ベンラリズマブ

第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.5　臨床に関する概括評価

アストラゼネカ株式会社

略号及び用語の定義一覧

略号

略号	略していない用語
ACQ	Asthma Control Questionnaire（喘息コントロール質問票）
ADA	Anti-drug antibody（抗薬物抗体）
ADCC	Antibody-dependent cellular cytotoxicity（抗体依存性細胞傷害）
ADR	Adverse drug reaction
AE	Adverse event（有害事象）
APFS	Accessorized pre-filled syringe（安全装置付きプレフィルドシリンジ）
AQLQ(S)+12	Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire for 12 Years and Older
CI	Confidence interval（信頼区間）
EMA	European Medicines Agency（欧州医薬品庁）
EOT	End of Treatment（治療期間終了時）
FEV_1	Forced expiratory volume in 1 second（1 秒量）
GINA	Global Initiative for Asthma（国際喘息ガイドライン）
ICS	Inhaled corticosteroid（吸入ステロイド薬）
IgA	Immunoglobulin A（免疫グロブリン A）
IgE	Immunoglobulin E（免疫グロブリン E）
IgG	Immunoglobulin G（免疫グロブリン G）
IgM	Immunoglobulin M（免疫グロブリン M）
IL-5	Interleukin-5（インターロイキン-5）
IL-5R	Interleukin-5 receptor（IL-5 受容体）
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）
IPD	IP Discontinuation（治験薬投与中止時）
IV	Intravenous（静脈内）
K_D	Dissociation constant（解離定数）
KLH	Keyhole limpet hemocyanin（キーホールリンペットヘモシアニン）
LABA	Long-acting β_2 agonist（長時間作用性 β_2 刺激薬）
MAb	Monoclonal antibody（モノクローナル抗体）
MACE	Major Adverse Cardiac Event（主要心血管イベント）
MMRM	Mixed-effect model for repeated measures（反復測定混合効果モデル）
MRHD	Maximum recommended human dose（最大推奨臨床用量）
NOAEL	No observed adverse effect level（無毒性量）
OCS	Oral corticosteroids（経口ステロイド薬）
PDCO	Paediatric Committee at the European Medicines Agency（欧州小児用医薬品委員会）
Q4W	Every 4 weeks（4 週に 1 回投与）
Q8W	Every 4 weeks for the first 3 doses followed by every 8 weeks thereafter（最初の 3 回までは 4 週に 1 回投与、その後は 8 週に 1 回投与）
RoW	Rest of the World（指定した地域（EU、北米等）以外の諸国）
SAE	Serious adverse event （重篤な有害事象）
SAP	Statistical analysis plan（統計解析計画書）
SC	Subcutaneous （皮下）
SEAC	Safety Endpoint Adjudication Committee（安全性評価判定委員会）
SMQ	Standardized MedDRA Query（MedDRA 標準検索式）
TCR	Tissue cross-reactivity（組織交差反応性）
TEAE	Treatment-emergent adverse event（治験治療下で発現した有害事象）

用語の定義

用語	定義
$\%FEV_1$	標準予測値に対する測定された FEV_1 の割合
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine transaminase）
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate transaminase）
AUC_{0-t}	最終濃度検出時点（t）までの血清（血漿）中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	無限大時間までの血清（血漿）中濃度－時間曲線下面積
BMI	Body mass index（肥満度指数（体重（kg）/身長（m^2）））
CL	全身クリアランス
CL/F	みかけのクリアランス
C_{max}	最高血清（血漿）中濃度
$C_{trough,SS}$	定常状態の血清中トラフ濃度
ECP	好酸球カチオンタンパク質
ED_{90}	90%効果用量
EDN	好酸球由来神経毒
FAS	最大の解析対象集団（Full analysis set）
FeNO	呼気一酸化窒素（fraction of exhaled nitric oxide）
FVC	努力肺活量（Forced vital capacity）
GCP	医薬品の臨床試験の実施の基準（Good Clinical Practice）
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（Good Laboratory Practice）
High-ICS EOS ≥ 300/μL 集団	高用量ICS/LABAで治療されたベースラインの血中好酸球数が300/μL以上の被験者集団
ICH	医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use）
MedDRA	ICH国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities）
MRT	平均滞留時間
PT	MedDRAにおける基本語（Preferred terms）
QOL	生活の質（Quality of life）
SD	標準偏差（Standard deviation）
SOC	MedDRAにおける器官別大分類（System organ class）
$t_{1/2}$	消失半減期
t_{max}	最高血清（血漿）中濃度到達時間
V_z/F	消失相におけるみかけの分布容積
V_c	中央コンパートメントの分布容積
V_p	末梢コンパートメントの分布容積

目次

略号及び用語の定義一覧 2
目次 4
2.5 臨床に関する概括評価 7
1 製品開発の根拠 7
1.1 申請医薬品の試験を行った科学的背景 7
1.1.1 目標適応症の臨床的特性、既存治療における問題点 7
1.1.1.1 喘息の病態と社会的損失 7
1.1.1.2 既存の治療法とアンメット・メディカル・ニーズ 7
1.1.1.3 重症好酸球性喘息 9
1.1.2 申請医薬品の薬理学的特性 9
1.2 臨床開発計画 10
1.2.1 海外臨床開発計画 10
1.2.1.1 AZ Global 試験 10
1.2.1.2 第 III 相臨床試験プログラム 11
1.2.1.2.1 喘息増悪試験（SIROCCO 試験、CALIMA 試験） 11
1.2.1.2.2 OCS 減量試験（ZONDA 試験） 11
1.2.1.2.3 その他の第 III 相試験 12
1.2.1.3 統計的考察 14
1.2.1.3.1 解析対象集団 14
1.2.1.3.2 解析方法 14
1.2.2 日本人対象試験計画 15
1.2.2.1 日本人対象臨床試験 15
1.2.2.2 これまでの機構相談の概略 16
1.2.2.2.1 [redacted]相談[redacted]（[redacted]） 16
1.2.2.2.2 [redacted]相談[redacted]（[redacted]） 16
1.2.2.3 臨床データパッケージと臨床試験一覧 17
1.3 GCP 遵守に関する記述 22
2 生物薬剤学に関する概括評価 23
3 臨床薬理に関する概括評価 24
3.1 薬物動態 24
3.1.1 日本人健康成人にベンラリズマブを単回 SC 投与したときの薬物動態（2.7.2 2.2.2.1） 24
3.1.2 吸収、分布、生体内変換及び消失（2.7.2 3.1.2、2.7.2 3.1.3、2.7.2 3.1.4） 25
3.1.3 薬物相互作用（2.7.2 3.4） 25
3.1.4 特殊集団（2.7.2 3.1.5） 25
3.1.4.1 高齢患者（65 歳以上） 26
3.1.4.2 性別及び人種 26

3.1.4.3 腎機能障害 26
3.1.4.4 肝機能障害 26
3.1.4.5 小児 26
3.2 薬力学（2.7.2 3.2） 26
3.3 曝露-反応解析（2.7.2 3.3） 27
3.4 ベンラリズマブ推奨用法・用量 27
3.4.1 重症喘息に対するベンラリズマブ 30 mg Q8W の推奨 28
3.4.2 特殊集団における推奨用量 28
3.5 免疫原性試験（5.3.5.3-6） 28
3.6 全体集団と日本人集団の薬物動態、薬力学及び免疫原性 29
3.7 結論 29
4 有効性の概括評価 30
4.1 喘息患者を対象とした第 III 相臨床試験の結果 33
4.1.1 試験対象集団 33
4.1.1.1 喘息増悪試験（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験）（2.7.3 3.1.1.1） 33
4.1.1.2 OCS 減量試験（ZONDA 試験）（2.7.3 3.1.1.2） 35
4.1.2 重症喘息に対するベンラリズマブの有効性 36
4.1.2.1 SIROCCO 試験及び CALIMA 試験における有効性 36
4.1.2.1.1 概要 36
4.1.2.1.2 主要評価項目 38
4.1.2.1.3 重要な副次評価項目 42
4.1.2.1.4 裏付けデータ（2.7.3 3.2.3.4、2.7.3 3.2.5.2、2.7.3 3.2.7.1） 48
4.1.2.1.5 有効性の予測因子（2.7.3 3.3.2、2.7.3 3.3.3、2.7.3 3.3.4） 48
4.1.2.1.6 日本人被験者集団（2.7.3 3.3.5） 53
4.1.2.1.7 青少年被験者（2.7.3 3.3.6） 55
4.1.2.2 ZONDA 試験における有効性（2.7.3 3.4） 56
4.1.2.2.1 主要評価項目（2.7.3 3.4.1、2.7.3 3.4.2） 56
4.1.2.2.2 他の副次評価項目の要約（2.7.3 3.4.3） 58
4.2 結論；重症喘息患者に対するベンラリズマブの有効性 58
5 安全性の概括評価 62
5.1 安全性データの収集及び解析 62
5.1.1 試験の併合 62
5.1.1.1 第 III 相喘息増悪試験 62
5.1.1.2 AZ Global 試験 62
5.1.1.3 日本人被験者 62
5.2 曝露の状況 63
5.3 有害事象の評価 64
5.3.1 第 III 相喘息増悪試験 64
5.3.1.1 潜在的リスク 66
5.3.1.2 その他の安全性情報 67
5.3.1.3 青少年被験者における安全性データ 67

5.3.2 ZONDA 試験 67
5.3.3 他の AZ Global 試験 68
5.3.4 ADR 68
5.3.5 CALIMA 試験（日本人被験者） 68
5.3.5.1 潜在的リスク 71
5.3.5.2 その他の安全性情報 71
5.3.6 全体集団と日本人被験者の結果の一貫性 71
5.3.7 日本人併合（CALIMA 試験及び BORA 試験） 73
5.3.7.1 潜在的リスク及びその他の安全性情報 75
5.4 特別な患者集団における安全性 76
5.4.1 妊娠及び授乳時の使用 76
5.4.1.1 妊娠 76
5.4.1.2 授乳 76
5.4.1.3 生殖 76
5.4.2 小児への投与 76
5.4.3 高齢者 76
5.5 過量投与及び薬物乱用 77
5.5.1 過量投与 77
5.5.2 薬物乱用 77
5.6 離脱症状及び反跳現象 77
5.7 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 77
5.8 市販後データ 77
5.9 動物における毒性学的情報及び製品の品質に関連する情報（2.6.2.5 及び 2.6.6） 77
5.10 結論：重症喘息患者におけるベンラリズマブの安全性プロファイル 78
6 ベネフィットとリスクに関する結論 79
6.1 治療の背景 79
6.2 臨床上のベネフィット 79
6.2.1 年間喘息増悪率の減少 79
6.2.2 肺機能の改善 79
6.2.3 喘息症状及び QOL の改善 80
6.2.4 OCS 減量 80
6.2.5 ベンラリズマブ治療で大きな効果を得られる患者の特定 81
6.3 臨床上のリスク 81
6.3.1 重篤な感染症 82
6.3.2 蠕虫感染症 83
6.3.3 アナフィラキシーを含む過敏症 83
6.3.4 悪性腫瘍 84
6.4 ベネフィット・リスク評価 85
6.5 全般的結論 89
7 参考文献 90

2.5 臨床に関する概括評価

1 製品開発の根拠

1.1 申請医薬品の試験を行った科学的背景

1.1.1 目標適応症の臨床的特性、既存治療における問題点

1.1.1.1 喘息の病態と社会的損失

気管支喘息（以下、喘息）は「気道の慢性炎症を本態とし、臨床症状として変動性を持った気道狭窄（喘鳴、呼吸困難）や咳で特徴付けられる疾患」であり（喘息予防・管理ガイドライン, 2015）、その定義は国内外で同様である。

難治性喘息患者では、進行性の病理学的な気道リモデリングと線維化がみられ、結果として部分的に可逆的又は非可逆的な気道閉塞が起こる（Pascual and Peters 2005）。喘息は種々のフェノタイプからなるが、中でも注目すべきは喀痰中の好酸球数で判定する好酸球性又は非好酸球性のフェノタイプである（Simpson et al, 2006, Hancox et al, 2012）。異なるタイプの炎症には異なる喘息治療が奏効する可能性がある（Douwes et al, 2002）。

喘息は年齢を問わず発症する世界的に一般的な慢性疾患であり、かなりの社会的、経済的負担が発生する。本邦の喘息総患者数は 117 万 7 千人であり（厚生労働省, 2015）、2013 年の喘息死亡総数は 1728 人である（喘息予防・管理ガイドライン, 2015）。一方、全世界の喘息患者数は推定 3 億人であり、2025 年には 4 億人を上回ると予測されている（Peters et al, 2006）。また、喘息により年間 34 万 6 千人が死亡している。喘息は先進国、発展途上国を問わず発症する。疾病対策予防センターの 2014 年のデータでは、米国の有病率は成人で 7.4%、小児で 8.6%であった。欧州での有病率は、ルーマニアの 1.5%からスコットランドの 18.4%まで、様々であった。

喘息は軽症間欠型から衰弱を伴った重症持続型、更には生命を脅かす症状にまで様々な程度の重症度を示す。重症喘息は、コントロール不良となるのを防ぐために高用量の吸入ステロイド薬（ICS）に加えて気管支拡張薬や全身ステロイド薬等の追加薬剤による治療を必要とするか、又はこの治療をしてもなおコントロール不良の喘息と定義される（Chung et al, 2014）。コントロール不良の患者では、持続した喘息症状、頻回の増悪及び QOL の低下が認められる（Polosa and Morjaria, 2008）。一般的に増悪時には高用量の全身ステロイド薬を必要とし、入院に至ることもある。コントロール不良の重症喘息患者は、喘息患者集団全体の 5%から 10%程度存在すると推定される（Barnes and Woolcock, 1998, Busse et al, 2000, O'Byrne et al, 2012）。これらの患者には多数の合併症があり、薬剤費は喘息に関連した直接医療費の約 50%を占める（Cisternas et al, 2003）。

1.1.1.2 既存の治療法とアンメット・メディカル・ニーズ

欧米でも Global Initiative for Asthma（GINA）2016 で同様のステップが設定されており（GINA, 2016）、治療方針は国内外で同様である。喘息患者の多くはこれらのガイドラインの治療によって適切にコントロールできるが、重症喘息患者の一部は、現行の標準療法ではしばしばコントロール不良になり、重要なアンメット・メディカル・ニーズが残されている（Adelphi, 2012, Gauthier et al, 2015）。GINA 2016 ではコントロール不良の喘息は、ICS と長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）で治療しても

十分コントロールできない患者と定義され、予後が極めて不良である（CDC, 2016, Price et al, 201, WHO, 2016）。コントロール不良の喘息患者は慢性的に経口ステロイド薬（OCS）で喘息のコントロールをすることがある（Price et al, 201）。全身ステロイド薬の慢性的な投与は骨粗鬆症、不安症、うつ、体重増加、緑内障や糖尿病を含む重大かつ非可逆的な副作用を引き起こし（Hyland et al, 2015, Lefebvre et al, 2015, Liu et al, 2013）、患者に重大な影響を与えることがある（Dean et al, 2009, Hyland et al, 2015, Iribarren et al, 2012, Walsh et al, 2001）。

Table 1.1.1.2-1 JGL における喘息治療ステップ

		治療ステップ 1	治療ステップ 2	治療ステップ 3	治療ステップ 4
長期管理薬	基本治療	ICS （低用量）	ICS （低～中用量）	ICS （中～高用量）	ICS （高用量）
		上記が使用できない場合は以下のいずれかを用いる LTRA テオフィリン徐放製剤 ※症状が稀なら必要なし	上記で不十分な場合に以下のいずれか 1 剤を併用 LABA （配合剤使用可*5） LTRA テオフィリン徐放製剤	上記に下記のいずれか 1 剤、あるいは複数を併用 LABA （配合剤使用可*5） LTRA テオフィリン徐放製剤 LAMA*6	上記に下記の複数を併用 LABA （配合剤使用可） LTRA テオフィリン徐放製剤 LAMA*6 抗 IgE 抗体*2,7 経口ステロイド薬*3,7
	追加治療	LTRA 以外の 抗アレルギー薬*1	LTRA 以外の 抗アレルギー薬*1	LTRA 以外の 抗アレルギー薬*1	LTRA 以外の 抗アレルギー薬*1
発作治療*4		吸入 SABA	吸入 SABA*5	吸入 SABA*5	吸入 SABA

*1 抗アレルギー薬は、メディエーター遊離抑制薬、ヒスタミン H_1 拮抗薬、トロンボキサン A_2 阻害薬、Th2 サイトカイン阻害薬を指す。
*2 通年性吸入アレルゲンに対して陽性かつ血清総 IgE 値が 30～1500 IU/mL の場合に適用となる。
*3 経口ステロイド薬は短期間の間欠的投与を原則とする。短期間の間欠投与でもコントロールが得られない場合は、必要最小量を維持量とする。
*4 軽度の発作までの対応を示し、それ以上の発作についてはガイドラインの「急性増悪（発作）への対応（成人）」の項を参照。
*5 ブデソニド／ホルモテロール配合剤で長期管理を行っている場合には、同剤を発作治療にも用いることができる。長期管理と発作治療を合わせて 1 日 8 吸入までとするが、一時的に 1 日合計 12 吸入まで増量可能である。ただし、1 日 8 吸入を超える場合は速やかに医療機関を受診するよう患者に説明する。
*6 チオトロピウム臭化物水和物のソフトミスト製剤。
*7 LABA、LTRA 等を ICS に加えてもコントロール不良の場合に用いる。
ICS：吸入ステロイド薬、LABA：長時間作用性 β_2 刺激薬、SABA：短時間作用性 β_2 刺激薬、LTRA：ロイコトリエン受容体拮抗薬、LAMA：長時間作用性抗コリン薬
出典：喘息予防・管理ガイドライン, 2015

本邦で喘息の適応症で製造販売承認を取得している生物学的製剤は、オマリズマブ（ゾレア®）及びメポリズマブ（ヌーカラ®）であり、いずれも効能又は効果は「気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る）」となっている。

- オマリズマブは免疫グロブリン E（IgE）に結合する抗体で、IgE が FcεRI（高親和性 IgE 受容体）に結合するのを阻害することにより、アレルギーカスケードを引き起こす遊離 IgE 量を減少させ、好酸球を含む種々の気道炎症マーカーを減少させる。オマリズマブは本邦では高用量の ICS 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 濃度が定められた基準を満たす成人及び小児に長期管理薬に追加して投与する薬剤として市販されており、海外での使用方法も同様である。
- メポリズマブはインターロイキン 5（IL-5）に結合する抗体で、IL-5 が好酸球細胞表面の IL-5 受容体と結合するのを阻害することにより、IL-5 の生物学的活性を抑制し、IL-5 のシグナル伝達阻害及び好酸球の活性や好酸球数を減少させる。メポリズマブは高用量の ICS 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成人及び 12 歳以上の小児患者に血中好酸球数を考慮した上で、長期管理薬に追加して投与する薬剤として市販されており、海外での使用方法も同様である。

一方、GINA ステップ 5／National Asthma Education and Prevention Program（NAEPP）ステップ 5 及び 6 における重症喘息治療への追加治療薬として現在使用可能なモノクローナル抗体（mAb）は、オマリズマブ（XOLAIR®, 2003）、メポリズマブ（NUCALA®, 2015）に reslizumab（CINQAERO®, 2016, CINQAIR®, 2016）を加えた 3 種類である。

上記のアンメットニーズに対して、本申請資料のデータは、下記の点からベンラリズマブが重症好酸球性喘息に効果があることを示している。

- 好酸球を迅速かつ直接的に、ほぼ完全に除去する
- 投薬後早期に効果が発現し、持続的な効果を示す
- ベネフィット・リスクプロファイルが全般的に良好である

1.1.1.3 重症好酸球性喘息

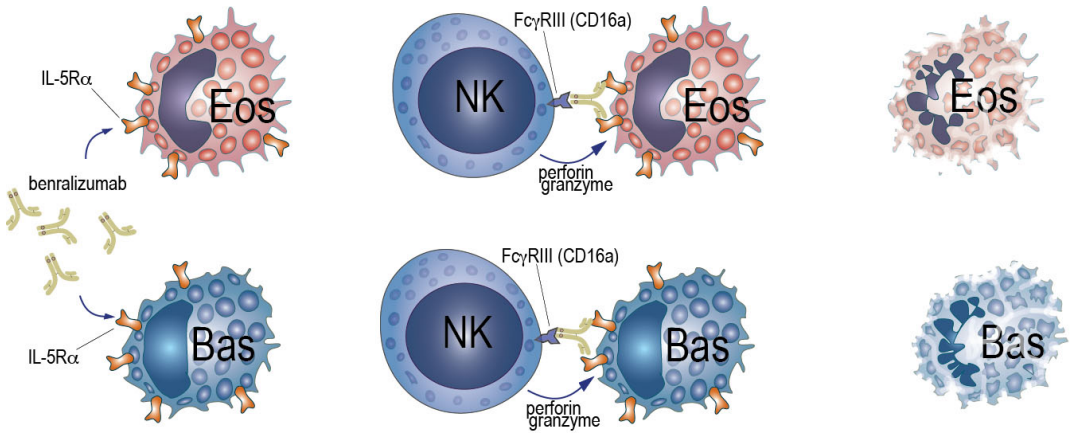
現在の喘息治療薬の効果に多様性がみられる原因の一つが炎症フェノタイプであると考えられている（Gauthier et al, 2015, Wenzel, 2012）。好酸球性炎症は喘息では一般的で（Garcia et al, 2013, Schleich et al, 2013）、全喘息患者の約 50%は好酸球性炎症を有している（Zhang and Wenzel, 2007）。重症喘息患者の約 50%又は全喘息患者の 5～10%では、高用量 ICS を使用しているにもかかわらず、持続性の好酸球増多を伴う増悪や喘息症状が認められる（Woodruff et al, 2009, Chung et al, 2014, Wenzel and Covar, 2006）。好酸球の増加は喘息患者の重症度の悪化、喘息増悪、肺機能の低下及び死亡に関連する（Garcia et al, 2013, Hospers et al, 2000, Price et al, 2016, Talini et al, 2015）。

1.1.2 申請医薬品の薬理学的特性

ベンラリズマブ（MEDI-563、KHK4563 又は BIW-8405）は、メポリズマブや reslizumab の IL-5 拮抗薬とは異なり、ヒトインターロイキン-5 受容体 α サブユニット（IL-5Rα）に特異的に結合するヒト化抗体である。ベンラリズマブはヒト IL-5Rα に高い親和性（解離定数 [K_D]：0.016 nmol/L）及び特異性をもって結合する。ヒトにおいては IL-5 受容体（IL-5R）は好酸球及び好塩基球の表面上に特異的に発現する（Takatsu et al, 1994, Toba et al, 1999, Yamada et al, 1998）。ベンラリズマブは Fc 領域にフコースを含まないことにより、NK 細胞のような免疫エフェクター細胞上の FcγRIIIa に高い親和性（K_D：45.5 nmol/L）をもって結合し、増強された抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性を介して好酸球と好塩基球にアポトーシスを誘導する（Figure 1.1.2-1、Kolbeck et al, 2010）。

ベンラリズマブはこの作用機序により、肺組織、喀痰、血液及び骨髄中の好酸球を直接的かつほぼ完全に除去する。ベンラリズマブは増強された ADCC 活性により好酸球を迅速に除去し、血液中ではベンラリズマブの投与後 24 時間以内に好酸球が除去されることが確認された（Busse et al, 2013, Kolbeck et al, 2010, Laviolette et al, 2013）。ベンラリズマブは、循環血中の好塩基球も除去した（Kolbeck et al, 2010, Laviolette et al, 2013）。

Figure 1.1.2-1 増強された ADCC を介したベンラリズマブによる標的細胞の除去



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

好酸球性炎症は喘息病因の重要な構成要素である。好酸球はエイコサノイド、ロイコトリエン、サイトカイン等の炎症性メディエーターや eosinophil cationic protein（ECP）、好酸球ペルオキシダーゼ、eosinophil- derived neurotoxin（EDN）及び主要塩基性タンパク質のような顆粒タンパク質を豊富に産生する。ADCC 活性を増強したベンラリズマブは好酸球性炎症を抑制し、血清中の好酸球顆粒タンパク質である ECP 及び EDN 濃度を低下させる（5.3.1.4-10、Pham et al, 2016）。ベンラリズマブはコントロール不良の好酸球性喘息患者に幅広い有効性プロファイルを示す（Castro et al, 2014）。第 I 相試験及び第 II 相試験では、軽症から重症の喘息患者にベンラリズマブを単回及び反復投与した結果、血中及び気道中の好酸球がほぼ完全に除去されるとともに、喘息増悪、肺機能及び喘息コントロール質問票（ACQ）-6 を含む複数の喘息管理指標に改善が認められた（Busse et al, 2010, Gossage et al, 2012, Laviolette et al, 2013, Molfino et al, 2012, Castro et al, 2014, Park et al, 2016）。臨床効果は血中好酸球数が 300/μL 以上の被験者で最も高いと思われた。

第 III 相試験では、治療効果の有無を予測可能な血中好酸球数の閾値（値に満たない場合は治療効果が期待できない）を探索した。第 III 相試験の結果、ベンラリズマブの治療効果はベースライン時の好酸球数の範囲を問わず認められたが、ベースライン時の好酸球数が高いほどより高い有効性が認められた。

1.2 臨床開発計画

1.2.1 海外臨床開発計画

1.2.1.1 AZ Global 試験

AstraZeneca/MedImmune 社が実施した第 II 相臨床試験及び第 III 相臨床試験に 3811 名が参加し、2514 名がベンラリズマブの投与を受けた（5.3.5.3-5 Table 2.2.2）。第 III 相臨床試験として D3250C00017 試験（SIROCCO 試験）、D3250C00018 試験（CALIMA 試験）、D3250C00020 試験（ZONDA 試験）、D3250C00029 試験（GREGALE 試験）、D3250C00032 試験（BISE 試験）

を実施し、終了した。D3250C00016 試験（PAMPERO 試験）は安全上の懸念によるものではなく、治験が計画どおり進捗しなかったために試験途中で中止した。更に、D3250C00021 試験（BORA 試験）を実施中である。また、第 II 相臨床試験として、成人喘息患者を対象とした MI-CP186 試験、MI-CP197 試験、MI-CP220 試験の 3 試験を実施し、終了した。

AZ Global が実施した第 I 相の臨床試験としては、成人喘息患者を対象とした MI-CP158 試験及び MI-CP166 試験の 2 試験を実施し、終了した。

1.2.1.2 第 III 相臨床試験プログラム

1.2.1.2.1 喘息増悪試験（SIROCCO 試験、CALIMA 試験）

同様の喘息増悪試験である SIROCCO 試験と CALIMA 試験の 2 試験をプロトコールで規定した高用量 ICS（2.7.3 Table 3.1.3.1-1、2.7.3 Table 3.1.3.1-2）/LABA（OCS 及びその他の喘息長期管理薬の使用は問わない）で治療（GINA Steps 4 and 5/NAEPP Steps 5 and 6; GINA, 2016, NAEPP, 2007）してもコントロール不良で、喘息増悪歴のある成人及び青少年（12 歳以上 75 歳以下）喘息患者を対象として実施した。PAMPERO 試験（1.2.1.2.3）の中止後、CALIMA 試験は中用量 ICS を使用していても喘息増悪歴のある患者での情報を入手するために、中用量 ICS を使用している喘息患者も登録可能とした。

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

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

これらの試験の被験者集団は4.1.1.1項、有効性及び安全性はそれぞれ4.1.2.1項及び5.3.1項に記載した。両試験は6.4項に記載したベネフィット・リスク評価を説明する重要な試験である。

1.2.1.2.2 OCS 減量試験（ZONDA 試験）

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

本試験の主要評価項目は、喘息コントロール下での OCS 最終投与量のベースラインからの減量割合とした。本試験ではベースラインの血中好酸球数が 150/μL 以上である適格患者をランダム化した。本試験の被験者集団、有効性、安全性はそれぞれ4.1.1.2項、4.1.2.2項、5.3.2項に記載した。また、本試験は6.4項に記載したベネフィット・リスク評価に含まれる。

1.2.1.2.3 その他の第 III 相試験

軽症から中等症の喘息患者を対象とした試験（BISE 試験）

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

人口統計学的特性（年齢、性別、人種、民族）は両群で同様であった。ランダム化前過去 12 ヵ月間での喘息増悪は 0 回の被験者が主で、各投与群で 80%超であった。入院となった喘息増悪又は緊急処置室での治療が必要となった喘息増悪が 1 回（又は 2 回）の被験者は、いずれの群でも 3%未満であった。ベースラインのスパイロメトリーによる肺機能は両群で同等であった。ベースラインでの気管支拡張薬投与前の FEV_1/FVC はベンラリズマブ群で 68%であり、プラセボ群で 65%であった。

ベンラリズマブ群はプラセボ群と比較して Week 12 での気管支拡張薬投与前 FEV_1 を統計学的に有意に改善した。変化量の差（ベンラリズマブ群−プラセボ群）は 0.08 L であった（95%信頼区間（CI）：0.00, 0.15、p=0.040）。全般的に、ベンラリズマブを支持する正の傾向は副次評価項目にわたり認められたが、nominal 0.05 の有意水準において差は認められなかった。ベンラリズマブ 30 mg の 3 回投与（Week 0、Week 4、Week 8）は、忍容性があり、安全性はプラセボ群と同等であった。BISE 試験はベネフィット・リスク評価に含まれないため、本申請資料ではこれ以上記述しない（参考 5.3.5.1-10）。

在宅自己投与試験（GREGALE 試験）

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

本試験は SIROCCO 試験及び CALIMA 試験に類似した重症喘息患者を被験者とした。被験者の 61.2%は、過去 12 ヵ月間で喘息増悪が発生しておらず、FAS における平均年間喘息増悪回数は 0.6 回であった。ベースラインの気管支拡張薬投与前の標準予測値に対する測定された FEV_1 の割合の平均値は 70.8%であった。

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

本試験の副次目的は、喘息コントロールの指標に対するベンラリズマブの効果を ACQ-6 スコアを用いて評価することであった。ACQ-6 スコアは喘息が良好にコントロールされているかどうかを判断するために、各被験者の喘息症状を確実にモニタリングする手段として用いた。本

試験の目的ではないため、喘息症状の特性は厳密には評価しなかった。ACQ-6 スコアの平均値のベースラインからの低下（−0.53〜−0.82 ; 参考 5.3.5.2-1 Table 17）は試験期間を通じて認められ、Week 20 の喘息管理良好な被験者の割合はベースライン時から増加した（ベースライン：4.3%、Week 20：25.9%［参考 5.3.5.2-1 Table 18］）。56.9%の被験者で、ベースラインと比較して Week 20 に ACQ-6 スコアの改善がみられた。

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

GREGALE 試験はベネフィット・リスク評価に含まれないため、本申請資料ではこれ以上記述しない。詳細については治験総括報告書（CSR）（参考 5.3.5.2-1）を参照されたい。

中用量 ICS/LABA を使用している喘息患者を対象とした試験（PAMPERO 試験）

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

長期安全性試験（BORA 試験、MELTEMI 試験）

BORA 試験は、二重盲検、ランダム化、並行群間比較長期投与試験であり、SIROCCO 試験、CALIMA 試験又は ZONDA 試験で治験薬投与が完了した被験者を対象とした。BORA 試験では、ベンラリズマブを 56 週間（成人被験者）又は 108 週間（青少年被験者）追加で継続投与したときの安全性と忍容性を評価した。BORA 試験は実施中であるため、20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日までのデータでカットオフして盲検下で有害事象の発現状況を示した。更に、最後に本治験に組み入れられた日本人被験者が 56 週間の治療期間を終了後の 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日にデータをカットオフし、開鍵した後、日本人被験者を対象に中間解析を実施して安全性を評価した。なお、開鍵に伴い、本治験はすべての被験者にとって単盲検試験となった。解析により治験依頼者の投与レジメンに対する盲検化は解除されたが、治験の実施並びに治験実施医療機関及び被験者の盲検性に変更はなかった。BORA 試験の中間解析結果は CSR（5.3.5.1-6）及び個々の試験のまとめ（2.7.6-10）に記載した。

AstraZeneca 社は、約 1200 名の被験者が BORA 試験を完了すればベンラリズマブを最大 24 ヵ月投与した際の長期安全性を評価するのに十分な情報が得られると判断した。そのため、残りの適格被験者は、BORA 試験に 16 週間参加した後に MELTEMI 試験に移行し、ベンラリズマブが当該国で市販されるか、当該国の規制当局による承認審査プロセスが中止されるまで、非盲検下でベンラリズマブ投与を受けられることとした。販売承認申請を実施しない国の被験者に関しては、2018 年 12 月に最終投与を行い、試験期間終了時（EOT）来院及びフォローアップ（FU）来院を 2019 年 1Q に実施する予定である。なお、青少年被験者、日本及び韓国の被験者、並びに MELTEMI 試験への移行を希望しない被験者は、BORA 試験の治験薬投与中止（IPD）又は EOT 来院し、更に FU 来院まで BORA 試験を継続することとした。MELTEMI 試験中に発生し

た予測できない重篤な副作用（SUSAR）は規制要件に従って報告することとした。この進行中の MELTEMI 試験からのデータは本申請資料に記載していない。

免疫機能評価試験（ALIZE 試験）

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

1.2.1.3 統計的考察

統計解析方法に関する更に詳細な情報は、各試験の CSR、各試験の統計解析計画書（SAP）、Integrated Summary of Efficacy（ISE、5.3.5.3-4）、Integrated Summary of Safety（ISS、5.3.5.3-5）及び Integrated Summary of Immunogenicity（ISI、5.3.5.3-6）に記載している。

1.2.1.3.1 解析対象集団

有効性の解析にはランダム化され治験薬の投与を一度でも受けたすべての被験者と定義した FAS を用いた。解析は Intent-to-Treat の原則に従って割り付けられた治療群に基づき実施した。

安全性と免疫原性の解析は治験薬の投与を一度でも受けたすべての被験者からなる安全性解析対象集団を用いて実際に受けた治療に基づき実施した。更なる詳細情報は ISS SAP（5.3.5.3-5）及び ISI SAP（5.3.5.3-6）を参照のこと。

1.2.1.3.2 解析方法

有効性評価項目

第 III 相喘息増悪試験では、全体の第一種の過誤確率をコントロールするため、High-ICS EOS ≥ 300/μL 集団における主要評価項目（年間喘息増悪率）及び重要な副次評価項目（EOT における気管支拡張薬投与前 FEV_1［L］及び合計喘息症状スコアのベースラインからの変化量）の検定に多重検定法を用いた。検定手順は、主要評価項目を Hochberg の方法に従い検定し（Hochberg, 1988）、重要な副次評価項目を Holm の方法に従い検定する（Holm, 1979）ゲートキーピングの方法を用いた。

主要解析では、年間喘息増悪率を投与群、地域、過去の喘息増悪回数及びランダム化時の OCS 使用の有無で調整した負の二項分布モデルによって解析した。入院又は救急外来受診を伴う喘息増悪についても同様に解析した。初回喘息増悪までの期間は、同じベースライン共変量で調整した Cox 比例ハザードモデルにより解析した。

気管支拡張薬投与前 FEV_1 及び合計喘息症状スコアのベースラインからの変化量は、投与群、地域、ベースライン値、ランダム化時の OCS 使用の有無、来院及び来院×投与群の交互作用で調整した mixed-effect model for repeated measures analysis（MMRM；反復測定混合効果モデル）を用い、各ベンラリズマブ投与群をプラセボ群と比較した。モデル収束の問題がない限り、分散共分散構造には無構造を用いた。ACQ-6 及び Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire for 12 Years and Older（AQLQ(S)+12）のベースラインからの変化量並びに好酸球数の変化率も同様にして解析した。EOT の ACQ-6 又は AQLQ(S)+12 のレスポンダーの割合は、ロジスティック回帰モデルで解析した。

全体集団との結果の一貫性を確認するために、年間喘息増悪率、FEV_1、喘息症状スコアは日本人部分集団解析も実施した。

事前に各試験の SAP 及び ISE SAP で定めた部分集団については、部分集団の主効果及び部分集団×投与群の交互作用を加えて、各部分集団に対して上記と同様の解析を行った。部分集団間での治療効果の一貫性を説明するために、フォレストプロット及び標準化効果プロットを用いた。過去の喘息増悪回数又はベースラインの好酸球数に基づく部分集団では、各部分集団レベルでの治療効果を更に明らかにするため、それぞれ別個のモデルを当てはめた。

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験のデータの併合解析は、試験の主効果を加えて、上記に概説したものと同様のアプローチに従い解析した。

ZONDA 試験では、最終的な OCS 投与量のベースラインからの減少割合を Wilcoxon の順位和検定によって解析し、ベンラリズマブの各投与レジメンとプラセボの差の中央値は漸近ホッジス・レーマン推定量を用いて導出した。主要評価項目の解析では、2 つの投与レジメンで多重性を調整した。感度分析は、投与群、地域及びベースライン OCS 用量で調整した比例オッズモデルを用いて実施した。ZONDA 試験のその他の副次評価項目は、上述の SIROCCO 試験及び CALIMA 試験と同様の方法で解析した。

安全性評価項目

安全性及び免疫原性データは記述的に要約した。有害事象は、治療期間中（初回投与から EOT 又は投与中止来院まで）及び試験期間中（初回投与から追跡調査の最終日まで）に発現した事象について要約した。投与終了後の有害事象は、個々の試験についてのみ要約した。

安全性解析では、併合データからプラセボとの発現割合の差を比較するための推定に、試験の影響を考慮し、Miettinen and Nurminen 法（Miettinen and Nurminen, 1985）を用いて、差の両側 95%CI を算出した。

免疫原性が安全性又は有効性に及ぼす影響を評価するため、SIROCCO 試験及び CALIMA 試験における有害事象及び多重性を調整した有効性評価項目を、個々の試験及び併合データについて抗薬物抗体（抗ベンラリズマブ抗体；ADA）の発現状況別に要約した。

1.2.2 日本人対象試験計画

1.2.2.1 日本人対象臨床試験

協和発酵キリン株式会社は日本人の健康成人男性を対象とした第 I 相臨床試験である 4563-001 試験及び 4563-002 試験、日本及び韓国共同で成人喘息患者を対象とした第 II 相臨床試験である 4563-003 試験を治験依頼者として実施し、終了した。国内外の第 II 相試験の結果及び喘息に対する標準治療の比較から内因性・外因性民族的要因にほとんど差異はない（1.1.1.1、1.1.1.2）と判断し、成人又は青少年喘息患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験である CALIMA 試験を実施し、終了した。なお、日本人の青少年喘息患者では試験を実施しなかった。また、CALIMA 試験と同時期に中用量の ICS/LABA を使用していてもコントロール不良の成人喘息患者を対象とした第 III 相臨床試験である PAMPERO 試験を開始したが、試験を途中で中止し、中用量 ICS を使用してもコントロール不良な喘息患者は CALIMA 試験に登録可能とした。なお、PAMPERO 試験で投薬された日本人はいなかった。現在、成人喘息患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験である BORA 試験は実施中であるため、最後に本治験に組み入れられた

日本人被験者が 56 週間の治療期間を終了後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にデータをカットオフし、開鍵した後、日本人被験者を対象に中間解析を実施して安全性を評価した（5.3.5.1-6）。

1.2.2.2 これまでの機構相談の概略

1.2.2.2.1 [redacted]相談[redacted]（[redacted]）

[redacted]の妥当性、日本での承認申請パッケージの確認及び[redacted]の妥当性を確認するために[redacted]相談[redacted]（[redacted]）を行った。その結果、医薬品医療機器総合機構からは以下の助言を得た。

1） [redacted]との妥当性について

本邦と他の参加国間の差異が喘息増悪の評価に影響を及ぼす可能性について十分に検討した上で、[redacted]について、慎重に判断する必要があると考える。

2） 日本での承認申請パッケージの確認及び[redacted]の妥当性について

①承認申請パッケージの確認

i） 種々の検討課題があると考えることから、[redacted]で得られる成績を踏まえた上で、本剤の承認申請に必要な臨床データパッケージについて協議することが適切と考える。

②[redacted]の妥当性

i） 可能な限り努力し、[redacted]について再検討する必要がある。

これら助言を踏まえ、[redacted]した。また、CALIMA 試験等を完了した被験者を対象とした継続長期投与試験である BORA 試験に参加している。

1.2.2.2.2 [redacted]相談[redacted]（[redacted]）

ベンラリズマブは内因性及び外因性民族的要因による影響は受けにくいこと、日本が参加した第 III 相国際共同試験で、有効性及び安全性に民族間で特徴的な差異を認めなかったことから（2.7.3.3）、外国臨床データを臨床データパッケージに含めた国内申請の申請データパッケージ及び用法・用量の妥当性を確認するために[redacted]相談[redacted]（[redacted]）を実施した。その結果、医薬品医療機器総合機構からは以下の助言を得た。

①申請データパッケージの確認

i） 提示された臨床データパッケージにおいて、日本人における[redacted]は限られていることから、参考として提出予定の[redacted]の[redacted]は、評価資料として提出すること。

ii） 承認申請資料では、解析対象集団を修正するに至った経緯を示した上で、治験実施計画書における高用量 ICS の定義に従い再解析した SIROCCO 試験及び CALIMA 試験の各試験成績に基づき、本剤の有効性を説明すること。

②用法・用量の妥当性について

i) 「通常、成人にはベンラリズマブ（遺伝子組換え）として 30 mg を、初回、4 週後、8 週後に皮下投与し、以降、8 週間隔で皮下投与する。」と設定することは受入れ可能と考える。

これら助言を踏まえ、今回の製造販売承認申請における臨床データパッケージは国内外で実施した試験で構成し、CALIMA 試験及び SIROCCO 試験の結果を再解析すると共に [redacted] の[redacted]を評価資料として提出することとした。

1.2.2.3 臨床データパッケージと臨床試験一覧

臨床データパッケージを構成する試験の一覧をTable 1.2.2.3-1に示した。

Table 1.2.2.3-1　臨床データパッケージを構成する試験の一覧

試験番号 試験の種類 実施国	目的	試験デザイン 及び対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量 （計画時）	投与被験者数	投与期間	試験の 進行状況・ 報告書の種類	試験報告書の添付場所
4563-001 第 I 相 日本	安全性 忍容性 薬物動態	単盲検 プラセボ対照 群逐次増量	健康成人男性	プラセボ ベンラリズマブ：0.03、0.1、0.3、1.0、3.0 mg/kg 単回 IV	プラセボ：10 名 ベンラリズマブ：30 名（各 6 名）	単回	完了 完全な報告書	5.3.3.1-1
4563-002 第 I 相 日本	安全性 忍容性 薬物動態	単盲検 プラセボ対照 群逐次増量	健康成人男性	プラセボ ベンラリズマブ：25、100、200 mg 単回 SC	プラセボ：6 名 ベンラリズマブ：18 名（各 6 名）	単回	完了 完全な報告書	5.3.3.1-2
MI-CP158 第 I 相 米国 （日本不参加）	安全性 忍容性 薬物動態 薬力学	オープン 群逐次増量	軽度成人喘息患者	ベンラリズマブ：0.0003、0.003、0.03、0.1、0.3、1.0、3.0 mg/kg 単回 IV	44 名 （1 群 5～9 名）	単回	完了 完全な報告書	5.3.3.2-1
4563-003 第 II 相 アジア国際共同（日本、韓国）	有効性 安全性 忍容性 薬物動態	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 用量設定並行群間比較	中用量又は高用量の ICS/LABA で治療されているコントロール不良の成人喘息患者	プラセボ ベンラリズマブ：2、20、100 mg Q8W SC	プラセボ：26 名 ベンラリズマブ：77 名 （1 群 25～26 名）	4 週に 1 回（3 回）＋8 週に 1 回（4 回）48 週間 （Week 0、4、8、16、24、32、40）	完了 完全な報告書	5.3.5.1-1
MI-CP220 第 II 相 国際共同（日本不参加）	有効性 安全性 忍容性 薬物動態	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 用量設定並行群間比較	中用量又は高用量の ICS/LABA で治療されているコントロール不良の成人喘息患者	EOS+：Q8W SC プラセボ ベンラリズマブ：2、20、100 mg EOS-：Q8W SC プラセボ ベンラリズマブ：100 mg	EOS+ プラセボ：80 名 ベンラリズマブ：244 名 （1 群 81～82 名） EOS- プラセボ：142 名 ベンラリズマブ：140 名	4 週に 1 回（3 回）＋8 週に 1 回（4 回）48 週間 （Week 0、4、8、16、24、32、40）	完了 完全な報告書	5.3.5.1-2

Table 1.2.2.3-1 臨床データパッケージを構成する試験の一覧(Continued)

試験番号 試験の種類 実施国	目的	試験デザイン 及び対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量 (計画時)	投与被験者数	投与期間	試験の 進行状況・ 報告書の種類	試験報告書の添付場所
D3250C00018 (CALIMA) 第 III 相 国際共同(日本参加)	有効性 安全性 忍容性 薬物動態	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	中用量又は高用量の ICS/LABA で治療されているコントロール不良の成人又は青少年喘息患者	プラセボ ベンラリズマブ：30 mg Q4W SC、Q8W SC	プラセボ：440 名 ベンラリズマブ：866 名 Q4W：425 名 Q8W：441 名	Q4W ： 4 週に 1 回 56 週間 （Week 0、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52） Q8W ： 4 週に 1 回（3 回）＋8 週に 1 回（5 回）56 週間 （Week 0、4、8、16、24、32、40、48）	完了 完全な報告書	5.3.5.1-4
D3250C00017 (SIROCCO) 第 III 相 国際共同(日本不参加)	有効性 安全性 忍容性 薬物動態	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	高用量の ICS/LABA で治療されているコントロール不良の成人又は青少年喘息患者	プラセボ ベンラリズマブ：30 mg Q4W SC、Q8W SC	プラセボ：407 名 ベンラリズマブ：797 名 Q4W：399 名 Q8W：398 名	Q4W ： 4 週に 1 回 48 週間 （Week 0、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44） Q8W ： 4 週に 1 回（3 回）＋8 週に 1 回（4 回）48 週間 （Week 0、4、8、16、24、32、40）	完了 完全な報告書	5.3.5.1-3
D3250C00020 (ZONDA) 第 III 相 国際共同(日本不参加)	有効性：OCS 減量 安全性 忍容性 薬物動態	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	高用量の ICS/LABA 及び OCS で治療されているコントロール不良の成人喘息患者	プラセボ ベンラリズマブ：30 mg Q4W SC、Q8W SC	プラセボ：75 名 ベンラリズマブ：145 名 Q4W：72 名 Q8W：73 名	Q4W ： 4 週に 1 回 28 週間 （Week 0、4、8、12、16、20、24） Q8W ： 4 週に 1 回（3 回）＋8 週に 1 回（2 回）28 週間 （Week 0、4、8、16、24）	完了 完全な報告書	5.3.5.1-5

Table 1.2.2.3-1 臨床データパッケージを構成する試験の一覧(Continued)

試験番号 試験の種類 実施国	目的	試験デザイン 及び対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量 (計画時)	投与被験者数	投与期間	試験の 進行状況・ 報告書の種類	試験報告書の添付場所
D3250C00021 (BORA) 第 III 相 国際共同(日本参加)	長期投与 安全性 忍容性 有効性 薬物動態	ランダム化 二重盲検 並行群間比較	D3250C00017 、D3250C00018 、D3250C00020 を完了した成人又は青少年喘息患者	ベンラリズマブ：30 mg Q4W SC、Q8W SC	2133 名	4 週に 1 回又は 8 週に 1 回 成人の最終投与： Week 52 青少年の最終投与： Week 104	実施中 中間簡易報告書(日本人被験者)	5.3.5.1-6
MI-CP166 第 I 相 国際共同（米国、カナダ） （日本不参加）	安全性 忍容性 有効性 薬物動態 薬力学	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	喀痰中の好酸球が 2.5%以上の成人喘息患者	コホート 1：単回 IV プラセボ ベンラリズマブ：1.0 mg/kg IV コホート 2：Q4W SC プラセボ ベンラリズマブ：100、200 mg	コホート 1 プラセボ：5 名 ベンラリズマブ：8 名 コホート 2 プラセボ：5 名 ベンラリズマブ：9 名 （1 群 4～5 名）	コホート 1 単回 コホート 2 4 週に 1 回 12 週間 （Week 0、4、8）	完了 完全な報告書	参考 5.3.4.2-1
MI-CP186 第 II 相 国際共同（米国、カナダ） （日本不参加）	有効性 安全性 薬物動態	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	急性増悪により緊急外来を受診した成人喘息患者	プラセボ ベンラリズマブ：0.3 、1.0 mg/kg 単回 IV	プラセボ：38 名 ベンラリズマブ：72 名 （1 群 36 名）	単回	完了 完全な報告書	参考 5.3.5.1-7
MI-CP197 第 II 相 米国 （日本不参加）	安全性 忍容性 薬物動態 薬力学	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	成人喘息患者	プラセボ ベンラリズマブ：25、100、200 mg Q4W SC	プラセボ：6 名 ベンラリズマブ：19 名 （1 群 6～7 名）	4 週に 1 回 12 週間 （Week 0、4、8）	完了 完全な報告書	参考 5.3.5.1-8
D3250C00016 (PAMPERO) 第 III 相 国際共同(日本参加)	有効性 安全性 忍容性 薬物動態	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	中用量の ICS/LABA で治療されているコントロール不良の成人喘息患者	プラセボ ベンラリズマブ：30 mg Q4W SC、Q8W SC	プラセボ：5 名 ベンラリズマブ：8 名 Q4W：3 名 Q8W：5 名	Q4W ： 4 週に 1 回 48 週間 （Week 0、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44） Q8W ： 4 週に 1 回（3 回）＋8 週に 1 回（4 回）48 週間 （Week 0、4、8、16、24、32、40）	試験中止 簡略化された報告書	参考 5.3.5.1-9

Table 1.2.2.3-1　臨床データパッケージを構成する試験の一覧(Continued)

試験番号 試験の種類 実施国	目的	試験デザイン 及び対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量 （計画時）	投与被験者数	投与期間	試験の 進行状況・ 報告書の種類	試験報告書の添付場所
D3250C00029 (GREGALE) 第 III 相 国際共同（日本不参加）	在宅投与における安全性 機器の信頼性	オープン	中用量又は高用量の ICS/LABA で治療されているコントロール不良の成人喘息患者	ベンラリズマブ：30 mg Q4W SC （院内投与 3 回+在宅投与 2 回）	116 名	4 週に 1 回 20 週間 （Week 0、4、8、12、16）	完了 完全な報告書	参考 5.3.5.2-1
D3250C00032 （BISE） 第 III 相 国際共同（日本不参加）	有効性：肺機能 安全性 忍容性 薬物動態	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	軽症から中等症の成人喘息患者	プラセボ ベンラリズマブ：30 mg Q4W SC	プラセボ：105 名 ベンラリズマブ：106 名	4 週に 1 回 12 週間 （Week 0、4、8）	完了 完全な報告書	参考 5.3.5.1-10

1.3 GCP 遵守に関する記述

すべての臨床試験は、ヘルシンキ宣言の精神に基づき、各国の規制要件及び各臨床試験実施時における GCP を遵守し実施した。

2 生物薬剤学に関する概括評価

ベンラリズマブの市販用製剤は、SC 投与を目的とした APFS に無菌的に充填された液剤であり、1 シリンジあたり 1.0 mL の容量で 30 mg のベンラリズマブが含有されている。臨床開発中に 3 回の製剤の処方変更が実施されており、各処方の同等性／同質性は、各種物性評価により担保されている（2.3.P.2.3）。最終的に、市販製剤と臨床開発の過程で使用されていた製剤の同等性／同質性が示されている。

ベンラリズマブの製剤開発は、ベンラリズマブの安定性と投与の利便性を確保するために行われた。製剤は、溶解性、構造的完全性（structural integrity）及び安定性の検討結果に基づいて開発された。ベンラリズマブ製剤には防腐剤は含まれておらず、1 回の使い切りを想定している。

ベンラリズマブの処方間でのバイオアベイラビリティ又は生物学的同等性を評価した臨床試験は実施しなかった。処方変更に伴う *in vitro* での同等性／同質性の評価試験の詳細は 2.3.P.2.3 に示した。母集団薬物動態解析による評価から、上腕部へ皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは約 58%と見積もられ、投与部位（腹部、大腿部、上腕部）によるバイオアベイラビリティの変化は、臨床上影響を与える大きさではないと考えられた（2.7.2.3.1.2）。

血清／血漿中ベンラリズマブ濃度の測定には、バリデートされた固相酵素結合免疫測定法（MI-CP158 試験のみ）又は電気化学発光法を採用した（2.7.1.1.2.2.1）。

喘息患者対象試験で得られた検体は、以下に示す方法で ADA を評価した。スクリーニングアッセイで ADA 陽性の可能性ありとされた検体は、特異性確認アッセイで再評価し、ADA 陽性となった検体を抗体価アッセイで、抗体価を測定した（2.7.1.1.2.2.2）。一部の試験では、ADA 陽性検体に対し、中和活性の評価を行った（2.7.1.1.2.2.3）。

生物薬剤学試験及び関連する測定法の概要は、2.7.1 に記載した。

3 臨床薬理に関する概括評価

臨床試験において、ベンラリズマブの薬物動態及び薬力学パラメータを評価した。喘息患者を対象に実施した第 I 相から第 III 相試験までのデータを用いて母集団解析を実施することにより薬物動態を評価し、SIROCCO 試験及び CALIMA 試験のデータを併合して曝露-反応母集団解析を実施することにより曝露-反応関係を評価した。ベンラリズマブの結合特性及び作用機序を明らかにするため、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験を実施した。

3.1 薬物動態

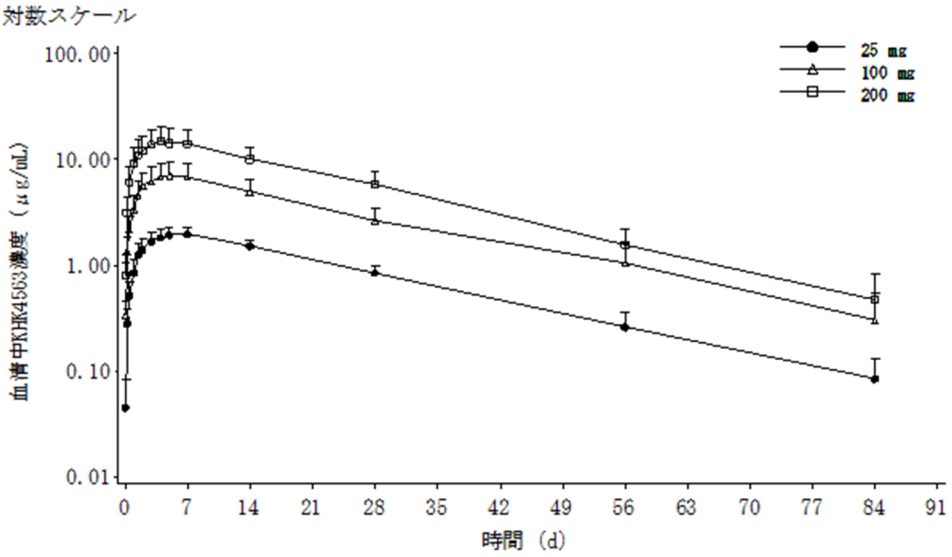
4563-002 試験において、日本人の健康成人男性にベンラリズマブ 25、100 又は 200 mg を単回 SC 投与したときの薬物動態を検討した。4563-003 試験を除く喘息患者を対象に実施したすべての第 I 相及び第 II 相試験、並びに SIROCCO 試験、CALIMA 試験、BISE 試験及び ZONDA 試験の薬物動態データを併合し、母集団薬物動態解析を実施した。ベンラリズマブの薬物動態は線形性を示し、SC 投与部位からの一次吸収過程及び中央コンパートメントからの一次消失を伴う 2 コンパートメントモデルにより適切に表現できた。

3.1.1 日本人健康成人にベンラリズマブを単回 SC 投与したときの薬物動態（2.7.2 2.2.2.1）

日本人の健康成人男性にベンラリズマブ 25、100 及び 200 mg を単回 SC 投与したときの平均血清中ベンラリズマブ濃度は投与量にほぼ比例して増加し、いずれの投与量においてもベンラリズマブは C_{max} に到達した後、血清中からおおむね 1 相性の消失を示した（Figure 3.1.1-1）。ベンラリズマブは SC 投与後、緩やかに吸収され、25、100 及び 200 mg 群の t_{max}（中央値）はそれぞれ 7、5 及び 4 日であった。C_{max} は 1.99～15.0 µg/mL（平均値、以下同様）、$AUC_{0\text{-}t}$ は 59.10～408.47 µg·day/mL 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ は 61.33～420.13 µg·day/mL であり、いずれも投与量にほぼ比例して増加した。$t_{1/2}$ は、15.6～17.4 日、CL/F は 417.68～528.99 mL/day、V_z/F は 9228.1～12930.5 mL であった。

以上のことからベンラリズマブを SC 投与したときの薬物動態は 25～200 mg の投与量範囲でほぼ線形であると考えられた。

Figure 3.1.1-1　血清中ベンラリズマブ濃度推移（4563-002 試験）



25 mg 群の投与後 84 日（Day 85）は 5 名、その他は 6 名
Error bars represent SD.
d=day; KHK4563=ベンラリズマブ
Source: 5.3.3.1-2 Figure 11.4.1.1.1-1

3.1.2　吸収、分布、生体内変換及び消失（2.7.2 3.1.2、2.7.2 3.1.3、2.7.2 3.1.4）

母集団薬物動態解析により、ベンラリズマブを喘息患者に SC 投与したときの薬物動態特性を明らかにした。

SC 投与後のベンラリズマブの吸収半減期は 3.54 日、上腕部への SC 投与の絶対的なバイオアベイラビリティは 58.9%であり、投与部位別（腹部、大腿部又は上腕部）のバイオアベイラビリティに臨床的に意味のある差は認められなかった。

ベンラリズマブの V_c及び V_pは、他の治療用 IgG 抗体と同様の値であった。体重 70 kg の患者の V_c及び V_pはそれぞれ 3.1 L 及び 2.5 L であった。

ベンラリズマブはヒト化 IgG1 モノクローナル抗体であり、主に細網内皮系を介するタンパク質分解機構により消失する。ベンラリズマブの薬物動態は線形性を示し、標的介在性の消失は認められなかった。SC 投与後のベンラリズマブの CL は 0.291 L/day であり、$t_{1/2}$は 15.5 日であった。

3.1.3　薬物相互作用（2.7.2 3.4）

薬物相互作用試験は実施しなかった。IL-5Rα が肝細胞で発現していることを示唆するデータは得られておらず、ベンラリズマブによる治療が IL-5、eotaxin-1 及び eotaxin-2 以外のサイトカインへ及ぼす影響は認められていない。母集団薬物動態解析では、一般的に使用される低分子薬剤（モンテルカスト、パラセタモール、プロトンポンプ阻害剤、マクロライド系抗生物質及びテオフィリン／アミノフィリン）がベンラリズマブの CL に影響を与えないことが示された。これらのデータはベンラリズマブと他剤間の潜在的な相互作用のリスクが低いことを示している。

3.1.4　特殊集団（2.7.2 3.1.5）

母集団薬物動態解析において、年齢、性別、人種、肝機能マーカー、クレアチニンクリアランス及び一般的に使用される低分子薬剤はベンラリズマブの CL に影響を与えなかった。体重

及び ADA のみがベンラリズマブの薬物動態に影響する共変量であった。CL、V_c及びV_pに対する体重の影響（べき乗モデルの指数項）はそれぞれ 0.807、0.803 及び 0.528 であった。更に、ADA 発現時に CL が 2.24 倍になることが示された。

3.1.4.1 高齢患者（65 歳以上）

母集団薬物動態解析において、年齢はベンラリズマブの CL に影響を与えないことが示唆された。

3.1.4.2 性別及び人種

母集団薬物動態解析において、性別及び人種による CL の違いは認められなかった。

3.1.4.3 腎機能障害

腎機能障害患者を対象としたベンラリズマブの臨床試験は実施しなかった。母集団薬物動態解析において、クレアチニンクリアランスが 30～80 mL/min の患者と腎機能が正常な患者のベンラリズマブの CL は同様であった。クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満の患者のデータは限定的であるものの、腎機能の低下がベンラリズマブの消失に影響を及ぼさないことが示唆された。

3.1.4.4 肝機能障害

肝機能障害患者を対象としたベンラリズマブの臨床試験は実施しなかった。ベンラリズマブは主にタンパク質分解機構により消失し、肝臓が主要な消失経路とはならない。したがって、肝機能の変化はベンラリズマブの CL に影響を与えないと考えられる。母集団薬物動態解析において、ベースライン時の肝機能マーカー（AST、ALT 及びビリルビン）はベンラリズマブの CL に影響を与えないことが示唆された。

3.1.4.5 小児

母集団薬物動態解析において、12～17 歳の 57 名の青少年で、成人と異なる薬物動態学的特性は認められなかった。5～11 歳の小児を対象とした臨床試験は実施していない。

3.2 薬力学（2.7.2 3.2）

ヒト生体試料を用いた試験により、ベンラリズマブはヒト好酸球及び好塩基球表面上の IL-5Rα に高親和性で結合すること及び混合白血球中においても好酸球に選択的に結合することが示された。ベンラリズマブは NK 細胞の存在下で好酸球及び好塩基球のアポトーシスを誘導するが、好酸球の活性化やネクローシスの誘導を示唆するような ECP 及び EDN 濃度の上昇を引き起こさない。

第 I 相及び第 II 相臨床試験において、ベンラリズマブ 0.0003～3.0 mg/kg の静脈内投与又は 2～200 mg の SC 投与により、急速に血中好酸球が除去された。血中好酸球は概して投与後 1 日以内に 95%以上除去された。好酸球の除去は可逆的であり、反復 SC 投与時においては、投与中止後 6 ヵ月以内には大多数の被験者の好酸球数がおおむねベースラインのレベルに戻った。更に、好酸球よりも程度は小さいものの、ベンラリズマブは血中の好塩基球も除去した。ベンラリズマブ初回投与後に NK 細胞数は低下し、その後ベースラインのレベルに戻ることは、ベンラリズマブの増強された ADCC による作用に起因すると考えられる。NK 細胞への影響に関

する重要な臨床所見は認められなかった。好酸球数を低下させるという薬力学的な効果は、第 III 相臨床試験でも初めの 4 週間で、全体集団と青少年集団で同様に確認された。

好酸球に内在する細胞傷害性顆粒タンパク質の ECP と EDN の放出は、ネクローシス又は好酸球活性化の指標となると考えられる。臨床試験において、ベンラリズマブ投与後の ECP 及び EDN の血清中濃度は低下し、このことから、ADCC 活性による好酸球の除去は好酸球の脱顆粒又はネクローシスを引き起こさないことが示された。ベンラリズマブの投与により血清中 IL-5 及び eotaxin-1（CCL11）濃度が上昇し、その後維持された。好酸球は IL-5 及び eotaxin-1 の作用を受ける主要な対象であるため、好酸球の除去とこれらのサイトカインの濃度変化は密接に関係していると考えられた。一方、ベンラリズマブは喘息に関連する他のバイオマーカー（FeNO 及び血清中総 IgE 濃度）に影響を与えないので、FeNO 及び血清中総 IgE 濃度は好酸球によって調節されないことが示唆された。

以上をまとめると、ベンラリズマブは、増強された ADCC により細胞膜に IL-5Rα を発現する細胞（好酸球及び好塩基球）のみを選択的に除去した。ベンラリズマブの治療により、投与後 24 時間以内に速やかかつほぼ完全に血中の好酸球を除去するとともに、喘息の病因に寄与する喀痰、肺組織及び骨髄中の好酸球を除去する。 EDN 及び ECP の低下を伴う好酸球の低下は、ベンラリズマブがアポトーシスを介して好酸球数を低下させることを支持し、ベンラリズマブが好酸球性炎症を軽減することを示唆している。

3.3 曝露-反応解析（2.7.2 3.3）

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験から得られた喘息増悪率及び FEV_1 データを併合し、曝露-反応母集団解析を実施した。30 mg を最初の 3 回は 4 週に 1 回 SC 投与し、以降は 8 週に 1 回 SC 投与（Q8W）と 30 mg を 4 週に 1 回 SC 投与（Q4W）ではベンラリズマブの治療効果に差異はなかった。第 IIb 相試験（MI-CP220 試験）での解析結果と同様、喘息増悪率の母集団解析により 30 mg Q8W が重症喘息に対するベンラリズマブの ED_{90} であることが示された。FEV_1 における平坦な曝露-反応関係は、30 mg Q8W で有効性がプラトーに到達していることを示唆した。母集団薬物動態解析により、ベンラリズマブの曝露に影響する共変量として体重及び ADA が同定されたが、曝露-反応母集団解析ではそれらは喘息増悪率や気管支拡張薬投与前 FEV_1 反応に影響を与えないことが示された。母集団薬物動態解析及び有効性に関する解析の結果に基づき、65 歳以上の高齢患者や体重の重い患者を含むいずれの部分集団に対しても用量調整をする必要はないと考えられた。

3.4 ベンラリズマブ推奨用法・用量

第 IIb 相試験（MI-CP220 試験）の主要評価項目と 2 つの副次評価項目に基づく解析及び全体的なリスク評価に基づき、第 III 相試験の最適な用量として 30 mg Q8W を選択した（2.7.3 4.1）。更に、より高い血清中トラフ濃度がベンラリズマブの免疫原性を低下させ、曝露量が低い被験者集団において有効性が改善される可能性があるかどうかを評価するために、より高い投与頻度の 30 mg Q4W を追加した。ほとんどの好酸球は、外部環境にさらされた上皮を有する組織（消化管、肺及び皮膚）中に存在し、組織中の好酸球は循環血中に戻ることができる（Kita et al, 1998）。ベンラリズマブを 8 週間隔で投与する際に、4 週目にベンラリズマブを追加投与することによって、ベンラリズマブの組織中への分布を促進し、投与開始後早い段階での組織中の好酸球の除去を促進していたと考えられた。

第 III 相試験（SIROCCO 試験、CALIMA 試験及び ZONDA 試験）において、主要評価項目及び重要な副次評価項目の評価では、Q4W 群及び Q8W 群のいずれにおいても有効性が認められ、両群間で明らかな有効性の差は認められなかった。試験及び評価項目を通じて、Q8W 群では Q4W 群より一貫して効果が認められ、投与頻度を増やすことのベネフィットは認められなかった。更に、両群間で明らかな安全性の差は認められなかった。

曝露-反応母集団解析の結果は、実際の有効性の結果と一致していた。SIROCCO 試験及び CALIMA 試験で高用量 ICS/LABA で治療された喘息患者から得られたデータを併合して母集団薬物動態解析及び母集団喘息増悪率モデル解析を実施した結果、ベンラリズマブ 30 mg Q8W は重症喘息の治療に対する ED_{90} に相当し、第 IIb 相臨床試験（MI-CP220 試験）の結果と同様であった。

3.4.1 重症喘息に対するベンラリズマブ 30 mg Q8W の推奨

投与頻度を増やすことのベネフィットは認められず、Q4W 群と Q8W 群で明らかな安全性の差は認められなかったことから、成人の重症喘息患者に対する推奨用法・用量は、ベンラリズマブとして 1 回 30 mg を、初回、4 週後、8 週後に SC 投与し、以降、8 週間隔で SC 投与することとした。

3.4.2 特殊集団における推奨用量

ベンラリズマブの主な消失経路は内因性の IgG と同様、細網内皮系によるクリアランスである。母集団薬物動態解析において、年齢、性別、人種、腎機能及び肝機能はベンラリズマブの曝露に影響を与えないことが示された。

対象被験者数及び喘息増悪回数が少なかった青少年被験者及び黒人又はアフリカ系アメリカ人被験者を除くすべての部分集団（年齢、性別、人種、BMI、ベースライン時の OCS 使用状況、過去の喘息増悪回数及び地域）で有効性が認められた（2.7.3 3.3.1）。SIROCCO 試験及び CALIMA 試験を併合した母集団有効性モデル解析から、年齢、性別、人種、地域、体重、BMI、クレアチニンクリアランス、ベースライン OCS 及び一般的に使用される低分子薬剤は、ベンラリズマブの有効性（喘息増悪率及び FEV_1）に影響を与えないことが示された。

薬物動態及び有効性の結果から、いずれの部分集団に対しても用量調整をする必要はないと考えている。

3.5 免疫原性試験（5.3.5.3-6）

すべての治療用タンパク質と同様に、ベンラリズマブも免疫原性を有する可能性がある。一般に、生物学的製剤による治療に対する免疫反応の評価は ADA を測定することにより行う。ベンラリズマブでは、喘息患者を対象とした試験において、検出、特異性の確認及び半定量的な抗体価測定の 3 段階で ADA を評価した。更に一部の試験を除き、ADA 陽性検体はリガンド結合中和抗体アッセイ法により、*in vitro* で ADA がベンラリズマブと可溶性ヒト型 IL-5R α サブユニットの相互作用を阻害（中和）する能力があるかどうかを評価した。また、ベンラリズマブは好酸球を除去する薬剤であるため、血中好酸球数を評価することで、ADA のベンラリズマブに対する *in vivo* の中和活性を評価可能である。

第 III 相臨床試験における ADA 発現率は約 7～14%であった（1 年間の第 III 相喘息増悪試験では 10～14%）。プラセボの投与を受けた被験者の ADA 発現率は 0～5%であった。SIROCCO 試験、CALIMA 試験及び ZONDA 試験のデータを併合した母集団薬物動態解析では、高抗体価

の ADA が発現した被験者の CL が上昇することが示された。ただし、血漿中又は血清中ベンラリズマブ濃度の測定系自身が、ADA の存在により干渉を受けるので、ADA が CL に与える影響は過大評価されている可能性がある。更に、SIROCCO 試験及び CALIMA 試験において、高抗体価の ADA が発現した被験者の $C_{trough,SS}$ は低く、血中好酸球数の中央値はわずかに上昇した。これらの試験において、ADA の発現は薬物動態及び薬力学へは影響を与えたものの、有効性（年間喘息増悪率、FEV_1 及び合計喘息症状スコア）及び安全性（治験治療下で発現した有害事象（TEAE）、重篤な有害事象（SAE）及び過敏症関連有害事象）への影響は認められなかった。

併合した第 III 相喘息増悪試験で ADA が発現したベンラリズマブ投与被験者の大部分は、持続的な陽性反応を示し（66～71%）、中和抗体陽性であった（68～80%）。

併合した第 III 相喘息増悪試験において、ADA 陰性から陽性への転化は Week 24 に最も認められ、長期投与後（40 週超）の転化は少なかった。同様に、ADA 抗体価の上昇（中央値）は Week 24 又は Week 32 までで認められた。最初に抗体価が上昇した後、ほとんどの ADA 陽性被験者では抗体価が一定に推移するか又は経時的に抗体価が低下し、約 1/3 の被験者では最大抗体価の 75%超低下した。この結果は、試験終了時点での有効性評価で ADA の影響が認められなかったことと合致している。

ベースライン好酸球数 300/μL 以上の集団と全体集団では ADA の発現状況、中和抗体の発現状況、抗体価、ADA の発現時期及び抗体価の経時的推移に違いは認められなかった。

ベンラリズマブ投与後に発現した ADA は薬物動態及び薬力学に影響を与えた。ADA 陽性被験者の $C_{trough,SS}$ は低下したが、これは CL の上昇によるものと考えられる。更に、ADA 陽性被験者は経時的にわずかに好酸球数が上昇し、30 mg Q8W 群の高抗体価の被験者で最も好酸球数が上昇した。

ADA は有効性及び安全性に影響しなかった。また、ADA 発現率、中和抗体発現状況、抗体価、ADA の発現時期及び抗体価の経時的推移は Q4W 群と Q8W 群で同様であった。以上の結果は、成人の好酸球性の重症喘息患者における維持療法の追加薬剤として、ベンラリズマブを Q8W で投与することを支持している。

3.6 全体集団と日本人集団の薬物動態、薬力学及び免疫原性

CALIMA 試験における日本人部分集団解析では、全体集団に対して薬物動態及び ADA の発現に大きな偏りは認められず（2.7.2 3.5.1、2.7.2 2.4.5.5）、血中好酸球数の推移は全体集団と同様であった（2.7.2 2.4.5.2）。

3.7 結論

ベンラリズマブの薬物動態及び薬力学特性を示し、用法・用量に関して評価した。30 mg Q8W の有効性及び安全性は、より投与間隔の短い 30 mg Q4W の有効性及び安全性と同様であることが示され、この結果は、推奨用法・用量が 30 mg Q8W であることを支持している。更に、Q4W 群と Q8W 群で免疫原性は類似していた。ADA 陽性の被験者は $C_{trough,SS}$ が低下し、緩やかな好酸球数の回復が認められたものの、ADA は有効性及び安全性に影響しなかった。大半の ADA 陽性被験者の抗体価は、一定値で推移するか又は経時的に低下した。これらの結果は、重症喘息治療に対するベンラリズマブの長期的かつ良好な有効性及び安全性を示している。

4 有効性の概括評価

ベンラリズマブの有効性は、第 III 相喘息増悪試験 2 試験（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験）及び OCS 減量試験 1 試験（ZONDA 試験）で評価した。これら 3 試験では、いずれもベンラリズマブ 30 mg を 4 週に 1 回（Q4W 群）、又は最初の 3 回は 4 週に 1 回、その後は 8 週に 1 回（Q8W 群）SC 投与について評価した。ベンラリズマブ投与後早期より、作用機序から期待されたように血中好酸球はほぼ完全に除去され（>90%）、EOT まで効果が持続した。これら 3 試験から得られた主要な有効性の結論を以下に要約した。

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験で主要な解析対象集団とした高用量 ICS/LABA で治療されたベースラインの血中好酸球数が 300/μL 以上の被験者（High-ICS EOS≥300/μL 集団）におけるそれぞれ 48 週後（Week 48）及び 56 週後（Week 56）の成績を以下に示した。なお、本項では、実際に High-ICS に割り付けられた集団を対象に解析した結果を示した。

- 主要評価項目である年間喘息増悪率について、Q4W 群及び Q8W 群における年間喘息増悪率のプラセボ群に対する低下割合は、SIROCCO 試験でそれぞれ 45%及び 51%（いずれも p<0.001）、CALIMA 試験でそれぞれ 36%（p=0.002）及び 28%（p=0.019）であり、いずれもプラセボ群と比較して有意に低下した（Table 4.1.2.1.2-1、2.7.3 Table 3.2.3.2-1）。
- 重要な副次評価項目である EOT における肺機能（気管支拡張薬投与前 FEV_1）のベースラインからの変化量について、Q4W 群及び Q8W 群における変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差は、SIROCCO 試験でそれぞれ 0.106 L（p=0.022）及び 0.159 L（p=0.001）、CALIMA 試験でそれぞれ 0.125 L（p=0.005）及び 0.116 L（p=0.010）であり、いずれもプラセボ群と比較して有意に改善した（Table 4.1.2.1.3-1、2.7.3 Table 3.2.4.1-1）。肺機能の改善効果は Week 4 又は Week 8 に認められ、EOT まで維持された（Figure 4.1.2.1.3-1、Figure 4.1.2.1.3-2、2.7.3 Figure 3.2.4.1-2）。
- 重要な副次評価項目である EOT における喘息症状（合計喘息症状スコア）のベースラインからの変化量について、Q8W 群における変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差は、SIROCCO 試験で−0.25（p=0.012）、CALIMA 試験で−0.23（p=0.019）であり、いずれもプラセボ群と比較して有意に改善した。また、Q4W 群における変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差は、SIROCCO 試験で−0.08（p=0.442）、CALIMA 試験で−0.12（p=0.224）であり、いずれもプラセボ群と比較して改善傾向にあったが、統計学的な有意差は認められなかった（Table 4.1.2.1.3-2、2.7.3 Table 3.2.5.1-1）。
  - ACQ-6 スコアのベースラインからの変化量について、Q8W 群における変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差は、SIROCCO 試験で−0.29（nominal p=0.003）、CALIMA 試験で−0.25（nominal p=0.008）であり、いずれもプラセボ群と比較して改善した。Q4W 群における変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差は CALIMA 試験で−0.19（nominal p=0.043）と改善を認め、SIROCCO 試験でも−0.15（nominal p=0.111）と同様の効果が観察された（2.7.3 Table 3.2.5.2-1）。
  - 総 AQLQ(S)+12 スコアのベースラインからの変化量について、Q8W 群における変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差は、SIROCCO 試験で 0.30（nominal p=0.004）、CALIMA 試験で 0.24（nominal p=0.019）であり、いずれもプラセボ群と比較して改善した。Q4W 群における変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差は SIROCCO 試験で 0.18

（nominal p=0.081）、CALIMA 試験で 0.16（nominal p=0.119）であり、いずれも Q8W 群と同様の効果が観察された（2.7.3 Table 3.2.7.1-1）。

- 緊急処置室／緊急外来の受診又は入院を伴う年間喘息増悪率について、Q4W 群及び Q8W 群における増悪率のプラセボ群に対する低下割合は、SIROCCO 試験でそれぞれ 39%（nominal p=0.053）及び 63%（nominal p<0.001）と差が認められたが、CALIMA 試験では差は認められなかった（2.7.3 Table 3.2.3.4-1）。これは、CALIMA 試験ではプラセボ群でイベントの発生率が低かったことが要因と考えられた。事前に定義した 2 試験の併合解析では、Q4W 群及び Q8W 群における緊急処置室／緊急外来の受診又は入院を伴う年間喘息増悪率のプラセボ群に対する低下割合はそれぞれ 29%（nominal p=0.106）及び 38%（nominal p=0.029）であった（2.7.3 Table 3.2.3.4-2）。
- CALIMA 試験における日本人被験者では、全体集団と同様に Q4W 群及び Q8W 群はプラセボ群と比較して、年間喘息増悪率の低下及び気管支拡張薬投与前 FEV_1 の改善を認めた。また、Q8W 群ではプラセボ群と比較して合計喘息症状スコアの改善を認め、Q4W 群でも改善傾向を認めた。日本人被験者では、Q4W 群及び Q8W 群における年間喘息増悪率のプラセボ群に対する低下割合はそれぞれ 66%及び 83%であった（Table 4.1.2.1.6-1、2.7.3 Table 3.3.5.1-1）。EOT における気管支拡張薬投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量について、Q4W 群及び Q8W 群における変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差は、それぞれ 0.334 L 及び 0.198 L であった（Table 4.1.2.1.6-2、2.7.3 Table 3.3.5.2-2）。EOT における合計喘息症状スコアのベースラインからの変化量について、Q4W 群及び Q8W 群における変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差は、それぞれ−0.17 及び−0.24 であった（Table 4.1.2.1.6-3、2.7.3 Table 3.3.5.3-2）。

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験で得られたその他の成績を以下に示した。

- SIROCCO 試験及び CALIMA 試験の結果より、ベンラリズマブはベースライン時の血中好酸球数及び過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数にかかわらず有効性を示した。過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数及びベースライン時の血中好酸球数は、それぞれ臨床的に重要な治療効果の予測因子と考えられた。これらの因子を単独又は併せて検討することで、ベンラリズマブの治療効果がより大きい患者を特定することが可能となると考えられた（2.7.3 3.3.4）。SIROCCO 試験及び CALIMA 試験のいずれにおいても、ベンラリズマブ Q8W 群では、過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数が 3 回以上であった被験者で増悪回数が 2 回の被験者と比較して、高い年間喘息増悪率低下効果が認められた（Table 4.1.2.1.5-1、2.7.3 3.3.2）。また、すべてのベースライン時の血中好酸球数区分の被験者でベンラリズマブの有効性は認められ、年間喘息増悪率及び Week 48 における気管支拡張薬投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量に対して、ベースライン時の血中好酸球数が多いほど高い有効性を示した（Figure 4.1.2.1.5-1、Figure 4.1.2.1.5-2、2.7.3 3.3.3）。
- SIROCCO 試験及び CALIMA 試験における青少年被験者の併合解析より、ベンラリズマブ群及びプラセボ群ともに、すべての有効性評価項目にベースラインと比較して改善が認められた。しかし、いずれの評価項目についても、Q4W 群及び Q8W 群ともプラセボ群と比較して治療ベネフィットは認められなかった。なお、青少年被験者では、成人被験者と同様にベンラリズマブ投与によって血中好酸球が除去された（2.7.3 3.3.6）。
- SIROCCO 試験及び CALIMA 試験の併合解析より、Q4W 群及び Q8W 群では主要評価項目又は重要な副次評価項目に対する ADA の影響は認められなかった（2.7.3 3.6）。

- ベースラインの血中好酸球数にかかわらず高用量 ICS/LABA で治療されたすべての被験者（High-ICS 集団）を対象に事後解析した。なお、High-ICS 集団を対象に実施した解析では、ベースライン時の血中好酸球数 300/μL 以上又は 300/μL 未満であった被験者の 2：1 の割付け比を考慮した重み付けを実施していなかった。その結果、SIROCCO 試験及び CALIMA 試験のいずれにおいても、High-ICS 集団では Q4W 群及び Q8W 群でプラセボ群と比較して年間喘息増悪率低下が認められたが、SIROCCO 試験では High-ICS EOS≥300/μL 集団と比較して低下が小さく、CALIMA 試験では High-ICS EOS≥300/μL 集団の結果と同様であった（2.7.3 Table 3.2.3.2-2、Table 3.2.3.2-3）。気管支拡張薬投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量（2.7.3 Table 3.2.4.1-2、Table 3.2.4.1-3）及び合計喘息症状スコアのベースラインからの変化量（2.7.3 Table 3.2.5.1-2、Table 3.2.5.1-3）について、High-ICS 集団では Q4W 群及び Q8W 群のいずれもプラセボ群と比較して改善傾向を示したが、High-ICS EOS≥300/μL 集団と比較して改善幅が小さい傾向が認められた。SIROCCO 試験と CALIMA 試験の併合解析では、Q8W 群において High-ICS EOS≥300/μL 集団では High-ICS EOS<300/μL 集団と比較して高い年間喘息増悪率低下、大きな気管支拡張薬投与前 FEV_1 のベースラインからの改善、大きな合計喘息症状スコアのベースラインからの変化量を示した（2.7.3 Table 3.3.3-1）。このような High-ICS EOS<300/μL 集団における有効性の減弱が、High-ICS EOS≥300/μL 集団と High-ICS 集団における有効性の差に起因したと考えられた。

高用量 ICS/LABA 及び継続した OCS 治療を受けている重症の喘息患者を対象とした OCS 減量試験（ZONDA 試験）における 28 週後（Week 28）の成績を以下に示した。

- 主要評価項目である喘息コントロール下での OCS 最終投与量のベースラインからの減量割合について、Q4W 群及び Q8W 群では、Week 28 における OCS 最終投与量のベースラインからの減量割合（中央値）はいずれも 75.00%であり、プラセボ群の 25.00%と比較して統計学的に有意に（いずれも p<0.001）、かつ臨床的に意味のある減量が認められた（2.7.3 Table 3.4.1-1）。Q4W 群及び Q8W 群とプラセボ群との減量割合の差の中央値をホッジス・レーマン法で推定するとそれぞれ 33.30%及び 37.50%であった（2.7.3 Table 3.4.1-1）。主要評価項目と同様に、Week 28 における OCS 最終投与量（1 日量）のベースラインからの減量割合がそれぞれ 25%以上、50%以上、100%、Week 28 における OCS 最終投与量（1 日量）が 5.0 mg 以下、減量割合が 25%以上で OCS 最終投与量（1 日量）が 5.0 mg 以下の被験者の割合のいずれについても、Q4W 群及び Q8W 群ではプラセボ群と比較して高かった（nominal p≤0.004）（2.7.3 Table 3.4.2-1）。
- Q4W 群及び Q8W 群における年間喘息増悪率はプラセボ群と比較してそれぞれ 55%及び 70%（いずれも nominal p≤0.003）低下し、緊急処置室／緊急外来の受診又は入院を伴う年間喘息増悪率はプラセボ群と比較してそれぞれ 56%（nominal p=0.187）及び 93%（nominal p=0.018）低下した（2.7.3 Table 3.4.3-1）。また、Week 28 には、Q4W 群及び Q8W 群では気管支拡張薬投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量はプラセボ群と比較して、それぞれ 0.105 L 及び 0.112 L 高値であった（いずれも nominal p≤0.153）（2.7.3 Table 3.4.3-1）。Q8W 群では、Week 28 にプラセボ群と比較して合計喘息症状スコアに Q4W 群より大きい改善が認められた（最小二乗平均値−0.18、nominal p=0.291）（2.7.3 Table 3.4.3-1）。

以上のように、第 III 相喘息増悪試験及び OCS 減量試験では、2 つのベンラリズマブ投与レジメンのいずれもプラセボを有意に上回る有効性を示し、投与頻度の高い Q4W の方が Q8W より

も治療効果が高いことを示すエビデンスは得られなかった。したがって、米国及び欧州においてベンラリズマブを成人の重症好酸球性喘息患者に対する追加維持療法として申請し、申請用法・用量を「最初の 3 回は 4 週に 1 回、その後は 8 週に 1 回 30 mg を皮下投与」とした。

CALIMA 試験の主要及び重要な副次評価項目について、High-ICS EOS≥300/μL 集団及び High-ICS 集団のいずれでも、日本人被験者集団でのベンラリズマブの有効性が確認でき、その結果はすべての地域の被験者（全体集団、以下同様）の有効性の結果と全般的に同様であり、全体集団と日本人被験者において有効性における一貫性が 確認された（2.7.3 3.3.5）。CALIMA 試験における日本人被験者集団では、全体集団に対して薬物動態及び ADA の発現に大きな偏りは認められず（2.7.2 3.5.1、2.7.2 2.4.5.5）、血中好酸球数の推移について、ベースラインの好酸球数区分及び ICS 用量によらず、全体集団と同様の推移を示し、差異は認められなかった（2.7.2 2.4.5.2）。このように、民族間での薬物動態、薬力学的作用、有効性プロファイルの類似性が確認されたことから、成人の重症喘息患者に対して米国及び欧州での承認申請で設定した推奨用法･用量を日本人における推奨用法･用量として設定することは妥当であると考えた。

4.1 喘息患者を対象とした第 III 相臨床試験の結果

試験対象集団はベンラリズマブの適応となる対象患者集団を反映するものであり、人口統計学的特性及び基準値の特性は投与群間で同様であった。

4.1.1 試験対象集団

4.1.1.1 喘息増悪試験（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験）（2.7.3 3.1.1.1）

同一デザインである第 III 相喘息増悪試験 2 試験（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験）は、OCS 又は追加長期管理薬による治療の有無にかかわらず高用量 ICS/LABA で治療してもコントロール不良で（GINA ステップ 4 及び 5；GINA, 2016）、過去 12 ヵ月に 2 回以上の喘息増悪歴がある 12～75 歳の成人及び青少年の重症喘息患者を対象とした。ただし、CALIMA 試験において日本人は 18 歳以上の重症喘息患者を対象とした。また、PAMPERO 試験の中止に伴い、その対象患者の記述統計を実施するため、CALIMA 試験の対象集団に中用量 ICS/LABA で治療してもコントロール不良の喘息患者を追加した（GINA ステップ 4；GINA, 2016）。

これら 2 試験の被験者における人口統計学的基準値、疾患特性、病状、関連する病歴、併用薬の使用状況は概して投与群間で同様であり、いずれも目的とする対象集団を反映するものであった。ただし、いずれの試験においても青少年被験者数は Q8W 群の方が Q4W 群よりも多かった。これは、欧州以外の諸国では青少年被験者は Q4W 群、Q8W 群、プラセボ群にランダム割付けされたのに対し、欧州では PDCO の助言に従って青少年被験者は Q8W 群又はプラセボ群にランダム割付けされたためである。

ベースライン時の肺機能は投与群間で同様であった。SIROCCO 試験では、FAS のすべての被験者におけるベースライン時の気管支拡張薬投与前 FEV_1 の平均値は 1.665 L、%FEV_1 の平均値は 56.7%、FEV_1/FVC の平均値は 61%、気道可逆性の平均値は 25.7%であった（5.3.5.1-3 Table 12.1.15.1）。CALIMA 試験では、FAS のすべての被験者におけるベースライン時の気管支拡張薬投与前 FEV_1 の平均値は 1.762 L、%FEV_1 の平均値は 58.3%、FEV_1/FVC の平均値は 61%、気道可逆性の平均値は 26.7%であった（5.3.5.1-4 Table 12.1.15.1）。

治験登録時の主な呼吸器及びその他のベースライン疾患特性は、投与群間で同様であった（5.3.5.1-3 Table 12.1.18.1、5.3.5.1-4 Table 12.1.18.1）。これらの試験のすべての被験者が喘息患

者であり、喘息と診断されてからの期間の中央値はSIROCCO試験及びCALIMA試験でそれぞれ14.76年及び16.11年であった。SIROCCO試験及びCALIMA試験のそれぞれ62.2%及び65.5%の被験者は過去12ヵ月間に2回増悪を発現しており、増悪回数（平均値±標準偏差）はそれぞれ2.9±1.69回及び2.7±1.65回であった。過去12ヵ月間に入院を必要とした喘息増悪歴のない被験者の割合はそれぞれ74.7%及び83.5%であり、入院を伴う増悪回数（平均値±標準偏差）はそれぞれ0.4±0.78回及び0.3±0.66回であった。ベースライン時のACQ-6スコア（平均値±標準偏差）は、SIROCCO試験で2.81±0.93、CALIMA試験で2.71±0.92であった（5.3.5.1-3 Table 12.1.17.1、5.3.5.1-4 Table 12.1.17.1）。

ベースライン時の血中好酸球数が300/μL以上及び300/μL未満であった被験者の人口統計学的特性及び被験者背景は、FAS全体と同様であった。

高用量ICS/LABAで治療されたベースラインの血中好酸球数が300/μL未満の被験者（High-ICS EOS<300/μL集団）の人口統計学的特性及び被験者背景は、High-ICS EOS≥300/μL集団と同様であった。また、中用量ICS/LABAで治療されたベースラインの血中好酸球数が300/μL以上の被験者（Med-ICS EOS≥300/μL集団）の人口統計学的特性及び被験者背景は、High-ICS EOS≥300/μL集団と同様であった。

日本人被験者（CALIMA試験）（2.7.3 3.1.1.1.3）

日本人被験者集団の人口統計学的特性及び被験者背景は投与群間で顕著な差は認められなかった。High-ICS EOS≥300/μL集団の体重及びBMIの平均値及び中央値は、投与群間で同様であった。体重の平均値は63.12～69.26 kg、BMIの平均値は24.50～27.48 kg/m^{2}の範囲であり、CALIMA試験の全体集団と比較して日本人被験者集団は低体重で、BMIが低い傾向が認められた。体重及びBMI以外はCALIMA試験の全体集団と日本人被験者集団で同様であった。

ベースラインでの気管支拡張薬投与前の肺機能検査では、日本人のHigh-ICS EOS≥300/μL集団でFEV_1の平均値は1.601 L、%FEV_1の平均値は60.3%、気道可逆性の平均値は21.2%、中央値は17.3%であり、CALIMA試験全体でのHigh-ICS EOS≥300/μL集団との差異は認められなかった。

喘息と診断されてからの期間の中央値（最小値, 最大値、以下同様）は、日本人のHigh-ICS EOS≥300/μL集団で12.87年（1.4, 52.8年）であり、CALIMA試験全体でのHigh-ICS EOS≥300/μL集団では16.06年（1.2, 69.9年）であった。過去12ヵ月間の喘息増悪回数（平均値±標準偏差、以下同様）は、日本人のHigh-ICS EOS≥300/μL集団で4.3±3.02回であったが、CALIMA試験全体でのHigh-ICS EOS≥300/μL集団では2.8±1.57回であった。また、過去12ヵ月間に入院を伴う喘息増悪歴がない被験者割合は、CALIMA試験全体及び日本人のHigh-ICS EOS≥300/μL集団でそれぞれ599名（82.3%）及び42名（91.3%）であった。

ベースライン時に使用していた喘息管理薬は、OCSの使用を除いて、CALIMA試験の全体集団と日本人被験者集団で同様であった。High-ICS EOS≥300/μL集団における、CALIMA試験の全体集団でのHigh-ICS EOS≥300/μL集団におけるOCSの使用は728名中80名（11.0%）であり、日本人でのHigh-ICS EOS≥300/μL集団では46名中9名（19.6%）と若干使用割合が高かった。

青少年被験者（SIROCCO試験及びCALIMA試験）（2.7.3 3.1.1.1.2）

青少年被験者の人口統計学的特性及び被験者背景は投与群間で大きな差異はなかったが、好酸球数の区分及び中用量と高用量ICSの治療に関しては投与群間で偏りがあった。Q4W群では

Q8W 群及びプラセボ群と比較して、EOS ≥300/μL の被験者割合及び中用量 ICS で治療している被験者割合が高かった。

全体集団と比較すると、青少年と成人の被験者間で予想された差異（例えば BMI が低値であること等）に加えて、全青少年被験者集団は女性の割合が 41.7%（SIROCCO 試験で 65.1%、CALIMA 試験で 60.7%）と低かった。また、中用量 ICS で治療されている青少年被験者の割合は 26.9%（108 名中 29 名）であり、CALIMA 試験における Med-ICS EOS≥300/μL 集団の割合 16.8%（875 名中 147 名）と比較して高かった。

肺機能は全青少年被験者における投与群間で同様であったが、気道可逆性に関しては大きなばらつきを認めた。全体集団と比較すると、青少年被験者集団では、ベースライン FEV_1（平均値、以下同様）が 2.321 L（SIROCCO 試験 1.662 L、CALIMA 試験 1.775 L）、$\%FEV_1$ が 71.9%（SIROCCO 試験 56.1%、CALIMA 試験 58.1%）、FEV_1/FVC が 74.1%（SIROCCO 試験 61%、CALIMA 試験 60%）とそれぞれ高かった。

呼吸機能は全青少年被験者における投与群間で同様であった。全体集団と比較すると、青少年被験者集団では、喘息と診断されてからの時間（中央値）が 9.64 年（SIROCCO 試験 14.36 年、CALIMA 試験 16.06 年）と短く、過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数が 2 回であった被験者割合が 70.4%（SIROCCO 試験 60.1%、CALIMA 試験 60.9%）と高かった。

ベースライン時に使用していた喘息管理薬として、OCS を使用していた青少年被験者は 1 名（0.9%）のみであった。ICS の 1 日平均投与量は 602.2 μg/日であり、全青少年被験者における投与群間で差異はなかった。全体集団では、OCS の使用割合が SIROCCO 試験 15.7%、CALIMA 試験 11.0%、ICS の 1 日平均投与量が SIROCCO 試験 903.1 μg/日、CALIMA 試験 941.9 μg/日であり、青少年被験者集団で全体集団に比べて、OCS の使用割合と ICS の 1 日平均投与量が低かった。

4.1.1.2 OCS 減量試験（ZONDA 試験）（2.7.3 3.1.1.2）

ZONDA 試験の対象集団は重症喘息患者であり、全員が OCS 維持療法を受けていた。全体として、被験者の内訳は投与群間で同様であった。登録された 369 名のうち、271 名が観察／至適投与量決定期を開始し、Q4W 群 72 名、Q8W 群 73 名、プラセボ群 75 名の計 220 名が割り付けられ、それぞれベンラリズマブ又はプラセボが投与された。

このうち 207 名（94.1%）が治験薬投与を完了し、209 名（95.0%）が治験を完了した。

220 名中 187 名と多くの被験者で、ベースライン時の血中好酸球数が 300/μL 以上であった。

人口統計学的特性は、年齢、性別、人種、民族に関して投与群間で同様であった。人種は白人（93.2%）が多く、女性が 61.4%であり、年齢の平均値は 51.0 歳（範囲：20～75 歳）であった。喘息と診断されるまでの期間の中央値は 12.18 年であった。

ベースライン時の肺機能は投与群間で同様であった。ベースライン時の気管支拡張薬投与前 FEV_1 の平均値は 1.846 L、$\%FEV_1$ の平均値は 59.5%、FEV_1/FVC の平均値は 60%であった。

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験ではそれぞれ 15.7%及び 11.0%がベースライン時に OCS を使用していたが、ZONDA 試験ではすべての被験者がベースライン時に OCS を使用しており、OCS 投与量の中央値は 10 mg（範囲：7.5～40 mg）であった。

ZONDA 試験における過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数（平均値±標準偏差、以下同様）は、2.8±2.25 回であり、SIROCCO 試験及び CALIMA 試験のそれぞれ 3.0±1.83 回及び 2.8±1.57 回と同様であった。ZONDA 試験において、過去 12 ヵ月間の入院を伴う喘息増悪回数は 0.4±0.96 回であり、SIROCCO 試験及び CALIMA 試験のそれぞれ 0.4±0.78 回及び 0.3±0.62 回と同様であった。

4.1.2 重症喘息に対するベンラリズマブの有効性

4.1.2.1 SIROCCO 試験及び CALIMA 試験における有効性

4.1.2.1.1 概要

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験の主要評価項目は、High-ICS EOS≥300/μL 集団における年間喘息増悪率とした。両試験では、下記の条件を 1 つ以上満たす喘息の悪化を「喘息増悪」と定義した。

- 全身副腎皮質ステロイドを少なくとも 3 日間使用した場合（又は、OCS の維持用量を少なくとも 3 日間増量した場合）。なお、副腎皮質ステロイドのデポ製剤の単回投与では全身副腎皮質ステロイドの投与 3 日分と同等であるとみなした。
- 上記のような全身副腎皮質ステロイドを必要とするような喘息の悪化によって緊急処置室又は緊急外来を受診した場合（緊急で来院し、喘息悪化の処置及び評価するための病院の滞在が 24 時間未満の場合と定義）
- 喘息が理由で入院した場合（入院処置がとられた場合、又は喘息悪化の処置及び評価するために 24 時間以上病院に滞在した場合と定義）

重要な副次評価項目は、EOT（SIROCCO 試験は Week 48、CALIMA 試験は Week 56）における気管支拡張薬投与前 FEV_1 及び合計喘息症状スコアのベースラインからの変化量とした。

有効性の主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果をTable 4.1.2.1.1-1に示した。Q4W 群及び Q8W 群においてプラセボ群と比較して年間喘息増悪率の低下及び気管支拡張薬投与前 FEV_1 の有意な改善が認められ、Q8W 群ではプラセボ群と比較して合計喘息症状スコアの有意な改善が認められた。

Table 4.1.2.1.1-1 重要な有効性結果の概要（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験；FAS、High-ICS EOS≥300/μL）

Comparison	SIROCCO					CALIMA				
	N vs N	n vs n	Comparison between groups	(95% CI)	p-value	N vs N	n vs n	Comparison between groups	(95% CI)	p-value
Primary: Annual asthma exacerbation rate (Rate ratio) [a]										
Benra 30 mg Q4W vs Placebo	275 vs 267	-	0.55	(0.42, 0.71)	<0.001*	241 vs 248	-	0.64	(0.49, 0.85)	0.002*
Benra 30 mg Q8W vs Placebo	267 vs 267	-	0.49	(0.37, 0.64)	<0.001*	239 vs 248	-	0.72	(0.54, 0.95)	0.019*
Key secondary: Pre-bronchodilator FEV_1 (L) change from baseline at EOT (Difference in LS means) [b]										
Benra 30 mg Q4W vs Placebo	271 vs 261	236 vs 233	0.106	(0.016, 0.196)	0.022*	238 vs 244	216 vs 221	0.125	(0.037, 0.213)	0.005*
Benra 30 mg Q8W vs Placebo	264 vs 261	235 vs 233	0.159	(0.068, 0.249)	0.001*	238 vs 244	211 vs 221	0.116	(0.028, 0.204)	0.010*
Key secondary: Total asthma symptom score change from baseline at EOT (Difference in LS means) [c]										
Benra 30 mg Q4W vs Placebo	273 vs 267	197 vs 180	-0.08	(-0.27, 0.12)	0.442	241 vs 247	184 vs 187	-0.12	(-0.32, 0.07)	0.224
Benra 30 mg Q8W vs Placebo	263 vs 267	178 vs 180	-0.25	(-0.45,-0.06)	0.012*	237 vs 247	185 vs 187	-0.23	(-0.43, -0.04)	0.019*

* Statistically significant under the multiple testing procedure (see Section 1.2.1.3).

[a] The crude placebo rate was 1.53 in SIROCCO and 1.03 in CALIMA (seeTable 4.1.2.1.2-1).

[b] The LS mean change from baseline at EOT for placebo was 0.239 L in SIROCCO and 0.215 L in CALIMA (seeTable 4.1.2.1.3-1).

[c] The LS mean change from baseline at EOT for placebo was -1.04 units in SIROCCO and -1.16 units in CALIMA (seeTable 4.1.2.1.3-2).

End of treatment (EOT) was Week 48 in SIROCCO and Week 56 in CALIMA.

Benra Benralizumab; CI Confidence interval; EOT End of treatment; FEV_1 Forced expiratory volume in 1 second; ICS Inhaled corticosteroids; LS Least squares; N Number of patients in the analysis; n Number of patients with data at End of Treatment.

Source: 5.3.5.1-3 Table 12.2.1.1; 5.3.5.1-4 Table 12.2.1.1

4.1.2.1.2 主要評価項目

年間喘息増悪率の低下（2.7.3 3.2.3.2、2.7.3 3.3.1.1）

High-ICS EOS≥300/μL 集団における Q4W 群及び Q8W 群の年間喘息増悪率は、プラセボ群と比較して SIROCCO 試験でそれぞれ 45%及び 51%（いずれも p<0.001）、CALIMA 試験でそれぞれ 36%（p=0.002）及び 28%（p=0.019）の有意な低下を認めた（Table 4.1.2.1.2-1）。このようにこれら 2 つの試験で試験結果が再現され、併合データにおいても Q4W 群及び Q8W 群のいずれもプラセボ群と比較して有意に（p<0.001）低下しており、個々の試験結果を支持するものであった（5.3.5.3-4 Table 2.2.1.1）。

プラセボ群と比較した場合の Q4W 群及び Q8W 群の治療効果は、CALIMA 試験より SIROCCO 試験で数値的に大きかった。試験×治療の交互作用の p 値は 0.097 で、p=0.05 に設定した閾値より大きかった。したがって、事前に計画した全解析は試験×治療の交互作用を含まずに実施したが、ベースラインの疾患重症度に基づいた主要評価項目の治療効果は試験間で異なっていた（2.7.3 3.3.1.1）。

SIROCCO 試験（Week 48）及び CALIMA 試験（Week 56）の年間喘息増悪率のベンラリズマブ群とプラセボ群の比較について、High-ICS EOS≥300/μL 集団を対象に事前に定義した部分集団解析を実施し、Q8W 群とプラセボ群の比較についてはそれぞれFigure 4.1.2.1.2-1及びFigure 4.1.2.1.2-2に示した。

その結果、いずれの試験においても、青少年被験者（12 歳以上 18 歳未満）を除くすべての部分集団で、Q4W 群及び Q8W 群でプラセボ群と比較して年間喘息増悪率の低下が認められた。青少年被験者では、全体集団と比較して被験者数及び喘息増悪回数が少なかったこと、プラセボ群における粗年間喘息増悪率が低かったことから、異なる結果が得られたものと考えられた。このことから、当該申請では、青少年を適応患者集団に含めないこととした。また、CALIMA 試験では、黒人又はアフリカ系アメリカ人における Q4W 群及び Q8W 群の年間喘息増悪率の点推定値がプラセボ群より高値であったが、被験者数及びプラセボ群における喘息増悪回数が少なく、信頼区間の幅が広かった。この傾向は SIROCCO 試験では確認されなかった。なお、Q4W 群のデータはそれぞれ 5.3.5.1-3 Figure 12.6.2.7 及び 5.3.5.1-4 Figure 12.6.2.7 に示した。

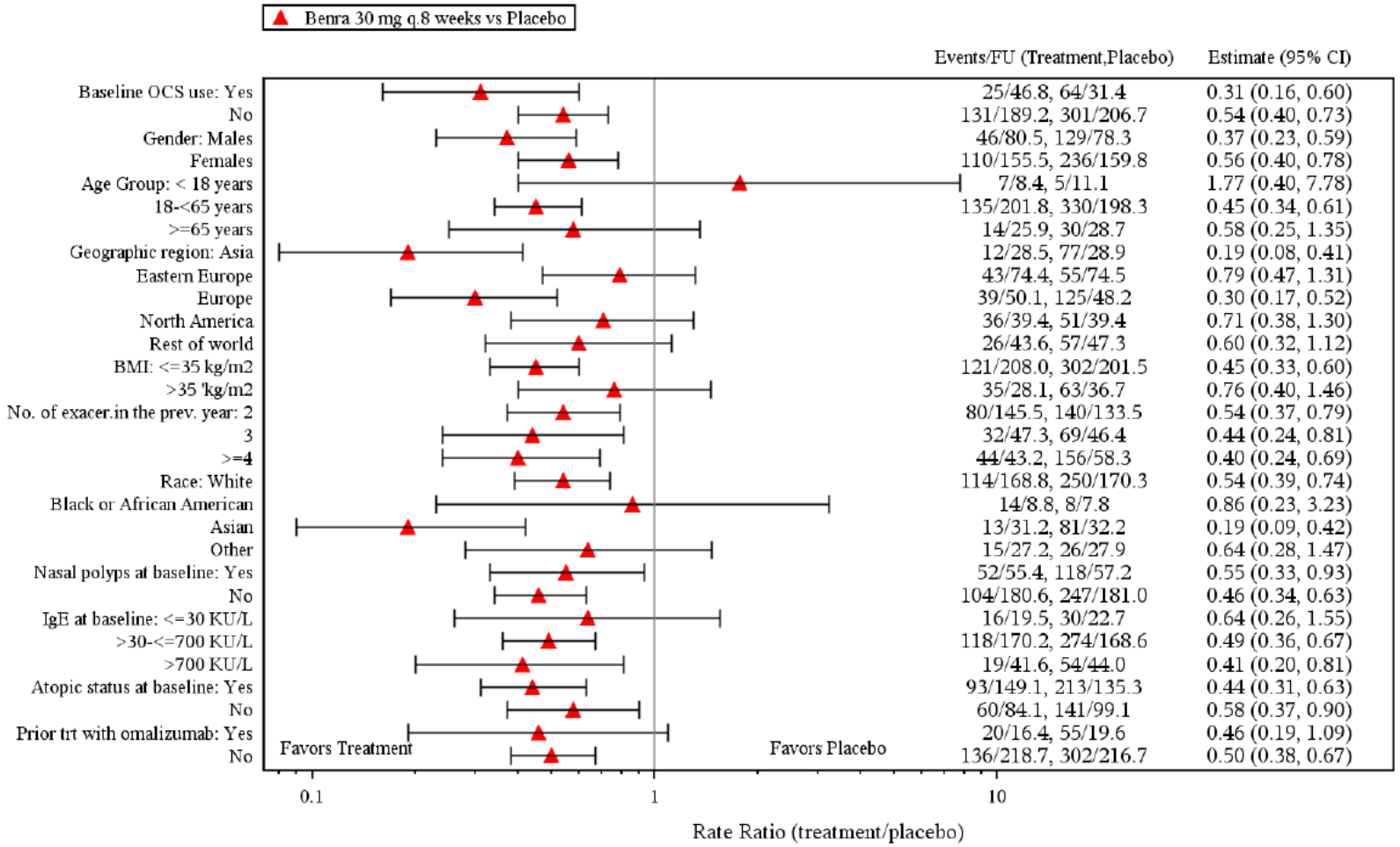
ベースラインの血中好酸球数にかかわらず High-ICS で治療された被験者（High-ICS 集団）を対象に解析した。SIROCCO 試験の High-ICS 集団では、Q4W 群及び Q8W 群における年間喘息増悪率はプラセボ群と比較していずれも 41%の低下を認め（2.7.3 Table 3.2.3.2-2）、CALIMA 試験の High-ICS 集団では、Q4W 群及び Q8W 群における年間喘息増悪率はプラセボ群と比較してそれぞれ 35%及び 32%の低下を認めた（2.7.3 Table 3.2.3.2-3）。このように、いずれの試験とも、High-ICS 集団においても Q4W 群及び Q8W 群ではプラセボ群と比較して低下が認められたが、SIROCCO 試験では High-ICS EOS≥300/μL 集団と比較して低下が小さく、CALIMA 試験では High-ICS EOS≥300/μL 集団の結果と同様であった。

Table 4.1.2.1.2-1 年間喘息増悪率（主要評価項目）（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験；FAS、High-ICS EOS≥300/μL）

	SIROCCO (over 48 weeks)			CALIMA (over 56 weeks)		
	Benra 30 mg Q4W (N=275)	Benra 30 mg Q8W (N=267)	Placebo (N=267)	Benra 30 mg Q4W (N=241)	Benra 30 mg Q8W (N=239)	Placebo (N=248)
Number of events	206	156	365	163	163	270
Total follow-up time (years)	242.7	236.1	238.2	254.2	245.4	261.2
Crude annual exacerbation rate	0.85	0.66	1.53	0.64	0.66	1.03
Marginal annual exacerbation rate, estimate	0.83	0.74	1.52	0.65	0.73	1.01
(95% CI)	(0.68, 1.02)	(0.59, 0.92)	(1.27, 1.81)	(0.52, 0.81)	(0.58, 0.90)	(0.84, 1.22)
Marginal absolute difference, estimate	-0.69	-0.78	-	-0.36	-0.29	-
(95% CI)	(-1.00, -0.38)	(-1.08, -0.47)	-	(-0.59, -0.13)	(-0.53, -0.05)	-
Rate ratio (benra/placebo)	0.55	0.49	-	0.64	0.72	-
(95% CI)	(0.42, 0.71)	(0.37, 0.64)	-	(0.49, 0.85)	(0.54, 0.95)	-
p-value	<0.001	<0.001	-	0.002	0.019	-

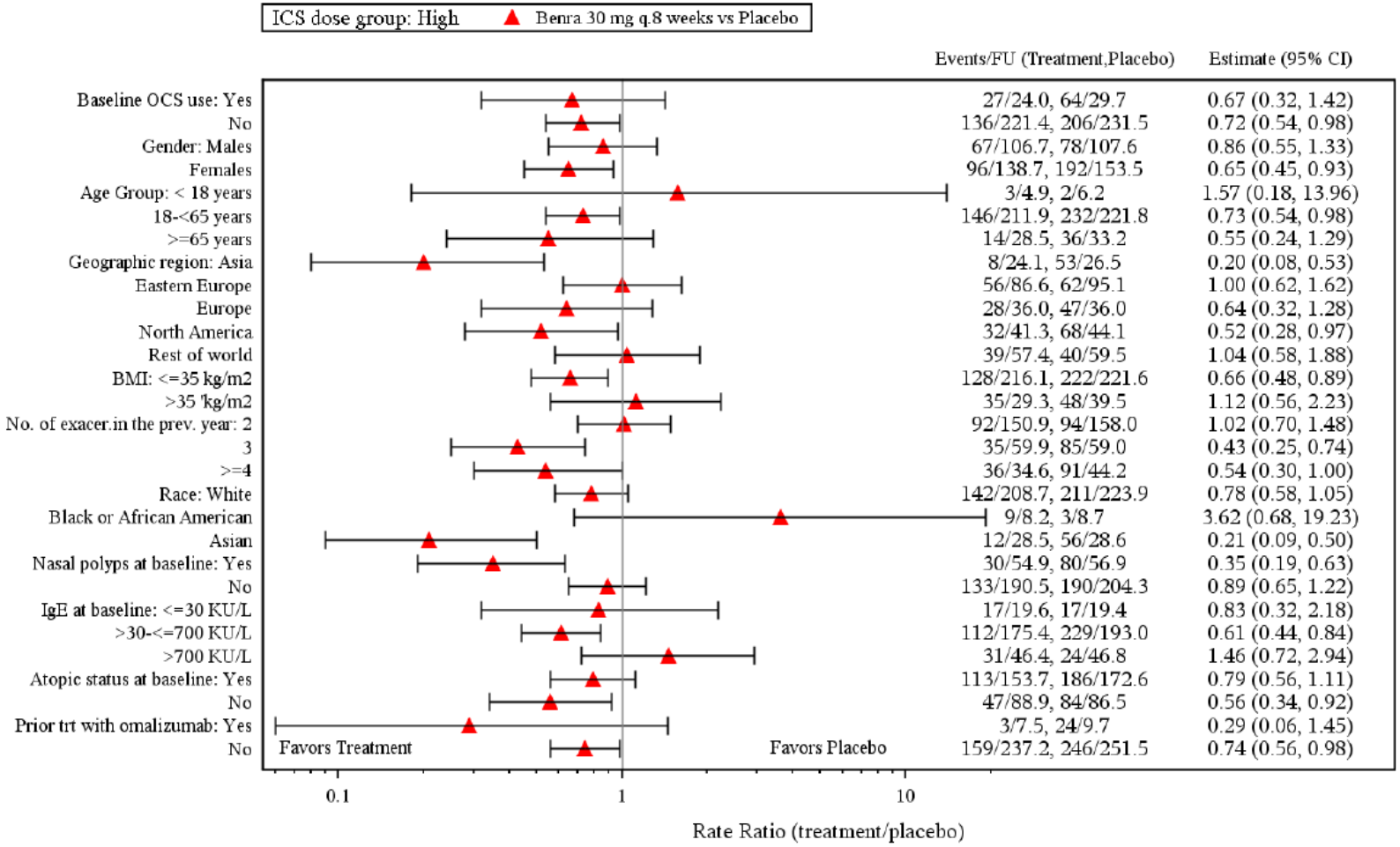
Statistical analysis model: a negative binomial model including covariates treatment group, region, number of exacerbations in the previous year, and use of maintenance oral corticosteroids.
Total follow-up time was defined as the time from randomisation to EOT (ie, the date of Week 48 [SIROCCO] or Week 56 visit [CALIMA]) or last contact if the patient was lost to follow up.
The log of each patient's corresponding follow-up time was used as an offset variable in the model to adjust for patients having different exposure times during which the events occurred.
Annual exacerbation rates were model estimated.
CIs for Marginal rates and absolute differences were estimated via the delta method.
Benra Benralizumab; CI Confidence interval; EOT End of Treatment; ICS Inhaled corticosteroids; N Number of patients in treatment group.
Source: 5.3.5.1-3 Table 12.2.2.1 and Table 12.2.2.31; 5.3.5.1-4 Table 12.2.2.1 and Table 12.2.2.31

Figure 4.1.2.1.2-1 SIROCCO 試験の Week 48 における年間喘息増悪率の Q8W 群とプラセボ群との比較に関する部分集団解析－フォレストプロット（FAS、High-ICS EOS≥300/μL）



Benra Benralizumab; BMI Body mass index; CI Confidence interval; FU Total follow-up time (years); IgE Immunoglobulin E; OCS Oral corticosteroids.
Source: 5.3.5.1-3 Figure 12.6.2.8.

Figure 4.1.2.1.2-2 CALIMA 試験の Week 56 における年間喘息増悪率の Q8W 群とプラセボ群との比較に関する部分集団解析－フォレストプロット（FAS、High-ICS EOS≥300/μL）



Benra Benralizumab; BMI Body mass index; CI Confidence interval; FU Total follow-up time (years); IgE Immunoglobulin E; OCS Oral corticosteroids.
Source: 5.3.5.1-4 Figure 12.6.2.8.

4.1.2.1.3 重要な副次評価項目

1）肺機能；気管支拡張薬投与前 FEV_1（2.7.3 3.2.4.1）

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験では、High-ICS EOS≥300/μL 集団における Q4W 群及び Q8W 群の EOT（SIROCCO 試験 Week 48、CALIMA 試験 Week 56）における気管支拡張薬投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）にプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。なお、High-ICS EOS≥300/μL 集団におけるベースライン時の FEV_1 の平均値は投与群間で同様であった（Table 4.1.2.1.3-1）。

SIROCCO 試験では、Week 48 における気管支拡張薬投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量の Q4W 群及び Q8W 群とプラセボ群との差（最小二乗平均値（95%CI）、以下同様）は、それぞれ 0.106 L（0.016, 0.196）（p=0.022）及び 0.159 L（0.068, 0.249）（p=0.001）であり、Q4W 群及び Q8W 群で統計学的に有意な改善を示した。CALIMA 試験では、Week 56 における気管支拡張薬投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量の Q4W 群及び Q8W 群とプラセボ群との差は、それぞれ 0.125 L（0.037, 0.213）（p=0.005）及び 0.116 L（0.028, 0.204）（p=0.010）であり、Q4W 群及び Q8W 群で統計学的に有意な改善を示した。

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験での High-ICS EOS≥300/μL 集団の気管支拡張薬投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量の推移をそれぞれFigure 4.1.2.1.3-1及びFigure 4.1.2.1.3-2に示した。

SIROCCO 試験の Q8W 群、CALIMA 試験の Q4W 群及び Q8W 群では Week 4 に、SIROCCO 試験の Q4W 群では Week 8 に、気管支拡張薬投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）はプラセボ群を上回り、その効果はいずれも EOT まで持続した。

このように、High-ICS EOS≥300/μL 集団では Q4W 群及び Q8W 群で Week 4 又は Week 8 には肺機能が改善し、その治療効果は EOT まで持続した。

ベースラインの血中好酸球数にかかわらず High-ICS で治療された被験者（High-ICS 集団）を対象に解析した。SIROCCO 試験の High-ICS 集団では、EOT における気管支拡張薬投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量のプラセボ群との差は、Q4W 群及び Q8W 群でそれぞれ 0.065 L（−0.006, 0.135）及び 0.145 L（0.074, 0.215）であった（2.7.3 Table 3.2.4.1-2）。また、CALIMA 試験の High-ICS 集団では、EOT における気管支拡張薬投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量のプラセボ群との差は、Q4W 群及び Q8W 群でそれぞれ 0.105 L（0.036, 0.175）及び 0.073 L（0.003, 0.142）であった（2.7.3 Table 3.2.4.1-3）。このように、いずれの試験とも、High-ICS 集団においても Q4W 群及び Q8W 群ではプラセボ群と比較して改善傾向を示したが、High-ICS EOS≥300/μL 集団と比較して改善幅は小さい傾向が認められた。

Table 4.1.2.1.3-1 EOT における気管支拡張薬投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験；FAS、High-ICS EOS≥300/μL）

	SIROCCO (48 weeks)			CALIMA (56 weeks)		
	Benra 30 mg Q4W (N=275)	Benra 30 mg Q8W (N=267)	Placebo (N=267)	Benra 30 mg Q4W (N=241)	Benra 30 mg Q8W (N=239)	Placebo (N=248)
Baseline FEV_1 (L)						
n	273	266	262	239	239	245
Mean (SD)	1.673 (0.577)	1.660 (0.574)	1.654 (0.580)	1.750 (0.570)	1.758 (0.622)	1.815 (0.648)
Median	1.580	1.690	1.630	1.670	1.690	1.720
Min, Max	0.54, 3.72	0.48, 3.54	0.46, 3.48	0.52, 3.45	0.56, 3.79	0.60, 3.80
Change from baseline in pre-bronchodilator FEV_1 at EOT (L)						
n	236	235	233	216	211	221
Mean (SD)	0.353 (0.503)	0.398 (0.546)	0.237 (0.508)	0.340 (0.469)	0.332 (0.518)	0.206 (0.471)
Median	0.250	0.340	0.200	0.240	0.230	0.120
Min, Max	-0.57, 2.42	-1.40, 2.64	-1.45, 1.98	-0.79, 2.23	-0.77, 2.14	-0.93, 1.83
Repeated measures analysis for change from baseline in pre-bronchodilator FEV_1 at EOT (L)						
No. of patients in analysis	271	264	261	238	238	244
LS mean change	0.345	0.398	0.239	0.340	0.330	0.215
LS mean difference (Benra vs Placebo)	0.106	0.159	-	0.125	0.116	-
(95% CI)	(0.016, 0.196)	(0.068, 0.249)	-	(0.037, 0.213)	(0.028, 0.204)	-
p-value	0.022	0.001	-	0.005	0.010	-

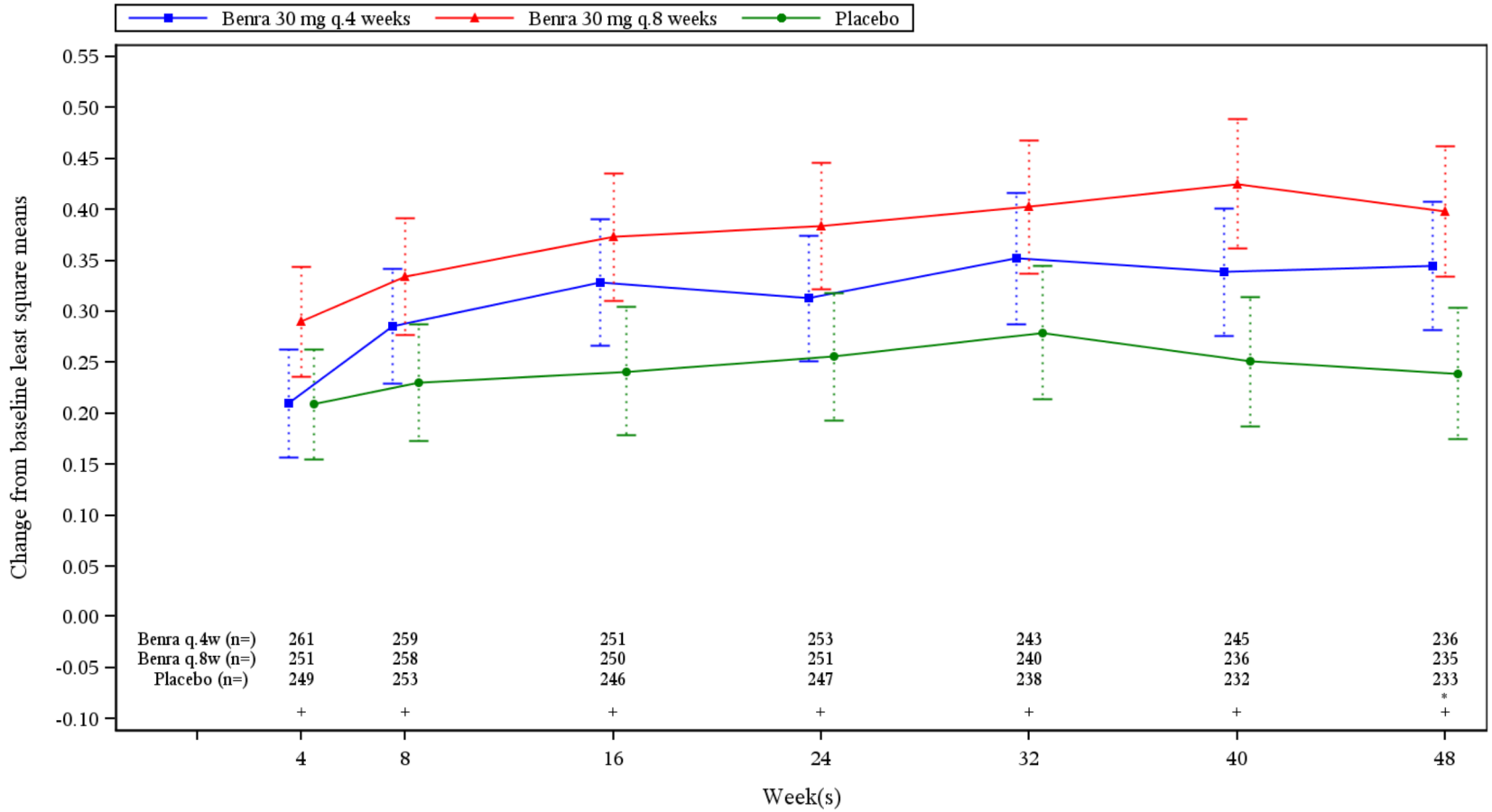
The model was: Change from baseline in pre-bronchodilator FEV_1 = Treatment + baseline pre-bronchodilator FEV_1 + region + use of maintenance oral corticosteroids + visit + treatment*visit. The number of patients in the repeated measures analysis represents all patients with baseline and at least 1 post-baseline assessment.

Baseline was defined as the last non-missing value prior to the first dose of study treatment. End of treatment (EOT) was Week 48 in SIROCCO and Week 56 in CALIMA.

Benra Benralizumab; CI Confidence interval; EOT End of Treatment; FEV_1 Forced expiratory volume in 1 second; ICS Inhaled corticosteroids; LS Least squares; Max Maximum; Min Minimum; N Number of patients in treatment group; n Number of patients with data at that visit; SD Standard deviation.

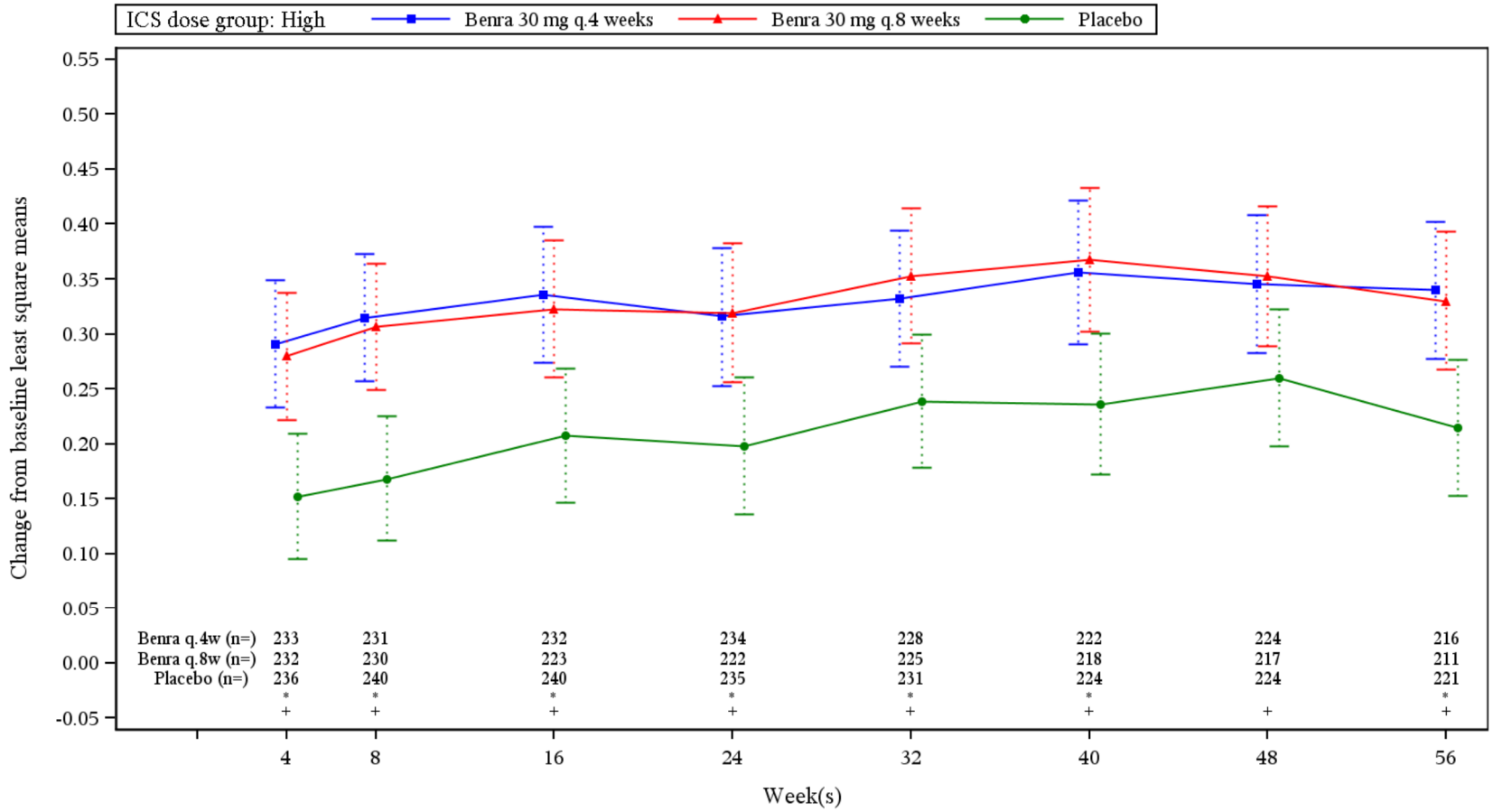
Source: 5.3.5.1-3 Table 12.2.4.1 and Table 12.2.4.3; 5.3.5.1-4 Table 12.2.4.1 and Table 12.2.4.3

Figure 4.1.2.1.3-1 SIROCCO 試験の気管支拡張薬投与前 FEV_1（L）のベースラインからの変化量の推移（FAS、High-ICS EOS≥300/μL）



Error bars represent 95% confidence intervals. P-values are from repeated measure analysis.
* p-value <0.05 for benra Q4W vs placebo treatment comparison.
+ p-value <0.05 for benra Q8W vs placebo treatment comparison.
Benra Benralizumab; FEV_1 Forced expiratory volume in 1 second; n Number of patients with data at that visit.
Source: 5.3.5.1-3 Figure 12.6.2.18.

Figure 4.1.2.1.3-2 CALIMA 試験の気管支拡張薬投与前 FEV_1（L）のベースラインからの変化量の推移（FAS、High-ICS EOS≥300/μL）



Error bars represent 95% confidence intervals. P-values are from repeated measure analysis.
* p-value <0.05 for benra Q4W vs placebo treatment comparison.
+ p-value <0.05 for benra Q8W vs placebo treatment comparison.
Benra Benralizumab; FEV_1 Forced expiratory volume in 1 second; n Number of patients with data at that visit.
Source: 5.3.5.1-4 Figure 12.6.2.18.

2）合計喘息症状スコア（2.7.3 3.2.5.1）

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験での High-ICS EOS≥300/μL 集団の EOT における合計喘息症状スコアのベースラインからの変化量をTable 4.1.2.1.3-2に示した。

合計喘息症状スコアのベースライン平均値は、試験間及び投与群間で同様であった。SIROCCO 試験及び CALIMA 試験では､Q8W 群の EOT における合計喘息症状スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、いずれも統計学的にプラセボ群を有意に上回っており、改善が認められた。Q4W 群の EOT における合計喘息症状スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、いずれもプラセボ群を上回ったが、統計学的な有意差は認められなかった。

SIROCCO 試験では、Week 48 における合計喘息症状スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は Q4W 群、Q8W 群、プラセボ群でそれぞれ−1.12、−1.30、−1.04 であった。Q8W 群とプラセボ群との変化量の差（最小二乗平均値（95%CI）、以下同様）は−0.25（−0.45, −0.06）であり、Q8W 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な（p=0.012）改善が認められた。Q4W 群とプラセボ群との変化量の差は−0.08（−0.27, 0.12）であり、Q4W 群でプラセボ群と比較して改善が認められたものの、統計学的に有意ではなかった（p=0.442）。また、Q8W 群では、Week 4 から Week 48 まで合計喘息症状スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）はプラセボ群を上回っており、Week 36 から Week 48 まで nominal p<0.05 であり、プラセボ群と比較して差が認められた（5.3.5.1-3 Table 12.2.5.4）。一方、Q4W 群では、Week 48 までプラセボ群と明らかな差はなかった。

CALIMA 試験では、Week 56 における合計喘息症状スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は Q4W 群、Q8W 群、プラセボ群でそれぞれ−1.28、−1.40、−1.16 であった。Q8W 群とプラセボ群との変化量の差は−0.23（−0.43, −0.04）であり、Q8W 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な（p=0.019）改善が認められた。Q4W 群とプラセボ群との変化量の差は−0.12（−0.32, 0.07）であり、Q4W 群でプラセボ群と比較して改善が認められたものの、統計学的に有意ではなかった（p=0.224）。また、Q8W 群で Week 6 から Week 56 までプラセボ群と比較して合計喘息症状スコアのベースラインからの変化量が大きく、評価時の多くは nominal p<0.05 であり、差が認められた。Q4W 群では、Week 8 から Week 56 までプラセボ群よりも改善傾向がみられたものの、評価時の多くは nominal p>0.05 であり、差は認められなかった（5.3.5.1-4 Table 12.2.5.4）。

このように、High-ICS EOS≥300/μL 集団では Q8W 群で喘息症状が改善し、Q4W 群では、統計学的に有意ではないものの、EOT における合計喘息症状スコアのベースラインからの変化量がプラセボ群を上回った。

ベースラインの血中好酸球数にかかわらず High-ICS で治療された被験者（High-ICS 集団）を対象に解析した。SIROCCO 試験の High-ICS 集団では、EOT における合計喘息症状スコアのベースラインからの変化量のプラセボ群との差は、Q4W 群及び Q8W 群でそれぞれ−0.11（−0.27, 0.05）及び−0.26（−0.42, −0.10）であった（2.7.3 Table 3.2.5.1-2）。また、CALIMA 試験の High-ICS 集団では、EOT における合計喘息症状スコアのベースラインからの変化量のプラセボ群との差は、Q4W 群及び Q8W 群でそれぞれ−0.13（−0.29, 0.03）及び−0.15（−0.31, 0.01）であった（2.7.3 Table 3.2.5.1-3）。このように、いずれの試験とも、High-ICS 集団においても Q4W 群及び Q8W 群ではプラセボ群と比較して改善傾向を示したが、High-ICS EOS≥300/μL 集団と比較して改善幅は小さい傾向が認められた。

Table 4.1.2.1.3-2 EOT における合計喘息症状スコアのベースラインからの変化量（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験；FAS、High-ICS EOS≥300/μL）

	SIROCCO (48 weeks)			CALIMA (56 weeks)		
	Benra 30 mg Q4W (N=275)	Benra 30 mg Q8W (N=267)	Placebo (N=267)	Benra 30 mg Q4W (N=241)	Benra 30 mg Q8W (N=239)	Placebo (N=248)
Baseline total asthma symptom score						
n	274	265	267	241	238	247
Mean (SD)	2.67 (1.01)	2.68 (1.09)	2.74 (1.08)	2.69 (0.98)	2.76 (1.06)	2.71 (1.06)
Median	2.50	2.44	2.60	2.50	2.50	2.50
Min, Max	0.00, 6.00	0.00, 5.70	0.00, 6.00	0.00, 6.00	0.10, 6.00	0.00, 6.00
Change from baseline in total asthma symptom score at EOT						
n	197	178	180	184	185	187
Mean (SD)	-1.15 (1.31)	-1.34 (1.27)	-1.03 (1.07)	-1.33 (1.23)	-1.40 (1.17)	-1.20 (1.19)
Median	-0.90	-1.29	-0.97	-1.28	-1.38	-1.04
Min, Max	-5.00, 2.27	-5.33, 1.37	-4.00, 1.88	-4.22, 1.20	-4.70, 1.10	-4.48, 1.60
Repeated measures analysis for change from baseline in total asthma symptom score at EOT						
No. of patients in analysis	273	263	267	241	237	247
LS mean change	-1.12	-1.30	-1.04	-1.28	-1.40	-1.16
LS mean difference (Benra vs Placebo)	-0.08	-0.25	-	-0.12	-0.23	-
(95% CI)	(-0.27, 0.12)	(-0.45, -0.06)	-	(-0.32, 0.07)	(-0.43, -0.04)	-
p-value	0.442	0.012	-	0.224	0.019	-

The model was: Change from baseline in asthma symptom score = Treatment + baseline asthma symptom score + region + use of maintenance oral corticosteroids + visit + treatment*visit. The number of patients in the repeated measures analysis represents all patients with baseline and at least 1 post-baseline assessment.

Baseline was defined as the average of data collected from the evening of study day -10 to the morning of study day 1. Each timepoint was calculated as bi-weekly means based on daily diary data. If more than 50% of scores were missing in a 14-day period then this was considered as missing.

End of treatment (EOT) was Week 48 in SIROCCO and Week 56 in CALIMA.

Benra Benralizumab; CI Confidence interval; EOT End of Treatment; ICS Inhaled corticosteroids; LS Least squares; Max Maximum; Min Minimum; N Number of patients in treatment group; n Number of patients with data at that visit; SD Standard deviation.

Source: 5.3.5.1-3 Table 12.2.5.1 and Table 12.2.5.4; 5.3.5.1-4 Table 12.2.5.1 and Table 12.2.5.4

4.1.2.1.4 裏付けデータ（2.7.3 3.2.3.4、2.7.3 3.2.5.2、2.7.3 3.2.7.1）

主要評価項目の裏付けデータを得るため、High-ICS EOS≥300/μL 集団を対象に事前に定めた追加解析を実施した。これらの解析では多重性を調整しなかったが、概して多重性を考慮した評価項目と一致した結果が得られた。

喘息増悪の改善を裏付けるデータとして、SIROCCO 試験では Q4W 群及び Q8W 群の Week 48 における緊急処置室／緊急外来の受診又は入院を伴う年間喘息増悪率は、プラセボと比較してそれぞれ 39%（nominal p=0.053）及び 63%（nominal p<0.001）の低下が認められた（2.7.3 Table 3.2.3.4-1）。ただし、CALIMA 試験では、プラセボ群での緊急処置室／緊急外来の受診又は入院を伴う年間喘息増悪率が低く、投与群間で当該喘息増悪率は同様で、SIROCCO 試験と同様の結果は得られなかった。

いずれの試験においても、Q4W 群、Q8W 群、プラセボ群の EOT における ACQ-6 スコアにベースラインと比較して改善が認められ、ACQ-6 スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は SIROCCO 試験でそれぞれ−1.32、−1.46、−1.17、CALIMA 試験で−1.38、−1.44、−1.19 であった。いずれの試験においても Q8W 群ではプラセボ群と比較して改善が認められ、Q8W 群とプラセボ群との差は SIROCCO 試験で−0.29（nominal p=0.003）、CALIMA 試験で−0.25（nominal p=0.008）であった（2.7.3 Table 3.2.5.2-1）。これらの結果は、2 つの試験で再現され、併合データにおいても個々の試験結果を支持するものであった（5.3.5.3-4 Table 2.6.1.1、5.3.5.3-4 Table 2.6.2.1）。

総 AQLQ(S)+12 スコアのベースライン平均値は、試験間及び投与群間で同様であった。いずれの試験においても、Q4W 群、Q8W 群、プラセボ群の EOT における総 AQLQ(S)+12 スコアに改善が認められ、総 AQLQ(S)+12 スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は SIROCCO 試験でそれぞれ 1.44、1.56、1.26、CALIMA 試験では 1.47、1.56、1.31 であった。いずれの試験においても Q8W 群ではプラセボ群と比較して改善が認められ、Q8W 群とプラセボ群との差は SIROCCO 試験で 0.30（nominal p=0.004）、CALIMA 試験で 0.24（nominal p=0.019）であった（2.7.3 Table 3.2.7.1-1）。また、Q4W 群でもプラセボ群と比較して改善が認められ、Q4W 群とプラセボ群との差は SIROCCO 試験で 0.18（nominal p=0.081）、CALIMA 試験で 0.16（nominal p=0.119）であった（2.7.3 Table 3.2.7.1-1）。

補足的解析として健康関連 QOL のレスポンダーの状況も評価した。AQLQ(S)+12 レスポンダーとは、AQLQ(S)+12 でのベースラインから EOT までの変化量が 0.5 以上である被験者と定義した。いずれの投与群においても、CALIMA 試験では SIROCCO 試験と比較して高い AQLQ(S)+12 レスポンダー割合を示した。特に、プラセボ群で試験間の差異が最も大きく、SIROCCO 試験で 49.1%であったのに対し、CALIMA 試験では 58.9%であった。ベンラリズマブ群ではプラセボ群と比較して AQLQ(S)+12 レスポンダー割合が高い傾向が認められた。SIROCCO 試験では、Q8W 群で 57.3%、プラセボ群で 49.1%、両群の差が 8.2%であり、Q8W 群ではプラセボ群と比較して改善が認められた（2.7.3 Table 3.2.7.1-2）。

4.1.2.1.5 有効性の予測因子（2.7.3 3.3.2、2.7.3 3.3.3、2.7.3 3.3.4）

上述したように、ベンラリズマブは主要解析集団である High-ICS EOS ≥300/μL 集団において有効性を示した。SIROCCO 試験及び CALIMA 試験の部分集団解析では、過去の喘息増悪回数が多い患者、ベースライン時の血中好酸球数が高い患者で高い有効性が得られ、これが喘息症状の改善効果発現における予測因子となることが示唆された。これらの因子を単独又は組み合

わせることによって、ベンラリズマブの治療効果がより高い患者を特定することができると考えられた。

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験のいずれにおいても、ベンラリズマブ Q8W 群では、過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数が 3 回以上であった被験者で増悪回数が 2 回の被験者と比較して、高い年間喘息増悪率低下効果が認められた（Table 4.1.2.1.5-1）。気管支拡張薬投与前 FEV_1 及び合計喘息症状スコアのベースラインからの変化量に関しても、過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数が 3 回以上であった被験者では、増悪回数が 2 回の被験者と比較して、ベンラリズマブ群でプラセボ群より大きな改善を示した（2.7.3 3.3.2）。

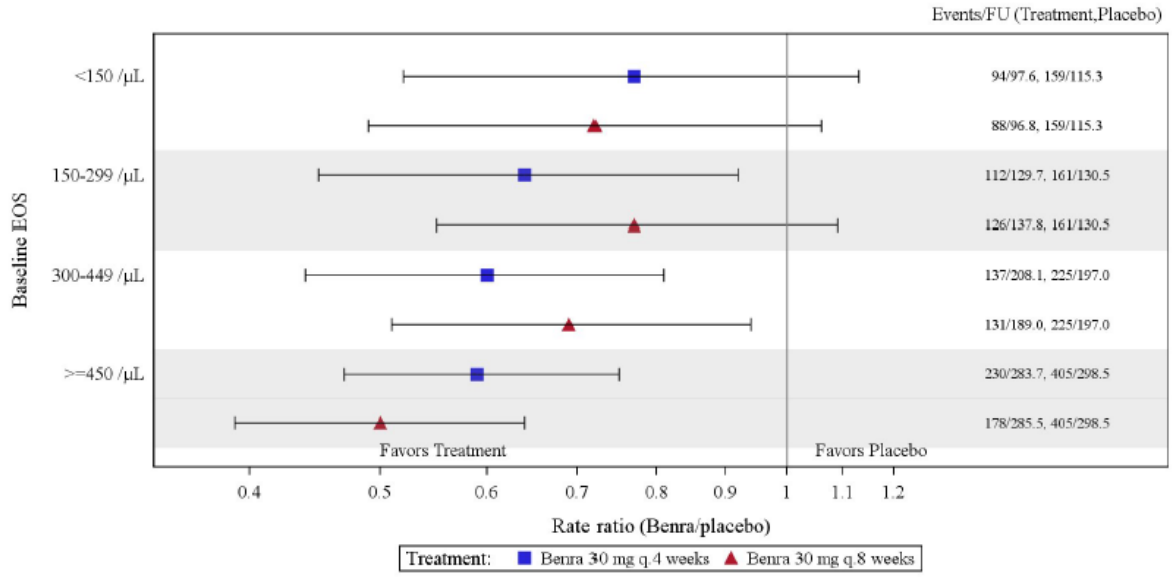
Table 4.1.2.1.5-1 過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数 2 回又は 3 回以上の集団別の年間喘息増悪率（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験；FAS、High-ICS EOS≥300/μL）

	SIROCCO		CALIMA	
	Benra 30 mg Q8W (N=267)	Placebo (N=267)	Benra 30 mg Q8W (N=239)	Placebo (N=248)
Baseline of 2 exacerbations				
n	164	149	144	151
Crude rate	0.55	1.05	0.61	0.59
Difference	-0.46	--	0.01	--
Rate Ratio (95% CI)	0.55 (0.37, 0.80)	--	1.01 (0.70, 1.46)	--
Baseline of ≥3 exacerbations				
n	103	118	95	97
Crude rate	0.84	2.15	0.75	1.71
Difference	-1.13	--	-0.80	--
Rate Ratio (95% CI)	0.43 (0.29, 0.63)	--	0.49 (0.33, 0.74)	--

Analysis by 2 and ≥3 exacerbations in the previous year was considered an additional subgroup analysis for the primary endpoint (since prior exacerbations was a pre-specified subgroup [2, 3, or ≥4 exacerbations in the previous year]).
Source: 5.3.5.1-3 Table 12.2.2.29; 5.3.5.1-4 Table 12.2.2.29.

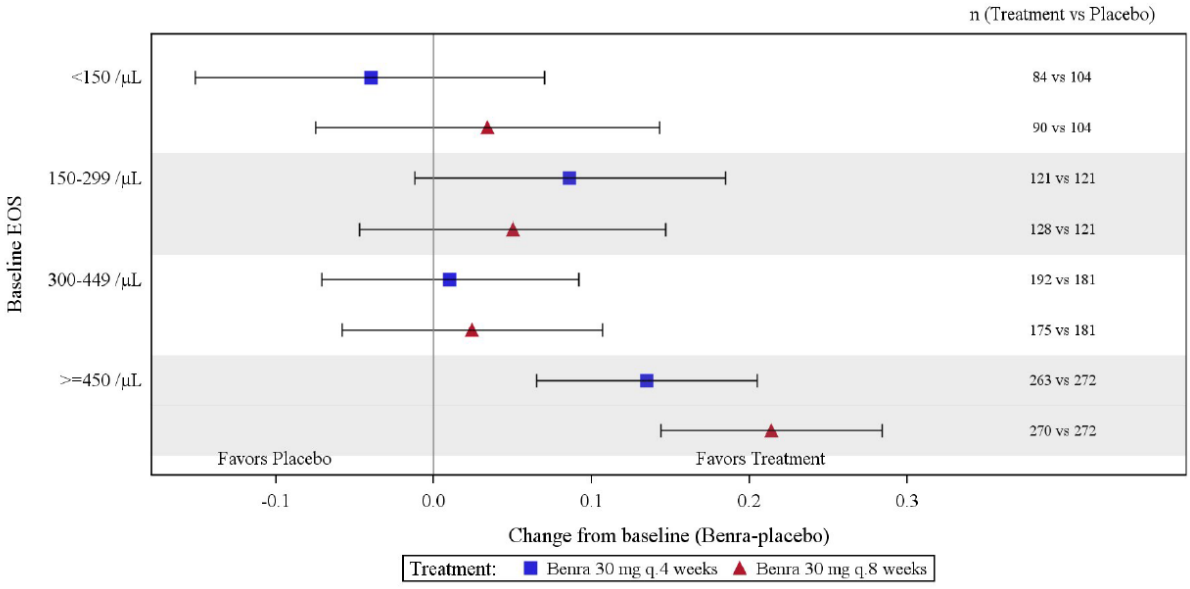
すべてのベースライン時の血中好酸球数区分の被験者でベンラリズマブの有効性は認められ、年間喘息増悪率（Figure 4.1.2.1.5-1）及び Week 48 における気管支拡張薬投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量（Figure 4.1.2.1.5-2）に対して、ベースライン時の血中好酸球数が多いほど高い有効性を示した。しかし、合計喘息症状スコアのベースラインからの変化量（5.3.5.3-4 Figure 2.5.2、5.3.5.3-4 Figure 2.5.15）に対して、ベースライン時の血中好酸球数の影響は認められなかった。これらの所見は、治療とベースライン時の好酸球数の交互作用検定によって裏付けられた（5.3.5.3-4 3.3.3）。このことから、ベースライン時の血中好酸球数は臨床的有効性の重要な予測因子と考えられた。

Figure 4.1.2.1.5-1 年間喘息増悪率のベンラリズマブ群とプラセボ群との比較に関するベースライン時の血中好酸球数別部分集団解析；負の二項モデル解析－フォレストプロット（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験併合解析；FAS、High-ICS）



Benra Benralizumab; FU Follow-up duration (years); EOS Eosinophils.
Source: 5.3.5.3-4 Figure 2.2.2

Figure 4.1.2.1.5-2 Week 48 における気管支拡張薬投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量のベンラリズマブ群とプラセボ群との比較に関するベースライン時の血中好酸球数別部分集団解析；反復測定解析－フォレストプロット（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験併合解析；FAS、High-ICS）



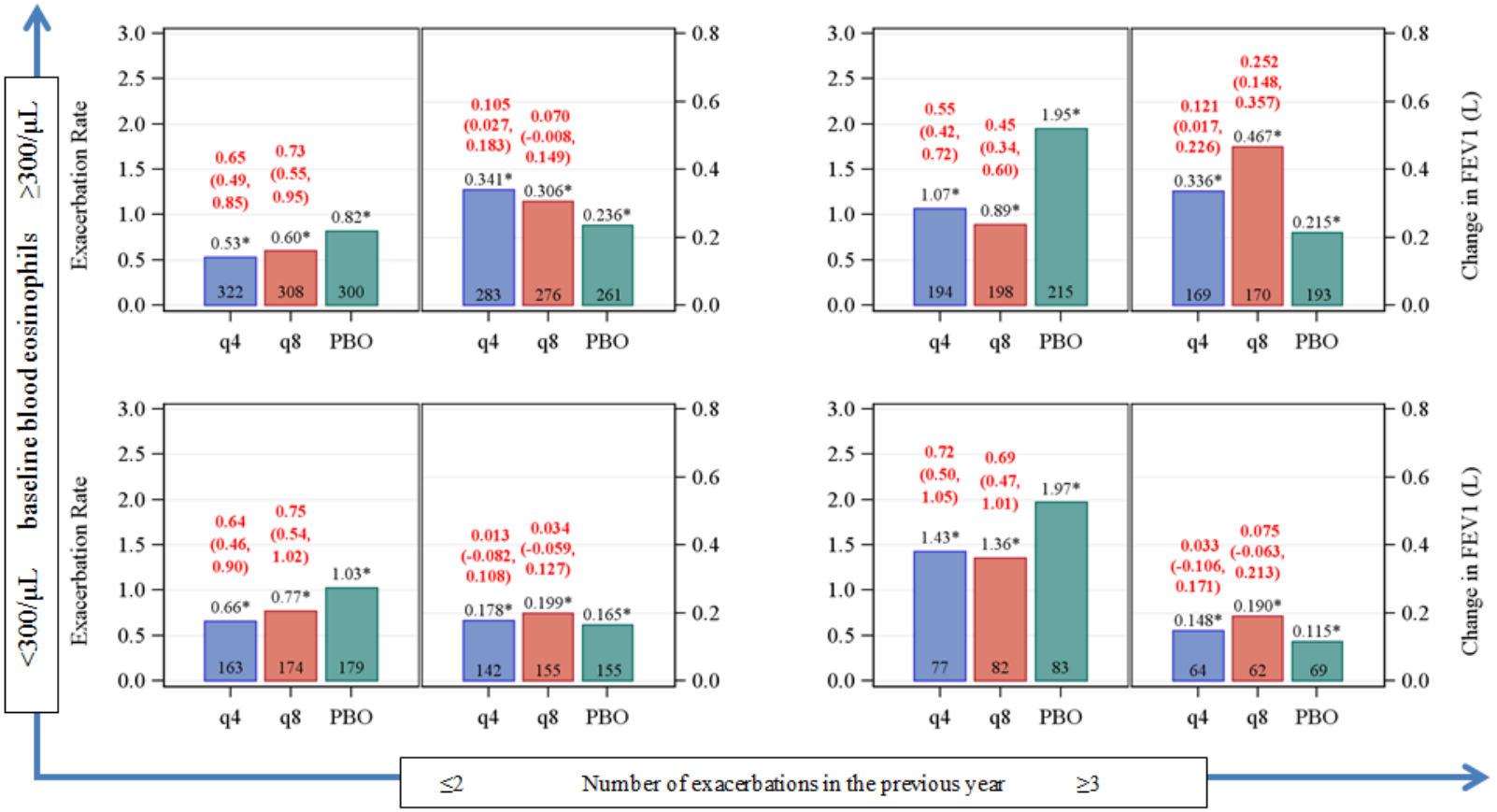
Benra Benralizumab; FEV_1 Forced expiratory volume in 1 second; EOS Eosinophils.
Source: 5.3.5.3-4 Figure 2.4.2

年間喘息増悪率及び EOT における気管支拡張薬投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量のベンラリズマブ群とプラセボ群との比較に関するベースライン時の血中好酸球数別（上段：≥300/μL、下段：<300/μL）及び過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数別（左：2 回以下、右：3 回以上）部分集団解析を実施し、Figure 4.1.2.1.5-3に示した。

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験成績の併合解析において、両試験の有効性の主要な解析対象集団（High-ICS EOS ≥300/μL）では、過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数がより多い被験者（Figure 4.1.2.1.5-3、右上）では喘息増悪回数が 2 回以下の被験者（Figure 4.1.2.1.5-3、左上）と比較して、高い年間喘息増悪率低下効果が認められた。また、SIROCCO 試験及び CALIMA 試験のいずれにおいても、過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数が 3 回以上でベースライン時の血中好酸球数が 300/μL 以上の被験者では、気管支拡張薬投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量の Q8W 群とプラセボ群との差が最も大きかった（5.3.5.3-4 Figure 2.7.1、Figure 2.7.2）。

ベースライン時の血中好酸球数が 300/μL 未満の被験者においても年間喘息増悪率低下効果が認められたものの、気管支拡張薬投与前 FEV_1 の改善効果は弱かった（Figure 4.1.2.1.5-3、5.3.5.3-4 Table 2.2.1.22.1）。この傾向は過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数が少ない被験者で顕著であった（Figure 4.1.2.1.5-3、左下）。

Figure 4.1.2.1.5-3 年間喘息増悪率及びEOTにおける気管支拡張薬投与前FEV_1のベースラインからの変化量のベンラリズマブ群とプラセボ群との比較に関するベースライン時の血中好酸球数別及び過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数別部分集団解析（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験併合解析；FAS、High-ICS）



Number of patients in the analysis was displayed inside each bar. * For exacerbation rate, marginal annual exacerbation rate was presented; for FEV_1, change from baseline at EOT was presented. Rate ratio estimates between benralizumab groups and placebo with 95% CIs were displayed in red above the rate estimates; difference in change from baseline at EOT with 95% CIs were also displayed in red on top of the LS mean estimates of FEV_1 changes.

CI Confidence interval; EOT End of treatment; FEV_1 Forced expiratory volume in 1 second; LS Least squares; q4 Benralizumab 30 mg Q4W; q8 Benralizumab 30 mg Q8W; PBO Placebo.

Source: 5.3.5.3-4 Figure 2.7.3

4.1.2.1.6 日本人被験者集団（2.7.3 3.3.5）

日本人の High-ICS EOS≥300/μL 集団では、プラセボ群に対する Q4W 群及び Q8W 群の年間喘息増悪率の比はそれぞれ 0.34（95%CI: 0.11, 0.99）及び 0.17（95%CI: 0.05, 0.60）であり、Q4W 群及び Q8W 群でプラセボ群と比較してそれぞれ 66%及び 83%の低下が認められた（Table 4.1.2.1.6-1）。また、ベースラインの血中好酸球数にかかわらず High-ICS で治療された被験者（High-ICS 集団）を対象に解析した。High-ICS 集団では、年間喘息増悪率は Q4W 群及び Q8W 群でプラセボ群と比較してそれぞれ 60%及び 74%の低下が認められた（2.7.3 Table 3.3.5.1-2）。

このように、日本人の High-ICS EOS≥300/μL 集団及び High-ICS 集団のいずれにおいても、Q4W 群及び Q8W 群ともに、プラセボ群と比較して顕著に高い年間喘息増悪率の低下が認められた。

Table 4.1.2.1.6-1 日本人の High-ICS EOS≥300/μL 集団における年間喘息増悪率（CALIMA 試験；FAS、Japanese High-ICS EOS≥300/μL）

Treatment group	N	Number of events	Total follow-up time (years)	Annual exacerbation rate		Absolute difference		Rate ratio	
				Estimate	(95% CI)	Estimate	(95% CI)	Estimate	(95% CI)
Benra 30 mg Q4W	15	13	15.5	0.83	(0.36, 1.89)	-1.63	(-3.45, 0.20)	0.34	(0.11, 0.99)
Benra 30 mg Q8W	15	6	14.6	0.42	(0.15, 1.18)	-2.03	(-3.78, -0.28)	0.17	(0.05, 0.60)
Placebo	16	48	16.7	2.45	(1.23, 4.89)				

Benra= Benralizumab. N=Number of patients in treatment group. CI=Confidence interval
Statistical analysis model: a negative binomial model including covariated treatment group, number of exacerbations in the previous year, and use of maintenance oral corticosteroids. For combined ICS dose group, ICS dose was included in the model. For global population, region was included in the model. For combined eosinophil group (≥300/μL and <300/μL), baseline blood eosinophil status (≥300/μL or <300/μL) was included in the model.
Total follow-up time was defined as the time from randomisation to the date of week 56 visit (end of treatment) or last contact if the patient was lost to follow-up.
The log of each patient's corresponding follow-up time was used as an offset variable in the model to adjust for patient's having different exposure times during which the events occurred.
Rate ratio=Benralizumab treatment group/placebo. Annual exacerbation rates were model estimated.
Source: 5.3.5.3-2 Table 535323-1.1

日本人の High-ICS EOS≥300/μL 集団では、Week 56 における気管支拡張薬投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は Q4W 群で 0.512 L、Q8W 群で 0.376 L、プラセボ群で 0.179 L であり、Q4W 群及び Q8W 群とプラセボ群との差はそれぞれ 0.334 L（95%CI: 0.020, 0.647）及び 0.198 L（95%CI: −0.118, 0.514）であった（Table 4.1.2.1.6-2）。また、日本人の High-ICS 集団では、Week 56 における気管支拡張薬投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は Q4W 群で 0.401 L、Q8W 群で 0.330 L、プラセボ群で 0.105 L であり、Q4W 群及び Q8W 群とプラセボ群との差はそれぞれ 0.296 L（95%CI: 0.021, 0.571）及び 0.225 L（95%CI: −0.054, 0.504）であった（2.7.3 Table 3.3.5.2-4）。

このように、日本人の High-ICS EOS≥300/μL 集団及び High-ICS 集団のいずれにおいても、Q4W 群及び Q8W 群の Week 56 における気管支拡張薬投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して顕著に大きく、肺機能の改善が認められた。

Table 4.1.2.1.6-2 日本人の High-ICS EOS≥300/μL 集団における Week 56 の気管支拡張薬投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量（CALIMA 試験；FAS、Japanese High-ICS EOS≥300/μL）

Timepoint	Comparison	n	Estimate for groups (L)	Difference between groups	
				Estimate for difference (L)	(95% CI)
Week 56	Benra 30 mg Q4W (N=15) vs Placebo (N=16)	13 vs 15	0.512 vs 0.179	0.334	(0.020, 0.647)
	Benra 30 mg Q8W (N=15) vs Placebo (N=16)	13 vs 15	0.376 vs 0.179	0.198	(-0.118, 0.514)

Benra= Benralizumab. N=Number of patients in analysis. n=number of patients with data at that visit. CI=Confidence interval. FEV_1=Forced expiratory volume in 1 second.
Estimate of the mean change from baseline at each week in the two treatment groups was compared to the placebo group using a repeated measures analysis. Estimates were least squares means.
The model was: Change from baseline in pre-bronchodilator FEV_1 =Treatment + baseline pre-bronchodilator FEV_1 + use of maintenance oral corticosteroids + visit + treatment*visit. For combined ICS dose group, ICS dose was included in the model. For global population, region was included in the model. For combined eosinophil group (≥300/μL and <300/μL), baseline blood eosinophil status (≥300/μL or <300/μL) was included in the model.
Baseline was defined as the last non-missing value prior to the first dose of study treatment.
Source: 5.3.5.3-2 Table 535323-15.1

日本人の High-ICS EOS≥300/μL 集団では、Week 56 における合計喘息症状スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値は Q4W 群で−1.09、Q8W 群で−1.16、プラセボ群で−0.92 であった。Q8W 群とプラセボ群との差は−0.24（95%CI: −0.87, 0.40）であり、Q8W 群ではプラセボ群と比較して合計喘息症状スコアの改善が認められた。Q4W 群ではプラセボ群との差は−0.17（95%CI: −0.82, 0.48）であり、Q4W 群でもプラセボ群と比較して合計喘息症状スコアの改善傾向が認められた（Table 4.1.2.1.6-3）。また、日本人の High-ICS 集団では、Week 56 における合計喘息症状スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値は Q4W 群で−0.74、Q8W 群で−0.97、プラセボ群で−0.76 であった。Q8W 群とプラセボ群との差は−0.21（95%CI: −0.71, 0.29）であり、Q8W 群ではプラセボ群と比較して合計喘息症状スコアの改善が認められた。Q4W 群ではプラセボ群との差は 0.02（95%CI: −0.49, 0.52）であった（2.7.3 Table 3.3.5.3-4）。

Table 4.1.2.1.6-3 日本人の High-ICS EOS≥300/μL 集団における Week 56 の合計喘息症状スコアのベースラインからの変化量（CALIMA 試験；FAS、Japanese High-ICS EOS≥300/μL）

Timepoint	Comparison	n	Estimate for groups	Difference between groups	
				Estimate for difference	(95% CI)
Week 56	Benra 30 mg Q4W (N=15) vs Placebo (N=16)	11 vs 12	-1.09 vs -0.92	-0.17	(-0.82, 0.48)
	Benra 30 mg Q8W (N=15) vs Placebo (N=16)	13 vs 12	-1.16 vs -0.92	-0.24	(-0.87, 0.40)

Benra= Benralizumab. N=Number of patients in analysis. n=number of patients with data at that visit. CI=Confidence interval. NC=Not calculable. The compound symmetric variance-covariance matrix was used to achieve convergence.
Estimate of the mean change from baseline at each week in the two treatment groups was compared to the placebo group using a repeated measures analysis. Estimates were least squares means.
The model was: Change from baseline in asthma symptom score = Treatment + baseline asthma symptom score + use of maintenance oral corticosteroids + visit + treatment*visit. For combined ICS dose group, ICS dose was included in the model. For global population, region was included in the model. For combined eosinophil group (≥300/μL and <300/μL), baseline blood eosinophil status (≥300/μL or <300/μL) was included in the model.
Baseline was defined as the average of data collected from the evening of study day -10 to the morning of study day 1. Each timepoint was calculated as bi-weekly means based on daily diary data. If more than 50% of scores were missing in a 14 day period then this was considered as missing.
Source: 5.3.5.3-2 Table 535323-19.1

CALIMA 試験における日本人被験者集団の人口統計学的特性及び肺機能について、CALIMA 試験の全体集団と比較すると、日本人被験者集団は体重及び BMI が低い傾向が認められた。また、全体集団と比較して日本人被験者集団では、過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数の平均値が大きかった。過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数が 4 回以上であった被験者についても、日本人被験者集団でその割合が高かった。その他の被験者背景に大きな差異はなかった。

主要な有効性解析対象集団である High-ICS EOS≥300/μL 集団で、日本人被験者集団におけるプラセボ群に対する Q4W 群及び Q8W 群の年間喘息増悪率の比はそれぞれ 0.34（95%CI: 0.11, 0.99）及び 0.17（95%CI: 0.05, 0.60）であり、Q4W 群及び Q8W 群でプラセボ群と比較してそれぞれ 66%及び 83%の低下が認められた（Table 4.1.2.1.6-1）。全体集団ではそれぞれ 36%及び 28%の低下が認められた（Table 4.1.2.1.2-1）。このように、日本人被験者集団では全体集団と同様に Q4W 群及び Q8W 群でプラセボ群と比較して年間喘息増悪率の低下が認められた。

High-ICS EOS≥300/μL 集団で、日本人被験者集団の Week 56 における気管支拡張薬投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）の Q4W 群及び Q8W 群とプラセボ群との差はそれぞれ 0.334 L（95%CI: 0.020, 0.647）及び 0.198 L（95%CI: −0.118, 0.514）であった（Table 4.1.2.1.6-2）。全体集団ではそれぞれ 0.125 L（95%CI: 0.037, 0.213）及び 0.116 L（95%CI: 0.028, 0.204）であった（Table 4.1.2.1.3-1）。このように、日本人被験者集団では全体集団と同様に Q4W 群及び Q8W 群でプラセボ群と比較して気管支拡張薬投与前 FEV_1 の上昇が認められた。

High-ICS EOS≥300/μL 集団で、日本人被験者集団の Week 56 における合計喘息症状スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）の Q4W 群及び Q8W 群とプラセボ群との差はそれぞれ−0.17（95%CI: −0.82, 0.48）及び−0.24（95%CI: −0.87, 0.40）であった（Table 4.1.2.1.6-3）。全体集団ではそれぞれ−0.12（95%CI: −0.32, 0.07）及び−0.23（95%CI: −0.43, 0.04）であった（Table 4.1.2.1.3-2）。このように、日本人被験者集団では全体集団と同様に Q8W 群ではプラセボ群と比較して合計喘息症状スコアの改善が認められ、Q4W 群でも改善傾向が認められた。

このように、主要及び重要な副次評価項目について、High-ICS EOS≥300/μL 集団及び High-ICS 集団のいずれでも、日本人被験者集団でのベンラリズマブの有効性が確認でき、その結果は全体集団の有効性の結果と全般的に同様であり、全体集団と日本人被験者集団において有効性における一貫性が確認された。

4.1.2.1.7 青少年被験者（2.7.3 3.3.6）

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験における青少年被験者では、被験者全体（青少年＋成人被験者）と比較して、High-ICS の被験者が少なく、気管支拡張薬投与前 FEV_1 の値は高く、過去の喘息増悪回数は少なかった（2.7.3 3.1.1.1.2）。

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験のいずれにおいても、青少年被験者ではベンラリズマブ群及びプラセボ群で、すべての有効性評価項目にベースラインと比較して改善が認められた（2.7.3 Table 3.3.6.1-1、Table 3.3.6.2-1）。青少年被験者では、ベンラリズマブ群のプラセボ群に対する優越性は確認されなかった。ベンラリズマブ群の青少年被験者においても血中好酸球数は顕著に減少したものの、有効性評価項目全般でベンラリズマブの優越性は確認されず、信頼区間は非常に広いが、点推定値はプラセボ群でベンラリズマブ群より勝っていた。青少年被験者集団のプラセボ群で年間喘息増悪率が低かったことに加え、青少年被験者と全体集団の基準値の特性に違いがみられたことは、これらの試験で青少年集団と成人集団が異なるものであったことを示唆している。被験者数が少なかったこと、信頼区間が広かったことから、明確な結論は得られていない。このことから、当該申請では、青少年を適応患者集団に含めないこととした。

4.1.2.2 ZONDA 試験における有効性（2.7.3 3.4）

4.1.2.2.1 主要評価項目（2.7.3 3.4.1、2.7.3 3.4.2）

ベースラインに対する OCS の減量割合

ZONDA 試験の主要目的はベンラリズマブの有効性を検討することであり、主要評価項目は喘息コントロール下での OCS 最終投与量（1 日量）のベースラインに対する減量割合であった。

いずれの投与群においてもベースライン時の 1 日あたりの OCS 投与量に差は認められなかった（Table 4.1.2.2.1-1）。Week 28 における OCS 最終投与量（1 日量）のベースラインからの減量割合（中央値）は、Q4W 群及び Q8W 群でいずれもプラセボ群と比較して統計学的に有意で臨床的に意義のある改善を示した（いずれも p<0.001、Wilcoxon の順位和検定）。OCS 最終投与量（1 日量）のベースラインからの減量割合の中央値は Q4W 群及び Q8W 群でいずれも 75.00%、プラセボ群で 25.00%であった。Q4W 群及び Q8W 群とプラセボ群との減量割合の差の中央値をホッジス・レーマン法で推定すると、それぞれ 33.30%（95%CI: 16.70, 50.00）及び 37.50%（95%CI: 20.80, 50.00）であった。

比例オッズモデルを用いた場合、Q4W 群と Q8W 群のいずれもプラセボ群と比較して Week 28 で OCS 投与量の減量を示した（Table 4.1.2.2.1-1）。ベンラリズマブ群では、約 2/3 の被験者が OCS の 1 日投与量を 50%以上減量することができたが、プラセボ群で 50%以上減量ができた被験者は約 1/3 に過ぎなかった。ベースライン時の OCS 投与量が 12.5 mg 以下の被験者のみが、試験期間中に OCS 投与量を規定された減量スケジュールに基づき、100%減量することが許されており、これらの被験者の割合は Q4W 群及び Q8W 群でそれぞれ 56.4%（39 名中 22 名）及び 52.4%（42 名中 22 名）であり、プラセボ群の 19.0%（42 名中 8 名）と比較して高値（それぞれ nominal p<0.001 及び nominal p=0.002）であった。

ベースライン時の血中好酸球数が 300/μL 以上の被験者では、Q4W 群及び Q8W 群とプラセボ群との減量割合の差の中央値をホッジス・レーマン法で推定するといずれも 50.00%（95%CI: 25.00, 66.70）（いずれも nominal p<0.001、5.3.5.1-5 Table 11.2.2.4）であり、被験者全体を対象としたそれぞれ 33.30%（95%CI: 16.70, 50.00）及び 37.50%（95%CI: 20.80, 50.00）（Table 4.1.2.2.1-1）と比較して高値であった。

Table 4.1.2.2.1-1 Week 28 における OCS 最終投与量（1 日量）のベースラインからの減量割合（ZONDA 試験；FAS）

	Benra 30 mg Q4W (N=72)	Benra 30 mg Q8W (N=73)	Placebo (N=75)
Wilcoxon rank-sum test (primary analysis)			
Baseline daily OCS dose (mg) [a]			
n	72	73	75
Mean (SD)	15.78 (8.826)	14.28 (7.756)	14.15 (6.353)
Median	10.00	10.00	10.00
Q1, Q3	10.00, 20.00	10.00, 20.00	10.00, 20.00
Min, Max	7.50, 40.00	7.50, 40.00	7.50, 40.00
Final daily OCS dose at Week 28 (mg) [b]			
n	72	73	75
Mean (SD)	8.25 (10.795)	6.36 (6.877)	11.25 (8.473)
Median	5.00	5.00	10.00
Q1, Q3	0.00, 10.00	0.00, 10.00	5.00, 15.00
Min, Max	0.00, 45.00	0.00, 30.00	0.00, 40.00
Percent reduction from baseline			
n	72	73	75
Mean (SD)	55.95 (46.627)	57.75 (43.561)	20.48 (54.446)
Median	75.00	75.00	25.00
Q1, Q3	18.75, 100.00	25.00, 100.00	0.00, 50.00
Min, Max	-100.00, 100.00	-50.00, 100.00	-150.00, 100.00
Analysis for percent reduction from baseline in final OCS dose at Week 28 while maintaining asthma control [c, d]			
No. of patients in analysis	72	73	75
Estimate for difference Benra vs Placebo)	33.30	37.50	-
(95% CI)	(16.70, 50.00)	(20.80, 50.00)	-
p-value	<0.001	<0.001	-
Proportional odds model (sensitivity analysis)			
90% to 100% reduction [e]	24 (33.3)	27 (37.0)	9 (12.0)
75% to <90% reduction	14 (19.4)	10 (13.7)	6 (8.0)
50% to <75% reduction	10 (13.9)	11 (15.1)	13 (17.3)
>0% to <50% reduction	7 (9.7)	10 (13.7)	12 (16.0)
No change or any increase	17 (23.6)	15 (20.5)	35 (46.7)
≥90% reduction [e]	24 (33.3)	27 (37.0)	9 (12.0)
≥75% reduction	38 (52.8)	37 (50.7)	15 (20.0)
≥50% reduction	48 (66.7)	48 (65.8)	28 (37.3)
>0% reduction	55 (76.4)	58 (79.5)	40 (53.3)
No change or any increase	17 (23.6)	15 (20.5)	35 (46.7)
Analysis of percent reduction from baseline in final OCS dose at Week 28 while maintaining asthma control [f]			
No. of patients in analysis	72	73	75
Proportional odds ratio (Benra/placebo)	4.09	4.12	-
(95% CI)	(2.22, 7.57)	(2.22, 7.63)	-

a Baseline daily OCS dose was the dose upon which the patient was stabilised at randomisation (Week 0).

b Final daily OCS dose was the dose at Week 28. If a patient discontinued from the study during a given dose reduction interval or the patient experienced an exacerbation between Weeks 24 and 28 or immediately before discontinuation, then the final OCS dose was 1 dose level higher than that which directly preceded the event.

c The Wilcoxon rank-sum test was the primary analysis method and was used for the multiplicity-protected endpoint (5.3.5.1-5 Section 5.7.1.2).

d Estimate of the median percent reduction from baseline in final OCS dose in the 2 treatment groups was compared to the placebo group using a Wilcoxon rank-sum test, yielding the p-value presented. The Hodges-Lehmann estimate and CIs were presented. The estimate was the median for the n1 X n2 differences between treatment groups, where n1 was the number of patients in each benralizumab-treated group, and n2 was the number of patients on placebo. This was not the same as the difference between the observed medians within each group.

e Patients eligible for 100% dose reduction were those with baseline OCS dose ≤12.5 mg.

f Estimate of the proportional odds ratio in the 2 treatment groups compared to the placebo group using a proportional odds model, controlling for treatment group, region, and baseline OCS dose.

Benra Benralizumab; CI Confidence interval; Max Maximum; Min Minimum; N Number of patients in treatment group; n Number of patients in the analysis; OCS Oral corticosteroid; Q1 Lower quartile; Q3 Upper quartile; SD Standard deviation.

Source: 5.3.5.1-5 Table 11.2.2.1, Table 11.2.2.3, Table 11.2.2.7, and Table 11.2.2.8

4.1.2.2.2 他の副次評価項目の要約（2.7.3 3.4.3）

ベンラリズマブ投与により、副次的評価項目である喘息増悪率、肺機能、ACQ-6 スコア及び AQLQ(S)+12 スコアは改善した（2.7.3 Table 3.4.3-1）。

Q4W 群及び Q8W 群では、年間喘息増悪率はプラセボ群と比較してそれぞれ 55%及び 70%低下し（いずれも nominal p≤0.003）、緊急処置室／緊急外来の受診又は入院を伴う年間喘息増悪率はそれぞれ 56%（nominal p=0.187）及び 93%（nominal p=0.018）低下した。

Q4W 群及び Q8W 群では、プラセボ群と比較して肺機能の改善が認められた。Week 4 には気管支拡張薬投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量はプラセボ群と比較して高値となり、Week 28 まで持続した（多くの時点で nominal p<0.05）。Week 28 には、Q4W 群及び Q8W 群では気管支拡張薬投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量はプラセボ群と比較して、それぞれ 0.105 L 及び 0.112 L 高値であった（いずれも nominal p≤0.153）。

Q8W 群では、プラセボ群と比較して喘息症状の改善が認められ、Week 4 には合計喘息症状スコアが改善し、Week 24 まで持続した（Week 8 は nominal p=0.008、それ以外は nominal p>0.05）。また、Week 28 における合計喘息症状スコアのベースラインからの変化量はプラセボ群より高値であった（最小二乗平均値−0.18、nominal p=0.291）。更に、Week 28 には Q8W 群でプラセボ群と比較して高い ACQ-6 スコアのベースラインからの改善（−0.55、nominal p=0.001）が認められた。しかし、Q4W 群では、Week 28 における合計喘息症状スコアのベースラインからの変化量又は夜間覚醒被験者の割合にプラセボ群との差は認められなかったが、Week 28 における ACQ-6 スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）はプラセボ群を上回り（−0.24、nominal p=0.139）、被験者にある程度の症状改善効果があったことを裏付けた。

Q8W 群では、Week 28 における AQLQ(S)+12 のベースラインからの変化はプラセボ群より高かった（最小二乗平均値 0.45、nominal p=0.004）。Q4W 群でも同様にプラセボ群より高かった（0.23、nominal p=0.151）。

また、Q4W 群及び Q8W 群ではいずれも Week 12 には血中好酸球数はベースラインからそれぞれ−90.6%及び−96.5%といずれもほぼ完全に除去され、Week 28 にはそれぞれ−97.4%及び−94.9%と維持されていた。プラセボ群では、血中好酸球数に変動は認められなかった。

4.2 結論；重症喘息患者に対するベンラリズマブの有効性

ベンラリズマブの有効性は、第 III 相喘息増悪試験 2 試験（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験）及び OCS 減量試験 1 試験（ZONDA 試験）で評価し、頑健なエビデンスが得られた。これら 3 試験では、いずれもベンラリズマブ Q4W 群及び Q8W 群を検討した。ベンラリズマブ投与後早期より、作用機序から期待されたように血中好酸球はほぼ完全に除去され（>90%）、EOT まで効果が持続した。これら 3 試験から得られた主要な有効性の結論を以下に要約した。

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験で主要解析集団とした High-ICS EOS 300/μL 集団におけるそれぞれ Week 48 及び Week 56 の成績を以下に示した。

- いずれの試験においても、主要評価項目である年間喘息増悪率について、Q4W 群及び Q8W 群ともに有効性が確認された。Q4W 群及び Q8W 群における年間喘息増悪率のプラセボ群に対する低下割合は、SIROCCO 試験でそれぞれ 45%及び 51%（いずれも p<0.001）、CALIMA 試験でそれぞれ 36%（p=0.002）及び 28%（p=0.019）であり、いずれもプラセボ群と比較して有意に低下した。
- いずれの試験においても、Q4W 群及び Q8W 群ともに肺機能の改善が確認された。重要な副次評価項目である EOT における気管支拡張薬投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量

について、Q4W 群及び Q8W 群における変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差は、SIROCCO 試験でそれぞれ 0.106 L（p=0.022）及び 0.159 L（p=0.001）、CALIMA 試験でそれぞれ 0.125 L（p=0.005）及び 0.116 L（p=0.010）であり、いずれもプラセボ群と比較して有意に改善した。いずれの試験でも、肺機能の改善効果は Week 4 又は Week 8 に認められ、EOT まで維持された。

- いずれの試験においても、Q8W 群で喘息症状の改善が確認された。重要な副次評価項目である EOT における合計喘息症状スコアのベースラインからの変化量について、Q8W 群における変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差は、SIROCCO 試験で−0.25（p=0.012）、CALIMA 試験で−0.23（p=0.019）であり、いずれもプラセボ群と比較して有意に改善した。また、Q4W 群における変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差は、SIROCCO 試験で−0.08（p=0.442）、CALIMA 試験で−0.12（p=0.224）であり、いずれもプラセボ群と比較して改善傾向にあったが、統計学的な有意差は認められなかった。
  - いずれの試験においても、Q8W 群で EOT におけるベースラインからの ACQ-6 スコア及び総 AQLQ(S)+12 スコアのプラセボ群を上回る改善が認められた。また、Q4W 群でも改善傾向が認められた。
- Q4W 群及び Q8W 群ともに緊急処置室／緊急外来の受診又は入院を伴う年間喘息増悪率はプラセボ群より低下した。Q4W 群及び Q8W 群における増悪率のプラセボ群に対する低下割合は、SIROCCO 試験でそれぞれ 39%（nominal p=0.053）及び 63%（nominal p<0.001）と差が認められたが、CALIMA 試験では差は認められなかった。これは、CALIMA 試験ではプラセボ群でイベントの発生率が低かったことが要因と考えられた。事前に定義した 2 試験の併合解析では、Q4W 群及び Q8W 群における緊急処置室／緊急外来の受診又は入院を伴う年間喘息増悪率のプラセボ群に対する低下割合はそれぞれ 29%（nominal p=0.106）及び 38%（nominal p=0.029）であった。
- CALIMA 試験における日本人被験者では、全体集団と同様に Q4W 群及び Q8W 群はプラセボ群と比較して、年間喘息増悪率の低下及び気管支拡張薬投与前 FEV_1 の改善を認めた。また、Q8W 群ではプラセボ群と比較して合計喘息症状スコアの改善を認め、Q4W 群でも改善傾向を認めた。日本人被験者では、Q4W 群及び Q8W 群における年間喘息増悪率のプラセボ群に対する低下割合はそれぞれ 66%及び 83%であった。EOT における気管支拡張薬投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量について、Q4W 群及び Q8W 群における変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差は、それぞれ 0.334 L 及び 0.198 L であった。EOT における合計喘息症状スコアのベースラインからの変化量について、Q4W 群及び Q8W 群における変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差は、それぞれ−0.17 及び−0.24 であった。

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験で得られたその他の成績を以下に示した。

- SIROCCO 試験及び CALIMA 試験の結果より、ベンラリズマブはベースライン時の血中好酸球数及び過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数にかかわらず有効性を示した。過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数及びベースライン時の血中好酸球数は、それぞれ臨床的に重要な治療効果の予測因子と考えられた。これらの因子を単独又は併せて検討することで、ベンラリズマブの治療効果がより大きい患者を特定することが可能となると考えられた。SIROCCO 試験及び CALIMA 試験のいずれにおいても、ベンラリズマブ Q8W 群では、過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数が 3 回以上であった被験者で増悪回数が 2 回の被験者と比較して、高い年間喘息増悪率低下効果が認められた。また、すべてのベースライン時の血中好酸球数区分の被験

者でベンラリズマブの有効性は認められ、年間喘息増悪率及び Week 48 における気管支拡張薬投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量に対して、ベースライン時の血中好酸球数が多いほど高い有効性を示した。

- SIROCCO 試験及び CALIMA 試験における青少年被験者の併合解析より、ベンラリズマブ群及びプラセボ群ともに、すべての有効性評価項目にベースラインと比較して改善が認められた。しかし、いずれの評価項目についても、Q4W 群及び Q8W 群ともプラセボ群と比較して治療ベネフィットは認められなかった。なお、青少年被験者では、成人被験者と同様にベンラリズマブ投与によって血中好酸球が除去された。
- SIROCCO 試験及び CALIMA 試験の併合解析より、Q4W 群及び Q8W 群における ADA 陽性被験者はそれぞれ 840 名中 110 名（13.1%）及び 820 名中 122 名（14.9%）であり、このうち、ベンラリズマブ投与後のみで ADA 陽性であった被験者はそれぞれ 827 名中 94 名（11.4%）及び 809 名中 106 名（13.1%）であった。また、主要評価項目又は重要な副次評価項目に対する ADA の影響は認められなかった。
- ベースラインの血中好酸球数にかかわらず高用量 ICS/LABA で治療されたすべての被験者（High-ICS 集団）を対象に事後解析した。なお、High-ICS 集団を対象に実施した解析では、ベースライン時の血中好酸球数 300/μL 以上又は 300/μL 未満であった被験者の 2：1 の割付け比を考慮した重み付けを実施していなかった。その結果、SIROCCO 試験及び CALIMA 試験のいずれにおいても、High-ICS 集団では Q4W 群及び Q8W 群でプラセボ群と比較して年間喘息増悪率低下が認められたが、SIROCCO 試験では High-ICS EOS≥300/μL 集団と比較して低下が小さく、CALIMA 試験では High-ICS EOS≥300/μL 集団の結果と同様であった。気管支拡張薬投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量及び合計喘息症状スコアのベースラインからの変化量について、High-ICS 集団では Q4W 群及び Q8W 群のいずれもプラセボ群と比較して改善傾向を示したが、High-ICS EOS≥300/μL 集団と比較して改善幅が小さい傾向が認められた。SIROCCO 試験と CALIMA 試験の併合解析では、Q8W 群において High-ICS EOS≥300/μL 集団では High-ICS EOS<300/μL 集団と比較して高い年間喘息増悪率低下、大きな気管支拡張薬投与前 FEV_1 のベースラインからの改善、大きな合計喘息症状スコアのベースラインからの変化量を示した。このような High-ICS EOS<300/μL 集団における有効性の減弱が、High-ICS EOS≥300/μL 集団と High-ICS 集団における有効性の差に起因したと考えられた。

高用量 ICS/LABA 及び継続した OCS 治療を受けている重症の喘息患者を対象とした OCS 減量試験（ZONDA 試験）における Week 28 の成績を以下に示した。

- 主要評価項目である喘息コントロール下での OCS 最終投与量（1 日量）のベースラインからの減量割合について、Q4W 群及び Q8W 群では、Week 28 における OCS 最終投与量（1 日量）のベースラインからの減量割合（中央値）はいずれも 75.00%であり、プラセボ群の 25.00%と比較して統計学的に有意に（いずれも $p<0.001$）、かつ臨床的に意味のある減量が認められた。Q4W 群及び Q8W 群とプラセボ群との減量割合の差の中央値をホッジス・レーマン法で推定するとそれぞれ 33.30%及び 37.50%であった。主要評価項目と同様に、Week 28 における OCS 最終投与量（1 日量）のベースラインからの減量割合がそれぞれ 25%以上、50%以上、100%、Week 28 における OCS 最終投与量（1 日量）が 5.0 mg 以下、減量割合が 25%以上で OCS 最終投与量（1 日量）が 5.0 mg 以下の被験者の割合のいずれについても、Q4W 群及び Q8W 群ではプラセボ群と比較して高かった（nominal $p\leq0.004$）。

- Q4W 群及び Q8W 群における年間喘息増悪率はプラセボ群と比較してそれぞれ 55%及び 70%（いずれも nominal p≤0.003）低下し、緊急処置室／緊急外来の受診又は入院を伴う年間喘息増悪率はプラセボ群と比較してそれぞれ 56%（nominal p=0.187）及び 93%（nominal p=0.018）低下した。また、Week 28 には、Q4W 群及び Q8W 群では気管支拡張薬投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量はプラセボ群と比較して、それぞれ 0.105 L 及び 0.112 L 高値であった（いずれも nominal p≤0.153）。Q8W 群では、Week 28 にプラセボ群と比較して合計喘息症状スコアにより大きい改善が認められた（最小二乗平均値−0.18、nominal p=0.291）。

以上のように、第 III 相喘息増悪試験及び OCS 減量試験では、2 つのベンラリズマブ投与レジメンのいずれもプラセボを有意に上回る有効性を示し、投与頻度の高い Q4W の方が Q8W よりも治療効果が高いことを示すエビデンスは得られなかった。

5 安全性の概括評価

5.1 安全性データの収集及び解析

臨床の概括評価の安全性は、主として同一デザインの第 III 相喘息増悪試験 2 試験（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験）の結果をもとに評価した。また、第 III 相 OCS 減量試験（ZONDA 試験）の安全性の結果について考察した。これらの 3 試験ではベンラリズマブの適応対象集団である喘息患者が登録された。AstraZeneca/MedImmune 社が実施した第 I 相から第 III 相臨床試験を通じて、データは合計 3882 名の被験者から収集され、このうち、2575 名にベンラリズマブが 1 回以上投与され、1307 名にプラセボが投与された。

5.1.1 試験の併合

ベンラリズマブの安全性は、第 III 相プラセボ対照喘息増悪試験である SIROCCO 試験及び CALIMA 試験の成績を併合して評価した。試験デザイン、選択・除外基準、評価項目、有効性及び安全性の評価頻度はいずれも、両試験で同様であった。これら第 III 相喘息増悪試験の併合解析を安全性の主たる解析とした。また、完了したすべての喘息患者を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験の成績を併合した。日本人に対する安全性は、CALIMA 試験及び／又は BORA 試験でベンラリズマブが投与された日本人被験者の成績を併合して評価した。

5.1.1.1 第 III 相喘息増悪試験

ベンラリズマブの臨床試験の中で以下の要件を満たす試験である SIROCCO 試験及び CALIMA 試験を安全性の主たる解析に用いた。

- コントロール不良の重症喘息患者を対象とした試験
- コントロール群と直接比較するプラセボ対照二重盲検比較試験
- 第 III 相試験の用法・用量としてベンラリズマブ 30 mg Q4W SC 及び Q8W SC を検討
- 投与期間が 48 週間以上であり、1 年間の安全性をプラセボと比較可能

一方、SIROCCO 試験と CALIMA 試験間の相違点については、データの併合による安全性の解釈に影響しないと考えている（5.3.5.3-5 Section 1.1.4.1）。

5.1.1.2 AZ Global 試験

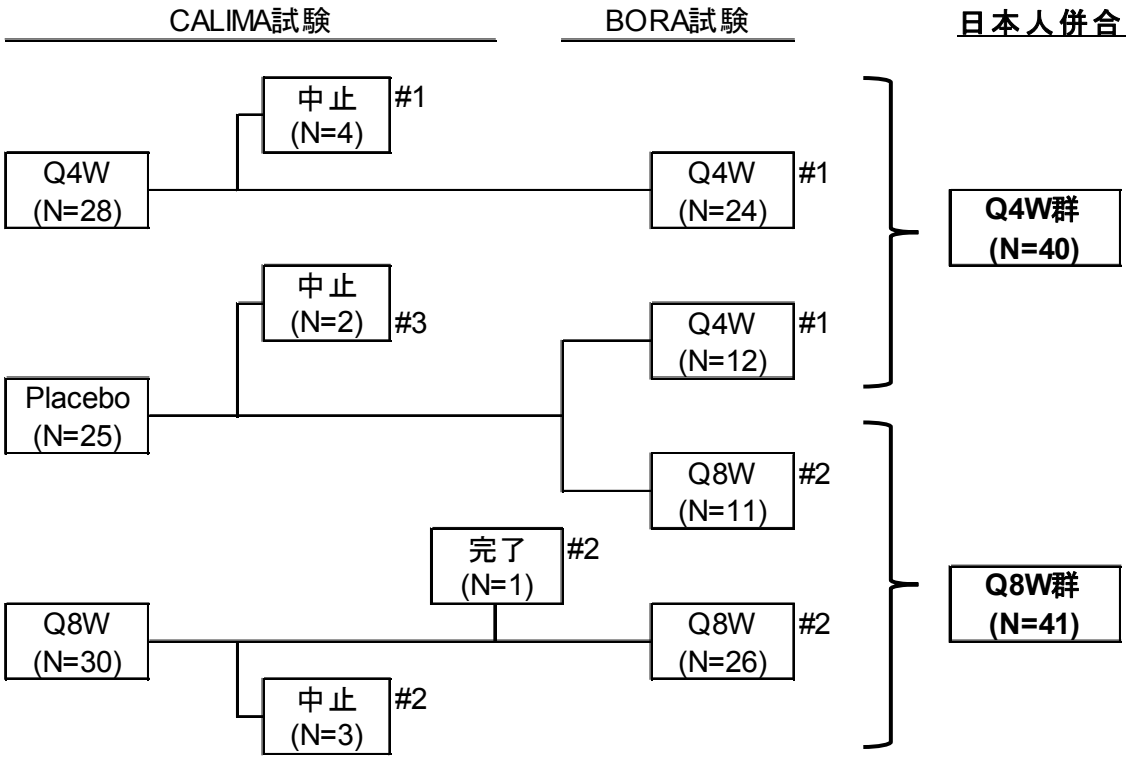
AstraZeneca/MedImmune 社が実施した第 II 相及び第 III 相臨床試験のうち、試験を完了又は中止した 9 試験（MI-CP186 試験、MI-CP197 試験、MI-CP220 試験、SIROCCO 試験、CALIMA 試験、ZONDA 試験、BISE 試験、GREGALE 試験、PAMPERO 試験）の被験者背景及び曝露状況を併合し 2.7.4 に示した。しかし、試験デザイン、試験期間、投与量が異なるため、安全性情報は併合しなかった。各試験の安全性情報はそれぞれの CSR に記載した。

5.1.1.3 日本人被験者

CALIMA 試験の日本人被験者 83 名を対象としてベンラリズマブの日本人における安全性を検討した。また、CALIMA 試験及び／又は BORA 試験でベンラリズマブが投与された日本人被験者 81 名のデータを併合し（日本人併合）、日本人に対するベンラリズマブ Q4W 又は Q8W の 2 つの投与レジメンについて安全性及び忍容性を検討した。CALIMA 試験及び BORA 試験の併合解析では、ベンラリズマブが 1 回以上投与された日本人被験者を対象として、CALIMA 試験及び／又は BORA 試験でベンラリズマブ Q4W が投与された被験者並びに CALIMA 試験でプラ

セボが投与され BORA 試験でベンラリズマブ Q4W が投与された被験者を Q4W 群、CALIMA 試験及び／又は BORA 試験でベンラリズマブ Q8W が投与された被験者並びに CALIMA 試験でプラセボが投与され BORA 試験でベンラリズマブ Q8W が投与された被験者を Q8W 群として集計した。CALIMA 試験でプラセボが投与された被験者のプラセボ投与期間は集計に含めなかった（Figure 5.1.1.3-1）。

Figure 5.1.1.3-1　日本人併合における投与群の内訳



#1: 日本人併合解析においてQ4W群
#2: 日本人併合解析においてQ8W群
#3: 日本人併合解析から除外

5.2　曝露の状況

喘息患者を対象とし、試験を完了した AZ Global 試験 11 試験では、3882 名の被験者にベンラリズマブ又はプラセボが投与された。そのうち 71 名は第 I 相試験で治験薬が投与され、3811 名は第 II 相又は第 III 相試験で治験薬が投与された。第 II 相及び第 III 相臨床試験では、2514 名（66.0%）に 1 回以上ベンラリズマブが投与された。第 III 相喘息増悪試験（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験）のベンラリズマブ投与期間は、1663 名中 1556 名（93.6%）で 24 週間以上、1387 名（83.4%）で 48 週間以上であった。また、PAMPERO 試験、ZONDA 試験、GREGALE 試験、BISE 試験において 375 名中 338 名（90.1%）に 12 週間以上 48 週間未満ベンラリズマブが投与された。

第 III 相喘息増悪試験では、Q4W 群 841 名、Q8W 群 822 名、プラセボ群 847 名に治験薬が投与された。また、Q4W 群、Q8W 群、プラセボ群で治療期間（平均値±標準偏差）はそれぞれ 345.2±76.4 日、339.7±82.7 日、343.1±77.1 日であった。CALIMA 試験の日本人集団では、Q4W 群

28 名、Q8W 群 30 名、プラセボ群 25 名に治験薬が投与された。治験薬曝露期間は、Q4W 群で 334.5±87.0 日、Q8W 群で 335.7±86.4 日、プラセボ群で 351.7±57.1 日であった。CALIMA 試験及び BORA 試験の日本人集団（日本人併合）では、ベンラリズマブを Q4W で投与された 40 名及びベンラリズマブを Q8W で投与された 41 名を対象とした。ベンラリズマブの曝露期間は、Q4W 群で 597.6±243.2 日、Q8W 群で 610.6±235.8 日であった。なお、BORA 試験の中間解析結果は CSR に記載した（5.3.5.1-6）。

5.3 有害事象の評価

5.3.1 第 III 相喘息増悪試験

第 III 相喘息増悪試験における治療期間中の有害事象の発現状況の要約をTable 5.3.1-1に示した。

治療期間中、有害事象は全体で 2510 名中 1869 名（74.5%）に発現した。投与群別では、Q4W 群で 841 名中 615 名（73.1%）、Q8W 群で 822 名中 601 名（73.1%）、プラセボ群で 847 名中 653 名（77.1%）であり、Q4W 群及び Q8W 群ともに、有害事象の発現割合はプラセボ群と比較して 3%以上低かった。治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、Q4W 群で 2.0%及び Q8W 群で 2.2%であり、プラセボ群の 0.8%と比較してやや高かった。重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象の発現割合はいずれの投与群でも同様であった。

Table 5.3.1-1 第 III 相喘息増悪試験における有害事象発現状況の要約（治療期間中；安全性解析対象集団）

	Number (%) of patients [a]			
AE category	Benra 30 mg Q4W (N=841)	Benra 30 mg Q8W (N=822)	Placebo (N=847)	Total (N=2510)
Any AE	615 (73.1)	601 (73.1)	653 (77.1)	1869 (74.5)
Any AE with outcome = death	4 (0.5)	3 (0.4)	2 (0.2)	9 (0.4)
Any SAE (including events with outcome = death)	92 (10.9)	92 (11.2)	115 (13.6)	299 (11.9)
Any AE leading to discontinuation of IP	17 (2.0)	18 (2.2)	7 (0.8)	42 (1.7)

[a] Patients with multiple events in the same category were counted only once in that category. Patients with events in more than 1 category were counted once in each of those categories.

AE Adverse event; Benra Benralizumab; IP Investigational product; N Number of patients in treatment group; SAE Serious adverse event.
Source: 5.3.5.3-5 Table 1.3.1.2.1

第III相喘息増悪試験の治療期間中に発現したPT別の有害事象（いずれかの投与群で3%以上）をTable 5.3.1-2に示した。

治療期間中に発現した有害事象は「鼻咽頭炎」が最も多く、全体で 401 名（16.0%）に発現し、次いで「喘息」が 359 名（14.3%）、「上気道感染」が 218 名（8.7%）、「気管支炎」が 209 名（8.3%）に発現した。これらの多く認められた有害事象の発現割合は、投与群間で同様であった。

Table 5.3.1-2　PT 別（3%以上）有害事象発現状況（第 III 相喘息増悪試験：治療期間中；安全性解析対象集団）

PT	Benra 30 mg Q4W (N=841) Exp [a]=794.85 Number (%) of patients [b]	Benra 30 mg Q4W (N=841) Exp [a]=794.85 Event rate (per 100 pt years) [c]	Benra 30 mg Q8W (N=822) Exp [a]=764.48 Number (%) of patients [b]	Benra 30 mg Q8W (N=822) Exp [a]=764.48 Event rate (per 100 pt years) [c]	Placebo (N=847) Exp [a]=795.58 Number (%) of patients [b]	Placebo (N=847) Exp [a]=795.58 Event rate (per 100 pt years) [c]	Total (N=2510) Exp [a]=2354.9 Number (%) of patients [b]	Total (N=2510) Exp [a]=2354.9 Event rate (per 100 pt years) [c]
鼻咽頭炎	137 (16.3)	17.24	125 (15.2)	16.35	139 (16.4)	17.47	401 (16.0)	17.03
喘息	121 (14.4)	15.22	92 (11.2)	12.03	146 (17.2)	18.35	359 (14.3)	15.24
上気道感染	73 (8.7)	9.18	68 (8.3)	8.89	77 (9.1)	9.68	218 (8.7)	9.26
気管支炎	64 (7.6)	8.05	63 (7.7)	8.24	82 (9.7)	10.31	209 (8.3)	8.88
頭痛	63 (7.5)	7.93	71 (8.6)	9.29	53 (6.3)	6.66	187 (7.5)	7.94
副鼻腔炎	38 (4.5)	4.78	42 (5.1)	5.49	65 (7.7)	8.17	145 (5.8)	6.16
インフルエンザ	39 (4.6)	4.91	33 (4.0)	4.32	47 (5.5)	5.91	119 (4.7)	5.05
アレルギー性鼻炎	31 (3.7)	3.90	28 (3.4)	3.66	31 (3.7)	3.90	90 (3.6)	3.82
咽頭炎	33 (3.9)	4.15	33 (4.0)	4.32	21 (2.5)	2.64	87 (3.5)	3.69
鼻炎	28 (3.3)	3.52	27 (3.3)	3.53	32 (3.8)	4.02	87 (3.5)	3.69
高血圧	23 (2.7)	2.89	28 (3.4)	3.66	33 (3.9)	4.15	84 (3.3)	3.57
背部痛	27 (3.2)	3.40	19 (2.3)	2.49	31 (3.7)	3.90	77 (3.1)	3.27
関節痛	19 (2.3)	2.39	32 (3.9)	4.19	19 (2.2)	2.39	70 (2.8)	2.97
咳嗽	25 (3.0)	3.15	27 (3.3)	3.53	18 (2.1)	2.26	70 (2.8)	2.97
発熱	32 (3.8)	4.03	24 (2.9)	3.14	14 (1.7)	1.76	70 (2.8)	2.97

MedDRA Version 18.1.

A patient could have 1 or more PT reported under a given SOC.

[a] Exp=Total on-treatment period (years) across all patients in the treatment group.

[b] Number (%) of patients with AEs, sorted in decreasing frequency of PT in the 'Total' column. Patients with multiple events in the same category were counted only once in that category. Patients with events in more than 1 category were counted once in each of those categories.

[c] Number of patients with AEs divided by the total on-treatment period across all patients in given treatment group, multiplied by 100.

AE Adverse event; Benra Benralizumab; MedDRA Medical Dictionary for Regulatory Activities; N Number of patients in treatment group; PT Preferred term; pt years Patient-years.

Source: 5.3.5.3-5 Table 1.3.4.2.1 and 5.3.5.3-5 Table 1.3.5.2

治療期間中に有害事象を発現した被験者のうち、ほとんど（87.6%）の被験者の事象の重症度は軽度又は中等度であった。また、治療期間中に発現した有害事象の 62.4%は治験薬との因果関係が否定された。因果関係ありと判断された有害事象発現割合は、Q4W 群で 12.6%、Q8W 群で 14.4%、プラセボ群で 9.2%であり、Q4W 群及び Q8W 群ではプラセボ群と比較して 3%以上高かった。治験薬との因果関係ありと判断された「発熱」は Q4W 群及び Q8W 群のみに発現し、発現割合はそれぞれ 1.7%及び 1.5%であった。「発熱」が Q4W 群及び Q8W 群のみで発現したことにより、Q4W 群及び Q8W 群の因果関係ありと判断された有害事象の発現割合が上昇したと考えられた。なお、治療期間中に発現した「発熱」の発現割合は、因果関係に関わりなく Q4W 群及び Q8W 群でプラセボ群と比較してやや高く、Q4W 群で 3.8%、Q8W 群で 2.9%、プラセボ群で 1.7%であった。

第 III 相喘息増悪試験で死亡に至った有害事象は 12 名（0.5%）に発現した。投与群別では、Q4W 群で 5 名（0.6%）、Q8W 群で 4 名（0.5%）、プラセボ群で 3 名（0.4%）であった。これらの死亡に至った有害事象のうち、9 名は治療期間中に発現し、3 名は治療期間後に発現した。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

第 III 相喘息増悪試験で最も多く発現した重篤な有害事象は「喘息」であり、Q4W 群で 43 名（5.1%）、Q8W 群で 42 名（5.1%）、プラセボ群で 54 名（6.4%）であった。その他の多く認め

られた重篤な有害事象（いずれかの投与群で 2 名超）の発現割合はいずれも低く、投与群間で同様であった。

第 III 相喘息増悪試験で治験薬投与中止に至った有害事象は、Q4W 群で 18 名（2.1%）、Q8W 群で 18 名（2.2%）、プラセボ群で 8 名（0.9%）に発現した。治験薬投与を中止した被験者において発現状況に特定の傾向はなく、PT 別にみても投与群間で差は認められなかった。

有害事象の部分集団ごと（性別、年齢別、人種別、BMI 別、血中好酸球数別、OCS 使用有無別、ICS 用量別、地域別、国別）の解析を実施した結果、有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は部分集団間でおおむね同様であった。ただし、報告された重篤な有害事象の数が少ないため、部分集団解析から意味のある結論を導き出すのは困難であった。治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合も同様に低く、部分集団解析から意味のある結論を導き出すのは困難であるものの、いずれかの部分集団に集中して発現した事象は認められなかった。

5.3.1.1 潜在的リスク

ベンラリズマブの作用機序に基づくリスク、及び／又はベンラリズマブがモノクローナル抗体であることから発現する可能性のあるリスクを考慮し、過敏症、過敏症反応（免疫反応（III 型過敏症）を含む）、重篤な感染症、悪性腫瘍、蠕虫感染症を潜在的リスクとした。

第 III 相喘息増悪試験における過敏症関連有害事象の発現割合は低く、投与群間で発現割合に差は認められなかった。事象別では「蕁麻疹」が最も多く発現したが、投与群間で発現割合に差は認められなかった。第 III 相喘息増悪試験では、ベンラリズマブと因果関係のあるアナフィラキシー反応は発現せず、免疫反応関連有害事象（III 型過敏症）は発現しなかった。

投与群間で発現割合に差は認められなかったものの、作用機序と組み合わせて各事象を質的にレビューした結果、ベンラリズマブとの因果関係に合理的な可能性がある事象として、過敏症反応のうち特定の PT（「蕁麻疹」、「丘疹状蕁麻疹」、「発疹」）を Adverse Drug Reactions（ADR）とした（5.3.4項参照）。当該 ADR は重要な特定されたリスクとはしなかった。これらの過敏症反応関連の PT は潜在的リスクとしているが、臨床的に重要と判断された場合には、ベンラリズマブの重要な潜在的リスクに分類される可能性がある。

第 III 相喘息増悪試験において、重篤な感染症の発現割合は投与群間で同様であった。最も多く発現した重篤な感染症は「肺炎」であった。

第 III 相喘息増悪試験において、5 名（Q4W 群 3 名（0.4%）、Q8W 群 1 名（0.1%）、プラセボ群 1 名（0.1%））に悪性腫瘍が報告された。悪性腫瘍と判断された事象について、治験責任医師等はいずれの事象についても治験薬との因果関係を否定した。なお、CALIMA 試験のプラセボ群の 1 名が CALIMA 試験参加中に「前立腺癌」と診断されたが、BORA 試験で被験者が治験薬投与を中止するまで当該事象について報告しなかった。

第 III 相喘息増悪試験では、蠕虫感染症の発現は認められなかった。

以上、潜在的リスクに関するデータに対する現時点の評価として、これらの潜在的リスクは特定の過敏症反応 ADR を除きベンラリズマブ投与との関連はないと判断した。過敏症反応 ADR については添付文書に記載される予定である。

5.3.1.2 その他の安全性情報

第 III 相喘息増悪試験の治療期間中、主要心血管イベント（MACE）と判定された有害事象は Q4W 群で 3 名（0.4%）、Q8W 群で 4 名（0.5%）、プラセボ群で 4 名（0.5%）の合計 11 名（0.4%）に発現した。いずれの事象も治験薬との因果関係が否定された。

APFS を使用した第 III 相喘息増悪試験において、注射部位反応関連有害事象は Q4W 群で 27 名（3.2%）、Q8W 群で 18 名（2.2%）、プラセボ群で 16 名（1.9%）の合計 61 名（2.4%）に発現した。注射部位反応関連有害事象のほとんど（61 名中 50 名（82.0%））について、治験責任医師は治験薬との因果関係があると判断した。ベンラリズマブ群で発現したすべての注射部位反応関連有害事象は非重篤で、一時的であり、ほとんどの事象の重症度は軽度であった。

ベンラリズマブ群では好酸球数及び好塩基球数が顕著に減少したが、血液学的検査値、血液生化学検査値に臨床的に意義のある傾向は認められず、血液学的検査値及び血液生化学検査値に関連する PT 別有害事象の発現割合は低く、投与群間で差は認められなかった。また、バイタルサイン及び心電図に臨床的に意義のある経時的な変化は認められず、投与群間で顕著な差は認められなかった。

有害事象及び重篤な有害事象の発現に対し ADA 発現に関連した影響は認められず、また、ADA 産生と過敏症関連有害事象発現の関連は認められなかった。

5.3.1.3 青少年被験者における安全性データ

第 III 相喘息増悪試験で、108 名の青少年被験者について安全性を評価した。青少年では、全体（成人及び青少年）と比較して有害事象及び重篤な有害事象の発現割合が低かった。全体と比較して青少年で発現が高かった事象は「副鼻腔炎」、「気管支炎」、「咽頭炎」であった。「喘息」の発現割合はすべての投与群で全体と比較して青少年で低かった。青少年では死亡に至った有害事象、過敏症関連有害事象は発現しなかった。青少年の 2 名で非重篤の注射部位反応が発現した（Q8W 群 1 名、プラセボ群 1 名）。第 III 相喘息増悪試験期間中、免疫グロブリンの広範な評価及び細胞サブタイプのフローサイトメトリー評価を実施した結果、プラセボと比較してベンラリズマブを投与された青少年被験者で違いは認められなかった。第 III 相喘息増悪試験において、青少年の有害事象プロファイルは全体集団とおおむね同様であった。

5.3.2 ZONDA 試験

ZONDA 試験では、220 名をランダム化割付けし、治験薬の投与を開始した（Q4W 群 72 名、Q8W 群 73 名、プラセボ群 75 名）。すべての投与群の治験薬曝露期間の平均は約 160 日であり、治療期間の平均は約 28 週であった。

試験期間中、有害事象は 166 名（75.5%）に発現した。有害事象の発現割合はプラセボ群と比較して Q4W 群及び Q8W 群で低かった（Q4W 群 49 名（68.1%）、Q8W 群 55 名（75.3%）、プラセボ群 62 名（82.7%））。死亡に至った有害事象は Q8W 群の 2 名（0.9%）に発現した。このうち 1 名では治験薬との因果関係ありと判断された。全体で 28 名（12.7%）に重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）が発現し、5 名（2.3%）に治験薬投与中止に至った有害事象が発現した（このうち 2 名は死亡に至った有害事象）。有害事象及び重篤な有害事象の発現割合に投与群間で 3%以上の差が認められ、発現割合はプラセボ群と比較して Q4W 群及び Q8W 群で低かった。治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は低く、Q8W 群（3 名（4.1%））とプラセボ群（2 名（2.7%））で同様であった。Q4W 群では治験薬投与中止に至った有害事象は発現しなかった。

ZONDA 試験の安全性の結果は、第 III 相喘息増悪試験で認められた結果とおおむね同様であり、ベンラリズマブの Q4W 及び Q8W は重症喘息患者における忍容性が示された。有害事象全体の発現割合及びパターン、因果関係ありと判断された有害事象、重症度別有害事象、重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象は第 III 相喘息増悪試験で認められた事象と同様であった。

ZONDA 試験では、Q8W 群の 2 名（0.9%）に死亡に至った有害事象が発現した。「急性心不全」は治験薬との因果関係がない重篤な有害事象、「肺炎」は Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions（SUSAR）で治験薬との因果関係ありと判断された。ZONDA 試験で認められたこれらの事象及びデータは、第 III 相喘息増悪試験の結果から抽出されたベンラリズマブの潜在的リスクの特徴に変更を与えるようなものではなかった。ZONDA 試験では、過敏症関連有害事象及び重篤な感染症の発現割合は低かった。重篤な感染症はプラセボ群と比較して Q4W 群及び Q8W 群で発現割合が低かった。ZONDA 試験では悪性腫瘍、蠕虫感染症、免疫反応関連有害事象（III 型過敏症）の発現は認められなかった。

5.3.3 他の AZ Global 試験

他の AZ Global 試験を通じて、3 件の悪性腫瘍が発現した。内訳は、GREGALE 試験の 30 mg 群の 1 名で「乳頭様甲状腺癌」が発現し、BISE 試験のプラセボ群の 1 名で「子宮頚部癌」、MI-CP220 試験の 100 mg 群の 1 名で「悪性黒色腫」が発現した。各事象の詳細は 2.7.4 Section 2.1.7.2 及び各試験の CSR に示した。なお、他の AZ Global 試験では悪性腫瘍調査委員会による調査は行われなかった。

5.3.4 ADR

第 III 相喘息増悪試験結果、非臨床試験結果等の他の開発プログラムからの関連情報、文献情報等を AstraZeneca 社の内部評価委員会により詳細に評価した結果、ベンラリズマブと合理的な因果関係があると考えられる有害事象はほとんどなかった。

AstraZeneca 社が ADR と判断した有害事象は、咽頭炎、頭痛、発熱、過敏症反応（蕁麻疹、丘疹状蕁麻疹、発疹）、注射部位反応であった。好酸球性の重症喘息患者を対象とした臨床試験において、Q8W 群で最も多く発現した ADR（5%以上）は「頭痛」及び「咽頭炎」であった。プラセボ対照試験では、「注射部位反応」（疼痛、紅斑、そう痒症、丘疹等）の発現割合がプラセボ群で 1.9%であったのに対し Q8W 群では 2.2%であった。

これらの ADR に関して利用可能なデータに対する現時点での解釈に基づき、個々の患者や公衆衛生に与える臨床的に意義のある影響はないと考えられた。

5.3.5 CALIMA 試験（日本人被験者）

CALIMA 試験の日本人被験者における治療期間中の有害事象発現状況の要約をTable 5.3.5-1 に示した。

有害事象は、Q4W 群で 28 名中 26 名（92.9%）、Q8W 群で 30 名中 29 名（96.7%）、プラセボ群で 25 名中 25 名（100.0%）に発現した。死亡に至った有害事象が Q8W 群の 1 名（3.3%）に発現した。重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）は Q4W 群で 1 名（3.6%）、Q8W 群で 2 名（6.7%）、プラセボ群で 1 名（4.0%）に発現した。治験薬投与中止に至った有害事象は、Q4W 群で 3 名（10.7%）、Q8W 群で 2 名（6.7%）に発現し、このうち Q4W 群の 1 名（3.6%）で治験薬との因果関係がありと判断された。

Table 5.3.5-1 日本人被験者における有害事象発現状況の要約（CALIMA 試験：治療期間中；安全性解析対象集団）

	Number (%) of patients (a)							
	Benra 30 mg Q4W (N = 28)		Benra 30 mg Q8W (N = 30)		Total Benra (N = 58)		Placebo (N = 25)	
Any AE	26	(92.9)	29	(96.7)	55	(94.8)	25	(100.0)
Any AE with outcome = death	0		1	(3.3)	1	(1.7)	0	
Any SAE (including events with outcome = death)	1	(3.6)	2	(6.7)	3	(5.2)	1	(4.0)
Any AE leading to discontinuation of IP	3	(10.7)	2	(6.7)	5	(8.6)	0	
Any drug-related AE	2	(7.1)	3	(10.0)	5	(8.6)	2	(8.0)
Any drug-related AE with outcome = death	0		0		0		0	
Any drug-related SAE (including events with outcome = death)	0		0		0		0	
Any drug-related AE leading to discontinuation of IP	1	(3.6)	0		1	(1.7)	0	

Benra=Benralizumab. N=Number of patients in treatment group. AE=Adverse event. SAE=Serious AE. IP=investigational product.
(a) Patients with multiple events in the same category and study period were counted only once in that category and study period. Patients with events in more than 1 category were counted once in each of those categories.
Source: 5.3.5.3-1 Table 535324-2.1.4, 5.3.5.3-1 Table 535324-2.2.1.3

CALIMA 試験の日本人被験者で治療期間中に発現した有害事象の発現状況（いずれかの投与群で 5%超）を PT 別にTable 5.3.5-2に示した。

有害事象は、Q4W 群で 28 名中 26 名（92.9%）、Q8W 群で 30 名中 29 名（96.7%）、プラセボ群で 25 名中 25 名（100.0%）に発現した。事象別では「鼻咽頭炎」が最も多く全体で 40 名（48.2%）（Q4W 群 14 名（50.0%）、Q8W 群 13 名（43.3%）、プラセボ群 13 名（52.0%））に発現し、次いで「気管支炎」が 10 名（12.0%）（Q4W 群 2 名（7.1%）、Q8W 群 4 名（13.3%）、プラセボ群 4 名（16.0%））、「アレルギー性鼻炎」が 9 名（10.8%）（Q4W 群 4 名（14.3%）、Q8W 群 2 名（6.7%）、プラセボ群 3 名（12.0%））であった。日本人被験者で、プラセボ群と比較してベンラリズマブ群で顕著に発現割合が高い事象は認められなかった。

Table 5.3.5-2 日本人被験者における有害事象発現状況（5%超）（CALIMA 試験：治療期間中；安全性解析対象集団）

	Number (%) of patients (a)							
PT	Benra 30 mg Q4W (N = 28)		Benra 30 mg Q8W (N = 30)		Total Benra (N = 58)		Placebo (N = 25)	
Patients with any AE	26	(92.9)	29	(96.7)	55	(94.8)	25	(100.0)
鼻咽頭炎	14	(50.0)	13	(43.3)	27	(46.6)	13	(52.0)
気管支炎	2	(7.1)	4	(13.3)	6	(10.3)	4	(16.0)
アレルギー性鼻炎	4	(14.3)	2	(6.7)	6	(10.3)	3	(12.0)
喘息	2	(7.1)	3	(10.0)	5	(8.6)	1	(4.0)
挫傷	4	(14.3)	1	(3.3)	5	(8.6)	1	(4.0)
湿疹	3	(10.7)	1	(3.3)	4	(6.9)	1	(4.0)
咽頭炎	4	(14.3)	0		4	(6.9)	1	(4.0)
副鼻腔炎	1	(3.6)	3	(10.0)	4	(6.9)	0	
上気道感染	1	(3.6)	3	(10.0)	4	(6.9)	3	(12.0)
蕁麻疹	0		4	(13.3)	4	(6.9)	2	(8.0)
上気道の炎症	1	(3.6)	3	(10.0)	4	(6.9)	1	(4.0)
細菌性肺炎	2	(7.1)	2	(6.7)	4	(6.9)	1	(4.0)
膀胱炎	3	(10.7)	0		3	(5.2)	2	(8.0)
鼻出血	0		3	(10.0)	3	(5.2)	0	
胃炎	2	(7.1)	1	(3.3)	3	(5.2)	1	(4.0)
インフルエンザ	2	(7.1)	1	(3.3)	3	(5.2)	4	(16.0)
悪心	1	(3.6)	2	(6.7)	3	(5.2)	0	
発熱	1	(3.6)	2	(6.7)	3	(5.2)	1	(4.0)
腹部不快感	2	(7.1)	0		2	(3.4)	0	
浮動性めまい	0		2	(6.7)	2	(3.4)	0	
中耳炎	0		1	(3.3)	1	(1.7)	2	(8.0)
背部痛	0		0		0		3	(12.0)
アトピー性皮膚炎	0		0		0		3	(12.0)
頭痛	0		0		0		2	(8.0)
発疹	0		0		0		2	(8.0)
回転性めまい	0		0		0		2	(8.0)

Benra=Benralizumab. N=Number of patients in treatment group. AE=Adverse event. MedDRA version 18.1.
Most common was defined as a total frequency of >5% (in any treatment group).
(a) Number (%) of patients with AEs, sorted in descending frequency for preferred term (total). Patients with multiple events in the same category and study period were counted only once in that category and study period. Patients with events in more than 1 category in a study period were counted once in each of those categories for that study period.
Source: 5.3.5.3-1 Table 535324-5.2

CALIMA 試験の日本人被験者で治療期間中に発現した有害事象のうち、重症度が重度の有害事象は、Q8W 群で 30 名中 2 名（6.7%）、プラセボ群で 25 名中 1 名（4.0%）に発現した。事象別では、「虫垂炎」及び「死亡」が Q8W 群で各 1 名、「細菌性肺炎」がプラセボ群で 1 名であった。

CALIMA 試験の日本人被験者で治療期間中に発現した有害事象のほとんど（ベンラリズマブ群 86.2%、プラセボ群 92.0%）は治験薬との因果関係が否定された。因果関係ありと判断された有害事象の発現割合は、Q4W 群で 28 名中 2 名（7.1%）、Q8W 群で 30 名中 3 名（10.0%）、プラセボ群で 25 名中 2 名（8.0%）であった。いずれかの群で複数名に発現した事象は「発熱」のみで、Q8W 群に 2 名（6.7%）であった。その他の因果関係ありと判断された有害事象はいずれも各群で 1 名のみに発現した。因果関係ありと判断された有害事象の発現割合はいずれも低く、投与群間で差は認められなかった（5.3.5.3-1 Table 535324-7.4）。

日本人被験者で死亡に至った有害事象は CALIMA 試験の Q8W 群 1 名に発現した。死亡に至った 1 名について、治験責任医師等は、治験薬との因果関係を否定した。

CALIMA 試験の日本人被験者で、重篤な有害事象は Q4W 群で 28 名中 1 名（3.6%）、Q8W 群で 30 名中 2 名（6.7%）、プラセボ群で 25 名中 1 名（4.0%）に発現した。事象別では、Q4W 群で「胆嚢癌」が 1 名、Q8W 群で「虫垂炎」及び「死亡」が各 1 名、プラセボ群で「細菌性肺炎」が 1 名であり、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象の発現割合はいずれの投与群でも低く、投与群間で差は認められなかった。

CALIMA 試験の日本人被験者で、治験薬投与中止に至った有害事象は Q4W 群で 28 名中 3 名（10.7%）、Q8W 群で 30 名中 2 名（6.7%）であり、プラセボ群では発現しなかった。

5.3.5.1 潜在的リスク

CALIMA 試験の日本人被験者で、過敏症関連有害事象は Q4W 群で 28 名中 1 名（3.6%）、Q8W 群で 30 名中 4 名（13.3%）、プラセボ群で 25 名中 3 名（12.0%）に発現した。事象別では、「蕁麻疹」が Q8W 群で 4 名（13.3%）及びプラセボ群で 2 名（8.0%）に発現し、「アレルギー性胃腸炎」が Q4W 群で 1 名（3.6%）、「過敏症」がプラセボ群で 1 名（4.0%）に発現した。いずれの事象も治験薬との因果関係はないと判断された。

CALIMA 試験の治療期間中、日本人被験者で重篤な感染症として「虫垂炎」が Q8W 群で 1 名（3.3%）、「細菌性肺炎」がプラセボ群で 1 名（4.0%）に発現した。いずれの事象も重症度は重度で、治験責任医師等は治験薬との因果関係はないと判断した。

CALIMA 試験の日本人被験者で、Q4W 群の 1 名に悪性腫瘍（「胆嚢癌」）が発現した。当該事象について治験責任医師等は治験薬との因果関係を否定した。

蠕虫感染症は日本人被験者には発現しなかった。

5.3.5.2 その他の安全性情報

CALIMA 試験の治療期間中、日本人被験者で、Q8W 群の 30 名中 1 名（3.3%）に発現した「死亡」が MACE 調査委員会で確認され、死因は心血管系であると判定された。当該事象について治験責任医師等は治験薬との因果関係を否定した。

CALIMA 試験の治療期間中、日本人被験者で注射部位反応関連有害事象として「注射部位反応」が Q4W 群で 28 名中 1 名（3.6%）、「注射部位紅斑」がプラセボ群で 25 名中 1 名（4.0%）に発現した。発現した注射部位反応関連有害事象はいずれも非重篤であり、重症度は軽度で一時的な反応であった。

5.3.6 全体集団と日本人被験者の結果の一貫性

CALIMA 試験における日本人被験者の有害事象発現状況を、CALIMA 試験の全体集団の有害事象発現状況と比較した。

CALIMA 試験の治療期間中における全体集団及び日本人被験者の有害事象発現状況の要約を Table 5.3.6-1に示した。全体集団では、有害事象は Q4W 群で 438 名中 322 名（73.5%）、Q8W 群で 428 名中 320 名（74.8%）、プラセボ群で 440 名中 342 名（77.7%）に発現し、それぞれ 51 名（11.6%）、54 名（12.6%）、36 名（8.2%）に因果関係ありと判断された有害事象が発現した。また、日本人被験者では、有害事象は Q4W 群で 28 名中 26 名（92.9%）、Q8W 群で 30 名中 29 名（96.7%）、プラセボ群で 25 名すべての被験者（100.0%）に発現し、それぞれ 2 名（7.1%）、3 名（10.0%）、2 名（8.0%）に因果関係ありと判断された有害事象が発現した。

CALIMA 試験の治療期間中、全体集団で Q4W 群の 2 名（0.5%）及び Q8W 群の 2 名（0.5%）に死亡に至った有害事象が発現したが、いずれも治験薬との因果関係はないと判断された。日本人被験者では、Q8W 群の 1 名（3.3%）に死亡に至った有害事象が発現し、治験薬との因果関係はないと判断された。

死亡を含めた重篤な有害事象は、全体集団では、Q4W 群で 45 名（10.3%）、Q8W 群で 40 名（9.3%）、プラセボ群で 60 名（13.6%）に発現し、それぞれ 1 名（0.2%）、2 名（0.5%）、1 名（0.2%）に因果関係ありと判断された重篤な有害事象が発現した。また、日本人被験者では、死亡を含めた重篤な有害事象は Q4W 群で 1 名（3.6%）、Q8W 群で 2 名（6.7%）、プラセボ群で 1 名（4.0%）に発現したが、いずれも治験薬との因果関係はないと判断された。

治験薬投与中止に至った有害事象は、全体集団では、Q4W 群で 8 名（1.8%）、Q8W 群で 10 名（2.3%）、プラセボ群で 4 名（0.9%）に発現し、それぞれ 2 名（0.5%）、2 名（0.5%）、1 名（0.2%）に因果関係ありと判断された治験薬投与中止に至った有害事象が発現した。また、日本人被験者では、治験薬投与中止に至った有害事象は Q4W 群で 3 名（10.7%）、Q8W 群で 2 名（6.7%）に発現し、Q4W 群の 1 名（3.6%）に因果関係ありと判断された治験薬投与中止に至った有害事象が発現した。

以上のように、全体集団では有害事象及び因果関係ありと判断された有害事象の発現状況に各群で顕著な違いは認められなかった。また、日本人被験者でも同様に有害事象及び因果関係ありと判断された有害事象の発現状況に各群で顕著な違いは認められなかった。更に、全体集団及び日本人被験者における有害事象及び因果関係ありと判断された有害事象の発現状況に顕著な違いは認められなかった。

Table 5.3.6-1 全体集団及び日本人被験者における有害事象発現状況の要約（CALIMA 試験：治療期間中；安全性解析対象集団）

	Number (%) of patients [a]					
	All region			Japanese		
AE category	Benra 30 mg Q4W (N=438)	Benra 30 mg Q8W (N=428)	Placebo (N=440)	Benra 30 mg Q4W (N = 28)	Benra 30 mg Q8W (N = 30)	Placebo (N = 25)
Any AE	322 (73.5)	320 (74.8)	342 (77.7)	26 (92.9)	29 (96.7)	25 (100.0)
Any AE with outcome = death	2 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	0	1 (3.3)	0
Any SAE (including events with outcome = death)	45 (10.3)	40 (9.3)	60 (13.6)	1 (3.6)	2 (6.7)	1 (4.0)
Any AE leading to discontinuation of IP	8 (1.8)	10 (2.3)	4 (0.9)	3 (10.7)	2 (6.7)	0
Any drug-related AE	51 (11.6)	54 (12.6)	36 (8.2)	2 (7.1)	3 (10.0)	2 (8.0)
Any drug-related AE with outcome = death	0	0	0	0	0	0
Any drug-related SAE (including events with outcome = death)	1 (0.2)	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0	0
Any drug-related AE leading to discontinuation of IP	2 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (3.6)	0	0

[a] Patients with multiple events in the same category were counted only once in that category and study period. Patients with events in more than 1 category or study period were counted once in each of those categories and study periods.

AE Adverse event; Benra Benralizumab; IP Investigational product; N Number of patients in treatment group; SAE Serious adverse event.

Source: 5.3.5.1-4 Table 12.3.2.1.2、5.3.5.3-1 Table 535324-2.1.4、5.3.5.3-1 Table 535324-2.2.1.3、5.3.5.3-1 Table 535324-2.2.1.4

全体集団では、Q4W 群で 438 名中 322 名（73.5%）、Q8W 群で 428 名中 320 名（74.8%）、プラセボ群で 440 名中 342 名（77.7%）に有害事象が発現した。事象別では、「鼻咽頭炎」が最も多く Q4W 群で 90 名（20.5%）、Q8W 群で 79 名（18.5%）、プラセボ群で 92 名（20.9%）に発現し、次いで、「喘息」が Q4W 群で 61 名（13.9%）、Q8W 群で 47 名（11.0%）、プラセボ

群で 68 名（15.5%）に発現した。プラセボ群でも Q4W 群及び Q8W 群と同様の有害事象が多く発現し、「副鼻腔炎」の発現割合が Q4W 群及び Q8W 群と比較してプラセボ群でやや高かった（Q4W 群 21 名（4.8%）、Q8W 群 20 名（4.7%）、プラセボ群 37 名（8.4%））以外に、投与群間で発現割合に差は認められなかった。

日本人被験者では、Q4W 群で 28 名中 26 名（92.9%）、Q8W 群で 30 名中 29 名（96.7%）、プラセボ群で 25 名すべての被験者（100.0%）に有害事象が発現した。事象別では「鼻咽頭炎」が最も多く Q4W 群で 14 名（50.0%）、Q8W 群で 13 名（43.3%）、プラセボ群で 13 名（52.0%）に発現し、次いで、「気管支炎」が Q4W 群で 2 名（7.1%）、Q8W 群で 4 名（13.3%）、プラセボ群で 4 名（16.0%）に発現した。日本人被験者で、プラセボ群と比較して Q4W 群又は Q8W 群で顕著に発現割合が高い事象は認められなかった。

以上のように、全体集団及び日本人被験者において、いくつかの事象はベンラリズマブ群でプラセボ群より発現割合が高く、他のいくつかはプラセボ群でベンラリズマブ群より発現割合が高かったが、いずれの事象も投与群間の発現割合の差は小さかった。また、全体集団と比較して日本人被験者で顕著に発現割合が高い事象も認められず、全体集団と日本人被験者において安全性に対する一貫性が確認された。

5.3.7 日本人併合（CALIMA 試験及び BORA 試験）

CALIMA 試験の日本人被験者及び BORA 試験の日本人被験者の併合（以下、日本人併合）における治療期間中の有害事象発現状況の要約をTable 5.3.7-1に示した。

有害事象は Q4W 群で 40 名中 38 名（95.0%）、Q8W 群で 41 名中 40 名（97.6%）に発現し、因果関係ありと判断された有害事象は Q4W 群で 5 名（12.5%）、Q8W 群で 5 名（12.2%）に発現した。死亡に至った有害事象が Q8W 群の 1 名（2.4%）に発現した。重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）は Q4W 群で 5 名（12.5%）、Q8W 群で 5 名（12.2%）に発現したが、治験薬との因果関係がありと判断された事象はなかった。治験薬投与中止に至った有害事象は、Q4W 群で 3 名（7.5%）、Q8W 群で 2 名（4.9%）に発現し、そのうち Q4W 群の 1 名（2.5%）で治験薬との因果関係がありと判断された。

Table 5.3.7-1 有害事象発現状況の要約（日本人併合：治療期間中；安全性解析対象集団）

	Number (%) of patients [a]					
	Benra 30 mg q.4 weeks (N = 40)		Benra 30 mg q.8 weeks (N = 41)		Total Benra (N = 81)	
Patients with any AE	38	(95.0)	40	(97.6)	78	(96.3)
Any AE with outcome = death	0		1	(2.4)	1	(1.2)
Any SAE (including events with outcome = death)	5	(12.5)	5	(12.2)	10	(12.3)
Any AE leading to discontinuation of IP	3	(7.5)	2	(4.9)	5	(6.2)
Patients with any AE causally related to IP [b]	5	(12.5)	5	(12.2)	10	(12.3)
Any AE causally related to IP with outcome = death	0		0		0	
Any SAE causally related to IP (including events with outcome = death)	0		0		0	
Any AE causally related to IP leading to discontinuation of IP	1	(2.5)	0		1	(1.2)

Benra=Benralizumab. N=Number of patients in Studies D3250C00018 and D3250C00021 with at least 1 dose of Benralizumab. AE=Adverse event. SAE=Serious AE. IP=investigational product.

(a) Patients with multiple events in the same category and study period are counted only once in that category and study period. Patients with events in more than 1 category are counted once in each of those categories.

(b) Causally related to IP as assessed by the investigator.

For the subjects who received placebo in CALIMA and Benralizumab in BORA, the AEs occurred during the CALIMA were not included in the table.

Source: 5.3.5.3-1 Table 535314-26, Table 535314-27

治療期間中に発現した有害事象の発現状況(いずれかの投与群で5%超)をPT別にTable 5.3.7-2に示した。

事象別では、「ウイルス性上気道感染」（MedDRA version 18.1 の「鼻咽頭炎」に該当）が最も多く Q4W 群で 26 名（65.0%）、Q8W 群で 23 名（56.1%）に発現し、次いで「アレルギー性鼻炎」が Q4W 群で 10 名（25.0%）、Q8W 群で 6 名（14.6%）、「気管支炎」が Q4W 群で 5 名（12.5%）、Q8W 群で 6 名（14.6%）、「喘息」が Q4W 群で 4 名（10.0%）、Q8W 群で 6 名（14.6%）、「咽頭炎」が Q4W 群で 8 名（20.0%）、Q8W 群で 2 名（4.9%）に発現した。Q8W 群と比較して Q4W 群で発現割合が 10%以上高かった事象は「アレルギー性鼻炎」（Q4W 群 10 名（25.0%）、Q8W 群 6 名（14.6%））、「咽頭炎」（Q4W 群 8 名（20.0%）、Q8W 群 2 名（4.9%））、「帯状疱疹」（Q4W 群 6 名（15.0%）、Q8W 群 1 名（2.4%））、「高血圧」（Q4W 群 4 名（10.0%）、Q8W 群 0 名（0%））であった。一方、Q4W 群と比較して Q8W 群で発現割合が 10%以上高い事象は認められなかった。

Table 5.3.7-2 日本人被験者における有害事象発現状況（5%超）（日本人併合：治療期間中；安全性解析対象集団）

	Number (%) of patients [a]					
PT	Benra 30 mg q.4 weeks (N = 40)		Benra 30 mg q.8 weeks (N = 41)		Total Benra (N = 81)	
Patients with any AE	38	(95.0)	40	(97.6)	78	(96.3)
ウイルス性上気道感染	26	(65.0)	23	(56.1)	49	(60.5)
アレルギー性鼻炎	10	(25.0)	6	(14.6)	16	(19.8)
気管支炎	5	(12.5)	6	(14.6)	11	(13.6)
喘息	4	(10.0)	6	(14.6)	10	(12.3)
咽頭炎	8	(20.0)	2	(4.9)	10	(12.3)
インフルエンザ	5	(12.5)	3	(7.3)	8	(9.9)
挫傷	5	(12.5)	3	(7.3)	8	(9.9)
アレルギー性結膜炎	3	(7.5)	4	(9.8)	7	(8.6)
帯状疱疹	6	(15.0)	1	(2.4)	7	(8.6)
湿疹	4	(10.0)	2	(4.9)	6	(7.4)
発熱	4	(10.0)	2	(4.9)	6	(7.4)
上気道感染	2	(5.0)	4	(9.8)	6	(7.4)
副鼻腔炎	1	(2.5)	4	(9.8)	5	(6.2)
蕁麻疹	1	(2.5)	4	(9.8)	5	(6.2)
上気道の炎症	2	(5.0)	3	(7.3)	5	(6.2)
細菌性肺炎	3	(7.5)	2	(4.9)	5	(6.2)
膀胱炎	3	(7.5)	1	(2.4)	4	(4.9)
下痢	3	(7.5)	1	(2.4)	4	(4.9)
胃腸炎	3	(7.5)	1	(2.4)	4	(4.9)
高血圧	4	(10.0)	0		4	(4.9)
白内障	3	(7.5)	0		3	(3.7)
鼻出血	0		3	(7.3)	3	(3.7)
扁桃炎	0		3	(7.3)	3	(3.7)
季節性アレルギー	3	(7.5)	0		3	(3.7)

Benra=Benralizumab. N=Number of patients in Studies D3250C00018 and D3250C00021 with at least 1 dose of Benralizumab. MedDRA version 20.0.

Most common is defined as a total frequency of >5% (in any treatment group).

(a) Number (%) of patients with AEs, sorted in descending frequency for preferred term (total). Patients with multiple events in the same category and study period are counted only once in that category and study period. Patients with events in more than 1 category in a study period are counted once in each of those categories for that study period.

For the subjects who received placebo in CALIMA and Benralizumab in BORA, the AEs occurred during the CALIMA were not included in the table.

Source: 5.3.5.3-1 Table 535314-29

治療期間中に発現した有害事象のうち、重症度が重度の有害事象は、Q4W 群で 40 名中 3 名（7.5%）、Q8W 群で 41 名中 3 名（7.3%）に発現した。事象別では、「喘息」、「多発骨折」、

「内分泌検査異常」が Q4W 群で各 1 名（2.5%）、「死亡」、「虫垂炎」、「膝蓋骨骨折」が Q8W 群で各 1 名（2.4%）であった。重症度が重度の有害事象の発現割合はいずれの投与群でも低く、投与群間で顕著な差は認められなかった。

治療期間中の因果関係ありと判断された有害事象は、Q4W 群で 40 名中 5 名（12.5%）、Q8W 群で 41 名中 5 名（12.2%）に発現した。複数名に発現した事象は「発熱」のみであり、Q4W 群で 2 名（5.0%）、Q8W 群で 2 名（4.9%）に発現した。因果関係ありと判断された有害事象の発現割合はいずれの投与群でも低く、投与群間で顕著な差は認められなかった。

死亡に至った有害事象は CALIMA 試験の Q8W 群 1 名に発現し、治験責任医師等は治験薬との因果関係を否定した。

重篤な有害事象は Q4W 群で 40 名中 5 名（12.5%）、Q8W 群で 41 名中 5 名（12.2%）に発現した。複数名に発現した事象はなく、Q4W 群で「多発骨折」、「内分泌検査異常」、「胆嚢癌」、「喘息」、「中葉症候群」が各 1 名、Q8W 群で「死亡」、「虫垂炎」、「靭帯断裂」、「膝蓋骨骨折」、「大腸の良性新生物」が各 1 名に発現した。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象の発現割合はいずれの投与群でも低く、投与群間で顕著な差は認められなかった。

治験薬投与中止に至った有害事象はいずれも CALIMA 試験で発現した事象であり、BORA 試験では発現しなかった。

5.3.7.1 潜在的リスク及びその他の安全性情報

過敏症関連有害事象は Q4W 群で 40 名中 2 名（5.0%）、Q8W 群で 41 名中 4 名（9.8%）に発現した。事象別では、「蕁麻疹」が Q4W 群で 1 名（2.5%）及び Q8W 群で 4 名（9.8%）、「アレルギー性胃腸炎」が Q4W 群で 1 名（2.5%）に発現した。いずれの事象も治験薬との因果関係はないと判断された。

「感染症および寄生虫症」（SOC）に属する重篤な有害事象は、「虫垂炎」が Q8W 群で 41 名中 1 名（2.4%）に発現した。当該事象は治験薬との因果関係はないと判断された。また、「帯状疱疹」が Q4W 群で 40 名中 6 名（15.0%）、Q8W 群で 41 名中 1 名（2.4%）に発現したが、いずれの事象も非重篤であり、治験薬との因果関係はないと判断された。

Q4W 群の 1 名に悪性腫瘍（「胆嚢癌」）が発現した。当該事象は CALIMA 試験で発現し、治験責任医師等は治験薬との因果関係を否定した。

蠕虫感染症は発現しなかった。

注射部位反応関連有害事象は「注射部位そう痒感」が Q8W 群で 41 名中 1 名（2.4%）、「注射部位反応」が Q4W 群で 40 名中 1 名（2.5%）に発現し、「注射部位そう痒感」は治験薬との因果関係が否定されなかった。発現した注射部位反応関連有害事象はいずれも非重篤であり、重症度は軽度で一時的な反応であった。

なお、BORA 試験で発現した注目すべき有害事象について、2.7.6 10.3.1 に記載した。

5.4 特別な患者集団における安全性

5.4.1 妊娠及び授乳時の使用

5.4.1.1 妊娠

ベンラリズマブの臨床試験では妊婦の患者は除外されており、薬剤関連リスクを検討するための十分なデータは得られていない。ベンラリズマブはモノクローナル抗体であり、妊娠の経過につれて胎盤を通じて移行する。したがって、胎児への曝露は妊娠中期及び後期にかけて多くなる可能性がある。

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、ベンラリズマブを 10 又は 30 mg/kg の用量で、妊娠 20～22 日、妊娠 35 日以降は妊娠期間中及び出産後 1 ヵ月まで 14 日間に 1 回反復 IV 投与した結果、母動物、胎児及び出生児におけるベンラリズマブ投与に起因した毒性は認められなかった。

予防措置として、妊娠中はベンラリズマブの投与を避けることが望ましい。妊婦へのベンラリズマブ投与は、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のみ投与されるべきである。

5.4.1.2 授乳

ベンラリズマブのヒト又は動物における乳汁中への移行は不明である。したがって、授乳した際のリスクは排除できない。授乳を中止するか、ベンラリズマブの治療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説明した上で決定するべきである。

5.4.1.3 生殖

カニクイザルを用いて、9 ヵ月間、2 週に 1 回、最高用量 25 mg/kg を反復 IV 投与又は最高用量 30 mg/kg を反復 SC 投与する試験を実施し、受胎能への影響を間接的に検討した（各用量でのカニクイザルの曝露は、IV 及び SC 投与においてそれぞれ AUC で最大推奨臨床用量（MRHD）の 409 及び 275 倍、C_{max} で MRHD の 396 及び 193 倍）。その結果、カニクイザル雌雄の生殖機能にベンラリズマブ投与に関連した有害な変化は認められなかった。

5.4.2 小児への投与

第 III 相喘息増悪試験において、12～18 歳の 108 名の青少年に対する安全性を評価した。青少年における有害事象プロファイルは第 III 相試験の全体集団とおおむね同様であった。

5.4.3 高齢者

ベンラリズマブの臨床試験における合計被験者数のうち、320 名（12.7%）が 65 歳以上であり、11 名（0.4%）が 75 歳以上であった。これら高齢患者と若年患者で安全性に差は認められなかった。

5.5 過量投与及び薬物乱用

5.5.1 過量投与

これまでに､好酸球性疾患を有する患者への SC 投与により用量と関連した毒性が認められなかった最大投与量は 200 mg である。ベンラリズマブの過量投与に関する特定の治療法はない。過量投与が発生した場合には、必要に応じて適切な臨床的判断により治療を行うべきである。

5.5.2 薬物乱用

患者によるベンラリズマブの乱用又は依存性を示すエビデンスは認められておらず、予想されていない。

5.6 離脱症状及び反跳現象

離脱症状、反跳現象を評価する試験は実施しなかった。

第 III 相喘息増悪試験において、治療期間後に発現した有害事象（5.3.5.3-5 Section 1.1.7.9）を収集し、SIROCCO 及び CALIMA 試験の CSR に記載した。治療期間後に発現した有害事象に特筆すべき傾向は認められなかった（5.3.5.1-3 Table 12.3.2.4.3、5.3.5.1-4 Table 12.3.2.4.3）。

5.7 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

ベンラリズマブの投与により、自動車運転及び機器操作に対する能力に影響はなく、その可能性も予想されていない。

5.8 市販後データ

ベンラリズマブはいかなる国においても承認又は市販されていない。

5.9 動物における毒性学的情報及び製品の品質に関連する情報（2.6.2.5 及び 2.6.6）

ベンラリズマブの安全性薬理試験は GLP 基準に準拠したカニクイザルを用いた SC 及び IV 反復投与毒性試験の中で評価した。評価項目は、中枢神経系（行動の一般状態観察）、心血管系（心電図及び血圧の評価）及び呼吸器系（呼吸数及び血液ガスの評価）とした。その結果、いずれの非臨床安全性試験においても評価した安全性薬理学的パラメータにベンラリズマブに起因した異常は認められず、更に病理組織学的検査においても、主要器官にベンラリズマブに起因した異常は認められなかった。

全 8 試験の非臨床安全性試験のうち、5 試験はカニクイザルにベンラリズマブを IV 及び SC 投与する試験を実施した。これらの試験は、9 週間反復 IV 投与試験、単回 SC 投与試験、15 週間反復 SC 投与試験､9 ヵ月間 IV 及び SC 反復投与試験及び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である。薬理作用から予想されたようにベンラリズマブを投与した動物では好酸球数は投与期間及び回復期間を通じて顕著に減少した。9 週間反復 IV 投与試験では、最高用量群（30 mg/kg）の 10 例中 2 例（雌雄各 1 例）で血中好中球数の減少を主体とする白血球数の減少が認められたものの、軽度、かつ一過性であったことから、無毒性量（NOAEL）は 30 mg/kg と判断した。15 週間反復 SC 投与試験では、ベンラリズマブ投与による毒性は観察されず、NOAEL は少なくとも試験の最高用量である 30 mg/kg であった。9 ヵ月反復 IV 及び SC 投与試験では雌雄の生殖能評価項目を含めてベンラリズマブ投与による影響は認められず、NOAEL は試験の最高用量である IV 投与で 25 mg/kg、SC 投与で 30 mg/kg であった。生殖発生毒性試験では、ベンラリズマブ投与による母動物に対する影響は観察されず、出生児の生育及

び発達は免疫学的評価（キーホールリンペットヘモシアニン（KLH）免疫による抗 KLH IgM 抗体及び抗 KLH IgG 抗体の力価中央値及び血清 IgG、IgM 及び IgA 量）を含めてカニクイザルの正常範囲内であったことから、NOAEL は試験の最高用量である 30 mg/kg であった。なお、10 mg/kg 以上の投与群の出生児においても薬理作用による末梢血好酸球数の減少が認められたが、ほぼすべての個体で出生後 180 日までに回復した。10 mg/kg 投与時の母動物における定常状態での曝露量（妊娠 133 日目の $AUC_{0\text{-}14d}$）の平均値（1710 μg·d/mL）を臨床投与間隔（8 週間）で補正した曝露量は、臨床での曝露量（D3250C00018 試験における 30 mg Q8W 群の定常状態における日本人での投与間隔間の AUC の平均値）の 99.0 倍であった。ウサギを用いたベンラリズマブの SC 投与による局所刺激性試験においてベンラリズマブに起因した異常は観察されなかった。最後に、ベンラリズマブの組織交差反応性（TCR）を正常ヒト及びカニクイザル組織パネルを用いて評価した。ヒト及びカニクイザルの TCR プロファイルはほぼ同様であり、ヒト組織における IL-5R は極めて限局した分布を示すとする既存の文献報告（Hirai et al, 1990, Murata et al, 1992, Takatsu et al, 1994, Huston et al, 1996, Ochi et al, 2000; Hakonarson et al, 2002）と一致しており、非臨床安全性試験においてベンラリズマブの組織交差反応性が観察された器官／組織に異常所見は認められなかった。

5.10 結論：重症喘息患者におけるベンラリズマブの安全性プロファイル

第 III 相喘息増悪試験及び ZONDA 試験の安全性の結果、最も多く発現した有害事象は主として SOC の「感染症および寄生虫症」に属する事象及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に属する事象であり、一般的な重症喘息患者集団における事象を反映していた。ベンラリズマブの Q4W 群及び Q8W 群で同様であり、またプラセボ群と同様であった。

第 III 相喘息増悪試験の 12 名及び ZONDA 試験の 2 名に死亡に至った有害事象が発現し、このうち ZONDA 試験で発現した「肺炎」は治験薬との因果関係がありと判断された。他の死亡に至った有害事象は治験薬との因果関係が否定された。なお、CALIMA 試験の日本人被験者 1 名に死亡に至った有害事象が発現したが、治験薬との因果関係はないと判断された。

CALIMA 試験の全体集団と比較して日本人被験者で顕著に発現割合が高い事象は認められず、全体集団と日本人被験者において安全性に対する一貫性が確認された。

CALIMA 試験及び BORA 試験の日本人併合の結果、ベンラリズマブの Q4W 群及び Q8W 群で有害事象の発現割合に顕著な差は認められなかった。

以上、対象とした患者集団においてプラセボとの顕著な差は認められず、ベンラリズマブの忍容性が確認された。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景

承認申請の目的は、ベンラリズマブを成人の重症喘息患者に対する維持療法への追加薬剤として使用することである。既存の標準治療でコントロール不良の重症喘息患者では、喘息症状、増悪の頻発、QOL の低下が認められている。通常、喘息増悪時には高用量の全身副腎皮質ステロイドによる治療が必要であり、入院を要することもある。したがって、主要な治療目標は喘息増悪回数の減少、肺機能の改善、喘息症状及び QOL の改善である。本患者集団には治療選択肢が限られており、新規薬剤の開発と提供が重要なアンメット・メディカル・ニーズとなっている。

6.2 臨床上のベネフィット

第 III 相喘息増悪試験及び OCS 減量試験では、2 つのベンラリズマブ投与レジメン（Q4W 及び Q8W）のいずれもプラセボを有意に上回る有効性を示した。

6.2.1 年間喘息増悪率の減少

ほぼ同一デザインの第 III 相喘息増悪試験である SIROCCO 試験及び CALIMA 試験において、主要な有効性対象集団である High-ICS EOS≥300/μL 集団を対象としたベンラリズマブ Q4W 群及び Q8W 群の年間喘息増悪率（主要評価項目）は、プラセボ群と比較して SIROCCO 試験でそれぞれ 45%及び 51%（いずれも p<0.001）、CALIMA 試験でそれぞれ 36%（p=0.002）及び 28%（p=0.019）の統計学的に有意な低下を認めた（Table 4.1.2.1.2-1、2.7.3 Table 3.2.3.2-1）。CALIMA 試験における日本人被験者でも、Q4W 群及び Q8W 群でプラセボ群と比較して年間喘息増悪率の低下を認めた。日本人被験者では、Q4W 群及び Q8W 群における年間喘息増悪率のプラセボ群に対する低下割合はそれぞれ 66%及び 83%であった（Table 4.1.2.1.6-1、2.7.3 Table 3.3.5.1-1）。

緊急処置室／緊急外来の受診又は入院を伴う年間喘息増悪率について、Q4W 群及び Q8W 群における増悪率のプラセボ群に対する低下割合は、SIROCCO 試験でそれぞれ 39%（nominal p=0.053）及び 63%（nominal p<0.001）と差が認められたが、CALIMA 試験では差は認められなかった（2.7.3 Table 3.2.3.4-1）。その理由としては CALIMA 試験でのプラセボ群のイベント発生率が低かったことが最も大きな要因と考えられた。事前に定義した 2 試験の併合解析では、Q4W 群及び Q8W 群における増悪率又は緊急処置室／緊急外来の受診又は入院を伴う年間喘息増悪率のプラセボ群に対する低下割合はそれぞれ 29%（nominal p=0.106）及び 38%（nominal p=0.029）であった（2.7.3 Table 3.2.3.4-2）。

6.2.2 肺機能の改善

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験では、ベンラリズマブ Q4W 群及び Q8W 群ともに、肺機能が改善した。重要な副次評価項目である EOT における気管支拡張薬投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量について、Q4W 群及び Q8W 群における変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差は、SIROCCO 試験でそれぞれ 0.106 L（p=0.022）及び 0.159 L（p=0.001）、CALIMA 試験でそれぞれ 0.125 L（p=0.005）及び 0.116 L（p=0.010）であり、いずれもプラセボ群と比較して有意に改善した。いずれの試験でも、肺機能の改善効果は Week 4 又は Week 8 に認められ、EOT まで維持された（Table 4.1.2.1.3-1、2.7.3 Table 3.2.4.1-1）。CALIMA 試験における日本人被験者でも、Q4W 群及び Q8W 群でプラセボ群と比較して気管支拡張薬投与前 FEV_1 の改善を認め

た。EOT における気管支拡張薬投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量について、Q4W 群及び Q8W 群における変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差は、それぞれ 0.334 L 及び 0.198 L であった（Table 4.1.2.1.6-2、2.7.3 Table 3.3.5.2-2）。

6.2.3 喘息症状及び QOL の改善

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験において、ベンラリズマブ Q8W 群は喘息症状を改善した。重要な副次評価項目である EOT における喘息症状（合計喘息症状スコア）のベースラインからの変化量について、Q8W 群における変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差は、SIROCCO 試験で−0.25（p=0.012）、CALIMA 試験で−0.23（p=0.019）であり、いずれの試験でもプラセボ群と比較して統計学的に有意に改善した。また、Q4W 群における変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差は、SIROCCO 試験で−0.08（P=0.442）、CALIMA 試験で−0.12（p=0.224）であり、いずれもプラセボ群と比較して改善傾向にあったが、統計学的な有意差は認められなかった（Table 4.1.2.1.3-2、2.7.3 Table 3.2.5.1-1）。CALIMA 試験における日本人被験者でも、Q8W 群でプラセボ群と比較して合計喘息症状スコアの改善が認められ、Q4W 群で改善傾向が認められた。EOT における合計喘息症状スコアのベースラインからの変化量について、Q4W 群及び Q8W 群における変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差は、それぞれ−0.17 及び−0.24 であった（Table 4.1.2.1.6-3、2.7.3 Table 3.3.5.3-2）。

いずれの試験においても、Q8W 群で EOT におけるベースラインからの ACQ-6 スコアの変化量及び総 AQLQ(S)+12 スコアの変化量はプラセボ群を上回る改善が認められた。また、Q4W 群でも Q8W 群と同様の効果が観察された（2.7.3 Table 3.2.5.2-1、2.7.3 Table 3.2.7.1-1）。

6.2.4 OCS 減量

高用量 ICS/LABA 投与及び継続した OCS 治療を受けている重症の喘息患者を対象とした OCS 減量試験（ZONDA 試験）では、主要評価項目を喘息コントロール下での OCS 最終投与量（1 日量）のベースラインからの減量割合としてベンラリズマブの有効性を検討した。

主要評価項目である喘息コントロール下での OCS 最終投与量（1 日量）のベースラインからの減量割合について、Q4W 群及び Q8W 群では、Week 28 における OCS 最終投与量（1 日量）のベースラインからの減量割合（中央値）はいずれも 75.00%であり、プラセボ群の 25.00%と比較して統計学的に有意で（いずれも p<0.001）、かつ臨床的に意味のある減量が認められた（2.7.3 3.4.1）。Q4W 群及び Q8W 群とプラセボ群との減量割合の差の中央値をホッジス・レーマン法で推定するとそれぞれ 33.30%及び 37.50%であった。主要評価項目と同様に、Week 28 における OCS 最終投与量（1 日量）のベースラインからの減量割合がそれぞれ 25%以上、50%以上、100%、Week 28 における OCS 最終投与量（1 日量）が 5.0 mg 以下、減量割合が 25%以上で OCS 最終投与量（1 日量）が 5.0 mg 以下の被験者の割合のいずれについても、Q4W 群及び Q8W 群ではプラセボ群と比較して高かった（nominal p≤0.004）（2.7.3 3.4.2）。

Q4W 群及び Q8W 群における年間喘息増悪率はプラセボ群と比較してそれぞれ 55%及び 70%（いずれも nominal p≤0.003）低下し、緊急処置室／緊急外来の受診又は入院を伴う年間喘息増悪率はプラセボ群と比較してそれぞれ 56%（nominal p=0.187）及び 93%（nominal p=0.018）低下した。また、Week 28 には、Q4W 群及び Q8W 群では気管支拡張薬投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量はプラセボ群と比較して、それぞれ 0.105 L 及び 0.112 L 高値であった（いずれも nominal p≤0.153）。Q8W 群では、Week 28 にプラセボ群と比較して合計喘息症状スコアに Q4W 群より大きい改善が認められた（最小二乗平均値−0.18、nominal p=0.291）（2.7.3 3.4.3）。

6.2.5 ベンラリズマブ治療で大きな効果を得られる患者の特定

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験の両試験で、ベースライン時の血中好酸球数の層別及び過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数別で評価した結果、全範囲で有効性が示された。

- CALIMA 試験では、年間喘息増悪率、気管支拡張薬投与前 FEV_1、合計喘息症状スコア（Q8W 群のみ）のいずれにおいても、過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数が 3 回以上の被験者では 2 回の被験者と比較して高い有効性が認められた。SIROCCO 試験の Q8W 群では、年間喘息増悪率、気管支拡張薬投与前 FEV_1、合計喘息症状スコアにおいて、過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数が 3 回以上の被験者は喘息増悪回数 2 回の被験者と比較して高い効果が認められた（Table 4.1.2.1.5-1、2.7.3 3.3.2）。
- すべてのベースライン時の血中好酸球数区分の被験者でベンラリズマブの有効性は認められた。ベースライン時の血中好酸球数が高い（300/μL 以上）被験者は、本剤 Q4W 群及び Q8W 群共通して、血中好酸球数が低い（300/μL 未満）の被験者と比較してより高い年間喘息増悪率の低下効果及び気管支拡張薬投与前 FEV_1 の改善効果が認められた（Figure 4.1.2.1.5-1、Figure 4.1.2.1.5-2、2.7.3 3.3.3）。

ベンラリズマブはベースライン時の血中好酸球数及び過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数にかかわらず有効性を示した。過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数及びベースライン時の血中好酸球数は、それぞれ臨床的に重要な治療効果の予測因子と考えられた。これらの因子を単独又は併せて検討することで、ベンラリズマブの治療効果がより大きい患者を特定することが可能となり、臨床的に意義のある知識を医師に提供することが可能であると考えた（2.7.3 3.3.4）。

なお、SIROCCO 試験及び CALIMA 試験の併合解析より、Q4W 群及び Q8W 群では主要評価項目又は重要な副次評価項目に対する ADA の影響は認められなかった（2.7.3 3.6）。

以上より、ベンラリズマブは重要な炎症細胞を直接標的とし、血中の好酸球を迅速かつほぼ完全に除去するとともに、投与後早期に持続的な効果をもたらす固有の作用機序を持つことから、既存の重症喘息治療のアンメット・メディカル・ニーズに応える新たな薬剤であることが示唆された。

6.3 臨床上のリスク

5.3.4項で述べたとおり、ベンラリズマブの特定されたリスク（ADR）は少なく、その性質や重症度から、個々の患者や患者集団に与える臨床的に意義のある影響はないと考えた。また、ベンラリズマブの使用に関連すると思われる重要な潜在的リスクも少ない。これらのリスクとベンラリズマブとの因果関係を裏付けるエビデンスは現時点で不十分であるが、申請適応症におけるベンラリズマブの総合的なベネフィット・リスク比を評価した。

国内及び海外におけるベンラリズマブの臨床試験中、作用機序に基づいた潜在的リスクとして重篤な感染症及び蠕虫感染症、モノクローナル抗体に一般的な潜在的リスクとして過敏症及び悪性腫瘍を評価した。

上記の潜在的リスクに対し、安全性データを総合的に評価した結果、以下を臨床的に重要な潜在的リスクと定義した。

- 作用機序に基づく重要な潜在的リスク
  - 重篤な感染症
  - 蠕虫感染症
  - 悪性腫瘍
- モノクローナル抗体に一般的な重要な潜在的リスク
  - アナフィラキシーを含む過敏症

6.3.1 重篤な感染症

ベンラリズマブは好酸球の IL-5Rα に結合する。ベンラリズマブはフコースを欠損するオリゴ糖コア構造を有しており、その結果、NK 細胞及びマクロファージに発現する Fcγ 受容体（FcγR）であるヒト FcγRIIIa に対して高い親和性を有している。更に、ADCC 活性により好酸球が除去される。IL-5Rα 遺伝子をノックアウトしたマウスでは、血中及び組織中から好酸球が除去される以外、免疫学的及び血液学的プロファイルは正常であり、ウイルス又は細菌への感染の上昇は報告されていない（Humbles et al, 2004, Lee et al, 2004, Yu et al, 2002）。

IL-5 ノックアウト、IL-5Rα ノックアウト、抗 IL-5 モノクローナル抗体投与によって好酸球が除去されたマウスを用いた研究より、好酸球機能又は好酸球自体の除去により免疫能には影響を及ぼさなかった。

第 III 相喘息増悪試験の治療期間中、「感染症および寄生虫症」（SOC）に属する重篤な有害事象は全体で 49 名（2.0%）に発現し、投与群別では、Q4W 群で 12 名（1.4%）、Q8W 群で 18 名（2.2%）、プラセボ群で 19 名（2.2%）であり、投与群間で発現割合に差は認められなかった。事象別では、「肺炎」が最も多く 10 名（0.4%）（Q4W 群及び Q8W 群でいずれも 0.2%、プラセボ群 0.7%）に発現し、次いで「細菌性肺炎」が 6 名（0.2%）（Q4W 群 0.2%、Q8W 群 0.1%、プラセボ群 0.4%）、「インフルエンザ」が 5 名（0.2%）（Q4W 群及び Q8W 群でいずれも 0.2%、プラセボ群 0.1%）、「虫垂炎」が 2 名（0.1%）（Q8W 群 0.2%）、「細菌性尿路感染」が 2 名（0.1%）（プラセボ群 0.2%）に発現した。また、「気管支炎」、「慢性副鼻腔炎」、「ウイルス性肺炎」が各 2 名に発現したが、いずれかの投与群のみで発現した事象ではなかった（5.3.5.3-5 Table 1.4.1.2.1）。呼吸器感染を含む他のすべての重篤な事象はいずれも 1 名のみに発現した。「肺炎」を発現した 10 名のうち、7 名の事象の医師記載名は市中肺炎であり、1 名は肺炎による入院に至ったウイルス様症状、1 名は肺炎（型不明）、1 名はインフルエンザ関連でない肺炎であった（5.3.5.1-3 Appendix 13.2.7.1、5.3.5.1-4 Appendix 13.2.7.1）。CALIMA 試験の日本人被験者における重篤な感染症の発現割合は、Q8W 群で 30 名中 1 名（3.3%）、プラセボ群で 25 名中 1 名（4.0%）であった。いずれも治験責任医師等により治験薬との因果関係は否定された。

ZONDA 試験の治療期間中、「感染症および寄生虫症」（SOC）に属する重篤な有害事象は全体で 220 名中 12 名（5.5%）に発現した。投与群別では、Q4W 群で 72 名中 2 名（2.8%）、Q8W 群で 73 名中 2 名（2.7%）、プラセボ群で 75 名中 8 名（10.7%）であり（5.3.5.1-5 Table 11.3.4.1.2）、プラセボ群と比較して Q4W 群及び Q8W 群で発現割合が低かったが、被験者数が少ないので解釈できなかった。呼吸器感染を含む重篤な感染症の発現割合はいずれの投与群においても低かった。事象別では、第 III 相喘息増悪試験と同様、「肺炎」が最も多く 5 名（2.3%）に発現し、次いで「インフルエンザ」が 2 名（0.9%）に発現した。「肺炎」を発現した Q8W 群の 1 名を除き、「感染症および寄生虫症」（SOC）に属する他のすべての重篤な感染症は治験薬との因果関係が否定された（5.3.5.1-5 Table 11.3.4.2）。

ベンラリズマブの臨床試験及び非臨床試験成績から、本剤による重篤な感染症の発現率の上昇リスクを示すエビデンスは得られていないが、喘息患者では感染症の発現率が高いという報告があり（Frey et al, 2009, Talbot et al, 2005, Juhn et al, 2008）、重篤な感染症は患者の QOL に悪影響を及ぼす可能性も考えられることから、事象の重篤性に鑑み、重篤な感染症をベンラリズマブにおける重要な潜在的リスクと定義した。

6.3.2 蠕虫感染症

好酸球を除去することで発生すると理論的に考えられるリスクは、蠕虫の駆除が阻害されることである。抗 IL-5 抗体の投与により好酸球を除去したマウスでは、旋毛虫の生存率が上昇することが報告されている（Vallance et al, 2000）。一方、他のマウス旋毛虫感染モデルでは好酸球の除去が影響しないこと（Herndon and Kayes, 1992）や寄生虫感染の消失を阻害することが報告され、好酸球が宿主集団での慢性感染や寄生虫の生存維持等により免疫反応に影響している可能性が示唆されている（Fabre et al, 2009）。

蠕虫感染症に対するハイリスク患者を対象として、ベンラリズマブ投与中の蠕虫感染症発現について各国の診療行為に沿って調査した。

調査の結果、第 III 相喘息増悪試験では、ベンラリズマブによる蠕虫感染症の発現は認められなかったものの（5.3.5.3-5 Table 1.3.4.1.1、5.3.5.3-5 Table 1.3.4.2.1）、作用機序からベンラリズマブが蠕虫に対する易感染性又は蠕虫感染症に伴う症状悪化を引き起こす可能性は否定できないこと、及び類薬で発現が認められていることから、蠕虫感染症をベンラリズマブにおける重要な潜在的リスクと定義した。

6.3.3 アナフィラキシーを含む過敏症

外来タンパクの投与により急性アレルギー反応又は過敏症反応が惹起され、重症で、死に至ることもある。急性アレルギー反応及び過敏症反応には、血圧低下、喉頭浮腫、呼吸困難、チアノーゼ、呼吸不全、蕁麻疹、そう痒、血管浮腫、筋緊張低下、精神状態の変化、無反応等が含まれる。

モノクローナル抗体を投与した際に ADA が発現することがある。ADA の発現により、免疫複合体疾患又は III 型過敏症（免疫複合体形成による疾患に定義され、持続性の感染症、自己免疫疾患、抗原物質の吸入による疾患に大別される）が惹起されることがある。惹起される免疫複合体疾患には、血清病、腎炎、血管炎がある。また、ベンラリズマブの濃度又は活性の変化が引き起こされることがある。そのため、過敏症／免疫反応を潜在的リスクとし、臨床試験中は患者の免疫複合体疾患（III 型過敏症）に関連した臨床症状について観察し評価した。5.3.1.1 項で述べたとおり、第 III 相喘息増悪試験のデータの検討に基づき、特定の PT を過敏症反応の一部として分類し、その他の過敏症関連 PT については引き続き重要な潜在的リスクとみなした。

全体として、過敏症関連事象の発現割合は投与群間で同様であった。第 III 相喘息増悪試験では、ベンラリズマブとの因果関係があるアナフィラキシー反応の事象は発現せず、免疫複合体疾患（III 型過敏症）も報告されなかった。

第 III 相喘息増悪試験の治療期間中、過敏症関連有害事象は全体で 78 名（3.1%）に発現した。投与群別では、Q4W 群で 26 名（3.1%）、Q8W 群で 24 名（2.9%）、プラセボ群で 28 名（3.3%）であり、投与群間で発現割合に差は認められなかった。事象別では、「蕁麻疹」が最も多く 46 名（1.8%）に発現し、投与群間で発現割合に差は認められなかった。その他、全体で 3 名以上に発現した事象は、「薬物過敏症」が 7 名（0.3%）、「眼部腫脹」及び「顔面腫脹」が各 3 名

（0.1%）であり、いずれの事象も投与群間で発現割合に差は認められなかった。CALIMA 試験の日本人被験者における過敏症関連有害事象の発現割合は、Q4W 群で 28 名中 1 名（3.6%）、Q8W 群で 30 名中 4 名（13.3%）、プラセボ群で 25 名中 3 名（12.0%）であった。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

第 III 相喘息増悪試験の治療期間中、過敏症関連の重篤な有害事象として「蕁麻疹」又は「丘疹状蕁麻疹」が 3 名（Q4W 群 2 名、Q8W 群 1 名）に発現した。3 名中 1 名はアレルギーの既往を有していた（5.3.5.3-5 Table 1.3.13、5.3.5.1-4 Appendix 13.2.4.1.3）。3 名すべてで好酸球数はベンラリズマブ投与期間中低く推移し、治験薬投与中止後は増加した（5.3.5.1-3 Appendix 13.2.8.1.1、5.3.5.1-4 Appendix 13.2.8.1.1、5.3.5.1-3 Appendix 13.2.11.1、5.3.5.1-4 Appendix 13.2.11.1）。

ベンラリズマブを投与した被験者で、「薬物過敏症」は 5 名に発現した。いずれの事象も治験薬以外の薬物との因果関係がありと判断された（5.3.5.1-3 Appendix 13.2.7.1、5.3.5.1-4 Appendix 13.2.7.1）。Q8W 群の 1 名で「アナフィラキシー反応」が 2 件発現した。治験責任医師等は、いずれも食物／ピーナツアレルギーに関連して発現した事象であると判断した。治験薬と因果関係のあるアナフィラキシー反応は発現しなかった（5.3.5.3-5 Table 1.3.11.2.2）。

第 III 相喘息増悪試験の治療期間中、過敏症関連の有害事象で因果関係ありと判断された事象は Q4W 群で 4 名（0.5%）、Q8W 群で 6 名（0.7%）、プラセボ群で 4 名（0.5%）の合計 14 名（0.6%）に発現した。事象別では「蕁麻疹」が最も多く Q4W 群で 3 名（0.4%）、Q8W 群で 4 名（0.5%）、プラセボ群で 4 名（0.5%）に発現した。このうち 7 名の被験者が治験薬投与を中止した（5.3.5.3-5 Table 1.3.13）。過敏症関連の有害事象で因果関係ありと判断された事象のほとんどは、重症度が軽度又は中等度であり、消失・回復した。なお、「蕁麻疹」に次いで発現割合の高かった「薬物過敏症」では、治験薬との因果関係がありと判断されたものはなかった。

過敏症関連有害事象のデータを評価した結果、発現割合は投与群間で同様であり、第 III 相喘息増悪試験では、ベンラリズマブとの因果関係があるアナフィラキシー反応の事象は発現せず、免疫複合体疾患（III 型過敏症）も報告されなかった。ベンラリズマブはモノクローナル抗体であり、アナフィラキシーを含む過敏症反応が発現する可能性がある。一般的に過敏症反応は原因除去により自然に回復するか、治療によって完全に回復する。ベンラリズマブによって過敏症が発現する可能性は低く、公衆衛生に与える影響は低いと考えられるが、まれに致死的な転帰を辿ることから、アナフィラキシーを含む過敏症をベンラリズマブにおける重要な潜在的リスクと定義した。

6.3.4 悪性腫瘍

ベンラリズマブは好酸球を除去することから、好酸球除去と発がん性リスクの生理学的影響について理解する必要がある。固形がん、特に上皮由来の腫瘍（乳癌及び大腸癌）に好酸球浸潤が認められていることから（Samoszuk et al, 1996）、好酸球が腫瘍増殖に関与している可能性があるが、未確定である。

悪性腫瘍の MedDRA 標準検索式（SMQ）に基づく重篤な有害事象を独立した外部調査機関である安全性評価判定委員会（SEAC）に提出し、SEAC が悪性腫瘍の基準に該当するかどうかを確認した。

第 III 相喘息増悪試験で報告された悪性腫瘍の発現割合は低く、すべての投与群で同様であった。第 III 相喘息増悪試験の試験期間中、5 名に 5 件（Q4W 群 3 件、Q8W 群 1 件、プラセボ群 1 件）の有害事象が悪性腫瘍調査委員会に提出され、調査された。ベンラリズマブの投与後に報

告された悪性腫瘍の組織型は様々であり、治験責任医師等又は治験依頼者は治験薬との因果関係を否定した。他の試験で報告された悪性腫瘍の評価では、安全上の問題は生じなかった。

ベンラリズマブの臨床試験成績から、本剤による悪性腫瘍の発現率の上昇リスクを示すエビデンスは得られていないが、悪性腫瘍は患者の QOL に悪影響を及ぼすことから、事象の重篤性に鑑み、悪性腫瘍をベンラリズマブにおける重要な潜在的リスクと定義した。

以上のことから、特定されたリスク（ADR）は、個々の患者及び公衆衛生レベルでのベネフィット・リスク評価には関連しないと考えられる。重要な潜在的リスクの検討から、これらのリスクはベンラリズマブの使用との因果関係がないことが確認されたが、その監視と更なる評価は必要である。全体的にみて、これらの特定された臨床上のリスク及び潜在的な臨床上のリスクは、いずれも添付文書に記載の範囲内で、必要に応じて通常のリスク最小化策を講じることにより適切な管理が可能と考える。

6.4 ベネフィット・リスク評価

推奨投与レジメンである Q8W のベネフィット及びリスクを要約したフォレストプロットを Figure 6.4-1に示した。Q4W の要約も同様の内容であった。

ベネフィット評価のために、SIROCCO 試験及び CALIMA 試験の主な解析対象集団（High-ICS EOS≥300/μL）をもとに、主要評価項目（年間喘息増悪率）、重要な副次評価項目（気管支拡張薬投与前 FEV_1、合計喘息症状スコア）、副次評価項目（緊急処置室／緊急外来の受診又は入院を伴う年間喘息増悪）を解析対象とした。ZONDA 試験の有効性データは、ベースライン時の血中好酸球数にかかわらず、FAS とし、主要評価項目（OCS 減量効果）、他の副次評価項目（年間喘息増悪率、肺機能）を解析対象とした。

リスク評価として、第 III 相喘息増悪試験（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験）の安全性解析対象集団の併合データを基に、試験期間中に報告された重要な潜在的リスク及びすべての有害事象について評価を実施した。特定されたリスク（ADR）は総合的なベネフィット・リスクバランスを判断する上で重要なリスクとして取り扱わなかった。

ベンラリズマブ 30 mg Q8W 群は、Q4W 群及びプラセボ群と比較して、ベネフィット・リスクプロファイルは全体として良好であった。

- 年間喘息増悪率の減少
- 肺機能の改善
- 喘息症状の改善
- 喘息管理継続下での長期 OCS 投与量の減少
- プラセボと同様の、十分に明らかで許容可能な安全性プロファイル

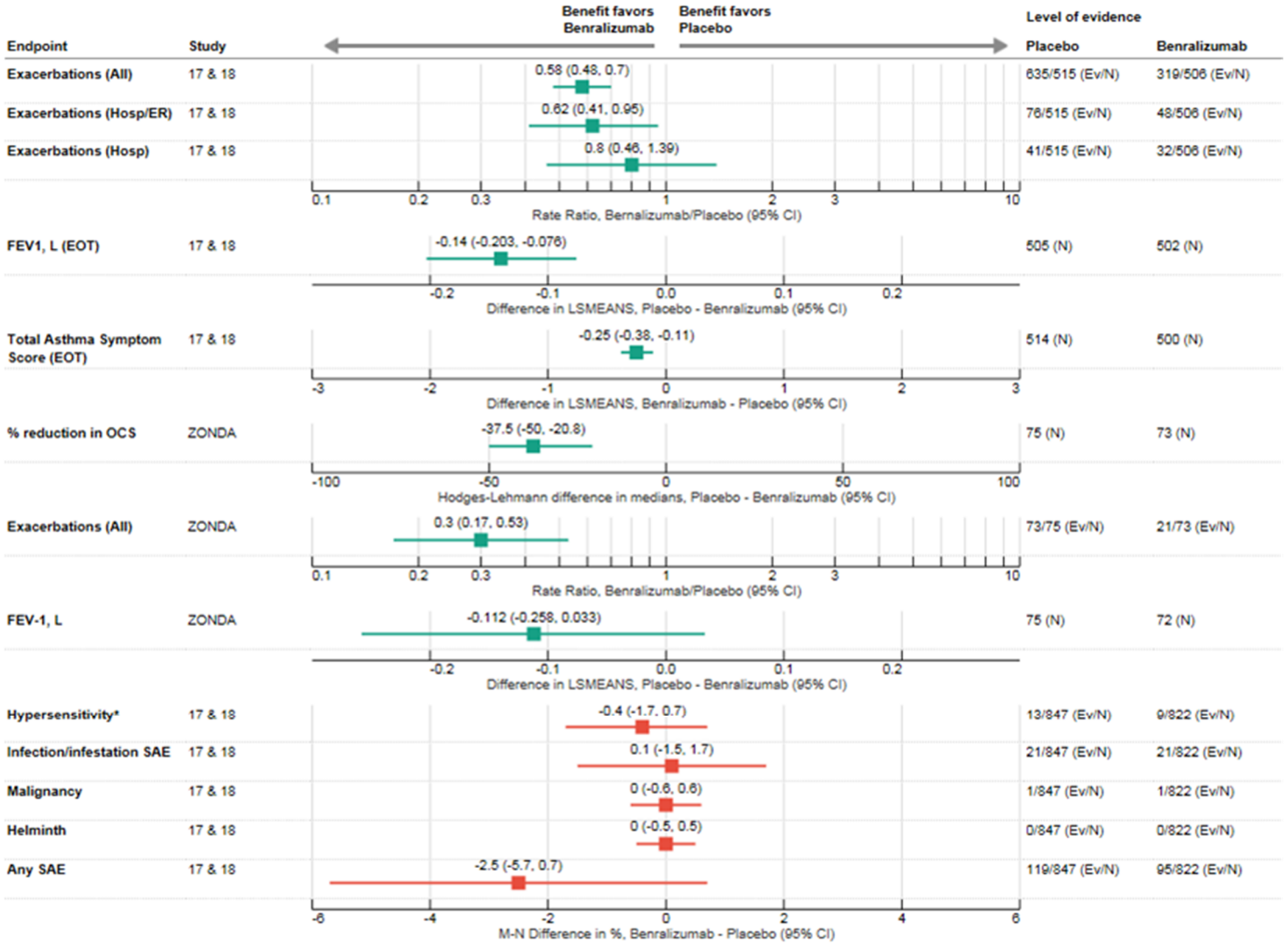
IL-5 を標的とする 2 種類のモノクローナル抗体治療薬（メポリズマブ及び reslizumab）が欧州（NUCALA®, 2015, CINQAIR®, 2016）及び米国（NUCALA®, 2015, CINQAIR®, 2016）で承認されており、本邦ではメポリズマブが承認されている。ベンラリズマブとは異なり、これらの抗体は IL-5 受容体ではなく IL-5 リガンドを標的とする。したがって、ベンラリズマブはサイトカインの産生増加の誘発等、サイトカインを標的とした抗体が持つ潜在的な問題を回避できると考えられている（Rudulier et al, 2016）。更に、メポリズマブや reslizumab が受動的な作用機序を通じて作用し、好酸球を完全に除去するのではなく減少させると考えられているのに対し、ベンラリズマブは好酸球を直接除去する（Ortega et al, 2016; Castro et al, 2015）。また、ベンラリ

ズマブと同様に、メポリズマブの臨床効果はベースライン時の好酸球数と相関している。好酸球性気道炎症を伴うコントロール不良の重症喘息患者にメポリズマブを 4 週に 1 回、32 週間以上投与した DREAM 試験及び MENSA 試験の事後解析（Ortega et al, 2016）では、ベースライン時の好酸球数が 150/μL 以上の被験者で年間増悪率がプラセボと比較して 52%減少し、300/μL 以上の被験者では 59%減少した。第 III 相試験 2 試験（Castro et al, 2015）で報告された reslizumab の IV 投与の有効性は、血中好酸球数が 400/μL 以上の被験者に限られており、4 週に 1 回 52 週間投与したときの年間増悪率がプラセボと比較して 54%減少した。異なる生物学的製剤の試験を直接比較することは困難であるが、ベンラリズマブによる肺機能の改善は、メポリズマブや reslizumab で報告された改善よりも大きく、最初の評価時点である投与後 4 週には既に改善が認められている。

Q8W が有効であるという知見は、ベンラリズマブが疾病負荷を軽減し、より頻回な投与を必要とする他の生物学的製剤と比較して医療費を軽減する可能性を有することを示唆している。

結論として、全体のデータは、申請適応症である重症喘息患者におけるベンラリズマブの有効性及び安全性を裏付けるものである。

Figure 6.4-1　ベンラリズマブのベネフィット・リスクの要約（投与レジメン：Q8W）



Note: For risks, on-study events are presented to reflect all events observed within a potential risk category in the studies.
All efficacy endpoints in 17 &18 (SIROCCO and CALIMA) are presented based on the primary efficacy population, patients with baseline eosinophils ≥300 cells/μL on high-dosage ICS. Efficacy data for ZONDA is presented for the full analysis set, regardless of baseline blood eosinophil level.
Exacerbations endpoints analysed via a negative binomial model, adjusting for study, treatment, region, prior exacerbations and baseline OCS use (yes or no). Exacerbations associated with hospitalisation/ER visit and with hospitalisation use prior exacerbations (yes/no) rather than number of prior exacerbations.
FEV_1 and total asthma symptom score analysis based on EOT time point. Analysis is via MMRM adjusting for study, treatment, region, baseline score, OCS use at baseline, time and treatment*time interaction. EOT is 48 weeks in SIROCCO, 56 weeks in CALIMA and 28 weeks in ZONDA. % reduction in OCS is analyzed via the Hodges-Lehmann method
Safety data pooled for SIROCCO and CALIMA are presented based on the safety set, and include events reported in the on-study period. M-N CIs are presented for difference in proportions, stratified by study.
* This excludes the hypersensitivity reactions ADR terms within the hypersensitivity narrow SMQ (urticaria, urticaria papular) which were considered to be indentified risks and not important potential risks.
Malignancy does not include an additional new malignancy of prostate cancer (Patient [redacted] on Placebo in CALIMA, subsequently entering BORA). The diagnosis occurred during CALIMA but the investigator only became aware of the event after the CALIMA database was closed.
CI Confidence interval; EOT End-of-treatment; ER Emergency room; FEV_1 Forced expiratory volume in 1 second; OCS Oral corticosteroid; Q8W Every 8 weeks (Q4W for first 3 doses then Q8W thereafter); SAE Serious adverse event.
Source: 5.3.5.3-4 Table 2.2.1.1, 5.3.5.3-4 Table 2.2.3.1, 5.3.5.3-4 Table 2.2.3.5, 5.3.5.3-4 Table 2.2.1, 5.3.5.1-5 Table 11.2.1, 5.3.5.3-5 Table 1.3.15.1

6.5 全般的結論

本申請資料のデータは、ベンラリズマブが重症喘息に対し、好酸球を迅速かつ直接に、ほぼ完全に除去する固有の作用機序を持ち、早期に発現しかつ持続的な有効性をもたらすこと、その安全性プロファイルが許容可能であり総合的なベネフィット・リスクプロファイルに優れていることを示している。

以上より、ベンラリズマブは成人の重症喘息患者において、リスクを上回るベネフィットがあり、患者のアンメット・メディカル・ニーズに応える維持療法への新たな追加薬剤となりうると考える。

7 参考文献

Adelphi, 2012
Adelphi. RESPIRATORY DSP® XI (2012). Understanding the adult asthma market US, EU5 & Japan. Available at: https://www.adelphirealworld.com/disease-areas/.

Barnes and Woolcock, 1998
Barnes PJ, Woolcock AJ. Difficult asthma. Eur Respir J. 1998;12(5):1209-18.

Busse et al, 2000
Busse WW, Banks-Schlegel S, Wenzel SE. Pathophysiology of severe asthma. J Allergy Clin Immunol. 2000;106(6):1033-42.

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

Busse et al, 2013
Busse WW, Molfino NA, Kolbeck R. Interleukin-5 receptor-directed strategies. In: Lee JJ, Rosenberg HF, editors. Eosinophils in health and disease. London: Elsevier; 2013:587-91.

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

Castro et al, 2015
Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. Lancet Respir Med. 2015;3(5):355-66.

CDC, 2016
Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Asthma. http://www.cdc.gov/nchs/fastats/asthma.htm. Accessed March 2016.

Chung et al, 2014
Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J. 2014;43:343-73.

CINQAERO®, 2016
CINQAERO (reslizumab), intravenous use. Summary of Product Characteristics. Teva Pharmaceutical Industries Ltd. 2016.

CINQAIR®, 2016
CINQAIR (reslizumab) injection, for intravenous use. United State Prescribing Information. Teva Pharmaceutical Industries Ltd. March 2016.

Cisternas et al, 2003
Cisternas MG, Blanc PD, Yen IH, Katz PP, Earnest G, Eisner MD, et al. A comprehensive study of the direct and indirect costs of adult asthma. J Allergy Clin Immunol. 2003;111:1212-8.

Dean et al, 2009
Dean BB, Calimlim BM, Kindermann SL, Khandker RK, Tinkelman D. The impact of uncontrolled asthma on absenteeism and health-related quality of life. J Asthma. 2009; 46(9):861-6.

Douwes et al, 2002
Douwes J, Gibson P, Pekkanen J, Pearce N. Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms. Thorax. 2002;57(7):643-8.

Fabre et al, 2009
Fabre V, Beiting DP, Bliss SK, Gebreselassie NG, Gagliardo LF, Lee NA, et al. Eosinophil deficiency compromises parasite survival in chronic nematode infection. J Immunol. 2009;182(3):1577-83.

Frey et al, 2009
Frey D, Jacobson R, Poland G, Li X, Juhn Y. Assessment of the association between pediatric asthma and Streptococcus pyogenes upper respiratory infection. Allergy Asthma Proc. 2009;30(5):540-5.

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

Gauthier et al, 2015
Gauthier M, Ray A, Wenzel SE. Evolving concepts of asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2015.15;192(6):660-8.

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

Gossage et al, 2012
Gossage DL, Laviolette M, Gauvreau GM, Leigh R, Kolbeck R, Wu Y, et al. Depletion of airway eosinophils by benralizumab an anti-IL5 receptor alpha monoclonal antibody. Am J Respir Crit Care Med. 2012;185;A3961.

Hakonarson et al, 2002
Hakonarson H, Whelan R, Leiter J, Kim C, Chen M, Campbell D, et al. T lymphocyte-mediated changes in airway smooth muscle responsiveness are attributed to induced autocrine release and actions of IL-5 and IL-1beta. J Allergy Clin Immunol. 2002;110(4):624-33.

Hancox et al, 2012
Hancox RJ, Cowan DC, Aldridge RE, Cowan JO, Palmay R, Williamson A, et al. Asthma phenotypes: consistency of classification using induced sputum. Respirology. 2012;17(3):461-6.

Herndon and Kayes, 1992
Herndon FJ, Kayes SG. Depletion of eosinophils by anti-IL-5 monoclonal antibody treatment of mice infected with Trichinella spiralis does not alter parasite burden or immunologic resistance to reinfection. J Immunol. 1992;149(11):3642-7.

Hirai et al, 1990
Hirai K, Yamaguchi M, Misaki Y, Takaishi T, Ohta K, Morita Y, et al. Enhancement of human basophil histamine release by interleukin 5. J Exp Med. 1990;172(5):1525-8.

Hochberg, 1988
Hochberg Y. A sharper Bonferroni procedure for multiple tests of significance. Biometrika. 1988;75(4):800-2.

Holm, 1979
Holm S. A simple sequentially rejective multiple test procedure. Scand J Statist. 1979;6(2):65-70.

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

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

Huston et al, 1996
Huston MM, Moore JP, Mettes HJ, Tavana G, Huston DP. Human B cells express IL-5 receptor messenger ribonucleic acid and respond to IL-5 with enhanced IgM production after mitogenic stimulation with Moraxella catarrhalis. J Immunol. 1996;156(4):1392-401.

Hyland et al, 2015
Hyland ME, Whalley B, Jones RC, Masoli M. A qualitative study of the impact of severe asthma and its treatment showing that treatment burden is neglected in existing asthma assessment scales. Qual Life Res. 2015;24(3):631-9.

Iribarren et al, 2012
Iribarren C, Tolstykh IV, Miller MK, Sobel E, Eisner MD. Adult asthma and risk of coronary heart disease, cerebrovascular disease, and heart failure: a prospective study of 2 matched cohorts. Am J Epidemiol. 2012;176(11):1014-24.

Juhn et al, 2008
Juhn YJ, Kita H, Yawn BP, Boyce TG, Yoo KH, McGree ME, et al. Increased risk of serious pneumococcal disease in patients with asthma. J Allergy Clin Immunol. 2008;122(4):719-23.

Kita et al, 1998
Kita H, Adolphson CR, Gleich GJ. Biology of eosinophils. In: Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW, editors. Allergy: principles and practice. 5th ed. St Louis, MO: Mosby; 1998. p. 242-60.

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

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

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

Lefebvre et al, 2015
Lefebvre P, Duh MS, Lafeuille MH, Gozalo L, Desai U, Robitaille MN, et al. Acute and chronic systemic corticosteroid-related complications in patients with severe asthma. J Allergy Clin Immunol. 2015;136(6):1488-95.

Liu et al, 2013
Liu D, Ahmet A, Ward L, Krishnamoorthy P, Mandelcorn ED, Leigh R, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. Allergy,Asthma Clin Immunol. 2013;9(1):30-55.

Miettinen and Nurminen, 1985
Miettinen O, Nurminen M. Comparative analysis of two rates. Stat Med. 1985;4:213-26.

Molfino et al, 2012
Molfino NA, Nowak R, Silverman RA, Rowe BH, Smithline H, Khan F, et al. Reduction in the number and severity of exacerbations following acute severe asthma: Results of a placebo controlled, randomized clinical trial with benralizumab[Abstract]. Am J Respir Crit Care Med. 2012;185:A2753.

Murata et al, 1992
Murata Y, Takaki S, Migita M, Kikuchi Y, Tominaga A, Takatsu K. Molecular cloning and expression of the human interleukin 5 receptor. J Exp Med. 1992;175(2):341-51.

NAEPP, 2007
NAEPP 2007, National Asthma Education Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Available: ttp://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pdf.

NUCALA®, 2015
NUCALA (mepolizumab) for injection, for subcutaneous use. United States Prescribing Information. GlaxoSmithKline LLC. November 2015.

NUCALA®, 2015
NUCALA (mepolizumab) for subcutaneous use. Summary of Product Characteristics. GlaxoSmithKline LLC. 2015.

O'Byrne et al, 2012
O'Byrne PM, Naji N, Gauvreau GM. Severe asthma: future treatments. Clin Exp Allergy. 2012;42(5):706-11.

Ochi et al, 2000
Ochi H, De Jesus NH, Hsieh FH, Austen KF, Boyce JA. IL-4 and -5 prime human mast cells for different profiles of IgE-dependent cytokine production. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000;97(19):10509-13.

Ortega et al, 2016
Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, Gunsoy NB, Keene ON, Bleecker ER, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. Lancet Respir Med. 2016;4(7):549-56.

Park et al, 2016
Park HS, Kim MK, Imai N, Nakanishi T, Adachi M, Ohta K, et al. A Phase 2a Study of Benralizumab for Patients with Eosinophilic Asthma in South Korea and Japan. Int Arch Allergy Immunol. 2016;169:135–45.

Pascual and Peters 2005
Pascual RM, Peters SP. Airway remodeling contributes to the progressive loss of lung function in asthma: An overview. J Allergy Clin Immunol. 2005;116,477-86.

Peters et al, 2006
Peters SP, Ferguson G, Deniz Y, Reisner C. Uncontrolled asthma: A review of the prevalence, disease burden and options for treatment. Respir Med. 2006;100:1139-51.

Pham et al, 2016
Pham TH, Damera G, Newbold P, Ranade K. Reductions in eosinophil biomarkers by benralizumab in patients with asthma. Respir Med. 2016;111:21-9.

Polosa and Morjaria, 2008
Polosa R, Morjaria J. Immunomodulatory and biologic therapies for severe refractory asthma. Respir Med. 2008;102:1499-510.

Price et al, 2014
Price D, Fletcher M, van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and Link to Symptoms and Experience (REALISE) survey. NPJ Prim Care Respir Med. 2014;24:14009.

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

Rudulier et al, 2016
Rudulier CD, Larche M, Moldaver D. Treatment with anti-cytokine monoclonal antibodies can potentiate the target cytokine rather than neutralize its activity. Allergy. 2016;71:283-5.

Samoszuk et al, 1996
Samoszuk M, Lin F, Rim P, Strathearn G. New marker for blood vessels in human ovarian and endometrial cancers. Clin Cancer Res. 1996;2(11):1867-71.

Schleich et al, 2013
Schleich FN, Manise M, Sele J, Henket M, Seidel L, Louis R. Distribution of sputum cellular phenotype in a large asthma cohort: predicting factors for eosinophilic vs neutrophilic inflammation. BMC Pulm Med. 2013;13:11.

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

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

Talbot et al, 2005
Talbot TR, Hartert TV, Mitchel E, Halasa NB, Arbogast PG, Poehling KA, et al. Asthma as a risk factor for invasive pneumococcal disease. N Eng J Med. 2005;352(20):2082-90.

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

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

Vallance et al, 2000
Vallance BA, Matthaei KI, Sanovic S, Young IG, Collins SM. Interleukin-5 deficient mice exhibit impaired host defence against challenge Trichinella spiralis infections. Parasite Immunol. 2000;22(10):487-92.

Walsh et al, 2001
Walsh LJ, Wong CA, Oborne J, Cooper S, Lewis SA, Pringle M, et al. Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease. Thorax. 2001;56(4):279-84.

Wenzel and Covar, 2006
Wenzel SE, Covar R. Update in asthma 2005. Am J Respir Crit Care Med. 2006;173:698-706.

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

WHO, 2016
World Health Organization http://www.who.int/gard/publications/chronic_respiratory_diseases.pdf. Accessed January 2016.

Woodruff et al, 2009
Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, Jia G, Abbas AR, Ellwanger A, et al. T-helper Type 2-driven inflammation defined major subphenotypes of asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2009;180:388-95.

XOLAIR®, 2003
XOLAIR® (omalizumab) for injection, for subcutaneous use Initial U.S. Approval: 2003.

Yamada et al, 1998
Yamada T, Sun Q, Zeibecoglou K, Bungre J, North J, Kay AB, et al. IL-3, IL-5, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor receptor α-subunit, and common β-subunit expression by peripheral leukocytes and blood dendritic cells. J Allergy Clin Immunol. 1998;101(5):677-82.

Yu et al, 2002
Yu C, Cantor AB, Yang H, Browne C, Wells RA, Fujiwara Y, et al. Targeted deletion of a high-affinity GATA-binding site in the GATA-1 promoter leads to selective loss of the eosinophil lineage in vivo. J Exp Med. 2002;195(11):1387-95.

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

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

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