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]

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法
ベンラリズマブ（遺伝子組換え）

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

目次

標題ページ 1
目次 2
略語及び専門用語一覧表 3
本概要で引用した臨床試験及び関連する分析法の一覧 4
2.7.1.1　背景及び概観 5
2.7.1.1.1　緒言 5
2.7.1.1.2　製品及び製剤に関する in vitro 試験 5
2.7.1.1.2.1　ベンラリズマブ原薬の開発 5
2.7.1.1.2.2　ベンラリズマブ製剤の開発 5
2.7.1.1.3　第 I 相生物薬剤学試験 6
2.7.1.1.4　測定法 6
2.7.1.1.4.1　ベンラリズマブの測定法 6
2.7.1.1.4.2　生体試料の測定法 6
2.7.1.1.4.2.1　血清中ベンラリズマブ濃度測定法 6
2.7.1.1.4.2.2　ADA を評価するための生体試料測定法 9
2.7.1.1.4.2.3　In vitro 評価系による ADA の中和活性評価 11
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 12
2.7.1.3　全体を通しての結果の比較と解析 12
2.7.1.4　付録 12
2.7.1.4.1　全ての生物薬剤学試験の要約表 12
2.7.1.4.2　分析法の要約 13
参考文献 16

表目次

表 1　TATE 試験で採取されたヒト生体試料中のベンラリズマブ濃度測定法 8
表 2　TATE 試験における生体試料分析法及びバリデーション報告書の概略 13
表 3　TATE 試験における治験薬投与、並びに薬物動態及び ADA の採血時点の概略 . 14
表 4　ADA スクリーニングアッセイ及び中和抗体測定の感度及び drug tolerance 15

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
ADA	Anti-drug antibody：抗薬物抗体
APFS	Accessorised prefilled syringe：安全装置付きプレフィルドシリンジ
CP	Cutpoint：カットポイント
CPF	Cutpoint factor：カットポイントファクター
CTD	Common technical document：医薬品製造販売承認申請資料
CV	Coefficient of variation：変動係数
ECL	Electrochemiluminescence／Electrochemiluminescent：電気化学発光／電気化学発光の
HPC	High positive control：高陽性対照
IgG1κ	Immunoglobulin G, subclass 1, kappa isotype：免疫グロブリン G サブクラス 1κ 型アイソタイプ
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
LPC	Low positive control：低陽性対照
mAb	Monoclonal antibody：モノクローナル抗体
MRD	Minimum required dilution
MSD	Meso Scale Discovery：メソスケールディスカバリー
nAb	Neutralising antibody：中和抗体
pAb	Polyclonal antibody：ポリクローナル抗体
PK	Pharmacokinetic(s)：薬物動態
PPK	Population pharmacokinetic(s)：母集団薬物動態
QC	Quality control
SC	Subcutaneous(ly)：皮下
sIL-5Rα	Soluble interleukin-5 receptor alpha：可溶型 IL-5Rα

本概要で引用した臨床試験及び関連する分析法の一覧

本概要では評価資料である TATE（D3250C00025）試験について記載する。参考資料である CALIMA（D3250C00018）試験及び SIROCCO（D3250C00017）試験については既提出の CTD 第 2 部 2.7.1 項を参照すること。

本概要で引用した臨床試験及び関連する分析法の一覧及び CTD での保存場所を下記に示した。

Study	Title	Location in Module 5
D3250C00025	An Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics and Long-term Safety of Benralizumab Administered Subcutaneously in Children with Severe Eosinophilic Asthma (TATE)	5.3.4.2
Additional Reports		
D3250C00025	Validation Report ICD 561	5.3.1.4
D3250C00025	Validation Report ICD 561 Addendum 9	5.3.1.4
D3250C00025	Validation Report ICDIM 198	5.3.1.4
D3250C00025	Validation Report ICDIM 198 Addendum 14	5.3.1.4
D3250C00025	Statistical Report CPQP-MEDI563-JX-001	5.3.1.4
D3250C00025	Validation Report ICDIM 208	5.3.1.4
D3250C00025	Validation Report ICDIM 208 Addendum 3	5.3.1.4

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 緒言

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。現在、6～11 歳（日本：6～14 歳）の小児の重症好酸球性喘息患者を対象にベンラリズマブを開発中であり、これら小児患者を対象としたベンラリズマブ SC 投与時の PK、薬力学及び長期安全性を評価することを目的とした、第 III 相、国際共同、非盲検、並行群間試験である TATE 試験を完了している。

ベンラリズマブは、ヒト IL-5Rα の α サブユニットに特異的に結合するヒト化抗好酸球 mAb である。

親マウスクローンのヒト化は、相補性決定領域をヒトのフレームワーク配列に組み込むことで行った。ベンラリズマブは、IgG1κ の形式にした。ベンラリズマブは、2 本の重鎖（G1）及び 2 本の軽鎖（κ）からなり、全体の分子量は約 150 kDa である。このヒト化 IgG1 のフコース欠損型は、α-1,6-フコース転移酵素を欠損したチャイニーズハムスター卵巣の DG44 細胞株からの遺伝子組換え産物である。ベンラリズマブは、増強した抗体依存性細胞障害を介したアポトーシスの誘導により、好酸球及び好塩基球を特異的に標的とし、除去する。ベンラリズマブの作用機序の詳細については、既提出の CTD 第 2 部 2.6.1.1 項を参照のこと。

本概要では、ベンラリズマブの原薬及び製剤の開発経緯（2.7.1.1.2 項を参照）、並びに臨床試験で使用した生体試料の測定法（2.7.1.1.4 項を参照）を記載した。

2.7.1.1.2 製品及び製剤に関する in vitro 試験

2.7.1.1.2.1 ベンラリズマブ原薬の開発

原薬の開発の詳細を既承認製剤の第 3 部 3.2.S.2.6.2 項に要約した。TATE 試験は、[redacted] L スケールの市販用製剤の原薬（Process 3）から製造した製剤で実施した。

2.7.1.1.2.2 ベンラリズマブ製剤の開発

ベンラリズマブ APFS 製剤の開発の詳細は、第 3 部 3.2.P.2.2 項に要約した。TATE 試験は、市販用（Process 3）の APFS 製剤で実施した。小児の適応症では、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（APFS）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（APFS）を使用することとした。

ベンラリズマブ製剤は、APFS に充填された SC 投与用の溶液の無菌製剤であり、1 シリンジあたり 1.0 mL 中に 30 mg（表示量）のベンラリズマブ又は 0.5 mL 中に 10 mg（表示量）のベンラリズマブが含有されている。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 w/v%ポリソルベート 20 を含む pH6.0 の製剤である。

2.7.1.1.3 第 I 相生物薬剤学試験

小児患者を対象とした臨床開発において新たな生物薬剤学試験は実施されていない。

2.7.1.1.4 測定法

2.7.1.1.4.1 ベンラリズマブの測定法

ベンラリズマブの原薬及び製剤の評価に用いた測定法は、それぞれ既承認製剤の第 3 部 3.2.S.4.2 項、及び 3.2.P.5.2 項に記載した。

2.7.1.1.4.2 生体試料の測定法

2.7.1.1.4.2.1 血清中ベンラリズマブ濃度測定法

血清中ベンラリズマブ濃度測定用試料

血清中ベンラリズマブ濃度測定用の血液試料を治験実施計画書（表 3）の治験スケジュールに従って採取した。TATE 試験で採取された試料のマトリックスは、血清であった。

血清中ベンラリズマブ濃度は、MSD 技術を用いたバリデートされた ECL 免疫測定法を用いて測定した。定量下限（LLOQ）は 3.86 ng/mL、定量範囲は 3.86～1250 ng/mL 及び MRD は 1:50 であった。TATE 試験で採取された血清試料を [redacted]（[redacted], [redacted], VA; Method ICD 561, validated for human serum、表 1）で測定した。詳細については第 5 部 5.3.1.4 項のバリデーション報告書 ICD 561 を参照のこと。

本測定法では、ベンラリズマブ分子の異なる 2 つのエピトープを認識する mAb を捕捉及び検出する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った。プレートを洗浄後、[redacted] で希釈したビオチン標識抗ベンラリズマブ mAb 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 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の標準原液を希釈して調製し、さらにアッセイ緩衝液（[redacted]）で希釈し、必要とする最終希釈液（1:50）とした。TATE 試験で採取した実試料は、アッセイ緩衝液（[redacted]）で希釈（1:50）した。プレート洗浄後、標準試料、QC 試料及び測定対象となる試料を添加し、室温で反応させた。[redacted] で希釈した sulfo-TAG 標識抗ベンラリズマブ抗体（検出抗体）を添加し、室温暗下で反応させた。プレートを洗浄後、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。データは重みつき 4 パラメータロジスティック関数を使用して適合させ、ベンラリズマブ濃度は標準曲線から算出した。

本測定法は、最初 MedImmune 社によりヒト血漿及び血清を用いてバリデートされた（既提出の CTD 第 5 部 5.3.1.4 項を参照）。バリデーションでは、健康被験者及び喘息患者試料の測定法の真度、直線性、精度、特異性及び選択性、並びにヒト血漿及び血清中でのベンラリズマブの短期及び長期安定性を評価した。定量上限（ULOQ）を上回った試料の希釈の妥当性及び高濃度でのフック効果、ADA 干渉の可能性も検討した。

MedImmune 社の測定法（CT-050094）は、その後 [redacted] に移管され、ヒト血清を用いてバリデートされた（既提出の CTD 第 5 部 5.3.1.4 項）。測定法は、ベンラリズマブ分子上の 2 つの異なるエピトープを認識する同じ捕捉及び検出 mAb を使用した。3.86～1250 ng/mL の濃度範囲での線形性及び測定希釈液（リン酸緩衝生理食塩水/Casein）中で 50 倍の MRD を維持した。両測定

施設から得られたクロスバリデーションの結果から使用する測定法の適切性、及び測定施設間の試験結果がバリデートされた定量範囲内で同程度であることが示された。

TATE 試験で採取された全ての試料は、[redacted]（Method ICD 561、表 1）で測定した。詳細については第 5 部 5.3.1.4 項のバリデーション報告書 ICD 561 を参照のこと。小児患者の血清中ベンラリズマブ測定における選択性は、第 5 部 5.3.1.4 項のバリデーション報告書 ICD 561 補遺 9 に記載されており、小児患者の試料の測定においても適切に使用可能であることが示された。血清中ベンラリズマブ濃度は、重みつき（$1/response^2$）4 パラメータロジスティック関数、最小二乗回帰アルゴリズムを使用してフィッティングさせ、標準曲線からの内挿を用いて算出した。

表 1　　TATE 試験で採取された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)	MRD
ECL immunoassay with MSD						
ICD 561[b]	[redacted]	Human serum	ICD 561	3.86	3.86 to 1250	1:50

[a] Refers to Method Validation Report and any subsequent amendments/addenda (see Module 5.3.1.4).

[b] Selectivity of the PK assay ICD 561 to detect benralizumab in paediatric patient sera was reported in Validation Report ICD 561 Addendum 9 (see Module 5.3.1.4).

Note: Depending on the time the method was developed during the clinical development program, benralizumab may have been referred to as BIW-405 or MEDI-563.

ECL, electrochemiluminescent; LLOQ, lower limit of quantitation; MRD, minimum required dilution; MSD, Meso Scale Discovery; No, number; PK, pharmacokinetics.

2.7.1.1.4.2.2　ADA を評価するための生体試料測定法

ADA 評価に用いた試料

ADA 評価用の血液試料を TATE 試験の治験スケジュール（表 3）に従って採取した。TATE 試験で採取された試料のマトリックスは、血清であった。

ADA 測定法

測定法の手順及び原理

検出（スクリーニングアッセイ）、特異性（確認アッセイ）及び半定量的な抗体価測定（抗体価アッセイ）の 3 段階でベンラリズマブに対する ADA 反応を評価した。TATE 試験の nAb 測定では、ADA 陽性と確認された試料に対し、*in vitro* で中和活性を評価した。

TATE 試験で規定された時点で得られた ADA 検討用の血清試料を全てスクリーニングした。希釈した試料を、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 プレートで捕捉し、MSD Sector Imager で測定した。ECL 強度は、試料中の 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 以上となった場合、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 陽性の可能性がある試料は、特異性（確認）アッセイで更に評価した。本アッセイ系では、過剰量のベンラリズマブ存在下及び非存在下で試料を測定し、ベンラリズマブに特異的な陽性反応かどうかを確認した。確認アッセイで設定した CP 以上の阻害率が認められた試料を ADA 陽性と判断した。各試料の阻害率を以下の計算式で算出した。

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

エンドポイント抗体価の測定は、陽性と確認された試料に対して実施した。試料を公比 2 で段階的に希釈し、陽性を示した最も高い希釈倍率をエンドポイント抗体価とした。

[redacted] でバリデートされた ECL 架橋免疫測定法

TATE 試験で採取した試料は、[redacted] で開発され、バリデートされた ECL 液相架橋法（Method ICDM 198、表 4 参照）で測定した。詳細は、第 5 部 5.3.1.4 項のバリデーション報告書 ICDIM 198 及び補遺 14 を参照のこと。

上記の報告書に概略を示した 3 段階の抗体価測定法に従って 50 倍希釈した試料をビオチン標識ベンラリズマブ 1.0 µg/mL 及びルテニウム（sulfo-TAG）標識ベンラリズマブ 2.0 µg/mL 混合液中で一晩反応させた。確認の段階では、免疫－除去（immune-depletion）はベンラリズマブ 100 µg/mL で実施した。測定法の MRD は 1:50 であった。測定法 ICDIM 198 から得られたデータの陰性試料のエンドポイント抗体価は、< 50 として報告し、陽性と確認された試料の抗体価は、MRD から公比 2（すなわち、50、100、200、400 など）で段階的に希釈したエンドポイント抗体価とした。

[redacted] でバリデートされた ADA ECL 架橋免疫測定法のスクリーニング及び確認 CPF の決定

TATE 試験において [redacted] が実施した分析では、スクリーニング CPF 及び確認 CP を市販の小児血清 32 検体を治験薬投与前の時点の試料として測定した結果から決定した。詳細は、第 5 部 5.3.1.4 項のバリデーション報告書 ICDIM 198 補遺 14 を参照のこと。スクリーニング CPF の決定のために AstraZeneca Statistical Sciences Group がデータを評価した。スクリーニング CP は偽陽性率が 5%となるように設定した。この方法により、測定のスクリーニング CPF は 1.80 と決定した（第 5 部 5.3.1.4 項の AstraZeneca Statistical Report CPQP MEDI563 JX 001 を参照）。確認 CP は、偽陽性率が 1%となるように設定した。この方法より測定の確認 CP を 51.0%阻害と決定した（第 5 部 5.3.1.4 項の AstraZeneca Statistical Report CPQP MEDI563 JX 001 を参照）。

[redacted] でバリデートされた ADA ECL 架橋免疫測定法の感度及び drug tolerance

スクリーニングアッセイの感度及び drug tolerance を、2 種類の代替的な陽性対照であるヤギ抗ベンラリズマブイディオタイプ抗体（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 クローン（[redacted]）を用いて評価した。当該 mAb の平衡解離定数は約 1 nmol/L であり、通常の免疫反応で産生される抗体（推定平衡解離定数の上限：0.1 nmol/L、Foote and Eisen, 1995）よりも親和性は低い。感度は各プレートの CP で陽性と検出される ADA 対照の最低濃度として定義した。代替の pAb ADA 対照 [redacted] を用いた定量感度は 12.5 ng/mL であり、代替 mAb ADA 対照 [redacted] を用いた定量感度は、50 ng/mL であった（第 5 部 5.3.1.4 項のバリデーション報告書 ICDIM 198 を参照）。

Drug tolerance は、ベンラリズマブの ADA 検出に対する影響を評価し、薬物存在下で陽性と測定された ADA 対照の最低濃度として報告した。pAb 及び mAb の ADA 対照は、ベンラリズマブ濃度がそれぞれ 500 倍以上及び 125 倍以上のヒト血清又は血漿中で検出可能であった。[redacted] によりバリデートされた ADA 測定（第 5 部 5.3.1.4 項のバリデーション報告書 ICDIM 198 を参照）は、高感度で高い drug tolerance があり、偽陰性となる可能性は低いものと考えられた。感度及び drug tolerance の結果を表 4 に示す。

小児喘息における ADA の測定性能の評価

TATE 試験において各測定のアッセイコントロール値をトラッキングし、コントロール値の推移の傾向から、ADA アッセイ（スクリーニング、確認及び抗体価）の性能をモニタリングした。

20[redacted] 年 [redacted] 月から 20[redacted] 年 [redacted] 月まで [redacted] で ADA の測定を全て実施した。測定の成功率は、84.6%（13 回測定中 11 回）であった。許容された 11 回の測定結果では、LPC 及び HPC のシグナル・ノイズ比の%CV は、それぞれ 16.87 及び 14.73%であり、反応精度（%CV）はそれぞれ 13.26 及び 10.02%であった。陰性対照における反応の精度（%CV）は 8.67%であった。

許容されなかった測定の陽性対照の性能は要約統計量には含めなかった。許容された測定結果のデータのみを報告した。

陰性及び陽性対照のシグナル・ノイズ比の精度（%CV）、陰性及び陽性対照試料のバッチ間精度（%CV）及び低頻度の測定不成功率により安定した測定性能が示唆された。

TATE 試験の ADA 測定性能の詳細な評価は、TATE 試験の ADA 生体試料分析報告書（TATE 試験治験総括報告書 16.1.13 項）を参照のこと。

2.7.1.1.4.2.3 In vitro 評価系による ADA の中和活性評価

ADA 評価用の血液試料は、治験実施計画書に記載された治験スケジュール（表 3）に従って採取した。ベンラリズマブに対する ADA 陽性が確認された全ての試料を、下記に示したバリデートされた ECL リガンド結合測定を使用して *in vitro* での中和活性を評価した。

[redacted] でバリデートされたリガンド結合中和抗体測定

測定法の概要

TATE 試験における抗体試料の測定には、[redacted] で確立され、バリデートされた競合リガンド結合測定法（Method ICDIM 208、表 4）を使用した。詳細は、第 5 部 5.3.1.4 項のバリデーション報告書 ICDIM 208 を参照のこと。

本測定法では、ビオチン標識ベンラリズマブを捕捉用に、sulfo-TAG 標識 sIL-5Rα を検出用に使用することでベンラリズマブと sIL-5Rα の相互作用を阻害（中和）する ADA の能力を評価した。ビオチン標識ベンラリズマブと 10 倍希釈した試料を一晩反応させ、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 標識ヒト組換え sIL-5Rα（リガンド）を添加し、ベンラリズマブと結合させた。nAb が試料中に存在する場合、標識 sIL-5Rα とベンラリズマブの結合は阻害される。ECL のシグナル強度は、試料中の nAb の存在量に反比例する。ヒト血清試料との反応強度は、プレートの陰性対照試料の平均 ECL 値に CPF を乗じて算出したプレート特異的な CP の ECL 値と比較した。

平均 ECL 値が CP ECL 値よりも高い試料をベンラリズマブの *in vitro* nAb 陰性と判定し、平均 ECL 値が CP ECL 値以下の試料については、nAb 陽性と判定した。

[redacted] でバリデートされたリガンド結合中和抗体測定の CPF の決定

TATE 試験のために [redacted] で使用されたアッセイでは、CPF（カットポイント値）は、小児喘息患者 3 検体、間欠型喘息患者 1 検体、小児健康被験者 46 検体を含む個々の小児のマトリックスサンプル 50 検体から得られた 300 の測定値で構成されるデータセットから統計学的に決定した。CPF 値：0.80（阻害率 20%）は、バリデーション中に統計学的に決定した（第 5 部 5.3.1.4 項のバリデーション報告書 ICDIM 208 補遺 3 を参照）。

[redacted] でバリデートされたリガンド結合中和抗体測定法の感度及び drug tolerance

リガンド結合中和抗体測定法の定量感度をヤギ抗ベンラリズマブイディオタイプ pAb 代替コントロール（ロット番号 [redacted]）及び mAb クローン [redacted] を用いて評価した。定量感度は、pAb [redacted] で 22.5 ng/mL 及び mAb クローン [redacted] で 37.5 ng/mL であった。本測定法の drug tolerance は、pAb [redacted] で評価し、100 ng/mL のベンラリズマブ存在下で検出可能であった 250 ng/mL の代替コントロールとして確立した。結果の要約は表 4 に示す。これらの代替コントロールで評価した結果から、リガンド結合中和抗体測定の drug tolerance は、薬剤干渉に対して限定的であり、測定における安定した検出のためには、nAb の濃度は、ベンラリズマブ濃度に対して 2 倍以上必要であることが示された。薬剤非存在下では、リガンド結合中和抗体測定の感度は、ADA スクリーニングアッセイの感度と同程度であった。

小児喘息患者におけるリガンド結合中和抗体測定法の性能評価

TATE 試験では、実施した各測定のアッセイコントロール値をトラッキングし、そのコントロール値の推移の傾向から、リガンド結合中和抗体測定の性能をモニタリングした。全てのアッセイは、[redacted] で 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 及び [redacted] 日に実施された。測定の成功率は 100%（1/1）であっ

た。得られた測定値が許容された測定の LPC 及び HPC のシグナル・ノイズ比の精度（%CV）は、それぞれ 8.4 及び 0.3%、反応の精度（%CV）は、それぞれ 8.4%及び 0.3%であった。

これらのコントロール比の精度（%CV）、陰性及び陽性対照試料のバッチ内精度（%CV）及び低頻度の測定不成功率から、安定で確実な測定性能が示された。

TATE 試験におけるリガンド結合中和抗体測定法の性能の詳細な評価は、TATE 試験の nAb 分析報告書（TATE 試験治験総括報告書 16.1.13 項）を参照のこと。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

小児患者を対象とした臨床開発において新たにベンラリズマブのバイオアベイラビリティ及び生物学的同等性を検討した臨床試験はない。

ベンラリズマブ 10 mg の APFS の生物学的同等性試験／バイオアベイラビリティ試験は実施されていない。

PPK 解析を実施し、2.7.2 項臨床薬理に要約した。この解析にはバイオアベイラビリティに関連する記述を含む。

2.7.1.3 全体を通しての結果の比較と解析

小児患者を対象とした臨床開発において新たにベンラリズマブのバイオアベイラビリティ及び生物学的同等性を検討した臨床試験はない。

ベンラリズマブ 10 mg の APFS の生物学的同等性試験／バイオアベイラビリティ試験は実施されていない。

PPK 解析を実施し 2.7.2 項臨床薬理に要約した。この解析にはバイオアベイラビリティに関連する記述を含む。

2.7.1.4 付録

2.7.1.4.1 全ての生物薬剤学試験の要約表

小児患者を対象とした臨床開発において新たにベンラリズマブのバイオアベイラビリティ及び生物学的同等性を検討した臨床試験はない。成人及び青少年患者を対象としたベンラリズマブの臨床薬理試験の詳細については既提出の CTD 2.7.2 項を参照のこと。

2.7.1.4.2　　分析法の要約

表 2　　TATE 試験における生体試料分析法及びバリデーション報告書の概略

Study number	Matrix	Method	Study validation report[a]	Analyte	Site
TATE (D3250C00025)	Serum	ICD 561	ICD 561	Benralizumab	[redacted]
TATE (D3250C00025)	Serum	ICDIM 198	ICDIM 198	Anti-drug antibodies	[redacted]
TATE (D3250C00025)	Serum	ICDIM 208	ICDIM 208	In vitro neutralising antibody activity	[redacted]

[a] Refers to Method Validation Report and any subsequent amendments/addenda (see Module 5.3.1.4).

表 3　　TATE 試験における治験薬投与、並びに薬物動態及び ADA の採血時点の概略

Study number	Dose(s) of benralizumab	Mode of administration	Frequency of administration	Dosing dates	PK sampling dates	ADA sampling dates
TATE (D3250C00025)	10 mg[a]	SC	Q4W for 8 weeks then Q8W for 40 weeks	Weeks 0, 4, 8, 16, 24, 32, 40	Week 0 (Day 0, Day 1[c]), Week 1 (Day 7)[c], Week 2[c], Week 4, Week 8, Week 12[c], Week 16, Week 24, Week 48[c]	Week 0, Week 8, Week 16, Week 24, Week 48[c]
	30 mg[b]	SC	Q4W for 8 weeks then Q8W for 40 weeks	Weeks 0, 4, 8, 16, 24, 32, 40	Week 0 (Day 0, Day 1[c]), Week 1 (Day 7)[c], Week 2[c], Week 4, Week 8, Week 12[c], Week 16, Week 24, Week 48[c]	Week 0, Week 8, Week 16, Week 24, Week 48[c]

[a] Body weight < 35 kg at screening.

[b] Body weight ≥ 35 kg at screening including Japanese paediatric patients aged 12 to 14 years.

[c] Samples collected post-dose.

Note: All PK and ADA samples were collected pre-dose, except where indicated.

ADA, anti-drug antibody; PK, pharmacokinetics; Q4W, every 4 weeks; Q8W, every 8 weeks; SC, subcutaneous.

表 4　　ADA スクリーニングアッセイ及び中和抗体測定の感度及び drug tolerance

Test site ID	Method ID	Positive control ID	Capture reagent ID	Detection reagent ID	Sensitivity	Drug tolerance	Minimum required dilution	Study number	Cutpoint
ADA Screening Assay Validated at [redacted]									
[redacted]	ICDIM 198	pAb lot [redacted]	Biotinylated Benralizumab Lot: [redacted]	Sulfo-Tag Benralizumab Lot: [redacted]	12.5 ng/mL[a]	250 ng/mL of the pAb was detectable in the presence of 125 µg/mL benralizumab[a]	1:50	TATE (D3250C00025)	TATE: SCPF: 1.80 CCPF: 51.0%
		mAb clone [redacted]			50 ng/mL[a]	1,000 ng/mL of the mAb was detectable in the presence of 125 µg/mL benralizumab[a]			
Ligand-Binding nAb Assay Validated at [redacted]									
[redacted]	ICDIM 208	pAb lot [redacted]	Biotinylated Benralizumab Lot: [redacted]	Sulfo-Tag recombinant sIL-5Rα Lot: [redacted]	22.5 ng/mL	250 ng/mL of the pAb was detectable in the presence of 100 ng/mL benralizumab	1:10	TATE (D3250C00025)	0.80 (20% inhibition of signal)
		mAb clone [redacted]			37.5 ng/mL	250 ng/mL of the mAb was detectable in the presence of 50-100 ng/mL benralizumab			

[a] For serum samples.

ADA, anti-drug antibodies; CCPF, confirmatory cutpoint factor; ID, identification; mAb, monoclonal antibody; MRD, minimum required dilution; nAb, neutralising antibody; pAb, polyclonal antibody; SCPF, screening cutpoint factor

参考文献

Foote and Eisen, 1995

Foote J, Eisen HN. Kinetic and affinity limits on antibodies produced during immune responses. Proc Natl Acad Sci. 1995;92(5):1254-6.

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]

2.7.2　臨床薬理試験
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
本概要で引用した臨床試験 4
2.7.2.1 背景及び概観 5
2.7.2.1.1 重症好酸球性喘息患者におけるベンラリズマブの臨床薬理 5
2.7.2.1.2 臨床薬理試験の概要 5
2.7.2.1.2.1 ヒト生体試料を用いた試験 5
2.7.2.1.2.2 臨床薬理試験 5
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 6
2.7.2.2.1 試験一覧表 6
2.7.2.2.2 TATE 試験 8
2.7.2.2.2.1 ベンラリズマブの薬物動態 9
2.7.2.2.2.2 末梢血中好酸球数のベースラインからの変化 12
2.7.2.2.2.3 ベンラリズマブの免疫原性 12
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 13
2.7.2.3.1 母集団薬物動態解析 13
2.7.2.3.1.1 母集団薬物動態モデリング 13
2.7.2.3.1.2 吸収及び分布 16
2.7.2.3.1.3 消失 16
2.7.2.3.1.4 用量比例性 16
2.7.2.3.1.5 ベンラリズマブの薬物動態に対する内因性要因の影響 17
2.7.2.3.1.5.1 体重 17
2.7.2.3.1.5.2 抗薬物抗体 17
2.7.2.3.1.6 成人及び青少年患者と小児患者におけるベンラリズマブの薬物動態の比較 17
2.7.2.3.1.7 母集団薬物動態解析の結論 29
2.7.2.4 特別な試験 29
2.7.2.5 付録 29
参考文献 29

表目次

表 1 薬物動態、薬力学及び免疫原性を評価したベンラリズマブの臨床試験の概要 7
表 2 最終薬物動態モデル及び過去の薬物動態モデルにより推定したベンラリズマブの薬物動態パラメータの比較 14

表 3 $K_{a\ t1/2abs}$ を成人及び青少年を対象とした従来の母集団薬物動態モデルの初期推定値に固定して再推定させた TATE 試験の小児患者集団におけるベンラリズマブ母集団薬物動態解析のパラメータ推定値 18

表 4 成人及び青少年患者並びに小児患者にベンラリズマブを 10 mg Q8W 又は 30 mg Q8W 投与したときの薬物動態パラメータ（成人及び青少年患者集団は SIROCCO 試験、CALIMA 試験及び ZONDA 試験の ADA 陰性患者、小児患者集団は TATE 試験の ADA 陰性患者） 20

表 5 成人及び青少年患者並びに小児患者にベンラリズマブを 10 mg Q8W 又は 30 mg Q8W 投与したときの薬物動態パラメータ（成人及び青少年患者集団は SIROCCO 試験、CALIMA 試験及び ZONDA 試験の全患者、小児患者集団は TATE 試験の全患者） 21

表 6 成人及び青少年患者並びに小児患者にベンラリズマブを 10 mg Q8W 又は 30 mg Q8W 投与したときの薬物動態パラメータ（成人及び青少年患者集団は SIROCCO 試験、CALIMA 試験及び ZONDA 試験の ADA 陽性患者、小児患者集団は TATE 試験の ADA 陽性患者） 22

表 7 評価時点別の末梢血好酸球数（cells/μL）のベースラインからの変化率の要約統計量（安全性解析対象集団、ベースライン血中好酸球数>=300/μL） 23

表 8 評価時点別の末梢血好酸球数（cells/μL）のベースラインからの変化率の要約統計量（安全性解析対象集団、ベースライン血中好酸球数<300/μL） 26

図目次

図 1 6～11 歳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（幾何平均）の経時的推移（Day 0～28） 10

図 2 6～11 歳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（幾何平均）の経時的推移（Day 0～336） 11

図 3 用量別に色分けしたベンラリズマブの実測値と最終薬物動態モデルからの推定値の goodness-of-fit プロット 15

図 4 過去の薬物動態モデルの母集団予測値を用いた補正による血清中ベンラリズマブ濃度時間推移の視覚的事後予測性評価 16

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
ADA	Anti-drug antibodies：抗薬物抗体
CL	Clearance：クリアランス
C_{max}	Maximum drug concentration：最高血清中薬物濃度
CTD	Common technical document：医薬品製造販売承認申請資料
CV	Coefficient of variation：変動係数
IIV	Inter individual variability：個体間変動
NCA	Noncompartmental analysis：ノンコンパートメント解析
PD	Pharmacodynamic(s)：薬力学
PK	Pharmacokinetic(s)：薬物動態
PPK	Population pharmacokinetic(s)：母集団薬物動態
RSE	Relative standard error：相対標準誤差
SC	Subcutaneous(ly)：皮下
V_c	Central volume of distribution：中央コンパートメントの分布容積
V_p	Peripheral volume of distribution：末梢コンパートメントの分布容積

本概要で引用した臨床試験

本概要では評価資料である TATE（D3250C00025）試験について記載する。参考資料である CALIMA（D3250C00018）試験及び SIROCCO（D3250C00017）試験については既提出の CTD 第 2 部 2.7.2 項を参照すること。

本概要で引用した臨床試験及び PPK 解析報告書の一覧及び CTD での保存場所を下記に示した。

Study	Title	Location in Module 5
D3250C00025	An Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics and Long-term Safety of Benralizumab Administered Subcutaneously in Children with Severe Eosinophilic Asthma (TATE)	5.3.4.2
Additional Reports		
Population PK Report	Population Pharmacokinetic Analysis of Benralizumab in Pediatric Patients with Severe Eosinophilic Asthma	5.3.3.5

2.7.2.1 背景及び概観

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。現在、6～11 歳（日本：6～14 歳）の小児の重症好酸球性喘息患者を対象にベンラリズマブを開発中であり、これら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ことを目的とした、第 III 相、国際共同、非盲検、並行群間試験である TATE 試験を完了している。

臨床薬理の項では、ベンラリズマブの小児患者を対象とした TATE 試験において得られた PK、PD 及び免疫原性のデータについて言及する。

2.7.2.1.1 重症好酸球性喘息患者におけるベンラリズマブの臨床薬理

本概要では TATE 試験及び PPK 解析の結果を要約した。臨床薬理の詳細について治験総括報告書の関連する項を参照できるように、必要に応じて参照先を示した。PPK 解析は、TATE 試験の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 プロファイルを明らかにするために実施した。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 PK を成人及び青少年患者を対象とした重症喘息の臨床開発で構築した PPK モデル（2.7.2.3.1 項参照）からの予測と比較した。PPK モデルの適格性は成人及び青少年の重症喘息患者におけるベンラリズマブの PK 及び PD データへの相互参照を含んでいる（既提出の CTD 第 2 部 2.7.2 項を参照）。

2.7.2.1.2 臨床薬理試験の概要

2.7.2.1.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

小児患者における臨床開発を裏付けるための新たな非臨床試験は実施されていない。ベンラリズマブの重症喘息を対象とした開発中に実施した非臨床薬理試験は、既提出の CTD 第 2 部 2.7.2 項を参照のこと。

ヒト生体試料を用いた試験により、ベンラリズマブはヒト好酸球及び好塩基球表面上のインターロイキン-5 受容体 α サブユニット（IL-5Rα）に高い親和性で結合すること及び混合白血球中においても好酸球に選択的に結合することが示された（既提出の CTD 第 2 部 2.5.3.2 項を参照）。

2.7.2.1.2.2 臨床薬理試験

成人の重症喘息に対するベンラリズマブの開発に関する臨床薬理試験の概要は、既提出の CTD 第 2 部 2.7.2 項を参照のこと。また、ベンラリズマブの更新した PPK 解析報告書の Errata 1 も参照のこと。

本申請では、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て実施した第 III 相試験（TATE 試験）に着目している。TATE 試験における PK、PD 及び免疫原性の解析結果は 2.7.2.2.2 項に記述した。

TATE 試験に参加した小児の重症好酸球性喘息患者から得られた血清中ベンラリズマブ濃度を使用して PPK 解析を実施した。過去に重症喘息患者のデータを用いて構築した PPK モデルを使

用し、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 を評価するために必要に応じて更新した。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 試験一覧表

TATE 試験の概要を表 1 に示す。

表 1　　薬物動態、薬力学及び免疫原性を評価したベンラリズマブの臨床試験の概要

試験名 試験番号	試験デザイン	対象及び患者数	用法及び用量	目的	PD マーカー	PK、PD 及び ADA 評価時点
TATE D3250C00025	第 III 相、非盲検、並行群間試験 Part A：16 週間の投与期間 Part B：32 週間の継続投与期間	6～11 歳（日本：6～14 歳）男性及び女性の重症好酸球性喘息の患者 約 30 例（12～14 歳の日本人患者を 3 例まで追加で組入れ）	スクリーニング時の体重 35 kg 未満の 6～11 歳の患者 Part A： Day 0 及び Week 4、8 及び 16 に 10 mg SC 投与 Part B： Week 24、32 及び 40 に 10 mg SC 継続投与 スクリーニング時の体重 35 kg 以上の 6～11 歳の患者及び 12～14 歳の日本人患者 Part A： Day 0 及び Week 4、8 及び 16 に 30 mg SC 投与 Part B： Week 24、32 及び 40 に 30 mg SC 継続投与	重症の好酸球性喘息を有する 6～11 歳（日本：6～14 歳）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 及び安全性（Part A）並びに長期安全性（Part B）を評価する。	末梢血中好酸球数	PK Part A：Week 0（投与前及び投与後）、Week 1、2、4（投与前）、8（投与前）、12 及び 16（投与前） Part B：Week 24（投与前）及び 48 PD スクリーニング時（Day -28～-14） Part A：Week 4、8、12 及び 16 Part B：Week 24 及び 48 ADA Part A：Week 0、8 及び 16（いずれも投与前） Part B：Week 24（投与前）及び 48

ADA：抗薬物抗体、PD：薬力学、PK：薬物動態、SC：皮下

2.7.2.2.2 TATE 試験

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にベンラリズマブを SC 投与したときの PK、PD 及び長期安全性の評価を目的とした非盲検、並行群間試験である。

本試験は 2 パートで実施された。

- 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。

各パートで分けることはなく、全ての試験データをまとめて要約した。

スクリーニング時点で約 30 例の評価可能な 6～11 歳の小児患者を体重別（35 kg 未満又は 35 kg 以上）の 2 コホートに層別し、各コホート 8 例以上となるようにした。追加のコホートでは、12～14 歳の日本人小児患者を 3 例まで組み入れた。各コホートの患者にはベンラリズマブを下記の用法・用量で投与した。試験中、投与量の変更は認められなかった。用量設定根拠の詳細については第 5 部 5.3.5.3 項 D3250C00025 試験の用量設定根拠のシミュレーションを参照のこと。

1 スクリーニング時の体重 35 kg 未満の患者にベンラリズマブ 10 mg を Day 0、Week 4、8 及び 16（Part A）に SC 投与し、引き続きベンラリズマブ 10 mg を Week 24、32 及び 40（Part B）に SC 投与した。

2 スクリーニング時の体重 35 kg 以上の患者にベンラリズマブ 30 mg を Day 0、Week 4、8 及び 16（Part A）に SC 投与し、引き続きベンラリズマブ 30 mg を Week 24、32 及び 40（Part B）に SC 投与した。

3 スクリーニング時の年齢が 12～14 歳の日本人患者にベンラリズマブ 30 mg を Day 0、Week 4、8 及び 16（Part A）に SC 投与し、引き続きベンラリズマブ 30 mg を Week 24、32 及び 40（Part B）に SC 投与した。

ほとんどの患者において試験期間は、合計 56 週間以内であり、スクリーニング期間 28 日以内、投与期間 48 週間及び安全性の追跡調査の来院日 Week 52 で構成された。試験デザインの詳細は、TATE 試験治験総括報告書 9.1 項を参照のこと。

層別化した 6～11 歳の全ての患者 28 例にベンラリズマブ 10 又は 30 mg を投与し、安全性解析対象集団、PK 解析対象集団及び NCA 解析対象集団に含めた。また、治験薬（ベンラリズマブ 10 又は 30 mg のいずれか）を投与された 6～14 歳の全ての日本人患者 11 例を安全性解析対象集団、PK 解析対象集団及び NCA 解析対象集団に含めた。本試験における全ての患者 30 例を PPK 解析対象集団に含めた。解析対象集団の詳細は、TATE 試験治験総括報告書 10.3 項を参照のこと。

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 は、2.7.2.2.2.1 項に要約した。ベンラリズマブの PD を評価するために末梢血中好酸球数の経時的変化量を検討し、2.7.2.2.2.2 項に要約した。また、ベンラリズマブの免疫原性は、2.7.2.2.2.3 項に要約した。

2.7.2.2.2.1 ベンラリズマブの薬物動態

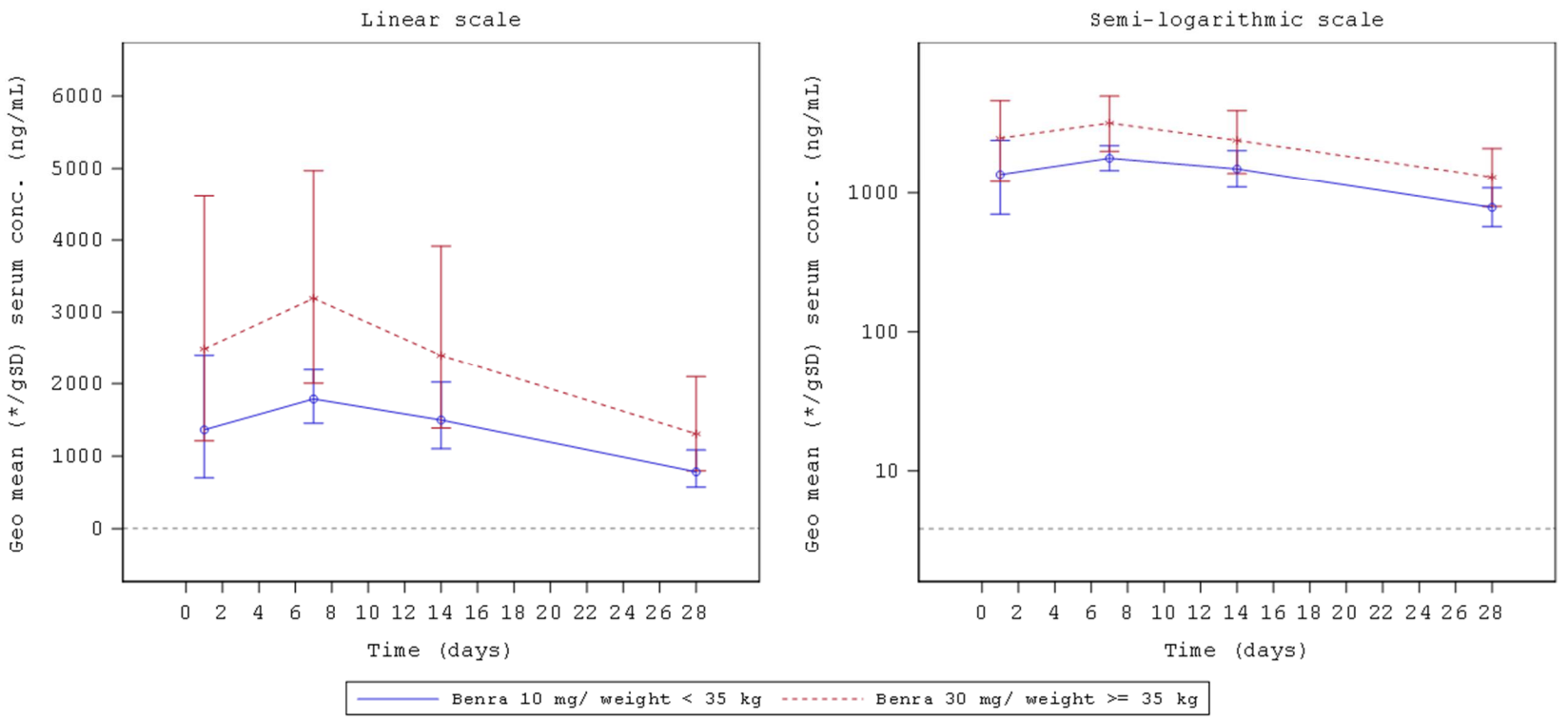
TATE 試験におけるベンラリズマブの PK の結論を以下に要約した。

6～11 歳の患者

- PK の主要評価項目であるベンラリズマブの C_{max} は 10 mg/35 kg 未満群及び 30 mg/35 kg 以上群で Day 7 までに認められ、Day 7 の血清中濃度はそれぞれ 1788.30 ng/mL 及び 3193.43 ng/mL（幾何平均）であった。
- 全体として、C_{max} 後の血清中ベンラリズマブ濃度の低下は、両群で同様の傾向を示した。予想されたように、血清中ベンラリズマブ濃度は、30 mg/35 kg 以上群において 10 mg/35 kg 未満群と比較して全ての測定時点で高かった。血清中ベンラリズマブのトラフ濃度は、両群の患者において Day 112 以降低下した。

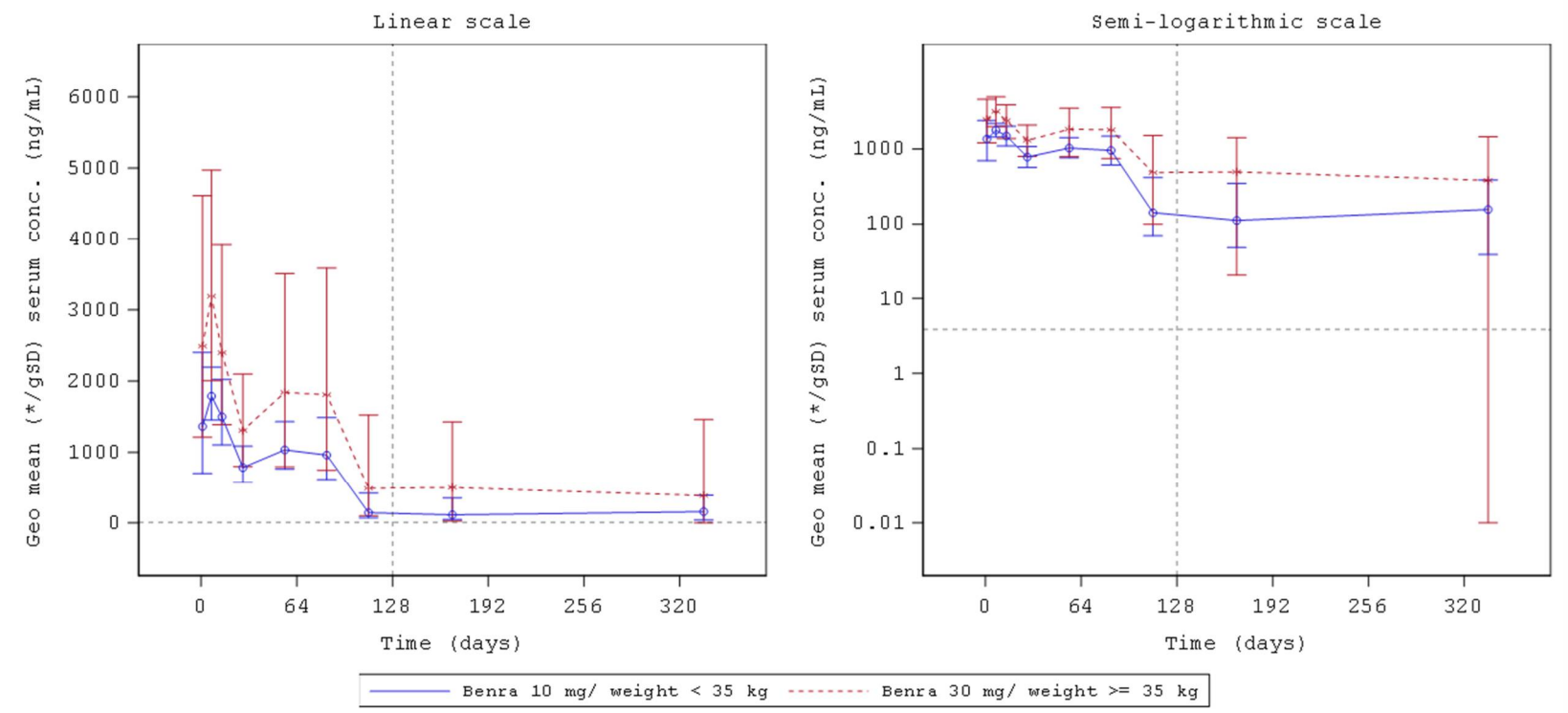
ベンラリズマブの PK の詳細は、TATE 試験治験総括報告書 11.1.1 項を参照のこと。6～11 歳の小児の重症好酸球性喘息患者における Day 0～28 及び Day 0～336 の血清中ベンラリズマブ濃度（幾何平均）をそれぞれ図 1 及び図 2 に示した。

図 1　　6～11 歳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（幾何平均）の経時的推移（Day 0～28）



Note: Lower limit of quantification = 3.86 ng/mL.
Note: Vertical line represents the geometric mean +/- gSD, where geometric mean +/- SD = exp{mean(individual log-transformed values) +/- SD(individual log transformed values)}.
Note: Nominal time was used for mean summary plots. Pre-dose time equals to zero.
Note: The dotted horizontal line in the figure indicates the LLOQ.
Note: For mean plots, <LLOQ values were excluded, and geometric summary statistics were calculated accordingly.
Benra, benralizumab; geo, geometric; gSD, geometric standard deviation; LLOQ, lower limit of quantification; SD, standard deviation
Source: Figure 14.2.1.4, TATE CSR, Module 5.3.4.2

図 2　　6～11 歳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（幾何平均）の経時的推移（Day 0～336）



Note: Lower limit of quantification = 3.86 ng/mL.

Note: Vertical line represents the geometric mean +/- gSD, where geometric mean +/- SD = exp{mean(individual log-transformed values) +/- SD(individual log transformed values)}.

Note: Nominal time was used for mean summary plots. Pre-dose time equals to zero.

Note: The dotted horizontal line in the figure indicates the LLOQ.

Note: For mean plots, <LLOQ values were excluded, and geometric summary statistics were calculated accordingly.

Note: Nominal dosing days were days 28, 56, 112, 168, 224, 280, 336, and 364.

Benra, benralizumab; geo, geometric; gSD, geometric standard deviation; LLOQ, lower limit of quantification; SD, standard deviation

Source: Figure 14.2.1.5, TATE CSR, Module 5.3.4.2

6～14 歳の日本人患者

6～14 歳の日本人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ピークは、Day 7 までに認められた。10 mg/35 kg 未満群及び 30 mg/35 kg 以上群における Day 7 の血清中濃度は、それぞれ 1791.91 ng/mL 及び 3292.61 ng/mL であり、30 mg/35 kg 以上群の方が高かった。

10 mg/35 kg 未満群及び 30 mg/35 kg 以上群の患者で血清中ベンラリズマブの推移は同様であった。ベンラリズマブのトラフ濃度は、両群の患者において Day 112 以降低下した。

2.7.2.2.2.2 末梢血中好酸球数のベースラインからの変化

TATE 試験における PD の結論を以下に要約した。

6～11 歳の患者

- 患者全体の末梢血中好酸球数のベースラインの中央値は、340.0～400.0 cells/μL の範囲内であった。最初の測定時点（Week 4）からそれ以降の測定時点における末梢血中好酸球数の中央値の範囲は、10.0～30.0 cells/μL であり、ベンラリズマブ投与後の末梢血中好酸球は、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、評価した全ての時点において 10 mg/35 kg 未満群と 30 mg/35 kg 以上群で同様であった。

6～14 歳の日本人患者

6～14 歳の日本人小児の重症好酸球性喘息患者においても、両群で投与後の全ての測定時点（Week 4～48）で末梢血中好酸球はほぼ完全に除去され、末梢血中好酸球数の中央値は 10 mg/35 kg 未満群では投与前の 435.0 cells/μL から 5.0～20.0 cells/μL に、30 mg/35 kg 以上群では 430.0 cells/μL から 5.0～20.0 cells/μL に、それぞれ減少した。

末梢血中好酸球の評価は TATE 試験治験総括報告書 11.1.2 項を参照のこと。

2.7.2.2.2.3 ベンラリズマブの免疫原性

TATE 試験の免疫原性の結論を以下に要約した。

- 患者 4 例（14.3%）で ADA が検出され、ADA が検出された 4 例全てで中和抗体陽性を示した。ADA の発現率は過去の臨床試験の結果と同程度であった。また、12～14 歳の日本人小児の重症好酸球性喘息患者において ADA は検出されなかった。
- ADA 陽性患者の血清中ベンラリズマブのトラフ濃度（中央値）は、ADA 陰性患者と比較して低かった。ADA 陽性患者 4 例中 3 例において末梢血中好酸球数は、ADA 陽性の時点、又はその後の評価時点において増加した。
- ADA の発現率と重篤な有害事象との相関は、認められなかった。

免疫原性の評価の詳細は、TATE 試験治験総括報告書 11.2.2 項を参照のこと。

ADA 及び有害事象の要約は、TATE 試験治験総括報告書 12.2.1 項を参照のこと。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

TATE 試験の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 特性を明らかにするために PPK 解析を実施した。小児の重症好酸球性喘息患者の PPK パラメータを成人及び青少年の重症喘息患者を対象とした臨床開発で構築した PPK モデルで得られた PPK パラメータと比較した。

2.7.2.3.1 母集団薬物動態解析

2.7.2.3.1.1 母集団薬物動態モデリング

成人及び青少年の重症好酸球性喘息の患者で過去に確立した一次吸収及び消失を伴う 2 コンパートメントモデルを使用して TATE 試験の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 を解析した（第 5 部 5.3.3.5 項 TATE 試験 PPK 解析報告書を参照）。成人及び青少年の重症好酸球性喘息患者における PPK 解析の詳細な記述は、既提出の CTD 第 5 部 5.3.3.5 項「母集団解析報告書」及びその Errata 1 参照のこと。また、ベンラリズマブの PPK 解析の論文（Yan et al 2019）も参照のこと。

TATE 試験における小児の重症好酸球性喘息患者の PPK 解析の結果の評価は、第 5 部 5.3.3.5 項 TATE 試験 PPK 解析報告書を参照のこと。ベンラリズマブの PK の最終モデル及び過去のモデルによるパラメータ推定値の比較を表 2 に示す。用量別に色分けしたベンラリズマブの実測値と最終 PK モデルからの推定値の goodness-of-fit プロットを図 3 に示す。

表 2　最終薬物動態モデル及び過去の薬物動態モデルにより推定したベンラリズマブの薬物動態パラメータの比較

Parameter	Final Model		Legacy Model	
	Value	RSE (%)	Value	RSE (%)
PK Parameters				
CL (L/day)	0.257	5.23	0.289	2.25
V_c (L)	3.00	2.98	3.13	3.22
Q (L/day)	0.699	5.14	0.739	5.09
V_p (L)	2.40	4.00	2.52	4.44
k_a $t_{1/2abs}$ (day)	1.95	13.1	3.56	7.22
F	0.589	(FIX)	0.589	2.51
Covariate Effect on PK Parameters				
WT on CL	0.866	3.68	0.807	4.24
ADA on CL	2.34	1.50	2.24	1.52
WT on V_c	1.01	9.76	0.803	13.3
WT on V_p	0.630	13.7	0.528	20.5
Inter-Individual Variability of PK Parameters				
IIV CL (CV)	0.240	3.63	0.241	3.73
IIV V_c (CV)	0.249	8.00	0.244	8.40
IIV Q (CV)	0.0894	(FIX)	0.0894	(FIX)
IIV V_p (CV)	0.443	5.47	0.447	5.42
IIV k_a (CV)	0.801	4.92	0.831	5.33
IIV F (CV)	0.173	10.9	0.171	11.3
RUV (CV)	0.228	13.4	0.250	2.76

Note: Due to rounding, the values for the legacy model in this table might be slightly different from the values reported in the publication from Yan et al 2019.

Note: The RSE for IIV and RUV parameters were reported on the approximate SD scale.

ADA, anti-drug antibody; CL, clearance; CV, coefficient of variation; F, bioavailability; IIV, inter-individual variability; k_a, first-order absorption rate constant; PK, pharmacokinetic(s); Q, inter-compartmental clearance; RSE, relative standard error; RUV, residual unexplained variability; SD, standard deviation; $t_{1/2}$, half-life; V_c, central volume of distribution; V_p, peripheral volume of distribution; WT, weight

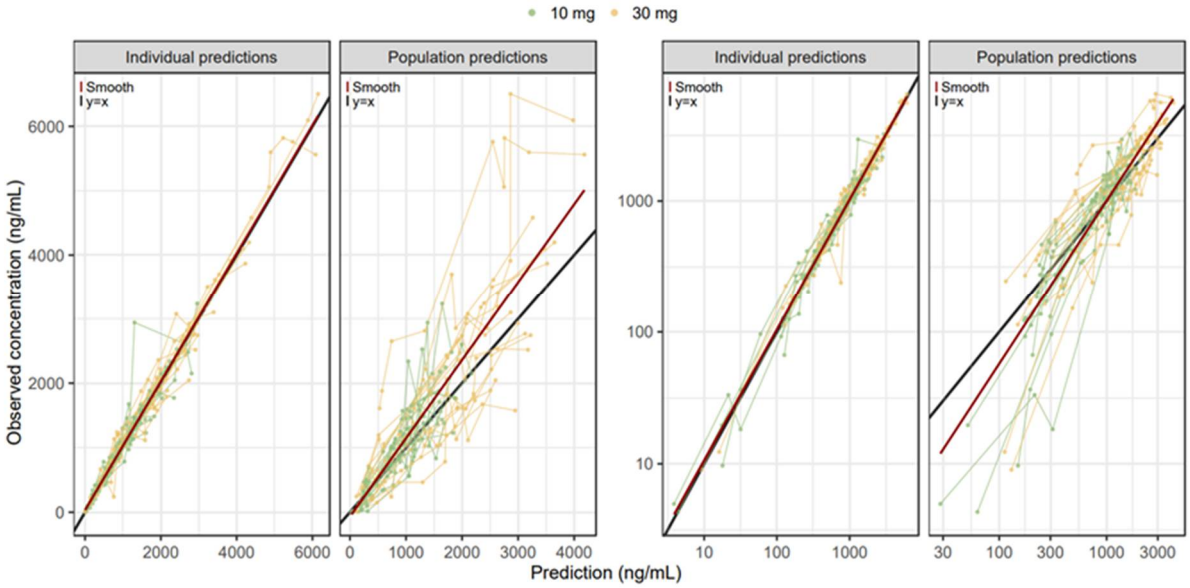
Source: Table 7, TATE PPK Report, Module 5.3.3.5

過去に構築された PPK モデルと同様に、小児の重症好酸球性喘息患者におけるベースラインの体重が、ベンラリズマブの CL、V_c 及び V_p に対する有意な共変量であり、ADA 発現がベンラリズマブの CL に対する有意な共変量であった。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 の推定値は 0.257 L/day であり、過去のモデル推定値 0.289 L/day と同程度であった（表 2 及び第 5 部 5.3.3.5 項 TATE 試験 PPK 解析報告書 5.5 項を参照）。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 の IIV（%CV）は 24.0%であり、過去のモデルによる IIV（24.1%）とほぼ一致した。一方で、k_a $t_{1/2abs}$ 並びに CL、V_c 及び V_p に対する体重効果の比例係数は、成人及び青少年の成績から推定された値とは異なる値が推定された。

モデル構築に用いたデータとモデルによる再現の妥当性を評価するために、母集団予測値を使った補正（prediction corrected regression approach）による視覚的事後予測性評価を用量別に実施した（第 5 部 5.3.3.5 項 TATE 試験 PPK 解析報告書 Figure 12 を参照）。

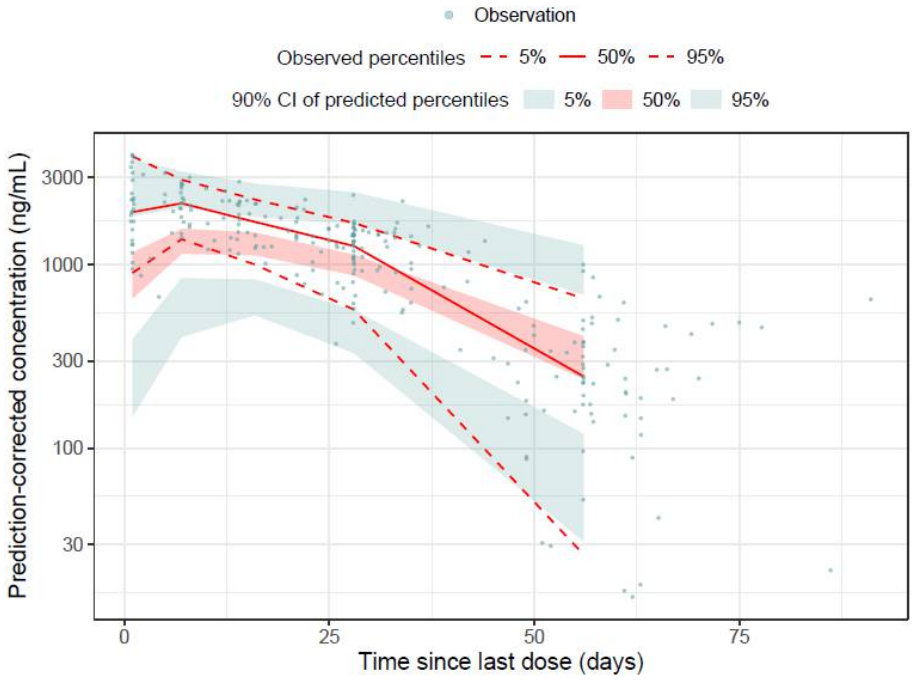
小児の重症好酸球性喘息患者における血清中ベンラリズマブ濃度（実測値）を成人及び青少年の喘息患者のデータに基づいて構築した過去の PPK モデルによる推定値と比較した。Goodness-of-fit プロットからは、PK プロファイルの最後の時点（at the end of PK profile）では、実測値と過去のモデルからの予測値がほぼ一致した（図 3）。しかしながら、小児における投与後早期の血清中本薬濃度を過小評価する可能性が示唆された（図 4）。

図 3　　用量別に色分けしたベンラリズマブの実測値と最終薬物動態モデルからの推定値の goodness-of-fit プロット



Note: Data are presented on a linear scale (left) and a logarithmic scale (right). Lines connect data points from the same patient.
Source: Figure A3-4, TATE PPK Report, Module 5.3.3.5

図 4　　過去の薬物動態モデルの母集団予測値を用いた補正による血清中ベンラリズマブ濃度時間推移の視覚的事後予測性評価



Note: Data are presented on a logarithmic scale.
Source: Figure 8, TATE PPK Report, Module 5.3.3.5

2.7.2.3.1.2　吸収及び分布

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 V_c 及び V_p の推定値は、それぞれ 3.00 L 及び 2.40 L（RSE%：それぞれ 2.98%及び 4.00%）であった。V_c 及び V_p の IIV（%CV）は、それぞれ 24.9%及び 44.3%であり、いずれの値も小児の重症好酸球性喘息患者と成人及び青少年の喘息患者で概ね類似していた（表 2 及び第 5 部 5.3.3.5 項 TATE 試験 PPK 解析報告書 5.5 項を参照）。

成人及び青少年の喘息患者におけるベンラリズマブの吸収及び分布については、既提出の CTD 第 2 部 2.7.2.3.1.2 項及び 2.7.2.3.1.3 項に要約されている。

2.7.2.3.1.3　消失

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 の推定値は 0.257 L/day（RSE%：5.23%）、CL の IIV は 24.0%であり、小児の重症好酸球性喘息患者と成人及び青少年の喘息患者で概ね類似していた（表 2 及び第 5 部 5.3.3.5 項 TATE 試験 PPK 解析報告書 5.5 項を参照）。

成人及び青少年の喘息患者におけるベンラリズマブの消失については既提出の CTD 第 2 部 2.7.2.3.1.4 項に要約されている。

2.7.2.3.1.4　用量比例性

TATE 試験において検討された用量は 2 用量のみであり、体重で層別して用量を選択したことから小児の重症好酸球性喘息患者における用量比例性を評価することは適切ではない。

成人及び青少年の喘息患者におけるベンラリズマブの用量比例性については既提出の CTD 第 2 部 2.7.2.2.3 項を参照のこと。

2.7.2.3.1.5 ベンラリズマブの薬物動態に対する内因性要因の影響

ベンラリズマブの CL に対する人種、性別、年齢及びベースラインの好酸球数の影響を検討した。新たに特定された、統計学的に有意な共変量－パラメータ関係はなかった。最終モデルには、過去のモデルで特定された同じ共変量－パラメータ関係のみを含めた（CL に対する体重及び ADA 発現、並びに V_c 及び V_p に対する体重）。

2.7.2.3.1.5.1 体重

体重が、ベンラリズマブの CL、V_c 及び V_p に対する有意な共変量として特定された（比例係数：それぞれ 0.866、1.01 及び 0.630（表 2 及び第 5 部 5.3.3.5 項 TATE 試験 PPK 解析報告書 5.5 項を参照））。

2.7.2.3.1.5.2 抗薬物抗体

ADA 発現によりベンラリズマブの CL は 2 倍に増加した（比例係数：2.34、表 2 及び第 5 部 5.3.3.5 項 TATE 試験 PPK 解析報告書 5.5 項を参照）。

2.7.2.3.1.6 成人及び青少年患者と小児患者におけるベンラリズマブの薬物動態の比較

前述の通り、$k_{a\ t1/2abs}$ 並びに CL、V_c 及び V_p に対する体重効果の比例係数に関して、小児において成人及び青少年の成績から推定された値とは異なる値が推定された。また、小児における投与後早期の血清中ベンラリズマブ濃度を過小評価する可能性が示唆された。

小児の成績を用いてモデルパラメータを再推定した最終モデルにおける $k_{a\ t1/2abs}$ が短いことの影響を評価するために、$k_{a\ t1/2abs}$ の初期推定値を既存の喘息患者におけるモデルの推定値に固定して再推定を行った。表 3 に示すように、$k_{a\ t1/2abs}$ の値を変更したことが CL、V_c 及び V_p に与える影響はごくわずかであった（表 2 との比較）。ベンラリズマブの薬物動態への影響がほとんどないこれらのわずかな違いは、母集団薬物動態解析のパラメータ推定法におけるベイジアン PRIOR を仮定したことが原因である可能性がある（Chan Kwong et al 2020）。しかしながら、既存のプールデータにおける多くの被験者数と評価点数によって少ない新しいデータの推定値を決定するのを防ぐため、既存のデータを併合した解析とは対照的である PRIOR を利用するアプローチが今回の解析においては適切と考えられた（Knebel et al 2013）。

ベンラリズマブは、臨床で用いられる典型的な IgG と同様に、広く発現しているタンパク質分解酵素によって主に細網内皮系から消失する。申請者が知る限り、成人や青年と比較して、小児でこれらの酵素の発現に違いがあるという知見はない。しかしながら、ベンラリズマブの CL は体重の増加により増加するため、小児の体格が小さいことから、同じ用量を投与したときの曝露量は成人患者よりも高くなると予測している。

成人及び青少年の成績を用いて構築した既存の喘息患者におけるモデルからの推定値と、TATE 試験の小児における推定値にわずかな違いがある。しかしながら、上記の通り詳細な評価を行った結果、既提出の CTD 第 5 部 5.3.3.5 項「母集団解析報告書」及びその Errata 1 に示したとおり、年齢が薬物動態パラメータに対する有意な共変量ではないことから、CL、V_c 及び V_p の成人及び青少年と小児のわずかな違いがベンラリズマブの臨床用量に影響を与えることはないと考えられる。

表 3 $K_{a\ t1/2abs}$ を成人及び青少年を対象とした従来の母集団薬物動態モデルの初期推定値に固定して再推定させた TATE 試験の小児患者集団におけるベンラリズマブ母集団薬物動態解析のパラメータ推定値

Parameter	Value	RSE (%)
PK Parameters		
CL (L/day)	0.263	5.17
V_c (L)	2.96	2.91
Q (L/day)	0.685	5.02
V_p (L)	2.43	3.96
k_a $t_{1/2abs}$ (day)	3.56	(FIX)
F	0.589	(FIX)
Covariate Effect on PK Parameters		
WT on CL	0.874	3.63
ADA on CL	2.35	1.45
WT on V_c	1.08	8.31
WT on V_p	0.572	14.0
Inter-Individual Variability of PK Parameters		
IIV CL (CV)	0.240	3.64
IIV V_c (CV)	0.250	8.18
IIV Q (CV)	0.0894	(FIX)
IIV V_p (CV)	0.441	5.66
IIV k_a (CV)	0.815	4.84
IIV F (CV)	0.176	11.0
RUV (CV)	0.225	13.4

Note: The RSE for IIV and RUV parameters were reported on the approximate SD scale.
ADA, anti-drug antibody; CL, clearance; CV, coefficient of variation; F, bioavailability; IIV, inter-individual variability; k_a, first-order absorption rate constant; PK, pharmacokinetic(s); Q, inter-compartmental clearance; RSE, relative standard error; RUV, residual unexplained variability; SD, standard deviation; $t_{1/2}$, half-life; V_c, central volume of distribution; V_p, peripheral volume of distribution; WT, weight

更に、成人及び青少年の喘息患者で過去に構築した母集団薬物動態モデル、並びに小児の重症好酸球性喘息患者で構築した母集団薬物動態モデルを用いて、成人及び青少年患者並びに小児患者の個々の経験的ベイズ推定値（EBE）をそれぞれ予測した。この解析に用いた成人及び青少年患者集団は SIROCCO 試験、CALIMA 試験及び ZONDA 試験の ADA 陰性患者とした。小児患者集団は TATE 試験の ADA 陰性患者とした。用法・用量は、成人及び青少年患者並びに小児患者（12～14 歳又は 6～11 歳で体重が 35 kg 以上の患者）では 30 mg Q8W、6～11 歳で体重 35 kg 未満の小児患者では 10 mg Q8W であった。$AUC_{\tau, ss}$ の算出は以下の式を用いた。

$$AUC_{\tau, ss} = DOSE*F/CL$$

F はベンラリズマブのバイオアベイラビリティを、CL は個々の CL の EBE を示す。

個々の定常状態における C_{max}（$C_{max, ss}$）は、ベンラリズマブ 6 回投与で定常状態となることを仮定して 6 回投与後の最大値を血中濃度推移から予測した。成人及び青少年患者、並びに小児患者の個々の曝露量（$AUC_{\tau, ss}$ 及び $C_{max, ss}$）、個々の終末相の消失半減期（$t_{1/2\lambda z}$）、個々の体重調整済みの全身クリアランス（$CL_{weight\ adjusted}$）及び個々の CL を表 4 に示す。個々の体重調整済みの全

身クリアランス（$CL_{weight\ adjusted}$）は、個々の CL を被験者の体重で除して算出した。個々の終末相の消失半減期（$t_{1/2\lambda z}$）は以下の式から算出した。

$$t_{1/2\lambda z} = \frac{\ln(2)}{\beta} \qquad \text{with} \qquad \beta = \frac{1}{2}\left[\frac{CL}{V_c} + \frac{Q}{V_c} + \frac{Q}{V_p} - \sqrt{\left(\frac{CL}{V_c} + \frac{Q}{V_c} + \frac{Q}{V_p}\right)^2 - 4\frac{Q}{V_p}\frac{CL}{V_c}}\right]$$

また、全体集団を対象とした薬物動態データを表 5 に、ADA 陽性の患者のみを対象とした薬物動態データを表 6 に示した。
ベンラリズマブの投与中に ADA が産生された場合、それにより CL が増加し、ベンラリズマブの曝露量が減少する可能性がある。しかしながら、ベンラリズマブの薬物動態に対するこれらの変化は、ベンラリズマブの複数の検証試験で既に実証されているように、ベンラリズマブの有効性の評価項目に最終的な影響を及ぼしていない（Chia et al 2019 及び Wang et al 2017）。

成人及び青少年を対象とした臨床試験におけるベンラリズマブの生物活性の重要な指標は、末梢血の好酸球のほぼ完全な除去である。TATE 試験では、安全性解析対象集団において、いずれの投与群でも投与後の全ての時点（4 週目から 48 週目）で、血中好酸球値はベースラインからほぼ完全に除去された。6～11 歳で体重 35 kg 未満の 10 mg 投与群では、血中好酸球値の中央値が 400.0 cells/μL から 10.0-20.0 cells/μL に低下し、12～14 歳又は 6～11 歳で体重が 35 kg 以上の 30 mg 投与群では、血中好酸球値の中央値が 340.0 cells/μL から 20.0-30.0 cells/μL に低下した。TATE 試験おける末梢血好酸球の減少率を、成人及び青少年の結果（SIROCCO 試験、CALIMA 試験及び ZONDA 試験）と比較し、表 7 及び表 8 に示す。

成人及び青少年患者と TATE 試験の小児患者では薬物動態にわずかな違いが認められた。しかしながら、TATE 試験で用いられた用法・用量は、成人及び青少年で観察されたものと同様のほぼ完全な好酸球の除去を達成するのに十分であった。

表 4 成人及び青少年患者並びに小児患者にベンラリズマブを 10 mg Q8W 又は 30 mg Q8W 投与したときの薬物動態パラメータ（成人及び青少年患者集団は SIROCCO 試験、CALIMA 試験及び ZONDA 試験の ADA 陰性患者、小児患者集団は TATE 試験の ADA 陰性患者）

PK parameter / Population	N	Dose (mg Q8W)	Mean	SD	Summary statistics				
					Median	Geometric mean	Geometric CV (%)	5th percentile	95th percentile
$AUC_{\tau,ss}$ (day·ng/mL)									
Adults/Adolescents	1531	30	60770	17430	59324.1	58317.8	29.70	35256.8	90334
All Pediatrics	26	10/30	86400	48330	65157.7	76520.6	51.10	45932.5	158055
Pediatrics dosed 10 mg	12	10	55830	12360	52876.7	54542.3	23.20	40281.1	74391
Pediatrics dosed 30 mg	14	30	112600	52550	105819	102286	47.80	56350.0	190758
$C_{max,ss}$ (ng/mL)									
Adults/Adolescents	1531	30	2105	385.1	2065	2071	18.40	1549	2794
All Pediatrics	26	10/30	3416	1813	2861	3047	49.90	1733	7285
Pediatrics dosed 10 mg	12	10	2227	514.2	2104	2175	22.80	1662	3052
Pediatrics dosed 30 mg	14	30	4436	1916	4072	4068	45.60	2213	7892
$t_{1/2\lambda z}$ (days)									
Adults/Adolescents	1531	30	15.82	4.02	15.67	15.37	24.70	10.17	21.23
All Pediatrics	26	10/30	15.24	3.25	15.30	14.89	22.70	10.02	18.68
Pediatrics dosed 10 mg	12	10	14.08	2.86	13.52	13.80	21.80	10.32	17.92
Pediatrics dosed 30 mg	14	30	16.24	3.33	16.70	15.90	22.00	11.53	20.18
$CL_{weight\ adjusted}$ (L/day/kg)									
Adults/Adolescents	1531	30	0.004049	0.0007494	0.003947	0.003985	17.70	0.003062	0.005388
All Pediatrics	26	10/30	0.003951	0.0006669	0.003822	0.003897	17.10	0.003098	0.005077
Pediatrics dosed 10 mg	12	10	0.004223	0.0005524	0.004258	0.004190	13.10	0.003489	0.005011
Pediatrics dosed 30 mg	14	30	0.003718	0.0006859	0.003650	0.003662	18.10	0.002909	0.004818
CL (L/day)									
Adults/Adolescents	1531	30	0.31	0.08477	0.2991	0.3038	25.90	0.2056	0.4735
All Pediatrics	26	10/30	0.15	0.06198	0.1343	0.1461	37.50	0.09029	0.2826
Pediatrics dosed 10 mg	12	10	0.12	0.02391	0.1177	0.1147	19.00	0.08962	0.1522
Pediatrics dosed 30 mg	14	30	0.19	0.06497	0.1726	0.1799	36.00	0.1168	0.2864

表 5 成人及び青少年患者並びに小児患者にベンラリズマブを 10 mg Q8W 又は 30 mg Q8W 投与したときの薬物動態パラメータ（成人及び青少年患者集団は SIROCCO 試験、CALIMA 試験及び ZONDA 試験の全患者、小児患者集団は TATE 試験の全患者）

PK parameter / Population	N	Dose (mg Q8W)	Summary statistics						
			Mean	SD	Median	Geometric mean	Geometric CV (%)	5th percentile	95th percentile
$AUC_{\tau,ss}$ (day·ng/mL)									
Adults/Adolescents	1773	30	55960	20460	55830	51730	44.10	21530	88950
All Pediatrics	30	10/30	78190	49690	62650	65740	65.80	24050	154000
Pediatrics dosed 10 mg	15	10	49210	17580	50710	45730	44.00	21590	73220
Pediatrics dosed 30 mg	15	30	107200	54830	97470	94490	57.50	47650	186800
$C_{max,ss}$ (ng/mL)									
Adults/Adolescents	1773	30	2022	484.2	2021	1957	27.10	1131	2792
All Pediatrics	30	10/30	3206	1772	2407	2845	50.40	1644	6926
Pediatrics dosed 10 mg	15	10	2117	511.9	1899	2064	23.30	1559	3028
Pediatrics dosed 30 mg	15	30	4295	1924	3590	3920	46.60	2229	7869
$t_{1/2\lambda z}$ (days)									
Adults/Adolescents	1773	30	14.64	14.89	15.09	13.71	40.80	5.964	21.03
All Pediatrics	30	10/30	13.79	4.841	14.38	12.60	51.70	4.260	18.62
Pediatrics dosed 10 mg	15	10	12.11	4.828	12.56	10.83	58.80	3.713	17.69
Pediatrics dosed 30 mg	15	30	15.47	4.380	16.21	14.66	39.30	8.005	19.93
$CL_{weight\ adjusted}$ (L/day/kg)									
Adults/Adolescents	1773	30	0.004824	0.002213	0.004077	0.004487	36.00	0.003082	0.01013
All Pediatrics	30	10/30	0.004955	0.002767	0.004006	0.004493	42.30	0.003129	0.01082
Pediatrics dosed 10 mg	15	10	0.005736	0.003317	0.004339	0.005138	46.80	0.003513	0.01212
Pediatrics dosed 30 mg	15	30	0.004174	0.001883	0.003665	0.003930	33.20	0.002931	0.006801
CL (L/day)									
Adults/Adolescents	1773	30	0.3757	0.19	0.3168	0.3428	41.50	0.2091	0.8095
All Pediatrics	30	10/30	0.1845	0.10	0.1413	0.1646	49.20	0.09076	0.3177
Pediatrics dosed 10 mg	15	10	0.1553	0.083	0.1196	0.1399	46.70	0.08965	0.3102
Pediatrics dosed 30 mg	15	30	0.2136	0.11	0.1753	0.1936	46.30	0.1187	0.3652

表 6 成人及び青少年患者並びに小児患者にベンラリズマブを 10 mg Q8W 又は 30 mg Q8W 投与したときの薬物動態パラメータ（成人及び青少年患者集団は SIROCCO 試験、CALIMA 試験及び ZONDA 試験の ADA 陽性患者、小児患者集団は TATE 試験の ADA 陽性患者）

PK parameter / Population	N	Dose (mg Q8W)	Mean	SD	Summary statistics				
					Median	Geometric mean	Geometric CV (%)	5th percentile	95th percentile
$AUC_{\tau,ss}$ (day·ng/mL)									
Adults/Adolescents	242	30	25550	8722	23660	24230	33.30	15000	42430
All Pediatrics	4	10/30	24850	4950	24230	24490	19.90	20150	30410
Pediatrics dosed 10 mg	3	10	22740	3183	22370	22590	14.00	20020	25720
Pediatrics dosed 30 mg	1	30	31170	NA	31170	31170	NA	31170	31170
$C_{max,ss}$ (ng/mL)									
Adults/Adolescents	242	30	1492	675.7	1336	1370	42.30	718.8	2767
All Pediatrics	4	10/30	1843	347.1	1761	1820	18.20	1549	2252
Pediatrics dosed 10 mg	3	10	1680	144.8	1727	1676	8.800	1538	1788
Pediatrics dosed 30 mg	1	30	2333	NA	2333	2333	NA	2333	2333
$t_{1/2\lambda z}$ (days)									
Adults/Adolescents	242	30	7.163	2.87	6.855	6.653	40.00	3.389	11.81
All Pediatrics	4	10/30	4.334	0.97	4.299	4.252	23.10	3.344	5.375
Pediatrics dosed 10 mg	3	10	4.218	1.16	3.914	4.117	27.20	3.310	5.339
Pediatrics dosed 30 mg	1	30	4.683	NA	4.683	4.683	NA	4.683	4.683
$CL_{weight\ adjusted}$ (L/day/kg)									
Adults/Adolescents	242	30	0.009727	0.002120	0.009518	0.009503	21.90	0.006736	0.01348
All Pediatrics	4	10/30	0.01148	0.002190	0.01079	0.01134	18.10	0.009811	0.01411
Pediatrics dosed 10 mg	3	10	0.01179	0.002572	0.01104	0.01161	21.40	0.009816	0.01429
Pediatrics dosed 30 mg	1	30	0.01055	NA	0.01055	0.01055	NA	0.01055	0.01055
CL (L/day)									
Adults/Adolescents	242	30	0.7660	0.2150	0.7408	0.7373	28.30	0.4725	1.161
All Pediatrics	4	10/30	0.3680	0.1171	0.3162	0.3562	29.00	0.2981	0.5105
Pediatrics dosed 10 mg	3	10	0.3100	0.01838	0.3013	0.3096	5.800	0.2979	0.3281
Pediatrics dosed 30 mg	1	30	0.5422	NA	0.5422	0.5422	NA	0.5422	0.5422

表 7　　評価時点別の末梢血好酸球数（cells/μL）のベースラインからの変化率の要約統計量（安全性解析対象集団、ベースライン血中好酸球数>=300/μL）

Timepoint	Statistics	SIROCCO Benra 30 mg Q8W (N=267) Percent change from baseline	CALIMA Benra 30 mg Q8W (N=290) Percent change from baseline	ZONDA Benra 30 mg Q8W (N=61) Percent change from baseline	TATE Benra 10 mg Q8W (N=10) Percent change from baseline	TATE Benra 30 mg Q8W (N=11) Percent change from baseline
Week 4	n	247	280		10	9
	Mean	-90.6	-96.4		-96.7	-93.2
	SD	38.00	16.27		2.93	8.02
	Min	-100	-100		-100	-100
	Q1	-100.0	-100.0		-99.0	-97.2
	Median	-100.0	-100.0		-97.9	-94.6
	Q3	-96.8	-98.2		-94.0	-93.3
	Max	200	58		-93	-73
Week 8	n	255	276			
	Mean	-87.7	-96.0			
	SD	90.84	17.40			
	Min	-100	-100			
	Q1	-100.0	-100.0			
	Median	-100.0	-100.0			
	Q3	-97.9	-98.1			
	Max	1275	47			
Week 12	n			56		
	Mean			-96.1		
	SD			13.85		
	Min			-100		
	Q1			-100.0		
	Median			-100.0		
	Q3			-97.4		
	Max			0		
Week 16	n				10	7

Timepoint	Statistics	SIROCCO Benra 30 mg Q8W (N=267) Percent change from baseline	CALIMA Benra 30 mg Q8W (N=290) Percent change from baseline	ZONDA Benra 30 mg Q8W (N=61) Percent change from baseline	TATE Benra 10 mg Q8W (N=10) Percent change from baseline	TATE Benra 30 mg Q8W (N=11) Percent change from baseline
	Mean				-96.7	-92.6
	SD				2.85	10.46
	Min				-100	-100
	Q1				-98.3	-98.7
	Median				-97.6	-96.1
	Q3				-95.7	-93.3
	Max				-90	-69
Week 24	n	234	259		8	9
	Mean	-90.8	-90.7		-68.7	-94.6
	SD	47.83	32.61		52.59	5.54
	Min	-100	-100		-100	-100
	Q1	-100.0	-100.0		-97.8	-98.7
	Median	-100.0	-100.0		-96.1	-97.1
	Q3	-97.0	-97.3		-43.4	-90.2
	Max	567	229		25	-84
Week 28	n			53		
	Mean			-94.6		
	SD			17.84		
	Min			-100		
	Q1			-100.0		
	Median			-100.0		
	Q3			-98.2		
	Max			0		
Week 40	n	226	262			
	Mean	-91.0	-81.5			
	SD	31.35	168.54			
	Min	-100	-100			
	Q1	-100.0	-100.0			

Timepoint	Statistics	SIROCCO Benra 30 mg Q8W (N=267) Percent change from baseline	CALIMA Benra 30 mg Q8W (N=290) Percent change from baseline	ZONDA Benra 30 mg Q8W (N=61) Percent change from baseline	TATE Benra 10 mg Q8W (N=10) Percent change from baseline	TATE Benra 30 mg Q8W (N=11) Percent change from baseline
	Median	-100.0	-100.0			
	Q3	-96.8	-97.8			
	Max	145	2600			
Week 48	n	208			10	9
	Mean	-92.2			-92.9	-95.0
	SD	31.98			11.13	3.98
	Min	-100			-100	-100
	Q1	-100.0			-98.0	-98.7
	Median	-100.0			-95.8	-94.5
	Q3	-97.1			-93.6	-92.2
	Max	273			-62	-89
Week 56	n		234			
	Mean		-92.7			
	SD		25.73			
	Min		-100			
	Q1		-100.0			
	Median		-100.0			
	Q3		-97.6			
	Max		112			

AZVAL.SM.[redacted]20[redacted].1.RF.[redacted]20[redacted], Benra = Benralizumab. N = Number of patients in treatment group. n = Number of patients included in analysis.
SIROCCO (Phase III Adult study): Scheduled assessments are Baseline, wk4, wk8, wk16, wk24, wk32, wk40, wk48 (EOT)
CALIMA (Phase III Adult study): Scheduled assessments are Baseline, wk4, wk8, wk16, wk24, wk32, wk40, wk48, wk56 (EOT)
ZONDA (Phase III Adult study): Scheduled assessments are Baseline, wk12, wk28 (EOT)
TATE (Paedatric study): Scheduled assessments are Baseline, wk4, wk8, wk12, wk16, wk24, wk48 (EOT)
Max = Maximum. Min = Minimum. SD = Standard deviation. EOT=End of Treatment
Baseline is the last non-missing measurement prior to the first dose of study treatment.
Paediatric groups includes patients aged 6-14 years who were given Benra 30mg regardless of weight.
root/cdar/d325/d3250c00025/ar/reg_defense/tlf/dev/program/er533_ef200.sas er533 ef200a.rtf [redacted]20[redacted]:18:52 ktff005

表 8　　評価時点別の末梢血好酸球数（cells/μL）のベースラインからの変化率の要約統計量（安全性解析対象集団、ベースライン血中好酸球数<300/μL）

Timepoint	Statistics	SIROCCO Benra 30 mg Q8W (N=131) Percent change from baseline	CALIMA Benra 30 mg Q8W (N=151) Percent change from baseline	ZONDA Benra 30 mg Q8W (N=12) Percent change from baseline	TATE Benra 10 mg Q8W (N=5) Percent change from baseline	TATE Benra 30 mg Q8W (N=4) Percent change from baseline
Week 4	n	114	142		5	4
	Mean	-89.9	-90.5		-91.0	-71.9
	SD	26.35	63.52		8.84	40.01
	Min	-100	-100		-100	-100
	Q1	-100.0	-100.0		-96.3	-94.1
	Median	-100.0	-100.0		-94.1	-87.5
	Q3	-95.7	-96.3		-86.7	-49.6
	Max	42	643		-78	-13
Week 8	n	117	139			
	Mean	-90.9	-93.3			
	SD	28.65	35.42			
	Min	-100	-100			
	Q1	-100.0	-100.0			
	Median	-100.0	-100.0			
	Q3	-96.4	-95.8			
	Max	80	300			
Week 12	n			9		
	Mean			-99.0		
	SD			3.10		
	Min			-100		
	Q1			-100.0		
	Median			-100.0		
	Q3			-100.0		
	Max			-91		
Week 16	n				5	4
	Mean				-92.3	-88.1

Timepoint	Statistics	SIROCCO Benra 30 mg Q8W (N=131) Percent change from baseline	CALIMA Benra 30 mg Q8W (N=151) Percent change from baseline	ZONDA Benra 30 mg Q8W (N=12) Percent change from baseline	TATE Benra 10 mg Q8W (N=5) Percent change from baseline	TATE Benra 30 mg Q8W (N=4) Percent change from baseline
	SD				7.90	9.87
	Min				-100	-94
	Q1				-100.0	-93.6
	Median				-92.6	-92.4
	Q3				-86.7	-82.5
	Max				-82	-73
Week 24	n	114	129		4	4
	Mean	-79.2	-87.6		-90.2	-69.6
	SD	55.41	44.97		3.26	24.65
	Min	-100	-100		-93	-96
	Q1	-100.0	-100.0		-93.0	-87.9
	Median	-100.0	-100.0		-90.4	-72.4
	Q3	-92.9	-94.7		-87.5	-51.3
	Max	233	253		-87	-38
Week 28	n			9		
	Mean			-97.3		
	SD			3.30		
	Min			-100		
	Q1			-100.0		
	Median			-100.0		
	Q3			-93.9		
	Max			-93		
Week 40	n	108	119			
	Mean	-75.4	-20.2			
	SD	73.71	760.40			
	Min	-100	-100			
	Q1	-100.0	-100.0			
	Median	-100.0	-100.0			

Timepoint	Statistics	SIROCCO Benra 30 mg Q8W (N=131) Percent change from baseline	CALIMA Benra 30 mg Q8W (N=151) Percent change from baseline	ZONDA Benra 30 mg Q8W (N=12) Percent change from baseline	TATE Benra 10 mg Q8W (N=5) Percent change from baseline	TATE Benra 30 mg Q8W (N=4) Percent change from baseline
	Q3	-92.6	-93.3			
	Max	400	8200			
Week 48	n	96			5	4
	Mean	-87.1			-89.5	-90.4
	SD	30.52			7.12	6.98
	Min	-100			-100	-97
	Q1	-100.0			-93.3	-96.2
	Median	-100.0			-86.7	-91.3
	Q3	-93.5			-85.2	-84.5
	Max	37			-82	-82
Week 56	n		104			
	Mean		-87.3			
	SD		36.67			
	Min		-100			
	Q1		-100.0			
	Median		-100.0			
	Q3		-94.7			
	Max		100			

AZVAL.SM.[redacted]20[redacted].1.RF.[redacted]20[redacted], Benra = Benralizumab. N = Number of patients in treatment group. n = Number of patients included in analysis.
SIROCCO (Phase III Adult study): Scheduled assessments are Baseline, wk4, wk8, wk16, wk24, wk32, wk40, wk48 (EOT)
CALIMA (Phase III Adult study): Scheduled assessments are Baseline, wk4, wk8, wk16, wk24, wk32, wk40, wk48, wk56 (EOT)
ZONDA (Phase III Adult study): Scheduled assessments are Baseline, wk12, wk28 (EOT)
TATE (Paedatric study): Scheduled assessments are Baseline, wk4, wk8, wk12, wk16, wk24, wk48 (EOT)
Max = Maximum. Min = Minimum. SD = Standard deviation. EOT=End of Treatment
Baseline is the last non-missing measurement prior to the first dose of study treatment.
Paediatric groups includes patients aged 6-14 years who were given Benra 30mg regardless of weight.
root/cdar/d325/d3250c00025/ar/reg_defense/tlf/dev/program/er533_ef200.sas er533 ef200b rtf [redacted]20[redacted]:18:52 ktff005

2.7.2.3.1.7 母集団薬物動態解析の結論

PPK 解析の結論を下記に示した。

- 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 PK モデルは実測値全体を投与群別及び体重別に適切に記述した。
- 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 PK は、体重を考慮すると成人及び青少年の喘息患者の PK とほぼ同程度であった。

2.7.2.4 特別な試験

PK 又は PD 解析に関連する特別な試験は実施しなかったため、該当する記載事項はない。

2.7.2.5 付録

該当資料なし。

参考文献

Chan Kwong et al 2020

Chan Kwong AHXP, Calvier EAM, Fabre D, Khier S. Prior information for population pharmacokinetic and pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis: overview and guidance with a focus on the NONMEM PRIOR subroutine. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2020; 47:431-46.

Chia et al 2019

Chia YL, Yan L, Yu B, Wang B, Barker P, Goldman M, et al. Relationship between benralizumab exposure and efficacy for patients with severe eosinophilic asthma. Clin Pharmacol Ther. 2019;106(2): 383-390.

Knebel et al 2013

Knebel W, Gastonguay MR, Malhotra B, El-Tahtawy A, Jen F, Gandelman K. Population Pharmacokinetics of Atorvastatin and Its Active Metabolites in Children and Adolescents With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: Selective Use of Informative Prior Distributions from Adults. J Clin Pharm. 2013;53(5):505-16.

Yan et al 2019

Yan L, Wang B, Chia YL, Roskos LK. Population pharmacokinetic modeling of benralizumab in adult and adolescent patients with asthma. Clin Pharmacokinet. 2019;58(7):943-58.

Wang et al 2017

Wang B, Yan L, Yao Z, Roskos LK. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of benralizumab in healthy volunteers and patients with asthma. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2017;6(4):249–57.

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]

2.7.3　臨床的有効性
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 5
2.7.3.1 背景及び概観 6
2.7.3.1.1 有効性の評価に用いた臨床試験 6
2.7.3.1.2 試験の概要 6
2.7.3.1.2.1 試験デザイン 6
2.7.3.1.2.2 対象被験者 7
2.7.3.1.2.3 用法・用量及び投与期間 7
2.7.3.1.2.4 有効性の評価項目 8
2.7.3.1.2.5 解析方法 8
2.7.3.1.2.5.1 主要評価項目 8
2.7.3.1.2.5.2 副次的評価項目 9
2.7.3.1.2.5.3 探索的評価項目 9
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 9
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 9
2.7.3.3.1 試験対象集団 9
2.7.3.3.1.1 患者の内訳 9
2.7.3.3.1.2 治験実施計画書からの逸脱 10
2.7.3.3.1.3 解析対象集団 10
2.7.3.3.1.4 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 11
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 12
2.7.3.3.2.1 有効性の結果 12
2.7.3.3.2.1.1 肺機能の評価 12
2.7.3.3.2.1.2 喘息症状及び喘息コントロールの評価 15
2.7.3.3.2.1.3 喘息増悪の評価 20
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 23
2.7.3.3.3.1 吸入ステロイド薬による維持療法の用量別の有効性 23
2.7.3.3.3.2 ベースライン時の血中好酸球数のカテゴリーごとの有効性 24
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 24
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 26
2.7.3.6 参考文献 27
2.7.3.7 付録 28

表目次

表 1 各群のベンラリズマブの用量（TATE 試験） 8
表 2 有効性の評価項目（TATE 試験） 8
表 3 解析対象集団（TATE 試験、全被験者） 11
表 4 測定時点ごとの気管支拡張薬投与前の FEV_1（L）（TATE 試験、安全性解析対象集団） 13
表 5 ベースライン及び Week 16、32 及び 48 の ACQ-IA スコア（TATE 試験、安全性解析対象集団） 16
表 6 Week 16、32 及び 48 における CGIC 及び PGIC-IA の改善状況（TATE 試験、安全性解析対象集団） 18
表 7 治験薬投与期間中の年間喘息増悪率（TATE 試験、安全性解析対象集団） 21
表 8 喘息増悪の回数がベースラインから減少又は増加した患者の割合 [a]（TATE 試験、安全性解析対象集団） 23
表 9 ベースライン時の血中好酸球数、ICS 維持療法の用量（中用量／高用量）及び治療前後の 1 年間あたりの喘息増悪回数の一覧（TATE 試験の 6～14 歳の全体集団、安全性解析対象集団） 29
表 10 On-treatment period における ICS 維持療法の用量別（中用量／高用量）の年間喘息増悪率（TATE 試験の 6～14 歳の全体集団、安全性解析対象集団） 31
表 11 ICS 維持療法の用量別（中用量／高用量）の測定時点ごとの気管支拡張薬投与前の FEV_1（L）（TATE 試験の 6～14 歳の全体集団、安全性解析対象集団） 55
表 12 ICS 維持療法の用量別（中用量／高用量）の測定時点ごとの末梢血中好酸球数（cells/μL）（TATE 試験の 6～14 歳の全体集団、安全性解析対象集団） 61
表 13 ICS 維持療法の用量別（中用量／高用量）の測定時点ごとの ACQ-IA スコア（TATE 試験の 6～14 歳の全体集団、安全性解析対象集団） 67
表 14 ICS 維持療法の用量別（中用量／高用量）の測定時点ごとの CGIC 及び PGIC-IA スコアの改善状況（TATE 試験の 6～14 歳の全体集団、安全性解析対象集団） 76
表 15 On-treatment period におけるベースライン時の好酸球数別の年間喘息増悪率（TATE 試験の 6～14 歳の全体集団、安全性解析対象集団） 88
表 16 ベースライン時の好酸球数別の測定時点ごとの気管支拡張薬投与前の FEV_1（L）（TATE 試験の 6～14 歳の全体集団、安全性解析対象集団） 112
表 17 ベースライン時の好酸球数別の測定時点ごとの ACQ-IA スコア（TATE 試験の 6～14 歳の全体集団、安全性解析対象集団） 118
表 18 ベースライン時の好酸球数別の測定時点ごとの CGIC 及び PGIC-IA スコアの改善状況（TATE 試験の 6～14 歳の全体集団、安全性解析対象集団） 127

図目次

図 1　試験のフローチャート（TATE 試験） 7
図 2　患者の内訳（TATE 試験） 10
図 3　CDC 成長曲線に基づく 6～11 歳の体重分布 25
図 4　6～11 歳で体重 35 kg 未満の小児患者にベンラリズマブ 10 mg を投与したとき及び体重 40 kg 以上の成人患者にベンラリズマブ 30 mg を投与したときの血清中濃度経時的推移の 95%予測区間 26

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
AAER	Annualized asthma exacerbation rate：年間喘息増悪率
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
CDC	Centres for Disease Control and Prevention
CGIC	Clinical Global Impression of Change：臨床医による全般的変化の評価
CTD	Common Technical Document：医薬品製造販売承認申請資料
DXD/WD	Early discontinuation/ early withdrawal：早期中止／早期脱落
ED	Emergency department：救急部
FEV_1	Forced expiratory volume in 1 second：1 秒量
FVC	Forced vital capacity：努力肺活量
GINA	Global Initiative for Asthma
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
IgG	Immunoglobulin G：免疫グロブリン G
LABA	Long-acting β_2-agonist：長時間作用性 β_2 刺激薬
PD	Pharmacodynamics：薬力学
PEF	Peak expiratory flow：ピークフロー
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
PN	Predicted normal：予測正常値
Q4W	Every 4 weeks：4 週に 1 回投与
Q8W	Every 4 weeks for the first 3 doses followed by every 8 weeks thereafter：最初の 3 回までは 4 週に 1 回投与、その後は 8 週に 1 回投与
SC	Subcutaneous(ly)：皮下
SD	Standard deviation：標準偏差

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性の評価に用いた臨床試験

本医療用医薬品の承認事項一部変更承認申請では、「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）（ICH E11）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）（ICH E11 (R1)）の考え方を活用し、小児気管支喘息患者を対象とした PK/PD/安全性試験（D3250C00025 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 12 歳以上の青少年及び成人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のデータ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を評価した。初回申請時に提出済の CALIMA 試験及び SIROCCO 試験は、本申請では参考資料と位置付け、これら試験の詳細については既提出の CTD 各項への参照にとどめた。CALIMA 試験及び SIROCCO 試験の有効性の結果については、初回申請 CTD の臨床概要 2.7.3 項を参照のこと。

小児喘息患者を対象とした第 III 相、非盲検、並行群間試験である TATE 試験では、ベンラリズマブの有効性を副次的評価項目及び探索的評価項目として評価した。

2.7.3.1.2 試験の概要

TATE 試験の概略を以下に要約した。CALIMA 試験及び SIROCCO 試験の概略については、初回申請 CTD の臨床概要 2.7.3.1 項を参照のこと。

2.7.3.1.2.1 試験デザイン

TATE 試験のデザインを図 1 に示す。

本試験は、重症の好酸球性喘息の 6～11 歳の小児 30 例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。12～14 歳の日本人患者を最大 3 例まで追加で組み入れる計画とした。

本試験は Part A 及び Part B の 2 パートで実施した。

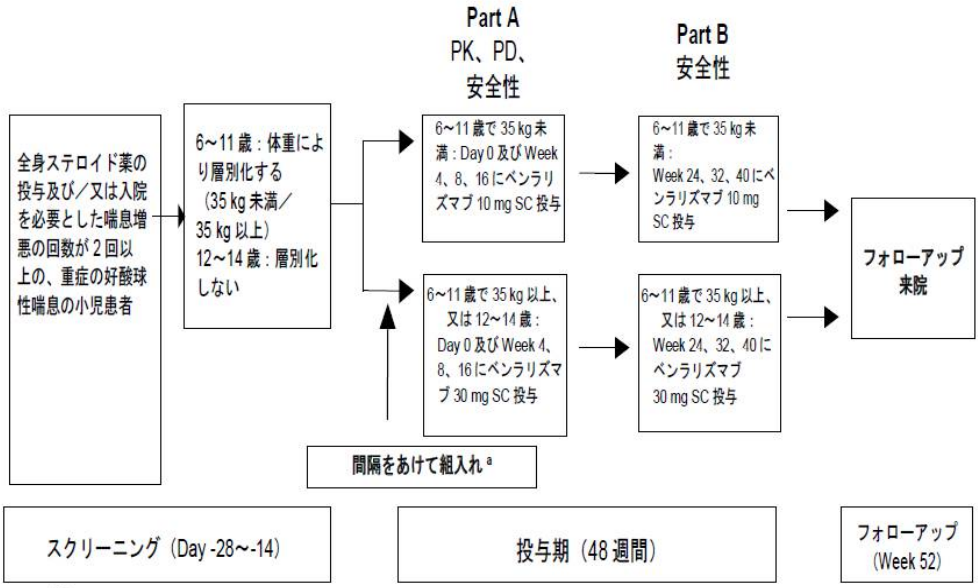
- Part A：16 週間の投与期間で構成され、ベンラリズマブの PK/PD 及び安全性を評価した。
- Part B：32 週間の継続投与期間で構成され、ベンラリズマブの安全性を評価した。

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。

6～11 歳の患者は間隔をあけて組み入れた。まず、体重 35 kg 未満の 4 例と体重 35 kg 以上の 4 例を Part A に組み入れ、終了後、Part B に移行させた。各投与群／体重群（10 mg/35 kg 未満群及び 30 mg/35 kg 以上群）の最初の 4 例が Part A を完了し、安全性審査委員会が、これらの各群最初の評価可能な患者 4 例から得られた Part A の PK 及び安全性データを評価した後、各群残りの患者の投与を開始した。

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（TATE 試験）



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

2.7.3.1.2.2　　対象被験者

TATE 試験では、Visit 1 の 12 か月以上前から各国／地域のガイドライン（米国では GINA、日本では小児気管支喘息治療・管理ガイドライン）に従って重症の好酸球性喘息と診断されている、年齢 6～11 歳（日本では 6～14 歳）の患者（男性又は女性）を組み入れた。患者は、Visit 1 前の 12 か月以内に ICS を使用していたにも関わらず全身ステロイド薬及び／又は入院を必要とする喘息増悪が 2 回以上確認されている、もしくは、ICS を使用していたにも関わらず Visit 1 前の 12 か月の中で 3 か月以上の間、喘息コントロールを維持するために継続的な経口ステロイド維持投与が必要であった者とした。本試験は、各群が 8 例以上となるように 6～11 歳の 30 例の評価可能な患者を組み入れることとした。

重症の好酸球性喘息（Visit 1 時点の末梢血中好酸球数が 150 cells/μL 以上）と診断され、ICS（各国／地域のガイドラインに基づく高用量又は中用量）の維持療法を必要としたことが記録されている患者を本試験に組み入れた。さらに、患者は、Visit 1 の 3 か月以上前から、吸入 LABA、ロイコトリエン受容体拮抗薬、長時間作用性抗コリン薬又はテオフィリン等の追加長期管理薬を 1 種類以上使用している者とした。また、患者は、Visit 1 又は 2（治験薬の初回投与前）のいずれかの時点で、FEV_1 が正常予測値の 110%以下、又は FEV_1/FVC 比が 0.8 以下であることとした。

2.7.3.1.2.3　　用法・用量及び投与期間

ベンラリズマブは、単回使用の注射剤として SC 投与された。各群のベンラリズマブの用量を表 1 に示す。

表 1　　各群のベンラリズマブの用量（TATE 試験）

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。

2.7.3.1.2.4　　有効性の評価項目

有効性の評価項目を表 2 に示す。

表 2　　有効性の評価項目（TATE 試験）

副次的目的	評価項目
肺機能に対するベンラリズマブの影響を評価する	Week 4、8、12 及び 16（Part A）並びに Week 24 及び 48（Part B）におけるベンラリズマブ投与前（該当する場合）と気管支拡張薬投与前の FEV_1 のベースラインからの変化量
喘息症状及び喘息コントロール指標に対するベンラリズマブの効果を評価する	スクリーニング時、Week 1、2、4、8、12、16（Part A）及び Week 24、32、40、48、フォローアップ時（Part B）における ACQ-IA スコアのベースラインからの変化量 Week 16（Part A）、Week 24、32 及び 48（Part B）並びに DXD/WD 来院時に測定した PGIC-IA Week 16（Part A）、Week 24、32 及び 48（Part B）並びに DXD/WD 来院時に測定した CGIC
探索的目的	**評価項目**
発現した増悪について評価する	年間喘息増悪率（AAER）

2.7.3.1.2.5　　解析方法

TATE 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。

有効性を含む 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。

2.7.3.1.2.5.1　　主要評価項目

TATE 試験の主要目的はベンラリズマブ SC 投与時の PK 及び PD を評価することであった。なお、主要評価項目に該当する有効性の評価項目はなかった。

2.7.3.1.2.5.2 副次的評価項目

2.7.3.1.2.5.2.1 スパイロメトリー

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／体重群ごとに記述統計量を用いて要約した。

2.7.3.1.2.5.2.2 喘息コントロール質問票

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。

2.7.3.1.2.5.2.3 全般的変化の評価質問票

各来院時の PGIC-IA 及び CGIC スコアを、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。

2.7.3.1.2.5.3 探索的評価項目

2.7.3.1.2.5.3.1 年間喘息増悪率

投与期間中に発現した増悪（ED 受診又は入院と関連する増悪回数を含む）を、投与群／体重群ごとに記述的に要約する。要約統計量として AAER を、時間ベースのリスクアプローチにより、以下の式から算出した。

*AAER = 365.25*総増悪回数/（増悪）リスクのある総投与期間（日）*

また、増悪が少なくとも 1 回発現した被験者数を要約した。初回増悪までの期間を記述するために、カプラン・マイヤー曲線も検討することとした。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

TATE 試験の主要目的に関する結果の要約については、臨床概要 2.7.2.2.2 項を参照のこと。CALIMA 試験及び SIROCCO 試験の結果の要約については、初回申請 CTD の臨床概要 2.7.3.2 項を参照のこと。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

TATE 試験の有効性の結果を以下に要約した。CALIMA 試験及び SIROCCO 試験の結果については、初回申請 CTD の臨床概要 2.7.3.3 項を参照のこと。

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 患者の内訳

<u>6～11 歳の患者</u>

6～11 歳の重症喘息患者 39 例が登録され、そのうち 11 例がスクリーニングで除外された。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。

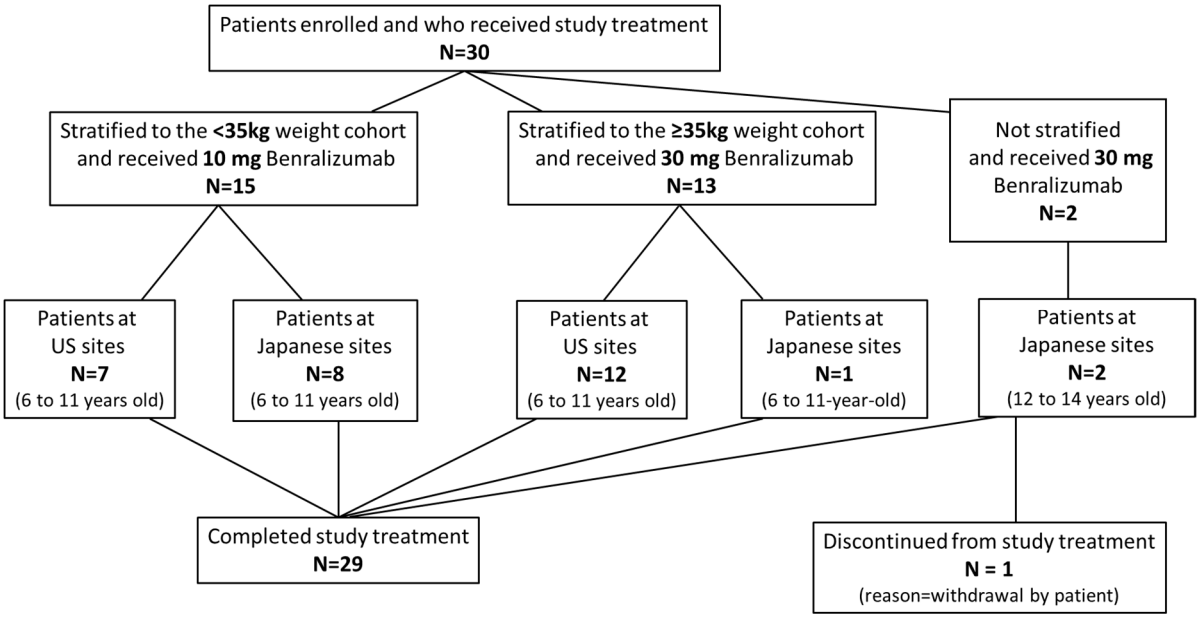
6～14 歳の日本人患者

6～14 歳の日本人重症喘息患者 13 例が登録され、そのうち 2 例がスクリーニングで除外された。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、10 例（90.9%）が治験薬投与を完了し、登録時に 1[redacted] 歳であった 30 mg/35 kg 以上群の 1 例（9.1%）は、患者の希望により治験薬投与を早期に中止し、親／代諾者の希望により治験を中止した。

TATE 試験の患者の内訳を図 2 に示す。

図 2　　患者の内訳（TATE 試験）



Source: Listing 16.2.1.1, TATE CSR, Module 5.3.4.2.1
N, number of patients in that category; US, United States

2.7.3.3.1.2　治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの重要な逸脱が 6 例（20.0%）で報告された。最も多く報告された項目は「適格性と参加基準」であり、2 例（6.7%）で報告された（10 mg/35 kg 未満群及び 30 mg/35 kg 以上群で各 1 例）。

2.7.3.3.1.3　解析対象集団

各解析対象集団の該当患者数を表 3 に示す。

6～11 歳の患者

いずれかの群（10 mg/35 kg 未満群又は 30 mg/35 kg 以上群）に割り付けられた 6～11 の患者 28 例全てが、安全性解析対象集団、PK 解析対象集団及びノンコンパートメント解析対象集団に採用された。

6～14 歳の日本人患者

いずれかの群（10 mg/35 kg 未満群又は 30 mg/35 kg 以上群）に割り付けられた 6～14 歳の日本人患者 11 例全てが、安全性解析対象集団、PK 解析対象集団及びノンコンパートメント解析対象集団に採用された。

表 3　　解析対象集団（TATE 試験、全被験者）

	Number of patients								
	Age 6 – 11 years			Age 6 – 14 years			Age 6 – 14 years, Japan		
	Benra 10 mg/ W<35kg	Benra 30 mg/ W≥35kg	Total	Benra 10 mg/ W<35kg	Benra 30 mg/ W≥35kg	Total	Benra 10 mg/ W<35kg	Benra 30 mg/ W≥35kg	Total
Patients enrolled [a]	-	-	39	-	-	42	-	-	13
Patients included in safety analysis set	15	13	28	15	15	30	8	3	11
Patients included in PK analysis set	15	13	28	15	15	30	8	3	11
Patients included in NCA set	15	13	28	15	15	30	8	3	11

Benra, benralizumab; IP, investigational product, NCA, non-compartmental analysis; PK, pharmacokinetic; W, weight.

[a] Informed consent received.

Notes: Safety analysis set comprised all patients who received at least one dose of benralizumab, irrespective of their protocol adherence, and continued participation in the study. Pharmacokinetic analysis set comprised all patients who received at least 1 dose of benralizumab and from whom PK blood samples were not assumed to be affected by factors such as protocol violations and who had at least one quantifiable serum PK concentration post-first IP dose. Non-compartmental analysis set comprised all patients who received the first dose of benralizumab and from whom PK blood samples were not assumed to be affected by factors such as protocol violations and who had at least 3 quantifiable serum PK observations post-first dose on Days 1,7, 14, and 28.

Benra 30 mg/W ≥35 kg group includes Japanese patients aged 12 to 14 years who were given benralizumab 30 mg regardless of weight.

Source: Table 14.1.4.1, Table 14.1.4.2, and Table 14.1.4.3, TATE CSR, Module 5.3.4.2.1.

2.7.3.3.1.4　　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

有効性データの解析は、安全性解析対象集団を対象として行った。安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性については、臨床概要 2.7.4.1.3 項を参照のこと。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 有効性の結果

2.7.3.3.2.1.1 肺機能の評価

FEV_1 の測定時点ごとの結果を表 4 に示す。

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。

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。

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。

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%）。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。

表 4　　測定時点ごとの気管支拡張薬投与前の FEV_1（L）（TATE 試験、安全性解析対象集団）

Time Point & Statistics or category	Age 6 – 11 years			Age 6 – 14 years			Age 6 – 14 years, Japan		
	Benra 10 mg/ W <35 kg (N=15)	Benra 30 mg/ W ≥35 kg (N=13)	Total (N=28)	Benra 10 mg/ W <35 kg (N=15)	Benra 30 mg/ W ≥35 kg (N=15)	Total (N=30)	Benra 10 mg/ W <35 kg (N=8)	Benra 30 mg/ W ≥35 kg (N=3)	Total (N=11)
Baseline									
n	15	12	27	15	14	29	8	3	11
Mean (SD)	1.541 (0.3592)	1.691 (0.4224)	1.608 (0.3882)	1.541 (0.3592)	1.804 (0.4868)	1.668 (0.4386)	1.568 (0.3992)	2.360 (0.2623)	1.784 (0.5122)
Week 4 [Change from baseline]									
n [n]	15 [15]	13 [12]	28 [27]	15 [15]	14 [13]	29 [28]	8 [8]	2 [2]	10 [10]
Mean (SD)	1.516 (0.3368) [-0.025 (0.1997)]	1.790 (0.4122) [0.139 (0.3657)]	1.643 (0.3921) [0.048 (0.2916)]	1.516 (0.3368) [-0.025 (0.1997)]	1.804 (0.3996) [0.103 (0.3736)]	1.655 (0.3903) [0.034 (0.2949)]	1.476 (0.3457) [-0.091 (0.1482)]	2.025 (0.0495) [-0.195 (0.1909)]	1.586 (0.3831) [-0.112 (0.1518)]
Week 8 [Change from baseline]									
n [n]	15 [15]	13 [12]	28 [27]	15 [15]	15 [14]	30 [29]	8 [8]	3 [3]	11 [11]
Mean (SD)	1.454 (0.2845) [-0.087 (0.2634)]	1.718 (0.3096) [0.048 (0.3125)]	1.577 (0.3204) [-0.027 (0.2888)]	1.454 (0.2845) [-0.087 (0.2634)]	1.800 (0.3748) [0.020 (0.3007)]	1.627 (0.3713) [-0.036 (0.2822)]	1.406 (0.2384) [-0.161 (0.3206)]	2.243 (0.3265) [-0.117 (0.1422)]	1.635 (0.4626) [-0.149 (0.2765)]
Week 16 [Change from baseline]									
n [n]	11 [11]	8 [7]	19 [18]	11 [11]	9 [8]	20 [19]	6 [6]	2 [2]	8 [8]
Mean (SD)	1.515 (0.3258) [-0.001 (0.2434)]	1.643 (0.4834) [-0.119 (0.2435)]	1.569 (0.3924) [-0.047 (0.2434)]	1.515 (0.3258) [-0.001 (0.2434)]	1.663 (0.4565) [-0.165 (0.2609)]	1.582 (0.3864) [-0.070 (0.2575)]	1.473 (0.3051) [-0.042 (0.3171)]	1.990 (0.2263) [-0.230 (0.3677)]	1.603 (0.3619) [-0.089 (0.3142)]
Week 24 [Change from baseline]									
n [n]	14 [14]	12 [11]	26 [25]	14 [14]	13 [12]	27 [26]	8 [8]	2 [2]	10 [10]
Mean (SD)	1.620 (0.3671)	1.764 (0.4325)	1.687 (0.3972)	1.620 (0.3671)	1.719 (0.4447)	1.668 (0.4015)	1.566 (0.4302)	1.620 (0.6223)	1.577 (0.4330)

Time Point & Statistics or category	Age 6 – 11 years			Age 6 – 14 years			Age 6 – 14 years, Japan		
	Benra 10 mg/ W <35 kg (N=15)	Benra 30 mg/ W ≥35 kg (N=13)	Total (N=28)	Benra 10 mg/ W <35 kg (N=15)	Benra 30 mg/ W ≥35 kg (N=15)	Total (N=30)	Benra 10 mg/ W <35 kg (N=8)	Benra 30 mg/ W ≥35 kg (N=3)	Total (N=11)
	[0.068 (0.2650)]	[0.114 (0.4066)	[0.088 (0.3278)]	[0.068 (0.2650)]	[0.009 (0.5303)]	[0.041 (0.4014)]	[-0.001 (0.2341)]	[-0.600 (0.7637)]	[-0.121 (0.4137)]
Week 48 (EOT) [Change from baseline]									
n [n]	15 [15]	13 [12]	28 [27]	15 [15]	14 [13]	29 [28]	8 [8]	2 [2]	10 [10]
Mean (SD)	1.545 (0.4372) [0.003 (0.3412)]	2.057 (0.4744) [0.425 (0.4395)]	1.783 (0.5166) [0.191 (0.4359)]	1.545 (0.4372) [0.003 (0.3412)]	2.109 (0.4951) [0.428 (0.4209)]	1.817 (0.5400) [0.200 (0.4308)]	1.571 (0.4396) [0.004 (0.4062)]	2.505 (0.3889) [0.285 (0.2475)]	1.758 (0.5675) [0.060 (0.3863)]

Benra, benralizumab; EOT, end of treatment; FEV_1, forced expiratory volume in 1 second; N, number of patients in treatment group; n, number of patients included in analysis; SD, standard deviation; W, weight.

Notes: Baseline was the last non-missing measurement prior to the first dose of study treatment.

Refer to the source tables for changes from baseline results at each time point.

Source: Table 14.2.3.2.1, Table 14.2.3.2.2, and Table 14.2.3.2.3, TATE CSR, Module 5.3.4.2.1

2.7.3.3.2.1.2 喘息症状及び喘息コントロールの評価

ACQ-IA の結果

ACQ-IA の評価時点ごとのスコアを表 5 に示す。

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。

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。

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）。

表 5　　ベースライン及び Week 16、32 及び 48 の ACQ-IA スコア（TATE 試験、安全性解析対象集団）

Time Point & Statistics or category	Age 6 – 11 years			Age 6 – 14 years			Age 6 – 14 years, Japan		
	Benra 10 mg/ W <35 kg (N=15)	Benra 30 mg/ W ≥35 kg (N=13)	Total (N=28)	Benra 10 mg/ W <35 kg (N=15)	Benra 30 mg/ W ≥35 kg (N=15)	Total (N=30)	Benra 10 mg/ W <35 kg (N=8)	Benra 30 mg/ W ≥35 kg (N=3)	Total (N=11)
Baseline									
n	15	13	28	15	15	30	8	3	11
Mean (SD)	1.26 (0.919)	2.09 (1.193)	1.64 (1.118)	1.26 (0.919)	2.09 (1.202)	1.67 (1.133)	1.17 (0.934)	1.78 (1.357)	1.33 (1.030)
Week 16 [Change from baseline]									
n [n]	15 [15]	12 [12]	27 [27]	15 [15]	13 [13]	28 [28]	8 [8]	2 [2]	10 [10]
Mean (SD)	0.63 (0.658) [-0.62 (0.890)]	0.86 (0.784) [-1.18 (1.717)]	0.73 (0.712) [-0.87 (1.324)]	0.63 (0.658) [-0.62 (0.890)]	0.88 (0.756) [-1.06 (1.696)]	0.75 (0.703) [-0.83 (1.319)]	0.81 (0.804) [-0.35 (0.828)]	1.00 (0.236) [0.00 (0.471)]	0.85 (0.718) [-0.28 (0.762)]
Week 32 [Change from baseline]									
n [n]	15 [15]	13 [13]	28 [28]	15 [15]	14 [14]	29 [29]	8 [8]	2 [2]	10 [10]
Mean (SD)	0.68 (0.760) [-0.58 (1.056)]	0.63 (0.888) [-1.46 (1.149)]	0.65 (0.806) [-0.99 (1.169)]	0.68 (0.760) [-0.58 (1.056)]	0.68 (0.873) [-1.32 (1.222)]	0.68 (0.802) [-0.94 (1.181)]	0.96 (0.942) [-0.21 (1.034)]	0.67 (0.943) [-0.33 (1.179)]	0.90 (0.896) [-0.23 (0.994)]
Week 48 (EOT) [Change from baseline]									
n [n]	14 [14]	12 [12]	26 [26]	14 [14]	13 [13]	27 [27]	8 [8]	2 [2]	10 [10]
Mean (SD)	0.69 (0.739) [-0.56 (1.252)]	0.65 (0.672) [-1.36 (1.369)]	0.67 (0.695) [-0.93 (1.343)]	0.69 (0.739) [-0.56 (1.252)]	0.62 (0.658) [-1.31 (1.324)]	0.65 (0.689) [-0.92 (1.318)]	0.71 (0.899) [-0.46 (1.408)]	0.08 (0.118) [-0.92 (0.354)]	0.58 (0.836) [-0.55 (1.262)]

ACQ-IA, Interviewer-administered asthma control questionnaire; Benra, benralizumab; EOT, end of treatment; N, number of patients in treatment group; n, number of patients included in analysis; SD, standard deviation; W, weight.

Notes: Baseline was the last non-missing measurement prior to the first dose of study treatment. The ACQ-IA score was computed as the unweighted mean of the responses to the 6 questions on asthma symptoms (night-time waking, symptoms on waking, activity limitation, shortness of breath, and wheezing) and use of short-acting β2 agonist (SABA). Scores range from 0 (totally controlled) to 6 (severely uncontrolled). If response to any of the questions was missing, the ACQ-IA score was missing.

Refer to the source tables for changes from baseline results at each time point.

Source: Table 14.2.3.4.1, Table 14.2.3.4.2, and Table 14.2.3.4.3, TATE CSR, Module 5.3.4.2.1

CGIC 及び PGIC-IA の結果

CGIC 及び PGIC-IA の評価時点の改善状況を表 6 に示す。

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。

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。

表 6　　Week 16、32 及び 48 における CGIC 及び PGIC-IA の改善状況（TATE 試験、安全性解析対象集団）

Time Point & Category	Number of patients (%)								
	Age 6 – 11 years			Age 6 – 14 years			Age 6 – 14 years, Japan		
	Benra 10 mg/ W <35 kg (N=15)	Benra 30 mg/ W ≥35 kg (N=13)	Total (N=28)	Benra 10 mg/ W <35 kg (N=15)	Benra 30 mg/ W ≥35 kg (N=15)	Total (N=30)	Benra 10 mg/ W <35 kg (N=8)	Benra 30 mg/ W ≥35 kg (N=3)	Total (N=11)
CGIC Responder Status									
Week 16									
Improved	13 (86.7)	11 (91.7)	24 (88.9)	13 (86.7)	12 (85.7)	25 (86.2)	7 (87.5)	2 (66.7)	9 (81.8)
Much improved	8 (53.3)	9 (75.0)	17 (63.0)	8 (53.3)	9 (64.3)	17 (58.6)	4 (50.0)	1 (33.3)	5 (45.5)
Very much improved	3 (20.0)	5 (41.7)	8 (29.6)	3 (20.0)	5 (35.7)	8 (27.6)	N/A	N/A	N/A
Week 32									
Improved	12 (85.7)	13 (100.0)	25 (92.6)	12 (85.7)	14 (100.0)	26 (92.9)	6 (75.0)	2 (100.0)	8 (80.0)
Much improved	10 (71.4)	12 (92.3)	22 (81.5)	10 (71.4)	13 (92.9)	23 (82.1)	4 (50.0)	2 (100.0)	6 (60.0)
Very much improved	7 (50.0)	6 (46.2)	13 (48.1)	7 (50.0)	6 (42.9)	13 (46.4)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (10.0)
Week 48 (EOT)									
Improved	15 (100.0)	13 (100.0)	28 (100.0)	15 (100.0)	14 (100.0)	29 (100.0)	8 (100.0)	2 (100.0)	10 (100.0)
Much improved	8 (53.3)	11 (84.6)	19 (67.9)	8 (53.3)	12 (85.7)	20 (69.0)	3 (37.5)	2 (100.0)	5 (50.0)
Very much improved	5 (33.3)	6 (46.2)	11 (39.3)	5 (33.3)	6 (42.9)	11 (37.9)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (10.0)
PGIC-IA Responder Status									
Week 16									
Improved	13 (86.7)	12 (100.0)	25 (92.6)	13 (86.7)	13 (92.9)	26 (89.7)	7 (87.5)	2 (66.7)	9 (81.8)
Much improved	10 (66.7)	10 (83.3)	20 (74.1)	10 (66.7)	11 (78.6)	21 (72.4)	5 (62.5)	2 (66.7)	7 (63.6)
Very much improved	4 (26.7)	8 (66.7)	12 (44.4)	4 (26.7)	9 (64.3)	13 (44.8)	1 (12.5)	1 (33.3)	2 (18.2)
Week 32									
Improved	12 (80.0)	12 (92.3)	24 (85.7)	12 (80.0)	13 (92.9)	25 (86.2)	6 (75.0)	2 (100.0)	8 (80.0)
Much improved	12 (80.0)	10 (76.9)	22 (78.6)	12 (80.0)	11 (78.6)	23 (79.3)	6 (75.0)	2 (100.0)	8 (80.0)
Very much improved	8 (53.3)	9 (69.2)	17 (60.7)	8 (53.3)	10 (71.4)	18 (62.1)	3 (37.5)	2 (100.0)	5 (50.0)
Week 48 (EOT)									
Improved	13 (86.7)	12 (92.3)	25 (89.3)	13 (86.7)	13 (92.9)	26 (89.7)	6 (75.0)	2 (100.0)	8 (80.0)
Much improved	9 (60.0)	10 (76.9)	19 (67.9)	9 (60.0)	11 (78.6)	20 (69.0)	4 (50.0)	2 (100.0)	6 (60.0)
Very much improved	9 (60.0)	9 (69.2)	18 (64.3)	9 (60.0)	10 (71.4)	19 (65.5)	4 (50.0)	2 (100.0)	6 (60.0)

Benra, benralizumab; CGIC, Clinician global impression of change; EOT, end of treatment; N, number of patients in treatment group; N/A, not applicable; PGIC-IA, Interviewer-administered patient global impression of change; W, weight.

Notes: CGIC=PGIC-IA indicates agreement between CGIC and PGIC-IA assessments of response to treatment at the same visit. CGIC and PGIC-IA instruments were used for an overall evaluation of response to treatment, conducted separately by the Investigator and by the patient. Administered by trained individuals using a 7-point scale: very much improved; much improved; minimally improved; no change; minimally worse; much worse; and very much worse. Responder: improved=very much improved, much improved, minimally improved; much improved=much improved, very much improved; very much improved=very much improved.

Counts for each responder category are cumulative, patients may have been included in more than one category.

Percentages are based on the number of patients in the safety analysis set that had a completed assessment.

Refer to source tables for results indicating agreement between CGIC and PGIC-IA assessments.

Source: Table 14.2.3.7.1, Table 14.2.3.7.2, and Table 14.2.3.7.3, TATE CSR, Module 5.3.4.2.1

2.7.3.3.2.1.3 喘息増悪の評価

治験薬投与期間中の年間喘息増悪率を表 7 に示す。

全ての患者が、試験参加前の 1 年間に 2 回以上の喘息増悪を報告していたが、本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。

6～11 歳の患者

治験薬投与期間中に 6～11 歳の 14 例（50.0%）から合計 42 回の喘息増悪が報告された。そのうち、入院を必要とする増悪は 3 例（10.7%）報告され、緊急治療室への緊急来院を必要とする増悪は 8 例（28.6%）報告された。群別では、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。また、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 Figure 14.2.3.1.1 を参照）。

6～14 歳の日本人患者

6～14 歳の日本人患者では、治験薬投与期間中に 6 例（54.5%）から合計 30 回の喘息増悪が報告された（群別では、10 mg/35 kg 未満群で 4 例［50.0%］及び 30 mg/35 kg 以上群で 2 例［66.7%］）。そのうち、入院を必要とする増悪は 2 例（18.2%）報告され、緊急治療室への緊急来院を必要とする増悪は 1 例（9.1%）報告された。両群の患者・治療年あたりの喘息増悪回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。

表 7　　治験薬投与期間中の年間喘息増悪率（TATE 試験、安全性解析対象集団）

Event Event Details		Age 6 – 11 years			Age 6 – 14 years, Japan		
		Benra 10 mg/ W <35 kg (N=15)	Benra 30 mg/ W ≥35 kg (N=13)	Total (N=28)	Benra 10 mg/ W <35 kg (N=8)	Benra 30 mg/ W ≥35 kg (N=3)	Total (N=11)
Total number of patient-treatment years [a]		14.00	12.11	26.11	7.38	2.06	9.44
All exacerbations							
Patients with at least one exacerbation (n [%])	Yes	7 (46.7)	7 (53.8)	14 (50.0)	4 (50.0)	2 (66.7)	6 (54.5)
	No	8 (53.3)	6 (46.2)	14 (50.0)	4 (50.0)	1 (33.3)	5 (45.5)
Total number of exacerbations		28	14	42	25	5	30
Total number of exacerbations/patient-treatment year		2.00	1.16	1.61	3.39	2.43	3.18
Total days of exacerbations		179	100	279	158	64	222
Total number of patient-risk years [b]		12.97	11.57	24.54	6.47	1.79	8.26
Exacerbations requiring oral steroid dose/systemic corticosteroid use							
Patients with at least one exacerbation (n [%])	Yes	7 (46.7)	6 (46.2)	13 (46.4)	4 (50.0)	2 (66.7)	6 (54.5)
	No	8 (53.3)	7 (53.8)	15 (53.6)	4 (50.0)	1 (33.3)	5 (45.5)
Total number of exacerbations		28	13	41	25	5	30
Total number of exacerbations/patient-treatment year		2.00	1.07	1.57	3.39	2.43	3.18
Total days of exacerbations		179	97	276	158	64	222
Total number of patient-risk years [b]		12.97	11.57	24.54	6.47	1.79	8.26
Exacerbations requiring emergency room/urgent care visit							
Patients with at least one exacerbation (n [%])	Yes	2 (13.3)	6 (46.2)	8 (28.6)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (9.1)
	No	13 (86.7)	7 (53.8)	20 (71.4)	8 (100.0)	2 (66.7)	10 (90.9)
Total number of exacerbations		2	8	10	0	2	2
Total number of exacerbations/patient-treatment year		0.14	0.66	0.38	0.00	0.97	0.21
Total days of exacerbations		14	60	74	0	26	26
Total number of patient-risk years [b]		12.97	11.57	24.54	6.47	1.79	8.26
Exacerbations requiring hospitalization							
Patients with at least one exacerbation (n [%])	Yes	1 (6.7)	2 (15.4)	3 (10.7)	0 (0.0)	2 (66.7)	2 (18.2)
	No	14 (93.3)	11 (84.6)	25 (89.3)	8 (100.0)	1 (33.3)	9 (81.8)
Total number of exacerbations		1	2	3	0	2	2

Event Event Details	Age 6 – 11 years			Age 6 – 14 years, Japan		
	Benra 10 mg/ W <35 kg (N=15)	Benra 30 mg/ W ≥35 kg (N=13)	Total (N=28)	Benra 10 mg/ W <35 kg (N=8)	Benra 30 mg/ W ≥35 kg (N=3)	Total (N=11)
Total number of exacerbations/patient-treatment year	0.07	0.17	0.11	0.00	0.97	0.21
Total days of exacerbations	11	14	25	0	50	50
Total number of patient-risk years [b]	12.97	11.57	24.54	6.47	1.79	8.26

Benra, benralizumab; EOT, end of treatment; N, number of patients in treatment group; n, number of patients included in analysis; W, weight.

[a] Total number of patient-treatment years was defined as from the time of first dose of study treatment to the date of the scheduled EOT for patients who completed study treatment or the earliest (last visit date after which an exacerbation could not be assessed, last study treatment date + 56 days) for those patients who prematurely discontinued study treatment.

[b] Total number of patient-risk years was defined as the total number of patient-treatment years minus the time during each exacerbation and the 7 days following each exacerbation in which a new exacerbation cannot occur.

Notes: Total days of exacerbations was the total over the number of exacerbations per patient. An asthma exacerbation was defined by a worsening of asthma requiring the use of systemic corticosteroids (or an increase in oral steroid dose for those already on systemic corticosteroids) and/or an emergency department visit requiring use of systemic corticosteroids and/or an in-patient hospitalization due to asthma. Only asthma exacerbations that met the protocol defined criteria were included. On-treatment period was defined as inclusive from the day of first dose of study treatment to the scheduled EOT for patients who completed study treatment, or the early discontinuation visit for those patients who prematurely discontinued study treatment. If both dates were missing, the earliest date (last study treatment date + 56 days, completion or withdrawal date) was utilised. Benra 30 mg/weight ≥35 kg cohort included Japanese patients aged 12 to 14 years who were given Benra 30 mg regardless of weight.

Source: Table 14.2.3.1.1, and Table 14.2.3.1.3, TATE CSR, Module 5.3.4.2.1

6～14 歳の全体集団及び 6～14 歳の日本人集団において喘息増悪の回数がベースラインから減少又は増加した患者の割合を表 8 に示す。

1 年間あたりの喘息増悪の回数について、6～14 歳の全体集団のベンラリズマブ 10 mg/35 kg 未満群及び 30 mg/35 kg 以上群では、共に 60%以上の患者において治療後 1 年間あたりの喘息増悪の回数が治療前と比較して減少した。さらに、その中でも増悪回数が 50%以上した減少した割合は、30 mg/35 kg 未満群及び 30 mg/35 kg 以上群のいずれも 53.3%であった。6～14 歳の日本人集団においても同様のデータが得られており、6～14 歳の全体集団及び日本人集団のいずれにおいても本剤の有効性の傾向は示唆されたと考える。

表 8　喘息増悪の回数がベースラインから減少又は増加した患者の割合 [a]（TATE 試験、安全性解析対象集団）

	Age 6 – 14 years			Age 6 – 14 years, Japan		
	Benra 10 mg/ W <35 kg (N=15)	Benra 30 mg/ W ≥35 kg (N=15) [b]	Total (N=30)	Benra 10 mg/ W <35 kg (N=8)	Benra 30 mg/ W ≥35 kg (N=3) [a]	Total (N=11)
喘息増悪の回数が BL から減少した患者の割合	12 (80.0)	10 (66.7)	22 (73.3)	5 (62.5)	2 (66.7)	7 (63.6)
喘息増悪の回数が BL から 50%以上減少した患者の割合	8 (53.3)	8 (53.3)	16 (53.3)	4 (50.0)	2 (66.7)	6 (54.5)
喘息増悪の回数が BL から増加又は不変の患者の割合	3 (20.0)	5 (33.3)	8 (26.7)	3 (37.5)	1 (33.3)	4 (36.4)

例数（%）、BL：ベースライン

Benra, benralizumab; N, number of patients in treatment group; W, weight.

[a] ベースライン時の喘息増悪回数は Visit 1 前の 12 か月の喘息増悪回数とし、治療開始後の喘息増悪回数とした on-treatment period における年間喘息増悪率と比較した

[b] 12～14 歳の日本人 2 例を含む

On-treatment exacerbation rate is defined as 365.25*(number of exacerbations observed during on-treatment period)/duration of on-treatment period

Source: Table 1, D3250c00025: IEMT 526.

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

事後解析として実施した吸入ステロイド薬による維持療法の用量別及びベースライン時の血中好酸球数のカテゴリーごとの有効性の結果を以下に示す。なお、部分集団における検討は事前に計画していなかった。

2.7.3.3.3.1　吸入ステロイド薬による維持療法の用量別の有効性

ベースライン時の ICS による維持療法の用量別（中用量／高用量）の有効性評価（年間喘息増悪率、FEV_1、ACQ-IA スコア、CGIC 及び PGIC-IA スコアの改善状況）及び血中好酸球数の結果をそれぞれ 2.7.3.7 項に添付した表 10、表 11、表 13、表 14 及び表 12 に示す。

年間喘息増悪率は、ベースライン時の ICS による維持療法が高用量で 1.90（10 mg/35 kg 未満群：2.66 [n=10]、30 mg/35 kg 以上群：1.25 [n=12]）、中用量で 1.05（10 mg/35 kg 未満群：0.65 [n=5]、30 mg/35 kg 以上群：2.63 [n=2]）であった。また、FEV_1 の Week 48（又は投与中止時）に

おけるベースラインからの平均変化量は、高用量で 0.221 L（10 mg/35 kg 未満群：0.049 L [n=10]、30 mg/35 kg 以上群：0.377 L [n=11]）、中用量で 0.008 L（10 mg/35 kg 未満群：-0.088 L [n=5]、30 mg/35 kg 以上群：0.490 L [n=1]）であった。さらに、高用量及び中用量のいずれにおいても ACQ-IA スコアの減少、並びに CGIC 及び PGIC-IA スコアの改善が認められている。なお、血中好酸球は、ベンラリズマブの用量を問わず、ベースライン時の ICS による維持療法が高用量及び中用量のいずれにおいても、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。

試験デザインの特性（非盲検）及び被験者数が限定的であることを踏まえると、小児集団における本剤の有効性に及ぼすベースライン時の ICS による維持療法の用量の影響について結論を導くことは難しいものの、TATE 試験の結果からは、中用量の患者では改善幅が小さい有効性指標はあったものの、高用量及び中用量のいずれの患者においても、ベンラリズマブの有効性は示唆されたと考える。

2.7.3.3.3.2 ベースライン時の血中好酸球数のカテゴリーごとの有効性

ベースライン時の血中好酸球数のカテゴリーごと（150/μL 以上 300/μL 未満、300/μL 以上）の有効性評価（年間喘息増悪率、FEV_1、ACQ-IA スコア、CGIC 及び PGIC-IA スコアの改善状況）の結果をそれぞれ 2.7.3.7 項に添付した表 15、表 16、表 17 及び表 18 に示す。

年間喘息増悪率は、血中好酸球数 150/μL 以上 300/μL 未満で 1.67（10 mg/35 kg 未満群：1.93 [n=5]、30 mg/35 kg 以上群：1.34 [n=4]）、300/μL 以上で 1.75（10 mg/35 kg 未満群：2.03 [n=10]、30 mg/35 kg 以上群：1.48 [n=11]）であった。また、FEV_1 の Week 48（又は投与中止時）におけるベースラインからの平均変化量は、血中好酸球数 150/μL 以上 300/μL 未満で 0.215 L（10 mg/35 kg 未満群：0.172 L [n=5]、30 mg/35 kg 以上群：0.287 L [n=4]）、300/μL 以上で 0.195 L（10 mg/35 kg 未満群：-0.081 L [n=10]、30 mg/35 kg 以上群：0.470 L [n=10]）であった。さらに、血中好酸球数 150/μL 以上 300/μL 未満及び 300/μL 以上のいずれにおいても ACQ-IA スコアの減少、並びに CGIC 及び PGIC-IA スコアの改善が認められている。

試験デザインの特性（非盲検）及び被験者数が限定的であることを踏まえると、TATE 試験の結果に基づいて、小児集団における本剤の有効性に及ぼすベースライン時の血中好酸球数の影響について結論を導くことは難しいものの、血中好酸球数 150/μL 以上 300/μL 未満及び 300/μL 以上のいずれの患者においても、ベンラリズマブの有効性は示唆されたと考える。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

TATE 試験では、以下の用法・用量を用いた。

- スクリーニング時の体重 35 kg 未満の患者にベンラリズマブ 10 mg を Day 0、Week 4、8 及び 16（Part A）に SC 投与し、引き続きベンラリズマブ 10 mg を Week 24、32 及び 40（Part B）に SC 投与した。
- スクリーニング時の体重 35 kg 以上の患者にベンラリズマブ 30 mg を Day 0、Week 4、8 及び 16（Part A）に SC 投与し、引き続きベンラリズマブ 30 mg を Week 24、32 及び 40（Part B）に SC 投与した。
- スクリーニング時の年齢が 12～14 歳の日本人患者にベンラリズマブ 30 mg を Day 0、Week 4、8 及び 16（Part A）に SC 投与し、引き続きベンラリズマブ 30 mg を Week 24、32 及び 40（Part B）に SC 投与した。

上記の用量設定には母集団薬物動態シミュレーションを用いた（第 5 部 5.3.5.3 項 D3250C00025 試験の用量設定根拠のシミュレーション参照）。

年長児（6～11 歳）及び青少年（12～17 歳）における喘息の臨床症状及び治療に対する反応は成人集団と同様であるとされている（小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2017）ことから、小児喘息患者におけるベンラリズマブの推奨用法・用量は、ICH E11 に基づき定常状態における曝露量を考慮して成人の有効用量に相当するよう設定した。

ベンラリズマブの薬物動態は線形であり、標的介在性の消失を受けない IgG によくみられる特徴を示す。成人気管支喘息患者を対象とした第 III 相試験 3 試験（SIROCCO 試験、CALIMA 試験及び BISE 試験）及び初期の臨床試験 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）から得られた母集団薬物動態解析の結果、ベンラリズマブの曝露量に影響を及ぼす共変量は体重と免疫原性のみであった（初回申請 CTD M5.3.3.5 参照）。構築された母集団薬物動態モデルを用い、Centres for Disease Control and Prevention（CDC）による成長曲線（図 3）に基づいたシミュレーションを実施し、6～11 歳で体重 35 kg 未満の小児喘息患者にベンラリズマブ 10 mg を投与したときの曝露量を予測した（図 4）。その結果、体重 35 kg 未満の小児用量を 10 mg とすることにより、成人気管支喘息患者で有効性が示された用法・用量である 30 mg Q8W に匹敵する曝露量に到達し、PK/PD モデル（Wang et al 2017）から成人気管支喘息患者と同様の好酸球の枯渇が得られると予測された。一方で、6～11 歳で体重 35 kg 以上の小児喘息患者における用法･用量は成人気管支喘息患者と同一としたが、小児喘息患者では体重分布が右に歪んでいる（低体重側に集まっている）ことから、定常状態における曝露量の中央値が成人気管支喘息患者における曝露量の中央値よりも高くなることが予測された。また、12～14 歳の用法・用量を 30 mg Q8W とすることは、12～14 歳の小児の大部分（97%）は体重が 35 kg 以上であること（CDC による成長曲線）から適切と考えるが、一部の低体重患者（35 kg 未満）における曝露量は成人気管支喘息患者における曝露量の中央値よりも高くなることが予測された。しかしながら、成人患者を対象とした臨床試験で臨床推奨用量（30 mg Q8W）の 3 倍を超える用量（100 mg Q8W）を投与された群においても、治験薬投与下で発現した有害事象について曝露量の増加に伴う増加が認められていない。このことから、6～11 歳で体重 35 kg 以上、及び 12～14 歳の小児喘息患者における用量設定も適切であると考えられた。

図 3　　CDC 成長曲線に基づく 6～11 歳の体重分布

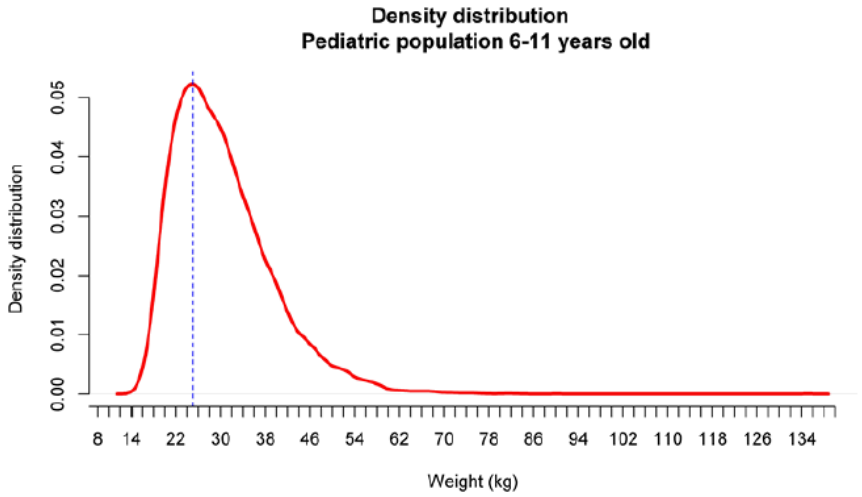
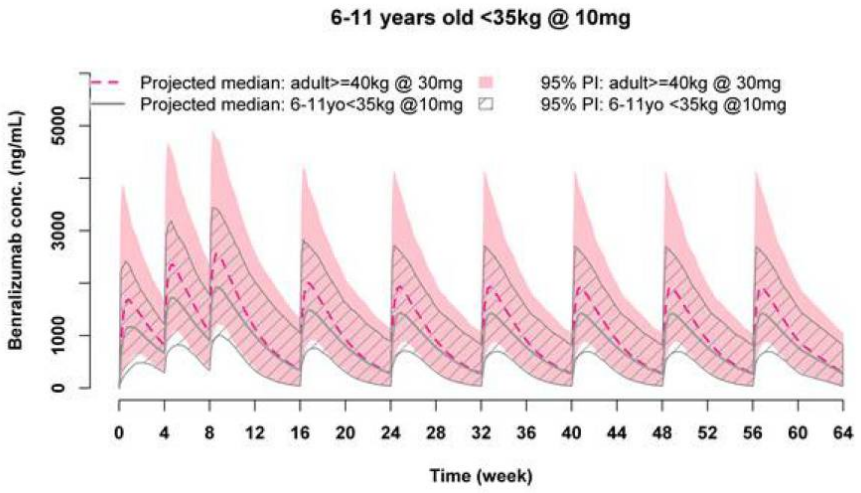


図 4　　6～11 歳で体重 35 kg 未満の小児患者にベンラリズマブ 10 mg を投与したとき及び体重 40 kg 以上の成人患者にベンラリズマブ 30 mg を投与したときの血清中濃度経時的推移の 95%予測区間



上記に基づき設定した用法・用量で実施した TATE 試験において、下記の結果が得られたことから、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 投与することは支持されると考えられる。

- 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。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

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長期投与時の有効性は、参考資料とした第 III 相喘息増悪試験である SIROCCO 試験及び CALIMA 試験で評価されている。両試験において、ベンラリズマブ 30 mg が Q4W 及び Q8W で約 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ている（初回申請 CTD の臨床概要 2.7.3.5 項参照）。

- 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。朝夕の PEF についても同様の傾向が認められた。
- 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。
- 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。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。

TATE 試験の結果は、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った。小児重症喘息患者においても青少年及び成人の重症喘息患者と同様にベンラリズマブ長期投与時の有効性が得られると考えられる。

2.7.3.6 参考文献

Wang et al 2017

Wang B, Yan L, Yao Z, Roskos LK. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of benralizumab in healthy volunteers and patients with asthma. CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol. 2017;6:249-57.

小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2017

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 2017. 協和企画.

2.7.3.7 付録

表 9 ベースライン時の血中好酸球数、ICS 維持療法の用量（中用量／高用量）及び治療前後の 1 年間あたりの喘息増悪回数の一覧（TATE 試験の 6～14 歳の全体集団、安全性解析対象集団）

表 10 On-treatment period における ICS 維持療法の用量別（中用量／高用量）の年間喘息増悪率（TATE 試験の 6～14 歳の全体集団、安全性解析対象集団）

表 11 ICS 維持療法の用量別（中用量／高用量）の測定時点ごとの気管支拡張薬投与前の FEV1（L）（TATE 試験の 6～14 歳の全体集団、安全性解析対象集団）

表 12 ICS 維持療法の用量別（中用量／高用量）の測定時点ごとの末梢血中好酸球数（cells/μL）（TATE 試験の 6～14 歳の全体集団、安全性解析対象集団）

表 13 ICS 維持療法の用量別（中用量／高用量）の測定時点ごとの ACQ-IA スコア（TATE 試験の 6～14 歳の全体集団、安全性解析対象集団）

表 14 ICS 維持療法の用量別（中用量／高用量）の測定時点ごとの CGIC 及び PGIC-IA スコアの改善状況（TATE 試験の 6～14 歳の全体集団、安全性解析対象集団）

表 15 On-treatment period におけるベースライン時の好酸球数別の年間喘息増悪率（TATE 試験の 6～14 歳の全体集団、安全性解析対象集団）

表 16 ベースライン時の好酸球数別の測定時点ごとの気管支拡張薬投与前の FEV1（L）（TATE 試験の 6～14 歳の全体集団、安全性解析対象集団）

表 17 ベースライン時の好酸球数別の測定時点ごとの ACQ-IA スコア（TATE 試験の 6～14 歳の全体集団、安全性解析対象集団）

表 18 ベースライン時の好酸球数別の測定時点ごとの CGIC 及び PGIC-IA スコアの改善状況（TATE 試験の 6～14 歳の全体集団、安全性解析対象集団）

表 9　　ベースライン時の血中好酸球数、ICS 維持療法の用量（中用量／高用量）及び治療前後の 1 年間あたりの喘息増悪回数の一覧（TATE 試験の 6～14 歳の全体集団、安全性解析対象集団）

Patient identifier	Actual arm	Country	Baseline blood eosinophil count (cells/μL)	Maintenance ICS level	Baseline number of exacerbations in the previous 12 months	On-treatment number of exacerbations	On-treatment exacerbation rate
[redacted]	Benra 10 mg/weight < 35 kg	Japan	170	High	4	6	6.46
[redacted]	Benra 10 mg/weight < 35 kg	Japan	580	Medium	4	0	0
[redacted]	Benra 30 mg/weight >= 35 kg	Japan	750	High	10	3	3.32
[redacted]	Benra 10 mg/weight < 35 kg	Japan	380	Medium	2	0	0
[redacted]	Benra 10 mg/weight < 35 kg	Japan	400	Medium	2	0	0
[redacted]	Benra 30 mg/weight >= 35 kg	Japan	300	High	2	0	0
[redacted]	Benra 10 mg/weight < 35 kg	Japan	1020	High	4	2	2.17
[redacted]	Benra 10 mg/weight < 35 kg	Japan	470	High	15	15	16.35
[redacted]	Benra 30 mg/weight >= 35 kg	Japan	430	Medium	3	2	9.25
[redacted]	Benra 10 mg/weight < 35 kg	Japan	270	High	2	0	0
[redacted]	Benra 10 mg/weight < 35 kg	Japan	710	Medium	2	2	2.17
[redacted]	Benra 10 mg/weight < 35 kg	United States	990	High	6	0	0
[redacted]	Benra 30 mg/weight >= 35 kg	United States	550	High	2	0	0
[redacted]	Benra 10 mg/weight < 35 kg	United States	420	High	2	0	0
[redacted]	Benra 30 mg/weight >= 35 kg	United States	300	Medium	2	1	1.08
[redacted]	Benra 10 mg/weight < 35 kg	United States	150	Medium	2	1	1.08
[redacted]	Benra 10 mg/weight < 35 kg	United States	180	High	2	1	1.06
[redacted]	Benra 30 mg/weight >= 35 kg	United States	340	High	2	3	3.25
[redacted]	Benra 10 mg/weight < 35 kg	United States	400	High	3	0	0
[redacted]	Benra 30 mg/weight >= 35 kg	United States	510	High	2	0	0
[redacted]	Benra 30 mg/weight >= 35 kg	United States	1520	High	3	0	0
[redacted]	Benra 10 mg/weight < 35 kg	United States	670	High	4	0	0
[redacted]	Benra 30 mg/weight >= 35 kg	United States	360	High	5	0	0
[redacted]	Benra 30 mg/weight >= 35 kg	United States	170	High	2	0	0
[redacted]	Benra 10 mg/weight < 35 kg	United States	150	High	2	1	1.07
[redacted]	Benra 30 mg/weight >= 35 kg	United States	1070	High	2	3	3.24

Patient identifier	Actual arm	Country	Baseline blood eosinophil count (cells/μL)	Maintenance ICS level	Baseline number of exacerbations in the previous 12 months	On-treatment number of exacerbations	On-treatment exacerbation rate
[redacted]	Benra 30 mg/weight >= 35 kg	United States	240	High	2	2	2.20
[redacted]	Benra 30 mg/weight >= 35 kg	United States	290	High	4	2	2.07
[redacted]	Benra 30 mg/weight >= 35 kg	United States	150	High	3	1	1.08
[redacted]	Benra 30 mg/weight >= 35 kg	United States	370	–	2	2	2.17

Benra = Benralizumab. ICS = Inhaled corticosteroids.

[redacted] was documented as only receiving LTRA as baseline maintenance asthma medication at the time of study enrolment due to missing ICS documentation and therefore this patient did not meet inclusion criterion 6, which stated that patients had to have regular treatment with ICS at the time of study enrolment. This protocol deviation was detected after Data Base Lock and the patient was confirmed to be eligible as per the review that was completed post Data Base Lock.

Source: Listing 1, D3250c00025: IEMT 526.

表 10　On-treatment period における ICS 維持療法の用量別（中用量／高用量）の年間喘息増悪率（TATE 試験の 6～14 歳の全体集団、安全性解析対象集団）

ICS groups : High

Event	Statistics or category	Benra 10 mg (N=10)	Benra 30 mg (N=12)	Total (N=22)
Total number of patient-treatment years (a)		9.40	11.17	20.57
All exacerbations				
Patients with at least one exacerbation (n [%])	Yes	5 (50.0)	6 (50.0)	11 (50.0)
	No	5 (50.0)	6 (50.0)	11 (50.0)
Total number of exacerbations		25	14	39
Total number of exacerbations/patient-treatment year		2.66	1.25	1.90
Number of exacerbations per patient (n [%])	0	5 (50.0)	6 (50.0)	11 (50.0)
	1	2 (20.0)	1 (8.3)	3 (13.6)
	2	1 (10.0)	2 (16.7)	3 (13.6)
	3	0 (0.0)	3 (25.0)	3 (13.6)
	6	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
	15	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (4.5)

ICS groups : High

Event	Statistics or category	Benra 10 mg (N=10)	Benra 30 mg (N=12)	Total (N=22)
Number of exacerbations per patient	n	10	12	22
	Mean	2.5	1.2	1.8
	SD	4.77	1.34	3.34
	Median	0.5	0.5	0.5
	Min	0	0	0
	Max	15	3	15
Total days of exacerbations		164	125	289
Total days of exacerbations/patient-treatment year		17.45	11.19	14.05
Total days of exacerbations per patient	n	10	12	22
	Mean	16.4	10.4	13.1
	SD	29.46	13.43	21.81
	Median	3.5	1.5	1.5
	Min	0	0	0
	Max	95	38	95

ICS groups : High

Event	Statistics or category	Benra 10 mg (N=10)	Benra 30 mg (N=12)	Total (N=22)
Total number of patient-risk years (b)		8.47	10.56	19.03
Total number of exacerbations/patient-risk year		2.95	1.33	2.05
Total days of exacerbations/patient-risk year		19.36	11.84	15.19

ICS groups : High

Event	Statistics or category	Benra 10 mg (N=10)	Benra 30 mg (N=12)	Total (N=22)
Exacerbations requiring oral steroid dose/systemic corticosteroid use				
Patients with at least one exacerbation (n [%])	Yes	5 (50.0)	5 (41.7)	10 (45.5)
	No	5 (50.0)	7 (58.3)	12 (54.5)
Total number of exacerbations		25	13	38
Total number of exacerbations/patient-treatment year		2.66	1.16	1.85
Number of exacerbations per patient (n [%])	0	5 (50.0)	7 (58.3)	12 (54.5)
	1	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (9.1)
	2	1 (10.0)	2 (16.7)	3 (13.6)
	3	0 (0.0)	3 (25.0)	3 (13.6)
	6	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
	15	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (4.5)

ICS groups : High

Event	Statistics or category	Benra 10 mg (N=10)	Benra 30 mg (N=12)	Total (N=22)
Number of exacerbations per patient	n	10	12	22
	Mean	2.5	1.1	1.7
	SD	4.77	1.38	3.35
	Median	0.5	0.0	0.0
	Min	0	0	0
	Max	15	3	15
Total days of exacerbations		164	122	286
Total days of exacerbations/patient-treatment year		17.45	10.92	13.90
Total days of exacerbations per patient	n	10	12	22
	Mean	16.4	10.2	13.0
	SD	29.46	13.61	21.89
	Median	3.5	0.0	0.0
	Min	0	0	0
	Max	95	38	95

ICS groups : High

Event	Statistics or category	Benra 10 mg (N=10)	Benra 30 mg (N=12)	Total (N=22)
Total number of patient-risk years (b)		8.47	10.56	19.03
Total number of exacerbations/patient-risk year		2.95	1.23	2.00
Total days of exacerbations/patient-risk year		19.36	11.55	15.03

ICS groups : High

Event	Statistics or category	Benra 10 mg (N=10)	Benra 30 mg (N=12)	Total (N=22)
Exacerbations requiring emergency room/urgent care visit				
Patients with at least one exacerbation (n [%])	Yes	1 (10.0)	4 (33.3)	5 (22.7)
	No	9 (90.0)	8 (66.7)	17 (77.3)
Total number of exacerbations		1	5	6
Total number of exacerbations/patient-treatment year		0.11	0.45	0.29
Number of exacerbations per patient (n [%])	0	9 (90.0)	8 (66.7)	17 (77.3)
	1	1 (10.0)	3 (25.0)	4 (18.2)
	2	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (4.5)

ICS groups : High

Event	Statistics or category	Benra 10 mg (N=10)	Benra 30 mg (N=12)	Total (N=22)
Number of exacerbations per patient	n	10	12	22
	Mean	0.1	0.4	0.3
	SD	0.32	0.67	0.55
	Median	0.0	0.0	0.0
	Min	0	0	0
	Max	1	2	2
Total days of exacerbations		11	47	58
Total days of exacerbations/patient-treatment year		1.17	4.21	2.82
Total days of exacerbations per patient	n	10	12	22
	Mean	1.1	3.9	2.6
	SD	3.48	8.28	6.57
	Median	0.0	0.0	0.0
	Min	0	0	0
	Max	11	28	28

ICS groups : High

Event	Statistics or category	Benra 10 mg (N=10)	Benra 30 mg (N=12)	Total (N=22)
Total number of patient-risk years (b)		8.47	10.56	19.03
Total number of exacerbations/patient-risk year		0.12	0.47	0.32
Total days of exacerbations/patient-risk year		1.30	4.45	3.05

ICS groups : High

Event	Statistics or category	Benra 10 mg (N=10)	Benra 30 mg (N=12)	Total (N=22)
Exacerbations requiring hospitalization				
Patients with at least one exacerbation (n [%])	Yes	1 (10.0)	2 (16.7)	3 (13.6)
	No	9 (90.0)	10 (83.3)	19 (86.4)
Total number of exacerbations		1	2	3
Total number of exacerbations/patient-treatment year		0.11	0.18	0.15
Number of exacerbations per patient (n [%])	0	9 (90.0)	10 (83.3)	19 (86.4)
	1	1 (10.0)	2 (16.7)	3 (13.6)

ICS groups : High

Event	Statistics or category	Benra 10 mg (N=10)	Benra 30 mg (N=12)	Total (N=22)
Number of exacerbations per patient	n	10	12	22
	Mean	0.1	0.2	0.1
	SD	0.32	0.39	0.35
	Median	0.0	0.0	0.0
	Min	0	0	0
	Max	1	1	1
Total days of exacerbations		11	40	51
Total days of exacerbations/patient-treatment year		1.17	3.58	2.48
Total days of exacerbations per patient	n	10	12	22
	Mean	1.1	3.3	2.3
	SD	3.48	8.68	6.78
	Median	0.0	0.0	0.0
	Min	0	0	0
	Max	11	29	29

ICS groups : High

Event	Statistics or category	Benra 10 mg (N=10)	Benra 30 mg (N=12)	Total (N=22)
Total number of patient-risk years (b)		8.47	10.56	19.03
Total number of exacerbations/patient-risk year		0.12	0.19	0.16
Total days of exacerbations/patient-risk year		1.30	3.79	2.68

ICS groups : Medium

Event	Statistics or category	Benra 10 mg (N=5)	Benra 30 mg (N=2)	Total (N=7)
Total number of patient-treatment years (a)		4.60	1.14	5.74
All exacerbations				
Patients with at least one exacerbation (n [%])	Yes	2 (40.0)	2 (100.0)	4 (57.1)
	No	3 (60.0)	0 (0.0)	3 (42.9)
Total number of exacerbations		3	3	6
Total number of exacerbations/patient-treatment year		0.65	2.63	1.05
Number of exacerbations per patient (n [%])	0	3 (60.0)	0 (0.0)	3 (42.9)
	1	1 (20.0)	1 (50.0)	2 (28.6)
	2	1 (20.0)	1 (50.0)	2 (28.6)

ICS groups : Medium

Event	Statistics or category	Benra 10 mg (N=5)	Benra 30 mg (N=2)	Total (N=7)
Number of exacerbations per patient	n	5	2	7
	Mean	0.6	1.5	0.9
	SD	0.89	0.71	0.90
	Median	0.0	1.5	1.0
	Min	0	1	0
	Max	2	2	2
Total days of exacerbations		15	31	46
Total days of exacerbations/patient-treatment year		3.26	27.19	8.01
Total days of exacerbations per patient	n	5	2	7
	Mean	3.0	15.5	6.6
	SD	5.20	14.85	9.59
	Median	0.0	15.5	3.0
	Min	0	5	0
	Max	12	26	26

ICS groups : Medium

Event	Statistics or category	Benra 10 mg (N=5)	Benra 30 mg (N=2)	Total (N=7)
Total number of patient-risk years (b)		4.50	1.00	5.50
Total number of exacerbations/patient-risk year		0.67	3.00	1.09
Total days of exacerbations/patient-risk year		3.33	31.00	8.36

ICS groups : Medium

Event	Statistics or category	Benra 10 mg (N=5)	Benra 30 mg (N=2)	Total (N=7)
Exacerbations requiring oral steroid dose/systemic corticosteroid use				
Patients with at least one exacerbation (n [%])	Yes	2 (40.0)	2 (100.0)	4 (57.1)
	No	3 (60.0)	0 (0.0)	3 (42.9)
Total number of exacerbations		3	3	6
Total number of exacerbations/patient-treatment year		0.65	2.63	1.05
Number of exacerbations per patient (n [%])	0	3 (60.0)	0 (0.0)	3 (42.9)
	1	1 (20.0)	1 (50.0)	2 (28.6)
	2	1 (20.0)	1 (50.0)	2 (28.6)

ICS groups : Medium

Event	Statistics or category	Benra 10 mg (N=5)	Benra 30 mg (N=2)	Total (N=7)
Number of exacerbations per patient	n	5	2	7
	Mean	0.6	1.5	0.9
	SD	0.89	0.71	0.90
	Median	0.0	1.5	1.0
	Min	0	1	0
	Max	2	2	2
Total days of exacerbations		15	31	46
Total days of exacerbations/patient-treatment year		3.26	27.19	8.01
Total days of exacerbations per patient	n	5	2	7
	Mean	3.0	15.5	6.6
	SD	5.20	14.85	9.59
	Median	0.0	15.5	3.0
	Min	0	5	0
	Max	12	26	26

ICS groups : Medium

Event	Statistics or category	Benra 10 mg (N=5)	Benra 30 mg (N=2)	Total (N=7)
Total number of patient-risk years (b)		4.50	1.00	5.50
Total number of exacerbations/patient-risk year		0.67	3.00	1.09
Total days of exacerbations/patient-risk year		3.33	31.00	8.36

ICS groups : Medium

Event	Statistics or category	Benra 10 mg (N=5)	Benra 30 mg (N=2)	Total (N=7)
Exacerbations requiring emergency room/urgent care visit				
Patients with at least one exacerbation (n [%])	Yes	1 (20.0)	2 (100.0)	3 (42.9)
	No	4 (80.0)	0 (0.0)	4 (57.1)
Total number of exacerbations		1	3	4
Total number of exacerbations/patient-treatment year		0.22	2.63	0.70
Number of exacerbations per patient (n [%])	0	4 (80.0)	0 (0.0)	4 (57.1)
	1	1 (20.0)	1 (50.0)	2 (28.6)
	2	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (14.3)

ICS groups : Medium

Event	Statistics or category	Benra 10 mg (N=5)	Benra 30 mg (N=2)	Total (N=7)
Number of exacerbations per patient	n	5	2	7
	Mean	0.2	1.5	0.6
	SD	0.45	0.71	0.79
	Median	0.0	1.5	0.0
	Min	0	1	0
	Max	1	2	2
Total days of exacerbations		3	31	34
Total days of exacerbations/patient-treatment year		0.65	27.19	5.92
Total days of exacerbations per patient	n	5	2	7
	Mean	0.6	15.5	4.9
	SD	1.34	14.85	9.53
	Median	0.0	15.5	0.0
	Min	0	5	0
	Max	3	26	26

ICS groups : Medium

Event	Statistics or category	Benra 10 mg (N=5)	Benra 30 mg (N=2)	Total (N=7)
Total number of patient-risk years (b)		4.50	1.00	5.50
Total number of exacerbations/patient-risk year		0.22	3.00	0.73
Total days of exacerbations/patient-risk year		0.67	31.00	6.18

ICS groups : Medium

Event	Statistics or category	Benra 10 mg (N=5)	Benra 30 mg (N=2)	Total (N=7)
Exacerbations requiring hospitalization				
Patients with at least one exacerbation (n [%])	Yes	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (14.3)
	No	5 (100.0)	1 (50.0)	6 (85.7)
Total number of exacerbations		0	1	1
Total number of exacerbations/patient-treatment year		0.00	0.88	0.17
Number of exacerbations per patient (n [%])	0	5 (100.0)	1 (50.0)	6 (85.7)
	1	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (14.3)

ICS groups : Medium

Event	Statistics or category	Benra 10 mg (N=5)	Benra 30 mg (N=2)	Total (N=7)
Number of exacerbations per patient	n	5	2	7
	Mean	0.0	0.5	0.1
	SD	0.00	0.71	0.38
	Median	0.0	0.5	0.0
	Min	0	0	0
	Max	0	1	1
Total days of exacerbations		0	21	21
Total days of exacerbations/patient-treatment year		0.00	18.42	3.66
Total days of exacerbations per patient	n	5	2	7
	Mean	0.0	10.5	3.0
	SD	0.00	14.85	7.94
	Median	0.0	10.5	0.0
	Min	0	0	0
	Max	0	21	21

ICS groups : Medium

Event	Statistics or category	Benra 10 mg (N=5)	Benra 30 mg (N=2)	Total (N=7)
Total number of patient-risk years (b)		4.50	1.00	5.50
Total number of exacerbations/patient-risk year		0.00	1.00	0.18
Total days of exacerbations/patient-risk year		0.00	21.00	3.82

Benra = Benralizumab. EOT = End of treatment. Max = Maximum. Min = Minimum.

N = Number of patients in treatment group. n = Number of patients included in analysis. SD = Standard deviation.

(a) Total number of patient-treatment years is defined as from the time of first dose of study treatment to the date of the scheduled EOT for patients who complete study treatment or the earliest (last visit date after which an exacerbation could not be assessed, last study treatment date + 56 days) for those patients who prematurely discontinue study treatment.

(b) Total number of patient-risk years is defined as the total number of patient-treatment years minus the time during each exacerbation and the 7 days following each exacerbation in which a new exacerbation cannot occur. Total days of exacerbations is the total over the number of exacerbations per patient.

On-treatment period is defined as inclusive from the day of first dose of study treatment to the scheduled EOT for patients who complete study treatment or the early discontinuation visit for those patients who prematurely discontinue study treatment. If both dates are missing, the earliest of (last study treatment date + 56 days, completion or withdrawal date) will be utilised.

Source: Table 3.1, D3250c00025: IEMT 526.

表 11　ICS 維持療法の用量別（中用量／高用量）の測定時点ごとの気管支拡張薬投与前の FEV_1（L）（TATE 試験の 6～14 歳の全体集団、安全性解析対象集団）

ICS groups : High

		Benra 10 mg (N=10)		Benra 30 mg (N=12)		Total (N=22)	
Timepoint	Statistics	Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline
Baseline	n	10		11		21	
	Mean	1.479		1.757		1.625	
	SD	0.2439		0.4753		0.4000	
	Median	1.410		1.830		1.680	
	Min	1.11		0.71		0.71	
	Max	1.86		2.39		2.39	
Week 4	n	10	10	12	11	22	21
	Mean	1.482	0.003	1.863	0.155	1.690	0.083
	SD	0.2339	0.2225	0.3806	0.3774	0.3700	0.3155
	Median	1.475	-0.010	1.890	0.070	1.660	0.010
	Min	1.14	-0.31	1.25	-0.33	1.14	-0.33
	Max	1.83	0.42	2.54	0.95	2.54	0.95
Week 8	n	10	10	12	11	22	21
	Mean	1.395	-0.084	1.766	0.035	1.597	-0.021
	SD	0.2315	0.2255	0.3231	0.3410	0.3367	0.2911
	Median	1.425	-0.060	1.730	-0.050	1.610	-0.050
	Min	1.09	-0.57	1.25	-0.28	1.09	-0.57
	Max	1.68	0.22	2.46	0.90	2.46	0.90

ICS groups : High

		Benra 10 mg (N=10)		Benra 30 mg (N=12)		Total (N=22)	
Timepoint	Statistics	Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline
Week 12	n	10	10	10	9	20	19
	Mean	1.447	-0.032	1.799	-0.028	1.623	-0.030
	SD	0.3209	0.2147	0.3412	0.2838	0.3695	0.2426
	Median	1.530	-0.010	1.850	0.040	1.660	0.000
	Min	0.92	-0.43	1.19	-0.59	0.92	-0.59
	Max	1.97	0.23	2.29	0.38	2.29	0.38
Week 16	n	7	7	8	7	15	14
	Mean	1.467	0.029	1.643	-0.194	1.561	-0.083
	SD	0.3020	0.1459	0.4834	0.2672	0.4051	0.2369
	Median	1.380	0.030	1.660	-0.270	1.490	-0.055
	Min	1.03	-0.17	1.05	-0.49	1.03	-0.49
	Max	1.89	0.27	2.20	0.28	2.20	0.28
Week 24	n	9	9	11	10	20	19
	Mean	1.633	0.144	1.671	-0.058	1.654	0.038
	SD	0.3048	0.2907	0.4688	0.5508	0.3939	0.4473
	Median	1.640	0.120	1.710	0.020	1.665	0.100
	Min	1.25	-0.38	0.83	-1.14	0.83	-1.14
	Max	2.07	0.71	2.53	0.83	2.53	0.83

ICS groups : High

		Benra 10 mg (N=10)		Benra 30 mg (N=12)		Total (N=22)	
Timepoint	Statistics	Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline
Week 48 (EOT)	n	10	10	12	11	22	21
	Mean	1.528	0.049	2.069	0.377	1.823	0.221
	SD	0.3784	0.3067	0.5264	0.4304	0.5316	0.4039
	Median	1.510	0.125	1.970	0.230	1.740	0.180
	Min	0.84	-0.38	1.35	-0.15	0.84	-0.38
	Max	2.15	0.41	2.97	1.33	2.97	1.33

ICS groups : Medium

		Benra 10 mg (N=5)		Benra 30 mg (N=2)		Total (N=7)	
Timepoint	Statistics	Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline
Baseline	n	5		2		7	
	Mean	1.666		2.215		1.823	
	SD	0.5373		0.6010		0.5696	
	Median	1.720		2.215		1.790	
	Min	1.04		1.79		1.04	
	Max	2.23		2.64		2.64	
Week 4	n	5	5	1	1	6	6
	Mean	1.584	-0.082	1.770	-0.020	1.615	-0.072
	SD	0.5151	0.1492	NA	NA	0.4669	0.1359
	Median	1.700	-0.020	1.770	-0.020	1.735	-0.020
	Min	0.93	-0.33	1.77	-0.02	0.93	-0.33
	Max	2.25	0.03	1.77	-0.02	2.25	0.03
Week 8	n	5	5	2	2	7	7
	Mean	1.572	-0.094	2.185	-0.030	1.747	-0.076
	SD	0.3698	0.3581	0.6152	0.0141	0.4937	0.2941
	Median	1.450	-0.010	2.185	-0.030	1.710	-0.020
	Min	1.24	-0.69	1.75	-0.04	1.24	-0.69
	Max	2.15	0.27	2.62	-0.02	2.62	0.27

ICS groups : Medium

		Benra 10 mg (N=5)		Benra 30 mg (N=2)		Total (N=7)	
Timepoint	Statistics	Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline
Week 12	n	5	5	2	2	7	7
	Mean	1.654	-0.012	2.095	-0.120	1.780	-0.043
	SD	0.4531	0.1963	0.4313	0.1697	0.4628	0.1824
	Median	1.760	0.060	2.095	-0.120	1.780	0.040
	Min	1.14	-0.36	1.79	-0.24	1.14	-0.36
	Max	2.29	0.10	2.40	0.00	2.40	0.10
Week 16	n	4	4	1	1	5	5
	Mean	1.600	-0.053	1.830	0.040	1.646	-0.034
	SD	0.3956	0.3864	NA	NA	0.3577	0.3372
	Median	1.465	0.020	1.830	0.040	1.560	0.040
	Min	1.30	-0.58	1.83	0.04	1.30	-0.58
	Max	2.17	0.33	1.83	0.04	2.17	0.33
Week 24	n	5	5	1	1	6	6
	Mean	1.596	-0.070	1.920	0.130	1.650	-0.037
	SD	0.5011	0.1490	NA	NA	0.4673	0.1563
	Median	1.820	-0.130	1.920	0.130	1.870	-0.025
	Min	1.00	-0.20	1.92	0.13	1.00	-0.20
	Max	2.10	0.10	1.92	0.13	2.10	0.13

ICS groups : Medium

		Benra 10 mg (N=5)		Benra 30 mg (N=2)		Total (N=7)	
Timepoint	Statistics	Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline
Week 48 (EOT)	n	5	5	1	1	6	6
	Mean	1.578	-0.088	2.280	0.490	1.695	0.008
	SD	0.5872	0.4246	NA	NA	0.5983	0.4471
	Median	1.370	0.070	2.280	0.490	1.705	0.105
	Min	0.84	-0.77	2.28	0.49	0.84	-0.77
	Max	2.30	0.32	2.28	0.49	2.30	0.49

Benra = Benralizumab. Max = Maximum. Min = Minimum. N = Number of patients in treatment group.
n = Number of patients included in analysis. SD = Standard deviation. EOT = End of treatment. FEV1 = Forced expiratory volume in 1 second.
Baseline is the last non-missing measurement with acceptable quality prior to the first dose of study treatment.
Benra 30 mg/weight >= 35 kg group includes Japanese patients aged 12 to 14 years who were given Benra 30 mg regardless of weight.
Source: Table 3.2, D3250c00025: IEMT 526.

表 12　ICS 維持療法の用量別（中用量／高用量）の測定時点ごとの末梢血中好酸球数（cells/μL）（TATE 試験の 6～14 歳の全体集団、安全性解析対象集団）

ICS groups : High

		Benra 10 mg (N=10)		Benra 30 mg (N=12)		Total (N=22)	
Timepoint	Statistics	Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline
Baseline	n	10		12		22	
	Mean	474.0		520.8		499.5	
	SD	322.60		410.49		365.28	
	Median	410.0		350.0		380.0	
	Min	150		150		150	
	Max	1020		1520		1520	
Week 4	n	10	10	12	12	22	22
	Mean	21.0	-453.0	34.2	-486.7	28.2	-471.4
	SD	11.97	323.87	56.96	426.60	42.50	374.93
	Median	20.0	-385.0	20.0	-340.0	20.0	-360.0
	Min	10	-1010	0	-1500	0	-1500
	Max	40	-130	210	-30	210	-30
Week 8	n	10	10	12	12	22	22
	Mean	26.0	-448.0	20.8	-500.0	23.2	-476.4
	SD	26.75	313.18	20.65	415.69	23.17	365.04
	Median	20.0	-375.0	15.0	-335.0	20.0	-350.0
	Min	0	-1010	0	-1520	0	-1520
	Max	90	-110	80	-120	90	-110

ICS groups : High

		Benra 10 mg (N=10)		Benra 30 mg (N=12)		Total (N=22)	
Timepoint	Statistics	Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline
Week 12	n	10	10	11	11	21	21
	Mean	24.0	-450.0	29.1	-508.2	26.7	-480.5
	SD	17.76	326.70	35.90	440.61	28.17	382.08
	Median	20.0	-370.0	20.0	-290.0	20.0	-340.0
	Min	10	-1010	0	-1510	0	-1510
	Max	60	-120	130	-110	130	-110
Week 16	n	10	10	11	11	21	21
	Mean	23.0	-451.0	27.3	-443.6	25.2	-447.1
	SD	12.52	318.94	29.01	394.06	22.28	351.33
	Median	20.0	-385.0	20.0	-300.0	20.0	-320.0
	Min	0	-990	0	-1500	0	-1500
	Max	40	-130	110	-110	110	-110
Week 24	n	7	7	12	12	19	19
	Mean	85.7	-367.1	35.0	-485.8	53.7	-442.1
	SD	160.82	350.89	49.27	425.37	103.61	393.79
	Median	20.0	-250.0	20.0	-340.0	20.0	-330.0
	Min	20	-990	0	-1500	0	-1500
	Max	450	30	180	-110	450	30

ICS groups : High

		Benra 10 mg (N=10)		Benra 30 mg (N=12)		Total (N=22)	
Timepoint	Statistics	Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline
Week 48 (EOT)	n	10	10	12	12	22	22
	Mean	38.0	-436.0	17.5	-503.3	26.8	-472.7
	SD	45.17	328.61	11.38	410.62	32.42	368.47
	Median	25.0	-320.0	15.0	-335.0	20.0	-335.0
	Min	0	-1010	0	-1500	0	-1500
	Max	160	-130	40	-130	160	-130

ICS groups : Medium

		Benra 10 mg (N=5)		Benra 30 mg (N=2)		Total (N=7)	
Timepoint	Statistics	Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline
Baseline	n	5		2		7	
	Mean	444.0		365.0		421.4	
	SD	213.14		91.92		182.16	
	Median	400.0		365.0		400.0	
	Min	150		300		150	
	Max	710		430		710	
Week 4	n	5	5	2	2	7	7
	Mean	8.0	-436.0	45.0	-320.0	18.6	-402.9
	SD	13.04	213.49	49.50	141.42	29.11	192.16
	Median	0.0	-380.0	45.0	-320.0	10.0	-380.0
	Min	0	-710	10	-420	0	-710
	Max	30	-150	80	-220	80	-150
Week 8	n	5	5	2	2	7	7
	Mean	4.0	-440.0	10.0	-355.0	5.7	-415.7
	SD	5.48	215.06	0.00	91.92	5.35	184.29
	Median	0.0	-400.0	10.0	-355.0	10.0	-400.0
	Min	0	-710	10	-420	0	-710
	Max	10	-140	10	-290	10	-140

ICS groups : Medium

		Benra 10 mg (N=5)		Benra 30 mg (N=2)		Total (N=7)	
Timepoint	Statistics	Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline
Week 12	n	5	5	2	2	7	7
	Mean	14.0	-430.0	15.0	-350.0	14.3	-407.1
	SD	11.40	217.94	7.07	84.85	9.76	185.45
	Median	10.0	-390.0	15.0	-350.0	10.0	-390.0
	Min	0	-700	10	-410	0	-700
	Max	30	-120	20	-290	30	-120
Week 16	n	5	5	1	1	6	6
	Mean	6.0	-438.0	20.0	-280.0	8.3	-411.7
	SD	5.48	208.97	NA	NA	7.53	197.73
	Median	10.0	-390.0	20.0	-280.0	10.0	-385.0
	Min	0	-700	20	-280	0	-700
	Max	10	-150	20	-280	20	-150
Week 24	n	5	5	1	1	6	6
	Mean	108.0	-336.0	30.0	-270.0	95.0	-325.0
	SD	219.25	321.37	NA	NA	198.67	288.70
	Median	10.0	-380.0	30.0	-270.0	15.0	-325.0
	Min	0	-700	30	-270	0	-700
	Max	500	100	30	-270	500	100

ICS groups : Medium

		Benra 10 mg (N=5)		Benra 30 mg (N=2)		Total (N=7)	
Timepoint	Statistics	Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline
Week 48 (EOT)	n	5	5	1	1	6	6
	Mean	14.0	-430.0	30.0	-270.0	16.7	-403.3
	SD	8.94	208.81	NA	NA	10.33	197.86
	Median	20.0	-400.0	30.0	-270.0	20.0	-380.0
	Min	0	-690	30	-270	0	-690
	Max	20	-140	30	-270	30	-140

Benra = Benralizumab. EOT = End of treatment. Max = Maximum. Min = Minimum.
N = Number of patients in treatment group. n = Number of patients included in analysis. SD = Standard deviation.
Baseline is the last non-missing measurement prior to the first dose of study treatment.
Benra 30 mg/weight >= 35 kg group includes Japanese patients aged 12 to 14 years who were given Benra 30 mg regardless of weight.
Source: Table 3.3, D3250c00025: IEMT 526.

表 13　ICS 維持療法の用量別（中用量／高用量）の測定時点ごとの ACQ-IA スコア（TATE 試験の 6～14 歳の全体集団、安全性解析対象集団）

ICS groups : High

		Benra 10 mg (N=10)		Benra 30 mg (N=12)		Total (N=22)	
Timepoint	Statistics	Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline
Baseline	n	10		12		22	
	Mean	1.50		2.06		1.80	
	SD	0.984		1.217		1.128	
	Median	1.58		1.58		1.58	
	Min	0.3		0.8		0.3	
	Max	2.8		4.5		4.5	
Week 1	n	10	10	11	11	21	21
	Mean	0.90	-0.60	0.86	-1.11	0.88	-0.87
	SD	0.953	0.639	1.040	1.365	0.975	1.087
	Median	0.33	-0.42	0.33	-0.83	0.33	-0.50
	Min	0.0	-2.0	0.0	-4.5	0.0	-4.5
	Max	2.3	0.0	3.2	0.3	3.2	0.3
Week 2	n	10	10	12	12	22	22
	Mean	1.12	-0.38	0.76	-1.29	0.92	-0.88
	SD	1.000	0.813	0.683	1.420	0.840	1.246
	Median	0.50	-0.08	0.58	-0.92	0.50	-0.33
	Min	0.2	-1.7	0.0	-3.8	0.0	-3.8
	Max	2.8	0.8	2.0	0.3	2.8	0.8

ICS groups : High

		Benra 10 mg (N=10)		Benra 30 mg (N=12)		Total (N=22)	
Timepoint	Statistics	Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline
Week 4	n	10	10	12	12	22	22
	Mean	0.85	-0.65	1.29	-0.76	1.09	-0.71
	SD	0.914	1.047	1.069	1.228	1.004	1.124
	Median	0.50	-0.42	1.33	-0.42	1.00	-0.42
	Min	0.0	-2.3	0.0	-3.2	0.0	-3.2
	Max	2.7	0.5	4.2	0.5	4.2	0.5
Week 8	n	10	10	12	12	22	22
	Mean	0.85	-0.65	1.42	-0.64	1.16	-0.64
	SD	0.768	0.700	1.081	1.101	0.974	0.919
	Median	0.75	-0.50	1.50	-0.50	1.17	-0.50
	Min	0.0	-2.2	0.0	-2.5	0.0	-2.5
	Max	2.3	0.2	3.5	1.3	3.5	1.3
Week 12	n	10	10	11	11	21	21
	Mean	1.22	-0.28	0.61	-1.48	0.90	-0.91
	SD	1.176	1.317	0.926	1.744	1.072	1.637
	Median	0.92	-0.58	0.17	-1.17	0.67	-1.00
	Min	0.0	-2.0	0.0	-4.0	0.0	-4.0
	Max	4.2	2.3	2.5	1.3	4.2	2.3

ICS groups : High

		Benra 10 mg (N=10)		Benra 30 mg (N=12)		Total (N=22)	
Timepoint	Statistics	Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline
Week 16	n	10	10	12	12	22	22
	Mean	0.78	-0.72	0.90	-1.15	0.85	-0.95
	SD	0.720	1.003	0.786	1.740	0.742	1.438
	Median	0.75	-0.58	0.92	-0.50	0.83	-0.58
	Min	0.0	-2.2	0.0	-4.2	0.0	-4.2
	Max	2.0	1.2	2.3	0.8	2.3	1.2
Week 24	n	9	9	10	10	19	19
	Mean	1.11	-0.41	0.77	-0.95	0.93	-0.69
	SD	0.990	1.236	0.836	1.310	0.903	1.271
	Median	1.17	-0.50	0.50	-0.75	0.50	-0.50
	Min	0.0	-2.2	0.0	-4.0	0.0	-4.0
	Max	2.7	2.2	2.5	0.8	2.7	2.2
Week 32	n	10	10	12	12	22	22
	Mean	0.82	-0.68	0.72	-1.33	0.77	-1.04
	SD	0.739	1.218	0.936	1.289	0.834	1.271
	Median	0.58	-0.75	0.33	-1.08	0.42	-1.00
	Min	0.0	-2.5	0.0	-4.0	0.0	-4.0
	Max	2.3	1.8	2.8	0.5	2.8	1.8

ICS groups : High

		Benra 10 mg (N=10)		Benra 30 mg (N=12)		Total (N=22)	
Timepoint	Statistics	Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline
Week 40	n	10	10	11	11	21	21
	Mean	1.02	-0.48	0.74	-1.09	0.87	-0.80
	SD	0.841	1.538	0.772	1.361	0.797	1.445
	Median	1.00	-0.50	0.50	-0.67	0.67	-0.50
	Min	0.0	-2.5	0.0	-4.0	0.0	-4.0
	Max	2.2	1.7	1.8	0.3	2.2	1.7
Week 48 (EOT)	n	9	9	11	11	20	20
	Mean	0.72	-0.80	0.68	-1.29	0.70	-1.07
	SD	0.736	1.443	0.697	1.391	0.696	1.399
	Median	0.50	-0.50	0.50	-0.67	0.50	-0.67
	Min	0.0	-2.5	0.0	-4.0	0.0	-4.0
	Max	2.2	1.7	1.8	0.2	2.2	1.7
Week 52 (Follow-up)	n	10	10	11	11	21	21
	Mean	0.93	-0.57	0.68	-1.15	0.80	-0.87
	SD	0.832	1.368	1.012	1.212	0.917	1.291
	Median	0.75	-0.33	0.17	-1.17	0.50	-0.83
	Min	0.0	-2.5	0.0	-4.0	0.0	-4.0
	Max	2.7	2.2	3.0	0.3	3.0	2.2

ICS groups : Medium

		Benra 10 mg (N=5)		Benra 30 mg (N=2)		Total (N=7)	
Timepoint	Statistics	Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline
Baseline	n	5		2		7	
	Mean	0.77		2.00		1.12	
	SD	0.573		1.886		1.083	
	Median	0.67		2.00		0.67	
	Min	0.0		0.7		0.0	
	Max	1.3		3.3		3.3	
Week 1	n	5	5	2	2	7	7
	Mean	0.63	-0.13	3.50	1.50	1.45	0.33
	SD	0.380	0.506	0.471	2.357	1.446	1.316
	Median	0.67	0.00	3.50	1.50	0.83	0.00
	Min	0.0	-0.7	3.2	-0.2	0.0	-0.7
	Max	1.0	0.3	3.8	3.2	3.8	3.2
Week 2	n	4	4	2	2	6	6
	Mean	0.54	-0.42	1.92	-0.08	1.00	-0.31
	SD	0.417	0.319	1.532	0.354	1.038	0.340
	Median	0.58	-0.50	1.92	-0.08	0.75	-0.33
	Min	0.0	-0.7	0.8	-0.3	0.0	-0.7
	Max	1.0	0.0	3.0	0.2	3.0	0.2

ICS groups : Medium

		Benra 10 mg (N=5)		Benra 30 mg (N=2)		Total (N=7)	
Timepoint	Statistics	Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline
Week 4	n	5	5	2	2	7	7
	Mean	0.50	-0.27	2.08	0.08	0.95	-0.17
	SD	0.553	0.673	1.296	0.589	1.040	0.624
	Median	0.33	-0.17	2.08	0.08	1.00	-0.17
	Min	0.0	-1.3	1.2	-0.3	0.0	-1.3
	Max	1.2	0.5	3.0	0.5	3.0	0.5
Week 8	n	5	5	2	2	7	7
	Mean	0.43	-0.33	2.00	-0.00	0.88	-0.24
	SD	0.401	0.264	1.414	0.471	1.012	0.331
	Median	0.33	-0.33	2.00	-0.00	0.67	-0.33
	Min	0.0	-0.7	1.0	-0.3	0.0	-0.7
	Max	1.0	0.0	3.0	0.3	3.0	0.3
Week 12	n	5	5	2	2	7	7
	Mean	0.57	-0.20	1.50	-0.50	0.83	-0.29
	SD	0.796	1.288	1.886	0.000	1.106	1.062
	Median	0.00	-0.50	1.50	-0.50	0.17	-0.50
	Min	0.0	-1.3	0.2	-0.5	0.0	-1.3
	Max	1.7	1.7	2.8	-0.5	2.8	1.7

ICS groups : Medium

		Benra 10 mg (N=5)		Benra 30 mg (N=2)		Total (N=7)	
Timepoint	Statistics	Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline
Week 16	n	5	5	1	1	6	6
	Mean	0.33	-0.43	0.67	0.00	0.39	-0.36
	SD	0.425	0.662	NA	NA	0.404	0.618
	Median	0.17	-0.33	0.67	0.00	0.33	-0.33
	Min	0.0	-1.3	0.7	0.0	0.0	-1.3
	Max	1.0	0.5	0.7	0.0	1.0	0.5
Week 24	n	5	5	1	1	6	6
	Mean	0.97	0.20	0.83	0.17	0.94	0.19
	SD	1.139	1.299	NA	NA	1.020	1.161
	Median	0.50	0.00	0.83	0.17	0.67	0.08
	Min	0.0	-1.3	0.8	0.2	0.0	-1.3
	Max	2.5	1.8	0.8	0.2	2.5	1.8
Week 32	n	5	5	1	1	6	6
	Mean	0.40	-0.37	0.17	-0.50	0.36	-0.39
	SD	0.805	0.691	NA	NA	0.726	0.621
	Median	0.00	-0.33	0.17	-0.50	0.08	-0.42
	Min	0.0	-1.3	0.2	-0.5	0.0	-1.3
	Max	1.8	0.5	0.2	-0.5	1.8	0.5

ICS groups : Medium

		Benra 10 mg (N=5)		Benra 30 mg (N=2)		Total (N=7)	
Timepoint	Statistics	Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline
Week 40	n	5	5	1	1	6	6
	Mean	0.50	-0.27	0.17	-0.50	0.44	-0.31
	SD	0.707	0.673	NA	NA	0.647	0.609
	Median	0.00	0.00	0.17	-0.50	0.08	-0.25
	Min	0.0	-1.3	0.2	-0.5	0.0	-1.3
	Max	1.5	0.3	0.2	-0.5	1.5	0.3
Week 48 (EOT)	n	5	5	1	1	6	6
	Mean	0.63	-0.13	0.17	-0.50	0.56	-0.19
	SD	0.828	0.758	NA	NA	0.765	0.695
	Median	0.17	0.00	0.17	-0.50	0.17	-0.17
	Min	0.0	-1.3	0.2	-0.5	0.0	-1.3
	Max	1.8	0.5	0.2	-0.5	1.8	0.5
Week 52 (Follow-up)	n	5	5	1	1	6	6
	Mean	0.83	0.07	0.33	-0.33	0.75	0.00
	SD	1.143	1.134	NA	NA	1.042	1.027
	Median	0.00	0.00	0.33	-0.33	0.17	-0.17
	Min	0.0	-1.3	0.3	-0.3	0.0	-1.3
	Max	2.2	1.5	0.3	-0.3	2.2	1.5

Benra = Benralizumab. EOT = End of treatment. Max = Maximum. Min = Minimum. N = Number of patients in treatment group.
n = Number of patients included in analysis. SD = Standard deviation. ACQ-IA = Interviewer-administered asthma control questionnaire.
Baseline is the last non-missing measurement prior to the first dose of study treatment.

The ACQ-IA score is computed as the unweighted mean of the responses to the 6 questions on asthma symptoms (night-time waking, symptoms on waking, activity limitation, shortness of breath, and wheezing) and use of short-acting ß2 agonist (SABA). Scores range from 0 (totally controlled) to 6 (severely uncontrolled). If response to any of the questions is missing, the ACQ-IA score will be missing.

Benra 30 mg/weight >= 35 kg group includes Japanese patients aged 12 to 14 years who were given Benra 30 mg regardless of weight.

Source: Table 3.4, D3250c00025: IEMT 526.

表 14　ICS 維持療法の用量別（中用量／高用量）の測定時点ごとの CGIC 及び PGIC-IA スコアの改善状況（TATE 試験の 6～14 歳の全体集団、安全性解析対象集団）

ICS groups : High

Questionnaire	Timepoint	Category	Number (%) of patients Benra 10 mg (N=10)	Benra 30 mg (N=12)	Total (N=22)
CGIC	Week 16	Very much improved	2 (20.0)	5 (41.7)	7 (31.8)
		Much improved	3 (30.0)	3 (25.0)	6 (27.3)
		Minimally improved	3 (30.0)	3 (25.0)	6 (27.3)
		No change	2 (20.0)	1 (8.3)	3 (13.6)
		Minimally worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Very much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Week 24	Very much improved	5 (50.0)	7 (58.3)	12 (54.5)
		Much improved	1 (10.0)	1 (8.3)	2 (9.1)
		Minimally improved	1 (10.0)	2 (16.7)	3 (13.6)
		No change	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (9.1)
		Minimally worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Very much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

ICS groups : High

Questionnaire	Timepoint	Category	Number (%) of patients Benra 10 mg (N=10)	 Benra 30 mg (N=12)	 Total (N=22)
CGIC	Week 32	Very much improved	5 (50.0)	6 (50.0)	11 (50.0)
		Much improved	2 (20.0)	5 (41.7)	7 (31.8)
		Minimally improved	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (4.5)
		No change	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (9.1)
		Minimally worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Very much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Week 48 (EOT)	Very much improved	4 (40.0)	5 (41.7)	9 (40.9)
		Much improved	2 (20.0)	5 (41.7)	7 (31.8)
		Minimally improved	4 (40.0)	2 (16.7)	6 (27.3)
		No change	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Minimally worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Very much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

ICS groups : High

Questionnaire	Timepoint	Category	Number (%) of patients Benra 10 mg (N=10)	Benra 30 mg (N=12)	Total (N=22)
PGIC-IA	Week 16	Very much improved	3 (30.0)	8 (66.7)	11 (50.0)
		Much improved	3 (30.0)	2 (16.7)	5 (22.7)
		Minimally improved	2 (20.0)	2 (16.7)	4 (18.2)
		No change	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
		Minimally worse	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
		Much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Very much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Week 24	Very much improved	5 (50.0)	6 (50.0)	11 (50.0)
		Much improved	1 (10.0)	3 (25.0)	4 (18.2)
		Minimally improved	1 (10.0)	1 (8.3)	2 (9.1)
		No change	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (9.1)
		Minimally worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Very much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

ICS groups : High

Questionnaire	Timepoint	Category	Number (%) of patients Benra 10 mg (N=10)	 Benra 30 mg (N=12)	 Total (N=22)
PGIC-IA	Week 32	Very much improved	6 (60.0)	8 (66.7)	14 (63.6)
		Much improved	1 (10.0)	1 (8.3)	2 (9.1)
		Minimally improved	0 (0.0)	2 (16.7)	2 (9.1)
		No change	3 (30.0)	1 (8.3)	4 (18.2)
		Minimally worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Very much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Week 48 (EOT)	Very much improved	6 (60.0)	8 (66.7)	14 (63.6)
		Much improved	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (4.5)
		Minimally improved	3 (30.0)	2 (16.7)	5 (22.7)
		No change	1 (10.0)	1 (8.3)	2 (9.1)
		Minimally worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Very much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

ICS groups : High

Questionnaire	Timepoint	Category	Number (%) of patients: Benra 10 mg (N=10)	Benra 30 mg (N=12)	Total (N=22)
CGIC = PGIC-IA	Week 16	Very much improved	2 (20.0)	4 (33.3)	6 (27.3)
		Much improved	2 (20.0)	1 (8.3)	3 (13.6)
		Minimally improved	2 (20.0)	1 (8.3)	3 (13.6)
		No change	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
		Minimally worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Very much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Week 24	Very much improved	4 (40.0)	4 (33.3)	8 (36.4)
		Much improved	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (4.5)
		Minimally improved	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		No change	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
		Minimally worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Very much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

ICS groups : High

Questionnaire	Timepoint	Category	Number (%) of patients Benra 10 mg (N=10)	 Benra 30 mg (N=12)	 Total (N=22)
CGIC = PGIC-IA	Week 32	Very much improved	4 (40.0)	5 (41.7)	9 (40.9)
		Much improved	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Minimally improved	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		No change	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (9.1)
		Minimally worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Very much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Week 48 (EOT)	Very much improved	4 (40.0)	5 (41.7)	9 (40.9)
		Much improved	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (4.5)
		Minimally improved	3 (30.0)	1 (8.3)	4 (18.2)
		No change	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Minimally worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Very much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

ICS groups : Medium

Questionnaire	Timepoint	Category	Number (%) of patients Benra 10 mg (N=5)	 Benra 30 mg (N=2)	 Total (N=7)
CGIC	Week 16	Very much improved	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
		Much improved	2 (40.0)	1 (50.0)	3 (42.9)
		Minimally improved	2 (40.0)	0 (0.0)	2 (28.6)
		No change	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (14.3)
		Minimally worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Very much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Week 24	Very much improved	1 (20.0)	1 (50.0)	2 (28.6)
		Much improved	2 (40.0)	0 (0.0)	2 (28.6)
		Minimally improved	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
		No change	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
		Minimally worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Very much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

ICS groups : Medium

Questionnaire	Timepoint	Category	Number (%) of patients Benra 10 mg (N=5)	 Benra 30 mg (N=2)	 Total (N=7)
CGIC	Week 32	Very much improved	2 (40.0)	0 (0.0)	2 (28.6)
		Much improved	1 (20.0)	1 (50.0)	2 (28.6)
		Minimally improved	2 (40.0)	0 (0.0)	2 (28.6)
		No change	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Minimally worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Very much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Week 48 (EOT)	Very much improved	1 (20.0)	1 (50.0)	2 (28.6)
		Much improved	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
		Minimally improved	3 (60.0)	0 (0.0)	3 (42.9)
		No change	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Minimally worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Very much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

ICS groups : Medium

Questionnaire	Timepoint	Category	Number (%) of patients Benra 10 mg (N=5)	 Benra 30 mg (N=2)	 Total (N=7)
PGIC-IA	Week 16	Very much improved	1 (20.0)	1 (50.0)	2 (28.6)
		Much improved	3 (60.0)	0 (0.0)	3 (42.9)
		Minimally improved	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
		No change	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Minimally worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Much worse	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (14.3)
		Very much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Week 24	Very much improved	1 (20.0)	1 (50.0)	2 (28.6)
		Much improved	2 (40.0)	0 (0.0)	2 (28.6)
		Minimally improved	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
		No change	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
		Minimally worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Very much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

ICS groups : Medium

Questionnaire	Timepoint	Category	Number (%) of patients Benra 10 mg (N=5)	 Benra 30 mg (N=2)	 Total (N=7)
PGIC-IA	Week 32	Very much improved	2 (40.0)	1 (50.0)	3 (42.9)
		Much improved	3 (60.0)	0 (0.0)	3 (42.9)
		Minimally improved	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		No change	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Minimally worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Very much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Week 48 (EOT)	Very much improved	3 (60.0)	1 (50.0)	4 (57.1)
		Much improved	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Minimally improved	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
		No change	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
		Minimally worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Very much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

ICS groups : Medium

Questionnaire	Timepoint	Category	Number (%) of patients Benra 10 mg (N=5)	 Benra 30 mg (N=2)	 Total (N=7)
CGIC = PGIC-IA	Week 16	Very much improved	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
		Much improved	2 (40.0)	0 (0.0)	2 (28.6)
		Minimally improved	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
		No change	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Minimally worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Very much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Week 24	Very much improved	1 (20.0)	1 (50.0)	2 (28.6)
		Much improved	2 (40.0)	0 (0.0)	2 (28.6)
		Minimally improved	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
		No change	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
		Minimally worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Very much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

ICS groups : Medium

Questionnaire	Timepoint	Category	Number (%) of patients Benra 10 mg (N=5)	 Benra 30 mg (N=2)	 Total (N=7)
CGIC = PGIC-IA	Week 32	Very much improved	2 (40.0)	0 (0.0)	2 (28.6)
		Much improved	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
		Minimally improved	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		No change	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Minimally worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Very much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Week 48 (EOT)	Very much improved	1 (20.0)	1 (50.0)	2 (28.6)
		Much improved	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Minimally improved	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
		No change	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Minimally worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Very much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Benra = Benralizumab. EOT = End of Treatment. N = Number of patients in treatment group.

CGIC = Clinician global impression of change. PGIC-IA = Interviewer-administered patient global impression of change.

CGIC = PGIC-IA indicates agreement between CGIC and PGIC-IA assessments of response to treatment at the same visit.

CGIC and PGIC-IA instruments are used for an overall evaluation of response to treatment, conducted separately by the Investigator and by the patient administered by trained individuals using a 7-point scale: Very much improved; Much improved; Minimally improved; No change; Minimally worse; Much worse; and Very much worse.

Percentages are based on the number of patients in the safety analysis set with a completed assessment.

Benra 30 mg/weight >= 35 kg group includes Japanese patients aged 12 to 14 years who were given Benra 30 mg regardless of weight.

Source: Table 3.5, D3250c00025: IEMT 526.

表 15　On-treatment period におけるベースライン時の好酸球数別の年間喘息増悪率（TATE 試験の 6～14 歳の全体集団、安全性解析対象集団）

Baseline eos categories: >=150 to < 300

Event	Statistics or category	Benra 10 mg (N=5)	Benra 30 mg (N=4)	Total (N=9)
Total number of patient-treatment years (a)		4.67	3.74	8.40
All exacerbations				
Patients with at least one exacerbation (n [%])	Yes	4 (80.0)	3 (75.0)	7 (77.8)
	No	1 (20.0)	1 (25.0)	2 (22.2)
Total number of exacerbations		9	5	14
Total number of exacerbations/patient-treatment year		1.93	1.34	1.67
Number of exacerbations per patient (n [%])	0	1 (20.0)	1 (25.0)	2 (22.2)
	1	3 (60.0)	1 (25.0)	4 (44.4)
	2	0 (0.0)	2 (50.0)	2 (22.2)
	6	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (11.1)

Baseline eos categories: >=150 to < 300

Event	Statistics or category	Benra 10 mg (N=5)	Benra 30 mg (N=4)	Total (N=9)
Number of exacerbations per patient	n	5	4	9
	Mean	1.8	1.3	1.6
	SD	2.39	0.96	1.81
	Median	1.0	1.5	1.0
	Min	0	0	0
	Max	6	2	6
Total days of exacerbations		48	51	99
Total days of exacerbations/patient-treatment year		10.28	13.64	11.79
Total days of exacerbations per patient	n	5	4	9
	Mean	9.6	12.8	11.0
	SD	10.57	13.45	11.25
	Median	7.0	11.5	7.0
	Min	0	0	0
	Max	27	28	28

Baseline eos categories: >=150 to < 300

Event	Statistics or category	Benra 10 mg (N=5)	Benra 30 mg (N=4)	Total (N=9)
Total number of patient-risk years (b)		4.36	3.50	7.86
Total number of exacerbations/patient-risk year		2.06	1.43	1.78
Total days of exacerbations/patient-risk year		11.01	14.57	12.60

Baseline eos categories: >=150 to < 300

Event	Statistics or category	Benra 10 mg (N=5)	Benra 30 mg (N=4)	Total (N=9)
Exacerbations requiring oral steroid dose/systemic corticosteroid use				
Patients with at least one exacerbation (n [%])	Yes	4 (80.0)	2 (50.0)	6 (66.7)
	No	1 (20.0)	2 (50.0)	3 (33.3)
Total number of exacerbations		9	4	13
Total number of exacerbations/patient-treatment year		1.93	1.07	1.55
Number of exacerbations per patient (n [%])	0	1 (20.0)	2 (50.0)	3 (33.3)
	1	3 (60.0)	0 (0.0)	3 (33.3)
	2	0 (0.0)	2 (50.0)	2 (22.2)
	6	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (11.1)

Baseline eos categories: >=150 to < 300

Event	Statistics or category	Benra 10 mg (N=5)	Benra 30 mg (N=4)	Total (N=9)
Number of exacerbations per patient	n	5	4	9
	Mean	1.8	1.0	1.4
	SD	2.39	1.15	1.88
	Median	1.0	1.0	1.0
	Min	0	0	0
	Max	6	2	6
Total days of exacerbations		48	48	96
Total days of exacerbations/patient-treatment year		10.28	12.83	11.43
Total days of exacerbations per patient	n	5	4	9
	Mean	9.6	12.0	10.7
	SD	10.57	14.24	11.55
	Median	7.0	10.0	7.0
	Min	0	0	0
	Max	27	28	28

Baseline eos categories: >=150 to < 300

Event	Statistics or category	Benra 10 mg (N=5)	Benra 30 mg (N=4)	Total (N=9)
Total number of patient-risk years (b)		4.36	3.50	7.86
Total number of exacerbations/patient-risk year		2.06	1.14	1.65
Total days of exacerbations/patient-risk year		11.01	13.71	12.21

Baseline eos categories: >=150 to < 300

Event	Statistics or category	Benra 10 mg (N=5)	Benra 30 mg (N=4)	Total (N=9)
Exacerbations requiring emergency room/urgent care visit				
Patients with at least one exacerbation (n [%])	Yes	2 (40.0)	2 (50.0)	4 (44.4)
	No	3 (60.0)	2 (50.0)	5 (55.6)
Total number of exacerbations		2	3	5
Total number of exacerbations/patient-treatment year		0.43	0.80	0.60
Number of exacerbations per patient (n [%])	0	3 (60.0)	2 (50.0)	5 (55.6)
	1	2 (40.0)	1 (25.0)	3 (33.3)
	2	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (11.1)

Baseline eos categories: >=150 to < 300

Event	Statistics or category	Benra 10 mg (N=5)	Benra 30 mg (N=4)	Total (N=9)
Number of exacerbations per patient	n	5	4	9
	Mean	0.4	0.8	0.6
	SD	0.55	0.96	0.73
	Median	0.0	0.5	0.0
	Min	0	0	0
	Max	1	2	2
Total days of exacerbations		14	31	45
Total days of exacerbations/patient-treatment year		3.00	8.29	5.36
Total days of exacerbations per patient	n	5	4	9
	Mean	2.8	7.8	5.0
	SD	4.76	13.57	9.34
	Median	0.0	1.5	0.0
	Min	0	0	0
	Max	11	28	28

Baseline eos categories: >=150 to < 300

Event	Statistics or category	Benra 10 mg (N=5)	Benra 30 mg (N=4)	Total (N=9)
Total number of patient-risk years (b)		4.36	3.50	7.86
Total number of exacerbations/patient-risk year		0.46	0.86	0.64
Total days of exacerbations/patient-risk year		3.21	8.86	5.73

Baseline eos categories: >=150 to < 300

Event	Statistics or category	Benra 10 mg (N=5)	Benra 30 mg (N=4)	Total (N=9)
Exacerbations requiring hospitalization				
Patients with at least one exacerbation (n [%])	Yes	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	No	4 (80.0)	4 (100.0)	8 (88.9)
Total number of exacerbations		1	0	1
Total number of exacerbations/patient-treatment year		0.21	0.00	0.12
Number of exacerbations per patient (n [%])	0	4 (80.0)	4 (100.0)	8 (88.9)
	1	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (11.1)

Baseline eos categories: >=150 to < 300

Event	Statistics or category	Benra 10 mg (N=5)	Benra 30 mg (N=4)	Total (N=9)
Number of exacerbations per patient	n	5	4	9
	Mean	0.2	0.0	0.1
	SD	0.45	0.00	0.33
	Median	0.0	0.0	0.0
	Min	0	0	0
	Max	1	0	1
Total days of exacerbations		11	0	11
Total days of exacerbations/patient-treatment year		2.36	0.00	1.31
Total days of exacerbations per patient	n	5	4	9
	Mean	2.2	0.0	1.2
	SD	4.92	0.00	3.67
	Median	0.0	0.0	0.0
	Min	0	0	0
	Max	11	0	11

Baseline eos categories: >=150 to < 300

Event	Statistics or category	Benra 10 mg (N=5)	Benra 30 mg (N=4)	Total (N=9)
Total number of patient-risk years (b)		4.36	3.50	7.86
Total number of exacerbations/patient-risk year		0.23	0.00	0.13
Total days of exacerbations/patient-risk year		2.52	0.00	1.40

Baseline eos categories: >=300

Event	Statistics or category	Benra 10 mg (N=10)	Benra 30 mg (N=11)	Total (N=21)
Total number of patient-treatment years (a)		9.34	9.49	18.83
All exacerbations				
Patients with at least one exacerbation (n [%])	Yes	3 (30.0)	6 (54.5)	9 (42.9)
	No	7 (70.0)	5 (45.5)	12 (57.1)
Total number of exacerbations		19	14	33
Total number of exacerbations/patient-treatment year		2.03	1.48	1.75
Number of exacerbations per patient (n [%])	0	7 (70.0)	5 (45.5)	12 (57.1)
	1	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (4.8)
	2	2 (20.0)	2 (18.2)	4 (19.0)
	3	0 (0.0)	3 (27.3)	3 (14.3)
	15	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (4.8)

Baseline eos categories: >=300

Event	Statistics or category	Benra 10 mg (N=10)	Benra 30 mg (N=11)	Total (N=21)
Number of exacerbations per patient	n	10	11	21
	Mean	1.9	1.3	1.6
	SD	4.68	1.35	3.30
	Median	0.0	1.0	0.0
	Min	0	0	0
	Max	15	3	15
Total days of exacerbations		131	113	244
Total days of exacerbations/patient-treatment year		14.03	11.91	12.96
Total days of exacerbations per patient	n	10	11	21
	Mean	13.1	10.3	11.6
	SD	29.87	13.03	22.10
	Median	0.0	5.0	0.0
	Min	0	0	0
	Max	95	38	95

Baseline eos categories: >=300

Event	Statistics or category	Benra 10 mg (N=10)	Benra 30 mg (N=11)	Total (N=21)
Total number of patient-risk years (b)		8.61	8.91	17.53
Total number of exacerbations/patient-risk year		2.21	1.57	1.88
Total days of exacerbations/patient-risk year		15.21	12.68	13.92

Baseline eos categories: >=300

Event	Statistics or category	Benra 10 mg (N=10)	Benra 30 mg (N=11)	Total (N=21)
Exacerbations requiring oral steroid dose/systemic corticosteroid use				
Patients with at least one exacerbation (n [%])	Yes	3 (30.0)	6 (54.5)	9 (42.9)
	No	7 (70.0)	5 (45.5)	12 (57.1)
Total number of exacerbations		19	14	33
Total number of exacerbations/patient-treatment year		2.03	1.48	1.75
Number of exacerbations per patient (n [%])	0	7 (70.0)	5 (45.5)	12 (57.1)
	1	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (4.8)
	2	2 (20.0)	2 (18.2)	4 (19.0)
	3	0 (0.0)	3 (27.3)	3 (14.3)
	15	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (4.8)

Baseline eos categories: >=300

Event	Statistics or category	Benra 10 mg (N=10)	Benra 30 mg (N=11)	Total (N=21)
Number of exacerbations per patient	n	10	11	21
	Mean	1.9	1.3	1.6
	SD	4.68	1.35	3.30
	Median	0.0	1.0	0.0
	Min	0	0	0
	Max	15	3	15
Total days of exacerbations		131	113	244
Total days of exacerbations/patient-treatment year		14.03	11.91	12.96
Total days of exacerbations per patient	n	10	11	21
	Mean	13.1	10.3	11.6
	SD	29.87	13.03	22.10
	Median	0.0	5.0	0.0
	Min	0	0	0
	Max	95	38	95

Baseline eos categories: >=300

Event	Statistics or category	Benra 10 mg (N=10)	Benra 30 mg (N=11)	Total (N=21)
Total number of patient-risk years (b)		8.61	8.91	17.53
Total number of exacerbations/patient-risk year		2.21	1.57	1.88
Total days of exacerbations/patient-risk year		15.21	12.68	13.92

Baseline eos categories: >=300

Event	Statistics or category	Benra 10 mg (N=10)	Benra 30 mg (N=11)	Total (N=21)
Exacerbations requiring emergency room/urgent care visit				
Patients with at least one exacerbation (n [%])	Yes	0 (0.0)	5 (45.5)	5 (23.8)
	No	10 (100.0)	6 (54.5)	16 (76.2)
Total number of exacerbations		0	7	7
Total number of exacerbations/patient-treatment year		0.00	0.74	0.37
Number of exacerbations per patient (n [%])	0	10 (100.0)	6 (54.5)	16 (76.2)
	1	0 (0.0)	3 (27.3)	3 (14.3)
	2	0 (0.0)	2 (18.2)	2 (9.5)

Baseline eos categories: >=300

Event	Statistics or category	Benra 10 mg (N=10)	Benra 30 mg (N=11)	Total (N=21)
Number of exacerbations per patient	n	10	11	21
	Mean	0.0	0.6	0.3
	SD	0.00	0.81	0.66
	Median	0.0	0.0	0.0
	Min	0	0	0
	Max	0	2	2
Total days of exacerbations		0	55	55
Total days of exacerbations/patient-treatment year		0.00	5.80	2.92
Total days of exacerbations per patient	n	10	11	21
	Mean	0.0	5.0	2.6
	SD	0.00	7.97	6.19
	Median	0.0	0.0	0.0
	Min	0	0	0
	Max	0	26	26

Baseline eos categories: >=300

Event	Statistics or category	Benra 10 mg (N=10)	Benra 30 mg (N=11)	Total (N=21)
Total number of patient-risk years (b)		8.61	8.91	17.53
Total number of exacerbations/patient-risk year		0.00	0.79	0.40
Total days of exacerbations/patient-risk year		0.00	6.17	3.14

Baseline eos categories: >=300

Event	Statistics or category	Benra 10 mg (N=10)	Benra 30 mg (N=11)	Total (N=21)
Exacerbations requiring hospitalization				
Patients with at least one exacerbation (n [%])	Yes	0 (0.0)	4 (36.4)	4 (19.0)
	No	10 (100.0)	7 (63.6)	17 (81.0)
Total number of exacerbations		0	4	4
Total number of exacerbations/patient-treatment year		0.00	0.42	0.21
Number of exacerbations per patient (n [%])	0	10 (100.0)	7 (63.6)	17 (81.0)
	1	0 (0.0)	4 (36.4)	4 (19.0)

Baseline eos categories: >=300

Event	Statistics or category	Benra 10 mg (N=10)	Benra 30 mg (N=11)	Total (N=21)
Number of exacerbations per patient	n	10	11	21
	Mean	0.0	0.4	0.2
	SD	0.00	0.50	0.40
	Median	0.0	0.0	0.0
	Min	0	0	0
	Max	0	1	1
Total days of exacerbations		0	64	64
Total days of exacerbations/patient-treatment year		0.00	6.74	3.40
Total days of exacerbations per patient	n	10	11	21
	Mean	0.0	5.8	3.0
	SD	0.00	10.20	7.80
	Median	0.0	0.0	0.0
	Min	0	0	0
	Max	0	29	29

Baseline eos categories: >=300

Event	Statistics or category	Benra 10 mg (N=10)	Benra 30 mg (N=11)	Total (N=21)
Total number of patient-risk years (b)		8.61	8.91	17.53
Total number of exacerbations/patient-risk year		0.00	0.45	0.23
Total days of exacerbations/patient-risk year		0.00	7.18	3.65

Benra = Benralizumab. EOT = End of treatment. Max = Maximum. Min = Minimum.

N = Number of patients in treatment group. n = Number of patients included in analysis. SD = Standard deviation.

(a) Total number of patient-treatment years is defined as from the time of first dose of study treatment to the date of the scheduled EOT for patients who complete study treatment or the earliest (last visit date after which an exacerbation could not be assessed, last study treatment date + 56 days) for those patients who prematurely discontinue study treatment.

(b) Total number of patient-risk years is defined as the total number of patient-treatment years minus the time during each exacerbation and the 7 days following each exacerbation in which a new exacerbation cannot occur. Total days of exacerbations is the total over the number of exacerbations per patient.

On-treatment period is defined as inclusive from the day of first dose of study treatment to the scheduled EOT for patients who complete study treatment or the early discontinuation visit for those patients who prematurely discontinue study treatment. If both dates are missing, the earliest of (last study treatment date + 56 days, completion or withdrawal date) will be utilised.

Source: Table 4.1, D3250c00025: IEMT 526.

表 16　ベースライン時の好酸球数別の測定時点ごとの気管支拡張薬投与前の FEV_1（L）（TATE 試験の 6～14 歳の全体集団、安全性解析対象集団）

Baseline eos categories: >=150 to < 300

		Benra 10 mg (N=5)		Benra 30 mg (N=4)		Total (N=9)	
Timepoint	Statistics	Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline
Baseline	n	5		3		8	
	Mean	1.564		1.543		1.556	
	SD	0.4349		0.2608		0.3573	
	Median	1.390		1.480		1.435	
	Min	1.11		1.32		1.11	
	Max	2.23		1.83		2.23	
Week 4	n	5	5	4	3	9	8
	Mean	1.586	0.022	1.580	0.127	1.583	0.061
	SD	0.4405	0.0817	0.3804	0.3156	0.3889	0.1876
	Median	1.530	0.020	1.500	0.240	1.530	0.025
	Min	1.14	-0.09	1.25	-0.23	1.14	-0.23
	Max	2.25	0.14	2.07	0.37	2.25	0.37
Week 8	n	5	5	4	3	9	8
	Mean	1.510	-0.054	1.540	0.020	1.523	-0.026
	SD	0.4394	0.1785	0.2270	0.3195	0.3407	0.2210
	Median	1.600	-0.080	1.585	-0.090	1.600	-0.085
	Min	1.09	-0.26	1.25	-0.23	1.09	-0.26
	Max	2.15	0.22	1.74	0.38	2.15	0.38

Baseline eos categories: >=150 to < 300

		Benra 10 mg (N=5)		Benra 30 mg (N=4)		Total (N=9)	
Timepoint	Statistics	Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline
Week 12	n	5	5	4	3	9	8
	Mean	1.582	0.018	1.523	0.053	1.556	0.031
	SD	0.5732	0.2705	0.3337	0.3353	0.4550	0.2725
	Median	1.620	0.060	1.500	0.070	1.620	0.065
	Min	0.92	-0.43	1.19	-0.29	0.92	-0.43
	Max	2.29	0.23	1.90	0.38	2.29	0.38
Week 16	n	4	4	3	2	7	6
	Mean	1.618	0.010	1.130	-0.340	1.409	-0.107
	SD	0.5103	0.1049	0.1217	0.0990	0.4506	0.2030
	Median	1.635	-0.015	1.070	-0.340	1.270	-0.070
	Min	1.03	-0.08	1.05	-0.41	1.03	-0.41
	Max	2.17	0.15	1.27	-0.27	2.17	0.15
Week 24	n	4	4	3	2	7	6
	Mean	1.703	0.095	1.333	-0.130	1.544	0.020
	SD	0.4455	0.1923	0.4535	0.7354	0.4547	0.3793
	Median	1.730	0.090	1.460	-0.130	1.460	0.090
	Min	1.25	-0.13	0.83	-0.65	0.83	-0.65
	Max	2.10	0.33	1.71	0.39	2.10	0.39

Baseline eos categories: >=150 to < 300

		Benra 10 mg (N=5)		Benra 30 mg (N=4)		Total (N=9)	
Timepoint	Statistics	Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline
Week 48 (EOT)	n	5	5	4	3	9	8
	Mean	1.736	0.172	1.710	0.287	1.724	0.215
	SD	0.4686	0.2270	0.3128	0.1436	0.3830	0.1971
	Median	1.560	0.170	1.740	0.230	1.560	0.205
	Min	1.20	-0.15	1.35	0.18	1.20	-0.15
	Max	2.30	0.41	2.01	0.45	2.30	0.45

Baseline eos categories: >=300

		Benra 10 mg (N=10)		Benra 30 mg (N=11)		Total (N=21)	
Timepoint	Statistics	Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline
Baseline	n	10		11		21	
	Mean	1.530		1.875		1.710	
	SD	0.3409		0.5183		0.4666	
	Median	1.515		1.840		1.720	
	Min	1.04		0.71		0.71	
	Max	2.14		2.64		2.64	
Week 4	n	10	10	10	10	20	20
	Mean	1.481	-0.049	1.894	0.096	1.688	0.023
	SD	0.2935	0.2392	0.3888	0.4046	0.3966	0.3319
	Median	1.530	-0.055	1.890	-0.025	1.680	-0.030
	Min	0.93	-0.33	1.14	-0.35	0.93	-0.35
	Max	1.83	0.42	2.54	0.95	2.54	0.95
Week 8	n	10	10	11	11	21	21
	Mean	1.426	-0.104	1.895	0.020	1.671	-0.039
	SD	0.1937	0.3046	0.3800	0.3116	0.3828	0.3072
	Median	1.405	0.000	1.800	-0.040	1.610	-0.040
	Min	1.16	-0.69	1.44	-0.28	1.16	-0.69
	Max	1.71	0.27	2.62	0.90	2.62	0.90

Baseline eos categories: >=300

		Benra 10 mg (N=10)		Benra 30 mg (N=11)		Total (N=21)	
Timepoint	Statistics	Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline
Week 12	n	10	10	9	9	19	19
	Mean	1.483	-0.047	1.963	-0.062	1.711	-0.054
	SD	0.2458	0.1711	0.2679	0.2369	0.3505	0.1991
	Median	1.530	0.010	1.960	0.000	1.750	0.000
	Min	1.14	-0.36	1.58	-0.59	1.14	-0.59
	Max	1.78	0.13	2.40	0.22	2.40	0.22
Week 16	n	7	7	6	6	13	13
	Mean	1.457	-0.007	1.930	-0.107	1.675	-0.053
	SD	0.1894	0.3051	0.2674	0.2775	0.3285	0.2851
	Median	1.370	0.030	1.955	-0.080	1.690	0.030
	Min	1.25	-0.58	1.49	-0.49	1.25	-0.58
	Max	1.70	0.33	2.20	0.28	2.20	0.33
Week 24	n	10	10	10	10	20	20
	Mean	1.587	0.057	1.835	0.037	1.711	0.047
	SD	0.3525	0.2977	0.3917	0.5277	0.3843	0.4171
	Median	1.665	0.060	1.870	0.115	1.810	0.090
	Min	1.00	-0.38	1.18	-1.14	1.00	-1.14
	Max	1.98	0.71	2.53	0.83	2.53	0.83

Baseline eos categories: >=300

		Benra 10 mg (N=10)		Benra 30 mg (N=11)		Total (N=21)	
Timepoint	Statistics	Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline
Week 48 (EOT)	n	10	10	10	10	20	20
	Mean	1.449	-0.081	2.268	0.470	1.859	0.195
	SD	0.4114	0.3668	0.4718	0.4723	0.6018	0.4993
	Median	1.395	-0.060	2.255	0.475	1.785	0.125
	Min	0.84	-0.77	1.69	-0.15	0.84	-0.77
	Max	2.04	0.40	2.97	1.33	2.97	1.33

Benra = Benralizumab. Max = Maximum. Min = Minimum. N = Number of patients in treatment group.
n = Number of patients included in analysis. SD = Standard deviation. EOT = End of treatment. FEV1 = Forced expiratory volume in 1 second.
Baseline is the last non-missing measurement with acceptable quality prior to the first dose of study treatment.
Benra 30 mg/weight >= 35 kg group includes Japanese patients aged 12 to 14 years who were given Benra 30 mg regardless of weight.
Source: Table 4.2, D3250c00025: IEMT 526.

表 17　ベースライン時の好酸球数別の測定時点ごとの ACQ-IA スコア（TATE 試験の 6～14 歳の全体集団、安全性解析対象集団）

Baseline eos categories: >=150 to < 300

		Benra 10 mg (N=5)		Benra 30 mg (N=4)		Total (N=9)	
Timepoint	Statistics	Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline
Baseline	n	5		4		9	
	Mean	1.50		2.88		2.11	
	SD	0.943		1.250		1.247	
	Median	1.83		2.75		2.17	
	Min	0.5		1.5		0.5	
	Max	2.5		4.5		4.5	
Week 1	n	5	5	3	3	8	8
	Mean	0.77	-0.73	0.06	-2.78	0.50	-1.50
	SD	0.822	0.976	0.096	1.602	0.724	1.548
	Median	0.33	-0.33	0.00	-2.50	0.25	-1.42
	Min	0.2	-2.0	0.0	-4.5	0.0	-4.5
	Max	2.2	0.3	0.2	-1.3	2.2	0.3
Week 2	n	5	5	4	4	9	9
	Mean	0.80	-0.70	0.50	-2.38	0.67	-1.44
	SD	0.869	0.885	0.430	0.956	0.687	1.230
	Median	0.50	-0.17	0.50	-2.42	0.50	-1.67
	Min	0.2	-1.7	0.0	-3.5	0.0	-3.5
	Max	2.3	0.0	1.0	-1.2	2.3	0.0

Baseline eos categories: >=150 to < 300

		Benra 10 mg (N=5)		Benra 30 mg (N=4)		Total (N=9)	
Timepoint	Statistics	Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline
Week 4	n	5	5	4	4	9	9
	Mean	0.17	-1.33	0.83	-2.04	0.46	-1.65
	SD	0.118	0.950	0.527	1.205	0.484	1.065
	Median	0.17	-1.67	0.92	-2.33	0.17	-2.00
	Min	0.0	-2.3	0.2	-3.2	0.0	-3.2
	Max	0.3	-0.2	1.3	-0.3	1.3	-0.2
Week 8	n	5	5	4	4	9	9
	Mean	0.50	-1.00	1.33	-1.54	0.87	-1.24
	SD	0.577	0.764	1.122	1.174	0.912	0.943
	Median	0.33	-1.00	1.33	-1.92	0.83	-1.17
	Min	0.0	-2.2	0.0	-2.5	0.0	-2.5
	Max	1.3	-0.2	2.7	0.2	2.7	0.2
Week 12	n	5	5	4	4	9	9
	Mean	1.20	-0.30	0.17	-2.71	0.74	-1.37
	SD	1.800	1.596	0.236	1.109	1.392	1.829
	Median	0.17	-0.50	0.08	-2.75	0.17	-1.33
	Min	0.0	-2.0	0.0	-4.0	0.0	-4.0
	Max	4.2	2.3	0.5	-1.3	4.2	2.3

Baseline eos categories: >=150 to < 300

		Benra 10 mg (N=5)		Benra 30 mg (N=4)		Total (N=9)	
Timepoint	Statistics	Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline
Week 16	n	5	5	4	4	9	9
	Mean	0.37	-1.13	0.67	-2.21	0.50	-1.61
	SD	0.558	0.749	1.122	2.145	0.808	1.525
	Median	0.17	-1.17	0.17	-2.75	0.17	-1.50
	Min	0.0	-2.2	0.0	-4.2	0.0	-4.2
	Max	1.3	-0.3	2.3	0.8	2.3	0.8
Week 24	n	5	5	2	2	7	7
	Mean	0.90	-0.60	0.58	-1.42	0.81	-0.83
	SD	1.025	0.925	0.118	0.825	0.852	0.918
	Median	0.50	-0.50	0.58	-1.42	0.50	-0.50
	Min	0.0	-2.2	0.5	-2.0	0.0	-2.2
	Max	2.0	0.2	0.7	-0.8	2.0	0.2
Week 32	n	5	5	4	4	9	9
	Mean	0.57	-0.93	0.83	-2.04	0.69	-1.43
	SD	0.585	0.838	1.354	0.886	0.937	0.993
	Median	0.50	-1.00	0.25	-2.08	0.50	-1.17
	Min	0.0	-2.2	0.0	-3.0	0.0	-3.0
	Max	1.5	0.0	2.8	-1.0	2.8	0.0

Baseline eos categories: >=150 to < 300

		Benra 10 mg (N=5)		Benra 30 mg (N=4)		Total (N=9)	
Timepoint	Statistics	Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline
Week 40	n	5	5	3	3	8	8
	Mean	0.40	-1.10	0.83	-1.50	0.56	-1.25
	SD	0.723	1.011	0.928	1.590	0.771	1.162
	Median	0.00	-0.50	0.67	-2.33	0.17	-1.17
	Min	0.0	-2.5	0.0	-2.5	0.0	-2.5
	Max	1.7	-0.2	1.8	0.3	1.8	0.3
Week 48 (EOT)	n	5	5	3	3	8	8
	Mean	0.43	-1.07	0.78	-2.06	0.56	-1.44
	SD	0.703	1.038	0.674	1.549	0.666	1.250
	Median	0.17	-0.50	1.17	-2.50	0.25	-1.17
	Min	0.0	-2.5	0.0	-3.3	0.0	-3.3
	Max	1.7	-0.2	1.2	-0.3	1.7	-0.2
Week 52 (Follow-up)	n	5	5	3	3	8	8
	Mean	1.07	-0.43	1.06	-1.28	1.06	-0.75
	SD	0.863	1.441	1.686	1.251	1.112	1.351
	Median	1.33	-0.17	0.17	-1.33	0.83	-0.50
	Min	0.0	-2.5	0.0	-2.5	0.0	-2.5
	Max	2.0	1.5	3.0	0.0	3.0	1.5

Baseline eos categories: >=300

		Benra 10 mg (N=10)		Benra 30 mg (N=11)		Total (N=21)	
Timepoint	Statistics	Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline
Baseline	n	10		11		21	
	Mean	1.13		1.80		1.48	
	SD	0.932		1.103		1.057	
	Median	1.00		1.17		1.17	
	Min	0.0		0.7		0.0	
	Max	2.8		4.0		4.0	
Week 1	n	10	10	11	11	21	21
	Mean	0.83	-0.30	1.70	-0.11	1.29	-0.20
	SD	0.835	0.331	1.322	1.177	1.176	0.867
	Median	0.67	-0.42	1.67	-0.33	1.00	-0.33
	Min	0.0	-0.7	0.0	-1.2	0.0	-1.2
	Max	2.3	0.3	3.8	3.2	3.8	3.2
Week 2	n	9	9	11	11	20	20
	Mean	1.04	-0.22	1.26	-0.55	1.16	-0.40
	SD	0.953	0.546	1.044	1.174	0.984	0.937
	Median	0.67	-0.33	0.83	-0.33	0.83	-0.33
	Min	0.0	-1.0	0.0	-3.8	0.0	-3.8
	Max	2.8	0.8	3.0	0.3	3.0	0.8

Baseline eos categories: >=300

		Benra 10 mg (N=10)		Benra 30 mg (N=11)		Total (N=21)	
Timepoint	Statistics	Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline
Week 4	n	10	10	11	11	21	21
	Mean	1.02	-0.12	1.82	0.02	1.44	-0.05
	SD	0.862	0.634	1.281	0.626	1.150	0.617
	Median	0.92	0.08	1.50	0.17	1.33	0.17
	Min	0.0	-1.3	0.0	-1.2	0.0	-1.3
	Max	2.7	0.5	4.2	1.0	4.2	1.0
Week 8	n	10	10	11	11	21	21
	Mean	0.82	-0.32	1.65	-0.15	1.25	-0.23
	SD	0.735	0.355	1.109	0.677	1.020	0.541
	Median	0.67	-0.25	1.67	-0.33	1.00	-0.33
	Min	0.0	-1.0	0.0	-1.2	0.0	-1.2
	Max	2.3	0.2	3.5	1.3	3.5	1.3
Week 12	n	10	10	10	10	20	20
	Mean	0.90	-0.23	1.23	-0.58	1.07	-0.41
	SD	0.589	1.158	1.345	1.460	1.025	1.295
	Median	0.92	-0.17	0.67	-0.50	0.92	-0.50
	Min	0.0	-1.8	0.0	-4.0	0.0	-4.0
	Max	1.7	1.7	3.3	1.3	3.3	1.7

Baseline eos categories: >=300

		Benra 10 mg (N=10)		Benra 30 mg (N=11)		Total (N=21)	
Timepoint	Statistics	Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline
Week 16	n	10	10	9	9	19	19
	Mean	0.77	-0.37	0.98	-0.56	0.87	-0.46
	SD	0.690	0.874	0.592	1.283	0.637	1.060
	Median	0.75	-0.42	1.00	-0.17	0.83	-0.33
	Min	0.0	-1.8	0.0	-3.7	0.0	-3.7
	Max	2.0	1.2	1.8	0.7	2.0	1.2
Week 24	n	9	9	10	10	19	19
	Mean	1.15	0.04	1.30	-0.35	1.23	-0.17
	SD	1.042	1.389	1.744	1.751	1.418	1.559
	Median	1.17	-0.17	0.67	-0.33	0.83	-0.17
	Min	0.0	-1.7	0.0	-4.0	0.0	-4.0
	Max	2.7	2.2	5.7	3.0	5.7	3.0
Week 32	n	10	10	10	10	20	20
	Mean	0.73	-0.40	0.62	-1.03	0.68	-0.72
	SD	0.858	1.147	0.690	1.254	0.760	1.214
	Median	0.33	-0.42	0.33	-0.75	0.33	-0.67
	Min	0.0	-2.5	0.0	-4.0	0.0	-4.0
	Max	2.3	1.8	1.8	0.5	2.3	1.8

Baseline eos categories: >=300

		Benra 10 mg (N=10)		Benra 30 mg (N=11)		Total (N=21)	
Timepoint	Statistics	Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline
Week 40	n	10	10	10	10	20	20
	Mean	1.07	-0.07	0.67	-0.98	0.87	-0.53
	SD	0.794	1.317	0.707	1.236	0.760	1.329
	Median	1.08	0.08	0.42	-0.58	0.83	-0.50
	Min	0.0	-2.5	0.0	-4.0	0.0	-4.0
	Max	2.2	1.7	1.8	0.3	2.2	1.7
Week 48 (EOT)	n	9	9	10	10	19	19
	Mean	0.83	-0.28	0.57	-1.08	0.69	-0.70
	SD	0.759	1.325	0.681	1.250	0.712	1.317
	Median	0.50	0.00	0.25	-0.67	0.50	-0.67
	Min	0.0	-2.3	0.0	-4.0	0.0	-4.0
	Max	2.2	1.7	1.8	0.2	2.2	1.7
Week 52 (Follow-up)	n	10	10	10	10	20	20
	Mean	0.82	-0.32	0.48	-1.17	0.65	-0.74
	SD	0.960	1.290	0.678	1.247	0.827	1.310
	Median	0.58	-0.25	0.25	-1.00	0.33	-0.58
	Min	0.0	-2.0	0.0	-4.0	0.0	-4.0
	Max	2.7	2.2	2.0	0.3	2.7	2.2

Benra = Benralizumab. EOT = End of treatment. Max = Maximum. Min = Minimum. N = Number of patients in treatment group.
n = Number of patients included in analysis. SD = Standard deviation. ACQ-IA = Interviewer-administered asthma control questionnaire.
Baseline is the last non-missing measurement prior to the first dose of study treatment.

The ACQ-IA score is computed as the unweighted mean of the responses to the 6 questions on asthma symptoms (night-time waking, symptoms on waking, activity limitation, shortness of breath, and wheezing) and use of short-acting ß2 agonist (SABA). Scores range from 0 (totally controlled) to 6 (severely uncontrolled). If response to any of the questions is missing, the ACQ-IA score will be missing.

Benra 30 mg/weight >= 35 kg group includes Japanese patients aged 12 to 14 years who were given Benra 30 mg regardless of weight.

Source: Table 4.3, D3250c00025: IEMT 526.

表 18　ベースライン時の好酸球数別の測定時点ごとの CGIC 及び PGIC-IA スコアの改善状況（TATE 試験の 6～14 歳の全体集団、安全性解析対象集団）

Baseline eos categories: >=150 to < 300

			Number (%) of patients		
Questionnaire	Timepoint	Category	Benra 10 mg (N=5)	Benra 30 mg (N=4)	Total (N=9)
CGIC	Week 16	Very much improved	2 (40.0)	3 (75.0)	5 (55.6)
		Much improved	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
		Minimally improved	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (11.1)
		No change	2 (40.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
		Minimally worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Very much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Week 24	Very much improved	3 (60.0)	2 (50.0)	5 (55.6)
		Much improved	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Minimally improved	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		No change	2 (40.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
		Minimally worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Very much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Baseline eos categories: >=150 to < 300

Questionnaire	Timepoint	Category	Number (%) of patients		
			Benra 10 mg (N=5)	Benra 30 mg (N=4)	Total (N=9)
CGIC	Week 32	Very much improved	3 (60.0)	2 (50.0)	5 (55.6)
		Much improved	1 (20.0)	1 (25.0)	2 (22.2)
		Minimally improved	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (11.1)
		No change	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
		Minimally worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Very much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Week 48 (EOT)	Very much improved	2 (40.0)	2 (50.0)	4 (44.4)
		Much improved	1 (20.0)	1 (25.0)	2 (22.2)
		Minimally improved	2 (40.0)	1 (25.0)	3 (33.3)
		No change	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Minimally worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Very much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Baseline eos categories: >=150 to < 300

Questionnaire	Timepoint	Category	Number (%) of patients Benra 10 mg (N=5)	 Benra 30 mg (N=4)	 Total (N=9)
PGIC-IA	Week 16	Very much improved	3 (60.0)	4 (100.0)	7 (77.8)
		Much improved	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Minimally improved	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		No change	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
		Minimally worse	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
		Much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Very much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Week 24	Very much improved	3 (60.0)	2 (50.0)	5 (55.6)
		Much improved	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Minimally improved	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
		No change	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
		Minimally worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Very much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Baseline eos categories: >=150 to < 300

Questionnaire	Timepoint	Category	Number (%) of patients Benra 10 mg (N=5)	 Benra 30 mg (N=4)	 Total (N=9)
PGIC-IA	Week 32	Very much improved	3 (60.0)	3 (75.0)	6 (66.7)
		Much improved	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
		Minimally improved	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		No change	1 (20.0)	1 (25.0)	2 (22.2)
		Minimally worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Very much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Week 48 (EOT)	Very much improved	3 (60.0)	3 (75.0)	6 (66.7)
		Much improved	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Minimally improved	2 (40.0)	1 (25.0)	3 (33.3)
		No change	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Minimally worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Very much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Baseline eos categories: >=150 to < 300

Questionnaire	Timepoint	Category	Number (%) of patients Benra 10 mg (N=5)	 Benra 30 mg (N=4)	 Total (N=9)
CGIC = PGIC-IA	Week 16	Very much improved	2 (40.0)	3 (75.0)	5 (55.6)
		Much improved	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Minimally improved	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		No change	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
		Minimally worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Very much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Week 24	Very much improved	3 (60.0)	2 (50.0)	5 (55.6)
		Much improved	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Minimally improved	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		No change	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
		Minimally worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Very much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Baseline eos categories: >=150 to < 300

Questionnaire	Timepoint	Category	Number (%) of patients Benra 10 mg (N=5)	 Benra 30 mg (N=4)	 Total (N=9)
CGIC = PGIC-IA	Week 32	Very much improved	2 (40.0)	2 (50.0)	4 (44.4)
		Much improved	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Minimally improved	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		No change	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
		Minimally worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Very much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Week 48 (EOT)	Very much improved	2 (40.0)	2 (50.0)	4 (44.4)
		Much improved	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Minimally improved	2 (40.0)	1 (25.0)	3 (33.3)
		No change	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Minimally worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Very much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Baseline eos categories: >=300

Questionnaire	Timepoint	Category	Number (%) of patients Benra 10 mg (N=10)	 Benra 30 mg (N=11)	 Total (N=21)
CGIC	Week 16	Very much improved	1 (10.0)	2 (18.2)	3 (14.3)
		Much improved	4 (40.0)	4 (36.4)	8 (38.1)
		Minimally improved	5 (50.0)	2 (18.2)	7 (33.3)
		No change	0 (0.0)	2 (18.2)	2 (9.5)
		Minimally worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Very much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Week 24	Very much improved	3 (30.0)	6 (54.5)	9 (42.9)
		Much improved	3 (30.0)	1 (9.1)	4 (19.0)
		Minimally improved	2 (20.0)	3 (27.3)	5 (23.8)
		No change	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (4.8)
		Minimally worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Very much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Baseline eos categories: >=300

Questionnaire	Timepoint	Category	Number (%) of patients Benra 10 mg (N=10)	 Benra 30 mg (N=11)	 Total (N=21)
CGIC	Week 32	Very much improved	4 (40.0)	4 (36.4)	8 (38.1)
		Much improved	2 (20.0)	6 (54.5)	8 (38.1)
		Minimally improved	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (9.5)
		No change	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (4.8)
		Minimally worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Very much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Week 48 (EOT)	Very much improved	3 (30.0)	4 (36.4)	7 (33.3)
		Much improved	2 (20.0)	5 (45.5)	7 (33.3)
		Minimally improved	5 (50.0)	1 (9.1)	6 (28.6)
		No change	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Minimally worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Very much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Baseline eos categories: >=300

Questionnaire	Timepoint	Category	Number (%) of patients Benra 10 mg (N=10)	Benra 30 mg (N=11)	Total (N=21)
PGIC-IA	Week 16	Very much improved	1 (10.0)	5 (45.5)	6 (28.6)
		Much improved	6 (60.0)	2 (18.2)	8 (38.1)
		Minimally improved	3 (30.0)	2 (18.2)	5 (23.8)
		No change	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Minimally worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Much worse	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (4.8)
		Very much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Week 24	Very much improved	3 (30.0)	5 (45.5)	8 (38.1)
		Much improved	3 (30.0)	3 (27.3)	6 (28.6)
		Minimally improved	1 (10.0)	1 (9.1)	2 (9.5)
		No change	2 (20.0)	1 (9.1)	3 (14.3)
		Minimally worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Very much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Baseline eos categories: >=300

Questionnaire	Timepoint	Category	Number (%) of patients Benra 10 mg (N=10)	 Benra 30 mg (N=11)	 Total (N=21)
PGIC-IA	Week 32	Very much improved	5 (50.0)	7 (63.6)	12 (57.1)
		Much improved	3 (30.0)	1 (9.1)	4 (19.0)
		Minimally improved	0 (0.0)	2 (18.2)	2 (9.5)
		No change	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (9.5)
		Minimally worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Very much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Week 48 (EOT)	Very much improved	6 (60.0)	7 (63.6)	13 (61.9)
		Much improved	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (4.8)
		Minimally improved	2 (20.0)	1 (9.1)	3 (14.3)
		No change	2 (20.0)	1 (9.1)	3 (14.3)
		Minimally worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Very much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Baseline eos categories: >=300

Questionnaire	Timepoint	Category	Number (%) of patients Benra 10 mg (N=10)	 Benra 30 mg (N=11)	 Total (N=21)
CGIC = PGIC-IA	Week 16	Very much improved	1 (10.0)	1 (9.1)	2 (9.5)
		Much improved	4 (40.0)	1 (9.1)	5 (23.8)
		Minimally improved	3 (30.0)	1 (9.1)	4 (19.0)
		No change	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Minimally worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Very much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Week 24	Very much improved	2 (20.0)	3 (27.3)	5 (23.8)
		Much improved	2 (20.0)	1 (9.1)	3 (14.3)
		Minimally improved	1 (10.0)	1 (9.1)	2 (9.5)
		No change	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (4.8)
		Minimally worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Very much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Baseline eos categories: >=300

Questionnaire	Timepoint	Category	Number (%) of patients Benra 10 mg (N=10)	Benra 30 mg (N=11)	Total (N=21)
CGIC = PGIC-IA	Week 32	Very much improved	4 (40.0)	3 (27.3)	7 (33.3)
		Much improved	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (4.8)
		Minimally improved	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		No change	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (4.8)
		Minimally worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Very much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Week 48 (EOT)	Very much improved	3 (30.0)	4 (36.4)	7 (33.3)
		Much improved	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (4.8)
		Minimally improved	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (9.5)
		No change	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Minimally worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Very much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Benra = Benralizumab. EOT = End of Treatment. N = Number of patients in treatment group.

CGIC = Clinician global impression of change. PGIC-IA = Interviewer-administered patient global impression of change.

CGIC = PGIC-IA indicates agreement between CGIC and PGIC-IA assessments of response to treatment at the same visit.

CGIC and PGIC-IA instruments are used for an overall evaluation of response to treatment, conducted separately by the Investigator and by the patient administered by trained individuals using a 7-point scale: Very much improved; Much improved; Minimally improved; No change; Minimally worse; Much worse; and Very much worse.

Percentages are based on the number of patients in the safety analysis set with a completed assessment.

Benra 30 mg/weight >= 35 kg group includes Japanese patients aged 12 to 14 years who were given Benra 30 mg regardless of weight.

Source: Table 4.4, D3250c00025: IEMT 526.

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]

2.7.4　臨床的安全性
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
2.7.4.1 医薬品への曝露 5
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 5
2.7.4.1.1.1 臨床試験の概要 5
2.7.4.1.1.2 安全性の評価項目及び評価方法 5
2.7.4.1.1.2.1 有害事象 5
2.7.4.1.1.2.2 臨床検査値 6
2.7.4.1.1.2.3 バイタルサイン 6
2.7.4.1.1.2.4 心電図 6
2.7.4.1.1.2.5 安全性評価項目の評価方法 6
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 6
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 9
2.7.4.2 有害事象 14
2.7.4.2.1 有害事象の解析 14
2.7.4.2.1.1 有害事象の発現状況の概要 14
2.7.4.2.1.2 比較的よく見られる有害事象 16
2.7.4.2.1.3 治験薬に関連すると判断された有害事象 18
2.7.4.2.1.4 重症度別の有害事象 20
2.7.4.2.1.5 死亡 22
2.7.4.2.1.6 その他の重篤な有害事象 22
2.7.4.2.1.7 治験薬投与の中止に至った有害事象 24
2.7.4.2.1.8 その他の重要な有害事象 24
2.7.4.2.1.9 器官別又は症候群別有害事象の解析 24
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 24
2.7.4.2.3 成人及び青少年喘息患者との比較における小児患者での有害事象発現状況 24
2.7.4.3 臨床検査値の評価 29
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 29
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 29
2.7.4.5.1 内因性要因 29
2.7.4.5.2 外因性要因 29
2.7.4.5.3 薬物相互作用 29
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 29
2.7.4.5.5 過量投与 29
2.7.4.5.6 薬物乱用 29
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 29
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 29

2.7.4.6 市販後データ 30
2.7.4.7 参考文献 30
2.7.4.8 付録 30

表目次

表 1 治験薬の曝露状況（TATE 試験、安全性解析対象集団） 8
表 2 人口統計学的特性及びその他の特性（TATE 試験、安全性解析対象集団） 10
表 3 ベースライン時における喘息維持療法（TATE 試験、安全性解析対象集団） ... 12
表 4 On-study period における有害事象の発現例数（TATE 試験、安全性解析対象集団） 15
表 5 On-study period におけるいずれかの群で 2 例以上に発現した PT 別の有害事象（TATE 試験、安全性解析対象集団） 17
表 6 On-study period における治験薬に関連すると判断された有害事象（TATE 試験、安全性解析対象集団） 19
表 7 On-study period における PT 別の重度の有害事象（TATE 試験、安全性解析対象集団） 21
表 8 On-study period における重篤な有害事象の一覧（TATE 試験、安全性解析対象集団） 23
表 9 TATE 試験及び第 III 相試験併合集団での on-study period における有害事象の概略（安全性解析対象集団） 25
表 10 TATE 試験及び第 III 相試験併合集団で on-study period に認められた主な有害事象 [a]（安全性解析対象集団） 27

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
ALP	Alkaline phosphatase：アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CK	Creatine kinase：クレアチンキナーゼ
COVID-19	Coronavirus infectious disease-2019：新型コロナウイルス感染症
CTD	Common Technical Document：医薬品製造販売承認申請資料
FEV_1	Forced expiratory volume in 1 second：1 秒量
FVC	Forced vital capacity：努力肺活量
hCG	Human chorionic gonadotropin：ヒト絨毛性ゴナドトロピン
ICF	Informed Consent Form：同意説明文書
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
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：国際医薬用語集
PBRER	Periodic benefit-risk evaluation report：定期的ベネフィット・リスク評価報告書
PN	Predicted normal：予測正常値
PSUR	Periodic safety update reports：定期的安全性最新報告書
PT	Preferred term：基本語
SD	Standard deviation：標準偏差
SOC	System organ class：器官別大分類

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 臨床試験の概要

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）では、「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）（ICH E11）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）（ICH E11 (R1)）の考え方を活用し、ベンラリズマブの小児気管支喘息患者における安全性を評価した。本評価は、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 12 歳以上の青少年及び成人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］）、さらに本申請において新たに提出する 6～14 歳の小児喘息患者を対象とした第 III 相、非盲検、並行群間試験である D3250C00025 試験（TATE 試験）及びベンラリズマブの市販後データをもとにした。初回申請時に提出済の CALIMA 試験及び SIROCCO 試験は、本申請では参考資料と位置付け、これらの試験の詳細については既提出の CTD 各項への参照にとどめた。ただし、12 歳以上の青少年及び成人患者を対象とした CALIMA 試験及び SIROCCO 試験の結果のうち、有害事象の発現状況については本概要に要約し、TATE 試験の結果と比較した。CALIMA 試験及び SIROCCO 試験の安全性の結果については、初回申請 CTD の臨床概要 2.7.4 項を参照のこと。

2.7.4.1.1.2 安全性の評価項目及び評価方法

TATE 試験の安全性の評価項目及び評価方法を以下に要約した。CALIMA 試験及び SIROCCO 試験の安全性の評価項目及び評価方法については、初回申請 CTD の臨床概要 2.7.4.1.1.4 項を参照のこと。

2.7.4.1.1.2.1 有害事象

有害事象の定義

有害事象とは、医薬品が投与された被験者又は臨床試験の被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとをいい、必ずしも当該医薬品の投与との因果関係の有無は問わないものである。すなわち有害事象とは、医薬品の使用と時間的に関連のある、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（例：臨床検査値の異常）、症状（例：悪心、胸痛）、又は疾患のことであり、医薬品との因果関係の有無は問わない。

重篤な有害事象の定義

重篤な有害事象とは、治験薬の投与に関わらず、治験期間中（すなわち、スクリーニング期間、投与期間、ウォッシュアウト期間、フォローアップ期間を含む）に生じた有害事象で、下記の基準のいずれか（1 つ又は複数）に該当するものとした。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの
- 治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの

- 先天異常・出生異常を来すもの
- 被験者を危険にさらすか、又は上記のような結果に至らぬように医学的処置を必要とするような重大な医学的事象

有害事象及び重篤な有害事象の収集期間

有害事象及び重篤な有害事象は、ICF への署名時から投与期間中、及びフォローアップ終了まで収集した。

2.7.4.1.1.2.2 臨床検査値

臨床検査評価項目を以下に示す。

- 血液学的検査：ヘモグロビン、好塩基球絶対数、リンパ球分画絶対数、血小板数、好酸球絶対数、単球分画絶対数、好中球分画絶対数、白血球数
- 血液生化学的検査：クレアチニン、総ビリルビン、ALP、AST、ALT、グルコース、C-反応性蛋白、尿素、アルブミン、カリウム、総カルシウム、ナトリウム、CK、hCG
- 尿検査：ヘモグロビン、赤血球、血液、タンパク、アルブミン、糖

2.7.4.1.1.2.3 バイタルサイン

バイタルサインとして体温、脈拍数及び血圧を測定した。

2.7.4.1.1.2.4 心電図

12 誘導心電図を実施した。

2.7.4.1.1.2.5 安全性評価項目の評価方法

安全性の評価は安全性解析対象集団を対象とした。安全性解析対象集団には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を含めた。

有害事象は MedDRA version 25.0 を用いてコード化した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

TATE 試験の全般的な曝露状況を以下に要約した。CALIMA 試験及び SIROCCO 試験の全般的な曝露状況については、初回申請 CTD の臨床概要 2.7.4.1.2 項を参照のこと。

TATE 試験における治験薬の曝露状況を表 1 に示す。

<u>6～11 歳の患者</u>

治験薬の曝露は両群（10 mg/35 kg 未満群及び 30 mg/35 kg 以上群）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。

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。

<u>6～14 歳の日本人患者</u>

6～14 歳の日本人患者では、治験薬投与を 3 回受けた後、親/代諾者の希望で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。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）。

表 1　　治験薬の曝露状況（TATE 試験、安全性解析対象集団）

Characteristic	Statistic	Number of patients (%)					
		Age 6 – 11 years		Age 6 – 14 years		Age 6 – 14 years, Japan	
		Benra 10 mg/ W <35 kg (N=15)	Benra 30 mg/ W ≥35 kg (N=13)	Benra 10 mg/ W <35 kg (N=15)	Benra 30 mg/ W ≥35 kg (N=15)	Benra 10 mg/ W <35 kg (N=8)	Benra 30 mg/ W ≥35 kg (N=3)
Duration of exposure (days)	n	15	13	15	15	8	3
	Mean	281.9	283.5	281.9	268.3	279.6	206.7
	SD	5.96	10.16	5.96	58.93	2.92	128.75
	Min	274	274	274	58	274	58
	1st quartile	276.0	277.0	276.0	277.0	278.5	58.0
	Median	281.0	281.0	281.0	281.0	281.0	281.0
	3rd quartile	286.0	286.0	286.0	286.0	281.0	281.0
	Max	296	311	296	311	282	281
	Total treatment days	4228	3685	4228	4024	2237	620
Total number of IP administrations		105	91	105	101	56	17
Number of IP administrations	n (%)	15 (100.0)	13 (100.0)	15 (100.0)	15 (100.0)	8 (100.0)	3 (100.0)
3	n (%)	-	-	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (33.3)
7	n (%)	15 (100.0)	13 (100.0)	15 (100.0)	14 (93.3)	8 (100.0)	2 (66.7)

Benra, benralizumab; max, maximum; min, minimum; N, number of patients in treatment group; n, number of patients included in analysis; SD, standard deviation; IP, investigational product; W, weight.

Note: Duration of exposure (days)=last dose date of IP−first dose date of IP+1.

Benra 30 mg/W ≥ 35 kg group includes Japanese patients aged 12 to 14 years who were given benralizumab 30 mg regardless of weight.

Source: Table 14.3.1.1, Table 14.3.1.2, and Table 14.3.1.3, TATE CSR, Module 5.3.4.2.1

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

TATE 試験の治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性を以下に要約した。CALIMA 試験及び SIROCCO 試験の治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性については、初回申請 CTD の臨床概要 2.7.4.1.3 項を参照のこと。

TATE 試験の安全性解析対象集団における人口統計学的特性及びその他の特性、並びにベースライン時における喘息維持療法をそれぞれ表 2 及び表 3 に示す。

6～11 歳の患者

10 mg/35 kg 未満群（15 例）及び 30 mg/35 kg 以上群（13 例）では、年齢及び性別は概ね類似しており、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%）。

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での平均末梢血中好酸球数は 468.9 cells/μL（範囲：150～1520 cells/μL）であった。

6～11 歳の患者全体におけるベースラインでの ICS の平均 1 日投与量は 595.4 μg（範囲：200.0～1534.1 μg）であった。

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）。

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、治験実施計画書に従って 1[redacted] 歳の患者 2 例を 30 mg/35 kg 以上群に含めたことが影響している。

10 mg/35 kg 未満群では 62.5%が男性であり、30 mg/35 kg 以上群の 3 例は全て[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での平均末梢血中好酸球数は 498.2 cells/μL（範囲：170～1020 cells/μL）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での ICS の平均 1 日投与量は 373.6 μg（範囲：200.0～875.0 μg）であった。

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）。

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）。

表 2　　人口統計学的特性及びその他の特性（TATE 試験、安全性解析対象集団）

Demographic characteristic	Statistics or category	Number of patients (%)								
		Age 6 – 11 years			Age 6 – 14 years			Age 6 – 14 years, Japan		
		Benra 10 mg/ W <35 kg (N=15)	Benra 30 mg/ W ≥35 kg (N=13)	Total (N=28)	Benra 10 mg/ W <35 kg (N=15)	Benra 30 mg/ W ≥35 kg (N=15)	Total (N=30)	Benra 10 mg/ W <35 kg (N=8)	Benra 30 mg/ W ≥35 kg (N=3)	Total (N=11)
Age (years)	n	15	13	28	15	15	30	8	3	11
	Mean (SD)	8.3 (2.02)	9.3 (1.55)	8.8 (1.86)	8.3 (2.02)	9.8 (1.93)	9.0 (2.09)	8.5 (1.93)	12.3 (1.15)	9.5 (2.46)
	Median	9.0	9.0	9.0	9.0	10.0	9.0	9.0	13.0	10.0
	Min - Max	6 - 11	6 - 11	6 - 11	6 - 11	6 - 13	6 - 13	6 - 11	11 - 13	6 - 13
Age group (years) n (%)	≥6 to <12	N/A	N/A	N/A	15 (100.0)	13 (86.7)	28 (93.3)	8 (100.0)	1 (33.3)	9 (81.8)
	≥12 to <15	N/A	N/A	N/A	0 (0.0)	2 (13.3)	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (66.7)	2 (18.2)
Sex (n [%])	Male	11 (73.3)	8 (61.5)	19 (67.9)	11 (73.3)	8 (53.3)	19 (63.3)	5 (62.5)	0 (0.0)	5 (45.5)
	Female	4 (26.7)	5 (38.5)	9 (32.1)	4 (26.7)	7 (46.7)	11 (36.7)	3 (37.5)	3 (100.0)	6 (54.5)
Race (n [%])	White	4 (26.7)	4 (30.8)	8 (28.6)	4 (26.7)	4 (26.7)	8 (26.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Black or African American	3 (20.0)	5 (38.5)	8 (28.6)	3 (20.0)	5 (33.3)	8 (26.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Asian	8 (53.3)	1 (7.7)	9 (32.1)	8 (53.3)	3 (20.0)	11 (36.7)	8 (100.0)	3 (100.0)	11 (100.0)
	Other	0 (0.0)	3 (23.1)	3 (10.7)	0 (0.0)	3 (20.0)	3 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ethnic group (n [%])	Hispanic or Latino	1 (6.7)	5 (38.5)	6 (21.4)	1 (6.7)	5 (33.3)	6 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not Hispanic or Latino	14 (93.3)	8 (61.5)	22 (78.6)	14 (93.3)	10 (66.7)	24 (80.0)	8 (100.0)	3 (100.0)	11 (100.0)
Weight (kg)	n	15	13	28	15	15	30	8	3	11
	Mean (SD)	27.49 (3.854)	50.52 (12.258)	38.18 (14.535)	27.49 (3.854)	50.39 (11.421)	38.94 (14.347)	26.51 (4.516)	46.73 (5.962)	32.03 (10.516)
	Median	27.30	48.00	33.80	27.30	48.00	34.60	26.40	46.30	28.60
	Min - Max	20.3 - 34.2	35.0 - 77.7	20.3 - 77.7	20.3 - 34.2	35.0 - 77.7	20.3 - 77.7	20.3 - 34.2	41.0 - 52.9	20.3 - 52.9

Demographic characteristic	Statistics or category	Number of patients (%)								
		Age 6 – 11 years			Age 6 – 14 years			Age 6 – 14 years, Japan		
		Benra 10 mg/ W <35 kg (N=15)	Benra 30 mg/ W ≥35 kg (N=13)	Total (N=28)	Benra 10 mg/ W <35 kg (N=15)	Benra 30 mg/ W ≥35 kg (N=15)	Total (N=30)	Benra 10 mg/ W <35 kg (N=8)	Benra 30 mg/ W ≥35 kg (N=3)	Total (N=11)
Baseline peripheral eosinophil count (cells/μL)	n	15	13	28	15	15	30	8	3	11
	Mean (SD)	464.0 (283.01)	474.6 (392.08)	468.9 (331.49)	464.0 (283.01)	490.0 (370.23)	477.0 (324.06)	500.0 (269.39)	493.3 (231.59)	498.2 (248.07)
	Median	400.0	340.0	375.0	400.0	360.0	390.0	435.0	430.0	430.0
	Min - Max	150 - 1020	150 - 1520	150 - 1520	150 - 1020	150 - 1520	150 - 1520	170 - 1020	300 - 750	170 - 1020

Benra, benralizumab; max, maximum; min, minimum; N, number of patients in treatment group; n, number of patients included in analysis; N/A, not applicable; SD, standard deviation; W, weight.

Benra 30 mg/W ≥ 35 kg group includes Japanese patients aged 12 to 14 years who were given benralizumab 30 mg regardless of weight.

Source: Table 14.1.5.1, Table 14.1.5.2, Table 14.1.5.3, Table 14.1.10.1, Table 14.1.10.2, and Table 14.1.10.3, TATE CSR, Module 5.3.4.2.1

表 3　　ベースライン時における喘息維持療法（TATE 試験、安全性解析対象集団）

Maintenance asthma medications	Statistics or category	Number of patients (%)								
		Age 6 – 11 years			Age 6 – 14 years			Age 6 – 14 years, Japan		
		Benra 10 mg/ W <35 kg (N=15)	Benra 30 mg/ W ≥35 kg (N=13)	Total (N=28)	Benra 10 mg/ W <35 kg (N=15)	Benra 30 mg/ W ≥35 kg (N=15)	Total (N=30)	Benra 10 mg/ W <35 kg (N=8)	Benra 30 mg/ W ≥35 kg (N=3)	Total (N=11)
ICS n (%)	Yes	15 (100.0)	12 (92.3)	27 (96.4)	15 (100.0)	14 (93.3)	29 (96.7)	8 (100.0)	3 (100.0)	11 (100.0)
	No	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ICS total daily dose (μg)[a]	Mean	480.98	719.41	595.43	480.98	666.64	577.25	391.67	337.50	373.61
	Min	200.0	230.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0
	Max	909.1	1534.1	1534.1	909.1	1534.1	1534.1	875.0	500.0	875.0
OCS n (%)	Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	No	15 (100.0)	13 (100.0)	28 (100.0)	15 (100.0)	15 (100.0)	30 (100.0)	8 (100.0)	3 (100.0)	11 (100.0)
LABA n (%)	Yes	14 (93.3)	11 (84.6)	25 (89.3)	14 (93.3)	13 (86.7)	27 (90.0)	7 (87.5)	2 (66.7)	9 (81.8)
	No	1 (6.7)	2 (15.4)	3 (10.7)	1 (6.7)	2 (13.3)	3 (10.0)	1 (12.5)	1 (33.3)	2 (18.2)
ICS/LABA n (%)	Yes	14 (93.3)	11 (84.6)	25 (89.3)	14 (93.3)	13 (86.7)	27 (90.0)	7 (87.5)	2 (66.7)	9 (81.8)
	No	1 (6.7)	2 (15.4)	3 (10.7)	1 (6.7)	2 (13.3)	3 (10.0)	1 (12.5)	1 (33.3)	2 (18.2)
LABA/LAMA n (%)	Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	No	15 (100.0)	13 (100.0)	28 (100.0)	15 (100.0)	15 (100.0)	30 (100.0)	8 (100.0)	3 (100.0)	11 (100.0)
LAMA n (%)	Yes	0 (0.0)	4 (30.8)	4 (14.3)	0 (0.0)	4 (26.7)	4 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	No	15 (100.0)	9 (69.2)	24 (85.7)	15 (100.0)	11 (73.3)	26 (86.7)	8 (100.0)	3 (100.0)	11 (100.0)
LTRA n (%)	Yes	9 (60.0)	7 (53.8)	16 (57.1)	9 (60.0)	9 (60.0)	18 (60.0)	8 (100.0)	3 (100.0)	11 (100.0)
	No	6 (40.0)	6 (46.2)	12 (42.9)	6 (40.0)	6 (40.0)	12 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Xanthine Derivatives n (%)	Yes	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (7.1)	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (6.7)	2 (25.0)	0 (0.0)	2 (18.2)
	No	13 (86.7)	13 (100.0)	26 (92.9)	13 (86.7)	15 (100.0)	28 (93.3)	6 (75.0)	3 (100.0)	9 (81.8)
Other asthma medications n (%)	Yes	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (9.1)
	No	14 (93.3)	13 (100.0)	27 (96.4)	14 (93.3)	15 (100.0)	29 (96.7)	7 (87.5)	3 (100.0)	10 (90.9)

Benra, benralizumab; ICS, inhaled corticosteroids; LABA, long-acting β2 agonists; LAMA, long acting anti-muscarinic; LTRA, leukotriene receptor antagonists; max, maximum; min, minimum; N, number of patients in treatment group; n, number of patients included in analysis; OCS, oral corticosteroids; W, weight.

[a] Inhaled corticosteroids doses were converted to their Fluticasone Propionate equivalent for this summary.

Notes: Inhaled corticosteroids and oral corticosteroids total daily dose was the sum of doses across multiple inhalers. Inhaled corticosteroids might have been taken in a separate inhaler or as part of combination ICS-LABA therapy. Inhaled corticosteroids and LABA taken as part of combination therapy were included in both the individual and combination therapy summaries. A patient could take more than one asthma medication. Baseline was defined as starting prior to first dose of study treatment and ongoing after first dose of study treatment.

Benra 30 mg/W ≥ 35 kg group includes Japanese patients aged 12 to 14 years who were given benralizumab 30 mg regardless of weight.

Source: Table 14.1.6.1, Table 14.1.6.2, and Table 14.1.6.3, TATE CSR, Module 5.3.4.2.1

2.7.4.2 有害事象

TATE 試験の有害事象の結果を以下に要約した。CALIMA 試験及び SIROCCO 試験の有害事象の結果については、初回申請 CTD の臨床概要 2.7.4.2 項を参照のこと。

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 有害事象の発現状況の概要

TATE 試験における害事象の発現状況の概要を表 4 に示す。

6～11 歳の患者

6～11 歳の患者では、10 mg/35 kg 未満群で 15 例中 13 例（86.7%）、30 mg/35 kg 以上群で 13 例中 9 例（69.2%）に有害事象が認められた。重篤な有害事象は、10 mg/35 kg 未満群で 1 例（6.7%）、30 mg/35 kg 以上群で 2 例（15.4%）に認められた。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、10 mg/35 kg 未満群で 8 例中 8 例（100.0%）、30 mg/35 kg 以上群で 3 例中 3 例（100.0%）に有害事象が認められた。重篤な有害事象は、10 mg/35 kg 未満群では認められなかったが、30 mg/35 kg 以上群では 2 例（66.7%）に認められた。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認められなかった。

表 4　　On-study period における有害事象の発現例数（TATE 試験、安全性解析対象集団）

AE category	Number of patients (%)								
	Age 6 – 11 years			Age 6 – 14 years			Age 6 – 14 years, Japan		
	Benra 10 mg/ W <35 kg (N=15)	Benra 30 mg/ W ≥35 kg (N=13)	Total (N=28)	Benra 10 mg/ W <35 kg (N=15)	Benra 30 mg/ W ≥35 kg (N=15)	Total (N=30)	Benra 10 mg/ W <35 kg (N=8)	Benra 30 mg/ W ≥35 kg (N=3)	Total (N=11)
Any AE	13 (86.7)	9 (69.2)	22 (78.6)	13 (86.7)	11 (73.3)	24 (80.0)	8 (100.0)	3 (100.0)	11 (100.0)
Any AE with outcome of death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Any SAE (including events with outcome of death)	1 (6.7)	2 (15.4)	3 (10.7)	1 (6.7)	4 (26.7)	5 (16.7)	0 (0.0)	2 (66.7)	2 (18.2)
Any AE leading to discontinuation of IP	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE, Adverse event; Benra, benralizumab; IP, investigational product; N, number of patients in treatment group; SAE, serious AE; W, weight.
Note: An AE during the on-study period was defined as that with an onset date between the date of first dose of study treatment and study completion or withdrawal date, inclusive. Patients with multiple events in the same category were counted only once in that category. Patients with events in more than 1 category were counted once in each of those categories.
Benra 30 mg/W ≥ 35 kg group includes Japanese patients aged 12 to 14 years who were given benralizumab 30 mg regardless of weight.
Source: Table 14.3.2.1.1, Table 14.3.2.1.2, and Table 14.3.2.1.3, TATE CSR, Module 5.3.4.2.1

2.7.4.2.1.2　比較的よく見られる有害事象

TATE 試験において、いずれかの群で 2 例以上の患者に発現した有害事象を表 5 に示す。

6～11 歳の患者

6～11 歳の患者で最も多く発現した PT 別の有害事象は、上咽頭炎 5 例（10 mg/35 kg 未満群 4 例［26.7%］、30 mg/35 kg 以上群 1 例［7.7%］）であり、次いで発熱 4 例（10 mg/35 kg 未満群 3 例［20.0%］、30 mg/35 kg 以上群 1 例［7.7%］）及びウイルス性上気道感染 4 例（10 mg/35 kg 未満群 2 例［13.3%］、30 mg/35 kg 以上群 2 例［15.4%］）であった。

6～14 歳の日本人患者

6～14 歳の日本人患者で最も多く発現した PT 別の有害事象は、上咽頭炎 6 例（10 mg/35 kg 未満群 4 例［50.0%］、30 mg/35 kg 以上群 2 例［66.7%］）であり、次いで発熱 3 例（10 mg/35 kg 未満群 3 例［37.5%］、30 mg/35 kg 以上群 0 例［0.0%］）、便秘 3 例（10 mg/35 kg 未満群 2 例［25.0%］、30 mg/35 kg 以上群 1 例［33.3%］）及び蕁麻疹 3 例（10 mg/35 kg 未満群 1 例［12.5%］、30 mg/35 kg 以上群 2 例［66.7%］）であった。

表 5　　On-study period におけるいずれかの群で 2 例以上に発現した PT 別の有害事象（TATE 試験、安全性解析対象集団）

Preferred term	Number of patients (%)								
	Age 6 – 11 years			Age 6 – 14 years			Age 6 – 14 years, Japan		
	Benra 10 mg/ W<35 kg (N=15)	Benra 30 mg/ W≥35 kg (N=13)	Total (N=28)	Benra 10 mg/ W<35 kg (N=15)	Benra 30 mg/ W≥35 kg (N=15)	Total (N=30)	Benra 10 mg/ W<35 kg (N=8)	Benra 30 mg/ W≥35 kg (N=3)	Total (N=11)
Patients with any AE[a]	13 (86.7)	9 (69.2)	22 (78.6)	13 (86.7)	11 (73.3)	24 (80.0)	8 (100.0)	3 (100.0)	11 (100.0)
上咽頭炎	4 (26.7)	1 (7.7)	5 (17.9)	4 (26.7)	2 (13.3)	6 (20.0)	4 (50.0)	2 (66.7)	6 (54.5)
発熱	3 (20.0)	1 (7.7)	4 (14.3)	3 (20.0)	1 (6.7)	4 (13.3)	3 (37.5)	0 (0.0)	3 (27.3)
ウイルス性上気道感染	2 (13.3)	2 (15.4)	4 (14.3)	2 (13.3)	2 (13.3)	4 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喘息	1 (6.7)	2 (15.4)	3 (10.7)	1 (6.7)	4 (26.7)	5 (16.7)	0 (0.0)	2 (66.7)	2 (18.2)
COVID-19	1 (6.7)	2 (15.4)	3 (10.7)	1 (6.7)	2 (13.3)	3 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	0 (0.0)	3 (23.1)	3 (10.7)	0 (0.0)	3 (20.0)	3 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	2 (13.3)	1 (7.7)	3 (10.7)	2 (13.3)	1 (6.7)	3 (10.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (9.1)
動物アレルギー	1 (6.7)	1 (7.7)	2 (7.1)	1 (6.7)	1 (6.7)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (7.1)	2 (13.3)	1 (6.7)	3 (10.0)	2 (25.0)	1 (33.3)	3 (27.3)
湿疹	1 (6.7)	1 (7.7)	2 (7.1)	1 (6.7)	1 (6.7)	2 (6.7)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (9.1)
四肢痛	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (7.1)	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (6.7)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (9.1)
副鼻腔炎	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (7.1)	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (6.7)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (9.1)
蕁麻疹	1 (6.7)	1 (7.7)	2 (7.1)	1 (6.7)	2 (13.3)	3 (10.0)	1 (12.5)	2 (66.7)	3 (27.3)
嘔吐	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (7.1)	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (6.7)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (9.1)
下痢	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (3.6)	0 (0.0)	2 (13.3)	2 (6.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (9.1)
咽頭炎	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (6.7)	1 (6.7)	2 (6.7)	1 (12.5)	1 (33.3)	2 (18.2)
肺炎	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (3.6)	0 (0.0)	2 (13.3)	2 (6.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (9.1)

AE, Adverse event; Benra, benralizumab; COVID, coronavirus disease; N, number of patients in treatment group; W, weight.

[a] Each patient was counted only once within a treatment group in this overall summary.

Note: Number (%) of patients with AEs, presented by descending frequency order for preferred term, according to the overall treatment group (Age 6-11 years). Patients with multiple events in the same preferred term were counted only once in that preferred term. Patients with events in more than 1 preferred term were counted once in each of those preferred terms. MedDRA/J version 25.0.
AEs during the on-study period are defined as those with an onset date between the date of first dose of study treatment and study completion or withdrawal date, inclusive.
Benra 30 mg/weight ≥ 35 kg group includes Japanese patients aged 12 to 14 years who were given Benra 30 mg regardless of weight.
Source: Table 14.3.2.4.1, Table 14.3.2.4.2, Table 14.3.2.4.3 and Table 14.3.2.3.3, TATE CSR, Module 5.3.4.2.1

2.7.4.2.1.3　治験薬に関連すると判断された有害事象

TATE 試験において発現した治験薬に関連すると判断された有害事象を表 6 に示す。

6～11 歳の患者

6～11 歳の患者で発現した PT 別の治験薬に関連すると判断された有害事象は、頭痛 1 例（10 mg/35 kg 未満群）、消化不良 1 例（30 mg/35 kg 以上群）、疲労 1 例（10 mg/35 kg 未満群）及び注射部位反応 1 例（10 mg/35 kg 未満群）であった。

6～14 歳の日本人患者

6～14 歳の日本人患者で発現した PT 別の治験薬に関連すると判断された有害事象は、頭痛 1 例（10 mg/35 kg 未満群）及び注射部位反応 1 例（10 mg/35 kg 未満群）であった。

表 6　　On-study period における治験薬に関連すると判断された有害事象（TATE 試験、安全性解析対象集団）

Preferred term [c]	Number of patients (%)[a]								
	Age 6 – 11 years			Age 6 – 14 years			Age 6 – 14 years, Japan		
	Benra 10 mg/ W<35 kg (N=15)	Benra 30 mg/ W≥35 kg (N=13)	Total (N=28)	Benra 10 mg/ W<35 kg (N=15)	Benra 30 mg/ W≥35 kg (N=15)	Total (N=30)	Benra 10 mg/ W<35 kg (N=8)	Benra 30 mg/ W≥35 kg (N=3)	Total (N=11)
Patients with any causal related AE[b]	3 (20.0)	1 (7.7)	4 (14.3)	3 (20.0)	1 (6.7)	4 (13.3)	2 (25.0)	0 (0.0)	2 (18.2)
頭痛	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (9.1)
消化不良	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位反応	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (9.1)

AE, Adverse event; Benra, benralizumab; N, number of patients in treatment group; W, weight.

[a] Each patient is represented by the maximum reported causality for each preferred term. Patients with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.

[b] Each patient is counted only once within a treatment group in this overall summary.

[c] Number (%) of patients with AEs, sorted on descending frequency order for preferred term according to the overall treatment group.

AEs during the on-study period are defined as those with an onset date between the date of first dose of study treatment and study completion or withdrawal date, inclusive.

MedDRA/J version 25.0.

Benra 30 mg/weight ≥ 35 kg group includes Japanese patients aged 12 to 14 years who were given Benra 30 mg regardless of weight.

Source: Table 14.3.2.5.1, Table 14.3.2.5.2 and Table 14.3.2.5.3, TATE CSR, Module 5.3.4.2.1

2.7.4.2.1.4 重症度別の有害事象

TATE 試験において発現した重度の有害事象を表 7 に示す。

6～11 歳の患者

6～11 歳の患者で発現した有害事象の大部分は、軽度又は中等度であった。

6～11 歳の患者で発現した重度の有害事象は、喘息 3 例（10 mg/35 kg 未満群 1 例［6.7%］、30 mg/35 kg 以上群 2 例［15.4%］）、COVID-19 1 例（10 mg/35 kg 未満群 0 例［0.0%］、30 mg/35 kg 以上群 1 例［7.7%］）であった。

6～14 歳の日本人患者

6～14 歳の日本人患者で発現した有害事象の大部分は、軽度又は中等度であった。

6～14 歳の日本人患者で発現した重度の有害事象は、喘息 2 例（10 mg/35 kg 未満群 0 例［0.0%］、30 mg/35 kg 以上群 2 例［66.7%］）、身体症状症 1 例（10 mg/35 kg 未満群 0 例［0.0%］、30 mg/35 kg 以上群 1 例［33.3%］）であった。

表 7　　On-study period における PT 別の重度の有害事象（TATE 試験、安全性解析対象集団）

Preferred term[c]	Number of patients (%)[a]								
	Age 6 – 11 years			Age 6 – 14 years			Age 6 – 14 years, Japan		
	Benra 10 mg/ W<35 kg (N=15)	Benra 30 mg/ W≥35 kg (N=13)	Total (N=28)	Benra 10 mg/ W<35 kg (N=15)	Benra 30 mg/ W≥35 kg (N=15)	Total (N=30)	Benra 10 mg/ W<35 kg (N=8)	Benra 30 mg/ W≥35 kg (N=3)	Total (N=11)
Patients with any severe AE[b]	1 (6.7)	2 (15.4)	3 (10.7)	1 (6.7)	4 (26.7)	5 (16.7)	0 (0.0)	2 (66.7)	2 (18.2)
喘息	1 (6.7)	2 (15.4)	3 (10.7)	1 (6.7)	4 (26.7)	5 (16.7)	0 (0.0)	2 (66.7)	2 (18.2)
COVID-19	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
身体症状症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (9.1)

AE = Adverse event. Benra = Benralizumab. N = Number of patients in treatment group.

[a] Each patient is represented by the maximum reported intensity for each preferred term. Patients with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.

[b] Each patient is counted only once within a treatment group in this overall summary.

[c] Number (%) of patients with AEs, sorted on descending frequency order for preferred term according to the overall treatment group.

AEs during the on-study period are defined as those with an onset date between the date of first dose of study treatment and study completion or withdrawal date, inclusive.
MedDRA/J version 25.0.

Benra 30 mg/weight ≥ 35 kg group includes Japanese patients aged 12 to 14 years who were given Benra 30 mg regardless of weight.
Source: Table 14.3.2.6.1, Table 14.3.2.6.2 and Table 14.3.2.6.3, TATE CSR, Module 5.3.4.2.1

2.7.4.2.1.5 死亡

TATE 試験において、死亡に至った有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.6 その他の重篤な有害事象

TATE 試験で認められた重篤な有害事象を表 8 に示す。

6～11 歳の患者

6～11 歳の患者 28 例のうち、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%）3 件に重篤な有害事象が認められた。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。

6～14 歳の日本人患者

6～14 歳の日本人患者 11 例のうち、30 mg/35 kg 以上群（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）認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 8　　On-study period における重篤な有害事象の一覧（TATE 試験、安全性解析対象集団）

Patient's Treatment/ weight group	Patient's Sex	Patient's Age (Y)[a]	Patient's Country	AE (PT)	Time from start of treatment to onset of AE (days)	Time from last dose prior to AE start date (days)[b]	Time from start of treatment to becoming serious (days)	Outcome	Action taken (with IP)	Reasonable possibility AE causality related to IP[c]
Benra. 10 mg/weight < 35 kg	M	[redacted]	United States	喘息	73	-	73	Recovered/resolved	Dose not changed	No
Benra. 30 mg/weight ≥ 35 kg	F	1[redacted]	Japan	喘息	190	-	190	Recovered/resolved	Dose not changed	No
				身体症状症	313	33	313	Not recovered/ Not resolved	N/A	No
Benra. 30 mg/weight ≥ 35 kg	F	1[redacted]	Japan	喘息	31	-	31	Recovered/resolved	Dose not changed	No
Benra. 30 mg/weight ≥ 35 kg	F	[redacted]	United States	喘息	324	48	324	Recovered/resolved	N/A	No
Benra. 30 mg/weight ≥ 35 kg	M	1[redacted]	United States	喘息	141	-	141	Recovered/resolved	Dose not changed	No

AE, Adverse event; Benra, Benralizumab; F, female; IP, investigational product; M, male; N/A, not applicable; PT, preferred term; Y, years.

[a] Age at study entry.

[b] Calculated for AEs starting after the discontinuation of the investigational product.

[c] As assessed by the investigator.

Note: An SAE during the on-study period is defined as that with an onset date between the date of first dose of study treatment and study completion or withdrawal date, inclusive. Benra 30 mg/weight ≥35 kg group includes Japanese patients with age 12 to 14 years who were given Benra 30 mg regardless of weight. MedDRA/J Version 25.0.
Source: Table 14.3.4.4, TATE CSR, Module 5.3.4.2.1

2.7.4.2.1.7 治験薬投与の中止に至った有害事象

TATE 試験において、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.8 その他の重要な有害事象

TATE 試験において、その他の重要な有害事象は特定されなかった。

2.7.4.2.1.9 器官別又は症候群別有害事象の解析

6～11 歳の患者

6～11 歳の患者で最も多く発現した SOC 別の有害事象は、「感染症および寄生虫症」18 例（10 mg/35 kg 未満群 12 例［80.0%］、30 mg/35 kg 以上群 6 例［46.2%］）であり、次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」7 例（10 mg/35 kg 未満群 6 例［40.0%］、30 mg/35 kg 以上群 1 例［7.7%］）及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」7 例（10 mg/35 kg 未満群 2 例［13.3%］、30 mg/35 kg 以上群 5 例［38.5%］）であった（臨床概要 2.7.6 項の表 15 を参照）。

6～14 歳の日本人患者

6～14 歳の患者で最も多く発現した SOC 別の有害事象は、「感染症および寄生虫症」10 例（10 mg/35 kg 未満群 7 例［87.5%］、30 mg/35 kg 以上群 3 例［100.0%］）であり、次いで「皮膚および皮下組織障害」6 例（10 mg/35 kg 未満群 3 例［37.5%］、30 mg/35 kg 以上群 3 例［100.0%］）、「胃腸障害」5 例（10 mg/35 kg 未満群 3 例［37.5%］、30 mg/35 kg 以上群 2 例［66.7%］）及び「一般・全身障害および投与部位の状態」5 例（10 mg/35 kg 未満群 5 例［62.5%］、30 mg/35 kg 以上群 0 例［0.0%］）であった（臨床概要 2.7.6 項の表 17 を参照）。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

TATE 試験で報告された死亡（該当なし）、重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象（該当なし）及びその他の重要な有害事象（該当なし）の文章よる説明については、TATE 試験治験総括報告書 12.3.項を参照のこと。

2.7.4.2.3 成人及び青少年喘息患者との比較における小児患者での有害事象発現状況

小児患者を対象とした TATE 試験と 12 歳以上の青少年及び成人対象の第 III 相試験（CALIMA 試験及び SIROCCO 試験）の併合解析における有害事象の概略及び注目すべき有害事象を表 9 に、主に認められた有害事象を表 10 に示す。

TATE 試験の安全性評価の結果は、試験の規模、小児集団の特性、及び／又は各国の報告パターンに影響を受けている可能性があるが、予測される本剤の全体的な安全性プロファイルと合致しており、CALIMA/SIROCCO を併合した青少年及び成人集団と比較し、TATE 試験での小児喘息患者における新たな安全上の懸念は確認されなかった。

表 9　　TATE 試験及び第 III 相試験併合集団での on-study period における有害事象の概略（安全性解析対象集団）

	TATE 試験（6～14 歳の喘息患者対象）						第 III 相試験併合集団（12 歳以上の喘息患者対象）		
	全体集団			日本人集団					
	10 mg 投与群	30 mg 投与群	全体	10 mg 投与群	30 mg 投与群	全体	30 mg Q8W 群	30 mg Q4W 群	プラセボ群
例数	15	15	30	8	3	11	822	841	847
総曝露期間（人･年）	14.97	14.42	29.39	7.96	2.18	10.14	799.20	830.23	837.64
有害事象の概略									
全有害事象	13 (86.7) 86.84	11 (73.3) 76.28	24 (80.0) 81.66	8 (100.0) 100.5	3 (100.0) 137.8	11 (100.0) 108.5	605 (73.6) 75.70	621 (73.8) 74.80	661 (78.0) 78.91
重篤な有害事象	1 (6.7) 6.68	4 (26.7) 27.74	5 (16.7) 17.01	0 (0.0) 0	2 (66.7) 91.89	2 (18.2) 19.73	95 (11.6) 11.89	97 (11.5) 11.68	119 (14.0) 14.21
投与中止に至った有害事象	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	18 (2.2) 2.25	18 (2.1) 2.17	8 (0.9) 0.96
副作用 [a]	3 (20.0) 20.04	1 (6.7) 6.93	4 (13.3) 13.61	2 (25.0) 25.13	0 (0.0) 0	2 (18.2) 19.73	118 (14.4) 14.76	106 (12.6) 12.77	78 (9.2) 9.31
死亡	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	4 (0.5) 0.50	5 (0.6) 0.60	3 (0.4) 0.36
注目すべき有害事象									
重篤な感染症 [b]	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	21 (2.6) 2.63	12 (1.4) 1.45	21 (2.5) 2.51
蠕虫感染症 [c]	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
悪性腫瘍 [d]	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	1 (0.1) 0.13	3 (0.4) 0.36	1 (0.1) 0.12
過敏症 [e]	2 (13.3) 13.36	4 (26.7) 27.74	6 (20.0) 20.41	2 (25.0) 25.13	2 (66.7) 91.89	4 (36.4) 39.47	89 (10.8) 11.14	95 (11.3) 11.44	97 (11.5) 11.58
重篤な過敏症 [f]	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	4 (0.5) 0.50	4 (0.5) 0.48	3 (0.4) 0.36
注射部位反応 [g]	1 (6.7) 6.68	0 (0.0) 0	1 (3.3) 3.40	1 (12.5) 12.56	0 (0.0) 0	1 (9.1) 9.87	18 (2.2) 2.25	27 (3.2) 3.25	16 (1.9) 1.91

	TATE 試験 （6～14 歳の喘息患者対象）						第 III 相試験併合集団 （12 歳以上の喘息患者対象）		
	全体集団			日本人集団					
	10 mg 投与群	30 mg 投与群	全体	10 mg 投与群	30 mg 投与群	全体	30 mg Q8W 群	30 mg Q4W 群	プラセボ群
その他の有害事象									
感染症 [h]	12 (80.0) 80.16	8 (53.3) 55.48	20 (66.7) 68.05	7 (87.5) 87.95	3 (100.0) 137.83	10 (90.9) 98.66	423 (51.5) 52.93	451 (53.6) 54.32	480 (56.7) 57.30
寄生虫感染症 [i]	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	1 (0.1) 0.12

Q4W：4 週に 1 回投与、Q8W：最初の 3 回は 4 週に 1 回投与、その後は 8 週に 1 回投与

上段：例数（%）、下段：総曝露期間で調整した 100 人･年当たりの発現例数

第 III 相試験併合集団：CALIMA 試験及び SIROCCO 試験の併合集団

[a] Possibly related is defined as reasonable possibility that the AE was caused by investigational product, as assessed by investigator.

[b] Serious infections are defined as all SAEs coded within the system organ class (SOC) of infections and infestations.

[c] Helminth infections are defined as all AEs coded within the high-level group term (HLGT) of Helminthic disorders.

[d] Malignancies are defined as all AEs from the Standardized MedDRA Queries (SMQ) of Malignant tumours.

[e] Hypersensitivity is defined as all AEs from the SMQ of Hypersensitivity (narrow).

[f] Serious hypersensitivity is defined as all SAEs from the SMQ of Hypersensitivity (narrow).

[g] Injection site reactions are defined as all AEs coded within the MedDRA high-level term (HLT) of Injection site reactions.

[h] Infections are defined as all AEs coded within the system organ class (SOC) of infections and infestations.

[i] Parasitic infections are defined as all AEs coded within the HLGTs Ectoparasitic disorders, Helminthic disorders or Protozoal infectious disorders.

AEs during the on-study period are defined as those with an onset date between the date of first dose of study treatment and study completion or withdrawal date, inclusive.

Source: Table 5.1, D3250c00025: IEMT 526

表 10　TATE 試験及び第 III 相試験併合集団で on-study period に認められた主な有害事象 [a]（安全性解析対象集団）

	TATE 試験（6～14 歳の喘息患者対象）		第 III 相試験併合集団（12 歳以上の喘息患者対象）		
	全体集団	日本人集団	30 mg Q8W 群	30 mg Q4W 群	プラセボ群
例数	30	11	822	841	847
総曝露期間（人･年）	29.39	10.14	799.20	830.23	837.64
上咽頭炎	6 (20.0) 20.41	6 (54.5) 59.20	129 (15.7) 16.14	137 (16.3) 16.50	141 (16.6) 16.83
喘息	5 (16.7) 17.01	2 (18.2) 19.73	95 (11.6) 11.89	130 (15.5) 15.66	151 (17.8) 18.03
上気道感染	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	70 (8.5) 8.76	74 (8.8) 8.91	79 (9.3) 9.43
気管支炎	1 (3.3) 3.40	1 (9.1) 9.87	65 (7.9) 8.13	67 (8.0) 8.07	83 (9.8) 9.91
頭痛	3 (10.0) 10.21	1 (9.1) 9.87	71 (8.6) 8.88	64 (7.6) 7.71	53 (6.3) 6.33
副鼻腔炎	2 (6.7) 6.80	1 (9.1) 9.87	44 (5.4) 5.51	41 (4.9) 4.94	69 (8.1) 8.24
インフルエンザ	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	33 (4.0) 4.13	41 (4.9) 4.94	49 (5.8) 5.85
関節痛	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	40 (4.9) 5.01	25 (3.0) 3.01	30 (3.5) 3.58
アレルギー性鼻炎	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	28 (3.4) 3.50	32 (3.8) 3.85	32 (3.8) 3.82
咽頭炎	2 (6.7) 6.80	2 (18.2) 19.73	31 (3.8) 3.88	33 (3.9) 3.97	22 (2.6) 2.63
鼻炎	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	28 (3.4) 3.50	28 (3.3) 3.37	32 (3.8) 3.82
高血圧	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	28 (3.4) 3.50	24 (2.9) 2.89	35 (4.1) 4.18
背部痛	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	20 (2.4) 2.50	29 (3.4) 3.49	31 (3.7) 3.70
発熱	4 (13.3) 13.61	3 (27.3) 29.60	25 (3.0) 3.13	32 (3.8) 3.85	14 (1.7) 1.67
咳嗽	3 (10.0) 10.21	0 (0.0) 0	27 (3.3) 3.38	25 (3.0) 3.01	19 (2.2) 2.27
蕁麻疹	3 (10.0) 10.21	3 (27.3) 29.60	17 (2.1) 2.13	16 (1.9) 1.93	16 (1.9) 1.91
四肢痛	2 (6.7) 6.80	1 (9.1) 9.87	19 (2.3) 2.38	7 (0.8) 0.84	16 (1.9) 1.91
下痢	2 (6.7) 6.80	1 (9.1) 9.87	8 (1.0) 1.00	15 (1.8) 1.81	13 (1.5) 1.55
ウイルス性上気道感染	4 (13.3) 13.61	0 (0.0) 0	9 (1.1) 1.13	18 (2.1) 2.17	8 (0.9) 0.96
湿疹	2 (6.7) 6.80	1 (9.1) 9.87	9 (1.1) 1.13	10 (1.2) 1.20	12 (1.4) 1.43

	TATE 試験 （6～14 歳の喘息患者対象）		第 III 相試験併合集団 （12 歳以上の喘息患者対象）		
	全体集団	日本人集団	30 mg Q8W 群	30 mg Q4W 群	プラセボ群
肺炎	2 (6.7) 6.80	1 (9.1) 9.87	7 (0.9) 0.88	6 (0.7) 0.72	14 (1.7) 1.67
嘔吐	2 (6.7) 6.80	1 (9.1) 9.87	5 (0.6) 0.63	10 (1.2) 1.20	8 (0.9) 0.96
便秘	3 (10.0) 10.21	3 (27.3) 29.60	3 (0.4) 0.38	9 (1.1) 1.08	5 (0.6) 0.60
ＣＯＶＩＤ－１９	3 (10.0) 10.21	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
動物アレルギー	2 (6.7) 6.80	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0

Q4W：4 週に 1 回投与、Q8W：最初の 3 回は 4 週に 1 回投与、その後は 8 週に 1 回投与

上段：例数（%）、下段：総曝露期間で調整した 100 人･年当たりの発現例数

第 III 相試験併合集団：CALIMA 試験及び SIROCCO 試験の併合集団

[a] TATE 試験ではいずれかの群で 2 例以上、第 III 相試験併合集団ではいずれかの群で 3%以上に認められた有害事象

TATE 試験：MedDRA/J 25.0、CALIMA 試験及び SIROCCO 試験：MedDRA/J 18.1

AEs during the on-study period are defined as those with an onset date between the date of first dose of study treatment and study completion or withdrawal date, inclusive.

Source: Table 5.2, D3250c00025: IEMT 526

2.7.4.3 臨床検査値の評価

TATE 試験で臨床検査値に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

CALIMA 試験及び SIROCCO 試験の臨床検査値の結果については、初回申請 CTD の臨床概要 2.7.4.3 項を参照のこと。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

TATE 試験でバイタルサイン及び心電図所見に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

CALIMA 試験及び SIROCCO 試験のバイタルサイン及び心電図所見の結果については、初回申請 CTD の臨床概要 2.7.4.4 項を参照のこと。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

TATE 試験において、内因性要因が安全性に与える影響についての検討は行っていない。

2.7.4.5.2 外因性要因

TATE 試験において、外因性要因が安全性に与える影響についての検討は行っていない。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

TATE 試験において、薬物相互作用に関する検討は行っていない。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

TATE 試験において、妊娠及び授乳時の使用における安全性に関する検討は行っていない。

2.7.4.5.5 過量投与

TATE 試験において、過量投与の報告はなかった。

2.7.4.5.6 薬物乱用

TATE 試験において、薬物依存性に関する検討は行っていない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

TATE 試験において、離脱症状及び反跳現象に関する検討は行っていない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

TATE 試験において、自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に関する検討は行っていない。

2.7.4.6 市販後データ

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、承認年齢は国と地域により異なるが、その下限は 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。

2.7.4.7 参考文献

該当なし。

2.7.4.8 付録

該当なし。

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]

2.7.6　個々の試験のまとめ
ベンラリズマブ（遺伝子組換え）

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

目次

標題ページ 1
目次 2
略語及び専門用語一覧表 4
2.7.6.1 臨床試験の一覧表 5
2.7.6.2 個々の試験の概要 7
2.7.6.2.1 D3250C00025（TATE）試験（評価資料） 7
2.7.6.2.1.1 試験方法 7
2.7.6.2.1.1.1 目的及び評価項目 7
2.7.6.2.1.1.2 治験デザイン 8
2.7.6.2.1.1.3 治験対象集団及び患者数 9
2.7.6.2.1.1.4 治験薬の用法及び用量 10
2.7.6.2.1.1.5 投与期間 10
2.7.6.2.1.1.6 解析方法 10
2.7.6.2.1.2 試験成績 10
2.7.6.2.1.2.1 患者の内訳及び人口統計学的特性 11
2.7.6.2.1.2.2 薬物動態 12
2.7.6.2.1.2.3 薬力学 21
2.7.6.2.1.2.4 薬物動態／薬力学評価 24
2.7.6.2.1.2.5 免疫原性の結果 24
2.7.6.2.1.2.6 有効性の結果 24
2.7.6.2.1.2.7 安全性 32
2.7.6.2.1.3 結論 38
2.7.6.2.1.4 付録 39

表目次

表 1 臨床試験一覧 5
表 2 目的及び評価項目 7
表 3 各群のベンラリズマブの用量 10
表 4 解析対象集団 10
表 5 血清中ベンラリズマブ濃度（ng/mL）（TATE 試験、薬物動態解析対象集団） 16
表 6 ベンラリズマブ薬物動態パラメータ（TATE 試験、ノンコンパートメント解析対象集団） 19
表 7 測定時点ごとの末梢血中好酸球数（cells/μL）（TATE 試験、安全性解析対象集団） 22
表 8 測定時点ごとの気管支拡張薬投与前の FEV_1（L）（TATE 試験、安全性解析対象集団） 25

表 9 ベースライン及び Week 16、32 及び 48 の ACQ-IA スコア（TATE 試験、安全性解析対象集団）.... 28
表 10 治験薬投与期間中の年間喘息増悪率（TATE 試験、安全性解析対象集団）.... 30
表 11 有害事象の発現例数（TATE 試験、安全性解析対象集団）.... 33
表 12 有害事象の発現件数（TATE 試験、安全性解析対象集団）.... 33
表 13 いずれかの群で 2 例以上に発現した PT 別の有害事象（TATE 試験、安全性解析対象集団）.... 34
表 14 重篤な有害事象の発現状況一患者ごとの詳細（TATE 試験、安全性解析対象集団）.... 37
表 15 SOC 及び PT 別の全ての有害事象（TATE 試験、安全性解析対象集団、6～11 歳の患者）.... 39
表 16 SOC 及び PT 別の全ての有害事象（TATE 試験、安全性解析対象集団、6～14 歳の患者）.... 42
表 17 SOC 及び PT 別の全ての有害事象（TATE 試験、安全性解析対象集団、6～14 歳の日本人患者）.... 46
表 18 PT 別の因果関係別有害事象（TATE 試験、安全性解析対象集団、6～11 歳の患者）.... 49
表 19 PT 別の因果関係別有害事象（TATE 試験、安全性解析対象集団、6～14 歳の患者）.... 52
表 20 PT 別の因果関係別有害事象（TATE 試験、安全性解析対象集団、6～14 歳の日本人患者）.... 55

図目次

図 1 試験のフローチャート.... 9
図 2 患者の内訳.... 11
図 3 6～11 歳の患者におけるベンラリズマブの幾何平均血清中濃度（ng/mL）の経時的推移（Day 0～28）（TATE 試験、薬物動態解析対象集団）.... 14
図 4 6～11 歳の患者におけるベンラリズマブの幾何平均血清中濃度（ng/mL）の経時的推移（Day 0～336）（TATE 試験、薬物動態解析対象集団）.... 15

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
CGIC	Clinician global impression of change：臨床医による全般的変化の評価
CL	Systemic clearance：全身クリアランス
C_{max}	Maximum drug 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
FEV_1	Forced expiratory volume in 1 second：1 秒量
FVC	Forced vital capacity：努力肺活量
GINA	Global Initiative for Asthma
ICS	Inhaled corticosteroids：吸入ステロイド薬
LABA	Long-acting β2 agonists：長時間作用性 β2 刺激薬
nAb	Neutralizing antibody：中和抗体
PD	Pharmacodynamic(s)：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
PPK	Population pharmacokinetic(s)：母集団薬物動態
PT	Preferred term：基本語
SC	Subcutaneous(ly)：皮下
SOC	System organ class：器官別大分類

2.7.6.1　臨床試験の一覧表

個々の臨床試験の概略を表 1 に示す。

表 1　臨床試験一覧

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）	投与患者数	投与期間	試験の進捗状況、報告書の種類	試験報告書の添付場所
D3250C00025 （TATE） 第 III 相 米国、日本	PK PD 有効性 安全性	非盲検、並行群間 対照薬なし	6～11 歳の重症好酸球性喘息の患者（米国） 6～14 歳の重症好酸球性喘息の患者（日本）	・6～11 歳の体重 35 kg 未満の患者：ベンラリズマブ 10 mg を Q4W 及び Q8W で SC 投与 ・6～11 歳の体重 35 kg 以上の患者：ベンラリズマブ 30 mg を Q4W 及び Q8W で SC 投与 ・12～14 歳の日本人患者：ベンラリズマブ 30 mg を Q4W 及び Q8W で SC 投与	・6～11 歳でベンラリズマブ 10 mg/回を投与された患者：15 例 ・6～11 歳でベンラリズマブ 30 mg/回を投与された患者：13 例 ・12～14 歳でベンラリズマブ 30 mg/回を投与された患者：2 例	4 週ごと 3 回 ＋8 週ごと 4 回、計 48 週間（Week 0、4、8、16、24、32、40）	完了 完全な報告書	5.3.4.2.1
D3250C00017 （SIROCCO） 第 III 相 国際共同 （日本不参加）	有効性 安全性 忍容性 PK	二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、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 を Q4W 又は Q8W で SC 投与	・プラセボ群：407 例 ・ベンラリズマブ群：計 797 例 うち、Q4W 群：399 例、Q8W 群：398 例	・Q4W 群：4 週ごとに 48 週間投与（Week 0、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44） ・Q8W 群：4 週ごと 3 回 ＋8 週ご	完了 完全な報告書	5.3.5.1.1

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）	投与患者数	投与期間	試験の進捗状況、報告書の種類	試験報告書の添付場所
						と 4 回、計 48 週間（Week 0、4、8、16、24、32、40）		
D3250C00018 （CALIMA） 第 III 相 国際共同 （日本参加）	有効性 安全性 忍容性 PK	二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、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 を Q4W 又は Q8W で SC 投与	・プラセボ群：440 例 ・ベンラリズマブ群：計 866 例 うち、Q4W 群：425 例、Q8W 群：441 例	・Q4W 群：4 週ごとに 56 週間投与（Week 0、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52） ・Q8W 群：4 週ごと 3 回 ＋8 週ごと 5 回、計 56 週間（Week 0、4、8、16、24、32、40、48）	完了 完全な報告書	5.3.5.1.2

ICS：吸入ステロイド薬、LABA：長時間作用性 β2 刺激薬、PD：薬力学、PK：薬物動態、Q4W：4 週に 1 回、Q8W：8 週に 1 回、SC：皮下

2.7.6.2 個々の試験の概要

2.7.6.2.1 D3250C00025（TATE）試験（評価資料）

治験の課題： 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皮下投与時の薬物動態、薬力学、及び長期安全性を評価する非盲検臨床試験
治験実施医療機関： 本試験は、米国及び日本の 17 医療機関で実施された。
治験期間： 最初の患者の組入れ日：2019 年 11 月 21 日 最後の患者の最終来院日：2022 年 9 月 12 日
開発のフェーズ： 第 III 相

2.7.6.2.1.1 試験方法

2.7.6.2.1.1.1 目的及び評価項目

目的及び評価項目を表 2 に示す。

表 2　　目的及び評価項目

目的	評価項目
主要目的	
重症の好酸球性喘息を有する 6～11 歳の小児を対象としたベンラリズマブ SC 投与時の PK を評価する。	・CL ・Day 28 までの血清中濃度―時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}28\ day}$） ・C_{max} ・終末相の消失半減期 ・C_{max} 到達時間
重症の好酸球性喘息を有する 6～11 歳の小児を対象としたベンラリズマブ SC 投与時の PD を評価する。	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
副次的目的	
ベンラリズマブの PK を特徴付ける。	体重で調整した CL
ベンラリズマブの免疫原性を評価する。	抗ベンラリズマブ抗体の有無
肺機能に対するベンラリズマブの影響を評価する。	Week 4、8、12 及び 16（Part A）並びに Week 24 及び 48（Part B）におけるベンラリズマブ投与前（該当する場合）と気管支拡張薬投与前の FEV_1 のベースラインからの変化量

目的	評価項目
喘息症状及び喘息コントロール指標に対するベンラリズマブの効果を評価する。	スクリーニング時、Week 1、2、4、8、12、16（Part A）及び Week 24、32、40、48、フォローアップ時（Part B）における ACQ-IA スコアのベースラインからの変化量 Week 16（Part A）、Week 24、32 及び 48（Part B）並びに DXD/WD 来院時に測定した PGIC-IA Week 16（Part A）、Week 24、32 及び 48（Part B）並びに DXD/WD 来院時に測定した CGIC
安全性に関する目的	
ベンラリズマブの安全性及び忍容性を評価する。	有害事象 バイタルサイン 血液生化学的検査／血液学的検査のパラメータ、及び尿検査結果
探索的目的	
発現した増悪について評価する。	AAER

AAER：年間喘息増悪率、ACQ-IA：ぜんそくの管理に関するアンケート：面接者による実施、$AUC_{0\text{-}28\ day}$：Day 28 までの血清中濃度－時間曲線下面積、CGIC：臨床医による全般的変化の評価、CL：全身クリアランス、C_{max}：最高血清中薬物濃度、DXD：早期中止、FEV_1：1 秒量、PD：薬力学、PGIC-IA：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：薬物動態、SC：皮下、WD：早期脱落

2.7.6.2.1.1.2 治験デザイン

本試験のデザインを図 1 に示す。

本試験は、重症の好酸球性喘息の 6～11 歳の小児 30 例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。12～14 歳の日本人患者を最大 3 例まで追加で組み入れる計画とした。

本試験は Part A 及び Part B の 2 パートで実施した。

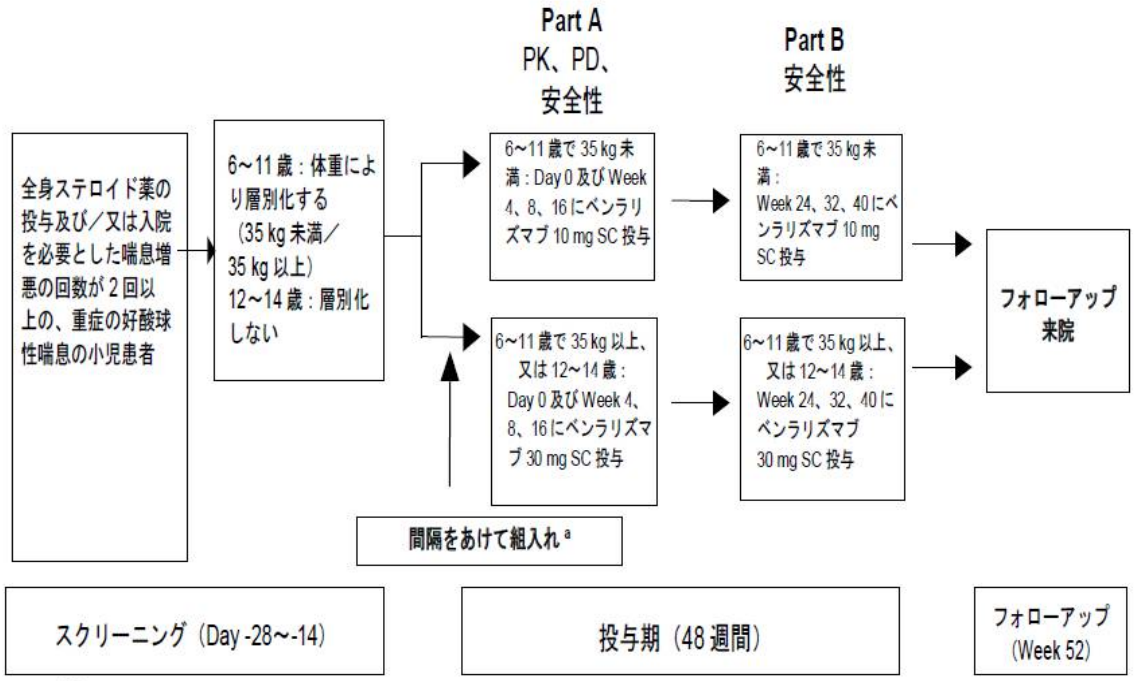
- Part A：16 週間の投与期間で構成され、ベンラリズマブの PK/PD 及び安全性を評価した。
- Part B：32 週間の継続投与期間で構成され、ベンラリズマブの安全性を評価した。

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。

6～11 歳の患者は間隔をあけて組み入れた。まず、体重 35 kg 未満の 4 例と体重 35 kg 以上の 4 例を Part A に組み入れ、終了後、Part B に移行させた。各投与群／体重群（10 mg/35 kg 未満群及び 30 mg/35 kg 以上群）の最初の 4 例が Part A を完了し、安全性審査委員会が、これらの各群最初の評価可能な患者 4 例から得られた Part A の PK 及び安全性データを評価した後、各群残りの患者の投与を開始した。

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



[a] 各体重群の最初の 4 例が Part A を完了した後（安全性審査委員会がこれらの被験者の Part A の PK 及び安全性データを評価した後）、当該体重群の残りの被験者を投与期に移行させる。

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

2.7.6.2.1.1.3 治験対象集団及び患者数

本試験では、Visit 1 の 12 か月以上前から各国／地域のガイドライン（米国では GINA、日本では小児気管支喘息治療・管理ガイドライン）に従って重症の好酸球性喘息と診断されている、年齢 6～11 歳（日本では 6～14 歳）の患者（男性又は女性）を組み入れた。患者は、Visit 1 前の 12 か月以内に ICS を使用していたにも関わらず全身ステロイド薬及び／又は入院を必要とする喘息増悪が 2 回以上確認されている、もしくは、ICS を使用していたにも関わらず Visit 1 前の 12 か月の中で 3 か月以上の間、喘息コントロールを維持するために継続的な経口ステロイド維持投与が必要であった者とした。本試験は、各群が 8 例以上となるように 6～11 歳の 30 例の評価可能な患者を組み入れることとした。

重症の好酸球性喘息（Visit 1 時点の末梢血中好酸球数が 150 cells/μL 以上）と診断され、ICS（各国／地域のガイドラインに基づく高用量又は中用量）の維持療法を必要としたことが記録されている患者を本試験に組み入れた。さらに、患者は、Visit 1 の 3 か月以上前から、吸入 LABA、ロイコトリエン受容体拮抗薬、長時間作用性抗コリン薬又はテオフィリン等の追加長期管理薬を 1 種類以上使用している者とした。また、患者は、Visit 1 又は 2（治験薬の初回投与前）のいずれかの時点で、FEV_1 が正常予測値の 110%以下、又は FEV_1/FVC 比が 0.8 以下であることとした。

2.7.6.2.1.1.4 治験薬の用法及び用量

ベンラリズマブは、単回使用の注射剤として SC 投与された。各群のベンラリズマブの用量を表 3 に示す。

表 3　　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

2.7.6.2.1.1.5 投与期間

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。

2.7.6.2.1.1.6 解析方法

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。

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 4 に示す。

表 4　　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

2.7.6.2.1.2　試験成績

試験成績の項では、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）の結果を提示する。ただし、一部の結果では 6～14 歳の患者（全体集団）の結果も提示している。

2.7.6.2.1.2.1 患者の内訳及び人口統計学的特性

2.7.6.2.1.2.1.1 患者の内訳

6～11 歳の患者

6～11 歳の重症喘息患者 39 例が登録され、そのうち 11 例がスクリーニングで除外された。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。

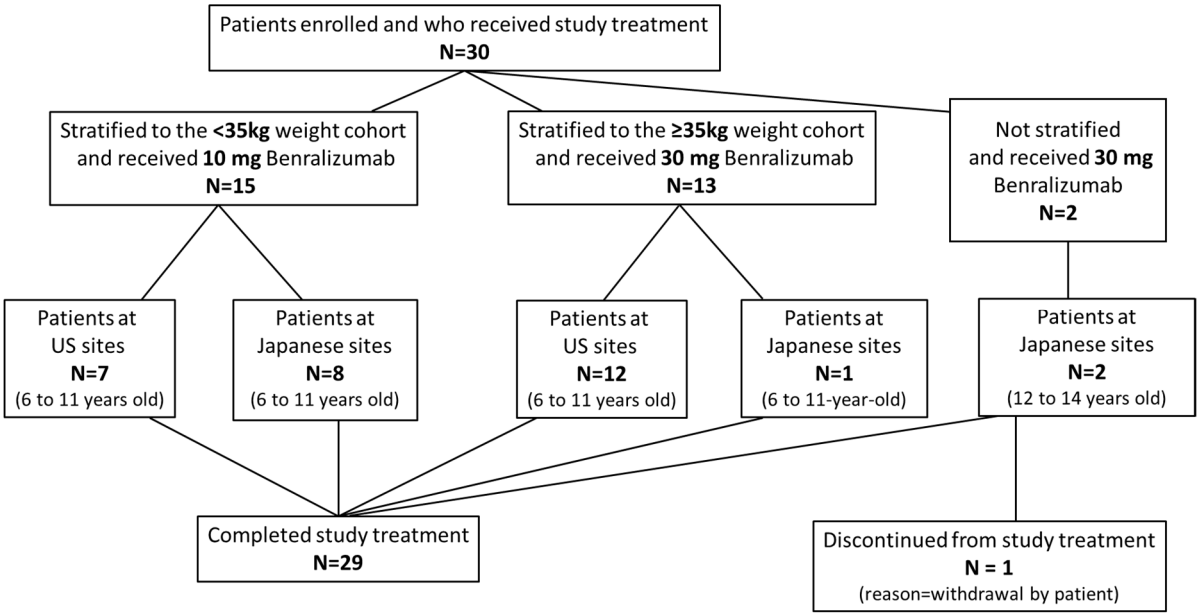
6～14 歳の日本人患者

6～14 歳の日本人重症喘息患者 13 例が登録され、そのうち 2 例がスクリーニングで除外された。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、10 例（90.9%）が治験薬投与を完了し、登録時に 1[redacted] 歳であった 30 mg/35 kg 以上群の 1 例（9.1%）は、患者の希望により治験薬投与を早期に中止し、親／代諾者の希望により治験を中止した。

本試験の患者の内訳を図 2 に示す。

図 2　　患者の内訳



Source: Listing 16.2.1.1, TATE CSR, Module 5.3.4.2.1
N, number of patients in that category; US, United States

2.7.6.2.1.2.1.2 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの重要な逸脱が 6 例（20.0%）で報告された。最も多く報告された項目は「適格性と参加基準」であり、2 例（6.7%）で報告された（10 mg/35 kg 未満群及び 30 mg/35 kg 以上群で各 1 例）。

2.7.6.2.1.2.1.3 解析したデータセット

6～11 歳の患者

いずれかの群（10 mg/35 kg 未満群又は 30 mg/35 kg 以上群）に割り付けられた 6～11 歳の患者 28 例全てが、安全性解析対象集団、PK 解析対象集団及びノンコンパートメント解析対象集団に採用された。

6～14 歳の日本人患者

いずれかの群（10 mg/35 kg 未満群又は 30 mg/35 kg 以上群）に割り付けられた 6～14 歳の日本人患者 11 例全てが、安全性解析対象集団、PK 解析対象集団及びノンコンパートメント解析対象集団に採用された。

2.7.6.2.1.2.1.4 人口統計学的及び他の基準値の特性

6～11 歳の患者

10 mg/35 kg 未満群（15 例）及び 30 mg/35 kg 以上群（13 例）では、年齢及び性別は概ね類似しており、平均年齢はそれぞれ 8.3 歳及び 9.3 歳、男性がそれぞれ 73.3%及び 61.5%であった。

10 mg/35 kg 未満群の 15 例のうち 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。30 mg/35 kg 以上群の 13 例のうち 1 例（7.7%）がアジア人で、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での平均末梢血中好酸球数は 468.9 cells/μL（範囲：150～1520 cells/μL）であった。

6～11 歳の患者全体におけるベースラインでの ICS の平均 1 日投与量は 595.4◦μg（範囲：200.0～1534.1◦μg）であった。

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、治験実施計画書に従って 1[redacted] 歳の患者 2 例を 30 mg/35 kg 以上群に含めたことが影響している。

10 mg/35 kg 未満群では 62.5%が男性であり、30 mg/35 kg 以上群の 3 例は全て[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での平均末梢血中好酸球数は 498.2 cells/μL（範囲：170～1020 cells/μL）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での ICS の平均 1 日投与量は 373.6◦μg（範囲：200.0～875.0◦μg）であった。

2.7.6.2.1.2.2 薬物動態

6～11 歳の患者における初回投与後のベンラリズマブ血清中濃度の経時的推移を図 3（Day 0～28）及び図 4（Day 0～336）に示す。また、6～11 歳の患者、6～14 歳の患者及び 6～14 歳の日本

人患者における投与群／体重群別の血清中ベンラリズマブ濃度を表 5 に、投与群／体重群別のベンラリズマブの PK パラメータを表 6 に示す。

6～11 歳の患者

6～11 歳の患者では、Day 0 にベンラリズマブを投与したとき、いずれの群でも血清中ベンラリズマブ濃度は Day 7 に C_{max} に到達した。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 未満群では 1788.30 ng/mL、30 mg/35 kg 以上群では 3193.43 ng/mL であった。その後、4 週間隔で 2 回投与した後に 8 週間隔で投与したところ、いずれの群でも血清中ベンラリズマブのトラフ濃度に低下傾向が認められた。なお、30 mg/35 kg 以上群では 10 mg/35 kg 未満群と比較して、血清中ベンラリズマブ濃度は高値で推移した。いずれの群でも、Day 112 以降は血清中ベンラリズマブのトラフ濃度の低下が認められた。

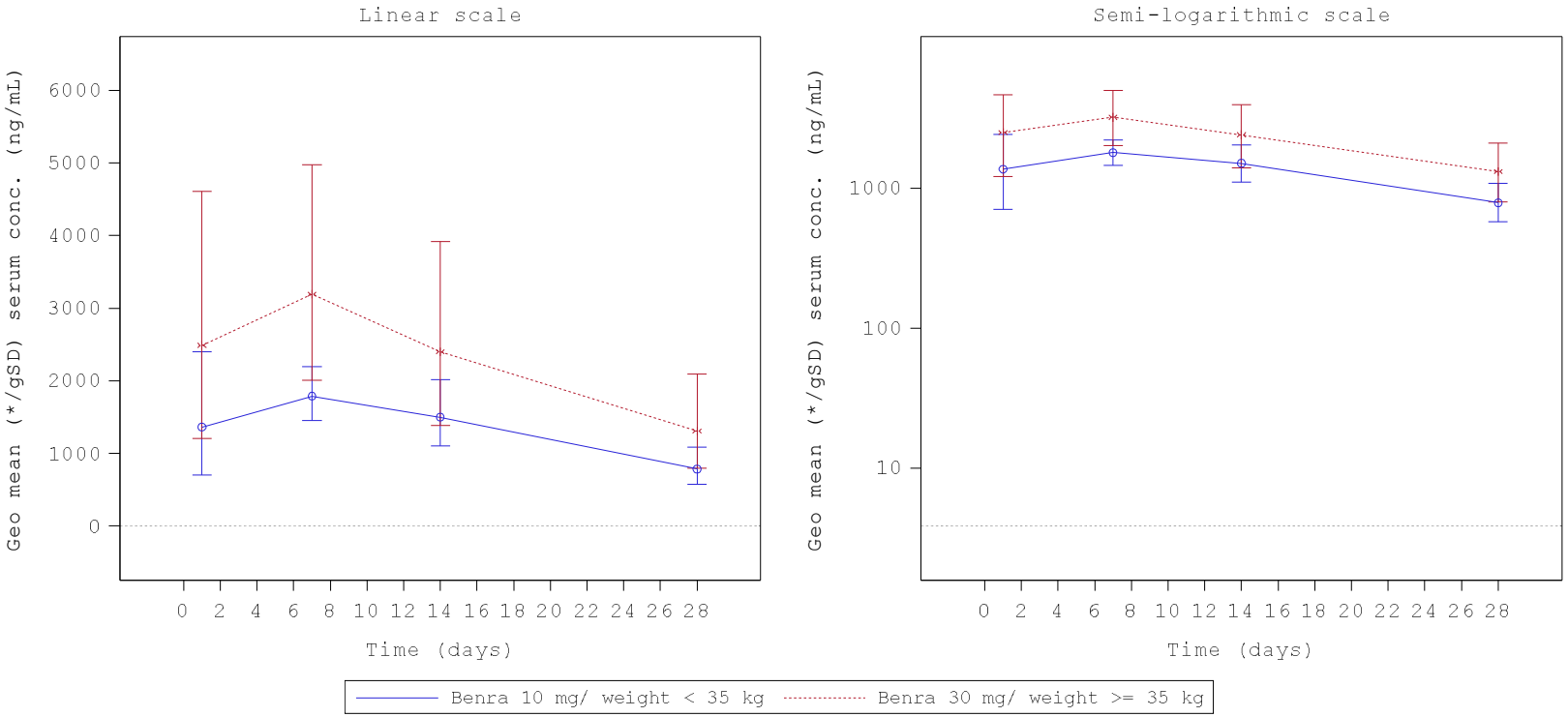
6～14 歳の日本人患者

6～14 歳の日本人患者でも、血清中ベンラリズマブ濃度は Day 7 に C_{max} に到達した。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 未満群と比較して 30 mg/35 kg 以上群が高く、それぞれ 1791.91 ng/mL 及び 3292.61 ng/mL であった。いずれの群の日本人患者においても、外国人患者と同様の血清中ベンラリズマブ濃度の推移が認められ、Day 112 以降のトラフ濃度の低下が認められた。

6～14 歳の患者

他の PK パラメータ（CL、体重で調整した CL、終末相の消失半減期）は PPK 解析により算出した。これらのパラメータは別途、PPK 解析報告書に記載した。

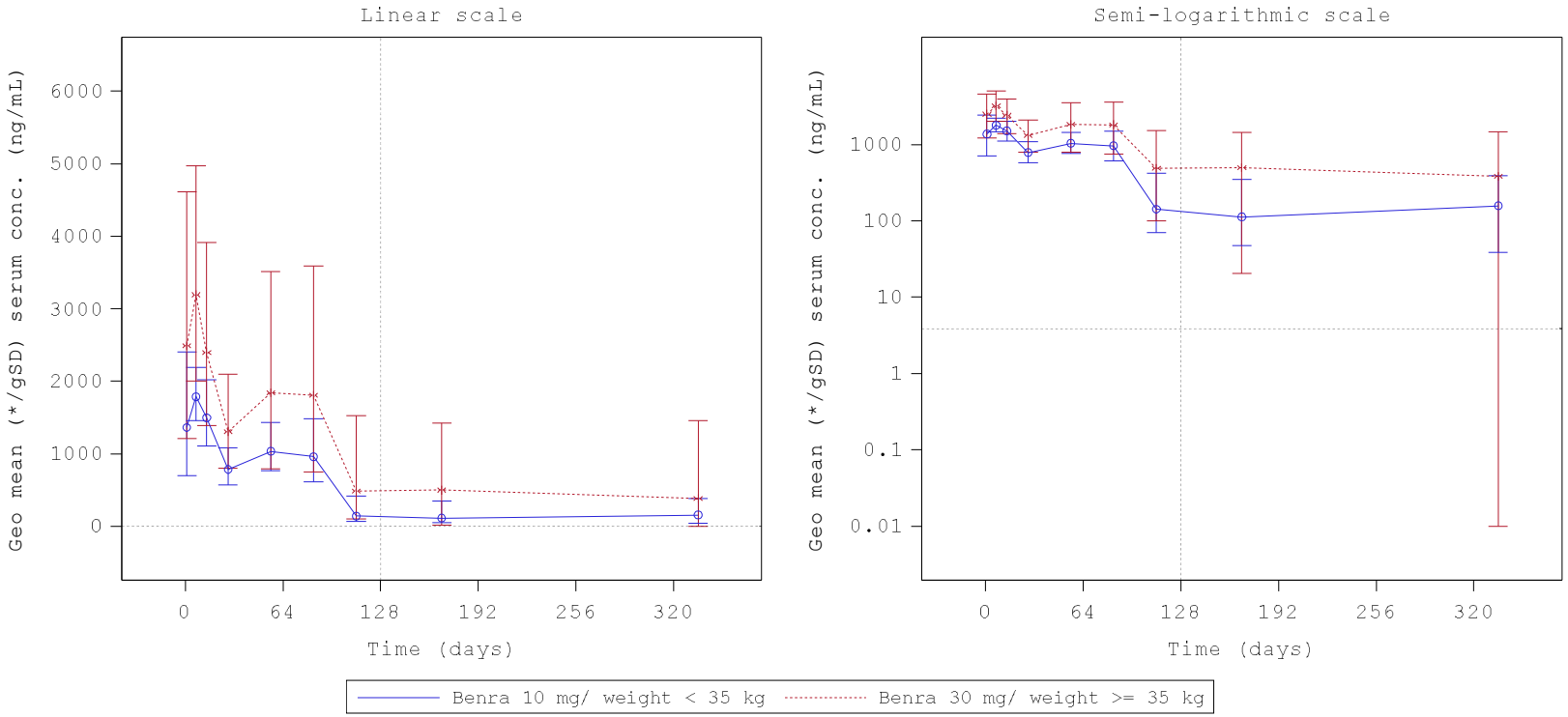
図 3　　6～11 歳の患者におけるベンラリズマブの幾何平均血清中濃度（ng/mL）の経時的推移（Day 0～28）（TATE 試験、薬物動態解析対象集団）



Benra, benralizumab; gSD, geometric standard deviation; LLOQ, lower limit of quantification; PK, Pharmacokinetic; SD, standard deviation.

Notes: Lower limit of quantification=3.86 ng/mL
Vertical line represents the geometric mean +/- gSD, where geometric mean +/- SD = exp{mean(individual log-transformed values) +/- SD(individual log-transformed values)}.
Nominal time was used for mean summary plots.
Pre-dose time equals to zero.
The dotted horizontal line in the figure indicates the LLOQ level.
For mean plots, <LLOQ values were excluded, and geometric summary statistics calculated accordingly.
Source: Figure 14.2.1.4, TATE CSR, Module 5.3.4.2.1

図 4　　6～11 歳の患者におけるベンラリズマブの幾何平均血清中濃度（ng/mL）の経時的推移（Day 0～336）（TATE 試験、薬物動態解析対象集団）



Benra, benralizumab; gSD, geometric standard deviation; LLOQ, lower limit of quantification; PK, Pharmacokinetic; SD, standard deviation.
Notes: Lower limit of quantification=3.86 ng/mL
Vertical line represents the geometric mean +/- gSD, where Geometric mean +/- SD = exp{mean(individual log-transformed values) +/- SD(individual log-transformed values)}.
Nominal time was used for mean summary plots.
Pre-dose time equals to zero.
The dotted horizontal line in the figure indicates the LLOQ level.
For mean plots, <LLOQ values were excluded, and geometric summary statistics calculated accordingly.
Source: Figure 14.2.1.5, TATE CSR, Module 5.3.4.2.1

表 5　　血清中ベンラリズマブ濃度（ng/mL）（TATE 試験、薬物動態解析対象集団）

Time point	Summary statistic	Age 6 – 11 years			Age 6 – 14 years			Age 6 – 14 years, Japan		
		Benra 10 mg/ W<35 kg (N=15)	Benra 30 mg/ W≥35 kg (N=13)	Total (N=28)	Benra 10 mg/ W<35 kg (N=15)	Benra 30 mg/ W≥35 kg (N=15)	Total (N=30)	Benra 10 mg/ W<35 kg (N=8)	Benra 30 mg/ W≥35 kg (N=3)	Total (N=11)
Baseline (Day 0)	n	13	12	25	13	14	27	8	3	11
	n<LLOQ (%) [a]	13 (100.0)	12 (100.0)	25 (100.0)	13 (100.0)	14 (100.0)	27 (100.0)	8 (100.0)	3 (100.0)	11 (100.0)
	Geometric mean	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
	SD	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	Median (min, max)	<LLOQ (<LLOQ, <LLOQ)	<LLOQ (<LLOQ, <LLOQ)	<LLOQ (<LLOQ, <LLOQ)	<LLOQ (<LLOQ, <LLOQ)	<LLOQ (<LLOQ, <LLOQ)	<LLOQ (<LLOQ, <LLOQ)	<LLOQ (<LLOQ, <LLOQ)	<LLOQ (<LLOQ, <LLOQ)	<LLOQ (<LLOQ, <LLOQ)
Day 1	n	14	11	25	14	13	27	8	3	11
	n<LLOQ (%) [a]	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Geometric mean	1363.75	2489.76	1777.30	1363.75	2442.15	1805.37	1328.73	2541.62	1585.83
	SD	850.30	1701.17	1439.21	850.30	1595.42	1396.95	821.46	945.46	972.56
	Median (min, max)	1231.36 (559.84, 3234.44)	2390.17 (1026.92, 6503.49)	1609.25 (559.84, 6503.49)	1231.355 (559.84, 3234.44)	2390.170 (1026.92, 6503.49)	1609.250 (559.84, 6503.49)	1274.66 (559.84, 2940.25)	3006.11 (1604.34, 3404.31)	1570.42 (559.84, 3404.31)
Day 7	n	14	12	26	14	14	28	8	3	11
	n<LLOQ (%) [a]	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Geometric mean	1788.30	3193.43	2337.03	1788.30	3152.20	2374.26	1791.91	3292.61	2115.33
	SD	369.14	1482.84	1324.98	369.14	1381.32	1278.79	347.85	758.79	840.32
	Median (min, max)	1801.56 (1229.68, 2480.02)	3401.52 (1576.41, 6094.86)	2098.42 (1229.68, 6094.86)	1801.555 (1229.68, 2480.02)	3017.080 (1576.41, 6094.86)	2165.195 (1229.68, 6094.86)	1856.29 (1229.68, 2246.26)	3099.71 (2742.79, 4198.64)	2046.10 (1229.68, 4198.64)
Day 14	n	15	13	28	15	15	30	8	3	11
	n<LLOQ (%) [a]	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Time point	Summary statistic	Age 6 – 11 years			Age 6 – 14 years			Age 6 – 14 years, Japan		
		Benra 10 mg/ W<35 kg (N=15)	Benra 30 mg/ W≥35 kg (N=13)	Total (N=28)	Benra 10 mg/ W<35 kg (N=15)	Benra 30 mg/ W≥35 kg (N=15)	Total (N=30)	Benra 10 mg/ W<35 kg (N=8)	Benra 30 mg/ W≥35 kg (N=3)	Total (N=11)
	Geometric mean	1498.92	2398.86	1864.65	1498.92	2407.72	1899.73	1589.47	2687.00	1834.16
	SD	457.69	1263.85	1060.39	457.69	1176.00	1030.93	470.62	489.42	674.04
	Median (min, max)	1563.02 (784.51, 2601.98)	2359.79 (1188.41, 5598.21)	1757.41 (784.51, 5598.21)	1563.020 (784.51, 2601.98)	2359.790 (1188.41, 5598.21)	1797.425 (784.51, 5598.21)	1614.81 (1115.11, 2601.98)	2748.68 (2212.59, 3189.90)	1756.21 (1115.11, 3189.90)
Day 28	n	15	13	28	15	15	30	8	3	11
	n<LLOQ (%) [a]	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Geometric mean	784.53	1307.38	994.46	784.53	1361.16	1033.38	852.69	1862.31	1055.16
	SD	256.70	649.32	566.30	256.70	621.16	576.69	170.38	309.92	512.33
	Median (min, max)	894.85 (349.99, 1288.94)	1303.57 (465.15, 2811.53)	976.92 (349.99, 2811.53)	894.850 (349.99, 1288.94)	1522.760 (465.15, 2811.53)	984.270 (349.99, 2811.53)	932.86 (555.96, 1023.05)	2054.84 (1522.76, 2064.16)	982.16 (555.96, 2064.16)
Day 56	n	15	13	28	15	15	30	8	3	11
	n<LLOQ (%) [a]	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Geometric mean	1034.43	1841.36	1352.00	1034.43	1877.40	1393.57	1089.70	2297.87	1335.60
	SD	332.81	1358.11	1079.30	332.81	1263.11	1054.60	226.96	438.55	630.01
	Median (min, max)	1118.11 (338.01, 1562.06)	1875.43 (799.72, 5818.97)	1268.19 (338.01, 5818.97)	1118.110 (338.01, 1562.06)	1875.430 (799.72, 5818.97)	1297.750 (338.01, 5818.97)	1146.18 (759.68, 1365.29)	2471.39 (1834.84, 2675.69)	1300.72 (759.68, 2675.69)
Day 84	n	15	12	27	15	14	29	8	3	11
	n<LLOQ (%) [a]	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Geometric mean	960.43	1808.55	1272.42	960.43	1852.59	1318.87	900.76	2375.32	1173.44
	SD	435.40	1419.91	1129.21	435.40	1310.67	1102.01	410.81	523.06	791.31

Time point	Summary statistic	Age 6 – 11 years			Age 6 – 14 years			Age 6 – 14 years, Japan		
		Benra 10 mg/ W<35 kg (N=15)	Benra 30 mg/ W≥35 kg (N=13)	Total (N=28)	Benra 10 mg/ W<35 kg (N=15)	Benra 30 mg/ W≥35 kg (N=15)	Total (N=30)	Benra 10 mg/ W<35 kg (N=8)	Benra 30 mg/ W≥35 kg (N=3)	Total (N=11)
	Median (min, max)	1103.84 (418.61, 1675.71)	1765.01 (644.72, 5760.60)	1331.35 (418.61, 5760.60)	1103.840 (418.61, 1675.71)	1893.435 (644.72, 5760.60)	1359.040 (418.61, 5760.60)	900.73 (563.64, 1675.71)	2435.98 (1880.38, 2925.81)	1141.49 (563.64, 2925.81)
Day 112	n	13	10	23	13	11	24	7	2	9
	n<LLOQ (%) [a]	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Geometric mean	217.06	701.95	361.58	217.06	659.82	361.31	182.46	612.60	238.81
	SD	157.41	696.32	554.94	157.41	680.06	544.13	159.55	495.63	299.03
	Median (min, max)	271.45 (18.25, 502.33)	643.64 (162.98, 2650.97)	416.15 (18.25, 2650.97)	271.450 (18.25, 502.33)	619.560 (162.98, 2650.97)	406.925 (18.25, 2650.97)	271.45 (18.25, 478.96)	705.76 (355.30, 1056.22)	276.46 (18.25, 1056.22)
Day 168	n	10	11	21	10	12	22	6	2	8
	n<LLOQ (%) [a]	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Geometric mean	153.21	498.80	284.32	153.21	518.13	297.79	155.04	717.05	227.36
	SD	144.61	702.99	568.51	144.61	670.53	558.58	74.57	94.73	264.56
	Median (min, max)	208.39 (9.68, 465.70)	464.32 (164.38, 2220.87)	275.26 (9.68, 2220.87)	208.385 (9.68, 465.70)	468.550 (164.38, 2220.87)	275.335 (9.68, 2220.87)	167.54 (66.76, 275.26)	720.18 (653.19, 787.16)	208.39 (66.76, 787.16)
Day 336 (EOT)	n	13	11	24	13	12	25	8	1	9
	n<LLOQ (%) [a]	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Geometric mean	157.06	383.52	236.47	157.06	419.84	251.79	147.76	1135.78	185.34
	SD	174.56	812.74	593.26	174.56	787.65	598.53	94.72	NC	331.73
	Median (min, max)	184.96 (33.27, 696.46)	376.79 (113.46, 2732.91)	216.96 (33.27, 2732.91)	184.960 (33.27, 696.46)	390.055 (113.46, 2732.91)	230.280 (33.27, 2732.91)	155.24 (33.27, 307.45)	1135.78 (1135.78, 1135.78)	184.96 (33.27, 1135.78)

Benra, benralizumab; EOT, end of treatment; LLOQ, lower limit of quantification (3.86 ng/mL); max, maximum; min, minimum; n, number of patients included in analysis; N, number of patients in treatment group; n<LLOQ, number of concentration below the lower limit of quantification; NC, not calculated; PK, pharmacokinetic; SD, standard deviation; W, weight.
[a] Percentage was calculated as n<LLOQ/n x 100%.
Notes: Individual concentrations below LLOQ were excluded for PK summary statistics. Serum PK samples were collected pre-dose at each visit. The sample collected after 1 dosing cycle after early discontinuation from treatment was excluded. If all the concentrations were <LLOQ at a time point, no descriptive statistics were calculated for that time point. The geometric mean, min, median and max were reported as <LLOQ and the SD as NC. If not all concentrations were <LLOQ at a time point, the <LLOQ values were substituted with 0 values and excluded from analysis, and all descriptive statistics calculated accordingly.
Source: Table 14.2.1.2.1, Table 14.2.1.2.2, and Table 14.2.1.2.3, TATE CSR, Module 5.3.4.2.1

表 6　　ベンラリズマブ薬物動態パラメータ（TATE 試験、ノンコンパートメント解析対象集団）

PK Parameter	Summary statistic	Age 6 – 11 years			Age 6 – 14 years			Age 6 – 14 years, Japan		
		Benra 10 mg/ W<35 kg (N=15)	Benra 30 mg/ W≥35 kg (N=13)	Total (N=28)	Benra 10 mg/ W<35 kg (N=15)	Benra 30 mg/ W≥35 kg (N=15)	Total (N=30)	Benra 10 mg/ W<35 kg (N=8)	Benra 30 mg/ W≥35 kg (N=3)	Total (N=11)
C_{max} (ng/mL)	n	15	13	28	15	15	30	8	3	11
	n<LLOQ (%) [a]	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Geometric mean	1901.18	3118.69	2392.33	1901.18	3090.85	2424.10	1960	3290	2260
	SD	578.99	1534.83	1327.27	578.99	1433.42	1283.44	533.10	758.79	835.29
	Median (min, max)	1846.27 (1229.68, 3234.44)	2934.45 (1673.81, 6503.49)	2146.04 (1229.68, 6503.49)	1846.27 (1229.68, 3234.44)	2934.45 (1673.81, 6503.49)	2292.26 (1229.68, 6503.49)	1863.91 (1229.68, 2940.25)	3099.71 (2742.79, 4198.64)	2246.26 (1229.68, 4198.64)
T_{max} (day)	n	15	13	28	15	15	30	8	3	11
	Median (min, max)	6.91 (0.93, 14.95)	7.26 (1.10, 14.01)	7.03 (0.93, 14.95)	6.91 (0.93, 14.95)	7.94 (1.10, 14.01)	7.07 (0.93, 14.95)	6.92 (0.93, 14.95)	7.94 (7.26, 8.13)	7.08 (0.93, 14.95)
$AUC_{0\text{-}28\ day}$ (ng*day/mL)	n	10	10	20	10	11	21	5	2	7
	n<LLOQ (%) [a]	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Geometric mean	36918.01	75593.37	52827.61	36918.01	73670.51	53016.39	39280	70540	46430
	SD	8853.47	30813.36	31151.84	8853.47	30100.69	30367.49	5494.36	21529.42	18701.32
	Median (min, max)	39330.04 (23695.50, 53337.46)	83543.82 (45043.46, 135578.77)	45644.72 (23695.50, 135578.77)	39330.04 (23695.50, 53337.46)	82030.24 (45043.46, 135578.77)	46245.98 (23695.50, 135578.77)	42043.18 (31390.69, 44120.69)	72160.49 (56936.89, 87384.09)	43849.06 (31390.69, 87384.09)

PK Parameter	Summary statistic	Age 6 – 11 years			Age 6 – 14 years			Age 6 – 14 years, Japan		
		Benra 10 mg/ W<35 kg (N=15)	Benra 30 mg/ W≥35 kg (N=13)	Total (N=28)	Benra 10 mg/ W<35 kg (N=15)	Benra 30 mg/ W≥35 kg (N=15)	Total (N=30)	Benra 10 mg/ W<35 kg (N=8)	Benra 30 mg/ W≥35 kg (N=3)	Total (N=11)
C_{trough} (Week 16) (ng/mL)	n	15	13	28	15	14	29	8	2	10
	n<LLOQ (%) [a]	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Geometric mean	142.42	339.35	213.13	142.42	340.46	216.92	140	610	190
	SD	173.54	700.35	537.30	173.54	679.37	527.97	169.43	495.63	301.18
	Median (min, max)	244.00 (4.32, 502.33)	599.88 (9.02, 2650.97)	324.77 (4.32, 2650.97)	244.00 (4.32, 502.33)	557.88 (9.02, 2650.97)	355.30 (4.32, 2650.97)	229.80 (18.25, 478.96)	705.76 (355.30, 1056.22)	273.96 (18.25, 1056.22)

$AUC_{0\text{-}28\ day}$, area under the serum concentration-time curve from 0 to 28 days; Benra, benralizumab; $C_{max,}$ maximum observed serum concentration; C_{trough} (Week 16), trough concentration Week 16; LLOQ, lower limit of quantification; max, maximum; min, minimum; N, number of patients in treatment group; n, number of patients included in analysis; n<LLOQ, number of concentration below the lower limit of quantification; PK, pharmacokinetic; SD, standard deviation; T_{max}, time of maximum serum concentration; W, weight.
[a] Percentage was calculated as n<LLOQ/n × 100%.
Geometric mean were calculated using log-transformed data. Pharmacokinetic serum samples were collected pre-dose at each visit prior to patients receiving benralizumab dose.
For computation of geometric means, arithmetic means and medians, the<LLOQ concentrations were excluded.
Source: Table 14.2.2.2.1, Table 14.2.2.2.2, and Table 14.2.2.2.3, TATE CSR, Module 5.3.4.2.1

2.7.6.2.1.2.3 薬力学

6～11 歳の患者及び 6～14 歳の日本人患者におけるベンラリズマブ投与期間中の末梢血中好酸球数を表 7 に示す。

6～11 歳の患者

6～11 歳の患者では、いずれの群においても全ての測定時点（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 未満群では投与前の 400.0 cells/μL から 10.0～20.0 cells/μL に、30 mg/35 kg 以上群では 340.0 cells/μL から 20.0～30.0 cells/μL に、それぞれ減少した。

6～14 歳の日本人患者

6～14 歳の日本人患者でも、いずれの群においても全ての測定時点（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 未満群では投与前の 435.0 cells/μL から 5.0～20.0 cells/μL に、30 mg/35 kg 以上群では 430.0 cells/μL から 5.0～20.0 cells/μL に、それぞれ減少した。

表 7　　測定時点ごとの末梢血中好酸球数（cells/μL）（TATE 試験、安全性解析対象集団）

Time Point	Statistics or category	Age 6 – 11 years			Age 6 – 14 years			Age 6 – 14 years, Japan		
		Benra 10 mg/ W <35 kg (N=15)	Benra 30 mg/ W ≥35 kg (N=13)	Total (N=28)	Benra 10 mg/ W <35 kg (N=15)	Benra 30 mg/ W ≥35 kg (N=15)	Total (N=30)	Benra 10 mg/ W <35 kg (N=8)	Benra 30 mg/ W ≥35 kg (N=3)	Total (N=11)
Baseline	n	15	13	28	15	15	30	8	3	11
	Mean	464.0	474.6	468.9	464.0	490.0	477.0	500.0	493.3	498.2
	SD	283.01	392.08	331.49	283.01	370.23	324.06	269.39	231.59	248.07
	Median	400.0	340.0	375.0	400.0	360.0	390.0	435.0	430.0	430.0
	Min	150	150	150	150	150	150	170	300	170
	Max	1020	1520	1520	1020	1520	1520	1020	750	1020
Week 4	n	15	13	28	15	15	30	8	3	11
	Mean	16.7	37.7	26.4	16.7	34.7	25.7	10.0	16.7	11.8
	SD	13.45	56.00	40.02	13.45	52.49	38.75	9.26	5.77	8.74
	Median	10.0	20.0	20.0	10.0	20.0	20.0	10.0	20.0	10.0
	Min	0	0	0	0	0	0	0	10	0
	Max	40	210	210	40	210	210	30	20	30
Week 16	n	15	11	26	15	12	27	8	2	10
	Mean	17.3	27.3	21.5	17.3	26.7	21.5	16.3	10.0	15.0
	SD	13.35	29.01	21.48	13.35	27.74	21.07	10.61	14.14	10.80
	Median	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	15.0	10.0	15.0
	Min	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Max	40	110	110	40	110	110	30	20	30
Week 24	n	12	13	25	12	14	26	8	2	10
	Mean	95.0	37.7	65.2	95.0	36.4	63.5	77.5	10.0	64.0
	SD	178.10	47.46	128.52	178.10	45.84	126.24	170.94	14.14	153.49
	Median	20.0	30.0	20.0	20.0	25.0	20.0	20.0	10.0	20.0
	Min	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Max	500	180	500	500	180	500	500	20	500

Time Point	Statistics or category	Age 6 – 11 years			Age 6 – 14 years			Age 6 – 14 years, Japan		
		Benra 10 mg/ W <35 kg (N=15)	Benra 30 mg/ W ≥35 kg (N=13)	Total (N=28)	Benra 10 mg/ W <35 kg (N=15)	Benra 30 mg/ W ≥35 kg (N=15)	Total (N=30)	Benra 10 mg/ W <35 kg (N=8)	Benra 30 mg/ W ≥35 kg (N=3)	Total (N=11)
Week 48 (EOT)	n	15	13	28	15	14	29	8	2	10
	Mean	30.0	20.8	25.7	30.0	20.0	25.2	21.3	5.0	18.0
	SD	38.36	12.56	29.24	38.36	12.40	28.86	12.46	7.07	13.17
	Median	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	5.0	20.0
	Min	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Max	160	40	160	160	40	160	40	10	40

Benra, benralizumab; EOT, end of treatment; Max, maximum; Min, minimum; N, number of patients in treatment group; n, number of patients included in analysis; SD, standard deviation; W, weight.
Notes: Baseline was the last non-missing measurement prior to the first dose of study treatment. Benra 30 mg/weight ≥ 35 kg group included Japanese patients aged 12 to 14 years who were given Benra 30 mg regardless of weight.
Source: Table 14.2.3.3.1, Table 14.2.3.3.2, and Table 14.2.3.3.3, TATE CSR, Module 5.3.4.2.1

2.7.6.2.1.2.4 薬物動態／薬力学評価

本試験では、ベンラリズマブのいずれの投与量（10 mg 及び 30 mg）においても同様に末梢血中好酸球はほぼ完全に除去された。いずれの投与量においても、最初の測定時点（Week 4）以降、ほぼ完全な好酸球除去という PD 効果が認められた。

2.7.6.2.1.2.5 免疫原性の結果

6～11 歳の患者の ADA 検出率は 14.3%で、4 例（10 mg/35 kg 未満群 3 例、30 mg/35 kg 以上群 1 例）が 1 測定時点以上で ADA 陽性を示した。ベースラインで ADA 陽性の患者は認められず、ADA の発現率は ADA の検出率と同様（14.3%）であった。これは、認められた全ての ADA 反応が治験薬投与下で発現したものであることを示している。全ての ADA 陽性患者は、nAb も陽性であった。12～14 歳の日本人患者では、ADA は検出されなかった。

6～11 歳の患者では、10 mg/35 kg 未満群 2 例、30 mg/35 kg 以上群 1 例の合計 3 例（10.7%）が一過性の ADA 陽性を示した。10 mg/35 kg 未満群の 1 例（3.6%）では、ADA 陽性が持続した。

ADA 陽性の患者が少数であったため、PK 及び PD（血中好酸球数）に及ぼす ADA の効果に関するデータは不十分であった。しかし、ADA 陽性患者では ADA 陽性の時点における血清中ベンラリズマブ濃度が低下し、ADA 陽性時点又はその付近で血中好酸球数がベースライン値近くまで上昇していた。

今回得られたデータでは、ADA 陽性患者が少なかったものの、ADA 陽性患者の安全性プロファイルが、ADA 陰性患者のものと明らかに異なることを示すものではなかった。さらに、ADA 陽性の患者に発現した有害事象に一貫した傾向はみられず、いずれの ADA 陽性患者にも重篤な有害事象は発現しなかった。

なお、ADA 陽性患者が少数であるため、これらのデータを解釈する際には注意が必要である。

2.7.6.2.1.2.6 有効性の結果

2.7.6.2.1.2.6.1 肺機能の評価

FEV_1 の測定時点ごとの結果を表 8 に示す。

<u>6～11 歳の患者</u>

6～11 歳の患者では、10 mg/35 kg 未満群の FEV_1 平均値は、ベースラインと比較して Week 24 及び 48 でそれぞれ 0.068 L 及び 0.003 L 上昇したが、この上昇は、Week 16（-0.119 L）を除いて、30 mg/35 kg 以上群（0.043～0.425 L 上昇）より小さかった。この差異の理由として、10 mg/35 kg 未満群のベースラインでの肺機能がより良好であり、30 mg/35 kg 以上群の患者の方が潜在的な改善の余地が大きかったことが挙げられる。

<u>6～14 歳の日本人患者</u>

患者数はより限られていたが、6～14 歳の日本人患者においても 6～11 歳の患者と同様の傾向が認められた。

表 8　　測定時点ごとの気管支拡張薬投与前の FEV_1（L）（TATE 試験、安全性解析対象集団）

Time Point & Statistics or category	Age 6 – 11 years			Age 6 – 14 years			Age 6 – 14 years, Japan		
	Benra 10 mg/ W <35 kg (N=15)	Benra 30 mg/ W ≥35 kg (N=13)	Total (N=28)	Benra 10 mg/ W <35 kg (N=15)	Benra 30 mg/ W ≥35 kg (N=15)	Total (N=30)	Benra 10 mg/ W <35 kg (N=8)	Benra 30 mg/ W ≥35 kg (N=3)	Total (N=11)
Baseline									
n	15	12	27	15	14	29	8	3	11
Mean (SD)	1.541 (0.3592)	1.691 (0.4224)	1.608 (0.3882)	1.541 (0.3592)	1.804 (0.4868)	1.668 (0.4386)	1.568 (0.3992)	2.360 (0.2623)	1.784 (0.5122)
Week 4 [Change from baseline]									
n [n]	15 [15]	13 [12]	28 [27]	15 [15]	14 [13]	29 [28]	8 [8]	2 [2]	10 [10]
Mean (SD)	1.516 (0.3368) [-0.025 (0.1997)]	1.790 (0.4122) [0.139 (0.3657)]	1.643 (0.3921) [0.048 (0.2916)]	1.516 (0.3368) [-0.025 (0.1997)]	1.804 (0.3996) [0.103 (0.3736)]	1.655 (0.3903) [0.034 (0.2949)]	1.476 (0.3457) [-0.091 (0.1482)]	2.025 (0.0495) [-0.195 (0.1909)]	1.586 (0.3831) [-0.112 (0.1518)]
Week 8 [Change from baseline]									
n [n]	15 [15]	13 [12]	28 [27]	15 [15]	15 [14]	30 [29]	8 [8]	3 [3]	11 [11]
Mean (SD)	1.454 (0.2845) [-0.087 (0.2634)]	1.718 (0.3096) [0.048 (0.3125)]	1.577 (0.3204) [-0.027 (0.2888)]	1.454 (0.2845) [-0.087 (0.2634)]	1.800 (0.3748) [0.020 (0.3007)]	1.627 (0.3713) [-0.036 (0.2822)]	1.406 (0.2384) [-0.161 (0.3206)]	2.243 (0.3265) [-0.117 (0.1422)]	1.635 (0.4626) [-0.149 (0.2765)]
Week 16 [Change from baseline]									
n [n]	11 [11]	8 [7]	19 [18]	11 [11]	9 [8]	20 [19]	6 [6]	2 [2]	8 [8]
Mean (SD)	1.515 (0.3258) [-0.001 (0.2434)]	1.643 (0.4834) [-0.119 (0.2435)]	1.569 (0.3924) [-0.047 (0.2434)]	1.515 (0.3258) [-0.001 (0.2434)]	1.663 (0.4565) [-0.165 (0.2609)]	1.582 (0.3864) [-0.070 (0.2575)]	1.473 (0.3051) [-0.042 (0.3171)]	1.990 (0.2263) [-0.230 (0.3677)]	1.603 (0.3619) [-0.089 (0.3142)]
Week 24 [Change from baseline]									
n [n]	14 [14]	12 [11]	26 [25]	14 [14]	13 [12]	27 [26]	8 [8]	2 [2]	10 [10]
Mean (SD)	1.620 (0.3671)	1.764 (0.4325)	1.687 (0.3972)	1.620 (0.3671)	1.719 (0.4447)	1.668 (0.4015)	1.566 (0.4302)	1.620 (0.6223)	1.577 (0.4330)

Time Point & Statistics or category	Age 6 – 11 years			Age 6 – 14 years			Age 6 – 14 years, Japan		
	Benra 10 mg/ W <35 kg (N=15)	Benra 30 mg/ W ≥35 kg (N=13)	Total (N=28)	Benra 10 mg/ W <35 kg (N=15)	Benra 30 mg/ W ≥35 kg (N=15)	Total (N=30)	Benra 10 mg/ W <35 kg (N=8)	Benra 30 mg/ W ≥35 kg (N=3)	Total (N=11)
	[0.068 (0.2650)]	[0.114 (0.4066)	[0.088 (0.3278)]	[0.068 (0.2650)]	[0.009 (0.5303)]	[0.041 (0.4014)]	[-0.001 (0.2341)]	[-0.600 (0.7637)]	[-0.121 (0.4137)]
Week 48 (EOT) [Change from baseline]									
n [n]	15 [15]	13 [12]	28 [27]	15 [15]	14 [13]	29 [28]	8 [8]	2 [2]	10 [10]
Mean (SD)	1.545 (0.4372)	2.057 (0.4744)	1.783 (0.5166)	1.545 (0.4372)	2.109 (0.4951)	1.817 (0.5400)	1.571 (0.4396)	2.505 (0.3889)	1.758 (0.5675)
	[0.003 (0.3412)]	[0.425 (0.4395)]	[0.191 (0.4359)]	[0.003 (0.3412)]	[0.428 (0.4209)]	[0.200 (0.4308)]	[0.004 (0.4062)]	[0.285 (0.2475)]	[0.060 (0.3863)]

Benra, benralizumab; EOT, end of treatment; FEV_1, forced expiratory volume in 1 second; N, number of patients in treatment group; n, number of patients included in analysis; SD, standard deviation; W, weight.

Notes: Baseline was the last non-missing measurement prior to the first dose of study treatment.

Refer to the source tables for changes from baseline results at each time point.

Source: Table 14.2.3.2.1, Table 14.2.3.2.2, and Table 14.2.3.2.3, TATE CSR, Module 5.3.4.2.1

2.7.6.2.1.2.6.2 喘息症状及び喘息コントロールの評価

ACQ-IA の評価時点ごとのスコアを表 9 に示す。

6～11 歳の患者

6～11 歳の患者の両群において、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 以上群の方が数値的に大きかったが、これは、30 mg/35 kg 以上群でベースライン時の ACQ-IA スコアが大きく、喘息コントロールが不十分であり、改善の余地が大きかったためと考えられる。

6～11 歳の患者全体では、50.0%を超える患者で、Week 12～52 の ACQ-IA スコアがベースラインから改善されたが（ベースラインから 0.5 以上のスコアの低下）、過半数の患者で Week 1～4 の 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又はスコアの増加）（TATE 試験治験総括報告書 Table 14.2.3.5.1 を参照）。

6～11 歳の患者での CGIC 及び PGIC-IA の両アンケートの結果は、治験薬投与開始から Week 16 までと比較して、Week 48 までの方が多くの患者が改善され、健康状態の大幅な改善がみられた点で同様であった。Week 16～48 の全体的な反応は良好で、治験薬投与開始以降、健康状態が改善した患者の比率の方が、健康状態に変化がない又は悪化した患者より高いことが示された（TATE 試験治験総括報告書 Table 14.2.3.6.1、Table 14.2.3.7.1 を参照）。

6～14 歳の日本人患者

6～14 歳の日本人患者では、10 mg/35 kg 未満群の Week 24 並びに 30 mg/35 kg 以上群の Week 8 及び 16 を除く全ての評価時点で、両群の平均 ACQ-IA スコアがベースラインから低下した。

6～14 歳の日本人患者全体では、50.0%を超える日本人患者で、Week 8～52 の ACQ-IA スコアがベースラインから改善されたが（ベースラインから 0.5 以上のスコアの低下）、過半数の日本人患者で Week 1～4 の ACQ-IA スコアにベースラインからの臨床的に意味のある改善は認められなかった（ベースラインから 0.5 未満のスコアの低下又はスコアの増加）（TATE 試験治験総括報告書 Table 14.2.3.5.3 を参照）。

6～14 歳の日本人患者での CGIC 及び PGIC-IA の両アンケート結果は、Week 48 までに大多数の患者で健康状態の改善がみられる点、及び Week 16～48 の全体的な反応が良好であった点で同様であった（TATE 試験治験総括報告書 Table 14.2.3.6.3、Table 14.2.3.7.3 を参照）。

表 9　　ベースライン及び Week 16、32 及び 48 の ACQ-IA スコア（TATE 試験、安全性解析対象集団）

Time Point & Statistics or category	Age 6 – 11 years			Age 6 – 14 years			Age 6 – 14 years, Japan		
	Benra 10 mg/ W <35 kg (N=15)	Benra 30 mg/ W ≥35 kg (N=13)	Total (N=28)	Benra 10 mg/ W <35 kg (N=15)	Benra 30 mg/ W ≥35 kg (N=15)	Total (N=30)	Benra 10 mg/ W <35 kg (N=8)	Benra 30 mg/ W ≥35 kg (N=3)	Total (N=11)
Baseline									
n	15	13	28	15	15	30	8	3	11
Mean (SD)	1.26 (0.919)	2.09 (1.193)	1.64 (1.118)	1.26 (0.919)	2.09 (1.202)	1.67 (1.133)	1.17 (0.934)	1.78 (1.357)	1.33 (1.030)
Week 16 [Change from baseline]									
n [n]	15 [15]	12 [12]	27 [27]	15 [15]	13 [13]	28 [28]	8 [8]	2 [2]	10 [10]
Mean (SD)	0.63 (0.658) [-0.62 (0.890)]	0.86 (0.784) [-1.18 (1.717)]	0.73 (0.712) [-0.87 (1.324)]	0.63 (0.658) [-0.62 (0.890)]	0.88 (0.756) [-1.06 (1.696)]	0.75 (0.703) [-0.83 (1.319)]	0.81 (0.804) [-0.35 (0.828)]	1.00 (0.236) [0.00 (0.471)]	0.85 (0.718) [-0.28 (0.762)]
Week 32 [Change from baseline]									
n [n]	15 [15]	13 [13]	28 [28]	15 [15]	14 [14]	29 [29]	8 [8]	2 [2]	10 [10]
Mean (SD)	0.68 (0.760) [-0.58 (1.056)]	0.63 (0.888) [-1.46 (1.149)]	0.65 (0.806) [-0.99 (1.169)]	0.68 (0.760) [-0.58 (1.056)]	0.68 (0.873) [-1.32 (1.222)]	0.68 (0.802) [-0.94 (1.181)]	0.96 (0.942) [-0.21 (1.034)]	0.67 (0.943) [-0.33 (1.179)]	0.90 (0.896) [-0.23 (0.994)]
Week 48 (EOT) [Change from baseline]									
n [n]	14 [14]	12 [12]	26 [26]	14 [14]	13 [13]	27 [27]	8 [8]	2 [2]	10 [10]
Mean (SD)	0.69 (0.739) [-0.56 (1.252)]	0.65 (0.672) [-1.36 (1.369)]	0.67 (0.695) [-0.93 (1.343)]	0.69 (0.739) [-0.56 (1.252)]	0.62 (0.658) [-1.31 (1.324)]	0.65 (0.689) [-0.92 (1.318)]	0.71 (0.899) [-0.46 (1.408)]	0.08 (0.118) [-0.92 (0.354)]	0.58 (0.836) [-0.55 (1.262)]

ACQ-IA, Interviewer-administered asthma control questionnaire; Benra, benralizumab; EOT, end of treatment; N, number of patients in treatment group; n, number of patients included in analysis; SD, standard deviation; W, weight.

Notes: Baseline was the last non-missing measurement prior to the first dose of study treatment. The ACQ-IA score was computed as the unweighted mean of the responses to the 6 questions on asthma symptoms (night-time waking, symptoms on waking, activity limitation, shortness of breath, and wheezing) and use of short-acting ß2 agonist (SABA). Scores range from 0 (totally controlled) to 6 (severely uncontrolled). If response to any of the questions was missing, the ACQ-IA score was missing.

Refer to the source tables for changes from baseline results at each time point.

Source: Table 14.2.3.4.1, Table 14.2.3.4.2, and Table 14.2.3.4.3, TATE CSR, Module 5.3.4.2.1

2.7.6.2.1.2.6.3 喘息増悪の評価

治験薬投与期間中の年間喘息増悪率を表 10 に示す。

全ての患者が、試験参加前の 1 年間に 2 回以上の喘息増悪を報告していたが、本試験で喘息増悪を報告した患者数と割合は、試験参加前の 1 年間よりも減少した。

6～11 歳の患者

治験薬投与期間中に 6～11 歳の 14 例（50.0%）から合計 42 回の喘息増悪が報告された。そのうち、入院を必要とする増悪は 3 例（10.7%）から 3 回報告され、緊急治療室への緊急来院を必要とする増悪は 8 例（28.6%）から 10 回報告された。治験薬投与中に喘息増悪を報告した患者の割合に関して、両群間に明らかな差は認められなかった（TATE 試験治験総括報告書 Table 14.2.3.1.1 を参照）。

6～14 歳の日本人患者

6～14 歳の日本人患者では、治験薬投与期間中に 6 例（54.5%）から合計 30 回の喘息増悪が報告された。そのうち、入院を必要とする増悪は 2 例（18.2%）から 2 回報告され、緊急治療室への緊急来院を必要とする増悪は 1 例（9.1%）から 2 回報告された（TATE 試験治験総括報告書 Table 14.2.3.1.3 を参照）。

表 10　　治験薬投与期間中の年間喘息増悪率（TATE 試験、安全性解析対象集団）

Event Event Details		Age 6 – 11 years			Age 6 – 14 years, Japan		
		Benra 10 mg/ W <35 kg (N=15)	Benra 30 mg/ W ≥35 kg (N=13)	Total (N=28)	Benra 10 mg/ W <35 kg (N=8)	Benra 30 mg/ W ≥35 kg (N=3)	Total (N=11)
Total number of patient-treatment years [a]		14.00	12.11	26.11	7.38	2.06	9.44
All exacerbations							
Patients with at least one exacerbation (n [%])	Yes	7 (46.7)	7 (53.8)	14 (50.0)	4 (50.0)	2 (66.7)	6 (54.5)
	No	8 (53.3)	6 (46.2)	14 (50.0)	4 (50.0)	1 (33.3)	5 (45.5)
Total number of exacerbations		28	14	42	25	5	30
Total number of exacerbations/patient-treatment year		2.00	1.16	1.61	3.39	2.43	3.18
Total days of exacerbations		179	100	279	158	64	222
Total number of patient-risk years [b]		12.97	11.57	24.54	6.47	1.79	8.26
Exacerbations requiring oral steroid dose/systemic corticosteroid use							
Patients with at least one exacerbation (n [%])	Yes	7 (46.7)	6 (46.2)	13 (46.4)	4 (50.0)	2 (66.7)	6 (54.5)
	No	8 (53.3)	7 (53.8)	15 (53.6)	4 (50.0)	1 (33.3)	5 (45.5)
Total number of exacerbations		28	13	41	25	5	30
Total number of exacerbations/patient-treatment year		2.00	1.07	1.57	3.39	2.43	3.18
Total days of exacerbations		179	97	276	158	64	222
Total number of patient-risk years [b]		12.97	11.57	24.54	6.47	1.79	8.26
Exacerbations requiring emergency room/urgent care visit							
Patients with at least one exacerbation (n [%])	Yes	2 (13.3)	6 (46.2)	8 (28.6)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (9.1)
	No	13 (86.7)	7 (53.8)	20 (71.4)	8 (100.0)	2 (66.7)	10 (90.9)
Total number of exacerbations		2	8	10	0	2	2
Total number of exacerbations/patient-treatment year		0.14	0.66	0.38	0.00	0.97	0.21
Total days of exacerbations		14	60	74	0	26	26
Total number of patient-risk years [b]		12.97	11.57	24.54	6.47	1.79	8.26
Exacerbations requiring hospitalization							
Patients with at least one exacerbation (n [%])	Yes	1 (6.7)	2 (15.4)	3 (10.7)	0 (0.0)	2 (66.7)	2 (18.2)
	No	14 (93.3)	11 (84.6)	25 (89.3)	8 (100.0)	1 (33.3)	9 (81.8)
Total number of exacerbations		1	2	3	0	2	2

Event Event Details	Age 6 – 11 years			Age 6 – 14 years, Japan		
	Benra 10 mg/ W <35 kg (N=15)	Benra 30 mg/ W ≥35 kg (N=13)	Total (N=28)	Benra 10 mg/ W <35 kg (N=8)	Benra 30 mg/ W ≥35 kg (N=3)	Total (N=11)
Total number of exacerbations/patient-treatment year	0.07	0.17	0.11	0.00	0.97	0.21
Total days of exacerbations	11	14	25	0	50	50
Total number of patient-risk years [b]	12.97	11.57	24.54	6.47	1.79	8.26

Benra, benralizumab; EOT, end of treatment; N, number of patients in treatment group; n, number of patients included in analysis; W, weight.

[a] Total number of patient-treatment years was defined as from the time of first dose of study treatment to the date of the scheduled EOT for patients who completed study treatment or the earliest (last visit date after which an exacerbation could not be assessed, last study treatment date + 56 days) for those patients who prematurely discontinued study treatment.

[b] Total number of patient-risk years was defined as the total number of patient-treatment years minus the time during each exacerbation and the 7 days following each exacerbation in which a new exacerbation cannot occur.

Notes: Total days of exacerbations was the total over the number of exacerbations per patient. An asthma exacerbation was defined by a worsening of asthma requiring the use of systemic corticosteroids (or an increase in oral steroid dose for those already on systemic corticosteroids) and/or an emergency department visit requiring use of systemic corticosteroids and/or an in-patient hospitalization due to asthma. Only asthma exacerbations that met the protocol defined criteria were included. On-treatment period was defined as inclusive from the day of first dose of study treatment to the scheduled EOT for patients who completed study treatment, or the early discontinuation visit for those patients who prematurely discontinued study treatment. If both dates were missing, the earliest date (last study treatment date + 56 days, completion or withdrawal date) was utilised. Benra 30 mg/weight ≥35 kg cohort included Japanese patients aged 12 to 14 years who were given Benra 30 mg regardless of weight.

Source: Table 14.2.3.1.1, and Table 14.2.3.1.3, TATE CSR, Module 5.3.4.2.1

2.7.6.2.1.2.7 安全性

2.7.6.2.1.2.7.1 曝露状況

治験薬の曝露期間の平均値は、6～11 歳の全ての患者（28 例）と 6～14 歳の患者の 10 mg/35 kg 未満群で同程度であり、約 280 日（範囲：274～311 日）であった。また、これら全ての患者に治験薬が合計 7 回投与された。

日本人患者では、30 mg/35 kg 以上群の 3 例中 1 例（33.3%）が 3 回の治験薬投与を受けた後、治験を中止した。当該患者以外の全ての患者は合計 7 回の治験薬投与を受けた。したがって、日本人患者では、外国人患者（6～11 歳）と比較して、治験薬曝露期間の平均値が短く、投与群／体重群間で異なっていた（10 mg/35 kg 未満群 279.6 日、30 mg/35 kg 以上群 206.7 日）。

全体として、各投与群／体重群間で治験薬の曝露状況に顕著な違いは認められなかった。

2.7.6.2.1.2.7.2 有害事象

2.7.6.2.1.2.7.2.1 有害事象の発現状況

本試験における有害事象の発現患者数の要約を表 11 に、発現件数の要約を表 12 に示す。

6～14 歳の患者全体では、10 mg/35 kg 未満群で 15 例中 13 例（86.7%）、30 mg/35 kg 以上群で 15 例中 11 例（73.3%）に有害事象が発現した。有害事象の発現状況に意味のある傾向は認められなかった。

本試験では、死亡又は治験薬投与中止に至った有害事象は発現しなかった。

6～11 歳の患者 28 例のうち 22 例（78.6%）に 76 件の有害事象が発現した。そのうち 3 例（10.7%）に 3 件の重篤な有害事象が発現した。内訳は、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 件であった。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、そのうちの 2 例（18.2%）に 3 件の重篤な有害事象が発現した。

本試験において、いずれかの群で 2 例以上の患者に発現した有害事象を表 13 に示す。また、本試験で発現した全ての有害事象を表 15（6～11 歳の患者）、表 16（6～14 歳の患者）及び表 17（6～14 歳の日本人患者）に示す。

6～14 歳の患者全体では、SOC「感染症および寄生虫症」の有害事象が最も多く発現した。当該 SOC の事象は、6～11 歳の患者では 10 mg/35 kg 未満群の 12 例（80.0%）、30 mg/35 kg 以上群の 6 例（42.6%）に発現し、6～14 歳の日本人患者では、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。

PT別では上咽頭炎が最も多く、6～11歳の5例（17.9%）、6～14歳の日本人患者の6例（54.5%）に発現した。次いで、発熱が多く、それぞれ4例（14.3%）、3例（27.3%）に発現した。6～11歳の患者ではウイルス性上気道感染が4例（14.3%）に発現したが、6～14歳の日本人患者では発現しなかった。また、喘息が 6～11 歳の 3 例（10.7%）、6～14 歳の日本人患者の 2 例（18.2%）に発現した。

表 11　　有害事象の発現例数（TATE 試験、安全性解析対象集団）

AE category	Number of patients (%)								
	Age 6 – 11 years			Age 6 – 14 years			Age 6 – 14 years, Japan		
	Benra 10 mg/ W <35 kg (N=15)	Benra 30 mg/ W ≥35 kg (N=13)	Total (N=28)	Benra 10 mg/ W <35 kg (N=15)	Benra 30 mg/ W ≥35 kg (N=15)	Total (N=30)	Benra 10 mg/ W <35 kg (N=8)	Benra 30 mg/ W ≥35 kg (N=3)	Total (N=11)
Any AE	13 (86.7)	9 (69.2)	22 (78.6)	13 (86.7)	11 (73.3)	24 (80.0)	8 (100.0)	3 (100.0)	11 (100.0)
Any AE with outcome of death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Any SAE (including events with outcome of death)	1 (6.7)	2 (15.4)	3 (10.7)	1 (6.7)	4 (26.7)	5 (16.7)	0 (0.0)	2 (66.7)	2 (18.2)
Any AE leading to discontinuation of IP	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE, Adverse event; Benra, benralizumab; IP, investigational product; N, number of patients in treatment group; SAE, serious AE; W, weight.
Note: An AE during the on-study period was defined as that with an onset date between the date of first dose of study treatment and study completion or withdrawal date, inclusive. Patients with multiple events in the same category were counted only once in that category. Patients with events in more than 1 category were counted once in each of those categories.
Benra 30 mg/W ≥ 35 kg group includes Japanese patients aged 12 to 14 years who were given benralizumab 30 mg regardless of weight.
Source: Table 14.3.2.1.1, Table 14.3.2.1.2, and Table 14.3.2.1.3, TATE CSR, Module 5.3.4.2.1

表 12　　有害事象の発現件数（TATE 試験、安全性解析対象集団）

AE category	Number of Adverse Events[a]								
	Age 6 – 11 years			Age 6 – 14 years			Age 6 – 14 years, Japan		
	Benra 10 mg/ W <35 kg (N=15)	Benra 30 mg/ W ≥35 kg (N=13)	Total (N=28)	Benra 10 mg/ W <35 kg (N=15)	Benra 30 mg/ W ≥35 kg (N=15)	Total (N=30)	Benra 10 mg/ W <35 kg (N=8)	Benra 30 mg/ W ≥35 kg (N=3)	Total (N=11)
All AE	47	29	76	47	56	103	35	29	64
All AE with outcome of death	0	0	0	0	0	0	0	0	0
All SAE (including events with outcome of death)	1	2	3	1	5	6	0	3	3

AE category	Number of Adverse Events[a]								
	Age 6 – 11 years			Age 6 – 14 years			Age 6 – 14 years, Japan		
	Benra 10 mg/ W <35 kg (N=15)	Benra 30 mg/ W ≥35 kg (N=13)	Total (N=28)	Benra 10 mg/ W <35 kg (N=15)	Benra 30 mg/ W ≥35 kg (N=15)	Total (N=30)	Benra 10 mg/ W <35 kg (N=8)	Benra 30 mg/ W ≥35 kg (N=3)	Total (N=11)
All AE leading to discontinuation of IP	0	0	0	0	0	0	0	0	0

AE, Adverse event; Benra, benralizumab; IP, investigational product; N, number of patients in treatment group; SAE, serious AE; W, weight.
[a] Multiple events in the same category were counted multiple times in that category. Multiple events belonging to more than one category were counted multiple times in each of those categories.
Note: An AE during the on-study period was defined as that with an onset date between the date of first dose of study treatment and study completion or withdrawal date, inclusive.
Benra 30 mg/W ≥ 35 kg group includes Japanese patients aged 12 to 14 years who were given benralizumab 30 mg regardless of weight.
Source: Table 14.3.2.2.1, Table 14.3.2.2.2, and Table 14.3.2.2.3, TATE CSR, Module 5.3.4.2.1

表 13　　いずれかの群で 2 例以上に発現した PT 別の有害事象（TATE 試験、安全性解析対象集団）

Preferred term	Number of patients (%)								
	Age 6 – 11 years			Age 6 – 14 years			Age 6 – 14 years, Japan		
	Benra 10 mg/ W<35 kg (N=15)	Benra 30 mg/ W≥35 kg (N=13)	Total (N=28)	Benra 10 mg/ W<35 kg (N=15)	Benra 30 mg/ W≥35 kg (N=15)	Total (N=30)	Benra 10 mg/ W<35 kg (N=8)	Benra 30 mg/ W≥35 kg (N=3)	Total (N=11)
Patients with any AE[a]	13 (86.7)	9 (69.2)	22 (78.6)	13 (86.7)	11 (73.3)	24 (80.0)	8 (100.0)	3 (100.0)	11 (100.0)
上咽頭炎	4 (26.7)	1 (7.7)	5 (17.9)	4 (26.7)	2 (13.3)	6 (20.0)	4 (50.0)	2 (66.7)	6 (54.5)
発熱	3 (20.0)	1 (7.7)	4 (14.3)	3 (20.0)	1 (6.7)	4 (13.3)	3 (37.5)	0 (0.0)	3 (27.3)
ウイルス性上気道感染	2 (13.3)	2 (15.4)	4 (14.3)	2 (13.3)	2 (13.3)	4 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喘息	1 (6.7)	2 (15.4)	3 (10.7)	1 (6.7)	4 (26.7)	5 (16.7)	0 (0.0)	2 (66.7)	2 (18.2)
COVID-19	1 (6.7)	2 (15.4)	3 (10.7)	1 (6.7)	2 (13.3)	3 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	0 (0.0)	3 (23.1)	3 (10.7)	0 (0.0)	3 (20.0)	3 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	2 (13.3)	1 (7.7)	3 (10.7)	2 (13.3)	1 (6.7)	3 (10.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (9.1)

Preferred term	Number of patients (%)								
	Age 6 – 11 years			Age 6 – 14 years			Age 6 – 14 years, Japan		
	Benra 10 mg/ W<35 kg (N=15)	Benra 30 mg/ W≥35 kg (N=13)	Total (N=28)	Benra 10 mg/ W<35 kg (N=15)	Benra 30 mg/ W≥35 kg (N=15)	Total (N=30)	Benra 10 mg/ W<35 kg (N=8)	Benra 30 mg/ W≥35 kg (N=3)	Total (N=11)
動物アレルギー	1 (6.7)	1 (7.7)	2 (7.1)	1 (6.7)	1 (6.7)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (7.1)	2 (13.3)	1 (6.7)	3 (10.0)	2 (25.0)	1 (33.3)	3 (27.3)
湿疹	1 (6.7)	1 (7.7)	2 (7.1)	1 (6.7)	1 (6.7)	2 (6.7)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (9.1)
四肢痛	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (7.1)	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (6.7)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (9.1)
副鼻腔炎	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (7.1)	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (6.7)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (9.1)
蕁麻疹	1 (6.7)	1 (7.7)	2 (7.1)	1 (6.7)	2 (13.3)	3 (10.0)	1 (12.5)	2 (66.7)	3 (27.3)
嘔吐	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (7.1)	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (6.7)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (9.1)
下痢	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (3.6)	0 (0.0)	2 (13.3)	2 (6.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (9.1)
咽頭炎	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (6.7)	1 (6.7)	2 (6.7)	1 (12.5)	1 (33.3)	2 (18.2)
肺炎	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (3.6)	0 (0.0)	2 (13.3)	2 (6.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (9.1)

AE, Adverse event; Benra, benralizumab; COVID, coronavirus disease; N, number of patients in treatment group; W, weight.

[a] Each patient was counted only once within a treatment group in this overall summary.

Note: Number (%) of patients with AEs, presented by descending frequency order for preferred term, according to the overall treatment group (Age 6-11 years). Patients with multiple events in the same preferred term were counted only once in that preferred term. Patients with events in more than 1 preferred term were counted once in each of those preferred terms. MedDRA/J version 25.0.

AEs during the on-study period are defined as those with an onset date between the date of first dose of study treatment and study completion or withdrawal date, inclusive.

Source: Table 14.3.2.4.1, Table 14.3.2.4.2, Table 14.3.2.4.3 and Table 14.3.2.3.3, TATE CSR, Module 5.3.4.2.1

2.7.6.2.1.2.7.2.2 治験薬に関連すると判断された有害事象

本試験で発現した全ての治験薬に関連すると判断された有害事象を表 18（6～11 歳の患者）、表 19（6～14 歳の患者）及び表 20（6～14 歳の日本人患者）に示す。

6～11 歳の患者では、10 mg/35 kg 未満群の 3 例及び 30 mg/35 kg 以上群の 1 例の合計 4 例（14.3%）に治験薬に関連すると判断された有害事象が発現した。6～14 歳の日本人患者では、10 mg/35 kg 未満群の 2 例（18.2%）に治験薬に関連すると判断された有害事象が発現した。

2.7.6.2.1.2.7.2.3 重症度別の有害事象

6～14 歳の患者全体で発現した有害事象の大部分は、軽度又は中等度であった。6～11 歳の患者では、10 mg/35 kg 未満群の 1 例（6.7%）及び 30 mg/35 kg 以上群の 2 例（15.4%）に重度の有害事象が発現した。6～14 歳の日本人患者では、30 mg/35 kg 以上群の 2 例（18.2%）に重度の有害事象が発現した（TATE 試験治験総括報告書 Table 14.3.2.6.1、Table 14.3.2.6.3 を参照）。

2.7.6.2.1.2.7.2.4 死亡及び重篤な有害事象

本試験で発現した重篤な有害事象を表 14 に示す。

本試験では死亡に至った有害事象は発現しなかった。

6～11 歳の患者 28 例のうち、3 例（10.7%）に重篤な有害事象として喘息増悪が 3 件発現した。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定され、回復した。日本人患者 11 例のうち、12～14 歳の 2 例（18.2%）に重篤な有害事象として喘息増悪が 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。

表 14　　重篤な有害事象の発現状況一患者ごとの詳細（TATE 試験、安全性解析対象集団）

Patient's Treatment/ weight group	Patient's Sex	Patient's Age (Y)[a]	Patient's Country	AE (PT)	Time from start of treatment to onset of AE (days)	Time from last dose prior to AE start date (days)[b]	Time from start of treatment to becoming serious (days)	Outcome	Action taken (with IP)	Reasonable possibility AE causality related to IP[c]
Benra. 10 mg/weight < 35 kg	M	[redacted]	United States	喘息	73	-	73	Recovered/resolved	Dose not changed	No
Benra. 30 mg/weight ≥ 35 kg	F	1[redacted]	Japan	喘息	190	-	190	Recovered/resolved	Dose not changed	No
				身体症状症	313	33	313	Not recovered/ Not resolved	N/A	No
Benra. 30 mg/weight ≥ 35 kg	F	1[redacted]	Japan	喘息	31	-	31	Recovered/resolved	Dose not changed	No
Benra. 30 mg/weight ≥ 35 kg	F	[redacted]	United States	喘息	324	48	324	Recovered/resolved	N/A	No
Benra. 30 mg/weight ≥ 35 kg	M	1[redacted]	United States	喘息	141	-	141	Recovered/resolved	Dose not changed	No

AE, Adverse event; Benra, Benralizumab; F, female; IP, investigational product; M, male; N/A, not applicable; PT, preferred term; Y, years.
a　Age at study entry.
b　Calculated for AEs starting after the discontinuation of the investigational product.
c　As assessed by the investigator.
Note: An SAE during the on-study period is defined as that with an onset date between the date of first dose of study treatment and study completion or withdrawal date, inclusive. Benra 30 mg/weight ≥35 kg group includes Japanese patients with age 12 to 14 years who were given Benra 30 mg regardless of weight. MedDRA/J Version 25.0.
Source: Table 14.3.4.4, TATE CSR, Module 5.3.4.2.1

2.7.6.2.1.2.7.2.5 治験薬投与の中止に至った有害事象

本試験では、治験薬の投与中止に至った有害事象は発現しなかった。

2.7.6.2.1.2.7.2.6 注目すべき有害事象

本試験では、SOC「感染症および寄生虫症」の重篤な有害事象は発現しなかった。

湿疹が 2 例に、アトピー性皮膚炎が 1 例に、また、蕁麻疹が 3 例に発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、有害事象としての過敏症には特定の傾向は認められなかった。

軽度の注射部位反応が日本人患者 1 例に 2 件発現し、治験薬に関連すると判断されたが、有害事象としての注射部位反応に特定の傾向は認められなかった。

2.7.6.2.1.2.7.2.7 COVID-19 に関連した有害事象

本試験は、COVID-19 のパンデミック下で実施された。6～14 歳の患者全体で 4 例に COVID-19 に関連した有害事象が発現した。いずれの事象も重篤なものではなく、全て回復した。

COVID-19 のパンデミックは、安全性の結果の解釈に影響を及ぼさなかった。

2.7.6.2.1.2.7.3 臨床検査、バイタルサイン、心電図等の結果

全体として、臨床検査、バイタルサイン及び心電図の結果に、臨床的に意味のある変動は認められなかった。

2.7.6.2.1.3 結論

- PK の主要評価項目に関して、ベンラリズマブへの曝露は、予測どおり 30 mg/35 kg 以上群の方が 10 mg/35 kg 未満群より大きかった。両群とも、血清中ベンラリズマブは Day 7 に、C_{max} に到達した。
- 末梢血中好酸球のほぼ完全な除去という予測された PD 効果が、最初の測定時点（Week 4）から両群でみられ、治験薬投与期間中維持された。
- 肺機能、喘息症状及びその他の喘息コントロール指標にある程度の改善がみられ、この改善は 30 mg/35 kg 以上群の方がより一貫して認められた。10 mg/35 kg 未満群は、30 mg/35 kg 以上群と比較して、ベースラインでの肺機能の状態が良好であったことから、改善の余地が小さかったことに注意する必要がある。
- ADA 及び nAb の発現割合は、過去のベンラリズマブの喘息の試験でみられたものと一致していた。ADA 陽性及び nAb 陽性の患者では、血中好酸球数はベースラインへのある程度の回帰がみられた。患者数は限られていたが、ADA の安全性への影響を示すエビデンスは見出されなかった。
- ベンラリズマブは概して安全で忍容性が高く、安全性に関する新たな知見は認められなかった。安全性データは、ベンラリズマブの既知の安全性プロファイルと一致していた。

2.7.6.2.1.4　付録

表 15　　SOC 及び PT 別の全ての有害事象（TATE 試験、安全性解析対象集団、6～11 歳の患者）

	Number (%) of patients		
System organ class/Preferred term	Benra 10 mg/ weight < 35 kg (N=15)	Benra 30 mg/ weight >= 35 kg (N=13)	Total (N=28)
Patients with any AE[a]	13 (86.7)	9 (69.2)	22 (78.6)
感染症および寄生虫症	12 (80.0)	6 (46.2)	18 (64.3)
上咽頭炎	4 (26.7)	1 (7.7)	5 (17.9)
ウイルス性上気道感染	2 (13.3)	2 (15.4)	4 (14.3)
COVID-19	1 (6.7)	2 (15.4)	3 (10.7)
副鼻腔炎	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (7.1)
無症候性 COVID-19	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.6)
細菌性気管支炎	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (3.6)
胃腸炎	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.6)
口腔ヘルペス	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.6)
咽頭炎	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.6)
レンサ球菌性咽頭炎	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (3.6)
肺炎	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (3.6)
皮膚カンジダ	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (3.6)
レンサ球菌感染	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (40.0)	1 (7.7)	7 (25.0)
発熱	3 (20.0)	1 (7.7)	4 (14.3)
悪寒	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.6)
疲労	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.6)
注射部位反応	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.6)
ワクチン接種部位疼痛	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.6)

System organ class/Preferred term	Number (%) of patients Benra 10 mg/ weight < 35 kg (N=15)	Benra 30 mg/ weight >= 35 kg (N=13)	Total (N=28)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (13.3)	5 (38.5)	7 (25.0)
喘息	1 (6.7)	2 (15.4)	3 (10.7)
咳嗽	0 (0.0)	3 (23.1)	3 (10.7)
鼻閉	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (3.6)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (3.6)
鼻漏	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (3.6)
上気道咳症候群	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.6)
喘鳴	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (3.6)
胃腸障害	4 (26.7)	2 (15.4)	6 (21.4)
便秘	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (7.1)
嘔吐	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (7.1)
上腹部痛	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (3.6)
齲歯	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.6)
下痢	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (3.6)
消化不良	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (3.6)
皮膚および皮下組織障害	3 (20.0)	3 (23.1)	6 (21.4)
湿疹	1 (6.7)	1 (7.7)	2 (7.1)
蕁麻疹	1 (6.7)	1 (7.7)	2 (7.1)
皮脂欠乏症	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.6)
アトピー性皮膚炎	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (3.6)
免疫系障害	2 (13.3)	1 (7.7)	3 (10.7)
動物アレルギー	1 (6.7)	1 (7.7)	2 (7.1)
免疫反応	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.6)

System organ class/Preferred term	Number (%) of patients		
	Benra 10 mg/ weight < 35 kg (N=15)	Benra 30 mg/ weight >= 35 kg (N=13)	Total (N=28)
傷害、中毒および処置合併症	3 (20.0)	0 (0.0)	3 (10.7)
挫傷	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.6)
手骨折	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.6)
交通事故	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.6)
神経系障害	2 (13.3)	1 (7.7)	3 (10.7)
頭痛	2 (13.3)	1 (7.7)	3 (10.7)
筋骨格系および結合組織障害	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (7.1)
四肢痛	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (7.1)

AE = Adverse event. Benra = Benralizumab. N = Number of patients in treatment group.

[a] Each patient is counted only once within a treatment group in this overall summary.

AEs during the on-study period are defined as those with an onset date between the date of first dose of study treatment and study completion or withdrawal date, inclusive.

Number (%) of patients with AEs, sorted on descending frequency order for system organ class and descending frequency for preferred term within a system organ class according to the overall treatment group.

Patients with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term. Patients with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.

Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).

MedDRA/J version 25.0.

Source: Table 14.3.2.3.1, TATE CSR, Module 5.3.4.2.1

表 16　　SOC 及び PT 別の全ての有害事象（TATE 試験、安全性解析対象集団、6～14 歳の患者）

	Number (%) of patients		
System organ class/Preferred term	Benra 10 mg/ weight < 35 kg (N=15)	Benra 30 mg/ weight >= 35 kg (N=15)	Total (N=30)
Patients with any AE[a]	13 (86.7)	11 (73.3)	24 (80.0)
感染症および寄生虫症	12 (80.0)	8 (53.3)	20 (66.7)
上咽頭炎	4 (26.7)	2 (13.3)	6 (20.0)
ウイルス性上気道感染	2 (13.3)	2 (13.3)	4 (13.3)
COVID-19	1 (6.7)	2 (13.3)	3 (10.0)
咽頭炎	1 (6.7)	1 (6.7)	2 (6.7)
肺炎	0 (0.0)	2 (13.3)	2 (6.7)
副鼻腔炎	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (6.7)
無症候性 COVID-19	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.3)
気管支炎	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.3)
細菌性気管支炎	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.3)
胃腸炎	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.3)
口腔ヘルペス	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.3)
レンサ球菌性咽頭炎	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.3)
皮膚カンジダ	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.3)
レンサ球菌感染	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (13.3)	7 (46.7)	9 (30.0)
喘息	1 (6.7)	4 (26.7)	5 (16.7)
咳嗽	0 (0.0)	3 (20.0)	3 (10.0)
無気肺	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.3)
慢性気管支炎	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.3)
過換気	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.3)
鼻閉	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.3)

System organ class/Preferred term	Number (%) of patients		
	Benra 10 mg/ weight < 35 kg (N=15)	Benra 30 mg/ weight >= 35 kg (N=15)	Total (N=30)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.3)
鼻漏	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.3)
上気道咳症候群	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.3)
喘鳴	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.3)
胃腸障害	4 (26.7)	4 (26.7)	8 (26.7)
便秘	2 (13.3)	1 (6.7)	3 (10.0)
下痢	0 (0.0)	2 (13.3)	2 (6.7)
嘔吐	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (6.7)
腹痛	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.3)
上腹部痛	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.3)
齲歯	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.3)
消化不良	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.3)
胃炎	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.3)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.3)
皮膚および皮下組織障害	3 (20.0)	5 (33.3)	8 (26.7)
蕁麻疹	1 (6.7)	2 (13.3)	3 (10.0)
湿疹	1 (6.7)	1 (6.7)	2 (6.7)
皮脂欠乏症	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.3)
アトピー性皮膚炎	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.3)
皮下出血	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (40.0)	1 (6.7)	7 (23.3)
発熱	3 (20.0)	1 (6.7)	4 (13.3)
悪寒	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.3)

System organ class/Preferred term	Number (%) of patients		
	Benra 10 mg/ weight < 35 kg (N=15)	Benra 30 mg/ weight >= 35 kg (N=15)	Total (N=30)
疲労	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.3)
注射部位反応	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.3)
ワクチン接種部位疼痛	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.3)
傷害、中毒および処置合併症	3 (20.0)	1 (6.7)	4 (13.3)
挫傷	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.3)
手骨折	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.3)
靭帯断裂	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.3)
交通事故	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.3)
免疫系障害	2 (13.3)	1 (6.7)	3 (10.0)
動物アレルギー	1 (6.7)	1 (6.7)	2 (6.7)
免疫反応	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.3)
神経系障害	2 (13.3)	1 (6.7)	3 (10.0)
頭痛	2 (13.3)	1 (6.7)	3 (10.0)
筋骨格系および結合組織障害	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (6.7)
四肢痛	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (6.7)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.3)
貧血	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.3)
心臓障害	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.3)
動悸	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.3)

System organ class/Preferred term	Number (%) of patients		
	Benra 10 mg/ weight < 35 kg (N=15)	Benra 30 mg/ weight >= 35 kg (N=15)	Total (N=30)
臨床検査	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.3)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.3)
便潜血陽性	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.3)
精神障害	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.3)
うつ病	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.3)
パニック発作	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.3)
身体症状症	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.3)

AE = Adverse event. Benra = Benralizumab. N = Number of patients in treatment group.

[a] Each patient is counted only once within a treatment group in this overall summary.

AEs during the on-study period are defined as those with an onset date between the date of first dose of study treatment and study completion or withdrawal date, inclusive.

Number (%) of patients with AEs, sorted on descending frequency order for system organ class and descending frequency for preferred term within a system organ class according to the overall treatment group.

Patients with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term. Patients with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.

Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).

MedDRA/J version 25.0.

Benra 30 mg/weight >= 35 kg group includes Japanese patients aged 12 to 14 years who were given Benra 30 mg regardless of weight.

Source: Table 14.3.2.3.2, TATE CSR, Module 5.3.4.2.1

表 17　　SOC 及び PT 別の全ての有害事象（TATE 試験、安全性解析対象集団、6～14 歳の日本人患者）

	Number (%) of patients		
System organ class/Preferred term	Benra 10 mg/ weight < 35 kg (N=8)	Benra 30 mg/ weight >= 35 kg (N=3)	Total (N=11)
Patients with any AE[a]	8 (100.0)	3 (100.0)	11 (100.0)
感染症および寄生虫症	7 (87.5)	3 (100.0)	10 (90.9)
上咽頭炎	4 (50.0)	2 (66.7)	6 (54.5)
咽頭炎	1 (12.5)	1 (33.3)	2 (18.2)
気管支炎	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (9.1)
胃腸炎	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (9.1)
口腔ヘルペス	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (9.1)
肺炎	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (9.1)
副鼻腔炎	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (9.1)
レンサ球菌感染	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (9.1)
皮膚および皮下組織障害	3 (37.5)	3 (100.0)	6 (54.5)
蕁麻疹	1 (12.5)	2 (66.7)	3 (27.3)
皮脂欠乏症	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (9.1)
湿疹	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (9.1)
皮下出血	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (9.1)
胃腸障害	3 (37.5)	2 (66.7)	5 (45.5)
便秘	2 (25.0)	1 (33.3)	3 (27.3)
腹痛	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (9.1)
齲歯	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (9.1)
下痢	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (9.1)
胃炎	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (9.1)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (9.1)

System organ class/Preferred term	Number (%) of patients Benra 10 mg/ weight < 35 kg (N=8)	Benra 30 mg/ weight >= 35 kg (N=3)	Total (N=11)
嘔吐	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (9.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (62.5)	0 (0.0)	5 (45.5)
発熱	3 (37.5)	0 (0.0)	3 (27.3)
悪寒	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (9.1)
注射部位反応	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (9.1)
ワクチン接種部位疼痛	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (9.1)
傷害、中毒および処置合併症	3 (37.5)	1 (33.3)	4 (36.4)
挫傷	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (9.1)
手骨折	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (9.1)
靭帯断裂	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (9.1)
交通事故	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (9.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (12.5)	2 (66.7)	3 (27.3)
喘息	0 (0.0)	2 (66.7)	2 (18.2)
無気肺	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (9.1)
慢性気管支炎	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (9.1)
過換気	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (9.1)
上気道咳症候群	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (9.1)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (9.1)
貧血	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (9.1)
心臓障害	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (9.1)
動悸	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (9.1)

System organ class/Preferred term	Number (%) of patients		
	Benra 10 mg/ weight < 35 kg (N=8)	Benra 30 mg/ weight >= 35 kg (N=3)	Total (N=11)
免疫系障害	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (9.1)
免疫反応	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (9.1)
臨床検査	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (9.1)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (9.1)
便潜血陽性	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (9.1)
筋骨格系および結合組織障害	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (9.1)
四肢痛	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (9.1)
神経系障害	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (9.1)
頭痛	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (9.1)
精神障害	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (9.1)
うつ病	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (9.1)
パニック発作	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (9.1)
身体症状症	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (9.1)

AE = Adverse event. Benra = Benralizumab. N = Number of patients in treatment group.

[a] Each patient is counted only once within a treatment group in this overall summary.

AEs during the on-study period are defined as those with an onset date between the date of first dose of study treatment and study completion or withdrawal date, inclusive.

Number (%) of patients with AEs, sorted on descending frequency order for system organ class and descending frequency for preferred term within a system organ class according to the overall treatment group.

Patients with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term. Patients with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.

Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).

MedDRA/J version 25.0.

Benra 30 mg/weight >= 35 kg group includes Japanese patients aged 12 to 14 years who were given Benra 30 mg regardless of weight.

Source: Table 14.3.2.3.3, TATE CSR, Module 5.3.4.2.1

表 18　　PT 別の因果関係別有害事象（TATE 試験、安全性解析対象集団、6～11 歳の患者）

	Number (%) of patients[a]					
	Benra 10 mg/ weight < 35 kg (N=15)		Benra 30 mg/ weight >= 35 kg (N=13)		Total (N=28)	
	Assessed causality		Assessed causality		Assessed causality	
Preferred term[c]	Not related	Related	Not related	Related	Not related	Related
Patients with any AE[b]	10 (66.7)	3 (20.0)	8 (61.5)	1 (7.7)	18 (64.3)	4 (14.3)
上咽頭炎	4 (26.7)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	5 (17.9)	0 (0.0)
発熱	3 (20.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	4 (14.3)	0 (0.0)
ウイルス性上気道感染	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (15.4)	0 (0.0)	4 (14.3)	0 (0.0)
喘息	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (15.4)	0 (0.0)	3 (10.7)	0 (0.0)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (23.1)	0 (0.0)	3 (10.7)	0 (0.0)
COVID-19	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (15.4)	0 (0.0)	3 (10.7)	0 (0.0)
頭痛	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (7.7)	0 (0.0)	2 (7.1)	1 (3.6)
動物アレルギー	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	2 (7.1)	0 (0.0)
便秘	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.1)	0 (0.0)
湿疹	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	2 (7.1)	0 (0.0)
四肢痛	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.1)	0 (0.0)
副鼻腔炎	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.1)	0 (0.0)
蕁麻疹	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	2 (7.1)	0 (0.0)
嘔吐	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.1)	0 (0.0)
上腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)
皮脂欠乏症	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)
無症候性 COVID-19	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)
細菌性気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)
悪寒	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)
挫傷	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)
齲歯	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)

	Number (%) of patients[a]					
	Benra 10 mg/ weight < 35 kg (N=15)		Benra 30 mg/ weight >= 35 kg (N=13)		Total (N=28)	
	Assessed causality		Assessed causality		Assessed causality	
Preferred term[c]	Not related	Related	Not related	Related	Not related	Related
アトピー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)
消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (3.6)
疲労	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
胃腸炎	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)
手骨折	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)
免疫反応	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)
注射部位反応	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
鼻閉	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)
咽頭炎	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)
レンサ球菌性咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)
鼻漏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)
交通事故	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)
皮膚カンジダ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)
レンサ球菌感染	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)
上気道咳症候群	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)
ワクチン接種部位疼痛	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)
喘鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)

AE = Adverse event. Benra = Benralizumab. N = Number of patients in treatment group.

[a] Each patient is represented by the maximum reported causality for each preferred term. Patients with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.

[b] Each patient is counted only once within a treatment group in this overall summary.

[c] Number (%) of patients with AEs, sorted on descending frequency order for preferred term according to the overall treatment group.
AEs during the on-study period are defined as those with an onset date between the date of first dose of study treatment and study completion or withdrawal date, inclusive.
MedDRA/J version 25.0.
Source: Table 14.3.2.5.1, TATE CSR, Module 5.3.4.2.1

表 19　　PT 別の因果関係別有害事象（TATE 試験、安全性解析対象集団、6～14 歳の患者）

	Number (%) of patients[a]					
	Benra 10 mg/ weight < 35 kg (N=15)		Benra 30 mg/ weight >= 35 kg (N=15)		Total (N=30)	
	Assessed causality		Assessed causality		Assessed causality	
Preferred term[c]	Not related	Related	Not related	Related	Not related	Related
Patients with any AE[b]	10 (66.7)	3 (20.0)	10 (66.7)	1 (6.7)	20 (66.7)	4 (13.3)
上咽頭炎	4 (26.7)	0 (0.0)	2 (13.3)	0 (0.0)	6 (20.0)	0 (0.0)
喘息	1 (6.7)	0 (0.0)	4 (26.7)	0 (0.0)	5 (16.7)	0 (0.0)
発熱	3 (20.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	4 (13.3)	0 (0.0)
ウイルス性上気道感染	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (13.3)	0 (0.0)	4 (13.3)	0 (0.0)
便秘	2 (13.3)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	3 (10.0)	0 (0.0)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (20.0)	0 (0.0)	3 (10.0)	0 (0.0)
COVID-19	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (13.3)	0 (0.0)	3 (10.0)	0 (0.0)
頭痛	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (6.7)	1 (3.3)
蕁麻疹	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (13.3)	0 (0.0)	3 (10.0)	0 (0.0)
動物アレルギー	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)
湿疹	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)
四肢痛	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)
咽頭炎	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)
副鼻腔炎	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)
嘔吐	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
上腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
皮脂欠乏症	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)

	Number (%) of patients[a]					
	Benra 10 mg/ weight < 35 kg (N=15)		Benra 30 mg/ weight >= 35 kg (N=15)		Total (N=30)	
	Assessed causality		Assessed causality		Assessed causality	
Preferred term[c]	Not related	Related	Not related	Related	Not related	Related
無症候性 COVID-19	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
無気肺	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
細菌性気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
慢性気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
悪寒	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
挫傷	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
齲歯	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
うつ病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
アトピー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.3)
疲労	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
胃腸炎	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
皮下出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
手骨折	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
過換気	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
免疫反応	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
注射部位反応	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
靭帯断裂	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
鼻閉	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
便潜血陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)

	Number (%) of patients[a]					
	Benra 10 mg/ weight < 35 kg (N=15)		Benra 30 mg/ weight >= 35 kg (N=15)		Total (N=30)	
	Assessed causality		Assessed causality		Assessed causality	
Preferred term[c]	Not related	Related	Not related	Related	Not related	Related
口腔ヘルペス	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
パニック発作	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
レンサ球菌性咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
鼻漏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
交通事故	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
皮膚カンジダ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
身体症状症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
レンサ球菌感染	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
上気道咳症候群	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
ワクチン接種部位疼痛	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
喘鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)

AE = Adverse event. Benra = Benralizumab. N = Number of patients in treatment group.

[a] Each patient is represented by the maximum reported causality for each preferred term. Patients with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.

[b] Each patient is counted only once within a treatment group in this overall summary.

[c] Number (%) of patients with AEs, sorted on descending frequency order for preferred term according to the overall treatment group.

AEs during the on-study period are defined as those with an onset date between the date of first dose of study treatment and study completion or withdrawal date, inclusive.
MedDRA/J version 25.0.

Benra 30 mg/weight >= 35 kg group includes Japanese patients aged 12 to 14 years who were given Benra 30 mg regardless of weight.
Source: Table 14.3.2.5.2, TATE CSR, Module 5.3.4.2.1

表 20　　PT 別の因果関係別有害事象（TATE 試験、安全性解析対象集団、6～14 歳の日本人患者）

	Number (%) of patients[a]					
	Benra 10 mg/ weight < 35 kg (N=8)		Benra 30 mg/ weight >= 35 kg (N=3)		Total (N=11)	
	Assessed causality		Assessed causality		Assessed causality	
Preferred term[c]	Not related	Related	Not related	Related	Not related	Related
Patients with any AE[b]	6 (75.0)	2 (25.0)	3 (100.0)	0 (0.0)	9 (81.8)	2 (18.2)
上咽頭炎	4 (50.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	6 (54.5)	0 (0.0)
便秘	2 (25.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	3 (27.3)	0 (0.0)
発熱	3 (37.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (27.3)	0 (0.0)
蕁麻疹	1 (12.5)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	3 (27.3)	0 (0.0)
喘息	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	2 (18.2)	0 (0.0)
咽頭炎	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	2 (18.2)	0 (0.0)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
皮脂欠乏症	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
無気肺	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
慢性気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
悪寒	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
挫傷	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
齲歯	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
うつ病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
湿疹	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
胃腸炎	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)

Preferred term[c]	Number (%) of patients[a]					
	Benra 10 mg/ weight < 35 kg (N=8)		Benra 30 mg/ weight >= 35 kg (N=3)		Total (N=11)	
	Assessed causality		Assessed causality		Assessed causality	
	Not related	Related	Not related	Related	Not related	Related
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
皮下出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
手骨折	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
頭痛	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
過換気	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
免疫反応	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
注射部位反応	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
靭帯断裂	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
便潜血陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
四肢痛	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
パニック発作	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
交通事故	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
副鼻腔炎	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
身体症状症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
レンサ球菌感染	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
上気道咳症候群	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
ワクチン接種部位疼痛	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
嘔吐	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)

AE = Adverse event. Benra = Benralizumab. N = Number of patients in treatment group.

[a] Each patient is represented by the maximum reported causality for each preferred term. Patients with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.

[b] Each patient is counted only once within a treatment group in this overall summary.

[c] Number (%) of patients with AEs, sorted on descending frequency order for preferred term according to the overall treatment group.
AEs during the on-study period are defined as those with an onset date between the date of first dose of study treatment and study completion or withdrawal date, inclusive.
MedDRA/J version 25.0.
Benra 30 mg/weight >= 35 kg group includes Japanese patients aged 12 to 14 years who were given Benra 30 mg regardless of weight.
Source: Table 14.3.2.5.3, TATE CSR, Module 5.3.4.2.1