ファセンラ皮下注 30 mg シリンジ
ファセンラ皮下注 10 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

第１部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：ベンラリズマブ（遺伝子組換え）

版番号：[redacted]

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯
ベンラリズマブ（遺伝子組換え）

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

標題ページ 1
目次 2
1.5.1　開発に至った背景 3
1.5.2　開発の経緯 3
1.5.2.1　品質に関する試験の概略 3
1.5.2.2　非臨床試験の概略 3
1.5.2.3　臨床試験の概略 3
1.5.3　申請効能以外の開発状況 3

図目次

図 1　開発の経緯図 3

1.5.1　開発に至った背景

当該内容については、第 2 部 5.1 項に示した。

1.5.2　開発の経緯

本申請では「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）」の承認年齢の下限を 6 歳以上の患者に引き下げることを目標としている。本申請にかかるベンラリズマブ（遺伝子組換え）（以下、ベンラリズマブ）の開発の経緯図を図 1 に示す。

図 1　開発の経緯図

	CTD 項番号	試験項目	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
製剤	3.2.P.8	安定性	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
臨床	5.3.4.2.1	第 III 相試験 D3250C00025								◆ 11	- - - -	- - - -	- - ◆ 9

本申請パッケージ内で評価資料とした試験のみ

1.5.2.1　品質に関する試験の概略

本剤の製剤に関する規格及び試験方法の設定については、第 2 部 3.P.5 項に示した。また製剤の安定性試験成績については、第 2 部 3.P.8 項に示した。

1.5.2.2　非臨床試験の概略

今回の申請にあたり、新たな非臨床試験は実施していない。

1.5.2.3　臨床試験の概略

当該内容については、第 2 部 5.3 項から 5.6 項に示した。

1.5.3　申請効能以外の開発状況

申請者は、ベンラリズマブについて、複数の治験を進めている。気管支喘息以外の開発については慢性閉塞性肺疾患、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎、好酸球増多症候群、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、重症喘息及び水疱性類天疱瘡を対象とした臨床試験を実施中である。

第１部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：ベンラリズマブ（遺伝子組換え）

版番号：[redacted]

1.6　外国における使用状況等に関する資料
ベンラリズマブ（遺伝子組換え）

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

標題ページ 1
目次 2
1.6.1　外国における使用状況 3
1.6.2　主要国の添付文書の概要 4

表目次

表 1　主要国の承認状況 3
表 2　米国の添付文書の概要 4
表 3　欧州の添付文書の概要 13

1.6.1　外国における使用状況

2024 年 1 月現在、ベンラリズマブ（遺伝子組換え）（以下、本剤）は 80 か国を超える国々で成人の重症好酸球性喘息に対して承認されており、さらにオーストラリア、ニュージーランド及び米国では成人及び青少年（12 歳以上）の重症好酸球性喘息に対し承認されている。主要国での承認状況の詳細を表 1 に示した。

表 1　主要国の承認状況

国名	販売名	承認年月日
米国	FASENRA (benralizumab) injection, for subcutaneous use	2017 年 11 月 14 日
欧州	Fasenra 30 mg solution for injection in pre-filled syringe Fasenra 30 mg solution for injection in pre-filled pen	2018 年 1 月 8 日

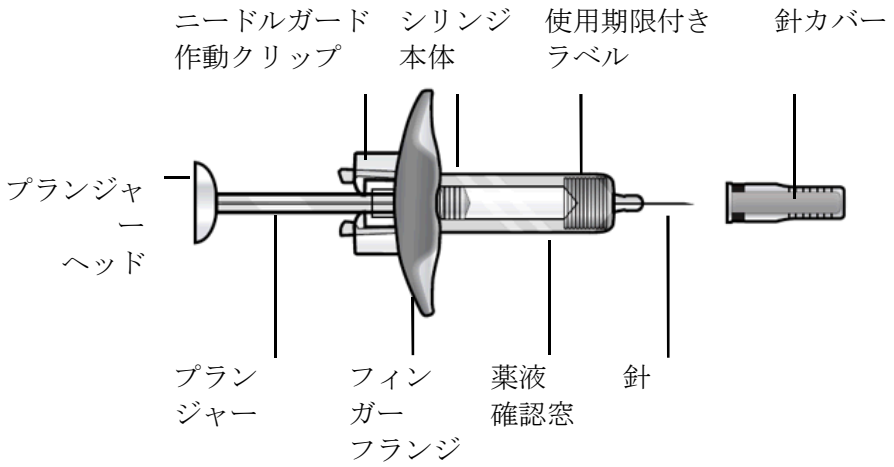
1.6.2　主要国の添付文書の概要

本剤の米国及び欧州における添付文書の概要を表 2 及び表 3 に示す。なお、各添付文書の原文は企業中核データシート（CDS）とともに添付資料とした。

表 2　米国の添付文書の概要

国名	米国
販売名	FASENRA (benralizumab) injection, for subcutaneous use
効能・効果	**1 効能・効果** 本剤は、12 歳以上の好酸球性重症喘息患者に対する追加維持療法を適応とする*［臨床成績（14）参照］*。 使用制限： • 本剤は他の好酸球性疾患の治療を適応としない。 • 本剤は急性気管支痙攣又は喘息発作重積の軽減を適応としない。
用法・用量	**2 用法・用量** **2.1 推奨用量** 本剤は皮下注射にのみ使用する。 本剤の推奨用量は 30 mg であり、最初の 3 回は 4 週間隔、以降、8 週間隔で上腕部、大腿部又は腹部に皮下注射する。 **2.2 投与に関する指示** 本剤は、医療提供者の指導の下で使用すること。臨床診療の一環として生物学的製剤投与後の患者のモニタリングが推奨されている［*警告及び使用上の注意（5.1）参照*］。 本剤は大腿部又は腹部に投与すること。医療提供者又は介護者が注射を行う場合は、上腕も使用できる。投与前に外箱を室温で約 30 分間放置し、本剤を室温に戻しておく。投与前に粒子状物質や変色の有無を目視により確認すること。本剤は無色から淡黄色の澄明又は乳白光を呈し、半透明又は白色からオフホワイトの微粒子を少量認めることがある。液体に濁り、変色、大きな粒子又は異物が認められる場合は使用しないこと。 <u>プレフィルドシリンジ</u>

表 2　　米国の添付文書の概要

国名	米国
	プレフィルドシリンジは医療提供者による投与用である。 **<u>オートインジェクター（ファセンラペン™）</u>** ファセンラペンは患者又は介護者による投与用である。皮下注射の方法について適切な訓練を受け、医療提供者が適切と判断した患者又は介護者が投与することができる。 **2.3 ファセンラプレフィルドシリンジの投与方法（医療提供者向け）** **図 1** を参照し、投与段階で使用するプレフィルドシリンジの構成部品を確認すること。 **図 1**  ニードル安全ガードの早期作動を防ぐため、**ニードルガード作動クリップに触れないこと**。 1　プランジャーではなく**シリンジ本体を持ち**、トレイからプレフィルドシリンジを取り出す。シリンジの使用期限を確認する。シリンジに小さな気泡が入っていることがあるが、正常である。投与前に気泡を**取り除かないこと**。

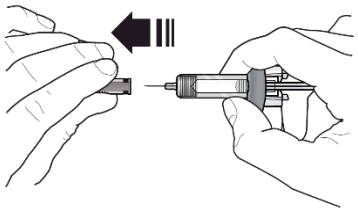
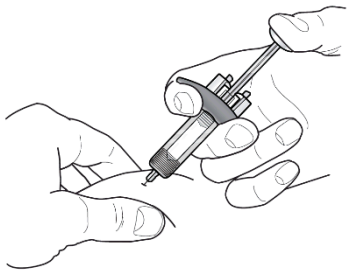
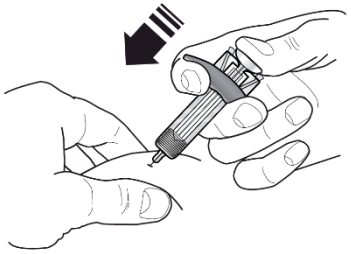
	2 	注射の準備ができるまで針カバーを外さないこと。シリンジ本体を持ち、針カバーをまっすぐ引いて取り外す。針カバーを外す際にプランジャーやプランジャーヘッドを持たないこと。プランジャーが動くことがある。プレフィルドシリンジが損傷又は汚染した場合（例えば、針カバーが外れた状態で落下した場合）は廃棄し、新しいプレフィルドシリンジを使用すること。
	3 	皮膚を軽くつまみ、推奨注射部位（上腕部、大腿部、腹部等）に針を挿入する。
	4 	プランジャーヘッドがニードルガード作動クリップの**間に完全に**入るまでプランジャーを押し切り、すべての薬剤を注入する。**これはニードルガードを作動させるために必要な手順である。**

表 2　　米国の添付文書の概要

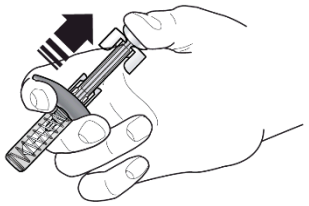
国名	米国
	5　注射後、プランジャーヘッドを押したまま皮膚から針を抜く。プランジャーヘッドを押す力を抜き、針をニードルガードで覆う。**プレフィルドシリンジに再度針カバーを付けないこと。**  6　使用済みのシリンジをシャープスコンテナに廃棄する。 **2.4 ファセンラペンの投与方法** ファセンラペンの調製及び投与に関する詳細な指示については、ファセンラペンの「使用説明書」を参照のこと*［使用説明書を参照］*。医療提供者が適切と判断した場合には、患者が自己注射するか、又は介護者が皮下投与することができる。
剤形及び含量	**3 剤形及び含量** 本剤は無色から淡黄色の澄明又は乳白光を呈する液で、半透明又は白色からオフホワイトの微粒子を少量認めることがある。 • 注射液：単回使用プレフィルドシリンジに 30 mg/mL 溶液を含有する。 • 注射液：単回使用オートインジェクターのファセンラペンに 30 mg/mL 溶液を含有する。
禁忌	**4 禁忌** ベンラリズマブ及びその添加剤に対する過敏症が確認されている患者には投与しないこと*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*。
警告及び使用上の注意	**5 警告及び使用上の注意** **5.1 過敏症反応**

表２　　米国の添付文書の概要

国名	米国
	本剤投与後に過敏症反応（アナフィラキシー、血管浮腫、蕁麻疹、発疹等）が認められている。これらの反応は、通常、投与後数時間以内に発現するが、発現が遅れて（数日後に）認められることもある。過敏症反応が発現した場合は、本剤投与を中止すること*［禁忌（4）参照］*。 **5.2 急性喘息症状又は増悪** 本剤を急性喘息症状及び急性増悪に対して使用しないこと。また、急性気管支痙攣及び喘息発作重積に対して使用しないこと。本剤の投与開始後に喘息症状がコントロール不良のままであったり、悪化した場合には、医師の診療を受けること。 **5.3 コルチコステロイドの減量** 本剤の投与開始時に全身性又は吸入コルチコステロイド薬を急に中止しないこと。コルチコステロイドの減量が適切な場合には、医師の直接の管理下で徐々に行うこと。コルチコステロイドの減量により、全身性の離脱症状及び／又は全身性コルチコステロイド療法により抑制されていた症状があらわれる可能性がある。 **5.4 寄生虫（蠕虫）感染** 好酸球は一部の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。蠕虫感染が確認されている患者は臨床試験から除外した。本剤が蠕虫感染に対する患者の反応に影響を及ぼすかどうかは不明である。 蠕虫感染を有する患者には、本剤投与開始前に治療を行うこと。患者が本剤投与中に感染し、抗蠕虫薬に反応しない場合は、感染が消失するまで本剤投与を中断すること。
副作用	**6 副作用** 以下の副作用については、他項で詳細に説明する。 • 過敏症反応*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］* **6.1 臨床試験成績** 臨床試験の実施条件は試験間で大きく異なるため、ある薬剤の臨床試験における副作用発現割合を他の薬剤の臨床試験における発現割合と直接比較することはできず、実臨床における発現割合を反映していない可能性がある。 試験 1、2 及び 3 全体で、1,808 例が本剤の投与を 1 回以上受けた*［臨床試験（14）参照］*。以下に記載するデータは、24 週間以上投与された 1,556 例及び 48 週間以上投与された 1,387 例を含む 1,663 例の本剤曝露に関するものである。本剤の安全性曝露量は、第 III 相プラセボ対照試験 2 件（試験 1 及び試験 2）の 48 週間から得たものである（本剤を 4 週毎に投与（841 例）、本剤を 4 週毎に 3 回投与し、以降 8 週毎に投与（822 例）、及びプラセボ（847 例））。臨床試験には本剤を 4 週毎に

表 2　　米国の添付文書の概要

国名	米国
	投与する用法・用量が含まれていたが、本剤の推奨用法・用量は 4 週毎に 3 回投与し、以降 8 週毎の投与である*［用法・用量（2.1）参照］*。対象集団の年齢は 12 歳から 75 歳であり、64%が女性、79%が白人であった。 発現割合が 3%以上の副作用を**表 1** に示す。 **表 1. 喘息患者における発現割合が 3%以上であった本剤の副作用（試験 1 及び試験 2）** **副作用** / **本剤群 (822 例) %** / **プラセボ群 (847 例) %** **頭痛** / 8 / 6 **発熱** / 3 / 2 **咽頭炎*** / 5 / 3 **過敏症反応†** / 3 / 3 * 咽頭炎は次の用語と定義した：咽頭炎、細菌性咽頭炎、ウイルス性咽頭炎、レンサ球菌性咽頭炎。 † 過敏症反応は次の用語と定義した：蕁麻疹、丘疹状蕁麻疹、発疹*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*。 28 週間試験 試験 3 で本剤（73 例）又はプラセボ（75 例）を 28 週間投与したときに認められた副作用のうち、本剤群の発現割合がプラセボ群よりも高かったのは、頭痛（それぞれ 8.2%と 5.3%）及び発熱（それぞれ 2.7%と 1.3%）であった*［臨床試験（14）参照］*。本剤群で認められたその他の副作用の発現割合はプラセボ群と同程度であった。 注射部位反応 試験 1 及び 2 において、注射部位反応（すなわち、疼痛、紅斑、そう痒症、丘疹）の発現割合は、本剤群で 2.2%、プラセボ群で 1.9%であった。 **6.2 免疫原性** すべての治療用タンパク質と同様に、本剤には免疫原性の可能性がある。抗体産生の検出は、分析法の感度及び特異度に大きく依存する。また、1 つの分析法で測定する抗体（中和抗体を含む）陽性率は、分析法、検体の取扱い、検体採取のタイミン

表 2　　米国の添付文書の概要

国名	米国
	グ、併用薬及び基礎疾患等の複数の要因の影響を受ける可能性がある。そのため、以下の試験で確認されたベンラリズマブに対する抗体の発現率を他の試験における抗体の発現率や他の製剤に対する抗体の発現率と比較すると、誤解を生じる可能性がある。 全体として、48～56 週間の投与期間中に、推奨用法・用量で本剤投与を受けた患者の 13%で抗薬物抗体反応が認められた。本剤投与を受けた患者の 12%で中和抗体が認められた。抗ベンラリズマブ抗体は、抗体陰性患者と比較して抗薬物抗体の力価が高い患者において、ベンラリズマブのクリアランス増加及び血中好酸球濃度の上昇と関連していた。抗薬物抗体と有効性又は安全性との関連を示すエビデンスは認められなかった。 このデータは、特異的アッセイにおいてベンラリズマブに対する抗体が陽性であった患者の割合を反映している。 **6.3 市販後の使用経験** 臨床試験で報告された副作用以外に、本剤承認後の使用で以下の副作用が確認されている。これらの副作用は規模不明の集団から自発的に報告されたものであるため、信頼性の高い発現頻度の推定や薬剤曝露との因果関係の確立は必ずしも可能ではない。これらの事象は、その重篤度、報告頻度、又は本剤との因果関係のいずれか、又はこれらの要因の組み合わせのために選択した。 免疫系障害：過敏症反応（アナフィラキシーを含む）
薬物相互作用	**7 薬物相互作用** 正式な薬物相互作用試験は実施していない。
特定集団における使用	**8 特定集団における使用** **8.1 妊娠** 妊娠曝露レジストリ 妊娠中に本剤の投与を受けた女性の妊娠転帰をモニタリングする妊娠曝露レジストリがある。医療提供者は 1-877-311-8972 に電話するか、mothertobaby.org/Fasenra にアクセスすることで、患者を登録したり、患者自身の登録を促すことができる。 リスクの概略 臨床試験から得られた妊娠中の曝露に関するデータは、薬剤関連リスクに関する情報を提供するには不十分である。ベンラリズマブ等のモノクローナル抗体は、妊娠第 3 期に胎盤移行する。したがって、胎児への影響は妊娠第 3 期に大きくなる可能性がある。カニクイザルを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験では、最大推奨臨床用量（MRHD）である 30 mg を SC

表 2　　米国の添付文書の概要

国名	米国
	投与したときの曝露量の約 310 倍までの曝露量を示す用量のベンラリズマブを妊娠期間を通して IV 投与したが、胎児への影響は認められなかった［*データ*参照］。 米国の一般集団では、臨床的に確認された妊娠における重大な先天性異常及び流産の背景リスクはそれぞれ 2～4%及び 15～20%と推定される。 臨床的考察 *疾患に関連する母体リスク及び／又は胚／胎児リスク：* コントロールが不良又は中程度の喘息を有する妊婦では、母親の子癇前症、新生児の早産、低出生体重及び胎内発育遅延のリスク増加があることを示すエビデンスがある。妊婦では喘息コントロールレベルを綿密にモニタリングし、最適なコントロールを維持するために必要に応じて治療を調整する必要がある。 *データ* *動物データ* 出生前及び出生後の発生に関する試験では、MRHD で得られる曝露量の約 310 倍までの曝露量（2 週毎に母動物に最大 30 mg/kg を IV 投与したときの AUC 換算）を示す用量のベンラリズマブを、妊娠カニクイザルに妊娠 20～22 日（妊娠判定による）、妊娠 35 日、以降は妊娠期間中及び出産後 1 か月まで 14 日毎に（最大 14 回）投与した。ベンラリズマブは、出生後 6.5 か月まで胎児又は出生児の生育（免疫機能を含む）に有害な作用を及ぼさなかった。外観、内臓又は骨格に、投与に関連した奇形は認められなかった。ベンラリズマブはカニクイザルにおいて催奇形性を示さなかった。ベンラリズマブはカニクイザルの胎盤を通過した。ベンラリズマブ濃度は出産後 7 日目の母動物と出生児でほぼ同等であったが、それ以降の時点では出生児の方が低かった。出生児における好酸球数は抑制され、出産後 6 か月までに徐々に回復したが、1 例の出生児ではこの期間中に好酸球数の回復が認められなかった。 **8.2 授乳** リスクの概略 ベンラリズマブのヒト又は動物の乳汁中への移行に関する情報はなく、授乳中の乳児及び乳汁産生に対するベンラリズマブの影響は不明である。しかし、ベンラリズマブはヒト化モノクローナル抗体（IgG1/κ クラス）であり、ヒト母乳中には免疫グロブリン G（IgG）がわずかに存在する。ベンラリズマブがヒト乳汁中に移行した場合の、乳児におけるベンラリズマブの局所的な消化管曝露及び限定的な全身曝露の影響は不明である。授乳による発育及び健康への有益性については、母親がベンラリ

表 2　　米国の添付文書の概要

国名	米国
	ズマブを使用する臨床的必要性、及びベンラリズマブの投与又は母体の基礎疾患が授乳中の乳児に及ぼし得る有害作用と併せて検討すること。 **8.4 小児等への投与** 第 III 相増悪試験には、喘息を有する 12 歳から 17 歳の青少年 108 例が登録された（試験 1：53 例、試験 2：55 例）。そのうち 46 例にプラセボを、40 例に本剤を 4 週毎に 3 回、以降 8 週毎に投与し、22 例に本剤を 4 週毎に投与した。患者の要件は、OCS 又は他の管理薬の使用の有無にかかわらず中用量又は高用量の ICS 及び LABA で定期的に治療しても、過去 12 か月間に経口又は全身性コルチコステロイドの投与を必要とした喘息増悪歴が 2 回以上であること、ベースライン時に肺機能低下（気管支拡張薬投与前 FEV1 が 90%未満）が認められることとした。12 歳から 17 歳の青少年におけるベンラリズマブの薬物動態は、母集団薬物動態解析に基づく成人の結果と一致しており、血中好酸球数の減少は、同じ本剤投与を受けた成人で認められた減少と同程度であった。青少年の有害事象プロファイルは、第 III 相試験の全体集団と概ね同様であった*［副作用（6.1）参照］*。12 歳未満の患者における安全性及び有効性は確立されていない。 **8.5 高齢者への投与** ベンラリズマブの臨床試験に組み入れられた全患者のうち、13%（320 例）が 65 歳以上、0.4%（9 例）が 75 歳以上であった。これらの患者と若年患者との間で安全性又は有効性に全体的な差は認められず、報告された他の臨床経験では、高齢患者と若年患者との間で反応の差は確認されていないが、一部の高齢患者で感受性が高いことは否定できない。
過量投与	**10 過量投与** 臨床試験では好酸球性疾患患者に最大で 200 mg が皮下投与されたが、用量に依存した毒性は認められなかった。 ベンラリズマブの過量投与に対する特定の治療法はない。過量投与が生じた場合には、患者を十分に観察し、必要に応じて対症療法を実施すべきである。
備考	2021 年 2 月改訂

表 3　　欧州の添付文書の概要

国名	欧州
販売名	Fasenra 30 mg solution for injection in pre-filled syringe Fasenra 30 mg solution for injection in pre-filled pen
効能・効果	**4.1　効能・効果** 本剤は、高用量の吸入ステロイド薬と長時間作用性β刺激薬を併用してもコントロール不良な好酸球性重症喘息の成人患者に対する追加維持療法を適応とする（5.1 項参照）。
用法・用量	**4.2　用法・用量** 本剤による治療は、重症喘息の診断及び治療の経験を有する医師により開始すること。 アナフィラキシーの既往歴のない患者又はその介護者は、皮下注射の方法について適切な訓練を受け、過敏症反応の徴候及び症状について説明を受けた後（4.4 項参照）、医師が適切と判断した場合、必要に応じて医学的な追跡を受けながら本剤を自己投与することができる。本剤の治療経験がある患者にのみ、自己投与を検討すること。 <u>用量</u> ベンラリズマブの推奨用量は 30 mg であり、最初の 3 回は 4 週間隔、以降、8 週間隔で皮下に注射する。予定日に投与が実施されなかった場合、指示された用法・用量で可能な限り速やかに投与を再開すること。1 度に 2 倍量を投与してはならない。 本剤は長期投与を想定している。疾患の重症度、増悪のコントロールレベル及び血中好酸球数に基づき、少なくとも年 1 回治療継続の可否を判断すること。 *高齢者* 高齢患者に対する用量調節の必要はない（5.2 項参照）。 *腎機能障害及び肝機能障害* 腎機能障害又は肝機能障害を有する患者に対する用量調節の必要はない（5.2 項参照）。

表 3　　欧州の添付文書の概要

国名	欧州
	小児集団 6 歳から 18 歳の小児における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。 6 歳から 11 歳の小児に関するデータは得られていない。現在得られている 12 歳以上 18 歳未満の小児のデータを 4.8 項、5.1 項及び 5.2 項に記載するが、用量に関する推奨はできない。 投与方法 本剤は皮下注射により投与する。 投与部位は大腿部又は腹部とすること。医療従事者又は介護者が注射を行う場合は、上腕も使用できる。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。 プレフィルドシリンジ／プレフィルドペンを用いた投与に関する包括的な指示は、「使用説明書」に記載されている。
成分及び含量	**2.　成分及び含量** プレフィルドシリンジ プレフィルドシリンジ 1 本 1 mL 中にベンラリズマブ*30 mg を含有する。 プレフィルドペン プレフィルドペン 1 本 1 mL 中にベンラリズマブ*30 mg を含有する。 *ベンラリズマブは、組換え DNA 技術によりチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞で産生されるヒト化モノクローナル抗体である。 添加剤一覧については 6.1 項を参照のこと。

表 3　　欧州の添付文書の概要

国名	欧州
	3.　製剤 プレフィルドシリンジ入り注射液（注射） プレフィルドペン（ファセンラペン）入り注射液（注射） 無色から黄色の澄明又は乳白光を呈する液で、半透明又は白色からオフホワイトの微粒子を認めることがある。
禁忌	**4.3　禁忌** 本剤の有効成分又は 6.1 項に記載された添加剤に過敏症を有する患者。
警告及び使用上の注意	**4.4　警告及び使用上の注意** <u>トレーサビリティ</u> 生物学的製剤のトレーサビリティを改善するために、投与した製品の名称及びバッチ番号を明確に記録すること。 <u>喘息増悪</u> 本剤を急性の喘息増悪に対して使用しないこと。 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。 <u>コルチコステロイド</u> 本剤の投与開始後にコルチコステロイドを急に中止することは推奨されない。コルチコステロイドの減量が適切な場合には、医師の管理下で徐々に行うこと。

表 3　　欧州の添付文書の概要

国名	欧州
	過敏症反応 ベンラリズマブ投与後にアナフィラキシー反応及び過敏症反応（蕁麻疹、丘疹状蕁麻疹、発疹等）等の急性全身反応が発現している（4.8 項参照）。これらの反応は投与後数時間以内に発現する可能性があるが、発現が遅れて（数日後に）認められることもある。 ベンラリズマブと無関係のアナフィラキシーの既往歴が本剤投与後のアナフィラキシーの危険因子となる可能性がある（4.3 項参照）。本剤投与後は、診療実態に合わせて適切な期間、患者を観察すること。 過敏症反応が発現した場合は、本剤投与を中止し、適切な治療を開始すること。 寄生虫（蠕虫）感染 好酸球は一部の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。蠕虫感染が確認されている患者は臨床試験から除外した。ベンラリズマブが蠕虫感染に対する患者の反応に影響を及ぼすかどうかは不明である。 蠕虫感染を有する患者には、ベンラリズマブの投与開始前に治療を行うこと。患者が本剤投与中に感染し、抗蠕虫薬に反応しない場合は、感染が消失するまでベンラリズマブ投与を中断すること。
副作用	**4.8　好ましくない作用** 安全性プロファイルの要約 本剤投与中に報告された主な副作用は、頭痛（8%）及び咽頭炎（3%）であった。重症度の異なるアナフィラキシー反応の症例が報告されている。 副作用発現状況 本剤の臨床試験及び市販後の使用経験において、以下の副作用が報告されている。副作用の割合は、極めて高い（very common：1/10 以上）、高い（common：1/100 以上、1/10 未満）、低い（uncommon：1/1,000 以上、1/100 未満）、まれ（rare：1/10,000 以上、1/1,000 未満）、非常にまれ（very rare：1/10,000 未満）、不明（not known：入手可能なデータからは予測できない）と定義した。各頻度分類内では重篤度の高い順に示した。

表 3　　欧州の添付文書の概要

国名	欧州

表1. 副作用発現状況

MedDRA器官別大分類	副作用	割合
感染症および寄生虫症	咽頭炎*	高い（Common）
免疫系障害	過敏症反応** アナフィラキシー反応	高い（Common） 不明（Not known）
神経系障害	頭痛	高い（Common）
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱 注射部位反応***	高い（Common）

* 咽頭炎は次のMedDRA基本語グループと定義した：咽頭炎、細菌性咽頭炎、ウイルス性咽頭炎、レンサ球菌性咽頭炎。
** 過敏症反応は次のMedDRA基本語グループと定義した：蕁麻疹、丘疹状蕁麻疹、発疹。報告された関連症状の例及び発現までの時間に関する記述については、4.4項を参照のこと。
*** 「特定の副作用に関する記述」を参照のこと。

特定の副作用に関する記述

注射部位反応

プラセボ対照試験において、注射部位反応（すなわち、疼痛、紅斑、そう痒症、丘疹）の発現割合は、ベンラリズマブ推奨用量群で 2.2%、プラセボ群で 1.9%であった。これらの事象は一過性であった。

長期安全性

試験 1、2 及び 3 から移行した喘息患者を対象とした 56 週間継続投与試験（試験 4）において、842 例が本剤の推奨用量の投与を受けた。全体的な安全性プロファイルは、前述の喘息試験と同様であった。更に、過去の試験から移行した喘息患者を対象にした非盲検安全性継続投与試験（試験 5）では、226 例に本剤を推奨用量で最長 43 か月投与した。過去の試験での治療期

表 3　　欧州の添付文書の概要

国名	欧州
	間を合わせると、追跡期間の中央値は 3.4 年（範囲：8.5 か月～5.3 年）であった。追跡期間の安全性プロファイルは本剤の既知の安全性プロファイルと一貫していた。 小児集団 小児患者におけるデータは限られている。第 III 相試験には、喘息を有する 12 歳から 17 歳の青少年患者 108 例が登録された（試験 1：53 例、試験 2：55 例）。そのうち 46 例にプラセボを、40 例にベンラリズマブを 4 週毎に 3 回、以降 8 週毎に投与し、22 例にベンラリズマブを 4 週毎に投与した。試験 1 及び試験 2 から移行した 12 歳から 17 歳の青少年患者（86 例）は、試験 4 でベンラリズマブの投与を最長 108 週間継続した。青少年集団における副作用の頻度、種類及び重症度は、成人で認められたものと同様であった。 副作用と疑われる事象の報告 医薬品の市販後における副作用と疑われる事象の報告は重要であり、この報告により医薬品のベネフィット・リスクバランスを継続的にモニタリングすることができる。医療従事者は、全国副作用報告システム（別紙 V）用いて、副作用と疑われる事象を報告する必要がある。
他剤との相互作用及びその他の相互作用	**4.5　他剤との薬物相互作用及びその他の相互作用** 相互作用試験は実施していない。12 歳から 21 歳の重症喘息患者 103 例を対象としたランダム化、二重盲検、並行群間比較試験では、季節性インフルエンザウイルスワクチン接種に誘導される液性抗体反応はベンラリズマブ投与の影響を受けないと考えられた。ベンラリズマブは併用薬の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられる（5.2 項参照）。 チトクロム P450 酵素、排出ポンプ及びタンパク結合機序はベンラリズマブのクリアランスに関与しない。IL-5Rα が肝細胞で発現していることを示すエビデンスは得られていない。好酸球数減少は炎症性サイトカインの慢性的な全身性変化を引き起こさない。
受胎能への影響、妊婦及び授乳婦への投与	**4.6　受胎能への影響、妊婦及び授乳婦への投与** 妊娠 妊婦へのベンラリズマブ投与に関するデータは限られている（妊娠転帰は 300 件未満）。 動物試験では、生殖毒性に関して直接的又は間接的な有害作用は示されていない（5.3 項参照）。

表 3　　欧州の添付文書の概要

国名	欧州
	ベンラリズマブ等のモノクローナル抗体は、妊娠の経過につれて線形的に胎盤移行する。したがって、胎児への曝露は妊娠第 2 期及び第 3 期にかけて多くなる可能性がある。 予防措置として、妊娠中は本剤の投与を避けることが望ましい。妊婦への投与は、母体への有益性が胎児への危険性を上回ると判断される場合に限るべきである。 授乳 ベンラリズマブ又はその代謝物のヒト又は動物の乳汁中への移行性は不明である。授乳した子供に対するリスクは排除できない。 授乳を中止するか、本剤投与を中止又は控えるかについては、子供への授乳の有益性と母体への治療の有益性を考慮した上で決定すべきである。 受胎能 ヒトの受胎能に関するデータはない。動物試験では、受胎能に対するベンラリズマブ投与による有害な作用は認められなかった（5.3 項を参照）。
車の運転及び機械の操作に対する影響	**4.7　車の運転及び機械の操作に対する影響** 本剤が車の運転及び機械の操作に与える影響はないか、あっても無視できる程度である。
過量投与	**4.9　過量投与** 臨床試験では好酸球性喘息患者に最大で 200 mg が皮下投与されたが、用量に依存した毒性は認められなかった。 ベンラリズマブの過量投与に対する特定の治療法はない。過量投与が生じた場合には、患者を十分に観察し、必要に応じて対症療法を実施すべきである。
備考	2022 年 9 月改訂

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use FASENRA® safely and effectively. See full prescribing information for FASENRA.

FASENRA (benralizumab) injection, for subcutaneous use
Initial U.S. Approval: 2017

---------- INDICATIONS AND USAGE ----------
FASENRA is an interleukin-5 receptor alpha-directed cytolytic monoclonal antibody (IgG1, kappa) indicated for the add-on maintenance treatment of patients with severe asthma aged 12 years and older, and with an eosinophilic phenotype. (1)

Limitations of Use:
- Not for treatment of other eosinophilic conditions. (1)
- Not for relief of acute bronchospasm or status asthmaticus. (1)

---------- DOSAGE AND ADMINISTRATION ----------
- Administer by subcutaneous injection. (2.1)
- Recommended dose is 30 mg every 4 weeks for the first 3 doses, followed by once every 8 weeks thereafter. (2.1)

---------- DOSAGE FORMS AND STRENGTHS ----------
- Injection: 30 mg/mL solution in a single-dose prefilled syringe. (3)
- Injection: 30 mg/mL solution in a single-dose autoinjector FASENRA PEN. (3)

---------- CONTRAINDICATIONS ----------
Known hypersensitivity to benralizumab or excipients. (4)

---------- WARNINGS AND PRECAUTIONS ----------
- Hypersensitivity reactions: Hypersensitivity reactions (e.g., anaphylaxis, angioedema, urticaria, rash) have occurred after administration of FASENRA. Discontinue in the event of a hypersensitivity reaction. (5.1)
- Reduction in Corticosteroid Dosage: Do not discontinue systemic or inhaled corticosteroids abruptly upon initiation of therapy with FASENRA. Decrease corticosteroids gradually, if appropriate. (5.3)
- Parasitic (Helminth) Infection: Treat patients with pre-existing helminth infections before therapy with FASENRA. If patients become infected while receiving FASENRA and do not respond to anti-helminth treatment, discontinue FASENRA until the parasitic infection resolves. (5.4)

---------- ADVERSE REACTIONS ----------
Most common adverse reactions (incidence greater than or equal to 5%) include headache and pharyngitis. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact AstraZeneca at 1-800-236-9933 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling

Revised: 02/2021

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Recommended Dose
2.2 General Administration Instructions
2.3 Instructions for Administration of FASENRA Prefilled Syringe (Healthcare Providers)
2.4 Instructions for Administration of FASENRA PEN
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Hypersensitivity Reactions
5.2 Acute Asthma Symptoms or Deteriorating Disease
5.3 Reduction of Corticosteroid Dosage
5.4 Parasitic (Helminth) Infection
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Immunogenicity
6.3 Postmarketing Experience
7 DRUG INTERACTIONS
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
16.1 How Supplied
16.2 Storage and Handling
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

FASENRA is indicated for the add-on maintenance treatment of patients with severe asthma aged 12 years and older, and with an eosinophilic phenotype *[see Clinical Studies (14)]*.

Limitations of use:

- FASENRA is not indicated for treatment of other eosinophilic conditions.
- FASENRA is not indicated for the relief of acute bronchospasm or status asthmaticus.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dose

FASENRA is for subcutaneous use only.

The recommended dose of FASENRA is 30 mg administered once every 4 weeks for the first 3 doses, and then once every 8 weeks thereafter by subcutaneous injection into the upper arm, thigh, or abdomen.

2.2 General Administration Instructions

FASENRA is intended for use under the guidance of a healthcare provider. In line with clinical practice, monitoring of patients after administration of biologic agents is recommended *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Administer FASENRA into the thigh or abdomen. The upper arm can also be used if a healthcare provider or caregiver administers the injection. Prior to administration, warm FASENRA by leaving carton at room temperature for about 30 minutes. Visually inspect FASENRA for particulate matter and discoloration prior to administration. FASENRA is clear to opalescent, colorless to slightly yellow, and may contain a few translucent or white to off-white particles. Do not use FASENRA if the liquid is cloudy, discolored, or if it contains large particles or foreign particulate matter.

Prefilled Syringe

The prefilled syringe is for administration by a healthcare provider.

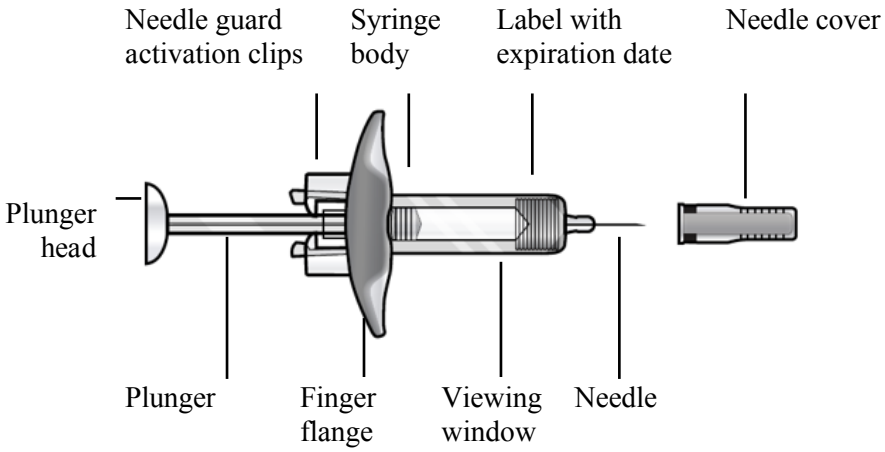
Autoinjector (FASENRA PEN™)

FASENRA PEN is intended for administration by patients/caregivers. Patients/caregivers may inject after proper training in subcutaneous injection technique, and after the healthcare provider determines it is appropriate.

2.3 Instructions for Administration of FASENRA Prefilled Syringe (Healthcare Providers)

Refer to **Figure 1** to identify the prefilled syringe components for use in the administration steps.

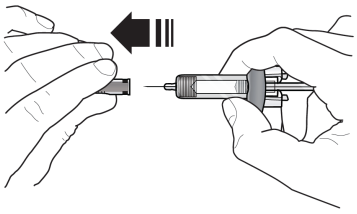
Figure 1



Do not touch the needle guard activation clips to prevent premature activation of the needle safety guard.

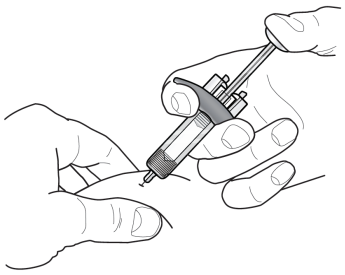
1 **Grasp the syringe body,** not the plunger, to remove prefilled syringe from the tray. Check the expiration date on the syringe. The syringe may contain small air bubbles; this is normal. **Do not** expel the air bubbles prior to administration.

2



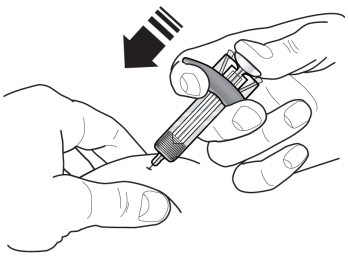
Do not remove needle cover until ready to inject. Hold the syringe body and remove the needle cover by pulling straight off. Do not hold the plunger or plunger head while removing the needle cover or the plunger may move. If the prefilled syringe is damaged or contaminated (for example, dropped without needle cover in place), discard and use a new prefilled syringe.

3



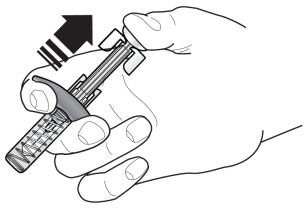
Gently pinch the skin and insert the needle at the recommended injection site (i.e., upper arm, thigh, or abdomen).

4



Inject all of the medication by pushing in the plunger all the way until the plunger head is **completely between** the needle guard activation clips. **This is necessary to activate the needle guard.**

5



After injection, maintain pressure on the plunger head and remove the needle from the skin. Release pressure on the plunger head to allow the needle guard to cover the needle. **Do not re-cap the prefilled syringe.**

6 Discard the used syringe into a sharps container.

2.4 Instructions for Administration of FASENRA PEN

Refer to the FASENRA PEN 'Instructions for Use' for more detailed instructions on the preparation and administration of FASENRA PEN *[See Instructions for Use]*. A patient may self-inject or the patient caregiver may administer FASENRA PEN subcutaneously after the healthcare provider determines it is appropriate.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

FASENRA is a clear to opalescent, colorless to slightly yellow solution and may contain a few translucent or white to off-white particles.

- Injection: 30 mg/mL solution in a single-dose prefilled syringe.
- Injection: 30 mg/mL solution in a single-dose autoinjector FASENRA PEN.

4 CONTRAINDICATIONS

FASENRA is contraindicated in patients who have known hypersensitivity to benralizumab or any of its excipients *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hypersensitivity Reactions

Hypersensitivity reactions (e.g., anaphylaxis, angioedema, urticaria, rash) have occurred following administration of FASENRA. These reactions generally occur within hours of administration, but in some instances have a delayed onset (i.e., days). In the event of a hypersensitivity reaction, FASENRA should be discontinued *[see Contraindications (4)]*.

5.2 Acute Asthma Symptoms or Deteriorating Disease

FASENRA should not be used to treat acute asthma symptoms or acute exacerbations. Do not use FASENRA to treat acute bronchospasm or status asthmaticus. Patients should seek medical advice if their asthma remains uncontrolled or worsens after initiation of treatment with FASENRA.

5.3 Reduction of Corticosteroid Dosage

Do not discontinue systemic or inhaled corticosteroids abruptly upon initiation of therapy with FASENRA. Reductions in corticosteroid dose, if appropriate, should be gradual and performed under the direct supervision of a physician. Reduction in corticosteroid dose may be associated with systemic withdrawal symptoms and/or unmask conditions previously suppressed by systemic corticosteroid therapy.

5.4 Parasitic (Helminth) Infection

Eosinophils may be involved in the immunological response to some helminth infections. Patients with known helminth infections were excluded from participation in clinical trials. It is unknown if FASENRA will influence a patient's response against helminth infections.

Treat patients with pre-existing helminth infections before initiating therapy with FASENRA. If patients become infected while receiving treatment with FASENRA and do not respond to anti-helminth treatment, discontinue treatment with FASENRA until infection resolves.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are described in greater detail in other sections:

- Hypersensitivity Reactions *[see Warnings and Precautions (5.1)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Across Trials 1, 2, and 3, 1,808 patients received at least 1 dose of FASENRA *[see Clinical Studies (14)]*. The data described below reflect exposure to FASENRA in 1,663 patients, including 1,556 exposed for at least 24 weeks and 1,387 exposed for at least 48 weeks. The safety exposure for FASENRA is derived from two Phase 3 placebo-controlled studies (Trials 1 and 2) from 48 weeks duration [FASENRA every 4 weeks (n=841), FASENRA every 4 weeks for 3 doses, then every 8 weeks (n=822), and placebo (n=847)]. While a dosing regimen of FASENRA every 4 weeks was included in clinical trials, FASENRA administered every 4 weeks for 3 doses, then every 8 weeks thereafter is the recommended dose *[see Dosage and Administration (2.1)]*. The population studied was 12 to 75 years of age, of which 64% were female and 79% were white.

Adverse reactions that occurred at greater than or equal to 3% incidence are shown in **Table 1**.

Table 1. Adverse Reactions with FASENRA with Greater than or Equal to 3% Incidence in Patients with Asthma (Trials 1 and 2)

Adverse Reactions	FASENRA (N=822) %	Placebo (N=847) %
Headache	8	6
Pyrexia	3	2
Pharyngitis*	5	3
Hypersensitivity reactions†	3	3

* Pharyngitis was defined by the following terms: 'Pharyngitis', 'Pharyngitis bacterial', 'Viral pharyngitis', 'Pharyngitis streptococcal'.
† Hypersensitivity Reactions were defined by the following terms: 'Urticaria', 'Urticaria papular', and 'Rash' *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

28-Week Trial

Adverse reactions from Trial 3 with 28 weeks of treatment with FASENRA (n=73) or placebo (n=75) in which the incidence was more common in FASENRA than placebo include headache (8.2% compared to 5.3%, respectively) and pyrexia (2.7% compared to 1.3%, respectively) *[see Clinical Studies (14)]*. The frequencies for the remaining adverse reactions with FASENRA were similar to placebo.

Injection site reactions

In Trials 1 and 2, injection site reactions (e.g., pain, erythema, pruritus, papule) occurred at a rate of 2.2% in patients treated with FASENRA compared with 1.9% in patients treated with placebo.

6.2 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is potential for immunogenicity. The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to benralizumab in the studies described below with the incidence of antibodies in other studies or to other products may be misleading.

Overall, treatment-emergent anti-drug antibody response developed in 13% of patients treated with FASENRA at the recommended dosing regimen during the 48 to 56 week treatment period. A total of 12% of patients treated with FASENRA developed neutralizing antibodies. Anti-benralizumab antibodies were associated with increased clearance of benralizumab and increased blood eosinophil levels in patients with high anti-drug antibody titers compared to antibody negative patients. No evidence of an association of anti-drug antibodies with efficacy or safety was observed.

The data reflect the percentage of patients whose test results were positive for antibodies to benralizumab in specific assays.

6.3 Postmarketing Experience

In addition to adverse reactions reported from clinical trials, the following adverse reactions have been identified during post approval use of FASENRA. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure. These events have been chosen for inclusion due to either their seriousness, frequency of reporting, or causal connection to FASENRA or a combination of these factors.

Immune System Disorders: Hypersensitivity reactions, including anaphylaxis.

7 DRUG INTERACTIONS

No formal drug interaction studies have been conducted.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Exposure Registry

There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to FASENRA during pregnancy. Healthcare providers can enroll patients or encourage patients to enroll themselves by calling 1-877-311-8972 or visiting mothertobaby.org/Fasenra.

Risk Summary

The data on pregnancy exposure from the clinical trials are insufficient to inform on drug-associated risk. Monoclonal antibodies such as benralizumab are transported across the placenta during the third trimester of pregnancy; therefore, potential effects on a fetus are likely to be greater during the third trimester of pregnancy. In a prenatal and postnatal development study conducted in cynomolgus monkeys, there was no evidence of fetal harm with IV administration of benralizumab throughout pregnancy at doses that produced exposures up to approximately 310 times the exposure at the maximum recommended human dose (MRHD) of 30 mg SC [see *Data*].

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk:

In women with poorly or moderately controlled asthma, evidence demonstrates that there is an increased risk of preeclampsia in the mother and prematurity, low birth weight, and small for gestational age in the neonate. The level of asthma control should be closely monitored in pregnant women and treatment adjusted as necessary to maintain optimal control.

Data

Animal Data

In a prenatal and postnatal development study, pregnant cynomolgus monkeys received benralizumab from beginning on GD20 to GD22 (dependent on pregnancy determination), on GD35, once every 14 days thereafter throughout the gestation period and 1-month postpartum (maximum 14 doses) at doses that produced exposures up to approximately 310 times that achieved with the MRHD (on an AUC basis with maternal IV doses up to 30 mg/kg once every 2 weeks). Benralizumab did not elicit adverse effects on fetal or neonatal growth (including immune function) up to 6.5 months after birth. There was no evidence of treatment-related external, visceral, or skeletal malformations. Benralizumab was not teratogenic in cynomolgus monkeys. Benralizumab crossed the placenta in cynomolgus monkeys. Benralizumab concentrations were approximately equal in mothers and infants on postpartum day 7, but were lower in infants at later time points. Eosinophil counts were suppressed in infant monkeys with gradual recovery by 6 months postpartum; however, recovery of eosinophil counts was not observed for one infant monkey during this period.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of benralizumab in human or animal milk, and the effects of benralizumab on the breast fed infant and on milk production are not known. However, benralizumab is a humanized monoclonal antibody (IgG1/κ-class), and immunoglobulin G (IgG) is present in human milk in small amounts. If benralizumab is transferred into human milk, the effects of local exposure in the gastrointestinal tract and potential limited systemic exposure in the infant to benralizumab are unknown. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for benralizumab and any potential adverse effects on the breast-fed child from benralizumab or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

There were 108 adolescents aged 12 to 17 with asthma enrolled in the Phase 3 exacerbation trials (Trial 1: n=53, Trial 2: n=55). Of these, 46 received placebo, 40 received FASENRA every 4 weeks for 3 doses, followed by every 8 weeks thereafter, and 22 received FASENRA every 4 weeks. Patients were required to have a history of 2 or more asthma exacerbations requiring oral or systemic corticosteroid treatment in the past 12 months and reduced lung function at baseline (pre-bronchodilator FEV_1<90%) despite regular treatment with medium or high dose ICS and LABA with or without OCS or other controller therapy. The pharmacokinetics of benralizumab in adolescents 12 to 17 years of age were consistent with adults based on population pharmacokinetic analysis and the reduction in blood eosinophil counts was similar to that observed in adults following the same FASENRA treatment. The adverse event profile in adolescents was generally similar to the overall population in the Phase 3 studies *[see Adverse Reactions (6.1)]*. The safety and efficacy in patients younger than 12 years of age has not been established.

8.5 Geriatric Use

Of the total number of patients in clinical trials of benralizumab, 13% (n=320) were 65 and over, while 0.4% (n=9) were 75 and over. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these patients and younger patients, and other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out.

10 OVERDOSAGE

Doses up to 200 mg were administered subcutaneously in clinical trials to patients with eosinophilic disease without evidence of dose-related toxicities.

There is no specific treatment for an overdose with benralizumab. If overdose occurs, the patient should be treated supportively with appropriate monitoring as necessary.

11 DESCRIPTION

Benralizumab is a humanized monoclonal antibody (IgG1/κ-class) selective for interleukin-5 receptor alpha subunit (IL-5Rα). Benralizumab is produced in Chinese hamster ovary cells by recombinant DNA technology. Benralizumab has a molecular weight of approximately 150 kDa.

FASENRA (benralizumab) injection is a sterile, preservative-free, clear to opalescent, colorless to slightly yellow solution for subcutaneous injection. Since benralizumab is a protein, a few translucent or white to off-white particles may be present in the solution. Each single-dose prefilled syringe or single-dose autoinjector delivers 1 mL containing 30 mg benralizumab, L-histidine (1.4 mg); L-histidine hydrochloride monohydrate (2.3 mg); polysorbate 20 (0.06 mg); α,α-trehalose dihydrate (95 mg); and Water for Injection, USP. The single-dose prefilled syringe or single-dose autoinjector contains a 1 mL glass syringe with a staked 29 gauge ½ inch stainless steel needle.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Benralizumab is a humanized afucosylated, monoclonal antibody (IgG1, kappa) that directly binds to the alpha subunit of the human interleukin-5 receptor (IL-5Rα) with a dissociation constant of 11 pM. The IL-5 receptor is expressed on the surface of eosinophils and basophils. In an *in vitro* setting, the absence of fucose in the Fc domain of benralizumab facilitates binding (45.5 nM) to FcγRIII receptors on immune effector cells, such as natural killer (NK) cells, leading to apoptosis of eosinophils and basophils through antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC).

Inflammation is an important component in the pathogenesis of asthma. Multiple cell types (e.g., mast cells, eosinophils, neutrophils, macrophages, lymphocytes) and mediators (e.g., histamine, eicosanoids, leukotrienes, cytokines) are involved in inflammation. Benralizumab, by binding to the IL-5Rα chain, reduces eosinophils through ADCC; however, the mechanism of benralizumab action in asthma has not been definitively established.

12.2 Pharmacodynamics

In the 52-week Phase 2 dose-ranging trial, asthma patients received 1 of 3 doses of benralizumab [2 mg (n=81), 20 mg (n=81), or 100 mg (n=222)] or placebo (n=222). All doses were administered every 4 weeks for the first 3 doses, followed by every 8 weeks thereafter. Median blood eosinophil levels at baseline were 310, 280, 190 and 190 cells/μL in the 2, 20, and 100 mg benralizumab and placebo groups, respectively. Dose-dependent reductions in blood eosinophils were observed. At the time of the last dose (Week 40), median blood eosinophil counts were 100, 50, 40, 170 cells/μL in the 2, 20, and 100 mg benralizumab and placebo groups, respectively.

A reduction in blood eosinophil counts was observed 24 hours post dosing in a Phase 2 trial.

In Trials 1 and 2, following SC administration of benralizumab at the recommended dose blood eosinophils were reduced to a median absolute blood eosinophil count of 0 cells/μL *[see Clinical Studies (14)]*. This magnitude of reduction was seen at the first observed time point, 4 weeks of treatment, and was maintained throughout the treatment period.

Treatment with benralizumab was also associated with reductions in blood basophils, which was consistently observed across all clinical studies. In the Phase 2 dose-ranging trial, blood basophil counts were measured by flow cytometry. Median blood basophil counts were 45, 52, 46, and 40 cells/μL in the 2 mg, 20 mg and 100 mg benralizumab and placebo groups, respectively. At 52 weeks (12 weeks after the last dose), median blood basophil counts were 42, 18, 17, and 46 cells/μL in the 2 mg, 20 mg and 100 mg benralizumab and placebo groups, respectively.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of benralizumab was approximately dose-proportional in patients with asthma following subcutaneous administration over a dose range of 20 to 200 mg.

Absorption

Following subcutaneous administration to patients with asthma, the absorption half-life was approximately 3.5 days. Based on population pharmacokinetic analysis, the estimated absolute bioavailability was approximately 59% and there was no clinically relevant difference in relative bioavailability in the administration to the abdomen, thigh, or arm.

Distribution:

Based on population pharmacokinetic analysis, central and peripheral volume of distribution of benralizumab was 3.1 L and 2.5 L, respectively, for a 70 kg individual.

Metabolism:

Benralizumab is a humanized IgG1 monoclonal antibody that is degraded by proteolytic enzymes widely distributed in the body and not restricted to hepatic tissue.

Elimination:

From population pharmacokinetic analysis, benralizumab exhibited linear pharmacokinetics and no evidence of target receptor-mediated clearance pathway. The estimated typical systemic clearance (CL) for benralizumab was 0.29 L/d for a subject weighing 70kg. Following subcutaneous administration, the elimination half-life was approximately 15.5 days.

Specific populations:

Age:

Based on population pharmacokinetic analysis, age did not affect benralizumab clearance.

Gender, Race:

A population pharmacokinetics analysis indicated that there was no significant effect of gender and race on benralizumab clearance.

Renal impairment:

No formal clinical studies have been conducted to investigate the effect of renal impairment on benralizumab. Based on population pharmacokinetic analysis, benralizumab clearance was comparable in subjects with creatinine clearance values between 30 and 80 mL/min and patients with normal renal function. There are limited data available in subjects with creatinine clearance values less than 30 mL/min; however, benralizumab is not cleared renally.

Hepatic impairment:

No formal clinical studies have been conducted to investigate the effect of hepatic impairment on benralizumab. IgG monoclonal antibodies are not primarily cleared via hepatic pathway; change in hepatic function is not expected to

influence benralizumab clearance. Based on population pharmacokinetic analysis, baseline hepatic function biomarkers (ALT, AST, and bilirubin) had no clinically relevant effect on benralizumab clearance.

Drug-Drug Interaction:

No formal drug-drug interaction studies have been conducted.

Cytochrome P450 enzymes, efflux pumps and protein-binding mechanisms are not involved in the clearance of benralizumab. There is no evidence of IL-5Rα expression on hepatocytes and eosinophil depletion does not produce chronic systemic alterations of proinflammatory cytokines.

An effect of benralizumab on the pharmacokinetics of co-administered medications is not expected. Based on the population analysis, commonly co-administered medications had no effect on benralizumab clearance in patients with asthma.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Long-term animal studies have not been performed to evaluate the carcinogenic potential of benralizumab. Published literature using animal models suggests that IL-5 and eosinophils are part of an early inflammatory reaction at the site of tumorigenesis and can promote tumor rejection. However, other reports indicate that eosinophil infiltration into tumors can promote tumor growth. Therefore, the malignancy risk in humans from an antibody that binds to IL-5Rα such as benralizumab is unknown.

Male and female fertility were unaffected based upon no adverse histopathological findings in the reproductive organs from cynomolgus monkeys treated with benralizumab for 9 months at IV doses up to 25 mg/kg or at SC doses of up to 30 mg/kg once every 2 weeks (approximately 400 and 270 times the MRHD on an AUC basis).

14 CLINICAL STUDIES

The asthma development program for FASENRA included one 52-week dose ranging exacerbation trial (NCT01238861) three confirmatory trials, (Trial 1 [NCT01928771], Trial 2 [NCT01914757], Trial 3 [NCT02075255]) and one 12-week lung function trial (NCT02322775).

Dose-Ranging Trial

The Phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, 52-week dose-ranging trial, enrolled 609 asthmatic patients 18 years of age and older. Patients were treated with benralizumab 2 mg, 20 mg, or 100 mg or placebo administered subcutaneously every 4 weeks for 3 doses followed by every 8 weeks. The primary endpoint was the annual exacerbation rate and forced expiratory volume in 1 second (FEV_1) and ACQ-6 were key secondary endpoints. Patients were required to have a history of 2 or more asthma exacerbations (but no more than 6 exacerbations) requiring systemic corticosteroid treatment in the past 12 months, ACQ-6 score of 1.5 at least twice during screening, and reduced morning lung function at screening [pre-bronchodilator FEV_1 below 90%] despite treatment with medium- or high-dose ICS plus LABA. Patients were stratified by eosinophilic status. The annual exacerbation rate reduction for patients receiving benralizumab 2 mg, 20 mg, and 100 mg were -12% (80% CI: -52, 18), 34% (80% CI: 6, 54), 29% (80% CI: 10, 44), respectively, compared to placebo (rate 0.56).

Results from this trial and exposure-response modelling of exacerbation rate reduction supported the evaluation of benralizumab 30 mg in the subsequent trials *[see Clinical Pharmacology (12.2 and 12.3)]*. FASENRA is not approved at 2 mg, 20 mg, or 100 mg doses, and should only be administered at the recommended dose of 30 mg *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

Confirmatory Trials

Trial 1 and Trial 2, were randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, exacerbation trials in patients 12 years of age and older and 48 and 56 weeks in duration, respectively. The trials randomized a total of 2510 patients. Patients were required to have a history of 2 or more asthma exacerbations requiring oral or systemic corticosteroid treatment in the past 12 months, ACQ-6 score of 1.5 or more at screening, and reduced lung function at baseline [pre-bronchodilator FEV_1 below 80% in adults, and below 90% in adolescents] despite regular treatment with high dose inhaled corticosteroid (ICS) (Trial 1) or with medium or high dose ICS (Trial 2) plus a long-acting beta agonist (LABA) with or without oral corticosteroids (OCS) and additional asthma controller medications. Patients were stratified by geography, age, and blood eosinophils count (≥300 cells/μL or <300 cells/μL). FASENRA administered once every 4 weeks for the first 3 doses, and then every 4 or 8 weeks thereafter as add-on to background treatment was evaluated compared to placebo.

All subjects continued their background asthma therapy throughout the duration of the trials.

Trial 3 was a randomized, double-blind, parallel-group, OCS reduction trial in 220 asthma patients. Patients were required treatment with daily OCS (7.5 to 40 mg per day) in addition to regular use of high-dose ICS and LABA with or without additional controller(s). The trial included an 8-week run-in period during which the OCS was titrated to the minimum effective dose without losing asthma control. For the purposes of the OCS dose titration, asthma control was assessed by the investigator based on a patient's FEV_1, peak expiratory flow, nighttime awakenings, short-acting bronchodilator rescue medication use or any other symptoms that would require an increase in OCS dose. Baseline median OCS dose was similar across all treatment groups. Patients were required to have blood eosinophil counts greater than or equal to 150 cells/μL and a history of at least one exacerbation in the past 12 months. The baseline median OCS dose was 10 mg (range: 8 to 40 mg) for all 3 treatment groups (placebo, FASENRA every 4 weeks, and FASENRA every 4 weeks for the first 3 doses, and then once every 8 weeks).

While 2 dosing regimens were studied in Trials 1, 2, and 3, the recommended dosing regimen is 30 mg FASENRA administered every 4 weeks for the first 3 doses, then every 8 weeks thereafter *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

Table 2. Demographics and Baseline Characteristics of Asthma Trials

	Total Population		
	Trial 1 (N=1204)	**Trial 2 (N=1306)**	**Trial 3 (N=220)**
Mean age (yr)	49	49	51
Female (%)	66	62	61
White (%)	73	84	93
Duration of asthma, median (yr)	15	16	12
Never smoked (%)	80	78	79
Mean baseline FEV_1 pre-bronchodilator (L)	1.67	1.76	1.85
Mean baseline % predicted FEV_1	57	58	60
Mean post-SABA FEV_1/FVC (%)	66	65	62
Mean baseline eosinophil count (cells/μL)	472	472	575
Mean number of exacerbations in previous year	3	3	3

Exacerbations

The primary endpoint for Trials 1 and 2 was the rate of asthma exacerbations in patients with baseline blood eosinophil counts of greater than or equal to 300 cells/μL who were taking high-dose ICS and LABA. Asthma exacerbation was defined as a worsening of asthma requiring use of oral/systemic corticosteroids for at least 3 days, and/or emergency department visits requiring use of oral/systemic corticosteroids and/or hospitalization. For patients on maintenance oral corticosteroids, an asthma exacerbation requiring oral corticosteroids was defined as a temporary increase in stable oral/systemic corticosteroids for at least 3 days or a single depo-injectable dose of corticosteroids. In Trial 1, 35% of patients receiving FASENRA experienced an asthma exacerbation compared to 51% on placebo. In Trial 2, 40% of patients receiving FASENRA experienced an asthma exacerbation compared to 51% on placebo **(Table 3)**.

Table 3. Rate of Exacerbations, Trial 1 and 2 (ITT Population)*

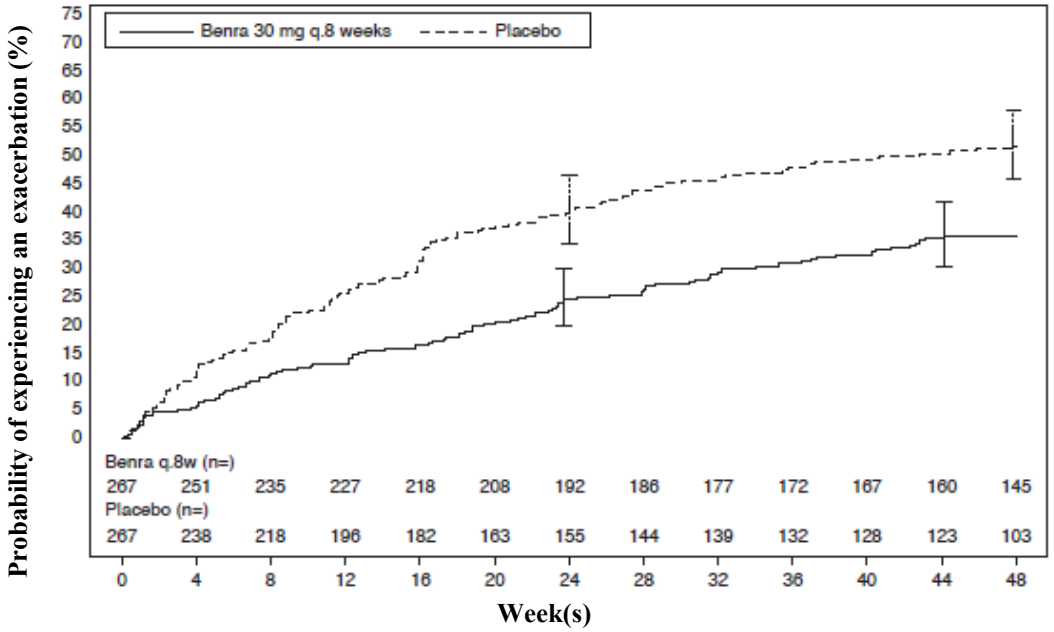
Trial	**Treatment**	**Exacerbations per year**		
		Rate	**Difference**	**Rate Ratio (95% CI)**
All exacerbations				
Trial 1	FASENRA† (n=267)	0.74	-0.78	0.49 (0.37, 0.64)
	Placebo (n=267)	1.52	--	--
Trial 2	FASENRA† (n=239)	0.73	-0.29	0.72 (0.54, 0.95)
	Placebo (n=248)	1.01	--	--
Exacerbations requiring hospitalization/emergency room visit				
Trial 1	FASENRA† (n=267)	0.09	-0.16	0.37 (0.20, 0.67)
	Placebo (n=267)	0.25	--	--
Trial 2	FASENRA† (n=239)	0.12	0.02	1.23 (0.64, 2.35)
	Placebo (n=248)	0.10	--	--
Exacerbations requiring hospitalization				
Trial 1	FASENRA† (n=267)	0.07	-0.07	0.48 (0.22, 1.03)
	Placebo (n=267)	0.14	--	--
Trial 2	FASENRA† (n=239)	0.07	0.02	1.48 (0.65, 3.37)
	Placebo (n=248)	0.05	--	--

*Baseline blood eosinophil counts of greater than or equal to 300 cells/μL and taking high-dose ICS

†FASENRA 30 mg administered every 4 weeks for the first 3 doses, and every 8 weeks thereafter

The time to first exacerbation was longer for the patients receiving FASENRA compared with placebo in Trial 1 (**Figure 2**). Similar findings were seen in Trial 2.

Figure 2. Kaplan-Meier Cumulative Incidence Curves for Time to First Exacerbation, Trial 1



Subgroup analyses from Trials 1 and 2 identified patients with a higher prior exacerbation history and baseline blood eosinophil count as potential predictors of improved treatment response. Reductions in exacerbation rates were observed irrespective of baseline peripheral eosinophil counts; however, patients with a baseline blood eosinophil count ≥300 cells/μL showed a numerically greater response than those with counts <300 cells/μL. In both trials patients with a history of 3 or more exacerbations within the 12 months prior to FASENRA randomization showed a numerically greater exacerbation response than those with fewer prior exacerbations.

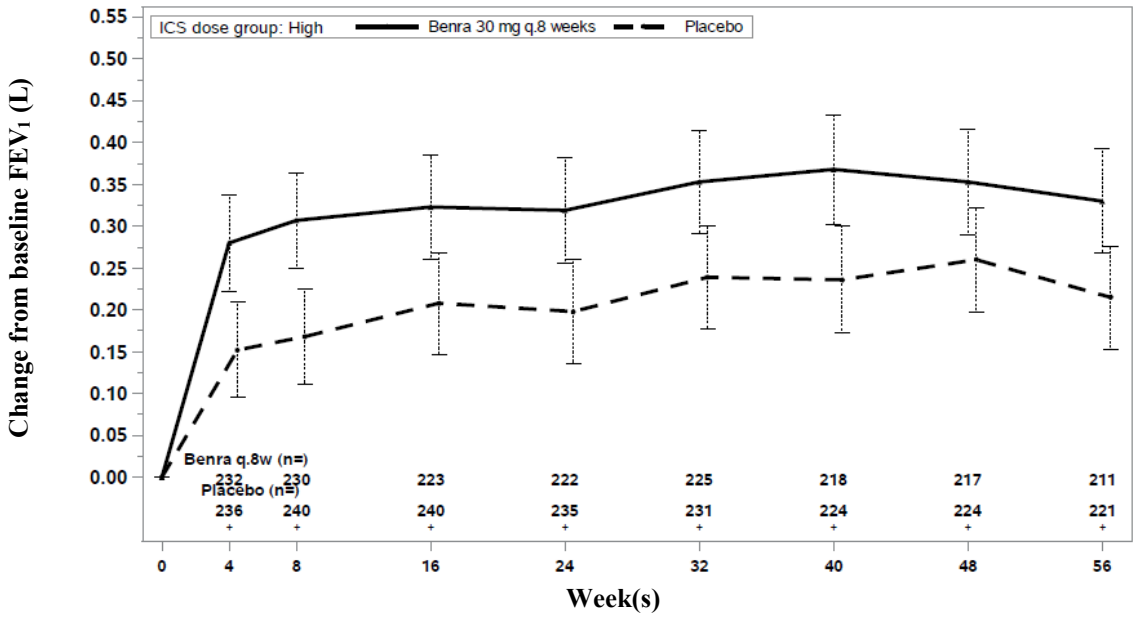
Oral Corticosteroid Reduction

Trial 3 evaluated the effect of FASENRA on reducing the use of maintenance oral corticosteroids. The primary endpoint was percent reduction from baseline of the final OCS dose during Weeks 24 to 28, while maintaining asthma control (see definition of asthma control in trial description). Compared to placebo, patients receiving FASENRA achieved greater reductions in daily maintenance oral corticosteroid dose, while maintaining asthma control. The median percent reduction in daily OCS dose from baseline was 75% in patients receiving FASENRA (95% CI: 60, 88) compared to 25% in patients receiving placebo (95% CI: 0, 33). Reductions of 50% or higher in the OCS dose were observed in 48 (66%) patients receiving FASENRA compared to those receiving placebo 28 (37%). The proportion of patients with a mean final dose less than or equal to 5 mg at Weeks 24 to 28 was 59% for FASENRA and 33% for placebo (odds ratio 2.74, 95% CI: 1.41, 5.31). Only patients with an optimized baseline OCS dose of 12.5 mg or less were eligible to achieve a 100% reduction in OCS dose during the study. Of those patients, 52% (22 of 42) receiving FASENRA and 19% (8 of 42) on placebo achieved a 100% reduction in OCS dose. Exacerbations resulting in hospitalization and/or ER visit were also assessed as a secondary endpoint. In this 28-week trial, patients receiving FASENRA had 1 event while those on placebo had 14 events (annualized rate 0.02 and 0.32, respectively; rate ratio of 0.07, 95% CI: 0.01, 0.63).

Lung Function

Change from baseline in mean FEV_1 was assessed in Trials 1, 2, and 3 as a secondary endpoint. Compared with placebo, FASENRA provided consistent improvements over time in the mean change from baseline in FEV_1 (**Figure 3** and **Table 4**).

Figure 3. Mean Change from Baseline in Pre-Bronchodilator FEV_1 (L), Trial 2



+ nominal p-value FASENRA versus placebo <0.05

Table 4. Change from Baseline in Mean Pre-Bronchodilator FEV_1 (L) at End of Trial*

Trial	Difference from Placebo in Mean Change from Pre-Bronchodilator Baseline FEV_1 (L) (95% CI)
1	0.159 (0.068, 0.249)
2	0.116 (0.028, 0.204)
3	0.112 (-0.033, 0.258)

*Week 48 in Trial 1, Week 56 in Trial 2, Week 28 in Trial 3

Sub group analyses also showed greater improvements in FEV_1 in patients with higher baseline blood eosinophil counts and more frequent prior exacerbation history.

The clinical development program for FASENRA also included a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled lung function trial conducted in 211 patients with mild to moderate asthma. Patients were treated with placebo or benralizumab 30 mg SC every 4 weeks for 3 doses. Lung function, as measured by the change from baseline in FEV_1 at Week 12 was improved in the benralizumab treatment group compared to placebo.

Patient Reported Outcomes

The Asthma Control Questionnaire-6 (ACQ-6) and Standardized Asthma Quality of Life Questionnaire for 12 Years and Older (AQLQ(S)+12) were assessed in Trials 1, 2 and 3. The responder rate for both measures was defined as improvement in score of 0.5 or more as threshold at the end of Trials 1, 2, and 3 (48, 56, and 28 weeks, respectively). In Trial 1, the ACQ-6 responder rate for FASENRA was 60% vs 50% placebo (odds ratio 1.55; 95% CI: 1.09, 2.19). In Trial 2, the ACQ-6 responder rate for the FASENRA was 63% vs 59% placebo (odds ratio 1.16; 95% CI: 0.80, 1.68). In Trial 1, the responder rate for AQLQ(S)+12 for FASENRA was 57% vs 49% placebo (odds ratio 1.42; 95% CI: 0.99, 2.02), and in Trial 2, 60% FASENRA vs 59% placebo (odds ratio of 1.03; 95% CI: 0.70,1.51). Similar results were seen in Trial 3.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

FASENRA (benralizumab) injection is a sterile, preservative-free, clear to opalescent, colorless to slightly yellow solution and may contain a few translucent or white to off-white particles, for subcutaneous injection supplied as a single-dose prefilled syringe or single-dose autoinjector. The prefilled syringe (including stopper and cap) and autoinjector are not made with natural rubber latex.

FASENRA is available as:

- Single-Dose Prefilled Syringe

  Carton contains one 30 mg/mL single-dose prefilled syringe: NDC 0310-1730-30

- Single-Dose Autoinjector FASENRA PEN

  Carton contains one 30 mg/mL single-dose autoinjector: NDC 0310-1830-30

16.2 Storage and Handling

Store refrigerated at 36°F to 46°F (2°C to 8°C) in the original carton to protect from light.

If needed, the prefilled syringe and autoinjector may be stored at room temperature up to 77°F (25°C) for a maximum of 14 days in the original carton to protect from light. Once removed from the refrigerator and brought to room temperature (up to 77°F [25°C]), the prefilled syringe and autoinjector must be used within 14 days or discarded.

Do not freeze. Do not shake. Do not expose to heat.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patients and/or caregivers to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information and Instructions for Use for FASENRA PEN) before the patient starts using FASENRA and each time the prescription is renewed as there may be new information they need to know.

Provide proper training to patients and/or caregivers on proper subcutaneous injection technique using the FASENRA PEN, including aseptic technique, and the preparation and administration of FASENRA PEN prior to use. Advise patients to follow sharps disposal recommendations [*see Instructions for Use*].

Hypersensitivity Reactions

Inform patients that hypersensitivity reactions (e.g., anaphylaxis, angioedema, urticaria, rash) have occurred after administration of FASENRA. These reactions generally occurred within hours of FASENRA administration, but in some instances had a delayed onset (i.e., days). Instruct patients to contact their healthcare provider if they experience symptoms of an allergic reaction *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Not for Acute Symptoms or Deteriorating Disease

Inform patients that FASENRA does not treat acute asthma symptoms or acute exacerbations. Inform patients to seek medical advice if their asthma remains uncontrolled or worsens after initiation of treatment with FASENRA *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Reduction of Corticosteroid Dosage

Inform patients to not discontinue systemic or inhaled corticosteroids except under the direct supervision of a physician. Inform patients that reduction in corticosteroid dose may be associated with systemic withdrawal symptoms and/or unmask conditions previously suppressed by systemic corticosteroid therapy *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Pregnancy Exposure Registry

Inform women there is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to FASENRA during pregnancy and that they can enroll in the Pregnancy Exposure Registry by calling 1-877-311-8972 or by visiting mothertobaby.org/Fasenra *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Manufactured by
AstraZeneca AB
Södertälje, Sweden SE-15185
US License No. 2059

Distributed by
AstraZeneca Pharmaceuticals LP,
Wilmington, DE 19850

FASENRA is a trademark of the AstraZeneca group of companies.
©AstraZeneca 2019

Patient Information
FASENRA® (fas-en-rah)
(benralizumab)
injection, for subcutaneous use

What is FASENRA?

FASENRA is a prescription medicine used with other asthma medicines for the maintenance treatment of asthma in people 12 years and older whose asthma is not controlled with their current asthma medicines. FASENRA helps prevent severe asthma attacks (exacerbations) and may improve your breathing. Medicines such as FASENRA reduce blood eosinophils. Eosinophils are a type of white blood cell that may contribute to your asthma.

- FASENRA is not used to treat other problems caused by eosinophils.
- FASENRA is not used to treat sudden breathing problems. Tell your healthcare provider if your asthma does not get better or if it gets worse after you start treatment with FASENRA.

It is not known if FASENRA is safe and effective in children under 12 years of age.

Do not use FASENRA if you are allergic to benralizumab or any of the ingredients in FASENRA. See the end of this leaflet for a complete list of ingredients in FASENRA.

Before using FASENRA, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- are taking oral or inhaled corticosteroid medicines. **Do not** stop taking your corticosteroid medicines unless instructed by your healthcare provider. This may cause other symptoms that were controlled by the corticosteroid medicine to come back.
- have a parasitic (helminth) infection.
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if FASENRA will harm your unborn baby. Tell your healthcare provider if you become pregnant during your treatment with FASENRA.
  - **Pregnancy Registry**. There is a pregnancy registry for women who use FASENRA while pregnant. The purpose of the registry is to collect information about the health of you and your baby. You can talk to your healthcare provider about how to take part in this registry or you can get more information and register by calling 1-877-311-8972 or go to mothertobaby.org/Fasenra.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if FASENRA passes into your breast milk. You and your healthcare provider should decide if you will use FASENRA and breastfeed. Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby if you use FASENRA.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.
Do not stop taking your other asthma medicines unless your healthcare provider tells you to.

How will I use FASENRA?

- FASENRA is injected under your skin (subcutaneously) one time every 4 weeks for the first 3 doses, and then every 8 weeks.
- FASENRA comes in a single dose prefilled syringe and in a single dose autoinjector.
- A healthcare provider will inject FASENRA using the single-dose prefilled syringe.
- If your healthcare provider decides that you or a caregiver can give the injection of FASENRA, you or your caregiver should receive training on the right way to prepare and give the injection using the FASENRA PEN.
- **Do not** try to inject FASENRA until you have been shown the right way by your healthcare provider. **See the detailed "Instructions for Use" that comes with FASENRA PEN for information on how to prepare and inject FASENRA.**
- If you miss a dose of FASENRA, call your healthcare provider.

What are the possible side effects of FASENRA?
FASENRA may cause serious side effects, including:

- **allergic (hypersensitivity) reactions, including anaphylaxis.** Serious allergic reactions can happen after you get your FASENRA injection. Allergic reactions can sometimes happen hours or days after you get your injection. Tell your healthcare provider or get emergency help right away if you have any of the following symptoms of an allergic reaction:
  - swelling of your face, mouth and tongue

- breathing problems
- fainting, dizziness, feeling lightheaded (low blood pressure)
- rash
- hives

The most common side effects of FASENRA include headache and sore throat.
These are not all the possible side effects of FASENRA.
Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store FASENRA?

- Store FASENRA in the refrigerator between 36°F to 46°F (2°C to 8°C).
- FASENRA may be stored at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C) **for up to 14 days**.
- Once removed from the refrigerator and brought to room temperature FASENRA must be used within 14 days or thrown away.
- Store FASENRA in the original carton until you are ready to use it to protect it from light.
- Do not freeze FASENRA. Do not use FASENRA that has been frozen.
- Do not expose FASENRA to heat.
- Do not use FASENRA past the expiration date.
- **Keep FASENRA and all medicines out of the reach of children.**

General information about the safe and effective use of FASENRA.
Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use FASENRA for a condition for which it was not prescribed. Do not give FASENRA to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them.
You can ask your doctor or pharmacist for information about FASENRA that is written for health providers.

What are the ingredients in FASENRA?
Active ingredient: benralizumab
Inactive ingredients: L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, polysorbate 20, α,α-trehalose dihydrate, and Water for Injection

Manufactured by: AstraZeneca AB, Södertälje, Sweden SE-15185
U.S. License Number 2059
Distributed by: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Wilmington, DE 19850
FASENRA is a trademark of the AstraZeneca group of companies.
©AstraZeneca 2019
For more information, go to https://www.FASENRA.com or call 1-800-236-9933.

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Revised: October 2019

Instructions for Use
FASENRA PEN™ (fas-en-rah)
(benralizumab)
for Subcutaneous Injection
Single-dose Autoinjector

Before using your FASENRA PEN, your healthcare provider should show you or your caregiver how to use it the right way.

Read this Instructions for Use before you start using your FASENRA PEN and each time you get a refill. There may be new information. This information does not take the place of talking to your healthcare provider about your medical condition or your treatment.

If you or your caregiver have any questions, talk to your healthcare provider.

Important information:

- **Store FASENRA in a refrigerator between** 36°F to 46°F (2°C to 8°C) **in its original carton until you are ready to use it**.
- FASENRA may be kept at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C) for a maximum of 14 days.
- Once removed from the refrigerator and brought to room temperature, FASENRA must be used within 14 days or thrown away (disposed of).

Do not use your FASENRA PEN if:
- it has been frozen
- it has been dropped or damaged
- the security seal on the carton has been broken
- the expiration date (EXP) has passed

Do not:
- shake your FASENRA PEN
- share or reuse your FASENRA PEN
- expose your FASENRA PEN to heat

If any of these happen, throw away the FASENRA PEN in a puncture-resistant sharps disposal container and use a new FASENRA PEN.

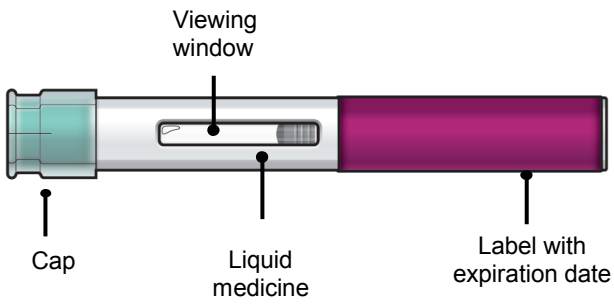
Each FASENRA PEN contains 1 dose of FASENRA that is for one time use only.

Keep FASENRA and all medicines out of the sight and reach of children.

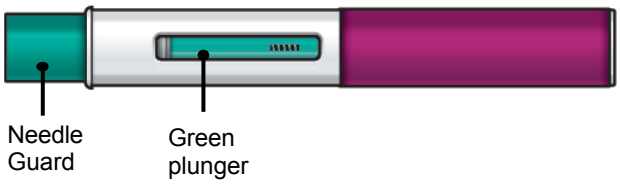
Your FASENRA PEN

Do not remove the cap until you have reached Step 6 of these instructions and are ready to inject FASENRA.

Before use



After Use



Step 1 – Gather supplies

- 1 FASENRA PEN from the refrigerator
- 1 alcohol wipe
- 1 cotton ball or gauze
- 1 bandage
- 1 puncture-resistant sharps disposal container. See Step 10 for instructions on how to throw away (dispose of) the used FASENRA PEN safely.



FASENRA PEN



Alcohol wipe



Cotton ball or gauze



Bandage



Sharps container

Step 2 – Prepare to use your FASENRA PEN

Check the expiration date (EXP). Do not use if the expiration date has passed.

Let FASENRA warm up at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C) **for about 30 minutes before giving the injection**.

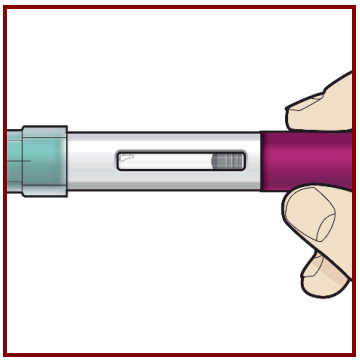


Do not warm the FASENRA PEN in any other way. For example, do not warm it in a microwave or hot water, or put it near other heat sources.

Use FASENRA within 14 days of removing from the refrigerator. After 14 days, throw away the FASENRA PEN.

Do not remove the cap until you have reached Step 6.

Step 3 – Check the liquid

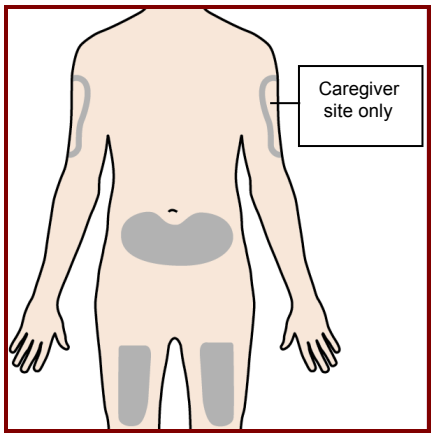


Look at the liquid in the FASENRA PEN through the viewing window. The liquid should be clear and colorless to slightly yellow. It may contain small white particles.

Do not inject FASENRA if the liquid is cloudy, discolored, or contains large particles.

You may see small air bubbles in the liquid. This is normal. You do not need to do anything about it.

Step 4 – Choose the injection site



If you are giving yourself the injection, the **recommended injection site** is the front of your thigh or the lower part of your stomach (abdomen).

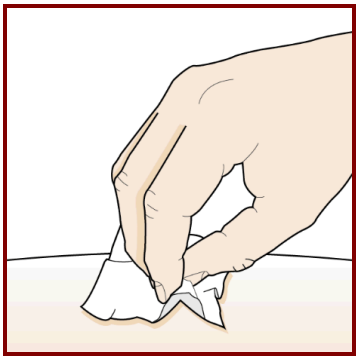
A caregiver may inject you in the upper-arm, thigh, or abdomen. **Do not** try to inject yourself in the arm.

For each injection, choose a different site that is at least 1-inch (3-cm) away from where you last injected.

Do not inject:

- into the 2-inch (5-cm) area around your belly-button
- where the skin is tender, bruised, scaly or hard
- into scars or damaged skin
- through clothing

Step 5 – Clean the injection site



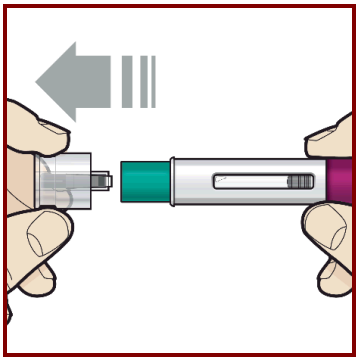
Wash your hands well with soap and water.

Clean the injection site with an alcohol wipe in a circular motion. Let it air dry.

Do not touch the cleaned area before injecting.

Do not fan or blow on the cleaned area.

Step 6 – Pull off the cap



Hold the FASENRA PEN with 1 hand. Carefully pull the cap straight off with your other hand.

Put the cap aside to throw away later.

The green needle guard is now exposed. It is there to prevent you from touching the needle.

Do not try to touch the needle or push on the needle guard with your finger.

Do not try to put the cap back on the FASENRA PEN. You could cause the injection to happen too soon or damage the needle.

Complete the following steps right away after removing the cap.

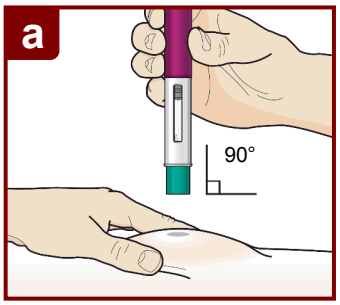
Step 7 – Inject FASENRA

Follow your healthcare providers instructions on how to inject. You can either gently pinch at the injection site or give the injection without pinching the skin.

Inject FASENRA by following the steps in figures **a, b, c,** and **d**.

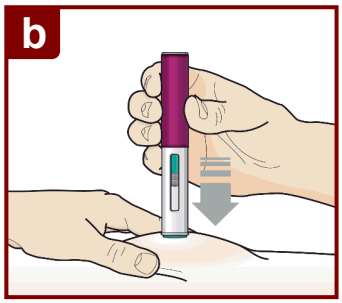
Hold the FASENRA PEN in place for the entire injection.

Do not change the position of the FASENRA PEN after the injection has started.



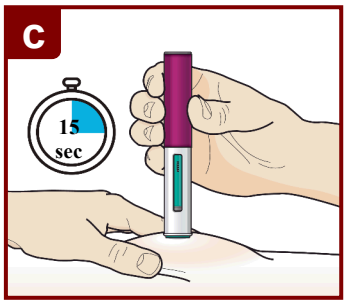
Position the FASENRA PEN at the injection site.

Place the needle guard of the FASENRA PEN flat against your skin (90 degree angle).
Make sure you can see the viewing window.



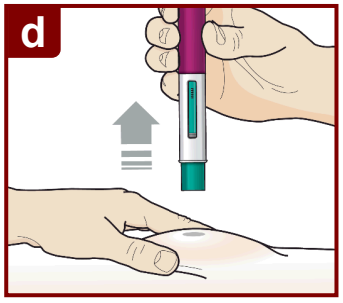
Press down firmly.

You will hear a click. A **'click'** tells you the injection has started. The green plunger will move down in the viewing window during the injection.



Hold down firmly for 15 seconds.

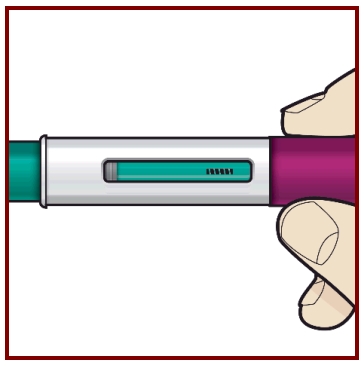
You will hear a second **'click'**. The second click tells you the injection has finished. The green plunger will fill the viewing window.



Lift the FASENRA PEN straight up.

The needle guard will slide down and lock into place over the needle.

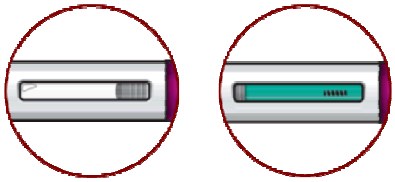
Step 8 – Check the viewing window



Check the viewing window to make sure all the liquid has been injected.

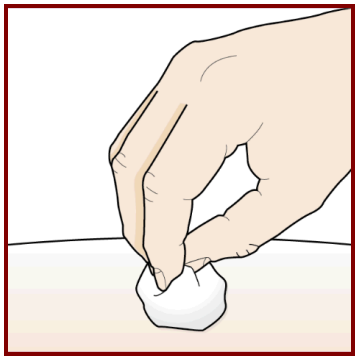
If the green plunger does not fill the viewing window, you may not have received the full dose. If this happens or if you have any other concerns, call your healthcare provider.

Before Injection



After Injection

Step 9 – Check the injection site



There may be a small amount of blood or liquid where you injected. This is normal.

Gently hold pressure over your skin with a cotton ball or gauze until the bleeding stops.

Do not rub the injection site.

If needed, cover the injection site with a small bandage.

Step 10 – Dispose of the used FASENRA PEN safely



- Each FASENRA PEN contains a single dose of FASENRA and **cannot be reused.**
- Put your used FASENRA PEN in a FDA-cleared **sharps disposal container** right away after use.

Do not throw away the FASENRA PEN in your household trash.

Throw away the cap and other used supplies in your household trash.

Disposal guidelines

If you do not have a FDA-cleared sharps disposal container, you may use a household container that is:

- made of a heavy-duty plastic,
- can be closed with a tight-fitting puncture-resistant lid, without sharps being able to come out,
- upright and stable during use,
- leak-resistant, and
- properly labeled to warn of hazardous waste inside the container.

When your sharps disposal container is almost full, you will need to follow your community guidelines for the right way to dispose of your sharps disposal container. There may be state or local laws about how you should throw away used needles and syringes. For more information about safe sharps disposal, and for specific information about sharps disposal in the area that you live in, go to the FDA's website at: http://www.fda.gov/safesharpsdisposal.

Do not dispose of your used sharps disposal container in your household trash unless your community guidelines permit this.
Do not recycle your used sharps disposal container.

For more information go to www.FasenraPen.com or call 1-800-236-9933. If you still have questions, call your healthcare provider.

Manufactured by: AstraZeneca AB, Södertälje, Sweden SE-15185
U.S. License Number 2059
Distributed by: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Wilmington, DE 19850
FASENRA is a trademark of the AstraZeneca group of companies.
©AstraZeneca 2019

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Fasenra 30 mg solution for injection in pre-filled syringe
Fasenra 30 mg solution for injection in pre-filled pen

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Pre-filled syringe

Each pre-filled syringe contains 30 mg benralizumab* in 1 mL.

Pre-filled pen

Each pre-filled pen contains 30 mg benralizumab* in 1 mL.

*Benralizumab is a humanised monoclonal antibody produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells by recombinant DNA technology.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection (injection) in pre-filled syringe
Solution for injection (injection) in pre-filled pen (Fasenra Pen)

Clear to opalescent, colourless to yellow solution and may contain translucent or white to off-white particles.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Fasenra is indicated as an add-on maintenance treatment in adult patients with severe eosinophilic asthma inadequately controlled despite high-dose inhaled corticosteroids plus long-acting β-agonists (see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Fasenra treatment should be initiated by a physician experienced in the diagnosis and treatment of severe asthma.

After proper training in the subcutaneous injection technique and education about signs and symptoms of hypersensitivity reactions (see section 4.4), patients with no known history of anaphylaxis or their caregivers may administer Fasenra if their physician determines that it is appropriate, with medical follow-up as necessary. Self-administration should only be considered in patients already experienced with Fasenra treatment.

Posology

The recommended dose of benralizumab is 30 mg by subcutaneous injection every 4 weeks for the first 3 doses, and then every 8 weeks thereafter. If an injection is missed on the planned date, dosing should resume as soon as possible on the indicated regimen; a double dose must not be administered.

Fasenra is intended for long-term treatment. A decision to continue the therapy should be made at least annually based on disease severity, level of exacerbation control and blood eosinophil counts.

Elderly
No dose adjustment is required for elderly patients (see section 5.2).

Renal and hepatic impairment
No dose adjustment is required for patients with renal or hepatic impairment (see section 5.2).

Paediatric population
The safety and efficacy of Fasenra in children aged 6 to 18 years have not been established.

No data are available for children aged 6 to 11 years old. Currently available data in children 12 to less than 18 years old are described in sections 4.8, 5.1 and 5.2 but no recommendation on a posology can be made.

Method of administration

This medicinal product is administered as a subcutaneous injection.

It should be injected into the thigh or abdomen. If the healthcare professional or caregiver administers the injection, the upper arm can also be used. It should not be injected into areas where the skin is tender, bruised, erythematous, or hardened.

Comprehensive instructions for administration using the pre-filled syringe/pre-filled pen are provided in the 'Instructions for Use'.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Traceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

Asthma exacerbations

Fasenra should not be used to treat acute asthma exacerbations.

Patients should be instructed to seek medical advice if their asthma remains uncontrolled or worsens after initiation of treatment.

Corticosteroids

Abrupt discontinuation of corticosteroids after initiation of Fasenra therapy is not recommended. Reduction in corticosteroid doses, if appropriate, should be gradual and performed under the supervision of a physician.

Hypersensitivity reactions

Acute systemic reactions including anaphylactic reactions and hypersensitivity reactions (e.g. urticaria, papular urticaria, rash) have occurred following administration of benralizumab (see

section 4.8). These reactions may occur within hours of administration, but in some instances have a delayed onset (i.e. days).

A history of anaphylaxis unrelated to benralizumab may be a risk factor for anaphylaxis following Fasenra administration (see section 4.3). In line with clinical practice, patients should be monitored for an appropriate time after administration of Fasenra.

In the event of a hypersensitivity reaction, Fasenra should be discontinued permanently and appropriate therapy initiated.

Parasitic (Helminth) infection

Eosinophils may be involved in the immunological response to some helminth infections. Patients with known helminth infections were excluded from participation in clinical trials. It is unknown if benralizumab may influence a patient's response against helminth infections.

Patients with pre-existing helminth infections should be treated before initiating therapy with benralizumab. If patients become infected, while receiving treatment and do not respond to anti-helminth treatment, therapy with benralizumab should be discontinued until infection resolves.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been performed. In a randomised, double-blind parallel-group study of 103 patients aged between 12 and 21 years with severe asthma, the humoral antibody responses induced by seasonal influenza virus vaccination do not appear to be affected by benralizumab treatment. An effect of benralizumab on the pharmacokinetics of co-administered medicinal products is not expected (see section 5.2).

Cytochrome P450 enzymes, efflux pumps and protein-binding mechanisms are not involved in the clearance of benralizumab. There is no evidence of IL-5Rα expression on hepatocytes. Eosinophil depletion does not produce chronic systemic alterations of proinflammatory cytokines.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There is a limited amount of data (less than 300 pregnancy outcomes) from the use of benralizumab in pregnant women.

Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3).

Monoclonal antibodies, such as benralizumab, are transported across the placenta linearly as pregnancy progresses; therefore, potential exposure to a fetus is likely to be greater during the second and third trimester of pregnancy.

As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of Fasenra during pregnancy. Its administration to pregnant women should only be considered if the expected benefit to the mother is greater than any possible risk to the fetus.

Breast-feeding

It is unknown whether benralizumab or its metabolites are excreted in human or animal milk. A risk to the breast-fed child cannot be excluded.

A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from using Fasenra taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

There are no fertility data in humans. Animal studies showed no adverse effects of benralizumab treatment on fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Fasenra has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most commonly reported adverse reactions during treatment are headache (8%) and pharyngitis (3%). Cases of anaphylactic reaction of varied severity have been reported.

Tabulated list of adverse reactions

The following adverse reactions have been reported with benralizumab during clinical studies and from post-marketing experience. The frequency of adverse reactions is defined using the following convention: very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1,000 to <1/100); rare (≥1/10,000 to <1/1,000); very rare (<1/10,000); and not known (cannot be estimated from available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 1. Tabulated list of adverse reactions

MedDRA System organ class	Adverse reaction	Frequency
Infections and infestations	Pharyngitis*	Common
Immune system disorders	Hypersensitivity reactions** Anaphylactic reaction	Common Not known
Nervous system disorders	Headache	Common
General disorders and administration site conditions	Pyrexia Injection site reaction***	Common

* Pharyngitis was defined by the following grouped preferred terms: 'Pharyngitis', 'Pharyngitis bacterial', 'Viral pharyngitis', 'Pharyngitis streptococcal'.
** Hypersensitivity reactions were defined by the following grouped preferred terms: 'Urticaria', 'Papular urticaria', and 'Rash'. For examples of the associated manifestations reported and a description of the time to onset, see section 4.4.
*** See 'Description of selected adverse reaction'.

Description of selected adverse reaction

Injection site reactions
In placebo-controlled studies, injection site reactions (e.g. pain, erythema, pruritus, papule) occurred at a rate of 2.2% in patients treated with the recommended benralizumab dose compared with 1.9% in patients treated with placebo. The events were transient in nature.

Long-term safety

In a 56-week extension trial (Trial 4) in patients with asthma from Trials 1, 2 and 3, 842 patients were treated with Fasenra at the recommended dose and remained in the trial. The overall safety profile was similar to the asthma trials described above. Additionally, in an open-label safety extension trial (Trial 5) in patients with asthma from previous trials, 226 patients were treated with Fasenra at the recommended dose for up to 43 months. Combined with the treatment period in previous studies, this corresponds to a median follow-up of 3.4 years (range 8.5 months – 5.3 years). The safety profile during this follow-up period was consistent with the known safety profile of Fasenra.

Paediatric population

There are limited data in paediatric patients. There were 108 adolescents aged 12 to 17 with asthma enrolled in the phase 3 trials (Trial 1: n=53, Trial 2: n=55). Of these, 46 received placebo, 40 received benralizumab every 4 weeks for 3 doses, followed by every 8 weeks thereafter, and 22 received benralizumab every 4 weeks. Adolescent patients aged 12 to 17 (n=86) from Trials 1 and 2 continued treatment with benralizumab in Trial 4 for up to 108 weeks. The frequency, type and severity of adverse reactions in the adolescent population were observed to be similar to those seen in adults.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Doses of up to 200 mg were administered subcutaneously in clinical trials to patients with eosinophilic asthma without evidence of dose-related toxicities.

There is no specific treatment for an overdose with benralizumab. If overdose occurs, the patient should be treated supportively with appropriate monitoring as necessary.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Drugs for obstructive airway diseases, other systemic drugs for obstructive airway diseases, ATC code: R03DX10

Mechanism of action

Benralizumab is an anti-eosinophil, humanised afucosylated, monoclonal antibody (IgG1, kappa). It specifically binds to the alpha subunit of the human interleukin-5 receptor (IL-5Rα). The IL-5 receptor is specifically expressed on the surface of eosinophils and basophils. The absence of fucose in the Fc domain of benralizumab results in high affinity for FcγRIII receptors on immune effector cells such as natural killer (NK) cells. This leads to apoptosis of eosinophils and basophils through enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC), which reduces eosinophilic inflammation.

Pharmacodynamic effects

Effect on blood eosinophils
Treatment with benralizumab results in near complete depletion of blood eosinophils within 24 hours following the first dose which is maintained throughout treatment. The depletion of blood eosinophils

is accompanied by a reduction in serum eosinophil granule proteins eosinophil derived neurotoxin (EDN) and eosinophil cationic protein (ECP) and a reduction in blood basophils.

Effect on eosinophils in the airway mucosa
The effect of benralizumab on eosinophils in the airway mucosa in asthmatic patients with elevated sputum eosinophil counts (at least 2.5%) was evaluated in a 12-week, phase 1, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical study with benralizumab 100 or 200 mg SC. In this study there was a median reduction from baseline in airway mucosa eosinophils of 96% in the benralizumab-treated group compared to a 47% reduction in the placebo group (p=0.039).

Clinical efficacy

The efficacy of benralizumab was evaluated in 3 randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled clinical trials between 28 to 56 weeks duration, in patients aged 12 to 75 years.

In these studies, benralizumab was administered at a dose of 30 mg once every 4 weeks for the first 3 doses, and then every 4 or 8 weeks thereafter as add-on to background treatment and was evaluated in comparison with placebo.

The two exacerbation trials, SIROCCO (Trial 1) and CALIMA (Trial 2), enrolled a total of 2,510 patients with severe uncontrolled asthma, 64% females, with a mean age of 49 years. Patients had a history of 2 or more asthma exacerbations requiring oral or systemic corticosteroid treatment (mean of 3) in the past 12 months, Asthma Control Questionnaire-6 (ACQ-6) score of 1.5 or more at screening, and reduced lung function at baseline (mean predicted pre-bronchodilator forced expiratory volume in 1 second [FEV_1] of 57.5%), despite regular treatment with high-dose inhaled corticosteroid (ICS) (Trial 1) or with medium or high-dose ICS (Trial 2) and a long-acting β-agonist (LABA); at least one additional controller was administered to 51% and 41% of these patients, respectively.

For the oral corticosteroid (OCS) reduction trial ZONDA (Trial 3), a total of 220 asthma patients (61% female; mean age of 51 years) were enrolled; they were treated with daily OCS (8 to 40 mg per day; median of 10 mg) in addition to regular use of high-dose ICS and LABA with at least one additional controller to maintain asthma control in 53% of the cases. The trial included an 8-week run-in period during which the OCS was titrated to the minimum effective dose without losing asthma control. Patients had blood eosinophil counts ≥150 cells/μL and a history of at least one exacerbation in the past 12 months.

While 2 dose regimens were studied in Trials 1, 2, and 3, the recommended dose regimen is benralizumab administered every 4 weeks for the first 3 doses, then every 8 weeks thereafter (see section 4.2) as no additional benefit was observed by more frequent dosing. The results summarised below are those for the recommended dose regimen.

Exacerbation trials

The primary endpoint was the annual rate of clinically significant asthma exacerbations in patients with baseline blood eosinophil counts ≥300 cells/μL who were taking high-dose ICS and LABA. Clinically significant asthma exacerbation was defined as worsening of asthma requiring use of oral/systemic corticosteroids for at least 3 days, and/or emergency department visits requiring use of oral/systemic corticosteroids and/or hospitalisation. For patients on maintenance OCS, this was defined as a temporary increase in stable oral/systemic corticosteroids for at least 3 days or a single depo-injectable dose of corticosteroids.

In both trials, patients receiving benralizumab experienced significant reductions in annual exacerbation rates compared to placebo in patients with blood eosinophils ≥300 cells/μL. In addition, change from baseline in mean FEV_1 showed benefit as early as 4 weeks, which was maintained through to end of treatment (**Table 2**).

Reductions in exacerbation rates were observed irrespective of baseline eosinophil count; however, increasing baseline eosinophil counts was identified as a potential predictor of improved treatment response particularly for FEV_1.

Table 2. Results of annual exacerbation rate and lung function at end of treatment of Trial 1 and 2 by eosinophil count

	Trial 1		**Trial 2**	
	Benralizumab	**Placebo**	**Benralizumab**	**Placebo**
Blood eosinophil count ≥300 cells/µL[a]	n =267	n =267	n =239	n =248
Clinically significant exacerbations				
Rate	0.74	1.52	0.73	1.01
Difference	-0.78		-0.29	
Rate ratio (95% CI)	0.49 (0.37, 0.64)		0.72 (0.54, 0.95)	
p-value	<0.001		0.019	
Pre-bronchodilator FEV_1 (L)				
Mean baseline	1.660	1.654	1.758	1.815
Improvement from baseline	0.398	0.239	0.330	0.215
Difference (95% CI)	0.159 (0.068, 0.249)		0.116 (0.028, 0.204)	
p-value	0.001		0.010	
Blood eosinophil count <300 cells/µL[b]	n =131	n =140	n =125	n =122
Clinically significant exacerbations				
Rate	1.11	1.34	0.83	1.38
Difference	-0.23		-0.55	
Rate ratio (95% CI)	0.83 (0.59, 1.16)		0.60 (0.42, 0.86)	
Pre-bronchodilator FEV_1 (L)				
Mean change	0.248	0.145	0.140	0.156
Difference (95% CI)	0.102 (-0.003, 0.208)		-0.015 (-0.127, 0.096)	

[a] Intent-to-treat population (patients on high-dose ICS and blood eosinophils ≥300 cells/µL).

[b] Not powered to detect a treatment difference in patients with blood eosinophils <300 cells/µL.

Across Trials 1 and 2 combined, there was a numerically greater exacerbation rate reduction and greater improvements in FEV_1 with increasing baseline blood eosinophils.

The rate of exacerbations requiring hospitalisation and/or emergency room visits for patients receiving benralizumab compared to placebo for Trial 1 were 0.09 versus 0.25 (rate ratio 0.37, 95% CI: 0.20, 0.67, p=<0.001) and for Trial 2 were 0.12 versus 0.10 (rate ratio 1.23, 95% CI: 0.64, 2.35, p=0.538). In Trial 2, there were too few events in the placebo treatment arm to draw conclusions for exacerbations requiring hospitalisation or emergency room visits.

In both Trials 1 and 2, patients receiving benralizumab experienced statistically significant reductions in asthma symptoms (Total Asthma Score) compared to patients receiving placebo. Similar improvement in favour of benralizumab was observed for the ACQ-6 and Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire for 12 Years and Older (AQLQ(S)+12) (**Table 3**).

Table 3. Treatment difference in mean change from baseline in total asthma symptom score, ACQ-6 and AQLQ(s)+12 at end of treatment - Patients on high-dose ICS and blood eosinophils ≥300 cells/µL

	Trial 1		Trial 2	
	Benralizumab (n^a=267)	**Placebo** (n^a=267)	**Benralizumab** (n^a=239)	**Placebo** (n^a=248)
Total asthma symptom score[b]				
Mean baseline	2.68	2.74	2.76	2.71
Improvement from baseline	-1.30	-1.04	-1.40	-1.16
Difference (95% CI)	-0.25 (-0.45, -0.06)		-0.23 (-0.43, -0.04)	
p-value	0.012		0.019	
ACQ-6				
Mean baseline	2.81	2.90	2.80	2.75
Improvement from baseline	-1.46	-1.17	-1.44	-1.19
Difference (95% CI)	-0.29 (-0.48, -0.10)		-0.25 (-0.44, -0.07)	
AQLQ(S)+12				
Mean baseline	3.93	3.87	3.87	3.93
Improvement from baseline	1.56	1.26	1.56	1.31
Difference (95% CI)	0.30 (0.10, 0.50)		0.24 (0.04, 0.45)	

[a] Number of patients (n) varies slightly due to the number of patients for whom data were available for each variable. Results shown based on last available data for each variable.

[b] Asthma symptom scale: total score from 0 (least) to 6 (most); day and night time asthma symptom scores from 0 (least) to 3 (most) symptoms. Individual day and night time scores were similar.

Subgroup analyses by prior exacerbation history

Subgroup analyses from Trials 1 and 2 identified patients with higher prior exacerbation history as a potential predictor of improved treatment response. When considered alone or in combination with baseline blood eosinophils count, these factors may further identify patients who may achieve greater response from benralizumab treatment (**Table 4**).

Table 4. Exacerbation rate and pulmonary function (FEV_1) at end of treatment by number of exacerbations in the previous year - Patients on high-dose ICS and blood eosinophils ≥300 cells/µL

	Trial 1		Trial 2	
	Benralizumab (N=267)	**Placebo** (N=267)	**Benralizumab** (N=239)	**Placebo** (N=248)
Baseline of 2 exacerbations				
n	164	149	144	151
Exacerbation rate	0.57	1.04	0.63	0.62
Difference	-0.47		0.01	
Rate ratio (95% CI)	0.55 (0.37, 0.80)		1.01 (0.70, 1.46)	

	Trial 1		Trial 2	
	Benralizumab (N=267)	**Placebo** (N=267)	**Benralizumab** (N=239)	**Placebo** (N=248)
Pre-bronchodilator FEV_1 mean change	0.343	0.230	0.266	0.236
Difference (95% CI)	0.113 (-0.002, 0.228)		0.029 (-0.079, 0.137)	
Baseline of 3 or more exacerbations				
n	103	118	95	97
Exacerbation rate	0.95	2.23	0.82	1.65
Difference	-1.28		-0.84	
Rate ratio (95% CI)	0.43 (0.29, 0.63)		0.49 (0.33, 0.74)	
Pre-bronchodilator FEV_1 mean change	0.486	0.251	0.440	0.174
Difference (95% CI)	0.235 (0.088, 0.382)		0.265 (0.115, 0.415)	

Oral corticosteroid dose reduction trials

ZONDA (Trial 3), a placebo-controlled study, and PONENTE (Trial 6), a single arm, open-label study, evaluated the effect of benralizumab on reducing the use of maintenance OCS.

In Trial 3, the primary endpoint was percent reduction from baseline of the final OCS dose during Weeks 24 to 28, while maintaining asthma control. **Table 5** summarises the study results for Trial 3.

Table 5. Effect of benralizumab on OCS dose reduction, Trial 3

	Benralizumab (N=73)	**Placebo (N=75)**
Wilcoxon rank sum test (primary analysis method)		
Median % reduction in daily OCS dose from baseline (95% CI)	75 (60, 88)	25 (0, 33)
Wilcoxon rank sum test p-value	<0.001	
Proportional odds model (sensitivity analysis)		
Percent reduction in OCS from baseline at Week 28		
≥90% reduction	27 (37%)	9 (12%)
≥75% reduction	37 (51%)	15 (20%)
≥50% reduction	48 (66%)	28 (37%)
>0% reduction	58 (79%)	40 (53%)
No change or no decrease in OCS	15 (21%)	35 (47%)
Odds ratio (95% CI)	4.12 (2.22, 7.63)	
Reduction in the daily OCS dose to 0 mg/day*	22 (52%)	8 (19%)
Odds ratio (95% CI)	4.19 (1.58, 11.12)	
Reduction in the daily OCS dose to ≤5 mg/day	43 (59%)	25 (33%)
Odds ratio (95% CI)	2.74 (1.41, 5.31)	
Exacerbation rate	0.54	1.83
Rate ratio (95% CI)	0.30 (0.17, 0.53)	
Exacerbation rate requiring hospitalisation/emergency room visit	0.02	0.32

	Benralizumab (N=73)	Placebo (N=75)
Rate ratio (95% CI)	0.07 (0.01, 0.63)	

* Only patients with an optimised baseline OCS dose of 12.5 mg or less were eligible to achieve a 100% reduction in OCS dose during the study.

Lung function, asthma symptom score, ACQ-6 and AQLQ(S)+12 were also assessed in Trial 3 and showed results similar to those in Trials 1 and 2.

Trial 6 enrolled 598 adult patients with severe asthma (blood eosinophil count ≥150 cells/μL at entry or ≥300 cells/μL in the past 12 months if study entry count was <150 cells/μL) who were oral corticosteroid-dependent. The primary endpoints were proportion of patients who eliminated OCS while maintaining asthma control and proportion of patients who achieved a final OCS dose less than or equal to 5 mg while maintaining asthma control and taking into account adrenal function. The proportion of patients who eliminated maintenance OCS was 62.9%. The proportion of patients who achieved an OCS dose less than or equal to 5 mg (while maintaining asthma control and not limited by adrenal function) was 81.9%. Effects on OCS reduction were similar irrespective of blood eosinophil count at study entry (including patients with blood eosinophils <150 cells/μL) and maintained over an additional period of 24 to 32 weeks. The annualised exacerbation rate in Trial 6 was comparable to that reported in previous trials.

Long-term extension trials

The long-term efficacy and safety of benralizumab was evaluated in a phase 3, 56-week extension trial BORA (Trial 4). The trial enrolled 2123 patients, 2037 adults and 86 adolescent patients (aged 12 years and older) from Trials 1, 2 and 3. Trial 4 assessed the long-term effect of benralizumab on annual exacerbation rate, lung function, ACQ-6, AQLQ(S)+12 and maintenance of OCS reduction at the 2 dose regimens studied in the predecessor studies.

At the recommended dose regimen, the reduction in annual rate of exacerbations observed in the placebo-controlled predecessor Trials 1 and 2 (in patients with baseline blood eosinophil counts ≥300 cells/μL who were taking high-dose ICS) was maintained over the second year of treatment (**Table 6**). In patients who received benralizumab in predecessor Trials 1 and 2, 73% were exacerbation-free in the extension Trial 4.

Table 6. Exacerbations over an extended treatment period[a]

	Placebo[b] (N=338)	Benralizumab (N=318)		
	Trial 1 & 2	**Trial 1 & 2**	**Trial 4**	**Trial 1, 2 & 4[c]**
Rate	1.23	0.65	0.48	0.56

[a] Patients that entered Trial 4 from predecessor Trials 1 and 2 with baseline blood eosinophil counts ≥300 cells/μL who were taking high-dose ICS.

[b] Placebo patients in Trials 1 and 2 are included up to the end of the predecessor trial (Week 48 in Trial 1, Week 56 in Trial 2).

[c] Total duration of treatment: 104 – 112 weeks

Similar maintenance of effect was observed throughout Trial 4 in lung function, ACQ-6 and AQLQ(S)+12 (**Table 7**).

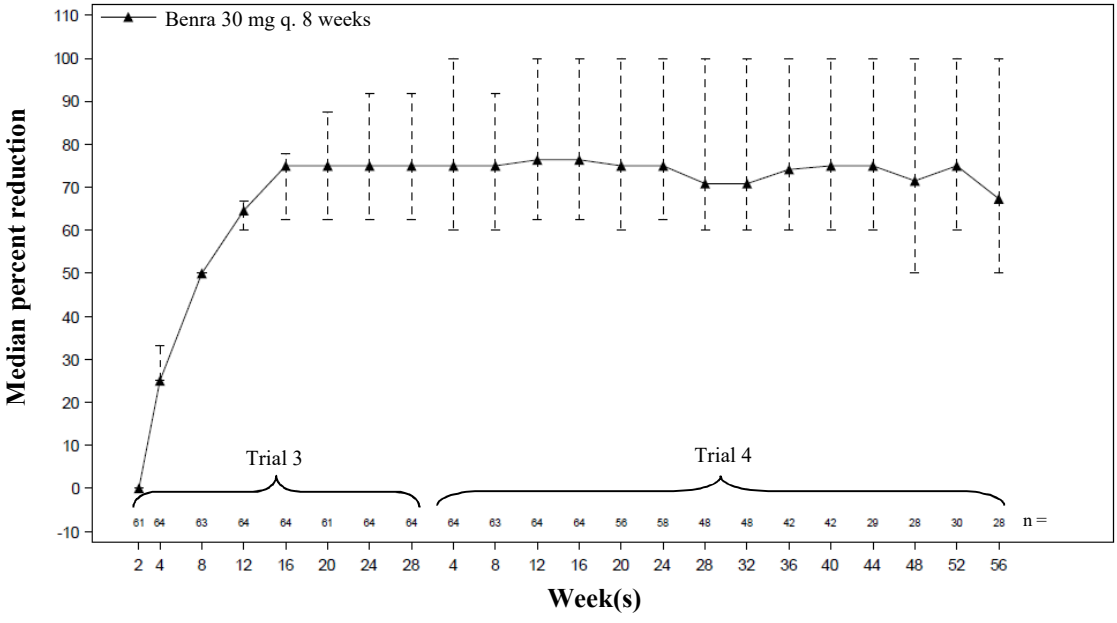
Table 7. Change from baseline for lung function, ACQ-6, and AQLQ(S)+12[a]

	Trial 1 & 2 Baseline[b]	Trial 1 & 2 EOT[c]	Trial 4 EOT[d]
Pre-bronchodilator FEV_1 (L)			
n	318	305	290
Mean baseline (SD)	1.741 (0.621)	--	--
Change from baseline (SD) [e]	--	0.343 (0.507)	0.404 (0.555)
ACQ-6			
n	318	315	296
Mean baseline (SD)	2.74 (0.90)	--	--
Change from baseline (SD) [e]	--	-1.44 (1.13)	-1.47 (1.05)
AQLQ(S)+12			
n	307	306	287
Mean baseline (SD)	3.90 (0.99)	--	--
Change from baseline (SD) [e]	--	1.58 (1.23)	1.61 (1.21)

n= number of patients with data at timepoint. SD = standard deviation
a. Baseline blood eosinophil counts ≥300 cells/µL and taking high-dose ICS: benralizumab administered at the recommended dose regimen.
b. Integrated analysis of Trial 1 and 2 baseline includes adults and adolescents.
c. Integrated analysis at End of Treatment (EOT) of Trial 1 (Week 48) and Trial 2 (Week 56).
d. EOT for Trial 4 was Week 48 (the last timepoint for adults and adolescent data).
e. Baseline is prior to benralizumab treatment in Trial 1 and 2.

Efficacy in Trial 4 was also evaluated in patients with baseline blood eosinophil counts <300 cells/µL and was consistent with Trials 1 and 2.
Maintenance of the reduction in daily OCS dose was also observed over the extension trial in patients enrolled from Trial 3 (**Figure 1**).

Figure 1. Median percent reductions in daily OCS over time (Trial 3 and 4)[a]



a. Predecessor Trial 3 patients who continued benralizumab treatment into Trial 4. Patients were permitted to enter a second extension trial after a minimum of 8 weeks in Trial 4 without completing the 56-week extension period.

In Trial 5, a second long-term safety extension study (see section 4.8), the annualised exacerbation rate (0.47) in patients receiving the approved dose regimen was comparable to that reported in the predecessor Trials 1, 2 (0.65) and 4 (0.48).

Immunogenicity

Overall, treatment-emergent anti-drug antibody response developed in 107 out of 809 (13%) patients treated with benralizumab at the recommended dose regimen during the 48 to 56 week treatment period of the phase 3 placebo-controlled exacerbation trials. Most antibodies were neutralising and persistent. Anti-benralizumab antibodies were associated with increased clearance of benralizumab and increased blood eosinophil levels in patients with high anti-drug antibody titres compared to antibody negative patients; in rare cases, blood eosinophil levels returned to pre-treatment levels. Based on current patient follow-up, no evidence of an association of anti-drug antibodies with efficacy or safety was observed.

Following a second year of treatment of these patients from the phase 3 placebo-controlled trials, an additional 18 out of 510 (4%) had newly developed treatment-emergent antibodies. Overall, in patients who were anti-drug antibody positive in the predecessor trials, titres remained stable or declined in the second year of treatment. No evidence of an association of anti-drug antibodies with efficacy or safety was observed.

Paediatric population

There were 108 adolescents aged 12 to 17 with asthma enrolled in the phase 3 trials (Trial 1: n=53, Trial 2: n=55). Of these, 46 received placebo, 40 received benralizumab every 4 weeks for 3 doses, followed by every 8 weeks thereafter, and 22 received benralizumab every 4 weeks. In these trials, the asthma exacerbation rate in adolescent patients treated with benralizumab administered at the recommended dose regimen was 0.70 (n=40, 95% CI: 0.42, 1.18) compared to 0.41 for placebo (n=46, 95% CI: 0.23, 0.73) [rate ratio 1.70, 95% CI: 0.78, 3.69].

Adolescent patients aged 12 to 17 (n=86) from Trials 1 and 2 continued treatment with benralizumab in Trial 4 for up to 108 weeks. Efficacy and safety were consistent with the predecessor trials.

No conclusion can be drawn regarding asthma efficacy in the paediatric population.

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with benralizumab in one or more subsets of the paediatric population in asthma (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetics of benralizumab were dose-proportional in patients with asthma following subcutaneous administration over a dose range of 2 to 200 mg.

Absorption

Following subcutaneous administration to patients with asthma, the absorption half-life was 3.5 days. Based on population pharmacokinetic analysis, the estimated absolute bioavailability was approximately 59% and there was no clinically relevant difference in relative bioavailability in the administration to the abdomen, thigh, or upper arm.

Distribution

Based on population pharmacokinetic analysis, central and peripheral volume of distribution of benralizumab was 3.1 L and 2.5 L, respectively, for a 70 kg individual.

Biotransformation

Benralizumab is a humanised IgG1 monoclonal antibody that is degraded by proteolytic enzymes widely distributed in the body and not restricted to hepatic tissue.

Elimination

From population pharmacokinetic analysis, benralizumab exhibited linear pharmacokinetics and no evidence of target receptor-mediated clearance pathway. The estimated systemic clearance (CL) for benralizumab was at 0.29 L/d. Following subcutaneous administration, the elimination half-life was approximately 15.5 days.

Special populations

Elderly (≥65 years old)
Based on population pharmacokinetic analysis, age did not affect benralizumab clearance. However, no data are available in patients over 75 years of age.

Paediatric population
Based on the population pharmacokinetic analysis, the pharmacokinetics of benralizumab in adolescents aged 12 to 17 years were consistent with adults. Benralizumab has not been studied in children (5 to 11 years old) (see section 4.2).

Gender, race
A population pharmacokinetics analysis, indicated that there was no significant effect of gender and race on benralizumab clearance.

Renal impairment
No formal clinical studies have been conducted to investigate the effect of renal impairment on benralizumab. Based on population pharmacokinetic analysis, benralizumab clearance was comparable in subjects with creatinine clearance values between 30 and 80 mL/min and patients with normal renal function. There are limited data available in subjects with creatinine clearance values less than 30 mL/min; however, benralizumab is not cleared renally.

Hepatic impairment
No formal clinical studies have been conducted to investigate the effect of hepatic impairment on benralizumab. IgG monoclonal antibodies are not primarily cleared via hepatic pathway; change in hepatic function is not expected to influence benralizumab clearance. Based on population pharmacokinetic analysis, baseline hepatic function biomarkers (ALT, AST, and bilirubin) had no clinically relevant effect on benralizumab clearance.

Interaction
Based on the population pharmacokinetic analysis, commonly co-administered medicinal products (montelukast, paracetamol, proton pump inhibitors, macrolides and theophylline/aminophylline) had no effect on benralizumab clearance in patients with asthma.

5.3 Preclinical safety data

As benralizumab is a monoclonal antibody, no genotoxicity or carcinogenicity studies have been conducted.

Animal toxicology and/or pharmacology

Non-clinical data reveal no special hazards for humans based on conventional studies of safety pharmacology or repeated dose toxicity studies in monkeys. Intravenous and subcutaneous administration to cynomolgus monkeys was associated with reductions in peripheral blood and bone marrow eosinophil counts, with no toxicological findings.

Pregnancy

In a prenatal and postnatal development study in pregnant cynomolgus monkeys, there were no benralizumab-related maternal, embryo-foetal, or postnatal effects observed.

Fertility

No dedicated animal studies have been conducted. No benralizumab-related impairment was observed in reproductive parameters of male and female cynomolgus monkeys. Examination of surrogate fertility parameters (including organ weights and histopathology of reproductive tissues) in animals treated with benralizumab suggested no impairment of fertility. However, in the offspring of monkeys dosed while pregnant, there was a reduction in eosinophils.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Histidine
Histidine hydrochloride monohydrate
Trehalose dihydrate
Polysorbate 20 (E 432)
Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

3 years

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2 °C to 8 °C).
Fasenra may be kept at room temperature up to 25 °C for a maximum of 14 days. After removal from the refrigerator, Fasenra must be used within 14 days or discarded.
Store in the original package in order to protect from light.

Do not freeze. Do not shake. Do not expose to heat.

6.5 Nature and contents of container

Pre-filled syringe

One mL solution in a single-use pre-filled syringe made from type I glass with a staked 29-gauge ½-inch (12.7 mm) stainless steel needle, rigid needle shield, and Fluorotec-coated plunger stopper in a passive safety device.

Pack containing 1 pre-filled syringe.

Pre-filled pen

One mL solution in a sterile, single use pre-filled pen made from type I glass with staked 29-gauge ½-inch (12.7 mm) stainless steel needle, rigid needle shield, and Fluorotec-coated stopper in a pre-filled pen.

Pack containing 1 pre-filled pen.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Prior to administration, allow the pre-filled syringe or pre-filled pen to reach room temperature 20 °C to 25 °C by leaving the carton out of the refrigerator for around 30 minutes.

Visually inspect Fasenra for particulate matter and discolouration prior to administration. Fasenra is clear to opalescent, colourless to yellow, and may contain translucent or white to off-white particles. Do not use Fasenra if liquid is cloudy, discoloured, or if it contains large particles or foreign particulate matter.

Additional information and instructions for the preparation and administration of Fasenra using the pre-filled syringe or pre-filled pen are given in the package leaflet and 'Instructions for Use'.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/17/1252/001 1 pre-filled syringe
EU/1/17/1252/002 1 pre-filled pen

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 8 January 2018
Date of latest renewal:

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

ANNEX II

A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURERS RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURERS RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer of the biological active substance

AstraZeneca Pharmaceuticals LP Frederick Manufacturing Center (FMC)
633 Research Court
Frederick, Maryland
21703
United States

Name and address of the manufacturers responsible for batch release

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Sweden

MedImmune UK Ltd
6 Renaissance Way
Liverpool, L24 9JW
United Kingdom

AstraZeneca Nijmegen B.V., Nijmegen
Lagelandseweg 78
Nijmegen, 6545CG
Netherlands

The printed package leaflet of the medicinal product must state the name and address of the manufacturer responsible for the release of the concerned batch.

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder (MAH) shall submit the first PSUR for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON- PRE-FILLED SYRINGE

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Fasenra 30 mg solution for injection in pre-filled syringe
benralizumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One pre-filled syringe contains 30 mg benralizumab in 1 mL.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: histidine, histidine hydrochloride monohydrate, trehalose dihydrate, polysorbate 20, water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection
1 pre-filled syringe

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Subcutaneous use
Read the instructions for use and the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

Discard date:

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze, shake or expose to heat.

Keep the pre-filled syringe in the outer carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/17/1252/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

fasenra 30 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTERED PRE-FILLED SYRINGE

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Fasenra 30 mg solution for injection in pre-filled syringe
benralizumab

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

Subcutaneous use
Store in a refrigerator.
Do not freeze, shake or expose to heat.
Keep the pre-filled syringe in the outer carton in order to protect from light.

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

PRE-FILLED SYRINGE LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Fasenra 30 mg injection
benralizumab
SC

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

1 mL

6. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON- PRE-FILLED PEN

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Fasenra 30 mg solution for injection in pre-filled pen
benralizumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One pre-filled pen contains 30 mg benralizumab in 1 mL.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: histidine, histidine hydrochloride monohydrate, trehalose dihydrate, polysorbate 20, water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection
1 pre-filled pen
Each pack contains 1 Fasenra Pen

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Subcutaneous use
Read the instructions for use and the package leaflet before use.
Open here

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

Discard date:

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze, shake or expose to heat.
Keep the pre-filled pen in the outer carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/17/1252/002

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

fasenra 30 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

PRE-FILLED PEN LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Fasenra 30 mg injection
benralizumab
Subcutaneous use

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

1 mL

6. OTHER

AstraZeneca

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Fasenra 30 mg solution for injection in pre-filled syringe
benralizumab

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Fasenra is and what it is used for
2. What you need to know before you use Fasenra
3. How to use Fasenra
4. Possible side effects
5. How to store Fasenra
6. Contents of the pack and other information

1. What Fasenra is and what it is used for

What Fasenra is
Fasenra contains the active substance benralizumab, which is a monoclonal antibody, a type of protein that recognises and attaches to a specific target substance in the body. The target of benralizumab is a protein called interleukin-5 receptor, which is found particularly on a type of white blood cell called an eosinophil.

What Fasenra is used for
Fasenra is used to treat **severe eosinophilic asthma** in adults. Eosinophilic asthma is a type of asthma where patients have too many eosinophils in the blood or lungs.

Fasenra is used together with other medicines to treat asthma (high doses of 'corticosteroid inhalers' plus other asthma medicines) when the disease is not well controlled by those other medicines alone.

How Fasenra works
Eosinophils are white blood cells involved in asthma inflammation. By attaching to the eosinophils, Fasenra helps to reduce their numbers and inflammation.

What are the benefits of using Fasenra
Fasenra may reduce the number of asthma attacks you are experiencing, help you breathe better and decrease your asthma symptoms. If you are taking medicines called 'oral corticosteroids', using Fasenra may also allow you to reduce the daily dose or stop the oral corticosteroids you need to control your asthma.

2. What you need to know before you use Fasenra

Do not use Fasenra:
- If you are **allergic** to benralizumab or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6). **Check with your doctor, nurse or pharmacist** if you think this applies to you.

Warnings and precautions
Talk to your doctor, nurse or pharmacist before you are given Fasenra:

- if you have a **parasitic infection** or if you live in an area where parasitic infections are common or you are travelling to such a region. This medicine may weaken your ability to fight certain types of parasitic infections.
- if you have had an **allergic reaction to an injection or medicine in the past** (see section 4 for symptoms of an allergic reaction).

Also, talk to your doctor, nurse or pharmacist when you are given Fasenra:
- if your **asthma remains uncontrolled or worsens** during treatment with this medicine.
- if you have any symptoms of an **allergic reaction** (see section 4). Allergic reactions have occurred in patients receiving this medicine.

Fasenra is **not a rescue medicine.** Do not use it to treat a sudden asthma attack.

Look out for signs of serious allergic reactions
Fasenra can potentially cause serious allergic reactions. You must look out for signs of these reactions (such as hives, rash, breathing problems, fainting, dizziness, feeling lightheaded and/or swelling of your face, tongue or mouth) while you are taking Fasenra.

It is important that you talk to your doctor about how to recognise early symptoms of serious allergic reactions and how to manage these reactions if they occur.

Other medicines for asthma
Do not suddenly stop taking or change the dose of your preventer medicines for your asthma once you have started Fasenra.

If your response to the treatment allows it, your doctor may try to reduce the dose of some of these medicines, especially ones called 'corticosteroids'. This should be done gradually and under the direct supervision of your doctor.

Children and adolescents
Do not give this medicine to children below the age of 18 because the safety and benefits of this medicine are not known in this population.

Other medicines and Fasenra
Tell your doctor if you are taking, have recently taken or might take any other medicines before using Fasenra.

Pregnancy and breast-feeding
If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, **ask your doctor for advice** before using this medicine.

Do not use Fasenra if you are pregnant unless your doctor tells you otherwise. It is not known whether Fasenra could harm your unborn baby.

It is not known whether the ingredients of Fasenra can pass into breast milk. **If you are breast-feeding or plan to breast-feed, talk to your doctor**.

Driving and using machines
It is unlikely that Fasenra will affect your ability to drive and use machines.

3. How to use Fasenra

Always use this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor, nurse or pharmacist if you are not sure.

The recommended dose is an injection of 30 mg. The first 3 injections are every 4 weeks. After this, injections are 30 mg every 8 weeks.

Fasenra is given as an injection just under the skin (subcutaneously). You and your doctor or nurse should decide if you should inject Fasenra yourself. You should not inject Fasenra yourself if you have not received Fasenra previously and if you had previous allergic reaction with Fasenra.

You or your caregiver should receive training on the right way to inject Fasenra. Read the 'Instructions for Use' for the pre-filled syringe carefully before using Fasenra.

If you forget to use Fasenra
If you have forgotten to inject a dose of Fasenra, talk to your doctor, pharmacist or nurse as soon as possible.

Stopping treatment with Fasenra
Do not stop treatment with Fasenra unless your doctor advises you to. Interrupting or stopping the treatment with Fasenra may cause your asthma symptoms and attacks to come back.

If your asthma symptoms get worse while receiving injections of Fasenra, **call your doctor.**

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Serious allergic reactions

Seek medical attention immediately if you think you may be having an allergic reaction. Such reactions may happen within hours or days after the injection.

Not known (the frequency cannot be estimated from the available data):
- anaphylaxis
  symptoms usually include:
  - swelling of your face, tongue, or mouth
  - breathing problems
  - fainting, dizziness, feeling lightheaded (due to a drop in blood pressure)

Common (these may affect **up to 1 in 10 people**):
- hypersensitivity reactions (hives, rash)

Other side effects

Common (these may affect **up to 1 in 10 people**)
- headache
- pharyngitis (sore throat)
- fever (high temperature)
- injection site reaction (for example pain, redness, itching, swelling near where the injection was given)

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting

system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Fasenra

Keep this medicine out of the sight and reach of children.
Fasenra is for single use only.
Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the label and the carton after 'EXP'. The expiry date refers to the last day of that month.
Store in the original package in order to protect from light.
Store in a refrigerator (2 °C to 8 °C).
The syringe may be kept at room temperature up to 25 °C for a maximum of 14 days. After removal from the refrigerator, Fasenra must be used within 14 days or discarded, and the discard date should be written on the carton.
Do not shake, freeze or expose to heat.

Do not throw away any medicines via wastewater. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Fasenra contains
The active substance is benralizumab. One pre-filled syringe of 1 mL solution contains 30 mg benralizumab.

The other ingredients are histidine, histidine hydrochloride monohydrate, trehalose dihydrate, polysorbate 20 and water for injections.

What Fasenra looks like and contents of the pack
Fasenra is a solution in a clear glass syringe. Its colour may vary from colourless to yellow. It may contain particles.

Fasenra is available in a pack containing 1 pre-filled syringe.

Marketing Authorisation Holder

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Sweden

Manufacturer

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Sweden

MedImmune UK Ltd
6 Renaissance Way
Liverpool, L24 9JW
United Kingdom

AstraZeneca Nijmegen B.V., Nijmegen
Lagelandseweg 78

Nijmegen, 6545CG
Netherlands

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

България
АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika
AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark
AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España
AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska
AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland
AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
AstraZeneca S.p.A.

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg
AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta
Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich
AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska
AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal
AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika
AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy

Tel: +39 02 00704500

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

This leaflet was last revised in

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu.

<----------

Instructions for use
Fasenra 30 mg solution for injection in pre-filled syringe
benralizumab

For subcutaneous injection
Single-use pre-filled syringe

Before using your Fasenra pre-filled syringe, your healthcare provider should show you or your caregiver how to use it correctly.

Read this 'Instructions for Use' before you start using your Fasenra pre-filled syringe and each time you get a refill. There may be new information. This information does not take the place of talking to your healthcare provider about your medical condition or your treatment.

If you or your caregiver have any questions, talk to your healthcare provider.

Important information

Store Fasenra in a refrigerator between 2 °C to 8 °C in its carton until you are ready to use it. Fasenra may be kept at room temperature up to 25ºC for a maximum of 14 days. After removal from the refrigerator, Fasenra must be used within 14 days or discarded.

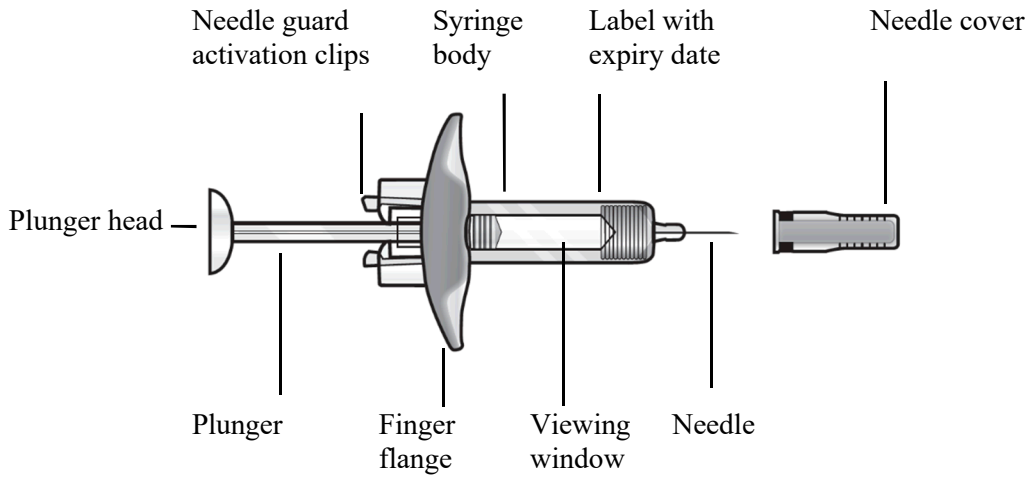
Do not use your Fasenra pre-filled syringe if:
- it has been frozen
- it has been dropped or damaged
- the security seal on the carton has been broken
- the expiry date (EXP) has passed

Do not:
- shake your pre-filled syringe
- share or re-use your pre-filled syringe

If any of the above happens, throw away the syringe in a puncture-resistant sharps container and use a new pre-filled syringe.
Each Fasenra pre-filled syringe contains 1 dose of Fasenra that is for one-time use only.
Keep Fasenra and all medicines out of the sight and reach of children.

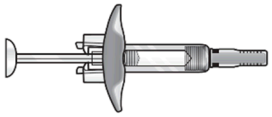
Your Fasenra pre-filled syringe

Do not remove the needle cover until you have reached Step 6 of these instructions and are ready to inject Fasenra.
Do not touch the needle guard activation clips to keep from activating the safety device (needle guard) too soon.



Step 1 - Gather supplies

- 1 Fasenra pre-filled syringe from the refrigerator
- 1 alcohol wipe
- 1 cotton ball or gauze
- 1 puncture-resistant sharps container.
  (See Step 9 - Dispose of the used pre-filled syringe)



Pre-filled syringe



Alcohol wipe



Cotton ball or gauze



Sharps container

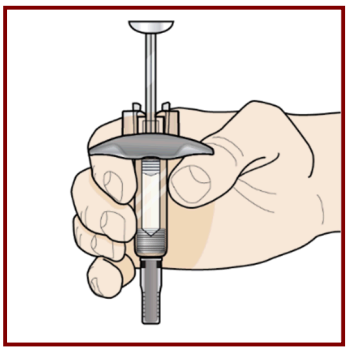
Step 2 - Prepare to use your pre-filled syringe

Check the expiry (EXP) date. Do not use if the expiry date has passed.
Prior to administration, allow the pre-filled syringe to reach room temperature 20 °C to 25 °C by leaving the carton out of the refrigerator for about 30 minutes.
Do not warm the pre-filled syringe in any other way. For example, do not warm it in a microwave or hot water, or put it near other heat sources.
Use Fasenra within 14 days of removing from the refrigerator.

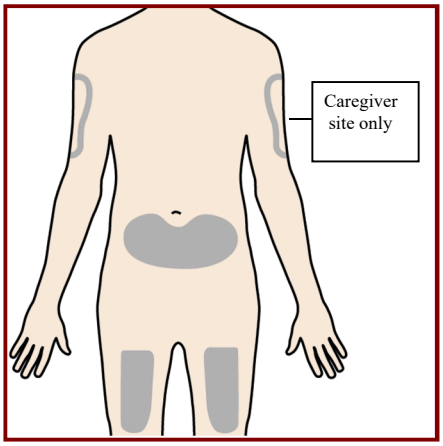


Step 3 - Check the liquid

Grasp the syringe body (**not** the plunger) to remove the pre-filled syringe.
Look at the liquid through the viewing window. The liquid should be clear and colourless to yellow. It may contain small white particles.
Do not inject Fasenra if the liquid is cloudy, discoloured, or contains large particles.
You may see a small air bubble in the liquid. This is normal. You do not need to do anything about it.



Step 4 - Choose the injection site



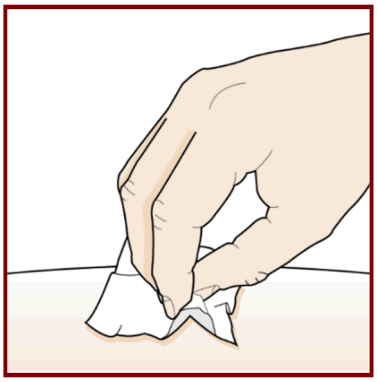
The recommended injection site is the front of your thigh.
You may also use the lower part of your abdomen.

Do not inject:

- into the 5 cm area around your belly-button
- where the skin is tender, bruised, scaly or hard
- into scars or damaged skin
- through clothing

A caregiver may inject you in the upper-arm, thigh, or abdomen. **Do not** try to inject yourself in the arm.
For each injection, choose a different site that is at least 3 cm away from where you last injected.

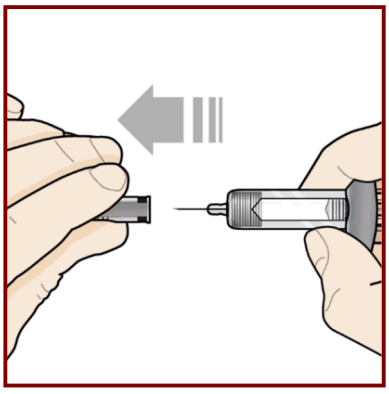
Step 5 - Clean the injection site



Wash your hands well with soap and water.
Clean the injection site with an alcohol wipe in a circular motion.
Let it air dry.

Do not touch the cleaned area before injecting.
Do not fan or blow on the cleaned area.

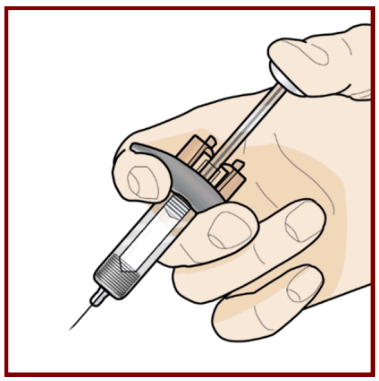
Step 6 - Pull off the needle cover



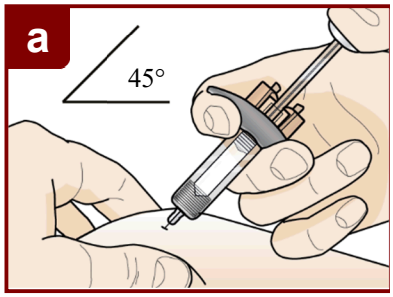
Hold the syringe body with 1 hand, and carefully pull the needle cover straight off with your other hand.
Do not hold the plunger or plunger head while removing the needle cover.
Put the needle cover aside to throw away later.
You may see a drop of liquid at the end of the needle. This is normal.
Do not use the syringe if it is dropped without the needle cover in place or if the needle is damaged or dirty.
Do not touch the needle, or let it touch any surface.
Go straight on to the next steps, without delay.

Step 7 - Inject Fasenra

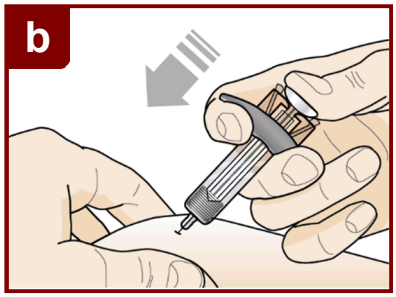
Hold the pre-filled syringe in 1 hand as shown.
Use your other hand to gently pinch and hold the area of skin where you want to inject. This creates a firmer surface.
Do not press down on the plunger until the needle is completely inserted into the skin.
Do not pull back on the plunger at any time.



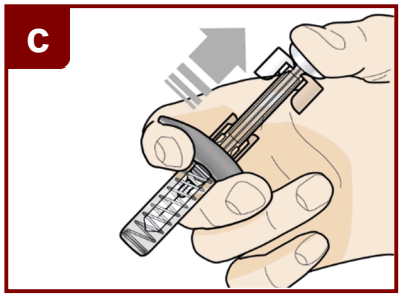
Inject Fasenra by following the steps in figures **a**, **b** and **c**.



Use a quick, dart-like motion to insert the needle into the pinched skin.
Insert the needle at an angle of 45 degrees.



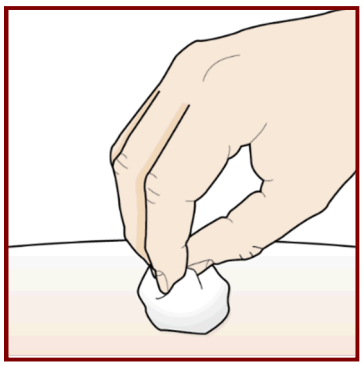
Use your thumb to push down on the plunger head.
Keep pushing until it is down as far as it will go. This is to make sure you inject all of the medication.



Keep your thumb pressed down on the plunger head as you take the needle out of the skin.
Slowly ease up on the plunger until the needle guard covers the needle.

Step 8 - Check the injection site

There may be a small amount of blood or liquid where you injected. This is normal.
Gently hold pressure over your skin with a cotton ball or gauze until the bleeding stops.
Do not rub the injection site.
If needed, cover the injection site with a small bandage.



Step 9 - Dispose of the used pre-filled syringe

- Each pre-filled syringe contains a single dose of Fasenra and **cannot be re-used.**
- Put your used pre-filled syringe in a puncture-resistant **sharps container** right away after use.



Do not throw away the pre-filled syringe in your household waste.
Do not re-cap the pre-filled syringe.
Throw away the cap and other used supplies in your household waste.

Disposal guidelines

Dispose of the full container as instructed by your healthcare provider or pharmacist.
Do not recycle your used sharps container.

Package leaflet: Information for the patient

Fasenra 30 mg solution for injection in pre-filled pen
benralizumab

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Fasenra is and what it is used for
2. What you need to know before you use Fasenra
3. How to use Fasenra Pen
4. Possible side effects
5. How to store Fasenra Pen
6. Contents of the pack and other information

1. What Fasenra is and what it is used for

What Fasenra is
Fasenra contains the active substance benralizumab, which is a monoclonal antibody, a type of protein that recognises and attaches to a specific target substance in the body. The target of benralizumab is a protein called interleukin-5 receptor, which is found particularly on a type of white blood cell called an eosinophil.

What Fasenra is used for
Fasenra is used to treat **severe eosinophilic asthma** in adults. Eosinophilic asthma is a type of asthma where patients have too many eosinophils in the blood or lungs.

Fasenra is used together with other medicines to treat asthma (high doses of 'corticosteroid inhalers' plus other asthma medicines) when the disease is not well controlled by those other medicines alone.

How Fasenra works
Eosinophils are white blood cells involved in asthma inflammation. By attaching to the eosinophils, Fasenra helps to reduce their numbers and inflammation.

What are the benefits of using Fasenra
Fasenra may reduce the number of asthma attacks you are experiencing, help you breathe better and decrease your asthma symptoms. If you are taking medicines called 'oral corticosteroids', using Fasenra may also allow you to reduce the daily dose or stop the oral corticosteroids you need to control your asthma.

2. What you need to know before you use Fasenra

Do not use Fasenra:
- If you are **allergic** to benralizumab or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6). **Check with your doctor, nurse or pharmacist** if you think this applies to you.

Warnings and precautions
Talk to your doctor, nurse or pharmacist before you are given Fasenra:

- if you have a **parasitic infection** or if you live in an area where parasitic infections are common or you are travelling to such a region. This medicine may weaken your ability to fight certain types of parasitic infections,
- if you have had an **allergic reaction to an injection or medicine in the past** (see section 4 for symptoms of an allergic reaction).

Also, talk to your doctor, nurse or pharmacist when you are given Fasenra:
- if your **asthma remains uncontrolled or worsens** during treatment with this medicine.
- if you have any symptoms of an **allergic reaction** (see section 4). Allergic reactions have occurred in patients receiving this medicine.

Fasenra is **not a rescue medicine.** Do not use it to treat a sudden asthma attack.

Look out for signs of serious allergic reactions
Fasenra can potentially cause serious allergic reactions. You must look out for signs of these reactions (such as hives, rash, breathing problems, fainting, dizziness, feeling lightheaded and/or swelling of your face, tongue or mouth) while you are taking Fasenra.

It is important that you talk to your doctor about how to recognise early symptoms of serious allergic reactions and how to manage these reactions if they occur.

Other medicines for asthma
Do not suddenly stop taking or change the dose of your preventer medicines for your asthma once you have started Fasenra.

If your response to the treatment allows it, your doctor may try to reduce the dose of some of these medicines, especially ones called 'corticosteroids'. This should be done gradually and under the direct supervision of your doctor.

Children and adolescents
Do not give this medicine to children below the age of 18 because the safety and benefits of this medicine are not known in this population.

Other medicines and Fasenra
Tell your doctor if you are taking, have recently taken or might take any other medicines before using Fasenra.

Pregnancy and breast-feeding
If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, **ask your doctor for advice** before using this medicine.

Do not use Fasenra if you are pregnant unless your doctor tells you otherwise. It is not known whether Fasenra could harm your unborn baby.

It is not known whether the ingredients of Fasenra can pass into breast milk. **If you are breast-feeding or plan to breast-feed, talk to your doctor**.

Driving and using machines
It is unlikely that Fasenra will affect your ability to drive and use machines.

3. How to use Fasenra Pen

Always use this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor, nurse or pharmacist if you are not sure.

The recommended dose is an injection of 30 mg. The first 3 injections are every 4 weeks. After this, injections are 30 mg every 8 weeks.

Fasenra is given as an injection just under the skin (subcutaneously). You and your doctor or nurse should decide if you should inject Fasenra yourself. You should not inject Fasenra yourself if you have not received Fasenra previously and if you had previous allergic reaction with Fasenra.

You or your caregiver should receive training on the right way to inject Fasenra. Read the 'Instructions for Use' for the Fasenra Pen carefully before using Fasenra.

If you forget to use Fasenra
If you have forgotten to inject a dose of Fasenra, talk to your doctor, pharmacist or nurse as soon as possible.

Stopping treatment with Fasenra
Do not stop treatment with Fasenra unless your doctor advises you to. Interrupting or stopping the treatment with Fasenra may cause your asthma symptoms and attacks to come back.

If your asthma symptoms get worse while receiving injections of Fasenra, **call your doctor.**

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Serious allergic reactions

Seek medical attention immediately if you think you may be having an allergic reaction. Such reactions may happen within hours or days after the injection.

Not known (the frequency cannot be estimated from the available data):
- anaphylaxis
  symptoms usually include:
  - swelling of your face, tongue, or mouth
  - breathing problems
  - fainting, dizziness, feeling lightheaded (due to a drop in blood pressure)

Common (these may affect **up to 1 in 10 people**):
- hypersensitivity reactions (hives, rash)

Other side effects

Common (these may affect **up to 1 in 10 people**)
- headache
- pharyngitis (sore throat)
- fever (high temperature)
- injection site reaction (for example pain, redness, itching, swelling near where the injection was given)

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting

system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Fasenra Pen

Keep this medicine out of the sight and reach of children.
Fasenra Pen is for single-use only.
Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the label and the carton after 'EXP'. The expiry date refers to the last day of that month.
Store in the original package in order to protect from light.
Store in a refrigerator (2 °C to 8 °C).
The Fasenra Pen may be kept at room temperature up to 25 °C for a maximum of 14 days. After removal from the refrigerator, Fasenra must be used within 14 days or discarded, and the discard date should be written on the carton.
Do not shake, freeze or expose to heat.

Do not throw away any medicines via wastewater. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Fasenra Pen contains
The active substance is benralizumab. One pre-filled pen of 1 mL solution contains 30 mg benralizumab.

The other ingredients are histidine, histidine hydrochloride monohydrate, trehalose dihydrate, polysorbate 20 and water for injections.

What Fasenra looks like and contents of the pack
Fasenra is a solution which is colourless to yellow. It may contain particles.

Fasenra is available in a pack containing 1 pre-filled pen.

Marketing Authorisation Holder

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Sweden

Manufacturer

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Sweden

MedImmune UK Ltd
6 Renaissance Way
Liverpool, L24 9JW
United Kingdom

AstraZeneca Nijmegen B.V., Nijmegen
Lagelandseweg 78
Nijmegen, 6545CG

Netherlands

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

България
АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika
AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark
AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España
AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska
AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland
AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg
AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta
Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich
AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska
AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal
AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika
AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

This leaflet was last revised in

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu.

Instructions for Use
Fasenra 30 mg solution for injection in pre-filled pen
benralizumab
For subcutaneous injection
Single-use pre-filled pen

Before using your Fasenra Pen, your healthcare provider should show you or your caregiver how to use it correctly.

Read this 'Instructions for Use' before you start using your Fasenra Pen and each time you get a refill. There may be new information. This information does not take the place of talking to your healthcare provider about your medical condition or your treatment.

If you or your caregiver have any questions, talk to your healthcare provider.

Important information

Store Fasenra in a refrigerator between 2 °C to 8 °C in its carton until you are ready to use it. Fasenra may be kept at room temperature up to 25ºC for a maximum of 14 days. After removal from the refrigerator, Fasenra must be used within 14 days or discarded.

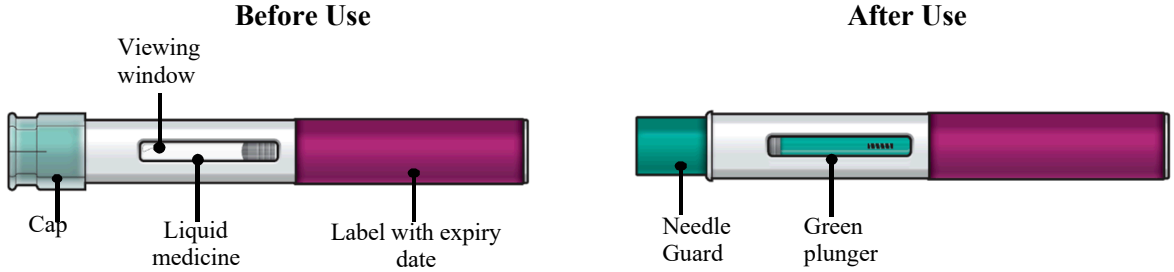
Do not use your Fasenra Pen if:
- it has been frozen
- it has been dropped or damaged
- the security seal on the carton has been broken
- the expiry date (EXP) has passed

Do not:
- shake your Fasenra Pen
- share or re-use your Fasenra Pen

If any of the above happens, throw away the Fasenra Pen in a puncture-resistant sharps container and use a new Fasenra Pen.
Each Fasenra Pen contains 1 dose of Fasenra that is for one-time use only.
Keep Fasenra and all medicines out of the sight and reach of children.

Your Fasenra Pen

Do not remove the cap until you have reached Step 6 of these instructions and are ready to inject Fasenra.



Step 1 - Gather supplies

- 1 Fasenra Pen from the refrigerator
- 1 alcohol wipe
- 1 cotton ball or gauze
- 1 puncture-resistant sharps container.
  (See Step 10 – Dispose of the used Fasenra Pen safely)



Fasenra Pen



Alcohol wipe



Cotton ball or gauze



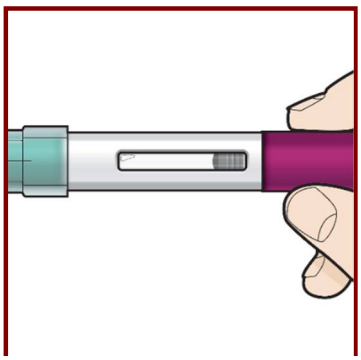
Sharps container

Step 2 - Prepare to use your Fasenra Pen



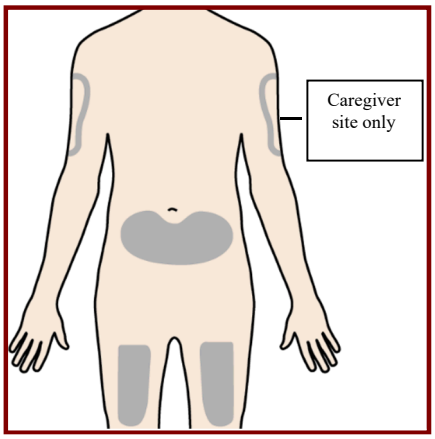
Check the expiry date (EXP). Do not use if the expiry date has passed.
Prior to administration, allow the pre-filled pen to reach room temperature 20 °C to 25 °C by leaving the carton out of the refrigerator for about 30 minutes.
Do not warm the Fasenra Pen in any other way. For example, do not warm it in a microwave or hot water, or put it near other heat sources.
Use Fasenra within 14 days of removing from the refrigerator.
Do not remove the cap until you have reached Step 6.

Step 3 - Check the liquid



Look at the liquid in the Fasenra Pen through the viewing window. The liquid should be clear and colourless to yellow. It may contain small white particles.
Do not inject Fasenra if the liquid is cloudy, discoloured, or contains large particles.
You may see a small air bubble in the liquid. This is normal. You do not need to do anything about it.

Step 4 - Choose the injection site

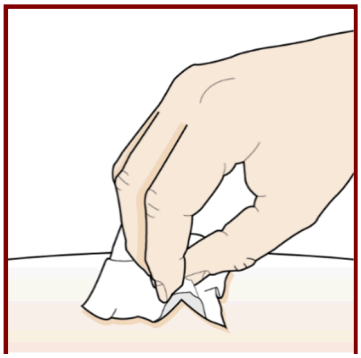


The recommended injection site is the front of your thigh. You may also use the lower part of your abdomen.

Do not inject:
- into the 5 cm area around your belly-button
- where the skin is tender, bruised, scaly or hard
- into scars or damaged skin
- through clothing

A caregiver may inject you in the upper-arm, thigh, or abdomen.
Do not try to inject yourself in the arm.
For each injection, choose a different site that is at least 3 cm away from where you last injected.

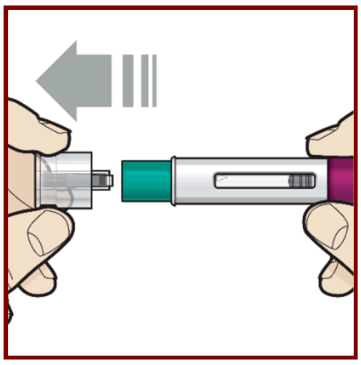
Step 5 - Clean the injection site



Wash your hands well with soap and water.
Clean the injection site with an alcohol wipe in a circular motion. Let it air dry.

Do not touch the cleaned area before injecting.
Do not fan or blow on the cleaned area.

Step 6 - Pull off the cap



Hold the Fasenra Pen with 1 hand. Carefully pull the cap straight off with your other hand.
Put the cap aside to throw away later.
The green needle guard is now exposed. It is there to prevent you from touching the needle.
Do not try to touch the needle or push on the needle guard with your finger.
Do not try to put the cap back on the Fasenra Pen. You could cause the injection to happen too soon or damage the needle.

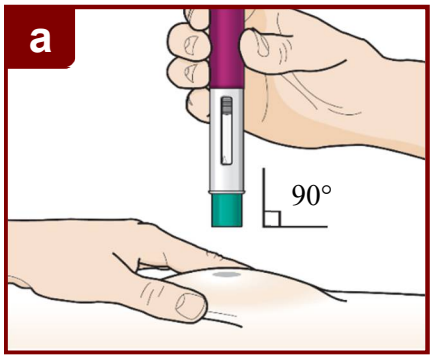
Complete the following steps right away after removing the cap.

Step 7 - Inject Fasenra

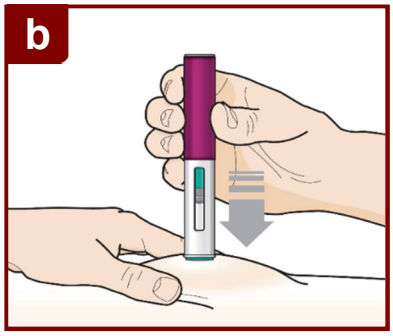
Follow your healthcare provider's instructions on how to inject. You can either gently pinch at the injection site or give the injection without pinching the skin.

Inject Fasenra by following the steps in figures **a**, **b**, **c** and **d**.

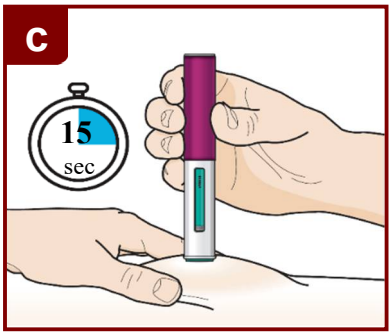
Hold the Fasenra Pen in place for the entire injection.
Do not change the position of the Fasenra Pen after the injection has started.



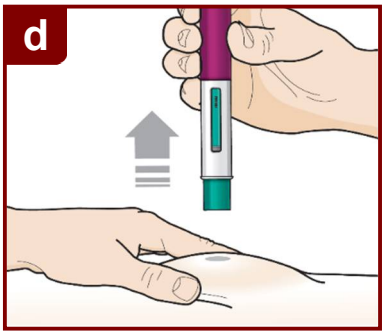
Position the Fasenra Pen at the injection site.
Place the needle guard of the Fasenra Pen flat against your skin (90-degree angle). Make sure you can see the viewing window.



Press down firmly.
You will hear a click. A **'click'** tells you the injection has started. The green plunger will move down in the viewing window during the injection.

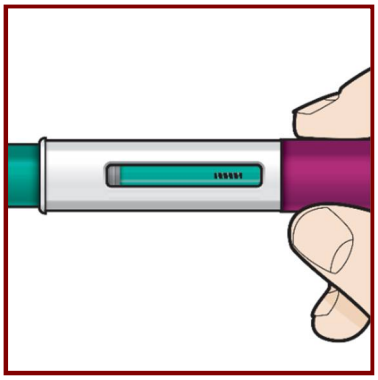


Hold down firmly for 15 seconds.
You will hear a second **'click'**. The second click tells you the injection has finished. The green plunger will fill the viewing window.



Lift the Fasenra Pen straight up.
The needle guard will slide down and lock into place over the needle.

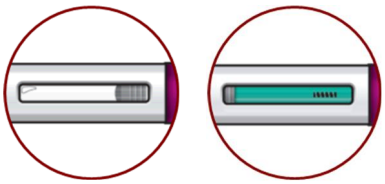
Step 8 - Check the viewing window



Check the viewing window to make sure all the liquid has been injected.

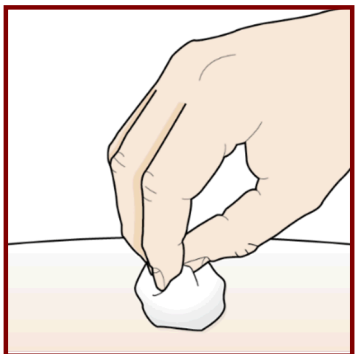
If the green plunger does not fill the viewing window, you may not have received the full dose. If this happens or if you have any other concerns, call your healthcare provider.

Before Injection



After Injection

Step 9 - Check the injection site



There may be a small amount of blood or liquid where you injected. This is normal.
Gently hold pressure over your skin with a cotton ball or gauze until the bleeding stops.
Do not rub the injection site.
If needed, cover the injection site with a small bandage.

Step 10 - Dispose of the used Fasenra Pen safely



- Each Fasenra Pen contains a single dose of Fasenra and **cannot be re-used.**
- Put your used Fasenra Pen in a puncture-resistant **sharps container** right away after use.

Do not throw away the Fasenra Pen in your household waste. Throw away the cap and other used supplies in your household waste.

Disposal guidelines

Dispose of the full container as instructed by your healthcare provider or pharmacist.
Do not recycle your used sharps container.

AstraZeneca

CDS	
Drug Substance	Benralizumab
Date	[redacted]-20[redacted]
Supersedes	[redacted]-20[redacted]

Core Data Sheet
Benralizumab, 10 mg and 30 mg prefilled syringe
Benralizumab, 30 mg autoinjector

[redacted].

[redacted]

[redacted]

[redacted].

P3～P32は新薬承認情報提供時に非公表のため削除とした

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報
一般名：ベンラリズマブ（遺伝子組換え）
版番号：[redacted]

1.7　同種同効品一覧表
ベンラリズマブ（遺伝子組換え）

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

標題ページ..... 1
目次..... 2
1.7.1　同種同効品一覧表 3

表目次

表 1　同種同効品一覧 4

1.7.1　同種同効品一覧表

現在国内で使用されている同種同効品一覧を表 1 に示す。

表 1　　同種同効品一覧

販売名	ファセンラ皮下注 30 mg シリンジ ファセンラ皮下注 10 mg シリンジ	テゼスパイア皮下注 210 mg シリンジ テゼスパイア皮下注 210 mg ペン	ヌーカラ皮下注用 100 mg ヌーカラ皮下注 100 mg ペン ヌーカラ皮下注 100 mg シリンジ 小児用ヌーカラ皮下注 40 mg シリンジ	デュピクセント皮下注 300 mg ペン デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ デュピクセント皮下注 200 mg シリンジ	ゾレア皮下注用 150 mg ゾレア皮下注 75 mg シリンジ ゾレア皮下注 150 mg シリンジ
一般名	ベンラリズマブ（遺伝子組換え）	テゼペルマブ（遺伝子組換え）	メポリズマブ（遺伝子組換え）	デュピルマブ（遺伝子組換え）	オマリズマブ（遺伝子組換え）
会社名	アストラゼネカ株式会社	アストラゼネカ株式会社	グラクソ・スミスクライン株式会社	サノフィ株式会社	ノバルティスファーマ株式会社
効能又は効果	○気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る）	○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重症又は難治の患者に限る）	100 mg/100 mg ペン/100 mg シリンジ ○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） ○既存治療で効果不十分な好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 小児用 40 mg シリンジ ○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）	300mg ペン/300mg シリンジ 既存治療で効果不十分な下記皮膚疾患 ○アトピー性皮膚炎注） ○結節性痒疹 ○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重症又は難治の患者に限る）注） ○鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（既存治療で効果不十分な患者に限る）注） 200mg シリンジ 既存治療で効果不十分な下記皮膚疾患 ○アトピー性皮膚炎注） 注）最適使用推進ガイドライン対象	○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） ○季節性アレルギー性鼻炎（既存治療で効果不十分な重症又は最重症患者に限る）注） ○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） 注）最適使用推進ガイドライン対象
添付文書改訂日	2023 年 4 月（承認申請時）	2023 年 12 月	2020 年 3 月（100 mg） 2023 年 12 月（100 mg ペン/100 mg シリンジ/小児用 40 mg シリンジ）	2023 年 12 月	2022 年 4 月（150 mg） 2021 年 8 月（75 mg シリンジ/150 mg シリンジ）

最新の添付文書を参照すること

**2023年12月改訂（第3版）
*2023年8月改訂（第2版）

日本標準商品分類番号
87229

ヒト抗TSLPモノクローナル抗体
テゼペルマブ（遺伝子組換え）製剤

テゼスパイア®皮下注210mg シリンジ
*テゼスパイア®皮下注210mg ペン
TEZSPIRE® Subcutaneous Injection 210 mg

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：36箇月

生物由来製品、
劇薬、処方箋医薬品注）

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

最適使用推進ガイドライン対象品目

		シリンジ	ペン
**	承認番号	30400AMX00402	30500AMX00236
	販売開始	2022年11月	2023年12月

1. 警告

本剤の投与は、適応疾患の治療に精通している医師のもとで行うこと。

2. 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

3. 組成・性状

3.1 組成

*	販売名	テゼスパイア皮下注210mg シリンジ	テゼスパイア皮下注210mg ペン
	有効成分	1シリンジ（1.91mL）中 テゼペルマブ（遺伝子組換え）210mg	
	添加剤	1シリンジ（1.91mL）中 L-プロリン　48mg ポリソルベート80　0.19mg pH調節剤	

本剤の有効成分テゼペルマブ（遺伝子組換え）は、遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される。

3.2 製剤の性状

*	販売名	テゼスパイア皮下注210mgシリンジ	テゼスパイア皮下注210mgペン
	剤形	注射剤（プレフィルドシリンジ）	
	性状	無色～淡黄色の澄明～乳白光を呈する液である。	
	pH	4.9～5.5	
	浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）	

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 最新のガイドライン等を参考に、中用量又は高用量の吸入ステロイド薬とその他の長期管理薬を併用しても、全身性ステロイド薬の投与等が必要な喘息増悪をきたす患者に本剤を追加して投与すること。

5.2 本剤は既に起きている気管支喘息の発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではないため、急性の発作に対しては使用しないこと。

6. 用法及び用量

通常、成人及び12歳以上の小児にはテゼペルマブ（遺伝子組換え）として1回210mgを4週間隔で皮下に注射する。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与開始後に喘息症状がコントロール不良であったり、悪化した場合には、医師の診療を受けるように患者に指導すること。

8.2 本剤投与中の生ワクチンの接種は、安全性が確認されていないので避けること。

**8.3 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。自己投与の適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理のもとで慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療施設へ連絡するよう患者に指導を行うこと。使用済みの注射器を再使用しないように患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 長期ステロイド療法を受けている患者

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。

9.1.2 寄生虫に感染している患者

本剤の投与開始前に寄生虫感染を治療すること。また、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、本剤の投与を一時中止すること。本剤は胸腺間質性リンパ球新生因子（TSLP）に結合し、TSLP受容体との相互作用を阻害する。TSLP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。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（カニクイザル）で本剤が胎盤を通過することが示唆されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒトにおける乳汁中への移行は不明であるが、動物実験（カニクイザル）で乳汁中への移行が報告されている。

9.7 小児等

12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般的に生理機能が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な過敏症（頻度不明）

本剤の投与開始数時間以内又は遅発性（数日後）にアナフィラキシーや発疹等の重篤な過敏症があらわれることがある。

11.1.2 心臓障害（頻度不明）

長期の海外臨床試験において、プラセボ群と比較して本剤群で、冠

動脈障害、不整脈、心不全の発現頻度が高かったとの報告がある。

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満
皮膚		発疹
注射部位	注射部位反応(紅斑、腫脹、疼痛等)	
筋骨格系		関節痛
感染症		咽頭炎

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 投与60分前に冷蔵庫から取り出し、本剤を外箱に入れたままの状態で室温(25℃以下)に戻しておくことが望ましい。

14.1.2 使用前に不溶性異物や変色がないことを目視により確認すること。不溶性異物又は変色が認められる場合は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮下注射は上腕部、大腿部又は腹部に行うこと。腹部へ投与する場合は、へそ回りを外して注射すること。また、投与毎に注射部位を変えること。

14.2.2 皮膚が敏感な部位、皮膚に傷、紅斑、硬化がある部位には使用しないこと。

14.2.3 本剤は、1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

重症喘息患者を対象とした第III相国際共同臨床試験(NAVIGATOR試験)において、推奨用法・用量にて本剤を52週間投与された患者の4.9%(26/527例)はいずれかの時点で抗薬物抗体(ADA)陽性を示し、このうち本剤投与後のADA発現は1.9%(10例)であった。ADAの力価は概して低値で、一過性であった。また、0.2%(1例)に中和抗体が認められた[1]。ADAの発現による本剤の薬物動態、薬力学、並びに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。

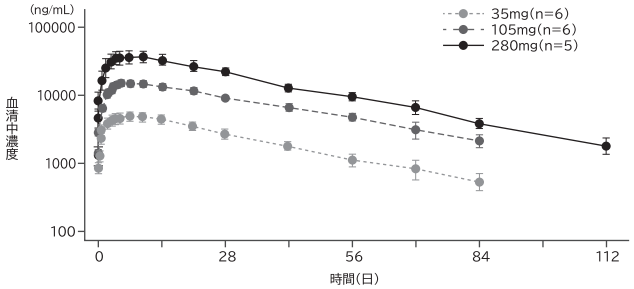
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与[2]

日本人健康成人にテゼペルマブ35、105及び280mg[注]を皮下単回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。投与量35～280mgの範囲で、テゼペルマブの血清中濃度は用量に概ね比例した増加を示した。

注)本剤の承認用量は1回210mgである。



投与量(例数)	35mg (6例)	105mg (6例)	280mg (5例)
t_{max} (day)[注]	7.000 (3.000, 10.04)	8.515 (5.000, 14.03)	10.04 (7.000, 14.03)
C_{max} (μg･day/mL)	5.193±0.8191	15.67±1.722	39.74±7.809
AUC_{last} (μg･day/mL)	188±26.6	633.7±59.5	1544±145.7
AUC_{∞} (μg･day/mL)	207.2±32.94	718±78.04	1612±157.7
$t_{½}$ (day)	23.88±2.831	26.32±3.372	24.04±2.792

算術平均±標準偏差

注)中央値(最小値、最大値)

16.1.2 反復投与[1]

第III相国際共同臨床試験(NAVIGATOR試験)において、中用量又は高用量の吸入ステロイド及びその他の長期管理薬で治療してもコントロール不良な成人及び12歳以上の小児喘息患者(日本人を含む)にテゼペルマブ210mgを4週間に1回反復皮下投与したときの血清中トラフ濃度は下記のとおりである。テゼペルマブ投与後の平均血清中トラフ濃度は投与回数と共に増加し、投与12週時までに定常状態に達した。

評価時点	血清中トラフ濃度 (μg/mL)
投与4週時	11.5±4.9 (512例)
投与12週時	20.7±8.9 (491例)
投与24週時	22.5±10.2 (460例)
投与36週時	21.9±10.2 (463例)
投与52週時	22.6±10.4 (447例)

算術平均±標準偏差(例数)

16.2 吸収

外国人健康被験者にテゼペルマブ210mgを皮下投与したときの絶対バイオアベイラビリティは81%であった。[3]。

16.3 分布

母集団薬物動態解析において、テゼペルマブの中央コンパートメント及び末梢コンパートメントの分布容積は、体重70kgの患者においてそれぞれ3.91L及び2.17Lと推定された[4]。

16.4 代謝

テゼペルマブはモノクローナル抗体であり、体内に広く分布するタンパク質分解酵素による分解により消失すると推定される。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 第III相国際共同臨床試験(NAVIGATOR試験)[5]

本試験は、中用量又は高用量の吸入ステロイド(ICS)及びその他の長期管理薬で治療してもコントロール不良な成人及び12歳以上の小児喘息患者1,061例(日本人患者97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、並行群間比較試験を実施した。中用量又は高用量ICS及びその他の長期管理薬の併用下で、本剤210mg又はプラセボを4週に1回(Q4W)、52週間皮下投与した。主要評価項目である投与52週時までの年間喘息増悪発現率は以下のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤210mg Q4W群で有意に低下した。

投与52週時までの年間喘息増悪率(NAVIGATOR試験、FAS)

投与群	年間喘息増悪率 (95%信頼区間)	プラセボ群との比 (99%信頼区間、p値)
本剤210mg Q4W群(528例)	0.93 (0.80-1.07)	0.44 (0.34-0.57、p<0.001)
プラセボ群(531例)	2.10 (1.84-2.39)	−

FAS：最大の解析対象集団、Q4W：4週間に1回の投与

テゼペルマブ210mg Q4W群での副作用は8.7%(46/528例)に認められた。主な副作用は、頭痛1.5%(8/528例)及び注射部位紅斑1.5%(8/528例)であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

テゼペルマブは胸腺間質性リンパ球新生因子(TSLP)に対するヒトIgG2λのモノクローナル抗体であり、ヒトTSLPに結合し、ヘテロ二量体のTSLP受容体との相互作用を阻害する[6),7),8)]。TSLPは喘息における炎症誘導経路の上流に位置する上皮細胞由来サイトカインであり、喘息に伴う気道炎症の発症及び持続において重要な役割を果たしている。喘息では、アレルギー性及び非アレルギー性曝露のいずれによってもTSLP産生が誘導される[9)]。テゼペルマブでTSLPを阻害することにより、血中好酸球、IgE、FeNO、IL-5、IL-13等の炎症に関連する広範囲のバイオマーカー及びサイトカ

インが減少し、気道過敏性が軽減する[7),10)]。

18.2 効能・効果を裏付ける薬理作用

18.2.1 TSLP機能的活性に対する中和作用[11)]

TSLP受容体を安定発現する細胞株を用いた*in vitro*細胞増殖アッセイで、テゼペルマブは、組み換え型及び天然型ヒトTSLPに誘発される細胞増殖を抑制し、IC_{50}値はそれぞれ37pM及び33pMであった。

表面プラズモン共鳴法による評価で、テゼペルマブはヒト及びカニクイザルのTSLPに結合親和性を示し、それぞれのKD値は15.8pM及び32.2pMであった。

18.2.2 全血アッセイにおけるTSLP誘導活性に対する抑制作用[12)]

テゼペルマブはヒト全血の存在下でTSLPに結合し、TSLPタンパク質添加に誘発されるシグナル伝達を阻止するとともに、TSLPのヘテロ二量体受容体を介したシグナル伝達を阻害した。

18.2.3 *In vivo* 試験[13)]

BALB/cマウスの卵白アルブミン（OVA）誘発アレルギー性気道炎症モデルにおいて、感作誘導中及びOVA曝露期の前に、抗マウスTSLP代替抗体（M702）の投与により、対照ラットIgG投与マウスと比較して気管支肺胞洗浄液中の細胞数及びメタコリン曝露に対する気道過敏性が抑制された。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

テゼペルマブ（遺伝子組換え）

Tezepelumab (Genetical Recombination)

本質

テゼペルマブは、ヒト胸腺間質性リンパ球新生因子（TSLP）に対する遺伝子組換えヒトIgG2モノクローナル抗体である。テゼペルマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。テゼペルマブは、448個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ2鎖）2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（λ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約147,000）である。

20. 取扱い上の注意

20.1 激しく振とうしないこと。

20.2 凍結を避けること。

20.3 光曝露を避けるため、本剤は外箱に入れて保存すること。

20.4 本剤を冷蔵庫から取り出した後は25℃以下で保存し、30日以内に使用すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

*22. 包装

〈テゼスパイア皮下注210mgシリンジ〉

1.91mL[1キット（注射針（27G）付きプレフィルドシリンジ×1）]

〈テゼスパイア皮下注210mgペン〉

1.91mL[1キット（注射針（27G）付きオートインジェクター×1）]

23. 主要文献

1）社内資料：NAVIGATOR試験（2022年9月26日承認、CTD2.7.2.2）

2）社内資料：D5180C00003試験（2022年9月26日承認、CTD2.7.6.2）

3）社内資料：20070620試験（2022年9月26日承認、CTD2.7.6.2.12）

4）社内資料：母集団薬物動態解析（2022年9月26日承認、CTD2.7.2.3）

5）Menzies-Gow A, et al. N Engl J Med. 2021;384(19):1800-1809.

6）Corren J, et al. N Engl J Med. 2017;377:936-946.

7）Gauvreau GM, et al. N Engl J Med. 2014;370:2102-2110.

8）Verstraete K, et al. Nat Commun. 2017;8:14937.

9）Roan F, et al. J Leukoc Biol. 2012;91(6):877-886.

10）Corren J, et al. Allergy. 2022;77(6):1786-1796.

11）社内資料：ヒト及びカニクイザルのTSLP機能的活性に対するテゼペルマブの中和作用（2022年9月26日承認、CTD2.6.2.2）

12）社内資料：全血アッセイにおけるTSLP誘導活性に対するテゼペルマブの抑制作用（2022年9月26日承認、CTD2.6.2.2）

13）社内資料：OVA誘発性喘息モデルマウスにおける抗マウスTSLP抗体（M702）の作用（2022年9月26日承認、CTD2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アストラゼネカ株式会社　メディカルインフォメーションセンター

〒530-0011　大阪市北区大深町3番1号

TEL 0120-189-115

https://www.astrazeneca.co.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アストラゼネカ株式会社

大阪市北区大深町3番1号

Ⓡ：アストラゼネカグループの登録商標です。
Ⓒ AstraZeneca 2022

AstraZeneca

PI380@B TEZ

最新の添付文書を参照すること

＊2020年3月改訂（第1版、用法及び用量変更）

貯法：2～8℃で保存
有効期間：48ヵ月

ヒト化抗IL-5モノクローナル抗体
メポリズマブ（遺伝子組換え）製剤

ヌーカラ皮下注用100mg

Nucala for s.c. injection

日本標準商品分類番号
87229

規制区分：
生物由来製品、
劇薬、
処方箋医薬品[注)]
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22800AMX00404
販売開始	2016年6月

2．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

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	ヌーカラ皮下注用100mg
有効成分	1バイアル中 メポリズマブ（遺伝子組換え）　144mg 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1mL中に含まれる量は100mgである。[注)]
添加剤	精製白糖　230.4mg リン酸水素二ナトリウム七水和物　10.29mg ポリソルベート80　0.96mg その他添加物としてpH調節剤を含有する。

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）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。

3.2 製剤の性状

販売名	ヌーカラ皮下注用100mg
剤形・性状	白色の均一な塊の凍結乾燥注射剤で、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）

4．効能又は効果

○気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る）
○既存治療で効果不十分な好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

5．効能又は効果に関連する注意

〈気管支喘息〉

5.1 高用量の吸入ステロイド薬とその他の長期管理薬を併用しても、全身性ステロイド薬の投与等が必要な喘息増悪をきたす患者に本剤を追加して投与すること。

＊5.2 投与前の血中好酸球数が多いほど本剤の気管支喘息増悪発現に対する抑制効果が大きい傾向が認められている。また、データは限られているが、投与前の血中好酸球数が少ない患者では、十分な気管支喘息増悪抑制効果が得られない可能性がある。本剤の作用機序及び臨床試験で認められた投与前の血中好酸球数と有効性の関係を十分に理解し、患者の血中好酸球数を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1、17.1.2参照]

5.3 本剤は既に起きている気管支喘息の発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではないので、急性の発作に対しては使用しないこと。

〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〉

5.4 過去の治療において、全身性ステロイド薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に、本剤を上乗せして投与を開始すること。

6．用法及び用量

＊〈気管支喘息〉

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。
通常、6歳以上12歳未満の小児にはメポリズマブ（遺伝子組換え）として1回40mgを4週間ごとに皮下に注射する。

〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〉

通常、成人にはメポリズマブ（遺伝子組換え）として1回300mgを4週間ごとに皮下に注射する。

7．用法及び用量に関連する注意

〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〉

本剤とシクロホスファミドを併用投与した場合の安全性は確認されていない。[17.1.3参照]

8．重要な基本的注意

8.1 本剤の投与は、適応疾患の治療に精通している医師のもとで行うこと。

8.2 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。患者が本剤投与中に蠕虫類に感染し、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。[9.1.1参照]

8.3 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。

8.4 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。

9．特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 蠕虫類に感染している患者

本剤投与開始前に蠕虫感染を治療すること。[8.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。サルではメポリズマブが胎盤を通過することが報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

9.7 小児等

〈気管支喘息〉

＊9.7.1 6歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〉

9.7.2 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般に、生理機能が低下している。

11．副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

アナフィラキシー（頻度不明）

＊11.2 その他の副作用

	5%以上	1%以上5%未満	1%未満
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）	

		5%以上	1%以上5%未満	1%未満
	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
*	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)		

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の溶解には日局注射用水を使用すること。

*__14.1.2__ 21ゲージ注射針を装着した2～3mL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である。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。溶液0.4mLがメポリズマブ（遺伝子組換え）の投与量40mgに相当する。

14.1.3 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。

14.1.4 溶解装置を用いて本剤を溶解する場合は、450rpm、10分以内の撹拌、あるいは1000rpm、5分以内の撹拌で溶解すること。

14.1.5 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。

*__14.1.6__ 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つのバイアルから成人及び12歳以上の小児の場合は1mL、6歳以上12歳未満の小児の場合は0.4mL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。使用後の残液は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

〈効能共通〉

14.2.1 溶解後の注射液を他の医薬品と混合しないこと。

14.2.2 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。

14.2.3 注射部位は上腕部、大腿部又は腹部とすること。

〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〉

14.2.4 100mgずつ3ヵ所に分けて投与し、各注射部位は5cm以上離すこと。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人

(1)皮下投与

健康成人にメポリズマブ250mg[注]を単回皮下投与した時の血漿中濃度推移を以下に示す（図1）（外国人データ）。

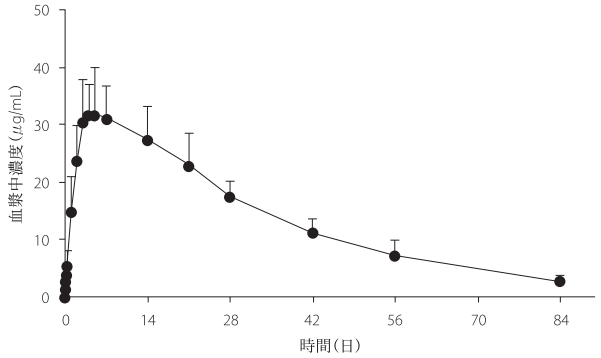


図1 健康成人にメポリズマブ250mgを上腕部に単回皮下投与した時の血漿中メポリズマブ濃度推移（平均値＋SD、12例）

表1 健康成人にメポリズマブ250mgを単回皮下又は静脈内投与した時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	皮下投与（上腕部）（12例）	静脈内投与（前腕静脈）（12例）
AUC $_{(0\text{-inf})}$（μg・day/mL）	1238（228）	1557（250）
Cmax（μg/mL）	34.9（7.3）	109（17）
tmax[注1)]（日）	5.0（3.0-14.0）	0.08（0.02-0.2）
$t_{1/2}$（日）	20.4（2.6）	18.5（2.3）

平均値（SD）

注1）中央値（範囲）

(2)静脈内投与

健康成人35例を対象にメポリズマブ10、75、250及び、750mg[注]を単回静脈内投与した時の薬物動態パラメータを以下に示す（表2）[1)]。

表2 健康成人にメポリズマブを単回静脈内投与した時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	10mg（6例）	75mg（6例）	250mg（7例）	750mg（7例）
AUC $_{(0\text{-inf})}$（μg・day/mL）	54.63（12.27）	493.36（41.07）	1698.66（172.17）	4495.64（413.79）
Cmax（μg/mL）	2.87（0.27）	26.46（1.81）	79.26（11.60）	253.65（28.28）
tmax[注1)]（日）	0.042（1[注2)]）（0.02-0.04）	0.104（2.5[注2)]）（0.04-0.17）	0.042（1[注2)]）（0.02-0.08）	0.021（0.5[注2)]）（0.02-0.33）
$t_{1/2}$（日）	27.43（10.36）	19.80（2.42）	36.14（11.30）	22.65（2.32）
Vss（L）	6.52（0.77）	4.40（0.69）	5.65（1.35）	4.98（0.54）
CL（mL/hr）	7.87（1.68）	6.37（0.55）	6.19（0.63）	7.01（0.74）

平均値（SD）

注1）中央値（範囲）

注2）単位：時間

16.1.2 重症喘息患者

(1)成人及び12歳以上の小児

重症喘息患者にメポリズマブ100mgを4週間ごとに皮下投与した時の定常状態における薬物動態パラメータの母集団薬物動態解析に基づく推定値を表3に示す。

表3 重症喘息患者にメポリズマブ100mgを皮下投与した時の定常状態における薬物動態パラメータ（母集団薬物動態解析に基づく推定値）

薬物動態パラメータ	日本人（16例）	外国人（175例）
Cmax ss（ng/mL）	20048.5（5513.72）	17162.3（5014.53）
AUC ss（μg・day/mL）	405.9（145.78）	359.1（121.66）

平均値（SD）

＊(2)6歳以上12歳未満の小児

6～11歳の小児重症喘息患者にメポリズマブ40mg又は100mg[注]を4週間ごとに皮下投与した時の薬物動態パラメータの母集団薬物動態解析に基づく推定値を表4に示す。

表4 6～11歳の小児重症喘息患者にメポリズマブ40mg又は100mgを皮下投与した時の薬物動態パラメータ（母集団薬物動態解析に基づく推定値）

用法・用量[注1)]	薬物動態パラメータ	日本人	外国人
40mg	Cmax[注2)]（μg/mL）	16.50（2.39）（6例）	18.20（2.25）（17例）
	AUC ss（μg・day/mL）	411.92（72.94）（6例）	478.03（80.99）（20例）
100mg	Cmax[注2)]（μg/mL）	30.50（1例）	27.06（4.08）（9例）
	AUC ss（μg・day/mL）	748.87（1例）	675.78（140.53）（9例）

平均値（SD）

注1）体重が40kg未満の患者に対してはメポリズマブ40mgを、40kg以上の患者に対してはメポリズマブ100mgを4週間ごとに投与した。なお、本剤の承認用量は6歳以上12歳未満の小児気管支喘息では40mgである。

注2）メポリズマブ40mg又は100mgを4週間ごとに3回皮下投与した後のCmax

16.1.3 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者にメポリズマブ300mgを4週間ごとに皮下投与した時の定常状態における血漿中メポリズマブ濃度を表5に示す。

表5　好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者にメポリズマブ300mgを皮下投与した時の定常状態における血漿中メポリズマブ濃度（μg/mL）

	投与28週目（トラフ値）	投与29週目
全体集団	32.2（9.98） （66例）	45.5（8.81） （45例）
日本人集団	31.1（6.75） 26.4，28.2，38.9 （3例）	52.0（6.25） 48.0，48.7，59.2 （3例）

上段：平均値（SD）、中段：各症例の血漿中メポリズマブ濃度（日本人集団のみ）、下段：（例数）

16.2 吸収

健康成人にメポリズマブ250mg[注)]を上腕部に単回皮下投与した時の絶対的バイオアベイラビリティは75%（90%信頼区間：65.6，86.4）であった。上腕部、大腿部又は腹部に単回皮下投与した時、投与部位間の絶対的バイオアベイラビリティの差は小さかった（外国人データ）。

16.4 代謝

メポリズマブはヒト化IgG1モノクローナル抗体であり、体内に広く分布する蛋白質分解酵素で分解されると推定される。

注）本剤の承認用量は気管支喘息では成人及び12歳以上の小児で100mg、6歳以上12歳未満の小児で40mg、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症では300mgである。

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈気管支喘息〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（成人及び12歳以上の小児）

12歳以上の重症喘息患者（高用量の吸入ステロイド薬及びその他の長期管理薬を併用しているが喘息増悪をきたす患者で、血中好酸球数が試験開始時に150/μL以上の患者、又は過去12ヵ月間に300/μL以上が認められた患者）576例（日本人患者50例を含む）を対象に実施したプラセボ対照二重盲検比較試験において、既存治療に上乗せして本剤100mgを4週間ごとに皮下投与した時の32週間の投与期間における喘息増悪（全身性ステロイド薬による治療、入院、又は救急外来受診を必要とする喘息症状の悪化）の頻度を評価した[2)]。その結果、喘息増悪の頻度は本剤100mg群において0.83回/年、プラセボ群において1.74回/年であり、本剤100mg群はプラセボ群に比し有意に増悪頻度が少なかった（表1）。また、組入れ時及び投与開始時における血中好酸球数別の部分集団解析結果は表2及び表3の通りであった。[5.2参照]

本試験の治験薬投与期間における副作用発現頻度は、本剤100mg群で20%（39/194例）であった。主な副作用は、注射部位反応7%（14/194例）、頭痛4%（8/194例）及び疲労2%（4/194例）であった。

表1　喘息増悪の頻度

	本剤100mg群	プラセボ群
症例数	194	191
喘息増悪発現例数（割合）、件数	64（0.33）、116	105（0.55）、216
喘息増悪の頻度（回/年）[注1)]	0.83	1.74
プラセボ群に対する比[注2)] [95%信頼区間[注1)]]、p値[注1)]	0.47［0.35，0.64］、p<0.001	

注1）投与期間の対数をオフセット変数、投与群、地理的地域、ベースライン時のFEV$_1$の予測値に対する割合、経口ステロイド薬の併用の有無及び治験開始前1年間における喘息増悪の頻度を共変量とし、負の2項確率分布を仮定した一般化線形モデル

注2）本剤100mg群/プラセボ群

表2　組入れ時（投与開始1～6週間前）における血中好酸球数別の喘息増悪の頻度

		本剤100mg群（194例）	プラセボ群（191例）
150/μL未満	症例数	35	21
	喘息増悪の頻度（回/年）[注1)]	1.20	1.31
	プラセボ群に対する比[注2)] [95%信頼区間[注1)]]	0.91 ［0.44，1.90］	
150/μL以上、300/μL未満	症例数	49	59
	喘息増悪の頻度（回/年）[注1)]	0.62	1.28
	プラセボ群に対する比[注2)] [95%信頼区間[注1)]]	0.48 ［0.27，0.86］	
300/μL以上、500/μL未満	症例数	45	48
	喘息増悪の頻度（回/年）[注1)]	0.78	1.63
	プラセボ群に対する比[注2)] [95%信頼区間[注1)]]	0.48 ［0.26，0.89］	
500/μL以上	症例数	61	60
	喘息増悪の頻度（回/年）[注1)]	0.47	2.26
	プラセボ群に対する比[注2)] [95%信頼区間[注1)]]	0.21 ［0.12，0.36］	

注1）投与期間の対数をオフセット変数、投与群、地理的地域、ベースライン時のFEV$_1$の予測値に対する割合、経口ステロイド薬の併用の有無及び治験開始前1年間における喘息増悪の頻度を共変量とし、負の2項確率分布を仮定した一般化線形モデル

注2）本剤100mg群/プラセボ群

表3　投与開始時における血中好酸球数別の喘息増悪の頻度

		本剤100mg群（194例）	プラセボ群（191例）
150/μL未満	症例数	39	32
	喘息増悪の頻度（回/年）[注1)]	1.15	1.92
	プラセボ群に対する比[注2)] [95%信頼区間[注1)]]	0.60 ［0.32，1.13］	
150/μL以上、300/μL未満	症例数	53	51
	喘息増悪の頻度（回/年）[注1)]	0.67	1.02
	プラセボ群に対する比[注2)] [95%信頼区間[注1)]]	0.66 ［0.34，1.29］	
300/μL以上、500/μL未満	症例数	34	40
	喘息増悪の頻度（回/年）[注1)]	0.80	1.66
	プラセボ群に対する比[注2)] [95%信頼区間[注1)]]	0.48 ［0.23，1.00］	
500/μL以上	症例数	66	66
	喘息増悪の頻度（回/年）[注1)]	0.54	2.11
	プラセボ群に対する比[注2)] [95%信頼区間[注1)]]	0.25 ［0.15，0.43］	

注1）投与期間の対数をオフセット変数、投与群、地理的地域、ベースライン時のFEV$_1$の予測値に対する割合、経口ステロイド薬の併用の有無及び治験開始前1年間における喘息増悪の頻度を共変量とし、負の2項確率分布を仮定した一般化線形モデル

注2）本剤100mg群/プラセボ群

＊17.1.2 国際共同第Ⅱ相試験（6歳以上12歳未満の小児）

6～11歳の小児重症喘息患者（高用量の吸入ステロイド薬及びその他の長期管理薬を併用しているが喘息増悪をきたす患者で、血中好酸球数が試験開始時に150/μL以上の患者、又は過去12ヵ月間に300/μL以上が認められた患者）36例（日本人患者7例を含む）を対象に実施した非対照非盲検試験において、既存治療に上乗せして本剤[注1),注2)]を4週間ごとに12週間皮下投与した。8週間の休薬後、30例（日本人患者7例を含む）を対象に本剤[注1),注3)]を52週間皮下投与した。52週間の投与期間における喘息増悪（全身性ステロイド薬による治療、入院、又は救急外来受診を必要とする喘息症状の悪化）の頻度（回/年［95%信頼区間］）は、試験開始前12ヵ月間の発現回数（平均値）[注4)]3.5回/年に対して1.09回/年［0.63，1.89］であった。[5.2参照]

52週間の投与期間における副作用発現頻度は、本剤群全体で27%（8/30例）であった。主な副作用は、頭痛13%（4/30例）、上腹部痛10%（3/30例）及び発熱7%（2/30例）であった[注1)]。

注1）本剤の承認用量は6歳以上12歳未満の小児では40mgである。

注2）初回投与時に体重が40kg未満の患者（26例）に対しては本剤40mgを、40kg以上の患者（10例）に対しては本剤100mgを投与した。

注3）8週間の休薬後に体重が40kg未満の患者（16例）に対しては本剤40mgを、40kg以上の患者（10例）に対しては本剤100mgを投与した。ただし、来院ごとに体重を測定し、体重が40kgを超えた患者（4例）には、以降の投与量を100mgとした。

注4）全身性ステロイド薬による治療を必要とする喘息増悪の回数と定義した。

〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〉

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験

18歳以上の再燃又は難治性の好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者136名（日本人患者6例を含む）を対象に実施したプラセボ対照二重盲検比較試験において、経口ステロイド薬（プレドニゾロン換算で7.5～50mg/日）[注1)]に追加[注2)]して本剤300mgを4週間ごとに52週間皮下投与した[3)]。その結果、プラセボ群に比べ本剤300mg群で累積寛解維持期間が有意に長く（表4）、また投与36週時及び48週時の両時点において寛解状態にあった症例の割合は有意に高かった（表5）。投与期間最後の4週間における経口ステロイド薬の平均1日用量は、本剤300mg群でプラセボ群よりも有意に低く、0mgとなった症例は本剤300mg群18%（12/68例）、プラセボ群3%（2/68例）であった。[7.参照]

本試験の治験薬投与期間及び後観察期間（8週間）における副作用発現頻度は、本剤300mg群で51%（35/68例）であった。主な副作用は、注射部位反応10%（7/68例）、頭痛7%（5/68例）、無力症及び気道感染各6%（各4/68例）であった。

注1）経口ステロイド薬は、医師の判断で投与開始4週以降に適宜減量することと設定した。

注2）免疫抑制剤（シクロホスファミドを除く）は、併用可能とされた。

表4　累積寛解維持期間

	本剤300mg群 （68例）	プラセボ群 （68例）
累積寛解維持期間 注1) 別の症例数（割合）		
0週	32（47%）	55（81%）
0週超～12週未満	8（12%）	8（12%）
12週～24週未満	9（13%）	3（4%）
24週～36週未満	10（15%）	0
36週以上	9（13%）	2（3%）
プラセボ群に対するオッズ比 注2) [95%信頼区間] 注3) p値 注3)	5.91 [2.68，13.03] p<0.001	

注1）52週間の投与期間のうちバーミンガム血管炎活動性スコア（BVAS）が0、かつ経口ステロイド薬の平均1日用量が4mg以下の寛解状態にあった週数の累積期間
注2）本剤300mg群/プラセボ群
注3）ベースライン時の経口ステロイド薬の平均1日用量、BVAS、治療群及び地域を共変量とした順序カテゴリカルデータに対する比例オッズ回帰モデル

表5　投与36週時及び48週時の両時点で寛解状態であった症例の割合

	本剤300mg群 （68例）	プラセボ群 （68例）
寛解状態であった症例数（割合） 注1)	22 （32%）	2 （3%）
プラセボ群に対するオッズ比 注2) [95%信頼区間] 注3) p値 注3)	16.74 [3.61，77.56] p<0.001	

注1）BVASが0、かつ経口ステロイド薬の1日用量が4mg以下の場合を寛解と定義し、投与36週時及び48週時の両時点で寛解状態であった症例の割合
注2）本剤300mg群/プラセボ群
注3）ベースライン時の経口ステロイド薬の平均1日用量、BVAS、治療群及び地域を共変量としたロジスティック回帰モデル

18．薬効薬理

18.1 作用機序

メポリズマブはヒトインターロイキン-5（IL-5）に対して特異的に結合し、好酸球の細胞表面に発現しているIL-5受容体α鎖へのIL-5結合を阻害することにより、IL-5の好酸球増殖作用を抑制する。

18.2 好酸球に対する作用

メポリズマブの投与により、カニクイザルのアスカリス抗原誘発喘息モデルにおいて血中及び気管支肺胞洗浄液中の好酸球数が減少した[4]。また、本剤の投与により、重症喘息患者において血中好酸球数及び誘発喀痰中好酸球比率が減少した[2),5),6)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：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：$C_{6476}H_{10084}N_{1732}O_{2028}S_{46}$（糖鎖部分を含まない）
分　子　量：約149,000

20．取扱い上の注意

凍結を避けて保存すること。また、外箱開封後は遮光して保存すること。

21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〉

21.2 既存治療で効果不十分な好酸球性多発血管炎性肉芽腫症について、国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22．包装

1バイアル

23．主要文献

1）Tsukamoto N，et al.：Clin Pharmacology in Drug Development. 2016；5（2）：102-108
2）Ortega H，et al.：N Engl J Med. 2014；371（13）：1198-207
3）Wechsler ME，et al.：N Engl J Med. 2017；376（20）：1921-1931
4）Hart TK，et al.：J Allergy Clin Immunol. 2001；108：250-7
5）Bel E，et al.：N Engl J Med. 2014；371（13）：1189-97
6）Pavord ID，et al.：Lancet. 2012；380：651-9

24．文献請求先及び問い合わせ先

グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂1-8-1
カスタマー・ケア・センター
TEL：0120-561-007（9：00～17：45/土日祝日及び当社休業日を除く）
FAX：0120-561-047（24時間受付）

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

グラクソ･スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂１－８－１
http://jp.gsk.com

＊＊2023年12月改訂（第5版）
＊2022年6月改訂（第4版、用法及び用量変更）

ヒト化抗IL-5モノクローナル抗体
メポリズマブ（遺伝子組換え）製剤

日本標準商品分類番号
87229

＊＊貯法：2～8℃で保存
＊＊有効期間：36ヵ月

ヌーカラ皮下注100mgペン
ヌーカラ皮下注100mgシリンジ
＊小児用ヌーカラ皮下注40mgシリンジ

NUCALA solution for s.c. injection
NUCALA solution for s.c. injection for Pediatric

規制区分：
生物由来製品、
劇薬、
処方箋医薬品[注)]
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

＊

	100mg ペン	100mg シリンジ	小児用 40mg シリンジ
承認番号	30200AMX00451	30200AMX00450	30400AMX00204
販売開始	2020 年 5 月		2022 年 11 月

2．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

＊3．組成・性状
3.1 組成

販売名	ヌーカラ皮下注100mgペン	ヌーカラ皮下注100mgシリンジ	小児用ヌーカラ皮下注40mgシリンジ
有効成分	1ペン又は1シリンジ（1mL）中メポリズマブ（遺伝子組換え）100mg		1シリンジ（0.4mL）中メポリズマブ（遺伝子組換え） 40mg
添加剤	精製白糖 120.0mg リン酸水素二ナトリウム七水和物 4.16mg クエン酸水和物 0.95mg ポリソルベート80 0.20mg エデト酸ナトリウム水和物 0.019mg		精製白糖 48.0mg リン酸水素二ナトリウム七水和物 1.66mg クエン酸水和物 0.38mg ポリソルベート80 0.08mg エデト酸ナトリウム水和物 0.0074mg

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。

3.2 製剤の性状

販売名	ヌーカラ皮下注100mgペン	ヌーカラ皮下注100mgシリンジ	小児用ヌーカラ皮下注40mgシリンジ
剤形・性状	無色～微黄色又は微褐色の液		
pH	6.0～6.6		
浸透圧	415～615mOsm/kg		

4．効能又は効果
100mgペン、100mgシリンジ
○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）
○既存治療で効果不十分な好酸球性多発血管炎性肉芽腫症
＊小児用40mgシリンジ
気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る）

5．効能又は効果に関連する注意
〈気管支喘息〉
5.1 高用量の吸入ステロイド薬とその他の長期管理薬を併用しても、全身性ステロイド薬の投与等が必要な喘息増悪をきたす患者に本剤を追加して投与すること。
＊5.2 投与前の血中好酸球数が多いほど本剤の気管支喘息増悪発現に対する抑制効果が大きい傾向が認められている。また、データは限られているが、投与前の血中好酸球数が少ない患者では、十分な気管支喘息増悪抑制効果が得られない可能性がある。本剤の作用機序及び臨床試験で認められた投与前の血中好酸球数と有効性の関係を十分に理解し、患者の血中好酸球数を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1、17.1.2参照]
5.3 本剤は既に起きている気管支喘息の発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではないので、急性の発作に対しては使用しないこと。
〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〉
5.4 過去の治療において、全身性ステロイド薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に、本剤を上乗せして投与を開始すること。

6．用法及び用量
100mgペン、100mgシリンジ
〈気管支喘息〉
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。
〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〉
通常、成人にはメポリズマブ（遺伝子組換え）として1回300mgを4週間ごとに皮下に注射する。
＊小児用40mgシリンジ
〈気管支喘息〉
通常、6歳以上12歳未満の小児にはメポリズマブ（遺伝子組換え）として1回40mgを4週間ごとに皮下に注射する。

7．用法及び用量に関連する注意
〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〉
本剤とシクロホスファミドを併用投与した場合の安全性は確認されていない。[17.1.3参照]

8．重要な基本的注意
8.1 本剤の投与は、適応疾患の治療に精通している医師のもとで行うこと。
8.2 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。患者が本剤投与中に蠕虫類に感染し、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。[9.1.1参照]
8.3 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。
8.4 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。
＊8.5 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督の下で投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者又はその保護者が理解し、患者又はその保護者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。自

己投与の適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止し医療施設に連絡するよう患者又はその保護者に指導し、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、使用済みの注射器を再使用しないように患者又はその保護者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 蠕虫類に感染している患者

本剤投与開始前に蠕虫感染を治療すること。[8.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。サルではメポリズマブが胎盤を通過することが報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

9.7 小児等

〈気管支喘息〉

＊**9.7.1** 6歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〉

9.7.2 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般に、生理機能が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

アナフィラキシー（頻度不明）

＊11.2 その他の副作用

	5%以上	1%以上5%未満	1%未満
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
＊ 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）凍結乾燥注射剤の国際共同第Ⅱ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験の結果に基づく発現頻度

14. 適用上の注意

＊**14.1 薬剤交付時の注意**

患者又はその保護者には本剤に添付の使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。

14.2 薬剤投与前の注意

14.2.1 投与前に室温で最低30分放置する。

14.2.2 開封後、8時間以内に投与する。8時間以内に投与しなかった場合は廃棄すること。

14.3 薬剤投与時の注意

〈効能共通〉

14.3.1 注射部位は上腕部、大腿部又は腹部とすること。

14.3.2 本剤は1回使用の製剤であり、1回に全量を使用し再使用しないこと。使用後は針が格納されるため、分解しないこと。

〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〉

14.3.3 100mgずつ3ヵ所に分けて投与し、各注射部位は5cm以上離すこと。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人

(1)液剤（皮下投与）

健康成人に液剤であるヌーカラ皮下注100mgシリンジ及びヌーカラ皮下注100mgペンをそれぞれ単回皮下投与した時の血漿中メポリズマブ濃度推移を図1に、薬物動態パラメータを表1に示す（外国人データ）。

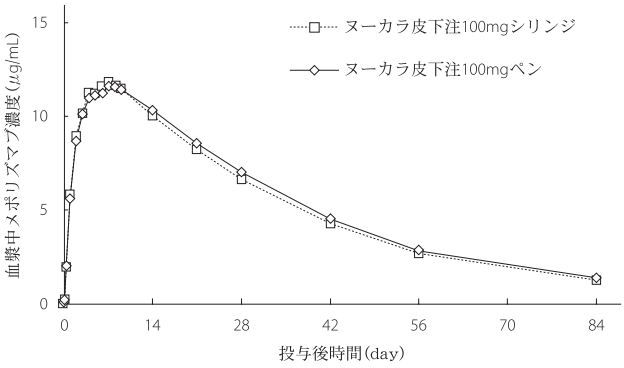


図1 健康成人にメポリズマブ100mgを単回皮下投与した時の血漿中メポリズマブ濃度推移（平均値）

表1 健康成人にメポリズマブ100mgを単回皮下投与した時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	ヌーカラ皮下注100mgシリンジ（80例）	ヌーカラ皮下注100mgペン（79例）
$AUC_{0\text{-}t}$（μg・day/mL）	432.45（117.841）	446.76（101.053）
Cmax（μg/mL）	12.55（3.427）	12.40（3.094）
tmax[注1)]（日）	7.06（1.9-14.0）	7.05（2.9-21.0）
$t_{1/2}$（日）	22.40（4.843）	22.90（4.896）

平均値（SD）

注1）中央値（範囲）

(2)凍結乾燥注射剤（皮下投与）

健康成人にメポリズマブ250mg[注)]を単回皮下投与した時の血漿中濃度推移を以下に示す（図2）（外国人データ）。

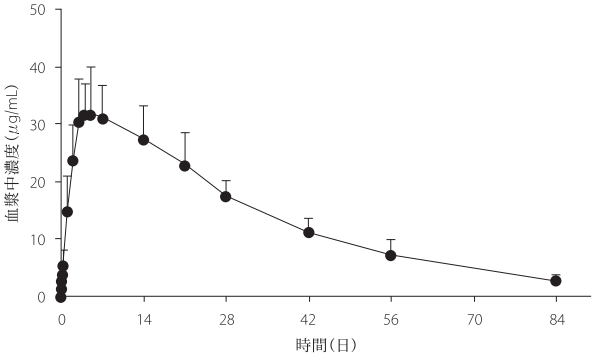


図2 健康成人にメポリズマブ250mgを上腕部に単回皮下投与した時の血漿中メポリズマブ濃度推移（平均値＋SD、12例）

表2 健康成人にメポリズマブ250mgを単回皮下又は静脈内投与した時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	皮下投与（上腕部）（12例）	静脈内投与（前腕静脈）（12例）
$AUC_{(0\text{-}inf)}$（μg・day/mL）	1238（228）	1557（250）
Cmax（μg/mL）	34.9（7.3）	109（17）
tmax[注1)]（日）	5.0（3.0-14.0）	0.08（0.02-0.2）
$t_{1/2}$（日）	20.4（2.6）	18.5（2.3）

平均値（SD）

注1）中央値（範囲）

(3)凍結乾燥注射剤（静脈内投与）

健康成人35例を対象にメポリズマブ10、75、250及び、750mg[注)]を単回静脈内投与した時の薬物動態パラメータを以下に示す（表3）[1)]。

表3　健康成人にメポリズマブを単回静脈内投与した時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	10mg (6例)	75mg (6例)	250mg (7例)	750mg (7例)
AUC $_{(0\text{-inf})}$ (μg・day/mL)	54.63 (12.27)	493.36 (41.07)	1698.66 (172.17)	4495.64 (413.79)
Cmax (μg/mL)	2.87 (0.27)	26.46 (1.81)	79.26 (11.60)	253.65 (28.28)
tmax[注1] (日)	0.042 (1[注2]) (0.02-0.04)	0.104 (2.5[注2]) (0.04-0.17)	0.042 (1[注2]) (0.02-0.08)	0.021 (0.5[注2]) (0.02-0.33)
$t_{1/2}$ (日)	27.43 (10.36)	19.80 (2.42)	36.14 (11.30)	22.65 (2.32)
Vss (L)	6.52 (0.77)	4.40 (0.69)	5.65 (1.35)	4.98 (0.54)
CL (mL/hr)	7.87 (1.68)	6.37 (0.55)	6.19 (0.63)	7.01 (0.74)

平均値（SD）
注1）中央値（範囲）
注2）単位：時間

16.1.2 重症喘息患者

(1) 成人及び12歳以上の小児

重症喘息患者にメポリズマブ100mgを4週間ごとに皮下投与した時の定常状態における薬物動態パラメータの母集団薬物動態解析に基づく推定値を表4に示す。

表4　重症喘息患者にメポリズマブ100mgを皮下投与した時の定常状態における薬物動態パラメータ（母集団薬物動態解析に基づく推定値）

薬物動態パラメータ	日本人（16例）	外国人（175例）
Cmax ss（ng/mL）	20048.5（5513.72）	17162.3（5014.53）
AUC ss（μg・day/mL）	405.9（145.78）	359.1（121.66）

平均値（SD）

＊(2) 6歳以上12歳未満の小児

6～11歳の小児重症喘息患者にメポリズマブ40mg又は100mg[注]を4週間ごとに皮下投与した時の薬物動態パラメータの母集団薬物動態解析に基づく推定値を表5に示す。

表5　6～11歳の小児重症喘息患者にメポリズマブ40mg又は100mgを皮下投与した時の薬物動態パラメータ（母集団薬物動態解析に基づく推定値）

用法・用量[注1]	薬物動態パラメータ	日本人	外国人
40mg	Cmax[注2] (μg/mL)	16.50（2.39） (6例)	18.20（2.25） (17例)
	AUC ss (μg・day/mL)	411.92（72.94） (6例)	478.03（80.99） (20例)
100mg	Cmax[注2] (μg/mL)	30.50 (1例)	27.06（4.08） (9例)
	AUC ss (μg・day/mL)	748.87 (1例)	675.78（140.53） (9例)

平均値（SD）
注1）体重が40kg未満の患者に対してはメポリズマブ40mgを、40kg以上の患者に対してはメポリズマブ100mgを4週間ごとに投与した。なお、本剤の承認用量は6歳以上12歳未満の小児気管支喘息では40mgである。
注2）メポリズマブ40mg又は100mgを4週間ごとに3回皮下投与した後のCmax

16.1.3 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者にメポリズマブ300mgを4週間ごとに皮下投与した時の定常状態における血漿中メポリズマブ濃度を表6に示す。

表6　好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者にメポリズマブ300mgを皮下投与した時の定常状態における血漿中メポリズマブ濃度（μg/mL）

	投与28週目（トラフ値）	投与29週目
全体集団	32.2（9.98） (66例)	45.5（8.81） (45例)
日本人集団	31.1（6.75） 26.4，28.2，38.9 (3例)	52.0（6.25） 48.0，48.7，59.2 (3例)

上段：平均値（SD）、中段：各症例の血漿中メポリズマブ濃度（日本人集団のみ）、下段：(例数)

16.1.4 相対的バイオアベイラビリティ

健康成人に液剤であるヌーカラ皮下注100mgシリンジ、ヌーカラ皮下注100mgペン及び凍結乾燥注射剤であるヌーカラ皮下注用100mgをそれぞれ単回皮下投与した。その結果、ヌーカラ皮下注100mgシリンジ及びヌーカラ皮下注100mgペンの最高血漿中濃度（Cmax）及び最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}t}$）のヌーカラ皮下注用100mgに対する比（90%信頼区間）は表7の通りであり、90%信頼区間はいずれも生物学的同等性の基準である0.8～1.25の範囲内であった（外国人データ）。

表7　健康成人にヌーカラ皮下注100mgシリンジ、ヌーカラ皮下注100mgペン及びヌーカラ皮下注用100mgを単回皮下投与した時の薬物動態パラメータの比

	Cmax	$AUC_{0\text{-}t}$
ヌーカラ皮下注100mgシリンジ	1.06 (0.99，1.12)	1.04 (0.97，1.12)
ヌーカラ皮下注100mgペン	1.04 (0.98，1.11)	1.08 (1.01，1.15)

幾何平均値の比（90%信頼区間）

16.2 吸収

健康成人にメポリズマブ250mg[注]を上腕部に単回皮下投与した時の絶対的バイオアベイラビリティは75%（90%信頼区間：65.6，86.4）であった。上腕部、大腿部又は腹部に単回皮下投与した時、投与部位間の絶対的バイオアベイラビリティの差は小さかった（外国人データ）。

16.4 代謝

メポリズマブはヒト化IgG1モノクローナル抗体であり、体内に広く分布する蛋白質分解酵素で分解されると推定される。

注）本剤の承認用量は気管支喘息では成人及び12歳以上の小児で100mg、6歳以上12歳未満の小児で40mg、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症では300mgである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈気管支喘息〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（成人及び12歳以上の小児）

12歳以上の重症喘息患者（高用量の吸入ステロイド薬及びその他の長期管理薬を併用しているが喘息増悪をきたす患者で、血中好酸球数が試験開始時に150/μL以上の患者、又は過去12ヵ月間に300/μL以上が認められた患者）576例（日本人患者50例を含む）を対象にメポリズマブ凍結乾燥注射剤を用いて実施したプラセボ対照二重盲検比較試験において、既存治療に上乗せしてメポリズマブ100mgを4週間ごとに皮下投与した時の32週間の投与期間における喘息増悪（全身性ステロイド薬による治療、入院、又は救急外来受診を必要とする喘息症状の悪化）の頻度を評価した[2)]。その結果、喘息増悪の頻度はメポリズマブ100mg群において0.83回/年、プラセボ群において1.74回/年であり、メポリズマブ100mg群はプラセボ群に比し有意に増悪頻度が少なかった（表1）。また、組入れ時及び投与開始時における血中好酸球数別の部分集団解析結果は表2及び表3の通りであった。[5.2参照]

本試験の治験薬投与期間における副作用発現頻度は、メポリズマブ100mg群で20%（39/194例）であった。主な副作用は、注射部位反応7%（14/194例）、頭痛4%（8/194例）及び疲労2%（4/194例）であった。

表1　喘息増悪の頻度

	メポリズマブ100mg群	プラセボ群
症例数	194	191
喘息増悪発現例数（割合）、件数	64（0.33）、116	105（0.55）、216
喘息増悪の頻度（回/年）[注1)]	0.83	1.74
プラセボ群に対する比[注2)] [95%信頼区間[注1)]]、p値[注1)]	0.47 [0.35，0.64]、p<0.001	

注1）投与期間の対数をオフセット変数、投与群、地理的地域、ベースライン時のFEV_1の予測値に対する割合、経口ステロイド薬の併用の有無及び治験開始前1年間における喘息増悪の頻度を共変量とし、負の2項確率分布を仮定した一般化線形モデル
注2）メポリズマブ100mg群/プラセボ群

表2　組入れ時（投与開始1～6週間前）における血中好酸球数別の喘息増悪の頻度

		メポリズマブ100mg群（194例）	プラセボ群（191例）
150/μL未満	症例数	35	21
	喘息増悪の頻度（回/年）[注1)]	1.20	1.31
	プラセボ群に対する比[注2)] [95%信頼区間[注1)]]	0.91 [0.44，1.90]	
150/μL以上、300/μL未満	症例数	49	59
	喘息増悪の頻度（回/年）[注1)]	0.62	1.28
	プラセボ群に対する比[注2)] [95%信頼区間[注1)]]	0.48 [0.27，0.86]	
300/μL以上、500/μL未満	症例数	45	48
	喘息増悪の頻度（回/年）[注1)]	0.78	1.63
	プラセボ群に対する比[注2)] [95%信頼区間[注1)]]	0.48 [0.26，0.89]	
500/μL以上	症例数	61	60
	喘息増悪の頻度（回/年）[注1)]	0.47	2.26
	プラセボ群に対する比[注2)] [95%信頼区間[注1)]]	0.21 [0.12，0.36]	

注1）投与期間の対数をオフセット変数、投与群、地理的地域、ベースライン時のFEV_1の予測値に対する割合、経口ステロイド薬の併用の有無及び治験開始前1年間における喘息増悪の頻度を共変量とし、負の2項確率分布を仮定した一般化線形モデル
注2）メポリズマブ100mg群/プラセボ群

表3　投与開始時における血中好酸球数別の喘息増悪の頻度

		メポリズマブ100mg群（194例）	プラセボ群（191例）
150/μL未満	症例数	39	32
	喘息増悪の頻度（回/年）[注1]	1.15	1.92
	プラセボ群に対する比[注2] [95%信頼区間[注1]]	0.60 [0.32，1.13]	
150/μL以上、300/μL未満	症例数	53	51
	喘息増悪の頻度（回/年）[注1]	0.67	1.02
	プラセボ群に対する比[注2] [95%信頼区間[注1]]	0.66 [0.34，1.29]	
300/μL以上、500/μL未満	症例数	34	40
	喘息増悪の頻度（回/年）[注1]	0.80	1.66
	プラセボ群に対する比[注2] [95%信頼区間[注1]]	0.48 [0.23，1.00]	
500/μL以上	症例数	66	66
	喘息増悪の頻度（回/年）[注1]	0.54	2.11
	プラセボ群に対する比[注2] [95%信頼区間[注1]]	0.25 [0.15，0.43]	

注1）投与期間の対数をオフセット変数、投与群、地理的地域、ベースライン時のFEV_1の予測値に対する割合、経口ステロイド薬の併用の有無及び治験開始前1年間における喘息増悪の頻度を共変量とし、負の2項確率分布を仮定した一般化線形モデル
注2）メポリズマブ100mg群/プラセボ群

＊17.1.2 国際共同第Ⅱ相試験（6歳以上12歳未満の小児）

6～11歳の小児重症喘息患者（高用量の吸入ステロイド薬及びその他の長期管理薬を併用しているが喘息増悪をきたす患者で、血中好酸球数が試験開始時に150/μL以上の患者、又は過去12ヵ月間に300/μL以上が認められた患者）36例（日本人患者7例を含む）を対象に実施した非対照非盲検試験において、既存治療に上乗せしてメポリズマブ凍結乾燥注射剤[注1),注2)]を4週間ごとに12週間皮下投与した。8週間の休薬後、30例（日本人患者7例を含む）を対象にメポリズマブ凍結乾燥注射剤[注1),注3)]を52週間皮下投与した。52週間の投与期間における喘息増悪（全身性ステロイド薬による治療、入院、又は救急外来受診を必要とする喘息症状の悪化）の頻度（回/年［95%信頼区間］）は、試験開始前12ヵ月間の発現回数（平均値）[注4)]3.5回/年に対して1.09回/年［0.63，1.89］であった。［5.2参照］

52週間の投与期間における副作用発現頻度は、メポリズマブ凍結乾燥注射剤群全体で27%（8/30例）であった。主な副作用は、頭痛13%（4/30例）、上腹部痛10%（3/30例）及び発熱7%（2/30例）であった[注1)]。

注1）メポリズマブ凍結乾燥注射剤の承認用量は6歳以上12歳未満の小児では40mgである。
注2）初回投与時に体重が40kg未満の患者（26例）に対してはメポリズマブ凍結乾燥注射剤40mgを、40kg以上の患者（10例）に対してはメポリズマブ凍結乾燥注射剤100mgを投与した。
注3）8週間の休薬後に体重が40kg未満の患者（16例）に対してはメポリズマブ凍結乾燥注射剤40mgを、40kg以上の患者（10例）に対してはメポリズマブ凍結乾燥注射剤100mgを投与した。ただし、来院ごとに体重を測定し、体重が40kgを超えた患者（4例）には、以降の投与量を100mgとした。
注4）全身性ステロイド薬による治療を必要とする喘息増悪の回数と定義した。

〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〉

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験

18歳以上の再燃又は難治性の好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者136名（日本人患者6例を含む）を対象にメポリズマブ凍結乾燥注射剤を用いて実施したプラセボ対照二重盲検比較試験において、経口ステロイド薬（プレドニゾロン換算で7.5～50mg/日）[注1)]に追加[注2)]してメポリズマブ300mgを4週間ごとに52週間皮下投与した[3)]。その結果、プラセボ群に比べメポリズマブ300mg群で累積寛解維持期間が有意に長く（表4）、また投与36週時及び48週時の両時点において寛解状態にあった症例の割合は有意に高かった（表5）。投与期間最後の4週間における経口ステロイド薬の平均1日用量は、メポリズマブ300mg群でプラセボ群よりも有意に低く、0mgとなった症例はメポリズマブ300mg群18%（12/68例）、プラセボ群3%（2/68例）であった。［7.参照］

本試験の治験薬投与期間及び後観察期間（8週間）における副作用発現頻度は、メポリズマブ300mg群で51%（35/68例）であった。主な副作用は、注射部位反応10%（7/68例）、頭痛7%（5/68例）、無力症及び気道感染各6%（各4/68例）であった。

注1）経口ステロイド薬は、医師の判断で投与開始4週以降に適宜減量することと設定した。
注2）免疫抑制剤（シクロホスファミドを除く）は、併用可能とされた。

表4　累積寛解維持期間

	メポリズマブ300mg群（68例）	プラセボ群（68例）
累積寛解維持期間[注1)]別の症例数（割合）		
0週	32（47%）	55（81%）
0週超～12週未満	8（12%）	8（12%）
12週～24週未満	9（13%）	3（4%）
24週～36週未満	10（15%）	0
36週以上	9（13%）	2（3%）
プラセボ群に対するオッズ比[注2)] [95%信頼区間][注3)] p値[注3)]	5.91 [2.68，13.03] p<0.001	

注1）52週間の投与期間のうちバーミンガム血管炎活動性スコア（BVAS）が0、かつ経口ステロイド薬の平均1日用量が4mg以下の寛解状態にあった週数の累積期間
注2）メポリズマブ300mg群/プラセボ群
注3）ベースライン時の経口ステロイド薬の平均1日用量、BVAS、治療群及び地域を共変量とした順序カテゴリカルデータに対する比例オッズ回帰モデル

表5　投与36週時及び48週時の両時点で寛解状態であった症例の割合

	メポリズマブ300mg群（68例）	プラセボ群（68例）
寛解状態であった症例数（割合）[注1)]	22（32%）	2（3%）
プラセボ群に対するオッズ比[注2)] [95%信頼区間][注3)] p値[注3)]	16.74 [3.61，77.56] p<0.001	

注1）BVASが0、かつ経口ステロイド薬の1日用量が4mg以下の場合を寛解と定義し、投与36週時及び48週時の両時点で寛解状態であった症例の割合
注2）メポリズマブ300mg群/プラセボ群
注3）ベースライン時の経口ステロイド薬の平均1日用量、BVAS、治療群及び地域を共変量としたロジスティック回帰モデル

18．薬効薬理

18.1 作用機序

メポリズマブはヒトインターロイキン-5（IL-5）に対して特異的に結合し、好酸球の細胞表面に発現しているIL-5受容体α鎖へのIL-5結合を阻害することにより、IL-5の好酸球増殖作用を抑制する。

18.2 好酸球に対する作用

メポリズマブの投与により、カニクイザルのアスカリス抗原誘発喘息モデルにおいて血中及び気管支肺胞洗浄液中の好酸球数が減少した[4)]。また、メポリズマブの投与により、重症喘息患者において血中好酸球数及び誘発喀痰中好酸球比率が減少した[2),5),6)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：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：$C_{6476}H_{10084}N_{1732}O_{2028}S_{46}$（糖鎖部分を含まない）
分　子　量：約149,000

20．取扱い上の注意

凍結を避けて保存すること。冷蔵庫から取り出した場合は、室温（30℃以下）で外箱に入れたまま保存し、7日以内に使用すること。また、外箱開封後は遮光して保存すること。

21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〉

21.2 既存治療で効果不十分な好酸球性多発血管炎性肉芽腫症について、国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

＊22．包装

〈ヌーカラ皮下注100mgペン〉

1mL［1ペン］

〈ヌーカラ皮下注100mgシリンジ〉

1mL［1シリンジ］

〈小児用ヌーカラ皮下注40mgシリンジ〉

0.4mL［1シリンジ］

23．主要文献

1）Tsukamoto N, et al.：Clin Pharmacology in Drug Development. 2016；5（2）：102-108
2）Ortega H, et al.：N Engl J Med. 2014；371（13）：1198-207
3）Wechsler ME, et al.：N Engl J Med. 2017；376（20）：1921-1931
4）Hart TK, et al.：J Allergy Clin Immunol. 2001；108：250-7
5）Bel E, et al.：N Engl J Med. 2014；371（13）：1189-97
6）Pavord ID, et al.：Lancet. 2012；380：651-9

24．文献請求先及び問い合わせ先

グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂1-8-1
カスタマー・ケア・センター
TEL：0120-561-007（9：00～17：45/土日祝日及び当社休業日を除く）
https://jp.gsk.com

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

グラクソ･スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂１－８－１

2023年12月改訂（第７版）
＊2023年９月改訂（第６版、用量変更）

日本標準商品分類番号
87449

貯　　法：凍結を避け、２～８℃にて保存
有効期間：36箇月

	300mgペン	300mgシリンジ	200mgシリンジ
承認番号	30200AMX00926	23000AMX00015	30500AMX00261
販売開始	2020年11月	2018年４月	2023年12月

DUPIeL03

ヒト型抗ヒトIL-4/13受容体モノクローナル抗体
デュピルマブ（遺伝子組換え）製剤
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

デュピクセント® 皮下注300mgペン
デュピクセント® 皮下注300mgシリンジ
デュピクセント® 皮下注200mgシリンジ

DUPIXENT® S.C. Injection

（一部）最適使用推進ガイドライン対象品目

DUPIXENT® sanofi REGENERON

1. 警告

本剤の投与は、適応疾患の治療に精通している医師のもとで行うこと。

2. 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

3. 組成・性状

＊3.1 組成

販　売　名		デュピクセント皮下注300mgペン	デュピクセント皮下注300mgシリンジ	デュピクセント皮下注200mgシリンジ
成　　分		1製剤（2mL）中の分量	1製剤（2mL）中の分量	1製剤（1.14mL）中の分量
有効成分	デュピルマブ（遺伝子組換え）注1)	300mg	300mg	200mg
添加剤	L-ヒスチジン	5.4mg	5.4mg	3.10mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	1.0mg	1.0mg	0.60mg
	L-アルギニン塩酸塩	10.5mg	10.5mg	12.01mg
	酢酸ナトリウム水和物	2.6mg	2.6mg	1.50mg
	氷酢酸	0.3mg	0.3mg	0.19mg
	精製白糖	100mg	100mg	57.00mg
	ポリソルベート80	4mg	4mg	2.28mg

注1）本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

＊3.2 製剤の性状

販　売　名	デュピクセント皮下注300mgペン	デュピクセント皮下注300mgシリンジ	デュピクセント皮下注200mgシリンジ
性状・剤形	無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液（注射剤）		
pH	5.6～6.2		
浸透圧比	約1.0（生理食塩液に対する比）		

＊4. 効能又は効果

300mgペン、300mgシリンジ
既存治療で効果不十分な下記皮膚疾患
○アトピー性皮膚炎注)
○結節性痒疹
○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重症又は難治の患者に限る）注)
○鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（既存治療で効果不十分な患者に限る）注)
200mgシリンジ
既存治療で効果不十分な下記皮膚疾患
○アトピー性皮膚炎注)
注）最適使用推進ガイドライン対象

5. 効能又は効果に関連する注意

〈アトピー性皮膚炎〉

＊5.1 ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の抗炎症外用剤による適切な治療を一定期間施行しても、十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が広範囲に及ぶ患者に用いること。［17.1.1-17.1.3 参照］

5.2 原則として、本剤投与時にはアトピー性皮膚炎の病変部位の状態に応じて抗炎症外用剤を併用すること。

5.3 本剤投与時も保湿外用剤を継続使用すること。

〈結節性痒疹〉

5.4「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景を十分に理解した上で、本剤はステロイド外用剤等による治療を施行しても、痒疹結節を主体とする病変が多発し、複数の部位に及ぶ患者に用いること。［17.1.4 参照］

5.5 最新の診療ガイドライン等を参考に、臨床症状及び全身検索に基づいて他の皮膚疾患との鑑別を行うこと。

〈気管支喘息〉

5.6 最新のガイドライン等を参考に、中用量又は高用量の吸入ステロイド薬とその他の長期管理薬を併用しても、全身性ステロイド薬の投与等が必要な喘息増悪をきたす患者に本剤を追加して投与すること。

5.7 本剤はIL-4及びIL-13シグナル伝達を阻害することにより、喘息の病態に関与する２型炎症反応を抑制することから、臨床試験で認められた本剤投与前の２型炎症に関連するバイオマーカー（血中好酸球数、FeNO、IgE等）の値と有効性の関係を十分に理解し、患者の当該バイオマーカーの値を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.5 参照］

5.8 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。

〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

5.9 本剤は全身性ステロイド薬、手術等ではコントロールが不十分な患者に用いること。

＊6. 用法及び用量

〈アトピー性皮膚炎〉

通常、成人にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として初回に600mgを皮下投与し、その後は１回300mgを２週間隔で皮下投与する。

通常､生後６カ月以上の小児にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として体重に応じて以下を皮下投与する。

５kg以上15kg未満：１回200mgを４週間隔

15kg以上30kg未満：１回300mgを４週間隔

30kg以上60kg未満：初回に400mg、その後は１回200mgを２週間隔

60kg以上：初回に600mg、その後は１回300mgを２週間隔

〈結節性痒疹〉

通常、成人にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として初回に600mgを皮下投与し、その後は１回300mgを２週間隔で皮下投与する。

〈気管支喘息〉

通常、成人及び12歳以上の小児にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として初回に600mgを皮下投与し、その後は１回300mgを２週間隔で皮下投与する。

〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

通常、成人にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として１回300mgを２週間隔で皮下投与する。なお、症状安定後には、１回300mgを４週間隔で皮下投与できる。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈アトピー性皮膚炎〉

7.1 本剤による治療反応は、通常投与開始から16週までには得られる。16週までに治療反応が得られない場合は、投与中止を考慮すること。

＊7.2 200mgシリンジと300mgシリンジ又は300mgペンの生物学的同等性試験は実施していないため、600mgを投与する際には200mgシリンジを使用しないこと。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤の投与によって合併する他のアレルギー性疾患の症状が変化する可能性があり、当該アレルギー性疾患に対する適切な治療を怠った場合、症状が急激に悪化し、喘息等では死亡に至るおそれもある。本剤の投与間隔変更後及び投与中止後の疾患管理も含めて、本剤投与中から、合併するアレルギー性疾患を担当する医師と適切に連携すること。患者に対して、医師の指示なく、それらの疾患に対する治療内容を変更しないよう指導すること。

8.2 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、適切に対処できるようにしておくこと。［11.1.1 参照］

8.3 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。

8.4 本剤の臨床試験において、好酸球性肺炎及び好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の発現が認められている。本剤投与中は、好酸球数の推移、並びに血管炎性皮疹、肺症状の悪化、心臓合併症及びニューロパチー等に注意すること。

8.5 本剤はIL-4及びIL-13の阻害作用により２型免疫応答を抑制する。２型免疫応答は寄生虫感染に対する生体防御機能に関与している可能性がある。患者が本剤投与中に寄生虫感染を起こし、抗寄生虫薬による治療が無効な場合には、寄生虫感染が治癒するまで本剤の投与を一時中止すること。［9.1.1 参照］

8.6 本剤投与中の生ワクチンの接種は、安全性が確認されていないので避けること。

＊8.7 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者又はその保護者が理解し、患者自ら又はその保護者が確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療機関へ連絡するよう患者又はその保護者に指導を行うこと。使用済みの注射器を再使用しないよう患者又はその保護者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導の徹底を行うとともに、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供すること。

〈アトピー性皮膚炎〉

8.8 本剤が疾病を完治させる薬剤でなく、本剤投与中も保湿外用剤等を併用する必要があることを患者に対して説明し、患者が理解したことを確認したうえで投与すること。

〈気管支喘息〉

8.9 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患者に指導すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 寄生虫感染患者

本剤を投与する前に寄生虫感染の治療を行うこと。［8.5 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤はヒトIgG4モノクローナル抗体であり、ヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られている。また、本剤のサル相同抗体を妊娠カニクイザルへ投与した場合、胎盤を通過して胎児に移行することが確認されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁への移行は不明であるが、本剤はヒトIgG4モノクローナル抗体であり、ヒトIgGは乳汁中に移行することが知られている。

＊9.7 小児等

〈アトピー性皮膚炎〉

低出生体重児、新生児及び生後６カ月未満の乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

〈結節性痒疹、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈気管支喘息〉

12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般的に生理機能（免疫機能等）が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な過敏症

アナフィラキシー（0.1%未満）が報告されている。血圧低下、呼吸困難、意識消失、めまい、嘔気、嘔吐、そう痒感、潮紅、血管性浮腫等があらわれる可能性がある。［8.2 参照］

11.2 その他の副作用

	５%以上	５%未満	頻度不明
感染症および寄生虫症		結膜炎、口腔ヘルペス、単純ヘルペス	
眼　障　害		アレルギー性結膜炎、眼瞼炎、眼乾燥	眼そう痒症、角膜炎、潰瘍性角膜炎

	5％以上	5％未満	頻度不明
血液およびリンパ系障害		好酸球増加症	
注射部位	注射部位紅斑	注射部位反応、注射部位そう痒感、注射部位浮腫	
神経系障害		頭痛	
皮膚および皮下組織障害		発疹	
その他		発熱、関節痛	血清病、血清病様反応

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

＊14.1.1 投与前に300mgシリンジ及び300mgペンは45分以上、200mgシリンジは30分以上かけて室温に戻しておくことが望ましい。

14.1.2 溶液が白濁したり、着色したり、微粒子がみられた場合及びシリンジに損傷がみられた場合には本剤は使用しないこと。

14.1.3 投与直前まで本剤のキャップを外さないこと。キャップを外したら直ちに投与すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮下注射は腹部、大腿部又は上腕部に行うこと。腹部へ投与する場合は、へその周り5cmを外して投与すること。注射部位反応が報告されているので、同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。

14.2.2 正常な皮膚の部位に注射すること。皮膚が敏感な部位、皮膚に損傷、打撲や傷のある部位、アトピー性皮膚炎の強い炎症を伴う部位には注射しないこと。

14.2.3 他の薬剤と混合しないこと。

＊14.2.4 本剤は1回で全量を使用する製剤であり、再使用しないこと。

15. その他の注意

＊15.1 臨床使用に基づく情報

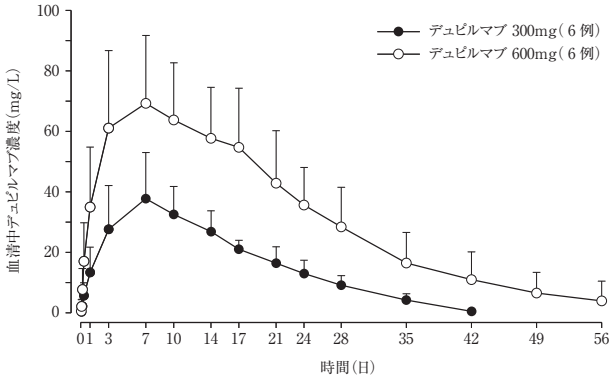
本剤を投与したときの抗薬物抗体（ADA）陽性反応発現割合、持続するADA陽性反応発現割合及び中和抗体陽性反応発現割合について、アトピー性皮膚炎患者では、成人はそれぞれ約6％、約2％及び約1％、12～17歳はそれぞれ約16%、約3％及び約5％、並びに生後6カ月～11歳はそれぞれ約2％、0％及び約1％であった。結節性痒疹患者では、それぞれ約8％、約1％及び約3％、気管支喘息患者では、それぞれ約5％、約2％及び約2％、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者では、それぞれ約5％、約2％及び約3％であった。なお、プラセボ群のADA陽性反応発現割合、持続するADA陽性反応発現割合及び中和抗体陽性発現割合は、それぞれ約4％、約2％及び約1％であった。高抗体価（10,000超）のADAの発現例（発現頻度0.6%未満）では、本剤の薬物動態及び有効性への影響が示唆された。加えて、高抗体価のADAに関連した血清病及び血清病様反応が認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人に本剤300mg又は600mgを単回皮下投与したときのデュピルマブの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった[1)]。



本剤300mg又は600mgを単回皮下投与したときの血清中濃度推移

本剤300mg又は600mgを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与量（mg）	C_{max}（mg/L）	t_{max}[注1)]（day）	AUC_{last}（mg・day/L）	$t_{1/2z}$[注2)]（day）
300（6例）	38.3±15.3	7.01（6.99-10.00）	700±234	5.13±1.42
600（6例）	70.1±24.1	7.00（3.00-7.02）	1780±699	8.77±5.18

（平均値±標準偏差）
注1）中央値（最小値-最大値）
注2）血清中薬物濃度の経時的推移を片対数プロットしたときの最終消失相の回帰直線の傾きから算出

16.1.2 反復投与（成人）

アトピー性皮膚炎、結節性痒疹、気管支喘息及び鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者（成人）に本剤300mgを隔週で反復投与したときのデュピルマブのトラフ濃度（平均値±標準偏差）を効能別に示す[2,6～8)]（日本人及び外国人データ）。

デュピルマブのトラフ濃度

効能	例数（名）	トラフ濃度（mg/L）	週
アトピー性皮膚炎	219	73.3±40.0	16
結節性痒疹	65	60.2±34.7	24
気管支喘息	544	69.0±37.8	24
鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎	142	80.2±35.3	24

＊16.1.3 反復投与（小児）

小児のアトピー性皮膚炎患者に本剤を反復投与したときのデュピルマブのトラフ濃度（平均値±標準偏差）を示す[5)]（日本人データ）。

デュピルマブのトラフ濃度

体重	用量	例数（名）	トラフ濃度（mg/L）	週
60kg以上	300mg Q2W	3	90.1±26.2	16
30kg以上60kg未満	200mg Q2W	14	62.5±29.7	16
15kg以上30kg未満	300mg Q4W	7	86.6±29.9	16
5 kg以上15kg未満	200mg Q4W	3	95.7±38.6	16

Q2W：2週に1回投与、Q4W：4週に1回投与

16.1.4 母集団薬物動態解析

本剤は主に血管内のコンパートメントに分布し、母集団薬物動態解析により推定される分布容積は約4.6Lであった。

母集団薬物動態解析により、定常状態時の最終投与から本剤の血清中濃度が定量下限未満に低下する時間の中央値は、300mg隔週投与で10～12週間と推定された。

16.2 吸収

母集団薬物動態解析により推定される皮下投与時の絶対バイオアベイラビリティは、アトピー性皮膚炎、気管支喘息及び鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者の間で類似しており、61～64%であった。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈アトピー性皮膚炎〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相併用療法試験（成人）

日本の分類でストロングクラス以上に相当するステロイド外用薬で効果不十分な、18歳以上の中等症から重症[注1)]のアトピー性皮膚炎（AD）患者740例（日本人患者117例を含む）を対象に、ステロイド外用剤に上乗せして本剤300mgを2週に1回（Q2W）又は毎週1回（QW）、若しくはプラセボを52週間投与した。本剤群では投与1日目に初回用量として本剤600mgの投与を行った[注2)]。ベースラインの医師による全般評価（IGA）スコアは3.5±0.5、Eczema Area and Severity Index（EASI）スコアは32.5±12.9であった。主要有効性評価項目とした投与後16週時点のIGA≦1達成率[注3)]及びEASI-75達成率[注4)]において、本剤群はプラセボ群に比べ統計的に有意な（P<0.0001）改善効果を示した[3)]。

注1）IGAスコアが3以上、EASIスコアが16以上、及び体表面積に占めるAD病変の割合が10%以上、そう痒NRSスコアの日内最大値の週平均が3点以上

注2）投与期間中は保湿剤の併用を必須とし、経口シクロスポリン、経口ステロイド等の全身療法及び光線療法の併用を禁止した。

注3）IGAスコアが0（消失）又は1（ほぼ消失）かつベースラインから2点以上減少（改善）を達成した患者の割合

注4）EASIスコアがベースラインから75%以上改善した患者の割合

アトピー性皮膚炎・国際共同第Ⅲ相併用療法試験の成績（成人）

全体集団		Q2W群	プラセボ群	プラセボ群との差［95%信頼区間］p値[注5),注6)]
16週	IGA≦1達成率	38.7（41/106）	12.4（39/315）	26.3［16.3, 36.3］<0.0001
	EASI-75達成率	68.9（73/106）	23.2（73/315）	45.7［35.7, 55.7］<0.0001
	そう痒NRS≧4点改善達成率[注7)]	58.8（60/102）	19.7（59/299）	39.1［28.5, 49.7］
52週	IGA≦1達成率	34.9（37/106）	12.4（39/264）	22.5［12.8, 32.3］
	EASI-75達成率	62.3（66/106）	21.9（69/315）	40.4［30.1, 50.7］
	そう痒NRS≧4点改善達成率[注7)]	48.0（49/102）	13.4（40/299）	34.7［24.2, 45.1］
日本人部分集団		Q2W群	プラセボ群	プラセボ群との差［95%信頼区間］
16週	IGA≦1達成率	18.8（3/16）	3.7（2/54）	15.0［−13.2, 41.7］
	EASI-75達成率	62.5（10/16）	22.2（12/54）	40.3［12.5, 65.0］
	そう痒NRS≧4点改善達成率[注7)]	40.0（6/15）	18.9（10/53）	21.1［−7.82, 48.5］
52週	IGA≦1達成率	31.3（5/16）	11.1（6/54）	20.1［−7.78, 46.5］
	EASI-75達成率	50.0（8/16）	24.1（13/54）	25.9［−2.15, 52.3］
	そう痒NRS≧4点改善達成率[注7)]	33.3（5/15）	17.0（9/53）	16.4［−12.5, 44.0］

承認用法・用量である300mg Q2Wのみ提示
%（例数）
中止例又は救済治療例はNon-responderとした。

注5）地域及びベースライン時の重症度（IGAスコア3又は4）を因子として考慮したCochran-Mantel-Haenszel検定（主要有効性評価項目についてのみ表中に表示）

注6）プラセボ群と各本剤群の比較における有意水準をそれぞれ両側2.5%と設定することで、検定の多重性を調整

注7）そう痒NRSスコアの日内最大値の週平均がベースラインから4点以上改善した患者の割合（スコアの最大は10）

本剤Q2W群での副作用は33.6%（37/110例）に、プラセボ群の副作用は28.6%（90/315例）に認められ、主な副作用は本剤Q2W群で注射部位反応10.9%、アレルギー性結膜炎4.5%、眼瞼炎3.6%、アトピー性皮膚炎3.6%、頭痛3.6%であった。［5.1 参照］

17.1.2 国際共同第Ⅲ相単独療法試験（成人）

日本の分類でストロングクラス以上に相当するステロイド外用薬で効果不十分な、又は安全性上の理由等[注1)]からステロイド外用薬が推奨されない、18歳以上の中等症から重症[注2)]のAD患者671例（日本人患者106例を含む）を対象に、本剤300mgをQ2W又はQW、若しくはプラセボを16週間投与した[注3)]。本剤群では投与1日目に初回用量として本剤600mgの投与を行った。ベースラインのIGAスコアは3.5±0.5、EASIスコアは33.6±14.0であった。主要有効性評価項目とした投与後16週時点のIGA≦1達成率[注4)]及びEASI-75達成率[注5)]において、本剤群はプラセボ群に比べ統計的に有意な（P<0.0001）改善効果を示した[4)]。

注1）ステロイド外用薬治療により副作用（治療不耐容、過敏症反応、顕著な皮膚萎縮、全身性の影響など）を認めた患者

注2）IGAスコアが3以上、EASIスコアが16以上、及び体表面積に占めるAD病変の割合が10%以上、そう痒NRSスコアの日内最大値の週平均が3点以上

注3）投与期間中は保湿剤の併用を必須とし、経口シクロスポリン、経口ステロイド等の全身療法及び光線療法の併用を禁止した。

注4）IGAスコアが0（消失）又は1（ほぼ消失）かつベースラインから2点以上減少（改善）を達成した患者の割合

注5）EASIスコアがベースラインから75%以上改善した患者の割合

アトピー性皮膚炎・国際共同第Ⅲ相単独療法試験の成績（成人）

全体集団	Q2W群	プラセボ群	プラセボ群との差［95%信頼区間］p値[注6),注7)]
IGA≦1達成率	37.9（85/224）	10.3（23/224）	27.7［20.2, 35.2］<0.0001
EASI-75達成率	51.3（115/224）	14.7（33/224）	36.6［28.6, 44.6］<0.0001
そう痒NRS≧4点改善達成率[注8)]	40.8（87/213）	12.3（26/212）	28.6［20.7, 36.5］
日本人部分集団	Q2W群	プラセボ群	プラセボ群との差［95%信頼区間］
IGA≦1達成率	19.4（7/36）	2.9（1/35）	16.6［−6.36, 38.8］
EASI-75達成率	25.0（9/36）	0.0（0/35）	25.0［2.16, 46.5］
そう痒NRS≧4点改善達成率[注8)]	25.0（8/32）	0.0（0/34）	25.0［1.35, 47.6］

承認用法・用量である300mg Q2Wのみ提示
%（例数）
中止例又は救済治療例はNon-responderとした。

注6）地域及びベースライン時の重症度（IGAスコア3又は4）を因子として考慮したCochran-Mantel-Haenszel検定（主要有効性評価項目についてのみ）

注7）プラセボ群と各本剤群の比較における有意水準をそれぞれ両側2.5%と設定することで、検定の多重性を調整

注8）そう痒NRSスコアの日内最大値の週平均がベースラインから4点以上改善した患者の割合（スコアの最大は10）

本剤Q2W群での副作用は28.8%（66/229例）に、プラセボ群に18.0%（40/222例）に認められ、主な副作用は本剤Q2W群に注射部位反応7.4%、アトピー性皮膚炎3.5%、頭痛3.1%であった。［5.1 参照］

＊17.1.3 国内第Ⅲ相試験（生後6カ月以上18歳未満の小児）

日本の分類でミディアムからストロングクラスのステロイド外用薬で効果不十分な、生後6カ月以上18歳未満の中等症から重症[注1)]の日本人AD患者62例を対象に、ステロイド外用剤

に上乗せしてベースライン時の体重に応じて以下の用法・用量で本剤又はプラセボを16週間、盲検下で投与した[注2)]。

・体重５kg以上15kg未満：１回200mgを４週に１回（Q4W）
・体重15kg以上30kg未満：１回300mgをQ4W
・体重30kg以上60kg未満：投与１日目に初回用量400mg、その後200mgをQ2W
・体重60kg以上：投与１日目に初回用量600mg、その後300mgをQ2W

ベースライン時のEASIスコアは25.2±6.8であった。主要有効性評価項目とした投与後16週時点のEASI-75達成率[注3)]において、本剤群はプラセボ群に比べ統計的に有意な（P値：0.0304）改善効果を示した[5)]。

注1）IGAスコアが３以上、EASIスコアが16以上、体表面積に占めるAD病変の割合が10%超、そう痒NRSスコアの日内最大値の週平均が４点以上（12歳以上18歳未満）、痒みNRSスコアの日内最悪値の週平均が４点以上（６歳以上12歳未満）、又は掻破／痒みNRSスコアの日内最悪値の週平均が４点以上（生後６カ月以上６歳未満）

注2）投与期間中は保湿剤の併用を必須とし、経口シクロスポリン、経口ステロイド等の全身療法及び光線療法の併用を禁止した。

注3）EASIスコアがベースラインから75%以上改善した患者の割合

アトピー性皮膚炎・国内第Ⅲ相併用療法試験の成績（小児）

日本人集団	本剤群	プラセボ群	プラセボ群との差［95%信頼区間］ p値[注4)]
EASI-75達成率	43.3 (13/30)	18.8 (6/32)	25.1［3.26, 46.90］ 0.0304

%（例数）

注4）層別因子（ベースライン時で生後６カ月以上６歳未満、６歳以上12歳未満かつIGAスコアが３、６歳以上12歳未満かつIGAスコアが４、12歳以上）を因子として考慮したCochran-Mantel-Haenszel検定

また、投与後52週時点（非盲検延長期）における本剤群のEASI-75達成率は62.9%であった。

投与16週までの本剤群での副作用は16.7%（５/30例）、プラセボ群では9.4%（３/32例）に認められ、本剤群の主な副作用はアレルギー性結膜炎6.7%であった。［5.1 参照］

〈結節性痒疹〉

17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験

日本の分類でウィークからベリーストロングのステロイド外用薬で効果不十分[注1)]な、又はステロイド外用薬が推奨されない、18歳以上の結節性痒疹[注2)]患者151例（日本人患者16例を含む）を対象に、本剤300mgを２週に１回（Q2W）、又はプラセボを24週間投与した。主要評価項目である投与後24週時点のWI-NRSスコア[注3)]がベースラインから４点以上改善した患者の割合において、本剤群はプラセボ群に比べ統計的に有意な（P<0.0001）改善を示した[6)]。

注1）ステロイド外用薬を２週間使用しても最悪のそう痒スコア（WI-NRSスコア）が週平均で７以上、両脚、両腕又は体幹の少なくとも２つの体表面領域に合計20か所以上の結節性痒疹の病変（IGA PN-Sスコアが３又は４相当）を有する患者

注2）次の所見に基づき診断；６週間以上の持続する慢性そう痒がある、繰り返し掻く病歴又は徴候がある、多発性の限局性／全身性痒疹の結節性皮膚病変がある

投与後24週時点の有効性の成績（ITT集団）

評価項目	本剤群	プラセボ群	プラセボ群との差［95%信頼区間］ p値[注4)]
WI-NRS≧４点改善達成率[注3)]	60.0 (45/75)	18.4 (14/76)	42.7 (27.76, 57.72) <0.0001
IGA PN-S（０又は１）達成率[注3)]	48.0 (36/75)	18.4 (14/76)	28.3 (13.41, 43.16)

注3）WI-NRSスコア（0-10点のスケールで評価される過去24時間の最悪のそう痒の程度の週平均）；IGA PN-Sスコア（０-４点のスケールで評価される結節性痒疹の病期に関する医師による全般評価）
WI-NRSスコア、IGA PN-Sスコアはスコアの減少が改善を意味する。

注4）アトピーの既往の有無、外用ステロイド薬又は外用カルシニューリン阻害薬の使用の有無、地域及びベースライン時の抗うつ薬使用の有無を因子として考慮したCochran-Mantel-Haenszel検定（主要有効性評価項目についてのみ表示）

本剤群での副作用は14.7%（11/75例）、プラセボ群では13.3%（10/75例）に認められ、本剤群の主な副作用は注射部位反応4.0%であった。［5.4 参照］

〈気管支喘息〉

17.1.5 国際共同第Ⅲ相試験

中用量又は高用量の吸入ステロイド薬及び他の長期管理薬で治療しても喘息増悪をきたす12歳以上の気管支喘息患者1902例[注1)]（日本人患者114例を含む）を対象に、既存治療の併用下で、本剤200mg[注2)]又は300mg[注2)]、もしくはそれぞれと対応するプラセボを52週間Q2W投与した。主要有効性評価項目とした喘息増悪（全身ステロイド薬による３日間以上の治療、又は全身ステロイド薬による治療が必要な喘息による入院若しくは救急外来の受診）の発生率[注3)]及び12週時点のFEV_1の変化量[注4)]で、本剤300mg群はプラセボ群と比べて統計的に有意な効果を示した[7)]。

注1）ベースライン時の血中好酸球数が1,500/μL超の患者は除外した。

注2）投与開始時には初回用量としてそれぞれ400mg又は600mgを投与

注3）52週間の治験薬投与期間中における重度喘息増悪の年換算発生率

注4）投与開始後12週時点における気管支拡張薬投与前のFEV_1のベースラインからの変化量

投与52週後までの年間重度喘息増悪発生率（ITT集団）

全体集団	300mg群 (633例)	プラセボ群 (321例)
総観察期間（人・年）	612.5	313.2
喘息増悪発生件数(回)	343	342
年間増悪発生率（回/人・年）	0.560	1.092
年間増悪発生率[注5)]（回/人・年）［95%信頼区間］	0.524 ［0.450, 0.611］	0.970 ［0.810, 1.160］
プラセボ群との比[注5)]［95%信頼区間］ p値[注5)]	0.540 ［0.430, 0.680］ <0.0001	
日本人部分集団	**300mg群 (41例)**	**プラセボ群 (17例)**
総観察期間（人・年）	40.2	17.0
喘息増悪発生件数(回)	17	21
年間増悪発生率（回/人・年）	0.423	1.238
年間増悪発生率[注5)]（回/人・年）［95%信頼区間］	0.309 ［0.139, 0.687］	1.232 ［0.502, 3.025］
プラセボ群との比[注5)]［95%信頼区間］	0.251 ［0.072, 0.874］	

注5）投与群、年齢、地域、ベースライン時の血中好酸球数区分、ベースライン時のICS用量、１年以内の重度喘息増悪の発生回数を説明変数とし、観察期間の対数変換値をオフセット変数とした負の二項回帰モデル

投与12週後の気管支拡張薬投与前FEV_1（L）の変化量（ITT集団）

全体集団	300mg群	プラセボ群
ベースライン	1.78±0.60（633）	1.75±0.57（321）
投与12週後	2.09±0.70（610）	1.93±0.68（313）
ベースラインからの変化量	0.31±0.43（610）	0.18±0.39（313）
プラセボ群との差[注6)] ［95%信頼区間］ p値[注6)]	0.13 ［0.08, 0.18］ <0.0001	
日本人部分集団	300mg群	プラセボ群
ベースライン	1.75±0.64（41）	1.76±0.43（17）
投与12週後	2.02±0.63（41）	1.88±0.55（17）
ベースラインからの変化量	0.28±0.43（41）	0.12±0.32（17）
プラセボ群との差[注6)] ［95%信頼区間］	0.17 ［−0.04, 0.37］	

平均値±標準偏差（例数）

注6）投与群、年齢、性別、身長、地域、ベースライン時の血中好酸球数区分、ベースライン時のICS用量、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と評価時点の交互作用を説明変数としたMMRM法、相関構造にはunstructuredを仮定した。

バイオマーカーの区分別の投与52週後までの年間重度喘息増悪発生率（ITT集団）

マーカー	区分（ベースライン時）	重度喘息増悪の年間発生率		プラセボ群との比[注7)]［95%信頼区間］
		300mg群	プラセボ群	
血中好酸球数	150/μL未満	0.805（181）	0.779（83）	1.149 ［0.747, 1.767］
	150/μL以上 300/μL未満	0.475（175）	0.845（95）	0.557 ［0.350, 0.888］
	300/μL以上 500/μL未満	0.496（136）	1.393（68）	0.366 ［0.225, 0.596］
	500/μL以上	0.413（141）	1.486（74）	0.287 ［0.184, 0.449］
FeNO	25ppb未満	0.639（317）	0.863（144）	0.792 ［0.572, 1.098］
	25ppb以上 50ppb未満	0.489（186）	1.183（97）	0.442 ［0.282, 0.693］
	50ppb以上	0.485（124）	1.444（75）	0.305 ［0.188, 0.494］
総IgE濃度	61IU/mL未満	0.681（149）	0.792（83）	0.817 ［0.511, 1.307］
	61IU/mL以上 167IU/mL未満	0.535（156）	1.344（74）	0.420 ［0.275, 0.641］
	167IU/mL以上 449IU/mL未満	0.616（164）	1.008（84）	0.685 ［0.424, 1.106］
	449IU/mL以上	0.402（157）	1.291（77）	0.375 ［0.232, 0.606］

回/人・年（例数）

注7）投与群、年齢、地域、ベースライン時の血中好酸球数区分、ベースライン時のICS用量、１年以内の重度喘息増悪の発生回数を説明変数とし、観察期間の対数変換値をオフセット変数とした負の二項回帰モデル

バイオマーカーの区分別の投与12週後の気管支拡張薬投与前FEV_1（L）の変化量（ITT集団）

マーカー	区分（ベースライン時）	ベースラインからの変化量		プラセボ群との差[注8)]［95%信頼区間］
		300mg群	プラセボ群	
血中好酸球数	150/μL未満	0.19±0.37 （176）	0.11±0.41 （83）	0.09 ［−0.01, 0.18］
	150/μL以上 300/μL未満	0.22±0.45 （168）	0.22±0.36 （90）	−0.00 ［−0.10, 0.10］
	300/μL以上 500/μL未満	0.36±0.39 （131）	0.17±0.39 （66）	0.18 ［0.07, 0.30］
	500/μL以上	0.50±0.45 （135）	0.22±0.41 （73）	0.30 ［0.19, 0.42］
FeNO	25ppb未満	0.20±0.37 （309）	0.17±0.36 （141）	0.03 ［−0.04, 0.10］
	25ppb以上 50ppb未満	0.32±0.40 （182）	0.18±0.37 （94）	0.12 ［0.03, 0.21］
	50ppb以上	0.59±0.51 （113）	0.20±0.48 （73）	0.39 ［0.26, 0.52］
総IgE濃度	61IU/mL未満	0.21±0.36 （143）	0.19±0.39 （78）	0.05 ［−0.04, 0.14］
	61IU/mL以上 167IU/mL未満	0.28±0.38 （151）	0.23±0.40 （73）	0.05 ［−0.05, 0.15］
	167IU/mL以上 449IU/mL未満	0.34±0.47 （156）	0.08±0.31 （83）	0.26 ［0.15, 0.36］
	449IU/mL以上	0.39±0.49 （154）	0.24±0.46 （76）	0.13 ［0.01, 0.25］

平均値±標準偏差（例数）

注8）投与群、年齢、性別、身長、地域、ベースライン時の血中好酸球数区分、ベースライン時のICS用量、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン時のFEV_1値、ベースラインと評価時点の交互作用を説明変数としたMMRM法、相関構造にはunstructuredを仮定した。

本剤300mg群での副作用は22.6%（143/632例）に、プラセボ群では14.0%（45/321例）に認められ、主な副作用は本剤300mgに注射部位紅斑14.9%、注射部位浮腫5.9%、注射部位そう痒症4.7%であった。［5.7 参照］

〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

17.1.6 国際共同第Ⅲ相試験

手術や全身ステロイド薬（推奨されない場合を除く）によっても効果不十分[注1)]な、18歳以上の鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者448例（日本人患者49例を含む）を対象に、鼻噴霧用ステロイド薬に追加して本剤300mgを52週間２週に１回（Q2W）（Q2W群）又は最初の24週間はQ2Wその後52週まで４週に１回（Q4W）投与（Q2W-Q4W群）、若しくはプラセボを52週間投与した。３つの主要有効性評価項目である投与後24週時点の鼻茸スコア、鼻閉重症度スコア、Lund-Mackay（LMK）スコアのベースラインからの変化量において、本剤併合群（Q2W群及びQ2W-Q4W群）はプラセボ群に比べ統計的に有意な改善を示した（全てp<0.0001）[8)]。

注1）両側鼻茸スコアが５以上（各鼻孔スコアは２以上）、鼻閉重症度スコアが２以上で週平均が１を超える、嗅覚障害や鼻漏（前鼻漏／後鼻漏）といったその他の症状を有する患者

ベースラインからの変化量の調整平均及び群間差（ITT集団）

評価項目			本剤併合群[注6)]（295例）	プラセボ群（153例）
投与後24週時点	鼻茸スコア[注2)]	投与前[注3)]	6.18	5.96
		変化量[注4)]	−1.71	0.10
		プラセボ群との差［95%信頼区間］[注5)]	−1.80 ［−2.10, −1.51］	
	鼻閉重症度[注2)]	投与前[注3)]	2.46	2.38
		変化量[注4)]	−1.25	−0.38
		プラセボ群との差［95%信頼区間］[注5)]	−0.87 ［−1.03, −0.71］	
	LMKスコア[注2)]	投与前[注3)]	18.12	17.65
		変化量[注4)]	−5.21	−0.09
		プラセボ群との差［95%信頼区間］[注5)]	−5.13 ［−5.80, −4.46］	
	UPSIT[注2)]	投与前[注3)]	13.53	13.78
		変化量[注4)]	9.71	−0.81
		プラセボ群との差［95%信頼区間］[注5)]	10.52 ［8.98, 12.07］	

評価項目			本剤 Q2W群 (150例)	本剤 Q2W-Q4W群 (145例)	プラセボ群 (153例)
投与後52週時点	鼻茸スコア[注2]	投与前[注3]	6.07	6.29	5.96
		変化量[注4]	−2.24	−2.06	0.15
		プラセボ群との差［95%信頼区間］[注5]	−2.40 ［−2.77, −2.02］	−2.21 ［−2.59, −1.83］	
	鼻閉重症度[注2]	投与前[注3]	2.48	2.44	2.38
		変化量[注4]	−1.35	−1.48	−0.37
		プラセボ群との差［95%信頼区間］[注5]	−0.98 ［−1.17, −0.79］	−1.10 ［−1.29, −0.91］	
	LMKスコア[注2]	投与前[注3]	18.42	17.81	17.65
		変化量[注4]	−6.83	−5.60	0.11
		プラセボ群との差［95%信頼区間］[注5]	−6.94 ［−7.87, −6.01］	−5.71 ［−6.64, −4.77］	
	UPSIT[注2]	投与前[注3]	13.46	13.60	13.78
		変化量[注4]	9.53	9.99	−0.77
		プラセボ群との差［95%信頼区間］[注5]	10.30 ［8.50, 12.10］	10.76 ［8.95, 12.57］	

注2）鼻茸スコア（0－8点）; 鼻閉重症度（0－3点）; LMK（sinus opacification on the Lund-MacKay total CT）スコア（0－24点）; UPSIT（University of Pennsylvania smell identification test）（0－40点）
鼻茸スコア、鼻閉重症度スコア、LMKスコアはスコアの減少が、UPSITはスコアの増加が改善を意味する。
注3）平均値
注4）調整平均
注5）WOCF法及び多重代入法を合わせた混成手法により、投与群、喘息の状態、手術歴及び地域を要因とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析で解析した。
注6）Q2W群とQ2W-Q4W群の併合

本剤Q2W群での副作用は24.2%（36/149例）、Q2W-Q4W群では27.7%（41/148例）、プラセボ群では22.0%（33/150例）に認められ、本剤Q2W群及びQ2W-Q4W群の主な副作用は注射部位紅斑7.4%及び6.8%、及び注射部位反応3.4%及び5.4%であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

デュピルマブは、ヒトインターロイキン-4及びインターロイキン-13受容体の複合体が共有しているIL-4受容体αサブユニットに特異的に結合することにより、IL-4及びIL-13の両シグナル伝達を阻害する遺伝子組換えヒトIgG4モノクローナル抗体である。IL-4及びIL-13はアトピー性皮膚炎、結節性痒疹、気管支喘息及び鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎の病態において重要な役割を担うType 2サイトカインである[9]。

18.2 IL-4及びIL-13シグナル伝達に対する作用

デュピルマブは高親和性にヒトIL-4Rαに結合し、IL-4及びIL-13を介したシグナル伝達を*in vitro*及び*in vivo*で抑制した[9]。

18.3 2型炎症モデルにおける炎症抑制作用

内因性マウスIL-4及びIL-4Rαの外部領域の両方を、相当するヒト配列で置換した遺伝子改変マウスを用いたチリダニアレルゲン誘発性Type 2炎症モデルにおいて、デュピルマブは、血清中IgE濃度、アレルゲン特異的IgG1濃度等を低下させるとともに、肺好酸球浸潤、杯細胞化生並びに肺機能障害を抑制した[9]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：デュピルマブ（遺伝子組換え）
Dupilumab（Genetical Recombination）
本　　質：デュピルマブは、ヒトインターロイキン-4受容体のαサブユニットに対する遺伝子組換えヒトIgG4モノクローナル抗体であり、H鎖233番目のアミノ酸残基がProに置換されている。デュピルマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。デュピルマブは、452個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ4鎖）2本及び219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152,000）である。

20. 取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。
20.2 本剤を温めたり、直射日光に晒さないこと。また、本剤を振とうしないこと。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
21.2 鼻噴霧用ステロイド薬非併用下における本剤の有効性及び安全性を確認するための臨床試験を製造販売後に実施すること。

＊22. 包装

〈デュピクセント皮下注300mgペン〉
2 mL×1本
〈デュピクセント皮下注300mgシリンジ〉
2 mL×1本
〈デュピクセント皮下注200mgシリンジ〉
1.14mL×1本

＊23. 主要文献

1）社内資料：国内第Ⅰ相単回投与試験（2018年1月19日承認、CTD2.7.2.2）
2）社内資料：アトピー性皮膚炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相単独療法試験（2018年1月19日承認、CTD2.7.2.2）
3）社内資料：アトピー性皮膚炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相併用療法試験（2018年1月19日承認、審査報告書p.33-34）
4）Simpson E L, et al.：N Engl J Med. 2016;375(24):2335-48
5）社内資料：生後6カ月以上18歳未満のアトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第Ⅲ相併用療法試験（2023年9月25日承認、審査報告書p.8-11）
6）社内資料：結節性痒疹患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（2023年6月26日承認、審査報告書p.8-9）
7）社内資料：気管支喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（2019年3月26日承認、審査報告書p.15）
8）Bachert C, et al.：Lancet. 2019;394(10209):1638-50
9）社内資料：非臨床薬効薬理試験（2018年1月19日承認、CTD2.6.2.1）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社
コールセンター　くすり相談室
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
フリーダイヤル 0120-109-905

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

サノフィ株式会社
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

26.2 販売提携

リジェネロン・ジャパン株式会社

＊＊2022年4月改訂（第4版）
＊2021年8月改訂

貯法：2～8℃に保存

有効期間：4年

日本標準商品分類番号
87229、87449

気管支喘息治療剤
季節性アレルギー性鼻炎治療剤
慢性蕁麻疹治療剤
（ヒト化抗ヒトIgEモノクローナル抗体製剤）
オマリズマブ（遺伝子組換え）注射用凍結乾燥製剤

ゾレア®皮下注用150mg
Xolair® for s.c. injection

	150mg
承認番号	22300AMX01262000
販売開始	2009年3月

（一部）最適使用推進ガイドライン対象品目

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）

NOVARTIS

2．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

3．組成・性状

＊＊3.1 組成

販売名	ゾレア皮下注用150mg
有効成分	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。※
添加剤	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

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150mgを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。

＊＊3.2 製剤の性状

販売名	ゾレア皮下注用150mg
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液
pH	5.8～6.5（溶解後）
浸透圧	273～455mmol/kg（溶解後）

4．効能又は効果

○気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る）
○季節性アレルギー性鼻炎（既存治療で効果不十分な重症又は最重症患者に限る）注）
○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）

注）最適使用推進ガイドライン対象

5．効能又は効果に関連する注意

〈気管支喘息〉

5.1 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（$FEV_{1.0}$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

〈季節性アレルギー性鼻炎〉

5.2 最新のガイドライン等を参考に、以下のいずれにも該当する患者に、ヒスタミンH_1受容体拮抗薬に追加して投与すること。[17.1.5参照]
・原因となる花粉抗原に対して血清特異的IgE抗体検査等で陽性を示す
・過去の治療において、花粉抗原の除去と回避を行ったうえで、鼻噴霧用ステロイド薬とケミカルメディエーター受容体拮抗薬を併用しても、重症又は最重症のアレルギー性鼻炎症状が認められた
・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

〈特発性の慢性蕁麻疹〉

5.3 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H_1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。

6．用法及び用量

〈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。

〈季節性アレルギー性鼻炎〉

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

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	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									
>800～900										
>900～1,000										
>1,000～1,100										
>1,100～1,200										
>1,200～1,300										
>1,300～1,500										

®登録商標

2週間毎投与

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	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。

〈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。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈気管支喘息、季節性アレルギー性鼻炎〉

7.1 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。

7.2 本剤投与中に大幅に体重が変化した場合には、本剤の臨床推奨用量が投与されない可能性があるので、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。

7.3 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。［12.参照］

7.4 本剤投与中に喘息又は季節性アレルギー性鼻炎の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。

〈気管支喘息〉

7.5 用法及び用量どおり、16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。

〈季節性アレルギー性鼻炎〉

7.6 本剤投与が必要な季節性アレルギー性鼻炎に係る原因花粉抗原の飛散時期にのみ投与すること。なお、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。また、症状発現初期に投与を開始することが望ましい。［15.1.5、17.1.5、18.2参照］

〈特発性の慢性蕁麻疹〉

7.7 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。特に、用法及び用量どおり、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。［15.1.6、17.1.6参照］

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 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。

8.2 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。［11.1.1、15.1.1参照］

8.3 本剤投与中に、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（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。

8.4 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。

8.5 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。

8.6 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。

8.7 本剤の投与によって合併する他のアレルギー性疾患の症状が変化する可能性があり、当該アレルギー性疾患に対する適切な治療を怠った場合、症状が急激に悪化し、喘息等では死亡に至るおそれもある。本剤投与中止・終了後の疾患管理も含めて、本剤投与中から、合併するアレルギー性疾患を担当する医師と適切に連携すること。患者に対して、医師の指示なく、それらの疾患に対する治療内容を変更しないよう指導すること。

〈気管支喘息〉

8.8 本剤は気管支拡張薬、ステロイド薬、ヒスタミンH_1受容体拮抗薬等と異なり、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。

8.9 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。

8.10 長期ステロイド療法を受けている患者で、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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（サル）で乳汁中への移行が報告されている。

9.7 小児等

〈気管支喘息〉

9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 6歳以上の小児を対象とした臨床試験において、頭痛、発熱、上腹部痛が多く認められている。

〈季節性アレルギー性鼻炎、特発性の慢性蕁麻疹〉

9.7.3 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 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・喉頭浮腫等があらわれることがある。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。[8.2、15.1.1参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	1%～5%未満	1%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症	—	—	鼻咽頭炎	上気道感染、咽頭炎、副鼻腔炎、寄生虫感染、尿路感染
血液	—	—	血小板数減少	出血
神経系障害	—	頭痛	傾眠、めまい	錯感覚、失神
血管障害	—	—	潮紅	起立性低血圧
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	—	—	消化不良、悪心	下痢、上腹部痛
過敏症	—	蕁麻疹	そう痒症、発疹	血管浮腫、血清病[注]
皮膚	—	—	—	光線過敏、脱毛
筋骨格系	—	—	四肢痛、筋骨格痛	関節痛、筋痛、関節腫脹
全身障害	—	—	熱感、疲労、腕の腫脹、発熱、けん怠感	体重増加、インフルエンザ様疾患
注射部位	紅斑、腫脹	そう痒感、疼痛、出血、熱感、硬結	発疹、腫瘤、浮腫、蕁麻疹、しびれ感、不快感	—

注）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。

12. 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、気管支喘息及び季節性アレルギー性鼻炎の用法・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。[7.3参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 調製前の準備

投与量が150mgを超える場合は投与液量一覧表を参考に、複数のバイアルを使用する。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。

＊＊14.1.2 調製方法

本剤の溶解には日局注射用水以外は使用しないこと。

(1) 溶解時には以下の点に留意すること。

・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1.4mL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。

・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。

・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約5分毎に5～10秒間バイアルを回す操作を繰り返す。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。

(2) 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。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 外観に異常を認めた場合には使用しないこと。

＊＊14.2.2 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。

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。

14.2.3 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。

14.2.4 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。

＊＊投与液量一覧表

オマリズマブ（遺伝子組換え）投与量	必要バイアル数の例	総投与液量
75mg	1本	0.6mL
150mg	1本	1.2mL
225mg	2本	1.8mL
300mg	2本	2.4mL
375mg	3本	3.0mL
450mg	3本	3.6mL
525mg	4本	4.2mL
600mg	4本	4.8mL

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

＊15.1.1 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、そのうち発現時間別では約30%が本剤投与2時間以降に発現しており、市販後データ及び海外文献報告において、投与回数別では約70%が本剤投与3回目以内に発現していた[1,2]。[8.2、11.1.1参照]

15.1.2 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。

15.1.3 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。

15.1.4 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。

15.1.5 スギ花粉症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歳以上の小児を対象として12週間の期間で実施されており、こ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。[7.6、17.1.5参照]

15.1.6 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。[7.7、17.1.6参照]

15.1.7 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。

15.2 非臨床試験に基づく情報

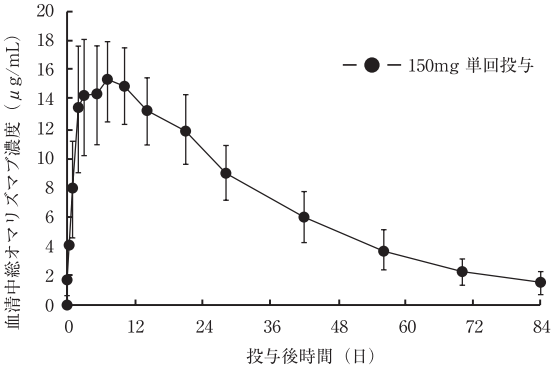
15.2.1 動物を用いた反復皮下投与毒性試験において、カニクイザルでは15mg/kg/週以上（幼若動物）及び30mg/kg/週以上（成熟動物）の群で、チンパンジーでは250mg/kg/週の群で血小板数の減少が報告されている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与試験の成績

日本人健康成人男子19名（血清中総IgE濃度：32～96IU/mL、体重：50.5～69.8kg）に、本剤150mgを単回皮下投与した。その時の血清中オマリズマブ（遺伝子組換え）濃度推移及び薬物動態パラメータは次のとおりであった[3]。



血清中オマリズマブ（遺伝子組換え）濃度推移（平均値±標準偏差）

血清中オマリズマブ（遺伝子組換え）の薬物動態パラメータ（n=19）

投与量（mg）	T_{max}（日）	C_{max}（μg/mL）	$T_{1/2}$（日）	$AUC_{0\text{-}inf}$（日・μg/mL）	V_z/F（L）	CL/F（mL/日）
150	7 [2～14]	16.7 ±2.7	21.0 ±3.5	642 ±134	7.25 ±1.33	242 ±45.4

T_{max}は中央値［範囲］、その他は平均値±標準偏差

16.1.2 母集団解析の成績

母集団解析の結果から、日本人及び外国人に投与量換算表に従って本剤（日本人：75～375mg、外国人：75～600mg）を皮下投与した際の薬物動態及び遊離IgE濃度の抑制効果は同様であることが示された[4]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈気管支喘息〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験（成人）

中等症から重症のアレルギー性喘息患者（高用量吸入ステロイド薬に加え、喘息治療薬1剤以上を併用してもコントロール不十分な患者）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤を既存治療に上乗せ投与した。朝のピークフローのベースライン値は本剤群（151例）323L/min、プラセボ群（164例）328L/minであり、最終評価時の平均改善量は本剤群で15.45L/min、プラセボ群で2.25L/min、群間差［95%信頼区間］は13.19L/min［5.93、20.46］と、プラセボ群に比して本剤群で有意に多かった（p<0.001、投与群、投与間隔及びベースライン値を共変量としたANCOVA）。

高用量の吸入ステロイド薬及び喘息治療薬を2剤以上併用もしくは経口ステロイド薬を併用しているにもかかわらず、喘息症状がある（毎日の喘息症状がある、週1回以上の夜間症状がある、% $FEV_{1.0}$が予測値の80%未満のいずれかを満たす）という条件に合致する部分集団（効能・効果に合致する部分集団）においては、朝のピークフローのベースライン値は本剤群（70例）308L/min、プラセボ群（91例）301L/minであり、最終評価時の平均改善量は本剤群で13.92L/min、プラセボ群で3.15L/min、群間差［95%信頼区間］は10.77L/min［1.49、20.04］と、プラセボ群に比して本剤群で有意に多く（p=0.023、投与群、投与間隔及びベースライン値を共変量としたANCOVA）、試験全体での結果とほぼ同様であった[5]。

副作用発現頻度は本剤群で48.3%（73/151例）であった。主な副作用は、注射部位紅斑22.5%（34/151例）、注射部位そう痒感11.3%（17/151例）であった。

17.1.2 外国第Ⅲ相試験（成人）

重症持続型アレルギー性喘息患者（高用量吸入ステロイド薬に加え、長時間作用型β_2刺激薬を併用してもコントロール不十分な患者）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤を上乗せ投与した結果、治験薬投与期間（28週間）あたりの喘息増悪（全身性ステロイド薬による治療を必要とする喘息症状の悪化）の頻度は、本剤群（209例）0.68回、プラセボ群（210例）0.91回、群間比［95%信頼区間］は0.738［0.552、0.998］と、プラセボ群に比して本剤群で有意に低かった（p=0.042、投与群、投与間隔、実施国、喘息治療薬及びベースライン値を共変量としたポアソン回帰分析）[6]。

副作用発現頻度は本剤群で11.8%（29/245例）であった。主な副作用は、悪心、注射部位紅斑、頭痛及びそう痒症各1.2%（3/245例）であった。

17.1.3 国内第Ⅲ相試験（小児）

最重症持続型の小児（6～15歳）アレルギー性喘息患者（吸入ステロイド薬（>200μg/day フルチカゾンプロピオン酸エステル又は相当量）に加え、喘息治療薬2剤以上を併用してもコントロール不十分な患者）を対象とした非対照非盲検試験において、本剤を38例に24週間上乗せ投与した。治験薬投与期間（24週間）終了時の血清中遊離IgE濃度（ng/mL）の幾何平均［95%信頼区間］は15.551［13.844、17.469］と、目標濃度の25ng/mL以下に抑制された。また、喘息増悪（吸入ステロイド薬の維持用量からの倍増を3日間以上必要とする、又は全身性ステロイド薬による治療を必要とする喘息症状の悪化）の頻度は、ベースライン（試験開始前1年間と試験中の観察期間を合わせた期間）の2.99回／患者・年に対して治験薬投与期間（24週間）では0.92回／患者・年であった。

副作用発現頻度は26.3%（10/38例）であった。主な副作用は、頭痛10.5%（4/38例）、注射部位疼痛7.9%（3/38例）、注射部位紅斑、注射部位腫脹及び蕁麻疹が各5.3%（2/38例）であった[7]（小児承認時までの集計）。

17.1.4 外国第Ⅲ相試験（小児）

中等症～重症持続型の小児（6～11歳）アレルギー性喘息患者（吸入ステロイド薬（≥200μg/day フルチカゾンプロピオン酸エステル又は相当量）単剤又は他の喘息治療薬を併用してもコントロール不十分な患者）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤を52週間上乗せ投与した。吸入ステロイド薬固定期間（24週間）あたりの喘息増悪（吸入ステロイド薬の維持用量からの倍増を3日間以上、又は全身性ステロイド薬による治療を3日間以上必要とする喘息症状の悪化）の頻度

は、本剤群（384例）0.45回、プラセボ群（192例）0.64回、群間比［95%信頼区間］は0.693［0.553、0.903］（p=0.007）、治験薬投与期間（52週間）あたりの喘息増悪の頻度は、本剤群（384例）0.78回、プラセボ群（192例）1.36回、群間比［95%信頼区間］は0.573［0.453、0.725］（p<0.001）と、いずれもプラセボ群に比して本剤群で有意に低かった（投与群、投与間隔、実施国、喘息増悪歴を共変量としたポアソン回帰分析）。

吸入ステロイド薬（>200μg/day フルチカゾンプロピオン酸エステル又は相当量）及び喘息治療薬を2剤以上併用しているにもかかわらず、喘息症状がある（毎日の喘息症状がある、週1回以上の夜間症状がある、週1回以上の日常生活障害がある、のいずれかを満たす）という条件に合致する部分集団（効能・効果に合致する部分集団）においては、吸入ステロイド薬固定期間（24週間）あたりの喘息増悪の頻度は、本剤群（111例）0.73回、プラセボ群（48例）1.15回、群間比［95%信頼区間］は0.638［0.421、0.966］（p=0.034）、治験薬投与期間（52週間）あたりの喘息増悪の頻度は、本剤群（111例）1.29回、プラセボ群（48例）2.38回、群間比［95%信頼区間］は0.541［0.366、0.799］（p=0.002）と、いずれもプラセボ群に比して本剤群で有意に低く（投与群、投与間隔、喘息増悪歴を共変量としたポアソン回帰分析）、試験全体での結果とほぼ同様であった[8,9]。

副作用発現頻度は、本剤群で6.9%（29/421例）であった。主な副作用は、頭痛1.7%（7/421例）、紅斑1.4%（6/421例）であった。

〈季節性アレルギー性鼻炎〉

17.1.5 国内第Ⅲ相試験

既存治療で鼻症状が効果不十分な12歳以上のスギ花粉症患者（前スギ花粉シーズンに鼻噴霧用ステロイドに加え、経口アレルギー性鼻炎治療薬※1剤以上を投与してもくしゃみ、鼻汁及び鼻閉のすべての症状が発現し、そのうち1つ以上の鼻症状スコア※※が3点以上の重症又は最重症の患者）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、161例に本剤をフェキソフェナジン塩酸塩に上乗せ投与した。本剤投与期間は12週間であり、フェキソフェナジン塩酸塩は12週間を通して投与し、このうち4週間では鼻噴霧用フルチカゾンプロピオン酸エステルも投与した。

症状ピーク期※※※のNasal Symptom Score※※※※（平均値±標準偏差）は、本剤群が3.65±1.56、プラセボ群が4.70±2.18であり、プラセボ群に比べて本剤群で低かった。投与群間差（本剤群－プラセボ群、最小二乗平均値［95%CI］）は－1.03［－1.44、－0.62］であり、投与群間に有意な差が認められた（p<0.001）。［5.2、7.6、15.1.5参照］

※第2世代ヒスタミンH_1受容体拮抗薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬及びプロスタグランジンD_2・トロンボキサンA_2受容体拮抗薬
※※くしゃみ（0～4点）、鼻汁（0～4点）、及び鼻閉（0～4点）
※※※鼻噴霧用ステロイド併用期間の70%以上を含む、又は症状ピーク期の70%以上が鼻噴霧用ステロイド併用期間を含む、のいずれかを満たす1日のNasal symptom scoreの平均値の累積値が最大となる3週間以上の最短期間（2018年2月23日～3月24日）。
※※※※鼻症状スコアの合計（0～12点）

副作用発現頻度は本剤群で1.2%（2/161例）であった。主な副作用は、AST増加2例（1.2%）であった[10]。

〈特発性の慢性蕁麻疹〉

17.1.6 国際共同第Ⅲ相試験

既存治療で効果不十分な12歳以上の特発性の慢性蕁麻疹患者（ヒスタミンH_1受容体拮抗薬で効果不十分な患者）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、218例（日本人105例）に本剤をヒスタミンH_1受容体拮抗薬に上乗せ投与した。

プラセボ又は本剤150mg[注]又は300mgを4週間隔で3回皮下投与した。12週後の週間そう痒スコア※のベースラインからの変化量、週間膨疹スコア※※のベースラインからの変化量及びUAS7※※※が0（以下、UAS7=0）となった患者の割合を次表に示す。［7.7、15.1.6参照］

（注）本剤の承認された用法及び用量は1回300mgである。）
※1週間のそう痒スコア（1日0~3）を累計したスコア。
※※1週間の膨疹スコア（1日0~3）を累計したスコア。
※※※7-day Urticaria Activity Score：1週間のそう痒スコア及び膨疹スコアを累計したスコア。

	300mg群	150mg群	プラセボ群	群間差［95%信頼区間］、p値	
				300mg群	150mg群
全体集団					
週間そう痒スコア	−10.22（73例）	−8.80（70例）	−6.51（74例）	−3.70［−5.31、−2.10］p<0.001[a)]	−2.29［−3.92、−0.65］p=0.006[a)]
週間膨疹スコア	−12.17（73例）	−10.04（70例）	−7.41（74例）	−4.76［−6.84、−2.67][b)]	−2.63［−4.75、−0.50][b)]
UAS7=0達成割合	35.6%（26/73例）	18.6%（13/70例）	4.1%（3/74例）		
日本人部分集団					
週間そう痒スコア	−9.54（35例）	−7.29（34例）	−5.17（36例）	−4.37［−6.77、−1.97][c)]	−2.12［−4.54、0.30][c)]
週間膨疹スコア	−12.06（35例）	−8.36（34例）	−5.77（36例）	−6.29［−9.41、−3.17][c)]	−2.59［−5.74、0.55][c)]
UAS7=0達成割合	31.4%（11/35例）	11.8%（4/34例）	2.8%（1/36例）		

a）国、投与群、週、投与群と週の交互作用を固定効果、被験者を変量効果、ベースライン値を共変量とする反復測定混合モデルを用いて検定。
b）国、投与群、週、投与群と週の交互作用を固定効果、被験者を変量効果、ベースライン値を共変量とする反復測定混合モデル。
c）投与群、週、投与群と週の交互作用を固定効果、被験者を変量効果、ベースライン値を共変量とする反復測定混合モデル。

副作用発現頻度は、300mg群で9.6%（7/73例）、150mg群で8.5%（6/71例）であった。主な副作用は、頭痛300mg群2.7%（2/73例）、150mg群1.4%（1/71例）、鼻咽頭炎300mg群1.4%（1/73例）、150mg群1.4%（1/71例）であった[11]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、ヒト化抗ヒトIgEモノクローナル抗体であり、IgEと高親和性受容体（FcεRI）の結合を阻害することで、好塩基球、肥満細胞等の炎症細胞の活性化を抑制する。

18.2 IgEに対する阻害作用

本剤はヒトIgEとFcεRIの結合を競合的に阻害し、血清中遊離IgE濃度を減少させた。なお、本剤はすでにFcεRIと結合したIgEには結合しない[5,12,13]。［7.6参照］

18.3 ヒスタミン遊離に対する効果

ブタクサ特異的IgEでの感作時に本剤を添加することにより、ブタクサ抗原刺激によるヒト好塩基球からのヒスタミン遊離が抑制された[13]。

18.4 気道収縮に対する効果

気管支喘息患者において、抗原吸入による即時型喘息反応及び遅発型喘息反応が抑制された[14,15]。

18.5 気道過敏性に対する効果

気管支喘息患者において、メサコリンに対する気道過敏性が改善した[16]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

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（$C_{1048}H_{1609}N_{278}O_{350}S_6$；分子量：23,895.03）と重鎖（$C_{2204}H_{3389}N_{588}O_{673}S_{15}$；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

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

＊＊22．包装

1バイアル

23．主要文献

＊1）Limb，SL．et al.: J Allergy Clin．Immunol．2007;120（6）:1378-1381 ［20090675］

＊2）Lieberman，PL．et al.: J Allergy Clin Immunol．2017;140（6）:1734-1736.e4． ［20210080］

3）社内資料：薬物動態試験 ［20090677］

4）社内資料：母集団薬物動態／薬力学解析（2013年8月20日承認、CTD2.7.2.3） ［20133898］

5）Ohta，K．et al.: Respirology 2009;14（8）:1156-1165 ［20100362］

6）Humbert，M．et al.: Allergy 2005;60（3）:309-316［20083599］

7）社内資料：喘息患者を対象とした国内小児臨床試験（B1301試験）（2013年8月20日承認、CTD2.7.6-4.2.1） ［20133996］

8）Lanier，B．et al.: J Allergy Clin．Immunol．2009;124（6）:1210-1216 ［20132382］

9）社内資料：喘息患者を対象とした海外小児臨床試験（IA05試験）（2013年8月20日承認、CTD2.7.6-4.1.1） ［20133997］

10）社内資料：スギ花粉症患者を対象とした国内臨床試験（F1301試験）（2019年12月11日承認、CTD2.7.6-4.1.1） ［20190555］

11）社内資料：特発性の慢性蕁麻疹患者を対象とした国際共同試験（E2306試験）（2017年3月24日承認、CTD2.7.6-4.1.1） ［20170085］

12）社内資料：薬理試験（阻害様式）（2009年1月21日承認、CTD2.6.2-2.4.3） ［20090915］

13）社内資料：薬理試験（ヒスタミン遊離に対する効果及びFcεRI結合IgEへの影響） ［20090916］

14）Fahy，J．V．et al.: Am．J．Respir．Crit．Care Med．1997;155（6）:1828-1834 ［20083589］

15）Zielen，S．et al.: Int Arch Allergy Immunol 2013;160（1）:102-110 ［20132833］

16）Boulet，L．P．et al.: Am．J．Respir．Crit．Care Med．1997;155（6）:1835-1840 ［20083590］

24．文献請求先及び問い合わせ先

ノバルティスファーマ株式会社　ノバルティスダイレクト

〒105-6333　東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9：00～17：30

（祝日及び当社休日を除く）

www.novartis.co.jp

26．製造販売業者等

26.1 製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門 1－23－1

（18）

最新の添付文書を参照すること

＊＊2021年8月改訂（第3版）
＊2021年7月改訂

貯法：2～8℃に保存［20.参照］

有効期間：18ヵ月

日本標準商品分類番号
87229、87449

気管支喘息治療剤
季節性アレルギー性鼻炎治療剤
慢性蕁麻疹治療剤
（ヒト化抗ヒトIgEモノクローナル抗体製剤）
オマリズマブ（遺伝子組換え）注射剤

ゾレア®皮下注75mgシリンジ
ゾレア®皮下注150mgシリンジ
Xolair® for s.c. injection syringe

＊（一部）最適使用推進ガイドライン対象品目

	75mg	150mg
承認番号	23100AMX00313000	23100AMX00312000
販売開始	2019年6月	2019年6月

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）

NOVARTIS

2．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

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	ゾレア皮下注75mgシリンジ	ゾレア皮下注150mgシリンジ
有効成分	オマリズマブ（遺伝子組換え）75.0mg	オマリズマブ（遺伝子組換え）150.0mg
添加剤	（1シリンジ0.5mL中） L-アルギニン塩酸塩21.05mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物1.17mg L-ヒスチジン0.68mg ポリソルベート200.20mg	（1シリンジ1.0mL中） L-アルギニン塩酸塩42.10mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物2.34mg L-ヒスチジン1.37mg ポリソルベート200.40mg

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。

3.2 製剤の性状

販売名	ゾレア皮下注75mgシリンジ	ゾレア皮下注150mgシリンジ
性状	無色～微褐黄色で、澄明又はわずかに混濁した液	
pH	5.8～6.2	
浸透圧	390～470mmol/kg	

4．効能又は効果

○気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る）
＊○季節性アレルギー性鼻炎（既存治療で効果不十分な重症又は最重症患者に限る）注）
○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）
注）最適使用推進ガイドライン対象

5．効能又は効果に関連する注意

〈気管支喘息〉

5.1 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（$FEV_{1.0}$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

〈季節性アレルギー性鼻炎〉

5.2 最新のガイドライン等を参考に、以下のいずれにも該当する患者に、ヒスタミンH_1受容体拮抗薬に追加して投与すること。［17.1.5参照］
・原因となる花粉抗原に対して血清特異的IgE抗体検査等で陽性を示す
・過去の治療において、花粉抗原の除去と回避を行ったうえで、鼻噴霧用ステロイド薬とケミカルメディエーター受容体拮抗薬を併用しても、重症又は最重症のアレルギー性鼻炎症状が認められた
・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

〈特発性の慢性蕁麻疹〉

5.3 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H_1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。

6．用法及び用量

〈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。

〈季節性アレルギー性鼻炎〉

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

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	75mg	75mg	75mg	150mg	150mg	150mg	150mg	150mg	300mg	300mg
>100～200	150mg	150mg	150mg	300mg	300mg	300mg	300mg	300mg	450mg	600mg
>200～300	150mg	150mg	225mg	300mg	300mg	450mg	450mg	450mg	600mg	
>300～400	225mg	225mg	300mg	450mg	450mg	450mg	600mg	600mg		
>400～500	225mg	300mg	450mg	450mg	600mg	600mg				
>500～600	300mg	300mg	450mg	600mg	600mg					
>600～700	300mg		450mg	600mg						
>700～800	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									
>800～900										
>900～1,000										
>1,000～1,100										
>1,100～1,200										
>1,200～1,300										
>1,300～1,500										

®登録商標

2週間毎投与

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	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。

〈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。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈気管支喘息、季節性アレルギー性鼻炎〉

7.1 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。

7.2 本剤投与中に大幅に体重が変化した場合には、本剤の臨床推奨用量が投与されない可能性があるので、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。

7.3 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。［12.参照］

7.4 本剤投与中に喘息又は季節性アレルギー性鼻炎の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。

〈気管支喘息〉

7.5 用法及び用量どおり、16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。

〈季節性アレルギー性鼻炎〉

7.6 本剤投与が必要な季節性アレルギー性鼻炎に係る原因花粉抗原の飛散時期にのみ投与すること。なお、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。また、症状発現初期に投与を開始することが望ましい。［15.1.5、17.1.5、18.2参照］

〈特発性の慢性蕁麻疹〉

7.7 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。特に、用法及び用量どおり、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。［15.1.6、17.1.6参照］

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 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。

8.2 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。［11.1.1、15.1.1参照］

8.3 本剤投与中に、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（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。

8.4 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。

8.5 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。

8.6 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。

8.7 本剤の投与によって合併する他のアレルギー性疾患の症状が変化する可能性があり、当該アレルギー性疾患に対する適切な治療を怠った場合、症状が急激に悪化し、喘息等では死亡に至るおそれもある。本剤投与中止・終了後の疾患管理も含めて、本剤投与中から、合併するアレルギー性疾患を担当する医師と適切に連携すること。患者に対して、医師の指示なく、それらの疾患に対する治療内容を変更しないよう指導すること。

＊＊〈気管支喘息、特発性の慢性蕁麻疹〉

＊＊8.8 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。自己投与の適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療施設へ連絡するよう患者に指導を行うこと。使用済みの注射器を再使用しないように患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供すること。

〈気管支喘息〉

8.9 本剤は気管支拡張薬、ステロイド薬、ヒスタミンH_1受容体拮抗薬等と異なり、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。

8.10 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。

8.11 長期ステロイド療法を受けている患者で、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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 ラテックス過敏症の既往歴又は可能性のある患者

アレルギー反応を起こすことがあるので注意すること。注射針部分のカバーは、乾燥天然ゴム（ラテックス由来）を含む。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（サル）で乳汁中への移行が報告されている。

9.7 小児等

〈気管支喘息〉

9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 6歳以上の小児を対象とした臨床試験において、頭痛、発熱、上腹部痛が多く認められている。

〈季節性アレルギー性鼻炎、特発性の慢性蕁麻疹〉

9.7.3 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 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・喉頭浮腫等があらわれることがある。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。［8.2、15.1.1参照］

11.2 その他の副作用

	5%以上	1%～5%未満	1%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症	—	—	鼻咽頭炎	上気道感染、咽頭炎、副鼻腔炎、寄生虫感染、尿路感染
血液	—	—	血小板数減少	出血
神経系障害	—	頭痛	傾眠、めまい	錯感覚、失神
血管障害	—	—	潮紅	起立性低血圧
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	—	—	消化不良、悪心	下痢、上腹部痛
過敏症	—	蕁麻疹	そう痒症、発疹	血管浮腫、血清病注)
皮膚	—	—	—	光線過敏、脱毛
筋骨格系	—	—	四肢痛、筋骨格痛	関節痛、筋痛、関節腫脹
全身障害	—	—	熱感、疲労、腕の腫脹、発熱、けん怠感	体重増加、インフルエンザ様疾患
注射部位	紅斑、腫脹	そう痒感、疼痛、出血、熱感、硬結	発疹、腫瘤、浮腫、蕁麻疹、しびれ感、不快感	—

注）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。

12. 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、気管支喘息及び季節性アレルギー性鼻炎の用法・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。［7.3参照］

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 投与量が150mgを超える場合は投与液量一覧表を参考に、複数のシリンジを使用する。

14.1.2 投与する約20分前に冷蔵庫から取り出し、外箱に入れたまま室温に戻すこと。

14.1.3 針ガードで針が覆われてしまうのを防ぐため、使用前に針ガード作動クリップに触れないこと。

投与液量一覧表

オマリズマブ（遺伝子組換え）投与量	必要シリンジ数の例（組み合わせはこの限りではない）		総投与液量
	75mgシリンジ	150mgシリンジ	
75mg	1本	—	0.5mL
150mg	—	1本	1.0mL
225mg	1本	1本	1.5mL
300mg	—	2本	2.0mL
375mg	1本	2本	2.5mL
450mg	—	3本	3.0mL
525mg	1本	3本	3.5mL
600mg	—	4本	4.0mL

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 外観に異常を認めた場合には使用しないこと。

14.2.2 投与直前に開封すること。

14.2.3 1回につき1.0mL（150mg）を超えて投与する場合には、1箇所あたり1.0mLを超えないように部位を分けて投与すること。

14.2.4 1回使用の製剤であるため、使用後は再使用せず廃棄すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

＊＊**15.1.1** 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、そのうち発現時間別では約30%が本剤投与2時間以降に発現しており、市販後データ及び海外文献報告において、投与回数別では約70%が本剤投与3回目以内に発現していた[1,2]。［8.2、11.1.1参照］

15.1.2 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。

15.1.3 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。

15.1.4 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。

15.1.5 スギ花粉症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歳以上の小児を対象として12週間の期間で実施されており、こ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。［7.6、17.1.5参照］

15.1.6 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。［7.7、17.1.6参照］

15.1.7 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。

15.2 非臨床試験に基づく情報

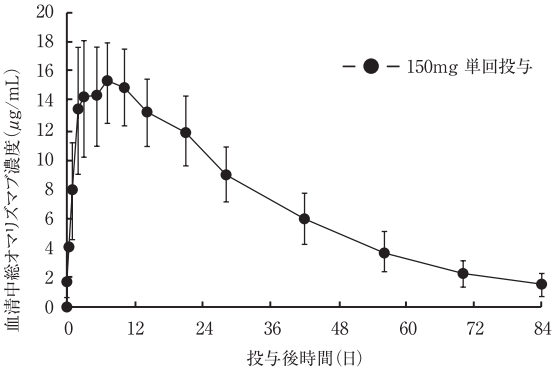
15.2.1 動物を用いた反復皮下投与毒性試験において、カニクイザルでは15mg/kg/週以上（幼若動物）及び30mg/kg/週以上（成熟動物）の群で、チンパンジーでは250mg/kg/週の群で血小板数の減少が報告されている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与試験の成績

日本人健康成人男子19名（血清中総IgE濃度：32～96IU/mL、体重：50.5～69.8kg）に、オマリズマブ（遺伝子組換え）150mgを単回皮下投与した。その時の血清中オマリズマブ（遺伝子組換え）濃度推移及び薬物動態パラメータは次のとおりであった[3]。



血清中オマリズマブ（遺伝子組換え）濃度推移（平均値±標準偏差）

血清中オマリズマブ（遺伝子組換え）の薬物動態パラメータ（n=19）

投与量（mg）	T_{max}（日）	C_{max}（μg/mL）	$T_{1/2}$（日）	$AUC_{0\text{-}inf}$（日・μg/mL）	V_z/F（L）	CL/F（mL/日）
150	7［2～14］	16.7±2.7	21.0±3.5	642±134	7.25±1.33	242±45.4

T_{max}は中央値［範囲］、その他は平均値±標準偏差

16.1.2 母集団解析の成績

母集団解析の結果から、日本人及び外国人に投与量換算表に従ってオマリズマブ（遺伝子組換え）（日本人：75～375mg、外国人：75～600mg）を皮下投与した際の薬物動態及び遊離IgE濃度の抑制効果は同様であることが示された[4]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈気管支喘息〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験（成人）

中等症から重症のアレルギー性喘息患者（高用量吸入ステロイド薬に加え、喘息治療薬1剤以上を併用してもコントロール不十分な患者）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤を既存治療に上乗せ投与した。朝のピークフローのベースライン値は本剤群（151例）323L/min、プラセボ群（164例）328L/minであり、最終評価時の平均改善量は本剤群で15.45L/min、プラセボ群で2.25L/min、群間差［95%信頼区間］は13.19L/min［5.93、20.46］と、プラセボ群に比して本剤群で有意に多かった（p<0.001、投与群、投与間隔及びベースライン値を共変量としたANCOVA）。

高用量の吸入ステロイド薬及び喘息治療薬を2剤以上併用もしくは経口ステロイド薬を併用しているにもかかわらず、喘息症状がある（毎日の喘息症状がある、週1回以上の夜間症状がある、% $FEV_{1.0}$が予測値の80%未満のいずれかを満たす）という条件に合致する部分集団（効能・効果に合致する部分集団）においては、朝のピークフローのベースライン値は本剤群（70例）308L/min、プラセボ群（91例）301L/minであり、最終評価時の平均改善量は本剤群で13.92L/min、プラセボ群で3.15L/min、群間差［95%信頼区間］は10.77L/min［1.49、20.04］と、プラセボ群に比して本剤群で有意に多く（p=0.023、投与群、投与間隔及びベースライン値を共変量としたANCOVA）、試験全体での結果とほぼ同様であった[5]。

副作用発現頻度は本剤群で48.3%（73/151例）であった。主な副作用は、注射部位紅斑22.5%（34/151例）、注射部位そう痒感11.3%（17/151例）であった。

17.1.2 外国第Ⅲ相試験（成人）

重症持続型アレルギー性喘息患者（高用量吸入ステロイド薬に加え、長時間作用型β_2刺激薬を併用してもコントロール不十分な患者）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤を上乗せ投与した結果、治験薬投与期間（28週間）あたりの喘息増悪（全身性ステロイド薬による治療を必要とする喘息症状の悪化）の頻度は、本剤群（209例）0.68回、プラセボ群（210例）0.91回、群間比［95%信頼区間］は0.738［0.552、0.998］と、プラセボ群に比して本剤群で有意に低かった（p=0.042、投与群、投与間隔、実施国、喘息治療薬及びベースライン値を共変量としたポアソン回帰分析）[6]。

副作用発現頻度は本剤群で11.8%（29/245例）であった。主な副作用は、悪心、注射部位紅斑、頭痛及びそう痒症各1.2%（3/245例）であった。

17.1.3 国内第Ⅲ相試験（小児）

最重症持続型の小児（6～15歳）アレルギー性喘息患者（吸入ステロイド薬（>200μg/day フルチカゾンプロピオン酸エステル又は相当量）に加え、喘息治療薬2剤以上を併用してもコントロール不十分な患者）を対象とした非対照非盲検試験において、本剤を38例に24週間上乗せ投与した。治験薬投与期間（24週間）終了時の血清中遊離IgE濃度（ng/mL）の幾何平均［95%信頼区間］は15.551［13.844、17.469］と、目標濃度の25ng/mL以下に抑制された。また、喘息増悪（吸入ステロイド薬の維持用量からの倍増を3日間以上必要とする、又は全身性ステロイド薬による治療を必要とする喘息症状の悪化）の頻度は、ベースライン（試験開始前1年間と試験中の観察期間を合わせた期間）の2.99回／患者・年に対して治験薬投与期間（24週間）では0.92回／患者・年であった。

副作用発現頻度は26.3%（10/38例）であった。主な副作用は、頭痛10.5%（4/38例）、注射部位疼痛7.9%（3/38例）、注射部位紅斑、注射部位腫脹及び蕁麻疹が各5.3%（2/38例）であった[7]（小児承認時までの集計）。

17.1.4 外国第Ⅲ相試験（小児）

中等症～重症持続型の小児（6～11歳）アレルギー性喘息患者（吸入ステロイド薬（≥200μg/day フルチカゾンプロピオン酸エステル又は相当量）単剤又は他の喘息治療薬を併用してもコントロール不十分な患者）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤を52週間上乗せ投与した。吸入ステロイド薬固定期間（24週間）あたりの喘息増悪（吸入ステロイド薬の維持用量からの倍増を3日間以上、又は全身性ステロイド薬による治療を3日間以上必要とする喘息症状の悪化）の頻度は、本剤群（384例）0.45回、プラセボ群（192例）0.64回、群間比［95%信頼区間］は0.693［0.553、0.903］（p=0.007）、治験薬投与期間（52週間）あたりの喘息増悪の頻度は、本剤群（384例）0.78

回、プラセボ群（192例）1.36回、群間比［95%信頼区間］は0.573［0.453、0.725］（p<0.001）と、いずれもプラセボ群に比して本剤群で有意に低かった（投与群、投与間隔、実施国、喘息増悪歴を共変量としたポアソン回帰分析）。

吸入ステロイド薬（>200μg/day フルチカゾンプロピオン酸エステル又は相当量）及び喘息治療薬を2剤以上併用しているにもかかわらず、喘息症状がある（毎日の喘息症状がある、週1回以上の夜間症状がある、週1回以上の日常生活障害がある、のいずれかを満たす）という条件に合致する部分集団（効能・効果に合致する部分集団）においては、吸入ステロイド薬固定期間（24週間）あたりの喘息増悪の頻度は、本剤群（111例）0.73回、プラセボ群（48例）1.15回、群間比［95%信頼区間］は0.638［0.421、0.966］（p=0.034）、治験薬投与期間（52週間）あたりの喘息増悪の頻度は、本剤群（111例）1.29回、プラセボ群（48例）2.38回、群間比［95%信頼区間］は0.541［0.366、0.799］（p=0.002）と、いずれもプラセボ群に比して本剤群で有意に低く（投与群、投与間隔、喘息増悪歴を共変量としたポアソン回帰分析）、試験全体での結果とほぼ同様であった[8,9]。

副作用発現頻度は、本剤群で6.9%（29/421例）であった。主な副作用は、頭痛1.7%（7/421例）、紅斑1.4%（6/421例）であった。

〈季節性アレルギー性鼻炎〉

17.1.5 国内第Ⅲ相試験

既存治療で鼻症状が効果不十分な12歳以上のスギ花粉症患者（前スギ花粉シーズンに鼻噴霧用ステロイドに加え、経口アレルギー性鼻炎治療薬※1剤以上を投与してもくしゃみ、鼻汁及び鼻閉のすべての症状が発現し、そのうち1つ以上の鼻症状スコア※※が3点以上の重症又は最重症の患者）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、161例に本剤をフェキソフェナジン塩酸塩に上乗せ投与した。本剤投与期間は12週間であり、フェキソフェナジン塩酸塩は12週間を通して投与し、このうち4週間では鼻噴霧用フルチカゾンプロピオン酸エステルも投与した。症状ピーク期※※※のNasal Symptom Score※※※※（平均値±標準偏差）は、本剤群が3.65±1.56、プラセボ群が4.70±2.18であり、プラセボ群に比べて本剤群で低かった。投与群間差（本剤群－ プラセボ群、最小二乗平均値［95%CI］）は－1.03［－1.44、－0.62］であり、投与群間に有意な差が認められた（p < 0.001）。［5.2、7.6、15.1.5参照］

※第2世代ヒスタミンH_1受容体拮抗薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬及びプロスタグランジンD_2・トロンボキサンA_2受容体拮抗薬
※※くしゃみ（0～4点）、鼻汁（0～4点）、及び鼻閉（0～4点）
※※※鼻噴霧用ステロイド併用期間の70%以上を含む、又は症状ピーク期の70%以上が鼻噴霧用ステロイド併用期間を含む、のいずれかを満たす1日のNasal symptom scoreの平均値の累積値が最大となる3週間以上の最短期間（2018年2月23日～3月24日）。
※※※※鼻症状スコアの合計（0～12点）

副作用発現頻度は本剤群で1.2%（2/161例）であった。主な副作用は、AST増加2例（1.2%）であった[10]。

〈特発性の慢性蕁麻疹〉

17.1.6 国際共同第Ⅲ相試験

既存治療で効果不十分な12歳以上の特発性の慢性蕁麻疹患者（ヒスタミンH_1受容体拮抗薬で効果不十分な患者）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、218例（日本人105例）に本剤をヒスタミンH_1受容体拮抗薬に上乗せ投与した。

プラセボ又は本剤150mg[注)]又は300mgを4週間隔で3回皮下投与した。12週後の週間そう痒スコア※のベースラインからの変化量、週間膨疹スコア※※のベースラインからの変化量及びUAS7※※※が0（以下、UAS7=0）となった患者の割合を次表に示す。［7.7、15.1.6参照］

（注）本剤の承認された用法及び用量は1回300mgである。）
※1週間のそう痒スコア（1日0～3）を累計したスコア。
※※1週間の膨疹スコア（1日0～3）を累計したスコア。
※※※7-day Urticaria Activity Score：1週間のそう痒スコア及び膨疹スコアを累計したスコア。

	300mg群	150mg群	プラセボ群	群間差［95%信頼区間］、p値	
				300mg群	150mg群
全体集団					
週間そう痒スコア	−10.22（73例）	−8.80（70例）	−6.51（74例）	−3.70［−5.31、−2.10］p<0.001[a)]	−2.29［−3.92、−0.65］p=0.006[a)]
週間膨疹スコア	−12.17（73例）	−10.04（70例）	−7.41（74例）	−4.76［−6.84、−2.67][b)]	−2.63［−4.75、−0.50][b)]
UAS7=0達成割合	35.6%（26/73例）	18.6%（13/70例）	4.1%（3/74例）		
日本人部分集団					
週間そう痒スコア	−9.54（35例）	−7.29（34例）	−5.17（36例）	−4.37［−6.77、−1.97][c)]	−2.12［−4.54、0.30][c)]
週間膨疹スコア	−12.06（35例）	−8.36（34例）	−5.77（36例）	−6.29［−9.41、−3.17][c)]	−2.59［−5.74、0.55][c)]
UAS7=0達成割合	31.4%（11/35例）	11.8%（4/34例）	2.8%（1/36例）		

a）国、投与群、週、投与群と週の交互作用を固定効果、被験者を変量効果、ベースライン値を共変量とする反復測定混合モデルを用いて検定。
b）国、投与群、週、投与群と週の交互作用を固定効果、被験者を変量効果、ベースライン値を共変量とする反復測定混合モデル。
c）投与群、週、投与群と週の交互作用を固定効果、被験者を変量効果、ベースライン値を共変量とする反復測定混合モデル。

副作用発現頻度は、300 mg群で9.6%（7/73例）、150mg群で8.5%（6/71例）であった。主な副作用は、頭痛300mg群2.7%（2/73例）、150mg群1.4%（1/71例）、鼻咽頭炎300mg群1.4%（1/73例）、150mg群1.4%（1/71例）であった[11]。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、ヒト化抗ヒトIgEモノクローナル抗体であり、IgEと高親和性受容体（FcεRI）の結合を阻害することで、好塩基球、肥満細胞等の炎症細胞の活性化を抑制する。

18.2 IgEに対する阻害作用

本剤はヒトIgEとFcεRIの結合を競合的に阻害し、血清中遊離IgE濃度を減少させた。なお、本剤はすでにFcεRIと結合したIgEには結合しない[5,12,13]。［7.6参照］

18.3 ヒスタミン遊離に対する効果

ブタクサ特異的IgEでの感作時に本剤を添加することにより、ブタクサ抗原刺激によるヒト好塩基球からのヒスタミン遊離が抑制された[13]。

18.4 気道収縮に対する効果

気管支喘息患者において、抗原吸入による即時型喘息反応及び遅発型喘息反応が抑制された[14,15]。

18.5 気道過敏性に対する効果

気管支喘息患者において、メサコリンに対する気道過敏性が改善した[16]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

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（$C_{1048}H_{1609}N_{278}O_{350}S_6$；分子量：23,895.03）と重鎖（$C_{2204}H_{3389}N_{588}O_{673}S_{15}$；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

20．取扱い上の注意

外箱に入れたまま（遮光）の状態で、凍結を避けて冷蔵庫（2-8℃）で保管すること。

21．承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22．包装

〈ゾレア皮下注75mgシリンジ〉

［1シリンジ］

〈ゾレア皮下注150mgシリンジ〉

［1シリンジ］

23．主要文献

＊＊1）Limb，SL．et al.: J Allergy Clin．Immunol．2007;120（6）:1378-1381 ［20090675］

＊＊2）Lieberman，PL．et al.: J Allergy Clin Immunol．2017;140（6）:1734-1736.e4． ［20210080］

3）社内資料：薬物動態試験 ［20090677］

4）社内資料：母集団薬物動態／薬力学解析（2013年8月20日承認、CTD2.7.2.3） ［20133898］

5）Ohta，K．et al.: Respirology 2009;14（8）:1156-1165 ［20100362］

6）Humbert，M．et al.: Allergy 2005;60（3）:309-316 ［20083599］

7）社内資料：喘息患者を対象とした国内小児臨床試験（B1301試験）（2013年8月20日承認、CTD2.7.6-4.2.1） ［20133996］

8）Lanier，B．et al.: J Allergy Clin．Immunol．2009;124（6）:1210-1216 ［20132382］

9）社内資料：喘息患者を対象とした海外小児臨床試験（IA05試験）（2013年8月20日承認、CTD2.7.6-4.1.1） ［20133997］

10）社内資料：スギ花粉症患者を対象とした国内臨床試験（F1301試験）（2019年12月11日承認、CTD2.7.6-4.1.1） ［20190555］

11）社内資料：特発性の慢性蕁麻疹患者を対象とした国際共同試験（E2306試験）（2017年3月24日承認、CTD2.7.6-4.1.1） ［20170085］

12）社内資料：薬理試験（阻害様式）（2009年1月21日承認、CTD2.6.2-2.4.3） ［20090915］

13）社内資料：薬理試験（ヒスタミン遊離に対する効果及びFcεRI結合IgEへの影響） ［20090916］

14）Fahy，J．V．et al.: Am．J．Respir．Crit．Care Med．1997;155（6）:1828-1834 ［20083589］

15）Zielen，S．et al.: Int Arch Allergy Immunol 2013;160（1）:102-110 ［20132833］

16）Boulet，L．P．et al.: Am．J．Respir．Crit．Care Med．1997;155（6）:1835-1840 ［20083590］

24．文献請求先及び問い合わせ先

ノバルティスファーマ株式会社　ノバルティスダイレクト

〒105-6333　東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9：00～17：30

（祝日及び当社休日を除く）

www.novartis.co.jp

26．製造販売業者等

26.1 製造販売（輸入）

ノバルティス ファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門 1－23－1

（06）

第１部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：ベンラリズマブ（遺伝子組換え）

版番号：[redacted]

1.8　添付文書（案）
ベンラリズマブ（遺伝子組換え）

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

標題ページ 1
目次 2
略語及び専門用語一覧表 3
1.8.1　効能又は効果（案）及びその設定根拠 4
1.8.1.1　効能又は効果（案） 4
1.8.1.2　効能又は効果に関連する注意（案） 5
1.8.2　用法及び用量（案）及びその設定根拠 6
1.8.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠 7
1.8.4　添付文書（案） 10

略語及び専門用語一覧表

本項で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
AZ	AstraZeneca：アストラゼネカ
$AUC_{0\text{-}14d}$	Area under serum concentration-time curve from zero to 14 days：投与後 0 時間から Day 14 までの血清中濃度―時間曲線下面積
CCDS	Company Core Data Sheet：企業中核データシート
CL	Clearance：クリアランス
ICS	Inhaled corticosteroids：吸入ステロイド薬
LABA	Long-acting β_2-agonist：長時間作用性 β_2 刺激薬
LTRA	Leukotriene receptor antagonist：ロイコトリエン受容体拮抗薬
PD	Pharmacodynamics：薬力学
PK	Pharmacokinetic(s)：薬物動態

1.8.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能又は効果（案）

効能又は効果（案）は以下の通りであり、既に承認されている効能又は効果から変更は無い。

効能又は効果（案）（変更無し）
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］

ベンラリズマブ（遺伝子組換え）（以下、本剤）は、本邦において成人（15 歳以上）の重症気管支喘息に対する治療薬として上記の効能又は効果で既に承認されている。

「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて」（医薬審第 1334 号、平成 12 年 12 月 15 日）（以下、ICH E11）及び「小児集団における医薬品開発の臨床試験に関するガイダンスの補遺について」（薬生薬審発 1227 第 5 号、平成 29 年 12 月 27 日）（以下、ICH E11 (R1)）の考え方を活用し、成人気管支喘息に対する初回医薬品製造販売承認申請（以降、初回申請）時に提出した 12 歳以上の青少年及び成人のコントロール不良の重症喘息患者を対象に実施された国際共同第 III 相臨床試験（D3250C00018 試験（CALIMA 試験）及び D3250C00017 試験（SIROCCO 試験））の主要な有効性解析対象集団のデータを参照集団のデータとして、6～14 歳の小児集団に外挿することにより、本剤の小児重症気管支喘息に対する有効性及び安全性を評価した。

参照集団と小児集団の間の重症喘息の類似性について、国際喘息ガイドライン（GINA 2022）では、年長児及び青少年の喘息は、臨床症状、診断及び標準的喘息治療において成人患者集団と概して同様とされている。

参照集団における有効性のエビデンスについては、CALIMA 試験及び SIROCCO 試験で示されている（初回申請時 CTD M2.7.3）。

参照集団における小児集団でも意義のあるバイオマーカーとして、血中好酸球数が該当する。成人、青少年及び小児のいずれの年齢層においても好酸球は喘息の病態生理において重要なメディエーターの一つであり、血中好酸球数高値は重症喘息と関連する重要な指標であることから、血中好酸球数を薬力学的指標とした PK/PD 関係を評価することが可能である。12 歳以上の喘息患者を対象とした過去の本剤の臨床試験で、好酸球の除去及び喘息の改善（喘息増悪、肺機能及び症状の改善）が示されている（初回申請時 CTD M2.7.3）。

参照集団と小児集団の間での曝露-反応関係の類似性を支持するエビデンスを得るために、6～11 歳（日本では 6～14 歳）の重症好酸球性喘息患者を対象とした本剤の PK、PD 及び長期安全性を評価する第 III 相試験（TATE 試験）を実施した。TATE 試験の結果から、6～14 歳の小児の重症喘息患者集団において、体重で調整した本剤の PK は、重症好酸球性喘息の青少年及び成人患者と概ね同様であった。小児集団における CL の推定値と血清中ベンラリズマブ濃度の実測値は、それぞれ青少年及び成人患者から得た過去の試験データと概ね一致した。さらに、青少年及び成人患者と同様、6～14 歳の小児集団の血中好酸球は、本剤投与後にほぼ完全に除去された。

参照集団である CALIMA 試験及び SIROCCO 試験では 12 歳以上の青少年及び成人の重症喘息患者を対象としていたことから、12 歳未満の小児患者を対象とした本剤の安全性に関する不確実性を補うために、TATE 試験では小児患者における本剤の長期安全性を評価した。TATE 試験の結果から、6～14 歳の小児重症喘息患者に本剤を投与したときの忍容性は良好であった。安全性

プロファイルは青少年及び成人で得られたものと同様であり、安全性に関する新たな知見は認められなかった。

また、TATE 試験から得られた 6～14 歳の小児集団における有効性データとして、副次的有効性評価項目である肺機能、喘息症状及び他の喘息管理指標に、ベースラインからのある程度の改善がみられ、その程度は本剤 30 mg 投与を受けた患者（30 mg/35 kg 以上群）で顕著であった。

以上、疾患及び曝露-反応関係が参照集団及び 6～14 歳の小児集団で類似しており、6～14 歳の小児重症喘息患者に本剤を投与したときの忍容性は良好であったこと、さらに TATE 試験の副次的有効性評価指標においてもある程度の改善が見られたことから、参照集団のデータを 6～14 歳の小児集団における有効性に外挿し、6～14 歳の小児重症喘息患者に対して成人と同じ効能又は効果を設定した。

1.8.1.2 効能又は効果に関連する注意（案）

効能又は効果に関連する注意（案）を以下のとおり設定した。

変更前	変更後（下線部追加）
5.1 高用量の吸入ステロイド薬とその他の長期管理薬を併用しても、全身性ステロイド薬の投与等が必要な喘息増悪をきたす患者に本剤を追加して投与すること。 5.2 投与前の血中好酸球数が多いほど本剤の気管支喘息増悪発現に対する抑制効果が大きい傾向が認められている。また、データは限られているが、投与前の血中好酸球数が少ない患者では、十分な気管支喘息増悪抑制効果が得られない可能性がある。本剤の作用機序及び臨床試験で認められた投与前の血中好酸球数と有効性の関係を十分に理解し、患者の血中好酸球数を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.1 参照］ 5.3 本剤は既に起きている気管支喘息の発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではないため、急性の発作に対しては使用しないこと。	5.1 成人では、高用量の吸入ステロイド薬とその他の長期管理薬を併用しても、全身性ステロイド薬の投与等が必要な喘息増悪をきたす患者に本剤を追加して投与すること。6 歳以上の小児では、中用量又は高用量の吸入ステロイド薬とその他の長期管理薬を併用しても、全身性ステロイド薬の投与等が必要な喘息増悪をきたす患者に本剤を追加して投与すること。 5.2 投与前の血中好酸球数が多いほど本剤の気管支喘息増悪発現に対する抑制効果が大きい傾向が認められている。また、データは限られているが、投与前の血中好酸球数が少ない患者では、十分な気管支喘息増悪抑制効果が得られない可能性がある。本剤の作用機序及び臨床試験で認められた投与前の血中好酸球数と有効性の関係を十分に理解し、患者の血中好酸球数を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.1 参照］ 5.3 本剤は既に起きている気管支喘息の発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではないため、急性の発作に対しては使用しないこと。

［設定根拠］

重症喘息は、国際喘息ガイドライン（GINA 2022）で、ステップ 4 又は 5 の治療を要するか、喘息コントロールのために前年の 50%以上の日で全身性コルチコステロイドの投与を必要とするか、それらによってもコントロール不良である場合と定義される。本ガイドラインでは、6 歳以上の重症喘息患者に対しては、年齢を問わず、ステップ 5 の治療として、高用量 ICS と LABA による併用治療を基本治療として推奨している。

日本の喘息予防・管理ガイドライン 2021 でも同様に、成人の重症喘息患者に対してはステップ 4 の治療として、高用量 ICS と LABA 等の複数の薬剤による併用治療を推奨している。一方、日本の小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2020 では、重症小児喘息の長期管理では、成人

の重症喘息同様に高用量の ICS が使用されるが、ステロイドによる全身性の副作用や成長障害を認める可能性があるため、小児に対して高用量の長期使用は好ましくないとしている。このため、本ガイドラインでは、重症と定義するステップ 4 の基本治療として、6～15 歳の患者に対し、高用量 ICS に加え、中用量の ICS/LABA も選択肢に加えており、適宜 LTRA やテオフィリン徐放製剤の併用も可としている。

TATE 試験では、米国では国際喘息ガイドラインに基づくステップ 5 の治療を要する患者を、日本では小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2020 に基づくステップ 4 の治療を要する患者をそれぞれ重症と定義し、試験の対象集団とした。

従って、本剤は小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2020 におけるステップ 4 の既存治療薬によってもコントロール不良な小児重症喘息患者に対し追加で投与する薬剤に位置づけられることから、上記の通り効能又は効果に関連する注意（案）を設定した。

1.8.2 用法及び用量（案）及びその設定根拠

用法及び用量（案）を以下のとおり設定した。

変更前	変更後（下線部追加）
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。	〈ファセンラ皮下注 30mg シリンジ〉 通常、成人、12 歳以上の小児及び体重 35kg 以上の 6 歳以上 12 歳未満の小児にはベンラリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 30mg を、初回、4 週後、8 週後に皮下に注射し、以降、8 週間隔で皮下に注射する。 〈ファセンラ皮下注 10mg シリンジ〉 通常、体重 35kg 未満の 6 歳以上 12 歳未満の小児にはベンラリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 10mg を、初回、4 週後、8 週後に皮下に注射し、以降、8 週間隔で皮下に注射する。

［設定根拠］

6～14 歳の小児患者に対する本剤の用法及び用量は、初回申請時に構築された母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーションに基づき、成人患者と同程度の曝露量が得られると予測した以下の用法及び用量を設定し、TATE 試験に用いた。

- スクリーニング時の年齢が 6～11 歳で体重 35 kg 未満の患者に、ベンラリズマブ 10 mg を Day 0、Week 4、8、16、24、32 及び 40 に皮下投与。
- スクリーニング時の年齢が 6～11 歳で体重 35 kg 以上の患者に、ベンラリズマブ 30 mg を Day 0、Week 4、8、16、24、32 及び 40 に皮下投与。
- スクリーニング時の年齢が 12～14 歳の日本人患者に、ベンラリズマブ 30 mg を Day 0、Week 4、8、16、24、32 及び 40 に皮下投与。

その結果、TATE 試験で得られた PK/PD は青少年及び成人と概ね同様であり、忍容性は良好かつ安全性プロファイルは青少年及び成人で得られたものと同様であった。また、TATE 試験の副次的目的の有効性評価指標（肺機能、喘息症状及び他の喘息管理指標）についてもベースラインからのある程度の改善がみられた。

以上より、本剤の推奨用法用量として、6～11 歳の体重 35kg 未満の小児には本剤 10 mg を、6～11 歳の体重 35kg 以上の小児には本剤 30 mg を、12～14 歳の小児には体重によらず本剤 30 mg を、初回、4 週後、8 週後に投与し、以降、8 週間隔で投与することが適切と考えた。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

本申請に伴う変更点については、追加箇所は下線、削除箇所は取り消し線にて示した。

使用上の注意（案）	設定の根拠
2.禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1 本剤及び本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	医薬品の一般的な注意事項として設定した。
8.重要な基本的注意 8.1 本剤の投与は、気管支喘息の治療に精通している医師のもとで行うこと。 8.2 本剤の投与開始後に喘息症状がコントロール不良であったり、悪化した場合には、医師の診療を受けるように患者に指導すること。 8.3 本剤の投与開始後にステロイド薬を急に中止しないこと。ステロイド薬の減量が必要な場合には、医師の管理下で徐々に行うこと。 8.4 本剤はヒトインターロイキン-5（IL-5）受容体 α サブユニットと結合することにより、好酸球数を減少させる。好酸球は一部の寄生虫（蠕虫）感染に対する免疫応答に関与している可能性がある。患者が本剤投与中に感染し、抗寄生虫薬による治療が無効な場合には、本剤投与の一時中止を考慮すること。［9.1.1 参照］	8.1：本剤の使用は既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の気管支喘息患者に限られることから設定した。 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。 8.2：本剤による治療中に喘息症状がコントロール不良となったり、悪化したりした場合には、速やかに医師に相談するよう患者を指導することが必要であることから設定した。 8.3：ステロイド療法の一般的注意事項として、長期投与されているステロイド薬の減量が必要な場合には、減量による症状の悪化が生じることのないように設定した。 8.4：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。
9.特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 寄生虫に感染している患者 本剤の投与開始前に寄生虫感染を治療すること。［8.4 参照］ 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。本剤はモノクローナル抗体であり、動物実験（カニクイザル）において本剤は胎盤を通過することが報告されており、妊娠中のカニクイザ	9.1.1：好酸球は一部の寄生虫 （蠕虫） 感染に対する免疫応答に関与している可能性があり、既に寄生虫 （蠕虫） に感染している患者は、本剤の投与を開始する前に寄生虫 （蠕虫） 感染を治療する必要があることから設定した。 9.5：本剤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

ルにおける曝露量が臨床投与量における曝露量の99.0 倍であったときに、出生児で末梢血好酸球の減少が認められたが、出生後 180 日までに回復した。 9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤の乳汁中への移行は不明である。 9.7 小児等 6 歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。~~小児等は臨床試験では除外されている。~~ 9.8 高齢者 一般的に生理機能が低下している。	性試験において、10 mg/kg 投与における妊娠 133 日目の $AUC_{0\text{-}14d}$ 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。 9.6：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。 9.7：本申請時に実施された臨床試験は 6 歳以上の小児が対象であり、6 歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していないため、設定した。 9.8：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。
11.副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 11.1 重大な副作用 重篤な過敏症（頻度不明） アナフィラキシー（蕁麻疹、血管浮腫、喉頭浮腫、アナフィラキシー反応等）等の重篤な過敏症があらわれることがある。また、過敏症反応の発現が遅れて認められることがある。 11.2 その他の副作用	11.1：成人又は小児の重症喘息患者を対象とした臨床試験において過敏症関連の有害事象が報告されており、過敏症が発現した場合は、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であることから設定した。 11.2：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。成人重症喘息患者を対象とした安全性評価対象試験及び小児重症喘息患者を対象とした TATE 試験の併合成績より算出し、いずれの臨床試験でも認められなかった副作用については「頻度不明」とした。

	1%以上 10%未満	0.1%以上 1%未満	頻度不明
精神神経系	頭痛		
感染症			咽頭炎（咽頭炎、細菌性咽頭炎、ウイルス性咽頭炎、及びレンサ球菌性咽頭炎）
全身障害	発熱		
投与部位	注射部位反応		

	（疼痛、紅斑、そう痒感、丘疹等）			
過敏症		過敏症反応（蕁麻疹、丘疹状蕁麻疹、及び発疹）		

14.適用上の注意 14.1 薬剤投与前の注意 14.1.1 投与 30 分前に冷蔵庫から取り出し、本剤を外箱に入れたままの状態で室温に戻しておくことが望ましい。~~室温に戻した後 14 日間は室温保存が可能である。14 日以内に使用しなかった場合は廃棄すること。~~ 14.1.2 使用前に不溶性異物や変色がないことを目視により確認すること。不溶性異物又は変色が認められる場合は使用しないこと。 14.2 薬剤投与時の注意 14.2.1 皮膚に圧痛、挫傷、紅斑、硬化がある部位には使用しないこと。 14.2.2 投与部位は、上腕部、大腿部又は腹部とすること。同一箇所へ繰り返し注射することは避け、投与毎に注射部位を変えること。 14.2.3 本剤は、1 回使用の製剤であり、再使用しないこと。	14.1.1：必要な事前の準備について記載した。室温に戻した後の取り扱いに関する記載は、20.取り扱い上の注意に移動した。 14.1.2：CCDS に基づき記載した。 14.2.1, 14.2.2：皮下投与の一般的注意として記載した。 14.2.3：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。
15.その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 重症喘息患者を対象とした第 III 相国際共同臨床試験（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験）において、本剤の成人における承認用法・用量で投与を受けた患者の 14.9%（122/820 例）に抗ベンラリズマブ抗体が認められ、12.0%（98/820 例）に中和抗体が認められた。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)]。 小児の重症喘息患者を対象として薬物動態、薬力学及び長期安全性を評価した第 III 相国際共同試験（TATE 試験）において、6～11 歳の患者の 14.3%（4/28 例）に抗ベンラリズマブ抗体が認められ、4 例全てに中和抗体が認められた。12～14 歳の日本人患者 2 例では、抗ベンラリズマブ抗体は認められなかった。抗ベンラリズマブ抗体の発現率は、成人の重症喘息患者と同等であった[2)]。	本剤はヒト IL-5Rα に対するヒト化 IgG1 モノクローナル抗体であることから、抗ベンラリズマブ抗体が産生される可能性があり、本剤の効果に影響を及ぼしうる情報として重要であるため、記載した。

1.8.4　　添付文書（案）

本申請における追加修正箇所は下線、削除箇所は取消し線で示した。

最新の添付文書を参照すること

**2024年1月改訂（第2版、用法変更、用量変更（部会用））
*2021年1月改訂（第1版）

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
ベンラリズマブ（遺伝子組換え）製剤

貯　　法：2～8℃に保存
有効期間：36箇月

ファセンラ® 皮下注30mgシリンジ
**ファセンラ® 皮下注10mgシリンジ

**Fasenra® Subcutaneous Injection 10 mg・30 mg Syringe

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注）

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤及び本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状
**3.1 組成

	販売名	ファセンラ皮下注30mgシリンジ	ファセンラ皮下注10mgシリンジ
**	有効成分	1シリンジ（1mL）中 ベンラリズマブ（遺伝子組換え） 30mg	1シリンジ（0.5mL）中 ベンラリズマブ（遺伝子組換え） 10mg
**	添加剤	L-ヒスチジン　1.4mg、 L-ヒスチジン塩酸塩水和物　2.3mg、 トレハロース水和物　95mg、 ポリソルベート20　0.06mg	L-ヒスチジン　0.7mg、 L-ヒスチジン塩酸塩水和物　1.2mg、 トレハロース水和物　47mg、 ポリソルベート20　0.03mg

本剤の有効成分ベンラリズマブ（遺伝子組換え）は、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される。ベンラリズマブ（遺伝子組換え）のセルバンクの作製に使用する培地成分の製造において、ブタ由来成分（トリプシン）を使用している。

**3.2 製剤の性状

	販売名	ファセンラ皮下注30mgシリンジ	ファセンラ皮下注10mgシリンジ
	剤形	注射剤（プレフィルドシリンジ）	
	色・性状	無色から黄色の澄明又は乳白光を呈する液。 半透明から白色の微粒子を認めることがある。	
	pH	5.5～6.5	
	浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）	

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

5. 効能又は効果に関連する注意
5.1 高用量の吸入ステロイド薬とその他の長期管理薬を併用しても、全身性ステロイド薬の投与等が必要な喘息増悪をきたす患者に本剤を追加して投与すること。

5.2 投与前の血中好酸球数が多いほど本剤の気管支喘息増悪発現に対する抑制効果が大きい傾向が認められている。また、データは限られているが、投与前の血中好酸球数が少ない患者では、十分な気管支喘息増悪抑制効果が得られない可能性がある。本剤の作用機序及び臨床試験で認められた投与前の血中好酸球数と有効性の関係を十分に理解し、患者の血中好酸球数を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1参照]

5.3 本剤は既に起きている気管支喘息の発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではないため、急性の発作に対しては使用しないこと。

**6. 用法及び用量
〈ファセンラ皮下注30mgシリンジ〉
通常、成人、12歳以上の小児及び体重35kg以上の6歳以上12歳未満の小児にはベンラリズマブ（遺伝子組換え）として1回30mgを、初回、4週後、8週後に皮下に注射し、以降、8週間隔で皮下に注射する。

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

**7. 用法及び用量に関連する注意
10mgシリンジと30mgシリンジの生物学的同等性試験は実施していないため、30mgを投与する際には10mgシリンジを使用しないこと。

8. 重要な基本的注意
8.1 本剤の投与は、気管支喘息の治療に精通している医師のもとで行うこと。

8.2 本剤の投与開始後に喘息症状がコントロール不良であったり、悪化した場合には、医師の診療を受けるように患者に指導すること。

8.3 本剤の投与開始後にステロイド薬を急に中止しないこと。ステロイド薬の減量が必要な場合には、医師の管理下で徐々に行うこと。

8.4 本剤はヒトインターロイキン-5（IL-5）受容体αサブユニットと結合することにより、好酸球数を減少させる。好酸球は一部の寄生虫（蠕虫）感染に対する免疫応答に関与している可能性がある。患者が本剤投与中に感染し、抗寄生虫薬による治療が無効な場合には、本剤投与の一時中止を考慮すること。[9.1.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 寄生虫に感染している患者
本剤の投与開始前に寄生虫感染を治療すること。[8.4参照]

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。本剤はモノクローナル抗体であり、動物実験（カニクイザル）において本剤は胎盤を通過することが報告されており、妊娠中のカニクイザルにおける曝露量が臨床投与量における曝露量の99.0倍であったときに、出生児で末梢血好酸球の減少が認められたが、出生後180日までに回復した。

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

**9.7 小児等
6歳未満の幼児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者
一般的に生理機能が低下している。

11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

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

11.2 その他の副作用

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

**14.1.1 投与30分前に冷蔵庫から取り出し、本剤を外箱に入れたままの状態で室温に戻しておくことが望ましい。

**14.1.2 使用前に不溶性異物や変色がないことを目視により確認すること。不溶性異物又は変色が認められる場合は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮膚に圧痛、挫傷、紅斑、硬化がある部位には使用しないこと。

14.2.2 投与部位は、上腕部、大腿部又は腹部とすること。同一箇所へ繰り返し注射することは避け、投与毎に注射部位を変えること。

14.2.3 本剤は、1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

**15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

重症喘息患者を対象とした第III相国際共同臨床試験(SIROCCO試験及びCALIMA試験)において、本剤の成人における承認用法・用量で投与を受けた患者の14.9%(122/820例)に抗ベンラリズマブ抗体が認められ、12.0%(98/820例)に中和抗体が認められた。

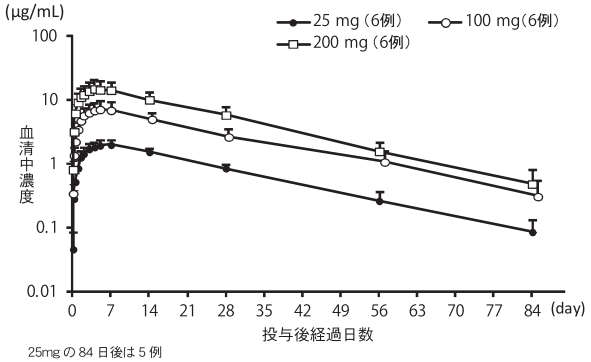
小児の重症喘息患者を対象として薬物動態、薬力学及び長期安全性を評価した第III相国際共同試験(TATE試験)において、6~14歳の患者の13.3%(4/30例)に抗ベンラリズマブ抗体が認められ、4例全てに中和抗体が認められた。抗ベンラリズマブ抗体陽性となった一部の患者では、血清中ベンラリズマブ濃度の低下及び本剤投与後に減少した血中好酸球数の増加が認められた。なお、抗ベンラリズマブ抗体の発現による本剤の有効性及び安全性に対する影響を示唆する成績は得られていない[1),2)]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

**16.1.1 単回投与

日本人健康成人に本剤25、100及び200mg[注)]を単回皮下投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりである[3)]。



25mg の 84 日後は 5 例

図1 日本人健康成人における血清中濃度推移(平均値+標準偏差)

表1 日本人健康成人における単回皮下投与時の薬物動態パラメータ

投与量	25mg(6例)	100mg(6例)	200mg(6例)
t_{max}(day)	7.00(4.00, 7.00)	5.00(4.00, 7.00)	4.00(4.00, 7.00)
C_{max}(μg/mL)	1.99±0.34	7.17±2.41	15.0±5.4
$AUC_{0\text{-}t}$ (μg・day/mL)	59.10±9.80	203.46±68.78	408.47±131.47
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (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)本剤の成人における承認用量は1回30mgである。

日本人小児喘息患者に本剤10及び30mgを単回皮下投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりである[2)]。

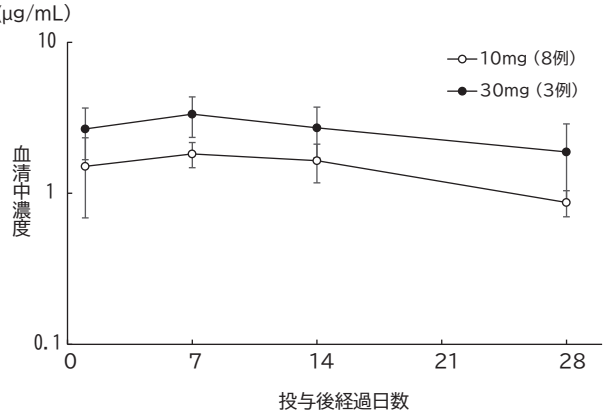


図2 日本人小児喘息患者における血清中濃度推移(平均値±標準偏差)

表2 日本人小児喘息患者における単回皮下投与時の薬物動態パラメータ

投与量	10mg(8例)	30mg(3例)
t_{max}(day)	6.92(0.93, 14.95)	7.94(7.26, 8.13)
C_{max}(μg/mL)	2.02±0.53	3.35±0.76
$AUC_{0\text{-}28}$ (μg・day/mL)	39.60±5.49	72.16±21.53

平均値±標準偏差(t_{max}は中央値(最小値, 最大値))、$AUC_{0\text{-}28}$の例数は10mg群5例及び30mg群2例

**16.1.2 反復投与[4),5)]

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

16.2 吸収

母集団薬物動態解析の結果、上腕部への皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは58.9%と推定された[6)]。

16.4 代謝

ベンラリズマブはヒト化IgG1モノクローナル抗体であり、肝臓以外にも広く生体に存在するタンパク質分解機構により消失すると推定される[6)]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

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

中用量又は高用量の吸入ステロイド（ICS）及び長時間作用性β_2刺激薬（LABA）で治療してもコントロール不良の成人又は小児（12歳以上、海外のみ）喘息患者1,306例（日本人患者83例を含む）を対象としたランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較国際共同試験を実施した。中用量又は高用量ICS/LABAの併用下で、本剤30mg又はプラセボを、4週に1回（Q4W）、又は最初の3回は4週に1回、以降8週に1回（Q8W）、56週間皮下投与した。有効性の主要解析対象集団である高用量ICS/LABAを使用しているベースラインの血中好酸球数が300/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3）。

表3　年間喘息増悪率（高用量ICSを使用しているベースラインの血中好酸球数300/μL以上の集団）

	CALIMA試験		参考：SIROCCO試験[注)8)]	
	本剤30mg Q8W群（239例）	プラセボ群（248例）	本剤30mg Q8W群（267例）	プラセボ群（267例）
喘息増悪発現件数（回）	163	270	156	365
総観察期間（人・年）	245.4	261.2	236.1	238.2
年間喘息増悪率（回/人・年）	0.66	1.03	0.66	1.53
年間喘息増悪率[a)]（回/人・年）[95%信頼区間]	0.66 [0.54, 0.82]	0.93 [0.77, 1.12]	0.65 [0.53, 0.80]	1.33 [1.12, 1.58]
プラセボ群との比[a)] [95%信頼区間] p値[a),b)]	0.72 [0.54, 0.95] p=0.019	−	0.49 [0.37, 0.64] p<0.001	−

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

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

b)有意水準は両側4%、検定の多重性はHochbergの方法により調整

有効性の主要解析対象集団のうち、日本人集団における年間喘息増悪率の解析結果を表4に示した。

表4　日本人集団における年間喘息増悪率（高用量ICSを使用しているベースラインの血中好酸球数300/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5のとおりであった。[5.2参照]

表5　ベースラインの血中好酸球数別の年間喘息増悪率のプラセボ群との比（高用量ICSを使用している集団）

		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）	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/μL以上、300/μL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/μL以上、450/μL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/μL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

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

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

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

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

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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、ヒトインターロイキン-5受容体αサブユニット（IL-5Rα）に特異的かつ高親和性で結合（解離定数：16pM）[10)]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（IgG1κ）モノクローナル抗体である。

18.2 アポトーシス誘導作用

本剤は、Fcドメインの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FcγRIIIaに高い親和性（解離定数：45.5nM）[11)]を示すために抗体依存性細胞傷害活性が増強され、IL-5Rαを発現する好酸球及び好塩基球のアポトーシスを誘導する[11),12)]。

**18.3 血中好酸球の除去作用

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

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

ベンラリズマブ(遺伝子組換え)

Benralizumab (Genetical Recombination)

本質

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

20. 取扱い上の注意

20.1 本剤は激しく振とうしないこと。

20.2 本剤は凍結を避け、凍結した場合は使用しないこと。

20.3 光曝露を避けるため、本剤は外箱に入れて保存すること。

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

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

**22. 包装

〈ファセンラ皮下注30mgシリンジ〉

1mL[1キット(注射針(29G)付きプレフィルドシリンジ×1)]

〈ファセンラ皮下注10mgシリンジ〉

0.5mL[1キット(注射針(29G)付きプレフィルドシリンジ×1)]

**23. 主要文献

1)社内資料：Integrated Summary of Immunogenicity

2)社内資料：D3250C00025(TATE試験)(2024年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.2.1)

3)社内資料：4563-002試験(2018年1月19日承認、CTD 2.7.6.2)

4)社内資料：D3250C00018(CALIMA試験)(2018年1月19日承認、CTD 2.7.6.8)

5)社内資料：D3250C00018(CALIMA試験)部分集団解析(日本人データ)(2018年1月19日承認、CTD 2.7.3.3)

6)社内資料：Benralizumab Population Pharmacokinetic Analysis.(2018年1月19日承認、CTD 2.7.2.3)

7)FitzGerald JM, et al. Lancet. 2016;388:2128-41.

8)Bleecker ER, et al. Lancet. 2016;388:2115-27.

9)社内資料：D3250C00017(SIROCCO試験)治験総括報告書

10)社内資料：組換えヒトIL-5Rαに対するベンラリズマブの結合親和性(2018年1月19日承認、CTD 2.6.2.3)

11)Kolbeck R, et al. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(6):1344-53.

12)社内資料：ヒト好酸球に対するベンラリズマブのADCCを介したアポトーシス誘導(2018年1月19日承認、CTD 2.6.2.3)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アストラゼネカ株式会社　メディカルインフォメーションセンター

〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号

TEL 0120-189-115

https://www.astrazeneca.co.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アストラゼネカ株式会社

大阪市北区大深町3番1号

Ⓡ：アストラゼネカグループの登録商標です。

Ⓒ AstraZeneca 2018

AstraZeneca

PI390@A　　FSN

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：ベンラリズマブ（遺伝子組換え）

版番号：[redacted]

1.9　一般的名称に係る文書
ベンラリズマブ（遺伝子組換え）

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

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．

［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 (γ1-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

第１部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：ベンラリズマブ（遺伝子組換え）

版番号：[redacted]

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
ベンラリズマブ（遺伝子組換え）

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

1.10.1　現行

表 1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（現行）

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>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</td></tr>
<tr><td>構　造　式</td><td>アミノ酸配列は別紙のとおり</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>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）</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td>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）</td></tr>
<tr><td>毒　　性</td><td>単回投与（急性）毒性 [a]
<table>
<tr><th>動物種</th><th>性別</th><th>投与経路</th><th>概略の致死量（mg/kg）</th></tr>
<tr><td>カニクイザル</td><td>♂♀</td><td>皮下</td><td>30 を超える</td></tr>
<tr><td></td><td>♂♀</td><td>静脈内</td><td>30 を超える</td></tr>
</table>
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
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間
(投与頻度)</th><th>投与
経路</th><th>投与量
(mg/kg)</th><th>無毒性量
(mg/kg)</th><th>主な所見 [a]</th></tr>
<tr><td>カニクイザル</td><td>9 週間
(1 回/3 週)</td><td>静脈内</td><td>0, 0.1, 1, 10, 30</td><td>30</td><td>軽度、かつ一過性の好中球数減少
(30 mg/kg)</td></tr>
<tr><td></td><td>15 週間
(1 回/2 週)</td><td>皮下</td><td>0, 1, 10, 30</td><td>30</td><td>なし</td></tr>
<tr><td></td><td>39 週間
(1 回/2 週)</td><td>皮下
及び
静脈内</td><td>皮下:0, 30
静脈内:0, 10, 25</td><td>皮下：30
静脈内：25</td><td>なし</td></tr>
</table>
a：薬理作用に基づく好酸球数の減少を除く。</td></tr>
<tr><td>副　作　用</td><td>副作用発現率（臨床検査値異常を含む）246／1831 例＝13.4%
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>例数（%）</th></tr>
<tr><td>頭痛</td><td>37 (2.0%)</td></tr>
<tr><td>発熱</td><td>29 (1.6%)</td></tr>
<tr><td>疲労</td><td>18 (1.0%)</td></tr>
<tr><td>注射部位紅斑</td><td>15 (0.8%)</td></tr>
<tr><td>関節痛</td><td>13 (0.7%)</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>会　　社</td><td>アストラゼネカ株式会社　製剤：輸入</td></tr>
</table>

別紙

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

L 鎖

DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCGTSEDII NYLNWYQQKP GKAPKLLIYH
TSRLQSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ GYTLPYTFGQ
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEC

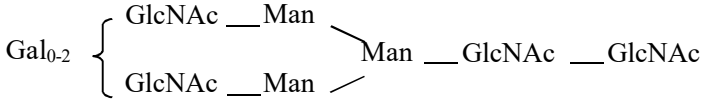
H 鎖

EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYVIHWVRQR PGQGLAWMGY
INPYNDGTKY NERFKGKVTI TSDRSTSTVY MELSSLRSED TAVYLCGREG
IRYYGLLGDY WGQGTLVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ
TYICNVNHKP SNTKVDKKVE PKSCDKTHTC PPCPAPELLG GPSVFLFPPK
PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY
NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP
QVYTLPPSRD ELTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP
VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG
K

H 鎖 N301：糖鎖結合，H 鎖 K451：部分的プロセシング

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：



1.10.2　変更

表 2　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（変更）　※下線部：変更点

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td></td></tr>
<tr><td>構　造　式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td></td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>＜ファセンラ皮下注 30 mg シリンジ＞
通常、成人、12 歳以上の小児及び体重 35kg 以上の 6 歳以上 12 歳未満の小児にはベンラリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 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。
＜ファセンラ皮下注 10 mg シリンジ＞
通常、体重 35kg 未満の 6 歳以上 12 歳未満の小児にはベンラリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 10 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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td>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）
ファセンラ皮下注 10 mg シリンジ
（1 シリンジ中ベンラリズマブ（遺伝子組換え）10 mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒　　性</td><td></td></tr>
<tr><td>副　作　用</td><td>成人
副作用発現率（臨床検査値異常を含む）246／1831 例＝13.4%
<table>
<tr><td>副作用の種類</td><td>例数（%）</td></tr>
<tr><td>頭痛</td><td>37 (2.0%)</td></tr>
<tr><td>発熱</td><td>29 (1.6%)</td></tr>
<tr><td>疲労</td><td>18 (1.0%)</td></tr>
<tr><td>注射部位紅斑</td><td>15 (0.8%)</td></tr>
<tr><td>関節痛</td><td>13 (0.7%)</td></tr>
</table>
小児
副作用発現率（臨床検査値異常を含む）4/30 例＝13.3%
<table>
<tr><td>副作用の種類</td><td>例数（%）</td></tr>
<tr><td>頭痛</td><td>1 (3.3%)</td></tr>
<tr><td>消化不良</td><td>1 (3.3%)</td></tr>
<tr><td>疲労</td><td>1 (3.3%)</td></tr>
<tr><td>注射部位反応</td><td>1 (3.3%)</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>会　　社</td><td></td></tr>
</table>

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考の別	電子データの提出有無
第3部(モジュール3) 品質に関する文書							
3.2 データ又は報告書							
3.2.S 原薬							
該当なし							
3.2.P 製剤(ベンラリズマブ(遺伝子組換え)、注射剤)							
3.2.P.1 製剤及び処方(ベンラリズマブ(遺伝子組換え)、注射剤)							
3.2.P.1	AstraZeneca	製剤及び処方	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2 製剤開発の経緯(ベンラリズマブ(遺伝子組換え)、注射剤)							
3.2.P.2.1	AstraZeneca	製剤成分	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2.2	AstraZeneca	製剤	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2.3	AstraZeneca	製造工程の開発の経緯	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2.4	AstraZeneca	容器及び施栓系	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2.5	AstraZeneca	微生物学的観点からみた特徴	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2.6	AstraZeneca	溶解液や使用時の容器／用具との適合性	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.3 製造(ベンラリズマブ(遺伝子組換え)、注射剤)							
3.2.P.3.1	AstraZeneca	製造者	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.3.2	AstraZeneca	製造処方	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.3.3	AstraZeneca	製造工程及びプロセス・コントロール	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.3.4	AstraZeneca	重要工程及び重要中間体の管理	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.3.5	AstraZeneca	プロセス・バリデーション／プロセス評価	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.4 添加剤の管理(ベンラリズマブ(遺伝子組換え)、注射剤)							
3.2.P.4.1	AstraZeneca	規格及び試験方法	―	海外	社内資料	評価	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考の別	電子データの提出有無
3.2.P.4.2	AstraZeneca	試験方法(分析方法)	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.4.3	AstraZeneca	試験方法(分析方法)のバリデーション	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.4.4	AstraZeneca	規格及び試験方法の妥当性	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.4.5	AstraZeneca	ヒト又は動物起源の添加剤	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.4.6	AstraZeneca	新規添加剤	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5 製剤の管理(ベンラリズマブ(遺伝子組換え)、注射剤)							
3.2.P.5.1	AstraZeneca	規格及び試験方法	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.2	AstraZeneca	試験方法(分析方法)	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.3	AstraZeneca	試験方法(分析方法)のバリデーション	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.4	AstraZeneca	ロット分析	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.5	AstraZeneca	不純物の特性	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.6	AstraZeneca	規格及び試験方法の妥当性	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.6 標準品又は標準物質(ベンラリズマブ(遺伝子組換え)、注射剤)							
3.2.P.6	AstraZeneca	標準品又は標準物質	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.7 容器及び施栓系(ベンラリズマブ(遺伝子組換え)、注射剤)							
3.2.P.7	AstraZeneca	容器及び施栓系	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.8 安定性(ベンラリズマブ(遺伝子組換え)、注射剤)							
3.2.P.8.1	AstraZeneca	安定性のまとめ及び結論	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.8.2	AstraZeneca	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.8.3	AstraZeneca	安定性データ	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
3.2.A その他							

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考の別	電子データの提出有無
該当なし							
3.2.R 各極の要求資料							
該当なし							
3.3 参考文献							
該当なし							

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考の別	電子データの提出有無
第4部(モジュール4) 非臨床試験報告書							
該当なし							

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データ の提出 有無
第5部(モジュール5) 臨床試験報告書							
5.2 全臨床試験一覧表							
5.2	AstraZeneca	臨床試験一覧表	―	―	社内資料	―	無
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							
該当なし							
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書							
該当なし							
5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書							
該当なし							
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4.1	[redacted]	Validation Report ICD 561	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.2	[redacted]	Validation Report ICD 561 Addendum 9	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.3	[redacted]	Validation Report ICDIM 198	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.4	[redacted]	Validation Report ICDIM 198 Addendum 14	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.5	AstraZeneca	Statistical Report CPQP-MEDI563-JX-001	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.6	[redacted]	Validation Report ICDIM 208	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.7	[redacted]	Validation Report ICDIM 208 Addendum 3	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
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							
該当なし							
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							

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出有無
該当なし							
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
該当なし							
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書							
該当なし							
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書							
該当なし							
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書							
5.3.3.5.1	AstraZeneca	TATE試験PPKレポート	―	―	社内資料	―	有
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							
該当なし							
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
5.3.4.2.1	AstraZeneca	D3250C00025試験 治験総括報告書	2019.11- 2022.09	国内/海外	社内資料	評価	有
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							
5.3.5.1.1	AstraZeneca	D3250C00017試験 治験総括報告書	2013.09- 2016.04	海外	社内資料	参考	有
5.3.5.1.2	AstraZeneca	D3250C00018試験 治験総括報告書	2013.08- 2016.03	国内/海外	社内資料	参考	有
5.3.5.2 非対照試験報告書							
該当なし							
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3.1	AstraZeneca	D3250C00025試験の用量設定根拠のシミュレーションについて	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	有
5.3.5.4 その他の試験報告書							
該当なし							

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考の別	電子データの提出有無
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6.1	AstraZeneca	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER)	―	―	社内資料	―	無
5.3.6.2	AstraZeneca	第7回安全性定期報告	―	―	社内資料	―	無
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7.1	AstraZeneca	症例一覧表	―	―	社内資料	―	無
5.3.7.2	AstraZeneca	有害事象一覧表	―	―	社内資料	―	無
5.3.7.3	AstraZeneca	重篤な有害事象一覧表	―	―	社内資料	―	無
5.3.7.4	AstraZeneca	臨床検査異常値一覧表	―	―	社内資料	―	無
5.4 参考文献							
モジュール2.5及びモジュール2.7で引用した文献を添付した。							