第 2 部　CTD の概要

一般名：ベンラリズマブ（遺伝子組換え）

版番号：[redacted]

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

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

目次

標題ページ 1
目次 2
略語及び専門用語一覧表 3
本概要で引用した試験 4
2.7.1.1　背景及び概観 5
2.7.1.1.1　緒言 5
2.7.1.1.2　製品及び製剤に関する *in vitro* 試験 5
2.7.1.1.2.1　ベンラリズマブ原薬の開発 5
2.7.1.1.2.2　ベンラリズマブ製剤の開発 5
2.7.1.1.3　生物薬剤学試験 6
2.7.1.1.4　測定法 6
2.7.1.1.4.1　ベンラリズマブの測定法 6
2.7.1.1.4.2　生体試料の測定法 6
2.7.1.1.4.2.1　血清中ベンラリズマブ濃度測定法 6
2.7.1.1.4.2.2　ベンラリズマブに対する ADA を評価するための生体試料測定法 7
2.7.1.1.4.2.3　*In vitro* 評価系による ADA の中和活性評価 9
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 11
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 11
2.7.1.4　付録 11
2.7.1.4.1　生物薬剤学試験の要約表 11
2.7.1.4.2　分析法の要約 12

表目次

表 1　AMES 試験及び MANDARA 試験で採取されたヒト生体試料中のベンラリズマブ濃度測定法 7
表 2　治験実施計画書別の生体試料分析法及びバリデーション報告書の概略 12
表 3　治験実施計画書別の治験薬投与、並びに PK 及び ADA の採血時点の概略 12
表 4　ADA スクリーニングアッセイ及び中和抗体測定の感度及び drug tolerance 13

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
ADA	Antidrug antibody（抗薬物抗体）
AI	Auto injector（オートインジェクター）
APFS	Accessorized prefilled syringe（安全装置付きプレフィルドシリンジ）
CP	Cutpoint（カットポイント）
CPF	Cutpoint factor（カットポイントファクター）
CSR	Clinical study report（治験総括報告書）
CV	Coefficient of variation（変動係数）
ECL	Electrochemiluminescence（電気化学発光）
EGPA	Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis（好酸球性多発血管炎性肉芽腫症）
HPC	High positive control（高陽性対照）
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）
LLOQ	Lower limit of quantification（定量下限）
LPC	Low positive control（低陽性対照）
mAb	Monoclonal antibody（モノクローナル抗体）
MRD	Minimum required dilution
MSD	Meso Scale Discovery（メソスケールディスカバリー）
nAb	Neutralizing antibody（中和抗体）
NC	Negative control（陰性対照）
pAb	Polyclonal antibody（ポリクローナル抗体）
PK	Pharmacokinetic(s)（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）
QC	Quality control（品質管理）
S:B	Signal to background（バックグラウンドに対するシグナル）
SC	Subcutaneous（皮下）
sIL-5Rα	Soluble interleukin-5 receptor subunit alpha（可溶型 IL-5Rα）

本概要で引用した試験

本概要で引用した臨床試験の一覧を下記に示す。

試験番号	試験の標題
D3253C00001	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（MANDARA 試験）
D3250C00030	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（AMES 試験）

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 緒言

ベンラリズマブ（ファセンラ®）は、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、抗体依存性細胞傷害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。ベンラリズマブの作用機序の更なる詳細は喘息に関する初回申請資料の非臨床概要 2.6.1.1 項を参照のこと。

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 日に米国食品医薬品局に、その後 2018 年 1 月 8 日に欧州医薬品庁により承認された。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。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。現在ベンラリズマブは、APFS デバイスを用いて 30 mg を最初の 3 回は Q4W、以降は Q8W で SC 投与で承認されている。

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 MANDARA（D3253C00001）試験、及び APFS 又は AI デバイスを用いてベンラリズマブを投与したときの曝露量を比較することを目的とした AMES（D3250C00030）試験から得られた結果に基づき、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取得を行う。

本概要ではベンラリズマブの原薬及び製剤の開発（2.7.1.1.2 項）、並びにベンラリズマブの EGPA の臨床開発プログラム及び AI 製剤の製造販売承認取得を支持するために使用した測定法（2.7.1.1.4 項）について記載する。

2.7.1.1.2 製品及び製剤に関する *in vitro* 試験

2.7.1.1.2.1 ベンラリズマブ原薬の開発

ベンラリズマブ原薬の開発の詳細は喘息に関する初回申請資料の 3.2.S.2.6.2 項に要約している。MANDARA 試験は [redacted] L スケールの市販製剤の原薬（市販用 Process 3）から製造した製剤で実施した。

2.7.1.1.2.2 ベンラリズマブ製剤の開発

ベンラリズマブ製剤の開発の詳細は喘息に関する初回申請資料及び本申請資料の 3.2.P.2.2 項に要約している。

AMES 試験では、患者又は医療従事者による投与が容易になるように AI 製剤を開発した。AI の処方の組成は承認済みの APFS と同一であり、APFS 及び AI 製剤の一次包装は同一である。製剤の組成には保存剤を含まず、製剤は単回使用目的である。

MANDARA 試験は市販製剤（市販用 Process 3）で実施した。EGPA の適応症に対し、承認済みの 30 mg 製剤（APFS デバイス）及び今回申請する製剤（AI デバイス）を使用予定である。

ベンラリズマブの市販製剤は、SC 投与を目的として APFS 又は AI デバイスに充填された単回投与用の無菌溶液である。APFS デバイス 1 シリンジあたり表示量 1.0 mL 中にベンラリズマブ 30 mg を含有する。AI デバイス 1 シリンジあたり L-ヒスチジン／L-ヒスチジン塩酸塩水和物

（20 mmol/L）、トレハロース水和物（0.25 mol/L）及びポリソルベート 20（0.006%）を含む pH6.0 の処方の表示量 1.0 mL 中にベンラリズマブ 30 mg を含有する。APFS 及び AI デバイスでベンラリズマブ 30 mg の処方に変更はない。

2.7.1.1.3 生物薬剤学試験

本申請の EGPA の適応症を支持するための新たな生物薬剤学試験は実施していない。

相対バイオアベイラビリティ試験である AMES 試験により、30 mg APFS デバイスと 30 mg AI デバイスでベンラリズマブの PK、免疫原性及び安全性プロファイルは概ね類似していることが確認された（Martin et al 2021）。AMES 試験の試験デザイン、目的及び試験結果の詳細は臨床概要 2.7.2 項を参照のこと。AMES 試験による AI デバイスの製剤開発への支持及び市販用ベンラリズマブ AI 製剤の APFS 製剤との類似性の詳細については、3.2.P.2.3 項を参照のこと。

2.7.1.1.4 測定法

2.7.1.1.4.1 ベンラリズマブの測定法

ベンラリズマブの原薬及び製剤の評価に用いた測定法については、それぞれ喘息に関する初回申請資料の 3.2.S.4.2 項、喘息に関する初回申請資料及び本申請資料の 3.2.P.5.2 項に記載されている。

2.7.1.1.4.2 生体試料の測定法

2.7.1.1.4.2.1 血清中ベンラリズマブ濃度測定法

血清中ベンラリズマブ濃度測定用試料

AMES 試験（健康被験者を対象とした APFS 又は AI デバイスを用いた単回 SC 投与後のベンラリズマブの曝露量を比較する第 I 相試験）及び MANDARA 試験（EGPA 患者を対象とした第 III 相試験）から得られた血清中ベンラリズマブ濃度の評価用血清試料は、それぞれの治験実施計画書に記載された評価スケジュールに従い採取した（表 3）。

血清中ベンラリズマブ濃度は、バリデート済みの MSD 技術を用いた ECL 免疫測定法を用いて測定し、LLOQ は 3.86 ng/mL、定量範囲は 3.86～1250 ng/mL 及び MRD は 1:50 であった。

本測定法では、ベンラリズマブ分子の異なる 2 つのエピトープを認識する捕捉 mAb 及び検出 mAb を使用したサンドイッチ型のフォーマットを採用した。概要を以下に示す。ストレプトアビジンでコートされた MSD マイクロタイタープレートを MSD blocker A でブロッキングした。プレート洗浄後、[redacted] で希釈したビオチン標識抗ベンラリズマブ mAb（捕捉抗体）を添加し室温で反応させた。プールしたヒトマトリックスで精製ベンラリズマブ標準原液を希釈してベンラリズマブの標準試料（0.96～11250 ng/mL）及び QC 試料を調製し、さらにアッセイ緩衝液（[redacted]）で希釈し、必要とする最終希釈液（1:50）とした。臨床試験で採取した実試料は、アッセイ緩衝液（[redacted]）で 1:50 に希釈し調製した。プレート洗浄後、標準試料、QC 試料及び実試料を添加し、室温で反応させた。[redacted] で希釈した sulfo-TAG 標識抗ベンラリズマブ抗体（検出抗体）を添加し、室温暗下で反応させた。プレート洗浄後、2 × read buffer T solution を添加し、MSD Sector Imager を用いてプレートを読み取り、ECL のカウントを測定した。データは重みつき 4 パラメータロジスティック関数により適合させ、ベンラリズマブ濃度は検量曲線から内挿により算出した。

本測定法は最初 MedImmune 社によりヒト血漿及び血清を用いてバリデートされた（喘息に関する初回申請資料の 5.3.1.4 項バリデーション報告書 CTVR-0049）。バリデーションでは健康被験者及び喘息患者試料での測定法の真度、直線性、精度、特異性及び選択性、並びにヒト血漿及び血清中でのベンラリズマブの短期及び長期安定性を評価した。定量上限を上回った試料の希釈の妥当性及び高濃度でのフック効果並びに ADA による干渉の可能性も検討した。

MedImmune 社の測定法はその後 [redacted]（[redacted]）に移管され、ヒト血清を用いてバリデートされた。両測定施設から得られたクロスバリデーションの結果と共に、一貫した重要試薬、定量範囲及び MRD から、使用する測定法の適切性が支持され、測定施設間の試験結果はバリデートされた定量範囲内で同程度であった。

AMES 試験及び MANDARA 試験で採取された血清試料は [redacted] でヒト血清を用いてバリデートされた Method（5.3.1.4 項バリデーション報告書 ICD 561）で測定した（表 1）。さらに、本測定法では、EGPA 患者血清の測定結果を支持するためにパーシャルバリデーションを行った。本パーシャルバリデーションでは、EGPA 患者血清での測定性能（真度及び精度）、選択性及びベンラリズマブに対する特異性を評価した。以上の結果から、EGPA 患者血清中のベンラリズマブを 3.86 ng/mL の LLOQ で真度及び精度良く定量する Method ICD 561 の妥当性が支持された（5.3.1.4 項バリデーション報告書 ICD 561 補遺 12）。

表 1　AMES 試験及び MANDARA 試験で採取されたヒト生体試料中のベンラリズマブ濃度測定法

Study Number	Method	Site	Matrix	Report No. [a]	LLOQ (ng/mL)	Quantitative Range (ng/mL)	MRD
ECL immunoassay with MSD technology							
AMES (D3250C00030)	ICD 561	[redacted]	Serum	ICD 561	3.86	3.86 to 1250	1:50
MANDARA (D3253C00001)	ICD 561	[redacted]	Serum	ICD 561 Addendum 12	3.86	3.86 to 1250	1:50

[a] Refers to Method Validation Report and any subsequent amendments/addenda (see Module 5.3.1.4).
Depending on the time the method was developed during the clinical development programme, benralizumab may have been referred to as BIW-8405 or MEDI-563.
ECL = electrochemiluminescence; LLOQ = lower limit of quantification; MRD = minimum required dilution; MSD = Meso Scale Discovery; No = number

2.7.1.1.4.2.2　ベンラリズマブに対する ADA を評価するための生体試料測定法

ADA 評価に用いた試料

ADA 評価用の血清試料を AMES 試験及び MANDARA 試験の治験実施計画書に記載された評価スケジュール（表 3）に従って採取した。

ADA 測定法

測定法の手順及び原理

検出（スクリーニングアッセイ）、特異性（確認アッセイ）及び半定量（抗体価アッセイ）の 3 段階の測定法をベンラリズマブのみに反応する ADA の評価に使用した。MANDARA 試験では

ADA 陽性と確認された試料に対し、その後中和抗体測定による評価として *in vitro* で中和活性を評価した。AMES 試験の試料は *in vitro* 中和活性を評価しなかった。

規定された時点でベンラリズマブを投与した被験者から得られた全ての血清試料を ADA についてスクリーニングした。本測定法では、希釈した試料をビオチン標識ベンラリズマブとルテニウム（sulfo-TAG）標識ベンラリズマブの混合液中で反応させた。ビオチン標識ベンラリズマブ－ADA－sulfo-TAG 標識ベンラリズマブが架橋した複合体をストレプトアビジンでコートされた MSD プレートで捕捉し、MSD Sector Imager で測定した。ECL シグナル強度は試料中の ADA 量に比例した。試料の ECL 値の平均値が各プレート特異的な CP の ECL 値以上となった場合、試料はスクリーニングアッセイで ADA 陽性の可能性ありとした。

ADA 陽性の可能性がある試料は特異性（確認）アッセイでさらに評価した。確認アッセイでは、過剰量のベンラリズマブ存在下及び非存在下で試料を測定し、ベンラリズマブに特異的な陽性反応かどうかを確認した。確認アッセイで設定した CP 以上の阻害率が認められた試料を ADA 陽性とした。各試料の阻害率を以下の計算式で算出した。

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

エンドポイント抗体価の測定は、陽性と確認された試料に対して実施し、抗体価アッセイで陰性となる前に陽性を示した 2 倍希釈系列での最も高い希釈率の逆数をエンドポイント抗体価とした。

[redacted] でバリデートされた ECL 架橋免疫測定法

AMES 試験及び MANDARA 試験で採取された試料は [redacted] で確立されバリデートされた ECL 液相架橋法（Method ICDIM 198、表 2）で測定した（5.3.1.4 項バリデーション報告書 ICDIM 198 及び追加の補遺）。本測定法は上記に概略を示した 3 段階の測定法の原理に従っており、詳細を以下に記載する。50 倍希釈した試料をビオチン標識ベンラリズマブ 1.0 µg/mL 及びルテニウム（sulfo-TAG）標識ベンラリズマブ 2.0 µg/mL 混合液中で一晩反応させた。確認アッセイでの免疫－除去（immune-depletion）はベンラリズマブ 100 µg/mL で実施した。本測定法の MRD は 1:50 であった。Method ICDIM 198 から得られたデータを報告する際、陰性試料のエンドポイント抗体価は< 50 とし、陽性と確認された試料のエンドポイント抗体価は希釈率に MRD を乗じた値（すなわち、50、100、200、400 など）とした。

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

スクリーニングアッセイでは、NC の ECL 値の平均値に CPF を乗じることによりプレート毎に ECL 値のカットオフ値を算出するフローティング CP を採用した。試料の ECL 値の平均値が各プレート特異的な CP の ECL 値以上となった場合、試料はスクリーニングアッセイで ADA 陽性の可能性ありとした。

AMES 試験でのスクリーニング CPF は、参加した 180 例の健康被験者から得られた薬物未投与の血清を使用して決定した（5.3.1.4 項バリデーション報告書 ICDIM 198 補遺 7）。本測定法のスクリーニング CPF は 1.18 と決定された（MedImmune Statistical Report CTL-MEDI563-JZ-007）。確認 CP は、過剰量の薬物存在下での試料のシグナル阻害の最小レベルとし、スクリーニングアッセイでの試料の陽性反応がベンラリズマブ特異的かどうかを測定した。AMES 試験での確認 CP は 21.1%と決定された（MedImmune Statistical Report CTL-MEDI563-PR-006）。

MANDARA 試験では、MANDARA 試験から得られた 46 例のベンラリズマブ未投与の EGPA 患者血清を 6 回独立して測定し、276 試料の標準化したバックグラウンドに対するシグナル（S:B）で構成されるデータからスクリーニング CPF を決定した。S:B 値のうち 1 試料は CV%が

許容範囲外であったため除外され、最終パネルに含まれる予定であった 3 試料は試料容量が不十分なため評価されなかった。合計 272 試料の標準化した S:B 値を変換せずにノンパラメトリックな方法によりスクリーニング CPF の算出に使用し、最終 CPF は 5%偽陽性の設定で 1.20 と決定された（5.3.1.4 項 [redacted] バリデーション報告書 ICDIM 198 補遺 13、付録 C）。確認 CP の決定に使用したデータは、MANDARA 試験から得られた 46 例のベンラリズマブ未投与の EGPA 患者血清をラテン方格法で均衡を取った測定デザインで 6 回独立して測定した 276 試料の阻害率の値から構成された。1 試料は CV%が許容範囲外であったため除外され、最終パネルに含まれる予定であった 3 試料は試料容量が不十分なため評価されなかった。合計 272 試料の阻害率の値を変換しパラメトリックな方法により確認 CPF の算出に使用し、最終確認 CPF は 1%偽陽性の設定で 25.7%と決定された（5.3.1.4 項 [redacted] バリデーション報告書 ICDIM 198 補遺 13、付録 D）。

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

スクリーニングアッセイの感度を、2 種類の代替陽性対照であるヤギ抗ベンラリズマブイディオタイプ pAb（ロット番号 [redacted]）及びマウス抗ベンラリズマブイディオタイプ mAb クローン（[redacted]）を用いて推定した。マウス mAb の平衡解離定数は約 1 nmol/L であり、通常の免疫反応で産生される抗体（推定平衡解離定数の上限：0.1 nmol/L、Foote and Eisen 1995）よりも親和性は低い。感度は各プレートの CP で陽性と検出される ADA 対照の最低濃度とした。感度の結果を表 4 に示す。

Drug tolerance（薬物共存下での ADA の検出能力）は、ADA 検出におけるベンラリズマブの影響を評価し、薬物存在下で陽性と測定された ADA 対照の最低濃度として報告した。AMES 試験で pAb 及び mAb の ADA 対照は、ベンラリズマブ濃度が 200 倍以上のヒト血清中で検出可能であった。MANDARA 試験で pAb 及び mAb の ADA 対照は、ベンラリズマブ濃度がそれぞれ 500 倍以上及び 125 倍以上のヒト血清又はヒト血漿中で検出可能であった。したがって、[redacted] でバリデートされた ADA 測定（5.3.1.4 項バリデーション報告書 ICDIM 198）は、高感度で高い drug tolerance があり、偽陰性となる可能性は低いものと考えられた。感度及び drug tolerance の結果を表 4 に示す。

EGPA 患者集団での ADA 測定法の性能評価

MANDARA 試験では、実施した各測定のアッセイコントロール値をトラッキングし、そのコントロール値の推移の傾向から、ADA 測定法（スクリーニング、確認及び抗体価）の性能をモニタリングした。MANDARA 試験の ADA 測定法の性能の詳細な評価は、MANDARA 試験の ADA 分析報告書（MANDARA 試験 CSR Appendix 16.1.14）を参照のこと。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに [redacted] で全ての測定を実施した。測定の成功率は、86.1%（31/36 回）であった。得られた測定値が許容された 31 回の測定結果で、標準化した LPC 及び HPC のシグナル・ノイズ比（それぞれ LPC:NC 及び HPC:NC）の分析単位間精度（CV%）は、それぞれ 11.30%及び 16.01%であった。全体として、ECL 値の精度（CV%）は 13.9%（LPC）、17.3%（HPC）及び 8.47%（NC）であった。

許容された測定の回のデータのみを用い、不成功となった測定の陽性対照の性能は要約統計量に含めなかった。これらのコントロール比の精度（CV%）、陰性及び陽性対照試料の分析単位間精度（CV%）及び測定不成功率が低かったことから、安定した測定性能が示された。

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

MANDARA 試験では、ベンラリズマブに対する ADA 陽性が確認された全ての試料を、下記に示すバリデートされた ECL リガンド結合測定により *in vitro* での中和活性を評価した。

[redacted] でバリデートされたリガンド結合中和抗体測定

測定法の概要

MANDARA 試験の試料は [redacted] で確立されバリデートされた競合リガンド結合測定法（Method ICDIM 208、表 4）で測定した（5.3.1.4 項バリデーション報告書 ICDIM 208）。本測定法はビオチン標識ベンラリズマブを捕捉用に、sulfo-TAG 標識 sIL-5Rα を検出用に使用し、ベンラリズマブと sIL-5Rα の相互作用を阻害（中和）する ADA の能力を評価した。ビオチン標識ベンラリズマブと 10 倍希釈した試料を一晩反応させ、ブロッキングしたストレストアビジンでコートされた MSD マイクロタイタープレートに移した。洗浄後、sulfo-TAG 標識ヒト組換え sIL-5Rα（リガンド）を添加し、ベンラリズマブと結合させた。nAb が試料中に存在する場合、標識 sIL-5Rα とベンラリズマブの結合が阻害される。ECL シグナル強度は試料中の nAb の存在量に反比例する。ヒト血清試料のシグナル強度を、プレートの NC 試料の ECL 値の平均値に CPF を乗じて算出したプレート特異的な CP の ECL 値と比較した。ECL 値の平均値が CP 値超の試料はベンラリズマブに対する *in vitro* の nAb が陰性と報告し、CP 値以下の試料は nAb が陽性とした。

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

MANDARA 試験用に [redacted] で使用された測定法では、CPF（CP 値）は、MANDARA 試験から得られたベンラリズマブ未投与の EGPA 患者血清 50 例を用い測定施設でのバリデーションで統計学的に求め、中和抗体測定の CPF を決定した。49 例の個別血清試料から得られた 284 の測定値で構成されるデータセットから 0.802 の CPF（20.8%のシグナル阻害率）をバリデーションで統計学的に決定した（5.3.1.4 項バリデーション報告書 ICDIM 208 補遺 5）。

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

リガンド結合中和抗体測定法の感度をヤギ抗ベンラリズマブイディオタイプ pAb 代替陽性対照（ロット番号 [redacted]）及び mAb クローン（[redacted]）を用いて推定した。結果の要約を表 4 に示す。これらの代替陽性対照で評価した結果から、リガンド結合中和抗体測定法は薬物の干渉に対して限られた drug tolerance を示し、測定で安定して検出するためには試料中の nAb 濃度がベンラリズマブ濃度の 2 倍を超える必要があることが示された。薬物非存在下でリガンド結合中和抗体測定の感度は ADA スクリーニングアッセイの感度と同程度であった。

パーシャルバリデーション ICDIM 208 補遺 5 で本測定法の更なる特性評価として EGPA 患者血清での選択性及び特異性を評価した（5.3.1.4 項）。EGPA 疾患集団において、測定の選択性及び特異性は許容可能であることが確認された。

EGPA 患者集団でのリガンド結合中和抗体測定法の性能評価

MANDARA 試験では、実施した各測定のアッセイコントロール値をトラッキングし、そのコントロール値の推移の傾向から、リガンド結合中和抗体測定法の性能をモニタリングした。MANDARA 試験のリガンド結合中和抗体測定法の性能の詳細な評価は、MANDARA 試験の nAb 分析報告書（MANDARA 試験 CSR Appendix 16.1.14）を参照のこと。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに [redacted] で全ての測定を実施した。測定の成功率は 100%（2/2 回）であった。得られた測定値が許容された 2 回の測定結果で、標準化した LPC 及び HPC のシグナル・ノイズ比（それぞれ LPC:NC 及び HPC:NC）の分析単位間精度（CV%）は、それぞれ 15.5%及び 11.4%であった。全体として、ECL 値の精度（CV%）は、それぞれ 19.4%（LPC）、15.5%（HPC）及び 5.36%（NC）であった。

これらのコントロール比の精度（CV%）、陰性及び陽性対照試料の分析単位内精度（CV%）及び測定不成功例がなかったことから、安定した確実な測定性能が示された。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

本申請の EGPA の適応症を支持するためのベンラリズマブ製剤のバイオアベイラビリティ及び生物学的同等性を評価する新たな臨床試験は実施していない。MANDARA 試験では APFS デバイスを用いた。EGPA の効能又は効果に対して同じ 30 mg の製剤及び剤形（APFS 及び AI デバイス）を使用する予定である。AMES 試験は正式な生物学的同等性試験としてデザインされていないが、全体的な PK プロファイルは APFS 及び AI デバイスで概ね類似しており、両製剤で処方は同一である。

バイオアベイラビリティに関連する記述を含む PPK 解析について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 Errata 1 を参照のこと。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。また、MANDARA 試験における EGPA 患者の PPK 解析の結果の評価は臨床概要 2.7.2 項を参照のこと。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

本申請の EGPA の適応症を支持するためのベンラリズマブ製剤のバイオアベイラビリティ及び生物学的同等性を評価する新たな臨床試験は実施していない（2.7.1.2 項）。

2.7.1.4　付録

2.7.1.4.1　生物薬剤学試験の要約表

本申請の EGPA の適応症を支持するためのベンラリズマブ製剤のバイオアベイラビリティ及び生物学的同等性を評価する新たな臨床試験は実施していない。ベンラリズマブの臨床開発を支持する第 I 相臨床薬理試験の詳細については喘息に関する初回申請資料の臨床概要 2.7.2 項を参照のこと。

2.7.1.4.2　分析法の要約

表 2　治験実施計画書別の生体試料分析法及びバリデーション報告書の概略

Analyte	Study No.	Matrix	Method	Study Validation Report [a]	Site
Benralizumab	AMES (D3250C00030)	Serum	ICD 561	ICD 561	[redacted]
	MANDARA (D3253C00001)				
ADA	AMES (D3250C00030)	Serum	ICDIM 198	ICDIM 198	[redacted]
	MANDARA (D3253C00001)				
In vitro nAb activity via ligand binding assay	MANDARA (D3253C00001)	Serum	ICDIM 208	ICDIM 208	[redacted]

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

ADA = antidrug antibody; nAb = neutralizing antibody; No = number

表 3　治験実施計画書別の治験薬投与、並びに PK 及び ADA の採血時点の概略

Study Number	Dose of Benralizumab	Mode of Admin.	Frequency of Admin.	Dosing Date(s)	PK Sampling Dates	ADA Sampling Dates
AMES (D3250C00030)	30 mg	SC	Single dose	Day 1	Days 1, 2, 4, 5, 6, 8, 15, 29, 43, and 57 [a]	Days 1, 29 and 75 [a]
MANDARA (D3253C00001)	30 mg	SC	Every 4 weeks	DB period: Weeks 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 and 52	DB period: Weeks 0, 1, 4, 12, 24, 25, 36, 48, and 52	DB period: Weeks 0, 12, 24, 36, 48, and 52

[a] Samples at Day 1 were pre-dose.

ADA = antidrug antibody; Admin. = administration; DB = double-blind; PK = pharmacokinetic; SC = subcutaneous

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

Study Number	Control ID	Method	Sensitivity	Drug Tolerance	Minimum Required Dilution
ADA screening assay					
AMES (D3250C00030)	pAb lot [redacted]	ICDIM 198	12.5 ng/mL [a]	125 ng/mL of the pAb was detectable in the presence of 25 µg/mL benralizumab [b]	1:50
AMES (D3250C00030)	mAb clone [redacted]	ICDIM 198	50 ng/mL [a]	125 ng/mL of the mAb was detectable in the presence of 25 µg/mL benralizumab [b]	1:50
MANDARA (D3253C00001)	pAb lot [redacted]	ICDIM 198	12.5 ng/mL [a]	250 ng/mL of the pAb was detectable in the presence of 125 µg/mL benralizumab [b]	1:50
MANDARA (D3253C00001)	mAb clone [redacted]	ICDIM 198	50 ng/mL [a]	1000 ng/mL of the mAb was detectable in the presence of 125 µg/mL benralizumab [b]	1:50
Ligand-binding nAb assay					
MANDARA (D3253C00001)	pAb lot [redacted]	ICDIM 208	22.5 ng/mL	250 ng/mL of the pAb was detectable in the presence of 100 ng/mL benralizumab	1:10
MANDARA (D3253C00001)	mAb clone [redacted]	ICDIM 208	37.5 ng/mL	250 ng/mL of the mAb was detectable in the presence of 50-100 ng/mL benralizumab	1:10

[a] For serum samples.

ADA = antidrug antibody; ID = identification; mAb = monoclonal antibody; nAb = neutralizing antibody; pAb = polyclonal antibody

第 2 部　CTD の概要
一般名：ベンラリズマブ（遺伝子組換え）
版番号：[redacted]

2.7.2　臨床薬理試験
ベンラリズマブ（遺伝子組換え）

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

目次

標題ページ 1
目次 2
略語及び専門用語一覧表 4
本概要で引用した試験 5
2.7.2.1 背景及び概観 6
2.7.2.1.1 非臨床試験及び臨床薬理試験の概要 6
2.7.2.1.1.1 ヒト生体試料を用いた試験の概要 6
2.7.2.1.1.2 臨床薬理試験の概要 6
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 6
2.7.2.2.1 臨床試験一覧表 7
2.7.2.2.2 個々の試験の記述 9
2.7.2.2.2.1 AMES 試験 9
2.7.2.2.2.1.1 ベンラリズマブの薬物動態 9
2.7.2.2.2.1.2 血中好酸球数の時間推移 20
2.7.2.2.2.1.3 ベンラリズマブの免疫原性 20
2.7.2.2.2.2 MANDARA 試験 21
2.7.2.2.2.2.1 ベンラリズマブの薬物動態 22
2.7.2.2.2.2.2 血中好酸球数の時間推移 25
2.7.2.2.2.2.3 ベンラリズマブの免疫原性 33
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 33
2.7.2.3.1 母集団薬物動態解析 33
2.7.2.3.1.1 吸収及び分布 35
2.7.2.3.1.2 消失 35
2.7.2.3.1.3 用量比例性 36
2.7.2.3.2 ベンラリズマブの薬物動態に対する内因性要因の影響 36
2.7.2.3.2.1 体重 36
2.7.2.3.2.2 抗薬物抗体 36
2.7.2.3.2.3 投与部位 36
2.7.2.3.3 母集団薬物動態解析の結論 36
2.7.2.4 特別な試験 36
2.7.2.5 付録 37

表目次

表 1 薬物動態、薬力学及び免疫原性を評価したベンラリズマブの臨床試験の概要 8
表 2 投与デバイス別のベンラリズマブの薬物動態パラメータの要約（薬物動態解析対象集団、AMES 試験） 11

表 3 投与デバイス間の曝露量の比較（薬物動態解析対象集団、AMES 試験）..... 12
表 4 各投与デバイス群の投与部位別の曝露量の要約（薬物動態解析対象集団、AMES 試験）..... 15
表 5 投与デバイス別の投与部位別間の曝露量の比較（薬物動態解析対象集団、AMES 試験）..... 16
表 6 投与部位別の投与デバイス間の曝露量の比較（薬物動態解析対象集団、AMES 試験）..... 17
表 7 評価時点毎の血中好酸球数（cells/μL）（安全性解析対象集団、AMES 試験）. 20
表 8 試験中の ADA 反応の要約（安全性解析対象集団、AMES 試験）..... 21
表 9 血清中ベンラリズマブ濃度（ng/mL）（薬物動態解析対象集団、MANDARA 試験）..... 22
表 10 血清中ベンラリズマブ濃度（ng/mL）（日本人集団、薬物動態解析対象集団、MANDARA 試験）..... 24
表 11 評価時点毎の血中好酸球数及びベースラインからの変化量（全体集団、最大の解析対象集団、MANDARA 試験）..... 26
表 12 評価時点毎の血中好酸球数及びベースラインからの変化量（日本人集団、最大の解析対象集団、MANDARA 試験）..... 29
表 13 最終母集団薬物動態モデル及び過去の母集団薬物動態モデル間のベンラリズマブの薬物動態パラメータ推定値の比較..... 34

図目次

図 1 全被験者を対象とした各投与デバイスにおける投与部位で層別化した血清中ベンラリズマブ濃度の幾何平均値の時間推移（薬物動態解析対象集団、AMES 試験）..... 13
図 2 投与デバイス別の体重群で層別化した薬物動態パラメータの箱ひげ図（薬物動態解析対象集団、AMES 試験）..... 18
図 3 血中好酸球数；評価時点毎のベースラインからの変化量の最小二乗平均値の推移（最大の解析対象集団、MANDARA 試験）..... 32
図 4 EGPA 患者集団での血清中ベンラリズマブ濃度推移の視覚的事後予測性評価 .. 35

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
ADA	Antidrug antibody（抗薬物抗体）
AI	Auto injector（オートインジェクター）
APFS	Accessorized prefilled syringe（安全装置付きプレフィルドシリンジ）
$AUC_{(0\text{-}tlast)}$	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）
$AUC_{(0\text{-}\infty)}$	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）
BMI	Body mass index（体格指数）
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）
CSR	Clinical study report（治験総括報告書）
CV	Coefficient of variation（変動係数）
EGPA	Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis（好酸球性多発血管炎性肉芽腫症）
F	Bioavailability（バイオアベイラビリティ）
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）
nAb	Neutralizing antibody（中和抗体）
PD	Pharmacodynamic(s)（薬力学）
PK	Pharmacokinetic(s)（薬物動態）
PPK	Population pharmacokinetic(s)（母集団薬物動態）
Q4W	Every 4 weeks（4 週毎）
Q8W	Every 8 weeks（8 週毎）
RSE	Relative standard error（相対標準誤差）
SC	Subcutaneous（皮下）
SI	International System of Units （国際単位系）
$t_{1/2}$	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_c	Central volume of distribution（中央コンパートメントの分布容積）
V_p	Peripheral volume of distribution（末梢コンパートメントの分布容積）
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）

本概要で引用した試験

本概要で引用した臨床試験及び PPK 解析報告書の一覧を下記に示す。

試験番号	試験の標題
D3250C00030	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（AMES 試験）
D3253C00001	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（MANDARA 試験）
追加報告書	
D3253C00001	第 III 相 MANDARA 試験の EGPA 患者を対象としたベンラリズマブの母集団薬物動態解析

2.7.2.1 背景及び概観

ベンラリズマブ（ファセンラ®）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 日に米国食品医薬品局に、その後 2018 年 1 月 8 日に欧州医薬品庁により承認された。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。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いる。現在ベンラリズマブは、APFS デバイスを用いて 30 mg を最初の 3 回は Q4W、以降は Q8W で SC 投与で承認されている。

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 MANDARA（D3253C00001）試験、及び APFS 又は AI デバイスを用いてベンラリズマブを投与したときの曝露量を比較することを目的とした AMES（D3250C00030）試験から得られた結果に基づき、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取得を行う。

本概要では、MANDARA 試験（EGPA 患者を対象としたベンラリズマブの第 III 相試験）及び AMES 試験（健康被験者を対象に APFS 又は AI デバイスを用いてベンラリズマブ 30 mg 固定用量を医療従事者により単回 SC 投与したときの曝露量を比較する第 I 相試験）での PK、PD 及び免疫原性のデータを記載する。本概要には MANDARA 試験及び AMES 試験の CSR 並びに MANDARA 試験のデータを用いた PPK 解析報告書の要約を含め、臨床薬理結果の詳細はこれらの報告書の関連する項に記載され、必要に応じて相互参照を行った。EGPA 患者でベンラリズマブを PPK 解析により評価し、その PK は重症喘息患者での PK と概ね一致していた（2.7.2.3.1 項）。

2.7.2.1.1 非臨床試験及び臨床薬理試験の概要

2.7.2.1.1.1 ヒト生体試料を用いた試験の概要

効能又は効果（案）を裏付けるための新たな非臨床試験は実施されていない。重症喘息の治療を目的としたベンラリズマブの開発中に実施した非臨床試験の要約については、喘息に関する初回申請資料の臨床概要 2.7.2 項を参照のこと。

過去の重症喘息に関するヒト生体試料を用いた試験によりベンラリズマブがヒト好酸球及び好塩基球表面上の IL-5Rα に高い親和性によって結合すること及び混合白血球中においても好酸球に選択的に結合することが示された（喘息に関する初回申請資料の臨床概要 2.5.3.2 項）。

2.7.2.1.1.2 臨床薬理試験の概要

本申請は、健康被験者を対象に実施した第 I 相試験（AMES 試験）及び EGPA 患者を対象に実施した第 III 相試験（MANDARA 試験）から得られた結果に基づいている。AMES 試験及び MANDARA 試験における PK、PD 及び免疫原性の解析結果を 2.7.2.2.2 項に記載した。

MANDARA 試験に参加した EGPA 患者から得られた血清中ベンラリズマブ濃度を使用して PPK 解析を実施した。過去に重症喘息患者で構築した PPK モデルを活用して、必要に応じて更新し EGPA 患者集団でのベンラリズマブの PK を明らかにした（2.7.2.3.1 項）。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

本項では 2.7.2.1.1.2 項で記載したように PK 及び PD 評価に関連する全ての臨床試験について、試験デザイン、対象集団及び関連する結果を示す。個々の試験結果の要約も本項に示す。

臨床試験の詳細な結果は各 CSR に記載している（第 5 部）。

本項に示すデータを得るために使用した生体試料の測定法は、詳細を臨床概要 2.7.1 項に記載している。

2.7.2.2.1 臨床試験一覧表

本概要に記載した臨床試験の試験デザインの一覧を表 1 に示す。

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

試験番号（試験名）	試験の種類及びデザイン	対象集団	治験薬の用法及び用量	主要目的	PD マーカー	PK、PD 及び ADA 評価時点
D3250C00030 (AMES)	第 I 相試験、ランダム化、非盲検、並行群間、多施設共同、単回投与	健康被験者合計 180 例がランダム化された。	APFS 又は AI デバイスのいずれかを用いて、上腕、腹部又は大腿部のいずれかの投与部位にベンラリズマブ 30 mg を SC 投与	APFS 又は AI デバイスを用いてベンラリズマブを単回 SC 投与したときの曝露量を比較する。	血中好酸球数	PK：Day 1（投与前）、Day 2、4、5、6、8、15、29、43 及び 57
D3253C00001 (MANDARA)	第 III 相試験、ランダム化、実薬対照、並行群間、多施設共同、52 週間二重盲検試験及び非盲検継続投与試験	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 患者合計 140 例の適格被験者がランダム化された。	二重盲検投与期： 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 又はメポリズマブ 100 mg × 3 回 ＋ ベンラリズマブのプラセボ × 1 回、Q4W、SC 投与 非盲検継続投与期： ベンラリズマブ 30 mg、Q4W、SC 投与	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 Q4W で SC 投与したときのベンラリズマブ 30 mg の有効性及び安全性をメポリズマブ 300 mg と比較評価する。	血中好酸球数	二重盲検投与期： PK：Week 0、4、12、24、36、48 及び 52（投与前）；Week 1 及び 25（投与後） ADA/nAb：Week 0、12、24、36、48 及び 52（投与前） PD：スクリーニング時並びに Week 0、1、4、8、12、16、20、24、25、28、32、36、40、44、48 及び 52（投与日では投与前）

ADA：抗薬物抗体、AI：オートインジェクター、APFS：安全装置付きプレフィルドシリンジ、EGPA：好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、nAb：中和抗体、PD：薬力学、PK：薬物動態、Q4W：4 週毎、SC：皮下

2.7.2.2.2 個々の試験の記述

2.7.2.2.2.1 AMES 試験

AMES 試験は、多施設共同、ランダム化、非盲検、並行群間、第 I 相試験であり、健康被験者に APFS 又は AI デバイスを用いてベンラリズマブ 30 mg（固定用量）を医療従事者により単回 SC 投与したときの曝露量を比較した。被験者は、体重 55～100 kg 及び BMI 18～29.9 kg/m^2 の 18～55 歳の健康被験者であった。試験終了時に 162 例以上の評価可能な被験者の結果を得るため、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。本試験は 2 施設で実施した。

最長 28 日間のスクリーニング期間後、Day -1（投与前日）に適格な被験者を実施医療機関に入院させ、適格性を再評価した。適格基準を満たした被験者を Day 1 にランダム化し、ベンラリズマブ 30 mg の単回 SC 投与を APFS デバイスで行う群又は AI デバイスで行う群に割り付けた。本試験は Day 57（Week 8）の観察期間終了時の来院後に完了した。

評価可能な場合、血清中ベンラリズマブ濃度について以下の PK パラメータを評価した。血清中ベンラリズマブ濃度を測定する血液試料は Day 1（投与前）及び Day 2、4、5、6、8、15、29、43 及び 57 に採取した。ADA を評価する血液試料は Day 1（投与前）及び Day 29 及び 57 に採取した。

主要な PK パラメータは $AUC_{(0-\infty)}$、$AUC_{(0-tlast)}$及び C_{max}、副次的な PK パラメータは t_{max}、$t_{1/2}$、CL/F 及び V_z/F とした。

本試験では合計 180 例をランダム化し、うち 90 例を AI デバイスにより治験薬を投与する群、残りの 90 例を APFS デバイスにより治験薬を投与する群に割り付けた（AMES 試験 CSR Table 14.1.1）。全ての被験者が全量の単回 SC 投与を受け、ランダム化された後に試験を中止した被験者はいなかった。全ての被験者が試験を完了した。被験者の平均年齢は 40.9 歳（範囲：21～55 歳）であり、90.6%が白人、82.2%が男性であった（AMES 試験 CSR Table 14.1.3）。人口統計学特性は両群で類似していた。被験者の人口統計学的特性及び被験者集団の詳細は AMES 試験 CSR 10.4 項に記載している。

2.7.2.2.2.1.1 ベンラリズマブの薬物動態

<u>血清中ベンラリズマブ濃度</u>

APFS 又は AI デバイスを用いてベンラリズマブ 30 mg を単回 SC 投与後、血清中ベンラリズマブ濃度は両デバイス群で上昇し C_{max} に達した後は指数関数的に低下した（t_{max} 中央値：約 5 日）。Day 57 での血清中ベンラリズマブ濃度は全被験者で定量下限（3.86 ng/mL）を上回っていた（AMES 試験 CSR Table 14.2.1.1）。

<u>投与デバイス別のベンラリズマブの薬物動態</u>

APFS 又は AI デバイスを用いてベンラリズマブ 30 mg を単回 SC 投与後、両デバイス群で C_{max} は同程度であった。C_{max} の幾何平均値は APFS 群で 2269 ng/mL、AI 群で 2096 ng/mL であり、両デバイス群の t_{max} の中央値は約 5 日であった（表 2）。$AUC_{(0-tlast)}$及び $AUC_{(0-\infty)}$の幾何平均値も両デバイス群で同程度であり、AI 群は APFS 群と比較してわずかに低い曝露量を示した。$AUC_{(0-tlast)}$及び $AUC_{(0-\infty)}$の幾何平均値は APFS 群でそれぞれ 65230 及び 76220 day·ng/mL、AI 群で

それぞれ 60560 及び 72210 day·ng/mL であった。$t_{1/2}$ の中央値は APFS 群で 19.18 日、AI 群で 19.90 日であった。CL/F 及び V_z/F の幾何平均値は両デバイス群で同程度であった。

投与デバイス間の主要な曝露量の統計学的比較により、両デバイス群のベンラリズマブの曝露量が同程度であり、幾何平均比（AI/APFS）は、$AUC_{(0\text{-}tlast)}$、$AUC_{(0\text{-}\infty)}$及び C_{max} についてそれぞれ 92.8%、94.5%及び 92.3%であり、幾何平均比（AI/APFS）の 90%信頼区間は全て 80%～125%の許容域に収まった（表 3）。

表 2　　投与デバイス別のベンラリズマブの薬物動態パラメータの要約（薬物動態解析対象集団、AMES 試験）

Treatment Device	Summary Statistic	$AUC_{(0\text{-}tlast)}$ (day·ng/mL)	$AUC_{(0\text{-}\infty)}$ (day·ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (day)	$t_{1/2}$ (day)	CL/F (mL/day)	V_z/F (L)
Benralizumab 30 mg AI (N = 90)	n	90	88	90	90	88	88	88
	Geometric mean (Geometric CV%)	60560 (27.3)	72210 (29.7)	2096 (32.7)	NA	19.79 (20.6)	415.4 (29.7)	11.86 (27.3)
	Median (Min, Max)	60650 (34600, 111000)	72890 (41900, 147000)	2165 (979, 3940)	5.09 (2.94, 14.03)	19.90 (10.9, 30.3)	411.6 (204, 716)	11.62 (7.60. 22.3)
Benralizumab 30 mg APFS (N = 90)	n	90	87	90	90	87	87	87
	Geometric mean (Geometric CV%)	65230 (29.2)	76220 (32.1)	2269 (35.4)	NA	18.96 (22.1)	393.6 (32.1)	10.76 (26.8)
	Median (Min, Max)	68370 (32300, 116000)	79020 (34200, 146000)	2320 (1020, 4320)	4.98 (1.02, 14.13)	19.18 (11.5, 33.7)	379.6 (205, 876)	10.72 (6.05, 19.4)

Geometric mean ± SD = exp(mean(individual log-transformed values) ± SD(individual log-transformed values)). SD (Geometric Mean) = back-transformed SD of the log-transformed values. Geometric CV% = $100 \times [\exp(SD^2) - 1]^{0.5}$, where the SD is the standard deviation of the log-transformed data, using the natural logarithm. Lambda z and all related parameters ($AUC_{(0\text{-}\infty)}$, $t_{1/2}$, CL/F and V_z/F) were excluded from the PK analysis set for subjects [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] and [redacted] for reasons detailed in AMES CSR Appendix 16.2.3.2.

AI = auto injector; APFS = accessorized prefilled syringe; $AUC_{(0\text{-}tlast)}$ = area under serum concentration-time curve from zero until the time of the last concentration above the limit of quantification; $AUC_{(0\text{-}\infty)}$ = area under serum concentration-time curve from zero to infinity; CL/F = apparent extravascular clearance; C_{max} = maximum observed serum concentration; CSR = clinical study report; CV% = coefficient of variation; Max = maximum; Min = minimum; n = number of subjects in the given category; N = the number of subjects included in the pharmacokinetic population for each treatment device; NA = not applicable; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = terminal phase elimination half-life; t_{max} = time of occurrence of maximum serum concentration; V_z/F = apparent volume of distribution at the elimination phase

Source: AMES CSR Table 14.2.2.1

表 3　　投与デバイス間の曝露量の比較（薬物動態解析対象集団、AMES 試験）

Parameter (unit)	Treatment Device	N	n	Geometric LS mean	95% CI	Pairwise Comparison	Geometric Mean Ratios	
							Ratio (%)	90% CI
$AUC_{(0\text{-}tlast)}$ (day·ng/mL)	Benra 30 mg AI	90	90	60560	(57560, 63710)			
	Benra 30 mg APFS	90	90	65230	(62010, 68630)	Benra 30 mg AI / Benra 30 mg APFS	92.83	(87.41, 98.58)
$AUC_{(0\text{-}\infty)}$ (day·ng/mL)	Benra 30 mg AI	90	88	72120	(68050, 76430)			
	Benra 30 mg APFS	90	87	76350	(72020, 80950)	Benra 30 mg AI / Benra 30 mg APFS	94.46	(88.16, 101.21)
C_{max} (ng/mL)	Benra 30 mg AI	90	90	2096	(1980, 2218)			
	Benra 30 mg APFS	90	90	2269	(2144, 2402)	Benra 30 mg AI / Benra 30 mg APFS	92.34	(86.34, 98.75)

Model: ANOVA using linear fixed effects modelling, with the fixed effects of treatment device, weight category and injection site.

$AUC_{(0\text{-}\infty)}$ was excluded from the PK analysis set for subjects [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] and [redacted] for reasons detailed in AMES CSR Appendix 16.2.3.2.

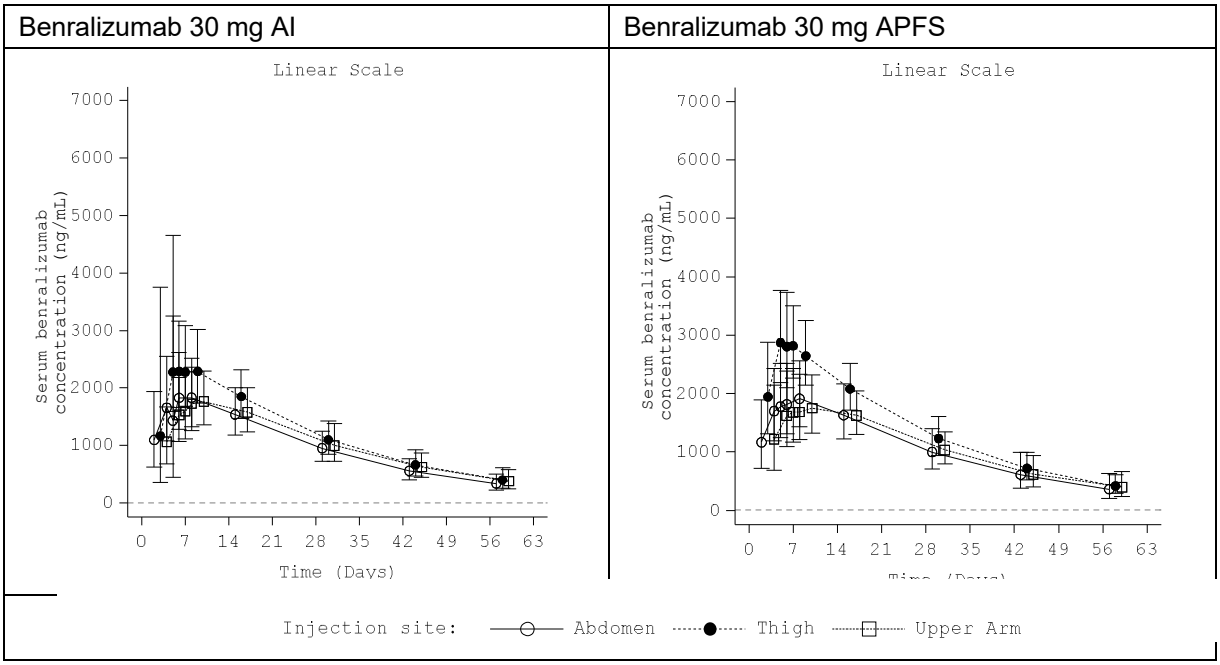
AI = auto injector; ANOVA = analysis of variance; APFS = accessorized prefilled syringe; $AUC_{(0\text{-}tlast)}$ = area under serum concentration-time curve from zero until the time of the last concentration above the limit of quantification; $AUC_{(0\text{-}\infty)}$ = area under serum concentration-time curve from time zero to infinity; Benra = benralizumab; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed serum concentration; CSR = clinical study report; LS = least-squares; n = number of data points included in the analysis; N = the number of subjects in the pharmacokinetic analysis set for each treatment device; PK = pharmacokinetic

Source: AMES CSR Table 14.2.3.1

投与デバイス別及び投与部位別のベンラリズマブの薬物動態

曝露量を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デバイス群で同程度であり、両デバイス群で大腿部に投与したときの曝露量は、腹部及び上腕に投与したときよりもわずかに高かった（図 1）。投与部位が大腿部であったときの曝露量をデバイス間で比較したところ、AI と比較して APFS ではわずかに高かった（図 1 及び AMES 試験 CSR Figure 14.2.2）。

図 1　　全被験者を対象とした各投与デバイスにおける投与部位で層別化した血清中ベンラリズマブ濃度の幾何平均値の時間推移（薬物動態解析対象集団、AMES 試験）



Vertical lines represent ± standard deviation of the geometric mean.
Dashed horizontal lines represent the LLOQ (3.86 ng/mL).
AI = auto injector; APFS = accessorized prefilled syringe; CSR = clinical study report; LLOQ = lower limit of quantification
Source: AMES CSR Figure 14.2.2

PK パラメータを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デバイス群で同程度であり、両デバイス群で大腿部に投与したときの曝露量は、腹部及び上腕に投与したときより高かった（AMES 試験 CSR Table 14.2.2.3、表 4 及び表 5）。ただし、本試験の主要目的は、投与部位でのベンラリズマブの曝露量を比較することではなく、APFS 群と AI 群の曝露量を比較することであった。

曝露量を投与部位間で比較する、あるいは各投与部位において投与デバイス間で比較するように本試験はデザインされておらず、検出力を有していないことに留意し、解析結果では記述統計量のみを算出した。

曝露量を投与部位で層別化したとき、両デバイス群とも各投与部位（腹部、上腕及び大腿部）別の曝露量は同程度であった。投与部位が上腕のとき、$AUC_{(0\text{-tlast})}$、$AUC_{(0\text{-}\infty)}$及び C_{max} の幾何平均

比（AI/APFS）は、それぞれ 97.0%、100.1%及び 96.6%であった。幾何平均比（AI/APFS）の 90%信頼区間は全て 80%～125%の許容域に収まった（表 6 及び AMES 試験 CSR Figure 14.2.7）。

投与部位が腹部のとき、$AUC_{(0\text{-}tlast)}$、$AUC_{(0\text{-}\infty)}$及び C_{max} の幾何平均比（AI/APFS）は、それぞれ 94.6%、96.1%及び 97.7%であり、幾何平均比（AI/APFS）の 90%信頼区間は全て 80%～125%の許容域に収まった（表 6 及び AMES 試験 CSR Figure 14.2.7）。

投与部位が大腿部のとき、$AUC_{(0\text{-}tlast)}$、$AUC_{(0\text{-}\infty)}$及び C_{max} の幾何平均比（AI/APFS）は、それぞれ 87.2%、89.4%及び 83.4%であり、幾何平均比（AI/APFS）の 90%信頼区間の下限は許容域である 80%をわずかに下回った（表 6 及び AMES 試験 CSR Figure 14.2.7）。

表 4　　各投与デバイス群の投与部位別の曝露量の要約（薬物動態解析対象集団、AMES 試験）

		Benralizumab 30 mg AI (N = 90)			Benralizumab 30 mg APFS (N = 90)		
Injection Site	Summary Statistic	$AUC_{(0\text{-tlast})}$ (day·ng/mL)	$AUC_{(0\text{-}\infty)}$ (day·ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0\text{-tlast})}$ (day·ng/mL)	$AUC_{(0\text{-}\infty)}$ (day·ng/mL)	C_{max} (ng/mL)
Abdomen	n	30	30	30	30	29	30
	Geometric mean (Geometric CV%)	56350 (28.1)	66740 (29.4)	1959 (34.3)	59570 (32.5)	69470 (36.8)	2006 (31.1)
	Median (Min, Max)	56010 (34600, 111000)	66700 (43800, 147000)	2140 (979, 3530)	65590 (32300, 103000)	77800 (34200, 143000)	1950 (1020, 3100)
Thigh	n	30	29	30	30	30	30
	Geometric mean (Geometric CV%)	67990 (24.9)	80340 (29.2)	2546 (24.9)	77960 (21.5)	89870 (24.5)	3052 (24.2)
	Median (Min, Max)	70640 (3400, 101000)	79000 (46600, 128000)	2765 (1600, 3940)	80390 (45800, 116000)	90650 (51600, 146000)	3210 (1670, 4320)
Upper Arm	n	30	29	30	30	28	30
	Geometric mean (Geometric CV%)	57960 (25.5)	70410 (28.1)	1845 (28.9)	59780 (24.0)	70340 (27.5)	1909 (28.0)
	Median (Min, Max)	58760 (38800, 105000)	73150 (41900, 135000)	1925 (1070, 3000)	61610 (39700, 89000)	68640 (45700, 12000)	1845 (1040, 2920)

Geometric CV% = $100 \times [\exp(SD^2) - 1]^{0.5}$, where the SD is the standard deviation of the log-transformed data, using the natural logarithm.

Lambda z and all related parameters ($AUC_{(0\text{-}\infty)}$) were excluded from the PK analysis set for subjects [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] and [redacted] for reasons detailed in AMES CSR Appendix 16.2.3.2.

AI = auto injector; APFS = accessorized prefilled syringe; $AUC_{(0\text{-tlast})}$ = area under serum concentration-time curve from zero until the time of the last concentration above the limit of quantification; $AUC_{(0\text{-}\infty)}$ = area under serum concentration-time curve from time zero to infinity; C_{max} = maximum observed serum concentration; CSR = clinical study report; CV% = coefficient of variation; Max = maximum; Min = minimum; n = number of subjects in the given category; N = the number of subjects included in the pharmacokinetic population for each treatment device; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation

Source: AMES CSR Table 14.2.2.3

表 5　　投与デバイス別の投与部位別間の曝露量の比較（薬物動態解析対象集団、AMES 試験）

Parameter (Unit)	Treatment Device	Injection Site	n	Geometric LS Mean	95% CI	Pairwise comparison	Geometric Mean Ratios	
							Ratio (%)	90% CI
$AUC_{(0\text{-}tlast)}$ (day·ng/mL)	Benra 30 mg AI (N = 90)	Arm	30	57960	(53080, 63290)	Abdomen/Arm	97.23	(87.60, 107.91)
		Abdomen	30	56350	(51610, 61530)	Thigh/Arm	117.30	(105.69, 130.19)
		Thigh	30	67990	(62260, 74240)	Thigh/Abdomen	120.65	(108.71, 133.91)
	Benra 30 mg APFS (N = 90)	Arm	30	59780	(54740, 65270)	Abdomen/Arm	99.66	(89.79, 110.60)
		Abdomen	30	59570	(54550, 65050)	Thigh/Arm	130.42	(117.51, 144.75)
		Thigh	30	77960	(71400, 85130)	Thigh/Abdomen	130.87	(117.92, 145.25)
$AUC_{(0\text{-}\infty)}$ (day·ng/mL)	Benra 30 mg AI (N = 90)	Arm	29	70180	(63410, 77670)	Abdomen/Arm	95.10	(84.42, 107.13)
		Abdomen	30	66740	(60410, 73740)	Thigh/Arm	114.10	(101.18, 128.67)
		Thigh	29	80080	(72350, 88620)	Thigh/Abdomen	119.98	(106.50, 135.16)
	Benra 30 mg APFS (N = 90)	Arm	28	70900	(63940, 78610)	Abdomen/Arm	98.36	(87.13, 111.03)
		Abdomen	29	69730	(63010, 77180)	Thigh/Arm	126.76	(112.39, 142.96)
		Thigh	30	89870	(81340, 99290)	Thigh/Abdomen	128.88	(114.40, 145.18)
C_{max} (ng/mL)	Benra 30 mg AI (N = 90)	Arm	30	1845	(1673, 2035)	Abdomen/Arm	106.18	(94.56, 119.22)
		Abdomen	30	1959	(1776, 2160)	Thigh/Arm	138.00	(122.90, 154.95)
		Thigh	30	2546	(2309, 2808)	Thigh/Abdomen	129.96	(115.74, 145.93)
	Benra 30 mg APFS (N = 90)	Arm	30	1909	(1731, 2105)	Abdomen/Arm	105.05	(93.56, 117.96)
		Abdomen	30	2006	(1819, 2212)	Thigh/Arm	159.88	(142.39, 179.52)
		Thigh	30	3052	(2768, 3366)	Thigh/Abdomen	152.19	(135.54, 170.89)

Geometric CV% = $100 \times [\exp(SD^2) - 1]^{0.5}$, where the SD is the standard deviation of the log-transformed data, using the natural logarithm.

Lambda z and all related parameters ($AUC_{(0\text{-}\infty)}$, $t_{1/2}$, CL/F and V_z/F) were excluded from the PK analysis set for subjects [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] and [redacted] for reasons detailed in AMES CSR Appendix 16.2.3.2.

AI = auto injector; APFS = accessorized prefilled syringe; $AUC_{(0\text{-}tlast)}$ = area under serum concentration-time curve from zero until the time of the last concentration above the limit of quantification; $AUC_{(0\text{-}\infty)}$ = area under serum concentration-time curve from time zero to infinity; Benra = benralizumab; CI = confidence interval; CL/F = apparent extravascular clearance; C_{max} = maximum observed serum concentration; CSR = clinical study report; CV% = coefficient of variation; LS = least-squares; n = number of data points included in the analysis; N = the number of subjects in the pharmacokinetic analysis set for each treatment device; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = terminal phase elimination half-life; V_z/F = apparent volume of distribution at the elimination phase

Source: AMES CSR Table 14.2.3.2

表 6　　投与部位別の投与デバイス間の曝露量の比較（薬物動態解析対象集団、AMES 試験）

Parameter (Unit)	Injection Site	Treatment Device	n	Geometric LS Mean	95% CI	Pairwise comparison	Geometric Mean Ratios	
							Ratio (%)	90% CI
$AUC_{(0\text{-}tlast)}$ (day·ng/mL)	Arm	Benra 30 mg AI	30	57960	(52810, 63620)			
		Benra 30 mg APFS	30	59780	(54460, 65610)	AI/APFS	96.96	(86.83, 108.27)
$AUC_{(0\text{-}tlast)}$ (day·ng/mL)	Abdomen	Benra 30 mg AI	30	56350	(51340, 61850)			
		Benra 30 mg APFS	30	59570	(54270, 65390)	AI/APFS	94.60	(84.71, 105.63)
$AUC_{(0\text{-}tlast)}$ (day·ng/mL)	Thigh	Benra 30 mg AI	30	67990	(61940, 74630)			
		Benra 30 mg APFS	30	77960	(71030, 85570)	AI/APFS	87.21	(78.10, 97.39)
$AUC_{(0\text{-}\infty)}$ (day·ng/mL)	Arm	Benra 30 mg AI	29	70410	(63360, 78260)			
		Benra 30 mg APFS	28	70340	(63180, 78320)	AI/APFS	100.10	(88.23, 113.57)
$AUC_{(0\text{-}\infty)}$ (day·ng/mL)	Abdomen	Benra 30 mg AI	30	66740	(60160, 74040)			
		Benra 30 mg APFS	29	69470	(62510, 77200)	AI/APFS	96.07	(84.87, 108.76)
$AUC_{(0\text{-}\infty)}$ (day·ng/mL)	Thigh	Benra 30 mg AI	29	80340	(72290, 89290)			
		Benra 30 mg APFS	30	89870	(81010, 99700)	AI/APFS	89.40	(78.97, 101.21)
C_{max} (ng/mL)	Arm	Benra 30 mg AI	30	1845	(1667, 2042)			
		Benra 30 mg APFS	30	1909	(1725, 2113)	AI/APFS	96.64	(85.69, 108.99)
C_{max} (ng/mL)	Abdomen	Benra 30 mg AI	30	1959	(1770, 2168)			
		Benra 30 mg APFS	30	2006	(1812, 2220)	AI/APFS	97.67	(86.60, 110.16)
C_{max} (ng/mL)	Thigh	Benra 30 mg AI	30	2546	(2300, 2818)			
		Benra 30 mg APFS	30	3052	(2758, 3379)	AI/APFS	83.41	(73.96, 94.07)

Model: ANOVA using linear fixed effects modelling, with the fixed effects of treatment device, weight category, injection site and the interaction between treatment device*injection site.

$AUC_{(0\text{-}\infty)}$ was excluded from the pharmacokinetic analysis set for subjects [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] and [redacted] for reasons detailed in AMES CSR Appendix 16.2.3.2.

AI = auto injector; ANOVA = analysis of variance; APFS = accessorized prefilled syringe; $AUC_{(0\text{-}tlast)}$ = area under serum concentration-time curve from zero until the time of the last concentration above the limit of quantification; $AUC_{(0\text{-}\infty)}$ = area under serum concentration-time curve from time zero to infinity; Benra = benralizumab; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed serum concentration; CSR = clinical study report; LS = least-squares; n = number of data points included in the analysis

Source: AMES CSR Table 14.2.3.3

投与デバイス及び体重群別のベンラリズマブの薬物動態

曝露量を体重群で層別化したとき、体重の最も低い群で曝露量がわずかに高い傾向が示唆された（図 2 及び AMES 試験 CSR Table 14.2.2.2）。全体として、両デバイス群の曝露量の四分位範囲は体重群毎でかなり重なっていた。

図 2　　投与デバイス別の体重群で層別化した薬物動態パラメータの箱ひげ図（薬物動態解析対象集団、AMES 試験）

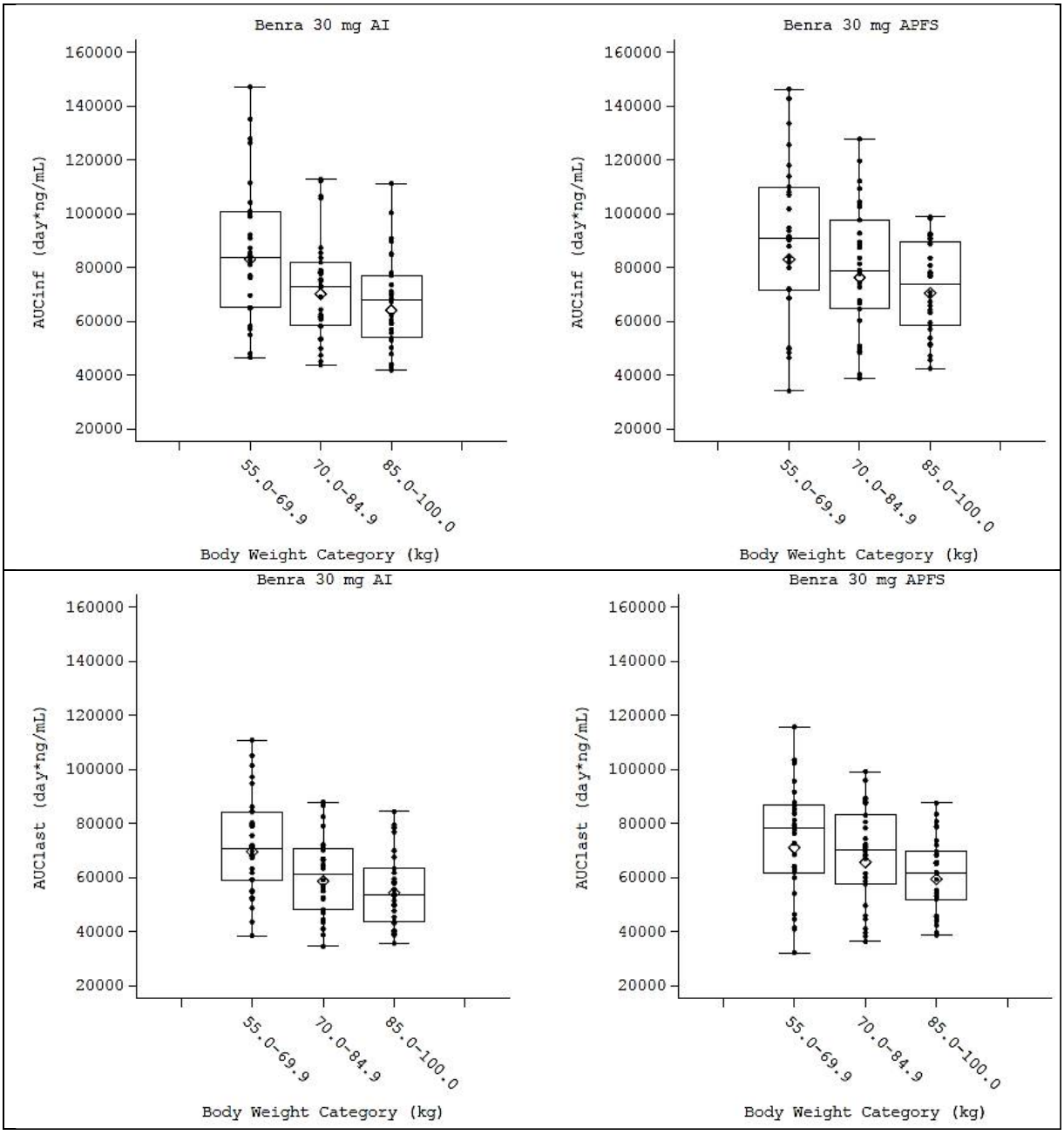
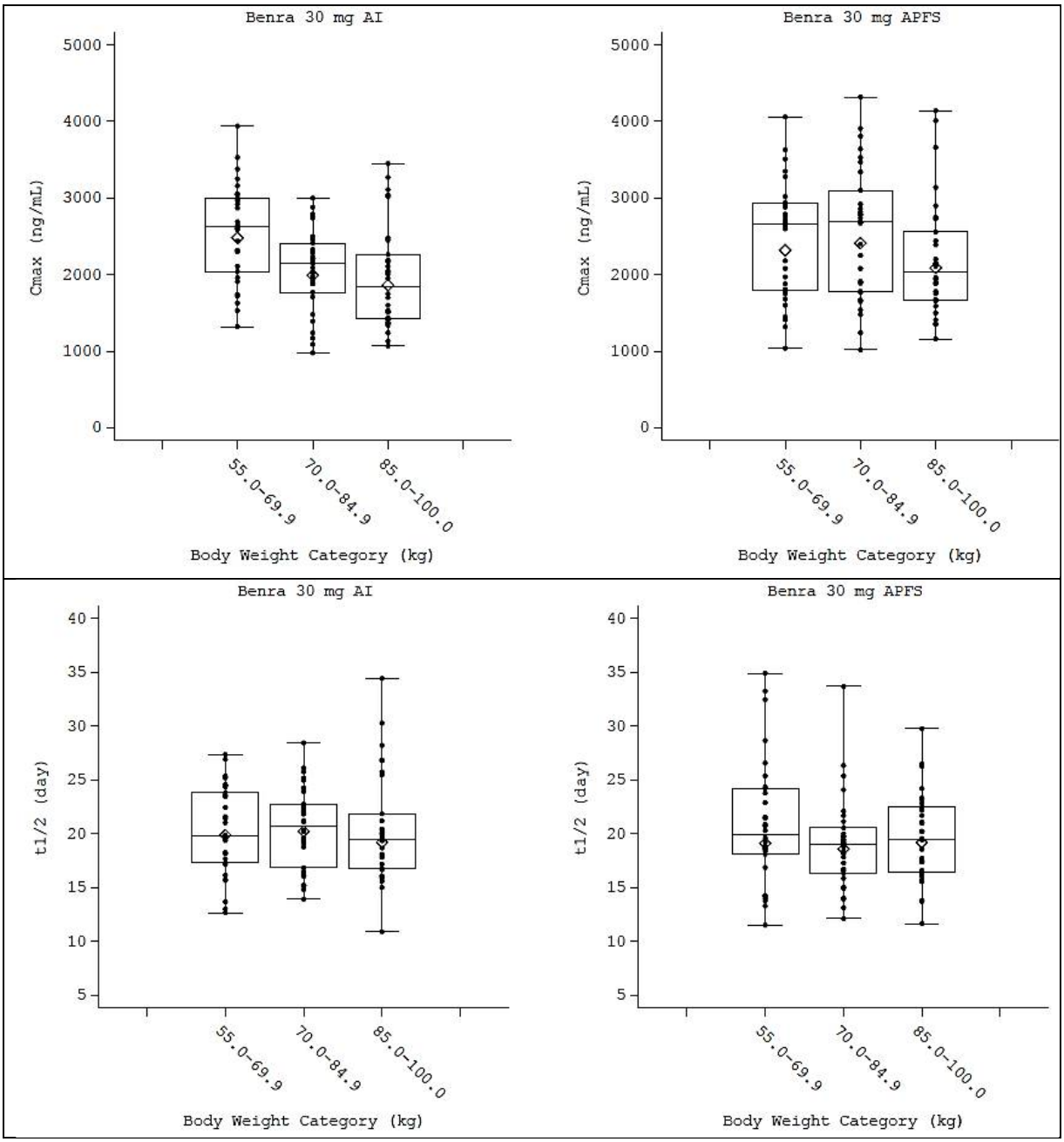


図 2　　投与デバイス別の体重群で層別化した薬物動態パラメータの箱ひげ図（薬物動態解析対象集団、AMES 試験）



The top and bottom whiskers represent the maximum and minimum values respectively. The bar within the box represents the median and the symbol within the box represents the geometric mean. The dots represent the individual values.

AI = auto injector; APFS = accessorized prefilled syringe; AUCinf = area under serum concentration-time curve from zero to infinity; AUClast = area under serum concentration-time curve from zero until the time of the last concentration above the limit of quantification; Benra = benralizumab; Cmax = maximum observed serum concentration; CSR = clinical study report; t1/2 = terminal phase elimination half-life

Source: AMES CSR Figure 14.2.3

投与デバイス別、投与部位別及び体重群別のベンラリズマブの薬物動態

各投与デバイスでの投与部位別及び体重群別のベンラリズマブの PK パラメータは AMES 試験 CSR Table 14.2.2.4 に記載している。

結論

ベンラリズマブの血清中濃度推移は APFS 及び AI で概ね類似していた。投与部位で層別化したとき、両デバイス群とも腹部及び上腕に投与したときの曝露量は同程度であり、大腿部に投与したときの曝露量は腹部及び上腕に投与したときよりわずかに高かった。体重群で層別化したとき、投与デバイス間では大きな PK の差異がないことが示唆された。投与デバイス間又は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（2.7.2.2.2.1.2 項）。

2.7.2.2.2.1.2 血中好酸球数の時間推移

ベンラリズマブ投与後に全ての投与部位で血中好酸球数の低下が認められ、その低下は治験薬の作用機序から予測されるものであった。血中好酸球数及びそのベースラインからの変化量の記述統計量を表 7 に要約する。血中好酸球数のベースラインからの変化量の中央値は、投与後 Day 57 まで 0.130～0.135 × 10^9/L の低下を示し、両デバイス群で同程度であった。

投与部位間及び投与デバイス間で曝露量にわずかな差異があるにもかかわらず、血中好酸球数は全ての投与部位で投与後に全被験者で一貫して低下した（AMES 試験 CSR Figure 14.2.5［SI 単位］及び Figure 14.2.6［通常の単位］）。

表 7 評価時点毎の血中好酸球数（cells/μL）（安全性解析対象集団、AMES 試験）

		Change from Baseline (10^9/L)			
Treatment Device	Statistic	Baseline (Day -1)	Day 8	Day 29	Day 57
Benralizumab 30 mg AI (n = 90)	Mean (SD)	0.192 (0.006)	-0.188 (0.145)	-0.190 (0.145)	-0.189 (0.146)
	Median	0.135	-0.130	-0.130	-0.130
	Min	0.02	-0.70	-0.69	-0.70
	Max	0.70	-0.01	-0.02	-0.01
Benralizumab 30 mg APFS (n = 90)	Mean (SD)	0.157 (0.100)	-0.153 (0.100)	-0.155 (0.100)	-0.152 (0.101)
	Median	0.135	-0.130	-0.135	-0.130
	Min	0.03	-0.50	-0.51	-0.50
	Max	0.51	-0.02	-0.03	-0.03

AI = auto injector; APFS = accessorized prefilled syringe; CSR = clinical study report; Max = maximum; Min = minimum; n = number of subjects in analysis; SD = standard deviation
Source: AMES CSR Table 14.3.4.1.1

2.7.2.2.2.1.3 ベンラリズマブの免疫原性

AMES 試験での ADA 反応の要約を表 8 に示す。全被験者での ADA の結果、血中好酸球数及び血清中ベンラリズマブ濃度は AMES 試験 CSR Appendix 16.2.6.3 に示す。

APFS 群で 90 例中 6 例の被験者がベースラインを含むいずれかの時点で ADA 陽性であり、ADA 陽性割合は 6.7%であった。2 例はベースラインのみで ADA 陽性、1 例はベースライン及び

投与後の時点で ADA 陽性、3 例は投与後の時点でのみ ADA 陽性であった。ADA 発現割合は 3.3%（3/90 例）であった。

認められた最も高い ADA 抗体価は被験者 1 例の Day 57 での 3200 であった。しかしながら、血中好酸球数は 0.01×10^9/L に低下しており、注射部位過敏反応は認められなかった（AMES 試験 CSR Appendix 16.2.6.3 及び Table 14.2.4.3）。

同様の結果が AI 群の被験者でも認められた。ADA 陽性割合は 2.2%（2/90 例）であり、1 例はベースラインのみで ADA 陽性、もう 1 例はベースライン及び投与後の時点で ADA 陽性であった。後者のベースラインでの ADA 抗体価は試験期間中上昇しなかったため、ADA 発現割合は 0.0%であり、治験薬投与により発現した ADA は認められないことを示している。

表 8　　試験中の ADA 反応の要約（安全性解析対象集団、AMES 試験）

ADA Category	Benralizumab 30 mg AI (N = 90)	Benralizumab 30 mg APFS (N = 90)
ADA prevalence (positive at any visit)	2.2% (2/90) [a]	6.7% (6/90) [a]
ADA incidence [b]	0.0% (0/90) [a]	3.3% (3/90) [a]
Both baseline and post-baseline positive	1.1% (1/90) [a]	1.1% (1/90) [a]
Only post-baseline positive (treatment-induced ADA)	0.0% (0/90) [a]	3.3% (3/90) [a]
Only baseline positive	1.1% (1/90) [a]	2.2% (2/90) [a]

[a] % (n/N), percentages were calculated using the number of subjects with at least 1 positive ADA result for the specified category (n) in the numerator, and the number of subjects with at least 1 ADA result for the same category (N) in the denominator.

[b] ADA incidence was hand-calculated as the sum of the number of subjects who had post-baseline ADA-positive responses only, and the number of subjects who boosted their pre-existing ADA titer by > 4-fold during the study period.

ADA = antidrug antibody; AI = auto injector; APFS = accessorized prefilled syringe; CSR = clinical study report; N = number of patients in treatment group

Source: AMES CSR Table 14.2.4.2

2.7.2.2.2.2　MANDARA 試験

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発又は難治性の EGPA 患者を対象とした第 III 相試験である。本試験には 52 週間の二重盲検投与期があり、その期間でベンラリズマブの有効性及び安全性を実薬対照であるメポリズマブと比較した。さらに、本試験には実施中の非盲検継続投与期があり、各被験者は非盲検下でベンラリズマブの投与を追加で 1 年以上受けることができ、本 EGPA 患者集団を対象にベンラリズマブの長期安全性及び忍容性を評価する。

適格被験者はベースライン時（Visit 2）に 1：1 の比でランダム化され、52 週間の二重盲検投与期にベンラリズマブ 30 mg 又はメポリズマブ 300 mg の Q4W 投与のいずれかを受けた。ランダム化は地域（北米、その他の国／地域、及び日本）で層別化した。メポリズマブと比較してベンラリズマブの PD の反応及び作用機序を探索することを目的に設定した機序に関するサブスタディを計画した。被験者の約 25%が本サブスタディに参加することとした（MANDARA 試験 CSR Appendix 16.1.1、8.8.4 項）。スクリーニング時に抗好中球細胞質抗体が陽性である被験者及び血中好酸球数が 150 cells/μL 未満（0.15×10^9/L 未満）の被験者は、ランダム化される総被験者数のそれぞれ約 10%及び 40%に制限した。

140 例の被験者がランダム化され、ベンラリズマブ群 70 例及びメポリズマブ群 70 例の各投与群に登録された。全 140 例が最大の解析対象集団（Full Analysis Set）及び安全性解析対象集団（Safety Analysis Set）に、67 例が薬物動態解析対象集団に含まれた。薬物動態解析対象集団には二重盲検投与期にベンラリズマブの投与を受けた被験者のみが含まれた。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。被験者の解析対象集団の詳細については MANDARA 試験 CSR 10.3 項を参照のこと。解析対象集団の記述については MANDARA 試験 CSR 9.8.2 項を参照のこと。

ベンラリズマブの PK の結果は 2.7.2.2.2.2.1 項に要約し、ベンラリズマブの免疫原性の結果は 2.7.2.2.2.2.3 項に要約する。血中好酸球数の変化量の時間推移、及び時間経過とともに好酸球数減少が一定の閾値に達した被験者の割合を示し、ベンラリズマブの PD を評価した。ベンラリズマブの PD の結果は 2.7.2.2.2.2.2 項に要約する。

2.7.2.2.2.2.1 ベンラリズマブの薬物動態

各採血時期の血清中ベンラリズマブ濃度の要約を表 9 に示す。血清中ベンラリズマブトラフ濃度の幾何平均値は二重盲検投与期の Week 12（1797.94 ng/mL）までに定常状態に達した。日本人集団においても同様の推移を示し、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、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（表 10）。

表 9　血清中ベンラリズマブ濃度（ng/mL）（薬物動態解析対象集団、MANDARA 試験）

Time point	Statistic	Benralizumab 30 mg (N = 67)
Baseline	n	65
	n < LLOQ	64
	Geometric mean (CV[%])	6.09 (NC)
	Median	0
	Minimum, Maximum	0, 6.09
Week 1	n	63
	n < LLOQ	0
	Geometric mean (CV[%])	2154.93 (33.60)
	Median	2182.65
	Minimum, Maximum	989.91, 4094.65
Week 4	n	67
	n < LLOQ	0
	Geometric mean (CV[%])	1118.88 (48.82)
	Median	1140.58
	Minimum, Maximum	419.65, 6999.28
Week 12	n	66
	n < LLOQ	0
	Geometric mean (CV[%])	1797.94 (50.33)
	Median	1996.48
	Minimum, Maximum	676.03, 4268.72

表 9　　血清中ベンラリズマブ濃度（ng/mL）（薬物動態解析対象集団、MANDARA 試験）

Time point	Statistic	Benralizumab 30 mg (N = 67)
Week 24	n	53
	n < LLOQ	0
	Geometric mean (CV[%])	2009.30 (63.63)
	Median	2019.7
	Minimum, Maximum	383.36, 6961.92
Week 25	n	60
	n < LLOQ	0
	Geometric mean (CV[%])	2992.87 (59.00)
	Median	3222.53
	Minimum, Maximum	623.14, 6897.36
Week 36	n	66
	n < LLOQ	0
	Geometric mean (CV[%])	1829.28 (67.35)
	Median	2094.4
	Minimum, Maximum	212.22, 6512.35
Week 48	n	63
	n < LLOQ	0
	Geometric mean (CV[%])	1868.93 (59.34)
	Median	1792.87
	Minimum, Maximum	322.46, 5124.64
Week 52	n	62
	n < LLOQ	0
	Geometric mean (CV[%])	1837.16 (58.46)
	Median	1933.985
	Minimum, Maximum	339.97, 5608.26

Week 1 and 25 samples were collected post benralizumab dose administration.

All < LLOQ values were substituted with the value of 0.

Baseline is the last non-missing value prior to administration of the first dose of study treatment.

CSR = clinical study report; CV = coefficient of variation; LLOQ = lower limit of quantification (3.86 ng/mL); n = number of patients in analysis; N = number of patients in treatment group; NC = not calculated

Source: MANDARA CSR Table 14.2.4.1

表 10　血清中ベンラリズマブ濃度（ng/mL）（日本人集団、薬物動態解析対象集団、MANDARA 試験）

Time point	Summary statistics	Benralizumab 30 mg (N = 4)
Baseline	n	4
	n < LLOQ	4
	Geometric mean (CV [%])	0 (NC)
	Median	0
	Minimum, Maximum	0, 0
Week 1	n	4
	n < LLOQ	0
	Geometric mean (CV [%])	2988.73 (19.75)
	Median	3006.725
	Minimum, Maximum	2470.75, 3642.84
Week 4	n	4
	n < LLOQ	0
	Geometric mean (CV [%])	1448.03 (49.63)
	Median	1683.795
	Minimum, Maximum	741.27, 2118.82
Week 12	n	4
	n < LLOQ	0
	Geometric mean (CV [%])	2519.09 (67.94)
	Median	3081.74
	Minimum, Maximum	1103.06, 4148.53
Week 24	n	4
	n < LLOQ	0
	Geometric mean (CV [%])	2839.92 (67.48)
	Median	3472.445
	Minimum, Maximum	1160.23, 4650.44
Week 25	n	4
	n < LLOQ	0
	Geometric mean (CV [%])	4673.02 (48.07)
	Median	5435.78
	Minimum, Maximum	2404.73, 6726.69
Week 36	n	4
	n < LLOQ	0
	Geometric mean (CV [%])	2773.42 (63.37)
	Median	3190.97
	Minimum, Maximum	1281, 4760.49
Week 48	n	4
	n < LLOQ	0
	Geometric mean (CV [%])	2189.83 (78.42)
	Median	2247.1
	Minimum, Maximum	929.98, 4973.15

表 10　　血清中ベンラリズマブ濃度（ng/mL）（日本人集団、薬物動態解析対象集団、MANDARA 試験）

Time point	Summary statistics	Benralizumab 30 mg (N = 4)
Week 52	n	4
	n < LLOQ	0
	Geometric mean (CV [%])	2283.25 (63.52)
	Median	2183.935
	Minimum, Maximum	1213.98, 4819.55

Week 1 and 25 samples were collected post benralizumab dose administration.
All < LLOQ values are substituted with the value of 0.
Baseline is the last non-missing value prior to administration of the first dose of study treatment.
CV = coefficient of variation; LLOQ = lower limit of quantification (3.86 ng/mL); n = number of patients in analysis; N = number of patients in treatment group; NC = not calculated
Source: MANDARA Japan subset, Table 25

2.7.2.2.2.2.2　血中好酸球数の時間推移

血中好酸球数のベースラインからの低下が Week 1（初回評価時点）から Week 52 にかけて両群で認められ、ベンラリズマブ群では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（表 11）。Week 1 時点で血中好酸球数が 30 cells/μL 以下になった被験者の割合は、ベンラリズマブ群（51.5%）でメポリズマブ群（12.1%）と比較して高く、Week 52 まで差が維持された。血中好酸球数結果の詳細は MANDARA 試験 CSR 11.3 項を参照のこと。血中好酸球数の評価時点毎のベースラインからの変化量の最小二乗平均値の要約を図 3 に示す。

日本人集団において、Week 1 で血中好酸球数の低下が両群に認められ（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 まで低下が持続した（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］）（表 12）。日本人集団において、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。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。

表 11 評価時点毎の血中好酸球数及びベースラインからの変化量（全体集団、最大の解析対象集団、MANDARA 試験）

		Benralizumab 30 mg (N = 70)			Mepolizumab 300 mg (N = 70)		
Time point	Summary statistic	Absolute eosinophil count (cells/μL)	Change from baseline	Percent change from baseline	Absolute eosinophil count (cells/μL)	Change from baseline	Percent change from baseline
Baseline	n	70			70		
	Mean	306.0			384.9		
	SD	225.02			563.60		
	Median	240.0			225.0		
	Minimum	30			0		
	Maximum	920			3830		
Week 1	n	63	63	63	66	66	65
	Mean	46.7	-271.4	-79.5	119.8	-269.2	-56.3
	SD	39.76	226.24	17.95	136.35	465.87	30.04
	Median	30.0	-210.0	-85.7	100.0	-140.0	-64.5
	Minimum	0	-910	-100	0	-2760	-100
	Maximum	200	-10	-11	1070	150	80
Week 4	n	68	68	68	63	63	63
	Mean	48.5	-247.6	-72.3	82.4	-291.3	-60.7
	SD	61.38	224.00	41.45	75.47	526.50	33.62
	Median	30.0	-180.0	-83.1	70.0	-160.0	-70.0
	Minimum	0	-760	-100	30	-3250	-96
	Maximum	440	260	144	580	80	80
Week 8	n	67	67	67	67	67	66
	Mean	35.7	-271.9	-81.5	64.9	-330.4	-71.2
	SD	56.71	232.04	32.54	50.19	535.67	21.39
	Median	20.0	-230.0	-90.2	60.0	-180.0	-78.9
	Minimum	0	-910	-100	0	-3420	-100
	Maximum	440	260	144	410	50	-11
Week 12	n	65	65	65	64	64	63
	Mean	33.2	-273.4	-79.8	66.7	-277.8	-65.0
	SD	29.74	229.78	31.30	33.81	380.58	36.31
	Median	30.0	-220.0	-88.5	65.0	-155.0	-75.0
	Minimum	0	-920	-100	0	-2510	-95
	Maximum	130	30	100	160	40	133
Week 16	n	63	63	63	65	65	64
	Mean	32.9	-284.8	-77.4	65.8	-333.4	-68.5
	SD	29.10	237.67	40.63	42.02	560.37	37.73
	Median	20.0	-230.0	-91.2	60.0	-170.0	-78.0
	Minimum	0	-910	-100	10	-3630	-97
	Maximum	150	50	167	250	160	178

表 11　評価時点毎の血中好酸球数及びベースラインからの変化量（全体集団、最大の解析対象集団、MANDARA 試験）

		Benralizumab 30 mg (N = 70)			Mepolizumab 300 mg (N = 70)		
Time point	Summary statistic	Absolute eosinophil count (cells/μL)	Change from baseline	Percent change from baseline	Absolute eosinophil count (cells/μL)	Change from baseline	Percent change from baseline
Week 20	n	64	64	64	66	66	65
	Mean	38.9	-261.7	-75.6	69.8	-321.5	-67.7
	SD	89.64	244.55	53.98	76.57	577.58	32.73
	Median	20.0	-210.0	-90.8	50.0	-150.0	-77.8
	Minimum	0	-910	-100	0	-3730	-100
	Maximum	720	540	300	600	300	100
Week 24	n	56	56	56	51	51	51
	Mean	54.3	-246.4	-69.9	65.3	-270.4	-63.5
	SD	90.75	238.43	51.86	39.41	415.17	33.67
	Median	30.0	-205.0	-87.3	50.0	-150.0	-75.0
	Minimum	0	-890	-100	0	-2550	-100
	Maximum	610	430	239	170	70	70
Week 25	n	56	56	56	60	60	59
	Mean	55.9	-241.3	-69.1	59.3	-336.5	-69.1
	SD	88.74	238.12	50.60	28.46	597.48	25.95
	Median	30.0	-200.0	-85.2	50.0	-150.0	-73.5
	Minimum	0	-890	-100	0	-3790	-100
	Maximum	610	430	239	150	40	40
Week 28	n	62	62	62	64	64	63
	Mean	28.7	-288.4	-84.9	67.3	-291.9	-65.8
	SD	25.96	225.12	19.95	49.32	515.95	33.03
	Median	20.0	-225.0	-91.7	60.0	-150.0	-79.4
	Minimum	0	-880	-100	0	-3800	-100
	Maximum	170	10	20	290	90	69
Week 32	n	61	61	61	66	66	65
	Mean	49.3	-266.6	-73.4	58.8	-330.3	-70.3
	SD	96.68	240.46	54.96	31.60	577.65	23.07
	Median	30.0	-230.0	-87.5	50.0	-155.0	-76.7
	Minimum	0	-790	-100	0	-3800	-100
	Maximum	720	540	300	160	50	0
Week 36	n	68	68	68	65	65	64
	Mean	40.6	-263.5	-77.6	69.2	-322.5	-65.5
	SD	55.37	233.98	38.96	48.33	581.50	30.63
	Median	30.0	-205.0	-88.0	60.0	-160.0	-75.0
	Minimum	0	-910	-100	20	-3760	-98
	Maximum	310	170	121	330	150	83

表 11　評価時点毎の血中好酸球数及びベースラインからの変化量（全体集団、最大の解析対象集団、MANDARA 試験）

		Benralizumab 30 mg (N = 70)			Mepolizumab 300 mg (N = 70)		
Time point	Summary statistic	Absolute eosinophil count (cells/μL)	Change from baseline	Percent change from baseline	Absolute eosinophil count (cells/μL)	Change from baseline	Percent change from baseline
Week 40	n	64	64	64	64	64	63
	Mean	36.4	-257.8	-76.9	61.1	-281.1	-65.8
	SD	84.16	236.60	51.73	31.33	391.01	40.10
	Median	20.0	-200.0	-90.7	60.0	-155.0	-75.4
	Minimum	0	-800	-100	0	-2600	-100
	Maximum	680	500	278	140	100	167
Week 44	n	65	65	65	59	59	58
	Mean	44.0	-260.3	-75.6	64.6	-328.1	-64.1
	SD	93.14	245.95	55.82	37.39	605.58	36.00
	Median	30.0	-200.0	-88.9	60.0	-160.0	-75.0
	Minimum	0	-880	-100	20	-3800	-99
	Maximum	740	560	311	260	50	125
Week 48	n	64	64	64	60	60	59
	Mean	42.2	-263.1	-75.3	65.8	-354.7	-70.0
	SD	88.97	252.07	54.09	38.37	597.82	24.67
	Median	25.0	-210.0	-87.8	60.0	-180.0	-73.7
	Minimum	0	-920	-100	10	-3770	-98
	Maximum	700	520	289	230	40	14
Week 52	n	62	62	62	65	65	64
	Mean	32.4	-278.7	-83.2	71.8	-324.5	-63.2
	SD	40.76	234.84	26.06	54.45	582.65	35.16
	Median	20.0	-205.0	-92.6	60.0	-170.0	-73.7
	Minimum	0	-900	-100	10	-3750	-98
	Maximum	230	70	64	420	160	75

n = number of patients in analysis; N = number of patients in treatment group; SD = standard deviation
Source: MANDARA CSR Table 14.2.1.14.1

表 12　評価時点毎の血中好酸球数及びベースラインからの変化量（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)		
Time point	Summary statistic	Absolute eosinophil count (cells/μL)	Change from baseline	Percent change from baseline	Absolute eosinophil count (cells/μL)	Change from baseline	Percent change from baseline
Baseline	n	4			4		
	Mean	107.5			252.5		
	SD	104.68			312.13		
	Median	70.0			105.0		
	Minimum	30			80		
	Maximum	260			720		
Week 1	n	4	4	4	4	4	4
	Mean	17.5	-90.0	-72.4	57.5	-195.0	-64.9
	SD	9.57	108.01	16.16	38.62	277.43	22.32
	Median	15.0	-45.0	-66.7	50.0	-70.0	-70.8
	Minimum	10	-250	-96	20	-610	-85
	Maximum	30	-20	-60	110	-30	-33
Week 4	n	4	4	4	4	4	4
	Mean	35.0	-72.5	-23.2	52.5	-200.0	-57.3
	SD	23.80	114.42	105.03	28.72	308.87	40.02
	Median	25.0	-50.0	-68.9	45.0	-70.0	-68.8
	Minimum	20	-230	-88	30	-660	-92
	Maximum	70	40	133	90	0	0
Week 8	n	4	4	4	4	4	4
	Mean	12.5	-95.0	-82.0	47.5	-205.0	-68.8
	SD	5.00	99.83	11.44	25.00	290.46	18.62
	Median	10.0	-60.0	-84.4	45.0	-70.0	-70.8
	Minimum	10	-240	-92	20	-640	-89
	Maximum	20	-20	-67	80	-40	-44
Week 12	n	4	4	4	4	4	4
	Mean	25.0	-82.5	-40.3	32.5	-220.0	-77.4
	SD	23.80	114.42	93.68	12.58	300.33	11.13
	Median	15.0	-60.0	-84.4	30.0	-75.0	-75.0
	Minimum	10	-240	-92	20	-670	-93
	Maximum	60	30	100	50	-60	-67
Week 16	n	4	4	4	4	4	4
	Mean	40.0	-67.5	-6.3	35.0	-217.5	-78.8
	SD	29.44	128.68	117.69	23.80	288.95	10.23
	Median	35.0	-35.0	-47.8	25.0	-80.0	-79.2
	Minimum	10	-250	-96	20	-650	-90
	Maximum	80	50	167	70	-60	-67

表 12　評価時点毎の血中好酸球数及びベースラインからの変化量（日本人集団、最大の解析対象集団、MANDARA 試験）

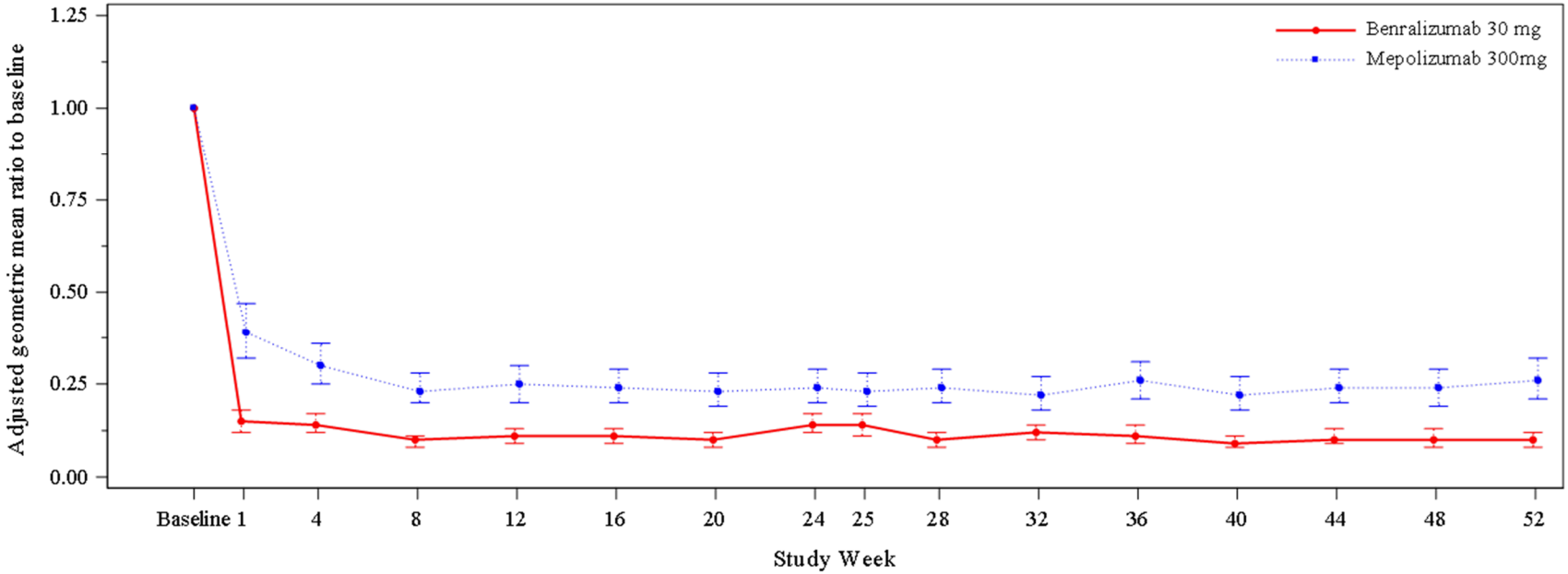
		Benralizumab 30 mg (N = 4)			Mepolizumab 300 mg (N = 4)		
Time point	Summary statistic	Absolute eosinophil count (cells/μL)	Change from baseline	Percent change from baseline	Absolute eosinophil count (cells/μL)	Change from baseline	Percent change from baseline
Week 20	n	4	4	4	4	4	4
	Mean	35.0	-72.5	-35.9	32.5	-220.0	-71.9
	SD	12.91	113.54	51.85	20.62	320.31	24.65
	Median	35.0	-30.0	-42.2	35.0	-70.0	-72.9
	Minimum	20	-240	-92	10	-700	-97
	Maximum	50	10	33	50	-40	-44
Week 24	n	4	4	4	4	4	4
	Mean	20.0	-87.5	-58.5	27.5	-225.0	-78.1
	SD	8.16	112.06	41.69	5.00	310.32	12.44
	Median	20.0	-50.0	-68.9	30.0	-75.0	-75.0
	Minimum	10	-250	-96	20	-690	-96
	Maximum	30	0	0	30	-60	-67
Week 25	n	4	4	4	4	4	4
	Mean	22.5	-85.0	-61.3	37.5	-215.0	-68.4
	SD	12.58	111.21	26.02	15.00	316.91	22.15
	Median	20.0	-40.0	-57.8	40.0	-65.0	-66.7
	Minimum	10	-250	-96	20	-690	-96
	Maximum	40	-10	-33	50	-40	-44
Week 28	n	4	4	4	4	4	4
	Mean	20.0	-87.5	-64.0	37.5	-215.0	-73.3
	SD	8.16	110.26	25.80	15.00	303.37	14.85
	Median	20.0	-45.0	-63.3	40.0	-65.0	-70.8
	Minimum	10	-250	-96	20	-670	-93
	Maximum	30	-10	-33	50	-60	-58
Week 32	n	4	4	4	4	4	4
	Mean	37.5	-70.0	-39.3	35.0	-217.5	-70.5
	SD	17.08	109.54	45.58	12.91	315.42	21.26
	Median	35.0	-30.0	-44.4	35.0	-70.0	-70.8
	Minimum	20	-230	-88	20	-690	-96
	Maximum	60	10	20	50	-40	-44
Week 36	n	4	4	4	4	4	4
	Mean	12.5	-95.0	-76.1	35.0	-217.5	-71.2
	SD	9.57	112.10	17.53	12.91	315.11	18.54
	Median	15.0	-50.0	-72.2	35.0	-65.0	-66.7
	Minimum	0	-260	-100	20	-690	-96
	Maximum	20	-20	-60	50	-50	-56

表 12　評価時点毎の血中好酸球数及びベースラインからの変化量（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)		
Time point	Summary statistic	Absolute eosinophil count (cells/μL)	Change from baseline	Percent change from baseline	Absolute eosinophil count (cells/μL)	Change from baseline	Percent change from baseline
Week 40	n	4	4	4	4	4	4
	Mean	17.5	-90.0	-66.8	40.0	-212.5	-69.8
	SD	5.00	109.54	26.76	24.49	311.81	25.27
	Median	20.0	-50.0	-68.9	40.0	-60.0	-71.5
	Minimum	10	-250	-96	10	-680	-94
	Maximum	20	-10	-33	70	-50	-42
Week 44	n	4	4	4	4	4	4
	Mean	10.0	-97.5	-78.9	42.5	-210.0	-70.1
	SD	8.16	111.47	18.72	17.08	300.11	16.72
	Median	10.0	-55.0	-77.8	45.0	-65.0	-66.7
	Minimum	0	-260	-100	20	-660	-92
	Maximum	20	-20	-60	60	-50	-56
Week 48	n	4	4	4	4	4	4
	Mean	25.0	-82.5	-67.7	50.0	-202.5	-66.3
	SD	12.91	99.12	14.59	21.60	291.82	15.31
	Median	25.0	-40.0	-63.3	45.0	-60.0	-60.4
	Minimum	10	-230	-88	30	-640	-89
	Maximum	40	-20	-56	80	-50	-56
Week 52	n	4	4	4	4	4	4
	Mean	15.0	-92.5	-75.1	37.5	-215.0	-73.3
	SD	5.77	107.20	15.81	15.00	303.37	14.85
	Median	15.0	-50.0	-72.2	40.0	-65.0	-70.8
	Minimum	10	-250	-96	20	-670	-93
	Maximum	20	-20	-60	50	-60	-58

n = number of patients in analysis; N = number of patients in treatment group; SD = standard deviation
Source: MANDARA Japan subset, Table 22

図 3　　血中好酸球数；評価時点毎のベースラインからの変化量の最小二乗平均値の推移（最大の解析対象集団、MANDARA 試験）



Sample Size at Timepoint (n)														
Benralizumab 30 mg:	63	68	67	65	63	64	56	56	62	61	68	64	65	64	62
Mepolizumab 300 mg:	66	63	67	64	65	66	51	60	64	66	65	64	59	60	65

The absolute eosinophil count is log-transformed. Where a result of 0 was recorded, a small value (i.e., minimum all non-missing results > 0/2) is added prior to log transformation.
The error bars are the upper bounds and the lower bounds of the 95% CIs.
CI = confidence interval
Source: MANDARA CSR Figure 5

2.7.2.2.2.2.3 ベンラリズマブの免疫原性

MANDARA 試験の免疫原性の結論を以下に示す。

- ベンラリズマブ群で ADA 陽性割合及び ADA 発現割合は共に 9.0%（6/67 例）であった。全ての ADA 反応は治験薬投与下で誘導された。
- 6 例の ADA 陽性例のうち 3 例では持続的な ADA 陽性を示し、そのうち 1 例では nAb も陽性を示した。
- ベンラリズマブの血清中トラフ濃度に対する一貫した ADA の影響は認められなかった。
- 血中好酸球の除去に対する一貫した ADA の影響は認められなかった。
- 臨床有効性のアウトカムに対する ADA の影響は認められなかった。
- 有害事象の全体的な発現割合に対して ADA 発現の有無は影響がなかった。

免疫原性の結果の詳細は MANDARA 試験 CSR 11.4 項を参照のこと。ADA 及び有害事象の要約は MANDARA 試験 CSR 12.2.1.1 項を参照のこと。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

EGPA 患者を対象にベンラリズマブの PK 特性を明らかにするために PPK 解析を実施した。推定された PPK パラメータを成人及び青少年患者を対象とした重症喘息の臨床開発プログラム時に構築した PPK モデルから推定された PPK パラメータと比較した。

2.7.2.3.1 母集団薬物動態解析

成人及び青少年の重症喘息患者を対象に過去に構築した一次吸収及び一次消失を伴う 2 コンパートメントモデルを使用して、MANDARA 試験の EGPA 患者におけるベンラリズマブの PK プロファイルを記述した。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 Errata 1 を参照のこと。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。

MANDARA 試験における EGPA 患者の PPK 解析結果の詳細は 5.3.3.5 項 MANDARA 試験 PPK 解析報告書 5 項に示した。ベンラリズマブの最終 PPK モデル及び過去のモデル（重症喘息の開発プログラムで構築した PPK モデル）によるパラメータ推定値の比較を表 13 に示す。MANDARA 試験における EGPA 患者の PPK モデルは過去のモデルと整合して、体重は CL、V_c 及び V_p における有意な共変量であり、ADA は CL における有意な共変量であった。また、投与部位は F における有意な共変量であった（1.25、RSE：3.30%）。この結果は AMES 試験の結果と整合しており、AMES 試験で大腿部に投与したときの曝露量は腹部及び上腕に投与したときと比較して約 15%～30%高かった。

血清中ベンラリズマブ濃度推移について、母集団予測値を使った補正による視覚的事後予測性評価から、本モデルが EGPA 患者集団での既存のデータを適切に再現できることが確認された（図 4）。

表 13　最終母集団薬物動態モデル及び過去の母集団薬物動態モデル間のベンラリズマブの薬物動態パラメータ推定値の比較

Parameter	Final Model		Legacy Model	
	Value	RSE (%)	Value	RSE (%)
PK Parameters				
CL (L/day)	0.218	4.29	0.289	2.25
V_c (L)	3.14	3.22	3.13	3.22
Q (L/day)	0.739	5.28	0.739	5.09
V_p (L)	2.50	4.27	2.52	4.44
k_a $t_{1/2abs}$ (day)	3.26	6.19	3.56	7.22
F	0.589	(FIX)	0.589	2.51
Covariate Effect on PK Parameters				
WT on CL	0.799	4.19	0.807	4.24
ADA on CL	1.25	8.28	2.24	1.52
Injection location ‘thigh’ on F	1.25	3.30	NA	NA
WT on V_c	0.789	13.3	0.803	13.3
WT on V_p	0.518	20.5	0.528	20.5
Inter-Individual Variability of PK Parameters				
IIV CL (CV)	0.300	9.55	0.242	3.73
IIV V_c (CV)	0.239	8.02	0.244	8.40
IIV Q (CV)	0.0894	(FIX)	0.0894	(FIX)
IIV V_p (CV)	0.439	5.22	0.447	5.42
IIV k_a (CV)	0.796	5.42	0.831	5.33
IIV F (CV)	0.171	(FIX)	0.171	11.3
RUV (CV)	0.175	11.7	0.250	2.76

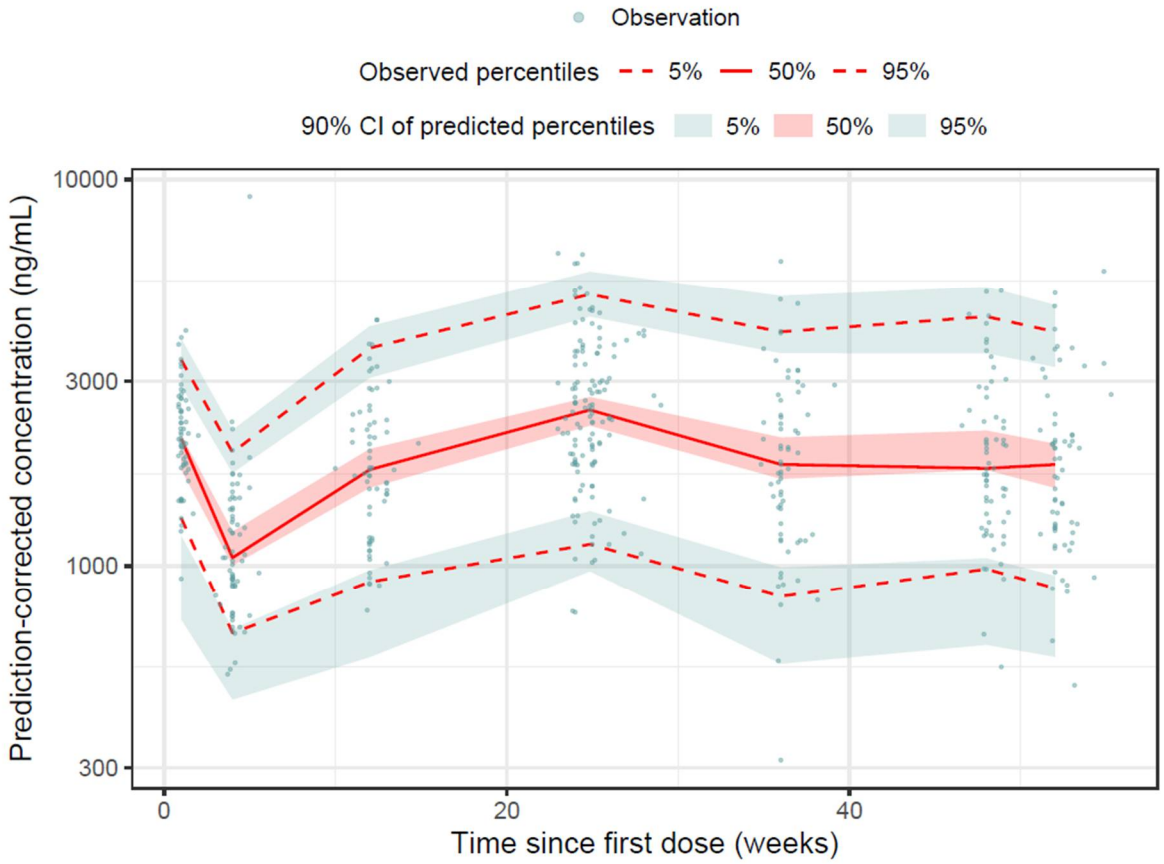
Due to rounding, the values for the legacy model in this table might be slightly different from the values reported in the publication from Yan et al 2019.

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

ADA = antidrug antibody; CL = clearance; CV = coefficient of variation; F = bioavailability; IIV = inter-individual variability; k_a = first-order absorption rate constant; NA = not applicable; PK = pharmacokinetic; PPK = population pharmacokinetics; Q = inter-compartmental clearance; RSE = relative standard error; RUV = residual unexplained variability; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = half-life; V_c = central volume of distribution; V_p = peripheral volume of distribution; WT = weight

Source: MANDARA PPK Report Table A3-2, Module 5.3.3.5

図 4　　EGPA 患者集団での血清中ベンラリズマブ濃度推移の視覚的事後予測性評価



Prediction-corrected visual predictive check of benralizumab PK serum concentrations versus time since first dose, for the benralizumab PK analysis data set, using the final benralizumab PK model.

Data are presented on a semi-logarithmic scale.

CI = confidence interval; EGPA = eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; PK = pharmacokinetic; PPK = population pharmacokinetics

Source: MANDARA PPK Report Figure 12, Module 5.3.3.5

2.7.2.3.1.1　吸収及び分布

EGPA 患者におけるベンラリズマブの V_c 及び V_p の推定値は、それぞれ 3.14 L（RSE%：3.22）及び 2.50 L（RSE%：4.27）であった。V_c 及び V_p の個体間変動（CV%）は、それぞれ 23.9%及び 43.9%であった（表 13 及び 5.3.3.5 項 MANDARA 試験 PPK 解析報告書 5.4 項）。

喘息患者におけるベンラリズマブの吸収及び分布の要約については、喘息に関する初回申請資料の臨床概要 2.7.2.3.1.2 項及び 2.7.2.3.1.3 項を参照のこと。

2.7.2.3.1.2　消失

EGPA 患者におけるベンラリズマブの CL の推定値は 0.218 L/day（RSE%：4.29）、CL の個体間変動（CV%）は 30.0%であった（表 13 及び 5.3.3.5 項 MANDARA 試験 PPK 解析報告書 5.4 項）。CL は重症喘息患者と比較して EGPA 患者で低かった。

喘息患者におけるベンラリズマブの消失の要約については、喘息に関する初回申請資料の臨床概要 2.7.2.3.1.4 項を参照のこと。

2.7.2.3.1.3 用量比例性

MANDARA 試験において検討された用量は 1 用量のみであり、用量比例性を評価することはできなかった。

成人及び青少年の喘息患者におけるベンラリズマブの用量比例性の要約については、喘息に関する初回申請資料の臨床概要 2.7.2.2 項を参照のこと。

2.7.2.3.2 ベンラリズマブの薬物動態に対する内因性要因の影響

ベンラリズマブの CL に対する人種、性別、年齢及びベースラインの血中好酸球数の影響を検討した。最終モデルにおいて、CL、V_c及びV_pに対する体重、CL に対する ADA 発現、並びに F に対する投与部位が有意な共変量として認められた。

2.7.2.3.2.1 体重

体重は、CL、V_c及びV_pに対する統計学的に有意な共変量と認められた（べき乗係数：それぞれ 0.799、0.789 及び 0.518、表 13 及び 5.3.3.5 項 MANDARA 試験 PPK 解析報告書 5.5 項）。

2.7.2.3.2.2 抗薬物抗体

ADA 発現によりベンラリズマブの CL は約 25%高くなると予測された（係数：1.25、表 13 及び 5.3.3.5 項 MANDARA 試験 PPK 解析報告書 5.5 項）。

2.7.2.3.2.3 投与部位

ベンラリズマブを大腿部に投与したとき、上腕又は腹部に投与したときと比較して F は約 25%増加した（べき乗係数：1.25、表 13 及び 5.3.3.5 項 MANDARA 試験 PPK 解析報告書 5.5 項）。

2.7.2.3.3 母集団薬物動態解析の結論

MANDARA 試験 PPK 解析報告書の結論を下記に示す。

- EGPA 成人患者を対象としたベンラリズマブの最終 PPK モデルは、全体集団のみならず ADA 発現集団及び体重の部分集団の実測データを良好に記述した。
- 母集団パラメータ推定値は EGPA 患者と喘息患者で同程度であったが、CL は喘息患者と比較して EGPA 患者では低かった。
- 最終モデルには、CL における ADA 発現、F における投与部位、並びに CL、V_c及びV_pにおける体重が有意な共変量として認められた。ADA 陰性と比較して ADA 陽性であるときの CL は約 25%高く、大腿部以外への投与と比較して大腿部に投与したときの F は約 25%高く、CL、V_c及びV_pは体重の増加に伴い増加した。その他に有意な共変量は認められなかった。

2.7.2.4 特別な試験

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

2.7.2.5　付録

本概要に付録はない。

第 2 部　CTD の概要

一般名：ベンラリズマブ（遺伝子組換え）

版番号：[redacted]

2.7.3　臨床的有効性
ベンラリズマブ（遺伝子組換え）

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

目次

標題ページ 1
目次 2
略語及び専門用語一覧表 4
主な用語の定義 6
2.7.3.1 背景及び概観 7
2.7.3.1.1 臨床試験の目的及び適用範囲 7
2.7.3.1.1.1 試験デザイン 9
2.7.3.1.1.2 対象患者集団 10
2.7.3.1.1.3 被験者数 10
2.7.3.1.1.4 用法及び用量の設定根拠 10
2.7.3.1.1.5 評価項目 11
2.7.3.1.1.6 統計学的考察 12
2.7.3.1.1.7 解析対象集団 12
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 12
2.7.3.2.1 試験対象集団 13
2.7.3.2.1.1 被験者の内訳及び試験の実施 13
2.7.3.2.1.2 解析対象集団 13
2.7.3.2.1.3 患者の人口統計学的特性及び疾患特性 13
2.7.3.2.2 全有効性試験の結果の比較検討 13
2.7.3.2.2.1 有効性の主要評価項目 13
2.7.3.2.2.2 有効性の副次的評価項目 16
2.7.3.2.2.2.1 寛解の期間 16
2.7.3.2.2.2.2 再燃 16
2.7.3.2.2.2.3 OCS の減量 17
2.7.3.2.2.2.4 臨床的ベネフィット及び完全奏効（複合評価項目） 18
2.7.3.2.2.2.5 BVAS 18
2.7.3.2.2.2.6 臓器障害、患者報告症状及び健康関連 QoL アウトカム 18
2.7.3.2.3 部分集団における結果の比較 19
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 21
2.7.3.4 推奨用法及び用量に関する臨床情報の解析 21
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 21

表目次

表 1 MANDARA 試験の概要 8
表 2 Week 36 及び 48 の両方で主要寛解を達成した被験者の割合（最大の解析対象集団、MANDARA 試験） 14

図目次

図 1 試験デザイン（MANDARA 試験） 9
図 2 時点ごとの主要寛解を達成した被験者の割合の推移図（最大の解析対象集団、MANDARA 試験） 15
図 3 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） 17
図 4 部分集団解析：Week 36 及び 48 の両方で主要寛解を達成した被験者の割合、部分集団別の治療の比較、marginal standardisation method を用いたロジスティック回帰–フォレストプロット（最大の解析対象集団、MANDARA 試験） 20

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）
ADCC	Antibody-dependent cellular cytotoxicity（抗体依存性細胞傷害）
ANCA	Anti-neutrophil cytoplasmic antibody(ies)（抗好中球細胞質抗体）
ANCOVA	Analysis of covariance（共分散分析）
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）
CI	Confidence interval（信頼区間）
CL	Clearance（全身クリアランス）
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）
EGPA	Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis（好酸球性多発血管炎性肉芽腫症）
EoT	End of treatment（治験薬投与終了）
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database
EULAR	European alliance of associations for rheumatology（欧州リウマチ学会）
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）
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）
LS	Least square（最小二乗）
MCID	Minimal clinically important difference（臨床的に意義のある最小差）
Mepo	Mepolizumab（メポリズマブ）
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）
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）
PGIC	Patient Global Impression of Change（変化に関する患者の全般的印象度）

略語及び専門用語	用語の説明
PGI-S	Patient Global Impression of Severity（重症度に関する患者の全般的印象度）
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）
SC	Subcutaneous（皮下）
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）
V	Visit (number)
VDI	Vasculitis Damage Index（血管炎障害指標）
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。
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。

2.7.3.1 背景及び概観

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、迅速かつほぼ完全に除去する。ベンラリズマブは本申請時点において、日本を含め約 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。

成人患者における EGPA を新たな効能又は効果としてベンラリズマブを開発中であり、予定している用法及び用量は 30 mg Q4W SC 投与である。本概要では、第 III 相 MANDARA（D3253C00001）試験から得られた結果に基づき EGPA の効能又は効果に関連するベンラリズマブの有効性評価を示した。

MANDARA 試験デザインの詳細は、2.7.3.1.1 項を参照のこと。

2.7.3.1.1 臨床試験の目的及び適用範囲

FDA のガイダンス（臨床概要本体の 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、並びに試験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。

ベンラリズマブの EGPA の臨床開発プログラムは、第 III 相 MANDARA 試験から構成され（表 1）、本概要は、MANDARA 試験のデータに基づく。

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、国際共同第 III 相試験であった。

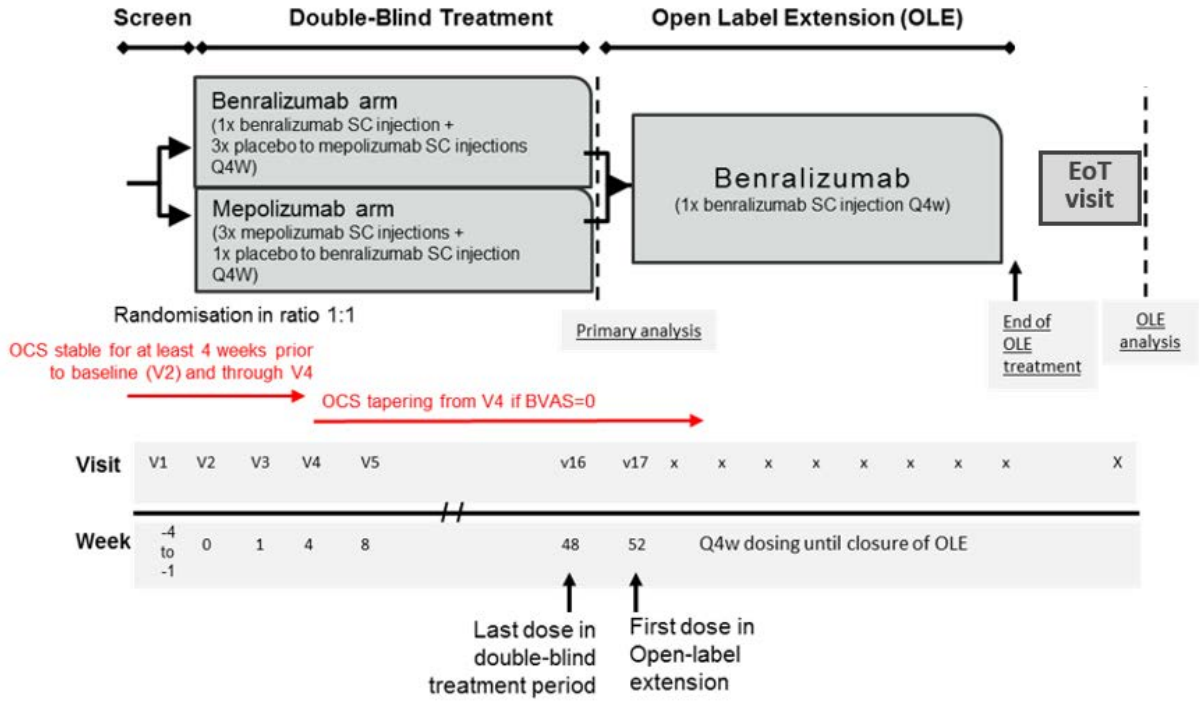
表 1　　MANDARA 試験の概要

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
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）

2.7.3.1.1.1　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実施した。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、二重盲検投与期の有効性データを含めた（データカットオフ日：2023 年 8 月 10 日）。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）。本概要には再実行後の結果を示した。

2.7.3.1.1.2 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）。
- 市販製剤又は試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。

2.7.3.1.1.3 被験者数

MIRRA 試験で示されたメポリズマブ群の結果をもとに、メポリズマブ群とベンラリズマブ群の寛解を達成した被験者の割合がそれぞれ 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（有意水準 2.5%の片側検定に相当）、非劣性を検証するための検出力は約 90%となる。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を達成した被験者の割合の絶対差の 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。

2.7.3.1.1.4 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 では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。

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（臨床概要本体の 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、ベンラリズマブでも 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。

2.7.3.1.1.5 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 の両方での再燃又は難治性 EGPA 患者の寛解達成割合とした。

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）並びに 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、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被験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 日用量がベースラインから 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

その他の副次的評価項目は、MANDARA 試験 CSR 9.7 項及び 9.8 項を参照のこと。

2.7.3.1.1.6 統計学的考察

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を達成した被験者の割合の絶対差の 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。非劣性マージン（-25%）の導出は、臨床概要本体 2.5.4.1.5 項を参照のこと。

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。

有効性の副次的評価項目の統計解析には、以下に示す解析モデルを用いた（MANDARA 試験 CSR Table 5）。各評価項目について、ベンラリズマブ群とメポリズマブ群の比較を両側有意水準 5%で検定し、p 値及び対応する 95%信頼区間を併記した。副次的評価項目における p 値は全て名目値であり、多重性の調整は行わなかった。

寛解の累計期間及び OCS 平均 1 日用量の解析には、比例オッズモデルを用いた。再燃までの期間及び年間再燃率は、それぞれ Cox 比例ハザードモデル及び負の二項モデルを用いて解析した。レスポンダー解析の評価項目である臨床的ベネフィット、完全奏効、最初の 24 週間以内の寛解達成と二重盲検投与期の残りの期間中の寛解持続、並びに ACQ-6 は、ロジスティック回帰モデルにより解析した。BVAS 及び VDI のベースラインからの変化量は、反復測定 ANCOVA モデルを用いて解析した。上記の副次解析に用いた全てのモデルには、規定の共変量を含めた。

副次的評価項目である SSQ、PGIC、PGI-S 及び WPAI-GH は、記述的に解析した。

副次解析方法の詳細は、MANDARA 試験 CSR 9.8.1.3 項を参照のこと。

2.7.3.1.1.7 解析対象集団

別途規定しない限り、全ての有効性解析は、ランダム化され治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者で構成される最大の解析対象集団（Full Analysis Set）を用いた。被験者の内訳の解析は、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（Enrolled Analysis Set）を用いた。治験実施計画書からの重大な逸脱及び人口統計学的特性の解析は最大の解析対象集団を用いた。

詳細は、MANDARA 試験 CSR 9.8.2 項を参照のこと。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

本項では、第 III 相試験の MANDARA 試験の結果を示す。

2.7.3.2.1 試験対象集団

2.7.3.2.1.1 被験者の内訳及び試験の実施

被験者の内訳は、ベンラリズマブ群とメポリズマブ群で同様であった。二重盲検投与期間中に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の割合は低く、両群で同程度であった。二重盲検投与期間中、治験実施計画書からの重大な逸脱（COVID-19 に関連するものを含む）が認められた被験者数は少なく、ベンラリズマブ群とメポリズマブ群で同程度であった。投薬遵守率は高く、両群で同程度であった。

非盲検継続投与期は、MANDARA 試験 CSR 10.1 項を参照のこと。

詳細は、MANDARA 試験 CSR 10 項を参照のこと。

2.7.3.2.1.2 解析対象集団

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には 140 例の被験者が含まれ、最大の解析対象集団にはベンラリズマブ群 70 例及びメポリズマブ群 70 例が含まれた（MANDARA 試験 CSR Table 10）。

詳細は、MANDARA 試験 CSR 10.3 項を参照のこと。

2.7.3.2.1.3 患者の人口統計学的特性及び疾患特性

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

詳細は、MANDARA 試験 CSR 10.4.1 項を参照のこと。

2.7.3.2.2 全有効性試験の結果の比較検討

MANDARA 試験において、ベンラリズマブ投与によって臨床的に意義のあるベネフィットが示された。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であることが示され、MIRRA 試験のプラセボ群の寛解達成割合よりも優れていた。

寛解の累計期間、最初の 24 週間以内の寛解達成と二重盲検投与期の残りの期間中の寛解持続、再燃率を含め、疾患活動性のコントロールを評価する副次的評価項目を通して、一貫した有効性が認められた。これらの結果から、主要評価項目で認められたベンラリズマブ投与のベネフィットが裏付けられた。

重要な治療目標である OCS 減量に関しては、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。

2.7.3.2.2.1 有効性の主要評価項目

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（表 2）。ベンラリズマブ群及びメポリズマブ群のいずれにおいても、過半数の被験者が Week 36 及び 48 の両方で主要寛解を達成した。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）。

表 2　　Week 36 及び 48 の両方で主要寛解を達成した被験者の割合（最大の解析対象集団、MANDARA 試験）

				Comparison Between Groups		
Remission	Treatment Group	Number (%) of Subjects Who Achieved Remission	Adjusted Remission Rate (%) [a]	Difference in Remission Rates (%) [a]	95% CI [b]	P-value [c]
Main remission	Benralizumab 30 mg (N = 70)	40 (57.1)	57.7	1.21	-14.11, 16.53	0.8773
	Mepolizumab 300 mg (N = 70)	40 (57.1)	56.5	-	-	-
OCS dose ≤ 4 mg/day	Benralizumab 30 mg (N = 70)	42 (60.0)	60.6	2.64	-12.67, 17.95	0.7354
	Mepolizumab 300 mg (N = 70)	41 (58.6)	58.0	-	-	-
BVAS = 0	Benralizumab 30 mg (N = 70)	58 (82.9)	83.0	-1.17	-13.27, 10.94	0.8502
	Mepolizumab 300 mg (N = 70)	59 (84.3)	84.2	-	-	-

[a] The remission rates and the difference (benralizumab – mepolizumab) are estimated using marginal standardisation method in a logistic regression model. The covariates in the model include treatment arm, baseline dose of prednisone, baseline BVAS and region (North America, Rest of World, and Japan). Baseline was defined as the last measurement on or prior to the date of randomisation.

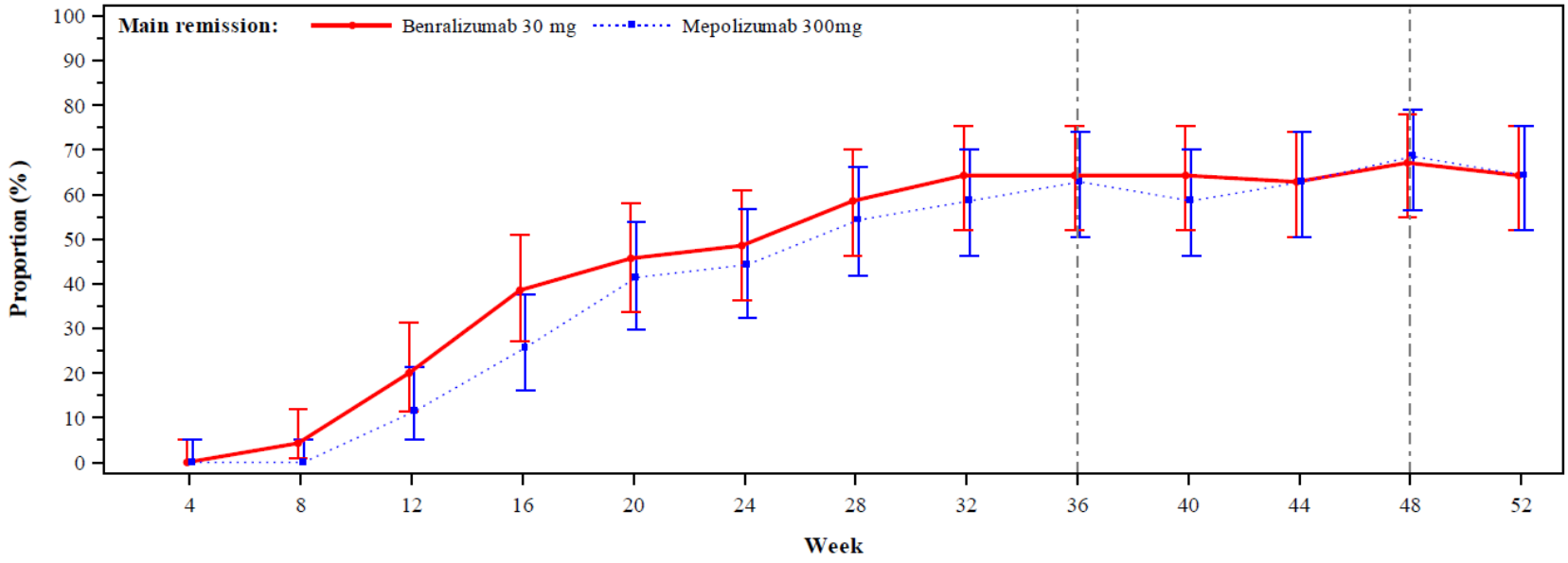
[b] The NI test was assessed using a NI margin of -25%. The lower 95% CI for the absolute difference between benralizumab and mepolizumab remission rates needed to be above the NI margin of -25%.

[c] 2-sided p-value testing differences between treatment groups (equivalent to a 1-sided 0.025 level).

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 Table 14.2.1.1.1 (Updated)

図 2　　時点ごとの主要寛解を達成した被験者の割合の推移図（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).

The error bars are upper bound and lower bound of the 95% CI calculated using Clopper-Pearson method.

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]）。

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）及び 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）。

2.7.3.2.2.2 有効性の副次的評価項目

2.7.3.2.2.2.1 寛解の期間

主要寛解の累計期間は、ベンラリズマブ群とメポリズマブ群で同程度であった（オッズ比［95%信頼区間］：1.32［0.72～2.40］）（MANDARA 試験 CSR Table 14.2.1.2.1 [Updated]）。二重盲検投与期間中の寛解の持続（中断なしの）期間に関する補助的解析の結果は、ベンラリズマブ群とメポリズマブ群で同程度であった（オッズ比［95%信頼区間］：1.34［0.74～2.44］）（MANDARA 試験 CSR Table 14.2.1.2.2 [Updated]）。

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（ベンラリズマブ群 40.0% vs メポリズマブ群 38.6%）（p=0.4643）（MANDARA 試験 CSR Table 14.2.1.6.1）。

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）。

感度分析では、EGPA 治療のみを目的として OCS が投与された被験者集団を用いた結果より、メポリズマブと比較して、ベンラリズマブの寛解の累計期間に対する一貫した有効性が示された（MANDARA 試験 CSR Table 14.2.1.2.3）。

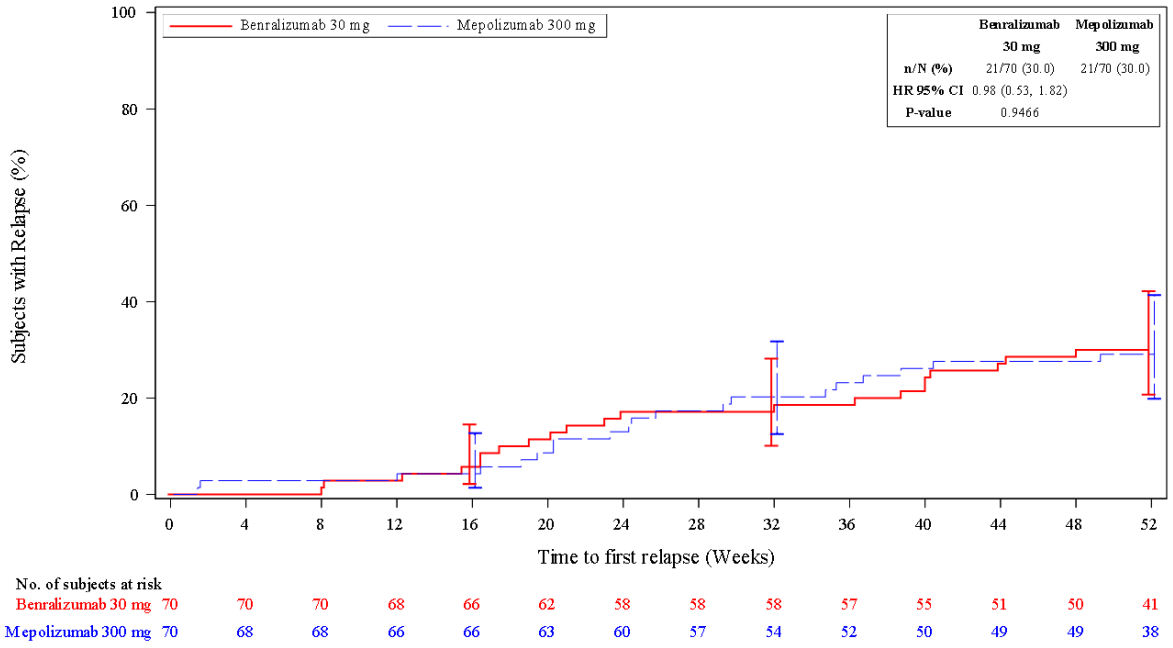
2.7.3.2.2.2.2 再燃

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り（ハザード比［95%信頼区間］：0.98［0.53～1.82］）（図 3）、年間再燃率も同程度であった（率比［95%信頼区間］：1.03［0.56～1.90］）（MANDARA 試験

CSR Table 14.2.1.4.1）。再燃の種類（血管炎、喘息及び鼻副鼻腔症状）は、ベンラリズマブ群とメポリズマブ群で同様であった（MANDARA 試験 CSR Table 14.2.1.4.3）。

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）。

図 3　　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 was right-censored at the last available assessment time. The relapse was 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 1 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.

1 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

2.7.3.2.2.2.3　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（ベンラリズマブ群 41.4% vs メポリズマブ群 25.7%、nominal p=0.0406）、OCS 平均 1 日用量を 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）（MANDARA 試験 CSR Table 14.2.1.5.5 [Updated]）。

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%］）。

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]）。

EGPA 治療のみを目的として OCS が投与された被験者集団を用いた感度分析でも一貫した所見が得られた（MANDARA 試験 CSR Table 14.2.1.5.6）。

2.7.3.2.2.2.4 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を達成した被験者の割合は高く、両群で同程度であった（ベンラリズマブ群 94.3% vs メポリズマブ群 90.0%）。完全奏効を達成した被験者の割合も両群で同程度であった（ベンラリズマブ群 61.4% vs メポリズマブ群 55.7%）。

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）。

2.7.3.2.2.2.5 BVAS

52 週間の二重盲検投与期を通じて、BVAS の LS 平均値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（ベンラリズマブ群-1.85 vs メポリズマブ群-1.32）（MANDARA 試験 CSR Table 14.2.1.7.2）。

2.7.3.2.2.2.6 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（MANDARA 試験 CSR 11.1.2.8 項）。
- 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（ベンラリズマブ群-0.57 vs メポリズマブ群-0.61）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（ベンラリズマブ群 41.8% vs メポリズマブ群 48.0%）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（MANDARA 試験 CSR 11.1.2.9 項）。
- 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）（MANDARA 試験 CSR 11.1.2.11 項）。
- 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（MANDARA 試験 CSR 11.1.2.12 項）。

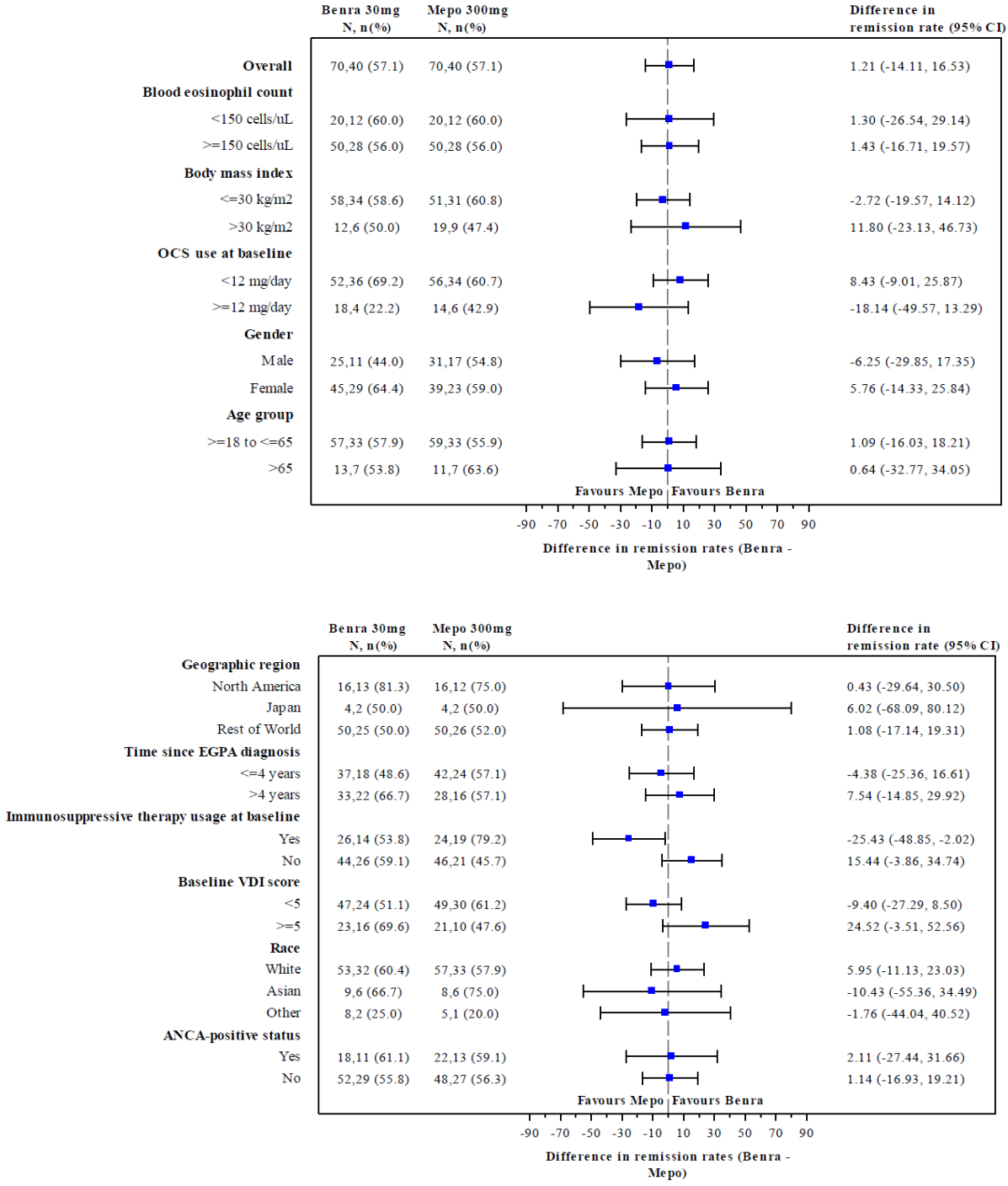
- Week 52 の SF-36v2、PGI-S 及び WPAI-GH 質問票並びに Week 4（最終評価時点）の PGIC のベースラインからの変化はベンラリズマブ群とメポリズマブ群で同程度であった（MANDARA 試験 CSR 11.1.2.10 項、11.1.2.13 項及び 11.1.2.14 項）。

2.7.3.2.3 部分集団における結果の比較

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、事前に規定した部分集団（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 を含む）間で一貫していた（図 4 及び 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 4 及び MANDARA 試験 CSR Table 14.2.1.1.5 [Updated]）。

図 4　部分集団解析：Week 36 及び 48 の両方で主要寛解を達成した被験者の割合、部分集団別の治療の比較、marginal standardisation method を用いたロジスティック回帰–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 patient was considered to be in continued remission).

The remission rates and the 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)

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

MANDARA 試験は、EGPA 患者におけるベンラリズマブの有効性及び安全性データが得られた唯一の試験であるため、試験間の比較は行わなかった。

2.7.3.4 推奨用法及び用量に関する臨床情報の解析

MANDARA 試験から得られた臨床薬理、有効性及び安全性データを総合的に勘案すると、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。

PPK 解析の結果は、喘息患者を対象とした臨床試験の結果を用いた PPK 解析と同様に、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ため、特別な患者集団における用量調節は不要である。

詳細は、臨床概要 2.7.2.3 項を参照のこと。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

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 Week 36 まで上昇し、52 週間を通じて持続した（MANDARA 試験 CSR Figure 14.2.1.1.6 [Updated]）。同様の結果はメポリズマブ群でも認められた。

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（ベンラリズマブ群 40.0% vs メポリズマブ群 38.6%、p=0.4643）（2.7.3.2.2.2.1 項）。

持続的寛解（52 週間の二重盲検投与期間中に中断なく寛解が持続した最長期間と定義）を 36 週間以上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（ベンラリズマブ群 28.6% vs メポリズマブ群 25.7%）（MANDARA 試験 CSR Table 14.2.1.2.1 [Updated]）。

第 2 部　CTD の概要

一般名：ベンラリズマブ（遺伝子組換え）

版番号：[redacted]

2.7.4　臨床的安全性
ベンラリズマブ（遺伝子組換え）

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

目次

標題ページ 1
目次 2
略語及び専門用語一覧表 5
2.7.4.1 医薬品への曝露 6
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 6
2.7.4.1.1.1 安全性評価を行った試験の概要 6
2.7.4.1.1.1.1 MANDARA 試験 6
2.7.4.1.1.1.2 AMES 試験 7
2.7.4.1.1.1.3 その他の補助的試験 7
2.7.4.1.1.2 安全性評価項目及び評価方法 7
2.7.4.1.1.2.1 MANDARA 試験 7
2.7.4.1.1.2.2 AMES 試験 8
2.7.4.1.2 安全性試験の記述 8
2.7.4.1.2.1 MANDARA 試験 8
2.7.4.1.2.2 AMES 試験 9
2.7.4.1.2.3 重症喘息患者を対象とした補助的試験（SIROCCO、CALIMA 及び BORA 試験） 9
2.7.4.1.3 全般的な曝露状況 9
2.7.4.1.3.1 MANDARA 試験 9
2.7.4.1.3.2 AMES 試験 10
2.7.4.1.4 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 11
2.7.4.1.4.1 MANDARA 試験 11
2.7.4.1.4.2 AMES 試験 11
2.7.4.2 有害事象 11
2.7.4.2.1 MANDARA 試験 11
2.7.4.2.1.1 有害事象の解析 11
2.7.4.2.1.2 有害事象の発現状況 12
2.7.4.2.1.3 よく見られた有害事象 12
2.7.4.2.1.4 死亡 15
2.7.4.2.1.5 その他の重篤な有害事象 15
2.7.4.2.1.6 その他の重要な有害事象 18
2.7.4.2.1.6.1 投与中止に至った有害事象 18
2.7.4.2.1.6.2 過敏症関連事象 19
2.7.4.2.1.6.3 注射部位反応関連事象 19
2.7.4.2.1.6.4 注目すべき有害事象 19
2.7.4.2.1.7 器官系別又は症候群別有害事象の解析 20
2.7.4.2.1.8 有害事象及び過敏症に対する抗薬物抗体の影響 20
2.7.4.2.1.9 副作用 20
2.7.4.2.1.10 叙述 20
2.7.4.2.2 AMES 試験 20
2.7.4.2.2.1 有害事象の解析 20

2.7.4.2.2.2 有害事象の発現状況 21
2.7.4.2.2.3 よく見られた有害事象 21
2.7.4.2.2.4 死亡 22
2.7.4.2.2.5 その他の重篤な有害事象 22
2.7.4.2.2.6 その他の重要な有害事象 22
2.7.4.2.2.7 潜在的なリスク 22
2.7.4.2.2.8 医療機器の機能不良に関連する有害事象 22
2.7.4.2.2.9 器官別又は症候群別有害事象の解析 22
2.7.4.3 臨床検査値の評価 22
2.7.4.3.1 MANDARA 試験 22
2.7.4.3.2 AMES 試験 22
2.7.4.4 バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目 23
2.7.4.4.1 MANDARA 試験 23
2.7.4.4.2 AMES 試験 23
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 23
2.7.4.5.1 内因性要因 23
2.7.4.5.2 外因性要因 23
2.7.4.5.3 薬物相互作用 23
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 23
2.7.4.5.5 過量投与 24
2.7.4.5.6 薬物乱用 24
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 24
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 24
2.7.4.6 市販後データ 25
2.7.4.7 付録 25

表目次

表 1 安全性に関する目的及び評価項目（二重盲検投与期、MANDARA 試験） 6
表 2 治験薬の曝露状況（二重盲検投与期、安全性解析対象集団、MANDARA 試験） 10
表 3 治験薬の曝露状況（AMES 試験） 11
表 4 有害事象の発現状況（二重盲検投与期、安全性解析対象集団、MANDARA 試験） 12
表 5 最もよく見られた有害事象（いずれかの群で発現割合が 3%超）（二重盲検投与期、安全性解析対象集団、MANDARA 試験） 13
表 6 重篤な有害事象（二重盲検投与期、安全性解析対象集団、MANDARA 試験） .. 15

表 7 重篤な有害事象（非盲検継続投与期、非盲検継続投与期の解析対象集団、MANDARA 試験） 16
表 8 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団、AMES 試験） 21
表 9 最もよく見られた有害事象（いずれかの群で発現割合が 5%以上）（安全性解析対象集団、AMES 試験） 21
表 10 副作用（二重盲検投与期、安全性解析対象集団、MANDARA 試験） 25

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
ADA	Antidrug antibody（抗薬物抗体）
AE	Adverse event（有害事象）
AI	Auto injector（オートインジェクター）
APFS	Accessorized prefilled syringe（安全装置付きプレフィルドシリンジ）
BMI	Body mass index（体格指数）
COVID-19	Coronavirus infectious disease-2019（新型コロナウイルス感染症）
CRF	Case report form（症例報告書）
CSR	Clinical study report（治験総括報告書）
DB	Double-blind（二重盲検）
E	Number of events（件数）
ECG	Electrocardiogram（心電図）
EGPA	Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis（好酸球性多発血管炎性肉芽腫症）
Exp	Exposure（曝露）
HLT	High level term（高位語）
IP	Investigational (medicinal) product（治験薬）
IV	Intravenous（静脈内）
max	Maximum（最大値）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（ICH 国際医薬用語集）
min	Minimum（最小値）
MRHD	Maximum recommended human dose（最大推奨臨床用量）
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）
OLE	Open-label extension（非盲検継続投与）
PK	Pharmacokinetic（薬物動態）
PT	Preferred term（基本語）
PY	Patient-years（人年）
Q4W	Every 4 weeks（4 週毎）
Q8W	Every 8 weeks（8 週毎）
SAE	Serious adverse event（重篤な有害事象）
SC	Subcutaneous（皮下）
SD	Standard deviation（標準偏差）
SMQ	Standard MedDRA query（MedDRA 標準検索式）
SOC	System organ class（器官別大分類）

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価を行った試験の概要

本項には、EGPA 患者を対象とした第 III 相 MANDARA 試験、並びに健康被験者を対象として APFS 又は AI デバイスを用いてベンラリズマブを投与したときの PK を評価した第 I 相 AMES 試験から得られたベンラリズマブの安全性及び忍容性データを要約する。

また、その他の補足的な評価として、喘息患者を対象とした長期投与試験である SIROCCO（D3250C00017）試験、CALIMA（D3250C00018）試験及び BORA（D3250C00021）試験から得られた、ベンラリズマブ Q4W 投与時の安全性プロファイルを要約する。

2.7.4.1.1.1.1 MANDARA 試験

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 患者を対象とした第 III 相試験である。本試験では、ベンラリズマブの有効性及び安全性を実薬対照のメポリズマブと比較検討する 52 週間の二重盲検投与期が設けられた。二重盲検投与期では、ベンラリズマブ 30 mg Q4W 群又はメポリズマブ 300 mg Q4W 群に 1：1 の比で被験者をランダム化した。また、対象患者集団でのベンラリズマブの長期安全性及び忍容性を評価するために、非盲検下でベンラリズマブ 30 mg Q4W をさらに 1 年間以上投与する非盲検継続投与期が設けられた。非盲検継続投与期は実施中である。

非盲検継続投与期の安全性評価項目は、二重盲検投与期の安全性評価項目と同じであった（表 1）。非盲検継続投与期の目的及び評価項目は、MANDARA 試験 CSR Appendix 16.1.1 の 3 項を参照のこと。実施中の非盲検継続投与期からは、曝露状況及び有害事象のデータのみを本概要に記載する。

表 1　　安全性に関する目的及び評価項目（二重盲検投与期、MANDARA 試験）

安全性の目的	評価項目
ベンラリズマブの安全性及び忍容性をメポリズマブと比較評価する。	安全性及び忍容性は、有害事象、バイタルサイン、身体所見、臨床検査及び ECG 所見をもとに評価する。 有害事象の評価は以下のとおりである。 発現割合／頻度 治験責任（分担）医師が評価した治験薬との因果関係 重症度 重篤度 死亡 治験薬の投与中止に至った有害事象 その他の重要な有害事象
ベンラリズマブの PK 及び免疫原性[a]を評価する。	ベンラリズマブ血清中濃度 ADA 及び中和抗体

[a] MANDARA 試験では、PK 及び免疫原性の評価項目は安全性に関する目的として設定された。PK 及び免疫原性に関する結果の考察は、臨床概要 2.7.2 項を参照のこと。

主解析のために行ったデータベース固定は、ランダム化された全ての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、二重盲検投与期の全ての安全性データを含めた。データベース固定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も本概要に記載する。

2.7.4.1.1.1.2 AMES 試験

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。本試験で得られた安全性データを本概要に記載する。

本試験では、最長 28 日間のスクリーニング期間後、Day -1（投与前日）に適格な被験者を入院させ、適格性を再評価した。適格性基準を満たした被験者を Day 1 にランダム化し、ベンラリズマブ 30 mg の単回 SC 投与に関して APFS 群又は AI 群に割り付けた。治験責任（分担）医師は、治験薬投与後 2 時間にわたり被験者を観察した。Day 57（Week 8）の試験期間終了時の来院後に試験完了とした。

2.7.4.1.1.1.3 その他の補助的試験

喘息患者を対象とした長期投与試験である SIROCCO、CALIMA 及び BORA 試験から得られた 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の詳細は、2.7.4.1.2.3 項を参照のこと。

2.7.4.1.1.2 安全性評価項目及び評価方法

2.7.4.1.1.2.1 MANDARA 試験

MANDARA 試験の二重盲検投与期及び二重盲検投与期＋非盲検継続投与期の全ての安全性解析は、治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者からなる安全性解析対象集団（Safety Analysis Set）を用いた。非盲検継続投与期の全ての安全性解析は、非盲検継続投与期間中に治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者からなる非盲検継続投与期の解析対象集団（OLE Analysis Set）を用いた。解析対象集団の詳細は、MANDARA 試験 CSR Appendix 16.1.9 の 2.1.7 項を参照のこと。

カテゴリーデータは、各カテゴリーに含まれる被験者の例数及び割合により要約した。パラメトリックデータの連続変数は、例数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を含む記述統計量により要約した。

2.7.4.1.1.2.1.1 曝露状況、人口統計学的特性及び疾患特性データ

治験薬の曝露状況の解析には、MANDARA 試験 CSR のデータカットオフ日（2023 年 8 月 10 日）までに収集された二重盲検投与期及び非盲検継続投与期のデータを含めた。各群の人口統計学的データ（年齢、性別、国、地域、人種、民族、身長、体重及び BMI）及び主なベースライン特性（EGPA の病歴及び疾患特性）は記述統計量により要約した。

2.7.4.1.1.2.1.2 前治療薬及び併用薬

使用を制限又は禁止した前治療及び併用療法は、MANDARA 試験 CSR Appendix 16.1.1 の 6.5 項を参照のこと。

2.7.4.1.1.2.1.3 安全性データの用語及びコード化

有害事象、治験責任（分担）医師評価による因果関係別の有害事象、重症度別の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、並びに注射部位反応及び過敏症等を含むその他の重要な事象を、器官別大分類及び基本語別に要約した。
MANDARA 試験で使用した MedDRA バージョンは 26.0 であった。

2.7.4.1.1.2.1.4 有害事象の定義及び報告

有害事象は、記述統計量及び定性的要約を用いて、二重盲検投与期、非盲検継続投与期及び二重盲検投与期＋非盲検継続投与期別に要約した。安全性解析対象集団又は非盲検継続投与期の解析対象集団を用いて解析した。解析には、二重盲検投与期に収集した全ての有害事象データ及び主解析のデータカットオフ日（2023 年 8 月 10 日）時点で入手可能な非盲検継続投与期の有害事象データを含めた。詳細は、MANDARA 試験 CSR Appendix 16.1.9 の 4.2.11.1 項を参照のこと。

有害事象の解析は、年齢（18 歳以上 65 歳以下、65 歳超）、性別、人種（白人、アジア人、その他）及び地理的地域（北米、その他の国／地域、日本）の部分集団でも行った。

2.7.4.1.1.2.1.5 臨床検査値及びバイタルサイン

二重盲検投与期の臨床検査値、ECG、身体所見及びバイタルサインなどのその他の安全性データも要約した。詳細は、MANDARA 試験 CSR Appendix 16.1.9 の 3.7.2 項～3.7.5 項を参照のこと。

2.7.4.1.1.2.1.6 薬物又は薬物クラス特有の既知のリスクに関する解析

注射部位反応関連（HLT が注射部位反応）及び過敏症関連（SMQ が過敏症［狭域］）の有害事象を基本語別に要約した。

2.7.4.1.1.2.1.7 過量投与の定義

MANDARA 試験では、200 mg を超える用量のベンラリズマブ投与を過量投与とみなした。

2.7.4.1.1.2.2 AMES 試験

AMES 試験では、ベンラリズマブの安全性及び忍容性を有害事象及び重篤な有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び ECG、並びに身体所見により評価した。

統計解析方法の詳細は、AMES 試験 CSR 9.7 項を参照のこと。AMES 試験で使用した MedDRA バージョンは 19.1 であった。

2.7.4.1.2 安全性試験の記述

2.7.4.1.2.1 MANDARA 試験

MANDARA 試験では、9 か国 50 の医療機関で合計 157 例の被験者が登録された。ランダム化された全例（140 例）が治験薬の投与を 1 回以上受け、安全性解析対象集団に含まれた。二重盲検投与期間中に 70 例がベンラリズマブの投与を受け、70 例がメポリズマブの投与を受けた。非盲検継続投与期において、データベース固定までに 128 例が治験薬の投与を 1 回以上受け、非盲検継続投与期の解析対象集団に含まれた。試験期間中、128 例がベンラリズマブ 30 mg Q4W 投与を 52 週間以上受けた。

MANDARA 試験の試験デザインの概要を 2.7.4.1.1.1.1 項に示し、安全性の結果の概要を 2.7.4.2 項～2.7.4.4 項に示した。有効性の結果の概要は臨床概要 2.7.3.2 項を参照のこと。非盲検継続投与期の評価には、二重盲検投与期及び非盲検継続投与期を通じてベンラリズマブ 30 mg Q4W の投与を受けた被験者（ベンラリズマブ群）と、二重盲検投与期にメポリズマブ 300 mg Q4W の投与を受け、非盲検継続投与期にベンラリズマブ 30 mg Q4W の投与を受けた被験者（メポリズマブ／ベンラリズマブ群）が含まれる。

2.7.4.1.2.2 AMES 試験

AMES 試験では合計 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。全ての被験者が試験を完了した。

2.7.4.1.2.3 重症喘息患者を対象とした補助的試験（SIROCCO、CALIMA 及び BORA 試験）

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評価した（2.7.4.2 項～2.7.4.5.1 項）。また、重症喘息患者を対象とした長期投与試験である SIROCCO、CALIMA 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 及び CALIMA 試験は、喘息増悪歴を有する重症喘息患者を対象に、固定用量 30 mg のベンラリズマブを Q4W 又は Q8W で、それぞれ 48 週間及び 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する第 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った。この 2 試験のデザインはほぼ同一であった。Q4W 投与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 投与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。

また、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 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 783 例、Q8W コホートに 793 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、先行試験と一貫していた。

2.7.4.1.3 全般的な曝露状況

2.7.4.1.3.1 MANDARA 試験

二重盲検投与期

二重盲検投与期の治験薬平均投与期間は、ベンラリズマブ群とメポリズマブ群で同程度であり、二重盲検投与期の平均試験期間も両群で同程度であった（表 2）。

表 2　　治験薬の曝露状況（二重盲検投与期、安全性解析対象集団、MANDARA 試験）

	Statistics	Benralizumab 30 mg (N = 70)	Mepolizumab 300 mg (N = 70)
Duration of IP administration [a] (days)	n	70	70
	Mean (SD)	337.0 (23.50)	330.7 (56.13)
	Median (min, max)	337.5 (148, 360)	338.0 (29, 399)
	Total duration	23592	23150
Duration of DB period [b] (days)	n	70	70
	Mean (SD)	366.1 (18.93)	367.0 (26.77)
	Median (min, max)	366.0 (217, 388)	365.0 (213, 434)
	Total duration	25626	25690

[a] Duration of IP administration was calculated as last date of DB IP – first dose date of DB IP + 1.

[b] Duration of study period (days) was calculated as follows: for patients who completed the DB period and had dosing in the OLE period: Date of the first OLE period dosing - Date of randomisation; for patients who early withdrew the study in the DB period: Date of early withdrawal (on the Disposition CRF page) - Date of randomisation + 1; for patients who early withdrew study treatment but completed the remainder of the DB period: Date of last DB visit - Date of randomisation + 1; and for patients who were lost to follow-up in the DB period: Date of the last contact - Date of randomisation + 1.

Source: MANDARA CSR Table 14.3.1.1

非盲検継続投与期

非盲検継続投与期の治験薬平均投与期間は、ベンラリズマブ群と比較してメポリズマブ／ベンラリズマブ群でわずかに長く、非盲検継続投与期の平均試験期間もメポリズマブ／ベンラリズマブ群で長かった（MANDARA 試験 CSR Table 14.3.1.2）。二重盲検投与期と比較して、非盲検継続投与期の治験薬平均投与期間は両群ともに長く、試験デザインと整合していた（MANDARA 試験 CSR 12.1.2 項）。

二重盲検投与期＋非盲検継続投与期

二重盲検投与期＋非盲検継続投与期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、二重盲検投与期＋非盲検継続投与期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（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）132 例で 617.0（29～1288）日であった（MANDARA 試験 CSR Table 14.3.1.3）。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。

2.7.4.1.3.2　AMES 試験

被験者の治験薬の曝露状況を表 3 に要約する。全ての被験者に対して、計画どおり治験薬を単回投与した。

表 3　　治験薬の曝露状況（AMES 試験）

Treatment Group	Investigational Medicinal Product, Dose and Frequency	Number of Subjects who Received Treatment
AI	Benralizumab 30 mg administered via AI, single SC	90
APFS	Benralizumab 30 mg administered via APFS, single SC	90

Source: AMES CSR Table 14.1.1

2.7.4.1.4　試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.4.1　MANDARA 試験

人口統計学的特性は両群で概して同様であり（MANDARA 試験 CSR Table 14.1.3.1）、治験実施計画書の選択・除外基準で規定した対象患者集団を反映していた。

詳細は、MANDARA 試験 CSR 10.4 項を参照のこと。

2.7.4.1.4.2　AMES 試験

AMES 試験に組み入れた被験者は全て 21～55 歳の範囲内であり、その多くが白人男性であった。体重及び BMI は本試験で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。

詳細は、AMES 試験 CSR 10.4 項を参照のこと。

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　MANDARA 試験

2.7.4.2.1.1　有害事象の解析

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（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。本試験で得られた有害事象の結果を以下に要約する。詳細は、MANDARA 試験 CSR 12 項を参照のこと。

本項には、二重盲検投与期の全データ及び主解析のデータカットオフ日時点で得られた非盲検継続投与期のデータを示す。

2.7.4.2.1.2 有害事象の発現状況

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、安全性解析対象集団、MANDARA 試験）

	Number (%) of Patients	
AE Category	Benralizumab 30 mg [a] (N = 70)	Mepolizumab 300mg [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 an AE 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 did not roll over to the OLE period).

AEs were coded using MedDRA version 26.0.

Source: MANDARA CSR Table 14.3.2.1.1

非盲検継続投与期

全体としてベンラリズマブ群では、非盲検継続投与期における有害事象の発現割合は、二重盲検投与期よりも低かった（MANDARA 試験 CSR 12.2.1.2 項）。非盲検継続投与期に死亡に至った有害事象がメポリズマブ／ベンラリズマブ群で 1 件認められた。本事象の詳細は、2.7.4.2.1.4 項を参照のこと。

2.7.4.2.1.3 よく見られた有害事象

二重盲検投与期

二重盲検投与期に最もよく見られた有害事象（いずれかの群で発現割合が 3%超）では、数値的にわずかな群間差がみられたが、特徴的な発現傾向は認められなかった（表 5）。よく見られた有害事象の発現割合の群間差及びその信頼区間は、MANDARA 試験 CSR Figure 14.3.6.4 及び Table 14.3.6.4 を参照のこと。

二重盲検投与期に COVID-19 がベンラリズマブ群の 15 例（21.4%）、メポリズマブ群の 19 例（27.1%）で認められた（MANDARA 試験 CSR Table 14.3.2.4.1）。これらの事象のうち 2 件（ベンラリズマブ群及びメポリズマブ群で各 1 件）は重篤で、いずれも回復した（MANDARA 試験 CSR Appendix 16.2.7.5）。

無力症、腹痛及び四肢痛の発現割合に群間差が認められ、群間差の信頼区間は 0 を含まなかった。ただし、多重性の調整はされておらず、これらの有害事象の群間差は臨床的に意味のある差ではないと判断された（MANDARA 試験 CSR Figure 14.3.6.4）。

表 5　最もよく見られた有害事象（いずれかの群で発現割合が 3%超）（二重盲検投与期、安全性解析対象集団、MANDARA 試験）

	Benralizumab 30 mg (N = 70) (Exp = 70.2 years) [a]		Mepolizumab 300 mg (N = 70) (Exp = 70.3 years) [a]	
PT	Number (%) of Patients [b]	Event Rate (per 100 PY) [c]	Number (%) of Patients [b]	Event Rate (per 100 PY) [c]
Any most common (frequency of > 3%) AE	51 (72.9)	72.65	61 (87.1)	86.77
ＣＯＶＩＤ－１９	15 (21.4)	21.37	19 (27.1)	27.03
頭痛	12 (17.1)	17.09	11 (15.7)	15.65
関節痛	12 (17.1)	17.09	8 (11.4)	11.38
上咽頭炎	6 (8.6)	8.55	10 (14.3)	14.22
副鼻腔炎	5 (7.1)	7.12	8 (11.4)	11.38
疲労	5 (7.1)	7.12	6 (8.6)	8.53
気管支炎	5 (7.1)	7.12	5 (7.1)	7.11
細菌性副鼻腔炎	5 (7.1)	7.12	3 (4.3)	4.27
上気道感染	4 (5.7)	5.70	4 (5.7)	5.69
インフルエンザ様疾患	4 (5.7)	5.70	3 (4.3)	4.27
悪心	1 (1.4)	1.42	6 (8.6)	8.53
ウイルス性上気道感染	1 (1.4)	1.42	6 (8.6)	8.53
無力症	6 (8.6)	8.55	0	0
高血圧	1 (1.4)	1.42	5 (7.1)	7.11
注射部位内出血	2 (2.9)	2.85	4 (5.7)	5.69
注射部位疼痛	3 (4.3)	4.27	3 (4.3)	4.27
口腔カンジダ症	2 (2.9)	2.85	4 (5.7)	5.69
発疹	4 (5.7)	5.70	2 (2.9)	2.84
尿路感染	5 (7.1)	7.12	1 (1.4)	1.42
背部痛	2 (2.9)	2.85	3 (4.3)	4.27
下痢	2 (2.9)	2.85	3 (4.3)	4.27
筋肉痛	4 (5.7)	5.70	1 (1.4)	1.42
皮膚裂傷	1 (1.4)	1.42	4 (5.7)	5.69
歯感染	3 (4.3)	4.27	2 (2.9)	2.84
腹痛	0	0	4 (5.7)	5.69
副腎機能不全	1 (1.4)	1.42	3 (4.3)	4.27
喘息	1 (1.4)	1.42	3 (4.3)	4.27
挫傷	1 (1.4)	1.42	3 (4.3)	4.27
筋痙縮	3 (4.3)	4.27	1 (1.4)	1.42

表 5　　最もよく見られた有害事象（いずれかの群で発現割合が 3%超）（二重盲検投与期、安全性解析対象集団、MANDARA 試験）

	Benralizumab 30 mg (N = 70) (Exp = 70.2 years) [a]		Mepolizumab 300 mg (N = 70) (Exp = 70.3 years) [a]	
PT	Number (%) of Patients [b]	Event Rate (per 100 PY) [c]	Number (%) of Patients [b]	Event Rate (per 100 PY) [c]
四肢痛	0	0	4 (5.7)	5.69
鼻炎	1 (1.4)	1.42	3 (4.3)	4.27
嘔吐	1 (1.4)	1.42	3 (4.3)	4.27
便秘	3 (4.3)	4.27	0	0
帯状疱疹	0	0	3 (4.3)	4.27
骨減少症	0	0	3 (4.3)	4.27

[a] Exp = Total PY across all patients in DB period in the given treatment group.

[b] Number (%) of patients with AEs, sorted on descending frequency for PT according to total frequency. Patients with multiple events in the same PT are counted only once for that PT. Patients with events in more than one PT are counted once in each of those PTs. Percentages are based upon number of patients in each treatment group within the Safety Analysis Set.

[c] The event rate per 100 PY was defined as the number of patients with an AE divided by the total PY multiplied by 100.

An AE during the DB period was defined as an AE 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 did not roll over to the OLE period).

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

AEs were coded using MedDRA version 26.0.

Source: MANDARA CSR Table 14.3.2.5.1

二重盲検投与期に認められた有害事象の大部分は、治験薬に関連しないと判断された（MANDARA 試験 CSR Table 14.3.2.6）。二重盲検投与期に治験薬に関連すると判断された有害事象を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。過敏症反応との関連性は 2.7.4.2.1.6.2 項に示す。

二重盲検投与期に発現した有害事象の大部分は軽度又は中等度であり（MANDARA 試験 CSR Table 14.3.2.7）、一過性であった（MANDARA 試験 CSR Appendix 16.2.7.1）。二重盲検投与期に重度の有害事象が認められた被験者の割合は、ベンラリズマブ群で 5.7%（4 例）、メポリズマブ群で 8.6%（6 例）であり、臨床的に意味のある群間差は認められなかった。重度の有害事象は、ベンラリズマブ群で 5 件（COVID-19、頭痛、失神、末梢性ニューロパチー及び無嗅覚）、メポリズマブ群で 6 件（前立腺癌［2 件］、急性呼吸不全、胆管炎、注入に伴う反応及び創傷感染）認められた。

非盲検継続投与期

全体として、非盲検継続投与期に報告された有害事象の発現傾向及び発現割合について、二重盲検投与期にベンラリズマブ群で報告された有害事象との間で顕著な差異は認められなかった。詳細は、MANDARA 試験 CSR 12.2.2.2 項を参照のこと。

2.7.4.2.1.4 死亡

二重盲検投与期

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（MANDARA 試験 CSR Table 14.3.3.1.1）。

非盲検継続投与期

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（MANDARA 試験 CSR Table 14.3.3.1.1 及び Table 14.3.3.1.2）。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。本事象は基礎疾患に関連すると判断された。本死亡例の治療歴に関連するデータを含む詳細は MANDARA 試験 CSR 12.3.1.2 項を参照のこと。主な被験者情報は、MANDARA 試験 CSR Table 14.3.3.2 を参照のこと。

2.7.4.2.1.5 その他の重篤な有害事象

二重盲検投与期

二重盲検投与期の重篤な有害事象の発現割合に、ベンラリズマブ群とメポリズマブ群との間で臨床的に意味のある差は認められなかった（表 6）。1 件を除く全ての事象は治験薬に関連しないと判断され、ほとんどの事象は回復した（MANDARA 試験 CSR Table 14.3.4.2、Table 14.3.4.4 及び Appendix 16.2.7.1）。重篤な有害事象である肝好酸球浸潤（メポリズマブ群）は治験薬に関連すると判断された。

表 6　　重篤な有害事象（二重盲検投与期、安全性解析対象集団、MANDARA 試験）

	Benralizumab 30 mg (N = 70) (Exp = 70.2 years) [a]		Mepolizumab 300mg (N = 70) (Exp = 70.3 years) [a]	
SOC PT	Number (%) of Patients [b]	Event Rate (per 100 PY) [c]	Number (%) of Patients [b]	Event Rate (per 100 PY) [c]
Patients with any SAE	4 (5.7)	5.70	9 (12.9)	12.80
感染症および寄生虫症	2 (2.9)	2.85	4 (5.7)	5.69
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (1.4)	1.42	1 (1.4)	1.42
虫垂炎	0	0	1 (1.4)	1.42
気管支炎	1 (1.4)	1.42	0	0
レンサ球菌性尿路感染	0	0	1 (1.4)	1.42
創傷感染	0	0	1 (1.4)	1.42
肝胆道系障害	0	0	2 (2.9)	2.84
胆管炎	0	0	1 (1.4)	1.42
肝好酸球浸潤	0	0	1 (1.4)	1.42
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	2 (2.9)	2.84
前立腺癌	0	0	2 (2.9)	2.84
神経系障害	2 (2.9)	2.85	0	0
末梢性ニューロパチー	1 (1.4)	1.42	0	0
失神	1 (1.4)	1.42	0	0

表 6　重篤な有害事象（二重盲検投与期、安全性解析対象集団、MANDARA 試験）

	Benralizumab 30 mg (N = 70) (Exp = 70.2 years) [a]		Mepolizumab 300mg (N = 70) (Exp = 70.3 years) [a]	
SOC PT	Number (%) of Patients [b]	Event Rate (per 100 PY) [c]	Number (%) of Patients [b]	Event Rate (per 100 PY) [c]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (1.4)	1.42
急性呼吸不全	0	0	1 (1.4)	1.42

[a] Exp = Total PY across all patients in the DB period in the given treatment group.

[b] Number (%) of patients with SAEs, sorted on descending frequency order for SOC and descending frequency for PT according to total frequency. Patients with multiple events in the same PT were counted only once in that PT. Patients with events in more than one PT were counted once in each of those PTs. Percentages were based upon number of patients in each treatment group within the Safety Analysis Set.

[c] The event rate per 100 PY was defined as the number of patients with an SAE divided by the total PY multiplied by 100.

An SAE during the DB period was defined as a SAE 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 did not roll over to the OLE period).

Serious AEs were coded using MedDRA version 26.0.

Source: MANDARA CSR Table 14.3.4.1.1

非盲検継続投与期

非盲検継続投与期の重篤な有害事象の発現割合に、ベンラリズマブ群とメポリズマブ／ベンラリズマブ群との間で臨床的に意味のある差は認められなかった（表 7）。非盲検継続投与期の重篤な有害事象の発現割合は、二重盲検投与期と比較して高かった（表 6）。治験薬に関連すると判断されたクロストリジウム・ディフィシレ感染（メポリズマブ／ベンラリズマブ群）1 件を除いて、全ての事象は治験薬に関連しないと判断され、ほとんどの事象は回復した（MANDARA 試験 CSR Table 14.3.4.4）。

表 7　重篤な有害事象（非盲検継続投与期、非盲検継続投与期の解析対象集団、MANDARA 試験）

	Benralizumab 30 mg (N = 66) (Exp = 76.1 years) [a]		Mepolizumab switched to Benralizumab (N = 62) (Exp = 78.6 years) [a]	
SOC PT	Number (%) of Patients [b]	Event Rate (per 100 PY) [c]	Number (%) of Patients [b]	Event Rate (per 100 PY) [c]
Patients with any SAE	10 (15.2)	13.14	13 (21.0)	16.54
感染症および寄生虫症	3 (4.5)	3.94	5 (8.1)	6.36
蜂巣炎	1 (1.5)	1.31	1 (1.6)	1.27
虫垂炎	0	0	1 (1.6)	1.27
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	1 (1.6)	1.27

表 7　　重篤な有害事象（非盲検継続投与期、非盲検継続投与期の解析対象集団、MANDARA 試験）

	Benralizumab 30 mg (N = 66) (Exp = 76.1 years) [a]		Mepolizumab switched to Benralizumab (N = 62) (Exp = 78.6 years) [a]	
SOC PT	Number (%) of Patients [b]	Event Rate (per 100 PY) [c]	Number (%) of Patients [b]	Event Rate (per 100 PY) [c]
インフルエンザ	1 (1.5)	1.31	0	0
クレブシエラ尿路感染	0	0	1 (1.6)	1.27
肺炎	1 (1.5)	1.31	0	0
シュードモナス性肺炎	1 (1.5)	1.31	0	0
ウイルス性肺炎	0	0	1 (1.6)	1.27
気道感染	0	0	1 (1.6)	1.27
上気道感染	0	0	1 (1.6)	1.27
傷害、中毒および処置合併症	2 (3.0)	2.63	3 (4.8)	3.82
眼外傷	1 (1.5)	1.31	0	0
大腿骨頚部骨折	0	0	1 (1.6)	1.27
瘢痕ヘルニア	0	0	1 (1.6)	1.27
処置による嘔吐	1 (1.5)	1.31	0	0
橈骨骨折	0	0	1 (1.6)	1.27
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (3.0)	2.63	2 (3.2)	2.54
喘息	1 (1.5)	1.31	1 (1.6)	1.27
鼻出血	1 (1.5)	1.31	0	0
肺塞栓症	0	0	1 (1.6)	1.27
胃腸障害	1 (1.5)	1.31	2 (3.2)	2.54
下痢	0	0	1 (1.6)	1.27
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (1.6)	1.27
膵炎	1 (1.5)	1.31	0	0
免疫系障害	1 (1.5)	1.31	2 (3.2)	2.54
好酸球性多発血管炎性肉芽腫症	1 (1.5)	1.31	2 (3.2)	2.54
内分泌障害	0	0	2 (3.2)	2.54
副腎機能不全	0	0	2 (3.2)	2.54
臨床検査	0	0	2 (3.2)	2.54
肝機能検査値上昇	0	0	1 (1.6)	1.27
体重減少	0	0	1 (1.6)	1.27
神経系障害	1 (1.5)	1.31	1 (1.6)	1.27
頭痛	0	0	1 (1.6)	1.27
失神	1 (1.5)	1.31	0	0
心臓障害	1 (1.5)	1.31	0	0
心筋梗塞	1 (1.5)	1.31	0	0

表 7　　重篤な有害事象（非盲検継続投与期、非盲検継続投与期の解析対象集団、MANDARA 試験）

	Benralizumab 30 mg (N = 66) (Exp = 76.1 years) [a]		Mepolizumab switched to Benralizumab (N = 62) (Exp = 78.6 years) [a]	
SOC PT	Number (%) of Patients [b]	Event Rate (per 100 PY) [c]	Number (%) of Patients [b]	Event Rate (per 100 PY) [c]
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.5)	1.31	0	0
倦怠感	1 (1.5)	1.31	0	0
肝胆道系障害	0	0	1 (1.6)	1.27
胆管炎	0	0	1 (1.6)	1.27
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (1.6)	1.27
滑液嚢腫	0	0	1 (1.6)	1.27
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.5)	1.31	0	0
直腸癌	1 (1.5)	1.31	0	0
血管障害	0	0	1 (1.6)	1.27
深部静脈血栓症	0	0	1 (1.6)	1.27

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

[b] Number (%) of patients with SAEs, sorted on descending frequency for SOC and PT according to total frequency. Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category. Patients with events in more than 1 category are counted once in each of those categories. Percentages were based upon number of patients in each treatment group within the Safety Analysis Set.

[c] The event rate per 100 PY is defined as the number of patients with an SAE divided by the total patient years multiplied by 100.

AEs were coded using MedDRA version 26.0.

Source: MANDARA CSR Table 14.3.4.1.2

2.7.4.2.1.6　その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.6.1　投与中止に至った有害事象

二重盲検投与期

二重盲検投与期に治験薬の投与中止に至った有害事象がメポリズマブ群で 2 件認められ、ベンラリズマブ群では認められなかった（MANDARA 試験 CSR Table 14.3.5.1）。

二重盲検投与期＋非盲検継続投与期

二重盲検投与期＋非盲検継続投与期に治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した被験者の割合は低く、両群で同程度であった（MANDARA 試験 CSR Table 14.3.5.2）。

2.7.4.2.1.6.2 過敏症関連事象

二重盲検投与期に過敏症関連の有害事象が発現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（MANDARA 試験 CSR Table 14.3.6.3.1）。二重盲検投与期に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（MANDARA 試験 CSR Table 14.3.6.3.1）、治験薬の投与中止に至った事象もなかった（MANDARA 試験 CSR Table 14.3.5.1）。

二重盲検投与期に最もよく見られた過敏症関連の有害事象は、発疹、湿疹及び注射に伴う反応であり、これらの事象の発現割合に臨床的に意味のある群間差は認められなかった。ベンラリズマブ群では 2 件、メポリズマブ群では 3 件の過敏症関連の有害事象が治験薬に関連すると判断された（MANDARA 試験 CSR Table 14.3.6.3.3）。二重盲検投与期にアナフィラキシー反応は報告されなかった（MANDARA 試験 CSR Table 14.3.6.3.1）。

全体として、二重盲検投与期にベンラリズマブ群及びメポリズマブ群で認められた過敏症関連の有害事象に一貫した発現傾向は認められなかった。

なお、過敏症関連の有害事象は、SMQ「過敏症（狭域）」に含まれる事象と定義した。

2.7.4.2.1.6.3 注射部位反応関連事象

二重盲検投与期に注射部位反応関連の有害事象が発現した被験者の割合は全体的に低く、ベンラリズマブ群とメポリズマブ群で同程度であった（MANDARA 試験 CSR Table 14.3.6.1）。二重盲検投与期に報告された全ての注射部位反応関連の有害事象は非重篤で（MANDARA 試験 CSR Table 14.3.4.1.1）、事象の多くが一過性であり（MANDARA 試験 CSR Appendix 16.2.7.1）、治験薬の投与中止に至った事象はなかった（MANDARA 試験 CSR Table 14.3.5.1）。

二重盲検投与期に最もよく見られた注射部位反応関連の有害事象は、注射部位内出血、注射部位疼痛及び注射部位紅斑であり、これらの事象の発現割合は両群で概ね同程度であった（MANDARA 試験 CSR Table 14.3.6.1）。二重盲検投与期に報告された注射部位反応関連の有害事象は全て治験薬に関連すると判断され、重症度は軽度又は中等度であった（MANDARA 試験 CSR Appendix 16.2.7.4）。

全体として、二重盲検投与期にベンラリズマブ群及びメポリズマブ群で認められた注射部位反応関連の有害事象に一貫した発現傾向は認められなかった。さらに、注射部位又は治験薬の投与回数に関して、いずれの群でも注射部位反応関連の有害事象に一貫した発現傾向は認められなかった（MANDARA 試験 CSR Table 14.3.6.1 及び Table 14.3.6.2）。なお、本試験は二重盲検、ダブルダミー試験デザインであるため（MANDARA 試験 CSR 9.4.2 項）、群間で注射部位反応を評価することは困難である。

なお、注射部位反応関連の有害事象は、HLT が「注射部位反応」である事象として特定し、基本語別に要約した。治験薬投与の詳細は、MANDARA 試験 CSR 9.4.2 項に示す。

2.7.4.2.1.6.4 注目すべき有害事象

ベンラリズマブの作用機序に基づき、注目すべき有害事象には悪性腫瘍関連の有害事象を含めた。悪性腫瘍は、腫瘍性疾患での推定上の好酸球の影響に基づき、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（Davis and Rothenberg 2014、Samoszuk et al 1996）。しかし、明確な関連性はまだ客観的に確立されていない（Hogan 2007、Lowe et al 1981）。

悪性腫瘍

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（MANDARA 試験 CSR Table 14.3.2.4.1、Table 14.3.4.4 及び Appendix 16.2.7.1）。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が 1 件及び非重篤な表皮内悪性黒色腫が 1 件）が報告された（MANDARA 試験 CSR Table 14.3.2.4.2、Table 14.3.4.4 及び Appendix 16.2.7.1）。二重盲検投与期間中又は非盲検継続投与期間中に報告された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。重篤な有害事象の叙述は MANDARA 試験 CSR 14.4 項を参照のこと。非重篤な有害事象の詳細は MANDARA 試験 CSR Appendix 16.2.7.1、Appendix 16.2.4.3、Appendix 16.2.4.4 及び Appendix 16.2.4.5 を参照のこと。

なお、悪性腫瘍関連の有害事象は、SMQ「悪性腫瘍（狭域）」に含まれる事象と定義した。悪性腫瘍関連の重篤な有害事象について、主な情報を MANDARA 試験 CSR Appendix 16.2.7.2 に示す。

2.7.4.2.1.7 器官系別又は症候群別有害事象の解析

MANDARA 試験の基本語別の有害事象は 2.7.4.2.1.3 項で考察する。過敏症、注射部位反応及び悪性腫瘍関連の有害事象は、それぞれ 2.7.4.2.1.6.2 項、2.7.4.2.1.6.3 項及び 2.7.4.2.1.6.4 項で考察する。

2.7.4.2.1.8 有害事象及び過敏症に対する抗薬物抗体の影響

治験薬投与下で ADA 陽性であった被験者と ADA 陰性であった被験者との間で、有害事象又は重篤な有害事象の発現割合に臨床的に意味のある差は認められなかった（MANDARA 試験 CSR Table 14.3.2.2）。二重盲検投与期間中、治験薬投与下で ADA 陽性となったベンラリズマブ群の被験者 6 例のうち 5 例（83.3%）で有害事象が報告されたが、重篤なものはなかった。アナフィラキシー反応の報告はなかった（MANDARA 試験 CSR Table 14.3.6.3.2）。治験薬投与下で ADA 陽性となったベンラリズマブ群の被験者で 2 件の非重篤な過敏症反応（発疹及び外陰膣発疹）が報告された。いずれの事象も軽度で治験薬に関連しないと判断され、発現期間は短く、これらの事象が認められた被験者はいずれも二重盲検投与期間中に回復した（MANDARA 試験 CSR Appendix 16.2.7.1）。

2.7.4.2.1.9 副作用

MANDARA 試験では、新たな副作用は特定されなかった。

2.7.4.2.1.10 叙述

MANDARA 試験における重篤な有害事象、死亡及び治験薬の投与中止に至った有害事象の叙述は、MANDARA 試験 CSR 14.4 項を参照のこと。

2.7.4.2.2 AMES 試験

2.7.4.2.2.1 有害事象の解析

本試験において、健康被験者を対象にして APFS 又は AI を用いてベンラリズマブを投与したときの忍容性は良好であり、安全性プロファイルは喘息患者を対象とした先行試験の結果と類似していた。新たな安全性上の懸念や予測できない安全性上の懸念は認められなかった。本試験で得られた有害事象の結果を以下に要約する。詳細は、AMES 試験 CSR 12 項を参照のこと。

2.7.4.2.2.2 有害事象の発現状況

治験薬投与後において合計 96 例（53.3%）の被験者に有害事象が発現した（表 8）。死亡に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 8 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団、AMES 試験）

Events	Benralizumab 30 mg AI (N = 90) n (%) E	Benralizumab 30 mg APFS (N = 90) n (%) E	Total (N = 180) n (%) E
Any AE	50 (55.6) 92	46 (51.1) 76	96 (53.3) 168
Any AE with outcome = death	0	0	0
Any SAE (including events with outcome = death)	0	0	0
Any AE leading to discontinuation of IP	0	0	0

Subjects with multiple events in the same category were counted only once in that category. Subjects with events in more than 1 category were counted once in each of those categories.
Source: AMES CSR Table 14.3.1.1 and Table 14.3.1.7

2.7.4.2.2.3 よく見られた有害事象

全体で発現割合が 10%以上であった有害事象は、鼻咽頭炎（17.2%）、頭痛（10.6%）及び口腔咽頭痛（10.0%）であった（表 9）。

表 9 最もよく見られた有害事象（いずれかの群で発現割合が 5%以上）（安全性解析対象集団、AMES 試験）

PT	Benralizumab 30 mg AI (N = 90) n (%) E	Benralizumab 30 mg APFS (N = 90) n (%) E	Total (N = 180) n (%) E
Subjects with any AE	50 (55.6) 92	46 (51.1) 76	96 (53.3) 168
鼻咽頭炎	18 (20.0)	13 (14.4)	31 (17.2)
頭痛	14 (15.6)	5 (5.6)	19 (10.6)
口腔咽頭痛	7 (7.8)	11 (12.2)	18 (10.0)
咳嗽	1 (1.1)	5 (5.6)	6 (3.3)
疲労	5 (5.6)	1 (1.1)	6 (3.3)

Subjects with multiple events in the same category or study period were counted only once in that category and study period.
Subjects with events in more than one category or study period were counted once in each of those categories and study periods.
Source: AMES CSR Table 14.3.1.2.2 and Table 14.3.1.7

治験薬に関連すると判断された有害事象は、APFS 群の 15 例（16.7%）、AI 群の 12 例（13.3%）で報告された（AMES 試験 CSR Table 14.3.1.3）。治験薬に関連すると判断された有害

事象のうち、全体で 2 例以上に発現したものは、口腔咽頭痛（8 例［4.4%］）、頭痛（6 例［3.3%］）、ざ瘡（4 例［2.2%］）、咳嗽及び腹痛（各 3 例［1.7%］）並びに疲労及び背部痛（各 2 例［1.1%］）であった。

ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった（AMES 試験 CSR Table 14.3.1.4）。重度の有害事象として、AI 群の 1 例（0.6%）で食欲減退が報告された。本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）。

2.7.4.2.2.4 死亡

AMES 試験では、死亡に至った有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.2.5 その他の重篤な有害事象

AMES 試験では、重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.2.6 その他の重要な有害事象

AMES 試験では、治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象は認められなかった。

AMES 試験では、注射部位反応が 1 例で報告されたが回復した（AMES 試験 CSR Table 14.3.2.5）。

2.7.4.2.2.7 潜在的なリスク

AMES 試験では、重篤な感染症（AMES 試験 CSR Table 14.3.2.2）、蠕虫感染、過敏症関連及び悪性腫瘍関連の有害事象、並びにモノクローナル抗体及びベンラリズマブ投与に対する免疫反応性に基づく III 型過敏症の有害事象（AMES 試験 CSR Table 14.3.1.2.2 及び Table 14.3.1.7）は報告されなかった。

2.7.4.2.2.8 医療機器の機能不良に関連する有害事象

AMES 試験では、デバイスの機能不良に関する有害事象は認められなかった（AMES 試験 CSR Table 14.3.2.4）。

2.7.4.2.2.9 器官別又は症候群別有害事象の解析

AMES 試験の基本語別の有害事象は 2.7.4.2.2.3 項で、重要な有害事象は 2.7.4.2.2.6 項で考察する。さらに、ベンラリズマブの作用機序に基づく潜在的なリスク及びモノクローナル抗体の注射剤に共通の潜在的なリスクは 2.7.4.2.2.7 項で考察する。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 MANDARA 試験

MANDARA 試験では、臨床検査値について、臨床的に意味のある傾向は認められなかった（MANDARA 試験 CSR 12.4 項）。

2.7.4.3.2 AMES 試験

AMES 試験では、臨床検査値について、臨床的に意味のある傾向は認められなかった（AMES 試験 CSR 12.5 項）。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 MANDARA 試験

MANDARA 試験では、バイタルサイン、ECG 及び身体所見について、臨床的に意味のある傾向は認められなかった（MANDARA 試験 CSR 12.5 項）。

2.7.4.4.2 AMES 試験

AMES 試験では、APFS 群の 1 例で Day 8 に軽度血腫の身体所見が報告されたが、治験薬に関連しないと判断された。全体として、バイタルサイン、ECG 及び身体所見について、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）。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

AMES 試験では、特別な患者集団及び状況下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。このため、本項の記載は MANDARA 試験での検討に基づく。

2.7.4.5.1 内因性要因

MANDARA 試験の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 試験の限られた被験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（2.7.4.1.2.3 項）及び市販後の使用経験（2.7.4.6 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。

2.7.4.5.2 外因性要因

外因性要因は解析していない。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

薬物相互作用試験は実施していない。ベンラリズマブを食事と共に投与したとき及び他の薬剤と併用投与したときの影響は十分に確立されているため、MANDARA 試験では薬物－食物相互作用及び薬物－薬物相互作用は評価しなかった。薬物－エタノール相互作用試験は実施していない。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

MANDARA 試験期間中、妊娠した被験者はいなかったため、妊娠中又は授乳中のベンラリズマブ使用の安全性に関する新たな情報は得られていない。その他の情報源から得られた情報を以下に要約する。

妊娠

ベンラリズマブの完了した臨床試験及び実施中の臨床試験では、妊婦の患者は除外されており、薬剤関連リスクを検討するのに十分なデータは得られていない。ベンラリズマブ等のモノク

ローナル抗体は、妊娠の経過につれて線形的に胎盤移行する。したがって、胎児への曝露は妊娠中期及び後期にかけて多くなる可能性がある。

カニクイザルを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において、ベンラリズマブを10 mg/kg 又は 30 mg/kg の用量で、妊娠 20～22 日及び妊娠 35 日以降の妊娠期間中、並びに出産後 1 か月まで、14 日間に 1 回、反復 IV ボーラス投与した結果、母動物、胎児及び出生後の発達に対する影響は認められなかった（喘息に関する初回申請資料 2.6.6.6.2 項及び 4.2.3.5 項の AAO00036 試験 5 項）。

授乳

ベンラリズマブのヒト又は動物の乳汁中への移行性は不明である。したがって、授乳した子供に対するリスクは排除できない。

生殖

ヒトを対象とした受胎能試験は実施していない。カニクイザルを用いて、9 か月間、2 週に 1 回、最高用量 25 mg/kg を反復 IV 投与又は最高用量 30 mg/kg を反復 SC 投与する試験を実施し、受胎能パラメータを評価した（各用量でのカニクイザルの曝露は、IV 及び SC 投与においてそれぞれ曲線下面積で MRHD の 409 倍及び 275 倍、最高血漿中濃度で MRHD の 396 倍及び 193 倍）。その結果、雌雄カニクイザルの生殖機能にベンラリズマブ投与に関連した有害な変化は認められなかった（喘息に関する初回申請資料 2.6.6.3.3 項、4.2.3.2 項の AAO00095 試験 5 項及び 5.3.5.3-5 項の 1.1.6 項）。

市販後の使用経験

アストラゼネカの安全性データベースで入手可能な妊娠中の曝露に関する報告を継続的かつ徹底的にレビューしているが、これまでに新たな傾向や予想外の傾向、安全性の懸念は認められていない。授乳中のベンラリズマブの臨床使用に関する情報は限られている。

2.7.4.5.5 過量投与

MANDARA 試験では、過量投与は認められなかった（MANDARA 試験 CSR Appendix 16.2.5.3）。

2.7.4.5.6 薬物乱用

薬理学的特性、最新の添付文書及び市販後データに基づき、ベンラリズマブが薬物乱用を引き起こす可能性は低いと考えられる。また、本臨床試験プログラムでは、ベンラリズマブが薬物乱用を誘発する所見は認められなかった。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

離脱症状又は反跳現象を評価する正式な試験は実施していない。これまでに実施した試験では、これらの影響に関連して報告された有害事象に特筆すべき傾向は認められなかった。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

薬理学的特性に基づき、ベンラリズマブは自動車運転及び機械操作に対する能力に影響を及ぼさない、もしくはほとんど影響を及ぼさないと考えられる。

2.7.4.6 市販後データ

ベンラリズマブは、80 の国と地域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[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 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。

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

2.7.4.7 付録

表 10 副作用（二重盲検投与期、安全性解析対象集団、MANDARA 試験）

	Number (%) of patients [a]		
Adverse Drug Reaction/ PT	Benralizumab 30 mg (N = 70)	Mepolizumab 300 mg (N = 70)	Total (N = 140)
頭痛	12 (17.1)	11 (15.7)	23 (16.4)
注射部位反応 [b]	11 (15.7)	12 (17.1)	23 (16.4)
過敏症反応 [c]	6 (8.6)	3 (4.3)	9 (6.4)
咽頭炎 [d]	3 (4.3)	1 (1.4)	4 (2.9)
発熱	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)

[a] Number (%) of patients with adverse drug reactions, sorted in descending frequency of PT according to total frequency. Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category. Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories.

[b] Injection site reactions are defined as AEs coded to MedDRA high level term 'Injection site reactions'.

[c] Hypersensitivity reactions is defined as AEs coded to MedDRA PTs 'Urticaria', 'Urticaria popular,' or 'Rash'.

[d] Pharyngitis is defined as AEs coded to MedDRA PTs 'Pharyngitis', 'Pharyngitis bacterial', 'Viral pharyngitis,' or 'Pharyngitis streptococcal'.

AEs were coded using MedDRA version 26.0.

第 2 部　CTD の概要
一般名：ベンラリズマブ（遺伝子組換え）
版番号：[redacted]

2.7.4.8　臨床的安全性　付録
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。

D3250C00030 試験（AMES）（5.3.3.1.1）

最終解析

Table 14.3.1.2.1	Number (%) of subjects who had at least one adverse event, by preferred term, arranged by system organ class, pre-treatment (Safety analysis set)
Table 14.3.1.2.2	Number (%) of subjects who had at least one adverse event, by preferred term, arranged by system organ class, on-treatment period (Safety analysis set)
Table 14.3.1.3	Number (%) of subjects who had at least one on-treatment adverse event by preferred term presented by investigator's causality assessment (Safety analysis set)
Table 14.3.1.4	Number (%) of subjects who had at least one on-treatment adverse event by preferred term presented by maximum reported intensity (Safety analysis set)
Table 14.3.1.5	Number (%) of subjects who had at least one injection site adverse event during on-treatment period by preferred term (Safety analysis set)

D3253C00001 試験（MANDARA）（5.3.5.1.1）

データカットオフ日：2023 年 8 月 10 日

Table 14.3.2.4.1	Adverse events and event rates, by system organ class and preferred term – Double-blind period (Safety analysis set)
Table 14.3.2.4.2	Adverse events and event rates, by system organ class and preferred term – Open label extension period (OLE analysis set)
Table 14.3.2.4.3	Adverse events and event rates, by system organ class and preferred term – Double-blind and Open label extension periods (Safety analysis set)
Table 14.3.2.6	Adverse events and event rates, by preferred term and investigator's causality assessment – Double-blind period (Safety analysis set)
Table 14.3.2.7	Adverse events and event rates, by preferred term and maximum reported intensity – Double-blind period (Safety analysis set)
Table 14.3.4.1.1	Serious adverse events and event rates, by system organ class and preferred term – Double-blind period (Safety analysis set)
Table 14.3.4.1.2	Serious adverse events and event rates, by system organ class and preferred term – Open label extension period (OLE analysis set)
Table 14.3.4.1.3	Serious adverse events and event rates, by system organ class and preferred term – Double-blind and Open label extension periods (Safety analysis set)
Table 14.3.4.2	Serious adverse events and event rates, by preferred term and investigator's causality assessment – Double blind period (Safety analysis set)
Table 14.3.5.1	Adverse events leading to discontinuation of investigational product and event rates, by system organ class and preferred term – Double-blind period (Safety analysis set)
Table 14.3.5.2	Adverse events leading to discontinuation of investigational product and event rates, by system organ class and preferred term – Double-blind and Open label extension periods (Safety analysis set)
Table 14.3.6.1	Adverse events of injection site reactions and event rates, by preferred term and injection site location – Double blind period (Safety analysis set)
Table 14.3.6.3.1	Adverse events of hypersensitivity and event rates, by preferred term – Double blind period (Safety analysis set)
Table 14.3.6.3.3	Adverse events of hypersensitivity and event rates, by preferred term and investigator's causality assessment – Double-blind period (Safety analysis set)

第 2 部　CTD の概要

一般名：ベンラリズマブ（遺伝子組換え）

版番号：[redacted]

2.7.5　参考文献
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。

参考文献

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.

Davis and Rothenberg 2014

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

Foote and Eisen 1995

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

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.

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.

Hogan 2007

Hogan SP. Recent advances in eosinophil biology. Int Arch Allergy Immunol. 2007;143 Suppl 1:3-14.

Jackson and Pavord 2023

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

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.

Lowe et al 1981

Lowe D, Jorizzo J, Hutt MS. Tumour-associated eosinophilia: a review. J Clin Pathol. 1981;34(12):1343-8.

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.

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.

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.

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.

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.

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：■

2.7.6　個々の試験のまとめ
ベンラリズマブ（遺伝子組換え）

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

目次

標題ページ 1
目次 2
略語及び専門用語一覧表 4
2.7.6.1 臨床試験の一覧表 6
2.7.6.2 個々の試験の概要 8
2.7.6.2.1 D3250C00030（AMES）試験（評価資料） 8
2.7.6.2.1.1 試験方法 8
2.7.6.2.1.1.1 目的 8
2.7.6.2.1.1.2 試験デザイン 8
2.7.6.2.1.1.3 試験対象集団及び被験者数 9
2.7.6.2.1.1.4 治験薬の用法及び用量 9
2.7.6.2.1.1.5 投与期間 10
2.7.6.2.1.1.6 統計手法 10
2.7.6.2.1.2 試験成績 12
2.7.6.2.1.2.1 試験対象被験者 12
2.7.6.2.1.2.2 薬物動態 12
2.7.6.2.1.2.3 安全性 13
2.7.6.2.1.2.4 免疫原性 13
2.7.6.2.1.3 結論 14
2.7.6.2.2 D3253C00001（MANDARA）試験（評価資料） 15
2.7.6.2.2.1 試験方法 15
2.7.6.2.2.1.1 目的及び評価項目 15
2.7.6.2.2.1.2 試験デザイン 18
2.7.6.2.2.1.3 試験対象集団及び被験者数 18
2.7.6.2.2.1.4 治験薬の用法及び用量 19
2.7.6.2.2.1.5 投与期間 19
2.7.6.2.2.1.6 統計手法 19
2.7.6.2.2.2 試験成績 21
2.7.6.2.2.2.1 試験対象被験者 21
2.7.6.2.2.2.2 有効性 21
2.7.6.2.2.2.3 安全性 23
2.7.6.2.2.3 結論 25

表目次

表 1 臨床試験一覧 6
表 2 試験デザイン（AMES 試験） 9
表 3 治験薬（AMES 試験） 10
表 4 治験薬の曝露状況（AMES 試験） 13

表 5 目的及び評価項目（二重盲検投与期、MANDARA 試験） 15

図目次

図 1 試験デザイン（MANDARA 試験） 18

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-6	6-item Asthma control questionnaire omitting FEV_1 measurement（FEV_1 を除いた簡易版喘息コントロール質問票）
ADA	Antidrug antibody（抗薬物抗体）
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）
ANOVA	Analysis of variance（分散分析）
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）
$AUC_{(0-\infty)}$	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）
$AUC_{(0-tlast)}$	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）
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）
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）
ECG	Electrocardiogram（心電図）
EGPA	Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis（好酸球性多発血管炎性肉芽腫症）
EoT	End of treatment（治験薬投与終了）
FEV1	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）
FSH	Follicle-stimulating hormone（卵胞刺激ホルモン）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（ICH 国際医薬用語集）
nAb	Neutralizing antibody（中和抗体）
OCS	Oral corticosteroid（経口ステロイドとして、プレドニゾロンの相当量）
OLE	Open-label extension（非盲検継続投与）
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）
PRO	Patient reported outcome（患者報告アウトカム）

略語及び専門用語	用語の説明
Q4W	Every 4 weeks（4 週毎）
QoL	Quality of life（生活の質）
SC	Subcutaneous（皮下）
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 version 2.0（仕事の生産性及び活動障害に関する質問票－健康全般 第 2 版）

2.7.6.1　臨床試験の一覧表

個々の臨床試験の概略を表 1 に示す。

表 1　臨床試験一覧

試験番号 （試験名） 試験の種類 実施国	目的	試験デザイン及び 対照の種類	対象	治験薬の用法及び用量、投与経路	投与例数	期間	試験の進捗状況、報告書の種類	試験報告書の添付
評価資料								
D3250C00030 （AMES） 第 I 相 ドイツ、英国	PK 安全性／忍容性 免疫原性	非盲検、ランダム化、多施設共同、並行群間比較	健康被験者	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	単回 SC 投与 8 週間の追跡調査	完了 完全な報告書	5.3.3.1.1

表 1　　臨床試験一覧

試験番号 （試験名） 試験の種類 実施国	目的	試験デザイン 及び 対照の種類	対象	治験薬の用法 及び用量、投 与経路	投与例数	期間	試験の進捗 状況、報告 書の種類	試験報告 書の添付
D3253C00001 （MANDARA） 第 III 相 日本を含む 9 か 国	二重盲検投与期 有効性 安全性／忍容性 PK PD 免疫原性 非盲検継続投与 期 長期安全性／忍 容性	二重盲検投与期 二重盲検、ラン ダム化、実薬対 照、並行群間比 較 非盲検継続投与 期 非盲検、非対照	EGPA 患者	二重盲検投与期 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 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 非盲検継続投与 期 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	二重盲検投与期 ベンラリズマブ 群：70 例 メポリズマブ群： 70 例 非盲検継続投与期 128 例 （カットオフ日時 点）	二重盲検投与 期 52 週間 非盲検継続投 与期 1 年間以上	二重盲検投与 期 完了 非盲検継続投 与期 実施中 中間報告書	5.3.5.1.1
参考資料なし								

2.7.6.2 個々の試験の概要

2.7.6.2.1 D3250C00030（AMES）試験（評価資料）

試験の標題： 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、並行群間比較、多施設共同、第 I 相試験
実施医療機関： ドイツ（1 医療機関）、英国（1 医療機関）
試験期間： 最初の被験者の組入れ日：2017 年 1 月 4 日 最後の被験者の最終来院日：2017 年 7 月 13 日
開発のフェーズ： 第 I 相

2.7.6.2.1.1 試験方法

2.7.6.2.1.1.1 目的

主要目的：

- 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。

副次目的：

- 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。
- ベンラリズマブの安全性及び忍容性を評価する。
- ベンラリズマブの免疫原性を評価する。

2.7.6.2.1.1.2 試験デザイン

本試験は、非盲検、ランダム化、並行群間比較、多施設共同、第 I 相試験であり、健康被験者にベンラリズマブ 30 mg（固定用量）を APFS 又は AI を用いて単回 SC 投与したときのベンラリズマブの PK を比較した。年齢 18～55 歳、体重 55～100 kg、BMI 18～29.9 kg/m^2 の健康な者を適格な被験者とした。試験終了時に評価可能例が少なくとも 162 例得られるようにするため、合計 180 例をランダム化し、2 種類の投与デバイスで 18 通りの組み合わせに割り付けた（表 2）。体重カテゴリー（55～69.9 kg、70～84.9 kg 及び 85～100 kg）で層別化したうえで、3 つの体重カテゴリーのそれぞれにおいて被験者をランダム化し、投与デバイス（APFS 又は AI）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。本試験は 2 施設の医療機関で実施した。

表 2　　試験デザイン（AMES 試験）

Number of Subjects		APFS			AI			Total
		Upper Arm	Abdomen	Thigh	Upper Arm	Abdomen	Thigh	
Body weight	55.0 to 69.9 kg	10	10	10	10	10	10	60
	70.0 to 84.9 kg	10	10	10	10	10	10	60
	85.0 to 100.0 kg	10	10	10	10	10	10	60
Total		90			90			180

Source: AMES CSR Table 9-1

本試験は以下の期間で構成された。

- スクリーニング期間：最長 28 日間
- 単回投与期間：本期間中、被験者は投与前日（Day -1）から Day 1 の投与 2 時間後まで実施医療機関に入院した。さらに、被験者は外来受診のため Day 2、4、5、6、8、15、29 及び 43 に実施医療機関に来院した。
- 観察期間終了時の来院：Day 57（Week 8）

最長 28 日間のスクリーニング期間後、Day -1（投与前日）に適格な被験者を実施医療機関に入院させ、適格性を再評価した。適格性基準を満たした被験者を Day 1 にランダム化し、ベンラリズマブ 30 mg の単回 SC 投与を APFS で行う群又は AI で行う群に割り付けた。本試験は、Day 57（Week 8）の観察期間終了時の来院後に完了した。

各被験者の試験期間は、12～13 週間（観察期間は 8～9 週間）及び最長 28 日間のスクリーニング期間であった。

2.7.6.2.1.1.3　試験対象集団及び被験者数

試験対象集団

18 歳以上 55 歳以下、体重 55～100 kg、BMI 18～29.9 kg/m^2 の健康な男性又は（妊娠不可能な）女性被験者。

被験者数

組入れ予定：180 例、ランダム化：180 例、試験完了：180 例

2.7.6.2.1.1.4　治験薬の用法及び用量

Day 1 の空腹時に、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 投与した。治験薬の詳細を表 3 に示す。

表 3　　治験薬（AMES 試験）

	Formulations:	Strength/ Concentrations:	Batch/ Manufacturing Lot No.:	Expiry Dates:
Accessorized pre-filled syringe	Benralizumab solution for injection	30 mg/mL	[redacted]	[redacted] 20[redacted]
Autoinjector	Benralizumab solution for injection	30 mg/mL	[redacted]	[redacted] 20[redacted]
			[redacted]	[redacted] 20[redacted]

Source: AMES CSR Table 9-3

2.7.6.2.1.1.5　投与期間

ランダム化スケジュールに従って、Day 1 に 2 種類のデバイス（APFS 又は AI）のいずれかを用いて 3 つの投与部位（上腕、腹部又は大腿部）のいずれかにベンラリズマブを単回 SC 投与した。

2.7.6.2.1.1.6　統計手法

評価項目

PK に関する評価項目：

血清中ベンラリズマブ濃度測定用の血液試料を Day 1（投与前）、Day 2、4、5、6、8、15、29、43 及び 57 に採取した。可能な場合、血清中ベンラリズマブ濃度に関する以下の PK パラメータを評価した。

- 主要 PK パラメータ：$AUC_{(0-\infty)}$、$AUC_{(0-tlast)}$、C_{max}
- 副次的 PK パラメータ：t_{max}、$t_{1/2}$、CL/F、V_z/F

安全性及び忍容性に関する評価項目：

安全性及び忍容性に関する評価項目には、有害事象、バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び体温）、ECG、身体所見及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）を含めた。

ウイルス血清学的検査（B 型肝炎コア抗体、B 型肝炎表面抗原、C 型肝炎、ヒト免疫不全ウイルス）並びに薬物乱用及びアルコールを評価し、適格性を判定した。また、FSH（女性のみ）、妊娠検査（女性のみ）及び併用薬の使用も評価し、報告した。

免疫原性に関する評価項目：

ADA 評価用の試料を Day 1（投与前）、Day 29 及び 57 に採取した。報告された抗体価が 50 以上の場合、試料を陽性と定義した。

解析対象集団

ランダム化した被験者：

ランダム化した被験者には、スクリーニングで適格と判定されたうえで、投与デバイス及び投与部位にランダム割付けされた全ての被験者を含めた。

安全性解析対象集団：

本試験の安全性解析では、ベンラリズマブの投与を 1 回以上受けた全ての被験者を対象とした。特に明記しない限り、安全性解析対象集団を用いて全てのデータ（PK データを除く）を示した。治験薬の曝露量の表示には安全性解析対象集団を用いた。

PK 解析対象集団：

PK 解析対象集団は、ベンラリズマブの投与を受けた被験者のうち、PK 解析用血液試料が治験実施計画書違反等（例：禁止薬又は不完全な投与）の要因の影響を受けていないと考えられ、かつ、投与後に定量可能であった血清中濃度測定値が 1 つ以上得られた全ての被験者とした。

解析手法

PK データの表示及び解析：

- 本試験の主要目的は、ベンラリズマブを APFS 又は AI で単回 SC 投与したときの PK（$AUC_{(0-\infty)}$、$AUC_{(0-tlast)}$及び C_{max}）を、2 種類のデバイス間で比較することであった。
- 2 種類のデバイス間の PK を統計学的に比較するため、対数変換した $AUC_{(0-\infty)}$、$AUC_{(0-tlast)}$及び C_{max} それぞれに対して、投与デバイス、体重カテゴリー及び投与部位を固定効果とする ANOVA モデルを適用した。APFS に対する AI での曝露量の幾何平均値の比及び 90%信頼区間は、対数スケールにおける投与デバイス間の差及び 90%信頼区間（両側）を逆対数変換して求めた。
- 各投与部位及び体重カテゴリーに対して投与したときのベンラリズマブの PK を評価するため、投与部位別、体重カテゴリー別及び投与デバイス別に曝露量を要約した。さらに、投与デバイスと投与部位の交互作用項を追加した主要解析の ANOVA モデルを示す。腹部／上腕、大腿部／上腕、及び大腿部／腹部の幾何平均値の比及び 90%信頼区間は、対数スケールにおける各投与デバイス内の投与部位間における対比較の差及び 90%信頼区間（両側）を逆対数変換して求めた。

安全性及び適格性データの表示及び解析：

- 有害事象は、発現時期に応じて治験薬投与前（pre-treatment）又は治験薬投与後（on-treatment）で要約した。各被験者について有害事象の一覧を作成し、有害事象を MedDRA の器官別大分類及び基本語別に要約した。臨床検査の安全性評価項目を含むその他の安全性データについて、必要に応じて標準的な記述統計量を用いて要約した。

免疫原性データの表示及び解析：

- 免疫原性の解析では、各来院時の ADA の状態及び試験中の ADA 反応について記述統計量を用いて要約した。治験薬投与後に報告された過敏症について、ADA の状態に基づき評価した。

被験者数の決定：

- 本試験は正式な生物学的同等性試験ではなかったが、AUC 及び C_{max} の幾何平均値の比の両側 90%信頼区間が 0.8 以上 1.25 以下の範囲内に収まることを 80%の検出力で認めるためには、合計 162 例（各群 81 例）の被験者が必要とされた。この例数設計では有意水準 $\alpha = 0.05$ の 2 つの片側検定に基づき、主要評価項目であるベンラリズマブの AUC 及び C_{max} に関する PK のばらつきを示す変動係数を最大 50%と想定した。脱落率を 10%

と仮定し、本試験の主要目的及び副次的目的の評価に十分な被験者数を確保するため、180 例を組み入れた。

2.7.6.2.1.2 試験成績

2.7.6.2.1.2.1 試験対象被験者

2.7.6.2.1.2.1.1 被験者の内訳

- 本試験では合計 180 例をランダム化し、うち 90 例を AI により治験薬を投与する群、残りの 90 例を APFS により治験薬を投与する群に割り付けた。全ての被験者が全量の単回 SC 投与を受け、ランダム化された後に試験を中止した被験者はいなかった。全ての被験者が試験を完了した。
- ランダム化された 180 例全例を、安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団に含めた。

2.7.6.2.1.2.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

本試験に組み入れた被験者は全て 21～55 歳の範囲内であり、その多くが白人男性であった。体重及び BMI は本試験で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群間で類似していた。

2.7.6.2.1.2.2 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（$AUC_{(0-\infty)}$及び $AUC_{(0-tlast)}$）及び C_{max} の AI と APFS のデバイス間の比較において、両デバイス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デバイスで同様に上昇し、C_{max} に達した後は指数関数的に低下した（t_{max} の中央値は約 5 日）。$t_{1/2}$ の中央値は AI で 19.90 日、APFS で 19.18 日であった。
- 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デバイスで同程度であった。大腿部に投与したときの曝露量は、腹部及び上腕に比べて約 15%～30%高かった。大腿部への投与について、デバイス間で比較すると、低体重及び中体重カテゴリーでは、APFS を用いて投与したときの曝露量が AI よりもわずかに高く、高体重カテゴリーでは、デバイス間で差は認められなかった。AI 及び APFS の両デバイスにおいて、個別の曝露量範囲には異なる投与部位間において大幅な重なりが認められた。いずれのデバイス、投与部位にもかかわらず、投与後一貫して血中好酸球が除去されたことから、投与部位による曝露量の差が臨床的に重要であるとは考えにくい（2.7.6.2.1.2.3.3 項参照）。
- 体重カテゴリーで層別化したとき、$AUC_{(0-\infty)}$の幾何平均値は、低体重カテゴリーではデバイス間で同程度であったが、他の 2 つの体重カテゴリーでは APFS でわずかに高かった。$AUC_{(0-tlast)}$及び C_{max} の幾何平均値は、低体重カテゴリーの C_{max} を除き、AI と比較して APFS でわずかに高い傾向が認められた。$t_{1/2}$ については、体重カテゴリー又はデバイス間で明確な差は認められなかった。

2.7.6.2.1.2.3 安全性

2.7.6.2.1.2.3.1 曝露状況

被験者の治験薬の曝露状況を表 4 に要約する。全ての被験者に計画どおり治験薬を単回投与した。

表 4 治験薬の曝露状況（AMES 試験）

Treatment Group	Investigational Medicinal Product, Dose and Frequency	Number of Subjects who Received Treatment
Autoinjector (AI)	Benralizumab 30 mg administered via AI, single SC	90
Accessorized pre-filled syringe (APFS)	Benralizumab 30 mg administered via APFS, single SC	90

Source: AMES CSR Table 14.1.1

2.7.6.2.1.2.3.2 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は鼻咽頭炎、頭痛及び口腔咽頭痛であった。
- 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。
- 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。
- 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。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。

2.7.6.2.1.2.3.3 臨床検査、バイタルサイン、ECG 等の結果

バイタルサイン評価、ECG 測定、身体所見又は臨床検査評価に関して、臨床的に重要な所見は認められなかった。血中好酸球数について、それぞれのデバイスで全投与部位を統合して評価したところ、いずれのデバイスでもベンラリズマブ投与後に一貫した血中好酸球の除去が認められたが、これは治験薬の作用機序に起因する傾向である。その他の血液学的検査又は血液生化学的検査パラメータに臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2.7.6.2.1.2.4 免疫原性

- APFS 群では、90 例中 6 例がベースライン時を含むいずれかの測定時点で ADA 陽性を示した（ADA 陽性割合 6.7%）。この 6 例のうち、2 例はベースライン時のみ、1 例はベースライン時及びベースライン後の両測定時点で、3 例はベースライン後の測定時点のみで ADA 陽性を示した。両測定時点で ADA 陽性を示した 1 例では ADA 抗体価が治験薬投与後に 4 倍以上上昇しなかったことから、ADA 発現割合は 3.3%（90 例中 3 例）と低かった。AI 群でも APFS 群と同様の結果が認められた。ベースライン時を含むいずれかの測定時点で ADA 陽性を示した被験者は 90 例中 2 例（ADA 陽性割合 2.2%）であ

り、うち 1 例はベースライン時のみ、残り 1 例はベースライン時及びベースライン後の両測定時点で ADA 陽性を示した。後者のベースライン時の ADA 抗体価は、治験薬投与後に上昇しなかったことから、ADA 発現割合は 0.0%であり、治験薬投与下での ADA 発現は認められなかった。

- 試験中、AI 群の ADA 陰性被験者 1 例で注射部位過敏反応 1 件が確認されたが、いずれのデバイス群でも ADA 陽性被験者に注射部位過敏反応は報告されなかった。

2.7.6.2.1.3 結論

- 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、両デバイス間で曝露量は類似しており、APFS に対する AI の AUC（$AUC_{(0-\infty)}$及び $AUC_{(0-tlast)}$）並びに C_{max} の比の 90%信頼区間は全て 80%～125%の許容域に収まった。
- 投与部位で層別化したところ、腹部及び上腕への投与では両デバイスで同程度の曝露量が認められた。APFS は AI より曝露量が若干高いことが、主として大腿部への投与から示された。両デバイス及び全投与部位に投与した後に一貫した好酸球の減少が認められたことから、投与部位間の曝露量の差が臨床的に重要な影響を及ぼすことは考えにくい。
- 体重カテゴリーで層別化したところ、APFS の C_{max} を除き、曝露量の幾何平均値は、低体重カテゴリーで高かった。$t_{1/2}$ は、体重カテゴリー間又はデバイス間のそれぞれで明確な差は認められなかった。
- 両群とも ADA 発現割合は低かった。いずれの投与群でも ADA 陽性被験者で注射部位過敏反応は報告されなかった。
- 本試験において、APFS 又は AI を用いてベンラリズマブを投与したときの忍容性は良好であり、安全性プロファイルは先行試験の結果と類似していた。新たな安全性上の懸念や予測できない安全性上の懸念は認められなかった。

2.7.6.2.2 D3253C00001（MANDARA）試験（評価資料）

本項には、二重盲検投与期完了時に実施した D3253C00001（MANDARA）試験の主解析結果を示す。主解析には、二重盲検投与期に取得した全データに加え、主解析のために行ったデータベース固定時点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。なお、データベース固定は、二重盲検投与期の最後の患者の最終来院日（2023 年 8 月 10 日）時点の全データに基づき実施したが、PK データのみ 20■ 年 ■ 月 ■ 日をカットオフ日とした。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）。本項には再実行後の結果を示した。

試験の標題： 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（MANDARA 試験）
実施医療機関： 米国及び日本を含む 9 か国、全 50 医療機関
試験期間： 最初の患者の組入れ日：2019 年 10 月 29 日 最後の患者の最終来院日：2023 年 8 月 10 日
開発のフェーズ： 第 III 相

2.7.6.2.2.1 試験方法

2.7.6.2.2.1.1 目的及び評価項目

本試験の二重盲検投与期の目的及び評価項目を表 5 に示す。非盲検継続投与期の安全性評価項目は、二重盲検投与期と同じであった。

表 5 目的及び評価項目（二重盲検投与期、MANDARA 試験）

目的	評価項目
主要	
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。	主要評価項目：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。

表 5　　目的及び評価項目（二重盲検投与期、MANDARA 試験）

目的	評価項目
副次的	
被験者が寛解を達成した週の累計期間と定義される臨床的寛解の持続について、ベンラリズマブの有効性をメポリズマブと比較評価する。	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、36 週以上）による、寛解の累計期間。解析は、主要寛解の定義及び補助的寛解の定義に基づき反復して実施する。
最初の再燃までの期間について、ベンラリズマブの有効性をメポリズマブと比較評価する。	ランダム化から最初の EGPA 再燃までの期間。 再燃の定義は、以下のいずれかとする。 活動性血管炎（BVAS が 0 超）、**又は** 対応する ACQ-6 スコアの悪化を伴う、活動性喘息の症状及び／又は徴候、**又は** 対応する鼻副鼻腔症状に関する質問のうち 1 つ以上に悪化が認められた、活動性の鼻及び／又は副鼻腔疾患。 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
Week 48 から 52 までに要したステロイドの用量に対するベンラリズマブの影響を、メポリズマブと比較評価する。	Week 48 から 52 までに要した OCS の平均 1 日用量に基づく以下の被験者の割合 次の各カテゴリーに該当する被験者：0 mg、0 mg 超 4 mg 以下、4 mg 超 7.5 mg 以下、7.5 mg 超 ベースラインからの減少率が次の各カテゴリーに該当する被験者：減少なし又は投与中止、25%未満の減少、25%以上 50%未満の減少、50%以上 75%未満の減少、75%以上 100%未満の減少、100%の減少 ベースラインから 50%以上減少した被験者 ベースラインから 100%減少した被験者 平均 1 日用量が 4 mg 以下の被験者

表 5　　目的及び評価項目（二重盲検投与期、MANDARA 試験）

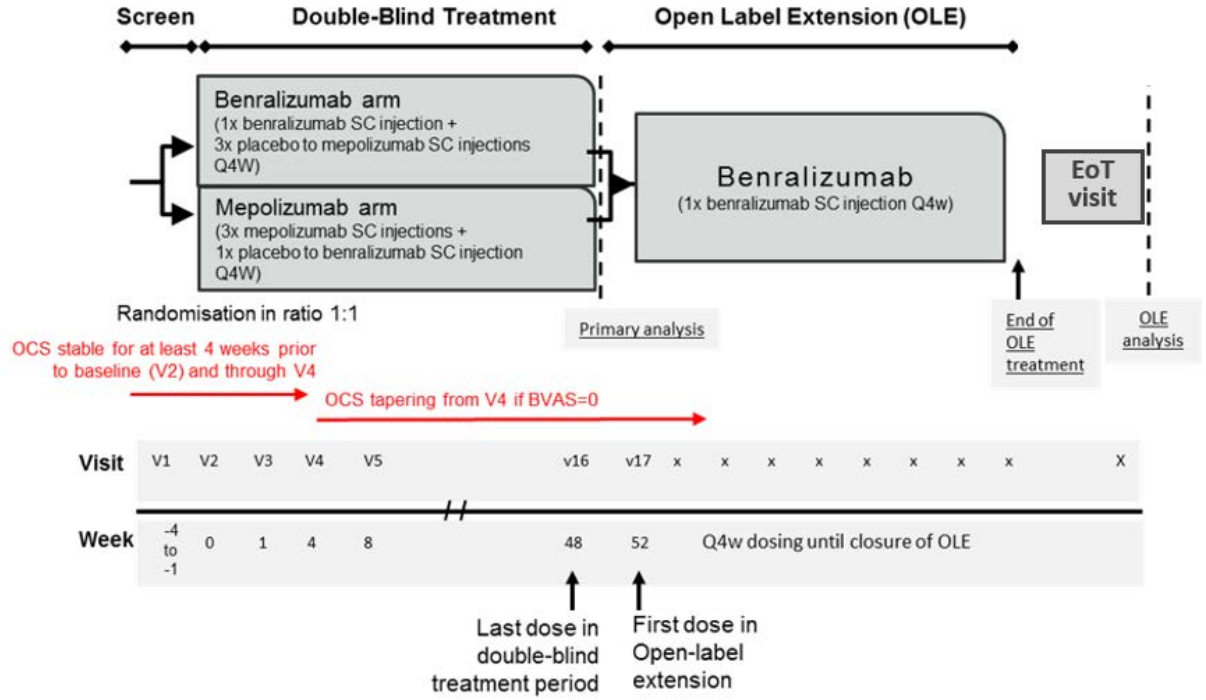
目的	評価項目
ベンラリズマブの臨床的ベネフィットをメポリズマブと比較評価する。	以下の基準のいずれかを満たす臨床的ベネフィットを達成した被験者の割合。 以下の基準の全てを満たす完全奏効を達成した被験者の割合。 二重盲検投与期のいずれかの時点で寛解（BVAS が 0、かつ OCS の用量が 4 mg/日以下） Week 48 から 52 までの間に OCS の平均 1 日用量が 50%以上減少 二重盲検投与期間中に EGPA 再燃なし 補助的寛解の定義に基づいて同様の解析を反復して実施する。
ベンラリズマブの投与を受けた被験者における年間再燃率を、メポリズマブと比較評価する。	年間再燃率
ベンラリズマブの投与を受けた被験者における、最初の 24 週間以内に寛解を達成し、二重盲検投与期の残りの期間中寛解が持続した被験者の割合を、メポリズマブと比較評価する。	最初の 24 週間以内に寛解を達成し、二重盲検投与期の残りの期間中寛解が持続した被験者の割合。解析は、主要寛解の定義及び補助的寛解の定義に基づき反復して実施する。
ベンラリズマブの投与を受けた被験者における有効性及び健康状態／健康関連 QoL の追加測定結果を、メポリズマブと比較評価する。	52 週間の二重盲検投与期間中の BVAS、VDI、肺機能検査、喘息症状（ACQ-6）、鼻副鼻腔症状（SNOT-22 質問票を含む）、健康関連 QoL（SF-36v2）、PGI-S、WPAI-GH 及び血中好酸球数のベースラインからの変化量を評価する。 Visit 2～Visit 4 の各週の評価時の奏効割合として、PGIC を評価する。
安全性	
ベンラリズマブの安全性及び忍容性を、メポリズマブと比較評価する。	安全性及び忍容性は、有害事象、バイタルサイン、身体所見、臨床検査及び ECG 所見をもとに評価する。 有害事象関連の評価は、以下のとおりである。 発現割合／頻度 治験責任（分担）医師が評価した治験薬との因果関係 重症度 重篤度 死亡 治験薬の投与中止に至った有害事象 その他の重要な有害事象
ベンラリズマブの PK 及び免疫原性を評価する。	血清中ベンラリズマブ濃度 ADA 抗体及び nAb

Source: MANDARA CSR Table 1

2.7.6.2.2.1.2　試験デザイン

本第 III 相試験では、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 EGPA 患者を評価した。本試験の試験デザインのフローチャートを図 1 に示す。ベンラリズマブの有効性及び安全性を実薬対照のメポリズマブと比較検討する 52 週間の二重盲検投与期では、ベンラリズマブ 30 mg Q4W 群又はメポリズマブ 300 mg Q4W 群に 1：1 の比で被験者をランダムに割り付けた。現在本試験は、ベンラリズマブの長期安全性及び忍容性を評価する非盲検継続投与期を実施中である。52 週間の二重盲検投与期完了後に最初のデータベース固定を行い、それまで盲検性を維持した。主解析には、intention-to-treat の原則に従い、二重盲検投与期に取得したデータを含めた。最初のデータベース固定時点までに得られた非盲検継続投与期の曝露量及び有害事象に関するデータも報告した。

図 1　　試験デザイン（MANDARA 試験）



Source: MANDARA CSR Figure 1

2.7.6.2.2.1.3　試験対象集団及び被験者数

本試験の対象は、EGPA の診断の記録と再燃又は難治性の EGPA の病歴を有し、一定用量の免疫抑制療法の併用下又は非併用下で 7.5 mg/日以上のステロイド療法を継続している、18 歳以上の女性又は男性患者とした。約 140 例の被験者をランダムに割り付ける計画であり、地域で層別化した（北米、その他の国／地域、日本）。スクリーニング時に ANCA 陽性又は好酸球数 150 cells/μL 未満であった被験者の組入れは、ランダム化された総被験者数のそれぞれ約 10%又は 40%を上限とした。二重盲検投与期で投与群にランダム化された 140 例のうち、70 例がベンラリズマブ、70 例がメポリズマブの投与を受けた。

なお、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するために、本試験の対象集団は、欧州連合及びその他の国で実施された EGPA 患者を対象とするメポリズマブの第 III 相 MIRRA 試験の集団と一致するように設計した。MIRRA 試験では、再燃又は難治性の EGPA 患者 136 例をメポリズマブ又はプラセボに割り当てた。

2.7.6.2.2.1.4 治験薬の用法及び用量

本試験の治験薬は、ベンラリズマブ（メポリズマブのプラセボとともに投与）及びメポリズマブ（ベンラリズマブのプラセボとともに投与）であった。メポリズマブのプラセボ及びベンラリズマブのプラセボは、治験薬投与を盲検下で確実に実施するときのみ使用した。

- ベンラリズマブ群：
  - 1 mL 充填した APFS を 1 本用いて、ベンラリズマブ 30 mg を SC 投与した。
  - メポリズマブのプラセボを SC 投与した（各投与時、1 mL のポリプロピレン製シリンジを 3 本用いた）。
- メポリズマブ群：
  - メポリズマブ溶液 300 mg を、100 mg ずつ 3 回 SC 投与した（各投与時、1 mL のポリプロピレン製シリンジを 3 本用いた）。
  - 1 mL 充填した APFS を 1 本用いて、ベンラリズマブのプラセボを SC 投与した。

なお、日本では、メポリズマブ及びメポリズマブのプラセボは、添付文書にならい 2～3 mL のポリプロピレン製シリンジと 21～27 ゲージの注射針を用いて投与した。

ベンラリズマブのロット番号は [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted] であった。

メポリズマブのロット番号は [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]、ベンラリズマブのプラセボのロット番号は [redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted] であった。メポリズマブのプラセボは各地域で入手した。

2.7.6.2.2.1.5 投与期間

本試験は 52 週間の二重盲検投与期と、それに続く現在も実施中の非盲検継続投与期で構成され、非盲検継続投与期は各被験者が非盲検下でベンラリズマブの投与を 1 年間以上受けられるように設計されている（したがって、早期に登録された被験者は非盲検継続投与期の参加期間が 1 年間を超える可能性がある）。

2.7.6.2.2.1.6 統計手法

解析対象集団

組み入れられた集団：

説明文書及び同意文書に署名した全患者。

治験薬にランダム化された集団：

説明文書及び同意文書に署名し、治験薬投与の有無又は最初の投与を受ける前に中止したか否かを問わず、治験薬にランダム化された全ての患者。

最大の解析対象集団：

非劣性及び優越性の仮説を評価する主要手段として、最大の解析対象集団を用いた。治験実施計画書の遵守状況及び治験の参加継続状況に関係なく、ランダム化され、治験薬の投与を 1 回以上受けた全ての被験者を最大の解析対象集団とした。Intent-to-Treat の原則に従い、投与中止の有無に関係なく、割り付けられた治験薬に従い解析する。治験参加に対する同意撤回により中止した被験者は、中止日までを解析対象とした。特に明記しない限り、全ての有効性解析は、最大の解析対象集団を用いて実施した。

治験実施計画書に適合した対象集団：

ランダム化され、治験薬の投与を受けた全ての被験者から、主要有効性評価項目に影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱が認められた被験者を除外した、最大の解析対象集団の部分集団。

安全性解析対象集団：

安全性解析対象集団は、治験薬の投与を 1 回以上受けた全ての被験者からなる。治験薬の投与を誤った被験者（ベンラリズマブ投与に割り付けられたが、実際にはメポリズマブを投与された被験者等）は、実際に投与を受けた治験薬の投与群に含まれる。ベンラリズマブの投与を 1 回以上受けた被験者をベンラリズマブ群とした。

PK 解析対象集団：

ベンラリズマブの投与を受け、治験実施計画書の不遵守等の影響を受けていないと推測される PK 解析用血液試料が得られており、かつ投与期間中において定量可能な血清中 PK の測定値を 1 つ以上有している全ての被験者とした。全ての PK の要約は、本解析対象集団に基づいた。

解析手法

- 主解析は、最大の解析対象集団で評価した。主要評価項目である Week 36 及び 48 の両方で寛解（主要寛解評価項目：BVAS が 0 かつ OCS の用量が 4 mg/日以下）を達成した被験者の割合に基づいて、ベンラリズマブのメポリズマブに対する非劣性を検証することであった。非劣性マージンは-25%とした。
- 非劣性を検証するためには、ベンラリズマブとメポリズマブの寛解達成割合の絶対差の両側 95%信頼区間下限が非劣性マージンである-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検証された後、メポリズマブに対するベンラリズマブの優越性を両側有意水準 5%（片側有意水準 2.5%に相当）で検定した。
- 投与群、ベースラインのプレドニゾロンの用量、ベースラインの BVAS 及び地域について調整したロジスティック回帰モデルを用いて主要評価項目を解析した。
- Week 52 までの全てのデータを含めた主解析には、被験者が盲検下で治験薬の投与を継続したか否かにかかわらず、主要 estimand を適用した。
- 本治験で認められたベンラリズマブの寛解達成割合を、MIRRA 試験で認められた過去のプラセボ（historic placebo）の寛解達成割合と比較した。寛解達成割合について、過去のプラセボデータに対するベンラリズマブの優越性を、片側水準 2.5%として、2 値データの割合に対する 2 標本検定により評価した。
- 補助解析、感度分析及び部分集団解析を主要有効性評価項目に対して実施し、副次的評価項目でも同様に解析を実施した。

- 有効性の副次解析では、メポリズマブとの比較を両側 5%水準で検定し、p 値を名目値として用いた。

2.7.6.2.2.2 試験成績

2.7.6.2.2.2.1 試験対象被験者

本項には、52 週間の二重盲検投与期に参加した被験者に関するデータを示す。

2.7.6.2.2.2.1.1.1 被験者の内訳

- 9 か国 50 の実施医療機関で合計 157 例の被験者が組み入れられた。被験者を、ベンラリズマブ 30 mg 群（70 例）又はメポリズマブ 300 mg 群（70 例）のいずれかにランダムに割り付けた。
- ランダム化された 140 例のうち、140 例を最大の解析対象集団、127 例を治験実施計画書に適合した対象集団、140 例を安全性解析対象集団とした。ベンラリズマブ群の 67 例を PK 解析対象集団とした。
- 全体で 136 例が 52 週間の二重盲検投与期を完了した。二重盲検投与期間中に合計 4 例が治験薬の投与を中止し、投与中止例は群間で同程度であった。主な治験薬の投与中止理由は、被験者による同意撤回（3 例［2.1%］）であった。

2.7.6.2.2.2.1.1.2 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた被験者の割合は低く、群間で同程度であった。報告された治験実施計画書からの重大な逸脱は、結果の解釈に意味のある影響を及ぼすものではないと判断した。

2.7.6.2.2.2.1.1.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性は群間で概ね類似しており、目的とする対象集団を反映するものであった。EGPA の疾患特性は群間で概ね類似しており、治験実施計画書で規定した患者集団を反映していた。

2.7.6.2.2.2.1.1.4 投薬遵守状況

治験薬投与の遵守率は高く、群間で同程度であった。

2.7.6.2.2.2.2 有効性

本項には、52 週間の二重盲検投与期間中に得られた有効性の結果を示す。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の対応する結果を示す（ベンラリズマブ群 vs メポリズマブ群）。

2.7.6.2.2.2.2.1.1 主要評価項目

- Week 36 及び 48 の両方での主要寛解達成割合の差に関して、両側 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（差［95%信頼区間］：1.21%［-14.11%～16.53%］）。

– ベンラリズマブの寛解達成割合（57.1%）は、MIRRA 試験で認められた過去のプラセボの寛解達成割合（2.9%）よりも優れていた（p<0.0001）。

- 補助的寛解の定義を用いた場合、寛解達成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り、MANDARA 試験における有効性の結果の頑健性を裏付けている。
- 主要評価項目について、ベンラリズマブの有効性は、メポリズマブと比較し、事前に規定した複数の部分集団間で概ね一貫していた。

2.7.6.2.2.2.2.2 副次的評価項目

- ベンラリズマブ群の寛解の累計期間は、メポリズマブ群と比較して同程度であった（オッズ比［95%信頼区間］：1.32［0.72～2.40］）。投与開始後 24 週間以内に寛解を達成し、Week 52 まで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（それぞれ 40.0% vs 38.6%）（p = 0.4643）。
- ベンラリズマブ群の最初の EGPA 再燃までの期間は、メポリズマブ群と比較して同程度であり（ハザード比［95%信頼区間］：0.98［0.53～1.82］）、年間再燃率も同程度であった（率比［95%信頼区間］：1.03［0.56～1.90］）。
- 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 を 100%減量できた被験者の割合（それぞれ 41.4% vs 25.7%、名目上の p = 0.0406）は高かった。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 の平均 1 日用量を 50%以上減量できた被験者の割合（それぞれ 84.3% vs 74.3%、名目上の p = 0.1047）は数値的に高く、OCS の平均 1 日用量が 4 mg/日以下及び 7.5 mg/日以下を達成した被験者の割合（4 mg/日以下：68.6%［48 例］vs 70.0%［49 例］、7.5 mg/日以下：90.0%［63 例］vs 88.6%［62 例］）は同程度であった。
- 複合評価項目である臨床的ベネフィットについて、ベンラリズマブ群でいずれかの基準を達成した被験者の割合は高く、両群で同程度（それぞれ 94.3% vs 90.0%）であった。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（それぞれ 61.4% vs 55.7%）。
- Week 52 時点で喘息症状（ACQ-6）の臨床的に意義のある改善は、両群で同程度であった（それぞれ-0.57 vs -0.61）。
- 鼻副鼻腔症状（SNOT-22 及び SSQ）及び健康関連 QoL（SF-36v2、PGI-S、PGIC 及び WPAI-GH）に関する PRO は、ベンラリズマブ群とメポリズマブ群で同様であった。
- 52 週間の二重盲検投与期間中、疾患活動性及び臓器障害に関する測定値（それぞれ BVAS 及び VDI）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。
- 肺活量の測定値（FEV_1 及び FVC）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。

2.7.6.2.2.2.2.3 薬物動態

本項には、二重盲検投与期間中に得られた PK データを示す。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。

- ベンラリズマブの血清中トラフ濃度の幾何平均値は、二重盲検投与期間中の Week 12 までに定常状態に達した。

2.7.6.2.2.2.2.4 薬力学

- 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）で両群に認められ、全ての評価時点において、メポリズマブ群と比較してベンラリズマブ群で低下量が大きかった。
- Week 1 時点で血中好酸球数が 30 cells/μL 以下であった被験者の割合は、メポリズマブ群と比較してベンラリズマブ群で高く（51.5% vs 12.1%）、この差は Week 52 まで維持された。

2.7.6.2.2.2.2.5 免疫原性

本項には、二重盲検投与期にベンラリズマブの投与を受けた被験者を対象に行った免疫原性評価の結果を示す。

- 本試験において、ADA 陽性割合及び発現割合はいずれも 9.0%であり、これらの ADA 反応はいずれも治験薬投与下で誘導された。
- ADA 陽性となった被験者 6 例のうち 3 例で ADA 陽性が持続した。ADA 陽性が持続した被験者のうち 1 例は nAb も陽性であった。
- ベンラリズマブ血清中トラフ濃度の平均値に対する一貫した ADA の影響は認められなかった。
- 血中好酸球除去に対する一貫した ADA の影響は認められなかった。
- ベンラリズマブの有効性に対する ADA の影響は認められなかった。

2.7.6.2.2.2.3 安全性

本項には、二重盲検投与期及び非盲検継続投与期のそれぞれの期間で得られた安全性データを示す。

2.7.6.2.2.2.3.1 二重盲検投与期

2.7.6.2.2.2.3.1.1 曝露状況

治験薬の平均投与期間は、ベンラリズマブ群及びメポリズマブ群で同程度であった（それぞれ 337.0 日及び 330.7 日）。

2.7.6.2.2.2.3.1.2 有害事象

- 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関して、ベンラリズマブ群とメポリズマブ群の間に臨床的に意味のある差は認められなかった。
  - 最もよく見られた有害事象は、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一過性であり、重症度は軽度又は中等度であった。

- 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。
- 重篤な有害事象がベンラリズマブ群で 4 件及びメポリズマブ群で 9 件報告された。重篤な有害事象のうち 1 件は、治験薬に関連すると判断された事象、2 件は治験薬の投与中止に至った事象であり、これら 3 件の事象はメポリズマブ群で認められた。
- 蠕虫感染は報告されなかった。
- 二重盲検投与期間中に合計 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。治験薬に関連すると判断された悪性腫瘍関連の有害事象はなかった。
- 重篤な過敏症関連の有害事象は認められず、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、ベンラリズマブ群（11 例［15.7%］）とメポリズマブ群（12 例［17.1%］）ともに低く、同程度であった。全ての注射部位反応関連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有害事象はなかった。

- 二重盲検投与期間中、臨床検査値、バイタルサイン及び ECG に臨床的に意味のある経時的傾向は認められず、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、両群で低かった。
- ADA 発現は、有害事象全体の発現割合に影響を及ぼさなかった。

2.7.6.2.2.2.3.2 非盲検継続投与期

カットオフ日時点（2023 年 8 月 10 日）で、二重盲検投与期を完了した被験者 136 例のうち 128 例が、非盲検継続投与期へ移行し、ベンラリズマブ 30 mg の投与を開始した。二重盲検投与期でベンラリズマブの投与を受け、非盲検継続投与期で引き続きベンラリズマブ 30 mg の投与を受けている被験者（ベンラリズマブ群）は 66 例、二重盲検投与期でメポリズマブ 300 mg の投与を受け、非盲検継続投与期でベンラリズマブ 30 mg の投与に切り替えた被験者（以下、メポリズマブ／ベンラリズマブ群）は 62 例であった。このため、現在実施中の非盲検継続投与期では、合計 128 例を安全性解析対象集団に含めた。

本項には、これらの被験者から得られた非盲検継続投与期の曝露量及び有害事象データを示す。

2.7.6.2.2.2.3.2.1 曝露状況

非盲検継続投与期の治験薬平均投与期間は、ベンラリズマブ群と比較してメポリズマブ／ベンラリズマブ群でわずかに長かった（それぞれ 418.2 日及び 460.3 日）。

2.7.6.2.2.2.3.2.2 有害事象

非盲検継続投与期は実施中であるが、2023 年 8 月 10 日のカットオフ日までのデータでは、非盲検継続投与期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して一致していた。

- 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て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として肺塞栓症が報告された。本事象は治験薬とは関連しないと判断された。

2.7.6.2.2.3 結論

MANDARA 試験は質の高い臨床試験として実施され、得られたデータは信頼性が高く、以下の結論が得られている。

- 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。
  - 寛解の累計期間、最初の 24 週間及び二重盲検投与期のその後の期間で認められた寛解、並びに再燃率を含め、疾患活動性の管理を評価する副次的評価項目全体で一貫した有効性が認められたことから、主要評価項目で認められたベンラリズマブ投与のベネフィットが裏付けられた。
  - 重要な治療目標である OCS の減量について、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 を 100%減量できた被験者の割合は高く、Week 48 から 52 までに OCS の平均 1 日用量を 50%以上減量できた被験者の割合は数値的に高かった。
- ベンラリズマブの血清中トラフ濃度は Week 12 までに定常状態に達し、Week 1（初回評価）時点で血中好酸球がほぼ完全に除去され、Week 52 まで維持された。
- ベンラリズマブ群の ADA 発現割合（治験薬投与下）は 9.0%（6 例）であった。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。有効性及び安全性に対する ADA の影響は認められなかった。
- 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ず、喘息試験でみられた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。MANDARA 試験で得られた安全性データでは、ベンラリズマブ及びメポリズマブの安全性プロファイルに臨床的に意味のある差は認められなかった。