2.5 臨床に関する概括評価

目次

略号等一覧 4
1. 製品開発の根拠 7
1.1. 緒言 7
1.2.A 疾患背景（喘息） 7
1.2.1.A 疾患の性質 7
1.2.2.A 現在の治療法とアンメットメディカルニーズ 8
1.2.B 疾患背景（CRSwNP） 11
1.2.1.B 疾患の性質 11
1.2.2.B 現在の治療法とアンメットメディカルニーズ 13
1.3. デペモキマブの特徴・作用機序 15
1.4. 臨床開発計画 15
1.4.1. 海外臨床開発計画 15
1.4.2. 国内臨床開発計画 16
1.5. 規制当局のガイダンス及び対面助言等の経緯 20
1.5.1. 規制当局のガイドライン 20
1.5.2. 規制当局による助言の概略 20
1.6. 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守 22
2. 生物薬剤学に関する概括評価 24
3. 臨床薬理に関する概括評価 25
3.1. 薬物動態 25
3.2. 薬力学 26
4.A 有効性の概括評価（喘息） 27
4.1.A 試験デザインの概要 27
4.1.1.A 2 つの SWIFT 試験 27
4.1.2.A AGILE 試験 29
4.1.3.A NIMBLE 試験 29
4.2.A 有効性の結果の概要 29
4.2.1.A 試験対象集団 29
4.2.2.A 有効性の結果 34
4.B 有効性の概括評価（CRSwNP） 44

4.1.B 試験デザインの概要 44
4.1.1.B 試験対象集団の選択 44
4.1.2.B 用法・用量の設定 45
4.1.3.B 有効性評価項目及び統計解析 45
4.2.B 有効性の結果の概要 47
4.2.1.B 試験対象集団 47
4.2.2.B 有効性の結果 50
5. 安全性の概括評価 69
5.1. 安全性評価計画及び全般的な曝露状況 69
5.1.1. 喘息患者を対象とした第 3 相試験 69
5.1.2. CRSwNP 患者を対象とした第 3 相試験 69
5.1.3. 各適応症を裏付ける追加の安全性データ 70
5.2.A 喘息患者を対象とした第 3 相試験の安全性の結果 70
5.2.1.A SWIFT-1+2 併合解析 71
5.2.2.A AGILE 試験（中間解析） 72
5.2.3.A NIMBLE 試験（中間解析） 72
5.2.B CRSwNP 患者を対象とした第 3 相試験の安全性の結果 72
5.2.C 各適応症を裏付ける追加の安全性データ 73
5.3. 免疫原性 74
5.4. 心臓の安全性 74
5.5. 肝機能検査 75
5.6. 特別な患者集団及び状況下における安全性 76
5.6.1. 青年期被験者での安全性 76
5.6.2. 日本人における安全性 76
5.6.3. 薬物相互作用 76
5.6.4. 離脱症状及び反跳現象 77
5.6.5. 妊娠及び授乳時の使用 77
5.6.6. 薬物乱用及び過量投与 77
5.6.7. 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 78
5.6.8. 市販後の使用経験 78
6.A ベネフィットとリスクに関する結論（喘息） 79
6.1.A 治療の背景 79
6.1.1.A 疾患又は症状 79

6.1.2.A 現行の治療 79
6.2.A ベネフィット 79
6.3.A リスク 80
6.4.A ベネフィット・リスク評価 81
6.B ベネフィットとリスクに関する結論（CRSwNP） 83
6.1.B 治療の背景 83
6.1.1.B 疾患又は症状 83
6.1.2.B 現行の治療 83
6.2.B ベネフィット 84
6.3.B リスク 85
6.4.B ベネフィット・リスク評価 85
7. 参考文献 88

略号等一覧

略号（略称）	英語	日本語
ACQ	Asthma Control Questionnaire	―
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADSD	Asthma Daytime Symptom Diary	日中の喘息症状日誌
AERD	Aspirin-exacerbated respiratory disease	アスピリン喘息
AI	Auto-injector	オートインジェクター
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANSD	Asthma Nighttime Symptom Diary	夜間の喘息症状日誌
CDE	Center for Drug Evaluation	―
CI	Confidence Interval	信頼区間
Cmax	Maximum observed concentration	最高濃度
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CRS	Chronic rhinosinusitis	慢性鼻副鼻腔炎
CRSwNP	Chronic rhinosinusitis with nasal polyps	鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔炎
CSR	Clinical study report	総括報告書
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
Ctrough	Trough concentration	トラフ濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DLP	Data lock point	データロックポイント
EC50	Concentration at half maximum effect	最大効果の 50%を発揮する濃度
EC90	Concentration at 90% of the maximum effect	最大効果の 90%を発揮する濃度
ECG	Electrocardiogram	心電図
ECRS	Eosinophilic chronic rhinosinusitis	好酸球性副鼻腔炎
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
EPOS	European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps	―
EUFOREA	European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases	―
FAS	Full Analysis Set	―
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FEV1	Forced expiratory volume in the first second	1 秒量
FTIH	First-time in human	初回ヒト投与

略号（略称）	英語	日本語
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GINA	Global Initiative for Asthma	－
GSK	GlaxoSmithKline Research & Development Limited	
HRQoL	Health-Related Quality of Life	健康関連の生活の質
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICS	Inhaled corticosteroid	吸入ステロイド薬
IgE	Immunoglobulin E	免疫グロブリン E
IgG	Immunoglobulin E	免疫グロブリン G
IL-4	Interleukin-4	インターロイキン 4
IL-5	Interleukin-5	インターロイキン 5
IL-5R	Interleukin-5 receptor	インターロイキン 5 受容体
IL-13	Interleukin-13	インターロイキン 13
ILC2	Group 2 innate lymphoid cell	2 型自然リンパ球
INCS	Intranasal corticosteroid	鼻腔内ステロイド
IND	Investigational New Drug Application	－
ISAR	International Severe Asthma Registry	－
ISE	Integrated summary of efficacy	－
ISS	Integrated summary of safety	－
JESREC	Japanese Epidemiological Survey of Refractory Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis	－
JGL	－	喘息予防・管理ガイドライン
LABA	Long-acting b-agonist	長時間作用型 β2 作動薬
LAMA	Long-acting muscarinic antagonist	長時間作用型ムスカリン拮抗薬
LTRA	Leukotriene receptor antagonist	ロイコトリエン受容体拮抗薬
mAb	Monoclonal antibody	モノクローナル抗体
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬品用語集
MIDD	Model-informed drug development	－
NAb	Neutralizing antibody	中和抗体
NP	Nasal polyps	鼻茸
NSAIDs	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs	非ステロイド性抗炎症薬
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PDAP	Project data analysis plan	－

略号（略称）	英語	日本語
PFS	Pre-filled syringe	プレフィルドシリンジ
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PRO	Patient-reported outcome	患者報告アウトカム
PT	Preferred term	基本語
QOL	Quality of Life	生活の質
QTc	Corrected QT interval	補正 QT 間隔
QTcF	Corrected QT interval (Fridericia's formula)	Fridericia による補正 QT 間隔
SABA	Short-acting b-agonist	短時間作用型 β2 作動薬
SAP	Statistical Analysis Plan	統計解析計画書
SC	Subcutaneous	皮下
SD	Standard deviation	標準偏差
SE	Standard error	標準誤差
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire	－
SMQ	Standardised MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SNOT	Sino-nasal Outcome Test	副鼻腔評価テスト
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SSD	Safety syringe device	安全装置付きシリンジ
t1/2	Terminal phase half-life	消失相の消失半減期
tmax	Time of occurrence of Cmax	最高濃度到達時間
Th2	T helper 2	2 型ヘルパーT
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
VAS	Visual Analogue Scale	視覚アナログ尺度
VRS	Verbal Response Scale	言語式評価スケール

1. 製品開発の根拠

1.1. 緒言

デペモキマブ（遺伝子組換え）（GSK3511294）（以下、デペモキマブ）は、喘息及びCRSwNPの発症機序における重要な要素である2型炎症を誘導するサイトカインであるIL-5に結合するヒト化親和性成熟mAbであり、IL-5のIL-5受容体への結合、並びに下流のシグナル伝達及び細胞内反応を阻害する。デペモキマブは、確立された抗IL-5療法のクラスに属する。デペモキマブは、いずれの国でも販売又は承認されていない新規の生物学的製剤である。

今般、以下の2つの適応症に対するデペモキマブの承認申請を行う。

- 中用量～高用量のICS及びその他の長期管理薬の併用投与を受けている、好酸球性フェノタイプを特徴とする2型炎症を有する成人及び12歳以上の小児の気管支喘息（以下、喘息）患者に対する追加の維持療法
- コントロール不十分な鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎を有する成人患者に対する追加維持療法

いずれの適応症に対しても、予定される用法・用量はデペモキマブ注射剤（100 mg/mL）1.0 mLの26週間間隔での皮下投与である。また申請する製剤は、SSD及びAIの2種類である。

1.2.A 疾患背景（喘息）

1.2.1.A 疾患の性質

喘息は、気道の炎症、気道過敏性及び変動性の気流閉塞を特徴とする多様な慢性肺疾患であり、国内外でその定義や診断基準は同様である[GINA, 2024; JGL, 2024; JPGL, 2023]。症状は喘鳴、息切れ、胸部圧迫感、咳等がみられ、それらが時間の経過とともに変動し、また症状の強さも変化する。国内で20～79歳の成人喘息の期間有症率は10.1%（2006～2007年）[Takahashi, 2010]、13～14歳の小児における喘息の期間有症率は8.3%（2015年）と報告されている[Morikawa, 2020]。

国内外の治療ガイドラインでは、喘息による死亡を予防し、患者個人やその家族、地域社会、医療制度及び環境に対する喘息の負担を最小限にすることを治療目標として、ICSやその他の長期管理薬を用いた治療が推奨されている[GINA, 2024; JGL, 2024; JPGL, 2023]。しかし、それらの治療を受けているにもかかわらず、喘息の重症度とは無関係に、喘息患者は既存の炎症の亢進及び疾患コントロールの消失によって引き起こされる喘息増悪を経験する[Castillo, 2017]。喘息増悪は、特に身体活動を制限するものであり、通常は全身性ステロイド薬による治療を必要とする。短期間の全身性ステロイド薬投与による治療は、重症又は難治性の喘息患者の最大93%に用いられるが、感染症や高血糖症のリスク増大と関連している[Bleecker, 2020; Bourdin, 2020]。全身性ステロイド薬の複数回投与又は長期使用の結果として生じる長期の合併症として、メタボリックシンドローム（体重増加、2型糖尿病及び高血圧）、骨粗鬆症及び骨折、白内障を含む眼の異常等が挙げられる[Sarnes, 2011; Bourdin,

2020]。加えて、小児の患者では成長抑制も懸念され、全身性ステロイド薬の長期使用は望ましくないとされている[JPGL, 2023]。

繰り返す喘息増悪は、肺機能の低下と関連し[Ortega, 2018]、入院や死に至る場合もある[Sado, 2023]。また、青年期に喘息増悪を繰り返す患者は成人まで喘息を持ち越す可能性が高く[増本, 2015]、更に小児期や 10 代後半以降の肺機能低値は将来の COPD 発症リスクとなることから[Dinh, 2018]、青年期における喘息増悪は成人期以降の健康にも大きな影響を及ぼすおそれがある。加えて、喘息増悪は喘息に関連する多額の医療費負担、教育・仕事の機会損失の原因となり、経済的生産性に影響を及ぼす可能性がある[Fuhlbrigge, 2012; Burnette, 2023; Yang, 2023]。

2 型炎症は、重症喘息患者の 80%超に認められる病態であり[Heaney, 2021; Matsusaka, 2018]、IL-4、IL-5 及び IL-13 を産生する Th2 細胞及び ILC2 細胞によって引き起こされる[Maspero, 2022]。そのうち IL-5 は、骨髄での好酸球の成長及び分化、並びに組織への好酸球の浸潤、活性化及び生存に関与する主要なサイトカインである[Pelaia, 2019]。IL-5 は、好酸球に対する作用を介して、組織の損傷、修復及びリモデリングを含む様々な病態生理学的プロセスに間接的に寄与する。IL-5 の作用及び IL-5 の阻害は、好酸球以外にも上皮細胞、形質細胞、肥満細胞、好塩基球、好中球、ILC2 細胞、制御性 T 細胞及び線維芽細胞等、広範な細胞に影響を及ぼす[Barretto, 2020; Buchheit, 2021; Bajbouj, 2023; Buchheit, 2024]。IL-5 の調節異常は、免疫不均衡[Bergantini, 2023; Malik, 2023]、粘液栓[Hamakawa, 2024]、上皮バリア機能障害[Rakkar, 2024]、気道リモデリング[Flood-Page, 2003]に対して多角的な影響を及ぼす。IL-5 主導の疾患であることを反映するコントロール不良の好酸球性炎症は、喘息において重度の喘息増悪、気道リモデリング及び肺機能低下のリスク因子であることが知られている[Pelaia, 2019; Green, 2002; Siddiqui, 2023]。持続性の好酸球性炎症は、重症喘息患者の 50%超にみられている[Chung, 2014]。

1.2.2.A　現在の治療法とアンメットメディカルニーズ

喘息の治療ガイドラインにおいては、2 型炎症が認められ、最適な ICS／その他の長期管理薬による治療を受けているにもかかわらず頻繁な喘息増悪を起こす、及び／又は症状がコントロール不良の喘息患者に対して 2 型炎症を標的とした治療薬の上乗せが推奨されている[GINA, 2024; JGL, 2024]。治療ガイドラインでは、IL-5 阻害作用に対する良好な治療反応性を予測する因子として血中好酸球数の高値が提唱されている[Ortega, 2016; JGL, 2024]。また、治療薬の投与回数や患者の嗜好がアドヒアランスに影響を及ぼす可能性があることから、治療を検討する際には、これらの点を考慮することが推奨されている[GINA, 2024; 日本呼吸器学会難治性喘息診断と治療の手引き第 2 版作成委員会, 2023]。

抗 IL-5／IL-5R 療法は、2 型炎症型の喘息患者において、その有効性及び長期安全性のプロファイルが確立している[GINA, 2024; タイプ 2 炎症バイオマーカーの手引き, 2023]。IL-5 又は IL-5R を標的とする 3 種類の生物学的製剤［メポリズマブ、reslizumab（本邦未承認）、及びベンラリズマブ］が、好酸球性の重症喘息の治療薬として世界的に承認されており、ICS 及び長期管理薬の追加治療薬として 4～8 週間間隔で投与される。これら 3 剤はい

ずれも、治療効果の期待できる患者を予測するバイオマーカーとして血中好酸球数を利用することで、好酸球増加を特徴とする 2 型炎症を有する喘息患者における喘息増悪を抑制し、肺機能及び HRQoL を改善することが示されている[Haldar, 2009; Castro, 2011; Pavord, 2012; Bel, 2014; Ortega, 2014; Castro, 2015; Bleecker, 2016; FitzGerald, 2016; Chupp, 2017]。

メポリズマブ、reslizumab（本邦未承認）及びベンラリズマブの長期継続投与試験及びリアルワールドでのデータからは IL-5 又は IL-5R を標的とする治療が高い有効性と良好な忍容性を示すことが確認されている[Lugogo, 2016; Khatri, 2019; Khurana, 2019; Murphy, 2017; Busse, 2019; Harrison, 2020; Bagnasco, 2019; Pertzov, 2021; Schleich, 2020; Hashimoto, 2022; Kavanagh, 2021]。

この確立された有効性及び安全性に基づき、抗 IL-5／IL-5R 療法は現在、重症喘息の管理に不可欠なものとなっており、国際ガイドライン（GINA）において、ステップ 4 又はステップ 5 の治療薬（中用量又は高用量の ICS）による最適な治療を受けているにもかかわらず、喘息増悪が認められる患者に対する治療として推奨されている[GINA, 2024]。

本邦において、上述の GINA におけるステップ 4 又はステップ 5 の治療は、喘息予防・管理ガイドライン（JGL）2024 の喘息治療ステップ（表 1）の治療ステップ 3 又は治療ステップ 4 に相当する[JGL, 2024]。この治療方針は小児の喘息患者においても同様であり、中用量 ICS／LABA 又は高用量 ICS の治療でコントロール不良の場合に生物学的製剤の使用を考慮することが治療ガイドラインで提案されている[JPGL, 2023]。

表 1　JGL 2024 における喘息治療ステップ

		治療ステップ 1	治療ステップ 2	治療ステップ 3	治療ステップ 4
		ICS（低用量）	ICS（低～中用量）	ICS（中～高用量）	ICS（高用量）
長期管理薬	基本治療	上記が使用できない場合、以下のいずれかを用いる LTRA テオフィリン徐放製剤 ※症状が稀なら必要なし	上記で不十分な場合に以下のいずれか 1 剤を併用 LABA （配合剤使用可 [5]） LAMA LTRA テオフィリン徐放製剤	上記に下記のいずれか 1 剤、あるいは複数を併用 LABA （配合剤使用可 [6]） LAMA （配合剤使用可 [7]） LTRA テオフィリン徐放製剤 抗 IL-4Rα 鎖抗体 [8,9] 抗 TSLP 抗体 [8,9]	上記に下記の複数を併用 LABA （配合剤使用可） LAMA （配合剤使用可 [7]） LTRA テオフィリン徐放製剤 抗 IgE 抗体 [3,8] 抗 IL-5 抗体 [8] 抗 IL-5Rα 鎖抗体 [8] 抗 IL-4Rα 鎖抗体 [8] 抗 TSLP 抗体 [8] 経口ステロイド薬 [4,8]
	追加治療 [1]	アレルゲン免疫療法 [2]			
増悪治療 [5]		SABA	SABA[6]	SABA[6]	SABA

ICS：吸入ステロイド薬、LABA：長時間作用型 β_2 作動薬、LAMA：長時間作用型ムスカリン拮抗薬、LTRA：ロイコトリエン受容体拮抗薬、SABA：短時間作用型吸入 β_2 作動薬、抗 IL-5Rα 鎖抗体：抗 IL-5 受容体 α 鎖抗体、抗 IL-4Rα 鎖抗体：抗 IL-4 受容体 α 鎖抗体

2.5.1. 製品開発の根拠

1. 喘息に保険適用を有する LTRA 以外の抗アレルギー薬を用いることができる。
2. ダニアレルギー、特にアレルギー性鼻炎合併例で安定期%FEV1≥70%の場合はアレルゲン免疫療法を考慮する。
3. 通年性吸入アレルゲンに対して陽性かつ血清総 IgE 値が 30～1500 IU/mL の場合に適用となる。
4. 経口ステロイド薬は短期間の間欠的投与を原則とする。短期間の間欠投与でもコントロールが得られない場合は必要最小量を維持量として生物学的製剤の使用を考慮する。
5. 軽度増悪までの対応を示し、それ以上の増悪についてはガイドラインの「急性増悪（発作）への対応（成人）」の項を参照。
6. ブデソニド／ホルモテロール配合剤で長期管理を行っている場合は同剤を増悪治療にも用いることができる。
7. ICS/LABA/LAMA の配合剤（トリプル製剤）
8. LABA、LTRA 等を ICS に加えてもコントロール不良の場合に用いる。
9. 中用量 ICS との併用は医師により ICS の高用量への増量が副作用等により困難と判断された場合に限る。

抗 IL-5／IL-5R 療法や他の経路を標的とする治療薬（デュピルマブ、テゼペルマブ等）は喘息増悪を減少させ、全身性ステロイド薬の必要性を減らし、患者のアウトカムを向上させることが多くの前向き研究で示されているが[GINA, 2024; Chen, 2024; Kyriakopoulos, 2024]、規定の投与スケジュール（2～8 週間間隔で皮下投与又は静脈内投与）を遵守しない場合は、これらの臨床効果に影響を及ぼす可能性がある。生物学的製剤の治療を受ける喘息患者を対象とした観察研究に基づく文献レビューの結果からは、生物学的製剤の良好なアドヒアランスが喘息増悪の発現をより抑制することと関連していることが示唆されている[Cristancho, 2024]。

しかしながら、米国で生物学的製剤を使用する重症喘息患者のうち 12 ヵ月を超えて使用を続ける患者の割合は、約 45%と継続率が低いことが報告されている[Jacob, 2021]。[redacted]治療のアドヒアランス不良は 12 歳以上の小児の喘息患者においても重要な課題であり、青年期は治療の管理の主体が保護者から患者本人に移行することや大きな社会・経済・心理的な変化を経験すること等を背景に、医療機関の受診状況や治療のアドヒアランスが悪化しやすいことが指摘されている[増本, 2015; 日本呼吸器学会難治性喘息診断と治療の手引き第 2 版作成委員会, 2023]。

現在、2 型炎症の経路に作用する利用可能な生物学的製剤の投与間隔は 2～8 週間であるが、投与頻度が少ない用法・用量の製剤はアドヒアランスが高く、患者に好まれている[Ledford, 2023; Gelhorn, 2019]。また、投与間隔が短い生物学的製剤は、侵襲性を伴う注射の回数や医療機関の受診頻度が増えることで患者の負担を増加させる。本邦で生物学的製剤は専門医の指導下で投与されることが推奨されており[JGL, 2024; JPGL, 2023]、生物学的製剤の投与を受ける患者は大学病院等の専門施設を受診する必要があるため通院の負担が大きい。加えて青年期の患者では、頻回の通院は仕事が制限される等、付き添う保護者にとっても負担に繋がるおそれがある[Stanley, 2011]。

[redacted]

[redacted]

以上より、12 歳以上の好酸球性の喘息患者では、生物学的製剤の不十分なアドヒアランスを改善し、注射や通院にかかる患者の負担を軽減するために、投与間隔が延長した、良好なベネフィット・リスクプロファイルを有する新たな生物学的製剤が必要とされている。

1.2.B 疾患背景（CRSwNP）

1.2.1.B 疾患の性質

CRS は、鼻副鼻腔の炎症により、鼻閉、鼻漏、後鼻漏、咳嗽等の症状が 12 週持続し、頭痛、頬部痛及び／又は嗅覚障害等を伴う疾患で、国内外でその定義はおおむね同様である

[Fokkens, 2020; 日本鼻科学会, 2024]。CRS はさまざまな病因と病態を含む疾患であり、エンドタイプやフェノタイプ、合併する下気道疾患、特殊な原因や全身疾患・随伴疾患によって分類されるが、実際には多くのエンドタイプやフェノタイプが複合して病態を形成する[日本鼻科学会, 2024]。本邦の CRS の患者数は約 100～200 万人であり、そのうち鼻手術が必要な患者は約 20 万人と推定されている[難病センター, 2022]。

海外において、CRS は、NP の有無により CRSwNP と CRSsNP に分類され、そのうち CRSwNP は、鼻腔粘膜及び／又は副鼻腔の慢性炎症性疾患であり、鼻腔上部の軟部組織の増殖により、両鼻腔に隆起が生じ（両側性）、鼻閉、嗅覚消失及び鼻漏（鼻汁）等の症状を来し、これらの症状が合わさることで患者の HRQoL に重大な影響を及ぼす[Alobid, 2011; Kohli, 2017]。多くの CRSwNP 患者は、INCS、全身性ステロイド薬の短期使用、鼻洗浄及び抗生物質療法等の簡便な治療法により、十分に症状をコントロール可能であるが[Fokkens, 2020; Orlandi, 2021]、約 40%の患者はコントロール不良である[Chen, 2020; van der Veen, 2017]。欧米で最も利用されているガイドライン EPOS では、従来フェノタイプによる分類として NP の有無により CRS を分類していたが、2020 年に発行された EPOS2020 では、エンドタイプに応じた病態分類として 2 型炎症と非 2 型炎症のどちらが優位であるかに注目した分類がされるようになり、CRSwNP では 2 型炎症が優位と分類されている[Fokkens, 2020]。2 型炎症は、コントロール不良の CRSwNP 患者の 80%超に認められる病態であり[Bachert, 2021a; Claeys, 2021; Gevaert, 2022]、IL-4、IL-5 及び IL-13 などの 2 型サイトカインを産生する Th2 細胞及び ILC2 細胞によって引き起こされる[Mukherjee, 2016]。そのうち IL-5 は、組織中の好酸球増多を伴う CRSwNP 患者において主要なサイトカインであり、好酸球の活性化及び長期的な生存を促進する[Bachert, 1997]。また、IL-5 は健常人の組織と比較して NP の組織で増加しており、IL-5 の高発現は NP の再発や好酸球増多との間に相関が認められている[Calus, 2019; De Corso, 2022; Gevaert, 2022]。IL-5 の作用及び IL-5 の阻害は、好酸球以外にも上皮細胞、形質細胞、肥満細胞、好塩基球、好中球、ILC2 細胞、制御性 T 細胞及び線維芽細胞等、広範な細胞に影響を及ぼすことが知られている[Buchheit, 2021; Buchheit, 2024]。

本邦において、CRS は 1 型・3 型炎症が中心で好中球性炎症が主体の従来型の CRS と、2 型炎症が中心で好酸球性炎症が主体の好酸球性副鼻腔炎（ECRS）に分けられることが多い[日本鼻科学会, 2024]。ECRS は、両側の多発性鼻茸を含む副鼻腔病変及び粘稠な鼻汁により、高度の鼻閉及び嗅覚障害を示す難治性の慢性副鼻腔炎で、厚生労働省の指定難病に認定されており[厚生労働省, 2024]、その病態は海外の CRSwNP の病態と類似している。国際的な慢性鼻副鼻腔炎の標準分類である CRSsNP、CRSwNP と対比すると、欧米の CRSwNP の多くが ECRS に該当する[日本鼻科学会, 2024]。ECRS 患者は、高度の鼻閉により口呼吸を示すことが多く、鼻閉と嗅上皮の障害により進行性の嗅覚障害が生じ、風味障害を含めた味覚障害を来すことや最終的には嗅覚消失に至る可能性がある。また、喘息を合併する患者が多く、口呼吸により誘発される喘息発作を起こすと著しい呼吸障害を起こす場合もある。粘稠な耳漏や難聴を呈する難治性中耳炎を伴うこともあり、進行すると失聴に至ることもある[厚生労働省, 2024]。ECRS は、JESREC 基準を基に診断され、CRS の病態に従って、病側、

NP の有無、CT 陰影、血中好酸球比率のスコアにより、ECRS と非 ECRS に分類し、そのうち ECRS は、末梢血好酸球数、CT 陰影及び合併症（気管支喘息、アスピリン不耐症、NSAIDs アレルギー）の有無により、更に重症度が分類される[藤枝, 2015]。このように、本邦において、CRS は一般的に NP の有無のみによる細分類はされていない。

以上より、国内外の疾患概念及び診断方法には多少の違いが認められるものの、EPOS において、CRSwNP は 2 型炎症が優位であることや合併症として喘息及びアスピリン不耐症が重要な因子とされており[Fokkens, 2020]、これらの点は JESREC 基準の ECRS の考え方とも一致している。したがって、疾患概念は本邦と海外で大きく異なるものではないと考えられる。

1.2.2.B　現在の治療法とアンメットメディカルニーズ

CRSwNP 及び ECRS の治療目標は、欧米と日本において共通しており、鼻腔及び副鼻腔内の炎症の軽減、NP の大きさを縮小することで、鼻閉や嗅覚等の症状改善とともに、全身性ステロイド薬の使用回数を減少させ、患者の QOL を改善することである[Fokkens, 2020; 永田善之, 2020]。

欧米で最も利用されているガイドラインである EPOS では、INCS と生理食塩水を用いることが CRSwNP 治療の主軸とされており[Fokkens, 2020]、これらの治療では効果が不十分で重度の症状を有する CRSwNP 患者に対しては、短期間の全身性ステロイド薬及び外科手術により治療することが推奨されている[Fokkens, 2020; Orlandi, 2021; FDA, 2023; Hellings, 2024]。本邦における CRSwNP／ECRS に対する治療についても、主な薬物療法は全身性ステロイド薬及び INCS であり、鼻茸による鼻閉が強い患者、薬物療法の効果が乏しい患者又は再燃を繰り返す患者等には外科手術が行われ[日本鼻科学会, 2024]、治療法は国内外でおおむね同様である。なお、INCS については、本邦で CRSwNP／ECRS の適応を取得していないものの、欧米と同様に、ガイドラインで主な薬物治療の 1 つとされており、実臨床においても使用されている[大久保, 2017; 日本鼻科学会, 2024]。

現在の治療法において、全身性ステロイド薬は、炎症反応を軽減し、一時的に NP サイズを縮小することで疾患に伴う症状を改善する可能性はあるものの、その使用には副作用を伴う[Fokkens, 2020; Hox, 2020]。手術は、NP の再発率が高く、瘢痕や粘膜損傷が起こるリスクがあり[DeConde, 2017; Hosemann, 2000]、手術後に再発する患者の多くは組織中の好酸球増多を伴う CRSwNP 患者であることが示唆されている[Brescia, 2015]。また、患者は全身麻酔や不快感等の手術に伴うリスクに対する懸念も示している[Vennik, 2018; Alanin, 2020]。したがって、これらの患者に対して、NP の大きさ及び鼻閉を改善し、全身性ステロイド薬の使用及び手術の必要性を低減し、副鼻腔症状及び HRQoL を改善することができる治療選択肢が求められている。

近年、サイトカインシグナル伝達の阻害が好酸球介在性疾患の新たな治療標的となっている[Fokkens, 2019; Bachert, 2021a; Peters, 2021]。CRSwNP においては、このアプローチにより、組織中の好酸球増多による炎症を抑制することで、疾患に伴う症状が軽減して HRQoL

が改善し、全身性ステロイド薬への曝露やNP組織の外科的切除の必要性が低減する可能性がある。

本邦においては、成人のCRSwNP患者に対する治療薬として、投与間隔が2～4週間ごとであるヒト型抗ヒトIL-4/13受容体mAbのデュピルマブ（遺伝子組換え）及びヒト化抗IL-5 mAbのメポリズマブ（遺伝子組換え）が「鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（既存治療で効果不十分な患者に限る）」の効能・効果で承認されている。これらの生物学的製剤は、全身性ステロイド薬の使用及び手術の必要性を低減し、疾患に伴う症状の改善をもたらす。しかしながら、規定の投与スケジュールの遵守や長期的な治療継続が困難な場合、これらの薬剤のベネフィットに悪影響を及ぼす可能性があり[Hosoya, 2023; Stack, 2024]、一般的に、投与間隔の短い生物学的製剤はアドヒアランスが不良であることが報告されている[Ledford, 2023; Gelhorn, 2019]。また、投与間隔の短い生物学的製剤は、医療機関の受診頻度や侵襲性を伴う注射の回数が増えることで患者の負担の増大につながり、QOLの低下を引き起こすおそれがある。

弊社にて実施した好酸球性炎症に関連した疾患［喘息（成人及び小児）、CRSwNP並びにEGPA］の患者を対象とした調査では、[redacted]。

また、生物学的製剤（2～8週間間隔投与）による治療を必要とする喘息患者及びCRSwNP患者を対象として、既存の生物学的製剤の投与に関連して医療機関側及び患者側それぞれで投与にかかる時間及び費用、並びに患者の負担を明らかにすることを目的に観察研究（[redacted]）を実施し、[redacted]

[redacted]。

以上より、CRSwNP の治療薬として、生物学的製剤の不十分なアドヒアランスを改善し、侵襲性を伴う注射及び通院にかかる患者の負担を軽減するために、投与間隔が延長した、良好なベネフィット・リスクプロファイルを有する新たな生物学的製剤が求められている。

1.3. デペモキマブの特徴・作用機序

デペモキマブは、IL-5 が好酸球の細胞表面に発現している IL-5R 複合体と結合するのを阻害することにより、IL-5 のシグナル伝達を阻害する。IL-5 は IL-4 及び IL-13 と並び 2 型炎症を惹起する重要なサイトカインであり、IL-5 の生理作用の抑制によって 2 型炎症反応が抑えられることで、喘息患者及び CRSwNP 患者に対して治療ベネフィットをもたらすことが期待される。

更に、デペモキマブは既存の抗 IL-5 療法と比較して IL-5 に対する結合親和性が向上し、半減期が長くなるように設計されている。既存の抗 IL-5 療法と比較して長期間 IL-5 の作用を中和するこの特徴から、他の生物学的製剤と同程度の IL-5 阻害による臨床的ベネフィットや安全性プロファイルに加え、より少ない投与頻度で作用が持続するという更なるベネフィットをもたらすと考えられる。

以上より、デペモキマブは 2 型炎症を特徴とする喘息患者及び CRSwNP 患者に治療ベネフィットをもたらすだけではなく、侵襲性を伴う注射及び通院の頻度が減少することで患者の負担を軽減し、生物学的製剤投与のアドヒアランスを改善することも期待できる新たな治療選択肢となると考える。

1.4. 臨床開発計画

1.4.1. 海外臨床開発計画

2 型炎症を特徴とする慢性気道疾患である喘息及び CRSwNP に対するデペモキマブの効果は、下記に示す臨床開発プログラムに基づき評価した。各適応に係るデペモキマブの開発計画は、IL-5 又は IL-5R を標的とする mAb で集積された知識に基づいている。

喘息及び CRSwNP を対象とした臨床開発プログラムは、9 つの臨床試験（3 つの第 1 相試験及び 6 つの第 3 相試験）で構成される。

- 第 1 相試験
  - 血中好酸球数が 200 /μL 以上の軽症から中等症の喘息成人患者を対象とした FTIH 試験（205722 試験）、健康成人被験者を対象とした 214099 試験、及び中国人健康成人被験者を対象とした 208021 試験の第 1 相試験 3 試験

FTIH 試験のデータを用いた MIDD アプローチによる堅固な用法・用量の設定であること（4.1.1.2.A 及び 4.1.2.B）及び既承認薬で抗 IL-5／IL-5R 療法の安全性が認められていることから、本剤の開発において第 1 相試験から直接第 3 相試験に進むことが妥当であると考えた。

- 喘息患者を対象とした第 3 相試験
  - 2 型炎症を特徴とする好酸球性の成人及び青年期の喘息患者を対象として、デペモキマブ 100 mg を 26 週間間隔で皮下投与した時の有効性及び安全性を評価する、52 週間の第 3 相プラセボ対照試験 2 試験［SWIFT-1（206713）試験及び SWIFT-2（213744）試験］（いずれも完了）
  - SWIFT-1 試験又は SWIFT-2 試験を完了した被験者を対象として、デペモキマブ 100 mg を 26 週間間隔で皮下投与した時の長期安全性の評価を目的とした、52 週間の第 3 相継続投与試験［AGILE（212895）試験］
    なお、本申請には有効性及び安全性の中間解析結果を含める。
  - 2 型炎症を特徴とする好酸球性の成人及び青年期の喘息患者を対象として、デペモキマブ 100 mg を 26 週間間隔で皮下投与した時の有効性及び安全性を、メポリズマブ又はベンラリズマブの継続投与と比較する、52 週間の第 3 相非劣性試験［NIMBLE（206785）試験］（現在進行中）
    なお、本申請には中間解析の安全性データのみが含まれる。

- CRSwNP 患者を対象とした第 3 相試験
  - コントロール不十分な CRSwNP を有する成人患者を対象として、デペモキマブ 100 mg を 26 週間間隔で皮下投与した時の有効性及び安全性を評価する、52 週間の第 3 相プラセボ対照試験 2 試験［ANCHOR-1（217095）試験及び ANCHOR-2（218079）試験］（いずれも完了）

なお、すべての第 3 相試験は PFS を組み込んだ SSD を用いて行われた。
デペモキマブの臨床開発プログラムで実施した全試験の詳細については、m5.2 に示す。

1.4.2. 国内臨床開発計画

本邦におけるデペモキマブの喘息及び鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎の適応に係る開発計画は、海外での開発計画に基づき、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、医薬品医療機器総合機構）との対面助言における助言を踏まえて計画した。

1.4.2.1. 民族的要因の影響

本邦における喘息及び鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎の適応に係るデペモキマブの臨床データパッケージを構築するに当たり、民族的要因について検討した。

喘息においては、疾患の定義や診断基準（1.2.1.A）また治療法（1.2.2.A）は国内外で同様である。CRSwNP においては、疾患概念は国内外で大きく異なるものではないと考えられる（1.2.1.B）。また、治療法は国内外で大きな差はない（1.2.2.B）。なお、INCS は、欧米ではガイドラインにて初期治療として使用が推奨されており、本邦では CRSwNP の適応を取得していないものの、実臨床で使用されている（1.2.2.B）。以上より、国内外の診断及び治療の観点において、両疾患共に外因性の民族的要因として考慮すべき大きな差はないと考えられる。

デペモキマブは IgG 抗体であり、遺伝子多型の存在する CYP が IgG 抗体の代謝に与える影響は一般に限定的であると考えられていることから、デペモキマブの PK に民族差が存在する可能性は低いと考えられる。また、デペモキマブはメポリズマブと同じ IL-5 のエピトープ配列を標的とし、メポリズマブの臨床試験結果において血中好酸球数の推移は外国人と日本人の間において民族差が確認されていないことから、PD 的観点においてもデペモキマブの投与時に外国人と日本人の間に民族差が存在する可能性は低いと考えられる。

以上の検討より、デペモキマブは外因性及び内因性の民族的要因による影響を受けにくい薬剤であると考えられ、日本人喘息患者が参加した国際共同第 3 相試験（SWIFT-2 試験）及び日本人 CRSwNP 患者が参加した国際共同第 3 相試験（ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験）を主体とした臨床データパッケージは構築可能であると考えた。

1.4.2.2. 国内臨床データパッケージ

国内臨床データパッケージは医薬品医療機器総合機構との対面助言における助言を踏まえ（1.5.2）、

表 2 及び表 3 に示す臨床データパッケージを構築した。

1.4.2.2.A　　国内臨床データパッケージ（喘息）

第 3 相試験のうち SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験は有効性及び安全性に関する根拠試験である Pivotal 試験の位置づけであり、また NIMBLE 試験（既存の同種同効薬からの切り替え試験）及び AGILE 試験（SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験からの長期継続投与試験）は Pivotal 試験の結果を補強する試験の位置づけであることから、これら 4 試験を評価資料として含めた。

なお、NIMBLE 試験及び AGILE 試験は、承認申請時点において試験が完了していないため、中間解析を実施しそのデータを（中間報告書）を評価資料として提出する。また、AGILE 試験の最終解析時点の CSR は m5.3.5.2 に含めた。

表 2　国内臨床データパッケージ（喘息）

区分	開発相	試験番号／解析データ	目的	対象患者	実施国
評価	1	205722 試験 （FTIH 試験）	安全性、忍容性、免疫原性，薬物動態及び薬力学の評価	軽症～中等症の喘息患者	海外
参考	1	214099 試験 （PK 比較試験）	安全性、忍容性、免疫原性及び薬物動態の評価	健康被験者	海外
参考	1	208021 試験 （中国 PK 試験）	安全性、忍容性、免疫原性及び薬物動態の評価	健康被験者	海外
参考	—	母集団解析 （用量設定）	用量設定（Dose-Time Exposure-Response 解析）	—	—
参考	—	母集団解析（薬力学）	薬力学の評価	—	—
参考	—	母集団解析（薬物動態及び薬力学）	薬物動態及び薬力学の評価	—	—
参考	—	免疫原性に関する統合解析	免疫原性に関する統合解析	—	—
評価	3	SWIFT-1 試験 （206713 試験）	プラセボと比較した時の本剤の有効性、安全性の検証、薬物動態及び薬力学の評価	喘息患者	海外
評価	3	SWIFT-2 試験 （213744 試験）	同上	喘息患者	国際共同
評価	3	NIMBLE 試験 （206785 試験）	既存の同種同効薬と比較した時の有効性、安全性の検証及び薬力学の評価	喘息患者	国際共同
評価	3	AGILE 試験 （212895 試験）	SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験からの長期継続投与時の安全性、有効性の検証	喘息患者	国際共同
参考	—	併合解析（安全性）	安全性に関する併合解析	—	—
参考	—	併合解析（有効性）	有効性に関する併合解析	—	—

1.4.2.2.B　国内臨床データパッケージ（CRSwNP）

国際共同第 3 相試験である ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験は、本臨床データパッケージにおいて有効性及び安全性に関する根拠試験である Pivotal 試験の位置づけであることから、評価資料として含めた。

なお、喘息と共通する第 1 相試験、母集団解析及び免疫原性に関する統合解析については、

表 2 を参照すること。

表 3　国内臨床データパッケージ（CRSwNP）

区分	開発相	試験番号／解析データ	目的	対象患者	実施国
評価	3	ANCHOR-1 試験 （217095 試験）	プラセボと比較した時の本剤の有効性、安全性の検証、薬物動態及び薬力学の評価	CRSwNP 患者	国際共同
評価	3	ANCHOR-2 試験 （218079 試験）	同上	CRSwNP 患者	国際共同
評価	—	治験実施計画書に事前に規定した ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験の統合解析	有効性（副次評価項目）に関する統合解析	—	—
参考	—	併合解析（安全性）	安全性に関する併合解析	—	—
参考	—	併合解析（有効性）	有効性に関する併合解析	—	—

1.5.　規制当局のガイダンス及び対面助言等の経緯

デペモキマブは現時点で、いずれの国でも、またいずれの適応症に対しても承認されていない。

1.5.1.　規制当局のガイドライン

喘息及び CRSwNP を対象としたデペモキマブの臨床開発プログラムは、現行の規制当局[EMA, 2015; EMA, 2022; FDA, 2023]及びその他の関連する公表ガイダンス[Tokunaga, 2015; Fokkens, 2019; Fokkens, 2020; GINA, 2020; JGL, 2018; JPGL, 2017; JPGL, 2020]に準拠している。

1.5.2.　規制当局による助言の概略

GSK 社は、各国の規制当局［米国（FDA）、欧州（EMA）、日本（医薬品医療機器総合機構）、中国（CDE、喘息のみ）］に喘息及び CRSwNP を対象とした第 3 相試験及び申請資料に関する助言を求めた。

1.5.2.1.A喘息

1.5.2.1.1.A　海外規制当局からの助言

FDA 及び EMA との一連の相談の結果、[redacted]。

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

更に、FDA は、[redacted]。

EMA は、[redacted]。

CDE は [redacted]。

1.5.2.1.2.A 国内規制当局からの助言

デペモキマブの喘息の適応に係る本邦での開発計画において、開発戦略及び臨床データパッケージについて助言を得るために実施した治験相談［医薬品[redacted]相談（オーファン以外）（[redacted], 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに実施）］で得た助言の要約を以下に記載した。対面助言の議事録は 1.13.2.1 に添付した。

- [redacted]と考えるが、[redacted]に留意すること。
- [redacted]はあると考える。また、[redacted]と考える。
- [redacted]である。

1.5.2.1.B CRSwNP

1.5.2.1.1.B 海外規制当局からの助言

FDA 及び EMA との一連の相談の結果、[redacted]。

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

[redacted]

EMA は[redacted]。

CRSwNP に関して、CDE との相談は行われなかった。

1.5.2.1.2.B　国内規制当局からの助言

デペモキマブの鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎の適応に係る本邦での開発計画において、開発戦略及び臨床データパッケージについて助言を得るために実施した治験相談［医薬品[redacted]相談（オーファン以外）（[redacted], 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日実施）］で得た助言の要約を以下に記載した。対面助言の議事録は 1.13.2.2 に添付した。

- [redacted]と考えるが、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]に留意すること。
- [redacted]はあると考える。また、[redacted]と考える。

1.6.　医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

すべての試験は GCP に適合する標準手順書に従い実施され、治験実施医療機関の治験審査委員会による承認のもとに行われた。インフォームド・コンセントが各被験者から得られ、また試験実施時のヘルシンキ宣言に従い試験は実施された。

デペモキマブの臨床試験に参加した一部の治験実施医療機関でデータの完全性及び GCP 違反に関する懸念が認められたため、これらの治験実施医療機関のデータは計画していたすべての解析から除外した。影響を受けた試験（主解析から除外された被験者数）は、SWIFT-1 試験（11 例）、SWIFT-2 試験（12 例）、ANCHOR-1 試験（4 例）、ANCHOR-2 試験（7 例）、AGILE 試験（11 例）及び NIMBLE 試験（11 例）であった。これらの被験者のデータは、本申請資料及び添付文書（案）から除外した。これらの被験者のデータを含む補足的な解析を実施した結果、主解析から得られた結論と一貫していた。データの完全性の問題及び GCP 違反、主解析から除外された治験実施医療機関及び被験者、並びに補足的解析の詳細については、各試験の CSR に記載した（m5.3.5.1、m5.3.5.2）。

SWIFT-2 試験の実施医療機関にも問題が認められ、デペモキマブに無作為割付けされた 7 例において、Visit 8 を除き、検出可能なデペモキマブ濃度が確認されなかった。この事実は

データの盲検解除後に判明したため、GSK は主解析にこれらすべての被験者を含めることを決定した。この施設は AGILE 試験及び NIMBLE 試験（AGILE 試験に登録された計 640 例中 8 例、NIMBLE 試験に登録された計 1090 例中 1 例）にも参加しているが、AGILE 試験及び NIMBLE 試験の中間解析においてもこの実施医療機関のデータを含めることとした。詳細については、各試験の CSR に記載した（m5.3.5.1、m5.3.5.2）。

2. 生物薬剤学に関する概括評価

生物薬剤学的プログラムの概要を以下に示す。

なお、製剤開発、分析法、生物薬剤学試験を含むデペモキマブの生物薬剤学的プログラムの詳細は、2.7.1「生物薬剤学試験及び関連する分析法」に示す。

- 喘息患者を対象とした第 1 相試験（205722 試験）は、デペモキマブ [redacted]（[redacted]）を使用して実施した（m5.3.4.2, FTIH CSR）。必要量を希釈して調製し、皮下投与した。第 3 相試験では、デペモキマブ 100 mg/mL PFS を組み込んだ皮下投与用の SSD を使用して実施した。更に、デペモキマブ 100 mg/mL PFS を組み込んだ皮下投与用の AI が開発された。SSD 及び AI はいずれも市販予定製剤である。
- デペモキマブの臨床開発期間中、原薬及び製剤の製造工程の一部が変更された。異なる工程で製造した原薬の同等性／同質性は、生化学的／生物物理学的特性解析試験、出荷試験、安定性試験、及び強制分解試験を含む様々な試験により示された。詳細は 2.7.1、m3.2.S 及び m3.2.P に示す。
- 相対的バイオアベイラビリティ試験（214099 試験）で、PK、安全性、免疫原性において、SSD 及び AI の同等性が示された（m5.3.1.2, PK Comparability CSR）。また、デペモキマブの PK パラメータは、投与群に関わらず 3 つの投与部位（上腕部、腹部、又は大腿部）で同程度であり、顕著な差は認められなかった。
- PK 及び免疫原性の評価には、十分な性能を有し、関連する基準に従ってバリデートされた分析法を用いた。

申請する適応症において、デペモキマブの有効性又は安全性に影響を及ぼす可能性のある既知の生物薬剤学的な懸念はない。

3. 臨床薬理に関する概括評価

臨床薬理に関する概要を以下に示す。

なお、健康被験者、喘息又はCRSwNP患者を対象としたPK及びPD試験の詳細は、2.7.2「臨床薬理試験」に示す。

- PKは線形、用量比例的、及び時間非依存的であり、可溶性サイトカインを標的とするIgG1 mAbとして予想通りであった。
- デペモキマブの喘息及びCRSwNP患者でのt1/2は約48日であり、26週間間隔の反復投与後も蓄積しなかった。
- 喘息及びCRSwNPを対象とした各々の第3相試験では、血中好酸球数の速やかで持続的な減少が認められ、投与期間及び投与間隔を通じて炎症反応が持続的に抑制されることが示された。
- 母集団PK及び母集団PK/PD解析の結果、特定された共変量は臨床的に重要ではなかった。そのため、内因性及び外因性要因に基づく用量調整は必要なく、特別な集団においても用量調整は必要ないと考えられる。
- 日本人と外国人の喘息患者又はCRSwNP患者間で、臨床的に意味のあるPK及びPDの差は認められなかった。
- 喘息の成人被験者と青年期被験者でPK及びPDは一貫していた。

3.1. 薬物動態

皮下投与後（用量範囲：10～300 mg）のデペモキマブのPKは線形であり、用量比例性を示し、時間非依存的であった。皮下投与後のデペモキマブの吸収は緩徐であり、Tmaxは約8～14日であった。デペモキマブのVz/Fは約7 Lであり、分子量（約150 kDa）の大きさにより細胞膜の透過が制限され、分布が主に血液及び間質液に限定されるmAbの一般的な生体内分布と一致する。デペモキマブは標的介在性の消失を示さない。デペモキマブは見かけのクリアランスが約0.1 L/dayで消失し、t1/2は約48日である。デペモキマブは26週間間隔の反復投与により蓄積しない（2.7.2.3.1.1）。

デペモキマブの母集団PKは、一次吸収過程及び一次消失過程を伴う1-コンパートメントモデルにより良好に記述された。喘息及びCRSwNPを対象とした各々の第3相試験では、PKパラメータの推定値は疾患、人種、及び年齢区分（青年期を含む）間で一貫していた。体重はCL及びVのいずれにも統計学的に有意な影響を及ぼすことが明らかとなり、他のmAb製剤で認められるアロメトリーと一致していた。しかし、体重が曝露量に及ぼす影響の程度は、臨床的に意義があるとはみなされなかった。性別、人種、ADAの有無、投与部位（上腕部、腹部、又は大腿部）、及び注射製剤（SSD又はAI）等の他の要因は、PKに臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。したがって、内因性及び外因性要因に基づく用量調整は必要なく、特別な集団においても用量調整は必要ないと考えられる（2.7.2.3.1.3）。

デペモキマブはmAbであり、分子量の大きさのために糸球体濾過による排泄が妨げられる。したがって、腎機能の変化はデペモキマブの排泄に影響を及ぼさないと予想される。同様に、肝組織に限定されず広く分布するタンパク質分解酵素によりデペモキマブは分解され

るため、肝機能は消失に影響を及ぼさない。このことは、母集団 PK 解析により裏付けられており、デペモキマブの CL は腎機能及び肝機能の一般的な指標から臨床的に意味のある影響を受けないことを示唆した。そのため、腎障害や肝障害による用量調整は必要ないと考えられる（2.7.2.3.1.1.3）。

デペモキマブは、偏在するタンパク質分解酵素によって分解されるため、薬物相互作用の可能性は低いと考えられる。また、デペモキマブはサイトカインの IL-5 と選択的に結合し中和するが、IL-5 受容体が肝細胞に発現しているという報告はない。したがって、IL-5 の中和により CYP やトランスポーターの遺伝子発現は変化しないと予想される。薬物相互作用試験は実施していない（2.7.2.3.1.2）。

3.2. 薬力学

IL-5 の中和は、好酸球性の喘息及び CRSwNP 等の 2 型炎症の症状に対する治療効果に関連した、好酸球の産生及び生存の抑制を引き起こす。他の抗 IL-5／IL-5R 療法と同様に、デペモキマブは血中好酸球数を一貫して持続的に減少させ、減少の程度と持続時間は用量及び濃度依存的である（2.7.2.3.2.1）。

喘息及び CRSwNP を対象とした各々の第 3 相試験では、血中好酸球数の速やかで持続的な減少が認められ、投与期間及び投与間隔を通じて炎症反応が持続的に抑制されることが示された。血中好酸球数減少の程度（プラセボ群と比較した血中好酸球数のベースラインからの減少率は約 80%）は喘息及び CRSwNP で一致しており、他の抗 IL-5 生物学的製剤で認められた減少とも一致したことから、各々の第 3 相試験で用いた推奨用法及び用量は適切であることが示唆された［2.7.3.3.2.5（喘息）及び 2.7.3.3.2.10（CRSwNP）］。

間接反応モデルを用いた母集団 PK/PD 解析により、EC50 は 0.19 μg/mL と推定された。喘息及び CRSwNP を対象とした各々の第 3 相試験では、血漿中濃度-血中好酸球数の関係において最大反応が Ctrough で一貫して得られた。Week 52 の Ctrough はすべての被験者で EC50 を上回り、大部分の被験者（90%）で EC90 を上回った。これにより、喘息及び CRSwNP に対するデペモキマブの推奨用量（100 mg を 26 週間間隔で皮下投与）の論理的根拠（投与間隔の期間を通じて達成可能な最大薬理効果の 90%以上をもたらす用量を選択）が更に裏付けられた。重要なこととして、年齢、性別、人種、体重の因子に関係なく、投与間隔終了時の PD 反応が維持された。また、喘息を対象とした第 3 相試験では、青年期被験者の PD 反応は成人被験者と一貫していた。このことは、被験者集団全体を通して用法・用量が適切であることを示している（2.7.2.3.3.1）。

4.A有効性の概括評価（喘息）

4.1.A 試験デザインの概要

4.1.1.A 2 つの SWIFT 試験

SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験は、好酸球性の喘息を有する成人及び青年期患者を対象に、デペモキマブ 100 mg を 26 週間間隔で皮下投与した時の有効性及び安全性を評価することを目的として実施した、第 3 相、52 週間、同一デザイン、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であった[Jackson, 2024]。被験者は、標準治療に上乗せしてデペモキマブ 100 mg（デペモキマブ群）又はプラセボ（プラセボ群）のいずれかを 2 回（26 週間間隔）投与する群に、2：1 の比で無作為に割り付けられた。無作為化時にはベースラインの ICS 用量（中用量又は高用量）によって層別化され、被験者の約 50%まで中用量 ICS の患者を無作為化することを目標とした。被験者は、試験期間を通じて既存の安定した維持療法を継続することとした。2 つの SWIFT 試験は世界規模で実施され、欧州、アジア、オーストラリア、ロシア及び北米の 16 ヵ国から多様な被験者集団を組み入れた。

4.1.1.1.A 試験対象集団の選択

2 つの SWIFT 試験における主な適格基準には、年齢が 12 歳以上であること、医師による喘息の診断から 2 年以上経過していること、中用量～高用量の ICS を使用しているにもかかわらず、スクリーニング前 12 ヵ月間に全身性ステロイド薬による治療を必要とする喘息増悪が 2 回以上確認されていること、血中好酸球数が増加していること（スクリーニング前の 12 ヵ月間に 300/μL 以上、又はスクリーニング時に 150/μL 以上）等が含まれた。更に、スクリーニング前の 12 ヵ月間に中用量～高用量の ICS を定期的に投与されており（全身性ステロイド薬の維持療法の有無は問わない）、ICS の他に 1 剤以上の長期管理薬を 3 ヵ月以上投与されている患者を対象とした。また、被験者は肺機能が低下していることを条件とした。被験者は ACQ-5 スコアに関係なく無作為に割り付けられた。既存の維持療法の一環として生物学的製剤の投与を受けている患者又は過去 12 ヵ月以内に抗 IL-5／IL-5R 療法を受けていた患者は除外した。詳細は各 SWIFT 試験の CSR（m5.3.5.1, SWIFT-1 CSR、m5.3.5.1, SWIFT-2 CSR）の選択・除外基準に記載する。

4.1.1.2.A 用法・用量の設定

血中好酸球数が 200/μL 以上の軽症から中等症の喘息患者を対象とした単回投与 FTIH 試験のデータに基づく MIDD アプローチから、メポリズマブの第 3 相試験における薬力学的反応（血中好酸球の減少）[Ortega, 2014]に一致するデペモキマブの用法・用量は 100 mg の 26 週間間隔での皮下投与であると推定された（2.7.2.3.4）。デペモキマブはメポリズマブと同じ IL-5 エピトープを標的としているため、同じ IL-5 の中和を介してメポリズマブと同様に血中好酸球数を減少させることで、選択された被験者集団において同様の臨床的有効性及び安全性プロファイルが得られると予想された。したがって、2 つの SWIFT 試験で選択されたデペモキマブ 100 mg の 26 週間間隔での皮下投与は良好なベネフィット・リスクをもた

らすと予想された。この用法・用量は患者集団全体に対して適切であり、用量調節は不要と考えられた。

4.1.1.3.A　有効性評価項目及び統計解析

2 つの SWIFT 試験における主要評価項目は、52 週間における臨床的に重要な喘息増悪（全身性ステロイド薬の使用、入院及び／又は救急外来の受診のいずれかを必要とする喘息増悪と定義）の年間発現率（以下、「年間喘息増悪発現率」）とした。全身性ステロイド薬の使用を必要とする喘息増悪の基準は、いずれの被験者もステロイド薬（prednisone 等）の 3 日間以上の静注又は経口ステロイド薬の投与、あるいはステロイド薬の単回筋肉内投与とし、維持療法として全身性ステロイド薬を投与中の場合は現行の維持用量の 2 倍以上の用量を 3 日間以上投与とした。

喘息増悪は患者にとって最大のリスクであることから、年間喘息増悪発現率を低下させることは患者において臨床的に最も重要なアウトカムであり、喘息治療薬の開発に関するガイドライン[EMA, 2015]において主要評価項目として推奨されている。

多重性を考慮するために、各 SWIFT 試験内で階層的な検定手順を適用した。最初に主要評価項目を検定し、この比較が両側 5%の水準で有意であれば、検定手順に従って各試験内で検定を継続した。

検定した主要評価項目及び副次評価項目の階層は以下のとおりであった。

- 52 週間における年間喘息増悪発現率
- Week 52 時点における SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量
- Week 52 時点における ACQ-5 スコアのベースラインからの変化量
- Week 52 時点における気管支拡張薬投与前の FEV1 のベースラインからの変化量
- Week 52 時点における ANSD のベースラインからの変化量
- Week 52 時点における ADSD のベースラインからの変化量
- 52 週間における入院及び／又は救急外来の受診を必要とする喘息増悪の年間発現率

有効性評価項目は、無作為化され、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者（1.6 に記載した GCP 違反が懸念された治験実施医療機関の被験者を除く）からなる FAS を対象に解析した。被験者は無作為化された投与群に従って解析された。

2 つの SWIFT 試験では、上記の主要評価項目及び副次評価項目に加え、他の各評価時点でのデペモキマブの評価、レスポンダー解析及びデペモキマブの薬力学的作用を含む、その他の有効性評価項目も評価した［2.7.3.1.2.1.3（喘息）］。その他の有効性評価項目の解析は有効性副次評価項目の下に位置づけ、多重性の調整は行わなかった。ISE PDAP 又はサブグループ解析において事前に指定された併合解析では、多重性の調整は行わなかった。

使用した統計モデル、被験者数の設定、中間解析、欠測データの取扱い、及び併合解析に関する詳細については、m5.3.5.1, SWIFT-1 CSR、SWIFT-1 SAP、m5.3.5.1, SWIFT-2 CSR、SWIFT-2 SAP、及び m5.3.5.3, ISE Asthma PDAP、ISS PDAP に記載する。

4.1.2.A AGILE 試験

非盲検試験である AGILE 試験は、SWIFT-1 又は SWIFT-2 試験を完了した被験者を対象とし、先行試験でプラセボ投与を受けていた被験者はデペモキマブ 100 mg の皮下投与を開始し、デペモキマブ 100 mg の皮下投与を受けていた被験者は投与を継続した。AGILE 試験完了時には、先行した SWIFT 試験でデペモキマブ投与を受けた被験者は先行試験と合わせて計 104 週間（2 年間）の期間中にデペモキマブの投与を最大 4 回（SWIFT 試験でプラセボ投与を受けた被験者は最大 2 回）受けたこととなる。本試験の主要目的はデペモキマブ 100 mg の皮下投与の長期安全性を評価することであり、有効性評価は副次目的であった。本試験は本申請時点で進行中であったため、中間解析を実施し（データカットオフ：2024 年 6 月 14 日）、データカットオフ時点での被験者の長期安全性及び有効性データを提示した。最終解析時点の CSR は m5.3.5.2, AGILE Final CSR に含めた。

4.1.3.A NIMBLE 試験

本試験は、好酸球性の喘息を有する成人及び青年期患者を対象として、既存の抗 IL-5／IL-5R 療法（メポリズマブ 100 mg の 4 週間間隔での皮下投与又はベンラリズマブ 30 mg の 8 週間間隔での皮下投与）を継続した被験者と比較し、デペモキマブ 100 mg の 26 週間間隔での皮下投与に切り替えた被験者における喘息増悪の発現率及び喘息コントロールのその他の指標並びに安全性を評価する、12 ヵ月間の多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、非劣性検証試験であった。

NIMBLE 試験は有効性及び安全性を評価する試験であるが、本申請資料には中間解析（データカットオフ：2024 年 7 月 15 日）で得られた安全性データのみを記載する。中間解析には、データカットオフ時点において試験を完了又は中止した被験者のみを含めた。有効性データに関しては、試験全体の解析終了時に報告書を作成する。中間解析後に試験の完全性を維持するために GSK が講じた措置を概説した盲検化手順書が作成されている（m5.3.5.1, NIMBLE Interim CSR Section 3.4.2.3）。

4.2.A 有効性の結果の概要

4.2.1.A 試験対象集団

4.2.1.1.A 2 つの SWIFT 試験

SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験を通して、計 792 例が無作為化された［2.7.3.3.1.1.1（喘息）］。23 例（SWIFT-1 試験：11 例、SWIFT-2 試験：12 例）の被験者が GCP 違反及びその疑い／データの完全性の問題のために FAS から除外され（1.6）、更に 7 例（SWIFT-1 試験：2 例、SWIFT-2 試験：5 例）の被験者は無作為化されたが治験薬を投与されなかった。残りの 762 例が FAS に含まれた。被験者の多く（93%）［デペモキマブ群 470 例（94%）、プラセボ群 239 例（92%）］が予定された 2 回の治験薬投与を受け、52 週間の試験を完了した［2.7.3（喘息）の表 5］。

被験者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、各 SWIFT 試験でおおむね同様であり、結果及びその解釈に影響を及ぼすと考えられる投与群間の不均衡は認められなかった。

被験者の半数以上（61%）が女性であり、ベースラインの平均年齢は 53.3 歳であった［2.7.3（喘息）の表 6］。高齢の被験者の割合は高く、被験者の 25%が 65 歳以上であり、4%が 75 歳以上であった［2.7.3.3.1.1.2（喘息）］。青年期の被験者数は少なかったが（4%）、好酸球性の重症喘息を有する青年期患者を対象とした正式な臨床試験の実施においては対象患者の特定及び組入れに大きな課題があることを考慮すると予想外の結果ではない。これは、青年期患者に対する承認を取得しているメポリズマブの、重症喘息患者を対象とした第 3 相臨床プログラムにおける青年期被験者の組入れ経験によって裏付けられている。この第 3 相臨床プログラムでは MEA112997 試験[Pavord, 2012]、MEA115588 試験[Ortega, 2014]、MEA115575 試験[Bel, 2014]及び 200862 試験[Chupp, 2017]に計 37 例の青年期被験者が組み入れられ、これは無作為化された被験者の約 4%であった。重症喘息を対象とした臨床試験を実施する際の青年期被験者へのアクセスの難しさは、reslizumab[Reslizumab, 2016]及びベンラリズマブ[Bleecker, 2016; FitzGerald, 2016]で報告された被験者の組入れデータにも反映されており、第 3 相臨床プログラムではそれぞれ 39 例及び 108 例の青年期被験者が組み入れられ、被験者集団全体の約 4%であった。この割合は、2 つの SWIFT 試験で組み入れられた青年期被験者の割合と同程度であった。

被験者は白人（77%）が多く、次いでアジア人（17%）で、黒色人種／アフリカ系アメリカ人は 5%であり、多様な人種の集団が組み入れられていた［2.7.3（喘息）の表 6］。米国の被験者 187 例のうち、73%が女性であり、平均年齢は 52.5 歳であった。被験者は白人が多く（78%）、黒色人種／アフリカ系アメリカ人は 19%であった（m5.3.5.3, ISE Asthma Table 1.6）。この人口統計学的プロファイルは、米国の重症喘息を有する一般的な集団と一致している[Lugogo, 2022; George, 2023]。

これらの試験には、好酸球性フェノタイプで特徴づけられた（治療ガイドラインでは血中好酸球数が 150/μL 以上、FeNO が 20ppb 以上、及び／又は喀痰中好酸球数が 2%以上、及び／又は臨床的にアレルゲン誘発性の喘息と定義[GINA, 2024]）2 型炎症を有する成人及び青年期の患者集団を代表する被験者を組み入れた。血中好酸球数は被験者の 90%でスクリーニング時に 150/μL 以上であり、53%はスクリーニング前の 12 ヵ月間に 300/μL 以上であった。全体集団におけるベースラインの血中好酸球数の幾何平均値は 318/μL であった。被験者の 15%に、2 型炎症を伴う喘息と関連する合併症[Maspero, 2022]である NP の現病歴又は既往があった。2 型炎症を裏付けるその他のベースライン特性として、ベースラインの IgE 濃度の平均値は 161.88 U/mL であった［2.7.3.3.1.1.3（喘息）］。

すべての被験者が過去 12 ヵ月間に全身性ステロイド薬を必要とする喘息増悪を 2 回以上経験しており、喘息増悪の平均発現回数は 2.4 回であり、多くの被験者（80%）が 2 回の発現、20%の被験者は 3 回以上の発現であった。過去 12 ヵ月間に入院を必要とする喘息増悪を 1 回以上発現した被験者は 7.9%であった。被験者は 1 剤以上の長期管理薬に加え、中用量 ICS（44%）又は高用量 ICS（56%）を使用しており、5%が維持療法として全身性ステロ

イド薬を使用していたにもかかわらず、ベースラインにおける気管支拡張薬投与前の FEV1 の予測値に対する割合の平均値（SD）は 61.88%（15.565%）であった［2.7.3.3.1.1.3（喘息）］。本試験と類似の集団を対象とした他の多くの臨床試験（reslizumab[Castro, 2015]、ベンラリズマブ[Bleecker, 2016; FitzGerald, 2016]、デュピルマブ[Castro, 2018]、テゼペルマブ[Menzies-Gow, 2021]）とは異なり、本試験ではスクリーニング期間中に特定の喘息症状の PRO／日誌スコアに基づくコントロール不良の喘息（ACQ-5 スコアが 1.5 以上）を有する必要はなかった。ベースラインの ACQ-5 スコアの平均値は 2.22 であり、被験者の 75%はベースラインの ACQ-5 スコアが 1.5 以上であった（m5.3.5.3, ISS Table 1.15）。

2 つの SWIFT 試験の被験者のベースラインの疾患特性には、過去に実施された臨床試験と比較していくつかの違いが認められた（図 1）。注目すべき点として、2 つの SWIFT 試験ではメポリズマブの臨床試験と同様の選択・除外基準が使用されていたにもかかわらず、SWIFT 試験の被験者集団における過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数（SWIFT-1 試験：2.2 回、SWIFT-2 試験：2.7 回）（m5.3.5.3, ISE Asthma Table 1.102）は、メポリズマブの臨床試験（DREAM 試験：3.5 回[Pavord, 2012]、MENSA 試験：3.6 回[Ortega, 2014]）及びベンラリズマブの第 3 相 pivotal 試験で報告された喘息増悪回数と比較して少ない傾向であった（CALIMA 試験：2.7 回[FitzGerald, 2016]、SIROCCO 試験：2.9 回[Bleecker, 2016]）。SWIFT 試験の過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数は、適格性基準として過去 12 ヵ月間の喘息増悪回数を 1 回以上と定義したデュピルマブの第 3 相試験（QUEST 試験[Castro, 2018]及び VENTURE 試験[Rabe, 2018]）と同程度であった。また、過去 12 ヵ月間に入院を必要とした重度の喘息増悪を発現した被験者の割合は、SWIFT 試験（SWIFT-1 試験：6.3%、SWIFT-2 試験：9.5%）（m5.3.5.1, SWIFT-1 CSR Table 1.14、m5.3.5.1, SWIFT-2 CSR Table 1.14）でメポリズマブの臨床試験（MENSA 試験：18.9%[Ortega, 2014]、MUSCA 試験：24.9%[Chupp, 2017]、DREAM 試験：24.4%[Pavord, 2012]及びベンラリズマブの臨床試験（CALIMA 試験：16.5%[FitzGerald, 2016]、SIROCCO 試験：25.3%[Bleecker, 2016]）と比較して低かった。SWIFT 試験は COVID-19 のパンデミック期間中に開始されたため、それが全体的な喘息増悪発現率に影響を及ぼした可能性がある[Ortega, 2023]。

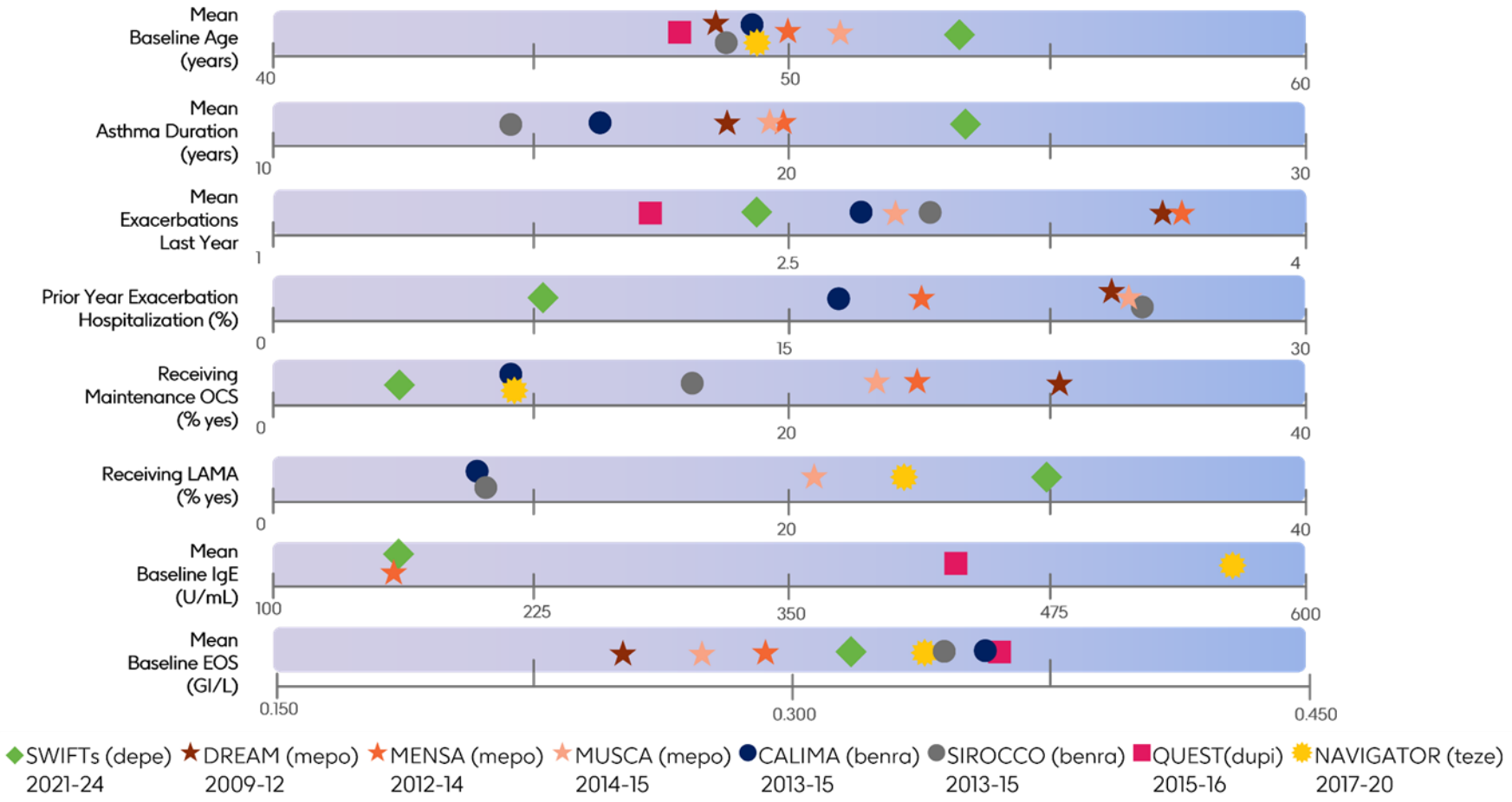
また、喘息の罹病期間は SWIFT 試験（SWIFT-1 試験：21.6 年、SWIFT-2 試験：25.1 年）［2.7.3.2.1 及び 2.7.3.2.2（喘息）］でメポリズマブの第 3 相試験（DREAM 試験：19.0-20.4 年[Pavord, 2012]、MENSA 試験：19.5-20.5 年[Ortega, 2014]）と比べて長かった。また、ベースライン時に全身性ステロイド薬を長期使用している被験者の割合は SWIFT 試験（各 5%）［2.7.3.2.1 及び 2.7.3.2.2（喘息）］で他の生物学的製剤の第 3 相試験［DREAM 試験：29-33%[Pavord, 2012]、MENSA 試験：23-27%[Ortega, 2014]、CALIMA 試験：11.0%[FitzGerald, 2016]、SIROCCO 試験：15.7%[Bleecker, 2016]、NAVIGATOR 試験（テゼペルマブの第 3 相試験）：9.4%[Menzies-Gow, 2021]］と比べて低かった。

したがって、ガイドラインの推奨に従って 2 型炎症に対する生物学的製剤の対象となる患者が組み入れられたにもかかわらず、SWIFT 試験の被験者は過去に実施された他の臨床試験と比べて高齢で喘息の罹病期間が長く、全身性ステロイド薬を長期使用している被験者の割合が低い傾向があった。

4.2.1.2.A AGILE 試験

SWIFT-1 試験又は SWIFT-2 試験を完了した計 640 例の被験者が AGILE 試験に組み入れられた。このうち、中間データカットオフ時点で、81%（511 例）の被験者が AGILE 試験でデペモキマブの投与を 2 回受けていた［2.7.3.3.1.2.1（喘息）］。非盲検継続投与試験で予想されるように、AGILE 試験の被験者の人口統計学的特性及び疾患特性は、先行した SWIFT 試験の被験者と類似していた［2.7.3.3.1.2.2 及び 3.7.3.3.1.2.3（喘息）］。

図 1　ベースラインの疾患特性の分布：2 つの SWIFT 試験と過去に実施された臨床試験との比較



Source: DREAM[Pavord, 2012]; MENSA[Ortega, 2014]; MUSCA[Chupp, 2017]; CALIMA[FitzGerald, 2016]; SIROCCO[Bleecker, 2016]; QUEST[Castro, 2018]; NAVIGATOR[Menzies-Gow, 2021].
Means may include both arithmetic and geometric means, depending on data availability. Abbreviations: benra = benralizumab; depe = depemokimab; dupi = dupilumab; EOS = eosinophils; IgE = immunoglobulin E; LAMA = long-acting muscarinic antagonist; mepo = mepolizumab; OCS = oral corticosteroids; teze = tezepelumab

4.2.2.A　有効性の結果

4.2.2.1.A　　2 つの SWIFT 試験における主要及び副次評価項目の概要

同一デザインの第 3 相試験である SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験では、主要評価項目である 52 週間の年間喘息増悪発現率において、デペモキマブ群でプラセボ群と比べて統計学的に有意な差が認められ、SWIFT-1 試験では 58%低下（率比：0.42、95% CI：0.30, 0.59、p＜0.001）、SWIFT-2 試験では 48%低下した（率比：0.52、95% CI：0.36, 0.73、p＜0.001、図 2）。

いずれの試験でも、階層的検定の最初の副次評価項目である Week 52 時点での SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量において、デペモキマブ群でプラセボ群と比べて大きな改善が認められ、デペモキマブの喘息増悪に対する良好な治療効果が HRQoL の改善と関連していることが示された（4.2.2.3.A）。しかしながら、いずれの試験でもこの評価項目で統計的有意差が認められなかったため、それより下位の階層の検定について統計的推論を行うことができなかった。

多重性の調整が行われていない解析結果については、名目上の有意差（p＜0.05）が用いられている。

全体として、試験結果から本患者集団におけるデペモキマブの有効性が示され、プラセボ群と比較して年間喘息増悪発現率（主要評価項目）が統計学的に有意に改善した。更に SWIFT-1+2 併合解析では SGRQ 総スコア（副次評価項目）がプラセボ群と比較して名目上有意に改善したことから HRQoL の改善が示された。また、デペモキマブは入院及び／又は救急外来の受診を必要とする喘息増悪の年間発現率（副次評価項目）を低下させ、SWIFT-1+2 併合解析ではデペモキマブ群でプラセボ群と比較して名目上有意な低下が示された。喘息コントロール指標（ACQ-5）、肺機能（FEV1）及び喘息症状日誌のデータ（ANSD/ADSD）に関する他の副次評価項目については、両群ともにベースラインからの改善がみられたが、デペモキマブ群とプラセボ群の治療群間差は小さく、変動がみられた。

4.2.2.2.A　　喘息増悪

SWIFT 試験の喘息増悪に関する結果を図 2 及び図 3 に示す。

喘息増悪は患者にとって最大のリスクであることから、年間喘息増悪発現率を低下させることは、患者において臨床的に最も重要なアウトカムである。喘息増悪発現率の低下は、喘息増悪を発現した被験者数と各被験者が発現した喘息増悪回数の両方が考慮されるため、各 SWIFT 試験において主要評価項目として評価した。

2 つの SWIFT 試験では、デペモキマブは臨床的に重要な喘息増悪を 1 回以上発現した被験者の割合［SWIFT-1 試験：デペモキマブ群 vs. プラセボ群でそれぞれ 32% vs. 46%（以下同順）、SWIFT-2 試験：32% vs. 50%］、又は 2 回以上発現した被験者の割合（SWIFT-1 試験：13% vs. 29%、SWIFT-2 試験：12% vs. 30%）をプラセボと比べて減少させ［2.7.3.3.2.1.1（喘息）］、52 週間における年間喘息増悪発現率を統計学的に有意に低下させた（主要評価項目、図 2）。各 SWIFT 試験の tipping point 解析により、主解析から得られた結論は、欠

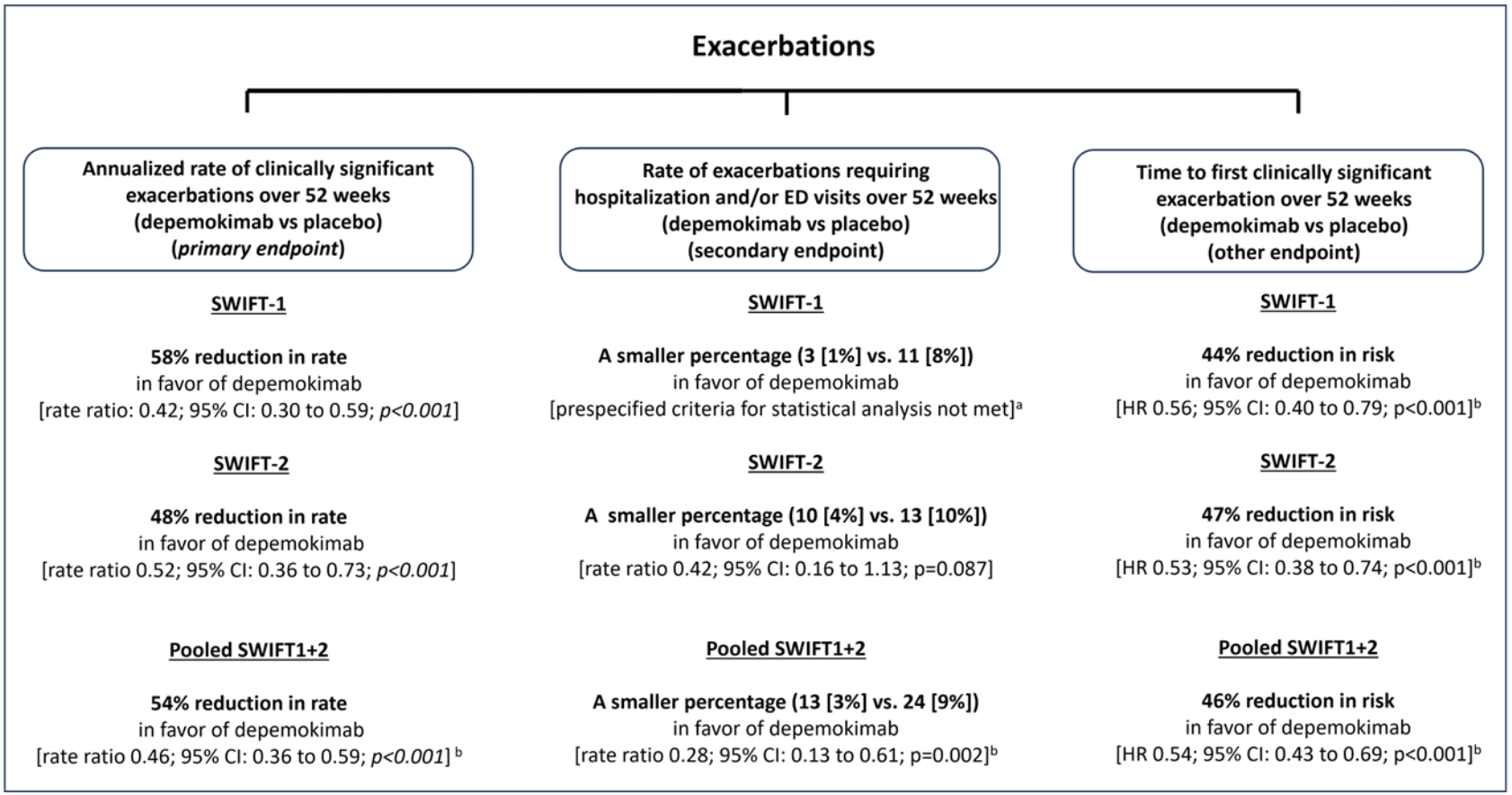
測データがある被験者の転帰に関するもっともらしい仮定に対して頑健であることが示された。デペモキマブの年間喘息増悪発現率の減少効果は、他の生物学的製剤（メポリズマブ：DREAM[Pavord, 2012]、MENSA[Ortega, 2014]、SIROCCO[Bleecker, 2016]、デュピルマブ：QUEST[Castro, 2018]、VENTURE[Rabe, 2018]）と同程度であった。

2 つの SWIFT 試験では、デペモキマブは入院及び／又は救急外来の受診を必要とする喘息増悪（つまり、最も重症の喘息増悪）の年間発現率を低下させた。SWIFT-1+2 併合解析では、Week 52 時点における入院及び／又は救急外来の受診を必要とする喘息増悪の年間発現率はデペモキマブ群でプラセボ群と比べて 72%の名目上有意な低下を示し（副次評価項目、図 2）、52 週間を通したこれらの喘息増悪のリスクはデペモキマブ群でプラセボ群と比べて 76%低下した（ハザード比：0.24、95% CI：0.12, 0.48）［2.7.3.3.2.1.5（喘息）］。

また、デペモキマブはいずれの SWIFT 試験でも、52 週間の治験薬投与期間中に臨床的に重要な喘息増悪が発現するリスクをプラセボと比べて低下させ、SWIFT-1+2 併合解析では全体で 46%のリスク低下（名目上有意）が認められた（その他の評価項目、図 2）。SWIFT-1+2 併合解析の結果は、個々の試験の結果を反映していた［2.7.3.3.2.1.2（喘息）］。

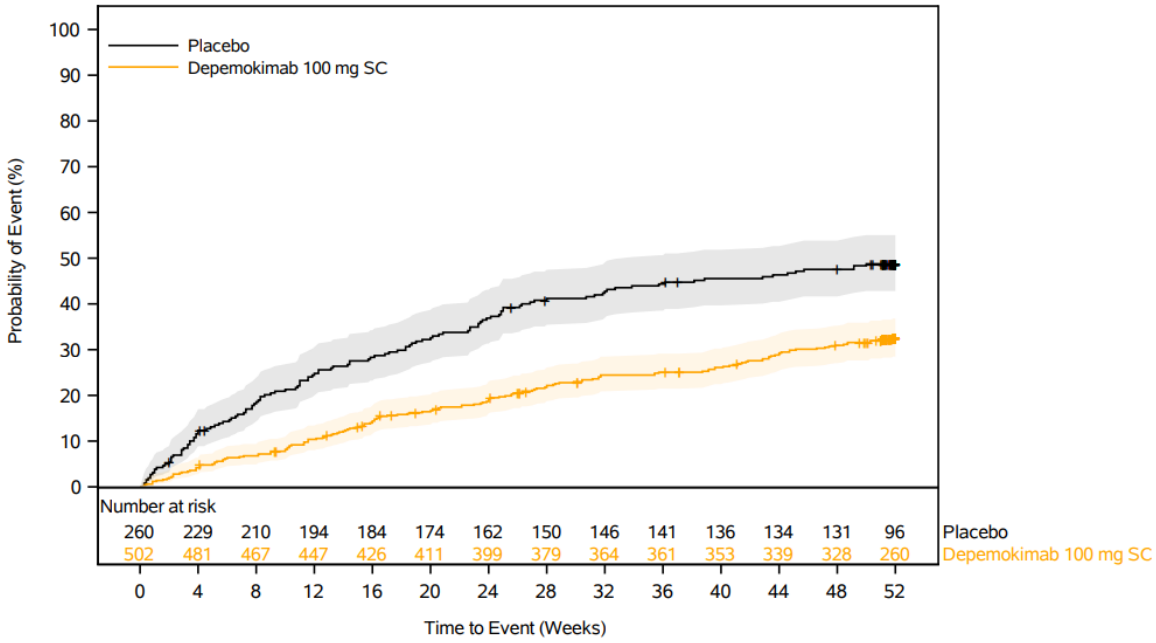
年間喘息増悪発現率を低下させるデペモキマブの効果の発現は迅速かつ持続的であり、52 週間の治験薬投与期間を通して効果の消失は認められなかった（図 3）。デペモキマブの効果の発現及び持続に関しては、4.2.2.8.A に記載する。

図 2　喘息増悪の結果の概要（各 SWIFT 試験及び SWIFT-1+2 併合解析、FAS）



Source: 2.7.3（喘息）表 9, 表 10; m5.3.5.3, ISE Asthma Table 2.20; m5.3.5.1, SWIFT-1 CSR Table 2.1; m5.3.5.1, SWIFT-2 CSR Table 2.1, Table 2.7
Abbreviations: CI = Confidence interval; ED = Emergency Department; HR = Hazard ratio
a. The data did not meet the prespecified condition for analysis (a total of 20 exacerbations requiring hospitalization and/or ED visit).
b. Without multiplicity control.

図 3　臨床的に重要な喘息増悪が初めて認められるまでの期間の Kaplan-Meier 累積発現曲線（SWIFT-1+2 併合解析、FAS）



Source: m5.3.5.3, ISE Asthma Figure 2.1.4.
Abbreviations: SC = Subcutaneous.
Note: Shaded areas represent 95% confidence intervals.
Note: '+' indicates time of censoring for censored participants.

4.2.2.3.A　HRQoL

SGRQ は、喘息を含む慢性的な気流制限を有する成人患者において妥当性が確認された PRO 指標であり、喘息に起因する患者の日常活動、社会活動及び心理的障害への影響を明らかにするものである[Jones, 1991]（m 5.3.5.4, PRO Dossier-Asthma）。

SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験では、喘息増悪に対するデペモキマブの良好な治療効果は HRQoL と関連していることが示唆され、SGRQ 総スコアは Week 52 時点で統計学的に有意な群間差ではなかったものの、プラセボと比較してデペモキマブ群で大きな改善がみられた（副次評価項目、SWIFT-1 試験：群間差-3.36、95% CI：-7.11, 0.39、p=0.080、SWIFT-2 試験：群間差-2.31、95% CI：-5.84, 1.23、p=0.200）。しかしながら SWIFT-1+2 併合解析では、Week 52 時点にデペモキマブ群でプラセボ群と比べて名目上の有意な改善が認められた（群間差-2.88、95% CI：-5.43, -0.32、p=0.028）［2.7.3（喘息）の表 11］。

Week 52 時点におけるレスポンダー（SGRQ 総スコアがベースラインから 4 ポイント以上減少した被験者と定義[Jones, 2002]）の割合（その他の評価項目）は、SWIFT-1 試験ではデペモキマブ群で高く［デペモキマブ群 vs. プラセボ群でそれぞれ 63% vs. 57%（以下同順）、オッズ比：1.18（95% CI：0.75, 1.86）］、SWIFT-2 試験では両群で同程度であった［66% vs. 65%、オッズ比：1.04（95% CI：0.65, 1.65）］。SWIFT-1+2 併合解析の結果は個々の試験結果を反映しており（レスポンダーの割合：65% vs. 61%）、オッズ比は 1.11（95% CI：0.80, 1.53）であった［2.7.3（喘息）の表 12］。

4.2.2.4.A　喘息コントロール、肺機能及び喘息症状日誌のデータ

SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験のいずれでも、デペモキマブ群及びプラセボ群の両群ともに喘息コントロール（ACQ-5）、肺機能（FEV1）、及び喘息症状日誌データ（ANSD／ADSD）（副次評価項目）に改善が認められた。しかしながら、治療群間差は全体的に小さく、かつ変動がみられた［2.7.3.3.2.2.2、2.7.3.3.2.2.3 及び 2.7.3.3.2.3.1（喘息）］。

この患者集団を対象とした他の臨床試験[Bleecker, 2016; FitzGerald, 2016]とは異なり、SWIFT 試験に参加した大部分の被験者の喘息症状は少なくとも部分的にコントロールされていた［被験者の 25%がベースラインの ACQ-5 スコアが 1.5 未満（m 5.3.5.3, ISE Asthma Table 1.2）］。症状のより重い被験者（ベースラインの ACQ-5 が 1.5 以上）及び炎症負荷がより高い被験者（ベースラインの血中好酸球数が 150/μL 以上）に対する事後解析では、SGRQ 総スコア、ACQ-5 スコア及び FEV1 においてデペモキマブ群でプラセボ群と比べて優位な群間差が認められた［SWIFT-1+2 併合解析、4.2.2.5.A］。また、過去に実施された臨床試験と比較して、被験者は高齢で喘息の罹病期間が長い傾向が認められた（4.2.1.1.A）。ISAR の縦断コホート研究では、生物学的製剤の開始後に FEV1 が 100 mL 超増加する可能性は喘息の罹病期間が 10 年増加するごとに低下すること（オッズ比 0.81）が示された[Scelo, 2024]。SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験のベースライン時における喘息の罹病期間はそれぞれ 21.6 年及び 25.1 年であったのに対し［2.7.3.2.1 及び 2.7.3.2.2（喘息）］、ISAR コホートでは中央値が 20 年であった。

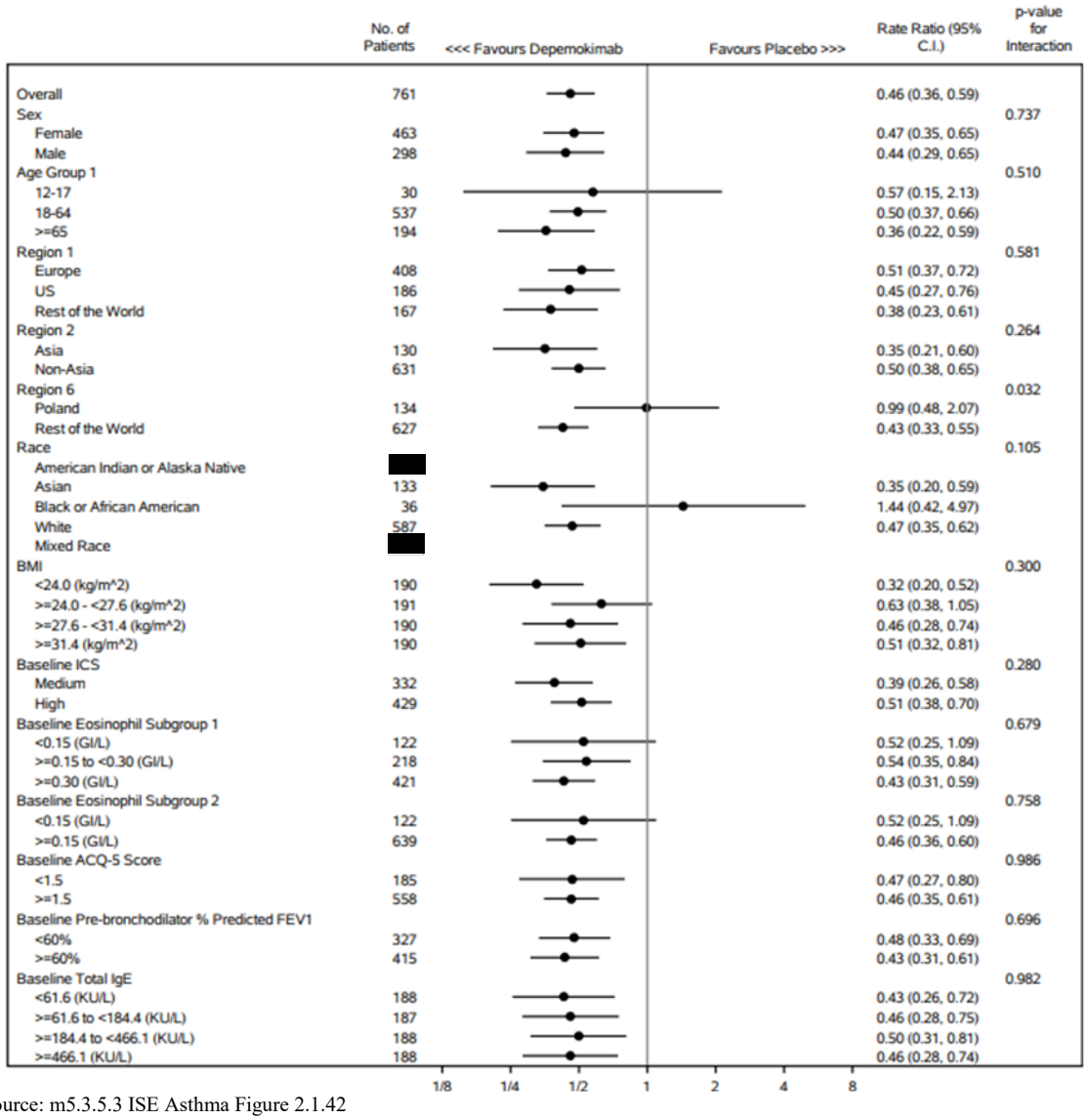
4.2.2.5.A　サブグループ解析

SWIFT-1+2 併合解析におけるデペモキマブの治療効果は、臨床的に重要な被験者のサブグループを通して主要評価項目及び副次評価項目に対して確認された［2.7.3.3.3.1（喘息）］。これらの解析の一部は、SWIFT-1 試験の結果の理解を助けるために実施された事後解析であった。

SWIFT-1 試験では、主要評価項目に統計学的に有意な効果が認められたにもかかわらず、副次評価項目に有意な群間差は認められなかった（4.2.2.2.A 及び 4.2.2.3.A）。事前に規定したサブグループの解析及び事後解析の詳細は、2.7.3（喘息）の表 2 に記載する。サブグループ解析は試験レベルでも実施したが、その結果は SWIFT-1+2 併合解析の結果とおおむね一貫していた（m5.3.5.1, SWIFT-1 CSR Figure 2, Figure 7, Figure 10, Figure 11、m5.3.5.1, SWIFT-2 CSR Figure 2, Figure 7, Figure 10, Figure 11、m5.3.5.3, ISE Asthma Figure 2.1.16～Figure 2.1.19, Figure 2.1.21～Figure 2.1.22, Figure 2.1.24～Figure 2.1.25.）。

年間喘息増悪発現率（主要評価項目）に対するデペモキマブの良好な治療効果は、臨床的に重要なさまざまな患者のサブグループで認められた（図 4）。

図 4　年間喘息増悪発現率のサブグループ解析（SWIFT-1+2 併合解析、FAS）



Source: m5.3.5.3 ISE Asthma Figure 2.1.42
Abbreviations: ACQ = Asthma Control Questionnaire; BMI = body mass index; CI = confidence interval; FEV1 = forced expiratory volume in the first second; ICS = inhaled corticosteroid; IgE = immunoglobulin E; US = United States of America;
Note: Sub-groups for Region 6, BMI, ACQ-5 and FEV1 were added post-hoc. No. of Patients is the number of participants with analyzable data for the 2 treatment groups of interest. Analysis performed using a generalized linear model assuming a negative binomial distribution and covariates of treatment group, baseline ICS dose (medium or high), exacerbation history (2, 3, 4+), geographical region, baseline pre-bronchodilator percent predicted FEV1, study (SWIFT-1 or SWIFT-2), sub-group and sub-group by treatment group. Only sub-group levels with greater than or equal to 20 participants were included in the statistical analysis.

ベースラインの ICS 用量

SWIFT-1+2 併合解析では、ICS 用量（中用量又は高用量：図 4）にかかわらず、年間喘息増悪発現率に対するデペモキマブの良好な治療効果が認められ、今回申請した効能・効果を支持する結果であった。

ベースラインの血中好酸球数カテゴリー

2 つの SWIFT 試験では、血中好酸球数がスクリーニング時に 150/μL 以上、又はスクリーニング前の 12 ヵ月間に 300/μL 以上の被験者を対象とした（4.1.1.1.A）。サブグループ解析では、ベースラインの血中好酸球数カテゴリーにかかわらず、年間喘息増悪発現率はデペモキマブを投与された被験者でプラセボを投与された被験者と比べて大幅に低下したことが示され、サブグループにおける治療効果は全体集団とおおむね一貫していた（図 4）。副次評価項目である SGRQ、ACQ-5 及び FEV1 については、ベースラインの血中好酸球数が 150/μL 以上の被験者で 150/μL 未満の被験者と比べ、デペモキマブに優位な治療効果の差がみられた［2.7.3（喘息）の図 13、図 14 及び図 15］。

ベースラインの ACQ-5

SWIFT-1+2 併合解析の事後解析では、ベースラインの ACQ-5 スコアにかかわらず、年間喘息増悪発現率に対するデペモキマブの良好な治療効果が認められ、サブグループにおける治療効果は全体集団とおおむね一致していた（図 4）。副次評価項目である SGRQ、ACQ-5 及び FEV1 については、ベースラインの ACQ-5 スコアが 1.5 以上被験者において、ACQ-5 スコアが 1.5 未満の被験者に比べて、デペモキマブに優位な治療効果の差がみられた［2.7.3（喘息）の図 13、図 14 及び図 15］。

青年期

SWIFT-1+2 併合解析では、青年期（12～17 歳）の被験者数が少なかったため（30 例）、治療効果の推定値の信頼区間が広かったものの、青年期の被験者における年間喘息増悪発現率はデペモキマブ群でプラセボ群と比べて 43%低下した（率比：0.57、95% CI：0.15, 2.13）（図 4）。青年期の被験者におけるデペモキマブの良好な治療効果は、副次評価項目である ACQ-5 及び FEV1 に関しても認められた［2.7.3（喘息）の図 14 及び図 15］。副次評価項目である SGRQ 総スコアにはプラセボに優位な治療群間差が認められたが［2.7.3（喘息）の図 13］、この評価指標は 18 歳未満の患者での使用については妥当性が確認されていない。

成人の被験者におけるデペモキマブの有効性が青年期の被験者集団に外挿可能であることを示す更なるエビデンスを得るため、Bayesian dynamic borrowing 解析を実施し、青年期の被験者集団内での有効性主要評価項目のデータが成人の被験者集団で認められたデータと一致することが示された［2.7.3.3.3.2（喘息）］。成人患者と青年期患者における喘息の臨床症状が同じであり、その治療方法も同じであることから[GINA, 2024]、成人被験者におけるデペモキマブの有効性を青年期の被験者集団に外挿することが支持される。Bayesian dynamic borrowing アプローチにより、青年期の被験者集団における主要評価項目のデータが、はるかに大規模な成人の被験者集団と同様であることが確認された。

これらのデータは、成人と青年期の被験者でデペモキマブの PK 及び PD が一致していた結果（2.7.2.3.1）とともに、青年期の被験者におけるデペモキマブの良好な治療効果を裏付けるものである。

その他のサブグループ解析

試験対象集団のうち臨床的に重要な他のサブグループにおける解析結果では、主要評価項目及び副次評価項目のいずれに関しても、全体集団とおおむね一貫した結果が得られた［図4、2.7.3.3.3.1（喘息）］。ただし、黒色人種／アフリカ系アメリカ人及びポーランドの被験者の点推定値はおおむねプラセボの方が優位な結果であった。

黒色人種／アフリカ系アメリカ人のサブグループ（36 例）では、プラセボ群の年間喘息増悪発現率における治療効果が全体集団と比べて高く［年間喘息増悪発現率はそれぞれ、0.50（95% CI：0.18, 1.41）及び 1.1（95% CI：0.92, 1.33）］、またデペモキマブ群の年間喘息増悪発現率が全体集団と比べてわずかに高くなった［それぞれ、0.72（95% CI：0.34, 1.52）及び 0.51（95% CI：0.43, 0.60）］ことによると考えられた（m5.3.5.3, ISE Asthma Table 2.10.1、Table 2.3）。このサブグループにおける年間喘息増悪発現率はデペモキマブ群と比べてプラセボ群で低かったが、臨床的に重要な喘息増悪が発現した黒色人種／アフリカ系アメリカ人の割合はデペモキマブ群［5/22 例（23%）］でプラセボ群［4/14 例（29%）］と比べて低く、本集団での喘息増悪に対するデペモキマブの効果が裏付けられた（m5.3.5.3, ISE Asthma Table 2.10.3）。更に検討したところ、2 例が複数回の喘息増悪を発現しており、デペモキマブ群で発現した 15 回の喘息増悪のうち 11 回（[redacted]）が該当することが判明した［2.7.3.3.3.1（喘息）］。この 2 例において高頻度に発現した喘息増悪とサブグループの被験者数が比較的少なかったことにより、黒色人種／アフリカ系アメリカ人の被験者でデペモキマブ群に認められた年間喘息増悪発現率が高くなったと考えられる。SGRQ 及び ACQ-5 でもプラセボで優位な結果であったが、FEV1 ではデペモキマブでプラセボを上回るベネフィットが示された［2.7.3（喘息）の図 13、図 14 及び図 15］。重要なことに、母集団 PK/PD 解析（薬物濃度 vs. 12 ヵ月間の血中好酸球数）では人種間で一貫性が示され、黒色人種／アフリカ系アメリカ人の被験者でデペモキマブに対して異なる生物学的反応（血中好酸球数の減少）を示すとは示唆されていない（2.7.2.3.5）。これに加えて、喘息増悪を発現した被験者はデペモキマブ群でプラセボ群と比べて少なかったこと、及びこの集団においてデペモキマブの忍容性は良好であったことから（2.7.4.5.1.1.1）、黒色人種／アフリカ系アメリカ人におけるデペモキマブの良好なベネフィット・リスクプロファイルが裏付けられる。

ポーランドに関する SWIFT-1+2 併合データの事後解析では、デペモキマブ群の年間喘息増悪発現率はポーランドの被験者とその他の国の被験者で同程度であったが［Region 6：ポーランド vs. その他の国でそれぞれ 0.33（95% CI：0.22, 0.51）vs. 0.55（95% CI：0.47, 0.66）（以下同順）］、プラセボ群の年間喘息増悪発現率はポーランドの被験者の方がその他の国の被験者と比べて低かった［Region 6：0.34（95% CI：0.18, 0.62）vs. 1.30（95% CI：1.07, 1.58）］［2.7.3.3.3.1（喘息）］。副次評価項目に対しては、ポーランドとその他の国のいずれの被験者においても両群でベースラインからの改善がみられたが、ポーランドの被験者ではその他の国の被験者とは異なりデペモキマブ群と比較してプラセボ群の方が優位な改善を示した［2.7.3（喘息）の図 13、図 14 及び図 15］。SWIFT-1+2 併合解析のプラセボ群では、Week 52 時点における SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均

値（SE）は、ポーランドの被験者 vs. その他の国の被験者（以下同順）でそれぞれ-12.95（2.491）vs. -10.56（1.162）であった（m5.3.5.3, ISE Asthma Table 2.150）。同様に、ACQ-5 スコアはそれぞれ-0.77（0.153）vs. -0.72（0.071）（m5.3.5.3, ISE Asthma Table 2.151）、気管支拡張薬投与前の FEV1 はそれぞれ 0.379（0.0633）vs. 0.125（0.0301）であった（m5.3.5.3, ISE Asthma Table 2.152）。これらの解析の結果、主要評価項目及び副次評価項目では投与群とサブグループの交互作用の p 値が $p<0.1$ であったことから、ポーランドとポーランドを除くその他の地域のデータが一貫していないことが裏付けられた。全体として、これらの結果はデペモキマブの有効性が不十分であったのではなく、プラセボ群で大きな反応が認められたことを反映するものであり、他の生物学的製剤において東欧で喘息増悪に対する治療効果が低いことが報告されていることと一貫している[Technical Report, 2024]。デペモキマブには地域特有の安全性の問題は特定されておらず（5.2.1.A）、この集団におけるデペモキマブのベネフィット・リスクプロファイルは良好である。

4.2.2.6.A　長期有効性

AGILE 試験の中間解析時の有効性データから、喘息増悪の減少及び HRQoL（SGRQ 総スコアとして評価）の改善に対するデペモキマブの良好な治療効果はデペモキマブの追加投与（最大 2 回まで）後にも持続し、先行した SWIFT 試験でプラセボ投与を受けていた被験者では、AGILE 試験でデペモキマブの投与を開始することで喘息増悪の減少及び HRQoL の改善に対するデペモキマブの良好な治療効果が認められることが示された［m 2.7.3（喘息）の表 15 及び図 10］。

4.2.2.7.A　薬力学作用

SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験のいずれにおいても、血中好酸球数の幾何平均値のベースラインからの減少は、デペモキマブ群で最初の評価時点である Week 2 から明らかであり、試験期間中のすべての評価時点でプラセボ群と比べて大きく減少した（すべての評価時点で名目上の $p<0.001$）。SWIFT-1+2 併合解析において、デペモキマブ群のベースラインに対する幾何平均値の比は、Week 2 で 0.196、Week 26 で 0.181、Week 52 で 0.176 であった［2.7.3.3.2.5（喘息）］。これはデペモキマブの薬力学的作用の発現が迅速かつ持続的であることを示しており、デペモキマブ投与後の血中好酸球の絶対数の幾何平均値が Week 2 で 62/μL、Week 26 で 58/μL、Week 52 で 56/μL であることに相当する（m5.3.5.3, ISE Asthma Table 4.2）。プラセボ群では血中好酸球数に顕著な変化は認められなかった［2.7.3（喘息）の図 9］。

PD の評価項目である Week 52 時点における血中好酸球数のベースラインに対する比に関して、サブグループ解析を実施した。これらの解析では、Week 52 時点におけるベースラインからの血中好酸球数の減少に関して、解析したすべてのサブグループでデペモキマブはプラセボを上回るベネフィットを示すことが認められた［2.7.3（喘息）の図 18］。結果は各 SWIFT 試験で一貫しており、解析したすべてのサブグループで、血中好酸球数減少におい

てデペモキマブはプラセボを上回るベネフィットを示すことが認められた［2.7.3.3.3.3（喘息）］。

AGILE 試験の中間カットオフ時点では、先行した SWIFT 試験でデペモキマブ投与を受けた被験者では血中好酸球数の幾何平均値が低いレベルで維持され［2.7.3（喘息）の図 11］、Week 52 時点で 59/μL であった。これは、SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験の終了時のレベルと一致しており、最長 104 週間のデペモキマブ投与による薬力学的効果が持続的であることを示している。先行試験でプラセボ投与を受けていた被験者でデペモキマブ投与開始後にみられた PD 反応は、2 つの SWIFT 試験でデペモキマブ投与を受けていた被験者でみられた PD 反応と一貫していた［2.7.3.3.2.6.3（喘息）］。

4.2.2.8.A　効果の発現と持続

年間喘息増悪発現率を低下させるデペモキマブの効果の発現は迅速かつ持続的であり、52 週間の治験薬投与期間を通して効果の消失は認められなかった（図 3）。効果の持続は、SGRQ 総スコアでデペモキマブ群に優位な改善が試験早期の Week 4 から認められ、投与間隔／試験の終了時まで持続したことによっても裏付けられた（4.2.2.3.A）。投与間隔を通してみられた喘息増悪に対する迅速かつ持続的な効果と一貫して、デペモキマブは血中好酸球数を速やかに（最初の評価時点である Week 2 から）減少させ、この減少は試験期間を通して持続した（4.2.2.7.A）。AGILE 試験の中間データカットオフ時点では、年間喘息増悪発現率及び SGRQ 総スコアに対するデペモキマブの治療効果は投与 2 年目まで持続していた（4.2.2.6.A）。デペモキマブの長期有効性は、デペモキマブの投与によって PD 効果が最長 2 年間にわたる長期間持続したことによっても裏付けられている（4.2.2.7.A）。

全体として、これらのデータは選択したデペモキマブの用法・用量が適切であったことを裏付けている。

4.2.2.9.A　日本人における有効性（喘息）

中用量～高用量の ICS 及びその他の長期管理薬の併用投与を受けている、好酸球性フェノタイプを特徴とする 2 型炎症を有する日本人喘息患者に対するデペモキマブの有効性は、SWIFT-2 試験及び AGILE 試験において評価した。

SWIFT-2 試験では、FAS に含まれた日本人被験者（FAS-Japan）は計 59 例（デペモキマブ群 41 例及びプラセボ群 18 例）であった。SWIFT-2 試験終了後には、58 例が AGILE 試験に移行し、中間解析の安全性解析対象集団に含まれた日本人被験者（Safety-Japan）は 55 例であった。このうち、先行した SWIFT-2 試験でデペモキマブ投与を受けた被験者が 37 例、プラセボ投与を受けた被験者が 18 例であった。SWIFT-2 試験及び AGILE 試験の日本人集団における人口統計学的特性及びベースライン特性は、全体集団と比べて顕著な差がなかった［2.7.3.3.4.1（喘息）］。

SWIFT-2 試験の主要評価項目である 52 週間における年間喘息増悪発現率は、デペモキマブ群でプラセボ群と比べて 51%低下した（率比：0.49、95% CI：0.22, 1.07）［2.7.3（喘息）の表 20］。副次評価項目である Week 52 時点における SGRQ 総スコア、ACQ-5 スコア、

FEV1 では、デペモキマブ群でプラセボ群と比べて優位な改善傾向が認められた［2.7.3（喘息）の表 21、表 22 及び表 23］。血中好酸球数はデペモキマブ群で最初の評価時点から顕著な減少が認められ、試験期間を通して持続した。また、AGILE 試験では喘息増悪や HRQoL に対するデペモキマブの効果が、最長 104 週間の長期にわたって持続した。SWIFT-2 試験及び AGILE 試験の日本人集団でみられたデペモキマブの有効性の結果は、全体集団とおおむね同様の結果であった。

4.B 有効性の概括評価（CRSwNP）

4.1.B 試験デザインの概要

ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験は、コントロール不十分な CRSwNP を有する成人被験者を対象に、デペモキマブ 100 mg を 26 週間間隔で皮下投与した時の有効性及び安全性を評価することを目的として実施した、第 3 相、52 週間、同一デザイン、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であった。被験者は、標準治療に上乗せしてデペモキマブ 100 mg（デペモキマブ群）又はプラセボ（プラセボ群）のいずれかを 2 回（26 週間間隔）投与する群に、1：1 の比で無作為に割り付けられた。2 つの ANCHOR 試験は世界規模で実施され、欧州、アジア、南米及び北米の 16 ヵ国から多様な被験者集団を組み入れた。

4.1.1.B 試験対象集団の選択

2 つの ANCHOR 試験の主な適格基準は、年齢が 18 歳以上であること、及び重度の NP 症状［中等度又は重度の鼻詰まり／鼻閉塞／鼻閉又は鼻汁（前／後鼻漏）と定義］を有することであった。被験者は、スクリーニング前の少なくとも 12 週間、2 つ以上の異なる CRS の症状を有することとし、そのうち 1 つの症状は鼻詰まり／鼻閉塞／鼻閉又は鼻汁（前／後鼻漏）、他の症状は顔面痛／顔面圧迫感、及び／又は嗅覚の減弱もしくは消失とした。被験者は、スクリーニング時に過去 2 年以内に全身性ステロイド薬による治療歴があること、及び／又は全身性ステロイド薬に対する医学的禁忌／不耐性があること、及び／又は鼻手術歴が記録されていることを要件とした。また、被験者は、無作為化時に内視鏡検査による NP の総スコアが最大スコア 8 のうち 5 以上かつ各鼻腔のスコアが 2 以上であること、及び無作為化前 7 日間に鼻閉症状のスコア（VRS）が 2 以上であることとした。詳細は各 ANCHOR 試験の CSR（m5.3.5.1, ANCHOR-1 CSR、m5.3.5.1, ANCHOR-2 CSR）の選択・除外基準に記載する。

現在の臨床診療を反映するため、すべての被験者は CRSwNP に対する標準治療を受けている必要があり、標準治療には INCS（日本を除き必須）を含み、各国の診療方針に応じて、生理食塩水による鼻腔内洗浄、全身性ステロイド薬（導入期間を除く）及び／又は抗生物質の短期投与も含めた。日本の被験者において、スクリーニング時に INCS を使用していない場合は、症状管理のために必要であれば試験期間中に INCS の開始は許容され、その場合、試験の残りの期間は INCS を継続することとした。

4.1.2.B　用法・用量の設定

2 つの ANCHOR 試験で用いたデペモキマブの用法・用量は、2 つの SWIFT 試験で喘息患者に用いた用法・用量（デペモキマブ 100 mg を 26 週間間隔で皮下投与）と同じであった。この用法・用量の設定根拠については 4.1.1.2.A に示す。

4.1.3.B　有効性評価項目及び統計解析

2 つの ANCHOR 試験の有効性の co-primary endpoint は、Week 52 の内視鏡検査による NP スコアの合計のベースラインからの変化量及び Week 49 から Week 52 までの鼻閉の症状スコア（VRS）の平均値のベースラインからの変化量であった。規制ガイダンス[FDA, 2023]に従い、閉塞の客観的評価（内視鏡検査による NP スコア）と患者による症状の主観的評価［鼻閉の症状スコア（VRS）を用いた評価］の両方を捉えるために、これらの co-primary endpoint を選択した。

2 つの ANCHOR 試験の副次評価項目は以下のとおりであった。

- Week 49 から Week 52 までの鼻漏（鼻汁）の症状スコア（VRS）の平均値のベースラインからの変化量
- Week 49 から Week 52 までの嗅覚消失の症状スコア（VRS）の平均値のベースラインからの変化量
- Week 52 における Lund Mackay CT スコアのベースラインからの変化量
- Week 52 における SNOT-22 総スコアのベースラインからの変化量
- Week 21 から Week 24 までの鼻閉の症状スコア（VRS）の平均値のベースラインからの変化量
- Week 26 の内視鏡検査による NP スコアの合計のベースラインからの変化量

上記の解析は、個々の試験及び ANCHOR-1+2 併合解析について実施した。

更に、治験実施計画書に事前に規定した ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験の統合解析（ANCHOR-1+2 統合解析）で評価した副次評価項目は以下の 4 つであった。

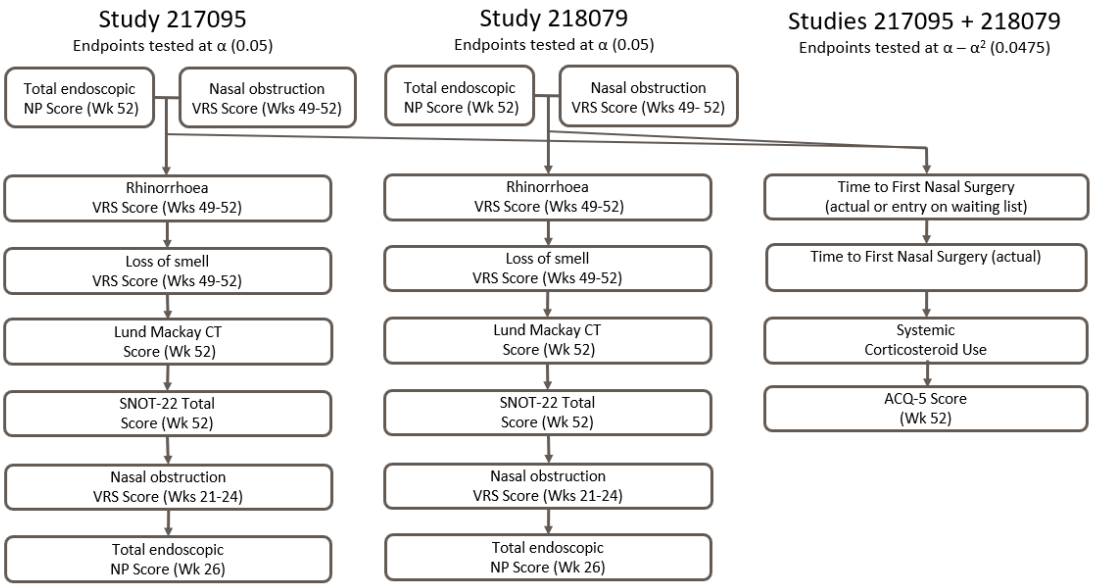
- Week 52 までに、CRSwNP に対する初回鼻手術（実際の手術又は待機リストへの登録）を実施する又は disease-modulating medication を投与するまでの時間
- Week 52 までに、CRSwNP に対する初回鼻手術（実際の手術）を実施する又は disease-modulating medication を投与するまでの時間
- 52 週の投与期間における、CRSwNP に対する 1 コース以上の全身性ステロイド薬の投与又は disease-modulating medication の投与又は鼻手術（実際の手術）を必要とした被験者の割合
- 部分的にコントロールされている又はコントロール不良（ACQ-5 スコア＞0.75）の喘息を合併している被験者のサブグループで、Week 52 の ACQ-5 スコアのベースラインからの変化量

多重性を考慮して、図 5 に示した階層的検定手順を適用した。各試験で co-primary endpoint を最初に検定し、両側有意水準 5%の下でいずれの評価項目も有意であった場合、

図 5 に示した検定手順に従って検定した。副次評価項目の検定は、各試験で、階層の前段階の評価項目の統計学的有意性に応じて、事前に規定した階層を用いて両側有意水準 5%で閉検定を実施した。

各試験の 2 つの co-primary endpoint について統計学的有意性を示した場合、治験実施計画書で事前に規定した副次評価項目の統合解析を実施した。ANCHOR-1+2 統合解析の副次評価項目の検定は、階層の前段階の評価項目の統計学的有意性に応じて、有意水準は α-α^2 (4.75%)[Bretz, 2019; Hauser, 2020]として事前に規定した階層を用いて閉検定を実施した。

図 5　ANCHOR 試験全体の統計的検定手順



Abbreviations: ACQ = Asthma Control Questionnaire; CT = computed tomography; NP = nasal polyps; SNOT = Sino nasal Outcome Test; VRS = Verbal Response Scale; Wk = week.
Notes: Study 217095 = ANCHOR-1; Study 218079 = ANCHOR-2. All endpoints are abbreviated in the figure; for full endpoint definitions see Section 4.1.3.B.

有効性評価項目は、無作為化され、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者（1.6 に示した実施医療機関の被験者を除く）からなる FAS を用いて解析した。被験者は無作為化された投与群別に解析された。

2 つの ANCHOR 試験では、上記の co-primary endpoint 及び副次評価項目に加え、他の評価時点でのデペモキマブの評価、レスポンダー解析及びデペモキマブの PD 作用を含む、その他の有効性評価項目も評価した。その他の有効性評価項目の解析はすべて有効性副次評価項目の下位に含め、多重性の調整は行わなかった。

また、ISE CRSwNP PDAP で事前に規定した併合解析又はサブグループ解析では、多重性の調整は行わなかった。

使用した統計モデル、被験者数の設定、欠測データの取扱い、並びに統合解析及び併合解析に関する詳細については、m5.3.5.1, ANCHOR-1 CSR 及び SAP、m5.3.5.1, ANCHOR-2 CSR 及び SAP、m5.3.5.3, ANCHOR-1+2 Pooled CSR 及び SAP、m5.3.5.3, ISE CRSwNP PDAP 及び ISS PDAP）に示す。

4.2.B 有効性の結果の概要

4.2.1.B 試験対象集団

ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験を通して、計 540 例が無作為化された［2.7.3（CRSwNP）の表 11］。11 例（ANCHOR-1 試験：4 例、ANCHOR-2 試験：7 例）の被験者は GCP 違反が懸念されたため FAS から除外され（1.6）、ANCHOR-1 試験の 1 例の被験者は無作為化されたが治験薬の投与を受けなかったため除外された。残りの 528 例を FAS に含めた。被験者の多く（90%）［デペモキマブ群 250 例（92%）、プラセボ群 226 例（88%）］は予定された 2 回の治験薬投与を受け、52 週間の試験を完了した。

被験者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、各 ANCHOR 試験でおおむね同様であり（m5.3.5.3, ANCHOR-1+2 Pooled CSR Section 4.4）、投与群間で結果及びその解釈に影響を及ぼすと考えられる不均衡は認められなかった。

ANCHOR-1+2 併合解析では、被験者の多く（69%）は男性であり、ベースラインの平均年齢は 52 歳であった。これは CRSwNP が中年期の疾患であること[Stevens, 2016]と一致している。高齢の被験者の割合は高く、65 歳以上の被験者は 19%、75 歳以上の被験者は 4%であった［2.7.3.3.1.2（CRSwNP）］。

被験者は白人（73%）が多く、次いでアジア人（23%）、黒色人種／アフリカ系アメリカ人が [redacted]%であった［2.7.3（CRSwNP）の表 13］。米国の被験者 41 例のうち、68%が男性であり、平均年齢は 55 歳であった。被験者は白人（73%）が多く、次いで黒色人種／アフリカ系アメリカ人（17%）、アジア人（[redacted]%）、アメリカインディアン／アラスカ人（[redacted]%）、及び人種不明の [redacted] 例（[redacted]%）であった。この人口統計学的プロファイルは、米国の一般的な患者集団と一致している[Soler, 2012; Benson, 2022; US Census Bureau, 2024]。

これらの試験では、標準治療を受けているにもかかわらず、コントロール不十分な CRSwNP 患者を代表する被験者を組み入れた。被験者の多く（63%）は過去に鼻手術を受けており、過去に 1 回（33%）又は 2 回以上（30%）の鼻手術を受けていた。被験者の多く（75%）は過去 2 年間に CRSwNP に対する 1 コース（3 日以上）の全身性ステロイド薬の投与を受けていた。被験者の 97%が標準治療として INCS 投与を受けていた（治験実施計画書に基づき、日本の被験者は標準治療として INCS 投与を受けていない場合も試験に参加可能であった）［2.7.3（CRSwNP）の表 14］。

疾患負荷に関しては、被験者のベースラインの血中好酸球数の幾何平均値は 333/μL であり、IgE の幾何平均値は 128.11 U/mL であった［2.7.3（CRSwNP）の表 14］。被験者の 55%が喘息を合併しており（解析可能なデータが得られた被験者のうち 74%は ACQ-5 スコアが 0.75 超であり、喘息が部分的にしかコントロールされていない、又は十分にコントロールされていないことを示した）、AERD を合併していた被験者は 16%であった［2.7.3.3.1.3（CRSwNP）］。これらはいずれも 2 型炎症に関連する一般的な合併症である[Mullol, 2013; Stevens, 2017; Khan, 2019]。

各試験のベースラインの血中好酸球数の幾何平均値は同程度であったが（ANCHOR-1 試験では 337/μL 及び ANCHOR-2 試験では 329/μL）、ベースラインの血中好酸球数の幾何平

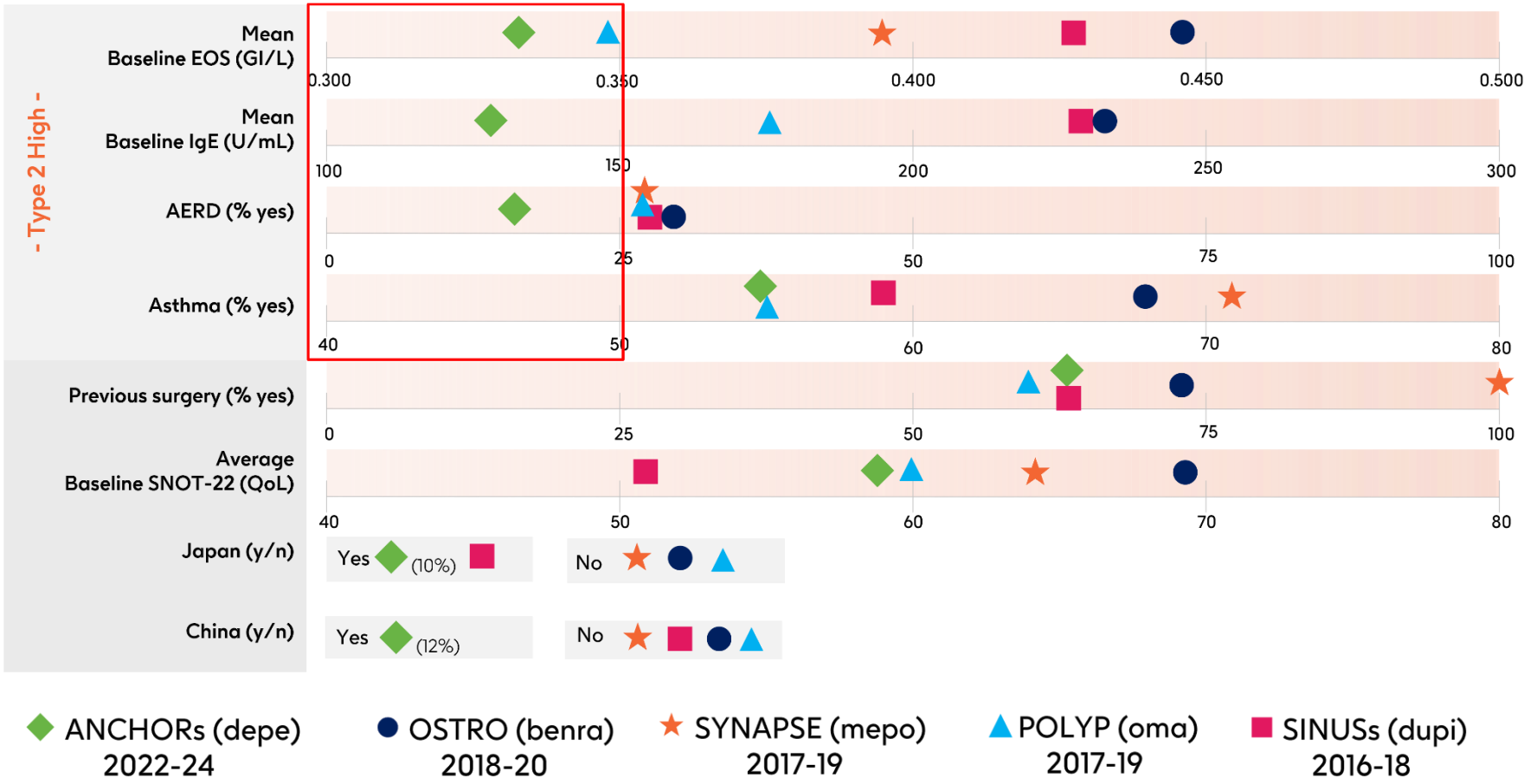
均値は ANCHOR-2 試験のプラセボ群（288/μL）と比較して ANCHOR-1 試験のプラセボ群（359/μL）で高かった。また、喘息を合併している被験者は ANCHOR-2 試験のプラセボ群（49%）と比較して ANCHOR-1 試験のプラセボ群（62%）で多かった（m5.3.5.3, ANCHOR-1+2 Pooled CSR Table 3）。これらの因子はいずれも、ANCHOR-2 試験のプラセボ群と比較して ANCHOR-1 試験のプラセボ群で 2 型炎症の負荷が大きいことを示している可能性がある。

2 つの ANCHOR 試験には、2 型炎症の負荷が小さいことが知られている中国[Wang, 2016]の被験者が組み入れられた。中国人部分集団（被験者全体の 12%）では、2 つの ANCHOR 試験の全体集団と比較して、ベースラインの血中好酸球数の幾何平均値が低く［中国人部分集団及び全体集団（以下同順）でそれぞれ 257/μL 及び 333/μL］、喘息を合併していた被験者の割合も低く（それぞれ 44%及び 55%）、またベースラインに AERD を合併していた被験者の割合も低かった（それぞれ 3%及び 16%）［2.7.3.3.1.2（CRSwNP）、m5.3.5.3, ISS Table 101.35、m5.3.5.3, ISE CRSwNP Table 101.13］。

全体として、図 6 に示したように、2 つの ANCHOR 試験のベースライン特性は、同様の患者集団を対象とした過去の試験と比較して、2 型炎症を有する被験者の割合が低いことを反映している可能性がある。

すべての評価項目のベースラインのスコアは、いずれの試験もデペモキマブ群とプラセボ群でおおむね同様であった（m5.3.5.3, ANCHOR-1+2 Pooled CSR Table 3）。鼻漏に関するスコアの平均値は、同じ評価スケールを用いた他の VRS 症状スコア（鼻閉及び嗅覚消失）と比較して、両投与群とも低かったことに注意を要する［2.7.3.3.2.5（CRSwNP）］。

図 6　ベースラインの疾患特性の分布：2 つの ANCHOR 試験と過去に実施された臨床試験との比較



Source: OSTRO[Bachert, 2022]; SYNAPSE[Han, 2021]; POLYP[Gevaert, 2020]; SINUSs[Bachert, 2019]. Means may include both arithmetic and geometric means, depending on data availability.
Abbreviations: AERD = aspirin-exacerbated respiratory disease; benra = benralizumab; depe = depemokimab; dupi = duplilumab; EOS = eosinophils; IgE = immunoglobulin E; mepo = mepolizumab; oma = omalizumab; QoL = quality of life; SNOT-22 = sino-nasal outcome test-22.

4.2.2.B　有効性の結果

4.2.2.1.B　有効性の結果の概略

同一デザインの第 3 相試験である ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験では、co-primary endpoint、副次評価項目及び ANCHOR-1+2 統合解析の副次評価項目のすべてにおいて、デペモキマブ群でプラセボ群を上回る治療効果が認められた（表 4、表 5 及び表 6）。

ANCHOR-1+2 併合解析（integrated ANCHOR-1+2）は、ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験を併合した多重性の調整を行わない有効性データの解析を指す。ANCHOR-1+2 統合解析（pooled ANCHOR-1+2）は、4.1.3.B に示した 4 つの重要な有効性の副次評価項目に関する ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験を統合した多重性を調整した解析を指す。

いずれの試験でも、co-primary endpoint である Week 52 の内視鏡検査による NP スコアの合計のベースラインからの変化量及び Week 49 から Week 52 までの鼻閉の症状スコア（VRS）の平均値のベースラインからの変化量について、いずれもプラセボ群と比較して統計学的に有意であった（表 4）。

両試験とも、副次評価項目の階層の最初の評価項目である Week 49 から Week 52 までの鼻漏（鼻汁）の症状スコア（VRS）の平均値のベースラインからの変化量において、プラセボ群と比較してデペモキマブ群で大きな改善が認められた（表 5）。しかしながら、両試験とも本評価項目は統計学的に有意な群間差が示されず、それより下位の階層の評価項目に対して統計的推論を行うことはできなかった。

事前に規定した ANCHOR-1+2 統合解析では、副次評価項目の階層の最初の評価項目である Week 52 までに CRSwNP に対する初回鼻手術（実際の手術又は待機リストへの登録）又は disease-modulating medication の投与を受けるまでの時間において、プラセボ群と比較してデペモキマブ群で大きな改善が認められた（表 6）。しかしながら、本評価項目は統計学的に有意な群間差が示されず、それより下位の階層の評価項目に対して統計的推論を行うことはできなかった。

なお、多重性の調整が行われていない解析結果については、名目上の有意差（$p < 0.05$）が用いられている。

全体として、これらの試験の結果として、NP サイズ及び鼻閉症状の重症度に関してプラセボと比較して統計学的に有意な改善が認められたこと、及び併合解析のすべての副次評価項目［鼻漏（鼻汁）症状の重症度及び嗅覚消失症状の改善、並びに副鼻腔混濁（Lund Mackay CT スコア）及び HRQoL（SNOT-22 による評価）］で名目上有意な改善が認められたことから、CRSwNP の重要な治療目標に対するデペモキマブの有効性が示された。また、ANCHOR-1+2 統合解析で、CRSwNP に対する 1 コース以上の全身性ステロイド薬の投与、disease-modulating medication の投与又は鼻手術（実際の手術）が必要となった被験者の割合は、プラセボと比較して名目上有意に低かったことから、デペモキマブの投与により全身性ステロイド薬の必要性の低減が認められた。更に、ANCHOR-1+2 統合解析では、喘息が部分的にコントロールされている被験者又はコントロール不十分な被験者のサブグループで、デペモキマブは喘息コントロールについて名目上有意な改善をもたらした。事前に規定した ANCHOR-1+2 統合解析の鼻手術の副次評価項目では、予想よりも低い群間差であった。こ

れらの結果は、実施医療機関（施設）の種類、各国の治療方針、医師の意向、患者の希望及び被験者の併存疾患等の要因の影響を受けた可能性がある。

一部の評価項目では、ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験で治療効果の大きさに若干の差が認められた。これは、ANCHOR-2 試験と比較して ANCHOR-1 試験で、一部の評価項目においてプラセボ群の効果が高かったことに起因する可能性がある。これは部分的に、ANCHOR-2 試験と比較して ANCHOR -1 試験のプラセボ群で、レスキュー治療として全身性ステロイド薬の使用が多かったことに加えて、より好酸球性の集団であった（ベースラインの血中好酸球数が高かったことから裏付けられる）ことによるものと考えられる（4.2.1.B）。すなわち、ベースラインの血中好酸球数が高いほど、全身性ステロイド薬に良好な反応を示す可能性が高い 2 型炎症の負荷が大きい被験者の割合が高いことを示す。

2 つの ANCHOR 試験の結果は、CRSwNP を対象とした他の生物学的製剤の試験の結果と完全には一致しておらず、これは組み入れられた集団の違いによる可能性が考えられる。2 つの ANCHOR 試験の試験集団では、2 型炎症の負荷の大きい被験者の割合が過去の試験集団よりも低かった可能性がある（4.2.1.B 及び図 6）。2 型炎症の負荷はより重度の CRSwNP と相関するため、これらの臨床的特性を有する被験者の割合が低い場合、被験者コホート全体を解析した時の全体的な純効果が小さくなる可能性がある。このことは、ベースラインの血中好酸球数が高い被験者及び喘息を合併している被験者で co-primary endpoint に対する効果が大きく（4.2.2.2.B）、中国の被験者（混合型のエンドタイプが多い[Wang, 2016]）で効果が小さく（m5.3.5.3, ISE CRSwNP Table 102.2 及び Table 102.18）、ベースラインの血中好酸球数が 300/μL 以上の喘息を合併する被験者で鼻手術のアウトカムのリスク低下が大きかったことから明らかである（4.2.2.6.B）。

表 4　Co-primary endpoint（各 ANCHOR 試験及び ANCHOR-1+2 併合解析、FAS）

	ANCHOR-1		ANCHOR-2		Integrated ANCHOR-1+2	
	Placebo (N=128)	Depemokimab 100 mg SC (N=143)	Placebo (N=128)	Depemokimab 100 mg SC (N=129)	Placebo (N=256)	Depemokimab 100 mg SC (N=272)
NP size						
Change from baseline in total endoscopic NP score at Week 52						
n	120	128	115	120	235	248
LS mean (SE)	0.2 (0.15)	-0.6 (0.14)	0.1 (0.15)	-0.5 (0.14)	0.1 (0.10)	-0.5 (0.10)
Depemokimab 100 mg SC vs placebo						
Treatment difference (95% CI); p-value	-0.7 (-1.1, -0.3); p<0.001		-0.6 (-1.0, -0.2); p=0.004		-0.7 (-0.9, -0.4); p<0.001[a]	
Nasal obstruction symptom severity						
Change from baseline in mean nasal obstruction VRS score over Weeks 49-52						
n	116	125	111	119	227	244
LS mean (SE)	-0.53 (0.083)	-0.76 (0.079)	-0.53 (0.078)	-0.77 (0.076)	-0.53 (0.057)	-0.77 (0.055)
Depemokimab 100 mg SC vs placebo						
Treatment difference (95% CI); p-value	-0.23 (-0.46, 0.00[b]); p=0.047		-0.25 (-0.46, -0.03); p=0.025		-0.24 (-0.39, -0.08); p=0.003[a]	

Source: 2.7.3（CRSwNP）表 15

Abbreviations: CI = confidence interval; FAS = full analysis set; HR = hazard ratio; LS = least squares; NP = nasal polyps; SC = subcutaneous; SE = standard error; VRS = verbal response scale.

Note: Participants with nasal surgery or initiation of a medication that may modulate the disease course of CRSwNP were assigned the worst possible total endoscopic NP score/mean nasal obstruction VRS score for all visits after surgery or initiation of medication.

Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, baseline score, log(e) baseline blood eosinophil count, region, previous surgery for nasal polyps, visit, visit by baseline and visit by treatment group. For the integrated analysis, study was also included as an additional covariate.

a. The integrated analysis was pre-specified, but not adjusted for multiplicity; nominal significance was evaluated in a descriptive manner using a 5% reference level.

b. The upper limit of the 95% CI for Weeks 49-52 represents a rounded value of -0.003408994.

表 5　副次評価項目（各 ANCHOR 試験及び ANCHOR-1+2 併合解析、FAS）

	ANCHOR-1		ANCHOR-2		Integrated ANCHOR-1+2	
	Placebo (N=128)	Depemokimab 100 mg SC (N=143)	Placebo (N=128)	Depemokimab 100 mg SC (N=129)	Placebo (N=256)	Depemokimab 100 mg SC (N=272)
Rhinorrhea (runny nose) symptom severity						
Change from baseline in mean VRS symptom score for rhinorrhea (0-3) over Weeks 49–52						
n	116	125	111	119	227	244
LS mean (SE)	-0.49 (0.087)	-0.71 (0.084)	-0.54 (0.082)	-0.72 (0.080)	-0.52 (0.060)	-0.71 (0.058)
Depemokimab 100 mg SC vs placebo						
Treatment difference (95% CI); p-value	-0.22 (-0.46, 0.02); p=0.074		-0.18 (-0.40, 0.05); p=0.125		-0.19 (-0.36, -0.03); p=0.021[b]	
Loss of smell symptom severity						
Change from baseline in mean VRS symptom score for loss of smell (0-3) over Weeks 49–52						
N	116	125	111	119	227	244
LS mean (SE)	-0.29 (0.072)	-0.48 (0.069)	-0.30 (0.068)	-0.56 (0.066)	-0.30 (0.049)	-0.52 (0.048)
Depemokimab 100 mg SC vs placebo						
Treatment difference (95% CI); p-value	-0.19 (-0.39, 0.00); p=0.055		-0.26 (-0.45, -0.07); p=0.007[a]		-0.22 (-0.35, -0.08); p=0.002[b]	
Sinus opacification						
Change from baseline in Lund Mackay CT score (0-24) at Week 52						
N	119	127	111	121	230	248
LS mean (SE)	-0.8 (0.46)	-2.8 (0.45)	-0.3 (0.44)	-3.5 (0.42)	-0.6 (0.32)	-3.1 (0.31)
Depemokimab 100 mg SC vs placebo						
Treatment difference (95% CI); p-value	-2.0 (-3.3, -0.8); p=0.002[a]		-3.2 (-4.4, -2.0); p<0.001[a]		-2.5 (-3.4, -1.7); p<0.001[b]	
HRQoL						
Change from baseline in SNOT-22 total score (0-110) at Week 52						
n	116	125	113	119	229	244
LS mean (SE)	-6.5 (3.08)	-13.3 (2.96)	-6.0 (2.87)	-15.9 (2.83)	-6.3 (2.12)	-14.4 (2.06)
Depemokimab 100 mg SC vs placebo						
Treatment difference (95% CI); p-value	-6.8 (-15.2, 1.6); p=0.113		-9.9 (-17.9, -2.0); p=0.015[a]		-8.1 (-13.9, -2.3); p=0.007[b]	
Change from baseline in total endoscopic NP score at Week 26						
n	125	132	120	125	245	257
LS mean (SE)	0.1 (0.13)	-0.6 (0.13)	-0.1 (0.12)	-0.5 (0.12)	0.0 (0.09)	-0.5 (0.09)
Depemokimab 100 mg SC vs placebo						

	ANCHOR-1		ANCHOR-2		Integrated ANCHOR-1+2	
	Placebo (N=128)	**Depemokimab 100 mg SC (N=143)**	**Placebo (N=128)**	**Depemokimab 100 mg SC (N=129)**	**Placebo (N=256)**	**Depemokimab 100 mg SC (N=272)**
Treatment difference (95% CI); p-value	-0.8 (-1.1, -0.4); p<0.001[a]		-0.3 (-0.7, 0.0); p=0.066		-0.5 (-0.8, -0.3); p<0.001[b]	
Change from baseline in mean nasal obstruction VRS score over Weeks 21-24						
N	124	133	118	127	242	260
LS mean (SE)	-0.57 (0.074)	-0.74 (0.071)	-0.54 (0.069)	-0.78 (0.068)	-0.56 (0.051)	-0.76 (0.049)
Depemokimab 100 mg SC vs placebo						
Treatment difference (95% CI); p-value	-0.17 (-0.37, 0.03); p=0.094		-0.24 (-0.43, -0.04); p=0.016[a]		-0.20 (-0.34, -0.06); p=0.005[b]	

Source: 2.7.3（CRSwNP）表 15

Abbreviations: CI = confidence interval; CRSwNP = chronic rhinosinusitis with nasal polyps; CT = computerized tomography; FAS = full analysis set; HR = hazard ratio; HRQoL = health-related quality of life; LS = least squares; NP = nasal polyps; SC = subcutaneous; SE = standard error; SNOT-22 = sino-nasal outcome test-22; VRS = verbal response scale.

Note: Participants with nasal surgery or initiation of a medication that may modulate the disease course of CRSwNP were assigned the worst possible mean rhinorrhea VRS score/mean loss of smell VRS score/Lund Mackay CT score/total endoscopic score/ mean nasal obstruction VRS score for all visits after surgery or initiation of medication.

Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, baseline score, log(e) baseline blood eosinophil count, region, previous surgery for nasal polyps, visit, visit by baseline and visit by treatment group, except for the Lund Mackay CT score, where the analysis performed using an analysis of covariance with covariates of treatment group, baseline score, log(e) baseline blood eosinophil count, region and previous surgery for nasal polyps. For the integrated analyses, study was also included as an additional covariate.

a. P-value nominally significant due to earlier break in the pre-defined multiplicity hierarchy.

b. The integrated analyses were pre-specified, but not adjusted for multiplicity; nominal significance was evaluated in a descriptive manner using a 5% reference level.

表 6　ANCHOR-1+2 統合解析の有効性副次評価項目の結果の要約（各 ANCHOR 試験及び ANCHOR-1+2 統合解析、FAS）

	ANCHOR-1		ANCHOR-2		Pooled ANCHOR-1+2	
	Placebo (N=128)	Depemokimab 100 mg SC (N=143)	Placebo (N=128)	Depemokimab 100 mg SC (N=129)	Placebo (N=256)	Depemokimab 100 mg SC (N=272)
Time to first nasal surgery (actual or entry on waiting list) or disease-modulating medication for CRSwNP up to Week 52						
n	128	143	128	129	256	272
Number (%) of participants with endpoint event	28 (22)	23 (16)	28 (22)	21 (16)	56 (22)	44 (16)
NP surgery (actual)	1 (<1)	0	2 (2)	2 (2)	3 (1)	2 (<1)
Entry on waiting list	24 (19)	16 (11)	23 (18)	18 (14)	47 (18)	34 (13)
Initiation of disease-modulating medication	4 (3)	7 (5)	4 (3)	1 (<1)	8 (3)	8 (3)
Adjusted probability of event, % (95% CI)	20.7 (14.6, 29.0)	14.5 (9.6, 21.5)	23.3 (16.7, 31.9)	15.7 (10.4, 23.3)	21.9 (17.2, 27.7)	15.0 (11.3, 19.9)
Depemokimab 100 mg SC vs placebo						
Reduction in risk (95% CI)	32% (-19%, 61%)		29% (-26%, 61%)		27% (-9%, 51%)	
Hazard ratio (95% CI); p-value	0.681 (0.390, 1.189); p=0.177		0.707 (0.395, 1.264); p=0.243		0.735 (0.495, 1.092); p=0.128	
Time to first nasal surgery (actual) or disease-modulating medication for CRSwNP up to Week 52						
n	128	143	128	129	256	272
Number (%) of participants with endpoint event	23 (18)	18 (13)	20 (16)	15 (12)	43 (17)	33 (12)
NP surgery	20 (16)	11 (8)	16 (13)	14 (11)	36 (14)	25 (9)
Initiation of disease-modulating medication	4 (3)	8 (6)	4 (3)	1 (<1)	8 (3)	9 (3)
Adjusted probability of event, % (95% CI)	16.7 (11.2, 24.4)	12.5 (7.9, 19.3)	16.8 (11.1, 24.9)	11.8 (7.3, 18.9)	16.7 (12.6, 22.0)	12.2 (8.8, 16.8)
Depemokimab 100 mg SC vs placebo						
Reduction in risk (95% CI)	34% (-23%, 65%)		30% (-39%, 65%)		29% (-12%, 55%)	
Hazard ratio (95% CI); p-value	0.661 (0.355, 1.232); p=0.193		0.700 (0.352, 1.394); p=0.311		0.713 (0.453, 1.124); p=0.146	
Requirement for at least 1 course of systemic CS, disease-modulating medication for CRSwNP, or nasal surgery (actual) during the Week 52 treatment period						
n	128	143	128	129	256	272
Number (%) of participants with endpoint event	49 (38)	38 (27)	43 (34)	34 (26)	92 (36)	72 (26)
Took systemic corticosteroids	39 (30)	26 (18)	31 (24)	28 (22)	70 (27)	54 (20)
Surgery and no prior systemic corticosteroid use[c]	7 (5)	5 (3)	9 (7)	5 (4)	16 (6)	10 (4)
Initiation of medication and no prior systemic corticosteroid use[d]	3 (2)	6 (4)	3 (2)	1 (<1)	6 (2)	7 (3)
Concurrent surgery and initiation of medication with no prior systemic corticosteroid use	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
Not requiring systemic corticosteroids	79 (62)	105 (73)	85 (66)	95 (74)	164 (64)	200 (74)
Depemokimab 100 mg SC vs placebo						

	ANCHOR-1		ANCHOR-2		Pooled ANCHOR-1+2	
	Placebo (N=128)	**Depemokimab 100 mg SC (N=143)**	**Placebo (N=128)**	**Depemokimab 100 mg SC (N=129)**	**Placebo (N=256)**	**Depemokimab 100 mg SC (N=272)**
OR (95% CI); p-value	0.59 (0.35, 1.01); p=0.055		0.59 (0.33, 1.05); p=0.073		0.58 (0.40, 0.86); p=0.006[a]	
Change from baseline in ACQ-5 score at Week 52 in the sub-group of participants with partially or not well controlled (ACQ-5 Score >0.75) asthma and a diagnosis of CRSwNP						
n	54	49	43	46	97	95
LS mean (SE)	0.18 (0.266)	-0.54 (0.274)	-0.18 (0.252)	-1.05 (0.242)	0.00 (0.182)	-0.75 (0.182)
Depemokimab 100 mg SC vs placebo						
Treatment difference (95% CI); p-value	-0.72 (-1.48, 0.04); p=0.063		-0.87 (-1.57, -0.17); p=0.016[b]		-0.75 (-1.26, -0.25); p=0.004[a]	

Source: 2.7.3（CRSwNP）表 16

Abbreviations: ACQ-5= asthma control questionnaire; CI = confidence interval; CRSwNP = chronic rhinosinusitis with nasal polyps; CS = corticosteroids; FAS = full analysis set; LS = least squares; n = number of participants providing data for the analysis; SC = subcutaneous; SE = standard error

Note for NP surgery endpoints: Initiation of a medication which may modulate the disease course of CRSwNP was counted as requiring nasal surgery at the start of the medication. Cox Proportional Hazards Model with covariates of treatment, baseline total endoscopic nasal polyps score, baseline nasal obstruction score (VRS), log(e) baseline blood eosinophil count, region, study and previous surgery for nasal polyps. The covariate for study is removed for the individual-study analyses. Results presented for adjusted probability of event by Week 52 use participants with non-missing baseline covariates and therefore may differ slightly from that in the parallel KM output.

Note for systemic CS endpoint: Initiation of a medication which may modulate the disease course of CRSwNP will be counted as requiring systemic CSduring the 52-week period. Logistic regression with covariates treatment, number of courses of systemic corticosteroids in 12 months prior to screening for NP (0, 1, >1), log(e) baseline blood eosinophil count, baseline total endoscopic nasal polyps score, baseline nasal obstruction score (VRS), region, study and previous surgery for nasal polyps. The covariate for study is removed for the individual-study analyses.

Note for ACQ-5 endpoint: Participants with nasal surgery or initiation of a medication that may modulate the disease course of CRSwNP were assigned the worst possible score for all visits after surgery or initiation of medication. Analysis performed using a repeated measures model with covariates of study, treatment group, baseline score, log(e) baseline blood eosinophil count, region, previous surgery for nasal polyps, visit, visit by baseline, and visit by treatment group. The covariate for study is removed for the individual-study analyses.

a. P-value nominally significant due to earlier break in the pre-defined multiplicity hierarchy.

b. The analysis was pre-specified, but not adjusted for multiplicity; nominal significance was evaluated in a descriptive manner using a 5% reference level.

c. Participants with NP surgery was counted as requiring systemic CS during the 52 week period.

d. Initiation of a medication which may modulate the disease course of CRSwNP was counted as requiring systemic CS during the 52 week period.

4.2.2.2.B　NP サイズ及び鼻閉症状の重症度

鼻閉／鼻詰まりは CRSwNP で最も重度かつ高頻度にみられる症状の 1 つであり、患者にとって最も煩わしい症状の 1 つである。NP サイズの縮小及び鼻閉症状の軽減は、CRSwNP 治療の重要な目標である[FDA, 2023]。

NP サイズ

ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験のいずれの試験でも、Week 52 の内視鏡検査による NP スコアの合計のベースラインからの変化量について、プラセボ群と比較してデペモキマブ群で統計学的に有意な減少（改善）が認められ、デペモキマブの投与により NP サイズが縮小した（co-primary endpoint、表 4）（感度分析の結果：m5.3.5.1, ANCHOR-1 CSR Section 5.1.2.1、m5.3.5.1, ANCHOR-2 CSR Section 5.1.2.1）。ANCHOR-1+2 併合解析の結果は、個々の試験の結果を反映していた。

Week 52 のレスポンダー［CRSwNP に対する初回鼻手術（実際の手術）又は disease-modulating medication の投与を受けることなく、内視鏡検査による NP スコアの合計がベースラインから 1 ポイント以上の改善（減少）[Braid, 2023]と定義］は、いずれの試験でも、プラセボ群と比較してデペモキマブ群で多く（その他の評価項目）、オッズ比についてデペモキマブ群で良好な名目上の有意性が示された［ANCHOR-1 試験のレスポンダーの割合：デペモキマブ群 44%及びプラセボ群 24%、オッズ比：2.68（95% CI：1.56, 4.61、p＜0.001）、ANCHOR-2 試験のレスポンダーの割合：デペモキマブ群 41%及びプラセボ群 24%、オッズ比：2.07（95% CI：1.19, 3.59、p=0.010）］ことから、NP サイズに対するデペモキマブの良好な効果が裏付けられた［2.7.3（CRSwNP）の表 19］。ANCHOR-1+2 併合解析の結果は、個々の試験の結果を反映しており、プラセボ群と比較してデペモキマブで名目上有意な改善が認められた［レスポンダーの割合：デペモキマブ群 43%及びプラセボ群 24%、オッズ比：2.31（95% CI：1.58, 3.38、p＜0.001）］。

鼻閉症状の重症度

ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験のいずれの試験でも、Week 49 から Week 52 までの鼻閉の症状スコア（VRS）の平均値のベースラインからの変化量について、プラセボ群と比較してデペモキマブ群で統計学的に有意な減少（改善）が認められ、デペモキマブの投与により鼻閉症状の重症度が低下した（co-primary endpoint、表 4）（感度分析の結果：m5.3.5.1, ANCHOR-1 CSR Section 5.1.3.1、m5.3.5.1, ANCHOR-2 CSR Section 5.1.3.1）。ANCHOR-1+2 併合解析の結果は、個々の試験の結果を反映していた。

Week 49 から Week 52 までのレスポンダー［CRSwNP に対する初回鼻手術（実際の手術）又は disease-modulating medication の投与を受けることなく、Week 49 から Week 52 までの鼻閉の症状スコア（VRS）の平均値のスコアがベースラインから 1 ポイント以上の改善（減少）と定義］は、いずれの試験でも、プラセボ群と比較してデペモキマブ群で多く（その他の評価項目）、ANCHOR-2 試験のオッズ比について、デペモキマブ群で良好な名目上の有意性が示された。各試験の結果は、ANCHOR-1 試験でレスポンダーの割合はデペモキマブ

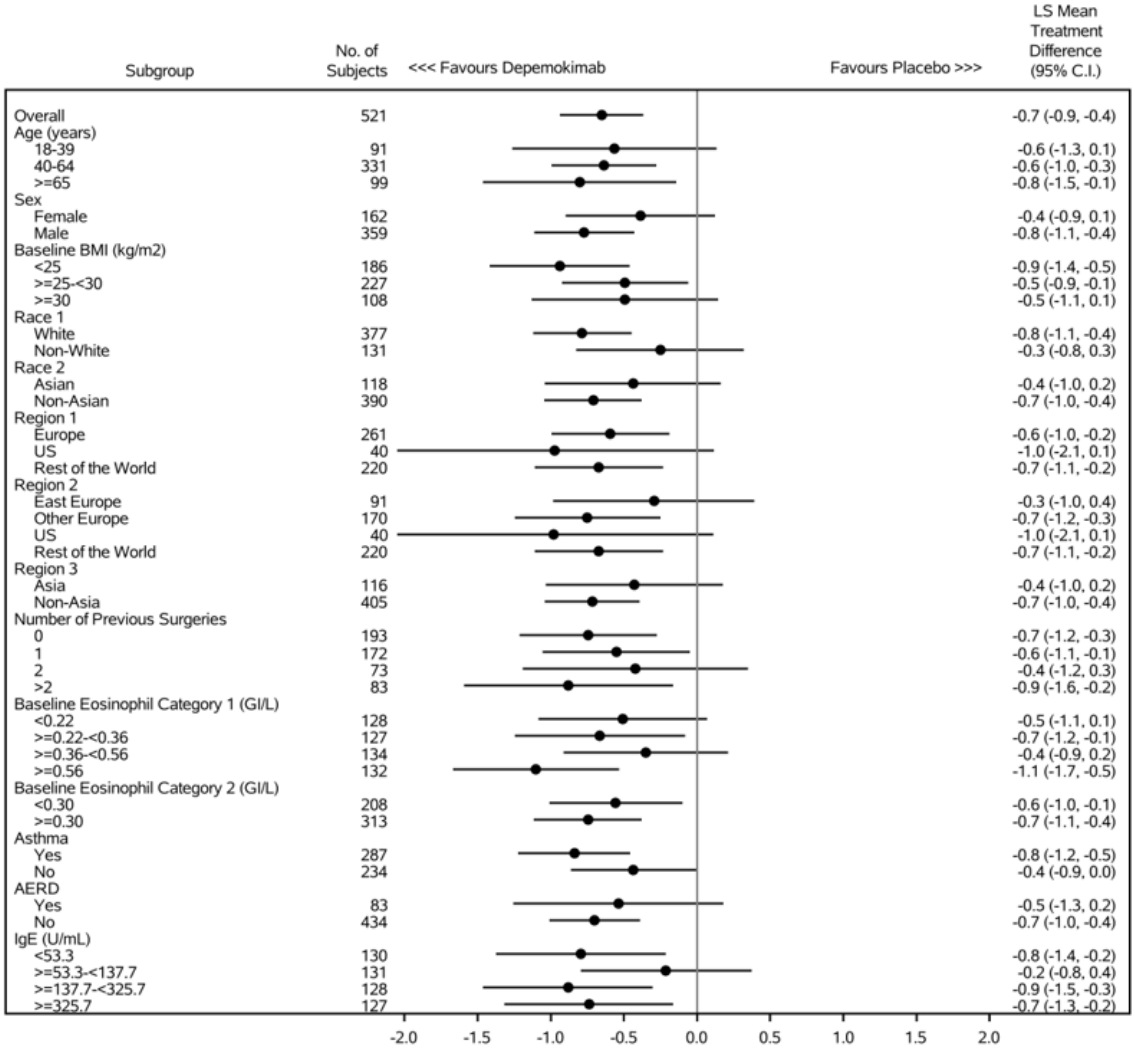
群及びプラセボ群（以下同順）でそれぞれ 36%及び 30%、オッズ比は 1.30（95% CI：0.77, 2.20、p=0.317）、ANCHOR-2 試験でレスポンダーの割合はそれぞれ 46%及び 29%、オッズ比は 1.92（95% CI：1.10, 3.37、p=0.022）であった［2.7.3（CRSwNP）の表 21］。ANCHOR-1+2 併合解析の結果は、デペモキマブ群で名目上有意な改善が認められた［レスポンダーの割合：デペモキマブ群 40%及びプラセボ群 29%、オッズ比：1.56（95% CI：1.07, 2.27）、p=0.020］。

サブグループ解析

ANCHOR-1+2 併合解析では、臨床的に重要な多くの被験者サブグループで、co-primary endpoint のいずれについてもデペモキマブの良好な治療効果が認められた（図 7 及び図 8）。

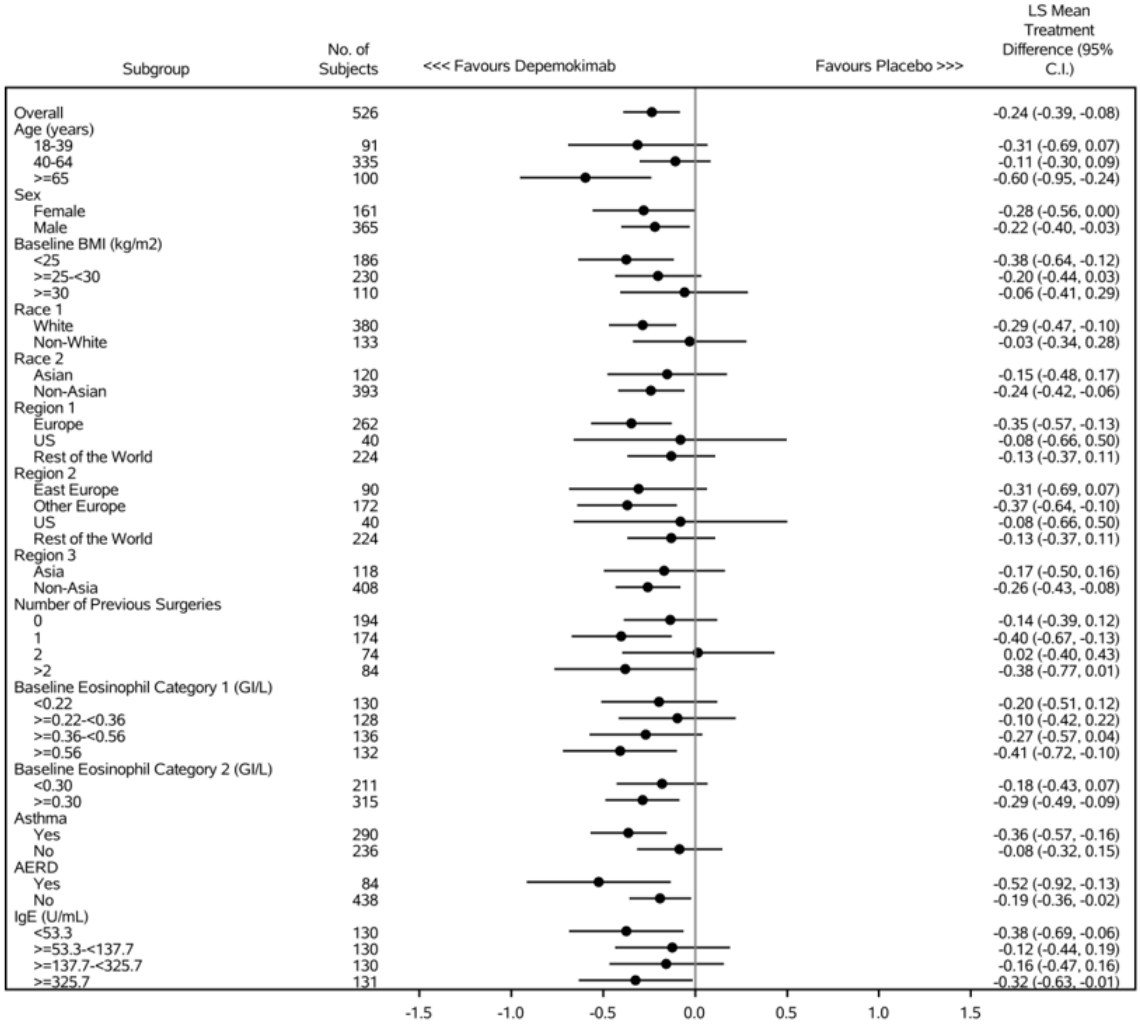
いずれの評価項目でも、2 型炎症を標的とする治療で予想されるように、ベースラインの血中好酸球数が高値の被験者、及び喘息を合併していない被験者と比較して喘息を合併する被験者で、デペモキマブの一貫した顕著な治療効果が認められた（図 7 及び図 8）。試験ごとでのサブグループ解析の結果は、ANCHOR-1+2 併合解析の co-primary endpoint で認められた結果とおおむね一致していた（m5.3.5.1, ANCHOR-1 CSR Figure 2.10 及び Figure 2.16、m5.3.5.1, ANCHOR-2 CSR Figure 2.10 及び Figure 2.16）。

図 7　Week 52 の内視鏡検査による NP スコアの合計におけるベースラインからの変化量の群間差の最小二乗平均値（95% CI）のサブグループ別フォレストプロット（ANCHOR-1+2 併合解析、FAS）



Source: m5.3.5.3, ISE CRSwNP Figure 2.7.
Abbreviations: AERD = aspirin-exacerbated respiratory disease; BMI = body mass index; CI = confidence interval; IgE = immunoglobulin E; LS = least squares
Note: Number of participants is the number of participants with analyzable data for one or more timepoints for the 2 treatment groups of interest.
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates as per corresponding analysis table.

図 8　Week 49 から Week 52 までの鼻閉の症状スコア（VRS）の平均値のベースラインからの変化量における群間差の最小二乗平均値（95% CI）のサブグループ別フォレストプロット（ANCHOR-1+2 併合解析、FAS）



Source: m5.3.5.3, ISE CRSwNP Figure 2.9.
Abbreviations: AERD = aspirin-exacerbated respiratory disease; BMI = body mass index; CI = confidence interval; IgE = immunoglobulin E; LS = least squares
Note: Number of participants is the number of participants with analyzable data for one or more timepoints for the 2 treatment groups of interest.
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates as per corresponding analysis table.

4.2.2.3.B　鼻漏（鼻汁）及び嗅覚消失

鼻漏（鼻汁）及び嗅覚消失は CRSwNP の重要な症状であり、特に嗅覚消失は CRSwNP 患者にとって最も煩わしい症状の 1 つである[Chung, 2015]。

鼻漏（鼻汁）

2 つの ANCHOR 試験では、Week 49 から Week 52 までの鼻漏（鼻汁）の症状スコア（VRS）の平均値のベースラインからの変化量について、群間差は統計学的に有意ではなかったが、プラセボ群と比較してデペモキマブ群で減少（改善）が認められ、デペモキマブの

投与により鼻漏（鼻汁）症状の重症度の低下がみられた（副次評価項目、表 5）。ベースラインの鼻漏（鼻汁）スコアが他のベースラインの症状スコア（VRS）よりも若干低かったため（4.2.1.B）、鼻漏（鼻汁）の症状スコア（VRS）での群間差が他の一部の PRO スコアで報告された群間差よりも小さくなった可能性が考えられる。しかしながら、本評価項目に関する ANCHOR-1+2 併合解析では、デペモキマブ群とプラセボ群の群間差は名目上有意であった（表 5）。

Week 49 から Week 52 までのレスポンダー［CRSwNP に対する初回鼻手術（実際の手術）又は disease-modulating medication の投与を受けることなく、鼻漏（鼻汁）の症状スコア（VRS）の平均値のスコアがベースラインから 1 ポイント以上の改善（減少）と定義］は、両試験ともプラセボ群と比較してデペモキマブ群で多く（その他の評価項目）、群間差はプラセボ群と比較してデペモキマブ群で名目上有意であった。各試験の結果は、ANCHOR-1 試験のレスポンダーの割合がデペモキマブ群及びプラセボ群（以下同順）でそれぞれ 34%及び 29%、オッズ比が 1.44（95% CI：0.83, 2.52、p=0.196）、ANCHOR-2 試験のレスポンダーの割合がそれぞれ 43%及び 27%、オッズ比が 2.03（95% CI：1.16, 3.53、p=0.013）であった［2.7.3（CRSwNP）の表 23］。

ANCHOR-1+2 併合解析のレスポンダーの割合は、プラセボ群と比較してデペモキマブ群で名目上有意な結果であった［レスポンダーの割合：デペモキマブ群 39%及びプラセボ群 28%、オッズ比：1.67（95% CI：1.13, 2.45）、p=0.010］。また、Week 49 から Week 52 までの鼻漏（鼻汁）の症状スコア（VRS）の平均値のベースラインからの変化量に対する累積分布プロットは、事前に規定したレスポンダーの閾値（ベースラインから 1 ポイント以上の減少）付近で反応曲線に明らかな差が認められ、個々の試験［2.7.3（CRSwNP）の図 23］及び ANCHOR-1+2 併合解析［2.7.3（CRSwNP）の図 8］のいずれもデペモキマブ群に優位であった。

嗅覚消失

2 つの ANCHOR 試験では、Week 49 から Week 52 までの嗅覚消失の症状スコア（VRS）の平均値のベースラインからの変化量について、プラセボ群と比較してデペモキマブ群で減少（改善）が認められ、ANCHOR-2 試験では群間差が名目上有意であり、デペモキマブの投与により嗅覚消失症状の重症度の低下がみられた（副次評価項目、表 5）。また、ANCHOR-1+2 併合解析においても、群間差が名目上有意であった。

Week 49 から Week 52 までのレスポンダー［CRSwNP に対する初回鼻手術（実際の手術）又は disease-modulating medication の投与を受けることなく、嗅覚消失の症状スコア（VRS）の平均値のスコアがベースラインから 0.9 ポイント以上の改善（減少）と定義］は、両試験ともプラセボ群と比較してデペモキマブ群で多く（その他の評価項目）、群間差はプラセボ群と比較してデペモキマブ群で名目上有意であった。各試験の結果は、ANCHOR-1 試験のレスポンダーの割合がデペモキマブ群及びプラセボ群（以下同順）でそれぞれ 27%及び 14%、オッズ比が 2.36（95% CI：1.25, 4.46、p=0.009）、ANCHOR-2 試験のレスポンダーの割合がそれぞれ 30%及び 16%、オッズ比が 2.23（95% CI：1.21, 4.12、p=0.011）であった

［2.7.3（CRSwNP）の表 25］。ANCHOR-1+2 併合解析では、プラセボ群と比較してデペモキマブ群で名目上有意な改善が認められた［レスポンダーの割合：デペモキマブ群 29%及びプラセボ群 15%、オッズ比：2.24（95% CI：1.45, 3.46）、p＜0.001）］。また、Week 49 から Week 52 までの嗅覚消失の症状スコア（VRS）の平均値のベースラインからの変化量に対する累積分布プロットは、事前に規定したレスポンダーの閾値（ベースラインから 0.9 ポイント以上の減少）付近で反応曲線に明らかな差が認められ、個々の試験及び ANCHOR-1+2 併合解析のいずれもデペモキマブ群に優位であった［2.7.3（CRSwNP）の図 10 及び図 23］。

4.2.2.4.B　副鼻腔混濁

Lund Mackay CT スコアは、客観性及び再現性の高いスコアリングシステムであり[Bhattacharyya, 1999; Hopkins, 2007; Ryan, 2011]、CRSwNP 症状の重症度を定量的に評価するため、臨床現場で広く使用されている[Liu, 2020]。

ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験のいずれでも、Week 52 における Lund Mackay CT スコアのベースラインからの変化量について、プラセボ群と比較してデペモキマブ群で名目上有意な減少（改善）が認められ、デペモキマブの投与により副鼻腔混濁が改善された（副次評価項目、表 5）。ANCHOR-1+2 併合解析の結果は、個々の試験の結果を反映していた。

4.2.2.5.B　HRQoL

CRSwNP の長期的な症状は、患者の HRQoL に重大な影響を及ぼす可能性がある[Alobid, 2011; Kohli, 2017]。SNOT-22 スコアは信頼性の高いアウトカム指標であることが示されており、鼻茸における HRQoL を評価するツールとして推奨される[Browne, 2006]。

2 つの ANCHOR 試験では、Week 52 における SNOT-22 総スコアの平均値のベースラインからの変化量について、プラセボ群と比較してデペモキマブ群で減少（改善）が認められ、ANCHOR-2 試験では群間差が名目上有意であり、デペモキマブの投与により HRQoL の改善がみられた（副次評価項目、表 5）。また、ANCHOR-1+2 併合解析においても、群間差が名目上有意であった。

Week 52 の SNOT-22 総スコアで臨床的に意味のある改善［CRSwNP に対する初回鼻手術（実際の手術）又は disease-modulating medication の投与を受けることなく、ベースラインから 8.9 ポイント以上の改善（減少）[Hopkins, 2009]と定義］は、両試験ともプラセボ群と比較してデペモキマブ群で多く（その他の評価項目）、ANCHOR-2 試験では群間差は名目上有意であった。個々の試験の結果は、ANCHOR-1 試験ではレスポンダーの割合がデペモキマブ群及びプラセボ群（以下同順）でそれぞれ 58%及び 54%、オッズ比が 1.13（95% CI：0.67, 1.89、p=0.650）、ANCHOR-2 試験ではレスポンダーの割合がそれぞれ 67%及び 46%、オッズ比が 2.62（95% CI：1.53, 4.48、p＜0.001）であった。ANCHOR-1+2 併合解析では、プラセボ群と比較してデペモキマブ群で名目上有意な改善が認められた［事後解析、レスポ

ンダーの割合：デペモキマブ群 62%及びプラセボ群 50%、オッズ比：1.65（95% CI：1.15, 2.37）、p=0.007］［2.7.3.3.2.8.3（CRSwNP）］。

ベースラインの疾患負荷が大きい被験者（すなわち、EPOS/EUFOREA 報告書で生物学的製剤の投与開始基準の一つとして提案されている閾値である[Fokkens, 2023]、ベースラインの SNOT-22 総スコアが 40 以上）について、ANCHOR-1+2 併合データに基づく事後解析を実施した。この基準を満たした ANCHOR-1+2 併合解析全体の 78%（m5.3.5.3, ISE CRSwNP Post-hoc Table 2.1.10）の被験者で、プラセボ群と比較してデペモキマブ群で Week 52 における SNOT-22 総スコアに大きな減少（改善）が認められ［変化量の最小二乗平均値（SE）：デペモキマブ群で-20.4（2.44）及びプラセボ群で-10.3（2.46）、群間差：-10.1、95% CI：-16.9, -3.3］、また、全体集団の結果［群間差：-8.1（95% CI：-13.9, -2.3）、p=0.007］（副次評価項目、表 5）との比較においても大きな減少（改善）が認められた。

4.2.2.6.B CRSwNP に対する鼻手術、全身性ステロイド薬の使用及び disease-modulating medication の開始

NP は再発する傾向が強く、多くの場合再手術が必要となるが[Philpott, 2018; Calus, 2019; Loftus, 2020]、再手術は成功率の低下と副作用の高い可能性を伴う[Chu, 1997; Bhattacharyya, 2004]。また、全身性ステロイド薬は症状の有意な改善と NP サイズの縮小をもたらすことが知られているが、その使用には副作用を伴う[Fokkens, 2020; Hox, 2020]。したがって、鼻手術及び全身性ステロイド薬の使用の必要性の低減は、CRSwNP における重要な治療目標であり、2 つの ANCHOR 試験では事前に規定した ANCHOR-1+2 統合解析の副次評価項目として検討した。

いずれの試験も、Week 52 までに鼻手術（実際の手術又は待機リストへの登録）が必要となった被験者の割合は、プラセボ群と比較してデペモキマブ群で低かった（ANCHOR-1+2 統合解析の副次評価項目、表 6）。Kaplan-Meier プロットでは、52 週間の投与期間中に曲線に明らかな差が認められた［2.7.3（CRSwNP）の図 12］が、52 週間の投与期間中に統計学的に有意な群間差は認められなかった。また、52 週間の投与期間中に鼻手術（実際の手術）を受けた被験者は、プラセボ群と比較してデペモキマブ群で少なかった（ANCHOR-1+2 統合解析の副次評価項目、表 6）。なお、これらの解析では、CRSwNP に対して disease-modulating medication の投与を開始した被験者は、解析では鼻手術を受けたものとして取り扱った［2.7.3.3.2.2（CRSwNP）］。

手術の実施割合は国によって大きく異なり、アルゼンチン（ANCHOR-1 試験で最も組入れが多い）では手術が実施されておらず、ポーランド（ANCHOR-2 試験で最も組入れが多い）では手術の実施割合は非常に低かった（1 例）。2 つの ANCHOR 試験全体の被験者の 23%を占めるアジア（中国及び日本）でも手術の実施割合は低かった［2.7.3.3.2.9.1.1（CRSwNP）］。これとは対照的に、他の国、主に西欧及び北米（オランダ、フランス及びカナダ等）では手術の実施割合は高く、実施医療機関、国及び地域による臨床診療の違いを反映している可能性がある。

しかしながら、2 つの ANCHOR 試験全体では、Week 52 までに 1 コース以上の全身性ステロイド薬の投与が必要となった被験者の割合は、プラセボ群と比較してデペモキマブ群で名目上有意に低下した（ANCHOR-1+2 統合解析の副次評価項目、表 6）。なお、CRSwNP に対する disease-modulating medication の投与を開始した又は鼻手術を受けた被験者は、解析では全身性ステロイド薬の投与が必要となったものとして取り扱ったため［2.7.3.3.2.9.1.1（CRSwNP）］、この評価項目はレスキュー治療を必要とする treatment failure の指標とみなすことができる。各国の裁量に基づき実施されている診療方針に基づき、異なる地理的地域の 16 ヵ国で被験者を組み入れており、本評価項目は手術単独よりも治療効果に対するより頑健な指標とみなせる可能性がある。また、全身性ステロイド薬の総コース数（適応症を問わない）は、プラセボ群（180 コース）と比較してデペモキマブ群（153 コース）で 15%低く、各被験者の全身性ステロイド薬の平均年間総曝露量（mg）（適応症を問わない）は、プラセボ群と比較してデペモキマブ群で 42%低かった（その他の評価項目、プレドニゾロン換算の mg：デペモキマブ群 118.0 mg 及びプラセボ群 204.8 mg）［2.7.3（CRSwNP）の表 36］。適応症を問わず全身性ステロイド薬を使用しなかった被験者の割合は、プラセボ群（59%）と比較してデペモキマブ群（70%）で高かった［2.7.3.3.2.9.1.1（CRSwNP）］。

好酸球増多又は喘息を合併している被験者は、全身性ステロイド薬又は手術の治療を受けるリスクが高いことが多い[Bachert, 2021b]。2 型炎症の負荷が大きい［すなわち、ベースラインの血中好酸球数が 300/μL 以上である（被験者の 60%）又は喘息を合併している（被験者の 55%）］被験者を対象とした事後解析では、手術の評価項目（実際の手術＋待機リストへの登録、実際の手術）について、ベースラインの血中好酸球数が 300/μL 以上の被験者で 300/μL 未満の被験者より減少が大きく（リスクの低下はそれぞれ 41%及び 10%）、喘息を合併している被験者で喘息を合併していない被験者より減少が大きいことが示された（リスクの低下はそれぞれ 57%及び-19%）（m5.3.5.3, ISE CRSwNP Post-hoc Table 2.1.20 及び Table 2.1.21）。これは、co-primary endpoint に関して同じサブグループで認められた大きな群間差と同様の結果であった（4.2.2.2.B）。

ANCHOR-1+2 統合解析では、鼻手術が不要となった被験者［次の基準のすべてを満たした被験者と定義：Week 52 の NP スコアが 5 未満（中央判定）、Week 49 から Week 52 までの全般的な VAS 症状スコアの平均値が 7 以下、Week 52 までの投与期間中に手術を受けていない及び CRSwNP に対する disease-modulating medication を使用していない］の割合は、デペモキマブ群で 24%、プラセボ群で 14%であった（その他の評価項目、オッズ比：2.17、95% CI：1.33, 3.52、p=0.002）［2.7.3（CRSwNP）の表 28］。

4.2.2.7.B　喘息患者における喘息のコントロール

喘息は CRSwNP 患者でよくみられる併存疾患であり[Stevens, 2017; Khan, 2019]、NP は喘息の重症度とともに増加する[Lin, 2011; Shaw, 2015]。したがって、喘息コントロールの改善は CRSwNP 患者における重要な治療目標である。

2 つの ANCHOR 試験全体では、計 292 例（55%）の被験者が喘息と診断されており、このうち 208 例（74%）はベースラインの ACQ-5 スコアが 0.75 超、すなわち部分的にコント

ロールされている又はコントロール不良な喘息を有する被験者であった［2.7.3.3.1.3（CRSwNP）］。このサブグループでは、Week 52 の ACQ-5 スコアのベースラインからの変化量についてプラセボ群と比較してデペモキマブ群で名目上有意な減少（改善）が認められ、デペモキマブの投与により喘息コントロールが改善した（ANCHOR-1+2 統合解析の副次評価項目、表 6）。また、このサブグループでは、臨床的に意味のある改善が認められた被験者［CRSwNP に対する初回鼻手術（実際の手術）又は disease-modulating medication の投与を受けることなく、ACQ-5 スコアの減少がベースラインから 0.5 ポイント以上[Juniper, 2005]と定義］は、プラセボ群と比較してデペモキマブ群で多かった（その他の評価項目、レスポンダーの割合：デペモキマブ群 56%及びプラセボ群 46%）［2.7.3（CRSwNP）の表 38］。

4.2.2.8.B　薬力学作用

ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験のいずれにおいても、血中好酸球数の幾何平均値のベースラインからの減少は、デペモキマブ群では Week 4 の初回評価時までに認められ、試験期間中のすべての評価時点でプラセボ群と比較してデペモキマブ群でより大きな減少が認められた（すべての評価時点で名目上の $p<0.001$）［2.7.3（CRSwNP）の図 18］。ANCHOR-1+2 併合解析では、デペモキマブ群の血中好酸球数のベースラインに対する比（調整済み幾何平均値）は、Week 4 で 0.105、Week 26 で 0.157、Week 52 で 0.138 であった。これは迅速かつ持続的な PD 作用を示しており、デペモキマブ投与後の血中好酸球の調整済み幾何平均値は Week 4 で 35/μL、Week 26 で 52/μL、Week 52 で 46/μL であった。プラセボ群では血中好酸球数にベースラインからの顕著な変化は認められなかった［2.7.3.3.2.10（CRSwNP）］。

PD 評価項目である Week 52 の血中好酸球数のベースラインに対する比に関して、サブグループ解析を実施した。ANCHOR-1+2 併合サブグループ解析に基づくと、ベースラインの血中好酸球数の減少に関して、Week 52 でプラセボを上回るデペモキマブのベネフィットが、解析したすべてのサブグループで認められた［2.7.3（CRSwNP）の図 21］。個々の ANCHOR 試験でも結果は一貫しており、解析したすべてのサブグループで、血中好酸球数の減少に関してプラセボを上回るデペモキマブのベネフィットが認められた（m5.3.5.1, ANCHOR-1 CSR Section 5.4、m5.3.5.1, ANCHOR-2 CSR Section 5.4）。

4.2.2.9.B　治療効果の発現までの期間及び維持期間

いずれの試験でも、初回投与後にデペモキマブ群で NP サイズが減少し、副次評価項目である Week 26 の内視鏡検査による NP スコアの合計について、デペモキマブ群で優位な改善が認められ、ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-1+2 併合解析ではデペモキマブ群で名目上有意な改善が認められた（副次評価項目、表 5）。試験期間中、デペモキマブ群ではすべての評価時点で内視鏡検査による NP スコアの改善が認められ、ANCHOR-1+2 併合解析で Week 12（最初の評価時点）までにプラセボ群と比較してデペモキマブ群で名目上有意な群間差が認められ、Week 52 まで維持された（図 9）。ANCHOR-1+2 併合解析のレスポンダー解析で

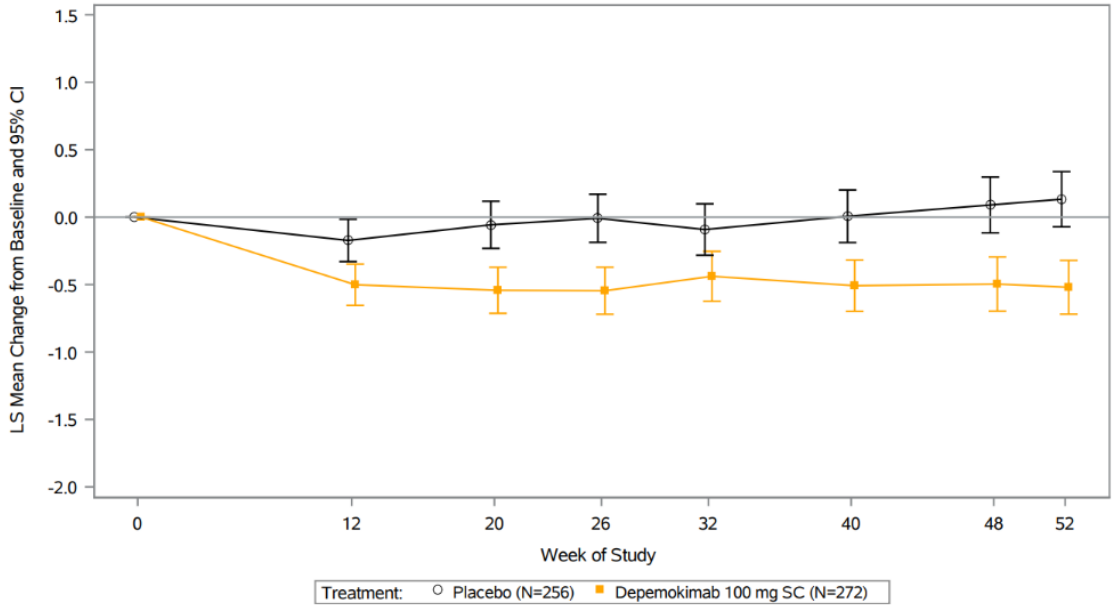
も、デペモキマブ群では Week 12、Week 26 及び Week 52 のレスポンダーの割合がそれぞれ 43%、42%及び 43%であり、デペモキマブの良好な治療効果が Week 12 から Week 26 及び Week 52 まで維持されることが裏付けられたが、プラセボ群では Week 12、Week 26 及び Week 52 のレスポンダーの割合がそれぞれ 33%、29%及び 24%であり、レスポンダー数は減少する傾向が認められた（m5.3.5.3, ISE CRSwNP Table 2.41）。

また、初回投与後に、デペモキマブ群で鼻閉症状の重症度の改善がみられ、副次評価項目である Week 21 から Week 24 までの鼻閉の症状スコア（VRS）の平均値について、デペモキマブ群で優位な改善が認められ、ANCHOR-2 試験及び ANCHOR-1+2 併合解析ではデペモキマブ群で名目上有意な改善が認められた（副次評価項目、表 5）。52 週間の投与期間中、すべての評価時点で鼻閉の症状スコア（VRS）の平均値について改善が認められ、ANCHOR-1+2 併合解析では、Week 1 から Week 4 まで（最初の評価時点）にデペモキマブ群で名目上有意な群間差が認められ、Week 49 から Week 52 まで維持された（図 10）。

このような早期かつ持続的なデペモキマブの治療効果は、ANCHOR-1+2 併合解析で副次評価項目の経時的な群間差において同様のパターンがみられたことにより裏付けられた［2.7.3.3.2.5.2、2.7.3.3.2.6.2 及び 2.7.3.3.2.8.2（CRSwNP）］。また、速やかかつ持続的な治療効果と一致して、デペモキマブ投与により血中好酸球数が速やかに［Week 4（初回評価時）から］減少し、この減少は試験期間を通して持続した［2.7.3.3.2.10（CRSwNP）］。

全体として、これらのデータは、本患者集団に対して選択したデペモキマブの用法・用量が適切であったことを裏付けている。

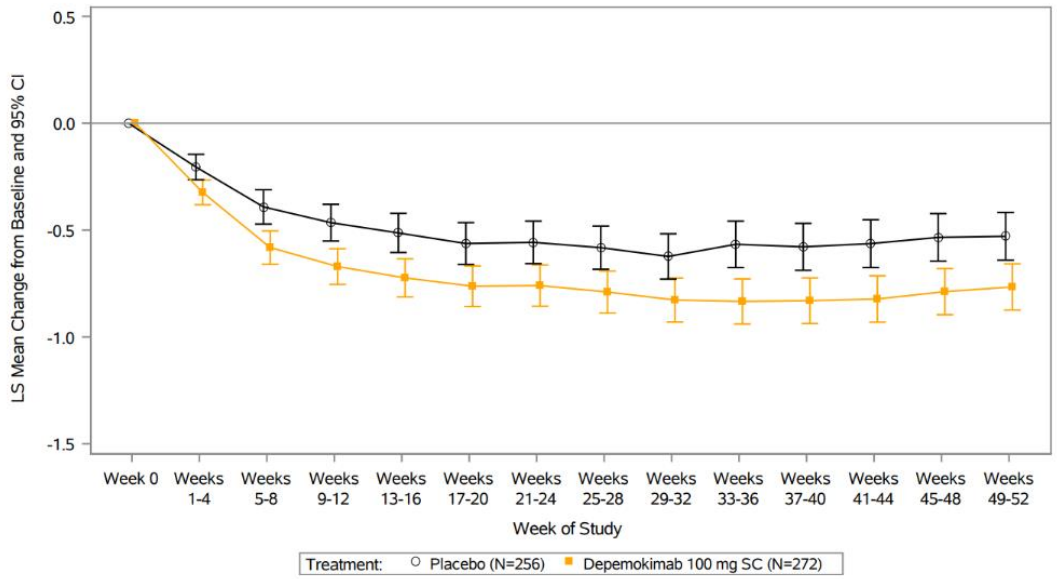
図 9　内視鏡検査による NP スコアの合計のベースラインからの変化量の解析のラインプロット（ANCHOR-1+2 併合解析、FAS）



Source: m5.3.5.3, ISE CRSwNP Figure 2.1.
Abbreviations: CI = confidence interval; LS = least squares; NP = nasal polyps; SC = subcutaneous.
Note: Participants with nasal surgery or initiation of a medication that may modulate the disease course of CRSwNP were assigned the worst possible total endoscopic NP score for all visits after surgery or initiation of medication.

Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of study, treatment group, baseline score, log(e) baseline blood eosinophil count, region, previous surgery for nasal polyps, visit, visit by baseline, and visit by treatment group.

図 10　鼻閉の症状スコア（VRS）の平均値のベースラインからの変化量の解析のラインプロット（ANCHOR-1+2 併合解析、FAS）



Source: m5.3.5.3, ISE CRSwNP Figure 2.2.
Abbreviations: CI = confidence interval; LS = least squares; SC = subcutaneous; VRS = verbal response scale.
Note: Participants with nasal surgery or initiation of a medication that may modulate the disease course of CRSwNP were assigned the worst possible mean nasal obstruction VRS score for all visits after surgery or initiation of medication.
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of study, treatment group, baseline score, log(e) baseline blood eosinophil count, region, previous surgery for nasal polyps, visit, visit by baseline, and visit by treatment group.

4.2.2.10.B　日本人における有効性（CRSwNP）

日本人における CRSwNP 患者に対するデペモキマブの有効性は、ANCHOR-1 試験、ANCHOR-2 試験、ANCHOR-1+2 併合解析及び ANCHOR-1+2 統合解析において評価した。

各試験の FAS に含まれた日本人被験者（FAS-Japan）は、ANCHOR-1 試験で計 33 例（デペモキマブ群 18 例及びプラセボ群 15 例）及び ANCHOR-2 試験で計 21 例（デペモキマブ群 10 例及びプラセボ群 11 例）であった［2.7.3（CRSwNP）の表 40］。いずれの試験でも、日本人集団における人口統計学的特性及びベースライン特性は全体集団と比べて顕著な差はなかった［2.7.3.3.3.3.1.2、2.7.3.3.3.3.1.3（CRSwNP）］。

Co-primary endpoint の 1 つである Week 52 の内視鏡検査による NP スコアの合計のベースラインからの変化量について、日本人集団ではデペモキマブ群とプラセボ群の群間差は ANCHOR-1 試験で-0.6（95% CI：-1.8, 0.6）、ANCHOR-2 試験で-0.5（95% CI：-1.9, 0.8）であり、ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験のいずれでも、全体集団と同様に日本人集団においてデペモキマブ群でプラセボ群を上回る減少（改善）が認められた［2.7.3（CRSwNP）の表 43］。また、ANCHOR-1+2 併合解析でも、群間差は-0.6（95% CI：-1.5, 0.3）であり、デペモキマブ群でプラセボ群を上回る減少（改善）が認められた［2.7.3（CRSwNP）の表 43］。

もう 1 つの co-primary endpoint である Week 49 から Week 52 までの鼻閉の症状スコア（VRS）の平均値のベースラインからの変化量について、日本人集団ではデペモキマブ群にていずれの試験においてもベースライン時点と比較し改善が認められたが、デペモキマブ群とプラセボ群の群間差は ANCHOR-1 試験で 0.13（95% CI：-0.61, 0.87）、ANCHOR-2 試験で-0.58（95% CI：-1.25, 0.10）であった。ANCHOR-1+2 併合解析の日本人集団では、デペモキマブ群とプラセボ群の群間差は-0.16（95% CI：-0.69, 0.37）であり、全体集団の結果と同様に、デペモキマブ群でプラセボ群を上回る改善が認められた［2.7.3（CRSwNP）の表 44］。ANCHOR-1 試験のデペモキマブ群では、ベースラインからの変化量は全体集団と日本人集団で同程度であり、この傾向は ANCHOR-2 試験でも確認された。一方で、ANCHOR-1 試験のプラセボ群では全体集団に比べて日本人集団で変化量が大きい傾向がみられた。ANCHOR-1 試験の日本人集団における来院別の解析では、Week 5 から Week 48 までの各評価時点において一貫してデペモキマブ群でプラセボ群を上回る減少（改善）が認められた［2.7.3.3.3.3.2.1（CRSwNP）］。

副次評価項目では、ANCHOR-1+2 併合解析において、Week 52 における SNOT-22 総スコアを除き、Week 49 から Week 52 までの鼻漏（鼻汁）の症状スコア（VRS）及び嗅覚消失の症状スコア（VRS）、Week 52 における Lund Mackay CT スコア、Week 26 の内視鏡検査による NP スコアの合計、並びに Week 21 から Week 24 までの鼻閉の症状スコア（VRS）の平均値について、日本人集団でプラセボ群と比較してデペモキマブ群でベースラインから減少（改善）が認められ、全体集団と同様の結果が示された［2.7.3.3.3.2.2.（CRSwNP）］。更に、ANCHOR-1+2 統合解析における副次評価項目においても、全体集団と日本人集団で同様の傾向が認められた［2.7.3.3.3.2.3.（CRSwNP）］。

ANCHOR-1 試験、ANCHOR-2 試験及び ANCHOR-1+2 併合解析の日本人集団では、血中好酸球数のベースラインに対する比（調整済み幾何平均値）は、試験期間中のすべての評価時点でデペモキマブ群の方が顕著に減少した。血中好酸球数はデペモキマブ群で Week 4（最初の評価時点）から顕著な減少が認められ、試験期間を通して維持された［2.7.3.3.3.3.3.（CRSwNP）］。

以上より、ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験の日本人集団でみられたデペモキマブの有効性の結果は、全体集団とおおむね同様の結果であった。

5. 安全性の概括評価

5.1. 安全性評価計画及び全般的な曝露状況

安全性データベースはデペモキマブを 1 回以上投与された 1715 例の被験者から構成され（2.7.4.1.1.1.3）、ICH の要件（治験薬が投与される総症例数が 1500 例）におおむね一致している。

5.1.1. 喘息患者を対象とした第 3 相試験

デペモキマブにおける喘息の適応症は、主に 52 週間の第 3 相、同一デザイン、プラセボ対照試験である SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験の安全性データの併合解析（以下、SWIFT-1+2 併合解析）、並びに進行中の第 3 相試験である AGILE 試験及び NIMBLE 試験の中間解析の安全性データにより裏付けられる。

- SWIFT-1+2 併合解析（762 例）では、標準治療に上乗せしてデペモキマブ 100 mg の皮下投与を 1 回以上受けた被験者は 501 例、プラセボ投与を受けた被験者は 261 例であった。全体でデペモキマブ群の 92%（464 例）、プラセボ群の 92%（239 例）の被験者が 2 回の治験薬投与及び試験を完了し、52 週間追跡調査された（2.7.4.1.2.1.1）。
- 中間解析のデータカットオフ時点で、AGILE 試験の安全性解析対象集団（629 例）では、419 例が先行した SWIFT 試験で標準治療に上乗せしてデペモキマブ 100 mg の皮下投与を受け、210 例がプラセボを投与された。データカットオフ時点で治験薬投与及び試験を完了していた被験者の割合は、先行試験でデペモキマブ投与を受けた被験者で 48%（201 例）、プラセボ投与を受けた被験者で 45%（95 例）であった。先行試験でデペモキマブ投与を受けた 201 例がデペモキマブ 100 mg の皮下投与を計 4 回受け、104 週間追跡調査された（2.7.4.1.2.1.2）。
- 中間解析のデータカットオフ時点で、NIMBLE 試験の安全性解析対象集団（1076 例）では、標準治療に上乗せしてデペモキマブ 100 mg の皮下投与を受けた被験者（以下、デペモキマブ群）は 536 例、メポリズマブ又はベンラリズマブの投与を受けた被験者（以下、既存薬群）は 536 例であった。残りの 4 例（デペモキマブ群及び既存薬群に無作為割付けされた各 2 例）は対応するプラセボ又は「不明」の薬剤（デペモキマブもしくはメポリズマブ／ベンラリズマブ）の投与のみを受けた。デペモキマブ群の 87%（468 例）の被験者が治験薬投与及び試験を完了し、デペモキマブ 100 mg の皮下投与を 2 回受け、52 週間追跡調査された。既存薬群の 89%（479 例）の被験者が治験薬投与及び試験を完了し、52 週間追跡調査された（2.7.4.1.2.1.3）。

5.1.2. CRSwNP 患者を対象とした第 3 相試験

鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎の適応症は、52 週間の第 3 相、同一デザイン、プラセボ対照試験である ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験の安全性データの併合解析（以下、ANCHOR-1+2 併合解析）により裏付けられる。

ANCHOR-1+2 併合解析（528 例）では、標準治療に上乗せしてデペモキマブ 100 mg の皮下投与を 1 回以上受けた被験者は 272 例、プラセボ投与を受けた被験者は 256 例であった。

2 回の治験薬投与及び試験を完了し、52 週間追跡調査された被験者の割合は、デペモキマブ群及びプラセボ群でそれぞれ 92%（249 例）及び 87%（222 例）であった（2.7.4.1.2.2.1）。

5.1.3. 各適応症を裏付ける追加の安全性データ

喘息患者及び CRSwNP 患者を対象とした第 3 相試験から得られた安全性データ全体を用いて、各適応症の安全性評価を裏付けた。この方法は、投与期間及び投与レジメンが同一である等、SWIFT 試験と ANCHOR 試験のデザインが類似していることから（4.1.1.A 及び 4.1.B）、妥当であると考えられた。また、いずれの疾患も組織好酸球増加を特徴とする同じ 2 型炎症の病態を有する。遅発型／成人発症型喘息患者の 40%以上に CRSwNP が認められ[Canonica, 2020]、CRSwNP 患者の 20%～60%は喘息も併発していると推定されている[Li, 2022]。根底にある共通の病態生理から、2 型炎症を標的とする治療の安全性評価は、両疾患に対応できることが示唆される[Orlandi, 2021]。したがって、有害事象プロファイルは両適応症で類似していると予想された。

また、喘息及び鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎の適応症はいずれも、デペモキマブの臨床開発プログラムから得た以下の安全性データの併合解析の結果によって裏付けられている。

- 喘息及び鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎の両方の適応症にわたるデペモキマブの第 3 相プラセボ対照試験 4 試験（SWIFT-1 試験、SWIFT-2 試験、AHCHOR-1 試験、ANCHOR-2 試験）の併合解析［以下、プラセボ対照試験の併合解析（1290 例）］（2.7.4.1.2.3）。773 例が標準治療に上乗せしてデペモキマブ 100 mg の皮下投与を 1 回以上受け、517 例が標準治療に上乗せしてプラセボ投与を受けた。デペモキマブ群の 92%（713 例）及びプラセボ群の 89%（461 例）が 2 回の治験薬投与及び試験を完了し、52 週間追跡調査された（2.7.4.1.2.3）。なお、無作為の割付け比は、2 つの SWIFT 試験では 2：1、2 つの ANCHOR 試験では 1：1 であった。
- 喘息及び CRSwNP 患者を対象とした試験、並びに 1.4 に記載した健康被験者を対象とした試験の併合解析（以下、すべての試験の併合解析）（2.7.4.1.2.4）。すべての試験の併合解析では、1678 例がデペモキマブ 100 mg の皮下投与を 1 回以上受けた。これには喘息患者 1256 例、CRSwNP 患者 272 例及び健康被験者 150 例が含まれた。このデータは試験デザイン及び被験者集団の異なる試験の併合であり、本解析では重篤な有害事象のみを示した。

5.2.A 喘息患者を対象とした第 3 相試験の安全性の結果

以下に示す安全性データは治験薬投与期間中の有害事象に関するものである。治験薬投与期間中及び投与期間後の有害事象（すなわち、治験薬投与期間開始から 4 週間の後観察期間終了までにみられた有害事象）の発現割合及び重症度は、治験薬投与期間中の有害事象と同様であった。

5.2.1.A　SWIFT-1+2 併合解析

SWIFT-1+2 併合解析では、デペモキマブ 100 mg を 26 週間間隔で皮下投与した時の忍容性は良好であり、全体的な安全性プロファイルはプラセボ投与時とおおむね同様であった。

- 1 件以上の有害事象が認められた被験者の割合は、デペモキマブ群（72%）及びプラセボ群（76%）で同程度であった（2.7.4 の表 7）。
- よくみられた有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 3%以上の有害事象と定義）は、デペモキマブ群及びプラセボ群でおおむね同様であった（2.7.4.2.1.1.A）。最もよくみられた有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 10%以上）は COVID-19［デペモキマブ群及びプラセボ群（以下同順）でそれぞれ 17.6%及び 18.4%］及び上咽頭炎（それぞれ 12.4%及び 19.9%）であった。
- 治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、デペモキマブ群（4%）及びプラセボ群（2%）と、ともに低く、明らかなパターンや傾向は認められなかった（2.7.4 の表 8）。
- 死亡に至った重篤な有害事象は認められなかった（2.7.4 の表 7）。
- 重篤な有害事象が発現した被験者の割合は、プラセボ群と比較してデペモキマブ群で低かった［デペモキマブ群及びプラセボ群（以下同順）でそれぞれ 7%及び 13%］（2.7.4 の表 10）。2%以上の被験者にみられた重篤な有害事象は、喘息（それぞれ 2%及び 4%）、肺炎（それぞれ 1%未満及び 2%）であった。治験薬と関連のある重篤な有害事象は認められなかった。
- 治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象の発現割合は、デペモキマブ群（1%未満）及びプラセボ群（1%）と、ともに低かった（2.7.4 の表 9）。
- 注目すべき有害事象の各カテゴリーにおける発現割合は低かった（デペモキマブ群又はプラセボ群で 2%以下）（2.7.4 の表 10）。
    - アレルギー（I 型過敏症）反応及びその他の全身性反応：治験責任（分担）医師により、アレルギー反応（I 型過敏症）又はアナフィラキシーとして判断された注目すべき有害事象は認められなかった。治験責任（分担）医師により判断されたその他の全身性反応の発現割合は、デペモキマブ群で 2%及びプラセボ群で 1%未満であった。いずれの事象も非重篤であり、重症度は軽度又は中等度と報告された。
    - III 型過敏症（免疫複合体疾患／血管炎）：治験責任（分担）医師により III 型過敏症（免疫複合体疾患／血管炎）として報告された事象はなかった。
    - 局所注射部位反応：局所注射部位反応の発現割合は、デペモキマブ群で 1%及びプラセボ群で 1%未満であった。治験責任（分担）医師によりいずれの事象も非重篤であり、重症度は軽度と報告された。
    - QTc 延長：ECG の解析では、QT 間隔に対する治験薬の影響は示されなかった。心臓の安全性については 5.4 で更に考察する。
- デペモキマブにおける年齢、性別、人種及び地理的地域別サブグループの有害事象の発現割合は、全体集団での発現割合とおおむね同様であり、治験薬投与と関連する影響は

ないと考えられた（2.7.4.5.1.1.1 及び 2.7.4.5.2.1.1）。各試験の解析結果は、併合解析の結果とおおむね一致していた。青年期被験者の安全性については 5.6.1 で考察する。

- 血液生化学検査パラメータ、血液学的パラメータ及びバイタルサインに対する治験薬投与の影響は認められなかった（2.7.4.3.1.1.1、2.7.4.3.2.1.1、2.7.4.4.1.1.1）。免疫原性については 5.3、肝機能検査値については 5.5 に詳述する。

5.2.2.A　AGILE 試験（中間解析）

中間解析の時点で、AGILE 試験でのデペモキマブの安全性プロファイルは、先行した SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験でデペモキマブ又はプラセボのどちらを投与されたかに関わらず、先行試験でのデペモキマブの安全性プロファイルとおおむね同様であった（2.7.4 の表 11）。AGILE 試験でのデペモキマブの安全性プロファイルは、先行試験でデペモキマブを投与された被験者と一致していたことから、デペモキマブの忍容可能な長期（最長 104 週間）の安全性プロファイルが裏付けられた。また、先行試験でプラセボの投与を受け、その後 AGILE 試験でデペモキマブ投与に切り替えた被験者において、有害事象の数及び種類に顕著な差は認められなかった。

5.2.3.A　NIMBLE 試験（中間解析）

中間解析時点で、NIMBLE 試験でのデペモキマブ 100 mg の 26 週間間隔皮下投与の忍容性は良好であり、安全性プロファイルは SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験でデペモキマブ投与を受けた被験者、及び NIMBLE 試験でメポリズマブ又はベンラリズマブのいずれかの投与を継続した被験者とおおむね同様であった（2.7.4 の表 13）。投与群全体の性別、年齢（12～17 歳／18 歳以上を含む）、人種及び地理的地域別サブグループの有害事象の発現割合は、全体集団での発現割合とおおむね同様であった（2.7.4.5.1.1.2、2.7.4.5.2.1.2）。

5.2.B CRSwNP 患者を対象とした第 3 相試験の安全性の結果

以下に示す安全性データは治験薬投与期間中の有害事象に関するものである。治験薬投与期間中及び投与期間後の有害事象（すなわち、治験薬投与期間開始から 4 週間の後観察期間終了までにみられた有害事象）の発現割合及び重症度は、治験薬投与期間中の有害事象と同様であった。

ANCHOR-1+2 併合解析では、デペモキマブ 100 mg を 26 週間間隔で皮下投与した時の忍容性は良好であり、全体的な安全性プロファイルはプラセボ投与時とおおむね同様であった。

- 1 件以上の有害事象が認められた被験者の割合は、デペモキマブ群（75%）及びプラセボ群（79%）で同程度であった（2.7.4 の表 14）。
- よくみられた有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 3%以上の有害事象と定義）は、投与群間でおおむね同様であった（2.7.4.2.1.1.B）。最もよくみられた有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 10%以上）は上咽頭炎［デペモキマブ群及びプラセボ

群（以下同順）でそれぞれ 18.0%及び 14.8%］及び上気道感染（それぞれ 10.3%及び 11.3%）であった。

- 治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、デペモキマブ群（6%）とプラセボ群（4%）と、ともに低く、明らかなパターンや傾向は認められなかった（2.7.4 の表 15）。
- 死亡に至った重篤な有害事象は認められなかった（2.7.4 の表 14）。
- 重篤な有害事象が発現した被験者の割合は、プラセボ群（6%）と比較してデペモキマブ群（3%）で低かった（2.7.4 の表 14）。1%以上の被験者にみられた重篤な有害事象はなく、治験薬と関連のある重篤な有害事象は認められなかった（2.7.4.2.1.3.B）。
- 治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象は、デペモキマブ群では認められず、プラセボ群で 1%の被験者に認められた（2.7.4 の表 16）。
- 注目すべき有害事象の各カテゴリーにおける発現割合は低かった（デペモキマブ群又はプラセボ群で 1%以下）（2.7.4 の表 17）。
    - アレルギー（I 型過敏症）反応及びその他の全身性反応：治験責任（分担）医師により、アレルギー反応（I 型過敏症）又はアナフィラキシーとして判断された有害事象は認められなかった。治験責任（分担）医師により判断されたその他の全身性反応は、プラセボ群では認められず、デペモキマブ群で 1%未満（1 例、非重篤、中等度の重症度）の被験者に認められた。
    - III 型過敏症（免疫複合体疾患／血管炎）：治験責任（分担）医師により III 型過敏症（免疫複合体疾患／血管炎）として報告された事象はなかった。
    - 局所注射部位反応：局所注射部位反応の発現割合はいずれの投与群でも低く、デペモキマブ群で 1%及びプラセボ群で 1%未満であった。治験責任（分担）医師によりいずれの事象も非重篤であり、プラセボ群で中等度と報告された 1 件を除き、重症度は軽度と報告された。
    - QTc 延長：ECG の解析では、QT 間隔に対する治験薬の影響は示されなかった。心臓の安全性については、5.4 で更に考察する。
- デペモキマブにおける年齢、性別、人種及び地理的地域別サブグループの有害事象の発現割合は、全体集団での発現割合とおおむね同様であり、治験薬投与と関連する影響はないと考えられた（2.7.4.5.1.2、2.7.4.5.2.2）。各試験の解析結果は、併合解析の結果とおおむね一致していた。
- 血液生化学検査パラメータ、血液学的パラメータ及びバイタルサインに対する治験薬投与の影響は認められなかった（2.7.4.3.1.2、2.7.4.3.2.2、2.7.4.4.2.1.1）。免疫原性については 5.3、肝機能検査値については 5.5 に詳述する。

5.2.C 各適応症を裏付ける追加の安全性データ

喘息患者を対象とした第 3 相試験及び CRSwNP 患者を対象とした第 3 相試験における曝露状況、人口統計学的特性及び安全性データを比較したところ、適応症に特異的な安全性上

の問題は認められなかったことから、各適応症におけるデペモキマブの安全性を評価するために、これらの試験から得られたデータ全体を使用することは妥当であると考えられた。

プラセボ対照試験の併合解析の安全性データ（2.7.4.2.1.C）、すべての試験の併合解析の重篤な有害事象データ（2.7.4.2.2.2.1.C）及び進行中の試験から得られた重篤な有害事象データ（2.7.4.2.2.2.2.C）は、各適応症の pivotal 試験で認められたものとおおむね一致していた。新たな安全性上の懸念は特定されなかった。

5.3. 免疫原性

52 週間の試験期間中、SWIFT-1+2 併合解析の被験者の 9%（44/499 例）及び ANCHOR-1+2 併合解析の被験者の 8%（21/272 例）が ADA 陽性であった。AGILE 試験では、デペモキマブを投与した喘息患者における ADA の発現割合［7%（43/588 例）］は、先行した SWIFT 試験で観察された発現割合と同様であった。したがって、デペモキマブの長期投与により ADA 陽性のリスクが増加するというエビデンスは示されなかった。NIMBLE 試験では、デペモキマブを投与され、ADA 陽性であった被験者の割合は 3%（17/531 例）であった（m5.3.5.3, ISI Section 5）。

喘息及び CRSwNP 患者を対象とした第 3 相試験全体で、5 例が中和抗体陽性であった（m5.3.5.3, ISI Table 4）。デペモキマブの PK、PD 及び安全性に対する ADA の臨床的に意味のある影響は確認されなかった。

5.4. 心臓の安全性

各試験及び各適応症のプラセボ対照試験の併合データについて、ECG パラメータのベースラインから各評価時点までの変化量に加え、カテゴリー別に QTcF 及び QT のベースライン後の最大値、並びに QTcF のベースラインからの最大変化量を解析した。完了した試験及び進行中の試験の中間解析について、米国での申請要件に合致させるため選択した心臓の安全性パラメータに関する追加のカテゴリカル解析及び MedDRA SMQ「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」を用いて ICH E14 に基づく用語（すなわち、QT 延長、失神、発作、心室性不整脈、心室性頻拍、心室細動、心室粗動、トルサード　ド　ポアント、又は突然死）を含む有害事象の解析を実施した（2.7.4.4.3）。これらのデータを検討した結果、心臓に関する安全性シグナルは特定されなかった。

- いずれの試験でもデペモキマブによる QTc 間隔への影響に関するエビデンスは認められなかった。デペモキマブの tmax とされる投与後 14 日前後での QTc 評価の結果も含め、ECG に関して懸念される傾向は認められなかった。
- デペモキマブによるその他の ECG パラメータ（心拍数、PR 間隔及び QRS 間隔）への明らかな影響は認められなかった。
- SOC「心臓障害」及び MedDRA SMQ 広域「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」を含む有害事象の解析からは、治験薬投与による QTc 間隔への影響は認められなかった。トルサード　ド　ポアント、心室性頻脈、心室細動、心室粗動又は突然死等の重度の臨床転帰は報告されなかった。

- デペモキマブの血漿中濃度が 300 mg の用量レベルまで上昇した場合でも、QTc 間隔に関して懸念される傾向は認められなかった。

5.5. 肝機能検査

SWIFT-1+2 併合解析では、ALT が ULN の 3 倍以上に増加した被験者の割合は、プラセボ群［0.38%（1/261 例）］よりもデペモキマブ群［2.20%（11/501 例）］の方が高かった（2.7.4.3.1.3.1）。このうち、デペモキマブ群の 5 例が治験実施計画書に定義された肝機能検査値に基づく中止基準に該当し、デペモキマブ群の 6 例及びプラセボ群の 1 例がモニタリング基準に該当した。この投与群間の数値的な不均衡を調査するため、デペモキマブの臨床開発プログラム（完了した試験及び中間解析を実施した進行中の試験を含む）で肝機能検査値に関連する事象を精査した。肝機能検査値のより包括的な安全性評価を裏付けるために、中央検査機関の臨床検査データに加えて治験実施医療機関の臨床検査データをデータセットに組み込み、事後解析を実施した（2.7.4.1.1.2.3）。その結果、デペモキマブが肝機能に影響を及ぼすという新たな懸念は示されなかった（2.7.4.3.1.3）。

- 肝機能検査値の変化（治験実施計画書に定義された肝機能検査値に基づく中止基準／モニタリング基準に該当した事象）が認められた被験者の ALT の変化を詳細に検討したところ、投与に関連した発現時期に一貫したパターンは認められなかった。ALT 増加の多くは一過性かつ無症候性であり、ほとんどの事象は、デペモキマブを継続投与しても介入なしで自然に回復したか、他の基礎的な原因と関連していた。
- ULN の 2 倍以上の総ビリルビン増加を伴う ULN の 3 倍以上の ALT 増加が認められたデペモキマブ投与被験者 3 例のうち、全例で基礎的な病因（胆石関連症状から交絡する可能性がある急性 A 型肝炎、胆石症及び自己免疫性肝炎を含む）が特定された。したがって、これらの被験者のいずれも Hy's Law case に該当しなかった。
- プラセボ対照試験の併合解析で ALT が ULN の 3 倍以上に該当した被験者の割合はプラセボ群と比較してデペモキマブ群で高く、この結果は主として SWIFT-1+2 併合解析の影響を受けたものであった。NIMBLE 試験（中間解析）では、ALT が ULN の 3 倍以上に該当した被験者の割合は、既存薬群［1.67%（9/538 例）］と比較してデペモキマブ群で［0.37%（2/538 例）］低かった。
- 両適応症の併合解析で得られた肝機能検査値のベースラインからの変化量を検討した結果、ベースラインから基準範囲外への変化に不均衡は認められず、これらの事象の発現割合はデペモキマブ群とプラセボ群で同程度であった。ベースラインからの変化量の平均値は投与群間で同程度であった。
- デペモキマブの臨床開発プログラムでは、治験実施計画書に規定された肝機能検査値に基づく中止基準及びモニタリング基準に該当した肝機能検査値異常の因果関係を評価するため、独立肝機能専門家評価委員会を設置した。評価結果の要約を m5.3.5.3, Unblinded Hepatic Consensus Assessment Summary for Depemokimab Clinical Development Program に示す。

データ全体及びすべての包括的レビューに基づき、デペモキマブと肝事象との因果関係は特定されなかった。

5.6. 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.6.1. 青年期被験者での安全性

青年期（12～17 歳）患者の安全性は、SWIFT-1+2 併合解析及び NIMBLE 試験のデータより裏付けられた。SWIFT-1+2 併合解析及び NIMBLE 試験の青年期被験者の曝露期間の平均値は、成人被験者（18 歳以上）と同様であった（2.7.4 の表 49 及び表 50）。青年期の集団において発現した有害事象のプロファイルは成人の集団と顕著な差はなかった。新たな安全性上の懸念は特定されなかった（2.7.4.5.1.1.3）。

5.6.2. 日本人における安全性

日本人におけるデペモキマブの安全性は、喘息患者は SWIFT-2 試験及び AGILE 試験において、CRSwNP 患者は ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験において評価した。

その結果、SWIFT-2 試験の治験薬と関連のある有害事象を除き、各試験の有害事象の発現状況に日本人集団と全体集団で大きな差は認められなかった（2.7.4.5.1.4.3）。SWIFT-2 試験の日本人集団では、投与群間で治験薬と関連のある有害事象の発現割合に不均衡がみられたものの、各事象の発現数は少なく、かつ重症度は軽度であり、新たな安全性上の懸念は特定されなかった（2.7.4.5.1.4.3.1.1.）。AGILE 試験、ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験において、日本人部分集団における安全性プロファイルは全体集団とおおむね同様であり、新たな安全性上の懸念は特定されなかった（2.7.4.5.1.4.3.1.2、2.7.4.5.1.4.3.2）。

SWIFT-2 試験及び AGILE 試験、ANCHOR-1 及び ANCHOR-2 試験に参加した日本人被験者のうち、治験薬の中止基準／モニタリング基準に該当する肝機能検査値が報告された被験者はいなかった［Source: Liver Analysis (ADLIVER) Data］。

また、免疫原性について、SWIFT-2 試験では、26 週間間隔でデペモキマブ 100 mg の皮下投与を 1 回以上受けた日本人被験者のうち、ADA 陽性が認められた被験者の割合は 15%（41 例中 6 例）、AGILE 試験では 6%（ベースライン後の ADA 測定結果が得られた 54 例中 3 例）、ANCHOR-1 及び ANCHOR-2 試験では ADA 陽性が認められた被験者はいなかった。SWIFT-2 試験の 1 例で中和抗体陽性が認められたが、発現は一過性であった。これより、日本人集団と全体集団との間に顕著な差は認められないと考える（2.7.4.5.1.4.4）。

以上より、日本人においても喘息患者及び CRSwNP 患者におけるデペモキマブの忍容性は良好であり、安全性上の追加の懸念はないと考える。

5.6.3. 薬物相互作用

皮下投与経路は食事の影響を受けないため、食事の影響を評価する試験は実施しなかった。他の同クラスの分子［メポリズマブ及び reslizumab（本邦未承認）］と同様に、デペモキマブの薬物間相互作用の可能性は低いと考えられる（2.7.2.3.1.2）。デペモキマブは非特

異的経路でクリアランスされ、また薬物相互作用の可能性に関する作用機序の根拠はない。そのため、薬物相互作用試験は実施しなかった。

5.6.4. 離脱症状及び反跳現象

喘息及びCRSwNPは慢性疾患であり、デペモキマブは長時間作用型治療薬として設計されている。PKデータからはデペモキマブに明らかな経時的蓄積は認められず、PDデータからは投与中止後に好酸球数が徐々にベースライン値に戻ることが示された。SWIFT-1試験又はSWIFT-2試験では、多くの被験者が試験完了後にAGILE試験に組み入れられたため、投与期間後の有害事象データは限定的であった。SWIFT-1試験、SWIFT-2試験、ANCHOR-1試験及びANCHOR-2試験では、後観察期間の有害事象データ（すなわち、治験薬の投与を中止したが試験参加を継続した被験者、又はWeek 52後に4週間の後観察期間を実施した被験者からの有害事象データ）は治験薬投与中止後の反跳現象を裏付けるものではなかった（2.7.4.5.7）。

5.6.5. 妊娠及び授乳時の使用

デペモキマブに関して、申請適応症患者集団へのリスクは低いというエビデンスが示されたため、デペモキマブの非臨床生殖発生毒性試験は実施しなかった（2.4.4.5）。

本申請のデータカットオフ時点で、完了済み及び進行中のデペモキマブの試験で治験薬の投与を受けた女性被験者10例に11件、治験薬投与中の男性被験者のパートナーに1件の妊娠が認められた（2.7.4.5.4）。11件の妊娠のうち、7件がデペモキマブ投与を受けた被験者で報告された。デペモキマブ投与を受けた被験者の妊娠の転帰は、生児出産が1件、人工中絶が2件、22週未満の自然流産が1件、約1ヵ月以内の自然流産が2件（いずれも明らかな先天異常を伴わない）、及び妊娠継続中が1件であった。男性被験者のパートナーに報告された妊娠の転帰は、明らかな先天異常を伴わない生児出産であった。

デペモキマブを投与したいずれの試験でも、授乳中のデペモキマブの曝露に関する報告はなかった。なお、デペモキマブはヒト化mAb（IgG1 κ）であり、IgGはヒト乳汁中に少量存在する。

5.6.6. 薬物乱用及び過量投与

デペモキマブはヒト化mAbであり、乱用は想定されていない。

過量投与とみなされるデペモキマブの用量は定義されていない。最高300 mgまでの用量で単回皮下投与しても、用量関連の毒性のエビデンスは認められなかった。既知の解毒剤は存在せず、過量投与疑いの場合の特定の治療は推奨されていない。過量投与疑いの症状の治療には、臨床的判断を用いるべきである。

5.6.7. 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

判断力、運動能力又は認知能力を必要とする作業能力に対するデペモキマブの影響を評価した試験はない。デペモキマブの薬理作用の観点からは、これらの活動に対してデペモキマブが悪影響を及ぼすことは想定されない。

5.6.8. 市販後の使用経験

本承認申請時点で、デペモキマブはいずれの国でも未承認であり、市販後の安全性データはない。

6.A　ベネフィットとリスクに関する結論（喘息）

6.1.A 治療の背景

6.1.1.A　疾患又は症状

喘息は、気道の炎症、気道過敏性及び変動性の気流閉塞を特徴とする多様な慢性肺疾患である。喘息の疾患の性質を 1.2.1.A に記載した。

6.1.2.A　現行の治療

現行の治療を 1.2.2.A に記載した。喘息患者は、治療ガイドラインに基づく最適な治療を受けているにもかかわらず、喘息の重症度とは無関係に、既存の炎症過程の亢進及び疾患コントロールの消失によって引き起こされる喘息増悪を経験する。喘息増悪は患者にとって最大のリスクであるため、喘息増悪の発現を抑制することは喘息患者集団において最も重要な治療目標である。

3 種類の抗 IL-5／IL-5R 抗体製剤［メポリズマブ、reslizumab（本邦未承認）、及びベンラリズマブ］が好酸球性の重症喘息の治療薬として世界的に承認されており、それらは標準治療の追加治療として 4～8 週間間隔で投与される。これらの治療薬は喘息増悪を減少させ、患者のアウトカムを向上させるが、投与スケジュールの不遵守は炎症の抑制を遅らせ、喘息増悪及び疾患進行のリスクを増加させる可能性がある[GINA, 2024]。また、投与間隔の短い生物学的製剤は、医療機関の受診頻度や侵襲性を伴う注射の回数が増えることで患者の負担の増大につながり、QOL の低下を引き起こすおそれがある。したがって、アドヒアランスを向上させ、頻回な通院及び注射による患者の負担を軽減するために、既存薬よりも投与間隔が延長され、良好なベネフィット・リスクプロファイルを有する生物学的製剤が必要とされている。

6.2.A ベネフィット

Pivotal 試験である 2 つの SWIFT 試験において、デペモキマブ 100 mg の 26 週間間隔での皮下投与によって年間喘息増悪発現率（主要評価項目）はプラセボ投与と比べて統計学的に有意に低下した。いずれの SWIFT 試験でも、デペモキマブは 52 週間の治験薬投与期間中に臨床的に重要な喘息増悪が発現するリスクをプラセボと比べて低下させ、SWIFT-1+2 併合解析では全体で 46%のリスク低下（名目上有意）が認められた。また、SWIFT-1+2 併合解析で入院及び／又は救急外来の受診を必要とする喘息増悪の年間発現率においてもデペモキマブ群に優位かつ名目上有意な低下がみられ、デペモキマブ投与による喘息増悪の抑制効果がみられた。更に、SWIFT-1+2 併合解析においてプラセボ群と比較してデペモキマブ群に優位かつ名目上有意な SGRQ 総スコアの減少がみられ、デペモキマブ投与による HRQoL の改善がみられた。

デペモキマブの喘息増悪及び HRQoL に対する効果の発現は迅速かつ持続的であり、52 週間の投与期間中に効果の消失は認められなかった。投与期間を通して喘息増悪の抑制効果の発現が迅速かつ持続的であったことと一貫して、血中好酸球数はデペモキマブ投与によって

Week 2（最初の評価時点）から速やかに減少し、その減少効果は試験期間を通して持続した。AGILE 試験（先行した SWIFT 試験でデペモキマブ投与を受けた被験者は先行試験と合わせてデペモキマブを最長 104 週間投与）のデータから約 2 年間のデペモキマブの長期持続的な有効性及び薬力学的効果が裏付けられた。

2 つの SWIFT 試験では喘息コントロール（ACQ-5）及び肺機能（FEV1）については、両群ともにベースラインからの改善がみられたが、デペモキマブ群とプラセボ群の治療群間差は小さく、変動がみられた。しかし、SWIFT 試験に参加した大部分の被験者の喘息症状は少なくとも部分的にコントロールされており、症状のより重い被験者及び炎症負荷がより高い被験者に対する事後解析では、SGRQ 総スコア、ACQ-5 スコア及び FEV1 においてデペモキマブ群でプラセボ群と比べて優位な群間差が認められた（SWIFT-1+2 併合解析）。なお、2 つの SWIFT 試験の被験者は他の臨床試験と比較して喘息の罹病期間が長く、こうした罹病期間の長い患者は生物学的製剤の開始後に FEV1 の改善が少ないことが示されている[Scelo, 2024]。

サブグループ解析においては、概して、プラセボ群に優位な結果が得られた黒色人種／アフリカ系アメリカ人及びポーランドのサブグループの点推定値の結果を除き、青年期患者を含む臨床的に重要な患者のサブグループを通して年間喘息増悪発現率におけるデペモキマブの良好な治療効果が認められた。黒色人種／アフリカ系アメリカ人のサブグループでは、年間喘息増悪発現率はプラセボ群の方が低かったが、喘息増悪が発現した被験者の割合はデペモキマブ群でプラセボ群と比べて低く、本集団での喘息増悪に対するデペモキマブの効果が裏付けられた。ポーランドのサブグループ解析の結果は、デペモキマブの有効性が不十分であったのではなく、プラセボ群で大きな反応が認められたことを反映するものであり、他の生物学的製剤において東欧で喘息増悪に対する治療効果が低いことが報告されていることと一貫している[Technical Report, 2024]。

青年期患者では、被験者数が少ないため治療効果の推定値の信頼区間が広かったものの、デペモキマブ投与によって年間喘息増悪発現率の低下が認められた。喘息コントロール（ACQ-5）及び肺機能（FEV1）の副次評価項目についてもデペモキマブに優位な改善が青年期患者で認められた。HRQoL（SGRQ 総スコア）ではプラセボに優位な治療群間差が認められたが、この評価指標は 18 歳未満の患者での使用については妥当性が確認されていない点は注意を要する。

6.3.A リスク

全体として、デペモキマブの安全性プロファイルは、他の抗 IL-5 mAb の十分に確立された安全性プロファイルと類似しており、新たな安全性シグナルは特定されなかった。

2 つの SWIFT 試験では、デペモキマブ 100 mg の 26 週間間隔での皮下投与は全体的な安全性プロファイルがプラセボ投与とおおむね同様であり、忍容性は良好であった。デペモキマブ群で報告された有害事象の大部分は重症度が軽度又は中等度であった。注目すべき有害事象の各カテゴリーにおける発現割合は両投与群で低かった。年齢（12～17 歳／18 歳以上）、性別、人種及び地理的地域別のサブグループにおける両投与群の全体的な有害事象の

発現割合は、全体集団での発現割合とおおむね同様であった。臨床検査値及びバイタルサインの集計データを検討したところ、意味のある傾向は認められなかった。PK、PD 及び安全性における ADA の臨床的に意味のある影響は認められず、デペモキマブ投与が免疫原性を引き起こす可能性は低いと考えられる。AGILE 試験（中間解析）における中間解析時点のデペモキマブの長期安全性プロファイル（最長 104 週間の投与）は、先行した 2 つの SWIFT 試験においてデペモキマブの 52 週間の投与で認められた安全性プロファイルと同様であった。NIMBLE 試験（第 3 相非劣性検証試験、中間解析）では、中間解析時点のデペモキマブを 52 週間投与した時の安全性プロファイルは、メポリズマブ又はベンラリズマブを継続投与した時の安全性プロファイルと同様であった。

喘息の適応症に対する安全性は、喘息患者及び CRSwNP 患者を対象とした試験のデータ全体によって裏付けられている。適応症に特異的な安全性の問題は特定されなかった。

プラセボ対照試験の併合解析及び実施中の試験から得られた安全性データは、各適応症の pivotal 試験で認められた安全性データとおおむね一致しており、新たな安全性シグナルは特定されなかった。

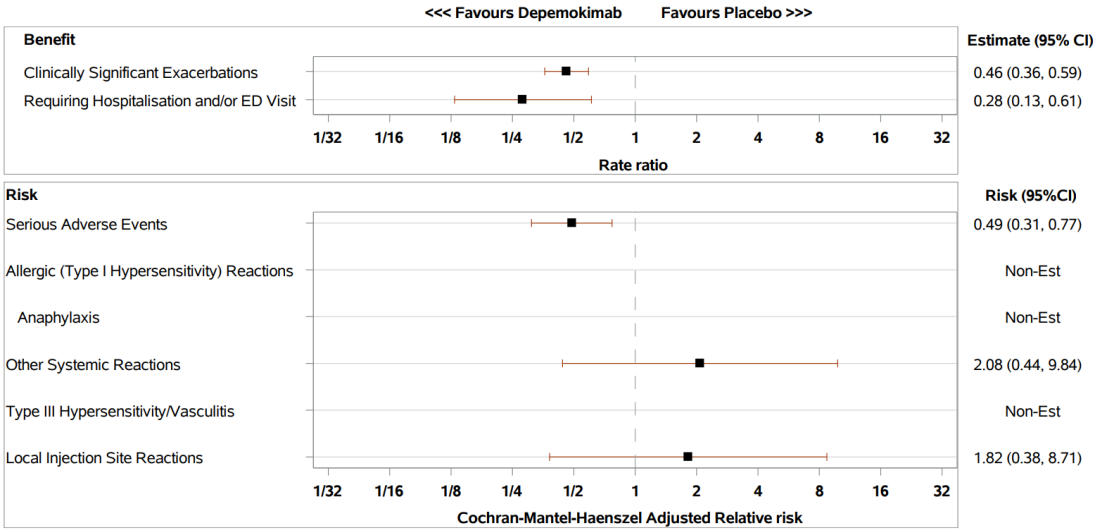
いくつかの副作用が、デペモキマブと因果関係を示す合理的な可能性があると特定され、その情報（局所注射部位反応、投与に関連する全身性反応、そう痒症、過敏症反応）は添付文書（案）に含めた。いずれの事象もデペモキマブのベネフィット・リスク評価に悪影響を及ぼすとは考えられなかった。

6.4.A ベネフィット・リスク評価

6.2.A 及び 6.3.A で述べたとおり、pivotal 試験である SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験から得られた血中好酸球数、有効性及び安全性のデータから、デペモキマブ 100 mg の 26 週間間隔での皮下投与は喘息に対して適切な用法・用量であることが確認された。母集団 PK/PD 解析及び曝露量-反応解析から、喘息患者集団全体のうちいずれの部分集団に対しても用量調節の必要はないことが示唆された。

全体として、2 つの SWIFT 試験のデータから、中用量～高用量の ICS 及びその他の長期管理薬の併用投与を受けている、好酸球性フェノタイプを特徴とする 2 型炎症を有する成人及び 12 歳以上の小児の喘息患者において、デペモキマブ 100 mg の 26 週間間隔の皮下投与は良好な治療効果を示し、安全性プロファイルは許容可能であることが示された（図 11）。

図 11　デペモキマブ 100 mg を 26 週間間隔で皮下投与した時のベネフィット及びリスクの要約（SWIFT-1+2 併合解析）



Source: m2.7.4, 表 10
Abbreviations: CI = Confidence interval; ED = Emergency Department; Non-Est = zero events in either treatment arm and therefore not estimated; SC = subcutaneous
Notes: 治験薬投与期間中に認められた有害事象を示す。QT 延長も潜在的リスク／注目すべき有害事象であったが、図には含めていない。QT／QTc 延長の有害事象は報告されなかった。

2 つの SWIFT 試験におけるデペモキマブの安全性プロファイルは、デペモキマブの臨床開発プログラムにおける CRSwNP 患者を対象とした臨床試験で得られた安全性データによって裏付けられている。

青年期（12～17 歳）における喘息増悪に関するデータ及び安全性データは、成人で認められたデータと同様であり、PK 及び血中好酸球数の減少は青年期と成人で一貫していた。また、青年期の患者においてデペモキマブによる治療ベネフィットを打ち消すような安全性上の懸念は認められなかった。これらのデータは青年期の患者でのデペモキマブの良好なベネフィット・リスクプロファイルを支持すると考える。

全体として、喘息患者集団において、デペモキマブで得られる有効性のベネフィットを相殺する安全性の懸念は特定されなかった。中用量～高用量の ICS 及びその他の長期管理薬の併用投与を受けている、好酸球性フェノタイプを特徴とする 2 型炎症を有する成人及び 12 歳以上の小児の喘息患者において、追加の維持療法としてデペモキマブ 100 mg を 26 週間間隔で皮下投与した時のベネフィット・リスクプロファイルは良好である。

日本人におけるベネフィット・リスク評価

1.2.A に記載したとおり、喘息の定義及び治療法は国内外で同様である。日本が参加した SWIFT-2 試験及び AGILE 試験において、PK／PD は日本人集団と外国人集団との間で、また有効性及び安全性は日本人集団と全体集団との間で一貫した結果を示し、臨床的に意味のある内因性及び外因性の民族差は認められなかった。したがって、臨床開発プログラム全体

から得られたデペモキマブ 100 mg の 26 週間間隔の皮下投与に関する良好なベネフィット・リスクプロファイルを日本人集団に適用することは妥当であると判断した。

デペモキマブは、本邦で承認されている既存の生物学的製剤と比較して投与頻度が低いため、侵襲性を伴う注射及び通院の頻度が減少することで患者の負担を軽減し、また喘息増悪の発現の抑制と関連する生物学的製剤投与のアドヒアランスが改善することで、更なる治療ベネフィットをもたらすと考える。

6.B ベネフィットとリスクに関する結論（CRSwNP）

6.1.B 治療の背景

6.1.1.B 疾患又は症状

海外において、CRSwNP は、鼻腔粘膜及び／又は副鼻腔の慢性炎症性疾患であり、鼻閉、嗅覚消失及び鼻漏等の症状を来し、これらの症状が合わさることで患者の HRQoL に重大な影響を及ぼす[Alobid, 2011; Kohli, 2017]（1.2.1.B）。

本邦においては、CRS のうち、2 型炎症が中心で好酸球性炎症が主体であるものは ECRS に分類されることが多い[日本鼻科学会, 2024]。ECRS は両側の多発性鼻茸を含む副鼻腔病変及び粘稠な鼻汁により、高度の鼻閉及び嗅覚障害を示す難治性の慢性副鼻腔炎であり[厚生労働省, 2024]、その病態は海外の CRSwNP の病態と類似している。また、国際的な慢性鼻副鼻腔炎の標準分類である CRSsNP、CRSwNP と対比すると、欧米の CRSwNP の多くが ECRS に該当する[日本鼻科学会, 2024]（1.2.1.B）。

6.1.2.B 現行の治療

欧米における CRSwNP の標準治療は INCS と生理食塩水であり[Fokkens, 2020]、これらの治療で効果が不十分で重度の症状を有する場合には、短期間の全身性ステロイド薬及び外科手術にて治療することが推奨されている[Fokkens, 2020; Orlandi, 2021; FDA, 2023; Hellings, 2024]（1.2.2.B）。

本邦においても、CRSwNP／ECRS に対する主な薬物療法は全身性ステロイド薬及び INCS であり[日本鼻科学会, 2024]、そのうち INCS については、本邦で CRSwNP／ECRS の適応を取得していないものの、欧米と同様に実臨床で使用されている[大久保, 2017; 日本鼻科学会, 2024]。また、これらの治療を実施しても鼻茸による鼻閉が強い患者や薬物治療による効果が不十分な患者等には外科手術が行われ[日本鼻科学会, 2024]、治療法は国内外でおおむね同様である（1.2.2.B）。

現行の治療法における課題として、全身性ステロイド薬は、炎症反応を軽減し、一時的に NP サイズを縮小することで疾患に伴う症状を改善する可能性はあるものの、その使用には副作用を伴う[Fokkens, 2020; Hox, 2020]。また、手術は NP の再発率が高く、瘢痕及び／又は粘膜損傷が起こるリスクがある[DeConde, 2017; Hosemann, 2000]（1.2.2.B）。

本邦においては、成人の CRSwNP 患者に対する治療薬として、投与間隔が 2～4 週間ごとであるヒト型抗ヒト IL-4/13 受容体 mAb のデュピルマブ（遺伝子組換え）及びヒト化抗 IL-5 mAb のメポリズマブ（遺伝子組換え）が「鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（既存治療で効果不十

分な患者に限る）」の効能又は効果で承認されている。これらの生物学的製剤は、全身性ステロイド薬の使用及び手術の必要性を低減し、疾患に伴う症状の改善をもたらすが、投与スケジュールの遵守や長期的な治療継続が困難な場合、これらの薬剤のベネフィットに悪影響を及ぼす可能性がある[Hosoya, 2023; Stack, 2024]。また、投与間隔の短い生物学的製剤は、医療機関の受診頻度や侵襲性を伴う注射の回数が増えることで患者の負担の増大につながり、QOL の低下を引き起こすおそれがある。したがって、アドヒアランスを向上させ、既存薬よりも投与間隔が延長され、良好なベネフィット・リスクプロファイルを有する生物学的製剤が必要とされている（1.2.2.B）。

6.2.B ベネフィット

Pivotal 試験である 2 つの ANCHOR 試験において、デペモキマブ 100 mg の 26 週間間隔での皮下投与によって、co-primary endpoint である Week 52 の内視鏡検査による NP スコアの合計のベースラインからの変化量及び Week 49 から Week 52 までの鼻閉の症状スコア（VRS）の平均値のベースラインからの変化量が統計学的に有意に低下した。ANCHOR-1+2 併合解析において、内視鏡検査による NP スコアの合計及び鼻閉の症状スコア（VRS）の平均値のレスポンダーであった被験者の割合は、いずれの評価項目においてもプラセボ群と比較してデペモキマブ群で高く、デペモキマブ群で名目上有意な改善が認められた。これらの評価項目に対するデペモキマブの良好な治療効果は、臨床的に重要な患者のサブグループ全体で認められた（4.2.2.2.B）。

ANCHOR-1+2 併合解析において、鼻漏症状の重症度［鼻漏（鼻汁）の症状スコア（VRS）］、嗅覚喪失症状の重症度［嗅覚消失の症状スコア（VRS）］、副鼻腔混濁（Lund Mackay CT スコア）及び HRQoL（SNOT-22 総スコア）に関しても、試験終了時のベースラインからの変化量及びレスポンダー解析の結果により、デペモキマブ群でプラセボ群と比較して名目上有意な改善が認められた（4.2.2.3.B、4.2.2.4.B、4.2.2.5.B）。

デペモキマブの治療効果は早期に発現し、52 週間の投与期間中に効果は減弱せず持続した。投与期間を通して CRSwNP の兆候や症状に対する効果が迅速かつ持続的であったことと一貫して、デペモキマブ投与によって血中好酸球数が速やかに（最初の評価時点である Week 4 から）減少し、その減少効果は試験期間を通して持続した（4.2.2.9.B）。

CRSwNP に対する鼻手術（実際の手術又は待機リストへの登録）が必要となった又は disease-modulating medication の投与を受けた被験者の割合は、統計学的に有意な群間差ではなかったものの、プラセボと比較してデペモキマブ群で低かった。これらの結果は、実施医療機関（施設）の種類、各国の治療方針、医師の意向、患者の希望及び被験者の併存疾患等の要因によって影響を受けた可能性がある。しかしながら、2 つの ANCHOR 試験全体では、Week 52 までに 1 コース以上の全身性ステロイド薬の投与が必要となった被験者の割合は、プラセボ群と比較してデペモキマブ群で名目上有意に低下した。なお、CRSwNP に対する disease-modulating medication の投与を開始した又は鼻手術を受けた被験者は、解析では全身性ステロイド薬の投与が必要となったものとして取り扱ったため、この評価項目はレスキュー治療を必要とする treatment failure の指標とみなすことができる。各国の裁量に基づき実

施されている診療方針に基づき、異なる地理的地域の 16 ヵ国で被験者を組み入れており、本評価項目は手術単独よりも治療効果に対するより頑健な指標とみなせる可能性がある（4.2.2.6.B）。また、適応症を問わない全身性ステロイド薬の年間投与コース数及び平均年間総曝露量（プレドニゾロン換算の mg）はいずれもデペモキマブ群でプラセボ群より少ない結果であった（4.2.2.6.B）。

デペモキマブは、部分的にコントロールされている又はコントロール不良（ACQ-5 スコア＞0.75）の喘息を合併している被験者のサブグループにおいて、AQC-5 のベースラインからの変化量及びレスポンダー解析のいずれについても、名目上有意に喘息コントロールを改善した（4.2.2.7.B）。

6.3.B リスク

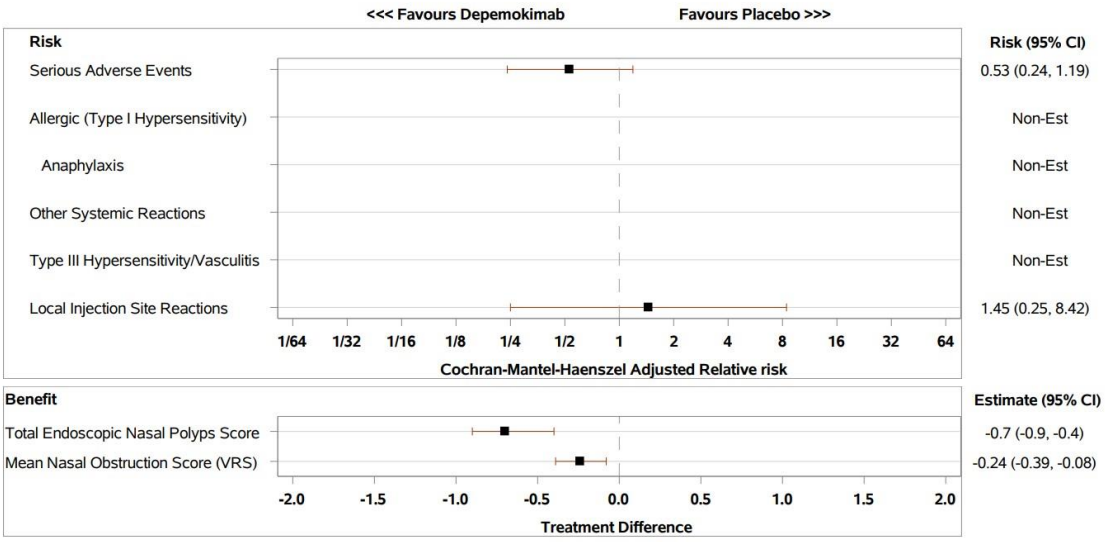
2 つの ANCHOR 試験では、デペモキマブ 100 mg の 26 週間間隔での皮下投与は全体的な安全性プロファイルがプラセボ投与とおおむね同様であり、忍容性は良好であった。デペモキマブ群で報告された有害事象の大部分は重症度が軽度又は中等度であった。注目すべき有害事象の各カテゴリーにおける被験者数は両投与群で少なかった。年齢、性別、人種及び地理的地域別のサブグループにおける両投与群の全体的な有害事象の発現割合は、全体集団での発現割合とおおむね同様であった。臨床検査値及びバイタルサインの集計データを検討したところ、意味のある傾向は認められなかった。PK、PD 及び安全性における ADA の臨床的に意味のある影響は認められず、デペモキマブ投与が免疫原性を引き起こす可能性は低いと考えられる（5.2.B、5.2.C）。

6.4.B ベネフィット・リスク評価

6.2.B 及び 6.3.B で述べたとおり、pivotal 試験である ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験から得られた血中好酸球数、有効性及び安全性の総合的な結果から、デペモキマブ 100 mg の 26 週間間隔での皮下投与は CRSwNP 患者に対して適切な用法・用量であることが確認された。母集団 PK/PD 解析及び曝露量-反応解析から、CRSwNP 患者集団全体のうちいずれの部分集団に対しても用量調節の必要はないことが示された。

全体として、pivotal 試験である 2 つの ANCHOR 試験のデータから、コントロール不十分な CRSwNP を有する成人患者に対する追加維持療法として、デペモキマブ 100 mg の 26 週間間隔の皮下投与は良好な治療効果を示し、忍容性のある安全性プロファイルを有することが示された（図 12）。

図 12　デペモキマブ 100 mg を 26 週間間隔で皮下投与した時のベネフィット及びリスクの要約（ANCHOR-1+2 併合解析）



Source: m5.3.5.3, ISS, Figure 3.34.
Abbreviations: CI = confidence interval; Non-Est = not estimated; SC = subcutaneous
Notes: serious adverse events:　n=9(3%) in the depemokimab group and n= 16 (6%) in the placebo group; allergic reactions: n= 0 in each treatment group; anaphylaxis: n= 0 in each treatment group; other systemic reactions: n=1 (<1%)　in the depemokimab group and 0 in the placebo group; Type III hypersensitivity/vasculitis: n= 0 in each treatment group; local injection site reactions: n=3 (1%) in the depemokimab group and n=2 (<1%) in the placebo group.
Notes: Figure presents on-treatment SAEs. Non-Est = zero events in either treatment arm and therefore not estimated
*QT prolongation was also a potential risk/AESI and this is not included in Figure 12. No AEs of QT/QTc prolongation were reported in the depemokimab group. AE of Electrocardiogram QT prolonged was reported in 1 participant in the placebo group.

2 つの ANCHOR 試験におけるデペモキマブの忍容可能な安全性プロファイルは、デペモキマブの臨床開発プログラムにおける喘息患者を対象とした臨床試験で得られた安全性データによって裏付けられている。

全体として、CRSwNP 患者集団において、デペモキマブによる治療ベネフィットを打ち消すような安全性上の懸念は認められなかった。コントロール不十分な CRSwNP を有する成人患者に対する追加維持療法として、デペモキマブ 100 mg の 26 週間間隔の皮下投与した際のデペモキマブの良好なベネフィット・リスクプロファイルを支持すると考える。

日本人におけるベネフィット・リスク評価

1.2.B に記載したとおり、CRSwNP の定義及び治療法は国内外でおおむね同様である。本邦における現行の治療法では、欧米と同様に、全身性ステロイド薬の使用には副作用が伴い、手術では再発率が高いことが知られている。成人の鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者に対する治療薬として承認されている生物学的製剤は、これらのリスクを低減し、疾患に伴う症状の改善をもたらすが、投与スケジュールの遵守や長期的な治療の継続が困難な場合には、これらの薬剤のベネフィットに悪影響を及ぼす可能性がある。したがって、既存薬よりも投与

間隔が延長され、良好なベネフィット・リスクプロファイルを有する生物学的製剤が必要とされている（1.2.2.B）。

日本が参加した ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験において、日本人集団と外国人集団で臨床的に意味のある PK 及び PD の差は認められなかった（3 項）。日本人集団の有効性は、ANCHOR-1+2 併合解析における co-primary endpoint 並びに副次評価項目（SNOT-22 総スコアを除く）及び ANCHOR-1+2 統合解析における副次評価項目で、全体集団と同様の結果が得られた。Week 52 の SNOT-22 総スコアについては、日本人集団でデペモキマブ群におけるベースラインからの変化量がプラセボ群よりも小さかったものの、Week 4 から Week 48 までの各評価時点では、一貫してデペモキマブ群でプラセボ群を上回る改善効果が認められた（4.2.2.10.B）。また、日本人集団の安全性プロファイルについては、全体集団と同様の結果が得られ、忍容性は良好であった（5.2.B）。したがって、ANCHOR-1 試験、ANCHOR-2 試験、ANCHOR-1+2 併合解析及び ANCHOR-1+2 統合解析の結果より、臨床的に意味のある内因性及び外因性の民族差は認められなかった。

以上より、臨床開発プログラム全体から得られたデペモキマブ 100 mg の 26 週間間隔の皮下投与に関する良好なベネフィット・リスクプロファイルを日本人集団に適用することは妥当であると判断した。デペモキマブは、本邦で承認されている既存の生物学的製剤と比較して投与頻度が低いため、侵襲性を伴う注射及び通院の頻度が減少することで患者の負担を軽減し、また生物学的製剤投与のアドヒアランスが改善することで、更なる治療ベネフィットをもたらすと考える。

7. 参考文献

Alanin MC, Laidlaw T, Hopkins C. The burden of non-steroidal anti-inflammatory exacerbated respiratory disease from the patient's perspective - a qualitative analysis of posts from the Samter's Society. Rhinology. 2020;58(4):333-40.

Alobid I, Cardelus S, Benítez P, et al. Persistent asthma has an accumulative impact on the loss of smell in patients with nasal polyposis. Rhinology. 2011;49(5):519-24.

Bachert C, Wagenmann M, Hauser U, et al. IL-5 is upregulated in human nasal polyp tissue. J Allergy Clin Immunol. 1997;99 (6 Pt 1):837-42.

Bachert C, Han JK, Desrosiers M, et al.; Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials; Lancet. 2019;394(10209):1638-50.

Bachert C, Han JK, Wagenmann M, et al. EUFOREA expert board meeting on uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) and biologics: Definitions and management. J Allergy Clin Immunol. 2021a;147(1):29-36.

Bachert C, Bhattacharyya N, Desrosiers M, et al. Burden of disease in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. J Asthma Allergy. 2021b;14:127-34.

Bachert C, Han JK, Desrosiers MY, et al. Efficacy and safety of benralizumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A randomized, placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2022; 149(4): 1309-17.

Bagnasco D, Caminati M, Menzella F, et al. One year of mepolizumab: Efficacy and safety in real-life in Italy. Pulm Pharm Therap. 2019;58:101836.

Bajbouj K, AbuJabal R, Sahnoon L, et al. IL-5 receptor expression in lung fibroblasts: Potential role in airway remodeling in asthma. Allergy 2023;78(3):882-5.

Barretto KT, Brockman-Schneider RA, Kuipers I, et al. Human airway epithelial cells express a functional IL-5 receptor. Allergy 2020;75(8):2127-30.

Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. N Engl J Med. 2014;371(13):1189–97.

Benson VS, Germain J, Chan RH, et al. Elucidating the real-world burden of chronic rhinosinusitis with nasal polyps in patients in the USA. OTO Open. 2022; 10;6(4):2473974X221128930.

Bergantini L, Pianigiani T, d'Alessandro M, et al. The effect of anti-IL5 monoclonal antibodies on

regulatory and effector T cells in severe eosinophilic asthma. Biomed Pharmacother. 2023; 166:115385.

Bhattacharyya N. Test-retest reliability of computed tomography in the assessment of chronic rhinosinusitis. Laryngoscope. 1999;109(7 Pt 1):1055-8.

Bhattacharyya N. Clinical outcomes after revision endoscopic sinus surgery. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2004;130(8):975-8.

Bleecker ER, FitzgGerald JM, Chanez P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2016;388(10056):2115-27.

Bleecker ER, Menzies-Gow AN, Price DB, et al. Systematic literature review of systemic corticosteroid use for asthma management. Am J Respir Crit Care Med. 2020;201(3):276-93.

Bourdin A, Adcock I, Berger P, et al. How can we minimise the use of regular oral corticosteroids in asthma? Eur Respir Rev. 2020;29(115):190085.

Braid J, Islam L, Gugiu C, et al. Meaningful changes for efficacy outcomes in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. World Allergy Organ J. 2023;16(5):100776. doi: 10.1016/j.waojou.2023.100776.

Brescia G, Marioni G, Franchella S, et al. Can a panel of clinical, laboratory, and pathological variables pinpoint patients with sinonasal polyposis at higher risk of recurrence after surgery? Am J Otolaryngol. 2015;36(4):554-8.

Bretz F, Maurer W & Xi D. Replicability, reproducibility, and multiplicity in drug development, Chance. 2019;32:4-11.

Browne JP, Hopkins C, Slack R, et al. Health-related quality of life after polypectomy with and without additional surgery. Laryngoscope. 2006;116(2):297-302.

Buchheit KM, Lewis E, Gakpo D, et al. Mepolizumab targets multiple immune cells in aspirin-exacerbated respiratory disease. J Allergy Clin Immunol 2021;148(2):574-84.

Buchheit KM, Shaw D, Chupp G, et al. Interleukin-5 as a pleiotropic cytokine orchestrating airway type 2 inflammation: effects on and beyond eosinophils. Allergy. 2024;79(10):2662-79.

Burnette A, Wang Y, Rane PB et al. Incremental cost burden among patients with severe uncontrolled asthma in the United States. J Manag Care Spec Pharm. 2023;29(7):825-34.

Busse WW, Bleecker ER, FitzGerald JM, et al. Long-term safety and efficacy of benralizumab in

patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. Lancet Respir Med. 2019;7: 46–59.

Calus L, Van Bruaene N, Bosteels C, et al. Twelve-year follow-up study after endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. Clin Transl Allergy. 2019;9:30.

Canonica GW, Malvezzi L, Blasi F, et al. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps impact in severe asthma patients: evidences from the Severe Asthma Network Italy (SANI) registry. Respir Med. 2020;166:105947.

Castillo JR, Peters SP, Busse WW. Asthma exacerbations: pathogenesis, prevention, and treatment. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017;5(4):918-27.

Castro M, Mathur S, Hargreave F, et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184(10):1125-32.

Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. Lancet Respir Med. 2015;3(5):355-66.

Castro M, Corren J, Pavord I, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. N Engl J Med. 2018;378(26):2486-96.

Chen CY, Wu KH, Guo BC, et al. Personalized Medicine in Severe Asthma: From Biomarkers to Biologics. Int J Mol Sci. 2024;25(1):182

Chen S, Zhou A, Emmanuel B, et al. Systematic literature review of the epidemiology and clinical burden of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. Curr Med Res Opin. 2020;36(11):1897-911.

Chu CT, Lebowitz RA, Jacobs JB. An analysis of sites of disease in revision endoscopic sinus surgery. Am J Rhinol. 1997;11(4):287-91.

Chung JH, Lee YJ, Kang TW, et al. Altered quality of life and psychological health (SCL-90-R) in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2015;124(8):663-70.

Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J. 2014;43:343-73.

Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. Lancet Respir Med. 2017;5(5):390-400.

Claeys N, Teeling MT, Legrand P, et al. Patients unmet needs in chronic rhinosinusitis with nasal polyps care: a patient advisory board statement of EUFOREA. Front Allergy. 2021;2:761388.

Cristancho RA, Wittkopf P, Martin A, et al. Real-world adherence to biologics and association with health outcomes in patients with asthma: a systematic literature review (abstract). Am J Respir Crit Care Med 2024;209:A1391.

Data on File Summary 2024N563807_00. Study 214575. Time and Motion (T&M) study to quantify time and resources associated with the management and administration of injectable biologics to treat patients with Severe Asthma (SA) and/or Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps (CRSwNP)

DeConde AS, Mace JC, Levy JM, et al. Prevalence of polyp recurrence after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. Laryngoscope. 2017;127:550-55.

De Corso E, Baroni S, Settimi S, et al. Sinonasal biomarkers defining type 2-high and type 2-low inflammation in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. J Pers Med. 2022;12(8):1251.

Dinh S Bui, Caroline J Lodge, John A Burgess, et al. Childhood predictors of lung function trajectories and future COPD risk: a prospective cohort study from the first to the sixth decade of life. Lancet Respir Med. 2018;6(7):535-544

European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma. 2015. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-asthma-revision-1_en.pdf.

European Medicines Agency (EMA). ICH guideline E11A on pediatric extrapolation - Scientific guideline. 2022. https://www.ema.europa.eu/en/ich-guideline-e11a-pediatric-extrapolation-scientific-guideline.

FDA. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps: developing drugs for treatment. Guidance for industry. June 2023.

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

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

Fokkens WJ, Lund V, Bachert C, Mullol J, Bjermer L, Bousquet J etal. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. Allergy. 2019; 74:2312–9

Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps

2020. Rhinology. 2020;58(Suppl S29):1-464.

Fokkens WJ, Viskens AS, Backer V et al. EPOS/EUFOFEA Update on indication and evaluation of Biologics in Chronic Rhinosinusitis with nasal polyps 2023. Rhinology. 2023;61(3):194-202.

Fuhlbrigge A, Peden D, Apter AJ, et al. Asthma outcomes: exacerbations. J Allergy Clin Immunol. 2012;129(3 Suppl):S34-48.

Gelhorn HL, Balantac Z, Ambrose CS, et al. Patient and physician preferences for attributes of biologic medications for severe asthma. Patient Prefer Adherence. 2019;13:1253-68.

George M, Camargo Jr, CA, Burnette A, et al. Racial and ethnic minorities at the highest risk of uncontrolled moderate-to-severe asthma: a united states electronic health record analysis. Journal of Asthma and Allergy 2023:16 567–77.

Gevaert P, Omachi TA, Corren J, et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. J Allergy Clin Immunol. 2020;146(3):595-605.

Gevaert P, Han JK, Smith SG, et al. The roles of eosinophils and interleukin-5 in the pathophysiology of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Int Forum Allergy Rhinol. 2022;12(11):1413-23.

Global Initiative for Asthma (GINA) 2020 Main Report. Accessed 09 July 2024. https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf.

Global Initiative for Asthma (GINA) 2024 Main Report. Accessed 24 May 2024. https://ginasthma.org/2024-report/.

Green RH, Brightling CE, McKenna S, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. Lancet. 2002;360(9347):1715-21.

Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. N Engl J Med. 2009;360(10):973-84.

Hamakawa M, Ishida T. Usefulness of Mepolizumab for Mucus Plugs. Intern Med. 2024; doi: 10.2169/internalmedicine.3531-24, Online ahead of print.

Han JK, Bachert C, Fokkens W, et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Respir Med 2021;9(10):1141-53.

Harrison T., Canonica GW, Chupp G, et al. Real-world mepolizumab in the prospective severe asthma REALITI-A study: initial analysis. Eur Respir J. 2020;56:2000151.

Hashimoto S, Kroes JA, Eger KA, et al. Real-World Effectiveness of Reslizumab in Patients With

Severe Eosinophilic Asthma - First Initiators and Switchers. J Allergy Clin Immunol Pract. 2022;10(8):2099-2108.

Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, et al. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple Sclerosis. N Engl J Med 2020;383(6):546-57.

Heaney LG, Perez de Llano L, Al-Ahmad M, et al. Eosinophilic and Noneosinophilic Asthma: An Expert Consensus Framework to Characterize Phenotypes in a Global Real-Life Severe Asthma Cohort. Chest. 2021;160(30):814-30.

Hellings PW, Alobid, I, Anselmo-Lima WT, et al. EUFOREA/EPOS2020 statement on the clinical considerations for chronic rhinosinusitis with nasal polyps care. Allergy. 2024;79(5):1123-33.

Hopkins C, Browne JP, Slack R, et al. The Lund-Mackay staging system for chronic rhinosinusitis: How is it used and what does it predict? Otolaryngol Head Neck Surg. 2007;137(4):555-61.

Hopkins C, Slack R, Lund V, et al. Long-term outcomes from the English national comparative audit of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis. Laryngoscope. 2009;119(12):2459-65.

Hosemann W. Surgical treatment of nasal polyposis in patients with aspirin intolerance. Thorax. 2000;55(suppl 2):S87-90.

Hosoya K, Komachi T , Masaki K, et al. Barrier factors of adherence to dupilumab self-injection for severe allergic disease: a non-interventional open-label study. Patient Prefer Adherence. 2023 Mar 27;17:861-72.

Hox V, Lourijsen E, Jordens A, et al. Benefits and harm of systemic steroids for short- and long-term use in rhinitis and rhinosinusitis: an EAACI position paper. Clin Transl Allergy. 2020;10:1.

Jackson DJ, Wechsler ME, Jackson DJ, et al. Twice-yearly depemokimab in severe asthma with an eosinophilic phenotype. N Engl J Med. 2024. doi: 10.1056/NEJMoa2406673. Online ahead of print.

Jacob T. Maddux, Jonathan W. Inselman, Molly M. Jeffery, et al. Persistence of asthma biologic use in a US claims database. Ann Allergy Asthma Immunol. 2021. 127(6): 648-54.

JGL. 「喘息予防・管理ガイドライン 2018」作成委員, 喘息予防・管理ガイドライン 2018. 東京:協和企画; 2018.

JGL. 「喘息予防・管理ガイドライン 2024」作成委員, 喘息予防・管理ガイドライン 2024. 東京:協和企画; 2024.

Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St. George's Respiratory Questionnaire. Resp Med 1991;85(Suppl B):25-31.

Jones PW. Interpreting thresholds for a clinically significant change in health status in asthma and COPD. Eur Respir J 2002;19(3):398-404.

JPGL. 日本小児アレルギー学会 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2017. 東京:協和企画; 2017.

JPGL. 日本小児アレルギー学会 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2020. 東京:協和企画; 2020.

JPGL. 日本小児アレルギー学会 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2023. 東京:協和企画; 2023.

Juniper EF, Svensson K, Mörk AC, et al. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. Respir Med. 2005;99(5):553-8.

Kavanagh JE, Hearn AP, Dhariwal J, et al. Real-World Effectiveness of Benralizumab in Severe Eosinophilic Asthma. Chest. 2021;159(2):496-506.

Khan A, Vandeplas G, Huynh TMT, et al. The global allergy and asthma European network (GALEN) rhinosinusitis cohort: a large European cross-sectional study of chronic rhinosinusitis patients with and without nasal polyps. Rhinology. 2019;57(1):32-42.

Khatri, S; Moore, W, Gibson, PG, et al. Assessment of the long-term safety mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma. J. Allergy Clin Immunol 2019;143:1742-175.

Khurana S, Brusselle GG, Bel EH, et al. Long-term Safety and Clinical Benefit of Mepolizumab in Patients With the Most Severe Eosinophilic Asthma: the COSMEX Study. Clin Ther. 2019;41(10):2041-2056.

Kohli P, Naik AN, Harruff EE, et al. The prevalence of olfactory dysfunction in chronic rhinosinusitis. Laryngoscope. 2017;127(2):309-20.

Kyriakopoulos C, Gogali A, Markozannes G, et al. Biologic agents licensed for severe asthma: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Eur Respir Rev. 2024;33(172):230238.

Ledford DK, Soong W, Carr W, et al. Real-world severe asthma biologic administration and adherence differs by biologic: CHRONICLE study results. Ann Allergy Asthma Immunol. 2023;131(5):598-605. e3.

Ledford DK, Soong W, Carr W, et al. Real-world severe asthma biologic administration and adherence differs by biologic: CHRONICLE study results. Ann Allergy Asthma Immunol. 2023;131(5):598-605.

Li F, Wang X, Shen S, et al. Risk factors associated with comorbid asthma in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a cross-sectional study. BMC Pulm Med. 2022;22(1):338.

Lin DC, Chandra RK, Tan BK, et al. Association between severity of asthma and degree of chronic rhinosinusitis. Am J Rhinol Allergy. 2011;25(4):205-8.

Liu Z, Chen J, Cheng L, et al. Chinese Society of Allergy and Chinese Society of Otorhinolaryngology - Head and neck surgery guideline for chronic rhinosinusitis. Allergy Asthma Immunol Res. 2020;12(2):176-237

Loftus CA, Soler ZM, Koochakzadeh S, et al. Revision surgery rates in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: meta-analysis of risk factors. Int Forum Allergy Rhinol. 2020;10(2):199-207.

Lugogo N, Domingo C, Chanez P, et al. Long-term efficacy and safety of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: a multi-center, open-label, Phase IIIb study. Clin Ther. 2016;38(9):2058-2070.

Lugogo N, Judson E, Haight E, et al. Severe asthma exacerbation rates are increased among female, Black, Hispanic, and younger adult patients: results from the US CHRONICLE study. J Asthma. 2022;59(12):2495-508.

Malik B, Bartlett NW, Upham JW, et al. Severe asthma ILC2s demonstrate enhanced proliferation that is modified by biologics. Respirology. 2023;28(8):758-766.

Maspero J, Adir Y, Al-Ahmad M, et al. Type 2 inflammation in asthma and other airway diseases. ERJ Open Res. 2022 ;8(3):00576-2021.

Matsusaka M, Fukunaga K, Kabata H, et al. Subphenotypes of type 2 severe asthma in adults. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6(1): 274-6.

Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. N Eng J Med. 2021;384(19):1800-09.

Morikawa E, Sasaki M, Yoshida K, et al. Nationwide survey of the prevalence of wheeze, rhino-conjunctivitis, and eczema among Japanese children in 2015. Allergol Int. 2020;69(1):98-103.

Mukherjee M, Stoddart A, Gupta RP, et al. The epidemiology, healthcare and societal burden and costs of asthma in the UK and its member nations: analyses of standalone and linked national databases. BMC Med. 2016;14(1):113.

Mullol J, Picado C. Rhinosinusitis and nasal polyps in aspirin-exacerbated respiratory disease. Immunol Allergy Clin North Am. 2013;33(2):163-76.

Murphy K, Jacobs J, Bjermer L, et al. Long-term Safety and Efficacy of Reslizumab in Patients with

Eosinophilic Asthma. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017;5(6):1572-1581.

Orlandi RR, Kingdon TT, Smith TL. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis 2021. Int Forum Allergy Rhinol. 2021;11(3):213-739.

Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. N Engl J Med. 2014; 371(13):1198-207.

Ortega, HG, Yancey, SW, Mayer, B, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. Lancet Respir Med. 2016;4(7):549-56.

Ortega H, Yancey SW, Keene ON, et al. Asthma exacerbations associated with lung function decline in patients with severe eosinophilic asthma. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6(3):980-86.

Ortega H, Katz LE, Chupp G, et al. Asthma exacerbations during the pandemic: Time to rethink clinical markers. J Allergy Clin Immunol Glob. 2023;2(1):97-100.

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

Pelaia C, Paoletti G, Puggioni F, et al. Interleukin-5 in the pathophysiology of severe asthma. Front Physiol. 2019;10:1514.

Pertzov B, Unterman A, Shtraichman O, et al. Efficacy and safety of mepolizumab in a real-world cohort of patients with severe eosinophilic asthma. J Asthma. 2021;58(1):79-84.

Peters AT, Han JK, Hellings P, et al. Indirect treatment comparison of biologics in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9(6):2461-71.

Philpott CM, Erskine S, Hopkins C, et al. Prevalence of asthma, aspirin sensitivity and allergy in chronic rhinosinusitis: data from the UK National Chronic Rhinosinusitis Epidemiology Study. Respir Res. 2018;19(1):129.

Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. N Engl J Med. 2018;378(26):2475-85.

Rakkar K, Pang YL, Rajasekar P, et al. Mepolizumab-induced Changes in Nasal Methylome and Transcriptome to Predict Response in Asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2024;209(10):1268-1272.

Reslizumab. Prescribing Information 2016.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/761033lbl.pdf.

Ryan WR, Ramachandra T, Hwang PH. Correlations between symptoms, nasal endoscopy, and in-

office computed tomography in post-surgical chronic rhinosinusitis patients. Laryngoscope. 2011;121(3):674-8.

Sado AI, Afzal M, Kannekanti, L, et al. A meta-analysis on predictors of mortality among patients hospitalized for acute exacerbation of asthma. Cureus. 2023;15(2):e35225.

Sarnes E, Crofford L, Watson M,et al. Incidence and US costs of corticosteroid-associated adverse events: a systematic literature review. Clin Ther. 2011;33(10):1413-32

Scelo G, Tran TN, Le TT, et al. Exploring definitions and predictors of response to biologics for severe asthma. J Allergy Clin Immunol Pract. 2024;12(9):2347-61.

Schleich F, Graff S, Nekoee H, et al. Real-world experience with mepolizumab: Does it deliver what it has promised? Clin Exp Allergy. 2020;50:687-695.

Shaw DE, Sousa AR, Fowler SJ, et al. Clinical and inflammatory characteristics of the European U‐BIOPRED adult severe asthma cohort. Eur Respir J. 2015;46(5):1308-21.

Siddiqui S, Bachert C, Bjermer L, et al. Eosinophils and tissue remodeling: relevance to airway disease. J Allergy Clin Immunol. 2023 ;152(4): 841-57.

Soler ZM, Mace JC, Litvack JR, et al. Chronic rhinosinusitis, race, and ethnicity. Am J Rhinol Allergy. 2012;26(2):110–6.

Stack TJ, Zaidi SE, Dickerson TA, et al. Trends in dupilumab persistence among patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Rhinol Online. 2024;7(8):69-74.

Stanley J. Szefler, Robert S. Zeiger, Tmirah Haselkorn, et al. Economic burden of impairment in children with severe or difficult-to-treat asthma. Ann Allergy Asthma Immunol. 2011; 107:110-9.

Stevens WW, Schleimer RP, Kern RC. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps. J Allergy Clin Immunol Pract. 2016;4(4):565-72.

Stevens WW, Peters AT, Hirsch AG, et al. Clinical characteristics of patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps, asthma, and aspirin-exacerbated respiratory disease. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017;5(4):1061-70.e3.

Takahashi K, Kimura T, Eboshida A, et al. Nationwide cross-sectional population-based study on the prevalences of asthma and asthma symptoms among Japanese adults. Int Arch Allergy Immunol. 2010;153(3):280-7.

Technical Report 16 Oct 2024. Systematic Literature Review of Geographic Differences in Clinical Outcomes of Patients Receiving Respiratory Biologics for the Treatment of Asthma

Tokunaga T, Sakashita M, Haruna T, et al. Novel scoring system and algorithm for classifying chronic rhinosinusitis: the JESREC Study. Allergy. 2015;70(8):995-1003.

US Census Bureau. Accessed 9 November 2024. https://www.census.gov/quickfacts/fact/table/US/PST045222.

van der Veen J, Seys SF, Timmermans M, et al. Real-life study showing uncontrolled rhinosinusitis after sinus surgery in a tertiary referral centre. Allergy. 2017;72(2):282-90.

Vennik J, Eyles C, Thomas M, et al. Management strategies for chronic rhinosinusitis: a qualitative study of GP and ENT specialist views of current practice in the UK. BMJ Open. 2018;8(12):e022643.

Wang X, Zhang N, Bo M, et al. Diversity of TH cytokine profiles in patients with chronic rhinosinusitis: A multicenter study in Europe, Asia, and Oceania. J Allergy Clin Immunol. 2016;138(5):1344-53.

Yang X, Zhang T, Yang X, et al. Medical resource utilization and the associated costs of asthma in China: a 1-year retrospective study. BMC Pulm Med. 2023;23(1):463.

大久保 公裕, 大西 正樹, 藤枝 重治. 好酸球性副鼻腔炎 -FOREFRONT 最新の傾向と対策についてのアンケート調査&座談会-. 鼻アレルギーフロンティア. 2017;17(2):61-73.

厚生労働省. 平成 27 年 7 月 1 日施行の指定難病（告示番号 306）診断基準等指定難病の概要、診断基準等. Accessed 04 Sep 2024: mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000079293.html

タイプ 2 炎症バイオマーカーの手引き作成委員会／日本呼吸器学会肺生理専門委員会, タイプ 2 炎症バイオマーカーの手引き. 東京:南江堂; 2023

永田善之, 野村 康之. アレルギー性鼻炎と好酸球性副鼻腔炎の診断・治療の最新情報. 日大医誌. 79(2): 87–92(2020).

難病情報センター. 好酸球性副鼻腔炎（指定難病３０６）. Accessed 04 Sep 2024: http://www.nanbyou.or.jp/entry/4537

日本呼吸器学会難治性喘息診断と治療の手引き第 2 版作成委員会, 難治性喘息診断と治療の手引き第 2 版 2023. 東京:メディカルレビュー社; 2023

日本鼻科学会. 鼻副鼻腔炎診療の手引き. 日本鼻科学会会誌. 63(1). 1-85(2024)

藤枝 重治, 坂下 雅文, 徳永 貴広, ら. 「第 115 回日本耳鼻咽喉科学会総会臨床セミナー」好酸球性副鼻腔炎: 診断ガイドライン（JESREC Study）. 日耳鼻. 2015;118:728-35

2.5.7.参考文献

増本 夏子, 手塚 純一郎. 思春期喘息のアドヒアランスの向上. 喘息. 2015; 28(1); 20-4