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：■

2.5　臨床に関する概括評価
ベンラリズマブ（遺伝子組換え）

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

目次

標題ページ 1
目次 2
略語及び専門用語一覧表 5
主な用語の定義 7
2.5.1 製品開発の根拠 9
2.5.1.1 序文 9
2.5.1.2 科学的背景 10
2.5.1.2.1 EGPA の疾病負荷 10
2.5.1.2.2 既存の治療法及び医療上のアンメットニーズ 11
2.5.1.2.2.1 ステロイド及びその他の免疫抑制剤 12
2.5.1.2.2.2 生物学的製剤 12
2.5.1.2.3 開発の根拠 13
2.5.1.2.3.1 ベンラリズマブの作用機序 13
2.5.1.2.3.2 各疾患の臨床試験から得られたエビデンス 13
2.5.1.3 臨床開発プログラムの概要 14
2.5.1.4 規制当局のガイダンス及び規制当局との主な相談内容 16
2.5.1.5 医薬品の臨床試験の実施に関する基準の遵守 17
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 17
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 18
2.5.3.1 MANDARA 試験 18
2.5.3.1.1 薬物動態 18
2.5.3.1.1.1 母集団薬物動態解析 18
2.5.3.1.2 薬力学 19
2.5.3.1.3 免疫原性 19
2.5.3.1.4 推奨用法及び用量 19
2.5.3.2 AMES 試験 20
2.5.3.2.1 試験デザイン 20
2.5.3.2.2 薬物動態 20
2.5.3.2.3 薬力学 20
2.5.3.2.4 免疫原性 21
2.5.4 有効性の概括評価 21
2.5.4.1 デザイン特性 21
2.5.4.1.1 試験デザイン 21
2.5.4.1.2 対象患者集団 22
2.5.4.1.3 評価項目 23
2.5.4.1.4 用法及び用量の設定根拠 23
2.5.4.1.5 非劣性マージン及びプラセボとの間接比較の妥当性 24
2.5.4.1.6 治験実施計画書の改訂 25
2.5.4.1.7 統計解析方法 25

2.5.4.2 有効性の結果の評価 26
2.5.4.2.1 試験の実施 26
2.5.4.2.2 対象患者集団 26
2.5.4.2.3 メポリズマブと比較したベンラリズマブの有効性 27
2.5.4.2.3.1 寛解：主要評価項目 30
2.5.4.2.3.2 寛解の期間 33
2.5.4.2.3.3 再燃 33
2.5.4.2.3.4 OCS の減量 34
2.5.4.2.3.5 臨床的ベネフィット及び完全奏効（複合評価項目） 34
2.5.4.2.3.6 臓器障害、患者報告症状及び健康関連 QoL アウトカム 35
2.5.4.2.3.7 メポリズマブ対照群の成績 35
2.5.5 安全性の概括評価 36
2.5.5.1 MANDARA 試験 36
2.5.5.1.1 安全性データの収集及び解析 36
2.5.5.1.2 安全性の結果の評価 36
2.5.5.1.2.1 曝露状況 36
2.5.5.1.2.2 有害事象 37
2.5.5.1.2.3 その他の安全性情報 38
2.5.5.1.2.4 部分集団における安全性 39
2.5.5.1.2.5 安全性の補足データ 39
2.5.5.2 AMES 試験 39
2.5.5.2.1 安全性データの収集及び解析 39
2.5.5.2.2 安全性の結果の評価 40
2.5.5.2.2.1 曝露状況 40
2.5.5.2.2.2 人口統計学的特性 40
2.5.5.2.2.3 有害事象 40
2.5.5.3 市販後安全性報告 40
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 41
2.5.6.1 EGPA の病態と治療について 41
2.5.6.1.1 疾患又は病態 41
2.5.6.1.2 現在の治療法 41
2.5.6.2 EGPA 治療におけるベンラリズマブ投与のベネフィット 41
2.5.6.3 EGPA 治療におけるベンラリズマブ投与に伴うリスク 43
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 43
2.5.7 参考文献 45

表目次

表 1 臨床データパッケージ及び各試験の概要 15
表 2 FDA との主な相談内容の要約 16
表 3 有効性の主要評価項目及び副次的評価項目の結果の概要（最大の解析対象集団、MANDARA 試験） 28

表 4 有害事象の発現状況（二重盲検投与期、安全性解析集団、MANDARA 試験） . 37

図目次

図 1 試験デザイン（MANDARA 試験） 21
図 2 時点ごとの主要寛解を達成した被験者の割合－折れ線グラフ（最大の解析対象集団、MANDARA 試験） 30
図 3 部分集団別の主要評価項目のフォレストプロット（最大の解析対象集団、MANDARA 試験） 32
図 4 最初の EGPA 再燃までの期間の Kaplan-Meier 曲線（最大の解析対象集団、MANDARA 試験） 33
図 5 EGPA におけるベンラリズマブのベネフィット・リスクプロファイル 45

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	Asthma Control Questionnaire（喘息コントロール質問票）
ACQ-6	6-item Asthma control questionnaire omitting FEV_1 measurement（FEV_1 を除いた簡易版 ACQ）
ACR	American College of Rheumatology（米国リウマチ学会）
ADA	Antidrug antibody（抗薬物抗体）
ADCC	Antibody-dependent cellular cytotoxicity（抗体依存性細胞傷害）
AE	Adverse event（有害事象）
AI	Auto injector（オートインジェクター）
ANCA	Anti-neutrophil cytoplasmic antibody(ies)（抗好中球細胞質抗体）
APFS	Accessorized prefilled syringe（安全装置付きプレフィルドシリンジ）
AUC	Area under serum concentration-time curve（血清中濃度－時間曲線下面積）
AUC_{inf}	Area under serum concentration-time curve from zero to infinity（投与後 0 時間から無限大時間までの血清中濃度－時間曲線下面積）
AUC_{last}	Area under serum concentration-time curve from zero until the time of the last concentration above the limit of quantification（投与後 0 時間から定量可能であった最終採血時点までの血清中濃度－時間曲線下面積）
Benra	Benralizumab（ベンラリズマブ）
BMI	Body mass index（体格指数）
BVAS	Birmingham Vasculitis Activity Score（バーミンガム血管炎活動性スコア）
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use（欧州医薬品委員会）
CI	Confidence interval（信頼区間）
CL	Clearance（全身クリアランス）
CL/F	Apparent extravascular clearance（見かけの全身クリアランス）
C_{max}	Maximum observed serum concentration（最高血清中濃度）
COVID-19	Coronavirus infectious disease-2019（新型コロナウイルス感染症）
CSR	Clinical study report（治験総括報告書）
CV	Coefficient of variation（変動係数）
DB	Double-blind（二重盲検）
ECG	Electrocardiogram（心電図）
ECP	Eosinophil cationic protein（好酸球カチオンタンパク質）
EDN	Eosinophil-derived neurotoxin（好酸球由来神経毒）
EGPA	Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis（好酸球性多発血管炎性肉芽腫症）
EMA	European Medicines Agency（欧州医薬品庁）
EoT	End of treatment（治験薬投与終了）
EPX	Eosinophil peroxidase（好酸球ペルオキシダーゼ）
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database

略語及び専門用語	用語の説明
EULAR	European alliance of associations for rheumatology（欧州リウマチ学会）
Ev	Number of patients who met the criteria（規準を満たした例数）
Fc	Fragment crystallizable（結晶性フラグメント）
FcγR	Fcγ receptor（Fcγ 受容体）
FDA	Food and Drug Administration（米国食品医薬品局）
FEV_1	Forced expiratory volume in 1 second（1 秒量［1 秒間の努力呼気量］）
HES	Hypereosinophilic syndrome（好酸球増多症候群）
HR	Hazard ratio（ハザード比）
ICH	International Council for Harmonisation（医薬品規制調和国際会議）
IL-5	Interleukin-5（インターロイキン-5）
IL-5R	Interleukin-5 receptor（インターロイキン-5 受容体）
IL-5Rα	Interleukin-5 receptor alpha subunit（インターロイキン-5 受容体 α サブユニット）
IP	Investigational (medicinal) product（治験薬）
IV	Intravenous（静脈内）
MBP	Major basic protein（主要塩基性タンパク質）
MCID	Minimal clinically important difference（臨床的に意義のある最小差）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（ICH 国際医薬用語集）
Mepo	Mepolizumab（メポリズマブ）
MSM	Marginal standardisation method
nAb	Neutralizing antibody（中和抗体）
n	Number of patients in analysis（解析対象となる例数）
N	Number of patients in treatment group（投与群の例数）
NCT	National Clinical Trial
NI	Non-inferior/non-inferiority（非劣性）
NK	Natural killer（ナチュラルキラー）
OCS	Oral corticosteroid（経口ステロイドとして、プレドニゾロン相当量）
OLE	Open-label extension（非盲検継続投与）
OR	Odds ratio（オッズ比）
PD	Pharmacodynamic（薬力学）
PGIC	Patient Global Impression of Change（変化に関する患者の全般的印象度）
PGI-S	Patient Global Impression of Severity（重症度に関する患者の全般的印象度）
PK	Pharmacokinetic（薬物動態）
PPK	Population pharmacokinetic（母集団薬物動態）
Q4W	Every 4 weeks（4 週毎）
Q8W	Every 8 weeks（8 週毎）
QoL	Quality of life（生活の質）
RR	Rate ratio（率比）
SAE	Serious adverse event（重篤な有害事象）
SAP	Statistical analysis plan（統計解析計画書）

略語及び専門用語	用語の説明
SC	Subcutaneous（皮下）
SD	Standard deviation（標準偏差）
SF-36v2	Short Form 36-Item Health Survey Version 2（SF-36 健康調査第 2 版）
SNOT-22	Sino-Nasal Outcome Test-22（鼻副鼻腔炎テスト）
SSQ	Sino-nasal Symptoms Questionnaire（鼻副鼻腔症状質問票）
$t_{1/2}$	Terminal phase elimination half-life（終末相消失半減期）
t_{max}	Time of occurrence of maximum serum concentration（最高血清中濃度到達時間）
V	Visit (number)
VDI	Vasculitis Damage Index（血管炎障害指標）
V_z/F	Apparent volume of distribution at the elimination phase（終末相における見かけの分布容積）
WPAI-GH	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire－General Health（仕事の生産性及び活動障害に関する質問票－健康全般）

主な用語の定義

用語	用語の説明
主要寛解	BVAS が 0 かつ OCS 用量 4 mg/日以下
補助的寛解	BVAS が 0 かつ OCS 用量 7.5 mg/日以下
寛解の累計期間	0 週、0 週超 12 週未満、12 週以上 24 週未満、24 週以上 36 週未満、36 週以上の 5 つのカテゴリーに分類した、52 週間の二重盲検投与期間中の寛解の累計期間。被験者が寛解を達成し、その後のいずれかの来院時で BVAS が 1 となったが、4 mg/日又は 7.5 mg/日（評価する寛解の定義に基づく）超への OCS の増量、又はその他の重要な臨床的介入若しくは検査を必要としない場合、当該被験者は寛解を維持しているものと判断した。
持続的寛解	0 週、0 週超 12 週未満、12 週以上 24 週未満、24 週以上 36 週未満、36 週以上の 5 つのカテゴリーに分類した、52 週間の二重盲検投与期間中の中断のない最長寛解期間。被験者が寛解を達成し、その後のいずれかの来院時で BVAS が 1 となったが、4 mg/日又は 7.5 mg/日（評価する寛解の定義に基づく）超への OCS の増量、又はその他の重要な臨床的介入若しくは検査を必要としない場合、当該被験者は寛解を維持しているものと判断した。

用語	用語の説明
EGPA の再燃	EGPA の再燃は、前回来院時からの活動性疾患の悪化又は持続として、以下のように定義した。 • 活動性血管炎（BVAS が 0 超）、又は • ACQ-6 スコアの悪化（直近のスコアとの比較）を伴う、活動性喘息の症状及び／又は徴候、又は • 鼻副鼻腔症状に関する質問のうち 1 つ以上に悪化（直近の評価との比較）が認められた、活動性の鼻副鼻腔疾患 以下のいずれかを要するもの： • OCS の増量（プレドニゾロンの合計 1 日用量が 4 mg/日超）、又は • 免疫抑制剤の増量又は追加、又は • EGPA 悪化に関連する入院
臨床的ベネフィット／完全奏効	臨床的ベネフィットは、以下の基準のいずれかを満たす場合と定義した： • 二重盲検投与期のいずれかの時点における主要寛解 • Week 48 から 52 までに OCS 平均 1 日用量がベースラインから 50%以上減量 • 二重盲検投与期間中に EGPA 再燃なし 完全奏効は、上記の基準を全て満たす場合と定義した。 補助的寛解の定義についても同様の解析を反復して実施した。
メポリズマブ／ベンラリズマブ群	二重盲検投与期にメポリズマブ 300 mg Q4W 投与を受け、非盲検継続投与期にベンラリズマブ 30 mg Q4W 投与を受けた被験者

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 序文

ベンラリズマブ（ファセンラ®）は、標的細胞上のヒト IL-5Rα に特異的に結合する、糖鎖にフコースを含まないヒト化モノクローナル抗体であり、ADCC を介して好酸球を直接的に、迅速にかつほぼ完全に除去する。

ベンラリズマブは、好酸球性の重症喘息患者の追加維持療法として、2017 年 11 月 14 日に FDA に、その後 2018 年 1 月 8 日に EMA により承認された。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。喘息に対する承認用法及び用量では、ベンラリズマブ 30 mg を最初の 3 回は Q4W で SC 投与、その後は Q8W で SC 投与する。本申請時点において、約 80 か国で重症好酸球性喘息に対して承認されており、全ての国で成人（欧州連合では 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。さらに、オーストラリア、ニュージーランド及び米国では、成人に加えて青少年（12 歳以上）に対しても承認されている。

本概括評価では、第 III 相 MANDARA（D3253C00001）試験から得られた結果に基づき EGPA に対する治療薬としてのベンラリズマブ 30 mg Q4W SC 投与の評価について概要を示す。また、第 I 相 AMES（D3250C00030）試験から得られた結果に基づき AI 製剤の評価についても述べる。本医療用医薬品の製造販売承認事項一部変更承認申請及び AI 製剤の製造販売承認申請（以降、本申請）で提案する効能又は効果を以下に示す。

– 既存治療で効果不十分な好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

MANDARA 試験は、ランダム化、二重盲検、多施設共同、並行群間、実薬対照、非劣性、国際共同第 III 相試験であり、一定用量の免疫抑制療法の併用下又は非併用下でステロイド療法を受けている EGPA 患者を対象に、ベンラリズマブの有効性及び安全性をメポリズマブと比較評価することを目的とした。なお、MANDARA 試験には日本人 EGPA 患者も参加している。対照薬の抗 IL-5 モノクローナル抗体であるメポリズマブは、現在、成人 EGPA 患者（欧州連合では 6 歳以上の小児患者を含む）の治療薬として承認されている唯一の治療薬である（Chung et al 2021、Hellmich et al 2023）。

EGPA の効能又は効果に関わる本申請は、MANDARA 試験の主解析に基づいている。主解析には、52 週間の二重盲検投与期に得られた有効性及び安全性データ、並びに主解析のデータカットオフ日（2023 年 8 月 10 日）までに得られた非盲検継続投与期の曝露状況及び有害事象データを含める。

AMES 試験は、非盲検、ランダム化、並行群間、多施設共同、第 I 相試験であり、海外の健康被験者を対象に、APFS 又は AI を用いてベンラリズマブ 30 mg（固定用量）を単回 SC 投与したときのベンラリズマブの PK を比較した。AI 製剤の使用に関わる本申請は、AMES 試験にて、本邦既承認の APFS 及び未承認の AI の 2 つの製剤間の PK comparability が示されたことに基づく。

本概括評価は、MANDARA 試験の主要な解析対象集団（全体集団）の結果に基づき EGPA 治療薬としてのベンラリズマブのベネフィット・リスクを評価し、本申請の根拠を示した。

また、MANDARA 試験に参加した日本人 EGPA 患者から得られた結果及び MANDARA 試験で自己投与を行った患者の結果の概要を別途、概括評価補遺に示す。

2.5.1.2 科学的背景

2.5.1.2.1 EGPA の疾病負荷

EGPA（旧称：チャーグ・ストラウス症候群）は希少疾患であり、喘息、副鼻腔炎、一過性肺浸潤及びニューロパチーを伴う、好酸球性の小血管及び中血管の血管炎を特徴とし、生命を脅かす可能性のある全身性疾患である。EGPA 患者には、心臓、上気道、下気道、皮膚、血管系、消化管系、腎臓及び神経系等の複数の臓器に障害がみられる（Jackson et al 2022、Noth et al 2003）。本邦において EGPA は難病の患者に対する医療等に関する法律に基づく指定難病である。

海外における EGPA 診断時の平均年齢は 50（± 14）歳であり、男性と女性の性比は約 1：1 である（Doubelt et al 2021、Pagnoux et al 2007）。EGPA の発症率及び有病率は、全世界でそれぞれ 100 万人あたり 1.22 人及び 15.27 人、欧州連合でそれぞれ 100 万人あたり 1.07 人及び 12.13 人、米国でそれぞれ 100 万人あたり 4.0 人及び 17.0～18.0 人である（Jakes et al 2021）。EGPA の有病率は近年上昇しているが、この要因として、診断法の改善に伴って疾患が認識されるようになり、また生存期間が延長したことによる可能性が高い（Hellmich et al 2022）。本邦での好発年齢は 55（± 11）歳（ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2023）で海外と相違はなく、男性と女性の性比は 1：2 で女性の有病率が高い（Sada et al 2014）。本邦における EGPA の有病率は、2005 年の 100 万人あたり 3.1 人から 2020 年には 100 万人あたり 100.1 人に増加した（Sada et al 2023）。

海外における発症から 5 年及び 10 年後の累積生存率は、それぞれ 88%～97%及び 78%～89%であり（Furuta et al 2019）、本邦における 5 年累積生存率（89.6%）（Saku et al 2018）と同様であった。主な死因は、心筋障害から感染症や治療薬の副作用などを含む治療関連死へと近年変化してきているが（Doubelt et al 2021）、依然として死亡率は高い。

近年発表された ACR/EULAR の分類基準では、他の病型の血管炎の中で EGPA を診断するために、血中好酸球増多、喘息及び鼻茸が重要であると示されている（Grayson et al 2022）。ほぼ全ての EGPA 患者が喘息を呈し、重症かつステロイド依存性であることが多く、数年後には全身性疾患に進展する（Cottin et al 2016）。

本邦の診断基準では、主要臨床所見として（1）気管支喘息あるいはアレルギー性鼻炎、（2）好酸球増加が先行していること、が診断の基準となる（ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2023）。日本人 EGPA 患者においても喘息の併発率は 98%と高く（Sada et al 2014）、典型例では喘息が必発であり、重症かつ難治例が多い。また、鼻茸を伴う副鼻腔炎も高頻度に認め、アレルギー疾患（喘息、鼻茸を伴う副鼻腔炎、アレルギー性鼻炎）発症後、好酸球増多時期、血管炎発症時期と数か月から数十年の経過をたどる（ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2023）。

好酸球は、EGPA の全ての段階で重要なエフェクター細胞及び免疫調節細胞である。HES 及び血管炎症は EGPA の特徴であり、臓器障害の主要なエフェクターである。好酸球は、様々なメディエーターを介して組織及び血管に浸潤し、炎症を引き起こすことによって発症を誘導する（Akuthota and Weller 2012、Khoury et al 2014）。

EGPA は ANCA 関連血管炎の一部である（Jennette et al 2013）。EGPA 患者の ANCA 陽性率には大きな幅（30%～47%）があり、その臨床的意義は依然として不明である（Furuta et al 2019）。本邦では、ANCA 陽性率は約 40%～50%と報告されており（Sada et al 2014、Saku et al 2018）、海外と同様、ANCA の結果のみに基づいて確定診断はできない（ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2023）。一方で、好酸球は ANCA 陽性の有無にかかわらず、EGPA では病理学的な役割を果たす（Fagni et al 2021）。

EGPA 患者では、一般的な集団と比較して SF-36v2 質問票の全ての項目（全体的健康感、身体機能、情緒的役割の制限、身体的役割の制限、社会生活機能、メンタルヘルス、体の痛み及び活力）で健康関連 QoL スコアが低下している（Sokolowska et al 2013）。

EGPA 患者は再燃寛解型の経過をたどり、標準治療では再燃率が 20%～30%と報告されている（Baldini et al 2010、Jakes et al 2021）。再発・再燃は、血管炎に続発して組織及び／又は臓器に永続的な障害を引き起こす（Robson et al 2015）。VDI は、血管炎の発症以降に生じた慢性変化又は瘢痕に関連する臓器障害の指標であり、血管炎そのもの、治療の副作用、又は血管炎の診断後に生じた他の併存疾患のいずれかを反映する（Exley et al 1997）。高齢の EGPA 患者、ステロイドの使用期間が長い EGPA 患者、再燃歴を有する EGPA 患者では、VDI スコアが高いことが報告されている（Doubelt et al 2021）。EGPA 患者では、臓器障害が疾病負荷及び死亡に大きく関わっている（Doubelt et al 2021）。例えば、EGPA と心筋障害が併存する患者では、死亡リスクが著しく増大することが報告されている（Guillevin et al 2011）。

本邦において、EGPA 患者に標準治療を行った場合の 5 年累積再燃率は 26.9%であり（Saku et al 2018）、30%程度の患者は頻繁な再燃を繰り返し、再燃が頻回に起こるほど著しく心血管障害及び消化器障害が起きることが報告されている（Tsurikisawa et al 2017）。また、ほとんどの EGPA 患者は入院及び OCS による継続的な治療を必要とすることから、身体的負担が大きい（Sada et al 2022）。さらに、医療資源の負荷も大きいと考えられる。

2.5.1.2.2 既存の治療法及び医療上のアンメットニーズ

現在、海外の EGPA の治療ガイドラインでは、全身性ステロイド、免疫抑制剤及び生物学的製剤（リツキシマブ及びメポリズマブ）が推奨されており、承認された治療薬はメポリズマブのみである（Chung et al 2021、Hellmich et al 2023）。ステロイド及び免疫抑制剤は重大な副作用及び高い再燃率を伴うことが多いため、EGPA 治療の主な目標は、ステロイド及び免疫抑制剤による負担を軽減しつつ、寛解を導入・維持することである（Chung et al 2021、Poetker and Reh 2010）。リツキシマブは、EGPA 患者において、特に気道症状のコントロール及びステロイド依存の軽減といった有効性を裏付けるエビデンスが限られている（Teixeira et al 2019）。メポリズマブを投与された EGPA 患者の多くは、寛解を達成しないか、あるいは達成しても再燃し、ステロイド依存の軽減効果は限定的である（Bettiol et al 2022、Canzian et al 2021、Wechsler et al 2017）。EGPA 患者を対象にしたメポリズマブの試験（MIRRA 試験）では、メポリズマブがプラセボと比較して有意な臨床的ベネフィットを示したものの（Wechsler et al 2017）、寛解を達成した被験者の割合、再燃が認められた被験者の割合及び OCS 減量を達成した被験者の割合の結果からは依然としてアンメットニーズが存在することが示唆される（2.5.1.2.2.2 項）（Wechsler et al 2017）。

本邦の EGPA の治療ガイドラインでも全身性ステロイドを中心として、免疫抑制剤及び生物学的製剤の使用が推奨されているものの、承認された生物学的製剤はメポリズマブのみである（ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2023）。また、メトトレキサートとリツキシマブは、本邦では保険適用外であり、メポリズマブは既存治療で効果不十分な場合又は再燃が認められた場合に限られる等、免疫抑制剤の選択肢や生物学的製剤の使用に制限がある。さらに、新規の EGPA 患者では、OCS の治療を受けた患者のうち半数超は、継続的な OCS の投与が必要であり、減量したとしても大部分の患者でプレドニゾロンの 1 日用量最大 15 mg 以上を必要としていた。継続的に OCS が投与されている患者の多くがステロイド依存性であった。上述のとおり、ステロイドの使用は重大な有害事象を伴うことが多く、他の治療選択肢が望まれる（Sada et al 2022）。

以上のとおり、国内外で依然として EGPA には重大な医療上のアンメットニーズが存在する。

2.5.1.2.2.1 ステロイド及びその他の免疫抑制剤

全身性ステロイド及び免疫抑制剤は、EGPA 患者の治療に広く使用されているが、EGPA に対する有効性を裏付けるエビデンスは不足している（Chung et al 2021、Hellmich et al 2023）。EGPA 患者では喘息増悪及び鼻副鼻腔症状の再燃によりステロイドの必要性が高まり、減量に長時間を要する原因となる（Bettiol et al 2022）。EGPA 患者ではステロイドが長期にわたって投与されており、その投与期間は平均 28.6 か月である（Doubelt et al 2021）。

特に長期に及ぶステロイドの使用は、体重増加、感染リスクの増加、骨粗鬆症、高血糖、うつ病等の顕著な副作用と関連しており、治療ベネフィットが制限される可能性がある（Chung et al 2021、Poetker and Reh 2010）。さらに、患者の多くが再燃するか、あるいはステロイド依存性が継続する（Furuta et al 2019、Groh et al 2015）。

ステロイド療法のみでも寛解（EGPA に起因する臨床徴候又は症状が認められない状態）が達成される可能性はあるものの、通常、寛解を維持するためにさらに強力な免疫抑制療法（例：アザチオプリン、メトトレキサート又はミコフェノール酸モフェチル）の追加が必要である（Chung et al 2021、Furuta et al 2019、Hellmich et al 2023）。重度の EGPA 及び予後不良の患者では、寛解を導入するために細胞傷害性療法（例：シクロホスファミド）又はリツキシマブが必要であり、寛解を維持するために低毒性の免疫抑制療法（例：アザチオプリン又はメトトレキサート）に切り替える（Chung et al 2021、Hellmich et al 2023）。本邦でも、寛解を導入するために全身性ステロイドを投与し、効果不十分例又は重症例に対しては、海外と同様に、シクロホスファミドなどの免疫抑制剤を追加で併用する。ただし、メトトレキサートとリツキシマブは、本邦では保険適用外である（ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2023）。免疫抑制剤による維持療法にもかかわらず、再燃する患者が多い（Furuta et al 2019）。さらに、免疫抑制療法も重大な副作用を伴う（Wiseman 2016）。

ステロイド及び免疫抑制剤の副作用に対する理解が深まるにつれて、実臨床では生物学的製剤を含む他の治療選択肢が使用されつつある（Berti et al 2023、Price et al 2018）。

2.5.1.2.2.2 生物学的製剤

血中又は組織中の好酸球増多とそれによる炎症は、EGPA の主たる病態であるため、IL-5 又は IL-5 受容体の遮断により直接的又は間接的に好酸球を除去することが EGPA 治療に有効であるという仮説が立てられている（Clutterbuck et al 1989、Lopez et al 1988）。抗 IL-5 モノクローナル抗体であるメポリズマブは、現在、成人 EGPA 患者（欧州連合では 6 歳以上の小児患者を含む）の治療薬として承認されている唯一の薬剤である（Chung et al 2021、Hellmich et al 2023）。メポリズマブは 4 週間毎に 100 mg を同時に 3 回 SC 投与する必要がある。また、ACR のガイドラインでは、メポリズマブは、活動性非重症 EGPA に対する寛解導入剤として条件付きで推奨されている（Chung et al 2021）。

メポリズマブの臨床開発における主たる第 III 相 MIRRA 試験では、再燃又は難治性の EGPA 患者 136 例に対し、標準治療に加えてメポリズマブ 300 mg 又はプラセボのいずれかを Q4W で 52 週間にわたり SC 投与した（Wechsler et al 2017）。寛解は、BVAS が 0 かつ OCS 用量 4 mg/日以下と定義した。メポリズマブ群で、Week 36 及び 48 の両方で寛解を達成した被験者の割合（32%）は、プラセボ群（3%）と比較して有意に高かった。また、メポリズマブ群ではプラセボ群と比較して寛解の累計期間が有意に延長した（52 週間の投与期間で累計 24 週間以上の寛解を達成した被験者の割合：メポリズマブ群 28% vs プラセボ群 3%）。

MIRRA 試験では、メポリズマブがプラセボと比較して有意な臨床的ベネフィットを示したものの、以下の点で依然としてアンメットニーズが存在する。

- メポリズマブを投与した患者の 47%は、いずれの時点でも寛解を達成しなかった。
- メポリズマブを投与した患者の 56%で、試験期間中に再燃が認められた。
- メポリズマブを投与した患者の 56%は、Week 48 から 52 までに OCS 平均 1 日用量 4 mg/日以下を達成できなかった。

2.5.1.2.3 開発の根拠

アストラゼネカは、EGPA 患者を対象に、ベンラリズマブとメポリズマブを比較する非劣性試験を実施することで、ベンラリズマブがメポリズマブと比較して少なくとも同程度の有効性をもたらし、安全性プロファイルが同様であるという結論が導かれるという仮説を立てた。この仮説は、ベンラリズマブはメポリズマブと異なる作用機序で好酸球を除去すること（2.5.1.2.3.1 項）、また喘息及び HES 患者を対象とした臨床試験から、EGPA 治療においてベンラリズマブの好酸球除去作用によりベネフィットが得られる可能性が示されたこと（2.5.1.2.3.2 項）に基づいている。

2.5.1.2.3.1 ベンラリズマブの作用機序

ベンラリズマブの主な作用機序は、増強された ADCC 活性を介して好酸球を除去することである。ベンラリズマブは、好酸球及び好塩基球上の IL-5Rα に結合する（Kolbeck et al 2010）。ベンラリズマブは、Fc 領域にフコースを含まないことにより、NK 細胞及びマクロファージのような免疫エフェクター細胞上の主要な活性化型 FcγR である FcγRIIIa に高い親和性をもって結合する。FcγRIIIa への高親和性によって NK 細胞及びマクロファージの集積及び活性化をもたらし、増強された ADCC 活性を介して好酸球と好塩基球にアポトーシスを誘導する（Dagher et al 2022、Lommatzsch et al 2020）。

PD 作用に関して、ベンラリズマブの好酸球除去の効果はメポリズマブより優れており、血中及び組織中（気道、骨髄及び消化管を含む）の好酸球を迅速かつほぼ完全に除去しその効果が持続する（Jackson and Pavord 2023）。

ベンラリズマブ 30 mg の SC 投与により重症喘息患者の血中好酸球はほぼ完全に除去されるが、メポリズマブ 250 mg の IV 注射（約 300 mg SC 投与と同等）ではこの所見は認められない（Bleecker et al 2016、Pavord et al 2012）。ベンラリズマブにより血中好酸球は速やかに除去され、単回投与後 1.7 ± 0.7 時間（平均 ± SD）で 50%減少するのに対し、メポリズマブでは 25.8 ± 14.3 時間を要する（Moran et al 2020）。

ベンラリズマブ（100 mg 及び 200 mg SC）は、好酸球性喘息患者の気道内好酸球数を中央値で 95.8%減少させたのに対し、メポリズマブ（750 mg IV）では 55%であった（Flood-Page et al 2003、Laviolette et al 2013）。ベンラリズマブ（30 mg SC）では、消化管及び骨髄の全てのセグメントにおいて完全な好酸球除去が報告されているが、メポリズマブ（750 mg IV）では報告されていない（Kuang et al 2022、Laviolette et al 2013、Menzies-Gow et al 2003、Straumann et al 2010）。

2.5.1.2.3.2 各疾患の臨床試験から得られたエビデンス

喘息

好酸球性炎症は、喘息病因の重要な要素であり、喘息は EGPA 患者に共通する特徴である（Baldini et al 2010）。ベンラリズマブによる直接的な好酸球除去作用は、重症好酸球性喘息に有効であることが証明されている（Bleecker et al 2016、FitzGerald et al 2016）。また、ベンラリズマブは、重症好酸球性喘息患者における OCS 療法の減量／中止も可能にする（Menzies-Gow et al

2022、Nair et al 2017）。ベンラリズマブは本申請時点において、約 80 か国で重症好酸球性喘息の追加維持療法として承認されている。

好酸球は、エイコサノイド、ロイコトリエン、サイトカイン等の炎症性メディエーターや ECP、EPX、EDN 及び MBP のような顆粒タンパク質を豊富に産生する。ベンラリズマブは血清中の好酸球顆粒タンパク質である ECP 及び EDN 濃度を低下させることにより、好酸球性炎症を抑制する（Pham et al 2016）。

HES

ベンラリズマブは、EGPA と同程度の好酸球負荷を有する HES の治療においてもベネフィットを示している。両疾患は臨床的及び組織学的に共通の特徴（標的臓器を含む）も有している（Wu et al 2018）。HES 患者におけるベンラリズマブの安全性及び有効性は、単一施設、第 IIa 相、プラセボ対照、医師主導試験で評価された（Kuang et al 2019）。本試験は、二重盲検期（12 週間）、非盲検期（12 週間）及び非盲検継続投与期（24 週間）の 3 つの連続した期間から構成された。12 週間の二重盲検期では、20 例の被験者にプラセボ又はベンラリズマブ 30 mg を Q4W で SC 投与した。12 週目に全例に対してベンラリズマブ 30 mg の Q4W SC 投与を開始し、非盲検継続投与期の終了時まで継続した。二重盲検期の Week 12 時点で血中好酸球数が 50%以上減少した被験者の割合は、ベンラリズマブ群（90%）がプラセボ群（30%）と比較し有意に高かった。好酸球除去は臨床的改善と関連しており、OCS を含む基礎治療を漸減させることができた。この作用は、74%の被験者で 48 週間持続した。

2.5.1.3 臨床開発プログラムの概要

本申請における臨床データパッケージは、EGPA 患者を対象にベンラリズマブの有効性及び安全性を評価した国際共同第 III 相 MANDARA 試験、及び健康被験者を対象に APFS 又は AI の 2 つの製剤間の PK comparability を評価した海外第 I 相 AMES 試験から構成される（表 1）。

ベンラリズマブの EGPA の臨床開発プログラムは、第 III 相 MANDARA 試験で構成される（表 1）。MANDARA 試験は、一定用量の免疫抑制療法の併用下又は非併用下でステロイド療法を受けている再燃又は難治性の EGPA 患者を対象に、ベンラリズマブの有効性及び安全性をメポリズマブと比較評価するランダム化、二重盲検、多施設共同、並行群間、実薬対照、非劣性試験であった。

EGPA の効能又は効果に関わる本申請は、MANDARA 試験から得られた EGPA 患者における有効性及び安全性データに基づく。なお、EGPA 患者におけるベンラリズマブの長期安全性及び推奨される用法・用量（30 mg Q4W）は、重症喘息患者を対象とした主たる第 III 相試験（SIROCCO［D3250C00017］試験、CALIMA［D3250C00018］試験及び BORA［D3250C00021］試験）から得られた結果からも裏付けられる（2.5.5.1.2.5 項）。

また、AMES 試験は、非盲検、ランダム化、並行群間、多施設共同、海外第 I 相試験であり、健康被験者に APFS 又は AI を用いてベンラリズマブ 30 mg（固定用量）を単回 SC 投与したときのベンラリズマブの PK を比較した。AI 製剤の使用に関わる本申請は、AMES 試験にて、本邦既承認の APFS 及び未承認の AI の 2 つの製剤間の PK comparability が示されたことに基づく。

表 1　　臨床データパッケージ及び各試験の概要

試験番号 （試験名） 治験依頼者 EudraCT 番号 NCT 番号	試験の標題	主要目的	主要評価項目	治験薬の用法及び用量、投与経路、ランダム化例数	対象集団	期間
評価資料						
D3253C00001 （MANDARA） アストラゼネカ 2019-001832-77 NCT04157348 日本参加	標準治療を受けている EGPA 患者を対象として、ベンラリズマブの有効性及び安全性をメポリズマブと比較評価する、ランダム化、二重盲検、実薬対照、52 週間試験及び非盲検継続投与試験	標準治療を受けていた再燃又は難治性の EGPA 患者を対象に、Week 36 及び 48 の両方で寛解を達成した被験者の割合を指標にして、ベンラリズマブの治療効果の持続性をメポリズマブと比較評価する。	Week 36 及び 48 の両方で寛解（BVAS が 0 かつ OCS 用量 4 mg/日以下と定義［主要寛解の定義］）を達成した被験者の割合。 補助的評価項目： Week 36 及び 48 の両方で寛解（BVAS が 0 かつ OCS 用量 7.5 mg/日以下と定義［補助的寛解の定義］）を達成した被験者の割合。	ベンラリズマブ群：ベンラリズマブ 30 mg×1 回+（メポリズマブのプラセボ×3 回）、Q4W、SC 投与（70 例） メポリズマブ群：メポリズマブ 100 mg×3 回+（ベンラリズマブのプラセボ×1 回）、Q4W、SC 投与（70 例）	EGPA と診断され、かつ、追加で 2 つ以上 EGPA の所見を有する再燃又は難治性の病歴のある 18 歳以上の成人女性又は男性患者。	二重盲検投与期：52 週間 非盲検継続投与期：ベンラリズマブ投与 1 年以上（実施中）
D3250C00030 （AMES） アストラゼネカ 2016-002955-52 NCT02968914 日本不参加	健康被験者を対象に APFS 又は AI を用いてベンラリズマブを投与したときの PK comparability を評価する非盲検、ランダム化、並行群間、多施設共同、第 I 相試験	APFS 又は AI を用いてベンラリズマブを単回 SC 投与したときの PK を比較する。	主要 PK パラメータ：AUC_{inf}、AUC_{last}、C_{max} 副次的 PK パラメータ：t_{max}、$t_{1/2}$、CL/F、V_z/F	APFS 又は AI のいずれかを用いてベンラリズマブ 30 mg を単回 SC 投与（180 例）	健康被験者	単回投与

2.5.1.4 規制当局のガイダンス及び規制当局との主な相談内容

MANDARA 試験の計画及び実施にあたり、以下のガイドラインを考慮した。

- FDA：「Non-Inferiority Clinical Trials to Establish Effectiveness（有効性を検証するための非劣性臨床試験）」（FDA 2016）
- CHMP：「Guideline on the Choice of the Non-Inferiority Margin（非劣性マージンの設定に関するガイドライン）」（EMA 2005）
- CHMP：「Points to Consider on Application with 1.Meta-Analyses; 2.One Pivotal Study（メタアナリシス及び単一ピボタル試験に関する留意事項）」（EMA 2001、ICH 2001）
- ICH ガイドライン：「E10 臨床試験における対照群の選択」（ICH 2001）

日本において、アストラゼネカは、EGPA の[redacted]に関して PMDA と[redacted]による協議を行わなかった。

欧州連合において、アストラゼネカは、MANDARA 試験の[redacted]に関して EMA と[redacted]を行わなかった。EMA Paediatric Committee は、[redacted]に関連して MANDARA 試験の[redacted]を審査し、[redacted]を要求した。

米国において、アストラゼネカは、MANDARA 試験の[redacted]に関する[redacted]において FDA から[redacted]を得た。FDA との協議[redacted]の要約を表 2 に示す。

表 2　　FDA との主な相談内容の要約

相談日	相談の種類	結果の要約
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	• アストラゼネカは[redacted]を提案した。アストラゼネカは、[redacted]を提案した。 • FDA は、[redacted]とした。しかし、FDA は、[redacted]した。さらに FDA は、[redacted]した。

表 2　　FDA との主な相談内容の要約

相談日	相談の種類	結果の要約
20■ 年 ■ 月 ■ 日	■■■■■■■■■■	• 本相談の目的は、（1）■■■■■■■■■■

既承認の効能又は効果である喘息に関する承認申請の臨床開発プログラムで使用された製剤処方については喘息に関する初回申請資料の臨床概要 2.7.1 項を参照のこと。MANDARA 試験で使用された製剤と市販製剤との間で処方の変更はなかった。MANDARA 試験では APFS が使用された。EGPA の効能又は効果では、各国で承認されているものと同一の 30 mg 製剤（APFS 又は AI）を使用することを提案する。

AMES 試験の結果から、APFS 又は AI を用いて、ベンラリズマブ 30 mg 固定用量を単回 SC 投与したとき、両製剤の PK プロファイルは類似しており、安全で忍容性も良好であることが示された（Martin et al 2021）。GREGALE（D3250C00029）試験及び GRECO（D3250C00031）試験の 2 つの第 III 相自己投与試験の結果からは、重症喘息患者において、それぞれ APFS 又は AI が機能的で、信頼性があり、操作性が良好であることが示された（Ferguson et al 2018、Ferguson et al 2019）。EGPA 患者集団では喘息患者集団と同様に文章を読み理解する能力や包装を開けて製品を操作するための手先の器用さに関連して正しく規定どおりに注射することに影響を及ぼすような素因は特定されていない。したがって、APFS 及び AI は、喘息患者での使用と同様に、EGPA 患者での使用が期待される。

血清中ベンラリズマブ濃度の測定、並びにベンラリズマブに対する ADA 及び nAb 反応の評価に使用した分析法を含む生物薬剤学に関する詳細は、臨床概要 2.7.1 項を参照のこと。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本概括評価に提示する臨床薬理に関する結果は、MANDARA 試験の 52 週間の二重盲検投与期及び AMES 試験から得られた PK、PD 及び免疫原性データに基づく。

2.5.3.1 MANDARA 試験

PK、PD 及び免疫原性評価のデータカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）は、主解析のその他の臨床データのカットオフ日（2023 年 8 月 10 日）よりも早かった。

2.5.3.1.1 薬物動態

ベンラリズマブの血清中トラフ濃度は、Week 12 までに定常状態（1797.94 ng/mL、幾何平均値）に達した（MANDARA 試験 CSR Table 14.2.4.1）。

詳細は、MANDARA 試験 CSR 11.2 項を参照のこと。

2.5.3.1.1.1 母集団薬物動態解析

EGPA 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、重症喘息の臨床開発プログラムにおいて構築された PPK モデルを用いて PPK 解析を実施した。重症喘息プログラムにおいて構築された PPK モデルの詳細は、喘息に関する初回申請資料の 5.3.3.5 項「母集団解析報告書」及びその Errata1 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。

PPK モデルから、EGPA 患者におけるベンラリズマブ（30 mg Q4W 投与）の PK 特性は、重症喘息患者（30 mg を最初の 3 回は Q4W、その後は Q8W 投与）のものと概ね同様であることが示され、EGPA という疾患自体がベンラリズマブの曝露量の変動要因ではないことが確認された。重症喘息モデルと同様に、ベースライン時の体重は CL、中央コンパートメントの分布容積及び末梢コンパートメントの分布容積に対して有意な共変量であった。ADA の発現状況は CL の有意な共変量であった。さらに、注射部位はバイオアベイラビリティに対して有意な共変量であった

が、このことは、ベンラリズマブを腹部及び上腕に投与したときと比較して、大腿部に投与したとき曝露量が約 15%～30%増加することが判明した AMES 試験の結果と一致する。ベンラリズマブの CL の推定値は、EGPA 患者では 0.218 L/日（CV%：30.0%）であり、重症喘息モデルでは 0.289 L/日［CV%：24.2%］であった。

詳細は、臨床概要 2.7.2.3.1 項を参照のこと。

2.5.3.1.2 薬力学

末梢血中における好酸球除去は、ベンラリズマブの生物学的活性の重要なマーカーである。EGPA 患者におけるベンラリズマブの PD 作用は、重症喘息患者で認められた作用と概ね一致しており、血中好酸球の迅速かつほぼ完全な除去が示された。

- 血中好酸球数のベースラインからの低下が、初回評価時点（Week 1）から Week 52 にかけて両群に認められ、ベンラリズマブ群でメポリズマブ群と比較して全ての時点でより大きな低下が認められた（p<0.001）（MANDARA 試験 CSR Table 14.2.1.14.2）。
  - ベースライン時の血中好酸球数の中央値は、ベンラリズマブ群で 240 cells/μL、メポリズマブ群で 225 cells/μL であり、Week 1 にはそれぞれ 30 cells/μL 及び 100 cells/μL に低下し、Week 52 にはそれぞれ 20 cells/μL 及び 60 cells/μL に低下した（MANDARA 試験 CSR Table 14.2.1.14.1）。
- Week 1 時点で、血中好酸球数がベースラインから 90%以上低下した被験者の割合、及び血中好酸球数が 30 cells/μL 以下であった被験者の割合は、ベンラリズマブ群でメポリズマブ群と比較して高く（p<0.001）、Week 52 まで維持された（MANDARA 試験 CSR Table 14.2.1.14.3）。

詳細は、臨床概要 2.7.2.2.2.2 項を参照のこと。

2.5.3.1.3 免疫原性

ベンラリズマブ群における ADA 陽性割合（いずれかの時点で ADA 陽性であった被験者の割合）及び ADA 発現割合（治験薬投与下で ADA 陽性であった被験者の割合）は、ともに 9%（6/67 例）であった（MANDARA 試験 CSR Table 14.2.3.1.1）。全ての ADA 反応は治験薬投与下で誘導された。ADA 陽性であった被験者のうち、半数で一過性の ADA 陽性を、残りの半数で持続的な ADA 陽性を示した。持続的な ADA 陽性を示した被験者のうち 1 例では nAb も陽性を示した。

PK 及び PD に対する一貫した ADA の影響は認められなかった。

有効性又は安全性の評価項目に対する ADA の影響は認められなかった。

詳細は、臨床概要 2.7.2.2.2.2.3 項を参照のこと。

2.5.3.1.4 推奨用法及び用量

MANDARA 試験から得られた薬理、有効性及び安全性データを総合すると、EGPA 患者に対するベンラリズマブの推奨用法及び用量は、30 mg Q4W SC 投与である。

特別な患者集団における用量調節は不要である。喘息試験の結果と同様に、PPK 解析において、ベンラリズマブの CL に対して臨床的に重要な影響を及ぼす要因は認められなかった。

詳細は、臨床概要 2.7.2.3 項を参照のこと。

2.5.3.2 AMES 試験

AMES 試験は、APFS 又は AI を用いてベンラリズマブを SC 投与したときの PK（AUC 及び C_{max}）を比較するために実施した。

詳細は、臨床概要 2.7.2 項及び AMES 試験 CSR を参照のこと。

2.5.3.2.1 試験デザイン

本試験は、非盲検、ランダム化、並行群間、第 I 相試験であり、健康被験者に APFS 又は AI を用いてベンラリズマブ 30 mg（固定用量）を単回 SC 投与したときのベンラリズマブの PK を比較した。主要目的は、APFS 又は AI を用いてベンラリズマブを投与したときの PK を比較することであった。副次的目的は、体重範囲の異なる被験者に対して、身体の様々な部位にそれぞれ投与したときのベンラリズマブの PK を評価すること、ベンラリズマブの安全性及び忍容性を評価すること、並びにベンラリズマブの免疫原性を評価することであった。

合計 180 例をランダム化し、2 種類の投与製剤（APFS 又は AI）で 18 通りの組み合わせに割り付けた。体重群（55～69.9 kg、70～84.9 kg 及び 85～100 kg）で層別化した上で、3 つの体重群のそれぞれにおいて被験者をランダム化し、投与製剤と投与部位（上腕、腹部又は大腿部）の 6 通りの組み合わせのいずれかに 1：1：1：1：1：1 の比で割り付けた。

2.5.3.2.2 薬物動態

APFS 又は AI を用いてベンラリズマブを単回 SC 投与したときの AUC（AUC_{inf} 及び AUC_{last}）及び C_{max} の APFS と AI の製剤間の比較において、両製剤間で曝露量が類似していることが示され、全ての 90%信頼区間が 80%～125%の許容域に収まった。

SC 投与後、ベンラリズマブの平均血清中濃度は両製剤で同様に上昇し、C_{max} に達した後は指数関数的に低下した（t_{max} 中央値は約 5 日）。$t_{1/2}$ の中央値は AI で 19.90 日、APFS で 19.18 日であった。体重群で層別化したとき、明確な群間差は認められなかったものの、低体重群では曝露量がわずかに高い傾向が認められた。この結果は、ベンラリズマブの CL が、体重の増加に伴い増加するという過去の複数試験から得られた予測と一致していた（喘息に関する初回申請資料の臨床概要 2.7.2 項参照）。

投与部位で層別化したとき、腹部及び上腕に投与したときの曝露量は両製剤とも同程度であり、両製剤とも大腿部に投与したときの曝露量は、腹部又は上腕に投与したときよりもわずかに高かった。しかしながら、投与部位間で認められたわずかな曝露量の差による薬剤の PD 作用（好酸球数の減少）への影響は認められなかった。さらに、患者が複数回の投与を行い、回数を重ねるごとに投与部位を変えていくことを考慮すると、このようなわずかな差の重要性はさらに低いと考えられる。

全被験者のベンラリズマブ濃度は、AMES 試験 CSR Appendix 16.2.6.3 を参照のこと。

2.5.3.2.3 薬力学

好酸球数に関連する臨床検査の結果では、両製剤による投与後に全ての被験者で好酸球数が減少した。この点は、ベンラリズマブの作用機序（好酸球上のヒト IL-5Rα に特異的に結合するモノクローナル抗体）と一致しており、また喘息の臨床開発プログラムの試験結果（喘息に関する初回申請資料の臨床概要 2.7.2.3.2 項）とも一致した。

全被験者の好酸球数の結果は、AMES 試験 CSR Appendix 16.2.6.3 を参照のこと。

2.5.3.2.4　免疫原性

ADA 発現割合は、AI 群 0.0%（0/90 例）及び APFS 群 3.3%（3/90 例）であり、いずれの群でも低かった。AI 群の ADA 陰性被験者 1 例において、大腿部への投与から 2.33 日後に注射部位反応（注射部位過敏反応）1 件が認められた。いずれの製剤群でも ADA 陽性被験者に注射部位過敏反応は報告されなかった。

全被験者の ADA の結果は、AMES 試験 CSR Appendix 16.2.6.3 を参照のこと。

2.5.4　有効性の概括評価

本項には、MANDARA 試験の試験デザインの概要及び EGPA 患者におけるベンラリズマブの主な有効性データの解析結果を示す。

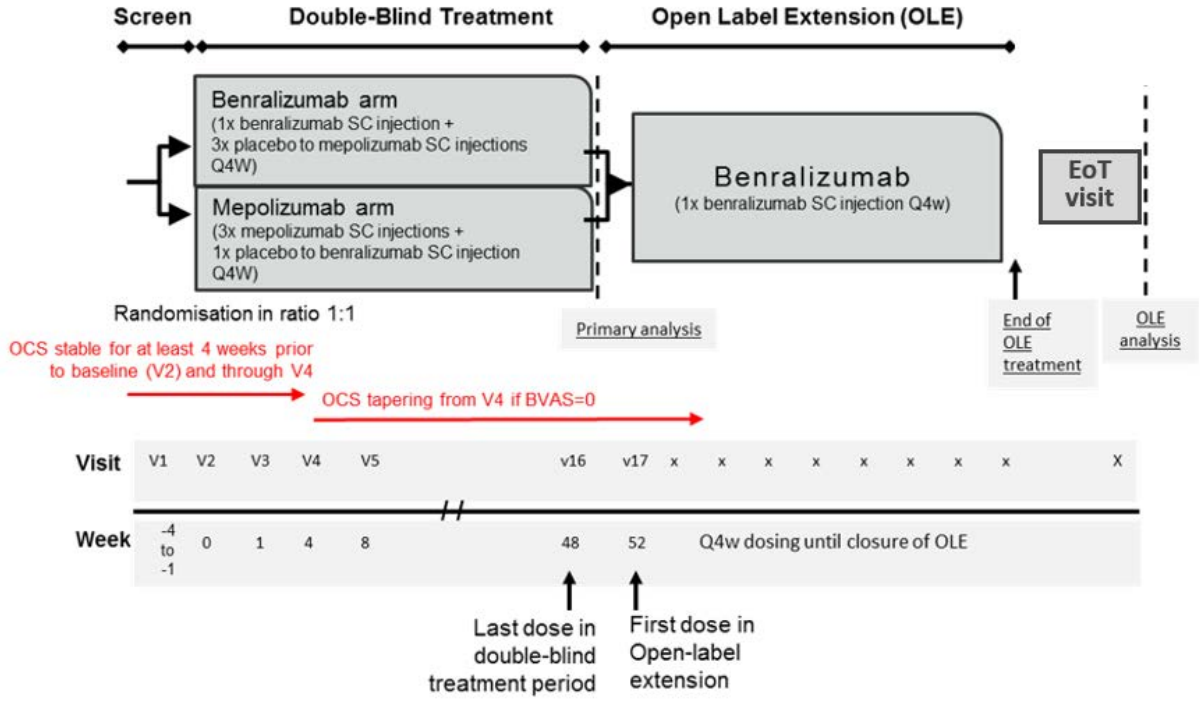
2.5.4.1　デザイン特性

規制当局のガイダンス（2.5.1.4 項）に従い、MANDARA 試験は、実薬対照（メポリズマブ）の治療効果に影響を及ぼす可能性のある特性に関して、EGPA 患者を対象としたメポリズマブのプラセボ対照試験である MIRRA 試験（Wechsler et al 2017）と類似するようデザインされた。両試験の二重盲検投与期の期間は同一であり、選択基準及び除外基準、並びに評価項目も同様のものであった。MANDARA 試験では、9 か国 50 の医療機関で被験者を組み入れた。アストラゼネカは、EGPA の診断及び管理の経験がある医療機関を通じて被験者の組入れを確保するため、主に MIRRA 試験が実施された国の医療機関で MANDARA 試験を実施した。

2.5.4.1.1　試験デザイン

MANDARA 試験のデザインを図 1 に示す。

図 1　試験デザイン（MANDARA 試験）



MANDARA 試験のデザインの主な特徴は、以下のとおりである。

- 52 週間の実薬対照の二重盲検投与期の後に 1 年以上の非盲検継続投与期を設けている。本申請時点で非盲検継続投与期は実施中である。
- ベンラリズマブ 30 mg の対照薬としてメポリズマブ 300 mg を用いる（いずれも Q4W SC 投与）。
- Week 4 以降、OCS 用量 4 mg/日以下を目標にして漸減が許容された。治験責任（分担）医師の判断により、更なる漸減も可能とした。
- 主要評価項目である Week 36 及び 48 の両方で寛解を達成した被験者の割合を、非劣性マージンを-25%として評価した。

主解析のために行ったデータベース固定は、全てのランダム化された被験者が二重盲検投与期の追跡調査を完了した後に行った。本試験の盲検性は、主解析のデータベース固定まで維持された。主解析には、二重盲検投与期に得られた有効性及び安全性データ、並びに主解析のデータカットオフ日（2023 年 8 月 10 日）までに得られた非盲検継続投与期の曝露状況及び有害事象データを含めた。主解析のデータベース固定後に、ベンラリズマブ群の被験者 1 例の併用薬に関するデータを修正したため有効性解析を再実行した（MANDARA 試験 CSR Errata）。本概括評価には再実行後の結果を示した。

2.5.4.1.2 対象患者集団

ベースライン時に合計 140 例の被験者を、ベンラリズマブ 30 mg 又はメポリズマブ 300 mg のいずれかに 1：1 の比でランダム化した。ランダム化は地域で層別化した（北米、日本、それ以外の国・地域）。

被験者の登録には、以下の主な選択基準及び除外基準を適用した。

- 再燃又は難治性の EGPA の診断及び病歴が確認されている 18 歳以上の女性又は男性患者。
- ベースライン（Visit 2）前の 4 週間以上、7.5 mg/日以上（50 mg/日を超えない）の一定用量で OCS の投与を受けている患者。
- 免疫抑制療法（シクロホスファミドは除く）を受けている場合は、ベースライン前の 4 週間以上及び試験期間中に一定の用法及び用量で投与されている患者（安全上の理由による減量は可とした）。
- 市販製剤又は治験中の生物学的製剤のメポリズマブ、reslizumab、デュピルマブ又はベンラリズマブによる前治療又は併用療法は禁止した。
- スクリーニング（Visit 1）前 3 か月からランダム化（Visit 2）までの期間に臓器を脅かす（活動性血管炎による臓器不全、クレアチニン 5.8 mg/dL 超）又は生命を脅かす EGPA が認められた患者は除外した。

詳細な選択基準及び除外基準は、MANDARA 試験 CSR 9.3 項を参照のこと。

スクリーニング前又は試験期間中に併用が許可される薬剤、制限される薬剤及び禁止される薬剤の一覧は、MANDARA 試験 CSR 9.4.6 項を参照のこと。

2.5.4.1.3 評価項目

主要評価項目：

主要評価項目は、主要寛解を BVAS が 0 かつ OCS 用量 4 mg/日以下と定義し、Week 36 及び 48 の両方で寛解を達成した再燃又は難治性の EGPA 患者の割合とした。さらに、補助的評価項目として、補助的寛解を BVAS が 0 かつ OCS 用量 7.5 mg/日以下と定義し、同様の解析を実施した。

寛解の定義は、全身性血管炎の臨床試験の実施に関する EULAR 勧告（Hellmich et al 2007）及び EGPA の評価及び管理に関する Consensus Task Force の勧告（Groh et al 2015）に従った。

副次的評価項目（抜粋）：

- 以下のカテゴリー（0 週、0 週超 12 週未満、12 週以上 24 週未満、24 週以上 36 週未満、及び 36 週以上）による、寛解の累計期間
- 最初の 24 週間以内に寛解を達成し、Week 52 までの二重盲検投与期の残りの期間において寛解を維持した被験者の割合
- ランダム化から最初の EGPA 再燃までの期間
- ベンラリズマブの投与を受けた患者における年間再燃率をメポリズマブと比較
- Week 48 から 52 までの OCS 平均 1 日用量の各カテゴリー（0 mg、0 mg 超 4 mg 以下、4 mg 超 7.5 mg 以下、7.5 mg 超）に該当する被験者の割合
- Week 48 から 52 までに OCS 平均 1 日用量をベースラインから 50%以上又は 100%減量できた被験者の割合
- 以下の基準のいずれか（臨床的ベネフィットと定義）又は全て（完全奏効と定義）を満たした被験者の割合：
  - 二重盲検投与期のいずれかの時点における寛解
  - Week 48 から 52 までに OCS 平均 1 日用量がベースラインから 50%以上減量
  - 二重盲検投与期間中に EGPA 再燃なし
- ACQ-6 スコアのベースラインからの変化量及び ACQ-6 レスポンダー（ベースラインから 0.5 以上のスコアの低下と定義）の割合

症状コントロール及び健康関連 QoL を含むその他の副次的評価項目は、MANDARA 試験 CSR 8 項を参照のこと。

寛解に関連する副次的評価項目の解析は、主要寛解及び補助的寛解の定義に基づき反復して実施した。

安全性及び忍容性は、有害事象、バイタルサイン、身体所見、臨床検査値及び ECG 所見をもとに評価した。また、血清中ベンラリズマブ濃度、ADA 及び nAb を測定した。

2.5.4.1.4 用法及び用量の設定根拠

本疾患は希少疾患であり、EGPA 患者を対象として用量を検討する試験は実施しなかった。重症喘息に対して承認されたベンラリズマブの用法及び用量は、ベンラリズマブ 30 mg を最初の 3 回は Q4W で SC 投与、その後は Q8W で SC 投与である。ただし、EGPA では、（1）疾患の重症度、（2）喘息試験で得られたベンラリズマブの広範なデータベース、及び（3）メポリズマブの

承認用量は喘息と比較して EGPA で高用量であることに基づき、より高頻度の投与レジメン（30 mg Q4W）を選択した。

FDA との合意（表 2）のとおり、EGPA は喘息よりも重症度が高い疾患であり、しばしば肺以外の臓器にも血管炎を伴い、EGPA 患者の好酸球負荷は好酸球性喘息患者と比較して高いことが多く（Baldini et al 2010）、EGPA 患者に対しては、より高頻度のベンラリズマブ投与レジメンが必要であると考えられた。HES 患者を対象とした臨床試験のデータから（Kuang et al 2019、Kuang et al 2022）、EGPA 患者におけるベンラリズマブの Q4W 投与レジメンの使用が裏付けられた。これは、EGPA 患者における好酸球負荷が、HES 患者で認められる好酸球負荷と類似しており、いくつかの臨床的及び組織学的特徴も両疾患で共通しているためである（Wu et al 2018）。ベンラリズマブ 30 mg Q4W は、HES の複数の臨床サブタイプを有する患者において忍容性が良好であり、血中及び組織中の好酸球を減少させる上で有効であった（Kuang et al 2019、Kuang et al 2022）。

喘息を対象としたベンラリズマブの臨床開発プログラムでは、Q4W 及び Q8W の両投与レジメンが検討された。いずれの投与レジメンでも血中好酸球はほぼ完全に除去され、安全性プロファイルは一貫していた（2.5.5.1.2.5 項）。

ベンラリズマブは、メポリズマブと比較して、血中好酸球をより多く除去することが知られているが（Jackson and Pavord 2023）、EGPA に対するメポリズマブの承認用量（100 mg 3 回を Q4W 投与）が、喘息に対する承認用量の 3 倍高いことから、ベンラリズマブでは EGPA 患者に対してより高頻度に投与するレジメンが支持される。

2.5.4.1.5 非劣性マージン及びプラセボとの間接比較の妥当性

MANDARA 試験は、FDA からの助言（表 2）に従って、実薬対照を用いた非劣性試験としてデザインされた。非劣性マージンを決定する際に、規制ガイドライン（2.5.1.4 項）及び対面助言での協議の中で FDA から得られた助言を考慮した。被験者数及び試験実施可能性も非劣性マージンを決定する際の重要な因子であった。

非劣性マージンを設定するための全体的なアプローチは、規制ガイドラインの以下の 3 つの重要な側面に対応するものであった。

- 薬剤効果に対する感度の既存の証拠。MIRRA 試験において寛解を達成した被験者がメポリズマブ群で 68 例中 22 例（32%）であったのに対しプラセボ群では 68 例中 2 例（3%）であり、EGPA 治療におけるメポリズマブの有効性の実質的な証拠が示された。
- 試験デザイン及び実薬対照（メポリズマブ）の治療効果に影響を及ぼす可能性のある特性の類似性（つまり、「constancy assumption（非劣性試験と過去の対照薬のプラセボ対照試験との類似性）」）（2.5.4.1 項）。
- 試験の質の高さ。治療群間差を過小評価してしまうような偏りの排除（2.5.4.2.1 項）。

FDA が提案した主要評価項目の解析方法に基づき、以下の 2 つの解析を事前に規定した（2.5.4.1.7 項）。

- 非劣性マージン-25%を用いてベンラリズマブがメポリズマブに対して非劣性であることを実証するための試験内検定。
  - MIRRA 試験で示されたメポリズマブの結果をもとに、メポリズマブ及びベンラリズマブの寛解達成割合がそれぞれ 32%であると仮定すると、140 例で、非劣性マー

ジンを-25%、両側有意水準を 5%として非劣性を検証するための検出力は約 90%となる。

- 両側有意水準 5%で過去のプラセボ（historic placebo）のデータに対するベンラリズマブの優越性を検証するための、MANDARA 試験のベンラリズマブの寛解達成割合と、MIRRA 試験の過去のプラセボの寛解達成割合との試験間比較。

試験規模が大きいほどより小さな非劣性マージンが設定可能であるが、希少疾患ゆえに被験者の登録が困難であること、さらに MANDARA 試験及び MIRRA 試験間の「constancy assumption（非劣性試験と過去の対照薬のプラセボ対照試験との類似性）」を維持する必要があることを主な理由として、試験規模を拡大することは困難と考えられた。

上記の例数及び過去のプラセボの寛解達成割合に基づき、メポリズマブ群及びベンラリズマブ群の寛解達成割合の絶対差が 10%以下の場合に、MANDARA 試験で規定された非劣性マージンが満たされると予想された。試験間比較では、ベンラリズマブの寛解達成割合が 11%以上の場合に、MIRRA 試験から得られた過去のプラセボに対する優越性を示すと考えられる。プラセボとの間接比較の結果の頑健性を示すため、事前に規定した tipping point analysis も実施した（2.5.4.2.3.1 項）。

2.5.4.1.6 治験実施計画書の改訂

MANDARA 試験の治験実施計画書は■回（日本では■回）改訂された。いずれの改訂も主要評価項目の解析及び試験の完全性に影響を及ぼさなかった。改訂第■版（日本版では改訂第■版）及び第■版（日本版では改訂第■版）は重大な改訂とみなされた。改訂内容を以下に要約する。

- COVID-19 パンデミック発生時に試験の中断を最小限に抑え、試験の完全性を維持し、被験者／医療従事者の安全を確保するための緩和戦略を追加（改訂第■版）
- 新たな副次的目的として臨床的ベネフィットの評価項目を追加、及び OCS 減量に関する既存の副次的目的に OCS 減量の評価項目を追加（改訂第■版）

治験実施計画書改訂の詳細は、MANDARA 試験 CSR 9.9.1 項を参照のこと。

2.5.4.1.7 統計解析方法

主要評価項目は、ロジスティック回帰モデルを用いて解析し、両側有意水準 5%（有意水準 2.5%の片側検定に相当）で検定した。帰無仮説を棄却するためには、ベンラリズマブ群とメポリズマブ群の寛解達成割合の絶対差の 95%信頼区間下限が非劣性マージン-25%を上回る必要があった。

主要評価項目について非劣性が示された場合、同じロジスティック回帰モデルを使用し、ベンラリズマブのメポリズマブに対する優越性を、両側有意水準 5%（有意水準 2.5%の片側検定に相当）で検定することとした。上記の検定手順は、単純な閉検定手順に相当し、主要評価項目が 1 つのみであり、実薬対照（メポリズマブ）に対して被験薬（ベンラリズマブ）の用量が 1 つであるため、多重性の調整は不要であった。

MIRRA 試験（メポリズマブ試験）のプラセボに対するベンラリズマブの優越性は、ベンラリズマブ群が MIRRA 試験のプラセボ群よりも寛解達成割合が高いことを、2 値データの割合に対する 2 標本検定を用いて両側有意水準 5%（有意水準 2.5%の片側検定に相当）で評価した。

副次的評価項目の解析モデル及び統計手法の詳細は、MANDARA 試験 CSR 9.8.1 項を参照のこと。

2.5.4.2 有効性の結果の評価

52 週間の二重盲検投与期を含む MANDARA 試験の主解析に基づき、EGPA 患者におけるベンラリズマブの有効性を評価した。

2.5.4.2.1 試験の実施

以下の点から、MANDARA 試験が質の高い臨床試験として実施されたことが証明された。

- 二重盲検投与期間中に試験を中止した被験者が少なく（ベンラリズマブ群 1 例 vs メポリズマブ群 3 例）、欠測データが少なかった。
- 二重盲検投与期間中に治験薬投与を中止した被験者が少なかった（ベンラリズマブ群 1 例 vs メポリズマブ群 3 例）。
- 治験薬投与の遵守率が高く、ベンラリズマブ群とメポリズマブ群で同程度であった（平均値［SD］：ベンラリズマブ群 99.9%［0.92］ vs メポリズマブ群 99.3%［2.17］）。
- 二重盲検投与期間中に治験実施計画書からの重大な逸脱が少なく、ベンラリズマブ群（8 例）とメポリズマブ群（9 例）で同程度であった。
- 治験実施計画書からの重大な逸脱又は COVID-19 関連の理由による試験中断がベンラリズマブ群（5 例）及びメポリズマブ群（7 例）で少なかったことから、COVID-19 パンデミックが試験の質に意味のある影響を及ぼさなかったことが確認された。

主解析のデータカットオフ日（2023 年 8 月 10 日）の時点で、128 例（91.4%）が非盲検継続投与期に登録された（ベンラリズマブ群 66 例、メポリズマブ投与から非盲検下でベンラリズマブ投与にクロスオーバーした群 62 例）。データカットオフ時点で非盲検継続投与期を完了していた被験者はいなかった。非盲検継続投与期間中に 11 例（7.9%）が治験薬の投与を中止し、11 例（7.9%）が試験を中止した。

詳細は、MANDARA 試験 CSR 10 項及び 11.6.2 項を参照のこと。

2.5.4.2.2 対象患者集団

人口統計学的特性及びベースラインの患者特性（病歴及び標準治療を含む）は、両群で概ね同様であった。

MANDARA 試験の対象集団は、治験実施計画書で目的とする EGPA の患者集団を反映していた。

- 全ての被験者に EGPA の診断記録があり、HES 及び喘息以外で最もよく見られた EGPA の疾患特性は鼻副鼻腔疾患であった（92.1%）。
- 28.6%の被験者が、過去又はスクリーニング時に ANCA 陽性であった。
- 47.9%の被験者でベースライン時に BVAS が 0 超（活動性疾患）であり、平均 VDI スコアが 4.0（臓器障害）であった。
- 78.6%の被験者で過去 2 年間に 1 回以上の再燃が認められたが、これは EGPA の自然経過を反映している。

- ベースライン時の血中好酸球数の中央値は 230 cells/μL であった。
- OCS 用量の中央値は 10 mg/日であり、35.7%の被験者がベースライン時に免疫抑制療法を受けていた。
- 42.1%の被験者で ACQ-6 スコアが 1.5（喘息コントロールが不十分であることを示す閾値）以上であった。

詳細は、MANDARA 試験 CSR 10.4 項を参照のこと。

2.5.4.2.3 メポリズマブと比較したベンラリズマブの有効性

主要評価項目である Week 36 及び 48 の両方で寛解を達成した被験者の割合において、ベンラリズマブはメポリズマブに対して非劣性であることが示された（表 3）。

ベンラリズマブの有効性は、寛解の期間、最初の再燃までの期間、年間再燃率、OCS の減量効果及び臨床的ベネフィット／完全奏効を含む副次的評価項目によって裏付けられた（表 3）。ベンラリズマブ群では、メポリズマブ群と比較して、Week 48 から 52 までに OCS 平均 1 日用量をベースラインから 100%減量できた被験者の割合が高く、50%以上減量できた被験者の割合が数値的に高かった。

表 3　有効性の主要評価項目及び副次的評価項目の結果の概要（最大の解析対象集団、MANDARA 試験）

Variable	Benralizumab 30 mg (N = 70) n (%) or rate	Mepolizumab 300 mg (N = 70) n (%) or rate	Type of Estimate	Model Adjusted Comparison Between Groups		
				Estimate	95% CI	P-value [c]
Primary Variables						
Proportion of patients who achieved main remission at both Weeks 36 and 48 [a]	40 (57.1)	40 (57.1)	Difference	1.21	(-14.11, 16.53) [b]	0.8773
OCS dose ≤ 4.0 mg/day	42 (60.0)	41 (58.6)	Difference	2.64	(-12.67, 17.95)	0.7354
BVAS = 0	58 (82.9)	59 (84.3)	Difference	-1.17	(-13.27, 10.94)	0.8502
Select Secondary Variables [d]						
Total accrued duration (weeks) of main remission: [e]			OR	1.32	(0.72, 2.40)	0.3653
0 weeks	9 (12.9)	15 (21.4)				
> 0 to < 12 weeks	13 (18.6)	10 (14.3)				
12 to < 24 weeks	8 (11.4)	8 (11.4)				
24 to < 36 weeks	20 (28.6)	19 (27.1)				
≥ 36 weeks	20 (28.6)	18 (25.7)				
Proportion of patients who achieved main remission within the first 24 Weeks and remained in remission for the remainder of the double-blind period until Week 52 [a]	28 (40.0)	27 (38.6)	Difference	5.54	(-9.30, 20.37)	0.4643
Time to first relapse [f]	21 (30.0)	21 (30.0)	HR	0.98	(0.53, 1.82)	0.9466
Annualised relapse rate [g]	0.50	0.49	RR	1.03	(0.56, 1.90)	0.9282
Average daily dose of prednisolone/prednisone during Week 48 through 52: [e]			OR	1.38	(0.75, 2.54)	0.3062
0 mg	29 (41.4)	19 (27.1)				
> 0 to ≤ 4.0 mg	19 (27.1)	30 (42.9)				
> 4.0 to ≤ 7.5 mg	15 (21.4)	13 (18.6)				
> 7.5 mg	7 (10.0)	8 (11.4)				

表 3　有効性の主要評価項目及び副次的評価項目の結果の概要（最大の解析対象集団、MANDARA 試験）

Variable	Benralizumab 30 mg (N = 70) n (%) or rate	Mepolizumab 300 mg (N = 70) n (%) or rate	Type of Estimate	Model Adjusted Comparison Between Groups		
				Estimate	95% CI	P-value [c]
Proportion of patients with 100% reduction in average daily prednisolone/prednisone dose during Weeks 48 and 52 [a, i]	29 (41.4)	18 (25.7)	Difference	15.69	(0.67, 30.71)	0.0406
Proportion of patients with ≥ 50% reduction in average daily prednisolone/prednisone dose during Weeks 48 and 52 [a, i]	59 (84.3)	52 (74.3)	Difference	10.79	(-2.25, 23.83)	0.1047
Proportion of patients with any clinical benefit (main remission) [a, h]	66 (94.3)	63 (90.0)	Difference	4.60	(-4.22, 13.41)	0.3068
Proportion of patients with complete response (main remission) [a, h]	43 (61.4)	39 (55.7)	Difference	7.90	(-7.32, 23.12)	0.3088

[a] Difference in proportions estimated from logistic regression model using MSM adjusting for treatment arm, baseline prednisone dose, baseline BVAS, and region. A difference > 0 favours Benra.

[b] Non-inferiority test is assessed using a NI margin of -25%. The lower 95% confidence limit for the difference in remission rates (Benra-Mepo) needs to be above the NI margin of -25% to declare “non-inferiority”.

[c] All p-values are 2-sided, testing the null hypothesis of no difference between treatment groups.

[d] Secondary endpoints are not multiplicity-protected. All p-values are nominal.

[e] The OR and 95% CI are estimated from proportional odds model adjusting for treatment arm, baseline prednisone dose, baseline BVAS, and region. An OR > 1 favours Benra.

[f] n (%) are the number and proportion of patients who had a relapse during the DB treatment period. HR and 95% CI estimated from Cox model adjusting for treatment arm, baseline prednisone dose, baseline BVAS and region. A HR < 1 favours Benra.

[g] Annualized relapse rates, RR and 95% CIs are estimated using marginal standardisation method in a negative binomial model adjusting for treatment arm, baseline prednisone dose, baseline BVAS and region. Patient’s follow-up time up to Week 52 included as an offset variable. A RR < 1 favours Benra.

[h] Any clinical benefit was defined as meeting any of the following criteria: main remission at any time during the DB period; ≥ 50% reduction in average daily prednisolone/prednisone dose during Weeks 48 through 52 compared with baseline; no EGPA relapse during the DB period. Complete response was defined as meeting all the above criteria.

[i] Patients who withdrew from IP before Week 48 are considered non-responders for percent reduction in OCS

Main remission is defined as BVAS = 0 and OCS dose ≤ 4 mg/day.

Source: MANDARA CSR Table 14.2.1.1.1 (Updated), Table 14.2.1.2.1 (Updated), Table 14.2.1.3, Table 14.2.1.4.1, Table 14.2.1.5.3 (Updated), Table 14.2.1.5.5 (Updated), Table 14.2.1.6.1, and Table 14.2.1.6.2

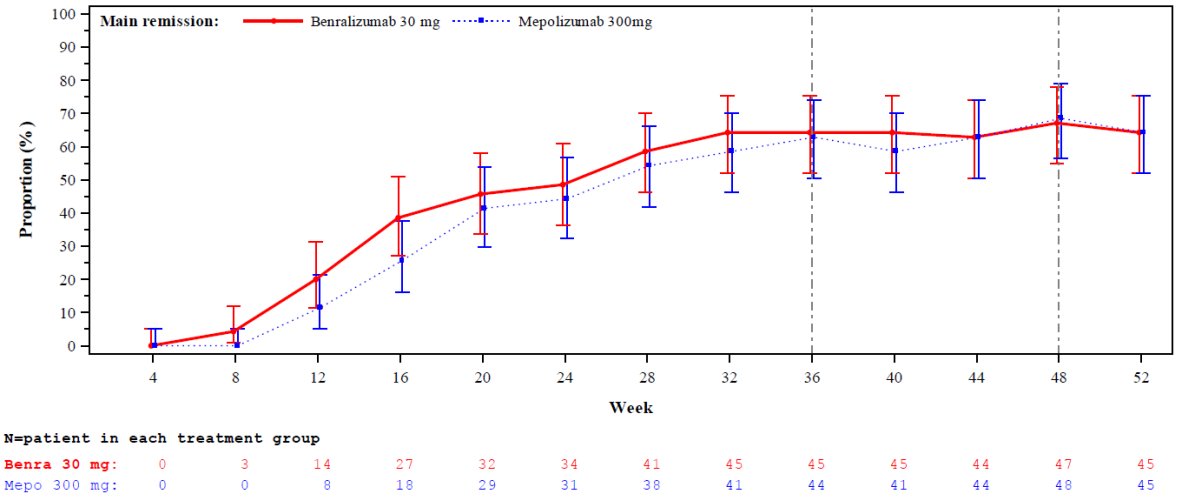
2.5.4.2.3.1　寛解：主要評価項目

主要寛解

Week 36 及び 48 の両方での主要寛解を達成した被験者の割合の差に関して、95%信頼区間の下限が事前に規定した臨床的非劣性マージンである-25%を十分に上回ったことから、ベンラリズマブはメポリズマブに対して非劣性であることが示された。主要寛解達成割合の差は 1.21%（95%信頼区間：-14.11%～16.53%）であった（表 3 及び図 2）。ベンラリズマブ群（57.1%）及びメポリズマブ群（57.1%）の過半数の被験者が Week 36 及び 48 の両方で寛解を達成した。

寛解達成割合は両群で Week 36 まで経時的に増加し Week 52 まで維持された（図 2）。

図 2　時点ごとの主要寛解を達成した被験者の割合－折れ線グラフ（最大の解析対象集団、MANDARA 試験）



Main remission was defined as BVAS = 0 and OCS dose ≤ 4 mg/day (in the event a patient had achieved remission and at any subsequent visit had a BVAS = 1 which did not require an increase in OCS dose above 4 mg/day, or any other significant clinical intervention or investigation, the patient was considered to be in continued remission).
Source: MANDARA CSR Figure 14.2.1.1.6 (Updated)

ベンラリズマブ群では Week 36 及び 48 の両方で寛解を達成した被験者の割合が、MIRRA 試験のプラセボ群と比較して有意に高かった（ベンラリズマブ群 57.1% vs MIRRA 試験のプラセボ群 2.9%）。寛解達成割合の差は 54.2%（95%信頼区間：41.93%～66.47%、p<0.0001）であった（MANDARA 試験 CSR Table 14.2.1.1.2 [Updated]）。

Tipping point analysis を実施して、プラセボとの間接比較の頑健性を評価した（MANDARA 試験 CSR Table 14.2.1.1.7 及び Figure 14.2.1.1.7）。上記のベンラリズマブ群と MIRRA 試験のプラセボ群の比較において、主要評価項目の結果が有意差ありから有意差なしに転換するには、プラセボ群において寛解を達成する症例がさらに 26 例必要となる。これは、MIRRA 試験のプラセボ群で寛解を達成した例数の 10 倍を上回る（MANDARA 試験 CSR Table 14.2.1.1.7 [Updated]）。このような大きな変動は臨床的に妥当とは考えられないことから、MANDARA 試験の結論の頑健性が裏付けられた。

補助的寛解

補助的寛解の定義（BVAS が 0 かつ OCS 用量 7.5 mg/日以下と定義）を用いた場合に、ベンラリズマブ群とメポリズマブ群で同程度の寛解達成割合が認められたことから、MANDARA 試験での有効性の結果の頑健性が裏付けられた（MANDARA 試験 CSR Table 14.2.1.1.1 [Updated]）。

感度分析

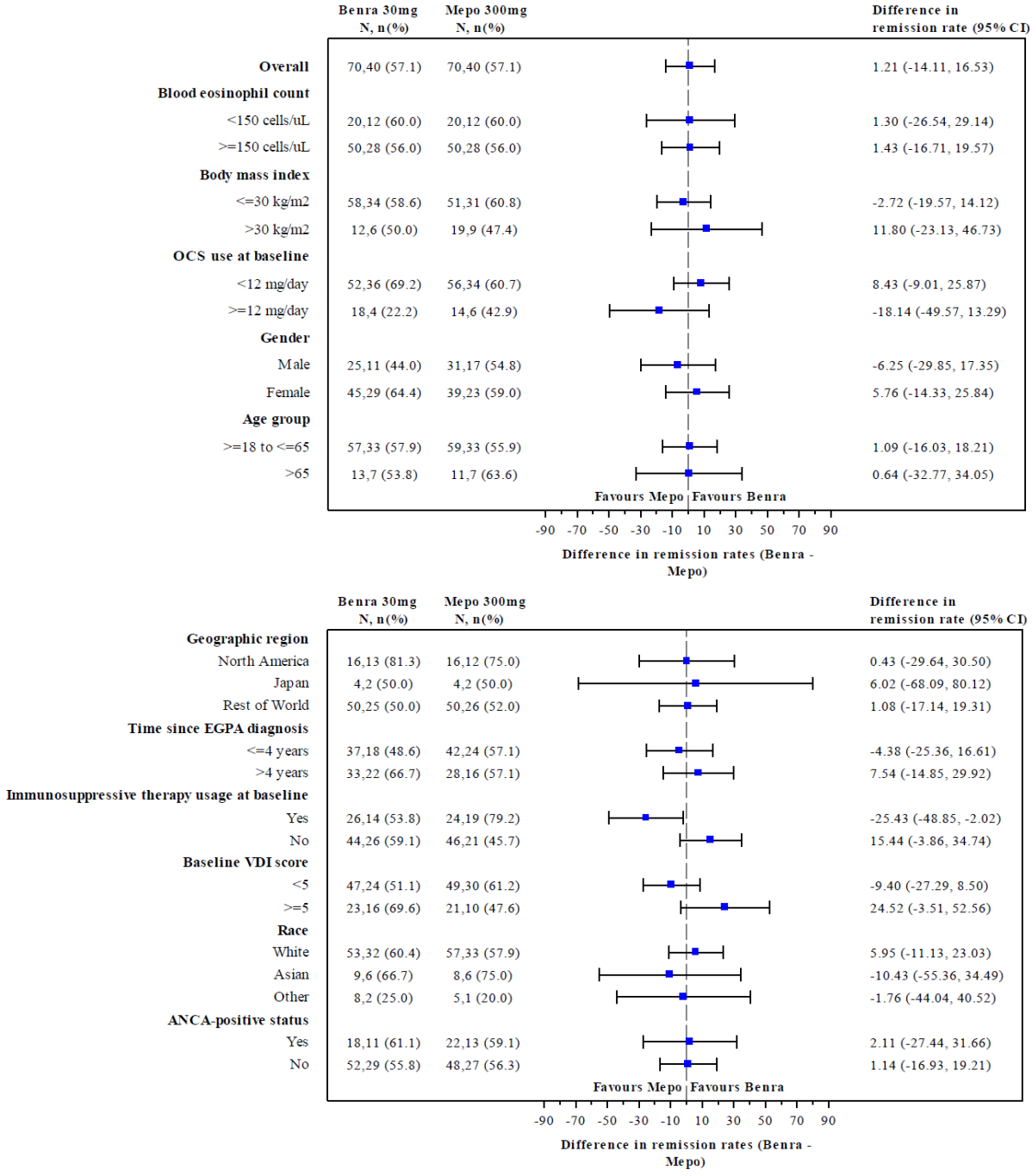
治験実施計画書に適合した対象集団（Per Protocol Analysis Set）又は EGPA 治療のみを目的として OCS が投与された集団を用いた感度分析の結果は、主解析の結果と同様であった（MANDARA 試験 CSR Table 14.2.1.1.3 [Updated] 及び Table 14.2.1.1.4）。

部分集団解析

主要評価項目について、メポリズマブと比較したベンラリズマブの有効性は、年齢、性別、地域、ベースライン時の血中好酸球数、EGPA 診断からの期間、ベースライン時の OCS 用量、ANCA 陽性の有無（過去又はスクリーニング時）、及び BMI などの事前に規定した部分集団間で一貫していた（図 3、MANDARA 試験 CSR Table 14.2.1.1.5 [Updated]）。

部分集団解析を実施した 11 の因子のうち、交互作用に関して名目上の p 値が 0.05 未満となったのは、ベースライン時の免疫抑制剤の使用及びベースライン時の VDI スコアの 2 因子であった。ベンラリズマブ群では、ベースライン時の免疫抑制剤の使用を問わず、主要寛解達成割合は同程度であった。ベンラリズマブ群では、ベースライン時の免疫抑制剤使用の有無別及びベースライン時の VDI スコア別の部分集団の主要寛解達成割合は全体集団と一貫していた（図 3、MANDARA 試験 CSR Table 14.2.1.1.5 [Updated]）。

図 3　　部分集団別の主要評価項目のフォレストプロット（最大の解析対象集団、MANDARA 試験）



Main remission was defined as BVAS = 0 and OCS dose ≤ 4 mg/day (in the event a patient had achieved remission and at any subsequent visit had a BVAS = 1 which did not require an increase in OCS dose above 4 mg/day, or any other significant clinical intervention or investigation, the subject was considered to be in continued remission).

The remission rate difference (Benralizumab – Mepolizumab) was estimated using marginal standardisation method in a logistic regression model. The covariates in the model included treatment arm, baseline dose of prednisone, baseline BVAS, region, the subgroup, and interaction between treatment arm and the subgroup (treatment arm*subgroup).

Baseline was defined as the last measurement on or prior to the date of randomisation.

Missing race was included in the category 'Other'.

Positive ANCA status was either baseline positive or historical positive.

Source: MANDARA CSR Figure 14.2.1.1.5 (Updated)

2.5.4.2.3.2　寛解の期間

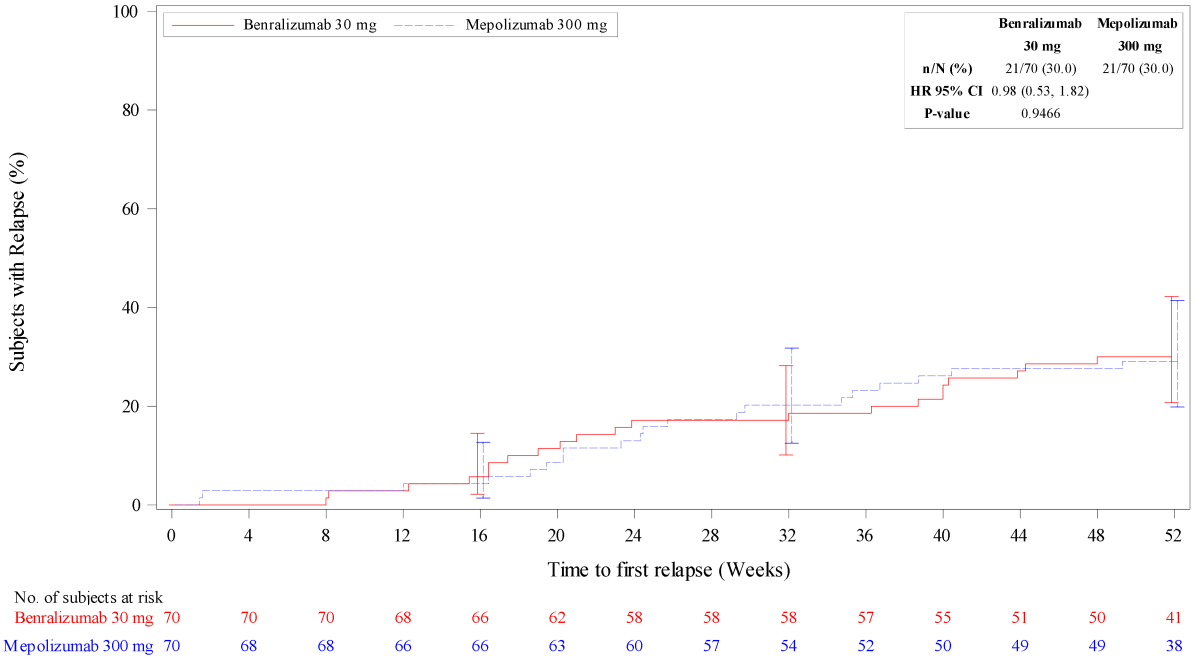
主要寛解の累計期間（表 3）及び主要寛解の持続（中断なしの）期間（MANDARA 試験 CSR Table 14.2.1.2.2 [Updated]）は、ベンラリズマブ群とメポリズマブ群で同程度であった。最初の 24 週間以内に主要寛解を達成し、Week 52 までの二重盲検投与期の残りの期間において寛解を維持した被験者の割合は、ベンラリズマブ群とメポリズマブ群で同程度であった（表 3）。

上記の寛解の期間に関する全ての評価項目について、補助的寛解の定義（BVAS が 0 かつ OCS 用量 7.5 mg/日以下）を用いた場合でも、両群で同程度の有効性が認められた（MANDARA 試験 CSR Table 14.2.1.2.1 [Updated]、Table 14.2.1.2.2 [Updated] 及び Table 14.2.1.6.1）。

2.5.4.2.3.3　再燃

52 週間の二重盲検投与期を通して、最初の EGPA 再燃までの期間は、ベンラリズマブ群とメポリズマブ群で同程度であった（表 3 及び図 4）。

図 4　最初の EGPA 再燃までの期間の Kaplan-Meier 曲線（最大の解析対象集団、MANDARA 試験）



The time to relapse = start date of relapse - date of randomisation + 1. If a patient did not experience a relapse by Week 52, their time to relapse is right censored at the last available assessment time.
The relapse was defined as worsening or persistence of active disease characterised by: active vasculitis (BVAS > 0); or active asthma symptoms and/or signs with a corresponding worsening in ACQ-6 score; or active nasal and/or sinus disease, with a corresponding worsening in at least one of the sino-nasal symptom questions; warranting: an increase of OCS therapy; or an increased dose or addition of an immunosuppressive agent or hospitalisation related to EGPA worsening.
One patient had first relapse after Week 52.
The lower bound and upper bound of the 95% CI of the estimated proportion of patients with relapse by Week 16, Week 32, and Week 52 are marked on the lines.
Source: MANDARA CSR Figure 14.2.1.3

メポリズマブ群では重症イベントが起きた再燃が 3 例に 4 回認められたのに対し、ベンラリズマブ群では認められなかった（MANDARA 試験 CSR Table 14.2.1.4.1）。

年間再燃率を指標とした EGPA 再燃リスクは、ベンラリズマブ群とメポリズマブ群で同程度であった（MANDARA 試験 CSR Table 14.2.1.4.1）。

再燃の種類（血管炎、喘息、鼻副鼻腔症状）は、両群で同様であった（MANDARA 試験 CSR Table 14.2.1.4.3）。

2.5.4.2.3.4 OCS の減量

ベンラリズマブ群では、メポリズマブ群と比較して、Week 48 から 52 までに OCS 平均 1 日用量をベースラインから 100%減量できた被験者の割合が高く、50%以上減量できた被験者の割合が数値的に高かった（表 3）。Week 48 までに治験薬投与を中止した被験者は OCS 減量の評価でノンレスポンダーとみなした。

Week 48 から 52 までに OCS 平均 1 日用量 4 mg/日以下及び 7.5 mg/日以下を達成した被験者の割合は両群で同程度であった（4 mg/日以下：ベンラリズマブ群 48 例［68.6%］ vs メポリズマブ群 49 例［70.0%］、7.5 mg/日以下：ベンラリズマブ群 63 例［90.0%］ vs メポリズマブ群 62 例［88.6%］）（表 3）。Week 52 までに試験を中止した被験者については、中止前 28 日間の OCS 1 日用量を Week 48 から 52 までの期間中の平均 1 日用量として用いた。

Week 48 までに OCS を減量しなかった又は治験薬の投与を中止した被験者は少数であり（ベンラリズマブ群 3 例 vs メポリズマブ群 7 例）、両群の被験者の大多数で OCS 平均 1 日用量を減量できることが示された（MANDARA 試験 CSR Table 14.2.1.5.4 [Updated]）。

Week 5～8 から二重盲検投与期終了まで OCS 平均 1 日用量のベースラインからの減量はベンラリズマブ群とメポリズマブ群で同程度であった（MANDARA 試験 CSR Table 14.2.1.5.1 [Updated] 及び Figure 14.2.1.5.1 [Updated]）。

2.5.4.2.3.5 臨床的ベネフィット及び完全奏効（複合評価項目）

ベンラリズマブ群及びメポリズマブ群において、いずれかの臨床的ベネフィット（2.5.4.1.3 項）を達成した被験者の割合は高く、両群で同程度であった（表 3）。完全奏効（2.5.4.1.3 項）を達成した被験者の割合も両群で同程度であった（表 3）。

主要寛解の定義と補助的寛解の定義を用いた場合で一貫した結果が得られた（MANDARA 試験 CSR Table 14.2.1.6.2）。

2.5.4.2.3.6 臓器障害、患者報告症状及び健康関連 QoL アウトカム

- ベースラインから Week 52 までの VDI の増加は小さく、ベンラリズマブ群とメポリズマブ群で同程度であったことから、臓器障害の進行については両群で同程度であることが示唆された。
- Week 48 から 52 までの ACQ-6 スコアのベースラインからの平均変化量及び ACQ-6 レスポンダー（ベースラインから 0.5 以上のスコアの低下と定義）の割合を指標とした喘息症状の臨床的に意義のある改善は、ベンラリズマブ群とメポリズマブ群で同程度であった。
- 52 週間の二重盲検投与期を通して SNOT-22 スコアのベースラインからの減少はベンラリズマブ群とメポリズマブ群で同程度であった。EGPA 患者において SNOT-22 スコアの MCID は確立されていないが、両群で過去の慢性副鼻腔炎の臨床試験で確立された MCID に達しなかった（Phillips et al 2021）。
- 52 週間の二重盲検投与期を通して SSQ スコアはベースラインからわずかな変化が認められ、ベンラリズマブ群とメポリズマブ群で同程度であった。
- Week 52 の SF-36v2、PGI-S 及び WPAI-GH 質問票並びに Week 4（最終評価時点）の PGIC のベースラインからの変化はベンラリズマブ群とメポリズマブ群で同程度であった。

詳細は、MANDARA 試験 CSR 11.1.2.8 項から 11.1.2.14 項を参照のこと。

2.5.4.2.3.7 メポリズマブ対照群の成績

MANDARA 試験におけるメポリズマブ群の寛解達成割合は、MIRRA 試験よりも高かった（57.1% vs 32.4%、差の 95%信頼区間：8.73%～40.85%、p=0.0034）（MANDARA 試験 CSR Table 14.2.1.1.2 [Updated]）。実臨床でのエビデンスでは、メポリズマブ投与による EGPA の寛解達成割合に大きなばらつきがあることが示されていることから、MANDARA 試験及び MIRRA 試験で認められた結果は予想外ではなかった。さらに、実薬対照試験ではプラセボ対照試験に比べて、一般的に高い治療効果が認められる。

実臨床でのエビデンスではメポリズマブ投与による EGPA の寛解達成割合にばらつきがあることを示されている

実臨床における 2 試験のデータから、メポリズマブの寛解達成割合はばらつきが大きいことが示され、100 mg 及び 300 mg による治療でそれぞれ 31%～76%及び 37%～82%であった。

- これまでにメポリズマブを投与した EGPA 患者の最大のコホート（203 例）では、メポリズマブ 100 mg 及び 300 mg を Q4W で投与したときの 12 か月時点の寛解達成割合は、それぞれ 31.2%及び 37.9%と報告された（Bettiol et al 2022）。これらの寛解達成割合は、MIRRA 試験の寛解達成割合（32%）と同程度であった。使用した寛解の定義（BVAS が 0 かつ OCS 用量 4 mg/日以下）は、MIRRA 試験と同一であった。
- ベースラインの疾患活動性が低く、寛解の定義を BVAS が 0 かつ OCS 用量 5 mg/日以下とした小規模な EGPA コホート（51 例）では、メポリズマブ 100 mg 及び 300 mg を Q4W で投与したときの 12 か月時点の寛解達成割合はそれぞれ 76%及び 82%であった（Canzian et al 2021）。

プラセボ対照試験よりも実薬対照試験で高い治療効果が報告されている

実薬対照試験では、実薬による治療であること（つまり、プラセボのリスクがないこと）を認識するだけで、両薬剤の介入によって認められる効果が高くなる可能性があると仮定できる（Kerschbaumer et al 2023）。MANDARA 試験では、ベンラリズマブ及びメポリズマブの両方が EGPA と共通する特徴を有する疾患である喘息の治療薬として承認されているという事実によって、これがさらに拡大した可能性がある。

2.5.5 安全性の概括評価

本項には、MANDARA 試験で得られた EGPA 患者におけるベンラリズマブの安全性及び忍容性に関するデータ、並びに AMES 試験で得られた APFS 又は AI 製剤を用いてベンラリズマブを投与したときの安全性及び忍容性に関するデータを示す。

2.5.5.1 MANDARA 試験

EGPA 患者にベンラリズマブ 30 mg を Q4W 投与したときの忍容性は良好であり、新たな安全性所見は認められず、その安全性プロファイルは、喘息患者対象の臨床試験で得られた既知の安全性プロファイルと概ね一貫していた。また、新たな副作用は特定されなかった。

2.5.5.1.1 安全性データの収集及び解析

EGPA 患者におけるベンラリズマブの主要な安全性評価は、MANDARA 試験の主解析に基づいている。主解析には、52 週間の二重盲検投与期の全データ、並びに主解析のデータカットオフ日（2023 年 8 月 10 日）までに収集された非盲検継続投与期の曝露状況及び有害事象データが含まれる。2.5.5.1.2.1 項～2.5.5.1.2.4 項に示す安全性の結果は、MANDARA 試験から得られた主要な安全性データに基づく。安全性の詳細な結果は、臨床概要 2.7.4 項を参照のこと。

ベンラリズマブの安全性及び忍容性は、喘息に関する初回申請資料で既に明らかにされており（2.5.5.1.2.5 項）、また市販後データ（2.5.5.3 項）によって随時補完されている。

2.5.5.1.2 安全性の結果の評価

2.5.5.1.2.1 曝露状況

MANDARA 試験では、二重盲検投与期を最長 52 週間に設定した。二重盲検投与期の平均試験期間はベンラリズマブ群とメポリズマブ群で同程度であり、二重盲検投与期の治験薬の平均投与期間もベンラリズマブ群（337.0 日）とメポリズマブ群（330.7 日）で同程度であった。

非盲検継続投与期は現在実施中である。非盲検継続投与期の平均試験期間とともに、非盲検継続投与期の治験薬の平均投与期間もベンラリズマブ群（418.2 日）と比較して、二重盲検投与期にメポリズマブの投与を受け非盲検継続投与期にベンラリズマブの投与を受けた被験者の投与群（以下、メポリズマブ／ベンラリズマブ群）（460.3 日）で長かった。また、試験デザインに合わせて、ベンラリズマブ群及びメポリズマブ／ベンラリズマブ群のいずれにおいても、非盲検継続投与期の治験薬の平均投与期間は、二重盲検投与期と比較して長かった。

二重盲検投与期+非盲検継続投与期中の治験薬投与期間の中央値（範囲）は、二重盲検投与期にベンラリズマブにランダム化された被験者 70 例で 730.5（148～1288）日、二重盲検+非盲検継続投与期中のいずれかの時点でベンラリズマブの投与を受けた被験者 132 例（二重盲検投与期にメポリズマブにランダム化され、Week 52 にベンラリズマブに切り替えた被験者を含む）で 617.0

（29～1288）日であった。52 週間を超えてベンラリズマブの投与を受けた被験者は 128 例であった。

曝露状況に関する詳細は、臨床概要 2.7.4.1.3 項を参照のこと。

2.5.5.1.2.2 有害事象

EGPA 患者にベンラリズマブを投与したときの忍容性は良好であり、新たな安全性所見は認められなかった。MANDARA 試験の結果は、喘息患者におけるベンラリズマブの既知の安全性プロファイルと概ね一貫していた。また、新たな副作用は認められなかった。ベンラリズマブの添付文書に記載された喘息患者のデータと比較して、EGPA 患者では注射部位反応及び頭痛の発現割合が高かった（臨床概要 2.7.4 項、表 10）。注射部位反応の増加は、本試験のダブルダミーデザインに起因する可能性があり、全被験者が各投与来院時に合計 4 回 SC 注射（ベンラリズマブ 30 mg を 1 回+メポリズマブのプラセボを 3 回、又はメポリズマブ 100 mg を 3 回+ベンラリズマブのプラセボを 1 回）を受けていた。

二重盲検投与期

二重盲検投与期間中に有害事象が発現した被験者の割合について、ベンラリズマブ群とメポリズマブ群との間に臨床的に意味のある差は認められなかった（表 4）。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた被験者の割合は両群で低かった。二重盲検投与期間中に死亡は認められなかった。

表 4 有害事象の発現状況（二重盲検投与期、安全性解析集団、MANDARA 試験）

AE Category	Number (%) of Patients	
	Benralizumab 30 mg [a] (N = 70)	Mepolizumab 300 mg [a] (N = 70)
Any AE	63 (90.0)	67 (95.7)
Any AE with outcome of death	0	0
Any SAE (including events with outcome of death)	4 (5.7)	9 (12.9)
Any AE leading to discontinuation of IP	0	2 (2.9)

[a] Patients with multiple events in the same category were counted only once in that category. Patients with events in more than one category were counted once in each of those categories. Percentages are based upon number of patients in each treatment group within the Safety Analysis Set.

An AE during the DB period was defined as AEs with an onset date on or after day of the first dose of study DB treatment and prior to the first dose of open-label benralizumab (up to end of study for patients who do not roll over to the OLE period).

Adverse events were coded using MedDRA version 26.0.

Source: MANDARA CSR Table 14.3.2.1.1

- 二重盲検投与期間中に最もよく見られた有害事象（各群で発現割合が高い上位 3 件）は、ベンラリズマブ群では COVID-19（21.4%）、頭痛（17.1%）及び関節痛（17.1%）、メポリズマブ群では COVID-19（27.1%）、頭痛（15.7%）及び上咽頭炎（14.3%）であった。有害事象の大部分は軽度又は中等度であり、一過性であった。
- 二重盲検投与期間中に死亡に至った有害事象は認められなかった。
- 二重盲検投与期間中、重篤な有害事象がベンラリズマブ群で 4 件、メポリズマブ群で 9 件報告された。重篤な有害事象のうち、治験薬に関連すると判断された事象は 1 件、治

験薬の投与中止に至った事象は 2 件であり、いずれもメポリズマブ群で認められた。重篤な有害事象の多くで回復が認められた。

- 二重盲検投与期間中に 3 件の悪性腫瘍関連の有害事象（メポリズマブ群で重篤な前立腺癌が 2 件、ベンラリズマブ群で非重篤な辺縁帯リンパ腫が 1 件）が報告された。これらの悪性腫瘍関連の有害事象のうち、治験薬に関連すると判断された事象はなかった。
- 過敏症関連の有害事象は、ベンラリズマブ群 12 例及びメポリズマブ群 13 例で報告された。過敏症関連の有害事象のうち、重篤な有害事象はなく、治験薬の投与中止に至った事象もなかった。アナフィラキシー反応も報告されなかった。
- 注射部位反応関連の有害事象を発現した被験者の割合は全体的に低く、ベンラリズマブ群（15.7%、11 例）とメポリズマブ群（17.1%、12 例）で同程度であった。全ての注射部位反応関連の有害事象は非重篤で、軽度又は中等度であった。また、注射部位反応関連の有害事象の多くが一過性であり、治験薬の投与中止に至った事象はなかった。

詳細は、臨床概要 2.7.4.2.1 項を参照のこと。

非盲検継続投与期

データカットオフ日（2023 年 8 月 10 日）時点では、非盲検継続投与期（実施中）のベンラリズマブの安全性プロファイルは、二重盲検投与期の安全性プロファイルと概ね一貫していた。

- 非盲検継続投与期間中に報告された有害事象の種類、発現割合及び重症度について、二重盲検投与期と比較し、新たな特筆すべき傾向は認められなかった。
- 非盲検継続投与期間中、メポリズマブ／ベンラリズマブ群で 1 例が死亡した。当該被験者では、死亡に至った有害事象名として肺塞栓症が報告された。本事象は基礎疾患と関連し、ベンラリズマブの投与とは関連しないと判断された。
- 非盲検継続投与期間中、重篤な有害事象がベンラリズマブ群で 10 件、メポリズマブ／ベンラリズマブ群で 13 件報告された。重篤な有害事象のうち、治験薬に関連すると判断された事象は 1 件（メポリズマブ／ベンラリズマブ群）、治験薬の投与中止に至った事象は 3 件（ベンラリズマブ群 2 件、メポリズマブ／ベンラリズマブ群 1 件）であった。重篤な有害事象の多くがデータカットオフ時点で回復していた。
- 非盲検継続投与期間中に 2 件の悪性腫瘍関連の有害事象（ベンラリズマブ群で重篤な直腸癌 1 件、非重篤な表皮内悪性黒色腫 1 件）が報告された。これらの悪性腫瘍関連の有害事象のうち、治験薬に関連すると判断された事象はなかった。
- 非盲検継続投与期間中に重篤な過敏症関連の有害事象は報告されなかった。

詳細は、臨床概要 2.7.4.2.1 項を参照のこと。

2.5.5.1.2.3 その他の安全性情報

二重盲検投与期間中に臨床検査値、バイタルサイン及び ECG 所見に関して新たな安全性の懸念は特定されなかった。

二重盲検投与期間中、予測された好酸球及び好塩基球の減少を除き、臨床検査値に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。臨床検査項目に関連した有害事象が認められた被験者の割合は両群ともに低かった。

二重盲検投与期間中、バイタルサイン及びECG所見に臨床的に意味のある経時的変化は認められず、群間で顕著な差は認められなかった。

臨床検査値評価及びバイタルサイン／ECG所見の詳細は、それぞれMANDARA試験CSR 12.4項及び12.5項を参照のこと。

2.5.5.1.2.4　部分集団における安全性

二重盲検投与期間中、事前に規定した部分集団（年齢、性別、人種及び地理的地域）における有害事象に関して、メポリズマブ群と比較してベンラリズマブ群に臨床的に意味のある傾向は認められなかった（MANDARA試験CSR Table 14.3.2.3）。部分集団別の安全性解析は、MANDARA試験の限られた患者数の結果に基づいているが、喘息患者を対象とした臨床試験（2.5.5.1.2.5項）及び市販後の使用経験（2.5.5.3項）から得られた大規模な安全性データセットの解析によって裏付けられている。

2.5.5.1.2.5　安全性の補足データ

EGPA患者におけるベンラリズマブの安全性プロファイルは、主にMANDARA試験で収集された安全性データによって裏付けられている（2.5.5.1.2.1項～2.5.5.1.2.4項）。また、重症喘息患者を対象とした主たる長期試験のSIROCCO試験、CALIMA試験及びBORA試験から得られたデータにより、Q4W投与レジメンに関するベンラリズマブの安全性プロファイルが支持されている。

SIROCCO試験及びCALIMA試験は、第III相、国際共同、多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照試験であり、両試験のデザインはほぼ同一であった。これらの試験において、喘息増悪及び重症喘息の既往を有する患者を対象に、固定用量30 mgのベンラリズマブをQ4W又はQ8Wで、SIROCCO試験では48週間、CALIMA試験では56週間SC投与したときの有効性、安全性、PK及び免疫原性を評価した。Q4Wレジメンでベンラリズマブの投与を受けた被験者（合計841例）及びQ8Wレジメンでベンラリズマブの投与を受けた被験者（合計822例）のデータを両試験で併合した。その結果、Q4W及びQ8Wの両投与レジメンの忍容性は良好であり、安全性プロファイルは一貫していることが示された。

BORA試験の結果も、ベンラリズマブ30 mgのQ4W及びQ8W投与レジメンの安全性プロファイルを裏付けている。BORA試験は、先行試験であるSIROCCO試験及びCALIMA試験を完了した被験者を対象とした56週間の盲検、ランダム化、並行群間、継続投与試験であった。BORA試験のQ4WコホートにⅠ783例、Q8WコホートにⅠ793例が登録された。この長期追跡調査期間中のQ4W及びQ8W投与レジメンの安全性プロファイルは、喘息患者を対象とした先行試験と一貫していた。

2.5.5.2　AMES試験

AMES試験から、APFS又はAIを用いてベンラリズマブをQ4W投与したときの忍容性は良好であり、AMES試験の安全性プロファイルは既知のベンラリズマブの安全性プロファイルと一貫していた。

2.5.5.2.1　安全性データの収集及び解析

AMES試験では、ベンラリズマブの安全性及び忍容性について、健康被験者を対象に有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及びECG、並びに身体所見によって評価した。特定の部分集団におけるベンラリズマブの安全性を検討するためのデータは収集されなかった。

安全性の詳細な結果は、臨床概要 2.7.4 項を参照のこと。AMES 試験における安全性データの評価に用いた統計手法の詳細は、AMES 試験 CSR 9.7 項を参照のこと。

2.5.5.2.2 安全性の結果の評価

2.5.5.2.2.1 曝露状況

AMES 試験では 180 例をランダム化し、うち 90 例を APFS によりベンラリズマブを投与する群、90 例を AI によりベンラリズマブを投与する群に割り付けた。AMES 試験では、APFS 又は AI のいずれかを用いてベンラリズマブを単回投与した。

曝露状況に関するデータは、AMES 試験 CSR Table 14.1.1 を参照のこと。

2.5.5.2.2.2 人口統計学的特性

AMES 試験に組み入れられた被験者は、全て 21～55 歳の範囲内であり（中央値は 43.0 歳）、その多くが白人（90.6%）及び男性（81.7%）であった。体重及び BMI は、事前に規定した基準の範囲内であった。人口統計学的特性は両群で類似していた。

AMES 試験に組み入れた被験者の人口統計学的データは、AMES 試験 CSR Appendix 16.2.4.1 を参照のこと。

2.5.5.2.2.3 有害事象

治験薬投与後、全体で 96 例（53.3%）の被験者に有害事象が発現した。よく見られた有害事象（5%超）は鼻咽頭炎 31 例（17.2%）、頭痛 19 例（10.6%）及び口腔咽頭痛 18 例（10.0%）であった（AMES 試験 CSR Table 14.3.1.1 及び Table 14.3.1.2.2）。治験薬に関連すると判断された有害事象は AI 群で 12 例（13.3%）、APFS 群で 15 例（16.7%）であった（AMES 試験 CSR Table 14.3.1.3）。

重度の有害事象として、AI 群の 1 例（0.6%）で食欲減退 1 件が報告されたが、他の有害事象は全て軽度又は中等度であった。この重度の有害事象は、措置を講じることなく回復した（AMES 試験 CSR Appendix 16.2.7.3）。

本試験中に死亡又は重篤な有害事象は報告されなかった（AMES 試験 CSR Table 14.3.2.1 及び Table 14.3.2.2）。また、デバイスの機能不良に関する有害事象は報告されなかった（AMES 試験 CSR Table 14.3.2.4）。

バイタルサイン、ECG、身体所見及び臨床検査に関して、臨床的に意味のある傾向は認められなかった（AMES 試験 CSR 12.4 項及び 12.5 項）。

2.5.5.3 市販後安全性報告

ベンラリズマブは、本申請時点において、約 80 か国で重症好酸球性喘息の治療薬として承認されている。市販後情報源から得られた安全性データの要約を、規制当局に提供する定期的ベネフィット・リスク評価報告／欧州連合定期的安全性最新報告に示す。2017 年の上市以降、20■年 ■月 ■日までのベンラリズマブの全世界における累積市販後使用患者数は 205,204 人年と推定される。

アストラゼネカには、世界中の規制要件を満たすようデザインされた頑健かつ厳格な安全性報告手順がある。ベンラリズマブの安全性監視活動は、継続的に実施され、臨床試験、公表文献、

アストラゼネカの安全性データベース及びその他の情報源から入手可能なデータの解析が含まれる。

全体として、市販後情報源から得られた有害事象は、全ての効能又は効果を対象とした臨床試験で認められたものと概ね同様である。調査期間中（2021 年 11 月 14 日～2022 年 11 月 13 日）に安全性に関連して実施された重大な措置はなく、新たな安全性の懸念は特定されなかった。さらに、この期間中に新たな副作用は確認されなかった。したがって、ベンラリズマブの安全性参照情報に対する変更や提案は行われなかった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

MANDARA 試験の結果に基づくベンラリズマブのベネフィット・リスクプロファイル評価のため、Benefit Risk Action Team Framework を採用した。本項に示す評価は、その原則と一致している。

EGPA 治療におけるベンラリズマブのベネフィット・リスクプロファイルの評価は、唯一の試験である MANDARA 試験の結果に基づいている。単一試験に基づき評価することは希少疾患を対象とした医薬品開発では一般的である。この重篤な疾患には利用可能な治療法が存在することから、プラセボ対照を用いた試験の実施には倫理上の懸念がある。したがって、MANDARA 試験はベンラリズマブの有効性及び安全性を実薬対照群（メポリズマブ）と比較評価するようデザインされた。

2.5.6.1 EGPA の病態と治療について

2.5.6.1.1 疾患又は病態

疾病負荷に関する詳細な情報を 2.5.1.2.1 項に示す。

2.5.6.1.2 現在の治療法

EGPA における現在の治療法及び医療上のアンメットニーズに関する詳細な情報を 2.5.1.2.2 項に示す。EGPA 治療におけるベンラリズマブ開発の根拠を 2.5.1.2.3 項に示す。

2.5.6.2 EGPA 治療におけるベンラリズマブ投与のベネフィット

ベンラリズマブは、EGPA の治療において臨床的に意義のある以下のベネフィットをもたらす。

寛解を導入する

Week 36 及び 48 の両方で主要寛解（BVAS が 0 かつ OCS 用量 4 mg/日以下と定義）を達成した被験者の割合では、ベンラリズマブ群とメポリズマブ群の差は 1.21%（95%信頼区間：-14.11%～16.53%）であった。95%信頼区間の下限が事前に規定した臨床的非劣性マージンである-25%を十分に上回ったことから、ベンラリズマブはメポリズマブに対して非劣性であることが示された。両群で過半数の被験者（ベンラリズマブ群 57.1% vs メポリズマブ群 57.1%）が、Week 36 及び 48 の両方で主要寛解を達成した。

補助的寛解の定義（BVAS が 0 かつ OCS 用量 7.5 mg/日以下と定義）を用いた場合、ベンラリズマブ群とメポリズマブ群で補助的寛解を達成した被験者の割合は同程度であった。

また、ベンラリズマブ群の主要寛解を達成した被験者の割合は MIRRA 試験でのプラセボ群の割合に対して有意に高く、ベンラリズマブのプラセボに対する優越性が示され、MANDARA 試験の主解析の頑健性を裏付けている。

ベンラリズマブによる寛解のベネフィットは、人口統計学的特性及びベースライン特性をもとに事前に規定した部分集団間で概ね一貫していた。

寛解は長期間持続し、再燃はまれである

多くの血管炎で疾患活動性レベルが変動する傾向がみられるため、MANDARA 試験の有効性評価項目として、寛解期間のデータを収集した。52 週間の二重盲検投与期間を通して寛解の累計期間及び持続期間は、ベンラリズマブ群とメポリズマブ群で同程度であった。最初の 24 週間以内に寛解を達成し、Week 52 まで寛解が持続した被験者の割合はベンラリズマブ群とメポリズマブ群で同程度であった。

EGPA 患者は通常、再燃を繰り返し、血管炎に続発して組織及び／又は臓器に永続的な障害を引き起こす（Robson et al 2015）。EGPA 患者の高い再燃リスクは、EGPA 関連疾患（喘息、鼻副鼻腔疾患など）の悪化・発症による医療負担の増大にもつながる（Jakes et al 2021）。したがって、再燃回数を減らすことで、EGPA 関連疾患の悪化・発症を防ぐとともに、予後及び QoL が改善することが期待される。52 週間の二重盲検投与期間を通して最初の再燃までの期間及び年間再燃率はベンラリズマブ群とメポリズマブ群で同程度であった。また、二重盲検投与期間中にメポリズマブ群では重症イベントが起きた再燃が 3 例に 4 回認められたのに対し、ベンラリズマブ群では認められなかった。

OCS 用量を減量させる

OCS の減量は EGPA の重要な治療目標である。現行のガイドラインでは、ステロイド治療による副作用を最小限に抑えるために、ステロイドを減量することを可能とする薬剤の重要性が強調されている（Chung et al 2021、Hellmich et al 2023）。

OCS 平均 1 日用量は、両群の被験者の大多数でベースラインから減量できた。Week 48 から 52 までに OCS 平均 1 日用量 4 mg/日以下及び 7.5 mg/日以下を達成した被験者の割合はベンラリズマブ群とメポリズマブ群で同程度であった。

さらに、ベンラリズマブ群ではメポリズマブ群と比較して、Week 48 から 52 までに OCS 平均 1 日用量をベースラインから 100%減量できた被験者の割合が高く（ベンラリズマブ群 41.4% vs メポリズマブ群 25.7%、nominal p=0.0406）、50%以上減量できた被験者の割合が数値的に高かった（ベンラリズマブ群 84.3% vs メポリズマブ群 74.3%、nominal p=0.1047）。

臨床的ベネフィット／完全奏効が認められる

ベンラリズマブ群及びメポリズマブ群の被験者の大多数が、以下のいずれかの臨床的ベネフィットの基準を達成した。臨床的ベネフィットは、二重盲検投与期のいずれかの時点で 1 日以上の主要寛解、Week 48 から 52 までに OCS 平均 1 日用量が 50%以上減量、二重盲検投与期間中に EGPA 再燃なし、とした基準の 1 つ以上を満たすことと定義した。また、上記の基準を全て満たすことと定義した完全奏効を達成した被験者の割合は、両群で同程度であった。

喘息症状を改善する

EGPA 疾患活動性をコントロールすることで、喘息関連の患者報告症状のベースラインからの臨床的に意義のある改善が両群で認められた。

以上より、MANDARA 試験から得られたエビデンス全体から、ベンラリズマブを EGPA 患者に投与することにより、統計学的に有意かつ臨床的に意義のあるベネフィットがもたらされることが示された。寛解を達成した被験者の割合において、ベンラリズマブはメポリズマブに対して非劣性が示され、寛解は長期間持続し、再燃はほとんど認められなかった。ベンラリズマブ群ではメポリズマブ群と比較して、Week 48 から 52 までに OCS 平均 1 日用量をベースラインから 100%減量できた被験者の割合が高く、50%以上減量できた被験者の割合が数値的に高かった。

2.5.6.3 EGPA 治療におけるベンラリズマブ投与に伴うリスク

EGPA 患者に対するベンラリズマブ 30 mg Q4W の忍容性は良好であり、その安全性プロファイルは喘息患者における既知の安全性プロファイルと概ね一貫していた。また、新たな副作用は特定されなかった。MANDARA 試験では、52 週間の二重盲検投与期間中及び実施中の非盲検継続投与期間中のデータ（データカットオフ日：2023 年 8 月 10 日）から 223.3 人年のベンラリズマブ曝露データが得られた。

確立されたベンラリズマブの安全性プロファイルに基づき、EGPA におけるベンラリズマブのベネフィット・リスク評価では以下の重要なリスクを考慮した。

- 重篤な過敏症反応（既知のリスク）
- 悪性腫瘍（潜在的リスク）

MANDARA 試験（二重盲検投与期及び非盲検継続投与期）において、いずれの群にも重篤な過敏症反応、アナフィラキシー反応及び免疫複合体病（III 型過敏症）の報告はなかった（2.5.5.1.2.2 項）。過敏症及びアナフィラキシー反応は、タンパク質を主成分とする薬剤の投与によって発現することが知られており、添付文書を用いた通常のリスク最小化活動により、適切に管理することが可能である。過敏症反応のリスクに関する具体的な記述は、現行添付文書の禁忌や副作用の項に記載されている。

MANDARA 試験において、悪性腫瘍の発現割合は低かった（2.5.5.1.2.2 項）。二重盲検投与期間に、メポリズマブ群では 2 件の重篤な前立腺癌が報告されたのに対し、ベンラリズマブ群では 1 件の非重篤な辺縁帯リンパ腫が報告された。全ての被験者にベンラリズマブが投与された非盲検継続投与期（実施中）では 2 件の悪性腫瘍が報告された（重篤な直腸癌 1 件、非重篤な表皮内悪性黒色腫 1 件）。二重盲検投与期又は非盲検継続投与期に報告された悪性腫瘍のうち、治験薬に関連すると判断された事象はなかった。

悪性腫瘍は、腫瘍性疾患での推定上の好酸球の影響（Davis and Rothenberg 2014、Samoszuk et al 1996）に基づき、好酸球が減少する治療の重要な潜在的リスクと考えられる。しかし、明確な関連性はまだ客観的に確立されていない（Davis and Rothenberg 2014）。ベンラリズマブの複数の臨床開発プログラムから得られたデータに基づくと、現時点ではベンラリズマブによる悪性腫瘍のリスク上昇を示すエビデンスはないため、予防のための要件は不要である。悪性腫瘍の潜在的リスクは、実施中の製造販売後調査で継続評価中である。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

2.5.6.2 項及び 2.5.6.3 項のとおり、MANDARA 試験から得られた結果から、再燃又は難治性再燃 EGPA 患者におけるベンラリズマブ 30 mg Q4W 投与のベネフィット・リスクプロファイルは良好であるという明確なエビデンスが示された。

MANDARA 試験の二重盲検投与期の結果に基づき、EGPA 患者におけるベンラリズマブの良好なベネフィット・リスクプロファイルを図 5 に要約する。

EGPA における重要な治療目標は、ステロイドによる負担を軽減しつつ、寛解を導入・維持することである（2.5.1.2.2 項）。

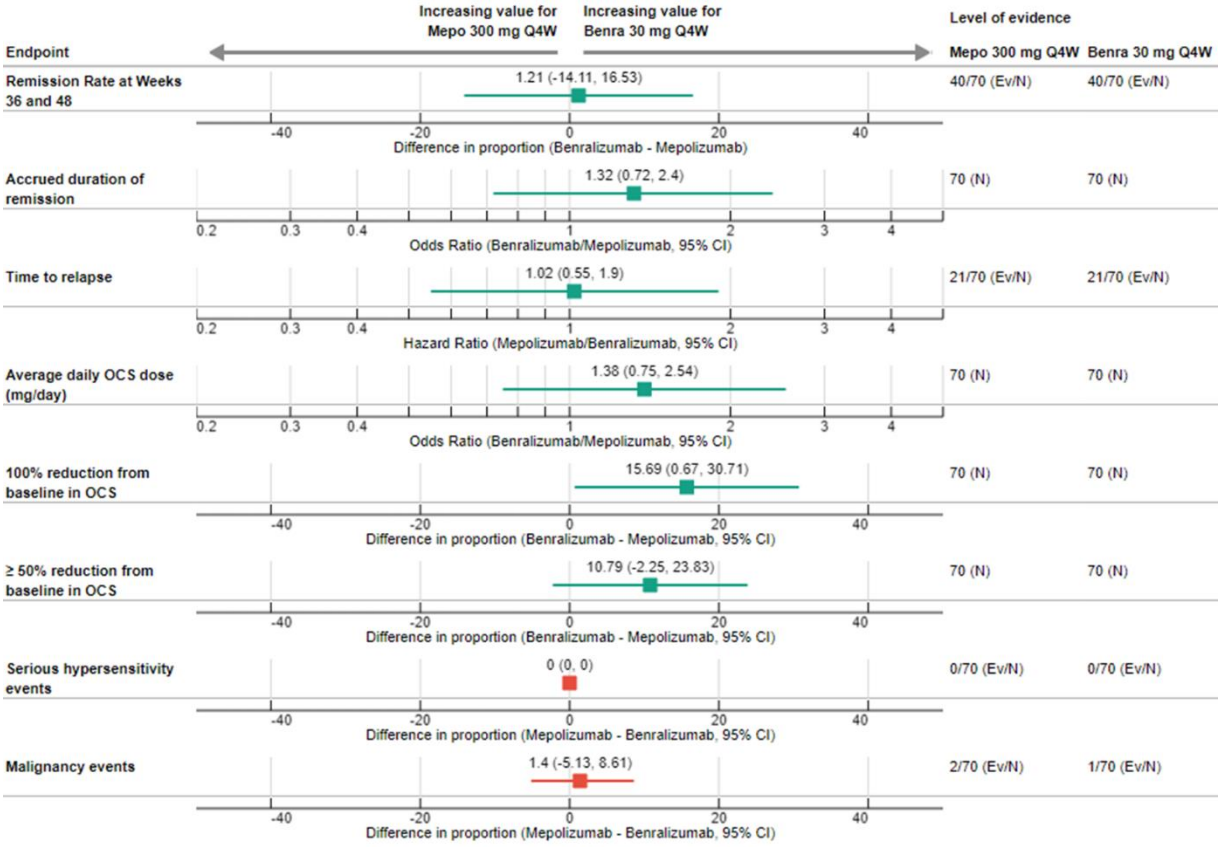
寛解を達成した被験者の割合においてベンラリズマブはメポリズマブに対して非劣性であることが示され、MIRRA 試験での過去のプラセボの寛解達成割合よりも優れていたことから、EGPA 治療におけるベンラリズマブの臨床的に意義のあるベネフィットが確認された。ベンラリズマブの有効性は、寛解の期間、最初の再燃までの期間、OCS の減量効果及び臨床的ベネフィット／完全奏効を含む副次的評価項目によって裏付けられた。さらに、ベンラリズマブ群ではメポリズマブ群と比較して、Week 48 から 52 までに OCS 平均 1 日用量をベースラインから 100%減量できた被験者の割合が高く、50%以上減量できた被験者の割合が数値的に高かった。

主要評価項目に関して、メポリズマブ 300 mg と比較したベンラリズマブ 30 mg の有効性は、事前に規定した部分集団間で概ね一貫していた。

全体として、EGPA 患者におけるベンラリズマブ 30 mg Q4W の忍容性は良好であり、喘息患者における既知の安全性プロファイルと比較して、新たな安全性の懸念は特定されなかった。また、承認申請の対象である EGPA 患者集団において、新たな副作用は特定されなかった。これまでに特定された重篤な過敏症反応の既知のリスクは、添付文書を用いた通常のリスク最小化活動により、適切に管理することができるが、悪性腫瘍の潜在的リスクは通常の医薬品安全性監視活動及び実施中の製造販売後調査により監視されている。いずれのリスクについても、治療により得られると予測されるベネフィットが上回ると考えられる。したがって、EGPA 治療におけるベンラリズマブのベネフィット・リスクプロファイルは良好である。

以上より、アストラゼネカは、現在利用可能な生物学的製剤の選択肢が限られ、生物学的製剤以外の治療選択肢では高頻度の副作用が伴う希少疾患である EGPA を効能又は効果とするベンラリズマブの承認を申請する。

図 5　　EGPA におけるベンラリズマブのベネフィット・リスクプロファイル



Remission (BVAS = 0 and OCS ≤ 4 mg/day) rate at Weeks 36 and 48 was analysed by logistic regression using marginal standardised method adjusting for treatment arm, baseline dose of prednisone, baseline BVAS, and region. Patient was considered not in remission after study withdrawal.

Accrued duration of remission and average daily OCS dose (mg/day) were analysed by proportional odds model adjusting for treatment arm, baseline dose of prednisone, baseline BVAS, and region.

Time to relapse was analysed by Cox regression model adjusting for treatment arm, baseline dose of prednisone, baseline BVAS and region.

The endpoints of 100% and ≥ 50% reduction from baseline in OCS were analysed by logistic regression using marginal standardised method adjusting for treatment arm, baseline dose of prednisone, baseline BVAS, and region. Patient was considered not in remission after study withdrawal. Patients who withdrew from IP before Week 48 were considered non-responders for the endpoints of 100% and ≥ 50% reduction from baseline in OCS.

Source: MANDARA CSR Table 14.2.1.1.1 (Updated), Table 14.2.1.2.1 (Updated), Table 14.2.1.3, Table 14.2.1.5.3 (Updated), Table 14.2.1.5.5 (Updated), and Table 14.3.6.4

2.5.7　　参考文献

Akuthota and Weller 2012

Akuthota P, Weller PF. Eosinophils and disease pathogenesis. Semin Hematol. 2012;49(2):113-9.

Baldini et al 2010

Baldini C, Talarico R, Della Rossa A, Bombardieri S. Clinical manifestations and treatment of Churg-Strauss syndrome. Rheum Dis Clin North Am. 2010;36(3):527-43.

Berti et al 2023

Berti A, Atzeni F, Dagna L, Del Giacco S, Emmi G, Salvarani C, et al. Targeting the interleukin-5 pathway in EGPA: evidence, uncertainties and opportunities. Ann Rheum Dis. 2023;82(2):164-8.

Bettiol et al 2022

Bettiol A, Urban ML, Dagna L, Cottin V, Franceschini F, Del Giacco S, et al. Mepolizumab for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a European multicenter observational study. Arthritis Rheumatol. 2022;74(2):295-306.

Bleecker et al 2016

Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2016;388(10056):2115-27.

Canzian et al 2021

Canzian A, Venhoff N, Urban ML, Sartorelli S, Ruppert A-M, Groh M, et al. Use of biologics to treat relapsing and/or refractory eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: data from a European collaborative study. Arthritis Rheumatol. 2021;73(3):498-503.

Chung et al 2021

Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Gorelik M, Guyatt G, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. Arthritis Rheumatol. 2021;73(8):1366-83.

Clutterbuck et al 1989

Clutterbuck EJ, Hirst EM, Sanderson CJ. Human interleukin-5 (IL-5) regulates the production of eosinophils in human bone marrow cultures: comparison and interaction with IL-1, IL-3, IL-6, and GMCSF. Blood. 1989;73(6):1504-12.

Cottin et al 2016

Cottin V, Bel E, Bottero P, Dalhoff K, Humbert M, Lazor R, et al. Respiratory manifestations of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). Eur Respir J. 2016;48(5):1429-41.

Dagher et al 2022

Dagher R, Kumar V, Copenhaver AM, Gallagher S, Ghaedi M, Boyd J, et al. Novel mechanisms of action contributing to benralizumab's potent anti-eosinophilic activity. Eur Respir J. 2022;59(3):2004306.

Davis and Rothenberg 2014

Davis BP, Rothenberg ME. Eosinophils and cancer. Cancer Immunol Res. 2014;2(1):1-8.

Doubelt et al 2021

Doubelt I, Cuthbertson D, Carette S, Chung SA, Forbess LJ, Khalidi NA, et al. Clinical manifestations and long-term outcomes of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in North America. ACR Open Rheumatol. 2021;3(6):404-12.

EMA 2001

EMA. Points to Consider on Application with 1. Meta-Analyses; 2. One Pivotal Study. Published 2001. Accessed 20 April 2023. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/points-consider-application-1meta-analyses-2one-pivotal-study_en.pdf.

EMA 2005

EMA. Guideline on the Choice of the Non-Inferiority Margin. Published 2005. Accessed 20 April 2023. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-choice-non-inferiority-margin_en.pdf.

Exley et al 1997

Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, Kitas GD, Gordon C, Savage CO, et al. Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. Arthritis Rheum. 1997;40(2):371-80.

Fagni et al 2021

Fagni F, Bello F, Emmi G. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: dissecting the pathophysiology. Front Med (Lausanne). 2021;8:627776.

FDA 2016

FDA. Non-Inferiority Clinical Trials to Establish Effectiveness. Published 2016. Accessed 20 April 2023. Available from: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/non-inferiority-clinical-trials.

Ferguson et al 2018

Ferguson GT, Mansur AH, Jacobs JS, Hebert J, Clawson C, Tao W, et al. Assessment of an accessorized pre-filled syringe for home-administered benralizumab in severe asthma. J Asthma Allergy. 2018;11:63-72.

Ferguson et al 2019

Ferguson GT, Cole J, Aurivillius M, Roussel P, Barker P, Martin UJ. Single-use autoinjector functionality and reliability for at-home administration of benralizumab for patients with severe asthma: GRECO trial results. J Asthma Allergy. 2019;12:363-73.

FitzGerald et al 2016

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

Flood-Page et al 2003

Flood-Page PT, Menzies-Gow AN, Kay AB, Robinson DS. Eosinophil's role remains uncertain as anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airway. Am J Respir Crit Care Med. 2003;167(2):199-204.

Furuta et al 2019

Furuta S, Iwamoto T, Nakajima H. Update on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. Allergol Int. 2019;68(4):430-6.

Grayson et al 2022

Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, Craven A, Judge A, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. Ann Rheum Dis. 2022;81(3):309-14.

Groh et al 2015

Groh M, Pagnoux C, Baldini C, Bel E, Bottero P, Cottin V, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. Eur J Intern Med. 2015;26(7):545-53.

Guillevin et al 2011

Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Toumelin PL. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. Medicine (Baltimore). 2011;90(1):19-27.

Hellmich et al 2007

Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, Bacon P, Cohen-Tervaert JW, Guillevin L, et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. Ann Rheum Dis. 2007;66(5):605-17.

Hellmich et al 2022

Hellmich B, Neukirch K, Lukas M, Wernitz M, Beier D, Häckl D. Epidemiology of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) and hypereosinophilic syndrome (HES) in Germany: A Claims Database Study [abstract]. ACR Convergence Conference. Placed Published: Arthritis Rheumatol. 2022; 74 (suppl 9). Accessed 22 June 2023. Available from: https://acrabstracts.org/abstract/epidemiology-of-eosinophilic-granulomatosis-with-polyangiitis-egpa-and-hypereosinophilic-syndrome-hes-in-germany-a-claims-database-study/.

Hellmich et al 2023

Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Berti A, Blockmans D, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. Ann Rheum Dis. 2023;ard-2022-223764.

ICH 2001

ICH. ICH Topic E10: Choice of Control Group in Clinical Trials. Published 2001. Accessed 20 April 2023. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-10-choice-control-group-clinical-trials-step-5_en.pdf.

Jackson et al 2022

Jackson DJ, Akuthota P, Roufosse F. Eosinophils and eosinophilic immune dysfunction in health and disease. Eur Respir Rev. 2022;31(163):210150.

Jackson and Pavord 2023

Jackson DJ, Pavord ID. Living without eosinophils: evidence from mouse and man. Eur Respir J. 2023;61(1):2201217.

Jakes et al 2021

Jakes RW, Kwon N, Nordstrom B, Goulding R, Fahrbach K, Tarpey J, et al. Burden of illness associated with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a systematic literature review and meta-analysis. Clin Rheumatol. 2021;40(12):4829-36.

Jennette et al 2013

Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum. 2013;65(1):1-11.

Kerschbaumer et al 2023

Kerschbaumer A, Stimakovits NM, Smolen JS, Stefanova T, Chwala E, Aletaha D. Influence of active versus placebo control on treatment responses in randomised controlled trials in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2023;82(4):476-82.

Khoury et al 2014

Khoury P, Grayson PC, Klion AD. Eosinophils in vasculitis: characteristics and roles in pathogenesis. Nat Rev Rheumatol. 2014;10(8):474-83.

Kolbeck et al 2010

Kolbeck R, Kozhich A, Koike M, Peng L, Andersson CK, Damschroder MM, et al. MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor alpha mAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(6):1344-53.e2.

Kuang et al 2019

Kuang FL, Legrand F, Makiya M, Ware J, Wetzler L, Brown T, et al. Benralizumab for *PDGFRA*-negative hypereosinophilic syndrome. N Engl J Med. 2019;380(14):1336-46.

Kuang et al 2022

Kuang FL, De Melo MS, Makiya M, Kumar S, Brown T, Wetzler L, et al. Benralizumab completely depletes gastrointestinal tissue eosinophils and improves symptoms in eosinophilic gastrointestinal disease. J Allergy Clin Immunol Pract. 2022;10(6):1598-605.e2.

Laviolette et al 2013

Laviolette M, Gossage DL, Gauvreau G, Leigh R, Olivenstein R, Katial R, et al. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. J Allergy Clin Immunol. 2013;132(5):1086-96 e5.

Lommatzsch et al 2020

Lommatzsch M, Marchewski H, Schwefel G, Stoll P, Virchow JC, Bratke K. Benralizumab strongly reduces blood basophils in severe eosinophilic asthma. Clin Exp Allergy. 2020;50(11):1267-9.

Lopez et al 1988

Lopez AF, Sanderson CJ, Gamble JR, Campbell HD, Young IG, Vadas MA. Recombinant human interleukin 5 is a selective activator of human eosinophil function. J Exp Med. 1988;167(1):219-24.

Martin et al 2021

Martin UJ, Fuhr R, Forte P, Barker P, Axley MJ, Aurivillius M, et al. Comparison of autoinjector with accessorized prefilled syringe for benralizumab pharmacokinetic exposure: AMES trial results. J Asthma. 2021;58(1):93-101.

Menzies-Gow et al 2003

Menzies-Gow A, Flood-Page P, Sehmi R, Burman J, Hamid Q, Robinson DS, et al. Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy induces bone marrow eosinophil maturational arrest and decreases eosinophil progenitors in the bronchial mucosa of atopic asthmatics. J Allergy Clin Immunol. 2003;111(4):714-9.

Menzies-Gow et al 2022

Menzies-Gow A, Gurnell M, Heaney LG, Corren J, Bel EH, Maspero J, et al. Oral corticosteroid elimination via a personalised reduction algorithm in adults with severe, eosinophilic asthma treated with benralizumab (PONENTE): a multicentre, open-label, single-arm study. Lancet Respir Med. 2022;10(1):47-58.

Moran et al 2020

Moran AM, Ramakrishnan S, Borg CA, Connolly CM, Couillard S, Mwasuku CM, et al. Blood eosinophil depletion with mepolizumab, benralizumab, and prednisolone in eosinophilic asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2020;202(9):1314-6.

Nair et al 2017

Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. N Engl J Med. 2017;376(25):2448-58.

Noth et al 2003

Noth I, Strek ME, Leff AR. Churg-Strauss syndrome. Lancet. 2003;361(9357):587-94.

Pagnoux et al 2007

Pagnoux C, Guilpain P, Guillevin L. Churg-Strauss syndrome. Curr Opin Rheumatol. 2007;19(1):25-32.

Pavord et al 2012

Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2012;380(9842):651-9.

Pham et al 2016

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

Phillips et al 2021

Phillips KM, Houssein FA, Boeckermann LM, Singerman KW, Liu DT, Sedaghat AR. Multi-institutional minimal clinically important difference of the 22-item Sinonasal Outcome Test in medically managed chronic rhinosinusitis. Rhinology. 2021;59(6):552-9.

Poetker and Reh 2010

Poetker DM, Reh DD. A comprehensive review of the adverse effects of systemic corticosteroids. Otolaryngol Clin North Am. 2010;43(4):753-68.

Price et al 2018

Price DB, Trudo F, Voorham J, Xu X, Kerkhof M, Ling Zhi Jie J, et al. Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: long-term observational study. J Asthma Allergy. 2018;11:193-204.

Robson et al 2015

Robson J, Doll H, Suppiah R, Flossmann O, Harper L, Höglund P, et al. Glucocorticoid treatment and damage in the anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitides: long-term data from the European Vasculitis Study Group trials. Rheumatology (Oxford). 2015;54(3):471-81.

Sada et al 2014

Sada KE, Amano K, Uehara R, Yamamura M, Arimura Y, Nakamura Y, et al. A nationwide survey on the epidemiology and clinical features of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) in Japan. Mod Rheumatol. 2014;24(4):640-4.

Sada et al 2022

Sada KE, Kojo Y, Fairburn-Beech J, Sato K, Akiyama S, Van Dyke MK, et al. The prevalence, burden of disease, and healthcare utilization of patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in Japan: a retrospective, descriptive cohort claims database study. Mod Rheumatol. 2022;32(2):380-6.

Sada et al 2023

Sada KE, Suzuki T, Joksaite S, Ju S, Logie J, Mu G, et al. Trends in prevalence, treatment use, and disease burden in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in Japan: real-world database analysis. Mod Rheumatol. 2023:road104.

Saku et al 2018

Saku A, Furuta S, Hiraguri M, Ikeda K, Kobayashi Y, Kagami SI, et al. Longterm outcomes of 188 Japanese patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. J Rheumatol. 2018;45(8):1159-66.

Samoszuk et al 1996

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

Sokolowska et al 2013

Sokolowska B, Szczeklik W, Pilat O, Wodkowski M, Pieczatka J, Gasior J, et al. The impact of current health-related quality of life on future health outlook in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome). Clin Rheumatol. 2013;32(6):779-85.

Straumann et al 2010

Straumann A, Conus S, Grzonka P, Kita H, Kephart G, Bussmann C, et al. Anti-interleukin-5 antibody treatment (mepolizumab) in active eosinophilic oesophagitis: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. Gut. 2010;59(1):21-30.

Teixeira et al 2019

Teixeira V, Mohammad AJ, Jones RB, Smith R, Jayne D. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. RMD Open. 2019;5(1):e000905.

Tsurikisawa et al 2017

Tsurikisawa N, Oshikata C, Kinoshita A, Tsuburai T, Saito H. Longterm prognosis of 121 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in Japan. J Rheumatol. 2017;44(8):1206-15.

Wechsler et al 2017

Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, Khoury P, Klion A, Langford CA, et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. N Engl J Med. 2017;376(20):1921-32.

Wiseman 2016

Wiseman AC. Immunosuppressive medications. Clin J Am Soc Nephrol. 2016;11(2):332-43.

Wu et al 2018

Wu EY, Hernandez ML, Jennette JC, Falk RJ. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: clinical pathology conference and review. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6(5):1496-504.

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.

ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2023

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業　針谷正祥、成田一衛、須田隆文（編）
ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2023　診断と治療社.

第 2 部　CTD の概要

一般名：ベンラリズマブ（遺伝子組換え）

版番号：[redacted]

2.5　臨床に関する概括評価　補遺
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
2.5.1 本概括評価補遺の位置づけ 7
2.5.2 日本人集団の結果の概要（MANDARA 試験） 7
2.5.2.1 対象患者集団 7
2.5.2.1.1 被験者の内訳 7
2.5.2.1.2 解析対象集団 8
2.5.2.1.3 人口統計学的及びその他のベースラインの疾患特性 9
2.5.2.1.3.1 人口統計学的特性 9
2.5.2.1.3.2 EGPA の病歴及びベースラインの疾患特性 10
2.5.2.1.3.3 呼吸器疾患の特性 13
2.5.2.1.3.4 併用薬の使用状況 13
2.5.2.1.3.5 治験薬の投薬遵守状況 13
2.5.2.2 有効性の評価 13
2.5.2.2.1 有効性の結果：主要評価項目 13
2.5.2.2.1.1 Week 36 及び 48 の両方で主要寛解を達成した被験者の割合 13
2.5.2.2.2 有効性の結果：副次的評価項目 14
2.5.2.2.2.1 寛解の期間 14
2.5.2.2.2.2 最初の再燃までの期間 15
2.5.2.2.2.3 年間再燃率 16
2.5.2.2.2.4 OCS の減量 16
2.5.2.2.2.5 BVAS 17
2.5.2.2.2.6 ACQ-6 17
2.5.2.2.2.7 スパイロメトリー 17
2.5.2.2.3 薬物動態の結果 17
2.5.2.2.3.1 血清中ベンラリズマブ濃度 17
2.5.2.2.4 薬力学の結果 18
2.5.2.2.4.1 血中好酸球数 18
2.5.2.3 安全性の評価 18
2.5.2.3.1 曝露状況 18
2.5.2.3.1.1 二重盲検投与期 18
2.5.2.3.1.2 非盲検継続投与期 19
2.5.2.3.2 有害事象 20
2.5.2.3.2.1 有害事象の発現状況 20
2.5.2.3.2.2 よく見られた有害事象 21
2.5.2.3.2.3 治験薬に関連すると判断された有害事象 23
2.5.2.3.2.4 重症度別の有害事象 23
2.5.2.4 日本人集団における結論 25
2.5.3 自己投与集団の結果の概要（MANDARA 試験） 25
2.5.3.1 対象患者集団 26

2.5.3.1.1 被験者の内訳 26
2.5.3.1.2 人口統計学的及びその他のベースラインの疾患特性 26
2.5.3.1.2.1 人口統計学的特性 26
2.5.3.1.2.2 EGPA の病歴及びベースラインの疾患特性 27
2.5.3.1.2.3 治験薬の投薬遵守状況 31
2.5.3.2 有効性の評価 31
2.5.3.2.1 血中好酸球数 31
2.5.3.3 安全性の評価 31
2.5.3.3.1 曝露状況 31
2.5.3.3.2 有害事象 32
2.5.3.3.2.1 有害事象の発現状況 32
2.5.3.3.2.2 よく見られた有害事象 34
2.5.3.3.3 自己投与集団における結論 38

表目次

表 1 被験者の内訳（日本人集団、同意説明文書に署名した全被験者からなる解析対象集団、MANDARA 試験） 7
表 2 解析対象集団（日本人集団、Randomly assigned to study treatment set、MANDARA 試験） 8
表 3 人口統計学的及びベースライン特性（日本人集団、最大の解析対象集団、MANDARA 試験） 9
表 4 EGPA の病歴及びベースラインの疾患特性（日本人集団、最大の解析対象集団、MANDARA 試験） 10
表 5 Week 36 及び 48 の両方で寛解（主要寛解及び補助的寛解）を達成した被験者の割合（日本人集団、最大の解析対象集団、MANDARA 試験） 14
表 6 二重盲検投与期における寛解（主要寛解及び補助的寛解）の累計期間（日本人集団、最大の解析対象集団、MANDARA 試験） 14
表 7 最初の再燃までの期間（日本人集団、最大の解析対象集団、MANDARA 試験） 15
表 8 年間再燃率（日本人集団、最大の解析対象集団、MANDARA 試験） 16
表 9 Week 48 から 52 における OCS 平均 1 日用量のベースラインからの減量（日本人集団、最大の解析対象集団、MANDARA 試験） 17
表 10 治験薬の曝露状況（二重盲検投与期、日本人集団、安全性解析対象集団、MANDARA 試験） 18
表 11 治験薬の曝露状況（非盲検継続投与期、日本人集団、安全性解析対象集団、MANDARA 試験） 19
表 12 有害事象の発現状況（二重盲検投与期、日本人集団、安全性解析対象集団、MANDARA 試験） 20

表 13 有害事象の発現状況（非盲検継続投与期、日本人集団、非盲検継続投与期の解析対象集団、MANDARA 試験） 21
表 14 SOC 別及び PT 別有害事象（二重盲検投与期、日本人集団、安全性解析対象集団、MANDARA 試験） 21
表 15 重症度別の有害事象（二重盲検投与期、日本人集団、安全性解析対象集団、MANDARA 試験） 23
表 16 患者の内訳（自己投与集団、同意説明文書に署名した全被験者からなる解析対象集団、MANDARA 試験） 26
表 17 人口統計学的及びベースライン特性（自己投与集団、最大の解析対象集団、MANDARA 試験） 27
表 18 EGPA の病歴及びベースラインの疾患特性（自己投与集団、最大の解析対象集団、MANDARA 試験） 28
表 19 治験薬の曝露状況（非盲検継続投与期、自己投与集団、安全性解析対象集団、MANDARA 試験） 31
表 20 有害事象の発現状況（二重盲検投与期、自己投与集団、安全性解析対象集団、MANDARA 試験） 32
表 21 有害事象の発現状況（非盲検継続投与期、自己投与集団、非盲検継続投与期の解析対象集団、MANDARA 試験） 33
表 22 よく見られた（発現割合 3%超）PT 別有害事象（二重盲検投与期、自己投与集団、安全性解析対象集団、MANDARA 試験） 34
表 23 よく見られた（発現割合 3%超）PT 別有害事象（非盲検継続投与期、自己投与集団、安全性解析対象集団、MANDARA 試験） 36

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	Asthma Control Questionnaire（喘息コントロール質問票）
ACQ-6	6-item Asthma control questionnaire omitting FEV_1 measurement（FEV_1 を除いた簡易版 ACQ）
AE	Adverse event（有害事象）
ANCA	Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies（抗好中球細胞質抗体）
APFS	Accessorized prefilled syringe（安全装置付きプレフィルドシリンジ）
BVAS	Birmingham Vasculitis Activity Score（バーミンガム血管炎活動性スコア）
CI	Confidence interval（信頼区間）
COVID-19	Coronavirus infectious disease-2019（新型コロナウイルス感染症）
CSR	Clinical study report（治験総括報告書）
DB	Double-blind（二重盲検）
ECG	Electrocardiogram（心電図）
EGPA	Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis（好酸球性多発血管炎性肉芽腫症）
EOS	Eosinophil（好酸球）
Exp	Exposure（曝露）
FEV_1	Forced expiratory volume in 1 second（1 秒量［1 秒間の努力呼気量］）
FVC	Forced vital capacity（努力肺活量）
ICF	Informed consent form（同意説明文書）
IgE	Immunoglobulin E（免疫グロブリン E）
IP	Investigational (medicinal) product（治験薬）
Max	Maximum（最大値）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（ICH 国際医薬用語集）
Min	Minimum（最小値）
MRI	Magnetic resonance imaging（磁気共鳴画像診断）
n	Number of patients in analysis（解析対象となる例数）
N	Number of patients in treatment group（投与群の例数）
NA	Not applicable（該当せず）
OCS	Oral corticosteroid（経口ステロイドとして、プレドニゾロン相当量）
OLE	Open-label extension（非盲検継続投与）
PD	Pharmacodynamic（薬力学）
PK	Pharmacokinetic（薬物動態）
PT	Preferred term（基本語）
PY	Patient-years（人年）
Q4W	Every 4 weeks（4 週毎）
SAE	Serious adverse event（重篤な有害事象）
SAP	Statistical analysis plan（統計解析計画書）

略語及び専門用語	用語の説明
SD	Standard deviation（標準偏差）
SNOT-22	Sino-Nasal Outcome Test-22（鼻副鼻腔炎テスト）
SOC	System organ class（器官別大分類）
VDI	Vasculitis Damage Index（血管炎障害指標）

2.5.1 本概括評価補遺の位置づけ

概括評価本体及び臨床概要並びに MANDARA 試験（D3253C00001 試験）CSR は、全体集団の結果に基づいている。本概括評価補遺（以降、本補遺）には、本邦におけるベンラリズマブの医療用医薬品の製造販売承認事項一部変更承認申請を補足するため、2.5.2 項において、MANDARA 試験に参加した日本人 EGPA 患者から得られた結果の概要を記載する。ただし、MANDARA 試験でランダム化された日本人例数（合計 8 例）が限られているため、日本人集団における群間比較及び全体集団との比較、並びに得られた結果の解釈には注意が必要である。

さらに、続く 2.5.3 項では、自己投与について記載する。MANDARA 試験では被験者の負担を軽減し、かつ治験薬投与に柔軟性を持たせるため、非盲検継続投与期の Visit 23（Week 76）より後では、在宅又は遠隔地での APFS を用いた被験者による治験薬投与、又はその介護者による治験薬投与を可能としていた。2.5.3 項では参考情報として、MANDARA 試験の全体集団のうち、治験薬の自己投与を行った部分集団の結果を記載する。本試験における自己投与に関する詳細は、MANDARA 試験の治験実施計画書 6.2.3 項を参照のこと。

本補遺では、結果を群別に示す場合、先にベンラリズマブ群の結果を示し、次にメポリズマブ群又はメポリズマブ／ベンラリズマブ群の対応する結果を示す（二重盲検投与期：ベンラリズマブ群 vs メポリズマブ群、非盲検継続投与期：ベンラリズマブ群 vs メポリズマブ／ベンラリズマブ群）。なお、本補遺で比較対象とした全体集団の結果は、MANDARA 試験 CSR の各項を参照のこと。

2.5.2 日本人集団の結果の概要（MANDARA 試験）

2.5.2.1 対象患者集団

2.5.2.1.1 被験者の内訳

本試験では、合計 8 例の日本人被験者がベンラリズマブ群（4 例）又はメポリズマブ群（4 例）に割り付けられた（表 1）。日本人集団で治験薬の投与を中止した被験者、又は試験を中止した被験者はおらず、二重盲検投与期に割り付けられた全ての被験者（各群 4 例）が二重盲検投与期を完了し、非盲検継続投与期に移行した。

表 1 被験者の内訳（日本人集団、同意説明文書に署名した全被験者からなる解析対象集団、MANDARA 試験）

	Number (%) of subjects		
	Benralizumab 30 mg	Mepolizumab 300 mg	Total
Subjects enrolled [a]	NA	NA	10
Subjects randomised	4 (100)	4 (100)	8 (100)
Subjects enrolled but not randomised	NA	NA	2
Screen failure	NA	NA	1
Other	NA	NA	1
Subjects randomised and received treatment [b]	4 (100)	4 (100)	8 (100)
Subjects who completed DB IP [b, c]	4 (100)	4 (100)	8 (100)
Subjects who completed DB period [b, d]	4 (100)	4 (100)	8 (100)
Subjects who completed DB IP and DB period	4 (100)	4 (100)	8 (100)

表 1 被験者の内訳（日本人集団、同意説明文書に署名した全被験者からなる解析対象集団、MANDARA 試験）

	Number (%) of subjects		
	Benralizumab 30 mg	Mepolizumab 300 mg	Total
Subjects who discontinued DB IP but completed DB period	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects who enrolled in OLE period [b]	4 (100)	4 (100)	8 (100)

[a] Informed consent received.

[b] Percentages are based on number of subjects randomised.

[c] Completion of DB IP is based upon the number of subjects completing treatment with IP up to and including Week 48 (Visit 16).

[d] Includes subjects who discontinued IP but attended all study visits in DB period.

1 subject is enrolled but withdrew consent due to COVID-19, therefore not randomised.

DB period: from the first dose of study DB treatment to the day prior to the first dose of open-label Benralizumab inclusive (or to the end of the study if the participant does not enter OLE).

OLE period: from the first dose of open-label extension benralizumab 30 mg to the end of the study if the participant does transition into open-label extension period.

Source: MANDARA Japan subset, Table 1

2.5.2.1.2 解析対象集団

日本人集団における各解析対象集団の例数を表 2 に要約する。

表 2 解析対象集団（日本人集団、Randomly assigned to study treatment set、MANDARA 試験）

	Number of subjects		
	Benralizumab 30 mg	Mepolizumab 300 mg	Total
Subjects randomised [a]	4	4	8
Subjects included in safety analysis set [b]	4	4	8
Subjects excluded from safety analysis set	0	0	0
Subjects included in full analysis set [c]	4	4	8
Subjects excluded from full analysis set	0	0	0
Subjects included in per protocol analysis set [d]	4	2	6
Subjects excluded from per protocol analysis set	0	2	2
Subjects included in PK analysis set [e]	4	0	4
Subjects excluded from PK analysis set	0	4	4
Subjects included in OLE analysis set [f]	4	4	8
Subjects excluded from OLE analysis set	0	0	0

[a] All subjects who signed the ICF and are randomised to IP regardless of whether they receive a dose of IP or exit the study prior to receiving the first dose.

[b] All subjects who received at least one dose of IP are included in the safety analysis set.

[c] All subjects randomised and received at least one dose of IP are included in the full analysis set.

[d] All subjects randomised and received IP excluding any subjects with protocol deviations affecting the primary efficacy endpoint as noted in SAP Section 2.2.1 are included in the per protocol analysis set.

[e] All subjects received IP and from whom PK blood samples are assumed not to be affected by factors such as protocol violations and who had at least one quantifiable serum PK observation post first dose are included in the PK analysis dataset.

[f] All subjects who entered the OLE part of the study and who received at least 1 dose of IP during the OLE treatment period.

Source: MANDARA Japan subset, Table 2

2.5.2.1.3 人口統計学的及びその他のベースラインの疾患特性

2.5.2.1.3.1 人口統計学的特性

日本人集団の人口統計学的特性において、数値的なばらつきが認められたものの両群で概ね同様であり（表 3）、治験実施計画書で規定した集団を反映していた。65 歳超の被験者の割合はベンラリズマブ群で 25.0%（1/4 例）、メポリズマブ群で 50.0%（2/4 例）であり、年齢の平均値はベンラリズマブ群で 53.5 歳、メポリズマブで 63.0 歳であった。人口統計学的特性は、日本人集団と全体集団で概ね類似していた。

表 3 人口統計学的及びベースライン特性（日本人集団、最大の解析対象集団、MANDARA 試験）

Demographic and baseline characteristic	Statistics or category	Benralizumab 30 mg (N = 4)	Mepolizumab 300 mg (N = 4)	Total (N = 8)
Age (years)	n	4	4	8
	Mean	53.5	63.0	58.3
	SD	12.77	12.99	12.96
	Median	53.0	63.5	61.5
	Min	4	4	4
	Max	6	7	7
Age (years) subgroups n (%)	>= 18 to <= 65	3 (75.0)	2 (50.0)	5 (62.5)
	> 65	1 (25.0)	2 (50.0)	3 (37.5)
	Total	4 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)
Gender n (%)	Female	3 (75.0)	2 (50.0)	5 (62.5)
	Male	1 (25.0)	2 (50.0)	3 (37.5)
	Total	4 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)
Region n (%)	Japan	4 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)
	Total	4 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)
Race n (%)	Asian	4 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)
	Total	4 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)
Ethnic group n (%)	Not Hispanic or Latino	4 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)
	Total	4 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)
Body Mass Index (kg/m^2)	n	4	4	8
	Mean	24.1	26.9	25.5
	SD	2.14	1.58	2.27
	Median	23.3	27.2	25.8
	Min	23	25	23
	Max	27	28	28

If not stated otherwise, all percentages are based on the number of subjects with data in full analysis set.
Source: MANDARA Japan subset, Table 3

2.5.2.1.3.2 EGPA の病歴及びベースラインの疾患特性

日本人集団における EGPA の病歴及びベースラインの疾患特性は、数値的なばらつきが認められたものの、両群で概ね同様であり（表 4）、治験実施計画書で目的とする EGPA の患者集団を反映していた。日本人集団ではベースライン時の血中好酸球数の平均値は、ベンラリズマブ群で 107.5 cells/μL、メポリズマブ群で 252.5 cells/μL であった。また、ベースライン時の BVAS の平均値は、ベンラリズマブ群で 4.8、メポリズマブ群で 1.8 であった。

全体集団と日本人集団では、EGPA の病歴及びベースラインの疾患特性は概ね類似していた。また、ベースライン時に平均 1 日用量 12 mg/日以上の OCS を必要としていた被験者の割合は、日本人集団で 50.0%（4/8 例）、全体集団で 22.9%（32/140 例）であった。

表 4 EGPA の病歴及びベースラインの疾患特性（日本人集団、最大の解析対象集団、MANDARA 試験）

Characteristics	Statistics or category	Benralizumab 30 mg (N = 4)	Mepolizumab 300 mg (N = 4)	Total (N = 8)
EGPA disease history				
EGPA disease characteristics				
Asthma n (%)	Yes	4 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)
	No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Eosinophilia n (%)	Yes	4 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)
	No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Biopsy Evidence of EOS Vasculitis/Inflammation n (%) a	Yes	2 (50.0)	1 (25.0)	3 (37.5)
	No	2 (50.0)	3 (75.0)	5 (62.5)
Neuropathy n (%) b	Yes	4 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)
	No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nonfixed pulmonary infiltrates n (%)	Yes	3 (75.0)	1 (25.0)	4 (50.0)
	No	1 (25.0)	3 (75.0)	4 (50.0)
Sino-nasal abnormality n (%)	Yes	4 (100.0)	3 (75.0)	7 (87.5)
	No	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (12.5)
Cardiomyopathy (ECG/MRI) n (%) c	Yes	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (12.5)
	No	4 (100.0)	3 (75.0)	7 (87.5)
Glomerulonephritis n (%)	Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	No	4 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)
Alveolar haemorrhage n (%)	Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	No	4 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)
Palpable purpura n (%)	Yes	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (25.0)
	No	3 (75.0)	3 (75.0)	6 (75.0)
Historical ANCA-positive n (%)	Yes	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (12.5)
	No	4 (100.0)	3 (75.0)	7 (87.5)
EGPA disease type				
Relapsing disease n (%)	Yes	4 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)
	No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 4 EGPA の病歴及びベースラインの疾患特性（日本人集団、最大の解析対象集団、MANDARA 試験）

Characteristics	Statistics or category	Benralizumab 30 mg (N = 4)	Mepolizumab 300 mg (N = 4)	Total (N = 8)
Refractory disease n (%)	Yes	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (25.0)
	No	3 (75.0)	3 (75.0)	6 (75.0)
Both relapsing and refractory EGPA n (%)	Yes	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (25.0)
	No	3 (75.0)	3 (75.0)	6 (75.0)
Time since diagnosis of EGPA (year)	n	4	4	8
	Mean	2.07	2.52	2.29
	SD	1.102	3.637	2.500
	Median	2.10	0.74	1.11
	Min	1.0	0.6	0.6
	Max	3.0	8.0	8.0
	<= 4 years n (%)	4 (100.0)	3 (75.0)	7 (87.5)
	> 4 years n (%)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (12.5)
Number of relapses over past 2 years	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1	1 (25.0)	4 (100.0)	5 (62.5)
	2	2 (50.0)	0 (0.0)	2 (25.0)
	3-5	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
	> 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not known	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Immunosuppressive therapy since diagnosis n (%)	Yes	3 (75.0)	3 (75.0)	6 (75.0)
	No	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (25.0)
	Not known	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
EGPA baseline characteristics				
OCS dose (mg/day)	n	4	4	8
	Mean	13.38	12.25	12.81
	SD	3.497	3.202	3.162
	Median	13.00	12.50	13.00
	Min	10.0	9.0	9.0
	Max	17.5	15.0	17.5
	< 12mg/day	2 (50.0)	2 (50.0)	4 (50.0)
	>= 12mg/day	2 (50.0)	2 (50.0)	4 (50.0)
Absolute eosinophil count at baseline (cells/uL)	n	4	4	8
	Mean	107.5	252.5	180.0
	SD	104.68	312.13	229.04
	Median	70.0	105.0	90.0
	Min	30	80	30
	Max	260	720	720
	< 150 n (%)	3 (75.0)	3 (75.0)	6 (75.0)
	>= 150 n (%)	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (25.0)

表 4 EGPA の病歴及びベースラインの疾患特性（日本人集団、最大の解析対象集団、MANDARA 試験）

Characteristics	Statistics or category	Benralizumab 30 mg (N = 4)	Mepolizumab 300 mg (N = 4)	Total (N = 8)
Immunosuppressive therapy at baseline n (%)	Yes	2 (50.0)	1 (25.0)	3 (37.5)
	No	2 (50.0)	3 (75.0)	5 (62.5)
BVAS	n	4	4	8
	Mean	4.8	1.8	3.3
	SD	3.77	3.50	3.73
	Median	5.0	0.0	2.0
	Min	0	0	0
	Max	9	7	9
	> 0 n (%)	3 (75.0)	1 (25.0)	4 (50.0)
	= 0 n (%)	1 (25.0)	3 (75.0)	4 (50.0)
VDI	n	4	4	8
	Mean	2.8	4.3	3.5
	SD	0.50	2.50	1.85
	Median	3.0	3.0	3.0
	Min	2	3	2
	Max	3	8	8
	>= 5 n (%)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (12.5)
	< 5 n (%)	4 (100.0)	3 (75.0)	7 (87.5)
ACQ-6	n	4	4	8
	Mean	0.13	0.63	0.38
	SD	0.160	1.142	0.801
	Median	0.08	0.08	0.08
	Min	0.0	0.0	0.0
	Max	0.3	2.3	2.3
	< 1.5 n (%)	4 (100.0)	3 (75.0)	7 (87.5)
	>= 1.5 n (%)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (12.5)
SNOT-22 total score	n	4	4	8
	Mean	6.0	16.8	11.4
	SD	4.90	12.07	10.28
	Median	7.0	17.0	10.0
	Min	0	3	0
	Max	10	30	30
IgE (mg/L)	n	4	4	8
	Mean	0.46	0.20	0.33
	SD	0.444	0.230	0.356
	Median	0.44	0.09	0.12
	Min	0.0	0.1	0.0
	Max	0.9	0.5	0.9

[a] A biopsy showing histopathological evidence of eosinophilic vasculitis, OR perivascular eosinophilic infiltration, OR eosinophil-rich granulomatous inflammation.

[b] Mono or poly (motor deficit or nerve conduction abnormality).

[c] Established by echocardiography or Magnetic Resonance Imaging.
Time since diagnosis of EGPA (year) = (Date of randomisation – EGPA first diagnosed date+1)/365.25.
Percentages are based upon all subjects in the full analysis set.
Baseline is defined as the last measurement on or prior to the date of randomisation.
Source: MANDARA Japan subset, Table 4

2.5.2.1.3.3 呼吸器疾患の特性

日本人集団におけるベースライン時の気管支拡張薬投与前の肺機能検査平均値（ベンラリズマブ群、メポリズマブ群の順に示す）は、FEV_1 が 2.023 L 及び 2.197 L、FEV_1 正常予測値に対する割合（$\%FEV_1$）が 81.183%及び 88.613%、並びに FEV_1/FVC 比が 66.548%及び 67.360%であった（MANDARA Japan subset, Table 5）。日本人集団のベースライン時の気管支拡張薬投与前の$\%FEV_1$ は、全体集団（80.922% vs 83.164%）と同様であった。

2.5.2.1.3.4 併用薬の使用状況

日本人集団における併用薬の使用状況は、MANDARA Japan subset, Table 6（EGPA 基礎治療薬の併用状況）、Table 7（併用可能薬の使用状況）及び Table 8（併用禁止薬の使用状況）を参照のこと。

日本人集団では、併用薬の使用状況に顕著な群間差は認められなかった。全ての被験者がベースライン時に OCS の投与を継続していた（表 4）。二重盲検期間中、併用された EGPA の基礎治療薬（OCS を除く）のうち、日本人集団全体で 2 例以上に使用された薬剤は、フルチカゾンフランカルボン酸エステル＋ビランテロールトリフェニル酢酸塩及びアザチオプリン（各 3 例、37.5%）、モンテルカストナトリウム及びテオフィリン（各 2 例、25.0%）であった。

メポリズマブ群の日本人被験者 1 例が、併用が禁止されているステロイド（プレドニゾロン）の静脈内投与を受け、治験実施計画書からの重大な逸脱として報告された（MANDARA 試験 CSR 10.2 項）。

2.5.2.1.3.5 治験薬の投薬遵守状況

全ての日本人被験者の投薬遵守率は 100.0%（MANDARA Japan subset, Table 9）であり、全体集団（平均値 99.6%）と同様に高かった。

2.5.2.2 有効性の評価

本項には、MANDARA 試験の二重盲検投与期で得られた日本人集団の有効性の結果を示す。MANDARA 試験に参加した日本人例数が限られているため、主要評価項目を含め、全体集団を対象に行った有効性に関する解析の一部は日本人集団では行っておらず、また得られた結果の解釈は慎重に行う必要がある。なお、日本人集団では、主要評価項目に対する検定は行わず記述統計量のみを算出した。

2.5.2.2.1 有効性の結果：主要評価項目

2.5.2.2.1.1 Week 36 及び 48 の両方で主要寛解を達成した被験者の割合

日本人集団において、ベンラリズマブ群及びメポリズマブ群の半数（50.0%）の被験者が Week 36 及び 48 の両方で主要寛解を達成した（表 5）。

表 5 Week 36 及び 48 の両方で寛解（主要寛解及び補助的寛解）を達成した被験者の割合（日本人集団、最大の解析対象集団、MANDARA 試験）

Remission	Treatment group	Number (%) of subjects achieved remission
Main remission	Benralizumab 30 mg (N = 4)	2 (50.0)
	Mepolizumab 300 mg (N = 4)	2 (50.0)
OCS dose <= 4 mg/day	Benralizumab 30 mg (N = 4)	2 (50.0)
	Mepolizumab 300 mg (N = 4)	2 (50.0)
BVAS = 0	Benralizumab 30 mg (N = 4)	3 (75.0)
	Mepolizumab 300 mg (N = 4)	4 (100.0)
Supportive remission	Benralizumab 30 mg (N = 4)	2 (50.0)
	Mepolizumab 300 mg (N = 4)	4 (100.0)
OCS dose <= 7.5 mg/day	Benralizumab 30 mg (N = 4)	2 (50.0)
	Mepolizumab 300 mg (N = 4)	4 (100.0)

Main remission is defined as BVAS = 0 and OCS dose <= 4 mg/day (in the event a subject has achieved remission and at any subsequent visit has a BVAS = 1 which does not require an increase in OCS dose above 4 mg/day, or any other significant clinical intervention or investigation, the subject will be considered to be in continued remission).

Supportive remission is defined as BVAS = 0 and OCS dose <= 7.5 mg/day (in the event a subject has achieved remission and at any subsequent visit has a BVAS = 1 which does not require an increase in OCS dose above 7.5 mg/day, or any other significant clinical intervention or investigation, the subject will be considered to be in continued remission).

Source: MANDARA Japan subset, Table 10

2.5.2.2.2 有効性の結果：副次的評価項目

2.5.2.2.2.1 寛解の期間

日本人集団において、二重盲検投与期間中のいずれかの時点で主要寛解を達成した被験者は、ベンラリズマブ群 2/4 例（50.0%）、メポリズマブ群 4/4 例（100.0%）であった。主要寛解の累計期間で 24 週間以上を達成した被験者の割合は両群で同じであった（表 6）。ベンラリズマブ群の 2/4 例（50.0%）は、二重盲検投与期間中に主要寛解の定義である OCS 用量 4 mg/日以下を達成できなかったが、いずれの被験者も二重盲検投与期間中のいずれかの時点で補助的寛解を達成した。

表 6 二重盲検投与期における寛解（主要寛解及び補助的寛解）の累計期間（日本人集団、最大の解析対象集団、MANDARA 試験）

		Number (%) of subjects				
	Treatment group	0 weeks	> 0 to < 12 weeks	12 to < 24 weeks	24 to < 36 weeks	>= 36 weeks
Main remission	Benralizumab 30 mg (N = 4)	2 (50.0)	0	0	0	2 (50.0)
	Mepolizumab 300 mg (N = 4)	0	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)
OCS dose <= 4 mg/day	Benralizumab 30 mg (N = 4)	2 (50.0)	0	0	0	2 (50.0)
	Mepolizumab 300 mg (N = 4)	0	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)

表 6 二重盲検投与期における寛解（主要寛解及び補助的寛解）の累計期間（日本人集団、最大の解析対象集団、MANDARA 試験）

		Number (%) of subjects				
	Treatment group	0 weeks	> 0 to < 12 weeks	12 to < 24 weeks	24 to < 36 weeks	>= 36 weeks
BVAS = 0	Benralizumab 30 mg (N = 4)	0	0	0	1 (25.0)	3 (75.0)
	Mepolizumab 300 mg (N = 4)	0	0	0	0	4 (100.0)
Supportive remission	Benralizumab 30 mg (N = 4)	0	2 (50.0)	0	0	2 (50.0)
	Mepolizumab 300 mg (N = 4)	0	0	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (50.0)

Main remission is defined as BVAS = 0 and OCS dose <= 4 mg/day (in the event a subject has achieved remission and at any subsequent visit has a BVAS = 1 which does not require an increase in OCS dose above 4 mg/day, or any other significant clinical intervention or investigation, the subject will be considered to be in continued remission).

Supportive remission is defined as BVAS = 0 and OCS dose <= 7.5 mg/day (in the event a subject has achieved remission and at any subsequent visit has a BVAS = 1 which does not require an increase in OCS dose above 7.5 mg/day, or any other significant clinical intervention or investigation, the subject will be considered to be in continued remission).

Baseline is defined as the last measurement on or prior to the date of randomisation.

Source: MANDARA Japan subset, Table 11

2.5.2.2.2.2 最初の再燃までの期間

日本人集団において、二重盲検投与期間中に再燃が認められた被験者はベンラリズマブ群の 1/4 例（25.0%）のみであった（表 7）。再燃が認められたベンラリズマブ群の 1 例は、Week 16 までに最初の再燃が認められた。二重盲検投与期間中に重症イベントを伴う再燃が認められた被験者はいなかった。

表 7 最初の再燃までの期間（日本人集団、最大の解析対象集団、MANDARA 試験）

		Benralizumab 30 mg (N = 4)	Mepolizumab 300 mg (N = 4)
Relapse	Number (%) of subjects with relapse	1 (25.0)	0
	Percent subject with at least one relapse (95% CI) [a]		
	By Week 16	25.00 (3.95, 87.21)	0.00 (0.00, 0.00)
	By Week 32	25.00 (3.95, 87.21)	0.00 (0.00, 0.00)
	By Week 52	25.00 (3.95, 87.21)	0.00 (0.00, 0.00)
Major Relapse	Number (%) of subjects with major relapse	0	0
	Percent subject with at least one relapse (95% CI) [a]		
	By Week 16	0.00 (0.00, 0.00)	0.00 (0.00, 0.00)
	By Week 32	0.00 (0.00, 0.00)	0.00 (0.00, 0.00)
	By Week 52	0.00 (0.00, 0.00)	0.00 (0.00, 0.00)

[a] Calculated using the Kaplan-Meier technique.

The relapse is defined as worsening or persistence of active disease characterized by: active vasculitis (BVAS > 0); or active asthma symptoms and/or signs with a corresponding worsening in ACQ-6 score; or active nasal and/or sinus disease, with a corresponding worsening in at least one of the sino-nasal symptom questions; warranting: an increase of OCS therapy; or an increased dose or addition of an immunosuppressive agent or hospitalization related to EGPA worsening.

The major relapse is a subset of the total relapse events and is defined as any organ or life-threatening EGPA event, BVAS >= 6, an asthma relapse requiring hospitalization or sino-nasal relapse requiring hospitalization.

For subjects who have not experienced relapse over the 52-week treatment period, their time to relapse is right-censored at the last available assessment time on or before Week 52.

Source: MANDARA Japan subset, Table 12

2.5.2.2.2.3 年間再燃率

日本人集団において、再燃はベンラリズマブ群 1 例にのみ計 2 回認められ、年間再燃率はベンラリズマブ群で 0.50、メポリズマブ群で 0.00 であった。（表 8 及び MANDARA Japan subset, Table 14）。

表 8 年間再燃率（日本人集団、最大の解析対象集団、MANDARA 試験）

	Treatment group	Total Number of relapses	Total follow-up time (years)	Crude rate
Relapse	Benralizumab 30 mg (N = 4)	2	4.0	0.50
	Mepolizumab 300 mg (N = 4)	0	4.0	0.00
Major relapse	Benralizumab 30 mg (N = 4)	0	4.0	0.00
	Mepolizumab 300 mg (N = 4)	0	4.0	0.00

The relapse is defined as worsening or persistence of active disease characterised by: active vasculitis (BVAS > 0); or active asthma symptoms and/or signs with a corresponding worsening in ACQ-6 score; or active nasal and/or sinus disease, with a corresponding worsening in at least one of the sino-nasal symptom questions; warranting: an increase of OCS therapy; or an increased dose or addition of an immunosuppressive agent or hospitalization related to EGPA worsening.

Major relapse is a subset of the total relapse events and is defined as any organ or life-threatening EGPA event, BVAS >= 6, an asthma relapse requiring hospitalization or sino-nasal relapse requiring hospitalization.

Source: MANDARA Japan subset, Table 13

2.5.2.2.2.4 OCS の減量

日本人集団において、Week 48 から 52 における OCS 平均 1 日用量をベースラインから 50%以上減量できた被験者は、ベンラリズマブ群で 3/4 例（75.0%）、メポリズマブ群で 4/4 例（100.0%）であった（表 9）。ベンラリズマブ群の 1 例は 100%減量を達成した。

日本人集団の OCS 平均 1 日用量のベースラインからの変化量に関する記述統計量を MANDARA Japan subset, Table 15 及び Table 16 に示す。Week 5 から 8 以降、二重盲検投与期を通じて、OCS 平均 1 日用量の減量が両群で同様に認められた。

表 9 Week 48 から 52 における OCS 平均 1 日用量のベースラインからの減量（日本人集団、最大の解析対象集団、MANDARA 試験）

	Number (%) of subjects					
Treatment group	No reduction or withdrawal from IP before Week 48	< 25% reduction	25 - < 50% reduction	50 - < 75% reduction	75 - < 100% reduction	100% reduction
Benralizumab 30 mg (N = 4)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)
Mepolizumab 300 mg (N = 4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	0 (0.0)

If patients early withdrew from study prior to Week 52, the daily dose of OCS of the last 28 days is used to derive the average daily dose during Week 48 through 52. Patients who withdrew from IP before Week 48 is categorized as “No reduction or withdrawal from IP before Week 48”.
Baseline is defined as the last measurement on or prior to the date of randomisation.
Source: MANDARA Japan subset, Table 17

2.5.2.2.2.5 BVAS

日本人集団において、ベースライン時の BVAS の平均値はベンラリズマブ群で 4.8、メポリズマブ群で 1.8 であり、二重盲検投与期を通じて、両群ともに BVAS の平均値は低下した（MANDARA Japan subset, Table 18）。

2.5.2.2.2.6 ACQ-6

日本人集団において、ベースライン時の ACQ-6 スコアの平均値は、ベンラリズマブ群で 0.13、メポリズマブ群で 0.63 であり、二重盲検投与期を通じて、両群ともに ACQ-6 スコアの平均値は低下した（Week 48 から 52：ベンラリズマブ群 0.02 vs メポリズマブ群 0.33）（MANDARA Japan subset, Table 19）。

2.5.2.2.2.7 スパイロメトリー

日本人集団において、二重盲検投与期を通じて両群ともに FEV_1 及び FVC にベースラインからの顕著な変化は見られなかった（MANDARA Japan subset, Table 24）。

2.5.2.2.3 薬物動態の結果

PK 解析は、二重盲検投与期にベンラリズマブ 30 mg Q4W の投与を受けた被験者から採取した試料についてのみ実施した。

2.5.2.2.3.1 血清中ベンラリズマブ濃度

全体集団では、ベンラリズマブの血清中トラフ濃度は二重盲検投与期の Week 12 までに定常状態に達した（Week 12 における幾何平均値：1797.94 ng/mL）。Week 12 における日本人集団の血清中ベンラリズマブ濃度の幾何平均値（2519.09 ng/mL）は全体集団より高い傾向を示したが（臨床概要 2.7.2 項 表 10）、日本人被験者数が少なかったことを考慮するとばらつきの範囲内と考えられる。

2.5.2.2.4 薬力学の結果

日本人集団における血中好酸球数の経時的変化及び血中好酸球数が減少した被験者の割合の経時的変化により、ベンラリズマブの PD を評価した。本項には、52 週間の二重盲検投与期における日本人集団の最大の解析対象集団のデータを示す。

2.5.2.2.4.1 血中好酸球数

日本人集団において、Week 1（初回評価時点）で血中好酸球数（平均値）の減少が両群に認められ（ベンラリズマブ群-72.4%［17.5 cells/μL］vs メポリズマブ群-64.9%［57.5 cells/μL］、［］内は血中好酸球数）、Week 52 まで減少が持続した（ベンラリズマブ群-75.1%［15.0 cells/μL］vs メポリズマブ群- 73.3%［37.5 cells/μL］）（臨床概要 2.7.2 項 表 12）。ベンラリズマブ群では、Week 1 以降、二重盲検投与期を通じて、半数以上の被験者で血中好酸球数が 30 cells/μL 以下となった（MANDARA Japan subset, Table 23）。日本人集団におけるベンラリズマブの PD は、重症喘息患者及び MANDARA 試験の全体集団で認められたものと概ね一致していた。

2.5.2.3 安全性の評価

2.5.2.3.1 曝露状況

2.5.2.3.1.1 二重盲検投与期

日本人集団において、二重盲検投与期の治験薬平均投与期間は両群で同程度であり（表 10）、全体集団（ベンラリズマブ群 337.0 日 vs メポリズマブ群 330.7 日）と概ね一致していた。二重盲検投与期の平均試験期間も両群で同程度であり（表 10）、全体集団（ベンラリズマブ群 366.1 日 vs メポリズマブ群 367.0 日）と概ね一致していた。

表 10 治験薬の曝露状況（二重盲検投与期、日本人集団、安全性解析対象集団、MANDARA 試験）

Characteristics	Summary Statistics	Benralizumab 30 mg (N = 4)	Mepolizumab 300 mg (N = 4)
Duration of IP administration (days)	n	4	4
	Mean	337.0	336.5
	SD	0.00	1.00
	Min	337	335
	Median	337.0	337.0
	Max	337	337
	Total duration of IP administration (DB period)	1348	1346
Duration of double-blind period (days)	n	4	4
	Mean	365.0	362.8
	SD	0.00	3.30
	Min	365	358
	Median	365.0	364.0
	Max	365	365
	Total duration of study period (DB period)	1460	1451

Duration of IP administration (days) = Last date of DB IP - First date of DB IP+ 1.
Duration of study period (days) =

- For subjects who completed DB period and had dosing in OLE: Date of first OLE dosing - Date of randomisation
- For subjects who early withdrew study in DB period: Date of early withdrawal (on the Disposition CRF page) - Date of randomisation + 1
- For subjects who early withdrew study treatment but completed the remainder of DB period: Date of last DB visit - Date of randomisation + 1
- Subject who lost to Follow-Up in DB period: Date of the last contact - Date of randomisation + 1

Source: MANDARA Japan subset, Table 26

2.5.2.3.1.2 非盲検継続投与期

日本人集団において、非盲検継続投与期の治験薬平均投与期間は、ベンラリズマブ群よりメポリズマブ／ベンラリズマブ群で長く（表 11）、全体集団（ベンラリズマブ群 418.2 日 vs メポリズマブ／ベンラリズマブ群 460.3 日）と比較して両群とも長かった。非盲検継続投与期の平均試験期間もベンラリズマブ群よりメポリズマブ／ベンラリズマブ群で長く（表 11）、全体集団（ベンラリズマブ群 420.9 日 vs メポリズマブ／ベンラリズマブ群 463.2 日）と比較して両群とも長かった。

表 11 治験薬の曝露状況（非盲検継続投与期、日本人集団、安全性解析対象集団、MANDARA 試験）

Characteristics	Summary Statistics	Benralizumab 30 mg (N = 4)	Mepolizumab switched to Benralizumab (N = 4)
Duration of IP administration (days)	n	4	4
	Mean	581.5	673.0
	SD	235.38	277.19
	Min	393	393
	Median	504.5	687.0
	Max	924	925
	Total duration of IP administration (OLE period)	2326	2692
Duration of OLE period (days)	n	4	4
	Mean	581.5	673.0
	SD	235.38	277.19
	Min	393	393
	Median	504.5	687.0
	Max	924	925
	Total duration of study period (OLE period)	2326	2692

Open-label extension (OLE) period: from the first dose of open-label extension benralizumab 30 mg to the end of the study if the participant does transition into open-label extension period.
Duration of IP administration (days) = Last date of OLE IP – First date of OLE IP + 1.
Duration of OLE study period (days) = Last OLE visit date – First date of OLE IP + 1.
Source: MANDARA Japan subset, Table 27

2.5.2.3.2 有害事象

2.5.2.3.2.1 有害事象の発現状況

2.5.2.3.2.1.1 二重盲検投与期

日本人集団において、二重盲検投与期間中に有害事象が発現した被験者の割合は、ベンラリズマブ群で 75.0%（3/4 例）、メポリズマブ群で 100.0%（4/4 例）であった（表 12）。重篤な有害事象はメポリズマブ群の 1 例に認められた（表 12）。本事象は胆管炎であり、治験薬に関連しないと判断された（MANDARA 試験 CSR Table 14.3.4.4）。日本人集団では、二重盲検投与期間中に投与中止に至った有害事象又は死亡は認められなかった。

表 12 有害事象の発現状況（二重盲検投与期、日本人集団、安全性解析対象集団、MANDARA 試験）

AE category	Number (%) of patients	
	Benralizumab 30 mg (N = 4)	Mepolizumab 300mg (N = 4)
Any AE	3 (75.0)	4 (100.0)
Any AE with outcome of death	0	0
Any SAE (including events with outcome of death)	0	1 (25.0)
Any AE leading to discontinuation of investigational product	0	0

Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category. Subjects with events in more than 1 category are counted once in each of those categories.

Percentages are based upon number of subjects in each treatment group within the safety analysis set.

An AE during DB period is defined as AEs with onset date on or after day of first dose of study DB treatment and the day prior to the first dose of open-label Benralizumab inclusive (or to the end of the study if the participant does not enter OLE).

Adverse events are coded using MedDRA version 26.0

Source: MANDARA Japan subset, Table 29

2.5.2.3.2.1.2 非盲検継続投与期

日本人集団において、非盲検継続投与期間中に有害事象が発現した被験者の割合は、ベンラリズマブ群で 75.0%（3/4 例）、メポリズマブ／ベンラリズマブ群で 100.0%（4/4 例）であった（表 13）。非盲検継続投与期間中に重篤な有害事象が認められた被験者は、メポリズマブ／ベンラリズマブ群のみであった（3/4 例［75.0%］）。発現した重篤な有害事象の内訳は、虫垂炎、肝機能検査値上昇、胆管炎及び副腎機能不全（各 1 件）であり、これらの重篤な有害事象は全て治験薬に関連しないと判断された（MANDARA 試験 CSR Table 14.3.4.4）。日本人集団では、非盲検継続投与期間中に投与中止に至った有害事象又は死亡は認められなかった。

表 13 有害事象の発現状況（非盲検継続投与期、日本人集団、非盲検継続投与期の解析対象集団、MANDARA 試験）

AE category	Number (%) of patients	
	Benralizumab 30 mg (N = 4)	Mepolizumab switched to Benralizumab (N = 4)
Any AE	3 (75.0)	4 (100.0)
Any AE with outcome of death	0	0
Any SAE (including events with outcome of death)	0	3 (75.0)
Any AE leading to discontinuation of investigational product	0	0

Open-label extension (OLE) period: from the first dose of open-label extension benralizumab 30 mg to the end of the study.

Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category. Subjects with events in more than 1 category are counted once in each of those categories.

Percentages are calculated using the number of subjects in each treatment group (N) as denominator.

Only events started during OLE period are counted.

Adverse events are coded using MedDRA version 26.0

Source: MANDARA Japan subset, Table 30

2.5.2.3.2.2 よく見られた有害事象

2.5.2.3.2.2.1 二重盲検投与期

日本人集団において、二重盲検投与期間中、いずれかの投与群で 2 例以上の被験者に発現した有害事象は、メポリズマブ群の 2/4 例（50.0%）に認められた高血圧のみであった（表 14）。日本人集団全体として、二重盲検投与期に報告された有害事象に特定の傾向は認められなかった。

表 14 SOC 別及び PT 別有害事象（二重盲検投与期、日本人集団、安全性解析対象集団、MANDARA 試験）

	Benralizumab 30 mg (N = 4) (Exp = 4.0 years) [a]		Mepolizumab 300 mg (N = 4) (Exp = 4.0 years) [a]	
System organ class/ Preferred term	Number (%) of subjects [b]	Event rate (per 100 PY) [c]	Number (%) of subjects [b]	Event rate (per 100 PY) [c]
Any AE	3 (75.0)	75.00	4 (100.0)	100.00
感染症および寄生虫症	2 (50.0)	50.00	2 (50.0)	50.00
上咽頭炎	1 (25.0)	25.00	1 (25.0)	25.00
膀胱炎	0	0	1 (25.0)	25.00
陰部単純ヘルペス	1 (25.0)	25.00	0	0
ウイルス性上気道感染	0	0	1 (25.0)	25.00
皮膚および皮下組織障害	2 (50.0)	50.00	1 (25.0)	25.00
湿疹	0	0	1 (25.0)	25.00
職業性皮膚炎	1 (25.0)	25.00	0	0

表 14 SOC 別及び PT 別有害事象（二重盲検投与期、日本人集団、安全性解析対象集団、MANDARA 試験）

	Benralizumab 30 mg (N = 4) (Exp = 4.0 years) [a]		Mepolizumab 300 mg (N = 4) (Exp = 4.0 years) [a]	
System organ class/ Preferred term	Number (%) of subjects [b]	Event rate (per 100 PY) [c]	Number (%) of subjects [b]	Event rate (per 100 PY) [c]
乾癬	0	0	1 (25.0)	25.00
日光皮膚炎	1 (25.0)	25.00	0	0
眼障害	0	0	2 (50.0)	50.00
緑内障	0	0	1 (25.0)	25.00
硝子体浮遊物	0	0	1 (25.0)	25.00
胃腸障害	1 (25.0)	25.00	1 (25.0)	25.00
腹部不快感	0	0	1 (25.0)	25.00
便秘	1 (25.0)	25.00	0	0
血管障害	0	0	2 (50.0)	50.00
高血圧	0	0	2 (50.0)	50.00
肝胆道系障害	0	0	1 (25.0)	25.00
胆管炎	0	0	1 (25.0)	25.00
傷害、中毒および処置合併症	1 (25.0)	25.00	0	0
挫傷	1 (25.0)	25.00	0	0
代謝および栄養障害	0	0	1 (25.0)	25.00
糖尿病	0	0	1 (25.0)	25.00
筋骨格系および結合組織障害	1 (25.0)	25.00	0	0
関節痛	1 (25.0)	25.00	0	0

[a] Exp = Total patient year across all subjects in DB period in the given treatment group.

[b] Number (%) of subjects with AEs, sorted on descending frequency order for system organ class and descending frequency for preferred term (sorted by total frequency). Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term. Subjects with events in more than one preferred term are counted once in each of those preferred terms. Percentages are based upon number of subjects in each treatment group within the safety analysis set.

[c] The event rate per 100 patient-years is defined as the number of subjects with an AE divided by the total patient years multiplied by 100.

An AE during DB period is defined as AEs with onset date on or after day of first dose of study DB treatment and the day prior to the first dose of open-label Benralizumab inclusive (up to end of study for subjects who do not roll over to OLE).

Adverse events are coded using MedDRA version 26.0

Source: MANDARA Japan subset, Table 32

2.5.2.3.2.2.2 非盲検継続投与期

日本人集団において、非盲検継続投与期間中、いずれかの投与群で 2 例以上の被験者に認められた有害事象は、メポリズマブ／ベンラリズマブ群に認められた COVID-19（3/4 例［75.0%］）、上咽頭炎及び便秘（各 2/4 例［50.0%］）であった（MANDARA Japan subset,

Table 33）。日本人集団全体として、非盲検継続投与期に報告された有害事象に特定の傾向は認められなかった。

2.5.2.3.2.3 治験薬に関連すると判断された有害事象

本項には、二重盲検投与期の結果を示す。非盲検継続投与期の集計は実施していない。

日本人集団において、二重盲検投与期に見られた全ての有害事象は、治験薬に関連しないと判断された（MANDARA Japan subset, Table 35）。

2.5.2.3.2.4 重症度別の有害事象

本項には、二重盲検投与期の結果を示す。非盲検継続投与期の集計は実施していない。

日本人集団において、二重盲検投与期に見られたほとんどの有害事象は、治験責任（分担）医師により軽度又は中等度と判断された（表 15）。二重盲検投与期に認められた重度の有害事象は、メポリズマブ群で発現した胆管炎（1/4 例［25.0%］）のみであった。

表 15 重症度別の有害事象（二重盲検投与期、日本人集団、安全性解析対象集団、MANDARA 試験）

		Benralizumab 30 mg (N = 4) (Exp = 4.0 years) [a]		Mepolizumab 300 mg (N = 4) (Exp = 4.0 years) [a]	
Preferred term	Maximum reported intensity	Number (%) of subjects [b]	Event rate (per 100 PY) [c]	Number (%) of subjects [b]	Event rate (per 100 PY) [c]
Subjects with any AE	Mild	2 (50.0)	50.00	3 (75.0)	75.00
	Moderate	1 (25.0)	25.00	0	0
	Severe	0	0	1 (25.0)	25.00
高血圧	Mild	0	0	2 (50.0)	50.00
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
上咽頭炎	Mild	1 (25.0)	25.00	1 (25.0)	25.00
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
腹部不快感	Mild	0	0	1 (25.0)	25.00
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
関節痛	Mild	1 (25.0)	25.00	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
胆管炎	Mild	0	0	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	1 (25.0)	25.00
便秘	Mild	1 (25.0)	25.00	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
挫傷	Mild	1 (25.0)	25.00	0	0
	Moderate	0	0	0	0

表 15 重症度別の有害事象（二重盲検投与期、日本人集団、安全性解析対象集団、MANDARA 試験）

		Benralizumab 30 mg (N = 4) (Exp = 4.0 years) [a]		Mepolizumab 300 mg (N = 4) (Exp = 4.0 years) [a]	
Preferred term	Maximum reported intensity	Number (%) of subjects [b]	Event rate (per 100 PY) [c]	Number (%) of subjects [b]	Event rate (per 100 PY) [c]
	Severe	0	0	0	0
膀胱炎	Mild	0	0	1 (25.0)	25.00
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
糖尿病	Mild	0	0	1 (25.0)	25.00
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
湿疹	Mild	0	0	1 (25.0)	25.00
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
陰部単純ヘルペス	Mild	1 (25.0)	25.00	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
緑内障	Mild	0	0	1 (25.0)	25.00
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
職業性皮膚炎	Mild	0	0	0	0
	Moderate	1 (25.0)	25.00	0	0
	Severe	0	0	0	0
乾癬	Mild	0	0	1 (25.0)	25.00
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
日光皮膚炎	Mild	1 (25.0)	25.00	0	0
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
ウイルス性上気道感染	Mild	0	0	1 (25.0)	25.00
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
硝子体浮遊物	Mild	0	0	1 (25.0)	25.00
	Moderate	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0

[a] Exp = Total patient year across all subjects in DB period in the given treatment group.

[b] Number (%) of subjects with AEs, sorted on descending frequency for preferred term. Each subject is represented with the maximum reported intensity only for each preferred term. Subjects with events in more than one preferred term are counted once in each of those preferred terms. Percentages are based upon number of subjects in each treatment group within the safety analysis set.

[c] The event rate per 100 patient-years is defined as the number of subjects with an AE divided by the total patient years multiplied by 100.

An AE during DB period is defined as AEs with onset date on or after day of first dose of study DB treatment and the day prior to the first dose of open-label Benralizumab inclusive (up to end of study for subjects who do not roll over to OLE).

Adverse events are coded using MedDRA version 26.0

Source: MANDARA Japan subset, Table 36

2.5.2.4 日本人集団における結論

- 日本人集団で得られたベンラリズマブの有効性の結果について、MANDARA 試験に参加した日本人の例数が限られるため、各評価項目における全体集団との比較は困難であったが、全般的に全体集団と異なる傾向は認められなかった。
- 全体集団では、ベンラリズマブの血清中トラフ濃度は、二重盲検投与期の Week 12 までに定常状態に達した（Week 12 における幾何平均値：1797.94 ng/mL）。Week 12 における日本人集団の血清中ベンラリズマブ濃度（幾何平均値：2519.09 ng/mL）は全体集団より高い傾向を示したが、日本人被験者数が少なかったことを考慮するとばらつきの範囲内と考えられる。
- 日本人集団において、全体集団と同様に、好酸球は二重盲検投与期の Week 1（初回評価時点）でほぼ完全に除去され、二重盲検投与期間中維持された。
- 日本人集団では、ベンラリズマブの投与によって全体集団と異なる有害事象の発現傾向は認められず、ベネフィット･リスク評価に影響を及ぼすような日本人特有の安全性上の新たな懸念は特定されなかった。MANDARA 試験において、日本人集団にベンラリズマブを投与したときの安全性及び忍容性は、全体集団と同様に許容可能であり、喘息患者における既知の安全性プロファイルとも一貫していた。
- 全体として、喘息患者を対象としたベンラリズマブの試験では、本剤の PK 及び好酸球数の推移について、日本人と外国人で明らかな民族差は認められておらず、EGPA 患者を対象とした本試験でも同様であった。MANDARA 試験の日本人集団と全体集団の比較において、有効性及び安全性についても民族差があることを示唆する結果は認められなかった。

以上より、MANDARA 試験から得られた日本人集団の有効性及び安全性データは、全体集団の結果をもとに概括評価本体の 2.5.6 項に記載した EGPA 患者におけるベンラリズマブの良好なベネフィット・リスクプロファイルを支持するものであった。

2.5.3 自己投与集団の結果の概要（MANDARA 試験）

本項には、MANDARA 試験の非盲検継続投与期において、APFS を用いて治験薬の自己投与を行った被験者（自己投与集団）から得られた結果を示す。自己投与集団において、二重盲検投与期（自己投与を行わなかった期間）と非盲検継続投与期（自己投与を行った期間）の結果を比較し、自己投与の有無によるベンラリズマブの安全性及び有効性への影響を評価した。さらに、非盲検継続投与期で、自己投与集団と全体集団の結果に顕著な差異が認められないことを確認した。非盲検継続投与期は、ベンラリズマブの長期安全性及び忍容性を評価する目的で現在も実施中であり、本項には、カットオフ日（2023 年 8 月 10 日）までに得られた非盲検継続投与期の有

害事象データを主に要約する。さらに、本カットオフには非盲検継続投与期の有効性及び PK に関するデータが含まれていないことから、自己投与の有無がベンラリズマブの有効性及び曝露に与える影響を間接的に検討するため、非盲検継続投与期の自己投与集団から得られた本試験の PD 評価項目である血中好酸球数に関する結果を併せて記載する。

なお、本項に示す結果は、MANDARA 試験で自己投与を行った全ての被験者を対象に実施した解析に基づく。自己投与集団の日本人例数が非常に限定されることから、日本人被験者を対象とした解析は実施していない。このため、日本人被験者における評価は、MANDARA 試験 CSR の各 Appendix に添付している個別症例データ（Listing）に基づいている。

2.5.3.1 対象患者集団

2.5.3.1.1 被験者の内訳

自己投与に関する評価では、非盲検継続投与期において 1 回以上治験薬の自己投与（被験者又はその介護者による投与）を行った全ての被験者を解析の対象とした。2023 年 8 月 10 日のカットオフ日までに非盲検継続投与期中に治験薬の自己投与を行った被験者は合計 81 例であった（表 16）。このうち、日本人被験者は 6 例であった（表 17）。

表 16 患者の内訳（自己投与集団、同意説明文書に署名した全被験者からなる解析対象集団、MANDARA 試験）

	Number (%) of subjects		
	Benralizumab 30 mg	Mepolizumab 300 mg	Total
Subjects randomised	41 (100)	40 (100)	81 (100)
Subjects who enrolled in OLE period [a]	41 (100.0)	40 (100.0)	81 (100.0)
Subjects who discontinued IP in OLE period [a]	2 (4.9)	4 (10.0)	6 (7.4)
Adverse event	2 (4.9)	2 (5.0)	4 (4.9)
Lack of therapeutic response	0 (0.0)	2 (5.0)	2 (2.5)
Subjects who withdrew from OLE period [a]	2 (4.9)	4 (10.0)	6 (7.4)
Adverse event	1 (2.4)	1 (2.5)	2 (2.5)
Death	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (1.2)
Lack of efficacy	1 (2.4)	1 (2.5)	2 (2.5)
Other	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (1.2)

[a] Percentages are based on number of subjects randomised.
OLE period: from the first dose of open-label extension benralizumab 30 mg to the end of the study if the participant does transition into open-label extension period.
Source: MANDARA Self-administration subset, Table 1

2.5.3.1.2 人口統計学的及びその他のベースラインの疾患特性

2.5.3.1.2.1 人口統計学的特性

自己投与集団の人口統計学的特性は、全体集団と概ね類似していた（表 17）。

表 17 人口統計学的及びベースライン特性（自己投与集団、最大の解析対象集団、MANDARA 試験）

Demographic and baseline characteristic	Statistics or category	Benralizumab 30 mg (N = 41)	Mepolizumab 300 mg (N = 40)	Total (N = 81)
Age (years)	n	41	40	81
	Mean	51.6	55.4	53.5
	SD	12.14	11.32	11.82
	Median	54.0	56.5	55.0
	Min	24	32	24
	Max	76	78	78
Age (years) subgroups n (%)	>= 18 to <= 65	36 (87.8)	33 (82.5)	69 (85.2)
	> 65	5 (12.2)	7 (17.5)	12 (14.8)
	Total	41 (100.0)	40 (100.0)	81 (100.0)
Gender n (%)	Female	24 (58.5)	24 (60.0)	48 (59.3)
	Male	17 (41.5)	16 (40.0)	33 (40.7)
	Total	41 (100.0)	40 (100.0)	81 (100.0)
Region n (%)	North America	6 (14.6)	8 (20.0)	14 (17.3)
	Japan	3 (7.3)	3 (7.5)	6 (7.4)
	Rest of World	32 (78.0)	29 (72.5)	61 (75.3)
	Total	41 (100.0)	40 (100.0)	81 (100.0)
Race n (%)	White	26 (72.2)	33 (86.8)	59 (79.7)
	Asian	7 (19.4)	5 (13.2)	12 (16.2)
	Other	3 (8.3)	0 (0.0)	3 (4.1)
	Total	36 (100.0)	38 (100.0)	74 (100.0)
	Missing	5	2	7
Ethnic group n (%)	Hispanic or Latino	2 (5.6)	0 (0.0)	2 (2.7)
	Not Hispanic or Latino	34 (94.4)	38 (100.0)	72 (97.3)
	Total	36 (100.0)	38 (100.0)	74 (100.0)
	Missing	5	2	7
Body Mass Index (kg/m^2)	n	41	40	81
	Mean	25.7	27.2	26.5
	SD	5.07	5.49	5.30
	Median	25.2	27.0	25.9
	Min	16	20	16
	Max	37	48	48

If not stated otherwise, all percentages are based on the number of subjects with data in full analysis set.
Subjects with missing race and ethnic group are from French sites due to local regulation.
Source: MANDARA Self-administration subset, Table 2

2.5.3.1.2.2 EGPA の病歴及びベースラインの疾患特性

自己投与集団の EGPA の病歴及びベースラインの疾患特性は、全体集団と類似しており、全体集団と同様、治験実施計画書で目的とする EGPA の患者集団を反映していた（表 18）。

表 18 EGPA の病歴及びベースラインの疾患特性（自己投与集団、最大の解析対象集団、MANDARA 試験）

Characteristics	Statistics or category	Benralizumab 30 mg (N = 41)	Mepolizumab 300 mg (N = 40)	Total (N = 81)
EGPA disease history				
EGPA disease characteristics				
Asthma n (%)	Yes	41 (100.0)	40 (100.0)	81 (100.0)
	No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Eosinophilia n (%)	Yes	41 (100.0)	40 (100.0)	81 (100.0)
	No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Biopsy Evidence of EOS Vasculitis/Inflammation n (%) [a]	Yes	14 (34.1)	21 (52.5)	35 (43.2)
	No	27 (65.9)	19 (47.5)	46 (56.8)
Neuropathy n (%) [b]	Yes	22 (53.7)	27 (67.5)	49 (60.5)
	No	19 (46.3)	13 (32.5)	32 (39.5)
Nonfixed pulmonary infiltrates n (%)	Yes	30 (73.2)	21 (52.5)	51 (63.0)
	No	11 (26.8)	19 (47.5)	30 (37.0)
Sino-nasal abnormality n (%)	Yes	38 (92.7)	39 (97.5)	77 (95.1)
	No	3 (7.3)	1 (2.5)	4 (4.9)
Cardiomyopathy (ECG/MRI) n (%) [c]	Yes	11 (26.8)	5 (12.5)	16 (19.8)
	No	30 (73.2)	35 (87.5)	65 (80.2)
Glomerulonephritis n (%)	Yes	2 (4.9)	0 (0.0)	2 (2.5)
	No	39 (95.1)	40 (100.0)	79 (97.5)
Alveolar haemorrhage n (%)	Yes	1 (2.4)	1 (2.5)	2 (2.5)
	No	40 (97.6)	39 (97.5)	79 (97.5)
Palpable purpura n (%)	Yes	4 (9.8)	7 (17.5)	11 (13.6)
	No	37 (90.2)	33 (82.5)	70 (86.4)
Historical ANCA-positive n (%)	Yes	8 (19.5)	9 (22.5)	17 (21.0)
	No	33 (80.5)	31 (77.5)	64 (79.0)
EGPA disease type				
Relapsing disease n (%)	Yes	24 (58.5)	31 (77.5)	55 (67.9)
	No	17 (41.5)	9 (22.5)	26 (32.1)
Refractory disease n (%)	Yes	24 (58.5)	20 (50.0)	44 (54.3)
	No	17 (41.5)	20 (50.0)	37 (45.7)
Both relapsing and refractory EGPA n (%)	Yes	8 (19.5)	11 (27.5)	19 (23.5)
	No	33 (80.5)	29 (72.5)	62 (76.5)
Time since diagnosis of EGPA (year)	n	41	40	81
	Mean	6.01	6.72	6.36
	SD	5.644	7.062	6.353
	Median	4.68	6.73	5.16
	Min	0.7	0.6	0.6
	Max	24.0	38.0	38.0

表 18 EGPA の病歴及びベースラインの疾患特性（自己投与集団、最大の解析対象集団、MANDARA 試験）

Characteristics	Statistics or category	Benralizumab 30 mg (N = 41)	Mepolizumab 300 mg (N = 40)	Total (N = 81)
	<= 4 years n (%)	19 (46.3)	19 (47.5)	38 (46.9)
	> 4 years n (%)	22 (53.7)	21 (52.5)	43 (53.1)
Number of relapses over past 2 years	0	9 (22.0)	6 (15.0)	15 (18.5)
	1	12 (29.3)	14 (35.0)	26 (32.1)
	2	8 (19.5)	8 (20.0)	16 (19.8)
	3-5	8 (19.5)	11 (27.5)	19 (23.5)
	> 5	1 (2.4)	1 (2.5)	2 (2.5)
	Not known	3 (7.3)	0 (0.0)	3 (3.7)
Immunosuppressive therapy since diagnosis n (%)	Yes	25 (61.0)	25 (62.5)	50 (61.7)
	No	14 (34.1)	15 (37.5)	29 (35.8)
	Not known	2 (4.9)	0 (0.0)	2 (2.5)
EGPA baseline characteristics				
OCS dose (mg/day) [d]	n	41	40	81
	Mean	11.60	10.82	11.21
	SD	4.179	5.634	4.935
	Median	10.00	10.00	10.00
	Min	7.5	7.5	7.5
	Max	25.0	40.0	40.0
	< 12mg/day	27 (65.9)	32 (80.0)	59 (72.8)
	>= 12mg/day	14 (34.1)	8 (20.0)	22 (27.2)
Absolute eosinophil count at baseline (cells/uL)	n	41	40	81
	Mean	317.6	274.3	296.2
	SD	243.11	235.11	238.69
	Median	250.0	200.0	220.0
	Min	30	30	30
	Max	920	1010	1010
	< 150 n (%)	11 (26.8)	15 (37.5)	26 (32.1)
	>= 150 n (%)	30 (73.2)	25 (62.5)	55 (67.9)
Immunosuppressive therapy at baseline n (%)	Yes	14 (34.1)	15 (37.5)	29 (35.8)
	No	27 (65.9)	25 (62.5)	52 (64.2)
BVAS	n	41	40	81
	Mean	2.0	1.8	1.9
	SD	3.40	2.83	3.11
	Median	0.0	0.0	0.0
	Min	0	0	0
	Max	18	13	18

表 18 EGPA の病歴及びベースラインの疾患特性（自己投与集団、最大の解析対象集団、MANDARA 試験）

Characteristics	Statistics or category	Benralizumab 30 mg (N = 41)	Mepolizumab 300 mg (N = 40)	Total (N = 81)
	> 0 n (%)	19 (46.3)	16 (40.0)	35 (43.2)
	= 0 n (%)	22 (53.7)	24 (60.0)	46 (56.8)
VDI	n	41	40	81
	Mean	3.8	4.0	3.9
	SD	1.83	1.46	1.65
	Median	3.0	4.0	4.0
	Min	1	1	1
	Max	9	8	9
	>= 5 n (%)	11 (26.8)	11 (27.5)	22 (27.2)
	< 5 n (%)	30 (73.2)	29 (72.5)	59 (72.8)
ACQ-6	n	41	40	81
	Mean	1.28	1.03	1.16
	SD	1.192	0.840	1.035
	Median	0.83	0.92	0.83
	Min	0.0	0.0	0.0
	Max	4.5	3.2	4.5
	< 1.5 n (%)	24 (58.5)	26 (65.0)	50 (61.7)
	>= 1.5 n (%)	17 (41.5)	14 (35.0)	31 (38.3)
SNOT-22 total score	n	41	40	81
	Mean	31.4	25.8	28.7
	SD	21.17	18.25	19.86
	Median	29.0	21.0	25.0
	Min	0	2	0
	Max	73	74	74
IgE (mg/L)	n	40	38	78
	Mean	0.36	0.30	0.33
	SD	0.668	0.422	0.559
	Median	0.09	0.17	0.14
	Min	0.0	0.0	0.0
	Max	3.2	2.1	3.2

[a] A biopsy showing histopathological evidence of eosinophilic vasculitis, OR perivascular eosinophilic infiltration, OR eosinophil-rich granulomatous inflammation.

[b] Mono or poly (motor deficit or nerve conduction abnormality).

[c] Established by echocardiography or Magnetic Resonance Imaging.

[d] One patient started tapering on day of visit 2 making baseline OCS dose 5 mg/day. Screening dose had been stable at 7.5 mg/day.

Time since diagnosis of EGPA (year) = (Date of randomisation – EGPA first diagnosed date+1)/365.25.

Percentages are based upon all subjects in the full analysis set. Baseline is defined as the last measurement on or prior to the date of randomisation.

Source: MANDARA Self-administration subset, Table 3

2.5.3.1.2.3 治験薬の投薬遵守状況

投与群に関わらず、二重盲検投与期（自己投与を行わなかった期間）と非盲検継続投与期（自己投与を行った期間）の投薬順守率の平均値はいずれも 98%超であった（MANDARA Self-administered output Table 4）。

2.5.3.2 有効性の評価

非盲検継続投与期は、ベンラリズマブの長期安全性及び忍容性を評価する目的で実施中であり、有効性データは得られていない。本項には、自己投与の有無がベンラリズマブの有効性及び曝露に与える影響を間接的に検討するため、非盲検継続投与期の自己投与集団から得られた本試験の PD 評価項目である血中好酸球数に関する結果を記載する。

2.5.3.2.1 血中好酸球数

自己投与集団において、二重盲検投与期（自己投与を行わなかった期間）の Week 1（初回評価時点）に血中好酸球数（平均値）の減少が両群で認められ（ベンラリズマブ群-81.0%［45.9 cells/μL］vs メポリズマブ群-52.8%［90.0 cells/μL］、［］内は血中好酸球数）、二重盲検投与期（Week 1 から Week 52）を通じて維持された（Week 52：ベンラリズマブ群-79.0%［40.0 cells/μL］vs メポリズマブ群- 54.8%［77.2 cells/μL］）。その後、非盲検継続投与期（自己投与を行った期間）でも血中好酸球数の減少が維持された（Week 180：ベンラリズマブ群-70.8%［37.5 cells/μL］vs メポリズマブ／ベンラリズマブ群-85.0%［24.0 cells/μL］）（MANDARA Self-administered output Table 5）。自己投与集団の日本人被験者の個別データからも非盲検継続投与期を通じて同様に血中好酸球数の減少が維持されることが確認された（MANDARA Self-administered output Listing 1）。

自己投与集団におけるベンラリズマブの PD は、全体集団で認められた PD と概ね一貫していた。

2.5.3.3 安全性の評価

2.5.3.3.1 曝露状況

非盲検継続投与期間中の治験薬平均投与期間は、全体集団と比較して自己投与集団で長かった（自己投与集団：ベンラリズマブ群 469.6 日 vs メポリズマブ／ベンラリズマブ群 537.9 日、全体集団：ベンラリズマブ群 418.2 日 vs メポリズマブ／ベンラリズマブ群 460.3 日）（表 19）。

表 19 治験薬の曝露状況（非盲検継続投与期、自己投与集団、安全性解析対象集団、MANDARA 試験）

Characteristics	Summary Statistics	Benralizumab 30 mg (N = 41)	Mepolizumab switched to Benralizumab (N = 40)
Duration of IP administration (days)	n	41	40
	Mean	469.6	537.9
	SD	207.49	239.96
	Min	129	80
	Median	477.0	531.5
	Max	924	967

表 19 治験薬の曝露状況（非盲検継続投与期、自己投与集団、安全性解析対象集団、MANDARA 試験）

Characteristics	Summary Statistics	Benralizumab 30 mg (N = 41)	Mepolizumab switched to Benralizumab (N = 40)
	Total duration of IP administration (OLE period)	19252	21515
Duration of OLE period (days)	n	41	40
	Mean	470.8	541.1
	SD	208.29	237.67
	Min	129	80
	Median	477.0	531.5
	Max	924	967
	Total duration of study period (OLE period)	19302	21643

Open-label extension (OLE) period: from the first dose of open-label extension benralizumab 30 mg to the end of the study if the participant does transition into open-label extension period.
Duration of IP administration (days) = Last date of OLE IP – First date of OLE IP + 1.
Duration of OLE study period (days) = Last OLE visit date – First date of OLE IP + 1.
Source: MANDARA Self-administration subset, Table 6

2.5.3.3.2 有害事象

2.5.3.3.2.1 有害事象の発現状況

2.5.3.3.2.1.1 二重盲検投与期

自己投与集団において、二重盲検投与期間中（自己投与を行わなかった期間中）に有害事象が発現した被験者の割合は両群で同程度（ベンラリズマブ群 90.2% vs メポリズマブ群 100.0%）であり（表 20）、全体集団（ベンラリズマブ群 90.0% vs メポリズマブ群 95.7%）とも同程度であった。

表 20 有害事象の発現状況（二重盲検投与期、自己投与集団、安全性解析対象集団、MANDARA 試験）

AE category	Number (%) of patients	
	Benralizumab 30 mg (N = 41)	Mepolizumab 300mg (N = 40)
Any AE	37 (90.2)	40 (100.0)
Any AE with outcome of death	0	0
Any SAE (including events with outcome of death)	3 (7.3)	3 (7.5)
Any AE leading to discontinuation of investigational product	0	0

Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category. Subjects with events in more than one category are counted once in each of those categories. Percentages are based upon number of subjects in each treatment group within the safety analysis set.

An AE during the DB period is defined as AEs with an onset date on or after the day of the first dose of study DB treatment and the day prior to the first dose of open-label Benralizumab, inclusive (or until the end of the study if the participant does not enter OLE).
Adverse events are coded using MedDRA version 26.0
One subject discontinued investigational product due to AE on date of last dose in DB period and did not continue into OLE.
Source: MANDARA Self-administration subset, Table 7

2.5.3.3.2.1.2 非盲検継続投与期

自己投与集団において、非盲検継続投与期間（自己投与を行った期間）に有害事象が発現した被験者の割合は両群で同程度（ベンラリズマブ群 87.8% vs メポリズマブ／ベンラリズマブ群 92.5%）であり（表 21）、全体集団（ベンラリズマブ群 81.8% vs メポリズマブ／ベンラリズマブ群 91.9%）とも同程度であった。また、二重盲検投与期（自己投与を行わなかった期間）と比較して、非盲検継続投与期間（自己投与を行った期間）で有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった（表 20 及び表 21）。

非盲検継続投与期間中、自己投与集団に認められた重篤な有害事象の発現割合（ベンラリズマブ群 14.6% vs メポリズマブ／ベンラリズマブ群 22.5%）は、全体集団（ベンラリズマブ群 15.2% vs メポリズマブ／ベンラリズマブ群 21.0%）と同程度であった。

非盲検継続投与期間中、自己投与集団において、死亡に至った有害事象として、メポリズマブ／ベンラリズマブ群で肺塞栓症（1 例）が認められたが、治験薬に関連しないと判断された（MANDARA 試験 CSR Table 14.3.3.2）。

非盲検継続投与期間中、自己投与集団において、治験薬の投与中止に至った有害事象として、ベンラリズマブ群で好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（2 例）、メポリズマブ／ベンラリズマブ群でクロストリジウム・ディフィシレ感染（1 例）が認められた（MANDARA 試験 CSR Table 14.3.5.2）。メポリズマブ／ベンラリズマブ群の 1 例で発現したクロストリジウム・ディフィシレ感染のみ治験薬に関連すると判断された（MANDARA 試験 CSR Appendix 16.2.7.3）。

非盲検継続投与期間中、自己投与集団の日本人被験者で死亡に至った有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象の発現はなかった。自己投与集団の日本人被験者 3 例に重篤な有害事象として虫垂炎、肝機能検査値上昇、胆管炎及び副腎機能不全（各 1 件）が発現したが、いずれも治験薬に関連しないと判断された（MANDARA 試験 CSR Table 14.3.4.4）。

表 21 有害事象の発現状況（非盲検継続投与期、自己投与集団、非盲検継続投与期の解析対象集団、MANDARA 試験）

AE category	Number (%) of patients	
	Benralizumab 30 mg (N = 41)	Mepolizumab switched to Benralizumab (N = 40)
Any AE	36 (87.8)	37 (92.5)
Any AE with outcome of death	0	1 (2.5)
Any SAE (including events with outcome of death)	6 (14.6)	9 (22.5)
Any AE leading to discontinuation of IP	2 (4.9)	1 (2.5)

Open-label extension (OLE) period: from the first dose of open-label extension benralizumab 30 mg to the end of the study.

Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category. Subjects with events in more than 1 category are counted once in each of those categories.
Percentages are calculated using the number of subjects in each treatment group (N) as denominator.
Only events started during OLE period are counted.
Adverse events are coded using MedDRA version 26.0
Source: MANDARA Self-administration subset, Table 8

2.5.3.3.2.2 よく見られた有害事象

2.5.3.3.2.2.1 二重盲検投与期

自己投与集団において、二重盲検投与期（自己投与を行わなかった期間）に認められた有害事象の発現割合について、群間に数値上のわずかな差が認められたものの、臨床的に意味のある差ではなく、全体集団と同様、有害事象の発現に関し、特定の傾向は認められなかった（表 22）。

表 22 よく見られた（発現割合 3%超）PT 別有害事象（二重盲検投与期、自己投与集団、安全性解析対象集団、MANDARA 試験）

	Benralizumab 30 mg (N = 41)		Mepolizumab 300 mg (N = 40)	
Preferred term	Number (%) of subjects [a]	Event rate (per 100 PY) [b]	Number (%) of subjects [a]	Event rate (per 100 PY) [b]
Any AE	37 (90.2)	89.81	40 (100.0)	98.52
ＣＯＶＩＤ－１９	8 (19.5)	19.42	9 (22.5)	22.17
頭痛	8 (19.5)	19.42	8 (20.0)	19.70
関節痛	7 (17.1)	16.99	5 (12.5)	12.32
上咽頭炎	5 (12.2)	12.14	7 (17.5)	17.24
気管支炎	3 (7.3)	7.28	5 (12.5)	12.32
疲労	2 (4.9)	4.85	5 (12.5)	12.32
副鼻腔炎	3 (7.3)	7.28	3 (7.5)	7.39
細菌性副鼻腔炎	4 (9.8)	9.71	2 (5.0)	4.93
無力症	5 (12.2)	12.14	0	0
筋肉痛	4 (9.8)	9.71	1 (2.5)	2.46
皮膚裂傷	1 (2.4)	2.43	4 (10.0)	9.85
下痢	2 (4.9)	4.85	2 (5.0)	4.93
耳痛	2 (4.9)	4.85	2 (5.0)	4.93
高血圧	1 (2.4)	2.43	3 (7.5)	7.39
インフルエンザ様疾患	3 (7.3)	7.28	1 (2.5)	2.46
注射部位内出血	2 (4.9)	4.85	2 (5.0)	4.93
注射部位紅斑	2 (4.9)	4.85	2 (5.0)	4.93
鼻閉	2 (4.9)	4.85	2 (5.0)	4.93
口腔カンジダ症	1 (2.4)	2.43	3 (7.5)	7.39
鼻炎	1 (2.4)	2.43	3 (7.5)	7.39
結膜炎	2 (4.9)	4.85	1 (2.5)	2.46
浮動性めまい	1 (2.4)	2.43	2 (5.0)	4.93

表 22 よく見られた（発現割合 3%超）PT 別有害事象（二重盲検投与期、自己投与集団、安全性解析対象集団、MANDARA 試験）

	Benralizumab 30 mg (N = 41)		Mepolizumab 300 mg (N = 40)	
Preferred term	Number (%) of subjects [a]	Event rate (per 100 PY) [b]	Number (%) of subjects [a]	Event rate (per 100 PY) [b]
湿疹	2 (4.9)	4.85	1 (2.5)	2.46
注射に伴う反応	1 (2.4)	2.43	2 (5.0)	4.93
筋痙縮	2 (4.9)	4.85	1 (2.5)	2.46
悪心	1 (2.4)	2.43	2 (5.0)	4.93
四肢痛	0	0	3 (7.5)	7.39
そう痒症	1 (2.4)	2.43	2 (5.0)	4.93
歯感染	1 (2.4)	2.43	2 (5.0)	4.93
尿路感染	3 (7.3)	7.28	0	0
ウイルス性上気道感染	1 (2.4)	2.43	2 (5.0)	4.93
腹部不快感	0	0	2 (5.0)	4.93
副腎機能不全	0	0	2 (5.0)	4.93
背部痛	0	0	2 (5.0)	4.93
結膜出血	0	0	2 (5.0)	4.93
便秘	2 (4.9)	4.85	0	0
挫傷	0	0	2 (5.0)	4.93
接触皮膚炎	0	0	2 (5.0)	4.93
糖尿病	0	0	2 (5.0)	4.93
注射部位血腫	2 (4.9)	4.85	0	0
口腔咽頭痛	0	0	2 (5.0)	4.93
肩回旋筋腱板症候群	0	0	2 (5.0)	4.93
睡眠障害	0	0	2 (5.0)	4.93
耳鳴	0	0	2 (5.0)	4.93
ワクチン接種合併症	2 (4.9)	4.85	0	0

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted on descending frequency order for system organ class and descending frequency for preferred term (sorted by total frequency). Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term. Subjects with events in more than one preferred term are counted once in each of those preferred terms. Percentages are based upon number of subjects in each treatment group within the safety analysis set.

[b] The event rate per 100 patient-years is defined as the number of subjects with an AE divided by the total patient years multiplied by 100.

Total patient years in Benralizumab 30 mg treatment group is 54.7543 years; in Mepolizumab 300 mg treatment group is 56.1834 years. The total patient years is the sum of treatment duration in years in DB period across all subjects in given treatment group.

An AE during DB period is defined as AEs with onset date on or after day of first dose of study DB treatment and the day prior to the first dose of open-label Benralizumab inclusive (up to end of study for subjects who do not roll over to OLE).

Most common is defined as a total frequency of > 3% in any treatment group.

Adverse events are coded using MedDRA version 26.0

Source: MANDARA Self-administration subset, Table 9 and Table 11

2.5.3.3.2.2.2 非盲検継続投与期

自己投与集団において、非盲検継続投与期（自己投与を行った期間）に報告された有害事象プロファイルは、二重盲検投与期（自己投与を行わなかった期間）に報告されたものと同様であった。100 人年当たりの有害事象の発現率は、二重盲検投与期のベンラリズマブ群で 89.81 例／100 人年、メポリズマブ群で 98.52 例／100 人年、非盲検継続投与期のベンラリズマブ群で 68.18 例／100 人年、メポリズマブ／ベンラリズマブ群で 62.39 例／100 人年であった（表 22 及び表 23）。また、全体集団と同様に有害事象の発現に特定の傾向は認められなかった。

自己投与集団において、非盲検継続投与期間に発現し、治験薬との関連があると判断された注射部位反応に関連する有害事象は、2 例 4 件（注射部位紅斑［2 件］、注射部位反応［1 件］、注射部位硬結［1 件］）のみであった。この 2 例は二重盲検投与期（自己投与を行わなかった期間）においても、治験薬との関連があると判断された注射部位反応に関連する有害事象が認められていた（MANDARA 試験 CSR Appendix 16.2.7.4）。

自己投与集団の日本人被験者において、全期間を通じて、治験薬との関連があると判断された注射部位反応に関連する有害事象は認められなかった（MANDARA 試験 CSR Appendix 16.2.7.4）。

表 23 よく見られた（発現割合 3%超）PT 別有害事象（非盲検継続投与期、自己投与集団、安全性解析対象集団、MANDARA 試験）

	Benralizumab 30 mg (N = 41)		Mepolizumab switched to Benralizumab (N = 40)	
Preferred term	Number (%) of subjects [a]	Event rate (per 100 PY) [b]	Number (%) of subjects [a]	Event rate (per 100 PY) [b]
Any AE	36 (87.8)	68.18	37 (92.5)	62.39
ＣＯＶＩＤ－１９	16 (39.0)	30.30	23 (57.5)	38.79
副鼻腔炎	12 (29.3)	22.73	3 (7.5)	5.06
上咽頭炎	4 (9.8)	7.58	9 (22.5)	15.18
副腎機能不全	3 (7.3)	5.68	3 (7.5)	5.06
気管支炎	5 (12.2)	9.47	1 (2.5)	1.69
インフルエンザ様疾患	4 (9.8)	7.58	2 (5.0)	3.37
喘息	2 (4.9)	3.79	3 (7.5)	5.06
頭痛	1 (2.4)	1.89	4 (10.0)	6.75
上気道感染	1 (2.4)	1.89	4 (10.0)	6.75
背部痛	2 (4.9)	3.79	2 (5.0)	3.37
胃腸炎	2 (4.9)	3.79	2 (5.0)	3.37
発疹	0	0	4 (10.0)	6.75
鼻炎	2 (4.9)	3.79	2 (5.0)	3.37
便秘	0	0	3 (7.5)	5.06
口腔カンジダ症	1 (2.4)	1.89	2 (5.0)	3.37
口腔咽頭痛	0	0	3 (7.5)	5.06

表 23 よく見られた（発現割合 3%超）PT 別有害事象（非盲検継続投与期、自己投与集団、安全性解析対象集団、MANDARA 試験）

	Benralizumab 30 mg (N = 41)		Mepolizumab switched to Benralizumab (N = 40)	
Preferred term	Number (%) of subjects [a]	Event rate (per 100 PY) [b]	Number (%) of subjects [a]	Event rate (per 100 PY) [b]
四肢痛	2 (4.9)	3.79	1 (2.5)	1.69
細菌性副鼻腔炎	1 (2.4)	1.89	2 (5.0)	3.37
尿路感染	1 (2.4)	1.89	2 (5.0)	3.37
急性副鼻腔炎	2 (4.9)	3.79	0	0
結膜炎	0	0	2 (5.0)	3.37
下痢	0	0	2 (5.0)	3.37
浮動性めまい	0	0	2 (5.0)	3.37
排尿困難	2 (4.9)	3.79	0	0
好酸球性多発血管炎性肉芽腫症	2 (4.9)	3.79	0	0
関節損傷	0	0	2 (5.0)	3.37
鼻閉	2 (4.9)	3.79	0	0
変形性関節症	2 (4.9)	3.79	0	0
骨粗鬆症性骨折	2 (4.9)	3.79	0	0
咽頭炎	2 (4.9)	3.79	0	0
歯髄炎	0	0	2 (5.0)	3.37
発熱	2 (4.9)	3.79	0	0
気道感染	0	0	2 (5.0)	3.37
鼻漏	0	0	2 (5.0)	3.37
季節性アレルギー	2 (4.9)	3.79	0	0
皮膚裂傷	2 (4.9)	3.79	0	0
細菌性尿路感染	2 (4.9)	3.79	0	0

Open-label extension (OLE) period: from the first dose of OLE benralizumab 30 mg to the end of study.

Percentages are calculated using number of subjects in each treatment group (N) as denominator.

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted on descending frequency for system organ class and descending frequency for preferred term (sorted by total frequency). Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term.
Subjects with events in more than one preferred term are counted once in each of those preferred terms.
Percentages are based upon number of subjects in each treatment group within the safety analysis set.

[b] The event rate per 100 patient-years is defined as the number of subjects with an AE divided by the total patient years multiplied by 100.

Most common is defined as a total frequency of > 3% in any treatment group.

Adverse events are coded using MedDRA version 26.0

Source: MANDARA Self-administration subset, Table 10 and Table 12

2.5.3.3.3 自己投与集団における結論

- EGPA 患者に対するベンラリズマブの自己投与時の忍容性は良好であり、安全性上の新たな懸念は認められず、自己投与集団におけるベンラリズマブの安全性プロファイルは、MANDARA 試験の全体集団で見られたベンラリズマブの安全性プロファイルと概ね一貫していた。現在、非盲検継続投与期が実施中であり、また、二重盲検投与期と非盲検継続投与期の期間に差があることから、解釈に注意が必要であるものの、二重盲検投与期（自己投与を行わなかった期間）から非盲検継続投与期（自己投与を行った期間）への移行後において、臨床的に意味のある有害事象データの変化は認められなかった。現時点までに得られた MANDARA 試験の安全性データからは、EGPA 患者の安全性プロファイルに自己投与と関連して増加するリスクは認められなかった。
- MANDARA 試験の全体集団と同様に、自己投与集団では二重盲検投与期（自己投与を行わなかった期間）の初回評価時点で血中好酸球がほぼ完全に除去され、非盲検継続投与期（自己投与を行った期間）まで維持されたことから、自己投与を行った場合でも適切な曝露量を得られていることが示唆される。したがって、ベンラリズマブの治療効果は、主な作用機序である好酸球除去作用により得られることから、自己投与を行う場合でも二重盲検投与期の全体集団と同等の有効性が期待できると考えられる。
- MANDARA 試験における自己投与集団の日本人例数（6 例）は非常に限られていたが、これまでに得られている有害事象のデータからは、非盲検継続投与期（自己投与を行った期間）に安全性上の新たな懸念は認められなかった。また、MANDARA 試験全体の日本人集団と全体集団では、同等の曝露量を得て血中好酸球数が同様に推移し、自己投与集団においても、日本人被験者と被験者全体で同様の血中好酸球数の推移を示した。このことから、日本人患者においても、自己投与の有無に関わらず、MANDARA 試験の全体集団と同様の安全性及び有効性が期待できると考えられる。

以上より、医療機関で医療従事者が投与する場合と同様に、自己投与（在宅又は遠隔地での患者やその介護者による投与）の場合でも、ベンラリズマブを EGPA 患者（日本人患者を含む）に安全に投与することが可能であり、同等の治療効果が得られることが期待される。