第 2 部　CTD の概要

一般名：ベンラリズマブ（遺伝子組換え）

版番号：■

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

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

目次

標題ページ 1
目次 2
略語及び専門用語一覧表 4
本概要で引用した試験及び関連する分析法 5
2.7.1.1 背景及び概観 6
2.7.1.1.1 緒言 6
2.7.1.1.2 製品及び製剤に関する *in vitro* 試験 6
2.7.1.1.2.1 ベンラリズマブ原薬の開発 6
2.7.1.1.2.2 ベンラリズマブ製剤の開発 6
2.7.1.1.3 生物薬剤学試験 6
2.7.1.1.4 測定法 7
2.7.1.1.4.1 ベンラリズマブの測定法 7
2.7.1.1.4.2 生体試料の測定法 7
2.7.1.1.4.2.1 血清中ベンラリズマブ濃度測定法 7
2.7.1.1.4.2.2 ベンラリズマブに対する抗薬物抗体を評価するための生体試料測定法 10
2.7.1.1.4.2.3 *In vitro* 評価系による抗薬物抗体の中和活性評価 14
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 18
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 18
2.7.1.4 付録 18
2.7.1.4.1 生物薬剤学試験の要約表 18
2.7.1.4.2 NATRON 試験の治験薬投与及び採血時点の概略 18
2.7.1.4.3 分析法の要約 19

表目次

表 1 ヒト生体試料中のベンラリズマブ濃度測定法のライフサイクル情報 7
表 2 ヒト生体試料中の抗ベンラリズマブ抗体測定法のライフサイクル情報 10
表 3 ヒト生体試料中の抗ベンラリズマブ中和抗体測定法のライフサイクル情報 15
表 4 NATRON 試験の治験薬投与、薬物動態及び抗薬物抗体の採血時点の概略（二重盲検投与期） 18
表 5 抗薬物抗体スクリーニングアッセイ及び中和抗体測定の感度及び Drug Tolerance 19
表 6 ヒト血清試料中のベンラリズマブ濃度測定法の要約（Method ICD 561.1） 21
表 7 ヒト血清試料中のベンラリズマブ濃度測定法の要約（Method ICSH 19-018） 25

表 8　ヒト血清試料中の抗ベンラリズマブ抗体の測定法の要約（Method ICDIM 198）..... 28
表 9　ヒト血清試料中の抗ベンラリズマブ抗体の測定法の要約（Method ICSH 19-019）..... 30
表 10　ヒト血清試料中の抗ベンラリズマブ中和抗体の測定法の要約（Method ICDIM 208）..... 33
表 11　ヒト血清試料中の抗ベンラリズマブ中和抗体の測定法の要約（Method ICSH 19-035）..... 35

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
ADA	Antidrug antibody（抗薬物抗体）
AI	Auto injector（オートインジェクター）
APFS	Accessorized prefilled syringe（安全装置付きプレフィルドシリンジ）
CI	Confidence interval（信頼区間）
CP	Cutpoint（カットポイント）
CPF	Cutpoint factor（カットポイントファクター）
CSR	Clinical study report（治験総括報告書）
CV%	Coefficient of variation（変動係数）
ECL	Electrochemiluminescence（電気化学発光）
EGPA	Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis（好酸球性多発血管炎性肉芽腫症）
EMA	European Medicines Agency（欧州医薬品庁）
FDA	Food and Drug Administration（米国食品医薬品局）
HES	Hypereosinophilic syndrome（好酸球増多症候群）
IL-5R	Human interleukin-5 receptor（ヒトインターロイキン-5 受容体）
LLOQ	Lower limit of quantitation（定量下限）
mAb	Monoclonal antibody（モノクローナル抗体）
MRD	Minimum required dilution（最小希釈倍率）
MSD	Meso Scale Discovery（メソスケールディスカバリー）
nAb	Neutralizing antibody（中和抗体）
NC	Negative control（陰性対照）
pAb	Polyclonal antibody（ポリクローナル抗体）
PBS	Phosphate-buffered saline（リン酸緩衝生理食塩水）
PC	Positive control（陽性対照）
PSCP	Plate-specific cutpoint（プレート特異的カットポイント）
QC	Quality control（品質管理）
S:B	Signal-to-background（バックグラウンドに対するシグナル）
SD	Standard deviation（標準偏差）
ULOQ	Upper limit of quantification（定量上限）
w/v	weight/volume（質量／容量）

本概要で引用した試験及び関連する分析法

本概要で引用した臨床試験及び関連する分析法の一覧を下記に示す。

試験番号	試験の標題	モジュール 5 の場所
D3254C00001	好酸球増多症候群（HES）被験者を対象とした、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、非盲検継続投与期間を含む第 III 相試験（NATRON 試験）	Module 5.3.5.1
追加報告書		
Validation Report CTVR-0083 (nAb)		Module 5.3.1.4
Validation Report ICD 561 (PK)		Module 5.3.1.4
Validation Report ICD 561 Addendum 2 (PK)		Module 5.3.1.4
Validation Report ICD 561 Addendum 3 (PK)		Module 5.3.1.4
Validation Report ICD 561 Addendum 4 (PK)		Module 5.3.1.4
Validation Report ICD 561 Addendum 5 (PK)		Module 5.3.1.4
Validation Report ICDIM 198 (ADA)		Module 5.3.1.4
Validation Report ICDIM 198 Addendum 6 (ADA)		Module 5.3.1.4
Validation Report ICDIM 208 (nAb)		Module 5.3.1.4
Validation Report ICDIM 208 Addendum 4 (nAb)		Module 5.3.1.4
Validation Report 8402-988 (PK)		Module 5.3.1.4
Validation Report 8402-988 Addendum 1 (PK)		Module 5.3.1.4
Validation Report 8402-995 (ADA)		Module 5.3.1.4
Validation Report 8402-995 Addendum 1 (ADA)		Module 5.3.1.4
Validation Report 8403-009 (nAb)		Module 5.3.1.4
Validation Report 8403-009 Addendum 1 (nAb)		Module 5.3.1.4

2.7.1.1　背景及び概観

2.7.1.1.1　緒言

ベンラリズマブ（ファセンラ®）は、好酸球性の重症喘息患者の追加維持療法として、2017 年 11 月 14 日に米国食品医薬品局（FDA）に、その後 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）の追加適応を 2024 年 9 月 17 日に FDA に、その後 2024 年 10 月 24 日に EMA により承認された。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。アストラゼネカは、好酸球増多症候群（HES）患者の治療薬としてベンラリズマブの開発を進めている。

ベンラリズマブは、標的細胞上のヒトインターロイキン-5 受容体 α サブユニット（IL-5Rα）に特異的に結合する、糖鎖にフコースを含まないヒト化モノクローナル抗体（mAb）であり、抗体依存性細胞傷害を介して好酸球を直接的に、迅速にかつほぼ完全に除去する。ベンラリズマブの作用機序の更なる詳細は喘息に関する初回申請資料の非臨床試験の概要文及び概要表 2.6.1.1 項を参照のこと。

本概要ではベンラリズマブの原薬及び製剤の開発（2.7.1.1.2 項参照）、並びにベンラリズマブの HES の臨床開発プログラムで使用した測定法（2.7.1.1.4 項参照）について記載する。

2.7.1.1.2　製品及び製剤に関する *in vitro* 試験

2.7.1.1.2.1　ベンラリズマブ原薬の開発

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

2.7.1.1.2.2　ベンラリズマブ製剤の開発

ベンラリズマブ製剤の開発の詳細は喘息に関する初回申請資料の 3.2.P.2.2 項に要約している。NATRON 試験は市販製剤（市販用 Process 3）で実施した。HES の適応症に対しては、既承認の 30 mg 製剤（安全装置付きプレフィルドシリンジ［APFS］及びオートインジェクター［AI］デバイス）を上市予定である。

ベンラリズマブの市販製剤は、皮下（SC）投与を目的として APFS 又は AI デバイスに充填された単回投与用の無菌溶液である。APFS 及び AI デバイス 1 シリンジあたり L-ヒスチジン／L-ヒスチジン塩酸塩水和物（20 mM）、トレハロース水和物（0.25 M）及びポリソルベート 20（0.006%, w/v）を含む pH6.0 の処方の表示量 1.0 mL 中にベンラリズマブ 30 mg を含有する。APFS 及び AI デバイスでベンラリズマブ 30 mg の処方に変更はない。

2.7.1.1.3　生物薬剤学試験

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

2.7.1.1.4　測定法

2.7.1.1.4.1　ベンラリズマブの測定法

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

2.7.1.1.4.2　生体試料の測定法

2.7.1.1.4.2.1　血清中ベンラリズマブ濃度測定法

血清中ベンラリズマブ濃度測定用試料

NATRON 試験（HES 患者を対象とした第 III 相試験）から得られたベンラリズマブ濃度評価用血清試料は、治験実施計画書に記載された評価スケジュールに従い採取した（NATRON 試験 治験総括報告書［CSR］Appendix 16.1.1、表 4）。

全ての地域（中国を除く）から NATRON 試験に組み入れられた被験者の血清中ベンラリズマブ濃度は、バリデート済みのメソスケールディスカバリー（MSD）技術を用いた電気化学発光（ECL）免疫測定法を用いて測定した。定量下限（LLOQ）は 7.72 ng/mL、定量範囲は 7.72～1,250 ng/mL 及び最小希釈倍率（MRD）は 1:200 であった。また、血清試料は [redacted]（[redacted]）でヒト血清を用いてバリデートした測定法で測定した（Method ICD 561.1）。詳細は第 5 部 5.3.1.4 項のバリデーション報告書 ICD 561 を参照のこと。

中国で NATRON 試験に組み入れられた被験者の血清中ベンラリズマブ濃度もバリデート済みの MSD 技術を用いた ECL 免疫測定法を用いて測定した。LLOQ は 3.86 ng/mL であった。中国人被験者の血清試料は、[redacted]（[redacted]）Co., Ltd（[redacted]）でヒト血清を用いてバリデートされた測定法で測定した（Method ICSH 19-018）。

血清中ベンラリズマブ濃度測定法

ヒト生体試料中のベンラリズマブ濃度測定法の概要及び NATRON 試験で使用した測定法のバリデーション報告書を表 1 に示す。測定法の説明は以降に記載する。

表 1　　ヒト生体試料中のベンラリズマブ濃度測定法のライフサイクル情報

Studies assessed in current submission	NATRON	
Analyte name	Benralizumab	Benralizumab
Validation type	Full validation	Full validation
eCTD reference number	NA	NA
Method ID	ICD 561.1	ICSH 19-018
Duration of time method is in use	[redacted] 20[redacted] to current	[redacted] 20[redacted] to current
Bioanalytical site	[redacted]	[redacted]
Matrix	Human serum	Human serum
Platform	MSD-ECL	MSD-ECL
Format	Immunoassay	Immunoassay

Stock reference, lot number, expiration date	Validation Report ICD 561: Benralizumab, Lot No. [redacted] Re-evaluation Date, [redacted] 20[redacted] Validation Report ICD 561 Addendum 3 Benralizumab, Lot No. [redacted] Re-evaluation Date, [redacted] 20[redacted] Validation Report ICD 561 Addendum 4 Benralizumab, Lot No. [redacted] Re-evaluation Date, [redacted] 20[redacted]	Validation Report 8402-988: Benralizumab, Lot No. [redacted] Re-evaluation Date, [redacted] 20[redacted] Validation Report 8402-988 Addendum 1: Benralizumab, Lot No. [redacted] Re-evaluation Date, [redacted] 20[redacted]
Calibration range from the LLOQ to the ULOQ	7.72 to 1,250 ng/mL	3.86 to 1,250 ng/mL
Matrix study population	HES	Asthma/Chinese normal matrix
Link to reports and applicable amendments	see Module 5.3.1.4, Validation Report ICD 561 see Module 5.3.1.4, Validation Report ICD 561 Addendum 2 see Module 5.3.1.4, Validation Report ICD 561 Addendum 3 see Module 5.3.1.4, Validation Report ICD 561 Addendum 4 see Module 5.3.1.4, Validation Report ICD 561 Addendum 5	see Module 5.3.1.4, Validation Report 8402-988 see Module 5.3.1.4, Validation Report 8402-988 Addendum 1
Synopsis of amendment history	ICD 561 (RCNO5 Addendum 2): Analyte Stability in Frozen Matrix and Analyte Stability in Thawed Matrix ICD 561.1 (RCNO9 Addendum 3): partial validation to support the assay use in HES ICD 561.1 (RCNO10 Addendum 4): partial validation to support the assay use in HES ICD 561 (RCNO5 Addendum 5): Analyte Stability in Frozen Matrix and Analyte Stability in Thawed Matrix	8402-988 Addendum 1: partial validation following change in facility location

ECL = electrochemiluminescent; eCTD = Electronic Common Technical Document; HES = Hypereosinophilic Syndrome; ID = identification; LLOQ = lower limit of quantitation; MSD = Meso Scale Discovery; NA = not applicable; No = number; ULOQ = upper limit of quantification; VA = Virginia

[redacted]（[redacted], [redacted]）での MSD 技術を用いた ECL 免疫測定法

本測定法では、ベンラリズマブ分子の異なる 2 つのエピトープを認識する捕捉 mAb 及び検出 mAb を使用したサンドイッチ型のフォーマットを採用した。概要を以下に示す。ストレプトアビジンでコートされた MSD マイクロタイタープレートを MSD blocker A でブロッキングした。プレート洗浄後、[redacted] で希釈したビオチン標識抗ベンラリズマブ mAb（捕捉抗体）を添加して室温で反応させた。プールしたヒトマトリックスで精製ベンラリズマブ標準原液を希釈してベンラリズマブの標準試料（0.96～11,250 ng/mL）及び品質管理（QC）試料を調製し、さら

に [redacted] で希釈し、必要とする最終希釈液（1:200）とした。臨床試験で採取した実試料は、[redacted] で 1:200 に希釈して調製した。プレート洗浄後、標準試料、QC 試料及び実試料を添加し、室温で反応させた。[redacted] で希釈した sulfo-TAG 標識抗ベンラリズマブ mAb（検出抗体）を添加し、室温暗下で反応させた。プレート洗浄後、2 × read buffer T solution を添加し、MSD Sector Imager を用いてプレートを読み取り、ECL のカウントを測定した。データに対して重みつき 4 パラメータロジスティック関数による回帰を行い、ベンラリズマブ濃度は検量曲線から内挿により算出した。

NATRON 試験で用いた測定法は、[redacted]（[redacted], [redacted]）でヒト血清を用いてバリデートされた（第 5 部 5.3.1.4 項バリデーション報告書 ICD 561）。バリデーションでは健康被験者及び喘息患者試料での測定法の真度、直線性、精度、特異性及び選択性を評価した。定量上限（ULOQ）を上回った試料の希釈の妥当性及び高濃度でのフック効果並びに抗薬物抗体（ADA）による干渉の可能性も検討した。

HES 患者血清の測定結果を支持するために、本測定法（Method ICD 561）の移管及び改訂を行った。この結果、HES 患者試料に特化した測定法へと改訂され、LLOQ は 7.72 ng/mL、MRD は 200 倍に設定された（第 5 部 5.3.1.4 項バリデーション報告書 ICD 561 補遺 3 及び 4）。Method ICD 561 について、HES 患者血清での測定性能（真度及び精度）、選択性及びベンラリズマブに対する特異性を評価するためにパーシャルバリデーションを実施し、その結果、改訂版である Method ICD 561.1 が確立された。これらのバリデーション結果より、HES 患者血清及び NATRON 試験に特化した緩衝液を用いた場合において、ベンラリズマブの定量に用いる LLOQ（7.72 ng/mL）及び MRD（1:200）の妥当性が支持された。

[redacted]（[redacted]）での MSD 技術を用いた ECL 免疫測定法

中国で NATRON 試験に組み入れられた被験者のデータを裏付けるため、血清中ベンラリズマブ濃度の測定に使用した ECL 免疫測定法はその後 [redacted]（[redacted]）に移管され、ヒト血清を用いてバリデートされた（Method ICSH 19-018）。移管されバリデートされた測定法の定量範囲は 3.86（LLOQ）～1,250 ng/mL（ULOQ）及び MRD は 1:50 であった。Method ICD 561.1 と同じく、本測定法でもベンラリズマブ分子の異なる 2 つのエピトープを認識する捕捉 mAb 及び検出 mAb を使用したサンドイッチ型のフォーマットを採用した。概要を以下に示す。本測定法では、MSD blocker A でブロッキングしたストレプトアビジンでコートされた MSD マイクロタイタープレートを使用した。プレート洗浄後、リン酸緩衝生理食塩水（PBS）/カゼインで希釈したビオチン標識抗ベンラリズマブ mAb（捕捉抗体）を添加し室温で反応させた。プールしたヒトマトリックスで精製ベンラリズマブ標準原液を希釈してベンラリズマブの標準試料（0.96～11,250 ng/mL）及び QC 試料を調製し、さらに PBS/カゼインで希釈し、必要とする最終希釈液（1:50）とした。NATRON 試験で採取した実試料は、PBS/カゼインで 1:50 に希釈して調製した。プレート洗浄後、標準試料、QC 試料及び実試料を添加し、室温で反応させた。PBS/カゼインで希釈した sulfo-TAG 標識抗ベンラリズマブ mAb（検出抗体）を添加し、室温暗下で反応させた。プレート洗浄後、2 × read buffer T solution を添加し、MSD Sector Imager を用いてプレートを読み取り、ECL のカウントを測定した。Watson LIMS を使用して、データに対して $1/y^2$重みつき 4 パラメータロジスティック最小二乗回帰アルゴリズムによる回帰を行い、ベンラリズマブ濃度は検量曲線から内挿により算出した。

両検査施設間で使用された重要な試薬の一貫性や定量範囲、さらにクロスバリデーション結果より、血清中ベンラリズマブ濃度を定量する ECL 免疫測定法に関して、両検査施設間で結果の一貫性及び比較可能性が支持された。

2.7.1.1.4.2.2　ベンラリズマブに対する抗薬物抗体を評価するための生体試料測定法

ADA 評価用試料

ADA 評価用の血清試料を NATRON 試験の治験実施計画書に記載された評価スケジュール（NATRON 試験 CSR Appendix 16.1.1、表 4）に従って採取した。

ADA 測定法

NATRON 試験で ADA 評価に用いた生体試料測定法及びバリデーション報告書の概略を表 2 に示す。測定法の説明は以降の項に記載する。

表 2　　ヒト生体試料中の抗ベンラリズマブ抗体測定法のライフサイクル情報

Studies assessed in current submission	NATRON	
Analyte name	Anti-benralizumab antibody	Anti-benralizumab antibody
Validation type	Full Validation	Full Validation
eCTD reference number	NA	NA
Method ID	ICDIM 198	ICSH 19-019
Duration of time method is in use	[redacted] 20[redacted] to current	[redacted] 20[redacted] to current
Bioanalytical site	[redacted] ([redacted], [redacted])	[redacted] ([redacted])
Matrix	Human serum	Human serum
Platform	ECL-MSD	ECL-MSD
Format	Immunoassay	Immunoassay
Stock reference, lot number, expiration date	Validation Report ICDIM 198: Benralizumab, Lot No. [redacted] Re-evaluation Date: [redacted] 20[redacted] Validation Report ICDIM 198 Addendum 6: Benralizumab, Lot No. [redacted] Re-evaluation Date, [redacted] 20[redacted]	Validation Report 8402-995 & Validation Report 8402-995 Addendum 1: Benralizumab, Lot No. [redacted] Re-evaluation Date: [redacted] 20[redacted]
Assay sensitivity	pAb lot [redacted]: 12.5 ng/mL mAb clone [redacted]: 50 ng/mL	pAb lot [redacted]: 2.53 ng/mL mAb lot [redacted]
Assay cut points/ FPR %	Screening (SCPF): 1.09 S/N (HES) (5% FPR) Confirmatory Inhibition: 21.1% (HES) (1% FPR)	Screening (SCPF): 1.79 S/N (5% FPR) Confirmatory Inhibition: 20.0% (1% FPR)
Assay drug tolerance	250 ng/mL of the pAb [redacted] was detectable in the presence of 125 µg/mL benralizumab 1,000 ng/mL of the mAb [redacted] was detectable in the presence of 125 µg/mL benralizumab	PC at 125 ng/mL or above can tolerate 50.0 µg/mL of benralizumab PC at 500 ng/mL or above can tolerate 125 µg/mL of benralizumab

Studies assessed in current submission	NATRON	
Matrix study population	HES	Asthma
Link to reports and applicable amendments	see Module 5.3.1.4, Validation Report ICDIM 198 see Module 5.3.1.4, Validation Report ICDIM 198 Addendum 6	see Module 5.3.1.4, Validation Report 8402-995 see Module 5.3.1.4, Validation Report 8402-995 Addendum 1
Synopsis of amendment history	ICDIM 198 Addendum 6: evaluate selectivity and to determine in-study screening and confirmatory cut points in HES serum	8402-995 Addendum 1: qualification of assay at new [redacted] site

ECL = electrochemiluminescent; eCTD = Electronic Common Technical Document; FPR = false positive rate; HES = Hypereosinophilic Syndrome; ID = identification; mAb = monoclonal antibody; MSD = Meso Scale Discovery; NA = not applicable; No = number; pAb = polyclonal antibody; PC = positive control; SCPF = screening cut-point factor; VA = Virginia

測定法の手順及び原理

検出（スクリーニングアッセイ）、特異性（確認アッセイ）及び半定量（抗体価アッセイ）の3段階アプローチでベンラリズマブのみに反応するADAを評価した。NATRON試験では、ADA陽性と確認された試料に対し、中和抗体（nAb）を測定することにより *in vitro* での中和活性を評価した。

規定の時点に採取された全ての血清試料を対象にADAのスクリーニングアッセイを実施した。本測定法では、希釈した試料をビオチン標識ベンラリズマブとルテニウム（sulfo-TAG）標識ベンラリズマブの混合液中で反応させた。ビオチン標識ベンラリズマブ－ADA－sulfo-TAG標識ベンラリズマブが架橋した複合体をストレプトアビジンでコートされたMSDプレートで捕捉し、MSD Sector Imagerで測定した。ECLシグナル強度は試料中のADA量に比例した。スクリーニングアッセイで、ECL値の平均値が各プレート特異的カットポイント（PSCP）（ECL値）以上となった試料をADA陽性の可能性ありとした。

ADA陽性の可能性がある試料は確認アッセイでさらに評価した。確認アッセイでは、過剰量のベンラリズマブ存在下及び非存在下で試料を測定し、スクリーニングアッセイでの陽性反応がベンラリズマブに特異的かどうかを確認した。確認アッセイで設定したカットポイント（CP）以上の阻害率が認められた試料をADA陽性とした。各試料の阻害率を以下の計算式で算出した。

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

ADA陽性と確認された試料に対してエンドポイント抗体価を測定した。各試料2倍希釈系列で抗体価アッセイを実施し、陰性となる前に陽性を示した最も高い希釈倍率の逆数をエンドポイント抗体価とした。

[redacted]（[redacted], [redacted]）でバリデートされた ECL 架橋免疫測定法

NATRON 試験に組み入れられた全ての地域（中国を除く）の被験者から採取した試料は、[redacted]で確立されバリデートされた ECL 液相架橋法（Method ICDIM 198）で測定した（第 5 部 5.3.1.4 項バリデーション報告書 ICDIM 198）。本測定法は上記に概略を示した 3 段階の測定法の原理に従っており、詳細を以下に記載する。50 倍希釈した試料をビオチン標識ベンラリズマブ 1.0 µg/mL 及びルテニウム（sulfo-TAG）標識ベンラリズマブ 2.0 µg/mL 混合液中で一晩反応させた。確認アッセイでの免疫ー除去（immune-depletion）はベンラリズマブ 100 µg/mL で実施した。本測定法の MRD は 1:50 であった。Method ICDIM 198 から得られたデータを報告する際、陰性試料のエンドポイント抗体価は< 50 とし、陽性と確認された試料のエンドポイント抗体価は希釈倍率に MRD を乗じた値（すなわち、50、100、200、400 等）とした。

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

NATRON 試験の結果を支持するために[redacted]で実施した測定法では、NATRON 試験から得られた 30 例のベンラリズマブ未投与の HES 患者血清を 4 回独立して測定し、120 試料の標準化したバックグラウンドに対するシグナル（S:B）で構成されるデータからスクリーニングカットポイントファクター（CPF）を決定した。対数変換したデータを用いたノンパラメトリックな方法により、合計 120 試料の標準化した S:B 値をスクリーニング CPF の算出に使用した。最終 CPF は 5%偽陽性の設定で 1.09 と決定された。詳細は MedImmune Statistical Report CTL-MEDI563-PR-003 に記載した（第 5 部 5.3.1.4 項[redacted]バリデーション報告書 ICDIM 198 補遺 6、表 6）。確認 CP の決定に使用したデータは、30 例のベンラリズマブ未投与の HES 患者血清にベンラリズマブ 100 µg/mL を添加し、各血清を 4 回独立して測定した 120 試料の阻害率の値から構成された。ノンパラメトリックな方法により、合計 120 試料の阻害率の値を確認 CP の算出に使用した。最終確認 CPF は 1%偽陽性の設定で 21.1%と決定された。詳細は MedImmune Statistical Report CTL-MEDI563-PR-004 に記載した（第 5 部 5.3.1.4 項[redacted]バリデーション報告書 ICDIM 198 補遺 6、表 7）。

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

スクリーニングアッセイの感度を、2 種類の代替 ADA 対照であるヤギ抗ベンラリズマブイディオタイプポリクローナル抗体（pAb）（ロット番号[redacted]）及びマウス抗ベンラリズマブイディオタイプ mAb クローン（[redacted]）を用いて推定した。マウス mAb の平衡解離定数は約 1 nM であり、通常の免疫反応で産生される抗体（推定平衡解離定数の上限：0.1 nM、Foote and Eisen 1995）よりも親和性は低い。感度は各プレートの CP で陽性と判定される ADA 対照の最低濃度とした。感度の結果を表 5 に示す。

Drug tolerance（薬物共存下での ADA の検出能力）は、ADA 検出に対するベンラリズマブの影響を評価し、薬物存在下で陽性と判定された ADA 対照の最低濃度として報告した。pAb 及び mAb の ADA 対照は、ベンラリズマブ濃度が 500 倍以上のヒト血清中又は 125 倍以上のヒト血漿中で検出可能であった。したがって、[redacted]でバリデートされた ADA 測定（第 5 部 5.3.1.4 項バリデーション報告書 ICDIM 198）は、高感度で高い drug tolerance があり、偽陰性となる可能性は低いものと考えられた。感度及び drug tolerance の結果を表 5 に示す。

パーシャルバリデーション ICDIM 198 補遺 6 で本測定法の更なる特性評価として HES 患者血清での選択性及び特異性を評価した（第 5 部 5.3.1.4 項バリデーション報告書 ICDIM 198 補遺 6）。HES 患者集団において、本測定法の選択性及び特異性は許容可能であることが確認された。

[redacted]（[redacted]）でバリデートされた ECL 架橋免疫測定法

中国で NATRON 試験に組み入れられた被験者から採取した試料は、[redacted]（[redacted]）で確立されてバリデートされた ECL 液相架橋法（Method ICSH 19-019）を用いて測定した（第 5 部 5.3.1.4 項バリデーション報告書 8402-995）。本測定法は上記に概略を示した 3 段階の測定法の原理に従っており、詳細を以下に記載する。15 倍希釈した試料をビオチン標識ベンラリズマブ 2.0 µg/mL 及びルテニウム（sulfo-TAG）標識ベンラリズマブ 2.0 µg/mL 混合液中で 2 時間反応させた。確認アッセイでの免疫ー除去（immune-depletion）はベンラリズマブ 20 µg/mL で実施した。本測定法の MRD は 1:15 であった。Method ICSH 19-019 から得られたデータを報告する際、陰性試料のエンドポイント抗体価は< 15 とし、陽性と確認された試料のエンドポイント抗体価は希釈倍率に MRD を乗じた値（すなわち、15、30、60、120 等）とした。

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

確認 CPF の決定に使用したデータは、市販の喘息患者血清試料（51 試料）をラテン方格法で均衡を取った測定デザインで 6 回独立して測定した 306 試料の標準化した S:B で構成された。1 試料は、S:B の変動係数（CV%）が許容範囲外であったため除外された。CPF の算出にはノンパラメトリックな方法を使用し、最終 CPF は 5%偽陽性の設定で 1.79 と決定された（第 5 部 5.3.1.4 項バリデーション報告書 8402-995, Annex 14.4）。確認 CP の決定に使用したデータは、市販の喘息患者血清試料（51 試料）をラテン方格法で均衡を取った測定デザインで 6 回独立して測定した 306 試料の阻害率の値から構成された。2 試料は、阻害率の CV%が許容範囲外であったため除外された。確認 CP は 1%偽陽性の設定で阻害率 20.0%と決定された（第 5 部 5.3.1.4 項バリデーション報告書 8402-995）。

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

代替 ADA 対照（[redacted]）を用いて推定したスクリーニングアッセイの感度は 2.53 ng/mL であった。感度は、滴定曲線の PSCP に対応する代替 ADA 対照濃度として 95%信頼区間（CI）に基づき決定した。感度は、アッセイごとの CP に対応して内挿した陽性対照（PC）濃度の平均値と標準偏差（SD）を用いて以下の式で算出した。

アッセイの感度 = アッセイの CP での平均濃度 + $t_{0.05}$ × アッセイの CP での濃度の SD

$t_{0.05}$（n = 12、自由度［n-1］= 11）は 1.796 であり、95 パーセンタイルに相当する。

NATRON 試験で drug tolerance を評価した結果、全ての試料は目標基準値内であった。ベンラリズマブ濃度 12.5 µg/mL 存在下では、PC 濃度が 62.5 ng/mL 以上であれば検出可能であった。ベンラリズマブ濃度 50 µg/mL 存在下では、PC 濃度が 125 ng/mL 以上であれば検出可能であった。ベンラリズマブ濃度 125 µg/mL 存在下では、PC 濃度が 500 ng/mL 以上であれば検出可能であった（第 5 部 5.3.1.4 項バリデーション報告書 8402-995）。Drug tolerance は ADA 検出に対するベンラリズマブの影響を評価し、薬物存在下で陽性と判定された ADA 対照の最低濃度として報告した。NATRON 試験で pAb 及び mAb の ADA 対照は、ベンラリズマブ濃度が 500 倍以上のヒト血清中又は 125 倍以上のヒト血漿中で検出可能であった。したがって、本 ADA 測定法は高感度で高い drug tolerance があり、偽陰性となる可能性は低いものと考えられた。

感度及び drug tolerance の結果は表 5 に示す。

検査施設間の ADA 測定法の相互比較の限界

全ての治療用タンパク質と同様に、本剤には免疫原性の可能性がある。バイオ医薬品に対する免疫応答は一般的に ADA 評価でモニタリングされる。NATRON 試験の試料を分析したいずれの検査施設でも、ベンラリズマブの免疫原性を評価するために、検出（スクリーニングアッセイ）、特異性（確認アッセイ）及び半定量（抗体価アッセイ）の 3 段階アプローチを用いた。ベンラリズマブに対する ADA 陽性が確認された試料は、リガンド結合 nAb 測定法で更に検査し、ベンラリズマブとその標的（ヒトインターロイキン-5 受容体［IL-5R］）との結合を阻害（中和）する ADA の能力を *in vitro* で評価した。

全ての地域（中国を除く）から NATRON 試験に組み入れられた被験者の試料分析に [redacted] で使用した ADA 測定法は、中国で組み入れられた被験者からの試料分析に用いた ADA 測定法と異なっていた。ADA 測定法の結果は、アッセイのデザイン、試薬、感度、特異性の影響を直接受ける。そのため、異なる測定法を用いて得られた結果を比較することは適当ではない。感度、drug tolerance 及び MRD に関する具体的な違いを表 5 に示す。しかし、[redacted]（[redacted], [redacted]）及び [redacted]（[redacted]）での測定では、陰性対照（NC）及び PC 試料の分析単位間精度（CV%）及び測定不成功率が低かったことから、異なる測定法及び施設間でも一貫した測定性能が示された。

HES 患者集団での ADA 測定法の性能評価

NATRON 試験では、実施した各測定のコントロール値をトラッキングし、そのコントロール値の推移の傾向から、ADA 測定法（スクリーニング、確認及び抗体価）の性能をモニタリングした。ヒト血清中の抗ベンラリズマブ抗体の検出法を表 8 及び表 9 に示す。これらのコントロール比の精度（CV%）、NC 及び PC 試料の分析単位間精度（CV%）及び測定不成功率が低かったことから、安定した測定性能が示された。

NATRON 試験の ADA 測定法の性能の詳細な評価は、NATRON 試験の ADA 生体試料分析報告書（NATRON 試験 CSR Appendix 16.1.13、[redacted] NATRON ADA Bioanalytical Report 及び [redacted] NATRON ADA/nAb Bioanalytical Report）を参照のこと。

2.7.1.1.4.2.3　*In vitro* 評価系による抗薬物抗体の中和活性評価

nAb 評価用試料

ADA 評価用血液試料は、NATRON 試験の治験実施計画書に記載された評価スケジュールに従い採取した（NATRON 試験 CSR Appendix 16.1.1、表 4）。NATRON 試験での nAb 評価のマトリックスは血清であった。ベンラリズマブに対する ADA 陽性が確認された全ての試料を、以下に示すバリデートされた ECL リガンド結合測定により *in vitro* での中和活性を評価した。

nAb 測定法

NATRON 試験で nAb 評価に用いた生体試料測定法及びバリデーション報告書の概略を表 3 に示す。測定法の説明は以降に示す。

表 3　　ヒト生体試料中の抗ベンラリズマブ中和抗体測定法のライフサイクル情報

Studies assessed in current submission	NATRON	
Analyte name	Neutralising antibodies to benralizumab	Neutralising antibodies to benralizumab
Validation type	Full Validation	Full Validation
eCTD reference number	NA	NA
Method ID	ICDIM 208	ICSH 19-035
Duration of time method is in use	[redacted] 20[redacted] to current	[redacted] 20[redacted] to current
Bioanalytical site	[redacted]	[redacted]
Matrix	Human serum	Human serum
Platform	ECL-MSD	ECL-MSD
Format	Competitive Ligand-binding Immunoassay	Competitive Ligand-binding Immunoassay
Stock reference, lot number, expiration date	Validation Report ICDIM 208: Benralizumab, Lot No. [redacted] Re-evaluation Date: [redacted] 20[redacted] Validation Report ICDIM 208 Addendum 4: Benralizumab, Lot No. NA Re-evaluation Date: NA	Validation Report 8403-009 & Addendum 01: Benralizumab, Lot No. [redacted] Re-evaluation Date: [redacted] 20[redacted]
Assay sensitivity	pAb lot [redacted]: 22.5 ng/mL mAb clone [redacted]: 37.5 ng/mL	mAb lot [redacted]: 25.3 ng/mL
Assay cut-points/ FPR %	0.86 S/N (HES) (1% FPR)	83.4% (asthma and HES) (1% FPR)
Assay drug tolerance	250 ng/mL of the pAb [redacted] was detectable in the presence of 100 ng/mL benralizumab 250 ng/mL of the mAb [redacted] was detectable in the presence of 50-100 ng/mL benralizumab	PC at 50 ng/mL or above can tolerate 125 µg/mL of benralizumab PC at 125 ng/mL or above can tolerate 250 µg/mL of benralizumab
Matrix study population	HES	Asthma/HES
Link to reports and applicable amendments	see Module 5.3.1.4, Validation Report ICDIM 208 see Module 5.3.1.4, Validation Report ICDIM 208 Addendum 4	see Module 5.3.1.4, Validation Report 8403-009 see Module 5.3.1.4, Validation Report 8403-009 Addendum 1
Synopsis of amendment history	ICDIM 208 Addendum 4: evaluate selectivity and to determine in-study assay cut point in HES human serum	Validation Report 8403-009 Addendum 1: qualification of assay at new [redacted] site

ECL = electrochemiluminescent; eCTD = Electronic Common Technical Document; FPR = false positive rate; HES = Hypereosinophilic Syndrome; ID = identification; mAb = monoclonal antibody; MSD = Meso Scale Discovery; NA = not applicable; No = number; pAb = polyclonal antibody; PC = positive control; S/N = signal to noise; VA = Virginia

[redacted] でバリデートされたリガンド結合中和抗体測定

全ての地域（中国を除く）から NATRON 試験に組み入れられた被験者から得られた試料は、[redacted] で確立されバリデートされた競合リガンド結合測定法（Method ICDIM 208）で測定した。詳細は、第 5 部 5.3.1.4 項のバリデーション報告書 ICDIM 208 を参照のこと。本測定法はビオチン標識ベンラリズマブを捕捉用に、sulfo-TAG 標識 IL-5R を検出用に使用し、ベンラリズマブと IL-5R の相互作用を阻害（中和）する ADA の能力を評価した。ビオチン標識ベンラリズマブと 10 倍希釈した実試料を一晩反応させ、ブロッキングしたストレプトアビジンでコートされた MSD マイクロタイタープレートに移した。洗浄後、sulfo-TAG 標識ヒト組換え IL-5R（リガンド）を添加し、ベンラリズマブと結合させた。nAb が試料中に存在する場合、標識 IL-5R とベンラリズマブの結合が阻害される。ECL シグナル強度は試料中の nAb 量に反比例する。ヒト血清試料のシグナル強度を、プレートの NC 試料の ECL 値の平均値に CPF を乗じて算出した PSCP（ECL 値）と比較した。ECL 値の平均値が CP 値超の試料をベンラリズマブに対する *in vitro* の nAb が陰性と報告し、CP 値以下の試料を nAb が陽性とした。

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

NATRON 試験用に [redacted] で使用された測定法では、CPF（CP 値）は、NATRON 試験から得られた 30 例のベンラリズマブ未投与の HES 患者血清を用いて測定施設でのバリデーションで統計学的に求め、nAb 測定の CPF を決定した。30 例の個別血清試料を 4 回独立して測定した合計 120 の測定値で構成されるデータセットから、0.86 の CPF（14%のシグナル阻害率）をバリデーションで統計学的に決定した（第 5 部 5.3.1.4 項バリデーション報告書 ICDIM 208 補遺 4）。

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

リガンド結合 nAb 測定法の感度をヤギ抗ベンラリズマブイディオタイプ pAb 代替 PC（ロット番号 [redacted]）及び mAb クローン（[redacted]）を用いて推定した（第 5 部 5.3.1.4 項バリデーション報告書 ICDIM 208）。これらの代替 PC で評価した結果から、リガンド結合 nAb 測定法は薬物の干渉に対して限られた drug tolerance を示し、測定で安定して検出するためには試料中の nAb 濃度がベンラリズマブ濃度の 2 倍以上である必要があることが示された。薬物非存在下でリガンド結合 nAb 測定の感度は ADA スクリーニングアッセイの感度と同程度であった。

パーシャルバリデーション ICDIM 208 補遺 4 で本測定法の更なる特性評価として HES 患者血清での選択性及び特異性を評価した（第 5 部 5.3.1.4 項バリデーション報告書 ICDIM 208 補遺 4）。HES 患者集団において、測定の選択性及び特異性は許容可能であることが確認された。

[redacted]（[redacted]）でバリデートされたリガンド結合中和抗体測定

中国で NATRON 試験に組み入れられた被験者の試料は、[redacted]（[redacted]）で開発され、バリデートされた競合リガンド結合測定法（Method ICSH 19-035）を用いて測定した（第 5 部 5.3.1.4 項バリデーション報告書 8403-009）。本測定法では、抗ベンラリズマブ抗体ーベンラリズマブ複合体を解離させるために、試料を酸処理した。酸処理した試料は、解離した抗ベンラリズマブ抗体の捕捉用にベンラリズマブでコートしたプレートに添加された。捕捉された ADA を再度酸処理によって溶出させた。溶出試料を、sulfo-TAG 標識ベンラリズマブと反応させ、nAb と sulfo-TAG ベンラリズマブの複合体を形成した。試料はその後、IL-5R でコートした 96 ウェル MSD プレートに添加され、IL-5R によって遊離 sulfo-TAG ベンラリズマブを捕捉した。sulfo-TAG ベンラ

リズマブと IL-5R の結合によって生じるシグナルの減少を測定することで、ベンラリズマブに対する nAb の存在を評価した。

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

CP の決定に使用したデータは、市販の喘息患者血清試料（51 試料）をラテン方格法で均衡を取った測定デザインで 6 回独立して測定した合計 306 の測定値（阻害率）で構成される。測定法の CP は、1%偽陽性の設定で 83.4%（すなわち、16.6%の信号阻害）と算出された（第 5 部 5.3.1.4 項バリデーション報告書 8403-009）。また、フローティングスクリーニング CP（PSCP）を以下の式を用いて算出した。

PSCP = NC の平均値 × アッセイ CPF（83.4%）

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

ヤギ抗ベンラリズマブイディオタイプ mAb 代替 PC（ロット番号 [redacted]）を用いて推定したリガンド結合 nAb 測定法の感度は 25.3 ng/mL であった。感度は、滴定曲線の PSCP に対応する nAb 濃度として、95% CI に基づき決定した。感度は、アッセイごとの CP に対応して内挿した PC 濃度の平均値と SD を用いて以下の式で算出した。

アッセイの感度 = アッセイの CP での平均濃度 + $t_{0.05}$ × アッセイの CP での濃度の SD

$t_{0.05}$（n = 12、自由度［n-1］= 11）は 1.796 であり、95 パーセンタイルに相当する。

複数の ADA 濃度の PC 試料を、濃度が異なるベンラリズマブ試料（0 µg/mL を含む）と混合して使用した。推奨するベンラリズマブの開始濃度は、予測最高血清中濃度（C_{max}）以上とした。ベンラリズマブ濃度 125 µg/mL 存在下では、代替 PC 濃度が 50 ng/mL 以上であれば検出可能であった。また、ベンラリズマブ濃度 250 µg/mL 存在下では、代替 PC 濃度が 125 ng/mL 以上であれば検出可能であった。結果の要約を表 5 に示す。

検査施設間の *in vitro* 中和抗体測定法の相互比較の限界

In vitro nAb 測定法の結果は、アッセイのデザイン、試薬、方法、感度、特異性の影響を直接受ける。そのため、異なる検査施設で得られたデータを直接比較することは適切ではなく、異なる ADA 測定法を用いた結果を比較することも適切ではない。感度、drug tolerance 及び MRD の具体的な違いを表 5 に示す。しかし、[redacted]（[redacted]）及び [redacted]（[redacted]）で実施した測定では、NC 及び PC 試料の分析単位間精度（CV%）及び測定不成功率が低かったことから、異なる測定法及び施設間でも一貫した測定性能が示された。

HES 患者集団でのリガンド結合中和抗体測定法の性能評価

NATRON 試験では、実施した各測定のコントロール値をトラッキングし、そのコントロール値の推移の傾向から、リガンド結合 nAb 測定法の性能をモニタリングした。ヒト血清中のベンラリズマブに対する nAb の検出法の要約を表 10 及び表 11 に示す。不成功であった PC の性能は要約統計量には含めなかった。許容範囲の分析結果のみ報告した。

これらのコントロール比の精度（CV%）、NC 及び PC 試料の分析単位内精度（CV%）及び測定不成功例の少なさから、安定した確実な測定性能が示された。

NATRON 試験のリガンド結合 nAb 測定法の性能の詳細な評価は、NATRON 試験の nAb 生体試料分析報告書（NATRON 試験 CSR Appendix 16.1.13, [redacted] NATRON nAb Bioanalytical Report）を参照のこと。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

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

バイオアベイラビリティに関連する重要な記述を含む母集団薬物動態解析を実施した（臨床薬理試験 2.7.2.3 項参照）。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

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

2.7.1.4　付録

2.7.1.4.1　生物薬剤学試験の要約表

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

2.7.1.4.2　NATRON 試験の治験薬投与及び採血時点の概略

表 4　NATRON 試験の治験薬投与、薬物動態及び抗薬物抗体の採血時点の概略（二重盲検投与期）

Study number	Dose of benralizumab	Mode of administration	Frequency of administration	Dosing date(s)	PK sampling dates	ADA/nAb sampling dates
NATRON (D3254C00001)	30 mg	SC	Every 4 weeks	DB period: Weeks 0, 4, 8, 12, 16, and 20	DB period: Weeks 4, 8, 16, and 24	DB period: Weeks 4, 8, 16, and 24

ADA = anti-drug antibody; DB = double-blind; nAb = neutralising antibody; PK = pharmacokinetic(s); SC = subcutaneous

2.7.1.4.3　分析法の要約

表 5　抗薬物抗体スクリーニングアッセイ及び中和抗体測定の感度及び Drug Tolerance

Test Site ID	Method ID	Positive Control ID	Capture Reagent ID	Detection Reagent ID	Sensitivity	Drug Tolerance	Minimum Required Dilution	Study	Cut Point
ADA screening assay Validated at [redacted] ([redacted])									
[redacted]	ICDIM 198	pAb lot [redacted]	Biotinylated Benralizumab Lots: [redacted]	Sulfo-TAG Benralizumab Lots: [redacted]	12.5 ng/mL	250 ng/mL of the pAb was detectable in the presence of 125 µg/mL benralizumab	1:50	NATRON	SCPF: 1.09 CCPF: 21.1%
		mAb clone [redacted]			50 ng/mL	1,000 ng/mL of the mAb was detectable in the presence of 125 µg/mL benralizumab			
ADA screening assay Validated at [redacted] ([redacted])									
[redacted] ([redacted])	ICSH 19-019	pAb lot [redacted]	Biotinylated Benralizumab Lot: [redacted]	Sulfo-TAG Benralizumab Lot: [redacted]	2.53 ng/mL	PC at 62.5 ng/mL or above can tolerate 12.5 µg/mL benralizumab, PC at 125 ng/mL or above can tolerate 50.0 µg/mL benralizumab, PC at 500 ng/mL or above can tolerate 125 µg/mL benralizumab	1:15	NATRON	SCPF: 1.79 CCPF: 20.0%

Test Site ID	Method ID	Positive Control ID	Capture Reagent ID	Detection Reagent ID	Sensitivity	Drug Tolerance	Minimum Required Dilution	Study	Cut Point
Ligand-binding nAb assay Validated at [redacted] ([redacted])									
[redacted]	ICDIM 208	pAb lot [redacted]	Biotinylated Benralizumab Lot: [redacted]	Sulfo-TAG recombinant IL-5R Lot: [redacted]	22.5 ng/mL	250 ng/mL of the pAb was detectable in the presence of 100 ng/mL benralizumab	1:10	NATRON	0.86 (14% inhibition of signal)
		mAb clone [redacted]			37.5 ng/mL	250 ng/mL of the mAb was detectable in the presence of 50-100 ng/mL benralizumab			
Ligand-binding nAb assay Validated at [redacted] ([redacted])									
[redacted]	ICSH 19-035	mAb lot [redacted]	Recombinant IL-5R Lot: NA	Sulfo-TAG Benralizumab Lot: NA	25.3 ng/mL	PC at 50.0 ng/mL or above can tolerate 125 µg/mL benralizumab, PC at 125 ng/mL or above can tolerate 250 µg/mL benralizumab	1:3.75	NATRON	83.4% (16.6% inhibition in signal)

ADA = anti-drug antibody; CCPF = confirmatory cut-point factor; ID = identification; IL-5R = human interleukin-5 receptor; mAb = monoclonal antibody; nAb = neutralising antibody; pAb = polyclonal antibody; PC = positive control; SCPF = screening cut-point factor; VA = Virginia

表 6　　ヒト血清試料中のベンラリズマブ濃度測定法の要約（Method ICD 561.1）

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	see Module 5.3.1.4, Validation Report ICD 561 see Module 5.3.1.4, Validation Report ICD 561 Addendum 3 see Module 5.3.1.4, Validation Report ICD 561 Addendum 4
Method description	A quantitative ECL immunoassay for measurement of benralizumab concentrations in human serum
Material used for standard calibration curve and concentration	Validation Report ICD 561: Benralizumab, Lot No. [redacted] Re-evaluation Date, [redacted] 20[redacted] Validation Report ICD 561 Addendum 3: Benralizumab, Lot No. [redacted] Re-evaluation Date, [redacted] 20[redacted] Validation Report ICD 561 Addendum 4: Benralizumab, Lot No. [redacted] Re-evaluation Date, [redacted] 20[redacted] Bioanalytical Report for NATRON: Benralizumab, Lot No [redacted] Re-evaluation Date, [redacted] 20[redacted]
Validation assay range	7.72 to 1,250 ng/mL
Material used for QCs and concentration	Validation Report ICD 561: Benralizumab, Lot No. [redacted] Re-evaluation Date, [redacted] 20[redacted] Validation Report ICD 561 Addendum 3: Benralizumab, Lot No. [redacted] Re-evaluation Date, [redacted] 20[redacted] Validation Report ICD 561 Addendum 4: Benralizumab, Lot No. [redacted] Re-evaluation Date, [redacted] 20[redacted] Bioanalytical Report for NATRON: Benralizumab, Lot No [redacted] Re-evaluation Date, [redacted] 20[redacted]
Minimum required dilutions	1:200

Source and lot of reagents	- Benralizumab: Lot No. [redacted]; Source: AstraZeneca - Anti-MEDI-563 antibody Clone [redacted] (biotinylation); lot No: [redacted]; Source: AstraZeneca - Anti-MEDI-563 antibody Clone [redacted](tag); lot No: [redacted]; Source: AstraZeneca - Biotinylated anti-MEDI-563 Clone [redacted] (capture reagent); lot No: [redacted]; Source: [redacted] - Sulfo-TAG anti-MEDI-563 Clone [redacted] (detection reagent); lot No: [redacted]; Source: [redacted]		
Regression model and weighting	4-parameter logistic, 1/response^2 weighted, least-squares regression algorithm		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source Location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrations from LLOQ to ULOQ	6	see Module 5.3.1.4, Validation Report ICD 561, Table 2A
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	1.79% to 3.47%	see Module 5.3.1.4, Validation Report ICD 561, Table 2A
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤ 4.28%	see Module 5.3.1.4, Validation Report ICD 561, Table 2A
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs	-1.12% to 9.71%	see Module 5.3.1.4, Validation Report ICD 561, Table 7B
	Inter-batch %CV	≤ 11.6%	see Module 5.3.1.4, Validation Report ICD 561, Table 7B
	Total error	Within 19.4%	see Module 5.3.1.4, Validation Report ICD 561, Table 7B
Selectivity and matrix effect	10 lots of NP drug-naïve individual matrix were spiked with benralizumab at 7.72 ng/mL. 9 of 10 individuals met acceptance criteria		see Module 5.3.1.4, Validation Report ICD 561 Addendum 4, Tables 8 to 10
Interference and specificity	Low levels of ADA (10 ng/mL) did not interfere with the quantification of benralizumab. High Levels of ADA (1,000 ng/mL) impacted the quantification of benralizumab Unrelated IgG control antibody did not interfere with the quantification of benralizumab		ADA interference: see Module 5.3.1.4, Validation Report ICD 561, Table 11a and Table 11b Specificity: see Module 5.3.1.4, Validation Report ICD 561, Table 12a and Table 12b

Haemolysis effect	Not evaluated	NA
Lipemic effect	Not evaluated	NA
Dilution linearity and hook effect	Dilutional linearity acceptable No 'hook effect' was observed at concentrations up to 11,250 ng/mL	see Module 5.3.1.4, Validation Report ICD 561, Table 9A
Bench top/process stability	36 hrs	see Module 5.3.1.4, Validation Report ICD 561 Addendum 2, Table 2B
Freeze-thaw stability	7 cycles	see Module 5.3.1.4, Validation Report ICD 561, Table 10
Long-term storage	Refrigerated (2-8°C) – 14 Days -20°C – 123 Days -80°C – 1379 Days	see Module 5.3.1.4, Validation Report ICD 561 see Module 5.3.1.4, Validation Report ICD 561 Addendum 5
Parallelism	Not assessed	NA
Carry over	Not applicable for analytical platform	NA
Method performance in NATRON for Sample Analysis at [redacted]		
Assay passing rate	49 of 56 runs were acceptable (87.5%)	see D3254C00001 CSR, Appendix 16.1.13, [redacted] NATRON PK Bioanalytical Report, Table 4, Module 5.3.5.1
Standard curve performance	Cumulative bias range: -5.79% to 2.54% Cumulative precision: ≤ 4.91% CV	see D3254C00001 CSR, Appendix 16.1.13, [redacted] NATRON PK Bioanalytical Report, Table 6, Module 5.3.5.1
QC performance	Cumulative bias range: -12.56% to -0.68% Cumulative precision: ≤ 8.70% CV	see D3254C00001 CSR, Appendix 16.1.13, [redacted] NATRON PK Bioanalytical Report, Table 8, Module 5.3.5.1

Method reproducibility	78.95% of incurred sample reanalysis agreed within 30% of the original reported results for NATRON	see D3254C00001 CSR, Appendix 16.1.13, [redacted] NATRON PK Bioanalytical Report, Table 10, Module 5.3.5.1
Study sample analysis stability	All samples analysed in Matrix Stability duration window	see D3254C00001 CSR, Appendix 16.1.13, [redacted] NATRON PK Bioanalytical Report, Page 7, Module 5.3.5.1

ADA = anti-drug antibodies; CSR = clinical study report; CV = coefficient of variation; ECL = electrochemiluminescent; IgG = Immunoglobulin G; LLOQ = lower limit of quantitation; NA = not applicable; No = number; NP = nasal polyposis; PK = pharmacokinetic(s); QC = quality control; ULOQ = upper limit of quantification

表 7　　ヒト血清試料中のベンラリズマブ濃度測定法の要約（Method ICSH 19-018）

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	see Module 5.3.1.4, Validation Report 8402-988 see Module 5.3.1.4, Validation Report 8402-988 Addendum 1		
Method description	Quantitative ECL immunoassay for measurement of benralizumab concentrations in human serum		
Material used for standard calibration curve and concentration	- Benralizumab: Lot No. [redacted], Re-evaluation Date [redacted] 20[redacted], used in validation - [redacted], 10.0 mg/mL used in the analysis of study samples		
Validation assay range	3.86 to 1,250.00 ng/mL		
Material used for QCs and concentration	- Benralizumab: Lot No. [redacted], Re-evaluation Date [redacted] 20[redacted], used in validation - [redacted], 10.0 mg/mL used in the analysis of study samples		
Minimum required dilutions	1 in 50		
Source and lot of reagents	-MEDI-563 (also known as Benralizumab); lot No: [redacted]; Supplied by AstraZeneca -Biotin MS Anti-563 AB [redacted] (Capture Antibody); lot No: [redacted]; supplied by AstraZeneca - Sulfo-TAG MS Anti-563 AB 19H 3.8.41 (Detection Antibody); lot No: [redacted]; supplied by AstraZeneca -Pooled Human Serum (AU-[redacted]-[redacted]-20[redacted]-002547); purchased from BIOVT		
Regression model and weighting	4-parameter logistic with $1/y^2$ weighting		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source Location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrations from LLOQ to ULOQ	7	see Module 5.3.1.4, Validation Report 8402-988, Table 1
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	1.8% to 1.1%	see Module 5.3.1.4, Validation Report 8402-988, Table 1
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤ 1.3%	see Module 5.3.1.4, Validation Report 8402-988, Table 1
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs	-2.7% to -12.6%	see Module 5.3.1.4, Validation Report 8402-988, Table 3
	Inter-batch %CV	≤ 10.6%	see Module 5.3.1.4, Validation Report 8402-988, Table 3

	Total error (%)	≤ 23.2%	see Module 5.3.1.4, Validation Report 8402-988, Table 3
Selectivity and matrix effect	Not assessed; refer to ICD 561.1		see Module 5.3.1.4, Validation Report ICD 561.1, RCNO10 Addendum 4
Interference and specificity	Not assessed; refer to ICD 561		see Module 5.3.1.4, Validation Report ICD 561
Haemolysis effect	Not assessed		NA
Lipemic effect	Not assessed		NA
Dilution linearity and hook effect	Maximum dilution factor up to 1 in 64767 No hook effect was observed up to 250,000 ng/mL		see Module 5.3.1.4, Validation Report 8402-988, Section 5
Bench top/process stability	Refer to ICD 561		see Module 5.3.1.4, Validation Report ICD 561 Addendum 2, Table 2B
Freeze-thaw stability	Refer to ICD 561		see Module 5.3.1.4, Validation Report ICD 561, Table 10
Long-term storage	Refer to ICD 561		see Module 5.3.1.4, Validation Report ICD 561 see Module 5.3.1.4, Validation Report ICD 561 Addendum 5
Parallelism	Not assessed		NA
Carry over	Not applicable for analytical platform		NA
Method performance in NATRON for Samples Analysed at [redacted] ([redacted])			
Assay passing rate	2 of 2 runs were acceptable (100%)		see D3254C00001 CSR, Appendix 16.1.13, [redacted] NATRON PK Bioanalytical Report, Table 1, Module 5.3.5.1

Standard curve performance	Cumulative bias range: -4.0% to 3.8% Cumulative precision: ≤ 3.0% CV	see D3254C00001 CSR, Appendix 16.1.13, [redacted] NATRON PK Bioanalytical Report, Table 2, Module 5.3.5.1
QC performance	Cumulative bias range: -4.5% to 2.3% Cumulative precision: ≤ 9.4% CV	see D3254C00001 CSR, Appendix 16.1.13, [redacted] NATRON PK Bioanalytical Report, Table 4, Module 5.3.5.1
Method reproducibility	100% of incurred sample reanalysis agreed within 30% of the original reported results for NATRON	see D3254C00001 CSR, Appendix 16.1.13, [redacted] NATRON PK Bioanalytical Report, Table 7, Module 5.3.5.1
Study sample analysis stability	All samples analysed in Matrix Stability duration window	see D3254C00001 CSR, Appendix 16.1.13, [redacted] NATRON PK Bioanalytical Report, Section 3.3.1

CSR = clinical study report; CV = coefficient of variation; ECL = electrochemiluminescent; LLOQ = lower limit of quantitation; NA = not applicable; No = number; PK = pharmacokinetic(s); QC = quality control; ULOQ = upper limit of quantification

表 8　　ヒト血清試料中の抗ベンラリズマブ抗体の測定法の要約（Method ICDIM 198）

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	see Module 5.3.1.4, Validation Report ICDIM 198 see Module 5.3.1.4, Validation Report ICDIM 198 Addendum 6	
Method description	An MSD-ECL Method for the Detection of Anti-benralizumab antibodies in human serum.	
Material used for QCs & concentration	Anti-MEDI-563 Goat Polyclonal Antibody	
Minimum required dilutions	1:50	
Source & lot of reagents	Source AstraZeneca: Anti-MEDI-563 Goat Polyclonal Antibody Lot No. [redacted]	
Validation parameters	Method validation summary	Source Location
Screening and titration assay cut points	Screening (SCPF): 1.09 S/N	see Module 5.3.1.4, Validation Report ICDIM 198 Addendum 6, Section 4.4.1
Confirmatory assay cut points	Confirmatory Inhibition: 21.1%	see Module 5.3.1.4, Validation Report ICDIM 198 Addendum 6, Section 4.4.2
Control intra-assay statistics (%)	Cumulative precision: ≤ 2.2% CV	see Module 5.3.1.4, Validation Report ICDIM 198, Section 7.2
Control inter-assay statistics (%)	Cumulative precision Screening: ≤ 13.4% CV	see Module 5.3.1.4, Validation Report ICDIM 198, Section 3
Sensitivity	pAb lot [redacted]: 12.5 ng/mL mAb clone [redacted]: 50 ng/mL	see Module 5.3.1.4, Validation Report ICDIM 198, Section 6.5
Drug tolerance	pAb [redacted]: 62.5 ng/mL is reproducibly detectable in the presence of up to 50.0 µg/mL benralizumab 250 ng/mL was reproducibly detectable in the presence of 125 µg/mL benralizumab mAb [redacted]: 125 ng/mL is estimated to be detectable in the presence of up to 25.0 µg/mL of benralizumab 250 ng/mL was reproducibly detectable in the presence of up to 50.0 µg/mL benralizumab 1,000 ng/mL was detectable in the presence of 125 µg/mL benralizumab	see Module 5.3.1.4, Validation Report ICDIM 198, Section 7.6

Selectivity & matrix effect	All ADA spiked HES individuals screened and confirmed positive	see Module 5.3.1.4, Validation Report ICDIM 198 Addendum 6, Section 4.5
Lipemic effect	Not assessed	NA
Haemolysis effect	Not assessed	NA
Hook effect	No hook effect observed	see Module 5.3.1.4, Validation Report ICDIM 198, Section 7.4
Thawed matrix stability (hrs)	Up to 28 hrs	see Module 5.3.1.4, Validation Report ICDIM 198, Section 7.9
Freeze-thaw stability (cycles)	Up to 7	see Module 5.3.1.4, Validation Report ICDIM 198, Section 7.8
Long-term storage	Consistent with industry recommendations, no long-term stability is done for ADA	NA
Method Performance in samples analysed at [redacted] for Study NATRON		
Assay passing rate	74 of 76 (97.4%)	see D3254C00001 CSR, Appendix 16.1.13, [redacted] NATRON ADA Bioanalytical Report, Page 12, Module 5.3.5.1
Cut points used for samples	Screening: 1.09 S/N Confirmatory: 21.1% inhibition	see D3254C00001 CSR, Appendix 16.1.13, [redacted] NATRON ADA Bioanalytical Report, Page 10, Module 5.3.5.1
Control performance	Cumulative precision (RLU): ≤ 38.94% Cumulative precision (S/N): ≤ 29.99%	see D3254C00001 CSR, Appendix 16.1.13, [redacted] NATRON ADA Bioanalytical Report, Table 6, Module 5.3.5.1

ADA = anti-drug antibodies; CSR = clinical study report; CV = coefficient of variation; ECL = electrochemiluminescent; HES = Hypereosinophilic Syndrome; hrs = hours; mAb = monoclonal antibody; MSD = Meso Scale Discovery; NA = not applicable; No = number; pAb = polyclonal antibody; QC = quality control; RLU = relative light unit; S/N = signal to noise; SCPF = screening cut-point factor

表 9　　ヒト血清試料中の抗ベンラリズマブ抗体の測定法の要約（Method ICSH 19-019）

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	see Module 5.3.1.4, Validation Report 8402-995 see Module 5.3.1.4, Validation Report 8402-995 Addendum 1	
Method description	An MSD-ECL Method for the Detection of Anti-benralizumab antibodies in human serum	
Material used for PCs & concentration	Goat anti-benralizumab, Lot [redacted], Conc. 1.292 mg/mL	
Minimum required dilutions	1 in 15	
Source and lot of reagents	MEDI-563 (also known as Benralizumab); lot No: [redacted]; supplied by AstraZeneca - Biotin-MEDI563 (Capture antibody); lot No; [redacted]; labelled in [redacted] - Sulfo-TAG-MEDI563 (Detection antibody); lot No: [redacted]; labelled in [redacted] -Pooled human serum; lot No: [redacted]; purchased from Bioreclamation IVT	
Validation parameters	**Method validation summary**	**Source Location**
Screening and titration assay cut points	Screening (SCPF): 1.79 S/N	see Module 5.3.1.4, Validation Report 8402-995, Section 5 and Section 8.1.1
Confirmatory assay cut point	Confirmatory: 20.0% inhibition	see Module 5.3.1.4, Validation Report 8402-995, Section 5
Control intra-assay statistics (%)	Cumulative precision: ≤ 12.8% CV	see Module 5.3.1.4, Validation Report 8402-995, Table 4
Control inter-assay statistics (%)	Cumulative precision screening: ≤ 7.4% CV	see Module 5.3.1.4, Validation Report 8402-995, Table 4
Sensitivity	2.53 ng/mL	see Module 5.3.1.4, Validation Report 8402-995, Section 5

Drug tolerance	PC at 62.5 ng/mL or above can tolerate 12.5 µg/mL of benralizumab, PC at 125 ng/mL or above can tolerate 50.0 µg/mL of benralizumab, PC at 500 ng/mL or above can tolerate 125 µg/mL of benralizumab	see Module 5.3.1.4, Validation Report 8402-995, Section 5
Selectivity & matrix effect	Not assessed	NA
Lipemic effect	No matrix effect can be observed in ~300 mg/dL lipemic serum	see Module 5.3.1.4, Validation Report 8402-995, Section 5
Haemolysis effect	No matrix effect can be observed in 10% haemolysed serum	see Module 5.3.1.4, Validation Report 8402-995, Section 5
Hook effect	No hook effect can be observed up to 50,000 ng/mL	see Module 5.3.1.4, Validation Report 8402-995, Section 5
Thawed matrix stability (hrs)	Up to 12 hrs	see Module 5.3.1.4, Validation Report 8402-995, Section 5
Freeze-thaw stability (cycles)	Up to 8	see Module 5.3.1.4, Validation Report 8402-995, Section 5
Long-term storage	Consistent with industry recommendations, no long-term stability is done for ADA	NA
Method performance in Samples analysed at [redacted]		
Assay passing rate	2 of 2 (100%)	see D3254C00001 CSR, Appendix 16.1.13, [redacted] NATRON ADA/nAb Bioanalytical Report, Table 1, Module 5.3.5.1

Cut points used for samples	Screening: 1.79 S/N Confirmatory: 20.0% inhibition	see D3254C00001 CSR, Appendix 16.1.13, [redacted] NATRON ADA/nAb Bioanalytical Report, Section 2.5.1, Module 5.3.5.1
Control performance	Cumulative precision: ≤ 20.0%	see D3254C00001 CSR, Appendix 16.1.13, [redacted] NATRON ADA/nAb Bioanalytical Report, Section 4.1, Module 5.3.5.1

ADA = anti-drug antibodies; CSR = clinical study report; CV = coefficient of variation; ECL = electrochemiluminescent; MSD = Meso Scale Discovery; NA = not applicable; No = number; PC = positive control; S/N = signal to noise; SCPF = screening cut-point factor

表 10　　ヒト血清試料中の抗ベンラリズマブ中和抗体の測定法の要約（Method ICDIM 208）

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	see Module 5.3.1.4, Validation Report ICDIM 208 see Module 5.3.1.4, Validation Report ICDIM 208 Addendum 4	
Method description	An MSD-ECL Method for the detection of neutralising anti-benralizumab antibodies in human serum.	
Material used for PCs & concentration	Anti-MEDI-563 Goat Polyclonal Antibody	
Minimum required dilutions	1:10	
Source & lot of reagents (LBA)	Source AstraZeneca: Anti-MEDI-563 Goat Polyclonal Antibody Lot No. [redacted] Source AstraZeneca: Benralizumab: Lot No. [redacted]	
Validation parameters	**Method validation summary**	**Source Location**
Assay cut points	0.86 S/N (HES)	see Module 5.3.1.4, Validation Report ICDIM 208, Section 9.6.2 see Module 5.3.1.4, Validation Report ICDIM 208 Addendum 4, Validation Results
Control intra-assay statistics (%)	≤ 6.0 %CV	see Module 5.3.1.4, Validation Report ICDIM 208, Summary
Control inter-assay statistics (%)	≤ 22.1 %CV	see Module 5.3.1.4, Validation Report ICDIM 208, Summary
Sensitivity	pAb lot [redacted]: 22.5 ng/mL mAb clone [redacted]: 37.5 ng/mL	see Module 5.3.1.4, Validation Report ICDIM 208, Summary
Drug tolerance	250 ng/mL of the pAb [redacted] was detectable in the presence of 100 ng/mL benralizumab 250 ng/mL of the mAb [redacted] was detectable in the presence of 50 to 100 ng/mL benralizumab	see Module 5.3.1.4, Validation Report ICDIM 208, Section 9.14
Selectivity & matrix effect	All (10 of 10) ADA spiked HES individuals confirmed as neutralising	see Module 5.3.1.4, Validation Report ICDIM 208 Addendum 4, Validation Results
Lipemic effect	Not assessed	NA

Haemolysis effect	Not assessed	NA
Hook effect	No Hook effect observed	see Module 5.3.1.4, Validation Report ICDIM 208, Section 9.12
Thawed matrix stability (hrs)	20 hrs	see Module 5.3.1.4, Validation Report CTVR-0083
Freeze-thaw stability (cycles)	7 Cycles	see Module 5.3.1.4, Validation Report CTVR-0083
Long-term storage	Consistent with industry recommendations, no long-term stability is done for nAb	NA
Method performance in NATRON for samples analysed at [redacted]		
Assay passing rate	4 of 5 (80.0%)	see D3254C00001 CSR, Appendix 16.1.13, [redacted] NATRON nAb Bioanalytical Report, Page 11, Module 5.3.5.1
Cut points used for samples	0.86 S/N (14.0% Inhibition)	see D3254C00001 CSR, Appendix 16.1.13, [redacted] NATRON nAb Bioanalytical Report, Page 9, Module 5.3.5.1
Control performance	Cumulative precision (RLU): ≤ 42.1 % Cumulative precision (S/N): ≤ 49.5 %	see D3254C00001 CSR, Appendix 16.1.13, [redacted] NATRON nAb Bioanalytical Report, Table 5, Module 5.3.5.1

ADA = anti-drug antibodies; CSR = clinical study report; CV = coefficient of variation; ECL = electrochemiluminescent; HES = Hypereosinophilic Syndrome; LBA = ligand-binding assay; mAb = monoclonal antibody; MSD = Meso Scale Discovery; NA = not applicable; nAb = neutralising antibody; No = number; pAb = polyclonal antibody; PC = positive control; S/N = signal to noise

表 11　　ヒト血清試料中の抗ベンラリズマブ中和抗体の測定法の要約（Method ICSH 19-035）

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	see Module 5.3.1.4, Validation Report 8403-009 see Module 5.3.1.4, Validation Report 8403-009 Addendum 1	
Method description	An MSD-ECL Method for the Detection of neutralising Anti-benralizumab antibodies in human serum.	
Material used for PCs and concentration	Goat anti- benralizumab, mAb Lot: [redacted], Conc: 4.8 mg/mL	
Minimum required dilutions	1 in 3.75	
Source and lot of reagents (LBA)	-MEDI-563 (also known as Benralizumab); lot No: [redacted]; supplied by AstraZeneca -Goat anti-MEDI563, mAb (reference control antibody); lot No: [redacted]; supplied by AstraZeneca -Human soluble IL-5 Receptor Alpha (capture reagent); lot No: [redacted]; supplied by AstraZeneca -Sulfo-TAG-MEDI563 (detection reagent); lot No: [redacted]; labelled at [redacted] ([redacted]) -Pooled human serum; lot No: [redacted]: purchased from Bioreclamation IVT	
Validation parameters	**Method validation summary**	**Source Location**
Assay cut points	83.4% S/N (16.6% Inhibition)	see Module 5.3.1.4, Validation Report 8403-009, Section 5
Control intra-assay statistics (%)	≤ 23.9 %CV	see Module 5.3.1.4, Validation Report 8403-009, Table 4
Control inter-assay statistics (%)	≤ 20.8 %CV	see Module 5.3.1.4, Validation Report 8403-009, Table 4
Sensitivity	25.3 ng/mL	see Module 5.3.1.4, Validation Report 8403-009, Section 5
Drug tolerance	PC at 50.0 ng/mL or above can tolerate 125 µg/mL of benralizumab PC at 125 ng/mL or above can tolerate 250 µg/mL of benralizumab	see Module 5.3.1.4, Validation Report 8403-009, Section 5
Selectivity & matrix effect	Not assessed	NA

Lipemic effect	No matrix effect was observed in ~300 mg/dL lipemic serum samples	see Module 5.3.1.4, Validation Report 8403-009, Section 5
Haemolysis effect	No matrix effect was observed in 5% haemolysed serum samples	see Module 5.3.1.4, Validation Report 8403-009, Section 5
Hook effect	No Hook effect observed up to 200,000 ng/mL PC	see Module 5.3.1.4, Validation Report 8403-009, Section 5
Thawed matrix stability (hrs)	24 hrs	see Module 5.3.1.4, Validation Report 8403-009, Section 5
Freeze-thaw stability (cycles)	6 Cycles	see Module 5.3.1.4, Validation Report 8403-009, Section 5
Long-term storage	Consistent with industry recommendations, no long-term stability is done for nAb	NA
Method performance in NATRON for samples analysed at [redacted] ([redacted])		
Assay passing rate	NA – No confirmed ADA positive samples; therefore, no neutralising anti-benralizumab antibody assessments conducted	
Cut points used for samples		
Control performance		

ADA = anti-drug antibodies; CV = coefficient of variation; ECL = electrochemiluminescent; hrs = hours; LBA = ligand-binding assay; mAb = monoclonal antibody; MSD = Meso Scale Discovery; NA = not applicable; nAb = neutralising antibody; No = number; PC = positive control

第 2 部　CTD の概要

一般名：ベンラリズマブ（遺伝子組換え）

版番号：■

2.7.2　臨床薬理試験
ベンラリズマブ（遺伝子組換え）

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

目次

標題ページ 1
目次 2
略語及び専門用語一覧表 4
本概要で引用した試験 5
2.7.2.1　背景及び概観 6
2.7.2.1.1　非臨床試験及び臨床薬理試験の概要 6
2.7.2.1.1.1　ヒト生体試料を用いた試験の概要 6
2.7.2.1.1.2　臨床薬理試験の概要 6
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 6
2.7.2.2.1　臨床試験一覧表 6
2.7.2.2.2　NATRON 試験 8
2.7.2.2.2.1　血清中ベンラリズマブの薬物動態 8
2.7.2.2.2.2　血中好酸球数の時間推移 9
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 10
2.7.2.3.1　母集団薬物動態解析 10
2.7.2.3.1.1　母集団薬物動態モデリング 10
2.7.2.3.1.2　吸収及び分布 12
2.7.2.3.1.3　消失 12
2.7.2.3.1.4　用量比例性 13
2.7.2.3.2　ベンラリズマブの薬物動態に対する内因性要因の影響 13
2.7.2.3.2.1　抗薬物抗体 13
2.7.2.3.2.2　体重 13
2.7.2.3.3　母集団薬物動態解析の結論 13
2.7.2.4　特別な試験 14
2.7.2.4.1　免疫原性の統合的要約 14
2.7.2.4.1.1　免疫原性のリスク評価 14
2.7.2.4.1.2　ベンラリズマブ製剤ロットのトレーサビリティ 14
2.7.2.4.1.3　免疫原性の評価方法 14
2.7.2.4.1.4　免疫原性の結果 14
2.7.2.4.1.5　免疫原性が薬物動態、薬力学、安全性及び有効性に及ぼす影響 16
2.7.2.4.1.5.1　免疫原性が薬物動態に及ぼす影響 16
2.7.2.4.1.5.2　免疫原性が薬力学に及ぼす影響 16
2.7.2.4.1.5.3　免疫原性が有効性に及ぼす影響 16
2.7.2.4.1.5.4　免疫原性が安全性に及ぼす影響 16
2.7.2.4.1.6　免疫原性の結論 16
2.7.2.4.1.7　市販後の免疫原性の監視計画 17
2.7.2.4.1.8　免疫原性アッセイのライフサイクル管理 17
2.7.2.5　付録 17

表目次

表 1　薬物動態、薬力学及び免疫原性を評価したベンラリズマブの臨床試験の概要 7
表 2　血清中ベンラリズマブトラフ濃度（ng/mL）（薬物動態解析対象集団） 8
表 3　HES 患者での最終母集団薬物動態モデル及び過去の重症喘息患者での母集団薬物動態モデル間のベンラリズマブの母集団パラメータ推定値の比較 11
表 4　ベンラリズマブに対する抗薬物抗体反応の要約（安全性解析対象集団） 14

図目次

図 1　血中好酸球数（cells/μL）の中央値の推移—折れ線グラフ（最大の解析対象集団） 10
図 2　HES 患者での最終母集団薬物動態モデルの視覚的事後予測性評価 12

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）
AEC	Absolute eosinophil count（絶対好酸球数）
AUC_{ss}	Area under serum concentration-time curve at steady state（定常状態における血清中濃度－時間曲線下面積）
CL	Clearance（全身クリアランス）
$C_{max,ss}$	Maximum serum concentration at steady state（定常状態における最高血清中濃度）
$C_{min,ss}$	Minimum serum concentration at steady state（定常状態における最低血清中濃度）
CSR	Clinical Study Report（治験総括報告書）
CV	Coefficient of variation（変動係数）
HES	Hypereosinophilic syndrome（好酸球増多症候群）
nAb	Neutralizing antibody（中和抗体）
PD	Pharmacodynamic(s)（薬力学）
PK	Pharmacokinetic(s)（薬物動態）
PPK	Population pharmacokinetic(s)（母集団薬物動態）
Q4W	Every 4 weeks（4 週毎）
Q8W	Every 8 weeks（8 週毎）
RSE	Relative standard error（相対標準誤差）
SC	Subcutaneous（皮下）
Vc	Central volume of distribution（中心コンパートメントの分布容積）
Vp	Peripheral volume of distribution（末梢コンパートメントの分布容積）

本概要で引用した試験

本概要で引用した臨床試験及び母集団薬物動態解析報告書の一覧を下記に示す。

試験番号	試験の標題	モジュール 5 の場所
D3254C00001	好酸球増多症候群（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、非盲検継続投与期間を含む第 III 相試験（NATRON 試験）	Module 5.3.5.1
追加報告書		
D3254C00001	第 III 相 NATRON 試験の HES 患者を対象としたベンラリズマブの母集団薬物動態解析に関するファーマコメトリクス報告書	Module 5.3.3.5

2.7.2.1　背景及び概観

ベンラリズマブ（ファセンラ®）は本邦では気管支喘息及び好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）の治療薬として承認されており、現在、30 mg を 4 週毎（Q4W）に皮下（SC）投与する好酸球増多症候群（HES）の治療薬として開発中である。本概要では、D3254C00001（NATRON）試験（HES 患者を対象としたベンラリズマブの第 III 相試験）での薬物動態（PK）、薬力学（PD）及び免疫原性のデータを記載する。本概要には、NATRON 試験の治験総括報告書（CSR）及び母集団薬物動態（PPK）解析報告書の要約を含め、臨床薬理結果の詳細はこれらの報告書の関連する項に記載され、必要に応じて相互参照した。HES 患者におけるベンラリズマブの PK は、全身クリアランス（CL）を除き、喘息に関する初回申請時に構築した PPK モデル（legacy model）のパラメータを事前分布として使用した PPK アプローチで評価した。HES 患者における PK は好酸球性重症喘息患者での PK と概ね一致していた（2.7.2.3.1 項参照）。NATRON 試験に組み入れた HES 患者での免疫原性の統合的要約を 2.7.2.4.1 項に示した。

2.7.2.1.1　非臨床試験及び臨床薬理試験の概要

2.7.2.1.1.1　ヒト生体試料を用いた試験の概要

HES に対する効能又は効果（案）を裏付けるための新たなヒト生体試料を用いた非臨床試験は実施していない。好酸球性重症喘息の治療を目的としたベンラリズマブの開発中に実施したヒト生体試料を用いた非臨床試験の要約については、喘息に関する初回申請資料の臨床薬理試験 2.7.2 項を参照のこと。

過去の好酸球性重症喘息に関するヒト生体試料を用いた試験により、ベンラリズマブがヒト好酸球及び好塩基球表面上のインターロイキン-5 受容体 α サブユニット（IL-5Rα）に高い親和性で結合すること、及び混合白血球中においても好酸球に選択的に結合することが示された（喘息に関する初回申請資料の臨床に関する概括評価 2.5.3.2 項参照）。

2.7.2.1.1.2　臨床薬理試験の概要

本申請は、HES 患者を対象に実施した第 III 相試験（NATRON 試験）から得られた結果に基づいている。NATRON 試験における PK、PD 及び免疫原性の解析結果を 2.7.2.2.2 項及び 2.7.2.4.1 項に記載した。

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

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　臨床試験一覧表

本概要に記載した臨床試験の試験デザインの一覧を表 1 に示す。

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

試験番号 （試験名） 治験依頼者 EudraCT 番号 NCT 番号	試験の種類及びデザイン	対象集団	治験薬の用法及び用量	主要目的	PD マーカー	PK、PD 及び ADA 評価時点
D3254C00001 （NATRON） アストラゼネカ 2019-002039-27 NCT04191304 日本参加	多施設共同、ランダム化、二重盲検（24 週間）、並行群間、プラセボ対照、非盲検継続投与期間を含む第 III 相試験	以下の条件を満たす 12 歳以上の男女 ・HES の診断が記録されている ・*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 ・HES 悪化／再燃の徴候若しくは症状が認められる、又は過去 12 か月以内に HES 悪化／再燃が 2 回以上認められている ・Visit 1 の AEC が 1,000 cell/μL 以上 ・Visit 1 前 4 週間以上、安定した HES 基礎治療を受けている 適格とされた合計 134 例をランダム化した。	二重盲検投与期： ベンラリズマブ 30 mg 又はプラセボを Q4W で SC 投与 非盲検継続投与期： ベンラリズマブ 30 mg を Q4W で SC 投与	HES 患者にベンラリズマブ 30 mg を Q4W で SC 投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較する。	血中好酸球数	二重盲検投与期： PK：スクリーニング Day 1 並びに Week 4、8、16 及び 24 の投与前 ADA/nAb：スクリーニング Day 1 並びに Week 4、8、16 及び 24 の投与前 PD：スクリーニング Day 1 並びに Week 0、4、8 及び 24 の投与前（及び再燃来院毎）

ADA = 抗薬物抗体、AEC = 絶対好酸球数、HES = 好酸球増多症候群、nAb = 中和抗体、NCT = National Clinical Trial、PD = 薬力学、PK = 薬物動態、Q4W = 4 週毎、SC = 皮下

2.7.2.2.2　NATRON 試験

NATRON 試験は HES 患者を対象とした、多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照の第 III 相試験であった。本試験では、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 24 週間の二重盲検投与期に続き、ベンラリズマブの長期安全性及び忍容性を評価する非盲検継続投与期（実施中）を設定した。被験者はベンラリズマブ 30 mg 又はプラセボを Q4W 投与するいずれかの投与群に 1：1 の比でランダム化された。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中に約 38 例が最初の HES 悪化／再燃を発現し、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。主要解析には、24 週間の二重盲検投与期のデータを含めた。

合計 134 例をランダム化し、治験薬を割り付けた（ベンラリズマブ群：67 例、プラセボ群：67 例）。最大の解析対象集団（FAS）には 133 例、安全性解析対象集団には 133 例、PK 解析対象集団には 67 例を含めた。PK 解析対象集団には、24 週間の二重盲検投与期中にベンラリズマブの投与を受けた被験者のみを含めた。解析対象集団の内訳に関する詳細及び解析対象集団の定義に関しては、それぞれ NATRON 試験 CSR 10.3 項及び 9.8.2 項を参照のこと。

ベンラリズマブの PK に関する結果は 2.7.2.2.2.1 項に、ベンラリズマブの免疫原性に関する結果は 2.7.2.4.1 項に要約する。血中好酸球数の変化率の時間推移、及び血中好酸球数減少が一定の閾値に到達した被験者の割合の時間推移に基づき、ベンラリズマブの PD を評価した。PD の結果は 2.7.2.2.2.2 項に要約する。

2.7.2.2.2.1　血清中ベンラリズマブの薬物動態

NATRON 試験から得られた PK に関する結論を以下に示す。

- 24 週間の二重盲検投与期中に 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 と Week 24 で概ね同程度であった。

血清中ベンラリズマブトラフ濃度の要約を表 2 に示す。

表 2　　血清中ベンラリズマブトラフ濃度（ng/mL）（薬物動態解析対象集団）

		Timepoints				
Treatment	Summary Statistics	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
Benra	n	65	66	64	66	58
	Geometric mean [a]	3.699	748.176	1384.403	1467.213	1764.068
	CV (%) [a]	16.906	238.842	133.177	184.478	130.601
	Arithmetic Mean	3.741	1090.338	1757.630	2104.218	2458.936
	SD	0.4674	574.2035	960.2582	1303.4321	1774.3735
	Min	1.93	3.86	3.86	8.22	28.84
	Median	3.860	1057.775	1549.815	2014.215	2026.285
	Max	3.86	3013.48	4655.33	6509.56	7707.25

Benra = Benralizumab. CV = Coefficient of variation. DB = Double-Blind. IP = Investigational Product. IPD = Investigational Product Discontinuation. Max = Maximum. Min = Minimum. n = Number of patients in analysis. OLE = Open Label Extension. PK = pharmacokinetic(s). SD = Standard deviation.

LLOQ = Lower limit of quantification (7.72 ng/mL, 3.86 ng/mL for Chinese patients). BLQ = Below limit of quantification (value is set at 1/2 LLOQ).

PK serum samples were collected pre-dose at each visit. The following cases are excluded from the PK analyses:

Benralizumab patients with all collected serum concentration levels persistently below the lower limit of quantification (LLOQ = 7.72 ng/mL, 3.86 ng/mL for Chinese patients) throughout the DB treatment period.

Timepoints from Benralizumab patients where the collected plasma concentration is in excess of what is considered to be physiologically possible with dosing: > = 12,000 ng/mL for the Benralizumab treatment group (only the timepoints with a result not physiologically possible are excluded).

[a] Calculated using log transformed data.

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

On-study DB period is defined as starting 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.

Source: NATRON CSR Table 14.2.14

PK に関する詳細な評価結果は、NATRON 試験 CSR 11.2.1 項を参照のこと。

2.7.2.2.2.2　血中好酸球数の時間推移

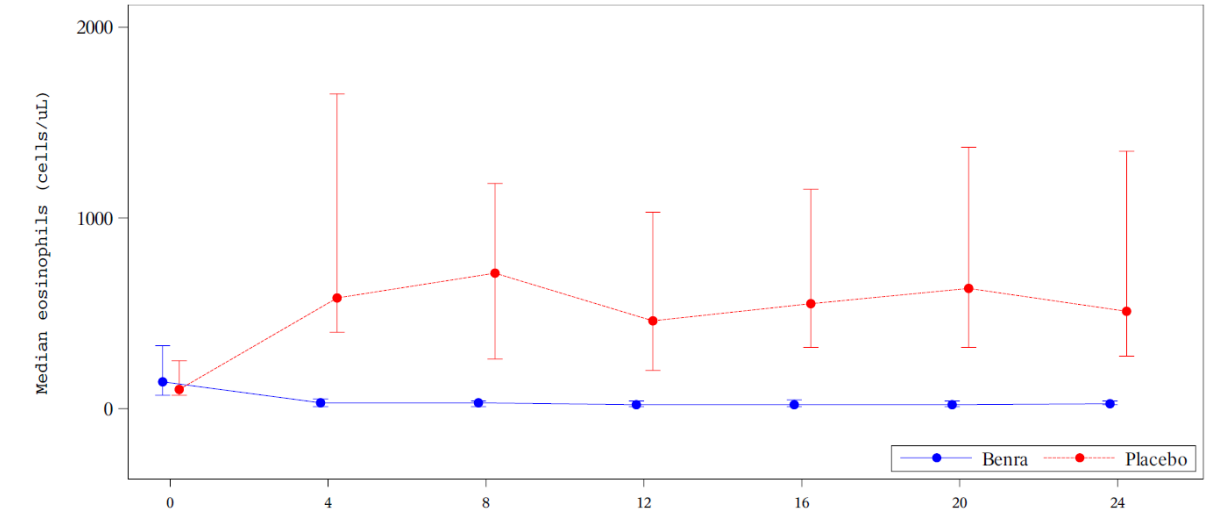
NATRON 試験から得られた PD に関する結論を以下に示す。

- スクリーニングからランダム化までの期間に、治験実施計画書に従ってコルチコステロイド反応性を評価し、ベンラリズマブ群及びプラセボ群のいずれの被験者も血中好酸球数が影響を受けることを確認した（スクリーニング時の絶対好酸球数［AEC］中央値：1,085 cells/μL［ベンラリズマブ群］及び 1,120 cells/μL［プラセボ群］、ランダム化／ベースライン時の AEC 中央値：140 cells/μL［ベンラリズマブ群］及び 100 cells/μL［プラセボ群］）（図 1、NATRON 試験 CSR Table 14.1.9.1 及び Table 14.2.13.1）。
  - ランダム化された被験者へ治験薬を投与開始した後の最初の評価時点で、プラセボ群では血中好酸球数の中央値が増加したのに対し、ベンラリズマブ群では減少が続いた（Week 4 の AEC 中央値：30 cells/μL［ベンラリズマブ群］、580 cells/μL［プラセボ群］）。ベンラリズマブ群では血中好酸球がほぼ完全に除去された状態が 24 週間にわたって維持された。一方、プラセボ群では血中好酸球数の中央値は高値のまま推移した（Week 24 の AEC 中央値：25 cells/μL［ベンラリズマブ群］、510 cells/μL［プラセボ群］）（図 1 及び NATRON 試験 CSR Table 14.2.13.1）。
  - 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数の減少傾向が同様に認められた（NATRON 試験 CSR Appendix 16.2.8.1）。

24 週間にわたって AEC が 500 cells/μL 未満であった被験者の割合（副次評価項目）は、NATRON 試験 CSR 11.1.3.2 項に示した。

評価時点毎の血中好酸球数の中央値の推移を図 1 に示す。

図 1　　血中好酸球数（cells/μL）の中央値の推移—折れ線グラフ（最大の解析対象集団）



Number of patients							
Benra	67	66	66	65	64	63	62
Placebo	65	61	62	62	61	59	56

Benra = benralizumab. DB = double-blind. IP = investigational product. IPD = investigational product discontinuation. OLE = open label extension.

On-study DB period is defined as starting 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.

Error bars represent upper and lower quartiles.

Source: NATRON CSR Figure 14.2.13.2

血中好酸球に関する詳細な評価結果は、NATRON 試験 CSR 11.3.1 項を参照のこと。

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

HES 患者を対象にベンラリズマブの PK 特性を明らかにするために PPK 解析を実施した。推定された PPK パラメータを成人及び青少年患者を対象とした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 モデルから推定された PPK パラメータと比較した。

2.7.2.3.1　母集団薬物動態解析

2.7.2.3.1.1　母集団薬物動態モデリング

成人及び青少年の重症喘息患者を対象に構築した既存の一次吸収及び一次消失を伴う 2 コンパートメントからなる PPK モデル（legacy model 参照、Yan et al 2019）を、CL を除く全ての PK パラメータの事前分布として使用した。CL については、HES 患者にベンラリズマブ 30 mg を Q4W で SC 投与したときの PK を正確に記述するために推定した。PPK モデルの開発に関する詳細は、NATRON 試験 PPK 解析報告書 7.2 項を参照のこと。

HES 患者を対象としたベンラリズマブの最終 PPK モデルは、観察データを良好に記述できた。HES 患者及び重症喘息患者を対象とした PPK モデルのパラメータ推定値を表 3 に示す。最終 PPK モデルによる HES 患者でのベンラリズマブ（30 mg Q4W 投与）の PPK パラメータ推定値

は、重症喘息患者（最初の 3 回は 30 mg Q4W 投与、その後は 30 mg 8 週毎［Q8W］投与）での推定値と概ね同様であり、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。

ベンラリズマブの血清中濃度ー時間データに対する母集団予測値を使った補正による視覚的事後予測性評価から、本モデルが HES 患者集団での観察データを適切に再現できることが確認された（図 2 参照）。

表 3　　HES 患者での最終母集団薬物動態モデル及び過去の重症喘息患者での母集団薬物動態モデル間のベンラリズマブの母集団パラメータ推定値の比較

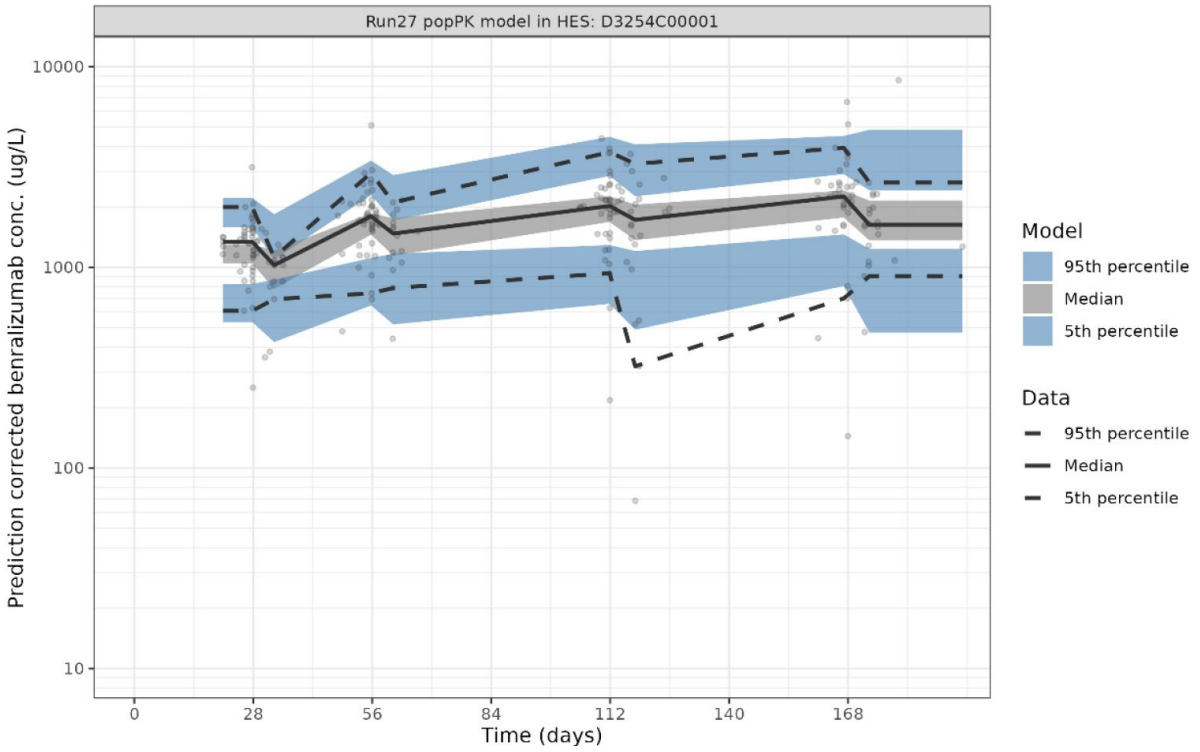
Parameter	Legacy (asthma) model	Final HES model	Prediction error (%)
CL (L/day)	0.29	0.22	-24.14
Vc (L)	3.13	3.12	-0.32
Q (L/day)	0.74	0.71	-4.05
Vp (L)	2.52	2.52	0.00
ka_{THALF} (day)	3.56	3.76	5.62
F [a]	0.59	0.59	NA
WT on CL	0.81	0.80	-1.23
WT on Vc	0.80	0.79	-1.25
WT on Vp	0.53	0.53	0.00
ADA on CL	2.24	2.34	4.46
IIV CL (CV)	24.10	24.80	2.90
IIV Vc (CV)	24.40	24.90	2.05
IIV Q (CV) [a]	8.90	8.90	NA
IIV Vp (CV)	44.70	45.20	1.12
IIV ka (CV)	83.10	83.90	0.96
IIV F (CV) [a]	17.10	17.10	NA
RUV (CV)	25.00	35.20	40.80

ADA = antidrug antibody. CL = clearance. CV = coefficient of variation. F = bioavailability. HES = hypereosinophilic syndrome. IIV = inter-individual variability. ka = first-order absorption rate constant. PPK = population pharmacokinetic(s). Q = inter-compartmental clearance. RUV = residual unexplained variability. Vc = central volume of distribution. Vp = peripheral volume of distribution. WT = weight. NA = not applicable.

[a] Not re-estimated from the legacy model when the final model was constructed.

Source: D3254C00001 PPK Report, Table C2, Module 5.3.3.5.

図 2　　HES 患者での最終母集団薬物動態モデルの視覚的事後予測性評価



conc. = concentration. HES = hypereosinophilic syndrome. PPK = population pharmacokinetic(s).
Source: D3254C00001 PPK Report, Figure 5, Module 5.3.3.5.

2.7.2.3.1.2　　吸収及び分布

HES 患者でのベンラリズマブの中心コンパートメントの分布容積（Vc）及び末梢コンパートメントの分布容積（Vp）の推定値は、それぞれ 3.12 L（相対標準誤差［RSE%］：2.89）及び 2.52 L（RSE%：4.68）であった。Vc 及び Vp の個体間変動（変動係数［CV%］）は、それぞれ 24.9%及び 45.2%であった（NATRON 試験 PPK 解析報告書 Table 8）。

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

2.7.2.3.1.3　　消失

HES 患者でのベンラリズマブの CL の推定値は 0.220 L/day（RSE%：3.85）、CL の個体間変動（CV%）は 24.8%であった（表 3 及び NATRON 試験 PPK 解析報告書 Table 8）。CL は重症喘息患者と比較して HES 患者で約 25%低いと予測されたが、これは HES 患者でのベンラリズマブの投与頻度（30 mg Q4W 投与）が重症喘息患者での投与頻度（最初の 3 回は 30 mg Q4W 投与、その後は 30 mg Q8W 投与）よりも多いことに起因している可能性がある。

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

2.7.2.3.1.4　用量比例性

NATRON 試験で検討された用量は 1 用量のみであり、用量比例性を評価することはできなかった。

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

2.7.2.3.2　ベンラリズマブの薬物動態に対する内因性要因の影響

人口統計学的特性及びベースライン特性（年齢、性別、人種及び体重）、肝機能マーカー（総ビリルビン、アルカリホスファターゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）、腎機能マーカー（クレアチニンクリアランス）並びに疾患マーカー（ベースラインの血中好酸球数）の影響を評価した。最終モデルにおいて、CL、Vc 及び Vp に対する体重、CL に対する抗薬物抗体（ADA）発現が有意な共変量として含まれた。

検討した共変量は、ADA（2.7.2.3.2.1 項参照）及び体重（2.7.2.3.2.2 項参照）を除き、HES 患者においてベンラリズマブの PK に臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示された。これは重症喘息患者を対象とした既存の PPK モデルを用いた解析結果と一致していた。

2.7.2.3.2.1　抗薬物抗体

ADA は、最終モデルに基づき算出した全ての PK パラメータ（AUC_{ss}、$C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$）に対して 40%を超える有意な影響を示した。ADA の有無は、ベンラリズマブの曝露量に最も影響を及ぼす共変量であることが示され、ADA が発現した HES 患者での $C_{min,ss}$ の最大変化量は-74.9%であった（NATRON 試験 PPK 解析報告書 8.4.3.1 項参照）。同様に、ADA はベンラリズマブの CL に最も影響を及ぼす共変量でもあり、アロメトリック係数は 2.34 であった（NATRON 試験 PPK 解析報告書 Table 8）。

2.7.2.3.2.2　体重

体重は CL、Vc 及び Vp に有意な影響を示し、重要な共変量として特定された。アロメトリック係数は、それぞれ 0.804、0.793 及び 0.527 であった（NATRON 試験 PPK 解析報告書 Table 8）。

2.7.2.3.3　母集団薬物動態解析の結論

NATRON 試験 PPK 解析の結論を以下に示す。

- HES 患者を対象としたベンラリズマブの最終 PPK モデルは観察データを良好に記述でき、SC 投与部位からの一次吸収及び一次消失を伴う 2 コンパートメントモデルとして特徴付けられた。
- HES 患者では、CL 及び Vc の推定値はそれぞれ 0.220 L/day 及び 3.12 L であった。PPK モデルのパラメータの推定値は重症喘息患者と HES 患者とで概ね同程度であったが、HES 患者における CL は重症喘息患者と比較して約 24.1%低かった。HES 患者で CL が低いのは、ベンラリズマブの投与頻度が多い（Q4W 投与）ことが起因している可能性があった。
- 重症喘息患者の PPK モデルと同じく、HES 患者の最終 PPK モデルでも ADA が CL に影響を及ぼす共変量として、また体重が CL、Vc 及び Vp に影響を及ぼす共変量として特

定された。ベンラリズマブの曝露量は体重増加に伴って増加する傾向がみられた。ADA は、算出した全ての PK パラメータに対して 40%を超える有意な影響を示した。

2.7.2.4　特別な試験

2.7.2.4.1　免疫原性の統合的要約

ベンラリズマブ等のモノクローナル抗体を含む治療用タンパク質の多くは、投与後に好ましくない免疫応答を誘導する可能性がある。本項では、潜在的なリスク要因を検討し、ベンラリズマブの免疫原性の評価方法を説明したうえで、HES の臨床開発プログラム全体で観察されたベンラリズマブの ADA プロファイルを提示し、ADA が PK、PD、有効性及び安全性に及ぼす潜在的な影響を評価した。

2.7.2.4.1.1　免疫原性のリスク評価

患者及び製品に関連する要因に基づく免疫原性のリスク評価は、喘息に関する初回申請資料の Integrated Summary of Immunogenicity 3 項を参照のこと。

2.7.2.4.1.2　ベンラリズマブ製剤ロットのトレーサビリティ

原薬及び製剤の開発に関しては、生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.1.2 項に記載する。

2.7.2.4.1.3　免疫原性の評価方法

ADA 分析の戦略、NATRON 試験でのベンラリズマブの ADA 及び中和抗体（nAb）の分析に用いた生体試料分析法、並びに免疫原性評価のためのサンプリング計画に関する情報については生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.1.4.2.2 項及び 2.7.1.1.4.2.3 項を参照のこと。

2.7.2.4.1.4　免疫原性の結果

NATRON 試験中のベンラリズマブに対する ADA 反応の要約を表 4 に示す。

表 4　ベンラリズマブに対する抗薬物抗体反応の要約（安全性解析対象集団）

Category	Statistics	Benra N = 67	Placebo N = 66
ADA negative (negative at all visits, baseline and post-baseline)	n/N (%) [a][b]	59/67 (88.1)	57/66 (86.4)
ADA positive at baseline and/or post-baseline (prevalence)	n/N (%) [a][b]	8/67 (11.9)	9/66 (13.6)
ADA positive only at baseline	n/N (%) [a][c]	0	0
ADA positive at both baseline and > = one post-baseline	n/N (%) [a][d]	3/66 (4.5)	5/65 (7.7)
Treatment-emergent ADA positive/ADA incidence [e]	n/N (%) [a][d]	7/66 (10.6)	8/65 (12.3)
Treatment-induced ADA positive [f]	n/N (%) [a][d]	5/66 (7.6)	4/65 (6.2)
Treatment-boosted ADA positive [g]	n/N (%) [a][d]	2/66 (3.0)	4/65 (6.2)
Non-treatment-emergent ADA positive [h]	n/N (%) [a][d]	1/66 (1.5)	1/65 (1.5)
Persistently positive ADA [i]	n/N (%) [a][d]	3/66 (4.5)	1/65 (1.5)
Transiently positive ADA [j]	n/N (%) [a][d]	2/66 (3.0)	3/65 (4.6)
TE-ADA positive with maximum post-baseline titre > median of maximum post-baseline titre [k]	n/N (%) [a][d]	4/66 (6.1)	3/65 (4.6)
nAb prevalence [l]	n/N (%) [a][b]	3/67 (4.5)	5/66 (7.6)

Category	Statistics	Benra N = 67	Placebo N = 66
nAb incidence [m]	n/N (%) [a][d]	2/66 (3.0)	3/65 (4.6)

ADA = Antidrug antibody. Benra = Benralizumab. DB = Double-Blind. IP = Investigational Product. IPD = Investigational Product Discontinuation. n = Number of patients in analysis. N = number of patients in treatment group. nAb = Neutralizing antibody. OLE = Open Label Extension.

[a] n represents the number of patients satisfying the conditions of the specified ADA or nAb category.

[b] N represents the number of patients with any ADA result at baseline and/or post-baseline.

[c] N represents the number of patients with any ADA result at baseline.

[d] N represents the number of patients with any ADA result at baseline and at least one post-baseline assessment.

[e] A positive post-baseline result and either treatment-induced ADA positive or treatment-boosted ADA positive.

[f] Treatment induced ADA positive is defined as ADA negative at baseline and at least one post-baseline ADA positive assessment.

[g] Treatment-boosted ADA positive is defined as ADA positive at baseline and the baseline titre is boosted by greater than the variability of the assay (i.e. > = 4-fold) at > = 1 post-baseline assessment.

[h] Non-treatment emergent ADA positive is defined as ADA positive but not fulling the conditions above for treatment-emergent ADA positive.

[i] Persistently positive ADA is defined as ADA negative at baseline and having > = 2 post-baseline ADA positive assessments (with > = 16 weeks between first and last positive) or positive at the last available post baseline assessment.

[j] Transiently positive ADA is defined as ADA negative at baseline and > = 1 post-baseline ADA positive assessment but not fulfilling the conditions of persistently positive.

[k] The median of maximum titre is calculated based on the maximum titre of each ADA positive patient (including both baseline and post-baseline measurements).

[l] nAb prevalence is defined as nAb positive at any visit including baseline and/or post-baseline.

[m] nAb incidence is defined as nAb negative at baseline (or ADA negative at baseline) and nAb positive at any post-baseline visit.

On-study DB period is defined as starting 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.

Source: NATRON CSR Table 14.2.12.1

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%であり、ADA 発現割合（すなわち、治験薬投与によって ADA が発現した被験者の割合）は 10.6%であった（表 4）。プラセボ群では、ADA 陽性割合は 13.6%であり、ADA 発現割合は 12.3%であった。ADA 陽性被験者の割合は、ベースラインの 4.5%から Week 16 の 10.4%に増加し、その後 Week 24 まで安定していた（NATRON 試験 CSR Table 14.2.12.4 及び Figure 2.12.13）。セロコンバージョンは Week 16 で認められた。

ベンラリズマブ群の ADA 発現被験者では、24 週間の二重盲検投与期において、ADA 抗体価の中央値は Week 4 に最大値を示した。しかし、ADA 発現被験者数が少なかったため、ADA 反応の程度について結論を導くには至らなかった（NATRON 試験 CSR Table 14.2.12.3）。

ベンラリズマブ群での nAb 発現割合は 3.0%であった（表 4）。ベンラリズマブ群では、ベースラインの nAb 陽性被験者の割合は 1.5%（1/66 例）であり、24 週間の二重盲検投与期を通じて比較的安定していた（NATRON 試験 CSR Table 14.2.12.7）。ベンラリズマブ群の 3 例で二重盲検投

与期中に nAb が陽性となり、そのうち 1 例では nAb 陽性が持続し、2 例では一過性に nAb 陽性となった。

免疫原性データに関する評価結果は、NATRON 試験 CSR 11.5 項並びに ADA 及び有害事象の要約は NATRON 試験 CSR 12.2.1.1 項を参照のこと。

2.7.2.4.1.5　免疫原性が薬物動態、薬力学、安全性及び有効性に及ぼす影響

2.7.2.4.1.5.1　免疫原性が薬物動態に及ぼす影響

NATRON 試験では、ADA 発現被験者数が少なく、ADA が PK に及ぼす影響について意味のある結論を導くには至らなかった。しかし、抗体価が高いかつ nAb が検出された ADA 陽性被験者では、血清中ベンラリズマブトラフ濃度の幾何平均値が低い傾向がみられた。なお、ADA 陽性被験者のサブグループ間の血清中ベンラリズマブトラフ濃度の幾何平均値のばらつきが大きかった（NATRON 試験 CSR Table 14.2.12.12）。

ADA がベンラリズマブの PK に及ぼす影響は、NATRON 試験の PK データを用いた PPK 解析に基づき評価した（2.7.2.3.2.1 項参照）。その結果、ベンラリズマブの CL は ADA 発現被験者で高かった（アロメトリック係数：2.34）（NATRON 試験 PPK 解析報告書 Table 8）。

2.7.2.4.1.5.2　免疫原性が薬力学に及ぼす影響

NATRON 試験では、ADA 発現被験者数が少なく、ADA が PD に及ぼす影響について正式な結論を導くには至らなかった。ベンラリズマブ群の nAb 発現被験者では、好酸球除去の作用が弱い傾向がみられたが、この傾向は一時的なものであった（NATRON 試験 CSR Table 14.2.12.6、Table 14.2.12.8 及び Figure 14.2.12.14）。

2.7.2.4.1.5.3　免疫原性が有効性に及ぼす影響

NATRON 試験では、ADA が有効性に及ぼす影響は認められなかった。しかし、ADA 発現被験者数が少なく、確定的な結論を導くには至らなかった（NATRON 試験 CSR Table 14.2.12.9）。

2.7.2.4.1.5.4　免疫原性が安全性に及ぼす影響

NATRON 試験では、ADA 発現の有無は全体的な有害事象の発現割合に意味のある影響を及ぼさなかった。また、過敏症有害事象と ADA の間にも明らかな相関は認められなかった。しかし、ADA 発現被験者数が少なく、確定的な結論を導くには至らなかった。

ADA 発現被験者と ADA 非発現被験者の間で有害事象又は重篤な有害事象の発現割合に臨床的に意味のある差は認められなかった（NATRON 試験 CSR Table 14.2.12.10）。ベンラリズマブ群では、24 週間の二重盲検投与期中に ADA 発現被験者では 5 例（71.4%）で有害事象が認められ、ADA 非発現被験者では 38 例（64.6%）に有害事象が認められた。ADA 発現被験者では、24 週間の二重盲検投与期中に重篤な有害事象は認められなかった（NATRON 試験 CSR Table 14.2.12.10）。ADA の発現と関連のあるアナフィラキシー反応は認められなかった。ベンラリズマブ群の ADA 発現被験者 7 例のうち、1 例（14.3%）に過敏症有害事象（アレルギー性鼻炎）が認められた。一方、ADA 非発現被験者では、59 例のうち、9 例（15.3%）に過敏症有害事象が認められた（NATRON 試験 CSR Table 14.2.12.11）。

2.7.2.4.1.6　免疫原性の結論

NATRON 試験から得られた免疫原性に関する結論を以下に示す。

- 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。

2.7.2.4.1.7 市販後の免疫原性の監視計画

有効性又は安全性の評価項目に対するベンラリズマブの免疫原性の明らかな影響は認められなかった。そのため、市販後に免疫原性の監視は計画していない。

2.7.2.4.1.8 免疫原性アッセイのライフサイクル管理

免疫原性アッセイのライフサイクル管理については、アッセイの性能及び重要な試薬の監視を行っており、今後も全ての臨床試験において免疫原性評価の妥当性を確保するため、監視を継続する予定である。新しい適応症の追加やアッセイに影響を及ぼす可能性のある併用薬を使用する場合には、必要に応じて分析法の評価を行う予定である。

2.7.2.5 付録

本概要に付録はない。

第 2 部　CTD の概要

一般名：ベンラリズマブ（遺伝子組換え）

版番号：■

2.7.3　臨床的有効性
ベンラリズマブ（遺伝子組換え）

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

目次

標題ページ 1
目次 2
略語及び専門用語一覧表 4
本概要で引用した試験 4
2.7.3.1 背景及び概観 5
2.7.3.1.1 好酸球増多症候群に対するベンラリズマブの有効性を評価した臨床試験の目的と範囲 5
2.7.3.1.1.1 試験デザイン 7
2.7.3.1.1.2 対象被験者集団 7
2.7.3.1.1.3 被験者数 8
2.7.3.1.1.4 用法及び用量の設定根拠 9
2.7.3.1.1.5 評価項目 9
2.7.3.1.1.6 統計学的考察 10
2.7.3.1.1.7 解析対象集団 12
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 12
2.7.3.2.1 試験対象集団 12
2.7.3.2.1.1 被験者の内訳及び試験の実施 12
2.7.3.2.1.2 被験者の人口統計学的特性及び疾患特性 14
2.7.3.2.2 有効性の結果 18
2.7.3.2.2.1 主要評価項目：最初の HES 悪化／再燃までの期間 18
2.7.3.2.2.2 重要な副次評価項目 21
2.7.3.2.2.2.1 HES 悪化／再燃を経験した被験者の割合 21
2.7.3.2.2.2.2 HES 悪化／再燃数（年間発現率） 23
2.7.3.2.2.2.3 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 26
2.7.3.2.2.2.4 Week 24 での疲労（PROMIS Fatigue Short Form 7a） 28
2.7.3.2.2.3 その他の副次評価項目 30
2.7.3.2.2.3.1 コルチコステロイドに関する評価項目 31
2.7.3.2.2.3.2 健康状態及び生活の質に関する評価項目 32
2.7.3.2.2.4 青少年被験者での有効性 32
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 32
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 32
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 33

表目次

表 1 本概要で引用した臨床試験（試験番号、呼称、治験総括報告書のモジュール 5 番号） 4
表 2 NATRON 試験の概要 6

表 3　重要な副次評価項目の解析手法の概要 11
表 4　被験者の内訳（全ての被験者の解析対象集団） 13
表 5　人口統計学的特性（最大の解析対象集団） 14
表 6　ベースラインの HES の疾患特性（最大の解析対象集団） 15
表 7　最初の HES 悪化／再燃までの期間（層別化ログランク検定及び Cox 比例ハザードモデル）（二重盲検投与期、最大の解析対象集団） 19
表 8　HES 悪化／再燃を経験した被験者の割合（Cochran Mantel Haenszel 検定及びロジスティック回帰モデル）（二重盲検投与期、最大の解析対象集団） 21
表 9　HES 悪化／再燃（要約統計量）（二重盲検投与期、最大の解析対象集団） 22
表 10　HES 悪化／再燃を経験した被験者の割合（非盲検継続投与期、非盲検継続投与期の解析対象集団、報告された全ての悪化／再燃対象） 23
表 11　HES 悪化／再燃数（年間発現率）（負の 2 項分布モデル）（二重盲検投与期、最大の解析対象集団） 24
表 12　HES 悪化／再燃数（要約統計量）（二重盲検投与期、最大の解析対象集団） . 24
表 13　HES 悪化／再燃数（年間発現率）（非盲検継続投与期、非盲検継続投与期の解析対象集団、報告された全ての悪化／再燃対象） 25
表 14　最初の血液学的再発までの期間（層別化ログランク検定及び Cox 比例ハザードモデル）（二重盲検投与期、最大の解析対象集団） 27
表 15　血液学的再発を経験した被験者の割合（Cochran Mantel Haenszel 検定及びロジスティック回帰モデル）（二重盲検投与期、最大の解析対象集団） 28
表 16　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（Cochran Mantel Haenszel 検定及びロジスティック回帰モデル）（二重盲検投与期、最大の解析対象集団） 31

図目次

図 1　試験デザイン 7
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） 18
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） 20
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） 27
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（二重盲検投与期、最大の解析対象集団） 29
図 6　PROMIS Fatigue SF 7a の標準化合計スコアのベースラインから Week 24 までの変化量（累積分布関数プロット）（二重盲検投与期、最大の解析対象集団） 30

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）
AEC	Absolute eosinophil count（絶対好酸球数）
CI	Confidence interval（信頼区間）
CSR	Clinical study report（治験総括報告書）
eCDF	Empirical cumulative distribution function（経験累積分布関数）
ePDF	Empirical probability density function（経験確率密度関数）
FAS	Full analysis set（最大の解析対象集団）
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）
LS	Least square（最小二乗）
MCS	Mental component score（精神的健康度サマリースコア）
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）
PK	Pharmacokinetic（薬物動態）
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）
PROMIS	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System（患者報告アウトカム測定情報システム）
Q4W	Every 4 weeks（4 週毎）
SC	Subcutaneous（皮下）
SF-36v2	Short Form 36-Item Health Survey Version 2

本概要で引用した試験

表 1　本概要で引用した臨床試験（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

2.7.3.1　背景及び概観

ベンラリズマブ（ファセンラ®）は気管支喘息及び好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療薬として承認されており、現在、30 mg を 4 週毎（Q4W）に皮下（SC）投与する好酸球増多症候群（HES）の治療薬として開発中である。本概要では、第 III 相試験である D3254C00001（NATRON）試験の結果に基づき HES におけるベンラリズマブの有効性を評価した。

NATRON 試験デザインの詳細は、2.7.3.1.1 項を参照のこと。

2.7.3.1.1　好酸球増多症候群に対するベンラリズマブの有効性を評価した臨床試験の目的と範囲

HES の臨床開発プログラムは、アストラゼネカが実施した NATRON 試験で構成される。NATRON 試験は、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、ランダム化、二重盲検、多施設共同、並行群間、プラセボ対照の第 III 相試験であった。（表 2 参照）。

表 2　　NATRON 試験の概要

試験番号 （試験名） 治験依頼者 EudraCT 番号 NCT 番号	**試験の標題**	**主要目的**	**主要評価項目**	**治験薬の用法及び用量、投与経路、ランダム化例数**	**対象集団**	**期間**
D3254C00001 （NATRON） アストラゼネカ 2019-002039-27 NCT04191304 日本参加	HES 被験者を対象とした、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、非盲検継続投与期間を含む第 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 SC 投与、Q4W（67 例） プラセボ SC 投与、Q4W（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 回以上発現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）

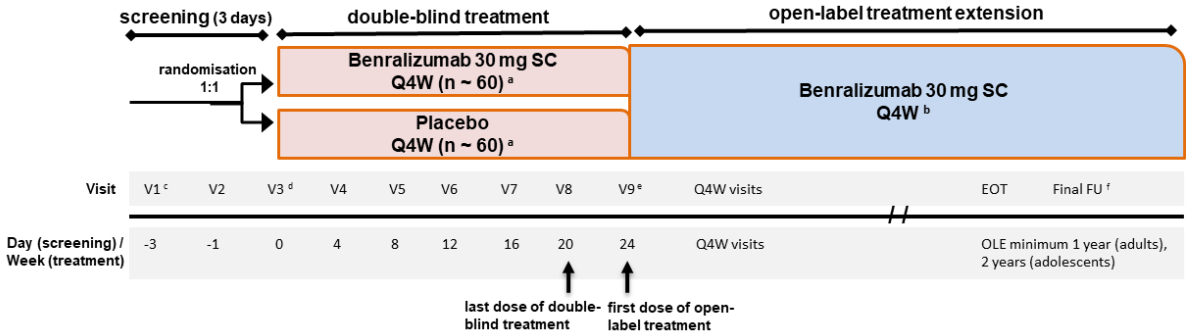
AEC：絶対好酸球数、*FIP1L1*：FIP1-like-1、HES：好酸球増多症候群、*PDGFRA*：血小板由来増殖因子受容体 α、Q4W：4 週毎、SC：皮下

2.7.3.1.1.1　試験デザイン

NATRON 試験は、24 週間のプラセボ対照の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、非盲検継続投与期は慢性疾患である HES 患者集団での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 例の被験者に最初の HES 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。

図 1　試験デザイン



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 a 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.

AE = adverse event; AEC = absolute eosinophil count; DB = double-blind; DCO = data cut-off; HES = hypereosinophilic syndrome; OCS = oral corticosteroid; OLE = open-label extension.

2.7.3.1.1.2　対象被験者集団

ベースライン時に合計 134 例の被験者を、ベンラリズマブ 30 mg 又はプラセボのいずれかの投与群に 1：1 の比でランダム化した。ランダム化は地域（北米、欧州、アジア及びその他の地域）及びスクリーニング時の HES 再燃の有無によって層別化した。

被験者の組入れには、以下の主な選択基準及び除外基準を適用した。

選択基準

- HES の診断（絶対好酸球数［AEC］が 1,500 cells/μL を超える持続性好酸球増加症の既往歴があり、2 回の検査［間隔 1 か月以上］で二次的要因が認められず、好酸球増加に起因する終末器官症状の徴候が認められること）が記録されていること（選択基準 3）。
- FIP1-like-1（*FIP1L1*）-Platelet-derived growth factor receptor alpha（*PDGFRA*）融合チロシンキナーゼ遺伝子転座の検査結果が陰性と記録されていること（選択基準 4）。
- Visit 1 の時点で、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いること（NATRON 試験治験総括報告書［CSR］Appendix 16.1.1 の 6.5.1 項）（選択基準 5）。
- 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（孤立性の好酸球増加症を除く）が Visit 1 の時点で認められる。
  又は
  Visit 1 前の 12 か月以内に、治療の漸増を要する HES 悪化／再燃を 2 回以上経験した既往歴が記録されている（詳細は選択基準 6 参照）。
- Visit 1 の AEC が 1,000 cells/μL 以上（実施医療機関の検査機関が評価）（選択基準 7）

除外基準

- 治験責任（分担）医師が、生命を脅かす HES 及び／又は HES 合併症と判断した者（詳細は除外基準 1 参照）
- *FIP1L1-PDGFRA* 融合チロシンキナーゼ遺伝子転座が認められる、又はその他の既知のイマチニブ感受性変異が認められる（除外基準 2）。
- 多発血管炎を伴う好酸球性肉芽腫症の確定診断（除外基準 3）。
- 好酸球介在性の終末器官損傷又は機能不全が認められない好酸球増加症（除外基準 5）。
- 現在の悪性疾患、又はスクリーニング来院前 5 年以内の悪性疾患の既往歴（詳細は除外基準 8 参照）
- 過去のベンラリズマブの投与が無効であったエビデンスが得られている（除外基準 14 参照）。
- ランダム割付け前の 4 週間にコルチコステロイドの注射（SC、静脈内又は筋肉内）による治療歴がある（除外基準 15）。

全ての選択基準及び除外基準は、NATRON 試験 CSR Appendix 16.1.1 の 5 項を参照のこと。

スクリーニング前又は試験期間中に許可、制限及び禁止される薬剤のリストは、NATRON 試験 CSR 9.4.6 項を参照のこと。

2.7.3.1.1.3　被験者数

真の治療効果がハザード比（HR）として 0.389 である場合（24 週間の二重盲検投与期終了時までに HES 悪化／再燃を経験した被験者の割合がベンラリズマブ群で 30%、プラセボ群で 60%と仮定した指数分布に基づくイベント発生解析）に、両側 5%の有意水準、約 82%の検出力で、統計学的に有意な投与群間差を検出するためには、二重盲検投与期間中の最初の HES 悪化／再

燃のイベントが約 38 件必要である。また、被験者の約 5%が HES 悪化／再燃を経験せずに試験を中止すると予測されたため、38 件の HES 悪化／再燃を観察するために必要なランダム化被験者数の算出には、この脱落割合を考慮した。

本試験では、約 120 例の被験者をベンラリズマブ又はプラセボに 1：1 の比でランダム化する計画としたが、目標イベント数に到達するまでランダム化を継続することが認められていた。

2.7.3.1.1.4　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薬物動態（PK）プロファイル、血液及び組織での好酸球減少の薬力学（PD）効果、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 8 週毎である。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うえで有効であり、安全性プロファイルも許容可能であった。

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投与レジメンは成人 HES 患者と同じ 30 mg SC Q4W とした。

2.7.3.1.1.5　評価項目

主要評価項目

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。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 日以上にわたり経口コルチコステロイド（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。

重要な副次評価項目（多重性調整済み）

- 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までの期間
  - 血液学的再発は、ランダム化後のいずれかの Visit で AEC が 1,000 cells/μL 以上（中央検査機関の評価）である場合と定義される。このカットオフ値は、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いて選択された。
- 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 Week 24 までの変化量

その他の副次評価項目

- 二重盲検投与期間中に血液学的再発が認められた被験者の割合
- 24 週間にわたって AEC が 500 cells/μL 未満であった被験者の割合
- 二重盲検投与期間中のいずれかの時点でベースラインからのコルチコステロイドの増量を必要とした被験者の割合
- 健康関連の Quality of Life（HRQoL）（Short Form 36-Item Health Survey Version 2［SF-36v2］、重症度に関する患者の全般的印象度［PGI-S］及び変化に関する患者の全般的印象度［PGI-C］）
- 血清中ベンラリズマブ濃度
- 抗ベンラリズマブ抗体及び中和抗体

本概要では、主に主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果を示し、その他の有効性の副次評価項目の結果は簡潔に示した。詳細は、NATRON 試験 CSR 11.1.3 項を参照のこと。

2.7.3.1.1.6 統計学的考察

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 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。本概要はこの解析に基づいている。

有効性評価項目の解析には、ランダム化され、治験薬の投与を 1 回以上受けた全ての被験者を含む最大の解析対象集団（FAS）を用いた。有効性の解析には 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が含まれ、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。詳細は、NATRON 試験 CSR 9.8.2.1 項を参照のこと。

主要評価項目である二重盲検投与期間中の最初の HES 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、HR とその 95%信頼区間（CI）を推定した。イベントが同じ時点で発生した場合、ログランク検定では Breslow 法を用い、Cox 比例ハザードモデルでは Efron 法を用いて処理した。

主要評価項目に対して 3 つの感度分析を実施した。

- 調整を行わない解析（非層別ログランク検定及び投与群のみを調整因子とする Cox 比例ハザードモデルを使用）。
- HES 悪化／再燃前の基礎治療の変更が及ぼす影響を評価する感度分析。この解析で用いた打ち切りルールの詳細は、NATRON 試験 CSR Appendix 16.1.9 の 4.2.6.2 項を参照のこと。
- HES 悪化／再燃までの期間の評価項目に対する追加の感度分析。24 週間の二重盲検投与期での中止時点で再燃を経験していない全ての被験者を、中止時点で再燃したとみなして解析した。

さらに、主要評価項目では部分集団解析を実施した。部分集団ごとに、治療効果、並びに部分集団効果及び治療と部分集団の相互作用の追加項目を含む Cox 比例ハザードモデルを個別に適合させ、HR とその 95% CI を推定した。

重要な副次評価項目の解析手法の概要を表 3 に示す。

表 3　　重要な副次評価項目の解析手法の概要

評価項目 （解析対象集団）	解析モデル	解析対象集団レベルの概要 （解析）
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 （主要解析：FAS、感度分析：ランダム化された全被験者）	ベースラインの HES 再燃状況及び地域で層別化した CMH 検定 投与群及び地域を共変量とするロジスティック回帰モデル ただし、本解析では、試験を中止した被験者で再燃を経験していなかった場合も、再燃したものとして解析に含めた。	累積割合差（95% CI 及び両側 p 値） OR（95% CI）
二重盲検投与期間中の HES 悪化／再燃数（年間発現率） （FAS）	負の 2 項分布モデルでは、各被験者が 24 週間の二重盲検投与期間中に発現した HES 悪化／再燃イベント数を目的変数とし、追跡調査期間を対数変換してオフセット変数として用いた。 投与群及びスクリーニング時での地域を共変量とした。	年間発現率の比（95% CI 及び両側 p 値）
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 （FAS）	投与群、スクリーニング時点での HES 再燃状況及び地域を共変量とした Cox 比例ハザードモデル 地域で調整した層別ログランク検定	HR（95% CI） 両側 p 値

評価項目 （解析対象集団）	解析モデル	解析対象集団レベルの概要 （解析）
PROMIS Fatigue Short Form 7a スコアのベースラインからの変化量（FAS）	投与群、ベースラインスコア、来院、地域及び投与と来院の相互作用を共変量とした反復測定 ANCOVA 解析（治験実施計画書では MMRM 解析と記載）[a]	LS 平均の差（95% CI 及び両側 p 値） ベースライン及びベースライン後の来院時の PROMIS Short Form 7a の個別項目に対する反応の要約、並びに個別項目の反応のベースラインからの変化量を要約した。

a　反復測定 ANCOVA 解析に加えて、投与群全体を統合したアンカーベースの手法を実施した。PROMIS Fatigue スコアの変化とアンカーカテゴリーの変化との間のスピアマンの相関係数を評価した。詳細は NATRON 試験 CSR Appendix 16.1.9 の 4.2.7.4 項を参照のこと。

AEC：絶対好酸球数、ANCOVA：共分散分析、CI：信頼区間、CMH：Cochran-Mantel-Haenszel、CSR：治験総括報告書、FAS：最大の解析対象集団、HES：好酸球増多症候群、HR：ハザード比、LS：最小二乗、MMRM：反復測定混合効果モデル、OR：オッズ比、PROMIS：患者報告アウトカム測定情報システム

その他の副次評価項目の副次解析方法の詳細は、NATRON 試験 CSR Table 4 を参照のこと。

2.7.3.1.1.7　解析対象集団

全ての有効性解析は、ランダム化され治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者（治験実施計画書遵守状況及び試験の継続状況にかかわらず）で構成される FAS を用いて実施した。悪化／再燃を経験した被験者の割合を評価する感度分析は、ランダム化された全ての被験者集団を用いて実施した。この解析対象集団には、治験薬の投与の有無、治験実施計画書の遵守状況及び試験の継続状況にかかわらず、ランダム化された全ての被験者を含めた。

また、治験実施計画書からの重大な逸脱及び人口統計学的特性の解析でも FAS を用いた。詳細は、NATRON 試験 CSR 9.8.2 項を参照のこと。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

本項では、第 III 相試験である D3254C00001（NATRON）試験の結果を示す。

2.7.3.2.1　試験対象集団

2.7.3.2.1.1　被験者の内訳及び試験の実施

被験者の内訳は、ベンラリズマブ群とプラセボ群で同様であった。24 週間の二重盲検投与期間中に治験薬投与又は試験を中止した被験者の割合は低く、両群で同程度であった（表 4 参照）。24 週間の二重盲検投与期間中、治験実施計画書からの重大な逸脱（新型コロナウイルス感染症に関連するものを含む）が認められた被験者数は、ベンラリズマブ群とプラセボ群で同程度であった。治験薬の投与遵守率は高く、両群で同程度であった。

詳細は NATRON 試験 CSR 10.1 項及び 10.2 項を参照のこと。

表 4　　被験者の内訳（全ての被験者の解析対象集団）

	Number (%) of Patients		
	Benra	Placebo	Total
Patients enrolled [a]	-	-	158
Patients who were not randomised	-	-	24
Did not meet inclusion/exclusion criteria	-	-	23
Not randomised	-	-	1
Patients randomised	67 (100)	67 (100)	134 (100)
Patients who were randomised in error	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
Patients who received treatment	67 (100)	66 (98.5)	133 (99.3)
Patients who did not receive treatment	0	1 (1.5)	1 (0.7)
Withdrawal by Subject	0	1 (1.5)	1 (0.7)
Patients who completed treatment during DB period	65 (97.0)	62 (92.5)	127 (94.8)
Patients who discontinued treatment during DB period	2 (3.0)	4 (6.0)	6 (4.5)
ADVERSE EVENT	1 (1.5)	0	1 (0.7)
PREGNANCY	0	1 (1.5)	1 (0.7)
PROTOCOL VIOLATION	1 (1.5)	0	1 (0.7)
WITHDRAWAL BY SUBJECT	0	2 (3.0)	2 (1.5)
OTHER	0	1 (1.5)	1 (0.7)
Due to COVID-19 pandemic	0	0	0
Patients who completed the DB study period [b]	65 (97.0)	62 (92.5)	127 (94.8)
Patients withdrawn the DB study period	2 (3.0)	4 (6.0)	6 (4.5)
DEATH	1 (1.5)	0	1 (0.7)
WITHDRAWAL BY SUBJECT	0	4 (6.0)	4 (3.0)
OTHER	1 (1.5)	0	1 (0.7)
Due to COVID-19 pandemic	0	0	0
Patients who enrolled in the OLE treatment period [c]	65 (97.0)	61 (91.0)	126 (94.0)
Patients who were not enrolled in the OLE treatment period	0	1 (1.5)	1 (0.7)
WITHDRAWAL BY SUBJECT	0	1 (1.5)	1 (0.7)
Patients who completed year 1 of OLE treatment period [d]	44 (65.7)	40 (59.7)	84 (62.7)
Patients who withdrew during the 1st year of OLE treatment period	6 (9.0)	7 (10.4)	13 (9.7)
ADVERSE EVENT	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
LOST TO FOLLOW-UP	0	1 (1.5)	1 (0.7)
WITHDRAWAL BY SUBJECT	3 (4.5)	4 (6.0)	7 (5.2)
OTHER	2 (3.0)	1 (1.5)	3 (2.2)
Patients entered year 2 of OLE treatment period [e]	43 (64.2)	38 (56.7)	81 (60.4)
Patients who completed year 2 of OLE treatment period [f]	29 (43.3)	27 (40.3)	56 (41.8)
Patients who withdrew from year 2 of OLE treatment period	3 (4.5)	2 (3.0)	5 (3.7)
WITHDRAWAL BY SUBJECT	3 (4.5)	0	3 (2.2)
OTHER	0	2 (3.0)	2 (1.5)
Patients entered year 3 of OLE treatment period [g]	28 (41.8)	27 (40.3)	55 (41.0)

	Number (%) of Patients		
	Benra	Placebo	Total
Patients who completed year 3 of OLE treatment period	16 (23.9)	13 (19.4)	29 (21.6)
Patients who withdrew from year 3 of OLE treatment period	0	2 (3.0)	2 (1.5)
OTHER	0	2 (3.0)	2 (1.5)

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

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 CSR Table 14.1.1

2.7.3.2.1.2 被験者の人口統計学的特性及び疾患特性

人口統計学的特性及びベースラインの被験者特性（既往歴、並びに HES 関連の前治療薬及び併用薬の使用を含む）は、両群で概ね同様であった。組み入れた被験者集団は、対象集団を代表するものとなっていた（表 5 及び表 6 参照）。詳細は NATRON 試験 CSR 10.4 項を参照のこと。

表 5 人口統計学的特性（最大の解析対象集団）

Demographic characteristic	Statistics	Benra N=67	Placebo N=66	Total N=133
Age (years)	n	67	66	133
	Mean (SD)	47.5 (18.62)	49.2 (18.86)	48.4 (18.68)
	Median (min, max)	49.0 (14, 87)	53.5 (16, 83)	51.0 (14, 87)
Age group (years) n (%)	≥12 to <18	3 (4.5)	1 (1.5)	4 (3.0)
	≥18 to ≤21	6 (9.0)	6 (9.1)	12 (9.0)
	>21 to ≤50	26 (38.8)	23 (34.8)	49 (36.8)
	>50 to ≤65	19 (28.4)	22 (33.3)	41 (30.8)
	>65 to ≤75	10 (14.9)	9 (13.6)	19 (14.3)
	>75	3 (4.5)	5 (7.6)	8 (6.0)
	Total	67 (100)	66 (100)	133 (100)
Sex n (%)	Male	24 (35.8)	27 (40.9)	51 (38.3)
	Female	43 (64.2)	39 (59.1)	82 (61.7)
	Total	67 (100)	66 (100)	133 (100)
Race n (%)	White	42 (72.4)	45 (78.9)	87 (75.7)
	Black or African American	3 (5.2)	1 (1.8)	4 (3.5)
	Asian	10 (17.2)	11 (19.3)	21 (18.3)
	Other [a]	3 (5.2)	0	3 (2.6)

Demographic characteristic	Statistics	Benra N=67	Placebo N=66	Total N=133
	Total	58 (100)	57 (100)	115 (100)
Ethnic group n (%)	Hispanic or Latino	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
	Not Hispanic or Latino	66 (98.5)	65 (98.5)	131 (98.5)
	Total	67 (100)	66 (100)	133 (100)
Region n (%)	North America	12 (17.9)	9 (13.6)	21 (15.8)
	Europe	45 (67.2)	45 (68.2)	90 (67.7)
	Asia	10 (14.9)	11 (16.7)	21 (15.8)
	Rest of World	0	1 (1.5)	1 (0.8)
	Total	67 (100)	66 (100)	133 (100)
HES flare status at randomisation [b] n (%)	Not actively flaring	5 (7.5)	7 (10.6)	12 (9.0)
	Actively flaring	62 (92.5)	59 (89.4)	121 (91.0)
	Total	67 (100)	66 (100)	133 (100)
Body Mass Index (kg/m2)	n	67	66	133
	Mean (SD)	24.95 (4.542)	26.18 (6.432)	25.56 (5.574)
	Median (min, max)	24.10 (16.6, 38.6)	24.21 (17.3, 47.4)	24.10 (16.6, 47.4)

Benra=Benralizumab. eCRF=Electronic case report form. Max=Maximum. Min=Minimum. N=Number of patients in treatment group. n=Number of patients in analysis. SD=Standard deviation.

Race is not collected for French sites.

a Includes eCRF race categories 'Native Hawaiian or other Pacific islander', 'American Indian or Alaska native' and 'Other'.

b HES flare status at randomisation is collected in the eCRF. Patients enrolled under the clinical study protocol version 6 and earlier are considered as "actively flaring".

Source: NATRON CSR Table 14.1.6

表 6　　ベースラインの HES の疾患特性（最大の解析対象集団）

	Benra	Placebo	Total
HES characteristics	N = 67	N = 66	N = 133
Time since first appearance of HES symptoms (years)			
n	67	66	133
Mean (SD)	8.68 (8.479)	7.15 (7.386)	7.92 (7.962)
Median (min, max)	6.08 (0.5, 39.5)	3.76 (0.5, 36.7)	4.91 (0.5, 39.5)
Time since HES diagnosis (years)			
n	67	66	133
Mean (SD)	4.19 (6.035)	4.49 (5.997)	4.34 (5.995)
Median (min, max)	1.91 (0.1, 32.3)	1.99 (0.1, 25.4)	1.91 (0.1, 32.3)
Maximum eosinophil count in the previous 12 months (cells/µL)			
n	66	66	132
Mean (SD)	4923.84 (6980.891)	4843.01 (5291.943)	4883.43 (6170.697)
Median (min, max)	3115.00 (1100.0, 51690.0)	2689.32 (274.9, 27200.0)	2915.00 (274.9, 51690.0)

	Benra	Placebo	Total
HES characteristics	N = 67	N = 66	N = 133
Eosinophil count at screening (local) (cells/μL)			
n	67	62	129
Mean (SD)	2122.8 (1470.09)	2667.4 (3352.13)	2384.5 (2558.13)
Median (min, max)	1600.0 (720, 10250)	1610.0 (1000, 25150)	1600.0 (720, 25150)
Eosinophil count at screening (central) (cells/μL)			
n	66	63	129
Mean (SD)	1557.7 (1121.61)	2153.3 (2996.32)	1848.6 (2253.19)
Median (min, max)	1085.0 (360, 5620)	1120.0 (60, 20910)	1100.0 (60, 20910)
FIP1L1-PDGFRA test results, n (%)			
Negative	66 (98.5)	66 (100)	132 (99.2)
Positive	0	0	0
HES subtypes, n (%)			
LHES	5 (7.5)	11 (16.7)	16 (12.0)
MHES	0	0	0
EGPA	3 (4.5)	0	3 (2.3)
SO-HES	10 (14.9)	3 (4.5)	13 (9.8)
IHES	49 (73.1)	51 (77.3)	100 (75.2)
Unknown	0	1 (1.5)	1 (0.8)
HES primary organ involvement, n (%)			
Pulmonary	27 (40.3)	27 (40.9)	54 (40.6)
Dermatological	16 (23.9)	17 (25.8)	33 (24.8)
Gastrointestinal	16 (23.9)	12 (18.2)	28 (21.1)
Musculoskeletal	3 (4.5)	5 (7.6)	8 (6.0)
Other	2 (3.0)	2 (3.0)	4 (3.0)
Sinus	1 (1.5)	3 (4.5)	4 (3.0)
Cardiac	1 (1.5)	0	1 (0.8)
Neurologic	1 (1.5)	0	1 (0.8)
HES other organs involvement [a], n (%)			
Musculoskeletal	22 (32.8)	19 (28.8)	41 (30.8)
Sinus	24 (35.8)	17 (25.8)	41 (30.8)
Dermatological	17 (25.4)	20 (30.3)	37 (27.8)
Gastrointestinal	17 (25.4)	18 (27.3)	35 (26.3)
Pulmonary	7 (10.4)	15 (22.7)	22 (16.5)
Other	9 (13.4)	8 (12.1)	17 (12.8)
Neurologic	5 (7.5)	9 (13.6)	14 (10.5)
Cardiac	6 (9.0)	6 (9.1)	12 (9.0)
Most bothersome HES symptom at baseline (occurring in ≥ 5% of patients in total) [b], n (%)			
Fatigue	22 (32.8)	30 (45.5)	52 (39.1)
Shortness Of Breath	20 (29.9)	25 (37.9)	45 (33.8)
Cough	17 (25.4)	19 (28.8)	36 (27.1)
General Weakness	17 (25.4)	12 (18.2)	29 (21.8)
Skin Itching	13 (19.4)	15 (22.7)	28 (21.1)

	Benra	Placebo	Total
HES characteristics	N = 67	N = 66	N = 133
Skin Rash	13 (19.4)	7 (10.6)	20 (15.0)
Abdominal Pain	9 (13.4)	8 (12.1)	17 (12.8)
Sinus Congestion	10 (14.9)	6 (9.1)	16 (12.0)
Joint Pain	7 (10.4)	7 (10.6)	14 (10.5)
Muscle Pain	5 (7.5)	9 (13.6)	14 (10.5)
Malaise	8 (11.9)	5 (7.6)	13 (9.8)
Upper Abdomen Discomfort	6 (9.0)	5 (7.6)	11 (8.3)
Wheeze	4 (6.0)	6 (9.1)	10 (7.5)
Diarrhea	5 (7.5)	3 (4.5)	8 (6.0)
Nausea/Vomiting	3 (4.5)	4 (6.1)	7 (5.3)
Number of HES worsenings/flares in the previous 12 months, n (%)			
0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
1	13 (19.4)	13 (19.7)	26 (19.5)
2	28 (41.8)	30 (45.5)	58 (43.6)
≥3	25 (37.3)	23 (34.8)	48 (36.1)
Median number of HES worsenings/flares in the previous 12 months	2.0	2.0	2.0
Number of HES worsenings/flares associated with hospitalization in the previous 12 months, n (%)			
0	36 (53.7)	42 (63.6)	78 (58.6)
1	17 (25.4)	14 (21.2)	31 (23.3)
2	12 (17.9)	7 (10.6)	19 (14.3)
≥3	2 (3.0)	3 (4.5)	5 (3.8)
Time since the most recent HES worsening/flares (months)			
n	67	66	133
Mean (SD)	1.95 (2.989)	1.27 (1.536)	1.61 (2.397)
Median (min, max)	0.59 (0.1, 13.9)	0.56 (0.1, 8.0)	0.59 (0.1, 13.9)
Any Previous HES Related Biopsies, n (%)			
Yes	40 (59.7)	36 (54.5)	76 (57.1)
No	27 (40.3)	30 (45.5)	57 (42.9)

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. 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 CSR Table 14.1.9.1

2.7.3.2.2　有効性の結果

有効性評価項目の解析には、24 週間の二重盲検投与期間中に得られた全てのデータを含めた。

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。

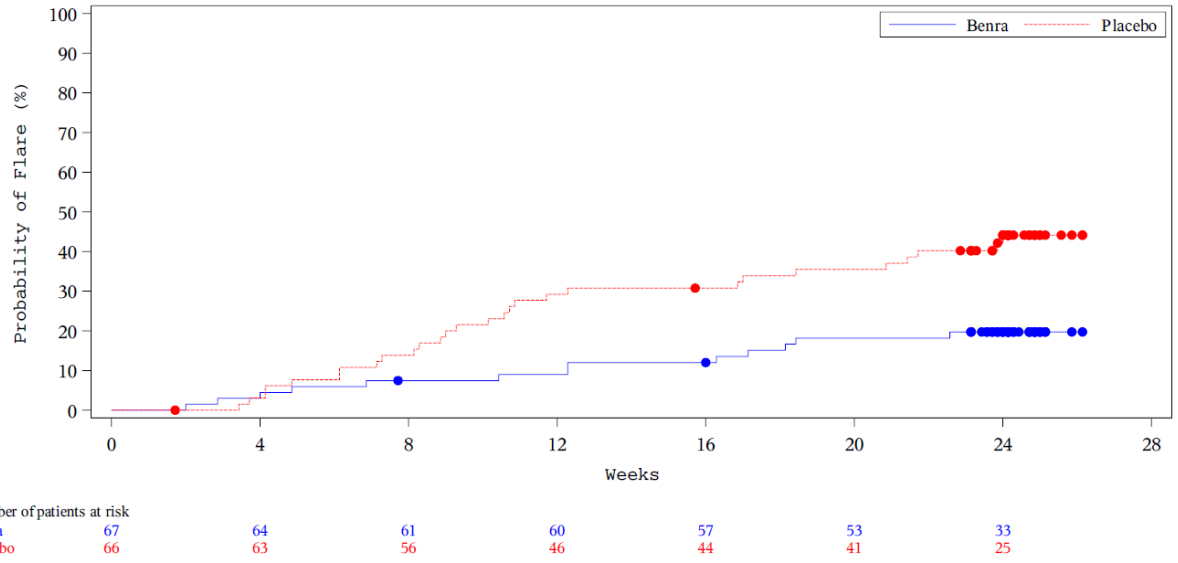
なお、一部の有効性評価項目の解析では、主要解析のためのデータカットオフ時点（2025 年 5 月 7 日）までに非盲検継続投与期で得られたデータを含めた。特に記載しない場合、二重盲検投与期の結果を示す。

2.7.3.2.2.1　主要評価項目：最初の HES 悪化／再燃までの期間

ベンラリズマブ群では、プラセボ群と比較して最初の HES 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 7 参照）。

Kaplan-Meier 曲線では、投与群間で早期に明確な乖離が認められた（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）



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

表 7　最初の HES 悪化／再燃までの期間（層別化ログランク検定及び Cox 比例ハザードモデル）（二重盲検投与期、最大の解析対象集団）

	Benra (N = 67)	Placebo (N = 66)
Number of patients with HES worsening/flare		
Event	13 (19.4)	28 (42.4)
Censored	54 (80.6)	38 (57.6)
Hazard Ratio (95% CI) [a]	0.35 (0.18, 0.69)	
P-value (2-sided) [b]	0.0024	

Benra = Benralizumab. CI = Confidence interval. CSR = Clinical study report. DB = Double blind. HES = Hypereosinophilic syndrome. HR = Hazard ratio. N = Number of patients in treatment group.

a The analysis was performed using a Cox proportional hazards model including treatment group and region as covariates.

Hazard ratio HR less than 1 indicates a reduction in risk of flaring on Benra.

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).

b The analysis was performed using a stratified log rank test adjusted for region.

Source: NATRON CSR Table 14.2.1.1

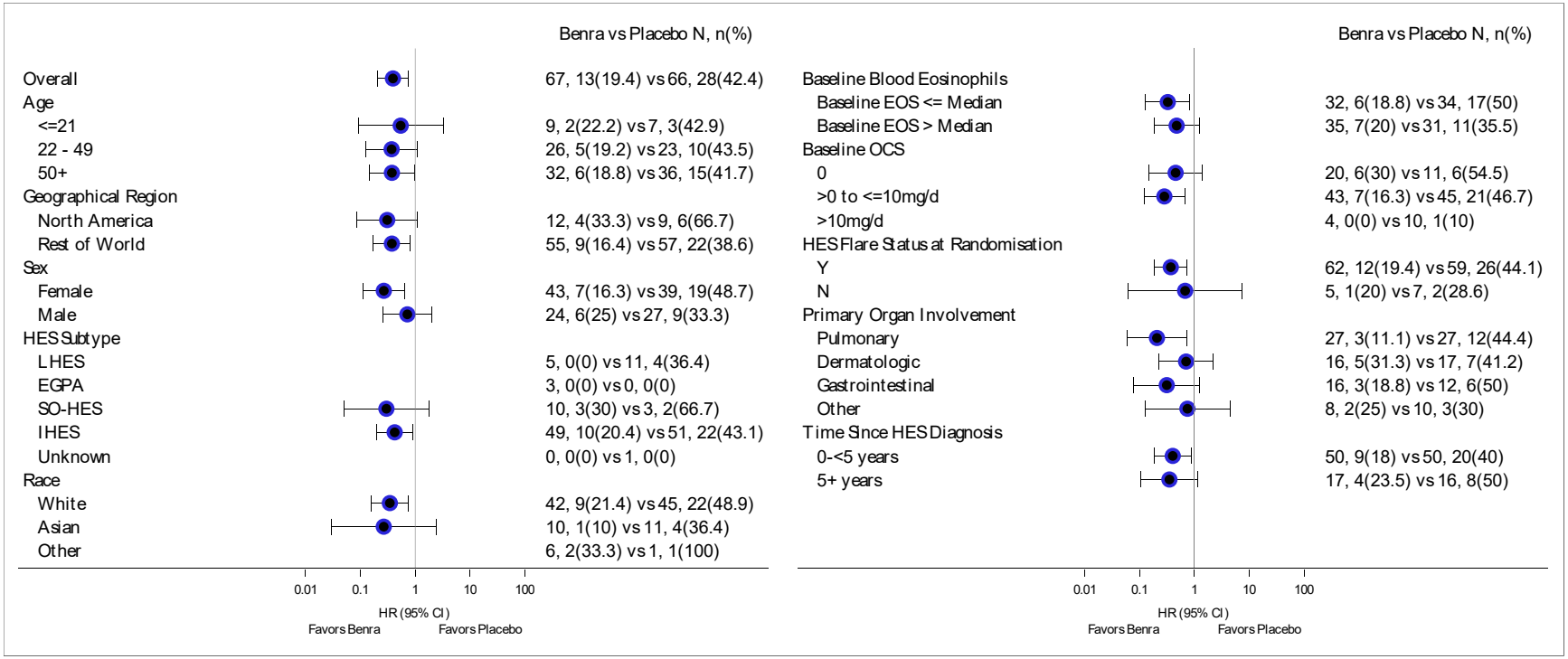
感度分析

主要評価項目の感度分析の結果は、欠測データの影響を検討した解析を含めて、主要解析の結果と一貫していた。詳細は NATRON 試験 CSR 11.1.1.1 項を参照のこと。

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いた（図 3 参照）。

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. EGPA = Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. EOS = Eosinophils. HES = Hypereosinophilic syndrome. IHES = Idiopathic HES. LHES = Lymphocytic variant HES. n = Number of patients with events. N = Number of patients in subgroup analysis. SO-HES = Single-organ HES.

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 ratios 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

主要評価項目に対する抗薬物抗体の影響

抗薬物抗体（ADA）の有効性に対する影響は認められなかったが（NATRON 試験 CSR Table 14.2.12.9）、ADA 発現被験者数が少なかったため、確定的な結論には至らなかった。

2.7.3.2.2.2 重要な副次評価項目

2.7.3.2.2.2.1 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 検定の主要な解析、p = 0.003）、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（表 8 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（各群で 2 例）を、悪化／再燃したとみなして解析に含めた。

表 8　HES 悪化／再燃を経験した被験者の割合（Cochran Mantel Haenszel 検定及びロジスティック回帰モデル）（二重盲検投与期、最大の解析対象集団）

Treatment Group	Number (%) of patients who experienced HES worsening/ flare	Comparison with placebo				
		Cochran Mantel Haenszel [a]			Logistic regression [b]	
		Relative risk (95% CI)	Pooled Percentage Difference (95% CI)	p-value	Odds Ratio (95% CI)	p-value
Benra		0.48	-24.07		0.31	
(N = 67)	15 (22.4)	(0.29, 0.80)	(-39.49, -8.66)	0.003	(0.14, 0.69)	0.004
Placebo						
(N = 66)	30 (45.5)					

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

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 withdrew 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).

a The pooled percentage difference and 95% CI is based on Mantel-Haenszel weight adjusted by region.

b Odds ratio, its 95% CI and the associated p-value are estimated using a logistic regression model including covariates for treatment and region. Odds ratio lower than 1 favours Benra.

Source: NATRON CSR Table 14.2.2.1

重要な副次評価項目に関する感度分析では、ランダム化された全ての被験者集団での結果（ベンラリズマブ群：15 例［22.4%］、プラセボ群：31 例［46.3%］、p = 0.003）は FAS での結果と一貫していた（NATRON 試験 CSR Table 14.2.2.2）。

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。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（表 9 参照）。

表 9　　HES 悪化／再燃（要約統計量）（二重盲検投与期、最大の解析対象集団）

	Benra (N = 67)		Placebo (N = 66)	
	Number (%) of patients	Number of flares	Number (%) of patients	Number of flares
All flares	13 (19.4)	13	28 (42.4)	36
Flares identified by:				
HES Symptom Interview	10 (14.9)	10	23 (34.8)	29
Lab Assessment	1 (1.5)	1	4 (6.1)	5
Physical Examination	10 (14.9)	10	15 (22.7)	17
Other	3 (4.5)	3	9 (13.6)	10
Flares resulting in:				
Increase/burst of OCS >= 10mg/d for >=2 days	12 (17.9)	12	28 (42.4)	36
Increase or addition of new cytotoxic and/or immunosupressive therapy	1 (1.5)	1	1 (1.5)	1
Hospitalization	0	0	2 (3.0)	2

Benra=Benralizumab. DB=Double blind. N=Number of patients in treatment group.
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 CSR Table 14.2.3.3

非盲検継続投与期に 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（二重盲検投与期以降もベンラリズマブが投与された群、平均追跡期間 1.9 年）では 15.4%（10 例）であり、非盲検継続投与期にプラセボからベンラリズマブに切り替えられた群（平均追跡期間 1.8 年）では 21.3%（13 例）であった（表 10 参照）。これらの割合は二重盲検投与期のベンラリズマブ群（22.4%）と同程度であったが、非盲検継続投与期の追跡期間は著しく長かった。

また、非盲検継続投与期の 6 か月毎の HES 悪化／再燃を経験した被験者の割合は、6 か月の二重盲検投与期のベンラリズマブ群の割合（22.4%）よりも低かった（表 8 及び表 10 参照）。

なお、悪化／再燃を経験せずに試験を中止した被験者を悪化／再燃したとみなさない場合の、二重盲検投与期の HES 悪化／再燃を経験した被験者の割合は、ベンラリズマブ群で 19.4%（13 例）、プラセボ群で 42.4%（28 例）であった（2.7.3.2.2.1 項参照）。

表 10　HES 悪化／再燃を経験した被験者の割合（非盲検継続投与期、非盲検継続投与期の解析対象集団、報告された全ての悪化／再燃対象）

	Benra (N=65)	Placebo switched to benra (N=61)
Total OLE period		
n	65	61
Patients with at least one flare, n (%)	10 (15.4)	13 (21.3)
Total follow up time (years)	122.9	111.6
Patients withdrawn without flare, n (%)	8 (12.3)	8 (13.1)
OLE months 0-6		
n with opportunity for 6m OLE follow up	57	52
Patients with at least one flare, n (%)	5 (8.8)	6 (11.5)
Patients withdrawn without flare, n (%)	2 (3.5)	2 (3.8)
OLE months 6-12		
n with >6m and opportunity for 12m OLE follow up	47	44
Patients with at least one flare, n (%)	4 (8.5)	4 (9.1)
Patients withdrawn without flare, n (%)	0	2 (4.5)
OLE months 12-18		
n with >12m and opportunity for 18m OLE follow up	38	34
Patients with at least one flare, n (%)	1 (2.6)	2 (5.9)
Patients withdrawn without flare, n (%)	2 (5.3)	1 (2.9)

Benra=Benralizumab. OLE=Open label extension

OLE period: from the date of first administration of open-label benralizumab until the IPD or EOT visit, or the data cut-off for ongoing patients.

The denominator for the total OLE period is the number of patients in the OLE analysis set.

The denominator within a 6 monthly period is the number of patients who entered the period (i.e. had not withdrawn prior to the start of the period) and had the opportunity for the length of follow up in that period by the data cut-off, regardless of whether they actually withdrew within the period of interest.

Total follow-up time is defined as the sum of the duration of the OLE period across all patients.

Source: NATRON OLE efficacy output Table 1

2.7.3.2.2.2.2　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 11 参照）。

表 11　　HES 悪化／再燃数（年間発現率）（負の 2 項分布モデル）（二重盲検投与期、最大の解析対象集団）

					Annualised flare rate	Absolute difference	Rate Ratio	
Treatment Group	N	Number of events	Total follow-up time (years)	Crude annual flare rate	Estimate (95%CI)	Estimate (95%CI)	Estimate (95%CI)	p-value
Benra	67	13	30.74	0.42	0.41 (0.24, 0.71)	-0.82 (-1.28, -0.35)	0.34 (0.18, 0.63)	< .001
Placebo	66	36	29.95	1.20	1.23 (0.88, 1.72)			

Benra = Benralizumab. CI = Confidence interval. CSR = Clinical study report. 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 a 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).

The analysis was performed using a negative binomial model adjusted by region. The logarithm of the follow-up time was used as an offset variable in the model. Annualized flare rates are model estimated marginal rates.

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 CSR Table 14.2.3.1

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（表 12 参照）。

表 12　　HES 悪化／再燃数（要約統計量）（二重盲検投与期、最大の解析対象集団）

	Number (%) of Patients	
Number of Flares by Patient	Benra (N = 67)	Placebo (N = 66)
0	54 (80.6)	38 (57.6)
1	13 (19.4)	20 (30.3)
2	0	8 (12.1)
3	0	0

Benra = Benralizumab. CSR = Clinical study report. DB = Double blind. HES = Hypereosinophilic syndrome. N = Number of patients in treatment group.

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 CSR Table 14.2.3.2

非盲検継続投与期の HES 悪化／再燃数（年間発現率）は、ベンラリズマブ群（二重盲検投与期以降もベンラリズマブが投与された群、平均追跡期間 1.9 年）では 0.20 であり、非盲検継続投与期にプラセボからベンラリズマブに切り替えられた群（平均追跡期間 1.8 年）では 0.30 であった（表 13 参照）。これらの年間発現率は、二重盲検投与期のベンラリズマブ群の年間発現率（0.41）よりも低かった（表 11 及び表 13 参照）。

また、非盲検継続投与期の 6 か月毎の HES 悪化／再燃数（年間発現率）は、6 か月の二重盲検投与期のベンラリズマブ群の割合（0.41）と同程度又はそれよりも低かった（表 11 及び表 13 参照）。

表 13　　HES 悪化／再燃数（年間発現率）（非盲検継続投与期、非盲検継続投与期の解析対象集団、報告された全ての悪化／再燃対象）

	Benra (N=65)	Placebo switched to benra (N=61)
Total OLE period		
n	65	61
Total number of flares	23	29
Total follow up time (years)	122.9	111.6
Crude annualised flare rate	0.20	0.30
Number of flares per patient, n (%)		
0	55 (84.6)	48 (78.7)
1	6 (9.2)	6 (9.8)
2	2 (3.1)	3 (4.9)
3	0	0
4	0	3 (4.9)
5	1 (1.5)	1 (1.6)
6	0	0
7	0	0
8	1 (1.5)	0
OLE months 0-6		
n with opportunity for 6m OLE follow up	57	52
Total number of flares	8	10
Total follow up time (years)	28.0	25.6
Crude annualised flare rate	0.30	0.40
Number of flares per patient, n (%)		
0	52 (91.2)	46 (88.5)
1	3 (5.3)	3 (5.8)
2	1 (1.8)	2 (3.8)
3	1 (1.8)	1 (1.9)
≥ 4	0	0
OLE months 6-12		
n with >6m and opportunity for 12m OLE follow up	47	44
Total number of flares	5	6
Total follow up time (years)	23.2	20.8
Crude annualised flare rate	0.20	0.30

	Benra (N=65)	Placebo switched to benra (N=61)
Number of flares per patient, n (%)		
0	43 (91.5)	40 (90.9)
1	3 (6.4)	3 (6.8)
2	1 (2.1)	0
3	0	1 (2.3)
≥ 4	0	0
OLE months 12-18		
n with >12m and opportunity for 18m OLE follow up	38	34
Total number of flares	2	2
Total follow up time (years)	18.5	16.6
Crude annualised flare rate	0.10	0.10
Number of flares per patient, n (%)		
0	37 (97.4)	32 (94.1)
1	0	2 (5.9)
2	1 (2.6)	0
3	0	0
≥ 4	0	0

Benra=Benralizumab. OLE=Open label extension

OLE period: from the date of first administration of open-label benralizumab until the IPD or EOT visit, or the data cut-off for ongoing patients.

A separate HES worsening/flare is considered if the start date of a HES worsening/flare is at least 14 days apart from the stop date of the preceding HES worsening/flare

The denominator for the total OLE period is the number of patients in the OLE analysis set.

The denominator within a 6 monthly period is the number of patients who entered the period (i.e. had not withdrawn prior to the start of the period) and had the opportunity for the length of follow up in that period by the data cut-off, regardless of whether they actually withdrew within the period of interest.

Total follow-up time is defined as the sum of the duration of the OLE period across all patients.

Crude annualised flare rate = total number of flares / total duration of follow-up within the treatment group (years).

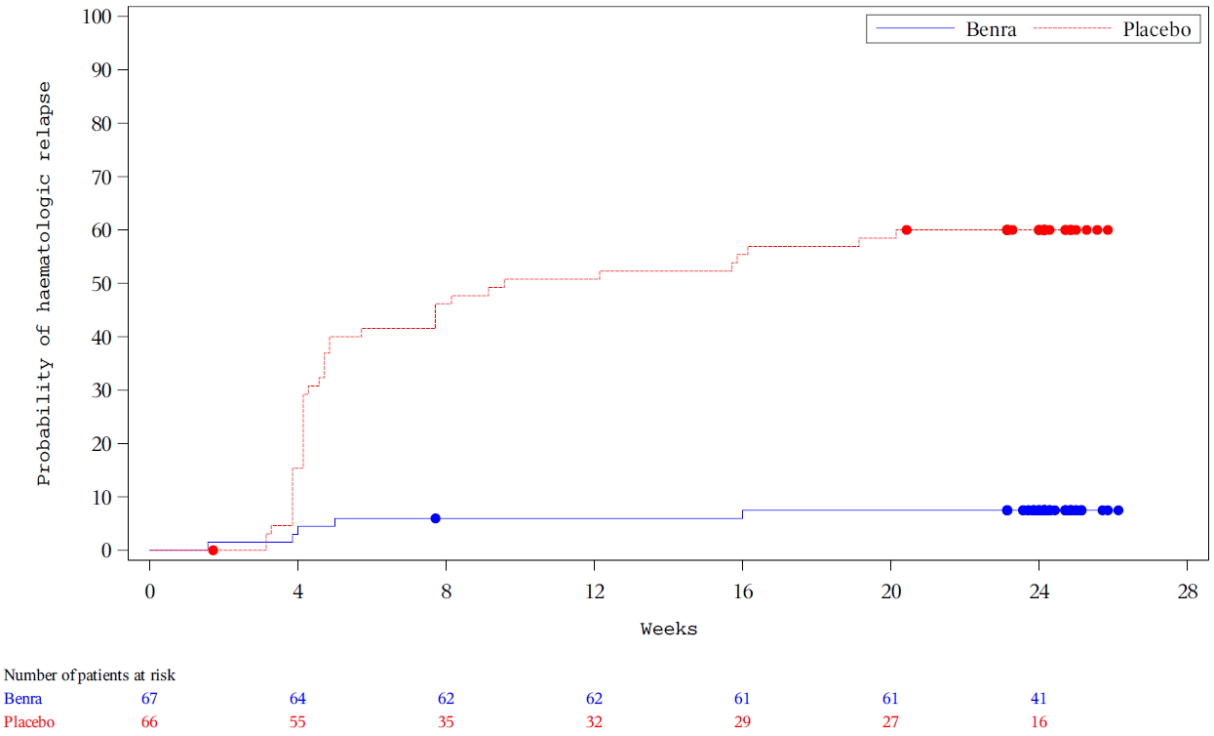
Source: NATRON OLE efficacy output Table 1

2.7.3.2.2.2.3 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

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（図 4 参照）、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 14 参照）。

Kaplan-Meier 曲線では、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

表 14　　最初の血液学的再発までの期間（層別化ログランク検定及び Cox 比例ハザードモデル）（二重盲検投与期、最大の解析対象集団）

	Benra (N = 67)	Placebo (N = 66)
Number of Patients with Haematologic relapse		
Event	5 (7.5)	39 (59.1)
Censored	62 (92.5)	27 (40.9)
Hazard Ratio (95% CI) [a]	0.08 (0.03, 0.20)	
P-value (2-sided) [b]	< .0001	

AEC = Absolute eosinophil count. Benra = Benralizumab. CI = Confidence interval. CSR = Clinical study report. DB = Double blind. HES = Hypereosinophilic syndrome. HR = Hazard ratio. N = Number of patients in treatment group.

a　The analysis was performed using a Cox proportional hazards model including treatment group and region as covariates.

Hazard ratio HR less than 1 indicates a reduction in risk of relapse for patients on Benra. The time to first haematologic relapse is calculated as start date of the first haematologic relapse - date of randomisation + 1. For patients who do not experience 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).

b The analysis was performed using a stratified log rank test adjusted for region.

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

Source: NATRON CSR Table 14.2.4.1

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、表 15 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。

表 15　血液学的再発を経験した被験者の割合（Cochran Mantel Haenszel 検定及びロジスティック回帰モデル）（二重盲検投与期、最大の解析対象集団）

		Comparison with placebo				
		Cochran-Mantel-Haenszel [a]			Logistic regression [b]	
Treatment Group	Number (%) of patients who experienced Haematologic relapse	Relative risk (95% CI)	Pooled Percentage Difference (%) (95% CI)	p-value	Odds Ratio (95% CI)	p-value
Benra		0.14	-54.82		0.05	
(N = 67)	6 (9.0)	(0.07, 0.31)	(-68.17, -41.46)	< .0001	(0.02, 0.13)	< .0001
Placebo						
(N = 66)	42 (63.6)					

Benra = Benralizumab. CI = Confidence interval. DB = Double blind. N = Number of patients in treatment group.

The proportion of patients who have a haematologic relapse or withdraw from the study over the DB treatment period is defined as the number of patients who have a first haematologic relapse or withdraw prior to completing in the DB period divided by the number of patients in the analysis. Haematologic relapse is defined when Absolute Eosinophil Count (AEC) post baseline is greater than or equal to 1,000 cells/μL for the first time.

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).

a The pooled percentage difference and 95% CI is based on Mantel-Haenszel weight adjusted by region.

b Odds ratio, its 95% CI and the associated p-value are estimated using a logistic regression model including covariates for treatment and region. Odds ratio lower than 1 favours Benra.

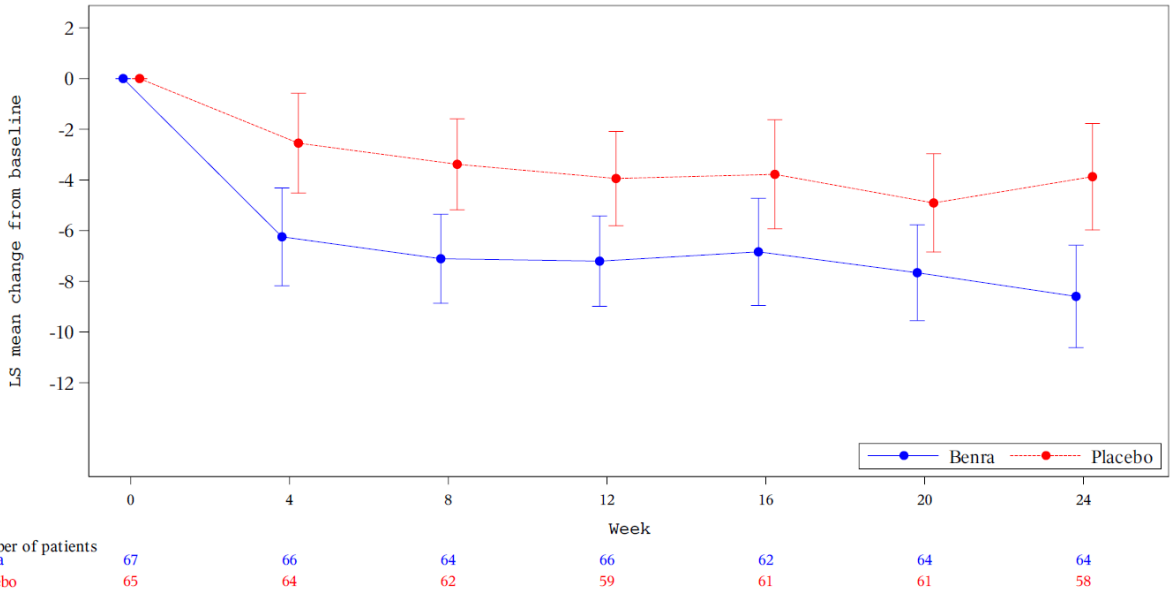
Source: NATRON CSR Table 14.2.5

2.7.3.2.2.2.4　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（NATRON 試験 CSR Table 14.2.8.2）。

ベンラリズマブ群では、より大きな疲労の改善が 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）。

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（二重盲検投与期、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

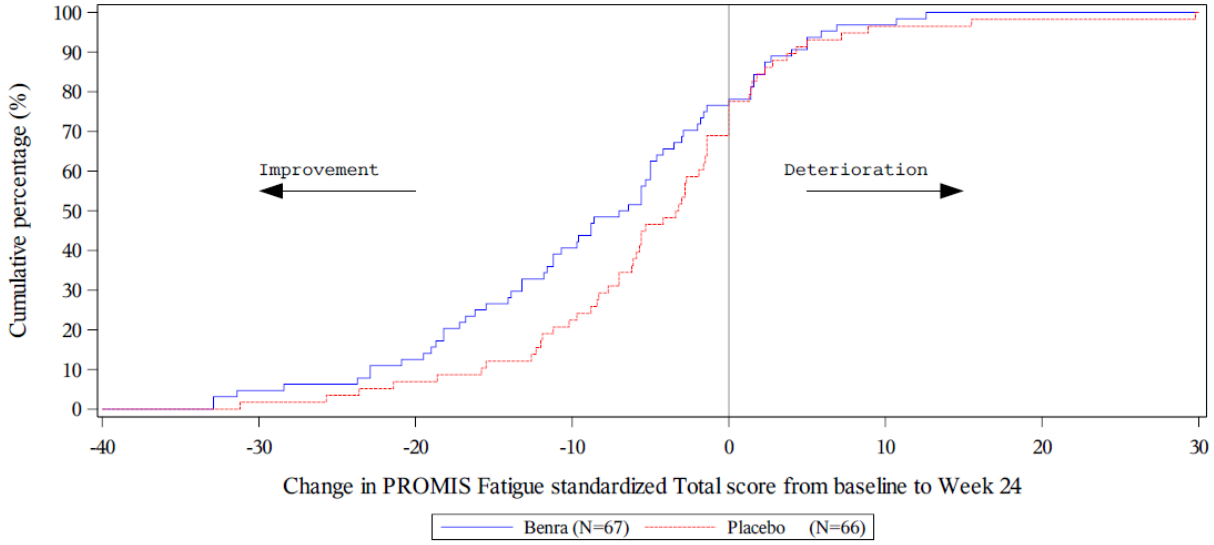
疲労の改善について被験者の主観を取り入れたアンカーベース分析の結果、認められた疲労の改善は被験者にとって意味のある改善であることが示唆された。Week 24 での PROMIS 疲労スコアの変化と PGI-S の変化との間には、スピアマンの相関係数が 0.547 という妥当な相関が認められ、PGI-S を基準（アンカー）として用いることの妥当性が支持された（NATRON 試験 CSR Table 14.2.8.5）。

PROMIS 疲労スコアの変化は、投与群を統合した上で、Week 24 の PGI-S スコアの変化に基づいて評価され、患者毎の意味のある改善を示すと考えられる PROMIS スコアの変化量の範囲を定義するために用いた。本試験では、PGI-S スケールの 1 カテゴリの改善を、PROMIS スコア変化の主要なアンカーとして使用し、経験累積分布関数（eCDF）及び経験確率密度関数（ePDF）プロットを用いて PGI-S カテゴリの変化に伴う PROMIS 疲労スコアの乖離を検討する計画とした。データベース固定前の盲検データのレビューでは、1 カテゴリ改善したグループと変化がなかったグループとの間に、ある程度の乖離が認められたものの、2 カテゴリ改善したグループではより明確な乖離が確認された。したがって、意味のあると考えられる閾値の範囲を検討するために、1 カテゴリ改善したグループ及び 2 カテゴリ改善したグループの平均値及び中央値の変化に合わせて、それぞれ 6 ポイント及び 13 ポイントを事前に閾値として定義した。最終的な eCDF

及び ePDF プロットは、盲検データに基づく評価結果を裏付けるものであった（NATRON 試験 CSR Figure 14.2.8.6 及び Figure 14.2.8.7）。

意味のある変化の閾値を 6 ポイント又は 13 ポイントとした場合のいずれにおいても、ベンラリズマブ群では、プラセボ群と比較して、Week 24 で疲労重症度スコアのベースラインからの意味のある低下を達成した割合が高かった（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%］）（NATRON 試験 CSR Table 14.2.8.8）。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では、疲労スコアの変化範囲全体にわたって明確な曲線の乖離が認められ、特に 6 ポイント以上の改善において顕著であり、治療効果が被験者にとって意味のある変化の範囲で生じていることを示している（図 6 参照）。

図 6　　PROMIS Fatigue SF 7a の標準化合計スコアのベースラインから Week 24 までの変化量（累積分布関数プロット）（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. PROMIS = Patient-Reported Outcomes Measurement Information System.
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 CSR Figure 14.2.8.3

PROMIS Fatigue Short Form 7a の各項目において、ベンラリズマブ群で改善が認められた。各項目のいずれも合計スコアの変化に過度な影響を与えているとはみなされなかった（NATRON 試験 CSR Table 14.2.8.1.2）。

2.7.3.2.2.3　その他の副次評価項目

以下にコルチコステロイド及び HRQoL に関する評価項目を要約する。全てのその他の副次評価項目の詳細は、NATRON 試験 CSR 11.1.3 項を参照のこと。

2.7.3.2.2.3.1　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（表 16 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）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。
- OCS の累積投与量（LS 平均）は、プラセボ群（1,221.2 mg）よりもベンラリズマブ群（876.3 mg）で低かった（LS 平均の差：-344.93 mg［95% CI：-637.6～-52.3］）。

表 16　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（Cochran Mantel Haenszel 検定及びロジスティック回帰モデル）（二重盲検投与期、最大の解析対象集団）

		Comparison with placebo				
		Cochran Mantel Haenszel [a]			Logistic regression [b]	
Treatment Group	Number (%) of patients who require an increase in SCS from baseline	Relative risk (95% CI)	Pooled Percentage Difference (95% CI)	p-value	Odds Ratio (95% CI)	p-value
Benra		0.51	-23.78		0.35	
(N = 67)	17 (25.4)	(0.32, 0.83)	(-39.59, -7.97)	0.005	(0.16, 0.73)	0.005
Placebo						
(N = 66)	32 (48.5)					

Benra = Benralizumab. CI = Confidence interval. DB = Double blind. N = Number of patients in treatment group. SCS = Systemic Corticosteroids.

Includes any increase of at least 1 mg Prednisone equivalent versus the previous day where reason for therapy is disease under study (DUS)/HES flare or for another condition with closely related symptoms.

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).

a The pooled percentage difference and 95% CI is based on Mantel-Haenszel weight adjusted by region.

b Odds ratio, its 95% CI and the associated p-value are estimated using a logistic regression model including covariates for treatment and region. Odds ratio lower than 1 are in favours of Benra effect.

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

Source: NATRON CSR Table 14.2.7.1

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。

2.7.3.2.2.3.2　健康状態及び生活の質に関する評価項目

SF-36v2、PGI-S 及び PGI-C により健康状態及び 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、ベンラリズマブ群ではプラセボ群より数値的に高かった。
  - 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」が（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。

2.7.3.2.2.4　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（NATRON 試験 CSR Appendix 16.2.4.1 及び Appendix 16.2.6.1）。

21 歳以下の被験者での有効性データは、青少年被験者での有効性を支持すると考えられる。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（NATRON 試験 CSR Appendix 16.2.4.1 及び Appendix 16.2.6.1）。2.7.3.2.2.1 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。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

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

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

NATRON 試験から得られた臨床薬理、有効性及び安全性のデータから、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 投与が適切である。

喘息患者を対象とした臨床試験の結果と同様に、ベンラリズマブのクリアランスに対して臨床的に重要な影響を及ぼす要因は認められなかったため、特別な患者集団における用量調節は不要である。

詳細は、臨床薬理試験 2.7.2.3 項を参照のこと。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

NATRON 試験では、主要解析のためのデータカットオフ時点の入手可能なデータに基づく主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果から、24 週間の二重盲検投与期におけるベンラリズマブの有効性が示された（2.7.3.2.2.1 項及び 2.7.3.2.2.2 項参照）。また、主要評価項目の結果から、ベンラリズマブはプラセボと比較して早期から明確なベネフィットを示し、このベネフィットは 24 週間の評価期間全体にわたり持続することが示された（図 2 参照）。

第 2 部　CTD の概要

一般名：ベンラリズマブ（遺伝子組換え）

版番号：■

2.7.4　臨床的安全性
ベンラリズマブ（遺伝子組換え）

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

目次

標題ページ 1
目次 2
略語及び専門用語一覧表 4
本概要で引用した試験 4
2.7.4.1 医薬品への曝露 5
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 5
2.7.4.1.1.1 安全性評価を行った試験の概要 5
2.7.4.1.1.1.1 NATRON 試験 5
2.7.4.1.1.1.2 その他の試験（補足データ） 6
2.7.4.1.1.2 安全性評価項目及び評価方法 6
2.7.4.1.1.2.1 曝露状況、人口統計学的特性及び疾患特性データ 6
2.7.4.1.1.2.2 前治療薬及び併用薬 6
2.7.4.1.1.2.3 安全性データの用語及びコード化 6
2.7.4.1.1.2.4 有害事象の定義及び報告 6
2.7.4.1.1.2.5 臨床検査値及びバイタルサイン 7
2.7.4.1.1.2.6 薬物又は薬物クラス特有の既知のリスクに関する解析 7
2.7.4.1.1.2.7 過量投与の定義 7
2.7.4.1.1.3 安全性試験の記述 7
2.7.4.1.1.3.1 NATRON 試験 7
2.7.4.1.1.3.2 重症喘息患者対象試験（SIROCCO 試験、CALIMA 試験及び BORA 試験）及び好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者対象試験（MANDARA 試験）（補足データ） 7
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 8
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 9
2.7.4.2 有害事象 9
2.7.4.2.1 有害事象の解析 9
2.7.4.2.1.1 よく見られる有害事象 9
2.7.4.2.1.1.1 基本語別の有害事象の解析 11
2.7.4.2.1.2 死亡 14
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 15
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 16
2.7.4.2.1.4.1 治験薬の投与中止に至った有害事象 16
2.7.4.2.1.4.2 治験総括報告書で特定されたその他の重要な有害事象 16
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 16
2.7.4.2.1.5.1 注目すべき有害事象 16
2.7.4.2.1.6 有害事象に対する抗薬物抗体の影響 18
2.7.4.2.1.7 副作用 18
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 19
2.7.4.3 臨床検査値の評価 19
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 19

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 19
2.7.4.5.1　内因性要因 19
2.7.4.5.2　外因性要因 20
2.7.4.5.3　薬物相互作用 20
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用 20
2.7.4.5.5　過量投与 21
2.7.4.5.6　薬物乱用 21
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象 21
2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 21
2.7.4.6　市販後データ 21

表目次

表 1　本概要で引用した臨床試験（試験番号、呼称、治験総括報告書のモジュール 5 番号） 4
表 2　安全性に関する目的（二重盲検投与期） 5
表 3　治験薬の曝露状況（二重盲検投与期、安全性解析対象集団） 8
表 4　治験薬の曝露状況（非盲検継続投与期、非盲検継続投与期の解析対象集団） 9
表 5　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） 10
表 6　有害事象の発現状況（非盲検継続投与期、非盲検継続投与期の解析対象集団） 11
表 7　最もよく見られた有害事象（発現割合が 3%以上）（二重盲検投与期、安全性解析対象集団） 12
表 8　最もよく見られた有害事象（発現割合が 5%以上）（非盲検継続投与期、非盲検継続投与期の解析対象集団） 13
表 9　重篤な有害事象（二重盲検投与期、安全性解析対象集団） 15
表 10　副作用（二重盲検投与期、安全性解析対象集団） 18

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
ADA	Antidrug antibody（抗薬物抗体）
CI	Confidence interval（信頼区間）
CSR	Clinical study report（治験総括報告書）
EGPA	Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis（好酸球性多発血管炎性肉芽腫症）
HES	Hypereosinophilic syndrome（好酸球増多症候群）
ICH	The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use（医薬品規制調和国際会議）
IV	Intravenous（静脈内）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（ICH 国際医薬用語集）
MRHD	Maximum recommended human dose（最大推奨臨床用量）
Q4W	Every 4 weeks（4 週毎）
Q8W	Every 8 weeks（8 週毎）
SC	Subcutaneous（皮下）
SMQ	Standardized MedDRA Queries（MedDRA 標準検索式）

本概要で引用した試験

表 1　　本概要で引用した臨床試験（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
D3250C00021	BORA	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
D3250C00017	SIROCCO	初回（重症喘息）申請資料 Module 5.3.5.1 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

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性評価を行った試験の概要

2.7.4.1.1.1.1　NATRON 試験

ベンラリズマブは好酸球増多症候群（HES）の治療薬としてベンラリズマブ 30 mg を 4 週毎（Q4W）に皮下（SC）投与する製剤として開発されている。本概要の目的は、HES 患者を対象とした第 III 相試験である D3254C00001（NATRON）試験から得られたベンラリズマブの安全性及び忍容性を要約することである。

NATRON 試験は、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、ランダム化、二重盲検、多施設共同、並行群間、プラセボ対照の第 III 相試験であった。本試験では、プラセボ対照とした 24 週間の二重盲検投与期に続き、成人被験者では 1 年以上、12 歳以上の青少年被験者では 2 年以上の非盲検継続投与期を設定した。二重盲検投与期の目的は、ベンラリズマブの有効性及び安全性をプラセボと比較して評価することであり、非盲検継続投与期の目的は、ベンラリズマブの長期有効性、安全性及び忍容性を評価することであった。

二重盲検投与期（表 2）及び非盲検継続投与期（NATRON 試験治験総括報告書［CSR］Appendix 16.1.1 の 3 項）の安全性評価項目は同様であった。

表 2　　安全性に関する目的（二重盲検投与期）

安全性に関する目的	評価項目
HES 患者におけるベンラリズマブの安全性及び忍容性を評価する。	安全性及び忍容性は、有害事象、バイタルサイン及び臨床検査の観点から評価した。 有害事象に関連する評価には以下が含まれる： • 発現割合 • 治験責任（分担）医師の評価による治験薬との関係 • 重症度 • 重篤度 • 死亡 • 治験薬の投与中止に至った有害事象 • その他の重要な有害事象

本概要では、NATRON 試験の主要解析のためのデータカットオフ日（2025 年 5 月 7 日）までに得られた安全性データを示す。主要解析のためのデータカットオフは、二重盲検投与期に 41 件の再燃が認められ、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。二重盲検投与期で得られた全ての安全性評価の結果、並びに主要解析のためのデータカットオフ日までに入手可能であった非盲検継続投与期で得られた曝露状況及び有害事象の結果を示した。

2.7.4.1.1.1.2　その他の試験（補足データ）

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、並びに好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）患者を対象とした第 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さらに支持されている（2.7.4.1.1.3.2 項参照）。

2.7.4.1.1.2　安全性評価項目及び評価方法

NATRON 試験の二重盲検投与期の全ての安全性解析は、治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者からなる安全性解析対象集団を用いた。非盲検継続投与期の全ての安全性解析は、非盲検継続投与期を開始してベンラリズマブを 1 回以上投与された全ての被験者からなる非盲検継続投与期の解析対象集団を用いた。解析対象集団の詳細は NATRON 試験 CSR Appendix 16.1.9 の 2.1 項を参照のこと。

2.7.4.1.1.2.1　曝露状況、人口統計学的特性及び疾患特性データ

治験薬の曝露状況の解析には、NATRON 試験の主要解析のためのデータカットオフ日（2025 年 5 月 7 日）までに収集された二重盲検投与期及び非盲検継続投与期のデータを含めた。各群の人口統計学的特性（年齢、性別、地域、人種、民族及び body mass index）及び主要なベースライン特性（HES の病歴及び疾患の特性）は、記述統計量により要約した。

2.7.4.1.1.2.2　前治療薬及び併用薬

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

2.7.4.1.1.2.3　安全性データの用語及びコード化

有害事象、治験責任（分担）医師の評価による因果関係別の有害事象、重症度別の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、その他の重要な有害事象、並びに悪性腫瘍関連事象、蠕虫感染症関連事象、過敏症関連事象及び注射部位反応関連事象を含む注目すべき有害事象を、器官別大分類及び基本語別に要約した。NATRON 試験で使用した国際医薬用語集（MedDRA）バージョンは 28.0 であった。

2.7.4.1.1.2.4　有害事象の定義及び報告

有害事象は、記述統計量及び定性的要約を用いて、二重盲検投与期及び非盲検継続投与期別に要約した。安全性解析対象集団又は非盲検継続投与期の解析対象集団を用いて解析した。解析には、二重盲検投与期に収集した全ての有害事象データ及び主要解析のためのデータカットオフ日（2025 年 5 月 7 日）時点で入手可能な非盲検継続投与期に収集した全ての有害事象データを含めた。有害事象の報告に関する詳細は、NATRON 試験 CSR Appendix 16.1.9 の 4.2.10.1 項を参照のこと。解析対象集団に関する詳細は、NATRON 試験 CSR Appendix 16.1.9 の 2.1 項を参照のこと。

有害事象の解析は、年齢（18 歳未満、18 歳以上 21 歳以下、22 歳以上 49 歳以下、50 歳以上）、性別、人種（白人、アジア人、その他）及び地域（北米、北米以外）の部分集団でも行った。

2.7.4.1.1.2.5 臨床検査値及びバイタルサイン

二重盲検投与期の臨床検査値、身体所見及びバイタルサイン等のその他の安全性データも要約した。詳細は、NATRON 試験 CSR Appendix 16.1.9 の 4.2.10.2 項及び 4.2.10.3 項を参照のこと。

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

悪性腫瘍関連事象（MedDRA 標準検索式［SMQ］が悪性腫瘍［狭域］）、蠕虫感染症関連事象（高位グループ語が蠕虫感染症）、注射部位反応関連事象（高位語が注射部位反応）、過敏症関連事象（SMQ が過敏症［狭域］）の有害事象を基本語別に要約した。

2.7.4.1.1.2.7 過量投与の定義

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

2.7.4.1.1.3 安全性試験の記述

2.7.4.1.1.3.1 NATRON 試験

NATRON 試験の試験デザインの概要を 2.7.4.1.1.1 項に示し、安全性の結果の概要を 2.7.4.2 項～2.7.4.4 項に示した。有効性の結果の概要は臨床的有効性 2.7.3.2 項を参照のこと。

NATRON 試験では、15 か国 40 の医療機関で合計 158 例の HES 患者が組み入れられた。ランダム化された 134 例のうち、治験薬の投与を 1 回以上受けた 133 例を安全性解析対象集団に含めた。二重盲検投与期間中に 67 例がベンラリズマブの投与を受け、66 例がプラセボの投与を受けた。65 例がベンラリズマブ 30 mg Q4W 投与を 24 週間以上受けた。

主要解析のためのデータカットオフ日までに、126 例が非盲検継続投与期に治験薬の投与を 1 回以上受けており、これらの被験者を非盲検継続投与期の解析対象集団に含めた。非盲検継続投与期の安全性の結果は、二重盲検投与期及び非盲検継続投与期にベンラリズマブ 30 mg Q4W 投与を受けた被験者（ベンラリズマブ群）と、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 30 mg Q4W 投与を受けた被験者（プラセボ／ベンラリズマブ群）ごとに要約した。

12 歳以上 18 歳未満の青少年被験者は 4 例（3.0%）（ベンラリズマブ群：3 例、プラセボ群：1 例）、18 歳以上 21 歳以下の被験者は 12 例（9.0%）（いずれの群でも 6 例）であった。

2.7.4.1.1.3.2 重症喘息患者対象試験（SIROCCO 試験、CALIMA 試験及び BORA 試験）及び好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者対象試験（MANDARA 試験）（補足データ）

HES 患者におけるベンラリズマブの安全性プロファイルは、主に NATRON 試験で収集された安全性データによって評価した（2.7.4.2 項～2.7.4.5.1 項参照）。また、これまでに実施したベンラリズマブの臨床試験（表 1 参照）である、喘息患者を対象とした長期投与ピボタル試験（SIROCCO 試験、CALIMA 試験及び BORA 試験）、並びに EGPA 患者を対象とした 52 週間の第 III 相試験（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は支持されている。

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 8 週毎（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、薬物動態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り、安全性プロファイルは一貫していることが示された。これらの試験で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。

また、BORA 試験の結果も、ベンラリズマブ 30 mg の Q4W 及び Q8W 投与レジメンで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 週間の二重盲検、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、先行試験と一致していた。

MANDARA 試験は、再燃又は難治性の 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、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。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）。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

24 週間の二重盲検投与期における治験薬の平均投与期間は、ベンラリズマブ群とプラセボ群の間で同程度であり、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（表 3、NATRON 試験 CSR Table 14.3.1.2）。

表 3　治験薬の曝露状況（二重盲検投与期、安全性解析対象集団）

	Statistics	Benra N = 67	Placebo N = 66
Duration of exposure (days)	n	67	66
	Mean	140.4	138.1
	SD	16.72	20.32
	Min	22	1
	Median	141.0	141.0
	Max	155	166
	Total duration of exposure	9404	9116

Benra=Benralizumab; CSR=Clinical study report; DB=Double-blind; Max=Maximum; Min=Minimum; N=Number of patients in treatment group; n=Number of patients in analysis; SD=Standard deviation.
Duration of exposure is calculated in days = (last dose date of DB treatment – date of first treatment administration + 1).
Source: NATRON CSR Table 14.3.1.1.1

主要解析のためのデータカットオフ日時点では、被験者のベンラリズマブの投与期間は様々であり、最も早くランダム化された被験者では非盲検継続投与期で 4.3 年の投与を受けていた。非

盲検継続投与期間中のベンラリズマブの投与期間は、ベンラリズマブ群とプラセボ／ベンラリズマブ群で同程度であった（表 4 参照）。

表 4　　治験薬の曝露状況（非盲検継続投与期、非盲検継続投与期の解析対象集団）

	Statistics	Benra N = 65	Placebo switched to Benra N = 61
Duration of exposure (days)	n	65	61
	Mean	674.1	647.9
	SD	459.00	460.08
	Min	1	1
	Median	595.0	586.0
	Max	1513	1568
	Total duration of exposure	43818	39522

Benra=Benralizumab; CSR=Clinical study report; OLE=Open-label extension; Max=Maximum; Min=Minimum; N=Number of patients in treatment group; n=Number of patients in analysis; SD=Standard deviation.
Duration of exposure is calculated in days = (last dose date of OLE treatment – date of first treatment administration in OLE period + 1).
Source: NATRON CSR Table 14.3.1.1.2

2.7.4.1.3　　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

人口統計学的特性及びベースラインの HES の疾患特性は両群で概して同様であり（臨床的有効性 2.7.3.2.1.2 項参照）、試験の集団は意図した対象患者集団を反映していた（NATRON 試験 CSR 9.3 項）。

人口統計学的特性及び主要なベースライン特性の詳細は、NATRON 試験 CSR 10.4 項を参照のこと。

2.7.4.2　　有害事象

2.7.4.2.1　　有害事象の解析

青少年被験者を含む 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、喘息及び EGPA 患者におけるベンラリズマブの既知の安全性プロファイルと一貫していた。また、新たな副作用は認められなかった（2.7.4.2.1.7 項参照）。

本項では、主要解析のためのデータカットオフ日（2025 年 5 月 7 日）までに二重盲検投与期及び非盲検継続投与期で得られた有害事象のデータを以下に要約する。詳細は、NATRON 試験 CSR 12 項を参照のこと。

2.7.4.2.1.1　　よく見られる有害事象

二重盲検投与期間中に有害事象及び重篤な有害事象が発現した被験者の割合及び 100 人年あたりの発現率（以下、発現率）について、ベンラリズマブ群とプラセボ群の間に臨床的に意味のある差は認められなかった（表 5 参照）。治験薬に関連すると判断された有害事象が発現した被験

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 例で認められた。この被験者の転帰は死亡であった。詳細は 2.7.4.2.1.2 項を参照のこと。

表 5　　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; N=Number of patients in treatment group for the DB study period; OLE=Open-label extension; 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

全体として、非盲検継続投与期における有害事象の発現率は、二重盲検投与期間中のベンラリズマブ群の発現率よりも低かった（表 6 参照）。

表 6　　有害事象の発現状況（非盲検継続投与期、非盲検継続投与期の解析対象集団）

	Benra N = 65 (Exp [a] = 122.87)		Placebo switched to Benra N = 61 (Exp [a] = 111.56)	
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	53 (81.5)	43.14	53 (86.9)	47.51
Any AE with outcome = death	0	0	0	0
Any possibly related AE	9 (13.8)	7.33	9 (14.8)	8.07
Any SAE (including events with outcome = death)	11 (16.9)	8.95	10 (16.4)	8.96
Any AE leading to discontinuation of IP	1 (1.5)	0.81	1 (1.6)	0.90

AE=Adverse event. Benra=Benralizumab. IP=Investigational Product. IPD=Investigational Product Discontinuation. OLE=Open label extension.

N=Number of patients in treatment group for the OLE study period.

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 CSR Table 14.3.2.1.2

2.7.4.2.1.1.1　基本語別の有害事象の解析

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（表 7 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。よく見られた有害事象において発現割合の群間差の信頼区間（CI）は、NATRON 試験 CSR Table 14.3.6.7 及び Figure 14.3.6.9 を参照のこと。

インフルエンザ様疾患の発現割合に群間差が認められ、多重性の調整はされていないものの、群間差の CI は 0 を含まなかった。医学的レビューの結果、これは臨床的に意味のある差ではないと判断された（NATRON 試験 CSR Table 14.3.6.7 及び Figure 14.3.6.9）。

表 7　　最もよく見られた有害事象（発現割合が 3%以上）（二重盲検投与期、安全性解析対象集団）

	Benra (N = 67)	Placebo (N = 66)
Preferred term	Number (%) of patients [a]	Number (%) of patients [a]
Patients with any most common AE	37 (55.2)	35 (53.0)
頭痛	11 (16.4)	5 (7.6)
上気道感染	5 (7.5)	5 (7.6)
COVID-19	4 (6.0)	4 (6.1)
インフルエンザ様疾患	4 (6.0)	0
関節痛	3 (4.5)	5 (7.6)
背部痛	3 (4.5)	0
咳嗽	3 (4.5)	3 (4.5)
上咽頭炎	3 (4.5)	4 (6.1)
悪心	3 (4.5)	0
発疹	3 (4.5)	0
アレルギー性鼻炎	3 (4.5)	1 (1.5)
腹痛	2 (3.0)	1 (1.5)
上腹部痛	2 (3.0)	0
脱毛症	2 (3.0)	2 (3.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (3.0)	0
憩室炎	2 (3.0)	0
嚥下障害	2 (3.0)	0
インフルエンザ	2 (3.0)	2 (3.0)
不眠症	2 (3.0)	0
倦怠感	2 (3.0)	0
筋肉痛	2 (3.0)	2 (3.0)
発熱	2 (3.0)	2 (3.0)
鼻炎	2 (3.0)	0
副鼻腔炎	2 (3.0)	1 (1.5)
蕁麻疹	2 (3.0)	0
胃腸炎	1 (1.5)	2 (3.0)
末梢性浮腫	1 (1.5)	2 (3.0)
ウイルス性上気道感染	1 (1.5)	2 (3.0)
貧血	0	3 (4.5)
膀胱炎	0	3 (4.5)
疲労	0	3 (4.5)
高血圧	0	2 (3.0)
寝汗	0	2 (3.0)
末梢腫脹	0	2 (3.0)
鼻漏	0	3 (4.5)
脊柱管狭窄症	0	2 (3.0)

AE=Adverse event; Benra=Benralizumab; CSR=Clinical study report; DB=Double-blind; IP=Investigational product; IPD=Investigational product discontinuation; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=Number of patients in treatment group for 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 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.

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

a Number (%) of patients with AEs, sorted in decreasing frequency of preferred term (Benra).

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.

Source: NATRON CSR Table 14.3.2.3

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（NATRON 試験 CSR Table 14.3.2.6）。二重盲検投与期に治験薬に関連すると判断された有害事象の発現割合は、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。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。悪性腫瘍関連事象、蠕虫感染症関連事象、過敏症関連事象及び注射部位反応関連事象の治験薬との関連は、2.7.4.2.1.5.1 項を参照のこと。

二重盲検投与期間中に発現した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）。二重盲検投与期間中の重度の有害事象の発現割合は、ベンラリズマブ群で 9.0%（6 例）、プラセボ群で 7.6%（5 例）であり、臨床的に意味のある差は認められなかった。両群で全ての重度の有害事象は各 1 例のみに認められた。二重盲検投与期間中に発現した有害事象の大部分は一過性であった（NATRON 試験 CSR Appendix 16.2.7）。

全体として、非盲検継続投与期に認められた有害事象の傾向は二重盲検投与期と同様であった（表 8 参照）。

表 8　最もよく見られた有害事象（発現割合が 5%以上）（非盲検継続投与期、非盲検継続投与期の解析対象集団）

	Benra N = 65 (Exp [a] = 122.87)		Placebo switched to Benra N = 61 (Exp [a] = 111.56)	
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	53 (81.5)	43.14	53 (86.9)	47.51
上気道感染	15 (23.1)	12.21	15 (24.6)	13.45
COVID-19	12 (18.5)	9.77	13 (21.3)	11.65
上咽頭炎	9 (13.8)	7.33	6 (9.8)	5.38
関節痛	6 (9.2)	4.88	11 (18.0)	9.86
下痢	6 (9.2)	4.88	5 (8.2)	4.48
咳嗽	6 (9.2)	4.88	5 (8.2)	4.48
頭痛	5 (7.7)	4.07	9 (14.8)	8.07
胃腸炎	5 (7.7)	4.07	6 (9.8)	5.38

	Benra N = 65 (Exp [a] = 122.87)		Placebo switched to Benra N = 61 (Exp [a] = 111.56)	
Preferred term	Number (%) of patients [b]	Event rate (per 100 pt years) [c]	Number (%) of patients [b]	Event rate (per 100 pt years) [c]
インフルエンザ	5 (7.7)	4.07	4 (6.6)	3.59
ウイルス性上気道感染	5 (7.7)	4.07	3 (4.9)	2.69
副鼻腔炎	4 (6.2)	3.26	5 (8.2)	4.48
尿路感染	4 (6.2)	3.26	5 (8.2)	4.48
筋肉痛	4 (6.2)	3.26	2 (3.3)	1.79
上腹部痛	4 (6.2)	3.26	2 (3.3)	1.79
浮動性めまい	4 (6.2)	3.26	2 (3.3)	1.79
アレルギー性鼻炎	4 (6.2)	3.26	2 (3.3)	1.79
湿疹	4 (6.2)	3.26	2 (3.3)	1.79
急性副鼻腔炎	4 (6.2)	3.26	1 (1.6)	0.90
嘔吐	3 (4.6)	2.44	5 (8.2)	4.48
背部痛	3 (4.6)	2.44	5 (8.2)	4.48
鼻炎	2 (3.1)	1.63	5 (8.2)	4.48
四肢痛	2 (3.1)	1.63	4 (6.6)	3.59
発熱	2 (3.1)	1.63	4 (6.6)	3.59
不眠症	1 (1.5)	0.81	5 (8.2)	4.48
そう痒症	1 (1.5)	0.81	4 (6.6)	3.59
結膜炎	0	0	4 (6.6)	3.59
紅斑	0	0	4 (6.6)	3.59

AE=Adverse event. Benra=Benralizumab. 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 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).

Source: NATRON CSR Table 14.3.2.2.2

2.7.4.2.1.2 死亡

二重盲検投与期間中にベンラリズマブ群の 1 例が死亡した（NATRON 試験 CSR Table 14.3.3.1.1 及び Table 14.3.3.2）。本事象（敗血症）は治験薬に関連しないと判断された。本死亡例の試験期間中の治療歴に関連するデータを含む詳細は、NATRON 試験 CSR 12.3.1 項を参照のこと。主な被験者情報は NATRON 試験 CSR Table 14.3.3.2、被験者の詳細な叙述は NATRON 試験 CSR 14.4 項を参照のこと。

データカットオフ日（2025 年 5 月 7 日）までに、非盲検継続投与期において死亡に至った有害事象は認められなかった（NATRON 試験 CSR Table 14.3.3.1.2）。

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

二重盲検投与期の重篤な有害事象（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（表 9 並びに NATRON 試験 CSR Table 14.3.6.8 及び Figure 14.3.6.9）。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（NATRON 試験 CSR Table 14.3.4.2 及び Appendix 16.2.7）。

表 9　　重篤な有害事象（二重盲検投与期、安全性解析対象集団）

	Benra N = 67		Placebo N = 66	
System organ class Preferred term	Number (%) of patients [a]	Event rate (per 100 pt years) [b]	Number (%) of patients [a]	Event rate (per 100 pt years) [b]
Patients with serious AE	5 (7.5)	16.35	5 (7.6)	16.74
血液およびリンパ系障害	1 (1.5)	3.27	1 (1.5)	3.35
好酸球増加症候群	1 (1.5)	3.27	1 (1.5)	3.35
胃腸障害	1 (1.5)	3.27	1 (1.5)	3.35
嵌頓臍径ヘルニア	1 (1.5)	3.27	0	0
消化不良	0	0	1 (1.5)	3.35
免疫系障害	1 (1.5)	3.27	0	0
過敏症	1 (1.5)	3.27	0	0
感染症および寄生虫症	1 (1.5)	3.27	2 (3.0)	6.70
敗血症	1 (1.5)	3.27	0	0
消化管感染	0	0	1 (1.5)	3.35
細菌性肺炎	0	0	1 (1.5)	3.35
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.5)	3.27	0	0
慢性好酸球性白血病	1 (1.5)	3.27	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	1 (1.5)	3.35
胎児死亡	0	0	1 (1.5)	3.35
腎および尿路障害	0	0	1 (1.5)	3.35
尿細管間質性腎炎	0	0	1 (1.5)	3.35

AE=Adverse event; Benra=Benralizumab; CSR=Clinical study report; 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; SAE=Serious adverse event.

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 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.

Patients with multiple SAEs are counted once for each system organ class / preferred term in the study period.

a Number (%) of patients with an SAE, sorted by descending frequency for system organ class and preferred term (Benra group).

b The rate of AEs per persons-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 14.3.4.1.1

ベンラリズマブ群及びプラセボ／ベンラリズマブ群における重篤な有害事象の発現率は、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（表 9 及び NATRON 試験 CSR Table 14.3.4.1.2）。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、ほとんどの事象は回復した（NATRON 試験 CSR Table 14.3.4.2）。ベンラリズマブ群で認められた重篤な蟯虫症及びプラセボ／ベンラリズマブ群で認められた重篤な後天性血友病は治験薬に関連すると判断された。

試験期間を通じて、青少年被験者では重篤な有害事象は認められなかった（NATRON 試験 CSR Appendix 16.2.7）。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

二重盲検投与期にベンラリズマブ群の 1 例が敗血症により死亡し（2.7.4.2.1.2 項参照）、治験薬の投与中止に至った有害事象として報告された。二重盲検投与期において、その他に治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった（NATRON 試験 CSR Table 14.3.5.1）。

非盲検継続投与期に治験薬の投与中止に至った有害事象がベンラリズマブ群で 1 例（T 細胞性リンパ腫）、プラセボ／ベンラリズマブ群で 1 例（後天性血友病）認められた。非盲検継続投与期において、その他に治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった（NATRON 試験 CSR Table 14.3.5.2）。

二重盲検投与期及び非盲検継続投与期における治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は低く、両群で同程度であった（NATRON 試験 CSR Table 14.3.5.1 及び Table 14.3.5.2）。

試験期間を通じて、青少年被験者では治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった（NATRON 試験 CSR Appendix 16.2.7）。

2.7.4.2.1.4.2 治験総括報告書で特定されたその他の重要な有害事象

NATRON 試験ではその他の重要な有害事象に特定された事象はなかった。

注目すべき有害事象である悪性腫瘍関連事象、蠕虫感染症関連事象、過敏症関連事象及び注射部位反応関連事象の概要は 2.7.4.2.1.5.1 項を参照のこと。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

基本語別の有害事象は 2.7.4.2.1.1 項を参照のこと。

2.7.4.2.1.5.1 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象の MedDRA 検索語は 2.7.4.1.1.2.6 項を参照のこと。

悪性腫瘍関連事象

二重盲検投与期に、ベンラリズマブ群の 1 例（1.5%）が重篤な悪性腫瘍関連の有害事象（慢性好酸球性白血病）を発現した（NATRON 試験 CSR Table 14.3.6.4 及び Table 14.3.6.5）。

非盲検継続投与期には、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（NATRON 試験 CSR Table 14.3.5.2）。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（NATRON 試験 CSR Table 14.3.6.5）。

二重盲検投与期及び非盲検継続投与期のいずれにおいても、治験薬に関連すると判断された悪性腫瘍関連の有害事象は認められなかった（NATRON 試験 CSR Table 14.3.6.5）。

重篤な悪性腫瘍関連の有害事象の主な情報は NATRON 試験 CSR Appendix 16.2.7 を参照のこと。

蠕虫感染症関連事象

二重盲検投与期に蠕虫感染症関連の有害事象は認められなかった。非盲検継続投与期には、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、全ての事象は治験薬に関連すると判断された（NATRON 試験 CSR Table 14.3.2.2.1 及び Table 14.3.2.2.2）。

過敏症関連事象

二重盲検投与期に過敏症関連の有害事象を発現した被験者の割合は、プラセボ群（6.1%［4 例］）よりもベンラリズマブ群（14.9%［10 例］）で高かった（NATRON 試験 CSR Table 14.3.6.2）。二重盲検投与期には、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ものの、当該事象は治験薬に関連しないと判断された。治験薬の投与中止に至った過敏症関連の有害事象は認められなかった（NATRON 試験 CSR Table 14.3.5.1）。また、1 件の過敏症関連の有害事象が治験薬に関連すると判断された（NATRON 試験 CSR Table 14.3.6.3）。

二重盲検投与期に最もよく見られた過敏症関連の有害事象は、発疹（ベンラリズマブ群で 4.5%［3 例］、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 4.5%［3 例］、プラセボ群で 1.5%［1 例］）、蕁麻疹（ベンラリズマブ群で 3.0%［2 例］、プラセボ群で 0 例）であった。二重盲検投与期にアナフィラキシー及びアナフィラキシー反応は認められなかった（NATRON 試験 CSR Table 14.3.6.3）。

非盲検継続投与期に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（NATRON 試験 CSR Table 14.3.6.3）。

注射部位反応

二重盲検投与期に注射部位反応関連の有害事象は、ベンラリズマブ群で 4.5%（3 例）に認められ、プラセボ群では認められなかった（NATRON 試験 CSR Table 14.3.6.1.1）。二重盲検投与期に重篤な注射部位反応関連の有害事象は認められなかった（NATRON 試験 CSR Table 14.3.4.1.1）。全ての注射部位反応関連の有害事象は一過性であり（NATRON 試験 CSR Appendix 16.2.7）、治験薬の投与中止に至った事象はなかった（NATRON 試験 CSR Table 14.3.5.1）。

二重盲検投与期に認められた全ての注射部位反応関連の有害事象は治験薬に関連すると判断されたものの、いずれも重症度は軽度であった（NATRON 試験 CSR Appendix 16.2.7）。

注射部位又は治験薬の投与回数から、二重盲検投与期においてベンラリズマブ群及びプラセボ群で注射部位反応関連の有害事象に一貫した発現傾向は認められなかった（NATRON 試験 CSR Table 14.3.6.1.1）。

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（NATRON 試験 CSR Table 14.3.6.1.2）。

治験薬投与の詳細は、NATRON 試験 CSR 9.4.2 項を参照のこと。

2.7.4.2.1.6　有害事象に対する抗薬物抗体の影響

抗薬物抗体（ADA）発現被験者と ADA 非発現被験者の間で、有害事象及び重篤な有害事象の発現割合に臨床的に意味のある差は認められなかった。ADA 発現被験者では、二重盲検投与期に重篤な有害事象は認められなかった（NATRON 試験 CSR Table 14.2.12.10）。

ADA 発現に関連するアナフィラキシー反応は認められなかった。二重盲検投与期のベンラリズマブ群において、過敏症関連の有害事象は、ADA 発現被験者（7 例）のうち 1 例（14.3%、アレルギー性鼻炎）及び ADA 非発現被験者（59 例）のうち 9 例（15.3%）に認められた（NATRON 試験 CSR Table 14.2.12.11）。

2.7.4.2.1.7　副作用

喘息及び EGPA のベンラリズマブの臨床試験での結果と比較して、新たな副作用は特定されなかった。NATRON 試験で認められた副作用の発現割合は、喘息及び EGPA の試験の結果と一貫していた。NATRON 試験で認められた既知の副作用を表 10 に要約する。

表 10　副作用（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)	
Adverse Drug Reaction	Number (%) of patients [b]	Event rate (per 100 pt years [c])	Number (%) of patients [b]	Event rate (per 100 pt years [c])
頭痛	11 (16.4)	35.96	5 (7.6)	16.74
咽頭炎 [d]	1 (1.5)	3.27	0	0
発熱	2 (3.0)	6.54	2 (3.0)	6.70
注射部位反応 [e]	3 (4.5)	9.81	0	0
過敏症反応 [f]	6 (9.0)	19.62	1 (1.5)	3.35
アナフィラキシー[g]	0	0	0	0

AE=Adverse event; Benra=Benralizumab; CSR=Clinical study report; 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 DB study period; OLE=Open-label extension.

On-study DB period is defined as starting 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.

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 persons-years at risk is calculated as (number of patients reporting the AE)/(total treatment exposure with patients at risk of AE).

d Pharyngitis is defined as AEs coded to MedDRA preferred terms 'Pharyngitis', 'Pharyngitis bacterial', 'Viral pharyngitis', or 'Pharyngitis streptococcal'.
e Injection site reactions are defined as AEs coded to MedDRA high level term 'Injection site reactions'.
f Hypersensitivity reactions is defined as AEs coded to MedDRA preferred terms 'Urticaria', 'Urticaria papular', 'Rash', 'Drug hypersensitivity', 'Hypersensitivity' or 'Type I hypersensitivity'.
g Anaphylaxis is defined as AEs coded to MedDRA preferred terms 'Anaphylactic reaction' or 'Angioedema'.
Source: NATRON CSR Table 14.3.6.6

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

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

2.7.4.3 臨床検査値の評価

NATRON 試験の二重盲検投与期における臨床検査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血中好酸球の除去及び血中好塩基球の低下を除き、二重盲検投与期間中に臨床検査値に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。臨床検査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（NATRON 試験 CSR 12.4 項）。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

NATRON 試験の二重盲検投与期におけるバイタルサインの結果を以下に示す。

バイタルサイン又は身体所見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（NATRON 試験 CSR 12.5 項）。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

二重盲検投与期に、事前に規定した部分集団（年齢、性別、人種及び地域）における有害事象に関して、プラセボ群と比較してベンラリズマブ群に臨床的に意味のある傾向は認められなかった（NATRON 試験 CSR Table 14.3.6.8）。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 患者を対象にした臨床試験（2.7.4.1.1.3.2 項参照）並びに市販後の使用経験（2.7.4.6 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。

NATRON 試験に組み入れられた 12 歳～17 歳までの 4 例の青少年被験者のうち、3 例がベンラリズマブの投与を受け、1 例がプラセボの投与を受けた。試験期間中に、青少年被験者では重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった（NATRON 試験 CSR Appendix 16.2.7）。ベンラリズマブの投与を受けた青少年被験者では、確立された安全性プロファイルと比較して新たな副作用は特定されなかった。

全体として、21 歳以下の部分集団の安全性の結果は全体集団の結果と一致していた。

2.7.4.5.2　外因性要因

外因的要因は解析していない。

2.7.4.5.3　薬物相互作用

薬物相互作用試験は実施していない。ベンラリズマブ投与時に食事の影響は懸念されないこと、他の薬剤との併用時の影響は十分に確立されていることから、NATRON 試験では食事の影響及び薬物相互作用は評価しなかった。薬物－エタノール相互作用試験は実施していない。

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

NATRON 試験において、プラセボ群で 1 件の妊娠検査陽性が報告された。妊娠の転帰は胎児死亡（超音波検査により確認）であった。試験期間中に報告された妊娠及びその転帰から、安全性上の懸念は認められなかった。詳細は NATRON 試験 CSR 12.5.2 項を参照のこと。主な被験者情報は NATRON 試験 CSR Table 14.3.4.2、被験者の叙述は NATRON 試験 CSR 14.4 項を参照のこと。

その他の情報源から得られた情報を以下に要約する。

妊娠

ベンラリズマブの完了した臨床試験及び実施中の臨床試験では、薬剤関連リスクを検討するための妊婦への曝露に関する十分なデータが得られていない。ベンラリズマブ等のモノクローナル抗体は、妊娠の経過につれて線形的に胎盤移行する。したがって、胎児への曝露は妊娠中期及び後期に多くなる可能性がある。

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

授乳

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

生殖

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

市販後の使用経験

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

2.7.4.5.5　過量投与

NATRON 試験では過量投与は認められなかった（NATRON 試験 CSR Appendix 16.2.5）。

2.7.4.5.6　薬物乱用

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

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

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

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

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

2.7.4.6　市販後データ

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 の治療薬として承認されている。市販後情報源から得られた安全性データの要約を、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[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までのベンラリズマブの全世界における累積市販後使用患者数は、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、全ての効能又は効果を対象とした臨床試験で認められたものと概ね同様である。最新の定期的ベネフィット・リスク評価の報告期間（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 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。

第 2 部　CTD の概要

一般名：ベンラリズマブ（遺伝子組換え）

版番号：■

2.7.4.7　臨床的安全性　付録
ベンラリズマブ（遺伝子組換え）

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

D3254C00001 試験（NATRON）（5.3.5.1.1）

データカットオフ日：2025 年 5 月 7 日

Table 14.3.2.1.1	Number of patients with adverse events and event rate in any category, on-study DB period (Safety analysis set)
Table 14.3.2.1.2	Number of patients with adverse events and event rate in any category, on-study OLE period (OLE analysis set)
Table 14.3.2.2.1	Number of patients with adverse events and event rate by system organ class and preferred term, on-study DB period (Safety analysis set)
Table 14.3.2.2.2	Number of patients with adverse events and event rate by system organ class and preferred term, on-study OLE period (OLE analysis set)
Table 14.3.2.3	Number of patients with adverse events, most common (frequency of >=3%), by preferred term, on-study DB period (Safety analysis set)
Table 14.3.2.4	Number of patients with adverse events, most common (frequency of >=5%) non-serious, by preferred term, on-study DB period (Safety analysis set)
Table 14.3.2.5	Number of patients with adverse events, by preferred term and maximum reported intensity, on-study DB period (Safety analysis set)
Table 14.3.2.6	Possibly related adverse events by system organ class and preferred term, on-study DB period (Safety analysis set)
Table 14.3.3.1.1	Number of patients with adverse events with outcome of death and event rate, by system organ class and preferred term, on-study DB period (Safety analysis set)
Table 14.3.3.1.2	Number of patients with adverse events with outcome of death and event rate, by system organ class and preferred term, on-study OLE period (OLE analysis set)
Table 14.3.3.2	Adverse events with outcome of death - key patient information (Safety analysis set)
Table 14.3.4.1.1	Number of patients with serious adverse events, by system organ class and preferred term, on-study DB period (Safety analysis set)
Table 14.3.4.1.2	Number of patients with serious adverse events, by system organ class and preferred term, on-study OLE period (OLE analysis set)
Table 14.3.4.2	Serious adverse events - key patient information (Safety analysis set)
Table 14.3.5.1	Number of patients with adverse events leading to discontinuation of investigational product, by system organ class and preferred term, on-study DB period (Safety analysis set)
Table 14.3.5.2	Adverse events leading to discontinuation of investigational product - key patient information (Safety analysis set)
Table 14.3.6.1.1	Adverse events of injection site reactions by preferred term and injection site, on-study DB period (Safety analysis set)
Table 14.3.6.1.2	Adverse events of injection site reactions by preferred term and injection site, on-study OLE period (OLE analysis set)
Table 14.3.6.2	Adverse events of hypersensitivity by preferred term and by investigator causality assessment, on-study DB period (Safety analysis set)
Table 14.3.6.3	Hypersensitivity - key patient information (Safety analysis set)
Table 14.3.6.4	Adverse Events of malignancy by preferred term and by investigator causality assessment, on-study DB period (Safety analysis set)
Table 14.3.6.5	Malignancy - key patient information (Safety analysis set)
Table 14.3.6.6	Number of patients with adverse drug reactions and event rate, on-study DB period (Safety analysis set)
Table 14.3.6.7	Miettinen and Nurminen analysis of specific adverse events - on study DB period (Safety analysis set)
Table 14.3.6.8	Miettinen and Nurminen analysis of adverse events in any category by subgroup - on study DB period (Safety analysis set)

Figure 14.3.6.9	Miettinen and Nurminen analysis of patients with any adverse event, panel plot - on study DB period (Safety analysis set)
Figure 14.3.6.10	Miettinen and Nurminen analysis of patients with any adverse event by subgroup, forest plot – on study DB period (Safety analysis set)

第 2 部　CTD の概要

一般名：ベンラリズマブ（遺伝子組換え）

版番号：■

2.7.5　参考文献
ベンラリズマブ（遺伝子組換え）

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

参考文献

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.

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.

Foote and Eisen 1995

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

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.

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.

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.

Yan et al 2019

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

第 2 部　CTD の概要

一般名：ベンラリズマブ（遺伝子組換え）

版番号：■

2.7.6　個々の試験のまとめ
ベンラリズマブ（遺伝子組換え）

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

目次

標題ページ 1
目次 2
略語及び専門用語一覧表 3
2.7.6.1　臨床試験の一覧表 4
2.7.6.2　個々の試験の概要 5
2.7.6.2.1　D3254C00001（NATRON）試験（評価資料） 5
2.7.6.2.1.1　試験方法 5
2.7.6.2.1.1.1　目的及び評価項目 5
2.7.6.2.1.1.2　試験デザイン 7
2.7.6.2.1.1.3　試験対象集団及び被験者数 8
2.7.6.2.1.1.4　治験薬の用法及び用量 8
2.7.6.2.1.1.5　投与期間 9
2.7.6.2.1.1.6　統計手法 9
2.7.6.2.1.2　試験成績 11
2.7.6.2.1.2.1　試験対象患者 11
2.7.6.2.1.2.2　有効性 11
2.7.6.2.1.2.3　薬物動態 13
2.7.6.2.1.2.4　薬力学 13
2.7.6.2.1.2.5　免疫原性 14
2.7.6.2.1.2.6　安全性 14
2.7.6.2.1.3　結論 15

表目次

表 1　臨床試験一覧 4
表 2　目的及び評価項目（二重盲検投与期、NATRON 試験） 5
表 3　重要な副次評価項目の解析手法 10

図目次

図 1　試験デザイン 8

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 antibodies（抗薬物抗体）
AEC	Absolute eosinophil count（絶対好酸球数）
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）
CSR	Clinical study report（治験総括報告書）
FAS	Full analysis set（最大の解析対象集団）
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）
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）
PK	Pharmacokinetic（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）
Q4W	Every 4 weeks（4 週毎）
SC	Subcutaneous（皮下）
SF-36v2	Short Form 36-Item Health Survey Version 2

2.7.6.1　臨床試験の一覧表

個々の臨床試験の概略を表 1 に示す。

表 1　臨床試験一覧

試験番号 （試験名） 試験の種類 実施国	目的	試験デザイン及び対照の種類	対象	治験薬の用法及び用量、投与経路	投与例数	期間	試験の進捗状況、報告書の種類	試験報告書の添付
評価資料								
D3254C00001 （NATRON） 第 III 相 日本を含む 15 か国	二重盲検投与期及び非盲検継続投与期 有効性、安全性／忍容性、PK、PD、免疫原性	二重盲検投与期 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 非盲検、非対照	HES 患者	二重盲検投与期 ベンラリズマブ群：30 mg SC 投与、Q4W プラセボ群：SC 投与、Q4W 非盲検継続投与期 ベンラリズマブ 30 mg SC 投与、Q4W	二重盲検投与期 ベンラリズマブ群：67 例 プラセボ群：67 例 非盲検継続投与期 126 例（カットオフ日時点）	二重盲検投与期 24 週間 非盲検継続投与期 1 年以上（成人）又は 2 年以上（青少年）	二重盲検投与期 完了 完全な報告書 非盲検継続投与期 実施中	5.3.5.1.1
参考資料なし								

HES：好酸球増多症候群、PD：薬力学、PK：薬物動態、Q4W：4 週毎、SC：皮下

2.7.6.2 個々の試験の概要

2.7.6.2.1 D3254C00001（NATRON）試験（評価資料）

試験の標題： 好酸球増多症候群（HES）被験者を対象とした、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、非盲検継続投与期間を含む第 III 相試験（NATRON 試験）
実施医療機関： 日本を含む 15 か国、全 40 医療機関
試験期間： 最初の被験者の組入れ日：2020 年 7 月 20 日 二重盲検投与期の最後の被験者の最終来院日：2025 年 5 月 7 日
開発のフェーズ： 第 III 相

2.7.6.2.1.1 試験方法

2.7.6.2.1.1.1 目的及び評価項目

NATRON 試験の二重盲検投与期の目的及び評価項目を表 2 に示す。

表 2　　目的及び評価項目（二重盲検投与期、NATRON 試験）

目的	評価項目
主要	
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影響を評価する。	最初の HES 悪化／再燃までの期間 [a] • 解析対象集団 [b]：FAS • 中間事象の取扱い方法 [b]：投与中止に関わらず、解析に含む（治療方針ストラテジー） • 解析対象集団レベルの要約：ハザード比
副次	
HES 悪化／再燃を経験した被験者の割合に対するベンラリズマブの影響を評価する（重要な副次評価項目）。	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 [a, c]
HES 悪化／再燃数に対するベンラリズマブの影響を評価する（重要な副次評価項目）。	二重盲検投与期間中の HES 悪化／再燃数（年間発現率／年）[a, c]
最初の血液学的再発までの期間に対するベンラリズマブの影響を評価する（重要な副次評価項目）。	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 [c, d]
患者報告による疲労の指標に対するベンラリズマブの影響を評価する（重要な副次評価項目）。	Week 24 における疲労の重症度（PROMIS Fatigue Short Form 7a）[c]

目的	評価項目
血液学的再発が認められた被験者の割合に対するベンラリズマブの影響を評価する。	二重盲検投与期間中に血液学的再発が認められた被験者の割合 [d]
AEC を 500 cells/μL 未満に 24 週間維持した被験者数に対するベンラリズマブの影響を評価する。	24 週間にわたって AEC が 500 cells/μL 未満であった被験者の割合
コルチコステロイドの使用に対するベンラリズマブの影響を評価する。	二重盲検投与期間中のいずれかの時点でベースラインからのコルチコステロイドの増量を必要とした被験者の割合
健康状態／HRQoL の指標に対するベンラリズマブの影響を評価する。	HRQoL（SF-36v2）、PGI-S 及び PGI-C
HES 被験者におけるベンラリズマブの薬物動態及び免疫原性を評価する。	血清中ベンラリズマブ濃度 ADA 及び nAb
安全性	
HES 被験者におけるベンラリズマブの安全性及び忍容性を評価する。	安全性及び忍容性は、有害事象、バイタルサイン及び臨床検査の観点から評価する。 有害事象に関連する評価には以下が含まれる： • 発現割合 • 治験責任（分担）医師の評価による治験薬との関係 • 重症度 • 重篤度 • 死亡 • 治験薬の投与中止に至った有害事象 • その他の重要な有害事象
探索的	
HES による医療資源利用に対するベンラリズマブの影響を評価する。	HES 関連入院数、入院期間、集中治療室滞在日数、HES 関連救急処置室来院回数、HES 関連外来受診回数（種類別）、HES 関連の処置／検査数（具体的な手順／検査別）
HES 関連の入院に対するベンラリズマブの影響を評価する。	入院に至った HES 悪化／再燃の割合
患者報告による HES 症状重症度の指標に対するベンラリズマブの影響を評価する。[e]	HES 症状に関する質問票
患者インタビューにより、患者報告によるベンラリズマブの使用経験及び治療上のベネフィットの特徴を明らかにする。[e]	患者報告による使用経験及び治療上のベネフィットの特徴を明らかにするための患者定性インタビュー（サブスタディ）
CRP に対するベンラリズマブの影響を評価する。	CRP 値

目的	評価項目
ベンラリズマブの作用機序、好酸球性炎症及び HES 疾患の病因に関連したバイオマーカー、並びに HES の臨床症状及びベンラリズマブに対する反応のベースライン予測因子に対するベンラリズマブの影響を評価する。[e]	以下の探索的バイオマーカー： • 血清 • 血漿 • 尿 • 全血（機序に関するサブスタディを含む） • 組織生検
リンパ球表現型がベンラリズマブに対する反応に及ぼす影響を評価する。[e]	全血リンパ球表現型

a　本試験の HES 悪化／再燃は、OCS（prednisone／プレドニゾロン）の 10 mg/日以上の 2 日以上増量／バースト（同等用量のその他の OCS も許容される）、新たな細胞毒性療法及び／若しくは免疫抑制療法の増量若しくは追加、又は入院に至る HES の臨床症状又は臨床検査値異常と定義した。

b　対象集団及び中間事象に関する取扱い方法は副次評価項目にも同様に適用した。

c　重要な副次評価項目（多重性を調整）

d　ベースライン後の血液学的再発は AEC が 1,000 cells/μL 以上とした。ベースラインはランダム化時の AEC とした。

e　上記の目的に関連する、総 IgE 及びトリプターゼを除く以下の評価項目は、CSR 以外で別途報告する：患者報告による使用経験及び治療上のベネフィットを評価するための患者インタビュー（サブスタディ）、HES 症状に関する質問票、血清、鼻分泌物、組織生検、全血中の探索的バイオマーカー（機序のサブスタディ用）並びに全血リンパ球表現型

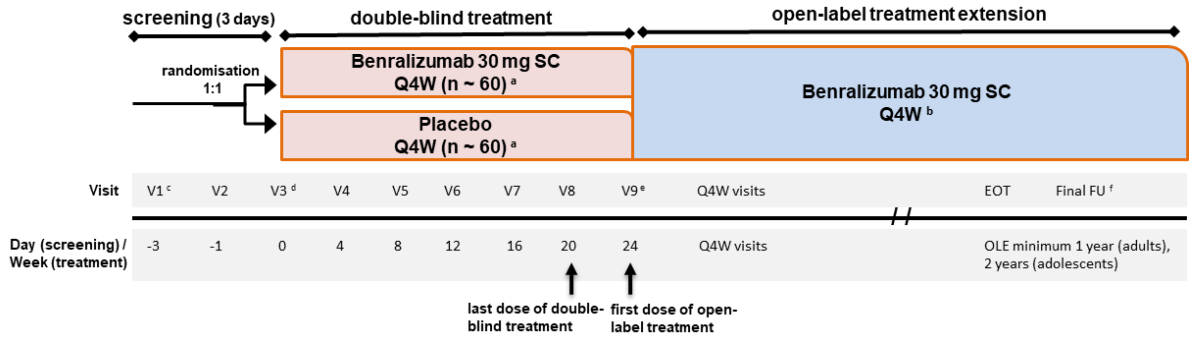
ADA：抗ベンラリズマブ抗体、AEC：絶対好酸球数、CRP：C 反応性タンパク、CSR：治験総括報告書、FAS：最大の解析対象集団、HES：好酸球増多症候群、IgE：免疫グロブリン E、HRQoL：健康関連の Quality of Life、nAb：中和抗体、OCS：経口コルチコステロイド、PGI-C：変化に関する患者の全般的印象度、PGI-S：重症度に関する患者の全般的印象度、PROMIS：患者報告アウトカム測定情報システム、SF-36v2：Short Form 36-Item Health Survey Version 2

非盲検継続投与期の安全性評価項目は、二重盲検投与期の安全性評価項目と同じであった。治験総括報告書（CSR）には、進行中の非盲検継続投与期の曝露状況及び有害事象に関するデータのみを含めた。

2.7.6.2.1.1.2　試験デザイン

NATRON 試験は、好酸球増多症候群（HES）患者を対象とした、多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照、第 III 相試験であった。本試験には、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ための 24 週間の二重盲検投与期を含めた。ベンラリズマブ 30 mg 又はプラセボを 4 週毎（Q4W）に投与するいずれかの投与群に、被験者を 1：1 の比でランダム化した（図 1）。主要解析のためのデータベース固定は、二重盲検投与期間中に約 38 例の被験者に最初の HES 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。主要解析には、本試験の 24 週間の二重盲検投与期から得られたデータを含めた。さらに、本試験では、ベンラリズマブの長期的な安全性及び忍容性を評価するための非盲検継続投与期を設定しており、データベース固定時点で得られた非盲検継続投与期の曝露状況及び有害事象に関するデータも含めた。非盲検継続投与期の完全なデータは、別の報告書で提示する予定である。

図 1　　試験デザイン



a　All patients remain on stable background HES medications during screening and throughout the DB treatment; background medications may be modified if a patient has a 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 can be adjusted.

c　Screening AEC will be assessed at Visit 1 in local laboratory; results must be available the same day. Potentially eligible patients (AEC ≥ 1000 µL) will receive 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) can be performed the same day, if feasible, given that local laboratory results for corticosteroid responsiveness are obtained and all eligibility criteria confirmed prior to randomisation.

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

f　The final DBL was to occur after the last patient completed the OLE.

AE = adverse event; AEC = absolute eosinophil count; DB = double-blind; DCO = data cut-off; EOT = end of treatment; FU = follow up; HES = hypereosinophilic syndrome; OCS = oral corticosteroid; OLE = open-label extension; Q4W = every 4 weeks; SC = subcutaneous.

Source: NATRON CSR Figure 1

2.7.6.2.1.1.3　試験対象集団及び被験者数

NATRON 試験の主な適格性基準は以下のとおりであった。

- HES の診断が確定している 12 歳以上の男女
- *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／再燃の兆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
- スクリーニング時の絶対好酸球数（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

適格な約 120 例（12～17 歳の青少年 4～6 例を含む）をランダム化する予定とした。ランダム化は地域及びスクリーニング時の HES 再燃の有無によって層別化した。24 週間の二重盲検投与期では、134 例をランダム化し、ベンラリズマブ群に 67 例、プラセボ群に 67 例を割り付けた。

2.7.6.2.1.1.4　治験薬の用法及び用量

NATRON 試験での治験薬の用法及び用量を以下に示す。

- 1 mL の安全装置付きプレフィルドシリンジ（APFS）によるベンラリズマブ 30 mg Q4W 皮下（SC）投与
- 1 mL の APFS によるプラセボ Q4W SC 投与

2.7.6.2.1.1.5 投与期間

NATRON 試験では 24 週間の二重盲検投与期に続き、成人被験者では 1 年以上、12 歳以上の青少年被験者では 2 年以上、ベンラリズマブの投与を可能するため非盲検継続投与期を設定した。そのため、早期にランダム化された被験者は非盲検継続投与期を 1 年以上継続している可能性がある。

2.7.6.2.1.1.6 統計手法

解析対象集団

最大の解析対象集団（FAS）：治験実施計画書を遵守して試験を継続したかに関わらず、ランダム化され、治験薬の投与を 1 回以上受けた全ての被験者を含めた。Intent-to-treat の原則に従い、早期中止したかどうかに関わらず、ランダム化された投与群に従って被験者を解析した。治験参加への同意を撤回した被験者は、同意撤回による治験中止日まで含めた。全ての有効性解析は、FAS を用いて実施した。

ランダム化された全ての被験者の解析対象集団：治験薬の投与を受けたかに関わらず、又治験実施計画書を遵守して試験を継続したかに関わらず、ランダム化された全ての被験者を含めた。Intent-to-treat の原則に従い、早期中止したかどうかに関わらず、ランダム化された投与群に従って被験者を解析した。治験参加への同意を撤回した被験者は、同意撤回による治験中止日まで含めた。当該解析対象集団は、HES 悪化／再燃を経験した被験者の割合の感度分析のために用いた。

安全性解析対象集団：治験薬の投与を 1 回以上受けた全ての被験者を含めた。24 週間の二重盲検投与期に誤った投与を受けた被験者（例：ベンラリズマブ群に割付けされたが、実際にはプラセボを投与された被験者）は、実際に受けた投与の投与群に分類した。1 回又は数回にわたって実薬の治験薬の投与を受けた被験者は実薬群に分類した。

薬物動態（PK）解析対象集団：治験薬の投与を 1 回以上受け、PK 評価用血液試料が治験実施計画書からの逸脱等の要因の影響を受けておらず、初回投与後に定量可能な血清中薬物濃度の測定値を 1 点以上有する全ての被験者を含めた。薬物動態の要約は全てこの解析対象集団に基づいて行った。

非盲検継続投与期の解析対象集団：非盲検継続投与期に移行し、非盲検継続投与期にベンラリズマブの投与を 1 回以上受けた全ての被験者を含めた。

解析手法

主要解析には、主要評価項目（最初の HES 悪化／再燃までの期間）及び重要な副次評価項目での多重性を考慮するため、階層的固定順序検定法を用いて全体の第 I 種の過誤率を有意水準 0.05 で制御した。

主要評価項目は、両側有意水準 0.05 で検定した。

- 帰無仮説（投与群間で最初の HES 悪化／再燃までの期間に差がない）を p 値 0.05 未満で棄却でき、かつプラセボ群よりもベンラリズマブ群で HES 悪化／再燃までの期間が

長い場合には、重要な副次評価項目について、目的及び評価項目（表 2）に記載した順序に従い、両側有意水準 0.05 で階層的固定順序検定を継続することとした。

- いずれかの評価項目で帰無仮説が両側有意水準 0.05 で棄却できない場合、又は投与群間差についてプラセボ群がベンラリズマブ群より有利である場合には、重要な副次評価項目に関するさらなる検定は中止し、それ以降の帰無仮説は棄却されないこととした。

主要評価項目（最初の HES 悪化／再燃までの期間）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。投与群及び地域を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて、ハザード比（HR）及びその 95%信頼区間（CI）を推定した。

重要な副次評価項目の解析手法の概要を表 3 に示す。

その他の補助的な副次評価項目の解析では、プラセボとの比較を両側有意水準 5%で検定し、p 値は名目上のものである。

表 3　　重要な副次評価項目の解析手法

評価項目 （解析対象集団）	解析モデル	解析対象集団レベルの概要 （解析）
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 （FAS）	ベースラインの HES 再燃状況及び地域で層別化した CMH 検定 投与群及び地域を共変量としたロジスティック回帰モデル ただし、本解析では、試験を中止した被験者で再燃を経験していなかった場合も、再燃したものとして解析に含めた。	累積割合差（95% CI 及び両側 p 値） オッズ比（95% CI）
二重盲検投与期間中の HES 悪化／再燃数（年間発現率） （FAS）	負の 2 項分布モデルでは、各被験者が 24 週間の二重盲検投与期間中に発現した HES 悪化／再燃イベント数を目的変数とし、対数変換した追跡調査期間をオフセット変数として用いた。 投与群及び地域を共変量とした。	年間発現率の比（95% CI 及び両側 p 値）
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 （FAS）	投与群、スクリーニング時点での HES 再燃状況及び地域を共変量とした Cox 比例ハザードモデル 地域で調整した層別ログランク検定 ただし、本解析では、試験を中止した被験者で血液学的再発を経験していなかった場合も、再発したものとして解析に含めた。	ハザード比（95% CI） 両側 p 値
ベースラインからの疲労度（PROMIS Fatigue Short Form 7a スコア）の変化量 （FAS）	投与群、ベースラインスコア、来院、地域及び投与と来院の相互作用を共変量とした反復測定 ANCOVA 解析（治験実施計画書では MMRM 解析と記載）[a]	LS 平均の差（95% CI 及び両側 p 値）

a　反復測定 ANCOVA 解析に加えて、投与群全体を統合したアンカーベースの手法を実施した。PROMIS Fatigue スコアの変化とアンカーカテゴリーの変化との間のスピアマンの相関係数を評価した。

AEC：絶対好酸球数、ANCOVA：共分散分析、CI：信頼区間、CMH：Cochran-Mantel-Haenszel、CSR：治験総括報告書、FAS：最大の解析対象集団、HES：好酸球増多症候群、LS：最小二乗、MMRM：反復測定混合効果モデル、PROMIS：患者報告アウトカム測定情報システム

2.7.6.2.1.2 試験成績

2.7.6.2.1.2.1 試験対象患者

2.7.6.2.1.2.1.1 被験者の内訳

2025 年 5 月 7 日のデータカットオフ時点で 15 か国の 40 医療機関で計 158 例の被験者を組み入れ、そのうち 134 例をベンラリズマブ群（67 例）又はプラセボ群（67 例）のいずれかにランダムに割り付けた。

ランダム化された 134 例のうち、133 例を FAS 及び安全性解析対象集団とした。ベンラリズマブ群の 67 例を PK 解析対象集団とした。

127 例が 24 週間の二重盲検投与期を完了した。二重盲検投与期間中に 6 例（4.5%）が治験薬の投与を中止したものの、投与中止例の割合は低く、両群で同程度であった。

2.7.6.2.1.2.1.2 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた被験者の割合は低く、両群で同程度であった（ベンラリズマブ群：8 例［11.9%］、プラセボ群：10 例［15.2%］）。これらの逸脱は、結果の解釈に意味のある影響を及ぼさないと判断した。

2.7.6.2.1.2.1.3 人口統計学的特性及び他の基準値の特性

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、両群で概ね同様であった。NATRON 試験の対象集団は、HES 患者を代表するものであった。

12 歳以上 18 歳未満の青少年被験者は 4 例（3.0%）（ベンラリズマブ群：3 例、プラセボ群：1 例）であり、18 歳以上 21 歳以下の被験者は 12 例（9.0%）（ベンラリズマブ群：6 例、プラセボ群：6 例）であった。

併用制限薬又は併用禁止薬の使用は少なく、両群で同程度であった。許可された併用薬の使用は予想通りであった。

ベースライン時に経口コルチコステロイド（OCS）を使用していた被験者は 102 例（76.7%）であり、OCS の投与量の中央値は 1 日あたり 5.00 mg であった。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。

2.7.6.2.1.2.1.4 投薬遵守状況

治験薬投与の遵守率は高く、両群で同程度であった。平均遵守率はベンラリズマブ群で 100%、プラセボ群で 98.6%であった。

2.7.6.2.1.2.2 有効性

主要評価項目及び全ての重要な副次評価項目で、事前に規定した階層的検定手順（$p < 0.05$）が達成された。これらのいずれの評価項目でも、1%水準でも統計学的有意性が認められた。

24 週間の二重盲検投与期の有効性の結果を以下に示す。

2.7.6.2.1.2.2.1 主要評価項目

- 最初の HES 悪化／再燃までの期間は、プラセボ群と比較してベンラリズマブ群で延長し、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）。
- 主要評価項目の感度分析の結果は、欠測データの影響を検討した解析を含めて、主要解析の結果と一貫していた。
- 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いた。

2.7.6.2.1.2.2.2 重要な副次的評価項目

- HES 悪化／再燃を経験した被験者又は試験を中止した被験者の割合は、プラセボ群（45.5%［30 例］）と比較してベンラリズマブ群（22.4%［15 例］）で統計学的に有意に低く（p = 0.003）、ベンラリズマブ群で相対的に 52%低下した。
  - 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は、ベンラリズマブ群（12 例［17.9%］）ではプラセボ群 28 例（42.4%）より少なかった。
- HES 悪化／再燃数（年間発現率）は、プラセボ群（1.23）と比較してベンラリズマブ群（0.41）で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）。
  - HES 悪化／再燃を経験しなかった被験者の割合は、プラセボ群（57.6%［38 例］）よりもベンラリズマブ群（80.6%［54 例］）で高かった。
- 最初の血液学的再発（AEC 1,000 cells/μL 以上）までの期間は、プラセボ群と比較してベンラリズマブ群で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）。
- 患者報告アウトカム測定情報システム（PROMIS）Fatigue Short Form 7a により Week 24 での疲労を評価した結果、プラセボ群と比較してベンラリズマブ群で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 平均の差は-4.72（95% CI：-7.6～-1.8、p = 0.0017）であった。
  - 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の改善が Week 4 で認められ（名目上の p = 0.0092）、Week 24 まで持続した。
  - 疲労の改善について被験者の主観を取り入れたアンカーベース分析の結果、認められた疲労の改善は被験者にとって意味のある改善であることが示唆された。

2.7.6.2.1.2.2.3 その他の副次評価項目

- 血液学的再発が認められた被験者の割合は、プラセボ群（63.6%［42 例］）よりもベンラリズマブ群（9.0%［6 例］）で低かった。
- AEC 500 cells/μL 未満を達成し維持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高かった。Week 24 で AEC 500 cells/μL 未満であった被験者の割合は、ベンラリズマブ群では 91.0%（61 例）、プラセボ群では 12.1%（8 例）であった。

- 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%［32 例］）よりもベンラリズマブ群（25.4%［17 例］）で低かった。
- 全身性コルチコステロイドの増量を必要とした回数（平均値［標準偏差］）は、プラセボ群（0.6 回［0.76］）よりもベンラリズマブ群（0.3 回［0.58］）で低かった。コルチコステロイドの増量を必要としなかった被験者の割合は、プラセボ群（51.5%［34 例］）よりもベンラリズマブ群（74.6%［50 例］）で高かった。
- OCS の累積投与量（LS 平均）は、プラセボ群（1,221.2 mg）よりもベンラリズマブ群（876.3 mg）で低かった（LS 平均の差［95% CI］：-344.93 mg［-637.6～-52.3］）。
- ベンラリズマブは、Short Form 36-Item Health Survey Version 2（SF-36v2）によって評価された健康関連の Quality of Life（HRQoL）をプラセボと比較して改善した。
  - 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）のベースラインから Week 24 までの変化の LS 平均の差（ベンラリズマブ群-プラセボ群）は、4.54（95% CI：1.9～7.1、名目上の p = 0.0008）及び 2.60（95% CI：0.4～5.6、名目上の p = 0.0852）であった。
  - PCS 及び MCS の改善は、ベンラリズマブ群では Week 12 で認められ（名目上の p = 0.0104 及び 0.0026）、Week 24 まで持続した（名目上 p = 0.0008 及び 0.0852）。
  - Week 24 で 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（PCS：37.9%［25 例］、MCS：30.3%［20 例］）よりもベンラリズマブ群（PCS：55.2%［37 例］、MCS：44.8%［30 例］）で数値的に高かった。
- Week 24 に変化に関する患者の全般的印象度（PGI-C）で「非常に良くなった」と回答した被験者の割合は、プラセボ群（24.1%［14 例］）よりもベンラリズマブ群（42.2%［27 例］）で高かった。

2.7.6.2.1.2.2.4 青少年被験者での有効性

NATRON 試験では、ベンラリズマブ群の青少年被験者は 3 例であり、そのうち 1 例が HES 悪化／再燃を経験した。プラセボ群の青少年被験者は 1 例であり、この被験者は HES 悪化／再燃を経験した。さらに、21 歳以下の被験者の部分集団での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。

2.7.6.2.1.2.3 薬物動態

- 血清中ベンラリズマブ濃度の中央値は、Week 16（2,014.22 ng/mL）及び Week 24（2,026.29 ng/mL）で同程度であった。

2.7.6.2.1.2.4 薬力学

- スクリーニングからランダム化までの間に、被験者は治験実施計画書に従ってコルチコステロイド反応性を評価し、ベンラリズマブ群及びプラセボ群のいずれも AEC が影響を受けることを確認した（スクリーニング時の AEC 中央値：1,085 cells/μL［ベンラリズマブ群］及び 1,120 cells/μL［プラセボ群］、ランダム化／ベースライン時の AEC 中央値：140 cells/μL［ベンラリズマブ群］及び 100 cells/μL［プラセボ群］）。
  - ランダム化された被験者へ治験薬を投与開始後、AEC の中央値はベンラリズマブ群では継続的に減少したのに対し、プラセボ群ではベースライン後の初回評価時点

（Week 4）で増加した（Week 4 の AEC 中央値：30 cells/μL［ベンラリズマブ群］、580 cells/μL［プラセボ群］）。ベンラリズマブ群では血中好酸球がほぼ完全に除去された状態が Week 24 まで維持され、プラセボ群では血中好酸球レベルが高値のまま推移した（Week 24 の AEC 中央値：25 cells/μL［ベンラリズマブ群］、510 cells/μL［プラセボ群］）。

– 本試験では青少年被験者は少なかったものの、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は青少年被験者でも同様に認められた。

2.7.6.2.1.2.5　免疫原性

- ベンラリズマブ群での抗薬物抗体（ADA）陽性割合（すなわち、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、治験薬投与後に ADA が発現した被験者の割合）は 10.6%（7/66 例）であった。中和抗体（nAb）発現割合は 3.0%（2/66 例）であった。
- ADA 発現被験者数が少なかったため、ADA が PK に及ぼす影響について意味のある結論を導くには至らなかった。ただし、抗体価が高いかつ nAb が検出された ADA 陽性被験者では、血清中ベンラリズマブのトラフ濃度の幾何平均値が低い傾向が認められた。また、ADA 陽性被験者のサブグループ内の血清中ベンラリズマブのトラフ濃度の幾何平均値のばらつきが大きかった。
- ADA 発現被験者数が少なかったため、ADA が薬力学（PD）に及ぼす影響について正式な結論を導くには至らなかった。ただし、ベンラリズマブ群の nAb 発現被験者では、好酸球除去の作用が弱い傾向がみられたが、この傾向は一時的なものであった。
- ADA が有効性に及ぼす影響は認められなかった。ただし、ADA 発現被験者数が少なかったため、確定的な結論を導くには至らなかった。

2.7.6.2.1.2.6　安全性

HES 患者（青少年患者を含む）にベンラリズマブの投与したときの忍容性は良好であり、新たな安全性上の懸念は認められず、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。

2.7.6.2.1.2.6.1　二重盲検投与期

24 週間の二重盲検投与期の安全性の結果を以下に示す。有害事象の発現状況の詳細は NATRON 試験 CSR Table 14.3.2.2.1 を参照のこと。

- 二重盲検投与期間中の有害事象の発現割合について、ベンラリズマブ群（64.2%［43 例］）とプラセボ群（66.7%［44 例］）の間で臨床的に意味のある差は認められなかった。
- 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）の多くでは、投与群間で数値的にわずかな差が認められたが、特定の傾向は認められなかった。ただし、頭痛の発現割合は、プラセボ群（7.6%［5 例］）よりもベンラリズマブ群（16.4%［11 例］）で高かった。なお、頭痛はベンラリズマブの既知の副作用であり、現在の添付文書にも記載されている。ほとんどの有害事象は一過性であり、軽度又は中等度であった。

- 二重盲検投与期間中に、ベンラリズマブ群の 1 例（1.5%）が死亡した。本事象（敗血症）は治験薬に関連しないと判断された（詳細は NATRON 試験 CSR 12.3.1 項及び 14.4 項を参照）。
- 重篤な有害事象は、ベンラリズマブ群で 5 例（7.5%）、プラセボ群で 5 例（7.6%）に認められた。いずれの重篤な有害事象も治験薬に関連しないと判断された。ベンラリズマブ群の 1 例（1.5%）が敗血症により死亡し、治験薬の投与中止に至った有害事象として報告された。二重盲検投与期に認められた重篤な有害事象のほとんどは回復した（詳細は NATRON 試験 CSR 12.3.2 項及び 14.4 項を参照）。
- ベンラリズマブ群の 1 例（1.5%）で、二重盲検投与期間中に重篤な悪性腫瘍関連の有害事象（慢性好酸球性白血病）が認められたが、治験薬に関連しないと判断され、治験薬の投与中止には至らなかった。
- 二重盲検投与期間中にベンラリズマブ群で蠕虫感染症関連の有害事象は認められなかった。
- 二重盲検投与期間中に、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。最もよく見られた過敏症関連の有害事象は、発疹（ベンラリズマブ群：3 例［4.5%］、プラセボ群：0 例、以下同順）、アレルギー性鼻炎（3 例［4.5%］、1 例［1.5%］）及び蕁麻疹（2 例［3.0%］、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ものの、当該事象は治験薬に関連しないと判断された。また、1 件の過敏症関連の有害事象が治験薬に関連すると判断された。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。
- 注射部位反応関連の有害事象は、ベンラリズマブ群では 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は非重篤かつ一過性のものであり、治験薬の投与中止に至った事象はなかった。全ての注射部位反応は治験薬に関連すると判断されたものの、いずれも重症度は軽度であった。
- ベンラリズマブによる血中好酸球の除去及び血中好塩基球の低下という予測される PD 効果を除き、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図では臨床的に意味のある傾向は認められず、二重盲検投与期間中に投与群間で顕著な差異は認められなかった。
- ADA 発現は、有害事象の発現割合に意味のある影響を及ぼすことはなく、過敏症関連の有害事象と ADA 発現との間に明確な相関も認められなかった。

2.7.6.2.1.2.6.2　非盲検継続投与期

非盲検継続投与期の安全性の結果は、二重盲検投与期の結果及び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おり、2025 年 5 月 7 日のデータカットオフ時点で新たな安全性上の懸念は認められなかった。

2.7.6.2.1.3　結論

- ベンラリズマブは、24 週間の二重盲検投与期において HES 悪化／再燃のリスクを有意に低減させ、21 歳以下の被験者を含む HES 被験者に対して明確な臨床的ベネフィットを示した。
- ベンラリズマブの血清中トラフ濃度は、30 mg を Q4W で投与したときに予測される曝露範囲内にあった。血中好酸球の除去は、最初の評価時点（Week 4）で認められ、Week 24 まで持続した。

- ADA 発現被験者数が少なかったため、ADA の影響を正式に評価することはできなかったが、ADA が PK 又は PD に一貫した影響を及ぼす根拠は認められなかった。さらに、ADA が有効性又は安全性に影響を与える根拠も認められなかった。
- 青少年被験者を含む HES 被験者にベンラリズマブ 30 mg Q4W を投与したときの忍容性は良好であり、既知の安全性プロファイルと一貫する安全性が示された。