

FASENRA solution for injection 30 mg

肺鼻朗注射液劑 30 毫克

衛部菌疫輸字第 XXXXXX 號

本藥限由醫師使用

1. 藥品名稱

FASENRA solution for injection 30 mg

肺鼻朗注射液劑 30 毫克

2. 定性及定量組成

每支 1 毫升預填式注射器內，含 30 毫克 benralizumab。

Benralizumab 是介白素 5R α 的人源性、去岩藻糖化選擇性單株抗體。Benralizumab 是利用重組 DNA 技術，以中國倉鼠卵巢 (CHO) 細胞產生，屬於 IgG1/ κ 型抗體。Benralizumab 的分子量約為 150 kDa。

3. 劑型

預先填充於注射器之注射液 (注射用)

注射液為透明至半透明，無色至黃色的溶液。

4. 臨床特性

4.1 適應症

FASENRA 核准用於嗜酸性白血球表現型的嚴重氣喘成人患者，做為附加維持治療。

4.2 用法用量

劑量

建議劑量如下，前 3 劑為每 4 週一次皮下注射 30 毫克 FASENRA，之後每 8 週一次。

兒童族群

FASENRA 用於 12 至 18 歲青少年的相關資料請見第 5.1 節，並未提供建議劑量。

尚未確立 FASENRA 用於 5 至 11 歲兒童的安全性及療效。

老年患者

老年患者無需調整劑量 (見第 5.2 節)。

腎臟及肝臟功能不全

腎功能或肝臟功能不全患者，無需調整劑量 (見第 5.2 節)。

用法

FASENRA 應由醫護專業人員以皮下注射方式給藥。依照臨床實務，建議在給予生物製劑後監測患者 (見第 4.4 節過敏反應)。

FASENRA 應注射於上臂、大腿或腹部，請勿注射在皮膚觸痛、瘀傷、紅斑或變硬的部位（見第 6.6 節）。

4.3 禁忌症

FASENRA 禁用於對 benralizumab 或其賦形劑過敏的患者（見第 4.4 節）。

4.4 特殊警告及使用注意事項

FASENRA 不適用於治療氣喘急性發作。

應向患者說明，開始使用後如果氣喘症狀仍控制不良或惡化，則應就醫。

開始使用 FASENRA 治療後，不宜驟然停用皮類固醇。在合適的情況下，若要減少皮類固醇劑量，應在醫師監督下逐步調整。

過敏反應

施用 FASENRA 後，曾發生過敏反應（例如過敏反應(anaphylaxis)、血管性水腫、蕁麻疹、丘疹性蕁麻疹、紅疹）。這些反應通常在用藥後數小時內出現，但也有些個案延遲發作（數日後才發生）。

若發生過敏反應，應停用 FASENRA 。

寄生蟲（蠕蟲）感染

嗜酸性白血球可能涉及某些蠕蟲感染所引發的免疫反應。臨床試驗中排除了已知有蠕蟲感染的患者，目前尚不確定 FASENRA 是否會影響患者對蠕蟲感染的反應。

有蠕蟲感染的患者應先接受治療，之後再開始 FASENRA 治療。若患者在接受 FASENRA 治療期間受到感染，並對蠕蟲治療無反應，則應中斷 FASENRA 治療直到感染治癒。

4.5 與其他藥物的交互作用，以及其他形式的交互作用

並未進行正式的藥物交互作用試驗。

細胞色素 P450 酶、外排泵及蛋白質結合機轉，並不影響 benralizumab 的清除率。並無證據顯示肝細胞出現 IL-5R α 表現，嗜酸性白血球減少不會導致促炎細胞激素的慢性全身性變異。

4.6 懷孕及哺乳

懷孕

由臨床試驗中獲得的懷孕期間藥物暴露資料，不足以確立藥物相關風險。

隨著孕期進展，單株抗體如 benralizumab，會以線性模式通過胎盤；因此第二、第三孕期的胎兒藥物潛在暴露量可能增加。

針對馬來猴進行的產前及產後發育試驗中，benralizumab 以 10 或 30 毫克/公斤靜脈注射（推注）的劑量，在孕期（GD）第 20 至 22 天和第 35 天施用，之後每 14 天一次直到產後一個月，結果並未觀察到母體、胚胎、胎兒或產後發展的影響（見第 5.3 節）。

較建議在懷孕期間避免使用 FASENRA，只有在藥物對母親的預期益處超過對胎兒的可能風險

時，才考慮在懷孕的女性使用 FASENRA。

哺乳

目前並不清楚 benralizumab 或其代謝物是否會分泌到人類或動物乳汁中，因此不能排除哺乳的風險。

應考量哺乳對孩子的效益，及母親接受治療的效益，而後決定是否停止哺乳，或停用/禁用 benralizumab 療法。

生育能力

並未針對人類進行生育能力的臨床試驗。

針對馬來猴的 9 個月重複劑量試驗中，評估生育能力參數，每 2 週一次靜脈注射最多 25 毫克/公斤，或皮下注射最多 30 毫克/公斤 (依 AUC 估算約為 MRHD 的 409 倍、275 倍；依 C_{max} 估算約為 MRHD 的 396 倍、193 倍)。馬來猴雌猴或雄猴的生育能力參數，皆未發現與 benralizumab 相關的不良變化。

4.7 對駕駛及操作機器的影響

FASENRA 不會影響開車或操作機器的能力，或影響極輕微。

4.8 不良反應

藥物不良反應整體摘要

在臨床試驗中，嗜酸性白血球表現型的嚴重氣喘患者最常見的不良反應為頭痛和咽喉炎。

臨床試驗中的藥物不良反應

在兩項為期 48 至 56 週的安慰劑對照第三期臨床試驗中，共有 1,663 名控制不良的嚴重氣喘患者接受 benralizumab 治療。表 1 說明發生率大於或等於 3% 的不良反應。

表 1：在接受 FASENRA 治療的氣喘病人中發生率大於或等於 3% 的不良反應 (試驗 1 與試驗 2)

不良反應	FASENRA (N= 822) %	安慰劑 (N=847) %
頭痛	8	6
發熱	3	2
咽喉炎*	5	3
過敏反應**	3	3

* 以下細項都歸類為咽喉炎：「咽喉炎」、「細菌性咽喉炎」、「病毒性咽喉炎」、「鏈球菌性咽喉炎」。

** 以下細項都歸類為過敏反應：「蕁麻疹」、「丘疹性蕁麻疹」、「紅疹」。(見第 4.4 節)

特定不良反應之說明

注射部位反應

在安慰劑對照試驗中，注射部位反應（如疼痛、紅斑、搔癢、丘疹）的發生機率，benralizumab 組為 2.2%，安慰劑組為 1.9%。

4.9 藥物過量

在臨床試驗中，嗜酸性白血球疾病患者皮下注射最高 200 毫克，未出現劑量相關毒性的證據。

Benralizumab 藥物過量目前沒有特定的治療方法，若發生藥物過量，患者應接受支持性治療，必要時應有適當的監測。

5. 藥理學特性

作用機轉

Benralizumab 是抗嗜酸性白血球、人源、去岩藻糖化的單株抗體 (IgG1、kappa)。

Benralizumab 以高親和力 (16 pM) 及專一性，結合人類介白素 5 受體的 α 次單元 (IL-5R α)。IL-5 受體特別表現在嗜酸性白血球和嗜鹼性白血球的表面。Benralizumab 的 Fc 結構中無岩藻糖，形成對免疫作用細胞上 Fc γ RIII 受體的高親和力 (45.5 nM)，例如對自然殺手 (NK) 細胞，增強抗體依賴性細胞介導的細胞毒性 (ADCC)，使嗜酸性白血球和嗜鹼性白血球細胞凋亡。

嗜酸性白血球型發炎反應是氣喘發病機轉中的重要部分，嗜酸性白血球富含促發炎介質（如類花生酸、白三烯素、細胞激素）和粒蛋白（如嗜酸性白血球陽離子蛋白、嗜酸性白血球過氧化酶、嗜酸性白血球神經毒素、主要鹼性蛋白）。Benralizumab 藉由增強 ADCC，進而減少嗜酸性白血球型發炎反應。

5.1 藥效學特性

藥效學

以為期 12 週的第二期試驗，評估氣喘患者在重複皮下注射給藥後的藥效學反應（血中嗜酸性白血球減少）。患者每 4 週一次使用 benralizumab，接受 3 種劑量的其中一種 [25 毫克 (n=7)、100 毫克 (n=6)、200 毫克 (n=6) SC] 或接受安慰劑 (n=6)，總共 3 劑。

Benralizumab 25、100、200 毫克及安慰劑各組，患者基準點的血中嗜酸性白血球數量中位數分別為 400、200、120、200 cells/ μ L。在 benralizumab 皮下注射給藥後，不同劑量組都觀察到血中嗜酸性白血球減少，而安慰劑組並未減少。給藥後 24 小時，所有 benralizumab 劑量組都顯示血中嗜酸性白血球數量中位數降低至零或接近零（分別為 0、0、5 cells/ μ L），安慰劑組的嗜酸性白血球數量中位數沒有變化。嗜酸性白血球減少的效果持續整

個給藥期間。

在一項第一期試驗中，針對痰中含有 2.5% 以上嗜酸性白血球的氣喘患者，評估 benralizumab 對呼吸道黏膜中嗜酸性白血球的效果。患者每 4 週一次接受 benralizumab 100 或 200 毫克皮下注射，持續 8 週 (benralizumab 皮下注射組總計 n=9)，或接受安慰劑 (n=5)。為期 12 週的治療結束時，所有 benralizumab 皮下注射組中，呼吸道黏膜嗜酸性白血球數量中位數相較基準點減少 96%，安慰劑組較基準點減少 47%，存在顯著差異 (p=0.039)。

在第一期試驗中，benralizumab 治療也與血中嗜鹼性白血球減少有關；而在第一期和第二期試驗中，benralizumab 治療與嗜酸性白血球中的粒蛋白減少有關 (例如血清嗜酸性白血球神經毒素 [EDN]、嗜酸性白血球陽離子蛋白 [ECP])。

在試驗 1 及試驗 2 中，依建議劑量皮下注射 benralizumab 後，血中嗜酸性白血球數量中位數減少為 0 cells/ μ L，相當於中位數減少 100% (見第 5.1 節臨床療效)。此減少幅度在第一觀察時間點治療第 4 週時出現，並持續整個治療期間。

免疫原性

整體而言，在 48 至 56 週的治療期間，接受 FASENRA 建議劑量療程的 809 名患者中，有 106 人 (13%) 出現抗藥性抗體 (ADA) 反應。其中多數的 ADA 陽性患者，檢測到體外中和抗體。相較於抗體陰性的患者，高 ADA 患者的 benralizumab 抗藥性抗體，與 benralizumab 清除率增加，及血中嗜酸性白血球數量增加相關。並未觀察到抗藥性抗體與療效或安全性有關的證據。

試驗數據反映了特異性檢測中，出現 benralizumab 抗體陽性的患者比例。觀察到的抗體反應，與數項因子高度相關，包括檢測靈敏度及特異性、檢測方法、檢體處理、檢體採集時間、併用藥物、潛在疾病等。基於上述原因，比較 benralizumab 抗體和其他藥物抗體的發生率，可能造成誤導的結果。

臨床療效

在三項為期 28 至 56 週的隨機、雙盲、平行組別和安慰劑對照臨床試驗中，針對 12 歲以上患者評估 FASENRA 的療效。

其中兩項急性發作試驗 SIROCCO (試驗 1) 和 CALIMA (試驗 2)，分別為 48 週和 56 週，隨機分配 2,510 名控制不良的氣喘患者 (成人和 12 歲以上青少年) 進行試驗。患者納入條件如下：雖已定期接受高劑量 ICS (試驗 1)，或中高劑量 ICS (試驗 2) 及其既有的常規治療，但過去 12 個月內仍有 2 次以上氣喘急性發作需要口服或全身性皮質類固醇治療，篩選時 ACQ-6 分數 1.5 以上，基準點肺功能低下 [使用支氣管擴張劑前的第一秒用力呼氣量 (FEV₁)

成人低於 80%·青少年低於 90%]。患者依照人口統計、年齡、嗜酸性白血球數量 (≥ 300 cells/ μ L 或 < 300 cells/ μ L) 分組。

FASENRA 前 3 劑為每 4 週一次·之後每 4 或每 8 週一次·附加於既有的治療·並與安慰劑相比較。

在口服皮質類固醇 (OCS) 減量試驗 ZONDA (試驗 3) 中·共納入 220 名氣喘患者·除了常規使用高劑量 ICS 和 LABA·加上或未加上控制藥物·皆已每日接受 OCS 治療 (每日 7.5 至 40 毫克)。試驗中包括 8 週導入期·在此期間將 OCS 調整至仍可控制氣喘的最低有效劑量·所有治療組的基準點 OCS 劑量中位數相近。患者的血中嗜酸性白血球數量必須為 150 cells/ μ L 以上·且在最近 12 個月內至少曾有一次急性發作。三個治療組 (安慰劑·每 4 週一次 FASENRA·前 3 劑 FASENRA 每 4 週一次·之後每 8 週一次) 在基準點的 OCS 劑量中位數為 10 毫克 (範圍: 8 至 40 毫克)。

雖然試驗 1、2、3 中研究了兩種用法用量·但建議的用法用量為前 3 劑 FASENRA 每 4 週一次·之後每 8 週一次 (見第 4.2 節)。

表 2： 氣喘試驗的人口統計及基準點特性

	總群體			高劑量 ICS 且 ≥ 300 cells/ μ L ^a	
	試驗 1 (N = 1204)	試驗 2 (N = 1306)	試驗 3 (N=220)	試驗 1 (n = 809)	試驗 2 (n = 728)
平均年齡 (歲)	49	49	51	49	49
女性 (%)	66	62	61	65	61
白人 (%)	73	84	93	71	86
罹患氣喘時間中位數 (年)	15	16	12	14	16
從未抽菸 (%)	80	78	79	81	77
使用支氣管擴張劑前 FEV ₁ 基準點平均 (公升)	1.67	1.76	1.85	1.66	1.78
FEV ₁ 預測值%基準點平均	57	58	60	56	58
過去一年急性發作的平均次數	3	3	3	3	3

a 意圖治療族群

急性發作

試驗 1 及試驗 2 的主要療效指標為氣喘患者臨床重大急性發作的發生率。這些患者的基準點血中嗜酸性白血球數量大於等於 300 cells/ μ L，並接受高劑量 ICS 和 LABA 治療。臨床重大氣喘急性發作，定義為需使用口服或全身皮質類固醇至少 3 天，及/或急診需使用口服或全身皮質類固醇治療，及/或需住院治療的氣喘惡化。對於使用口服皮質類固醇維持治療的患者，需使用口服皮質類固醇的臨床重大氣喘急性發作，定義為口服或全身皮質類固醇劑量暫時增加至少 3 天，或單次使用皮質類固醇的長效型注射劑。試驗 1 中，使用 FASENRA 的患者有 35% 出現臨床急性發作，安慰劑組為 51%。試驗 2 中，使用 FASENRA 的患者有 40% 出現臨床急性發作，安慰劑組為 51%。使用 FASENRA 的患者相較於安慰劑組，全年急性發作率顯著降低 (表 3)。試驗 2 中，安慰劑組的事件太少，無法對需要住院或急診治療的急性發作下定論。

試驗	治療	全年急性發作次數			
		發生率	差異	風險比 (95% CI)	p 值
臨床重大急性發作					
試驗 1	FASENRA (n=267)	0.74	-0.78	0.49 (0.37, 0.64)	<0.001
	安慰劑 (n=267)	1.52	--	--	--
試驗 2	FASENRA (n=239)	0.73	-0.29	0.72 (0.54, 0.95)	0.019
	安慰劑 (n=248)	1.01	--	--	--
需要住院或急診治療的急性發作					
試驗 1	FASENRA (n=267)	0.09	-0.16	0.37 (0.20, 0.67)	<0.001
	安慰劑 (n=267)	0.25	--	--	--
試驗 2	FASENRA (n=239)	0.12	0.02	1.23 (0.64, 2.35)	0.538
	安慰劑 (n=248)	0.10	--	--	--
需要住院治療的急性發作					
試驗 1	FASENRA (n=267)	0.07	-0.07	0.48 (0.22, 1.03)	0.060
	安慰劑 (n=267)	0.14	--	--	--
試驗 2	FASENRA (n=239)	0.07	0.02	1.48 (0.65, 3.37)	0.356
	安慰劑 (n=248)	0.05	--	--	--

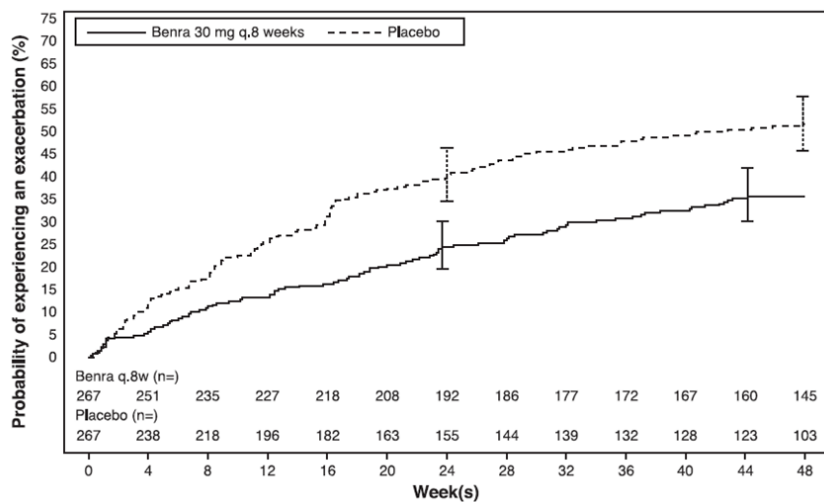
a. 基準點血中嗜酸性白血球數量大於 300 cells/ μ L 並使用高劑量 ICS

基準點血中嗜酸性白血球數量低於 300 cells/ μ L，且有使用高劑量 ICS 之患者的急性發作結果請見表 6。

在試驗 1 及試驗 2 中，接受 FASENRA 的患者相較於安慰劑組，首次急性發作的時間較晚 (見圖 1)。

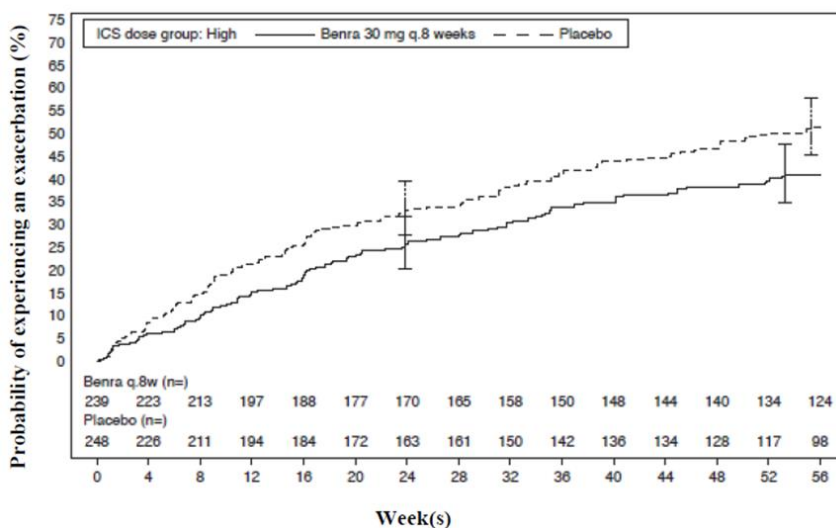
圖 1：首次急性發作時間的 Kaplan-Meier 累積發生率曲線，試驗 1 及 2

試驗 1



已註解 [LE1]: Asset ID: 309392

試驗 2



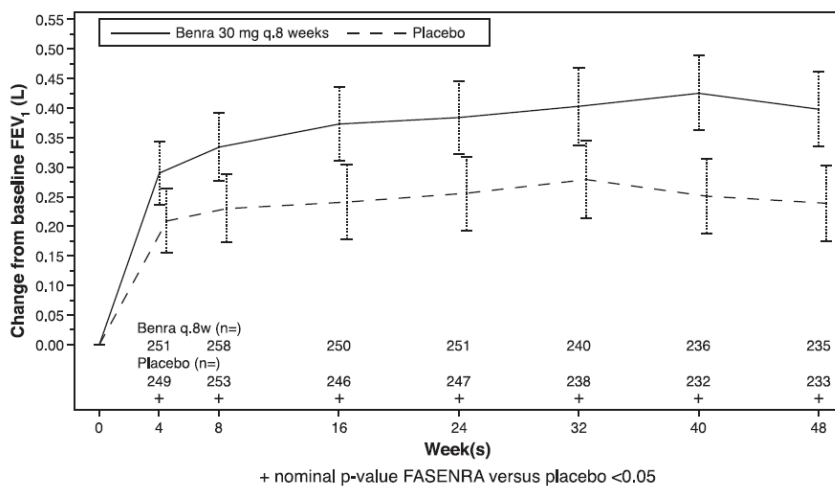
已註解 [LE2]: Asset ID: 315398

肺功能

兩項試驗中，平均 FEV₁ 自基準點的變化請見圖 2。相較於安慰劑，FASENRA 使 FEV₁ 自基準點的平均變化持續改善。

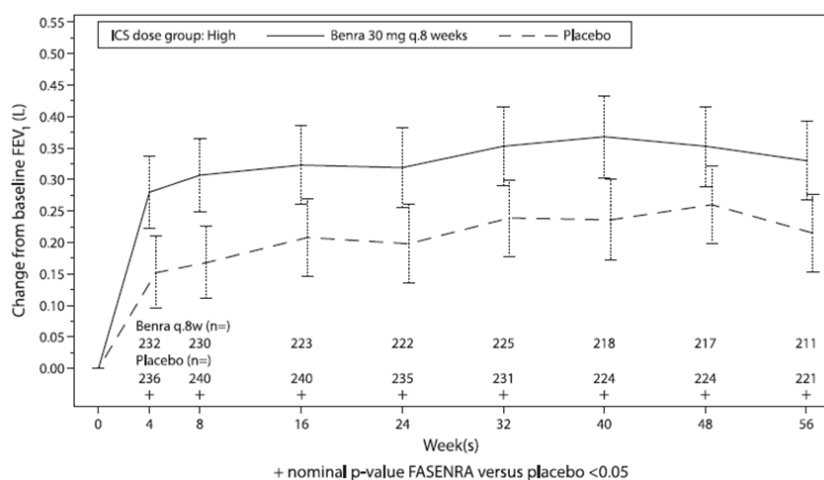
圖 2：試驗 1 及試驗 2 中，使用支氣管擴張劑前的 FEV₁ 自基準點的平均變化 (公升)

試驗 1



已註解 [LE3]: Asset ID: 315399

試驗 2



已註解 [LE4]: Asset ID: 309393

此外，在治療結束時，使用 FASENRA 的患者相較於安慰劑組，早晚尖峰呼氣流速值 (PEF) 自基準點的平均變化有所改善。

試驗 1 及試驗 2 中，基準點血中嗜酸性白血球數量大於或等於 300 cells/ μ L 並使用高劑量 ICS 和 LABA 的患者的其他結果請見表 4。基準點血中嗜酸性白血球數量低於 300

cells/ μ L，並使用高劑量 ICS 的患者，各項結果請見表 6。

表 4：試驗 1 及試驗 2 各項次要療效變項的平均值				
	試驗 1		試驗 2	
	FASENRA n ^a =267	安慰劑 n ^a =267	FASENRA n ^a =239	安慰劑 n ^a =248
使用支氣管擴張劑前的 FEV₁ (公升)				
基準點平均值	1.660	1.654	1.758	1.815
自基準點的改善	0.398	0.239	0.330	0.215
差異 (95% CI) ^d	0.159 (0.068, 0.249)		0.116 (0.028, 0.204)	
氣喘症狀總分^b				
基準點平均值	2.68	2.74	2.76	2.71
自基準點的改善	-1.30	-1.04	-1.40	-1.16
差異 (95% CI) ^e	-0.25 (-0.45, -0.06)		-0.23 (-0.43, -0.04)	
ACQ-6^c				
基準點平均值	2.81	2.90	2.80	2.75
自基準點的改善	-1.46	-1.17	-1.44	-1.19
差異 (95% CI)	-0.29 (-0.48, -0.10)		-0.25 (-0.44, -0.07)	

- a. 由於每個變項可取得資料的患者人數不同，因此患者總數 (n) 略有不同。顯示的結果是根據每個變項的最新數據。
- b. 氣喘症狀量表：總分為 0 (最低) 至 6 (最高)；日間及夜間的氣喘症狀分數為 0 (最低) 至 3 (最高)，日間及夜間個別分數也相似。
- c. 氣喘控制問卷 (ACQ-6)：支氣管擴張劑使用情形及症狀，分數為 0 (完全控制) 至 6 (嚴重控制不良)；總平均分數 ≤ 0.75 (控制良好)、0.75 至 < 1.5 (部分控制)、 ≥ 1.5 (控制不良)。
- d. FASENRA 與安慰劑的比較，試驗 1 (p=0.001)、試驗 2 (p=0.010)
- e. FASENRA 與安慰劑的比較，試驗 1 (p=0.012)、試驗 2 (p=0.019)

試驗 1 及試驗 2 中使用 FASENRA 的患者，平均無症狀天數分別為 68 天、88 天，安慰劑組為 58 天、74 天。

試驗 1 及試驗 2 使用氣喘控制問卷 6 (ACQ-6) 及 12 歲以上氣喘生活品質問卷 (AQLQ(S)+12) 進行評估。在兩項試驗中，反應率定義為試驗結束時 (分別為 48 週、56 週) 分數改善大於 0.5。在試驗 1 中，FASENRA 組的 ACQ-6 反應率為 60%，安慰劑組為 50% (勝算比 1.55，95% CI: 1.09, 2.19)。試驗 2 中，FASENRA 組的 ACQ-6 反應率為

63%。安慰劑組為 59% (勝算比 1.16 · 95% CI: 0.80, 1.68)。試驗 1 中 · FASENRA 組 AQLQ(S)+12 反應率為 57% · 安慰劑組 49% (勝算比 1.42 · 95% CI: 0.99, 2.02) ; 試驗 2 中 · FASENRA 組 AQLQ(S)+12 反應率為 60% · 安慰劑組 59% (勝算比 1.03 · 95% CI: 0.70, 1.51)。

次群組分析

試驗 1 及試驗 2 的子群組分析顯示 · 急性發作病史 · 及基準點血中嗜酸性白血球數量較多 · 是較佳治療反應的潛在預測因子。不論個別或合併討論 · 上述因子都可進一步鑑別哪些患者使用 benralizumab 可能達到較大治療反應。

急性發作史

兩項試驗中 · 在 FASENRA 隨機分組前 12 個月內急性發作 3 次以上的患者 · 相較於次數較少的患者 · 對於急性發作的改善也較佳。

表 5 : 試驗 1 及試驗 2 中 · 依過去一年急性發作次數的急性發作發生率 (Intent to Treat)

	試驗 1		試驗 2	
	FASENRA (N=267)	安慰劑 (N=267)	FASENRA (N=239)	安慰劑 (N=248)
基準點急性發作 2 次				
n	164	149	144	151
發生率 (差異)	0.57	1.04	0.63	0.62
差異	-0.47	--	0.01	--
風險比 (95% CI)	0.55 (0.37, 0.80)	--	1.01 (0.70, 1.46)	--
基準點急性發作 3 次以上				
n	103	118	95	97
發生率	0.95	2.23	0.82	1.65
差異	-1.28	--	-0.84	--
風險比 (95% CI)	0.43 (0.29, 0.63)	--	0.49 (0.33, 0.74)	--

試驗 1 及試驗 2 中 · 急性發作史 3 次以上的患者 · 在 FASENRA 治療結束後 FEV₁ 平均差異分別為 0.235 L (95% CI: 0.088, 0.382) 和 0.265 L (95% CI: 0.115, 0.415) 。至於急性發作史為 2 次的患者 · 在 試驗 1 及試驗 2 的 FEV₁ 平均差異分別為 0.113 L (95% CI: -0.002, 0.228) 和 0.029 L (95% CI: -0.079, 0.137) 。

試驗 1 及試驗 2 中 · 急性發作史 3 次以上的患者 · 在 FASENRA 治療結束後 · 平均氣喘症狀分數自基準點的變化分別為 -0.32 (95% CI: -0.62, -0.01) 和 -0.41 (95% CI: -0.73, -0.09) 。

試驗 1 及試驗 2 中 · 急性發作史 2 次的患者 · 在 FASENRA 治療結束後 · 平均氣喘症狀分

數自基準點的變化分別為 -0.22 (95% CI: -0.49, 0.04) 和 -0.12 (95% CI: -0.37, 0.13)。

血中嗜酸性白血球數量

不論基準點嗜酸性白血球數量高低，皆觀察到急性發作率下降；然而，較高的基準點嗜酸性白血球數量仍然是較佳治療反應的潛在預測因子，尤其是以 FASENRA 治療者的 FEV₁ (見表 3 及表 4)。

表 6 說明基準點血中嗜酸性白血球數量低於 300 cells/μL，並有使用高劑量 ICS 的患者的試驗結果。

表 6：試驗 1 及試驗 2 中，基準點血中嗜酸性白血球數量低於 300 cells/μL 之患者的療效				
	試驗 1		試驗 2	
	FASENRA n ^a =131	安慰劑 n ^a =140	FASENRA n ^a =125	安慰劑 n ^a =122
臨床重大急性發作				
發生率	1.11	1.34	0.83	1.38
風險比 (CI)	0.83 (0.59, 1.16)		0.60 (0.42, 0.86)	
使用支氣管擴張劑前的 FEV₁ (公升)				
平均變化	0.248	0.145	0.140	0.156
差異 (CI)	0.102 (-0.003, 0.208)		-0.015 (-0.127, 0.096)	
氣喘症狀總分				
平均變化	-1.06	-0.77	-0.95	-0.95
差異 (CI)	-0.29 (-0.57, -0.01)		0.01 (-0.28, 0.29)	

由於每個變項可取得資料的患者人數不同，因此患者總數 (n) 略有不同。顯示的結果是根據每個變項最後可取得的數據。

試驗 1 及試驗 2 的合併結果顯示，基準點血中嗜酸性白血球數量越多，急性發作率下降越多。分析結果也顯示，基準點血中嗜酸性白血球數量越多的患者，FEV₁ 改善越多。

OCS 藥物減量試驗

試驗 3 評估 FASENRA 對於減少口服皮質類固醇 (OCS) 維持劑量的影響，主要療效指標是在維持氣喘控制下，在 24 週至 28 週期間，最後一劑 OCS 相較於基準點劑量減少的百分比。與安慰劑相比，使用 FASENRA 的患者，用於氣喘控制的口服皮質類固醇維持劑量減少幅度較大。FASENRA 組有 48 名患者 (66%)，安慰劑組有 28 名 (37%)，OCS 劑量減少了 50% 以上。第 24 至 28 週平均最終劑量 5 毫克以下的患者比例，FASENRA 組為 59%，安慰劑組為 33% (勝算比 2.74，95% CI: 1.41, 5.31)。使用 FASENRA 維持氣喘控制的患者，也反應在肺功能改善、症狀減輕、急救藥物的需求減少。在試驗期間，只有基準點 OCS 為 12.5 毫克以下最佳劑量的患者，達到了 OCS 劑量 100% 減量。這些患者中，FASENRA 組有 52.4% (22/42)，安慰劑組有 19% (8/42) 達到 OCS 劑量 100% 減量。

表 7 描述試驗 3 的結果。此外，相較於安慰劑，使用 FASENRA 的患者急性發作和需要住院或急診治療的比例分別減少 70% (發生率 0.54 vs 1.83，風險比 0.30，95% CI: 0.17, 0.53) 和 93% (發生率 0.02 vs 0.32，風險比 0.07，95% CI: 0.01, 0.63)。

表 7：試驗 3 · FASENRA 對 OCS 劑量減少之作用		
	FASENRA N=73	安慰劑 N=75
Wilcoxon 等級總和檢定 (主要分析方法)		
每日 OCS 劑量中位數自基準點減少 % (95% CI)	75 (60, 88)	25 (0, 33)
Wilcoxon 等級總和檢定 p 值	<0.001	
比例勝算模型 (靈敏度分析)		
第 28 週相較於基準點 OCS 減少 %		
降幅 ≥90%	27 (37%)	9 (12%)
降幅 ≥75%	37 (51%)	15 (20%)
降幅 ≥50%	48 (66%)	28 (37%)
降幅 >0%	58 (79%)	40 (53%)
OCS 無改變或無減少	15 (21%)	35 (47%)
勝算比 (95% CI)	4.12 (2.22, 7.63)	

試驗 3 也評估了肺功能、氣喘症狀分數、ACQ-6、AQLQ(S)+12，結果與試驗 1、試驗 2 相近。

兒童族群

在第三期試驗中，共有 108 名 12 歲至 17 歲的青少年氣喘患者參與 (試驗 1：n=53，試驗 2：n=55)。其中 46 人接受安慰劑；40 人為每 4 週一次使用 FASENRA 持續 3 劑，之後每 8 週一次；其餘 22 人每 4 週一次使用 FASENRA。患者納入條件如下：雖已接受中高劑量 ICS 和 LABA 定期治療，加上或未加上 OCS 或其他控制藥物，但過去 12 個月內仍有 2 次以上急性發作需要口服或全身性皮質類固醇治療，及基準點肺功能低下 (使用支氣管擴張劑前 FEV₁ <90%)。在這些試驗中，依建議劑量使用 FASENRA 治療的青少年患者，氣喘發作率為 0.70 (n=40，95% CI 0.42, 1.18)，安慰劑組為 0.41 (n=46，95% CI: 0.23, 0.73) [風險比 1.70，95% CI: 0.78, 3.69]。青少年族群的不良事件情形，與第三期試驗的整體族群大致相近 (見第 4.8 節)。

5.2 藥物動力學特性

Benralizumab 皮下注射 2 至 200 毫克的氣喘患者，藥物動力學與劑量成比例。

吸收：

氣喘患者經由皮下注射後，吸收半衰期為 3.5 天。根據族群藥物動力學分析，估計絕對生體可用率接近 59%，注射在腹部、大腿、上臂的相對生體可用率，並無具臨床意義的差異。

分佈：

根據族群藥物動力學分析，對於 70 公斤的患者，benralizumab 的中央及周邊分佈體積分別為 3.1 公升、2.5 公升。

生物轉換：

Benralizumab 是人源 IgG1 單株抗體，由體內廣泛分佈的蛋白水解酶降解，並不限於肝組織。

排除：

族群藥物動力學分析顯示 benralizumab 的藥物動力學呈現線性，沒有目標受體介導清除途徑的證據。Benralizumab 估計全身性清除率 (CL) 為 0.29 L/d，皮下注射後，半衰期約為 15.5 天。

特殊族群：

老年患者 (65 歲以上)

根據族群藥物動力學分析，年齡並未影響 benralizumab 清除率。

性別及種族

族群藥物動力學分析指出，性別及種族對 benralizumab 清除率無顯著影響。

腎功能不全

目前尚未有正式臨床試驗，研究腎功能不全對於 benralizumab 的影響。根據族群藥物動力學分析，肌酸酐清除率 30 至 80 mL/min 的患者，與腎功能正常者的 benralizumab 清除率相近。肌酸酐清除率低於 30 mL/min 的患者資料有限，但 benralizumab 並非由腎臟排除。

肝功能不全

目前尚未有正式臨床試驗，研究肝功能不全對於 benralizumab 的影響。IgG 單株抗體主要並非經由肝臟路徑排除，預期肝功能改變並不影響 benralizumab 的清除率。族群藥物動力學分析指出，基準點的肝功能生物標記 (ALT、AST、膽紅素) 對 benralizumab 清除率並無具臨床意義的影響。

小兒

根據族群藥物動力學分析，benralizumab 在 12 歲至 17 歲青少年族群的藥物動力學與成人一致。Benralizumab 目前尚未在兒童 (5 歲至 11 歲) 進行過研究 (見第 4.2 節)。

藥物交互作用

未進行過正式藥物交互作用研究。不預期 benralizumab 對併用藥物的藥物動力學產生影響。根據族群藥物動力學分析，氣喘患者的常見併用藥物並未影響 benralizumab 的清除率。

5.3 臨床前安全性資料

臨床前資料顯示，依據安全性藥理學或猴子的重複劑量毒性試驗，對人類並無特別危害。馬來猴接受靜脈注射和皮下注射給藥，與末梢血液及骨髓嗜酸性白血球數量減少有關，但沒有毒理

學相關發現。

致癌作用及引發突變

由於 benralizumab 是單株抗體，因此並未進行基因毒性或致癌性研究。

生殖毒理學

在產前及產後發育試驗中，懷孕馬來猴並未出現 benralizumab 相關的母體、胚胎、胎兒或產後影響。

馬來猴公猴和母猴的生殖力都未受影響。

6. 藥劑學特性

6.1 賦形劑列表

L-histidine

L-histidine hydrochloride monohydrate

α , α -trehalose dihydrate

polysorbate 20

注射用水

6.2 配伍禁忌

本藥品未進行過相容性試驗，因此不得與其他藥品混合使用。

6.3 保存期限

3 年。

6.4 儲存特別注意事項

置於冰箱冷藏 (2°C 至 8°C)。請將預填式注射器置於原包裝內保存，避免光線照射。不可冷凍。

6.5 容器性質及內容物

1 毫升無菌單次使用預填式注射器，為第一型玻璃材質，附有 29 號 1/2 吋不銹鋼針頭、硬質針套，及帶有 Fluorotec 塗層塞子的安全裝置。

FASENRA 包裝內為單次使用劑量的預填式注射器。

6.6 使用、處理及棄置說明

請勿搖晃，若凍結請勿使用。

版本內容更新於

2018 年 7 月

藥商：臺灣阿斯特捷利康股份有限公司
電話：(02) 2378-2390
地址：台北市敦化南路二段 207 號 21 樓

(Final Bulk) AstraZeneca Pharmaceuticals LP
Frederick Manufacturing Center, 633 Research Court, Frederick, MD 21703, USA

(成品) Cook Pharmica LLC
1300 South Patterson Drive, Bloomington, IN 47403, USA

(包裝)
Amylin Ohio LLC
8814 Trade Port Drive, West Chester, Ohio 45071, USA

或
Cook Pharmica LLC
1300 South Patterson Drive, Bloomington, IN 47403, USA
(請見外盒標示)

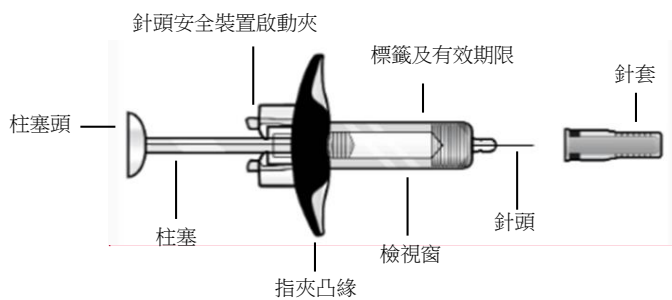
使用說明

施用之前，請先將 FASENRA 置於室溫中回溫，通常需要 30 分鐘。請於 24 小時內使用完畢，或丟棄於尖銳物品收集盒內。

附針頭安全裝置預填式注射器使用說明

預填式注射器使用步驟的各部件名稱請參見下圖 1。

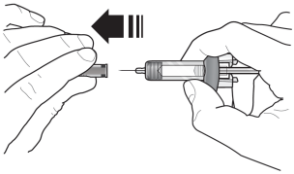



圖 1



請勿碰觸針頭安全裝置啟動夾，以免過早啟動針頭安全裝置。

1. 請握住注射器本體，而非柱塞，從托盤中取出預填式注射器。檢查注射器有效期限。在使用之前，應先目視檢查 FASENRA 是否出現異常微粒物質或變色。FASENRA 為透明無色至微黃，可能含有半透明或白色至乳白色顆粒。若 FASENRA 出現液體渾濁、變色

已註解 [LE5]: Asset ID: 307827

<p>或有大顆粒或異物顆粒，請勿使用。注射器可能含有小氣泡，這是正常現象，施用前請勿排出氣泡。</p>	
	<p>2. 要注射之前再取下針套，握住注射器本體，直接拿掉針套。取下針套時請勿握住柱塞或柱塞頭，以免移動柱塞。如果預填式注射器出現損壞或污染（例如未蓋上針套而掉落），請丟棄並使用新的預填式注射器。</p>
	<p>3. 輕輕捏起建議注射部位皮膚（例如上臂、大腿或腹部），刺入針頭。</p>
	<p>4. 將柱塞推到底，注入所有藥劑，直到柱塞頭完全位於針頭安全裝置啟動夾中間。這是啟動針頭安全裝置的必要步驟。</p>
	<p>5. 注射後請持續按住柱塞頭，同時將針頭從皮膚拔出。鬆開柱塞頭，安全裝置將自動蓋住針頭；請勿將注射器針套重新蓋上。</p>
<p>6. 使用過的注射器，請丟棄於尖銳物品收集盒內。</p>	

已註解 [LE6]: Asset ID: 307828

已註解 [LE7]: Asset ID: 307829

已註解 [LE8]: Asset ID: 307830

已註解 [LE9]: Asset ID: 307831