ベンラリズマブ

第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.7　臨床概要

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

アストラゼネカ株式会社

CONFIDENTIAL

略号及び用語の定義一覧

略号

略号	略していない用語
ADCC	Antibody-dependent cellular cytotoxicity（抗体依存性細胞傷害）
CP	Cutpoint（カットポイント）
CPF	Cutpoint factor（カットポイントファクター）
ECL	Electrochemiluminescence（電気化学発光）／Electrochemiluminescent（電気化学発光の）
Ig G	Immunoglobulin G（免疫グロブリン G）
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）
K_d	Equilibrium dissociation constant（平衡乖離定数）
mAb	Monoclonal antibody（モノクローナル抗体）
pAb	Polyclonal antibody（ポリクローナル抗体）
RLU	Relative luminescence unit（相対発光強度）
sIL-5Rα	Soluble interleukin-5 receptor alpha（可溶型 IL-5Rα）

用語の定義

用語	定義
ADA	薬物投与により生体内で発現した抗薬物（ベンラリズマブ）抗体
Drug tolerance	薬物共存下での ADA の検出能力
ELISA	固相酵素結合免疫測定法
MSD	Meso Scale Discovery
PBS/casein	Casein を含有した phosphate-buffered saline

目次

略号及び用語の定義一覧 2
目次 3
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 4
1 背景及び概観 4
1.1 序論 4
1.1.1 原薬の開発経緯 4
1.1.2 製剤の開発経緯 4
1.2 分析法の概要 5
1.2.1 分析法 5
1.2.2 生体試料の分析方法 6
1.2.2.1 血清中／血漿中ベンラリズマブ濃度測定法 6
1.2.2.1.1 血清中／血漿中ベンラリズマブ濃度測定に用いた検体 6
1.2.2.1.2 [redacted]でバリデートされた測定法（5.3.1.4-1） 7
1.2.2.1.3 [redacted] でバリデートされた測定法（5.3.1.4-3） 7
1.2.2.1.4 MedImmune 及び [redacted] でバリデートされた測定法（5.3.1.4-4 及び 5.3.1.4-5） 8
1.2.2.2 ADA の検出法 8
1.2.2.2.1 ADA 検出に用いた検体 8
1.2.2.2.2 [redacted]でバリデートされた ADA 検出法（5.3.1.4-2） 9
1.2.2.2.3 MedImmune 及び [redacted] でバリデートされた ADA 検出法（5.3.1.4-6 及び 5.3.1.4-7） 10
1.2.2.3 *In Vitro* 評価系による ADA の中和活性評価 12
1.2.2.3.1 *In vitro* 中和抗体評価系に使用した検体 12
1.2.2.3.2 リガンド結合中和抗体アッセイ法（5.3.1.4-8 及び 5.3.1.4-9） 12
1.2.2.3.3 セルベース中和抗体アッセイ法（5.3.1.4-10） 13
2 個々の試験結果の要約 14
3 全試験を通しての結果の比較と解析 14
4 付録 14
4.1 第 I 相試験の概要表 14
4.2 すべての臨床試験で使用した分析法概要 15

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

1 背景及び概観

1.1 序論

本申請製剤であるベンラリズマブはヒトインターロイキン-5 受容体 α サブユニット（ヒト IL-5Rα）に特異的に結合するヒト化抗体であり、遺伝子組換え技術により α1,6-fucosyl transferase（FUT8）を欠損させたチャイニーズハムスター卵巣（CHO）/[redacted] で生産される糖鎖にフコースを含まない免疫グロブリン G（Ig G）1/κ モノクローナル抗体（mAb）である。

IL-5 受容体は主に好酸球と好塩基球の細胞膜上に発現しており、ベンラリズマブは、主に好酸球及び好塩基球に発現しているヒト IL-5Rα に特異的に結合し、好酸球及び好塩基球を破壊する。本作用メカニズムの詳細は、2.6.1.1 に示した。

ベンラリズマブの原薬及び製剤処方の開発の経緯はそれぞれ1.1.1及び1.1.2に示し、各臨床試験で用いられた生体試料の分析方法を1.2に示した。

1.1.1 原薬の開発経緯

本剤の原薬の製造法は、Process 1（非臨床毒性試験及び臨床用）、Process 2（非臨床毒性試験及び臨床用）及び Process 3（臨床用及び市販用）の 3 つが開発過程で存在しており、その詳細を 2.3.S.2.6 にまとめた。

Process 1、Process 2 及び Process 3 の原薬の同等性／同質性評価、並びに Process 3 の臨床試験用及び市販用の原薬（いずれも Frederick Manufacturing Center, AstraZeneca Pharmaceuticals Limited Partnership で [redacted]L スケールで製造）の同等性／同質性評価を、2.3.S.2.6.1.3 に示した。すべての試験結果は同等性の基準を満たした。

1.1.2 製剤の開発経緯

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。投与経路（皮下）と用法を考慮し、2～8°C で[redacted]年間安定な液剤を最終的な製剤とした。各開発段階の製剤処方の概要をTable 1.1.2-1に示し、詳細は 2.3.P.2.2 に記載した。

Table 1.1.2-1　製剤開発の概要



市販製剤処方検討のための試験では、製剤の品質評価のための指標として、pH、緩衝液の種類・濃度、賦形剤の種類・濃度及びタンパク質濃度を用いた（2.3.P.2.2）。

ベンラリズマブ製剤は、皮下投与を目的とした、安全装置付きプレフィルドシリンジ（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。製剤処方は、[redacted] L-ヒスチジン/L-ヒスチジン塩酸塩水和物、[redacted]トレハロース水和物及び [redacted] w/v% ポリソルベート 20 を含む溶媒（pH 6.0）に 30 mg/mL の濃度でベンラリズマブを含有している。

ベンラリズマブ製剤の開発過程の各処方の同等性／同質性は、各種物性評価により担保されており、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（2.3.P.2.3）。

1.2　分析法の概要

1.2.1　分析法

ベンラリズマブの原薬及び製剤を評価するための分析方法は、それぞれ 2.3.S.4.2 及び 2.3.P.5.2 に記載した。

1.2.2 生体試料の分析方法

1.2.2.1 血清中／血漿中ベンラリズマブ濃度測定法

1.2.2.1.1 血清中／血漿中ベンラリズマブ濃度測定に用いた検体

血清中／血漿中ベンラリズマブ濃度測定のための検体は、各治験実施計画書で定められた評価スケジュール（Table 4.2-4）に従って採取した。生体マトリックスには、MI-CP158（D3250C00001）試験及び MI-CP166（D3250C00002）試験では抗凝固剤としてリチウムーヘパリンを用いた血漿を使用し、4563-001 試験、4563-002 試験、4563-003 試験、MI-CP186（D3250C00004）試験、MI-CP197（D3250C00005）試験、MI-CP220（D3250C00006）試験、BISE（D3250C00032）試験、GREGALE（D3250C00029）試験、CALIMA（D3250C00018）試験、SIROCCO（D3250C00017）試験、BORA（D3250C00020）試験、ZONDA（D3250C00020）試験及び PAMPERO（D3250C00016）試験では血清を使用した。第 I 相試験のうち、日本国内で健康成人男性を対象に実施した 4563-001 試験及び 4563-002 試験で採取された血清は、[redacted]でバリデートされた方法（定量下限 30 ng/mL、1.2.2.1.2）で測定した。また、日本国外で喘息患者を対象に実施した MI-CP158 試験で採取された血漿は、[redacted]（[redacted]）でバリデートされた方法（定量下限約 10 ng/mL、1.2.2.1.3）で測定した（Table 1.2.2.1.1-1）。

上記以外のすべての試験では、1.2.2.1.4に記載する方法（定量下限 3.86 ng/mL）でベンラリズマブ濃度を測定した。MI-CP166 試験で採取された血漿及び第 II 相試験（4563-003 試験、MI-CP186 試験、MI-CP197 試験及び MI-CP220 試験）で採取された血清は、MedImmune（One MedImmune Way, Gaithersburg, MD）で測定し、第 III 相試験（BISE 試験、GREGALE 試験、CALIMA 試験、SIROCCO 試験、BORA 試験、ZONDA 試験及び PAMPERO 試験）で採取された血清は、[redacted]（[redacted]）で測定した（Table 1.2.2.1.1-1）。

Table 1.2.2.1.1-1 ヒト生体試料中のベンラリズマブ濃度測定法

Method	Site	Matrix	Report No.[a]	LLOQ ng/mL	Linear range ng/mL	Study numbers
ECL immunoassay with MSD Technology						
NB10019V	[redacted]	Human serum	NB10019V	30	30 to 3000	4563-001, 4563-002
ELISA						
30423	[redacted]	Human lithium-heparin plasma	38090_00	10	10 to 10000 [b]	MI-CP158
ECL immunoassay with MSD Technology						
CT-050094 [c]	MedImmune	Human serum and lithium-heparin plasma	CTVR-0049	3.86	3.86 to 1250	MI-CP166 (plasma); 4563-003, MI-CP186, MI-CP197, MI-CP220 (serum)
ICD 561	[redacted]	Human serum	ICD 561	3.86	3.86 to 1250	SIROCCO, CALIMA, ZONDA, GREGALE, BISE, PAMPERO, BORA [d]

Note: Depending on the time the method was developed during the clinical development program, benralizumab may have been referred to as BIW-8405, MEDI-563 or KHK4563.

a: Refers to Method Validation Report and any subsequent amendments/addenda, located in 5.3.1.4

b: For Method 30423, an ULOQ was not defined in the validation report. However, the method was tested and able to accurately recover concentrations up to 250 µg/mL and the standard curve included concentrations ranging from 10 to 10000 ng/mL. The LLOQ varied slightly from RUN-TO-RUN up to 0.2 µg/mL

c: Method CT-050094 was formerly CT-9618. The method number was changed when a Standard Operating Procedure database was moved to Aegis; however, the method itself was not changed.

d: BORA (D3250C00021) is an ongoing study.

ECL Electrochemiluminescent; ELISA Enzyme-linked immunosorbent assay; LLOQ Lower limit of quantitation; MSD Meso Scale Discovery; No. Number; ULOQ Upper limit of quantitation

1.2.2.1.2 [redacted]でバリデートされた測定法（5.3.1.4-1）

4563-001 試験及び 4563-002 試験における血清中ベンラリズマブ濃度の測定は、以下に示す電気化学発光（ECL）法を用いた。本測定法では、ベンラリズマブ分子のエピトープを認識する抗ベンラリズマブイディオタイプ mAb（KM2022）で、固相化と検出を行うフォーマットを採用した。概要は以下のとおりである。ストレプトアビジンコートした MSD マイクロタイタープレートを I-Block でブロッキングを行い、洗浄後、ビオチン標識 KM2022 をプレートに添加し室温で反応させた。ベンラリズマブの標準溶液（5～3000 ng/mL）及び QC 試料を、プールしたヒトマトリックスでベンラリズマブ標準原液を希釈して調製し、更にサンプル希釈液で希釈した。プレート洗浄後、標準溶液、QC 試料及び測定対象となる検体を添加し、マイクロプレートミキサー上で、2 時間室温で反応させた。洗浄後、ルテニウム標識した KM2022 を添加し、同様に 1 時間室温で反応させた。更に洗浄後、Read buffer T solution を添加し、MSD Sector Imager を用いて、プレートを読み取り、ECL カウントを測定した。4 parameter 式に回帰して作成した標準曲線から濃度を算出した。

本測定法のバリデーション試験では、特異性、同時再現性及び日差再現性（精度及び真度）を評価し、30～3000 ng/mL の濃度範囲において、血清中ベンラリズマブを定量可能であることを確認した。

1.2.2.1.3 [redacted]でバリデートされた測定法（5.3.1.4-3）

MI-CP158 試験の血漿中ベンラリズマブ濃度測定では、以下に示す ELISA 法を用いた。マイクロタイタープレートをヒト IL-5Rα 特異的なヒト mAb である KM1257 でコートした。ブロッキング及び洗浄後、遺伝子組換え可溶型 IL-5Rα（sIL-5Rα）タンパクをプレートに結合させた後、未結合 sIL-5Rα を洗浄により除去した。ベンラリズマブを含む検体又は標準曲線用の試料

をプレート上で反応させ、試料中のベンラリズマブを固相化した IL-5Rα 抗原に結合させた。未結合の物質を洗浄により除去後、アルカリホスタファーゼで標識した、ヒト IgG heavy chain を特異的に認識する mAb を用い、結合したベンラリズマブを検出した。アルカリホスタファーゼの基質である 5-bromo-4-chloro-3-iodoyl phosphate の発色を、650 nm の吸光度で検出した。

ベンラリズマブの標準曲線用試料は、10%のコントロール血漿を用いて、1～1000 ng/mL の範囲で調製した。血漿検体は測定前に 10 倍に希釈し、必要に応じて標準曲線の定量範囲内で測定できるように更に希釈した。検体及び標準曲線用試料は 3 重測定を行った。4 parameter 式に回帰して作成した標準曲線から検体の濃度を算出した。

本測定法のバリデーション試験では、真度、精度、特異性及び直線性を評価し、結果は測定系の使用に問題なかった。

1.2.2.1.4 MedImmune 及び [redacted] でバリデートされた測定法（5.3.1.4-4 及び 5.3.1.4-5）

MI-CP166 試験で採取された血漿及び第 II 相以降の試験で採取された血清中ベンラリズマブ濃度は、本項で示す ECL 法を用いて測定した。本測定法では、ベンラリズマブ分子の異なったエピトープを認識する 2 種類の mAb で、それぞれ固相化と検出を行うサンドイッチ型のフォーマットを採用した。概要は以下のとおりである。ストレプトアビジンでコートされた MSD マイクロタイタープレートを MSD blocker A でブロッキングを行い、洗浄後、PBS/Casein で希釈したビオチン標識抗ベンラリズマブを添加し室温で反応させた。ベンラリズマブの標準試料（0.96～11250 ng/mL）及びコントロール試料を、プールしたヒトマトリックスでベンラリズマブの標準原液を希釈して調製し、更にアッセイ緩衝液（PBS/Casein）で希釈し必要とする最終濃度とした。プレート洗浄後、標準試料、コントロール試料及び測定対象となる検体を添加し、室温で反応させた。sulfo-TAG 標識抗ベンラリズマブ抗体をアッセイ緩衝液で希釈後に添加し、室温暗下で反応させた。洗浄後、2X read buffer T solution を添加し、MSD Sector Imager を用いて、プレートを読み取り、ECL のカウントを測定した。重みつき 4 parameter ロジスティック式に回帰した標準曲線から濃度を算出した。

測定は、初期段階には、MedImmune でヒト血漿及び血清でバリデートを行った（5.3.1.4-4）。バリデーションでは、真度、直線性、精度、特異性及び選択性を健康成人及び喘息患者の検体に対して評価し、様々な条件下での安定性をヒト血漿及び血清で評価した。定量上限を超えた検体の希釈再現性、高濃度でのフック効果、潜在的な ADA の干渉も同様に評価した。

本測定法は、[redacted] に移管され、ヒト血清でのバリデートを行った（5.3.1.4-5）。

両測定施設から得られた結果は、測定は適切に実施可能であり、バリデートされた定量範囲内で、施設間での同等性も示された。

1.2.2.2 ADA の検出法

1.2.2.2.1 ADA 検出に用いた検体

ADA 評価のための血液採取は、各治験実施計画書に定められたスケジュールに従って実施した（Table 4.2-4）。生体マトリックスには、MI-CP158 試験では抗凝固剤としてリチウムーヘパリンを使用した血漿を使用し、4563-001 試験、4563-002 試験、4563-003 試験、MI-CP166 試験、MI-CP186 試験、MI-CP197 試験、MI-CP220 試験、SIROCCO 試験、CALIMA 試験、BORA 試験、ZONDA 試験、GREGALE 試験、PAMPERO 試験及び BISE 試験では、血清を使用した。

日本国内で実施した健康成人男性を対象とした第 I 相試験（4563-001 試験及び 4563-002 試験）で採取された検体は、株式会社[redacted]でバリデートされた手法（1.2.2.2.2）で測定された（Table 4.2-2）。

喘息患者を対象とした第 I 相試験（MI-CP158 試験）及びすべての第 II 相試験（4563-003 試験、MI-CP166 試験、MI-CP186 試験、MI-CP197 試験及び MI-CP220 試験）で採取された検体は、MedImmune でバリデートされた手法（1.2.2.2.3）で測定され、第 III 相試験（SIROCCO 試験、CALIMA 試験、BORA 試験、ZONDA 試験、GREGALE 試験、PAMPERO 試験及び BISE 試験）では、[redacted] で同一の手法で再バリデーションを実施した上で測定した（Table 4.2-2）。

1.2.2.2.2 [redacted]でバリデートされた ADA 検出法（5.3.1.4-2）

1)　アッセイ法概要

一次スクリーニング（Screening Assay）及び二次スクリーニング（Immunodepletion assay）の 2 段階で ADA を検出した。

本検出法は ELISA 法を用いた。ベンラリズマブを固相化したプレートに、希釈した測定検体を添加し、室温で 1 時間静置し反応させた。洗浄後ビオチン標識したベンラリズマブを添加し、室温で 30 分静置し反応させた。洗浄後、西洋わさびペルオキシダーゼ標識したアビジン溶液を添加し更に 30 分静置し反応させた。洗浄後発色液（テトラメチルベンジジン）を添加し、室温遮光下で 20 分静置し反応後、反応を停止させた。マイクロタイタープレートリーダーを用いて吸光度を測定（主波長 450 nm、対照波長 650 nm）し、主波長の吸光度から対照波長の吸光度を差し引いた補正吸光度を算出し、二重測定の平均値を測定値とした。測定値が各プレートで設定されるカットポイント（CP）以上になったときに、一次スクリーニングで ADA 陽性の可能性ありとした。なお、投与前検体がカットポイントを超えた被験者では、投与前検体の測定値の 2 倍以上の場合に、ADA 陽性の可能性ありとした。

ADA 陽性の可能性が認められた検体は、二次スクリーニングで再評価した。本アッセイ系では、各検体に対し、過剰量のベンラリズマブを添加又は非添加の試料を調製し、それぞれ同様な手法で測定し、ベンラリズマブへの特異的な陽性反応か否かを確認した。ベンラリズマブ非添加試料がカットポイントを超え、ベンラリズマブ添加試料がカットポイント以下となった場合に ADA 陽性と判定した。更に、ベンラリズマブ添加試料がカットポイントを超えた場合で、以下の式で算出される阻害率（%）が 50%以上となった場合にも、ADA 陽性と判定した。

$$\text{阻害率}(\%) = \frac{\text{ベンラリズマブ非添加試料測定値} - \text{ベンラリズマブ添加試料測定値}}{\text{ベンラリズマブ非添加試料測定値}} \times 100$$

2)　CP の決定法

各プレートの陰性対照検体の測定値に、バリデーション試験で決定された定数（0.003）を加算した値をカットポイントとした。定数値はバリデーション試験において、20 名の個別血清の測定値の吸光度の平均値及び標準偏差から算出された両側 90%信頼区間の上限値とバリデーション試験での陰性対照試料の測定値の差分値とした。

更に、二次スクリーニングでベンラリズマブ添加試料がカットポイントを超えた場合の判定基準は、代替的な ADA 陽性コントロールである抗ベンラリズマブイディオタイプ mAb（KM2022）を 50、250 及び 2500 ng/mL 含む陽性対照試料の阻害率がそれぞれ、72.9%、94.0%及び 98.9%であったことから、阻害率 50%を基準として設定した。

3) 感度及び drug tolerance

一次スクリーニングにおける感度を、代替的な ADA 陽性コントロールである KM2022 を用いて評価した。KM2022 を含有する 20 名のヒト個体別血清を、希釈液で 12.5 ng/mL に希釈したすべての検体が検出可能であった。

なお、本検出法の drug tolerance は検討しなかった。

1.2.2.2.3 MedImmune 及び [redacted] でバリデートされた ADA 検出法（5.3.1.4-6 及び 5.3.1.4-7）

1) アッセイ法概要

検出（スクリーニングアッセイ）、特異性の確認（特異性確認アッセイ）及び半定量的な抗体価測定（抗体価アッセイ）の 3 段階で ADA を評価した。一部の試験では、ADA 陽性と確認された検体に対し、*in vitro* で中和活性も評価した（1.2.2.3）。

日本国内で実施した健康成人男性を対象とした第 I 相試験以外のすべての試験で、本項で述べる検出法を用いた。当検出法は MedImmune によって確立、バリデート（5.3.1.4-6）され、その後 [redacted] に移管・バリデート（5.3.1.4-7）された。希釈した検体を、ビオチン標識ベンラリズマブとルテニウム（sulfo-TAG）標識ベンラリズマブの混合液中で一晩反応させた。ビオチン標識ベンラリズマブ－ADA－sulfo-TAG 標識ベンラリズマブが架橋した複合体をストレプトアビジンでコートされた MSD プレートで補足し、MSD Sector Imager で定量した。ECL 強度は、検体中の ADA の含有量に比例した。ECL の平均値が各プレートで設定される ECL の CP 以上となったときに、スクリーニングアッセイで ADA 陽性の可能性ありとした。

ADA 陽性の可能性が認められた検体は、特異性確認アッセイで再評価した。本アッセイ系では、過剰量（100 μg/mL）のベンラリズマブ存在下及び非存在下のサンプルを測定し、ベンラリズマブ特異的な陽性反応か否かを確認した。阻害率（%）を以下の数式で算出し、阻害率が特異性確認試験の CP 以上となった場合に、ADA 陽性反応の特異性が確認されたと判定した。た。

$$\%Inhibition = \left(1 - \frac{\text{Mean ECL with benralizumab}}{\text{Mean ECL without benralizumab}}\right) \times 100\%$$

抗体価アッセイは、ADA 陽性反応の特異性が確認できた検体に対して実施した。検体を 50 倍より 2 倍で段階希釈し、陽性を示した最も高い希釈倍率を抗体価とした。ADA 陰性検体は抗体価アッセイを実施しなかったが、当該アッセイにおける最低希釈倍率は 50 倍であるため、ADA 陰性検体の抗体価は「＜50」とした。

ADA 陽性の特異性が確認された検体に対して、*in vitro* での中和抗体評価を、後述するリガンド結合中和抗体アッセイ法で行った（1.2.2.3.2）。MI-CP220 試験で得られた ADA 陽性の特異性が確認された検体の一部では、セルベースアッセイも検討した（1.2.2.3.3）。

2) CP の決定法

スクリーニングアッセイ

スクリーニングアッセイでは、フローティング CP 法を採用し、プレートごとに陰性対照検体の平均 ECL 強度に、各測定施設でのバリデーション試験で決定されたカットポイントファ

クター（CPF）を乗じた値を閾値（CP）とした。各検体の ECL 強度の平均値が各プレートで設定される CP 以上となった場合、スクリーニングアッセイで陽性の可能性ありと判定した。

MedImmune で実施された測定では、バリデーション試験において 50 名の喘息患者の血清から得られた 200 の測定値から統計的に決定された CPF である 1.29 を用いた（5.3.1.4-6）。MI-CP158 試験及び MI-CP166 試験で投与前に採取された血漿検体（47 検体）で、血清検体と CPF の同等性が認められたため、血漿でも同一の CPF を使用した（5.3.1.4-6）。

[redacted]で実施された測定では、バリデーション試験において SIROCCO 試験に登録された 1191 名から治験薬投与前に採取した血清を用いて算出された CPF である 1.28 を用いた（5.3.1.4-7）。1191 名の喘息患者のうち、成人（1140 名）及び青少年（51 名）で、独立して CPF を算出した結果、それぞれ 1.28 及び 1.33 となった。これらの CPF は統計的に同等とみなせたため、1191 名の検体で算出された CPF（1.28）を最終的に成人と青少年で共通に使用可能と判断した。（5.3.1.4-7）。

特異性確認アッセイ

特異性確認アッセイの CP には、スクリーニングアッセイと同様な反応系に過剰なベンラリズマブを添加したときの反応の阻害率を使用した。CP は各測定施設でのバリデーション試験で決定した。

MedImmune で実施された測定では、バリデーション試験において 50 名の喘息患者の血清から得られた 200 の測定値から統計的に決定された CP である 33.1%を用いた（5.3.1.4-6）。更に血漿での CP 検討のため、20 名の健康成人の血漿を分析した。その結果、健康成人の血漿のシグナル値は、血清より高くばらつきが大きく分布した。しかし喘息患者血清での CP（33.1%）を採用した場合でも、偽陽性の増加は見込まれるものの、偽陰性は低下するため、本 CP を血清と血漿で共通で使用可能と判断した。（5.3.1.4-6）。

[redacted] で実施された測定では、バリデーション試験において、SIROCCO 試験に登録された 1191 名から治験薬投与前に採取した血清を用いて算出された CP である 34.2%を用いた（5.3.1.4-7）。1191 名の喘息患者のうち、成人（1140 名）と青少年（51 名）で、独立して CP を算出した結果、それぞれ 34.2%及び 30.0%となった。青少年のサンプルサイズは 51 と小さいため、CP の信頼区間（95%信頼区間：23.6, 35.2）は広かった。全体から算出した CP である 34.2%は、この区間に入っており、共通の CP で青少年を評価しても頑健性のある結果が得られると想定できた。更に、青少年集団に由来するバリデーション試験のテストセットでスクリーニングアッセイ陽性とされた検体は、すべて 34.2%を CP と設定しても陽性となった。以上のことから、全体で算出した CP（34.2%）は共通して使用可能と判断した（5.3.1.4-7）。

3) 感度及び drug tolerance

スクリーニングアッセイにおける感度及び drug tolerance を、2 種類の代替的な陽性コントロールである、ヤギ抗ベンラリズマブイディオタイプポリクローナル抗体（pAb、ロット番号[redacted]）及びマウス抗ベンラリズマブイディオタイプ mAb（clone 116.1B4）を用いて評価した。通常の免疫反応で産生される抗体の乖離定数（K_d）の上限は、0.1 nmol/L 程度と考えられている（Foote and Eisen, 1995）が、当該 mAb の K_d は約 1 nmol/L と見積もられ、親和性は低い。感度は各プレートのカットポイントで陽性と検出されるときの最低の ADA 濃度として定義した。感度の評価結果をTable 4.2-5に示した。

Drug tolerance は、ベンラリズマブの ADA の検出に対する影響を評価しており、ベンラリズマブ存在下でも陽性として検出可能な ADA コントロールの最低濃度として報告した（Table 4.2-5）。pAb 及び mAb のそれぞれの陽性コントロールで、それぞれ 400～500 倍及び 125 倍のベンラリズマブを含むヒト血清又は血漿中の ADA を検出可能であった。以上より、当該アッセイ方法は、感度が高く十分な drug tolerance があり、偽陰性はほとんど生じないと考えられた。

1.2.2.3 *In Vitro* 評価系による ADA の中和活性評価

1.2.2.3.1 *In vitro* 中和抗体評価系に使用した検体

ADA 評価のための血液採取は、各治験実施計画書に定められたスケジュールに従って実施した（Table 4.2-4）。ベンラリズマブに対する ADA が特異性確認試験で陽性となったすべての検体を対象に *in vitro* 評価系による中和抗体評価を行った。ただし、MI-CP220 試験では、128 名の ADA 陽性患者からそれぞれ 1 検体を選択して評価した。4563-001 試験、4563-002 試験、4563-003 試験、MI-CP158 試験及び PAMPERO 試験では中和活性の評価は実施しなかった。

MI-CP166 試験、MI-CP186 試験、MI-CP197 試験及び MI-CP220 試験で採取された検体は、後述するバリデートされたリガンド結合中和抗体アッセイ法（1.2.2.3.2）で MedImmune によって測定された（Table 4.2-3）。更に MI-CP220 試験で得られた ADA 陽性の 128 検体は、バリデートされたセルベース中和抗体アッセイ法（1.2.2.3.3）で MedImmune によって実施された（Table 4.2-3）。第 III 相試験では、[redacted]（[redacted], USA）でリガンド結合中和抗体アッセイ法を再バリデートし、測定した（Table 4.2-3）。第 III 相試験では、セルベース中和抗体アッセイ法は採用しなかった。

1.2.2.3.2 リガンド結合中和抗体アッセイ法（5.3.1.4-8 及び 5.3.1.4-9）

1) アッセイ法概要

本アッセイ法は、MedImmune で構築、バリデートされた（5.3.1.4-8）後、[redacted] に移管され、バリデートされた（5.3.1.4-9）。本アッセイ法は、ビオチン標識ベンラリズマブを補足用に、sulfo-TAG 標識可溶型 IL-5 受容体 α（sIL-5Rα）を検出用にそれぞれ使用することで、ADA がベンラリズマブと sIL-5α との相互作用を阻害（中和）する能力を評価した。ビオチン標識ベンラリズマブと希釈した検体を一晩反応させ、ブロッキングしたストレストアビジンでコートされた MSD マイクロタイタープレートに移した。洗浄後、sulfo-TAG 標識ヒト組み換え sIL-5Rα（ligand）を添加し、ベンラリズマブと結合させた。中和抗体が検体中に存在していた場合には、標識 sIL-5Rα のベンラリズマブへの結合は阻害される。ECL のシグナル強度は、検体中の中和抗体の存在量に反比例する。ヒト血清検体との反応強度は、プレートごとに算出される CP と比較した。CP は各プレートの陰性対照試料の平均の ECL 強度に次項で示す CPF を乗じて算出した。各検体の ECL 強度の平均値が CP を超えた場合には中和抗体陰性と判定し、カットポイント以下の場合には、中和抗体陽性と判定した。

2) CP の決定法

リガンド中和抗体アッセイにおける CP は、各測定施設のバリデーション試験で決定された CPF に各プレートの陰性対照試料の平均の ECL 強度を乗じて算出した。

MedImmune で実施されたリガンド結合中和抗体アッセイでは、バリデーションで 80 名の喘息患者から得られた 320 の測定値から統計学的な処理により 0.85（シグナルを 15%阻害する値）を CPF とした（5.3.1.4-8）。

[redacted] で実施されたアッセイでは、新たに実施した喘息患者及び COPD 患者各 48 名から得た 381 の測定値から、カットポイントを統計学的に決定した。それぞれの疾患で算出した CPF は同等であるとみなすことができたため、両疾患のデータを統合し、共通の CPF として決定することとした。ノンパラメトリックな統計学的な処理により、CPF として 0.82（阻害率 18%）とした（5.3.1.4-9）。

3) 感度及び drug tolerance

リガンド結合中和抗体アッセイにおける感度及び drug tolerance を、2 種類の代替的な陽性コントロールである、ヤギ抗ベンラリズマブイディオタイプ pAb（ロット番号 [redacted] 及び [redacted]）及びマウス抗ベンラリズマブイディオタイプ mAb（clone 116.1B4）を用いて評価した（Table 4.2-5）。これらの代替陽性コントロールで評価した結果から、本アッセイ法の drug tolerance には限界があり、中和抗体が安定的に検出されるためには、サンプル中にベンラリズマブの 2 倍以上存在している必要であった。ベンラリズマブ非存在下では、リガンド結合中和抗体アッセイの感度は、ADA のスクリーニングアッセイの感度と同様であった。

1.2.2.3.3 セルベース中和抗体アッセイ法（5.3.1.4-10）

1) アッセイ法概要

In vitro での ADA の中和活性を評価するためのセルベースアッセイは、MedImmune でバリデートされた。本アッセイは、MI-CP220 試験で ADA 陽性であった一部の検体のみを対象に実施した。本アッセイ法は ADCC-based reporter gene アッセイ法と定義され、IL-5R を発現したターゲット細胞として CTLL-2 細胞を、エフェクター細胞として CD16（FcRIIIγ）遺伝子に加え、Nuclear Factor of Activated T Promotor を連結したルシフェラーゼレポーター遺伝子を組み入れたヒト NK92 細胞を使用したものである。ターゲット細胞上のヒト IL-5Rα とベンラリズマブの結合と、エフェクター細胞上の CD16 の Fc 領域が、ターゲット細胞への抗体依存性細胞傷害（ADCC）を惹起する。ADCC 活性はルシフェラーゼレポーター遺伝子の発現と強く相関する。ウェル当たりの相対発光強度（RLU）は、ADCC 活性と比例し、血清中の中和抗体量と反比例する。各サンプルの RLU の平均値と、プレートごとに陰性対照の平均 RLU 値に CPF を乗じて算出される CP を比較し、CP を超えた場合に中和抗体陰性、CP 以下の場合に陽性と判定した。

2) CP の決定法

セルベース中和抗体アッセイにおける CP は、バリデーション試験で決定された CPF にプレートごとに陰性対照の平均 RLU 値を乗じて算出した。

バリデーション試験で、80 名の喘息患者から得られた 320 の測定値に対し、統計的な処理を行い CPF として 0.73（シグナルを 27%阻害）を設定した。

3) 感度及び drug tolerance

セルベース中和抗体アッセイにおける感度及び drug tolerance を、2 種類の代替的な陽性コントロールである、ヤギ抗ベンラリズマブイディオタイプ pAb（ロット番号 [redacted]）及びマ

ウス抗ベンラリズマブイディオタイプ mAb（clone 116.1B4）を用いて評価した。これらの抗体は、ADA のスクリーニングアッセイとリガンド結合中和抗体アッセイにおける感度の評価に用いたものと同一である。本結果（Table 4.2-5）より、セルベース中和抗体アッセイは、リガンド結合中和抗体アッセイに比べ、感度及び drug tolerance は悪かった。pAb での評価結果より、安定的に中和抗体が検出されるためには、サンプル中にベンラリズマブの 6 倍程度含まれる必要がある。

2 個々の試験結果の要約

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りバイオアベイラビリティを評価し、2.7.2 に記載した。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし。

4 付録

4.1 第 I 相試験の概要表

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。ベンラリズマブの開発過程で実施した第 I 相臨床薬理試験の詳細は 2.7.2 に記載した。

4.2 すべての臨床試験で使用した分析法概要

Table 4.2-1 各臨床試験で使用したベンラリズマブ濃度測定法及び対応するバリデーション試験報告書

Study Number	Matrix	Method	Study validation report [a]	Site
4563-001	Serum	NB10019V	NB10019V	[redacted]
4563-002	Serum	NB10019V	NB10019V	[redacted]
MI-CP158 (D3250C00001)	Lithium-heparin plasma	30423	38090_00	[redacted]
MI-CP166 (D3250C00002)	Lithium-heparin plasma	CT-050094 (formerly CT-9618)	CTVR-0049	MedImmune
4563-003	Serum	CT-050094 (formerly CT-9618)	CTVR-0049	MedImmune
MI-CP186 (D3250C00004)	Serum	CT-050094 (formerly CT-9618)	CTVR-0049	MedImmune
MI-CP197 (D3250C00005)	Serum	CT-050094 (formerly CT-9618)	CTVR-0049	MedImmune
MI-CP220 (D3250C00006)	Serum	CT-050094 (formerly CT-9618)	CTVR-0049	MedImmune
SIROCCO (D3250C00017)	Serum	ICD 561	ICD 561	[redacted]
CALIMA (D3250C00018)	Serum	ICD 561	ICD 561	[redacted]
ZONDA (D3250C00020)	Serum	ICD 561	ICD 561	[redacted]
GREGALE (D3250C00029)	Serum	ICD 561	ICD 561	[redacted]
BISE (D3250C00032)	Serum	ICD 561	ICD 561	[redacted]
PAMPERO (D3250C00016)	Serum	ICD 561	ICD 561	[redacted]
BORA (D3250C00021)	Serum	ICD 561	ICD 561	[redacted]

Note: The lower limits of quantitation of benralizumab assays were 30 ng/mL (Method NB10019V), 10 ng/mL (Method 30423) and 3.86 ng/mL (Method CT-050094 and ICD 561).

a: Refers to Method Validation Report and any subsequent amendments/addenda, located in 5.3.1.4

Table 4.2-2 各臨床試験で使用した ADA 検出法及び対応するバリデーション試験報告書

Study Number	Matrix	Method	Study validation report [a]	Site
4563-001	Serum	NB10022V	NB10022V	[redacted]
4563-002	Serum	NB10022V	NB10022V	[redacted]
MI-CP158 (D3250C00001)	Lithium-heparin plasma	CT-050046	CTVR-0051	MedImmune
MI-CP166 (D3250C00002)	Serum	CT-050046	CTVR-0051	MedImmune
4563-003	Serum	CT-050046	CTVR-0051	MedImmune
MI-CP186 (D3250C00004)	Serum	CT-050046	CTVR-0051	MedImmune
MI-CP197 (D3250C00005)	Serum	CT-050046	CTVR-0051	MedImmune
MI-CP220 (D3250C00006)	Serum	CT-050046	CTVR-0051	MedImmune
SIROCCO (D3250C00017)	Serum	ICDIM 198	ICDIM 198	[redacted]
CALIMA (D3250C00018)	Serum	ICDIM 198	ICDIM 198	
ZONDA (D3250C00020)	Serum	ICDIM 198	ICDIM 198	
GREGALE (D3250C00029)	Serum	ICDIM 198	ICDIM 198	
BISE (D3250C00032)	Serum	ICDIM 198	ICDIM 198	
PAMPERO (D3250C00016)	Serum	ICDIM 198	ICDIM 198	
BORA (D3250C00021)	Serum	ICDIM 198	ICDIM 198	

a: Refers to Method Validation Report and any subsequent amendments/addenda, located in 5.3.1.4.

Table 4.2-3 各臨床試験で使用した *in vitro* 中和抗体評価法及び対応するバリデーション試験報告書

Study Number	Assay	Method(s)	Study validation report [a]	Site
MI-CP166 (D3250C00002)	Ligand-binding	CT-050610	CTVR-0083	MedImmune
MI-CP186 (D3250C00004)	Ligand-binding	CT-050610	CTVR-0083	MedImmune
MI-CP197 (D3250C00005)	Ligand-binding	CT-050610	CTVR-0083	MedImmune
MI-CP220 (D3250C00006)	Ligand-binding	CT-050610	CTVR-0083	MedImmune
MI-CP220 (D3250C00006)	Cell-based	RES-050701	BASVR-0001	MedImmune
SIROCCO (D3250C00017)	Ligand-binding	ICDIM 208	ICDIM 208	[redacted]
CALIMA (D3250C00018)	Ligand-binding	ICDIM 208	ICDIM 208	
ZONDA (D3250C00020)	Ligand-binding	ICDIM 208	ICDIM 208	
GREGALE (D3250C00029)	Ligand-binding	ICDIM 208	ICDIM 208	
BISE (D3250C00032)	Ligand-binding	ICDIM 208	ICDIM 208	
BORA (D3250C00021)	Ligand-binding	ICDIM 208	ICDIM 208	

Note: Study 4563-001, 4563-002, 4563-003, MI-CP158 and PAMPERO did not evaluate nAb.

a: Refers to Method Validation Report and any subsequent amendments/addenda, located in Section 5.3.1.4.

Table 4.2-4 各臨床試験の用法・用量及び薬物動態並びに ADA 検査の採血時点

Study Number	Dose(s) of benralizumab	Mode of admin.	Frequency of admin.	Dosing date(s)	PK sampling dates	ADA sampling dates
4563-001	0.03, 0.1, 0.3, 1.0 and 3.0 mg/kg	IV	Single dose	Day 1	Days −1, 1, 2, 3, 4, 5, 6 ,8 , 15, 29, 57 and 85 [a]	Days −1, 57, 85
4563-002	25, 100 and 200 mg	SC	Single dose	Day 1	Days −1, 1, 2, 3, 4, 5, 6 ,8 , 15, 29, 57 and 85 [b]	Days −1, 57, 85
MI-CP158 (D3250C00001)	0.03, 0.1, 0.3, 1.0, 3.0, 0.003, and 0.0003 mg/kg	IV	Single dose	Day 0	Days 0, 1, 2, 3, 4, 5, 7, 14, 28, 58, and 84 [c]	Days 0, 1, 2, 3, 4, 5, 7, 14, 28, 58, and 84 [c]
MI-CP166 (D3250C00002)	1.0 mg/kg	IV	Single dose	Day 0	Days 0, 1, 7, 28, 56, and 84	Days 0, 28, and 84
	100 and 200 mg	SC	Q4W for 8 weeks	Days 0, 28, and 56	Days 0, 1, 7, 21, 28, 56, 84, 119, and 140	Days 0, 28, 84, and 140
MI-CP186 (D3250C00004)	0.3 or 1.0 mg/kg	IV	Single dose	Day 0	Days 0, 7, 42, and 84 [d]	Days 0 and 84
MI-CP197 (D3250C00005)	25, 100, or 200 mg	SC	Q4W for 8 weeks	Days 0, 28, and 56	Days 0, 1, 7, 28, 35, 56, 84, 112, and 161	Days 0, 28, 56, 84, 112, and 161
4563-003	2, 20, or 100 mg	SC	Q4W for 8 weeks then Q8W for 32 weeks	Week 0 (Day 1) and Weeks 4, 8, 16, 24, 32, and 40	Weeks 0, 1, 4, 32, 40, 52 and 68	Week 0, 16, 52, and 68
MI-CP220 (D3250C00006)	2, 20, or 100 mg	SC	Q4W for 8 weeks then Q8W for 32 weeks	Week 1 (Day 1) and Weeks 4, 8, 16, 24, 32, and 40	Week 1 (Days 1 and 6), and Weeks 4, 16, 24, 32, 40, 52, 66, 74, 83, and 92	Week 1 (Day 1), and Weeks 4, 16, 24, 32, 40, 52, 66, 74, 83, and 92
SIROCCO (D3250C00017)	30 mg	SC	Q4W for 44 weeks	Weeks 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, and 44	Weeks 0, 4 (Days 1 and 6), 8, 16, 24, 32, 40, 48, and 56	Weeks 0, 8, 16, 24, 32, 40, 48, and 56
	30 mg	SC	Q4W for 8 weeks then Q8W for 32 weeks	Weeks 0, 4, 8, 16, 24, 32, and 40	Weeks 0, 4 (Days 1 and 6), 8, 16, 24, 32, 40, 48, and 56	Weeks 0, 8, 16, 24, 32, 40, 48, and 56
CALIMA (D3250C00018)	30 mg	SC	Q4W for 52 weeks	Weeks 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, and 52	Weeks 0, 4, 8, 16, 24, 32, 40, 48, 56, and 60	Weeks 0, 8, 16, 24, 32, 40, 48, 56, and 60
	30 mg	SC	Q4W for 8 weeks then Q8W for 40 weeks	Weeks 0, 4, 8, 16, 24, 32, 40, and 48	Weeks 0, 4, 8, 16, 24, 32, 40, 48, 56, and 60	Weeks 0, 8, 16, 24, 32, 40, 48, 56, and 60

a: On Day -1: one day before Day 1; on Day 1: 30 minutes, and 1, 2, 4, 8, and 12 hours post-dose; on Day 2: at 24 and 36 hours post-dose;
b: On Day -1: one day before Day 1; on Day 1: 2, 6, 12 hours post-dose; on Day 2: at 24 and 36 hours post-dose;
c: On Day 0: pre-dose, 2, 30, and 60 minutes, and 2, 4, 8, and 12 hours post-dose; on Day 1: at 24 and 36 hours post-dose; all other days: at the same time of day (±1 hour) as investigational product was administered on Day 0.
d: On Day 0: pre-dose and 1 hour post-dose.
e: Samples at Weeks 0 and 8 were pre-dose.
f: The PAMPERO study was terminated early by the Sponsor. Only 13 patients were enrolled and no patient completed the study treatment.
g: BORA is an ongoing study. Adolescent patients are allowed to continue in the study through 120 weeks according to their assigned dosing regimen. Pharmacokinetic and ADA samples from these patients are not to be collected at Week 56; however, additional PK and ADA samples are to be collected from these patients at Weeks 60, 76, 92, 108, and 120.
ADA Anti-drug antibody; Admin Administration; IV Intravenous; PK Pharmacokinetic; SC Subcutaneous.

Table 4.2-4 各臨床試験の用法・用量及び薬物動態並びに ADA 検査の採血時点 (Continued)

Study Number	Dose(s) of benralizumab	Mode of admin.	Frequency of admin.	Dosing date(s)	PK sampling dates	ADA sampling dates
ZONDA (D3250C00020)	30 mg	SC	Q4W for 24 weeks	Weeks 0, 4, 8, 12, 16, 20, and 24	Weeks 0, 4, 8, 12, 16, 24, 28 , and 36	Weeks 0, 8, 12, 16, 24, 28, and 36
	30 mg	SC	Q4W for 8 weeks then Q8W for 16 weeks	Weeks 0, 4, 8, 16, and 24	Weeks 0, 4, 8, 12, 16, 24, 28, and 36	Weeks 0, 8, 12, 16, 24, 28, and 36
GREGALE (D3250C00029)	30 mg	SC	Q4W for 16 weeks	Weeks 0, 4, 8, 12, and 16	Weeks 0, 8, 20, and 28 [e]	Weeks 0, 8, 20, and 28 [e]
BISE (D3250C00032)	30 mg	SC	Q4W for 8 weeks	Weeks 0, 4, and 8	Weeks 0, 12, and 20	Weeks 0, 12, and 20
PAMPERO (D3250C00016) [f]	30 mg	SC	Q4W for 44 weeks	Weeks 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, and 44	Weeks 0, 4, 8, 16, 24, 40, 48, and 56	Weeks 0, 8, 16, 24, 32, 40, 48, and 56
	30 mg	SC	Q4W for 8 weeks then Q8W for 32 weeks	Weeks 0, 4, 8, 16, 24, 32, and 40	Weeks 0, 4, 8, 16, 24, 40, 48, and 56	Weeks 0, 8, 16, 24, 32, 40, 48, and 56
BORA (D3250C00021)	30 mg	SC	Q4W for 52 weeks	Weeks 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, and 52 [g]	Weeks 0, 8, 16, 28, 44, 52, 56, and 68 [g]	Weeks 0, 8, 16, 28, 44, 52, 56, and 68 [g]
	30 mg	SC	Q4W for 8 weeks then Q8W for 40 weeks	Weeks 0, 4, 8, 16, 24, 32, 40, and 48 [g]	Weeks 0, 8, 16, 28, 44, 52, 56, and 68 [g]	Weeks 0, 8, 16, 28, 44, 52, 56, and 68 [g]

a: On Day -1: one day before Day 1; on Day 1: 30 minutes, and 1, 2, 4, 8, and 12 hours post-dose; on Day 2: at 24 and 36 hours post-dose;
b: On Day -1: one day before Day 1; on Day 1: 2, 6, 12 hours post-dose; on Day 2: at 24 and 36 hours post-dose;
c: On Day 0: pre-dose, 2, 30, and 60 minutes, and 2, 4, 8, and 12 hours post-dose; on Day 1: at 24 and 36 hours post-dose; all other days: at the same time of day (±1 hour) as investigational product was administered on Day 0.
d: On Day 0: pre-dose and 1 hour after the end of infusion.
e: Samples at Weeks 0 and 8 were pre-dose.
f: The PAMPERO study was terminated early by the Sponsor. Only 13 patients were enrolled and no patient completed the study treatment.
g: BORA is an ongoing study. Adolescent patients are allowed to continue in the study through 120 weeks according to their assigned dosing regimen. Pharmacokinetic and ADA samples from these patients are not to be collected at Week 56; however, additional PK and ADA samples are to be collected from these patients at Weeks 60, 76, 92, 108, and 120.
ADA Anti-drug antibody; Admin Administration; IV Intravenous; PK Pharmacokinetic; SC Subcutaneous.

Table 4.2-5 MedImmune 及び [redacted] でバリデートされた ADA 検出法及び中和抗体評価法の感度及び Drug Tolerance

Control ID	Test Site	Method	Sensitivity	Drug Tolerance	Minimum Required Dilution
ADA screening assay					
pAb lot [redacted]	MedImmune	CT-050046	6 ng/mL [a]	250 ng/mL of the pAb was detectable in the presence of 100 µg/mL benralizumab [a]	1:50
	[redacted]	ICDIM 198	12.5 ng/mL [b]	250 ng/mL of the pAb was detectable in the presence of 125 µg/mL benralizumab [b]	1:50
mAb clone 116.1B4	MedImmune	CT-050046	30 ng/mL [a]	800 ng/mL of the mAb was detectable in the presence of 100 µg/mL benralizumab [a]	1:50
	[redacted]	ICDIM 198	50 ng/mL [b]	1,000 ng/mL of the mAb was detectable in the presence of 125 µg/mL benralizumab [b]	1:50
Ligand-binding nAb assay					
pAb lot [redacted]	MedImmune	CT-050610	27.1 ng/mL	250 ng/mL of the pAb was detectable in the presence of 100 ng/mL benralizumab	1:10
pAb lot [redacted]	MedImmune	CT-050610	41.7 ng/mL	250 ng/mL of the pAb was detectable in the presence of 250-500 ng/mL benralizumab	1:10
	[redacted]	ICDIM 208	22.5 ng/mL	250 ng/mL of the pAb was detectable in the presence of 100 ng/mL benralizumab	1:10
mAb clone 116.1B4	MedImmune	CT-050610	37.5 ng/mL	Not done	1:10
	[redacted]	ICDIM 208	37.5 ng/mL	250 ng/mL of the mAb was detectable in the presence of 50-100 ng/mL benralizumab	1:10
Cell-based nAb assay					
pAb lot [redacted]	MedImmune	RES-050701	1.02 µg/mL	2.5 µg/mL of the pAb was detectable in the presence of 0.39 µg/mL benralizumab	1:40
mAb clone 116.1B4	MedImmune	RES-050701	1.10 µg/mL	Not done	1:40

a: For both serum and plasma samples.
b: For serum samples.
ADA Anti-drug antibodies; ID Identification; mAb Monoclonal antibody; nAb Neutralising antibody; pAb Polyclonal antibody.
Source: 5.3.5.3-6 Table 1, 5.3.5.3-6 Table 2 and 5.3.5.3-6 Table 3

ベンラリズマブ

第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.7　臨床概要

2.7.2　臨床薬理試験

アストラゼネカ株式会社

CONFIDENTIAL

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 cell-mediated cytotoxicity（抗体依存性細胞傷害）
ECP	Eosinophil cationic protein（好酸球カチオンタンパク質）
EDN	Eosinophil-derived neurotoxin（好酸球由来神経毒）
ICS	inhaled corticosteroid(s)（副腎皮質ステロイド吸入剤）
IgE	Immunoglobulin E（免疫グロブリン E）
IgG	Immunoglobulin G（免疫グロブリン G）
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（IL-5Rα サブユニット）
IL-6	Interleukin-6（インターロイキン-6）
IV	Intravenous（静脈内）
LABA	long-acting β_2 agonist（長時間作用型 β_2 刺激薬）
PD	Pharmacodynamic(s)（薬力学）
PK	Pharmacokinetic(s)（薬物動態）
PPK	Population pharmacokinetic(s)（母集団 PK）
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 回は 4 週に 1 回投与、その後は 8 週に 1 回投与）
SC	Subcutaneous（皮下）

用語の定義

用語	定義
ALP	アルカリホスファターゼ（alkaline phosphatase）
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	血清（血漿）中濃度－時間曲線下面積
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
$C_{average}$	定常状態の平均血清（血漿）中濃度
CL	全身クリアランス
CLCR	クレアチニンクリアランス
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}	定常状態の血清（血漿）中トラフ濃度
CV	変動係数
CYP	チトクローム P450
EC_{50}	50%有効濃度
EC_{90}	90%有効濃度
ED_{90}	90%有効用量
ELEN 指標	MedImmune 社が喀痰中好酸球数を予測するために開発した専用のアルゴリズム
E_{max}	最大効果
EOS+	好酸球性フェノタイプ（ELEN 指標陽性及び／又は FeNO が 50 ppb 以上）

用語	定義
EOS−	非好酸球性フェノタイプ（ELEN 指標陰性及び FeNO が 50 ppb 未満）
F	バイオアベイラビリティ
FeNO	呼気一酸化窒素（fraction of exhaled nitric oxide）
FEV_1	一秒量（forced expiratory volume in 1 second）
GM-CSF	顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（Granulocyte macrophage colony-stimulating factor）
k_a	吸収速度定数
MRT	平均滞留時間
NK 細胞	ナチュラルキラー細胞
SD	標準偏差（Standard deviation）
SE	標準誤差（Standard error）
SEM	平均値の標準誤差（Standard error of the mean）
$t_{1/2}$	消失半減期
TBL	総ビリルビン（total bilirubin）
t_{max}	最高血清（血漿）中濃度到達時間
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
V_{ss}	定常状態における分布容積
V_z/F	消失相におけるみかけの分布容積

目次

略号及び用語の定義一覧 2
目次 4
2.7.2 臨床薬理試験 8
1 背景及び概観 8
1.1 非臨床試験及び臨床薬理試験の概要 8
1.1.1 ヒト生体試料を用いた試験 8
1.1.2 臨床薬理試験 9
2 個々の試験結果の要約 9
2.1 試験一覧表 9
2.2 健康被験者における薬物動態及び初期忍容性試験 14
2.2.1 4563-001 試験 14
2.2.1.1 薬物動態 14
2.2.1.2 血中好酸球 15
2.2.1.3 血中好酸球数の回復 16
2.2.1.4 抗薬物抗体 17
2.2.2 4563-002 試験 17
2.2.2.1 薬物動態 17
2.2.2.2 血中好酸球 19
2.2.2.3 血中好酸球数の回復 20
2.2.2.4 ADA 20
2.3 喘息患者を対象とした臨床薬理試験 20
2.3.1 MI-CP158 試験 20
2.3.1.1 薬物動態 20
2.3.1.2 血中好酸球 22
2.3.1.3 好酸球数の回復 23
2.3.1.4 FeNO 24
2.3.1.5 ECP 25
2.3.1.6 NK 細胞 26
2.3.1.7 インターロイキン-6 28
2.3.1.8 ADA 29
2.3.2 MI-CP166 試験 29
2.3.2.1 薬物動態 29
2.3.2.2 血中好酸球 30
2.3.2.3 気道中好酸球 32
2.3.2.4 誘発喀痰の評価 33
2.3.2.5 骨髄評価 35
2.3.2.6 好酸球数の回復 35
2.3.2.7 血中好塩基球 36

2.3.2.8 ECP ... 36
2.3.2.9 EDN ... 37
2.3.2.10 インターロイキン-5 ... 38
2.3.2.11 気道粘膜生検による肥満細胞及び好塩基球 ... 39
2.3.2.12 FeNO ... 39
2.3.2.13 NK 細胞 ... 41
2.3.2.14 IL-6 ... 41
2.3.2.15 ADA ... 42
2.3.3 MI-CP197 試験 ... 42
2.3.3.1 薬物動態 ... 42
2.3.3.2 血中好酸球 ... 43
2.3.3.3 好酸球数の回復 ... 44
2.3.3.4 血中好塩基球 ... 45
2.3.3.5 ECP ... 45
2.3.3.6 EDN ... 46
2.3.3.7 Eotaxin-1 ... 47
2.3.3.8 IL-5 ... 48
2.3.3.9 血清中免疫グロブリン E ... 48
2.3.3.10 NK 細胞 ... 48
2.3.3.11 ADA ... 50
2.4 喘息患者を対象とした有効性評価試験 ... 50
2.4.1 MI-CP186 試験 ... 50
2.4.1.1 薬物動態 ... 50
2.4.1.2 血中好酸球 ... 50
2.4.1.3 血中好塩基球 ... 51
2.4.1.4 ECP ... 51
2.4.1.5 EDN ... 52
2.4.1.6 Eotaxin-1 ... 53
2.4.1.7 IgE ... 53
2.4.1.8 IL-6 ... 53
2.4.1.9 ADA ... 54
2.4.2 4563-003 試験 ... 54
2.4.2.1 薬物動態 ... 54
2.4.2.2 血中好酸球 ... 55
2.4.2.3 ADA ... 56
2.4.3 MI-CP220 試験 ... 56
2.4.3.1 薬物動態 ... 56
2.4.3.2 血中好酸球 ... 57
2.4.3.3 好酸球数の回復 ... 58
2.4.3.4 血中好塩基球 ... 59
2.4.3.5 FeNO ... 59
2.4.3.6 ECP ... 60

2.4.3.7 EDN 61
2.4.3.8 IL-5 63
2.4.3.9 Eotaxin-1 65
2.4.3.10 ADA 67
2.4.4 SIROCCO 試験 67
2.4.4.1 薬物動態 67
2.4.4.2 血中好酸球 69
2.4.4.3 血中好塩基球 72
2.4.4.4 NK 細胞 74
2.4.4.5 ADA 74
2.4.5 CALIMA 試験 74
2.4.5.1 薬物動態 74
2.4.5.2 血中好酸球 76
2.4.5.3 血中好塩基球 79
2.4.5.4 NK 細胞 81
2.4.5.5 ADA 81
2.4.6 ZONDA 試験 81
2.4.6.1 薬物動態 81
2.4.6.2 血中好酸球 82
2.4.6.3 ADA 84
2.4.7 GREGALE 試験 84
2.4.7.1 薬物動態 84
2.4.7.2 血中好酸球 85
2.4.7.3 ADA 86
2.4.8 BISE 試験 86
2.4.8.1 薬物動態 86
2.4.8.2 血中好酸球 86
2.4.8.3 ADA 87
3 全試験を通しての結果の比較と解析 88
3.1 母集団薬物動態解析 88
3.1.1 データ及び薬物動態モデル 88
3.1.2 吸収 90
3.1.3 分布 90
3.1.4 消失 91
3.1.5 人口統計学的共変量解析 91
3.2 薬力学に影響を及ぼす背景因子 92
3.2.1 好酸球 92
3.2.2 好塩基球 92
3.2.3 NK 細胞 92
3.2.4 肥満細胞 93
3.2.5 好酸球性顆粒タンパク質 93

3.2.6 サイトカイン及びケモカイン 93
3.2.7 血清中総 IgE 及び FeNO 94
3.2.8 薬力学効果の要約 94
3.3 曝露-反応解析 94
3.3.1 第 III 相試験の最適な用量選択 94
3.3.2 SIROCCO 試験及び CALIMA 試験における母集団有効性モデリング 95
3.3.2.1 喘息増悪率 95
3.3.2.2 気管支拡張薬投与前 FEV_1 96
3.3.3 薬物動態の共変量が薬力学及び有効性に与える影響 98
3.3.4 母集団有効性モデリングの要約 101
3.4 薬物相互作用 101
3.4.1 患者がベンラリズマブと抗 IL-5 抗体（メポリズマブ等）の間で切り替えを行ったときのリスク評価 102
3.5 その他の薬物動態に関する評価 103
3.5.1 全体集団と日本人集団の薬物動態の比較 103
3.5.2 健康成人と喘息患者の薬物動態の比較 105
3.6 結論 105
4 特別な試験 107
4.1 免疫原性 107
4.2 QT/QTc 評価試験 107
5 付録 107

2.7.2 臨床薬理試験

1 背景及び概観

本申請薬剤であるベンラリズマブは、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開発された。

本臨床薬理の項では、ベンラリズマブの薬物動態（PK）及び薬力学（PD）について言及する。

1.1 非臨床試験及び臨床薬理試験の概要

1.1.1 ヒト生体試料を用いた試験

ベンラリズマブの *in vitro* での薬理学的特性を評価するため、合計 10 の *in vitro* 非臨床試験を実施した。これらの試験をTable 1.1.1-1に一覧した。

Table 1.1.1-1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 非臨床試験

試験番号 （資料番号）	試験種	試験名	GLP 適合性
r-[redacted]-0337 （参考 4.2.1.1-1）	*In vitro* 抗体活性	Comparison of the *in vitro* activity of anti-IL-5Rα humanized antibody KHK4563 and KM8407	非適合
d-[redacted]-0018 （4.2.1.1-2）	*In vitro* 結合性	Antigen binding activity of KHK4563 (MEDI-563), a humanized anti-IL-5Rα monoclonal antibody	非適合
RIA563-0001 （参考 4.2.1.1-3）	*In vitro* 結合性	Binding of MEDI-563 to human and cynomolgus monkey IL-5R-alpha expressed on peripheral blood-derived eosinophils and to soluble human and cynomolgus monkey IL-5R-alpha	非適合
RIA563-0003 （参考 4.2.1.1-4）	*In vitro* 結合性	Benralizumab (MEDI-563) does not cross-react with murine IL-5 receptor alpha	非適合
d-[redacted]-0147 （4.2.1.1-5）	*In vitro* 結合性	Binding activity of KHK4563 (MEDI-563) to human peripheral blood derived eosinophils	非適合
r-[redacted]-194 （参考 4.2.1.1-6）	*In vitro* 結合性	フローサイトメーターによるヒト・サル白血球に対する KM8407 の結合性検討	非適合
d-[redacted]-0019 （4.2.1.1-7）	*In vitro* 細胞増殖阻害活性	Growth inhibition activity against IL-5Rα-expressing cell line of KHK4563 (MEDI-563), a humanized anti-IL-5Rα monoclonal antibody	非適合
d-[redacted]-0148 （4.2.1.1-8）	*In vitro* ADCC 活性	Induction of human eosinophil apoptosis via antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) by KHK4563 (MEDI-563)	非適合
d-[redacted]-0149 （4.2.1.1-9）	*In vitro* ADCC 誘導性脱顆粒	Antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) activity of KHK4563 against human eosinophils: Release of human eosinophil granule proteins by KHK4563 (MEDI-563)	非適合
RIA563-0002 （参考 4.2.1.1-10）	*In vitro* CDC 活性	Benralizumab (MEDI-563) does not induce Complement Dependent Cytotoxicity of primary human eosinophils	非適合

ADCC：抗体依存性細胞傷害、IL-5：インターロイキン-5、IL-5Rα：インターロイキン-5 受容体 α サブユニト、KM8407：ベンラリズマブと同等の mAb
この表における MEDI-563 及び KHK4563 はベンラリズマブを示す。

上記の試験成績のうち、組換えインターロイキン-5α サブユニット（IL-5Rα）及び細胞表面上の IL-5Rα へのベンラリズマブの結合に関する概要は、それぞれ 2.6.2.3.1 及び 2.6.2.3.5 に示した。ベンラリズマブの顆粒タンパク質（好酸球カチオンタンパク質（ECP）及び好酸球由来神経毒（EDN））放出への影響に関する概要は、2.6.2.3.12 に、補体依存性細胞傷害（CDC）活性に関する検討の概要は 2.6.2.3.13 に記載した。

1.1.2 臨床薬理試験

本申請では、健康成人を対象とした臨床薬理試験 2 試験（4563-001 試験及び 4563-002 試験）（Table 2.1-1）、喘息患者を対象とした臨床薬理試験 3 試験（MI-CP158 試験、MI-CP166 試験及び MI-CP197 試験）（Table 2.1-2）を実施した。各試験の要約は2項に記載した。

2 個々の試験結果の要約

2.1 試験一覧表

健康成人を対象とした臨床試験の一覧をTable 2.1-1に、喘息患者を対象とした臨床薬理試験の一覧をTable 2.1-2に、PK 及び PD を検討した第 II/III 相臨床試験の一覧をTable 2.1-3にそれぞれ示した。

Table 2.1-1　健康成人を対象とした臨床薬理試験の一覧

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

Table 2.1-2　喘息患者を対象とした臨床薬理試験の一覧

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
MI-CP158 第 I 相 米国	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
MI-CP166 第 I 相 国際共同（米国、カナダ）	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-CP197 第 II 相 米国	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

Table 2.1-3　PK 及び PD を検討した第 II/III 相臨床試験の一覧

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
4563-003 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
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

Table 2.1-3　PK 及び PD を検討した第 II/III 相臨床試験の一覧 (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
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
MI-CP186 第 II 相 国際共同（米国、カナダ）	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

Table 2.1-3　PK 及び PD を検討した第 II/III 相臨床試験の一覧 (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
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
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

2.2 健康被験者における薬物動態及び初期忍容性試験

2.2.1 4563-001 試験

日本人の健康成人男性にプラセボ又はベンラリズマブ 0.03、0.1、0.3、1.0 若しくは 3.0 mg/kg を単回静脈内（IV）投与した。

2.2.1.1 薬物動態

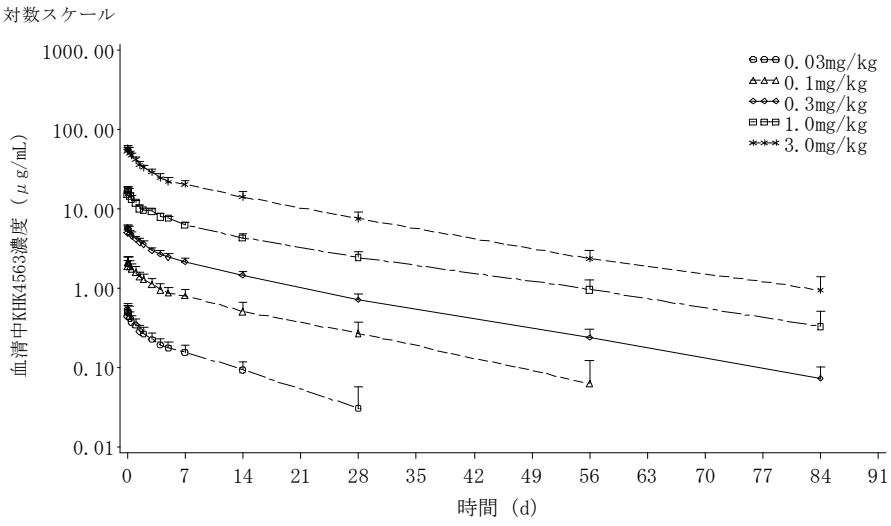
ベンラリズマブ 0.03、0.1、0.3、1.0 及び 3.0 mg/kg を単回 IV 投与したときの血清中ベンラリズマブ濃度の推移（平均値+標準偏差）をFigure 2.2.1.1-1に示した。

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血清中からおおむね 2 相性の消失を示した。

PK パラメータの基本統計量をTable 2.2.1.1-1に示した。C_{max} は 0.533～59.7 µg/mL（平均値、以下同様）、$AUC_{0\text{-}t}$ は 3.25～670.65 µg·day/mL 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ は 4.05～695.56 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 10.2～18.7 日、MRT は 13.4～23.6 日、CL は 4.35～7.83 mL/day/kg であった。

以上のことからベンラリズマブを IV 投与したときの PK は 0.03～3.0 mg/kg の投与量範囲でほぼ線形であると考えられた。

Figure 2.2.1.1-1 血清中ベンラリズマブ濃度推移（4563-001 試験）



0.1 mg/kg 群の投与後 168 時間、14、28、56、84 日は 5 名、その他は 6 名
Error bars represent SD.
d=day; KHK4563=ベンラリズマブ
Source: 5.3.3.1-1 Figure 11.4.1.1.1-1

Table 2.2.1.1-1 PKパラメータの要約（4563-001 試験）

投与群 (mg/kg)	PK parameter	n	Summary statistics						
			Mean	SD	CV(%)	Min	Median	Max	Geomean
0.03	C_{max} (μg/mL)	6	0.533	0.106	20.0	0.399	0.529	0.658	0.524
	AUC_{0-t} (μg･day/mL)	6	3.25	0.97	30.0	2.39	2.97	4.90	3.14
	$AUC_{0-\infty}$ (μg･day/mL)	6	4.05	1.15	28.3	3.23	3.53	6.12	3.93
	$t_{1/2}$ (day)	6	10.2	1.9	19.1	7.6	10.8	12.4	10.0
	MRT (day)	6	13.4	2.7	19.9	10.0	14.0	16.6	13.1
	CL (mL/day /kg)	6	7.83	1.80	22.9	4.90	8.55	9.29	7.63
	V_{ss} (mL/kg)	6	101.5	17.0	16.8	81.1	95.1	124.1	100.3
0.1	C_{max} (μg/mL)	6	2.15	0.35	16.4	1.71	2.06	2.74	2.13
	AUC_{0-t} (μg･day/mL)	5	22.04	7.52	34.1	12.25	24.99	30.93	20.90
	$AUC_{0-\infty}$ (μg･day/mL)	5	24.71	7.76	31.4	14.14	26.67	34.32	23.63
	$t_{1/2}$ (day)	5	14.4	3.4	23.8	10.0	14.4	17.8	14.1
	MRT (day)	5	18.3	4.0	21.7	12.9	18.9	22.3	17.9
	CL (mL/day /kg)	5	4.44	1.64	37.0	2.91	3.75	7.07	4.23
	V_{ss} (mL/kg)	5	76.3	9.8	12.9	65.0	76.6	91.4	75.8
0.3	C_{max} (μg/mL)	6	5.82	0.45	7.8	5.41	5.73	6.58	5.80
	AUC_{0-t} (μg･day/mL)	6	68.25	8.63	12.6	56.86	67.31	78.13	67.79
	$AUC_{0-\infty}$ (μg･day/mL)	6	70.09	9.42	13.4	57.60	68.98	81.26	69.56
	$t_{1/2}$ (day)	6	16.7	2.1	12.8	13.8	17.2	19.0	16.5
	MRT (day)	6	20.2	2.2	11.1	17.4	20.4	23.3	20.1
	CL (mL/day /kg)	6	4.35	0.59	13.6	3.69	4.36	5.21	4.31
	V_{ss} (mL/kg)	6	86.8	6.5	7.5	78.0	88.3	94.4	86.6
1.0	C_{max} (μg/mL)	6	17.5	1.9	10.6	14.9	17.4	20.2	17.4
	AUC_{0-t} (μg･day/mL)	6	215.67	28.82	13.4	185.81	208.19	251.76	214.09
	$AUC_{0-\infty}$ (μg･day/mL)	6	225.27	35.31	15.7	189.79	215.08	269.13	223.02
	$t_{1/2}$ (day)	6	18.7	3.4	18.0	15.8	17.9	24.6	18.5
	MRT (day)	6	23.6	4.7	19.7	19.2	22.1	31.5	23.2
	CL (mL/day /kg)	6	4.53	0.68	15.1	3.72	4.67	5.27	4.48
	V_{ss} (mL/kg)	6	104.3	7.2	6.9	97.2	102.7	117.0	104.1
3.0	C_{max} (μg/mL)	6	59.7	3.6	6.0	55.8	59.0	65.7	59.6
	AUC_{0-t} (μg･day/mL)	6	670.65	95.87	14.3	538.49	679.08	801.47	664.83
	$AUC_{0-\infty}$ (μg･day/mL)	6	695.56	107.08	15.4	550.40	699.27	848.92	688.62
	$t_{1/2}$ (day)	6	17.6	1.6	9.1	15.4	17.7	19.7	17.5
	MRT (day)	6	21.6	2.9	13.6	18.3	22.0	26.2	21.4
	CL (mL/day /kg)	6	4.40	0.69	15.7	3.53	4.30	5.45	4.36
	V_{ss} (mL/kg)	6	93.8	8.8	9.4	81.3	92.8	106.1	93.5

n：各パラメータの基本統計量算出に用いた被験者数
Source: 5.3.3.1-1 Table 11.4.1.1.2-1

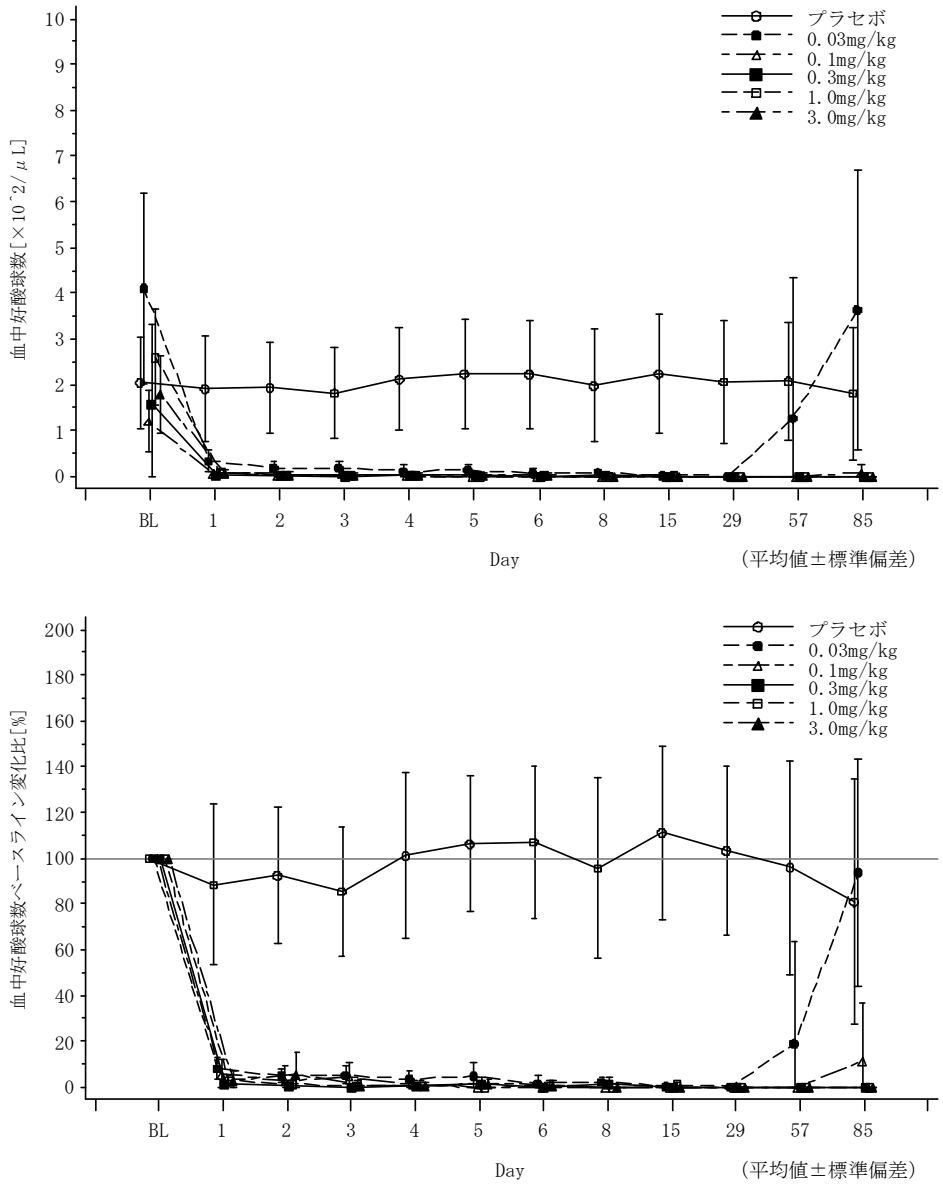
2.2.1.2 血中好酸球

プラセボ群及びベンラリズマブ群の血中好酸球数及び血中好酸球数ベースライン変化比の推移をFigure 2.2.1.2-1に示した。

ベンラリズマブ群の平均血中好酸球数は投与量にかかわらず、投与 4 時間後にはほぼ 0/μL に減少しており、その後もほぼ 0/μL で推移した。0.03 mg/kg 群では、Day 57 で回復傾向が認められ（1 名は 100%回復、1 名は 4.3%回復、残りの 4 名は 0/μL）、Day 85 ではほぼベースラインに回復した（4 名は 100%回復、1 名は 72.2%回復、1 名は 3.8%回復）。0.1 mg/kg 群では、Day 85 で回復傾向が認められた（1 名は 57.1%回復、残りの 4 名は 0/μL）。それら以外のベン

ラリズマブ群ではDay 85でも0/μLであった。一方、プラセボ群の平均血中好酸球数はDay 85までベースラインからほとんど変化が認められなかった。

Figure 2.2.1.2-1 血中好酸球数及び血中好酸球数ベースライン変化比の推移（4563-001試験）



BL:ベースライン、Day 1:Day 1 投与 4 時間
プラセボ群は10名、ベンラリズマブの0.1 mg/kg群のDay 8以降は5名、その他のベンラリズマブ群は6名
Error bars represent SD.
Source: 5.3.3.1-1 Figure 11.4.1.2-1

2.2.1.3 血中好酸球数の回復

ベンラリズマブ群のベンラリズマブ投与から血中好酸球数が 100/μL 以上又はベースラインの 70%以上に回復するまでの日数をTable 2.2.1.3-1に示した。

Day 85 以降の血中好酸球数を指標とした追跡調査の結果、0.03、0.1、0.3、1.0 及び 3.0 mg/kg 群のベンラリズマブ投与から血中好酸球数が 100/μL 以上又はベースラインの 70%以上に回復

するまでの日数（平均値±標準偏差）は、それぞれ 85±18、134±24、178±15、189±41 及び 215±36 日であった。

Table 2.2.1.3-1 ベンラリズマブ投与から血中好酸球数が回復するまでの日数（4563-001 試験）

投与群		0.03 mg/kg	0.1 mg/kg	0.3 mg/kg	1.0 mg/kg	3.0 mg/kg
N		6	6	6	6	6
血中好酸球数追跡調査実施有無（被験者数（%））	なし	5 (83.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	あり	1(16.7)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)
血中好酸球数回復日数	n	6	6	6	5	5
	平均値	85.0	134.0	178.3	189.4	215.2
	標準偏差	17.7	24.2	14.5	40.9	36.4
	最小値	57	106	169	141	162
	中央値	85.0	141.0	169.0	197.0	224.0
	最大値	113	169	197	249	248

Source: 5.3.3.1-1 Table 11.4.1.2-1

2.2.1.4 抗薬物抗体

ベンラリズマブ 0.03 mg/kg 群及び 0.1 mg/kg 群の各 1 名、合計 2 名が Day 85 にて抗薬物抗体（抗ベンラリズマブ抗体：ADA）陽性であったため、Day 85 以降の ADA を指標とした追跡調査を実施した。0.03 mg/kg 群の 1 名は ADA が追跡調査 24 週後に陰性となったために追跡調査を終了し、0.1 mg/kg 群の 1 名は追跡調査 24 週後まで陽性であったが、被験者からの中止の申し出により追跡調査を中止した。いずれの被験者も臨床上問題となるような所見は認められなかった。

2.2.2 4563-002 試験

日本人の健康成人男性にプラセボ又はベンラリズマブ 25、100 若しくは 200 mg を単回皮下（SC）投与した。

2.2.2.1 薬物動態

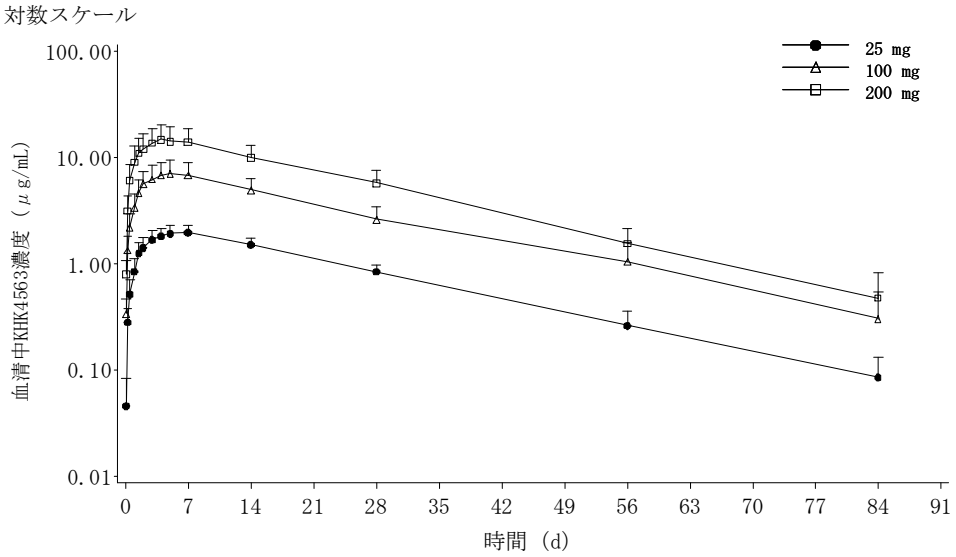
ベンラリズマブ 25、100 及び 200 mg を単回 SC 投与したときの血清中ベンラリズマブ濃度の推移（平均値+標準偏差）をFigure 2.2.2.1-1に示した。

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。

PK パラメータの基本統計量をTable 2.2.2.1-1に示した。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-t} は 59.10～408.47 µg·day/mL 及び $AUC_{0-\infty}$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、MRT は 23.0～25.3 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 PK 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 2.2.2.1-1 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

Table 2.2.2.1-1 PK パラメータの要約（4563-002 試験）

投与群 (mg)	PK parameter	n	Summary statistics						
			Mean	SD	CV(%)	Min	Median	Max	Geomean
25	t_{max} (day)	6	6.17	1.33	21.6	4.00	7.00	7.00	6.03
	C_{max} (μg/mL)	6	1.99	0.34	17.0	1.60	1.95	2.42	1.97
	AUC_{0-t} (μg･day/mL)	6	59.10	9.80	16.6	44.79	61.07	70.71	58.39
	$AUC_{0-\infty}$ (μg･day/mL)	6	61.33	10.12	16.5	47.49	64.11	72.61	60.60
	$t_{1/2}$ (day)	6	15.6	3.0	19.3	13.2	14.8	21.3	15.4
	MRT (day)	6	24.2	4.5	18.5	20.1	23.3	32.8	23.8
	CL/F (mL/day)	6	417.68	73.55	17.6	344.32	391.52	526.38	412.51
	V_z/F (mL)	6	9228.1	1299.5	14.1	7726.9	9005.5	11256.7	9153.9
100	t_{max} (day)	6	5.50	1.22	22.3	4.00	5.00	7.00	5.39
	C_{max} (μg/mL)	6	7.17	2.41	33.6	3.33	7.01	10.5	6.77
	AUC_{0-t} (μg･day/mL)	6	203.46	68.78	33.8	107.32	187.63	305.89	193.32
	$AUC_{0-\infty}$ (μg･day/mL)	6	211.92	76.02	35.9	111.39	191.80	331.14	200.46
	$t_{1/2}$ (day)	6	17.4	3.0	17.0	15.1	16.6	23.1	17.2
	MRT (day)	6	25.3	3.7	14.7	21.7	24.5	32.0	25.1
	CL/F (mL/day)	6	528.99	205.52	38.9	301.99	521.54	897.73	498.86
	V_z/F (mL)	6	12930.5	4709.3	36.4	9553.3	11646.6	22294.4	12379.5
200	t_{max} (day)	6	5.00	1.55	31.0	4.00	4.00	7.00	4.82
	C_{max} (μg/mL)	6	15.0	5.4	35.9	7.46	16.0	23.2	14.1
	AUC_{0-t} (μg･day/mL)	6	408.47	131.47	32.2	244.67	420.54	585.20	389.96
	$AUC_{0-\infty}$ (μg･day/mL)	6	420.13	136.69	32.5	255.29	424.39	603.39	400.90
	$t_{1/2}$ (day)	6	15.6	2.6	17.0	12.3	15.4	19.4	15.4
	MRT (day)	6	23.0	3.2	13.9	19.2	22.1	27.3	22.8
	CL/F (mL/day)	6	523.79	180.38	34.4	331.46	477.83	783.43	498.88
	V_z/F (mL)	6	11779.6	4695.4	39.9	7512.8	10536.4	19850.1	11087.3

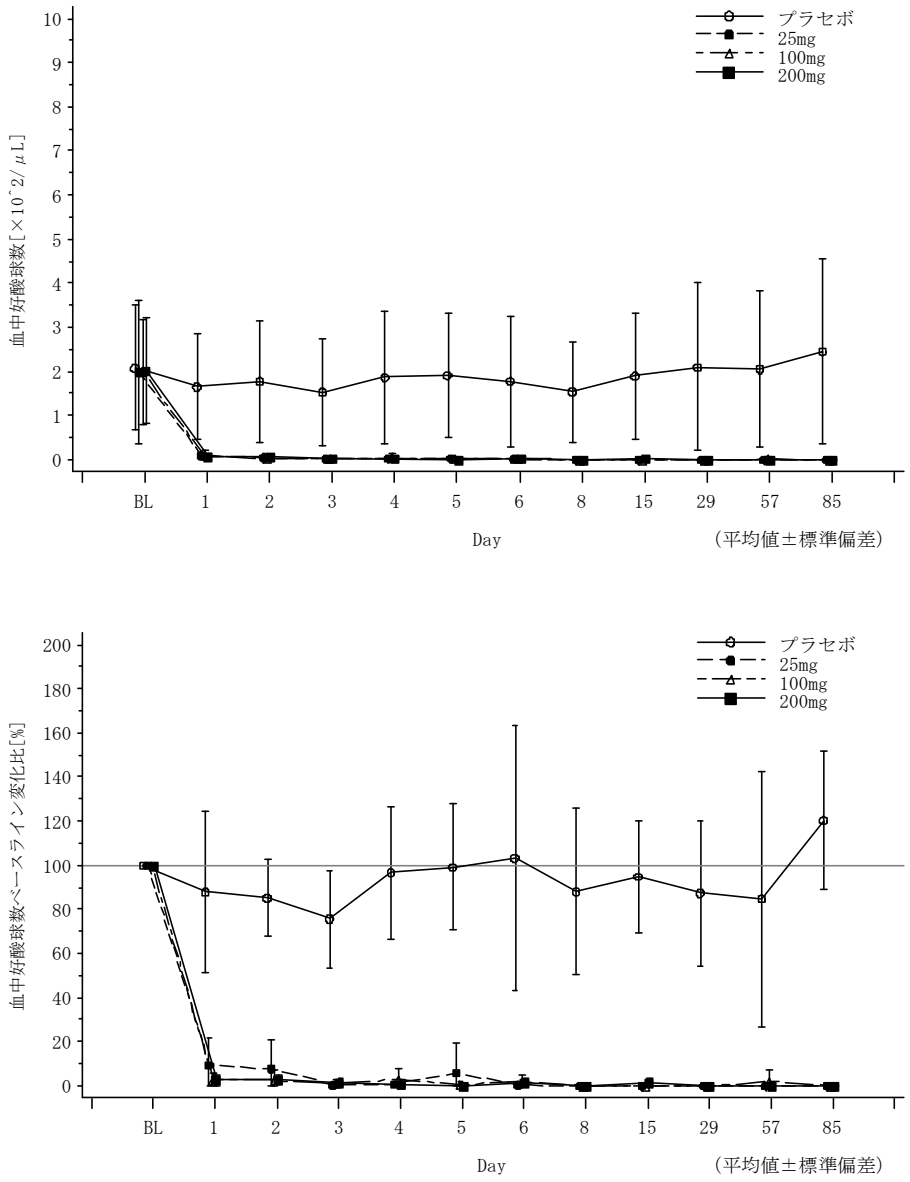
n：各パラメータの基本統計量算出に用いた被験者数
Source: 5.3.3.1-2 Table 11.4.1.1.2-1

2.2.2.2 血中好酸球

プラセボ群及びベンラリズマブ群の血中好酸球数及び血中好酸球数ベースライン変化比の推移をFigure 2.2.2.2-1に示した。

ベンラリズマブ群の平均血中好酸球数は投与量にかかわらず、投与 6 時間後にはほぼ 0/μL に減少しており、その後もほぼ 0/μL で推移し、Day 85 でも 0/μL であった。一方、プラセボ群の平均血中好酸球数はベースラインから Day 85 までほとんど変化が認められなかった。

Figure 2.2.2.2-1 血中好酸球数及び血中好酸球数ベースライン変化比の推移（4563-002 試験）



BL:ベースライン、Day 1:Day 1 投与 6 時間後
プラセボ群の Day 8 以降及びベンラリズマブ 25 mg 群の Day 85 は 5 名、その他は 6 名
Error bars represent SD.
Source: 5.3.3.1-2 Figure 11.4.1.2-1

2.2.2.3 血中好酸球数の回復

ベンラリズマブ投与から好酸球数が 100/μL 以上又はベースラインの 70%に回復するまでの日数をTable 2.2.2.3-1に示した。

Day 85 以降の血中好酸球数を指標とした追跡調査の結果、25、100 及び 200 mg 群のベンラリズマブ投与から血中好酸球数が 100/μL 以上又はベースラインの 70%に回復するまでの日数（平均値±標準偏差）は、それぞれ 160±24、195±77 及び 193±40 日であった。

Table 2.2.2.3-1 ベンラリズマブ投与から血中好酸球数が回復するまでの日数（4563-002 試験）

投与群		25 mg	100 mg	200 mg
N		6	6	6
血中好酸球数追跡調査実施有無（被験者数（%））	なし	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	あり	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)
血中好酸球数回復日数	n	6	6	6
	平均値	159.7	195.0	192.7
	標準偏差	23.6	76.8	40.3
	最小値	113	134	135
	中央値	170.0	180.5	197.5
	最大値	175	344	257

Source: 5.3.3.1-2 Table 11.4.1.2-1

2.2.2.4 ADA

本治験では、ADA 陽性被験者は認められなかった。

2.3 喘息患者を対象とした臨床薬理試験

2.3.1 MI-CP158 試験

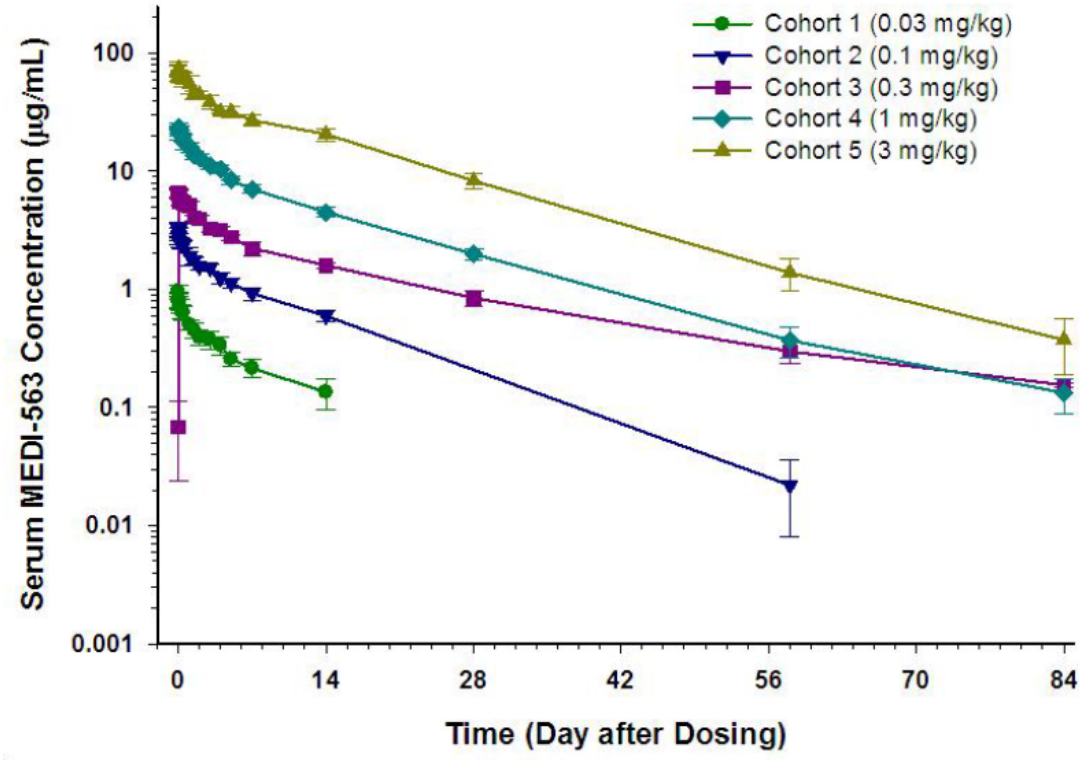
成人軽症喘息患者にベンラリズマブ 0.0003、0.003、0.03、0.1、0.3、1.0 又は 3.0 mg/kg を単回 IV 投与した。

2.3.1.1 薬物動態

成人軽症喘息患者に単回 IV 投与したときの血漿中ベンラリズマブ濃度の平均値の推移をFigure 2.3.1.1-1に、PK パラメータをTable 2.3.1.1-1に示した。

単回 IV 投与後、血漿中ベンラリズマブ濃度は 2 相性に低下した。なお、0.0003 及び 0.003 mg/kg 群では、ほぼすべての時点で血漿中ベンラリズマブは検出されなかった。0.03～3.0 mg/kg 群では、C_{max} は 0.983～82.2 μg/mL、$AUC_{0-\infty}$ は 5.18～775 μg·day/mL であり、用量比例性が示された。CL は 3.63～6.68 mL/kg/day、$t_{1/2}$ は 7.26～18.6 日（1～3 週間）、V_{ss} は 51.5～92.7 mL/kg であった。

Figure 2.3.1.1-1 血漿中ベンラリズマブ濃度推移（MI-CP158 試験）



図の縦軸タイトルに Serum と記載があるが、実際は血漿中濃度を測定している。
MEDI-563=Benralizumab
Error bars represent SD.
Source: 5.3.3.2-1 Figure 11.4.2.1-1

Table 2.3.1.1-1 PK パラメータの要約 （MI-CP158 試験）

	Benralizumab treatment groups Mean (CV%)				
	0.03 mg/kg N=6	0.1 mg/kg N=6	0.3 mg/kg N=6	1.0 mg/kg N=9	3.0 mg/kg N=6
t_{max} (days)	0.0078 (213.6789)	0.0180 (111.8862)	0.0802 (159.1841)	0.5440 (113.1127)	0.0172 (99.3829)
C_{max} (µg/mL)	0.983 (31.781)	3.467 (33.375)	7.583 (19.478)	23.111 (37.250)	82.200 (22.373)
$AUC_{(0-t)}$ (µg*day/mL)	3.713 (41.275)	18.388 (23.622)	71.682 (16.571)	171.859 (23.160)	767.309 (13.827)
$AUC_{(0-\infty)}$ (µg*day/mL)	5.183 (41.779)	26.022 (19.854)	79.266 (21.795)	184.527 (18.495)	774.831 (14.172)
AUC extrapolated (%)	28.227 (19.951)	27.652 (64.426)	8.790 (67.935)	7.471 (136.964)	0.937 (81.042)
CL (mL/kg/day)	6.683 (38.943)	4.000 (24.200)	3.911 (18.082)	3.627 (78.076)	3.935 (14.235)
$t_{1/2}$ (days)	7.255 (27.748)	12.785 (31.694)	18.607 (22.488)	11.680 (36.643)	15.637 (17.935)
V_{ss} (mL/kg)	65.108 (42.233)	67.495 (42.024)	92.716 (13.322)	51.507 (87.546)	70.792 (25.639)

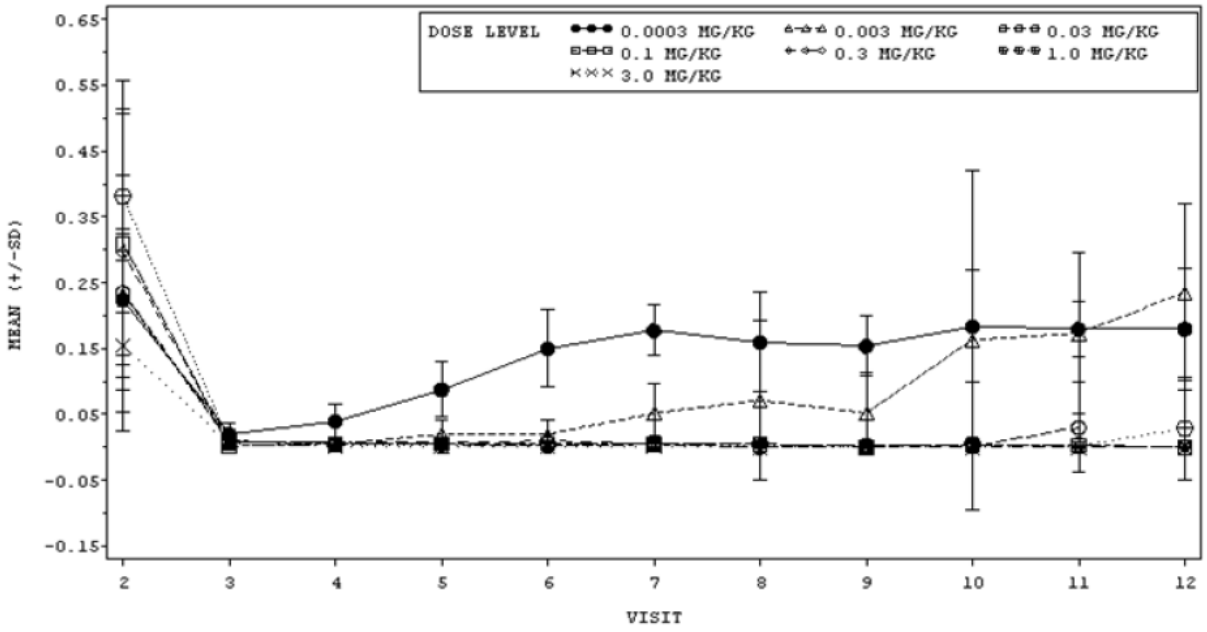
At 0.0003 mg/kg and 0.003 mg/kg benralizumab, plasma concentrations at almost all of time points were not detectable.
Source: 5.3.3.2-1 Table 20.2

2.3.1.2 血中好酸球

成人軽症喘息患者にベンラリズマブを単回 IV 投与したときの血中好酸球数の推移をFigure 2.3.1.2-1に、血中好酸球数のベースラインからの変化をTable 2.3.1.2-1に示した。

すべてのベンラリズマブ群において、ベンラリズマブ単回 IV 投与後 24 時間で、速やかに血中好酸球は除去され、0.03 mg/kg 以上の投与量では除去された状態が継続した。血中好酸球数は最低用量である 0.0003 mg/kg 群では 100/μL より少ない状態（中央値 50/μL、範囲 0～70/μL）が Day 2 まで維持され、高用量側のコホート 0.3～3.0 mg/kg 群では Day 84 においても 0/μL（範囲 0～220/μL）であった。すべての群で、ベンラリズマブ投与翌日（Day 1）の血中好酸球数のベースラインからの変化率は−99.4%～−89.4%であり、0.1 mg/kg 以上の投与量では治験期間を通じて、ベースラインからの変化率は−100%～−92.7%であり、血中好酸球は除去されていた。

Figure 2.3.1.2-1 平均血中好酸球数の推移（MI-CP158 試験）



Unit: 10^3cells/μL
Visit 2 = Day 0, Visit 3 = Day 1; Visit 4 = Day 2; Visit 5 = Day 3; Visit 6 = Day 4; Visit 7 = Day 5; Visit 8 = Day 7; Visit 9 = Day 14; Visit 10 = Day 28;Visit 11 = Day 58; Visit 12 = Day 84
Error bars represent SD.
Source: 5.3.3.2-1 Figure 2.2

Table 2.3.1.2-1 血中好酸球数のベースラインからの変化率（MI-CP158 試験）

	Benralizumab dose groups							
Visit, parameter	0.0003 mg/kg N=5	0.003 mg/kg N=6	0.03 mg/kg N=6	0.1 mg/kg N=6	0.3 mg/kg N=6	1.0 mg/kg N=9	3.0 mg/kg N=6	Total N=44
Baseline, mean ($\times 10^3/\mu L$)	0.224	0.233	0.235	0.310	0.297	0.381	0.155	0.271
Day 1, mean % change	−89.4	−96.7	−95.1	−99.4	−95.6	−96.8	−97.7	−96.0
Day 2, mean % change	−81.9	−98.7	−97.3	−98.6	−95.0	−98.6	−99.1	−96.1
Day 3, mean % change	−59.8	−92.3	−97.4	−97.1	−95.4	−99.4	−99.5	−92.8
Day 4, mean % change	−31.3	−92.7	−99.2	−97.2	−92.7	−98.6	−99.1	−89.1
Day 5, mean % change	−28.1	−79.7	−97.8	−97.6	−97.5	−98.1	−99.1	−88.7
Day 7, mean % change	−29.1	−75.4	−100	−97.7	−95.7	−99.1	−100	−87.5
Day 14, mean % change	−26.7	−80.8	−98.6	−99.4	−99.6	−99.4	−100	−88.6
Day 28, mean % change	−15.8	−41.9	−99.5	−99.1	−100	−98.7	−100	−82.1
Day 58, mean % change	−27.4	−36.1	−84.6	−99.1	−100	−98.9	−100	−81.4
Day 84, mean % change	−16.5	3.8	NA	−100	−98.5	−95.8	−100	−68.5

NA Not available.
Source: 5.3.3.2-1 Table 17.1 and 5.3.3.2-1 Table 17.2

2.3.1.3 好酸球数の回復

単回 IV 投与後の観察期間又は最終規定来院後最大 1 年間まで実施した追跡調査期間のいずれかの時点で、治験実施計画書に規定した好酸球数回復基準である血中好酸球数が 100/μL 以上又はベースライン値の 70%以上に回復した被験者数は 44 名中 31 名（70.5%）であった（Table 2.3.1.3-1）。

好酸球数回復までの平均期間は、0.0003 mg/kg 群で 5.8 日、0.003 mg/kg 群で 39.7 日、0.03 mg/kg 群で 98.8 日、0.1 mg/kg 群で 114.3 日、0.3 mg/kg 群で 250.3 日、1.0 mg/kg 群で 178.3 日、及び 3.0 mg/kg 群で 190.6 日であった（Table 2.3.1.3-2）。

被験者 13 名（29.5%）は、観察期間又はその後の追跡調査期間のいずれの来院日にも治験実施計画書に規定した好酸球数回復基準に適合しなかったが、そのうちの 3 名は最終来院日までに好酸球が検出された。

Table 2.3.1.3-1 血中好酸球数が回復した被験者数（MI-CP158 試験）

	Benralizumab dose groups							
Visit	0.0003 mg/kg	0.003 mg/kg	0.03 mg/kg	0.1 mg/kg	0.3 mg/kg	1.0 mg/kg	3.0 mg/kg	Total
N [a]	5	5	4	3	3	6	5	31
FSV, n (%)	5 (100)	5 (100)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	12 (38.7)
1 month post FSV, n (%)	5 (100)	5 (100)	1 (25.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	13 (41.9)
2 months post FSV, n (%)	5 (100)	5 (100)	3 (75.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	16 (51.6)
3 months post FSV, n (%)	5 (100)	5 (100)	4 (100)	3 (100)	0 (0.0)	2 (33.3)	3 (60.0)	22 (71.0)
4 months post FSV, n (%)	5 (100)	5 (100)	4 (100)	3 (100)	1 (33.3)	4 (66.7)	4 (80.0)	26 (83.9)
5 months post FSV, n (%)	5 (100)	5 (100)	4 (100)	3 (100)	2 (66.7)	6 (100)	4 (80.0)	29 (93.5)
6 months post FSV, n (%)	5 (100)	5 (100)	4 (100)	3 (100)	2 (66.7)	6 (100)	5 (100)	30 (96.8)
9 months post FSV, n (%)	5 (100)	5 (100)	4 (100)	3 (100)	3 (100)	6 (100)	5 (100)	31 (100)
12 months post FSV, n (%)	5 (100)	5 (100)	4 (100)	3 (100)	3 (100)	6(100)	5 (100)	31 (100)

Any patient in Cohorts 3 through 7 (0.0003, 0.003, 0.3, 1.0, and 3.0 mg/kg dose groups) with a low eosinophil count at Visit 12 (Day 84) were followed monthly for 6 months and every 3 months thereafter. Any patient in Cohorts 1 and 2 (0.03 and 0.1 mg/kg dose groups) with a low eosinophil count at Visit 11 (Day 58) were followed every 2 months.
a: Number of patients with post-baseline eosinophil counts reaching ≥100 eosinophils/μL or ≥70% of baseline value.
FSV Final scheduled visit.
Source: 5.3.3.2-1 Table 27

Table 2.3.1.3-2 血中好酸球数が回復するまでの時間（日数）（MI-CP158 試験）

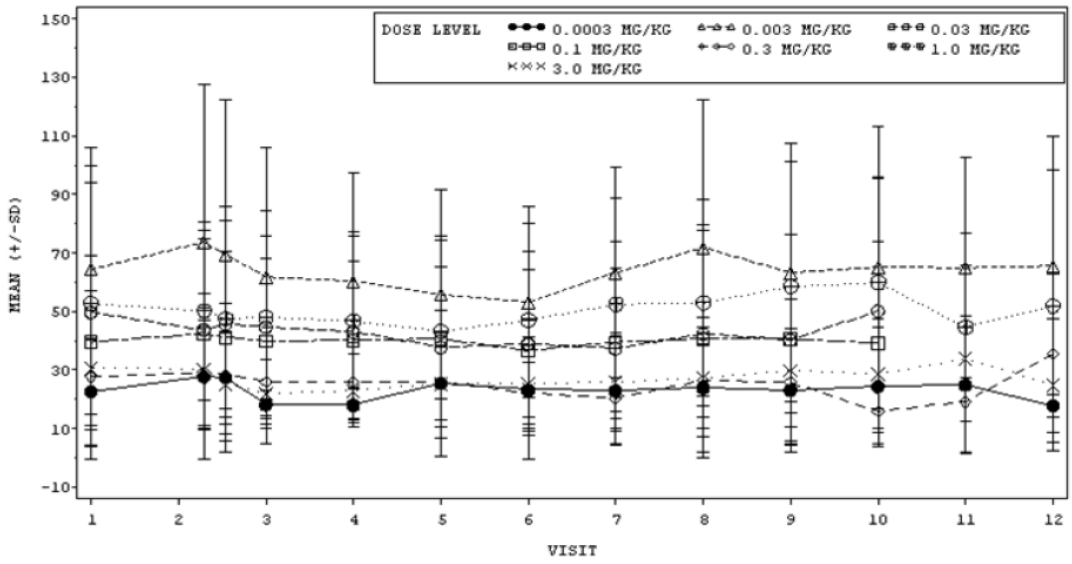
	Benralizumab dose groups						
Visit	0.0003 mg/kg	0.003 mg/kg	0.03 mg/kg	0.1 mg/kg	0.3 mg/kg	1.0 mg/kg	3.0 mg/kg
N [a]	5	5	4	3	3	6	5
Mean (SD)	5.8 (3.5)	39.7 (21.8)	98.8 (29.2)	114.3 (26.1)	250.3 (81.2)	178.3 (49.3)	190.6 (38.6)
Median	4.0	43.0	106.0	123.0	206.0	190.5	169.0
Min, max	4, 12	6, 59	59, 124	85, 135	201, 344	86, 226	162, 254

Any patient in Cohorts 3 through 7 (0.0003, 0.003, 0.3, 1.0, and 3.0 mg/kg dose groups) with a low eosinophil count at Visit 12 (Day 84) were followed monthly for 6 months and every 3 months thereafter. Any patient in Cohorts 1 and 2 (0.03 and 0.1 mg/kg dose groups) with a low eosinophil count at Visit 11 (Day 58) were followed every 2 months.
a: Number of patients with post-baseline eosinophil counts reaching ≥100 eosinophils/μL or ≥70% of baseline value.
Source: 5.3.3.2-1 Supplemental Table 1

2.3.1.4 FeNO

すべての群において、ベンラリズマブ単回 IV 投与後の FeNO の平均値に大きな変化は認められず、検討した用量で血中好酸球数減少と FeNO との関連はないことが示された（Figure 2.3.1.4-1）。

Figure 2.3.1.4-1　平均 FeNO の推移（MI-CP158 試験）

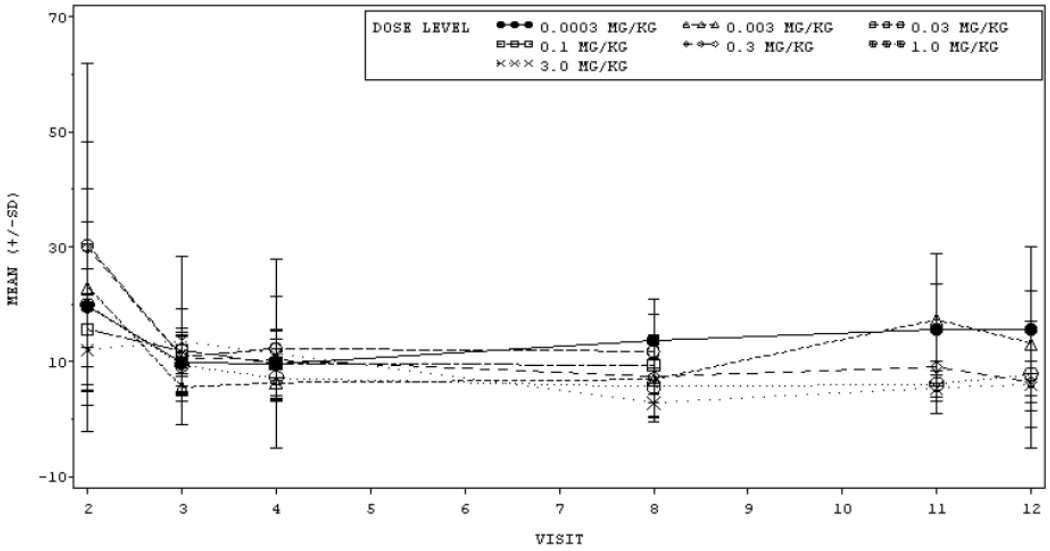


Unit: ppb
Visits occurred on the following days: Visit 1 at -14 to -7 days, Visit 2 at Day 0, Visit 3 at Day 1, Visit 4 at Day 2, Visit 5 at Day 3, Visit 6 at Day 4, Visit 7 at Day 5, Visit 8 at Day 7, Visit 9 and Day 14, Visit 10 at Day 28, Visit 11 at Day 58, and Visit 12 at Day 84.
Error bars represent SD.
Source: 5.3.3.2-1 Figure 3.1

2.3.1.5　ECP

すべての群において、ベンラリズマブ単回 IV 投与後の血清中 ECP 濃度の平均値に低下が認められた（Figure 2.3.1.5-1）。3.0 mg/kg 群では Day 2 に低下したが、その他の群は投与後直ちに（Day 1 までに）低下した。すべての群で血清中 ECP 濃度の低下と血中好酸球数減少との相関が認められた。

Figure 2.3.1.5-1　平均血清中 ECP 濃度の推移（MI-CP158 試験）



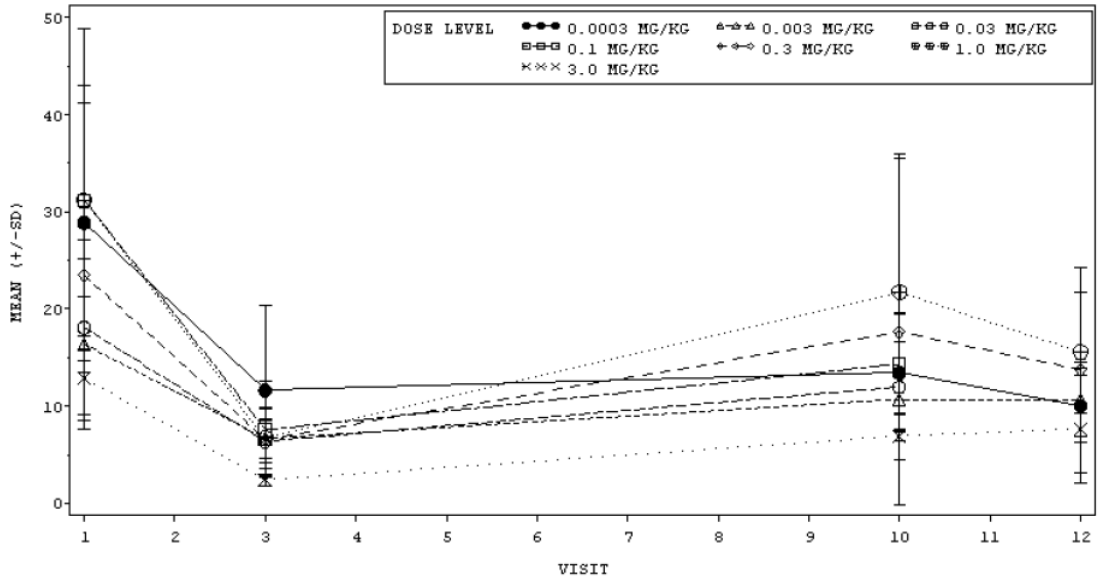
Unit: µg/L
Visits occurred on the following days: Visit 2 at Day 0, Visit 3 at Day 1, Visit 4 at Day 2, Visit 5 at Day 3, Visit 6 at Day 4, Visit 7 at Day 5, Visit 8 at Day 7, Visit 9 and Day 14, Visit 10 at Day 28, Visit 11 at Day 58, and Visit 12 at Day 84.
Error bars represent SD.
Source: 5.3.3.2-1 Figure 4.1

2.3.1.6　NK 細胞

すべての群において、ベンラリズマブ単回 IV 投与後の平均 NK 細胞数の低下が認められた（Figure 2.3.1.6-1及びTable 2.3.1.6-1）。試験期間中、NK 細胞数は低下したままであった。

Day 1 では 40 名中 19 名（47.5%）の NK 細胞数は正常値よりも低かった（Table 2.3.1.6-2）。Day 28 では 39 名中 5 名（12.8%）の NK 細胞数は正常値よりも低かった。最終来院時では、40 名中 4 名（10.0%）の NK 細胞数は正常値よりも低かった。

Figure 2.3.1.6-1　平均 NK 細胞数の推移（MI-CP158 試験）



Unit: 10 cells/μL
Visits occurred on the following days: Visit 1 at -14 to -7 days, Visit 3 at Day 1, Visit 10 at Day 28, and Visit 12 at Day 84.
Error bars represent SD.
Source: 5.3.3.2-1 Figure 7.1

Table 2.3.1.6-1　NK 細胞数の要約（MI-CP158 試験）

	Benralizumab dose groups							
Visit Parameter	0.0003 mg/kg N=5	0.003 mg/kg N=6	0.03 mg/kg N=6	0.1 mg/kg N=6	0.3 mg/kg N=6	1.0 mg/kg N=9	3.0 mg/kg N=6	Total N=44
Days −14 to −7, n	5	6	6	6	6	9	6	44
Mean	0.289	0.164	0.181	0.312	0.235	0.311	0.129	0.236
Range	0.09, 0.42	0.05, 0.30	0.08, 0.33	0.19, 0.47	0.12, 0.36	0.18, 0.64	0.08, 0.19	0.05, 0.64
Day 1, n	5	6	6	6	6	9	5	43
Mean	0.116	0.067	0.064	0.076	0.066	0.067	0.024	0.068
Range	0.06, 0.26	0.02, 0.09	0.04, 0.10	0.04, 0.17	0.03, 0.09	0.03, 0.14	0.02, 0.03	0.02, 0.26
Day 28, n	5	6	5	6	6	9	5	42
Mean	0.134	0.107	0.120	0.143	0.177	0.217	0.069	0.146
Range	0.06, 0.21	0.03, 0.14	0.07, 0.18	0.06, 0.20	0.06, 0.54	0.07, 0.54	0.04, 0.10	0.03, 0.54
Day 84, n	3	6	0	0	5	8	5	27
Mean	0.101	0.107	NA	NA	0.137	0.155	0.077	0.121
Range	0.07, 0.14	0.05, 0.15	NA	NA	0.07, 0.32	0.10, 0.28	0.02, 0.17	0.02, 0.32

Natural killer cell counts are shown as 10^3 cells/μL.
NA Not applicable.
Source: 5.3.3.2-1 Table 25.1

Table 2.3.1.6-2 NK 細胞数が正常値よりも低下した被験者の割合（MI-CP158 試験：Site01 及び Site02 のみ）

	Benralizumab dose groups							
Visit	0.0003 mg/kg N=5	0.003 mg/kg N=6	0.03 mg/kg N=6	0.1 mg/kg N=6	0.3 mg/kg N=6	1.0 mg/kg N=9	3.0 mg/kg N=6	Total N=44
Days −14 to −7, n/N (%)	0/5 (0.0)	0/5 (0.0)	0/6 (0.0)	0/6 (0.0)	0/6 (0.0)	0/9 (0.0)	0/3 (0.0)	0/40 (0.0)
Day 1, n/N (%)	1/5 (20.0)	2/5 (40.0)	5/6 (83.3)	3/6 (50.0)	2/6 (33.3)	3/9 (33.3)	3/3 (100)	19/40 (47.5)
Day 28, n/N (%)	1/5 (20.0)	0/5 (0.0)	1/5 (20.0)	0/6 (0.0)	1/6 (16.7)	1/9 (11.1)	1/3 (33.3)	5/39 (12.8)
Day 84, n/N (%)	1/3 (33.3)	0/5 (0.0)	NA	NA	0/5 (0.0)	0/8 (0.0)	0/3 (0.0)	1/24 (4.2)
Last visit, n/N (%)	1/5 (33.3)	0/5 (0.0)	2/6 (33.3)	0/6 (0.0)	1/6 (16.7)	0/9 (0.0)	0/3 (0.0)	4/40 (10.0)

Investigator Sites 01 and 02 assessed NK cells by positive staining for CD16 and/or CD56 combined with a lymphocyte profile and negative staining for T cells and/or B cells, with absolute NK cell reference ranges of 45 to 523 cells/µL and 77 to 427 cells/µL, respectively.
Investigator site 03 used an assay with a lower limit of normal of 0; this site was therefore excluded from this analysis.
CD cluster of differentiation; NA Not applicable;
Source: 5.3.3.2-1 Table 12.4.2.2-2

2.3.1.7 インターロイキン-6

すべての群において、ベンラリズマブ単回 IV 投与後の血清中インターロイキン-6（IL-6）濃度の平均値に上昇が認められ、投与後 6 又は 12 時間に最大となった（Table 2.3.1.7-1）。血清中 IL-6 濃度は Day 1 以降は測定しなかったが、投与後 6 及び 12 時間と比較して 24 時間では低下した。

Table 2.3.1.7-1 血清中 IL-6 濃度の要約（MI-CP158 試験）

	Benralizumab dose groups							
Visit	0.0003 mg/kg N=5	0.003 mg/kg N=6	0.03 mg/kg N=6	0.1 mg/kg N=6	0.3 mg/kg N=6	1.0 mg/kg N=9	3.0 mg/kg N=6	Total N=44
Day 0 (baseline),								
n	5	6	6	6	5	9	6	43
mean (pg/mL)	0.580	0.478	1.883	1.283	1.160	7.889	2.298	2.683
Range	0.10, 1.00	0.00, 1.57	0.70, 4.60	0.80, 2.80	0.40, 1.90	0.60, 52.60	0.50, 7.30	0.00, 52.60
Day 0 (6 hr),								
n	5	6	6	5	5	8	6	41
mean (pg/mL)	12.020	1.625	6.017	8.340	6.640	18.500	16.298	10.406
Range	1.90, 35.70	0.30, 3.10	1.50, 13.30	2.80, 19.70	1.20, 12.00	4.20, 76.50	1.80, 46.40	0.30, 76.50
Day 0 (12 hr),								
n	4	6	6	6	4	9	6	41
mean (pg/mL)	9.725	1.943	7.383	17.533	5.325	23.044	15.477	12.722
Range	1.80, 32.80	0.40, 5.30	2.30, 13.40	3.00, 70.00	1.60, 11.50	2.10, 91.50	4.30, 39.70	0.40, 91.50
Day 1,								
n	5	6	6	6	5	9	6	43
mean (pg/mL)	1.880	1.592	4.983	5.983	3.740	10.433	7.618	5.653
Range	0.90, 3.40	0.40, 3.40	1.00, 9.40	1.50, 13.00	1.20, 10.90	1.50, 58.50	0.40, 37.90	0.40, 58.50

n: Number of subjects used to calculate statistics.
Source: 5.3.3.2-1 Table 12.1

2.3.1.8 ADA

本試験では 44 名中 37 名から得られた計 152 サンプルを評価した。37 名中 7 名（18.9%）はいずれかの時点で ADA 陽性であった。内訳は、0.1 及び 0.3 mg/kg 群で各 1 名、1.0 mg/kg 群に 3 名、3.0 mg/kg 群に 2 名であった。詳細は 5.3.5.3-6 に示した。

2.3.2 MI-CP166 試験

喀痰中の好酸球が 2.5%以上の成人喘息患者を対象に、コホート 1 ではプラセボ又はベンラリズマブ 1.0 mg/kg を単回 IV 投与、コホート 2 ではプラセボ又はベンラリズマブ 100 若しくは 200 mg を 4 週間隔で 3 回 SC 投与した。

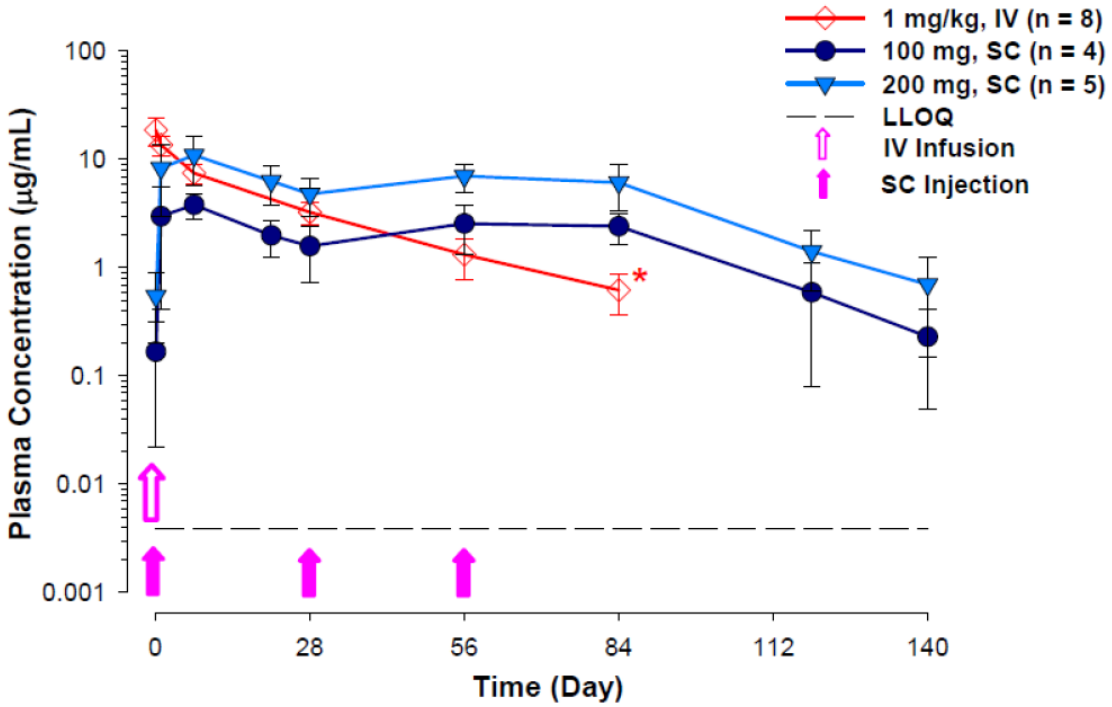
2.3.2.1 薬物動態

コホート 1 及びコホート 2 の平均血漿中ベンラリズマブ濃度推移をFigure 2.3.2.1-1、PK パラメータをTable 2.3.2.1-1に示した。

ベンラリズマブ 1.0 mg/kg IV 投与後の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の平均値はそれぞれ 18.8 μg/mL 及び 282 μg·day/mL であった。CL 及び V_{ss} の平均値はそれぞれ 3.69 mL/kg/day 及び 97.0 mL/kg であった。ベンラリズマブの半減期の平均値は約 20 日であった。

ベンラリズマブ 100 及び 200 mg SC 投与後、PK パラメータ（初回投与後の C_{max}、$AUC_{0-\infty}$及び反復投与後の定常状態（Day 56）の C_{trough}）は用量に比例した値よりも若干高かった。CL/F の平均値は、ベンラリズマブ 100 及び 200 mg SC 群でそれぞれ 898 及び 657 mL/day であった。ただし、2 用量で $t_{1/2}$ の平均値は同様であり、単回 IV 投与後に得られた値に近似していた。したがって、ベンラリズマブの SC 投与で、PK がわずかに非線形性を示した原因は、主に個体間の PK のばらつき及び各ベンラリズマブ群の被験者数が少なかったためであると考えられた。体重で補正した平均 CL と CL/F を比較して算出した SC 投与時の F は 38～45%であった。初回のベンラリズマブ SC 投与後の検体採取スケジュールが限定されていたことを考慮すると、本治験で算出した F は低く見積もられた値であると考えられた。

Figure 2.3.2.1-1　血漿中ベンラリズマブ濃度推移（MI-CP166 試験）



Error bars represent SD.
*: No PK samples were collected after Day 84 for the IV dose group.
IV Intravenous; LLOQ Lower limit of quantification; SC Subcutaneous;
Source: 参考 5.3.4.2-1 Figure 11.4.5-1

Table 2.3.2.1-1　PK パラメータの要約（MI-CP166 試験）

	Cohort 1 (IV) [a]	Cohort 2 (SC) [a]	
	Benralizumab 1.0 mg/kg	Benralizumab 100 mg	Benralizumab 200 mg
	N=8	N=4	N=5
t_{max} (days)	0.083 (0.083, 0.083)	7 (1, 7)	7 (7, 7)
C_{max} (µg/mL)	18.8 (5.34)	4.43 (1.78)	11.0 (5.26)
$AUC_{(0-\infty)}$ (µg･day/mL)	282 (61.1)	127 (62.9)	347 (132)
CL (mL/kg/day)	3.69 (0.748)	NA	NA
CL/F (mL/day)	NA	898 (300)	657 (280)
$t_{1/2}$ (days) [b]	19.7 (5.13)	19.1 (2.43)	18.8 (6.74)
C_{trough} (µg/mL)	NA	2.57 (1.23)	7.05 (2.04)
F (%)	NA	37.9	45.2

The C_{trough} values were collected on Day 56 for multiple SC dosing.
a: Parameters are shown as mean (standard deviation) except for t_{max}, which is shown as median (min, max). Standard deviation of F is not shown.
b: The $t_{1/2}$ was calculated using data after the first IV dose and data after the third SC dose.
IV Intravenous; NA Not applicable; SC Subcutaneous
Source: 参考 5.3.4.2-1 Table 11.4.5-1

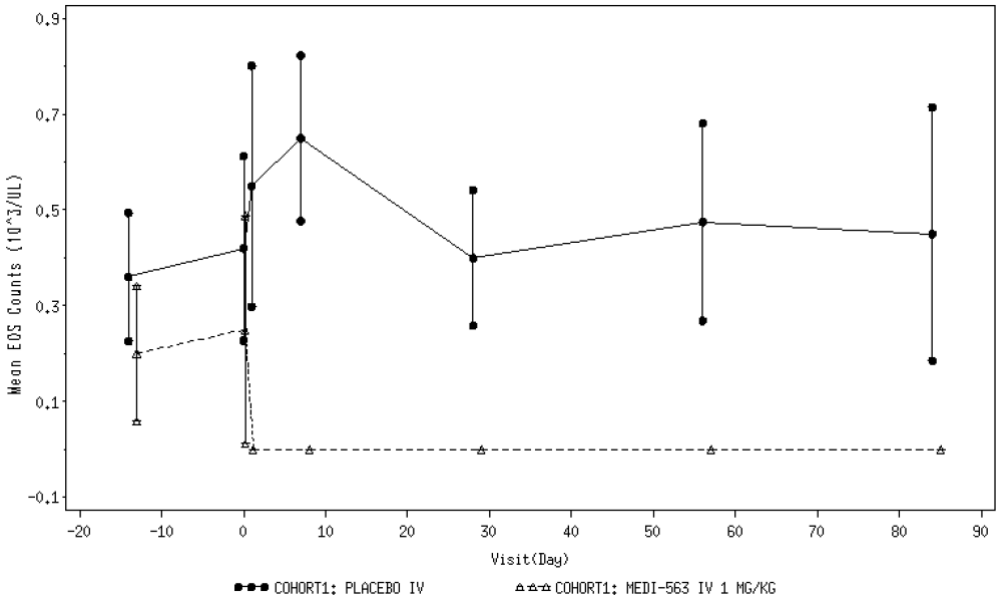
2.3.2.2　血中好酸球

コホート 1 及び 2 の平均血中好酸球数の推移（コホート 1 は Day 84 まで、コホート 2 は Day 140 まで）をそれぞれFigure 2.3.2.2-1及びFigure 2.3.2.2-2に、両コホートのベースラインからの血中好酸球数の平均変化率をTable 2.3.2.2-1に示した。

コホート 1 では、ベンラリズマブ 1.0 mg/kg IV 投与翌日に血中好酸球数は低下し、Day 84 まで維持された。Day 1 では血中好酸球数のベースラインからの平均変化率は−100%であった。プラセボ群では減少は認められなかった。

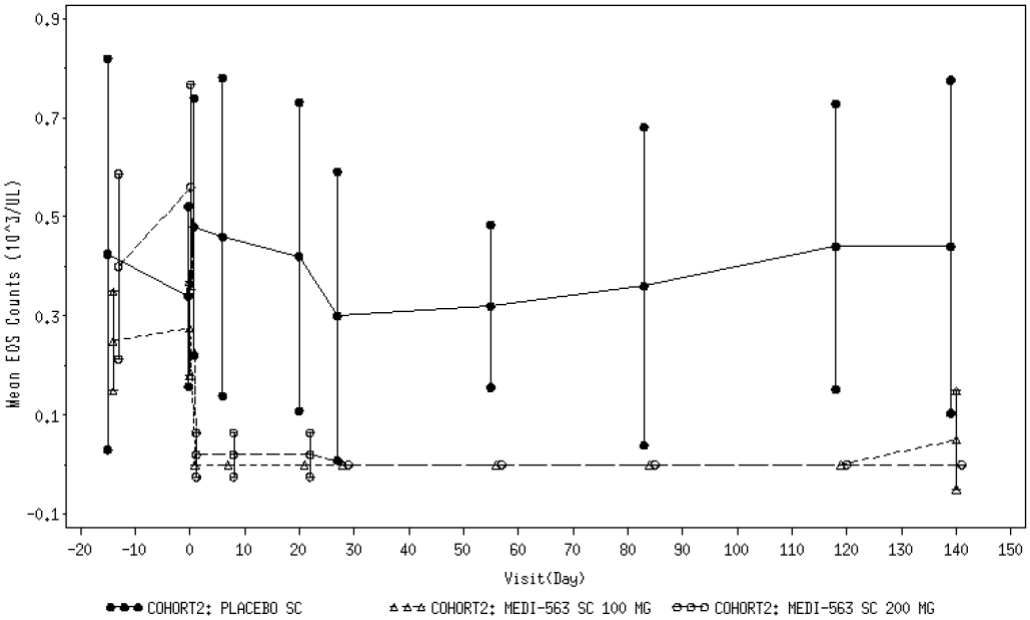
コホート 2 では、ベンラリズマブ 100 又は 200 mg SC 投与翌日に血中好酸球数は低下し、Day 140 まで維持された。血中好酸球数のベースラインからの平均変化率は試験期間を通じてほぼ−100%であった。プラセボ群では減少は認められなかった。

Figure 2.3.2.2-1 平均血中好酸球数の推移（MI-CP166 試験、コホート 1）



For Cohort 1, Day 84 was the last scheduled visit. Any patient whose eosinophil count in peripheral blood had not returned to at least 100 eosinophils/μL or had not returned to ≥70% of the baseline value at the last scheduled visit was asked to return to the study site every other month until the eosinophil count met 1 of the criteria.
Error bars represent SD.
EOS Eosinophil; IV Intravenous;
Source: 参考 5.3.4.2-1 Figure 14.2.4.3.1-1

Figure 2.3.2.2-2 平均血中好酸球数の推移（MI-CP166 試験、コホート 2）



For Cohort 2, Day 140 was the last scheduled visit. Any patient whose eosinophil count in peripheral blood had not returned to at least 100 eosinophils/μL or had not returned to ≥70% of the baseline value at the last scheduled visit was asked to return to the study site every other month until the eosinophil count met 1 of the criteria.
Error bars represent SD.
EOS Eosinophil; SC Subcutaneous;
Source: 参考 5.3.4.2-1 Figure 14.2.4.3.1-2

Table 2.3.2.2-1 血中好酸球数のベースラインからの変化率（MI-CP166 試験）

	Cohort 1 (IV)		Cohort 2 (SC)			
		Benralizumab		Benralizumab		
Visit, parameter	Placebo N=5	1.0 mg/kg N=8	Placebo N=5	100 mg N=4	200 mg N=5	Total N=9
Day 0, n	5	4	5	4	5	9
mean (×10^3 cells/μL)	0.42	0.25	0.34	0.28	0.56	0.43
(SD)	(0.19)	(0.24)	(0.18)	(0.10)	(0.21)	(0.22)
Day 1, n	4	5	5	4	5	9
mean % change	50.24	−100	36.67	−100	−96.67	−98.15
(SD)	(102.66)	(0)	(24.72)	(0)	(7.45)	(5.56)
Day 7, n	4	6	5	4	5	9
mean % change	82.14	−100	26.67	−100	−96.00	−97.78
(SD)	(89.12)	(0)	(41.83)	(0)	(8.94)	(6.67)
Day 21, n	NA	NA	5	4	5	9
mean % change	NA	NA	16.67	−100	−96.67	−98.15
(SD)			(40.82)	(0)	(7.45)	(5.56)
Day 28, n	2	5	5	3	5	8
mean % change	62.50	−100	−16.67	−100	−100	−100
(SD)	(123.74)	(0)	(40.82)	(0)	(0)	(0)
Day 56, n	4	5	5	4	5	9
mean % change	36.01	−100	−3.33	−100	−100	−100
(SD)	(72.85)	(0)	(24.72)	(0)	(0)	(0)
Day 84, n	4	6	5	4	5	9
mean % change	25.42	−100	3.33	−100	−100	−100
(SD)	(41.84)	(0)	(67.08)	(0)	(0)	(0)
Day 119, n	NA	NA	5	4	5	9
mean % change	NA	NA	35.00	−100	−100	−100
(SD)			(48.02)	(0)	(0)	(0)
Day 140, n	NA	NA	5	4	5	9
mean % change	NA	NA	41.67	−75.00	−100	−88.89
(SD)			(93.91)	(50.00)	(0)	(33.33)

n: Number of subjects at each visit.
IV Intravenous; NA Not applicable; SC Subcutaneous
Source: 参考 5.3.4.2-1 Table 14.2.1.3.1 and 参考 5.3.4.2-1 Table 14.2.1.3.3

2.3.2.3 気道中好酸球

コホート 1 及びコホート 2 の気道粘膜生検組織中の好酸球絶対数（アポトーシスを起こしている好酸球を含む）のベースラインからの変化率をTable 2.3.2.3-1に示した。

コホート 1 のベンラリズマブ（1.0 mg/kg IV）群では、気道粘膜生検組織中の平均好酸球絶対数（アポトーシスを起こしている好酸球を含む）は、プラセボ群と比較して Day 28 まで顕著に減少した。Day 28 の気道粘膜中の好酸球絶対数のベースラインからの変化率は、ベンラリズマブ群で−43.35%（平均値、以下同様）と好酸球数は減少し、プラセボ群の変化率は 40.48%と好酸球数は増加した（両側 t 検定で p=0.085、両側 Wilcoxon 順位和検定で p=0.284）。気道粘膜中の平均好酸球絶対数（アポトーシスを起こしている好酸球を含まない）でも同様の傾向が認められた。Day 28 の気道粘膜中のアポトーシスを起こしている好酸球数は、ベンラリズマブ群及びプラセボ群ともにベースラインから上昇し、その変化率はそれぞれ 310.76%及び 50.00%であった。（両側 t 検定：p=0.486、両側 Wilcoxon 順位和検定：p=0.643）（参考 5.3.4.2-1 Table 14.2.1.1.3.3）。

コホート 2 の 100 又は 200 mg SC 群では、気道粘膜生検組織中の平均好酸球絶対数（アポトーシスを起こしている好酸球を含む）は、プラセボ群と比較して Day 84 まで顕著に減少した。Day 84 の気道粘膜中の好酸球絶対数のベースラインからの変化率は、ベンラリズマブ 100 及び 200 mg SC 群を併合した群では−81.98%（平均値、以下同様）（100 及び 200 mg 群でそれぞれ−73.95%及び−88.40%）と好酸球数は減少し、プラセボ群の変化率は 2.44%と好酸球数は増加した（両側 t 検定：p=0.039、両側 wilcoxon 順位和検定：p=0.059）。中央値では、ベンラリズマブ群及びプラセボ群ともに好酸球数の減少が認められたものの、プラセボ群で変化率が−46.67%に対し、ベンラリズマブ群では−95.81%であった。また、気道粘膜中の好酸球絶対数（アポトーシスを起こしている好酸球を含まない）でも同様の傾向が認められた。

Table 2.3.2.3-1 気道粘膜生検組織中の好酸球絶対数（アポトーシスを起こしている好酸球を含む）のベースラインからの変化率（MI-CP166 試験）

Absolute eosinophil counts (including eosinophils undergoing apoptosis) (/HPF)	Cohort 1 (IV)		Cohort 2 (SC)			
				Benralizumab		
	Placebo N=5	Benralizumab 1.0 mg/kg N=8	Placebo N=5	100 mg N=4	200 mg N=5	Total N=9
Screening, n	5	8	5	4	5	9
Mean	4.897	3.084	2.725	2.402	4.531	3.585
(SD)	(3.028)	(2.612)	(2.209)	(2.612)	(2.018)	(2.419)
Median	4.467	2.163	2.100	1.807	5.750	3.180
(min, max)	(1.52, 9.28)	(0.55, 8.27)	(0.40, 6.32)	(0.23, 5.76)	(2.23, 6.37)	(0.23, 6.37)
Day 28, n	5	8	NA	NA	NA	NA
Mean % change	40.48	−43.35	NA	NA	NA	NA
(SD)	(110.09)	(50.86)				
Median % change	19.58	−61.89	NA	NA	NA	NA
(min, max)	(−92.5, 201.3)	(−91.2, 30.5)				
p-value [a]		0.085				
p-value [b]		0.284				
Day 84, n	1	5	5	4	5	9
Mean % change	−37.14	−40.18	2.44	−73.95	−88.40	−81.98
(SD)	(NA)	(68.79)	(103.95)	(49.34)	(11.35)	(32.18)
Median % change	−37.14	−59.26	−46.67	−97.90	−88.87	−95.81
(min, max)	(−37.1, −37.1)	(−96.9, 75.4)	(−98.9, 146.8)	(−100.0, −0.0)	(−100.0, −72.7)	(−100.0, −0.0)
p-value [a]						0.039
p-value [b]						0.059

a: The p-value represents a comparison of mean percent change from baseline between combined placebo and combined benralizumab treatment groups within each cohort using a t-test.
b: The p-value represents a comparison of percent change from baseline between placebo and benralizumab treatment groups within each cohort using a Wilcoxon rank-sum test.
HPF High power field; IV Intravenous; NA Not applicable; SC Subcutaneous;
Source: 参考 5.3.4.2-1 Table 14.2.1.1.1.1 and 参考 5.3.4.2-1 Table 14.2.1.1.1.3

2.3.2.4 誘発喀痰の評価

誘発喀痰中好酸球数のベースラインからの変化率の平均値及び中央値をTable 2.3.2.4-1に示した。

コホート 1 のベンラリズマブ（1.0 mg/kg IV）群では、Day 21 の誘発喀痰中好酸球数のベースラインからの変化率の平均値及び中央値（以下同様）はそれぞれ−24.59%及び−18.71%であり、好酸球数の低下が認められたが、プラセボ群では 161.57%及び 146.15%と、好酸球数は上

昇した。Day 77 では、ベンラリズマブ群の誘発喀痰中好酸球数のベースラインからの変化率は、それぞれ−13.49%及び−17.74%であったが、プラセボ群では 82.02%及び−16.67%であった。

コホート 2 の Day 28 の誘発喀痰中好酸球数のベースラインからの変化率の平均値は、プラセボ群、ベンラリズマブ 100 mg SC 群、及びベンラリズマブ 200 mg SC 群で、それぞれ−64.80%、−75.35%及び−87.53%であり、ベンラリズマブ 200 mg SC 群で、好酸球数の減少の度合いが最も高かった。Day 77 では、プラセボ群、100 mg SC 群及び 200 mg SC 群で変化率の平均値はそれぞれ−76.42%、−65.39%及び−97.24%であった。Day 140 では、誘発喀痰中好酸球数のベースラインからの変化率の平均値はプラセボ群と 200 mg SC 群で同様であった。

Table 2.3.2.4-1 誘発喀痰中好酸球数のベースラインからの変化率の平均値及び中央値（MI-CP166 試験）

	Cohort 1 (IV)		Cohort 2 (SC)			
		Benralizumab		Benralizumab		
Visit, parameter	Placebo N=5	1.0 mg/kg N=8	Placebo N=5	100 mg N=4	200 mg N=5	Total N=9
Screening, n	5	8	5	4	5	9
Mean, % derived (SD)	13.85 (10.30)	6.59 (2.21)	34.11 (32.66)	10.46 (7.70)	4.87 (2.44)	7.36 (5.82)
Median % change (min, max)	13.00 (4.8, 31.0)	5.73 (4.3, 11.0)	16.75 (2.9, 73.9)	8.30 (4.5, 20.8)	3.88 (2.5, 7.8)	4.60 (2.5, 20.8)
Day 21, n	5	7	NA	NA	NA	NA
Mean % change (SD)	161.57 (273.88)	−24.59 (63.25)	NA	NA	NA	NA
Median % change (min, max)	146.15 (−91.9, 600.0)	−18.71 (−100.0, 50.0)	NA	NA	NA	NA
Day 28, n	NA	NA	4	4	4	8
Mean % change (SD)	NA	NA	−64.80 (22.95)	−75.35 (36.75)	−87.53 (13.22)	−81.44 (26.39)
Median % change (min, max)	NA	NA	−66.62 (−90.9, −35.1)	−89.58 (-100.0, −22.2)	−89.98 (−100.0, −70.2)	−89.98 (−100.0, −22.2)
Day 56, n	5	6	NA	NA	NA	NA
Mean % change (SD)	33.46 (101.34)	−1.13 (49.76)	NA	NA	NA	NA
Median % change (min, max)	57.89 (−91.1, 164.3)	−1.29 (−68.8, 63.6)	NA	NA	NA	NA
Day 77, n	5	6	3	4	5	9
Mean % change (SD)	82.02 (176.92)	−13.49 (57.49)	−76.42 (23.63)	−65.39 (65.86)	−97.24 (6.17)	−83.09 (43.90)
Median % change (min, max)	−16.67 (−83.9, 289.3)	−17.74 (−80.6, 63.6)	−87.02 (−92.9, −49.3)	−97.45 (−100.0, 33.3)	−100.00 (−100.0, −86.2)	−100.00 (−100.0, 33.3)

Sputum eosinophil data were derived and if patients did not have 400 cells, data were normalised to 400 cells.
Sputum samples were collected on different days in Cohort 1 relative to Cohort 2; days where samples were not collected for a given cohort are marked “NA.”
IV Intravenous; NA Not applicable; SC Subcutaneous

Table 2.3.2.4-1 誘発喀痰中好酸球数のベースラインからの変化率の平均値及び中央値（MI-CP166 試験） (Continued)

	Cohort 1 (IV)		Cohort 2 (SC)			
		Benralizumab		Benralizumab		
Visit, parameter	Placebo N=5	1.0 mg/kg N=8	Placebo N=5	100 mg N=4	200 mg N=5	Total N=9
Day 119, n	NA	NA	4	4	3	7
Mean % change (SD)	NA	NA	−46.68 (64.67)	−81.94 (36.11)	151.95 (421.63)	18.30 (274.85)
Median % change (min, max)	NA	NA	−66.46 (−95.7, 41.9)	−100.00 (−100.0, −27.8)	−82.86 (−100.0, 638.7)	−100.00 (−100.0, 638.7)
Day 140, n	NA	NA	4	4	4	8
Mean % change (SD)	NA	NA	−74.12 (24.27)	−43.00 (57.31)	−75.71 (44.14)	−59.36 (50.48)
Median % change (min, max)	NA	NA	−78.29 (−96.1, −43.8)	−44.34 (−100.0, 16.7)	−96.59 (−100.0, −9.7)	−88.26 (−100.0, 16.7)

Sputum eosinophil data were derived and if patients did not have 400 cells, data were normalised to 400 cells.
Sputum samples were collected on different days in Cohort 1 relative to Cohort 2; days where samples were not collected for a given cohort are marked “NA.”
IV Intravenous; NA Not applicable; SC Subcutaneous
Source: 参考 5.3.4.2-1 Table 14.2.1.2.1 and 参考 5.3.4.2-1 Table 14.2.1.2.3

2.3.2.5 骨髄評価

コホート 1 では、プラセボ群 1 名及びベンラリズマブ群 4 名においてスクリーニング時及び Day 28 に骨髄サンプルを採取した。病理医は盲検下で骨髄サンプルを確認した。スクリーニング時から Day 28 でベンラリズマブ群の全被験者で好酸球（前駆体を含む）が減少したが、プラセボ群では上昇した。これらの変化はいずれも正常の範囲内であった。好塩基球（前駆体を含む）は、ベンラリズマブ群の全被験者で変化は認められなかったが、プラセボ群では増加した。ベンラリズマブ群のほとんどの被験者は、スクリーニング時及び試験期間中の好塩基球（前駆体を含む）は 0%であった。

コホート 2 では、100 mg SC 群の 1 名からスクリーニング時と Day 84 に骨髄サンプルを採取した。好酸球は減少したが、好塩基球に変化はみられなかった（スクリーニング時及び Day 84 はともに 0%であった）。これらの変化はいずれも正常範囲内であった。

コホート 1 及びコホート 2 では、骨髄サンプル中の他の骨髄系前駆細胞の変化は正常範囲内であった。

2.3.2.6 好酸球数の回復

コホート 1 及びコホート 2 の追跡調査期間中に血中好酸球数が回復した被験者数をTable 2.3.2.6-1に示した。

コホート 1 のベンラリズマブ 1.0 mg/kg IV 群では、5 名が最終来院後 12 ヵ月まで追跡調査を実施し、血中好酸球数が 100/μL 以上又はベースライン値の 70%以上に回復していることを確認した。残りの 3 名は、治験を中止した又は長期間の追跡調査期間の血中好酸球数が得られなかったかのいずれかであった。

コホート 2 のベンラリズマブ 100 又は 200 mg SC 群の 9 名全員が、最終来院後 12 ヵ月まで追跡調査を実施し、血中好酸球数が 100/μL 以上又はベースライン値の 70%以上に回復していることを確認した。

Table 2.3.2.6-1 追跡調査期間中の血中好酸球数回復の被験者数（MI-CP166 試験）

	Benralizumab treatment groups		
Visit [a]	1.0 mg/kg IV [b] N=8	100 mg SC N=4	200 mg SC N=5
FSV, n/N (%)	0/5 (0.0)	1/4 (25.0)	0/5 (0.0)
1 month post FSV, n/N (%)	0/5 (0.0)	1/4 (25.0)	0/5 (0.0)
2 months post FSV, n/N (%)	0/5 (0.0)	1/4 (25.0)	1/5 (20.0)
3 months post FSV, n/N (%)	0/5 (0.0)	1/4 (25.0)	3/5 (60.0)
4 months post FSV, n/N (%)	0/5 (0.0)	2/4 (50.0)	4/5 (80.0)
5 months post FSV, n/N (%)	0/5 (0.0)	3/4 (75.0)	4/5 (80.0)
6 months post FSV, n/N (%)	2/5 (40.0)	4/4 (100)	5/5 (100)
9 months post FSV, n/N (%)	4/5 (80.0)	4/4 (100)	5/5 (100)
12 months post FSV, n/N (%)	5/5 (100)	4/4 (100)	5/5 (100)

Eosinophil recovery was defined as the date peripheral blood eosinophil counts were at least 100 eosinophils/μL or had returned to 70% of the baseline value.
n= number of patients with eosinophil recovery and N=total patients available for assessment
a: A month period was equal to 30 days.
b: Percentages in the 1.0 mg/kg IV group were based on 5 patients and did not include Patient [redacted] who discontinued from the study early, Patient [redacted] who did not have eosinophil recovery at 12 months after the final scheduled visit, and Patient [redacted] who had missing data.
FSV Final Scheduled Visit; IV Intravenous, SC Subcutaneous.
Source: 参考 5.3.4.2-1 Table 14.2.1.3.4

2.3.2.7 血中好塩基球

自動化血液分析器による好塩基球数の測定は、信頼性が十分でないとされているため（Ducrest et al 2005）、コホート 2 においてフローサイトメトリーで血中好塩基球数を測定した。

100 又は 200 mg 群の血中好塩基球数の中央値は、おおむね投与後 1 日までに低下し、プラセボ群と比べて Day 140 まで減少傾向が認められた。プラセボ群、100 mg 群、200 mg 群においてベースラインから最も低下したのは Day 28 であり、その変化率の中央値はそれぞれ−19.01%、−77.14%及び−88.58%であった（参考 5.3.4.2-1 Table 14.2.1.4.1.3-1）。

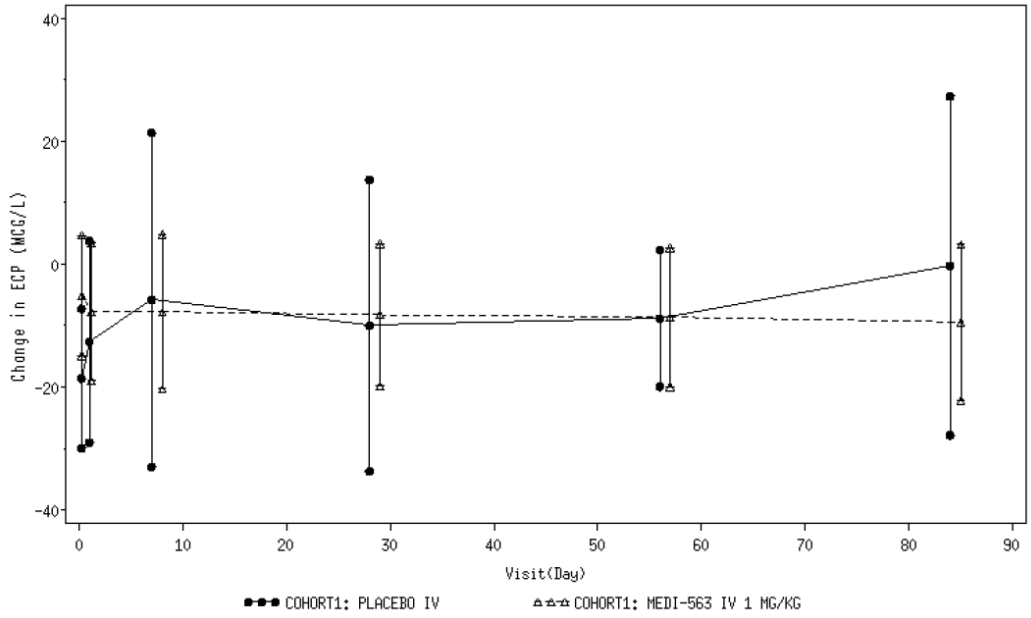
好塩基球数が Day 140 までにベースライン値まで回復した被験者は、ベンラリズマブ 100 mg 群で 4 名中 1 名（25%）、ベンラリズマブ 200 mg 群で 5 名中 1 名（20%）であった。Day 140 以降はフローサイトメトリーによる測定は実施しなかった。

2.3.2.8 ECP

コホート 1 のベンラリズマブ群では、治験薬投与 6 時間後から規定の最終来院日（Day 84）までに認められた血清中 ECP 濃度のベースラインからの平均変化量は−9.4～−5.1 μg/L と血清中 ECP 濃度の低下が認められた（Figure 2.3.2.8-1、参考 5.3.4.2-1 Table 14.2.1.12.2）。プラセボ群では、同期間の血清中 ECP 濃度のベースラインからの平均変化量は−18.6～−0.3 μg/L の範囲であった。

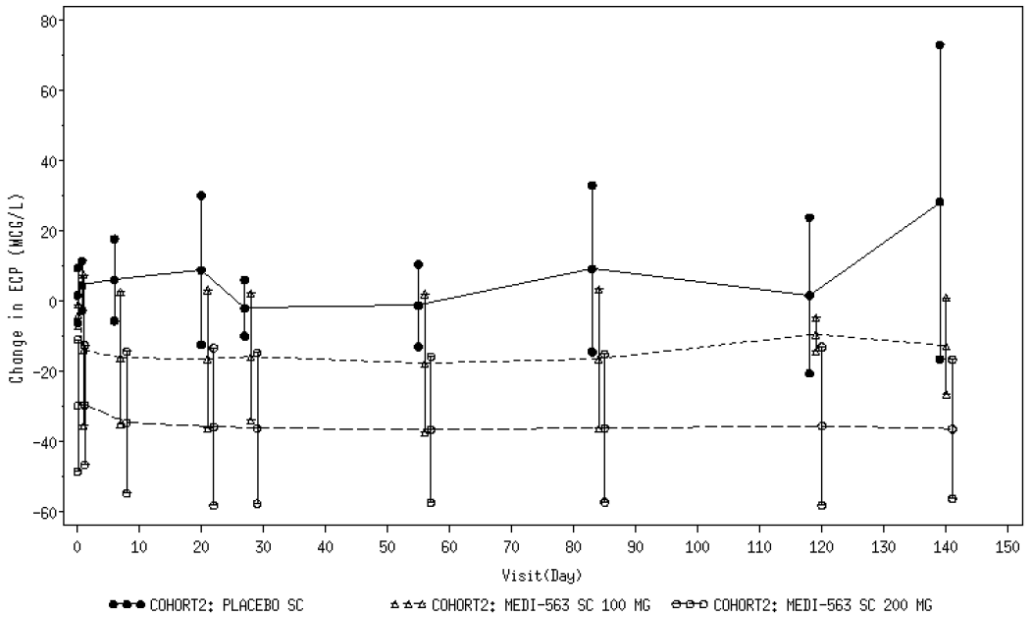
コホート 2 の 100 mg 及び 200 mg 群では、Day 1 から規定の最終来院日（Day 140）までに認められた血清中 ECP 濃度のベースラインからの平均変化量は、それぞれ−18.0～−9.5 μg/L 及び−37.2～−29.6 μg/L と血清中 ECP 濃度の低下が認められた（Figure 2.3.2.8-2、参考 5.3.4.2-1 Table 14.2.1.12.2）。プラセボ群の同期間の血清中 ECP 濃度の平均値は、ベースラインから増加した。

Figure 2.3.2.8-1 血清中 ECP 濃度のベースラインからの平均変化量（MI-CP166 試験、コホート 1）



Error bars represent SD.
IV Intravenous;
Source: 5.3.4.2-1 Figure 14.2.4.7-1

Figure 2.3.2.8-2 血清中 ECP 濃度のベースラインからの平均変化量（MI-CP166 試験、コホート 2）



Error bars represent SD.
SC Subcutaneous;
Source: 5.3.4.2-1 Figure 14.2.4.7-2

2.3.2.9 EDN

コホート 1 のベンラリズマブ群では、Day 7 から規定の最終来院日（Day 84）までの各来院時の血清中 EDN 濃度のベースラインからの平均変化率は−90.23%～−36.80%であり、血清中

EDN 濃度の減少が認められた（Table 2.3.2.9-1）。プラセボ群では、ベースラインと比較して同期間中の血清中 EDN 濃度の低下はほとんど認められなかった。

コホート 2 で Day 7 から規定の最終来院日（Day 140）までの各来院時の血清中 EDN 濃度のベースラインからの平均変化率は 100 mg 群及び 200 mg でそれぞれ、−90.00%～−45.82%及び−97.23%～−61.51%であり、血清中 EDN 濃度の低下が認められた（Table 2.3.2.9-1）。200 mg 群では、ベンラリズマブ 100 mg 群と比較して血清中 EDN 濃度の低下の度合いは高かった。プラセボ群では、ベースラインと比較して同期間中の血清中 EDN 濃度の低下はほとんど認められなかった。

Table 2.3.2.9-1 血清中 EDN 濃度のベースラインからの変化率（MI-CP166 試験）

	Cohort 1 (IV)		Cohort 2 (SC)			
		Benralizumab		Benralizumab		
	Placebo	1.0 mg/kg	Placebo	100 mg	200 mg	Total
Visit, parameter	N=5	N=8	N=5	N=4	N=5	N=9
Day 0 [a], n	5	8	5	4	5	9
Mean, ng/L	48.16	41.10	55.62	29.38	50.34	41.02
(SD)	(30.69)	(24.52)	(44.55)	(6.38)	(23.16)	(20.14)
Day 1, n	5	8	5	4	5	9
mean % change	10.36	−8.66	3.37	15.45	−10.15	1.23
(SD)	(29.69)	(31.34)	(24.72)	(31.63)	(37.49)	(35.50)
Day 7, n	5	8	5	4	5	9
mean % change	5.57	−36.80	−6.78	−45.82	−61.51	−54.53
(SD)	(27.54)	(38.20)	(19.29)	(17.83)	(21.89)	(20.67)
Day 21, n	NA	NA	5	4	5	9
mean % change	NA	NA	−18.95	−83.49	−87.50	−85.72
(SD)			(29.06)	(10.57)	(20.54)	(16.04)
Day 28 pre-dose, n	4	8	5	4	5	9
mean % change	−6.48	−81.70	−6.01	−83.17	−93.77	−89.06
(SD)	(11.89)	(21.66)	(23.95)	(8.66)	(11.83)	(11.37)
Day 56 pre-dose, n	5	8	5	4	5	9
mean % change	12.53	−87.49	0.18	−88.14	−95.71	−92.35
(SD)	(17.28)	(11.79)	(73.85)	(19.73)	(9.00)	(14.23)
Day 84, n	4	7	5	4	5	9
mean % change	31.66	−90.23	−2.49	−90.00	−97.23	−94.02
(SD)	(43.09)	(11.35)	(43.46)	(12.55)	(3.09)	(8.85)
Day 119, n	NA	NA	5	4	5	9
mean % change	NA	NA	−1.88	−85.90	−96.28	−91.67
(SD)			(95.74)	(16.96)	(5.20)	(12.30)
Day 140, n	NA	NA	5	4	5	9
mean % change	NA	NA	50.46	−76.96	−96.94	−88.06
(SD)			(106.71)	(29.08)	(3.87)	(20.87)

a: The Day 0 value was prior to investigational product administration. If the Day 0 value was missing or invalid, the baseline value was determined from the last timepoint prior to investigational product administration.
IV Intravenous; NA Not applicable; SC Subcutaneous
Source: 参考 5.3.4.2-1 Table 14.2.1.12.1 and 参考 5.3.4.2-1 Table 14.2.1.12.3

2.3.2.10 インターロイキン-5

コホート 1 のベンラリズマブ群では、Day 1 から規定の最終来院日（Day 84）までに認められた血清中インターロイキン-5（IL-5）濃度のベースラインからの平均変化率は 176.19%～281.67%と、血清中 IL-5 濃度の上昇が認められた（参考 5.3.4.2-1 Table 14.2.1.12.3）。プラセボ

群では、ベースラインと比較して同期間の血清中 IL-5 濃度の上昇はほとんど認められなかった。

コホート 2 で、Day 7 から規定の最終来院日（Day 140）までの各来院時の血清中 IL-5 濃度のベースラインからの平均変化率は 100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ、0%～58.33%及び 185.64%～414.87%であり、100 mg 群と比較して 200 mg では血清中 IL-5 濃度の上昇の度合いが大きかった（参考 5.3.4.2-1 Table 14.2.1.12.3）。プラセボ群では、ベースラインと比較して同期間の血清中 IL-5 濃度の上昇はほとんど認められなかった。

2.3.2.11 気道粘膜生検による肥満細胞及び好塩基球

コホート 1 では気道粘膜生検による肥満細胞及び好塩基球の解析は実施しなかった。コホート 2 では、100 mg 群の Day 84 において、気道粘膜生検による好塩基球数はベースラインからの変化率は−20.80%と低下が認められた（参考 5.3.4.2-1 Table 14.2.1.11.3）。一方、プラセボ群では 167.57%と好塩基球数の上昇が認められた。200 mg 群では各時点で好塩基球はほとんど検出されなかったため、投与後の変化について解釈可能な結果を得ることができなかった。一般的に、好塩基球は気道粘膜にはほとんど存在しないことに留意する必要がある（Bergeron and Boulet 2006）。

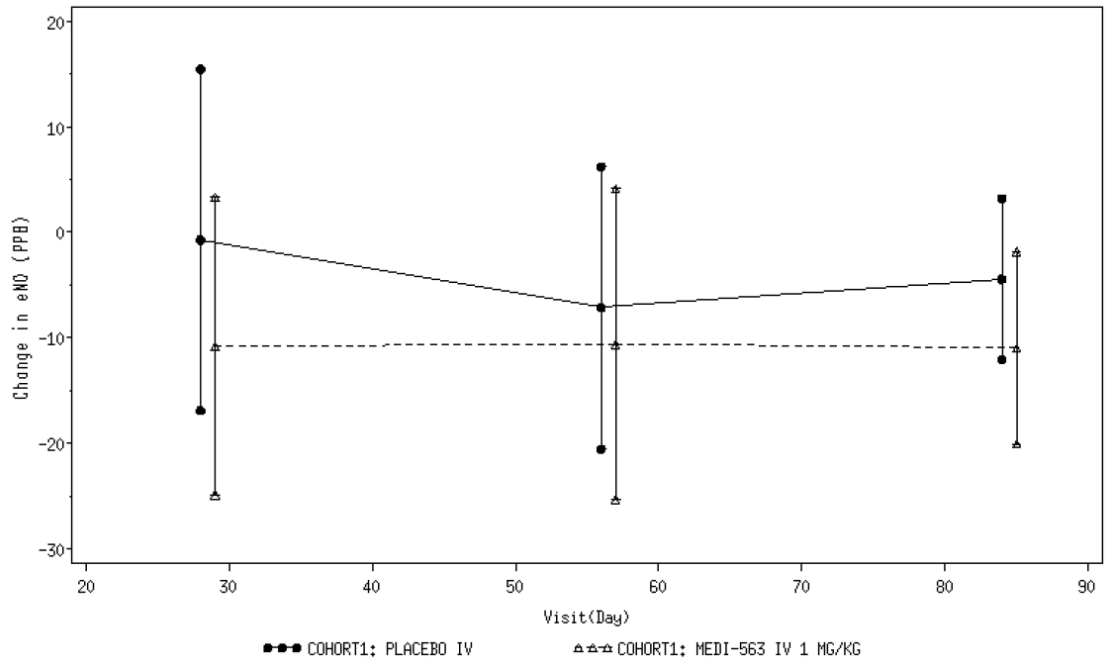
100 mg 及び 200 mg 群では肥満細胞、キマーゼ陽性の肥満細胞及びトリプターゼ陽性肥満細胞の絶対数は Day 84 ではベースラインから上昇した。この変化はプラセボ群においても認められた。試験規模や群間のベースライン特性のばらつきを考慮すると、これらの結果に対する考察は困難だがベンラリズマブ投与により肺組織の肥満細胞が除去されないことを示唆している。

2.3.2.12 FeNO

コホート 1 では、ベンラリズマブ群とプラセボ群でベースラインから Day 84 で FeNO の平均値の変化に差異はなかった（Figure 2.3.2.12-1）。

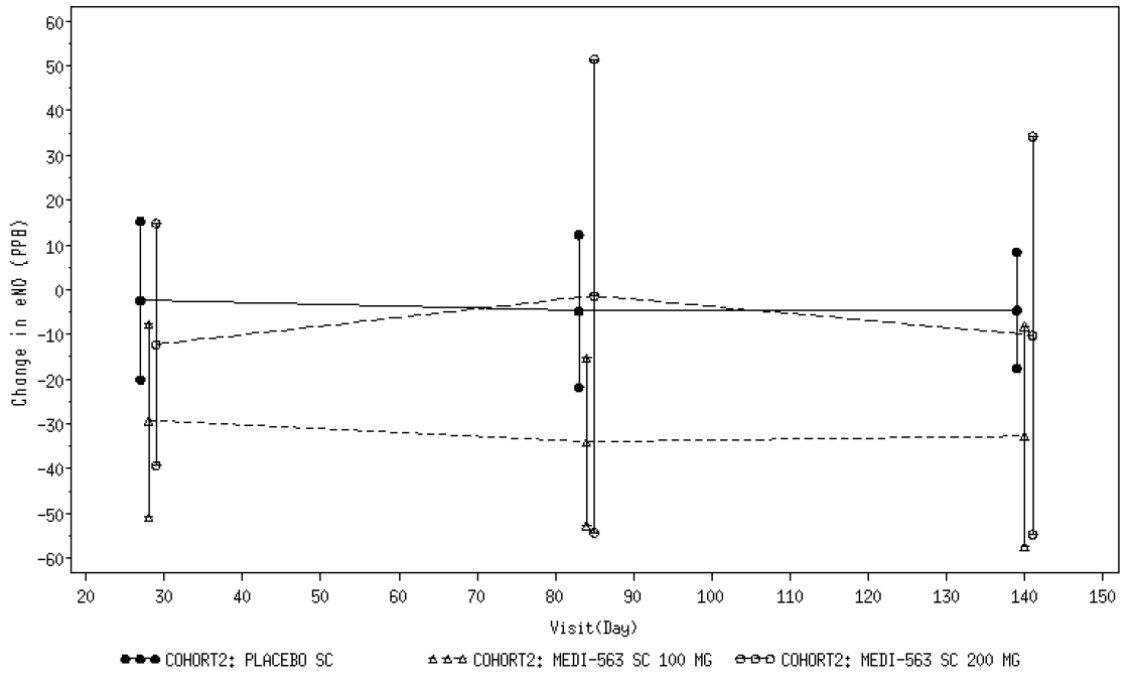
コホート 2 では、プラセボ群及び 200 mg SC 群と比較して 100 mg SC 群では、ベースラインから Day 140 までで FeNO の平均値は相対的に大きく低下した（Figure 2.3.2.12-2）。

Figure 2.3.2.12-1 FeNO のベースラインからの平均変化量の推移（MI-CP166 試験、コホート 1）



Error bars represent SD.
IV Intravenous; PPB Parts per billion;
Source: 参考 5.3.4.2-1 Figure 14.2.4.6-1

Figure 2.3.2.12-2 FeNO のベースラインからの平均変化量の推移（MI-CP166 試験、コホート 2）



Error bars represent SD.
PPB Parts per billion; SC Subcutaneous;.
Source: 参考 5.3.4.2-1 Figure 14.2.4.6-2

2.3.2.13 NK 細胞

コホート 1 では、フローサイトメトリーによる NK 細胞の測定は実施しなかった。

コホート 2 では、100 及び 200 mg SC 投与後に NK 細胞数及び NK 細胞の割合（中央値）の低下が認められた（Table 2.3.2.13-1）。この結果は、増強された抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性を介するベンラリズマブの NK 細胞の動員及び活性化作用に一致した。

Table 2.3.2.13-1 NK 細胞の割合のベースラインからの変化率（MI-CP166 試験、コホート 2）

		Benralizumab treatment groups		
	SC Placebo	SC 100 mg	SC 200 mg	SC Total
Visit, parameter	N=5	N=4	N=5	N=9
Day 0, n	5	4	5	9
Median (%)	6.220	6.335	5.000	5.200
(min, max)	(3.58, 10.29)	(1.73, 8.85)	(2.07, 9.47)	(1.73, 9.47)
Day 1, n	4	4	4	8
Median CFB (%)	16.63	−52.91	−51.96	−51.96
(min, max)	(11.5, 44.6)	(−81.2, −35.4)	(−80.9, −39.4)	(−81.2, −35.4)
Day 7, n	5	4	5	9
Median CFB (%)	−16.42	−25.71	−16.40	−24.19
(min, max)	(−26.0, 57.5)	(−69.2, 8.3)	(−43.5, 37.0)	(−69.2, 37.0)
Day 28, n	5	4	5	9
Median CFB (%)	−1.46	−33.10	−13.20	−26.93
(min, max)	(−35.9, 144.4)	(−38.5, 0.5)	(−59.9, 6.3)	(−59.9, 6.3)
Day 56, n	5	4	5	9
Median CFB (%)	−4.82	−23.29	−34.30	−26.01
(min, max)	(−25.5, 38.0)	(−47.8, 6.5)	(−42.3, 57.6)	(−47.8, 57.6)
Day 84, n	5	4	5	9
Median CFB (%)	13.90	−24.17	−32.37	−27.57
(min, max)	(−17.5, 88.8)	(−46.5, 0.6)	(−44.4, 202.2)	(−46.5, 202.2)
Day 140, n	5	3	4	7
Median CFB (%)	0.19	−23.27	−12.05	−23.27
(min, max)	(−18.3, 13.9)	(−38.0, 40.0)	(−35.7, 27.2)	(−38.0, 40.0)

Natural killer cells (CD3−CD56+) are depicted.
CFB Change from baseline; SC Subcutaneous.
Source: 参考 5.3.4.2-1 Table 14.2.1.4.2.1 and 参考 5.3.4.2-1 Table 14.2.1.4.2.3

2.3.2.14 IL-6

コホート 1 では、平均血清中 IL-6 濃度はベースライン時の 1.716 pg/mL から投与 6 時間後には 7.831 pg/mL に上昇した（参考 5.3.4.2-1 Table 14.2.1.12.1）。投与 1 日後にはベースラインレベルの 1.928 pg/mL まで戻り、Day 84 までベースラインのレベルを維持した。プラセボ群では平均血清中 IL-6 濃度の変化は認められなかった。平均血清中 IL-6 濃度は投与後 1 日から最終来院日（Day 84）までは正常範囲内（0.31～5.00 pg/mL）の値を示した。

コホート 2 では、100 mg 群の 4 名中 1 名のベースライン時の血清中 IL-6 濃度が 29.56 pg/mL であったため、プラセボ群、100 mg 群及び 200 mg 群のベースライン時の平均血清中 IL-6 濃度に偏りがあった（それぞれ 2.566、8.885 及び 1.216 pg/mL）（参考 5.3.4.2-1 Table 14.2.1.12.1）。この被験者は試験期間を通して血清中 IL-6 濃度が高く、ばらつきが大きかったことから、100 mg 群の血清中 IL-6 濃度のベースラインからの変化は解釈が困難であった。更に、100 mg 群の平均血清中 IL-6 濃度は Day 1 から最終来院日まで Day 56 の投与前を除きいずれも正常範囲（0.31～5.00 pg/mL）よりも高かった。しかし、血清中 IL-6 濃度の中央値ではいずれの時点

でもベースライン時からの上昇は認められなかった。200 mg 群では、平均血清中 IL-6 濃度はベースライン時の 1.216 pg/mL から投与 6 時間後には 3.252 pg/mL に上昇した。投与 1 日後にはベースラインレベルの 1.512 pg/mL まで戻り、Day 140 までベースラインのレベルを維持した。プラセボ群では平均血清中 IL-6 濃度の変化は認められなかった。

2.3.2.15 ADA

コホート 1 では、1.0 mg/kg IV 群の 8 名中 3 名（37.5%）で ADA 陽性を示し、そのうち 2 名（25%）は投与後のみに ADA 陽性を示した。プラセボ群はいずれも陰性であった。

コホート 2 では、9 名中 200 mg SC 群の 1 名で投与後に ADA 陽性を示した。プラセボ群の 1 名が投与前後で ADA 陽性を示した。

コホート 1 では、投与後に ADA 陽性になった 2 名の被験者で Day 84 の血漿中ベンラリズマブ濃度が低下した。コホート 2 で ADA 陽性を示した被験者では血漿中ベンラリズマブ濃度への影響は認められなかった。両コホートにおいて、ADA は好酸球数の回復に影響は与えなかった。詳細は 5.3.5.3-6 に示した。

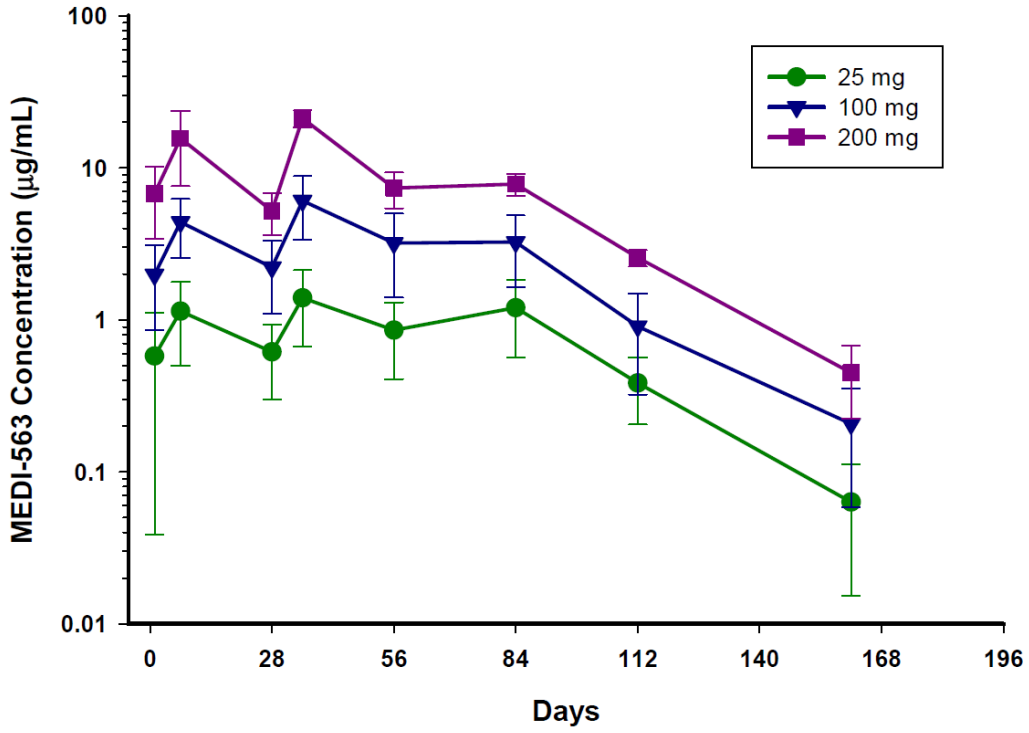
2.3.3 MI-CP197 試験

成人喘息患者にプラセボ又はベンラリズマブ 25、100 若しくは 200 mg を 4 週間隔で 3 回 SC 投与した。

2.3.3.1 薬物動態

各用量群における血清中ベンラリズマブ濃度の平均値の推移をFigure 2.3.3.1-1に示し、PK パラメータの要約をTable 2.3.3.1-1に示した。ベンラリズマブ初回投与後の C_{max} 及び AUC は、25～100 mg の用量範囲でほぼ用量比例的に上昇したが、用量を 100 mg から 200 mg に増加したときの曝露量の増加は用量比よりも大きかった。いずれのベンラリズマブ群においても、Day 56 の投与前血清中ベンラリズマブ濃度は Day 84 と同等であったことから、血清中ベンラリズマブ濃度は 3 回目投与時には定常状態に達していたと考えられた。定常状態でのトラフ濃度は、25～200 mg の用量範囲で用量に比例していた。加えて、ベンラリズマブの $t_{1/2}$（17.2～18.6 日）は 3 用量群間で同様であった。初回投与後の C_{max} 及び AUC における見かけの PK の非線形性は、ベンラリズマブの PK 特性を把握するのに十分な採血時点が設定されていないことが原因と考えられる。以上より、定常状態の血清中ベンラリズマブトラフ濃度が用量に比例しており、すべての用量群で $t_{1/2}$ が同様であったことから、ベンラリズマブの PK は検討した用量範囲内では線形であることが示唆された。

Figure 2.3.3.1-1　血清中ベンラリズマブ濃度推移（MI-CP197 試験）



MEDI-563=Benralizumab
Error bars represent SD.
Source: 参考 5.3.5.1-8 Figure 11.4.1.1-1

Table 2.3.3.1-1　PK パラメータの要約（MI-CP197 試験）

	Benralizumab treatment groups [a]		
	25 mg N=7	100 mg N=6	200 mg N=6
t_{max} (days)	7.00 (7.00 to 28.00)	7.00 (1.00 to 7.00)	7.00 (7.00 to 7.00)
C_{max} (µg/mL)	1.152 (0.615)	4.127 (1.775)	15.637 (8.062)
$AUC_{0-\infty}$ (µg･day/mL)	118.335 (69.640)	405.868 (205.856)	1157.013 (86.444)
$t_{1/2}$ (days)	17.163 (2.368)	18.610 (3.905)	18.315 (3.484)

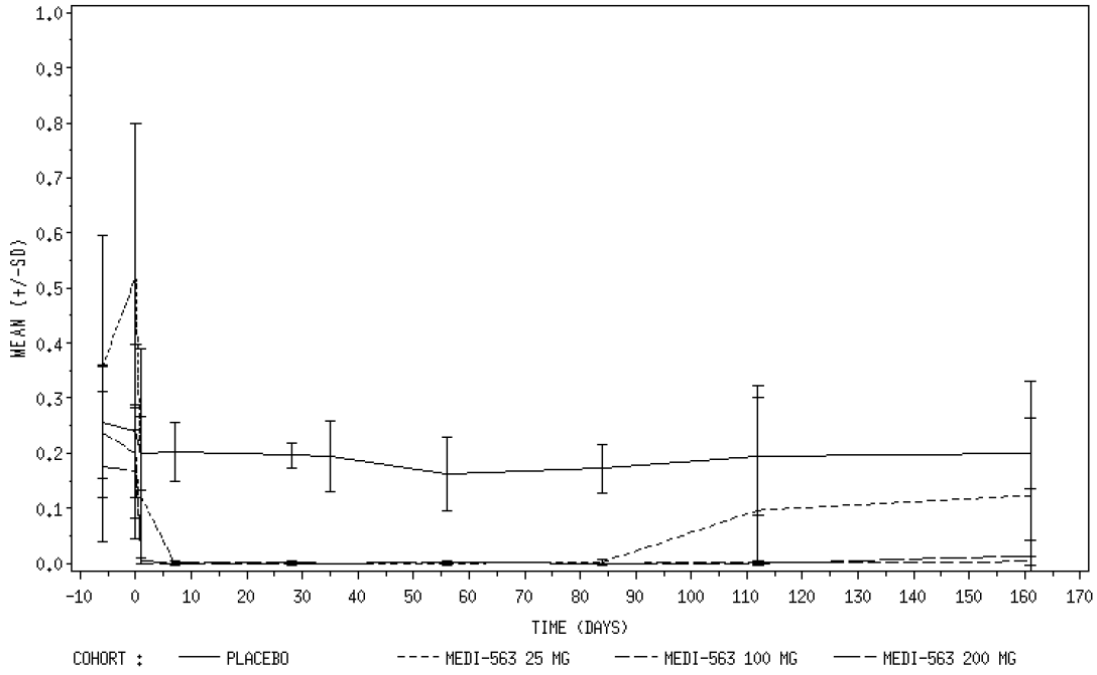
a: All parameters are shown as mean (SD), except for t_{max}, which is shown as median (range).
Source: 参考 5.3.5.1-8 Table 24.2

2.3.3.2　血中好酸球

すべてのベンラリズマブ群で血中好酸球の除去が認められ、最終来院日（Day 161）まで持続した。プラセボ群では血中好酸球数の減少は認められなかった（Figure 2.3.3.2-1）。

100 mg 及び 200 mg 群では Day 1 の平均血中好酸球数の変化率は−95%超の好酸球数の低下が認められたが、25 mg 群の変化率は−76%であった（参考 5.3.5.1-8 Table 20.3）。25 mg 群では、1 名の被験者で Day 1 に血中好酸球数が増加しており、これは Day 1 での喘息の増悪が原因と考えられた。25、100、200 mg 群及びプラセボ群におけるベースライン時の血中好酸球数の中央値はそれぞれ 400、200、120 及び 200/µL であった。投与後 24 時間では、すべてのベンラリズマブ群で完全又はほぼ完全に血中好酸球が除去され（0、0 及び 5/µL）、投与期間を通じて血中好酸球数の低下が持続した。プラセボ群では血中好酸球数の中央値に変化は認められなかった。

Figure 2.3.3.2-1　平均血中好酸球数の推移（MI-CP197 試験）



Unit: 10^3cells/μL
Error bars represent SD.
Source: 参考 5.3.5.1-8 Figure 11.5

2.3.3.3　好酸球数の回復

本臨床試験では、血中好酸球数がベースライン値の 20%以上に回復した時点を好酸球数の回復と定義した。遅くとも最終来院日（Day 161）までに好酸球数が回復しない被験者は、好酸球数が回復するまで 2 カ月に 1 度来院することとした。

最終来院日（Day 161）の 4 ヵ月後までにはベンラリズマブが投与された 18 名中 16 名（88.9%）で好酸球数は回復し、最終来院日の 6 ヵ月後までにはすべての被験者で好酸球数は回復した（Table 2.3.3.3-1）。Day 161 まで完遂した 18 名中 4 名（22%）では、Day 161 までに好酸球数の回復が認められた。

回復基準として、好酸球数 50/μL 以上又はベースライン値の 20%以上を用いた場合、25、100 及び 200 mg 群の回復までの期間の中央値はそれぞれ 160.5 日（範囲 57～219 日）、183.5 日（範囲 108～239 日）及び 186.5 日（範囲 100～214 日）であった（Table 2.3.3.3-2）。25 及び 200 mg 群では最終来院日の 2 ヵ月後まで、100 mg 群では最終来院日の 4 ヵ月後までにすべての被験者の好酸球数 50/μL 以上又はベースライン値の 20%以上に回復した。

Table 2.3.3.3-1 最終来院日及び追跡調査期間中の血中好酸球数回復被験者数（MI-CP197 試験）

	Benralizumab treatment groups			
Visit [a]	25 mg [b] N=7	100 mg N=6	200 mg N=6	Total [c] N=19
FSV (Day 161), n (%)	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	4 (22.2)
2 months after FSV, n (%)	4 (66.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	8 (44.4)
4 months after FSV, n (%)	6 (100)	4 (66.7)	6 (100)	16 (88.9)
6 months after FSV, n (%)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	18 (100)

Eosinophil recover was defined as eosinophil counts of ≥20% of baseline value in only benralizumab patients.
a: A month period was equal to 30 days.
b: Percentages in the 25 mg group were based on 6 patients and did not include Patient [redacted] who discontinued from the study.
c: Percentages in the total group were based on 18 patients and did not include Patient [redacted] who discontinued from the study.
FSV Final Scheduled Visit.
Source: 参考 5.3.5.1-8 Table 25.1

Table 2.3.3.3-2 最終投与から血中好酸球数が 50/μL 以上又はベースライン値の 20%以上に回復するまでの時間（日数）（MI-CP197 試験）

	Benralizumab treatment groups		
Visit	25 mg [a]	100 mg	200 mg
N	6	6	6
Mean (SD)	146.5 (57.1)	183.7 (49.5)	175.8 (44.4)
Median (range)	160.5 (57, 219)	183.5 (108, 239)	186.5 (100, 214)

a: Percentages in the 25 mg group did not include Patient [redacted] who discontinued from the study.
Source: 参考 5.3.5.1-8 Table 25.2

2.3.3.4 血中好塩基球

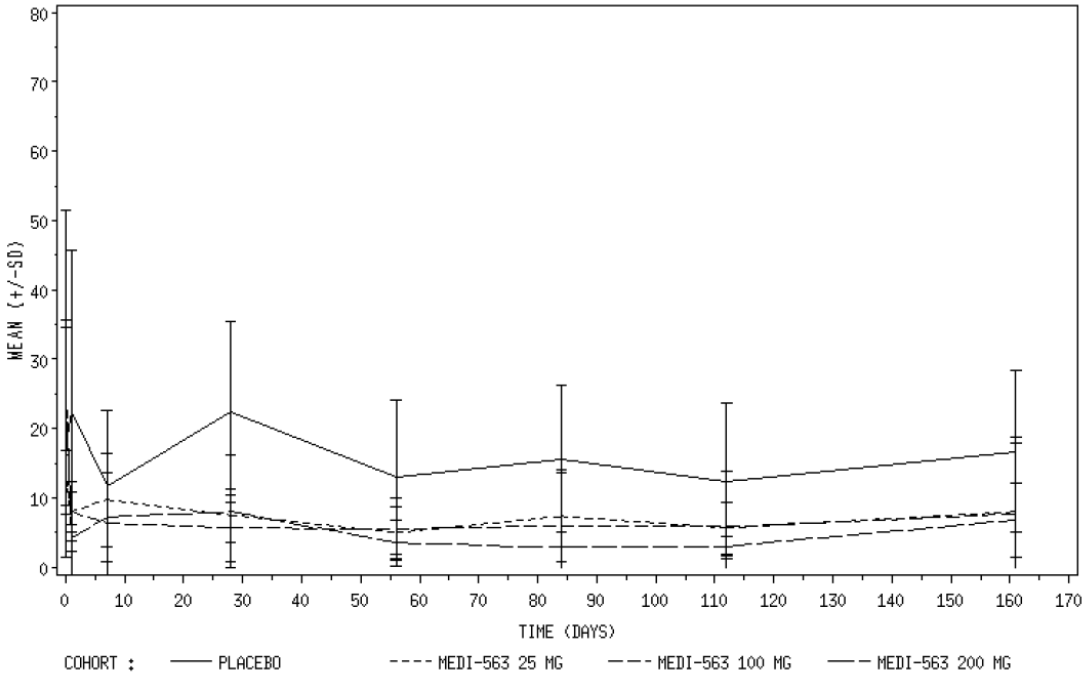
ベンラリズマブが血中好塩基球に対する効果を評価するために、3 名の被験者に対しフローサイトメトリー検査を実施した。その結果、意味のあるデータは得られなかった。

2.3.3.5 ECP

ベンラリズマブ群で SC 投与後に血清中 ECP 濃度の低下が認められ、Day 161 まで持続した。プラセボ群では多くの測定時点において血清中 ECP 濃度が増加した（Figure 2.3.3.5-1）。

25、100 及び 200 mg 群で、Day 1 の血清中 ECP 濃度のベースライン値からの変化率はそれぞれ−65.15%（中央値、以下同様）、−22.73%及び−82.14%であり、Day 7 でのベースライン値からの変化率は、それぞれ−74.07%、−70.98%及び−76.79%であった（参考 5.3.5.1-8 Table 23.3）。また、反復投与後の時点となる Day 84 でのベースライン値からの変化率は、−81.60%、−70.45%及び−82.77%であった。更に、計画された最終来院時（Day 161）でのベースライン値からの変化率はそれぞれ−66.41%、−64.10%及び−78.67%であり、すべてのベンラリズマブ群で、血清中 ECP 濃度の低下が Day 161 まで持続していた。

Figure 2.3.3.5-1　平均血清中 ECP 濃度推移（MI-CP197 試験）



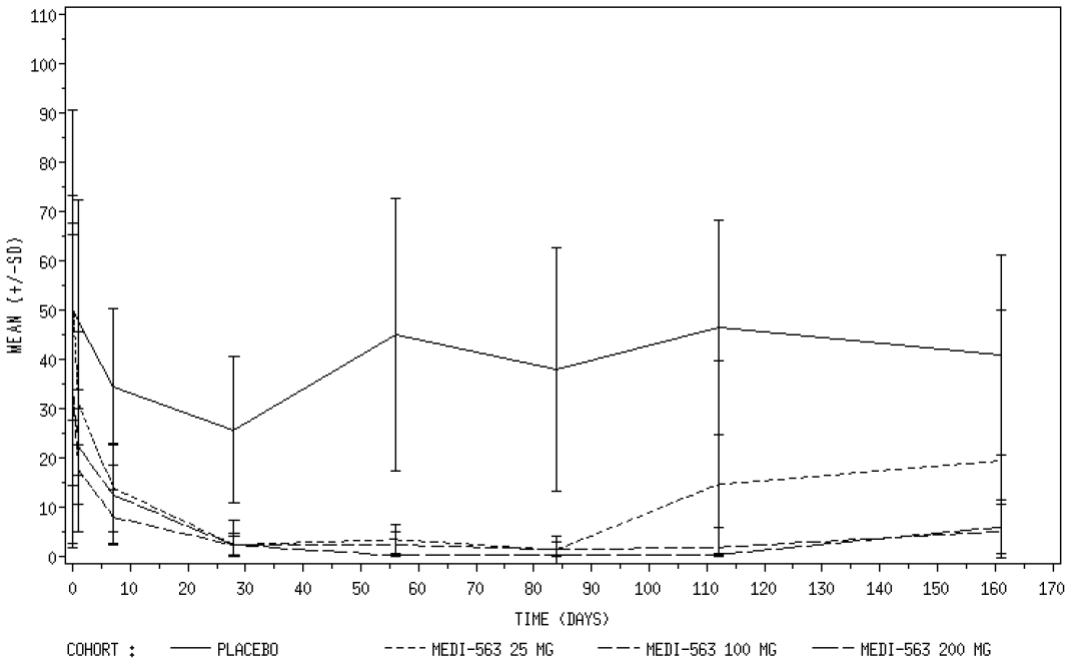
Unit: µg/L
Error bars represent SD.
Source: 参考 5.3.5.1-8 Figure 15.5

2.3.3.6　EDN

ベンラリズマブ群で SC 投与後に血清中 EDN 濃度の減少が認められ、Day 161 まで持続した。プラセボ群ではベンラリズマブ群と比べて血清中 EDN 濃度の減少は軽微であった（Figure 2.3.3.6-1）。

25、100 及び 200 mg 群で、Day 1 での血清中 EDN 濃度のベースライン値からの変化率はそれぞれ−40.30%（中央値、以下同様）、−41.90%及び−14.22%であり、Day 7 でのベースライン値からの変化率は、それぞれ−73.29%、−85.31%及び−66.90%であった（参考 5.3.5.1-8 Table 23.3）。また、反復投与後の時点となる Day 84 でのベースライン値からの変化率は、−99.65%、−98.83%及び−99.47%であった。更に、計画された最終来院時（Day 161）でのベースライン値からの変化率は、−93.70%、−90.00%及び−91.46%であり、すべてのベンラリズマブ群で、血清中 EDN 濃度の低下が Day 161 まで持続していた。

Figure 2.3.3.6-1　平均血清中 EDN 濃度推移（MI-CP197 試験）



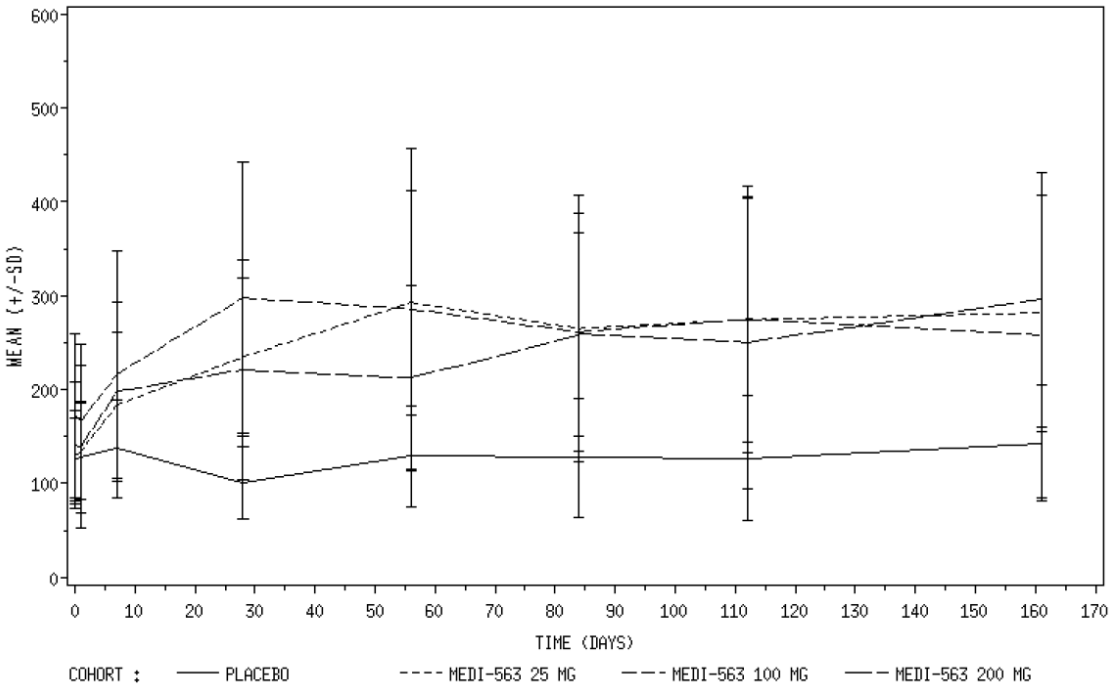
Unit: ng/mL
Error bars represent SD.
Source: 参考 5.3.5.1-8 Figure 16.5

2.3.3.7　Eotaxin-1

ベンラリズマブ群では Day 7 より Day 161 まで血清中 eotaxin-1 濃度の上昇が認められた。プラセボ群では血清中 eotaxin-1 濃度の変動は軽微であった（Figure 2.3.3.7-1）。

すべてのベンラリズマブ群で Day 1 の血清中 eotaxin-1 濃度のベースライン値からの変化率は小さかった。Day 7 でのベースライン値からの変化率は、25、100 及び 200 mg 群で、それぞれ 45.89%（中央値、以下同様）、25.44%及び 33.61%であった（参考 5.3.5.1-8 Table 23.3）。また、反復投与後の時点となる Day 84 でのベースライン値からの変化率は同様に、102.28%、39.19%及び 85.58%であった。更に、計画された最終来院時（Day 161）でのベースライン値からの変化率は、それぞれ 125.28%、47.25%及び 112.07%であり、すべてのベンラリズマブ群で、血清中 eotaxin-1 濃度の上昇が持続していた。

Figure 2.3.3.7-1　平均血清中 eotaxin-1 濃度推移（MI-CP197 試験）



Unit: pg/mL
Error bars represent SD.
Source: 参考 5.3.5.1-8 Figure 17.5

2.3.3.8　IL-5

ベンラリズマブ全用量群で Day 7 より Day 112 まで血清中 IL-5 濃度の増加が認められた。プラセボ群では血清中 IL-5 濃度の増加はなかった。

Day 1 におけるベースラインに対する血清中 IL-5 濃度の変化率は 25 mg 群で 125.81%（中央値、以下同様）と血清中 IL-5 濃度の上昇が認められたが、100 及び 200 mg 群では変化がなかった（参考 5.3.5.1-8 Table 23.3）。Day 7 での変化率は 25、100 及び 200 mg 群で、それぞれ 213.33%、63.33%及び 203.33%、Day 112 での変化率はそれぞれ 219.72%、233.33%及び 173.33%であり、いずれも血清中 IL-5 濃度が上昇していた。Day 161 では、100 及び 200 mg 群で血清中 IL-5 濃度の変化率はそれぞれ 66.58%及び 186.67%と血清中 IL-5 濃度の上昇は持続していたが、25 mg 群ではベースラインのレベルに戻った。

2.3.3.9　血清中免疫グロブリン E

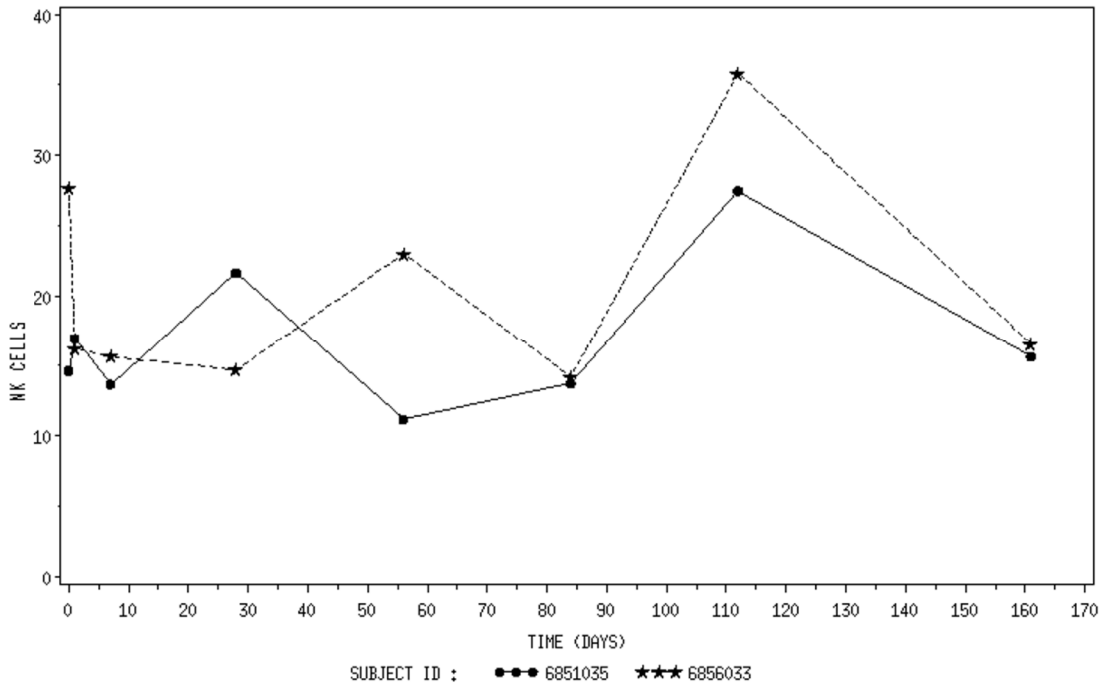
プラセボ群において、治験薬投与後の各時点での血清中総免疫グロブリン E（IgE）濃度のベースラインからの変化量（中央値、以下同様）は、−126.0～−32.0 kU/L であった（参考 5.3.5.1-8 Table 22.2）。25 及び 100 mg 群ではそれぞれ−15.0～18.0 kU/L 及び−13.5～20.0 kU/L とばらつきが大きかった。200 mg 群では Day 28～Day161 の変化量は 16.5～95.5 kU/L であり、上昇傾向が認められた。治験が小規模であり、ベースラインもばらついていることから、この結果は解釈が困難である。

2.3.3.10　NK 細胞

200 mg 群の 5 名の被験者及びプラセボ群の 2 名の被験者でベースラインからの NK 細胞数の変化が評価可能であった。プラセボ群及び 200 mg 群における被験者ごとの絶対数の変化をそ

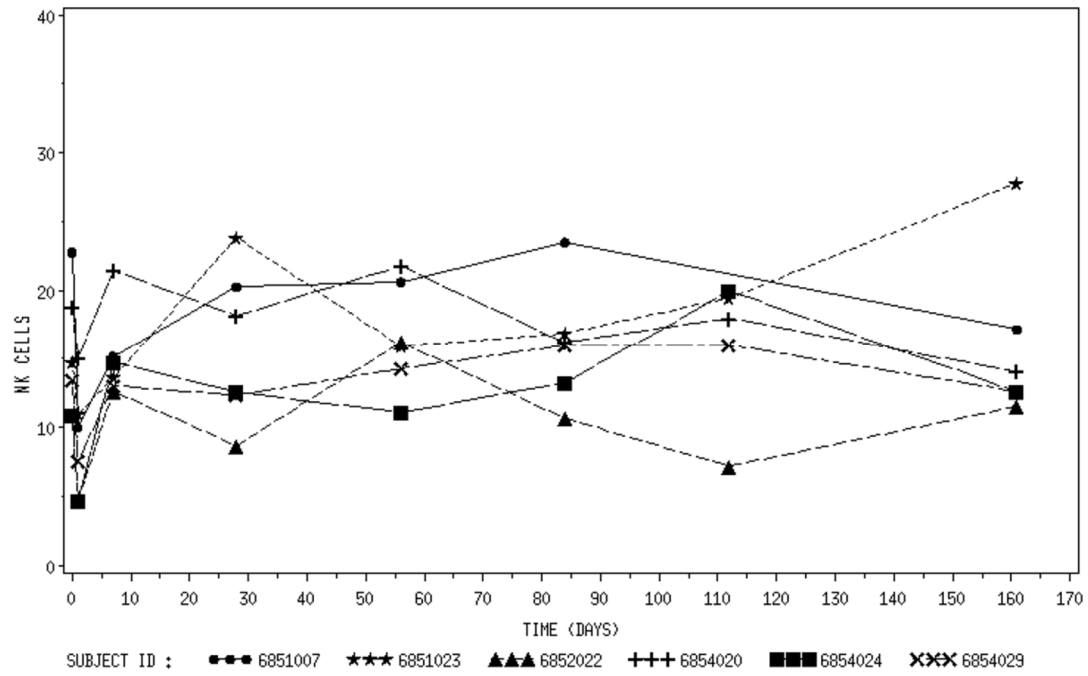
れぞれFigure 2.3.3.10-1及びFigure 2.3.3.10-2に示した。概して、Day 1 において NK 細胞数の一過性の低下が認められた（ベンラリズマブ群 5 名中 4 名）。ベンラリズマブ投与の 28 日以内に NK 細胞数はベースラインのレベルに戻った。

Figure 2.3.3.10-1 NK 細胞数の個別推移（MI-CP197 試験、プラセボ群）



Unit: 10/μL
Source: 参考 5.3.5.1-8 Figure 21.1

Figure 2.3.3.10-2 NK 細胞数の個別推移（MI-CP197 試験、200 mg 群）



Unit: 10/μL
Source: 参考 5.3.5.1-8 Figure 21.2

2.3.3.11 ADA

ベンラリズマブ群 19 名から得られた 110 サンプル及びプラセボ群 6 名から得られた 36 サンプルが免疫原性の評価に用いられた。プラセボ群 6 名の抗体価は陰性であった。ベンラリズマブ群のベースラインの抗体価はすべて陰性であった。ベンラリズマブ群 19 名中 4 名（21.1%）では、治験期間中のいずれかの時点で定量可能な ADA が検出された。内訳は 25 mg 群及び 100 mg 群で各 1 名、200 mg 群で 2 名であった。

ADA 陽性の 4 名中 3 名で血清中ベンラリズマブ濃度の低下が認められた。ADA 陽性の 4 名中 2 名では Day 161 までに好酸球数が回復した。詳細は 5.3.5.3-6 に示した。

2.4 喘息患者を対象とした有効性評価試験

2.4.1 MI-CP186 試験

急性増悪により緊急外来を受診した成人喘息患者にプラセボ又はベンラリズマブ 0.3 若しくは 1.0 mg/kg を単回 IV 投与した。

2.4.1.1 薬物動態

ベンラリズマブの単回 IV 投与後、ベンラリズマブの曝露は本試験で検討された用量範囲内でほぼ用量に比例して増加した。CL（平均値（±標準偏差）、以下同様）は、0.3 mg/kg 群で 4.92（±1.96）mL/kg/day、1.0 mg/kg 群で 3.97（±1.02）mL/kg/day であった（Table 2.4.1.1-1）。V_{ss} は、0.3 mg/kg 群で 71.8（±23.2）mL/kg、1.0 mg/kg 群で 64.0（±15.1）mL/kg であった。$t_{1/2}$ の平均値は、0.3 mg/kg 群で 11.5 日、1.0 mg/kg 群で 13.2 日であった。単回 IV 投与したときの C_{max} 及び AUC における個体間変動は小さかった（<30%CV）。

Table 2.4.1.1-1 PK パラメータの要約（MI-CP186 試験）

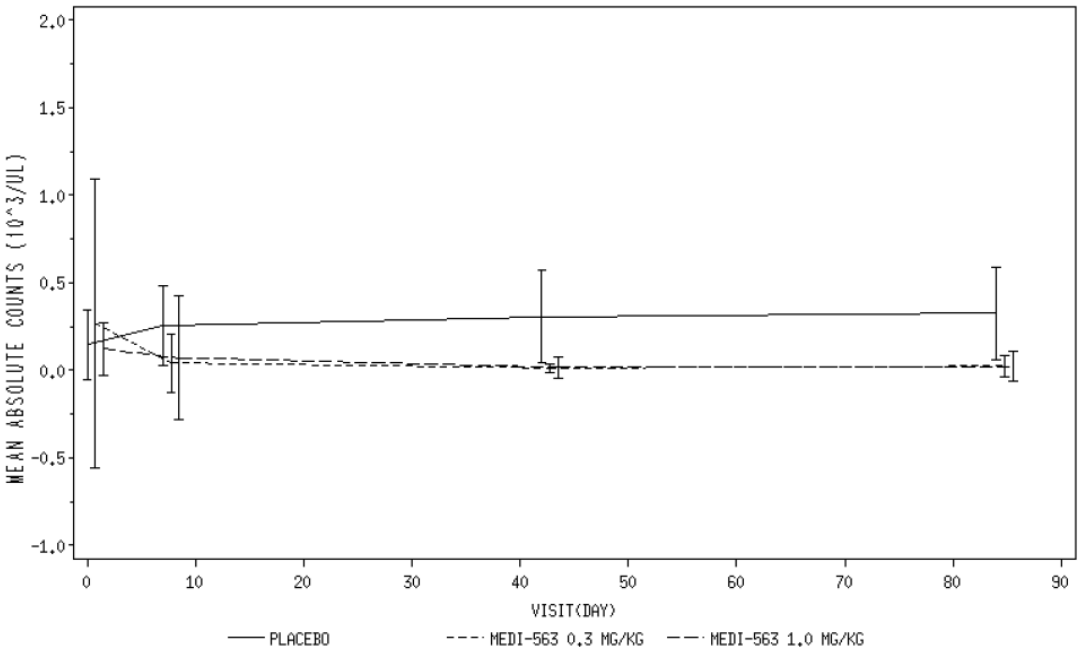
Dose (mg/kg)	n	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-t} (μg･day/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg･day/mL)	CL (mL/kg/day)	$t_{1/2}$ (days)	V_c (mL/kg)	V_{ss} (mL/kg)
0.1	2	1.79	17.8	19.1	5.33	10.6	58.0	82.9
0.3	34	7.03 (1.78)	65.7 (18.5)	67.1 (18.0)	4.92 (1.96)	11.5 (3.14)	46.4 (17.0)	71.8 (23.2)
1.0	36	26.7 (6.49)	263 (64.1)	268 (65.7)	3.97 (1.02)	13.2 (2.39)	39.8 (10.3)	64.0 (15.1)

Parameters are shown as mean (standard deviation).
No formal PK Population was defined for analysis. Generally, patients who did not have complete PK profiles due to missed sample collection, loss of follow up, or development of anti-drug antibodies were not analysed; exceptions are described in the PK report.
The 0.1 mg/kg benralizumab dose group was converted to the 0.3 mg/kg benralizumab dose group via MI-CP186 Protocol Amendment 1.
Source: 参考 5.3.5.1-7 Table 5.3-1

2.4.1.2 血中好酸球

血中好酸球数の平均推移をFigure 2.4.1.2-1に示した。0.3 及び 1.0 mg 群において、最初の評価時点である Day 7 で血中好酸球数の減少が認められ、最終来院（Day 84）まで維持された。プラセボ群では変化が認められなかった。Day 7 におけるプラセボ群及びベンラリズマブ群の血中好酸球数の中央値は、それぞれ 210/μL 及び 0/μL であった（参考 5.3.5.1-7 Table 9.6.1）。Day 42 及び 84 では、プラセボ群の血中好酸球数の中央値は 200 及び 270/μL であったのに対し、ベンラリズマブ群では中央値は 0/μL を維持していた。各時点でのベースラインからの変化量の平均値は、プラセボ群で 108～198/μL であり、ベンラリズマブ群で−186～−122/μL であった（参考 5.3.5.1-7 Table 9.6.2）。

Figure 2.4.1.2-1　平均血中好酸球数の推移（MI-CP186 試験）



Error bars represent SD.
Source: 参考 5.3.5.1-7 Figure 1-1

2.4.1.3　血中好塩基球

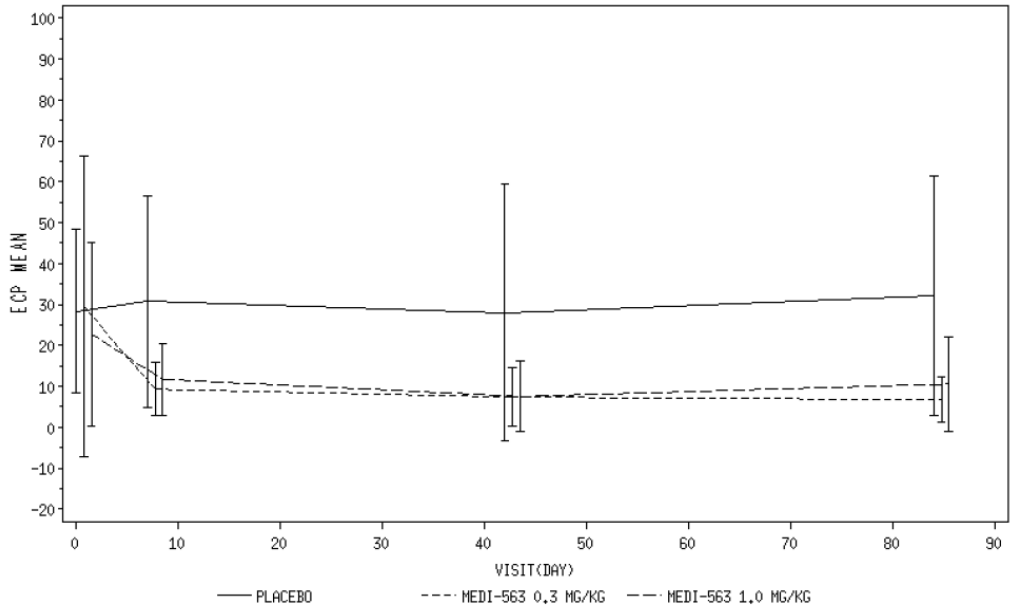
血中好塩基球数の結果については、ベースラインの値が低く、一般に信頼性が低いとされる自動血液分析装置による測定結果であるため、解釈に注意を要する（Ducrest et al, 2005）。

プラセボ群とは対照的に、ベンラリズマブ群では最終来院（Day 84）まで血中好塩基球数の減少効果が認められた。Day 42 における 0.3 mg/kg 及び 1.0 mg/kg 群の血中好塩基球数の平均値はいずれも 0/μL であった（参考 5.3.5.1-7 Table 9.6.1）。一方、Day 42 及び 84 におけるプラセボ群の血中好塩基球数の平均値は 30/μL 及び 10/μL に留まっていた。各時点のベースラインからの変化量は、ベンラリズマブ群で−10/μL であり、プラセボ群で 0～20/μL であった（参考 5.3.5.1-7 Table 9.6.2）。ベンラリズマブ群別で差は認められなかった。

2.4.1.4　ECP

血清中 ECP 濃度の平均推移をFigure 2.4.1.4-1に示した。プラセボ群とは対照的に、ベンラリズマブ群では最終来院（Day 84）まで血清中 ECP 濃度の減少が認められた。ベースラインからの平均変化量は、ベンラリズマブ群で−18.6～−15.5 μg/L であり、プラセボ群で 2.0～4.6 μg/L であった（参考 5.3.5.1-7 Table 9.7.2）。ベンラリズマブ群別で差は認められなかった。

Figure 2.4.1.4-1　平均血清中 ECP 濃度推移（MI-CP186 試験）



Unit: µg/L
Error bars represent SD.
Source: 参考 5.3.5.1-7 Figure 9

2.4.1.5　EDN

血清中 EDN 濃度の評価時点別の基本統計量をTable 2.4.1.5-1に示した。

血清中 EDN 濃度について、プラセボ群とは対照的に、ベンラリズマブ群では最終来院（Day 84）まで減少効果が認められた。各時点でのベースラインからの平均変化量は、ベンラリズマブ群で−22.36～−9.90 ng/mL であり、プラセボ群で 4.75～11.27 ng/mL であった（参考 5.3.5.1-7 Table 9.10.2）。ベンラリズマブ群別で差は認められなかった。

Table 2.4.1.5-1　血清中 EDN 濃度の要約（MI-CP186 試験）

		Benralizumab treatment groups		
	Placebo	0.3 mg/kg	1.0 mg/kg	Total
Visit, parameter	N=38	N=36	N=36	N=72
Day 0, n	32	30	29	59
Mean (SD)	33.65 (36.66)	30.89 (43.52)	20.27 (18.57)	25.67 (33.80)
Median	24.70	18.15	16.10	16.70
Min, max	0.1, 156.0	0.1, 231.6	0.3, 85.6	0.1, 231.6
Day 7, n	34	33	32	65
Mean (SD)	38.37 (37.39)	18.84 (19.89)	14.23 (16.39)	16.57 (18.26)
Median	26.10	10.30	9.70	10.20
Min, max	0.1, 148.8	0.1, 84.8	1.1, 79.7	0.1, 84.8
Day 42, n	33	34	32	66
Mean (SD)	35.47 (36.16)	4.32 (8.18)	8.08 (32.24)	6.15 (23.09)
Median	21.00	1.50	0.40	1.35
Min, max	0.1, 154.1	0.1, 44.7	0.1, 183.9	0.1, 183.9

Unit: ng/mL

Table 2.4.1.5-1 血清中 EDN 濃度の要約（MI-CP186 試験） (Continued)

		Benralizumab treatment groups		
	Placebo	0.3 mg/kg	1.0 mg/kg	Total
Visit, parameter	N=38	N=36	N=36	N=72
Day 84, n	35	32	30	62
Mean (SD)	38.30 (29.52)	4.55 (8.99)	5.04 (10.88)	4.79 (9.87)
Median	31.50	1.90	1.25	1.60
Min, max	0.1, 109.8	0.1, 44.7	0.1, 43.9	0.1, 44.7

Unit: ng/mL
Source: 参考 5.3.5.1-7 Table 9.10.1

2.4.1.6 Eotaxin-1

血清中 eotaxin-1 濃度は、ベンラリズマブ群では、Day 7 から Day 42 までの間上昇し、その後最終来院（Day 84）まで維持された。一方、プラセボ群では、顕著な上昇は認められなかった（Table 2.4.1.6-1）。各時点でのベースラインからの平均変化量は、ベンラリズマブ群で 61.1～117.3 pg/mL であり、プラセボ群で 17.0～22.1 pg/mL であった（参考 5.3.5.1-7 Table 9.10.2）。ベンラリズマブ群別で差は認められなかった。最も大きいベースラインからの変化は 1.0 mg/kg 群の Day 42 でみられた（125.7 pg/mL）。

Table 2.4.1.6-1 血清中 eotaxin-1 濃度の要約（MI-CP186 試験）

		Benralizumab treatment groups		
	Placebo	0.3 mg/kg	1.0 mg/kg	Total
Visit, parameter	N=38	N=36	N=36	N=72
Day 0, n	37	33	34	67
Mean (SD)	112.5 (65.9)	131.8 (102.5)	138.9 (78.3)	135.4 (90.4)
Median	109.0	110.0	136.0	121.0
Min, max	26, 305	31, 435	40, 375	31, 435
Day 7, n	33	33	32	65
Mean (SD)	130.8 (67.3)	202.9 (141.0)	180.6 (102.9)	191.9 (123.3)
Median	126.5	157.0	153.5	154.0
Min, max	37, 359	44, 580	47, 407	44, 580
Day 42, n	31	34	34	68
Mean (SD)	125.5 (80.4)	242.5 (120.3)	257.2 (134.9)	249.9 (127.1)
Median	119.0	231.5	251.0	237.5
Min, max	41, 432	51, 498	62, 568	51, 568
Day 84, n	34	34	30	64
Mean (SD)	132.5 (81.3)	249.6 (128.0)	240.1 (126.0)	245.1 (126.1)
Median	129.0	207.0	217.5	210.0
Min, max	37, 445	45, 545	55, 478	45, 545

Unit: pg/mL
Source: 参考 5.3.5.1-7 Table 9.10.1

2.4.1.7 IgE

IgE については、Day 0～7 で変化が認められなかった。

2.4.1.8 IL-6

個体間変動が大きいが、すべての群の全時点でベースラインからの変化量の中央値は 0 pg/mL であった（Table 2.4.1.8-1、参考 5.3.5.1-7 Table 9.8.2）。

Table 2.4.1.8-1 血清中 IL-6 濃度の要約（MI-CP186 試験）

		Benralizumab treatment groups		
	Placebo	0.3 mg/kg	1.0 mg/kg	Total
Visit, parameter	N=38	N=36	N=36	N=72
Day 0, n	38	35	33	68
Mean (SD)	3.28 (3.90)	6.98 (13.28)	2.03 (2.60)	4.58 (9.95)
Median	1.00	1.00	1.00	1.00
Min, max	1.0, 15.9	1.0, 51.4	1.0, 11.8	1.0, 51.4
Day 7, n	34	36	34	70
Mean (SD)	5.18 (8.02)	5.84 (12.93)	2.01 (2.69)	3.98 (9.59)
Median	1.00	1.00	1.00	1.00
Min, max	1.0, 32.1	1.0, 65.0	1.0, 16.1	1.0, 65.0
Day 42, n	33	35	34	69
Mean (SD)	3.68 (3.85)	7.08 (20.74)	1.78 (2.06)	4.47 (14.97)
Median	1.00	1.00	1.00	1.00
Min, max	1.0, 16.1	1.0, 121.0	1.0, 12.2	1.0, 121.0
Day 84, n	36	34	32	66
Mean (SD)	3.14 (3.80)	12.43 (32.26)	1.86 (2.13)	7.31 (23.64)
Median	1.00	1.00	1.00	1.00
Min, max	1.0, 15.2	1.0, 130.0	1.0, 12.1	1.0, 130.0

Unit: pg/mL
Source: 参考 5.3.5.1-7 Table 9.8.1

2.4.1.9 ADA

治験薬投与開始前にプラセボ群及び 0.3 mg/kg 群の各 1 名、合計 2 名で ADA 陽性であった。Day 84 ではベンラリズマブ群で 65 名中 6 名（9.2%）（0.3 mg/kg 群 2 名、1.0 mg/kg 群 4 名）で ADA 陽性であり、このうち 5 名では血清中ベンラリズマブ濃度が低かった。なお、プラセボ群では治験薬投与後に ADA 陽性となった被験者は認められなかった。ADA の抗体価と Day 84 の血中好酸球数に関連は無かった。詳細は 5.3.5.3-6 に示した。

2.4.2 4563-003 試験

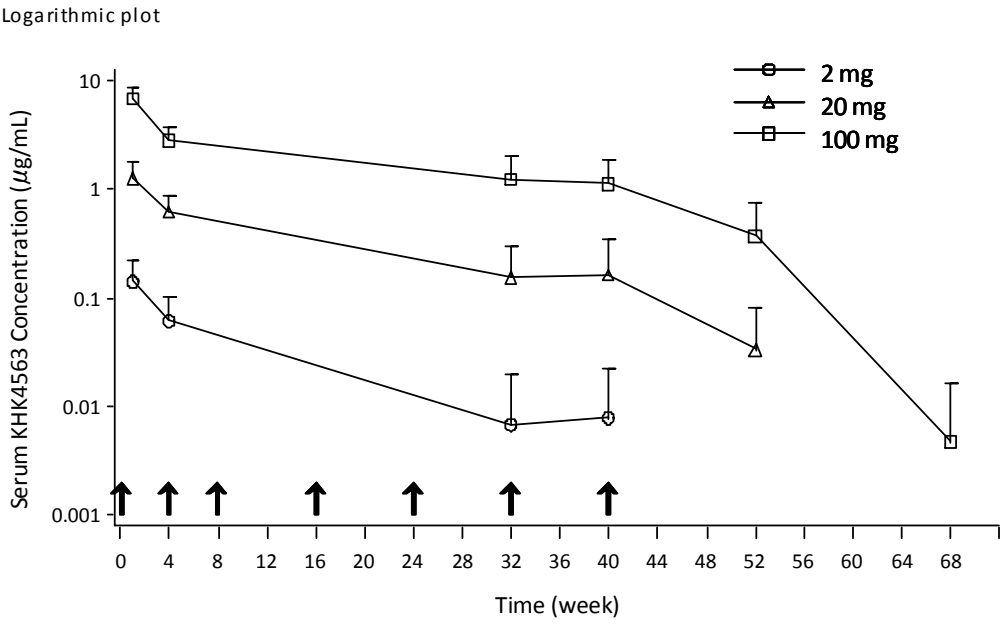
コントロール不良の成人喘息患者にプラセボ又はベンラリズマブ 2、20 若しくは 100 mg を最初の 3 回は 4 週に 1 回、その後は 8 週に 1 回（Q8W）の間隔で 48 週間 SC 投与した。

2.4.2.1 薬物動態

投与量別の血清中ベンラリズマブ濃度推移をFigure 2.4.2.1-1に示した。

ベンラリズマブ反復投与における血清中ベンラリズマブ濃度は用量依存的に増加した。

Figure 2.4.2.1-1　血清中ベンラリズマブ濃度推移（4563-003）



↑ : Administration

Error bars represent SD.
KHK4563=Benralizumab
Source: 5.3.5.1-1 Figure 11.4.4.1-1

2.4.2.2　血中好酸球

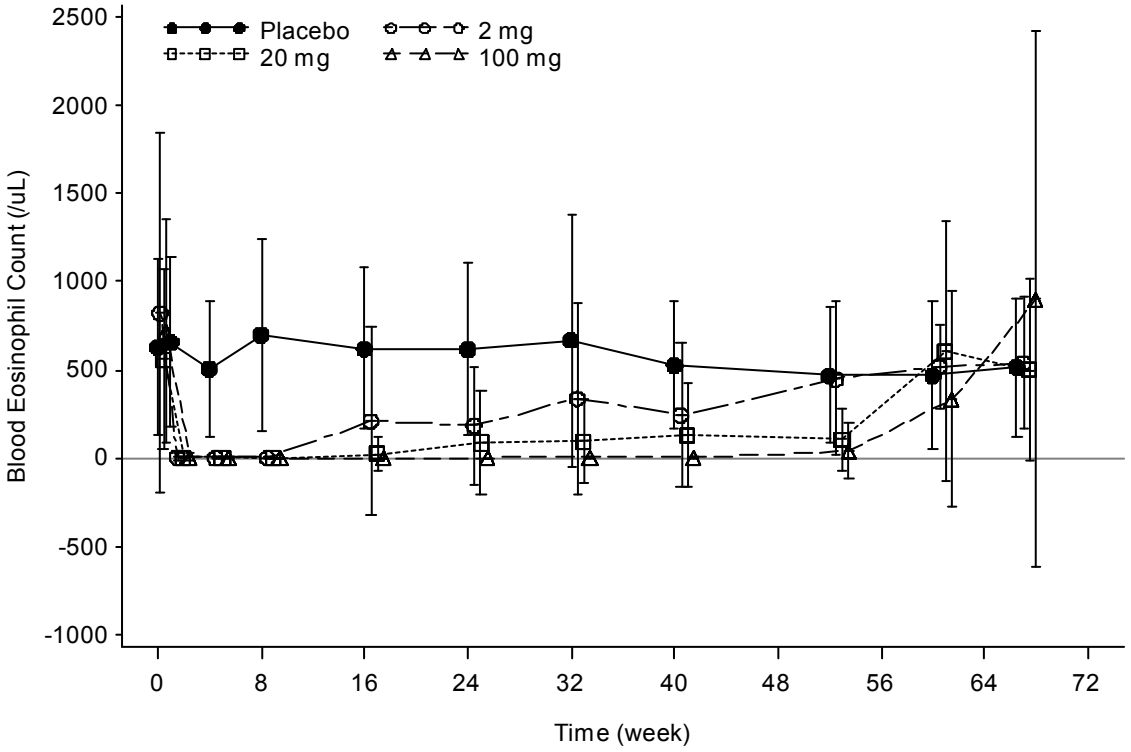
治験期間中の血中好酸球数の推移をFigure 2.4.2.2-1に示し、血中好酸球数の要約を 5.3.5.1-1 Table 14.2.3-1 に示した。

プラセボ群では、治験薬投与後の血中好酸球数の平均値は、顕著な変化が認められなかった。ベンラリズマブ群では、治験薬投与後の血中好酸球数の平均値は、顕著な減少が認められた。Week 1 の血中好酸球数の平均値は、2 mg 群で 7.1/μL、20 mg 群で 1.6/μL、100 mg 群で 5.0/μL、Week 4 ではすべてのベンラリズマブ群で 0.4/μL であった。

2 mg 群では、Week 16 で血中好酸球数の平均値は 210.0/μL に回復し、Week 52 では 450.0/μL であった。20 mg 群では Week 16 の血中好酸球数の平均値は 50/μL 未満であったが、Week 24 では 87.3/μL、Week 52 では 105.2/μL に回復した。100 mg 群では、Week 52 の血中好酸球数の平均値は 38.2/μL であった。

Week 68 で 2 mg、20 mg 及び 100 mg 群の血中好酸球数の平均値はそれぞれ 539.5、499.5 及び 900.0/μL に回復した。

Figure 2.4.2.2-1　血中好酸球数の推移（4563-003）



Error bars represent SD.
Source: 5.3.5.1-1 Figure 11.4.1.3.1-1

2.4.2.3　ADA

ADA 陽性被験者数は、ベンラリズマブ群で 77 名中 27 名（2 mg 群で 26 名中 13 名（50%）、20 mg 群で 25 名中 10 名（40%）、100 mg 群で 26 名中 4 名（15%））であった。

2.4.3　MI-CP220 試験

好酸球性フェノタイプ（EOS+）集団に対してプラセボ又はベンラリズマブ 2、20 若しくは 100 mg を Q8W で 48 週間 SC 投与した。また、非好酸球性フェノタイプ（EOS−）集団に対してプラセボ又はベンラリズマブ 100 mg を Q8W で SC 投与した。フェノタイプ分類は、MedImmune 社が喀痰中好酸球数を予測するために開発した専用のアルゴリズム（ELEN 指標）を使用して、3 週間のスクリーニング期間中の ELEN 指標陽性又は FeNO が 50 ppb 以上を EOS+、ELEN 指標陰性かつ FeNO が 50 ppb 未満は EOS−と定義した。

2.4.3.1　薬物動態

ベンラリズマブ 100 mg 群で、EOS+集団と EOS−集団のベンラリズマブの PK は同程度であった。定常状態の曝露は、検討した用量範囲（ベンラリズマブ 2～100 mg）でほぼ用量比例性が得られたが、ベンラリズマブ 2 mg 群ではばらつきが大きかった。C_{max} 及び定常状態のトラフ濃度は、他の説明できない要因によるばらつきが大きいものの、体重が重くなることによって低下する傾向が認められた。年齢、性別、人種、Week −1 に治験実施医療機関で測定した血中好酸球数、Week −1 の副腎皮質ステロイド吸入剤（ICS）使用量、ベースラインの喫煙状態はベンラリズマブの PK に明らかな影響を与えなかった。

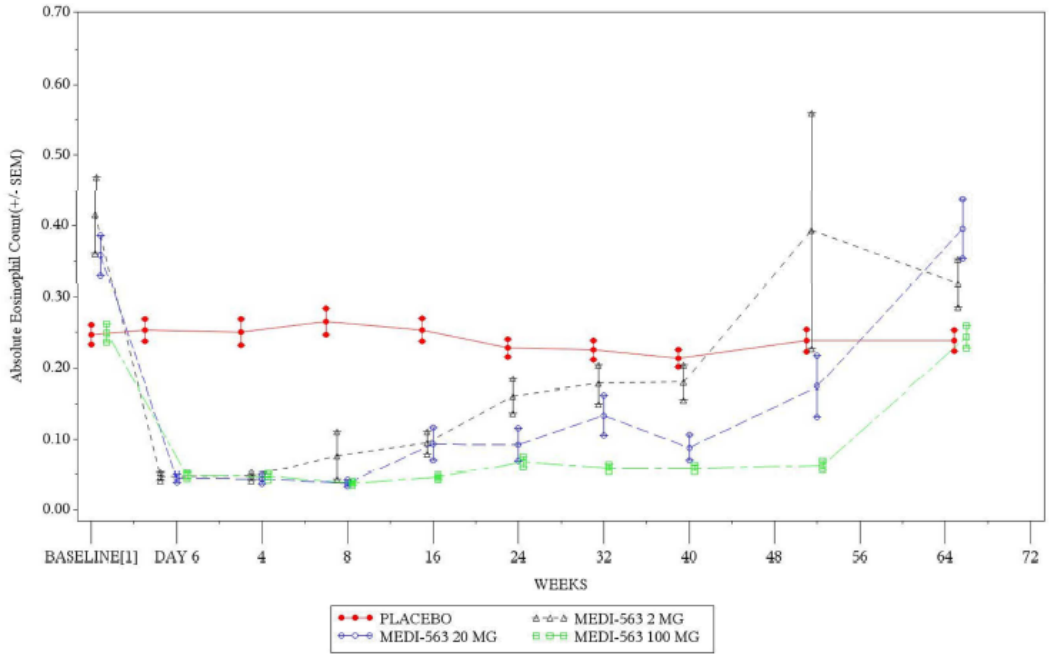
2.4.3.2 血中好酸球

血中好酸球数の平均値は、2、20、100 mg 群のいずれも Week 4 までに顕著に減少した。

その後、血中好酸球数の平均値は、2 mg では Week 8 以降徐々に増加し、20 及び 100 mg 群では、Week 8 以降も低値で推移し、それぞれ Week 52 及び 66 に増加が認められた（Figure 2.4.3.2-1）。プラセボ群では、Week 66 までの期間、ベースライン値からの減少は認められなかった。

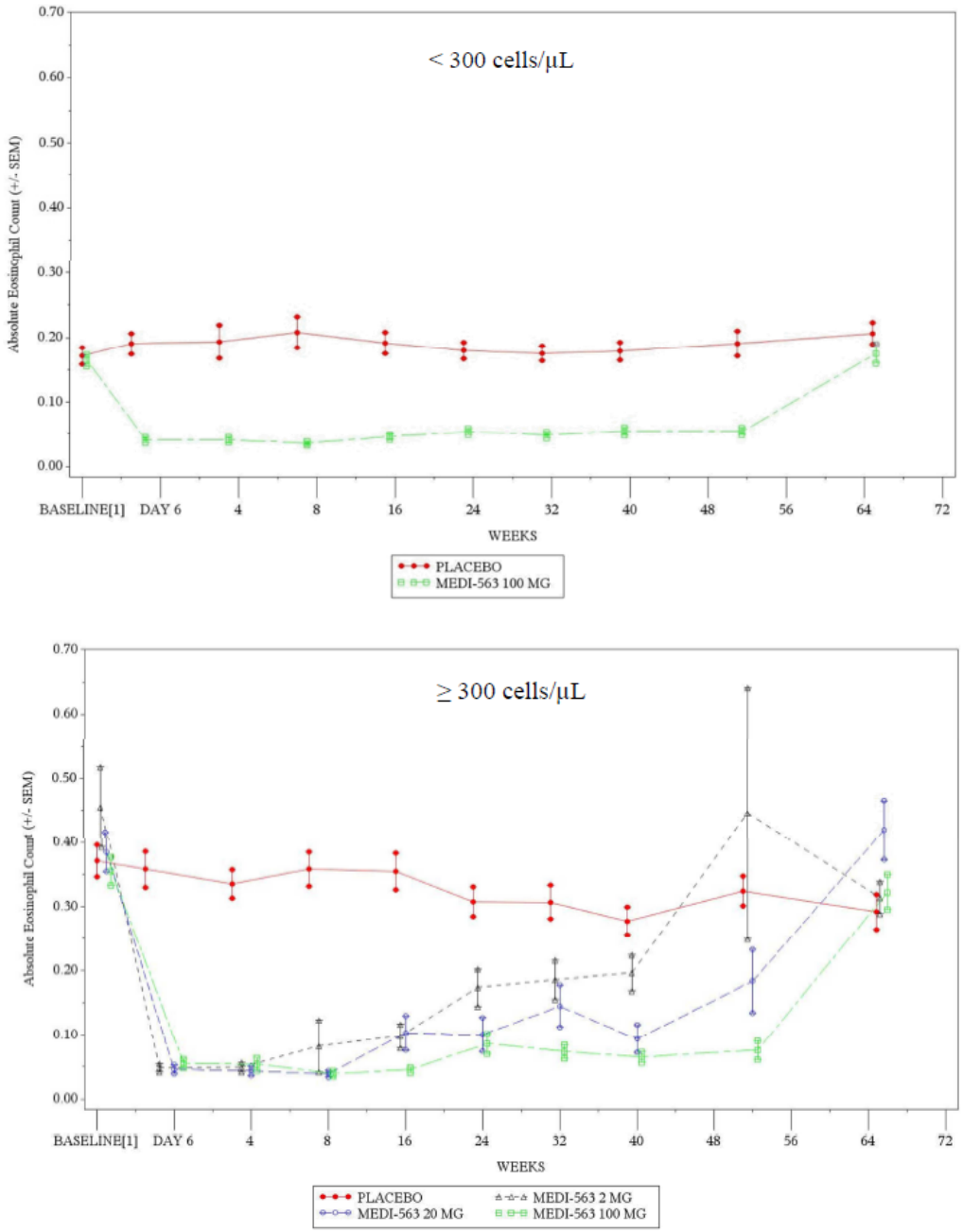
プラセボ群、2、20、100 mg 群におけるベースライン時の好酸球数 300/μL 未満及び 300/μL 以上の部分集団に対しても、同様の変化が認められた（Figure 2.4.3.2-2）。なお、2 及び 20 mg 群での好酸球数 300/μL 未満の集団の被験者数が限られていたので、100 mg 群及びプラセボ群における部分集団の推移のみを示した。

Figure 2.4.3.2-1 平均血中好酸球数の推移（MI-CP220 試験）



Unit: $10^3/\mu L$
The Day 1 value prior to investigational product administration was used for baseline. If the Day 1 value prior to investigational product administration was not available, the baseline was determined as the latest assessment prior to Day 1.
Error bars represent SEM.
Source: 5.3.5.1-2 Figure 14.2.4.7.1-20

Figure 2.4.3.2-2 好酸球数<300 及び≥300/μL の部分集団における平均血中好酸球数の推移（MI-CP220 試験）

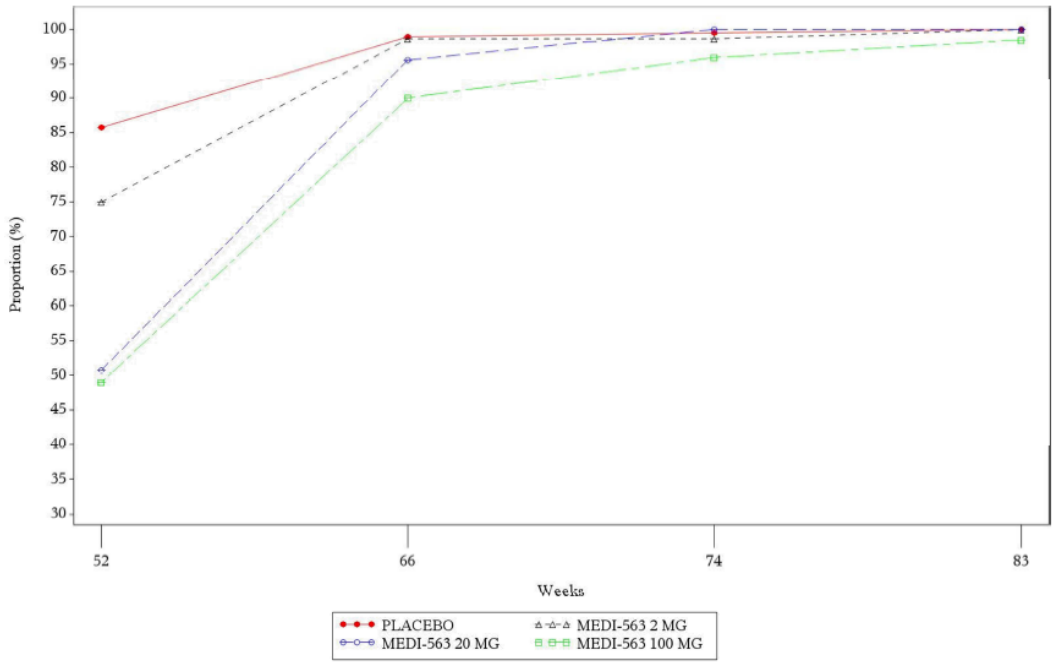


Unit: 10^3/μL
The Day 1 value prior to investigational product administration was used for baseline. If the Day 1 value prior to investigational product administration was not available, the baseline was determined as the latest assessment prior to Day 1.
Error bars represent SEM.
Source: 5.3.5.1-2 Figure 14.2.4.7.1-21

2.4.3.3 好酸球数の回復

2、20、100 mg 群の 90%近くの被験者は、Week 66 の血中好酸球数が 50/μL 以上又はベースライン値の 20%以上に回復した（Figure 2.4.3.3-1）。フェノタイプ分類別（EOS+／EOS−）及び Week −1 の血中好酸球数別（300/μL 未満／300/μL 以上）でも同様の結果であった。

Figure 2.4.3.3-1　血中好酸球数が回復した累積被験者数の推移（MI-CP220 試験）



Source: 5.3.5.1-2 Figure 14.2.4.7.2-20

2.4.3.4　血中好塩基球

フローサイトメトリーで測定した Week 52 における血中好塩基球数のベースラインからの平均変化率は、プラセボ群、ベンラリズマブ 2、20 及び 100 mg 群でそれぞれ 37.09%、28.50%、−33.50%及び−25.56%であり、ベンラリズマブ 20 及び 100 mg 群で血中好塩基球数の低下が認められた（プラセボ群と比較したときの 20 及び 100 mg 群の p 値：p<0.001 及び p=0.001）（5.3.5.1-2 Table 14.2.1.12.3-20）。

Week −1 の血中好酸球数が 300/μL 未満のすべての被験者において、プラセボ群、ベンラリズマブ 2、20、100 mg 群の Week 52 の血中好塩基球数のベースラインからの平均変化率はそれぞれ 46.88%、−10.08%、−41.75%及び−43.26%であった（プラセボ群と比較したときのベンラリズマブ 2 mg、20 mg、100 mg 群の p 値：p=0.152、p=0.039 及び p<0.001）（5.3.5.1-2 Table 14.2.1.12.3-21）。Week −1 の血中好酸球数が 300/μL 以上の部分集団では、プラセボ群、ベンラリズマブ 2 mg、20 mg、100 mg 群の Week 52 の血中好塩基球数のベースラインからの平均変化率はそれぞれ 20.89%、37.91%、−31.95%及び−4.55%であった（プラセボ群と比較したときのベンラリズマブ 2 mg、20 mg、100 mg 群の p 値：p=0.504、p<0.001 及び p=0.551）（5.3.5.1-2 Table 14.2.1.12.3-21）。

Week −1 の ICS 使用量による層別解析又は Week −1 の ICS 使用量と血中好酸球数に基づく層別解析は、Week −1 の血中好酸球数に基づく層別解析の結果と同様であった。

2.4.3.5　FeNO

EOS+集団と EOS−集団の Week 52 における平均 FeNO は、ベンラリズマブ群及びプラセボ群ともに変化が認められなかった。Week −1 の ICS 使用量による層別解析又は Week −1 の ICS 使用量と血中好酸球数に基づく層別解析は、Week −1 の血中好酸球数に基づく層別解析の結果と同様であった。

2.4.3.6 ECP

すべてのベンラリズマブ群において、ベースラインから Week 1（Day 6）までに平均血清中 ECP 濃度が低下した（Table 2.4.3.6-1及びFigure 2.4.3.6-1）。血清中 ECP 濃度の低下は、ベンラリズマブ 2、20 及び 100 mg 群でそれぞれ Week 1（ベースライン及び Week 1 の平均値：25.49 及び 5.33 µg/L; p<0.0001）、Week 8（ベースライン及び Week 8 の平均値：25.88 及び 5.06 µg/L；p<0.0001）、Week 40（ベースライン及び Week 40 の平均値：20.54 及び 5.82 µg/L; p<0.0001）に最大となった。100 mg 群では平均血清中 ECP 濃度の低下は Week 52 まで維持したが、2 及び 20 mg 群では Week 8 以降に徐々にベースラインレベルに戻り始めた。ベンラリズマブ群では Week 40 の最終投与後、Week 66 までにベースラインのレベルに戻った。プラセボ群では血清中 ECP 濃度は低下しなかった。

Table 2.4.3.6-1 血清中 ECP 濃度の要約（MI-CP220 試験）

Visit		Benralizumab treatment groups		
Parameter	Placebo	2 mg	20 mg	100 mg
Week 1, Day 6, n	205	78	79	206
Baseline Mean	17.76	25.49	27.05	20.91
Baseline SEM	1.33	3.87	2.49	1.87
Baseline SD	18.98	34.19	22.17	26.82
Week 1 (Day 6) Mean	17.86	5.33	7.25	6.78
Week 1 (Day 6) SEM	1.14	0.58	1.22	0.73
Week 1 (Day 6) SD	16.33	5.14	10.86	10.49
p-value	0.930	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Week 8, n	194	75	75	196
Baseline Mean	17.93	25.56	25.88	21.16
Baseline SEM	1.37	4.02	2.38	1.93
Baseline SD	19.01	34.77	20.64	27.05
Week 8 Mean	18.84	6.90	5.06	5.93
Week 8 SEM	1.46	2.07	0.52	0.54
Week 8 SD	20.33	17.90	4.53	7.60
p -value	0.501	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Week 40, n	173	62	63	176
Baseline Mean	18.77	25.24	26.31	20.54
Baseline SEM	1.48	4.81	2.68	1.89
Baseline SD	19.53	37.90	21.24	25.04
Week 40 Mean	19.16	13.05	7.11	5.82
Week 40 SEM	2.13	2.32	1.02	0.51
Week 40 SD	28.01	18.24	8.09	6.71
p-value	0.833	0.010	<0.0001	<0.0001
Week 52, n	187	69	74	189
Baseline Mean	18.49	25.71	26.07	21.44
Baseline SEM	1.40	4.32	2.46	2.01
Baseline SD	19.18	35.92	21.15	27.67
Week 52 Mean	17.86	14.41	12.11	6.71
Week 52 SEM	1.46	2.41	1.84	0.83
Week 52 SD	19.90	20.03	15.84	11.44
p -value	0.591	0.013	<0.0001	<0.0001

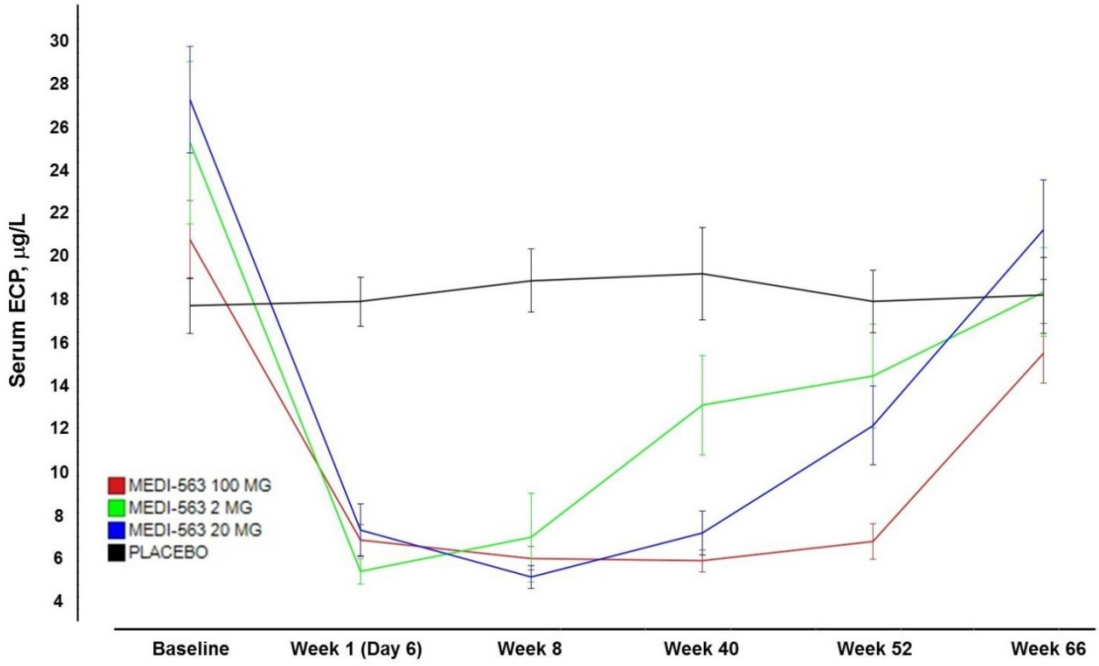
Data were based on the nominal (or scheduled) visit.
Unit: µg/L

Table 2.4.3.6-1　血清中 ECP 濃度の要約（MI-CP220 試験） (Continued)

Visit		Benralizumab treatment groups		
Parameter	Placebo	2 mg	20 mg	100 mg
Week 66, n	175	60	59	167
Baseline Mean	17.50	26.17	26.86	21.37
Baseline SEM	1.44	4.89	2.76	2.21
Baseline SD	18.99	37.90	21.20	28.55
Week 66 Mean	18.16	18.31	21.20	15.45
Week 66 SEM	1.76	2.08	2.31	1.39
Week 66 SD	23.34	16.07	17.76	17.92
p-value	0.653	0.124	0.048	0.001

Data were based on the nominal (or scheduled) visit.
Unit: µg/L
Source: 参考 5.3.5.1-14 Table 7.1-1

Figure 2.4.3.6-1　平均血清中 ECP 濃度推移（MI-CP220 試験）



Error bars represent the SEM.
Source: 参考 5.3.5.1-14 Figure 7.2-2.

2.4.3.7　EDN

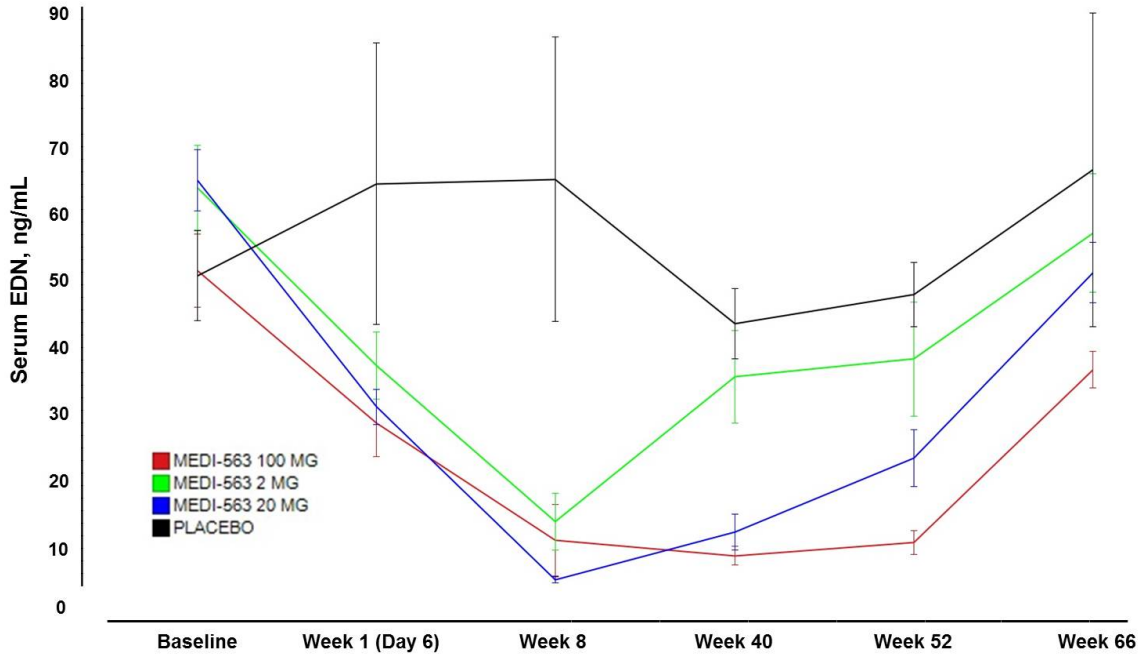
すべてのベンラリズマブ群において、ベースラインから Week 1（Day 6）までに平均血清中 EDN 濃度が低下した（Table 2.4.3.7-1及びFigure 2.4.3.7-1）。血清中 EDN 濃度の低下は、ベンラリズマブ 2、20 及び 100 mg 群でそれぞれ Week 8（ベースライン及び Week 8 の平均値：64.25 及び 13.89 ng/mL；p<0.0001）、Week 8（ベースライン及び Week 8 の平均値：63.03 及び 5.23 ng/mL；p<0.0001）、Week 40（ベースライン及び Week 40 の平均値：52.12 及び 8.77 ng/mL；p<0.0001）に最大となった。100 mg 群では平均血清中 EDN 濃度の低下は Week 52 まで維持した（p<0.0001）。2 及び 20 mg 群では Week 8 以降に徐々にベースラインレベルへの回復傾向が認められた。すべてのベンラリズマブ群では Week 40 の最終投与後、Week 66 までにベースラインのレベルに戻った。プラセボ群では血清中 EDN 濃度は低下しなかった。

Table 2.4.3.7-1 血清中 EDN 濃度の要約（MI-CP220 試験）

Visit		Benralizumab treatment groups		
Parameter	Placebo	2 mg	20 mg	100 mg
Week 1, Day 6, n	205	78	79	207
Baseline Mean	50.90	64.41	63.92	51.75
Baseline SEM	7.00	6.55	4.57	5.60
Baseline SD	100.00	57.83	40.58	80.55
Week 1 (Day 6) Mean	64.40	37.22	31.02	28.64
Week 1 (Day 6) SEM	21.00	5.02	2.65	5.05
Week 1 (Day 6) SD	301.00	44.31	23.57	72.65
p-value	0.362	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Week 8, n	194	75	75	197
Baseline Mean	52.20	64.25	63.03	51.39
Baseline SEM	7.40	6.73	4.61	5.75
Baseline SD	102.50	58.32	39.90	80.73
Week 8 Mean	65.00	13.89	5.23	11.09
Week 8 SEM	21.20	4.29	0.49	5.41
Week 8 SD	295.70	37.14	4.24	75.88
p-value	0.515	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Week 40, n	175	63	63	184
Baseline Mean	52.49	60.79	65.52	52.12
Baseline SEM	8.08	6.83	5.33	6.12
Baseline SD	106.86	54.20	42.28	82.99
Week 40 Mean	43.45	35.49	12.36	8.77
Week 40 SEM	5.27	6.92	2.68	1.37
Week 40 SD	69.76	54.91	21.24	18.57
p-value	0.273	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Week 52, n	188	68	74	190
Baseline Mean	53.24	64.52	62.84	52.40
Baseline SEM	7.56	7.38	4.64	6.04
Baseline SD	103.72	60.88	39.91	83.24
Week 52 Mean	47.80	38.19	23.38	10.75
Week 52 SEM	4.77	8.56	4.27	1.76
Week 52 SD	65.46	70.62	36.71	24.25
p-value	0.277	0.001	<0.0001	<0.0001
Week 66, n	175	60	58	169
Baseline Mean	51.50	66.08	62.67	53.19
Baseline SEM	8.10	8.09	5.26	6.66
Baseline SD	106.70	62.69	40.07	86.59
Week 66 Mean	66.40	57.01	51.07	36.58
Week 66 SEM	23.40	8.84	4.50	2.75
Week 66 SD	310.10	68.50	34.30	35.71
p-value	0.348	0.170	0.055	0.002

Data were based on the nominal (or scheduled) visit.
Unit: ng/mL
Source: 参考 5.3.5.1-14 Table 7.1-1

Figure 2.4.3.7-1　平均血清中 EDN 濃度推移（MI-CP220 試験）



Error bars represent SEM.
Source: 参考 5.3.5.1-14 Figure 7.2-1

2.4.3.8　IL-5

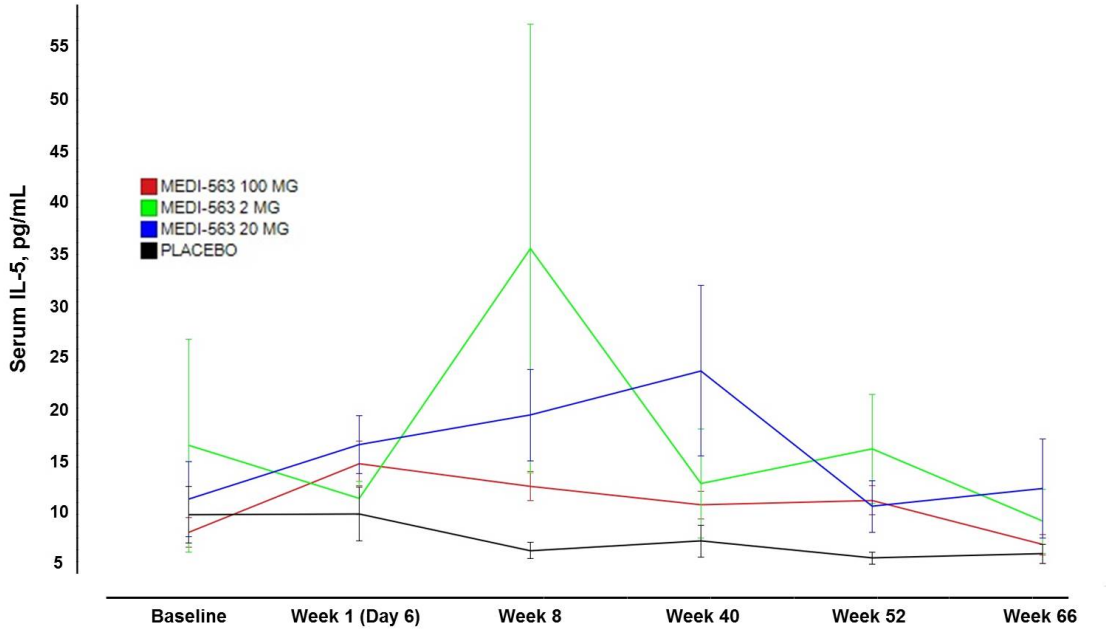
ベンラリズマブ 20 及び 100 mg 群において、Week 1（Day 6）に平均血清中 IL-5 濃度がベースラインより上昇した（Table 2.4.3.8-1及びFigure 2.4.3.8-1）。血清中 IL-5 濃度の上昇は、ベンラリズマブ 100 mg 群で Week 1（ベースライン及び Week 1 の平均値：8.20 及び 14.73 pg/mL; $p<0.0001$）に最大となったが、20 mg 群では Week 8（ベースライン及び Week 8 の平均値：11.42 及び 19.39 pg/mL；$p<0.0001$）に最大となった。なお、2 mg 群では、投与後の平均血清中 IL-5 濃度はベースライン時と比較したいずれの時点とも $p>0.05$ であった。いずれのベンラリズマブ群においても Week 40 の最終投与後、Week 66 までにベースラインまで回復した。プラセボ群では血清中 IL-5 濃度の上昇は認められなかった。

Table 2.4.3.8-1 血清中 IL-5 濃度の要約（MI-CP220 試験）

Visit		Benralizumab treatment groups		
Parameter	Placebo	2 mg	20 mg	100 mg
Week 1, Day 6, n	206	77	79	206
Baseline Mean	9.89	16.90	11.35	8.20
Baseline SEM	2.80	10.70	3.65	1.48
Baseline SD	40.20	93.50	32.47	21.22
Week 1 (Day 6) Mean	9.86	11.40	16.53	14.73
Week 1 (Day 6) SEM	2.62	1.60	2.79	2.15
Week 1 (Day 6) SD	37.55	14.00	24.76	30.83
p-value	0.984	0.597	0.076	<0.0001
Week 8, n	194	75	75	198
Baseline Mean	9.84	17.30	11.42	8.29
Baseline SEM	2.94	10.90	3.83	1.54
Baseline SD	40.92	94.70	33.17	21.62
Week 8 Mean	6.34	35.40	19.39	12.55
Week 8 SEM	0.78	21.60	4.40	1.39
Week 8 SD	10.85	187.10	38.07	19.61
p-value	0.230	0.101	<0.0001	0.003
Week 40, n	174	62	63	179
Baseline Mean	7.28	19.70	13.25	8.22
Baseline SEM	1.36	13.20	4.55	1.63
Baseline SD	17.91	104.20	36.14	21.78
Week 40 Mean	7.26	12.80	23.65	10.73
Week 40 SEM	1.55	5.30	8.20	1.34
Week 40 SD	20.40	41.30	65.12	17.91
p -value	0.992	0.581	0.168	0.189
Week 52, n	186	68	74	191
Baseline Mean	9.84	18.60	11.82	8.34
Baseline SEM	3.06	12.10	3.89	1.58
Baseline SD	41.68	99.50	33.50	21.85
Week 52 Mean	5.62	16.10	10.58	11.19
Week 52 SEM	0.59	5.30	2.48	1.38
Week 52 SD	8.10	43.40	21.37	19.03
p-value	0.173	0.839	0.674	0.096
Week 66	175	60	59	170
Baseline Mean	6.95	19.70	9.86	7.94
Baseline SEM	1.35	13.70	2.95	1.68
Baseline SD	17.83	105.90	22.63	21.92
Week 66 Mean	6.03	9.20	12.33	6.90
Week 66 SEM	0.92	3.10	4.77	1.00
Week 66 SD	12.18	24.10	36.63	13.05
p-value	0.548	0.448	0.335	0.563

Data were based on the nominal (or scheduled) visit.
Unit: pg/mL
Source: 参考 5.3.5.1-14 Table 7.1-1

Figure 2.4.3.8-1　平均血清中 IL-5 濃度推移（MI-CP220 試験）



Error bars represent SEM.
Source: 参考 5.3.5.1-14 Figure 7.2-3

2.4.3.9　Eotaxin-1

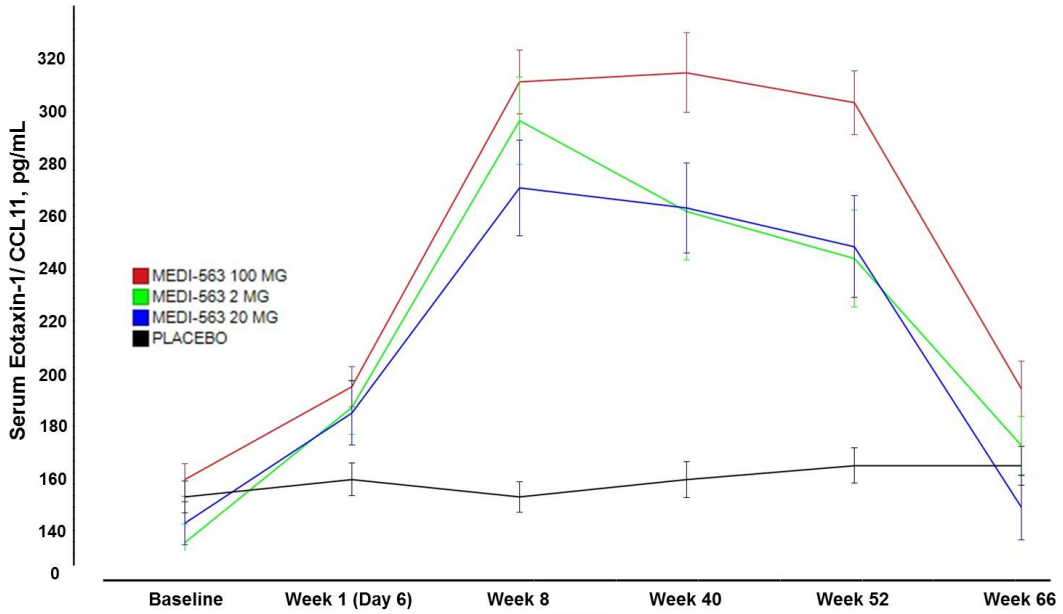
すべてのベンラリズマブ群において、ベースラインから Week 1（Day 6）までに平均血清中 eotaxin-1 濃度が上昇した（Table 2.4.3.9-1及びFigure 2.4.3.9-1）。血清中 eotaxin-1 濃度の上昇は、ベンラリズマブ 2、20 及び 100 mg 群でそれぞれ Week 8（ベースライン及び Week 8 の平均値：140.60 及び 296.20 pg/mL；p<0.0001）、Week 8（ベースライン及び Week 8 の平均値：145.00 及び 270.80 pg/mL；p<0.0001）、Week 40（ベースライン及び Week 40 の平均値：161.30 及び 314.50 pg/mL；p<0.0001）に最大となった。100 mg 群では平均血清中 eotaxin-1 濃度の上昇は Week 52 まで維持した。2 及び 20 mg 群では Week 8 以降に徐々に回復傾向が認められた。すべてのベンラリズマブ群で Week 40 の最終投与後、Week 66 までにベースラインのレベルに戻った。プラセボ群では血清中 eotaxin-1 濃度は上昇しなかった。

Table 2.4.3.9-1 血清中 eotaxin-1 濃度の要約（MI-CP220 試験）

Visit		Benralizumab treatment groups		
Parameter	Placebo	2 mg	20 mg	100 mg
Week 1, Day 6, n	205	78	79	205
Baseline Mean	153.77	137.80	143.80	160.99
Baseline SEM	6.11	7.20	8.20	6.37
Baseline SD	87.44	63.40	73.20	91.15
Week 1 (Day 6) Mean	160.45	187.60	185.60	195.55
Week 1 (Day 6) SEM	6.13	10.10	12.20	7.65
Week 1 (Day 6) SD	87.76	89.30	108.50	109.49
p-value	0.083	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Week 8, n	194	75	75	198
Baseline Mean	155.13	140.60	145.00	162.80
Baseline SEM	6.36	7.30	8.60	6.40
Baseline SD	88.53	63.00	74.10	90.10
Week 8 Mean	153.85	296.20	270.80	310.90
Week 8 SEM	5.78	16.60	18.10	12.10
Week 8 SD	80.47	143.40	156.90	170.10
p-value	0.777	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Week 40, n	173	62	63	180
Baseline Mean	154.32	145.00	147.70	161.30
Baseline SEM	6.72	7.80	9.00	6.80
Baseline SD	88.33	61.70	71.80	91.40
Week 40 Mean	160.38	261.90	263.10	314.50
Week 40 SEM	6.87	18.40	17.10	15.20
Week 40 SD	90.33	145.10	135.70	203.30
p-value	0.263	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Week 52, n	186	68	74	194
Baseline Mean	154.39	146.50	143.70	161.40
Baseline SEM	6.48	7.40	8.10	6.60
Baseline SD	88.31	61.40	70.00	91.90
Week 52 Mean	165.64	244.10	248.60	303.10
Week 52 SEM	6.74	18.30	19.30	12.10
Week 52 SD	91.99	151.00	165.70	168.60
p-value	0.037	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Week 66	177	60	60	170
Baseline Mean	155.63	142.30	143.00	161.30
Baseline SEM	6.71	7.70	8.80	7.20
Baseline SD	89.27	59.30	68.50	93.40
Week 66 Mean	165.52	173.20	149.70	194.80
Week 66 SEM	7.40	11.00	12.30	10.50
Week 66 SD	98.43	85.00	95.00	136.90
p-value	0.074	0.004	0.520	<0.0001

Data were based on the nominal (or scheduled) visit.
Unit: pg/mL
Source: 参考 5.3.5.1-14 Table 7.1-1

Figure 2.4.3.9-1　血清中 eotaxin-1 濃度推移（MI-CP220 試験）



Error bars represent SEM.
Source: 参考 5.3.5.1-14 Figure 7.2-4

2.4.3.10　ADA

プラセボ群、2、20 及び 100 mg 群でそれぞれ 222 名中 22 名（9.9%）、81 名中 34 名（42.0%）、81 名中 25 名（30.9%）、222 名中 58 名（26.1%）で ADA 陽性を示した。ベンラリズマブ群では、ADA の発現は定常状態の曝露の低下と関連していた。ADA の発現は 100 mg 群における血中好酸球数にほとんど影響しなかったが、2 及び 20 mg 群では ADA 陰性被験者と比べて陽性被験者では血中好酸球レベルの回復が早かった。詳細は 5.3.5.3-6 に示した。

2.4.4　SIROCCO 試験

高用量の ICS-長時間作用型 β_2 刺激薬（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に、プラセボ又はベンラリズマブ 30 mg を Q4W 若しくは Q8W で 48 週間 SC 投与した。

2.4.4.1　薬物動態

PK 採血は、Week 0、4（Day 0 及び Day 6）、8、16、24、32、40、48 及び 56 に実施した（Table 2.4.4.1-1）。Week 4 の Day 6 では ECG 試験に参加した被験者のみ検体を取得した。

Week 16 及び最終投与時点である Week 40 の C_{trough} は Q4W 群でそれぞれ 1024.26 及び 967.15 ng/mL、Q8W 群でそれぞれ 250.84 及び 157.22 ng/mL であり、投与間隔の短い Q4W 群で高く推移した。

長期試験（BORA 試験）に移行しなかった被験者の Week 56 の血清中ベンラリズマブ濃度の幾何平均値は、Q4W 群及び Q8W 群でそれぞれ 51.70 及び 6.66 ng/mL であった。

Table 2.4.4.1-1 血清中ベンラリズマブ濃度の要約（SIROCCO 試験）

Timepoint	Statistic	Benra 30 mg Q4W (N=399)	Benra 30 mg Q8W (N=391)
Baseline	n	395	386
	n≤LLOQ	392	382
	Geometric mean (CV[%]) [a]	≤LLOQ (NA)	≤LLOQ (NA)
Week 4	n	393	375
	n≤LLOQ	10	12
	Geometric mean (CV[%]) [a]	632.84 (152.14)	629.89 (169.22)
Week 4, Day 6	n	54	63
	n≤LLOQ	4	5
	Geometric mean (CV[%]) [a]	1368.98 (633.33)	1273.70 (688.20)
Week 8	n	377	366
	n≤LLOQ	8	9
	Geometric mean (CV[%]) [a]	916.25 (142.53)	881.57 (156.12)
Week 16	n	358	350
	n≤LLOQ	8	15
	Geometric mean (CV[%]) [a]	1024.26 (174.08)	250.84 (228.25)
Week 24	n	349	344
	n≤LLOQ	9	23
	Geometric mean (CV[%]) [a]	926.62 (231.75)	184.08 (298.92)
Week 32 [b]	n	260	267
	n≤LLOQ	7	24
	Geometric mean (CV[%]) [a]	853.67 (248.60)	152.73 (394.18)
Week 40	n	328	333
	n≤LLOQ	8	28
	Geometric mean (CV[%]) [a]	967.15 (218.32)	157.22 (364.60)
Week 48	n	333	333
	n≤LLOQ	12	28
	Geometric mean (CV[%]) [a]	864.37 (283.87)	162.51 (352.46)
Week 56 [c]	n	63	67
	n≤LLOQ	15	38
	Geometric mean (CV[%]) [a]	51.70 (833.91)	6.66 (321.88)

Unit: ng/mL
The LLOQ was 3.86 ng/mL.
Pharmacokinetic serum samples were collected pre-dose at each visit.
a: Calculated using log-transformed data.
b: Week 32 has a smaller n than surrounding visits because patients whose Week 32 visit fell before Protocol Amendment 1 was implemented did not have PK samples taken at this visit.
c: Week 56 only included patients who did not roll into BORA.
Benra Benralizumab; LLOQ Lower limit of quantification; NA Not applicable; N Number of patients in treatment group; n Number of patients in analysis;
Source: 5.3.5.1-3 Table 12.4.1

青少年集団の PK

青少年集団は体重が軽いため、成人よりわずかに曝露は高いが、青少年集団の被験者数は少なく、個々の PK のばらつきの範囲は両集団で重なっていた。青少年集団及び成人での各時点の血清中ベンラリズマブ濃度（中央値）をTable 2.4.4.1-2に示した。

Week 8～48 において、Q4W 群の青少年集団の C_{trough} の中央値は、1125.00～2380.00 ng/mL の範囲で推移し、Week 48 では 2380.00 ng/mL（n=7）であった。Week 8～48 において、Q4W 群の成人の C_{trough} の中央値は、1135.00～1310.00 ng/mL の範囲で推移した。Q8W 群では、

Week 24 以降の青少年集団と成人の曝露は同様であり、C_{trough} の中央値は、青少年集団及び成人で、それぞれ 190.00～303.50 ng/mL 及び 238.00～278.00 ng/mL の範囲で推移した。

Table 2.4.4.1-2 成人及び青少年集団における血清中ベンラリズマブ濃度の要約（SIROCCO 試験）

		Benra 30 mg Q4W		Benra 30 mg Q8W	
Timepoint	Statistic	Adults (N=387)	Adolescents (N=12)	Adults (N=374)	Adolescents (N=17)
Baseline	n	383	12	370	16
	n≤LLOQ	380	12	366	16
	Median	≤LLOQ	≤LLOQ	≤LLOQ	≤LLOQ
Week 4	n	381	12	359	16
	n≤LLOQ	9	1	11	1
	Median	808.00	1077.50	784.00	1115.00
Week 8	n	366	11	350	16
	n≤LLOQ	8	0	9	0
	Median	1135.00	1370.00	1100.00	1405.00
Week 16	n	350	8	334	16
	n≤LLOQ	7	1	15	0
	Median	1310.00	1125.00	337.50	541.00
Week 24	n	343	6	327	17
	n≤LLOQ	8	1	21	2
	Median	1300.00	1268.00	278.00	303.00
Week 32	n	254	6	252	15
	n≤LLOQ	6	1	21	3
	Median	1210.00	1285.00	238.00	190.00
Week 40	n	320	8	317	16
	n≤LLOQ	8	0	25	3
	Median	1310.00	1955.00	245.00	303.50
Week 48	n	326	7	317	16
	n≤LLOQ	12	0	27	1
	Median	1230.00	2380.00	251.00	216.00
Week 56 [a]	n	63	0	64	3
	n≤LLOQ	15	0	37	1
	Median	104.00	NA	≤LLOQ	14.10

Unit: ng/mL
The LLOQ was 3.86 ng/mL.
Pharmacokinetic serum samples were collected pre-dose at each visit.
This summary was done by the actual treatment group.
a: Week 56 only included patients who did not roll into BORA.
Benra Benralizumab; LLOQ Lower limit of quantification; N Number of patients in treatment group; n Number of patients in analysis.
Source: 5.3.5.1-3 Table 12.4.2

2.4.4.2 血中好酸球

ベースライン時の血中好酸球数は群間で同様であった（Table 2.4.4.2-1）。ベースライン時の血中好酸球数が 300/μL 以上（EOS≥300/μL）の被験者において、ベンラリズマブ群では Week 4 に血中好酸球がほぼ完全に除去され（Q4W 群及び Q8W 群のベースラインからの変化率はそれぞれ−95.5%及び−90.6%）、Week 48 まで持続した（同様にそれぞれ−95.9%及び−92.2%）（Table 2.4.4.2-1及びFigure 2.4.4.2-1）。プラセボ群では顕著な変化は認められなかった。Q4W 群及び Q8W 群において、プラセボ群と比較したベースラインからの変化率の最小二乗平均の差は Week 4 でそれぞれ−98.28%（95%信頼区間：−107.3, −89.23、以下同様）及び−94.10%

（−103.3, −84.91）、Week 48 でそれぞれ−102.2%（−116.2, −88.16）及び−99.59%（−113.6, −85.59）であり、いずれも統計的に有意な低下であった。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同様の結果であった。

Table 2.4.4.2-1 血中好酸球数及びベースラインからの変化率（SIROCCO 試験、EOS≥300/μL）

	Benra 30 mg Q4W (N=275)	Benra 30 mg Q8W (N=267)	Placebo (N=267)
Baseline blood eosinophil counts (cells/μL)			
n	275	267	265
Mean (SD)	575.6 (432.11)	551.2 (432.66)	566.6 (360.93)
Median	450.0	440.0	460.0
Q1, Q3	300.0, 720.0	280.0, 690.0	330.0, 760.0
Min, Max	20, 3170	10, 2870	20, 2220
Week 4 blood eosinophil counts (cells/μL)			
n	263	247	244
Mean (SD)	16.8 (90.77)	24.8 (91.90)	497.0 (354.71)
Median	0.0	0.0	420.0
Q1, Q3	0.0, 10.0	0.0, 10.0	255.0, 640.0
Min, Max	0, 1360	0, 680	0, 2320
Week 4 percent change from baseline in blood eosinophil counts (%)			
n	263	247	243
Mean (SD)	−95.5 (17.62)	−90.6 (38.00)	3.4 (83.19)
Median	−100.0	−100.0	−15.2
Q1, Q3	−100.0, −97.8	−100.0, −96.8	−39.7, 24.0
Min, Max	−100, 79	−100, 200	−100, 678
Week 48 blood eosinophil counts (cells/μL)			
n	202	208	202
Mean (SD)	18.8 (83.58)	28.5 (96.64)	477.8 (414.58)
Median	0.0	0.0	375.0
Q1, Q3	0.0, 10.0	0.0, 10.0	230.0, 580.0
Min, Max	0, 990	0, 660	0, 2880
Week 48 percent change from baseline in blood eosinophil counts (%)			
n	202	208	201
Mean (SD)	−95.9 (14.39)	−92.2 (31.98)	6.4 (126.90)
Median	−100.0	−100.0	−20.6
Q1, Q3	−100.0, −97.7	−100.0, −97.1	−45.9, 15.6
Min, Max	−100, 15	−100, 273	−100, 950

The model was: percent change from baseline in blood eosinophil count = Treatment group + baseline eosinophil count + country + 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 value used for stratification was based on the local laboratory result for patient randomisation. Baseline for summary by timepoint and calculation of percent change from baseline was defined as the last non-missing value from the central laboratory prior to the first dose of study treatment.

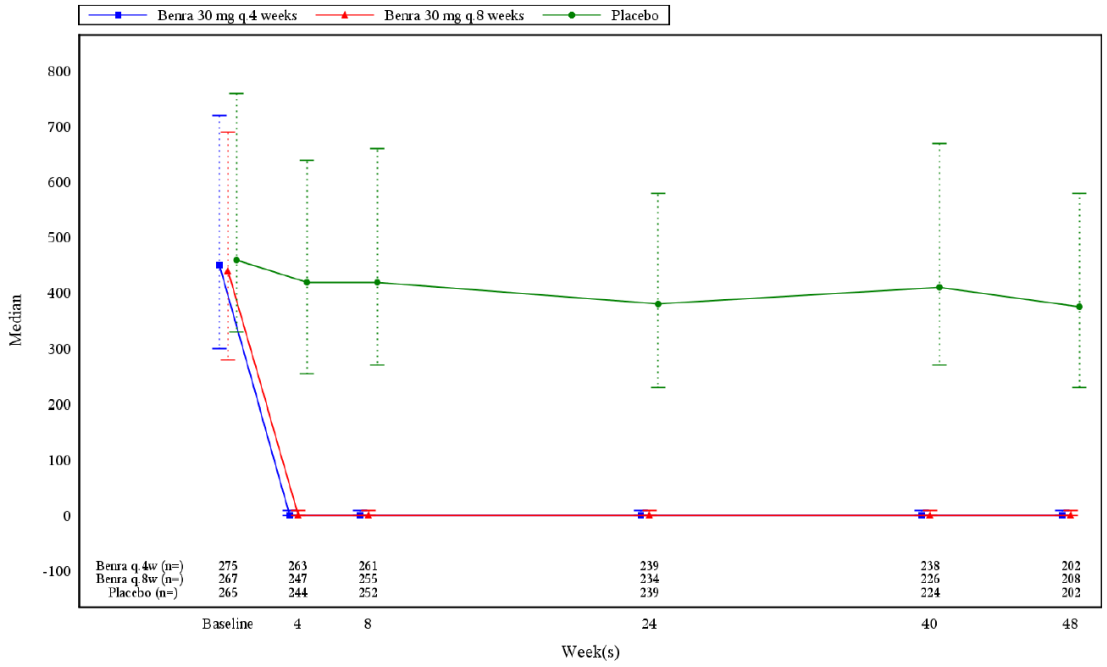
Benra benralizumab; CI Confidence interval; LS Least squares; N Number of patients in treatment group; n Number of patients with data at that visit; Q1 First quartile; Q3 Third quartile;

Table 2.4.4.2-1 血中好酸球数及びベースラインからの変化率（SIROCCO 試験、EOS≥300/μL） (Continued)

	Benra 30 mg Q4W (N=275)	Benra 30 mg Q8W (N=267)	Placebo (N=267)
Week 4 repeated measures analysis for percent change from baseline in blood eosinophil counts (%)			
No. of patients in the analysis	271	264	263
LS mean change	−95.2	−91.0	3.04
LS mean difference (Benra vs Placebo)	−98.28	−94.10	−
95% CI	(−107.3, −89.23)	(−103.3, −84.91)	−
p-value	<0.001	<0.001	−
Week 48 repeated measures analysis for percent change from baseline in blood eosinophil counts (%)			
No. of patients in the analysis	271	264	263
LS mean change	−95.3	−92.7	6.85
LS mean difference (Benra vs Placebo)	−102.2	−99.59	−
95% CI	(−116.2, −88.16)	(−113.6, −85.59)	−
p-value	<0.001	<0.001	−

The model was: percent change from baseline in blood eosinophil count = Treatment group + baseline eosinophil count + country + 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 value used for stratification was based on the local laboratory result for patient randomisation. Baseline for summary by timepoint and calculation of percent change from baseline was defined as the last non-missing value from the central laboratory prior to the first dose of study treatment.
Benra benralizumab; CI Confidence interval; LS Least squares; N Number of patients in treatment group; n Number of patients with data at that visit; Q1 First quartile; Q3 Third quartile;
Source: 5.3.5.1-3 Table 12.2.15.1, 5.3.5.1-3 Table 12.2.15.3, and 5.3.5.1-3 Table 12.2.15.5

Figure 2.4.4.2-1 血中好酸球数の中央値の推移（SIROCCO 試験、EOS≥300/μL）



Unit: /μL
Error bars represent upper and lower quartiles.
Benra Benralizumab; CSR Clinical study report.
Source: 5.3.5.1-3 Figure 12.6.2.40

2.4.4.3 血中好塩基球

血中好塩基球数の結果については、一般に信頼性が低いとされる自動血液分析装置による測定結果であるため、解釈に注意を要する（Ducrest et al, 2005）。

ベンラリズマブ群において、平均血中好塩基球数はベンラリズマブの投与により低下した（Table 2.4.4.3-1）。

Table 2.4.4.3-1 血中好塩基球数（SIROCCO 試験）

Variable (unit) [reference range]	Timepoint	Statistics	Benralizumab 30 mg Q4W (N=438) Variable analysed	Benralizumab 30 mg Q4W (N=438) Change from baseline	Benralizumab 30 mg Q8W (N=428) Variable analysed	Benralizumab 30 mg Q8W (N=428) Change from baseline	Placebo (N=440) Variable analysed	Placebo (N=440) Change from baseline
Basophils ($\times10^9$/L)	Baseline [a]	n	402	NA	392	NA	404	NA
[0-0.17×10^9/L]		Mean (SD)	0.034 (0.0258)	NA	0.035 (0.0254)	NA	0.034 (0.0233)	NA
	Week 24	n	357	357	354	353	367	366
		Mean (SD)	0.021 (0.0186)	−0.014 (0.0308)	0.021 (0.0190)	−0.013 (0.0286)	0.037 (0.0273)	0.003 (0.0323)
	Week 48	n	332	332	338	337	336	335
		Mean (SD)	0.021 (0.0179)	−0.013 (0.0296)	0.021 (0.0170)	−0.014 (0.0292)	0.032 (0.0208)	−0.001 (0.0275)

Investigational product discontinuation visits were windowed to visits which may not have been scheduled for that test.
a: Baseline was defined as the last result obtained prior to the start of study treatment. The post-baseline assessment closest to the scheduled visit date (calculated from day of first dosing) was summarised.
NA Not applicable
Source: 5.3.5.1-3 Table 12.3.6.1

2.4.4.4 NK 細胞

NK 細胞数はフローサイトメトリーにより測定した。本測定は、臨床試験の途中で追加したため、本測定を実施しなかった被験者も存在する。

NK 細胞数に臨床的に意味のある傾向は無く、NK 細胞に関連する重要な臨床所見は認められなかった。

2.4.4.5 ADA

本試験の安全性解析対象集団のうち 407 名がプラセボ群、797 名がベンラリズマブ群（Q4W 群及び Q8W 群はそれぞれ 403 名及び 394 名）であった。126 名がベースライン又は投与後の少なくとも 1 時点で ADA 陽性となり、その内訳はプラセボ群、Q4W 群及び Q8W 群でそれぞれ、21 名、47 名及び 58 名であった。

ベンラリズマブ群では、12 名がベースラインのみ ADA 陽性（内訳は、Q4W 群及び Q8W 群の両群とも 6 名ずつ、以下同様）、5 名がベースラインと投与後の両方で ADA 陽性（それぞれ 2 名及び 3 名）、88 名が投与後の時点のみで ADA 陽性（それぞれ 39 名及び 49 名）であった。

プラセボ群では、1 時点以上で ADA 陽性になった 21 名のうち、1 名がベースライン時のみ ADA 陽性、10 名がベースラインと投与後の両方の時点で ADA 陽性、10 名が投与後の時点のみで ADA 陽性であった。

ベンラリズマブ群で ADA 陽性であった被験者では、ADA 陰性であった被験者に比べて定常状態における曝露量は低かった。ADA 陽性の被験者では、Q4W 群では Week 40 から、Q8W 群では Week 24 から好酸球数の中央値がわずかに上昇し始め、治験期間の終了（Week 48）までその傾向が継続した。特に Q8W 群で、最大抗体価が各被験者の最大抗体価の中央値より高い被験者でその傾向が顕著であった。これら PK 及び PD への影響にかかわらず、ADA 陽性でも有効性への影響は示唆されなかった。詳細は 5.3.5.3-6 に示した。

2.4.5 CALIMA 試験

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に、プラセボ又はベンラリズマブ 30 mg を Q4W 若しくは Q8W で 56 週間 SC 投与した。

2.4.5.1 薬物動態

血清中ベンラリズマブ濃度の要約をTable 2.4.5.1-1に示した。Week 16 及び最終投与時点である Week 48 の C_{trough} は Q4W 群でそれぞれ 923.03 及び 853.14 ng/mL、Q8W 群でそれぞれ 246.62 及び 186.50 ng/mL であり、投与間隔の短い Q4W 群で高く推移した。

長期試験（BORA 試験）に移行しなかった被験者（約 10%）の Week 60 の血清中ベンラリズマブ濃度の幾何平均値は、Q4W 群及び Q8W 群でそれぞれ 53.63 及び 18.63 ng/mL であった。

Table 2.4.5.1-1 血清中ベンラリズマブ濃度の要約（CALIMA 試験）

Timepoint	Statistic	Benra 30 mg Q4W (N=432)	Benra 30 mg Q8W (N=423)
Baseline	n	432	418
	n≤LLOQ	430	414
	Geometric mean (ng/mL, CV[%]) [a]	≤LLOQ (NA)	≤LLOQ (NA)
Week 4	n	427	415
	n≤LLOQ	9	2
	Geometric mean (ng/mL, CV[%]) [a]	677.16 (129.99)	713.23 (81.09)
Week 8	n	411	394
	n≤LLOQ	6	2
	Geometric mean (ng/mL, CV[%]) [a]	909.91 (122.98)	954.32 (89.38)
Week 16	n	387	377
	n≤LLOQ	8	15
	Geometric mean (ng/mL, CV[%]) [a]	923.03 (211.45)	246.62 (243.86)
Week 24	n	385	360
	n≤LLOQ	15	25
	Geometric mean (ng/mL, CV[%]) [a]	811.31 (312.60)	189.80 (308.38)
Week 32 [b]	n	342	323
	n≤LLOQ	13	21
	Geometric mean (ng/mL, CV[%]) [a]	773.94 (288.47)	166.53 (289.34)
Week 40	n	367	338
	n≤LLOQ	14	24
	Geometric mean (ng/mL, CV[%]) [a]	843.73 (307.65)	172.28 (298.60)
Week 48	n	353	337
	n≤LLOQ	13	23
	Geometric mean (ng/mL, CV[%]) [a]	853.14 (287.17)	186.50 (290.28)
Week 56	n	356	343
	n≤LLOQ	14	18
	Geometric mean (ng/mL, CV[%]) [a]	780.78 (293.02)	173.93 (236.21)
Week 60 [c]	n	49	45
	n≤LLOQ	14	16
	Geometric mean (ng/mL, CV[%]) [a]	53.63 (1782.96)	18.63 (756.47)

Unit: ng/mL
The LLOQ was 3.86 ng/mL.
Pharmacokinetic serum samples were collected pre-dose at each visit. Values above 12,000 were considered extreme outliers.
a: Calculated using log-transformed data.
b: Week 32 has a smaller n than surrounding visits because patients whose Week 32 visit fell before Protocol Amendment 1 was implemented did not have PK samples taken at this visit.
c: Week 60 only includes patients who did not roll into BORA.
Benra Benralizumab; LLOQ Lower limit of quantification; NA Not applicable; N Number of patients in treatment group; n Number of patients in analysis;
Source: 5.3.5.1-4 Table 12.4.1.2

青少年集団の PK

青少年集団は体重が軽いため、成人よりわずかに曝露は高いが、青少年集団の被験者数は少なく、個々の PK のばらつきの範囲は両集団で重なっていた。青少年集団及び成人での各時点の血清中ベンラリズマブ濃度（中央値）をTable 2.4.5.1-2に示した。

Week 8～48 において、Q4W 群の青少年集団の C_{trough} の中央値は、1220.00～1905.00 ng/mL の範囲で推移し、Week 48 及び 56 ではそれぞれ 1905.00 及び 1275.00 ng/mL（いずれも n=4）であった。Week 8～48 において、Q4W 群の成人の C_{trough} の中央値は、1065.00～1290.00 ng/mL の範囲で推移した。Q8W 群では、Week 24 以降の青少年集団と成人の曝露は同様であり、C_{trough} の

中央値は、青少年集団及び成人で、それぞれ 180.50～368.00 ng/mL 及び 241.00～287.00 ng/mL の範囲で推移した。

Table 2.4.5.1-2 成人及び青少年集団における血清中ベンラリズマブ濃度の要約（CALIMA 試験）

		Benra 30 mg Q4W		Benra 30 mg Q8W	
Timepoint	Statistic	Adults (N=422)	Adolescents (N=10)	Adults (N=404)	Adolescents (N=19)
Baseline	n	422	10	399	19
	n≤LLOQ	420	10	395	19
	Median (ng/mL)	≤LLOQ	≤LLOQ	≤LLOQ	≤LLOQ
Week 4	n	418	9	396	19
	n≤LLOQ	8	1	2	0
	Median (ng/mL)	794.50	1130.00	782.00	1140.00
Week 8	n	404	7	378	16
	n≤LLOQ	6	0	2	0
	Median (ng/mL)	1065.00	1220.00	1090.00	1515.00
Week 16	n	379	8	361	16
	n≤LLOQ	8	0	13	2
	Median (ng/mL)	1290.00	1580.00	364.00	309.00
Week 24	n	379	6	344	16
	n≤LLOQ	15	0	23	2
	Median (ng/mL)	1240.00	1590.00	287.00	289.00
Week 32	n	335	7	307	16
	n≤LLOQ	13	0	19	2
	Median (ng/mL)	1170.00	1520.00	248.00	180.50
Week 40	n	362	5	323	15
	n≤LLOQ	14	0	22	2
	Median (ng/mL)	1225.00	1330.00	267.00	304.00
Week 48	n	349	4	326	11
	n≤LLOQ	13	0	22	1
	Median (ng/mL)	1250.00	1905.00	267.50	368.00
Week 56	n	352	4	331	12
	n≤LLOQ	14	0	18	0
	Median (ng/mL)	1135.00	1275.00	241.00	324.50
Week 60 [a]	n	49	0	44	1
	n≤LLOQ	14	0	16	0
	Median (ng/mL)	135.00	NA	25.40	64.00

Unit: ng/mL
The LLOQ was 3.86 ng/mL.
Pharmacokinetic serum samples were collected pre-dose at each visit. Values above 12,000 were considered extreme outliers.
This summary was done by the actual treatment group.
a: Week 60 only includes patients who did not roll into BORA.
Benra Benralizumab; LLOQ Lower limit of quantification; NA Not applicable; N Number of patients in treatment group; n Number of patients in analysis.
Source: 5.3.5.1-4 Table 12.4.2.2

2.4.5.2 血中好酸球

ベースライン時の血中好酸球数は群間で同様であった（Table 2.4.5.2-1）。高用量の ICS/LABA で治療され、ベースライン時の血中好酸球数が 300/μL 以上の被験者（High-ICS EOS≥300/μL）において、ベンラリズマブ群では Week 4 に血中好酸球はほぼ完全に除去され（Q4W 群及び Q8W 群でのベースラインからの変化率は、それぞれ−96.3%及び−97.0%）、

Week 56 まで持続した（同様に、それぞれ−94.0%及び−92.2%）（Table 2.4.5.2-1及びFigure 2.4.5.2-1）。プラセボ群では顕著な変化は認められなかった。Q4W 群及び Q8W 群において、プラセボ群と比較したベースラインからの変化率の最小二乗平均の差は Week 4 でそれぞれ−104.2%（95%信頼区間：−114.2～−94.15、以下同様）及び−105.0%（−115.1～−94.96）、Week 56 でそれぞれ−112.3%（−155.0～−69.54）及び−106.8%（−149.7～−63.88）であり、いずれも統計的に有意な低下であった。ベースライン時の血中好酸球数が 300/μL 未満の被験者及び中用量の ICS/LABA で治療された被験者においても同様の結果であった。

更に、本試験の日本人被験者に対する血中好酸球数推移の部分集団解析を実施した（5.3.5.3-2 Table 535323-22.1、5.3.5.3-2 Table 535323-22.2、5.3.5.3-2 Table 535323-22.3.1 及び 5.3.5.3-2 Table 535323-22.4.1）。ベースラインの好酸球数区分及び ICS 用量によらず、血中好酸球数の推移は、日本人でも同様であった。

Table 2.4.5.2-1 血中好酸球数及びベースラインからの変化率（CALIMA 試験、High-ICS EOS≥300/μL）

	Benra 30 mg Q4W (N=241)	Benra 30 mg Q8W (N=239)	Placebo (N=248)
Baseline blood eosinophil counts (cells/μL)			
n	241	239	248
Mean (SD)	571.7 (387.73)	576.9 (386.84)	583.1 (460.17)
Median	470.0	480.0	470.0
Q1, Q3	320.0, 720.0	350.0, 700.0	340.0, 695.0
Min, Max	0, 2800	10, 2370	10, 4150
Week 4 blood eosinophil counts (cells/μL)			
n	235	231	238
Mean (SD)	17.8 (99.28)	10.9 (47.26)	503.7 (337.69)
Median	0.0	0.0	430.0
Q1, Q3	0.0, 10.0	0.0, 10.0	290.0, 620.0
Min, Max	0, 1050	0, 470	0, 2700
Week 4 percent change from baseline in blood eosinophil counts (%)			
n	234	231	238
Mean (SD)	−96.3 (18.06)	−97.0 (14.63)	7.9 (95.40)
Median	−100.0	−100.0	−8.3
Q1, Q3	−100.0, −98.6	−100.0, −98.2	−32.4, 19.2
Min, Max	−100, 63	−100, 58	−100, 900
Week 56 blood eosinophil counts (cells/μL)			
n	204	193	200
Mean (SD)	26.6 (109.76)	43.2 (213.58)	466.2 (319.31)
Median	0.0	0.0	390.0
Q1, Q3	0.0, 10.0	0.0, 10.0	265.0, 570.0
Min, Max	0, 1050	0, 2560	40, 2050

The model was: percent change from baseline in blood eosinophil count = Treatment group + baseline eosinophil count + 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 value used for stratification was based on the local laboratory result for patient randomisation. Baseline for summary by timepoint and calculation of percent change from baseline was defined as the last non-missing value from the central laboratory prior to the first dose of study treatment.

Benra Benralizumab; CI Confidence interval; ICS Inhaled corticosteroids; LS Least squares; N Number of patients in treatment group; n Number of patients with data at that visit; Q1 First quartile; Q3 Third quartile

Table 2.4.5.2-1 血中好酸球数及びベースラインからの変化率（CALIMA 試験、High-ICS EOS≥300/μL） (Continued)

	Benra 30 mg Q4W (N=241)	Benra 30 mg Q8W (N=239)	Placebo (N=248)
Week 56 percent change from baseline in blood eosinophil counts (%)			
n	203	193	200
Mean (SD)	−94.0 (23.25)	−92.2 (27.65)	26.5 (435.72)
Median	−100.0	−100.0	−15.1
Q1, Q3	−100.0, −97.7	−100.0, −97.9	−40.8, 21.9
Min, Max	−100, 89	−100, 112	−97, 6100
Week 4 repeated measures analysis for percent change from baseline in blood eosinophil counts (%)			
No. of patients in the analysis	238	238	245
n	234	231	238
LS mean change	−96.2	−97.1	7.90
LS mean difference (Benra vs Placebo)	−104.2	−105.0	−
95% CI	(−114.2, −94.15)	(−115.1, −94.96)	−
p-value	<0.001	<0.001	−
Week 56 repeated measures analysis for percent change from baseline in blood eosinophil counts (%)			
No. of patients in the analysis	238	238	245
n	203	193	200
LS mean change	−94.5	−89.0	17.72
LS mean difference (Benra vs Placebo)	−112.3	−106.8	−
95% CI	(−155.0, −69.54)	(−149.7, −63.88)	−
p-value	<0.001	<0.001	−

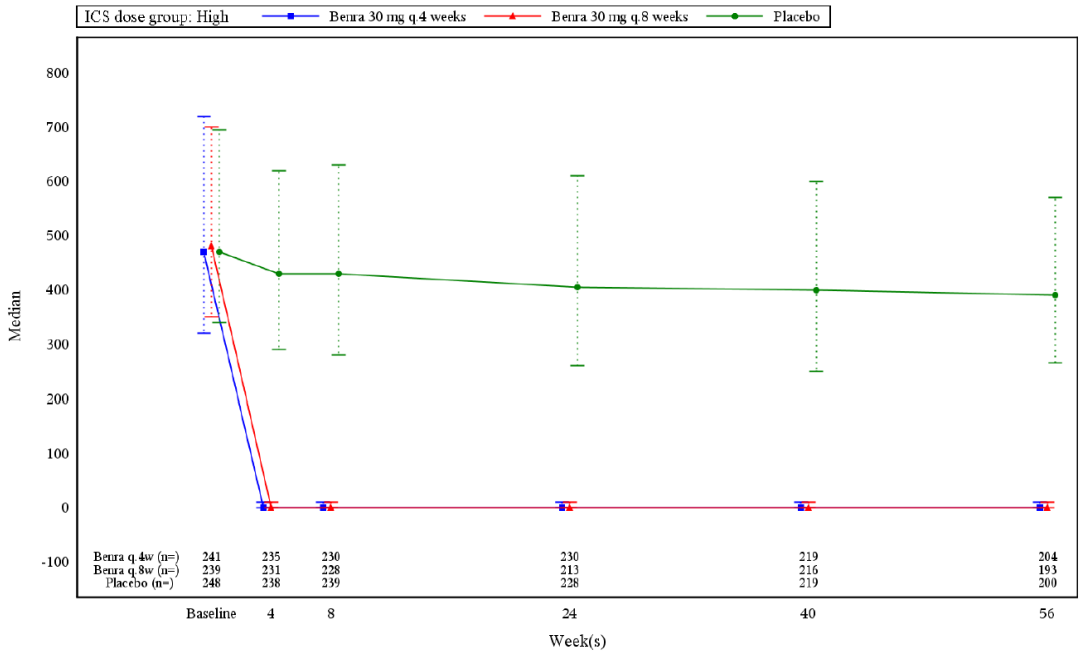
The model was: percent change from baseline in blood eosinophil count = Treatment group + baseline eosinophil count + region + use of maintenance oral corticosteroids + visit + treatment*visit. The number of patients in the repeated measures analysis represents all patients with baseline and at least 1 post-baseline assessment.

Baseline value used for stratification was based on the local laboratory result for patient randomisation. Baseline for summary by timepoint and calculation of percent change from baseline was defined as the last non-missing value from the central laboratory prior to the first dose of study treatment.

Benra Benralizumab; CI Confidence interval; ICS Inhaled corticosteroids; LS Least squares; N Number of patients in treatment group; n Number of patients with data at that visit; Q1 First quartile; Q3 Third quartile;

Source: 5.3.5.1-4 Table 12.2.15.1, 5.3.5.1-4 Table 12.2.15.3, and 5.3.5.1-4 Table 12.2.15.5

Figure 2.4.5.2-1　血中好酸球数の中央値の推移（CALIMA 試験、High-ICS EOS≥300/μL）



Unit: cells/μL
Error bars represent upper and lower quartiles.
Benra Benralizumab; ICS Inhaled corticosteroids; n Number of patients with data at that visit.
Source: 5.3.5.1-4 Figure 12.6.2.40

2.4.5.3　血中好塩基球

血中好塩基球数の結果については、一般に信頼性が低いとされる自動血液分析装置による測定結果であるため、解釈に注意を要する（Ducrest et al 2005）。

ベンラリズマブ群において、平均血中好塩基球数はベンラリズマブの投与により低下した（Table 2.4.5.3-1）。

Table 2.4.5.3-1 血中好塩基球数（CALIMA 試験）

Variable (unit) [reference range]	Timepoint	Statistics	Benralizumab 30 mg Q4W (N=438) Variable analysed	Benralizumab 30 mg Q4W (N=438) Change from baseline	Benralizumab 30 mg Q8W (N=428) Variable analysed	Benralizumab 30 mg Q8W (N=428) Change from baseline	Placebo (N=440) Variable analysed	Placebo (N=440) Change from baseline
Basophils ($\times 10^9$/L)	Baseline [a]	n	438	NA	428	NA	440	NA
[0-0.17×10^9/L]		Mean (SD)	0.032 (0.0214)	NA	0.034 (0.0228)	NA	0.033 (0.0245)	NA
	Week 24	n	414	414	387	387	406	406
		Mean (SD)	0.022 (0.0220)	−0.010 (0.0277)	0.021 (0.0188)	−0.013 (0.0270)	0.034 (0.0245)	0.001 (0.0314)
	Week 56	n	390	390	366	366	392	392
		Mean (SD)	0.020 (0.0142)	−0.012 (0.0231)	0.020 (0.0167)	−0.013 (0.0265)	0.034 (0.0230)	0.001 (0.0316)

Investigational product discontinuation visits were windowed to visits which may not have been scheduled for that test.
Eosinophil and basophil counts were redacted from the central laboratory reports, except for Visit 1.
a: Baseline was defined as the last result obtained prior to the start of study treatment. The post-baseline assessment closest to the scheduled visit date (calculated from day of first dosing) was summarised.
NA Not applicable;
Source: 5.3.5.1-4 Table 12.3.6.1

2.4.5.4 NK 細胞

NK 細胞数はフローサイトメトリーにより測定した。本測定は、臨床試験の途中で追加したため、本測定を実施しなかった被験者も存在する。

NK 細胞数に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

2.4.5.5 ADA

本試験の安全性解析対象集団のうち 440 名がプラセボ群、866 名がベンラリズマブ群（Q4W 群及び Q8W 群はそれぞれ 438 名及び 428 名）であった。140 名がベースライン又は投与後の少なくとも 1 時点で ADA 陽性となり、その内訳はプラセボ群、Q4W 群及び Q8W 群でそれぞれ、13 名、63 名及び 64 名であった。

ベンラリズマブ群では、5 名がベースラインのみ ADA 陽性（内訳は、Q4W 群及び Q8W 群でそれぞれ 3 名及び 2 名、以下同様）、10 名がベースラインと投与後の両方で ADA 陽性（各群 5 名）、112 名が投与後の時点のみで ADA 陽性（同様に、55 名及び 57 名）であった。

プラセボ群では、1 時点以上で ADA 陽性になった 13 名のうち、ベースライン時のみ ADA 陽性になった被験者はおらず、5 名がベースラインと投与後の両方の時点で ADA 陽性、8 名が投与後の時点のみで ADA 陽性であった。

ベンラリズマブ群で ADA 陽性であった被験者では、ADA 陰性であった被験者に比べて定常状態の曝露量は低かった。Q4W 群及び Q8W 群ともに、ADA 陽性の被験者では Week 24 から好酸球数の中央値がわずかに上昇し始め、治験期間の終了（Week 56）までその傾向が継続した。特に Q8W 群で、最大抗体価が各被験者の最大抗体価の中央値より高い被験者でその傾向が顕著であった。これら PK 及び PD への影響にかかわらず、ADA 陽性でも有効性への影響は示唆されなかった。詳細は 5.3.5.3-6 に示した。

更に、本試験の日本人被験者に対する部分集団解析を実施した。ADA 陽性率、ADA 発現時期及び抗体価の経時的な推移について、日本人に特有な傾向は認められなかった（5.3.5.3-3）

2.4.6 ZONDA 試験

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に、プラセボ又はベンラリズマブ 30 mg を Q4W 若しくは Q8W で 28 週間 SC 投与した。

2.4.6.1 薬物動態

Q4W 群の 69 名及び Q8W 群の 71 名より血清中濃度データを得た（Table 2.4.6.1-1）。Week 4、8 及び 12 の血清中ベンラリズマブ濃度は両群で同様であった。

Week 16～28 の C_{trough} は 30 mg Q4W 群で 1125.96～1337.98 ng/mL、30 mg Q8W 群で 185.17～684.57 ng/mL であり、投与間隔の短い Q4W 群で高く推移した。

Q4W 群の Week 24 及び 28 の血清中ベンラリズマブ濃度の幾何平均値は同様であった。Q8W 群の Week 28 の血清中ベンラリズマブ濃度の幾何平均値は Week 24 の約 4 倍であったが、これは $t_{1/2}$ が 2 週間であり Week 24 の最終投与から 4 週しか経過していないためである。

長期投与試験（BORA 試験）に移行しなかった被験者では、Week 36 の血清中ベンラリズマブ濃度の幾何平均値は Q4W 群及び Q8W 群でそれぞれ 11.11 及び 5.92 ng/mL であった。

Table 2.4.6.1-1 血清中ベンラリズマブ濃度の要約（ZONDA 試験）

Timepoint	Statistics	Benra 30 mg Q4W (N=71)	Benra 30 mg Q8W (N=72)
Baseline	n	69	71
	n≤LLOQ	67	71
	Geometric mean (ng/mL, CV[%]) [a]	≤LLOQ	≤LLOQ
Week 4	n	67	71
	n≤LLOQ	-	-
	Geometric mean (ng/mL, CV[%]) [a]	804.37 (52.77)	721.42 (52.30)
Week 8	n	66	69
	n≤LLOQ	-	-
	Geometric mean (ng/mL, CV[%]) [a]	1152.96 (53.16)	1019.65 (89.51)
Week 12	n	68	67
	n≤LLOQ	-	1
	Geometric mean (ng/mL, CV[%]) [a]	1319.14 (66.05)	1057.91 (125.74)
Week 16	n	67	67
	n≤LLOQ	1	1
	Geometric mean (ng/mL, CV[%]) [a]	1337.98 (118.90)	303.54 (144.53)
Week 24	n	65	66
	n≤LLOQ	1	4
	Geometric mean (ng/mL, CV[%]) [a]	1162.62 (151.35)	185.17 (278.32)
Week 28	n	65	65
	n≤LLOQ	1	2
	Geometric mean (ng/mL, CV[%]) [a]	1125.96 (173.79)	684.57 (205.67)
Week 36 [b]	n	2	4
	n≤LLOQ	1	3
	Geometric mean (ng/mL, CV[%]) [a]	11.11 (2140.87)	5.92 (1230.68)

Unit: ng/mL
The LLOQ was 3.86 ng/mL
Pharmacokinetic serum samples were collected pre-dose at each visit.
a: Calculated using log-transformed data.
b: Week 36 only includes patients who did not roll into BORA.
Benra Benralizumab; N Number of patients in treatment group; n Number of patients in analysis; LLOQ Lower limit of quantification.
Source: 5.3.5.1-5 Table 11.4.1

2.4.6.2 血中好酸球

ベースライン時の血中好酸球数は群間で同様であった（Table 2.4.6.2-1）。Q4W 群及び Q8W 群では Week 12 の血中好酸球数のベースラインからの変化率はそれぞれ−90.6%及び−96.5%であり、ほぼ完全に好酸球が除去された（Table 2.4.6.2-1）。プラセボ群では顕著な変化は認められなかった。

Table 2.4.6.2-1 血中好酸球数及びベースラインからの変化率（ZONDA 試験）

	Benra 30 mg Q4W (N=72)	Benra 30 mg Q8W (N=73)	Placebo (N=75)
Baseline blood eosinophil counts (cells/μL)			
N	72	73	75
Mean (SD)	442.5 (312.06)	434.9 (324.73)	464.3 (315.74)
Median	330.0	380.0	420.0
Q1, Q3	205.0, 605.0	160.0, 630.0	210.0, 640.0
Min, Max	40, 1370	0, 1810	10, 1680
Week 12 blood eosinophil counts (cells/μL)			
N	67	66	70
Mean (SD)	17.8 (87.16)	5.3 (10.56)	492.4 (378.63)
Median	0.0	0.0	390.0
Q1, Q3	0.0, 10.0	0.0, 10.0	270.0, 630.0
Min, Max	0, 700	0, 60	0, 1930
Week 12 percent change from baseline in blood eosinophil counts (%)			
N	67	65	70
Mean (SD)	−90.6 (52.11)	−96.5 (12.92)	124.4 (507.41)
Median	−100.0	−100.0	−3.7
Q1, Q3	−100.0, −97.2	−100.0, −98.0	−33.3, 65.0
Min, Max	−100, 312	−100, 0	−100, 3250
Week 28 blood eosinophil counts (cells/μL)			
N	63	63	66
Mean (SD)	12.1 (70.42)	12.2 (56.47)	467.4 (476.10)
Median	0.0	0.0	340.0
Q1, Q3	0.0, 10.0	0.0, 10.0	200.0, 610.0
Min, Max	0, 560	0, 440	0, 2960
Week 28 percent change from baseline in blood eosinophil counts (%)			
N	63	62	66
Mean (SD)	−97.4 (12.93)	−94.9 (16.54)	45.5 (239.51)
Median	−100.0	−100.0	−6.0
Q1, Q3	−100.0, −99.2	−100.0, −98.1	−43.4, 25.0
Min, Max	−100, 2	−100, 0	−100, 1600

The model was: percent change from baseline in blood eosinophil count = Treatment group + baseline eosinophil count + region + 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 value used for stratification was based on the local laboratory result for patient randomisation. Baseline for summary by timepoint and calculation of percent change from baseline was defined as the last non-missing value from the central laboratory prior to the first dose of study treatment.

Benra benralizumab; CI Confidence interval; LS Least squares; N Number of patients in treatment group; n Number of patients in analysis;

Table 2.4.6.2-1 血中好酸球数及びベースラインからの変化率（ZONDA 試験） (Continued)

	Benra 30 mg Q4W (N=72)	Benra 30 mg Q8W (N=73)	Placebo (N=75)
Week 12 repeated measures analysis for percent change from baseline in blood eosinophil counts (%)			
No. of patients in the analysis	67	65	70
LS mean change	−90.25	−97.41	116.23
LS mean difference (Benra vs Placebo)	−206.5	−213.6	−
95% CI	−303.0, −110.0	−311.2, −116.1	−
p-value	<0.001	<0.001	−
Week 28 repeated measures analysis for percent change from baseline in blood eosinophil counts (%)			
No. of patients in the analysis	63	62	66
LS mean change	−97.73	−94.92	64.476
LS mean difference (Benra vs Placebo)	−162.2	−159.4	−
95% CI	−220.1, −104.3	−217.9, −100.9	−
p-value	<0.001	<0.001	−

The model was: percent change from baseline in blood eosinophil count = Treatment group + baseline eosinophil count + region + 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 value used for stratification was based on the local laboratory result for patient randomisation. Baseline for summary by timepoint and calculation of percent change from baseline was defined as the last non-missing value from the central laboratory prior to the first dose of study treatment.

Benra benralizumab; CI Confidence interval; LS Least squares; N Number of patients in treatment group; n Number of patients in analysis;

Source: 5.3.5.1-5 Table 11.2.15.1, 5.3.5.1-5 Table 11.2.15.2, and 5.3.5.1-5 Table 11.2.15.3

2.4.6.3 ADA

プラセボ群 75 名、ベンラリズマブ群 145 名（Q4W 群 72 名、Q8W 群 73 名）のうち 18 名の被験者がベースラインを含むいずれかの時点で ADA 陽性を示した。内訳は 6 名がプラセボ群、5 名が Q4W 群、7 名が Q8W 群であった。

ベンラリズマブ投与後のいずれかの時点で血清中ベンラリズマブ濃度が定量下限未満であった被験者は 7 名（Q4W 群 1 名、Q8W 群 6 名）であり、うち 4 名は ADA と関連していた。両ベンラリズマブ群において、大半の ADA 陽性被験者（Q4W 群で 5 名中 4 名、Q8W 群で 7 名中 4 名）の血中好酸球数は、ADA の影響を受けなかったが、それ以外の ADA 陽性被験者はおおむね 1 時点以上で血中好酸球数が上昇した。詳細は 5.3.5.3-6 に示した。

2.4.7 GREGALE 試験

コントロール不良の成人喘息患者にベンラリズマブ 30 mg を Q4W で 20 週間 SC 投与した。

2.4.7.1 薬物動態

PK 採血は Week 0、8、20 及び 28 に実施した。Week 0 及び 8 では投与前に採血した（Table 2.4.7.1-1）。

初回投与前の血清中ベンラリズマブ濃度は定量下限未満であった。Week 8、20 及び 28 の血清中ベンラリズマブ濃度の幾何平均値はそれぞれ 1031.644、802.197 及び 56.330 ng/mL であった。

Table 2.4.7.1-1 血清中ベンラリズマブ濃度の要約（GREGALE 試験）

Treatment	Summary statistic	Visit			
		Pre- first dose	Week 8	Week 20	Week 28
Benra 30 mg (N=116)	n	115	113	111	111
	n<LLOQ	114	0	4	19
	Geometric mean [a]	BLQ	1031.644	802.197	56.330
	CV (%) [a]	NA	53.547	267.033	499.728
	Arithmetic mean	BLQ	1146.850	1205.477	140.196
	SD [b]	NA	478	658	134
	SE [b]	NA	44.9	62.4	12.7
	Median	BLQ	1160.000	1140.000	104.000
	Min, Max	<LLOQ, 13.2	154, 2740	<LLOQ, 2820	<LLOQ, 579

Unit: ng/mL
The LLOQ was 3.86 ng/mL. The concentration was imputed as 1.93 if the observed value <LLOQ. Visit was the analysis visit except for Week 0 and/or Week 8, where the last observation collected before dosing on the corresponding dosing date were included in the summary.
If the mean or median was <LLOQ, then the mean or median was reported as BLQ.
a: Calculated using log transformed data.
b: Reported to 3 significant digits.
Benra Benralizumab; BLQ Below the limit of quantification; LLOQ Lower limit of quantification; NA Not applicable; N Number of patients in treatment group; n Number of patients in analysis;
Source: 参考 5.3.5.2-1 Table 11.4.1.1

2.4.7.2 血中好酸球

Week 20 及び 28 における血中好酸球数のベースラインからの変化量はそれぞれ−351.1 及び −315.4/μL であり、ほぼ完全に好酸球が除去された（Table 2.4.7.2-1）。

Table 2.4.7.2-1 血中好酸球数（GREGALE 試験）

Timepoint	Statistic	Benra 30 mg (N=116)	
		Variable analysed	Change from baseline
Baseline	n	116	NA
	Mean (SD)	362.2 (322.01)	NA
	Median	250.0	NA
	Min, Max	0, 1940	NA
	Q1, Q3	175.0, 430.0	NA
Week 20 (EOT)	n	110	110
	Mean (SD)	13.0 (56.33)	−351.1 (332.54)
	Median	0.0	−250.0
	Min, Max	0, 560	−1930, 290
	Q1, Q3	0.0, 10.0	−430.0, −160.0
Week 28 (follow-up visit)	n	111	111
	Mean (SD)	47.1 (141.50)	−315.4 (326.87)
	Median	0.0	−220.0
	Min, Max	0, 900	−1940, 260
	Q1, Q3	0.0, 10.0	−420.0, −120.0

Unit: cells/μL
Baseline for summary by timepoint was defined as the last non-missing observation from the central laboratory prior to the first dose of study treatment.
Benra Benralizumab; EOT End of treatment; NA Not applicable; n Number of patients in analysis; N Number of patients in treatment group; Q1 Lower quartile; Q3 Upper quartile;
Source: 参考 5.3.5.2-1 Table 11.2.5.1

2.4.7.3 ADA

ベンラリズマブ群 116 名のうち 17 名の被験者がいずれかの時点で ADA 陽性を示した。2 名はベースラインのみ陽性、2 名はベースラインと投与後のいずれも陽性、13 名は投与後のみ陽性を示した。詳細は 5.3.5.3-6 に示した。

2.4.8 BISE 試験

軽度から中等度の成人喘息患者にプラセボ又はベンラリズマブ 30 mg を Q4W で 12 週間 SC 投与した。

2.4.8.1 薬物動態

Week 0、4 及び 8 にベンラリズマブ 30 mg SC 投与を受けた 103 名の被験者から血清中濃度データを得た（Table 2.4.8.1-1）。初回投与前の血清中ベンラリズマブ濃度は定量下限未満であった。3 回目投与後 4 週（Week 12）の血清中ベンラリズマブ濃度は、SIROCCO 試験及び CALIMA 試験の Q4W 群の定常状態の C_{trough} と同様の値を示した。

Week 20 では、99 名中 10 名の血清中ベンラリズマブ濃度は定量下限未満であり、幾何平均値は 59.0 ng/mL（318%CV）であった。Week 20 に対する Week 12 の血清中ベンラリズマブ濃度の幾何平均比は 16.9 であり、終末相の $t_{1/2}$ は約 2 週間であった。

Table 2.4.8.1-1 血清中ベンラリズマブ濃度の要約（BISE 試験）

Treatment	Summary statistic	Pre-1st dose	Week 12	Week 20
Benralizumab 30 mg at	n	101	103	99
Weeks 0, 4, and 8 (N=103)	n ≤LLOQ	101	0	10
	Geometric mean [a]	BLQ	999.16	59.04
	CV (%) [a]	NA	95.53	317.71
	Arithmetic mean	BLQ	1241.86	129.34
	SD	NA	722.006	145.294
	Min	≤LLOQ	26.6	≤LLOQ
	Max	≤LLOQ	5050.0	706.0

Unit: ng/mL
a: Calculated using log transformed data.
In the summary statistics calculation, the concentration was imputed as 1.93 ng/mL if the observed value was <LLOQ.
BLQ Below the limit of quantification; LLOQ Lower limit of quantification (3.86 ng/mL); NA Not applicable;
Source: 参考 5.3.5.1-10 Table 11.4.1.1

2.4.8.2 血中好酸球

ベースライン時の血中好酸球数はベンラリズマブ群（222/μL）とプラセボ群（259/μL）で同様であった（Table 2.4.8.2-1）。Week 12 のベンラリズマブ群では平均血中好酸球数は 4/μL に低下したが、プラセボ群では 270/μL であった。Week 20 のベンラリズマブ群では平均血中好酸球数は低下したままであったが（17/μL）、プラセボ群は 276/μL であった。

Table 2.4.8.2-1 血中好酸球数（BISE 試験）

Timepoint	Benralizumab 30 mg N=106		Placebo N=105	
Statistic	Variable analysed	CFB	Variable analysed	CFB
Baseline, n	106	NA	105	NA
Mean (SD)	222 (186)	NA	259 (184)	NA
Median	170	NA	220	NA
Min, max	30, 1060	NA	40, 1140	NA
Week 12, n	102	NA	102	NA
Mean (SD)	4 (12)	−221 (191)	270 (195)	12 (168)
Median	0	−170	230	10
Min, max	0, 110	−1060, 40	30, 1000	−710, 910
Week 20, n	100	NA	97	NA
Mean (SD)	17 (63)	−206 (194)	276 (235)	27 (178)
Median	0	−160	210	10
Min, max	0, 490	−1060, 130	40, 1440	−400, 910

Unit: cells/μL
Benralizumab was administered at Weeks 0, 4, and 8.
Baseline was defined as the last non-missing value prior to the first does of study treatment. The post-baseline assessment closest to the scheduled visit date (calculated from the day of randomisation) is summarised.
CFB change from baseline; NA Not applicable;
Source: 参考 5.3.5.1-10 Table 11.3.7.1

2.4.8.3 ADA

プラセボ群 105 名、ベンラリズマブ群 106 名のうち 16 名の被験者がいずれかの時点で ADA 陽性を示した。内訳は 2 名がプラセボ群で、14 名がベンラリズマブ群であった。ベンラリズマブ群において、2 名はベースラインのみ陽性を示し、1 名は全ての時点（ベースライン、Week 12 及び Week 20）で陽性を示し、11 名は投与後にのみ陽性を示した。プラセボ群では、1 名はベースラインのみ陽性で、1 名は全 3 時点で陽性を示した。詳細は 5.3.5.3-6 に示した。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

本章では全試験を通しての PK 及び PD パラメータの要約を示す。

ヒトにおけるベンラリズマブの PK 特性を示すこと、青少年及び成人の重症喘息患者におけるベンラリズマブの曝露と有効性エンドポイント（AER 及び FEV_1）の関係を評価すること、及び人口統計学的及び病理学的な共変量がベンラリズマブの曝露及び臨床効果に与える影響を評価することを目的とし、PK 及び有効性エンドポイントのデータを併合した母集団モデル解析を実施した。更に、PD バイオマーカーの結果の要約を示し、その傾向を示した。PK 及び PD に基づく薬物相互作用の可能性についても検討した。

3.1 母集団薬物動態解析

3.1.1 データ及び薬物動態モデル

母集団 PK（PPK）モデルの構築には、第 III 相試験 3 試験（SIROCCO 試験、CALIMA 試験及び BISE 試験）の PK データに初期の臨床試験 5 試験（MI-CP158 試験、MI-CP166 試験、MI-CP186 試験、MI-CP197 試験及び MI-CP220 試験）の PK データを併合した。共変量を評価し、最終モデルとした。別の第 III 相試験（ZONDA 試験）のデータを用いて最終モデルの頑健性を検証した。その後、ZONDA 試験のデータを解析データに加え、PPK モデルのパラメータを再推定した。PPK モデルの構築及びシミュレーションには NONMEM（バージョン 7.3 以上）を用いた。

ZONDA 試験を含まない初期の PPK モデルは 2174 名の被験者から得られた 14106 時点の PK データを用いて構築した。解析に用いた被験者数とデータ数は投与レジメンごとにTable 3.1.1-1に示した。

更に、ZONDA 試験の 143 名の被験者から得られた 832 時点の血清中ベンラリズマブ濃度データを PPK モデルの頑健性の検証に用いた。

Table 3.1.1-1 解析に用いた被験者数とデータ数

Dose	Number of patients	Percent	Number of total PK samples	Percent
0.03 mg/kg IV	6	0.28	89	0.63
0.1 mg/kg IV	6	0.28	92	0.65
0.3 mg/kg IV	42	1.93	231	1.64
1 mg/kg IV	52	2.39	314	2.23
3 mg/kg IV	4	0.18	74	0.52
20 mg (Q4W×3 then Q8W) SC	81	3.73	425	3.01
25 mg Q4W SC	7	0.32	48	0.34
30 mg Q4W SC	925	42.55	5936	42.08
30 mg (Q4W×3 then Q8W) SC	808	37.17	5365	38.03
100 mg Q4W SC	10	0.46	79	0.56
100 mg (Q4W×3 then Q8W) SC	222	10.21	1361	9.65
200 mg Q4W SC	11	0.51	92	0.65
All doses	**2174**	**100**	**14106**	**100**

Pharmacokinetic data for the 2 mg Q4W SC dose from MI-CP220 were initially included in the analysis data file for evaluation in base model development. These data were later excluded from the PPK analysis due to low and variable PK observations and are not reported here.

PK Pharmacokinetic; PPK Population pharmacokinetic; IV Intravenous; SC Subcutaneous.

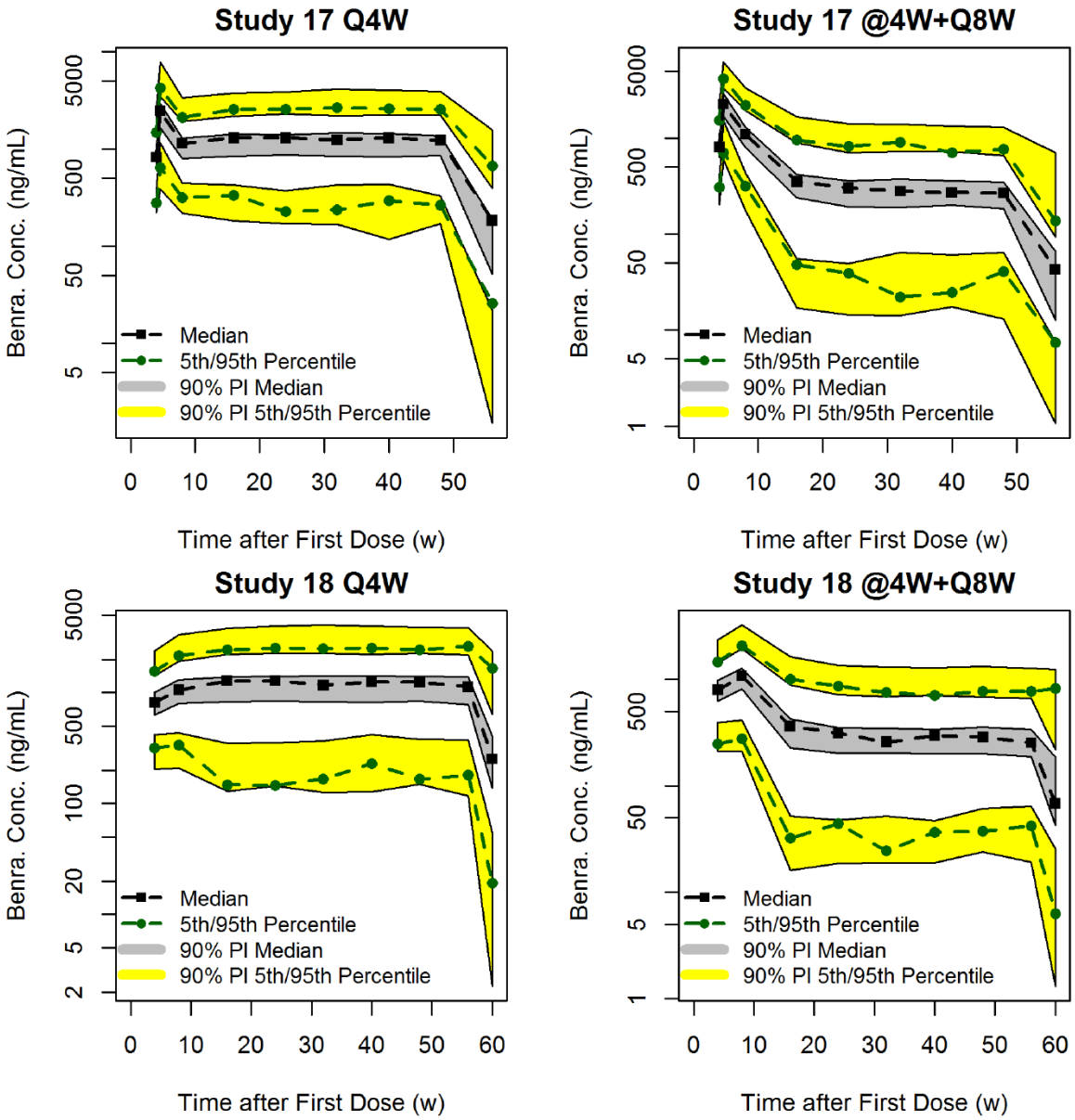
Source: 5.3.3.5-1 Table 3

ベンラリズマブの PK は用量比例性を示し、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。

ベースラインの共変量として体重、性別、年齢、年齢グループ（成人又は青少年）、人種、喫煙状況、肝機能マーカー（ALP、ALT、AST 及び TBL）、CLCR、アルブミン、ADA、併用薬（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又はテオフィリン／アミノフィリン）の影響を検討した。検討した連続及びカテゴリカル共変量は PPK 報告書（5.3.3.5-1）にて集計した。結果として、体重と ADA 以外は統計的に有意な影響を与える共変量でない、若しくは影響が小さい共変量であり、臨床的に意味のないものと考えられた。

ZONDA 試験を含む最終モデルから得られた PPK パラメータ、個体間変動及び関連性のある共変量効果を3.1.2～3.1.5に示した。臨床試験及び投与レジメンによらず、モデルは血清中ベンラリズマブ濃度推移を適切に捉えた。2 つの主要な臨床試験（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験）において、視覚的にモデルの予測精度を確認した（Figure 3.1.1-1）

Figure 3.1.1-1 視覚的なモデルの予測精度の確認（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験）



Benra Benralizumab; Conc Concentration; PI Prediction interval; PPK Population pharmacokinetic; Q4W Every 4 weeks; @4W+Q8W Every 4 weeks for the first 3 doses, followed by every 8 weeks thereafter; Study 17 SIROCCO; Study 18 CALIMA; w week.
Source: 5.3.3.5-1 Figure 9

PPK モデルの構築及び人口統計学的共変量解析の詳細は 5.3.3.5-1 に示した。

3.1.2 吸収

SC 投与後のベンラリズマブの吸収は緩徐であり、喘息患者の吸収半減期は 3.54 日と予測された。PPK 解析から予測された第 III 相試験における上腕部への SC 投与の絶対的な F は 58.9%であり、その個体間変動は 17.1%であった。上腕部に対する投与部位別の相対的な F の推定値は、腹部及び大腿部でそれぞれ 1.09（90%信頼区間：1.07, 1.11、以下同様）及び 1.09（1.08, 1.10）であった。相対的な F の推定値は臨床上影響のある大きさではないと考えられた。

3.1.3 分布

一般的に、免疫グロブリン G（IgG）及び他の遺伝子組換えタンパク質の細胞外液への分布は限定的である。ベンラリズマブの V_c 及び V_p の推定値（個体間変動）はそれぞれ 3.13 L

（24.4%CV）及び 2.52 L（44.7%CV）であり、他の治療用 IgG 抗体と同様の値であった。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 0.803（90%信頼区間：0.627, 0.979、以下同様）及び 0.528（0.351, 0.706）であった。

3.1.4 消失

ベンラリズマブは膜受容体である IL-5Rα を標的とするが、標的介在性の消失や PK の非線形性は認められなかった。これはベンラリズマブの投与により血中の標的受容体（好酸球）の急速な減少によるものと考えられる。他の治療用 IgG 抗体と同様、ベンラリズマブは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。

PPK 解析より推定された CL は 0.291 L/day（90%信頼区間：0.280, 0.302、以下同様）であり、個体間変動は 24.2%CV であった。喘息患者におけるベンラリズマブの $t_{1/2}$ は 15.5 日であった。

3.1.5 人口統計学的共変量解析

人口統計学的共変量解析では主に喘息患者における定常状態のベンラリズマブの曝露の決定因子となる CL に着目した。F に対する投与部位の影響及び分布容積に対する体重の影響はそれぞれ3.1.2及び3.1.3に示した。

他の治療用モノクローナル抗体と同様、ベンラリズマブの CL は体重が重いほど高い。体重の影響はべき乗モデルで表され、指数項の推定値は 0.807（90%信頼区間：0.751, 0.864）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。

IgG モノクローナル抗体の主な消失経路は肝臓を介さないため、肝機能の変化はベンラリズマブの CL に影響しないと考えられた。母集団解析では肝機能マーカー（ALT、AST 及びビリルビン）は関連のある PK 共変量として同定されなかった。

IgG の分子量の大きさ及び流体力学的サイズにより、ベンラリズマブは糸球体で濾過されないと考えられる。様々な腎機能障害患者におけるベンラリズマブの CL は CLCR が正常な患者と同様であった。

PPK 解析において、ベースライン時の好酸球数、年齢、性別及び人種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。

喘息患者において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）はベンラリズマブの CL に影響を与えないことが示された。更に、ベンラリズマブにおける薬物相互作用の可能性については3.4項で考察した。

3.2 薬力学に影響を及ぼす背景因子

3.2.1 好酸球

喘息患者において好酸球の上昇は、重症度の増加、増悪、肺機能の低下及び死亡に関係している（Garcia et al 2013; Hospers et al 2000; Price et al 2016; Talini et al 2015）。

In vitro の試験において、ベンラリズマブは高親和性で IL-5Rα に結合し、増強された ADCC 活性により好酸球及び好塩基球を低下させることが示された。その後、臨床試験において、0.0003～3.0 mg/kg（IV 投与）又は 2～200 mg（SC 投与）の投与量範囲で喘息患者における有効性が評価された。

ベンラリズマブの作用機序から予測されるように、ベンラリズマブ（IV 及び SC 投与）による治療で急速に血中の好酸球が除去された。通常、ベンラリズマブ投与後 24 時間以内にほぼ完全に血中の好酸球が除去され、ベンラリズマブ 0.003 mg/kg IV 及びより高い投与量では 95%以上の好酸球が除去された。

ベンラリズマブの反復 SC 投与試験において、血中好酸球の除去はおおむね投与期間を通して持続した。血中好酸球の低下は可逆的であり、ほとんどの被験者の好酸球数は投与中止後 6 ヵ月以内におおむねベースラインのレベルに戻った。

血中での好酸球の除去に加え、ベンラリズマブは気道粘膜、喀痰及び骨髄中の好酸球を除去する（MI-CP166 試験）。ベンラリズマブを Q4W で 3 回 SC 投与したとき、200 mg SC 群では、Day 84 における気道粘膜中の好酸球数のベースライン値からの平均変化率は−88.4%と低下が認められた。喀痰中では、200 mg SC 群で Day 28 の好酸球の変化率は−87.53%と低下が認められた。骨髄中では、ベンラリズマブは好酸球及び好酸球の前駆体を減少させた。これらの結果は、好酸球を作り出す組織及び好酸球が喘息の病態に寄与する肺の標的組織において好酸球の除去を誘導するベンラリズマブの作用を証明した。

3.2.2 好塩基球

好酸球と同様に IL-5Rα を発現している好塩基球は、フローサイトメトリー及び自動化血液分析器の両方で測定される。血中での好塩基球数は少なく、特に自動化血液分析器の結果は、フローサイトメトリーと比較すると一般的に信頼性が低く解釈に注意を要する。（Ducrest et al 2005）。しかし、ベンラリズマブの治療により血中の好塩基球数がおおむね低下することが両分析法により示された。注目すべきは、ベンラリズマブの治療後の好塩基球の低下の程度は好酸球よりも小さいということである。

ベンラリズマブによる治療が肺組織中好塩基球数に与える影響を、MI-CP166 試験で検討した。しかし、肺組織で検出可能であった好塩基球数は少なかったため、その影響の有無を証明できなかった。

3.2.3 NK 細胞

ベンラリズマブでは Fc ドメインからフコースが除去されており、その結果としてベンラリズマブが NK 細胞やマクロファージを含む免疫エフェクター細胞上に発現する FcγRIIIa により強く結合することが *in vitro* 試験で示された。NK 細胞の存在下において、ベンラリズマブが好酸球及び好塩基球の IL-5Rα に結合することにより、増強された ADCC 活性が惹起され、好酸球及び好塩基球のアポトーシスを誘導する（Kolbeck et al 2010）。このことから、ベンラリズマブによる ADCC 作用機序の一部として一過性の血中 NK 細胞の低下が予測され、更に作用が

継続することで軽度ではあるが継続的な NK 細胞数の低下も想定された。通常、ベンラリズマブの初回投与に末梢 NK 細胞レベルの一過性の低下が認められ、初回投与の翌日に低下のピークを迎え、その後ベースラインレベルに戻る傾向にあった。継続的な治療でも、概して NK 細胞の低下は軽度及び非進行性であり、臨床上において問題視されるような傾向はみられなかった。

3.2.4 肥満細胞

In vitro 試験において、肥満細胞はヒト臍帯血由来の IL-5R を発現する CD133 陽性前駆細胞から培養され（Dahl et al 2004）、その *in vitro* で培養された肥満細胞は IL-5R の mRNA を発現している（Yanagida et al 1995）。しかし、ヒトの肥満細胞への分化における IL-5 の必要性は知られていない（Ochi et al 2000）。また、肥満細胞が IL-5Rα を発現していることを示唆する報告は、全身性肥満細胞症患者の骨髄から得られた肥満細胞上で認められた 1 報告のみである（Wilson et al 2011）。喘息患者の気道組織の組織染色によって肥満細胞上の IL-5Rα の発現は認められていない（Kolbeck et al 2010）。MI-CP166 試験において、ベンラリズマブ 100 又は 200 mg 反復 SC 投与後の肥満細胞数に与える影響が、喘息患者からの肺生検により 84 日にわたり評価された。ベンラリズマブ群及びプラセボ群で同様に、肥満細胞数（絶対肥満細胞、キマーゼ陽性肥満細胞及びトリプターゼ陽性肥満細胞として評価）の平均値はベースラインから同様な上昇が認められた。これらの結果は、ベンラリズマブが肺組織の肥満細胞を低下させないことを示している。

3.2.5 好酸球性顆粒タンパク質

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、壊死性細胞死又は好酸球活性化の指標となると考えられる。自己 NK 細胞と共培養したヒト好酸球の *in vitro* 試験において、ベンラリズマブにより誘導された好酸球のアポトーシスは、フコース欠損型陰性対照抗体又はフコース含有型抗 IL-5Rα モノクローナル抗体（KM8400）と比較して細胞培養の上清中 EDN 及び ECP 濃度を上昇させなかった。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、血中好酸球数の減少に伴い低下した。これにより、ADCC 活性により除去された好酸球は潜在的に有害な毒性タンパク質を放出しないことが示された。更に、ベンラリズマブ投与後に認められた ECP 及び EDN の低下は炎症を軽減し、気道の健全性を促進すると考えられ、喘息患者に治療上の利益を与えると考えられる（O'Bryan et al 2003; Solarewicz-Madejek et al 2009; Cianchetti et al 2014）。

3.2.6 サイトカイン及びケモカイン

ベンラリズマブの投与により血清中 IL-5 及び eotaxin-1 濃度が上昇する。この上昇は、おおむねベンラリズマブの投与期間中に持続し、投与を中止することでベースラインのレベルに戻った。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。中等度～重度の喘息患者においてベンラリズマブ SC 投与後の血清中 IL-5 濃度の平均値のベースラインからの上昇は約 1.5～2 倍であり、点推定値は治療期間を通してプラセボ群で観察された SD の範囲内だった。しかし、ベンラリズマブにより IL-5Rα を発現している細胞は ADCC により除去又は阻害されているため、血清中 IL-5 濃度の上昇による薬理活性は見込まれない。ベンラリズマブによる好酸球の除去は、血清中の IL-5（IL-5Rα に対する）及び eotaxin-1（CCR3 に対する）のような

好酸球受容体に対するリガンドを増加させる可能性がある。血清中 IL-5 濃度が増加することは、好酸球の低下がフィードバック制御を引き起こすという仮説によって説明可能と考えられる。様々な好酸球性疾患において、メポリズマブでの治療後に CD4 陽性 T 細胞内の IL-5 を増加することが示され、これは内因性の自己調節機構の存在を示唆している（Stein et al 2008）。

IL-6 はいくつかの細胞系統によって産生される多面的サイトカインである（Nishimoto and Kishimoto 2006）。血清中 IL-6 濃度の上昇は、ガンマグロブリンを IV 投与したときの有害反応と関連しているため（Bagdasarian et al 1998）、ベンラリズマブの初期臨床試験では、急性サイトカインリリースのマーカーとして及び潜在的な有害反応をモニターする目的で IL-6 を測定した。おおむね、ベースラインと比較してベンラリズマブ投与後 6～12 時間で血清中 IL-6 濃度のわずかな上昇が認められた。この上昇傾向は正常範囲内であり、一過性で投与後 24 時間にはベースライン値に戻った。ベンラリズマブの反復投与後に血清中 IL-6 濃度の持続的な変化は認められなかった。

3.2.7 血清中総 IgE 及び FeNO

IgE は、アレルギー性喘息等のアレルギー疾患で生じる I 型過敏性反応に重要な役割を果たしている。肥満細胞及び好塩基球上の IgE に抗原が結合することで、結合した IgE との間に架橋が形成され、脱顆粒が起き、好酸球レベルの増加をもたらすメディエーターを放出させる（Stone et al 2010）。FeNO は好酸球性気道炎症のマーカーであり、喘息患者で上昇している（Dweik et al 2011）。ベンラリズマブ投与により好酸球及び好塩基球の低下が認められるが、ベンラリズマブは、FeNO 又は血清中総 IgE 濃度のような喘息に関連した他のバイオマーカーに影響を及ぼさなかった。これらのデータは、FeNO 及び血清中総 IgE は好酸球又は好塩基球によって直接的に調節されないことを示唆している。

3.2.8 薬力学効果の要約

これらのデータは、ベンラリズマブが増強された 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することを示した。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

3.3.1 第 III 相試験の最適な用量選択

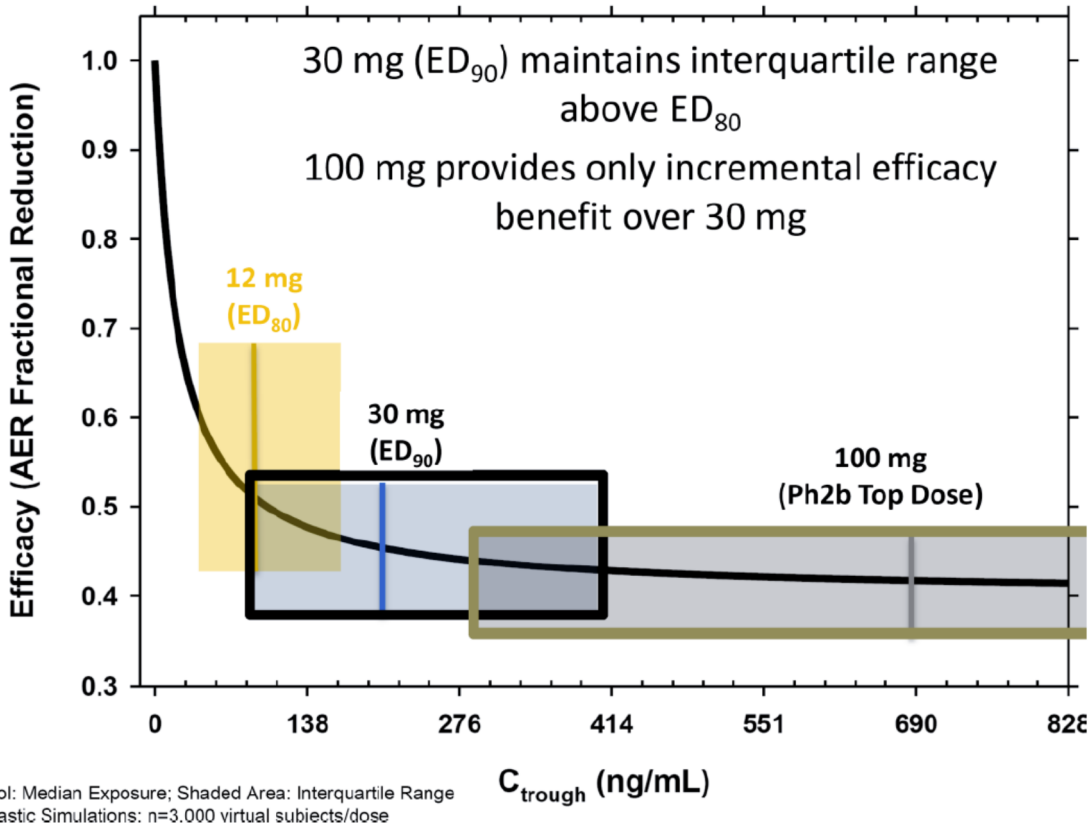
コントロール不良の好酸球性の喘息患者 606 名を対象とした 52 週間の第 II 相試験（MI-CP220 試験）を実施した。患者はプラセボ又はベンラリズマブ（2、20、又は 100 mg）を Q8W で 48 週間 SC 投与を受けた（2.4.3）。母集団解析により、主要評価項目である喘息増悪率、並びに副次評価項目である FEV_1 及び喘息コントロール質問票（ACQ）をモデル化した（Wang et al 2014）。

喘息増悪率による用量-反応解析は、ED_{90} の用量であるベンラリズマブ 30 mg が最適な用量であることを示し、主要な登録群として評価することとした（Figure 3.3.1-1）。EC_{90} の用量は治療上の有効性を最大化し、一方で定常状態の PK のばらつきが有効性の結果に与える影響を少なくすることが期待された。更に、2 つの副次評価項目である FEV_1 及び ACQ の曝露-反応

解析で 30 mg Q8W の適切性が示された。また、ベースラインの好酸球数はベンラリズマブの FEV_1 反応に対する重要な共変量と同定された。

MI-CP220 試験及びその他の臨床試験では、用量を制限する安全上の問題は認められなかった。MI-CP220 試験における最も高い用量（52 週間の 100 mg Q8W）は、30 mg Q8W の用量に対して 3.3 倍の安全性マージンを与える。

Figure 3.3.1-1 推定された曝露-反応関係（Q8W、EOS≥300/μL）



AER Asthma exacerbation rate ratio
Source: 5.3.3.5-2 Figure 12

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。

3.3.2 SIROCCO 試験及び CALIMA 試験における母集団有効性モデリング

第 III 相試験 2 試験（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験）から得られたデータを併合して曝露-反応解析を実施した。母集団モデリングは、主要評価項目である喘息増悪率及び副次評価項目である肺機能に対する気管支拡張薬投与前 FEV_1 を対象とした。

3.3.2.1 喘息増悪率

曝露と喘息増悪率の関係の解析では、まず各被験者の C_{trough} と増悪率の実測値を用いた解析を行い、その後、母集団喘息増悪モデル解析を行った。

地域的要因（中央／東ヨーロッパ地域（図表中では「Eastern Eurpoe」））、過去の増悪率及び維持経口ステロイドが、治験期間中の喘息増悪率に関連していた。C_{trough} を用いた解析及び

母集団喘息増悪モデリングより、高用量 ICS を使用した被験者における 30 mg Q4W 群と 30 mg Q8W 群が同様の有効性を示したことを確認した。

SIROCCO 試験において、ベースライン好酸球数が 300/μL 以上であった被験者を C_{trough} の四分位値を基準に分類したときの各区分のプラセボ群に対する増悪率の比は 0.44～0.51 であり、C_{trough} の区分によらずほぼ一定であったことから、30 mg Q8W 群の喘息増悪率に対する有効性はプラトーに達していることが確認された。CALIMA 試験の 30 mg Q8W 群においては、C_{trough} が 25%点未満の被験者は有効性が低かった。また、CALIMA 試験の 30 mg Q4W 群で C_{trough} が 50%点未満であった被験者では、Q8W 群よりも高い定常状態の曝露があるにも関わらず、有効性が低かった。CALIMA 試験でプラセボ群における増悪率が低かったことが、本試験の C_{trough} と喘息増悪率の関係の解釈を難しくしている可能性がある。

母集団 Poisson-normal 及び negative binomial-normal count モデルの性能に差はなかった。平均増悪回数を λ としたときの喘息増悪率を特徴づけるための最終モデルを以下に示した（Table 3.3.2.1-1）。

$$\log(\lambda(t)) = \beta_0 + \beta_{prior\ exacerbation}(Number\ of\ prior\ exacerbation\ in\ past\ year) + \beta_{OCS}I(Maintenance\ of\ OCS) + \beta_{E.Europe}I(E.Europe) + \frac{\beta_{Emax} \cdot C(t)}{C(t) + EC50} + \eta$$

Table 3.3.2.1-1　曝露-喘息増悪率モデリングにおける最終モデルの推定値

	Point Estimate	Standard Error
β_0	-6.60	0.0921
β_{Emax}	-0.528	0.210
log(EC_{50})	4.63	4.97
$\beta_{prior\ exacerbation}$	0.170	0.0174
β_{OCS}	0.266	0.0932
$\beta_{E.Europe}$	-0.365	0.0752
Var[η]	0.962	0.078

E.Europe Eastern Europe; OCS Oral corticosteroids.
Source: 5.3.3.5-2 Table 8

最終モデルより、ベンラリズマブの喘息増悪率に対する EC_{90} は 927 ng/mL と推定された。この値は、30 mg Q8W における代表的な $C_{average}$ である 1066 ng/mL に近い値であった。母集団解析は 30 mg Q8W がベンラリズマブの重症喘息に対する ED_{90} であり、PK のばらつきが有効性全体に与える影響を低下させることを示した。

母集団曝露-反応モデリング及びシミュレーションの結果から、青少年に対する増悪率比はサンプルサイズが小さいことにより信頼区間が広かったものの、用法、ADA の発現及び青少年と成人の年齢区分がベンラリズマブの有効性へ与える影響は認められなかった。

3.3.2.2　気管支拡張薬投与前 FEV_1

$C_{average}$ と臨床試験終了時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評価における明らかな傾向は認められず、曝露-反応解析からは低い EC_{50} 値が推定された。これは、30 mg Q8W で有効性がプラトーに達していることを示している。有効性がプラトーの状態においては、ADA が FEV_1 反応に与える明らかな影響は認められなかった。

最終モデルから得られたパラメータ推定値をTable 3.3.2.2-1に示した。ベンラリズマブで治療を受けた被験者における FEV_1 反応は以下のように記述される。

$$FEV1 = FEV1_{baseline} + P_{max} \cdot \left(1 - e^{-k_{pbo} \cdot time}\right) + \frac{E_{max} \cdot time}{T_{50} + time}$$

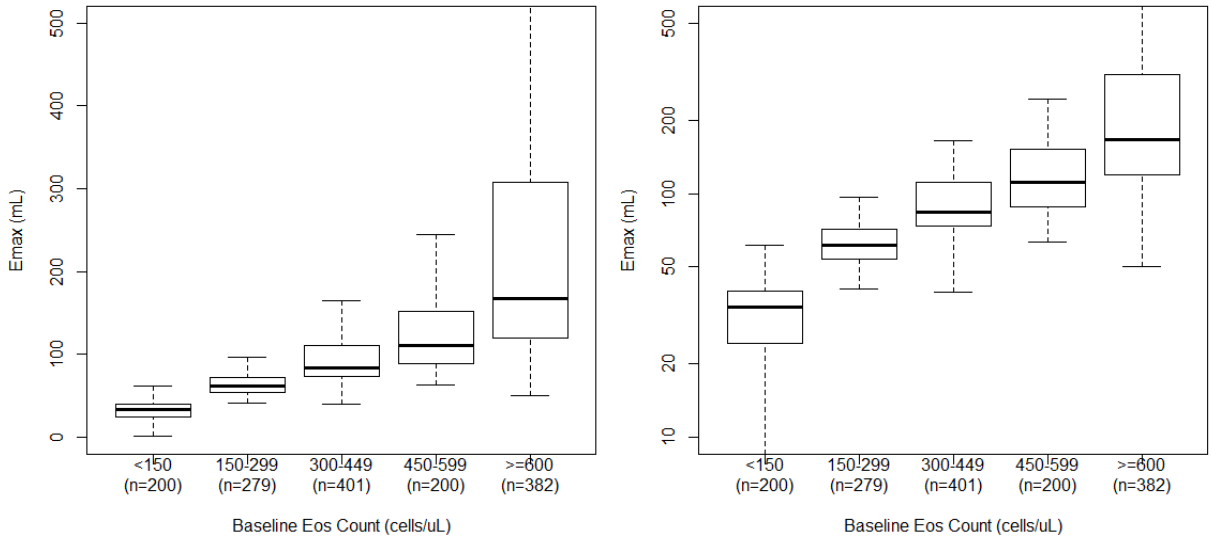
Table 3.3.2.2-1 FEV_1 モデリングにおける最終モデルの推定値

Parameter (units)	Final Model OBJ=225166 Estimate	Standard Error
E_{max} (mL)	95.8	8.85
T_{50} (day)	7.64	2.83
$FEV_{1, baseline}$ (mL)	1710	20.8
k_{pbo} (d^{-1})	0.0391	0.00246
P_{max} (mL)	184	9.95
Age on P_{max} (mL/y)	-6.53	0.668
Height on P_{max} and $FEV_{1, baseline}$ (power)	2.43	0.12
EOS_0 on E_{max} (power)	0.692	0.0727
Sex on $FEV_{1, baseline}$ (fractional change)	-0.0997	0.0152
Comed (Theophylline or Aminophylline) on $FEV_{1, baseline}$ (fractional change)	-0.108	0.0184
Age on $FEV_{1, baseline}$ (mL/y)	-14.3	0.826
IIV-E_{max} (%CV)	120	6.93
IIV- $FEV_{1, baseline}$ (%CV)	24.8	0.571
IIV-k_{pbo} (%CV)	132	5.59
IIV-P_{max} (SD, mL)	304	11.6
Residual error, proportional (%CV)	9.02	0.479
Residual error, additive (SD, mL)	130	9.73

Comed Concomitant medication; EOS_0 Baseline eosinophil counts; $FEV_{1, baseline}$ Baseline FEV_1 (model parameter); IIV Interindividual variability; k_{pbo} Rate constant for placebo effect; OBJ Objective function value; P_{max} Maximum placebo effect; T_{50} Time associated with half-maximum response to benralizumab treatment.
Source: 5.3.3.5-2 Table 19

ベンラリズマブの有効性（ベンラリズマブによる好酸球の破壊率に関するベンラリズマブ治療による最大反応 E_{max}）はベースライン好酸球数が高い喘息患者ほど高かった（Figure 3.3.2.2-1）。ベンラリズマブの投与レジメン、定常状態の曝露、ADA、併用薬及び他の人口統計学的共変量は、ベンラリズマブの有効性に影響を与えなかった。他の年齢群と比較して、青少年ではプラセボ効果が強かった。母集団モデリングにおいて、青少年と成人の間のベンラリズマブの治療効果（E_{max}）に差が認められなかった（自由度 1 での目的関数値の変化=1.4、p=0.237）のは、このプラセボ効果が主な要因である。

Figure 3.3.2.2-1　ベースライン好酸球数が FEV_1 の予測値に与える影響



Eos Eosinophil
Source: 5.3.3.5-2 Figure 29

3.3.3　薬物動態の共変量が薬力学及び有効性に与える影響

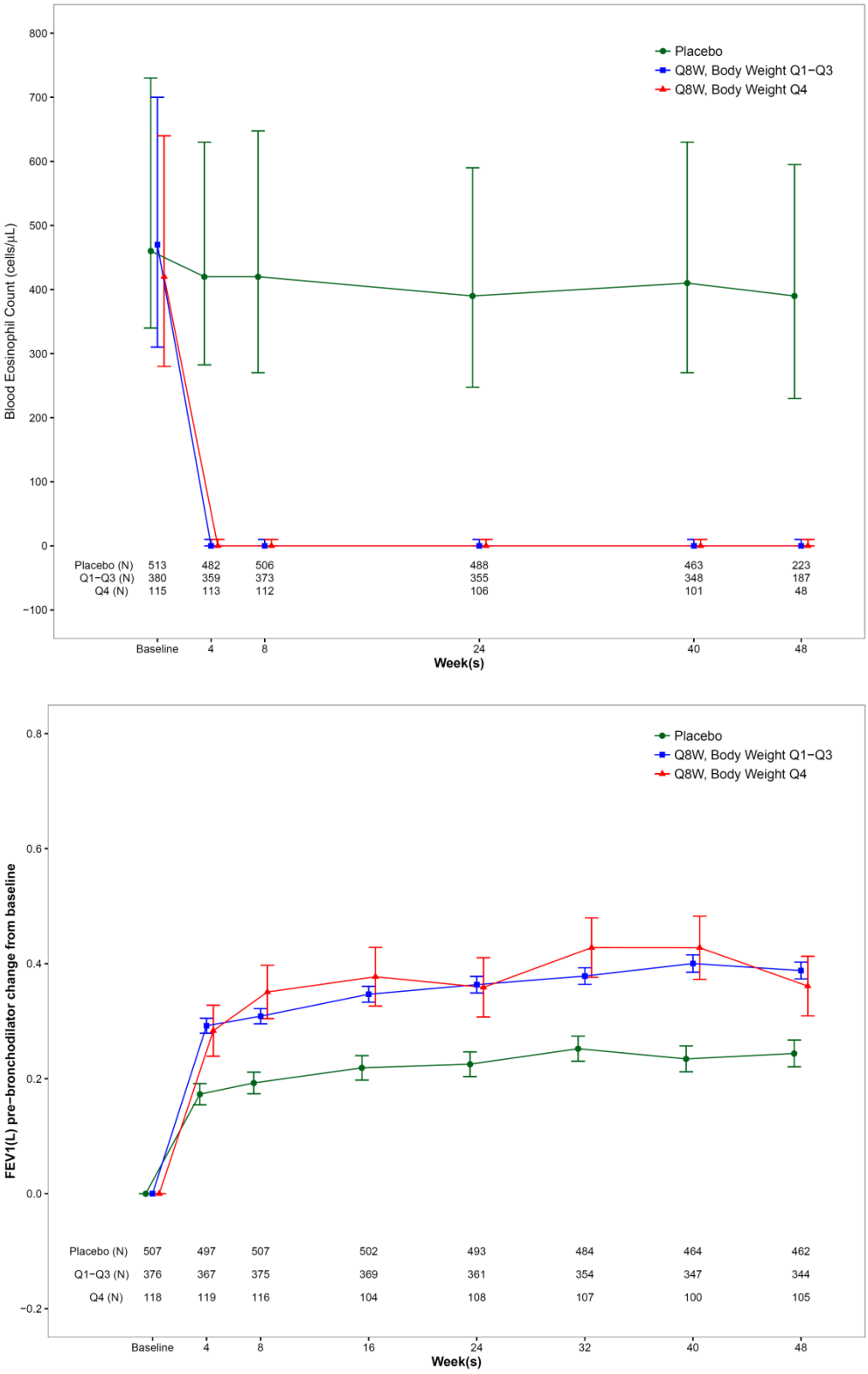
PPK 解析（3.1項）の結果、体重及び ADA が PK に影響する共変量であったが、第 III 相試験のレジメンとして 30 mg Q8W を選択することで、PK のばらつきが有効性の結果に与える影響を軽減できると予測された。

ADA が有効性に与える潜在的な影響は、SIROCCO 試験及び CALIMA 試験を併合し、3 つの重要な有効性エンドポイントを用いて評価した（5.3.5.3-6）。これらの試験データに基づき、ADA 陽性が年間喘息増悪率（粗率）、臨床試験終了時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平均変化量、又は臨床試験終了時における総喘息症状スコアのベースラインからの変化量に影響を与えないことが示された。ADA 分類（ADA 陽性、抗体価、中和抗体陽性、ADA が持続的陽性かつ中和抗体陽性）に関わらず、ADA が 3 つの有効性エンドポイントに影響を与えないことが一貫して示された。

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験において、体格が大きく非常に体重の重い被験者における血中好酸球及び FEV_1 反応を測定することで、体重が PD 及び有効性に与える潜在的な影響を評価した。30 mg Q8W 群で体重 89 kg（75%点）以上の被験者は、体重 89 kg 未満の被験者と同程度の血中好酸球数の低下及び FEV_1 の改善を示した（Figure 3.3.3-1）。

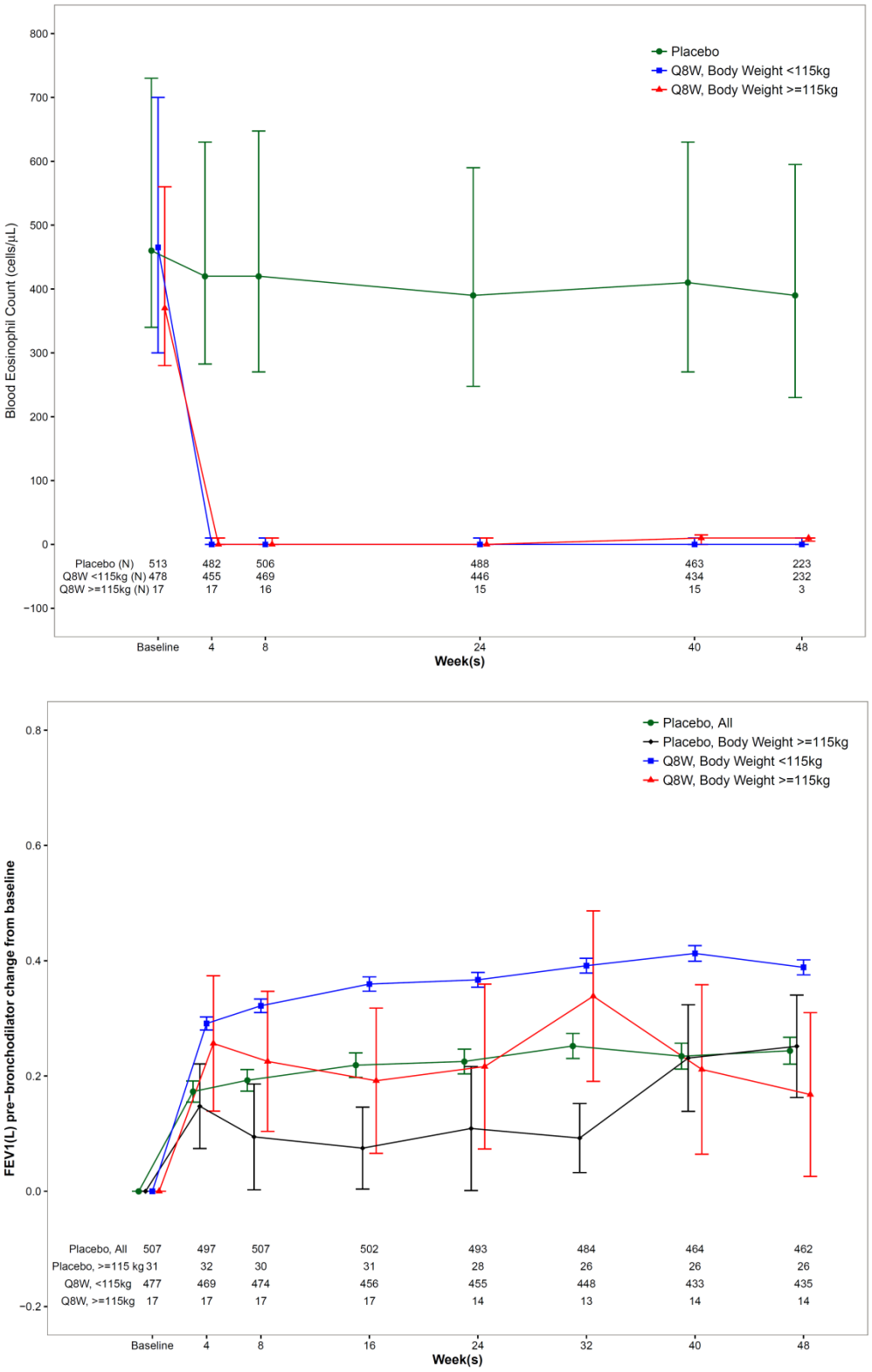
115 kg（95%点）以上の非常に体重の重い被験者においても、ベンラリズマブにより試験期間を通して血中好酸球数が低下し、体重 115 kg 以上のプラセボ群の被験者と比較して FEV_1 の改善を示した（Figure 3.3.3-2）。

Figure 3.3.3-1 体重 89 kg（75%点）以上の被験者における血中好酸球の反応及び FEV_1 反応に与える体重の影響（High-ICS EOS≥300/μL、30 mg Q8W）



Upper: Symbols represent the median and error bars are interquartile range.
Lower: Symbols represent the mean and error bars are SEM.
Q Quartile
Source: 5.3.3.5-2 Appendix D Sections 9.1 and 5.3.3.5-2 Appendix D Sections 10.1

Figure 3.3.3-2 体重 115 kg（95%点）以上の被験者における血中好酸球の反応及び FEV_1 反応に与える体重の影響（High-ICS EOS≥300/μL、30 mg Q8W）



Upper: Symbols represent the median and error bars are interquartile range.
Lower: Symbols represent the mean and error bars are SEM.
Source: 5.3.3.5-2 Appendix D Sections 9.2 and 5.3.3.5-2 Appendix D Sections 10.2

3.3.4 母集団有効性モデリングの要約

C_{trough}を用いた検討結果から SIROCCO 試験及び CALIMA 試験における 2 つの投与レジメンでの平坦な曝露-反応関係及び同等な有効性が示され、ベンラリズマブ 30 mg Q8W で有効性がプラトーに達していることが示唆された。母集団有効性モデリングは、ベンラリズマブ 30 mg Q8W が喘息増悪率に対する ED_{90} であることを示した。より高用量を投与しても更なる治療利益は得られないが、より低用量では有効性が低下すると予測される。

ED_{90}の用量であるベンラリズマブ 30 mg Q8W は、曝露-反応曲線がプラトーに達した用量に相当するため、PK のばらつきが有効性に与える潜在的な影響は低下した。体重と ADA は PK の共変量と同定されたが、高体重と ADA は血中好酸球の低下及び有効性に影響しなかった。更に、母集団有効性モデリングでは、いずれの共変量も喘息増悪率及び FEV_1 反応に影響を与えなかった。

母集団有効性モデリングにおいて、ベースライン好酸球数が高値を示した被験者では喘息増悪率に対するより高い有効性を示す傾向が認められたが、相関関係は統計的に有意ではなかった。しかし、ベースラインの好酸球数はベンラリズマブの FEV_1 に対する有効性に強い影響を与えた。すなわち、ベースラインの好酸球数が高いほどベンラリズマブは、プラセボを上回る高い有効性を認めた。過去 12 ヵ月で 3 回以上増悪した被験者は、2 回増悪した被験者よりも高い FEV_1 に対する有効性を示す傾向があった（5.3.3.5-2）。喘息増悪率の母集団モデルでは、ベースラインの増悪率が組み込まれているため、新たに過去の増悪回数を組み入れたときの影響は確認できなかった。

年齢は喘息増悪率及び FEV_1 に対するベンラリズマブの有効性に関連する共変量とは同定されなかった。SIROCCO 試験及び CALIMA 試験では青少年の割合が低いため広い信頼区間を示したが、モデルから予測された青少年の喘息増悪率は成人と同様であった。FEV_1 では、青少年は他の年齢グループで同様の体格の被験者と比較して最も強いプラセボ効果を示した。しかし、青少年と成人では FEV_1 に対するベンラリズマブの有効性に差異はなかった。

3.4 薬物相互作用

IL-5 はヒトにおける好酸球の発生及び成熟を調節する主要な造血成長因子であり、骨髄 CD34 陽性前駆細胞を刺激することで、骨髄から血流への好酸球の動員を誘導するだけでなく、好酸球へと分化させる（Takatsu et al 2009; Molfino et al 2012）。IL-5 の発現の上昇は骨髄及び血中での未熟及び成熟好酸球と同様、CD34 陽性好酸球-好塩基球前駆体の数の上昇に関連している（Denburg et al 1999）。

IL-5 は α 及び β サブユニットから成る IL-5R への結合を介してその造血作用を調節する。IL-5 は、具体的にはヒトにおいて特に好酸球、好塩基球及び好酸球前駆細胞の表面に発現する IL-5Rα サブユニットに結合する（Takatsu et al 1994; Toba et al 1999; Denburg et al 1999; Yamada et al 1998）。

ベンラリズマブ固有の作用メカニズムは、血液中の好酸球を直接、迅速にかつほぼ完全に除去するものである（Busse et al 2013; Kolbeck et al 2010; Laviolette et al 2013）。中等度～重度の喘息患者から得られたベースライン時及び 52 週間のベンラリズマブ治療後の血清サンプルを解析した結果、反復 SC 投与後に変動したサイトカイン及びケモカインは IL-5、eotaxin-1（CCL11）及び eotaxin-2（CCL24）のみであり、これらはベースライン時と比較して血清中濃度が上昇した。他の血清中サイトカインやケモカインへの影響は認められなかった（参考 5.3.5.1-14）。中等度の喘息患者にベンラリズマブを SC 投与した初期の第 I 相試験（MI-CP166

試験）では、投与後 6 時間で血清中 IL-6 レベルが上昇した。通常、本上昇は一過性であり、投与後 24 時間までにベースラインのレベルに戻った（2.3.2.14）。

更に、中等度～重度の喘息患者を対象とした MI-CP220 試験において、ベースライン時及び 52 週間のベンラリズマブ治療後の全血を採取し、遺伝子発現解析を実施したところ、ベンラリズマブは好酸球及び好塩基球に関連するものを除き、個々の遺伝子発現や細胞中の遺伝子発現プロファイルに影響を与えなかった（Newbold et al 2016）。

これらのデータは、好酸球、好塩基球及びそれらに直接関連するメディエーターのみを調節するという、血中におけるベンラリズマブの選択性の高い効果を支持している。

中等度～重度の喘息患者にベンラリズマブを SC 投与したときの血清中 IL-5 濃度は平均でベースラインから 1.5～2 倍上昇し、治療期間を通じて点推定値はプラセボ群の標準偏差の範囲内であった（参考 5.3.5.1-14）。ベンラリズマブの投与を中止することで、血清中ベンラリズマブ濃度と同時に血清中 IL-5 濃度もベースラインレベルに低下した。したがって、血清中 IL-5 濃度の上昇は軽度であり、IL-5Rα を発現する細胞は増強された ADCC 活性により除去されており、かつベンラリズマブにより阻害されているので、血清中 IL-5 濃度の軽度な上昇により薬理活性は示さないと考えられる。

CYP 代謝酵素、薬剤排出ポンプ及びタンパク結合はベンラリズマブのクリアランスに関与しない。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。肝細胞上の IL-5Rα の発現や IL-5 による肝細胞の生物学的状態や CYP 活性の調節は報告されていない。同様に、eotaxin-1 が CYP 活性を調節することを示唆する報告もない。更に、好酸球が直接薬物代謝に関わるという報告もない。

最後に、遺伝子組換え GM-CSF、顆粒球コロニー刺激因子及びエリスロポエチン等のその他の造血成長因子は、他の薬物との相互作用は知られていない。GM-CSF 受容体 α は IL-5Rα と同様に IL-5Rβ サブユニットを共有するが、GM-CSF は PK の薬物相互作用を引き起こすことは知られていない。

以上、ベンラリズマブは好酸球及び好塩基球に選択的に発現する IL-5Rα に選択的に結合する。IL-5Rα は肝細胞には発現しておらず、ベンラリズマブの治療は IL-5、eotaxin-1 及び eotaxin-2 を除く他の循環するサイトカインへ影響しない。PPK 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。これらのことから、ベンラリズマブと他の低分子薬剤の間の潜在的な相互作用のリスクは低いと考えられた。

3.4.1 患者がベンラリズマブと抗 IL-5 抗体（メポリズマブ等）の間で切り替えを行ったときのリスク評価

ベンラリズマブと抗 IL-5 モノクローナル抗体であるメポリズマブ及び reslizumab では作用機序が異なる。メポリズマブ及び reslizumab はどちらも好酸球の細胞表面上に発現した IL-5Rα への IL-5 の結合を阻害することによって IL-5 の生物活性を阻害し、それによって IL-5 のシグナル伝達を阻害し、好酸球の産生及び寿命を低下させる。ベンラリズマブは好酸球表面上の IL-5Rα に特異的に結合し、NK 細胞といった免疫エフェクター細胞の動員及び活性化を引き起こし、その結果増強された ADCC 活性により好酸球のアポトーシスを引き起こす（Kolbeck et al 2010）。したがって、両作用機序とも、好酸球低下という共通の結果をもたらす。このため、患者がベンラリズマブ、メポリズマブ又は reslizumab の間で切替えた場合にも、

好酸球数を低レベルに維持するという薬理学的作用が継続すると考えられる。両作用機序の薬物はともに、最大限に好酸球を減少させることを目的として投与され、用量制限毒性は確認されていないので、いずれの薬物が重複して曝露されても PD 活性及び安全性リスクの上昇はないと考えられる。

抗 IL-5 抗体を用いた治療の結果として生じるあらゆる免疫原性はベンラリズマブの作用に影響しないと考えられ、また同様に、ベンラリズマブに対するあらゆる免疫原性は抗 IL-5 抗体の作用に影響しないと考えられる。ベンラリズマブの ADA は、ベンラリズマブの可変領域に結合し、中和活性を示す。しかし、ベンラリズマブの ADA は高い特異性を持つため、他のモノクローナル抗体との交差反応はしないと考えられる。

以上、ベンラリズマブと抗 IL-5 抗体は異なる作用機序を持つが共通して好酸球を低下させるので、両薬剤間で切り替えた場合でも付加的な有効性は無く、安全性リスクの上昇は起こらないと考えられる。

3.5 その他の薬物動態に関する評価

3.5.1 全体集団と日本人集団の薬物動態の比較

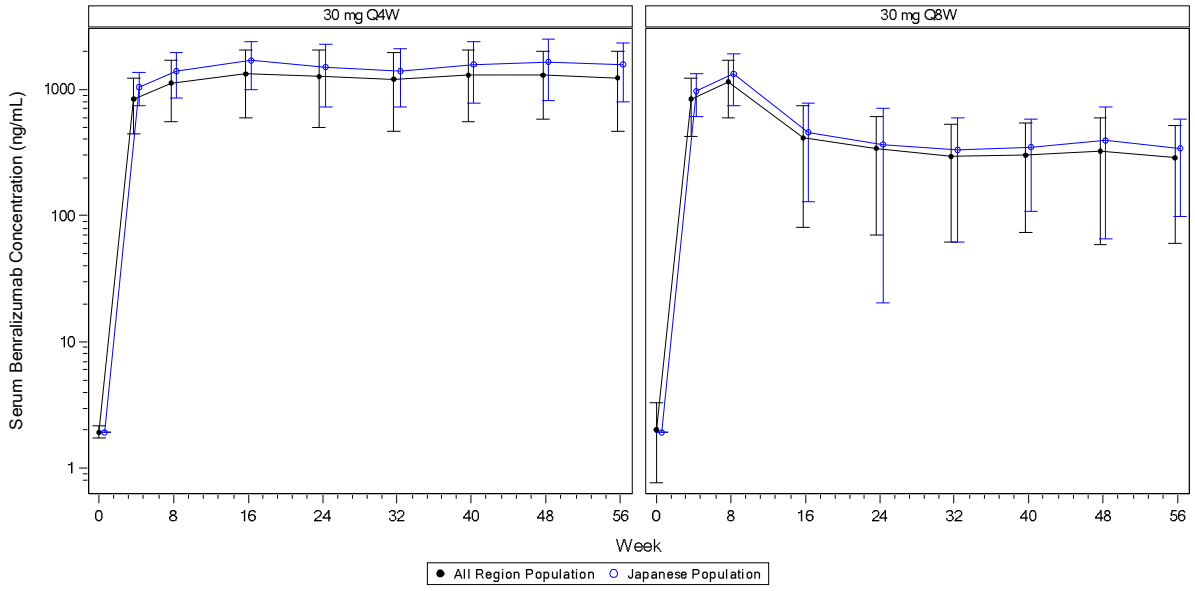
CALIMA 試験の日本人集団（Q4W 群 28 名、Q8W 群 30 名）におけるベンラリズマブ Q4W 群及び Q8W 群の平均血清中ベンラリズマブ濃度の推移を全体集団（Q4W 群 432 名、Q8W 群 423 名）における濃度推移とともにFigure 3.5.1-1に示した。また、PPK 解析の最終モデルから得られた個々の被験者の PK パラメータ（CL、V_{ss}及びk_a）の分布をFigure 3.5.1-2に示した。

両群とも日本人集団の血清中ベンラリズマブ濃度は、全体集団に比べやや高く推移した。血清中ベンラリズマブ濃度は体重の影響を受け、日本人集団は体重が低い傾向が認められたことから、体重の影響が考えられた（日本人集団 Q4W 群：61.5 kg（平均値、以下同様）、日本人集団 Q8W 群：65.2 kg、全体集団 Q4W 群：78.2 kg、全体集団 Q8W 群：79.4 kg）。しかしながら、日本人集団と全体集団の血清中ベンラリズマブ濃度の平均値の差は、両集団の血清中ベンラリズマブ濃度の標準偏差を考慮すると非常に小さく、日本人集団における血清中ベンラリズマブ濃度の平均値と標準偏差で示される分布はおおむね全体集団における分布と重なっていた。

PPK 解析から予測された CALIMA 試験の全体集団（851 名）及び日本人集団（58 名）の CL の中央値（四分位範囲、以下同様）はそれぞれ 0.308 L/day（0.259～0.366 L/day）及び 0.259L/day（0.222～0.326 L/day）、V_{ss}はそれぞれ 6.17 L（5.28～6.93 L）及び 5.17 L（4.68～5.98 L）、k_aは 0.191 day^{-1}（0.146～0.237 day^{-1}）及び 0.192 day^{-1}（0.147～0.231 day^{-1}）であった。日本人集団は体重が軽いため CL 及び V_{ss} の中央値及び四分位範囲は全体集団に比べやや低かったが、全体集団のレンジ（外れ値を除いた最小値から最大値）の範囲内であった。一方、k_aの分布は両集団で類似していた。

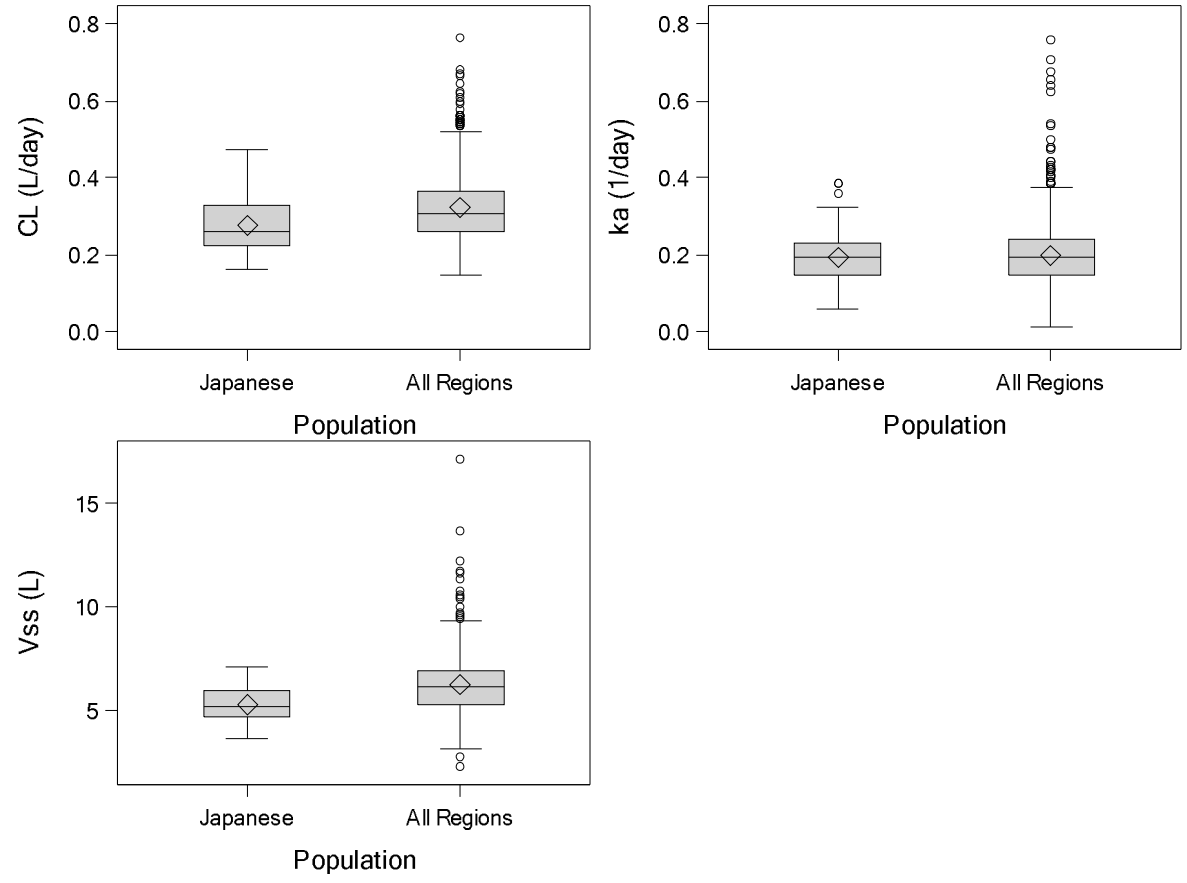
以上より、全体集団と日本人集団の PK に顕著な差異はなく、日本人集団と全体集団で類似していると判断した。

Figure 3.5.1-1　全体集団及び日本人集団における血清中ベンラリズマブ濃度推移



Number of subjects in the all region population and the Japanese population in Q4W group was 432 and 28, respectively.
Number of subjects in the all region population and the Japanese population in Q8W group was 423 and 30, respectively.
The data below the lower limit of quantification (3.86 ng/mL) were handled as LLOQ/2 (1.93 ng/mL).
Error bars represent SD.
Source: 5.3.3.3-1 Figure 3-1

Figure 3.5.1-2　全体集団及び日本人集団における PK パラメータ



Number of subjects in the all region population and the Japanese population was 851 and 58, respectively.

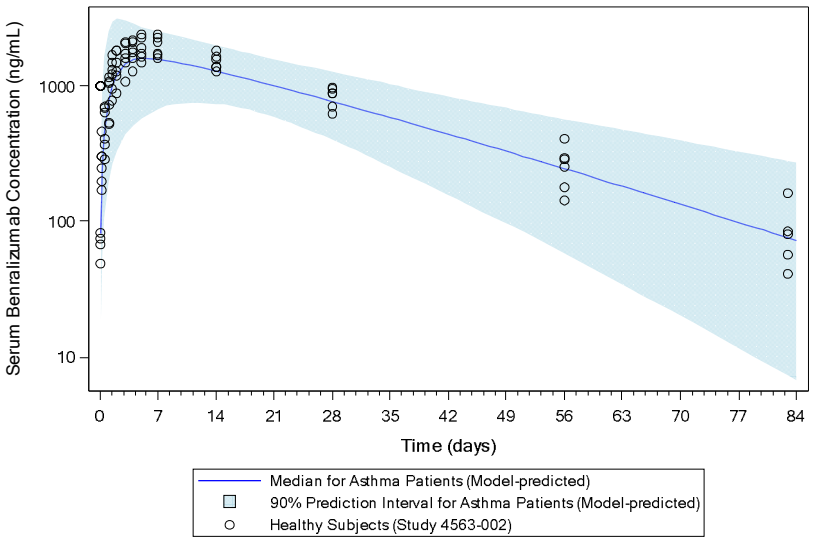
The top, middle and bottom of the boxes are the third quartile, median and the first quartile of data in each category. The whiskers are drawn to the nearest value not beyond a 1.5×(upper hinge−lower hinge). Points beyond the end of the whiskers (outliers) are drawn individually.
Source: 5.3.3.3-1 Figure 3-2

3.5.2 健康成人と喘息患者の薬物動態の比較

PPK 解析の最終モデルを用いて、喘息患者 1000 名にベンラリズマブ 25 mg を単回 SC 投与したときの血清中ベンラリズマブ濃度推移をシミュレーションし、健康成人を対象とした 4563-002 試験の 25 mg 群の血清中ベンラリズマブ濃度と比較した（Figure 3.5.2-1）。

健康成人の血清中ベンラリズマブ濃度は、t_{max} 付近で喘息患者の中央値よりもやや高く分布したものの、投与後 84 日までおおむね喘息患者の予測された血清中ベンラリズマブ濃度分布の範囲内であった。以上より、健康成人と喘息患者の PK に大きな差異はないと判断した。

Figure 3.5.2-1 健康成人と喘息患者の血清中ベンラリズマブ濃度の比較



Source: 5.3.3.3-1 Figure 3-3

3.6 結論

ベンラリズマブは IL-5Rα に特異的に結合するヒト化抗 IL-5Rα モノクローナル抗体であり、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開発された。IL-5Rα はヒト好酸球の表面に発現し、好酸球性の炎症が喘息患者の重症度の上昇、増悪、肺機能の低下及び死に関係している（Garcia et al 2013; Hospers et al 2000; Price et al 2016; Talini et al 2015）。

In vitro の試験において、ベンラリズマブは高親和性で IL-5Rα に結合し、増強された ADCC 活性により好酸球及び好塩基球を低下させることが示された。その後、臨床試験において、0.0003～3.0 mg/kg（IV 投与）又は 2～200 mg（SC 投与）の投与量範囲で喘息患者における有効性が評価された。

ベンラリズマブの詳細な PD 効果を3.2項に示した。ベンラリズマブの作用機序から予測されたとおり、ベンラリズマブの投与で 24 時間以内にほぼ完全に血中の好酸球が除去された。また、ベンラリズマブの投与は好塩基球数の低下及び一過性の NK 細胞数の低下をもたらした。ベンラリズマブ投与後、概して好酸球数は好塩基球数よりも大きく低下し、臨床的に意味のある傾向は、NK 細胞数とは関連していなかった。ベンラリズマブが肥満細胞数を低下させるという報告は無い。

急速な血中好酸球の減少に関連して、血清中 ECP 及び EDN 濃度の低下も認められた。これは、好酸球の減少後に細胞傷害性顆粒タンパク質が放出されないことを示唆している。また、ベンラリズマブの作用機序に対する反射的な作用により、ベンラリズマブは血清中 IL-5 濃度及び eotaxin-1 濃度を上昇させる。ベンラリズマブは FeNO 又は血清中総 IgE 濃度に影響を与えないことから、それらが好酸球や好塩基球によって直接制御されていないことを示唆している。

第 III 相試験（SIROCCO 試験、CALIMA 試験及び ZONDA 試験）において、ベンラリズマブ 30 mg の 2 つのレジメンが評価された。これらの第 III 相試験において、30 mg Q4W 及び Q8W の両レジメンで同様に、治療期間を通じてほぼ完全に好酸球が除去された。

日本国外で実施されたすべての第 I 相及び第 II 相臨床試験並びに SIROCCO 試験、CALIMA 試験、BISE 試験及び ZONDA 試験の PK データを併合し、PPK 解析を実施した。ベンラリズマブの PK はこれらの臨床試験で検討された用量範囲では線形であり、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。ベンラリズマブ SC 投与後の吸収半減期は 3.54 日、上腕部への SC 投与の絶対的な F は 58.9%であった。CL、V_c及び V_pの推定値は他の治療用 IgG 抗体と同様であり、喘息患者における $t_{1/2}$は 15.5 日であった。

体重及び ADA がベンラリズマブの PK に影響を与える共変量として同定された。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。ベンラリズマブはヒト化 IgG1 モノクローナル抗体であり、細網内皮系を介するタンパク質分解機構により分解される。PPK 解析において、年齢、性別、人種、肝機能マーカー、CLCR 及び投与部位の違いはベンラリズマブの CL に影響を与えないことが示された。一般的に使用される低分子薬剤はベンラリズマブの CL に影響を与えないことが示唆された。

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験から得られた喘息増悪率及び FEV_1 データを併合して、曝露-反応母集団解析を実施した。30 mg Q8W と 30 mg Q4W ではベンラリズマブの治療効果の差異は無かった。第 II 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有効性モデリングにより 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。ベースラインの血中好酸球数のすべての区分で、高用量 ICS を使用する重症喘息患者におけるベンラリズマブの治療上の利益が確認された。

期待されたように、有効性がプラトーに達している 30 mg Q8W では、PK のばらつきが有効性の結果に与える影響は低減された。PPK 解析により、ベンラリズマブの曝露に影響を与える共変量として体重及び ADA が同定されたが、SIROCCO 試験及び CALIMA 試験を併合した母集団有効性モデリングでは、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。

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 PK 及び ADA の発現に大きな偏りは認められず、血中好酸球数の推移は全体集団と同様であった。

以上、ベンラリズマブは、血中の好酸球を直接、迅速にかつほぼ完全に除去した。第 III 相試験は、ベンラリズマブ 30 mg を Q8W で SC 投与することを支持している。PPK 解析及び有効性の解析の結果から、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。

4 特別な試験

4.1 免疫原性

ADA 発現状況及び追加の免疫原性のデータは 5.3.5.3-6 に示した。CALIMA 試験における日本人の ADA 解析の結果は 5.3.5.3-3 に示した。

4.2 QT/QTc 評価試験

本申請において「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価（平成 21 年 10 月 23 日薬食審査発 1023 第 1 号）」ガイドラインに基づく QT/QTc 評価試験は実施しなかった。

ベンラリズマブは IL-5Rα に対するモノクローナル抗体であり、標的分子への特異性が高く分子量が大きいため、QT 間隔の延長を引き起こすイオンチャネルには作用しないと考えられる。また、SIROCCO 試験において、ベンラリズマブ群 131 名及びプラセボ群 70 名を対象にベースライン時と Week 4 Day 6 に心電図検査（PR 間隔、QRS 間隔、RR 間隔、QT 間隔、QTcB 及び QTcF）を実施したが、各心電図パラメータのベースラインからの変化量にベンラリズマブ群とプラセボ群で大きな差異は認められなかった（5.3.5.1-3）。

以上より、ベンラリズマブは心電図への影響や QT 間隔の延長作用は示さないと考えられた。

5 付録

図表は本文中の適切な箇所に記載した。

ベンラリズマブ

第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.7　臨床概要

2.7.3　臨床的有効性

アストラゼネカ株式会社

CONFIDENTIAL

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）
APFS	Accessorized pre-filled syringe（安全装置付きプレフィルドシリンジ）
ATS	American Thoracic Society（米国胸部疾患学会）
AQLQ(S)+12	Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire for 12 Years and Older
CI	Confidence interval（信頼区間）
DRMI	Dropout Reason-based Multiple Imputation
EOT	End of treatment（治療期間終了時）
ePRO	Electronic patient-reported outcome（電子的に収集した患者報告アウトカム）
EQ-5D-5L	EuroQol 5 dimensions-5 levels（EuroQol によって開発された QOL 評価指標）
ER	Emergency room（緊急処置室）
ERS	European Respiratory Society（欧州呼吸器学会）
EU	European Union（欧州連合）
FDA	Food and Drug Administration（米国食品医薬品局）
FeNO	Fractional exhaled nitric oxide（呼気中一酸化窒素濃度）
FEV_1	Forced expiratory volume in 1 second（1 秒量）
FVC	Forced vital capacity（努力肺活量）
FWER	Family wise error rate（ファミリーワイズエラー率）
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）
IgE	Immunoglobulin E（免疫グロブリン E）
IgG	Immunoglobulin G（免疫グロブリン G）
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（IL-5Rα サブユニット）
ISE	Integrated Summary of Effectiveness
IV	Intravenous（静脈内）
LABA	long-acting β_2 agonist（長時間作用性 β_2 刺激薬）
LAMA	Long-acting muscarinic antagonist（長時間作用性吸入抗コリン薬）
LS	Least squares（最小二乗）
LTRA	Leukotriene receptor antagonist（ロイコトリエン受容体拮抗薬）
MAR	Missing at random
MCID	Minimally clinically important difference（臨床的に意義のある最小変化量）
MMRM	Mixed-effect model for repeated measures（混合効果反復測定モデル）
OCS	Oral corticosteroids（経口ステロイド薬）
Partial-DRMI	Partial Dropout Reason-based Multiple Imputation
PEF	Peak expiratory flow（ピークフロー）
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 回は 4 週に 1 回投与、その後は 8 週に 1 回投与）
QOL	Quality of life（生活の質）
RoW	Rest of the World（指定した地域（EU、北米等）以外の諸国）
SABA	Short-acting β_2 agonist（短時間作用性 β_2 刺激薬）
SAP	Statistical analysis plan（統計解析計画書）
SC	Subcutaneous（皮下）
SD	Standard deviation（標準偏差）
WPAI+CIQ	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire plus Classroom Impairment Questions

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
BMI	肥満度指数（体重（kg）/身長（m^2）） （Body mass index）
CL	全身クリアランス（Total clearance）
eCRF	電子症例報告書（Electronic case report form）
ED_{90}	90%有効用量（Effective dose causing 90% of maximum effect）
ELEN Index	MedImmune 社が喀痰中好酸球数を予測するために開発した専用のアルゴリズム
EOS	好酸球（Eosinophil）
EOS+集団	好酸球陽性（Eosinophil positive）：ELEN Index 陽性及び／又は FeNO≥50 ppb
EOS−集団	好酸球陰性（Eosinophil negative）：ELEN Index 陰性及び FeNO<50 ppb
FAS	最大の解析対象集団（Full analysis set）
ITT	治療する意図に基づく解析（intent-to-treat）
ICH	医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use）
IVRS	対話型音声応答システム（Interactive Voice Response System）
IWRS	対話型ウェブ応答システム（Interactive Web Response System）
mITT	修正した ITT 解析（Modified intent-to-treat）
PD	薬力学（Pharmacodynamics）
PK	薬物動態（Pharmacokinetics）
PPS	治験実施計画書に適合した対象集団（Per protocol set）
V_{ss}	定常状態における分布容積（Volume of distribution at steady-state）
治験責任医師等	治験責任医師又は治験分担医師

目次

略号及び用語の定義一覧 2
目次 4
2.7.3 臨床的有効性 8
1 背景及び概観 8
1.1 試験デザイン 11
1.1.1 喘息増悪試験 11
1.1.2 OCS 減量試験 12
1.1.3 軽症から中等症の喘息患者を対象とした試験 13
1.1.4 在宅自己投与試験 14
1.1.5 第 II 相臨床試験 15
1.1.5.1 4563-003 試験（5.3.5.1-1） 15
1.1.5.2 MI-CP220 試験（5.3.5.1-2） 15
1.1.5.3 MI-CP186 試験（参考 5.3.5.1-7） 16
1.2 有効性評価項目 16
1.2.1 喘息増悪試験 16
1.2.2 OCS 減量試験 17
1.2.3 軽症から中等症の喘息患者を対象とした試験 18
1.2.4 在宅自己投与試験 18
1.2.5 第 II 相臨床試験 19
1.2.6 評価項目 19
1.2.6.1 喘息増悪 19
1.2.6.2 肺機能 20
1.2.6.3 喘息症状 21
1.2.6.4 健康関連 QOL 23
1.3 有効性解析方法 23
1.3.1 事前に計画した有効性の解析方法 23
1.3.2 併合解析（第 III 相臨床試験） 23
1.3.2.1 併合データ 24
1.3.2.2 解析対象集団 24
1.3.2.3 試験対象集団 24
1.3.2.4 有効性の解析 25
1.3.2.5 多重性を考慮するための検定方法 30
1.3.2.6 その他の解析（個々の試験） 31
1.3.3 日本人被験者 31
1.3.4 事後解析 33
2 個々の試験結果の要約 35
2.1 第 III 相臨床試験 35
2.1.1 SIROCCO 試験（5.3.5.1-3） 35

2.1.2 CALIMA 試験（5.3.5.1-4） 36
2.1.3 ZONDA 試験（5.3.5.1-5） 37
2.1.4 BISE 試験（参考 5.3.5.1-10） 38
2.1.5 GREGALE 試験（参考 5.3.5.2-1） 38
2.2 第 II 相臨床試験 39
2.2.1 4563-003 試験（5.3.5.1-1） 39
2.2.2 MI-CP220 試験（5.3.5.1-2） 40
2.2.3 MI-CP186 試験（参考 5.3.5.1-7） 41
3 全試験を通しての結果の比較と解析 42
3.1 試験対象集団 45
3.1.1 第 III 相臨床試験 45
3.1.1.1 SIROCCO 試験及び CALIMA 試験 45
3.1.1.1.1 すべての地域の被験者 45
3.1.1.1.2 青少年被験者 59
3.1.1.1.3 日本人被験者（CALIMA 試験） 64
3.1.1.2 ZONDA 試験 73
3.1.1.3 BISE 試験 74
3.1.1.4 GREGALE 試験 75
3.1.2 第 II 相臨床試験 76
3.1.2.1 4563-003 試験 76
3.1.2.2 MI-CP220 試験 76
3.1.2.3 MI-CP186 試験 76
3.1.3 追加解析 77
3.1.3.1 追加解析の対象（High-ICS の定義） 77
3.1.3.2 被験者の内訳 78
3.1.3.3 人口統計学的及び基準値の特性 80
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 91
3.2.1 有効性結果の要約 92
3.2.2 多重性を考慮した有効性評価項目の概要 94
3.2.3 喘息増悪 96
3.2.3.1 喘息増悪に関する要約 96
3.2.3.2 年間喘息増悪率（主要な有効性評価項目） 97
3.2.3.3 1 回以上の喘息増悪を起こした被験者の割合及び初回の喘息増悪までの期間（副次評価項目） 101
3.2.3.4 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（副次評価項目） 103
3.2.4 肺機能 106
3.2.4.1 気管支拡張薬投与前 FEV_1（重要な副次評価項目） 106
3.2.4.2 他の副次的な肺機能評価項目 111
3.2.5 喘息症状 111
3.2.5.1 合計喘息症状スコア（重要な副次評価項目） 111
3.2.5.2 ACQ（副次評価項目） 116

3.2.6 他の喘息症状評価項目 120
3.2.7 喘息関連 QOL 121
3.2.7.1 AQLQ(S)+12（副次評価項目） 121
3.2.8 血中好酸球 124
3.2.8.1 血中好酸球数の変化量の推移 125
3.2.9 追加解析 128
3.2.9.1 年間喘息増悪率 128
3.2.9.2 気管支拡張薬投与前 FEV_1 128
3.2.9.3 合計喘息症状スコア 129
3.3 部分集団における結果の比較 130
3.3.1 事前に定義した部分集団解析（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験） 130
3.3.1.1 年間喘息増悪率 130
3.3.1.2 気管支拡張薬投与前 FEV_1 137
3.3.1.3 合計喘息症状スコア 138
3.3.2 喘息増悪歴（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験） 139
3.3.3 血中好酸球数（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験） 143
3.3.4 喘息増悪歴及び血中好酸球数（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験） 146
3.3.5 日本人被験者集団（CALIMA 試験） 148
3.3.5.1 年間喘息増悪率 148
3.3.5.2 気管支拡張薬投与前 FEV_1 150
3.3.5.3 合計喘息症状スコア 153
3.3.5.4 追加解析 156
3.3.5.5 全体集団と日本人被験者の結果の一貫性 161
3.3.6 青少年被験者（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験） 163
3.3.6.1 主要評価項目（年間喘息増悪率） 163
3.3.6.2 主な副次評価項目 163
3.3.6.3 血中好酸球数 165
3.3.6.4 まとめ 166
3.3.7 中用量の ICS/LABA で治療された患者（CALIMA 試験及び MI-CP220 試験） 167
3.3.8 軽症から中等症の喘息患者（BISE 試験） 168
3.4 OCS 減量効果（ZONDA 試験） 169
3.4.1 ベースラインに対する OCS の減量割合（主要評価項目） 169
3.4.1.1 感度分析 173
3.4.1.2 部分集団解析 174
3.4.2 1 日あたりの OCS 投与量（副次評価項目） 174
3.4.3 他の副次評価項目 176
3.5 在宅自己投与（GREGALE 試験） 178
3.6 抗薬物抗体の影響 178
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 179
4.1 第 III 相臨床試験の用量選択 179
4.2 ベンラリズマブの推奨用法・用量 180

4.2.1 第 III 相臨床試験におけるベンラリズマブ 30 mg Q4W 及び Q8W の有効性 180
4.2.2 曝露量―反応性母集団解析 180
4.2.3 重症喘息に対するベンラリズマブの推奨用法・用量 181
4.2.4 特別な患者集団におけるベンラリズマブ推奨用法・用量 181
5 効果の持続、耐薬性 183
5.1 ベンラリズマブの長期投与 183
5.2 長期投与試験における有効性の評価 183
6 付録 185

2.7.3 臨床的有効性

1 背景及び概観

ベンラリズマブ（遺伝子組換え）（以下、ベンラリズマブ）はヒトインターロイキン-5 受容体αサブユニット（hIL-5Rα）に特異的に結合するヒト化抗体であり、遺伝子組換え技術により α1,6-fucosyl transferase を欠損させたチャイニーズハムスター卵巣／[redacted]で生産される糖鎖にフコースを含まない免疫グロブリン G（IgG）1/κ モノクローナル抗体である。IL-5 受容体（IL-5R）は主に好酸球と好塩基球の細胞膜上に発現している（Takatsu et al, 1994; Toba et al, 1999）。ベンラリズマブは、主に好酸球及び好塩基球に発現している hIL-5Rα に特異的に結合し、好酸球の活性を抑制する。また、ベンラリズマブは、糖鎖からフコースを除去することによって抗体依存性細胞傷害活性を増強し、アポトーシスによる高い好酸球除去効果を発揮する（Kolbeck et al, 2010）。

ベンラリズマブの臨床開発は、米国において 2006 年より第 I 相臨床試験が開始され、AstraZeneca/MedImmune 社が成人喘息患者を対象とした第 II 相臨床試験として MI-CP186 試験、MI-CP197 試験、MI-CP220 試験を実施した。日本では、協和発酵キリン株式会社が 2010 年より日本人の健康成人を対象とした第 I 相臨床試験を開始し、ベンラリズマブの安全性、忍容性、薬物動態データ及び薬力学の探索的なデータを取得した。また、2011 年より日本及び韓国共同でコントロール不良の成人喘息患者を対象とした前期第 II 相臨床試験（4563-003 試験）を実施した。

AstraZeneca/MedImmune 社は 2013 年より国際共同第 III 相臨床試験として、中用量の吸入ステロイド薬及び長時間作用性 β_2 刺激薬（ICS/LABA）で治療してもコントロール不良の成人喘息患者を対象とした D3250C00016 試験（PAMPERO 試験）、高用量の ICS/LABA で治療してもコントロール不良の成人又は青少年の喘息患者を対象とした D3250C00017 試験（SIROCCO 試験）、中用量又は高用量の ICS/LABA で治療してもコントロール不良の成人又は青少年の喘息患者を対象とした D3250C00018 試験（CALIMA 試験）、高用量の ICS/LABA 及び経口ステロイド薬（OCS）で治療してもコントロール不良の成人喘息患者を対象とした D3250C00020 試験（ZONDA 試験）、中用量又は高用量の ICS/LABA で治療してもコントロール不良の成人喘息患者を対象とした D3250C00029 試験（GREGALE 試験）、軽症から中等症の成人喘息患者を対象とした D3250C00032 試験（BISE 試験）を実施した。なお、PAMPERO 試験は計画どおりに進捗しなかったため試験途中で中止し、中用量 ICS で治療してもコントロール不良な喘息患者は CALIMA 試験に登録可能とした。現在、SIROCCO 試験、CALIMA 試験、ZONDA 試験を完了した被験者を対象とした長期投与試験である D3250C00021 試験（BORA 試験）を実施中である。日本では、協和発酵キリン株式会社が開発を進めるにあたり、日本が国際共同第 III 相臨床試験に参加することの妥当性及び日本での承認申請パッケージの確認、並びに[redacted]の妥当性について、[redacted]相談（[redacted]）を実施した。独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の助言を踏まえ、日本は中用量又は高用量の ICS/LABA で治療してもコントロール不良の成人又は青少年喘息患者を対象とした CALIMA 試験に参加した。また、現在は BORA 試験に参加している。

ベンラリズマブの臨床的有効性の評価に用いた臨床試験一覧をTable 1-1に示した。

喘息患者に対するベンラリズマブの有効性の評価では、いずれも喘息増悪を評価した国際共同第 III 相プラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験である CALIMA 試験（評価期間 56 週）及び SIROCCO 試験（評価期間 48 週）の 2 試験並びに OCS 減量を評価した ZONDA 試験（評価期間 28 週）を評価資料とした。また、国際共同第 III 相臨床試験で、軽症から中等症の喘息患者を対象としてプラセボ対照二重盲検比較で実施した BISE 試験（評価期間 12 週）及びオープン試験として在宅自己投与で実施した GREGALE 試験の 2 試験を有効性の参考資料とした。なお、PAMPERO 試験は 13 名の被験者に治験薬が投与された時点で中止されており、データも限られることから 2.7.3 には含めていない。当該治験中止は治験が計画どおり進捗しなかったためである。

第 II 相臨床試験では、用量設定試験として実施した 2 試験（MI-CP220 試験、4563-003 試験）を有効性の評価資料とし、単回静脈内（IV）投与で proof-of-concept study として実施した MI-CP186 試験を有効性の参考資料とした。

日本人の喘息患者に対するベンラリズマブの有効性は、日本及び韓国共同で実施した前期第 II 相臨床試験の 4563-003 試験及び日本が参加した国際共同第 III 相臨床試験の CALIMA 試験により評価した。

ベンラリズマブの長期投与時の有効性は、CALIMA 試験（評価期間 56 週）及び SIROCCO 試験（評価期間 48 週）により評価した。

Table 1-1 ベンラリズマブの臨床的有効性の評価に用いた臨床試験一覧

試験番号 試験の種類 実施国 （資料番号）	試験デザイン 及び 対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量 投与期間	投与被験者数
■プラセボ対照比較試験				
喘息増悪試験				
D3250C00017 （SIROCCO） 第 III 相 国際共同（日本不参加） （5.3.5.1-3）	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 投与期間： 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）	プラセボ：407 名 ベンラリズマブ：797 名 Q4W：399 名 Q8W：398 名
D3250C00018 （CALIMA） 第 III 相 国際共同（日本参加） （5.3.5.1-4）	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 投与期間： 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）	プラセボ：440 名 ベンラリズマブ：866 名 Q4W：425 名 Q8W：441 名

Table 1-1 ベンラリズマブの臨床的有効性の評価に用いた臨床試験一覧 (Continued)

試験番号 試験の種類 実施国 (資料番号)	試験デザイン 及び 対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量 投与期間	投与被験者数
OCS 減量試験				
D3250C00020 （ZONDA） 第 III 相 国際共同（日本不参加） （5.3.5.1-5）	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 投与期間： 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）	プラセボ：75 名 ベンラリズマブ：145 名 Q4W：72 名 Q8W：73 名
軽症から中等症の喘息患者を対象とした試験				
D3250C00032 （BISE） 第 III 相 国際共同（日本不参加） （参考 5.3.5.1-10）	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 投与期間： 4 週に 1 回 12 週間 （Week 0、4、8）	プラセボ：105 名 ベンラリズマブ：106 名
■オープン試験				
在宅自己投与試験				
D3250C00029 (GREGALE) 第 III 相 国際共同（日本不参加） （参考 5.3.5.2-1）	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） 投与期間： 4 週に 1 回 20 週間 （Week 0、4、8、12、16）	116 名
■第 II 相臨床試験				
用量設定試験				
4563-003 第 II 相 アジア国際共同 （日本、韓国） （5.3.5.1-1）	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 投与期間： 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）	プラセボ：26 名 ベンラリズマブ：77 名 （1 群 25～26 名）
MI-CP220 第 II 相 国際共同（日本不参加） （5.3.5.1-2）	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 投与期間： 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）	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
proof-of-concept 試験				
MI-CP186 第 II 相 国際共同（米国、カナダ） （参考 5.3.5.1-7）	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 投与期間： 単回	プラセボ：38 名 ベンラリズマブ：72 名 （1 群 36 名）

1.1 試験デザイン

1.1.1 喘息増悪試験

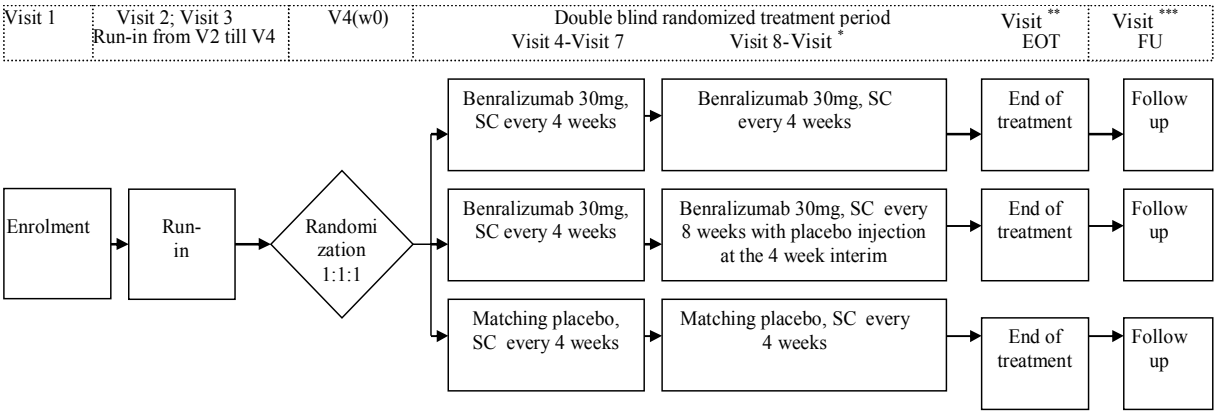
SIROCCO 試験（5.3.5.1-3）及び CALIMA 試験（5.3.5.1-4）

重症の喘息患者を対象に、喘息増悪を評価する第 III 相臨床試験として、SIROCCO 試験及び CALIMA 試験の 2 試験をいずれも多施設共同、国際共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較で実施した。対象となる重症の喘息患者は、高用量 ICS/LABA（OCS 及びその他の喘息長期管理薬の使用は問わない）で治療してもコントロール不良で、同意取得前 12 ヵ月で 2 回以上の増悪歴のある成人及び青少年（12 歳以上 75 歳以下）とした。また、このような喘息患者で、中用量 ICS で治療している患者も CALIMA 試験に含めた。当該 2 試験では、血中好酸球数 300/μL 以上及び 300/μL 未満の患者を 2：1 の比で登録した。登録後、スクリーニング期間／観察期間を経た後、組み入れた被験者について、登録時（Visit 1）の ICS の用量（高用量／中用量）（CALIMA 試験のみ）、国（成人）／地域（欧州連合（EU）地域／EU 地域以外の諸国）（青少年）、Visit 1 の血中好酸球数（300/μL 以上／300/μL 未満）で層別してランダム化割付けを実施した。また、当該 2 試験のベンラリズマブの投与量及び投与レジメンは、ベンラリズマブ 2、20、100 mg を最初の 3 回は 4 週に 1 回投与し、その後は 8 週に 1 回投与（以下、Q8W）した第 II 相の用量設定試験 MI-CP220 試験の PK/PD モデリングの結果から設定した。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るかどうか、30 mg Q8W の投与で曝露量が低い被験者集団において有効性が改善されるかどうかを評価するために、Q8W 及びより高い頻度による投与レジメンである 4 週に 1 回投与（以下、Q4W）の 2 つの投与頻度について検討した。成人被験者及び EU 地域以外の諸国の青少年被験者は、ベンラリズマブ 30 mg を治療期間を通じて Q4W で投与する治療群、ベンラリズマブ 30 mg を Q8W で投与する治療群、又はプラセボ群の 3 つの治療群のいずれかに 1：1：1 の比でランダムに割り付けた。EU 地域の青少年被験者は、Q8W でプラセボ又はベンラリズマブ 30 mg を投与する 2 つの治療群のいずれかにランダムに割り付けた。EU 地域の青少年被験者では、最初の 3 回の投与終了後、治験薬を投与するのは 8 週ごとになるが、4 週ごとの来院を継続した。

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験では、治験薬をそれぞれ 48 週間及び 56 週間投与し、治療期間終了時（EOT）来院はそれぞれ Week 48 及び Week 56 とした。なお、二重盲検投与期の治験薬投与を終了した被験者は継続試験（BORA 試験）に登録することを可とした。継続試験に参加しない被験者は EOT 来院の 4 週後に最終フォローアップ検査を実施した。当該 2 試験の試験デザインをFigure 1.1.1-1に示した。

Figure 1.1.1-1 試験デザイン（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験）

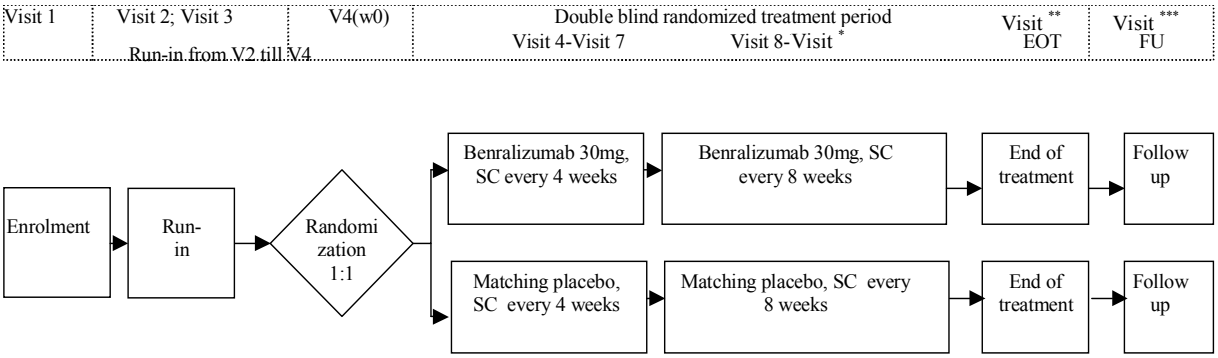
成人被験者及び青少年被験者（EU 地域以外）



SIROCCO: * Visit 16、** Visit 17、*** Visit 18

CALIMA: * Visit 18、** Visit 19、*** Visit 20

青少年被験者（EU 地域）



SIROCCO: * Visit 16、** Visit 17、*** Visit 18

CALIMA: * Visit 18、** Visit 19、*** Visit 20

1.1.2 OCS 減量試験

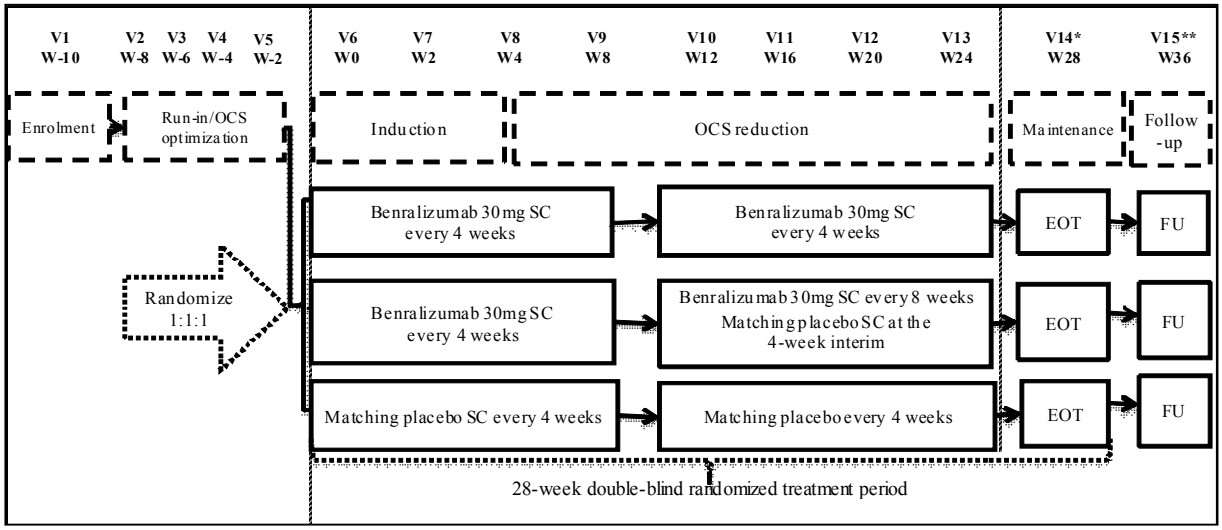
ZONDA 試験（5.3.5.1-5）

重症の成人喘息患者を対象に、OCS 減量を評価する第 III 相臨床試験として、ZONDA 試験を多施設共同、国際共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較で実施した。対象となる重症の喘息患者は、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）を受けていてもコントロール不良で、同意取得前 12 ヵ月で少なくとも 1 回は増悪歴のある患者とした。また、血中好酸球数 150/μL 以上の患者を対象とした。

本治験では、プラセボ、ベンラリズマブ 30 mg Q4W、ベンラリズマブ 30 mg Q8W を 28 週間投与し、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を評価した。ランダム化割付け前に OCS の用量を最適化する期間を 8 週間設けた。OCS の用量を最適化した被験者を各投与群にランダムに割り付け、ランダム化割付けの 4 週後から OCS の減量を開始し、各被験者の OCS 用量を喘息コントロール下での最小至適投与量に調整した。

なお、二重盲検投与期の治験薬投与を終了した被験者は継続試験（BORA 試験）に登録することを可とした。継続試験に参加しない被験者は EOT 来院の 8 週後（Week 36）に最終フォローアップ検査を実施した。本治験の試験デザインをFigure 1.1.2-1に示した。

Figure 1.1.2-1 試験デザイン（ZONDA 試験）



*Patients entering the extension study (BORA) received their first dose of benralizumab at Visit 1 in that study, which must occur on the same day as Visit 14 (EOT) for this study (ZONDA).
**Only those patients not entering the extension study completed this Follow-up visit.

1.1.3 軽症から中等症の喘息患者を対象とした試験

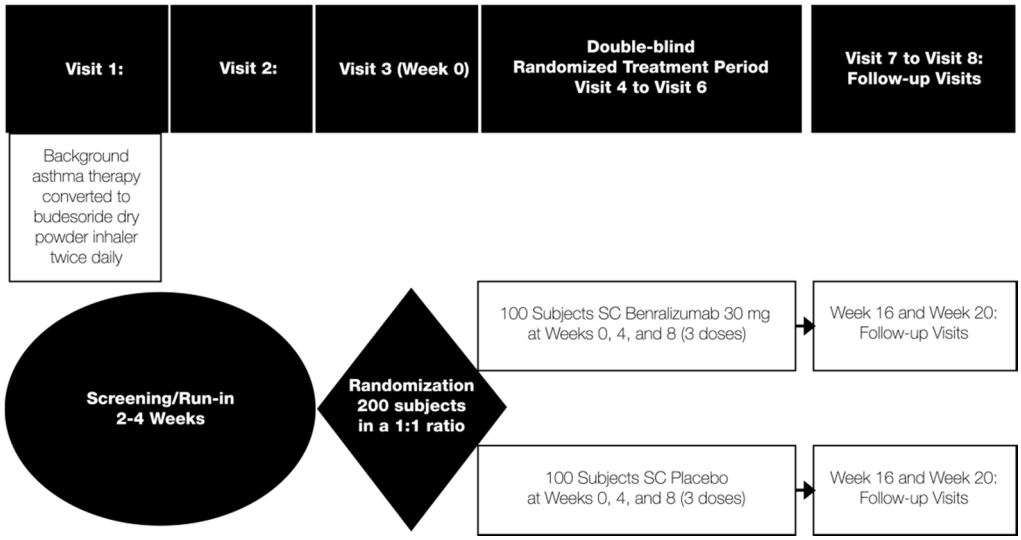
BISE 試験（参考 5.3.5.1-10）

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（主に肺機能）及び安全性を評価する第 III 相臨床試験として、BISE 試験を多施設共同、国際共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較で実施した。対象となる喘息患者は、低用量から中用量の ICS（その他の喘息長期管理薬の使用は問わない）で治療している患者とした。また、前治療に関わらず、登録時からブデゾニド DPI の 180 μg 又は 200 μg のいずれか 1 日 2 回使用に切り替え、試験期間を通じて使用した。

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）投与した。EOT 来院は Week 12 とし、フォローアップ来院として Week 16 及び Week 20 を設けた。

本治験の試験デザインをFigure 1.1.3-1に示した。

Figure 1.1.3-1　試験デザイン（BISE 試験）



1.1.4　在宅自己投与試験

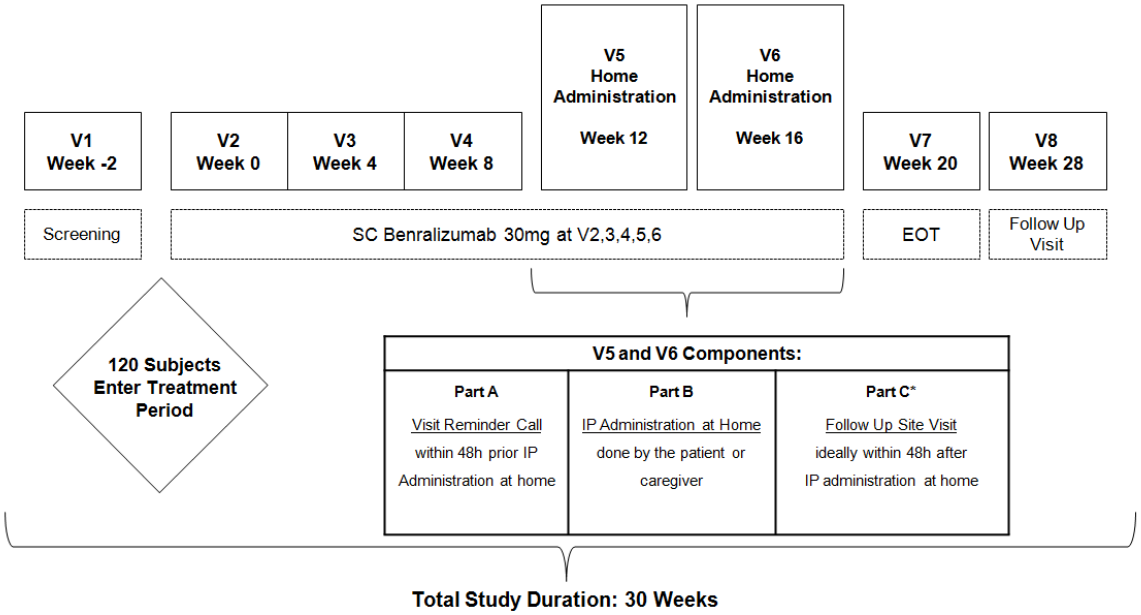
GREGALE 試験（参考 5.3.5.2-1）

重症の成人喘息患者を対象とした第 III 相臨床試験として、GREGALE 試験を多施設共同、国際共同、オープン試験で実施した。対象となる喘息患者は、中用量から高用量 ICS/LABA（OCS 及びその他の喘息長期管理薬の使用は問わない）で治療してもコントロール不良の患者とした。

本治験では、ベンラリズマブ 30 mg を 4 週に 1 回 20 週間、計 5 回 SC 投与した。Week 0、Week 4、Week 8 の 3 回の投与は治験実施医療機関で実施し、Week 12 及び Week 16 の 2 回は被験者又は介護者が自宅で SC 投与した。

本治験の試験デザインをFigure 1.1.4-1に示した。

Figure 1.1.4-1　試験デザイン（GREGALE 試験）



Sponsor recommended to perform the at home IP administration during study center working hours in case of any questions or issues

*Patients were to return used accessorized pre-filled syringe (APFS) to the Study Site.

1.1.5 第 II 相臨床試験

1.1.5.1 4563-003 試験（5.3.5.1-1）

コントロール不良の成人喘息患者を対象に、多施設共同、アジア国際共同（日本、韓国）、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、用量設定並行群間比較で実施し、ベンラリズマブ 2、20、100 mg 又はプラセボを反復 SC 投与した際の有効性、安全性、忍容性、薬物動態を検討した。対象となる喘息患者は、中用量又は高用量 ICS/LABA を使用していてもコントロール不良で、同意取得前 12 ヵ月で全身副腎皮質ステロイドの投与が必要な喘息増悪が 2 回以上 6 回以下である喘息患者とした。また、本治験に組み入れる被験者は、好酸球陽性喘息患者とし、スクリーニング期間中の一般血液学的検査、呼気中一酸化窒素濃度（FeNO）検査、喀痰検査の結果から治験依頼者が好酸球陽性と判定した患者を対象とした。ICS の用量（中用量／高用量）及び国（日本／韓国）を層別因子として、ベンラリズマブ 2、20、100 mg 又はプラセボの各群にランダムに 1：1：1：1 に割り付けた。

治験薬投与期間を 48 週間とし、4 週に 1 回投与を 3 回（Week 0、4、8）、その後は 8 週に 1 回投与を 4 回（Week 16、24、32、40）の計 7 回治験薬を SC 投与した。Week 40 の治験薬最終投与後、Week 52 まで有効性を評価した。Week 52 以降、更に Week 68 まで血中好酸球数の回復を含めた安全性のフォローアップを 16 週間継続した。なお、Week 68 の来院時に血中好酸球数が 50/μL 又は Day 1 の 20%まで回復していない場合には、血中好酸球数が 50/μL 又は Day 1 の 20%まで回復若しくは Week 92 の来院のいずれか早い方まで、8 週間ごとにフォローアップを継続した。

1.1.5.2 MI-CP220 試験（5.3.5.1-2）

コントロール不良の成人喘息患者を対象に、多施設共同、国際共同、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で実施し、ベンラリズマブ 2、20、100 mg 又はプラセボを反復 SC 投与した際の有効性及び安全性を検討した。対象となる喘息患者は、中用量又は高用量 ICS/LABA を使用していてもコントロール不良で、同意取得前 12 ヵ月で喘息増悪が 2 回以上 6 回以下である患者とした。

本治験に組み入れられた被験者は、以下の定義による好酸球陽性集団（EOS+集団）又は好酸球陰性集団（EOS−集団）のいずれかに分類し層別した。また、ベースラインの ICS の用量により層別した。

- EOS+集団：ELEN Index*陽性及び／又は FeNO≥50 ppb
- EOS−集団：ELEN Index*陰性及び FeNO<50 ppb

* MedImmune 社が喀痰中好酸球数を予測するために開発した専用のアルゴリズム

好酸球陽性集団（EOS+集団）の被験者を、ベンラリズマブ 2、20、100 mg 又はプラセボの各群に 1：1：1：1 でランダムに割り付け、好酸球陰性集団（EOS−集団）の被験者をベンラリズマブ 100 mg 又はプラセボに 1：1 でランダムに割り付けた。

治験薬投与期間を 48 週間とし、4 週に 1 回投与を 3 回（Week 0、4、8）、その後は 8 週に 1 回投与を 4 回（Week 16、24、32、40）の計 7 回治験薬を SC 投与した。Week 40 の治験薬最終投与後、Week 52 まで喘息の急性増悪に関する 12 週間のフォローアップを実施し、その後 Week 66 まで血中好酸球数の回復を含めた安全性のフォローアップを 14 週間継続した。なお、Week 66 の来院時に血中好酸球数が 50/μL 又は Day 1 の 20%まで回復していない場合には、血中

好酸球数が 50/μL 又は Day 1 の 20%まで回復若しくは Week 92 の来院のいずれか早い方まで、8 週間ごとにフォローアップを継続した。

1.1.5.3 MI-CP186 試験（参考 5.3.5.1-7）

成人喘息患者を対象に、多施設共同、国際共同（米国、カナダ）、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較で実施し、ベンラリズマブ 0.3、1.0 mg/kg 又はプラセボを単回 IV 投与した際の有効性及び安全性を検討した。対象となる喘息患者は、喘息の急性増悪により救急外来を受診した患者とした。

第 1 段階として、治療群 I（ベンラリズマブ 0.3 mg/kg）又は治療群 II（ベンラリズマブ 1.0 mg/kg）に 1：1 の比で被験者をランダムに割り付け、第 2 段階として、各群の被験者をベンラリズマブ又はプラセボに 2：1 の比でランダムに割り付け、治験薬を単回 IV 投与した。なお、各治療群へのランダム化割付けに先立ち、治験実施医療機関で測定したベースラインの血中好酸球数（>450/μL 及び≤450/μL）で層別化した。

Day 0 に治験薬を投与した。治験薬投与後、被験者を Day 168 まで観察した。最終来院は Day 84 とし、Day 84 以降は喘息増悪調査のための電話調査（Day 112、140、168）とした。

1.2 有効性評価項目

ベンラリズマブの有効性は、第 III 相臨床試験の SIROCCO 試験及び CALIMA 試験、並びに ZONDA 試験を中心に評価した。SIROCCO 試験及び CALIMA 試験は、重症の喘息患者を対象に、使用している ICS の用量を除きほぼ同一の組入れ基準を用いており、試験デザイン、有効性評価項目、評価時期が同様であることから、有効性の評価における併合解析を実施した。併合解析の詳細については、1.3.2項に記載した。その他の第 III 相臨床試験（ZONDA 試験、BISE 試験、GREGALE 試験）については併合していない。

ベンラリズマブの有効性の評価に用いた臨床試験における、各試験での主な有効性評価項目について、以下に示した。

1.2.1 喘息増悪試験

重症の喘息患者を対象に、喘息増悪を評価する第 III 相臨床試験として実施した SIROCCO 試験及び CALIMA 試験の主な有効性評価項目をTable 1.2.1-1に示した。いずれの試験でも、年間喘息増悪率を主要評価項目とし、それぞれ EOT における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。これらの評価項目の再現性を確認するため、SIROCCO 試験及び CALIMA 試験で同様の有効性の評価指標及び評価時期を設定した。有効性評価項目のうち、併合解析を実施した項目についてもTable 1.2.1-1に示した。

Table 1.2.1-1 喘息増悪試験における主な有効性評価項目

有効性評価項目	SIROCCO 試験	CALIMA 試験	2 試験併合
喘息悪化			
年間喘息増悪率	◎	◎	◎
喘息増悪の初回発現までの期間	●	●	●
喘息増悪を 1 回以上発現した被験者の割合	●	●	●
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	●	●	●
肺機能			
気管支拡張薬投与前 FEV_1	○	○	○
家庭での PEF 測定（朝、夕）	●	●	
気管支拡張薬投与後 FEV_1	●	●	
喘息症状			
合計喘息症状スコア	○	○	○
日中と夜間の喘息症状スコア	●	●	●
発作治療薬の使用	●	●	
喘息症状による夜間覚醒	●	●	
ACQ-6[a]	●	●	●
生活の質（QOL）			
AQLQ(S)+12	●	●	●[b]
Pharmacodynamic（PD）			
血中好酸球数	●	●	●[b]

◎: Primary variables、○: Key secondary variables

In the individual studies, the primary and key secondary variables were multiplicity protected in patients on high-dose ICS with baseline blood eosinophils ≥300/μL. All other variables in this table were secondary or other efficacy variables. There was no adjustment for multiplicity in the integrated analyses.

a As a further sensitivity analysis, the analyses were repeated based on ACQ-5 (the ACQ instrument with scores based on the 5 symptom questions alone).

b Integrated analyses of AQLQ(S)+12 and blood eosinophils were pre-specified for adolescents only, as part of the Pediatric Investigational Plan requirement. An integrated analysis of AQLQ(S)+12 was conducted post-hoc in adults and adolescents combined (see Table 1.3.4-1).

ACQ-6/5 Asthma Control Questionnaire-6/5; AQLQ(S)+12 Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire for 12 Years and Older; FEV_1 Forced expiratory volume in 1 second; ICS Inhaled corticosteroids; PEF Peak expiratory flow.

当該 2 試験では、Table 1.2.1-1で示した有効性評価項目のほか、QOL 指標である EuroQol 5 dimensions-5 levels（EQ-5D-5L）、Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire plus Classroom Impairment Questions（WPAI+CIQ）、喘息に特化した医療資源の利用、更に全身症状の評価として臨床医の全般印象度及び被験者の全般印象度を評価した。これらの結果は 2.7.3 には含めていないが、SIROCCO 試験及び CALIMA 試験の各 CSR（5.3.5.1-3 及び 5.3.5.1-4）に示した。

1.2.2 OCS 減量試験

ZONDA 試験では、ベンラリズマブの OCS 減量効果に関連した有効性について検討した。評価した主な有効性評価項目をTable 1.2.2-1に示した。主要評価項目について、2 つの投与レジメン（Q4W 群及び Q8W 群）の多重性を調整した（5.3.5.1-5 Section 5.7.1.2）。また、1.2.1項のTable 1.2.1-1で示した SIROCCO 試験及び CALIMA 試験の評価項目のうち多くは、ZONDA 試験でも評価した。喘息増悪、肺機能、喘息及び健康関連 QOL に関連した主な評価項目の結果について、3.4.3項に要約した。

Table 1.2.2-1 第 III 相 OCS 減量試験における主な有効性評価項目

有効性評価項目	ZONDA 試験
喘息コントロール下での以下の OCS 減量の関連項目を評価	
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	◎
Week 28 における平均 OCS 投与量（1 日量）がベースラインから 50%以上減量した被験者割合	●
Week 28 における OCS 最終投与量がベースラインから 25%以上減量した被験者割合	●
Week 28 における平均 OCS 投与量（1 日量）がベースラインから 100%減量した被験者割合	●
Week 28 における平均 OCS 最終投与量（1 日量）が 5.0 mg 以下であった被験者割合	●
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が 5.0 mg 以下であった被験者割合	●
Week 28 における OCS 最終投与量がベースラインから 25%以上減量し、1 日 5.0 mg 以下であった被験者の割合	●

◎: Primary variables

Note: Primary and key secondary variables were multiplicity protected. All other variables in this table were secondary or other efficacy variables.

1.2.3 軽症から中等症の喘息患者を対象とした試験

BISE 試験

軽症から中等症の成人喘息患者を対象に実施した BISE 試験の有効性の評価項目を以下に示した。BISE 試験では多重性の調整は実施しなかった。本治験の結果について、3.3.8項に要約した。

＜主要評価項目＞

- 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

＜主な副次評価項目＞

- Week 12 における家庭でのピークフロー（PEF）（朝、夕）のベースラインからの変化量
- Week 12 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
- Week 12 における発作治療薬の合計使用量（平均パフ数／日）のベースラインからの変化量
- Week 12 における発作治療薬を必要とする喘息による夜間覚醒回数のベースラインからの変化量
- Week 12 における平均 Asthma Control Questionnaire（ACQ）-6 スコアのベースラインからの変化量
- 喘息増悪回数
- Week 12 における Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire for 12 Years and Older（AQLQ(S)+12）の合計スコア及び各領域スコアのベースラインからの変化量

1.2.4 在宅自己投与試験

GREGALE 試験

GREGALE 試験では、ベンラリズマブ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、信頼性、性能を主要評価項目としたが、これらの結果は 2.7.3 には含めていない。本治験の結果のうち、副次評価項目の 1 つとして実施した ACQ-6 による喘息症状の評価について、3.5項に要約した。

1.2.5 第 II 相臨床試験

4563-003 試験

4563-003 試験では、治療期間における年間喘息増悪率を主要評価項目とした。年間喘息増悪率は治療期間中に発生した喘息増悪の回数と定義した。治療期間の完了前に治験を中止した被験者は、「年間喘息増悪率=中止までに観察された増悪回数／観察した日数×365」として算出した。また、喘息症状に関する ACQ-6、肺機能に関する FEV_1、PEF、FeNO を副次評価項目とした。

MI-CP220 試験

MI-CP220 試験では、EOS+被験者集団の治療期間における年間喘息増悪率を主要評価項目とした。治療期間の完了前に治験を中止した被験者は、「年間喘息増悪率=中止までに観察された増悪回数／観察した日数×365」として算出した。また、喘息コントロールに関する ACQ-6、TNSS-3、喘息症状日誌スコア、肺機能に関する FEV_1 及び努力肺活量（FVC）、FeNO、家庭での PEF、健康関連 QOL に関する AQLQ(S)及び EQ-5D を副次評価項目とした。

MI-CP186 試験

MI-CP186 試験では、Week 12 までに喘息増悪を発現した被験者の割合を主要評価項目とした。また、Week 4 及び 24 までに喘息増悪を発現した被験者の割合、喘息コントロールに関する ACQ-6、肺機能に関する FEV_1 及び FVC、発作治療薬の使用、全身症状に関する医師の全般評価、健康関連 QOL に関する AQLQ(S)、並びに医療機関受診及び経済性を副次評価項目とした。

1.2.6 評価項目

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験の主要な有効性評価項目について、以下に示した。その他、各試験で用いた有効性評価項目の詳細については、各試験の CSR に示した。

1.2.6.1 喘息増悪

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）

「喘息の悪化」とは、被験者の訴え（被験者由来）又は喘息症状日誌のアラート（日誌由来）から判断される症状及び／又は徴候（検査又は肺機能）の新規発現又は増悪とした。

電子的に収集した患者報告アウトカム（ePRO）デバイスにより、喘息の悪化を予測できる指標を用いて、あらかじめ設定された下記の条件を 1 つでも満たした場合、被験者及び治験実施医療機関の両方にアラートが発出されるようプログラムした。

- 朝の PEF 値：基準値（スクリーニング／観察期間の最終の 10 日間）と比較して、連続する 3 日間のうち少なくとも 2 日、30%以上低下した場合

- 発作治療薬の使用：前週の平均使用状況と比較して、連続する 3 日間のうち少なくとも 2 日、50%以上発作治療薬を増量した場合、又は前週の平均使用回数と比較して、連続する 3 日間のうち少なくとも 2 日、ネブライザーによる β_2 刺激薬を新規又は追加で使用した場合
- 夜間覚醒：発作治療薬を必要とする喘息症状によって、夜間覚醒が連続する 3 日間の夜間のうち少なくとも 2 日発生した場合
- 喘息症状スコアの合計（昼間（夜に評価）と夜間（朝に評価）の合計）：連続する 3 日間のうち少なくとも 2 日、基準値（スクリーニング期間最終日から 10 日間）より少なくとも 2 点増加した場合、又は連続する 3 日間のうち少なくとも 2 日、最大スコア（1 日スコア 6 点）がみられた場合

上記に示した「喘息の悪化」のいずれにも該当しない事象を喘息増悪とみなす場合には、治験責任医師等は、当該事象を喘息増悪として判断した正当性を eCRF に入力することとした。客観的な指標で説明されない事象は、治験実施計画書で定義された「喘息増悪」に該当しないこととした。

前回の喘息増悪で処方された全身副腎皮質ステロイド（経口、筋注、静注）の最終投与日から 7 日間以内に起きた喘息増悪は、1 事象としてカウントした。

治験責任医師等が、喘息増悪が起きた後も医学的に適切であると判断すれば、治験を中止せずに被験者に治験薬の投与を継続させることができることとした。

治験責任医師等は、日誌のアラートや初期の喘息悪化を評価するため、特に処方追加が必要になるような場合は、当該被験者を治験施設に来院させるよう努めた。

規定された観察スケジュールの中で起きた喘息増悪の評価は、治験実施医療機関において規定外来院又は規定来院日に実施することができることとした。

治験実施医療機関ではない病院（クリニック又は救急部／病院）で評価され、処置された喘息増悪については、当該病院から診療録の写しを入手し、詳細を eCRF に遅滞なく入力することとした。

喘息増悪によって併用薬や併用療法を変更する場合には eCRF の適切な箇所に入力した。

1.2.6.2 肺機能

1）FEV_1 及び FVC

院内で測定する肺機能（FEV_1 及び FVC）は、測定機関から提供されるスパイロメーターを用いて測定した。スパイロメトリーは、米国胸部疾患学会／ヨーロッパ呼吸器学会（ATS/ERS）のガイドライン（Miller et al, 2005）に従って、治験責任医師等又は院内スタッフが実施した。スパイロメーターは ATS/ERS の推奨基準に合致するものを利用した。スパイロメーターを使用する院内スタッフは、適切な資格認定を受けている者が実施した。治験実施計画書の規定に従って喘息治療薬を使用し、これらの規定に合致したときに限りスパイロメトリーを実施した。また、ランダム化割付け後のすべてのスパイロメトリー測定は、ランダム化割付け時（Visit 4）のスパイロメトリーの開始時間の前後 1.5 時間以内に開始することとした。

気管支拡張薬投与前のスパイロメトリーを実施する際には、朝の喘息長期管理薬は、治験薬投与及び気管支拡張薬投与前のスパイロメトリーが終了するまで使用しないこととした。治験薬投与は気管支拡張薬投与前のスパイロメトリーが終了した後に実施し、喘息長期管理薬は気

管支拡張薬投与後のスパイロメトリーが終了した後に使用することとした。また、スパイロメトリー測定開始 6 時間以内に短時間作用性 β_2 刺激薬（SABA）の使用は禁止した。

スパイロメトリーの測定では、The Global Lung Function Initiative （GLI）の計算式を用いて被験者の標準予測値（PN）を決定し、スパイロメーターにあらかじめプログラムした（Quanjer et al, 2012）。FEV_1 は標準予測値の割合として示され、以下のように算出した。

標準予測値の%FEV_1 = 測定された FEV_1 / FEV_1 の標準予測値 × 100

気管支拡張薬投与後の FEV_1 有効性評価では、Visit 4 以降、治験期間終了までの全来院日に同じ処置（同じ気管支拡張薬、デバイス、パフの回数等）を行うことに留意した。4 パフ後 FEV_1 と 6 パフ後 FEV_1 の差分%は、以下のように算出した。

差分% = (FEV_1 (6 パフ) − FEV_1 (4 パフ)) / FEV_1 (4 パフ) × 100

2）家庭での PEF

家庭での PEF 検査は、朝の起床時（午前の喘息長期管理薬を使用する前）及び夜の就寝時（午後の喘息長期管理薬を使用する前）に、被験者自身が携帯電子スパイロメーター（ピークフローメーター）を用いて測定した。本記録は Week −3（Visit 2）の夜から EOT（SIROCCO 試験：Week 48、CALIMA 試験 : Week 56）の朝まで実施した。来院日の肺機能測定は可能な限り、SABA によるレスキュー最終使用から少なくとも 6 時間後に実施した。

PEF は 3 回連続して測定し、そのうちの最大値がデータとして取りこまれた。座位でも立位でも可としたが、毎回同じ体勢で測定することを規定した。治験責任医師等又は院内スタッフは、各来院時にピークフローメーターの正しい使用についてのアドヒアランスを被験者に確認した。

1.2.6.3 喘息症状

1）喘息日誌

喘息日誌は、Week −3 の夜から EOT（SIROCCO 試験：Week 48、CALIMA 試験：Week 56）の朝まで毎日、以下を記録した。

- 朝と夜の家庭での PEF データ（家庭のピークフローメーターから取得）（1.2.6.2項 2））
- 喘息症状
- 発作治療薬の吸入
- 喘息症状による夜間覚醒
- 喘息管理薬の服薬状況

ePRO デバイスには、被験者に喘息症状の悪化の徴候を知らせ、治験責任医師等に連絡をするように促すあらかじめ設定されたアラートの条件をインストールした。日誌アラートが発生した場合、被験者は評価のために治験責任医師等に連絡することとした。

治験責任医師等又は院内スタッフは、来院ごとに喘息日誌の入力状況を確認した。

喘息症状

夜間と日中の喘息症状は、Week −3 の夜から EOT（SIROCCO 試験 : Week 48、CALIMA 試験：Week 56）まで、毎朝及び毎夜に喘息日誌に記録した。

日中とは、朝の PEF 検査（朝、起床直後）から夜の PEF 検査までの間と定義した。夜間とは、夜の PEF 検査（就寝時）から朝の PEF 検査までの間と定義した。

夜間と日中の喘息症状は、それぞれ 0～3 の 4 段階でスコア付けし、両者を足したスコアを合計症状スコアとした。

発作治療薬

被験者は、発作治療薬の吸入回数とネブライザーの使用回数を 1 日 2 回、喘息日誌に記録した。朝の肺機能検査から夜の肺機能検査までの間の発作治療薬の吸入回数とネブライザーの使用回数は、夜に記録した。発作治療薬の使用回数は日誌に吸入したパフ数及びネブライザーの使用回数として記録された。1 回のネブライザーを 2 パフと換算して、発作治療薬の使用回数をパフの回数で要約した。

夜間覚醒

喘息症状による夜間覚醒は、夜間喘息症状のために目を覚ましたかどうかという質問に対して、「はい」又は「いいえ」で喘息日誌に記録した。また、夜間覚醒の際の発作治療薬の使用の有無についても「はい」又は「いいえ」で喘息日誌に記録した。

併用薬

喘息管理薬使用については、朝と夜、「はい」又は「いいえ」で喘息日誌に記録した。

2）Asthma Control Questionnaire（ACQ-6）

ACQ-6 は、ACQ の短縮版であり、オリジナルの ACQ から FEV_1 を除いた喘息症状（夜間覚醒、起床時の症状、活動の制限、息切れ、喘鳴）及び SABA の使用を評価した。

ACQ-6 では、直近 1 週間の自身の喘息がどうであったかを振り返って、気管支拡張薬の使用に関する 1 つの質問と喘息症状に関する 5 つの質問に回答する。各質問項目の重要度は等しく、0（完全にコントロールされている）から 6（全くコントロールされていない）で点数化される。平均 ACQ スコアは、回答の平均値である。ACQ スコアの平均値は、0.75 以下であればコントロール良好、0.75～1.5 はある程度コントロール可能、1.5 超はコントロール不良とされている（Juniper et al, 2006）。個々の被験者における平均スコアの変化が 0.5 以上である場合、臨床的に意味があると解釈されている。

被験者は質問について ePRO デバイスで回答した。

Visit 1（Week −4）の ACQ-6 スコアを用いて、スクリーニングとランダム化割付けの適格性を決定した。最初の ACQ-6 は、Visit 1 に治験実施医療機関で実施し、Visit 2（Week −3）から Visit 3（≤Week −1）の間、被験者は ACQ-6 を 1 週間（±1 日）に 1 回実施した。被験者はランダム化割付け来院時（Week 0）にデバイスを持参し、ランダム化割付け来院中に治験実施医療機関で ACQ-6 の入力を完了した。ランダム化割付け後、被験者は ACQ-6 を 2 週間（±1 日）に 1 回、治験薬投与期間を通して実施した。治験責任医師等又は院内スタッフは ACQ-6 の入力状況を来院ごとに確認した。

1.2.6.4 健康関連 QOL

1）Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire for 12 Years and Older（AQLQ(S)+12）

AQLQ(S)+12 は、喘息被験者が健康に関する QOL を測定する質問票である。質問票は 4 つの尺度（症状、活動における難しさ、感情面、環境刺激への曝露）で測定される。

被験者は、直近 2 週間の自身の生活を振り返って、各質問に 7（障害なし）から 1（厳しい障害あり）の 7 段階で回答しスコア化する。全体のスコアは、すべての質問に対する平均値として算出される。4 つの尺度のスコアは、それぞれの尺度の質問に対する回答の平均値である。AQLQ(S)+12 又は各尺度スコアの 0.5 以上の変化は臨床的に意味のある変化とみなされている。

被験者は質問について ePRO デバイスを使って回答した。

AQLQ(S)+12 は、Visit 4（Week 0）に最初に実施した。被験者はランダム化割付け来院時（Week 0）にデバイスを持参し、ランダム化割付け来院中に治験実施医療機関で AQLQ(S)+12 の入力を完了した。その後、治験薬投与期間（SIROCCO 試験 48 週間、CALIMA 試験 56 週間）を通して AQLQ(S)+12 を 4 週間（±1 日）ごとに家庭で実施した。治験責任医師等又は院内スタッフは、来院ごとに AQLQ(S)+12 の入力状況を確認した。

1.3 有効性解析方法

1.3.1 事前に計画した有効性の解析方法

有効性評価に用いた各試験の統計解析方法の詳細は、各試験 CSR に添付した統計解析計画書（SAP）に記載した。SIROCCO 試験（5.3.5.1-3）及び CALIMA 試験（5.3.5.1-4）の併合解析では各試験を追加の共変量とし、SIROCCO 試験及び CALIMA 試験と同様の解析方法を用いた。2.7.3 に含めた併合解析に関する主な内容を以下の項に記載した。また、詳細については Integrated Summary of Effectiveness（ISE）の SAP（5.3.5.3-4）に示した。

1.3.2 併合解析（第 III 相臨床試験）

本申請では、喘息増悪を主要評価とした第 III 相臨床試験の SIROCCO 試験及び CALIMA 試験を併合した解析を実施し、有効性評価に用いた。併合解析の目的はそれぞれの試験での SAP に定義した目的と同様に以下のとおりである。

【主要目的】

中用量又は高用量の ICS/LABA で治療してもコントロール不良の喘息患者において喘息増悪に対するベンラリズマブの 2 つの投与レジメンの有効性を評価する。「喘息増悪」は SIROCCO 試験及び CALIMA 試験と同様に定義した（1.2.6.1項）。

【副次目的】

喘息増悪に関連した下記のパラメータに対するベンラリズマブの 2 つの投与レジメンの有効性を評価する。

- 肺機能
- 喘息（増悪）を原因とする緊急処置室又は緊急外来の受診及び入院
- 喘息症状
- その他、喘息コントロール指標（ePRO デバイスによる）

1.3.2.1 併合データ

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験は、重症の喘息患者を対象に、ほぼ同一の組入れ基準を用いており、試験デザイン、有効性評価項目、評価頻度が同様であることから、当該 2 試験の全データを ISE の解析データに用いた。両試験は個々の試験で、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適切な検出力を有する試験である。群構成は 2 試験共通で、ベンラリズマブ 30 mg Q4W 群（Q4W 群）、ベンラリズマブ 30 mg Q8W 群（Q8W 群）、プラセボ群の 3 つの治療群のいずれかに 1 : 1 : 1 の比で被験者をランダムに割り付けた。また、血中好酸球数 300/μL 以上及び 300/μL 未満の患者を約 2:1 の割合で組み入れた。SIROCCO 試験及び CALIMA 試験の主な差異は、1.1.1項で述べたように、治療期間（それぞれ 48 週間及び 56 週間）、CALIMA 試験のみ中用量 ICS を使用している患者を含めていた点、地域であるが、これらの差異は有効性の併合解析において大きな影響はないと考えられた。また、本併合解析では、High-ICS EOS≥300/μL 集団を主要な解析対象集団として評価することとしたが、補助的に高用量 ICS/LABA で治療されたベースライン時の血中好酸球数が 300/μL 未満の被験者集団（High-ICS EOS<300/μL 集団）の評価も実施した。各試験では血中好酸球数 300/μL 以上及び 300/μL 未満の被験者を約 2 : 1 の割合で組み入れており、血中好酸球数 300/μL 未満の被験者の併合データセットは、各試験での血中好酸球数 300/μL 以上の被験者の部分集団と同規模のデータセットとなるため、これら 2 つの血中好酸球数の部分集団での解析を実施することは、ベンラリズマブの有効性に関するより確かな評価が得られるものと考えられた。

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験では、OCS の使用を許容していた。一方で ZONDA 試験では、継続的な OCS 治療を受けている患者のみを組み込んでおり、ランダム化後の 28 週間の治療期間で治験実施計画書の規定に従い OCS を減量するデザインとしていたことから、ZONDA 試験の有効性の結果については併合せずに単独で叙述した。

1.3.2.2 解析対象集団

解析対象集団の定義は、個々の試験及び併合解析で同じ定義を用いた。いずれかの試験でランダム化割付けされ、1 回以上治験薬を投与されたすべての被験者を FAS とした。すなわち、ITT の原則に従い、治験実施計画書遵守及び試験の参加継続に関わらず、SIROCCO 試験及び CALIMA 試験の FAS を併合した。併合解析では、被験者は割り付けられた治療を受けた又は中止したかどうかに関わらず、ITT の原則に従い、割り付けられた治療群で解析した。試験参加に関する同意撤回のあった被験者は、試験中止日までのデータを解析に含めた。

すべての有効性に関する解析を FAS に基づいた ITT 手法で実施した。

1.3.2.3 試験対象集団

有効性に関する併合解析のすべての評価における主要な対象集団は、High-ICS EOS≥300/μL 集団とした。また、High-ICS EOS<300/μL 集団についても補助的な併合解析として実施した。更に、個々の試験での血中好酸球数のカットオフ値（300/μL）を設けない高用量 ICS/LABA で治療された全体集団（High-ICS 集団）を対象に事後解析を実施した。その他、CALIMA 試験では中用量の ICS を使用している被験者が含まれていることから、ICS 用量による解析も実施した。CALIMA 試験の中用量 ICS 使用の被験者の有効性は、MI-CP220 試験とともに3.3.7項に要約した。

1.3.2.4 有効性の解析

喘息増悪を評価した第 III 相臨床試験のすべての有効性に関する併合解析の詳細は ISE（5.3.5.3-4 SAP Section 9.2）に示した。また、個々の試験の有効性の解析の詳細は、各試験の CSR（SAP）に詳細を示した。有効性に関する併合解析の要約を以下に示す。

すべての有効性の解析は、High-ICS EOS≥300/μL 集団を主要な対象として実施し、High-ICS EOS<300/μL 集団についても同様に実施した。また、主要及び重要な副次評価項目について、血中好酸球数のカットオフ値を設けない High-ICS 集団を対象に事後解析を実施した。

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験では、有効性の評価項目を評価する頻度は同一であるが、有効性の評価を実施する治療期間がそれぞれ 48 週間及び 56 週間であった。主要評価項目である年間喘息増悪率の解析では、被験者間の治療期間の差異を考慮するために、本モデルに治療期間の対数をオフセットとして含めた。他の評価項目では Mixed-effect model for repeated measures（MMRM；混合効果反復測定モデル）により解析した。Week 48 の評価は、いずれの試験でも評価しており、2.7.3 では注目すべき主要な評価時期とした。重要な副次評価項目（気管支拡張薬投与前 FEV_1 及び合計喘息症状スコア）の EOT 評価（SIROCCO 試験：Week 48、CALIMA 試験：Week 56）を MMRM を用いて事後解析として実施し、結果を表とフォレストプロットで示した。

1）年間喘息増悪率

主要な解析として、High-ICS EOS≥300/μL 集団における、2 つのベンラリズマブ投与レジメンの年間喘息増悪率とプラセボの年間喘息増悪率とを比較した。帰無仮説は、ベンラリズマブの 2 つの投与レジメンにおいて、ベンラリズマブ群とプラセボ群の喘息増悪率が等しい、とした。対立仮説は、ベンラリズマブ群とプラセボ群の喘息増悪率が等しくない、とした。

主要な解析では、2 つのベンラリズマブ投与レジメン群とプラセボ群の喘息増悪率とを負の二項モデルを用いて比較した。本モデルにおける反応変数は、最大のフォローアップ期間における各被験者の喘息増悪回数とし、試験番号、投与群、地域、過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数、長期管理薬としての OCS の使用有無（yes/no）を共変量とした。また、本モデルでは被験者のイベント発生までの曝露期間の差異を調整するために、各被験者のフォローアップ期間の対数値をオフセット変数として用いた。

併合した試験が均質であったかどうかを検討するために、試験×治療の交互作用項を因子として負の二項モデルに含めた。その p 値が p≥0.05 であった場合、試験×投与群の交互作用項を除いたモデルを用いて結果を説明した。

治療効果の推定値（すなわち、プラセボ群とベンラリズマブ群の比）は、その 95%信頼区間（CI）及び両側 p 値とともに示した。また、各投与群の年間喘息増悪率及びその 95%CI、投与群間の差の絶対値とその 95%CI を示した。これらはベースライン共変量の平均レベルの被験者に基づいた推定値を提供するために、[redacted]における OBSMARGIN オプションを用いてモデル推定した。SIROCCO 試験及び CALIMA 試験のそれぞれにおいて、SAP であらかじめ規定された主要な解析の結果のサポーティブな解析としてマージナル標準化法を用いた。比率で説明される治療効果は、GENMOD により算出された最小二乗平均推定値と同等であったが、マージナル標準化法は粗年間増悪率とより整合するため、より適切に共変量を調整した投与群内の結果を示した。いずれの方法も、平均共変量の値で被験者個人の喘息増悪率を評価するよりも、投与群内の母集団平均率で評価した。マージナル標準化法は、ISE（5.3.5.3-4）の SAP には含めなか

ったが、マージナル標準化法は個々の試験の各投与群における推定値を、より適切に共変量で調節し提示することが示されたため、併合解析においても事後に追加した。なお、ISE（5.3.5.3-4）では最小二乗平均とマージナル標準化法の両方の率を示したが、2.7.3 ではマージナル標準化法の率のみを示した。

個々の年間増悪率及び増悪基準（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る緊急処置室の受診、喘息の悪化による入院、又は全身副腎皮質ステロイドの使用）についても、High-ICS EOS≥300/μL 集団及び High-ICS EOS<300/μL 集団で投与群ごとに記述的に要約した。

感度分析及びサポーティブな解析

主要解析結果の頑健性を評価する感度分析は、missing at random（MAR）、partial-dropout reason-based multiple imputation（Partial-DRMI）、DRMI を含む異なる欠測メカニズムの仮定に基づいた。ISE（5.3.5.3-4 SAP Section 10）に概略を示した。

サポーティブな解析として、緊急処置室／緊急外来又は入院が必要とされる喘息増悪、緊急処置室外来のみの喘息増悪、入院のみの喘息増悪の年間喘息増悪率を、有効性の主要評価項目と同様の負の二項モデルを用いて解析した。ISE（5.3.5.3-4）において、これらの解析は、被験者の過去の喘息増悪回数では調整せず、CALIMA 試験で実質的に良好なモデルとして示されたため、入院や緊急外来に関連した喘息増悪歴があるかどうかについて調整したモデルを用いた。完全を来すために、併合解析に加えて、個々の試験におけるこのモデルを用いた結果も 2.7.3 に含めた。

2）喘息増悪の初回発現までの時間

プラセボ群と比較してベンラリズマブ群で喘息増悪の初回発現までの時間がどの程度延長したかを評価するために、副次有効性評価として初回発現までの時間を解析した。試験番号、投与群、地域、過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数、長期管理薬としての OCS の使用有無（yes/no）を共変量とし、Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。解析結果は High-ICS EOS≥300/μL 集団及び High-ICS EOS<300/μL 集団を対象に、ハザード比、95%CI、p 値で要約した。また、High-ICS EOS≥300/μL 集団及び High-ICS EOS<300/μL 集団別に、Kaplan-Meier plot により図示した。緊急処置室又は入院、緊急処置室外来のみ、入院のみを必要とした喘息増悪の初回発現までの時間について、上述した同様の方法で解析した。

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

High-ICS EOS≥300/μL 集団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、2 つのベンラリズマブ投与レジメンの各群とプラセボ群とを MMRM 解析を用いて比較した。本解析では、FAS において、ベースライン時の気管支拡張薬投与前 FEV_1 データ及びランダム化割付け後に少なくとも 1 回以上の気管支拡張薬投与前 FEV_1 データを有する被験者を対象とした。従属変数は、治験実施計画書で規定されている来院日（EOT の来院まで）で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とした。投与群を説明変数として、試験番号、地域、ベースラインの気管支拡張薬投与前 FEV_1、来院、来院×投与群の交互作用、長期管理薬としての OCS の使用有無（yes/no）を共変量として用いた。来院をカテゴリカル変数とし、分散共分散構造は無構造とした。本方法で収束しない場合には、テプリッツ、一次自己回帰、複合対称、分散成分の分散共分散行列を代わりに用いた。本モデルは以下の式で表される。

気管支拡張薬投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量 = 投与群 + 試験番号 + ベースライン時の気管支拡張薬投与前 FEV_1 + 地域 + 長期管理薬としての OCS の使用有無（yes/no）+ 来院 + 投与群*来院

結果は最小二乗平均、最小二乗平均の投与群間差、95%CI、p 値で示した。欠測データに対する反復測定解析の頑健性を評価するための追加解析は、ISE（5.3.5.3-4 SAP Section 10）に概略を示した。各来院時の気管支拡張薬投与前 FEV_1 及びベースラインからの変化量の基本統計量は、投与群ごとに、High-ICS EOS≥300/μL 集団及び High-ICS EOS<300/μL 集団別に示した。

4）合計喘息症状スコア

合計喘息症状スコア並びに日中及び夜間の喘息症状スコアのベースラインからの変化量は、気管支拡張薬投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量と同様の MMRM（1.3.2.4項 3））を用いて要約及び解析した。MMRM 解析については、ベースラインの合計喘息症状スコアをベースラインの気管支拡張薬投与前 FEV_1 に置き換えた。また、High-ICS EOS≥300/μL 集団及び High-ICS EOS<300/μL 集団における、EOT までの喘息の無症状日数の割合及びその 95%CI を要約した。

5）他の有効性評価項目

ACQ（ACQ-6 及び ACQ-5）及び AQLQ(S)+12（各尺度スコアを含む）のベースラインからの平均スコアの変化量を気管支拡張薬使用前 FEV_1 のベースラインからの変化量と同様の MMRM（1.3.2.4項 3））を用いて解析した。当該解析では、ベースラインの気管支拡張薬投与前 FEV_1 に、それぞれベースラインの ACQ-6 及び AQLQ(S)+12 スコアを置き換えた。EOT の ACQ（ACQ-6 及び ACQ-5）（yes/no）レスポンダー変数は、High-ICS EOS≥300/μL 集団及び High-ICS EOS<300/μL 集団ごとに、試験番号、地域、過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数、ベースライン値、長期管理薬としての OCS の使用有無（yes/no）を共変量とした、ロジスティック回帰モデルで解析した。EOT における ACQ スコアが評価できない又は欠測の場合には、その被験者をノンレスポンダーとして扱った。

6）部分集団解析

部分集団解析は、喘息増悪を評価した第 III 相臨床試験（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験）での主要評価項目及び多重性を考慮した項目について実施した。これらの探索的な解析の目的は、注目すべき部分集団での治療効果の一貫性を評価することであった。

部分集団解析は個々の試験の SAP で High-ICS 集団の被験者において概説した。また、併合解析でも実施した。検討した部分集団を以下に示した。

- 実施医療機関で測定したベースライン時の血中好酸球数（<150/μL、150-299/μL、300-449/μL、≥450/μL）
- 併合した High-ICS EOS≥300/μL 集団における追加の部分集団解析を以下の部分集団で実施した。
  - 割付け時の年齢（<18 歳、≥18-64 歳、≥65 歳）
  - 性別（男性、女性）
  - Body mass index（BMI）（≤35 kg/m^2、>35 kg/m^2）
  - ベースラインでの OCS の使用有無（yes/no）

– 過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数（2、3、4 回以上）*
*事後解析として、ベースライン時の血中好酸球数 EOS≥300/μL 及び EOS<300/μL の集団で、2 回又は 3 回以上での解析を実施することとした（Table 1.3.4-1）。
– 人種（白人、黒人又はアフリカ系アメリカ人、アジア人、その他）
– 地域の概要
• 地域別
– 北米：SIROCCO 試験（米国）及び CALIMA 試験（米国及びカナダ）
– 中央及び東ヨーロッパ（原データでは「Eastern Europe」と表記）：SIROCCO 試験（ブルガリア、チェコ共和国、ポーランド、ロシア連邦）及び CALIMA 試験（ポーランド、ルーマニア、ウクライナ）
– 西ヨーロッパ及びトルコ（原データでは「Europe」と表記）：SIROCCO 試験（フランス、イタリア、スペイン、トルコ、イギリス）及び CALIMA 試験（ドイツ、スウェーデン）
– EU 地域以外（RoW）：SIROCCO 試験（オーストラリア、ブラジル、ペルー、メキシコ、南アフリカ）及び CALIMA 試験（アルゼンチン、チリ）
– アジア：SIROCCO 試験（韓国及びベトナム）及び CALIMA 試験（日本及びフィリピン）
• 国別

CALIMA 試験では、EOS≥300/μL 集団の被験者におけるベースラインの ICS 用量（中用量、高用量）別の部分集団解析も実施した。

部分集団因子のそれぞれについて、部分集団の主要効果及び治療×部分集団の交互作用を加えて、主要評価項目に対する解析と同様の負の二項モデルで解析し、各部分集団に対して主要評価解析と同様の出力を行った。結果について、表形式及びフォレストプロットで示した。

標準化効果プロットも部分集団の結果として用いた。本解析では、各部分集団の標準化効果を、「（$EFFECT_{SUB} – EFFECT_{OVERALL}$）/$SE_{EFFECT_SUB}$」で算出した全体の治療効果からの乖離として表し、異なる部分集団の規模の変動による差異を補正した。本プロットは、標準化効果を最小から最大の順に並べ、偶然に極端な効果が得られると予想される分布を表す参照バンドを含めた。また、部分集団及び治療×部分集団の交互作用に対して調整した（他の主要効果を除いている）モデルに基づいた同一の部分集団において、標準化効果プロットを作成した。注目すべき部分集団の 1 つ又は複数について、そのモデルに含まれる主効果間（OCS の使用、地域、過去の喘息増悪）で潜在的交絡が存在するので、本追加解析を実施した。

更に、事後解析として Galbraith プロットを作成した。これは、ランダムなばらつきにより予想される国別の差異における、治療効果の大きさを評価するためである。

有効性の主要及び重要な副次評価項目（Table 1.3.4-1）について、EU における地理的な地域限定の事後部分集団解析を実施した。部分集団因子のそれぞれについて、部分集団の主要効果及び治療×部分集団の交互作用を加えて、主要評価項目に対する解析と同様の負の二項モデルで解析し、各部分集団に対して主要評価解析と同様の出力を行った。結果は、表形式及びフォレストプロットで示した。地域は、EU、北米、EU 地域以外（RoW）に区分し、EU は以下の 2 種類の方法で分類した。

- EU 地域分類 1（対象試験に参加したすべての EU 加盟国）：ブルガリア、チェコ共和国、ドイツ、スペイン、フランス、イギリス、イタリア、ポーランド、ルーマニア、スウェーデン
  - RoW：アルゼンチン、オーストラリア、ブラジル、チリ、日本、メキシコ、ペルー、フィリピン、ロシア連邦、南アフリカ、韓国、ウクライナ、トルコ、ベトナム
- EU 地域分類 2（対象試験に参加したすべての EU-15 加盟国）：ドイツ、スペイン、フランス、イギリス、イタリア、スウェーデン
  - RoW：アルゼンチン、オーストラリア、ブラジル、チリ、日本、メキシコ、ペルー、フィリピン、ロシア連邦、南アフリカ、韓国、ウクライナ、トルコ、ベトナム、ブルガリア、チェコ共和国、ポーランド、ルーマニア

医療システムは EU 全体より EU-15 加盟国グループでより一貫性があるかもしれないことから、EU-15 加盟国と同様に、すべての EU 加盟国における有効性を評価するために上記の分類を含めた。

7）ベースライン時の血中好酸球数による有効性のモデル解析

各治療群における主要及び重要な副次評価項目とベースライン血中好酸球数との関連性を評価するために、下記の追加のモデリングを実施した。

- ベースライン血中好酸球数別の年間喘息増悪率
- ベースライン血中好酸球数別の EOT における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
- ベースライン血中好酸球数別の 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

移動平均法を用いて、好酸球パーセンタイルで定義された重複する部分集団での解析を繰り返すことにより、ベースライン時の血中好酸球数に対して Week 48 時点での治療効果の推定値及び 95%CI のプロットを作成した。

更に、ベースライン時の血中好酸球の累積区分（0/μL 以上、150/μL 以上及び 150/μL 未満、200/μL 以上及び 200/μL 未満、250/μL 以上及び 250/μL 未満、300/μL 以上及び 300/μL 未満、350/μL 以上及び 350/μL 未満、400/μL 以上及び 400/μL 未満、450/μL 以上及び 450/μL 未満）での事後の重み付き解析を試験間で共通する最終評価時点（Week 48）及び EOT における主要評価項目と重要な副次評価項目について実施した。本解析の推定値は、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て重み付けした。

また、米国食品医薬品局（FDA）との pre-BLA meeting での助言をもとに、追加のモデリングを実施した。ベースライン時の血中好酸球数及び治療×ベースライン時の血中好酸球数の交互作用を考慮し、好酸球数を連続量として含めた解析を実施した。各部分集団に対して、別々の負の二項モデル（年間喘息増悪率）及び MMRM モデル（気管支拡張薬投与前 FEV_1）に基づいた推定値をそれぞれ1.3.2.4 1）及び 3）に記載した同様の方法で算出した。

8）青少年被験者に関する追加解析

年齢別集団は、SIROCCO 試験及び CALIMA 試験で主要評価項目及び多重性を考慮した評価項目における、High-ICS 集団及び High-ICS EOS≥300/μL 集団で評価した部分集団の 1 つとした。本解析は、部分集団の治療効果の一貫性を確認するために実施した。

更に、SIROCCO 試験及び CALIMA 試験におけるすべての青少年被験者（全 108 名）の併合データを対象に、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、AQLQ(S)+12 について解析を実施した。青少年被験者における年間喘息増悪率は負の二項モデルを用い、気管支拡張薬投与前 FEV_1、合計喘息症状スコア、AQLQ(S)+12 については MMRM モデルを用いて解析した。これらのモデルでは、試験番号、治療、地域、過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数、ベースライン値（MMRM モデルのみ）、長期管理薬としての OCS の使用有無（yes/no）だけではなく、ベースライン時の血中好酸球数（300/μL 未満、300/μL 以上）及びベースライン時の好酸球×治療の交互作用項のパラメータを含めた。被験者数を考慮し、本モデルには国ではなく地域を含めた。年間喘息増悪率の解析に用いたモデルでは、地域、過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数及び長期管理薬としての OCS の使用有無（yes/no）は収束の問題で含めなかった。また、気管支拡張薬投与前 FEV_1、合計喘息症状スコア及び AQLQ(S)+12 の解析に用いたモデルでは、過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数は収束の問題で含めなかった。モデルは 2 つの好酸球数集団のそれぞれで、プラセボ群と比較した各レジメンにおける治療効果の推定に用いられ、付加的な記述的要約により支持された。

ICS 用量（高用量及び中用量）による治療効果の一貫性は、EOS≥300/μL 集団のすべての被験者（青少年及び成人）で評価した。対象とした試験で中用量 ICS を使用した青少年被験者が 108 名中 29 名と少なかったため、ICS 用量による有効性及び安全性の別々の提示は計画しなかった。ICS 用量群全体での PD 効果の一貫性を評価するために、ICS の用量及び治療による、血中好酸球数のベースラインからの変化量の記述的要約を示した。

1.3.2.5 多重性を考慮するための検定方法

併合解析においては、多重性の調整は実施しなかった。

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験の各試験では、High-ICS EOS≥300/μL 集団において、2 つのベンラリズマブ群それぞれの主要評価項目（年間喘息増悪率）及び重要な 2 つの副次的評価項目（ベースライン時から Week 48（SIROCCO 試験）又は Week 56（CALIMA 試験）までの FEV_1 及び合計喘息症状スコアの各変化量）の検定の多重性を考慮するため、全体の第一種の過誤確率をコントロールする検定手法を用いた。検定方法は以下のゲートキーピングの方法に従った。

【ゲートキーピングの方法】

ステップ 1：Hochberg の方法（Hochberg, 1988）に従い 0.04 の family wise error rate（FWER）で年間喘息増悪率の 2 つの検定（各ベンラリズマブ群 vs プラセボ群でそれぞれ 1 回の検定を行う）を実施する。2 つの検定における p 値がいずれも 0.04 未満であった場合、ステップ 2 へ進む。その他、2 つの検定の p 値のうち小さい方の値が 0.02 未満であった場合、ステップ 2a へ進む。いずれにも当てはまらない場合、帰無仮説は棄却されない。

ステップ 2：Holm の方法（Holm, 1979）に従い 0.05 の FWER で各ベンラリズマブ群を 1 つのファミリーとして 2 つの副次的評価の検定を実施する。

ステップ 2a：Holm の方法に従い、2 つの検定のうちより小さい p 値のベンラリズマブ群に対して、0.01 の FWER で 2 つの副次的評価の検定を実施する。

ステップ 1 の喘息増悪率に対する 2 つの検定統計量に正の相関があるならば、プラセボ群が共通のため、Hochberg の方法による FWER は 0.04 で強くコントロールされる。ゲートキーピングを用いた FWER 全体は 0.05 で強くコントロールされる。

1.3.2.6 その他の解析（個々の試験）

第 III 相臨床試験として実施した ZONDA 試験の有効性データは、喘息増悪を評価した他の第 III 相臨床試験（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験）とは試験デザインが異なることから併合しなかった。ZONDA 試験について、有効性の解析の概要を以下に示した。他の試験の詳細な統計解析方法について、各試験の SAP に示した。

OCS 減量試験（ZONDA 試験）

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験と同様に、すべての有効性の解析は FAS に基づいた ITT 手法にて実施した。主要な有効性解析対象集団は FAS とした。

ZONDA 試験では、ベースラインの血中好酸球数≥150/μL である重症の喘息（高用量 ICS/LABA の使用及び継続した OCS 治療並びに他の長期管理薬の治療を受けていてもコントロール不良の喘息）被験者を対象とした。2 つのベンラリズマブの投与レジメン（Q4W 及び Q8W）について、主要評価項目である喘息コントロール下でのベースラインからの OCS 減量割合を Wilcoxon の順位和検定を用いてプラセボ群と比較した。中央値の差及びその CI は漸近ホッジス・レーマン推定量を用いて導出した。主要評価項目は 2 つの投与レジメンで多重性を調整した（5.3.5.1-5 Section 5.7.1.2）。比例オッズモデルに基づいた感度分析では、治療、地域、ベースライン OCS 用量に対する調整も実施した。

1.3.3 日本人被験者

日本人被験者の有効性評価は、第 III 相臨床試験の CALIMA 試験及び第 II 相臨床試験の 4563-003 試験で実施した。CALIMA 試験では、主要評価項目及び重要な副次評価項目について、日本人被験者の部分集団解析（3.3.5項）を実施した。また、CALIMA 試験で実施した主要な有効性解析対象集団は High-ICS EOS≥300/μL 集団であるが、EOS で層別しない High-ICS 集団及び ICS 用量で層別しない全被験者集団（ICS-Combined 集団）における解析についても、日本人被験者集団及び CALIMA 試験の全被験者集団について実施した。これらの解析で用いる有効性の解析方法は、CALIMA 試験の全被験者集団の解析方法に準じて実施した。以下に、4563-003 試験及び CALIMA 試験の解析方法の概要について示した。なお、それぞれの試験の解析方法の詳細は CSR（5.3.5.1-1、5.3.5.1-4）及び CALIMA 試験における日本人被験者の部分集団解析として 5.3.5.3-2 に示した。また、CALIMA 試験の全被験者集団に関する解析で、5.3.5.3-4 に含まれない解析については 5.3.5.3-2 に含めた。

【CALIMA 試験】

1）解析対象集団

FAS を主要な有効性評価対象集団とした。

- FAS：ランダム化されて 1 回以上治験薬の投与を受けたすべての被験者からなる集団
  投与群はランダム化で割り付けられた群に従った。

2）評価項目

二重盲検下治験薬投与期間において有効性の主要及び重要な副次評価項目を評価した。二重盲検下治験薬投与期間とは、Week 0 において割り付けられた治験薬が投与されてから、治験薬投与期間の観察を終了するまでの全期間として定義した。

- 主要評価（年間喘息増悪率）：

56 週間の治験薬投与期間（以下、治療期間）における被験者の増悪経験回数を算出するために、以下の規定を用いた。治療期間中における、投与群別の年間喘息増悪率及びプラセボ群に対するベンラリズマブ群（Q4W 群及び Q8W 群）の年間喘息増悪率の比を算出した。

- 増悪の開始とは、全身副腎皮質ステロイドの使用開始日、若しくは OCS の維持用量からの一時的な増量の開始日、又は入院日のいずれか早い日付と定義した。
- 増悪の終了とは、全身副腎皮質ステロイドの使用終了日、若しくは OCS の維持用量からの一時的な増量の終了日、又は退院日のいずれか遅い日付と定義した。
- 主要解析では、56 週間の二重盲検治験薬投与期間において被験者に観察された増悪の回数を反応変数として用い、被験者ごとに異なる曝露期間（喘息増悪が発生し評価している期間）の調整のために、被験者ごとの喘息増悪に対するフォローアップ期間の対数値を解析上の補正に用いた。
- 全身副腎皮質ステロイドの追加使用、全身副腎皮質ステロイドの使用を必要とする緊急処置室／緊急外来の受診、又は増悪中に発生した喘息治療のための入院は、新たな増悪とはみなさなかった。喘息増悪の基準を満たさなかった期間が少なくとも 7 日間以上あった場合に発生した喘息増悪を新たな喘息増悪とした。
- 被験者の喘息増悪に対する最大フォローアップ期間はランダム化割付けが行われてから Week 56 までの約 56 週間とした。喘息増悪に対するフォローアップができなくなった被験者に対しては、喘息増悪に対するフォローアップ期間をランダム化割付けされてから増悪が評価できなくなった時点までの期間として定義した。

要約統計量の算出のための被験者ごとの年間喘息増悪率は、56 週間の二重盲検治験薬投与期間のデータから以下の式を用いて算出、標準化した。

年間喘息増悪率 = 増悪回数 × 365.25/（フォローアップ終了日 − Visit 4 来院日 + 1）

- 重要な副次評価：
  - 気管支拡張薬投与前 FEV_1 及び合計喘息症状スコアを重要な副次評価項目として、それぞれベースライン時から Week 56 までの変化量を算出した。
  - 気管支拡張薬投与前 FEV_1 に関して、Week 0 において気管支拡張薬使用前に測定された FEV_1（欠測の場合は、Week 0 前の最も近い時点で測定された値）をベースライン値として用いた。
  - 喘息症状スコアの結果変数は、ベースライン（Week 0）の喘息症状スコア Q1 の平均スコアからランダム化割付けを実施後の各期間におけるスコアへの変化量とした。

【4563-003 試験】

1）解析対象集団

FAS を主要な有効性評価対象集団とした。

- FAS：ランダム化されて 1 回以上治験薬の投与を受けたすべての被験者からなる集団
  投与群は最初のランダム化で割り付けられた群に従った。
- PPS：重大な治験実施計画書違反がなく、治験を完全に終え、5 回以上治験薬の投与を受けたすべての被験者からなる集団

2）評価項目

カテゴリカルデータは度数及び割合で要約し、連続量は対象被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値の基本統計量で要約した。

- 主要評価（治療期間における年間喘息増悪率）：
  年間喘息増悪率は、治療期間中に発生した喘息増悪の回数と定義した。治療期間中における、投与群別の年間喘息増悪率及びプラセボ群に対する各ベンラリズマブ群の年間喘息増悪率の比を算出した。
- 副次評価：
  ACQ、FEV_1、PEF について、投与群別に評価時点ごとの基本統計量を算出して要約した。

1.3.4 事後解析

いくつかの事後解析を併合解析で実施した。重要な事後解析における詳細及び根拠をTable 1.3.4-1に示した。

Table 1.3.4-1 併合解析の変更箇所一覧（事後解析）

重要な変更点	変更理由
SIROCCO 試験及び CALIMA 試験の EOT（それぞれ Week 48 及び Week 56）の併合データを用いた、重要な副次評価項目に対する MMRM 解析及び部分集団解析を感度分析として実施した。図表データを合わせて示した。	異なる試験期間を持つ個々の試験の多重性を考慮した解析結果と、併合された解析の結果の一貫性を確認するため、SIROCCO 試験及び CALIMA 試験それぞれの EOT を用いて治療効果を確認することによる。
主要評価項目における過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数 2 回、3 回、4 回以上の 3 つの区分での事前に計画した解析に加えて、3 回及び 4 回以上を統合した部分集団での追加解析（2 回又は 3 回以上の 2 つの区分）を実施した。 これらの解析は、EOS≥300/μL 集団及び EOS<300/μL 集団について実施した。	事前に計画した部分集団の解析内容をより簡略化し、SIROCCO 試験及び CALIMA 試験の各試験で実施した解析に合わせたことによる。
SIROCCO 試験及び CALIMA 試験で実施されたように、主要な併合解析結果をより特徴付けるためのサポーティブな解析としてマージナル標準化法が用いられた。比率で説明される治療効果は、GENMOD により算出された最小二乗平均推定値と同等であったが、マージナル標準化法は粗年間増悪率とより整合するため、より適切に共変量を調整した投与群内の結果を示した。いずれの方法も、平均共変量の値で被験者個人の喘息増悪率を評価するよりも、投与群内の母集団平均率で評価した。	マージナル標準化法は個々の試験の各投与群における推定値を、より適切に調節し提示することが示されたため、併合解析においても事後に追加することとした。
ベースラインの血中好酸球の累積区分（0/μL 以上、150/μL 以上及び 150/μL 未満、200/μL 以上及び 200/μL 未満、250/μL 以上及び 250/μL 未満、300/μL 以上及び 300/μL 未満、350/μL 以上及び 350/μL 未満、400/μL 以上及び 400/μL 未満、450/μL 以上及び 450/μL 未満）での事後の重み付き解析を試験間で共通する最終評価時点（Week 48）及び EOT における主要評価項目と重要な副次評価項目について実施した。本解析の推定値は、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て重み付けした。	本累積解析は、300/μL 以上又は 300/μL 未満以外の異なる閾値でカットした際の治療効果を示すために実施した。ベースライン血中好酸球数 300/μL 以上又は 300/μL 未満であった被験者数は異なるため、重み付き解析は本解析の対象集団に対してより適切であることによる。
ランダムなばらつきにより予想される国別の差異における、治療効果の大きさを評価するために、Galbraith プロットを作成した。	国ごとの治療効果の均一性を更に探索することによる。

Table 1.3.4-1 併合解析の変更箇所一覧（事後解析） (Continued)

重要な変更点	変更理由
治験実施計画書に規定した地域による事前に計画した部分集団解析に加えて、有効性の主要及び重要な副次評価項目における異なる地域別（EU、北米、EU 地域以外）の部分集団解析を実施した。	EU 諸国対非 EU 諸国間の治療効果の均一性だけではなく、地域全体の治療効果を調査することによる。本追加解析は、欧州医薬品審査庁欧州医薬品委員会レビュー及び議論をサポートするものである。
Paediatric Committee at the European Medicines Agency の要求に従って、青少年被験者における AQLQ(S)+12 の併合解析を事前に計画した。事後解析で、成人と青少年被験者とを併合したデータでの AQLQ(S)+12 の解析を実施した。	EOS<300/μL 集団における併合解析を含め、全体集団での解析を追加することで、より完全になることによる。
有効性の主要及び重要な副次評価項目における 2 つのベンラリズマブ投与レジメン（Q4W 及び Q8W）を比較する併合解析を追加した。	pre-BLA meeting での FDA の要求及び用量選択の根拠をサポートすることによる。
ベースライン時の血中好酸球数レベルとベンラリズマブの効果との間の潜在的な交互作用を探索するために、個々の試験及び併合での有効性解析において、連続量としてのベースライン血中好酸球数の解析を追加した。	pre-BLA meeting での FDA の要求による。
非盲検データの解析及びレビューにおいて、SIROCCO 試験の 3 施設及び CALIMA 試験の 2 施設での PK 結果が異常であることが明らかとなった。そのため、SIROCCO 試験及び CALIMA 試験について、当該施設で割り付けられた全被験者を除き、多重性を考慮した評価項目に関する感度分析を追加した。	当該 5 施設で割り付けられた被験者を除いたとき、SIROCCO 試験及び CALIMA 試験の全体的な結論が変わらないことを確認するため。主要なベネフィット・リスク評価は FAS に基づく。

また、日本における製造販売承認申請にあたり実施した、[redacted]相談[redacted]（[redacted]）での PMDA の要求による追加解析も 2.7.3 に含めた。これらの経緯及び解析については3.1.3項に記載した。

2 個々の試験結果の要約

ベンラリズマブの臨床的有効性の評価に用いた臨床試験一覧をTable 1-1に示した。有効性評価に用いた各試験の有効性に関する結果の要約を以下に示した。喘息増悪試験の SIROCCO 試験及び CALIMA 試験について、個々の試験結果を併記した表を試験間の結果の比較とあわせて 3 項に記載した。各試験結果の概要は 2.7.6、詳細はモジュール 5 の各 CSR に示した。

2.1 第 III 相臨床試験

2.1.1 SIROCCO 試験（5.3.5.1-3）

【被験者の内訳】

本治験では、全体で 1205 名がランダム化され、ベンラリズマブ 30 mg Q4W 群の 1 名を除き、Q4W 群 399 名、Q8W 群 398 名、プラセボ群 407 名の計 1204 名に治験薬が 1 回以上投与された。このうち、1069 名（88.7%）が治験薬投与を完了し、135 名（11.2%）が治験薬投与を中止した。治験薬投与を中止した被験者割合は各群で同様であった。主な中止理由は「被験者の判断」が最も多く 56 名（4.6%）、次いで「その他」が 27 名（2.2%）、「有害事象」が 22 名（1.8%）であった。また、治験薬投与を中止した多くの被験者（135 名中 116 名）は治験も中止した。

全体で、治験薬投与を完了した 1069 名及び治験薬投与を中止したものの終了時まで評価を継続した 10 名の計 1079 名（89.5%）が治験を完了し、126 名（10.5%）が治験を中止した。治験を中止した被験者割合は各群で同様であった。主な治験の中止理由は「被験者の判断」が最も多く 52 名（4.3%）、次いで「その他」が 32 名（2.7%）、「追跡不能」が 14 名（1.2%）であった。

本治験でランダム化された 1205 名のうち治験薬を 1 回以上投与した 1204 名を FAS とした。

【人口統計学的及び基準値の特性】

人口統計学的及びベースラインの疾患特性、併用薬の使用は各群で均等であった。また、本治験の対象集団は意図した標的とする集団の代表的なものであった。年齢の平均値（最小値, 最大値、以下同様）は 48.8 歳（12, 75 歳）であり、53 名（4.4%）は 12 歳以上 18 歳未満の青少年被験者であった。白人は 874 名（72.6%）、女性は 796 名（66.1%）、民族では非ヒスパニック又は非ラテン系が 974 名（80.9%）と多数を占めた。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 14.76 年（1.1, 72.4 年）、過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数は 2.9±1.69 回（平均値±標準偏差、以下同様）、入院を伴う喘息増悪が 0 回であった被験者が全体で 899 名（74.7%）であった。試験登録時に 646 名（53.7%）はアレルギー性鼻炎との診断があり、237 名（19.7%）は鼻茸の既往があった。ベースライン時に OCS を使用していた被験者は 196 名（16.3%）であった。ベースライン時の被験者背景はベースライン時の血中好酸球数≥300/μL の被験者と被験者全体とで同様であった。

【有効性】

有効性の主要対象集団である High-ICS EOS≥300/μL 集団において、主要評価項目である年間喘息増悪率は Q4W 群及び Q8W 群でそれぞれ 45%の低下（rate ratio : 0.55（95%CI: 0.42, 0.71）、p<0.001）及び 51%の低下（rate ratio：0.49（95%CI: 0.37, 0.64）、p<0.001）を認め、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。

重要な副次評価項目である、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は、Q4W 群及び Q8W 群でそれぞれ 0.106 L（95%CI: 0.016, 0.196）及び 0.159 L（95%CI: 0.068, 0.249）であり、プラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した（いずれも p≤0.022）。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は、Q8W 群で−0.25（95%CI: −0.45, −0.06）とプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した（p=0.012）。

ベンラリズマブの 2 つの投与レジメンは、Week 48 の他の肺機能、喘息管理、喘息関連 QOL において、プラセボ群を上回る改善を示した。肺機能における治療ベネフィットは、Week 4 の早期から Week 48 までの期間を通して認められた。また、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（ベースラインの重症度）がより高い治療ベネフィットを予測する臨床関連因子であることが示された。

2.1.2 CALIMA 試験（5.3.5.1-4）

【被験者の内訳】

本治験では、全体で 1306 名がランダム化され、ランダム化されたすべての被験者（Q4W 群 425 名、Q8W 群 441 名、プラセボ群 440 名）に治験薬が投与された。このうち、1157 名（88.6%）が治験薬投与を完了し、149 名（11.4%）が治験薬投与を中止した。治験薬投与を中止した被験者割合は各群で同様であった。主な中止理由は「被験者の判断」が最も多く 63 名（4.8%）、次いで「その他」が 32 名（2.5%）、「有害事象」が 22 名（1.7%）であった。また、治験薬投与を中止した多くの被験者（149 名中 116 名）は治験も中止した。

全体で、治験薬投与を完了した 1157 名及び治験薬投与を中止したものの終了時まで評価を継続した 24 名の計 1181 名（90.4%）が治験を完了し、125 名（9.6%）が治験を中止した。治験を中止した被験者割合は各群で同様であった。主な治験の中止理由は「被験者の判断」が最も多く 61 名（4.7%）、次いで「追跡不能」が 19 名（1.5%）、「その他」が 18 名（1.4%）であった。

本治験でランダム化された 1306 名すべてを FAS とした。

【人口統計学的及び基準値の特性】

人口統計学的及びベースラインの疾患特性、併用薬の使用は各群で均等であった。また、本治験の対象集団は意図した標的とする集団の代表的なものであった。年齢の平均値は 49.2 歳（12, 75 歳）であり、12 歳以上 18 歳未満の青少年被験者は 55 名（4.2%）であった。白人は 1101 名（84.3%）、女性は 807 名（61.8%）、民族では非ヒスパニック又は非ラテン系が 1006 名（77.0%）と多数を占めた。喘息と診断されてからの期間の中央値は 16.11 年（1.1, 69.9 年）、過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数は 2.7±1.65 回、入院を伴う喘息増悪が 0 回であった被験者は全体で 1091 名（83.5%）であった。試験登録時に 717 名（54.9%）はアレルギー性鼻炎との診断があり、197 名（15.1%）は鼻茸の既往があった。ベースライン時に OCS を使用していた被験者は 122 名（9.3%）であった。ベースライン時の被験者背景はベースライン時の血中好酸球数≥300/μL の被験者と被験者全体とで同様であった。

【有効性】

有効性の主要対象集団である High-ICS EOS≥300/μL 集団において、主要評価項目である年間喘息増悪率は Q4W 群及び Q8W 群でそれぞれ 36%の低下（rate ratio : 0.64（95%CI: 0.49, 0.85）、p=0.002）及び 28%の低下（rate ratio：0.72（95%CI: 0.54, 0.95）、p=0.019）を認め、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。

重要な副次評価項目である、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、Q4W 群及び Q8W 群でそれぞれ 0.125 L（95%CI: 0.037, 0.213）及び 0.116 L（95%CI: 0.028, 0.204）であり、プラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した（いずれも $p \leq 0.010$）。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は、Q8W 群で−0.23（95%CI: −0.43, −0.04）とプラセボ群と比較して有意な改善を示した（p=0.019）。

ベンラリズマブの 2 つの投与レジメンは、Week 56 の他の肺機能、喘息管理、喘息関連 QOL において、プラセボ群を上回る改善を示した。肺機能における治療ベネフィットは、Week 4 の早期から Week 56 までの期間を通して認められた。また、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（ベースラインの重症度）がより高い治療ベネフィットを予測する臨床関連因子であることが示された。

2.1.3 ZONDA 試験（5.3.5.1-5）

【被験者の内訳】

本治験では、全体で 220 名がランダム化され、ランダム化されたすべての被験者（Q4W 群 72 名、Q8W 群 73 名、プラセボ群 75 名）に治験薬が投与された。このうち、207 名（94.1%）が治験薬投与を完了し、13 名（5.9%）が治験薬投与を中止した。治験薬投与を中止した被験者割合は各群で同様であった。中止理由は「有害事象」及び「被験者の判断」が最も多く各 5 名（2.3%）、次いで「試験特有の理由」が 2 名（0.9%）、「その他」が 1 名（0.5%）であった。また、治験薬投与を中止した多くの被験者（13 名中 10 名）は治験も中止した。

全体で、209 名（95.0%）が治験を完了し、11 名（5.0%）が治験を中止した。治験を中止した被験者割合は各群で同様であった。治験の中止理由は、「被験者の判断」が 5 名（2.3%）、「死亡」及び「試験特有の理由」が各 2 名（0.9%）、「有害事象」及び「追跡不能」が各 1 名（0.5%）であった。

本治験でランダム化された 220 名すべてを FAS とした。

【人口統計学的及び基準値の特性】

人口統計学的及びベースラインの疾患特性、併用薬の使用は各群で均等であった。また、本治験の対象集団は意図した標的とする集団の代表的なものであった。年齢の平均値は 51.0 歳（20, 75 歳）であった。白人は 205 名（93.2%）、女性は 135 名（61.4%）、民族では非ヒスパニック又は非ラテン系が 199 名（90.5%）と多数を占めた。喘息と診断されてからの期間の中央値は 12.18 年（1.1, 54.5 年）、過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数は 2.8±2.25 回、入院を伴う喘息増悪が 0 回であった被験者は 158 名（71.8%）であった。ファディアトップテストで試験登録時に 112 名（50.9%）はアレルギー性鼻炎、95 名（43.2%）はアトピーとの診断であった。すべての被験者は試験登録時に OCS を使用していた。

【有効性】

主要評価項目である、喘息コントロール下での Week28 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、Q4W 群及び Q8W 群でいずれもプラセボ群と比較して（Wilcoxon の順位和検定）、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 $p<0.001$）。最終的な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%、プラセボ群で 25%であった。また、漸近ホッジス・レーマン推定量を用いて導出した結果、OCS 最終投与量のベースラインからの減量割合の中央値の差は、Q4W 群で 33.30%（95%CI: 16.70, 50.00）及び Q8W 群で 37.50%（95%CI: 20.80, 50.00）であった。Q4W 群及び Q8W 群のい

ずれも、Week 28 における 1 日の OCS 投与量はプラセボ群と比較して減少し、オッズ比はそれぞれ 4.09 及び 4.12 であった。主要評価項目と同様に、カテゴリカルな OCS 減量（25%以上、50%以上、100%以上）の評価項目においても、いずれの群でも一貫してプラセボ群を上回る改善を示した（p≤0.004）。

更に、Q4W 群及び Q8W 群ともに、それぞれ 55%及び 70%（いずれも nominal p≤0.003）の年間喘息増悪率の低下を認め、緊急処置室外来又は入院に関連した年間喘息増悪率の減少は 56%及び 93%（いずれも nominal p≤0.187）であった。また、ベースラインから Week 28 までの気管支拡張薬投与前 FEV_1 は、それぞれ 0.105 L 及び 0.112 L（nominal p≤0.153）であり、プラセボ群と比較して高値であった。

2.1.4 BISE 試験（参考 5.3.5.1-10）

【被験者の内訳】

本治験では、全体で 211 名がランダム化され、ランダム化されたすべての被験者（Q4W 群 106 名、プラセボ群 105 名）に治験薬が投与された。このうち、197 名（93.4%）が治験薬投与を完了し、14 名（6.6%）が治験薬投与を中止した。治験薬投与を中止した被験者割合は各群で同様であった。中止理由は「同意撤回」が最も多く 8 名（3.8%）、「有害事象」及び「その他」が各 3 名（1.4%）であった。また、治験薬投与を中止した被験者 14 名中 7 名は治験も中止した。

全体で、200 名（94.8%）が治験を完了し、11 名（5.2%）が治験を中止した。治験を中止した被験者割合は各群で同様であった。中止理由は、「同意撤回」が最も多く 7 名（3.3%）であった。

本治験でランダム化された 211 名すべてを FAS とした。

【人口統計学的及び基準値の特性】

全般的に、人口統計学的な特性（年齢、性別、人種、民族）は各群で均等であった。年齢の平均値は 49.7 歳（18, 75 歳）であった。白人は 197 名（93.4%）、女性は 129 名（61.1%）、民族では非ヒスパニック又は非ラテン系が 202 名（95.7%）と多数を占めた。BMI の層別では、肥満（>30-35 kg/m^2）が 49 名（23.2%）、病的肥満（>35 kg/m^2）が 37 名（17.5%）と被験者割合が高かった。ベースライン時の血中好酸球数 300/μL 以上の集団及び 300/μL 未満の集団の被験者背景は、FAS の被験者背景と同様であった。

【有効性】

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は、ベンラリズマブ群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した（群間差 0.08 L（95%CI: 0.00, 0.15）、p=0.040）。気管支拡張薬投与前 FEV_1 の変化量のモデリングでは、ベースラインの血中好酸球数が増加するにつれて、Week 12 におけるベースラインからの気管支拡張薬投与前 FEV_1 の変化量に関しての治療効果が上昇することが示唆された。

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統計学的な有意差は認められなかった。

2.1.5 GREGALE 試験（参考 5.3.5.2-1）

【被験者の内訳】

本治験では、116 名に治験薬が投与された。このうち、109 名（94.0%）が治験薬投与を完了し、7 名（6.0%）が治験薬投与を中止した。中止理由は「有害事象」が 3 名（2.6%）、「被験

者の判断」が 2 名（1.7%）、「重大な治験実施計画書の不遵守」及び「試験特有の理由」が各 1 名（0.9%）であった。

全体で、112 名（96.6%）が治験を完了し、4 名（3.4%）が治験を中止した。中止理由は、「被験者の判断」が 2 名（1.7%）、「有害事象」及び「追跡不能」が各 1 名（0.9%）であった。

本治験で治験薬が投与された 116 名すべてを FAS とした。

【人口統計学的及び基準値の特性】

年齢の平均値は 47.6 歳（18, 75 歳）であった。人種では白人が 94 名（81.0%）、民族では非ヒスパニック又は非ラテン系が 107 名（92.2%）と多数を占め、女性は 64 名（55.2%）であった。

【有効性】

主要目的はベンラリズマブ APFS 製剤を在宅自己投与したときの APFS 製剤の機能性、信頼性、性能を被験者又は介護者の報告に基づき評価することであり、ベンラリズマブの有効性ではなくこの装置の使用に関するものであった。副次目的をベンラリズマブの喘息管理における評価とし、特に ACQ-6 スコア平均値のベースラインからの変化量を評価した。ACQ-6 スコアの平均値におけるベースラインからの低下はベースライン以降のすべての時点で確認され、Week 20（EOT）において喘息管理良好な被験者が 116 名中 30 名（25.9%）とベースライン時の 5 名（4.3%）から増加した。半数を超える被験者 66 名（56.9%）で、Week 20 における ACQ-6 スコアの改善が認められた。なお、喘息症状の適切な管理のために、治験期間中の併用薬の変更又は追加を許容した。

2.2 第 II 相臨床試験

2.2.1 4563-003 試験（5.3.5.1-1）

【被験者の内訳】

本治験では、全体で 106 名（プラセボ群 27 名、ベンラリズマブ 2 mg 群 27 名、20 mg 群 26 名、100 mg 群 26 名）がランダム化された。ランダム化後、プラセボ群、2 mg 群、20 mg 群の各 1 名が治験薬投与開始前に中止したことから、プラセボ群 26 名、2 mg 群 26 名、20 mg 群 25 名、100 mg 群 26 名に治験薬が投与された。治験薬投与開始後に治験を中止した被験者は、プラセボ群 5 名（19%）、2 mg 群 4 名（15%）、20 mg 群 4 名（15%）、100 mg 群 6 名（23%）であった。中止理由は、「同意撤回」3 名、「選択基準を満たしていなかった」及び「有害事象」が各 2 名、「喘息関連イベント」が 1 名、「その他」が 11 名であった。

フォローアップ期間を含め治験を完了した被験者数は、プラセボ群 21 名（78%）、2 mg 群 22 名（82%）、20 mg 群 21 名（81%）、100 mg 群 20 名（77%）であった。

本治験でランダム化された 106 名のうち、治験薬が投与された 103 名を FAS とした。

【人口統計学的及び基準値の特性】

男性はプラセボ群で 26 名中 9 名（35%）、2 mg 群で 26 名中 13 名（50%）、20 mg 群で 25 名中 6 名（24%）、100 mg 群で 26 名中 10 名（38%）であった。年齢の平均値は、プラセボ群で 50.8±11.8 歳、2 mg 群で 53.2±11.3 歳、2 mg 群は 55.6±8.9 歳、100 mg 群で 51.4±13.8 歳であった。各群の 65 歳未満の被験者は 80%以上であった。国籍は、各群で 11 名の日本人と 14 名又は 15 名の韓国人であった。各群で約 80%の被験者が血中好酸球数 300/μL 以上であった。喘息関連因子では各群約 60%の被験者が高用量 ICS で治療されていた。Week −3 以前の 12 ヵ月間の喘息増悪数は各群で 2.6～2.9 回、%FEV_1 は約 65～70%、FEV_1/FVC は 65～70%、ACQ スコアは 1.6～1.9、

mPEF は 300～320 L/min、ePEF は 310～330 L/min であった。各群で人口統計学的及び他の基準値の特性に差は認められなかった。

【有効性】

本治験の主要評価項目である年間喘息増悪率はプラセボ群で 3.50、2 mg 群で 2.35、20 mg 群で 1.93、100 mg 群で 2.23 であった。ベンラリズマブ群ではプラセボ群との増悪率の比（ベンラリズマブ／プラセボ）はそれぞれ 0.67、0.55、0.64 であり、それぞれ 32.78%、44.74%、36.30%の低下が認められた。副次評価項目である FEV_1 はベンラリズマブ群では治療期間を通じて上昇したが、プラセボ群では顕著な変化は認められなかった。ACQ-6 スコアの平均値は各投与群で治験薬投与後に減少し喘息症状の改善が認められた。また、ベンラリズマブの各群ではプラセボ群に比べて早期に低下した。

2.2.2 MI-CP220 試験（5.3.5.1-2）

【被験者の内訳】

本治験では、全体で 609 名がランダム化された。EOS+集団が 324 名（プラセボ群 80 名、2 mg 群 81 名、20 mg 群 81 名、100 mg 群 82 名）、EOS−集団が 285 名（プラセボ群 143 名及びベンラリズマブ 100 mg 群 142 名）であった。全体で、82.5～88.6%の被験者が治験薬投与を完了した。中止理由は、「同意撤回」が最も多かった。

本治験でランダム化された 609 名すべてを ITT とし、そのうち主要な有効性解析対象集団である mITT は 606 名であった。

【人口統計学的及び基準値の特性】

mITT におけるベースラインの人口統計学的特性は、好酸球フェノタイプ及び全体、並びにプラセボ群とベンラリズマブ群で同様であった。年齢の中央値は 50.0 歳（18, 75 歳）であり、女性が 68.8%、白人が 70.8%、非ヒスパニック及び非ラテン系が 59.2%であった。mITT におけるベースラインの疾患特性は重症の喘息を示しており、好酸球フェノタイプ及び全体で、Week −1 の血中好酸球数、OCS の使用、気道可逆性、FeNO の中央値、鼻ポリープの合併を除き、プラセボ群とベンラリズマブ群で同様であった。また、喘息の重症度及び治療等の喘息病歴は、EOS+集団のプラセボ群とベンラリズマブの各群、EOS−集団のプラセボ群と EOS−集団のベンラリズマブ群で同様であった。

【有効性】

本治験では、コントロール不良の EOS+の成人被験者を対象に、年間喘息増悪率におけるベンラリズマブを 52 週間反復 SC 投与したときの有効性を評価することを主要目的とした。EOS−の被験者を対象としたベンラリズマブの有効性の解析は探索的目的とした。

主要評価項目である年間喘息増悪率は、EOS+集団ではプラセボ群 0.57、2 mg 群 0.65、20 mg 群 0.37、100 mg 群 0.34 であり、ベンラリズマブ群ではプラセボ群と比較してそれぞれ 9%上昇、36%低下、41%低下した。100 mg 群ではプラセボ群と比較して有意であった（p=0.096、本治験では両側 α レベルを 0.2 とした）。また、EOS−集団では、プラセボ群 0.56、100 mg 群 0.43 であり、ベンラリズマブ群ではプラセボ群と比較して 22%低下した。副次評価項目である FEV_1 は、EOS+集団及び EOS−集団のいずれについても、ベンラリズマブ群ではプラセボ群と比較して有意な上昇が認められた。また、ACQ-6 は EOS+集団及び EOS−集団のいずれについても、ベンラリズマブ群ではプラセボ群と比較して有意な低下が認められた。

2.2.3 MI-CP186 試験（参考 5.3.5.1-7）

【被験者の内訳】

本治験では、全体で 110 名がランダム化された。内訳は、プラセボ群 38 名、ベンラリズマブ群 72 名（0.3 mg/kg 群 36 名、1.0 mg/kg 群 36 名）であった。110 名中 103 名（93.6%）が治験薬投与を完了し、7 名が治験を中止した。中止理由は「追跡不能」が最も多かった。なお、治験実施計画書の Amendment 1 で低用量群の用量が 0.3 mg/kg に変更となる前に、2 名が 0.1 mg/kg を投与された。

本治験でランダム化された 110 名すべてを安全性解析対象集団及び ITT とし、Day 42 の評価が未完了であったプラセボ群の 2 名を除いた 108 名を評価対象集団とした。

【人口統計学的及び基準値の特性】

年齢の平均値は 36.3 歳（19, 60 歳）であった。女性が 75 名（69.4%）、人種では黒人又はアフリカ系アメリカ人が 63 名（58.3%）、民族では非ヒスパニック及び非ラテン系が 94 名（87.0%）であった。

【有効性】

本治験では、喘息の急性増悪により救急外来を受診した喘息患者を対象に、ベンラリズマブ 0.3 又は 1.0 mg/kg を単回 IV 投与した際の、Week 12 までに喘息増悪を発現した被験者割合での有効性を評価することを主要目的とした。

評価対象集団において、主要評価項目である Week 12 までに喘息増悪が 1 回以上発現した被験者の割合は、ベンラリズマブ群 33.3%、プラセボ群 38.9%であり、統計的有意差はなかった。重み付けした喘息増悪率の解析では、喘息増悪が 1 回以上発現した被験者の割合と対照的に、全喘息増悪回数及び入院に至った喘息増悪回数（すなわち、重度の喘息増悪回数）では、プラセボ群と比較してベンラリズマブ群で喘息増悪率が低く、統計学的な有意差が認められた。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、ベンラリズマブの効能・効果及び用法・用量を検討するため、喘息患者を対象として実施した 8 試験の結果を示した。効能・効果及び用法・用量の検討に先立ち、外国臨床データの利用について、以下に記載した。外国臨床データの利用については、ICH E5 ガイドラインに準じて作成された「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」（平成 10 年 8 月 11 日、医薬審第 672 号）に基づき検討した。

外国臨床データの利用可能性の評価

外国臨床データの利用可能性を評価するため、ICH E5 ガイドラインに準じて作成された「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」（平成 10 年 8 月 11 日、医薬審第 672 号）に基づき、内因性及び外因性民族的要因の類似性を検討し、以下に要約を記載した。検討した結果、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、外国臨床データを国内申請における臨床データパッケージに含めることは可能と考えた。

1）内因性民族的要因について

喘息は、気道の炎症、可逆的な気道閉塞及び気道の過敏性によって特徴付けられる、種々の要因からなる複合的な疾患である。喘息は全世界で約 3 億人が罹患しているとされ、2025 年までに喘息総患者数は 4～4.5 億人に増加すると予測されている（GINA, 2016）。日本では 2014 年厚生労働省の患者調査によると、喘息総患者数は 131 万 4 千人であった（厚生労働省, 2015）。病態に関しては、国内外ともに Global Initiative for Asthma（GINA）で定義される「気道の炎症、可逆的な気道閉塞及び気道の過敏性によって特徴付けられる、種々の要因からなる複合的な疾患」との見解で一致している。喘息でみられる炎症は、気道の炎症反応に関連する細胞の種類により、好酸球性、好中球性、混合顆粒球性（好酸球及び好中球）及び paucigranular（非好酸球及び非好中球）の 4 つのフェノタイプに分類されている（Simpson JL et al, 2006）。これらの喘息の罹患率や病態について、国内外で大きな差異はない。

日本で健康成人を対象として実施した第 I 相臨床試験 2 試験（4563-001 試験及び 4563-002 試験）、北米において喘息患者を対象として実施した第 I 相臨床試験 2 試験（MI-CP158 試験及び MI-CP166 試験）及び第 II 相臨床試験 3 試験（MI-CP186 試験、MI-CP197 試験、MI-CP220 試験）、日本及び韓国で喘息患者を対象として実施した第 II 相臨床試験（4827-003 試験）、日本が参加した第 III 相国際共同試験の CALIMA 試験の結果をもとに、以下のとおり内因性民族的要因について検討した。

（1）薬物動態の線形性と類似性

第 I 相～第 III 相臨床試験で得られた PK データから、ベンラリズマブの PK はこれらの臨床試験で検討された用量範囲では線形であった（2.7.2）。

CALIMA 試験の血清中ベンラリズマブ濃度推移及び薬物動態パラメータを全体集団（Q4W 群 432 名、Q8W 群 423 名）と日本人集団（Q4W 群 28 名、Q8W 群 30 名）で比較検討した。両群とも日本人集団の血清中ベンラリズマブ濃度は、全体集団に比べやや高く推移したが、その差は個体間の変動幅に対し非常に小さく、日本人集団と全体集団の血清中ベンラリズマブ濃度の平均値の差は、両集団の血清中ベンラリズマブ濃度の標準偏差を考慮すると非常に小さく、日本

人集団における血清中ベンラリズマブ濃度の平均値と標準偏差で示される分布はおおむね全体集団における分布と重なっていた。また、日本国内で実施された試験を除いた第 I 相及び第 II 相臨床試験、並びに SIROCCO 試験、CALIMA 試験、BISE 試験及び ZONDA 試験の PK データを併合し、母集団薬物動態解析を実施した。母集団薬物動態解析から予測された CALIMA 試験の全体集団（851 名）及び日本人集団（58 名）との比較では、日本人集団は CL 及び V_{ss} は全体集団に比べやや低く分布したが、その分布範囲は全体集団のばらつきの範囲内であった。一方、k_a は両集団で同様の分布を示した。日本人集団は全体集団と比較して体重が低い傾向が認められたことから、体重の影響が考えられるものの、血清中ベンラリズマブ濃度及び薬物動態パラメータに顕著な差異はなく、日本人と外国人とで類似していることが確認された（2.7.2 3.5.1）。

以上のように、ベンラリズマブの薬物動態は線形であり、日本人と外国人の血清中ベンラリズマブ濃度推移、薬物動態パラメータに大きな差は認められなかったことから、ベンラリズマブの有効性及び安全性は内因性民族的要因による影響を受けにくいと考えられる。

（2）薬力学的作用

日本で実施した第 I 相臨床試験 4563-001 試験（5.3.3.1-1）及び 4563-002 試験（5.3.3.1-2）では、血中好酸球数は投与量にかかわらず、Day 1 でほぼ 0/μL に減少し、その後もほぼ 0/μL で推移した。また、北米で実施した第 I 相臨床試験 MI-CP158 試験（5.3.3.2-1）、第 II 相臨床試験 MI-CP186 試験（参考 5.3.5.1-7）、MI-CP197 試験（参考 5.3.5.1-8）においてもベンラリズマブを投与後速やかに好酸球数が減少し、その後も持続した。更に、喘息患者を対象としたアジア国際共同第 II 相臨床試験の 4563-003 試験（5.3.5.1-1）及び国際共同（日本不参加）第 II 相臨床試験の MI-CP220 試験（5.3.5.1-2）においても、ベンラリズマブ投与後、速やかに好酸球数が減少した。このように、各試験で好酸球数の速やかな減少が共通して認められ、ベンラリズマブの薬力学的作用は病態や人種に関わらず、内因性民族的要因による影響を受けにくいと考えられる。

（3）吸収、代謝及び薬物代謝酵素の遺伝子多型

ベンラリズマブは遺伝子組換えヒト化 IgG1/κ モノクローナル抗体で SC 投与されることから、一般的な IgG 型モノクローナル抗体と同様、薬物代謝酵素の遺伝子多型、生活習慣（喫煙、飲酒、食事等）による民族差の影響は受けにくいと考えられる。

（4）相互作用

ベンラリズマブは一般的な IgG 型モノクローナル抗体と同様、薬物代謝酵素による肝代謝又は腎排泄は関与しないと考えられ、そのため肝機能障害や腎機能障害等の影響も受けないと考えられた。また、薬物代謝酵素に関連した薬物間の相互作用は受けにくいと考えられる。2.7.2 3.4 で述べているように、ベンラリズマブの治療は、IL-5、eotaxin-1 及び eotaxin-2 を除く他の循環するサイトカインに影響しない。母集団解析では、一般的に併用される薬剤（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、ベンラリズマブと他の低分子薬剤の間の潜在的な相互作用のリスクは低いため、内因性民族的要因による影響は受けにくいと考えられる。

2）外因性民族的要因について

日本での気管支喘息の定義は「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」（喘息予防・管理ガイドライン, 2015）

であり、「Global Strategy for Asthma Management and Prevention」（GINA, 2016）の定義と同様である。

日本での喘息治療薬は「長期管理薬」と「発作治療薬」の 2 種類に分類される。

喘息症状の軽減・消失とその維持及び呼吸機能の正常化とその維持を図る薬剤を喘息の長期管理薬という。長期管理薬の第一選択薬は ICS であり、重症度に対応して低用量、中用量、高用量を用いて段階的薬物療法を行う。重症度に応じて併用薬として、LABA（吸入／貼付／経口）、テオフィリン徐放薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬を選択する。これらの薬剤で管理不良の場合は抗免疫グロブリン E（IgE）抗体、経口ステロイドを追加する。

また長期管理中に発作が生じたときに用いる発作治療薬は発作初期、軽度発作に対しては SABA の吸入を第一選択薬として早期に使用し、中等度発作以上ではアドレナリン皮下注、テオフィリン薬、ステロイド薬、酸素吸入、吸入抗コリン薬等の使用を考慮する。

海外における喘息治療薬も「長期管理薬」と「発作治療薬」の 2 種類に分類されており、日本での喘息治療薬として承認されている薬剤が一部異なるため、使用する薬剤及び用量が若干異なるが、基本的な治療指針は日本及び海外で同じである。

以上のように、国内外の喘息の定義、治療方法から外因性民族的要因にほとんど差異はないと考えている。

上述したように、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と考えられた。また、日本が参加した国際共同第 III 相臨床試験の CALIMA 試験において、全体集団と日本人被験者集団との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（3.3.5 項及び 2.7.4 2.3.8）。CALIMA 試験の全体集団と日本人被験者集団で、主要評価項目である年間喘息増悪率、重要な副次評価項目の気管支拡張薬投与前 FEV_1 及び合計喘息症状スコアを比較した結果、日本人の High-ICS EOS≥300/μL 集団及び High-ICS 集団ではいずれも、それぞれの全体集団と同様に、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、FEV_1 の上昇が認められた。また、合計喘息症状スコアのベースラインからの改善についても、全体集団と同様の結果であった。このように、全体集団と日本人被験者集団との間で、有効性プロファイルの一貫性が確認された。また、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、全体集団と日本人被験者集団とで同様の推移を示し、差異は認められなかった（2.7.2 2.4.5.2）。安全性では、全体集団と日本人被験者集団とで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差は認められず、安全性プロファイルの類似性が確認された（2.7.4 2.3.8）。

以上のことから、外国臨床データを国内申請の臨床データパッケージに含めることは可能と考えた。

3.1 試験対象集団

3.1.1 第 III 相臨床試験

3.1.1.1 SIROCCO 試験及び CALIMA 試験

3.1.1.1.1 すべての地域の被験者

1）組入れ基準

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験での主な組入れ基準をTable 3.1.1.1.1-1に示した。各試験の詳細については各 CSR（5.3.5.1-3 及び 5.3.5.1-4）に示した。

Table 3.1.1.1.1-1 主な組入れ基準（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験）

年齢が 12 歳以上 75 歳以下（日本のみ、12 歳以上 17 歳以下は登録不可とした）
喘息治療： • Visit 1 の来院前 3 ヵ月以上、高用量 ICS（CALIMA 試験のみ中用量 ICS を含む）/LABA を投与されており、原資料に記載されていることとした。OCS 及び追加喘息管理薬の使用の有無は問わない。ICS と LABA は配合剤として投与されていても、それぞれ単独で投与されていてもよいこととした。 – 高用量 ICS の用量は、プロピオン酸フルチカゾンドライパウダーで 500 μg/日超（12～17 歳の患者は 500 μg/日以上）又はこれと同等の 1 日用量とした。 – 18 歳以上の被験者を対象とした中用量 ICS の用量（CALIMA 試験のみ対象）は、プロピオン酸フルチカゾンドライパウダーで 500 μg/日又はこれと同等の 1 日用量とする。また、ICS/LABA 配合剤を服用している場合、各国で承認されている中用量の維持用量はこの ICS の基準を満たすものとした。 – 2 種類以上の ICS を使用している場合、それぞれをプロピオン酸フルチカゾン換算し、総 1 日用量を算出した。
気管支拡張薬投与前の FEV_1： • Visit 2（Week −3）及びランダム化割付け日の気管支拡張薬投与前の FEV_1 が予測値の 80%未満（12～17 歳の患者では予測値の 90%未満）であった患者。
喘息増悪歴： • 同意（該当する場合はアセント）取得前 12 ヵ月間に喘息増悪が少なくとも 2 回以上あり、原資料に記録されていた患者。 上記の喘息増悪は全身副腎皮質ステロイドの使用又は OCS の維持用量からの一時的な増量と定義した。観察期脱落日から 30 日以内に再スクリーニングを行う患者では、最初に同意を取得した日から起算して 12 ヵ月を対象とした。
コントロール不良の喘息の定義（以下のすべてを満たす）： • Visit 1 の前 12 ヵ月間に、気管支拡張薬投与後の可逆性（FEV_1 が 12%以上かつ 200 mL 以上の改善）の結果が原資料に記録されていた患者。過去の記録がない患者では、Visit 2 に検査を行い、記録されていなければならないこととした。 • Visit 1（Week −4）の ACQ-6 スコアの平均値が 1.5 以上であった。 • ランダム化割付け前 7 日間に下記条件を少なくとも 1 つ満たす。 – 3 日以上、昼間又は夜間の喘息症状のスコアが「1」以上であった。 – 3 日以上、SABA による発作治療を実施した。 – 1 回以上、喘息により夜間覚醒があった。

除外基準についても被験者の安全に配慮し、2 試験でほぼ共通した基準を設けた。

2）被験者の内訳

【主要な有効性対象集団（High-ICS EOS≥300/μL）】

主要な有効性対象集団である、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、SIROCCO 試験及び CALIMA 試験の被験者の内訳をTable 3.1.1.1.1-2に示した。また、SIROCCO 試験及び CALIMA 試験併合解析での High-ICS EOS≥300/μL 集団の被験者の内訳を付録Table 6-1に示した。

High-ICS EOS≥300/μL 集団では、SIROCCO 試験及び CALIMA 試験の両試験合計で、計 1537 名（Q4W 群 516 名、Q8W 群 506 名、プラセボ群 515 名）に治験薬が投与された（付録Table 6-1）。

High-ICS EOS≥300/μL 集団における各試験での被験者の内訳は、試験間で同様であった。SIROCCO 試験及び CALIMA 試験では、それぞれ 809 名及び 728 名に治験薬が投与され、このうち 719 名（88.8%）及び 663 名（91.1%）が治験薬投与を完了した。治験薬投与を中止した被験者はいずれも 12%未満であった。中止理由は、いずれの試験でも「被験者の判断」が最も多くそれぞれ 40 名（4.9%）及び 23 名（3.2%）、次いで「その他」が 17 名（2.1%）及び 14 名（1.9%）、「有害事象」が 13 名（1.6%）及び 11 名（1.5%）であった。また、いずれの試験でも治験薬投与を中止した被験者の多くが治験を中止した。

Table 3.1.1.1.1-2 被験者の内訳（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験；FAS、High-ICS EOS≥300/μL）

	Number (%) of patients							
	SIROCCO				CALIMA			
	Benra 30 mg Q4W	Benra 30 mg Q8W	Placebo	Total	Benra 30 mg Q4W	Benra 30 mg Q8W	Placebo	Total
Patients randomised	276 (100.0)	267 (100.0)	267 (100.0)	810 (100.0)	241 (100.0)	239 (100.0)	248 (100.0)	728 (100.0)
Patients who did not receive treatment with study drug	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	NA	NA	NA	NA
Patients who received treatment with study drug	275 (99.6)	267 (100.0)	267 (100.0)	809 (99.9)	241 (100.0)	239 (100.0)	248 (100.0)	728 (100.0)
Patients who completed treatment	244 (88.4)	240 (89.9)	235 (88.0)	719 (88.8)	225 (93.4)	214 (89.5)	224 (90.3)	663 (91.1)
Patients who discontinued treatment	31 (11.2)	27 (10.1)	32 (12.0)	90 (11.1)	16 (6.6)	25 (10.5)	24 (9.7)	65 (8.9)
Subject decision	13 (4.7)	11 (4.1)	16 (6.0)	40 (4.9)	5 (2.1)	8 (3.3)	10 (4.0)	23 (3.2)
Other	6 (2.2)	4 (1.5)	7 (2.6)	17 (2.1)	3 (1.2)	6 (2.5)	5 (2.0)	14 (1.9)
Adverse event	4 (1.4)	6 (2.2)	3 (1.1)	13 (1.6)	5 (2.1)	5 (2.1)	1 (0.4)	11 (1.5)
Severe non-compliance to protocol	4 (1.4)	2 (0.7)	3 (1.1)	9 (1.1)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.3)
Subject lost to follow-up	4 (1.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	7 (0.9)	1 (0.4)	2 (0.8)	2 (0.8)	5 (0.7)
Development of study-specific discontinuation criteria	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.5)	1 (0.4)	4 (1.7)	5 (2.0)	10 (1.4)
Patients who discontinued treatment but completed study	3 (1.1)	2 (0.7)	7 (2.6)	12 (1.5)	2 (0.8)	5 (2.1)	8 (3.2)	15 (2.1)
Patients who discontinued treatment and study	28 (10.1)	25 (9.4)	25 (9.4)	78 (9.6)	14 (5.8)	20 (8.4)	16 (6.5)	50 (6.9)

Table 3.1.1.1.1-2 被験者の内訳（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験；FAS、High-ICS EOS≥300/μL） (Continued)

	Number (%) of patients							
	SIROCCO				CALIMA			
	Benra 30 mg Q4W	Benra 30 mg Q8W	Placebo	Total	Benra 30 mg Q4W	Benra 30 mg Q8W	Placebo	Total
Patients who completed study [a]	247 (89.5)	240 (89.9)	241 (90.3)	728 (89.9)	225 (93.4)	217 (90.8)	230 (92.7)	672 (92.3)
Patients withdrawn from study	29 (10.5)	27 (10.1)	26 (9.7)	82 (10.1)	16 (6.6)	22 (9.2)	18 (7.3)	56 (7.7)
Subject decision	12 (4.3)	11 (4.1)	10 (3.7)	33 (4.1)	5 (2.1)	10 (4.2)	12 (4.8)	27 (3.7)
Other	5 (1.8)	5 (1.9)	11 (4.1)	21 (2.6)	2 (0.8)	6 (2.5)	0 (0.0)	8 (1.1)
Subject lost to follow-up	5 (1.8)	3 (1.1)	1 (0.4)	9 (1.1)	4 (1.7)	2 (0.8)	4 (1.6)	10 (1.4)
Adverse event	3 (1.1)	5 (1.9)	1 (0.4)	9 (1.1)	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (0.5)
Severe non-compliance to protocol	3 (1.1)	2 (0.7)	1 (0.4)	6 (0.7)	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (0.4)
Death	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.4)
Development of study-specific withdrawal criteria	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)

All percentages were based on the number of patients randomised in each treatment group. Patients could discontinue treatment with study drug (ie, benralizumab or placebo) yet continue in the study. Therefore, summarisations were provided for patients who discontinued treatment with study drug separately from those who discontinued/withdrew from the study.

a Includes patients who discontinued treatment with study drug but attended all study visits.

Benra Benralizumab; ICS Inhaled corticosteroids; NA Not applicable.

Source: 5.3.5.1-3 Table 12.1.1.2; 5.3.5.1-4 Table 12.1.1.2

【High-ICS 集団】

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験における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。

（1）SIROCCO 試験

SIROCCO 試験における High-ICS 集団の被験者の内訳を付録Table 6-2に示した。High-ICS 集団では 1204 名（Q4W 群 399 名、Q8W 群 398 名、プラセボ群 407 名）に治験薬が投与され、このうち 1069 名（88.7%）が治験薬投与を完了した。治験薬投与を中止した被験者は 135 名（11.2%）であった。中止理由は、「被験者の判断」が最も多く 56 名（4.6%）、次いで「その他」が 27 名（2.2%）、「有害事象」が 22 名（1.8%）であった。また、治験薬投与を中止した被験者の多くが治験を中止した。

（2）CALIMA 試験

CALIMA 試験における High-ICS 集団の被験者の内訳を付録Table 6-3に示した。High-ICS 集団では 1091 名（Q4W 群 357 名、Q8W 群 364 名、プラセボ群 370 名）に治験薬が投与され、このうち 970 名（88.9%）が治験薬投与を完了した。治験薬投与を中止した被験者は 121 名（11.1%）であった。中止理由は、「被験者の判断」が最も多く 48 名（4.4%）、次いで「その他」が 27 名（2.5%）、「有害事象」が 19 名（1.7%）、「試験特有の理由」が 14 名（1.3%）であった。また、治験薬投与を中止した被験者の多くが治験を中止した。

【治験実施計画書からの逸脱】

全体として、主要な有効性対象集団での発生した治験実施計画書からの重要な逸脱は試験間及び投与群間で同様であった（5.3.5.3-4 Table 6）。重要な逸脱が発生した被験者すべてを除いた主要及び重要な副次評価項目における事後解析で確認されたとおり、これらの重要な逸脱は、標的とする重症な喘息患者集団における有効性の結果の解釈に影響しないと考えられた。事後解析の結果は各 CSR（5.3.5.1-3 Section 7.6.1.8 及び 5.3.5.1-4 Section 7.6.1.9）に示した。

【解析対象集団】

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験の有効性解析対象集団をTable 3.1.1.1.1-3に示した。

すべての有効性に関する解析を1.3.2.2項に記載した FAS に基づいた ITT 手法で実施した。併合データにおいて、FAS は全体で 2510 名であり、内訳はそれぞれ Q4W 群 824 名、Q8W 群 839 名、プラセボ群 847 名であった。

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験における FAS は、EOS≥300/μL 集団でそれぞれ 809 名及び 728 名、EOS<300/μL 集団でそれぞれ 395 名及び 363 名であった。なお、CALIMA 試験での中用量 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）における FAS は、147 名（Q4W 群 47 名、Q8W 群 51 名、プラセボ群 49 名）であった（5.3.5.1-4 Table 12.1.4.2）。

Table 3.1.1.1.1-3 有効性解析対象集団（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験）

	Number of patients							
	SIROCCO				CALIMA			
	Benra 30 mg Q4W	Benra 30 mg Q8W	Placebo	Total	Benra 30 mg Q4W	Benra 30 mg Q8W	Placebo	Total
Patients on high-dose ICS + blood baseline eosinophils ≥300/μL								
Patients randomised	276	267	267	810	241	239	248	728
Patients included in full analysis set [a]	275	267	267	809	241	239	248	728
Patients excluded from full analysis set [b]	1	0	0	1	0	0	0	0
Patients on high-dose ICS + blood baseline eosinophils <300/μL								
Patients randomised	124	131	140	395	116	125	122	363
Patients included in full analysis set [a]	124	131	140	395	116	125	122	363
Patients excluded from full analysis set [b]	0	0	0	0	0	0	0	0

This table represents the number of patients randomised to each treatment regimen rather than the actual treatment regimen patients received.
a All patients randomised and receiving any IP were included in the full analysis set, irrespective of their protocol adherence and continued participation in the study.
b An individual patient could have been excluded for more than 1 reason.
Benra Benralizumab; ICS Inhaled corticosteroids; IP Investigational product.
Source: 5.3.5.1-3 Table 12.1.4.2 and Table 12.1.4.3; 5.3.5.1-4 Table 12.1.4.2 and Table 12.1.4.3

3）人口統計学的及び基準値の特性

【主要な有効性対象集団（High-ICS EOS≥300/μL）】

人口統計学的特性

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験の人口統計学的特性をTable 3.1.1.1.1-4に示した。人口統計学的特性は試験間及び投与群間で差は認められなかった。また、試験対象集団は意図した標的とする集団を代表していた。FAS の多くが人種は白人、性別は女性、民族は非ヒスパニック又は非ラテン系であった。人種は、SIROCCO 試験及び CALIMA 試験（以下、同順）で、白人が 71.0%及び 85.9%、その他が 11.6%及び 0.0%であった。年齢の平均値は 47.6～50.1 歳の範囲であり、試験間及び投与群間で同様であった。これらの試験における High-ICS EOS≥300/μL 集団には、12 歳から 18 歳未満の青少年被験者が計 46 名含まれていた。青少年被験者の試験対象集団に関する叙述は3.1.1.1.2項に記載し、有効性の結果についても部分集団として3.3.5項に記載した。体重及び BMI の平均値及び中央値についても、試験間及び投与群間で同様であった。体重の平均値は 75.35～80.63 kg、BMI の平均値は 27.70～29.08 kg/m^2 の範囲であった。

肺機能

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験のベースライン時の肺機能値をTable 3.1.1.1.1-5に示した。肺機能の特性は各試験における投与群間で同様であった。

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験における気管支拡張薬投与前 FEV_1 の平均値はそれぞれ 1.662 L 及び 1.775 L であり、CALIMA 試験で高かったが、%FEV_1 の平均値はそれぞれ 56.1%及び 58.1%と両試験間で同程度であった。また、FEV_1/FVC 及び気道可逆性の平均値及び中央値に

ついても、試験間及び投与群間で同程度であった。なお、High-ICS EOS≥300/μL 集団及び High-ICS EOS<300/μL 集団での肺機能（5.3.5.1-3 Table 12.1.15.3、5.3.5.1-4 Table 12.1.15.3）の特性は全般的に同様であった。

呼吸器及びその他のベースラインの疾患特性

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験の登録時の重要な呼吸器及びその他のベースラインの疾患特性をTable 3.1.1.1.1-6に示した。これらの特性は、試験間及び投与群間で同様であった。

過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数が 2 回であった被験者数は SIROCCO 試験及び CALIMA 試験（以下、同順）でそれぞれ 486 名（60.1%）及び 443 名（60.9%）、喘息増悪 4 回以上であった被験者数はそれぞれ 173 名（21.4%）及び 115 名（15.8%）であった。入院を必要とした喘息増悪歴のない被験者数がそれぞれ 605 名（74.8%）及び 599 名（82.3%）であり、入院を必要とした喘息増悪歴のある被験者割合は SIROCCO 試験で高かった。

その他、ベースラインでの合計喘息症状スコアの平均値はそれぞれ 2.67～2.74 及び 2.69～2.76 の範囲であった（Table 3.2.5.1-1）。また、ベースラインの ACQ-6 スコアの平均値はそれぞれ 2.77～2.90 及び 2.70～2.80 の範囲であった。

喘息治療

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験のベースライン時の喘息管理薬をTable 3.1.1.1.1-7に示した。ベースライン時に使用していた喘息管理薬は、試験間及び投与群間で同様であった。

投薬コンプライアンス

両試験とも、2 回連続して治験薬投与できなかった場合又は治験期間中 2 回以上規定の投与をできなかった場合は中止することとしていた。全体として投薬コンプライアンスは 97%超と高く、試験間及び投与群間で同様であった。投薬コンプライアンスの平均値は、SIROCCO 試験では 97.5～98.4%、CALIMA 試験では 97.3～97.6%の範囲であった（5.3.5.1-3 Table 12.1.25、5.3.5.1-4 Table 12.1.25）。

Table 3.1.1.1.1-4 人口統計学的特性（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験；FAS、High-ICS EOS≥300/μL）

		SIROCCO				CALIMA			
Demographic characteristic	Statistics or category	Benra 30 mg Q4W (N=275)	Benra 30 mg Q8W (N=267)	Placebo (N=267)	Total (N=809)	Benra 30 mg Q4W (N=241)	Benra 30 mg Q8W (N=239)	Placebo (N=248)	Total (N=728)
Age (years)	n	275	267	267	809	241	239	248	728
	Mean (SD)	49.2 (13.1)	47.6 (14.6)	48.6 (14.7)	48.5 (14.2)	50.1 (13.1)	49.6 (13.0)	48.5 (14.1)	49.4 (13.4)
	Median	51.0	50.0	51.0	51.0	52.0	51.0	50.0	51.0
	Min, Max	12, 74	12, 74	12, 75	12, 75	15, 75	12, 74	12, 75	12, 75
Age group (years), n (%)	≥12 - <18	8 (2.9)	10 (3.7)	12 (4.5)	30 (3.7)	3 (1.2)	6 (2.5)	7 (2.8)	16 (2.2)
	≥18 - <50	117 (42.5)	123 (46.1)	114 (42.7)	354 (43.8)	101 (41.9)	100 (41.8)	114 (46.0)	315 (43.3)
	≥50 - <65	124 (45.1)	105 (39.3)	109 (40.8)	338 (41.8)	108 (44.8)	106 (44.4)	96 (38.7)	310 (42.6)
	≥65 - 75	26 (9.5)	29 (10.9)	32 (12.0)	87 (10.8)	29 (12.0)	27 (11.3)	31 (12.5)	87 (12.0)
	Total	275 (100.0)	267 (100.0)	267 (100.0)	809 (100.0)	241 (100.0)	239 (100.0)	248 (100.0)	728 (100.0)
Sex, n (%)	Male	102 (37.1)	93 (34.8)	87 (32.6)	282 (34.9)	82 (34.0)	101 (42.3)	103 (41.5)	286 (39.3)
	Female	173 (62.9)	174 (65.2)	180 (67.4)	527 (65.1)	159 (66.0)	138 (57.7)	145 (58.5)	442 (60.7)
	Total	275 (100.0)	267 (100.0)	267 (100.0)	809 (100.0)	241 (100.0)	239 (100.0)	248 (100.0)	728 (100.0)
Race, n (%)	White	191 (69.5)	192 (71.9)	191 (71.5)	574 (71.0)	209 (86.7)	203 (84.9)	213 (85.9)	625 (85.9)
	Black or African American	11 (4.0)	10 (3.7)	10 (3.7)	31 (3.8)	5 (2.1)	8 (3.3)	8 (3.2)	21 (2.9)
	Asian	39 (14.2)	35 (13.1)	36 (13.5)	110 (13.6)	27 (11.2)	28 (11.7)	27 (10.9)	82 (11.3)
	Other [a]	34 (12.4)	30 (11.2)	30 (11.2)	94 (11.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	275 (100.0)	267 (100.0)	267 (100.0)	809 (100.0)	241 (100.0)	239 (100.0)	248 (100.0)	728 (100.0)
Ethnic group, n (%)	Hispanic or Latino	52 (18.9)	52 (19.5)	57 (21.3)	161 (19.9)	56 (23.2)	52 (21.8)	52 (21.0)	160 (22.0)
	Not Hispanic or Latino	223 (81.1)	215 (80.5)	210 (78.7)	648 (80.1)	185 (76.8)	187 (78.2)	196 (79.0)	568 (78.0)
	Total	275 (100.0)	267 (100.0)	267 (100.0)	809 (100.0)	241 (100.0)	239 (100.0)	248 (100.0)	728 (100.0)

Table 3.1.1.1.1-4 人口統計学的特性（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験；FAS、High-ICS EOS≥300/μL） (Continued)

		SIROCCO				CALIMA			
Demographic characteristic	Statistics or category	Benra 30 mg Q4W (N=275)	Benra 30 mg Q8W (N=267)	Placebo (N=267)	Total (N=809)	Benra 30 mg Q4W (N=241)	Benra 30 mg Q8W (N=239)	Placebo (N=248)	Total (N=728)
Weight (kg)	n	274	267	267	808	241	239	248	728
	Mean (SD)	78.76 (21.382)	75.35 (18.022)	77.96 (21.872)	77.37 (20.531)	79.08 (20.145)	79.47 (18.526)	80.63 (18.406)	79.74 (19.023)
	Median	76.00	73.00	75.00	75.00	76.00	77.50	79.05	78.00
	Min, Max	41.5, 194.5	41.0, 155.0	41.0, 186.3	41.0, 194.5	42.6, 185.9	41.0, 147.0	41.8, 154.6	41.0, 185.9
BMI (kg/m^2)	n	273	267	267	807	241	239	248	728
	Mean (SD)	28.87 (6.905)	27.70 (6.099)	28.72 (7.041)	28.43 (6.708)	29.08 (7.295)	28.57 (6.060)	29.04 (6.087)	28.90 (6.499)
	Median	28.08	26.44	27.44	27.27	27.65	27.78	28.23	27.78
	Min, Max	15.4, 58.0	15.8, 53.0	16.1, 61.7	15.4, 61.7	15.9, 79.9	16.9, 53.4	16.6, 56.7	15.9, 79.9
BMI group (kg/m^2), n (%)	n	273 (100.0)	267 (100.0)	267 (100.0)	807 (100.0)	241 (100.0)	239 (100.0)	248 (100.0)	728 (100.0)
	Normal (≤25)	79 (28.9)	102 (38.2)	90 (33.7)	271 (33.6)	68 (28.2)	62 (25.9)	68 (27.4)	198 (27.2)
	Overweight (>25-30)	99 (36.3)	83 (31.1)	88 (33.0)	270 (33.5)	90 (37.3)	93 (38.9)	86 (34.7)	269 (37.0)
	Obese (>30-35)	51 (18.7)	50 (18.7)	48 (18.0)	149 (18.5)	44 (18.3)	55 (23.0)	56 (22.6)	155 (21.3)
	Morbidly obese (>35)	44 (16.1)	32 (12.0)	41 (15.4)	117 (14.5)	39 (16.2)	29 (12.1)	38 (15.3)	106 (14.6)
Local baseline blood eosinophil count (cells/μL)	n	274	263	264	801	237	236	247	720
	Mean (SD)	638 (417.4)	620 (397.6)	621 (351.4)	627 (389.7)	615 (352.6)	621 (336.7)	642 (485.5)	626 (398.3)
	Median	500	500	500	500	500	500	510	500
	Min, Max	300, 3440	300, 3100	300, 2690	300, 3440	300, 2420	300, 2600	300, 4494	300, 4494

Local baseline blood eosinophil count was defined as the result from Visit 1 or 3 used to stratify the patient at randomisation.

a Included eCRF race categories “Native Hawaiian or other Pacific Islander”, “American Indian or Alaska Native”, and “Other”.

Benra Benralizumab; BMI Body mass index; eCRF Electronic case report form; ICS Inhaled corticosteroids; Max Maximum; Min Minimum; N Number of patients in treatment group; n Number of patients in analysis; SD Standard deviation.

Source: 5.3.5.1-3 Table 12.1.5.2 and Table 12.1.14.2; 5.3.5.1-4 Table 12.1.5.2 and Table 12.1.14.2

Table 3.1.1.1.1-5 ベースライン時の肺機能値（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験；FAS、High-ICS EOS≥300/μL）

		SIROCCO				CALIMA			
Lung function variable	Statistics	Benra 30 mg Q4W (N=275)	Benra 30 mg Q8W (N=267)	Placebo (N=267)	Total (N=809)	Benra 30 mg Q4W (N=241)	Benra 30 mg Q8W (N=239)	Placebo (N=248)	Total (N=728)
FEV_1 pre-BD (L)	n	273	266	262	801	239	239	245	723
	Mean (SD)	1.673 (0.577)	1.660 (0.574)	1.654 (0.580)	1.662 (0.576)	1.750 (0.570)	1.758 (0.622)	1.815 (0.648)	1.775 (0.614)
	Median	1.580	1.690	1.630	1.630	1.670	1.690	1.720	1.690
	Min, Max	0.54, 3.72	0.48, 3.54	0.46, 3.48	0.46, 3.72	0.52, 3.45	0.56, 3.79	0.60, 3.80	0.52, 3.80
FEV_1 pre-BD (% PN)	n	273	266	262	801	239	239	245	723
	Mean (SD)	56.5 (14.4)	55.5 (14.6)	56.4 (14.6)	56.1 (14.5)	59.1 (13.7)	57.0 (14.2)	58.2 (13.9)	58.1 (13.9)
	Median	55.6	56.5	58.0	56.8	61.1	58.2	58.7	59.3
	Min, Max	16.8, 87.2	16.8, 85.5	17.7, 93.3	16.8, 93.3	15.7, 88.3	23.2, 89.0	23.2, 93.7	15.7, 93.7
FEV_1/FVC pre-BD (%)	n	273	266	262	801	239	239	245	723
	Mean (SD)	62 (12)	60 (13)	61 (13)	61 (13)	61 (12)	60 (13)	60 (12)	60 (12)
	Median	61	60	62	61	62	59	60	60
	Min, Max	30, 92	26, 98	1, 98	1, 98	25, 88	28, 93	27, 93	25, 93
Reversibility (%)	n	262	253	251	766	235	236	243	714
	Mean (SD)	25.4 (23.5)	27.4 (25.0)	25.5 (22.8)	26.1 (23.8)	26.2 (25.4)	24.9 (22.3)	25.6 (22.5)	25.5 (23.4)
	Median	18.3	21.3	20.4	19.3	19.9	20.0	19.8	19.8
	Min, Max	-6.7, 136.3	-10.2, 156.8	-26.4, 154.2	-26.4, 156.8	-24.3, 124.4	-12.8, 170.5	-9.4, 133.4	-24.3, 170.5

Baseline was defined as the last non-missing value prior to the first dose of study treatment. Reversibility was calculated based on pre- and post-BD FEV_1 values at baseline.

Benra Benralizumab; BD Bronchodilator; FEV_1 Forced expiratory volume in 1 second; FVC Forced vital capacity; ICS Inhaled corticosteroids; Max Maximum; Min Minimum; n Number of patients in analysis; N Number of patients in treatment group; %PN Percent of predicted normal value; SD Standard deviation.

Source: 5.3.5.1-3 Table 12.1.15.2; 5.3.5.1-4 Table 12.1.15.2

Table 3.1.1.1.1-6 登録時における重要な呼吸器及びその他のベースラインの疾患特性（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験；FAS、High-ICS EOS≥300/μL）

	SIROCCO				CALIMA			
Patient characteristic Statistics or Category	Benra 30 mg Q4W (N=275)	Benra 30 mg Q8W (N=267)	Placebo (N=267)	Total (N=809)	Benra 30 mg Q4W (N=241)	Benra 30 mg Q8W (N=239)	Placebo (N=248)	Total (N=728)
Number patients with a diagnosis of asthma (n [%])	275 (100.0)	267 (100.0)	267 (100.0)	809 (100.0)	241 (100.0)	239 (100.0)	248 (100.0)	728 (100.0)
Time since asthma diagnosis (years)								
Median	14.85	14.55	13.43	14.36	15.64	16.06	17.02	16.06
Range	1.1, 62.6	1.1, 66.9	1.1, 65.2	1.1, 66.9	1.3, 66.2	1.2, 58.2	1.3, 69.9	1.2, 69.9
Number of exacerbations in the last 12 months (n[%])								
1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4) [a]	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1) [a]
2	173 (62.9)	164 (61.4)	149 (55.8)	486 (60.1)	148 (61.4)	144 (60.3)	151 (60.9)	443 (60.9)
3	44 (16.0)	53 (19.9)	53 (19.9)	150 (18.5)	54 (22.4)	59 (24.7)	56 (22.6)	169 (23.2)
≥4	58 (21.1)	50 (18.7)	65 (24.3)	173 (21.4)	38 (15.8)	36 (15.1)	41 (16.5)	115 (15.8)
n	275	267	267	809	241	239	248	728
Mean (SD)	3.0 (1.97)	2.8 (1.52)	3.1 (1.95)	3.0 (1.83)	2.8 (1.70)	2.7 (1.32)	2.8 (1.66)	2.8 (1.57)
Median	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
Min, Max	2, 17	2, 11	2, 15	2, 17	1, 22	2, 11	2, 18	1, 22
Number of exacerbations in the last 12 months resulting in hospitalisation (n [%])								
0	209 (76.0)	196 (73.4)	200 (74.9)	605 (74.8)	199 (82.6)	196 (82.0)	204 (82.3)	599 (82.3)
1	45 (16.4)	43 (16.1)	41 (15.4)	129 (15.9)	30 (12.4)	24 (10.0)	23 (9.3)	77 (10.6)
2	19 (6.9)	23 (8.6)	20 (7.5)	62 (7.7)	11 (4.6)	18 (7.5)	17 (6.9)	46 (6.3)
3	0 (0.0)	1 (0.4)	5 (1.9)	6 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.8)	4 (0.5)
≥4	2 (0.7)	4 (1.5)	1 (0.4)	7 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	2 (0.3)
n	275	267	267	809	241	239	248	728
Mean (SD)	0.3 (0.67)	0.4 (0.85)	0.4 (0.81)	0.4 (0.78)	0.2 (0.54)	0.3 (0.61)	0.3 (0.70)	0.3 (0.62)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Min, Max	0, 4	0, 6	0, 7	0, 7	0, 3	0, 3	0, 4	0, 4

Table 3.1.1.1.1-6 登録時における重要な呼吸器及びその他のベースラインの疾患特性（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験；FAS、High-ICS EOS≥300/μL） (Continued)

	SIROCCO				CALIMA			
Patient characteristic Statistics or Category	Benra 30 mg Q4W (N=275)	Benra 30 mg Q8W (N=267)	Placebo (N=267)	Total (N=809)	Benra 30 mg Q4W (N=241)	Benra 30 mg Q8W (N=239)	Placebo (N=248)	Total (N=728)
Nicotine use at study entry (n [%])								
Never smoked	214 (77.8)	220 (82.4)	219 (82.0)	653 (80.7)	175 (72.6)	185 (77.4)	203 (81.9)	563 (77.3)
Current smoker	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.3)
Former smoker	61 (22.2)	46 (17.2)	47 (17.6)	154 (19.0)	66 (27.4)	53 (22.2)	44 (17.7)	163 (22.4)
Total	275 (100.0)	267 (100.0)	267 (100.0)	809 (100.0)	241 (100.0)	239 (100.0)	248 (100.0)	728 (100.0)
Nicotine consumption prior to study entry								
Nicotine pack-years, n	61	47	48	156	66	54	45	165
Mean (SD)	5.4 (2.9)	4.8 (2.5)	4.8 (2.7)	5.0 (2.8)	4.5 (3.0)	4.9 (6.1)	4.3 (2.9)	4.6 (4.3)
Median	6.0	5.0	5.0	5.0	5.0	4.5	4.0	4.0
Min, Max	0, 9	0, 9	0, 9	0, 9	0, 9	0, 45	0, 9	0, 45
ACQ-6 score at baseline, n	275	267	267	809	241	239	248	728
Mean (SD)	2.77 (0.95)	2.81 (0.89)	2.90 (0.95)	2.82 (0.93)	2.70 (0.91)	2.80 (0.95)	2.75 (0.94)	2.75 (0.93)
Median	2.67	2.83	2.83	2.83	2.67	2.83	2.67	2.67
Min, Max	0.00, 5.50	0.17, 5.67	0.50, 5.50	0.00, 5.67	0.00, 5.67	0.17, 5.67	0.17, 5.83	0.00, 5.83

ACQ-6 score was defined as the average of the first 6 items of the ACQ questionnaire on symptoms, activity limitations, and rescue medication. Scores ranged from 0 (totally controlled) to 6 (severely uncontrolled). Baseline was defined as the last non-missing value before randomisation.

Nicotine consumption of less than 1 pack-year was recorded as 0 in the case report form.

ACQ-6 Asthma Control Questionnaire-6; Benra Benralizumab; ICS Inhaled corticosteroids; Max Maximum; Min Minimum; N Number of patients in treatment group; n Number of patients in analysis; SD Standard deviation.

a After a review of the exacerbation histories, it was found that 1 event for this patient did not meet protocol criteria and was considered an important protocol deviation.

Source:5.3.5.1-3 Table 12.1.6, Table 12.1.7, Table 12.1.17.2, and Table 12.1.18.2; 5.3.5.1-4 Table 12.1.6, Table 12.1.7, Table 12.1.17.2, and Table 12.1.18.2

Table 3.1.1.1.1-7 ベースライン時の喘息管理薬（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験；FAS、High-ICS EOS≥300/μL）

		SIROCCO				CALIMA			
Medication	Statistics or category	Benra 30 mg Q4W (N=275)	Benra 30 mg Q8W (N=267)	Placebo (N=267)	Total (N=809)	Benra 30 mg Q4W (N=241)	Benra 30 mg Q8W (N=239)	Placebo (N=248)	Total (N=728)
ICS	n (%)	275 (100.0)	267 (100.0)	267 (100.0)	809 (100.0)	241 (100.0)	237 (99.2)	248 (100.0)	726 (99.7)
ICS total daily dose (μg) [a]	Mean	894.359	913.424	901.633	903.052	895.390	1002.293	929.469	941.929
	Min, Max	416.67, 3000.00	500.00, 2500.00	125.00, 3000.00	125.00, 3000.00	184.00, 4125.00	250.00, 4750.00	250.00, 3000.00	184.00, 4750.00
LABA	n (%)	275 (100.0)	267 (100.0)	267 (100.0)	809 (100.0)	241 (100.0)	235 (98.3)	248 (100.0)	724 (99.5)
ICS/LABA	n (%)	261 (94.9)	251 (94.0)	250 (93.6)	762 (94.2)	214 (88.8)	213 (89.1)	214 (86.3)	641 (88.0)
OCS	n (%)	38 (13.8)	52 (19.5)	37 (13.9)	127 (15.7)	27 (11.2)	25 (10.5)	28 (11.3)	80 (11.0)
OCS total daily dose (mg) [b]	n	36	52	36	124	27	25	27	79
	Mean	15.347	15.505	13.889	14.990	12.396	8.340	14.370	11.787
	Min, Max	5.00, 60.00	2.50, 60.00	5.00, 30.00	2.50, 60.00	4.00, 66.70	2.00, 25.00	2.50, 50.00	2.00, 66.70
LAMA	n (%)	23 (8.4)	25 (9.4)	22 (8.2)	70 (8.7)	20 (8.3)	28 (11.7)	24 (9.7)	72 (9.9)
LTRA	n (%)	92 (33.5)	103 (38.6)	102 (38.2)	297 (36.7)	70 (29.0)	68 (28.5)	68 (27.4)	206 (28.3)
Xanthine derivatives	n (%)	30 (10.9)	46 (17.2)	41 (15.4)	117 (14.5)	30 (12.4)	35 (14.6)	32 (12.9)	97 (13.3)
Other asthma medications	n (%)	3 (1.1)	3 (1.1)	4 (1.5)	10 (1.2)	6 (2.5)	6 (2.5)	3 (1.2)	15 (2.1)

Baseline was defined as starting on or prior to randomisation and ongoing after randomisation. ICS may have been taken in a separate inhaler or as part of fixed-dose ICS/LABA combination device. ICS and LABA taken as part of a fixed-dose ICS/LABA combination device were included in both the individual and ICS/LABA therapy summaries. ICS total daily dose was the sum of doses across multiple inhalers.

a ICS doses were converted to their fluticasone propionate dry powder equivalent for this summary.

b OCS doses were converted to their prednisolone equivalent for this summary.

Benra Benralizumab; ICS Inhaled corticosteroids; LABA Long-acting β_2 agonists; LAMA Long-acting muscarinic antagonists; LTRA Leukotriene receptor antagonists; Max Maximum; Min Minimum; N Number of patients in treatment group; OCS Oral corticosteroids.

Source: 5.3.5.1-3 Table 12.1.8; 5.3.5.1-4 Table 12.1.8

【High-ICS 集団】

（1）SIROCCO 試験

人口統計学的特性

SIROCCO 試験の High-ICS 集団における人口統計学的特性を付録Table 6-4に示した。人口統計学的特性は投与群間で差は認められなかった。FAS の多くが人種は白人、性別は女性、民族は非ヒスパニック又は非ラテン系であった。年齢の平均値は 47.6～50.1 歳の範囲であり、投与群間で同様であった。High-ICS 集団には、12 歳から 18 歳未満の青少年被験者が 53 名含まれていた。体重及び BMI の平均値及び中央値についても、投与群間で同様であった。体重の平均値は 76.60～78.80 kg、BMI の平均値は 28.21～29.20 kg/m^2 の範囲であった。全般的に、High-ICS EOS≥300/μL 集団と同様であった。

肺機能

SIROCCO 試験の High-ICS 集団におけるベースライン時の肺機能値を付録Table 6-5に示した。肺機能の特性は投与群間で同様であった。

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%であった。気道可逆性（平均値±標準偏差）は、Q4W、Q8W 群、プラセボ群でそれぞれ 24.3±22.1%、27.2±24.5%、25.5±23.1%であった。全般的に、High-ICS EOS≥300/μL 集団と同様であった。

呼吸器及びその他のベースラインの疾患特性

SIROCCO 試験の High-ICS 集団における試験登録時の重要な呼吸器及びその他のベースラインの疾患特性を付録Table 6-6に示した。これらの特性は、投与群間で同様であった。

過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数が 2 回であった被験者数は 749 名（62.2%）、喘息増悪 4 回以上であった被験者数は、236 名(19.6%)であった。更に、入院を必要とした喘息増悪歴のない被験者数が 899 名（74.7%）であった。

その他、ベースラインでの ACQ-6 スコアの平均値は 2.77～2.87 の範囲であった。

（2）CALIMA 試験

人口統計学的特性

CALIMA 試験の High-ICS 集団における人口統計学的特性を付録Table 6-7に示した。人口統計学的特性は投与群間で差は認められなかった。FAS の多くが人種は白人、性別は女性、民族は非ヒスパニック又は非ラテン系であった。年齢の平均値は 49.8～50.7 歳の範囲であり、投与群間で同様であった。High-ICS 集団には、12 歳から 18 歳未満の青少年被験者が 26 名含まれていた。体重及び BMI の平均値及び中央値についても、投与群間で同様であった。体重の平均値は 79.12～80.77 kg、BMI の平均値は 28.98～29.25 kg/m^2 の範囲であった。全般的に、High-ICS EOS≥300/μL 集団と同様であった。

肺機能

CALIMA 試験の High-ICS 集団におけるベースライン時の肺機能値を付録Table 6-8に示した。肺機能の特性は投与群間で同様であった。

気管支拡張薬投与前 FEV_1 の平均値は 1.741 L、%FEV_1 の平均値は 57.6%であった。気道可逆性（平均値±標準偏差）は、Q4W、Q8W 群、プラセボ群でそれぞれ 28.3±48.9%、25.1±23.4%、27.2±47.2%であり、High-ICS EOS≥300/μL 集団（それぞれ 26.2±25.4%、24.9±22.3%、25.6±22.5%）と比較して、Q4W 群及びプラセボ群のばらつきが大きかった。

呼吸器及びその他のベースラインの疾患特性

CALIMA試験のHigh-ICS集団における試験登録時の重要な呼吸器及びその他のベースラインの疾患特性を付録Table 6-9に示した。これらの特性は、投与群間で同様であった。

過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数が 2 回であった被験者数は 695 名（63.7%）、喘息増悪 4 回以上であった被験者数は、156 名（14.3%）であった。更に、入院を必要とした喘息増悪歴のない被験者数が 903 名（82.8%）であった。

その他、ベースラインでの ACQ-6 スコアの平均値は 2.73～2.82 の範囲であった。

3.1.1.1.2 青少年被験者

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験併合解析での青少年被験者の High-ICS EOS≥300/μL 集団及び全青少年被験者（いずれも FAS）における、青少年被験者のデータを以下に記載した。成人及び青少年被験者を含む試験全体での被験者集団（全体集団、以下同様）との比較は、これまでに記載した主要な有効性対象集団（High-ICS EOS≥300/μL 集団）を参照した。

人口統計学的特性

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験の併合解析における青少年被験者の人口統計学的特性をTable 3.1.1.1.2-1に示した。

人口統計学的特性は全青少年被験者の投与群間で大きな差異はなかった。好酸球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り、Q4W 群では、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Q8W群及びプラセボ群に比較して高かった。

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、成人被験者に比べて中用量 ICS で治療されている被験者が多く、中用量 ICS を使用している青少年被験者は 26.9%（108 名中 29 名）であった。なお、CALIMA 試験での EOS≥300/μL で中用量 ICS を使用している被験者は 16.8%（875 名中 147 名）であった。

肺機能

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験の併合解析における青少年被験者のベースラインの肺機能値をTable 3.1.1.1.2-2に示した。

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。

呼吸器及びその他のベースラインの疾患特性

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験の併合解析における青少年被験者の重要な呼吸器及びその他のベースラインの疾患特性をTable 3.1.1.1.2-3に示した。

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（5.3.5.3-4 Table 1.2.1）。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。

Table 3.1.1.1.2-1 人口統計学的特性（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験併合解析；FAS、青少年被験者）

		Baseline blood eosinophils ≥300/μL				All adolescents combined			
Demographic characteristic	Statistics or category	Benra 30 mg Q4W (N=17)	Benra 30 mg Q8W (N=24)	Placebo (N=27)	Total (N=68)	Benra 30 mg Q4W (N=22)	Benra 30 mg Q8W (N=40)	Placebo (N=46)	Total (N=108)
Age (years)	Mean (SD)	14.5 (1.6)	14.1 (1.9)	14.2 (1.8)	14.3 (1.8)	14.5 (1.5)	14.4 (1.8)	14.2 (1.7)	14.3 (1.7)
	Min, Max	12.0, 17.0	12.0, 17.0	12.0, 17.0	12.0, 17.0	12.0, 17.0	12.0, 17.0	12.0, 17.0	12.0, 17.0
Sex, n (%)	Male	11 (64.7)	14 (58.3)	17 (63.0)	42 (61.8)	12 (54.5)	23 (57.5)	28 (60.9)	63 (58.3)
	Female	6 (35.3)	10 (41.7)	10 (37.0)	26 (38.2)	10 (45.5)	17 (42.5)	18 (39.1)	45 (41.7)
Race, n (%)	White	11 (64.7)	19 (79.2)	21 (77.8)	51 (75.0)	16 (72.7)	33 (82.5)	40 (87.0)	89 (82.4)
	Black or African American	1 (5.9)	1 (4.2)	1 (3.7)	3 (4.4)	1 (4.5)	2 (5.0)	1 (2.2)	4 (3.7)
	Asian	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (3.7)	2 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (2.2)	2 (1.9)
	Other [a]	5 (29.4)	3 (12.5)	4 (14.8)	12 (17.6)	5 (22.7)	4 (10.0)	4 (8.7)	13 (12.0)
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	24.2 (5.6)	24.2 (8.3)	23.4 (5.9)	23.9 (6.7)	23.5 (5.4)	23.1 (6.8)	22.4 (5.3)	22.9 (5.9)
	Min, Max	16.9, 35.3	15.8, 53.0	16.6, 41.5	15.8, 53.0	16.0, 35.3	15.8, 53.0	14.5, 41.5	14.5, 53.0
Local baseline blood eosinophil count (cells/μL)	Mean (SD)	657.5 (333.5)	600.8 (182.6)	684.7 (335.1)	647.4 (285.7)	556.8 (338.1)	413.5 (276.8)	464.1 (367.1)	462.5 (330.5)
	Min, Max	320.0, 1520.0	357.0, 1058.0	320.0, 1436.0	320.0, 1520.0	200.0, 1520.0	17.0, 1058.0	50.0, 1436.0	17.0, 1520.0
Eosinophil group	≥300	17 (100.0)	24 (100.0)	27 (100.0)	68 (100.0)	17 (77.3)	24 (60.0)	27 (58.7)	68 (63.0)
	High-dose ICS	11 (64.7)	16 (66.7)	19 (70.4)	46 (67.6)	11 (50.0)	16 (40.0)	19 (41.3)	46 (42.6)
	Medium-dose ICS	6 (35.3)	8 (33.3)	8 (29.6)	22 (32.4)	6 (27.3)	8 (20.0)	8 (17.4)	22 (20.4)
	<300	NA	NA	NA	NA	5 (22.7)	16 (40.0)	19 (41.3)	40 (37.0)
	High-dose ICS	NA	NA	NA	NA	4 (18.2)	13 (32.5)	16 (34.8)	33 (30.6)
	Medium-dose ICS	NA	NA	NA	NA	1 (4.5)	3 (7.5)	3 (6.5)	7 (6.5)

Local baseline blood eosinophil count was defined as the result from Visit 1 or 3 used to stratify the patient at randomisation. Central baseline blood eosinophil count was the result from the same visit as used for local baseline blood eosinophil count.

a Included eCRF race categories "Native Hawaiian or other Pacific Islander", "American Indian or Alaska Native" and "Other".

Benra Benralizumab; BMI Body mass index; eCRF Electronic case report form; ICS Inhaled corticosteroids; Max Maximum; Min Minimum; N Number of patients in treatment group; NA Not applicable; SD Standard deviation.

Source: 5.3.5.3-4 Table 1.2.1

Table 3.1.1.1.2-2 ベースラインの肺機能値（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験併合解析；FAS、青少年被験者）

		Baseline blood eosinophils ≥300/μL				All adolescents combined			
Lung function variable	Statistics	Benra 30 mg Q4W (N=17)	Benra 30 mg Q8W (N=24)	Placebo (N=27)	Total (N=68)	Benra 30 mg Q4W (N=22)	Benra 30 mg Q8W (N=40)	Placebo (N=46)	Total (N=108)
Pre-BD FEV_1 (L)	Mean (SD)	2.141 (0.762)	2.148 (0.622)	2.354 (0.614)	2.228 (0.655)	2.200 (0.717)	2.257 (0.604)	2.434 (0.605)	2.321 (0.630)
	Min, Max	1.01, 3.50	0.60, 3.38	1.27, 3.80	0.60, 3.80	1.01, 3.50	0.60, 3.38	1.27, 3.88	0.60, 3.88
Pre-BD FEV_1 (% PN)	Mean (SD)	65.5 (19.3)	71.6 (14.8)	72.7 (12.4)	70.5 (15.2)	67.5 (19.1)	71.6 (13.7)	74.3 (12.0)	71.9 (14.4)
	Min, Max	27.2, 90.0	22.7, 89.0	47.6, 93.3	22.7, 93.3	27.2, 90.5	22.7, 89.0	47.6, 103.6	22.7, 103.6
Pre-BD FEV_1/FVC (%)	Mean (SD)	76.0 (7.4)	70.7 (14.2)	72.1 (12.3)	72.6 (12.1)	76.3 (9.2)	71.8 (15.4)	75.1 (12.0)	74.1 (12.9)
	Min, Max	59.6, 83.4	40.4, 98.3	38.3, 88.6	38.3, 98.3	58.8, 98.3	40.4, 100.0	38.3, 98.4	38.3, 100.0
Reversibility (%)	Mean (SD)	40.5 (39.2)	24.5 (18.1)	24.2 (20.0)	28.4 (26.3)	35.1 (37.0)	26.4 (18.7)	23.8 (18.4)	27.0 (23.5)
	Min, Max	5.2, 150.5	4.2, 62.3	-26.4, 68.3	-26.4, 150.5	4.5, 150.5	1.4, 82.0	-26.4, 68.3	-26.4, 150.5

Baseline was defined as the last non-missing value prior to the first dose of study treatment. Reversibility was calculated based on pre- and post-BD FEV_1 values at baseline.

Benra Benralizumab; BD Bronchodilator; FEV_1 Forced expiratory volume in 1 second; FVC Forced vital capacity; Max Maximum; Min Minimum; N Number of patients in treatment group; %PN Percent of predicted normal value; SD Standard deviation.

Source: 5.3.5.3-4 Table 1.2.1

Table 3.1.1.1.2-3 重要な呼吸器及びその他のベースラインの疾患特性（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験併合解析；FAS、青少年被験者）

	Baseline blood eosinophils ≥300/μL				All adolescents combined			
Patient characteristic Statistics or category	Benra 30 mg Q4W (N=17)	Benra 30 mg Q8W (N=24)	Placebo (N=27)	Total (N=68)	Benra 30 mg Q4W (N=22)	Benra 30 mg Q8W (N=40)	Placebo (N=46)	Total (N=108)
Time since asthma diagnosis (years)								
Median	10.18	9.64	10.11	9.97	10.14	9.64	9.22	9.64
Min, Max	1.2, 16.2	1.2, 15.9	2.0, 15.5	1.2, 16.2	1.2, 16.2	1.2, 15.9	2.0, 15.5	1.2, 16.2
Number of exacerbations in the last 12 months (n[%])								
2	12 (70.6)	14 (58.3)	20 (74.1)	46 (67.6)	15 (68.2)	28 (70.0)	33 (71.7)	76 (70.4)
≥3	5 (29.4)	10 (41.7)	7 (25.9)	22 (32.4)	7 (31.8)	12 (30.0)	13 (28.3)	32 (29.6)
Mean (SD)	2.5 (0.9)	2.5 (0.7)	2.4 (0.7)	2.5 (0.7)	2.5 (0.8)	2.4 (0.7)	2.4 (0.6)	2.4 (0.7)
Min, Max	2.0, 5.0	2.0, 4.0	2.0, 4.0	2.0, 5.0	2.0, 5.0	2.0, 5.0	2.0, 4.0	2.0, 5.0
Number (%) of exacerbations in the last 12 months resulting in hospitalisation								
n (%)	3 (17.6)	3 (12.5)	2 (7.4)	8 (11.8)	4 (18.2)	5 (12.5)	3 (6.5)	12 (11.1)
Nicotine use at study entry (n [%])								
Never smoked	17 (100.0)	23 (95.8)	27 (100.0)	67 (98.5)	22 (100.0)	39 (97.5)	45 (97.8)	106 (98.1)
Current smoker	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Former smoker	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (2.2)	2 (1.9)
ACQ-6 score at baseline								
Mean (SD)	2.2 (0.7)	2.4 (0.9)	2.5 (0.8)	2.4 (0.8)	2.2 (0.8)	2.4 (0.9)	2.5 (0.8)	2.4 (0.8)
Min, Max	1.0, 3.8	1.3, 4.5	0.3, 4.8	0.3, 4.8	0.8, 4.2	0.7, 4.5	0.3, 4.8	0.3, 4.8

ACQ-6 score was defined as the average of the first 6 items of the ACQ questionnaire on symptoms, activity limitations, and rescue medication. Scores could have ranged from 0 (totally controlled) to 6 (severely uncontrolled). Baseline was defined as the last non-missing value before randomisation.

ACQ-6 Asthma Control Questionnaire-6; Benra Benralizumab; Max Maximum; Min Minimum; N Number of patients in treatment group; n Number of patients in analysis; SD Standard deviation.

Source: 5.3.5.3-4 Table 1.2.1

3.1.1.1.3 日本人被験者（CALIMA 試験）

CALIMA 試験における日本人被験者のデータを以下に記載した。CALIMA 試験の全体集団との比較は、これまでに記載した主要な有効性対象集団（High-ICS EOS≥300/μL 集団）を参照した。

被験者の内訳

CALIMA 試験における日本人被験者の内訳をTable 3.1.1.1.3-1に示した。

CALIMA 試験では、ベンラリズマブ Q4W 群 28 名、Q8W 群 30 名、プラセボ群 25 名の合計 83 名の日本人に治験薬が投与され、そのうちそれぞれ 24 名（85.7%）、27 名（90.0%）、23 名（92.0%）の合計 74 名（89.2%）が治験を完了した。治験薬が投与された日本人被験者のうち EOS≥300/μL は、ベンラリズマブ Q4W 群 16 名、Q8W 群 17 名、プラセボ群 16 名の合計 49 名であった（5.3.5.3-2 Table 535322-3.1.4）。また、治験薬が投与された被験者のうち、高用量の ICS/LABA で治療された被験者は、Q4W 群 26 名、Q8W 群 26 名、プラセボ群 24 名の合計 76 名であり（5.3.5.3-2 Table 535322-3.1.2）、このうち EOS≥300/μL は、Q4W 群 15 名、Q8W 群 15 名、プラセボ群 16 名の合計 46 名であった（5.3.5.3-2 Table 535322-3.1.3）。これら治験薬が投与されたすべての被験者を FAS とし、有効性を解析した。

Table 3.1.1.1.3-1 日本人被験者の内訳（CALIMA 試験）

	Number (%) of patients							
	Benra 30 mg Q4W		Benra 30 mg Q8W		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients enrolled (a)							180	
Patients who did not enter screening/run in							16	
Eligibility Criteria Not Fulfilled							16	
Patients who entered screening/run in							164	
Patients who were not randomised							81	
Adverse Event							2	
Eligibility Criteria Not Fulfilled							78	
Subject Decision							1	
Patients randomised	28	(100.0)	30	(100.0)	25	(100.0)	83	(100.0)
Patients who did not receive treatment with study drug	0		0		0		0	
Patients who received treatment with study drug	28	(100.0)	30	(100.0)	25	(100.0)	83	(100.0)
Patients who completed treatment	24	(85.7)	27	(90.0)	23	(92.0)	74	(89.2)
Patients who discontinued treatment	4	(14.3)	3	(10.0)	2	(8.0)	9	(10.8)
Adverse Event	3	(10.7)	2	(6.7)	0		5	(6.0)
Other	0		1	(3.3)	1	(4.0)	2	(2.4)
Subject Decision	1	(3.6)	0		1	(4.0)	2	(2.4)
Patinets who discontinued treatment but completed study	0		0		0		0	
Patients who disconitnued treatment and discontinued study	4	(14.3)	3	(10.0)	2	(8.0)	9	(10.8)
Patients who completed study (b)	24	(85.7)	27	(90.0)	23	(92.0)	74	(89.2)
Patients withdrawn from study	4	(14.3)	3	(10.0)	2	(8.0)	9	(10.8)
Adverse Event	2	(7.1)	0		0		2	(2.4)
Death	0		1	(3.3)	0		1	(1.2)
Other	0		1	(3.3)	0		1	(1.2)
Subject Decision	2	(7.1)	1	(3.3)	2	(8.0)	5	(6.0)

Benra=Benralizumab
All percentages were based on the number of patients randomised in each treatment group.
(a) Informed consent received.
(b) Includes subjects who discontinued treatment with study drug but attended all study visits.
Source: 5.3.5.3-2 Table 535322-1

人口統計学的特性

CALIMA 試験における日本人の High-ICS EOS≥300/μL 集団及び High-ICS 集団の人口統計学的特性をTable 3.1.1.1.3-2に示した。日本人被験者全体の 83 名のうち、High-ICS EOS≥300/μL 集団は 46 名、High-ICS 集団は 76 名であった。

日本人被験者全体の 83 名では、年齢の平均値（最小値, 最大値、以下同様）は 50.1 歳（28, 74 歳）であり、18 歳未満の青少年被験者はおらず、65 歳以上は 16 名（19.3%）であった。性別は 58 名（69.9%）が女性であった（5.3.5.3-2 Table 535322-3.1.1）。いずれの項目についても各投与群で顕著な差は認められなかった。High-ICS EOS≥300/μL 集団及び High-ICS 集団では、年齢の平均値はそれぞれ 50.8 歳（29, 72 歳）及び 50.2 歳（28, 74 歳）、性別は 46 名中 32 名（69.6%）及び 76 名中 54 名（71.1%）が女性と両集団で同様であり、日本人被験者全体の被験者背景と同様であった。

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。High-ICS EOS≥300/μL 集団の BMI の層別では、肥満（>30-35 kg/m^2）及び病的肥満（>35 kg/m^2）が CALIMA 試験の High-ICS EOS≥300/μL 集団でそれぞれ 728 名中 155 名（21.3%）及び 106 名（14.6%）であったが、日本人被験者集団ではそれぞれ 46 名中 7 名（15.2%）及び 1 名（2.2%）と被験者割合が低かった。体重、BMI 以外では、CALIMA 試験の全体集団との差異は認められなかった。

肺機能

CALIMA 試験における日本人被験者（High-ICS EOS≥300/μL 集団及び High-ICS 集団）のベースラインの肺機能値をTable 3.1.1.1.3-3に示した。

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 集団及び High-ICS 集団で FEV_1 の平均値はそれぞれ 1.601 L 及び 1.607 L、%FEV_1 の平均値はそれぞれ 60.3%及び 60.8%と両集団及び各投与群で同様であった。気道可逆性の平均値は、それぞれ 21.2±17.7%及び 33.0±94.0%、中央値（最小値, 最大値、以下同様）は 17.3%（0.0, 87.6%）及び 18.9%（−9.8, 813.8%）で High-ICS 集団でのばらつきが大きかったものの、全般的に両集団での肺機能の特性は同様であった。また、CALIMA 試験の全体集団との差異は認められなかった。

呼吸器及びその他のベースラインの疾患特性

CALIMA 試験における日本人被験者集団（High-ICS EOS≥300/μL 集団及び High-ICS 集団）の重要な呼吸器及びその他のベースラインの疾患特性をTable 3.1.1.1.3-4に示した。

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 集団及び High-ICS 集団でそれぞれ 12.87 年（1.4, 52.8 年）及び 12.90 年（1.2, 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 集団及び High-ICS 集団でそれぞれ 4.3±3.02 回及び 4.4±3.28 回と同程度であったが、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。過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数が 2 回であった被験者は、日本人の High-ICS EOS≥300/μL 集団及び High-ICS 集団でそれぞれ 46 名中 15 名（32.6%）及び 76 名中 26 名（34.2%）、4 回以上であった被験者はそれぞれ 21 名（45.7%）及び 34 名（44.7%）と同程度であった。一方、CALIMA 試験全体での High-ICS EOS≥300/μL 集団では、過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数が 2 回の被験者は 728 名中 443 名（60.9%）、

4回以上の被験者は115名（15.8%）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被験者集団のHigh-ICS EOS≥300/μL集団でそれぞれ599名（82.3%）及び42名（91.3%）といずれも高かった。

日本人被験者集団は、CALIMA試験の全体集団と比較して過去12ヵ月間の喘息増悪回数の多い被験者がより多く組み入れられていた。

喘息治療

CALIMA試験における日本人被験者集団（High-ICS EOS≥300/μL集団及びHigh-ICS集団）のベースラインの喘息管理薬をTable 3.1.1.1.3-5に示した。

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、投与群間で同様であった。OCSの使用は、High-ICS EOS≥300/μL集団及びHigh-ICS集団でそれぞれQ8W群が15名中4名（26.7%）及び26名中9名（34.6%）であったのに対し、Q4W群はそれぞれ15名中2名（13.3%）及び26名中3名（11.5%）、プラセボ群はそれぞれ16名中3名（18.8%）及び24名中5名（20.8%）であり、いずれの集団でもQ8W群で使用割合が高かった。

High-ICS EOS≥300/μL集団における、CALIMA試験の全体集団でのOCSの使用は728名中80名（11.0%）であり、日本人被験者集団が46名中9名（19.6%）と若干使用割合が高かった。また、ロイコトリエン受容体拮抗薬（LTRA）の使用はそれぞれ206名（28.3%）及び33名（71.7%）、キサンチン誘導体の使用はそれぞれ97名（13.3%）及び23名（50.0%）と日本人被験者集団で使用割合が高かった。

上述したとおり、OCSの使用に関する日本人被験者集団の投与群間で若干の差異を認めたほか、CALIMA試験の全体集団と比較して、ベースライン時に使用していた喘息管理薬のLTRA、キサンチン誘導体の使用割合に相違があった。

投薬コンプライアンス

日本人被験者全体で投薬コンプライアンス（平均値±標準偏差）は98.1±4.9%と高く（5.3.5.3-2 Table 535322-12）、CALIMA試験の全体集団（97.5±5.6%、5.3.5.1-4 Table 12.1.25）と同様であった。

Table 3.1.1.1.3-2 人口統計学的特性（CALIMA 試験；FAS、日本人被験者）

Demographic characteristic	Statistics or category	High-ICS EOS≥300/μL Benra 30 mg Q4W (N=15)	Benra 30 mg Q8W (N=15)	Placebo (N=16)	Total (N=46)	High-ICS Benra 30 mg Q4W (N=26)	Benra 30 mg Q8W (N=26)	Placebo (N=24)	Total (N=76)
Age (years)	n	15	15	16	46	26	26	24	76
	Mean	53.7	49.2	49.6	50.8	52.1	47.1	51.3	50.2
	SD	10.8	9.1	14.1	11.5	11.1	11.4	14.0	12.2
	Min	34	31	29	29	34	28	29	28
	Median	54.0	49.0	47.0	50.5	52.0	47.5	48.5	49.0
	Max	72	66	70	72	72	74	74	74
Age group (years), n (%)	≥18 - <50	5 (33.3)	8 (53.3)	9 (56.3)	22 (47.8)	12 (46.2)	16 (61.5)	13 (54.2)	41 (53.9)
	≥50 - <65	7 (46.7)	6 (40.0)	3 (18.8)	16 (34.8)	9 (34.6)	8 (30.8)	4 (16.7)	21 (27.6)
	≥65 - 75	3 (20.0)	1 (6.7)	4 (25.0)	8 (17.4)	5 (19.2)	2 (7.7)	7 (29.2)	14 (18.4)
	Total	15 (100.0)	15 (100.0)	16 (100.0)	46 (100.0)	26 (100.0)	26 (100.0)	24 (100.0)	76 (100.0)
Sex, n (%)	Male	5 (33.3)	6 (40.0)	3 (18.8)	14 (30.4)	10 (38.5)	8 (30.8)	4 (16.7)	22 (28.9)
	Female	10 (66.7)	9 (60.0)	13 (81.3)	32 (69.6)	16 (61.5)	18 (69.2)	20 (83.3)	54 (71.1)
	Total	15 (100.0)	15 (100.0)	16 (100.0)	46 (100.0)	26 (100.0)	26 (100.0)	24 (100.0)	76 (100.0)
Height (cm)	n	15	15	16	46	26	26	24	76
	Mean	160.17	163.27	158.39	160.56	160.92	161.68	157.65	160.15
	SD	6.731	8.119	8.565	7.952	7.196	8.214	9.006	8.225
	Min	149.5	150.3	147.0	147.0	149.0	149.6	143.0	143.0
	Median	161.80	162.00	156.90	159.75	161.30	161.25	156.65	159.30
	Max	170.7	184.0	180.3	184.0	173.0	184.0	180.3	184.0
Weight (kg)	n	15	15	16	46	26	26	24	76
	Mean	63.12	67.88	69.26	66.81	62.56	65.45	65.05	64.33
	SD	13.117	13.150	14.382	13.539	12.089	13.437	14.507	13.234
	Min	47.5	46.0	41.8	41.8	47.0	46.0	41.8	41.8
	Median	65.90	69.00	72.05	69.00	57.85	67.45	63.85	63.85
	Max	89.2	90.8	92.4	92.4	89.2	90.8	92.4	92.4

Table 3.1.1.1.3-2 人口統計学的特性（CALIMA 試験；FAS、日本人被験者） (Continued)

Demographic characteristic	Statistics or category	High-ICS EOS≥300/μL Benra 30 mg Q4W (N=15)	High-ICS EOS≥300/μL Benra 30 mg Q8W (N=15)	High-ICS EOS≥300/μL Placebo (N=16)	High-ICS EOS≥300/μL Total (N=46)	High-ICS Benra 30 mg Q4W (N=26)	High-ICS Benra 30 mg Q8W (N=26)	High-ICS Placebo (N=24)	High-ICS Total (N=76)
Body Mass Index (kg/m^2)	n	15	15	16	46	26	26	24	76
	Mean	24.50	25.34	27.48	25.81	24.08	24.86	26.07	24.98
	SD	4.169	3.876	4.823	4.412	3.910	3.707	4.999	4.243
	Min	17.4	17.1	18.4	17.1	17.4	17.1	18.4	17.1
	Median	24.01	25.93	27.12	26.02	23.30	25.92	25.66	24.85
	Max	31.6	32.4	37.7	37.7	31.9	32.4	37.7	37.7
Body Mass Index (kg/m^2) n (%)	n	15 (100.0)	15 (100.0)	16 (100.0)	46 (100.0)	26 (100.0)	26 (100.0)	24 (100.0)	76 (100.0)
	Underweight (<=18.5)	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (6.3)	3 (6.5)	1 (3.8)	1 (3.8)	1 (4.2)	3 (3.9)
	Normal (>18.5-25)	7 (46.7)	5 (33.3)	4 (25.0)	16 (34.8)	14 (53.8)	11 (42.3)	10 (41.7)	35 (46.1)
	Overweight (>25-30)	6 (40.0)	7 (46.7)	6 (37.5)	19 (41.3)	9 (34.6)	12 (46.2)	7 (29.2)	28 (36.8)
	Obese (>30-35)	1 (6.7)	2 (13.3)	4 (25.0)	7 (15.2)	2 (7.7)	2 (7.7)	5 (20.8)	9 (11.8)
	Morbidly Obese (>35)	0	0	1 (6.3)	1 (2.2)	0	0	1 (4.2)	1 (1.3)
Local baseline eosinophil count (cells/μL)	n	15	15	16	46	26	25	24	75
	Mean	796	684	898	795	527	458	651	544
	SD	394.3	333.6	690.1	499.6	438.8	382.8	664.7	506.1
	Min	300	318	320	300	28	0	10	0
	Median	806	550	602	627	357	370	484	385
	Max	1630	1376	2610	2610	1630	1376	2610	2610

Benra=Benralizumab. N=Number of patients in treatment group. n=Number of patients in analysis. SD=Standard deviation. Min=Minimum. Max=Maximum.
Local baseline eosinophil count was defined as the result from visit 1 or 3 used to stratify the patient at randomisation.
Source: 5.3.5.3-2 Table 535322-3.1.2, Table 535322-3.1.3, Table 535322-9.1.2, Table 535322-9.1.3

Table 3.1.1.1.3-3 ベースライン時の肺機能値（CALIMA 試験；FAS、日本人被験者）

Demographic characteristic	Statistics or category	High-ICS EOS≥300/μL Benra 30 mg Q4W (N=15)	High-ICS EOS≥300/μL Benra 30 mg Q8W (N=15)	High-ICS EOS≥300/μL Placebo (N=16)	High-ICS EOS≥300/μL Total (N=46)	High-ICS Benra 30 mg Q4W (N=26)	High-ICS Benra 30 mg Q8W (N=26)	High-ICS Placebo (N=24)	High-ICS Total (N=76)
FEV_1 pre-bronchodilator (L)	n	15	15	16	46	26	26	24	76
	Mean	1.466	1.721	1.616	1.601	1.617	1.694	1.503	1.607
	SD	0.488	0.506	0.652	0.554	0.534	0.568	0.671	0.589
	Median	1.550	1.760	1.545	1.600	1.715	1.725	1.490	1.625
	Min	0.66	0.89	0.70	0.66	0.66	0.54	0.31	0.31
	Max	2.23	2.90	3.08	3.08	2.61	2.90	3.08	3.08
FEV_1 pre-bronchodilator (% PN)	n	15	15	16	46	26	26	24	76
	Mean	57.7	61.3	61.9	60.3	61.2	61.5	59.7	60.8
	SD	15.6	12.5	11.4	13.1	15.3	15.6	16.7	15.7
	Median	63.0	63.8	65.0	64.3	65.9	64.9	63.9	64.9
	Min	29.5	37.2	39.7	29.5	29.5	19.8	12.5	12.5
	Max	76.4	76.9	77.2	77.2	79.6	79.2	79.7	79.7
FEV_1/FVC pre-bronchodilator (%)	n	15	15	16	46	26	26	24	76
	Mean	63	66	60	63	63	64	61	63
	SD	9	12	10	11	10	14	11	12
	Median	65	63	59	64	65	63	59	64
	Min	40	46	39	39	40	38	39	38
	Max	75	89	77	89	86	89	83	89
Reversibility (%)	n	15	15	16	46	25	26	24	75
	Mean	17.1	21.3	25.0	21.2	18.6	26.0	55.7	33.0
	SD	11.2	17.2	22.8	17.7	10.9	31.2	162.6	94.0
	Median	15.2	16.2	21.8	17.3	21.8	16.6	18.9	18.9
	Min	0.0	4.2	2.6	0.0	0.0	-9.8	2.6	-9.8
	Max	33.2	73.1	87.6	87.6	37.1	153.6	813.8	813.8

Benra=Benralizumab. N=Number of patients in treatment group. n=number of patients in analysis. SD=Standard deviation. Min=Minimum. Max=Maximum. FEV_1=Forced expiratory volume in 1 second. FVC=Forced vital capacity. % PN=Percent of predicted normal value.

Baseline was defined as the last non-missing value prior to the first dose of study treatment.

Reversibility was calculated based on pre- and post-bronchodilator FEV_1 values at baseline.

Source: 5.3.5.3-2 Table 535322-10.1.2, Table 535322-10.1.3

Table 3.1.1.1.3-4 重要な呼吸器及びその他のベースラインの疾患特性（CALIMA 試験；FAS、日本人被験者）

	High-ICS EOS≥300/μL				High-ICS			
Demographic characteristic	Benra 30 mg Q4W	Benra 30 mg Q8W	Placebo	Total	Benra 30 mg Q4W	Benra 30 mg Q8W	Placebo	Total
Statistics or category	(N=15)	(N=15)	(N=16)	(N=46)	(N=26)	(N=26)	(N=24)	(N=76)
Number patients with a diagnosis of asthma (n[%])								
	15 (100.0)	15 (100.0)	16 (100.0)	46 (100.0)	26 (100.0)	26 (100.0)	24 (100.0)	76 (100.0)
Time since asthma diagnosis (years)								
Median	9.15	13.42	13.29	12.87	9.67	15.93	13.29	12.90
Range	(1.4, 52.8)	(3.3, 43.8)	(2.0, 38.7)	(1.4, 52.8)	(1.4, 52.8)	(1.2, 43.8)	(2.0, 50.9)	(1.2, 52.8)
Number of exacerbations in the last 12 months (n[%])								
2	3 (20.0)	7 (46.7)	5 (31.3)	15 (32.6)	8 (30.8)	10 (38.5)	8 (33.3)	26 (34.2)
3	3 (20.0)	3 (20.0)	4 (25.0)	10 (21.7)	5 (19.2)	6 (23.1)	5 (20.8)	16 (21.1)
4	2 (13.3)	1 (6.7)	1 (6.3)	4 (8.7)	2 (7.7)	3 (11.5)	2 (8.3)	7 (9.2)
5	3 (20.0)	3 (20.0)	1 (6.3)	7 (15.2)	3 (11.5)	4 (15.4)	2 (8.3)	9 (11.8)
6	2 (13.3)	1 (6.7)	0 (0.0)	3 (6.5)	3 (11.5)	1 (3.8)	1 (4.2)	5 (6.6)
7	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.3)	2 (4.3)	2 (7.7)	0 (0.0)	1 (4.2)	3 (3.9)
8	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (12.5)	3 (6.5)	1 (3.8)	0 (0.0)	2 (8.3)	3 (3.9)
9	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (1.3)
10	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (3.8)	0 (0.0)	2 (2.6)
12	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (1.3)
15	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (3.8)	0 (0.0)	2 (2.6)
18	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (1.3)
n	15	15	16	46	26	26	24	76
Mean	4.3	3.2	5.3	4.3	4.6	3.9	4.9	4.4
SD	1.88	1.42	4.48	3.02	3.06	2.90	3.90	3.28
Median	4.0	3.0	3.0	3.0	3.5	3.0	3.0	3.0
Min	2	2	2	2	2	2	2	2
Max	8	6	18	18	15	15	18	18

Table 3.1.1.1.3-4 重要な呼吸器及びその他のベースラインの疾患特性（CALIMA 試験；FAS、日本人被験者） (Continued)

	High-ICS EOS≥300/μL				High-ICS			
Demographic characteristic	Benra 30 mg Q4W	Benra 30 mg Q8W	Placebo	Total	Benra 30 mg Q4W	Benra 30 mg Q8W	Placebo	Total
Statistics or category	(N=15)	(N=15)	(N=16)	(N=46)	(N=26)	(N=26)	(N=24)	(N=76)
Number of exacerbations resulting in hospitalisation in the last 12 months (n[%])								
0	13 (86.7)	14 (93.3)	15 (93.8)	42 (91.3)	24 (92.3)	23 (88.5)	21 (87.5)	68 (89.5)
1	2 (13.3)	0 (0.0)	1 (6.3)	3 (6.5)	2 (7.7)	0 (0.0)	3 (12.5)	5 (6.6)
2	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	3 (11.5)	0 (0.0)	3 (3.9)
n	15	15	16	46	26	26	24	76
Mean	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1
SD	0.35	0.52	0.25	0.38	0.27	0.65	0.34	0.45
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Min	0	0	0	0	0	0	0	0
Max	1	2	1	2	1	2	1	2

Benra=Benralizumab. N=Number of patients in treatment group. n=number of patients in analysis. SD=Standard deviation. Min=Minimum. Max=Maximum.
Prior treatment with omalizumab was added to case report form as an amendment, therefore was not available for all patients.
Source: 5.3.5.3-2 Table 535322-11.1.2, Table 535322-11.1.3

Table 3.1.1.1.3-5 ベースライン時の喘息管理薬（CALIMA 試験；FAS、日本人被験者）

		High-ICS EOS≥300/μL				High-ICS			
Demographic characteristic	Statistics or category	Benra 30 mg Q4W (N=15)	Benra 30 mg Q8W (N=15)	Placebo (N=16)	Total (N=46)	Benra 30 mg Q4W (N=26)	Benra 30 mg Q8W (N=26)	Placebo (N=24)	Total (N=76)
ICS n (%)		15 (100.0)	15 (100.0)	16 (100.0)	46 (100.0)	26 (100.0)	26 (100.0)	24 (100.0)	76 (100.0)
ICS total daily dose (μg) (a)	n	15	15	16	46	26	26	24	76
	Mean	833.333	863.333	843.750	846.739	873.397	841.827	834.375	850.274
	Min	500.00	500.00	500.00	500.00	500.00	500.00	500.00	500.00
	Max	1000.00	1750.00	1625.00	1750.00	1250.00	1750.00	1625.00	1750.00
LABA n (%)	Yes	15 (100.0)	15 (100.0)	16 (100.0)	46 (100.0)	26 (100.0)	26 (100.0)	24 (100.0)	76 (100.0)
ICS/LABA n (%)	Yes	15 (100.0)	14 (93.3)	16 (100.0)	45 (97.8)	24 (92.3)	25 (96.2)	24 (100.0)	73 (96.1)
	No	0	1 (6.7)	0	1 (2.2)	2 (7.7)	1 (3.8)	0	3 (3.9)
OCS n (%)	Yes	2 (13.3)	4 (26.7)	3 (18.8)	9 (19.6)	3 (11.5)	9 (34.6)	5 (20.8)	17 (22.4)
	No	13 (86.7)	11 (73.3)	13 (81.3)	37 (80.4)	23 (88.5)	17 (65.4)	19 (79.2)	59 (77.6)
OCS total daily dose (mg) (b)	n	2	4	3	9	3	9	5	17
	Mean	4.500	8.625	9.333	7.944	6.333	13.684	8.266	10.794
	Min	4.00	2.00	5.00	2.00	4.00	2.00	5.00	2.00
	Max	5.00	25.00	15.00	25.00	10.00	40.00	15.00	40.00
LAMA n (%)	Yes	0	0	3 (18.8)	3 (6.5)	1 (3.8)	0	4 (16.7)	5 (6.6)
	No	15 (100.0)	15 (100.0)	13 (81.3)	43 (93.5)	25 (96.2)	26 (100.0)	20 (83.3)	71 (93.4)
LTRA n (%)	Yes	9 (60.0)	13 (86.7)	11 (68.8)	33 (71.7)	14 (53.8)	23 (88.5)	17 (70.8)	54 (71.1)
	No	6 (40.0)	2 (13.3)	5 (31.3)	13 (28.3)	12 (46.2)	3 (11.5)	7 (29.2)	22 (28.9)
Xanthine derivatives n (%)	Yes	10 (66.7)	8 (53.3)	5 (31.3)	23 (50.0)	15 (57.7)	14 (53.8)	11 (45.8)	40 (52.6)
	No	5 (33.3)	7 (46.7)	11 (68.8)	23 (50.0)	11 (42.3)	12 (46.2)	13 (54.2)	36 (47.4)
Other asthma medications n (%)	Yes	1 (6.7)	2 (13.3)	0	3 (6.5)	1 (3.8)	3 (11.5)	0	4 (5.3)
	No	14 (93.3)	13 (86.7)	16 (100.0)	43 (93.5)	25 (96.2)	23 (88.5)	24 (100.0)	72 (94.7)

Benra=Benralizumab. N=Number of patients in treatment group. Min=Minimum. Max=Maximum.

ICS=Inhaled corticosteroids. OCS=Oral corticosteroids. LABA=Long acting beta2 agonists. LAMA=Long acting muscarinic antagonists. LTRA=Leukotriene receptor antagonists.

Baseline was defined as starting on or prior to randomisation and ongoing after randomisation. ICS may have been taken in a separate inhaler or as part of a fixed dose ICS/LABA combination device. ICS and LABA taken as part of a fixed dose ICS/LABA combination device were included in both the individual component and ICS/LABA summaries. ICS total daily dose was the sum of doses across multiple inhalers.

(a) ICS doses were converted to their Fluticasone Propionate dry powder equivalent for this summary.

(b) OCS doses were converted to their Prednisolone equivalent for this summary.

Source: 5.3.5.3-2 Table 535322-5.1.2, Table 535322-5.1.3

3.1.1.2 ZONDA 試験

1）組入れ基準

ZONDA試験での主な組入れ基準をTable 3.1.1.2-1に示した。組入れ基準の詳細についてはCSR（5.3.5.1-5）に示した。

Table 3.1.1.2-1 主な組入れ基準（ZONDA 試験）

年齢が 18 歳以上 75 歳以下
喘息治療： • Visit 1 の来院前 6 ヵ月以上、高用量 ICS/LABA を投与されており、原資料に記載されていることとした。また、ICS と LABA は配合剤として投与されていても、それぞれ単独で投与されていてもよいこととした。 – 高用量 ICS の用量は、プロピオン酸フルチカゾンドライパウダーで 500 μg/日超又はこれと同等の 1 日用量とした。 – ICS/LABA 配合剤を服用している場合、各国で承認されている最も高用量の ICS 維持用量はこの ICS の基準を満たすものとした。 • Visit 1 の来院前少なくとも 6 ヵ月間は継続的に OCS を投与されていること、Visit 1 において 7.5～40 mg/日のプレドニゾロン又はプレドニゾンを投与されており、その用量が少なくともランダム化割付けの 2 週間前から維持されていることとした。
気管支拡張薬投与前の FEV_1： • Visit 2（Week −8）の気管支拡張薬投与前の FEV_1 が予測値の 80%未満であった患者。
喘息増悪歴： • 同意取得前 12 ヵ月間に喘息増悪が少なくとも 1 回あり、原資料に記録されていた患者。
コントロール不良の喘息の定義（以下のいずれかに当てはまる）： • Visit 1、2、又は 3 に、最大量の気管支拡張薬を投与し、投与後の気道可逆性（FEV_1 が 12%以上かつ 200 mL 以上の改善）を認めた患者。 • Visit 1 前 24 ヵ月間に気管支拡張薬投与後の可逆性の結果が原資料に記録されていた患者。 • ランダム化割付け前 12 ヵ月間に気道過敏反応性（$PC_{20}FEV_1$ メタコリン濃度≤ 8 mg/mL）の結果が原資料に記録されていた患者。 • ランダム化割付け前 12 ヵ月間に連続した 2 回の医療機関来院で FEV_1 が 20%以上であることが原資料に記録されていた患者。

2）被験者の内訳

本治験では登録された 369 名のうち、ベンラリズマブ 30 mg 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た。治験薬投薬後に Q4W 群 4 名（5.6%）、Q4W 群 6 名（8.2%）、プラセボ群 3 名（4.0%）の計 13 名（5.9%）が治験薬投与を中止した。中止理由は「有害事象」及び「被験者の判断」が最も多く各 5 名（2.3%）、次いで「試験特有の理由」が 2 名（0.9%）、「その他」が 1 名（0.5%）であった。治験薬投与を中止した 13 名中 10 名が治験を中止した。

また、209 名（95.0%）の被験者が治験を完了し、11 名（5.0%）が治験を中止した。治験を中止した被験者割合は投与群間で同様であった。治験の中止理由は、「被験者の判断」が 5 名（2.3%）、「死亡」及び「試験特有の理由」が各 2 名（0.9%）、「有害事象」及び「追跡不能」が各 1 名（0.5%）であった。

3）人口統計学的及び基準値の特性

本治験全体では、人種は白人が 205 名（93.2%）、民族は非ヒスパニック又は非ラテン系が199名(90.5%)と大部分を占め、女性は135名(61.4%)であった。年齢の平均値は51.0歳(20, 75歳)であった。年齢、性別、人種、民族は投与群間で同様であった。

喘息と診断されてからの時間（中央値）は 12.18 年であった。過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数は 2.8±2.25 回で、多くが 1 回（31.4%）又は 2 回（29.1%）で、入院を伴う喘息増悪歴が 0 回の被験者が 71.8%であった。試験登録時では喫煙者はおらず、過去に喫煙歴のない被験者が 79.1%と多くを占めた。喫煙歴の平均は 5.5 pack-years であった。

ベースラインの肺機能は投与群間で同様であった。気管支拡張薬投与前 FEV_1 の平均値は1.846 L、%FEV_1 は 59.5%、FEV_1/FVC は 60%であった。気道可逆性の平均値は 24.1%であった。

High-ICS EOS≥300/μL 集団における SIROCCO 試験及び CALIMA 試験での OCS 使用割合はそれぞれ 15.7%及び 11.0%であったが、本治験の被験者はすべて、治験実施計画書に規定されたとおり、ベースライン時に OCS を使用していた。最適化したベースラインの平均 OCS 投与量は14.7 mg であった。また、ベースライン時の 1 日 ICS 投与量は 1153.5 μg で SIROCCO 試験（903.1 μg）及び CALIMA 試験（941.9 μg）と比較して高かった。

過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数は 2.8±2.25 回で、SIROCCO 試験（3.0±1.83 回）及び CALIMA 試験（2.8±1.57 回）と同様であった。また、入院を伴う喘息増悪回数は 0.4±0.96 回で、SIROCCO 試験（0.4±0.78 回）及び CALIMA 試験（0.3±0.62 回）と同様であった。

3.1.1.3 BISE 試験

本治験では、軽症から中等症の喘息患者を対象とした。また、すべての被験者で前治療に関わらず、登録時に 1 日 2 回のブデソニドドライパウダー吸入剤に変更し、治験期間中継続して使用した。試験対象集団の詳細は、CSR（参考 5.3.5.1-10）に示した。

1）組入れ基準

BISE 試験での主な組入れ基準をTable 3.1.1.3-1に示した。組入れ基準の詳細については CSR（参考 5.3.5.1-10）に示した。

Table 3.1.1.3-1 主な組入れ基準（BISE 試験）

年齢が 18 歳以上 75 歳以下
喘息治療： • 同意取得時に以下の喘息治療のいずれかが原資料に記録されていることとした。 – 低用量から中用量の ICS（プロピオン酸フルチカゾンドライパウダーで 100～500 μg/日又はこれと同等の 1 日用量）の使用。その他の喘息長期管理薬（LTRA 及び／又はテオフィリン等）の使用は問わない。 – 低用量 ICS 及び LABA の併用療法（各国で承認された最も低い標準維持用量を本基準の対象とした）。
気管支拡張薬投与前の FEV_1： • Visit 2 の気管支拡張薬投与前の FEV_1 が予測値の 50%超から 90%以下であった患者。
喘息増悪歴：規定なし
軽度から中等症の喘息の定義： • Visit 2 での気管支拡張薬投与後の可逆性検査で FEV_1 が 12%以上改善した患者。 • ランダム化割付け前 7 日間に下記条件を少なくとも 1 つ満たした被験者。 – 2 日以上、昼間又は夜間の喘息症状のスコアが「1」以上であった。 – 2 日以上、SABA による発作治療を実施した。 – 1 回以上、喘息により夜間覚醒があった。

2）被験者の内訳

本治験では登録された 351 名のうち、ベンラリズマブ群 106 名、プラセボ群 105 名の合計 211 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 200 名（94.8%）が治験を完了した。治験薬投薬後にベンラリズマブ群 5 名（4.7%）及びプラセボ群 6 名（5.7%）の計 11 名（5.2%）が治験を中止した。中止理由は、「同意撤回」が最も多く 7 名（3.3%）であった。

3）人口統計学的及び基準値の特性

本治験全体では、人種は白人が 197 名（93.4%）、民族は非ヒスパニック又は非ラテン系が 202 名（95.7%）と大部分を占め、女性は 129 名（61.1%）であった。年齢の平均値は 49.7 歳（18, 75 歳）であった。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。気管支拡張薬投与前 FEV_1 の平均値はベンラリズマブ群で 2.25 L（%FEV_1：69.7%）、プラセボ群で 2.25 L（%FEV_1：71.6%）であった。また、FEV_1/FVC のベースライン値は Q4W 群で 68%、プラセボ群で 65%であった。

3.1.1.4 GREGALE 試験

本治験では重症喘息患者が対象であり、SIROCCO 試験及び CALIMA 試験と同様の被験者集団が対象範囲であった。なお、治験開始前からの喘息治療薬について、SIROCCO 試験及び CALIMA 試験では治験期間中維持したのに対し、本治験では被験者の喘息コントロール改善のために、治験責任医師の裁量で増量してよいこととしていた。試験対象集団の詳細は、CSR（参考 5.3.5.2-1）に示した。

1）組入れ基準

GREGALE 試験での主な組入れ基準をTable 3.1.1.4-1に示した。組入れ基準の詳細についてはCSR（参考 5.3.5.2-1）に示した。

Table 3.1.1.4-1 主な組入れ基準（GREGALE 試験）

年齢が 18 歳以上 75 歳以下
喘息治療： • 中用量又は高用量 ICS/LABA（プロピオン酸フルチカゾンドライパウダーで≥500 μg/日又はこれと同等の 1 日用量）を投与されていた患者。追加喘息管理薬の使用の有無は問わない。 • ICS/LABA 配合剤を服用している場合、各国で承認されている中用量及び高用量の ICS 維持用量はこの ICS の基準を満たすものとした。
気管支拡張薬投与前の FEV_1： • Visit 1 又は Visit 2 の気管支拡張薬投与前の FEV_1 が予測値の 50%超の患者。
喘息増悪歴： • 同意取得前 12 ヵ月間に喘息増悪が 1 回以上ある患者（又は他のコントロール不良の喘息に該当する）

Table 3.1.1.4-1 主な組入れ基準（GREGALE 試験） (Continued)

コントロール不良の喘息の定義：
■下記のいずれかの喘息の記録がある患者
- Visit 1 若しくは Visit 2 又は過去 12 ヵ月間に、気管支拡張薬投与後の可逆性（FEV_1 が 12%以上かつ 200 mL 以上の改善）の結果が原資料に記録されていた患者。
- Visit 2 の前 12 ヵ月間の肺機能検査で、FEV_1 が 20%以上の気流変動が記録されていた患者。
- 喘息アクションプランで PEF における日内変動 20%超の気流の変動が観察されていた患者。

■下記のコントロール不良の喘息の記録が原資料にある患者
- ACQ-6 スコアの平均値が 1.5 以上であった患者。
- PEF が予測値の 60～80%であった患者。
- 過去 1 年間に OCS 又は全身性副腎皮質ステロイドを必要とした喘息増悪が 1 回以上であった患者。
- 2～4 週間にわたり、以下のいずれか 1 つに該当した患者。
  - 週 2 日を超える喘息症状
  - 週 1 回以上の夜間覚醒
  - 週 2 日を超える SABA による発作治療

2）被験者の内訳

本治験では 116 名にベンラリズマブが投与され、そのうち 109 名（94.0%）が治験を完了した。治験薬投薬後に 7 名（6.0%）が治験薬投与を中止した。中止理由は「有害事象」が 3 名（2.6%）、「被験者の判断」が 2 名（1.7%）、「重大な治験実施計画の不遵守」及び「試験特有の理由」が各 1 名（0.9%）であった。

3）人口統計学的及び基準値の特性

本治験の 116 名の被験者うち、人種は白人が 94 名（81.0%）、民族は非ヒスパニック又は非ラテン系が 107 名（92.2%）と大部分を占め、女性は 64 名（55.2%）であった。年齢の平均値は 47.6 歳（18, 75 歳）、BMI 平均値は 31.98（19.7, 66.5）kg/m^2 であった。過去 12 ヵ月間での喘息増悪が 0 回の被験者は 71 名（61.2%）で、FAS における平均喘息増悪回数は 0.6 回であった。気管支拡張薬投与前の肺機能検査ベースライン値（平均値）は、FEV_1 が 2.311 L、$\%FEV_1$ が 70.8%、FEV_1/FVC が 73%であった。

3.1.2 第 II 相臨床試験

3.1.2.1 4563-003 試験

試験対象集団の概要を 2.7.6.5 に示した。なお、詳細は CSR（5.3.5.1-1）に示した。

3.1.2.2 MI-CP220 試験

試験対象集団の概要を 2.7.6.6 に示した。なお、詳細は CSR（5.3.5.1-2）に示した。

3.1.2.3 MI-CP186 試験

試験対象集団の概要を 2.7.6.11 に示した。なお、詳細は CSR（参考 5.3.5.1-7）に示した。

3.1.3 追加解析

本製造販売承認申請にあたり、申請データパッケージの確認及び用法・用量の妥当性について、[redacted]相談[redacted]（[redacted]）を実施した。検証的二重盲検比較試験である SIROCCO 試験及び CALIMA 試験では、いずれも High-ICS EOS≥300/μL 集団を解析集団とした。しかし、本[redacted]相談において ICS 用量の層別に関する確認がなされた際に、治験実施計画書に規定した ICS の高用量又は中用量の定義をもとにした割付け層と実際に登録された割付け層とに齟齬のある被験者が両試験ともに認められた。SIROCCO 試験及び CALIMA 試験での High-ICS の定義は、原則プロピオン酸フルチカゾンドライパウダー換算で 500 μg/日超に相当する用量としていたが、ステロイド剤の違いや、剤形の違い、各国・地域における承認用量やガイドラインの違いにより一律に定義づけをすることが困難であったため、担当医の判断を重視した。治験実施時の ICS 用量の層別は登録時に担当医が interactive web/voice response system（IWRS/IVRS）を用いて実施したが、上記の理由から ICS 使用量との整合性については十分な確認がなされなかった。このため、担当医による IWRS/IVRS 上の割付け層の選択間違いで、本来割り付けられるべき ICS 集団ではない集団に登録された被験者が認められた。以上の経緯から、SIROCCO 試験及び CALIMA 試験に組み入れられた被験者の ICS 使用量を再度精査し、2 試験全体の High-ICS 集団について、治験実施計画書の定義に基づいた割付け層をもとに解析（追加解析）を実施することとした。追加解析の対象項目は、主要評価項目の年間喘息増悪率、重要な副次評価項目の気管支拡張薬投与前 FEV_1 及び合計喘息症状スコアとした。CALIMA 試験の日本人被験者についても同様に部分集団解析を実施した。解析方法はすべて本解析（1.3項）に準じて実施した。

以下に追加解析の対象とした High-ICS の定義を含め、被験者の内訳及び人口統計学的及び基準値の特性を示した。追加解析の有効性の結果については3.2.9項に、日本人の部分集団解析の結果は3.3.5項に記載した。

3.1.3.1 追加解析の対象（High-ICS の定義）

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験での治験実施計画書で規定した ICS の用量分類をTable 3.1.3.1-1に、High-ICS 層に分類するために使用した条件をTable 3.1.3.1-2に示した。

本項で対象とした解析では、Table 3.1.3.1-2で示した 1）～4）のいずれかに該当する被験者を High-ICS 集団としての追加解析の対象とし、それ以外の ICS 用量を使用している被験者又は高用量 ICS を使用していることが不明確である被験者は追加解析の対象から除外した。

Table 3.1.3.1-1 SIROCCO 試験及び CALIMA 試験における ICS の用量分類

ICS	1 日用量(μg/day) 中用量	高用量
ベクロメタゾンジプロピオン酸エステル	>500 - 1000	>1000 - 2000
ベクロメタゾン エアゾール	>240 - 480	>480
ベクロメタゾンジプロピオン酸（フォステア）	>200 - 400	>400 - 800
シクレソニド	>160 - 320	>320 - 1280
トリアムシノロンアセトニド	>1000 - 2000	>2000
フルニソリド	>1000 - 2000	>2000
フルチカゾンプロピオン酸エステル	>250 - 500	>500 - 1000
フルチカゾンプロピオン酸エステル　エアゾール	>364 - 440	>440
ブデソニド	>400 to 800	>800 - 1600
ブデソニド、容器から排出される用量として（例えばシムビコート）	>320 to 640	≥640 - 1280
モメタゾンフランカルボン酸エステル	≥400 - 800	≥800

Table 3.1.3.1-2 SIROCCO 試験及び CALIMA 試験で High-ICS 層に分類するために使用した条件

	High-ICS 層に分類する条件
1）	• プロトコールに記載の換算表（Table 3.1.3.1-1）よりプロピオン酸フルチカゾンドライパウダー換算で 500 μg/日超に相当する ICS を使用している場合 2 種類以上の ICS を使用している場合、それぞれをプロピオン酸フルチカゾン換算し、総 1 日用量を算出する。
2）	成人 • ICS/LABA 配合剤を使用している被験者は、各国での承認用量の上限の投与量を使用している場合
3）	青少年 • プロピオン酸フルチカゾンドライパウダー換算で ICS 500μg/日以上を使用している場合 • 各国で承認された中用量を使用している場合
4）	フルチカゾンフランカルボン酸エステル（レルベア®等） • 各国で承認された 2 用量のうち、高用量を使用している場合
5）	上記 1）～4）に該当しない被験者 • IWRS/IVRS 上の割付け層の選択間違い又は eCRF 上の記載間違い • プロトコールに規定された高用量 ICS を使用していることに疑いがある

3.1.3.2 被験者の内訳

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験での追加解析対象集団の被験者の内訳をFigure 3.1.3.2-1、追加解析対象集団（CALIMA 試験）の日本人被験者の内訳をFigure 3.1.3.2-2に示した。

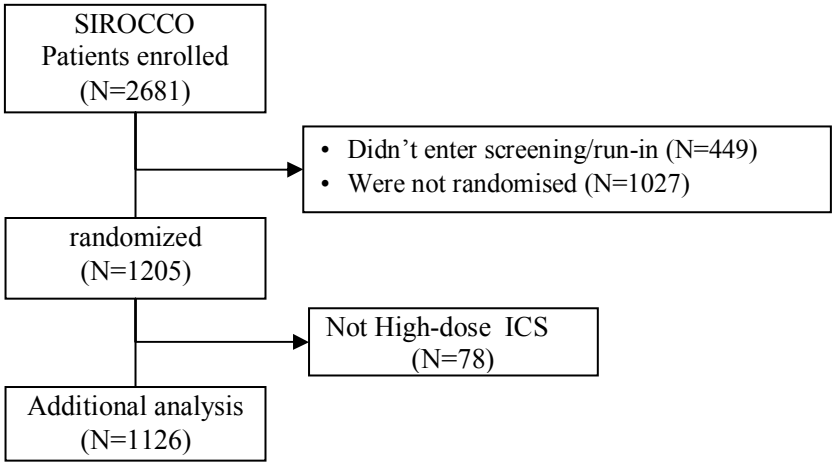
SIROCCO 試験では、ランダム化された 1205 名のうち、High-ICS 集団として追加解析の対象となった被験者は 1126 名（Q4W 群 371 名、Q8W 群 375 名、プラセボ群 380 名）であった。本解析で High-ICS 集団に組み入れられた被験者のうち、Table 3.1.3.1-2で示した 5）に該当し、追加解析の対象外となった被験者は 78 名であった。

CALIMA 試験では、ランダム化された 1306 名のうち、High-ICS 集団として追加解析の対象となった被験者は 1026 名（Q4W 群 334 名、Q8W 群 348 名、プラセボ群 344 名）であった。本解析で High-ICS 集団に組み入れられた被験者のうち、Table 3.1.3.1-2で示した 5）に該当し、追加解析の対象外となった被験者は 87 名であった。また、本解析で Med-ICS 集団に組み入れられた 215 名のうち、明らかに高用量 ICS と判断された 22 名を追加解析の High-ICS 集団に含めた。

CALIMA 試験における日本人被験者では、ランダム化された 83 名のうち、本解析で High-ICS 集団に組み入れられた 76 名すべて及び Med-ICS 集団に組み入れられた 7 名のうち High-ICS 集団の定義に該当した 1 名を含む計 77 名を追加解析対象の High-ICS 集団とした。

Figure 3.1.3.2-1 追加解析対象集団の被験者の内訳（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験）

【SIROCCO 試験における追加解析対象集団】



【CALIMA 試験における追加解析対象集団】

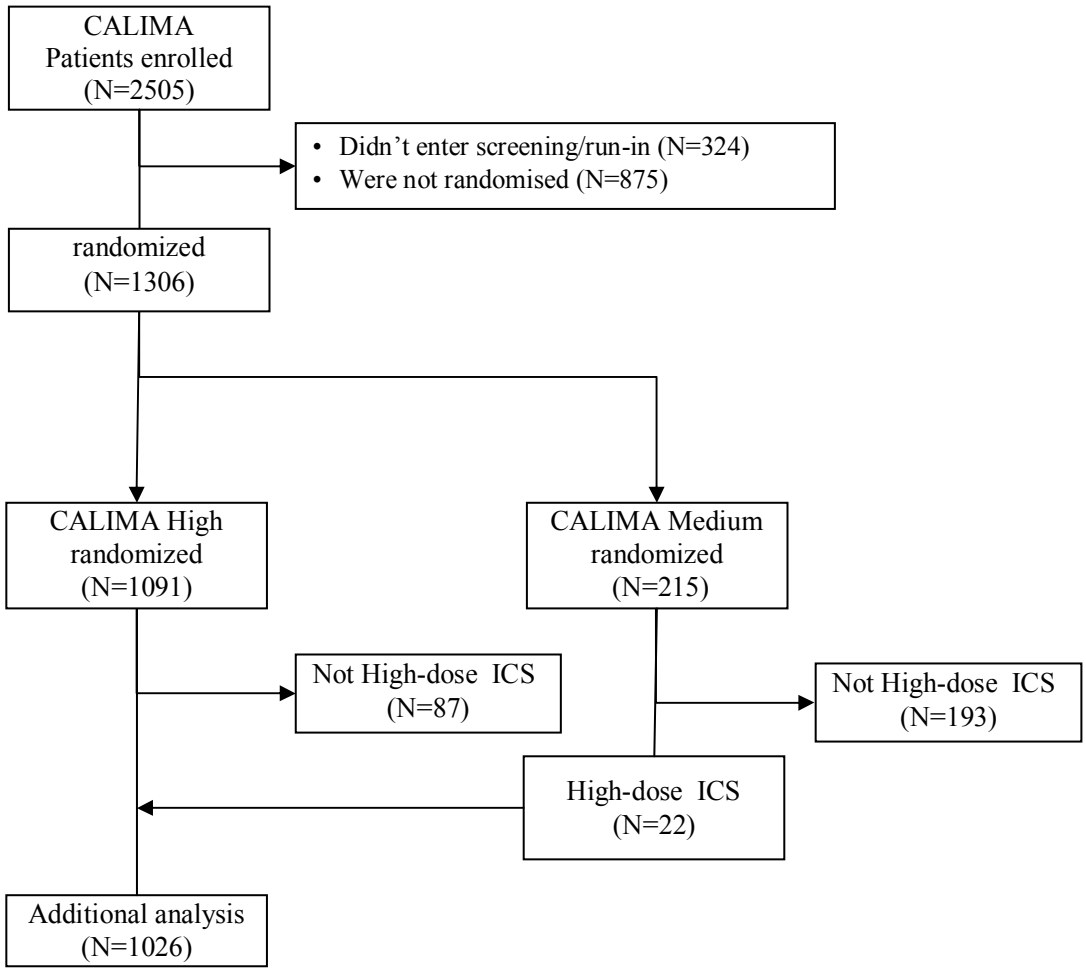
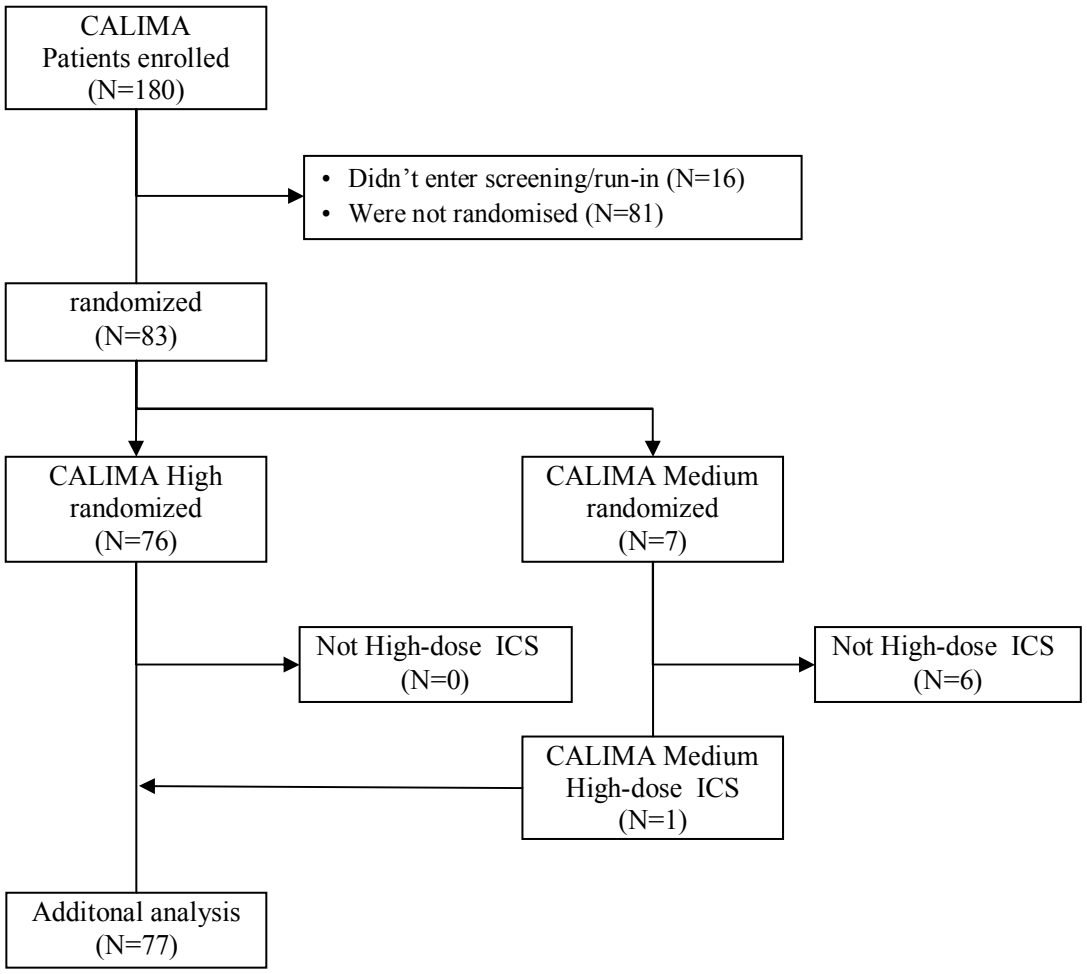


Figure 3.1.3.2-2 追加解析対象集団（CALIMA 試験）の日本人被験者の内訳



3.1.3.3 人口統計学的及び基準値の特性

1）SIROCCO 試験及び CALIMA 試験

人口統計学的特性

新しく定義した High-ICS EOS≥300/μL 集団における SIROCCO 試験及び CALIMA 試験の人口統計学的特性をTable 3.1.3.3-1に示した。

年齢の平均値は 47.2～50.2 歳の範囲で、試験間及び投与群間で同様であった。本集団には、12 歳から 18 歳未満の青少年被験者が計 46 名含まれた。体重の平均値は 75.33～79.70 kg、BMI の平均値は 27.62～29.01 kg/m^2 の範囲で、試験間及び投与群間で同様であった。人口統計学的特性は試験間及び投与群間で差は認められなかった。

以上の結果について、3.1.1.1.1項で述べた本解析の結果と相違はなかった。また、新しく定義した High-ICS 集団における人口統計学的特性についても同様の結果であった（5.3.5.3-1 Table 535312-3.2.2、5.3.5.3-1 Table 535312-3.2.3、5.3.5.3-1 Table 535312-4.2.2、5.3.5.3-1 Table 535312-4.2.3）。

肺機能

新しく定義した High-ICS EOS≥300/μL 集団における SIROCCO 試験及び CALIMA 試験のベースライン時の肺機能値をTable 3.1.3.3-2に示した。

肺機能の特性は各試験における投与群間で同様であった。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、SIROCCO 試験及び CALIMA 試験で FEV_1 の平均値はそれぞれ 1.683 L 及び 1.771 L であり、CALIMA 試験で高かったが、$\%FEV_1$ の平均値は SIROCCO 試験で 56.6%及び CALIMA 試験で 58.3%と両試験間で同程度であった。また、FEV_1/FVC 及び気道可逆性の平均値及び中央値についても、試験間及び投与群間で同程度であった。

以上の結果について、3.1.1.1.1項で述べた本解析の結果と相違はなかった。また、新しく定義した High-ICS 集団における肺機能についても同様の結果であった（5.3.5.3-1 Table 535312-5.2.2、5.3.5.3-1 Table 535312-5.2.3）。

呼吸器及びその他のベースラインの疾患特性

新しく定義した High-ICS EOS≥300/μL 集団における、SIROCCO 試験及び CALIMA 試験の登録時の重要な呼吸器及びその他のベースラインの疾患特性をTable 3.1.3.3-3に示した。これらの特性は、試験間及び投与群間で同様であった。

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最も高く、SIROCCO 試験及び CALIMA 試験（以下、同順）でそれぞれ 454 名（59.7%）及び 422 名（62.2%）と同程度であった。喘息増悪 4 回以上であった被験者割合は、それぞれ 164 名（21.6%）及び 103 名（15.2%）と SIROCCO 試験で高かった。更に、入院を必要とした喘息増悪歴のない被験者割合がそれぞれ 575 名（75.7%）及び 567 名（83.5%）と CALIMA 試験で高く、入院を必要とした喘息増悪歴のある被験者割合は SIROCCO 試験で高かった。

以上の結果について、3.1.1.1.1項で述べた本解析の結果と相違はなかった。また、新しく定義した High-ICS 集団における呼吸器及びその他のベースラインの疾患特性についても同様の結果であった（5.3.5.3-1 Table 535312-6.2.2、5.3.5.3-1 Table 535312-6.2.3）。

Table 3.1.3.3-1 人口統計学的特性（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験；FAS、Re-defined High-ICS EOS≥300/μL）

		SIROCCO								CALIMA							
Demographic characteristic	Statistics or category	Benra 30 mg Q4W (N=256)		Benra 30 mg Q8W (N=252)		Placebo (N=252)		Total (N=760)		Benra 30 mg Q4W (N=223)		Benra 30 mg Q8W (N=227)		Placebo (N=229)		Total (N=679)	
Age (years)	n	256		252		252		760		223		227		229		679	
	Mean	48.9		47.2		48.3		48.1		50.2		49.6		48.5		49.4	
	SD	13.1		14.5		14.7		14.1		13.0		12.8		14.3		13.4	
	Min	12		12		12		12		15		12		12		12	
	Median	51.0		49.0		50.0		50.0		51.0		51.0		50.0		51.0	
	Max	74		74		75		75		75		73		75		75	
Age group (years), n (%)	≥12 - <18	8	(3.1)	10	(4.0)	12	(4.8)	30	(3.9)	2	(0.9)	7	(3.1)	7	(3.1)	16	(2.4)
	≥18 - <50	110	(43.0)	120	(47.6)	110	(43.7)	340	(44.7)	96	(43.0)	93	(41.0)	103	(45.0)	292	(43.0)
	≥50 - <65	116	(45.3)	95	(37.7)	100	(39.7)	311	(40.9)	96	(43.0)	102	(44.9)	91	(39.7)	289	(42.6)
	≥65 - 75	22	(8.6)	27	(10.7)	30	(11.9)	79	(10.4)	29	(13.0)	25	(11.0)	28	(12.2)	82	(12.1)
	Total	256	(100.0)	252	(100.0)	252	(100.0)	760	(100.0)	223	(100.0)	227	(100.0)	229	(100.0)	679	(100.0)
Sex, n (%)	Male	95	(37.1)	90	(35.7)	86	(34.1)	271	(35.7)	75	(33.6)	93	(41.0)	94	(41.0)	262	(38.6)
	Female	161	(62.9)	162	(64.3)	166	(65.9)	489	(64.3)	148	(66.4)	134	(59.0)	135	(59.0)	417	(61.4)
	Total	256	(100.0)	252	(100.0)	252	(100.0)	760	(100.0)	223	(100.0)	227	(100.0)	229	(100.0)	679	(100.0)
Height (cm)	n	254		252		252		758		223		227		229		679	
	Mean	164.99		164.97		164.65		164.87		164.45		166.60		166.21		165.76	
	SD	9.553		9.920		10.423		9.959		9.148		9.855		10.218		9.785	
	Min	142.0		137.0		141.0		137.0		143.0		141.0		140.0		140.0	
	Median	165.00		165.00		163.40		164.95		164.00		165.00		166.00		165.00	
	Max	194.0		192.0		190.5		194.0		187.0		192.0		195.0		195.0	
Weight (kg)	n	255		252		252		759		223		227		229		679	
	Mean	78.91		75.33		78.53		77.60		78.50		79.45		79.70		79.22	
	SD	21.881		18.236		22.218		20.895		20.658		18.890		17.915		19.154	
	Min	41.5		41.0		41.0		41.0		42.6		41.0		41.8		41.0	
	Median	76.00		72.25		75.00		75.00		75.50		77.10		79.00		78.00	
	Max	194.5		155.0		186.3		194.5		185.9		147.0		154.6		185.9	

Table 3.1.3.3-1 人口統計学的特性（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験；FAS、Re-defined High-ICS EOS≥300/μL） (Continued)

		SIROCCO				CALIMA			
Demographic characteristic	Statistics or category	Benra 30 mg Q4W (N=256)	Benra 30 mg Q8W (N=252)	Placebo (N=252)	Total (N=760)	Benra 30 mg Q4W (N=223)	Benra 30 mg Q8W (N=227)	Placebo (N=229)	Total (N=679)
Body Mass Index (kg/m^2)	n	254	252	252	758	223	227	229	679
	Mean	28.90	27.62	28.82	28.45	29.01	28.57	28.83	28.80
	SD	7.029	6.120	7.165	6.804	7.508	6.195	6.005	6.589
	Min	15.4	15.8	16.1	15.4	15.9	16.9	16.6	15.9
	Median	28.01	26.40	27.41	27.25	27.38	27.76	28.07	27.59
	Max	58.0	53.0	61.7	61.7	79.9	53.4	56.7	79.9
Body Mass Index (kg/m^2) n (%)	n	254 (100.0)	252 (100.0)	252 (100.0)	758 (100.0)	223 (100.0)	227 (100.0)	229 (100.0)	679 (100.0)
	Underweight (<=18.5)	8 (3.1)	2 (0.8)	3 (1.2)	13 (1.7)	3 (1.3)	6 (2.6)	6 (2.6)	15 (2.2)
	Normal (>18.5-25)	66 (26.0)	96 (38.1)	82 (32.5)	244 (32.2)	63 (28.3)	53 (23.3)	61 (26.6)	177 (26.1)
	Overweight (>25-30)	91 (35.8)	80 (31.7)	81 (32.1)	252 (33.2)	81 (36.3)	89 (39.2)	78 (34.1)	248 (36.5)
	Obese (>30-35)	48 (18.9)	44 (17.5)	46 (18.3)	138 (18.2)	40 (17.9)	50 (22.0)	50 (21.8)	140 (20.6)
	Morbidly Obese (>35)	41 (16.1)	30 (11.9)	40 (15.9)	111 (14.6)	36 (16.1)	29 (12.8)	34 (14.8)	99 (14.6)
Local baseline eosinophil count (cells/μL)	n	255	248	249	752	221	224	227	672
	Mean	644	631	627	634	609	611	643	621
	SD	416.8	404.1	354.6	392.5	356.3	307.7	441.9	373.0
	Min	300	300	300	300	300	300	300	300
	Median	500	510	500	500	480	500	518	500
	Max	3440	3100	2690	3440	2420	2095	3640	3640

Benra=Benralizumab. N=Number of patients in treatment group. n=Number of patients in analysis. SD=Standard deviation. Min=Minimum. Max=Maximum.
Local baseline eosinophil count was defined as the result from visit 1 or 3 used to stratify the patient at randomisation.
Source: 5.3.5.3-1 Table 535312-3.1.2, Table 535312-3.1.3, Table 535312-4.1.2, Table 535312-4.1.3

Table 3.1.3.3-2 ベースライン時の肺機能値（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験；FAS、Re-defined High-ICS EOS≥300/μL）

		SIROCCO				CALIMA			
Lung function variable	Statistics	Benra 30 mg Q4W (N=256)	Benra 30 mg Q8W (N=252)	Placebo (N=252)	Total (N=760)	Benra 30 mg Q4W (N=223)	Benra 30 mg Q8W (N=227)	Placebo (N=229)	Total (N=679)
FEV_1 pre-bronchodilator (L)	n	254	251	247	752	222	227	226	675
	Mean	1.692	1.677	1.679	1.683	1.737	1.757	1.817	1.771
	SD	0.567	0.579	0.577	0.573	0.550	0.629	0.652	0.612
	Median	1.600	1.700	1.650	1.650	1.650	1.690	1.715	1.690
	Min	0.54	0.48	0.49	0.48	0.62	0.56	0.65	0.56
	Max	3.72	3.54	3.48	3.72	3.45	3.79	3.80	3.80
FEV_1 pre-bronchodilator (% PN)	n	254	251	247	752	222	227	226	675
	Mean	57.1	55.7	56.9	56.6	59.2	57.1	58.5	58.3
	SD	14.1	14.7	14.5	14.4	13.5	14.5	13.7	13.9
	Median	56.1	57.2	58.3	57.6	61.1	58.5	59.2	59.8
	Min	16.8	16.8	17.7	16.8	22.1	18.3	23.2	18.3
	Max	82.3	85.5	93.3	93.3	88.3	89.0	88.6	89.0
FEV_1/FVC pre-bronchodilator (%)	n	254	251	247	752	222	227	226	675
	Mean	62.0	59.9	61.3	61.1	61.0	60.2	61.0	60.7
	SD	11.8	12.6	13.1	12.5	11.4	13.0	12.5	12.3
	Median	61.9	60.0	62.1	61.3	61.6	59.7	60.6	61.1
	Min	29.8	26.2	0.6	0.6	33.6	26.5	26.6	26.5
	Max	91.6	98.3	98.3	98.3	87.7	93.3	93.3	93.3
Reversibility (%)	n	244	239	236	719	218	224	224	666
	Mean	24.9	27.4	25.2	25.8	25.6	24.9	25.4	25.3
	SD	22.7	25.2	22.9	23.6	25.3	22.8	22.6	23.6
	Median	18.1	20.8	20.2	19.2	19.2	20.1	19.3	19.6
	Min	-6.7	-6.8	-26.4	-26.4	-24.3	-12.8	-9.4	-24.3
	Max	136.3	156.8	154.2	156.8	124.4	170.5	133.4	170.5

Benra=Benralizumab. N=Number of patients in treatment group. n=number of patients in analysis. SD=Standard deviation. Min=Minimum. Max=Maximum. FEV_1=Forced expiratory volume in 1 second. FVC=Forced vital capacity. % PN=Percent of predicted normal value.

Baseline was defined as the last non-missing value prior to the first dose of study treatment.

Reversibility was calculated based on pre- and post-bronchodilator FEV_1 values at baseline.

Source: 5.3.5.3-1 Table 535312-5.1.2, Table 535312-5.1.3

Table 3.1.3.3-3 重要な呼吸器及びその他のベースラインの疾患特性（SIROCCO試験及びCALIMA試験；FAS、Re-defined High-ICS EOS≥300/μL）

	SIROCCO				CALIMA			
Demographic characteristic Statistics or category	Benra 30 mg Q4W (N=256)	Benra 30 mg Q8W (N=252)	Placebo (N=252)	Total (N=760)	Benra 30 mg Q4W (N=223)	Benra 30 mg Q8W (N=227)	Placebo (N=229)	Total (N=679)
Number patients with a diagnosis of asthma (n[%])								
	256 (100.0)	252 (100.0)	252 (100.0)	760 (100.0)	223 (100.0)	227 (100.0)	229 (100.0)	679 (100.0)
Time since asthma diagnosis (years)								
Median	14.73	14.54	13.32	14.16	15.69	16.06	16.57	16.06
Range	(1.1, 62.6)	(1.1, 66.9)	(1.1, 65.2)	(1.1, 66.9)	(1.4, 66.2)	(1.2, 58.2)	(1.3, 69.9)	(1.2, 69.9)
Number of exacerbations in the last 12 months (n[%])								
1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
2	162 (63.3)	153 (60.7)	139 (55.2)	454 (59.7)	138 (61.9)	142 (62.6)	142 (62.0)	422 (62.2)
3	41 (16.0)	51 (20.2)	50 (19.8)	142 (18.7)	48 (21.5)	56 (24.7)	49 (21.4)	153 (22.5)
≥4	53 (20.7)	48 (19.0)	63 (25.0)	164 (21.6)	36 (16.1)	29 (12.8)	38 (16.6)	103 (15.2)
n	256	252	252	760	223	227	229	679
Mean	3.0	2.8	3.1	3.0	2.8	2.6	2.8	2.8
SD	1.81	1.54	2.00	1.79	1.82	1.20	1.73	1.61
Median	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
Min	2	2	2	2	1	2	2	1
Max	12	11	15	15	22	11	18	22
Number of exacerbations resulting in hospitalisation in the last 12 months (n[%])								
0	199 (77.7)	185 (73.4)	191 (75.8)	575 (75.7)	189 (84.8)	188 (82.8)	190 (83.0)	567 (83.5)
1	39 (15.2)	41 (16.3)	39 (15.5)	119 (15.7)	23 (10.3)	22 (9.7)	22 (9.6)	67 (9.9)
2	16 (6.3)	21 (8.3)	16 (6.3)	53 (7.0)	10 (4.5)	16 (7.0)	13 (5.7)	39 (5.7)
3	0 (0.0)	1 (0.4)	5 (2.0)	6 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.9)	4 (0.6)
≥4	2 (0.8)	4 (1.6)	1 (0.4)	7 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.3)
n	256	252	252	760	223	227	229	679
Mean	0.3	0.4	0.4	0.4	0.2	0.3	0.3	0.2
SD	0.66	0.85	0.81	0.78	0.53	0.60	0.69	0.61
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Min	0	0	0	0	0	0	0	0
Max	4	6	7	7	3	3	4	4

Benra=Benralizumab. N=Number of patients in treatment group. n=number of patients in analysis. SD=Standard deviation. Min=Minimum. Max=Maximum.
Source: 5.3.5.3-1 Table 535312-6.1.2, Table 535312-6.1.3

2）日本人被験者（CALIMA 試験）

人口統計学的特性

CALIMA 試験における日本人被験者で、新しく定義した High-ICS EOS≥300/μL 集団及び High-ICS 集団の人口統計学的特性をTable 3.1.3.3-4に示した。ランダム化された日本人被験者全体の 83 名のうち、High-ICS EOS≥300/μL 集団は 47 名、High-ICS 集団は 77 名であった。3.1.3.2 項で述べたとおり、新しく定義した High-ICS 集団には、本解析の Med-ICS 集団（Q4W 群）の 1 名が追加され、当該被験者は High-ICS EOS≥300/μL 集団にも含まれた。

High-ICS EOS≥300/μL 集団及び High-ICS 集団では、年齢の平均値はそれぞれ 51.1 歳（29, 72 歳）及び 50.4 歳（28, 74 歳）、性別は 47 名中 33 名（70.2%）及び 77 名中 55 名（71.4%）が女性であった。

High-ICS EOS≥300/μL 集団の体重及び BMI の平均値及び中央値について、投与群間で同様であった。体重の平均値は 62.08～69.26 kg、BMI の平均値は 24.17～27.48 kg/m^2 の範囲であった。CALIMA 試験全体と比較して日本人被験者は低体重で、BMI が低い傾向が認められた。体重、BMI 以外では、CALIMA 試験の全体集団との差異は認められなかった。

以上の結果について、3.1.1.1.3項で述べた本解析の結果と相違はなかった。

肺機能

CALIMA 試験における日本人被験者で、新しく定義された High-ICS EOS≥300/μL 集団及び High-ICS 集団のベースライン時の肺機能値をTable 3.1.3.3-5に示した。

日本人被験者における High-ICS EOS≥300/μL 集団及び High-ICS 集団で、気管支拡張薬投与前 FEV_1 の平均値はそれぞれ 1.599 L 及び 1.606 L、%FEV_1 の平均値はそれぞれ 60.7%及び 61.0%と両集団及び各投与群で同様であった。全般的に両集団での肺機能の特性は同様であった。また、CALIMA 試験の全体集団との差異は認められなかった。

以上の結果について、3.1.1.1.3項で述べた本解析の結果と相違はなかった。

呼吸器及びその他のベースラインの疾患特性

CALIMA 試験における日本人被験者で、新しく定義された High-ICS EOS≥300/μL 集団及び High-ICS 集団の重要な呼吸器及びその他のベースラインの疾患特性をTable 3.1.3.3-6に示した。

日本人被験者における High-ICS EOS≥300/μL 集団及び High-ICS 集団で、喘息と診断されてからの期間の中央値は、それぞれ 12.88 年（1.4, 52.8 年）及び 12.93 年（1.2, 52.8 年）であり、CALIMA 試験全体では 16.06 年（1.2, 69.9 年）であった。

日本人被験者における High-ICS EOS≥300/μL 集団及び High-ICS 集団で、過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数の平均値は、それぞれ 4.3±3.00 回及び 4.4±3.27 回と同程度であったが、CALIMA 試験全体では 2.8±1.61 回であった。過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数が 2 回であった被験者は、日本人被験者の High-ICS EOS≥300/μL 集団及び High-ICS 集団でそれぞれ 47 名中 15 名（31.9%）及び 77 名中 26 名（33.8%）、4 回以上であった被験者はそれぞれ 21 名（44.7%）及び 34 名（44.2%）と同程度であった。CALIMA 試験全体では、過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数が 2 回の被験者は 679 名中 422 名（62.2%）、4 回以上の被験者は 103 名（15.2%）であった。

上述したとおり、日本人被験者集団は、CALIMA 試験の全体集団と比較して過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数の多い被験者がより多く組み入れられていた。

以上の結果について、3.1.1.1.3項で述べた本解析の結果と相違はなかった。

Table 3.1.3.3-4 人口統計学的特性（CALIMA 試験；FAS、Re-defined Japanese）

Demographic characteristic	Statistics or category	High-ICS EOS≥300/μL								High-ICS							
		Benra 30 mg Q4W (N=16)		Benra 30 mg Q8W (N=15)		Placebo (N=16)		Total (N=47)		Benra 30 mg Q4W (N=27)		Benra 30 mg Q8W (N=26)		Placebo (N=24)		Total (N=77)	
Age (years)	n	16		15		16		47		27		26		24		77	
	Mean	54.5		49.2		49.6		51.1		52.6		47.1		51.3		50.4	
	SD	10.9		9.1		14.1		11.6		11.2		11.4		14.0		12.3	
	Min	34		31		29		29		34		28		29		28	
	Median	54.5		49.0		47.0		51.0		53.0		47.5		48.5		49.0	
	Max	72		66		70		72		72		74		74		74	
Age group (years), n (%)	≥18 - <50	5	(31.3)	8	(53.3)	9	(56.3)	22	(46.8)	12	(44.4)	16	(61.5)	13	(54.2)	41	(53.2)
	≥50 - <65	7	(43.8)	6	(40.0)	3	(18.8)	16	(34.0)	9	(33.3)	8	(30.8)	4	(16.7)	21	(27.3)
	≥65 - 75	4	(25.0)	1	(6.7)	4	(25.0)	9	(19.1)	6	(22.2)	2	(7.7)	7	(29.2)	15	(19.5)
	Total	16	(100.0)	15	(100.0)	16	(100.0)	47	(100.0)	27	(100.0)	26	(100.0)	24	(100.0)	77	(100.0)
Sex, n (%)	Male	5	(31.3)	6	(40.0)	3	(18.8)	14	(29.8)	10	(37.0)	8	(30.8)	4	(16.7)	22	(28.6)
	Female	11	(68.8)	9	(60.0)	13	(81.3)	33	(70.2)	17	(63.0)	18	(69.2)	20	(83.3)	55	(71.4)
	Total	16	(100.0)	15	(100.0)	16	(100.0)	47	(100.0)	27	(100.0)	26	(100.0)	24	(100.0)	77	(100.0)
Height (cm)	n	16		15		16		47		27		26		24		77	
	Mean	159.86		163.27		158.39		160.45		160.71		161.68		157.65		160.08	
	SD	6.620		8.119		8.565		7.904		7.142		8.214		9.006		8.190	
	Min	149.5		150.3		147.0		147.0		149.0		149.6		143.0		143.0	
	Median	160.65		162.00		156.90		159.50		160.80		161.25		156.65		159.10	
	Max	170.7		184.0		180.3		184.0		173.0		184.0		180.3		184.0	
Weight (kg)	n	16		15		16		47		27		26		24		77	
	Mean	62.08		67.88		69.26		66.37		61.96		65.45		65.05		64.10	
	SD	13.336		13.150		14.382		13.715		12.251		13.437		14.507		13.303	
	Min	46.5		46.0		41.8		41.8		46.5		46.0		41.8		41.8	
	Median	61.05		69.00		72.05		69.00		57.50		67.45		63.85		63.00	
	Max	89.2		90.8		92.4		92.4		89.2		90.8		92.4		92.4	

Table 3.1.3.3-4 人口統計学的特性（CALIMA 試験；FAS、Re-defined Japanese） (Continued)

Demographic characteristic	Statistics or category	High-ICS EOS≥300/μL Benra 30 mg Q4W (N=16)	High-ICS EOS≥300/μL Benra 30 mg Q8W (N=15)	High-ICS EOS≥300/μL Placebo (N=16)	High-ICS EOS≥300/μL Total (N=47)	High-ICS Benra 30 mg Q4W (N=27)	High-ICS Benra 30 mg Q8W (N=26)	High-ICS Placebo (N=24)	High-ICS Total (N=77)
Body Mass Index (kg/m^2)	n	16	15	16	47	27	26	24	77
	Mean	24.17	25.34	27.48	25.67	23.91	24.86	26.07	24.90
	SD	4.232	3.876	4.823	4.466	3.943	3.707	4.999	4.264
	Min	17.4	17.1	18.4	17.1	17.4	17.1	18.4	17.1
	Median	23.89	25.93	27.12	25.93	22.83	25.92	25.66	24.47
	Max	31.6	32.4	37.7	37.7	31.9	32.4	37.7	37.7
Body Mass Index (kg/m^2) n (%)	n	16 (100.0)	15 (100.0)	16 (100.0)	47 (100.0)	27 (100.0)	26 (100.0)	24 (100.0)	77 (100.0)
	Underweight (<=18.5)	1 (6.3)	1 (6.7)	1 (6.3)	3 (6.4)	1 (3.7)	1 (3.8)	1 (4.2)	3 (3.9)
	Normal (>18.5-25)	8 (50.0)	5 (33.3)	4 (25.0)	17 (36.2)	15 (55.6)	11 (42.3)	10 (41.7)	36 (46.8)
	Overweight (>25-30)	6 (37.5)	7 (46.7)	6 (37.5)	19 (40.4)	9 (33.3)	12 (46.2)	7 (29.2)	28 (36.4)
	Obese (>30-35)	1 (6.3)	2 (13.3)	4 (25.0)	7 (14.9)	2 (7.4)	2 (7.7)	5 (20.8)	9 (11.7)
	Morbidly Obese (>35)	0	0	1 (6.3)	1 (2.1)	0	0	1 (4.2)	1 (1.3)
Local baseline eosinophil count (cells/μL)	n	16	15	16	47	27	25	24	76
	Mean	783	684	898	791	530	458	651	544
	SD	384.5	333.6	690.1	495.1	430.4	382.8	664.7	502.8
	Min	300	318	320	300	28	0	10	0
	Median	770	550	602	624	359	370	484	404
	Max	1630	1376	2610	2610	1630	1376	2610	2610

Benra=Benralizumab. N=Number of patients in treatment group. n=Number of patients in analysis. SD=Standard deviation. Min=Minimum. Max=Maximum.
Local baseline eosinophil count was defined as the result from visit 1 or 3 used to stratify the patient at randomisation.
Source: 5.3.5.3-1 Table 535312-3.1.1, Table 535312-3.2.1, Table 535312-4.1.1, Table 535312-4.2.1

Table 3.1.3.3-5 ベースライン時の肺機能値（CALIMA 試験；FAS、Re-defined Japanese）

Lung function variable	Statistics	High-ICS EOS≥300/μL Benra 30 mg Q4W (N=16)	High-ICS EOS≥300/μL Benra 30 mg Q8W (N=15)	High-ICS EOS≥300/μL Placebo (N=16)	High-ICS EOS≥300/μL Total (N=47)	High-ICS Benra 30 mg Q4W (N=27)	High-ICS Benra 30 mg Q8W (N=26)	High-ICS Placebo (N=24)	High-ICS Total (N=77)
FEV_1 pre-bronchodilator (L)	n	16	15	16	47	27	26	24	77
	Mean	1.469	1.721	1.616	1.599	1.613	1.694	1.503	1.606
	SD	0.472	0.506	0.652	0.548	0.524	0.568	0.671	0.585
	Median	1.530	1.760	1.545	1.580	1.650	1.725	1.490	1.620
	Min	0.66	0.89	0.70	0.66	0.66	0.54	0.31	0.31
	Max	2.23	2.90	3.08	3.08	2.61	2.90	3.08	3.08
FEV_1 pre-bronchodilator (% PN)	n	16	15	16	47	27	26	24	77
	Mean	58.9	61.3	61.9	60.7	61.8	61.5	59.7	61.0
	SD	15.9	12.5	11.4	13.2	15.4	15.6	16.7	15.7
	Median	64.5	63.8	65.0	64.9	65.9	64.9	63.9	64.9
	Min	29.5	37.2	39.7	29.5	29.5	19.8	12.5	12.5
	Max	77.4	76.9	77.2	77.4	79.6	79.2	79.7	79.7
FEV_1/FVC pre-bronchodilator (%)	n	16	15	16	47	27	26	24	77
	Mean	62.9	65.9	60.4	63.0	63.6	64.5	60.9	63.0
	SD	8.9	12.2	10.4	10.6	9.8	14.3	11.4	11.9
	Median	65.5	63.3	59.2	63.7	65.2	63.3	59.2	63.7
	Min	39.9	45.9	39.4	39.4	39.9	38.2	39.4	38.2
	Max	75.3	88.5	76.7	88.5	86.0	88.5	82.6	88.5
Reversibility (%)	n	16	15	16	47	26	26	24	76
	Mean	16.5	21.3	25.0	20.9	18.3	26.0	55.7	32.7
	SD	11.0	17.2	22.8	17.6	10.9	31.2	162.6	93.4
	Median	14.8	16.2	21.8	17.0	20.4	16.6	18.9	18.2
	Min	0.0	4.2	2.6	0.0	0.0	-9.8	2.6	-9.8
	Max	33.2	73.1	87.6	87.6	37.1	153.6	813.8	813.8

Benra=Benralizumab. N=Number of patients in treatment group. n=number of patients in analysis. SD=Standard deviation. Min=Minimum. Max=Maximum. FEV_1=Forced expiratory volume in 1 second. FVC=Forced vital capacity. % PN=Percent of predicted normal value.

Baseline was defined as the last non-missing value prior to the first dose of study treatment.

Reversibility was calculated based on pre- and post-bronchodilator FEV_1 values at baseline.

Source: 5.3.5.3-1 Table 535312-5.1.1, Table 535312-5.2.1

Table 3.1.3.3-6 重要な呼吸器及びその他のベースラインの疾患特性（CALIMA 試験；FAS、Re-defined Japanese）

	High-ICS EOS≥300/μL				High-ICS			
Demographic characteristic Statistics or category	Benra 30 mg Q4W (N=16)	Benra 30 mg Q8W (N=15)	Placebo (N=16)	Total (N=47)	Benra 30 mg Q4W (N=27)	Benra 30 mg Q8W (N=26)	Placebo (N=24)	Total (N=77)
Number patients with a diagnosis of asthma (n[%])								
	16 (100.0)	15 (100.0)	16 (100.0)	47 (100.0)	27 (100.0)	26 (100.0)	24 (100.0)	77 (100.0)
Time since asthma diagnosis (years)								
Median	9.52	13.42	13.29	12.88	9.90	15.93	13.29	12.93
Range	(1.4, 52.8)	(3.3, 43.8)	(2.0, 38.7)	(1.4, 52.8)	(1.4, 52.8)	(1.2, 43.8)	(2.0, 50.9)	(1.2, 52.8)
Number of exacerbations in the last 12 months (n[%])								
2	3 (18.8)	7 (46.7)	5 (31.3)	15 (31.9)	8 (29.6)	10 (38.5)	8 (33.3)	26 (33.8)
3	4 (25.0)	3 (20.0)	4 (25.0)	11 (23.4)	6 (22.2)	6 (23.1)	5 (20.8)	17 (22.1)
≥4	9 (56.3)	5 (33.3)	7 (43.8)	21 (44.7)	13 (48.1)	10 (38.5)	11 (45.8)	34 (44.2)
n	16	15	16	47	27	26	24	77
Mean	4.3	3.5	5.3	4.3	4.5	3.9	4.9	4.4
SD	1.84	1.42	4.48	3.00	3.02	2.90	3.90	3.27
Median	4.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Min	2	2	2	2	2	2	2	2
Max	8	6	18	18	15	15	18	18
Number of exacerbations resulting in hospitalisation in the last 12 months (n[%])								
0	14 (87.5)	14 (93.3)	15 (93.8)	43 (91.5)	25 (92.6)	23 (88.5)	21 (87.5)	69 (89.6)
1	2 (12.5)	0 (0.0)	1 (6.3)	3 (6.4)	2 (7.4)	0 (0.0)	3 (12.5)	5 (6.5)
2	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	3 (11.5)	0 (0.0)	3 (3.9)
n	16	15	16	47	27	26	24	77
Mean	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1
SD	0.34	0.52	0.25	0.37	0.27	0.65	0.34	0.45
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Min	0	0	0	0	0	0	0	0
Max	1	2	1	2	1	2	1	2

Benra=Benralizumab. N=Number of patients in treatment group. n=number of patients in analysis. SD=Standard deviation. Min=Minimum. Max=Maximum.
Source: 5.3.5.3-1 Table 535312-6.1.1, Table 535312-6.2.1

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

喘息患者に対するベンラリズマブの有効性について、喘息増悪を評価した CALIMA 試験及び SIROCCO 試験、OCS 減量を評価した ZONDA 試験、軽症から中等症の喘息患者を対象とした BISE 試験、在宅自己投与で評価を実施した GREGALE 試験の結果を以下の項に示した。

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験について、主要な対象集団における High-ICS EOS≥300/μL 集団の有効性の結果を示した。1.2.1項に記載したとおり、有効性の総合的な評価を可能にするために、主要な有効性項目及びいくつかの他の評価項目についての High-ICS EOS≥300/μL 集団の結果を示した。本項に示した個々の試験の結果に関するすべての p 値は名目上であり、多重性を考慮していない。主要評価項目（年間喘息増悪率）及び重要な副次評価項目（ベースライン時から Week 48（SIROCCO 試験）又は Week 56（CALIMA 試験）までの FEV_1 及び合計喘息症状スコアの各変化量）に対する統計学的有意性は、全体の第一種の過誤確率をコントロールする検定手法に基づいて割り当てられた（1.3.2.5項）。併合解析では、多重性を考慮しなかった。

また、SIROCCO 試験及び CALIMA 試験における High-ICS 集団を対象に、主要評価項目（年間喘息増悪率）及び重要な副次評価項目（ベースライン時から Week 48（SIROCCO 試験）又は Week 56（CALIMA 試験）までの FEV_1 及び合計喘息症状スコアの各変化量）について事後解析した。

2.7.3 では p 値はすべて補正しなかったが、2.7.3 全体で多重性を考慮しない nominal p 値として参照した。

本項の中では、SIROCCO 試験と CALIMA 試験との間で個々の評価項目での結果に多少の差異がみられているため、個々の評価項目での議論は各試験の結果に焦点をあてた。それぞれの項目について、個々の試験結果を併記して表に示した。併合データは主要及び重要な副次評価項目についてフォレストプロットで示した。なお、緊急処置室／緊急外来又は入院の必要な喘息増悪については個々の試験での発現数が少ないと予想されたため、これらに関連した年間喘息増悪率については表形式とした。併合データはすべての有効性評価項目について、5.3.5.3-4 の付録に示し、それぞれの結果の項で参照した。併合解析での結果の多くは、両試験間の共有の最終評価時点である Week 48 におけるベースラインからの変化量を用いた。重要な副次評価項目については、EOT（SIROCCO 試験の Week 48 及び CALIMA 試験の Week 56）におけるベースラインからの変化量を用いた。

部分集団解析として、事前に定義した部分集団、ベースライン血中好酸球数が 300/μL 未満の集団（及び他の好酸球数層）、過去の喘息増悪歴及びベースライン血中好酸球数による集団、青少年被験者集団での有効性結果は、併合データに基づいた（それぞれ3.3.1項、3.3.3項、3.3.4項、3.3.5項を参照）。また、SIROCCO 試験及び CALIMA 試験における過去の喘息増悪歴が 2 回又は 3 回以上の被験者集団、CALIMA 試験及び MI-CP220 試験における中用量 ICS/LABA を使用している被験者集団、BISE 試験における軽症から中等症の喘息患者集団での有効性結果は、個々の試験データに基づいた（それぞれ3.3.2項、3.3.7項、3.3.8項を参照）。更に、CALIMA 試験については、1.3.3項に示したように、主要及び重要な副次評価項目に関する日本人被験者集団での有効性を検討した。

OCS 減量試験（ZONDA 試験）及び在宅自己投与試験（GREGALE 試験）の結果をそれぞれ3.4項及び3.5項に示した。それぞれ1.2.2項及び1.2.4項に記載したように、これらの試験における有効性評価項目の結果を示した。抗薬物抗体（抗ベンラリズマブ抗体：ADA）の有無による有効性の要約は、3.6項に示した。

第 III 相喘息増悪試験における主要及び重要な副次評価項目の結果を要約した一覧は 6 項の付録（付録Table 6-10）に付けた。その他の有効性の結果はすべて、各 CSR に示した。

3.2.1 有効性結果の要約

重症の成人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 30 mg SC の有効性（Q4W 又は Q8W での投与レジメン）が第 III 相臨床試験で示された。喘息増悪試験として実施した SIROCCO 試験及び CALIMA 試験の 2 試験で、主要及び重要な副次評価項目の有効性は確認され、併合データは個々の試験結果を支持した。ZONDA 試験では、ベンラリズマブでの治療期間で喘息コントロールを維持又は改善しながら、実質的に OCS 投与量を減量できることが示され、SIROCCO 試験及び CALIMA 試験から得られた知見を更に支持するものであった。

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験から得られた、High-ICS EOS≥300/μL 集団における 48 週後及び 56 週後の結果を以下に示す。

- 2 試験ともに、主要評価項目（年間喘息増悪率）での有効性を認めた。ベンラリズマブ 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、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%及び 28%（いずれも $p\leq0.019$）と有意に低下した。（3.2.3.2項）
- ベンラリズマブ Q4W 群及び Q8W 群ともに、肺機能が改善した。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（最小二乗平均値）は、2 試験ともにプラセボと比較して有意に改善した。SIROCCO 試験では、Q4W 群及び Q8W 群でそれぞれ 0.106 L 及び 0.159 L（いずれも $p\leq0.022$）、CALIMA 試験ではそれぞれ 0.125 L 及び 0.116 L（いずれも $p\leq0.010$）であった。いずれの試験でも、肺機能の改善効果は Week 4 には認められ、EOT まで維持された。（3.2.4項）
- ベンラリズマブ Q8W 群は喘息症状を改善した。Q8W 群での 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、SIROCCO 試験は−0.25（$p=0.012$）、CALIMA 試験は−0.23（$p=0.019$）であり、両試験ともにプラセボと比較して統計学的に有意に改善した。また、Q4W 群においても、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は、プラセボ群よりも Q4W 群で改善傾向にあった（SIROCCO 試験−0.08、CALIMA 試験−0.12）が、統計学的な有意差はなかった。（3.2.5.1項）
  - ACQ-6 及び AQLQ(S)+12 について、ベースラインから EOT までの改善は、2 試験ともベンラリズマブ Q8W 群がプラセボ群を上回った。Q4W 群においても一貫した改善傾向を認めた。
- SIROCCO 試験ではベンラリズマブ 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と比較して低下した。Q4W 群及び Q8W 群における当該年間喘息増悪率は、SIROCCO 試験でそれぞれ 39%（nominal $p=0.053$）及び 63%（nominal $p<0.001$）低下した。CALIMA 試験では当該年間喘息増悪率の低下は認められなかったが、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。事前に計画した 2 試験併合データの解析では、Q8W

群はプラセボ群と比較して、当該年間喘息増悪率は 38%低下した（nominal p=0.029）。（3.2.3.4 項）

- 2 試験ともに、ベンラリズマブ Q4W 群及び Q8W 群で、Week 4 に血中好酸球数のほぼ完全に除去された。Week 4 でのベースラインからの変化量（%）は SIROCCO 試験でそれぞれ−95.5%及び−90.6%、CALIMA 試験でそれぞれ−96.3%及び−97.0%であり、これらは EOT まで維持された（SIROCCO 試験でそれぞれ−95.9%及び−92.2%、CALIMA 試験でそれぞれ−94.0%及び−92.2%）。（3.2.8項）

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験から得られた、部分集団解析の結果を以下に示す。

- 地域及び国別で観察された治療効果におけるばらつきは、主に一方の試験にしか参加しなかった国でみられており、2 試験間でみられた推定治療効果（喘息増悪率の比等）での差異に関与していた。
- 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。過去の喘息増悪歴及びベースライン時の血中好酸球数はともに、臨床的な効果に関連した予測因子であった。これらの因子を単独又は組み合わせることにより、ベンラリズマブ治療で大きな効果を得られる患者を特定できると考えた。
  - CALIMA 試験でのベンラリズマブ Q4W 群及び Q8W 群並びに SIROCCO 試験での Q8W 群では、過去 12 ヵ月間に喘息増悪回数がより多い被験者は、年間喘息増悪率の低下割合が大きくなることが明らかとなり、気管支拡張薬投与前 FEV_1 が改善し、合計喘息症状スコアが低下した。過去の喘息増悪が 3 回以上の被験者では、これらの評価項目における治療効果は SIROCCO 試験及び CALIMA 試験間で同様であった。なお、過去の喘息増悪が 2 回の被験者では、これらの治療効果は試験間であまり一致していなかった。
  - ベースライン時の血中好酸球数が高い被験者は、2 つのベンラリズマブ投与レジメンで共通して、より高い年間喘息増悪率低下効果及び肺機能の改善効果があった。
- CALIMA 試験における日本人被験者では、ベンラリズマブ 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、気管支拡張薬投与前 FEV_1 の改善を認めた。また、ベンラリズマブ 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。
- SIROCCO 試験及び CALIMA 試験における青少年被験者の併合データでは、ベンラリズマブ投与被験者及びプラセボ投与被験者ともに、すべての有効性の評価項目でベースラインからの改善を示した。年間喘息増悪率、気管支拡張薬投与前 FEV_1 のベースラインから EOT までの変化量、合計喘息症状スコア、AQLQ(S)+12 について、ベンラリズマブ Q4W 群又は Q8W 群とプラセボ群との比較で、一貫した効果は認められなかった。また、これらの反復測定解析のそれぞれにおいて 95%CI が広かった。ベンラリズマブを投与された青少年被験者は小規模な被験者集団であり、プラセボを超える効果は認められなかったが、血中好中球数が成人と同程度に減少した。
- CALIMA 試験での中用量 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）では、主要及び重要な副次評価項目において、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群と比較して一貫した治療効果は認められなかった。

OCS 減量試験である ZONDA 試験から得られた、試験登録時に高用量 ICS 及び持続的な OCS 治療を受けている被験者集団における 28 週後の結果を以下に示す。（3.4項）

- 喘息コントロール下で、Week 28 における最終 OCS 投与量のベースラインからの減量割合（中央値）は、ベンラリズマブ Q4W 群及び Q8W 群が各 75%、プラセボ群 25%で、ベンラリズマブ Q4W 群及び Q8W 群ともに、プラセボ群に対し有意であった（いずれも p<0.001）。当該 OCS 減量割合について、差の中央値をホッジス・レーマン法で推定すると、Q4W 群で 33.30%、Q8W 群で 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）。
- Q4W 群及び Q8W 群では、プラセボ群と比較してそれぞれ 55%及び 70%の年間喘息増悪率の低下効果を認めた（いずれも nominal p≤0.003）。緊急処置室外来又は入院に関連した年間喘息増悪率についても、Q4W 群では 56%（nominal p=0.187）、Q8W 群では 93%（nominal p=0.018）とプラセボ群に比較して低下効果を認めた。また、Week 28 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改善は、ベンラリズマブ両群でプラセボ群を上回った（Q4W 群 0.105 L 及び Q8W 群 0.112 L、いずれも nominal p≤0.153）。合計喘息症状スコアでは、プラセボ群を上回る改善効果を Q8W 群で認めた（−0.18、nominal p=0.291）。

BISE 試験から得られた、軽症から中等症の喘息患者を対象とした被験者集団における肺機能に関する 12 週の結果を以下に示す。

- 主要評価項目である、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では、ベンラリズマブ群（Week 0、4、8 の 3 回投与）はプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。また、副次評価項目である合計喘息症状スコア及び ACQ-6 スコアについても同様の結果が得られた。

以上のように、ベンラリズマブは、軽症から中等症及び重症の喘息並びに継続的な OCS による治療を要する喘息に対する有効性を示した。

3.2.2 多重性を考慮した有効性評価項目の概要

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験の High-ICS EOS≥300/μL 集団における主要及び重要な副次評価項目の結果の概要をTable 3.2.2-1に示した。

喘息増悪試験（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、多重性を考慮した検定手順の下で、主要評価項目である年間喘息増悪率は統計学的に有意であった（nominal p<0.04）。

重要な副次評価項目における比較結果は、Holm の方法により評価し、Q4W 群の合計喘息症状スコア（SIROCCO 試験 p=0.442、CALIMA 試験 p=0.224）を除いて、すべて統計学的に有意であった。

Table 3.2.2-1 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 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 (Section 1.3.2.5).

a The crude placebo rate was 1.53 in SIROCCO and 1.03 in CALIMA (see Table 3.2.3.2-1).

b The LS mean change from baseline at EOT for placebo was 0.239 L in SIROCCO and 0.215 L in CALIMA (see Table 3.2.4.1-1).

c The LS mean change from baseline at EOT for placebo was -1.04 units in SIROCCO and -1.16 units in CALIMA (see Table 3.2.5.1-1).

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

3.2.3 喘息増悪

3.2.3.1 喘息増悪に関する要約

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験における High-ICS EOS≥300/μL 集団の喘息増悪に関する要約をTable 3.2.3.1-1に示した。

ベンラリズマブ Q4W 群及び Q8W 群で治療期間に 1 回以上の喘息増悪を経験した被験者は、SIROCCO 試験でそれぞれ 36.4%及び 34.8%、CALIMA 試験でそれぞれ 34.9%及び 39.7%であり、プラセボ群（SIROCCO 試験で 50.6%、CALIMA 試験で 50.8%）と比較して少なかった。いずれの試験でも、全投与群で、治療期間中 1～3 回の喘息増悪の発現が主であった。合計の喘息増悪回数／フォローアップ年数（粗年間喘息増悪率）は、Q4W 群、Q8W 群、プラセボ群の順に、SIROCCO 試験で 0.85、0.66、1.53、CALIMA 試験で 0.64、0.66、1.03 であった。プラセボ群における 1 回以上の喘息増悪を経験した被験者の割合は両試験で同様であったが、プラセボ群における粗年間喘息増悪率は CALIMA 試験で 1.03、SIROCCO 試験で 1.53 であり、SIROCCO 試験で高かった。

SIROCCO 試験で入院又は緊急外来、入院のみ、緊急外来のみのそれぞれに関連した喘息増悪を治療期間に 1 回以上経験した被験者は、Q4W 群及び Q8W 群において、プラセボ群に比較して少なかった。一方で CALIMA 試験では、これらのイベントの発生率は 3 つの投与群すべてで同様であった。これらのイベントのプラセボ群における発生率は、CALIMA 試験よりも SIROCCO 試験において高かった。

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験併合解析での High-ICS EOS≥300/μL 集団の喘息増悪に関する要約を 5.3.5.3-4 Table 2.2.2.1 に示した。

Table 3.2.3.1-1 喘息増悪に関する要約（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験；FAS、High-ICS EOS≥300/μL）

Event	Statistics or Category	SIROCCO (over 48 weeks) Benra 30 mg Q4W (N=275)	SIROCCO (over 48 weeks) Benra 30 mg Q8W (N=267)	SIROCCO (over 48 weeks) Placebo (N=267)	CALIMA (over 56 weeks) Benra 30 mg Q4W (N=241)	CALIMA (over 56 weeks) Benra 30 mg Q8W (N=239)	CALIMA (over 56 weeks) Placebo (N=248)
Patients with at least 1 exacerbation, n (%)	Yes	100 (36.4)	93 (34.8)	135 (50.6)	84 (34.9)	95 (39.7)	126 (50.8)
	No	175 (63.6)	174 (65.2)	132 (49.4)	157 (65.1)	144 (60.3)	122 (49.2)
Total number of exacerbations		206	156	365	163	163	270
Total number of follow-up years		242.7	236.1	238.2	254.2	245.4	261.2
Total number of exacerbations/follow-up years		0.85	0.66	1.53	0.64	0.66	1.03
Number of exacerbations per patient, n (%)	0	175 (63.6)	174 (65.2)	132 (49.4)	157 (65.1)	144 (60.3)	122 (49.2)
	1	52 (18.9)	59 (22.1)	42 (15.7)	46 (19.1)	56 (23.4)	66 (26.6)
	2	24 (8.7)	18 (6.7)	36 (13.5)	19 (7.9)	20 (8.4)	26 (10.5)
	3	11 (4.0)	8 (3.0)	23 (8.6)	10 (4.1)	12 (5.0)	19 (7.7)
	≥4	13 (4.7)	8 (3.0)	34 (12.7)	9 (3.7)	7 (2.9)	15 (6.0)
Total days of exacerbations		1584	1426	3424	1641	1443	2370
Total days of exacerbations/total follow-up years		6.5	6.0	14.4	6.5	5.9	9.1
Number of exacerbations per patient	n	275	267	267	241	239	248
	Mean	0.7	0.6	1.4	0.7	0.7	1.1
	(SD)	(1.40)	(1.05)	(1.99)	(1.29)	(1.07)	(1.79)
Total days of exacerbations per patient	n	275	267	267	241	239	248
	Mean	5.8	5.3	12.8	6.8	6.0	9.6
	(SD)	(11.62)	(12.96)	(23.32)	(18.02)	(11.11)	(20.07)
Total days of exacerbations per follow-up year	n	275	267	267	241	239	248
	Mean	6.5	6.4	14.6	6.3	6.2	9.3
	(SD)	(12.90)	(17.50)	(27.20)	(16.71)	(12.69)	(19.64)
Patients with at least 1 exacerbation associated with hospitalisation or ER visit based on adjudicated events:							
Hospitalisation or ER visit	Yes	28 (10.2)	18 (6.7)	37 (13.9)	16 (6.6)	20 (8.4)	20 (8.1)
Hospitalisation	Yes	15 (5.5)	12 (4.5)	20 (7.5)	9 (3.7)	14 (5.9)	10 (4.0)
ER visit	Yes	16 (5.8)	6 (2.2)	20 (7.5)	8 (3.3)	8 (3.3)	10 (4.0)

Data for exacerbations requiring hospitalisation or ER visit was taken from information collected on eCRF.

Benra Benralizumab; eCRF electronic case report form; ER Emergency room; ICS Inhaled corticosteroids; N Number of patients in treatment group; n Number of patients in analysis; SD Standard deviation.

Source: 5.3.5.1-3 Table 12.2.2.10; 5.3.5.1-4 Table 12.2.2.10

3.2.3.2 年間喘息増悪率（主要な有効性評価項目）

【主要な有効性対象集団（High-ICS EOS≥300/μL）】

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験における High-ICS EOS≥300/μL 集団の年間喘息増悪率（主要評価項目）をTable 3.2.3.2-1、SIROCCO 試験、CALIMA 試験、SIROCCO 試験及び CALIMA 試験併合解析における High-ICS EOS≥300/μL 集団の年間喘息増悪率比（プラセボ群に対する各ベンラリズマブ群の比）の比較をFigure 3.2.3.2-1に示した。

ベンラリズマブ 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 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。これらの結果は、2 つの試験で確認され、併合データにおいても Q4W 群及び Q8W 群のいずれも p<0.001 であり個々の試験結果を支持するものであった（Figure 3.2.3.2-1、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。その試験×治療の交互作用の p 値は 0.097 で、p=0.05 の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相違を示していた（3.3.2項）。

粗年間喘息増悪率はモデルから推定された増悪率と差異があった（5.3.5.3-4 Section 3.2.3.2）。個々の試験の SAP で特定したように、マージナル標準化法は主要な解析結果を更に特徴付けるためのサポーティブな解析と考えていた。マージナル標準化法で算出されるモデル推定率は1.3.2.4項 1）で述べたように粗年間喘息増悪率とより整合した。したがって、これらのマージナル標準化法の年間喘息増悪率を年間喘息増悪率のデータを示す表すべてに含めた。治療効果（年間喘息増悪率の比、95%CI、p 値）が双方の手法で同等であることを確認することが重要である。なお、最小二乗平均値及びマージナル標準化法での喘息増悪率の両方の解析結果については5.3.5.3-4 Table 18 に示した。

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験は、ベンラリズマブ投与レジメン間での差異を検出するために計画されておらず十分な検出力は有していないが、Q4W 及び Q8W の両レジメンを比較する事後解析を実施した。SIROCCO 試験及び CALIMA 試験の併合データにおいて、年間喘息増悪率の比は 0.98（95%CI: 0.80, 1.20）であり、投与群間で同様であった（nominal p=0.846）。本解析結果は 5.3.5.3-4 Table 2.2.1.1.2 に示した。

Table 3.2.3.2-1 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
Annual exacerbation rate, estimate	0.73	0.65	1.33	0.60	0.66	0.93
(95% CI)	(0.60, 0.89)	(0.53, 0.80)	(1.12, 1.58)	(0.48, 0.74)	(0.54, 0.82)	(0.77, 1.12)
Absolute difference, estimate	-0.60	-0.68		-0.33	-0.26	
(95% CI)	(-0.87, -0.33)	(-0.95, -0.41)		(-0.54, -0.12)	(-0.48, -0.04)	
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.

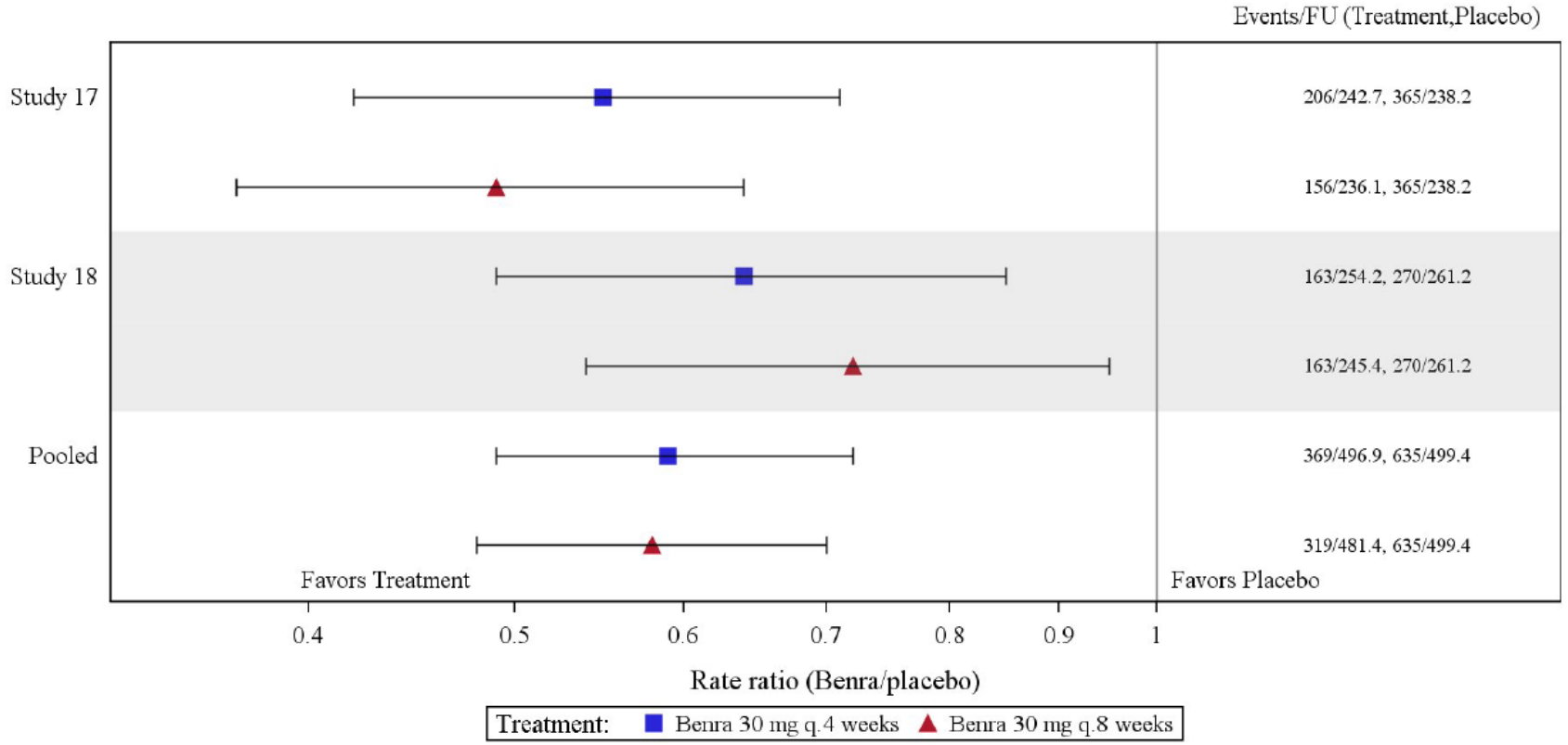
Annual exacerbation rates were model estimated.

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 3.2.3.2-1 年間喘息増悪率比の比較：負の二項モデル - フォレストプロット（SIROCCO 試験、CALIMA 試験、SIROCCO 試験及び CALIMA 試験併合解析；FAS、High-ICS EOS≥300/μL）



Benra Benralizumab; ICS Inhaled corticosteroids; FU Total follow-up time (years); Study 17 SIROCCO; Study 18 CALIMA.
Source: 5.3.5.3-4 Figure 2.2.1.2

感度分析

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験の両試験で、欠測データが及ぼす影響について、主要及び重要な副次評価項目における様々な感度分析を実施した。3 つの多重代入法（MAR、Partial-DRMI、DRMI）をこれらのエンドポイントにおける欠測データに対する頑健性を評価するために用いた。

CALIMA 試験（5.3.5.1-4 Section 7.6.1.3）及び SIROCCO 試験（5.3.5.1-3 Section 7.6.1.3）の各 CSR で示したように、3 つの多重代入法での結果は主要な有効性解析の結果と一致しており、両試験で欠測データに対する頑健性が確認された。これらの MAR、Partial-DRMI、DRMI での多重代入法の結果は、主要評価項目（5.3.5.3-4 Table 2.2.1.4、5.3.5.3-4 Table 2.2.1.6、5.3.5.3-4 Table 2.2.1.8）及び重要な副次評価項目（5.3.5.3-4 Table 2.4.2.4、5.3.5.3-4 Table 2.4.2.6、5.3.5.3-4 Table 2.4.2.8、5.3.5.3-4 Table 2.5.2.4、5.3.5.3-4 Table 2.5.2.6、5.3.5.3-4 Table 2.5.2.8）の併合データにより支持された。欠測データ解析の全結果は 5.3.5.3-4 Appendix A に示した。

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験の両試験で、治験薬投与中止時の来院後に実施された評価を除いた治験薬投与期間のデータでの感度分析の結果は、主要及び重要な副次評価項目の全期間での解析の結果と一致していた（5.3.5.1-3 Section 7.6.1.2、5.3.5.1-4 Section 7.6.1.2）。これらの結果は、治験薬投与期間の併合データに対する主要評価項目（5.3.5.3-4 Figure 2.2.4）及び重要な副次評価項目（5.3.5.3-4 Table 2.4.2.5、5.3.5.3-4 Table 2.4.2.7、5.3.5.3-4 Table 2.4.2.9、5.3.5.3-4 Table 2.5.2.5、5.3.5.3-4 Table 2.5.2.7、5.3.5.3-4 Table 2.5.2.9）の MAR、Partial-DRMI、DRMI での解析により支持された。

更に、SIROCCO 試験及び CALIMA 試験における、治験実施計画書からの重要な逸脱があった被験者を除いた事後の感度分析の結果は、主要な解析結果と一致していた（5.3.5.1-3 Section 7.6.1.8、5.3.5.1-4 Section 7.6.1.9）。なお、本感度分析は併合データでは実施しなかった。

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験における、PK 結果に異常値が認められた被験者を除いた事後の感度分析（1.3.4項）の結果は、主要及び重要な副次評価項目における全解析結果と一致していた（5.3.5.3-4 Table 2.1.3）。

【High-ICS 集団】

（1）SIROCCO 試験

SIROCCO 試験における High-ICS 集団の年間喘息増悪率（主要評価項目）をTable 3.2.3.2-2に示した。ベンラリズマブ 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、High-ICS EOS≥300/μL 集団と比較して低下は小さかった。

Table 3.2.3.2-2 年間喘息増悪率（主要評価項目）（SIROCCO 試験；FAS、High-ICS）

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	399	310	351.7	0.77	(0.65, 0.90)	-0.52	(-0.74, -0.31)	0.59	(0.48, 0.73)
Benra 30 mg Q8W	398	278	352.1	0.76	(0.65, 0.89)	-0.53	(-0.75, -0.32)	0.59	(0.48, 0.73)
Placebo	407	530	363.9	1.29	(1.12, 1.48)				

Benra= Benralizumab. N=Number of patients in treatment group. CI=Confidence interval.
Statistical analysis model: a negative binomial model including covariates treatment group, number of exacerbations in the previous year, and use of maintenance oral corticosteroids. 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 48 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: 5.3.5.3-1 Table 535313-1

（2）CALIMA 試験

CALIMA 試験における High-ICS 集団の年間喘息増悪率（主要評価項目）をTable 3.2.3.2-3に示した。ベンラリズマブ 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、High-ICS EOS≥300/μL 集団の結果と同様であった。

Table 3.2.3.2-3 年間喘息増悪率（主要評価項目）（CALIMA 試験；FAS、High-ICS）

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	357	265	374.9	0.65	(0.55, 0.77)	-0.36	(-0.54, -0.18)	0.65	(0.52, 0.80)
Benra 30 mg Q8W	364	256	367.4	0.68	(0.58, 0.81)	-0.33	(-0.51, -0.14)	0.68	(0.54, 0.84)
Placebo	370	437	384.4	1.01	(0.88, 1.17)				

Benra= Benralizumab. N=Number of patients in treatment group. CI=Confidence interval.

Statistical analysis model: a negative binomial model including covariates 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 535323-1.3.2

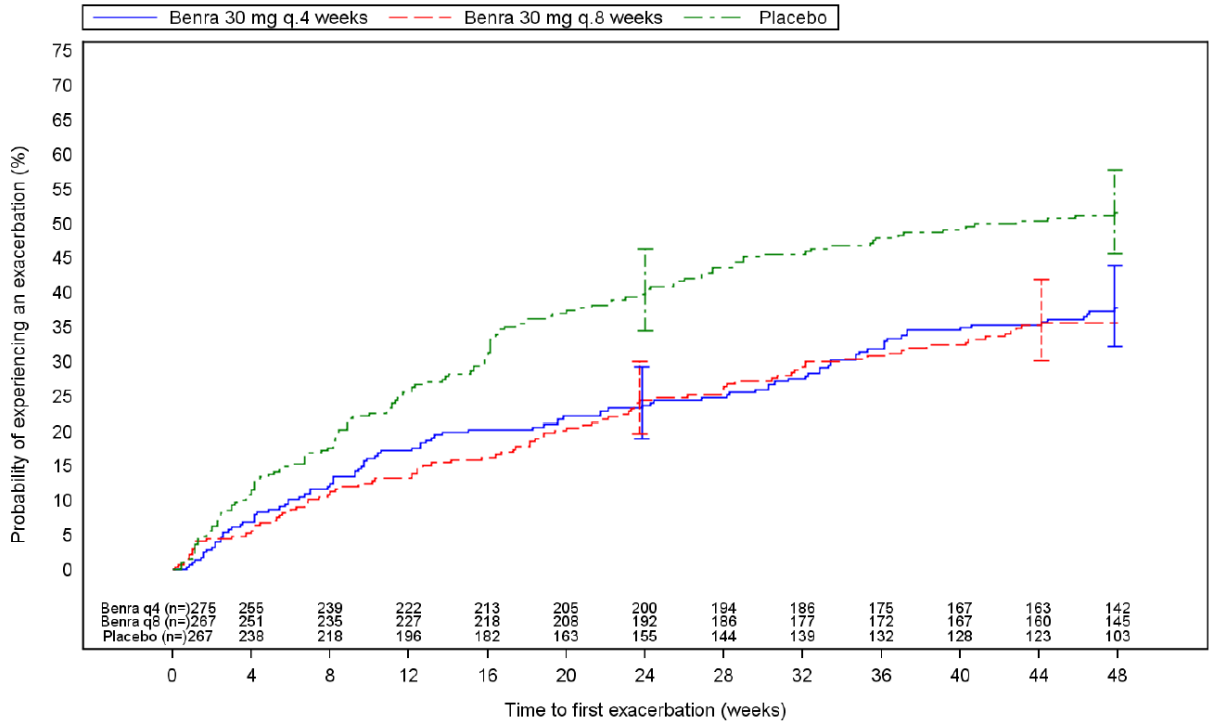
3.2.3.3 1 回以上の喘息増悪を起こした被験者の割合及び初回の喘息増悪までの期間（副次評価項目）

ベンラリズマブ Q4W 群及び Q8W 群における治療期間に 1 回以上の喘息増悪が発現した被験者割合は、SIROCCO 試験でそれぞれ 36.4%及び 34.8%、CALIMA 試験でそれぞれ 34.9%及び 39.7%で、プラセボ群（SIROCCO 試験で 50.6%、CALIMA 試験で 50.8%）と比較して低かった。Q4W 群及び Q8W 群のオッズ比は、SIROCCO 試験でそれぞれ 0.54（95%CI: 0.37, 0.78）及び 0.62（95%CI: 0.43, 0.90）、いずれも nominal p≤0.010（5.3.5.1-3 Table 12.2.3.1）であり、CALIMA 試験でそれぞれ 0.46（95%CI: 0.31, 0.69）及び 0.65（95%CI: 0.45, 0.95）、いずれも nominal p≤0.023 であった（5.3.5.1-4 Table 12.2.3.1）。これらの結果は主要な解析結果と一致しており、プラセボと比較してベンラリズマブの両レジメンが喘息増悪を改善することを支持するものであった。

喘息増悪の発現の確率が低かったことにより示されるように、SIROCCO 試験及び CALIMA 試験における Q4W 群及び Q8W 群のいずれも、初回の喘息増悪までの期間はプラセボと比較して長かった。ハザード比は、Q4W 群及び Q8W 群で SIROCCO 試験はそれぞれ 0.63（95%CI: 0.49, 0.82）及び 0.60（95%CI: 0.46, 0.78）、いずれも nominal p<0.001（5.3.5.1-3 Table 12.2.3.2）であり、CALIMA 試験はそれぞれ 0.61（95%CI: 0.46, 0.80）及び 0.73（95%CI: 0.55, 0.95）、nominal p≤0.018 であった（5.3.5.1-4 Table 12.2.3.2）。

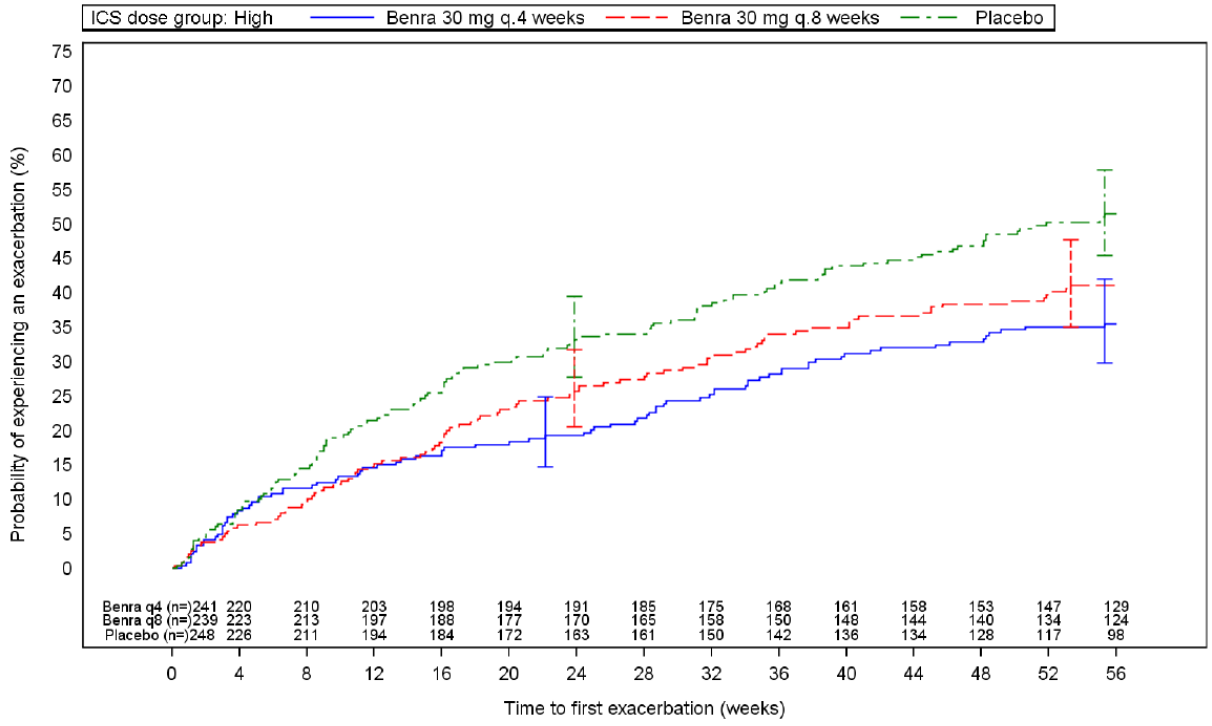
初回の喘息増悪までの期間について、SIROCCO 試験及び CALIMA 試験における Kaplan-Meier プロットによる累積発生曲線をそれぞれFigure 3.2.3.3-1及びFigure 3.2.3.3-2に示した。ベンラリズマブ Q4W 群及び Q8W 群ともに、全治療期間で喘息増悪を経験する確率はプラセボ群よりも明らかに低かった。なお、併合データでの本関連項目の解析の結果は 5.3.5.3-4 Table 2.3.1.1 及び 5.3.5.3-4 Figure 2.3.1 に示した。

Figure 3.2.3.3-1 初回の喘息増悪期間 - Kaplan-Meier 累積発生曲線（SIROCCO 試験 ; FAS、High-ICS EOS≥300/μL）



Benra Benralizumab; ICS Inhaled corticosteroids; n Number of patients in the analysis.
Source: 5.3.5.1-3 Figure 12.6.2.12

Figure 3.2.3.3-2 初回の喘息増悪期間 - Kaplan-Meier 累積発生曲線（CALIMA 試験；FAS、High-ICS EOS≥300/μL）



Benra Benralizumab; ICS Inhaled corticosteroids; n Number of patients in the analysis.
Source: 5.3.5.1-4 Figure 12.6.2.12

3.2.3.4 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（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喘息増悪回数は個々の試験で少ないことが推測されたので、本評価項目の評価には併合データを用いることを事前に計画した（1.3.1項）。本評価項目で、SIROCCO 試験及び CALIMA 試験との間で差異が認められたことから、個々の試験結果を併記した形でTable 3.2.3.4-1に示し、併合データの結果についてTable 3.2.3.4-2に示した。

緊急外来又は入院を伴う喘息増悪回数は CALIMA 試験のプラセボ群では 26 回であったのに対し、SIROCCO 試験のプラセボ群では 50 回と約 2 倍であった。この差が、両試験間でみられた結果の違いの要因となった。試験登録時に、過去 12 ヵ月間に入院を伴う喘息増悪が 1 回もない被験者の割合は、SIROCCO 試験より CALIMA 試験で高かった（Table 3.1.1.1.1-6）。治験期間中、本イベント回数及び粗喘息増悪率はベンラリズマブ群では同様であった。SIROCCO 試験ではプラセボ群により多くのイベント数があったことから、CALIMA 試験よりも SIROCCO 試験でより顕著な治療効果が得られたと考えられる。CALIMA 試験におけるこれらのイベントについては、イベント回数が少なく、3 投与群で同様であり、プラセボとの違いは認められなかった。

SIROCCO 試験では、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は、Q4W 群及び Q8W 群ともに、プラセボ群と比較してそれぞれ 39%及び 63%の低下が認められた（それぞれ nominal p=0.053 及び nominal p<0.001）。Q8W 群でプラセボ群と比較して認められた低下は、より詳細には緊急外来を伴う年間喘息増悪率の低下が 77%（nominal p=0.003）、入院を伴う年間喘息増悪率の低下が 52%（nominal p=0.060）であった。同様に、Q4W 群で認められた低下は、緊急外来を伴う場合が 41%、入院を伴う場合が 38%と同程度であった。CALIMA 試験では、本イベント回数及び粗喘息増悪率は低く、上述した SIROCCO 試験と同様の結果は認められなかった。

Table 3.2.3.4-1 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比（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)
Associated with an adjudicated ER visit or hospitalisation						
Number of events	34	20	50	23	28	26
Total follow-up time (years)	242.7	236.1	238.2	254.2	245.4	261.2
Crude annual exacerbation rate	0.14	0.08	0.21	0.09	0.11	0.10
Marginal annual exacerbation rate, estimate	0.15	0.09	0.25	0.09	0.12	0.10
(95% CI)	(0.10, 0.24)	(0.05, 0.16)	(0.17, 0.38)	(0.06, 0.15)	(0.08, 0.19)	(0.06, 0.15)
Marginal absolute difference, estimate	-0.10	-0.16	-	-0.01	0.02	-
(95% CI)	(-0.21, 0.01)	(-0.26, -0.06)	-	(-0.07, 0.06)	(-0.05, 0.09)	-
Rate ratio (benra/placebo)	0.61	0.37	-	0.93	1.23	-
(95% CI)	(0.37, 1.01)	(0.20, 0.67)	-	(0.48, 1.82)	(0.64, 2.35)	-
p-value	0.053	<0.001	-	0.837	0.538	-

Table 3.2.3.4-1 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比（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験；FAS、High-ICS EOS≥300/μL） (Continued)

	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)
Associated with an adjudicated hospitalisation						
Number of events	17	14	26	12	18	15
Total follow-up time (years)	242.7	236.1	238.2	254.2	245.4	261.2
Crude annual exacerbation rate	0.07	0.06	0.11	0.05	0.07	0.06
Marginal annual exacerbation rate, estimate	0.09	0.07	0.14	0.05	0.07	0.05
(95% CI)	(0.04, 0.18)	(0.03, 0.14)	(0.07, 0.27)	(0.03, 0.10)	(0.04, 0.13)	(0.03, 0.09)
Marginal absolute difference, estimate	-0.05	-0.07	-	0.00	0.02	-
(95% CI)	(-0.14, 0.03)	(-0.16, 0.01)	-	(-0.04, 0.05)	(-0.03, 0.08)	-
Rate ratio (benra/placebo)	0.62	0.48	-	1.02	1.48	-
(95% CI)	(0.31, 1.27)	(0.22, 1.03)	-	(0.42, 2.49)	(0.65, 3.37)	-
p-value	0.192	0.060	-	0.970	0.356	-
Associated with an adjudicated ER visit						
Number of events	18	6	25	11	11	11
Total follow-up time (years)	242.7	236.1	238.2	254.2	245.4	261.2
Crude annual exacerbation rate	0.07	0.03	0.10	0.04	0.04	0.04
Marginal annual exacerbation rate, estimate	0.08	0.03	0.13	0.04	0.06	0.04
(95% CI)	(0.04, 0.14)	(0.01, 0.08)	(0.07, 0.24)	(0.02, 0.08)	(0.03, 0.12)	(0.02, 0.08)
Marginal absolute difference, estimate	-0.05	-0.10	-	-0.00	0.02	-
(95% CI)	(-0.13, 0.02)	(-0.18, -0.02)	-	(-0.04, 0.04)	(-0.04, 0.07)	-
Rate ratio (benra/placebo)	0.59	0.23	-	0.95	1.38	-
(95% CI)	(0.29, 1.20)	(0.09, 0.62)	-	(0.35, 2.61)	(0.49, 3.88)	-
p-value	0.149	0.003	-	0.921	0.538	-

Statistical analysis model: a negative binomial model including covariates treatment group, region (In CALIMA, for combined ER visit or hospitalisation only), number of exacerbations (for SIROCCO) and any exacerbations (for CALIMA) resulting in ER or hospitalisation, hospitalisation alone, or ER visit alone (as applicable) 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; ER Emergency room; ICS Inhaled corticosteroids; N Number of patients in treatment group.

Source: 5.3.5.1-3 Table 12.2.2.23, Table 12.2.2.24, Table 12.2.2.25, Table 12.2.2.33, Table 12.2.2.34, and Table 12.2.2.35; 5.3.5.1-4 Table 12.2.2.23.1, Table 12.2.2.24, Table 12.2.2.25, Table 12.2.2.33, Table 12.2.2.34, and Table 12.2.2.35

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験の併合解析では、SIROCCO 試験で認められた正の治療効果が CALIMA 試験の結果により低下したものの、Q8W 群ではプラセボ群と比較して緊急外来又は入院を伴う年間喘息増悪率は 38%低下し（nominal p=0.029）、Q4W 群では 29%低下した（nominal p=0.106）。Q4W 群及び Q8W 群ともに、プラセボ群と比較して緊急外来を伴う年間喘息増悪率はそれぞれ 25%及び 44%低下し、入院を伴う年間喘息増悪率はそれぞれ 27%及び

20%低下した（ただし、これらはすべて p>0.05）。なお、入院又は緊急外来を必要とする初回の喘息増悪までの期間の Kaplan-Meier プロットを 5.3.5.3-4 Figure 2.3.3 に示した。

Table 3.2.3.4-2 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比（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験併合解析；FAS、High-ICS EOS≥300/μL）

	Benra 30 mg Q4W (N=516)	Benra 30 mg Q8W (N=506)	Placebo (N=515)
Associated with an adjudicated ER visit or hospitalisation			
Number of events	57	48	76
Total follow-up time (years)	496.9	481.4	499.4
Crude annual exacerbation rate	0.11	0.10	0.15
Marginal annual exacerbation rate, estimate	0.12	0.10	0.16
(95% CI)	(0.09, 0.16)	(0.07, 0.14)	(0.12, 0.21)
Marginal absolute difference, estimate	-0.05	-0.06	-
(95% CI)	(-0.10, 0.01)	(-0.12, -0.01)	-
Rate ratio (benra/placebo)	0.71	0.62	-
(95% CI)	(0.47, 1.07)	(0.41, 0.95)	-
p-value	0.106	0.029	-
Associated with an adjudicated hospitalisation			
Number of events	29	32	41
Total follow-up time (years)	496.9	481.4	499.4
Crude annual exacerbation rate	0.06	0.07	0.08
Marginal annual exacerbation rate, estimate	0.06	0.07	0.08
(95% CI)	(0.04, 0.09)	(0.04, 0.10)	(0.06, 0.12)
Marginal absolute difference, estimate	-0.02	-0.02	-
(95% CI)	(-0.06, 0.02)	(-0.06, 0.02)	-
Rate ratio (benra/placebo)	0.73	0.80	-
(95% CI)	(0.42, 1.28)	(0.46, 1.39)	-
p-value	0.270	0.432	-
Associated with an adjudicated ER visit			
Number of events	29	17	36
Total follow-up time (years)	496.9	481.4	499.4
Crude annual exacerbation rate	0.06	0.04	0.07
Marginal annual exacerbation rate, estimate	0.06	0.04	0.07
(95% CI)	(0.04, 0.08)	(0.02, 0.07)	(0.05, 0.11)
Marginal absolute difference, estimate	-0.02	-0.03	-
(95% CI)	(-0.05, 0.02)	(-0.07, 0.00)	-
Rate ratio (benra/placebo)	0.75	0.56	-
(95% CI)	(0.43, 1.32)	(0.30, 1.06)	-
p-value	0.323	0.077	-

Statistical analysis model: a negative binomial model including covariates study code, treatment group, region, any exacerbations resulting in ER visit or hospitalisation, hospitalisation alone, or ER visit alone (as applicable) in the previous year, and use of maintenance oral corticosteroids. For CALIMA, the region was excluded from the model.

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; ER Emergency room; ICS Inhaled corticosteroids; N Number of patients in treatment group.

Source: 5.3.5.3-4 Table 2.2.3.1, 5.3.5.3-4 Table 2.2.3.1.1, 5.3.5.3-4 Table 2.2.3.3, 5.3.5.3-4 Table 2.2.3.3.1, 5.3.5.3-4 Table 2.2.3.5, and 5.3.5.3-4 Table 2.2.3.5.1

3.2.4 肺機能

3.2.4.1 気管支拡張薬投与前 FEV_1（重要な副次評価項目）

【主要な有効性対象集団（High-ICS EOS≥300/μL）】

喘息増悪試験での重要な副次評価項目とした 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は、3.2.2項に示したように多重性を考慮した階層的な検定手順に基づいて解析した結果、SIROCCO 試験及び CALIMA 試験のいずれもベンラリズマブ Q4W 群及び Q8W 群の 2 つの投与レジメンで有意であった。

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験での High-ICS EOS≥300/μL 集団の 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をTable 3.2.4.1-1に示した。また、High-ICS EOS≥300/μL 集団（SIROCCO 試験、CALIMA 試験、SIROCCO 試験及び CALIMA 試験併合解析）の EOT における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プラセボとの差のフォレストプロットをFigure 3.2.4.1-1に示した。なお、両試験共通の最終評価時点である Week 48 におけるフォレストプロットを 5.3.5.3-4 Figure 2.4.1.2 に示した。

FEV_1 のベースライン平均値は、個々の試験において投与群間で同様であった。ベースライン FEV_1 値は試験間で差が認められるものの、%FEV_1 の平均値は試験間で同様であった（Table 3.1.1.1.1-5）。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（最小二乗平均値）は、Q4W 群及び Q8W 群並びにプラセボ群で、SIROCCO 試験ではそれぞれ 0.345、0.398、0.239 L、CALIMA 試験ではそれぞれ 0.340、0.330、0.215 L と両試験で改善が認められた。また、両試験ともに、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（最小二乗平均値）のプラセボ群との差（ベンラリズマブ－プラセボ、以下同様）は、SIROCCO 試験及び CALIMA 試験の順に、Q4W 群でそれぞれ 0.106 及び 0.125 L（p≤0.022）、Q8W 群でそれぞれ 0.159 及び 0.116 L（p≤0.010）であり、統計学的に有意な改善を示した。これらの結果は、2 つの試験で確認され、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（Figure 3.2.4.1-1、5.3.5.3-4 Table 2.4.1.1、5.3.5.3-4 Table 2.4.2.1）。その治療効果は、SIROCCO 試験の Q8W 群での改善度（0.159 L、p=0.001）がより大きかったことを除いて、両群ともに試験間で同様であった。

Table 3.2.4.1-1 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（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

Table 3.2.4.1-1 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（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験；FAS、High-ICS EOS≥300/μL）(Continued)

	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)
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	-

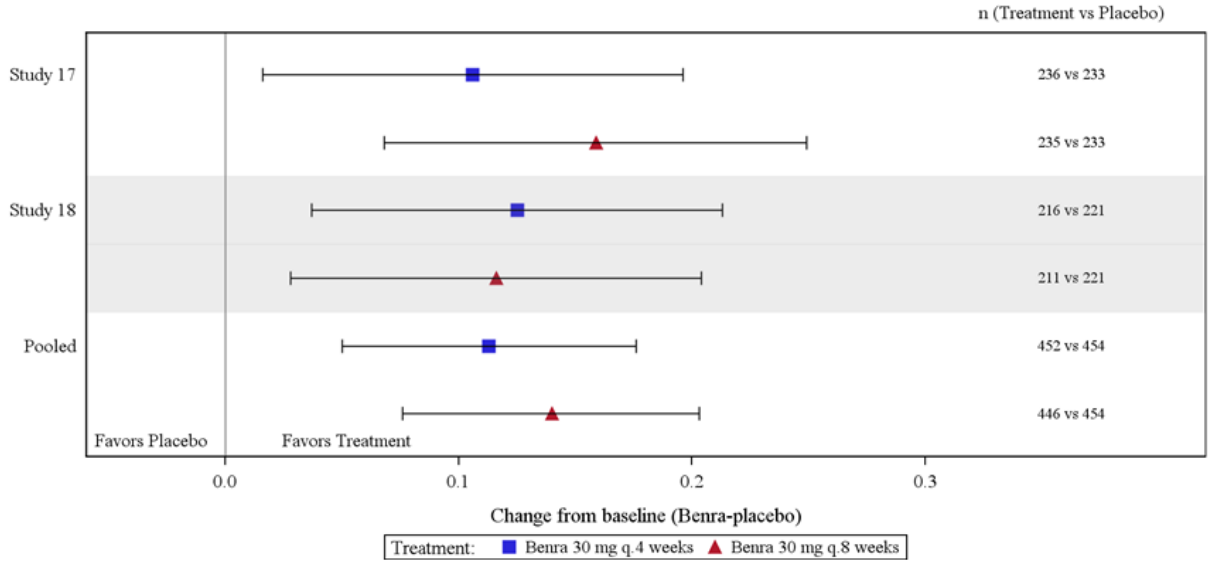
The model was: Change from baseline in pre-bronchodilator FEV_1 = Treatment + baseline pre-bronchodilator FEV_1 + region + use of maintenance oral corticosteroids + visit + treatment*visit. The number of patients in the repeated measures analysis represents all patients with baseline and at least 1 post-baseline 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 3.2.4.1-1 EOT における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プラセボとの差：反復測定解析 - フォレストプロット（SIROCCO 試験、CALIMA 試験、SIROCCO 試験及び CALIMA 試験併合解析；FAS、High-ICS EOS≥300/μL）



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

Benra Benralizumab; EOT End of Treatment; FEV_1 Forced expiratory volume in 1 second; ICS Inhaled corticosteroids; n Number of patients with data at baseline and EOT; Study 17 SIROCCO; Study 18 CALIMA.

Source: 5.3.5.3-4 Figure 2.4.1.3

感度分析

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験の両試験で、気管支拡張薬投与前 FEV_1 の欠測データが及ぼす影響を評価するために実施したすべての感度分析の結果は、3.2.3項の感度分析で示したように、その重要な副次的評価項目の解析と一致していた。詳細は、各試験の CSR（5.3.5.1-3 Section 7.6.1.3 及び 5.3.5.1-4 Section 7.6.1.3）に示した。欠測データ解析の全結果は 5.3.5.3-4 Appendix A に示した。

気管支拡張薬投与前 FEV_1 の推移

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Figure 3.2.4.1-2に示した。

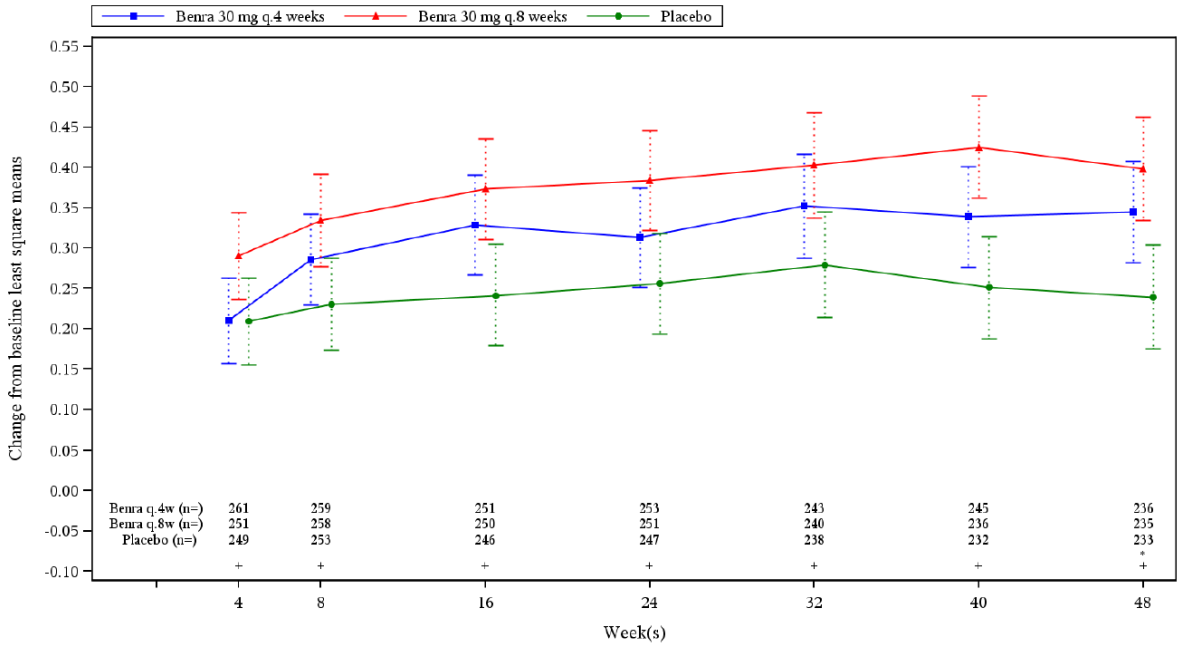
SIROCCO 試験及び CALIMA 試験でともに、気管支拡張薬投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）はプラセボ群と比較して、Week 4 に改善を認め、EOT まで維持された（両試験のすべての来院時において nominal $p<0.05$）。

ベンラリズマブ Q4W 群では、CALIMA 試験では Week 4 から Week 56 までプラセボ群と比較して改善を認めており（評価時の多くは nominal $p<0.05$）、SIROCCO 試験では Week 8 から Week 48 までプラセボ群を上回っていた（ただし、評価時の多くは nominal $p>0.05$）。すべての被験者が同じ投与スケジュールで投与した SIROCCO 試験の Week 4 では、Q4W 群と Q8W 群での治療効果において数値的な差異があるようにみられたが、これらの差異は CALIMA 試験又は SIROCCO 試験で同じ評価時点で実施した PEF では認められなかった（5.3.5.1-3 Figure 9）。

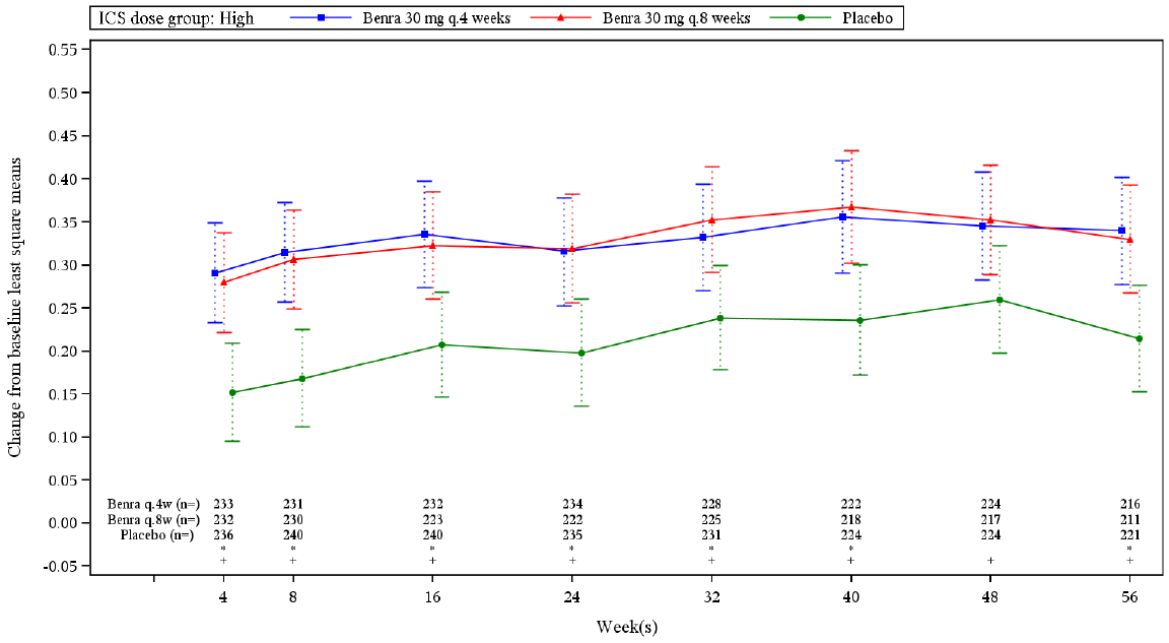
SIROCCO 試験及び CALIMA 試験は、ベンラリズマブ投与レジメン間での差異を検出するために計画されておらず検出力は有していないが、Q4W 及び Q8W の両レジメンを比較する事後解析を実施した。気管支拡張薬投与前 FEV_1 における治療効果はレジメン間で同様であった。レジメン間の差が nominal $p<0.05$ となった評価時点はなく、最大の最小二乗平均値の差は Week 40 での 0.054 L（nominal $p=0.099$）であった（5.3.5.3-4 Table 2.4.2.1.1）。

Figure 3.2.4.1-2 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
（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験；FAS、High-ICS EOS≥300/μL）

SIROCCO 試験



CALIMA 試験



Error bars represent 95% confidence intervals. P-values were 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; ICS Inhaled corticosteroids; n Number of patients with data at that visit.
Source: 5.3.5.1-3 Figure 12.6.2.18; 5.3.5.1-4 Figure 12.6.2.18

【High-ICS 集団】

（1）SIROCCO 試験

SIROCCO 試験での High-ICS 集団の EOT（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をTable 3.2.4.1-2に示した。

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（最小二乗平均値）は、Q4W 群及び Q8W 群並びにプラセボ群で、それぞれ 0.272、0.352、0.208 L と改善が認められた。High-ICS EOS≥300/μL 集団（それぞれ 0.345、0.398、0.239 L）と比較して、Q4W 群では低値であった。また、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のプラセボ群との差は、Q4W 群及び Q8W 群でそれぞれ 0.065 L（95%CI: −0.006, 0.135）及び 0.145 L（95%CI: 0.074, 0.215）であった。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（それぞれ 0.106、0.159 L）と比較して Q4W 群での改善幅は小さかった。

Table 3.2.4.1-2 EOT（Week 48）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（SIROCCO 試験；FAS、High-ICS）

Timepoint	Comparison	n	Estimate for groups	Difference between groups	
				Estimate for difference	(95% CI)
Week 48	Benra 30 mg Q4W (N=391) vs Placebo (N=399)	341 vs 358	0.272 vs 0.208	0.065	(-0.006, 0.135)
	Benra 30 mg Q8W (N=393) vs Placebo (N=399)	354 vs 358	0.352 vs 0.208	0.145	(0.074, 0.215)

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 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: 5.3.5.3-1 Table 535313-2

（2）CALIMA 試験

CALIMA 試験での High-ICS 集団の EOT（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をTable 3.2.4.1-3に示した。

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（最小二乗平均値）は、Q4W 群及び Q8W 群並びにプラセボ群で、それぞれ 0.302、0.270、0.197 L と改善が認められた。いずれの群でも High-ICS EOS≥300/μL 集団（それぞれ 0.340、0.330、0.215 L）と比較して低値であった。また、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のプラセボ群との差は、Q4W 群及び Q8W 群でそれぞれ 0.105 L（95%CI: 0.036, 0.175）及び 0.073 L（95%CI: 0.003, 0.142）であった。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（それぞれ 0.125、0.116 L）と比較して Q8W 群での改善幅が小さかった。

Table 3.2.4.1-3 EOT（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、High-ICS）

Timepoint	Comparison	n	Estimate for groups	Difference between groups	
				Estimate for difference	(95% CI)
Week 56	Benra 30 mg Q4W (N=352) vs Placebo (N=360)	317 vs 320	0.302 vs 0.197	0.105	(0.036, 0.175)
	Benra 30 mg Q8W (N=359) vs Placebo (N=360)	309 vs 320	0.270 vs 0.197	0.073	(0.003, 0.142)

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 535323-15.3.2

3.2.4.2 他の副次的な肺機能評価項目

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験ともに、他の副次評価項目（気管支拡張薬投与後の FEV_1、朝の PEF、夜の PEF）におけるベースラインから EOT までの変化量は、重要な副次評価項目の気管支拡張薬投与前 FEV_1 で認められた結果（3.2.4.1項）を支持する結果であった（5.3.5.3-4 Table 22）。EOT において、Q4W 群及び Q8W 群のいずれも、これらの副次的な肺機能評価項目でプラセボ群を上回る改善を認めた（すべて nominal p≤0.037）。詳細は、各試験の CSR（5.3.5.1-3 Section 7.1.3.1 及び Section 7.1.3.2、5.3.5.1-4 Section 7.1.3.1 及び Section 7.1.3.2）に示した。

3.2.5 喘息症状

喘息症状及び他の喘息管理指標（ePRO による）は日誌（喘息症状スコア、発作治療薬の使用、家庭での肺機能（PEF）、発作治療薬を必要とする喘息症状による夜間覚醒）、並びに ACQ-6 により評価された副次評価項目を含めた。日誌及び家庭での PEF の評価について、2 週ごとの平均値を日誌の入力データを用いて算出した。なお、夜間覚醒については 2 週間の割合で算出した。

日中及び夜間の喘息症状は、毎朝及び毎夜に喘息日誌に記載した。症状は 0～3 の 4 つのスケール及び評価時期により異なる選択肢（朝：3 - 喘息のために眠ることができなかった、夜：3 - 喘息のために通常の活動ができなかった、等）を用いた。朝及び夜のスコアは 0～3、合計スコアは 0～6 の範囲であり、症状改善はスコア低下により示した。

3.2.5.1 合計喘息症状スコア（重要な副次評価項目）

【主要な有効性対象集団（High-ICS EOS≥300/μL）】

重要な副次評価項目とした 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は、3.2.2項に示したように多重性を考慮した階層的な検定手順に基づいて解析した結果、SIROCCO 試験及び CALIMA 試験のいずれも、Q4W 群では有意差は認められなかったものの、Q8W 群ではプラセボ群と比較して有意であった。

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 3.2.5.1-1に示した。また、High-ICS EOS≥300/μL 集団（SIROCCO 試験、CALIMA 試験、SIROCCO/CALIMA 試験併合）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のプラセボとの差のフォレストプロットをFigure 3.2.5.1-1に示した。なお、両試験共通の最終評価時点である Week 48 におけるフォレストプロットを 5.3.5.3-4 Figure 2.5.1.2 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。また、ベースライン時の症状の状態は3.1.1.1項で叙述した。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（最小二乗平均値）は、Q4W 群及び Q8W 群並びにプラセボ群で、SIROCCO 試験ではそれぞれ−1.12、−1.30、−1.04、CALIMA 試験では−1.28、−1.40、−1.16 と改善が認められた。両試験の Q8W 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められ、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）であった。これらの結果は、2 つの試験で確認され、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（Figure 3.2.5.1-1、5.3.5.3-4 Table 2.5.1.1、5.3.5.3-4 Table 2.5.2.1）。また、Q4W 群においてもプラセボ群との差が SIROCCO 試験で−0.08 及び CALIMA 試験で−0.12 であり、Q4W 群で改善傾向にあったが、統計学的な有意差はなかった。

Table 3.2.5.1-1 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.

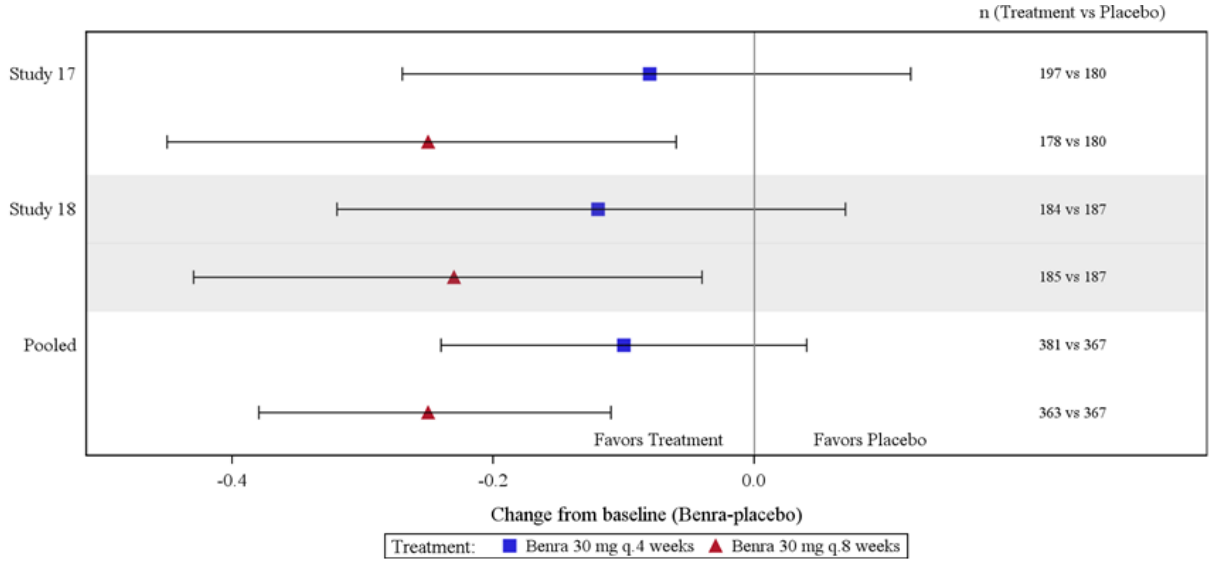
Baseline was defined as the average of data collected from the evening of study day -10 to the morning of study day 1. Each timepoint was calculated as bi-weekly means based on daily diary data. If more than 50% of scores were missing in a 14-day period then this was considered as missing.

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

Figure 3.2.5.1-1 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との差：反復測定解析 - フォレストプロット（SIROCCO 試験、CALIMA 試験、SIROCCO 試験及び CALIMA 試験併合解析；FAS、High-ICS EOS≥300/μL）



End of treatment was Week 48 in SIROCCO and Week 56 in CALIMA.
Benra Benralizumab; EOT End of Treatment; ICS Inhaled corticosteroids; n Number of patients with data at baseline and EOT; Study 17 SIROCCO; Study 18 CALIMA.
Source: 5.3.5.3-4 Figure 2.5.1.3

感度分析

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験の両試験で、合計喘息症状スコアの欠測データが及ぼす影響を評価するために実施したすべての感度分析の結果は、3.2.3項の感度分析で示したように、その重要な副次的評価項目の解析と一致していた。詳細は、各試験の CSR（5.3.5.1-3 Section 7.6.1.3 及び 5.3.5.1-4 Section 7.6.1.3）に示した。欠測データ解析の全結果は 5.3.5.3-4 Appendix A に示した。

合計喘息症状スコアの推移

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験での High-ICS EOS≥300/μL 集団の合計喘息症状スコアのベースラインからの変化量の推移をFigure 3.2.5.1-2に示した。

合計喘息症状スコアのベースラインからの変化量の推移は SIROCCO 試験と CALIMA 試験間で異なった。SIROCCO 試験よりも CALIMA 試験におけるベンラリズマブ Q4W 群及び Q8W 群の両群で、より一貫したプラセボ群との差が認められた。

SIROCCO 試験では、Q8W 群で Week 4 から Week 48 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（最小二乗平均値）の改善を認めており、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。

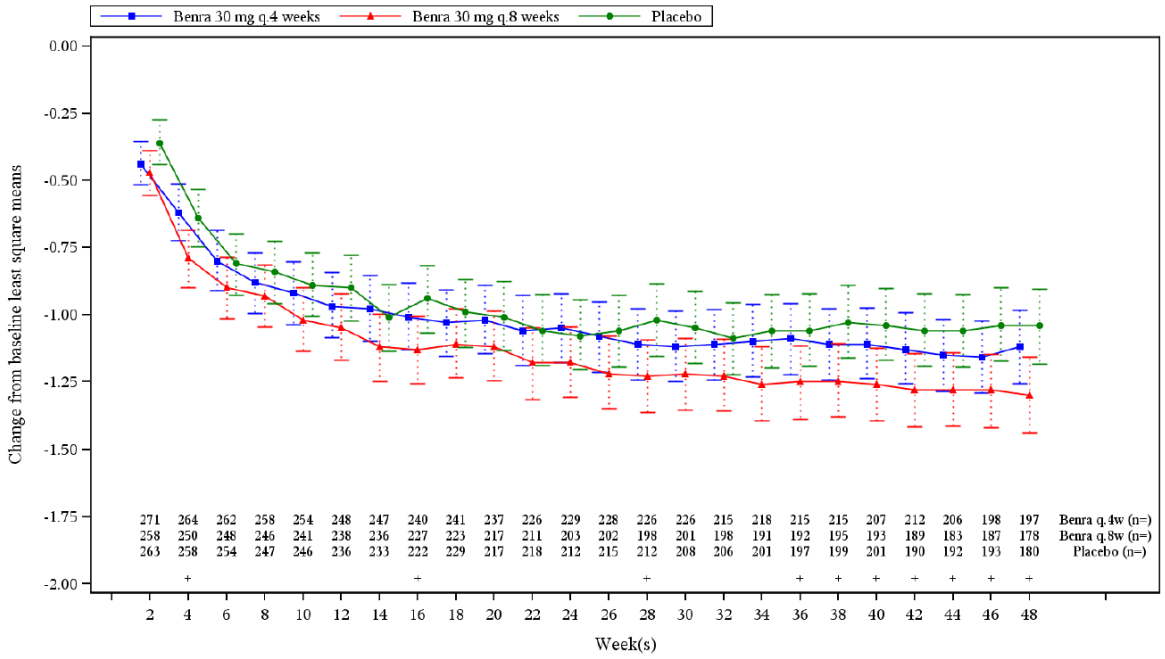
CALIMA 試験では、Q8W 群で Week 6 から Week 56 までプラセボ群と比較して合計喘息症状スコアのベースラインからの変化量の改善が大きかった（評価時の多くは nominal $p<0.05$）。Q4W 群では、Week 8 から Week 56 までプラセボ群よりも改善傾向がみられた（ただし、評価時の多くは nominal $p>0.05$）（5.3.5.1-4 Table 12.2.5.4）。

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験は、ベンラリズマブ投与レジメン間での差異を検出するために計画されておらず検出力は有していないが、Q4W と Q8W の両レジメンを比較する事後解

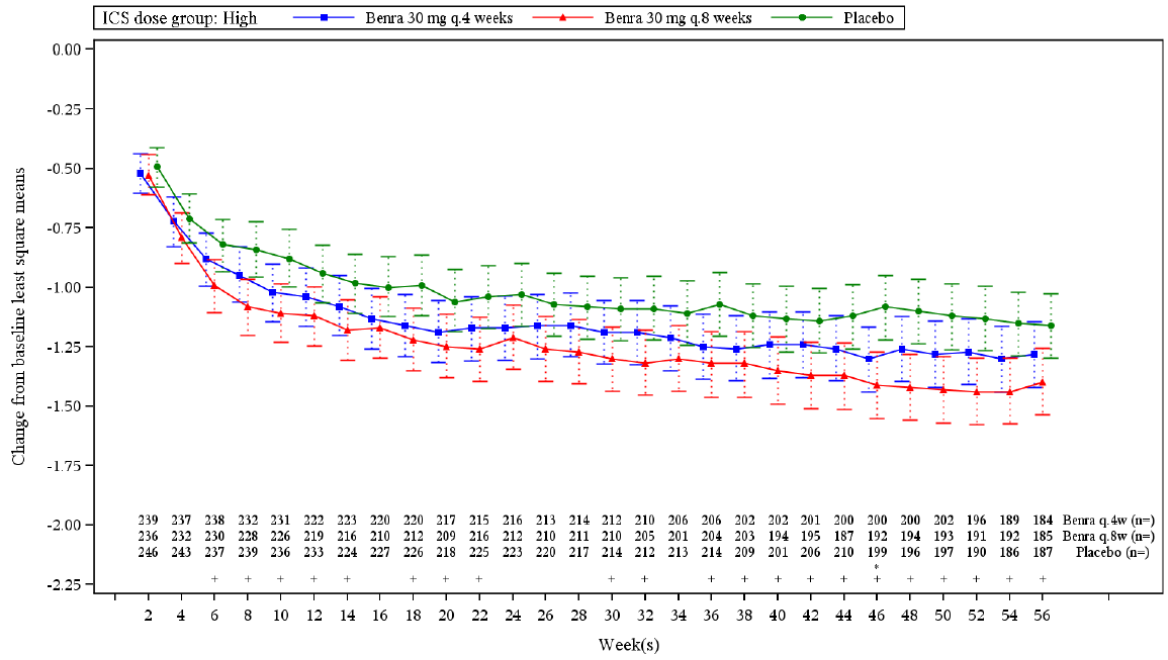
析を実施した。独立した評価時点（Week 4（両群で同じレジメンを受けている時点）及び Week 14、42、48、50、52）で、Q4W 群よりも Q8W 群で nominal p<0.05 となる数値的な改善傾向が認められた。Week 16 以降、投与レジメンが異なる時点で、最小二乗平均値の差は 0.07～0.18 の範囲であった（5.3.5.3-4 Table 2.5.2.1.1）。

Figure 3.2.5.1-2 合計喘息症状スコアのベースラインからの変化量の推移（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験；FAS、High-ICS EOS≥300/μL）

SIROCCO 試験



CALIMA 試験



Error bars represent 95% confidence intervals. P-values were 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; ICS Inhaled corticosteroids; n Number of patients with data at that visit.
Source: 5.3.5.1-3 Figure 12.6.2.27; 5.3.5.1-4 Figure 12.6.2.27

【High-ICS 集団】

（1）SIROCCO 試験

High-ICS 集団の EOT（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をTable 3.2.5.1-2に示した。

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（最小二乗平均値）は、Q4W 群及び Q8W 群並びにプラセボ群でそれぞれ−1.07、−1.22、−0.96 と改善が認められた。いずれの群でも High-ICS EOS≥300/μL 集団（それぞれ−1.12、−1.30、−1.04）と比較して若干低値であった。また、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のプラセボ群との差は、Q4W 群及び Q8W 群でそれぞれ−0.11（95%CI: −0.27, 0.05）及び−0.26（95%CI: −0.42, −0.10）であった。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（それぞれ−0.08、−0.25）と比較して Q4W 群での改善幅が若干小さかった。

Table 3.2.5.1-2 EOT（Week 48）の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；FAS、High-ICS）

Timepoint	Comparison	n	Estimate for groups	Difference between groups	
				Estimate for difference	(95% CI)
Week 48	Benra 30 mg Q4W (N=396) vs Placebo (N=406)	290 vs 279	-1.07 vs -0.96	-0.11	(-0.27, 0.05)
	Benra 30 mg Q8W (N=390) vs Placebo (N=406)	269 vs 279	-1.22 vs -0.96	-0.26	(-0.42, -0.10)

Benra= Benralizumab. N=Number of patients in analysis. n=number of patients with data at that visit. CI=Confidence interval.
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 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: 5.3.5.3-1 Table 535313-3

（2）CALIMA 試験

High-ICS 集団の EOT（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をTable 3.2.5.1-3に示した。

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（最小二乗平均値）は、Q4W 群及び Q8W 群並びにプラセボ群でそれぞれ−1.22、−1.24、−1.09 と改善が認められた。いずれの群でも High-ICS EOS≥300/μL 集団（それぞれ−1.28、−1.40、−1.16）と比較して若干低値であった。また、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のプラセボ群との差は、Q4W 群及び Q8W 群でそれぞれ−0.13（95%CI: −0.29, 0.03）及び−0.15（95%CI: −0.31, 0.01）であった。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（それぞれ−0.12、−0.23）と比較して Q8W 群での改善幅が小さかった。

Table 3.2.5.1-3 EOT（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、High-ICS）

Timepoint	Comparison	n	Estimate for groups	Difference between groups	
				Estimate for difference	(95% CI)
Week 56	Benra 30 mg Q4W (N=356) vs Placebo (N=369)	272 vs 276	-1.22 vs -1.09	-0.13	(-0.29, 0.03)
	Benra 30 mg Q8W (N=361) vs Placebo (N=369)	270 vs 276	-1.24 vs -1.09	-0.15	(-0.31, 0.01)

Benra= Benralizumab. N=Number of patients in analysis. n=number of patients with data at that visit. CI=Confidence interval.
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 535323-19.3.2

3.2.5.2 ACQ（副次評価項目）

ACQ-6 は、ACQ の短縮版であり、オリジナルの ACQ から FEV_1 を除いた喘息症状（夜間覚醒、起床時の症状、活動の制限、息切れ、喘鳴、SABA の使用）を評価した。また、ACQ-6 から SABA の使用を除いた ACQ-5 を感度分析として評価した。各質問項目は 0（完全にコントロールされている）から 6（全くコントロールされていない）でスコア化され、スコアの低下は改善を示す。ACQ-6 の EOT におけるベースラインからの変化量、推移、EOT におけるレスポンダー割合について評価した。

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験での High-ICS EOS≥300/μL 集団の EOT における ACQ-6 スコアのベースラインからの変化量をTable 3.2.5.2-1に示した。

ACQ-6 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。また、ベースライン時の症状の状態は3.1.1.1項で叙述した。EOT 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、Q4W 群及び Q8W 群並びにプラセボ群で、SIROCCO 試験ではそれぞれ−1.32、−1.46、−1.17、CALIMA 試験では−1.38、−1.44、−1.19 と改善が認められた。プラセボ群と比較して Q8W 群で改善が認められ、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。これらの結果は、2 つの試験で確認され、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）。また、Q4W 群では、プラセボ群との差が 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。

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験ともに、ACQ-6 に関する結果は、合計喘息症状スコアで認められた結果（3.2.5.1項）と一致していた。更に、ACQ-5 に関する結果は ACQ-6 の結果と同様であった（5.3.5.1-3 Section 7.1.4.4、5.3.5.1-4 Section 7.1.4.4）。

Table 3.2.5.2-1 EOT における ACQ-6 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 ACQ-6 score						
n	275	267	267	241	239	248
Mean (SD)	2.77 (0.95)	2.81 (0.89)	2.90 (0.95)	2.70 (0.91)	2.80 (0.95)	2.75 (0.94)
Median	2.67	2.83	2.83	2.67	2.83	2.67
Min, Max	0.00, 5.50	0.17, 5.67	0.50, 5.50	0.00, 5.67	0.17, 5.67	0.17, 5.83
Change from baseline in ACQ-6 score at EOT						
n	198	191	186	192	185	197
Mean (SD)	-1.33 (1.18)	-1.47 (1.05)	-1.12 (1.15)	-1.34 (1.13)	-1.49 (1.13)	-1.21 (1.12)
Median	-1.17	-1.50	-1.00	-1.33	-1.50	-1.17
Min, Max	-5.17, 2.33	-5.00, 1.33	-4.50, 1.67	-4.00, 1.33	-4.83, 1.50	-5.17, 2.33
Repeated measures analysis for change from baseline in ACQ-6 score at EOT						
No. of patients in analysis	274	263	267	241	239	247
LS mean change	-1.32	-1.46	-1.17	-1.38	-1.44	-1.19
LS mean difference (Benra vs Placebo)	-0.15	-0.29	-	-0.19	-0.25	-
(95% CI)	(-0.34, 0.04)	(-0.48, -0.10)	-	(-0.38, -0.01)	(-0.44, -0.07)	-
p-value	0.111	0.003	-	0.043	0.008	-

The model was: Change from baseline in ACQ-6 score = Treatment + baseline ACQ-6 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.

ACQ-6 score was defined as the average of the first 6 items of the ACQ questionnaire on symptoms, activity limitations, and rescue medication. Scores ranged from 0 (totally controlled) to 6 (severely uncontrolled).

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

ACQ-6 Asthma Control Questionnaire-6; 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 12.2.9.1 and Table 12.2.9.3; 5.3.5.1-4 Table 12.2.9.1 and Table 12.2.9.3

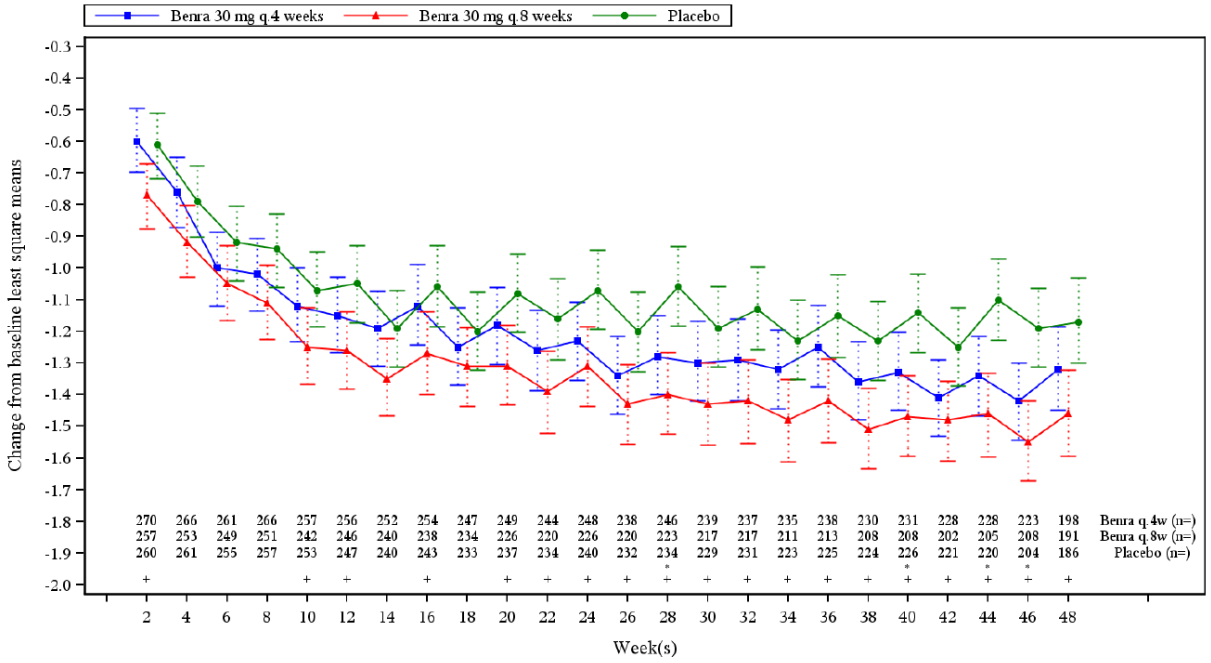
ACQ-6 の推移

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験での High-ICS EOS≥300/μL 集団の ACQ-6 スコアのベースラインからの変化量の推移をFigure 3.2.5.2-1に示した。

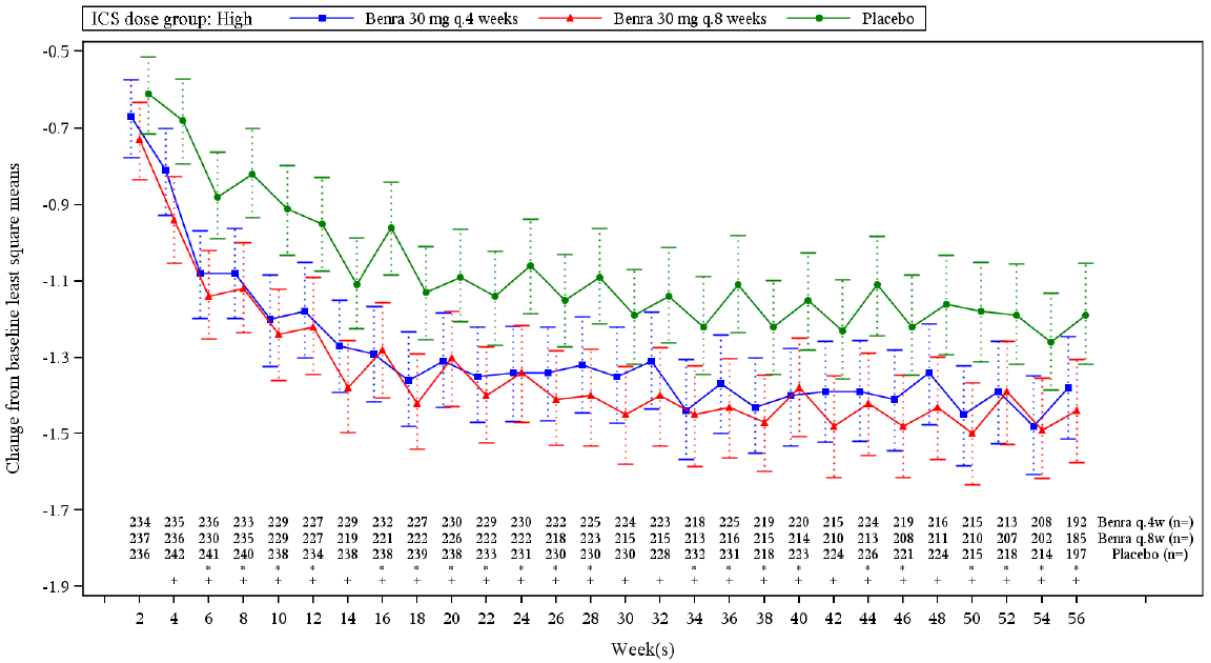
Q8W 群では、プラセボ群と比較して両試験ともに Week 4 から EOT まで、ACQ-6 スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は顕著に改善した。SIROCCO 試験では、評価時の多くは nominal p<0.05（5.3.5.1-3 Table 12.2.9.3）、CALIMA 試験ではすべての評価時で nominal p<0.05（5.3.5.1-4 Table 12.2.9.3）であった。また、Q4W 群でも、CALIMA 試験では Week 6 から Week 56 までプラセボ群と比較して改善を認め（評価時の多くは nominal p<0.05）、SIROCCO 試験では Week 48 までのすべての評価時でプラセボ群よりも改善傾向がみられた（ただし、評価時の多くは nominal p>0.05）。

Figure 3.2.5.2-1 ACQ-6 スコアのベースラインからの変化量の推移（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験；FAS、High-ICS EOS≥300/μL）

SIROCCO 試験



CALIMA 試験



Error bars represent 95% confidence intervals. P-values were 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.
ACQ-6 Asthma Control Questionnaire-6; Benra Benralizumab; ICS Inhaled corticosteroids; n Number of patients with data at that visit.
Source: 5.3.5.1-3 Figure 12.6.2.34; 5.3.5.1-4 Figure 12.6.2.34

ACQ-6 レスポンダーの解析

サポーティブな解析として、喘息管理の状態を評価した。ACQ-6 レスポンダーとは、EOT における ACQ-6 スコアのベースラインからの変化量が−0.5 以下である臨床的に意義のある最小変

化量（MCID）を達成した被験者として定義した。なお、EOT での被験者データが欠測の場合、ノンレスポンダーとして取り扱った。

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験での High-ICS EOS≥300/μL 集団の EOT において MCID を達成した ACQ-6 レスポンダーをTable 3.2.5.2-2に示した。また、High-ICS EOS≥300/μL 集団のベースライン及び EOT における層別した ACQ-6 スコアでの被験者割合をTable 3.2.5.2-3に示した。

ACQ-6 レスポンダー割合は SIROCCO 試験よりも CALIMA 試験ですべての投与群で数値的に高かった。試験間で最も大きな差異を認めたのはプラセボ群で、SIROCCO 試験が 49.8%（267 名中 133 名）であったのに対し、CALIMA 試験は 59.3%（248 名中 147 名）であった。ACQ-6 の反応率はベンラリズマブ群で数値的な改善傾向が認められた。特に、SIROCCO 試験の Q8W 群ではレスポンダー割合が 60.3%、プラセボ群で 49.8%とその差が 10.5%（nominal p=0.014）であり、プラセボ群と比較して顕著な改善が認められた。

EOT における ACQ-6 データは、SIROCCO 試験及び CALIMA 試験で、それぞれ約 30%及び約 20%が欠測であった（Table 3.2.5.2-3）。これは、EOT 時にマニュアル作業を必要とした ePRO デバイスの設定のためと考えられた（5.3.5.1-3 Section 7.6.1.3（Missing data for PROs）、5.3.5.1-4 Section 7.6.1.3（Missing data for PROs））。ACQ-6 におけるレスポンダーの本解析では SIROCCO 試験の Week 48 又は CALIMA 試験の Week56 でのデータが欠測の被験者をノンレスポンダーとして定義したので、事後解析として、SIROCCO 試験の Week48 又は CALIMA 試験の Week56 での欠測データのある被験者及び中止していない被験者に対し、データを帰属させた Hybrid Last Observation Carried Forward（LOCF）での事後解析を実施した。事後の感度分析では、5.3.5.1-3 Section 7.6.1.3（Missing data for PROs）、5.3.5.1-4 Section 7.6.1.3（Missing data for PROs）で叙述したように、本解析（Table 3.2.5.2-2）と同様の結果が得られた。

Table 3.2.5.2-2 EOT において MCID を達成した ACQ-6 レスポンダー（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験；FAS、High-ICS EOS≥300/μL）

	SIROCCO (Week 48)			CALIMA (Week 56)		
	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 responders	157 (57.1)	161 (60.3)	133 (49.8)	153 (63.5)	151 (63.2)	147 (59.3)
Odds ratio (Benra vs Placebo)	1.350	1.549	-	1.242	1.158	-
(95% CI)	(0.958, 1.900)	(1.094, 2.193)	-	(0.854, 1.807)	(0.796, 1.684)	-
p-value	0.086	0.014	-	0.257	0.444	-

The model was: ln(p/1-p) = Treatment + region + baseline ACQ-6 score + number of exacerbations in the previous year + use of maintenance oral corticosteroids where p = the proportion of responders where a patient was considered a responder if they had improvement on ACQ-6 (EOT ACQ-6 score – baseline ACQ-6 score ≤ -0.5).

Estimate of the log odds of being a responder in the 2 treatment groups was compared to the placebo group using a logistic regression.

ACQ-6 score was defined as the average of the first 6 items of the ACQ questionnaire on symptoms, activity limitations, and rescue medication. Scores ranged from 0 (totally controlled) to 6 (severely uncontrolled). End of treatment was defined as Week 56 for CALIMA and Week 48 for SIROCCO.

Patients with missing ACQ-6 score at EOT were considered non-responders.

ACQ-6 Asthma Control Questionnaire-6; Benra Benralizumab; CI Confidence interval; EOT End of Treatment; ICS Inhaled corticosteroids; MCID Minimally clinically important difference; N Number of patients in treatment group.

Source: 5.3.5.1-3 Table 12.2.9.12.1; 5.3.5.1-4 Table 12.2.9.12.1

Table 3.2.5.2-3 ベースライン及び EOT における ACQ-6 スコア別の被験者割合（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験；FAS、High-ICS EOS≥300/μL）

	Number (%) of patients		
Category	Benra 30 mg Q4W	Benra 30 mg Q8W	Placebo
SIROCCO (Baseline), N	275	267	267
≤0.75 (Well controlled)	3 (1.1)	1 (0.4)	5 (1.9)
>0.75 to <1.5 (Partly controlled)	18 (6.5)	15 (5.6)	5 (1.9)
≥1.5 (Not well controlled)	254 (92.4)	251 (94.0)	257 (96.3)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
CALIMA (Baseline), N	241	239	248
≤0.75 (Well controlled)	3 (1.2)	2 (0.8)	3 (1.2)
>0.75 to <1.5 (Partly controlled)	13 (5.4)	14 (5.9)	10 (4.0)
≥1.5 (Not well controlled)	225 (93.4)	223 (93.3)	235 (94.8)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
SIROCCO (Week 48), N	275	267	267
≤0.75 (Well controlled)	67 (24.4)	66 (24.7)	46 (17.2)
>0.75 to <1.5 (Partly controlled)	43 (15.6)	42 (15.7)	41 (15.4)
≥1.5 (Not well controlled)	88 (32.0)	83 (31.1)	99 (37.1)
Missing	77 (28.0)	76 (28.5)	81 (30.3)
CALIMA (Week 56), N	241	239	248
≤0.75 (Well controlled)	71 (29.5)	66 (27.6)	52 (21.0)
>0.75 to <1.5 (Partly controlled)	37 (15.4)	40 (16.7)	42 (16.9)
≥1.5 (Not well controlled)	84 (34.9)	79 (33.1)	103 (41.5)
Missing	49 (20.3)	54 (22.6)	51 (20.6)

ACQ-6 score was defined as the average of the first 6 items of the ACQ questionnaire on symptoms, activity limitations, and rescue medication. Scores ranged from 0 (totally controlled) to 6 (severely uncontrolled). End of treatment was defined as Week 48 for SIROCCO and Week 56 for CALIMA.

ACQ-6 Asthma Control Questionnaire-6; Benra Benralizumab; EOT End of treatment; ICS Inhaled corticosteroids; N Number of patients in treatment group.

Source: 5.3.5.1-3 Table 12.2.9.13; 5.3.5.1-4 Table 12.2.9.13

Table 3.2.5.2-3に示したように、「Well controlled」、「Partly controlled」、「Not well controlled」での ACQ-6 スコア別のベースライン状態は、試験間及び投与群間で同様であり、92%を超えるほとんどの被験者は「Not well controlled」、約 5～6%が「Well controlled」又は「Partly controlled」であった。SIROCCO 試験及び CALIMA 試験で、EOT での「Well controlled」又は「Partly controlled」であった被験者が、ベンラリズマブ投与群でそれぞれ約 40%及び 45%であったのに対し、プラセボ群でそれぞれ約 32%及び 38%であり、両試験ともに ACQ-6 スコアの改善を認めた。なお、SIROCCO 試験及び CALIMA 試験の併合解析結果として、High-ICS EOS≥300/μL 集団のベースライン及び EOT における層別した ACQ-6 スコアでの被験者割合を 5.3.5.3-4 Table 2.6.5.1 に示した。

3.2.6 他の喘息症状評価項目

他の喘息症状評価項目については、合計喘息症状スコア及び ACQ-6 で認められた改善効果を全般的に支持するものであった。以下に概要を示した。

- EOT における日中と夜間の喘息症状スコアのベースラインからの変化量は、SIROCCO 試験及び CALIMA 試験で同様であった。また、ベンラリズマブ Q4W 群及び Q8W 群ともに、EOT における合計喘息症状スコアの改善は、日中と夜間の喘息症状スコアの改善によるものであることが示された（5.3.5.3-4 Section 3.2.5.2）。

- 喘息症状のない無症状の日数割合は、SIROCCO 試験及び CALIMA 試験で同様であった。EOT までの被験者ごとの喘息の無症状日数の平均値及び割合において、プラセボ群に比較してベンラリズマブ Q4W 群及び Q8W 群ともに顕著に改善した（5.3.5.3-4 Section 3.2.5.3）。
- プラセボ群と比較して、EOT における発作治療薬の使用の減少（約−0.5 パフ／日）は、両試験の Q8W 群及び SIROCCO 試験の Q4W 群で認められたが、CALIMA 試験の Q4W 群では認められなかった（5.3.5.3-4 Section 3.2.5.4）。
- 夜間覚醒を伴う夜の割合のベースラインから EOT までの変化量（最小二乗平均値）において、両試験のベンラリズマブ Q4W 群、Q8W 群、プラセボ群で 30%又はそれ以上の減少が認められた（5.3.5.3-4 Section 3.2.5.5）。

3.2.7 喘息関連 QOL

3.2.7.1 AQLQ(S)+12（副次評価項目）

AQLQ(S)+12 は、喘息被験者が健康に関する QOL を測定する質問票である。質問票は 4 つの尺度（症状、活動における難しさ、感情面、環境刺激への曝露）で測定される。被験者は直近 2 週間の自身の生活を振り返って、32 項目の各質問に 7（障害なし）から 1（厳しい障害あり）の 7 段階で回答し、これらの回答がスコア化される。スコアの上昇は改善を示す。

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験での High-ICS EOS≥300/μL 集団の EOT における総 AQLQ(S)+12 スコアのベースラインからの変化量をTable 3.2.7.1-1に示した。

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。EOT における総 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、Q4W 群及び Q8W 群並びにプラセボ群で、SIROCCO 試験ではそれぞれ 1.44、1.56、1.26、CALIMA 試験では 1.47、1.56、1.31 と改善が認められた。プラセボ群と比較して Q8W 群で改善が認められ、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。これらの結果は、2 つの試験で確認され、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 2.7.3.1、5.3.5.3-4 Table 2.7.4.1）。また、Q4W 群では、プラセボ群との差が SIROCCO 試験でも 0.18（nominal p=0.081）、CALIMA 試験で 0.16（nominal p=0.119）であり、プラセボ群を上回る改善を認めた。

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験ともに、AQLQ(S)+12 スコアに関する結果は、合計喘息症状スコアで認められた結果（3.2.5.1項）と一致していた。

Table 3.2.7.1-1 EOT における総 AQLQ(S)+12 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 overall AQLQ(S)+12 score						
n	263	255	255	234	232	240
Mean (SD)	3.93 (1.00)	3.93 (0.97)	3.87 (0.99)	3.99 (0.98)	3.87 (1.05)	3.93 (1.04)
Median	3.91	3.94	3.88	4.06	3.97	3.89
Min, Max	1.41, 6.94	1.66, 6.25	1.03, 6.47	1.31, 6.75	1.22, 6.78	1.44, 6.94
Change from baseline in overall AQLQ(S)+12 score at EOT						
n	192	187	180	186	180	191
Mean (SD)	1.44 (1.18)	1.56 (1.17)	1.25 (1.18)	1.44 (1.15)	1.61 (1.24)	1.32 (1.19)
Median	1.38	1.50	1.22	1.30	1.53	1.31
Min, Max	-1.94, 4.72	-1.88, 5.00	-1.84, 5.34	-1.97, 4.44	-0.88, 5.06	-3.28, 5.19
Repeated measures analysis for change from baseline in overall AQLQ(S)+12 score at EOT						
No. of patients in analysis	261	252	254	233	230	240
LS mean change	1.44	1.56	1.26	1.47	1.56	1.31
LS mean difference (Benra vs Placebo)	0.18	0.30	-	0.16	0.24	-
(95% CI)	(-0.02, 0.37)	(0.10, 0.50)	-	(-0.04, 0.37)	(0.04, 0.45)	-
p-value	0.081	0.004	-	0.119	0.019	-

The model was: Change from baseline in AQLQ(S)+12 score = Treatment + baseline AQLQ(S)+12 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.

AQLQ(S)+12 overall score was defined as the average of all 32 questions in the AQLQ(S)+12 questionnaire.

Baseline was defined as the last AQLQ(S)+12 score prior to randomisation. End of Treatment was Week 48 for SIROCCO and Week 56 for CALIMA.

AQLQ(S)+12 Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire for 12 Years and Older; 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 12.2.10.1 and Table 12.2.10.3; 5.3.5.1-4 Table 12.2.10.1 and Table 12.2.10.3

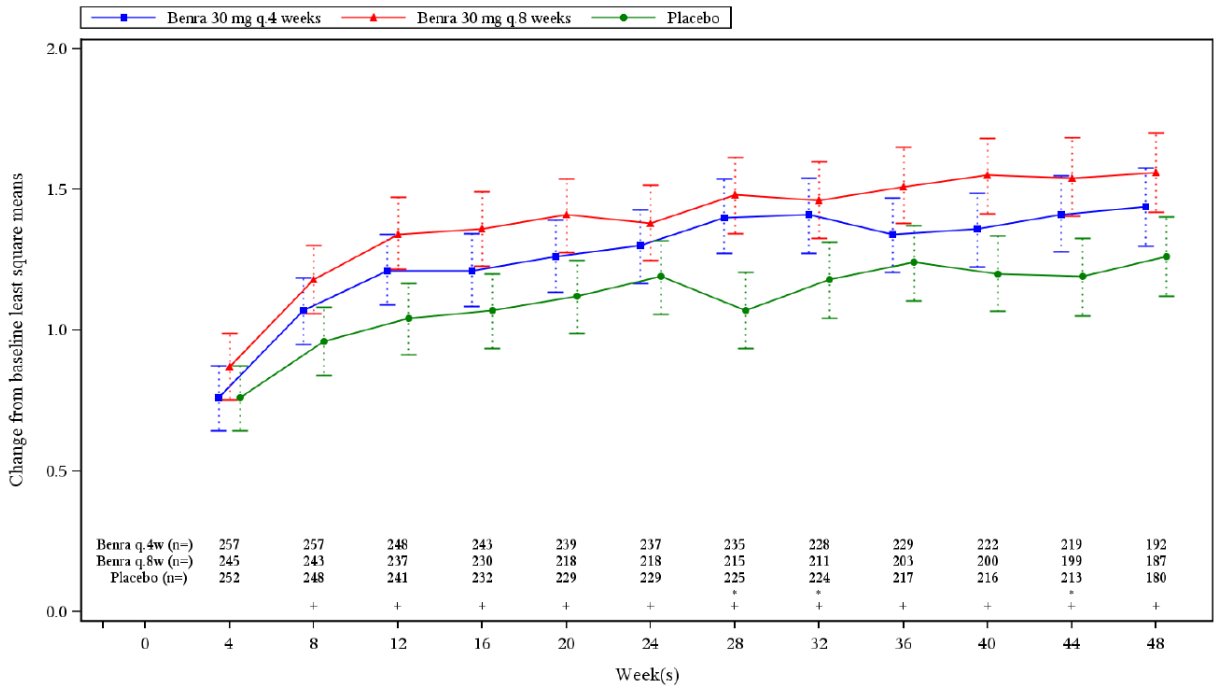
AQLQ(S)+12 の推移

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験での High-ICS EOS≥300/μL 集団の AQLQ(S)+12 スコアのベースラインからの変化量の推移をFigure 3.2.7.1-1に示した。

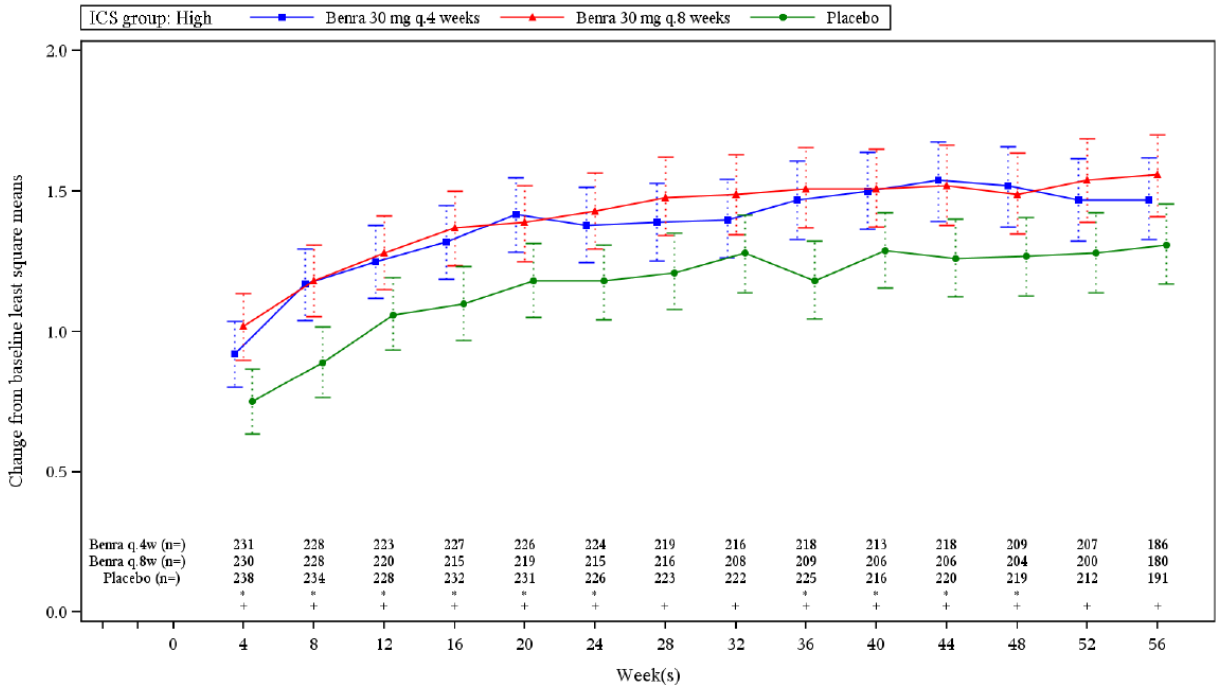
Q8W 群では、プラセボ群と比較して両試験ともに Week 4（CALIMA 試験、SIROCCO 試験では Week 8）から EOT まで、AQLQ(S)+12 スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は顕著に改善し、すべての評価時で nominal p<0.05（5.3.5.1-3 Table 12.2.10.3、5.3.5.1-4 Table 12.2.10.3）であった。また、Q4W 群でも、CALIMA 試験では Week 4 から EOT（Week 56）までプラセボ群と比較して顕著な改善を認め（評価時の多くは nominal p<0.05）、SIROCCO 試験では Week 8 から EOT（Week 48）までのすべての評価時でプラセボ群よりも改善傾向がみられた（ただし、評価時の多くは nominal p>0.05）。

Figure 3.2.7.1-1 AQLQ(S)+12 スコアのベースラインからの変化量の推移（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験；FAS、High-ICS EOS≥300/μL）

SIROCCO 試験



CALIMA 試験



Error bars represent 95% confidence intervals. P-values were 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.
AQLQ(S)+12 Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire for 12 Years and Older; Benra Benralizumab; ICS Inhaled corticosteroids; n Number of patients with data at that visit.
Source: 5.3.5.1-3 Figure 12.6.2.43; 5.3.5.1-4 Figure 12.6.2.43

AQLQ(S)+12 レスポンダーの解析

サポーティブな解析として、健康に関する QOL のレスポンダーの状態を評価した。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。

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験での High-ICS EOS≥300/μL 集団の EOT において MCID を達成した AQLQ(S)+12 レスポンダーをTable 3.2.7.1-2に示した。

AQLQ(S)+12 レスポンダー割合は SIROCCO 試験よりも CALIMA 試験ですべての投与群で数値的に高かった。試験間で最も大きな差異を認めたのはプラセボ群で、SIROCCO 試験が 49.1%（267 名中 131 名）であったのに対し、CALIMA 試験は 58.9%（248 名中 146 名）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。特に 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顕著な改善が認められた

ACQ-6 と同様（「ACQ-6 レスポンダーの解析」項を参照）に、AQLQ(S)+12 について EOT での欠測データの影響を評価するために、事後の感度分析を実施し、その結果 5.3.5.1-3 Section 7.6.1.3（Missing data for PROs）及び 5.3.5.1-4 Section 7.6.1.3（Missing data for PROs）で叙述したように、本解析（Table 3.2.7.1-2）と同様の結果が得られた。

Table 3.2.7.1-2 EOT において MCID を達成した AQLQ(S)+12 レスポンダー（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験；FAS、High-ICS EOS≥300/μL）

	SIROCCO (Week 48)			CALIMA (Week 56)		
	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 responders	152 (55.3)	153 (57.3)	131 (49.1)	148 (61.4)	144 (60.3)	146 (58.9)
Odds ratio (Benra vs Placebo)	1.303	1.417	-	1.155	1.030	-
(95% CI)	(0.917, 1.852)	(0.993, 2.023)	-	(0.789, 1.691)	(0.703, 1.507)	-
p-value	0.139	0.055	-	0.458	0.881	-

The model was: ln(p/1-p) = Treatment + region + baseline AQLQ(S)+12 score + number of exacerbations in the previous year + use of maintenance oral corticosteroids where p = the proportion of responders where a patient was considered a responder if they had improvement on AQLQ(S)+12 (EOT AQLQ(S)+12 score – baseline AQLQ(S)+12 score ≥ 0.5).

Estimate of the log odds of being a responder in the 2 treatment groups was compared to the placebo group using a logistic regression.

AQLQ(S)+12 overall score was defined as the average of all 32 questions in the AQLQ(S)+12 questionnaire. Baseline was defined as the last AQLQ(S)+12 score prior to randomisation. End of Treatment was Week 48 for SIROCCO and Week 56 for CALIMA.

Patients with missing or non-evaluable AQLQ(S)+12 score at EOT were considered non-responders.

AQLQ(S)+12 Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire for 12 Years and Older; Benra Benralizumab; CI Confidence interval; EOT End of Treatment; ICS Inhaled corticosteroids; MCID Minimally clinically important difference; N Number of patients in treatment group.

Source: 5.3.5.1-3 Table 12.2.10.6.1; 5.3.5.1-4 Table 12.2.10.6.1

3.2.8 血中好酸球

ベンラリズマブの生物学的活性の重要なマーカーは血中好酸球の消失である。SIROCCO 試験及び CALIMA 試験において血中好酸球の値の評価は探索的目的としたが、血中好酸球の層別は治験薬の予測された薬力学的効果を示すことから本解析は重要と考えられた。ベースライン及びベースライン以後の時点について、すべての薬力学的評価は中央測定の血中好酸球数を用いた。血中好酸球の値については、いずれの試験中でも、盲検性を維持するためにレビューは不可としていた。

3.2.8.1 血中好酸球数の変化量の推移

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験での High-ICS EOS≥300/μL 集団について、Week 4 及び EOT における血中好酸球数及びベースラインからの変化率をTable 3.2.8.1-1に示した。また、血中好酸球数（cell/μL）の中央値の推移をFigure 3.2.8.1-1に示した。

血中好酸球数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。両試験とも、ベンラリズマブ Q4W 群及び Q8W 群で、Week 4 に血中好酸球数のほぼ完全な消失を認めた。Q4W 群及び Q8W 群における Week 4 でのベースラインからの変化量（%）は、SIROCCO 試験でそれぞれ−95.5%及び−90.6%、CALIMA 試験でそれぞれ−96.3%及び−97.0%、EOT では SIROCCO 試験でそれぞれ−95.9%及び−92.2%、CALIMA 試験でそれぞれ−94.0%及び−92.2%であり、Week 4 から EOT まで維持された。ベンラリズマブ群での血中好酸球数の顕著な減少はプラセボ群では認められなかった。反復測定解析では、両試験での Week 4 及び EOT でのすべての比較において、p<0.001 との結果であった。

Table 3.2.8.1-1 Week 4 及び EOT における血中好酸球数及びベースラインからの変化率（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 blood eosinophil counts (cells/μL)						
n	275	267	265	241	239	248
Mean (SD)	575.6 (432.11)	551.2 (432.66)	566.6 (360.93)	571.7 (387.73)	576.9 (386.84)	583.1 (460.17)
Median	450.0	440.0	460.0	470.0	480.0	470.0
Q1, Q3	300.0, 720.0	280.0, 690.0	330.0, 760.0	320.0, 720.0	350.0, 700.0	340.0, 695.0
Min, Max	20, 3170	10, 2870	20, 2220	0, 2800	10, 2370	10, 4150
Blood eosinophil counts at Week 4 (cells/μL)						
n	263	247	244	235	231	238
Mean (SD)	16.8 (90.77)	24.8 (91.90)	497.0 (354.71)	17.8 (99.28)	10.9 (47.26)	503.7 (337.69)
Median	0.0	0.0	420.0	0.0	0.0	430.0
Q1, Q3	0.0, 10.0	0.0, 10.0	255.0, 640.0	0.0, 10.0	0.0, 10.0	290.0, 620.0
Min, Max	0, 1360	0, 680	0, 2320	0, 1050	0, 470	0, 2700
Percent change from baseline in blood eosinophil counts at Week 4 (%)						
n	263	247	243	234	231	238
Mean (SD)	-95.5 (17.62)	-90.6 (38.00)	3.4 (83.19)	-96.3 (18.06)	-97.0 (14.63)	7.9 (95.40)
Median	-100.0	-100.0	-15.2	-100.0	-100.0	-8.3
Q1, Q3	-100.0, -97.8	-100.0, -96.8	-39.7, 24.0	-100.0, -98.6	-100.0, -98.2	-32.4, 19.2
Min, Max	-100, 79	-100, 200	-100, 678	-100, 63	-100, 58	-100, 900

Table 3.2.8.1-1 Week 4 及び EOT における血中好酸球数及びベースラインからの変化率（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験；FAS、High-ICS EOS≥300/μL）(Continued)

	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)
Blood eosinophil counts at EOT (cells/μL)						
n	202	208	202	204	193	200
Mean (SD)	18.8 (83.58)	28.5 (96.64)	477.8 (414.58)	26.6 (109.76)	43.2 (213.58)	466.2 (319.31)
Median	0.0	0.0	375.0	0.0	0.0	390.0
Q1, Q3	0.0, 10.0	0.0, 10.0	230.0, 580.0	0.0, 10.0	0.0, 10.0	265.0, 570.0
Min, Max	0, 990	0, 660	0, 2880	0, 1050	0, 2560	40, 2050
Percent change from baseline in blood eosinophil counts at EOT (%)						
n	202	208	201	203	193	200
Mean (SD)	-95.9 (14.39)	-92.2 (31.98)	6.4 (126.90)	-94.0 (23.25)	-92.2 (27.65)	26.5 (435.72)
Median	-100.0	-100.0	-20.6	-100.0	-100.0	-15.1
Q1, Q3	-100.0, -97.7	-100.0, -97.1	-45.9, 15.6	-100.0, -97.7	-100.0, -97.9	-40.8, 21.9
Min, Max	-100, 15	-100, 273	-100, 950	-100, 89	-100, 112	-97, 6100
Repeated measures analysis for percent change from baseline in blood eosinophil counts at Week 4						
No. of patients in analysis	271	264	263	238	238	245
LS mean change	-95.2	-91.0	3.04	-96.2	-97.1	7.90
LS mean difference (Benra vs Placebo)	-98.28	-94.10	-	-104.2	-105.0	-
(95% CI)	(-107.3, -89.23)	(-103.3, -84.91)	-	(-114.2, -94.15)	(-115.1, -94.96)	-
p-value	<0.001	<0.001	-	<0.001	<0.001	-
Repeated measures analysis for percent change from baseline in blood eosinophil counts at EOT						
No. of patients in analysis	271	264	263	238	238	245
LS mean change	-95.3	-92.7	6.85	-94.5	-89.0	17.72
LS mean difference (Benra vs Placebo)	-102.2	-99.59	-	-112.3	-106.8	-
(95% CI)	(-116.2, -88.16)	(-113.6, -85.59)	-	(-155.0, -69.54)	(-149.7, -63.88)	-
p-value	<0.001	<0.001	-	<0.001	<0.001	-

The model was: percent change from baseline in blood eosinophil count = Treatment group + baseline eosinophil count + 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.

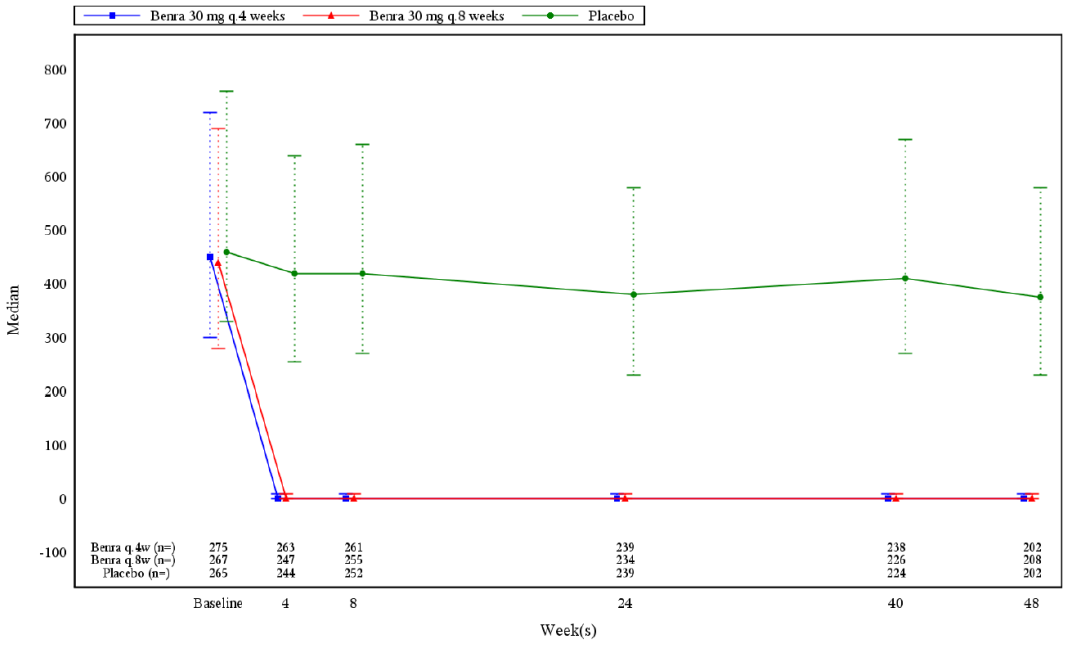
Baseline value used for stratification was based on the local laboratory result for patient rando the central laboratory prior to the first dose of study treatment. End of treatment (EOT) was Week 48 in SIROCCO and Week 56 in CALIMA.

Benra benralizumab; CI Confidence interval; CV Coefficient of variation; 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; Q Quartile; SD Standard deviation.

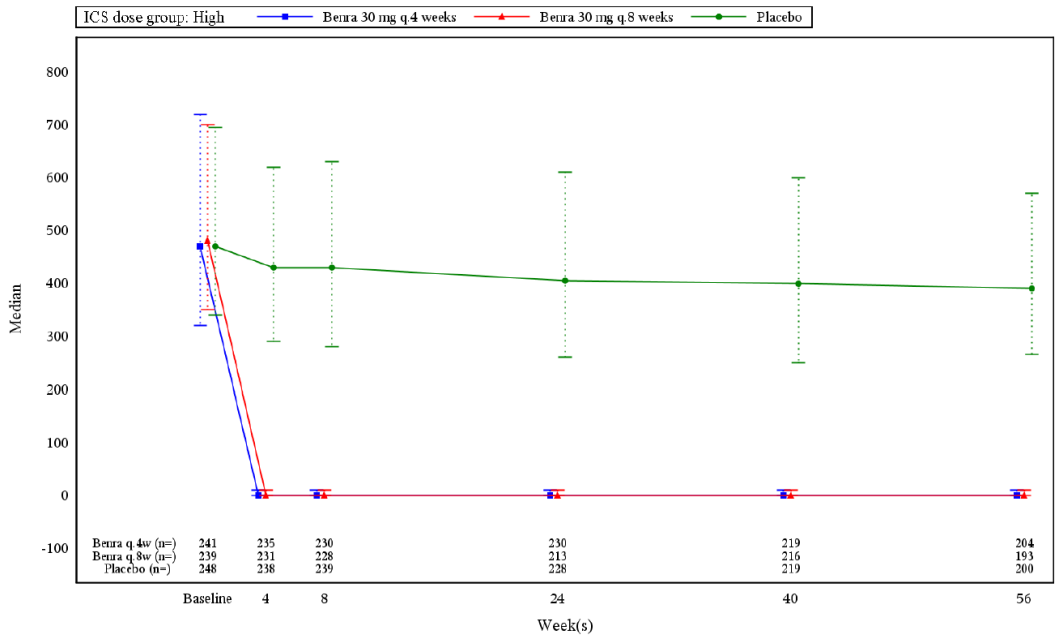
Source: 5.3.5.1-3 Table 12.2.15.1, Table 12.2.15.3, and Table 12.2.15.5; 5.3.5.1-4 Table 12.2.15.1, Table 12.2.15.3, and Table 12.2.15.5

Figure 3.2.8.1-1 血中好酸球数（cell/μL）の中央値の推移 - line plot（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験；FAS、High-ICS EOS≥300/μL）

SIROCCO 試験



CALIMA 試験



Error bars represent upper and lower quartiles.
Benra Benralizumab; ICS Inhaled corticosteroids; n Number of patients with data at that visit.
Source: 5.3.5.1-3 Figure 12.6.2.40; 5.3.5.1-4 Figure 12.6.2.40

3.2.9 追加解析

3.2.9.1 年間喘息増悪率

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験における新たに定義した High-ICS EOS≥300/μL 集団の年間喘息増悪率比の比較をTable 3.2.9.1-1に示した。

ベンラリズマブ 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、SIROCCO 試験でそれぞれ 45%及び 54%、CALIMA 試験でそれぞれ 33%及び 28%低下した。これらの結果は、本解析の結果（Table 3.2.3.2-1、Figure 3.2.3.2-1）と同様であった。また、High-ICS 集団についても同様の結果であった（SIROCCO 試験：Table 3.2.3.2-2及び 5.3.5.3-1 Table 535313-4.2.3、CALIMA 試験：Table 3.2.3.2-3及び 5.3.5.3-1 Table 535313-4.2.2）。

Table 3.2.9.1-1 年間喘息増悪率比の比較 – 負の二項モデル（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験；FAS、Re-defined 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)
SIROCCO (over 48 weeks)									
Benra 30 mg Q4W	256	192	227.2	0.73	(0.59, 0.89)	-0.59	(-0.87, -0.31)	0.55	(0.42, 0.72)
Benra 30 mg Q8W	252	140	223.2	0.60	(0.48, 0.75)	-0.72	(-0.99, -0.45)	0.46	(0.34, 0.61)
Placebo	252	349	225.3	1.32	(1.10, 1.57)				
CALIMA (over 56 weeks)									
Benra 30 mg Q4W	223	158	236.3	0.61	(0.49, 0.75)	-0.30	(-0.52, -0.08)	0.67	(0.50, 0.89)
Benra 30 mg Q8W	227	153	235.4	0.66	(0.53, 0.81)	-0.25	(-0.48, -0.03)	0.72	(0.54, 0.96)
Placebo	229	249	242.0	0.91	(0.75, 1.10)				

Benra=Benralizumab. N=Number of patients in treatment group. CI=Confidence interval.
Statistical analysis model: a negative binomial model including covariates treatment group, number of exacerbations in the previous year, and use of maintenance oral corticosteroids. 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 will be 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: 5.3.5.3-1 Table 535313-4.1.2 and Table 535313-4.1.3

3.2.9.2 気管支拡張薬投与前 FEV_1

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験での新たに定義した High-ICS EOS≥300/μL 集団の 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をTable 3.2.9.2-1に示した。

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（最小二乗平均値）のプラセボ群との差は、SIROCCO 試験及び CALIMA 試験の順に、Q4W 群でそれぞれ 0.093 及び 0.106 L、Q8W 群でそれぞれ 0.147 及び 0.118 L であった。これらの結果は、本解析の結果（Table 3.2.4.1-1、Figure 3.2.4.1-1）と同様であった。また、High-ICS 集団についても同様の結果であった（SIROCCO 試験 : Table 3.2.4.1-2及び 5.3.5.3-1 Table 535313-5.2.3、CALIMA 試験 : Table 3.2.4.1-3及び 5.3.5.3-1 Table 535313-5.2.2）。

Table 3.2.9.2-1 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、Re-defined High-ICS EOS≥300/μL）

Timepoint	Comparison	n	Estimate for groups (L)	Difference between groups (L)	
				Estimate for difference	(95% CI)
SIROCCO (over 48 weeks)					
Week 48	Benra 30 mg Q4W (N=253) vs Placebo (N=246)	220 vs 221	0.343 vs 0.251	0.093	(0.000, 0.185)
	Benra 30 mg Q8W (N=249) vs Placebo (N=246)	223 vs 221	0.398 vs 0.251	0.147	(0.054, 0.240)
CALIMA (over 56 weeks)					
Week 56	Benra 30 mg Q4W (N=221) vs Placebo (N=226)	202 vs 205	0.335 vs 0.229	0.106	(0.014, 0.198)
	Benra 30 mg Q8W (N=226) vs Placebo (N=226)	203 vs 205	0.347 vs 0.229	0.118	(0.027, 0.210)

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 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: 5.3.5.3-1 535313-5.1.2 and Table 535313-5.1.3

3.2.9.3 合計喘息症状スコア

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験での新たに定義した 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 3.2.9.3-1に示した。

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（最小二乗平均値）のプラセボ群との差は、SIROCCO 試験及び CALIMA 試験の順に、Q4W 群でそれぞれ−0.09 及び−0.06、Q8W 群でそれぞれ−0.26 及び−0.24 であった。CALIMA 試験の Q4W 群で改善幅が若干小さかったものの、本解析の結果（Table 3.2.5.1-1、Figure 3.2.5.1-1）と顕著な差異はなかった。また、High-ICS 集団についても同様の結果であった（SIROCCO 試験 : Table 3.2.5.1-2及び 5.3.5.3-1 Table 535313-6.2.3、CALIMA 試験：Table 3.2.5.1-3及び 5.3.5.3-1 Table 535313-6.2.2）。

Table 3.2.9.3-1 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、Re-defined High-ICS EOS≥300/μL）

Timepoint	Comparison	n	Estimate for groups	Difference between groups	
				Estimate for difference	(95% CI)
SIROCCO (over 48 weeks)					
Week 48	Benra 30 mg Q4W (N=254) vs Placebo (N=252)	183 vs 170	-1.13 vs -1.04	-0.09	(-0.30, 0.11)
	Benra 30 mg Q8W (N=248) vs Placebo (N=252)	167 vs 170	-1.30 vs -1.04	-0.26	(-0.47, -0.06)
CALIMA (over 56 weeks)					
Week 56	Benra 30 mg Q4W (N=223) vs Placebo (N=228)	169 vs 174	-1.24 vs -1.18	-0.06	(-0.27, 0.14)
	Benra 30 mg Q8W (N=225) vs Placebo (N=228)	178 vs 174	-1.41 vs -1.18	-0.24	(-0.44, -0.03)

Benra=Benralizumab. N=Number of patients in analysis. n=number of patients with data at that visit. CI=Confidence interval. NC=Not calculable.
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 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: 5.3.5.3-1 535313-6.1.2 and Table 535313-6.1.3

3.3 部分集団における結果の比較

第 III 相喘息増悪試験（SIROCCO 試験、CALIMA 試験）では、有効性の主要評価対象を高用量の ICS/LABA で治療されたベースライン時の血中好酸球数 300/μL 以上の被験者（High-ICS EOS≥300/μL）集団とした。両試験における当該集団を対象とした成績を併合し、事前に定義した、ランダム化した際の年齢別、性別、BMI 別、ベースライン時の OCS 使用の有無、過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数別、人種別、地域別、国別に部分集団解析した。主要評価項目及び重要な副次評価項目についてこれら部分集団解析を実施し、3.3.1項に示した。また、CALIMA 試験における日本人被験者を対象とした解析結果を3.3.5項に示した。

いずれの試験においても、喘息増悪歴が臨床的改善効果発現の予測因子となっている。特に、主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析において、過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数が 2 回の被験者と比較して、3 回以上の被験者では高い有効性を示した。両試験で結果が異なっていることから、両試験の併合解析結果ではなく各試験の結果を3.3.2項に示した。他の臨床的ベネフィットの予測因子を探索するため、ベースライン時の血中好酸球数別解析を実施し、単独の結果を3.3.3項に示し、喘息増悪歴と組み合わせた結果を3.3.4項に示した。

第 III 相喘息増悪試験における他の部分集団である SIROCCO 試験及び CALIMA 試験における青少年被験者、CALIMA 試験及び MI-CP220 試験における中用量の ICS/LABA で治療された被験者を対象とし、主要評価項目及び主な副次評価項目についてこれら部分集団解析を実施し、それぞれ3.3.6項及び3.3.7項に示した。いずれの部分集団とも被験者数が少なかったことから、両試験の併合解析結果を示した。更に、軽症から中等症の喘息患者を対象にベンラリズマブの有効性を検討した BISE 試験の結果を、これらの患者に対する部分集団解析結果として3.3.8項に示した。

第 III 相喘息増悪試験の併合解析では、両試験で共通の評価時点として最終の Week 48 におけるベースラインからの変化を示した。ただし、各試験結果を示す場合は、各試験の EOT（SIROCCO 試験では Week 48、CALIMA 試験では Week 56、BISE 試験では Week 12）におけるベースラインからの変化を示した。

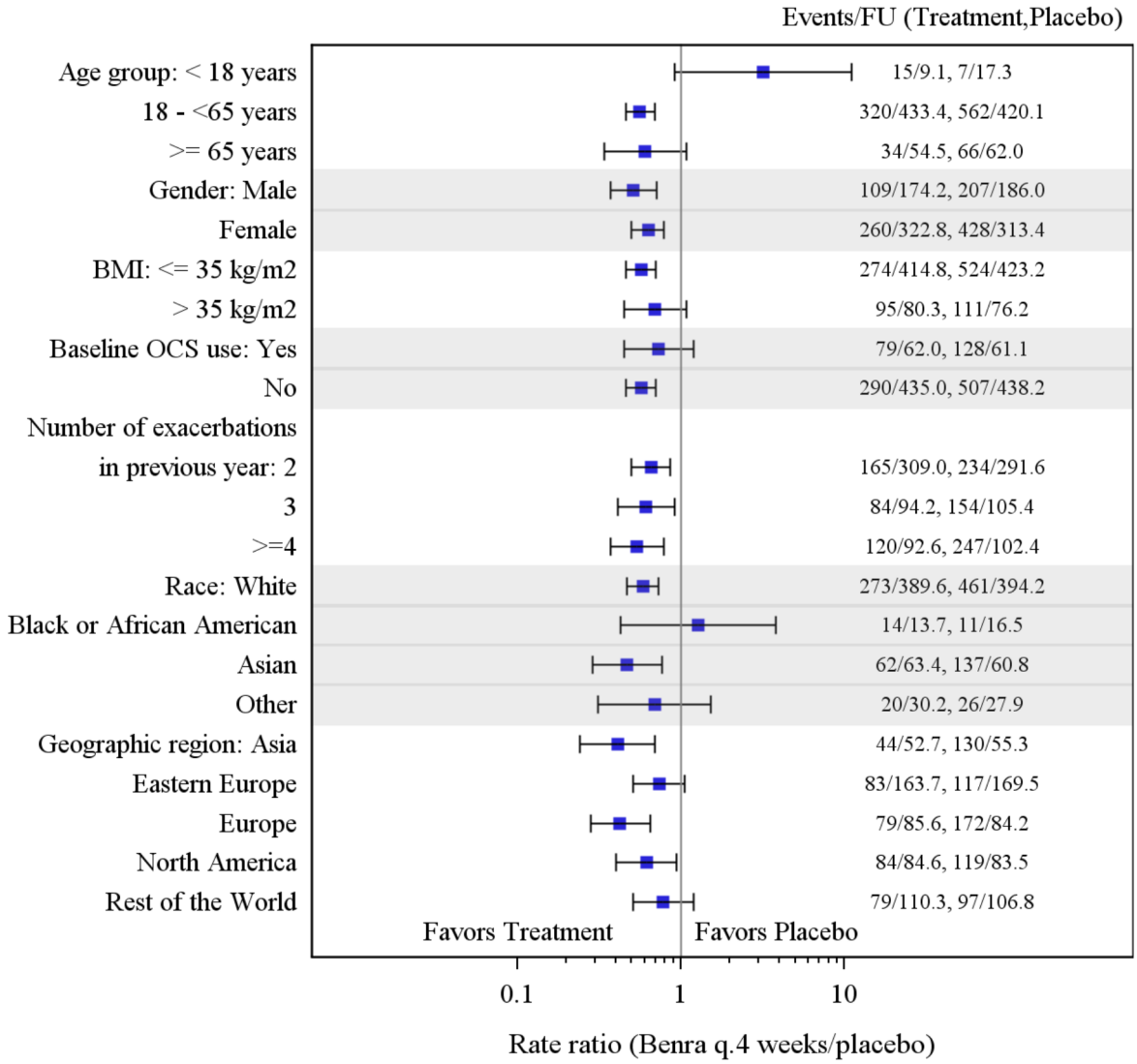
3.3.1 事前に定義した部分集団解析（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験）

3.3.1.1 年間喘息増悪率

第 III 相喘息増悪試験の成績を併合し、年間喘息増悪率のベンラリズマブ Q4W 群及び Q8W 群とプラセボ群の比較について、事前に定義した部分集団解析を実施し、それぞれFigure 3.3.1.1-1及びFigure 3.3.1.1-2に示した。

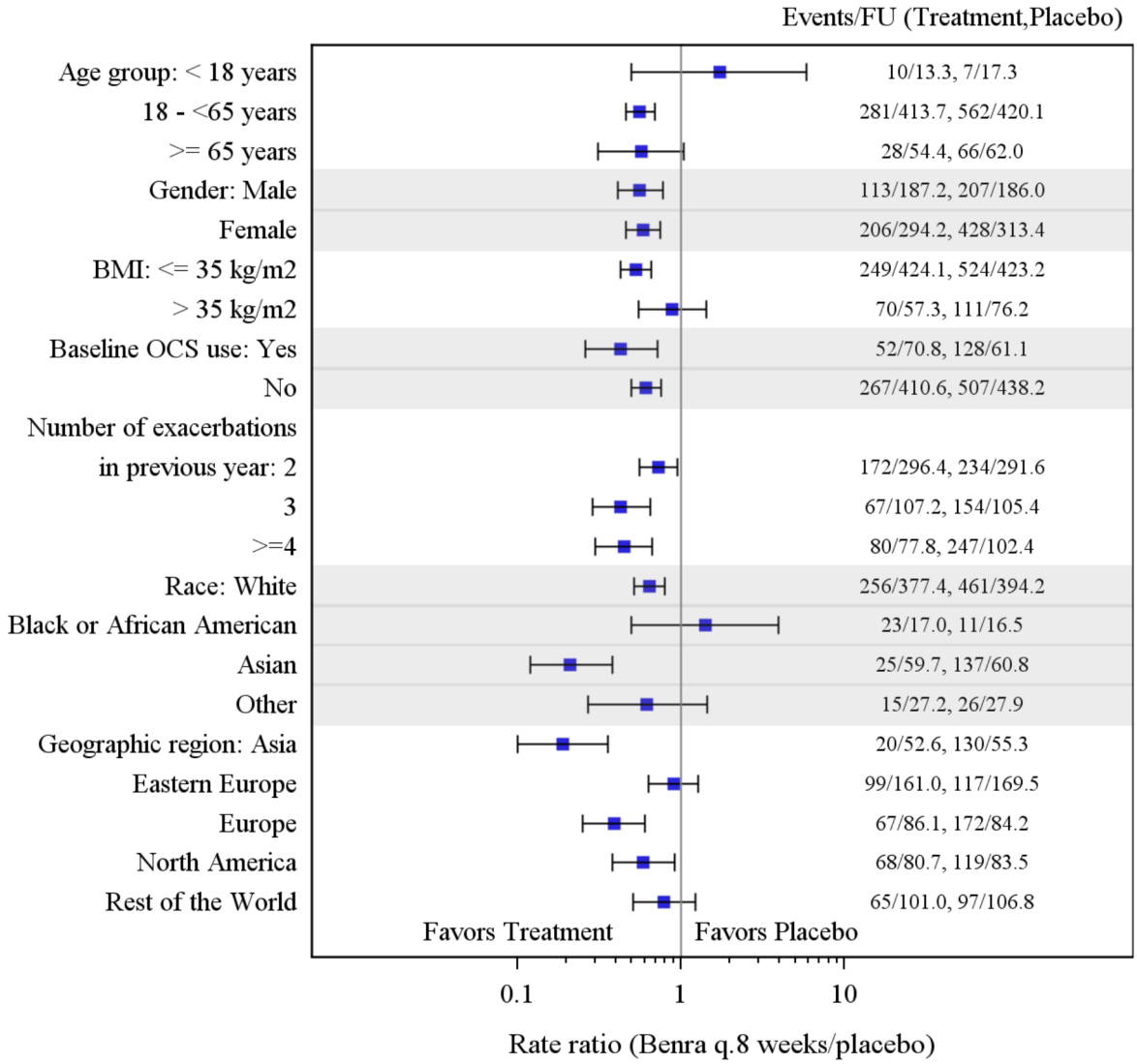
対象被験者数及び喘息増悪回数が少なかった青少年被験者及び黒人又はアフリカ系アメリカ人被験者を除くいずれの部分集団においても、全体集団の解析と同様に Q4W 群及び Q8W 群でプラセボ群と比較して年間喘息増悪率の低下が認められた。なお、Q4W 群及び Q8W 群のいずれにおいても、これらの部分集団解析結果は標準化効果の 95%CI の範囲内であった（Figure 3.3.1.1-3及びFigure 3.3.1.1-4）。

Figure 3.3.1.1-1 年間喘息増悪率の Q4W 群とプラセボ群との比較に関する部分集団解析；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 EOS≥300/μL）



Rest of the World (RoW) was defined as Australia, South Africa, South and Central America; Western Europe and Turkey (labelled as Europe) included France, Germany, Italy, Spain, Sweden, Turkey, and United Kingdom; Central and Eastern Europe (labelled as Eastern Europe) included Bulgaria, Czech Republic, Poland, Romania, Russian Federation, and Ukraine.
Benra Benralizumab; BMI Body mass index; FU Follow-up duration (years); ICS Inhaled corticosteroids; OCS Oral corticosteroids.
Source: 5.3.5.3-4 Figure 2.2.5

Figure 3.3.1.1-2 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；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 EOS≥300/μL）



Rest of the World (RoW) was defined as Australia, South Africa, South and Central America; Western Europe and Turkey (labelled as Europe) included France, Germany, Italy, Spain, Sweden, Turkey, and United Kingdom; Central and Eastern Europe (labelled as Eastern Europe) included Bulgaria, Czech Republic, Poland, Romania, Russian Federation, and Ukraine.
Benra Benralizumab; BMI Body mass index; FU Follow-up duration (years); ICS Inhaled corticosteroids; OCS Oral corticosteroids.
Source: 5.3.5.3-4 Figure 2.2.6

年間喘息増悪率の Q4W 群及び Q8W 群とプラセボ群の比較について、併合解析のために事前に定義した部分集団以外のベースライン時の鼻茸（有／無）、IgE 濃度（≤30、>30-≤700、>700 KU/L）、アトピー素因（有／無）、並びにオマリズマブ治療歴（有／無）について、個々の試験で部分集団解析した。この結果、ベースライン時の IgE 濃度別の解析で差が認められた。SIROCCO 試験及び CALIMA 試験において、ベースライン時の IgE 濃度が 700 KU/L 超の被験者では、ベンラリズマブ群（Q4W 群及び Q8W 群の両方又は一方）と比較してプラセボ群で年間喘息増悪率の低下が認められた（5.3.5.1-3 Section 7.1.2.2、5.3.5.1-4 Section 7.1.2.2）。ただし、IgE 濃度別で

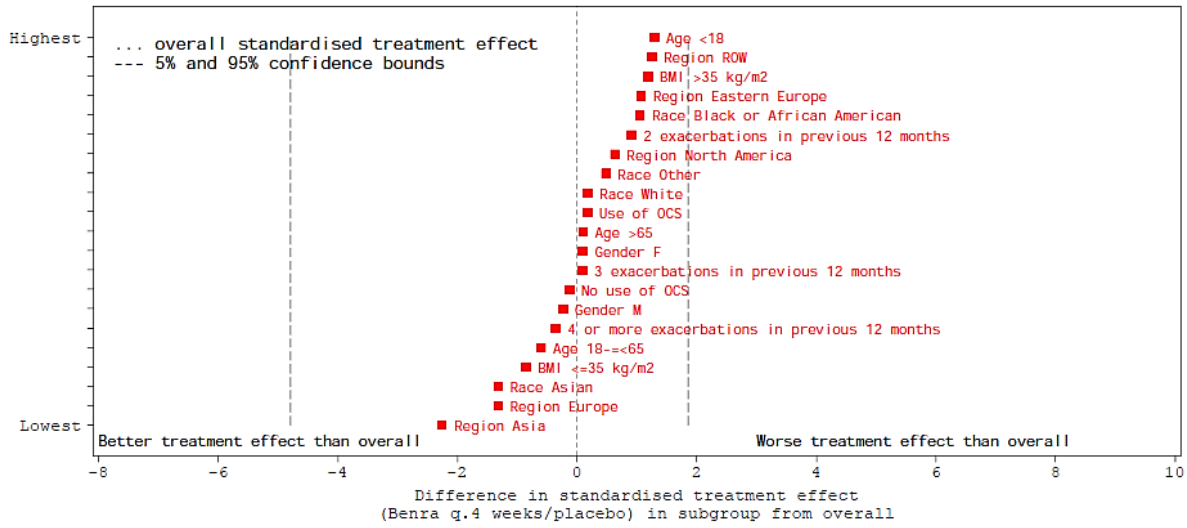
の効果の相違には科学的な妥当性はなく、結果にも一貫性が認められなかったことから、本所見は偶発的な所見と考えられた。

第 III 相喘息増悪試験の成績を併合し、年間喘息増悪率の Q4W 群及び Q8W 群とプラセボ群の比較に関する部分集団解析結果について、負の二項モデル解析を実施し、それぞれFigure 3.3.1.1-3及びFigure 3.3.1.1-4に示した。

Q4W 群とプラセボ群との比較では、すべての部分集団解析結果が標準化効果プロットの 95%CI の範囲内であった。

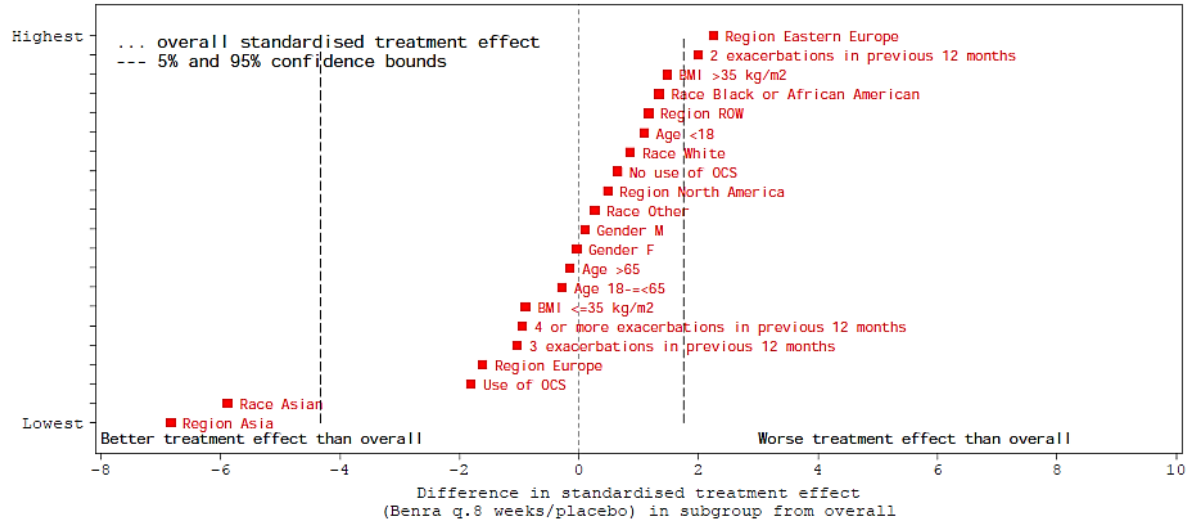
Q8W 群とプラセボ群との比較では、標準化効果が 0 を超えた部分集団のうち中央及び東ヨーロッパの被験者並びに過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数が 2 回の被験者で全体集団の標準化効果からの乖離が最も大きく、いずれも標準化効果の 95%CI を超えた。すなわち、Q8W 群の喘息増悪率の低下が全体集団と比較して小さかった。なお、過去の喘息増悪回数の影響については3.3.2 項に記載した。また、標準化効果が 0 未満の部分集団のうち、アジア地域及びアジア人被験者で全体集団の標準化効果からの乖離が最も大きく、いずれも標準化効果の 95%CI を超えた。すなわち、Q8W 群の喘息増悪率の低下が全体集団と比較して大きかった。これらの地域差は CALIMA 試験で認められ（5.3.5.1-4 Section 7.1.2.2）、第 III 相喘息増悪試験の併合解析でも同様の結果が認められた。年間喘息増悪率に対する最も顕著な効果はプラセボ群で粗年間喘息増悪率が高かった地域で認められた。プラセボ群における年間喘息増悪率が 2.35 のアジア及び 2.04 のヨーロッパでは、それぞれ Q8W 群はプラセボ群と比較して 81%及び 61%低下した。なお、プラセボ群における粗年間喘息増悪率が最も小さい 0.69 の中央及び東ヨーロッパでは、Q8W 群はプラセボ群と比較して 10%の低下であった（5.3.5.3-4 Table 2.2.1.17）。

Figure 3.3.1.1-3 年間喘息増悪率の Q4W 群とプラセボ群との比較に関する部分集団解析；負の二項モデル解析－標準化効果プロット（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験併合解析；FAS、High-ICS EOS≥300/μL）



Statistical analysis model: a negative binomial model including covariates treatment group, subgroup covariate, and subgroup covariate by treatment interaction.
Rest of the World (RoW) was defined as Australia, South Africa, South and Central America; Western Europe and Turkey (labelled as Europe) included France, Germany, Italy, Spain, Sweden, Turkey, and United Kingdom; Central and Eastern Europe (labelled as Eastern Europe) included Bulgaria, Czech Republic, Poland, Romania, Russian Federation, and Ukraine.
Benra Benralizumab; ICS Inhaled corticosteroids; BMI Body mass index; OCS Oral corticosteroids.
Source: 5.3.5.3-4 Figure 2.2.7

Figure 3.3.1.1-4 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；負の二項モデル解析－標準化効果プロット（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験併合解析；FAS、High-ICS EOS≥300/μL）



Statistical analysis model: a negative binomial model including covariates treatment group, subgroup covariate, and subgroup covariate by treatment interaction.
Rest of the World (RoW) was defined as Australia, South Africa, South and Central America; Western Europe and Turkey (labelled as Europe) included France, Germany, Italy, Spain, Sweden, Turkey, and United Kingdom; Central and Eastern Europe (labelled as Eastern Europe) included Bulgaria, Czech Republic, Poland, Romania, Russian Federation, and Ukraine.
Benra Benralizumab; ICS Inhaled corticosteroids; BMI Body mass index; OCS Oral corticosteroids.
Source: 5.3.5.3-4 Figure 2.2.8

ベンラリズマブ群ではプラセボ群と比較して年間喘息増悪率が低下したものの、地域差が認められたことから、第 III 相喘息増悪試験の成績を併合して国別に部分集団解析し（5.3.5.3-4 Table 2.2.1.18.1）、フォレストプロット（Q4W 群 vs プラセボ群：5.3.5.3-4 Figure 2.2.9、Q8W 群 vs プラセボ群：Figure 3.3.1.1-5、ベンラリズマブ群 vs プラセボ群：5.3.5.3-4 Figure 2.2.11）又は Galbraith プロット（Q4W 群 vs プラセボ群：5.3.5.3-4 Figure 2.2.12、Q8W 群 vs プラセボ群：Figure 3.3.1.1-6、ベンラリズマブ群 vs プラセボ群：5.3.5.3-4 Figure 2.2.14）で示した。Q8W 群とプラセボ群との比較においてこれらの地域差が大きかったことから、Q8W 群とプラセボ群との差について更に検討した。なお、ペルーでは、Q4W 群と比較してプラセボ群で年間喘息増悪率が低下した（5.3.5.3-4 Figure 2.2.9、5.3.5.3-4 Figure 2.2.12）。

Q8W 群の年間喘息増悪率の低下は、中央及び東ヨーロッパ（ブルガリア、チェコ共和国、ポーランド、ルーマニア、ロシア連邦、ウクライナ）で最も小さかった。国別解析のフォレストプロットに示したように、このうち多くの国では Q8W 群とプラセボ群で年間喘息増悪率はほぼ同じであったが、Galbraith プロットにも示したように、ルーマニアではプラセボ群の方が Q8W 群と比較して年間喘息増悪率の低下が認められた。CALIMA 試験では、ルーマニアの被験者は全体の 4.2%、中央及び東ヨーロッパの被験者は全体の約 35%を占めている（5.3.5.1-4 Table 12.1.2.1）。当該地域の各国のプラセボ群における粗年間喘息増悪率は 0.21～1.40 であり、すべての国の中で最も低かった（5.3.5.3-4 Table 2.2.1.18.1）。

RoW 地域における Q8W 群の年間喘息増悪率の低下は、標準化効果の 95%CI の範囲内であったものの、プラセボ群との差は小さく 21%の低下であった（5.3.5.3-4 Table 2.2.1.17）。RoW 地域のうち、アルゼンチン及びペルーではプラセボ群の方が Q8W 群と比較して年間喘息増悪率の

低下が認められた（Figure 3.3.1.1-5）。Galbraithプロットでもアルゼンチンで同様の結果が得られた（Figure 3.3.1.1-6）。CALIMA試験では、アルゼンチンの被験者が2番目に多く全体の20.6%を占めている（5.3.5.1-4 Table 12.1.2.1）。アルゼンチンのプラセボ群における粗年間喘息増悪率は0.68であり、すべての国の中でルーマニア（0.21）、ペルー（0.37）、ロシア連邦（0.50）、フィリピン（0.51）、チリ（0.62）、ポーランド（0.67）に次いで低かった。

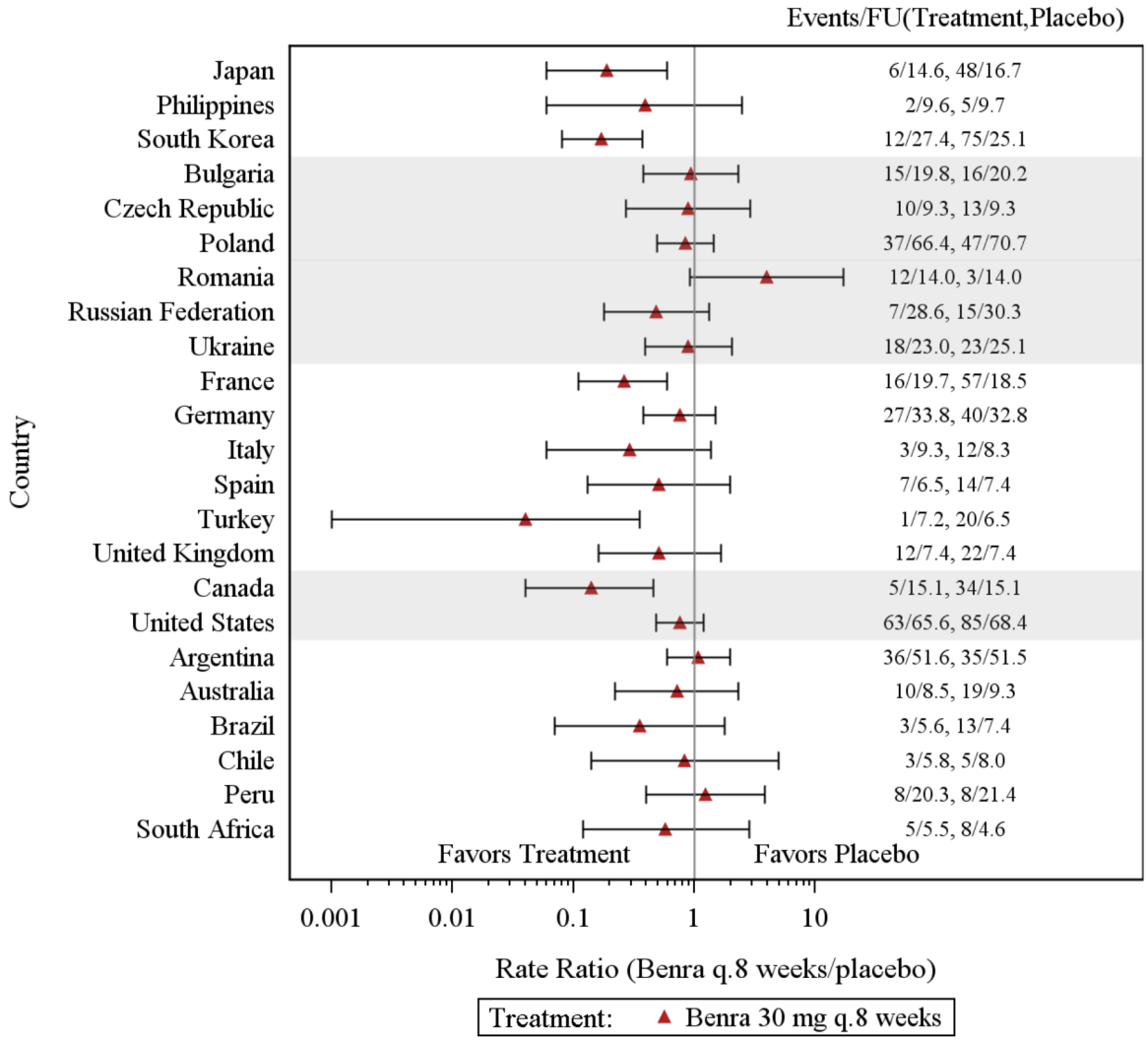
地域別の解析において、韓国（アジア3国のうちの1国）では、Q8W群でプラセボ群と比較して最も大きな年間喘息増悪率の低下が認められた。なお、SIROCCO試験では、韓国の被験者が3番目に多く全体の10.1%を占めている（5.3.5.1-3 Table 12.1.2.1）。その他、Galbraithプロットに示したように、トルコ（SIROCCO試験）及びカナダ（CALIMA試験）では、Q8W群でプラセボ群と比較して最も大きな年間喘息増悪率の低下が認められた。

年間喘息増悪率に対するベンラリズマブの有効性の地域別及び国別部分集団解析結果の差は、ほとんどはSIROCCO試験及びCALIMA試験で重複していない国の成績によるものである。また、この差によりベンラリズマブ群の年間喘息増悪率の低下に、試験間で差が認められたと考えられる。

いずれの地域においても対象とした重度の喘息患者が登録され、被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性に差は認められなかった。例外として、SIROCCO試験及びCALIMA試験における過去12ヵ月間の喘息増悪回数が2回の被験者の割合が中央及び東ヨーロッパ地域でそれぞれ75.2%及び73.0%、RoW地域ではそれぞれ59.2%及び67.1%であり、他の地域（いずれも53%以下）と比較して高かった（5.3.5.1-3 Table 12.1.26.2、5.3.5.1-4 Table 12.1.26.2）。なお、過去の喘息増悪回数の影響については3.3.2項に記載した。

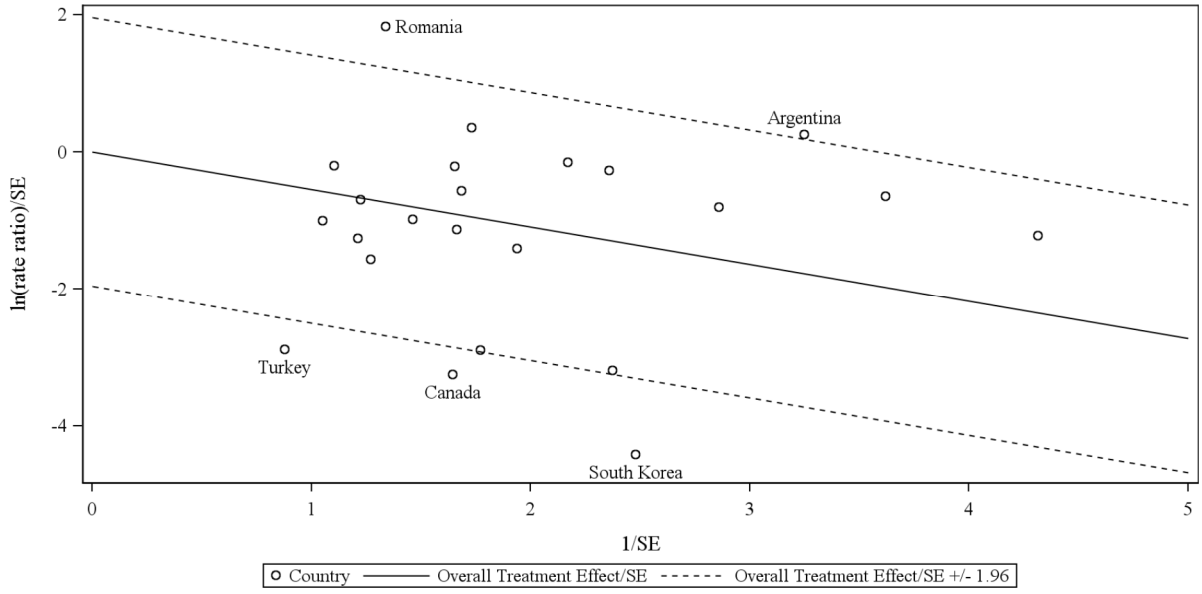
第III相喘息増悪試験の主要評価項目である年間喘息増悪率について、第III相喘息増悪試験の成績を併合してEU、北米、RoW地域別に部分集団解析した。なお、EUは2種類の方法で分類した（1.3.2.4 6））。当該部分集団解析ではQ4W群及びQ8W群のいずれにおいてもプラセボ群と比較して年間喘息増悪率の低下が認められた。EUでは33～56%低下し、北米ではそれぞれ39%及び41%低下し、RoW地域ではそれぞれ38～52%低下した（5.3.5.3-4 Table 2.2.1.17.1、5.3.5.3-4 Table 2.2.1.17.2）。

Figure 3.3.1.1-5 年間喘息増悪率の Q8W 群とプラセボ群との比較に関する国別部分集団解析；負の二項モデル解析ーフォレストプロット（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験併合解析；FAS、High-ICS EOS≥300/μL）



The countries (Vietnam, Sweden, and Mexico) that had less than 5 patients in any treatment group were excluded from this analysis.
Benra Benralizumab; ICS Inhaled corticosteroids; FU Follow-up duration (years).
Source: 5.3.5.3-4 Figure 2.2.10

Figure 3.3.1.1-6 年間喘息増悪率の Q8W 群とプラセボ群との比較に関する国別部分集団解析;負の二項モデル解析－Galbraith プロット（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験併合解析；FAS、High-ICS EOS≥300/μL）



The countries (Vietnam, Sweden, and Mexico) that had less than 5 patients in any treatment group were excluded from this analysis.
ICS Inhaled corticosteroids; SE standard error.
Source: 5.3.5.3-4 Figure 2.2.13

3.3.1.2 気管支拡張薬投与前 FEV_1

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ついて、第 III 相喘息増悪試験の成績を併合して事前に定義した部分集団解析を実施した。その結果、対象被験者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（Q8W 群のみ）被験者を除くいずれの部分集団においても、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 の改善が認められた（5.3.5.3-4 Figure 2.4.5、5.3.5.3-4 Figure 2.4.6）。なお、Q4W 群及び Q8W 群のいずれにおいても、これらの部分集団解析結果は標準化効果の 95%CI の範囲内であった（5.3.5.3-4 Figure 2.4.7、5.3.5.3-4 Figure 2.4.8）。標準化効果プロットにより地域差がより明確となった。Q4W 群及び Q8W 群のいずれにおいても、北米で FEV_1 の改善効果が最も弱く、95%CI 付近であった。なお、フォレストプロットでは Q8W 群はプラセボ群と比較して高い改善が認められた（5.3.5.3-4 Figure 2.4.6）。一方、西ヨーロッパ及びトルコ（原データでは「Europe」と表記）では、全体集団と比較してベンラリズマブ群の改善効果が強く、Q4W 群及び Q8W 群ともに 95%CI の範囲外であった（5.3.5.3-4 Figure 2.4.7、5.3.5.3-4 Figure 2.4.8）。気管支拡張薬投与前 FEV_1 改善効果の地域差について、解析結果及び生物学的妥当性の面から一貫性は認められなかった。

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ついて、第 III 相喘息増悪試験の成績を併合して EU を対象に部分集団解析を実施した。その結果、Q4W 群及び Q8W 群とプラセボ群の変化量の差は、全 EU 加盟国ではそれぞれ 0.132 L 及び 0.194 L、EU 加盟 15 ヵ国（EU-15）ではそれぞれ 0.288 L 及び 0.360 L、RoW 地域では 0.077～0.101 L であった（5.3.5.3-4 Table 2.4.2.17.2、5.3.5.3-4 Table 2.4.2.17.3）。

3.3.1.3 合計喘息症状スコア

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について、第 III 相喘息増悪試験の成績を併合して事前に定義した部分集団解析を実施した。その結果、アジア人及びアジア地域を除くいずれの部分集団においても、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合計喘息症状スコアの改善が認められた（5.3.5.3-4 Figure 2.5.5、5.3.5.3-4 Figure 2.5.6）。なお、Q4W 群及び Q8W 群のいずれにおいても、これらの部分集団解析結果は標準化効果の 95%CI の範囲内であった（5.3.5.3-4 Figure 2.5.7、5.3.5.3-4 Figure 2.5.8）。

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について、第 III 相喘息増悪試験の成績を併合して EU、北米、RoW 地域別に部分集団解析した。その結果、Q4W 群及び Q8W 群とプラセボ群の変化量の差は、EU では−0.10～−0.42、北米ではそれぞれ−0.17 及び−0.22、RoW 地域では−0.07～−0.31 であった（5.3.5.3-4 Table 2.5.2.17.2、5.3.5.3-4 Table 2.5.2.17.3）。

3.3.2 喘息増悪歴（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験）

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験では、Q4W 群及び Q8W 群のいずれ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、プラセボ群と比較して有意な低下が認められた。しかし、ベンラリズマブ群とプラセボ群との差に試験間で違いがあり、CALIMA 試験では SIROCCO 試験と比較して差が小さかった（3.2.3.2項）。喘息増悪歴（ベースライン時の疾患重症度）が試験間の効果の差に寄与し、CALIMA 試験では過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数が 2 回の被験者が多く、これらの被験者では試験中の喘息増悪回数が少なかった（3.3.1.1項）。以下に示したように、喘息増悪歴はベンラリズマブの喘息症状の改善効果発現における予測因子であることが示唆される。

主要な解析モデルに含まれるベースラインの要因の中でも、喘息増悪歴は臨床的に関連が認められ、ベンラリズマブの喘息症状の改善効果発現における予測因子であると考えられた。主要評価項目について、喘息増悪歴別（過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数 2 回、3 回、4 回以上）に部分集団解析を行った（3.3.1項）。過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数 3 回又は 4 回以上の被験者では、同様の年間喘息増悪率低下効果を示した（Figure 3.3.1.1-1、Figure 3.3.1.1-2）。このことから、過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数 3 回又は 4 回以上の被験者を合計して 3 回以上の被験者とし、過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数 2 回又は 3 回以上の被験者を対象に、主要評価項目である年間喘息増悪率、重要な副次評価項目である気管支拡張薬投与前 FEV_1 及び合計喘息症状スコアについて部分集団解析を実施した。なお、SIROCCO 試験及び CALIMA 試験で成績に違いが認められたことから、当該部分集団解析は併合ではなく試験ごとに実施した。

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ついて、過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数 2 回又は 3 回以上の被験者を対象として実施した部分集団解析結果の要約を Table 3.3.2-1及びFigure 3.3.2-1に示した。

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。年間喘息増悪率について、過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数が 3 回以上の被験者では Q4W 群及び Q8W 群でプラセボ群と比較してそれぞれ 45%及び 51%の低下が認められたものの、喘息増悪回数が 2 回の被験者ではそれぞれ 26%及び−1%の低下であった。SIROCCO 試験では、Q8W 群では同様に、過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数が 3 回以上の被験者ではプラセボ群と比較して 57%低下と、喘息増悪回数 2 回の被験者の 45%低下と比較して高い効果が認められた。なお、Q4W 群では差は認められなかった。

3.2.3.2項に示したように、年間喘息増悪率について試験×治療の交互作用について包括的な交互作用の検定を実施した結果、p=0.097 であった。このことから、試験間で治療効果に差があることが認められた。試験×治療の交互作用は過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数が 2 回の被験者により生じており（p=0.057）、喘息増悪回数 3 回以上の被験者では認められなかった（p=0.755）。CALIMA 試験で過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数が 3 回以上の被験者では、Q4W 群及び Q8W 群でプラセボ群と比較してそれぞれ 45%及び 51%の低下が認められ（いずれも $p \leq 0.003$）、SIROCCO 試験ではそれぞれ 46%及び 57%低下が認められ（p=0.001、p<0.001）、両試験での結果の一貫性が認められた。

重要な副次評価項目に関しても同様の傾向が認められた。CALIMA 試験において、Q4W 群及び Q8W 群とプラセボ群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差は過去 12

ヵ月間の喘息増悪回数が 3 回以上の被験者でそれぞれ 0.151 L 及び 0.265 L、喘息増悪回数が 2 回の被験者で 0.110 L 及び 0.029 L であった。また、Q8W 群とプラセボ群の合計喘息症状スコアのベースラインからの変化量の差は、喘息増悪回数が 3 回以上の被験者で−0.41、喘息増悪回数が 2 回の被験者で−0.12 であった。SIROCCO 試験では、重要な副次評価項目に Q8W 群で同様の喘息増悪歴の影響が認められたが、Q4W 群では影響は認められなかった。

Table 3.3.2-1 過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数 2 回又は 3 回以上の集団を対象とした部分集団解析結果の要約－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ー（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験；FAS、High-ICS EOS≥300/μL）

	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
Annual asthma exacerbation rate: Rate ratio										
2 exacerbations in the previous year [a, b]										
Benra 30 mg Q4W vs Placebo	173 vs 149	-	0.56	(0.38, 0.81)	0.002	149 vs 151	-	0.74	(0.51, 1.09)	0.129
Benra 30 mg Q8W vs Placebo	164 vs 149	-	0.55	(0.37, 0.80)	0.002	144 vs 151	-	1.01	(0.70, 1.46)	0.964
≥3 exacerbations in the previous year [b]										
Benra 30 mg Q4W vs Placebo	102 vs 118	-	0.54	(0.38, 0.78)	0.001	92 vs 97	-	0.55	(0.37, 0.81)	0.003
Benra 30 mg Q8W vs Placebo	103 vs 118	-	0.43	(0.29, 0.63)	<0.001	95 vs 97	-	0.49	(0.33, 0.74)	<0.001
Pre-bronchodilator FEV_1 (L) change from baseline at EOT: Difference in LS means										
2 exacerbations in the previous year [a]										
Benra 30 mg Q4W vs Placebo	172 vs 146	148 vs 129	0.110	(-0.004, 0.224)	0.058	146 vs 149	135 vs 132	0.110	(0.002, 0.217)	0.046
Benra 30 mg Q8W vs Placebo	162 vs 146	144 vs 129	0.113	(-0.002, 0.228)	0.055	143 vs 149	132 vs 132	0.029	(-0.079, 0.137)	0.597
≥3 exacerbations in the previous year										
Benra 30 mg Q4W vs Placebo	99 vs 115	88 vs 104	0.108	(-0.040, 0.255)	0.151	92 vs 95	81 vs 89	0.151	(0.001, 0.301)	0.048
Benra 30 mg Q8W vs Placebo	102 vs 115	91 vs 104	0.235	(0.088, 0.382)	0.002	95 vs 95	79 vs 89	0.265	(0.115, 0.415)	0.001
Total asthma symptom score change from baseline at EOT: Difference in LS means										
2 exacerbations in the previous year [a]										
Benra 30 mg Q4W vs Placebo	171 vs 149	123 vs 96	-0.08	(-0.34, 0.18)	0.529	149 vs 150	118 vs 112	-0.19	(-0.44, 0.05)	0.124
Benra 30 mg Q8W vs Placebo	162 vs 149	105 vs 96	-0.22	(-0.49, 0.04)	0.095	142 vs 150	114 vs 112	-0.12	(-0.37, 0.13)	0.337
≥3 exacerbations in the previous year										
Benra 30 mg Q4W vs Placebo	102 vs 118	74 vs 84	-0.07	(-0.37, 0.23)	0.647	92 vs 97	66 vs 75	0.00	(-0.32, 0.32)	0.983
Benra 30 mg Q8W vs Placebo	101 vs 118	73 vs 84	-0.32	(-0.62, -0.01)	0.042	95 vs 97	71 vs 75	-0.41	(-0.73, -0.09)	0.012

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]), and post-hoc analyses were conducted for the key secondary endpoints to explore the effect of prior exacerbations on pre-bronchodilator FEV_1 and total asthma symptom score.

EOT is Week 48 for SIROCCO and Week 56 for CALIMA.

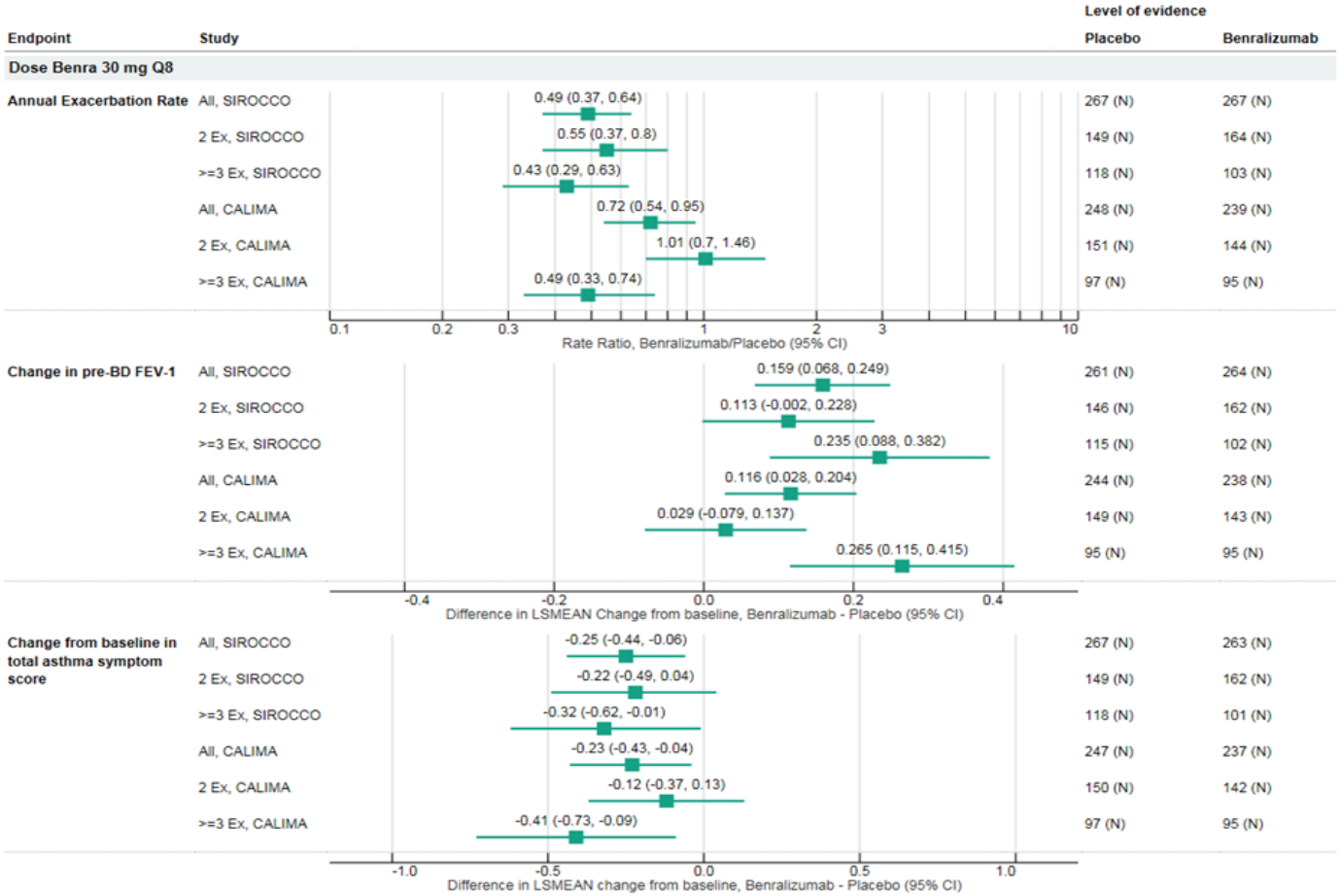
a Includes 1 benralizumab 30 mg Q4W patient enrolled with 1 prior exacerbation in CALIMA, contrary to protocol inclusion criterion.

b The crude placebo rate for 2 and ≥3 prior exacerbations, respectively, were 1.05 and 2.15 in SIROCCO and 0.59 and 1.71 in CALIMA.

Benra Benralizumab; CI Confidence interval; 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 EOT.

Source: 5.3.5.1-3 Table 12.2.2.29, Table 12.2.4.17, Table 12.2.5.15; 5.3.5.1-4 Table 12.2.2.29, Table 12.2.4.17, Table 12.2.5.15

Figure 3.3.2-1 過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数 2 回又は 3 回以上の集団を対象とした部分集団解析結果の要約－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ー（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験；FAS、High-ICS EOS≥300/μL）



Benra Benralizumab; BD Bronchodilator; CI Confidence interval; Ex Exacerbation; FEV_1 Forced expiratory volume in 1 second; ICS Inhaled corticosteroids; LSMEAN Least squares mean; N Number of patients in the analysis.

Source: 5.3.5.1-3 Table 12.2.1.1, Table 12.2.2.29, Table 12.2.4.17, Table 12.2.5.15; 5.3.5.1-4 Table 12.2.1.1, Table 12.2.2.29, Table 12.2.4.17, Table 12.2.5.15

3.3.3 血中好酸球数（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験）

主要評価項目である年間喘息増悪率、重要な副次評価項目である気管支拡張薬投与前 FEV_1 及び合計喘息症状スコアについて、ベースライン時の血中好酸球数別に部分集団解析を実施した。SIROCCO 試験及び CALIMA 試験の被験者をベースライン時の好酸球数 300/μL 未満（EOS<300/μL）又は 300/μL 以上（EOS≥300/μL）に分類し、部分集団解析を実施した。なお、EOS<300/μL の被験者数は少なかったが、両試験の併合で各試験の EOS≥300/μL の被験者数とほぼ同じとなり、いずれのベースライン時の好酸球数の集団においてもベンラリズマブの有効性の頑強性を評価可能であった。また、ベースライン時の好酸球数 150/μL 未満、150～299/μL、300～449/μL、450/μL 以上の分類、更に、150/μL 以上又は未満、200/μL 以上又は未満、250/μL 以上又は未満等に加重累積分類（当該分類では被験者が複数のカテゴリーに分類される）を行い、部分集団解析を実施した。解析では、ランダム化の際の比率である EOS≥300/μL : EOS<300/μL ＝2 : 1 を考慮して重み付けを行った。被験者が複数の好酸球数カテゴリーに分類される場合には移動平均手法により、算出した治療効果及び 95%CI をプロットした。

主要評価項目である年間喘息増悪率、重要な副次評価項目である気管支拡張薬投与前 FEV_1 及び合計喘息症状スコアについて、High-ICS 集団を対象に治療とベースライン時の血中好酸球数の連続量との交互作用を試験別及び両試験の成績を併合して検討した（5.3.5.3-4 Table 2.2.4.1、5.3.5.3-4 Table 2.4.3.1、5.3.5.3-4 Table 2.5.4.1）。各試験は、これらの交互作用を検討するように計画されておらず、検出力も有していない。また、結論はモデルの妥当性に依存している。以下のようにベースライン時の血中好酸球数のパラメータ化は、相対的なモデルの適合度を比較するため、赤池情報量規準（AIC）及びベイズ情報量規準（BIC）を用いて評価した。

- Model 1：カテゴリカル変数（150/μL 未満、150～299/μL、300～449/μL、450/μL 以上）
- Model 2：カテゴリカル変数（300/μL 未満、300/μL 以上）
- Model 3：絶対値に基づく連続変数
- Model 4：ランク付けされた値（最小値、最大値）に基づく連続変数

いずれの評価項目及び試験についても、AIC 又は BIC を基準とした場合に最適モデルであることを一貫して示したパラメータ設定はなかった。各評価項目に関する治療とベースライン時の好酸球数との交互作用の包括的検定では、連続変数を共変量としたときの交互作用の p 値が概して低かった。これは、ベースライン時の好酸球数が高い被験者ほど、治療と好酸球数の勾配パラメータに及ぼす影響が大きいことによる。SIROCCO 試験及び CALIMA 試験の成績を併合して検討した結果、気管支拡張薬投与前 FEV_1 に対して、非常に強いベースライン時の血中好酸球数と治療の交互作用が認められた（Model 1 : p<0.001、Model 2 : p=0.091、Model 3 : p<0.001、Model 4 : p<0.001 ; 5.3.5.3-4 Table 2.4.3.1）。また、年間喘息増悪率についての p 値はそれぞれ 0.312、0.235、0.003、0.023 であり、Model 3 で最も強い交互作用が認められた（5.3.5.3-4 Table 2.2.4.1）。この交互作用は主に SIROCCO 試験によるものであり、CALIMA 試験においては明確に認められなかった。なお、いずれの試験においても合計喘息症状スコアに対する治療とベースライン時の血中好酸球数の交互作用は認められなかった（5.3.5.3-4 Table 2.5.4.1）。

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験の成績を併合し、ベースライン時の血中好酸球数別（300/μL 未満、300/μL 以上）部分集団解析結果の要約をTable 3.3.3-1に示した。

Q8W 群において、ベースライン時の血中好酸球数 300/μL 以上の被験者では、300/μL 未満の被験者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が認められた。

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を実施し、フォレストプロットをそれぞれFigure 3.3.3-1及びFigure 3.3.3-2に示した。

いずれの評価項目においても、有効性に対するベースライン時の血中好酸球数の明確な閾値を求めることはできなかった。年間喘息増悪率（5.3.5.3-4 Figure 2.2.15）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（5.3.5.3-4 Figure 2.4.15）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）及び ACQ-6 スコア（5.3.5.1-3 Figure 12.6.2.37、5.3.5.1-4 Figure 12.6.2.37）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。これらの結果は、ベースライン時の血中好酸球数による年間喘息増悪率（5.3.5.3-4 Figure 2.6.1）、気管支拡張薬投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量（5.3.5.3-4 Figure 2.6.2）、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 2.6.3）の移動平均解析結果により支持された。

以上のように、ベースライン時の血中好酸球数にかかわらずベンラリズマブの有効性は認められ、血中好酸球数が高い被験者では低い被験者と比較して高い有効性が認められた。この傾向は、年間喘息増悪率及び気管支拡張薬投与前 FEV_1 のベースラインからの改善において認められた。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。

Table 3.3.3-1 ベースライン時の血中好酸球数別（300/μL 未満、300/μL 以上）部分集団解析結果の要約－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ー（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験併合解析；FAS、High-ICS）

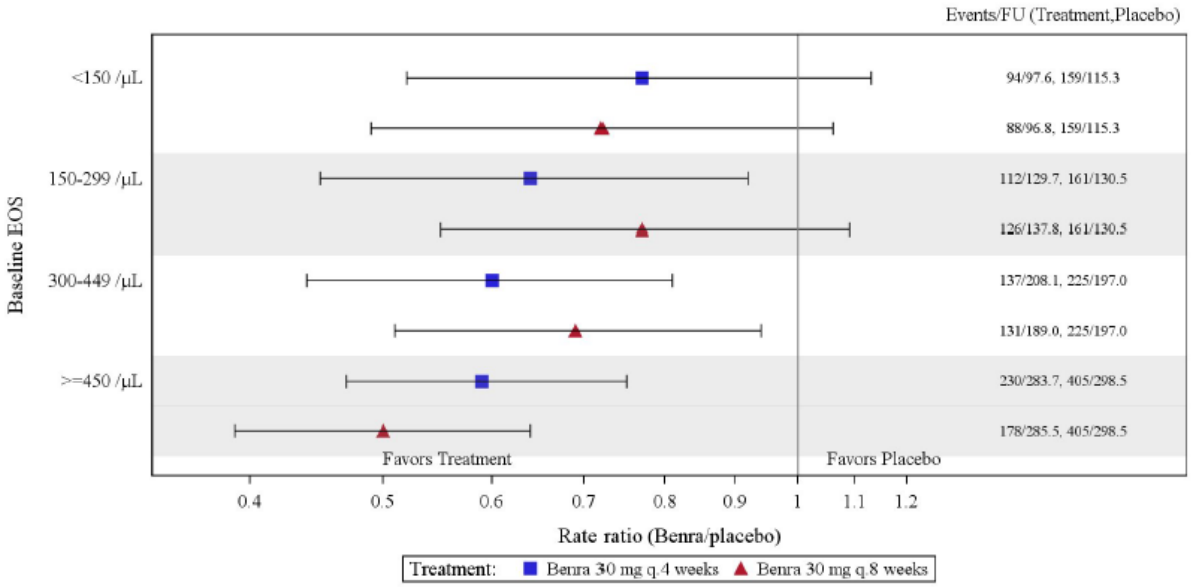
	n vs n	Comparison between groups	(95% CI)	p-value
Annual asthma exacerbation rate: Rate ratio				
<300/μL				
Benra 30 mg Q4W (N=240) vs Placebo (N=262)	-	0.68	(0.53, 0.87)	0.003
Benra 30 mg Q8W (N=256) vs Placebo (N=262)	-	0.73	(0.57, 0.94)	0.013
≥300/μL				
Benra 30 mg Q4W (N=516) vs Placebo (N=515)	-	0.59	(0.49, 0.72)	<0.001
Benra 30 mg Q8W (N=506) vs Placebo (N=515)	-	0.58	(0.48, 0.70)	<0.001
Pre-bronchodilator FEV_1 (L) change from baseline at Week 48: Difference in LS means				
<300/μL				
Benra 30 mg Q4W (N=234) vs Placebo (N=254)	206 vs 227	-0.001	(-0.078, 0.076)	0.979
Benra 30 mg Q8W (N=250) vs Placebo (N=254)	221 vs 227	0.044	(-0.031, 0.120)	0.248
≥300/μL				
Benra 30 mg Q4W (N=509) vs Placebo (N=505)	460 vs 457	0.094	(0.031, 0.157)	0.004
Benra 30 mg Q8W (N=502) vs Placebo (N=505)	452 vs 457	0.128	(0.064, 0.191)	<0.001
Total asthma symptom score change from baseline at Week 48: Difference in LS means				
<300/μL				
Benra 30 mg Q4W (N=238) vs Placebo (N=261)	182 vs 196	-0.19	(-0.39, 0.01)	0.063
Benra 30 mg Q8W (N=251) vs Placebo (N=261)	184 vs 196	-0.19	(-0.38, 0.01)	0.064
≥300/μL				
Benra 30 mg Q4W (N=514) vs Placebo (N=514)	397 vs 376	-0.11	(-0.25, 0.02)	0.100
Benra 30 mg Q8W (N=500) vs Placebo (N=514)	372 vs 376	-0.29	(-0.43, -0.15)	<0.001

Annual asthma exacerbation rate was analysed by negative binomial model; Pre-bronchodilator FEV_1(L) change from baseline and total asthma symptom score change from baseline were analysed by mixed model for repeated measures (MMRM) approach.

Benra Benralizumab; CI Confidence interval; FEV_1 Forced expiratory volume in 1 second; ICS Inhaled corticosteroids; N Number of patients in the analysis; n Number of patients with data at Week 48.

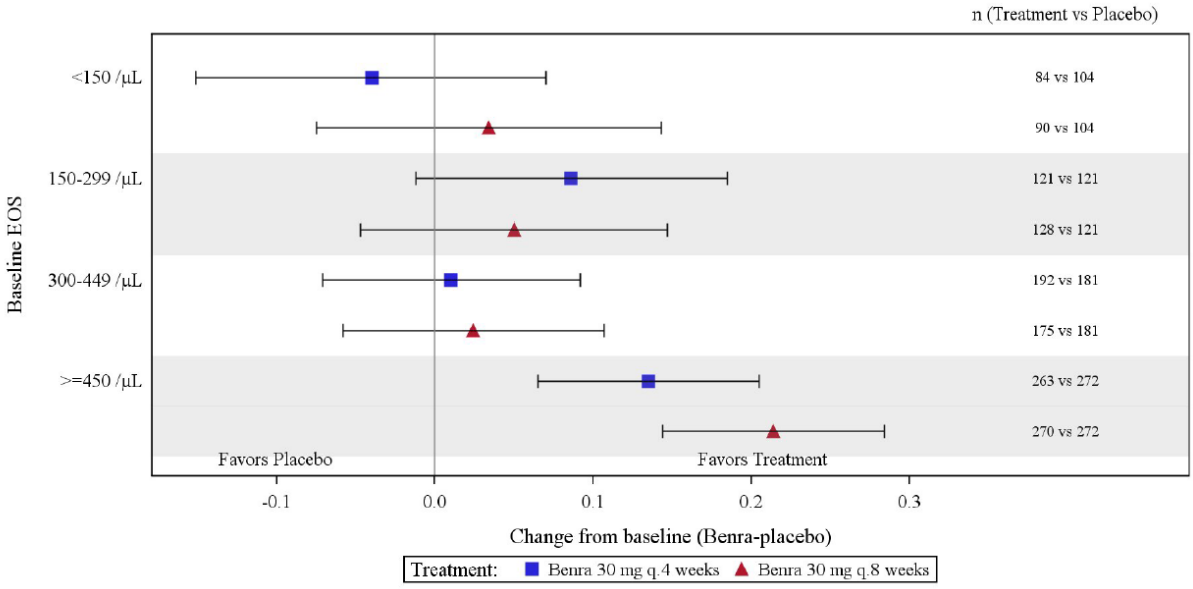
Source: 5.3.5.3-4 Table 2.1.1, Table 2.1.2

Figure 3.3.3-1 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 3.3.3-2 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

3.3.4 喘息増悪歴及び血中好酸球数（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験）

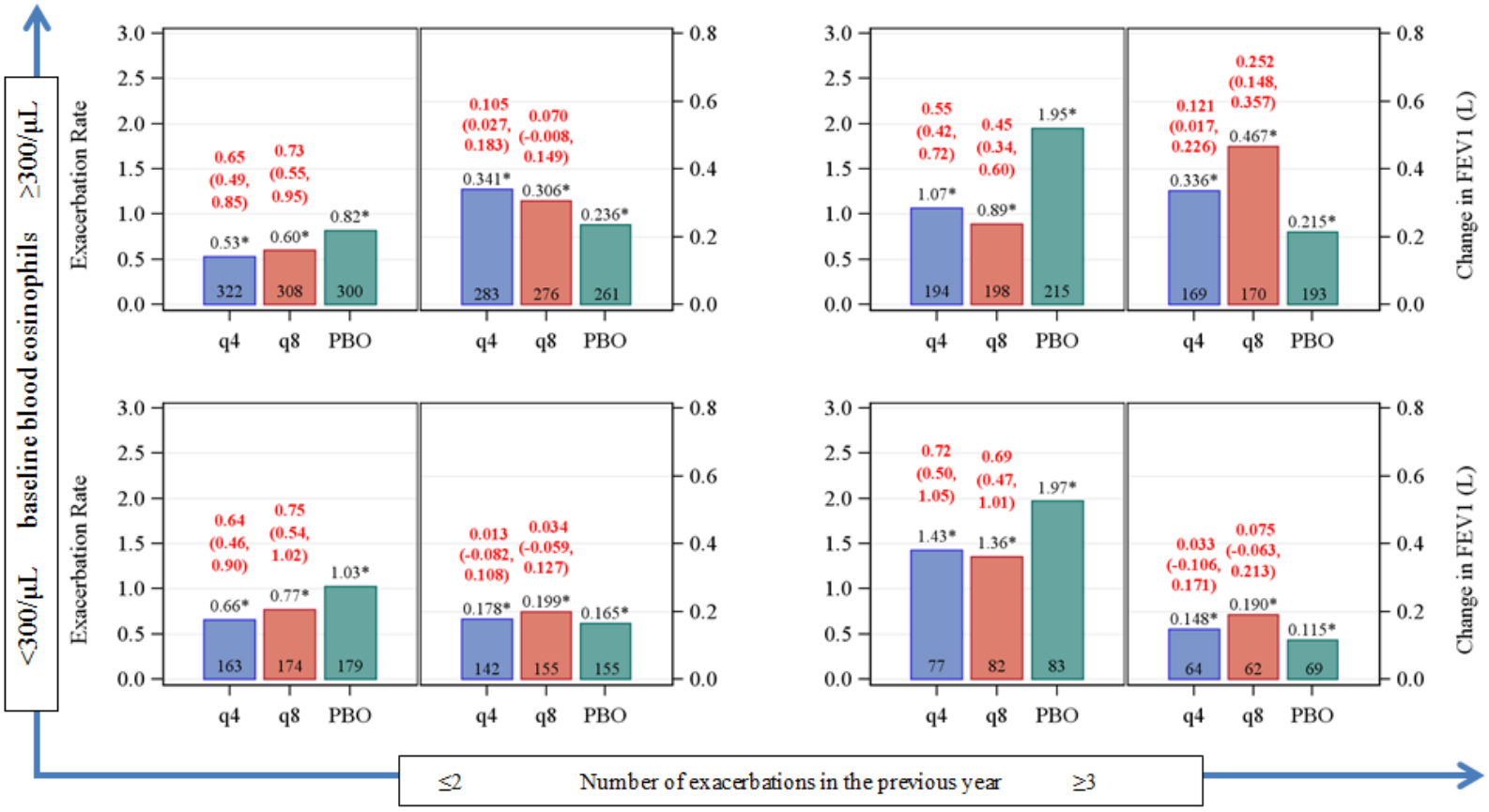
3.3.3項に示したように、ベースライン時の血中好酸球数が高い被験者では低い被験者と比較して年間喘息増悪率低下（SIROCCO 試験）及び気管支拡張薬投与前 FEV_1 のベースラインからの改善（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験）に対して高い有効性が認められた。喘息増悪歴及びベースライン時の血中好酸球数は単独又は組み合わせることによって、ベンラリズマブの効果が最も高い患者を特定することができると考えられた。

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を実施し、Figure 3.3.4-1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では喘息増悪回数が 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。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（5.3.5.3-4 Table 2.2.1.22.1）、気管支拡張薬投与前 FEV_1 の改善効果は弱かった。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 3.3.4-1 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: Modified from 5.3.5.3-4 Figure 2.7.3

3.3.5 日本人被験者集団（CALIMA 試験）

CALIMA 試験では、それぞれベンラリズマブ Q4W 群 28 名、Q8W 群 30 名、プラセボ群 25 名の合計 83 名の日本人に治験薬が投与され、そのうちそれぞれ 24 名（85.7%）、27 名（90.0%）、23 名（92.0%）の合計 74 名（89.2%）が試験を完了した（Table 3.1.1.1.3-1）。治験薬が投与された日本人被験者のうち EOS≥300/μL は、Q4W 群 16 名、Q8W 群 17 名、プラセボ群 16 名の合計 49 名であった（5.3.5.3-2 Table 535322-3.1.4）。また、治験薬が投与された被験者のうち、High-ICS は、Q4W 群 26 名、Q8W 群 26 名、プラセボ群 24 名の合計 76 名であり（5.3.5.3-2 Table 535322-3.1.2）、このうち EOS≥300/μL は、Q4W 群 15 名、Q8W 群 15 名、プラセボ群 16 名の合計 46 名であった（5.3.5.3-2 Table 535322-3.1.3）。これら治験薬が投与されたすべての被験者を FAS とし、有効性を解析した。

日本人被験者はいずれも 18 歳以上であり、平均年齢は 50.1 歳、65 歳以上は 16 名（19.3%）であった。性別は 58 名（69.9%）が女性であった（5.3.5.3-2 Table 535322-3.1.1）。いずれの項目についても各投与群で顕著な差は認められなかった。

3.3.5.1 年間喘息増悪率

日本人の High-ICS EOS≥300/μL 集団における年間喘息増悪率をTable 3.3.5.1-1に示した。

日本人の High-ICS EOS≥300/μL 集団では、喘息増悪は Q4W 群で 15 名に 13 回、Q8W 群で 15 名に 6 回、プラセボ群で 16 名に 48 回発現し、年間喘息増悪率はそれぞれ 0.83（95%CI: 0.36, 1.89）、0.42（95%CI: 0.15, 1.18）、2.45（95%CI: 1.23, 4.89）であった。プラセボ群に対する Q4W 群及び Q8W 群の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。

このように、日本人の High-ICS EOS≥300/μL 集団において、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 3.3.5.1-1 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. NC=Not calculable.
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 集団における年間喘息増悪率をTable 3.3.5.1-2に示した。

日本人の High-ICS 集団では、喘息増悪は Q4W 群で 26 名に 38 回、Q8W 群で 26 名に 18 回、プラセボ群で 24 名に 74 回発現し、年間喘息増悪率はそれぞれ 1.02（95%CI: 0.57, 1.81）、0.65（95%CI: 0.33, 1.29）、2.54（95%CI: 1.51, 4.28）であった。Q4W 群及び Q8W 群とプラセボ群との増悪率の比はそれぞれ 0.40（95%CI: 0.19, 0.86）及び 0.26（95%CI: 0.11, 0.62）であり、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。

このように、日本人の High-ICS 集団においても、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 3.3.5.1-2 日本人の High-ICS 集団における年間喘息増悪率（CALIMA 試験；FAS、Japanese High-ICS）

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	26	38	27.4	1.02	(0.57, 1.81)	-1.53	(-2.98, -0.08)	0.40	(0.19, 0.86)
Benra 30 mg Q8W	26	18	25.8	0.65	(0.33, 1.29)	-1.89	(-3.29, -0.49)	0.26	(0.11, 0.62)
Placebo	24	74	25.4	2.54	(1.51, 4.28)				

Benra= Benralizumab. N=Number of patients in treatment group. CI=Confidence interval. NC=Not calculable.
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 535323-1.3.1

日本人の High-ICS EOS≥300/μL 集団における過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数別喘息増悪状況をTable 3.3.5.1-3に示した。

過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数が 2 回の被験者は、Q4W 群、Q8W 群、プラセボ群でそれぞれ 3 名、7 名、5 名であり、治療期間中に発現した喘息増悪回数はそれぞれ 4 回、1 回、4 回、治療期間あたりの喘息増悪回数はそれぞれ 1.23 回、0.13 回、0.82 回であった。過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数が 3 回以上の被験者は、Q4W 群、Q8W 群、プラセボ群でそれぞれ 12 名、8 名、11 名であり、治療期間中に発現した喘息増悪回数はそれぞれ 9 回、5 回、44 回、治療期間あたりの喘息増悪回数はそれぞれ 0.73 回、0.72 回、3.71 回であった。このように、過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数が 3 回以上の被験者では、プラセボ群と比較して Q4W 群及び Q8W における治療期間あたりの喘息増悪回数は顕著に少なかった。

Table 3.3.5.1-3 日本人の High-ICS EOS≥300/μL 集団における過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数別喘息増悪状況（CALIMA 試験；FAS、Japanese High-ICS EOS≥300/μL）

Subset	Event	Statistics or Category	Benra 30 mg Q4W	Benra 30 mg Q8W	Placebo
			(N = 15)	(N = 15)	(N = 16)
2	Number of subjects in each subset		3	7	5
	All exacerbations				
	Patients with at least one exacerbation n (%)	Yes	1 (33.3)	1 (14.3)	3 (60.0)
		No	2 (66.7)	6 (85.7)	2 (40.0)
	Total number of exacerbations		4	1	4
	Total number of follow-up years		3.2	7.6	4.9
	Total number of exacerbations/ follow-up years		1.23	0.13	0.82
≥3	Number of subjects in each subset		12	8	11
	All exacerbations				
	Patients with at least one exacerbation n (%)	Yes	5 (41.7)	2 (25.0)	9 (81.8)
		No	7 (58.3)	6 (75.0)	2 (18.2)
	Total number of exacerbations		9	5	44
	Total number of follow-up years		12.3	7.0	11.9
	Total number of exacerbations/ follow-up years		0.73	0.72	3.71

Benra= Benralizumab. N=Number of patients in treatment group.
Source: 5.3.5.3-2 Table 535323-23

3.3.5.2 気管支拡張薬投与前 FEV_1

日本人の High-ICS EOS≥300/μL 集団におけるベースライン時及び Week 56 の気管支拡張薬投与前 FEV_1 をTable 3.3.5.2-1に示し、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をTable 3.3.5.2-2に示した。

日本人の High-ICS EOS≥300/μL 集団では、ベースライン時の気管支拡張薬投与前 FEV_1 は Q4W 群で 1.466±0.488 L（平均値±標準偏差、以下同様）、Q8W 群で 1.721±0.506 L、プラセボ群で 1.616±0.652 L であった。Week 56 における気管支拡張薬投与前 FEV_1 はそれぞれ 2.065±0.562 L、2.142±0.522 L、1.761±0.636 L であった。

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。

このように、日本人の High-ICS EOS≥300/μL 集団において、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 3.3.5.2-1 日本人の High-ICS EOS≥300/μL 集団における気管支拡張薬投与前 FEV_1（CALIMA 試験；FAS、Japanese High-ICS EOS≥300/μL）

Timepoint	Statistics	Benra 30 mg Q4W (N = 15)		Benra 30 mg Q8W (N = 15)		Placebo (N = 16)	
		Variable analyzed (L)	Change from baseline (L)	Variable analyzed (L)	Change from baseline (L)	Variable analyzed (L)	Change from baseline (L)
Baseline	n	15		15		16	
	Mean	1.466		1.721		1.616	
	SD	0.488		0.506		0.652	
	Median	1.550		1.760		1.545	
	Min	0.66		0.89		0.70	
	Max	2.23		2.90		3.08	
Week 56	n	13	13	13	13	15	15
	Mean	2.065	0.605	2.142	0.400	1.761	0.163
	SD	0.562	0.441	0.522	0.419	0.636	0.451
	Median	2.040	0.530	1.960	0.270	1.720	0.090
	Min	1.20	-0.12	1.60	-0.35	0.67	-0.54
	Max	3.04	1.70	3.17	1.07	2.68	1.02

Benra= Benralizumab. N=Number of patients in treatment group. n=number of patients in analysis.
SD=Standard deviation. Min=Minimum. Max=Maximum. FEV_1=Forced expiratory volume in 1 second.
Baseline was defined as the last non-missing value prior to the first dose of study treatment.
Source: 5.3.5.3-2 Table 535323-14.1

Table 3.3.5.2-2 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. NC=Not calculable. 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 集団におけるベースライン時及び Week 56 の気管支拡張薬投与前 FEV_1 を Table 3.3.5.2-3に示し、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をTable 3.3.5.2-4に示した。

日本人の High-ICS 集団では、ベースライン時の気管支拡張薬投与前 FEV_1 は Q4W 群で 1.617±0.534 L、Q8W 群で 1.694±0.568 L、プラセボ群で 1.503±0.671 L であった。Week 56 における気管支拡張薬投与前 FEV_1 はそれぞれ 2.043±0.740 L、2.066±0.643 L、1.662±0.773 L であった。

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。

このように、日本人の High-ICS 集団においても、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高く、肺機能の改善が認められた。

Table 3.3.5.2-3 日本人の High-ICS 集団における気管支拡張薬投与前 FEV_1（CALIMA 試験；FAS、Japanese High-ICS）

Timepoint	Statistics	Benra 30 mg Q4W (N = 26)		Benra 30 mg Q8W (N = 26)		Placebo (N = 24)	
		Variable analyzed (L)	Change from baseline (L)	Variable analyzed (L)	Change from baseline (L)	Variable analyzed (L)	Change from baseline (L)
Baseline	n	26		26		24	
	Mean	1.617		1.694		1.503	
	SD	0.534		0.568		0.671	
	Median	1.715		1.725		1.490	
	Min	0.66		0.54		0.31	
	Max	2.61		2.90		3.08	
Week 56	n	24	24	23	23	22	22
	Mean	2.043	0.417	2.066	0.311	1.662	0.122
	SD	0.740	0.535	0.643	0.419	0.773	0.480
	Median	2.025	0.440	1.910	0.190	1.650	-0.010
	Min	0.50	-0.53	0.68	-0.35	0.54	-0.54
	Max	4.11	1.70	3.17	1.16	3.58	1.30

Benra= Benralizumab. N=Number of patients in treatment group. n=number of patients in analysis.
SD=Standard deviation. Min=Minimum. Max=Maximum. FEV_1=Forced expiratory volume in 1 second.
Baseline was defined as the last non-missing value prior to the first dose of study treatment.
Source: 5.3.5.3-2 Table 535323-14.3.1

Table 3.3.5.2-4 日本人の High-ICS 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）

Timepoint	Comparison	n	Estimate for groups (L)	Difference between groups	
				Estimate for difference (L)	(95% CI)
Week 56	Benra 30 mg Q4W (N=26) vs Placebo (N=24)	24 vs 22	0.401 vs 0.105	0.296	(0.021, 0.571)
	Benra 30 mg Q8W (N=26) vs Placebo (N=24)	23 vs 22	0.330 vs 0.105	0.225	(-0.054, 0.504)

Benra= Benralizumab. N=Number of patients in analysis. n=number of patients with data at that visit. CI=Confidence interval. NC=Not calculable. 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 535323-15.3.1

日本人の High-ICS EOS≥300/μL 集団における過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数別ベースライン時及び Week 56 の気管支拡張薬投与前 FEV_1 をTable 3.3.5.2-5に示した。

過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数が 2 回の被験者では、ベースライン時の気管支拡張薬投与前 FEV_1 は Q4W 群で 1.743±0.110 L、Q8W 群で 1.801±0.624 L、プラセボ群で 1.692±0.197 L であった。Week 56 における気管支拡張薬投与前 FEV_1 はそれぞれ 1.957±0.261 L、2.194±0.491 L、1.855±0.447 L であり、ベースラインからの変化量はそれぞれ 0.213±0.295 L、0.393±0.485 L、0.208±0.289 L であった。

過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数が 3 回以上の被験者では、ベースライン時の気管支拡張薬投与前 FEV_1 は Q4W 群で 1.397±0.524 L、Q8W 群で 1.650±0.407 L、プラセボ群で 1.581±0.787 L であ

った。Week 56 における気管支拡張薬投与前 FEV_1 はそれぞれ 2.097±0.633 L、2.082±0.597 L、1.727±0.708 L であり、ベースラインからの変化量はそれぞれ 0.723±0.416 L、0.408±0.373 L、0.146±0.508 L であった。

このように、過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数が 3 回以上の被験者では、プラセボ群と比較して Q4W 群及び Q8W 群では Week 56 の気管支拡張薬投与前 FEV_1 に顕著な改善が認められた。

Table 3.3.5.2-5 日本人の High-ICS EOS≥300/μL 集団における過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数別気管支拡張薬投与前 FEV_1（CALIMA 試験；FAS、Japanese High-ICS EOS≥300/μL）

Subset	Timepoint	Statistics	Benra 30 mg Q4W (N = 15)		Benra 30 mg Q8W (N = 15)		Placebo (N = 16)	
			Variable analyzed (L)	Change from baseline (L)	Variable analyzed (L)	Change from baseline (L)	Variable analyzed (L)	Change from baseline (L)
2	Baseline	n	3		7		5	
		Mean	1.743		1.801		1.692	
		SD	0.110		0.624		0.197	
		Median	1.780		1.780		1.640	
		Min	1.62		0.89		1.46	
		Max	1.83		2.90		1.92	
	Week 56	n	3	3	7	7	4	4
		Mean	1.957	0.213	2.194	0.393	1.855	0.208
		SD	0.261	0.295	0.491	0.485	0.447	0.289
		Median	2.060	0.320	2.050	0.470	1.725	0.175
		Min	1.66	-0.12	1.64	-0.35	1.47	-0.10
		Max	2.15	0.44	3.10	0.99	2.50	0.58
≥3	Baseline	n	12		8		11	
		Mean	1.397		1.650		1.581	
		SD	0.524		0.407		0.787	
		Median	1.270		1.660		1.380	
		Min	0.66		0.98		0.70	
		Max	2.23		2.14		3.08	
	Week 56	n	10	10	6	6	11	11
		Mean	2.097	0.723	2.082	0.408	1.727	0.146
		SD	0.633	0.416	0.597	0.373	0.708	0.508
		Median	1.935	0.590	1.890	0.230	1.700	0.030
		Min	1.20	0.27	1.60	0.10	0.67	-0.54
		Max	3.04	1.70	3.17	1.07	2.68	1.02

Benra= Benralizumab. N=Number of patients in treatment group. n=number of patients in analysis.
SD=Standard deviation. Min=Minimum. Max=Maximum. FEV_1=Forced expiratory volume in 1 second.
Baseline was defined as the last non-missing value prior to the first dose of study treatment.
Source: 5.3.5.3-2 Table 535323-24

3.3.5.3 合計喘息症状スコア

日本人の High-ICS EOS≥300/μL 集団におけるベースライン時及び Week 56 の合計喘息症状スコアをTable 3.3.5.3-1に示し、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をTable 3.3.5.3-2に示した。

日本人の High-ICS EOS≥300/μL 集団では、ベースライン時の合計喘息症状スコアは Q4W 群で 2.17±0.64、Q8W 群で 1.92±0.89、プラセボ群で 1.90±0.61 であった。Week 56 における合計喘息症状スコアはそれぞれ 1.12±1.03、0.85±1.08、1.05±1.01 であった。

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 3.3.5.3-1 日本人の High-ICS EOS≥300/μL 集団における合計喘息症状スコア（CALIMA 試験；FAS、Japanese High-ICS EOS≥300/μL）

Timepoint	Statistics	Benra 30 mg Q4W (N = 15)		Benra 30 mg Q8W (N = 15)		Placebo (N = 16)	
		Variable analyzed	Change from baseline	Variable analyzed	Change from baseline	Variable analyzed	Change from baseline
Baseline	n	15		15		16	
	Mean	2.17		1.92		1.90	
	SD	0.64		0.89		0.61	
	Median	2.00		2.00		2.00	
	Min	0.90		0.50		0.67	
	Max	3.70		3.90		3.10	
Week 56	n	11	11	13	13	12	12
	Mean	1.12	-1.13	0.85	-1.18	1.05	-0.95
	SD	1.03	0.95	1.08	1.29	1.01	0.72
	Median	1.86	-1.40	0.00	-1.10	0.90	-0.72
	Min	0.00	-2.60	0.00	-3.90	0.00	-2.00
	Max	2.15	0.15	2.57	0.57	2.54	0.00

Benra= Benralizumab. N=Number of patients in treatment group. n=number of patients in analysis.
SD=Standard deviation. Min=Minimum. Max=Maximum.
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 535323-18.1

Table 3.3.5.3-2 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

日本人の High-ICS 集団におけるベースライン時及び Week 56 の合計喘息症状スコアをTable 3.3.5.3-3に示し、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をTable 3.3.5.3-4に示した。

日本人の High-ICS 集団では、ベースライン時の合計喘息症状スコアは Q4W 群で 2.18±0.55、Q8W 群で 2.00±0.84、プラセボ群で 2.08±0.81 であった。Week 56 における合計喘息症状スコアはそれぞれ 1.45±0.97、1.05±1.12、1.31±1.03 であった。

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。

Table 3.3.5.3-3 日本人の High-ICS 集団における合計喘息症状スコア（CALIMA 試験；FAS、Japanese High-ICS）

Timepoint	Statistics	Benra 30 mg Q4W (N = 26)		Benra 30 mg Q8W (N = 26)		Placebo (N = 24)	
		Variable analyzed	Change from baseline	Variable analyzed	Change from baseline	Variable analyzed	Change from baseline
Baseline	n	26		26		24	
	Mean	2.18		2.00		2.08	
	SD	0.55		0.84		0.81	
	Median	2.00		2.00		2.00	
	Min	0.90		0.50		0.50	
	Max	3.70		3.90		4.00	
Week 56	n	20	20	22	22	18	18
	Mean	1.45	-0.79	1.05	-0.94	1.31	-0.88
	SD	0.97	0.92	1.12	1.28	1.03	0.85
	Median	2.00	-0.62	0.75	-0.73	1.63	-0.72
	Min	0.00	-2.60	0.00	-3.90	0.00	-2.00
	Max	2.93	0.50	3.36	1.06	3.00	1.04

Benra= Benralizumab. N=Number of patients in treatment group. n=number of patients in analysis.
SD=Standard deviation. Min=Minimum. Max=Maximum.
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 535323-18.3.1

Table 3.3.5.3-4 日本人の High-ICS 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）

Timepoint	Comparison	n	Estimate for groups	Difference between groups	
				Estimate for difference	(95% CI)
Week 56	Benra 30 mg Q4W (N=26) vs Placebo (N=24)	20 vs 18	-0.74 vs -0.76	0.02	(-0.49, 0.52)
	Benra 30 mg Q8W (N=26) vs Placebo (N=24)	22 vs 18	-0.97 vs -0.76	-0.21	(-0.71, 0.29)

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 535323-19.3.1

日本人の High-ICS EOS≥300/μL 集団における過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数別のベースライン時及び Week 56 の合計喘息症状スコアをTable 3.3.5.3-5に示した。

過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数が 2 回の被験者では、ベースライン時の合計喘息症状スコアは Q4W 群で 2.09±0.74、Q8W 群で 1.84±0.63、プラセボ群で 1.74±0.28 であった。Week 56 における合計喘息症状スコアはそれぞれ 1.08±1.52、0.73±1.13、0.73±1.10 であり、ベースラインからの変化量はそれぞれ−0.62±1.10、−1.11±1.19、−0.94±0.82 であった。

過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数が 3 回以上の被験者では、ベースライン時の合計喘息症状スコアは Q4W 群で 2.19±0.65、Q8W 群で 1.99±1.12、プラセボ群で 1.98±0.72 であった。Week 56 における合計喘息症状スコアはそれぞれ 1.14±1.01、1.00±1.10、1.16±1.02 であり、ベースラインからの変化量はそれぞれ−1.24±0.95、−1.27±1.51、−0.96±0.73 であった。

このように、過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数が 3 回以上の被験者では、プラセボ群と比較して Q4W 群及び Q8W 群では合計喘息症状スコアの顕著な改善が認められた。

Table 3.3.5.3-5 日本人の High-ICS EOS≥300/μL 集団における過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数別合計喘息症状スコア（CALIMA 試験；FAS、Japanese High-ICS EOS≥300/μL）

Subset	Timepoint	Statistics	Benra 30 mg Q4W (N = 15)		Benra 30 mg Q8W (N = 15)		Placebo (N = 16)	
			Variable analyzed	Change from baseline	Variable analyzed	Change from baseline	Variable analyzed	Change from baseline
2	Baseline	n	3		7		5	
		Mean	2.09		1.84		1.74	
		SD	0.74		0.63		0.28	
		Median	2.00		2.00		1.70	
		Min	1.40		0.70		1.33	
		Max	2.88		2.70		2.00	
	Week 56	n	2	2	7	7	3	3
		Mean	1.08	-0.62	0.73	-1.11	0.73	-0.94
		SD	1.52	1.10	1.13	1.19	1.10	0.82
		Median	1.08	-0.62	0.00	-1.38	0.20	-1.33
		Min	0.00	-1.40	0.00	-2.70	0.00	-1.50
		Max	2.15	0.15	2.57	0.57	2.00	0.00
≥3	Baseline	n	12		8		11	
		Mean	2.19		1.99		1.98	
		SD	0.65		1.12		0.72	
		Median	2.00		2.00		2.00	
		Min	0.90		0.50		0.67	
		Max	3.70		3.90		3.10	
	Week 56	n	9	9	6	6	9	9
		Mean	1.14	-1.24	1.00	-1.27	1.16	-0.96
		SD	1.01	0.95	1.10	1.51	1.02	0.73
		Median	1.86	-1.62	1.00	-0.80	1.14	-0.59
		Min	0.00	-2.60	0.00	-3.90	0.00	-2.00
		Max	2.08	0.00	2.00	0.00	2.54	0.00

Benra= Benralizumab. N=Number of patients in treatment group. n=number of patients in analysis. SD=Standard deviation. Min=Minimum. Max=Maximum.

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 535323-25

3.3.5.4 追加解析

新たに定義した日本人の High-ICS EOS≥300/μL 集団における年間喘息増悪率をTable 3.3.5.4-1 に示した。

喘息増悪は Q4W 群で 16 名に 13 回、Q8W 群で 15 名に 6 回、プラセボ群で 16 名に 48 回発現し、年間喘息増悪率はそれぞれ 0.77（95%CI: 0.34, 1.75）、0.42（95%CI: 0.15, 1.18）、2.44（95%CI: 1.21, 4.90）であった。Q4W 群及び Q8W 群とプラセボ群との増悪率の比はそれぞれ 0.32（95%CI: 0.11, 0.93）及び 0.17（95%CI: 0.05, 0.61）であり、Q4W 群及び Q8W 群でプラセボ群と比較してそれぞれ 68%及び 83%の低下が認められた。

このように、新たに定義した日本人 High-ICS EOS≥300/μL 集団においても、日本人 High-ICS EOS≥300/μL 集団（Q4W 群及び Q8W 群でそれぞれ 66%及び 83%低下（Table 3.3.5.1-1））と同様に Q4W 群及び Q8W 群で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 3.3.5.4-1 新たに定義した日本人 High-ICS EOS≥300/μL 集団における年間喘息増悪率（CALIMA 試験；FAS、Re-defined 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	16	13	16.6	0.77	(0.34, 1.75)	-1.66	(-3.48, 0.15)	0.32	(0.11, 0.93)
Benra 30 mg Q8W	15	6	14.6	0.42	(0.15, 1.18)	-2.02	(-3.77, -0.27)	0.17	(0.05, 0.61)
Placebo	16	48	16.7	2.44	(1.21, 4.90)				

Benra= Benralizumab. N=Number of patients in treatment group. CI=Confidence interval. NC=Not calculable.
Statistical analysis model: a negative binomial model including covariates treatment group, number of exacerbations in the previous year, and use of maintenance oral corticosteroids. 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: 5.3.5.3-1 Table 535313-4.1.1

新たに定義した日本人の High-ICS 集団における年間喘息増悪率をTable 3.3.5.4-2に示した。

喘息増悪は Q4W 群で 27 名に 38 回、Q8W 群で 26 名に 18 回、プラセボ群で 24 名に 74 回発現し、年間喘息増悪率はそれぞれ 0.98（95%CI: 0.55, 1.73）、0.65（95%CI: 0.33, 1.28）、2.53（95%CI: 1.50, 4.28）であった。Q4W 群及び Q8W 群とプラセボ群との増悪率の比はそれぞれ 0.38（95%CI: 0.18, 0.83）及び 0.26（95%CI: 0.11, 0.62）であり、Q4W 群及び Q8W 群でプラセボ群と比較してそれぞれ 62%及び 74%の低下が認められた。

このように、新たに定義した日本人 High-ICS 集団においても、日本人 High-ICS 集団（Q4W 群及び Q8W 群でそれぞれ 60%及び 74%低下（Table 3.3.5.1-2））と同様に Q4W 群及び Q8W 群で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 3.3.5.4-2 新たに定義した日本人 High-ICS 集団における年間喘息増悪率（CALIMA 試験；FAS、Re-defined Japanese High-ICS）

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	27	38	28.5	0.98	(0.55, 1.73)	-1.56	(-3.00, -0.12)	0.38	(0.18, 0.83)
Benra 30 mg Q8W	26	18	25.8	0.65	(0.33, 1.28)	-1.88	(-3.28, -0.49)	0.26	(0.11, 0.62)
Placebo	24	74	25.4	2.53	(1.50, 4.28)				

Benra= Benralizumab. N=Number of patients in treatment group. CI=Confidence interval. NC=Not calculable.
Statistical analysis model: a negative binomial model including covariates treatment group, number of exacerbations in the previous year, and use of maintenance oral corticosteroids. 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: 5.3.5.3-1 Table 535313-4.2.1

新たに定義した日本人の 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をTable 3.3.5.4-3に示した。

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 0.496 L、Q8W 群で 0.377 L、プラセボ群で 0.180 L であり、Q4W 群及び Q8W 群とプラセボ群との差はそれぞれ 0.317 L（95%CI: 0.011, 0.622）及び 0.197 L（95%CI: −0.116, 0.511）であった。

このように、新たに定義した日本人 High-ICS EOS≥300/μL 集団においても、日本人 High-ICS EOS≥300/μL 集団（Q4W 群及び Q8W 群でそれぞれ 0.334 L 及び 0.198 L 改善（Table 3.3.5.2-2））と同様に Q4W 群及び Q8W 群では、プラセボ群と比較して顕著に高い気管支拡張薬投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量を示し、肺機能の改善が認められた。

Table 3.3.5.4-3 新たに定義した日本人 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、Re-defined 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=16) vs Placebo (N=16)	14 vs 15	0.496 vs 0.180	0.317	(0.011, 0.622)
	Benra 30 mg Q8W (N=15) vs Placebo (N=16)	13 vs 15	0.377 vs 0.180	0.197	(-0.116, 0.511)

Benra= Benralizumab. N=Number of patients in analysis. n=number of patients with data at that visit. CI=Confidence interval. NC=Not calculable. 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 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: 5.3.5.3-1 Table 535313-5.1.1

新たに定義した日本人の High-ICS 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をTable 3.3.5.4-4に示した。

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0.395 L、Q8W群で0.331 L、プラセボ群で0.106 Lであり、Q4W群及びQ8W群とプラセボ群との差はそれぞれ0.289 L（95%CI: 0.018, 0.559）及び0.224 L（95%CI: −0.053, 0.501）であった。

このように、新たに定義した日本人High-ICS集団においても、日本人High-ICS集団（Q4W群及びQ8W群でそれぞれ0.296 L及び0.225 L改善（Table 3.3.5.2-4））と同様にQ4W群及びQ8W群では、プラセボ群と比較して顕著に高い気管支拡張薬投与前FEV_1のベースラインからの変化量を示し、肺機能の改善が認められた。

Table 3.3.5.4-4 新たに定義した日本人High-ICS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、Re-defined Japanese High-ICS）

Timepoint	Comparison	n	Estimate for groups	Difference between groups	
				Estimate for difference	(95% CI)
Week 56	Benra 30 mg Q4W (N=27) vs Placebo (N=24)	25 vs 22	0.395 vs 0.106	0.289	(0.018, 0.559)
	Benra 30 mg Q8W (N=26) vs Placebo (N=24)	23 vs 22	0.331 vs 0.106	0.224	(-0.053, 0.501)

Benra= Benralizumab. N=Number of patients in analysis. n=number of patients with data at that visit. CI=Confidence interval. NC=Not calculable. 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 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: 5.3.5.3-1 Table 535313-5.2.1

新たに定義した日本人の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をTable 3.3.5.4-5に示した。

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−1.15、Q8W群で−1.15、プラセボ群で−0.91であり、Q4W群及びQ8W群とプラセボ群との差はそれぞれ−0.24（95%CI: −0.87, 0.40）及び−0.24（95%CI: −0.87, 0.39）であった。

このように、新たに定義した日本人High-ICS EOS≥300/μL集団においても、合計喘息症状スコアのベースラインからの変化量に、日本人High-ICS EOS≥300/μL集団（Q4W群及びQ8W群でそれぞれ−0.17及び−0.24（Table 3.3.5.3-2））と同様のQ4W群及びQ8W群とプラセボ群との差が認められた。

Table 3.3.5.4-5 新たに定義した日本人 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、Re-defined 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=16) vs Placebo (N=16)	12 vs 12	-1.15 vs -0.91	-0.24	(-0.87, 0.40)
	Benra 30 mg Q8W (N=15) vs Placebo (N=16)	13 vs 12	-1.15 vs -0.91	-0.24	(-0.87, 0.39)

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 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: 5.3.5.3-1 Table 535313-6.1.1

新たに定義した日本人の High-ICS 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をTable 3.3.5.4-6に示した。

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−0.79、Q8W 群で−0.97、プラセボ群で−0.76 であり、Q4W 群及び Q8W 群とプラセボ群との差はそれぞれ−0.03（95%CI: −0.53, 0.47）及び−0.21（95%CI: −0.71, 0.29）であった。

このように、新たに定義した日本人 High-ICS 集団においても、合計喘息症状スコアのベースラインからの変化量に、日本人 High-ICS 集団（Q4W 群及び Q8W 群でそれぞれ 0.02 及び−0.21（Table 3.3.5.3-2））と同様に Q8W 群でプラセボ群と差が認められた。

Table 3.3.5.4-6 新たに定義した日本人 High-ICS 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、Re-defined Japanese High-ICS）

Timepoint	Comparison	n	Estimate for groups	Difference between groups	
				Estimate for difference	(95% CI)
Week 56	Benra 30 mg Q4W (N=27) vs Placebo (N=24)	21 vs 18	-0.79 vs -0.76	-0.03	(-0.53, 0.47)
	Benra 30 mg Q8W (N=26) vs Placebo (N=24)	22 vs 18	-0.97 vs -0.76	-0.21	(-0.71, 0.29)

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 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: 5.3.5.3-1 Table 535313-6.2.1

3.3.5.5 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集団の人口統計学的特性及び肺機能について、CALIMA 試験のすべての地域の被験者（全体集団、以下同様）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、過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数について、過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数の平均値は、High-ICS EOS≥300/μL 集団で、日本人被験者集団は 4.3±3.02 回（Table 3.1.1.1.3-4）、全体集団は 2.8±1.57 回（Table 3.1.1.1.1-6）であり、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、日本人被験者集団は 46 名中 21 名（45.7%）、全体集団は 728 名中 115 名（15.8%）と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 3.3.5.1-1）。全体集団における結果は、Q4W 群及び Q8W 群でそれぞれ 0.64（95%CI: 0.49, 0.85）及び 0.72（95%CI: 0.54, 0.95）であり、それぞれ 36%及び 28%の低下が認められた（Table 3.2.3.2-1）。High-ICS 集団においても日本人被験者集団及び全体集団で同様に年間喘息増悪率の低下を認めた（Table 3.3.5.1-2、Table 3.2.3.2-3）。このように、日本人の High-ICS EOS≥300/μL 集団及び日本人の High-ICS 集団ではいずれも、それぞれの全体集団と同様に、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）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 3.3.5.2-2）。全体集団では、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（最小二乗平均値）は Q4W 群で 0.340 L、Q8W 群で 0.330 L、プラセボ群で 0.215 L であり、Q4W 群及び Q8W 群とプラセボ群との差はそれぞれ 0.125 L（95%CI: 0.037, 0.213）及び 0.116 L（95%CI: 0.028, 0.204）であった（Table 3.2.4.1-1）。High-ICS 集団においても日本人被験者集団及び全体集団で同様に気管支拡張薬投与前 FEV_1 の上昇を認めた（Table 3.3.5.2-4、Table 3.2.4.1-3）。このように、日本人の High-ICS EOS≥300/μL 集団及び日本人の High-ICS 集団ではいずれも、それぞれの全体集団と同様に、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）は Q4W 群で−1.09、Q8W 群で−1.16、プラセボ群で−0.92 であり、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 3.3.5.3-2）。全体集団では、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（最小二乗平均値）は Q4W 群で−1.28、Q8W 群で−1.40、プラセボ群で−1.16 であり、Q4W 群及び Q8W 群とプラセボ群との差はそれぞれ−0.12（95%CI: −0.32, 0.07）及び−0.23（95%CI: −0.43, 0.04）であった（Table 3.2.5.1-1）。High-ICS 集団においても Q4W 群では日本人被験者集団の改善幅が小さかったものの、Q8W 群で日本人被験者集団及び全体集団で同様に合計喘息症状スコアの改善を認めた（Table 3.3.5.3-4、Table

3.2.5.1-3）。このように、日本人の High-ICS EOS≥300/μL 集団及び日本人の High-ICS 集団ではいずれも、それぞれの全体集団と同様に、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。新たに定義した高用量 ICS の結果（3.3.5.4項）も同様であった。

3.3.6 青少年被験者（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験）

Paediatric Committee at the European Medicines Agency の要求に従って、青少年被験者を対象に主要評価項目及び主な副次評価項目について検討した。第 III 相喘息増悪試験（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験）には 108 名の青少年被験者が登録され、このうち 80 名がいずれかの試験で Week 48 までの治験薬投与を受けた。EU の青少年被験者はベンラリズマブ Q8W 群又はプラセボ群に 1：1 で割り付けられ、RoW 地域（EU 以外の諸国）の青少年はベンラリズマブ Q4W 群、Q8W 群、プラセボ群に 1：1：1 で割り付けられた。青少年被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性を3.1.1.1.2項に示した。

3.3.6.1 主要評価項目（年間喘息増悪率）

第 III 相喘息増悪試験の成績を併合し、青少年被験者における年間喘息増悪率をTable 3.3.6.1-1に示した。

青少年被験者における年間喘息増悪率について、投与群、ベースライン時の血中好酸球数（300/μL 未満、300/μL 以上）、投与群及びベースライン時の血中好酸球数の交互作用を共変量とした負の二項モデルによる解析を行った。その結果、青少年被験者では、Q4W 群及び Q8W 群のいずれの投与群においてもプラセボ群に対して年間喘息増悪率の改善が認められなかった。

Table 3.3.6.1-1 年間喘息増悪率（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験併合解析；FAS、青少年被験者）

	Baseline blood eosinophils ≥300/μL			All adolescents combined		
	Benra 30 mg Q4W (N=17)	Benra 30 mg Q8W (N=24)	Placebo (N=27)	Benra 30 mg Q4W (N=22)	Benra 30 mg Q8W (N=40)	Placebo (N=46)
Number of events	16	17	8	16	26	18
Total follow-up time (years)	13.8	21.8	24.7	18.9	37.8	43.2
Crude annual exacerbation rate	1.16	0.78	0.32	0.85	0.69	0.42
Annual exacerbation rate, estimate	1.14	0.81	0.32	0.78	0.70	0.41
(95% CI)	(0.56, 2.32)	(0.43, 1.53)	(0.14, 0.71)	(0.38, 1.62)	(0.42, 1.18)	(0.23, 0.73)
Absolute difference, estimate	0.82	0.49	-	0.37	0.29	-
(95% CI)	(-0.03, 1.67)	(-0.08, 1.07)	-	(-0.25, 0.99)	(-0.15, 0.73)	-
Rate ratio (benra/placebo)	3.56	2.54	-	1.89	1.70	-
(95% CI)	(1.23, 10.32)	(0.91, 7.03)	-	(0.75, 4.80)	(0.78, 3.69)	-
p-value	0.019	0.074	-	0.179	0.181	-

Statistical analysis model: a negative binomial model including covariates study code, treatment group, baseline blood eosinophils (≥300/μL or <300/μL), and treatment group by baseline blood eosinophils interaction. For the combined baseline blood eosinophils group, treatment group by baseline blood eosinophils interaction was excluded in the model.
Total follow-up time was defined as the time from randomisation up to and including the date of Visit 17 or 19 (end of treatment visit at Week 48 or Week 56) 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.
Annual exacerbation rates were model estimated.
Benra Benralizumab; CI Confidence interval; ICS Inhaled corticosteroids; N Number of patients in treatment group.
Source: 5.3.5.3-4 Table 2.2.1.20

3.3.6.2 主な副次評価項目

第 III 相喘息増悪試験の成績を併合し、青少年被験者における肺機能（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）、喘息症状（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）、喘息関連 QOL（Week 48 における AQLQ(S)+12 スコアのベースラインからの変化量）をTable 3.3.6.2-1に示した。

いずれの評価項目においてもベンラリズマブ群とプラセボ群で差は認められず、それぞれの反復測定解析による 95%CI は広かった。

Table 3.3.6.2-1 主な副次評価項目（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験併合解析；FAS、青少年被験者）

	Baseline blood eosinophils ≥300/μL			All adolescents combined		
	Benra 30 mg Q4W (N=17)	Benra 30 mg Q8W (N=24)	Placebo (N=27)	Benra 30 mg Q4W (N=22)	Benra 30 mg Q8W (N=40)	Placebo (N=46)
Pre-bronchodilator FEV_1 (L)						
Baseline [a], n	17	24	27	22	40	46
Mean (SD)	2.141 (0.762)	2.148 (0.622)	2.354 (0.614)	2.200 (0.717)	2.257 (0.604)	2.434 (0.605)
Repeated measures analysis for pre-bronchodilator change from baseline in FEV_1 at Week 48 (L):						
No. of patients in analysis	16	22	27	21	38	46
LS mean change	0.621	0.360	0.542	0.624	0.461	0.548
LS mean difference (Benra vs Placebo)	0.079	-0.182	-	0.077	-0.086	-
(95% CI)	(-0.259, 0.418)	(-0.468, 0.105)	-	(-0.225, 0.378)	(-0.316, 0.143)	-
p-value	0.643	0.211	-	0.615	0.458	-
Total asthma symptom score						
Baseline [b], n	17	23	27	22	39	46
Mean (SD)	2.33 (0.78)	2.57 (0.99)	2.60 (1.01)	2.42 (1.00)	2.41 (1.08)	2.49 (1.10)
Repeated measures analysis for change from baseline in total asthma symptom score at Week 48:						
No. of patients in analysis	16	22	26	21	37	45
LS mean change	-0.84	-1.19	-1.37	-0.84	-1.12	-1.26
LS mean difference (Benra vs Placebo)	0.53	0.18	-	0.42	0.14	-
(95% CI)	(-0.16, 1.21)	(-0.36, 0.72)	-	(-0.21, 1.05)	(-0.32, 0.59)	-
p-value	0.133	0.515	-	0.188	0.553	-
Overall AQLQ(S)+12 score [c]						
Baseline [d], n	16	24	25	20	40	44
Mean (SD)	4.25 (1.10)	4.39 (0.92)	4.47 (1.21)	4.32 (1.02)	4.49 (0.93)	4.47 (1.10)
Repeated measures analysis for change from baseline in overall AQLQ(S)+12 score at Week 48:						
No. of patients in analysis	15	23	24	19	39	43
LS mean change	1.28	1.31	1.61	1.10	1.27	1.41
LS mean difference (Benra vs Placebo)	-0.33	-0.30	-	-0.31	-0.14	-
(95% CI)	(-1.00, 0.33)	(-0.82, 0.22)	-	(-0.92, 0.30)	(-0.58, 0.30)	-
p-value	0.328	0.260	-	0.316	0.536	-

Estimate of the mean change from baseline at Week 48 in the 2 treatment groups was compared to the placebo group using a repeated measures analysis.

The model was: Change from baseline in [variable] =Treatment + study code + baseline [variable] + region + use of maintenance oral corticosteroids + visit + treatment*visit + baseline blood eosinophils count category (≥300/μL or <300/μL) + treatment* baseline blood eosinophils count category. For the combined baseline blood eosinophils group, treatment group by baseline blood eosinophils interaction was excluded in the model.

a Baseline was defined as the last non-missing value prior to the first dose of study treatment.

b 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.

c AQLQ(S)+12 overall score was defined as the average of all 32 questions in the AQLQ(S)+12 questionnaire. Separate domain AQLQ(S)+12 scores of symptoms, activity limitations, emotional function, and environmental stimuli were averaged over the relevant domains.

d Baseline was defined as the last AQLQ(S)+12 score prior to randomisation.

AQLQ(S)+12 Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire for 12 years and older; Benra Benralizumab; CI Confidence interval; FEV_1 Forced expiratory volume in 1 second; LS Least squares; SD Standard deviation.

Source: 5.3.5.3-4 Table 2.4.1.4, Table 2.4.2.20, Table 2.5.1.4, Table 2.5.2.20, Table 2.7.1.1, Table 2.7.2.1

3.3.6.3 血中好酸球数

第 III 相喘息増悪試験の成績を併合し、青少年被験者における血中好酸球数及びベースラインからの変化率をTable 3.3.6.3-1に示した。

ベースライン時の血中好酸球数（平均値±標準偏差）は Q4W 群、Q8W 群、プラセボ群でそれぞれ 505.5±261.75/μL、382.5±340.42/μL、442.6±362.19/μL と差は認められなかった。Q4W 群及び Q8W 群では治験薬投与開始直後より血中好酸球はほぼ完全に除去され、Week 4 における変化率はそれぞれ−86.5%及び−91.4%であり、Week 48 でもそれぞれ−87.5%及び−84.5%であった。

Table 3.3.6.3-1 血中好酸球数及びベースラインからの変化率（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験併合解析；FAS、青少年被験者）

	Benra 30 mg Q4W (N=22)	Benra 30 mg Q8W (N=40)	Placebo (N=46)
Baseline blood eosinophil counts (cells/μL)			
n	22	40	46
Mean (SD)	505.5 (261.75)	382.5 (340.42)	442.6 (362.19)
Median	485.0	285.0	370.0
Q1, Q3	280.0, 720.0	145.0, 535.0	160.0, 670.0
Min, Max	120, 960	40, 1750	40, 1800
Blood eosinophil counts at Week 4 (cells/μL)			
n	19	36	43
Mean (SD)	51.1 (154.12)	13.6 (61.33)	404.0 (342.80)
Median	0.0	0.0	340.0
Q1, Q3	0.0, 10.0	0.0, 10.0	130.0, 500.0
Min, Max	0, 670	0, 370	40, 1370
Percent change from baseline in blood eosinophil counts at Week 4 (%)			
n	19	36	43
Mean (SD)	-86.5 (30.32)	-91.4 (41.06)	14.0 (82.16)
Median	-100.0	-100.0	-3.7
Q1, Q3	-100.0, -96.9	-100.0, -97.9	-32.0, 25.0
Min, Max	-100, 8	-100, 147	-82, 400
Blood eosinophil counts at Week 48 [a] (cells/μL)			
n	7	17	17
Mean (SD)	24.3 (55.93)	22.4 (56.18)	341.8 (304.84)
Median	0.0	0.0	310.0
Q1, Q3	0.0, 20.0	0.0, 10.0	110.0, 400.0
Min, Max	0, 150	0, 190	0, 1150
Percent change from baseline in blood eosinophil counts at Week 48 [a] (%)			
n	7	17	17
Mean (SD)	-87.5 (31.29)	-84.5 (39.84)	-13.2 (78.25)
Median	-100.0	-100.0	-38.7
Q1, Q3	-100.0, -96.2	-100.0, -95.8	-44.2, -5.6
Min, Max	-100, −17	-100, 27	-100, 244

Baseline value used for stratification was based on the local laboratory result for patient randomisation. Baseline for summary by timepoint and calculation of percent change from baseline was defined as the last non-missing value from the central laboratory prior to the first dose of study treatment.

a Eosinophils were assessed at Baseline, Weeks 4, 8, 24, 40, the end of treatment visit (Week 48 for SIROOCO and Week 56 for CALIMA), and the follow-up visit. Hence, the Week 48 assessment represents only patients from SIROCCO.

Benra Benralizumab; Max Maximum; Min Minimum; N Number of patients in treatment group; n Number of patients in analysis; Q1 Lower quartile; Q3 Upper quartile; SD Standard deviation.

Source: 5.3.5.3-4 Table 2.8.1.5, Table 2.8.1.6

3.3.6.4 まとめ

第 III 相喘息増悪試験（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（3.1.1.1.2項）。

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、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。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。青少年被験者では被験者全体と比較してプラセボ群の年間喘息増悪率が低かったことが、青少年被験者における試験結果の違いに寄与したと考えられた。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。

3.3.7 中用量の ICS/LABA で治療された患者（CALIMA 試験及び MI-CP220 試験）

CALIMA試験におけるHigh-ICS集団及びMed-ICS集団における主要評価項目及び重要な副次評価項目の評価を実施し、Table 3.3.7-1に示した。

CALIMA 試験には Med-ICS 集団 215 名が登録され、そのうち 147 名が EOS≥300/μL（Med-ICS EOS≥300/μL）であった（5.3.5.1-4 Table 12.1.1.1、5.3.5.1-4 Table 12.1.4.2）。Med-ICS EOS≥300/μL 集団を対象とした主要評価項目及び重要な副次評価項目の評価において、いずれのベンラリズマブ群でもプラセボ群と比較して一貫した有効性は認められなかった。

CALIMA 試験の Med-ICS 集団に対するベンラリズマブの有効性評価結果は、喘息患者を対象とした第 II 相臨床試験（MI-CP220 試験）の Med-ICS 集団に対する有効性と同様であった。MI-CP220 試験では、いずれの Med-ICS 集団を対象とした有効性評価においても一貫した有効性は認められなかった（5.3.5.1-2 Section 11.4.1）。

Table 3.3.7-1 High-ICS 集団及び Med-ICS 集団における主要評価項目及び重要な副次評価項目（CALIMA 試験；FAS、EOS≥300/μL）

	n vs n	Comparison between groups	(95% CI)	p-value
Annual asthma exacerbation rate over 56 weeks: Rate ratio				
Medium-dose ICS				
Benra 30 mg Q4W (N=47) vs Placebo (N=49)	-	1.29	(0.67, 2.45)	0.447
Benra 30 mg Q8W (N=51) vs Placebo (N=49)	-	0.48	(0.22, 1.03)	0.059
High-dose ICS				
Benra 30 mg Q4W (N=241) vs Placebo (N=248)	-	0.64	(0.49, 0.85)	0.002
Benra 30 mg Q8W (N=239) vs Placebo (N=248)	-	0.72	(0.54, 0.95)	0.019
Pre-bronchodilator FEV_1 (L) change from baseline at Week 56: Difference in LS means				
Medium-dose ICS				
Benra 30 mg Q4W (N=45) vs Placebo (N=49)	37 vs 40	0.043	(-0.148, 0.235)	0.655
Benra 30 mg Q8W (N=51) vs Placebo (N=49)	45 vs 40	-0.041	(-0.229, 0.147)	0.666
High-dose ICS				
Benra 30 mg Q4W (N=238) vs Placebo (N=244)	216 vs 221	0.125	(0.037, 0.213)	0.005
Benra 30 mg Q8W (N=238) vs Placebo (N=244)	211 vs 221	0.116	(0.028, 0.204)	0.010
Total asthma symptom score change from baseline at Week 56: Difference in LS means				
Medium-dose ICS				
Benra 30 mg Q4W (N=45) vs Placebo (N=48)	24 vs 27	-0.09	(-0.51, 0.32)	0.656
Benra 30 mg Q8W (N=51) vs Placebo (N=48)	29 vs 27	0.06	(-0.35, 0.46)	0.789
High-dose ICS				
Benra 30 mg Q4W (N=241) vs Placebo (N=247)	184 vs 187	-0.12	(-0.32, 0.07)	0.224
Benra 30 mg Q8W (N=237) vs Placebo (N=247)	185 vs 187	-0.23	(-0.43, -0.04)	0.019

Annual exacerbation rates were model estimated. The statistical analysis model was a negative binomial model including covariates treatment group, region, number of exacerbations in the previous year, and use of maintenance oral corticosteroids.

For FEV_1 and total asthma symptom score, the 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. The model was: Change from baseline = Treatment + baseline value + region + use of maintenance oral corticosteroids + visit + treatment*visit.

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

For the total asthma symptom score in medium-dose ICS patients, the compound symmetric variance-covariance matrix was used to achieve convergence.

Benra Benralizumab; CI Confidence interval; 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 that visit.

Source: 5.3.5.1-4 Table 12.2.2.1, Table 12.2.4.3, Table 12.2.5.4

3.3.8 軽症から中等症の喘息患者（BISE 試験）

BISE 試験では、軽症から中等症の喘息患者を対象として、ベンラリズマブ 30 mg 又はプラセボを Week 0、4、8 に SC 投与した。当該試験は、SIROCCO 試験、CALIMA 試験、ZONDA 試験より軽症の喘息患者を対象としたが、気管支拡張薬投与前 FEV_1、PEF、合計喘息症状スコア、発作治療薬の使用、ACQ-6 スコアに対して同様の改善効果を示した。また、本治験では第 III 相喘息増悪試験と同様の薬力学的作用が認められた。

BISE 試験では、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について、ベンラリズマブ群とプラセボ群との差は 0.08 L（95%CI: 0.00, 0.15）であり、統計学的に有意な差が認められた（nominal p=0.040）。BISE 試験で認められたベンラリズマブ群とプラセボ群と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差は、SIROCCO 試験及び CALIMA 試験の EOT 時点の変化量の差（Q4W 群 : それぞれ 0.106 L 及び 0.125 L、$p \leq 0.022$、Q8W 群：それぞれ 0.159 L 及び 0.116 L、$p \leq 0.010$）と比較して小さかった。ベースライン時の血中好酸球数別に解析した結果、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は、ベースライン時の血中好酸球数が多いほど大きかった（参考 5.3.5.1-10 Section 7.1.1.2）。また、副次評価項目について、Week 12 における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差は、朝夕の PEF でそれぞれ 8.84 L/min（95%CI: −5.74, 23.42）及び 5.29 L/min（95%CI: 8.67, 19.25）、合計喘息症状スコアで−0.13（95%CI: −0.35, 0.10）、発作治療薬の使用で−0.36 puffs/日（95%CI: −0.91, 0.19）、ACQ-6 スコアで−0.17（95%CI: −0.39, 0.04）の変化が認められた。いずれについても $p>0.05$ であったが、SIROCCO 試験及び CALIMA 試験と結果の方向性は一致していた。当該試験では観察期間が短かったため、喘息増悪が発現した被験者が少なく、意味のある結論を導くことはできなかった。

なお、Week 12（EOT）では血中好酸球はほぼ完全に除去されていた（参考 5.3.5.1-10 Section 7.4.2.5）。

3.4 OCS 減量効果（ZONDA 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。当該試験は、第 III 相喘息増悪試験（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験）のそれぞれ 48 週及び 56 週と異なり、投与期間を 28 週間とし、すべての被験者に重症の喘息症状をコントロールするため高用量の ICS/LABA に加えて、OCS が投与されていた。登録後、ランダム化前 8 週間の観察／至適投与量決定期において、喘息症状をコントロールするための OCS の最小至適投与量を決定した。Week 0 にランダム化し、Week 4 までは決定された OCS の至適投与量で継続投与し、Week 4 以降に OCS の投与量を減量した。

3.4.1 ベースラインに対する OCS の減量割合（主要評価項目）

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をTable 3.4.1-1に示した。

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。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、ベンラリズマブ 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。 このモデルを用いたとき、オッズ比は Q4W 群で 4.09（95%CI: 2.22, 7.57）、Q8W 群で 4.12（95%CI: 2.22, 7.63）であった。Week 28 にベースラインと比較して 1 日あたりの OCS 投与量が 90～100%減量した被験者数は、Q4W 群及び Q8W 群でそれぞれ 72 名中 24 名（33.3%）及び 73 名中 27 名（37.0%）であり、プラセボ群の 75 名中 9 名（12.0%）と比較して多かった。OCS 投与量が 75～90%減量した被験者数も Q4W 群及び Q8W 群でそれぞれ 14 名（19.4%）及び 10 名（13.7%）であり、プラセボ群の 6 名（8.0%）と比較して多かった。一方、OCS 投与量が変更なしか増量した被験者数は、Q4W 群及び Q8W 群でそれぞれ 17 名（23.6%）及び 15 名（20.5%）であり、プラセボ群の 35 名（46.7%）と比較して少なかった。

1 日あたりの OCS 投与量がベースラインと比較して 50%以上減量した被験者の割合は Q4W 群及び Q8W 群でそれぞれ 66.7%及び 65.8%であったのに対し、プラセボ群では 37.3%であった。更に、1 日あたりの OCS 投与量が 75%以上減量した被験者の割合は Q4W 群及び Q8W 群でそれぞれ 52.8%及び 50.7%であったのに対し、プラセボ群では 20.0%であった。

Table 3.4.1-1 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 (as described in 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.

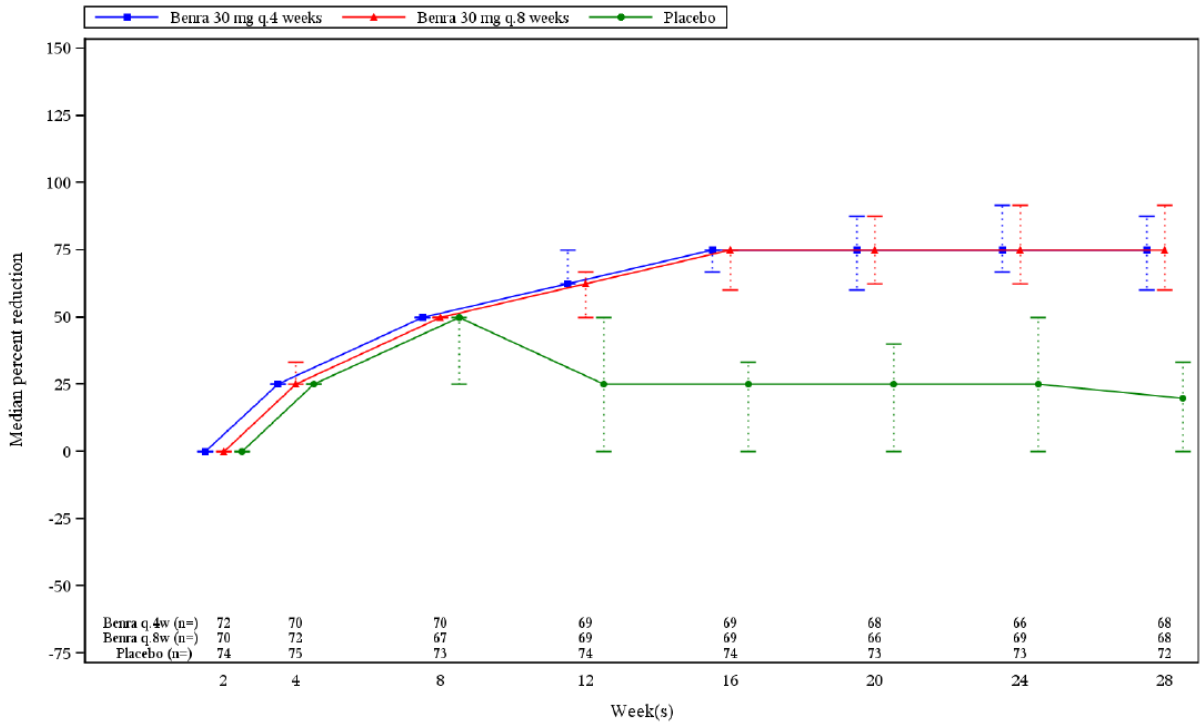
Benra Benralizumab; CI Confidence interval; Max Maximum; Min Minimum; N Number of patients in treatment group; n Number of patients in the analysis; OCS Oral corticosteroid; Q1 Lower quartile; Q3 Upper quartile; SD Standard deviation.

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

1 日あたりの OCS 投与量のベースラインからの減量割合の推移をFigure 3.4.1-1に示した。

治験デザインに従って、Week 4 にすべての投与群で強制的に OCS 投与量の減量を開始した。Week 8 では、ベンラリズマブ Q4W 群及び Q8W 群の 95%CI は非常に狭く、各被験者で OCS の 1 日投与量が効果的に減量されたことが示唆された。一方、プラセボ群では Week 4 以降に OCS 投与量が増量された被験者が認められたことから、ベンラリズマブ群と比較して 95%CI が広かった。Week 12 以降、ベンラリズマブ群では 1 日あたりの OCS 投与量のベースラインからの減量割合は上昇し、Week 28 までプラセボ群と比較して高値を維持した。

Figure 3.4.1-1　1 日あたりの OCS 投与量のベースラインからの減量割合（中央値）の推移（ZONDA 試験；FAS）



Error bars represent 95% CIs (distribution free).
Benra Benralizumab; OCS Oral corticosteroids; n Number of patients in the analysis.
Source: 5.3.5.1-5 Figure 11.6.2.1.2

ベースライン時の血中好酸球数別（150～299/μL、300/μL 以上、300～450/μL、450/μL 超）の 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をTable 3.4.1-2に示した。

いずれのベースライン時の血中好酸球数のカテゴリーにおいても、ベースライン時の OCS 投与量に投与群間で差は認められなかった。ベースライン時の血中好酸球数が 300/μL 以上のカテゴリーでは、ベンラリズマブ Q4W 群及び Q8W 群の Week 28 における 1 日あたりの OCS 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 0.00%と比較して顕著に高値であった。また、ベースライン時の血中好酸球数が 300/μL 以上のカテゴリーにおける 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）と比較して高値であった（Table 3.4.1-1）。

ベースライン時の血中好酸球数が 300/μL 以上のカテゴリーのうち、450/μL 超のカテゴリーでは、Q4W 群及び Q8W 群の Week 28 における 1 日あたりの OCS 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、300～450/μL のカテゴリーにおけるそれぞれ 70.85%及び 63.35%と比較して高値であった。

ベースライン時の血中好酸球数が 150～299/μL では、Q4W 群及び Q8W 群の Week 28 における 1 日あたりの OCS 投与量のベースラインからの減量割合（中央値）はそれぞれ 37.50%及び 57.50%であり、プラセボ群の 50.00%と比較して差は認められなかった。しかし、当該好酸球数カテゴリーの被験者数は Q4W 群、Q8W 群、プラセボ群でそれぞれ 10 名、12 名、11 名と少なく、意味のある結論を得ることは困難であった。

Table 3.4.1-2 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のベースライン時の血中好酸球数別部分集団解析（ZONDA 試験；FAS）

Blood eosinophil count category	Benra 30 mg Q4W (N=72)	Benra 30 mg Q8W (N=73)	Placebo (N=75)
≥150 to 299/μL			
Baseline daily OCS dose (mg) [a]			
n	10	12	11
Mean (SD)	16.00 (6.583)	15.42 (6.292)	13.64 (4.523)
Median	15.00	15.00	10.00
Q1, Q3	10.00, 20.00	10.00, 20.00	10.00, 20.00
Min, Max	10.00, 30.00	7.50, 30.00	10.00, 20.00
Final daily OCS dose at Week 28 (mg) [b]			
n	10	12	11
Mean (SD)	10.50 (10.528)	9.02 (9.422)	7.39 (5.490)
Median	7.50	6.25	5.00
Q1, Q3	2.50, 15.00	0.63, 15.00	5.00, 15.00
Min, Max	0.00, 35.00	0.00, 30.00	0.00, 15.00
Percent reduction from baseline			
n	10	12	11
Mean (SD)	40.41 (40.544)	46.60 (52.185)	49.62 (29.255)
Median	37.50	57.50	50.00
Q1, Q3	0.00, 83.30	0.00, 95.85	25.00, 75.00
Min, Max	-16.70, 100.00	-50.00, 100.00	0.00, 100.00
≥300/μL			
Baseline daily OCS dose (mg) [a]			
n	62	61	64
Mean (SD)	15.75 (9.179)	14.06 (8.039)	14.23 (6.641)
Median	10.00	10.00	10.00
Q1, Q3	10.00, 20.00	7.50, 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	62	61	64
Mean (SD)	7.88 (10.877)	5.84 (6.228)	11.91 (8.746)
Median	5.00	5.00	10.00
Q1, Q3	0.00, 10.00	0.00, 10.00	5.00, 17.50
Min, Max	0.00, 45.00	0.00, 25.00	0.00, 40.00
Percent reduction from baseline			
n	62	61	64
Mean (SD)	58.46 (47.349)	59.94 (41.809)	15.47 (56.323)
Median	75.00	75.00	0.00
Q1, Q3	25.00, 100.00	33.30, 100.00	0.00, 50.00
Min, Max	-100.00, 100.00	-50.00, 100.00	-150.00, 100.00

Table 3.4.1-2 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のベースライン時の血中好酸球数別部分集団解析（ZONDA 試験；FAS）(Continued)

Blood eosinophil count category	Benra 30 mg Q4W (N=72)	Benra 30 mg Q8W (N=73)	Placebo (N=75)
300 to 450/μL			
Baseline daily OCS dose (mg) [a]			
n	24	26	21
Mean (SD)	15.21 (10.106)	14.52 (9.274)	14.45 (7.676)
Median	10.00	10.00	10.00
Q1, Q3	7.50, 20.00	7.50, 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	24	26	21
Mean (SD)	8.28 (11.228)	7.31 (7.165)	12.86 (9.364)
Median	3.75	5.00	10.00
Q1, Q3	0.00, 12.50	1.25, 10.00	10.00, 15.00
Min, Max	0.00, 35.00	0.00, 25.00	0.00, 40.00
Percent reduction from baseline			
n	24	26	21
Mean (SD)	57.64 (44.939)	49.85 (45.632)	11.59 (49.860)
Median	70.85	63.35	0.00
Q1, Q3	18.75, 100.00	25.00, 91.70	-17.00, 28.60
Min, Max	-33.30, 100.00	-50.00, 100.00	-66.70, 100.00
>450/μL			
Baseline daily OCS dose (mg) [a]			
n	37	35	42
Mean (SD)	16.26 (8.726)	13.71 (7.107)	13.99 (6.175)
Median	11.50	10.00	10.00
Q1, Q3	10.00, 20.00	7.50, 20.00	10.00, 20.00
Min, Max	7.50, 40.00	7.50, 40.00	7.50, 30.00
Final daily OCS dose at Week 28 (mg) [b]			
n	37	35	42
Mean (SD)	7.43 (10.873)	4.75 (5.275)	11.49 (8.604)
Median	5.00	5.00	10.00
Q1, Q3	0.00, 10.00	0.00, 7.50	5.00, 20.00
Min, Max	0.00, 45.00	0.00, 20.00	0.00, 30.00
Percent reduction from baseline			
n	37	35	42
Mean (SD)	61.92 (46.572)	67.44 (37.654)	16.59 (60.197)
Median	75.00	75.00	0.00
Q1, Q3	50.00, 100.00	50.00, 100.00	0.00, 66.70
Min, Max	-100.00, 100.00	-33.30, 100.00	-150.00, 100.00

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.

Benra Benralizumab; 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 11.2.2.2

3.4.1.1 感度分析

試験結果について感度分析した結果、主要評価項目の解析結果と一致した（5.3.5.1-5 Section 7.1.1.1）。

3.4.1.2 部分集団解析

各部分集団解析として、主要評価項目について年齢別、性別、BMI 別、過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数別、地域別、ベースライン時の OCS 投与量別の解析を行い、結果を 5.3.5.1-5 Table 11.2.2.10～Table 11.2.2.21 に示した。また、ベースライン時の血中好酸球数別の部分集団解析を実施し、結果をTable 3.4.1-2に示した。ZONDA 試験はこれらの事前に定義された部分集団で有効性を評価するために計画されておらず、検出力も有していない。これらのことから、これら部分集団解析結果は探索的である。

いずれの部分集団においても結果の方向性に一貫性が認められ、ベンラリズマブ Q4W 群及び Q8W 群では、プラセボ群と比較して 1 日あたりの OCS 投与量のベースラインからの減量割合が高値を示した。ただし、RoW 地域では、OCS 投与量の減量割合に Q8W 群とプラセボ群で差は認められなかったが、Q4W 群はこれらの投与群より高値であった（5.3.5.1-5 Table 11.2.2.13）。なお、RoW 地域の被験者数は Q4W 群、Q8W 群、プラセボ群でそれぞれ 6 名、6 名、7 名とわずかであり、意味のある結論を得ることは困難であった。

3.4.2 1 日あたりの OCS 投与量（副次評価項目）

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別の被験者の割合をTable 3.4.2-1に示した。

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 投与量が 5.0 mg 以下の被験者数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多かった（nominal p≤0.004）。なお、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が臨床的には意味のない 5.0 mg 以下であった被験者の割合は、Q4W 群及び Q8W 群でそれぞれ 30.6%及び 34.2%であり、プラセボ群の 50.7%と比較して低値（それぞれ nominal p=0.012 及び nominal p=0.053）であった（5.3.5.1-5 Table 11.2.3.1）。

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%及び 52.4%であり、プラセボ群の 19.0%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。

Table 3.4.2-1 Week 28 における 1 日あたりの OCS 投与量のベースラインからの減量割合別の被験者の割合（ZONDA 試験；FAS）

	Benra 30 mg Q4W (N=72)	Benra 30 mg Q8W (N=73)	Placebo (N=75)
Proportion of patients with ≥25% reduction from baseline in final OCS dose at Week 28 (EOT)			
n (%)	54 (75.0)	57 (78.1)	38 (50.7)
Comparison between groups			
Odds ratio (benra/placebo)	2.89	3.25	-
(95% CI)	(1.45, 5.79)	(1.62, 6.52)	-
p-value	0.002	<0.001	-
Proportion of patients with a ≥50% reduction from baseline in final OCS dose at Week 28 (EOT)			
n (%)	48 (66.7)	48 (65.8)	28 (37.3)
Comparison between groups			
Odds ratio (benra/placebo)	3.59	3.03	-
(95% CI)	(1.79, 7.22)	(1.57, 5.86)	-
p-value	<0.001	<0.001	-
Proportion of patients with 100% reduction from baseline in final OCS dose at Week 28 (EOT)			
n (%)	24 (33.3)	22 (30.1)	8 (10.7)
Comparison between groups			
Odds ratio (benra/placebo)	4.33	3.63	-
(95% CI)	(1.76, 10.63)	(1.47, 9.00)	-
p-value	<0.001	0.004	-
Proportion of eligible patients with 100% reduction from baseline in final OCS dose at Week 28 (EOT) [a]			
n (%)	22 (56.4)	22 (52.4)	8 (19.0)
Comparison between groups			
Odds ratio (benra/placebo)	5.23	4.19	-
(95% CI)	(1.92, 14.21)	(1.58, 11.12)	-
p-value	<0.001	0.002	-
Proportion of patients with an average final OCS dose ≤5.0 mg daily at Week 28 (EOT)			
n (%)	44 (61.1)	43 (58.9)	25 (33.3)
Comparison between groups			
Odds ratio (benra/placebo)	3.16	2.74	-
(95% CI)	(1.60, 6.23)	(1.41, 5.31)	-
p-value	<0.001	0.002	-
Proportion of patients with ≥25% reduction from baseline and with an average final OCS dose ≤5.0 mg daily at Week 28 (EOT)			
n (%)	44 (61.1)	43 (58.9)	25 (33.3)
Comparison between groups			
Odds ratio (benra/placebo)	3.16	2.74	-
(95% CI)	(1.60, 6.23)	(1.41, 5.31)	-
p-value	<0.001	0.002	-

a Patients eligible for 100% dose reduction were those with optimised baseline OCS dose ≤12.5 mg; N=39, 42, and 42 for the benralizumab 30 mg Q4W, Q8W, and placebo groups, respectively.

The odds ratio estimate was obtained from the Cochran-Mantel-Haenszel test controlling for region.

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

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.

Benra Benralizumab; CI Confidence interval; EOT End of treatment; N Number of patients in treatment group; n Number of patients in the analysis; OCS Oral corticosteroids.

Source: 5.3.5.1-5 Table 11.2.3.1

3.4.3 他の副次評価項目

他の副次評価項目である喘息増悪率、肺機能、ACQ-6 スコア、AQLQ(S)+12 スコアをTable 3.4.3-1に示した。

ベンラリズマブの喘息増悪率、肺機能、ACQ-6 スコア、AQLQ(S)+12 スコアに対する効果を以下に要約した。

- 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%低下した（いずれも nominal p≤0.003）。
  - Q4W 群及び Q8W 群では、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。
- 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）。このように、ベンラリズマブ群の被験者では、OCS 減量開始前である最初の評価時点（Week 4）で肺機能の改善が認められた。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のプラセボ群との差は、それぞれ 0.105 L 及び 0.112 L 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、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）。ベンラリズマブ群及びプラセボ群のいずれにおいても、日中及び夜間の両スコアが同様に合計喘息症状スコアに影響していた。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）、発作治療薬使用量減少（−1.41 puffs/日、nominal p=0.006）が認められた（5.3.5.1-5 Section 7.1.6.2）。なお、Q8W 群とプラセボ群で、夜間覚醒被験者の割合に差は認められなかった（5.3.5.1-5 Section 7.1.6.3）。
  - Q4W 群とプラセボ群には、Week 28 まで合計喘息症状スコアに明確な差は認められなかった。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又は夜間覚醒被験者の割合には Q4W 群とプラセボ群に差は認められなかったが、ACQ-6 スコアのベースラインからの改善（−0.24、nominal p=0.139）、発作治療薬使用量減少（−0.43 puffs/日、nominal p=0.397）が認められた。
  - いずれの評価項目についても、Q8W 群では Q4W 群より成績が良好であった。
- 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、以下のような薬力学的な結果も得られた。

- 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。

Table 3.4.3-1 他の副次評価項目の結果の要約（ZONDA 試験；FAS）

Variable	Type of estimate	Comparison	n vs n	Comparison between groups	95% CI	p-value [a]	5.3.5.1-5 Section
Annual asthma exacerbation rate over 28 weeks	Rate ratio	Benra 30 mg Q4W (N=72) vs Placebo (N=75)	-	0.45	(0.27, 0.76)	0.003	Section 7.1.4.2
		Benra 30 mg Q8W (N=73) vs Placebo (N=75)	-	0.30	(0.17, 0.53)	<0.001	
Annual asthma exacerbation rate associated with ER or hospitalisation over 28 weeks	Rate ratio	Benra 30 mg Q4W (N=72) vs Placebo (N=75)	-	0.44	(0.13, 1.49)	0.187	Section 7.1.4.3
		Benra 30 mg Q8W (N=73) vs Placebo (N=75)	-	0.07	(0.01, 0.63)	0.018	
Pre-bronchodilator FEV_1 (L) change from baseline at Week 28	Difference in LS means	Benra 30 mg Q4W (N=72) vs Placebo (N=75)	68 vs 73	0.105	(-0.040, 0.251)	0.153	Section 7.1.5.1
		Benra 30 mg Q8W (N=73) vs Placebo (N=75)	68 vs 73	0.112	(-0.033, 0.258)	0.129	
Total asthma symptom score change from baseline at Week 28	Difference in LS means	Benra 30 mg Q4W (N=72) vs Placebo (N=75)	67 vs 67	-0.01	(-0.35, 0.32)	0.947	Section 7.1.6.1
		Benra 30 mg Q8W (N=73) vs Placebo (N=75)	68 vs 67	-0.18	(-0.51, 0.16)	0.291	
Change from baseline in ACQ-6 at Week 28	Difference in LS means	Benra 30 mg Q4W (N=72) vs Placebo (N=75)	66 vs 67	-0.24	(-0.55, 0.08)	0.139	Section 7.1.6.4
		Benra 30 mg Q8W (N=73) vs Placebo (N=75)	66 vs 67	-0.55	(-0.86, -0.23)	0.001	
Change from baseline in Standardised AQLQ[S]+12 at Week 28	Difference in LS means	Benra 30 mg Q4W (N=70) vs Placebo (N=75)	66 vs 68	0.23	(-0.08, 0.53)	0.151	Section 7.1.7.1
		Benra 30 mg Q8W (N=72) vs Placebo (N=75)	67 vs 68	0.45	(0.14, 0.76)	0.004	

a All reported p-values were nominal (ie, not adjusted for multiplicity). All secondary endpoints were not multiplicity-protected, and the p-values were not used to assign statistical significance (5.3.5.1-5 Section 5.7.1.2).
ACQ-6 Asthma Control Questionnaire-6; AQLQ(S)+12 Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire for 12 years and older; Benra Benralizumab; CI Confidence interval; CSR Clinical study report; ER Emergency room; FEV_1 Forced expiratory volume in 1 second; LS Least squares; N Number of patients in treatment group; n Number of patients in the analysis.
Source: 5.3.5.1-5 Table 11.2.4.2, Table 11.2.4.5, Table 11.2.6.2, Table 11.2.7.2, Table 11.2.11.2, Table 11.2.13.2

3.5 在宅自己投与（GREGALE 試験）

オープン試験である GREGALE 試験の主要目的は、ベンラリズマブの APFS 製剤を在宅自己 SC 投与した際の機能性、信頼性及び性能を被験者又は介護者が評価することとした。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とした。この評価は、ベンラリズマブの有効性を検討するために計画したものではなく、各被験者の喘息症状を観測することによって症状がコントロールされたかどうかを見極めること、20 週間にわたって各被験者が自身の喘息症状を医師に報告することを促すことを目的に設定した。試験期間を通じて、喘息症状をコントロールするための併用薬の変更及び追加を認めた。喘息症状についての厳密な評価を試験の目的とはしなかった。

ベンラリズマブ投与開始後、ACQ-6 スコアは低下し、ベースラインからの変化量は各時点で −0.53～−0.82（平均値）であった（参考 5.3.5.2-1 Table 17）。また、ACQ-6 スコアのカテゴリー評価では、Week 20（EOT）には 116 名中 30 名（25.9%）で喘息症状がコントロールされており、ベースライン時の 5 名（4.3%）と比較して顕著に増加した（参考 5.3.5.2-1 Table 18）。更に、Week 20（EOT）には 66 名（56.9%）で症状が改善した（参考 5.3.5.2-1 Table 11.2.4.2）。

なお、Week 20（EOT）では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 Section 7.3.1）。

3.6 抗薬物抗体の影響

第 III 相喘息増悪試験（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験）の 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%）であり、投与群間で陽性割合に差は認められなかった（5.3.5.3-6 Section 7.2.5.2）。ADA 陽性被験者の多くは Week 24 までに陽性となった。

第 III 相喘息増悪試験（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験）における ADA 産生の有効性に及ぼす影響を、主要評価項目（年間喘息増悪率）及び重要な副次評価項目（気管支拡張薬投与前 FEV_1 及び合計喘息症状スコア）に対する効果によって検討した。粗年間喘息増悪率、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、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 ADA の影響は認められなかった（5.3.5.3-6 Section 7.2.5.5）。また、いずれの評価項目についても ADA のカテゴリー（ADA 陽性、最大抗体価が中央値超、中和抗体陽性、ADA が持続的に陽性で中和抗体陽性）に関係なく、影響は認められなかった。

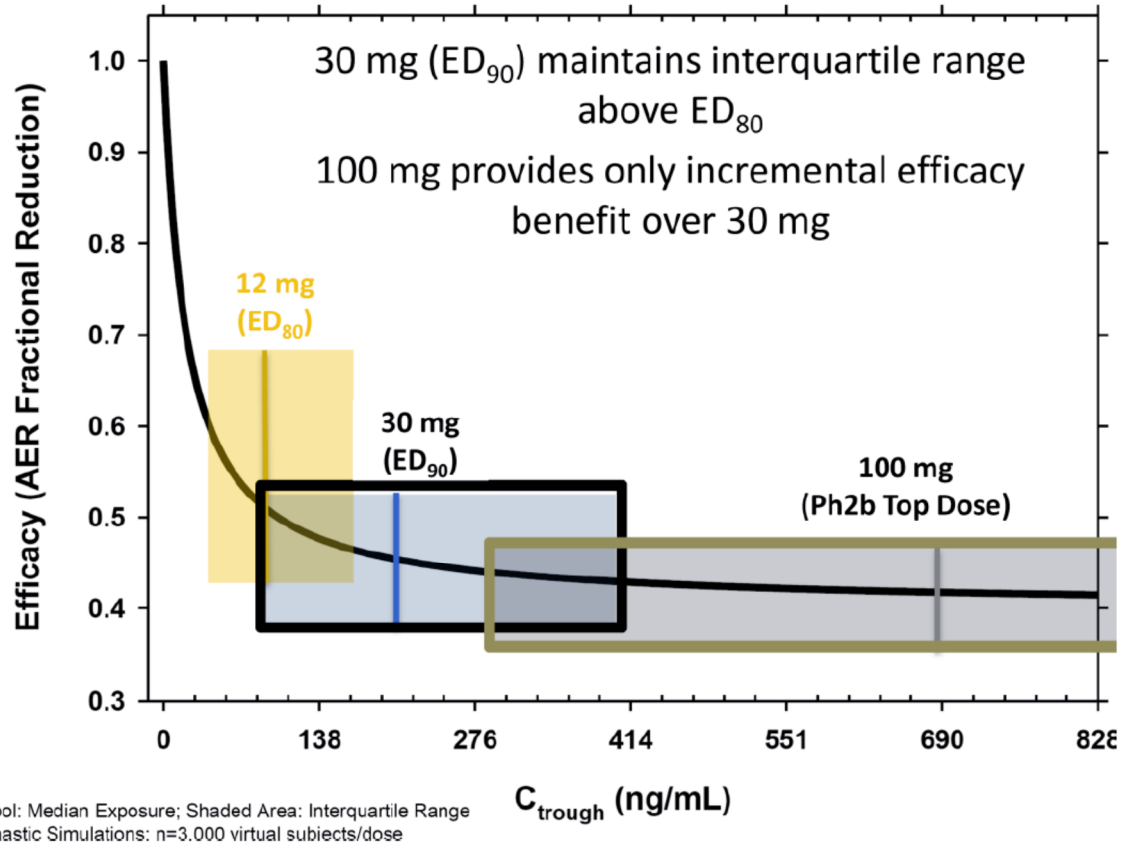
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

4.1 第 III 相臨床試験の用量選択

ベンラリズマブの第 IIb 相臨床試験である MI-CP220 試験における年間喘息増悪率（Figure 4.1-1）、気管支拡張薬投与前 FEV_1、ACQ-6 スコアに対する評価並びにリスク評価から、30 mg Q8W を第 III 相臨床試験の至適投与レジメンとした。

- ベンラリズマブ 30 mg Q8W は年間喘息増悪率、気管支拡張薬投与前 FEV_1、ACQ-6 スコアに対して最大の効果を発揮することが予測された。
- 主要評価項目である年間喘息増悪率における ED_{90}（最大効果の 90%の効果を発揮する用量）に相当するベンラリズマブ 30 mg Q8W は、有効性の評価において、体重や ADA、来院頻度の違いによる被験者間の薬物動態のばらつきに影響を受けないことが期待された。
- 重要な副次評価項目である気管支拡張薬投与前 FEV_1 及び ACQ-6 スコアに関する曝露量—反応性解析の結果からもベンラリズマブ 30 mg Q8W が至適レジメンとされた。
- MI-CP220 試験及び他の臨床試験で用量制限毒性は発現しなかった。MI-CP220 試験の最高用量（100 mg Q8W 52 週間）の安全性評価から、ベンラリズマブ 30 mg Q8W の 3.3 倍（half-log）の安全性マージンが確認された。

Figure 4.1-1 MI-CP220 試験におけるベンラリズマブ投与時（Q8W）の曝露量—反応性シミュレーション（EOS≥300/μL）



AER Asthma exacerbation rate; C_{trough} Observed trough concentration; $ED_{80/90}$ Estimated effective dose that gave 80%/90% inhibition; Ph2b Phase 2b

第 III 相臨床試験では、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るかどうか、曝露量が低い被験者集団において有効性が改善されるかどうかを評価するために、Q4W 又は Q8W（最初の 3 回は 4 週に 1 回）の 2 つの投与頻度について検討した。

4563-003 試験においても MI-CP220 試験と同様に、日本人に対するベンラリズマブの有効性が示唆され、有効性及び安全性の結果に国内外で大きな差異は認められなかったことから、本邦でも同一の用法・用量でベンラリズマブの国際共同第 III 相臨床試験（CALIMA 試験）参加することは妥当であると判断した。

4.2 ベンラリズマブの推奨用法・用量

第 III 相喘息増悪試験（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験）及び OCS の減量を検討した ZONDA 試験では、ベンラリズマブ 30 mg を投与期間を通じて 4 週に 1 回 SC 投与（Q4W）又は最初の 3 回は 4 週に 1 回 SC 投与し、以降 8 週に 1 回 SC 投与（Q8W）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 1998）。Q8W 群において、Week 4 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る。

4.2.1 第 III 相臨床試験におけるベンラリズマブ 30 mg Q4W 及び Q8W の有効性

第 III 相喘息増悪試験である SIROCCO 試験及び CALIMA 試験のいずれにおいても、ベンラリズマブ Q4W 群及び Q8W 群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な年間喘息増悪率の低下（主要評価項目、3.2.3.2項）及び肺機能の改善（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；重要な副次評価項目、3.2.4.1項）が認められた。また、両試験において、Q8W 群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な合計喘息症状スコアの改善が認められたが、Q4W 群では改善は認められたもののプラセボ群との間に統計学的有意差は認められなかった（重要な副次評価項目、3.2.5.1項）。更に ACQ-6（3.2.5.2項）、AQLQ(S)+12（3.2.7.1項）、発作治療薬の使用（3.2.6項）に関しても Q8W 群では Q4W 群と比較して、高い有効性が認められた。

OCS の減量を検討した ZONDA 試験においても、Q4W 群及び Q8W 群で主要評価項目を満たしたものの、Q8W 群では年間喘息増悪率低下（全体及び緊急処置室／緊急外来の受診又は入院を伴う喘息増悪）、Week 28 における喘息症状（合計喘息症状スコア及び ACQ-6 スコア）及び QOL（AQLQ(S)+12）のベースラインからの改善についてより高い効果が認められた（3.4.3項）。

以上より、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。

4.2.2 曝露量—反応性母集団解析

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験で高用量 ICS/LABA で治療された成人及び青少年被験者（High-ICS）における喘息増悪率に関するデータを併合し、母集団解析を実施した。投与量—反応性解析では、尤度比検定により Q4W 群と Q8W 群に差は認められなかった。曝露量—反応性母集団解析により、年間喘息増悪率低下効果の EC_{90} は 927 ng/mL（5.3.3.5-1 Table 8）であり、Q8W 群の定常状態の平均血中ベンラリズマブ濃度である 1066 ng/mL より若干低かった。

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験の試験成績を併合し、母集団喘息増悪率モデリングを実施した結果、ベンラリズマブ 30 mg Q8W は重症の喘息患者における 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。

更に、SIROCCO 試験及び CALIMA 試験で高用量 ICS/LABA で治療された成人及び青少年被験者（High-ICS）における気管支拡張薬投与前 FEV_1 に関するデータを併合し、母集団解析を実施した。実測値を用いた解析では、定常状態の平均血中ベンラリズマブ濃度と 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明らかな相関は認められず、曝露量―反応性モデル解析から算出した FEV_1 に対する EC_{50}（最大の効果を発揮する濃度の 50%）は Q8W 群でプラトーに達していた（5.3.3.5-1 Table 11）。気管支拡張薬投与前 FEV_1 に関するデータを併合し、縦断的母集団解析を実施したところ、ベンラリズマブの投与レジメン（Q4W 又は Q8W）及び定常状態の曝露量のいずれにおいても、ベンラリズマブの気管支拡張薬投与前 FEV_1 改善効果に影響を及ぼさなかった。

有効性がプラトーに達している Q8W の投与では、薬物動態の変動が有効性に与える影響を低下させた。母集団薬物動態解析では体重及び ADA が薬物動態に影響を及ぼす共変量とされたが、SIROCCO 試験及び CALIMA 試験の併合データを用いた有効性の母集団解析では年間喘息増悪率及び気管支拡張薬投与前 FEV_1 に影響を及ぼす共変量は認められなかった。有効性の母集団解析結果は、ADA の有効性に及ぼす影響の検討結果と一致していた（3.6項）。

4.2.3 重症喘息に対するベンラリズマブの推奨用法・用量

CALIMA 試験の日本人被験者における部分集団解析では、全体集団のベンラリズマブの有効性の結果と同様の有効性が認められた（3.3.5項）。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、全体集団と日本人被験者集団とで同様の推移を示し、差異は認められなかった（2.7.2 2.4.5.2）。また、安全性においても、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差は認められず、安全性プロファイルの類似性が確認された（2.7.4 2.3.8）。このように、民族間での薬力学的作用、有効性及び安全性プロファイルの類似性が確認されたことから、成人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、以下のように設定した。

【用法・用量】

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

4.2.4 特別な患者集団におけるベンラリズマブ推奨用法・用量

ヒト化 IgG1 モノクローナル抗体であるベンラリズマブは、生体内の IgG と同様に主に細網内皮系で消失する。母集団薬物動態解析の結果、年齢、性、人種、腎機能、肝機能はベンラリズマブの薬物動態に影響を及ぼす共変量ではなかった。

3.3.1項に記載したように、ベンラリズマブの有効性は年齢、性、人種、BMI、ベースライン時の OCS 使用、過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数、地域に関する部分集団解析において、被験者数が少なかった 12 歳以上 18 歳未満の青少年及び黒人又はアフリカ系アメリカ人以外の部分集団で有効性が認められた。SIROCCO 試験及び CALIMA 試験の成績を用いた有効性部分集団解析の結果、年齢、性、人種、地域、体重、BMI、クレアチニンクリアランス、ベースライン時

の OCS 使用、一般的な低分子薬剤は、ベンラリズマブの年間喘息増悪率低下及び気管支拡張薬投与前 FEV_1 の改善に影響を及ぼさなかった。

以上の結果から、いずれの部分集団においてもベンラリズマブの投与量を調整する必要はないと考えている。

5 効果の持続、耐薬性

5.1 ベンラリズマブの長期投与

ベンラリズマブは、第 III 相喘息増悪試験である SIROCCO 試験で 48 週間、CALIMA 試験で 56 週間投与された。両試験において、ベンラリズマブ 30 mg Q4W 群、Q8W 群、プラセボ群でそれぞれ 841 名、822 名、847 名に治験薬が投与され（5.3.5.3-5 Section 1.2.2.1）、それぞれの曝露期間（平均値±標準偏差）は、316.2±76.2 日（範囲：1～447 日）、310.7±81.9 日（範囲：1～399 日）、314.0±76.7 日（範囲：1～400 日）であった。曝露期間に群間差は認められず、ほとんどの被験者は 48 週又は 56 週間投与された（5.3.5.3-5 Table 1.2.2.1）。

5.2 長期投与試験における有効性の評価

ベンラリズマブ長期投与時の有効性は、第 III 相喘息増悪試験である SIROCCO 試験及び CALIMA 試験で評価した。両試験において、Q4W 群及び Q8W 群でベンラリズマブ 30 mg が約 1 年間（それぞれ 48 週間及び 56 週間）投与され、以下の結果が得られた。

- SIROCCO 試験及び CALIMA 試験のいずれにおいても、Q4W 群及び Q8W 群における累積喘息増悪回数はプラセボ群と比較して経時的に低値で推移し、喘息増悪率低下効果は試験終了時まで継続した。
- Q4W 群及び Q8W 群では、Week 4 以降 Week 56 まで、プラセボ群と比較して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が高値を示した（Figure 3.2.4.1-2）。朝夕の PEF についても同様の傾向が認められた（5.3.5.1-3 Figure 9、5.3.5.1-4 Figure 10）。
- 喘息症状に対する効果は Week 12 までに発現し、プラトーに達した。Q8W 群では、合計喘息症状スコア及び ACQ-6 スコアに対する効果は Week 56 まで持続した（Figure 3.2.5.1-1及びFigure 3.2.5.2-1）。
- Q4W 群及び Q8W 群では、Week 4 以降 Week 56 まで、血中好酸球はほぼ完全に除去された（Figure 3.2.8.1-1）。なお、プラセボ群では血中好酸球数の低下は認められなかった。

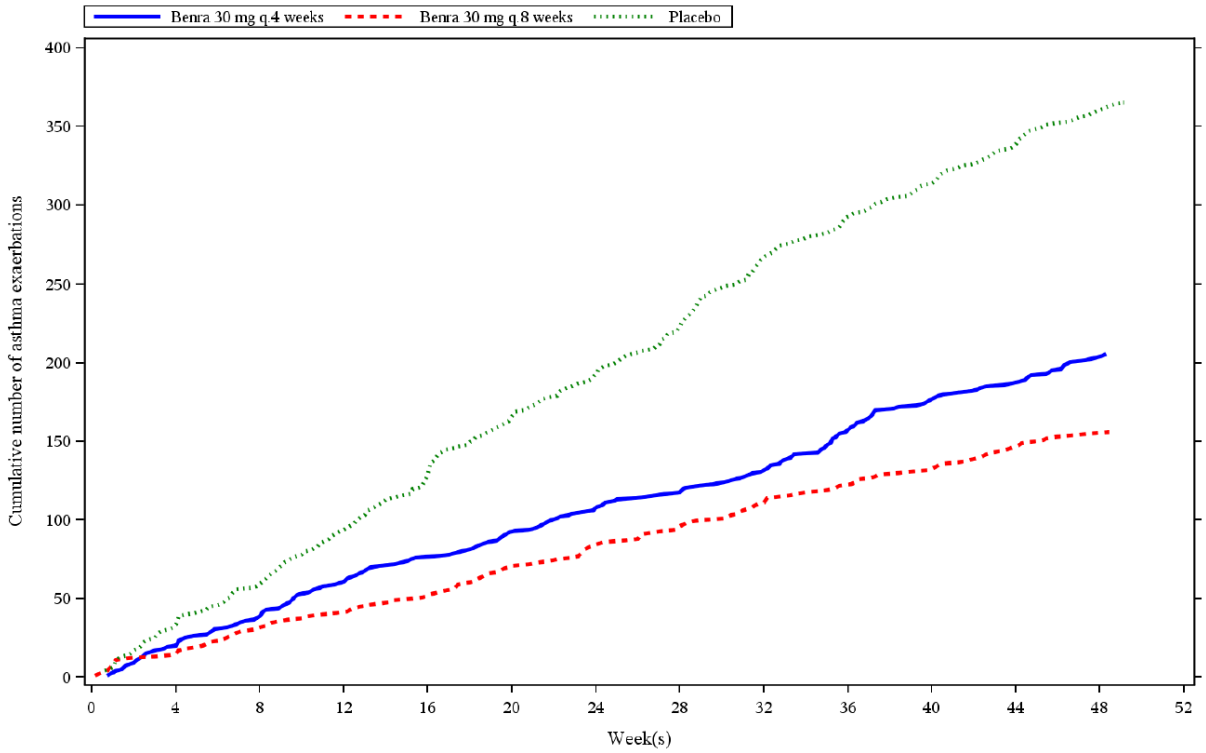
ADA 陽性被験者の多くは Week 24 までに陽性となり（5.3.5.3-6 Section 8）、Week 40 以降に ADA 陽性となった被験者はわずかであった。ADA 産生はベンラリズマブの薬物動態及び薬力学に影響を及ぼしたものの、ベンラリズマブの有効性に影響を及ぼさなかった（3.6項）。なお、ADA の抗体価の中央値は Week 24 又は Week 32 まで上昇し（5.3.5.3-6 Section 7.2.5）、その後は一定であった。ADA 陽性被験者の多くでは抗体価が一定又は低下し、約 1/3 の被験者で各被験者の最大値から 75%超低下したことから、免疫反応に対する寛容原性が誘導された可能性が示唆された。

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験における累積喘息増悪回数をFigure 5.2-1に示した。

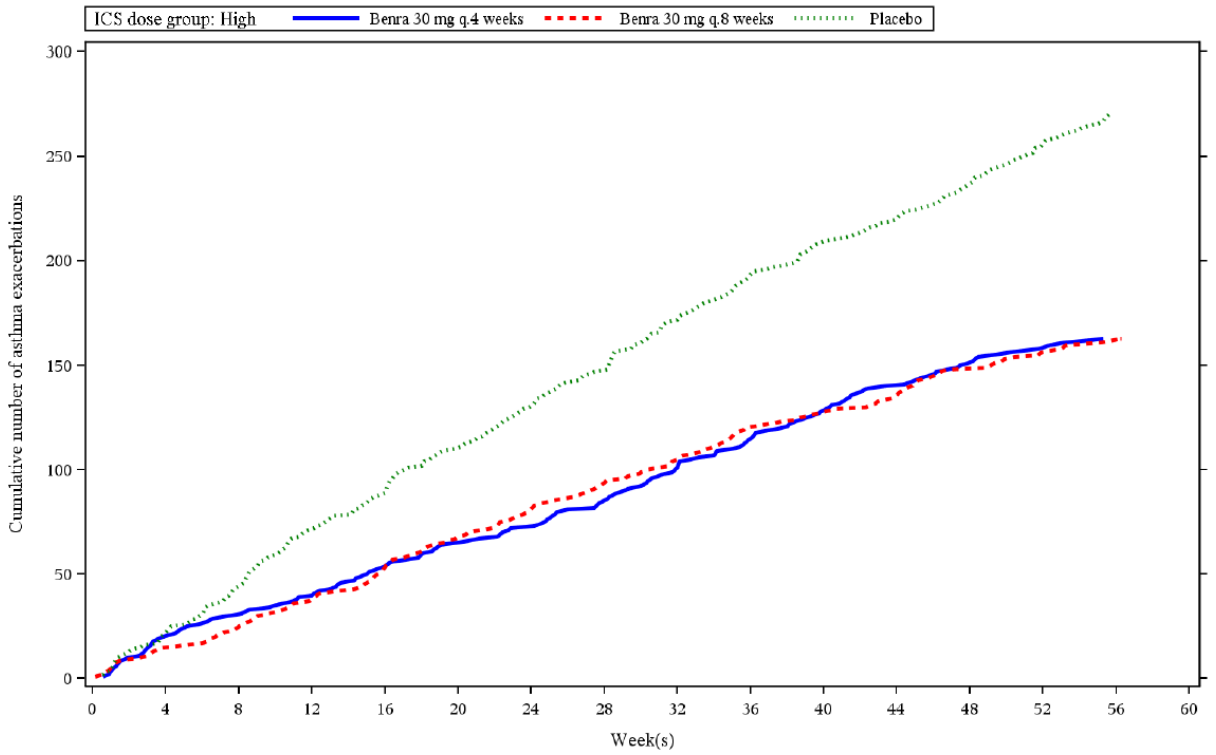
いずれの試験においても、Q4W 群及び Q8W 群における累積喘息増悪回数はプラセボ群と比較して経時的に低値で推移し、喘息増悪率低下効果は試験終了時まで継続した。このことから、ベンラリズマブを 1 年以上（最大 56 週間）投与した場合でも耐性は認められなかった。

Figure 5.2-1 累積喘息増悪回数（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験；FAS、High-ICS EOS≥300/μL）

SIROCCO 試験



CALIMA 試験



Benra Benralizumab; ICS Inhaled corticosteroids.
Source: 5.3.5.1-3 Figure 12.6.2.14; 5.3.5.1-4 Figure 12.6.2.14

6 付録

Table 6-1 被験者の内訳（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験併合解析；FAS、High-ICS EOS≥300/μL）

	Number (%) of patients			
	Benra 30 mg Q4W	Benra 30 mg Q8W	Placebo	Total
Patients randomised	516	506	515	1537
Patients who received treatment with study drug	516 (100.0)	506 (100.0)	515 (100.0)	1537 (100.0)
Patients who completed treatment	469 (90.9)	454 (89.7)	459 (89.1)	1382 (89.9)
Patients who discontinued treatment	47 (9.1)	52 (10.3)	56 (10.9)	155 (10.1)
Subject decision	18 (3.5)	19 (3.8)	26 (5.0)	63 (4.1)
Other	9 (1.7)	10 (2.0)	12 (2.3)	31 (2.0)
Adverse event	9 (1.7)	11 (2.2)	4 (0.8)	24 (1.6)
Development of study-specific discontinuation criteria	1 (0.2)	6 (1.2)	7 (1.4)	14 (0.9)
Subject lost to follow-up	5 (1.0)	4 (0.8)	3 (0.6)	12 (0.8)
Severe non-compliance to protocol	5 (1.0)	2 (0.4)	4 (0.8)	11 (0.7)
Patients who discontinued treatment but completed study	5 (1.0)	7 (1.4)	15 (2.9)	27 (1.8)
Patients who discontinued treatment and study	42 (8.1)	45 (8.9)	41 (8.0)	128 (8.3)
Patients who completed study[a]	472 (91.5)	457 (90.3)	471 (91.5)	1400 (91.1)
Patients withdrawn from study	44 (8.5)	49 (9.7)	44 (8.5)	137 (8.9)
Subject decision	17 (3.3)	21 (4.2)	22 (4.3)	60 (3.9)
Other	7 (1.4)	11 (2.2)	11 (2.1)	29 (1.9)
Subject lost to follow-up	8 (1.6)	5 (1.0)	5 (1.0)	18 (1.2)
Adverse event	5 (1.0)	6 (1.2)	2 (0.4)	13 (0.8)
Severe non-compliance to protocol	5 (1.0)	2 (0.4)	2 (0.4)	9 (0.6)
Death	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.2)	5 (0.3)
Development of study-specific withdrawal criteria	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.2)

All percentages were based on the number of patients randomised in each treatment group. Patients could discontinue treatment with study drug (ie, benralizumab or placebo) yet continue in the study. Therefore, summarisations were provided for patients who discontinued treatment with study drug separately from those who discontinued/withdrew from the study.

a Includes patients who discontinued treatment with study drug but attended all study visits.

Benra Benralizumab; ICS Inhaled corticosteroids.

Source: 5.3.5.3-4 Table 1.1.1

Table 6-2 被験者の内訳（SIROCCO 試験；FAS、High-ICS）

	Number (%) of patients			
	Benra 30 mg Q4W	Benra 30 mg Q8W	Placebo	Total
Patients randomised	400	398	407	1205
Patients who did not receive treatment with study drug	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Subject Lost To Follow-Up	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Patients who received treatment with study drug	399 (99.8)	398 (100.0)	407 (100.0)	1204 (99.9)
Patients who completed treatment	349 (87.3)	358 (89.9)	362 (88.9)	1069 (88.7)
Patients who discontinued treatment	50 (12.5)	40 (10.1)	45 (11.1)	135 (11.2)
Subject decision	20 (5.0)	16 (4.0)	20 (4.9)	56 (4.6)
Other	9 (2.3)	7 (1.8)	11 (2.7)	27 (2.2)
Adverse event	9 (2.3)	8 (2.0)	5 (1.2)	22 (1.8)
Severe non-compliance to protocol	5 (1.3)	3 (0.8)	3 (0.7)	11 (0.9)
Subject lost to follow-up	4 (1.0)	4 (1.0)	2 (0.5)	10 (0.8)
Development of study-specific discontinuation criteria	3 (0.8)	2 (0.5)	3 (0.7)	8 (0.7)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
Patients who discontinued treatment but completed study	6 (1.5)	3 (0.8)	10 (2.5)	19 (1.6)
Patients who discontinued treatment and study	44 (11.0)	37 (9.3)	35 (8.6)	116 (9.6)
Patients who completed study[a]	354 (88.5)	358 (89.9)	367 (90.2)	1079 (89.5)
Patients withdrawn from study	46 (11.5)	40 (10.1)	40 (9.8)	126 (10.5)
Subject decision	20 (5.0)	15 (3.8)	17 (4.2)	52 (4.3)
Other	9 (2.3)	9 (2.3)	14 (3.4)	32 (2.7)
Subject lost to follow-up	5 (1.3)	6 (1.5)	3 (0.7)	14 (1.2)
Adverse event	6 (1.5)	5 (1.3)	1 (0.2)	12 (1.0)
Severe non-compliance to protocol	4 (1.0)	2 (0.5)	2 (0.5)	8 (0.7)
Death	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)	6 (0.5)
Development of study-specific withdrawal criteria	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.2)

All percentages were based on the number of patients randomised in each treatment group. Patients could discontinue treatment with study drug (ie, benralizumab or placebo) yet continue in the study. Therefore, summarisations were provided for patients who discontinued treatment with study drug separately from those who discontinued/withdrew from the study.

a Includes patients who discontinued treatment with study drug but attended all study visits.

Benra Benralizumab; ICS Inhaled corticosteroids.

Source: 5.3.5.1-3 Table 12.1.1.1

Table 6-3 被験者の内訳（CALIMA 試験；FAS、High-ICS）

	Number (%) of patients			
	Benra 30 mg Q4W	Benra 30 mg Q8W	Placebo	Total
Patients randomised	357	364	370	1091
Patients who received treatment with study drug	357 (100.0)	364 (100.0)	370 (100.0)	1091 (100.0)
Patients who completed treatment	326 (91.3)	315 (86.5)	329 (88.9)	970 (88.9)
Patients who discontinued treatment	31 (8.7)	49 (13.5)	41 (11.1)	121 (11.1)
Subject decision	10 (2.8)	22 (6.0)	16 (4.3)	48 (4.4)
Other	9 (2.5)	9 (2.5)	9 (2.4)	27 (2.5)
Adverse event	7 (2.0)	9 (2.5)	3 (0.8)	19 (1.7)
Development of study-specific discontinuation criteria	3 (0.8)	4 (1.1)	7 (1.9)	14 (1.3)
Subject lost to follow-up	1 (0.3)	4 (1.1)	4 (1.1)	9 (0.8)
Severe non-compliance to protocol	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.5)	4 (0.4)
Patients who discontinued treatment but completed study	7 (2.0)	9 (2.5)	13 (3.5)	29 (2.7)
Patients who discontinued treatment and study	24 (6.7)	40 (11.0)	28 (7.6)	92 (8.4)
Patients who completed study[a]	331 (92.7)	322 (88.5)	340 (91.9)	993 (91.0)
Patients withdrawn from study	26 (7.3)	42 (11.5)	30 (8.1)	98 (9.0)
Subject decision	9 (2.5)	22 (6.0)	16 (4.3)	47 (4.3)
Subject lost to follow-up	4 (1.1)	5 (1.4)	6 (1.6)	15 (1.4)
Other	4 (1.1)	8 (2.2)	1 (0.3)	13 (1.2)
Adverse event	3 (0.8)	3 (0.8)	3 (0.8)	9 (0.8)
Severe non-compliance to protocol	3 (0.8)	1 (0.3)	2 (0.5)	6 (0.5)
Death	2 (0.6)	2 (0.5)	0 (0.0)	4 (0.4)
Eligibility criteria not fulfilled	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.5)	3 (0.3)
Development of study-specific withdrawal criteria	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)

All percentages were based on the number of patients randomised in each treatment group. Patients could discontinue treatment with study drug (ie, benralizumab or placebo) yet continue in the study. Therefore, summarisations were provided for patients who discontinued treatment with study drug separately from those who discontinued/withdrew from the study.

a Includes patients who discontinued treatment with study drug but attended all study visits.

Benra Benralizumab; ICS Inhaled corticosteroids.

Source: 5.3.5.1-4 Table 12.1.1.1

Table 6-4 人口統計学的特性（SIROCCO 試験；FAS、High-ICS）

Demographic characteristic	Statistics or category	Benra 30 mg Q4W (N=399)	Benra 30 mg Q8W (N=398)	Placebo (N=407)	Total (N=1204)
Age (years)	n	399	398	407	1204
	Mean (SD)	50.1 (13.4)	47.6 (14.5)	48.7 (14.9)	48.8 (14.3)
	Median	52.0	50.0	52.0	51.0
	Min, Max	12, 75	12, 74	12, 75	12, 75
Age group (years), n (%)	≥12 - <18	11 (2.8)	19 (4.8)	23 (5.7)	53 (4.4)
	≥18 - <50	158 (39.6)	178 (44.7)	162 (39.8)	498 (41.4)
	≥50 - <65	180 (45.1)	161 (40.5)	169 (41.5)	510 (42.4)
	≥65 - 75	50 (12.5)	40 (10.1)	53 (13.0)	143 (11.9)
	Total	399 (100.0)	398 (100.0)	407 (100.0)	1204 (100.0)
Sex, n (%)	Male	124 (31.1)	146 (36.7)	138 (33.9)	408 (33.9)
	Female	275 (68.9)	252 (63.3)	269 (66.1)	796 (66.1)
	Total	399 (100.0)	398 (100.0)	407 (100.0)	1204 (100.0)
Race, n (%)	White	285 (71.4)	287 (72.1)	302 (74.2)	874 (72.6)
	Black or African American	15 (3.8)	15 (3.8)	16 (3.9)	46 (3.8)
	Asian	54 (13.5)	50 (12.6)	50 (12.3)	154 (12.8)
	Other [a]	45 (11.3)	46 (11.6)	39 (9.6)	130 (10.8)
	Total	399 (100.0)	398 (100.0)	407 (100.0)	1204 (100.0)
Ethnic group, n (%)	Hispanic or Latino	73 (18.3)	80 (20.1)	77 (18.9)	230 (19.1)
	Not Hispanic or Latino	326 (81.7)	318 (79.9)	330 (81.1)	974 (80.9)
	Total	399 (100.0)	398 (100.0)	407 (100.0)	1204 (100.0)
Weight (kg)	n	398	398	407	1203
	Mean (SD)	78.80 (20.963)	76.60 (18.092)	78.35 (20.831)	77.92 (20.018)
	Median	76.20	75.00	76.00	76.00
	Min, Max	41.5, 194.5	40.0, 155.0	40.0, 186.3	40.0, 194.5
BMI (kg/m^2)	n	397	398	407	1202
	Mean (SD)	29.20 (7.052)	28.21 (6.178)	28.93 (7.067)	28.78 (6.788)
	Median	28.33	27.26	27.89	27.86
	Min, Max	15.4, 60.2	15.8, 53.3	14.5, 61.7	14.5, 61.7
BMI group (kg/m^2), n (%)	n	397	398	407	1202
	Normal (≤25)	107 (27.0)	132 (33.2)	130 (31.9)	369 (30.7)
	Overweight (>25-30)	139 (35.0)	128 (32.2)	128 (31.4)	395 (32.9)
	Obese (>30-35)	84 (21.2)	84 (21.1)	82 (20.1)	250 (20.8)
	Morbidly obese (>35)	67 (16.9)	54 (13.6)	67 (16.5)	188 (15.6)
Local baseline blood eosinophil count (cells/μL)	n	395	392	403	1190
	Mean (SD)	491 (413.8)	470 (392.8)	457 (366.3)	472 (391.2)
	Median	390	360	370	379
	Min, Max	0, 3440	0, 3100	0, 2690	0, 3440

Local baseline blood eosinophil count was defined as the result from Visit 1 or 3 used to stratify the patient at randomisation.

a Included eCRF race categories "Native Hawaiian or other Pacific Islander", "American Indian or Alaska Native", and "Other".

Benra Benralizumab; BMI Body mass index; eCRF Electronic case report form; ICS Inhaled corticosteroids; Max Maximum; Min Minimum; N Number of patients in treatment group; n Number of patients in analysis; SD Standard deviation.

Source: 5.3.5.1-3 Table 12.1.5.1 and Table 12.1.14.1

Table 6-5 ベースライン時の肺機能値（SIROCCO 試験；FAS、High-ICS）

Lung function variable	Statistics	Benra 30 mg Q4W (N=399)	Benra 30 mg Q8W (N=398)	Placebo (N=407)	Total (N=1204)
FEV_1 pre-BD (L)	n	393	397	400	1190
	Mean (SD)	1.655 (0.553)	1.680 (0.582)	1.660 (0.584)	1.665 (0.573)
	Median	1.580	1.690	1.595	1.625
	Min, Max	0.54, 3.72	0.45, 3.54	0.46, 3.48	0.45, 3.72
FEV_1 pre-BD (% PN)	n	393	397	400	1190
	Mean (SD)	57.4 (14.1)	56.1 (14.6)	56.6 (15.0)	56.7 (14.6)
	Median	58.2	57.3	58.2	57.9
	Min, Max	16.8, 90.5	16.8, 88.0	13.9, 94.8	13.9, 94.8
FEV_1/FVC pre-BD (%)	n	393	397	400	1190
	Mean (SD)	62 (12)	61 (13)	61 (13)	61 (13)
	Median	62	61	62	61
	Min, Max	30, 92	26, 100	1, 98	1, 100
Reversibility (%)	n	375	375	381	1131
	Mean (SD)	24.3 (22.1)	27.2 (24.5)	25.5 (23.1)	25.7 (23.3)
	Median	17.8	21.6	20.4	19.3
	Min, Max	-6.7, 136.3	-12.1, 156.8	-26.4, 154.2	-26.4, 156.8

Baseline was defined as the last non-missing value prior to the first dose of study treatment. Reversibility was calculated based on pre- and post-BD FEV_1 values at baseline.

Benra Benralizumab; BD Bronchodilator; FEV_1 Forced expiratory volume in 1 second; FVC Forced vital capacity; ICS Inhaled corticosteroids; Max Maximum; Min Minimum; n Number of patients in analysis; N Number of patients in treatment group; %PN Percent of predicted normal value; SD Standard deviation.

Source: 5.3.5.1-3 Table 12.1.15.1

Table 6-6 重要な呼吸器及びその他のベースラインの疾患特性（SIROCCO 試験；FAS、High-ICS）

Patient characteristic Statistics or Category	Benra 30 mg Q4W (N=399)	Benra 30 mg Q8W (N=398)	Placebo (N=407)	Total (N=1204)
Number patients with a diagnosis of asthma (n [%])	399 (100.0)	398 (100.0)	407 (100.0)	1204 (100.0)
Time since asthma diagnosis (years)				
Median	15.25	14.38	14.17	14.76
Range	(1.1, 70.4)	(1.1, 66.9)	(1.1, 72.4)	(1.1, 72.4)
Number of exacerbations in the last 12 months (n[%])				
2	253 (63.4)	252 (63.3)	244 (60.0)	749 (62.2)
3	64 (16.0)	79 (19.8)	76 (18.7)	219 (18.2)
≥4	82 (20.6)	67 (16.8)	87 (21.4)	236 (19.6)
n	399	398	407	1204
Mean (SD)	2.9 (1.77)	2.8 (1.45)	3.0 (1.81)	2.9 (1.69)
Median	2.0	2.0	2.0	2.0
Min, Max	2, 17	2, 11	2, 15	2, 17
Number of exacerbations in the last 12 months resulting in hospitalisation (n [%])				
0	301 (75.4)	298 (74.9)	300 (73.7)	899 (74.7)
1	64 (16.0)	62 (15.6)	63 (15.5)	189 (15.7)
2	28 (7.0)	30 (7.5)	36 (8.8)	94 (7.8)
3	2 (0.5)	3 (0.8)	7 (1.7)	12 (1.0)
≥4	4 (1.0)	5 (1.3)	1 (0.2)	10 (0.8)
n	399	398	407	1204
Mean (SD)	0.4 (0.74)	0.4 (0.82)	0.4 (0.79)	0.4 (0.78)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0
Min, Max	0, 5	0, 6	0, 7	0, 7
Nicotine use at study entry (n [%])				
Never smoked	313 (78.4)	327 (82.2)	328 (80.6)	968 (80.4)
Current smoker	0 (0.0)	1 (0.3)	5 (1.2)	6 (0.5)
Former smoker	86 (21.6)	70 (17.6)	74 (18.2)	230 (19.1)
Total	399 (100.0)	398 (100.0)	407 (100.0)	1204 (100.0)
Nicotine consumption prior to study entry				
Nicotine pack-years, n	86	71	79	236
Mean (SD)	5.2 (2.9)	4.9 (2.6)	4.9 (2.8)	5.0 (2.8)
Median	5.0	5.0	5.0	5.0
Min, Max	0, 9	0, 9	0, 9	0, 9
ACQ-6 score at baseline, n	399	398	407	1204
Mean (SD)	2.77 (0.96)	2.80 (0.88)	2.87 (0.94)	2.81 (0.93)
Median	2.83	2.83	2.83	2.83
Min, Max	0.00, 5.83	0.17, 5.67	0.50, 5.50	0.00, 5.83

ACQ-6 score was defined as the average of the first 6 items of the ACQ questionnaire on symptoms, activity limitations, and rescue medication. Scores ranged from 0 (totally controlled) to 6 (severely uncontrolled). Baseline was defined as the last non-missing value before randomisation.

Nicotine consumption of less than 1 pack-year was recorded as 0 in the case report form.

ACQ-6 Asthma Control Questionnaire-6; Benra Benralizumab; ICS Inhaled corticosteroids; Max Maximum; Min Minimum; N Number of patients in treatment group; n Number of patients in analysis; SD Standard deviation.

Source: 5.3.5.1-3 Table 12.1.6, Table 12.1.7, Table 12.1.17.1, and Table 12.1.18.1

Table 6-7 人口統計学的特性（CALIMA 試験；FAS、High-ICS）

Demographic characteristic	Statistics or category	Benra 30 mg Q4W (N=357)	Benra 30 mg Q8W (N=364)	Placebo (N=370)	Total (N=1091)
Age (years)	n	357	364	370	1091
	Mean (SD)	50.7 (12.8)	50.1 (13.3)	49.8 (14.3)	50.2 (13.5)
	Median	52.0	51.5	52.0	52.0
	Min, Max	13, 75	12, 74	12, 75	12, 75
Age group (years), n (%)	≥12 - <18	4 (1.1)	10 (2.7)	12 (3.2)	26 (2.4)
	≥18 - <50	146 (40.9)	148 (40.7)	154 (41.6)	448 (41.1)
	≥50 - <65	161 (45.1)	158 (43.4)	147 (39.7)	466 (42.7)
	≥65 - 75	46 (12.9)	48 (13.2)	57 (15.4)	151 (13.8)
	Total	357 (100.0)	364 (100.0)	370 (100.0)	1091 (100.0)
Sex, n (%)	Male	127 (35.6)	139 (38.2)	149 (40.3)	415 (38.0)
	Female	230 (64.4)	225 (61.8)	221 (59.7)	676 (62.0)
	Total	357 (100.0)	364 (100.0)	370 (100.0)	1091 (100.0)
Race, n (%)	White	308 (86.3)	310 (85.2)	321 (86.8)	939 (86.1)
	Black or African American	8 (2.2)	13 (3.6)	12 (3.2)	33 (3.0)
	Asian	41 (11.5)	40 (11.0)	37 (10.0)	118 (10.8)
	Other [a]	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	Total	357 (100.0)	364 (100.0)	370 (100.0)	1091 (100.0)
Ethnic group, n (%)	Hispanic or Latino	82 (23.0)	79 (21.7)	74 (20.0)	235 (21.5)
	Not Hispanic or Latino	275 (77.0)	285 (78.3)	296 (80.0)	856 (78.5)
	Total	357 (100.0)	364 (100.0)	370 (100.0)	1091 (100.0)
Weight (kg)	n	357	364	370	1091
	Mean (SD)	79.12 (20.015)	80.23 (20.264)	80.77 (19.040)	80.05 (19.768)
	Median	77.10	78.45	79.00	78.40
	Min, Max	42.6, 185.9	41.0, 204.4	41.8, 154.6	41.0, 204.4
BMI (kg/m^2)	n	357	364	369	1090
	Mean (SD)	28.98 (7.041)	29.00 (6.502)	29.25 (6.548)	29.08 (6.693)
	Median	27.66	28.18	28.08	27.94
	Min, Max	15.9, 79.9	16.9, 58.5	16.6, 58.6	15.9, 79.9
BMI group (kg/m^2), n (%)	n	357 (100.0)	364 (100.0)	369 (100.0)	1090 (100.0)
	Normal (≤25)	102 (28.6)	100 (27.5)	99 (26.8)	301 (27.6)
	Overweight (>25-30)	132 (37.0)	125 (34.3)	129 (35.0)	386 (35.4)
	Obese (>30-35)	65 (18.2)	86 (23.6)	78 (21.1)	229 (21.0)
	Morbidly obese (>35)	58 (16.2)	53 (14.6)	63 (17.1)	174 (16.0)
Local baseline blood eosinophil count (cells/μL)	n	353	359	367	1079
	Mean (SD)	467 (360.7)	463 (352.5)	491 (455.9)	474 (393.0)
	Median	370	400	378	380
	Min, Max	20, 2420	0, 2600	0, 4494	0, 4494

Local baseline blood eosinophil count was defined as the result from Visit 1 or 3 used to stratify the patient at randomisation.

a Included eCRF race categories “Native Hawaiian or other Pacific Islander”, “American Indian or Alaska Native”, and “Other”.

Benra Benralizumab; BMI Body mass index; eCRF Electronic case report form; ICS Inhaled corticosteroids; Max Maximum; Min Minimum; N Number of patients in treatment group; n Number of patients in analysis; SD Standard deviation.

Source: 5.3.5.1-4 Table 12.1.5.1 and Table 12.1.14.1

Table 6-8 ベースライン時の肺機能値（CALIMA 試験；FAS、High-ICS）

Lung function variable	Statistics	Benra 30 mg Q4W (N=357)	Benra 30 mg Q8W (N=364)	Placebo (N=370)	Total (N=1091)
FEV_1 pre-BD (L)	n	353	363	364	1080
	Mean (SD)	1.740 (0.588)	1.726 (0.621)	1.758 (0.642)	1.741 (0.617)
	Median	1.690	1.670	1.660	1.670
	Min, Max	0.28, 3.45	0.47, 3.79	0.31, 3.88	0.28, 3.88
FEV_1 pre-BD (% PN)	n	353	363	364	1080
	Mean (SD)	58.5 (14.5)	56.9 (14.5)	57.5 (14.8)	57.6 (14.6)
	Median	60.5	58.2	58.6	58.8
	Min, Max	15.4, 128.6	19.8, 89.0	12.5, 110.0	12.5, 128.6
FEV_1/FVC pre-BD (%)	n	353	363	364	1080
	Mean (SD)	60 (12)	60 (13)	60 (13)	60 (13)
	Median	61	60	60	60
	Min, Max	20, 88	28, 93	27, 93	20, 93
Reversibility (%)	n	345	357	358	1060
	Mean (SD)	28.3 (48.9)	25.1 (23.4)	27.2 (47.2)	26.9 (41.4)
	Median	20.1	19.8	19.6	19.8
	Min, Max	-24.3, 808.5	-12.8, 170.5	-18.0, 813.8	-24.3, 813.8

Baseline was defined as the last non-missing value prior to the first dose of study treatment. Reversibility was calculated based on pre- and post-BD FEV_1 values at baseline.

Benra Benralizumab; BD Bronchodilator; FEV_1 Forced expiratory volume in 1 second; FVC Forced vital capacity; ICS Inhaled corticosteroids; Max Maximum; Min Minimum; n Number of patients in analysis; N Number of patients in treatment group; %PN Percent of predicted normal value; SD Standard deviation.

Source: 5.3.5.1-4 Table 12.1.15.1

Table 6-9 重要な呼吸器及びその他のベースラインの疾患特性（CALIMA 試験；FAS、High-ICS）

Patient characteristic Statistics or Category	Benra 30 mg Q4W (N=357)	Benra 30 mg Q8W (N=364)	Placebo (N=370)	Total (N=1091)
Number patients with a diagnosis of asthma (n [%])	357 (100.0)	364 (100.0)	370 (100.0)	1091 (100.0)
Time since asthma diagnosis (years)				
Median	15.59	16.53	16.90	16.13
Range	(1.3, 69.2)	(1.1, 64.6)	(1.2, 69.9)	(1.1, 69.9)
Number of exacerbations in the last 12 months (n[%])				
1	1 (0.3) [a]	1 (0.3) [a]	0 (0.0)	2 (0.2) [a]
2	231 (64.7)	229 (62.9)	235 (63.5)	695 (63.7)
3	79 (22.1)	79 (21.7)	80 (21.6)	238 (21.8)
≥4	46 (12.9)	55 (15.1)	55 (14.9)	156 (14.3)
n	357	364	370	1091
Mean (SD)	2.7 (1.66)	2.7 (1.44)	2.8 (1.73)	2.7 (1.62)
Median	2.0	2.0	2.0	2.0
Min, Max	1, 22	1, 15	2, 20	1, 22
Number of exacerbations in the last 12 months resulting in hospitalisation (n [%])				
0	295 (82.6)	303 (83.2)	305 (82.4)	903 (82.8)
1	41 (11.5)	32 (8.8)	37 (10.0)	110 (10.1)
2	19 (5.3)	28 (7.7)	23 (6.2)	70 (6.4)
3	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.5)	5 (0.5)
≥4	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)	3 (0.3)
n	357	364	370	1091
Mean (SD)	0.2 (0.57)	0.3 (0.60)	0.3 (0.79)	0.3 (0.66)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0
Min, Max	0, 3	0, 3	0, 9	0, 9
Nicotine use at study entry (n [%])				
Never smoked	266 (74.5)	284 (78.0)	292 (78.9)	842 (77.2)
Current smoker	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (0.3)	3 (0.3)
Former smoker	91 (25.5)	78 (21.4)	77 (20.8)	246 (22.5)
Total	357 (100.0)	364 (100.0)	370 (100.0)	1091 (100.0)
Nicotine consumption prior to study entry				
Nicotine pack-years, n	91	80	78	249
Mean (SD)	4.6 (3.0)	5.0 (5.3)	4.5 (2.8)	4.7 (3.8)
Median	5.0	5.0	5.0	5.0
Min, Max	0, 9	0, 45	0, 9	0, 45
ACQ-6 score at baseline, n	357	364	370	1091
Mean (SD)	2.74 (0.90)	2.82 (0.95)	2.73 (0.92)	2.76 (0.93)
Median	2.67	2.83	2.67	2.67
Min, Max	0.00, 5.67	0.17, 5.83	0.17, 5.83	0.00, 5.83

ACQ-6 score was defined as the average of the first 6 items of the ACQ questionnaire on symptoms, activity limitations, and rescue medication. Scores ranged from 0 (totally controlled) to 6 (severely uncontrolled). Baseline was defined as the last non-missing value before randomisation.

Nicotine consumption of less than 1 pack-year was recorded as 0 in the case report form.

ACQ-6 Asthma Control Questionnaire-6; Benra Benralizumab; ICS Inhaled corticosteroids; Max Maximum; Min Minimum; N Number of patients in treatment group; n Number of patients in analysis; SD Standard deviation.

a After a review of the exacerbation histories, it was found that 1 event for this patient did not meet protocol criteria and was considered an important protocol deviation.

Source: 5.3.5.1-4 Table 12.1.6, Table 12.1.7, Table 12.1.17.1, and Table 12.1.18.1

Table 6-10 SIROCCO 試験及び CALIMA 試験における主要評価項目及び重要な副次評価項目（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験；FAS、High-ICS EOS≥300/μL）

Treatment Arm	Primary Efficacy Endpoint				Key Secondary Efficacy Endpoints							
	Annual (annualised) asthma exacerbation rate				Pre-bronchodilator FEV_1 (L) change from baseline at EOT				Total asthma symptom score change from baseline at EOT			
	N vs N	Rate Ratio	(95% CI)	p-value	N vs N	LS Mean Diff. from Placebo	(95% CI)	p-value	N vs N	LS Mean Diff. from Placebo	(95% CI)	p-value
Phase 3 asthma exacerbation studies (treatment comparison vs. placebo)												
SIROCCO												
Benra 30 mg Q4W	275 vs 267	0.55	(0.42, 0.71)	<0.001*	271 vs 261	0.106	(0.016, 0.196)	0.022*	273 vs 267	-0.08	(-0.27, 0.12)	0.442
Benra 30 mg Q8W	267 vs 267	0.49	(0.37, 0.64)	<0.001*	264 vs 261	0.159	(0.068, 0.249)	0.001*	263 vs 267	-0.25	(-0.45, -0.06)	0.012*
CALIMA												
Benra 30 mg Q4W	241 vs 248	0.64	(0.49, 0.85)	0.002*	238 vs 244	0.125	(0.037, 0.213)	0.005*	241 vs 247	-0.12	(-0.32, 0.07)	0.224
Benra 30 mg Q8W	239 vs 248	0.72	(0.54, 0.95)	0.019*	238 vs 244	0.116	(0.028, 0.204)	0.010*	237 vs 247	-0.23	(-0.43, -0.04)	0.019*

For annual asthma exacerbation rate, the statistical analysis model was a negative binomial model including covariates treatment group, region, number of exacerbations in the previous year, and use of maintenance oral corticosteroids.

For FEV_1, 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.

For total asthma symptom score, 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.

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.

EOT was at Week 48 in SIROCCO and Week 56 in CALIMA.

* Statistically significant under the multiple testing procedure.

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