢者への投与において、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、医薬品共通の一般的な注意事項として設定した。
4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与			
(1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊娠中は投与を避けることが望ましい。妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与を考慮すること。〔使用経験が少なく、安全性は確立していない。本剤はモノクローナル抗体であり、動物実験（カニクイザル）において本剤は胎盤を通過することが報告されており、妊娠中のカニクイザルにおける曝露量が臨床投与量における曝露量の 99.0 倍であったときに、出生児で末梢血好酸球の減少が認められたが、出生後 180 日までに回復した。〕			ベンラリズマブはモノクローナル抗体であり、胎盤を通じて移行することが報告されている。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、10 mg/kg 投与における妊娠 133 日目の AUC_{0-14d}の平均値が 1710 µg·d/mL であり、これは、臨床投与量における曝露量の 99.0 倍となること、10 及び 30 mg/kg の曝露を子宮内で受けた群の出生児では末梢血好酸球数の減少が認められたが、10 mg/kg 投与では出生後 180 日までに回復した。 臨床試験で妊娠中の曝露のデータが少ないため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性における安全性は確立していないことから設定した。
(2) 本剤の授乳中の投与に関する安全性は確立していない。授乳中の女性に対しては、本剤の重要性を考慮した上で授乳の中止あるいは本剤の投与を中止すること。〔本剤の乳汁中への移行は不明である。〕			授乳中の投与に関する安全性は確立していないこと、また、本剤がヒトの乳汁に移行するかどうかは不明であることから、新生児及び乳児の安全性を考慮し設定した。
5. 小児等への投与			
小児等に対する安全性は確立していない。			低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は 12 歳未満の小児に対する使用経験がなく、安全性が確立していないことから設定した。

6. 過量投与	
徴候・症状：臨床試験において本剤を 200 mg まで皮下投与したが、用量と関連した毒性は報告されていない。	臨床試験において、用量関連毒性は認められていないため、過量投与の際の参考情報として記載した。
7. 適用上の注意	
(1) 投与経路：本剤は、皮下投与のみで使用する。	皮下投与以外の投与経路については、安全性及び有効性が確立されていないため設定した。
(2) 投与时：	
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 24 時間以内に投与するか、使用しなかった場合は廃棄すること。	必要な事前の準備について記載した。
2) 皮膚に圧痛、挫傷、紅斑、硬化がある部位には使用しないこと。	皮下投与の一般的注意として記載した。
3) 投与部位は、上腕部、大腿部又は腹部とすること。同一箇所へ繰り返し注射することは避け、投与毎に注射部位を変えること。	皮下投与の一般的注意として記載した。
4) 本剤は、1 回使用の製剤であり、再使用しないこと。	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、残液を再使用しないことを明記した。
8. その他の注意	
重症喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（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。	本剤はヒト IL-5R α に対するヒト 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。重症喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（SIROCCO 試験及び CALIMA 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。ベンラリズマブ血中濃度は通常高抗体価の患者で影響を受けると考えられ、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。しかしながら、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（治験治療下で発現した全有害事象又は重篤な有害事象の発現率、過敏症事象の発現）に対する影響を示唆する成績は得られていないため、その事実を明記した。

1.8.2.4 引用文献

なし

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 国内の一般的名称（JAN）

ベンラリズマブの国内での一般的名称は、平成 28 年 10 月 17 日付け薬生薬審発 1017 第 1 号により登録番号 27-5-B3 として通知された。

1) JAN

〔日本名〕 ベンラリズマブ（遺伝子組換え）

〔英名〕 Benralizumab (Genetical Recombination)

2) 本質

〔日本名〕 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巢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。

〔英名〕 Benralizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human interleukin-5 receptor α subunit monoclonal antibody and framework regions and constant regions derived from human IgG1. Benralizumab is produced in glycoprotein 6- α -L-fucosyltransferase-deficient Chinese hamster ovary cells. Benralizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains (γ 1-chains) consisting of 451 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 214 amino acid residues each.

1.9.2 国際一般名（INN）

ベンラリズマブの国際一般名称は、「WHO Drug Information, Vol.24, No. 3, 2010」に r-INN が掲載されている。

1) r-INN

benralizumab

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	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（γ1 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。 別名 ベンラリズマブ（遺伝子組換え）及びその製剤					
構 造 式	アミノ酸配列は別紙のとおり					
効能・効果	気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る）					
用法・用量	通常、成人にはベンラリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 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。					
劇薬等の指定						
市販名及び有効成分・分量	原体：ベンラリズマブ（遺伝子組換え） 製剤：ファセンラ皮下注 30 mg シリンジ （1 シリンジ中ベンラリズマブ（遺伝子組換え）30 mg 含有）					
毒 性	単回投与（急性）毒性 ^a					
	動物種	性別	投与経路	概略の致死量（mg/kg）		
	カニクイザル	♂♀	皮下	30 を超える		
		♂♀	静脈内	30 を超える		
	a：反復投与毒性試験における初回投与時の結果を含む。					
	反復投与毒性					
	動物種	投与期間 （投与頻度）	投与経路	投与量 （mg/kg）	無毒性量 （mg/kg）	主な所見 ^a
	カニクイザル	9 週間 （1 回/3 週）	静脈内	0, 0.1, 1, 10, 30	30	軽度、かつ一過性の好中球数減少 （30 mg/kg）
		15 週間 （1 回/2 週）	皮下	0, 1, 10, 30	30	なし
		39 週間 （1 回/2 週）	皮下及び静脈内	皮下:0, 30 静脈内:0, 10, 25	皮下：30 静脈内：25	なし
a：薬理作用に基づく好酸球数の減少を除く。						
副 作 用	副作用発現率（臨床検査値異常を含む）246／1831例＝13.4%					
	副作用の種類			例数（%）		
	頭痛			37（2.0%）		
	発熱			29（1.6%）		
	疲労			18（1.0%）		
	注射部位紅斑			15（0.8%）		
	関節痛			13（0.7%）		
会 社	アストラゼネカ株式会社 製剤：輸入					

別紙

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

L 鎖

```

DIQMTQSPSS LSASVGDRVIT ITCGTSEDII NYLNWYQQKP GKAPKLLIYH
TSRLQSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ GYTLPTYTFGQ
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGECL

```

H 鎖

```

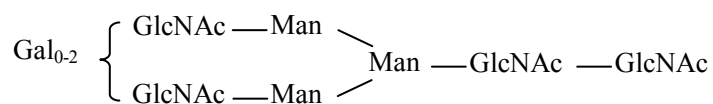
EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYVIHWVRQR PGQGLAWMGY
INPYNDGTKY NERFKGKVTI TSDRSTSTVY MELSSLRSED TAVYLCGREG
IRYYGLLGDY WQQGTLVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ
TYICNVNHKP SNTKVDKKVE PKSCDKHTC PPCAPELLG GPSVFLFPPK
PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY
NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP
QVYTLPPSRD ELTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTPP
VLDSGDSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSKS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG
K

```

H 鎖 N301：糖鎖結合，H 鎖 K451：部分的プロセッシング

L 鎖 C214-H 鎖 C224，H 鎖 C230-H 鎖 C230，H 鎖 C233-H 鎖 C233：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造：



(別紙)

別紙様式 1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

一般名：	ベンラリズマブ（遺伝子組換え）
販売名：	ファセンラ皮下注 30 mg シリンジ
申請者：	アストラゼネカ株式会社
効能・効果：	気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る）
用法・用量：	通常、成人にはベンラリズマブ（遺伝子組換え）として1回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。
生物由来原料等の使用の有無	☒ 使用→ 使用している場合は以下の欄を記入 ☐ 不使用
使用した生物由来原料等	☐ ヒト由来細胞・組織、 ☐ ヒト由来成分（血液、尿、その他）、 ☒ 動物由来細胞・組織、 ☒ 動物由来成分（血液、その他） 原材料名；チャイニーズハムスター卵巢細胞 XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX 及びトリプシン
生物由来原料等の使用目的	☒ 宿主細胞、 ☒ 培地添加物、 ☐ その他の製造原材料、 ☐ 製剤添加物、 ☐ その他（ ）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	別紙様式 2 参照
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	別添資料 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	別添資料 2 参照
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別添資料 1 参照

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称 注1)、注2)	チャイニーズハムスター卵巢細胞 [REDACTED] [REDACTED]
使用した生物由来原料等の分類	☐ ヒト血液由来成分、 ☐ ヒト細胞組織、 ☐ ヒト尿由来成分、 ☐ ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 ☐ 反芻動物由来成分、 ☒ 動物細胞組織、 ☐ 動物由来成分、 ☐ その他（ ）
生物由来原料等の使用目的	☐ 有効成分、 ☒ 宿主細胞、 ☐ 培地添加物、 ☐ その他の製造原料等（ ）、 ☐ 製剤添加物、 ☐ その他（ ）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容 注3)	ベンラリズマブの製造に使用する MCB 及び WCB の宿主細胞は [REDACTED] [REDACTED] を無血清培地に馴化して作製したものである。 MCB 及び WCB は、無菌性に問題なく、マイコプラズマに汚染されていないことを確認したものである。 また、ICHQ5A「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」（医薬審第 329 号平成 12 年 2 月 22 日）に従って評価を行い、ウイルスに汚染されていないことを確認したものである。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容 注4)	該当しない
製造工程の概要（フローチャート） 注5) 注6) （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別添資料 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要 注7)	別添資料 2 参照

注 1) 複数の生物由来原料等を使用している場合、別紙様式 2 は当該原料等ごとに作成する。

注 2) 動物種及び使用部位も記載する。

注 3) 合致する告示・通知等がある場合は引用する。

注 4) 生物由来原料等の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。

注 5) 滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料等を使用している場合には本欄は共通となるので、「〇〇（共通となる原材料

名)と同じ」 と記載してもよい。

注6) 生物由来原料等の製造工程については、記載する必要はない。

注7) ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料等の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称 注1), 注2)	トリプシン (ブタ膵臓由来) *WCB の作製時に使用された培地成分である■■■■ ■■■■の製造工程で使用された
使用した生物由来原料等の分類	☐ ヒト血液由来成分、 ☐ ヒト細胞組織、 ☐ ヒト尿由来成分、 ☐ ヒト由来成分 (血液、細胞組織又は尿を除くもの)、 ☐ 反芻動物由来成分、 ☐ 動物細胞組織、 ☒ 動物由来成分、 ☐ その他 ()
生物由来原料等の使用目的	☐ 有効成分、 ☐ 宿主細胞、 ☒ 培地添加物、 ☐ その他の製造原料等 ()、 ☐ 製剤添加物、 ☐ その他 ()
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容注3)	トリプシンはブタの膵臓に由来する。当該成分は健康なブタに由来し、BSE に感染している動物由来の原料及び生物由来原料基準反芻動物由来原料基準に定める使用してはならない部位が製造工程中で混入しないよう管理されており、適切な方法により病原体の不活化／除去処理を行ったものである。本原料は本邦の生物由来原料基準に適合することを確認している。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容注4)	適切なウイルス不活化及び除去処理がなされていることは保証されている。 別添資料 3 参照
製造工程の概要 (フローチャート) 注5) 注6) (不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載)	別添資料 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要注7)	別添資料 2 参照

注1) 複数の生物由来原料等を使用している場合、別紙様式2は当該原料等ごとに作成する。

注2) 動物種及び使用部位も記載する。

注3) 合致する告示・通知等がある場合は引用する。

注4) 生物由来原料等の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。

注5) 滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料等を使用している場合には本欄は共通となるので、「○○ (共通となる原材料名) と同じ」と記載してもよい。

注 6) 生物由来原料等の製造工程については、記載する必要はない。

注 7) ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料等の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別添資料 1： 原薬の製造工程の概要

原薬の製造工程の概要を以下に示す。ウイルスの不活化及び除去処理には下線を付す。

_____及び_____工程



_____工程



本培養工程



ハーベスト工程



_____工程



_____ウイルス不活化工程

操作条件：

- _____
- _____0 分間、_____で攪拌



_____工程



_____工程



_____ウイルス除去工程

操作条件：

- _____
- _____

工程内管理試験

- _____



_____工程



充填及び凍結工程

ベンラリズマブ原薬の製造工程のうち、
工程、ウイルス不活化工程、
工程及びウイルス除去工程を評価対象工程とし、異
種指向性マウス白血病ウイルス（XMuLV）、仮性狂犬病ウイルス（PRV）、レオウイルス3
型（Reo-3）及びマウスマイニュートウイルス（MVM）をモデルウイルスとしてウイルス
クリアランス試験を実施した。各ステップのウイルスクリアランス指数及び総ウイルスク
リアランス指数を下表に示す。

Purification Step	XMuLV	PRV	Reo-3	MVM
1. Cell lysis	100%	100%	100%	100%
2. Nucleic acid extraction	100%	100%	100%	100%
3. RNA purification	100%	100%	100%	100%
4. DNA purification	100%	100%	100%	100%
5. Protein purification	100%	100%	100%	100%
Cumulative LRV	> 15.54 ^b	> 19.78 ^b	> 8.25 ^b	10.29

b: [redacted] ウイルス除去工程について、[redacted]、[redacted] 及び [redacted] [redacted]、[redacted] [redacted]
[redacted] 総ウイルスクリアランス指数は、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]
となる。

1.12 添付資料一覧

第3部 品質に関する文書

3.2 データまたは報告書

3.2.S 原薬

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考 の別
3.2.S.1.1	名称（ベンラリズマブ原薬、MedImmune）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.1.2	構造（ベンラリズマブ原薬、MedImmune）	MedImmune	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.3	一般特性（ベンラリズマブ原薬、MedImmune）	MedImmune	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.1	製造業者（ベンラリズマブ原薬、MedImmune）	MedImmune	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール（ベンラリズマブ原薬、MedImmune）	MedImmune	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3	原材料の管理（ベンラリズマブ原薬、MedImmune）	MedImmune	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理（ベンラリズマブ原薬、MedImmune）	MedImmune	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価（ベンラリズマブ原薬、MedImmune）	MedImmune	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯（ベンラリズマブ原薬、MedImmune）	MedImmune	海外	社内資料	評価
3.2.S.3	特性（ベンラリズマブ原薬、MedImmune）	MedImmune	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.1	規格及び試験方法（ベンラリズマブ原薬、MedImmune）	MedImmune	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）（ベンラリズマブ原薬、MedImmune）	MedImmune	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（ベンラリズマブ原薬、MedImmune）	MedImmune	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.4	ロット分析（ベンラリズマブ原薬、MedImmune）	MedImmune	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性（ベンラリズマブ原薬、MedImmune）	MedImmune	海外	社内資料	評価
3.2.S.5	標準品又は標準物質（ベンラリズマブ原薬、MedImmune）	MedImmune	海外	社内資料	評価
3.2.S.6	容器及び施栓系（ベンラリズマブ原薬、MedImmune）	MedImmune	海外	社内資料	評価
3.2.S.7	安定性（ベンラリズマブ原薬、MedImmune）	MedImmune	海外	社内資料	評価

3.2.P 製剤

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考 の別
3.2.P.1	製剤及び処方（ベンラリズマブ製剤、注射剤）	MedImmune	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.1	製剤成分（ベンラリズマブ製剤、注射剤）	MedImmune	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.2	製剤（ベンラリズマブ製剤、注射剤）	MedImmune	海外	社内資料	評価

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考 の別
3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯（ベンラリズマブ製剤、注射剤）	MedImmune	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.4	容器及び施栓系（ベンラリズマブ製剤、注射剤）	MedImmune	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴（ベンラリズマブ製剤、注射剤）	MedImmune	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器/用具との適合性（ベンラリズマブ製剤、注射剤）	MedImmune	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.1	製造者（ベンラリズマブ製剤、注射剤）	MedImmune	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.2	製造処方（ベンラリズマブ製剤、注射剤）	MedImmune	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール（ベンラリズマブ製剤、注射剤）	MedImmune	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理（ベンラリズマブ製剤、注射剤）	MedImmune	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション/プロセス評価（ベンラリズマブ製剤、注射剤）	MedImmune	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.1	規格及び試験方法（ベンラリズマブ製剤、注射剤）	MedImmune	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）（ベンラリズマブ製剤、注射剤）	MedImmune	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（ベンラリズマブ製剤、注射剤）	MedImmune	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性（ベンラリズマブ製剤、注射剤）	MedImmune	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤（ベンラリズマブ製剤、注射剤）	MedImmune	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.6	新規添加剤（ベンラリズマブ製剤、注射剤）	MedImmune	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.1	規格及び試験方法（ベンラリズマブ製剤、注射剤）	MedImmune	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）（ベンラリズマブ製剤、注射剤）	MedImmune	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（ベンラリズマブ製剤、注射剤）	MedImmune	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.4	ロット分析（ベンラリズマブ製剤、注射剤）	MedImmune	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.5	不純物の特性（ベンラリズマブ製剤、注射剤）	MedImmune	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性（ベンラリズマブ製剤、注射剤）	MedImmune	海外	社内資料	評価
3.2.P.6	標準品又は標準物質（ベンラリズマブ製剤、注射剤）	MedImmune	海外	社内資料	評価
3.2.P.7	容器及び施栓系（ベンラリズマブ製剤、注射剤）	MedImmune	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論（ベンラリズマブ製剤、注射剤）	MedImmune	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（ベンラリズマブ製剤、注射剤）	MedImmune	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3	安定性（ベンラリズマブ製剤、注射剤）	MedImmune	海外	社内資料	評価

3.2.A その他

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考 の別
3.2.A.1	製造施設及び設備（ベンラリズマブ原薬、MedImmune）	MedImmune	海外	社内資料	評価

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考 の別
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価（ベンラリズムブ製剤、注射剤、MedImmune）	MedImmune	海外	社内資料	評価
3.2.A.3	添加剤	MedImmune	海外	社内資料	評価

3.2.R 各極の要求資料

該当資料なし。

3.3 参考文献

2.3項で引用した文献を添付した。

第4部 非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考 の別
4.2.1.1-1	Comparison of the <i>in vitro</i> activity of anti-IL-5R α humanized antibody KHK4563 and KM8407 (r- ■■■■ -0337)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	参考
4.2.1.1-2	Antigen binding activity of KHK4563 (MEDI-563), a humanized anti-IL-5R α monoclonal antibody (d- ■■■■ -0018)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-3	Binding of MEDI-563 to human and cynomolgus monkey IL-5R-alpha expressed on peripheral blood-derived eosinophils and to soluble human and cynomolgus monkey IL-5R-alpha (RIA563-0001)	MedImmune	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-4	Benralizumab (MEDI-563) does not cross-react with murine IL-5 receptor alpha (RIA563-0003)	MedImmune	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-5	Binding activity of KHK4563 (MEDI-563) to human peripheral blood derived eosinophils (d- ■■■■ -0147)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-6	フローサイトメーターによるヒト・サル白血球に対するKM8407の結合性検討 (r- ■■■■ -194)	協和発酵工業株式会社	国内	社内資料	参考
4.2.1.1-7	Growth inhibition activity against IL-5R α -expressing cell line of KHK4563 (MEDI-563), a humanized anti-IL-5R α monoclonal antibody (d- ■■■■ -0019)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-8	Induction of human eosinophil apoptosis via antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) by KHK4563 (MEDI-563) (d- ■■■■ -0148)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-9	Antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) activity of KHK4563 against human eosinophils: Release of human eosinophil granule proteins by KHK4563 (MEDI-563) (d- ■■■■ -0149)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-10	Benralizumab (MEDI-563) does not induce complement dependent cytotoxicity of primary human eosinophils (RIA563-0002)	MedImmune	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-11	IL-5誘発サル末梢血好酸球増多モデルにおける抗IL-5受容体ヒト化抗体KM8407の作用 (r- ■■■■ -222)	協和発酵工業株式会社	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-12	An asthmatic animal model in cynomolgus monkeys (d- ■■■■ -184)	協和発酵工業株式会社	国内	社内資料	参考
4.2.1.1-13	サル喘息モデルを用いた抗ヒトIL-5受容体抗体KM8407の薬効評価試験 (r- ■■■■ -457)	協和発酵工業株式会社	国内	社内資料	参考

4.2.1.2 副次的薬理試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考 の別
------	------	--------	-----	----------	-------------

該当資料なし

4.2.1.3 安全性薬理試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考 の別
------	------	--------	-----	----------	-------------

「Repeat dose intravenous toxicity study of BIW-8405 in cynomolgus monkeys with an 18 day recovery period (■■■■.112.01)」は、共通資料として、4.2.3.2-1に添付した。

「A fifteen week repeat dose subcutaneous toxicity study of MEDI-563 in cynomolgus monkeys followed by a 12 week recovery period (■■■■.263.04)」は、共通資料として、4.2.3.2-2に添付した。
 「A 9-month intravenous and subcutaneous dose toxicity, toxicokinetics, and immunogenicity study of MEDI-563 in cynomolgus monkeys with a 12-week recovery period (AAO00095)」は、共通資料として、4.2.3.2-3に添付した。

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
------	------	--------	-----	----------	---------

該当資料なし

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4.2.2.1-1	Assay qualification of "capture binding ELISA of BIW-8405 in plasma" (30421QP)	■■■■	海外	社内資料	参考
4.2.2.1-2	Validation of the ELISA for the quantification of MEDI-563 in cynomolgus monkey serum (CTVR-0032)	MedImmune	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-3	Assay qualification of "ELISA assay for anti-BIW-8405 in plasma" (30424QP)	■■■■	海外	社内資料	参考
4.2.2.1-4	Validation Report for the detection and titration of anti MEDI-563 antibodies in cynomolgus serum by ELISA (CTVR-0029)	MedImmune	海外	社内資料	評価

4.2.2.2 吸収

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
------	------	--------	-----	----------	---------

「A toxicokinetics study of MEDI-563 administered subcutaneously in male cynomolgus monkeys (■■■■.263.02)」は、共通資料として、4.2.3.1-1に添付した。

「Repeat dose intravenous toxicity study of BIW-8405 in cynomolgus monkeys with an 18 day recovery period (■■■■.112.01)」は、共通資料として、4.2.3.2-1に添付した。

「A fifteen week repeat dose subcutaneous toxicity study of MEDI-563 in cynomolgus monkeys followed by a 12 week recovery period (■■■■.263.04)」は、共通資料として、4.2.3.2-2に添付した。

「A 9-month intravenous and subcutaneous dose toxicity, toxicokinetics, and immunogenicity study of MEDI-563 in cynomolgus monkeys with a 12-week recovery period (AAO00095)」は、共通資料として、4.2.3.2-3に添付した。

「Maternal, embryo-fetal and neonatal toxicity study of MEDI-563 administered bi weekly by intravenous injection to pregnant cynomolgus monkeys, including a 6.5 month postnatal evaluation (AAO00036)」は、共通資料として、4.2.3.5.3-1に添付した。

4.2.2.3 分布

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
------	------	--------	-----	----------	---------

該当資料なし

4.2.2.4 代謝

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考 の別
------	------	--------	-----	----------	-------------

該当資料なし

4.2.2.5 排泄

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考 の別
------	------	--------	-----	----------	-------------

該当資料なし

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考 の別
------	------	--------	-----	----------	-------------

該当資料なし

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考 の別
------	------	--------	-----	----------	-------------

該当資料なし

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考 の別
4.2.3.1-1	A toxicokinetics study of MEDI-563 administered subcutaneously in male cynomolgus monkeys (■■■■.263.02)	■■■■ USA	海外	社内資料	評価

4.2.3.2 反復投与毒性試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考 の別
4.2.3.2-1	Repeat dose intravenous toxicity study of BIW-8405 in cynomolgus monkeys with an 18 day recovery period (■■■■.112.01)	■■■■ USA	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-2	A fifteen week repeat dose subcutaneous toxicity study of MEDI-563 in cynomolgus monkeys followed by a 12 week recovery period (■■■■.263.04)	■■■■ USA	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-3	A 9-month intravenous and subcutaneous dose toxicity, toxicokinetics, and immunogenicity study of MEDI-563 in cynomolgus monkeys with a 12-week recovery period (AAO00095)	■■■■■■■■■■	海外	社内資料	評価

4.2.3.3 遺伝毒性試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考 の別
------	------	--------	-----	----------	-------------

該当資料なし

4.2.3.4 がん原性試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考 の別
------	------	--------	-----	----------	-------------

該当資料なし

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考 の別
4.2.3.5.3-1	Maternal, embryo-fetal and neonatal toxicity study of MEDI-563 administered bi weekly by intravenous injection to pregnant cynomolgus monkeys, including a 6.5 month postnatal evaluation (AAO00036)		海外	社内資料	評価

4.2.3.6 局所刺激性試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考 の別
4.2.3.6-1	Tolerance study in rabbits after a single injection of KHK4563 (MEDI-563) by the subcutaneous route (517668)		海外	社内資料	評価

4.2.3.7 その他の毒性試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考 の別
4.2.3.7.7-1	Cross-reactivity study of F-BIW-8405 with normal cynomolgus monkey tissues (IM1232)		海外	社内資料	評価
4.2.3.7.7-2	Cross-reactivity study of F-BIW-8405 with normal human tissues (IM1231)		海外	社内資料	評価

4.3 参考文献

2.4及び2.6項で引用した文献を添付した。

第5部 臨床試験報告書

5.3 臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考 の別
------	------	--------	-----	----------	-------------

該当資料なし

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考 の別
------	------	--------	-----	----------	-------------

該当資料なし

5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考 の別
------	------	--------	-----	----------	-------------

該当資料なし

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考 の別
5.3.1.4-1	ECLAによるヒト血清中KHK4563濃度測定法のバリデーション試験（NB10019V）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.1.4-2	ヒト血清中抗KHK4563抗体測定法（ELISA）のバリデーション試験（NB10022V）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.1.4-3	Validation of Assay 30423, Capture Binding ELISA of BIW-8405 in Plasma, for Use with Human Plasma (38090)	アストラゼネカ株式会社	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-4	Validation of the MSD Electrochemiluminescent Method for the Quantitation of MEDI-563 in Human Serum and in Human Lithium-Heparin Plasma (CTVR-0049)	アストラゼネカ株式会社	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-5	Validation of an Electrochemiluminescent Method for the Quantitation of Benralizumab in Human Serum (RCNO2, RCNO4)	アストラゼネカ株式会社	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-6	Validation of the MSD ECL Assay for the Detection, Confirmation, and Titration of anti-MEDI-563 Antibodies in Human Serum and Human Lithium-Heparin Plasma (CTVR-0051)	アストラゼネカ株式会社	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-7	Method Validation Report for Anti-Drug Antibody testing (RDCP2)	アストラゼネカ株式会社	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-8	Validation of the MSD ECL Ligand Binding Assay for the Detection and Titration of Neutralizing Anti-Drug Antibodies to MEDI-563 in Human Serum (CTVR-0083)	アストラゼネカ株式会社	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-9	Method Validation Report for neutralizing Anti-Drug Antibody testing (RDRC2)	アストラゼネカ株式会社	海外	社内資料	評価

5.3.1.4-10	Validation of the Cell Based Reporter Gene Assay for the Detection of Neutralizing Anti-Drug Antibodies to MEDI-563 in Human Serum (BASVR-0001)	アストラゼネカ株式会社	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-11	ヒト血清中におけるKHK4563の長期保存安定性試験 (NB10020S)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考 の別
------	------	--------	-----	----------	-------------

該当資料なし

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考 の別
------	------	--------	-----	----------	-------------

該当資料なし

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考 の別
------	------	--------	-----	----------	-------------

該当資料なし

5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考 の別
5.3.3.1-1	KHK4563IV第I相臨床試験 (4563-001)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.3.1-2	KHK4563SC第I相臨床試験 (4563-002)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.3.1-3	最終報告書：KHK4563IV第I相臨床試験 (4563-001) におけるヒト血清中KHK4563濃度測定 (NB10077D)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.3.1-4	最終報告書：KHK4563IV第I相臨床試験 (4563-001) におけるヒト血清中抗KHK4563抗体測定 (NB10084D)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.3.1-5	追跡調査結果最終報告書：KHK4563IV第I相臨床試験 (4563-001) におけるヒト血清中抗KHK4563抗体測定 (NB10084D)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.3.1-6	CLINICAL TESTING LABORATORY BIOANALYTICAL REPORT: Report for the Quantitation of MEDI-563 (KHK4563) in Human Serum in Support of KHK Study 4563-001 (CTBR-0089)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	参考

5.3.3.1-7	最終報告書：KHK4563SC第I相臨床試験（4563-002）におけるヒト血清中KHK4563濃度測定（NB10126D）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.3.1-8	最終報告書：KHK4563SC第I相臨床試験（4563-002）におけるヒト血清中抗KHK4563抗体測定（NB10129D）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.3.1-9	CLINICAL TESTING LABORATORY BIOANALYTICAL REPORT: Report for the Quantitation of MEDI-563 (KHK4563) in Human Serum in Support of KHK Study 4563-002 (CTBR-0090)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	参考

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
5.3.3.2-1	A Multicenter, Open-label, Single Administration, Sequential Dose Escalation of BIW-8405/MEDI-563 in Subjects with Mild Asthma (MI-CP158)	アストラゼネカ株式会社	海外	社内資料	評価
5.3.3.2-2	Bioanalytical reports for Study MI-CP158	アストラゼネカ株式会社	海外	社内資料	評価

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
5.3.3.3-1	Clinical Pharmacology Analysis Report: Evaluation of Consistency between All Region Population and Japanese Population in Pharmacokinetics of Benralizumab	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
------	------	--------	-----	----------	---------

該当資料なし

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
5.3.3.5-1	Clinical Pharmacokinetic Modeling Report: Benralizumab Population Pharmacokinetic Analysis	アストラゼネカ株式会社	海外	社内資料	評価
5.3.3.5-2	Clinical Exposure-Response Modeling Report	アストラゼネカ株式会社	海外	社内資料	評価

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
------	------	--------	-----	----------	---------

該当資料なし

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
5.3.4.2-1	A Phase 1, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Effects of Benralizumab, a Humanized Anti-interleukin-5 Receptor Alpha Monoclonal Antibody, on Airway Eosinophils in Adults with Asthma (MI-CP166)	アストラゼネカ株式会社	海外	社内資料	参考

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
5.3.5.1-1	A phase IIa, double-blind, placebo-controlled dose-ranging study to evaluate the efficacy and safety of KHK4563 in adults with uncontrolled, suspected eosinophilic asthma (4563-003)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.5.1-2	A Phase 2b, Dose-ranging Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MEDI-563 in Adults with Uncontrolled Asthma (MI-CP220)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.5.1-3	A Multicentre, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo-controlled, Phase 3 Efficacy and Safety Study of Benralizumab (MEDI-563) Added to High-dose Inhaled Corticosteroid Plus Long-acting β_2 Agonist in Patients with Uncontrolled Asthma (SIROCCO) (D3250C00017)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.5.1-4	A Multicentre, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo-controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Benralizumab in Asthmatic Adults and Adolescents Inadequately Controlled on Inhaled Corticosteroid Plus Long-acting β_2 Agonist (CALIMA) (D3250C00018)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.5.1-5	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo-controlled, Phase 3 Efficacy and Safety Study of Benralizumab (MEDI-563) to Reduce Oral Corticosteroid Use in Patients with Uncontrolled Asthma on High Dose Inhaled Corticosteroid plus Long-acting β_2 Agonist and Chronic Oral Corticosteroid Therapy (ZONDA) (D3250C00020)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.5.1-6	A Multicenter, Double-blind, Randomized, Parallel Group, Phase 3 Safety Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Benralizumab (MEDI-563) in Asthmatic Adults and Adolescents on Inhaled Corticosteroid Plus Long-acting β_2 Agonist (BORA) (D3250C00021)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.5.1-7	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Intravenously Administered MEDI-563, A Humanized Antiinterleukin-5 Receptor Alpha Monoclonal Antibody, on Asthma Control Following Acute Exacerbations in Adults (MI-	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	参考
5.3.5.1-8	A Phase 2a, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Dose-escalation Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Multiple-dose Subcutaneous Administration of MEDI-563, a Humanized Anti-interleukin-5 Receptor Alpha Monoclonal Antibody, in Adults with Asthma (MI-CP197)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	参考
5.3.5.1-9	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo-controlled, Phase 3 Efficacy and Safety Study of Benralizumab (MEDI-563) Added to Medium-dose Inhaled Corticosteroid Plus Longacting β_2 Agonist in Patients with Uncontrolled Asthma (PAMPERO) (D3250C00016)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	参考

5.3.5.1-10	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo-controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Benralizumab in Adult Patients with Mild to Moderate Persistent Asthma (BISE) (D3250C00032)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	参考
5.3.5.1-11	BIOANALYTICAL REPORT For KHK Study 4563-003: Analysis of MEDI-563 (KHK4563) in Human Serum Samples from KHK Study 4563-003 Using a MedImmune-Validated Immunoassay	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.5.1-12	BIOANALYTICAL REPORT For KHK Study 4563-003: Analysis of Anti-Drug Antibodies to MEDI-563 (KHK4563) in Human Serum Samples from KHK Study 4563-003 Using a MedImmune-Validated Immunoassay (CTBR-0126)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.5.1-13	Bioanalytical reports for Study MI-CP220	アストラゼネカ株式会社	海外	社内資料	評価
5.3.5.1-14	Biomarker Study Report for Protocol MI-CP220	アストラゼネカ株式会社	海外	社内資料	参考
5.3.5.1-15	Bioanalytical reports for Study D3250C00017 (SIRROCO)	アストラゼネカ株式会社	海外	社内資料	評価
5.3.5.1-16	Bioanalytical reports for Study D3250C00018 (CALIMA)	アストラゼネカ株式会社	海外	社内資料	評価
5.3.5.1-17	Bioanalytical reports for Study D3250C00020 (ZONDA)	アストラゼネカ株式会社	海外	社内資料	評価
5.3.5.1-18	Bioanalytical reports for Study D3250C00032 (BISE)	アストラゼネカ株式会社	海外	社内資料	参考
5.3.5.1-19	Bioanalytical reports for Study MI-CP197	アストラゼネカ株式会社	海外	社内資料	参考

5.3.5.2 非対照試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
5.3.5.2-1	A Multicenter, Open-Label, Functionality, Reliability, and Performance Study of an Accessorized Pre-filled Syringe with Home-administered Subcutaneous Benralizumab in Adult Patients with Severe Asthma (GREGALE) (D3250C00029)	アストラゼネカ株式会社	海外	社内資料	参考
5.3.5.2-2	Bioanalytical reports for Study D3250C00029 (GREGALE)	アストラゼネカ株式会社	海外	社内資料	参考

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
5.3.5.3-1	KHK4563 Integrated Analysis Report	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.5.3-2	D3250C00018 Statistical Analysis Plan and Report: Efficacy and Safety analysis for Japanese	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.5.3-3	Clinical Pharmacology Analysis Report: Immunogenicity Analysis for Japanese Population	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.5.3-4	Integrated Summary of Effectiveness	アストラゼネカ株式会社	海外	社内資料	評価
5.3.5.3-5	Integrated Summary of Safety	アストラゼネカ株式会社	海外	社内資料	評価
5.3.5.3-6	Integrated Summary of Immunogenicity	アストラゼネカ株式会社	海外	社内資料	評価

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考 の別
------	------	--------	-----	----------	-------------

該当資料なし

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考 の別
------	------	--------	-----	----------	-------------

該当資料なし

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考 の別
5.3.7-1	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の被験者一覧表	アストラゼネカ株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.7-2	実施されたすべての臨床試験において有害事象が観察された被験者の一覧表	アストラゼネカ株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.7-3	実施されたすべての臨床試験において重篤な有害事象が観察された被験者の一覧表	アストラゼネカ株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.7-4	実施されたすべての臨床試験において観察された臨床検査値異常変動が観察された被験者の一覧表	アストラゼネカ株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.7-5	実施されたすべての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図	アストラゼネカ株式会社	国内	社内資料	評価

5.4 参考文献

2.2項、2.5項及び2.7項で引用した文献を添付した。