第 2 部　CTD の概要

一般名：ベンラリズマブ（遺伝子組換え）

版番号：[redacted]

2.5　臨床に関する概括評価
ベンラリズマブ（遺伝子組換え）

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

目次

標題ページ 1
目次 2
略語及び専門用語一覧表 4
2.5.1 製品開発の根拠 6
2.5.1.1 開発の背景 6
2.5.1.1.1 ベンラリズマブの薬理作用 6
2.5.1.1.2 重症好酸球性喘息の病態 6
2.5.1.1.3 小児重症喘息の標準治療 6
2.5.1.1.4 開発の経緯 7
2.5.1.2 申請効能又は効果並びに用法及び用量 8
2.5.1.3 臨床開発プログラム 8
2.5.1.3.1 TATE 試験 11
2.5.1.3.1.1 試験デザイン 11
2.5.1.3.1.2 統計手法 12
2.5.1.4 COVID-19 パンデミックの影響 14
2.5.1.5 規制当局のガイダンス及び助言 14
2.5.1.6 GCP の遵守 16
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 17
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 18
2.5.3.1 薬物動態 18
2.5.3.2 薬力学 19
2.5.3.3 免疫原性 19
2.5.3.4 推奨用量 20
2.5.3.5 臨床薬理の結論 20
2.5.4 有効性の概括評価 22
2.5.4.1 患者集団 22
2.5.4.1.1 患者の内訳 22
2.5.4.1.2 患者の人口統計学的特性及び疾患特性 22
2.5.4.2 臨床的有効性の評価 24
2.5.4.2.1 肺機能への影響 24
2.5.4.2.2 喘息症状及び喘息コントロールへの効果 24
2.5.4.2.3 喘息増悪への効果 25
2.5.4.3 有効性の結論 26
2.5.5 安全性の概括評価 27
2.5.5.1 安全性データの収集及び解析 27
2.5.5.2 安全性データの評価 27
2.5.5.2.1 曝露状況 27

2.5.5.2.2 有害事象 27
2.5.5.2.2.1 重症度別の有害事象 27
2.5.5.2.2.2 有害事象の発現状況 28
2.5.5.2.2.3 死亡 28
2.5.5.2.2.4 重篤な有害事象 28
2.5.5.2.2.5 治験薬投与の中止に至った有害事象 28
2.5.5.2.2.6 注目すべき有害事象 29
2.5.5.3 その他の安全性データ 29
2.5.5.4 市販後安全性報告 29
2.5.5.5 安全性の結論 30
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 31
2.5.6.1 治療の背景 31
2.5.6.1.1 疾患又は状態 31
2.5.6.1.2 現在の治療 31
2.5.6.2 臨床上のベネフィット 31
2.5.6.3 臨床上のリスク 32
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 33
2.5.7 参考文献 34

表目次

表 1 TATE 試験の概要 10
表 2 各群のベンラリズマブの用量 12
表 3 解析対象集団 12

図目次

図 1 試験のフローチャート 11

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
ACQ-IA	Interviewer-administered asthma control questionnaire：ぜんそくの管理に関するアンケート：面接者による実施
ADA	Anti-drug antibody：抗薬物抗体
APFS	Accessorised pre-filled syringe：安全装置付きプレフィルドシリンジ
$AUC_{0\text{-}28\ day}$	Area under serum concentration time curve from zero to 28 day：Day 28 までの血清中濃度―時間曲線下面積
BLA	Biologics license application：生物学的製剤承認申請
CGIC	Clinical Global Impression of Change：臨床医による全般的変化の評価
CL	Clearance：クリアランス
C_{max}	Maximum serum concentration；最高血清中薬物濃度
COVID-19	Coronavirus infectious disease-2019：新型コロナウイルス感染症
CSP	Clinical study protocol：治験実施計画書
CTD	Common Technical Document：医薬品製造販売承認申請資料
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
FEV_1	Forced expiratory volume in 1 second：1 秒量
FVC	Forced vital capacity：努力肺活量
GCP	Good Clinical Practice：医薬品の臨床試験の実施の基準
ICH	International Conference on Harmonisation：医薬品規制調和国際会議
ICS	Inhaled corticosteroids：吸入ステロイド薬
IL-5	Interleukin-5：インターロイキン-5
IL-5R	Interleukin-5 receptor：インターロイキン-5 受容体
IL-5Rα	Interleukin-5 receptor alpha subunit：インターロイキン-5 受容体 α サブユニット
LABA	Long-acting β_2-agonist：長時間作用性 β_2 刺激薬
LTRA	Leukotriene receptor antagonist：ロイコトリエン受容体拮抗薬
mAb	Monoclonal antibody：モノクローナル抗体
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：国際医薬用語集
nAb	Neutralizing antibody：中和抗体
PBRER	Periodic benefit-risk evaluation report：定期的ベネフィット・リスク評価報告書
PD	Pharmacodynamics：薬力学
PGIC-IA	Interviewer-administered patient global impression of change：変化に対する患者の全般的印象（インタビュアーが実施）
PK	Pharmacokinetic(s)：薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Device Agency：医薬品医療機器総合機構
PN	Predicted normal：予測正常値

略語及び専門用語	用語の説明
PPK	Population pharmacokinetics：母集団薬物動態
PSP	Paediatric study plan：小児試験の計画
PSUR	Periodic safety update reports：定期的安全性最新報告書
PT	Preferred term：基本語
SC	Subcutaneous(ly)：皮下
SD	Standard deviation：標準偏差
SOC	System organ class：器官別大分類
T_{max}	Time to reach C_{max}：C_{max} 到達時間
WHO	World Health Organization：世界保健機関
青少年、小児（臨床試験）	ICH の「Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population」（ICH E11 ガイドライン）に基づき、青少年を「12 歳以上、18 歳未満」、小児を「2 歳以上、12 歳未満」と定義した。
小児、幼児（国内申請）	「医療用薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について」（薬生安発 0608 第 1 号、平成 29 年 6 月 8 日）に示された目安をもとに、小児を「7 歳以上、15 歳未満」、幼児を「1 歳以上、7 歳未満」と定義した。

2.5.1 製品開発の根拠

ベンラリズマブ（ファセンラ®）は、2017 年 11 月に米国で重症好酸球性喘息に対する追加維持療法で承認された。本邦では「気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る）」の効能又は効果にて 2018 年 1 月に承認を取得した。現在、80 か国を超える国々で重症の好酸球性喘息に対して承認されており、全ての国で成人（欧州では 18 歳以上、日本では 15 歳以上）における使用で承認を得ている。オーストラリア、ニュージーランド及び米国では、成人及び青少年（12 歳以上）に対し承認されている。

本概括評価では、6～11 歳（日本では 6～14 歳）の小児の重症好酸球性喘息に対する治療薬としての承認を取得するため、ベンラリズマブの PK、PD 及び長期安全性、並びに副次及び探索的有効性を要約する。本医療用医薬品の承認事項一部変更承認申請（以降、本申請）は、第 III 相、非盲検、並行群間試験である D3250C00025（TATE）試験の結果及び市販後データに基づいている。

2.5.1.1 開発の背景

2.5.1.1.1 ベンラリズマブの薬理作用

ベンラリズマブは、抗好酸球フコース欠損型ヒト化モノクローナル抗体である。ベンラリズマブは、IL-5Rα に高い親和性（16 pM）及び特異性をもって結合する。IL-5R は、好酸球及び好塩基球の表面上に特異的に発現する。ベンラリズマブが IL-5Rα 鎖に結合することで、抗体依存性細胞介在性の細胞毒性を通じて、直接的で迅速かつほぼ完全な好酸球の除去が誘発される。血中では、ベンラリズマブの投与後 24 時間以内に好酸球がほぼ完全に除去されることが明らかにされている（Busse et al 2013、Groetch et al 2017、Kolbeck et al 2010、Kuang et al 2019、Laviolette et al 2013）。

2.5.1.1.2 重症好酸球性喘息の病態

喘息における好酸球性炎症は一般的に見られており（Dean et al 2009、FitzGerald et al 2016、Garcia et al 2013、Schleich et al 2013）、全喘息患者の約 50%に好酸球性炎症がみられる（Zhang and Wenzel 2007）。好酸球の増加は、喘息患者の重症度の悪化、喘息増悪、肺機能の低下及び死亡に関連する（Garcia et al 2013、Hospers et al 2000、Price et al 2016、Talini et al 2015）。

重症喘息患者では咳や息切れなどの症状がよくみられ、軽症から中等症の喘息患者と比較して、より頻回に救急外来の受診及び入院が必要となる。重症喘息の表現型は不均一であり、アトピー性、肥満性、好酸球性等が知られている。重症喘息患者では血中好酸球数が高いほど喘息増悪のリスクが高いとされ、好酸球性の気道炎症があると、重症又はコントロール不良の難治性喘息のリスクを増大させることが示唆されている（Nakagome and Nagata 2018）。成人喘息と同様、小児の重症喘息の表現型は不均一であるが、好酸球性気道炎症は成人及び小児のいずれの患者層においても認められ、小児でも好酸球性炎症が喘息の重症度に関連し、また重度の治療抵抗性喘息の特徴であることが示されている（Licari et al 2018）。

2.5.1.1.3 小児重症喘息の標準治療

重症喘息は、国際喘息ガイドライン（GINA 2022）で、ステップ 4 又は 5 の治療を要するか、喘息コントロールのために前年の 50%以上の日で全身性コルチコステロイドの投与を必要とするか、それらによってもコントロール不良である場合と定義される。5 歳以下の乳幼児喘息では、その病態、薬物動態、治療において特殊性があり、年長児以上の喘息とは異なる部分が多いとさ

れる一方、年長児及び青少年の喘息は、臨床症状、診断及び標準的喘息治療において成人患者集団と概して同様である。このため、本ガイドラインでは、6 歳以上の重症喘息患者に対しては、年齢を問わず、ステップ 5 の治療として、高用量 ICS と LABA による併用治療を基本治療として推奨している。

一方、日本の小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2020 では、重症小児喘息の長期管理で、成人の重症喘息と同様に高用量の ICS が使用されるが、ステロイドによる全身性の副作用や成長障害を認める可能性があるため、小児に対して高用量 ICS の長期使用は好ましくないとしている。このため、本ガイドラインでは、重症と定義するステップ 4 の基本治療として、6〜15 歳の患者に対し、高用量 ICS に加え、中用量 ICS/LABA も選択肢に加えており、適宜 LTRA やテオフィリン徐放製剤の併用も可としている。

なお、TATE 試験には、米国では国際喘息ガイドラインに基づくステップ 5 の治療を要する患者を、日本では小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2020 に基づくステップ 4 の治療を要する患者をそれぞれ重症と定義し、試験に組み入れた。

2.5.1.1.4 開発の経緯

12 歳以上のコントロール不良の重症喘息患者を対象に実施された第 III 相試験では、ベンラリズマブの忍容性は概ね良好であり、全体集団で血中好酸球が減少して喘息増悪率が低下し、肺機能が改善した（Bleecker et al 2016、FitzGerald et al 2016）。青少年部分集団では、喘息増悪、肺機能及び喘息症状に関して、プラセボ群を超える改善はみられなかったが、ベンラリズマブ群とプラセボ群の両群でベースラインからの改善がみられた。患者数が少なく、プラセボ群での反応が大きかったことから、青少年部分集団では明確な有効性の結論を得ることはできなかった。しかし、ベンラリズマブを投与した青少年患者でみられたベースラインからの改善は、小児の重症好酸球性喘息患者が、成人と臨床的に概ね一致しているという予測を裏付けるものである。

青少年と小児の重症好酸球性喘息患者がベンラリズマブによる治療に反応しないという明確な生物学的根拠はない。喘息患者を対象としたベンラリズマブの PPK 解析の結果、体重増加に伴いベンラリズマブの CL は上昇することが示され（AstraZeneca 2016、AstraZeneca 2017a）、年齢は PK の有意な共変量とは認められていない。以上から、青少年及び成人と同様に、6〜11 歳の小児においてもベンラリズマブの PK 特性は体重に関連していることが予測される。

12 歳以上のコントロール不良の重症喘息患者を対象に実施した第 III 相試験における青少年の有害事象プロファイルは、全体集団と概ね同様であった。さらに、免疫グロブリンの広範な評価及び細胞サブタイプのフローサイトメトリー評価を実施した結果、ベンラリズマブを投与された青少年患者とプラセボを投与された青少年患者との間に違いは認められなかった。これまでに実施されたベンラリズマブ又は好酸球除去作用を有するその他の mAb（メポリズマブ）の臨床試験において、6〜11 歳の小児へのベンラリズマブ投与に懸念をもたらすような安全性のシグナルは検出されていない。ただし、ベンラリズマブに対する ADA の発現が 12 歳以上の患者で報告されている。ADA の発現に対するリスクとして論理的には、薬効減弱及び過敏症反応（例えば、アナフィラキシー又は免疫複合体病）の増加が挙げられる。ADA 発現による有害事象の増加は認められていない。

これまでに、IL-5 又はその受容体を標的とすることにより好酸球を除去する mAb（前者はメポリズマブ又は reslizumab、後者はベンラリズマブ）について、有効性を主要評価項目とする臨床試験は、小児（12 歳未満）の重症喘息患者では実施されていない。成人の喘息と同様に、小児の重症喘息が極めて多様である点に注意する必要があるが、好酸球は小児重症喘息患者の気道内腔及び気道壁にみられる主要な炎症性の細胞種である（Bossley et al 2012、Saglani and Lloyd 2014、

Alonso and Saglani 2017）。また、前述のとおり、好酸球性気道炎症は成人及び小児のいずれの患者層においても認められ、小児でも好酸球性炎症が喘息の重症度に関連し、重度の治療抵抗性喘息の特徴であることが示されている（Licari et al 2018）。ベンラリズマブは、成人の重症好酸球性喘息の治療に有効であることから、小児の重症喘息の治療においても、好酸球を除去する曝露量で効果を示す可能性がある。

2.5.1.2 申請効能又は効果並びに用法及び用量

本邦では、ベンラリズマブは、「気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る）」の効能又は効果で、15 歳以上の成人患者に対する治療薬として承認されている。本申請では、TATE 試験の結果に基づいて、承認年齢の下限を 6 歳以上の患者に引き下げることを目標としている。

ベンラリズマブは、生物学的製剤／医療機器のコンビネーション製品である。ベンラリズマブは、10 又は 30 mg を溶液で単回投与できる APFS に充填して提供する。

本申請で提案する用法及び用量案は、以下のとおりである。

〈ファセンラ皮下注 30 mg シリンジ〉

通常、成人、12 歳以上の小児及び体重 35 kg 以上の 6 歳以上 12 歳未満の小児にはベンラリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 30 mg を、初回、4 週後、8 週後に皮下に注射し、以降、8 週間隔で皮下に注射する。

〈ファセンラ皮下注 10 mg シリンジ〉

通常、体重 35 kg 未満の 6 歳以上 12 歳未満の小児にはベンラリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 10 mg を、初回、4 週後、8 週後に皮下に注射し、以降、8 週間隔で皮下に注射する。

2.5.1.3 臨床開発プログラム

現在、ベンラリズマブは、米国では 12 歳以上（日本では 15 歳以上）の重症好酸球性気管支喘息に対する治療薬として承認されている。12 歳以上の重症好酸球性喘息患者の治療に関する臨床成績は、既提出の CTD に要約した。6～11 歳（日本では 6～14 歳）の男女の小児の重症好酸球性喘息患者を対象とした第 III 相試験（TATE）試験の概要を表 1 に要約する。なお、TATE 試験には、米国（対象患者は 6～11 歳）及び日本（対象患者は 6～14 歳）の 2 か国が参加した。

日本における小児開発計画

「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて」（医薬審第 1334 号、平成 12 年 12 月 15 日）及び「小児集団における医薬品開発の臨床試験に関するガイダンスの補遺について」（薬生薬審発 1227 第 5 号、平成 29 年 12 月 27 日）の考え方を活用して、本剤の小児に対する至適用量を確認する PK/PD/安全性試験（TATE 試験）の結果を得て、成人気管支喘息に対する初回医薬品製造販売承認申請（以降、初回申請）時に提出した国際共同第 III 相臨床試験（D3250C00018 試験（CALIMA 試験）及び D3250C00017 試験（SIROCCO 試験））の主要な有効性解析対象集団を参照集団として外挿し、本剤の小児気管支喘息に対する有効性及び安全性を評価した。なお、本申請において、CALIMA 試験及び SIROCCO 試験は参考資料と位置付けたが、いずれも既提出のため、これら試験の詳細は既提出の CTD 各項への参照にとどめる。

また、アストラゼネカは、ベンラリズマブに関するその他の疾患に対する臨床開発プログラムとして、現在以下の第 III 相試験を実施している。慢性閉塞性肺疾患を対象とした D3251C00014（RESOLUTE）試験、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎を対象とした D3252C00002（ORCHID）試験、好

酸球増多症候群を対象とした D3254C00001（NATRON）試験、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症を対象とした D3253C00001（MANDARA）試験、重症喘息を対象とした D3250C00036（MIRACLE）試験及び水疱性類天疱瘡を対象とした D325AC00002（FJORD）試験である。

表 1　　TATE 試験の概要

試験番号 （試験名） 治験依頼者 実施国 EudraCT Number NCT Number	試験の標題	主要目的	主要評価項目	用法及び用量 予定例数	対象患者	試験期間
第 III 相						
D3250C00025（TATE） アストラゼネカ 米国及び日本 2019-004638-40 04305405	重症の好酸球性喘息の小児患者を対象としたベンラリズマブ SC 投与時の PK、PD、及び長期安全性を評価する非盲検臨床試験	重症の好酸球性喘息を有する 6～11 歳（日本では 6~14 歳）の小児を対象としたベンラリズマブ SC 投与時の PK 及び PD を評価する。	・CL ・$AUC_{0\text{-}28\ day}$ ・C_{max} ・終末相の消失半減期 ・最高血清中濃度到達時間 ・Week 4、8、12 及び 16（Part A）並びに Week 24 及び 48（Part B）における末梢血中好酸球数のベースラインからの変化量	ベンラリズマブ 10 mg（スクリーニング時の体重 35 kg 未満の患者）又は 30 mg（スクリーニング時の体重 35 kg 以上の患者又は 12～14 歳の日本人患者）を Day 0、Week 4、8、16、24、32 及び 40 に SC 投与。 30 例（6～11 歳） 3 例（12～14 歳の日本人）	男女の 6～11 歳の重症好酸球性喘息患者及び 12～14 歳の日本人患者	最長 56 週間 ・最長 28 日のスクリーニング期間 ・48 週間の投与期間 ・Week 52 の安全性フォローアップ来院

$AUC_{0\text{-}28\ day}$：Day 28 までの血清中濃度－時間曲線下面積、CL：クリアランス、C_{max}：最高血清中薬物濃度、PD：薬力学、PK：薬物動態、SC：皮下

2.5.1.3.1　TATE 試験

TATE 試験は、6～11 歳（日本では 6～14 歳）の重症好酸球性喘息患者を対象としたベンラリズマブ SC 投与時の PK、PD 及び長期安全性を評価するためにデザインされた、非盲検、並行群間試験である。本試験の概要は表 1 参照。

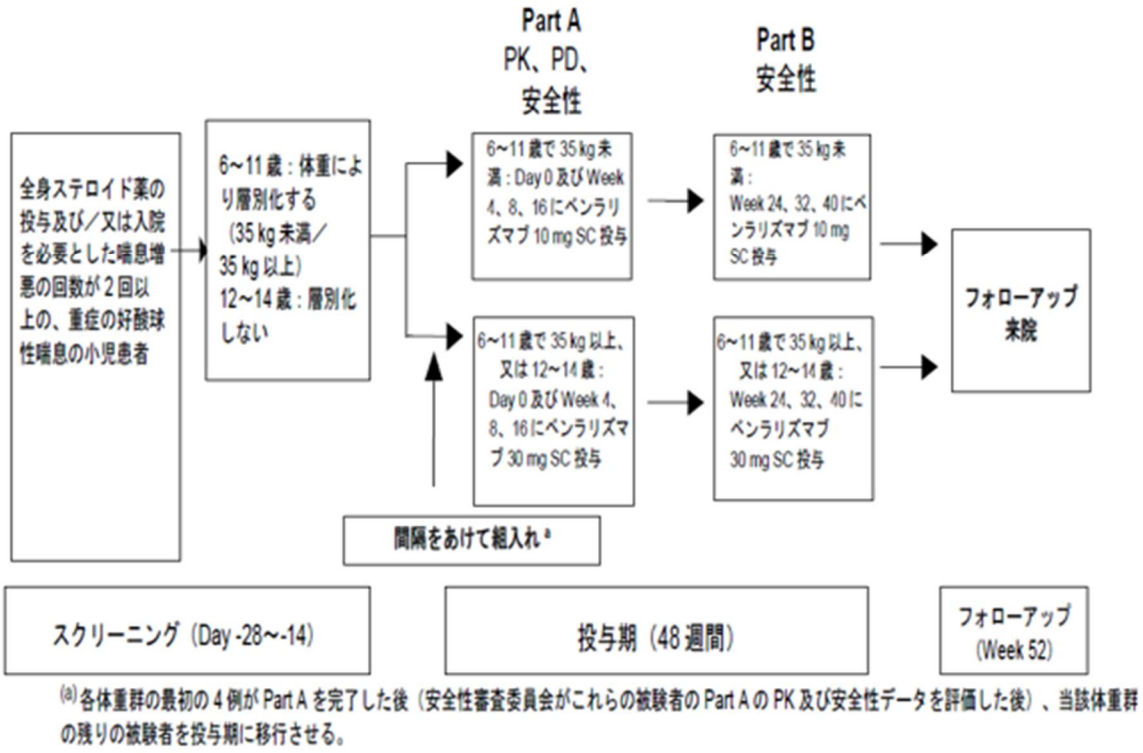
2.5.1.3.1.1　試験デザイン

TATE 試験のデザインを図 1 に示す。本試験は以下の 2 つのパートで実施した。

- Part A：16 週間の投与期間で構成され、ベンラリズマブの PK/PD 及び安全性を評価した。
- Part B：32 週間の継続投与期間で構成され、ベンラリズマブの安全性を評価した。

全ての試験データはパート別ではなく総合して要約した。

図 1　　試験のフローチャート



注：12～14 歳の患者組入れは日本のみ。
PD：薬力学、PK：薬物動態、SC：皮下

TATE 試験は、約 30 例の評価可能な 6～11 歳の患者をスクリーニング時に、体重 35 kg 未満又は 35 kg 以上の 2 群に、各群が 8 例以上になるように割り付けた。さらに、12～14 歳の日本人患者を最大 3 例まで追加で組み入れた。各群のベンラリズマブの用量を表 2 に示す。

表 2　　各群のベンラリズマブの用量

投与群	ベンラリズマブの用量 Part A	ベンラリズマブの用量 Part B
6～11 歳かつ体重 35 kg 未満	Day 0、Week 4、8 及び 16 に 10 mg	Week 24、32 及び 40 に 10 mg
6～11 歳かつ体重 35 kg 以上	Day 0、Week 4、8 及び 16 に 30 mg	Week 24、32 及び 40 に 30 mg
12～14 歳の日本人	Day 0、Week 4、8 及び 16 に 30 mg	Week 24、32 及び 40 に 30 mg

予定された全試験期間は最長 56 週間であり、この中には最長 28 日間のスクリーニング期間及び 48 週間の投与期間、並びに Week 52 の安全性フォローアップ来院が含まれた。

TATE 試験のデザインの詳細は、TATE 試験治験総括報告書 9.1 項を参照。

2.5.1.3.1.2　統計手法

本試験では、正式な統計学的仮説検定は実施しなかった。データは記述統計量を用いて要約し、主要集団（6～11 歳）、全体集団（6～14 歳）及び日本人集団（6～14 歳）をそれぞれ投与群／体重群（10 mg/35 kg 未満群及び 30 mg/35 kg 以上群）別で示した。なお、本概括評価では、6～11 歳の患者（主要集団）及び 6～14 歳の日本人患者（日本人集団）の結果を主に提示する。

PK データ以外のデータ（PD を含む）の解析は、安全性解析対象集団を対象として行った。PK データは、ノンコンパートメント解析対象集団又は PK 解析対象集団を用いて解析した。各解析対象集団の定義を表 3 に示す。

表 3　　解析対象集団

対象集団	説明
PK 解析対象集団	ベンラリズマブを少なくとも 1 回投与され、採取した PK 用血液検体が治験実施計画書違反等の因子（併用が制限される薬剤等）に影響されていないと考えられ、かつ、治験薬初回投与後に 1 点以上の定量可能な血清中濃度が得られた全ての患者
ノンコンパートメント解析対象集団	ベンラリズマブの初回投与を受け、採取した PK 用血液検体が治験実施計画書違反等の因子（併用が制限される薬剤等）に影響されていないと考えられ、かつ、Day 1、7、14、28 から 3 点以上の治験薬投与後の定量可能な血清中濃度が得られた全ての患者
安全性解析対象集団	ベンラリズマブを少なくとも 1 回投与された全ての患者

PK：薬物動態

以下に TATE 試験における解析手法を要約する。

<u>薬物動態</u>

PK の主要評価項目は、小児の重症好酸球性喘息患者にベンラリズマブを SC 投与したときの血清中ベンラリズマブ濃度の経時的推移及び算出されたベンラリズマブの PK パラメータとした。

ベンラリズマブの血清中濃度と PK パラメータは、適切な記述統計量を用いて投与群／体重群別に要約した。ADA が陽性であった時点の血清中濃度データは、ベンラリズマブを 1 回以上投与

された全患者を含む安全性解析対象集団の血清中ベンラリズマブ濃度の一覧表に記号を付し、要約統計量算出及び平均値のプロファイル作成の対象から除外した。治験薬投与期間を通して血清中ベンラリズマブ濃度の経時的推移が定量下限を下回った場合、当該患者はノンコンパートメント及び PK 解析対象集団の両方から除外した。

PK 解析対象集団を対象として、アストラゼネカが過去に構築した PPK モデルを用いて体重で調整した CL を予測し、投与群／体重群別に記述統計量を用いて要約した。

薬力学

安全性解析対象集団を対象に、各来院時の末梢血中好酸球数及びそのベースラインからの変化量を投与群／体重群別に記述統計量を用いて要約した。早期中止例では、最終投与後の 1 投与サイクル内に採取された PD 検体のみを治験薬投与期間中の要約統計に含めた。

免疫原性

安全性解析対象集団を対象として、ADA の結果の一覧及び要約を作成した。ベンラリズマブの免疫原性は、ADA に基づき評価した。ADA の結果は、投与群／体重群別に示し、陽性の患者を先に、陰性の患者を後に一覧に示し、試験スケジュールに従い実施した評価の結果を含めた。全ての ADA 陽性検体について、リガンド結合アッセイにより nAb を測定した。nAb の測定結果は、陽性又は陰性として報告した。

有効性

安全性解析対象集団を対象として、各来院時の FEV_1 値及びそのベースラインからの変化量を、投与群／体重群別に記述統計量を用いて要約した。

安全性解析対象集団を対象として、各来院時の ACQ-IA スコア及びそのベースラインからの変化量を、投与群／体重群ごとに記述統計量を用いて各時点について要約した。ベースライン以降の各来院時の ACQ-IA レスポンダー（Yes、No）、ACQ-IA レスポンス（improved、no change、deterioration）及び患者の喘息コントロール状態（well controlled、partially controlled、not well controlled）の患者数及び割合も提示した。

CGIC 及び PGIC-IA の反応は、安全性解析対象集団を対象として、投与群／体重群及び来院ごとに要約した。CGIC 及び PGIC-IA の分類レスポンス（improved、much improved、very much improved）に基づいてレスポンダーと定義された患者数及び割合も、投与群／体重群別に来院ごとに提示した。

安全性

安全性解析対象集団を対象として、全ての安全性及び忍容性の変数は、投与群／体重群別及び全患者で要約し、記述統計量を用いて評価した。

試験中に発現した全ての有害事象は、MedDRA ver.25.0 を用いて、アストラゼネカが指名した者がコード化した。有害事象、重篤な有害事象、死亡に至った有害事象及び中止に至った有害事象は、読み替えられた MedDRA の SOC 別及び PT 別に頻度の高い順に要約した。PT 別に、1 件以上発現した例数及び割合を示した（すなわち、同じ PT が複数件発現した患者は 1 例として集計された）。複数のカテゴリの有害事象を発現した患者は、それらのカテゴリごとに 1 回カウントされた。

統計手法の詳細は、TATE 試験治験総括報告書 9.8 項及び Appendix 16.1.9 を参照。

2.5.1.4 COVID-19 パンデミックの影響

2020 年 3 月 11 日に WHO が宣言した COVID-19 パンデミック（WHO 2020）は、本試験の実施中も継続していた（最初の患者の組入れは 2019 年 11 月 21 日、最後の患者の最終来院は 2022 年 9 月 12 日）。CSP からの重要な逸脱の数は少なく、治験薬の投薬不遵守もなく、COVID-19 関連理由による試験の混乱も最小限にとどまったことから（TATE 試験治験総括報告書 10.2 項及び 11.4.2 項を参照）、COVID-19 パンデミックは本試験のデータの質と解釈に意味のある影響を与えていないと考えられた。

2.5.1.5 規制当局のガイダンス及び助言

ベンラリズマブの小児喘息に対する開発プログラム設計のため、FDA、PMDA 及び EMA 欧州医薬品委員会から助言を受けた。これらにより得られた議事録及び助言の写しを第 1 部に添付する。各当局との臨床に関わる主要な合意点を以下に記す。

FDA

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に FDA と最初に合意したベンラリズマブ PSP は、[redacted]～[redacted] 歳の喘息の小児を対象とした、[redacted]試験、[redacted]試験及び[redacted]試験で構成されていた。

ベンラリズマブの喘息に対する初回申請で、アストラゼネカは 18 歳以上の患者にベンラリズマブを使用することを提案した。ベンラリズマブの BLA 761070 Late Cycle Meeting（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で、FDA は、青少年患者で安全性上の問題は特定されておらず、本剤が青少年の患者集団で有効でないとする生物学的妥当性はないと指摘した。FDA からの本助言を踏まえて、アストラゼネカは、PK/PD の外挿に基づく根拠を添えて、喘息における承認年齢範囲を当初の 18 歳から 12 歳に引き下げる提案を行い（AstraZeneca 20[redacted]）、その後、12 歳以上の重症好酸球性喘息に対する治療薬として承認された。

BLA 761070 の青少年患者のデータをレビューした上で、FDA は[redacted]した（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。[redacted]は、FDA に受け入れられ、市販後要件としてベンラリズマブの承認書に反映された（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。FDA は、[redacted]。

「重症の好酸球性喘息の小児患者（6～11 歳）を対象としたベンラリズマブ SC 投与時の PK、PD 及び長期安全性を評価する非盲検臨床試験（TATE）」と名付けられた試験 D3250C00025 の CSP が、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、IND 100237 として提出された。その後 FDA によるレビューと改訂を経て、TATE 試験の CSP は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に最終化された。

PMDA

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、[redacted]相談（[redacted]）（[redacted]）において、ベンラリズマブの小児臨床開発計画について PMDA と協議した。PMDA から得た助言は以下のとおりである。

1 [redacted]ことについて

- これまでに得られている情報を踏まえると、[redacted]ため、[redacted]とする相談者の考えは受入れ可能と考える。

2 [redacted]における[redacted]について

- [redacted]、[redacted]することは、[redacted]と考える。
- [redacted]を踏まえると、[redacted]と考える。
- [redacted]、[redacted]すること。
- [redacted]、[redacted]、[redacted]しておくこと。

3 [redacted]について

- [redacted]、[redacted]を踏まえると、[redacted]と考える。[redacted]、[redacted]と考える。
- [redacted]、[redacted]する。しかしながら、[redacted]において、[redacted]ことから、[redacted]こと。
- [redacted]、[redacted]と考える。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]相談（[redacted]）を実施し、[redacted]助言を得た。この際、[redacted]ことから[redacted]された。[redacted]。

EMA

欧州連合では、TATE 試験は、ベンラリズマブの Paediatric Investigation Plan（EMEA-001214-PIP01-11-M11 の試験 10）の一部を成し、EudraCT データベースに登録されている（EudraCT 番号 2019-004638-40）。現時点で効能又は効果の更新はないが、第 46 条下で治験総括報告書を提出する予定である。

2.5.1.6　GCP の遵守

アストラゼネカの手順書、社内品質管理措置及び監査プログラムにより、ICH、FDA、PMDA 及び EMA によって文書化された GCP に従って臨床試験プログラムを実施したことを保証する。

2.5.2　　生物薬剤学に関する概括評価

ベンラリズマブの APFS 製剤の開発の詳細は、第 3 部 3.2.P.2.3 項に要約する。TATE 試験は、市販の APFS 製剤を用いて実施した。体重 35 kg 以上の 6～11 歳の小児患者及び体重で層別しない 12～14 歳の日本人の小児患者に対しては、成人と同じ既承認の 30 mg 製剤を使用し、体重 35 kg 未満の 6～11 歳の小児患者に対しては 10 mg 製剤を使用することが提案された。

ベンラリズマブ製剤は、APFS に充塡した SC 注射用の溶液の無菌製剤である。APFS に充塡したベンラリズマブ製剤には、0.5 mL（表示量）中にベンラリズマブ 10 mg を含有する製剤と、1.0 mL（表示量）中にベンラリズマブ 30 mg を含有する製剤がある。ベンラリズマブ製剤は、添加剤として 20 mmol/L L-ヒスチジン／L-ヒスチジン塩酸塩水和物、0.25 mol/L トレハロース水和物及び 0.006%ポリソルベート 20 を含む pH6.0 の製剤である。

生物薬剤学の詳細は、臨床概要 2.7.1 項を参照。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本概括評価の臨床薬理に関する所見は、TATE 試験の PK、PD 及び免疫原性の結果に基づいたものである。臨床薬理の詳細は、TATE 試験治験総括報告書 11.1 項及び 11.2.2 項を参照。

TATE 試験で得られた PK データは、成人及び青少年の重症喘息患者を対象に構築した過去の PPK モデル（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）からの予測と比較した。PPK 解析の詳細は、臨床概要 2.7.2 項及び第 5 部 5.3.3.5 項の PPK 解析報告書を参照。

2.5.3.1 薬物動態

6～11 歳の患者

TATE 試験の主要 PK パラメータ（C_{max}、$AUC_{0\text{-}28\ day}$ 及び T_{max}）に関して、30 mg を投与された 30 mg/35 kg 以上群における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}28\ day}$ の幾何平均値はそれぞれ 3119 ng/mL 及び 75593 ng·day/mL であり、10 mg を投与された 10 mg/35 kg 未満群における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}28\ day}$ の幾何平均値（それぞれ 1901 ng/mL 及び 36918 ng·day/mL）と比較して高かった（TATE 試験治験総括報告書 Table 14.2.2.2.1 を参照）。ベンラリズマブの T_{max} の中央値は、10 mg/35 kg 未満群で 6.91 日、30 mg/35 kg 以上群で 7.26 日と同様であった。

30 mg/35 kg 以上群（ベンラリズマブ 30 mg を投与）及び 10 mg/35 kg 未満群（ベンラリズマブ 10 mg を投与）における Day 7 の血清中ベンラリズマブ濃度の幾何平均値は、それぞれ 3193.43 ng/mL 及び 1788.30 ng/mL であった（TATE 試験治験総括報告書 Table 14.2.1.2.1 を参照）。30 mg/35 kg 以上群では、10 mg/35 kg 未満群より全ての時点の血清中ベンラリズマブ濃度が高かった。両群で、血清中ベンラリズマブのトラフ濃度低下が Day 112 以降に認められた。

6～14 歳の日本人患者

6～11 歳の患者と同様の結果が 6～14 歳の日本人患者でも認められた。ベンラリズマブの全身曝露量は、ベンラリズマブ 10 mg を投与された 10 mg/35 kg 未満群より、ベンラリズマブ 30 mg を投与された 30 mg/35 kg 以上群で高く、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}28\ day}$ の幾何平均値も高かった（10 mg/35 kg 未満群でそれぞれ 1960 ng/mL 及び 39280 ng·day/mL、30 mg/35 kg 以上群でそれぞれ 3290 ng/mL 及び 70540 ng·day/mL）。

血清中ベンラリズマブ濃度の T_{max} は、日本以外で得られた結果と同様であった。さらに、それぞれの群の結果も同様であり、T_{max} の中央値は、両群とも約 7 日（10 mg/35 kg 未満群で 6.92 日、30 mg/35 kg 以上群で 7.94 日）であった。Day 7 の血清中ベンラリズマブ濃度の幾何平均値は、10 mg/35 kg 未満群（1791.91 ng/mL）より 30 mg/35 kg 以上群（3292.61 ng/mL）で高かった（TATE 試験治験総括報告書 Table 14.2.1.2.3 を参照）。T_{max} 以降の血清中ベンラリズマブ濃度の低下が両群の患者で認められ、両群の血清中ベンラリズマブのトラフ濃度低下が Day 112 以降に認められた。

母集団薬物動態

小児の重症好酸球性喘息患者におけるベンラリズマブの PK を評価した PPK 解析の最終モデルは、体重で調整することにより小児の PK が過去のモデルを構築した青少年及び成人患者の PK と一致することを示した。小児の重症好酸球性喘息患者のベースライン時の体重が CL、中央コンパートメントの分布容積及び末梢コンパートメントの分布容積に対する有意な共変量であり、ADA 発現が CL に対する共変量であった。小児の重症好酸球性喘息患者におけるベンラリズマブ

の CL 及び CL の個体間変動は、青少年及び成人の重症好酸球性喘息患者で構築した過去のモデルの値と概ね一致していた。

小児の重症好酸球性喘息患者における血清中ベンラリズマブ濃度の実測値を、青少年及び成人喘息患者のデータから構築した PPK 解析の最終モデルからの予測値と比較した。Goodness-of-fit プロットから、投与後の血中濃度推移が実測値と過去のモデルからの予測値の間でほぼ一致していることが示された。

2.5.3.2 薬力学

現在までの青少年及び成人患者の臨床試験におけるベンラリズマブの生物学的活性の重要な指標は、末梢血及び組織中の好酸球のほぼ完全な除去である。

6～11 歳の患者

TATE 試験の安全性解析対象集団において、青少年及び成人患者と同様に、10 mg/35 kg 未満群及び 30 mg/35 kg 以上群の両群で、ベンラリズマブ投与開始後の全ての時点（Week 4～48）で末梢血中好酸球のほぼ完全な除去が認められた。末梢血中好酸球数の中央値は、10 mg/35 kg 未満群でベースラインの 400.0 cells/μL から 10.0～20.0 cells/μL に、30 mg/35 kg 以上群で 340.0 cells/μL から 20.0～30.0 cells/μL に減少した（TATE 試験治験総括報告書 Table 14.2.3.3.1 を参照）。

6～14 歳の日本人患者

安全性解析集団において、10 mg/35 kg 未満群及び 30 mg/35 kg 以上群の両群で、ベンラリズマブ投与開始後の全ての時点（Week 4～48）で末梢血中好酸球のほぼ完全な除去が認められた。末梢血中好酸球数の中央値は、10 mg/35 kg 未満群でベースラインの 435.0 cells/μL から 5.0～20.0 cells/μL に、30 mg/35 kg 以上群で 430.0 cells/μL から 5.0～20.0 cells/μL に減少した（TATE 試験治験総括報告書 Table 14.2.3.3.3 を参照）。

2.5.3.3 免疫原性

成人喘息患者に対するベンラリズマブの初回申請時の方法と同様に、TATE 試験では 6～14 歳の患者におけるベンラリズマブの ADA 反応の評価に検出（スクリーニングアッセイ）、特異性（確認アッセイ）及び半定量化（力価アッセイ）のバリデートされた測定法による 3 段階の検査法を使用した。ADA 陽性と確認されたサンプルについては、競合的リガンド結合 nAb アッセイによって in vitro 中和活性を測定した。

6～11 歳の患者全体において、28 例のうち 4 例（検出率 14.3%）（10 mg/35 kg 未満群 3 例、30 mg/35 kg 以上群 1 例）は ADA 陽性を 1 測定時点以上で示した。4 例の患者全員がベースラインで陰性であり、ADA は治験薬投与による発現であった（発現率も 14.3%）（TATE 試験治験総括報告書 Table 14.3.6.1.1 を参照）。12～14 歳の日本人患者（2 例）に、ADA は検出されなかった。

ADA 陽性を示した患者 4 例のうち、10 mg/35 kg 未満群の 1 例（3.6%）では ADA 陽性が持続し、他の 3 例（10.7%）の患者（10 mg/35 kg 未満群 2 例、30 mg/35 kg 以上群 1 例）では ADA 陽性は一過性であった。4 例の ADA 陽性患者は nAb も陽性であった（TATE 試験治験総括報告書 Table 14.3.6.1.2 を参照）。

Week 16 から Week 48 までの血清中ベンラリズマブのトラフ濃度の中央値は、ADA 陰性患者よりも ADA 陽性患者の方が低かった。

ADA 陽性患者のうち 1 例では、ADA 陰性患者と同様に、末梢血中好酸球数は投与期間中に低値（20 cells/μL）で推移した。しかし、他の 3 例では、ADA が陽性であった時点又はその後の評価時点のいずれかで、末梢血中好酸球数はほぼベースライン値まで回復した。ADA が一過性に陽性となった 3 例のうち 2 例ではその後 ADA 陰性となり、それにより末梢血中好酸球は再度ほぼ完全に除去されたと考えられる。

ADA 発現率と重篤な有害事象との間の相関関係がないことを含め、ADA 発現が安全性に影響を及ぼす所見は認められていない。

以上、小児患者における免疫原性は、過去の試験で青少年及び成人患者で認められた所見と同様であった。

免疫原性の詳細は、TATE 試験治験総括報告書 11.2.2 項を参照。

2.5.3.4 推奨用量

TATE 試験の PK 及び PD の結果、並びに安全性データ（2.5.5 項参照）に基づき、6～11 歳の重症喘息患者に推奨される用法及び用量は、以下のとおりである。

体重 35 kg 未満及び体重 35 kg 以上の患者に、それぞれベンラリズマブ 10 及び 30 mg を、最初の 3 回は 4 週間ごとに、その後は 8 週間ごとに SC 投与する。

さらに、TATE 試験では、6～14 歳の日本人重症喘息患者でも、6～11 歳の重症喘息患者と同様の PK 及び PD の結果が示されている。したがって、日本人の重症喘息患者に対しても同様に、6～11 歳の体重 35 kg 未満の患者にベンラリズマブ 10 mg を、6～11 歳の体重 35 kg 以上及び 12～14 歳の患者にベンラリズマブ 30 mg を、それぞれ最初の 3 回は 4 週間ごとに、その後は 8 週間ごとに SC 投与することが推奨される。

2.5.3.5 臨床薬理の結論

TATE 試験から得られた臨床薬理に関する結論は、以下のとおりである。

- PK の主要評価項目である血清中ベンラリズマブ濃度は両群で Day 7 に C_{max} に達し、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}28\ days}$ の結果から、ベンラリズマブの曝露量が 10 mg/35 kg 未満群より 30 mg/35 kg 以上群で高いことが示された。これは各群の患者のベンラリズマブ投与量（10 mg 又は 30 mg）から予測されたとおりであった。両群で同様に、4 週間隔から 8 週間隔投与へ切り変わることにより血清中ベンラリズマブ濃度は低下する傾向を示した。
- 小児患者における末梢血中好酸球は、青少年及び成人喘息患者と同様に、初回測定時点（Week 4）から、その後の全ての測定時点でほぼ完全に除去された。
- 末梢血中好酸球数のベースラインからの変化量は、全ての測定時点において両群で同様であった。
- ADA は 4 例（検出率及び発現率はいずれも 14.3%）の患者にみられ、過去に青少年及び成人患者を対象に実施した試験と同様の結果であった。ADA の発現率と有害事象及び重篤な有害事象の間に関連は認められていない。

PPK 解析から得られた臨床薬理に関する主な結論は、以下のとおりである。

- 体重を考慮すると、小児患者におけるベンラリズマブの PK は青少年及び成人患者と同様であった。

- 小児の重症好酸球性喘息患者におけるベンラリズマブの PPK 解析の最終モデルは、10 mg/35 kg 未満群及び 30 mg/35 kg 以上群の両群の実測値に対して良く当てはまった。

2.5.4 有効性の概括評価

本概括評価の有効性に関する所見は、TATE 試験の主な有効性の結果に基づいたものである。有効性の詳細は、TATE 試験治験総括報告書 11.2.3 項及び 11.3 項を参照。

TATE 試験は、6～11 歳（日本では 6～14 歳）の小児の重症好酸球性喘息患者を対象としたベンラリズマブ SC 投与時の PK 及び PD を評価することを目的とした（データの要約はそれぞれ 2.5.3.1 項及び 2.5.3.2 項参照）。全般的に、有効性の結果から、ベンラリズマブ投与後、ベースラインと比較して臨床的な改善傾向（肺機能、喘息症状、喘息管理指標及び喘息増悪による評価）が認められた。しかし、例数が少なく、肺が成長過程にあり、対照群を設けていないため、データは慎重に解釈する必要がある。

2.5.4.1 患者集団

2.5.4.1.1 患者の内訳

6～11 歳の患者

6～11 歳の重症喘息患者計 39 例が TATE 試験に登録され、そのうち 11 例がスクリーニングで除外された（TATE 試験治験総括報告書 Table 14.1.1.1 を参照）。残り 28 例が治験薬投与に割り付けられ、うち 15 例が 10 mg/35 kg 未満群に層別化され、ベンラリズマブ 10 mg の投与を受け、残り 13 例が 30 mg/35 kg 以上群に層別化され、ベンラリズマブ 30 mg の投与を受けた。治験薬の投与を受けた 6～11 歳の 28 例全ての患者が治験薬投与及び治験を完了した。

6～14 歳の日本人患者

6～14 歳の日本人重症喘息患者合計 13 例が TATE 試験に登録され、そのうち 2 例がスクリーニングで除外された（TATE 試験治験総括報告書 Listing 16.2.1.1 を参照）。残り 11 例が治験薬投与に割り付けられ、うち 8 例が 10 mg/35 kg 未満群に層別化され、ベンラリズマブ 10 mg の投与を受け、残り 3 例が 30 mg/35 kg 以上群に割り付けられ、ベンラリズマブ 30 mg の投与を受けた。なお、30 mg/35 kg 以上群の 3 例では、1 例は体重により本群へ層別化され、残り 2 例は 12～14 歳であったことにより本群へ割り付けられた。

治験薬が投与された 6～14 歳の日本人患者 11 例のうち、合計 10 例（90.9%）が治験薬の投与を完了し、登録時に 1[redacted] 歳であった 30 mg/35 kg 以上群の 1 例（9.1%）は、患者の希望で治験薬投与を早期に中止し、親／代諾者の希望により試験を中止した。

詳細は、TATE 試験治験総括報告書 10.1 項を参照。

2.5.4.1.2 患者の人口統計学的特性及び疾患特性

6～11 歳の患者

10 mg/35 kg 未満群の 15 例及び 30 mg/35 kg 以上群の 13 例では、年齢及び性別はほぼ同様であり、平均年齢はそれぞれ 8.3 歳及び 9.3 歳であった。両群とも患者の多くが男性であった（10 mg/35 kg 未満群 73.3%、30 mg/35 kg 以上群 61.5%）（TATE 試験治験総括報告書 Table 14.1.5.1 を参照）。

10 mg/35 kg 未満群の患者の過半数にあたる 8 例（53.3%）がアジア人で、14 例（93.3%）が非ヒスパニック系又は非ラテン系であった。一方、30 mg/35 kg 以上群の患者の過半数にあたる 12 例（92.3%）が非アジア人で、8 例（61.5%）が非ヒスパニック系又は非ラテン系であった。

6～11 歳の患者全体におけるベースライン時の末梢血中好酸球数の平均値は 468.9 cells/μL であり、10 mg/35 kg 未満群で 464.0 cells/μL、30 mg/35 kg 以上群で 474.6 cells/μL と両群で同様であった（TATE 試験治験総括報告書 Table 14.1.10.1 を参照）。

10 mg/35 kg 未満群の 15 例の全例（100.0%）及び 30 mg/35 kg 以上群の 12 例（92.3%）は、ベースライン時に ICS 治療を受けており、ICS の 1 日総投与量の平均値は、10 mg/35 kg 未満群で 480.98 μg 及び 30 mg/35 kg 以上群で 719.41 μg であった。さらに、10 mg/35 kg 未満群の 14 例（93.3%）及び 30 mg/35 kg 以上群の 11 例（84.6%）は、ベースライン時に LABA 治療を受けていた（TATE 試験治験総括報告書 Table 14.1.6.1 を参照）。

30 mg/35 kg 以上群の 4 例（30.8%）は、ベースライン時に長時間作用性抗コリン薬治療を受けており（10 mg/35 kg 未満群では該当者なし）、10 mg/35 kg 未満群の 9 例（60.0%）及び 30 mg/35 kg 以上群の 7 例（53.8%）は、ベースライン時に LTRA 治療を受けていた。さらに、10 mg/35 kg 未満の 2 例（13.3%）は、ベースライン時に喘息維持療法としてキサンチン誘導体の投与を受けていた。

ベースライン時の平均 FEV_1 %PN 及び FEV_1/FVC 比は、10 mg/35 kg 未満群でそれぞれ 93.7% PN 及び 84.503%であり、30 mg/35 kg 以上群のそれぞれ 83.0% PN 及び 70.305%より大きかった（TATE 試験治験総括報告書 Table 14.1.15.1 を参照）。

6～11 歳の患者全体における最後の喘息増悪からの期間の中央値は、2.43 か月であった（10 mg/35 kg 未満群で 2.47 か月、30 mg/35 kg 以上群で 2.37 か月）。ほとんどの患者（21 例 75.0%）で、直近の増悪に全身ステロイド薬による治療を必要とした。選択基準で規定したとおり、全ての患者が試験登録前 1 年以内に 2 回以上の増悪を経験しており、増悪回数の平均値（SD）は 3.2（2.57）回で、9 例（32.1%）が 1 年以内に 1 回以上の入院を必要とする増悪を経験していた（TATE 試験治験総括報告書 Table 14.1.9.1 を参照）。

6～14 歳の日本人患者

10 mg/35 kg 未満群の 8 例及び 30 mg/35 kg 以上群の 3 例では、年齢及び性別は類似しておらず、平均年齢はそれぞれ 8.5 歳及び 12.3 歳であった。この平均年齢の差は、12～14 歳の日本人患者からなる追加コホートを設定する CSP の規定に従い、30 mg/35 kg 以上群に 1[redacted] 歳の患者 2 例を含めたためである（TATE 試験治験総括報告書 Table 14.1.5.3 を参照）。

10 mg/35 kg 未満群ではほとんど（62.5%）が男性であり、30 mg/35 kg 以上群では 3 例全て（100.0%）が[redacted]であった。

6～14 歳の日本人患者全体におけるベースライン時の末梢血中好酸球数の平均値は 498.2 cells/μL（範囲：170～1020 cells/μL）であった（TATE 試験治験総括報告書 Table 14.1.10.3 を参照）。

6～14 歳の日本人患者では、全ての患者（100.0%）が、ベースライン時に ICS 及び LTRA による喘息維持療法を受けていた。ICS の 1 日総投与量の平均値は、10 mg/35 kg 未満群で 391.67 μg 及び 30 mg/35 kg 以上群で 337.50 μg であった。ベースライン時の ICS の投与量は、6～11 歳の患者全体の 595.43 μg（範囲：200.0～1534.1 μg）に比べ、6～14 歳の日本人患者全体では 373.61 μg（範囲：200.0～875.0 μg）と少なかった。10 mg/35 kg 未満群の 7 例（87.5%）及び 30 mg/35 kg 以上群の 2 例（66.7%）は、ベースライン時に LABA 治療を受けていた。さらに、10 mg/35 kg 未満群の 2 例（25.0%）は、ベースライン時にキサンチン誘導体による治療を受けていた（TATE 試験治験総括報告書 Table 14.1.6.1 及び Table 14.1.6.3 を参照）。

喘息の診断を受けてからの期間の中央値は、日本人患者全体で 7.16 年であった（10 mg/35 kg 未満群では 7.27 年及び 30 mg/35 kg 以上群では 6.21 年）。全ての患者（100.0%）が書面で確認可能

な喘息の診断を有しており、試験参加への組入れ基準を満たしていた。日本人の患者全体における最後の喘息増悪からの期間の中央値は、1.84 か月であり、ほとんどの患者（7 例（63.6%））で、直近の増悪に全身ステロイド薬による治療を必要とした。選択基準で規定したとおり、全ての患者が試験登録前 1 年以内に 2 回以上の増悪を経験しており、増悪回数の平均値（SD）は 4.5（4.18）回で、6 例（54.6%）が 1 年以内に 1 回以上の入院を必要とする増悪を経験していた（TATE 試験治験総括報告書 Table 14.1.9.3 を参照）。

ベースライン時の平均 FEV_1 %PN は、10 mg/35 kg 未満群で 94.3% PN、30 mg/35 kg 以上群で 95.7% PN であり、両群で同様であった（TATE 試験治験総括報告書 Table 14.1.15.3 を参照）。

詳細は、TATE 試験治験総括報告書 10.4 項を参照。

2.5.4.2 臨床的有効性の評価

2.5.4.2.1 肺機能への影響

6～11 歳の患者

6～11 歳の患者では、ベースライン時より FEV_1 平均値は増加し、その程度はより一貫して 30 mg/35 kg 以上群の方が大きかった。10 mg/35 kg 未満群では、Week 24 及び 48 にはベースラインと比較してそれぞれ 0.068 L 及び 0.003 L 上昇し、30 mg/35 kg 以上群では、Week 24 及び 48 にはベースラインと比較してそれぞれ 0.114 L 及び 0.425 L 上昇した（TATE 試験治験総括報告書 Table 14.2.3.2.1 を参照）。

30 mg/35 kg 以上群の患者は、10 mg/35 kg 未満群の患者より、ベースラインの肺機能パラメータ（FEV_1 %PN 及び FEV_1/FVC 比）が低い状態で試験に参加したため、肺機能改善の余地が大きかったことに注意が必要である（2.5.4.1.2 項参照）。

6～14 歳の日本人患者

30 mg/35 kg 以上群では、Week 48（治験薬投与終了時）のみ FEV_1 が上昇し、その平均値（SD）は 0.285 L（0.2475）であった。10 mg/35 kg 未満群では、FEV_1 平均値の上昇は特に認められなかった（TATE 試験治験総括報告書 Table 14.2.3.2.3 を参照）。

6～14 歳の日本人患者全体で、肺機能の改善は 6～11 歳の全体集団より小さかった。これは日本人患者がベースライン時により良好な肺機能状態にあり、改善の余地がより小さかったことが要因として考えられる（10 mg/35 kg 未満群及び 30 mg/35 kg 以上群で、ベースライン時の平均 FEV_1 %PN はそれぞれ 94.3% PN 及び 95.7% PN であり、FEV_1/FVC 比はそれぞれ 85.9%及び 82.4%）（TATE 試験治験総括報告書 10.4.4 項を参照）。ベースライン時の ICS の投与量も 6～11 歳の患者より少なく、この結果からも日本人の患者がベースライン時により良好な肺機能状態にあったことが推察される。さらに、6～11 歳の患者よりも日本人患者の数（各群 8 例及び 3 例）が限られていたことが結果に影響した可能性も考えられる。

詳細は、TATE 試験治験総括報告書 11.2.3.1 項を参照。

2.5.4.2.2 喘息症状及び喘息コントロールへの効果

ACQ-IA の結果

6～11 歳の患者

いずれの群においても平均 ACQ-IA スコアは、全ての評価時点で、ベースラインより低下した。平均スコアの低下は、30 mg/35 kg 以上群の方が大きかった。10 mg/35 kg 未満群及び 30 mg/35 kg

以上群における Week 48（治験薬投与終了時）のベースラインからの変化量の平均値は、それぞれ-0.56 及び-1.36 であった。ベースライン時の ACQ-IA スコアの平均値は、30 mg/35 kg 以上群で 2.09、10 mg/35 kg 未満群で 1.26 であり、30 mg/35 kg 以上群では喘息のコントロールが不十分であったため改善の余地がより大きかった（TATE 試験治験総括報告書 Table 14.2.3.4.1 を参照）。

過半数の患者に ACQ-IA スコアに臨床的に意味のある改善がみられた（ベースラインから 0.5 以上のスコアの低下）。Week 48（治験薬投与終了時）には、全患者の 57.7%（10 mg/35 kg 未満群 42.9%、30 mg/35 kg 以上群 75.0%）に改善が認められ、15.4%（10 mg/35 kg 未満群 28.6%、30 mg/35 kg 以上群で 0%）に悪化が認められ、残りの 26.9%（10 mg/35 kg 未満群 28.6%、30 mg/35 kg 以上群 25.0%）には意味のある変化は認められなかった（TATE 試験治験総括報告書 Table 14.2.3.5.1 を参照）。

6～14 歳の日本人患者

いずれの群においても平均 ACQ-IA スコアは、10 mg/35 kg 未満群における Week 24（ベースラインからの変化量の平均値（SD）は 0.15（1.361））及び 30 mg/35 kg 以上群における Week 8（0.06（1.134））及び Week 16（0（0.471））を除く全ての評価時点で、ベースラインより低下した（TATE 試験治験総括報告書 Table 14.2.3.4.3 を参照）。

日本人患者全体で、Week 1 から Week 4 では、過半数（>50.0%）の患者に ACQ-IA スコアに臨床的に意味のある改善はみられなかった（ベースラインから 0.5 未満のスコアの低下）（TATE 試験治験総括報告書 Table 14.2.3.5.3 を参照）。Week 8 から Week 52 では、半数（50.0%）以上の患者に ACQ-IA スコアにベースラインからの改善がみられた（ベースラインから 0.5 以上のスコアの低下）。

<u>CGIC 及び PGIC-IA の結果</u>

6～11 歳の患者

CGIC 及び PGIC-IA の両アンケートの結果より、過半数の患者（CGIC で 100.0%、PGIC-IA で 89.3%）で、試験開始時より健康状態が改善され、改善を示した患者の割合は両群で同様であった（TATE 試験治験総括報告書 Table 14.2.3.6.1 を参照）。

6～14 歳の日本人患者

CGIC 及び PGIC-IA の両アンケートの結果より、Week 48 までに大多数（75%以上）の患者で健康状態が改善していた。合計 6 例（10 mg/35 kg 未満群の 5 例及び 30 mg/35 kg 以上群の 1 例）が Week 16 から Week 24 の間、さらに 3 例（全て 10 mg/35 kg 未満群）が Week 32 及び Week 48 の時点で結果を報告したことに注意が必要である。CGIC 又は PGIC-IA のスコアに関し、両群間で一貫した差は認められなかった（TATE 試験治験総括報告書 Table 14.2.3.6.3 を参照）。

詳細は、TATE 試験治験総括報告書 11.2.3.2 項を参照。

2.5.4.2.3 喘息増悪への効果

TATE 試験は、喘息増悪に対するベンラリズマブの効果を頑健に評価するように設計されておらず、喘息増悪に対する効果は探索的に評価した。

6～11 歳の患者

治験薬投与期間中、14 例（50.0%）から 42 件の喘息増悪が報告されたが、これは登録前の 12 か月間に喘息増悪を経験した患者数 28 例（100.0%）（2.5.4.1.2 項参照）よりも著しく少なかった。治験薬投与期間中に喘息増悪を報告したのは、10 mg/35 kg 未満群で 7 例（46.7%）及び 30 mg/35 kg 以上群で 7 例（53.8%）であり、両群で喘息増悪を報告した患者数に意味のある差は

認められなかった。治験薬の初回投与から最初の喘息増悪までの時間も両群で同様であった（TATE 試験治験総括報告書 Table 14.2.3.1.1 及び Figure 14.2.3.1.1 を参照）。

6～14 歳の日本人患者

治験薬投与期間中、10 mg/35 kg 未満群の 4 例（50.0%）及び 30 mg/35 kg 以上群の 2 例（66.7%）の合計 6 例（54.5%）から合計 30 件の喘息増悪が報告された。この結果は、登録前の 12 か月間に喘息増悪を経験した患者数 11 例（100.0%）よりも著しく少なかった（TATE 試験治験総括報告書 Table 15 を参照）。両群の患者・治療年あたりの喘息増悪件数に差がみられたが、これは 10 mg/35 kg 未満群に 15 回の喘息増悪を経験した患者が 1 例いたためである。

詳細は、TATE 試験治験総括報告書 11.3.1 項を参照。

2.5.4.3 有効性の結論

TATE 試験の結果から、本試験の用法及び用量（6～11 歳の体重 35 kg 未満の患者に 10 mg、6～11 歳の体重 35 kg 以上又は日本では 12～14 歳の患者に 30 mg を、最初の 3 回は 4 週間ごとに、その後は 8 週間ごとに投与）で 6～11 歳（日本では 6～14 歳）の小児患者にベンラリズマブを投与することで、青少年及び成人の重症喘息患者に 30 mg を投与したときと同様のベンラリズマブ曝露量及び好酸球の除去が確認された（2.5.3.1 項及び 2.5.3.2 項参照）。

6～11 歳の体重 35 kg 未満及び 35 kg 以上、並びに日本では 12～14 歳のいずれの小児患者でも、臨床的有効性の指標（肺機能、喘息症状及び喘息管理指標並びに喘息増悪）でベースラインからの改善傾向が認められたことは、12 歳以上のコントロール不良の重症喘息患者を対象に実施された第 III 相試験の主要な有効性解析対象集団を参照集団とする 6～11 歳（日本では 6～14 歳）の患者への外挿アプローチを支持するものである。

TATE 試験から得られた有効性に関する主な結論は、以下のとおりである。

- 患者全体でベースライン時より FEV_1 平均値は増加し、その程度は、10 mg/35 kg 未満群と比較して、より一貫して 30 mg/35 kg 以上群の方が大きかった。全体として、肺機能の結果は、両群ともに経時的な変化にばらつきがあること、肺が成長段階にあること及び例数が少ないことから、慎重に解釈する必要がある。
- ACQ-IA におけるベースラインからの改善も両群にみられた。
- 10 mg/35 kg 未満群の患者は、30 mg/35 kg 以上群の患者と比較して、ベースラインでの肺機能の状態が良好（FEV_1 %PN が高く、ACQ-IA が低い）であったことから、改善の余地が小さかったと考えられる。
- 治験薬投与終了時、過半数の患者で CGIC 及び PGIC-IA に改善がみられた。
- 試験期間中における患者・治療年あたりの喘息増悪回数は、いずれの群においても試験開始時と比較して少なかった。

2.5.5 安全性の概括評価

本概括評価の安全性に関する所見は、TATE 試験の主な安全性の結果に基づいたものである。安全性の詳細は、TATE 試験治験総括報告書 12 項を参照。

2.5.5.1 安全性データの収集及び解析

安全性の評価項目及び解析についての詳細は、TATE 試験治験総括報告書 9.8.1.3 項を参照。

2.5.5.2 安全性データの評価

2.5.5.2.1 曝露状況

6～11 歳の患者

治験薬の曝露は両群で同様であり、6～11 歳の全ての患者（28 例）の曝露期間の平均値は約 280 日（範囲：274～311 日）であった。また、両群の全ての患者（100.0%）に治験薬が合計 7 回投与された（TATE 試験治験総括報告書 Table 14.3.1.1 を参照）。

全体として、治験薬への曝露量に関して、両群間で顕著な違いは認められなかった。

6～14 歳の日本人患者

6～14 歳の日本人患者では、治験薬投与を 3 回受けた後、試験を早期中止した 30 mg/35 kg 以上群の 1 例（33.3%）を除く全ての患者に治験薬が合計 7 回投与された（TATE 試験治験総括報告書 10.1 項を参照）。したがって、日本人患者では、6～11 歳の患者と比較して、治験薬曝露期間の平均値が短く、群間で異なっていた（10 mg/35 kg 未満群で 279.6 日、30 mg/35 kg 以上群で 206.7 日）（TATE 試験治験総括報告書 Table 14.3.1.3 を参照）。

詳細は、TATE 試験治験総括報告書 12.1 項を参照。

2.5.5.2.2 有害事象

6～11 歳（日本では 6～14 歳）の重症喘息患者にベンラリズマブを投与したとき、忍容性は良好であり、安全性に関する新たな知見は認められず、青少年及び成人の重症喘息患者における既知の安全性プロファイルと同様であった。

6～11 歳の患者

6～11 歳の患者 28 例のうち、22 例（78.6%）の患者に 76 件の有害事象が発現した。群別では、10 mg/35 kg 未満群で 13 例（86.7%）、30 mg/35 kg 以上群で 9 例（69.2%）であった（TATE 試験治験総括報告書 Table 14.3.2.1.1 及び Table 14.3.2.2.1 を参照）。

6～14 歳の日本人患者

6～14 歳の日本人患者では、11 例全ての患者に 64 件の有害事象が発現した（TATE 試験治験総括報告書 Table 14.3.2.1.3 及び Table 14.3.2.2.3 を参照）。

2.5.5.2.2.1 重症度別の有害事象

6～11 歳の患者

有害事象の過半数が軽度であり、13 例（46.4%）で軽度の有害事象が発現した。6 例（21.4%）で中等度の有害事象が発現した。3 例（10.7%）で重度の有害事象が 4 件発現し、内訳は喘息増悪

が 10 mg/35 kg 未満群 1 例（6.7%）及び 30 mg/35 kg 以上群 2 例（15.4%）、COVID-19 が 30 mg/35 kg 以上群 1 例（7.7%）であった（TATE 試験治験総括報告書 Table 14.3.2.6.1 を参照）。

6～14 歳の日本人患者

ほとんどの有害事象が軽度であり、6 例（54.5%）で軽度の有害事象が発現した。30 mg/35 kg 以上群の 2 例（18.2%）で重度の有害事象が 3 件（喘息増悪 2 件及び身体症状症 1 件）発現した（TATE 試験治験総括報告書 Table 14.3.2.6.3 を参照）。

2.5.5.2.2.2 有害事象の発現状況

6～11 歳の患者

上咽頭炎が最も多く、10 mg/35 kg 未満群の 4 例（26.7%）及び 30 mg/35 kg 以上群の 1 例（7.7%）の合計 5 例（17.9%）に発現した。これらの上咽頭炎はいずれも非重篤で、治験薬との因果関係は否定され、全て回復した。次いで、全体で、ウイルス性上気道感染症が 4 例（14.3%）、COVID-19 が 3 例（10.7%）に発現した。これらの事象は、いずれも非重篤で、治験薬との因果関係は否定され、全て回復した（TATE 試験治験総括報告書 Table 14.3.2.4.1 及び Table 14.3.2.5.1 を参照）。

6～14 歳の日本人患者

SOC「感染症および寄生虫症」の有害事象が最も多く発現し、当該 SOC の有害事象は、10 mg/35 kg 未満群の 7 例（87.5%）、30 mg/35 kg 以上群の 3 例（100.0%）に発現した。当該 SOC の有害事象では、上咽頭炎が最も多く、10 mg/35 kg 未満群の 4 例（50.0%）及び 30 mg/35 kg 以上群の 2 例（66.7%）に発現した。そのほかの SOC で多かったのは、SOC「皮膚および皮下組織障害」であり、10 mg/35 kg 未満群の 3 例（37.5%）及び 30 mg/35 kg 以上群の 3 例（100.0%）に有害事象が発現した。当該 SOC の有害事象では、蕁麻疹が最も多く、10 mg/35 kg 未満群の 1 例（12.5%）及び 30 mg/35 kg 以上群の 2 例（66.7%）に発現した（TATE 試験治験総括報告書 Table 14.3.2.3.3 を参照）。

2.5.5.2.2.3 死亡

本試験では死亡に至った有害事象は発現しなかった（TATE 試験治験総括報告書 Table 14.3.3.1.1、Table 14.3.3.1.2、Table 14.3.3.1.3 及び Table 14.3.3.2 を参照）。

2.5.5.2.2.4 重篤な有害事象

6～11 歳の患者

重篤な有害事象が 10 mg/35 kg 未満群の 1 例（6.7%）に 1 件、30 mg/35 kg 以上群の 2 例（15.4%）に 2 件の計 3 例（10.7%）に 3 件発現した。いずれの事象も喘息増悪であり、治験薬との因果関係は否定され、全て回復した（TATE 試験治験総括報告書 Table 14.3.4.2.1 を参照）。

6～14 歳の日本人患者

日本人患者 11 例のうち、12～14 歳の 2 例（18.2%）に重篤な有害事象が合計 3 件（喘息増悪が 2 件及び身体症状症が 1 件）発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された（TATE 試験治験総括報告書 Table 14.3.4.2.2 及び Table 14.3.4.2.3 を参照）。

2.5.5.2.2.5 治験薬投与の中止に至った有害事象

本試験では、治験薬投与の中止に至った有害事象は発現しなかった（TATE 試験治験総括報告書 Table 14.3.5.1.2 を参照）。

2.5.5.2.2.6 注目すべき有害事象

過敏症や注射部位反応、重篤な感染症、寄生蠕虫感染症、悪性腫瘍といったベンラリズマブの作用機序及びmAbに関連する潜在的なリスクを根拠に、幾つかの安全性課題を個別に検討した。

6～11歳の患者の5例に過敏症関連の有害事象として、湿疹が2例、アトピー性皮膚炎が1例、蕁麻疹が2例に発現した。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定され、非重篤で、全て回復した。6～11歳の患者の1例に2件の注射部位反応が発現した。これらの事象はいずれも治験薬と因果関係ありと判断されたが、非重篤で、その後回復した。6～14歳の日本人患者3例から軽度の蕁麻疹が報告されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された（TATE試験治験総括報告書 Listing 16.2.7.1を参照）。内訳は、10 mg/35 kg未満群の1例（[redacted]歳の女性）及び30 mg/35 kg以上群の2例（1[redacted]歳の女性、1[redacted]歳の女性）であり、それぞれ2、1及び3日後に回復した。

いずれの体重群又は年齢層においても、過敏症関連及び注射部位反応の有害事象発現状況に特定の傾向は認められなかった。

本試験では、重篤な感染症、寄生蠕虫感染症又は悪性腫瘍は発現しなかった。

詳細は、TATE試験治験総括報告書12.2項及び12.3項を参照。

2.5.5.3 その他の安全性データ

臨床検査パラメータに関し、予測された好酸球数の減少以外に臨床的に意味のある変動は認められなかった。バイタルサイン及び心電図検査についても臨床的に意味のある経時的な変動は認められなかった。

詳細は、TATE試験治験総括報告書12.4項及び12.5項を参照。

2.5.5.4 市販後安全性報告

ベンラリズマブは、世界の80以上の国と地域で重症好酸球性気管支喘息の治療薬として承認されており、承認年齢の下限は12歳である。市販後に得られた安全性データの要約は、規制当局に定期的に提出するPBRER/EU PSURに記載している。2017年に上市されて以降、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までのベンラリズマブの市販後における累積曝露は、全世界で205204人・年と推定される。

アストラゼネカは、世界中の規制要件を満たすように設計された頑健で厳格な安全性報告手順を有している。ベンラリズマブの安全性監視活動は継続的に行われており、臨床試験データ、公表文献、アストラゼネカが保有する安全性データベース上のデータ及び他の情報源から入手可能なデータの分析が含まれる。

市販後の情報源から得られたベンラリズマブの有害事象は、重症喘息及びその他の効能又は効果の患者を対象とする臨床試験で得られたものと概ね同様である。最新のPBRERの報告期間中（2021年11月14日～2022年11月13日）、ベンラリズマブの安全性に関する重大な措置は講じられておらず、現時点まで新たな安全性の懸念は見出されていない。さらに、最新のPBRERの報告期間中に新たに特定された副作用はなかったため、ベンラリズマブの安全性参照情報は変更されておらず、変更提案も受けていない。詳細は、第5部5.3.6.1項Periodic Benefit-Risk Evaluation Reportを参照。

本邦では、2018年1月19日に「気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る）」の効能又は効果で、成人患者への使用が承認されている。国内市販

後における安全性情報のまとめは、第 7 回安全性定期報告（調査単位期間：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日提出、第 5 部 5.3.6.2 項）に記載したとおりである。

初回申請時の第 III 相臨床試験には日本人は成人患者のみが組み入れられ、TATE 試験には 6～14 歳の日本人小児患者が組み入れられた。このため、15～17 歳の日本人患者のデータは臨床試験では得られていないが、成人患者を対象とした国内製造販売後調査では 2 例の投与が確認されている。このうち 1 例は 1[redacted] 歳女性で、投与当日に頭痛、投与 9 日後に呼吸困難、投与 58 日後に鼻出血が発現した。いずれも非重篤の副作用で、同日又は翌日に回復した。もう 1 例は 1[redacted] 歳男性で、有害事象は認められなかった。その他、国内市販後において 18 歳未満の患者での副作用の報告はなかった。

国内市販後においても、現時点まで特段の安全性の懸念は認められていない。

2.5.5.5 安全性の結論

- 小児の重症好酸球性喘息患者に対するベンラリズマブの忍容性は良好であった。安全性に関する新たな知見はなく、ベンラリズマブの既知の安全性プロファイルと同様であった。
- ほとんどの有害事象は、軽度又は中等度で、重度の有害事象は、6～11 歳の患者全体では 3 例（10.7%）、6～14 歳の日本人患者では 30 mg/35 kg 以上群の 2 例（18.2%）に発現した。
- 6～11 歳の患者では、10 mg/35 kg 未満群で 13 例（86.7%）、30 mg/35 kg 以上群で 9 例（69.2%）に有害事象が発現し、6～14 歳の日本人患者では、全ての患者（11 例）で有害事象が発現した。
- 上咽頭炎が最も多く、6～11 歳の患者全体で 5 例（17.9%）に発現し、群別の内訳は、10 mg/35 kg 未満群 4 例（26.7%）及び 30 mg/35 kg 以上群 1 例（7.7%）であった。6～14 歳の日本人患者全体で 6 例に発現し、群別の内訳は、10 mg/35 kg 未満群 4 例（50.0%）及び 30 mg/35 kg 以上群 2 例（66.7%）であった。いずれの上咽頭炎も治験薬との因果関係は否定された。
- 重篤な有害事象は、6～11 歳の患者全体で 3 例（10.7%）に発現し、群別の内訳は、10 mg/35 kg 未満群の 1 例（6.7%）、30 mg/35 kg 以上群の 2 例（15.4%）であった。6～14 歳の日本人患者全体では、2 例（18.2%）に発現し、いずれも 12～14 歳（30 mg/35 kg 以上群）であった。1 例の日本人患者に発現した身体症状症 1 件以外はいずれも喘息増悪であった。いずれの重篤な有害事象も治験薬との因果関係は否定された。
- いずれの群でも、死亡に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は発現しなかった。
- 本試験全体で 6 例の患者で過敏症の有害事象が発現した。内訳は、湿疹 2 例、アトピー性皮膚炎 1 例、蕁麻疹 3 例であった。いずれも治験薬との因果関係は否定され、回復した。感染症又は注射部位反応に関連する重篤な有害事象は発現しなかった。過敏症又は注射部位反応に関連する有害事象について、体重群及び年齢層に特定の傾向は認められなかった。
- 臨床検査、バイタルサイン及び心電図について、臨床的に意味のある変動はみられなかった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は状態

本申請では、6 歳以上 14 歳以下の小児の重症好酸球性気管支喘息に対する治療薬として、ベンラリズマブを使用することの承認取得を目標としている。既存治療ではコントロールが不十分な小児の重症喘息患者は、依然として喘息症状、頻回な喘息増悪及び生活の質の低下に苦しんでいる。喘息増悪には通常、高用量の全身ステロイド薬による治療を必要とし、入院が必要になる場合もある。したがって、主たる治療目標は、喘息増悪の軽減、肺機能の改善及び症状の緩和である。

2.5.6.1.2 現在の治療

日本では、好酸球を治療標的とするヌーカラ（メポリズマブ）が、6 歳以上の気管支喘息患者に対し、「気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る）」の効能又は効果で承認されている。しかし、小児患者の治療選択肢は限られており、依然としてこれらの患者に対する治療選択肢の追加が求められている。

2.5.6.2 臨床上のベネフィット

<u>薬物動態及び薬力学</u>

TATE 試験の結果は、6～11 歳（日本では 6～14 歳）の小児の重症喘息患者集団において、体重で調整したベンラリズマブの PK が、重症好酸球性喘息の青少年及び成人患者と概ね同様であることを示している。小児集団における CL の推定値と血清中ベンラリズマブ濃度の実測値は、それぞれ青少年及び成人患者から得た過去の試験データと概ね一致した。さらに、青少年及び成人患者と同様、6～11 歳（日本では 6～14 歳）の小児集団の血中好酸球は、ベンラリズマブ投与後にほぼ完全に除去された。

<u>有効性</u>

ベンラリズマブ投与後、血中好酸球がほぼ完全に除去されるとともに、FEV_1 の平均値はベースライン時より増加し、その程度は 30 mg/35 kg 以上群の方が大きかった。

6～11 歳の患者では、経時的パターンは一様ではなかったものの、FEV_1 の増加は試験終了時により明確にみられた。一方、6～14 歳の日本人患者では、肺機能の改善は 6～11 歳の全体集団より小さかった。これは日本人患者がベースライン時により良好な肺機能状態にあったためであり、改善の余地が小さかったことが考えられる。

ACQ-IA、CGIC 及び PGIC-IA の結果では、試験期間を通じて患者のスコアが改善されたことが示されており、喘息のコントロールにも改善がみられた。低下幅は 30 mg/35 kg 以上群で明らかに大きかったが、両群とも投与期間中のほとんどの週で、平均 ACQ-IA スコアがベースラインから低下した。CGIC 及び PGIC-IA の経時的な改善パターンは、両群で同様であった。TATE 試験は、喘息増悪の評価を目的としたものではなかったが、喘息増悪の探索的解析結果から、両群で投与期間中の年間喘息増悪率がベースライン時よりも低いことが示された。つまり、全ての患者が試験前の 12 か月間に 2 回以上の喘息増悪を経験していたが、試験中に 1 回以上の喘息増悪を経験した患者は 50%にすぎなかった。

臨床的有効性の指標については、例数が少なく、肺が成長過程にあり、対照群を設けていないため、慎重に解釈する必要がある。30 mg/35 kg 以上群での改善が 10 mg/35 kg 未満群より高かったことは、30 mg/35 kg 以上群の患者のベースラインでの臨床状態に関連している可能性がある。30 mg/35 kg 以上群の患者は 10 mg/35 kg 未満群の患者と比較して、ベースラインで ICS の 1 日総投与量が多く、ACQ-IA に基づく喘息コントロールが不十分であり、平均 FEV_1 %PN が低く、ベースラインで喘息がより重症であった可能性がある。以上より、30 mg/35 kg 以上群の患者では、試験中における潜在的な改善余地がより大きかったと考えられる。

免疫原性

全体的に、小児患者での免疫原性の結果は、青少年及び成人患者を対象とした過去の試験の結果と同様であった。6～11 歳の小児患者の ADA 検出率は 14.3%（4 例）で、その全員が nAb も陽性であった。12～14 歳の日本人患者（2 例）に、ADA は検出されなかった。

6～11 歳の小児患者のほとんどで ADA 陽性は一過性であったが、10 mg/35 kg 未満群の 1 例は持続的に ADA 陽性を示した。血清中ベンラリズマブのトラフ濃度の中央値は ADA 陰性患者よりも陽性患者の方が低く、ADA 陽性を示した患者 4 例のうち 3 例で、血中好酸球数が ADA 陽性を示した時点又はその後の時点で増加した。ADA 発現率と重篤な有害事象との間に関連性はみられなかった。ただし、各群で ADA 陽性を示した患者が少なかったため、これらの結果は慎重に解釈する必要がある。

TATE 試験の PK 及び PD データは、重症好酸球性喘息の青少年及び成人患者を対象とした過去の試験のものと同様であった。また、本試験の対象とした小児患者の好酸球性炎症及び臨床プロファイルは、青少年及び成人の重症喘息患者と同様であったことから、本試験の有効性評価では、小児の集団で臨床的な改善傾向が認められた。これは、10 mg/35 kg 未満群と 30 mg/35 kg 以上群の両方で、6～11 歳（日本では 6～14 歳）の患者への外挿アプローチを支持するものである。

2.5.6.3 臨床上のリスク

TATE 試験の結果から、6～11 歳（日本では 6～14 歳）の重症好酸球性喘息患者にベンラリズマブを投与したときの忍容性は良好であり、安全性プロファイルは成人で得られたものと同様であることが示され、また安全性に関する新たな知見は認められなかった。

ベンラリズマブに関するリスクとして、過敏症（既知のリスク）、重篤な感染症、悪性腫瘍及び寄生蠕虫感染症（以上、潜在的リスク）などが挙げられる。TATE 試験の結果及び最新の PBRER の報告期間に得られた市販後情報からは新たなリスクは認められていない。現時点ではこれらの潜在的リスクとベンラリズマブとの因果関係を裏付ける証拠は不十分であるが、申請予定の効能又は効果、並びに対象年齢の患者でベンラリズマブを投与する時の全般的なベネフィットとリスクのバランスの評価には、この潜在的リスクを考慮する必要がある。どの mAb にも共通するリスク（過敏症）及びベンラリズマブが有する作用機序に共通するリスク（重篤な感染症、悪性腫瘍及び寄生蠕虫感染症）に基づき、臨床的に重要な既知及び潜在的リスクを以下に説明する。

全体的に、TATE 試験における過敏症関連の有害事象の発現割合は低く、両群間で同様であった。本試験では、アナフィラキシー関連の有害事象は発現せず、免疫複合体病（III 型過敏症）も発現しなかった。さらに、試験中において、重篤な感染症、悪性腫瘍又は寄生蠕虫感染症関連の有害事象は発現しなかった。

以上より、小児患者にみられたリスクは、青少年及び成人患者のものと同様であり、既知のリスク及び潜在的なリスクは、適宜処方情報の中で日常的なリスク最小化手段を用いることで適切

に管理されうる。過敏症反応及び寄生蠕虫感染症のリスクを強調するため、現行の添付文書のそれぞれ「禁忌」及び「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に具体的に記述されている。悪性腫瘍の潜在的なリスクは、進行中の Post Authorisation Safety Study で更に評価が行われている。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

小児の重症好酸球性喘息に対する治療薬として、6～11 歳の体重が 35 kg 未満の患者にベンラリズマブ 10 mg を、及び 6～11 歳の体重が 35 kg 以上の患者又は 12～14 歳の患者（日本のみ）にベンラリズマブ 30 mg を、最初の 3 回は 4 週間ごとに、その後は 8 週間ごとに SC 投与する場合、全般的に良好なベネフィット・リスクプロファイルが期待される。以下にその根拠を示す。

- 小児患者のベンラリズマブの PK プロファイルは、青少年及び成人患者の PK プロファイルと同様であった。
- ベンラリズマブの投与により、青少年及び成人患者の場合と同様に、小児患者においても末梢血中好酸球がほぼ完全に除去された。
- 肺機能、喘息症状及び他の喘息管理指標に、ベースラインからのある程度の改善がみられ、その程度はベンラリズマブ 30 mg 投与を受けた患者（30 mg/35 kg 以上群）で顕著であった。
- 小児の安全性及び忍容性プロファイルは、特徴が十分に明らかにされた許容可能なものであり、安全性に関する新たな知見は認められず、青少年及び成人患者の既知の安全性及び忍容性プロファイルと同様であった。

結論として、以上の結果は、6～11 歳（日本では 6～14 歳）の小児の重症好酸球性喘息患者に 10 又は 30 mg のベンラリズマブを最初の 3 回は 4 週間ごとに、その後は 8 週間ごとに SC 投与することを支持している。

2.5.7 参考文献

Alonso and Saglani 2017

Alonso AM and Saglani S. Mechanisms mediating pediatric severe asthma and potential novel therapies. Front Pediatr. 2017;5:154.

AstraZeneca 2016

AstraZeneca. Clinical Pharmacokinetic Modeling Report. Benralizumab Population Pharmacokinetic Analysis. 20 October 2016.

AstraZeneca 2017a

AstraZeneca. Clinical Population Pharmacokinetic Modeling Report Errata List. Benralizumab Population Pharmacokinetic Analysis – Errata List. 21 March 2017.

AstraZeneca 20[redacted]

AstraZeneca. Response to Questions from FDA during Late-Cycle Meeting [redacted] 20[redacted]. [redacted] 20[redacted].

Bleecker et al 2016

Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo -controlled phase 3 trial. Lancet. 2016;388(10056):2115-27.

Bossley et al 2012

Bossley CJ, Fleming L, Gupta A, Regamey N, Frith J, Oates T, et al. Pediatric severe asthma is characterized by eosinophilia and remodeling without TH2 cytokines. J Allergy Clin Immunol. 2012;129:974-82.

Busse et al 2013

Busse WW, Molfino NA, Kolbeck R. Interleukin-5 receptor-directed strategies. In: Lee JJ, Rosenberg HF, eds. Eosinophils in Health and Disease. London: Elsevier; 2013:587-92.

Dean et al 2009

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

FitzGerald et al 2016

FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo -controlled phase 3 trial. Lancet. 2016;388(10056):2128-41.

Garcia et al 2013

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

GINA 2022

Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2022 update). https://www.ginasthma.org. Accessed 20 March 2023.

Groetch et al 2017

Groetch M, Venter C, Skypala I, Vlieg-Boerstra B, Grimshaw K, Durban R, et al. Dietary Therapy and Nutrition Management of Eosinophilic Esophagitis: A Work Group Report of the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017 Mar-Apr;5(2):312-24.e.29.

Hospers et al 2000

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

Kolbeck et al 2010

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

Kuang et al 2019

Kuang FL, Legrand F, Makiya M, Ware J, Wetzler L, Brown T, et al. Benralizumab for PDGFRA-negative hypereosinophilic syndrome. N Engl J Med. 2019;380:1336-46.

Licari et al 2018

Licari A, Castagnoli R, Brambilla I, Marseglia A, Tosca MA, Marseglia GL, et al. Asthma endotyping and biomarkers in childhood asthma. Pediatr Allergy Immunol Pulmonol. 2018;31(2):44-55:doi: 10.1089/ped.2018.0886.

Laviolette et al 2013

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

Nakagome and Nagata 2018

Nakagome K, Nagata M. Involvement and possible role of eosinophils in asthma exacerbation. Front Immunol. 2018;9:2220:doi:10.3389/fimmu.2018.02220.

Price et al 2016

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

Saglani and Lloyd 2014

Saglani S and Lloyd CM. Eosinophils in the pathogenesis of paediatric severe asthma. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2014;14:143-8.

Schleich et al 2013

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

Talini et al 2015

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

WHO 2020

WHO. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019. Accessed 11 January 2023.

Zhang and Wenzel 2007

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

小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2020

一般社団法人日本小児アレルギー学会. 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2020. 協和企画.