ファセンラ皮下注 30 mg シリンジ
ファセンラ皮下注 30 mg ペン
に関する資料に関する資料

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：■

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
略語及び専門用語一覧表 3
1.5.1　開発に至った背景 4
1.5.2　開発の経緯 4
1.5.2.1　品質に関する試験の概略 4
1.5.2.2　非臨床試験の概略 4
1.5.2.3　臨床試験の概略 5
1.5.3　申請効能以外の開発状況 5
1.5.4　参考文献 5

図目次

図 1　開発の経緯図 4

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
ADCC	Antibody-dependent cellular cytotoxicity（抗体依存性細胞傷害）
F/P	FIP1L1-PDGFRA fusion tyrosine kinase gene rearrangement（FIP1L1-PDGFRA 融合チロシンキナーゼ遺伝子転座）
HES	Hypereosinophilic syndrome（好酸球増多症候群）
IL-5	Interleukin-5（インターロイキン-5）
IL-5Rα	Interleukin-5 receptor alpha subunit（インターロイキン-5 受容体 α サブユニット）

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、30 mg シリンジ製剤及び 30mg ペン製剤における「好酸球増多症候群（以下、HES）」の効能追加、当該効能追加に伴う用法・用量の追加を目標としている。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	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
臨床	5.3.5.1.1	第 III 相試験 D3254C00001				7◆----	----	----	----	----	----◆ 実施中

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

今回の申請にあたり、品質に関する新たな試験は実施していない。

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。

非臨床薬理については、本剤の初回申請時に提出した非臨床薬理試験から、ベンラリズマブは好酸球のインターロイキン-5 受容体 α サブユニット（IL-5Rα）に結合し、IL-5 の受容体への結合を阻害することによって IL-5 の活性を阻害することが示されている。これに加えてベンラリズマブは抗体依存性細胞傷害活性を引き起こすエフェクター細胞を活性化し、好酸球のアポトーシスを誘導する。更に、カニクイザルにおける末梢血好酸球増多症やアレルギー性喘息の *in vivo* モデルにおいて、ベンラリズマブは好酸球を除去することが示されている。また、ベンラリズマブはヒト及びカニクイザルの IL-5Rα には結合するが、げっ歯類のマウス IL-5Rα と交差反応性を示さないことが確認されている。

ラットにおいて HES 様症状の自然発生が報告されているが（Sano et al 2001）、HES に適した動物モデルは確立されていない。さらに、ベンラリズマブはげっ歯類の IL-5Rα に対して交差反応性を示さず、ADCC 活性の増強もげっ歯類とヒトとの Fc 受容体の違いによりげっ歯類では作用しないため、HES におけるベンラリズマブの非臨床有効性を評価するための *in vivo* の非臨床薬理試験は実施しなかった。

HES とは、血中好酸球数が 1500/μL を超えて継続的に増加し、好酸球介在性の末端器官損傷又は機能不全を特徴とする希少疾患の一群である。HES 治療の主な目標は、いずれの病型であっても、血液中の好酸球数及び組織中へ浸潤する好酸球数を低減し組織中での好酸球性の炎症を軽減することで、徴候及び症状を継続して抑制すること、器官の損傷を抑制すること並びに疾患進行を長期的に抑制することである（Kuang et al 2017）。そのため、ベンラリズマブによる直接的に好酸球を枯渇するアプローチが HES の治療に有益であることが期待される。また、ベンラリズマブと類似の作用機序を持つメポリズマブ（抗 IL-5 抗体）では、F/P 陰性 HES 患者を対象とした海外第 III 相試験で再燃がみられた患者の割合がプラセボ群より 50%低下した。（Rothenberg et al 2008）。メポリズマブは HES に対する治療薬として米国、欧州をはじめとする複数の国で承認

されている（本邦未承認）。ベンラリズマブとメポリズマブの血中好酸球除去効果について、HES 患者を対象とした臨床試験データにより比較したところ、ベンラリズマブの医師主導第 II 相試験及びメポリズマブの海外第 III 相試験で得られた血中好酸球数のデータに基づき、ベンラリズマブの血中好酸球除去効果はメポリズマブと同等以上であることが期待されていた（Kuang et al 2019、Roufosse et al 2020）。上記のとおり、HES の病態生理において好酸球増加が中心的な役割を果たすことから、ベンラリズマブにより好酸球を直接除去する方法は HES 治療に有益である可能性が示された。

以上のことから、ベンラリズマブの HES における薬理作用は示されていると考えられるため、今回の効能追加のための製造販売承認事項一部変更承認申請にあたり効力を裏付ける試験を新たに実施しなかった。

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

ベンラリズマブの HES 以外の開発については、慢性閉塞性肺疾患及び好酸球性重症喘息を対象とした治験を実施中である。

1.5.4　参考文献

Kuang et al 2017

Kuang F.L. and Klion A.D.Biologic Agents for the Treatment of Hypereosinophilic Syndromes. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017; 5 (6): 1502-1509.

Kuang et al 2019

Kuang F.L., Legrand F., Makiya M., Ware J., Wetzler L., Brown T., et al. Benralizumab for PDGFRANegative Hypereosinophilic Syndrome. N Engl J Med. 2019 Apr; 380 (14): 1336-1346.

Rothenberg et al 2008

Rothenberg M.E., Klion A.D., Roufosse F.E., Kahn J.E., Weller P.F., Simon H.U., et al. Treatment of Patients with the Hypereosinophilic Syndrome with Mepolizumab. N Engl J Med. 2008 Mar; 358 (12): 1215-1228.

Roufosse et al 2020

Roufosse F., Kahn J.E., Rothenberg M.E., Wardlaw A.J., Klion A.D., Kirby S.Y., et al. Efficacy and safety of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: A phase III, randomized, placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol. 2020 Dec; 146 (6): 1397-1405.

Sano et al 2001

Sano K, Kobayashi M, Sakaguchi N, Ito M, Hotchi M, Matsumoto K. A rat model of hypereosinophilic syndrome. Pathol Int. 2001 Feb;51(2):82-88.

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：■

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

1.6.1　外国における使用状況

2026 年 3 月現在、ベンラリズマブ（遺伝子組換え）は、米国および欧州を含む 80 以上の国または地域にて承認されている。主要国での承認状況の詳細を表 1 に示した。

今回の申請効能である「好酸球増多症候群」にかかる適応が承認されているのはチリのみである（米国、EU：20■ 年 ■ 月申請）。

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

企業中核データシート（Company Core Data Sheet）の原文を、添付する。

CDS	
Drug Substance	Benralizumab
Document Number	[redacted]
Version	[redacted]
Date	[redacted] 20[redacted]
Supersedes	Version [redacted]/[redacted] 20[redacted]

Core Data Sheet

Benralizumab, 10 mg and 30 mg prefilled syringe

Benralizumab, 30 mg autoinjector

[redacted]

[redacted]

P2～P34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 3

1.7.1　同種同効品一覧表

申請薬剤であるファセンラ皮下注 30mg シリンジ、同皮下注 30mg ペンの添付文書（案）並びにその同種同効薬として、グリベック錠 100mg の添付文書（2025 年 6 月 10 日時点の最新版）の概要を表 1 に示す。

表 1　同種同効品一覧

販売名	**ファセンラ皮下注 30mg シリンジ** **ファセンラ皮下注 30mg ペン**	グリベック錠 100mg
一般名	ベンラリズマブ（遺伝子組換え）	イマチニブメシル酸塩
会社名	アストラゼネカ株式会社	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） ○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 ○好酸球増多症候群	○慢性骨髄性白血病 ○KIT（CD117）陽性消化管間質腫瘍 ○フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 ○FIP1L1-PDGFR α 陽性の下記疾患 好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病
添付文書改訂日	2025 年 8 月（承認申請時）	2023 年 1 月改訂（第 3 版）

＊＊2023年1月改訂（第3版）
＊2022年11月改訂（第2版）

貯法：室温保存

有効期間：3年

日本標準商品分類番号
874291

承認番号	21700AMY00089000
販売開始	2005年7月

抗悪性腫瘍剤
（チロシンキナーゼインヒビター）
イマチニブメシル酸塩錠

グリベック®錠100mg

Glivec® Tablets 100mg

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

1．警告

本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識･経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］
2.3 ロミタピドを投与中の患者［10.1参照］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	グリベック錠100mg
有効成分	1錠中イマチニブメシル酸塩119.5mg（イマチニブとして100mg）
添加剤	無水ケイ酸、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、セルロース、ヒプロメロース、三二酸化鉄、マクロゴール、タルク

＊＊3.2 製剤の性状

販売名	グリベック錠100mg		
性状	くすんだ黄赤色～濃い黄赤色の片面割線入りのフィルムコーティング錠		
外形			
識別コード	NVR SA		
大きさ（約）	直径：9.2mm　厚さ：3.1mm　質量：0.1965g		

4．効能又は効果

○慢性骨髄性白血病
○KIT（CD117）陽性消化管間質腫瘍
○フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病
○FIP1L1-PDGFRα陽性の下記疾患
好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病

5．効能又は効果に関連する注意

〈慢性骨髄性白血病〉

5.1 染色体検査又は遺伝子検査により慢性骨髄性白血病と診断された患者に使用する。

〈KIT（CD117）陽性消化管間質腫瘍〉

5.2 免疫組織学的検査によりKIT（CD117）陽性消化管間質腫瘍と診断された患者に使用する。なお、KIT（CD117）陽性の確認は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。

〈フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病〉

5.3 染色体検査又は遺伝子検査によりフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病と診断された患者に使用する。

〈FIP1L1-PDGFRα陽性の好酸球増多症候群又は慢性好酸球性白血病〉

5.4 染色体検査又は遺伝子検査によりFIP1L1-PDGFRα陽性であることが確認された患者に使用する。

6．用法及び用量

〈慢性骨髄性白血病〉

慢性期：通常、成人にはイマチニブとして1日1回400mgを食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢・症状により適宜増減するが、1日1回600mgまで増量できる。
移行期又は急性期：通常、成人にはイマチニブとして1日1回600mgを食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢・症状により適宜増減するが、1日800mg（400mgを1日2回）まで増量できる。

〈KIT（CD117）陽性消化管間質腫瘍〉

通常、成人にはイマチニブとして1日1回400mgを食後に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜減量する。

〈フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病〉

通常、成人にはイマチニブとして1日1回600mgを食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢･症状により適宜減量する。

〈FIP1L1-PDGFRα陽性の好酸球増多症候群又は慢性好酸球性白血病〉

通常、成人にはイマチニブとして1日1回100mgを食後に経口投与する。なお、患者の状態により、適宜増減するが、1日1回400mgまで増量できる。

7．用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 消化管刺激作用を最低限に抑えるため、本剤は食後に多めの水で服用すること。

7.2 肝機能検査と用量調節

肝機能検査値（ビリルビン、AST、ALT）の上昇が認められた場合は次表を参考に投与量を調節すること。［8.2、9.3、11.1.5参照］

	ビリルビン値/AST、ALT値	投与量調節
慢性骨髄性白血病（CML）、消化管間質腫瘍（GIST）、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病（Ph+ALL）、好酸球増多症候群（HES）又は慢性好酸球性白血病（CEL）	ビリルビン値>施設正常値上限の3倍 又は AST、ALT値>施設正常値上限の5倍	1.ビリルビン値が1.5倍未満に、AST、ALT値が2.5倍未満に低下するまで本剤を休薬する。 2.本剤を減量して治療を再開する。

7.3 血液検査と用量調節

好中球減少、血小板減少が認められた場合は次表を参考に投与量を調節すること。［8.4、11.1.1参照］

	好中球数/血小板数	投与量調節
HES又はCEL（初回用量100mg/日）	好中球数<1,000/mm^3 又は 血小板数<50,000/mm^3	1.好中球数1,500/mm^{3}以上及び血小板数75,000/mm^{3}以上に回復するまで休薬する。 2.休薬前（重度の副作用の発現前）と同用量で治療を再開する。

®登録商標

	好中球数/血小板数	投与量調節
慢性期CML、GIST（初回用量400mg/日）、HES又はCEL（用量400mg/日）	好中球数<1,000/mm^3 又は 血小板数<50,000/mm^3	1.好中球数1,500/mm^{3}以上及び血小板数75,000/mm^{3}以上に回復するまで休薬する。 2.400mg/日で治療を再開する。 3.再び好中球数が1,000/mm^{3}を下回るか、又は血小板数が50,000/mm^{3}を下回った場合は、1へ戻り、300mg/日で治療を再開する。
移行期CML、急性期CML又はPh+ALL（初回用量600mg/日）	注1)好中球数<500/mm^3 又は 血小板数<10,000/mm^3	1.血球減少が白血病に関連しているか否かを確認（骨髄穿刺）する。 2.白血病に関連しない場合は400mg/日に減量する。 3.血球減少が2週間続く場合は更に300mg/日に減量する。 4.白血病に関連しない血球減少が4週間続く場合は好中球数が1,000/mm^{3}以上、及び血小板数が20,000/mm^{3}以上に回復するまで休薬し、その後300mg/日で治療を再開する。
注1）原則として、少なくとも1ヵ月治療を継続後（患者の全身状態に十分注意すること）		

〈慢性骨髄性白血病〉

7.4 重篤な有害事象がなく、白血病に関連がない重篤な好中球減少や血小板減少が認められず、下記に該当する場合は、「6.用法及び用量」に従って本剤を増量することができる。
- ・病状が進行した場合（この場合はいつでも）
- ・本剤を少なくとも3ヵ月以上投与しても、十分な血液学的効果がみられない場合
- ・これまで認められていた血液学的効果がみられなくなった場合

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 重篤な体液貯留があらわれることがあるので、体重を定期的に測定するなど観察を十分に行うこと。[11.1.6参照]

8.2 重篤な肝機能障害があらわれることがあるので、投与開始前と投与後は1ヵ月毎、あるいは患者の状態に応じて肝機能検査（ビリルビン、AST、ALT及びALP等）を行うこと。[7.2、9.3、11.1.5参照]

8.3 Bcr-Ablチロシンキナーゼ阻害剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[9.1.2、11.1.7参照]

8.4 骨髄抑制があらわれることがあるので、定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行うこと。血液検査は投与開始前と投与後の1ヵ月間は毎週、2ヵ月目は隔週、また、その後は2～3ヵ月毎に行うこと。これらの血球減少は疾患の病期にも依存し、慢性期慢性骨髄性白血病に比べて移行期慢性骨髄性白血病や急性期慢性骨髄性白血病の患者での頻度が高い。[7.3、11.1.1参照]

8.5 脳出血、硬膜下出血、消化管出血、胃前庭部毛細血管拡張症があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行うこと。[11.1.2、11.1.3参照]

8.6 感染症があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施し、観察を十分に行うこと。[11.1.7参照]

8.7 重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査（血清クレアチニン、BUN等）を実施すること。[11.1.8参照]

8.8 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.18参照]

8.9 めまい、眠気、霧視等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

〈慢性骨髄性白血病、KIT（CD117）陽性消化管間質腫瘍、FIP1L1-PDGFRα陽性の好酸球増多症候群又は慢性好酸球性白血病〉

8.10 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与における安全性は確立されていない。

〈KIT（CD117）陽性消化管間質腫瘍〉

8.11 腫瘍の急激な壊死・縮小をきたし腫瘍出血、消化管穿孔等があらわれることがあるので、定期的に血液検査等を実施し、初期症状としての下血、吐血、貧血、腹痛、腹部膨満感等の観察を十分に行うこと。[11.1.4参照]

〈フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病〉

8.12 本剤と高用量抗悪性腫瘍剤の併用によりトランスアミナーゼ上昇及び高ビリルビン血症を示す一過性の肝毒性があらわれることがあり、また急性肝不全の報告もあることから、肝機能障害を起こすおそれのある抗悪性腫瘍剤と併用する場合は観察を十分に行うこと。

〈FIP1L1-PDGFRα陽性の好酸球増多症候群又は慢性好酸球性白血病〉

8.13 関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：イマチニブメシル酸塩（FIP1L1-PDGFRα融合遺伝子陽性の慢性好酸球性白血病及び特発性好酸球増多症候群）」等）を熟読すること。

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 心疾患又はその既往歴のある患者

症状が悪化するおそれがある。また、心合併症を有する好酸球増多症候群患者において、心原性ショック及び左室機能不全が発現したことが報告されている。

9.1.2 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）

本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。Bcr-Ablチロシンキナーゼ阻害剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。[8.3、11.1.7参照]

9.3 肝機能障害患者

代謝機能が低下しているため、本剤の体内濃度が上昇する可能性がある。また、肝障害が悪化するおそれがある。[7.2、8.2、11.1.5参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、投与中及び投与終了後一定期間は避妊するよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。外国においてヒトでの流産や奇形を有する児の出産が報告されている。また動物実験（妊娠ラット）では、ヒトでの最高臨床用量800mg/日にほぼ相当する（体表面積換算）100mg/kg/日を妊娠6～15日に投与することにより、着床後死亡率の増加及び胎児体重の低下等の初期胚発生への影響がみられ、更に外脳、脳瘤及び頭蓋骨欠損等が発現し催奇形性が認められたことが報告されている。[2.2、9.4参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒトでイマチニブ及びその活性代謝物が乳汁中に移行するとの報告がある。

9.7 小児等

小児等を対象にした臨床試験は実施していない。小児に投与した場合、成長遅延が報告されている。

9.8 高齢者

減量するなど注意すること。一般に高齢者では生理機能が低下している。外国臨床試験では、軽度、中等度の表在性浮腫の発現頻度は65歳以上の高齢者で若年者より高いとの成績が

報告されている。

10. 相互作用

本剤は主に薬物代謝酵素チトクロームP450（CYP3A4）で代謝される。一方、本剤はCYP3A4/5、CYP2D6及びCYP2C9の競合的阻害剤であることが*in vitro*試験で示されている。

＊＊10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ロミタピド （ジャクスタピッド） [2.3参照]	ロミタピドの血中濃度が著しく上昇するおそれがある。[注1)]	本剤のCYP3A4阻害作用により、ロミタピドの代謝が阻害されると考えられる。

注1）ロミタピドの電子添文参照

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
L-アスパラギナーゼ	本剤との併用により肝障害の発現率が上昇したとの報告がある。	機序は不明であるが、共に肝障害の副作用を有する。
アゾール系抗真菌剤 エリスロマイシン クラリスロマイシン	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤とアゾール系抗真菌剤（ケトコナゾール）の併用により、本剤のCmax及びAUCはそれぞれ26%及び40%増加した。	これらの薬剤はCYP3A4活性を阻害することにより、本剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。
フェニトイン デキサメタゾン カルバマゼピン リファンピシン フェノバルビタール セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort,セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の血中濃度が低下する可能性がある。フェニトインを長期投与中の患者に本剤を投与した場合、フェニトインを服用していない患者と比べ本剤のAUCは約5分の1であった。リファンピシン投与中に本剤を併用投与した場合、単独投与時に比べ、本剤のCmax、AUCがそれぞれ54%及び74%低下した。	これらの薬剤等はCYP3A4を誘導することにより、本剤の代謝を促進し、血中濃度を低下させる可能性がある。
シンバスタチン シクロスポリン ピモジド トリアゾラム ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗剤	これらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。本剤とシンバスタチンの併用により、シンバスタチンのCmax及びAUCは平均でそれぞれ2及び3倍の増加を示した。また、この相互作用には大きな個体差がみられ、Cmax及びAUCにおける比（併用/単独）の個別値はそれぞれ0.54～17.6及び0.75～15.7（最小値～最大値）の範囲であった。	本剤のCYP3A4阻害作用によりCYP3A4基質薬物の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。
ニロチニブ	本剤及びニロチニブの血中濃度が上昇することがある。本剤とニロチニブの併用により、本剤のAUCは18～39%、ニロチニブのAUCは18～40%上昇したとの報告がある。	ニロチニブがCYP3A4及びP糖蛋白の活性を阻害して本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。また、本剤がCYP3A4及びP糖蛋白の活性を阻害してニロチニブの血中濃度を上昇させる可能性もある。
ワルファリン	本剤との併用によりプロトロンビン比が顕著に上昇したとの報告がある。抗凝固剤の投与が必要とされる場合は、ヘパリンの投与が望ましい。	本剤のCYP2C9阻害作用によりワルファリンの代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。
アセトアミノフェン	本剤と高用量のアセトアミノフェン（3～3.5g/日）との併用により重篤な肝障害が発現したとの報告がある。	機序は不明であるが、両薬剤による肝毒性が増強される可能性がある。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇することがある。本剤服用中は飲食を避けること。	発現機序の詳細は不明であるが、グレープフルーツジュースに含まれる成分がCYP3A4を阻害することにより、本剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。

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 骨髄抑制

汎血球減少（1%未満）、白血球減少（35%未満）、好中球減少（25%未満）、血小板減少、貧血（各30%未満）があらわれることがある。[7.3、8.4参照]

11.1.2 出血（脳出血、硬膜下出血）（いずれも頻度不明）

[8.5参照]

11.1.3 消化管出血（1%未満）、胃前庭部毛細血管拡張症（Gastric antral vascular ectasia：GAVE）（頻度不明）

胃前庭部毛細血管拡張症による消化管出血では、明らかな下血や吐血等を認めずに、貧血が進行する場合もあるため留意すること。[8.5参照]

11.1.4 消化管穿孔、腫瘍出血（各1%未満）

特に、消化管間質腫瘍の患者では、腫瘍の急激な壊死・縮小をきたし腫瘍出血、消化管穿孔、腹膜炎等があらわれることがある。下血、吐血、貧血、腹痛、腹部膨満感、嘔気、嘔吐等の初期症状に注意するなど観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には、直ちに腹部CT検査等を実施して出血部位、穿孔所見の有無の確認を行うこと。[8.11参照]

11.1.5 肝機能障害（10%未満）、黄疸（1%未満）、肝不全（頻度不明）

AST、ALT、ALP、ビリルビン上昇を伴う肝機能障害、黄疸、肝不全があらわれることがある。[7.2、8.2、9.3参照]

11.1.6 重篤な体液貯留（胸水、腹水：各5%未満、肺水腫、心膜滲出液、うっ血性心不全：各1%未満、心タンポナーデ：頻度不明）

急激な体重の増加、呼吸困難等の異常が認められた場合には投与を中止し、利尿剤を投与するなど、適切な処置を行うこと。[8.1参照]

11.1.7 感染症

肺炎（5%未満）、敗血症（1%未満）等の感染症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。[8.3、8.6、9.1.2参照]

11.1.8 重篤な腎障害（5%未満）

急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがある。[8.7参照]

11.1.9 間質性肺炎（5%未満）、肺線維症（頻度不明）

11.1.10 重篤な皮膚症状

中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（いずれも頻度不明）、多形紅斑、剥脱性皮膚炎（各1%未満）等の重篤な皮膚症状があらわれることがある。

＊＊11.1.11 天疱瘡（頻度不明）

水疱、びらん、痂皮等が認められた場合には、皮膚科医と相談すること。

11.1.12 ショック、アナフィラキシー（1%未満）

11.1.13 心膜炎（頻度不明）

胸痛等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.14 脳浮腫、頭蓋内圧上昇（いずれも頻度不明）

11.1.15 麻痺性イレウス（頻度不明）

嘔気、嘔吐、腹痛、便秘等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.16 血栓症、塞栓症（いずれも頻度不明）

深部静脈血栓症、肺塞栓症等があらわれることがある。息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.17 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがある。

11.1.18 腫瘍崩壊症候群（頻度不明）

異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.8参照]

11.1.19 肺高血圧症（頻度不明）

呼吸困難、胸痛等の症状があらわれた場合には投与を中止するとともに、他の病因（胸水、肺水腫等）との鑑別診断を実施した上で、適切な処置を行うこと。

＊**11.1.20 血栓性微小血管症**（頻度不明）

破砕赤血球を伴う貧血、血小板減少、腎機能障害等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注）発現頻度は使用成績調査を含む

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
＊＊皮膚	発疹	紅斑、脱毛、湿疹、そう痒	角化症、頭皮痛、疣贅、口唇炎、口唇ヘルペス、蕁麻疹、帯状疱疹、爪の障害、色素沈着障害、皮膚乾燥、紫斑、皮膚色素脱失、光線過敏性反応、脂肪織炎	挫創、乾癬悪化、水疱性皮疹、血管浮腫、好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害(Sweet病)、苔癬様角化症、扁平苔癬、点状出血、斑状出血、手足症候群、偽性ポルフィリン症
精神神経系	—	頭痛	感覚減退、錯感覚、めまい、回転性めまい、末梢神経障害、うつ病、不安、片頭痛、記憶障害、不眠、頭重感、傾眠	リビドー減退、錯乱、痙攣発作、失神
眼	—	流涙増加	眼のそう痒感、結膜炎、結膜下出血、霧視、眼充血	網膜出血、眼刺激、眼乾燥、黄斑浮腫、乳頭浮腫、緑内障、硝子体出血
＊＊筋・骨格系	筋痙攣	関節痛、筋肉痛	骨痛、関節・筋のこわばり、筋痙直、腰痛、関節腫脹、筋力低下	坐骨神経痛、関節炎、投与中止に伴う筋骨格系疼痛、骨壊死
消化器	嘔気、嘔吐、下痢、食欲不振	心窩部痛、腹部膨満、腹部不快感、腹痛、鼓腸放屁、味覚異常、口内炎	口渇、膵炎、消化管潰瘍、口腔アフタ、歯周炎、胃炎、血便、便秘、消化不良、胸やけ	逆流性食道炎、大腸炎、おくび、胃腸炎、食欲亢進、憩室炎、嚥下障害
肝臓	LDH、AST、ALT、ALP上昇	総ビリルビン上昇	—	LDH低下
呼吸器	—	—	咳嗽、急性上気道炎、鼻・咽頭炎、呼吸困難、咽喉頭痛、鼻出血	—
血液	リンパ球減少症、好酸球増多症	白血球増多	血小板増多	—
血管障害	—	—	血腫、舌血腫、潮紅、血圧上昇、血圧低下	末梢冷感
腎臓	—	BUN上昇、血清クレアチニン上昇	尿潜血、尿蛋白	腎臓痛、頻尿、尿沈渣異常、尿中ウロビリノーゲン増加
浮腫	表在性浮腫（眼窩周囲浮腫、顔面浮腫、眼瞼浮腫等）、下肢浮腫	全身浮腫	男性性器浮腫	—
生殖器	—	—	女性化乳房、月経過多	乳房腫大、乳頭痛、性的不能
臨床検査	血清カリウム低下、血清リン低下、血清アルブミン低下	血清カリウム上昇、血清ナトリウム低下、血清カルシウム低下、尿酸値上昇又は低下、血糖値上昇、CK上昇	フィブリノーゲン減少、CRP上昇、プロトロンビン時間の延長、血糖値低下、血清総蛋白低下、血中アミラーゼ上昇	ACTH上昇、TSH上昇、血清リン上昇、血清総蛋白上昇、プロトロンビン時間の短縮、APTTの延長、フィブリノーゲン増加、FDP上昇、低マグネシウム血症
その他	けん怠感	発熱、疲労感、体重増加	発汗、体重減少、脱水、耳鳴、疼痛、脱力（感）、難聴、胸痛、動悸	頻脈、痛風、悪寒、寝汗

注）発現頻度は使用成績調査を含む

14．適用上の注意

14.1 薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15．その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外からの報告で、レボチロキシン補充療法を受けている甲状腺摘出患者において、本剤投与中に甲状腺機能低下症があらわれたとの報告がある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 過量投与に関して、ラットを用いた2週間反復経口投与試験では、臨床用量800mgの約2.5倍（体表面積換算）に相当する1,200mg/m^2/日（200mg/kg/日）の14日間投与により、死亡は認められていない。約7.5倍の用量である3,600mg/m^2/日（600mg/kg/日）では、投与7～10日に一般状態の悪化及び死亡が認められ、病理組織学的検査において広範な組織に変性病変が観察されている。

15.2.2 ラットを用いた2週間反復経口投与試験の200mg/kg/日以上の群及びイヌを用いた2週間反復経口投与試験の30mg/kg/日以上の群で、胸腺・リンパ節等のリンパ系組織において萎縮、リンパ球崩壊もしくはリンパ球枯渇がみられ、サルを用いた39週間反復経口投与試験の15mg/kg/日以上の群でマラリア感染の悪化が認められたとの報告がある。

15.2.3 イヌを用いた13週間反復経口投与試験の30mg/kg/日以上の群で精子形成の低下がみられ、ラットを用いた受胎能及び初期胚発生への影響に関する試験では、交配前70日間の投与により60mg/kg/日群において、精巣重量、精巣上体重量及び運動精子率の低下が認められたとの報告がある。

15.2.4 ラットを用いた2年間のがん原性試験で、腎臓の腺腫/腺癌・尿路（腎盂、膀胱及び尿道）の乳頭腫・小腸の腺癌・上皮小体の腺腫・副腎の良性及び悪性の髄質腫瘍・前胃の乳頭腫/扁平上皮癌・陰核腺の乳

頭腫・包皮腺の扁平上皮癌（60mg/kg/日投与）、包皮腺の乳頭腫（30及び60mg/kg/日投与）の発現頻度の増加がみられたとの報告がある。また、非腫瘍性病変として、心臓の肥大及び拡張の発現頻度の増加がみられたとの報告がある。

16．薬物動態

16.1 血中濃度

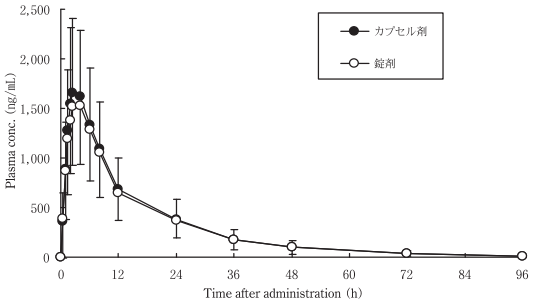
16.1.1 単回投与

外国健康成人にイマチニブとして400mgをカプセル剤（100mgカプセル×4）又は錠剤（100mg錠×4）として単回経口投与した結果、両製剤の生物学的同等性が確認された[1)]。

外国健康成人にイマチニブとして400mgをカプセル剤又は錠剤（各製剤100mg×4）として単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

製剤	Cmax（μg/mL）	Tmax（h）	AUC_{0-96}（μg・h/mL）	$T_{1/2}$（h）
カプセル剤400mg※（30例）	1.75±0.70	2.98±1.09	27.4±12.9	15.8±2.9
錠剤400mg※※（30例）	1.64±0.60	3.10±1.04	26.4±11.7	15.9±3.1

※：100mgカプセル×4、※※：100mg錠×4　［平均値±標準偏差］



外国健康成人にイマチニブとして400mgをカプセル剤（100mgカプセル×4）又は錠剤（100mg錠×4）として単回経口投与したときの血漿中イマチニブ濃度推移

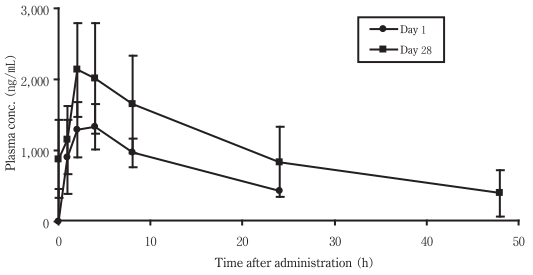
16.1.2 反復投与

(1) カプセル剤200、400及び600mgを日本人の慢性骨髄性白血病患者（慢性期）に1日1回28日間反復経口投与したとき、投与7日目には定常状態に達し、Cmax及びAUC_{0-24}は初回投与の1.1～2.7倍となった。投与1日目及び28日目（定常状態）のいずれにおいてもCmax及びAUC_{0-24}は投与量に比例し、体内動態は線形であった[2)]。

日本人の慢性骨髄性白血病患者（慢性期）に1日1回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	投与日	Cmax（μg/mL）	Tmax（h）	AUC_{0-24}（μg・h/mL）	$T_{1/2}$（h）
200mg（3例）	1日目	0.735±0.149	3.33±1.15	7.78±1.53	10.5±0.4
	28日目	1.12±0.16	3.33±1.15	16.7±0.6	17.0±2.1
400mg（3例）	1日目	1.41±0.41	2.67±1.15	19.4±7.1	12.4±1.9
	28日目	2.14±0.67	2.67±1.15	33.2±14.9	18.0±4.9
600mg（6例）※	1日目	2.05±0.65	5.33±2.07	31.1±11.1	14.3±3.1
	28日目	3.94±2.52	3.88±0.26	66.1±40.8	18.2±3.4

※：定常状態データは5例　［平均値±標準偏差］



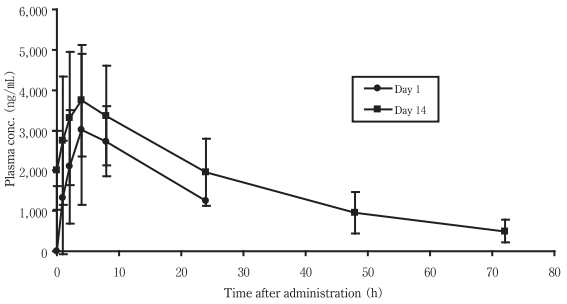
カプセル剤400mgを日本人の慢性期慢性骨髄性白血病患者3例に1日1回、28日間にわたり反復経口投与した時の血漿中イマチニブ濃度推移

またカプセル剤400、600及び800mgを日本人の慢性骨髄性白血病患者（移行期･急性期）に14日間反復経口投与（400、600mgは1日1回投与、800mgは400mgを1日2回投与）した場合、Cmax及びAUCは初回投与に比べ反復投与後で0.8～2.9倍であった。

日本人の慢性骨髄性白血病患者（移行期・急性期）に反復経口投与したときの薬物動態パラメータ（400及び600mgは1日1回投与、800mgは400mgを1日2回投与）

投与量	投与日	Cmax（μg/mL）	Tmax（h）	AUC_{0-24}（μg・h/mL）	$T_{1/2}$（h）
400mg（6例）	1日目	2.39±1.12	5.33±2.07	35.4±21.5	12.8±2.5
	14日目※	3.73±0.55	3.21±1.12	61.3±15.5	19.7±5.8
600mg（9例）	1日目	3.24±1.62	5.03±2.45	49.1±31.1	13.4±2.5
	14日目	3.83±1.38	3.75±1.87	68.0±26.7	23.0±5.1
800mg（400mg×2）（4例）	1日目	3.15±1.11	5.00±2.00	[26.0±6.4]	7.40±1.45
	14日目	4.73±0.80	2.49±1.91	[47.3±8.1]	18.6±2.4

※：n=5　［平均値±標準偏差］
［　］のデータはAUC_{0-12}



カプセル剤600mgを日本人の移行期・急性期慢性骨髄性白血病患者9例に1日1回、14日間にわたり反復経口投与した時の血漿中イマチニブ濃度推移

(2) 外国人の慢性骨髄性白血病患者にカプセル剤25～1,000mgを1日1回あるいは1日2回に分けて反復経口投与したとき、血中イマチニブ濃度は投与7日目には定常状態に達し、初回投与及び定常状態でのAUCはいずれも投与量に比例し、体内動態は線形であった。

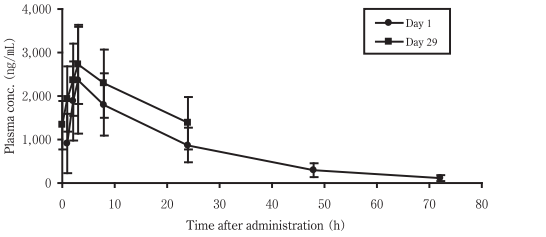
200、400及び600mgの1日1回反復経口投与において、薬物動態パラメータ値は日本人での成績と同等であった（慢性骨髄性白血病に対する承認最大用量は慢性期で1日600mg、移行期又は急性期で1日800mgである）[3)]。

(3) カプセル剤400mgを日本人の切除不能又は転移性のKIT（CD117）陽性消化管間質腫瘍患者に1日1回29日間反復経口投与した（初回投与後2日目及び3日目は休薬）。Cmax及びAUC_{0-24}は初回投与に比べ反復投与後で0.7～2.6倍であった[4)]。

日本人の消化管間質腫瘍患者に1日1回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ（初回投与後2日目及び3日目は休薬、Day29は8例）

投与量	投与日	Cmax（μg/mL）	Tmax（h）	AUC_{0-24}（μg・h/mL）	$T_{1/2}$（h）
400mg（9例）	1日目	2.51±1.00	3.23±1.91	34.7±13.6	15.5±1.9
	29日目※	2.86±0.87	3.24±2.05	47.6±17.0	20.0±4.9

※：n=8　［平均値±標準偏差］



カプセル剤400mgを日本人の消化管間質腫瘍患者9例に1日1回、29日間にわたり反復経口投与した時の血漿中イマチニブ濃度推移

16.2 吸収

16.2.1 単回投与

カプセル剤400mgを健康成人に単回経口投与したときの生物学的利用率は、空腹時投与で98.3%であった[5)]。

16.2.2 反復投与

外国人の慢性骨髄性白血病患者に400mgを1日1回反復経口投与し、定常状態において高脂肪食と同時に服用した場合、空腹時服用と比較してCmax及びAUC_{0-24}は減少したが、それぞれ11%及び7%の低下であり、臨床的に問題にならないと考えられた[6)]。

16.3 分布

イマチニブのヒト血漿蛋白への結合率は*in vitro*試験で約95%であり、主にアルブミン及びα_1-酸性糖蛋白と結合し、リポ蛋白への結合はほとんどみられなかった[7,8]。

16.4 代謝

日本人の慢性骨髄性白血病患者にカプセル剤200、400及び600mgを1日1回反復経口投与したとき、主代謝物であるN-脱メチル体の$AUC_{0\text{-}24}$値は未変化体の15～23%であった[2]。

16.5 排泄

16.5.1 単回投与

外国人健康成人に^{14}C-標識イマチニブ（200mg）を単回経口投与したとき、投与した放射能の80%が7日以内に排泄され、67%が糞中、13%が尿中に認められた。このうち未変化体は投与量の25%（20%は糞、5%は尿）であった[9]。

16.5.2 反復投与

日本人の慢性骨髄性白血病患者にカプセル剤200、400及び600mgを1日1回反復経口投与したときの定常状態における未変化体の尿中排泄率（投与後24時間）は4.3～7.9%であった[2]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈慢性骨髄性白血病〉

17.1.1 外国第Ⅱ相試験（慢性期慢性骨髄性白血病）

インターフェロンアルファ（以下、IFN）不応及び不耐容の慢性期慢性骨髄性白血病患者532例に400mg/日より投与開始し、600mg/日まで増量を可能とする非盲検試験が実施され、血液学的完全寛解（CHR）が94.5%（503/532）に認められた。また、細胞遺伝学的効果（Major CyR）は64.5%（343/532）に認められ、そのうち完全寛解（Complete CyR）は48.3%（257/532）であった。投与期間の中央値は、883.5日（範囲：16～959日）であった。なお、200mg/日投与以下での有効性は確認されていない[10]。

細胞遺伝学的効果Major Cytogenetic Response（Major CyR）：骨髄中のPhiladelphia染色体（Ph）が0%となる完全寛解Complete Cytogenetic Response（Complete CyR）と骨髄中のPhiladelphia染色体が1～35%以下に減少するPartial Cytogenetic Response（Partial CyR）を含む。

臨床検査値異常を除く副作用発現率は94.4%（502/532例）であった。主な副作用は、悪心51.3%（273/532例）、筋痙直38.7%（206/532例）、眼窩周囲浮腫27.6%（147/532例）、嘔吐22.2%（118/532例）、下痢20.3%（108/532例）であった。

17.1.2 外国第Ⅱ相試験（移行期慢性骨髄性白血病）

移行期慢性骨髄性白血病患者235例に400mg/日、あるいは600mg/日より投与を開始する非盲検試験が実施され、血液学的効果は71.5%（168/235）に認められ、そのうち血液学的完全寛解（CHR）は42.1%（99/235）であった。また、細胞遺伝学的効果（Major CyR）は、27.2%（64/235）に認められ、そのうち完全寛解（Complete CyR）は20.4%（48/235）であった。投与期間の中央値は、553日（範囲：6～1,056日）であった。なお、200mg/日投与以下での有効性は確認されていない[10]。

臨床検査値異常を除く主な副作用は、悪心62.1%（146/235例）、嘔吐47.7%（112/235例）、眼窩周囲浮腫37.4%（88/235例）、下痢33.6%（79/235例）、筋痙直29.4%（69/235例）、四肢浮腫23.0%（54/235例）であった。

17.1.3 外国第Ⅱ相試験（急性期慢性骨髄性白血病）

急性期慢性骨髄性白血病患者260例に400mg/日、あるいは600mg/日より投与を開始する非盲検試験が実施され、血液学的効果は30.8%（80/260）に認められた。また、細胞遺伝学的効果（Major CyR）は、15.4%（40/260）に認められた。投与期間の中央値は、121日（範囲：3～1,071日）であった。なお、200mg/日投与以下での有効性は確認されていない[10]。

臨床検査値異常を除く副作用発現率は92.3%（240/260例）であった。主な副作用は、悪心61.2%（159/260例）、嘔吐41.2%（107/260例）、眼窩周囲浮腫26.5%（69/260例）、筋痙直23.5%（61/260例）、四肢浮腫22.7%（59/260例）、下痢21.9%（57/260例）であった。

表　外国臨床試験における慢性骨髄性白血病患者に対する効果

	慢性期慢性骨髄性白血病（n=532）400mg	移行期慢性骨髄性白血病（n=235）600mg n=158 400mg n=77	急性期慢性骨髄性白血病（n=260）600mg n=223 400mg n=37
血液学的効果[注1]（95%信頼区間）	94.5%（92.3～96.3）	71.5%（65.3～77.2）	30.8%（25.2～36.8）
血液学的完全寛解（CHR）	94.5%	42.1%	8.1%
白血病の証拠なし（NEL）	—	12.3%	4.6%
慢性期への回復（RTC）	—	17.0%	18.1%
細胞遺伝学的効果[注2]（95%信頼区間）	64.5%（60.2～68.5）	27.2%（21.7～33.4）	15.4%（11.2～20.4）
完全寛解	48.3%	20.4%	7.3%

注1）血液学的効果判定基準（全ての効果は4週間以上の継続を確認している）

CHR（Complete hematologic response）：
慢性期［白血球<10×10^9/L、血小板<450×10^9/L、血中の骨髄球+後骨髄球<5%、血中の芽球0及び前骨髄球0、好塩基球<20%、髄外所見なし］
移行期及び急性期［好中球≧1.5×10^9/L、血小板≧100×10^9/L、血中の芽球0、骨髄中の芽球<5%、髄外所見なし］

NEL（No evidence of leukemia）：
CHRと基準は同じであるが異なる点は、好中球≧1×10^9/Lと血小板≧20×10^9/L（移行期及び急性期）

RTC（Return to chronic phase）：
骨髄中及び末梢血中の芽球<15%、骨髄中及び末梢血中の芽球+前骨髄球<30%、末梢血中の好塩基球<20%、脾臓及び肝臓以外の髄外所見なし（移行期及び急性期）

注2）細胞遺伝学的効果（Major CyR）：Complete CyRとPartial CyR両方を含む。Complete CyR（Ph+分裂中期細胞が0%）、Partial CyR（Ph+分裂中期細胞が1%から35%）

17.1.4 国内第Ⅰ相試験（慢性期慢性骨髄性白血病）

IFN不応及び不耐容の慢性期慢性骨髄性白血病患者12例（200mg/日投与群及び400mg/日投与群各3例、600mg/日投与群6例）に対する非盲検試験が実施され、血液学的完全寛解率は91.7%（11/12）であった。また、細胞遺伝学的効果（Major CyR）は66.7%（8/12）であり、そのうち完全寛解（Complete CyR）は58.3%（7/12）であった。投与期間の中央値は、338日（範囲:189～502日）であった。なお、200mg/日投与以下での有効性は確認されていない[11]。

副作用発現率[注3]は100%（12/12例）であった。主な副作用は、リンパ球数減少83.3%（10/12例）、血中リン減少75.0%（9/12例）、悪心66.7%（8/12例）、好中球数減少58.3%（7/12例）、白血球減少症50.0%（6/12例）、血中ブドウ糖増加50.0%（6/12例）、好中球減少症41.7%（5/12例）、血中アルカリホスファターゼ増加41.7%（5/12例）、血小板数減少41.7%（5/12例）、貧血33.3%（4/12例）、血小板減少症33.3%（4/12例）、眼瞼浮腫33.3%（4/12例）、血中カルシウム減少33.3%（4/12例）、血中カリウム減少33.3%（4/12例）、ヘモグロビン減少33.3%（4/12例）であった。

注3）承認用量外の200mg/日投与群を含む

17.1.5 国内第Ⅱ相試験（慢性期慢性骨髄性白血病）

IFN不応と不耐容の慢性期慢性骨髄性白血病患者32例及びIFN未治療例7例の計39例に初回投与量として400mg/日を投与する非盲検試験が実施され、血液学的完全寛解率は92.3%（36/39）であった。また、細胞遺伝学的効果（Major CyR）は64.1%（25/39）であり、そのうち完全寛解（Complete CyR）は43.6%（17/39）であった。投与期間の中央値は、237日（範囲：11～292日）であった。なお、200mg/日投与以下での有効性は確認されていない[12]。

副作用発現率は100%（39/39例）であった。主な副作用は、血中リン減少76.9%（30/39例）、リンパ球数減少71.8%（28/39例）、ヘモグロビン減少56.4%（22/39例）、血中ブドウ糖増加53.9%（21/39例）、好中球数減少51.3%（20/39

例）、血小板数減少46.2%（18/39例）、悪心43.6%（17/39例）、血小板減少症38.5%（15/39例）、血中カリウム減少38.5%（15/39例）、好中球減少症35.9%（14/39例）、血中アルカリホスファターゼ増加35.9%（14/39例）、白血球減少症33.3%（13/39例）、眼瞼浮腫33.3%（13/39例）、白血球数減少33.3%（13/39例）であった。

17.1.6 国内第Ⅰ相試験（移行期及び急性期慢性骨髄性白血病）

移行期慢性骨髄性白血病患者9例及び急性期慢性骨髄性白血病患者10例、計19例（400mg投与群6例、600mg投与群9例、800mg投与群4例）に対する非盲検試験が実施され、血液学的寛解率は36.8%（7/19；400mg投与群16.7%、600mg投与群44.4%、800mg投与群50.0%）であった。また、細胞遺伝学的効果（Major CyR）は31.6%（6/19；400mg投与群16.7%、600mg投与群33.3%、800mg投与群50.0%）で、いずれも完全寛解（Complete CyR）であった。投与期間の中央値は、100日（範囲：8～286日）であった。なお、200mg/日投与以下での有効性は確認されていない[13]。

副作用発現率は100%（19/19例）であった。主な副作用は、血中リン減少63.2%（12/19例）、好中球減少症57.9%（11/19例）、リンパ球減少症52.6%（10/19例）、血中ブドウ糖増加52.6%（10/19例）、貧血47.4%（9/19例）、白血球減少症47.4%（9/19例）、血小板減少症47.4%（9/19例）、嘔吐47.4%（9/19例）、血中カリウム減少47.4%（9/19例）、悪心36.8%（7/19例）、血中ナトリウム減少36.8%（7/19例）、浮腫31.6%（6/19例）、血中アルブミン減少31.6%（6/19例）であった。

〈KIT（CD117）陽性消化管間質腫瘍〉

17.1.7 外国第Ⅱ相試験（切除不能・転移性消化管間質腫瘍）

切除不能又は転移性のKIT（CD117）陽性消化管間質腫瘍患者に400mg/日を投与した非盲検試験で、奏効率（Complete ResponseとPartial Responseの計）は67.1%（49/73）であった。また、400mg/日を投与したときの病勢コントロール率（Complete Response、Partial ResponseとStable Diseaseの計）は80.8%（59/73）であった。なお、200mg/日投与以下での有効性は確認されていない。

副作用発現率は98.6%（72/73例）であった。主な副作用は、嘔気57.5%（42/73例）、眼窩周囲浮腫53.4%（39/73例）、下痢49.3%（36/73例）、筋痙攣45.2%（33/73例）、疲労42.5%（31/73例）、下肢浮腫34.2%（25/73例）、発疹32.9%（24/73例）、鼓腸放屁28.8%（21/73例）、頭痛21.9%（16/73例）、腹痛20.5%（15/73例）であった[14]。

表　外国臨床試験における消化管間質腫瘍患者に対する抗腫瘍効果

投与量	400mg（n=73）
奏効率[注4] （95%信頼区間） 病勢コントロール率[注5] （95%信頼区間）	67.1% （55.1～77.7） 80.8% （69.9～89.1）
Complete Response Partial Response Stable Disease Progressive Disease Could not be evaluated	0% 67.1% 13.7% 16.4% 2.7%

注4）Southwest Oncology Groupの基準によるComplete ResponseとPartial Responseの計

注5）Southwest Oncology Groupの基準によるComplete Response、Partial ResponseとStable Diseaseの計

17.1.8 外国第Ⅲ相試験（完全切除消化管間質腫瘍、術後補助療法）

最大腫瘍径が3cm以上の腫瘍の完全切除を受けたKIT（CD117）陽性消化管間質腫瘍患者を対象に、本剤の術後補助療法（400mg/日を1年間投与）の検討を目的とした、プラセボ対照、二重盲検比較試験が実施された。2007年4月時点での集計（観察期間の中央値：14ヵ月）において、主要評価項目である無再発生存期間は本剤投与群で有意に延長し、75%の患者が無再発で生存している期間は、本剤投与群（359例）が38ヵ月であったのに対し、プラセボ投与群（354例）は20ヵ月、ハザード比は0.398（p<0.0001）であった。

副作用発現率は95.8%（323/337例）であった。主な副作用は、疲労49.9%（168/337例）、下痢49.6%（167/337例）、嘔気47.8%（161/337例）、眼窩周囲浮腫46.3%（156/337例）、ヘモグロビン減少37.4%（126/337例）、末梢性浮腫23.4%（79/337例）、剥脱性発疹22.8%（77/337例）であった[15]。

17.1.9 国内第Ⅱ相試験

2003年3月時点での集計において、切除不能又は転移性のKIT（CD117）陽性消化管間質腫瘍患者に400mg/日を投与したときの奏効率（Complete ResponseとPartial Responseの計）は46.4%（13/28）であり、病勢コントロール率（Complete Response、Partial ResponseとStable Diseaseの計）は100%（28/28）であった。なお、200mg/日投与以下での有効性は確認されていない[16]。

副作用発現率は100%（28/28例）であった。主な副作用は、血中リン減少92.9%（26/28例）、リンパ球数減少75.0%（21/28例）、好中球数減少71.4%（20/28例）、白血球数減少64.3%（18/28例）、下痢57.1%（16/28例）、悪心50.0%（14/28例）、ヘモグロビン減少50.0%（14/28例）、眼瞼浮腫42.9%（12/28例）、顔面浮腫42.9%（12/28例）、血中アルブミン減少42.9%（12/28例）、末梢性浮腫32.1%（9/28例）、血中カリウム減少32.1%（9/28例）、AST増加28.6%（8/28例）、ALT増加28.6%（8/28例）、けん怠感25.0%（7/28例）、筋痙攣21.4%（6/28例）、血中クレアチニン増加21.4%（6/28例）、血中ナトリウム減少21.4%（6/28例）であった。

表　国内臨床試験における消化管間質腫瘍患者に対する抗腫瘍効果

投与量	400mg（n=28）
奏効率[注6] （95%信頼区間） 病勢コントロール率[注7] （95%信頼区間）	46.4% （27.5～66.1） 100% （87.7～100）
Complete Response Partial Response Stable Disease Progressive Disease	0% 46.4% 53.6% 0%

注6）Southwest Oncology Groupの基準によるComplete ResponseとPartial Responseの計

注7）Southwest Oncology Groupの基準によるComplete Response、Partial ResponseとStable Diseaseの計

〈フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病〉

17.1.10 外国第Ⅱ相試験

再発/治療抵抗性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病患者56例[注8]に本剤400mg/日、あるいは本剤600mg/日より単独投与を開始する臨床試験が実施された。600mg/日投与での血液学的効果は26.1%（12/46）に認められた。また、細胞遺伝学的効果（Major CyR）は、34.8%（16/46）に認められた。投与期間の中央値は、62日（範囲：14～1,356日）であった。

600mg/日投与での臨床検査値異常を除く副作用発現率は100%（46/46例）であった。主な副作用は、悪心80.4%（37/46例）、嘔吐60.9%（28/46例）、末梢性浮腫37.0%（17/46例）、眼窩周囲浮腫28.3%（13/46例）、筋痙攣21.7%（10/46例）であった[17]。

表　外国臨床試験におけるフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病患者に対する効果

	400mg（n=10）	600mg（n=46）
血液学的効果[注9] （95%信頼区間）	0%	26.1% （14.3～41.1）
血液学的完全寛解（CHR）	0%	8.7%
白血病の証拠なし（NEL）	0%	2.2%
慢性期への回復（RTC）	0%	15.2%
細胞遺伝学的効果[注10] （95%信頼区間）	10.0% （0.3～44.5）	34.8% （21.4～50.2）

注8）病態学的に同じリンパ芽球性急性期慢性骨髄性白血病患者8例を含む
注9）血液学的効果判定基準（全ての効果は4週間以上の継続を確認している）
CHR（Complete hematologic response）：
好中球≧1.5×10⁹/L、血小板≧100×10⁹/L、骨髄中の芽球<5%、末梢血中の芽球0、髄外所見なし
NEL（No evidence of leukemia）：
CHRと基準は同じであるが異なる点は、好中球≧1×10⁹/Lと血小板≧20×10⁹/L（移行期及び急性期）
RTC（Return to chronic phase）：
骨髄中及び末梢血中の芽球<15%、骨髄中及び末梢血中の芽球+前骨髄球<30%、末梢血中の好塩基球<20%、脾臓及び肝臓以外の髄外所見なし
注10）細胞遺伝学的効果（Major CyR）：効果の持続期間を問わない細胞遺伝学的効果で、Complete CyRとPartial CyR両方を含む。
Complete CyR（Ph+分裂中期細胞が0%）、Partial CyR（Ph+分裂中期細胞が1%から35%）

17.1.11 国内第Ⅱ相試験

フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病患者（再発/治療抵抗性又は初回寛解導入療法不適応例）8例に本剤600mg/日を単独で投与したときの血液学的効果（最低1回は末梢血中の芽球消失かつ骨髄中芽球5%未満）は8例全例に認められ、4週間以上の効果持続を認めた症例は62.5%（5/8）であった。2例は治療後に造血幹細胞移植を施行した。また、細胞遺伝学的効果（Major CyR）は87.5%(7/8)で、うち5例は完全寛解（Complete CyR）であった[18]。

副作用発現率は100%（8/8例）であった。主な副作用は、白血球数減少100%（8/8例）、リンパ球数減少100%（8/8例）、悪心87.5%（7/8例）、ヘモグロビン減少87.5%（7/8例）、好中球数減少75.0%(6/8例)、血中カリウム低下75.0%(6/8例)、血中リン低下75.0%（6/8例）、嘔吐62.5%（5/8例）、発疹62.5%（5/8例）、ALP上昇62.5%（5/8例）、AST上昇62.5%（5/8例）、補正カルシウム低下62.5%（5/8例）、けん怠感50.0%（4/8例）、浮腫50.0%（4/8例）、顔面浮腫50.0%（4/8例）、好中球減少症50.0%（4/8例）、血小板減少症50.0%（4/8例）、血中アルカリホスファターゼ増加50.0%（4/8例）、アルブミン低下50.0%（4/8例）、ALT上昇50.0%（4/8例）、上腹部痛37.5%（3/8例）、発熱37.5%（3/8例）、貧血37.5%（3/8例）、白血球減少症37.5%（3/8例）、血中ビリルビン増加37.5%（3/8例）、食欲不振37.5%（3/8例）、血小板数減少37.5%（3/8例）、血中クレアチニン上昇37.5%（3/8例）であった。

表　国内臨床試験におけるフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病患者に対する効果

	コア フェーズ[注11]		コア+エクステンション フェーズ[注11]	
	All response	Sustained response	All response	Sustained response
血液学的効果[注12]（95%信頼区間）	100%（8/8）（63.1～100.0）	62.5%（5/8）（24.5～91.5）	100%（8/8）（63.1～100.0）	62.5%（5/8）（24.5～91.5）
血液学的完全寛解（CHR）	37.5%（3/8）	0%（0/8）	37.5%（3/8）	37.5%（3/8）
骨髄内完全寛解（Marrow-CR）	62.5%（5/8）	62.5%（5/8）	62.5%（5/8）	25.0%（2/8）
細胞遺伝学的効果[注13]（95%信頼区間）	—	—	87.5%（47.3～99.7）	—

注11）コア フェーズ：本剤単剤での寛解導入を目的とした投与期　エクステンション フェーズ：コア フェーズに続く地固め・維持療法を目的とし、他の抗悪性腫瘍剤との併用（本剤との同時投与は避ける）を許容した継続投与期（8例中6例がエクステンションフェーズに移行し、うち4例が他の抗悪性腫瘍剤を使用）
注12）血液学的効果判定基準（All response：持続期間を問わない、Sustained response：4週間以上の持続を確認している）
CHR（Complete hematologic response）：
好中球≧1.5×10⁹/L、血小板≧100×10⁹/L、血中の芽球0、骨髄中の芽球<5%
Marrow-CR（Complete marrow response）：
血中の芽球0、骨髄中の芽球<5%
注13）細胞遺伝学的効果（Major CyR）：効果の持続期間を問わない細胞遺伝学的効果で、Complete CyRとPartial CyR両方を含む。
Complete CyR（Ph+分裂中期細胞が0%）、Partial CyR（Ph+分裂中期細胞が1%から35%）

17.1.12 国内における併用療法による臨床研究

フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病患者（初発）を対象に実施された本剤を組入れた併用療法[注14]における血液学的完全寛解率[注15]は96.2%（77/80）で、1年時予測無イベント生存率は60.0±6.1%、1年時予測生存率は76.1±5.5%であった。49例は治療後に造血幹細胞移植を施行した[19]。

注14）併用レジメン（※60歳以上の症例に対する減量事項）
寛解導入療法：シクロホスファミド1,200mg/m²（※800mg/m²）をday1に3時間かけて点滴静注する。ダウノルビシン60mg/m²（※30mg/m²）をday1、2、3に1時間かけて点滴静注する。ビンクリスチン（VCR）1.3mg/m²（最大2mg）をday1、8、15、22に静注する。プレドニゾロン（PSL）60mg/m²をday1からday21（※day7）まで経口投与する。本剤600mgをday8からday63まで経口投与する。day29にメトトレキサート（MTX）15mg、シタラビン（Ara-C）40mg、デキサメタゾン（DEX）4mgを髄注する。
地固め療法：C1：MTX1g/m²の24時間持続静注をday1に実施する。Ara-C2g/m²（※1g/m²）を12時間ごとに4回、day2、3に静注する。メチルプレドニゾロン50mgを1日2回、day1、2、3に静注する。day1にMTX15mg、Ara-C40mg、DEX4mgを髄注する。C2：本剤600mgをday1からday28まで経口投与する。day1にMTX15mg、Ara-C40mg、DEX4mgを髄注する。（C1/C2を1サイクルとして4サイクル繰り返す。）
維持療法：1）本剤600mgをday1からday28まで経口投与する。2）VCR 1.3mg/m²（最大2mg）をday1に静注する。3）PSL60mg/m²をday1からday5まで経口投与する。1）、2）、3）を1セットとして寛解到達後2年間継続する。
注15）血液学的完全寛解 Complete hematologic response（CHR）：効果の持続期間を問わない。
好中球≧1.5×10⁹/L、血小板≧100×10⁹/L、血中の芽球0、骨髄中の芽球<5%、髄外所見なし

18．薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 イマチニブはチロシンキナーゼ活性阻害剤であり、*in vitro*試験において、Bcr-Abl、v-Abl、c-Ablチロシンキナーゼ活性を阻害する。更に、血小板由来成長因子（PDGF）受容体及びSCF受容体であるKITのチロシンキナーゼ活性を阻害し、PDGFやSCFが介する細胞内シグナル伝達を阻害する[20-22]。N-脱メチル体代謝物は、*in vitro*試験において、c-Abl、PDGF受容体及びKITチロシンキナーゼ活性を、未変化体とほぼ同程度に阻害する[23]。

18.1.2 イマチニブはSCF刺激によるKITチロシンキナーゼの活性化及びGIST患者由来細胞において亢進されたKITチロシンキナーゼ活性をそれぞれ阻害した[24,25]。

18.2 bcr-abl遺伝子陽性細胞又はGIST細胞に対する、増殖抑制作用又は抗腫瘍作用

18.2.1 イマチニブは、bcr-abl遺伝子導入細胞及びbcr-abl遺伝子発現がみられる慢性骨髄性白血病（CML）又は急性リンパ性白血病（ALL）由来細胞の増殖を抑制した。また、*in vitro*試験においてbcr-abl遺伝子陽性細胞に対しアポトーシス誘導作用を示し、CML及びALL患者の末梢血及び骨髄サンプルを用いたコロニー形成試験では、bcr-abl遺伝子発現コロニーの形成を選択的に阻害した[20,21,26-33]。

18.2.2 イマチニブは、bcr-abl遺伝子陽性細胞を移植した担癌マウスにおいて、腫瘍の形成又は増大を抑制した[21]。

18.2.3 イマチニブは、KITチロシンキナーゼが介する細胞増殖を抑制し、消化管間質腫瘍（GIST）患者由来細胞の細胞増殖を抑制した。また、イマチニブにより幹細胞因子（SCF）依存性抗アポトーシス作用は阻害され、GIST細胞におけるアポトーシス細胞数は増加した[24,25]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称
イマチニブメシル酸塩（Imatinib Mesilate）
化学名
4-(4-Methylpiperazin-1-ylmethyl)-*N*-[4-methyl-3-(4-pyridin-3-ylpyrimidin-2-ylamino)phenyl]benzamide monomethanesulfonate
分子式
$C_{29}H_{31}N_7O \cdot CH_4O_3S$

分子量

589.71

性状

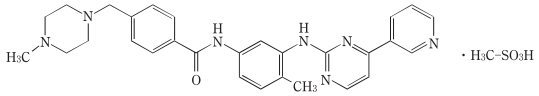
白色～淡黄色又はうすい褐色の粉末である。水に極めて溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール（95）に溶けにくく、その他の低極性溶媒にはほとんど溶けない。また、溶解度にpH依存性があり、酸性側では溶けやすいが、pHが5.5より大きくなると溶けにくくなる。

分配係数

<0.01（1-オクタノール／0.1mol/L塩酸）

>100（1-オクタノール／pH6.8のリン酸塩緩衝液）

化学構造式



22．包装

20錠［10錠（PTP）× 2］

120錠［10錠（PTP）×12］

23．主要文献

1）社内資料：ヒトにおける生物学的同等性試験 ［20051889］

2）社内資料：日本人における薬物動態成績（2001年11月21日承認、申請資料概要へ3） ［20032380］

3）社内資料：外国人における薬物動態成績（2001年11月21日承認、申請資料概要へ3） ［20016180］

4）社内資料：日本人消化管間質腫瘍患者における薬物動態成績（2003年7月17日承認、申請資料概要へ1.(1)） ［20032854］

5）社内資料：生物学的利用率（2001年11月21日承認、申請資料概要へ3.(1)1)） ［20016181］

6）社内資料：食事の影響（2001年11月21日承認、申請資料概要へ3.(1)2)） ［20016182］

7）社内資料：血漿蛋白質との結合（蛋白結合率）（2001年11月21日承認、申請資料概要へ2.(2)4)） ［20016183］

8）社内資料：血漿蛋白質との結合（2001年11月21日承認、申請資料概要へ2.(2)4)） ［20016184］

9）社内資料:外国人における尿及び糞中累積排泄率（2001年11月21日承認、申請資料概要へ3.(5)） ［20016185］

10）社内資料：海外における臨床試験結果-CML患者に対する第Ⅱ相臨床試験（2001年11月21日承認、申請資料概要ト1.(1)） ［20016186］

11）社内資料：国内におけるPhiladelphia染色体陽性慢性期CML患者に対する第Ⅰ相臨床試験（2001年11月21日承認、申請資料概要ト1.(2)1)） ［20032381］

12）社内資料：国内におけるPhiladelphia染色体陽性慢性期CML患者に対する第Ⅱ相臨床試験（2001年11月21日承認、申請資料概要ト1.(2)1)） ［20032382］

13）社内資料:国内におけるPhiladelphia染色体陽性移行期・急性期CML患者に対する第Ⅰ相臨床試験（2001年11月21日承認、申請資料概要ト1.(2)2)） ［20032383］

14）社内資料：海外における切除不能・転移性GIST患者に対する第Ⅱ相臨床試験（2003年7月17日承認、申請資料概要ト1.(1)1)） ［20032855］

15）社内資料：海外における完全切除GIST患者に対する術後補助療法の検討を目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験 ［20091899］

16）社内資料：国内における切除不能・転移性GIST患者に対する第Ⅱ相臨床試験（2003年7月17日承認、申請資料概要ト1.(2)1)） ［20041492］

17）社内資料：海外におけるPhiladelphia染色体陽性急性リンパ性白血病患者に対する第Ⅱ相臨床試験 ［20070449］

18）社内資料：国内におけるPhiladelphia染色体陽性急性リンパ性白血病患者に対する第Ⅱ相臨床試験 ［20070448］

19）Yanada,M.et al.：J.Clin.Oncol. 2006；24(3)：460-466 ［20065089］

20）社内資料：チロシンキナーゼ活性、チロシンキナーゼ依存性細胞増殖及び細胞内シグナル伝達に対する作用（2001年11月21日承認、申請資料概要ホ2） ［20016190］

21）Druker,B.J.et al.：Nat.Med. 1996；2(5)：561-566 ［20016379］

22）社内資料：PDGF受容体及びc-Kitチロシンキナーゼを介した細胞内シグナル伝達に対する作用（2001年11月21日承認、申請資料概要ホ2） ［20016191］

23）社内資料：主代謝物のチロシンキナーゼ活性に対する作用（2001年11月21日承認、申請資料概要ホ3.(2)） ［20016192］

24）Heinrich,M.C.et al.：Blood. 2000；96(3)：925-932 ［20032749］

25）Tuveson,D.A.et al.：Oncogene. 2001；20(36)：5054-5058 ［20027368］

26）Carroll,M.et al.：Blood. 1997；90(12)：4947-4952 ［20016380］

27）Deininger,M.W.N.et al.：Blood. 1997；90(9)：3691-3698 ［20016381］

28）le Coutre,P.et al.：J.Natl.Cancer Inst. 1999；91(2)：163-168 ［20016382］

29）Fang,G.et al.：Blood. 2000；96(6)：2246-2253 ［20016383］

30）Oetzel,C.et al.：Clin.Cancer Res. 2000；6(5)：1958-1968 ［20016384］

31）Kasper,B.et al.：Cancer Chemother.Pharmacol. 1999；44(5)：433-438 ［20016385］

32）Verstovsek,S.et al.：Cancer. 2005；104(6)：1230-1236 ［20066564］

33）Kawaguchi,Y.et al.：Leukemia. 2001；15(4)：590-594 ［20066565］

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

(21)

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：■

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　効能又は効果に関連する注意（案） 4
1.8.2　用法及び用量（案）及びその設定根拠 5
1.8.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠 6
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
EGPA	Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis（好酸球性多発血管炎性肉芽腫症）
FIP1L1	FIP1-like-1
HES	Hypereosinophilic syndrome（好酸球増多症候群）
PD	Pharmacodynamics（薬力学）
PDGFRα	Platelet-derived growth factor receptor alpha（血小板由来増殖因子受容体 α）
PK	Pharmacokinetic（薬物動態）
PROMIS	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System（患者報告アウトカム測定情報システム）
Q4W	Every 4 weeks（4 週毎）
Q8W	Every 8 weeks（8 週毎）
SC	Subcutaneous（皮下）

1.8.1　効能又は効果（案）及びその設定根拠

効能又は効果（案）を以下のとおり設定した。（下線部追加）

効能又は効果（案）
ファセンラ皮下注 30mg シリンジ、ファセンラ皮下注 30mg ペン 〇気管支喘息（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） 〇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 〇好酸球増多症候群 ファセンラ皮下注 10mg シリンジ 〇気管支喘息（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］

本承認事項一部変更承認申請は、NATRON 試験に基づいている。NATRON 試験は、好酸球増多症候群（HES）患者を対象に、ベンラリズマブ 30 mg を 4 週毎（Q4W）に皮下（SC）投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較する国際共同第 III 相試験であり、日本人 HES 患者も参加している。

NATRON 試験の主要評価項目について、ベンラリズマブ群では、プラセボ群と比較して最初の HES の悪化／再燃までの期間が延長し、ベンラリズマブは最初の HES 悪化／再燃のリスクを 65%低下させた。この効果は統計学的に有意であった。重要な副次評価項目である、HES 悪化／再燃を経験した被験者の割合、HES 悪化／再燃数（年間発現率）、最初の血液学的再発（血中好酸球数 1,000 cells/μL 以上）までの期間、Week 24 での疲労（PROMIS Fatigue Short Form 7a）の結果から、ベンラリズマブの有効性はさらに裏付けられた（第 2 部 5.6.2 項参照）。

また、NATRON 試験の結果により、ベンラリズマブ 30 mg Q4W は HES 患者で良好な忍容性を示し、気管支喘息や好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）の既承認適応症での既知の安全性プロファイルと一貫していた。新たな副作用は特定されなかった（第 2 部 5.6.3 項参照）。

以上より、HES 患者におけるベンラリズマブ 30 mg Q4W 投与のベネフィット・リスクプロファイルは良好であるという明確なエビデンスが示された。

NATRON 試験に参加した日本人の例数は限られているが、全体集団と日本人集団との間に人種差があることを示唆する結果は認められなかった。日本人集団のデータは、全体集団の結果をもとに評価された HES 患者でのベンラリズマブの良好なベネフィット・リスクプロファイルを支持するものであった（第 2 部補遺 5.6 項参照）。

以上より、本剤の効能又は効果（案）として、「好酸球増多症候群」を設定した。

1.8.1.1　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。（下線部追加）

効能又は効果に関連する注意（案）
〈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 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。 〈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。 〈好酸球増多症候群〉 5.5 好酸球増加の原因となる基礎疾患の有無、*FIP1L1-PDGFRA* 融合遺伝子の有無等を検討し、それらを踏まえた治療選択肢を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと。 5.6 疾患活動性を有する患者又は再燃を繰り返す患者に投与すること。

［設定根拠］

好酸球増加の原因となる基礎疾患の有無、*FIP1L1-PDGFRA* 融合遺伝子の有無等を検討し、それらを踏まえた治療選択肢を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと、疾患活動性を有する患者又は再燃を繰り返す患者に本剤を投与することが適切であることから設定した。

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。（下線部追加）

用法及び用量（案）
ファセンラ皮下注 30mg シリンジ、ファセンラ皮下注 30mg ペン 〈気管支喘息〉 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。 〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〉 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 4 週間隔で皮下に注射する。 〈好酸球増多症候群〉 通常、成人及び 12 歳以上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 4 週間隔で皮下に注射する。 ファセンラ皮下注 10mg シリンジ 〈気管支喘息〉 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］

ベンラリズマブの HES に関する用法及び用量（案）は、成人及び 12 歳以上の小児の HES 患者に対し 30 mg Q4W SC 投与であり、以下の根拠に基づき設定した。

- 本疾患は希少疾患であり、HES 患者を対象として用量を検討する試験は実施しなかった。気管支喘息の適応で承認されたベンラリズマブの用法及び用量は、ベンラリズマブ 30 mg を最初の 3 回は Q4W で SC 投与、その後は 8 週毎（Q8W）で SC 投与であり、

EGPA の適応で承認されたベンラリズマブの用法及び用量はベンラリズマブ 30 mg を Q4W で SC 投与である。これまでに明らかにされた薬物動態（PK）プロファイル、血液及び組織での好酸球減少の薬力学（PD）効果、医師主導第 II 相試験の結果及び広範な安全性データベースに基づき、NATRON 試験の用法及び用量として 30 mg Q4W を選択した（第 2 部 5.4.1.5 項参照）。

- ベンラリズマブ 30 mg Q4W SC 投与の有効性及び安全性を評価した NATRON 試験から、ベンラリズマブの有効性は、主要評価項目及び重要な副次評価項目によって裏付けられている（第 2 部 5.6.2 項参照）。また、NATRON 試験の結果により、ベンラリズマブ 30 mg Q4W は HES 患者で良好な忍容性を示し、気管支喘息や EGPA の既承認適応症での既知の安全性プロファイルと一貫していた。新たな副作用は特定されなかった（第 2 部 5.6.3 項参照）。日本人集団の有効性及び安全性データは、例数が限られるものの、全体集団と日本人集団との間に人種差があることを示唆する結果は認められなかった（第 2 部補遺 5.6 項参照）。有効性及び安全性データを総合すると、HES 患者に対するベンラリズマブの推奨用法及び用量は、30 mg Q4W SC 投与である。

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 〈効能共通〉 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。 8.3 本剤はヒトインターロイキン-5（IL-5）受容体 α サブユニットと結合することにより、好酸球数を減少させる。好酸球は一部の寄生虫（蠕虫）感染に対する免疫応答に関与している可能性がある。患者が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］ 8.4 本剤の投与によって合併する他の好酸球関連疾患の症状が変化する可能性があり、当該好酸球関連疾患に対する適切な治療を怠った場合、症状が急激に悪化し、喘息等では死亡に至るおそれもある。本剤の投与間隔変更後及び投与中止後の疾患管理も含めて、本剤投与中から、合併する好酸球関連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。	8.1：本剤の使用は既存治療によっても症状をコントロールできない難治の患者に限られているため、適応疾患の治療に精通している医師のもとで本剤の使用の適否を適正に判断する必要があることから設定した。 8.2：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。 8.3：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。 8.4：本剤の投与によって合併する他の好酸球関連疾患の症状が変化する可能性があり、本剤の投与間隔変更や投与中止後に合併する他の好酸球関連疾患の症状が悪化する可能性がある。適切に疾患を管理するため、合併する好酸球関連疾患を

〈気管支喘息〉 8.5 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。 〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、好酸球増多症候群〉 8.6 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。	担当する医師との適切な連携、及び患者に対しての適切な指導が重要であることから同種同効薬共通の注意喚起として設定した。 8.5：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。 8.6：本剤は EGPA 患者及び HES 患者による自己投与を可能とすることから、患者自身が適切な投与方法及び本剤投与後の副作用に対する対処法等を理解し、本剤の自己投与が安全に実施できるよう患者を指導する必要があるため、国内で EGPA を対象とした既承認の自己投与製剤の記載を踏まえ設定した。
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。［8.3 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 〈気管支喘息〉 9.7.1 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。 〈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。 〈好酸球増多症候群〉	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

<table>
<tr>
<td>9.7.3 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。</td>
<td>から、新生児及び乳児の安全性を考慮し設定した。

9.7.1：小児の重症喘息患者を対象とした第 III 相試験（TATE 試験）は、6 歳以上の小児が対象であり、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ため設定した。

9.7.2：EGPA 患者を対象とした臨床試験（MANDARA 試験）において小児等は除外されていたため設定した。

9.7.3：HES 患者を対象とした臨床試験（NATRON 試験）において 12 歳未満の小児等は除外されていたため設定した。

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。</td>
</tr>
<tr>
<td>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、血管性浮腫、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
<table>
<tr><th></th><th>1%以上
10%未満</th><th>0.1%以上
1%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>頭痛</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>感染症</td><td></td><td></td><td>咽頭炎（咽頭炎、細菌性咽頭炎、ウイルス性咽頭炎、及びレンサ球菌性咽頭炎）</td></tr>
<tr><td>全身障害</td><td>発熱</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>投与部位</td><td>注射部位反応（疼痛、紅斑、そう痒感、丘疹等）</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>過敏症</td><td></td><td>過敏症反応（蕁麻疹、丘疹状蕁麻疹、及び発疹）</td><td></td></tr>
</table>
</td>
<td>11.1：本剤の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。各副作用の頻度は、重症喘息患者、EGPA 患者及び HES 患者を対象とした臨床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。</td>
</tr>
</table>

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。	14.1.1：必要な事前の準備について記載した。 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又はオートインジェクターであるため、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、本剤の成人の気管支喘息における承認用法・用量で投与を受けた患者の 14.9%（122/820 例）に抗ベンラリズマブ抗体が認められ、12.0%（98/820 例）に中和抗体が認められた。小児の重症喘息患者を対象として薬物動態、薬力学及び長期安全性を評価した第 III 相国際共同試験（TATE 試験）において、6～14 歳の患者の 13.3%（4/30 例）に抗ベンラリズマブ抗体が認められ、4 例全てに中和抗体が認められた。好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者を対象とした第 III 相国際共同臨床試験（MANDARA 試験）において、9.0%（6/67 例）に抗ベンラリズマブ抗体が認められ、1.5%（1/67 例）に中和抗体が認められた。好酸球増多症候群患者を対象とした第 III 相国際共同臨床試験（NATRON 試験）において、10.6%（7/66 例）に抗ベンラリズマブ抗体が認められ、3.0%（2/66 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), 2), 3),4)]。	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）

最新の添付文書を参照すること

**2026年4月改訂（第5版、効能変更、用法変更、用量変更（部会用））
*2025年3月改訂（第4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30mgペン
ファセンラ® 皮下注10mgシリンジ

Fasenra® Subcutaneous Injection 30mg・10mg

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	30mgペン	10mgシリンジ
承認番号	23000AMX00016	30600AMX00312	30600AMX00129
販売開始	2018年4月	2025年4月	2024年6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30mgペン	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30mgペン	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

ファセンラ皮下注30mgシリンジ、ファセンラ皮下注30mgペン

○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

○好酸球増多症候群

ファセンラ皮下注10mg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。

〈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。

〈好酸球増多症候群〉

**5.5 好酸球増加の原因となる基礎疾患の有無、*FIP1L1-PDGFRA*融合遺伝子の有無等を検討し、それらを踏まえた治療選択肢を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと。

**5.6 疾患活動性を有する患者又は再燃を繰り返す患者に投与すること。

**6. 用法及び用量

ファセンラ皮下注30mgシリンジ、ファセンラ皮下注30mgペン

〈気管支喘息〉

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。

〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〉

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4週間隔で皮下に注射する。

〈好酸球増多症候群〉

通常、成人及び12歳以上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4週間隔で皮下に注射する。

ファセンラ皮下注10mgシリンジ

〈気管支喘息〉

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

〈気管支喘息〉

7.1 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。

〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〉

7.2 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

〈効能共通〉

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。

8.3 本剤はヒトインターロイキン-5（IL-5）受容体αサブユニットと結合することにより、好酸球数を減少させる。好酸球は一部の寄生

虫(蠕虫)感染に対する免疫応答に関与している可能性がある。患者が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]

8.4 本剤の投与によって合併する他の好酸球関連疾患の症状が変化する可能性があり、当該好酸球関連疾患に対する適切な治療を怠った場合、症状が急激に悪化し、喘息等では死亡に至るおそれもある。本剤の投与間隔変更後及び投与中止後の疾患管理も含めて、本剤投与中から、合併する好酸球関連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〉

8.5 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。

〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、好酸球増多症候群〉

****8.6** 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 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。[8.3参照]

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

〈気管支喘息〉

9.7.1 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。

〈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。

〈好酸球増多症候群〉

****9.7.3** 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

重篤な過敏症(頻度不明)

アナフィラキシー(蕁麻疹、血管性浮腫、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

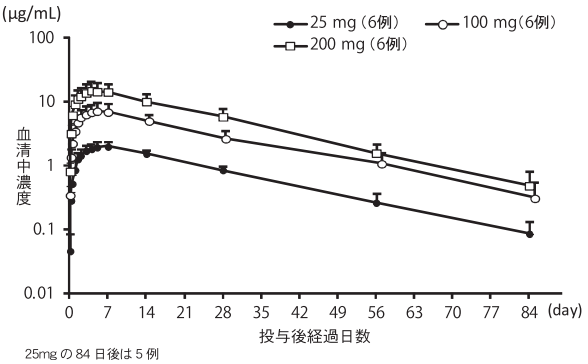
重症喘息患者を対象とした第III相国際共同臨床試験(SIROCCO試験及びCALIMA試験)において、本剤の成人の気管支喘息における承認用法・用量で投与を受けた患者の14.9%(122/820例)に抗ベンラリズマブ抗体が認められ、12.0%(98/820例)に中和抗体が認められた。小児の重症喘息患者を対象として薬物動態、薬力学及び長期安全性を評価した第III相国際共同試験(TATE試験)において、6～14歳の患者の13.3%(4/30例)に抗ベンラリズマブ抗体が認められ、4例全てに中和抗体が認められた。好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者を対象とした第III相国際共同臨床試験(MANDARA試験)において、9.0%(6/67例)に抗ベンラリズマブ抗体が認められ、1.5%(1/67例)に中和抗体が認められた。好酸球増多症候群患者を対象とした第III相国際共同臨床試験(NATRON試験)において、10.6%(7/66例)に抗ベンラリズマブ抗体が認められ、3.0%(2/66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),2),3),4)]。

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[5)]。



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）本剤の成人の気管支喘息、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症及び好酸球増多症候群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)]。

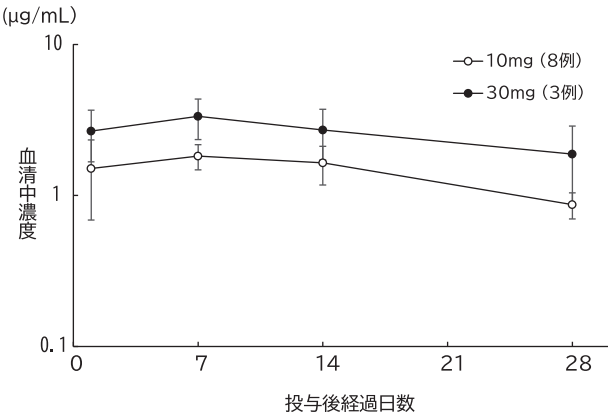


図2　日本人小児喘息患者における血清中濃度推移（平均値±標準偏差）

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

第III相国際共同試験（CALIMA試験）において、本剤の成人の気管支喘息における承認用法・用量で投与を受けた喘息患者（日本人患者を含む）の投与開始後16週及び48週の血清中トラフ濃度（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[6)]。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[7)]。

第III相国際共同試験（MANDARA試験）において、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症における本剤の承認用法・用量で投与を受けた好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の患者（日本人患者を含む）の投与開始後12週及び52週の血清中トラフ濃度は、それぞれ1998±902ng/mL（66例）及び2101±1098ng/mL（62例）であった[3)]。

第III相国際共同試験（NATRON試験）において、好酸球増多症候群における本剤の承認用法・用量で投与を受けた好酸球増多症候群の患者（日本人患者を含む）の投与開始後16週及び24週の血清中トラフ濃度は、それぞれ2104±1303ng/mL（66例）及び2459±1774ng/mL（58例）であった[4)]。

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[8)]。

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[8)]。

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）[6),7),9)]（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)10)]	
	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[11)]
		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。

17.1.3 第III相国際共同試験(MANDARA試験)[3)]

再燃又は難治性の好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の成人患者140例(日本人患者8例を含む)を対象としたランダム化、実薬対照、二重盲検、非劣性国際共同試験を実施した。本試験の二重盲検投与期では、経口ステロイド薬(プレドニゾロン換算で7.5～50mg/日)[注1)]に追加[注2)]して、本剤30mg Q4W、又はメポリズマブ300mg Q4Wを52週間皮下投与した。主要評価項目である投与開始後36週及び48週の両方で寛解(経口ステロイド薬 4mg/日[プレドニゾロン換算]以下かつBirmingham Vasculitis Activity Score[BVAS]=0)を達成した被験者の割合における本剤群とメポリズマブ群の群間差は、1.21%(95%信頼区間:-14.11, 16.53)であり、信頼区間の下限が予め設定していた非劣性マージン-25%を超えた(表6)。投与開始後48～52週で経口ステロイド薬の平均1日用量をベースラインから100%減量できた被験者の割合は本剤群で41%、メポリズマブ群で26%であった。また、ベースラインから50%以上減量できた被験者の割合は本剤群で84%、メポリズマブ群で74%であった。[7.2参照]

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6　寛解を達成した被験者の例数及び割合

	本剤群 (70例)	メポリズマブ群 (70例)
例数(割合[%])	40 (57)	40 (57)
メポリズマブ群との割合の差 [95%信頼区間][a)]	1.21 [-14.11, 16.53]	–

a) 投与群、ベースラインの経口ステロイド薬用量(プレドニゾロン換算)、ベースラインのBVAS及び地域を共変量としたロジスティック回帰モデル

二重盲検投与期の本剤群における副作用発現頻度は28.6%(20/70例)であり、主な副作用(3%以上)は、頭痛7.1%(5/70例)、次いで注射部位疼痛4.3%(3/70例)であった。

****17.1.4 第III相国際共同試験(NATRON試験)(jRCT2080225231)[4)]**

好酸球増多症候群(HES)悪化／再燃の徴候又は症状及び／又はHES悪化／再燃を示唆する臨床検査値異常が認められる、又は過去12ヵ月以内にHES悪化／再燃を2回以上経験した12歳以上のHES患者133例(日本人患者10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、並行群間国際共同試験を実施した[注1)]。本試験の二重盲検投与期では、安定したHES基礎治療[注2)]下で、本剤30mg Q4W、又はプラセボQ4Wを24週間皮下投与した。主要評価項目である最初のHES悪化／再燃[注3)]までの期間はプラセボ群と比較して本剤群で延長し(図3)、最初のHES悪化／再燃のリスクは有意に65%低下した(ハザード比:0.35[95%信頼区間:0.18, 0.69]、p値:0.0024)。

注1)スクリーニング時に血中好酸球数が1,000/μL以上であり、安定したHES治療が4週間以上継続されていた患者を対象とした。FIP1L1-PDGFRα陽性患者及び好酸球増加の原因となる寄生虫感染等が認められる患者は除外された。

注2)経口ステロイド薬、細胞毒性療法／免疫抑制療法、インターフェロンα、HESのコントロール若しくはHESの臨床症状の管理のために使用される薬剤(局所又は鼻噴霧用ステロイド薬、吸入薬等)が含まれた。

注3)経口ステロイド薬の2日以上にわたる10mg/日(プレドニゾロン換算)以上の増量又は追加、あるいは新たな細胞毒性療法及び／又は免疫抑制療法の増量又は追加、あるいは入院に至るHESの臨床症状又は臨床検査値異常と定義

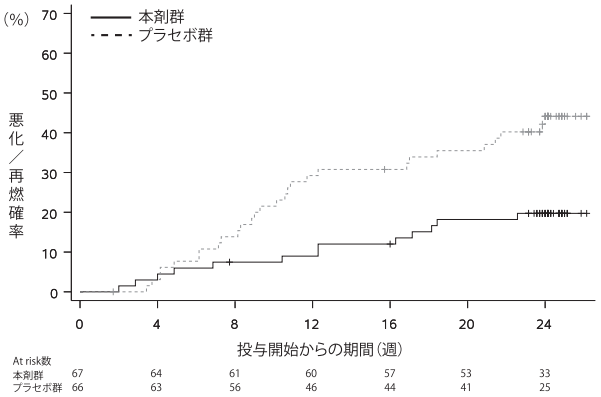


図3　最初のHES悪化／再燃までの期間のカプランマイヤー曲線

二重盲検投与期の本剤群における副作用発現頻度は16.4%（11/67例）であり、主な副作用（3%以上）は、インフルエンザ様疾患及び頭痛が各4.5%（3/67例）、発熱が3.0%（2/67例）であった。

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）[12]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）[13]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[13),14)]。

**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、成人の気管支喘息における承認用法・用量で本剤を皮下投与したとき、及び第III相国際共同試験（TATE試験）で、6～14歳の小児の気管支喘息における承認用法・用量で本剤を皮下投与したときに血中好酸球の低下が認められた[2),9),10)]。同様の血中好酸球の低下が、第III相国際共同試験（MANDARA試験及びNATRON試験）で、それぞれ好酸球性多発血管炎性肉芽腫症及び好酸球増多症候群における承認用法・用量で本剤を皮下投与したときにも認められた[3),4)]。

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30mgペン〉

1mL［1キット（注射針（29G）付きオートインジェクター×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3月26日承認、CTD 2.7.6.2.1）
3）社内資料：D3253C00001（MANDARA試験）（2024年12月27日承認、CTD 2.7.6.2）
4）社内資料：D3254C00001（NATRON試験）（XXXX年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.2）
5）社内資料：4563-002試験（2018年1月19日承認、CTD 2.7.6.2）
6）社内資料：D3250C00018（CALIMA試験）（2018年1月19日承認、CTD 2.7.6.8）
7）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）
8）社内資料：Benralizumab Population Pharmacokinetic Analysis.（2018年1月19日承認、CTD 2.7.2.3）
9）FitzGerald JM, et al. Lancet. 2016;388:2128-41.
10）Bleecker ER, et al. Lancet. 2016;388:2115-27.
11）社内資料：D3250C00017（SIROCCO試験）治験総括報告書
12）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）
13）Kolbeck R, et al. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(6):1344-53.
14）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

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：■

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。

既承認医薬品に係る資料を参照

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：■

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）

化学名・別名	ベンラリズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトインターロイキン-5 受容体 α サブユニット抗体の相補性決定部、並びにヒト IgG1 のフレームワーク部及び定常部からなる。ベンラリズマブは、糖タンパク質 6-α-L フコース転移酵素が欠損したチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ベンラリズマブは、451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 148,000）である。 別名 ベンラリズマブ（遺伝子組換え）及びその製剤
構　造　式	アミノ酸配列は別紙のとおり
効能・効果	ファセンラ皮下注 30mg シリンジ、ファセンラ皮下注 30mg ペン 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 ファセンラ皮下注 10mg 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）
用法・用量	ファセンラ皮下注 30mg シリンジ、ファセンラ皮下注 30mg ペン 〈気管支喘息〉 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。 〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〉 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 4 週間隔で皮下に注射する。 ファセンラ皮下注 10mg シリンジ 〈気管支喘息〉 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。
劇薬等の指定	原体及び製剤：劇薬
市販名及び 有効成分・分量	原体：ベンラリズマブ（遺伝子組換え） 製剤： ファセンラ皮下注 30 mg シリンジ、ファセンラ皮下注 30mg ペン （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）

毒　　性

単回投与（急性）毒性 [a]

動物種	性別	投与経路	概略の致死量（mg/kg）
カニクイザル	♂♀	皮下	30 を超える
	♂♀	静脈内	30 を超える

a：反復投与毒性試験における初回投与時の結果を含む。

反復投与毒性

動物種	投与期間 (投与頻度)	投与 経路	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	主な所見 [a]
カニクイザル	9 週間 (1 回/3 週)	静脈内	0, 0.1, 1, 10, 30	30	軽度、かつ一過性の好中球数減少 (30 mg/kg)
	15 週間 (1 回/2 週)	皮下	0, 1, 10, 30	30	なし
	39 週間 (1 回/2 週)	皮下 及び 静脈内	皮下:0, 30 静脈内:0, 10, 25	皮下：30 静脈内： 25	なし

a：薬理作用に基づく好酸球数の減少を除く。

副　作　用

気管支喘息

成人

副作用発現率（臨床検査値異常を含む）246／1831 例＝13.4%

副作用の種類	例数（%）
頭痛	37 (2.0%)
発熱	29 (1.6%)
疲労	18 (1.0%)
注射部位紅斑	15 (0.8%)
関節痛	13 (0.7%)

小児

副作用発現率（臨床検査値異常を含む）4/30 例＝13.3%

副作用の種類	例数（%）
頭痛	1 (3.3%)
消化不良	1 (3.3%)
疲労	1 (3.3%)
注射部位反応	1 (3.3%)

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

副作用発現率（臨床検査値異常を含む）20/70 例＝28.6%

副作用の種類	例数（%）
頭痛	5 (7.1%)
注射部位疼痛	3 (4.3%)

会　　社

アストラゼネカ株式会社　製剤：輸入

別紙

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

L 鎖

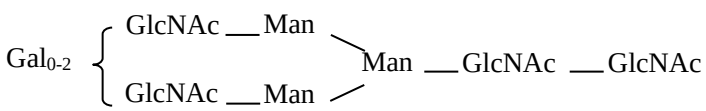
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCGTSEDII NYLNWYQQKP GKAPKLLIYH
TSRLQSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ GYTLPYTFGQ
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEC

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

化学名・別名	
構　造　式	
効能・効果	ファセンラ皮下注 30mg シリンジ、ファセンラ皮下注 30mg ペン 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 好酸球増多症候群 ファセンラ皮下注 10mg 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）
用法・用量	ファセンラ皮下注 30mg シリンジ、ファセンラ皮下注 30mg ペン 〈気管支喘息〉 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。 〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〉 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 4 週間隔で皮下に注射する。 〈好酸球増多症候群〉 通常、成人及び 12 歳以上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 4 週間隔で皮下に注射する。 ファセンラ皮下注 10mg シリンジ 〈気管支喘息〉 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。
劇薬等の指定	
市販名及び 有効成分・分量	
毒　　性	

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>副　作　用</td><td>気管支喘息
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>
好酸球性多発血管炎性肉芽腫症
副作用発現率（臨床検査値異常を含む）20/70 例＝28.6%
<table>
<tr><td>副作用の種類</td><td>例数（%）</td></tr>
<tr><td>頭痛</td><td>5 (7.1%)</td></tr>
<tr><td>注射部位疼痛</td><td>3 (4.3%)</td></tr>
</table>
好酸球増多症候群
副作用発現率（臨床検査値異常を含む）11/67 例＝16.4%
<table>
<tr><td>副作用の種類</td><td>例数（%）</td></tr>
<tr><td>インフルエンザ様疾患</td><td>3 (4.5%)</td></tr>
<tr><td>頭痛</td><td>3 (4.5%)</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							
該当なし							
第4部(モジュール4) 非臨床試験報告書							
該当なし							
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	ー	ー	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]	CTVR-0083 Benra nAb Validation Report	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.2	[redacted]	ICD 561 Benra PK Validation Report	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.3	[redacted]	ICD 561 Benra PK Validation Report Addendum 2	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.4	[redacted]	ICD 561 Benra PK Validation Report Addendum 3	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.5	[redacted]	ICD 561 Benra PK Validation Report Addendum 4	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.6	[redacted]	ICD 561 Benra PK Validation Report Addendum 5	20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.7	[redacted]	ICDIM 198 Benra ADA Validation Report Reissue	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.8	[redacted]	ICDIM 198 Benra ADA Validation Report Addendum 6	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.9	[redacted]	ICDIM 208 Benra nAb Validation Report	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.10	[redacted]	ICDIM 208 Benra nAb Validation Report Addendum 4	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.11	[redacted]	8402-988 Benra PK Validation Report	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.12	[redacted]	8402-988 Benra PK Validation Report Addendum 1	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.13	[redacted]	8402-995 Benra ADA Validation Report	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	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
5.3.1.4.14	[redacted]	8402-995 Benra ADA Validation Report Addendum 1	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.15	[redacted]	8403-009 Benra nAb Validation Report	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.16	[redacted]	8403-009 Benra nAb Method Validation Report Addendum 1	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							
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	Population PK Report	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	有
5.3.4 臨床薬力学(PD)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
5.3.5 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	D3254C00001 Study Reports (NATRON)	2020.07- 実施中	両方	社内資料	評価	有
5.3.5.1.2	AstraZeneca	NATRON Efficacy output in the OLE period	—	—	社内資料	—	無
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	NATRON Japan subset	—	—	社内資料	—	無
5.3.5.3.2	AstraZeneca	NATRON Self-administration subset	—	—	社内資料	—	無
5.3.5.4 その他の試験報告書							
5.3.5.4.1	IQVIA	Promis-Fatigue-HES-Qualitative-Report	—	—	社内資料	—	無
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6.1-1	AstraZeneca	Periodic Benefit Risk Evaluation Report	20[redacted]- 20[redacted]	—	社内資料	—	無
5.3.6.1-2	AstraZeneca	Periodic Benefit Risk Evaluation Report	20[redacted]- 20[redacted]	—	社内資料	—	無
5.3.6.2	AstraZeneca	定期的ベネフィット・リスク評価報告	20[redacted]- 20[redacted]	—	社内資料	—	無
5.3.7 患者データー覧表及び症例記録							
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。							