第 2 部　CTD の概要

一般名：ベンラリズマブ（遺伝子組換え）

版番号：■

2.5　臨床に関する概括評価
ベンラリズマブ（遺伝子組換え）

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

目次

標題ページ 1
目次 2
略語及び専門用語一覧表 5
2.5.1 製品開発の根拠 7
2.5.1.1 序文 7
2.5.1.2 科学的背景 7
2.5.1.2.1 好酸球増多症候群 7
2.5.1.2.1.1 病態生理学と病因 7
2.5.1.2.1.2 有病率 8
2.5.1.2.1.3 臨床症状及び予後 8
2.5.1.2.2 現行の治療法及びアンメットニーズ 9
2.5.1.2.3 ベンラリズマブ 9
2.5.1.2.3.1 作用機序 9
2.5.1.2.3.2 HES 治療でのベンラリズマブの可能性を支持するエビデンス 10
2.5.1.3 臨床開発プログラム 13
2.5.1.3.1 臨床開発プログラムの概要 13
2.5.1.3.2 規制当局のガイダンス及び規制当局との主な相談内容 15
2.5.1.3.3 医薬品の臨床試験の実施に関する基準の遵守 17
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 17
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 17
2.5.3.1 薬物動態 18
2.5.3.1.1 母集団薬物動態解析 18
2.5.3.2 薬力学 18
2.5.3.3 免疫原性 18
2.5.3.4 推奨用法及び用量 19
2.5.4 有効性の概括評価 19
2.5.4.1 重要な試験デザイン特性 19
2.5.4.1.1 試験デザイン 19
2.5.4.1.2 治験実施計画書の改訂 20
2.5.4.1.3 対象被験者集団 21
2.5.4.1.4 評価項目 21
2.5.4.1.5 用法及び用量の設定根拠 22
2.5.4.1.6 統計解析方法 23
2.5.4.2 有効性の結果の評価 24
2.5.4.2.1 試験の実施 24
2.5.4.2.2 対象被験者集団 24
2.5.4.2.3 対象集団でのベンラリズマブの有効性 25
2.5.4.2.4 主要評価項目：最初の HES 悪化／再燃までの期間 27
2.5.4.2.5 重要な副次評価項目 29

2.5.4.2.5.1　HES 悪化／再燃を経験した被験者の割合 29
2.5.4.2.5.2　HES 悪化／再燃数（年間発現率） 29
2.5.4.2.5.3　最初の血液学的再発（絶対血中好酸球数 1,000 cells/μL 以上）までの期間 29
2.5.4.2.5.4　Week 24 での疲労（PROMIS Fatigue Short Form 7a） 30
2.5.4.2.6　その他の副次評価項目 31
2.5.4.2.6.1　コルチコステロイドに関する評価項目 31
2.5.4.2.6.2　生活の質に関する評価項目 32
2.5.4.2.7　青少年被験者での有効性 32
2.5.5　安全性の概括評価 33
2.5.5.1　安全性データの収集及び解析 33
2.5.5.2　安全性の結果の評価 33
2.5.5.2.1　曝露状況 33
2.5.5.2.2　有害事象 33
2.5.5.2.3　その他の安全性情報 36
2.5.5.2.4　部分集団における安全性 36
2.5.5.2.5　安全性の補足データ 36
2.5.5.3　市販後安全性報告 37
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 38
2.5.6.1　HES の病態と治療 38
2.5.6.1.1　疾患又は病態 38
2.5.6.1.2　現在の治療法 38
2.5.6.2　HES 治療でのベンラリズマブ投与のベネフィット 38
2.5.6.3　HES 治療でのベンラリズマブ投与に伴うリスク 40
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価 41
2.5.7　参考文献 44

表目次

表 1　NATRON 試験の概要 14
表 2　NATRON 試験に関する規制当局との主な協議内容（公式及び非公式）の要約 15
表 3　有効性の主要評価項目及び副次評価項目の結果の概要（二重盲検投与期、最大の解析対象集団） 26
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） 34

図目次

図 1　試験デザイン 19
図 2　最初の HES 悪化／再燃までの期間の Kaplan-Meier 曲線（二重盲検投与期、最大の解析対象集団） 27

図 3　全ての部分集団での最初の HES 悪化／再燃までの期間のフォレストプロット（二重盲検投与期、最大の解析対象集団）..... 28
図 4　最初の血液学的再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線（二重盲検投与期、最大の解析対象集団）..... 30
図 5　PROMIS Fatigue SF 7a の標準化された合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均（最大の解析対象集団）..... 31
図 6　HES でのベンラリズマブのベネフィット・リスク評価..... 42

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）
ADCC	Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity（抗体依存性細胞傷害）
AEC	Absolute eosinophil count（絶対好酸球数）
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）
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）
ECP	Eosinophil cationic protein（好酸球カチオンタンパク質）
EDN	Eosinophil-derived neurotoxin（好酸球由来神経毒）
EGPA	Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis（好酸球性多発血管炎性肉芽腫症）
EMA	European Medicines Agency（欧州医薬品庁）
FAS	Full analysis set（最大の解析対象集団）
FcγRIIIa	Low-affinity immunoglobulin gamma Fc region receptor IIIa（免疫グロブリン G の Fcγ 受容体のサブクラスの一つ）
FDA	Food and Drug Administration（米国食品医薬品局）
FIP1L1	FIP1-like-1
HES	Hypereosinophilic syndrome（好酸球増多症候群）
HR	Hazard ratio（ハザード比）
HRQoL	Health related quality of life（健康関連の Quality of Life）
IFNα	Interferon alpha（インターフェロン α）
IL	Interleukin（インターロイキン）
IL-5R	Interleukin 5 receptor（インターロイキン-5 受容体）
LS	Least square（最小二乗）
MCS	Mental component score（精神的健康度サマリースコア）
nAb	Neutralizing antibody（中和抗体）
OCS	Oral corticosteroid（経口コルチコステロイド）
PCS	Physical component score（身体的健康度サマリースコア）
PD	Pharmacodynamic（薬力学）
PDGFRA	Platelet-derived growth factor receptor alpha（血小板由来増殖因子受容体 α）
PGI-C	Patient Global Impression of Change（変化に関する患者の全般的印象度）
PGI-S	Patient Global Impression of Severity（重症度に関する患者の全般的印象度）
PK	Pharmacokinetic（薬物動態）
PPK	Population pharmacokinetic（母集団薬物動態）
PROMIS	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System（患者報告アウトカム測定情報システム）

略語及び専門用語	用語の説明
QoL	Quality of life（生活の質）
Q4W	Every 4 weeks（4 週毎）
Q8W	Every 8 weeks（8 週毎）
SC	Subcutaneous（皮下）
SD	Standard deviation（標準偏差）
SF-36v2	Short Form 36-Item Health Survey Version 2

本概括評価に要約した第 III 相試験（試験番号、呼称、治験総括報告書のモジュール 5 番号）

試験番号	試験名（呼称）	モジュール 5 の場所
D3254C00001	NATRON	Module 5.3.5.1 参照
D3250C00017	SIROCCO	初回（重症喘息）申請資料 Module 5.3.5.1 参照
D3250C00018	CALIMA	初回（重症喘息）申請資料 Module 5.3.5.1 参照
D3250C00020	ZONDA	初回（重症喘息）申請資料 Module 5.3.5.1 参照
D3250C00021	BORA	初回（重症喘息）申請資料 Module 5.3.5.1 参照
D3250C00029	GREGALE	初回（重症喘息）申請資料 Module 5.3.5.2 参照
D3250C00030	AMES	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症申請資料 Module 5.3.3.1 参照
D3253C00001	MANDARA	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症申請資料 Module 5.3.5.1 参照

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　序文

本概括評価は、アストラゼネカが実施した多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照、国際共同第 III 相試験である D3254C00001（NATRON）試験の結果に基づいており、非血液学的な二次的要因が認められない 12 歳以上の好酸球増多症候群（HES）患者の治療におけるベンラリズマブ 30 mg の 4 週毎（Q4W）の皮下（SC）投与での使用を申請する根拠を示す。

ベンラリズマブは、フコースを含まないヒト化モノクローナル抗体（免疫グロブリン G1κ）であり、好酸球及び好塩基球の表面に発現するヒトインターロイキン-5 受容体（IL-5R）α に特異的に結合する。

ベンラリズマブは、好酸球性重症喘息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（FDA）に、2018 年 1 月 8 日に欧州医薬品庁（EMA）により承認された。また、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）に対する治療薬として、2024 年 9 月 17 日に FDA に、2024 年 10 月 24 日に EMA により承認された。好酸球性重症喘息に対するベンラリズマブの承認用法及び用量は、最初の 3 回は 30 mg を Q4W で SC 投与、その後は 30 mg を 8 週毎（Q8W）で SC 投与である。一方、EGPA に対するベンラリズマブの承認用法及び用量は 30 mg を Q4W で SC 投与である。日本でも、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）及び既存治療で効果不十分な EGPA に対して承認を取得しており、日本での承認状況の詳細は概括評価補遺に示す。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で、ベンラリズマブは好酸球性重症喘息の追加維持療法として 80 を超える国で承認されており、EGPA 治療薬として 50 を超える国で承認されている。

2.5.1.2　科学的背景

2.5.1.2.1　好酸球増多症候群

2.5.1.2.1.1　病態生理学と病因

HES は、好酸球増加（少なくとも 2 週間以上の間隔の 2 回の血液検査で絶対好酸球数［AEC］が 1,500 cells/μL を超える、又は組織の病理学的検査によって好酸球増加が確認される）及び好酸球による臓器の障害又は機能不全を伴う希少疾患である。ただし、臓器の障害又は機能不全を引き起こす他の潜在的な要因が除外されていることが条件である（Valent et al 2023）。

好酸球性炎症は HES の病因の重要な要素である。好酸球は、炎症性メディエーター（エイコサノイド、ロイコトリエン、サイトカイン等）及び顆粒タンパク質（好酸球カチオンタンパク質［ECP］、好酸球ペルオキシダーゼ、好酸球由来神経毒［EDN］、主要塩基性タンパク質等）を豊富に産生し、これらが放出されることで組織炎症及び臓器障害が引き起こされる（Roufosse 2018、Valent et al 2012）。

骨髄内における骨髄系前駆細胞からの好酸球分化は、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、インターロイキン 3（IL-3）及びインターロイキン 5（IL-5）の 3 つの造血性サイトカインの作用に依存する。このうち、IL-5 のみが好酸球の分化に特異的であり、好酸球の増殖中に過剰産生されることが知られている（Roufosse 2018、Valent et al 2012）。しかしながら、HES 患者での好酸球増加の根本的なメカニズムは明らかにされていない（Roufosse et al 2025a）。

HES は、臨床症状、臨床検査値及び分子レベルの特徴に基づき、いくつかのサブタイプに分類される。主なサブタイプは、骨髄増殖型、リンパ増殖型及び特発性である（Klion 2015）。

2.5.1.2.1.2　有病率

HES の有病率は米国では 0.36～6.3 例／10 万人（Crane et al 2010）、英国では 0.15～0.89 例／10 万人と推定されている（Requena et al 2021）。欧州連合における有病率のデータはなかった。日本における患者数は、概括評価補遺 2.5.1.2.1 項に示す。HES は主に成人に発症する疾患である。米国の Surveillance, Epidemiology, and End Results の解析では、患者が HES と診断された年齢の中央値は 52.5 歳であり、発症率は 65～74 歳の年齢区分まで徐々に増加する（Crane et al 2010）。小児患者は極めて稀であり、小児を対象とした大規模な研究では、小児の好酸球増加症患者のわずか 0.3%が特発性 HES の基準を満たすことが示された（Cetinkaya et al 2023）。

HES 患者の大部分（90%）は、リンパ増殖型又は特発性である。約 10%の HES 患者は骨髄増殖型であり、これには骨髄障害の臨床的症状を有する患者や特定の遺伝子変異（FIP1-like-1［*FIP1L1*］-血小板由来増殖因子受容体 α［*PDGFRA*］融合等）を有する患者が含まれる（Roufosse et al 2025a、Curtis and Ogbogu 2016）。骨髄増殖型は、ほぼ男性にのみ発生するが、リンパ増殖型及び特発性は男女で均等に発生する（Roufosse et al 2025a、Cheah et al 2014、Ogbogu et al 2009）。

2.5.1.2.1.3　臨床症状及び予後

HES は、病態生理学的背景及び影響を受ける臓器に応じて様々な臨床症状が現れることから、診断が難しい疾患である。HES では、いずれのサブタイプでも臓器障害及び機能不全が起こる可能性がある。

持続的な好酸球増加により、様々な臓器及び組織に関連する臨床症状が現れる。最も一般的に臨床症状が認められる臓器は皮膚であり（患者の 69%で報告［蕁麻疹、血管性浮腫及びそう痒症等］）、次いで呼吸器系（44%［喘息、副鼻腔炎、鼻炎、咳及び胸水等］）、消化器（38%［嘔吐、下痢及び腹痛等］）、神経系（20%［めまい、感覚異常及び失語症等］）及び心臓（20%［うっ血性心不全、心筋症及び心筋炎等］）で臨床症状が多く現れる（Shomali and Gotlib 2022、Ogbogu et al 2009）。また、ほとんどの患者は、全身症状（疲労、発熱、倦怠感、体重減少及び寝汗等）を伴い、これらは HES 患者を衰弱させる可能性がある。HES は、関与する臓器及び組織に応じて重篤な後遺症（好酸球性心筋炎及び線維症、脳血栓塞栓症、脳症、末梢神経障害、動脈及び静脈血栓症、視力障害、皮膚病変、肺浸潤及び線維化、肝疾患、並びに大腸炎等）をもたらすことがある（Roufosse et al 2025a）。

小児の HES の臨床症状並びに影響を受ける臓器及び組織の多様性は、成人と類似している。成人及び小児の HES 患者を対象とした後ろ向き解析では、皮膚疾患、神経系疾患、アレルギー性疾患、リウマチ性疾患及び血液疾患の全体的な発現割合は、成人及び小児でほぼ同程度であったが、消化器症状、全身症状（発熱及び倦怠感等）、血液系疾患（血栓症等）及び腫瘍性疾患（脾腫、リンパ節腫脹及び腫瘍等）の発現割合は、成人と比較して小児で高かった（Williams et al 2016）。

1970 年代半ばの HES の症例研究では、HES 患者の予後は悪く、平均全生存期間は 9 か月、3 年生存率は 12%であった（Chusid et al 1975）。*PDGFRA* 変異の検査及び治療が利用可能になる以前、フランスで行われた 40 例の患者を対象とした研究では、5 年生存率は 80%、15 年生存率は 42%であることが報告された（Lefebvre et al 1989）。HES 患者の生存率は徐々に改善している。これは、HES の早期診断や、心疾患の臨床的及び心エコーによる緊密なモニタリング、さらに心臓合併症に対する治療及び外科的管理の向上によるものである（Roufosse et al 2025b）。フラン

スの 49 例の HES 患者（18%が骨髄増殖型）を対象としたコホート研究では、5 年、10 年及び 15 年の生存率はそれぞれ 100%、87%及び 66%であり、生存期間の中央値は約 17.5 年であると推測された（Crane et al 2010）。一般的に、ステロイド反応性が認められない HES 患者（Klion et al 2003）、心疾患若しくは神経系疾患を有する HES 患者（Weller and Bubley 1994、Khoury et al 2017）又は好酸球数が多い HES 患者（Weller and Bubley 1994）は、予後が悪い傾向にある。

2.5.1.2.2　現行の治療法及びアンメットニーズ

HES 治療の目的は、血液及び組織の好酸球増加の抑制、再燃を含む症状の軽減並びに疾患進行及び臓器障害の予防である（Klion 2015、Shomali and Gotlib 2022、Roufosse et al 2025b）。

現在、活動性症候性 HES 患者の管理は、全身性の経口コルチコステロイド（OCS）による長期的な治療に基づいている（Ogbogu et al 2009）。例外として、*FIP1L1-PDGFRA* 融合チロシンキナーゼ遺伝子転座に関連する骨髄増殖型 HES に対してはイマチニブメシル酸塩が承認され、治療の第一選択薬とされている（Dispenza and Bochner 2018、Curtis and Ogbogu 2016、Khoury et al 2016）。大多数の患者（85%～90%）が OCS に対して初期反応を示すが、その後約 40%の患者が効果不十分により治療を中止し、さらに約 20%の患者が忍容性の問題により治療を中止する（Khoury et al 2018、Ogbogu et al 2009）。OCS の慢性的な使用により、様々な副作用（骨粗鬆症及びそれに伴う骨折、高血圧、糖尿病、眼科的影響、感染症リスク、心血管イベント並びに副腎不全等）が発現することがあり、OCS の減量が試みられる（Buchman 2001）。第二選択薬としてヒドロキシウレア、インターフェロン α（IFNα）、メトトレキサート等の免疫抑制剤（Dispenza and Bochner 2018）が使用されることは多いが、これらも忍容性の問題を伴う。

現在、メポリズマブ 300 mg Q4W は、明確な非血液性な二次要因が認められないコントロール不十分な成人 HES 患者に対して欧米で承認されている唯一の生物学的製剤である（Shomali and Gotlib 2022）。メポリズマブは抗 IL-5 抗体であり、IL-5 に結合することで好酸球細胞表面の IL-5Rα への IL-5 の結合を阻害する。第 III 相試験で、メポリズマブはプラセボと比較して 1 回以上の再燃が認められた患者の割合を低下させ、初回の再燃までの期間、年間再燃率及び疲労の重症度を改善した（Roufosse et al 2020）。しかし、メポリズマブが全ての HES 患者に対して有効性を示すわけではなく、HES の治療において依然として医療上の重要なアンメットニーズが存在する。日本では HES の治療薬としてメポリズマブは承認されていない。日本における現在の治療選択肢と医療上のアンメットニーズは概括評価補遺 2.5.1.2.2 項に示す。

HES の治療は小児及び成人で類似しており、小児には OCS、イマチニブ、ヒドロキシウレア、IFNα、メトトレキサート及び抗 IL-5 抗体（日本未承認）が成人と同様に投与される（Williams et al 2016）。また、成人の HES 患者向けに開発された診断及び治療アルゴリズムは、小児にも適用可能であると考えられる。しかし、これらの薬剤の多くは忍容性に問題があり、小児患者の生活の質（QoL）に影響を及ぼす可能性がある（Ogbogu et al 2009）。したがって、好酸球を標的とする安全で有効な新たな治療法が強く求められる（Bochner et al 2012）。

2.5.1.2.3　ベンラリズマブ

2.5.1.2.3.1　作用機序

ベンラリズマブは、フコースを含まないヒト化抗 IL-5Rα モノクローナル抗体であり、標的細胞上のヒト IL-5Rα に特異的に結合する（Kolbeck et al 2010）。ヒトでは IL-5R は好酸球及び好塩基球の表面に特異的に発現している（Takatsu et al 1994、Toba et al 1999）。ベンラリズマブはフコース残基を有さないため、ナチュナルキラー細胞及びマクロファージの免疫エフェクター細胞上の low-affinity immunoglobulin gamma Fc region receptor IIIa（FcγRIIIa）と強く結合する。

FcγRIIIa に対する親和性が向上することにより、ナチュナルキラー細胞及びマクロファージの動員と活性化が起こり、強化された抗体依存性細胞傷害（ADCC）を通じて好酸球及び好塩基球のアポトーシスが誘導される（Dagher et al 2022、Lommatzsch et al 2020）。ベンラリズマブは、循環血及び組織中の好酸球前駆細胞、好酸球及び IL-5Rα を発現するその他の細胞を標的として、ADCC を引き起こす。これにより、循環血、骨髄及び組織内の好酸球が減少し、好酸球顆粒タンパク質である ECP 及び EDN の血清濃度の低下等が起こり、好酸球性炎症が軽減される（Pham et al 2016）。

ベンラリズマブは、血液、気道、喀痰、消化管及び骨髄内の好酸球を迅速かつ直接的に、ほぼ完全に除去する作用を有する（Jackson and Pavord 2023）。ベンラリズマブは単回投与後 24 時間以内に血液中の好酸球がほぼ完全に除去されることが報告されている（Moran et al 2020、Laviolette et al 2013）。さらに、ベンラリズマブが誘導する ADCC により、血中好塩基球が除去される（Laviolette et al 2013）。

IL-5 又は IL-5Rα を標的とする生物学的製剤（メポリズマブ及びベンラリズマブ等）は、血中好酸球の除去により好酸球性疾患に対する臨床的な有用性を示すことから（Bleecker et al 2016、FitzGerald et al 2016、Wechsler et al 2024、Roufosse et al 2020）、ベンラリズマブを HES の治療に使用することについて、十分な理論的根拠がある。

ベンラリズマブの投与レジメン（30 mg Q4W SC 投与）は、他の治療薬、例えば OCS 等の 1 日 1 回の経口投与、メトトレキサートや IFNα 等の週 1 回の SC 投与、又はメポリズマブの Q4W 時の 3 回の SC 投与（日本未承認）と比較して利点がある。

2.5.1.2.3.2　HES 治療でのベンラリズマブの可能性を支持するエビデンス

HES の治療の主な目標は、血液中の好酸球数を減少させ、浸潤した組織での好酸球性炎症を軽減することにより、再燃（増悪）を含む症状や徴候を抑制し、臓器障害、疾患進行及び死亡を防ぐことである。そのため、ベンラリズマブによって直接的に好酸球を除去するアプローチは、関与する臓器や組織によらず、HES の治療に有益と考えられる。ベンラリズマブによる好酸球除去がもたらすベネフィットの根拠は、好酸球性重症喘息及び EGPA 等の好酸球性疾患に対する有効性、並びに HES 患者を対象とした第 IIa 相 Proof of Concept 試験の良好な結果から得られている。

喘息

ベンラリズマブの直接的な好酸球除去作用は、好酸球性喘息に対して有効である（Bleecker et al 2016、FitzGerald et al 2016）。好酸球性重症喘息患者を対象とした 2 つの第 III 相試験（D3250C00017［SIROCCO］試験及び D3250C00018［CALIMA］試験）では、ベンラリズマブはプラセボと比較して年間喘息増悪率を減少させた。

ベンラリズマブの投与により、好酸球性重症喘息患者で OCS 及びその他の併用治療薬の減量が可能であった。好酸球性重症喘息患者での OCS の維持用量の減量を評価した第 III 相試験（D3250C00020［ZONDA］試験）及び第 IIIb 相試験（D3250C00065［PONENTE］試験）では、ベンラリズマブを投与された患者では、プラセボと比較して OCS をより減量し、喘息をコントロールすることができた（Nair et al 2017、Menzies-Gow et al 2022）。さらに、第 IIIb 相試験（D3250C00045［ANDHI］試験）後に実施した ANDHI in-Practice 試験では、ベンラリズマブの投与により喘息を管理しながら標準治療の併用治療薬の減量を評価した。OCS を投与していない患者では少なくとも 1 つの併用薬を減量させることができ、OCS を投与している患者では、50.5%が OCS の投与を中止した（Louis et al 2023）。第 IV 相非盲検試験（D3250C00072

［SHAMAL］試験）では、試験期間中に 92%の患者が吸入コルチコステロイドを減量して、喘息を管理することができた（Jackson et al 2024）。

EGPA

EGPA に対するベンラリズマブの有効性及び安全性の結果は、MANDARA 試験から得られた。本試験は、多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間、実薬対照、非劣性第 III 相試験であり、一定用量の免疫抑制療法の併用下又は非併用下でステロイド療法を受けている再燃又は難治性 EGPA の成人患者を対象に、ベンラリズマブ 30 mg SC Q4W の有効性及び安全性を、メポリズマブ 300 mg SC Q4W と比較して評価した（Wechsler et al 2024）。

Week 36 及び 48 の両方で主要寛解を達成した被験者の割合（主要評価項目）の差に関して、95%信頼区間（CI）の下限が事前に設定した臨床的非劣性マージン（-25%）を十分に上回っていたことから（差：1.21%、95% CI［-14.11%～16.53%］）、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。

ベンラリズマブの有効性は、副次評価項目の結果によっても支持された。

- 52 週間の二重盲検投与期間中の主要寛解の累計期間及び持続期間は、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（オッズ比 1.32［95% CI：0.72～2.40］）。
- 52 週間の二重盲検投与期間中の最初の再燃までの期間は両群で同程度であり、両群の被験者の 30.0%で再燃が認められた。
- Week 48 から Week 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は、メポリズマブ群（25.7%）と比較してベンラリズマブ群（41.4%）で高かった。
- 臨床的ベネフィットを達成した被験者の割合は、いずれの投与群でも高く、両群で同程度であった（ベンラリズマブ群：94.3%、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%、メポリズマブ群：55.7%）。
- 血中好酸球数のベースラインからの減少が、Week 1 の初回評価時点から Week 52 まで継続して両群で認められた。全評価時点で、メポリズマブ群と比較してベンラリズマブ群で、より大きな減少が認められた（$p < 0.001$）。

詳細は、ベンラリズマブの EGPA 申請資料を参照のこと。

HES

HES でのベンラリズマブの Proof of Concept は、*PDGFRA* 陰性の HES 患者を対象とした医師主導、単一施設、二重盲検、プラセボ対照第 IIa 相試験で確認された（Kuang et al 2019）。20 例の被験者が 1：1 の比でランダム化され、12 週間の二重盲検投与期間中にプラセボ又はベンラリズマブ（30 mg SC Q4W）が投与された。主要評価項目である Week 12 に 50%以上の AEC の減少を示した被験者の割合は、ベンラリズマブ群（9/10 例）でプラセボ群（3/10 例）よりも有意に高かった（$p = 0.02$）。また、Week 12 では、ベンラリズマブ群では骨髄中の好酸球及び血液中の好塩基球が有意に減少した。Week 48 では、ベンラリズマブ群の 14 例のうち 9 例が HES の基礎治療（OCS、IFNα 及びヒドロキシウレア等）を減量することができ、そのうち 7 例は基礎治療を完全に中止し、ベンラリズマブ単剤投与のみで病態が安定していた。好酸球の除去は臨床的改善及び OCS を含む基礎治療の減量と関連しており、これらの改善は、ほとんどの患者で Week 48 まで維持された。非盲検継続投与試験では 14 例の被験者が追跡され、そのうち 10 例が少なくとも 8 年間ベンラリズマブを投与された。全ての被験者で末梢好酸球数は抑制された状態が維持され

た。全体として、長期（5 年超）のベンラリズマブによる治療は HES 患者に対して有効であり、安全性も良好で、重大な副作用は認められなかった（Kuang et al 2025）。

ベンラリズマブの HES に対する適応外使用に関するいくつかの報告が、成人及び小児の両方で公表されている。それらの報告は、ベンラリズマブが HES の治療に有効である可能性を支持する仮説をさらに裏付けるものである。

- HES 治療での生物学的製剤の使用に関する後ろ向き研究（Chen et al 2022）では、15 例（年齢：15～69 歳、特発性：4 例、リンパ増殖型：2 例、EGPA 重複型：6 例、その他重複型：3 例）にベンラリズマブが投与された。このうち 4 例はすでに血液学的寛解状態（AEC が 1,000 cells/μL 未満と定義）にあった。残る 11 例のうち 10 例は、ベンラリズマブ投与後に血液学的寛解に至った。さらに、これらの症例ではステロイドの必要量が平均 80%減少した。症状や臨床的徴候に関しては、肺関連の HES 症状を有するベンラリズマブ投与例 10 例のうち 9 例で、これらの症状又は臨床的徴候の改善が認められた。本研究では、メポリズマブの治療効果が認められなかった 5 例で、ベンラリズマブの治療効果が認められた。
- ベンラリズマブが投与された HES 症例の研究では、19～69 歳の 15 例（特発性：8 例、リンパ増殖型：6 例、サルコイドーシス関連：1 例）に、ベンラリズマブが 30 mg Q4W で投与された。15 例のうち 13 例で初回投与後に好酸球数が 0.05×10^9/L 未満に減少し、4 か月後にステロイドの投与が完全に中止され、臨床的に意味のある症状の改善が認められ、多くが寛解に至った（Aalbers et al 2022）。改善が認められなかった 2 例はいずれも重要な症状として大腸炎を有しており、そのうち 1 例の診断は、続発性好酸球増加を伴う炎症性腸疾患に変更された。また、メポリズマブの治療効果が認められなかった 3 例で、ベンラリズマブの治療効果が認められた。
- HES に対するベンラリズマブの実臨床後ろ向きコホート研究では、31～69 歳の 15 例（特発性：9 例、リンパ増殖型：2 例、活動性：3 例、最終的に骨髄異形成症候群と診断された症例：1 例）に、ベンラリズマブが 30 mg Q4W で投与された。15 例のうち 13 例で初回投与後に好酸球数が 0.6×10^9/L 未満に減少し、10 例で臨床的に意味のある症状の改善が認められ、多くが寛解に至った（Veltman et al 2025）。ステロイドを投与していた 8 例のうち 6 例が 4 か月後にステロイドの投与を完全に中止した。ベンラリズマブの治療効果が認められなかった 3 例のうち、2 例で大腸炎が、1 例で皮膚病変が持続した。また、メポリズマブの治療効果が認められなかった 2 例で、ベンラリズマブの治療効果が認められた一方で、ベンラリズマブの治療効果が認められなかった 1 例でメポリズマブの治療効果が認められた。
- ベンラリズマブの治療効果が認められた 9 歳の特発性 HES 患者の症例報告が公表されている。この患者は以前に高用量のステロイド治療を受けていたが、15 mg/日以下に減量できなかった。本患者は、急性腎障害、不整脈及び心停止を伴う敗血症性ショックを発症し、AEC は 4,470 cells/μL まで増加したが、高用量の静脈内ステロイド及びベンラリズマブが投与された結果、腎機能及び心機能の障害は回復した。報告された時点では、ベンラリズマブ（計 3 回）及び生理学的範囲内の用量のヒドロコルチゾンが投与されており、AEC は検出限界未満であった（Coffey and Chong 2018）。

2.5.1.3　臨床開発プログラム

2.5.1.3.1　臨床開発プログラムの概要

HES の臨床開発プログラムは、HES 患者を対象にベンラリズマブの有効性及び安全性をプラセボと比較して評価した、多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照、国際共同第 III 相試験（D3254C00001［NATRON］）から構成される（表 1）。HES 患者でのベンラリズマブの長期的安全性及び推奨用法（Q4W）は、好酸球性重症喘息患者を対象とした第 III 相試験（D3250C00017［SIROCCO］試験、D3250C00018［CALIMA］試験及び D3250C00021［BORA］試験）及び EGPA 患者を対象とした第 III 相試験（D3253C00001［MANDARA］試験）のデータにより裏付けられている（2.5.5.2.5 項参照）。

表 1　　NATRON 試験の概要

試験番号 （試験名） 治験依頼者名 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
D3254C00001 （NATRON） アストラゼネカ 2019-002039-27 NCT04191304 日本参加	HES 患者を対象とした、ベンラリズマブの 24 週間投与後の有効性及び安全性を評価する多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照、非盲検継続投与期を含む第 III 相試験	二重盲検投与期間での最初の HES 悪化／再燃までの期間に対するベンラリズマブの効果を評価する	最初の HES 悪化／再燃までの期間	ベンラリズマブ 30 mg Q4W SC 投与（67 例） プラセボ Q4W SC 投与（67 例）	*FIP1L1-PDGFRA* 融合チロシンキナーゼ遺伝子転座の検査結果が陰性であり、Visit 1 で投与用量及びレジメンの安定した HES 療法が 4 週間以上継続されており、Visit 1 の AEC が 1,000 cells/μL 以上で、HES 悪化／再燃の徴候又は症状及び／又は HES 悪化／再燃を示唆する臨床検査値異常が Visit 1 で認められる又は Visit 1 前の 12 か月以内に HES 悪化／再燃を 2 回以上経験した既往歴が確認されている、HES と診断された 12 歳以上の男女	プラセボ対照二重盲検投与期：24 週間 非盲検継続投与期（実施中）：ベンラリズマブ投与 1 年以上（成人）又は 2 年以上（青少年）

AEC：絶対好酸球数、FIP1L1：FIP1-like-1、HES：好酸球増多症候群、PDGFRA：血小板由来増殖因子受容体 α、Q4W：4 週毎、SC：皮下

2.5.1.3.2　規制当局のガイダンス及び規制当局との主な相談内容

ベンラリズマブの第 III 相臨床開発プログラムは、FDA 及び EMA Paediatric Committee からの助言、並びに疾患専門家及び患者からのフィードバックに基づいている。NATRON 試験の計画及び実施にあたり、以下のガイドラインを考慮した。

- 欧州医薬品委員会：「Points to Consider on Application with 1. Meta-Analyses; 2. One Pivotal Study（メタアナリシス及び単一ピボタル試験に関する留意事項）」（CPMP 2001）。
- FDA：「Demonstrating Substantial Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products（ヒト用医薬品及び生物学的製剤の有効性の重要なエビデンスの提示）」。このガイドラインは、1 つの主要な試験によって有効性の重要なエビデンスの要件を満たすための指針として使用した（FDA 2019）。

ベンラリズマブの HES の適応申請に関連する規制当局との協議内容の要約を表 2 に示す。

表 2　NATRON 試験に関する規制当局との主な協議内容（公式及び非公式）の要約

実施日	協議の種類	結果の要約
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	[redacted]	• この会議の目的は、[redacted]であった。 ● FDA は、[redacted]と述べた。 ● FDA は、[redacted]した。また、[redacted]に関する推奨を行った。
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	[redacted]	• FDA は、[redacted]を求めた。
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	[redacted]	• アストラゼネカは、[redacted]した。
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	[redacted]	• FDA は、[redacted]を助言した。

実施日	協議の種類	結果の要約
20■年■月■日	■	• FDAは、■を求めた。 • FDAは、■を推奨した。また、■助言した。 • FDAは、■について、■を推奨した。■
20■年■月■日	■	• アストラゼネカは、■、■、並びに■した。 • アストラゼネカは、■、■を示した。 • アストラゼネカは、■、FDAの推奨に従い、■とした。
20■年■月■日	■	• FDAは、■した。 • FDAは、■推奨した。 • FDAは、■しなかった。
20■年■月■日	■	• FDAは、■と主張した。 • FDAは、■を推奨した。 • アストラゼネカは、■同意した。 • FDAは、■した。

■、■、■、FDA：米国食品医薬品局、■、■、■、■

2.5.1.3.3　医薬品の臨床試験の実施に関する基準の遵守

アストラゼネカの手順書、社内品質管理方法及び監査プログラムにより、医薬品規制調和国際会議及び各規制当局が規定する医薬品の臨床試験の実施の基準に従って本臨床試験プログラムを実施したことを保証する。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

ベンラリズマブは生物学的製剤／医療機器のコンビネーション製品であり、主な作用機序を有するのは生物学的製剤の成分である。ベンラリズマブの市販製剤は、SC 投与を目的として安全装置付きプレフィルドシリンジ（APFS）又はオートインジェクター（AI）に充填された単回投与用の 30 mg 無菌溶液である。各 APFS 及び AI は、表示量 1.0 mL 中にベンラリズマブ 30 mg を含有する。ベンラリズマブ製剤はベンラリズマブ 30 mg/mL、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%, w/v）を含む pH6.0 の製剤である。

現在、ベンラリズマブの APFS 及び／又は AI は、日本、米国、欧州連合及びその他の国と地域で重症喘息患者及び EGPA 患者に対して承認されている。

既承認の効能又は効果である重症喘息に関する承認申請の臨床開発プログラムで使用された製剤処方については喘息に関する初回申請資料の生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1 項を参照のこと。ピボタル試験である NATRON 試験で使用された製剤と市販製剤との間で製剤の変更はなかった。NATRON 試験では APFS が使用された。HES の効能又は効果では、各国で承認されているものと同一の 30 mg 製剤（APFS 及び／又は AI）を使用することを提案する。

D3250C00030（AMES）試験の結果から、APFS 又は AI を用いて、ベンラリズマブ 30 mg 固定用量を単回 SC 投与したとき、両製剤の薬物動態（PK）プロファイルは生物学的同等性が示され、安全で忍容性も良好であることが示された（Martin et al 2021）。D3250C00029（GREGALE）試験及び D3250C00031（GRECO）試験の 2 つの第 III 相自己投与試験の結果からは、好酸球性重症喘息患者において、それぞれ APFS 又は AI が機能的で、信頼性があり、操作性が良好であることが示された（Ferguson et al 2018、Ferguson et al 2019）。HES 患者では喘息患者や EGPA 患者と同様に、文章を読み理解する能力や包装を開けて製品を操作するための手先の器用さに関連して正しく規定どおりに注射することに影響を及ぼすような因子は特定されていない。したがって、APFS 及び AI は、喘息患者及び EGPA 患者での使用と同様に、HES 患者での使用が期待される。

血清中ベンラリズマブ濃度の測定、並びにベンラリズマブに対する抗薬物抗体（ADA）及び中和抗体（nAb）反応の評価に使用した分析法を含む生物薬剤学に関する詳細は、生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1 項を参照のこと。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

本概括評価に提示する臨床薬理に関する結果は、NATRON 試験の 24 週間の二重盲検投与期から得られた PK、薬力学（PD）及び免疫原性データに基づいている。PK 評価のデータカットオフ日（2025 年 ■ 月 ■ 日）は、主要解析のデータカットオフ日（2025 年 5 月 7 日）よりも早かった。

2.5.3.1　薬物動態

24 週間の二重盲検投与期に 30 mg Q4W を投与したときの血清中ベンラリズマブトラフ濃度の幾何平均値は、予測された曝露量の範囲内であった。血清中ベンラリズマブトラフ濃度の中央値は Week 16（2,014.2 ng/mL）と Week 24（2,026.3 ng/mL）で概ね同程度であった（NATRON 試験治験総括報告書［CSR］Table 14.2.14）。

詳細は、NATRON 試験 CSR 11.2 項を参照のこと。

2.5.3.1.1　母集団薬物動態解析

HES 患者におけるベンラリズマブの PK 特性を明らかにするために、NATRON 試験を対象とした母集団薬物動態（PPK）解析を実施し、好酸球性重症喘息の臨床開発プログラム時に構築した PPK モデルと比較した。好酸球性重症喘息の臨床開発プログラム時に構築した PPK モデルに関する詳細は、喘息に関する初回申請資料の臨床薬理試験 2.7.2.3.1 項を参照のこと。本モデルでは、成人と青少年の間で PK に差は認められなかった。

PPK モデルから、HES 患者におけるベンラリズマブ（30 mg Q4W 投与）の PK 特性は、好酸球性重症喘息患者（最初の 3 回は 30 mg Q4W、その後は Q8W 投与）と概ね同様であることが示され、HES という疾患自体がベンラリズマブの曝露量の変動要因ではないことが確認された。ベースライン時の体重は全身クリアランス（CL）、中央及び末梢コンパートメントの分布容積に対して有意な共変量であり、ADA は CL の有意な共変量であった。ベンラリズマブの CL の推定値は、HES 被験者では 0.220 L/日（相対標準誤差%：3.85%）であり、重症喘息患者と比較して約 25%低いと予測された。これは HES 患者でのベンラリズマブの投与頻度（Q4W）が多いことに起因している可能性がある。

詳細は、臨床薬理試験 2.7.2.3.1 項を参照のこと。

2.5.3.2　薬力学

末梢血中における好酸球除去は、ベンラリズマブの生物学的活性の重要なマーカーであり、特発性 HES 患者の治療では重要である。NATRON 試験の HES 患者におけるベンラリズマブの PD 作用は、好酸球性重症喘息患者及び EGPA 患者で認められた作用と一致しており、また HES 患者を対象とした第 II 相試験で認められた作用とも一致していた（2.5.1.2.3.2 項参照、Kuang et al 2019）。

血中好酸球の減少は初回評価時点（Week 4）で認められ、24 週間の二重盲検投与期にわたって持続した。本試験では青少年被験者数が少なかったものの、ベンラリズマブ投与による持続的な血中好酸球の減少傾向が同様に認められた（NATRON 試験 CSR Appendix 16.2.8.1）。

詳細は、臨床薬理試験 2.7.2.2.2.2 項を参照のこと。

2.5.3.3　免疫原性

ベンラリズマブ群では、ADA 陽性割合（すなわち、ベースラインを含むいずれかの時点で ADA 陽性を示した被験者の割合）は 11.9%（8/67 例）であり、ADA 発現割合（すなわち、ベンラリズマブ投与によって ADA が発現した被験者の割合）は 10.6%（7/66 例）であった。nAb 発現割合は 3.0%（2/66 例）であった（NATRON 試験 CSR Table 14.2.12.1）。

ADA の影響について正式な評価をするには ADA 発現被験者数が少なかったが、PK 又は PD に対する ADA の一貫した影響を示すエビデンスは認められなかった。また、有効性及び安全性（2.5.5.2.2 項参照）に対する ADA の影響を示すエビデンスも認められなかった。

詳細は、臨床薬理試験 2.7.2.4.1 項及び臨床的安全性 2.7.4.2.1.6 項を参照のこと。

2.5.3.4　推奨用法及び用量

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

特別な患者集団における用量調節は不要である。喘息試験及び EGPA 試験の PPK 解析結果と同様に、HES 患者の PPK 解析において、ベンラリズマブの CL に対して臨床的に重要な影響を及ぼす集団又は特定の内因性／外因性要因は認められなかった。PPK に関する詳細は、臨床薬理試験 2.7.2.3 項を参照のこと。

NATRON 試験での用量選択に関する詳細は、2.5.4.1.5 項に示す。

2.5.4　有効性の概括評価

本項には、NATRON 試験の試験デザインの概要及び HES 被験者でのベンラリズマブの主な有効性データの解析結果を示す。

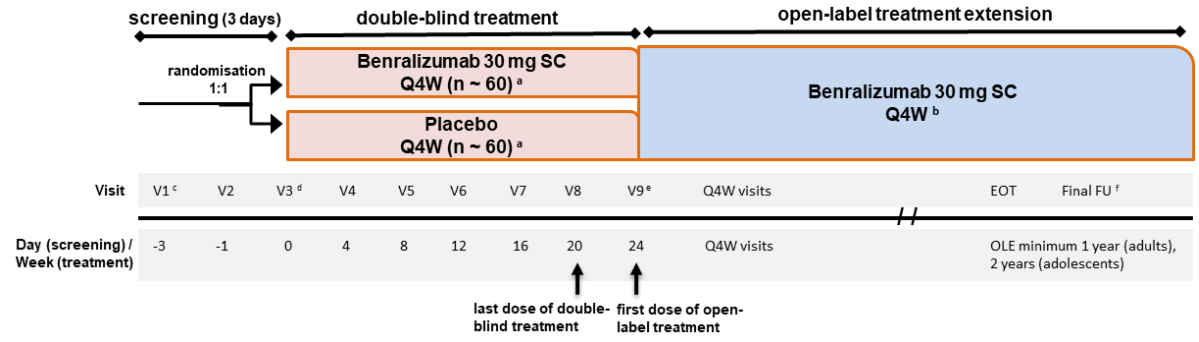
2.5.4.1　重要な試験デザイン特性

2.5.4.1.1　試験デザイン

NATRON 試験は、24 週間のプラセボ対照二重盲検投与期及び非盲検継続投与期（成人では 1 年以上、12 歳以上の青少年では 2 年以上）で構成された（図 1 参照）。本試験の二重盲検投与期はベンラリズマブの有効性及び安全性をプラセボと比較することを目的とし、非盲検継続投与期では全被験者に非盲検下でベンラリズマブを投与し、ベンラリズマブの長期的な有効性、安全性及び忍容性を評価することを目的とした。

主要解析のためのデータベース固定は、24 週間の二重盲検投与期間中に約 38 例で最初の HES の悪化／再燃が認められ、ランダム化された全被験者が 24 週間の二重盲検投与期を完了する機会を得た時点で実施した。

図 1　試験デザイン



AE = Adverse event. AEC = Absolute eosinophil count. DB = Double-blind. DCO = Data cut-off. HES = Hypereosinophilic syndrome. OCS = Oral corticosteroid. OLE = Open-label extension.

a All patients remained on stable background HES medications during screening and throughout the DB period; background medications could be modified if a patient had an HES worsening/flare or an AE thought to be due to background therapy.

b Three months after entering the OLE (Week 36), background HES medication could be adjusted.

c Screening AEC were assessed at Visit 1 in local laboratory; results had to be available the same day. Potentially eligible patients (AEC ≥ 1000 μL) received 2 days of OCS to assess corticosteroid responsiveness (additional test for AECs at Visit 2, defined as an AEC < 1000 cells/μL).

d Visit 2 and Visit 3 (randomisation visit) could be performed the same day, if feasible, given that local laboratory results for corticosteroid responsiveness were obtained and all eligibility criteria confirmed prior to randomisation.

e Primary database lock: The DCO for the primary database lock was planned to occur when approximately 38 patients had their first HES worsening/flare event during the DB period and all randomised patients had the opportunity to be followed up for the 24-week DB treatment period.

f The final database lock will occur after the last patient completes the OLE.

24 週間の二重盲検投与期は、被験者の安全性のモニタリングを実施しつつ、ベンラリズマブ群とプラセボ群の差を検出するために必要な HES 悪化／再燃事象を収集するには十分な期間と考えられた。この考えは、HES 患者を対象に抗 IL-5 モノクローナル抗体であるメポリズマブの安全性及び有効性を評価したランダム化、二重盲検、プラセボ対照、第 III 相試験の結果に基づくものである。この試験では、24 週時点でメポリズマブ群とプラセボ群の間で明確な差が示された（Rothenberg et al 2008）。さらに、この結果はメポリズマブの第 III 相試験でも確認された（Roufosse et al 2020）。

NATRON 試験は、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）パンデミック発生時に実施された。パンデミックが試験に与える影響を最小限に抑えるため、治験実施計画書には緩和戦略を追加した（2.5.4.1.2 項及び 2.5.4.2.1 項参照）。

2.5.4.1.2　治験実施計画書の改訂

NATRON 試験の治験実施計画書は■回改訂された。いずれの改訂も試験の完全性に影響を及ぼさなかった。第■版、第■版、第■版及び第■版の改訂は重要な改訂であった。主な改訂点を以下に要約する。

- 第■版：COVID-19 パンデミック中の試験の中断を最小限に抑え、試験の完全性を維持し、被験者／医療従事者の安全を確保するための対策を追加した。
- 第■版：過去 12 か月間に HES 悪化／再燃を 2 回以上経験した患者は将来 HES 再燃を発現するリスクがあるため、これらの患者の組入れを可能とするために、選択基準 6 を変更した（2.5.4.1.3 項参照）。
- 第■版：主要解析に必要な HES 再燃を経験した被験者を 47 例から約 38 例に変更し、主要解析に必要な被験者数を十分確保した。また、主要解析の実施時期を「ランダム化された全被験者が 24 週間追跡調査された時点」から「HES 再燃の目標例数が達成された時点」とした（2.5.4.1.6 項参照）。
- 第■版：主要解析の実施時期を、二重盲検投与期間中に約 38 例の被験者が最初の HES 悪化／再燃を経験し、ランダム化された全被験者が 24 週間の二重盲検投与期を完了する機会を得た時点に変更した。

詳細は、NATRON 試験 CSR 9.9.1 項を参照のこと。

2.5.4.1.3　対象被験者集団

NATRON 試験の被験者は、成人及び 12 歳以上の青少年で、スクリーニング時に以下の基準を満たす必要があった。

- HES の診断が確定している。
- *FIP1L1-PDGFRA* 融合チロシンキナーゼ遺伝子転座が陰性である。
- HES 悪化／再燃の徴候若しくは症状がある、又は過去 12 か月以内に HES 悪化／再燃を 2 回以上経験している。
- AEC が 1,000 cells/μL 以上である。
- Visit 1 の時点で、安定した HES 基礎療法を 4 週間以上継続している。

生命を脅かす HES 患者は除外され、薬物過敏症、寄生虫感染、ヒト免疫不全ウイルス感染、造血器以外の悪性腫瘍等による非血液学的な続発性 HES 及び *FIP1L1-PDGFRA* キナーゼ陽性の HES 患者も対象外とされた。

2.5.1.2 項に示したように、HES の病因、臨床症状及び治療法は小児と成人で類似しているため、NATRON 試験に組み入れた被験者集団は全ての HES 患者を代表するものと考えられ、その結果は全年齢層に適用可能と考えられる。

試験期間中の被験者集団の変化がもたらす影響

試験期間中に治験実施計画書を改訂し、試験開始時に活動性の HES 再燃がある被験者に加え、過去 12 か月以内に HES 悪化／再燃を 2 回以上経験した被験者の組み入れを可能とした。この変更は FDA からのフィードバックに沿ったものである。過去 12 か月以内に HES 再燃を 2 回以上経験した被験者は、将来的に HES の再燃リスクが高いと考えられている。これは、HES 患者を対象としたメポリズマブの第 III 相試験（Roufosse et al 2020）の最近の知見に基づいており、過去に再燃を経験した患者は活動性の再燃を有する患者と生物学的及び臨床的に類似していることが示されている。したがって、この被験者集団の拡大は、ベンラリズマブ治療の恩恵を受ける可能性がある対象集団を適切に反映している。なお、スクリーニング時の AEC に関する選択基準は、この治験実施計画書改訂では変更されなかった。

2.5.4.1.4　評価項目

有効性の主要評価項目は、二重盲検投与期間中の最初の HES 悪化／再燃までの期間であった。

NATRON 試験での重要な副次評価項目（多重性調整済み）は以下のとおりである。

- 二重盲検投与期間中に HES 悪化／再燃を経験した被験者の割合
- 二重盲検投与期間中の HES 悪化／再燃数（年間発現率）
- 二重盲検投与期間中の最初の血液学的再発（AEC が 1,000 cells/μL 以上）までの期間
- Week 24 の患者報告アウトカム測定情報システム（PROMIS）Fatigue Short Form 7a スコアのベースラインからの変化量

HES 悪化／再燃は、以下のいずれかに該当する場合と定義した。

- 臨床症状の悪化又は検査異常により、2 日以上にわたり OCS（prednisone 又はプレドニゾロン）の投与量が 10 mg/日以上増量／バーストされた（同等用量の他の OCS も許容）。
- 細胞毒性療法及び／又は免疫抑制療法を開始又は増量した。
- 入院が必要になった。

HES 再燃を遅らせる又は防ぐこと及び疲労を改善することは、患者や医師にとって臨床的に重要である。再燃の回数が減少すれば、追加の治療や高用量療法の必要性が低下するためである。最終的には、再燃の抑制により長期的なステロイド使用の影響が軽減され、入院やその他の深刻な合併症の発生を防ぐことが可能となる。

血液学的再発は、中央検査機関の評価に基づき、ランダム化後のいずれかの来院で AEC が 1,000 cells/μL 以上として定義され、有効性評価項目の一つとして設定した。この指標は、疾患の重症度が進行していることを客観的に示す検査値である。AEC のカットオフ値は、OCS を 2 日間投与した後の AEC が 1,000 cells/μL 未満（実施医療機関の検査機関の評価）という選択基準に基づき決定した。AEC が 1,000 cells/μL 以上に増加することは、生理学的な正常値の 10 倍に相当し、HES 患者ではその後の臨床症状を引き起こす要因となる（Lommatzsch et al 2024）。したがって、血液学的再発を遅らせる又は防ぐことは、HES 患者にとって臨床的に重要である。

NATRON 試験では PROMIS Fatigue Short Form 7a を用いて疲労を評価した。HES の症状は多様であるが、多くの患者が疲労を主要な症状として認識しており、それにより QoL や日常生活の活動が著しく低下することが報告されている（Kovacs et al 2020）。PROMIS 測定システム（PROMIS Health Measures）は、身体的、精神的及び社会的な健康を評価する指標であり、一般集団及び慢性疾患を有する患者に適用可能である。米国の HES 患者 15 例を対象とした認知的デブリーフィング研究により、PROMIS Fatigue Short Form 7a がこの患者集団の疲労評価に適していることが確認された（第 5 部 3.5.4 項の PROMIS validation report 参照）。回答項目は患者にとって理解しやすく、疲労の重要な側面を広く網羅し、適切で解釈可能な選択肢となっている。心理測定学的観点からみると、PROMIS T スコアは解釈しやすく、異なる集団や試験間で比較可能である。PROMIS Fatigue Short Form 7a は患者の負担を軽減しつつ、測定の精度を維持する利点がある。アンカーベース解析（重症度に関する患者の全般的印象度［PGI-S］を基準［アンカー］として使用）を開鍵前に実施し、ベースラインからの PROMIS スコアの変化が患者にとって意味のあるものかどうかを検討した。

以上より、主要評価項目及び重要な副次評価項目が、この患者集団における臨床的に意義のある有効性の指標となることを示している。

2.5.4.1.5　用法及び用量の設定根拠

この疾患の希少性を考慮し、HES 患者での正式な用量探索試験の実施は現実的ではないと判断した。臨床開発プログラムでは、ベンラリズマブ 30 mg Q4W SC 投与という単一の投与レジメンを選択した。その根拠は、これまでに明らかにされた PK プロファイル、PD 効果としての血液及び組織での好酸球減少、医師主導第 II 相試験の結果及び広範な安全性データベースに基づいている。

ベンラリズマブの PK 及び PD の特性は詳細に評価されており（Wang et al 2017）、異なる疾患集団間で一貫した PK を示す。重症喘息患者に対して承認されたベンラリズマブの投与レジメンは、最初の 3 回は 30 mg SC Q4W、その後は Q8W である。しかし、HES 患者は喘息患者よりも好酸球負荷が高く、HES の制御には血液中だけでなく組織内の好酸球除去も重要であるため、よ

り高い血清中ベンラリズマブ濃度を保ち、ほぼ完全な好酸球除去を達成するために、投与頻度がより高い 30 mg Q4W を選択した。

HES 患者を対象としたベンラリズマブの 30 mg Q4W 投与レジメンの有効性及び安全性は、医師主導第 II 相試験で評価された（Kuang et al 2019）。この試験は 12 週間のプラセボ対照二重盲検投与期と非盲検継続投与期で構成された。定常状態で血清中ベンラリズマブ濃度を高く保つことは、HES の多様な臨床症状を有する患者において血液中及び組織内の好酸球数を減少させる上で有効であり、安全性プロファイルも許容可能であった。長期追跡調査では、8 例が Q4W 投与から Q8W 投与への変更を試みたが、5 例は症状の悪化や好酸球数の増加により Q4W 投与へ戻された（Kuang et al 2025）。このことから、疾患制御を維持するためには、投与頻度がより高い投与レジメンが必要である可能性が示唆された。

さらに、HES との臨床的な類似性が認められる EGPA の治療に関しては、MANDARA 試験で良好な結果が得られている（Khoury et al 2023）。MANDARA 試験でのベンラリズマブの投与レジメンは 30 mg SC Q4W で、HES 患者の試験と同様であり（Wechsler et al 2024）、HES 患者でほぼ完全に好酸球を除去し、症状制御を維持するための適切な投与レジメンであることが裏付けられている。

青少年喘息患者の PK/PD 関係は成人喘息患者と一貫することが示されている（SIROCCO 試験［Bleecker et al 2016］及び CALIMA 試験［FitzGerald et al 2016］）。PK/PD 関係が疾患集団間で一貫していることも踏まえ、青少年 HES 患者でのベンラリズマブの投与レジメンは成人 HES 患者と同じ 30 mg SC Q4W とした。

2.5.4.1.6　統計解析方法

主要解析のためのデータカットオフは、二重盲検投与期間中に 41 件の悪化／再燃が認められ、ランダム化された全ての被験者が 24 週間の二重盲検投与期を完了する機会を得た時点で実施した。すなわち、ランダム化された全被験者が治験薬の投与を継続しているかどうかにかかわらず、Week 24 の来院を完了するか、Week 24 より前に試験を中止した後に実施した。本概括評価は、この解析に基づいており、データカットオフ日（2025 年 5 月 7 日）までに報告された二重盲検投与期の全てのデータを含めた。

有効性評価項目の解析には、最大の解析対象集団（FAS）（ランダム化され、治験薬の投与を 1 回以上受けた全被験者を含む集団）を用いて 24 週間の二重盲検投与期間中に収集された全てのデータを含め、ランダム化された投与群に従って被験者を解析した。この解析には、治験薬投与の早期中止及び延期の有無、治験実施計画書の遵守状況、並びに基礎治療の変更にかかわらず、全てのデータを含めた（治療方針の estimand アプローチ）。

真の治療効果を反映することを目的として、治験薬を投与されていない被験者を除外した FAS を主要解析対象集団として選択した。ランダム化されたが治験薬を投与されていない被験者を解析から除外することは、ランダムな除外と考えられ、FAS におけるランダム化は維持されていると考えられるため適切であると判断した（NATRON 試験 CSR 10.3 項）。

主要評価項目である最初の HES の悪化／再燃までの期間におけるベンラリズマブ群とプラセボ群間の比較は、地域を層別因子とした層別ログランク検定を用いて解析した。また、投与群及び地域を共変量とする Cox 比例ハザードモデルを適用し、ハザード比（HR）とその 95% CI を推定した。

主要解析では、階層的固定順序検定法を採用し、全体の第 I 種の過誤を 0.05 の水準で強く制御した。主要評価項目及び重要な副次評価項目は、両側有意水準 0.05 で検定した。

副次評価項目に用いた解析モデル、検定階層内の評価項目の順序及び統計手法の詳細は、NATRON 試験 CSR 9.8.1 項を参照のこと。

悪化／再燃数の変更による影響

本試験の実施過程で、主要解析のための開鍵の前に、主要解析に必要な悪化／再燃を経験した被験者数を 47 例から 38 例に変更した。この変更は、HES の有病率が低いことにより被験者を募集することが困難であることを考慮して行われた。変更後の目標例数でも、被験者数の設定根拠に示した想定の下で、統計学的有意性に対する十分な検出力（80%超、当初の 90%から低下）を確保できたため、試験の完全性や結果の妥当性を損なうものではないと判断した。

2.5.4.2　有効性の結果の評価

2.5.4.2.1　試験の実施

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

- 二重盲検投与期間中に試験を中止した被験者数が少なく（ベンラリズマブ群：2 例［3.0%］、プラセボ群：4 例［6.0%］）、欠測データが少なかった。
- 二重盲検投与期間中に治験薬の投与を中止した被験者数が少なかった（ベンラリズマブ群：2 例［3.0%］、プラセボ群：4 例［6.0%］）。
- 治験薬の投与遵守率が高く、投与群間で同程度であった（平均遵守率、ベンラリズマブ群：100%、プラセボ群：98.6%）。
- 治験実施計画書からの重大な逸脱が少なく、投与群間で同程度であった（ベンラリズマブ群：8 例［11.9%］、プラセボ群：10 例［15.2%］）。
- COVID-19 パンデミックが試験の質に意味のある影響は及ぼさず、COVID-19 関連の治験実施計画書からの重大な逸脱や試験の中止はなかった。

NATRON 試験でランダム化された被験者は、ベンラリズマブ群で 67 例、プラセボ群で 67 例であり、プラセボ群の 1 例を除き、治験薬を投与された。大半の被験者（127 例［94.8%］）が 24 週間の二重盲検投与期を完了した（ベンラリズマブ群：65 例［97.0%］、プラセボ群：62 例［92.5%］）。一方、6 例（4.5%）が治験薬の投与を中止した（ベンラリズマブ群：2 例［3.0%］、プラセボ群：4 例［6.0%］）（臨床的有効性 2.7.3.2.1.1 項参照）。

90 例（67.7%）が欧州、21 例（15.8%）が北米、21 例（15.8%）がアジア、1 例（0.8%）がその他の地域で組み入れられた（臨床的有効性 2.7.3.2.1.2 項参照）。疾患の多様性や世界的に共通する治療法を考慮すると、収集されたデータは全ての国又は地域に適用可能であると考えられる。

詳細は、NATRON 試験 CSR 10 項を参照のこと。

2.5.4.2.2　対象被験者集団

人口統計学的及びベースラインの被験者特性は、両群で概ね同様であった。

全体として、被験者の平均年齢は 48.4 歳であり、21 歳超～50 歳以下（49 例［36.8%］）及び 50 歳超～65 歳以下（41 例［30.8%］）の年齢層に多くの被験者が含まれた。12 歳以上 18 歳未満の青少年被験者は 4 例（ベンラリズマブ群：3 名、プラセボ群：1 例）、18 歳以上 21 歳未満の被験者は 12 例（ベンラリズマブ群：6 例、プラセボ群：6 例）であった。被験者の多くは女性（82 例［61.7%］）であった。白人は 87 例（75.7%）、アジア系は 21 例（18.3%）、黒人又はアフリ

カ系アメリカ人は 4 例（3.5%）であり、ヒスパニック又はラテン系は 2 例（1.5%）であった（臨床的有効性 2.7.3.2.1.2 項参照）。

NATRON 試験の対象集団は、HES 患者を代表するものであった。被験者の多くは特発性 HES（100 例［75.2%］）、リンパ球性変異型 HES（16 例［12.0%］）及び単一臓器型 HES（13 例［9.8%］）の HES サブタイプに分類され、HES に関与する主要な原発臓器は肺（54 例［40.6%］）であった。HES の診断からの期間（中央値）は 1.91 年であり、過去 12 か月間の悪化／再燃の回数（中央値）は 2.0 回であった。スクリーニング時の AEC（中央値）は 1,100.0 cells/μL であった（臨床的有効性 2.7.3.2.1.2 項参照）。

ベースライン時に OCS を投与していた被験者の OCS の用量（中央値）は 5.00 mg/日であり、細胞毒性療法又は免疫抑制療法を受けていた被験者は 11 例（8.3%）であった。

詳細は、NATRON 試験 CSR 10.4 項及び 10.5 項を参照のこと。

2.5.4.2.3　対象集団でのベンラリズマブの有効性

事前に規定した階層的固定順序検定法（$p < 0.05$）に従って、主要評価項目及び全ての重要な副次評価項目で統計学的有意性が認められ、これらの評価項目のそれぞれについて 1%水準でも統計学的有意性が認められた。

主要評価項目では、最初の悪化／再燃のリスクがベンラリズマブの投与によりプラセボと比較して 65%低下し、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある有効性が認められた（表 3 参照）。重要な副次評価項目は、HES の悪化／再燃を経験した被験者の割合、HES の悪化／再燃数（年間発現率）、血液学的再発までの期間及び疲労の変化（PROMIS スコアによる評価）であり、ベンラリズマブの有効性は、これらの重要な副次評価項目の結果によっても支持された（表 3 参照）。さらに、コルチコステロイド、細胞毒性療法又は免疫抑制療法の使用及び QoL 等のその他の副次評価項目によっても、ベンラリズマブの有効性は支持された（2.5.4.2.6 項参照）。

表 3　　有効性の主要評価項目及び副次評価項目の結果の概要（二重盲検投与期、最大の解析対象集団）

Variable	Benra (N = 67) Statistics	Placebo (N = 66) Statistics	Comparison between groups			
			Type of estimate	Estimate	95% CI	p-value
Time to first HES worsening/flare	13/67 (19.4)	28/66 (42.4)	Hazard ratio	0.35	(0.18, 0.69)	0.0024
Proportion of patients who experience an HES worsening/flare	15/67 (22.4)	30/66 (45.5)	Odds ratio	0.31	(0.14, 0.69)	0.0033
Number of HES worsenings/flares events (rate/year)	13, 0.41	36, 1.23	Rate ratio	0.34	(0.18, 0.63)	0.0008
Time to first haematologic relapse (AEC ≥ 1000 cells/μL)	5/67 (7.5)	39/66 (59.1)	Hazard ratio	0.08	(0.03, 0.20)	< .0001
Change from baseline in fatigue severity (PROMIS fatigue short form 7a) at Week 24	64, -8.6	59, -3.9	Difference in LS means	-4.72	(-7.64, -1.80)	0.0017

Benra = Benralizumab. CSR = Clinical study report. DB = Double Blind. CI = Confidence interval. HES = Hypereosinophilic syndrome. N = Number of patients in treatment group. n = Number of patients included in analysis.

DB period: starts from the date of randomisation until the earliest date of (date of the first of Benra open label dose, study day 183, date of last contact, and data cut-off date).

For time to event and proportion endpoints, the within group statistics are: n events/n patients in analysis (%). Proportion of patients who experience a HES worsening/flare is defined as the number of patients who have a first HES worsening/flare or withdraw prior to completing the DB period divided by the number of patients in the analysis.

For the number of HES flares endpoint the statistics are: n number of HES worsenings/flares events, annualized flare rate. For the change in fatigue severity endpoint the statistics are: n patients in analysis, LS mean change from baseline.

Source: NATRON CSR Table 14.2.1

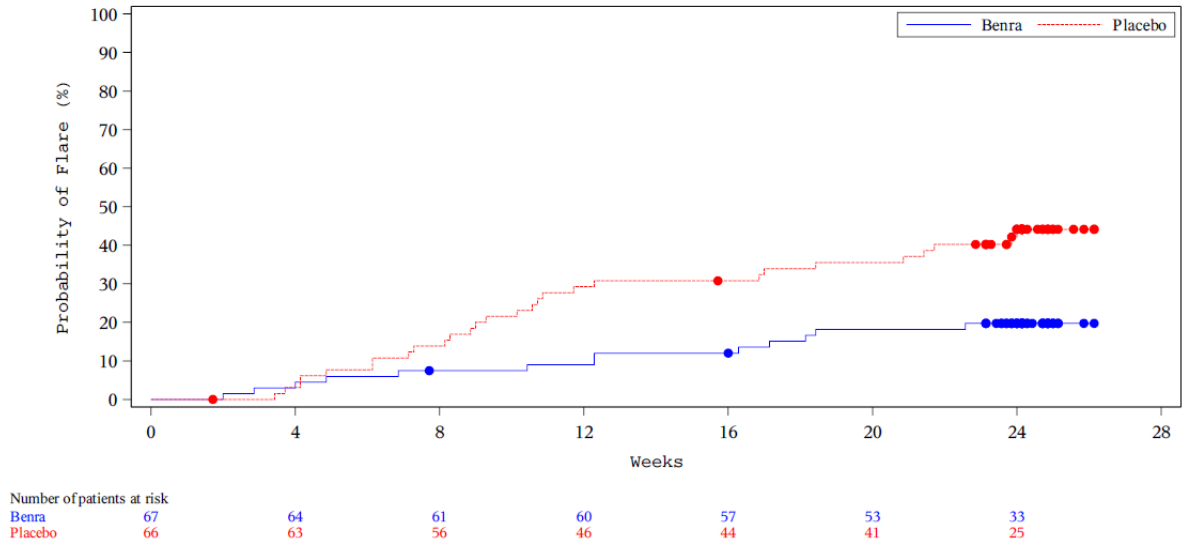
2.5.4.2.4　主要評価項目：最初の HES 悪化／再燃までの期間

主要解析

ベンラリズマブ群では、プラセボ群と比較して最初の HES の悪化／再燃までの期間が延長し（図 2 参照）、ベンラリズマブは最初の HES 悪化／再燃のリスクを 65%低下させた。この低下は統計学的に有意であった（HR［95% CI］：0.35［0.18～0.69］、p = 0.0024）（表 3 参照）。

Kaplan-Meier 曲線では、投与群間で早期に明確な乖離が示された（図 2 参照）。

図 2　最初の HES 悪化／再燃までの期間の Kaplan-Meier 曲線（二重盲検投与期、最大の解析対象集団）



Benra = Benralizumab. CSR = Clinical study report. DB = Double-blind. HES = Hypereosinophilic syndrome.
For patients who do not experience a HES worsening/flare, the time to first HES worsening/flare is right censored at the end of the DB period corresponding to the earliest date of (date of the first of Benra open label dose, study day 183, date of last contact, and data cut-off date).
Source: NATRON CSR Figure 14.2.1.6

感度分析

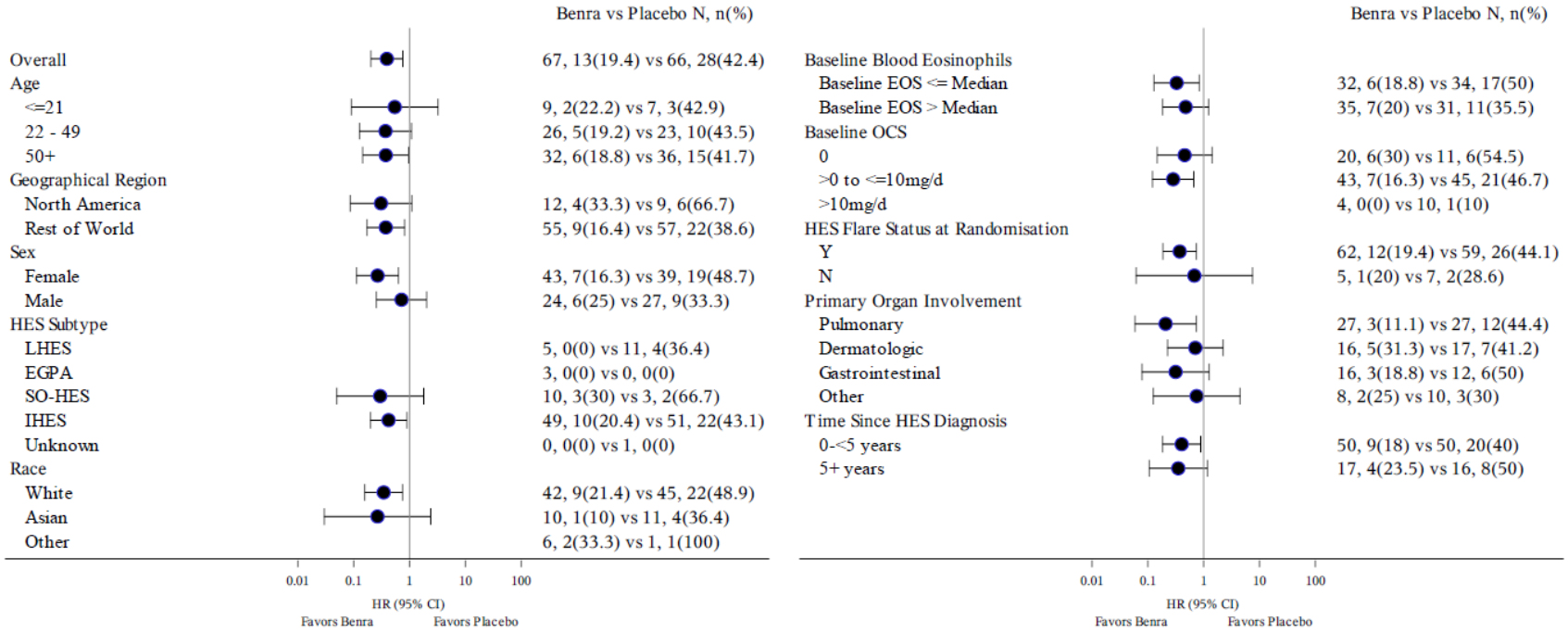
主要評価項目の感度分析を実施し、全身性基礎治療の変更の影響及び二重盲検投与期間中に悪化／再燃を経験せずに試験を中止した被験者の欠測データの影響を検討した。これらの感度分析の結果は、主要解析と一貫していた（NATRON 試験 CSR 11.1.1.1 項）。

部分集団解析

全体集団で認められたプラセボと比較したベンラリズマブの有効性は、事前に規定した全ての部分集団間で一貫して認められた（図 3 参照）。

なお、NATRON 試験は個々の部分集団解析に対して十分な被験者数を設定しておらず、多重性を考慮した補正も行っていない。そのため、各部分集団の被験者及びイベント数が少なく、点推定値の不確実性が高くなり、CI が広くなることを考慮し、部分集団解析の結果の解釈は注意が必要である。

図 3　　全ての部分集団での最初の HES 悪化／再燃までの期間のフォレストプロット（二重盲検投与期、最大の解析対象集団）



Benra = Benralizumab. CSR = Clinical study report. DB = Double-blind. HES = Hypereosinophilic syndrome. n = Number of patients with events. N = Number of patients in subgroup analysis.

The time to first HES worsening/flare is calculated as: start date of first HES worsening - date of randomisation + 1. For patients who do not experience a HES worsening/flare, the time to first HES worsening/flare is right censored the end of the DB period corresponding to the earliest date of (date of the first of Benra open label dose, study day 183, date of last contact, and data cut-off date).

Hazard ratio are not displayed if there are less than 8 total subjects or no event in either treatment group within each subgroup level.

Source: NATRON CSR Figure 14.2.1.8

2.5.4.2.5　重要な副次評価項目

2.5.4.2.5.1　HES 悪化／再燃を経験した被験者の割合

HES 悪化／再燃を経験した被験者の割合は、ベンラリズマブ群（22.4%［15 例］）ではプラセボ群（45.5%［30 例］）と比較して統計学的に有意に低く（Cochran-Mantel-Haenszel 検定の主要解析：p = 0.003）（表 3 参照）、ベンラリズマブ群では HES 悪化／再燃を経験した被験者の割合が相対的に 52%低下した（臨床的有効性 2.7.3.2.2.2.1 項参照）。ただし、この解析では、悪化／再燃を経験せずに試験を中止した被験者を、悪化／再燃を経験したとみなして解析に含めた。

ランダム化された全被験者集団を用いた感度分析の結果は（ベンラリズマブ群：15 例［22.4%］、プラセボ群：31 例［46.3%］、p = 0.003）（NATRON 試験 CSR Table 14.2.2.2）、FAS を用いた結果（表 3 参照）と一貫していた。

HES 悪化／再燃により OCS の増量／バーストを必要とした被験者の割合は、ベンラリズマブ群（12 例［17.9%］）では、プラセボ群（28 例［42.4%］）と比較して低かった（臨床的有効性 2.7.3.2.2.2.1 項参照）。細胞毒性療法又は免疫抑制療法の増量又は新規追加を要する悪化／再燃を経験した被験者は、各群で 1 例認められた。また、入院を要する悪化／再燃を経験した被験者は、プラセボ群で 2 例認められた。

2.5.4.2.5.2　HES 悪化／再燃数（年間発現率）

HES 悪化／再燃数（年間発現率）は、ベンラリズマブ群（0.41）ではプラセボ群（1.23）と比較して統計学的に有意に低下し、ベンラリズマブ群では HES 悪化／再燃の年間発現率が 66%低下した（年間発現率の比［95% CI］：0.34［0.18～0.63］、p < 0.001）（表 3 参照）。

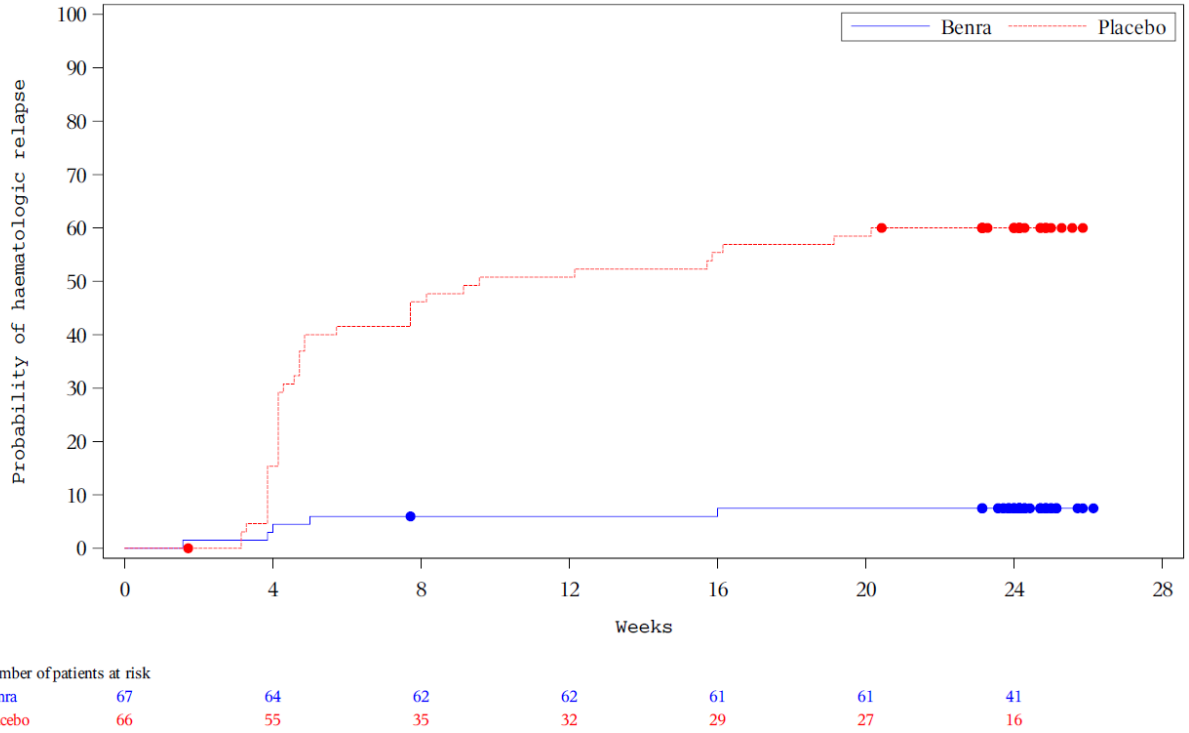
HES 悪化／再燃を経験しなかった被験者の割合は、ベンラリズマブ群（80.6%［54 例］）ではプラセボ群（57.6%［38 例］）よりも高かった。また、1 回の HES 悪化／再燃を経験した被験者の割合は、ベンラリズマブ群（19.4%［13 例］）でプラセボ群（30.3%［20 例］）よりも低かった。ベンラリズマブ群では、プラセボ群とは対照的に、2 回以上の HES 悪化／再燃を経験した被験者はいなかった（臨床的有効性 2.7.3.2.2.2.2 項参照）。

2.5.4.2.5.3　最初の血液学的再発（絶対血中好酸球数 1,000 cells/μL 以上）までの期間

最初の血液学的再発までの期間は、ベンラリズマブ群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意に延長し、ベンラリズマブ群では最初の血液学的再発のリスクが 92%低下した（HR［95% CI］：0.08［0.03～0.20］、p < 0.0001）（表 3 参照）。

Kaplan-Meier 曲線は、投与群間で早期に明確な乖離が認められた（図 4 参照）。

図 4　　最初の血液学的再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線（二重盲検投与期、最大の解析対象集団）



Benra = Benralizumab. CSR = Clinical study report. DB = Double-blind.
For patients who do not experience an haematologic relapse, the time to first haematologic relapse is right censored at the end of the DB period corresponding to the earliest date of (date of the first of Benra open label dose, study day 183, date of last contact, and data cut-off date).
Source: NATRON CSR, Figure 14.2.4.3

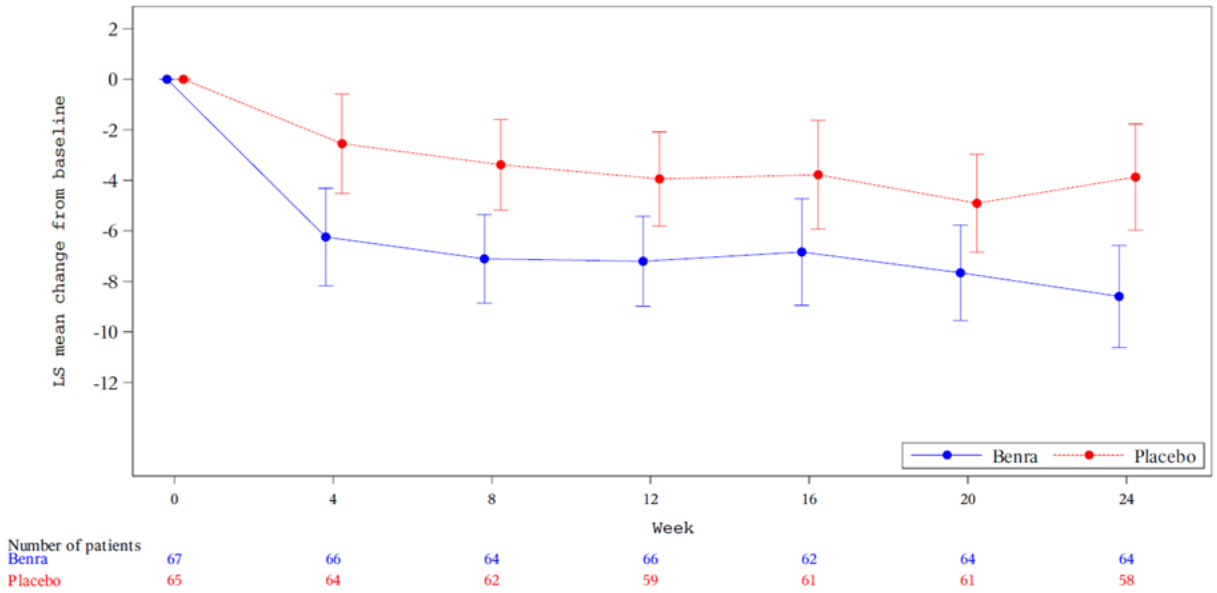
血液学的再発が認められた被験者は、ベンラリズマブ群（6 例［9.0%］）ではプラセボ群（42 例［63.6%］）より少なかった（その他の副次評価項目、臨床的有効性 2.7.3.2.2.2.3 項参照）。なお、血液学的再発を経験することなく試験を中止した被験者は、再発したものとして解析に含めた。

2.5.4.2.5.4　Week 24 での疲労（PROMIS Fatigue Short Form 7a）

PROMIS Fatigue Short Form 7a により Week 24 での疲労を評価した結果、ベンラリズマブ群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。標準化された合計スコアの Week 24 におけるベースラインからの変化量の最小二乗（LS）平均（95% CI）は、ベンラリズマブ群で-8.6（-10.6～-6.6）、プラセボ群で-3.9（-6.0～-1.8）であり、投与群間の LS 平均差（95% CI）は-4.72（-7.6～-1.8、p = 0.0017）であった（表 3 参照）。

ベンラリズマブ群では、プラセボ群と比較してより大きな疲労改善が Week 4（名目上の p = 0.0092）で認められ、Week 24 まで持続した（図 5 参照、及び NATRON 試験 CSR Table 14.2.8.2）。

図 5　PROMIS Fatigue SF 7a の標準化された合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均（最大の解析対象集団）



Benra = Benralizumab. CI = Confidence interval. CSR = Clinical study report. DB = Double blind. LS = Least square. PROMIS = Patient-Reported Outcomes Measurement Information System.
Error bars are 95% CIs.
DB period: starts from the date of randomisation until the earliest date of (date of the first of Benra open label dose, study day 183, date of last contact, and data cut-off date).
Standardized T-score range is from 29.4 to 83.2. A reduction in score indicates an improvement.
Source: NATRON CSR Figure 14.2.8.4

開鍵前に実施したアンカーベース分析で定義された、6 ポイント及び 13 ポイントという被験者にとって意味のある変化量の閾値に着目すると、Week 24 で疲労重症度スコアのベースラインから意味のある低下を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較してベンラリズマブ群で高かった（閾値が 6 ポイントの場合ではベンラリズマブ群：33 例［49.3%］、プラセボ群：22 例［33.3%］、閾値が 13 ポイントの場合ではベンラリズマブ群：21 例［31.3%］、プラセボ群：7 例［10.6%］）。Week 24 での疲労重症度スコアのベースラインからの変化を投与群別に示した累積分布関数プロットは、疲労スコア変化の範囲全体にわたって明確に乖離しており（NATRON 試験 CSR Figure 14.2.8.3）、特に疲労スコアが 6 以上改善した場合に、被験者にとって意味のある治療効果が表れたと考えられた。つまり、認められた疲労重症度スコアの低下は、被験者にとって意味のある改善が得られたことを示している（NATRON 試験 CSR 11.1.2.4 項）。

2.5.4.2.6　その他の副次評価項目

2.5.4.2.6.1　コルチコステロイドに関する評価項目

全身性コルチコステロイドの増量を必要とした被験者の割合を評価した。ベースラインからのコルチコステロイドの増量には、ベースラインで OCS を投与していた被験者での HES 治療を目的とした OCS の増量又は全身性コルチコステロイドの新たな又は追加の使用を含めた。

結果を以下に示す。

- コルチコステロイドの増量を必要とした被験者は、プラセボ群（32 例［48.5%］）よりもベンラリズマブ群（17 例［25.4%］）で少なかった（臨床的有効性 2.7.3.2.2.3.1 項参照）。
- 全身性コルチコステロイドの増量を必要とした回数の平均値（標準偏差［SD］）は、プラセボ群（0.6［0.76］）よりもベンラリズマブ群（0.3［0.58］）で低かった。

基礎治療（全身性コルチコステロイド、細胞毒性療法及び免疫抑制療法を含む）のベースラインからの変化も記録した。基礎治療の増強を必要とした被験者は、プラセボ群（33 例［50.0%］）よりもベンラリズマブ群（18 例［26.9%］）で少なかった。詳細は、NATRON 試験 CSR 11.1.3.3 項を参照のこと。

2.5.4.2.6.2　生活の質に関する評価項目

Short Form 36-Item Health Survey Version 2（SF-36v2）、PGI-S 及び変化に関する患者の全般的印象度（PGI-C）により、健康状態及び健康関連の Quality of Life（HRQoL）を評価した結果、以下の結果が得られた。

- ベンラリズマブ群では、プラセボ群と比較して身体的健康度サマリースコア（PCS）及び精神的健康度サマリースコア（MCS）の改善が Week 12 で認められ（それぞれ、名目上の p = 0.0104 及び 0.0026）、Week 24 まで持続した（それぞれ、名目上の p = 0.0008 及び 0.0852）。
- Week 24 に PCS（3.4 以上の増加）及び MCS（4.6 以上の増加）が改善した被験者の割合は、プラセボ群よりベンラリズマブ群で数値的に高かった。
  - PCS：ベンラリズマブ群で 37 例（55.2%）、プラセボ群で 25 例（37.9%）
  - MCS：ベンラリズマブ群で 30 例（44.8%）、プラセボ群で 20 例（30.3%）
- Week 24 にベンラリズマブ群で多く認められた PGI-S カテゴリは、「症状なし」（17 例［26.6%］）及び「非常に軽度」（17 例［26.6%］）であった。一方、プラセボ群で多く認められた PGI-S カテゴリは、「非常に軽度」（16 例［27.1%］）及び「軽度」（14 例［23.7%］）であった。
- Week 24 に PGI-C カテゴリが「非常に良くなった」であった被験者の割合は、ベンラリズマブ群（27 例［42.2%］）の方がプラセボ群（14 例［24.1%］）よりも高かった。

詳細は、NATRON 試験 CSR 11.1.3.4 項及び 11.1.3.5 項を参照のこと。

2.5.4.2.7　青少年被験者での有効性

NATRON 試験では、青少年被験者はベンラリズマブ群で 3 例、プラセボ群で 1 例であった。このうち、HES 悪化／再燃を経験した被験者は、ベンラリズマブ群で 1 例、プラセボ群で 1 例であった。

18 歳以上 21 歳未満の被験者での有効性データは、若年成人被験者の生理学的特性が青少年被験者と類似していることから、補足的な情報とすることが可能である。21 歳以下の被験者では、ベンラリズマブ群の 9 例中 2 例（22.2%）、プラセボ群の 7 例中 3 例（42.9%）が HES 悪化／再燃を経験した。2.5.4.2.4 項で示した通り、21 歳以下の部分集団における主要評価項目の解析結果は全体集団の結果と一貫していた。

詳細は、NATRON 試験 CSR 11.1.5 項を参照のこと。

2.5.5　安全性の概括評価

青少年を含む HES 被験者にベンラリズマブ 30 mg を Q4W 投与したときの忍容性は良好であり、安全性プロファイルは、ベンラリズマブの既知の安全性プロファイルと一貫していた。新たな副作用は特定されなかった。本項では、HES 被験者におけるベンラリズマブの安全性及び忍容性に関する臨床データの重要な解析結果を示す。

2.5.5.1　安全性データの収集及び解析

HES 被験者におけるベンラリズマブの主要な安全性評価は、NATRON 試験の主要解析に基づいている。主要解析には、24 週間の二重盲検投与期で得られた安全性データ並びに主要解析のためのデータカットオフ日（2025 年 5 月 7 日）までに非盲検継続投与期で得られた曝露状況及び有害事象データを含めた。NATRON 試験から得られた主要な安全性データに基づく結果を 2.5.5.2.1 項～2.5.5.2.4 項に示す。安全性の詳細な結果は、臨床的安全性 2.7.4 項を参照のこと。

ベンラリズマブの安全性及び忍容性は、重症喘息の治療薬としての初回申請資料及び EGPA の治療薬としての申請資料において既に明らかにされており（2.5.5.2.5 項参照）、市販後データ（2.5.5.3 項参照）によって随時補完されている。

2.5.5.2　安全性の結果の評価

2.5.5.2.1　曝露状況

NATRON 試験では二重盲検投与期を最長 24 週間に設定した。二重盲検投与期の治験薬の平均投与期間は、ベンラリズマブ群（140.4 日）及びプラセボ群（138.1 日）で同程度であり、24 週間の二重盲検投与期の被験者の内訳が両群で同様であることと一貫していた。

実施中の非盲検継続投与期のベンラリズマブの平均投与期間は、ベンラリズマブ群で 674.1 日（約 1.85 年）、二重盲検投与期にプラセボ投与を受け、非盲検継続投与期にベンラリズマブ投与を受けた群（以降、プラセボ／ベンラリズマブ群）で 647.9 日（約 1.78 年）であった。

曝露状況の詳細は、臨床的安全性 2.7.4.1.2 項を参照のこと。

2.5.5.2.2　有害事象

HES 被験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。NATRON 試験の結果は、ベンラリズマブの既知の安全性プロファイルと一貫していた。副作用の発現割合は、ベンラリズマブの投与を受けた 16.4%に発現した頭痛を除き、喘息の試験の結果と同程度であった。新たな副作用は認められなかった。

二重盲検投与期

二重盲検投与期間中に有害事象及び重篤な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プラセボ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 4 参照）。治験薬に関連すると判断された有害事象が認められた被験者の割合は、プラセボ群（7.6%［5 例］）と比較して、ベンラリズマブ群（16.4%［11 例］）で高かった。治験薬の投与中止に至った有害事象はベンラリズマブ群の 1 例に認められた。この被験者の転帰は死亡であった。

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）

	Benra (N = 67) (Exp [a] = 30.59)		Placebo (N = 66) (Exp [a] = 29.86)	
AE category	Number (%) of patients [b]	Event rate (per 100 pt years) [c]	Number (%) of patients [b]	Event rate (per 100 pt years) [c]
Any AE	43 (64.2)	140.58	44 (66.7)	147.35
Any AE with outcome = death	1 (1.5)	3.27	0	0
Any possibly related AE	11 (16.4)	35.96	5 (7.6)	16.74
Any SAE (including events with outcome = death)	5 (7.5)	16.35	5 (7.6)	16.74
Any AE leading to discontinuation of IP	1 (1.5)	3.27	0	0

AE = Adverse event. Benra = Benralizumab. CSR = clinical study report. DB = Double blind.
IP = Investigational Product. IPD = Investigational Product Discontinuation. OLE = Open label extension.
N = Number of patients in treatment group for the DB study period. SAE = serious adverse event.

On-study DB period is defined as AE started date on or after day of first DB IP dose up to the day prior first OLE IP inclusive for patients who roll over to the OLE, or up the scheduled IPD visit for patients who do not roll over to the OLE, or last contact date for patients who exit the study, or data cut-off date.

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

a Exp=Total on-study period (years) across all patients.

b Number (%) of patients with AEs. Patients with multiple events in the same category and study period are counted only once in that category and study period. Patients with events in more than 1 category in a study period are counted once in each of those categories for that study period.

c The rate of AEs per person-years at risk is calculated as (number of patients reporting the AE)/(total treatment exposure with patients at risk of AE).

Source: NATRON CSR Table 14.3.2.1.1

- 24 週間の二重盲検投与期間中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%以上）の大部分では、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。頭痛はプラセボ群（7.6%）と比較してベンラリズマブ群（16.4%）で多く認められたものの（臨床的安全性 2.7.4.2.1.1.1 項参照）、ベンラリズマブの既知の副作用であり、現在の添付文書に記載されている。
- 24 週間の二重盲検投与期間中の有害事象の大部分は治験薬に関連しないと判断された。二重盲検投与期における治験薬に関連すると判断された有害事象の発現割合は、プラセボ群（7.6%）と比較してベンラリズマブ群（16.4%）で高かった（NATRON 試験 CSR Table 14.3.2.6）。しかし、いくつかの治験薬に関連すると判断された有害事象は、ベンラリズマブの既知の副作用であり、現在の添付文書に記載されている。
- 24 週間の二重盲検投与期間中の有害事象の大部分は軽度又は中等度であった（NATRON 試験 CSR Table 14.3.2.5）。
- ベンラリズマブ群の 1 例が 24 週間の二重盲検投与期間中に死亡した。本事象（敗血症）は治験薬に関連しないと判断された（概括評価補遺 2.5.5.2.5 項、及び臨床的安全性 2.7.4.2.1.2 項参照）。

- 24 週間の二重盲検投与期における重篤な有害事象（死亡に至った事象を含む）の発現割合及び 100 人年あたりの発現率に、ベンラリズマブ群とプラセボ群の間で臨床的に意味のある差は認められなかった。24 週間の二重盲検投与期における重篤な有害事象の発現率は、ベンラリズマブ群で 16.35、プラセボ群で 16.74 であった。全ての重篤な有害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（臨床的安全性 2.7.4.2.1.3 項参照）。
- 注目すべき有害事象の結果は以下のとおりであった（臨床的安全性 2.7.4.2.1.5.1 項参照）。
  - 悪性腫瘍：24 週間の二重盲検投与期間中に 1 件の重篤な悪性腫瘍関連の有害事象（慢性好酸球性白血病）がベンラリズマブ群で認められた。本事象は治験薬に関連しないと判断された。
  - 蠕虫感染症：二重盲検投与期間中に蠕虫感染症関連の有害事象は認められなかった。
  - 過敏症：過敏症関連の有害事象は、ベンラリズマブ群で 10 例（14.9%）、プラセボ群で 4 例（6.1%）に認められた。最もよく見られた（2 例以上に発現した）過敏症関連の有害事象は、発疹（ベンラリズマブ群で 3 例［4.5%］、プラセボ群で 0 例）、アレルギー性鼻炎（ベンラリズマブ群で 3 例［4.5%］、プラセボ群で 1 例［1.5%］）、蕁麻疹（ベンラリズマブ群で 2 例［3.0%］、プラセボ群で 0 例）であった。ベンラリズマブ群で 1 件の重篤な過敏症関連の有害事象が認められた。二重盲検投与期間中にアナフィラキシー又はアナフィラキシー反応は認められなかった。
  - 注射部位反応：注射部位反応関連の有害事象は、ベンラリズマブ群で 3 例（4.5%）に認められ、プラセボ群では認められなかった。全ての注射部位反応関連の有害事象は非重篤であり、軽度で、一過性であった。二重盲検投与期間中に治験薬の中止に至った事象は認められなかった。

詳細は臨床的安全性 2.7.4.2.1 項を参照のこと。

非盲検継続投与期

データカットオフ日（2025 年 5 月 7 日）時点で、実施中の非盲検継続投与期におけるベンラリズマブの安全性プロファイルは、二重盲検投与期の安全性プロファイルと概ね一貫していた。新たな安全性所見は認められなかった。

- 100 人年あたりの有害事象の発現率は、24 週間の二重盲検投与期（ベンラリズマブ群：140.58）と比較して、非盲検継続投与期（ベンラリズマブ群：43.14、プラセボ／ベンラリズマブ群：47.51）で低かった（臨床的安全性 2.7.4.2.1.1 項参照）。
- 非盲検継続投与期において死亡に至った有害事象は認められなかった（臨床的安全性 2.7.4.2.1.2 項参照）。
- 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は、24 週間の二重盲検投与期（ベンラリズマブ群：16.35）と比較して、非盲検継続投与期（ベンラリズマブ群：8.95、プラセボ／ベンラリズマブ群：8.96）で低かった（臨床的安全性 2.7.4.2.1.3 項参照）。ほとんどの重篤な有害事象は治験薬に関連しないと判断された。
- 注目すべき有害事象の結果は以下のとおりであった（臨床的安全性 2.7.4.2.1.5.1 項参照）。
  - 悪性腫瘍：非盲検継続投与期においてベンラリズマブ群の 2 例（3.1%）が非重篤な悪性腫瘍関連の有害事象（T 細胞性リンパ腫及び前立腺癌）を発現した。このうち、T 細胞

性リンパ腫は治験薬の投与中止に至った。また、プラセボ／ベンラリズマブ群の 1 例（1.6%）が重篤な悪性腫瘍関連の有害事象（膵癌）を発現した。

- 蠕虫感染症：非盲検継続投与期において蠕虫感染症関連の有害事象はベンラリズマブ群の 1 例（1.5%）に 3 件（蟯虫症）認められ、このうち 1 件は重篤と判断された。
- 過敏症：非盲検継続投与期において過敏症関連の有害事象は 25 例に認められ、このうち 2 例は重篤であった。
- 注射部位反応：非盲検継続投与期に注射部位反応関連の有害事象は認められなかった。

詳細は、臨床的安全性 2.7.4.2.1 項を参照のこと。

2.5.5.2.3 その他の安全性情報

二重盲検投与期の臨床検査値及びバイタルサインの結果を以下に示す。

ベンラリズマブの効果として認められている好酸球の除去及び好塩基球の低下を除き、二重盲検投与期間中の臨床検査値には臨床的に意味のある傾向は認められなかった。臨床検査値に関連する有害事象を発現した被験者の割合は両群で低く、同程度であった。

二重盲検投与期では、バイタルサインに臨床的に意味のある経時的な傾向は認められず、投与群間で顕著な差は認められなかった。

臨床検査値及びバイタルサインの詳細は、それぞれ NATRON 試験 CSR 12.4 項及び 12.5 項を参照のこと。

2.5.5.2.4 部分集団における安全性

二重盲検投与期間中、年齢（21 歳未満を含む）、性別、人種又は地域別の部分集団における有害事象に関して、ベンラリズマブによる臨床的に意味のある傾向や安全性の懸念は認められなかった。

NATRON 試験では、12 歳以上 18 歳未満の 3 例の青少年被験者及び 18 歳以上 21 歳未満の 6 例の被験者がベンラリズマブの投与を受けた。ベンラリズマブの投与を受けた青少年被験者及び 21 歳未満の被験者から新たな副作用は特定されなかった。

各部分集団における安全性の詳細は、臨床的安全性 2.7.4.5 項を参照のこと。

部分集団別の安全性解析は、NATRON 試験の限られた被験者数の結果に基づいているが、喘息患者及び EGPA 患者を対象とした試験（2.5.5.2.5 項参照）並びに市販後の使用経験（2.5.5.3 項参照）から得られた大規模な安全性データセットの解析によって裏付けられている。

2.5.5.2.5 安全性の補足データ

HES 被験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 NATRON 試験で収集された安全性データによって裏付けられている（2.5.5.2.2 項～2.5.5.2.4 項参照）。また、喘息患者を対象とした長期投与ピボタル試験である D3250C00017（SIROCCO）試験、D3250C00018（CALIMA）試験及び D3250C00021（BORA）試験、並びに HES に類似する疾患である EGPA 患者を対象とした 52 週間の第 III 相試験である D3253C00001（MANDARA）試験から得られたデータにより、Q4W 投与レジメンに関するベンラリズマブの安全性プロファイルが支持されている。

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験は、喘息増悪歴を有する好酸球性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 投与レジメン（Q8W 投与レジメン：最初の 3 回は Q4W、その後は Q8W 投与）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、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（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（822 例）のデータが得られた。これらの結果から、Q4W 及び Q8W の両投与レジメンの忍容性は良好であることが示された。試験期間中、最もよく見られた副作用は、頭痛、咽頭炎、発熱、注射部位反応及び過敏症反応であり、いずれも 1%以上 10%未満の割合で認められた。

BORA 試験の結果も、ベンラリズマブ 30 mg の Q4W 及び Q8W 投与レジメンの一貫した安全性プロファイルを裏付けている。BORA 試験は、先行試験である SIROCCO 試験及び CALIMA 試験を完了した被験者を対象とした 56 週間の盲検、ランダム化、並行群間、継続投与試験であった。BORA 試験の Q4W コホートに 783 例、Q8W コホートに 793 例が組み入れられた。この長期追跡期間中の 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。

EGPA 及び HES は多臓器疾患の好酸球増加症であり、共通する症状を示すため、MANDARA 試験の結果は、HES 患者におけるベンラリズマブ 30 mg の Q4W 投与レジメンの一貫した安全性プロファイルをさらに裏付けた（Khoury et al 2023）。MANDARA 試験は、再燃又は難治性 EGPA 患者を対象とした 52 週間の二重盲検、ランダム化、実薬対照、並行群間試験であった。70 例がベンラリズマブ 30 mg の Q4W 投与レジメンにランダムに割り付けられた。52 週間の二重盲検投与期の安全性プロファイルは、喘息患者を対象とした先行試験と一貫していた。副作用の発現割合は、NATRON 試験と同様に、頭痛を除き喘息患者での結果と同程度であった。頭痛の発現割合は、EGPA 患者では 17%、喘息患者では 8%であった。新たな副作用は特定されなかった。

2.5.5.3　市販後安全性報告

20■ 年 ■ 月 ■ 日時点で、ベンラリズマブは好酸球性重症喘息の追加療法として 80 を超える国で承認されており、50 を超える国で EGPA の追加療法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、定期的に規制当局に提供する定期的安全性最新報告に示す。2017 年の上市以降、20■ 年 ■ 月 ■ 日までのベンラリズマブの全世界における市販後の累積曝露は、452,918 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。アストラゼネカは、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を用い、ベンラリズマブの安全性監視活動を継続的に実施している。

全体として、市販後情報源から得られた有害事象は、全ての適応症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。最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告の報告期間（20■ 年 ■ 月 ■ 日～20■ 年 ■ 月 ■ 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や副作用は特定されなかった。したがって、ベンラリズマブの安全性参照情報に対する変更や提案は行われなかった。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

ベンラリズマブについて、成人及び 12 歳以上の小児の HES の効能追加を申請する。

HES でのベンラリズマブのベネフィット・リスク評価は、適切かつ十分に管理された第 III 相試験（NATRON 試験）の 1 試験に基づいている。1 試験の結果に基づいて評価することは希少疾患を対象とした医薬品開発では一般的である（2.5.1.3.2 項参照）。NATRON 試験のデータは、喘息や EGPA を含むベンラリズマブの他の適応症に関する広範な臨床データベースに追加される。

NATRON 試験の結果は、HES を対象としたベンラリズマブの医師主導第 II 相試験（Kuang et al 2019）の結果と一貫していた。

2.5.6.1　HES の病態と治療

2.5.6.1.1　疾患又は病態

HES は、好酸球増加とそれに伴う好酸球介在性の臓器の障害又は機能不全を伴う希少疾患であり、臓器の障害や機能不全を引き起こす他の要因が除外されている場合に HES と診断される。HES の臨床症状は多様であり、持続的な好酸球増加の影響を受ける臓器系はいずれも障害を受ける可能性があり、患者を衰弱させ重篤な後遺症や死亡につながることもある。HES 治療の目的は、血液及び組織内の好酸球数の低減、再燃を含む症状の軽減、疾患の進行や臓器障害の予防である。

HES の疾患の詳細は 2.5.1.2.1 項に示す。

2.5.6.1.2　現在の治療法

現在、HES 治療の第一選択薬はコルチコステロイド、第二選択薬は免疫抑制剤であるが、これらの治療法は長期的には有効性が十分ではなく、高い毒性や低い忍容性が問題となり、患者の QoL に影響を及ぼすことがある。現在、メポリズマブ 300 mg Q4W は、明確な非血液性二次要因がないコントロール不十分な成人 HES 患者に対して欧米で承認されている唯一の生物学的製剤である。しかし、メポリズマブが全ての患者に対して有効性を示すわけではなく、依然として医療上の重要なアンメットニーズが存在する。日本では HES の治療薬としてメポリズマブは承認されていない。

HES の現行の治療法及び医療上のアンメットニーズの詳細は 2.5.1.2.2 項に、HES 治療でのベンラリズマブの開発の根拠は 2.5.1.2.3 項に示す。日本における現在の治療選択肢と医療上のアンメットニーズは概括評価補遺 2.5.1.2.2 項に示す。

2.5.6.2　HES 治療でのベンラリズマブ投与のベネフィット

ベンラリズマブのベネフィットは、NATRON 試験の 24 週間の二重盲検投与期のデータに基づいて評価した。ベンラリズマブは、NATRON 試験で成人及び青少年の HES に対して臨床的に意味のあるベネフィットを示した。

ベンラリズマブはプラセボと比較して有意に HES 悪化／再燃の発現までの期間を延長させ、発現リスクを低減する

ベンラリズマブは、プラセボと比較して初回の HES 悪化／再燃までの期間を延長させ、臨床的に意味のあるリスク低減（65%）をもたらした。早期からベンラリズマブの有効性が認められ、その治療効果はプラセボと比較して明確であった。さらに、全体集団でのベンラリズマブの

有効性は、人口統計学的及びその他のベースライン特性に基づく全ての事前に規定した部分集団（年齢［21 歳未満］を含む）で一貫していた。

ベンラリズマブは、プラセボと比較して HES 悪化／再燃を経験した又は試験を中止した割合を 52%低下させた（ベンラリズマブ群：22.4%、プラセボ群：45.5%）。逆に、HES 悪化／再燃を経験しなかった割合は、プラセボ群（57.6%）よりもベンラリズマブ群（80.6%）で高かった。

HES 悪化／再燃の発現割合の低減と一貫して、ベンラリズマブは年間発現率でも 66%の低下をもたらした。

ベンラリズマブは血液学的再発のリスクを低減し、再発までの期間を延長させる

ベンラリズマブは、初回の血液学的再発までの期間を延長させるとともに、プラセボと比較して血液学的再発のリスクを 92%低減した。リスク低減及び血液学的再発までの期間延長と一貫して、血液学的再発を経験又は試験を中止した被験者の割合は、プラセボ群（63.6%）よりもベンラリズマブ群（9.0%）で低かった。

ベンラリズマブはプラセボと比較して Week 24 で疲労に関して臨床的に意味のある改善を示す

PROMIS Fatigue Short Form 7a により Week 24 での疲労を評価した結果、ベンラリズマブ群ではプラセボ群と比較して臨床的に意味のある改善が認められた。プラセボ群と比較したときのベンラリズマブによる疲労改善は、Week 4 で確認され、二重盲検投与期の 24 週間を通じて持続した。被験者による改善の実感を取り入れたアンカーベース解析の結果により、ベンラリズマブ群で認められた疲労改善は、被験者にとって意味のある改善であると考えられた。

ベンラリズマブは 24 週間の試験期間を通じて、プラセボと比較してコルチコステロイドを含む基礎治療増強の必要性を抑制する

全身性コルチコステロイドの増量を必要とした被験者の割合は、プラセボ群（48.5%）よりもベンラリズマブ群（25.4%）で低く、増量を必要とした回数の平均値（SD）は、プラセボ群（0.6［0.76］回）よりもベンラリズマブ群（0.3［0.58］回）で低かった。

24 週間の二重盲検投与期中に HES 悪化／再燃により OCS の増量／バーストを必要とした被験者の割合は、プラセボ群（42.4%）よりもベンラリズマブ群（17.9%）で低かった。

また、基礎治療（全身性コルチコステロイド、細胞毒性療法及び免疫抑制療法を含む）のベースラインからの変化の結果から、基礎治療の増強を必要とした被験者は、プラセボ群（50.0%）よりもベンラリズマブ群（26.9%）で少なかった。

ベンラリズマブはプラセボと比較して血中好酸球数を著しく低下させる

ベンラリズマブは、最初の評価時点（Week 4）で血中好酸球数を低下させた。血中好酸球数の低下は、24 週間の二重盲検投与期を通じて持続した。

ベンラリズマブは HES 症状を改善し、月 1 回の投与で HRQoL を向上させた

NATRON 試験では HES の疾患の状況、影響及び負担の改善も評価した。SF-36v2、PGI-C 及び PGI-S によって示されるように、ベンラリズマブ群では HRQoL が向上した。さらに、ベンラリズマブの Q4W 投与レジメンは、現在の標準治療（OCS、免疫抑制剤及びその他の生物学的製剤を含む）と比較して、疾患負担の軽減や治療の遵守率向上に寄与する可能性がある。

ベンラリズマブは 12 歳以上の青少年患者にもベネフィットをもたらす

ベンラリズマブの投与を受けた 3 例の青少年被験者のうち、1 例が HES 悪化／再燃を経験した。また、プラセボ群の青少年被験者は 1 例で、この被験者は HES 悪化／再燃を経験した。

初回の HES 悪化／再燃までの期間に関する事前に規定した部分集団解析では、21 歳以下の被験者集団で認められたベンラリズマブの臨床的に意味のある有効性は、全体集団の結果と一貫していた（図 3）。また、18 歳以上 21 歳未満の被験者データは、若年成人が青少年と生理学的に類似していることから、補足的なデータと考えられる。HES の原因、臨床症状及び治療法は小児と成人で類似しているため（2.5.1.2 項参照）、全体集団でのベネフィットは青少年被験者にも適用可能と考えられる。

以上より、NATRON 試験から得られた全体的なエビデンスから、成人及び青少年の HES 患者において、ベンラリズマブは、統計学的に説得力があり臨床的に意味のあるベネフィットを示した。

2.5.6.3　HES 治療でのベンラリズマブ投与に伴うリスク

安全性は、NATRON 試験の 24 週間の二重盲検投与期のデータ及び非盲検継続投与期の利用可能な有害事象データに基づいて評価した。データカットオフ時点で、126 例の被験者が非盲検継続投与期に移行しており、最大で 4.3 年にわたるベンラリズマブの曝露を含むこれらの被験者の有害事象データを評価した。

NATRON 試験において、ベンラリズマブ 30 mg Q4W は青少年被験者を含む HES 被験者で良好な忍容性を示し、この結果は重症喘息や EGPA という既承認適応症での既知の安全性プロファイルと一貫していた。副作用の発現割合は、頭痛を除き、喘息での報告と同様であった。ベンラリズマブの投与を受けた被験者で頭痛の副作用は 16.4%に認められた。ベンラリズマブの新たな副作用は特定されなかった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で、市販後の累積曝露は 452,918 人年と推定されている（2.5.5.3 項参照）。

ベンラリズマブの確立された安全性プロファイルを考慮し、過去の喘息患者での試験及び市販後の使用経験に基づいて、HES 患者のベンラリズマブのベネフィット・リスク評価では、以下の主要なリスクについて検討した。

- 重篤な過敏症反応（特定されたリスク）
- 悪性腫瘍（潜在的なリスク）

過敏症反応及びアナフィラキシー反応は、タンパク質を含む輸液・注射療法で一般的に知られている副作用であり、ベンラリズマブの添付文書を用いた通常のリスク最小化活動により、適切に管理することが可能である。ベンラリズマブの添付文書には、過敏症反応のリスクに関する具体的な注意喚起が記載されている。しかしながら、このリスクの性質及び重症度を踏まえると、HES 治療でのベンラリズマブのベネフィット・リスク評価を検討する上で、重篤な過敏症反応のリスクを考慮する必要がある。NATRON 試験で認められた重篤な過敏症反応は、24 週間の二重盲検投与期ではベンラリズマブ群の 1 件（プラセボ群の発現はなし）、非盲検継続投与期では 2 件であり、重篤な過敏症反応の発現割合は低かった。二重盲検投与期にアナフィラキシー反応は認められなかった。また、重篤な過敏症反応により治験薬の投与を中止した被験者もいなかった。以上より、NATRON 試験における重篤な過敏症反応の発現割合は、個々の被験者又は被験者集団のいずれにおいても臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

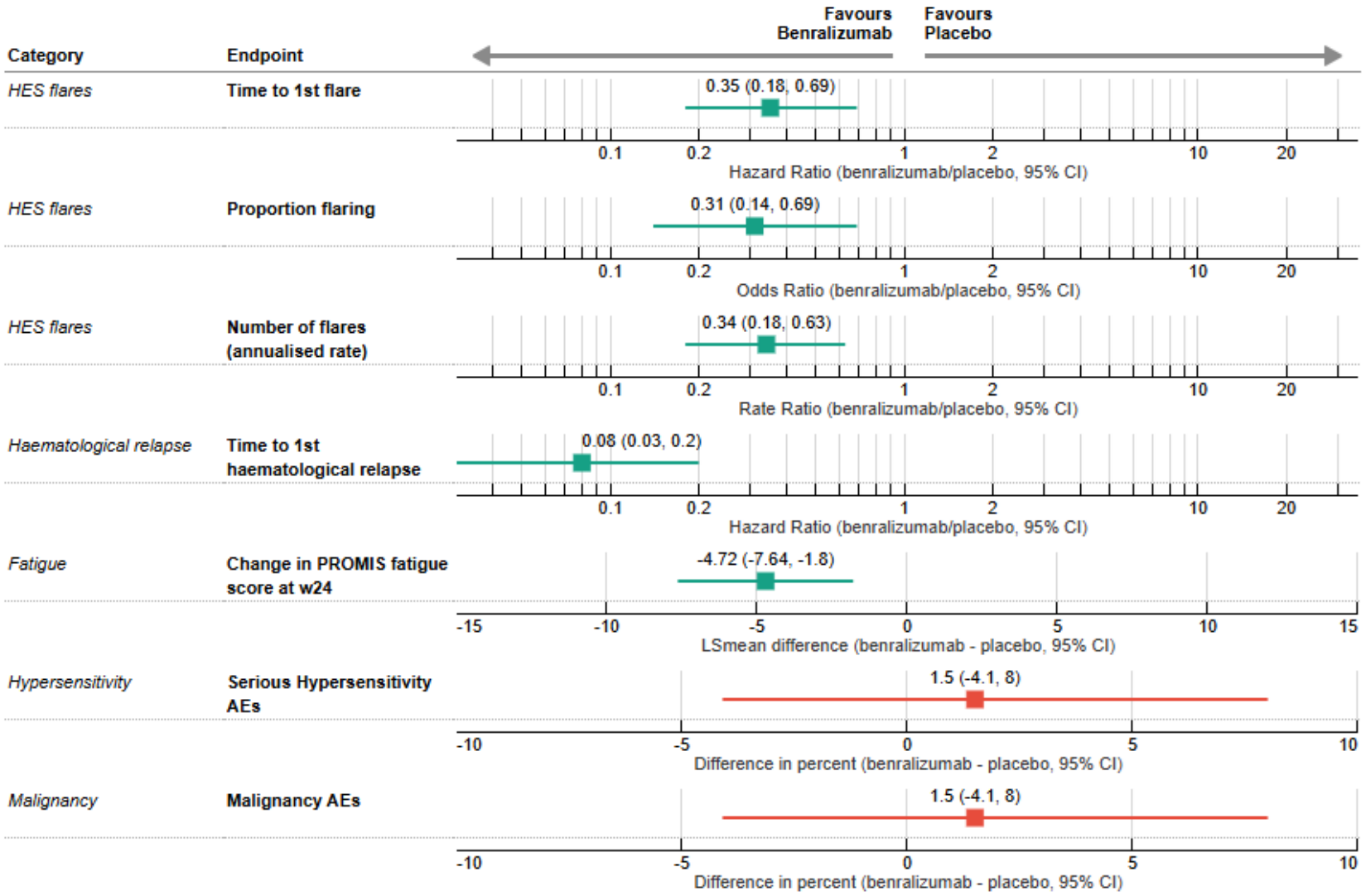
悪性腫瘍は好酸球が減少する治療の潜在的なリスクと考えられている（Davis and Rothenberg 2014、Samoszuk et al 1996）。しかし、現時点では、明確な関連性は客観的に確立されていない（Davis and Rothenberg 2014）。現時点でのベンラリズマブの臨床開発プログラム及び市販後データからは、ベンラリズマブが悪性腫瘍のリスクを増加させるというエビデンスは存在しない。最

近完了した海外の市販後安全性研究（Post-Authorisation Safety Study）では、ベンラリズマブを投与された患者とベンラリズマブ以外の生物学的製剤を投与された又は生物学的製剤以外の治療を受けた患者との間で、悪性腫瘍の潜在的なリスクに有意な差はないと結論づけられた。そのため、特別な予防措置の必要はないと考えた。ベンラリズマブと潜在的なリスクである悪性腫瘍の関連性を支持するエビデンスは確立されていないものの、予定している好酸球増多症候群の適応症に対する本治療のベネフィット・リスク評価を行う際には、悪性腫瘍を考慮する必要がある。NATRON 試験では、24 週間の二重盲検投与期にベンラリズマブ群で 1 件の悪性腫瘍関連の有害事象（慢性好酸球性白血病）が認められ（プラセボ群の発現はなし）、非盲検継続投与期には 3 件の悪性腫瘍関連の有害事象（T 細胞性リンパ腫、前立腺癌及び膵癌）が認められたが、悪性腫瘍の発現割合は低かった。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

2.5.6.2 項及び 2.5.6.3 項のとおり、NATRON 試験から得られた、説得力があり統計学的根拠のあるデータから、HES 患者におけるベンラリズマブ 30 mg Q4W 投与のベネフィット・リスクプロファイルは良好であるという明確なエビデンスが示された。以下のフォレストプロットに、HES 患者におけるベンラリズマブのベネフィット・リスクを示す（図 6）。

図 6　　HES でのベンラリズマブのベネフィット・リスク評価



AE = Adverse event. CI = Confidence interval. CSR = Clinical study report. HES = Hypereosinophilic syndrome. LS = Least square. PROMIS = Patient-Reported Outcomes Measurement Information System. SMQ = Standardised MedDRA query.

Proportion of patients who experience a HES worsening/flare is defined as the number of patients who have a first HES worsening/flare or withdraw prior to completing the DB period divided by the number of patients in the analysis.

Haematologic relapse is defined when AEC post baseline is greater than or equal to 1,000 cells/μL for the first time.

Fatigue is assessed as a change from baseline in the PROMIS Fatigue SF 7a standardised T-score.

SAEs reported within the SMQ ‘hypersensitivity’ (narrow).

AEs reported within the SMQ 'Malignant tumours'.

The 95% CI of the percentage difference in based on the Miettinen and Nurminen’s score method.

Source: NATRON CSR Table 14.2.1 and Table 14.3.6.7

HES は慢性疾患であり、好酸球性炎症によって皮膚、肺、消化管、心臓及び中枢神経系等の臓器に長期的な障害を引き起こし、全身状態の悪化や死亡率を上昇させる。さらに、コルチコステロイドの長期高用量投与により、糖尿病、心血管疾患、骨粗鬆症及び感染症のリスクが増加する。HES 治療での重要な治療目標は、HES 悪化／再燃を抑えつつ、コルチコステロイドやその他の免疫抑制剤の使用負担を軽減することである（2.5.1.2.2 項参照）。

ベンラリズマブは、24 週間の試験期間で HES 悪化／再燃までの期間を有意に延長し、HES 悪化／再燃のリスクを低減したことから、HES に対して臨床的に意味のあるベネフィットが確認された。ベンラリズマブの有効性は重要な副次評価項目（HES 悪化／再燃を経験した被験者の割合、HES 悪化／再燃の年間発現率、血液学的再発までの期間、PROMIS スコアによる疲労の変化）の結果によっても支持された。さらに、コルチコステロイドを含む基礎治療強化の必要性、AEC 並びに QoL を含むその他の副次評価項目によっても、ベンラリズマブの有効性は支持された。

ベンラリズマブ 30 mg Q4W の主要評価項目の有効性は、事前に規定した部分集団間でも一貫して認められた。

全体として、ベンラリズマブ 30 mg Q4W は、12 歳以上の青少年被験者を含む HES 被験者で良好な忍容性を示し、喘息患者を対象とした試験で確立された安全性プロファイルと比較して、新たな安全性の懸念は認められなかった。既知の特定されたリスクである重篤な過敏症反応は、リスク管理計画の通常のリスク最小化活動により適切に管理することが可能であり、潜在的リスクである悪性腫瘍については、海外の市販後安全性研究（Post-Authorisation Safety Study）の結果を踏まえ、通常の監視活動を通じて継続的にモニタリングされている。したがって、HES 治療でのベンラリズマブのベネフィット・リスクプロファイルは良好であると考えられる。NATRON 試験で確認されたベンラリズマブの良好なベネフィット・リスクプロファイルは、実臨床データ並びに喘息及び EGPA の適応症からも支持されている。

以上より、HES を対象としたベンラリズマブ 30 mg Q4W の良好なベネフィット・リスクプロファイルを踏まえ、アストラゼネカは成人及び青少年におけるこの消耗性の希少疾患に対するベンラリズマブの効能追加を申請する。現在利用可能な生物学的製剤の治療選択肢は限られており、生物学的製剤以外の治療選択肢は毒性や忍容性に関する懸念が伴うため、ベンラリズマブ 30 mg Q4W は新たな治療選択肢を提供するものである。

2.5.7　参考文献

Aalbers et al 2022

Aalbers A, Hermans M, Mutsaers PGNJ. Single center experience with off-label benralizumab in refractory hypereosinophilic syndrome demonstrates a satisfactory safety and efficacy profile. Blood. 2022;140(Suppl 1):1401-2.

Bleecker et al 2016

Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting beta(2)-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2016;388(10056):2115-27.

Bochner et al 2012

Bochner BS, Book W, Busse WW, Butterfield J, Furuta GT, Gleich GJ, et al. Workshop report from the National Institutes of Health taskforce on the research needs of eosinophil-associated diseases (TREAD). J Allergy Clin Immunol. 2012;130(3):587-96.

Buchman 2001

Buchman AL. Side effects of corticosteroid therapy. J Clin Gastroenterol. 2001;33(4):289-94.

Cetinkaya et al 2023

Cetinkaya PG, Aytekin ES, Esenboga S, Cagdas D, Sahiner UM, Sekerel BE, et al. Eosinophilia in children: characteristics, etiology and diagnostic algorithm. Eur J Pediatr. 2023;182(6):2833-42.

Cheah et al 2014

Cheah CY, Burbury K, Apperley JF, Huguet F, Pitini V, Gardembas M, et al. Patients with myeloid malignancies bearing PDGFRB fusion genes achieve durable long-term remissions with imatinib. Blood. 2014;123(23):3574-7.

Chen et al 2022

Chen MM, Roufosse F, Wang SA, Verstovsek S, Durrani SR, Rothenberg ME, et al. An international, retrospective study of off-label biologic use in the treatment of hypereosinophilic syndromes. J Allergy Clin Immunol Pract. 2022;10(5):1217-28.e3.

Chusid et al 1975

Chusid MJ, Dale DC, West BC, Wolff SM. The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. Medicine (Baltimore). 1975;54(1):1-27.

Coffey and Chong 2018

Coffey K, Chong H. Idiopathic hypereosinophilic syndrome in a pediatric patient treated with benralizumab. Ann Allergy Asthma Immunol. 2018;121(5):S127.

CPMP 2001

CPMP. Points to consider on application with 1. meta-analyses; 2. one pivotal study; c2001 [cited 2023 Apr 20]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/points-consider-application-1meta-analyses-2one-pivotal-study_en.pdf.

Crane et al 2010

Crane MM, Chang CM, Kobayashi MG, Weller PF. Incidence of myeloproliferative hypereosinophilic syndrome in the United States and an estimate of all hypereosinophilic syndrome incidence. J Allergy Clin Immunol. 2010;126(1):179-81.

Curtis and Ogbogu 2016

Curtis C, Ogbogu P. Hypereosinophilic syndrome. Clinic Rev Allergy Immunol. 2016;50(2):240-51.

Dagher et al 2022

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

Davis and Rothenberg 2014

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

Dispenza and Bochner 2018

Dispenza MC, Bochner BS. Diagnosis and novel approaches to the treatment of hypereosinophilic syndromes. Curr Hematol Malig Rep. 2018;13(3):191-201.

FDA 2019

FDA Guidance for Industry. Demonstrating substantial evidence of effectiveness for human drug and biological products. c2019 Dec [cited 2024 Jun 04]. Available from: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/demonstrating-substantial-evidence-effectiveness-human-drug-and-biological-products.

Ferguson et al 2018

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

Ferguson et al 2019

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

FitzGerald et al 2016

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

Jackson et al 2024

Jackson DJ, Heaney LG, Humbert M, Kent BD, Shavit A, Hiljemark L, et al. Reduction of daily maintenance inhaled corticosteroids in patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (SHAMAL): a randomised, multicentre, open label, phase 4 study. Lancet. 2024;403(10423):271-81.

Jackson and Pavord 2023

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

Khoury et al 2016

Khoury P, Desmond R, Pabon A, Holland-Thomas N, Ware JM, Arthur DC, et al. Clinical features predict responsiveness to imatinib in platelet-derived growth factor receptor-alpha-negative hypereosinophilic syndrome. Allergy. 2016;71(6):803-10.

Khoury et al 2017

Khoury P, Makiya M, Klion AD. Clinical and biological markers in hypereosinophilic syndromes. Front Med (Lausanne). 2017;4:240.

Khoury et al 2018

Khoury P, Abiodun AO, Holland-Thomas N, Fay MP, Klion AD. Hypereosinophilic syndrome subtype predicts responsiveness to glucocorticoids. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6(1):190-5.

Khoury et al 2023

Khoury P, Akuthota P, Kwon N, Steinfeld J, Roufosse F. HES and EGPA: Two sides of the same coin. Mayo Clin Proc. 2023;98(7):1054-70.

Klion et al 2003

Klion AD, Noel P, Akin C, Law MA, Gilliland DG, Cools J, et al. Elevated serum tryptase levels identify a subset of patients with a myeloproliferative variant of idiopathic hypereosinophilic syndrome associated with tissue fibrosis, poor prognosis, and imatinib responsiveness. Blood. 2003;101(12):4660-6.

Klion 2015

Klion AD. How I treat hypereosinophilic syndromes. Blood. 2015;126(9):1069-77.

Kolbeck et al 2010

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

Kovacs et al 2020

Kovacs N, Benjamin K, Holland-Thomas N, Moshkovich O, Nelsen LM, Ortega H, et al. Symptom assessment in hypereosinophilic syndrome: Toward development of a patient-reported outcomes tool. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(9):3209-12.e8.

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 2025

Kuang FL, Makiya M, Ware J, Wetzler L, Nelson C, Brown T, et al. Long-term efficacy and safety of benralizumab treatment for PDGFRA-negative hypereosinophilic syndrome. J Allergy Clin Immunol Pract. 2025;13(6):1421-9.e2.

Laviolette et al 2013

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

Lefebvre et al 1989

Lefebvre C, Bletry O, Degoulet P, Guillevin L, Bentata-Pessayre M, Le Thi Huong Du, et al. Prognostic factors of hypereosinophilic syndrome. Study of 40 cases. Ann Med Interne (Paris). 1989;140(4):253-7.

Lommatzsch et al 2020

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

Lommatzsch et al 2024

Lommatzsch M, Nair P, Virchow JC. Normal blood eosinophil counts in humans. Respiration. 2024;103 (4):214-6.

Louis et al 2023

Louis R, Harrison TW, Chanez P, Menzella F, Philteos G, Cosio BG, et al; ANDHI Study Investigators. Severe asthma standard-of-care background medication reduction with benralizumab: ANDHI in practice substudy. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023;11(6):1759-70.e7.

Martin et al 2021

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

Menzies-Gow et al 2022

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

Moran et al 2020

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

Nair et al 2017

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

Ogbogu et al 2009

Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield JH, Gleich GJ, Huss-Marp J, Kahn JE, et al. Hypereosinophilic syndrome: a multicentre, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. J Allergy Clin Immunol. 2009;124(6):1319-25.e3.

Pham et al 2016

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

PROMIS Health Measures

PROMIS Health Measures. Introduction to PROMIS. c2025 Jun 25 Available from: https://www.healthmeasures.net/explore-measurement-systems/promis/intro-to-promis.

Requena et al 2021

Requena G, Logie J, Gibbons DC, Steinfeld J, Van Dyke MK. The increasing incidence and prevalence of hypereosinophilic syndrome in the United Kingdom. Immun Inflamm Dis. 2021;9(4):1447-51.

Rothenberg et al 2008

Rothenberg ME, Klion AD, Roufosse FE, Kahn JE, Weller PF, Simon HU, et al. Treatment of patients with hypereosinophilic syndrome with mepolizumab. N Engl J Med. 2008;358(12):1215-28.

Roufosse 2018

Roufosse F. Targeting the Interleukin-5 Pathway for Treatment of Eosinophilic Conditions Other than Asthma. Frontier Medicine 2018;5(49):1-27.

Roufosse et al 2020

Roufosse F, Kahn JE, Rothenberg ME, Wardlaw AJ, Klion AD, Kirby SY, et al. HES mepolizumab study group. Efficacy and safety of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: A phase III, randomized, placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol. 2020;146(6):1397-1405.

Roufosse et al 2025a

Roufosse F, Klion AD, Weller PF. Hypereosinophilic syndromes: clinical manifestations, diagnosis and classification. c2025 Aug 4. Available from: https://www.uptodate.com/contents/hypereosinophilic-syndromes-clinical-manifestations-diagnosis-and-classification.

Roufosse et al 2025b

Roufosse F, Klion AD, Weller PF. Hypereosinophilic syndromes: Treatment. c2025 Nov 17. Available from: https://www.uptodate.com/contents/hypereosinophilic-syndromes-treatment.

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.

Shomali and Gotlib 2022

Shomali W, Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol. 2022;97(1):129-48.

Takatsu et al 1994

Takatsu K, Takaki S, Hitoshi Y. Interleukin-5 and its receptor system: implications in the immune system and inflammation. Adv Immunol. 1994;57:145-90.

Toba et al 1999

Toba K, Koike T, Shibata A, Hashimoto S, Takahashi M, Masuko M, et al. Novel technique for the direct flow cytofluorometric analysis of human basophils in unseparated blood and bone marrow, and the characterization of phenotype and peroxidase of human basophils. Cytometry. 1999;35(3):249-59.

Valent et al 2012

Valent P, Gleich GJ, Reiter A, Roufosse F, Weller PF, Hellmann A, et al. Pathogenesis and classification of eosinophil disorders: a review of recent developments in the field Expert Rev Hematol. 2012;5(2):157-76.

Valent et al 2023

Valent P, Klion AD, Roufosse F, Simon D, Metzgeroth G, Leiferman KM, et al. Proposed refined diagnostic criteria and classification of eosinophil disorders and related syndromes. Allergy 2023;78(1):47-59.

Veltman et al 2025

Veltman Y, Aalbers AM, Hermans MAW, Mutsaers PGNJ. Single-center off-label benralizumab use for refractory hypereosinophilic syndrome demonstrates satisfactory safety and efficacy. EJHaem. 2025;6(1):e1014.

Wang et al 2017

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

Wechsler et al 2024

Wechsler ME, Nair P, Terrier B, Walz B, Bourdin A, Jayne DRW, et al; MANDARA Study Group. Benralizumab versus mepolizumab for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. N Engl J Med. 2024;390(10):911-921.

Weller and Bubley 1994

Weller PF, Bubley GJ. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. Blood. 1994:83(10):2759-79.

Williams et al 2016

Williams KW, Ware J, Abiodun A, Holland-Thomas NC, Khoury P, Klion AD. Hypereosinophilia in children and adults: A retrospective comparison. J Allergy Clin Immunol Pract. 2016;4(5):941-7.e1.

第 2 部　CTD の概要

一般名：ベンラリズマブ（遺伝子組換え）

版番号：■

2.5　臨床に関する概括評価　補遺
ベンラリズマブ（遺伝子組換え）

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

目次

標題ページ 1
目次 2
略語及び専門用語一覧表 4
本概括評価補遺の位置づけ 5
2.5.1　製品開発の根拠 6
2.5.1.1　緒言 6
2.5.1.1.1　本申請における効能又は効果並びに用法及び用量（案） 6
2.5.1.2　科学的背景 6
2.5.1.2.1　日本における好酸球増多症候群患者 6
2.5.1.2.2　日本における現在の治療選択肢と医療上のアンメットニーズ 6
2.5.1.3　臨床開発プログラム 7
2.5.1.3.1　本申請の臨床開発プログラムの概要 7
2.5.1.3.2　本承認申請に関連する規制当局との相談内容 7
2.5.1.3.3　医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守 7
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 7
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 7
2.5.4　有効性の概括評価 7
2.5.4.1　対象患者集団 7
2.5.4.1.1　被験者の内訳 7
2.5.4.1.2　人口統計学的及びその他のベースラインの疾患特性 9
2.5.4.1.2.1　人口統計学的特性 9
2.5.4.1.2.2　ベースラインの疾患特性 10
2.5.4.1.2.3　併用薬の使用状況 12
2.5.4.2　有効性の評価 12
2.5.4.2.1　主要評価項目（最初の HES 悪化／再燃までの期間） 12
2.5.4.2.2　重要な副次評価項目 13
2.5.4.2.2.1　HES 悪化／再燃を経験した被験者の割合 13
2.5.4.2.2.2　HES 悪化／再燃数（年間発現率／年） 14
2.5.4.2.2.3　最初の血液学的再発（絶対血中好酸球数 1,000 cells/μL 以上）までの期間 14
2.5.4.2.2.4　Week 24 における疲労の重症度（PROMIS Fatigue Short Form 7a） 15
2.5.4.2.3　その他の副次評価項目 16
2.5.4.2.4　青少年における有効性 16
2.5.4.3　有効性に関する結論 16
2.5.5　安全性の概括評価 16
2.5.5.1　曝露状況 16
2.5.5.2　有害事象 16
2.5.5.2.1　有害事象の発現状況 16
2.5.5.2.1.1　二重盲検投与期 16
2.5.5.2.1.2　非盲検継続投与期 17

2.5.5.2.2　よく見られた有害事象 18
2.5.5.2.2.1　二重盲検投与期 18
2.5.5.2.2.2　非盲検継続投与期 20
2.5.5.2.3　治験薬に関連すると判断された有害事象 21
2.5.5.2.4　重症度別の有害事象 21
2.5.5.2.5　死亡 21
2.5.5.2.6　重篤な有害事象 21
2.5.5.2.7　治験薬の中止に至った有害事象 21
2.5.5.2.8　注目すべき有害事象 22
2.5.5.3　安全性に関する結論 22
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 22
2.5.7　参考文献 22

表目次

表 1　被験者の内訳（日本人集団、全ての被験者の解析対象集団） 8
表 2　人口統計学的特性（日本人集団、最大の解析対象集団） 9
表 3　ベースラインの HES の疾患特性（日本人集団、最大の解析対象集団） 10
表 4　最初の HES 悪化／再燃までの期間（二重盲検投与期、日本人集団、最大の解析対象集団） 13
表 5　HES 悪化／再燃を経験した被験者の割合（日本人集団、最大の解析対象集団） 13
表 6　HES 悪化／再燃数（年間発現率／年）（日本人集団、最大の解析対象集団） . 14
表 7　最初の血液学的再発までの期間（日本人集団、最大の解析対象集団） 14
表 8　PROMIS Fatigue Short Form 7a の標準化された合計スコア（日本人集団、最大の解析対象集団） 15
表 9　有害事象の発現状況（二重盲検投与期、日本人集団、安全性解析対象集団） .. 17
表 10　有害事象の発現状況（非盲検継続投与期、日本人集団、非盲検継続投与期の解析対象集団） 18
表 11　二重盲検投与期に認められた有害事象（日本人集団、安全性解析対象集団） .. 18
表 12　非盲検継続投与期に 2 例以上に認められた有害事象（日本人集団、非盲検継続投与期の解析対象集団） 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
AEC	Absolute eosinophil count（絶対好酸球数）
CSR	Clinical study report（治験総括報告書）
FIP1L1	FIP1-like-1
F/P	*FIP1L1-PDGFRA* fusion tyrosine kinase gene rearrangement（*FIP1L1-PDGFRA* 融合チロシンキナーゼ遺伝子転座）
GCP	Good Clinical Practice（医薬品の臨床試験の実施の基準）
HES	Hypereosinophilic syndrome（好酸球増多症候群）
PDGFRA	Platelet-derived growth factor receptor alpha（血小板由来増殖因子受容体α）
Q4W	Every 4 weeks（4 週毎）
Q8W	Every 8 weeks（8 週毎）
OCS	Oral corticosteroid（経口コルチコステロイド）
SC	Subcutaneous（皮下）

本概括評価補遺の位置づけ

本概括評価補遺（以降、本補遺）は、日本におけるベンラリズマブの医療用医薬品の製造販売承認事項一部変更承認申請のために概括評価本体を補足するものである。本補遺には、日本における申請効能又は効果並びに用法及び用量、開発の背景情報、NATRON（D3254C00001）試験に参加した日本人患者から得られた有効性及び安全性に関する結果の概要、及び日本人でのベネフィットとリスクに関する結論を記載する。

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　緒言

日本において、ベンラリズマブは、2018 年 1 月に「気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る）」の効能又は効果で製造販売承認を取得した。承認用法及び用量は、成人に対しベンラリズマブ 30 mg を最初の 3 回は 4 週毎（Q4W）で皮下（SC）投与、その後は 8 週毎（Q8W）で SC 投与であった。2024 年 3 月には、小児に対する用法及び用量として、12 歳以上の小児及び体重 35 kg 以上の 6 歳以上 12 歳未満の小児では成人と同様の用法及び用量が、体重 35 kg 未満の 6 歳以上 12 歳未満の小児ではベンラリズマブ 10 mg を成人と同様の用法とすることが追加承認された。さらに、2024 年 12 月に「既存治療で効果不十分な好酸球性多発血管炎性肉芽腫症」の効能又は効果で、成人に対しベンラリズマブ 30 mg Q4W SC 投与の用法及び用量にて一部変更承認を取得した。

製剤について、日本では、安全装置付きプレフィルドシリンジ及びオートインジェクター製剤が承認されている。また、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者については医師の管理指導のもと自己投与が可能である。好酸球増多症候群（HES）患者を対象とした NATRON 試験での自己投与に関するデータの詳細は第 5 部 3.5.3.2 項を参照のこと。

2.5.1.1.1　本申請における効能又は効果並びに用法及び用量（案）

日本での効能又は効果並びに用法及び用量の案は以下の通りである。

効能又は効果（案）

好酸球増多症候群

用法及び用量（案）

通常、成人及び 12 歳以上の小児にはベンラリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 30 mg を 4 週間隔で皮下に注射する。

2.5.1.2　科学的背景

2.5.1.2.1　日本における好酸球増多症候群患者

厚生労働省令和 2 年患者調査では、臓器障害の有無によらず血中好酸球数が 1,500 cells/μL 超の好酸球増加症の患者数は約 2,000 人と推定されていることから（厚生労働省 2023）、臓器障害が認められる HES の患者数は 2,000 人を下回ると推定される。

2.5.1.2.2　日本における現在の治療選択肢と医療上のアンメットニーズ

日本において、FIP1-like-1（*FIP1L1*）-血小板由来増殖因子受容体 α（*PDGFRA*）融合チロシンキナーゼ遺伝子転座（F/P）陽性の骨髄性 HES にはイマチニブが治療薬として承認されている。F/P 陽性以外の HES に対してはステロイドや免疫抑制剤が使用されているが、その長期投与には安全性の面で課題があり、効果不十分による治療中止例も認められている。また、抗インターロイキン-5 抗体であるメポリズマブが欧米で承認されているものの、2025 年 6 月時点で日本では未承認である。したがって、F/P 陽性以外の HES の治療における新たな治療手段に対する医療上の必要性は非常に高い。

2.5.1.3　臨床開発プログラム

2.5.1.3.1　本申請の臨床開発プログラムの概要

本申請のための臨床データパッケージは、概括評価本体 2.5.1.3.1 項に示した通り、NATRON 試験（D3254C00001 試験）1 試験である。NATRON 試験に組み入れられランダム化された日本人被験者は 10 例（ベンラリズマブ群 5 例、プラセボ群 5 例）であった。

2.5.1.3.2　本承認申請に関連する規制当局との相談内容

ベンラリズマブは、予定される効能又は効果を好酸球増多症候群として 2023 年 8 月に希少疾病用医薬品に指定された。

20[redacted] 年 [redacted] 月に医薬品医療機器総合機構と[redacted]相談（[redacted]）（相談番号：[redacted]）を実施した。当該相談では、[redacted]を相談し、助言を得た。治験相談記録の写しは、第 1 部 13 項に添付する。

2.5.1.3.3　医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

日本において更に適用された規制要件は、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成 9 年 3 月 27 日発行の厚生省令第 28 号）、同省令の一部を改正する省令及び関連する通知であった。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

概括評価本体の 2.5.2 項への追加事項はない。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

概括評価本体の 2.5.3 項への追加事項はない。

2.5.4　有効性の概括評価

2.5.4.1　対象患者集団

2.5.4.1.1　被験者の内訳

日本人集団の被験者の内訳を表 1 に示す。本試験では、合計 10 例の日本人被験者がランダム化され、内訳はベンラリズマブ群が 5 例、プラセボ群が 5 例であった。二重盲検投与期に、日本人集団のベンラリズマブ群で、有害事象発現のため治験薬の投与を中止し、死亡により試験中止となった被験者が 1 例いたが（同一被験者）、それ以外の被験者は二重盲検投与期を完了し、非盲検継続投与期に移行した。

表 1 被験者の内訳（日本人集団、全ての被験者の解析対象集団）

	Number (%) of patients		
	Benra	Placebo	Total
Patients enrolled [a]	-	-	12
Patients who were not randomised	-	-	2
Did not meet inclusion/exclusion criteria	-	-	2
Patients randomised	5 (100)	5 (100)	10 (100)
Patients who were randomised in error	0	0	0
Patients who received treatment	5 (100)	5 (100)	10 (100)
Patients who did not receive treatment	0	0	0
Patients who completed the treatment during DB treatment period	4 (80.0)	5 (100)	9 (90.0)
Patients who discontinued treatment during the DB treatment period	1 (20.0)	0	1 (10.0)
ADVERSE EVENT	1 (20.0)	0	1 (10.0)
Due to COVID-19 pandemic	0	0	0
Patients who completed DB treatment period [b]	4 (80.0)	5 (100)	9 (90.0)
Patients withdrawn from DB treatment period	1 (20.0)	0	1 (10.0)
DEATH	1 (20.0)	0	1 (10.0)
Due to COVID-19 pandemic	0	0	0
Patients who enrolled in the OLE treatment period [c]	4 (80.0)	5 (100)	9 (90.0)
Patients who were not enrolled in the OLE treatment period	0	0	0
Patients who completed year 1 of OLE treatment period [d]	3 (60.0)	4 (80.0)	7 (70.0)
Patients who withdrew during the 1st year of OLE treatment period	0	1 (20.0)	1 (10.0)
ADVERSE EVENT	0	1 (20.0)	1 (10.0)
Patients entered year 2 of OLE treatment period [e]	3 (60.0)	4 (80.0)	7 (70.0)
Patients who completed year 2 of OLE treatment period [f]	3 (60.0)	3 (60.0)	6 (60.0)
Patients who withdrew from year 2 of OLE treatment period	0	1 (20.0)	1 (10.0)
OTHER	0	1 (20.0)	1 (10.0)
Patients entered year 3 of OLE treatment period [g]	3 (60.0)	3 (60.0)	6 (60.0)
Patients who completed year 3 of OLE treatment period	3 (60.0)	3 (60.0)	6 (60.0)
Patients who withdrew from year 3 of OLE treatment period	0	0	0

Benra=Benralizumab. COVID-19=Coronavirus disease 2019. DB=Double blinded. IP=Investigational product. OLE=Open label extension.

All percentages are based on the number of patients randomised in each treatment group.

a Informed consent form/ assent received.
b Includes patients who completed visit 9 (week 24).
c Includes patients who received at least 1 open label IP administration on or after visit 9.
d Includes patients who completed visit 22 (week 76).
e Includes patients who received at least 1 open label IP administration on or after visit 23 (week 80).
f Includes patients who completed visit 35 (week 128) in OLE treatment period.
g Includes patients who received at least 1 open label IP administration on or after visit 36 (week 132).
Source: NATRON Japan subset output, Table 14.1.1.j

2.5.4.1.2 人口統計学的及びその他のベースラインの疾患特性

2.5.4.1.2.1 人口統計学的特性

日本人集団の人口統計学的特性を表 2 に示す。日本人集団の人口統計学的特性は投与群間で類似していた。日本人集団の平均年齢（範囲）はベンラリズマブ群で 64.8（4[redacted]～8[redacted]）歳、プラセボ群で 63.2（2[redacted]～8[redacted]）歳であった。いずれの投与群でも男性の割合が高かった（各投与群 80.0%［4/5 例］）。全体集団と比較して日本人集団では平均年齢が高く（全体集団：48.4［14～87］歳、日本人集団：64.0［2[redacted]～8[redacted]］歳）、男性の割合が高かった（全体集団：38.3%［51/133 例］、日本人集団：80.0%［8/10 例］）。

表 2 人口統計学的特性（日本人集団、最大の解析対象集団）

Demographic characteristic	Statistics or category	Benra (N = 5)	Placebo (N = 5)	Total (N = 10)
Age (years)	N	5	5	10
	Mean (SD)	64.8 (16.63)	63.2 (24.61)	64.0 (19.82)
	Median (min, max)	74.0 (4[redacted], 8[redacted])	77.0 (2[redacted], 8[redacted])	74.0 (2[redacted], 8[redacted])
Age group (years), n (%)	≥12 to <18	0	0	0
	≥18 to ≤21	0	0	0
	>21 to ≤50	2 (40.0)	1 (20.0)	3 (30.0)
	>50 to ≤65	0	1 (20.0)	1 (10.0)
	>65 to ≤75	2 (40.0)	0	2 (20.0)
	>75	1 (20.0)	3 (60.0)	4 (40.0)
	Total	5 (100)	5 (100)	10 (100)
Sex, n (%)	Male	4 (80.0)	4 (80.0)	8 (80.0)
	Female	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (20.0)
	Total	5 (100)	5 (100)	10 (100)
Region, n (%)	Asia	5 (100)	5 (100)	10 (100)
	Total	5 (100)	5 (100)	10 (100)
Race, n (%)	White	0	0	0
	Black or African American	0	0	0
	Asian	5 (100)	5 (100)	10 (100)
	Total	5 (100)	5 (100)	10 (100)
Ethnic group, n (%)	Hispanic or Latino	0	0	0
	Not Hispanic or Latino	5 (100)	5 (100)	10 (100)
	Total	5 (100)	5 (100)	10 (100)

Demographic characteristic	Statistics or category	Benra (N = 5)	Placebo (N = 5)	Total (N = 10)
BMI (kg/m^2)	N	5	5	10
	Mean (SD)	24.56 (4.109)	27.82 (7.615)	26.19 (6.018)
	Median (min, max)	23.91 (19.9, 30.0)	23.75 (20.7, 36.9)	23.83 (19.9, 36.9)

Benra=Benralizumab. BMI=body mass index. Max=Maximum. Min=Minimum. N=Number of patients in treatment group. n=Number of patients in analysis. SD=Standard deviation.
Source: NATRON Japan subset output, Table 14.1.6.j

2.5.4.1.2.2　ベースラインの疾患特性

日本人集団のベースラインの疾患特性を表 3 に示す。日本人集団におけるベースラインの HES の疾患特性は、数値的なばらつきが認められたものの、投与群間で概ね均衡がとれており、これらのデータは本試験で対象とした HES の患者集団を反映していた。

- 日本人集団の HES サブタイプは全例、特発性 HES であった（10/10 例［100%］）。
- HES に関与する主要な原発臓器は皮膚である被験者が多かった（ベンラリズマブ群 4/5 例［80.0%］、プラセボ群 3/5 例［60.0%］）。
- HES 症状が初めて認められたときからの期間の中央値（範囲）は、ベンラリズマブ群 7.54（0.7～18.4）年、プラセボ群 2.56（0.9～14.1）年であり、HES の診断からの期間の中央値（範囲）は、ベンラリズマブ群 1.55（0.6～8.2）年、プラセボ群 1.45（0.9～14.1）年であった。
- 過去 12 か月間での HES 悪化／再燃数の中央値はベンラリズマブ群で 1 回、プラセボ群で 2 回であった。
- ベースライン時の好酸球数の中央値（範囲）は、ベンラリズマブ群で 2,410.0（490～2,920）cells/μL、プラセボ群で 1,500.0（590～2,550）cells/μL であった。
- ベースライン時に HES に対して経口コルチコステロイド（OCS）を使用していた日本人被験者において、OCS の 1 日用量の中央値はベンラリズマブ群（4 例）で 7.50 mg、プラセボ群（5 例）で 5.00 mg であった。ベースライン時に細胞毒性療法／免疫抑制療法を使用していた日本人被験者はいずれの群でも 1 例（20.0%）のみであった（NATRON Japan subset output, Table 14.1.10.3.j）。

日本人集団と全体集団の間でベースラインの HES の疾患特性に大きな差はなかった。

表 3　　ベースラインの HES の疾患特性（日本人集団、最大の解析対象集団）

Demographic characteristic	Statistics or category	Benra (N = 5)	Placebo (N = 5)	Total (N = 10)
Time since first appearance of HES symptoms (years)	N	5	5	10
	Mean (SD)	7.17 (7.046)	6.66 (6.744)	6.92 (6.508)
	Median (min, max)	7.54 (0.7, 18.4)	2.56 (0.9, 14.1)	5.05 (0.7, 18.4)
Time since HES diagnosis (years)	N	5	5	10
	Mean (SD)	3.74 (3.781)	6.30 (6.899)	5.02 (5.416)

Demographic characteristic	Statistics or category	Benra (N = 5)	Placebo (N = 5)	Total (N = 10)
	Median (min, max)	1.55 (0.6, 8.2)	1.45 (0.9, 14.1)	1.50 (0.6, 14.1)
Maximum eosinophil count in the previous 12 months (cells/uL)	n	5	5	10
	Mean (SD)	5114.33 (2604.585)	3312.34 (3518.132)	4213.34 (3068.883)
	Median (min, max)	4536.35 (3326.4, 9627.9)	2270.00 (274.9, 9388.8)	3343.20 (274.9, 9627.9)
Eosinophil count at screening (local) (cells/uL)	n	5	5	10
	Mean (SD)	2513.0 (1204.03)	1934.0 (773.42)	2223.5 (1001.62)
	Median (min, max)	2780.0 (1058, 3900)	1955.1 (1000, 3010)	2112.6 (1000, 3900)
Eosinophil count at screening (central) (cells/uL)	n	5	5	10
	Mean (SD)	1900.0 (1065.83)	1472.0 (778.89)	1686.0 (908.52)
	Median (min, max)	2410.0 (490, 2920)	1500.0 (590, 2550)	1670.0 (490, 2920)
FIP1L1-PDGFRA test results, n (%)	Negative	5 (100)	5 (100)	10 (100)
	Positive	0	0	0
HES subtypes, n (%)	LHES	0	0	0
	MHES	0	0	0
	EGPA	0	0	0
	SO-HES	0	0	0
	IHES	5 (100)	5 (100)	10 (100)
	Unknown	0	0	0
HES primary organ involvement, n (%)	Dermatological	4 (80.0)	3 (60.0)	7 (70.0)
	Gastrointestinal	1 (20.0)	0	1 (10.0)
	Musculoskeletal	0	1 (20.0)	1 (10.0)
	Pulmonary	0	1 (20.0)	1 (10.0)
HES other organs involvement [a], n (%)	Musculoskeletal	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (20.0)
	Neurologic	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (20.0)
	Other	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (20.0)
	Cardiac	0	1 (20.0)	1 (10.0)
	Sinus	1 (20.0)	0	1 (10.0)
Most bothersome symptom at baseline (occurring in ≥ 2 patients in total) [b], n (%)	Skin Itching	2 (40.0)	2 (40.0)	4 (40.0)
	Skin Rash	3 (60.0)	1 (20.0)	4 (40.0)
	Chest Pain	0	2 (40.0)	2 (20.0)
	Fatigue	2 (40.0)	0	2 (20.0)
	General Weakness	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (20.0)
	Muscle Pain	0	2 (40.0)	2 (20.0)
	Shortness Of Breath	0	2 (40.0)	2 (20.0)
	Upper Abdomen Discomfort	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (20.0)

Demographic characteristic	Statistics or category	Benra (N = 5)	Placebo (N = 5)	Total (N = 10)
Number of HES worsenings/flares in the previous 12 months, n (%)	0	0	0	0
	1	3 (60.0)	2 (40.0)	5 (50.0)
	2	2 (40.0)	2 (40.0)	4 (40.0)
	≥3	0	1 (20.0)	1 (10.0)
Median number of HES worsenings/flares in the previous 12 months		1.0	2.0	1.5

Benra=Benralizumab. EGPA=granulomatosis with polyangiitis/HES overlap. FIP1L1-PDGFRA=FIP1-like-1 platelet derived growth factor receptor alpha. HES=Hypereosinophilic syndrome. IHES=idiopathic HES. LHES=lymphocytic variant HES. Max=Maximum. MHES=Myeloid HES. Min=Minimum. N=Number of patients in treatment group. n=Number of patients in analysis. SD=Standard deviation. SO-HES=Single-organ HES.

The time to first appearance of HES symptoms (years) = (Date of randomisation - Start date of HES worsening + 1)/365.25.

Time since HES diagnosis (years)=(date of randomisation - date of HES diagnosis + 1)/365.25.

a Multiple organs were potentially selected by patient, all other organs involved are presented here. Up to 4 other organs can be selected by patients.

b Patients reported up to three symptoms that they considered most bothersome. Symptoms are sorted in decreasing frequency (Total).

Time since the most recent HES worsening/flare(months)=(date of randomisation - most recent HES worsening/flare, start date + 1)/30.4375

Source: NATRON Japan subset output, Table 14.1.9.1.j

2.5.4.1.2.3 併用薬の使用状況

日本人集団における併用薬の使用状況は、全体集団と概ね一貫していた。日本人集団での併用薬の詳細は、NATRON Japan subset output, Table 14.1.10.4.j～14.1.10.6.j を参照のこと。

2.5.4.2 有効性の評価

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

2.5.4.2.1 主要評価項目（最初の HES 悪化／再燃までの期間）

日本人集団の主要評価項目（最初の HES 悪化／再燃までの期間）の結果を表 4 に示す。日本人集団のベンラリズマブ群で HES 悪化／再燃を経験した被験者はおらず、プラセボ群では 5 例中 2 例で HES 悪化／再燃が認められた。

表 4　　最初の HES 悪化／再燃までの期間（二重盲検投与期、日本人集団、最大の解析対象集団）

	Benra (N = 5)	Placebo (N = 5)
Number of Patients with HES worsening/flare		
Event	0	2 (40.0)
Censored	5 (100.0)	3 (60.0)
Time to first HES worsening/flare (weeks) (95% CI) [a]		
1st quartile	NR (NR, NR)	10.1 (3.71, NR)
Median	NR (NR, NR)	NR (3.71, NR)
3rd quartile	NR (NR, NR)	NR (3.71, NR)
Proportion flaring by week 12 (95% CI) [a]	0.00 (NR, NR)	0.40 (0.12, 0.87)
Proportion flaring by week 24 (95% CI) [a]	0.00 (NR, NR)	0.40 (0.12, 0.87)

Benra=Benralizumab. CI=Confidence interval. DB=Double blind. HES=Hypereosinophilic syndrome. N=Number of patients in treatment group. NR=Not reached.

a　Calculated using the Kaplan-Meier technique.

The time to first HES worsening/flare is calculated as: start date of the first HES worsening - date of randomisation + 1. For patients who do not experience a HES worsening/flare, the time to first HES worsening/flare is right censored at the end of the DB period corresponding to the earliest date of (date of the first of Benra open label dose, study day 183, date of last contact, and data cut-off date).

Source: NATRON Japan subset output, Table 14.2.1.2.j

2.5.4.2.2　重要な副次評価項目

2.5.4.2.2.1　HES 悪化／再燃を経験した被験者の割合

日本人集団の HES 悪化／再燃を経験した被験者の割合の結果を表 5 に示す。日本人集団において、HES 悪化／再燃を経験した被験者の割合はベンラリズマブ群で 20.0%（1/5 例）、プラセボ群で 40.0%（2/5 例）であった。なお、本解析では実際には HES 悪化／再燃を経験していない場合でも、二重盲検投与期に試験中止となった被験者を HES 悪化／再燃を経験したとみなした。このため、ベンラリズマブ群の 1 例は実際には HES 悪化／再燃を経験していないが本解析では経験したと扱われている。

表 5　　HES 悪化／再燃を経験した被験者の割合（日本人集団、最大の解析対象集団）

Treatment Group	Number (%) of Patients who Experienced HES Worsening/Flare
Benralizumab	1 (20.0)
Placebo	2 (40.0)

Benra=Benralizumab. DB=Double blind. HES=Hypereosinophilic syndrome.

The proportion of patients who experience HES worsening/flare or withdraw from the study over the DB treatment period is defined as the number of patients who have a first HES worsening/flare or withdraw prior to completing the DB period divided by the number of patients in the analysis of interest. DB period: starts from the date of randomisation until the earliest date of (date of the first of Benra open label dose, study day 183, date of last contact, and data cut-off date).

Source: NATRON Japan subset output, Table 14.2.2.1.j

2.5.4.2.2.2　HES 悪化／再燃数（年間発現率／年）

日本人集団の HES 悪化／再燃数（年間発現率／年）の結果を表 6 に示す。日本人集団において、HES 悪化／再燃数（年間発現率／年）はベンラリズマブ群で 0、プラセボ群で 1.29 であり、プラセボ群と比較してベンラリズマブ群で数値的な改善が認められた。

表 6　HES 悪化／再燃数（年間発現率／年）（日本人集団、最大の解析対象集団）

Treatment Group	N	Number of Events	Total Follow-up time (years)	Crude Annual Flare Rate
Benralizumab	5	0	1.99	0.00
Placebo	5	3	2.32	1.29

Benra=Benralizumab. DB=Double blind. HES=Hypereosinophilic syndrome. N=Number of patients in treatment group.
A separate HES worsening/flare is considered if the start date of an HES worsening/flare is at least 14 days apart from the stop date of a preceding HES worsening/flare. Total follow-up time is defined as the time from randomisation to the end of the double-blind period.
Crude annual flare rate = 365.25 * total number of flares / total duration of follow-up within the treatment group (days).
DB period: starts from the date of randomisation until the earliest date of (date of the first of Benra open label dose, study day 183, date of last contact, and data cut-off date).
Source: NATRON Japan subset output, Table 14.2.3.1.j

2.5.4.2.2.3　最初の血液学的再発（絶対血中好酸球数 1,000 cells/μL 以上）までの期間

日本人集団の最初の血液学的再発（絶対好酸球数［AEC］が 1,000 cells/μL 以上）までの期間の結果を表 7 に示す。日本人集団のベンラリズマブ群で血液学的再発（AEC が 1,000 cells/μL 以上）があった被験者はおらず、プラセボ群では 5 例中 4 例で血液学的再発が認められた。プラセボ群の最初の血液学的再発までの期間は 7.7 週（中央値）であった。

表 7　最初の血液学的再発までの期間（日本人集団、最大の解析対象集団）

	Benra (N = 5)	Placebo (N = 5)
Number of patients with haematologic relapse		
Event	0	4 (80.0)
Censored	5 (100.0)	1 (20.0)
Time to first Haematologic relapse (weeks) (95% CI) [a]		
1st quartile	NR (NR, NR)	4.1 (4.14, 12.14)
Median	NR (NR, NR)	7.7 (4.14, NR)
3rd quartile	NR (NR, NR)	12.1 (4.14, NR)
Proportion relapsing by week 12 (95% CI) [a]	0.00 (NR, NR)	0.60 (0.25, 0.95)
Proportion relapsing by week 24 (95% CI) [a]	0.00 (NR, NR)	NR (NR, NR)

AEC=absolute eosinophil count. Benra=Benralizumab. CI=Confidence interval. DB=Double blind. N=Number of patients in treatment group. NR=Not reached.
a　Calculated using the Kaplan-Meier technique.

The time to first haematologic relapse is calculated as: start date of the first relapse - date of randomisation + 1. For patients who do not experience a haematologic relapse, the time to first haematologic relapse is right censored at the end of the DB period corresponding to the earliest date of (date of the first of Benra open label dose, study day 183, date of last contact, and data cut-off date).

Haematologic relapse is defined when AEC post baseline is greater than or equal to 1,000 cells/uL for the first time.

Source: NATRON Japan subset output, Table 14.2.4.2.j

2.5.4.2.2.4 Week 24 における疲労の重症度（PROMIS Fatigue Short Form 7a）

日本人集団の Week 24 における疲労の重症度（PROMIS Fatigue Short Form 7a）の結果を表 8 に示す。日本人集団において、Week 24 における疲労の重症度（PROMIS Fatigue Short Form 7a）のベースラインからの平均変化量（範囲）はベンラリズマブ群で 0.45（-4.6～5.0）、プラセボ群で-1.30（-5.6～2.3）であり、ベンラリズマブ群で改善の傾向は認められなかった。なお、日本人集団のベースラインの疲労の重症度スコアは全体集団と比較して少し低かった（全体集団のベースライン［平均値］：ベンラリズマブ群で 54.25、プラセボ群で 55.86）。

表 8 PROMIS Fatigue Short Form 7a の標準化された合計スコア（日本人集団、最大の解析対象集団）

Time point	Summary statistics	Benra (N = 5)		Placebo (N = 5)	
		Variable analysed	Change from baseline	Variable analysed	Change from baseline
Baseline	n	5	-	5	-
	Mean (SD)	51.74 (4.329)	-	52.36 (10.731)	-
	Median (min, max)	52.20 (45.8, 56.4)	-	52.20 (39.6, 67.8)	-
Week 24	n	4	4	4	4
	Mean (SD)	52.83 (4.521)	0.45 (3.971)	51.10 (11.768)	-1.30 (3.342)
	Median (min, max)	52.95 (47.6, 57.8)	0.70 (-4.6, 5.0)	47.35 (41.9, 67.8)	-0.95 (-5.6, 2.3)

Benra=Benralizumab. DB=Double blind. Max=Maximum. Min=Minimum. N=Number of patients in treatment group. n=Number of patients included in analysis. SD=Standard deviation.

The PROMIS Fatigue Short Form (SF) 7a (7-day recall) consists of 7 questions designed to assess the severity of the patient's fatigue-related symptoms and the impact of the symptoms on daily activities over the prior 7 days. The responses to each question are based on a 5-point Likert scale ranging from 1 to 5). A standardized T-score is obtained by rescaling the raw total score, higher standardised score = more severe fatigue.

Baseline is defined as the last valid value on or prior to the date of randomisation. Standardized T-score range is from 29.4 to 83.2.

A reduction in score indicates an improvement.

DB period: starts from the date of randomisation until the earliest date of (date of the first of Benra open label dose, study day 183, date of last contact, and data cut-off date).

Source: NATRON Japan subset output, Table 14.2.8.1.1.j

2.5.4.2.3　その他の副次評価項目

日本人集団において、二重盲検投与期のいずれかの時点でベースラインからの全身性コルチコステロイドの増量を必要とした被験者の割合は、ベンラリズマブ群で 0%（0/5 例）、プラセボ群で 40.0%（2/5 例）であった（NATRON Japan subset output, Table 14.2.7.1.j）。全身性コルチコステロイドの増量を必要としたプラセボ群の 2 例について、増量を必要とした回数は、1 回又は 2 回であった（NATRON Japan subset output, Table 14.2.7.2.j）。

2.5.4.2.4　青少年における有効性

日本人集団に青少年の被験者はいなかった。

2.5.4.3　有効性に関する結論

NATRON 試験に参加した日本人の例数は限られており、日本人集団の結果の解釈には注意を要するが、疲労の重症度の結果を除き、全般的に全体集団と大きく異なる傾向は認められなかった。疲労の重症度（PROMIS Fatigue Short Form 7a）の結果から、全体集団と異なり日本人集団では、ベンラリズマブによる疲労の改善傾向は認められなかったが、日本人例数が少なかったことを考慮するとばらつきによるものと考えられる。以上より、日本人の HES 患者に対してもベンラリズマブの有効性が期待できると考える。

2.5.5　安全性の概括評価

本項では、非盲検継続投与期の群のうち、二重盲検投与期にプラセボ、非盲検継続投与期にベンラリズマブが投与された群をプラセボ／ベンラリズマブ群と示す。

2.5.5.1　曝露状況

日本人集団において、二重盲検投与期の治験薬平均投与期間はベンラリズマブ群（5 例）で 119.2 日、プラセボ群（5 例）で 143.8 日であり、ベンラリズマブ群の方が短かった。これは、ベンラリズマブ群で治験薬の投与を中止した患者（初回投与後 52 日目に中止）が 1 例いることに起因すると考えられた。また、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（4 例）で 1030.0 日、プラセボ／ベンラリズマブ群（5 例）で 977.0 日であり、ベンラリズマブ群の方が長かった（NATRON Japan subset output, Table 14.3.1.1.1.j 及び Table 14.3.1.1.2.j）。全体集団と比較して、日本人集団では概して治験薬平均投与期間が長かった（全体集団の治験薬平均投与期間：二重盲検投与期のベンラリズマブ群［67 例］で 140.4 日、プラセボ群［66 例］で 138.1 日、非盲検継続投与期のベンラリズマブ群［65 例］で 674.1 日、プラセボ／ベンラリズマブ群［61 例］で 647.9 日）（NATRON 試験治験総括報告書［CSR］Table 14.3.1.1.1 及び Table 14.3.1.1.2）。

2.5.5.2　有害事象

2.5.5.2.1　有害事象の発現状況

2.5.5.2.1.1　二重盲検投与期

二重盲検投与期における日本人集団の有害事象の発現状況を表 9 に示す。日本人集団において、二重盲検投与期に有害事象が発現した被験者の割合は、ベンラリズマブ群で 80.0%（4/5 例）、プラセボ群で 80.0%（4/5 例）であった。重篤な有害事象はベンラリズマブ群で 20.0%

（1/5 例）、プラセボ群で 20.0%（1/5 例）に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象及び死亡はベンラリズマブ群の 1 例（同一被験者）で認められた。

表 9　有害事象の発現状況（二重盲検投与期、日本人集団、安全性解析対象集団）

AE category	Benra (N = 5) (Exp [a] = 1.98)		Placebo (N = 5) (Exp [a] = 2.34)	
	Number (%) of patients [b]	Event rate (per 100 pt years) [c]	Number (%) of patients [b]	Event rate (per 100 pt years) [c]
Any AE	4 (80.0)	201.80	4 (80.0)	171.08
Any AE with outcome = death	1 (20.0)	50.45	0	0
Any possibly related AE	1 (20.0)	50.45	0	0
Any SAE (including events with outcome=death)	1 (20.0)	50.45	1 (20.0)	42.77
Any AE leading to discontinuation of IP	1 (20.0)	50.45	0	0

AE=Adverse event. Benra=Benralizumab. DB=Double blind. IP=Investigational Product. IPD=Investigational Product Discontinuation. N=Number of patients in treatment group for the DB study period. OLE=Open label extension.

a Exp=Total on-study period (years) across all patients.

b Number (%) of patients with AEs. Patients with multiple events in the same category and study period are counted only once in that category and study period. Patients with events in more than 1 category in a study period are counted once in each of those categories for that study period.

c The rate of AEs per person-years at risk is calculated as (number of patients reporting the AE)/(total treatment exposure with patients at risk of AE). A patient can have one or more preferred terms reported under a given system organ class.

On-study DB period is defined as AE started date on or after day of first DB IP dose up to the day prior first OLE IP inclusive for patients who roll over to the OLE, or up the scheduled IPD visit for patients who do not roll over to the OLE, or last contact date for patients who exit the study, or data cut-off date. Possibly related is defined as reasonable possibility that the AE was caused by investigational product, as assessed by investigator.

Source: NATRON Japan subset output, Table 14.3.2.1.1.j

2.5.5.2.1.2　非盲検継続投与期

非盲検継続投与期における日本人集団の有害事象の発現状況を表 10 に示す。日本人集団において、非盲検継続投与期に有害事象が発現した被験者の割合は、ベンラリズマブ群で 100%（4/4 例）、プラセボ／ベンラリズマブ群で 100%（5/5 例）であった。重篤な有害事象はベンラリズマブ群で 75.0%（3/4 例）、プラセボ／ベンラリズマブ群で 40.0%（2/5 例）に認められ、そのうちプラセボ／ベンラリズマブ群 1 例が治験薬の投与中止に至った。当該事象は治験薬に関連すると判断された（NATRON 試験 CSR Appendix 16.2.7）。死亡は認められなかった。

表 10 有害事象の発現状況（非盲検継続投与期、日本人集団、非盲検継続投与期の解析対象集団）

	Benra (N = 4) (Exp [a] = 11.48)		Placebo Switched to Benra (N = 5) (Exp [a] = 13.98)	
AE category	Number (%) of patients [b]	Event rate (per 100 pt years) [c]	Number (%) of patients [b]	Event rate (per 100 pt years) [c]
Any AE	4 (100)	34.84	5 (100)	35.75
Any AE with outcome = death	0	0	0	0
Any possibly related AE	0	0	1 (20.0)	7.15
Any SAE (including events with outcome=death)	3 (75.0)	26.13	2 (40.0)	14.30
Any AE leading to discontinuation of IP	0	0	1 (20.0)	7.15

AE=Adverse event. Benra=Benralizumab. IP=Investigational Product. N=Number of patients in treatment group for the OLE study period. OLE=Open label extension. SAE=Serious adverse event.

AEs in the on-study OLE period is defined as AE started on or after the day of the first dose of open-label Benralizumab.

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

a Exp = Total on-study period (years) across all patients.

b Number (%) of patients with AEs. Patients with multiple events in the same category and study period are counted only once in that category and study period. Patients with events in more than 1 category in a study period are counted once in each of those categories for that study period.

c The rate of AEs per person-years at risk is calculated as (number of patients reporting the AE)/(total treatment exposure with patients at risk of AE). A patient can have one or more preferred terms reported under a given system organ class.

Source: NATRON Japan subset output, Table 14.3.2.1.2.j

2.5.5.2.2 よく見られた有害事象

2.5.5.2.2.1 二重盲検投与期

日本人集団で二重盲検投与期に認められた有害事象を表 11 に示す。日本人集団において、二重盲検投与期にいずれかの投与群で 2 例以上の被験者に発現した有害事象は認められなかった。

表 11 二重盲検投与期に認められた有害事象（日本人集団、安全性解析対象集団）

	Benra (N = 5) (Exp [a] = 1.98)		Placebo (N = 5) (Exp [a] = 2.34)	
System organ class Preferred term	Number (%) of patients [b]	Event rate (per 100 pt years) [c]	Number (%) of patients [b]	Event rate (per 100 pt years) [c]
Patients with any AEs	4 (80.0)	201.80	4 (80.0)	171.08
胃腸障害	1 (20.0)	50.45	0	0
腹痛	1 (20.0)	50.45	0	0

	Benra (N = 5) (Exp [a] = 1.98)		Placebo (N = 5) (Exp [a] = 2.34)	
System organ class Preferred term	Number (%) of patients [b]	Event rate (per 100 pt years) [c]	Number (%) of patients [b]	Event rate (per 100 pt years) [c]
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (20.0)	50.45	1 (20.0)	42.77
発熱	1 (20.0)	50.45	1 (20.0)	42.77
感染症および寄生虫症	1 (20.0)	50.45	2 (40.0)	85.54
COVID-19	1 (20.0)	50.45	0	0
麦粒腫	1 (20.0)	50.45	0	0
敗血症	1 (20.0)	50.45	0	0
膀胱炎	0	0	1 (20.0)	42.77
細菌性肺炎	0	0	1 (20.0)	42.77
代謝および栄養障害	1 (20.0)	50.45	1 (20.0)	42.77
2 型糖尿病	1 (20.0)	50.45	0	0
脱水	0	0	1 (20.0)	42.77
筋骨格系および結合組織障害	1 (20.0)	50.45	1 (20.0)	42.77
背部痛	1 (20.0)	50.45	0	0
滑液包炎	0	0	1 (20.0)	42.77
脊柱管狭窄症	0	0	1 (20.0)	42.77
皮膚および皮下組織障害	1 (20.0)	50.45	0	0
接触皮膚炎	1 (20.0)	50.45	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (20.0)	42.77
熱射病	0	0	1 (20.0)	42.77
神経系障害	0	0	1 (20.0)	42.77
頭痛	0	0	1 (20.0)	42.77
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (20.0)	42.77
咳嗽	0	0	1 (20.0)	42.77
血管障害	0	0	1 (20.0)	42.77
高血圧	0	0	1 (20.0)	42.77

AE=Adverse event. Benra=Benralizumab. DB=Double blind. IP=Investigational Product. IPD=Investigational Product Discontinuation. MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities. N=Number of patients in treatment group for the study period. OLE=Open label extension.

MedDRA version 28.0

On-study DB period is defined as AE started date on or after day of first DB IP dose up to the day prior first OLE IP inclusive for patients who roll over to the OLE, or up to the scheduled IPD visit for patients who do not roll over to the OLE, or last contact date for patients who exit the study, or data cut-off date.

a Exp=Total on-study period (years) across all patients.

b Number (%) of patients with AEs, sorted on descending frequency for system organ class and preferred term (Benra group). Patients with multiple events in the same category and study period are counted only once in that category and study period. Patients with events in more than 1 category in a study period are counted once in each of those categories for that study period.

c The rate of AEs per person-years at risk is calculated as (number of patients reporting the AE)/(total treatment exposure with patients at risk of AE).

A patient can have one or more preferred terms reported under a given system organ class.
Source: NATRON Japan subset output, Table 14.3.2.2.1.j

2.5.5.2.2.2 非盲検継続投与期

日本人集団で非盲検継続投与期に 2 例以上に認められた有害事象を表 12 に示す。日本人集団において、非盲検継続投与期にいずれかの投与群で 2 例以上の被験者に発現した有害事象は、ベンラリズマブ群で変形性関節症及び上咽頭炎（各 2/4 例［50.0%］）、プラセボ／ベンラリズマブ群で下痢（3/5 例［60.0%］）、嘔吐、上咽頭炎、蜂巣炎及び結膜炎（各 2/5 例［40.0%］）であった。

表 12 非盲検継続投与期に 2 例以上に認められた有害事象（日本人集団、非盲検継続投与期の解析対象集団）

	Benra (N = 4) (Exp [a] = 11.48)		Placebo switched to Benra (N = 5) (Exp [a] = 13.98)	
System organ class Preferred term	Number (%) of patients [b]	Event rate (per 100 pt years) [c]	Number (%) of patients [b]	Event rate (per 100 pt years) [c]
Patients with any AE	4 (100)	34.84	5 (100)	35.75
胃腸障害	4 (100)	34.84	4 (80.0)	28.60
下痢	1 (25.0)	8.71	3 (60.0)	21.45
嘔吐	0	0	2 (40.0)	14.30
筋骨格系および結合組織障害	3 (75.0)	26.13	4 (80.0)	28.60
変形性関節症	2 (50.0)	17.42	1 (20.0)	7.15
感染症および寄生虫症	2 (50.0)	17.42	4 (80.0)	28.60
上咽頭炎	2 (50.0)	17.42	2 (40.0)	14.30
蜂巣炎	0	0	2 (40.0)	14.30
結膜炎	0	0	2 (40.0)	14.30

AE=Adverse event. Benra=Benralizumab. MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities. N=Number of patients in treatment group for the study period. OLE=Open label extension.

MedDRA version 28.0

AEs in the on-study OLE period are defined as those starting on or after the day of the first dose of open-label Benralizumab.

a Exp=Total on-study period (years) across all patients.

b Number (%) of patients with AEs, sorted on descending frequency for system organ class and preferred term (Benra group). Patients with multiple events in the same category and study period are counted only once in that category and study period. Patients with events in more than 1 category in a study period are counted once in each of those categories for that study period.

c The rate of AEs per person-years at risk is calculated as (number of patients reporting the AE)/(total treatment exposure with patients at risk of AE).

A patient can have one or more preferred terms reported under a given system organ class.
Source: NATRON Japan subset output, Table 14.3.2.2.2.j

2.5.5.2.3　治験薬に関連すると判断された有害事象

日本人集団において、二重盲検投与期に認められた全ての有害事象のうち、ベンラリズマブ群の腹痛及び発熱（各 1/5 例［20.0%］、同一被験者）が治験薬に関連すると判断された（NATRON Japan subset output, Table 14.3.2.6.j）。非盲検継続投与期で治験薬に関連すると判断された有害事象は、プラセボ／ベンラリズマブ群（1 例）の後天性血友病のみであった（NATRON 試験 CSR Appendix 16.2.7）。

2.5.5.2.4　重症度別の有害事象

日本人集団において、二重盲検投与期に認められたほとんどの有害事象は軽度又は中等度と判断された。二重盲検投与期に認められた重度の有害事象は、ベンラリズマブ群で敗血症（1/5 例［20.0%］）、プラセボ群で細菌性肺炎（1/5 例［20.0%］）であった（NATRON Japan subset output, Table 14.3.2.5.j）。非盲検継続投与期においても、認められた有害事象のほとんどは軽度又は中等度と判断された。非盲検継続投与期に認められた重度の有害事象は、ベンラリズマブ群で腸炎及び COVID-19（各 1/4 例［25.0%］）であり、プラセボ／ベンラリズマブ群で細菌性肺炎、尿路感染、後天性血友病、膵癌、肺動脈血栓症（各 1/5 例［20.0%］、同一被験者）であった（NATRON 試験 CSR Appendix 16.2.7）。

2.5.5.2.5　死亡

日本人集団において、二重盲検投与期にベンラリズマブ群で死亡が 1 例認められた。当該被験者は 7[redacted] 歳男性で、慢性副鼻腔炎、不眠症、大腸ポリープ、鼻中隔弯曲、前立腺炎の病歴を有し、併用薬としてプレドニゾロン（15 mg/日）を服用していた。当該被験者は治験薬の初回投与後 52 日目（直近の治験薬投与から 30 日後）に感染性腸炎の疑いで入院し、2 日後に敗血症で死亡した。敗血症の原因は不明であった。当該事象は治験薬と関連しないと判断された（NATRON 試験 CSR 12.3.1 項及び 14.4 項、Appendix 16.2.4.2）。非盲検継続投与期に死亡は報告されなかった（NATRON Japan subset output, Table 14.3.2.1.2.j）。

2.5.5.2.6　重篤な有害事象

日本人集団において、二重盲検投与期に認められた重篤な有害事象は、ベンラリズマブ群で敗血症（1/5 例［20.0%］）、プラセボ群で細菌性肺炎（1/5 例［20.0%］）であり、いずれも治験薬に関連しないと判断された。ベンラリズマブ群で認められた敗血症は治験薬の投与中止及び死亡に至った（NATRON Japan subset output, Table 14.3.4.1.1.j、NATRON 試験 CSR Appendix 16.2.7）。非盲検継続投与期に見られた重篤な有害事象は、ベンラリズマブ群で腸炎、COVID-19、変形性関節症（各 1/4 例［25.0%］）、プラセボ／ベンラリズマブ群で蜂巣炎、細菌性肺炎、尿路感染、後天性血友病、膵癌、肺動脈血栓症（各 1/5 例［20.0%］）であった。プラセボ／ベンラリズマブ群の後天性血友病は、治験薬に関連すると判断され、治験薬の投与中止に至ったが、その他の事象はいずれも治験薬に関連しないと判断された（NATRON Japan subset output, Table 14.3.4.1.2.j、NATRON 試験 CSR Appendix 16.2.7）。

2.5.5.2.7　治験薬の中止に至った有害事象

日本人集団において、二重盲検投与期に治験薬の中止に至った有害事象はベンラリズマブ群の敗血症（1/5 例［20.0%］）のみであった（死亡例と同一被験者）（2.5.5.2.5 項、NATRON Japan subset output, Table 14.3.5.1.j）。非盲検継続投与期では、プラセボ／ベンラリズマブ群の 1 例で重篤な後天性血友病を発現し、治験薬の投与中止に至ったが、事象は軽快した（2.5.5.2.6 項、NATRON Japan subset output, Table 14.3.4.1.2.j、NATRON 試験 CSR Appendix 16.2.7）。

2.5.5.2.8　注目すべき有害事象

日本人集団において、二重盲検投与期に悪性腫瘍関連の有害事象は認められなかった（NATRON Japan subset output, Table 14.3.6.4.j）。非盲検継続投与期には、プラセボ／ベンラリズマブ群の 1 例が膵癌を発現したが、治験薬に関連しないと判断された（NATRON 試験 CSR Table 14.3.6.5）。蠕虫感染症関連の有害事象は二重盲検投与期及び非盲検継続投与期のいずれにも認められなかった（NATRON 試験 CSR Appendix 16.2.7）。また、過敏症関連の有害事象は、二重盲検投与期で 1 例（ベンラリズマブ群）、非盲検継続投与期で 4 例（ベンラリズマブ群及びプラセボ／ベンラリズマブ群で各 2 例）に認められたが、治験薬に関連すると判断されたものはなかった（NATRON 試験 CSR Table 14.3.6.3、NATRON Japan subset output, Table 14.3.6.2.j）。注射部位反応関連の有害事象は二重盲検投与期及び非盲検継続投与期のいずれにも認められなかった（NATRON Japan subset output, Table 14.3.6.1.1.j 及び Table 14.3.6.1.2.j）。

2.5.5.3　安全性に関する結論

NATRON 試験に参加した日本人の例数は限られており、日本人集団の結果の解釈には注意を要するが、ベネフィット･リスク評価に影響を及ぼすような日本人特有の安全性上の新たな懸念は特定されなかった。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

NATRON 試験から得られた日本人集団の有効性及び安全性データから、NATRON 試験の全体集団と日本人集団との間に人種差があることを示唆する結果は認められなかった。

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

2.5.7　参考文献

厚生労働省 2023

厚生労働省．患者調査 平成 8 年～令和 2 年患者調査 令和 2 年患者調査 確定数 全国編 閲覧（報告書非掲載表）、第 119 表 総患者数、傷病基本分類別.
https://www.e-stat.go.jp/dbview?sid=0004002720（公開日：2023 年 3 月 24 日）