# 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

目次

略号等一覧 ..... 2
1. 背景及び概観 ..... 3
1.1. 製剤開発工程 ..... 3
1.1.1. 原薬の製造工程及び工程開発の概要 ..... 5
1.1.2. 製剤の製造工程及び工程開発の概要 ..... 5
1.2. In Vitro 溶出試験データ ..... 6
1.3. 生物学的分析法 ..... 6
1.3.1. バリデーション ..... 7
2. 個々の試験結果の要約 ..... 11
2.1. 絶対的バイオアベイラビリティ ..... 11
2.2. 相対的バイオアベイラビリティ ..... 11
2.3. 食事がバイオアベイラビリティに及ぼす影響 ..... 13
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 13
3.1. In vitro 溶出試験 ..... 13
3.2. バイオアベイラビリティ ..... 13
3.3. 食事の影響 ..... 13
4. 付録 ..... 14
5. 参考文献 ..... 40

## 略号等一覧

| 略号（略称） | 英語 | 日本語 |
|---|---|---|
| ADA | Anti-drug antibodies | 抗薬物抗体 |
| AI | Autoinjector | オートインジェクター |
| %AUCex | Percentage of AUC(0-∞) obtained by extrapolation | 外挿により得られた AUC(0-∞)の割合 |
| AUC | Area under concentration-time curve | 濃度-時間曲線下面積 |
| AUC(0-t) | Area under the concentration-time curve from time zero (pre-dose) to last time of quantifiable concentration | 投与前から最終定量時点までの濃度-時間曲線下面積 |
| AUC(0-∞) | Area under the concentration-time curve from time zero (pre-dose) extrapolated to infinite time | 投与前から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積 |
| CI | Confidence interval | 信頼区間 |
| Cmax | Maximum observed concentration | 最高濃度 |
| CV | Coefficient of variance | 変動係数 |
| CRSwNP | Chronic rhinosinusitis with nasal polyps | 鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔炎 |
| DS | Drug substance | 原薬 |
| DP | Drug product | 製剤 |
| EDTA | Ethylenediaminetetraacetic acid | エチレンジアミン四酢酸 |
| ECL | Electrochemiluminescence | 電気化学発光 |
| F | Absolute bioavailability | 絶対的バイオアベイラビリティ |
| FTIH | First time in human | ヒト初回投与 |
| GMP | Good manufacturing practice | 医薬品の製造管理および品質管理に関する基準 |
| IgG | Immunoglobulin G | 免疫グロブリン G |
| IL-5 | Interleukin-5 | IL-5 |
| ISI | Integrated summary of immunogenicity | － |
| $K_2$EDTA | Ethylenediaminetetraacetic acid dipotassium salt dihydrate | エチレンジアミン四酢酸二カリウム塩二水和物 |
| LLOQ | Lower limit of quantification | 定量下限 |
| LOQ | Limit of quantification | 定量限界 |
| N/A | Not applicable | 該当なし |
| NCA | Non-compartmental analysis | ノンコンパートメント解析 |
| PFS | Pre-filled syringe | プレフィルドシリンジ |
| PK | Pharmacokinetic(s) | 薬物動態 |
| QC | Quality control | － |
| q.s. | quantum sufficit | 適量 |
| SSD | Safety syringe device | 安全装置付きシリンジ |
| t1/2 | Terminal phase half-life | 終末相の消失半減期 |
| Tmax | Time to maximum concentration | 血漿中最高濃度到達時間 |
| ULOQ | Upper limit of quantification | 定量上限 |
| WFI | Water for injection | 注射用水 |

# 1. 背景及び概観

デペモキマブ（GSK3511294）は、ヒト IL-5 に対して高い結合親和性を持ち、IL-5 の受容体結合を阻害する、ヒト化モノクローナル抗体である。デペモキマブは、半減期が延長するように IL-5 に対する結合親和性を強化した設計であるため、既承認の抗 IL-5 治療と比較して、少ない頻度の投与レジメンが可能となった。既承認薬の投与レジメンが、メポリズマブ及び reslizumab は 4 週間間隔の投与、並びにベンラリズマブは 8 週間間隔の投与（最初の 3 回は 4 週毎に投与）であるのに対し、デペモキマブは 26 週間間隔の投与であり、長時間作用型の抗 IL-5 治療として、同種の既承認の治療法に類似した有効性及び安全性が期待される。

喘息患者を対象とした第 1 相試験［205722 試験（FTIH 試験）］は、デペモキマブ [redacted]（[redacted]）を使用して実施した。後続の臨床試験は、デペモキマブ 100 mg/mL PFS を組み込んだ 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 AI が開発された。

SSD 及び AI は、いずれも、滅菌された 1.0 mL の製剤としてデペモキマブ 100 mg を皮下投与することができ、市販予定製剤である。SSD は手動で注射針を挿入して投与する必要があるが、AI は作動させるとスプリングの作用でデペモキマブを自動的に投与することができる。

本項では、以下の項目について記載する。

- デペモキマブ製剤の開発の概要、並びに原薬及び製剤の製造工程
- 該当する生物学的分析法の記述
- 投与デバイスとしての SSD 及び AI の相対的バイオアベイラビリティを比較する試験［214099 試験（PK 比較試験）］の結果の概要

免疫原性評価に用いた分析法及び分析法の妥当性確認結果は ISI（m5.3.5.3, ISI）に示した。

## 1.1. 製剤開発工程

デペモキマブの臨床試験では、4 種類の製造工程で製造した原薬を用いた 4 種類の製剤を使用した（表 1）。

臨床試験で使用した原薬及び製剤の要約は表 8 に示す。

**表 1　　デペモキマブの臨床試験で使用した原薬及び製剤**

[redacted]

a. [redacted].
b. [redacted].

### 1.1.1. 原薬の製造工程及び工程開発の概要

デペモキマブの製造販売承認申請を支持する非臨床試験及び臨床試験において、4 種類の[redacted]［[redacted]（非臨床及び臨床）、[redacted]、[redacted]、及び[redacted]（[redacted]）である[redacted]］、並びにこれらの原薬により製造した製剤を使用した。デペモキマブの臨床試験で使用した原薬及び製剤は表 1 に示した。非臨床試験及び臨床試験で使用された各製剤ロットに用いた原薬ロットの製造工程を表 8 に示した。

[redacted]及び[redacted]は、[redacted]を[redacted]の[redacted]を[redacted]。表 1 に示したとおり、[redacted]は、[redacted]において[redacted]に[redacted]は[redacted]。

[redacted]の[redacted]に、[redacted]の[redacted]に[redacted]は[redacted]。[redacted]で、[redacted]に用いる[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]の[redacted]が行われ、[redacted]の[redacted]、[redacted]及び[redacted]の[redacted]に[redacted]の[redacted]があった。

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、及び強制分解試験により示された。

各原薬製造工程間での変更及び同等性／同質性試験の詳細は、m3.2.S.2.6.2 及び m3.2.S.2.6.3.2 に示した。

原薬は、現行 cGMP を遵守して生物学的製剤の製造施設で製造される。[redacted]を[redacted]には、以下のとおり[redacted]、[redacted]及び[redacted]がある。

[redacted]及び[redacted]の[redacted]は、[redacted]の[redacted]から[redacted]し、[redacted]した[redacted]で[redacted]する。[redacted]及び[redacted]に[redacted]では、[redacted]を[redacted]を[redacted]した。[redacted]の[redacted]は、[redacted]した[redacted]の[redacted]から[redacted]し、[redacted]の[redacted]（[redacted]）[redacted]で[redacted]する。

### 1.1.2. 製剤の製造工程及び工程開発の概要

製剤は、以下の目標製品品質プロファイルを満たすように開発した。

- 製剤は、医療過誤リスクを低減し、予定される有効期間での製品の完全性を保証する容器施栓系で包装された滅菌済の低エンドトキシンの単回投与製剤として、供給されること。
- 製剤は、SSD 又は AI に組み込まれた単回投与 PFS に充てんした 100 mg/mL 製剤として開発されていること。1.0 mL 中の含量は、投与量の 100 mg に最適化されていること。
- 注射剤を対象とした薬局方の要件に適合していること。
- デバイス及び二次包装は、患者自身のみ又は介護者による自宅での使用、もしくは医療従事者による使用に適していること。
- 製品の構成成分（有効成分及び非有効成分）が、必要な機能的特性を有していること。
- 製品の品質特性が、製造、輸送、有効期間及び使用時を通じて保持されること。
- 製品が一次包装の素材に適していること。
- 製品が、高レベルの品質保証を備えた頑健かつ再現性のある工程で製造されていること。

デペモキマブの開発では、4 種類の製剤（[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]である[redacted]）及びそれぞれに関連する製造工程が使用された。[redacted]及び[redacted]は、SSD 及び AI に組み込んだ。[redacted]は[redacted]の[redacted]を[redacted]して[redacted]したため、[redacted]では[redacted]を[redacted]。開発で使用した製剤及び製造工程は表 1 に示した。臨床試験で使用した各製剤ロットを表 8 に示した。

製剤の製造工程で行われた変更は以下のとおりであった。

- [redacted]の[redacted]から[redacted]の[redacted]に[redacted]した。
- [redacted]に[redacted]した[redacted]を、[redacted]に[redacted]した。
- [redacted]を[redacted]した。

[redacted]を通じて[redacted]は[redacted]であり、[redacted]の[redacted]に及ぼした[redacted]は[redacted]。[redacted]の[redacted]は、[redacted]（1.1.1）又は出荷試験、安定性試験及び強制分解試験により[redacted]。

製剤間の製造工程の違い及び同等性／同質性試験の詳細は m3.2.P.2.3.2 に示した。加えて、SSD 及び AI の同等性を確認する目的で、PK 比較試験（214099 試験）を実施した（2.2）。

製剤は、現行の cGMP を遵守して、非経口投与製剤の製造施設で以下のとおり製造した。

[redacted]した[redacted]を、[redacted]した[redacted]で[redacted]した。[redacted]した[redacted]を[redacted]とする[redacted]に[redacted]し、[redacted]とした。この[redacted]を[redacted]し、[redacted]で[redacted]に[redacted]して[redacted]を[redacted]した。この[redacted]を、[redacted]による[redacted]を[redacted]した後に、[redacted]又は[redacted]に[redacted]。[redacted]に[redacted]として[redacted]を[redacted]し、[redacted]した。[redacted]の[redacted]及び[redacted]の詳細は m3.2.P.3.3 及び m3.2.P.3.4 に示した。

## 1.2. In Vitro 溶出試験データ

生物学的製剤では該当なし。

## 1.3. 生物学的分析法

FTIH 試験におけるヒト血漿中デペモキマブ濃度は、結果の使用目的に合わせてバリデートされた ECL 免疫測定法を用いて GSK（英国）社内で定量した。後続試験のデペモキマブ濃度分析は[redacted]社の[redacted]（米国）及び[redacted]（中国）の測定施設に外部委託し、バリデートされた ECL 免疫測定法を用いて定量した。FTIH 試験におけるヒト血清中総 IL-5 濃度は、[redacted]（米国）で定量した。

本項に含まれる生物学的分析法のライフサイクルの情報の要約は、4 項の表 9、表 10、表 11 及び表 12 に詳述し、生物学的分析法の性能の要約は 4 項の表 13、表 14、表 15 及び表 16 に示した。

### 1.3.1. バリデーション

#### 1.3.1.1. ヒト血漿中デペモキマブ濃度分析法バリデーション

デペモキマブ分析法の開発及びバリデーションを 3 施設で実施した。GSK（英国）でバリデートした分析法は FTIH 試験の実試料測定に使用した。その後、[redacted]（米国）でバリデートされた分析法は中国以外で採取された実試料の定量に使用し、[redacted]（中国）でバリデートされた分析法は中国国内の被験者から採取された実試料の定量に使用した。

GSK の分析法及び米国 [redacted] の分析法は添加 QC 試料を用いてクロスバリデートし、米国及び中国 [redacted] の分析法は、データの互換性を担保するために QC 試料及び実試料を用いてクロスバリデートした。

分析は複数回に分けて実施した。分析単位ごとに、検量線試料、QC 試料及び実試料を希釈して、[redacted] を捕捉抗原として固相化した MSD 社のストレプトアビジンコーティングプレートに移した。検出抗体である[redacted]（[redacted]）[redacted]を添加した後、MSD 社のプレートリーダーを用いてシグナルを測定した。ECL 強度は、検量線試料、QC 試料及び実試料中のデペモキマブ量に比例した。

**GSK で実施したヒト血漿中デペモキマブ濃度分析法（GSK3511294HUPLVALA）バリデーション**

GSK3511294HUPLVALA のバリデーションの要約を表 2 に示す。

**表 2 GSK で実施した血漿中デペモキマブ濃度分析法：GSK3511294HUPLVALA**

| | |
|---|---|
| Method name | GSK3511294HUPLVALA |
| GSK report number | 2017N340919_01; m5.3.1.4 |
| Validated range | 50 to 10000 ng/mL |
| Laboratory | GSK Stevenage, UK |
| Studies supported | FTIH study (205722) |

FTIH 試験における PK 用血漿試料中デペモキマブの分析には適格性を確認した分析法（GSK3511294HUPLVALA）を用いた。本分析法は一部改変した GSK の社内標準作業手順書に従ってバリデートし、European Bioanalysis Forum が発表した white paper [Timmerman, 2015]にも準拠させた。ヒト血漿中デペモキマブ分析法 GSK3511295HUPLVALA の検量線の定量範囲（50～10000 ng/mL）における選択性、感度、精度及び真度を確認した。データ回帰は Study Management System SMS2000 を用いて実施し、検量線の回帰式及び重み付けはそれぞれ 5 パラメータロジスティックモデル及び $1/X^2$ を用いた。Minimum required dilution は 100 であった。分析単位内精度は 7.5%以下、分析単位内真度は理論値の−7.3%～3.5%であった。

ヒト血漿中デペモキマブは、−80°C から室温の凍結融解サイクル 5 回まで、室温で 24 時間、−80°C で 313 日間安定であった。選択性はヒト血漿 6 ロット中 5 ロットで許容可能であ

り、判定基準を満たした。GSK で実施したヒト血漿中デペモキマブ分析法のライフサイクルの要約は表 11 に示す。バリデーションデータの包括的な要約は表 13 に示す。

**[redacted], [redacted]で実施したヒト血漿中デペモキマブ濃度分析法（BTM3365）バリデーション**

BTM-3365 のバリデーションの要約を表 3 に示す。

**表 3 [redacted], [redacted]で実施した血漿中デペモキマブ濃度分析法：BTM-3365**

| | |
|---|---|
| Method name | BTM-3365 |
| GSK report number | 2022N520511_00, 2022N520511_01, 2024N548011_00, and 2024N560124_00; m5.3.1.4 |
| Validated range | 100 to 5000 ng/mL |
| Laboratory | [redacted], [redacted] |
| Studies supported | PK comparability study (214099), SWIFT-1 study (206713), SWIFT-2 study (213744), ANCHOR-1 study (217095), ANCHOR-2 study (218079), NIMBLE study (206785), AGILE study (212895) |

ヒト血漿中デペモキマブ分析法 BTM-3365 の検量線の定量範囲（100～5000 ng/mL）において、選択性、感度、精度及び真度を確認した。データ回帰は Watson-LIMS を用いて実施し、検量線の回帰式及び重み付けはそれぞれ 4 パラメータロジスティック（Marquardt）モデル及び $1/Y^2$ を用いた。Minimum required dilution は 200 であった。分析単位間精度は 10.4%以下であった。分析単位間真度は、理論値の−8.6%～−3.6%であった。一般の健康被験者、好酸球性の重症喘息患者及び鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔炎患者の血漿を用いて本分析法の選択性を確認した。また、高脂質性及び溶血血漿においても問題なく分析できることを確認した。

ヒト血漿中デペモキマブは、−70°C 又は−20°C から室温の凍結融解サイクル 6 回まで、室温で 24 時間、及び−70°C で 907 日間安定であった。

ULOQ を超える試料を用いて、最大 50000 倍まで希釈直線性を確認した。10000000 ng/mL までの高濃度でのフック効果は認められなかった。

[redacted], [redacted] で実施したヒト血漿中デペモキマブ分析法のライフサイクルの要約は表 9 に示す。バリデーションデータの包括的な要約は表 14 に示す。

**[redacted] ([redacted]) [redacted]で実施したヒト血漿中デペモキマブ濃度分析法（SHBTM-2293）バリデーション**

SHBTM-2293 のバリデーションの要約を表 4 に示す。

**表 4 [redacted] ([redacted]) [redacted]で実施した血漿中デペモキマブ濃度分析法：SHBTM-2293**

| | |
|---|---|
| Method name | SHBTM-2293 |
| GSK report number | 2022N519225_00, 2024N549671_00, 2024N559859_00; m5.3.1.4 |
| Validated range | 100 to 5000 ng/mL |
| Laboratory | [redacted] ([redacted]) [redacted] |
| Studies supported | China PK study (208021), SWIFT-1 study, ANCHOR-1 study, ANCHOR-2 |

ヒト血漿中デペモキマブ分析法 SHBTM-2293 の検量線の定量範囲（100～5000 ng/mL）における選択性、感度、精度及び真度を確認した。データ回帰は Watson-LIMS を用いて実施し、検量線の回帰式及び重み付けはそれぞれ 4 パラメータロジスティック（Marquardt）モデル及び $1/Y^2$ を用いた。Minimum required dilution は 200 であった。分析単位間精度は、11.1%以下であった。分析単位間真度は、理論値の−3.0%～+11.7%であった。

一般の健康被験者、好酸球性の重症喘息患者及び鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔炎患者の血漿を用いて本分析法の選択性を確認した。また、高脂質性及び溶血血漿においても問題なく分析できることを確認した。

ヒト血漿中デペモキマブは、−80°C 又は−20°C から室温の凍結融解サイクル 5 回まで、室温及び 2～8°C で 74 時間 41 分、並びに−20°C 及び−80°C 保管で 712 日間安定であった。

ULOQ を超える試料を用いて、最大 2000 倍までの希釈直線性を確認した。490000 ng/mL までのデペモキマブ濃度で、フック効果は認められなかった。[redacted] ([redacted]) [redacted]で実施したヒト血漿中デペモキマブ分析法のライフサイクルの要約は表 10 に示す。バリデーションデータの包括的な要約は表 15 に示す。

#### 1.3.1.2. ヒト血清中総 IL-5 濃度分析法バリデーション

FTIH 試験におけるヒト血清中総 IL-5 濃度は、[redacted]（[redacted]、米国）でバリデートされた ECL 免疫測定法で定量した。[redacted]を捕捉抗体、[redacted]（[redacted]）[redacted]を検出抗体としてあらかじめ混合し、室温で検量線試料、QC 試料及び実試料とインキュベートした後、MSD 社のストレプトアビジンコーティングプレートに移した。[redacted]を MSD プレートに結合させ、この抗体に捕捉された IL-5 に結合した[redacted]の ECL シグナルを検出した。ECL 強度は検量線、QC 及び実試料の IL-5 量に比例した。本分析法はヒト血清中の遊離 IL-5 及びデペモキマブと結合した IL-5 を検出するために開発された。データ回帰は Watson-LIMS を用いて実施し、IL-5 濃度の理論値と総 IL-5 標準試料のレスポンスから 4 パラメータロジスティックモデル（重み付けなし）を用いて検量線［定量範囲：16.38 pg/mL（LLOQ）～10000 pg/mL（ULOQ）］を作成した。

**[redacted]で実施したヒト血清中 IL-5 濃度分析法（170530M）バリデーション**

170530M のバリデーションの要約を表 5 に示す。

**表 5 [redacted] で実施した血清中 IL-5 濃度分析法：170530M**

| | |
|---|---|
| Method name | 170530M |
| GSK report number | 2017N353418_00, 2024N559858_00; m5.3.1.4 |
| Validated range | 16.38 to 10000 pg/mL |
| Laboratory | [redacted] |
| Studies supported | FTIH study |

ヒト血清中総 IL-5 分析法 170530M の検量線の定量範囲（16.38～10000 pg/mL）における選択性、感度、精度及び真度を確認した。分析単位間精度は、3.8%以下であった。分析単位間真度は、理論値の−4.9%～+5.4%であった。

本分析法の選択性は、一般の健康被験者の血清を用いて確認した。

ヒト血清中総 IL-5 は、−80°C から室温の凍結融解サイクル 5 回まで、室温で 16 時間、並びに−80°C で 360 日間安定であった。ULOQ を超える試料を用いて、最大 240 倍までの希釈直線性を確認した。300000 pg/mL までの IL-5 濃度で、フック効果は認められなかった。

[redacted] で実施したヒト血清中総 IL-5 分析法のライフサイクルの要約は表 12 に示す。バリデーションデータの包括的な要約は表 16 に示す。

## 2. 個々の試験結果の要約

SSD 及び AI の注射用製剤を皮下投与した時の相対的バイオアベイラビリティを比較する試験を実施した（2.2）。デペモキマブを皮下投与した時の絶対的バイオアベイラビリティを検討する生物薬剤学試験は実施しなかった。

### 2.1. 絶対的バイオアベイラビリティ

デペモキマブは静脈内投与製剤を使用して投与することはないため、デペモキマブ皮下投与後の絶対的バイオアベイラビリティを検討する生物薬剤学試験は実施しなかった。

### 2.2. 相対的バイオアベイラビリティ

SSD 及び AI の注射用製剤を身体の複数部位に皮下投与した時の PK を比較する目的で、PK 比較試験を実施した（214099 試験）。

**試験の標題：**健康成人被験者を対象に、SSD 又は AI を用いてデペモキマブを皮下投与した時の PK を比較する多施設共同、非盲検、無作為化、並行群間、単回投与試験

**添付場所：**m5.3.1.2

**試験の目的：**本試験の主要目的は、健康成人被験者を対象に、SSD 又は AI を用いてデペモキマブを単回皮下投与した時の相対的バイオアベイラビリティを評価することであった。副次目的は、安全性プロファイル及び免疫原性を評価することであった。

**試験デザイン：**本試験は健康成人被験者を対象とした、第 1 相、多施設共同、非盲検、無作為化、並行群間、単回投与試験であった。全試験期間は約 241 日間であり、スクリーニング期間（30 日間）、投与期間（183 日間）及び追跡調査期間（28 日間）で構成された。スクリーニング期間では、すべての被験者が投与日（Day 1）前 30 日以内にスクリーニングを受け、投与前日（Day −1）に治験実施医療機関に入院した。各被験者は Day 1 にデペモキマブの単回皮下投与を受け、その後、安全性及びその他の手順のために診察を受けた。被験者は体重によって層別化され、投与部位によって上腕部、腹部又は大腿部に 1：1：1 の比で無作為に割り付けられた。Day 3 にすべての試験手順が完了した後、被験者は治験実施医療機関から退院した。その後、被験者は Day 183 まで来院を継続し、治験実施の最終的なスケジュールとしてデペモキマブ投与約 211 日後に電話による追跡調査を受けた。デペモキマブ測定用の PK 血液検体は、Day 1 の投与前と、投与後 Day 183 まで採取した。

**結果：**合計 140 例が試験に組み入れられ、70 例が SSD を用いてデペモキマブ 100 mg 単回皮下投与を、70 例が AI を用いてデペモキマブ 100 mg 単回皮下投与を受けた。全被験者の平均年齢は 35.5 歳（範囲：18～50 歳）で、女性の割合は 54%であった。被験者の多く（63%）は白人／白色人種／ヨーロッパ人であった。本試験の PK データは、NCA を用いた。

デペモキマブ 100 mg 単回皮下投与後の Cmax、AUC(0-∞)、AUC(0-t)及びその他の PK パラメータは、SSD と AI 間で一貫していた（表 6）。全被験者（1 例を除く）において、

個々の AUC(0-∞)に対する外挿 AUC(0-∞)の割合（%AUCex）は 20%未満であったことから、個々の血漿中 PK プロファイルは十分に特徴づけられた。

デペモキマブの Cmax、AUC(0-∞)及び AUC(0-t)の幾何平均値の比の点推定値（AI 対 SSD）は、いずれも 1 に近似しており、その 90% CI は生物学的同等性の許容域である 0.80～1.25 の範囲内であった（表 7）。

PK の結果は投与部位（上腕部、腹部又は大腿部）間でおおむね一貫していた。

**結論：**健康被験者を対象としたデペモキマブ 100 mg 単回皮下投与後の Cmax、AUC(0-∞)及び AUC(0-t)は、AI 及び SSD 間で同等であり、90% CI は生物学的同等性の許容域の範囲内であった。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（2.7.2.2.1.1.1）。

**表 6　投与群別のデペモキマブの PK パラメータの要約**

| Parameter | Statistics | Depemokimab SSD N=70 | Depemokimab AI N=70 |
|---|---|---|---|
| AUC (0-∞) (day*µg/mL) | n<br>Geometric mean (%CVb)<br>95% CI | 70<br>1061.05 (26.89)<br>(996.26, 1130.04) | 69<br>1078.66 (28.39)<br>(1008.87, 1153.28) |
| Cmax (µg/mL) | n<br>Geometric mean (%CVb)<br>95% CI | 70<br>14.68 (24.17)<br>(13.87, 15.54) | 70<br>14.97 (23.29)<br>(14.18, 15.82) |
| AUC (0-t) (day*µg/mL) | n<br>Geometric mean (%CVb)<br>95% CI | 70<br>999.38 (26.07)<br>(940.10, 1062.40) | 70<br>1014.29 (27.35)<br>(951.38, 1081.36) |
| Tmax (day) | n<br>Median (min, max) | 70<br>12.97 (4.0, 28.9) | 70<br>12.43 (3.9, 28.0) |
| %AUCex (%) | n<br>Geometric (%CVb)<br>95% CI | 70<br>5.02 (73.24)<br>(4.30, 5.87) | 69<br>5.06 (64.04)<br>(4.39, 5.82) |
| CL/F (L/day) | n<br>Geometric mean (%CVb)<br>95% CI | 70<br>0.09 (26.89)<br>(0.09, 0.10) | 69<br>0.09 (28.39)<br>(0.09, 0.10) |
| t1/2 (day) | n<br>Geometric mean (%CVb)<br>95% CI | 70<br>41.45 (24.46)<br>(39.13, 43.90) | 69<br>41.19 (23.49)<br>(38.96, 43.55) |
| Vz/F (L) | n<br>Geometric mean (%CVb)<br>95% CI | 70<br>5.64 (25.02)<br>(5.31, 5.98) | 69<br>5.51(27.23)<br>(5.17, 5.87) |

Source: m5.3.1.2, PK Comparability CSR Table 3.11, 3.6.

**表 7　デペモキマブの PK パラメータの主要統計解析**

| Parameter | Statistics | Depemokimab SSD N=70 | Depemokimab AI N=70 |
|---|---|---|---|
| Cmax (µg/mL) | n | 70 | 68 |
| | Adjusted Geometric mean (SE) | 14.62 (0.027) | 15.02 (0.027) |
| | AI/SSD (90% CI) | 1.03 (0.96, 1.09) | |

| Parameter | Statistics | Depemokimab SSD N=70 | Depemokimab AI N=70 |
|---|---|---|---|
| AUC (0-∞) (day*µg/mL) | n | 70 | 67 |
| | Adjusted Geometric mean (SE) | 1055.82 (0.030) | 1082.94 (0.031) |
| | AI/SSD (90% CI) | 1.03 (0.96, 1.10) | |
| AUC (0-t) (day*µg/mL) | n | 70 | 67 |
| | Adjusted Geometric mean (SE) | 994.40 (0.029) | 1021.00 (0.029) |
| | AI/SSD (90% CI) | 1.03 (0.96, 1.10) | |

Source: m5.3.1.2, PK comparability CSR Table 3.16.
AI/SSD: Ratio of adjusted Geometric mean.
Note: Analysis is performed on the natural logarithms of Cmax, AUC(0-∞) and AUC(0-t) using a fixed-effects analysis of covariance model, with treatment and injection site as categorical covariates, and baseline weight as a continuous covariate fitted on the log scale. Note: The estimates of the G mean are adjusted for injection site (abdomen, arm, thigh) and baseline weight (loge scale).

### 2.3. 食事がバイオアベイラビリティに及ぼす影響

デペモキマブは皮下注射により投与される。したがって、デペモキマブの吸収に対する食事の影響を評価する試験は実施していない。

## 3. 全試験を通しての結果の比較と解析

### 3.1. In vitro 溶出試験

生物学的製剤では該当なし。

### 3.2. バイオアベイラビリティ

AI 又は SSD により投与した製剤間の相対的バイオアベイラビリティについて検討した（214099 試験）。Cmax 及び AUC の幾何平均比の 90% CI は生物学的同等性の許容域である 0.80～1.25 の範囲内であったことから、AI 及び SSD 間で統計学的に同等性が示された。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（2.2 及び 2.7.2.2.1.1.1）。

### 3.3. 食事の影響

デペモキマブは皮下注射により投与されるため、吸収に対する食事の影響は評価していない（2.3）。デペモキマブは食事に関わらず、1 日のいずれの時間帯でも投与可能である。

## 4. 付録

**表 8 [redacted]及び[redacted]の[redacted]**

| Indication | Study ID | Phase | [redacted] | Study Report Location in CTD |
|---|---|---|---|---|
| Single dose toxicity (cynomolgus monkey) | 2016N294646 (P31490G) | Nonclinical | | m4.2.3.1 |
| Repeat dose toxicity (cynomolgus monkey) | 2017N319933 (P31488G) | Nonclinical | | m4.2.3.2 |
| TCR (cynomolgus monkey) | 2017N324047 (V31848N) | Nonclinical | | m4.2.3.7.2 |
| TCR (human) | 2016N294993 (V31523N) | Nonclinical | | m4.2.3.7.2 |
| TCR (human) | 2016N304316 (V31627G) | Nonclinical | | m4.2.3.7.2 |

| Indication | Study | Phase | [redacted] | CTD Report Location |
|---|---|---|---|---|
| Asthma | FTIH study | 1 | | m5.3.4.2 |
| | SWIFT-1 study | 3 | | m5.3.5.1 |
| | SWIFT-2 study | 3 | | |
| | NIMBLE study | 3 | | m5.3.5.1 |
| | AGILE study | 3 | | m5.3.5.2 |

| Indication | Study | Phase | [redacted] | CTD Report Location |
|---|---|---|---|---|
| CRSwNP | ANCHOR-1 study | 3 | | m5.3.5.1 |
| | ANCHOR-2 study | 3 | | |
| N/A (PK study) | PK comparability study | 1 | | m5.3.1.2 |
| N/A (PK study) | China PK study | 1 | | m5.3.3.1 |

N/A = Not Applicable; TCR = tissue cross-reactivity

a [redacted].

b [redacted].

c [redacted].

**表 9 [redacted]で実施したヒト血漿中デペモキマブ分析法のライフサイクルの要約**

| | Method Validation | Method Validation | PK comparability study | SWIFT-1 study | SWIFT-2 study | ANCHOR-2 study | ANCHOR-1 study | AGILE study | NIMBLE study |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Analyte** | Depemokimab | | | | | | | | |
| **Validation type** | Full Validation and Cross Validation between [redacted] and GSK | Cross Validation | Not applicable | Not applicable | Not applicable | Not applicable | Not applicable | Not applicable | Not applicable |
| **eCTD reference number** | m5.3.1.4 | m5.3.1.4 | m5.3.1.2 | m5.3.5.1 | | | | m5.3.5.2 | m5.3.5.1 |
| **Method ID** | BTM-3365 | | | | | | | | |
| **Duration of time method is in use** | 21Feb22 to 27Aug24 | 26Aug22 to 01Sep22 | 29Jul23 to 23Oct23 | 27Jun22 to 29Nov23 | 19Sep22 to 20Apr24 | 29Nov23 to 19Jun24 | 07Nov23 to 03Jul24 | 18Jun24 | 17Aug23 to 12Jul24 |
| **Bioanalytical site** | [redacted], USA | | | | | | | | |
| **Matrix** | Human Plasma $K_2$EDTA | | | | | | | | |
| **Platform** | MSD: Electrochemiluminescence Immunoassay | | | | | | | | |
| **Format** | A validated sandwich format using [redacted] as capture antibody and [redacted] as detection antibody. | | | | | | | | |
| **Stock reference, lot number, expiration date** | Depemokimab (10 mg/mL), Lot No.: [redacted], Retest Date: [redacted] | | | | | | | | |
| **Calibration range from the LLOQ to the ULOQ** | 100.00 to 5000.00 ng/mL | | | | | | | | |

2.7.1. 生物薬剤学試験及び関連する分析法

| | **Method Validation** | **Method Validation** | **PK comparability study** | **SWIFT-1 study** | **SWIFT-2 study** | **ANCHOR-2 study** | **ANCHOR-1 study** | **AGILE study** | **NIMBLE study** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Matrix study population** | Normal | Severe uncontrolled asthma with an eosinophilic phenotype | Normal | Severe uncontrolled asthma with an eosinophilic phenotype | Severe uncontrolled asthma with an eosinophilic phenotype | Chronic rhinosinusitis with nasal polyps | Chronic rhinosinusitis with nasal polyps | Severe asthma with an eosinophilic phenotype | Severe asthma with an eosinophilic phenotype |
| **Link to reports and applicable amendments** | 2022N520511_00<br>2024N548011_00<br>2024N560124_00 | 2022N520511_01 | 2024N548310_01 | 2024N549274_00 | 2024N555453_00 | 2024N560162_00 | 2024N560161_00 | 2024N560164_00 | 2024N560165_00 |
| **Synopsis of amendment history** | Method BTM-3365 Reversion History:<br>BTM-3365-R0 (Effective date: 06May22): Initial<br>BTM-3365-R1 (Effective date: 22Jun22): Per client request, in Section 8, regression model is updated from $1/F^2$ to $1/Y^2$<br>BTM-3365-R2 (Effective date: 20Jan23): Typographical and minor update<br>BTM-3365-R3 (Effective date: 20Dec23): Typographical and minor update | | | | | | | | |

All bioanalytical reports are in m5.3.1.4.

**表 10 [redacted] ([redacted]) [redacted]で実施したヒト血漿中デペモキマブ分析法のライフサイクルの要約**

| | Method Validation | Method Validation | China PK study | SWIFT-1 study | ANCHOR-2 study | ANCHOR-1 study |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Analyte** | Depemokimab | | | | | |
| **Validation type** | Full Validation and Disease Sample Matrix Selectivity | Partial Validation and Cross Validation | Not applicable | Not applicable | Not applicable | Not applicable |
| **eCTD reference number** | m5.3.1.4 | m5.3.1.4 | m.5.3.3.1 | m5.3.5.1 | | |
| **Method ID** | SHBTM-2293 | | | | | |
| **Duration of time method is in use** | 16Feb22 to 18Jun24 | 19Oct22 to 29Jan24 | 25Feb22 to 28Dec22 | 08Nov22 to 15Nov23 | 17Nov23 to 02Jul24 | 16Nov23 to 08Jul24 |
| **Bioanalytical site** | [redacted], [redacted], [redacted] ([redacted]) [redacted], China | | | | | |
| **Matrix** | Human Plasma $K_2$EDTA | | | | | |
| **Platform** | MSD: Electrochemiluminescence Immunoassay | | | | | |
| **Format** | A validated sandwich format using [redacted] as capture antibody and [redacted] as detection antibody. | | | | | |
| **Stock reference, lot number, expiration date** | Depemokimab (10 mg/mL), Lot No.: [redacted], Retest Date: [redacted] | | | | | |
| **Calibration range from the LLOQ to the ULOQ** | 100.00 to 5000.00 ng/mL | | | | | |
| **Matrix study population** | Normal and Chronic rhinosinusitis with nasal polyps | Severe uncontrolled asthma with an eosinophilic phenotype | Normal | Severe uncontrolled asthma with an eosinophilic phenotype | Chronic rhinosinusitis with nasal polyps | Chronic rhinosinusitis with nasal polyps |
| **Link to reports and applicable amendments** | 2022N519225_00 2024N559859_00 | 2024N549671_00 | 2023N527272_00 | 2024N547467_00 | 2024N560088_00 | 2024N560087_00 |
| **Synopsis of amendment history** | Method SHBTM-2293 Reversion History:<br>SHBTM-2293-R0 (Effective date: 24Feb22): Initial<br>SHBTM-2293-R1 (Effective date: 30Aug23): Expiration date update and other minor updates<br>SHBTM-2293-R2 (Effective date: 07Dec23): Typographical update and other minor updates | | | | | |

All bioanalytical reports are in m5.3.1.4.

**表 11　GSK で実施したヒト血漿中デペモキマブ分析法のライフサイクルの要約**

| | Method Validation | FTIH study |
|---|---|---|
| **Analyte** | Depemokimab | |
| **Validation type** | Fit-for-purpose　Validation | Not applicable |
| **eCTD reference number** | m5.3.1.4 | m5.3.4.2 |
| **Method ID** | GSK3511294HUPLVALA | |
| **Duration of time method is in use** | 07Dec17 to 17Sep19<br>27Oct20 to 03Dec20 | 05Jan18 to 20Sep19 |
| **Bioanalytical site** | Bioanalysis Immunogenicity & Biomarkers, IVIVT<br>GlaxoSmithKline R&D;<br>Park Road, Ware, Hertfordshire, SG12 0DP, UK and<br>Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire, SG1 2NY,<br>UK | |
| **Matrix** | Human Plasma $K_2$EDTA | |
| **Platform** | MSD: Electrochemiluminescence Immunoassay | |
| **Format** | A validated sandwich format using [redacted] as capture antibody and [redacted] as detection antibody. | |
| **Stock reference, lot number, expiration date** | Depemokimab (10 mg/mL), Lot No.: [redacted], Retest Date: [redacted] | |
| **Calibration range from the LLOQ to the ULOQ** | 50.00 to 10000.00 ng/mL | |
| **Matrix study population** | Normal | Normal for control and mild to moderate asthma for study samples |
| **Link to reports and applicable amendments** | 2017N340919_01 | 2020N430678_00 |
| **Synopsis of amendment history** | N/A | |

All bioanalytical reports are in m5.3.1.4.

**表 12 [redacted] で実施したヒト血清中総 IL-5 分析法のライフサイクルの要約**

| | Method Validation | FTIH study |
|---|---|---|
| **Analyte** | Total IL-5 | |
| **Validation type** | Full Validation | Not applicable |
| **eCTD reference number** | m5.3.1.4 | m5.3.4.2 |
| **Method ID** | 170530M | |
| **Duration of time method is in use** | 20Aug17 to 15Aug18 | 07May18 to 26Aug19 |
| **Bioanalytical site** | [redacted], [redacted], USA | |
| **Matrix** | Human Serum | |
| **Platform** | MSD: Electrochemiluminescence Immunoassay | |
| **Format** | A validated sandwich format using [redacted] as capture antibody and [redacted] as detection antibody. | |
| **Stock reference, lot number, expiration date** | Recombinant human IL-5, Lot No. [redacted], expiration date 31 Aug 2018 | |
| **Calibration range from the LLOQ to the ULOQ** | 16.38 to 10000.00 pg/mL | |
| **Matrix study population** | Normal | Normal for control and mild to moderate asthma for study samples |
| **Link to reports and applicable amendments** | 2017N353418_00<br>2024N559858_00 | 2019N418943_00 |
| **Synopsis of amendment history** | Method 170530 Reversion History:<br>170530.01 (Effective date: 17Aug17): Initial draft method prior to validation<br>170530.02V (Effective date: 21Sep17): Issued as a validated method<br>170530.03 (Effective date: 04May18): Changed method naming convention and other minor updates and changes | |

All bioanalytical reports are in m5.3.1.4.

**表 13　GSK で実施したヒト血漿中デペモキマブ分析法の分析性能の要約**

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlink** | Report number 2017N340919_01<br>The Fit-for-Purpose Validation of a Method for the Determination of Depemokimab (range 50 to 10,000 ng/mL) in Human Plasma using an Electrochemiluminescent Immunoassay | | |
| **Method description** | A sandwich-based ligand binding assay was validated by GSK for the quantitation of drug depemokimab in human plasma to support the first-time-in-human clinical trial and the validation was done as fit-for-purpose, in accordance with internal GSK standard operation procedure with modifications and aligned with recommendations published by the European Bioanalysis Forum [Timmerman, 2015]. In brief, samples are prepared and diluted and transferred into MSD streptavidin coated plate, which pre-adsorbs capture antigen [redacted]. After applying detection antibody [redacted], the plate is read in MSD reader. | | |
| **Materials used for calibration curve and concentration** | The calibration standards were prepared by spiking the depemokimab reference stock into normal human plasma at 30, 50, 100, 300, 500, 1000, 3000, 5000, 10000 and 30000 ng/mL, where 30 and 30000 ng/mL were used as anchor points | | |
| **Validated assay range** | 50 to 10000 ng/mL | | |
| **Material used for QCs and concentration** | Five validation QC concentration levels were prepared by spiking the depemokimab reference stock into normal human plasma at 50, 150, 1000, 8000 and 10000 ng/mL | | |
| **Minimum required dilutions** | 100-fold | | |
| **Source and lot of reagents (LBA)** | Depemokimab (10 mg/mL), GSK, Lot No.: [redacted]<br>Capture antigen, [redacted], GSK, 091230771<br>[redacted], [redacted], [redacted] | | |
| **Regression model and weighting** | $1/x^2$ weighted five parameter logistic algorithm | | |
| **Validation parameters** | Method validation summary | | Source location |
| **Calibration curve performance during accuracy and precision** | Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ | 8 | 2017N340919_01, Table 2 |
| | Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ | –1.5% to +1.4% | |
| | Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ | ≤12.3% | |
| **QCs performance during accuracy and precision** | Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs | –7.3% to +3.5% | 2017N340919_01, Table 3 |
| | %CV | ≤7.5% | |
| | TE | ≤11.2% | |

| | | |
|---|---|---|
| **Selectivity and matrix effect** | The selectivity of the method in normal human plasma, was established by analyzing 6 individual donor lots of plasma from each plasma type spiked at the LQC of the assay. The precision and accuracy in 5/6 lots spiked at assay LOQ met the acceptance criteria, which shows evidence that the assay is selective and fit for use to support the study samples. | 2017N340919_01, Table 4 |
| **Interference and specificity** | Not performed | N/A |
| **Hemolysis effect** | Not performed | N/A |
| **Lipemic effect** | Not performed | N/A |
| **Dilution linearity and hook effect** | Not performed | N/A |
| **Bench–top/process stability** | The stability of depemokimab in human plasma stored at ambient temperature for 24 hours was assessed at 150 and 8000 ng/mL. The results met acceptance criteria. | 2017N340919_01, Table 5 |
| **Freeze–thaw stability** | The stability of depemokimab in human plasma after 5 freeze–thaw cycles from –80°C to ambient temperature was assessed at 150 and 8000 ng/mL. The results met acceptance criteria. | 2017N340919_01, Table 5 |
| **Long–term storage** | The stability of depemokimab in human plasma stored at –80°C for 187 and 313 days was assessed at 150 and 8000 ng/mL. The results met acceptance criteria. | 2017N340919_01, Table 6, Table 7 |
| **Parallelism** | Sample parallelism was assessed for assay GSK3511294HUPLVALA in FTIH study using three samples diluted by 6-, 8- and 10-fold. Sample parallelism has been demonstrated up to a 10-fold. | 2020N430678_00, Table 5 |
| **Cross Validation** | Cross validation between current method and [redacted], [redacted] ([redacted], US) was performed using QC samples (prepared by GSK UK lab) at 150, 1000, 8000 and 10000 ng/mL and analyzed at both labs. Results met acceptance criteria and indicated that the methods validated at [redacted], [redacted] ([redacted], US) and GSK (Stevenage, UK) were successful, lending support to the data interchangeability between [redacted], [redacted] and GSK UK lab. | 2022N520511_00, Table 13 |
| **Method performance in FTIH study**<br>**Bioanalytical Report: Within-Study Analytical Performance Data for the Determination of Depemokimab in Human Plasma**<br>**Report number 2020N430678_00** | | |
| **Assay passing rate** | 18/25 analytical runs met the predefined acceptance criteria | 2020N430678_00, Table 1 |
| **Standard curve performance** | Cumulative bias range: –2.2% to +1.7%<br>Cumulative precision: ≤7.8%CV | 2020N430678_00, Table 2 |
| **QC performance** | Cumulative bias range: -0.58% to +0.88%<br>Cumulative precision: ≤8.89%CV<br>TE: not reported | 2020N430678_00, Table 3 |

| | | |
|---|---|---|
| **Method reproducibility** | ISR was performed in 11.3% (60/531) of clinical study samples analyzed using this method and 88.3% of samples met the pre–specified criteria. | 2020N430678_00, Figure 1 |
| **Clinical study sample analysis/stability** | Calibration standards and QC samples were stored frozen (nominal –80°C) and used within established stability. All clinical study samples were stored frozen at –80°C on receipt and were tested within stability. | |

All bioanalytical reports are in m5.3.1.4.

**表 14 [redacted], [redacted]で実施したヒト血漿中デペモキマブ分析法の分析性能の要約**

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlink** | Report number 2022N520511_00<br>Validation Report for Method BTM-3365-R2, Electrochemiluminescence Immunoassay for the Quantitation of Depemokimab in Human Plasma<br>Report number 2024N548011_00<br>Validation Report Addendum No. 2: Long-term Stability for Method BTM-3365: Electrochemiluminescence Immunoassay for the Quantitation of Depemokimab in Human Plasma<br>Report number 2024N560124_00<br>Validation Report Addendum No. 3 for Method BTM-3365: Electrochemiluminescence Immunoassay for the Quantitation of Depemokimab in Human Plasma | | |
| **Method description** | A sandwich-based ligand binding assay was developed by [redacted] for the quantitation of drug depemokimab in human plasma. In brief, samples are prepared and diluted and transferred into MSD streptavidin coated plate, which pre-adsorbs capture antigen [redacted]. After applying detection antibody [redacted], the plate is read in MSD reader (S600). | | |
| **Materials used for calibration curve and concentration** | The calibration standards were prepared by spiking the depemokimab reference stock into normal human plasma at 100, 250, 500, 1000, 2500, 4500, and 5000 ng/mL | | |
| **Validated assay range** | 100 to 5000 ng/mL | | |
| **Material used for QCs and concentration** | Five validation QC concentration levels were prepared by spiking the depemokimab reference stock into normal human plasma at 100, 300, 800, 4000 and 5000 ng/mL | | |
| **Minimum required dilutions** | 200-fold | | |
| **Source and lot of reagents (LBA)** | depemokimab (10 mg/mL), GSK, Lot No.: [redacted]<br>Capture antigen, [redacted], GSK, ELX12272-A1<br>[redacted], GSK, N36366-47-A1, ELX15932-B1 | | |
| **Regression model and weighting** | Four-parameter logistic (Marquardt) regression model with a weighting factor of $1/Y^2$ | | |
| **Validation parameters** | Method validation summary | | Source location |
| **Calibration curve performance during accuracy and precision** | Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ | 7 | 2022N520511_00, Table 4 |
| | Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ | –0.8% to +3.2% | |
| | Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ | ≤7.3% | |
| **QCs performance during accuracy and precision** | Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs | –8.6% to -3.6% | 2022N520511_00, Table 6 |
| | Inter–batch %CV | ≤10.4% | |
| | TE | ≤19.0% | |

| | | |
|---|---|---|
| **Selectivity and matrix effect** | The selectivity of the method in normal human plasma, plasma from patients possessing severe uncontrolled asthma with an eosinophilic phenotype, and plasma from patients processing chronic rhinosinusitis with nasal polyps were established by analyzing 10 individual donor lots of plasma from each plasma type unspiked or spiked at the LLOQ and HQC of the assay. For the 10 individual lots of normal or disease human plasma samples spiked at the LLOQ and HQC levels, 100% of the LLOQ-spiked samples and 100% of the HQC-spiked samples met the acceptance criteria and 100% of the un-spiked human plasma samples were BQL. Results met acceptance criteria and indicated that the assay is selective. | 2022N520511_00, Table 8; 2024N560124_00, Table 4 |
| **Interference and specificity** | The ability of the method to tolerate IL-5 and ADA (SK 2325-2329) in human plasma was evaluated by spiking recombinant human IL-5 and ADA (SK 2325-2329) into human plasma at LQC and HQC level of depemokimab. The method tolerates concentrations up to 30,000.00 ng/mL of ADA (SK 2325-2329) at LQC and HQC levels. The method tolerates concentrations up to 50,000.00 pg/mL of Recombinant Human IL-5 at HQC level and 5.0 pg/mL of recombinant human IL-5 at LQC level. | 2022N520511_00, Table 12; 2024N560124_00, Table 7 |
| **Hemolysis effect** | Three lots of hemolyzed human plasma were tested blank, spiked with 100 ng/mL and 4000 ng/mL depemokimab. The accuracy under the conditions tested was <20% in at least 2/3 of the samples. Blank hemolyzed plasma provided a response less than the LLOQ. | 2022N520511_00, Table 8 |
| **Lipemic effect** | Three lots of lipemic plasma were tested blank, spiked with 100 ng/mL and 4000 ng/mL of depemokimab. The accuracy under the conditions tested was <20% in at least 2/3 of the samples. Blank lipemic plasma provided a response less than the LLOQ. | 2022N520511_00, Table 8 |
| **Dilution linearity and hook effect** | Dilution linearity and hook effect were evaluated by diluting a sample containing 10 000 000 ng/mL depemokimab for six different levels of concentrations, three of which were within the calibration range. All replicates of the 10 000 000 ng/mL depemokimab sample diluted to within the calibration range passed acceptance criteria and samples reading above the ULOQ could be diluted to a maximum dilution of 50000-fold. Also, all the three dilutions which yielded above the ULOQ, resulted in back-calculated concentrations higher than the ULOQ. Therefore, dilution linearity was considered acceptable, and no hook effect was observed at or below 10 000 000 ng/mL depemokimab in human plasma. | 2022N520511_00, Table 7 |
| **Bench–top/process stability** | The stability of depemokimab in human plasma stored at ambient temperature for 24 hours was assessed at 300 and 4000 ng/mL. The results met acceptance criteria. | 2022N520511_00, Table 10 |
| **Freeze–thaw stability** | The stability of depemokimab in human plasma after 6 freeze–thaw cycles from –70°C and -20°C to ambient temperature was assessed at 300 and 4000 ng/mL. The results met acceptance criteria. | 2022N520511_00, Table 10 |

| | | |
|---|---|---|
| **Long–term storage** | The stability of depemokimab in human plasma stored at –20°C for 30, 183, 379 days and at –70°C for 30, 183, 379, 704 and 907 days was assessed at 300 and 4000 ng/mL. The results met acceptance criteria. | 2022N520511_00, Table 11; 2024N548011_00, Table 4; 2024N560124_00, Table 6 |
| **Parallelism** | Sample parallelism was assessed using 6 samples from ANCHOR-1 study using three samples diluted by 5-, 10- and 20-folds. Results met acceptance criteria. | 2024N560124_00, Table 5 |
| **Cross Validation** | Cross validation between current method and GSK assay was performed using QC samples (prepared by GSK UK lab) at 150, 1000, 8000 and 10000 ng/mL and analyzed at both labs. Results met acceptance criteria and indicated that the methods validated at [redacted], [redacted] ([redacted], US) and GSK (Stevenage, UK) were successful, lending support to the data interchangeability between [redacted], [redacted] and GSK UK lab.<br>Cross validation between [redacted], [redacted] ([redacted], US) and [redacted] ([redacted]) [redacted] ([redacted], China) was performed using QC samples (prepared by [redacted], [redacted]) at 300, 800, 4000, 40000, 60000 and 80000 ng/mL, and pooled incurred samples from GSK SWIFT-1 study, and samples were tested at both labs. Results met acceptance criteria, indicating the two assays were successfully cross-validated. | 2022N520511_00, Table 13; 2022N520511_01, Table 4 |
| **Method performance in PK comparability study**<br><br>**Bioanalytical Report: Electrochemiluminescent Immunoassay for the Quantitation of Depemokimab in Human Plasma in Support of GSK Clinical Study: An Open-Label, Randomized, Single-Dose, Multicenter, Parallel-Group Study to Compare the Pharmacokinetics of Subcutaneous Depemokimab When Delivered with a Safety Syringe Device or an Autoinjector in Healthy Adult Participants**<br><br>**Report number 2024N548310_01** | | |
| **Assay passing rate** | 41/44 analytical runs met the predefined acceptance criteria | 2024N548310_01, Table 4 |
| **Standard curve performance** | Cumulative bias range: –4.7% to +10.3%<br>Cumulative precision: ≤5.2%CV | 2024N548310_01, Table 3 |
| **QC performance** | Cumulative bias range: +0.9% to +3.2%<br>Cumulative precision: ≤0.1%CV<br>TE: not reported | 2024N548310_01, Table 1 |
| **Method reproducibility** | ISR was performed in 7.8% (153/1952) of clinical study samples analyzed using this method and 96.1% of samples met the pre–specified criteria. | 2024N548310_01, Table 7 |
| **Clinical study sample analysis/stability** | Calibration standards and QC samples were stored frozen (nominal –70°C) and used within established stability. All clinical study samples were stored frozen at –70°C on receipt and were tested within stability. | |

| | | |
|---|---|---|
| **Method performance in SWIFT-1 study**<br>**Bioanalytical Report: Electrochemiluminescent Immunoassay for the Quantitation of Depemokimab in Human Plasma in Support of GSK Clinical Study: A 52-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multi-centre study of the efficacy and safety of depemokimab adjunctive therapy in adult and adolescent participants with severe uncontrolled asthma with an eosinophilic phenotype**<br>**Report number 2024N549274_00** | | |
| **Assay passing rate** | 50 out of 62 analytical runs met the predefined acceptance criteria | 2024N549274_00, Table 4 |
| **Standard curve performance** | Cumulative bias range: -1.8% to +3.3%<br>Cumulative precision: ≤0.1%CV | 2024N549274_00, Table 3 |
| **QC performance** | Cumulative bias range: -2.1% to +6.0%<br>Cumulative precision: ≤0.1%CV<br>TE: not reported | 2024N549274_00, Table 1 |
| **Method reproducibility** | ISR was performed in 9.4% (221/2346) of clinical study samples analyzed using this method and 94.1% of samples met the pre–specified criteria. | 2024N549274_00, Table 7 |
| **Clinical study sample analysis/stability** | Calibration standards and QC samples were stored frozen (nominal –70°C) and used within established stability. All clinical study samples were stored frozen at –70°C on receipt and analyzed within established stability window. | |
| **Method performance in SWIFT-2**<br>**Bioanalytical Report: Electrochemiluminescent Immunoassay for the Quantitation of Depemokimab in Human Plasma in Support of GSK Clinical Study: A 52-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multi-centre study of the efficacy and safety of depemokimab adjunctive therapy in adult and adolescent participants with severe uncontrolled asthma with an eosinophilic phenotype.**<br>**Report number 2024N555453_00** | | |
| **Assay passing rate** | 67 out of 82 analytical runs met the predefined acceptance criteria | 2024N555453_00 Table 4 |
| **Standard curve performance** | Cumulative bias range: -1.9% to +3.3%<br>Cumulative precision: ≤8.9% | 2024N555453_00 Table 3 |
| **QC performance** | Cumulative bias range: +0.2% to +4.8%<br>Cumulative precision: ≤9.1%<br>TE: 8.6% to 14.0% | 2024N555453_00 Table 1 |
| **Method reproducibility** | ISR was performed in 7.4% (206/2771) of clinical study samples analyzed using this method and 86.9% of samples met the pre–specified criteria. | 2024N555453_00 Table 7 |
| **Clinical study sample analysis/stability** | Calibration standards and QC samples were stored frozen (nominal –70°C) and used within established stability. All clinical study samples were stored frozen at –70°C on receipt and analyzed within established stability. | |

| | | |
|---|---|---|
| **Method performance in ANCHOR-1 study**<br>**Bioanalytical Report: Electrochemiluminescent Immunoassay for the Quantitation of Depemokimab in Human Plasma in Support of GSK Clinical Study: A randomised, double-blind, parallel group Phase III study to assess the efficacy and safety of 100 mg SC depemokimab in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) – ANCHOR-1 (depemokimAb iN CHrOnic Rhinosinusitis)**<br>**Report number: 2024N560161_00** | | |
| **Assay passing rate** | 29 out of 29 analytical runs met the predefined acceptance criteria | 2024N560161_00 Table 4 |
| **Standard curve performance** | Cumulative bias range: -5.1% to +14.6%<br>Cumulative precision: ≤5.2% | 2024N560161_00 Table 3 |
| **QC performance** | Cumulative bias range: -2.0% to +3.2%<br>Cumulative precision: ≤9.1%<br>TE: ≤11.2% | 2024N560161_00 Table 1 |
| **Method reproducibility** | ISR was performed in 12.3% (144/1166) of clinical study samples analyzed using this method and 86.1% of samples met the pre–specified criteria. | 2024N560161_00 Table 7 |
| **Clinical study sample analysis/stability** | Calibration standards and QC samples were stored frozen (nominal –70°C) and used within established stability. All clinical study samples were stored frozen at –70°C on receipt and analyzed within stability window. | |
| **Method performance in ANCHOR-2 study**<br>**Bioanalytical Report: Electrochemiluminescent Immunoassay for the Quantitation of Depemokimab in Human Plasma in Support of GSK Clinical Study: A randomised, double-blind, parallel group Phase III study to assess the efficacy and safety of 100 mg SC depemokimab in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) – ANCHOR-2 (depemokimAb iN CHrOnic Rhinosinusitis)**<br>**Report number: 2024N560162_00** | | |
| **Assay passing rate** | 27 out of 32 analytical runs met the predefined acceptance criteria | 2024N560162_00 Table 4 |
| **Standard curve performance** | Cumulative bias range: -4.8% to +13.1%<br>Cumulative precision: ≤4.6% | 2024N560162_00 Table 3 |
| **QC performance** | Cumulative bias range: +6.5% to +10.1%<br>Cumulative precision: ≤9.9%<br>TE: ≤17.9% | 2024N560162_00 Table 1 |
| **Method reproducibility** | ISR was performed in 11.0% (121/1101) of clinical study samples analyzed using this method and 92.6% of samples met the pre–specified criteria. | 2024N560162_00 Table 7 |
| **Clinical study sample analysis/stability** | Calibration standards and QC samples were stored frozen (nominal –70°C) and used within established stability. All clinical study samples were stored frozen at –70°C on receipt and analyzed within stability window. | |

| | | |
|---|---|---|
| **Method performance in AGILE study**<br>**Interim Bioanalytical Report: Electrochemiluminescent Immunoassay for the Quantitation of Depemokimab in Human Plasma in Support of GSK Clinical Study: A multi-centre, single arm, open-label extension study to evaluate the long-term safety of depemokimab in adult and adolescent participants with severe asthma with an eosinophilic phenotype from studies SWIFT-1 or SWIFT-2 study**<br>**Report number: 2024N560164_00** | | |
| **Assay passing rate** | 1 out of 1 analytical run met the predefined acceptance criteria | 2024N560164_00 Table 4 |
| **Standard curve performance** | Cumulative bias range: -7.7% to +14.7%<br>Cumulative precision: ≤8.6% | 2024N560164_00 Table 3 |
| **QC performance** | Cumulative bias range: +8.8% to +13.1%<br>Cumulative precision: ≤5.0%<br>TE: ≤17.0% | 2024N560164_00 Table 1 |
| **Method reproducibility** | ISR was not performed because not enough samples can be selected for ISR evaluation | N/A |
| **Clinical study sample analysis/stability** | Calibration standards and QC samples were stored frozen (nominal –70°C) and used within established stability. All clinical study samples were stored frozen at –70°C on receipt and analyzed within stability window. | |
| **Method performance in NIMBLE study**<br>**Interim Bioanalytical Report: Electrochemiluminescent Immunoassay for the Quantitation of Depemokimab in Human Plasma in Support of GSK Clinical Study: A 52-week, randomised, double-blind, double-dummy, parallel group, multi-centre, non-inferiority study assessing exacerbation rate, additional measures of asthma control and safety in adult and adolescent severe asthmatic participants with an eosinophilic phenotype treated with depemokimab compared with mepolizumab or benralizumab**<br>**Report number: 2024N560165_00** | | |
| **Assay passing rate** | 5 out of 5 analytical runs met the predefined acceptance criteria | 2024N560165_00 Table 4 |
| **Standard curve performance** | Cumulative bias range: -7.2% to +13.2%<br>Cumulative precision: ≤4.9% | 2024N560165_00 Table 3 |
| **QC performance** | Cumulative bias range: +1.0% to +6.7%<br>Cumulative precision: ≤8.2%<br>TE: ≤13.7% | 2024N560165_00 Table 1 |
| **Method reproducibility** | ISR was not performed because not enough samples can be selected for ISR evaluation | N/A |
| **Clinical study sample analysis/stability** | Calibration standards and QC samples were stored frozen (nominal –70°C) and used within established stability. All clinical study samples were stored frozen at –70°C on receipt and analyzed within stability window. | |

All bioanalytical reports are in m5.3.1.4.

**表 15 [redacted]で実施したヒト血漿中デペモキマブ分析法の分析性能の要約**

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlink** | Report number 2022N519225_00<br>Validation of an Electrochemiluminescence (ECL) Assay for the Depemokimab Concentration in Human ($K_2$EDTA) Plasma<br>Report number 2024N549671_00<br>Addendum Report No. 1 (A1) for the Validation of an Electrochemiluminescence (ECL) Assay for the Depemokimab Concentration in Human ($K_2$EDTA) Plasma<br>Report number 2024N559859_00<br>Addendum Report No. 2 (A2) for the Validation of an Electrochemiluminescence (ECL) Assay for the Depemokimab Concentration in Human ($K_2$EDTA) Plasma | | |
| **Method description** | A sandwich-based ligand binding assay was developed and validated for the quantitation of drug depemokimab in human plasma at [redacted] In brief, standards, QCs, and samples are prepared and diluted and transferred into MSD streptavidin coated plate, which pre-adsorbs capture antigen [redacted]. After applying detection antibody [redacted], the plate is read in MSD reader (S600). | | |
| **Materials used for calibration curve and concentration** | The calibration standards were prepared by spiking the depemokimab reference stock into normal human plasma at 100, 250, 500, 1000, 2500, 4500 and 5000 ng/mL | | |
| **Validated assay range** | 100 to 5000 ng/mL | | |
| **Material used for QCs and concentration** | Five validation QC concentration levels were prepared by spiking the depemokimab reference stock into normal human plasma at 100, 300, 800, 4000 and 5000 ng/mL | | |
| **Minimum required dilutions** | 200-fold | | |
| **Source and lot of reagents (LBA)** | Depemokimab (10 mg/mL), GSK, Lot No.: [redacted]<br>Capture antigen, [redacted], GSK, ELX12272-A1<br>[redacted], GSK, 211854-107 | | |
| **Regression model and weighting** | $1/Y^2$ weighted four parameter Marquardt algorithm | | |
| **Validation parameters** | Method validation summary | | Source location |
| **Calibration curve performance during accuracy and precision** | Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ | 7 | 2022N519225_00, Table 2 |
| | Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ | –3.6% to +3.6% | |
| | Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ | ≤6.8% | |
| **QCs performance during accuracy and precision** | Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs | –3.0% to +11.7% | 2022N519225_00, Table 4 |
| | %CV | ≤11.1% | |
| | TE | ≤18.6% | |

| | | |
|---|---|---|
| **Selectivity and matrix effect** | The selectivity of the method in normal human plasma, plasma from patients possessing severe uncontrolled asthma with an eosinophilic phenotype, and plasma from patients processing chronic rhinosinusitis with nasal polyps, were established by analyzing 10 individual donor lots of plasma from each plasma type unspiked (blank) or spiked at the LLOQ, HQC and ULOQ of the assay. In normal human plasma, the results indicated that in 9/10 lots met the acceptance criteria. The selectivity was also evaluated in plasma from two disease populations spiked at LLOQ and HQC as well as unspiked, where 10/10 lots and 9/10 lots met acceptance criteria in severe uncontrolled asthma with an eosinophilic phenotype, and plasma from patients processing chronic rhinosinusitis with nasal polyps, respectively. The results indicated that the assay is selective. | 2022N519225_00, Table 6; 2024N549671_00, Table 5; 2024N559859_00, Table 5 |
| **Interference and specificity** | The ability of the method to tolerate IL-5 and ADA (SK 2325-2329) in human plasma was evaluated by spiking recombinant human IL-5 and ADA (SK 2325-2329) into human plasma containing LQC and HQC level of depemokimab. The method tolerates concentrations up to 100 ng/mL of ADA (SK 2325-2329) at LQC and HQC levels. The method tolerates concentrations up to 5000.00 pg/mL of Recombinant Human IL-5 at LQC and HQC level. | 2022N519225_00, Table 14, Table 15 |
| **Hemolysis effect** | Five lots of hemolyzed human plasma were tested blank, spiked with 100 ng/mL, 4000 ng/mL and 5000 ng/mL depemokimab. The accuracy under the conditions tested was <20% in 100% of the samples. Blank hemolyzed plasma provided a response less than the LLOQ. | 2022N519225_00, Table 7 |
| **Lipemic effect** | Five lots of hyperlipemic human plasma were tested blank, spiked with 100 ng/mL, 4000 ng/mL and 5000 ng/mL depemokimab. The accuracy under the conditions tested was <20% in 100% of the samples. Blank hemolyzed plasma provided a response less than the LLOQ. | 2022N519225_00, Table 7 |
| **Dilution linearity and hook effect** | Dilution linearity was evaluated by diluting a sample containing 490,000 ng/mL depemokimab for four different levels of concentrations, three of which were within the calibration range. Results met acceptance criteria, indicating the samples can be diluted up to 2000-folds. Hook effect was evaluated by testing sample containing 490,000 ng/mL depemokimab undiluted (after applying minimum required dilution), and diluted by 20-folds, and instrument response are higher than ULOQ, indicating no hook effect for concentration up to 490,000 ng/mL. | 2022N519225_00, Table 8, Table 9 |
| **Bench–top/process stability** | The stability of depemokimab in human plasma stored at ambient temperature and refrigerated (2°C to 8°C) for 74 hours and 41 minutes were assessed at 300 and 4000 ng/mL. The results met acceptance criteria. | 2022N519225_00, Table 10, Table 11 |
| **Freeze–thaw stability** | The stability of depemokimab in human plasma after 5 freeze–thaw cycles from –80°C and –20°C to ambient temperature was assessed at 300 and 4000 ng/mL. The results met acceptance criteria. | 2022N519225_00, Table 12 |

| | | |
|---|---|---|
| **Long–term storage** | The stability of depemokimab in human plasma stored at -20°C and –80°C for 118 days, 362 days, 555 days, 650 days and 712 days were assessed at 300 and 4000 ng/mL. Results met acceptance criteria for 118 days, 362 days, but failed at 555 days. Subsequently, the stability was re-evaluated twice at 650 days and 712 days, and both times results passed acceptance criteria, suggesting the samples were stable for up to 712 days. | 2022N519225_00, Table 13; 2024N549671_00, Table 7 |
| **Parallelism** | Sample parallelism was assessed in China PK study using three samples diluted by 20-, 100- and 200-fold. Sample parallelism has been demonstrated up to 200-fold. | 2023N527272_00, Table 6 |
| **Cross Validation** | Cross validation between [redacted], [redacted] ([redacted], US) and [redacted] ([redacted]) [redacted] ([redacted], China) was performed using QC samples (prepared by [redacted], [redacted]) at 300, 800, 4000, 40000, 60000 and 80000 ng/mL, and pooled incurred samples from GSK SWIFT-1 study, and samples were tested at both labs. Results met acceptance criteria, indicating the two assays were successfully cross-validated. | 2022N520511_01, Table 4 |
| **Method performance in China PK study**<br>**Bioanalytical Report: Detection of the Concentration of Depemokimab in Human $K_2$EDTA Plasma Samples Using Electrochemiluminescent (ECL)**<br>**Report number 2023N527272_00** | | |
| **Assay passing rate** | 12/15 analytical runs met the predefined acceptance criteria | 2023N527272_00, Table 1 |
| **Standard curve performance** | Cumulative bias range: –2.0% to +5.0%<br>Cumulative precision: ≤4.4%CV | 2023N527272_00, Table 2 |
| **QC performance** | Cumulative bias range: +1.9% to +6.7%<br>Cumulative precision: ≤5.5%CV<br>TE: not reported | 2023N527272_00, Table 4 |
| **Method reproducibility** | ISR was performed in 11.6% (32/277) of clinical study samples analyzed using this method and 100% of samples met the pre–specified criteria. | 2023N527272_00, Table 7 |
| **Clinical study sample analysis/stability** | Calibration standards and QC samples were stored frozen (nominal –80°C) and used within established stability. All clinical study samples were stored frozen at –80°C on receipt and were tested within stability. | |

| | | |
|---|---|---|
| **Method performance in SWIFT-1 study**<br>**Bioanalytical Report: Detection of the Concentration of Depemokimab in Human $K_2$EDTA Plasma Samples Using Electrochemiluminescent (ECL)**<br>**Report number 2024N547467_00** | | |
| **Assay passing rate** | 13/14 analytical runs met the predefined acceptance criteria | 2024N547467_00,<br>Table 1 |
| **Standard curve performance** | Cumulative bias range: –2.4% to +4.0%<br>Cumulative precision: ≤5.2%CV | 2024N547467_00,<br>Table 2 |
| **QC performance** | Cumulative bias range: -3.1% to -0.1%<br>Cumulative precision: ≤5.2%CV<br>TE: ≤8.1% | 2024N547467_00,<br>Table 4 |
| **Method reproducibility** | ISR was performed in 16.8% (65/388) of clinical active (non-placebo) study samples analyzed using this method and 98.5% of samples met the pre–specified criteria. | 2024N547467_00,<br>Table 9 |
| **Clinical study sample analysis/stability** | Calibration standards and QC samples were stored frozen (nominal –80°C) and used within established stability. All clinical study samples were stored frozen at –70°C on receipt and were tested within stability. | |
| **Method performance in ANCHOR-1 study**<br>**Bioanalytical Report: Detection of the Concentration of Depemokimab in Human $K_2$EDTA Plasma Samples Using Electrochemiluminescent (ECL)**<br>**Report number 2024N560087_00** | | |
| **Assay passing rate** | 5/5 analytical runs met the predefined acceptance criteria | 2024N560087_00,<br>Table 1 |
| **Standard curve performance** | Cumulative bias range: –1.8% to +2.8%<br>Cumulative precision: ≤4.0%CV | 2024N560087_00,<br>Table 2 |
| **QC performance** | Cumulative bias range: -3.3% to -2.0%<br>Cumulative precision: ≤6.0%CV<br>TE: ≤9.3% | 2024N560087_00,<br>Table 4 |
| **Method reproducibility** | ISR was performed in 19.9% (30/151) of clinical study samples analyzed using this method and 100% of samples met the pre–specified criteria. | 2024N560087_00,<br>Table 8 |
| **Clinical study sample analysis/stability** | Calibration standards and QC samples were stored frozen (nominal –80°C) and used within established stability. All clinical study samples were stored frozen at –80°C on receipt and were tested within stability. | |

| **Method performance in ANCHOR-2 study**<br>**Bioanalytical Report: Within-Study Analytical Performance Data for the Determination of Depemokimab in Human Plasma**<br>**Report number: 2024N560088_00** | | |
|---|---|---|
| **Assay passing rate** | 7/7 analytical runs met the predefined acceptance criteria | 2024N560088_00,<br>Table 1 |
| **Standard curve performance** | Cumulative bias range: –2.8% to +4.8%<br>Cumulative precision: ≤6.0%CV | 2024N560088_00,<br>Table 2 |
| **QC performance** | Cumulative bias range: -2.0% to -0.3%<br>Cumulative precision: ≤7.1%CV<br>TE: ≤9.1% | 2024N560088_00,<br>Table 4 |
| **Method reproducibility** | ISR was performed in 19.6% (30/153) of clinical study samples analyzed using this method and 100% of samples met the pre–specified criteria. | 2024N560088_00,<br>Table 8 |
| **Clinical study sample analysis/stability** | Calibration standards and QC samples were stored frozen (nominal –80°C) and used within established stability. All clinical study samples were stored frozen at –70°C on receipt and were tested within stability. | |

All bioanalytical reports are in m5.3.1.4.

**表 16 [redacted] で実施したヒト血清中総 IL-5 分析法の分析性能の要約**

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlink** | Report number 2017N353418_00<br>Validation of an Electrochemiluminescence-Based Method for the Quantification of Total Interleukin-5 in Human Serum<br>Report number 2024N559858_00<br>Addendum Report No. 1 (A1) for the Validation of an Electrochemiluminescence-Based Method for the Quantification of Total Interleukin-5 in Human Serum | | |
| **Method description** | A sandwich-based ligand binding assay was validated for the quantitation of total IL-5 in human serum at [redacted]. In brief, the [redacted] (capture antibody) and [redacted] (detection antibody) were premixed and incubated at room temperature with the standards, quality controls, and samples prior to transfer to a streptavidin coated MSD plate. The [redacted] bound to the MSD plate while the [redacted] generated the ECL signals. | | |
| **Materials used for calibration curve and concentration** | The calibration standards were prepared using recombinant human IL-5 into normal human serum at 6.55 (Anchor point), 16.38, 40.96, 102.40, 256, 640, 1600, 4000 and 10000 pg/mL. | | |
| **Validated assay range** | 16.38 to 10000 pg/mL | | |
| **Material used for QCs and concentration** | Five validation QC concentration levels were prepared by spiking the recombinant IL-5 reference stock into normal human serum at 16.38, 50, 500, 2000 and 10000 pg/mL | | |
| **Minimum required dilutions** | None | | |
| **Source and lot of reagents (LBA)** | Recombinant human IL-5, GSK, Lot No.: [redacted]<br>Capture antigen, [redacted], GSK, C4406-QN55F<br>Depemokimab, GSK, Lot No.: [redacted] | | |
| **Regression model and weighting** | Unweighted four-parameter logistic regression model | | |
| **Validation parameters** | Method validation summary | | Source location |
| **Calibration curve performance during accuracy and precision** | Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ | 8 (excluding anchor point) | 2017N353418_00, Table 2 |
| | Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ | –5.0% to +2.0% | |
| | Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ | ≤5.5% | |
| **QCs performance during accuracy and precision** | Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs | –4.9% to +5.4% | 2017N353418_00, Table 3 |
| | %CV | ≤3.8% | |
| | TE | ≤9.2% | |

| | | |
|---|---|---|
| **Selectivity and matrix effect** | The selectivity of the method in normal human serum was established by analyzing 10 individual donor lots of serum unspiked (blank) or spiked at the LQC level of the assay. Four (4) of the 10 individual lots of normal human serum had detectable amounts of endogenous IL-5 in unspiked samples; however, all of these values were either below the LLOQ or failed to meet the precision criteria, and were therefore excluded from any statistical analysis. Eight (8) of the 10 individual serum lots met the selectivity acceptance criteria, demonstrating acceptable selectivity and a lack of matrix effect for IL-5 in human serum. The results indicated that the assay is selective. | 2017N353418_00, Table 6 |
| **Interference and specificity** | To test the potential of the assay to detect IL-5 in the presence of drug depemokimab, the test standard curve samples were preincubated with depemokimab at concentrations of 1.00 and 100 µg/mL for 30 minutes at room temperature prior to assay. The test standard curve samples were prepared to twice the nominal concentrations, and depemokimab was prepared at twice the target concentrations in blank human serum, which resulted in a 2-fold dilution when the tested standards were mixed 1:1 with depemokimab. The test standards were analyzed in duplicate (n = 2), along with a calibration curve and 2 sets (n = 2) of QCs at the low, medium, and high levels. All test standards met the acceptance criteria, demonstrating no significant interference effect of depemokimab on the quantification of IL-5. | 2017N353418_00, Table 7 |
| **Hemolysis effect** | Not done | N/A |
| **Lipemic effect** | Not done | N/A |
| **Dilution linearity and hook effect** | IL-5 was spiked in human serum at 300,000 pg/mL (ultra-high QC sample) and then diluted 15-fold to a concentration of 20,000 pg/mL (>ULOQ), followed by further serial dilutions at 2-fold, 4-fold, 8-fold, and 16-fold. The final dilutions of the ultra-high QC samples that were tested were 15-fold, 30-fold, 60-fold, 120-fold, and 240-fold. Results show acceptable dilution linearity up to 240-folds and an absence of the hook effect. | 2017N353418_00, Table 5 |
| **Bench–top/process stability** | The stability of total IL-5 in human serum stored at room temperature for 16 hours were assessed at 50 and 2000 pg/mL. The results met acceptance criteria. | 2017N353418_00, Table 8 |
| **Freeze–thaw stability** | The stability of total IL-5 in human serum after 5 freeze–thaw cycles from –80°C to room temperature was assessed at 50 and 2000 pg/mL. The results met acceptance criteria. | 2017N353418_00, Table 8 |
| **Long–term storage** | The stability of total IL-5 in human serum stored at –80°C for 12 days, 176 days, and 360 days were assessed at 50 and 2000 pg/mL. Results met acceptance criteria for all three assessments, indicating the total IL-5 are stable for up to 360 days at –80°C. | 2017N353418_00, Table 8 2024N559858_00, Table 4. |
| **Parallelism** | Not done | N/A |
| **Carry over** | Not applicable | N/A |

| **Method performance in FTIH study**<br>**Bioanalytical Report: Quantification of Total Interleukin-5 in Human Serum From Clinical Study FTIH study Using a Validated Electrochemiluminescence-Based Method**<br>**Report number 2019N418943_00** | | |
|---|---|---|
| **Assay passing rate** | 22/25 analytical runs met the predefined acceptance criteria | 2019N418943_00, Table 1 |
| **Standard curve performance** | Cumulative bias range: –9.0% to +3.5%<br>Cumulative precision: ≤9.4%CV | 2019N418943_00, Table 2 |
| **QC performance** | Cumulative bias range: -3.8% to +5.7%<br>Cumulative precision: ≤8.4%CV<br>TE: not reported | 2019N418943_00, Table 3 |
| **Method reproducibility** | Not done | N/A |
| **Clinical study sample analysis/ stability** | Calibration standards and QC samples were stored frozen (nominal –80°C) and used within established stability. All clinical study samples were stored frozen at –80°C on receipt and were tested within stability. | |

All bioanalytical reports are in m5.3.1.4.

**表 17　すべての生物薬剤学試験の結果の要約**

| Protocol Number | Study Objective(s) | Study Design | Number of Participants (M/F) Age Mean(Range) | Treatment Details (Drug/Dose/ Form/Route) | Stats | AUC (0-∞) (day*µg/mL) | Cmax (µg/mL) | AUC (0-t) (day*µg/mL)) | Tmax (day) | %AUCex (%) | CL/F (L/day) | t1/2 (day) | Vz/F (L) | Study Report Location |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PK comparability study | To evaluate the relative bioavailability of SC depemokimab following a single-dose delivered with SSD or an AI in healthy adult participants. | Phase 1, randomized, multi-center, open-label, parallel-group, single-dose study. | Participants (n[%]): 140 (100) Gender (%) (F:M): 54/46 Age (median [range]): 36 years (18 to 50). | Depemokimab 100 mg SC via SSD. Sterile liquid formulation in glass syringe assembled into a single-use SSD. | n | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | m5.3.1.2 |
| | | | | | geometric mean (%CVb) | 1061.05 (26.89) | 14.68 (24.17) | 999.38 (26.07) | Median (min, max): 12.97 (4.0, 28.9) | 5.02 (73.24) | 0.09 (26.89) | 41.45 (24.46) | 5.64 (25.02) | |
| | | | | | 95% CI | (996.26, 1130.04) | (13.87, 15.54) | (940.10, 1062.40) | | (4.30, 5.87) | (0.09, 0.10) | (39.13, 43.90) | (5.31, 5.98) | |
| | | | | Depemokimab 100 mg SC via AI. Sterile liquid formulation in glass syringe assembled into a single-use AI. | n | 69 | 70 | 70 | 70 | 69 | 69 | 69 | 69 | |
| | | | | | geometric mean (%CVb) | 1078.66 (28.39) | 14.97 (23.29) | 1014.29 (27.35) | Median (min, max): 12.43 (3.9, 28.0) | 5.06 (64.04) | 0.09 (28.39) | 41.19 (23.49) | 5.51 (27.23) | |
| | | | | | 95% CI | (1008.87, 1153.28) | (14.18, 15.82) | (951.38, 1081.36) | | (4.39, 5.82) | (0.09, 0.10) | (38.96, 43.55) | (5.17, 5.87) | |

## 5. 参考文献

Timmerman P, White S, McDougall S, et al. Tiered approach into practice: scientific validation for chromatography-based assays in early development - a recommendation from the European Bioanalysis Forum. Bioanalysis. 2015;7(18):2387-98.

# 2.7.2 臨床薬理試験

目次

略号等一覧 ..... 3
1. 背景及び概観 ..... 5
2. 個々の試験結果の要約 ..... 5
2.1. 薬物動態試験 ..... 6
2.1.1. 臨床薬物動態試験 ..... 6
2.1.2. 薬物相互作用試験 ..... 14
2.2. 臨床薬力学試験 ..... 15
2.2.1. 治療効果に関係する薬力学的特性 ..... 15
2.3. 用量又は血漿中薬物濃度－反応関係 ..... 15
2.3.1. FTIH（205722）試験 ..... 15
2.3.2. 喘息を対象とした第 3 相試験に用いる曝露-反応解析（2019N418119_00） ..... 18
2.3.3. CRSwNP を対象とした第 3 相試験に用いる曝露-反応解析（2021N475816_00） ..... 19
2.3.4. FTIH（205722）試験の血漿中デペモキマブ濃度-QTcF 解析（2020N457410_00） ..... 20
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 21
3.1. 薬物動態試験 ..... 21
3.1.1. 臨床薬物動態試験 ..... 21
3.1.2. 薬物相互作用試験 ..... 27
3.1.3. 母集団薬物動態解析 ..... 28
3.2. 臨床薬力学試験 ..... 32
3.2.1. 血中好酸球数 ..... 32
3.2.2. その他の薬理学的特性 ..... 33
3.3. 用量又は血漿中薬物濃度－反応関係 ..... 34
3.3.1. 母集団 PK/PD 解析 ..... 34
3.3.2. 曝露/PD 反応解析 ..... 37
3.4. 用法・用量の設定根拠 ..... 37
3.5. 民族による影響 ..... 37
4. 特別な試験 ..... 39

**5. 付録.....40**

**6. 参考文献 .....49**

## 略号等一覧

| 略号（略称） | 英語 | 日本語 |
|---|---|---|
| ADA | Anti-drug antibodies | 抗薬物抗体 |
| AI | Autoinjector | オートインジェクター |
| ANOVA | Analysis of variance | 分散分析 |
| AUC | Area under concentration-time curve | 濃度-時間曲線下面積 |
| AUCtau,ss | Area under the concentration-time curve over the dosing interval at steady state | 定常状態における投与間隔中の濃度-時間曲線下面積 |
| AUC(0-t) | Area under the concentration-time curve from time zero (pre-dose) to last time of quantifiable concentration | 投与前から最終定量時点までの濃度-時間曲線下面積 |
| AUC(0-∞) | Area under the concentration-time curve from time zero (pre-dose) extrapolated to infinite time | 投与前から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積 |
| CI | Confidence Interval | 信頼区間 |
| CL | Systemic clearance of parent drug | クリアランス |
| CL/F | Apparent clearance | 見かけのクリアランス |
| Cmax | Maximum observed concentration | 最高濃度 |
| 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 |
| Ctrough | Trough concentration | トラフ濃度 |
| CV | Coefficient of variation | 変動係数 |
| %CVb | Between-participant variability | 被験者間変動率 |
| CYP | Cytochrome P450 | シトクロム P450 |
| EBE | Empirical Bayesian estimate | 経験的ベイズ推定 |
| EC50 | half-maximal effective concentration | 最大効果の 50%を発揮する濃度 |
| ECG | Electrocardiogram | 心電図 |
| eGFR | Estimated glomerular filtration rate | 推定糸球体濾過率 |
| Emax | Maximum effect | 最大効果 |
| F | Absolute bioavailability | 絶対的バイオアベイラビリティ |
| Fc | Fragment crystallizable | — |
| FcRn | Fc receptor | Fc 受容体 |
| Frel | Relative bioavailability | 相対的バイオアベイラビリティ |
| FTIH | First time in human | ヒト初回投与 |
| GM-CSF | Granulocyte macrophage colony-stimulating factor | 顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 |
| ICS | Inhaled corticosteroids | 吸入ステロイド薬 |
| IgG | Immunoglobulin G | 免疫グロブリン G |
| IgG1 | Immunoglobulin G1 | 免疫グロブリン G1 |
| IL-3 | Interleukin-3 | インターロイキン-3 |
| 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-5Rγ | Interleukin-5 receptor γ | インターロイキン-5 受容体 γ |
| ISI | Integrated Summary of Immunogenicity | — |
| ka | Absorption rate constant | 吸収速度定数 |

2.7.2. 臨床薬理試験

| 略号（略称） | 英語 | 日本語 |
|---|---|---|
| MCMC | Markov Chain Monte Carlo | マルコフ連鎖モンテカルロ |
| MIDD | Model-informed drug development | — |
| NCA | Non-compartmental analysis | ノンコンパートメント解析 |
| NP | Nasal polyps | 鼻茸 |
| NHANES | National Health and Nutrition Examination Survey | — |
| QTcF | QT duration corrected for heart rate by Fridericia's formula | Fridericia 式により補正した QT 間隔 |
| PD | Pharmacodynamic(s) | 薬力学 |
| PK | Pharmacokinetic(s) | 薬物動態 |
| SC | Subcutaneous | 皮下投与 |
| SD | Standard deviation | 標準偏差 |
| SSD | Safety syringe device | 安全装置付きシリンジ |
| t1/2 | Terminal phase half-life | 終末相の消失半減期 |
| Tmax | Time to maximum concentration | 血漿中最高濃度到達時間 |
| V | Volume of distribution | 分布容積 |
| V/F | Apparent volume of distribution | 見かけの分布容積 |
| VRS | Verbal Response Scale | 言語式評価スケール |
| Vz/F | Apparent volume of distribution in the terminal phase | 終末相の見かけの分布容積 |
| YTE | Met252Tyr/Ser254Thr/Thr256Glu | 3 つのアミノ酸残基の変異 |

## 1. 背景及び概観

デペモキマブ（遺伝子組換え、GSK3511294）（以下、デペモキマブ）の臨床薬理は、デペモキマブを単回皮下投与した PK 及び PD 試験、並びに喘息及び CRSwNP を対象にデペモキマブを反復皮下投与した複数の有効性試験で評価した。

デペモキマブは、ヒト IL-5 に対して高い結合親和性を持つヒト化 IgG1 モノクローナル抗体であり、可溶性サイトカインを標的とする他の IgG1 モノクローナル抗体と同様に、用量比例的かつ時間非依存的な PK を示す。デペモキマブは、半減期が延長するように IL-5 に対する結合親和性を強化した設計であるため、既承認の抗 IL-5 治療と比較して、少ない頻度の投与レジメンが可能となる。既承認薬の投与レジメンが、メポリズマブ及び reslizumab（本邦では未承認）は 4 週間間隔の投与、並びにベンラリズマブは 8 週間間隔の投与（最初の 3 回は 4 週毎に投与）であるのに対し、デペモキマブは 26 週間間隔の投与であり、長時間作用型の抗 IL-5 治療として、同種の既承認の治療法に類似した有効性及び安全性が期待される。

本項では、以下の臨床薬理評価の結果を要約した。

- 軽症から中等症の喘息患者を対象とした、第 1 相、単回投与試験（FTIH 試験：205722）。
- 健康成人被験者を対象とした、第 1 相、単回投与、相対的バイオアベイラビリティ試験［PK 比較試験（SSD/AI）：214099］。
- 中国人健康被験者を対象とした、第 1 相、単回投与試験（中国 PK 試験：208021）。
- 喘息患者を対象とした、2 つの第 3 相、pivotal 試験（SWIFT-1 試験：206713、SWIFT-2 試験：213744）。
- CRSwNP 患者を対象とした、2 つの第 3 相、pivotal 試験（ANCHOR-1 試験：217095、ANCHOR-2 試験：218079）。
- 喘息患者を対象とした、デペモキマブの長期安全性を評価する試験の中間解析（AGILE 試験：212895）。

## 2. 個々の試験結果の要約

本項は PK 及び PD の結果及び結論を中心に要約した。有効性及び安全性の結果に関する詳細については、以下に示した各試験の添付場所に格納されている個々の CSR に示した。免疫原性の詳細については、本承認申請資料の ISI（m.5.3.5.3）及び 2.7.4 からも確認可能である。

デペモキマブの臨床薬理評価を裏付ける試験の一覧を表 12 に示した。

すべての臨床試験の一覧は 2.5 に示した。

## 2.1. 薬物動態試験

### 2.1.1. 臨床薬物動態試験

#### 2.1.1.1. 健康被験者及び軽症から中等症の喘息を有する被験者における薬物動態 FTIH 試験（205722 試験）

**試験の標題**：軽症から中等症の喘息を有する被験者を対象にデペモキマブを皮下投与した時の安全性、忍容性、免疫原性、PK、及び PD を評価する、二重盲検（治験依頼者に対し非盲検）、無作為化、プラセボ対照、単回漸増投与、FTIH 試験

**添付場所**：m5.3.4.2

**試験の目的**：本試験の主要目的は、軽症から中等症の喘息を有する被験者を対象にデペモキマブを単回漸増皮下投与した時の安全性及び忍容性を評価することであった。副次目的は、デペモキマブを単回漸増皮下投与した時の血漿中 PK、血中好酸球数の用量反応関係及び免疫原性を評価することであった。

**試験デザイン**：本試験は多施設共同、無作為化、二重盲検（治験依頼者のうち臨床薬理モデリング・シミュレーション及び統計解析の担当者に対しては非盲検）、プラセボ対照、並行群間試験であり、軽症から中等症の喘息を有し、スクリーニング時の血中好酸球数が 200 /μL 以上であった被験者を対象に、デペモキマブを 2、10、30、100、及び 300 mg と単回漸増皮下投与した時のデペモキマブの安全性、忍容性、免疫原性、PK、及び PD を評価する FTIH 試験であった。

**結果**：合計 178 例の被験者がスクリーニングを受け、50 例が試験に組み入れられた。組み入れられた被験者のうち、48 例が治験薬投与を受け、本試験を完了した。ほとんどの被験者が男性（96%）であり、人種は白人（88%）－白人／白色人種／ヨーロッパ人－であった。年齢及び体重の平均値（SD）はそれぞれ 44.0（11.17）歳及び 82.44（11.506）kg であり、各投与群で同程度であった。

**薬物動態の結果：**血漿中デペモキマブ濃度は Cmax に達した後、その平均値又は中央値は検体採取期間を通じて単相性に低下した（図 1）。本試験の用量範囲（2～300 mg 皮下投与）では、デペモキマブの t1/2（幾何平均値）に用量依存性は認められず、CL/F に顕著な変化はなく（2 mg 用量を除く）、Vz/F は一貫していた（表 1）。標的介在性の薬物消失は示さなかった。パワーモデルの結果、AUC(0-∞)及び Cmax は、2～300 mg の範囲で皮下投与した時おおむね用量比例性を示した。各 PK パラメータの点推定値は 1 に近く、その 90% CI はわずかに 1 を含まなかったが、これは 2～10 mg の範囲で用量比例性を下回る増加であったことが影響している可能性が高い（m5.3.4.2, FTIH CSR Table 3.4）。同様に、ANOVA の結果でも AUC(0-∞)及び Cmax はおおむね用量比例性を示し（2～10 mg の範囲の用量比例性を下回る増加を除く）、各 PK パラメータの点推定値はおおむね 1 に近似しており、その 90% CI はおおむね 1 を含んでいた（m5.3.4.2, FTIH CSR Table 3.5）。

予備的な母集団 PK 解析（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）も実施した。母集団 PK パラメータは、NCA の結果と同程度であり、t1/2 は 41 日、体重 70 kg で標準化した CL/F は 0.132 L/day、体重 70 kg で標準化した Vz/F は 7.88 L、被験者

内及び被験者間の変動は小さかった（7%～31%）。共変量の解析では、他のモノクローナル抗体と同様に、体重のみが統計学的に有意であった。

**結論：**

- デペモキマブの 300 mg までの用量の単回皮下投与は、軽症から中等症の喘息を有する成人患者に対して、良好な忍容性を示した。
- デペモキマブの PK は、10～300 mg の用量範囲で線形であり、おおむね用量比例性を示した。AUC(0-∞)及び Cmax は、2～10 mg の用量範囲で用量比例性を下回る増加であったが、理由は不明であった。
- t1/2 の幾何平均値（38～53 日）は、分子の Fc ドメインに組み込まれた YTE により、可溶性リガンドを標的とする既存の IgG1 モノクローナル抗体と比較して約 2 倍に延長した。
- 予備的な母集団 PK 解析を実施し、結果は NCA と一貫していた。

**表 1　軽症から中等症の喘息を有する被験者に異なる用量のデペモキマブを単回皮下投与した時の血漿中 PK パラメータ**

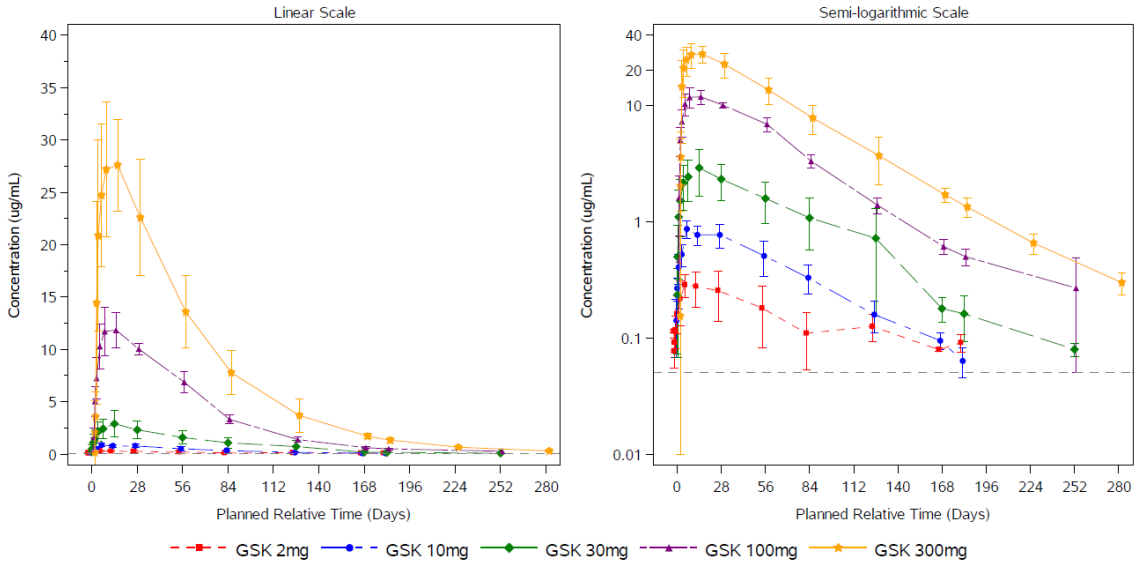
| Parameter (units) | Depemokimab SC Administration | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 2 mg (N=6) | 10 mg (N=6) | 30 mg (N=9) | 100 mg (N=9) | 300 mg (N=6) |
| n | 6 | 6 | 9 | 9 | 6 |
| AUC(0-∞) (day*µg/mL)[1] | 24.8<br>(14.9, 41.3)<br>51.6 | 68.9<br>(53.9, 88.0)<br>23.6 | 208.3<br>(155.3, 279.4)<br>39.6 | 846.7<br>(800.3, 895.8)<br>7.3 | 1873.7<br>(1439.3, 2439.1)<br>25.5 |
| AUC(0-Week26) (day*µg/mL)[1] | 21.8<br>(14.2, 33.5)<br>42.7 | 64.5<br>(50.1, 82.9)<br>24.3 | 199.9<br>(148.8, 268.5)<br>39.9 | 805.4<br>(759.1, 854.5)<br>7.7 | 1789.5<br>(1364.6, 2346.5)<br>26.3 |
| Cmax (µg/mL)[1] | 0.340<br>(0.262, 0.441)<br>25.3 | 0.876<br>(0.724, 1.059)<br>18.3 | 2.810<br>(2.074, 3.808)<br>41.1 | 12.247<br>(10.849, 13.826)<br>15.9 | 28.599<br>(22.478, 36.387)<br>23.3 |
| Tmax (day)[2] | 10.97<br>(7.0, 28.0) | 7.96<br>(7.0, 28.9) | 13.94<br>(4.0, 28.0) | 13.97<br>(4.0, 16.0) | 13.91<br>(2.0, 15.0) |
| CL/F (L/day)[1] | 0.0807<br>(0.0484, 0.134)<br>51.6 | 0.1451<br>(0.114, 0.185)<br>23.6 | 0.1440<br>(0.107, 0.193)<br>39.6 | 0.1181<br>(0.112, 0.125)<br>7.3 | 0.1601<br>(0.123, 0.208)<br>25.5 |
| Vz/F (L)[1] | 6.113<br>(4.175, 8.951)<br>37.6 | 9.193<br>(6.453, 13.097)<br>34.7 | 7.812<br>(5.795, 10.531)<br>40.4 | 6.630<br>(6.044, 7.273)<br>12.1 | 9.337<br>(6.821, 12.782)<br>30.6 |
| t1/2 (day)[1] | 52.53<br>(35.98, 76.71)<br>37.3 | 43.91<br>(37.07, 52.01)<br>16.2 | 37.60<br>(34.63, 40.82)<br>10.7 | 38.91<br>(35.59, 42.55)<br>11.7 | 40.42<br>(37.84, 43.18)<br>6.3 |

Source: m5.3.4.2, FTIH CSR Table 3.2, 3.3.

1. Geometric mean with 95% CI and %CVb presented.
2. Median (minimum-maximum) presented.

Note: number of observations (n) = N (number of participants) in all cases

**図 1　軽症から中等症の喘息を有する被験者にデペモキマブ 2、10、30、100、又は 300 mg を単回皮下投与した時の血漿中デペモキマブ濃度-時間推移（線形及び片対数）**




Source: m5.3.4.2, FTIH CSR Figure 3.3.
Drug name is referred as “GSK” in the figure, however, it denotes depemokimab.
Dashed line represents LLOQ.
Mean (±SD)

**中国人健康被験者を対象とした PK 試験（208021 試験）**

**試験の標題：**中国人健康被験者を対象に、デペモキマブを 2 つの用量で皮下投与した時の PK、安全性、忍容性、及び免疫原性を評価する非盲検、単回投与試験

**添付場所：**m5.3.3.1

**試験の目的：**本試験の主要目的は、中国人健康被験者を対象にデペモキマブを単回皮下投与した時の血漿中 PK を評価することであった。副次目的は、デペモキマブを単回皮下投与した時の安全性、忍容性、及び免疫原性を評価することであった。

**試験デザイン：**本試験は単施設、非盲検、単回投与試験であり、中国人健康被験者を対象に、デペモキマブ 100 又は 300 mg を皮下投与し、PK、安全性、忍容性、及び免疫原性を評価した。

すべての被験者にデペモキマブ 100 又は 300 mg を単回皮下投与した。最初に 100 mg 群（10 例）から開始した。300 mg 群（10 例）を開始する前に、100 mg 群において少なくとも 4 週間の安全性データを検討した。

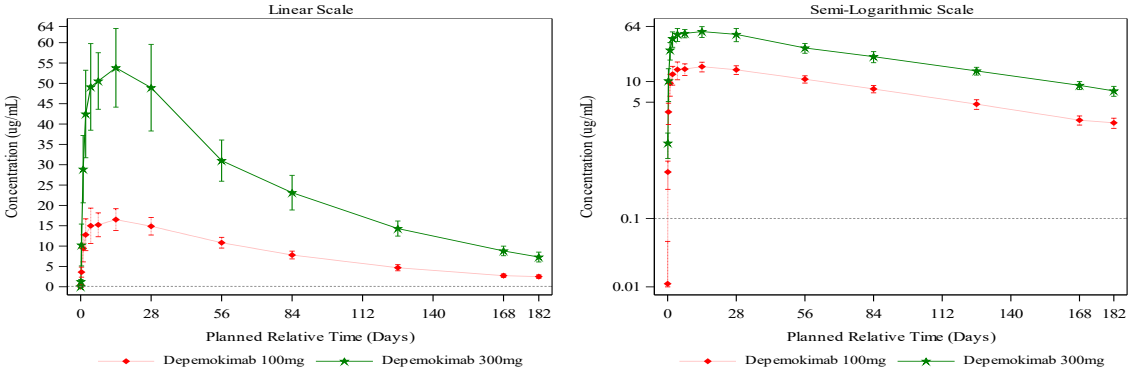
各被験者の試験期間は、スクリーニング期間（最長 2 週間）、26 週間の試験期間、後観察期間（最長 4 週間）を含め、最長 32 週間とした。

**結果：**

合計 120 例の被験者がスクリーニングを受け、20 例が試験に組み入れられた（100 又は 300 mg 群各 10 例）。組み入れられた被験者のうち、20 例が治験薬投与を受け、19 例が本

試験を完了した。血漿中デペモキマブ濃度は、Day 183（Week 26）まですべて定量可能であった。単回皮下投与後、デペモキマブの血漿中濃度-時間プロファイルは、用量比例的に増加した。血漿中デペモキマブ濃度は Cmax に達した後、その平均値又は中央値は検体採取期間を通じて単相性に低下した。

**図 2　　血漿中デペモキマブ濃度-時間推移（線形及び片対数）（PK 解析対象集団）**




Source: m5.3.3.1, China PK CSR Figure 2.3.
Dashed line represents the LLOQ (0.1 µg/mL).
Mean (±SD)

中国人健康被験者に 100 又は 300 mg のデペモキマブを単回皮下投与した時の血漿中 PK パラメータを要約した（表 2）。Tmax の中央値は、いずれの用量でも 14 日であった。t1/2 の幾何平均値はいずれの用量でも約 59 日であり、用量による違いはなかった。CL/F 及び Vz/F は検討した用量間で一貫しており、幾何平均値はそれぞれ 0.0574～0.0593 L/day 及び 4.827～5.033 L であった。デペモキマブの全身曝露量（Cmax 及び AUC）の%CVb はおおむね小さかった（12.6%～18.8%）。

**結論：**

- 中国人健康被験者では、デペモキマブを 100 又は 300 mg で単回皮下投与した時の PK は用量比例性を示した。
- 中国人健康被験者では、デペモキマブを 100 又は 300 mg で単回皮下投与した時の CL/F、Vz/F、及び t1/2 の幾何平均値は、それぞれ約 0.058 L/day、約 5 L、及び約 59 日であった。これらの PK パラメータでは用量による違いは認められなかった。

**表 2　　中国人健康被験者にデペモキマブ 100 及び 300 mg を単回皮下投与した時の血漿中 PK パラメータ（PK 解析対象集団）**

| Parameter (units) | Depemokimab SC Administration | |
|---|---|---|
| | 100 mg ($N^1$=10) | 300 mg ($N^1$=10) |
| $n^1$ | 10 | 9-10 |
| AUC(0-∞) $(day*µg/mL)^2$ | 1685.946<br>(1540.9579, 1844.5771)<br>12.6 | 5224.107<br>(4713.2900, 5790.2848)<br>13.4 |

| Parameter (units) | Depemokimab SC Administration | |
|---|---|---|
| | 100 mg (N[1]=10) | 300 mg (N[1]=10) |
| AUC(0-Week26) (day*µg/mL)[2] | 1472.912<br>(1346.2052, 1611.5454)<br>12.6 | 4605.772<br>(4134.0654, 5131.3018)<br>14.1 |
| Cmax (µg/mL)[2] | 16.82<br>(14.782, 19.144)<br>18.2 | 55.04<br>(48.183, 62.867)<br>18.8 |
| Tmax (day)[3] | 13.960<br>(3.98, 27.95) | 13.980<br>(4.00, 27.98) |
| CL/F (L/day)[2] | 0.0593<br>(0.0542, 0.0649)<br>12.6 | 0.0574<br>(0.0518, 0.0636)<br>13.4 |
| Vz/F (L)[2] | 5.033<br>(4.5599, 5.5554)<br>13.9 | 4.827<br>(4.2489, 5.4830)<br>16.7 |
| t1/2 (day)[2] | 58.827<br>(55.5367, 62.3132)<br>8.1 | 58.246<br>(54.7008, 62.0215)<br>8.2 |

Source: m5.3.3.1, China PK CSR Table 3.2.

1. N (number of participants) and n (number of observations) presented.
2. Geometric mean with 95% CI and %CVb presented.
3. Median (minimum-maximum) presented.

Note: Because of the early withdrawal (PK samples up to Day 57), AUC(0-t) and tlast from a single participant ([redacted]) in the China PK study in 300 mg dose group have been excluded from the summary table, and AUC(0-∞), AUC0-week12, AUC0-week26, %AUCex, Cmax, Tmax,tlast, CL/F, Vz/F and λz and t1/2 could not be determined. For mentioned parameters, n=9.

**PK 比較試験（214099 試験）**

本試験は、3 つの異なる投与部位（上腕部、腹部、又は大腿部）へ 2 種類の注射製剤（SSD 及び AI）を用いてデペモキマブを皮下投与した PK 比較試験である。実施方法の詳細及び PK の結果の要約を、m5.3.1.2, PK Comparability CSR 及び 2.7.1 に示した。

**結果：**合計 140 例の健康成人が組み入れられ、70 例に SSD を用いたデペモキマブ 100 mg を単回皮下投与、70 例に AI を用いたデペモキマブ 100 mg を単回皮下投与した。

SSD 又は AI を用いてデペモキマブ 100 mg を単回皮下投与した時の Cmax、AUC(0-∞)、AUC(0-t)、及びその他の PK パラメータは、投与群間で一貫していた（m5.3.1.2, PK Comparability CSR Table 3.11, 3.6）。

投与部位（上腕部、腹部、又は大腿部）及び投与群別のデペモキマブの PK パラメータを表 3 に示す。デペモキマブの PK パラメータは、投与群に関わらず 3 つの投与部位で同程度であり、顕著な差は認められなかった。

いずれの投与群でも、体重区分（70 kg 未満、70 kg 以上 80 kg 未満、80 kg 以上）の増加に伴い、デペモキマブの曝露量（Cmax 及び AUC）の幾何平均値がわずかに低くなる傾向が認められた。

**結論：**

- 健康被験者にデペモキマブ 100 mg を単回皮下投与した時の Cmax、AUC(0-∞)、及び AUC(0-t)は AI 群と SSD 群で同程度であり、90% CI は生物学的同等性の範囲内であった。

- 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）でのデペモキマブの Cmax 及びその他の PK パラメータに顕著な差は認められなかった。

**表 3　健康被験者にデペモキマブ 100 mg を単回皮下投与した時の投与部位及び投与群別の血漿中 PK パラメータ**

| Parameter (units) | Statistics | Depemokimab SSD | Depemokimab AI |
|---|---|---|---|
| **Injection Site: Abdomen** | | | |
| AUC(0-∞) (day*µg/mL) | n<br>Geometric mean (%CVb)<br>95% CI | 23<br>1084.71 (22.67)<br>(984.63, 1194.97) | 22<br>1156.67 (21.85)<br>(1051.07, 1272.87) |
| Cmax (µg/mL) | n<br>Geometric mean (%CVb)<br>95% CI | 23<br>15.28 (22.67)<br>(13.87, 16.83) | 23<br>15.26 (22.57)<br>(13.86, 16.81) |
| Tmax (day) | n<br>Median (min, max)<br>95% CI | 23<br>7.93 (4.0, 28.1)<br>(8.38, 13.06) | 23<br>7.00 (4.0, 15.0)<br>(7.22, 11.11) |
| **Injection Site: Arm** | | | |
| AUC(0-∞) (day*µg/mL) | n<br>Geometric mean (%CVb)<br>95% CI | 24<br>975.99 (32.29)<br>(854.48, 1114.78) | 23<br>1035.00 (29.73)<br>(912.61, 1173.80) |
| Cmax (µg/mL) | n<br>Geometric mean (%CVb)<br>95% CI | 24<br>13.40 (26.23)<br>(12.02, 14.94) | 23<br>14.81 (22.68)<br>(13.44, 16.32) |
| Tmax (day) | n<br>Median (min, max)<br>95% CI | 24<br>14.00 (4.0, 28.9)<br>(10.19, 16.15) | 23<br>14.00 (3.9, 25.9)<br>(10.42, 14.36) |
| **Injection Site: Thigh** | | | |
| AUC(0-∞) (day*µg/mL) | n<br>Geometric mean (%CVb)<br>95% CI | 23<br>1132.45 (23.24)<br>(1025.52, 1250.53) | 24<br>1052.65 (32.20)<br>(921.89, 1201.94) |
| Cmax (µg/mL) | n<br>Geometric mean (%CVb)<br>95% CI | 23<br>15.51 (21.31)<br>(14.16, 16.99) | 24<br>14.86 (25.38)<br>(13.37, 16.51) |
| Tmax (day) | n<br>Median (min, max)<br>95% CI | 23<br>8.96 (4.0, 27.9)<br>(8.08, 12.88) | 24<br>7.01 (4.0, 28.0)<br>(7.75, 13.26) |

Source: m5.3.1.2, PK Comparability CSR Table 3.8, 3.13.

### 2.1.1.2.　対象疾患の患者集団における薬物動態

**喘息**

**SWIFT-1（206713）試験及び SWIFT-2（213744）試験**

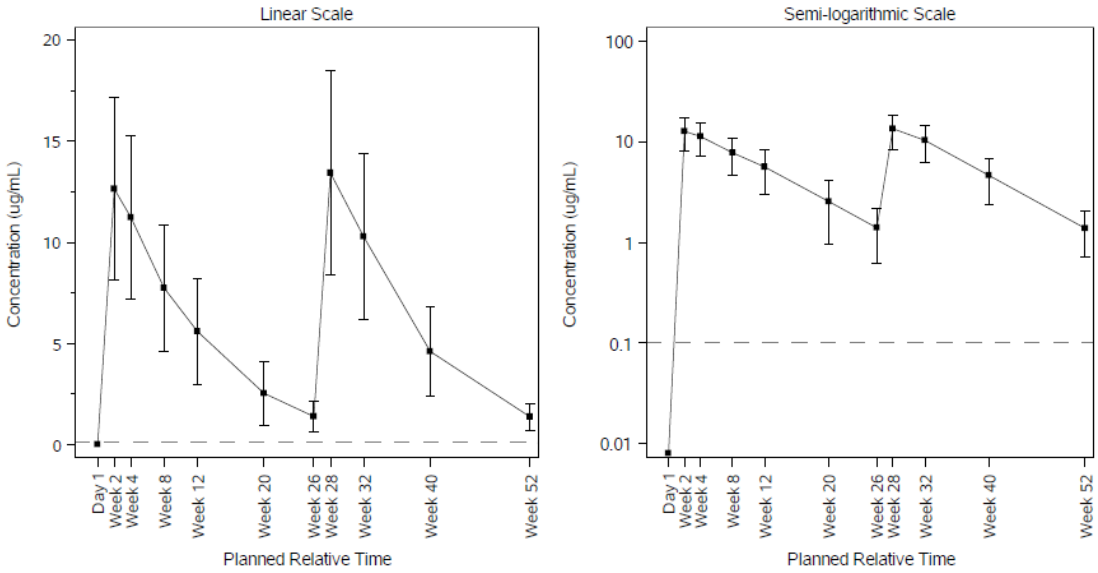
これらの試験は、中用量から高用量の ICS 及び 1 剤以上の長期管理薬を服用している好酸球性の喘息患者を対象に、デペモキマブ 100 mg を皮下投与した時の有効性及び安全性を評価する 52 週間の第 3 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間試験であった。被験者は試験期間を通じて既存の標準治療を継続しながら、標準治療に上乗せして治験薬であるデペモキマブ又はプラセボの投与を受けた。個々の試験の要約を、2.7.3.1.2.1（喘息）に示した。

**添付場所：**m5.3.5.1（SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験）、m5.3.5.3［SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験の併合解析（以下、SWIFT-1+2 併合解析）］

**結果：**SWIFT-1+2 のうち PK 解析対象集団は合計 499 例であった。SWIFT-1+2 併合解析の結果、血漿中デペモキマブ濃度は、Day 1 及び Week 26 のデペモキマブ 100 mg の皮下投与から 2 週間後（それぞれの投与後の最初の評価時点）に Cmax に到達し、その後 26 週間間隔の投与期間中徐々に単相性に低下した（図 3 、m5.3.5.3, Integrated SWIFT-1+2– PK Table 3.1）。Week 26 と Week 52 の平均血漿中濃度は同程度であり、26 週間間隔で 2 回の皮下投与を行った場合、デペモキマブの蓄積は認められないことが示された（図 3）。解析対象集団及び有効性の結果の詳細を 2.7.3（喘息）に示した。

**図 3　血漿中デペモキマブ濃度-時間推移（線形及び片対数）（SWIFT-1+2 併合解析）**

Treatment: Depemokimab 100 mg SC (N=499)




Source: m5.3.5.3, Integrated SWIFT-1+2 PK Figure 3.1.1.
Note: LLOQ=0.1 μ/mL. LLOQ shown by horizontal reference line. If more than 30% of values are imputed then SD is set to missing.
Mean (±SD)

**結論：**血漿中デペモキマブ濃度は、Day 1 及び Week 26 のデペモキマブ 100 mg の皮下投与から 2 週間後に Cmax に到達し、その後 26 週間間隔の投与期間中徐々に単相性に低下した。

## CRSwNP

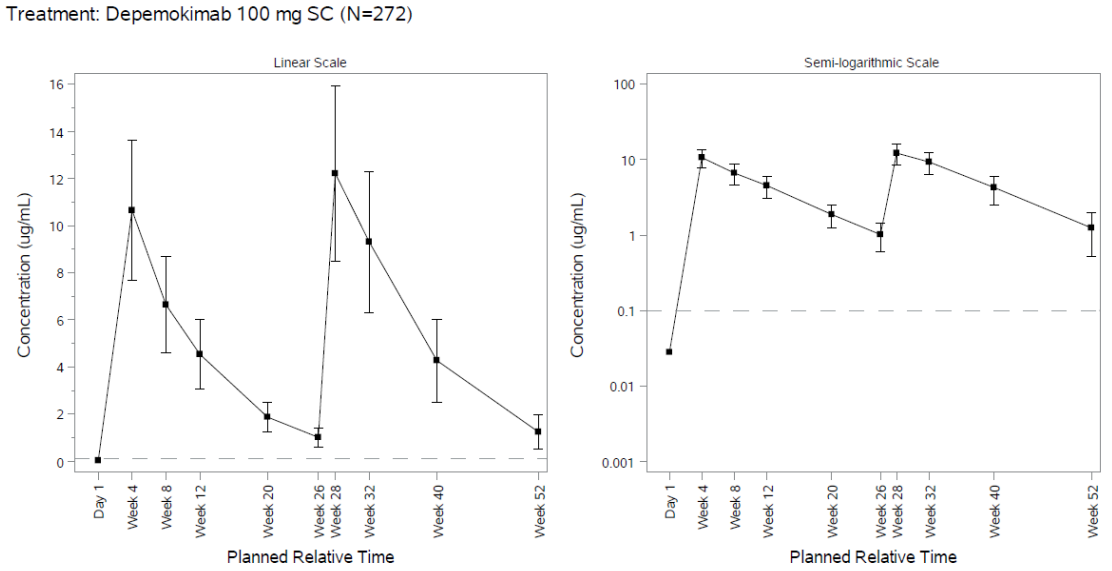
### ANCHOR-1（217095）試験及び ANCHOR-2（218079）試験

これらの試験は、CRSwNP 患者を対象に、デペモキマブ 100 mg を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、多施設共同、二重盲検、無作為化、並行群間比較試験であった。個々の試験の要約を、2.7.3.1.2.1（CRSwNP）に示した。

**添付場所：**m5.3.5.1（ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験）、m5.3.5.3［ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験の併合解析（以下、ANCHOR-1+2 併合解析）］

**結果：**ANCHOR-1+2 のうち PK 解析対象集団は合計 272 例であった。ANCHOR-1+2 併合解析の結果、血漿中デペモキマブ濃度は、Day 1 のデペモキマブ 100 mg 投与から 4 週間後（初回投与後の最初の評価時点）及び Week 26 のデペモキマブ 100 mg 投与から 2 週間後（2 回目投与後の最初の評価時点）に Cmax に到達し、その後 26 週間間隔の投与期間中徐々に単相性に低下した（m5.3.5.3, Integrated ANCHOR-1+2 – PK Table 5.1）。Week 26 と Week 52 の平均血漿中濃度は同程度であり、26 週間間隔で 2 回の皮下投与を行った場合、デペモキマブの蓄積は認められないことが示された（図 4）。解析対象集団及び有効性の結果の詳細を 2.7.3（CRSwNP）に示した。

**図 4　　血漿中デペモキマブ濃度-時間推移（線形及び片対数）（ANCHOR-1+2 併合解析）**




Source: m5.3.5.3, Integrated ANCHOR-1+2 PK Figure 5.1.
Note: LLOQ=0.1 ug/mL. LLOQ shown by horizontal reference line. If more than 30% of values are imputed then SD is set to missing. Values less than or equal to 0 have been set to 0 on the linear scale and 0.001 on the semi-logarithmic scale.
All PK data while on-treatment are summarized.
Mean (±SD)

**結論：**血漿中デペモキマブ濃度は、Day 1 のデペモキマブ 100 mg 投与から 4 週間後及び Week 26 のデペモキマブ 100 mg 投与から 2 週間後に Cmax に到達し、その後 26 週間間隔の投与期間中徐々に単相性に低下した。

### 2.1.1.3.　　特別な母集団における薬物動態

**喘息 - 青年期（12 歳以上 17 歳以下）**

**SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験**

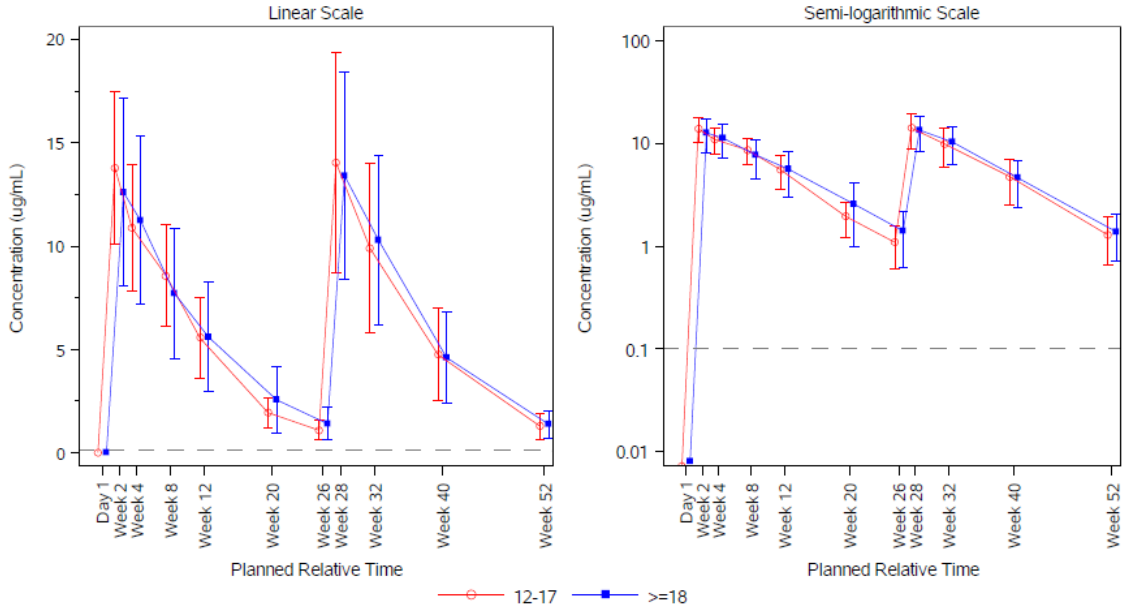
これらの試験の詳細を 2.1.1.2 に、個々の試験の要約を 2.7.3.1.2.1（喘息）に示した。

**結果：**デペモキマブ群に割り付けられた青年期被験者のうち、合計 15 例を SWIFT-1+2 PK 解析対象集団に含めた（m5.3.5.3, Integrated SWIFT-1+2 Table 3.3）。SWIFT-1+2 併合解析の青年期被験者の結果、血漿中デペモキマブ濃度は、Day 1 及び Week 26 のデペモキマブ

100 mg の皮下投与から 2 週間後に Cmax に到達し、その後 26 週間間隔の投与期間中徐々に単相性に低下した。Week 26 と Week 52 の平均血漿中濃度は同程度であり、26 週間間隔で 2 回の皮下投与を行った場合、デペモキマブの蓄積は認められないことが示された。青年期被験者の濃度-時間プロファイルは、18 歳以上の成人のプロファイルとおおむね一致していた（図 5、m5.3.5.3, Integrated SWIFT-1+2 Table 3.3）。

**図 5　青年期被験者の血漿中デペモキマブ濃度-時間推移（線形及び片対数）（SWIFT-1+2 併合解析）**

Treatment: Depemokimab 100 mg SC (12-17 years: N=15, ≥18 years: N=484)




Source: m5.3.5.3, Integrated SWIFT-1+2 – PK Figure 3.1.3.
Note: LLQ=0.1 µg/mL. LLQ shown by horizontal reference line. If more than 30% of values are imputed then SD is set to missing.
Mean (±SD)

**結論：**青年期被験者の血漿中デペモキマブ濃度は、Day 1 及び Week 26 のデペモキマブ 100 mg の皮下投与から 2 週間後に Cmax に到達し、その後 26 週間間隔の投与期間中徐々に単相性に低下した。青年期被験者（12 歳以上 17 歳以下）の濃度-時間プロファイルは、成人のプロファイルとおおむね一致していた。

### 2.1.2.　薬物相互作用試験

薬物相互作用試験は実施していない（3.1.2）。

## 2.2. 臨床薬力学試験

### 2.2.1. 治療効果に関係する薬力学的特性

**喘息患者での血中好酸球数**

**SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験：**

これらの試験計画の概要を 2.7.3.1.2.1（喘息）に、PK の結果を 2.1.1.2 に示した。

**結果：**SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験で得た血中好酸球数データの併合解析を 2.7.3.3.2.5（喘息）に示した。

**結論：**ベースラインの血中好酸球数（幾何平均値）は、デペモキマブ群とプラセボ群で同程度であった。最初の評価時点である Week 2 までに血中好酸球数（幾何平均値）のベースラインからの減少が認められ、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［すべての評価時点で名目上の有意差（$p<0.001$）を示した（多重性の調整を行わず、p 値が 0.05 未満である場合を名目上の有意差とした）］。

**AGILE（212895）試験：**

本試験は、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の長期安全性を評価する多施設共同、非盲検、単一群の継続投与試験であり、長期的な PD 効果の評価は本試験の目的の一つであった。本試験の計画の概要を 2.7.3.1.2.4（喘息）に示した。本申請時点で進行中であったために中間解析を実施した。

**結果：**PD の結果（中間解析）を m5.3.5.2, AGILE CSR Figure 5 に示した。

**結論：** SWIFT-1 試験又は SWIFT-2 試験でデペモキマブの投与を受けた被験者では、血中好酸球数の幾何平均値は AGILE 試験の 52 週間の期間を通じて低値を維持していた。
SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験でプラセボの投与を受けた被験者では、血中好酸球数の減少が最初の評価時点である Week 4 で認められ、AGILE 試験の期間を通して維持された。

**CRSwNP 患者での血中好酸球数**

**ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験：**

これらの試験計画の概要を 2.7.3.1.2.1（CRSwNP）に、PK の結果を 2.1.1.2 に示した。

**結果：**ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験の血中好酸球数データの併合解析を 2.7.3.3.2.10（CRSwNP）に示した。

**結論：**デペモキマブ群では、最初の評価時点である Week 4 までに血中好酸球数（幾何平均値）のベースラインからの減少が認められ、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の方が顕著に減少した［すべての評価時点で名目上の有意差（$p<0.001$）を示した］。

## 2.3. 用量又は血漿中薬物濃度－反応関係

FTIH 試験の用量及び血漿中濃度-反応関係のデータ並びに関連する試験の解析結果を以下に示す。試験横断的な母集団 PK/PD 解析及び曝露反応解析については 3.3 に示す。

### 2.3.1. FTIH（205722）試験

試験の詳細及び PK の要約を 2.1.1.1 に示す。

**結果：**血中好酸球数の減少は、すべての用量群で投与後の最初の評価時点（Day 2、投与24 時間後）から顕著であり（プラセボ群ではほぼ変化なし）、ほとんどのデペモキマブ用量群で Week 8 に最も大きな減少が認められた。血中好酸球数（幾何平均値）-時間プロファイルの結果、用量群間で血中好酸球数減少の程度に明確な差は Week 8 まで認められなかった。一方で、減少の持続時間には用量に関連した差があり、用量の増加に伴い血中好酸球数の抑制が長く維持された（図 6）。

Week 26（6 ヵ月）では、100 mg 群及び 300 mg 群の血中好酸球数はベースラインから80%超減少し、ベースラインに対する比（調整済み幾何平均値）はそれぞれ 0.199 及び 0.186 であった（表 4）。プラセボに対する比（調整済み幾何平均値）は、100 mg 群で 0.178 及び 300 mg 群で 0.166（すなわち約 82%及び約 83%の減少）であった。Week 26 時点で、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）が、0.25 未満に減少（プラセボ群と比較して 75%超減少）する確率は、デペモキマブ 100 mg 群で 95%、デペモキマブ 300 mg 群で 96%であった（表 4）。

予備的な母集団 PK/PD 解析より、血漿中デペモキマブ濃度と血中好酸球数との関係は、デペモキマブが好酸球産生を阻害すると仮定した、間接反応 2-コンパートメントモデルにより良好に記述された。共変量の検討の結果、ベースラインの血中好酸球数のみが統計学的に有意であった。EC50 は 0.1 µg/mL であり、Emax は 87%（ベースラインの血中好酸球数が 0.34 GI/L の場合）であった。

プラセボ群のベースラインの血清総 IL-5（遊離型 IL-5 及びデペモキマブ結合型 IL-5）の幾何平均値（9.2 ng/L）は、デペモキマブ用量群（10.4～15.1 ng/L）と比較してわずかに低かった。概して、各用量群でほとんどの被験者のベースライン値は定量限界未満であった。Week 1（Day 8）以降は各用量群のすべての被験者で血清総 IL-5 濃度が定量可能であった。血清総 IL-5 のベースラインからの増加は、すべてのデペモキマブ用量群のすべての評価時点で認められ、デペモキマブの標的への関与が示されたが、明確な用量反応関係は認められなかった。プラセボ群の血清総 IL-5 の幾何平均値は試験期間を通じてベースラインと同程度であった（図 7）。

**結論：**

- デペモキマブ投与により、いずれの用量群でも投与後の最初の評価時点（Day 2、投与24 時間後）から血中好酸球数の減少が認められ（プラセボ群ではほぼ変化なし）、ベースライン値へ戻るまでの時間に明確な用量反応関係が認められた。
- Week 26 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）をプラセボ群と比較した減少率は、100 mg 群で約 82%、300 mg 群で約 83%であった。Week 26 時点で、いずれの用量群でも、プラセボと比較したベースラインに対する比（調整済み幾何平均値）は、事前に規定した減少基準（80%）を満たした。
- デペモキマブは血中好酸球数を減少させ、EC50 は 0.1 µg/mL、Emax は 87%であった（ベースラインの血中好酸球数が 0.34 GI/L の場合）。予備的な母集団 PK/PD 解析の結果、ベースラインの血中好酸球数は、ベースライン値及びデペモキマブの阻害作用の予測における重要な決定因子であった。

- いずれの用量群でも、ベースラインからの血清総 IL-5 の増加が認められ、これはデペモキマブの標的に対する高い結合親和性を反映するものであった。

**表 4　Week 26 の血中好酸球数のベースラインに対する比**

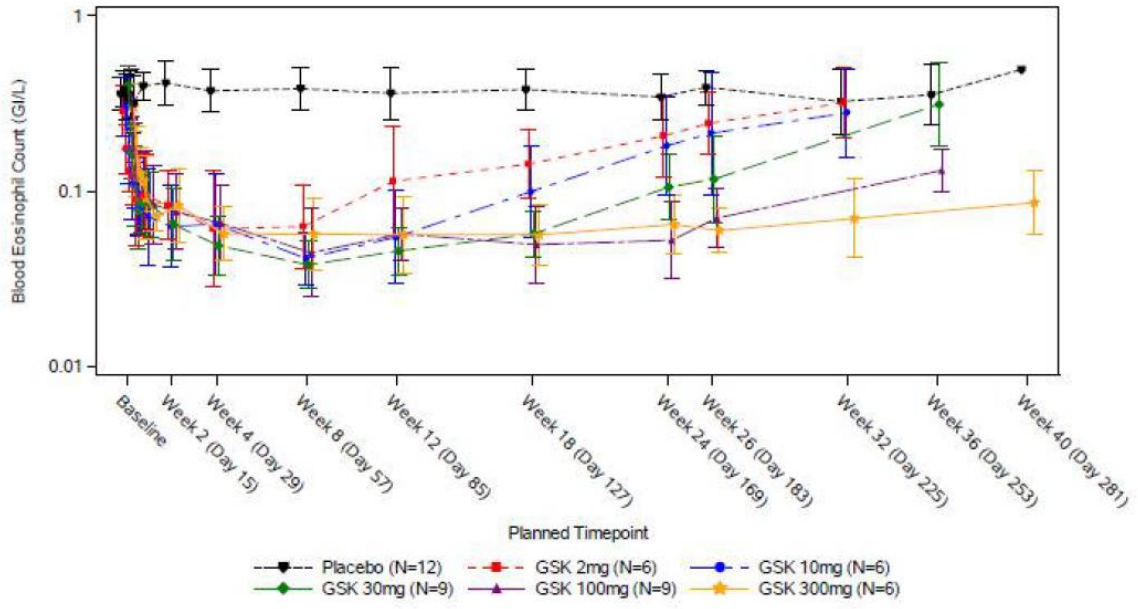
| | Depemokimab SC Administration | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Placebo (N=12)** | **2 mg (N=6)** | **10 mg (N=6)** | **30 mg (N=9)** | **100 mg (N=9)** | **300 mg (N=6)** |
| n | 12 | 6 | 6 | 9 | 9 | 6 |
| LS Geometric Mean Ratio to Baseline | 1.119 | 0.776 | 0.663 | 0.317 | 0.199 | 0.186 |
| SE Logs | 0.1359 | 0.1950 | 0.1932 | 0.1596 | 0.1571 | 0.1935 |
| 95% CI | (0.855, 1.464) | (0.527, 1.141) | (0.452, 0.972) | (0.231, 0.435) | (0.146, 0.271) | (0.127, 0.273) |
| Ratio to Placebo | | 0.693 | 0.593 | 0.284 | 0.178 | 0.166 |
| SE Logs | | 0.2391 | 0.2373 | 0.2082 | 0.2071 | 0.2375 |
| 95% CI | | (0.432, 1.113) | (0.371, 0.948) | (0.188, 0.428) | (0.118, 0.268) | (0.104, 0.266) |
| Prob(Ratio to Placebo<0.16) | | <0.01 | <0.01 | <0.01 | 0.31 | 0.44 |
| Prob(Ratio to Placebo<0.25) | | <0.01 | <0.01 | 0.27 | 0.95 | 0.96 |
| Prob(Ratio to Placebo<0.5) | | 0.09 | 0.24 | >0.99 | >0.99 | >0.99 |

Source: m5.3.4.2, FTIH CSR Table 5.2.

Note: Analysis was performed using an MMRM model on log-transformed data, with fixed categorical effects of treatment, planned timepoint and treatment-by-planned timepoint interaction and fixed continuous covariates of log baseline blood eosinophil count and log baseline blood eosinophil count-by-planned timepoint interaction. A Toeplitz covariance structure was used.

Note: n is the number of participants with non-missing data at the relevant planned timepoint.

**図 6　血中好酸球数の幾何平均値及び 95% CI（GI/L）**

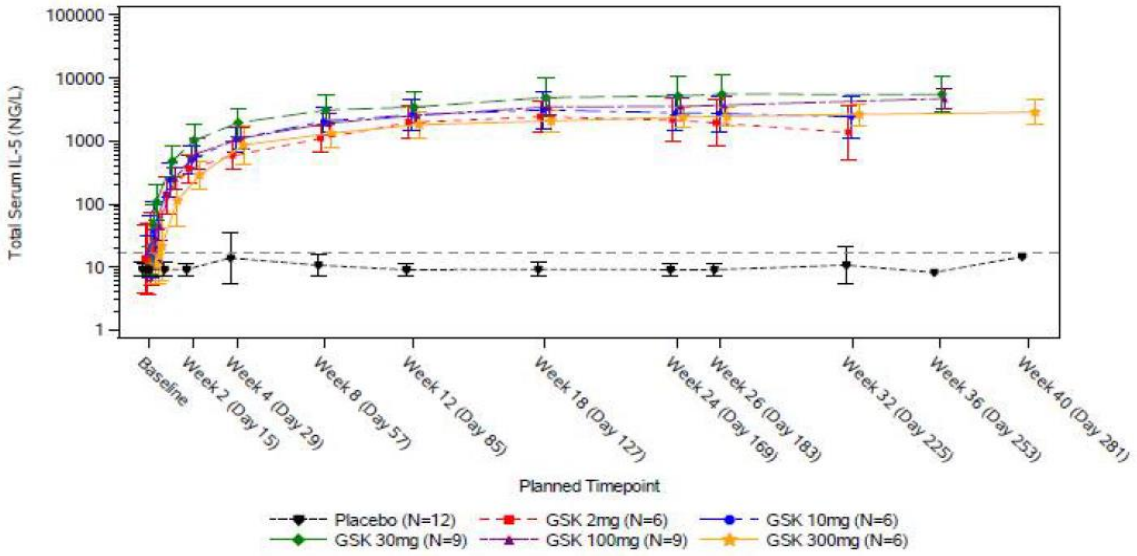



Source: m5.3.4.2, FTIH CSR Figure 5.2.

Note: 95% CI is displayed only when at least 3 participants contribute to the statistical analysis.

Drug name is referred as “GSK” in figure, however, it denotes depemokimab.

**図 7　　血清総 IL-5 の幾何平均値及び 95% CI（ng/L）**




Source: m5.3.4.2, FTIH CSR Figure 5.4.
Note: Values below the LLQ=16.38 ng/L were imputed to LLQ/2. LLQ shown by horizontal reference line.
Note: 95% CI is only displayed when at least 3 participants contribute to the statistics and at least one value is not below the LLQ.
Drug name is referred as “GSK” in figure, however, it denotes depemokimab.

### 2.3.2.　　喘息を対象とした第 3 相試験に用いる曝露-反応解析（2019N418119_00）

喘息を対象とした第 3 相試験に用いるデペモキマブ用量設定のため、曝露-反応解析を実施した。

**添付場所：**m5.3.4.2

**目的：**

- メポリズマブ投与 6 ヵ月後の血中好酸球数減少率（78%）[Chupp, 2017]を超える確率 80%超の場合の、デペモキマブの用法・用量を設定することであった。
- メポリズマブ投与 6 ヵ月後の血中好酸球数減少率（84%）[Ortega, 2014]を超える確率 10%未満の場合の、デペモキマブの用法・用量を設定することであった。

**試験デザイン：**ベイズ非線形 Emax 用量-時間反応モデルを用いて、投与後 Day 57 以降のデータに基づき、血中好酸球数のベースライン値へ戻るまでの時間を解析した。その目的は、喘息を対象としたメポリズマブの第 3 相試験（MUSCA 試験及び MENSA 試験）の PD 反応（血中好酸球数減少率）と同様の血中好酸球数減少が得られるデペモキマブの用法・用量を同定することであった。MCMC シミュレーションを用いて確率を算出し、図で要約した。Go/stop/consider の判断基準は以下のように定義した。

Go：MUSCA 試験を上回る血中好酸球数減少率（すなわち血中好酸球数のベースラインに対する比＜0.22）を達成する確率 80%超

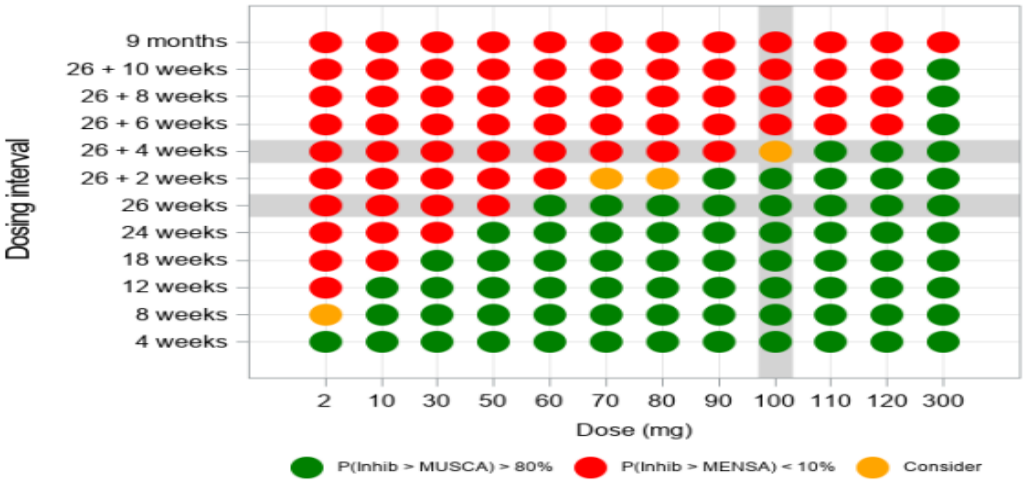
Stop：MENSA 試験を上回る血中好酸球数減少率（すなわち血中好酸球数のベースラインに対する比＜0.16）を達成する確率 10%未満

Consider：上記の Go 及び Stop 以外

**結果**：解析結果を図 8 に示す。

**結論**：喘息を対象としたデペモキマブの第 3 相試験では、約 6 ヵ月間隔の投与に対応する頑健な用法・用量として、100 mg の 26 週間間隔での皮下投与が高い精度で推奨された。

**図 8　MUSCA 試験及び MENSA 試験（メポリズマブの第 3 相臨床試験）と同等の血中好酸球数減少が得られる基準を満たすデペモキマブの用法・用量**




Source: m5.3.4.2, FTIH Asthma Dose-Response analysis Figure 2.

### 2.3.3.　CRSwNP を対象とした第 3 相試験に用いる曝露-反応解析（2021N475816_00）

CRSwNP を対象とした第 3 相試験に用いるデペモキマブ用量設定のため、曝露-反応解析を実施した。

**添付場所**：m5.3.4.2

**目的**：CRSwNP 患者を対象としたメポリズマブの第 3 相試験での、投与 6 ヵ月後の血中好酸球数減少率と同様の血中好酸球数減少が得られるデペモキマブの用法・用量を設定することであった。

**試験デザイン**：軽症から中等症の喘息を有する被験者のデペモキマブの PK 及び PK/PD を記述するため、一次吸収過程を伴う線形 1-コンパートメント PK モデルを、間接反応 PD モデルと組み合わせて用いた。本モデルは、CRSwNP を対象としたメポリズマブの 205687 試験（SYNAPSE 試験[Han, 2021]）のデータを基に調整され、メポリズマブ投与終了時のトラフ時のベースラインに対する血中好酸球数減少率約 84%（205687 試験）と同様の血中好酸球数減少が得られるデペモキマブの用法・用量を同定した。

**結果**：解析結果を表 5 に示す。

**表 5　CRSwNP を対象に異なる用法・用量でデペモキマブを投与した時の投与終了時（Week 52）の血中好酸球数の幾何平均値（95%予測区間）及び減少率の予測値（ベースラインの血中好酸球数が 0.39 GI/L の場合）**

| | 100 mg Q26W | 200 mg Q26W | 300 mg Q26W |
|---|---|---|---|
| Geometric mean (GI/L) | 0.071 | 0.063 | 0.060 |
| 95% Prediction Interval (GI/L) | 0.035-0.145 | 0.030-0.129 | 0.030-0.120 |
| Reduction as ratio to baseline (%) | 82 | 84 | 85 |

Source: m5.3.4.2, FTIH CRSwNP Dose Selection Analysis Table 5.
Based on 1000 simulations using typical value of parameters and residual unexplained variability, and their uncertainty.

**結論：**CRSwNP を対象としたデペモキマブの第 3 相試験では、6 ヵ月間隔の投与に対応する頑健な用法・用量として、100 mg の 26 週間間隔での皮下投与が選択された。

### 2.3.4.　FTIH（205722）試験の血漿中デペモキマブ濃度-QTcF 解析（2020N457410_00）

心臓の安全性評価のため、血漿中デペモキマブ濃度-QTcF 解析を実施した。

**添付場所：**m5.3.4.2

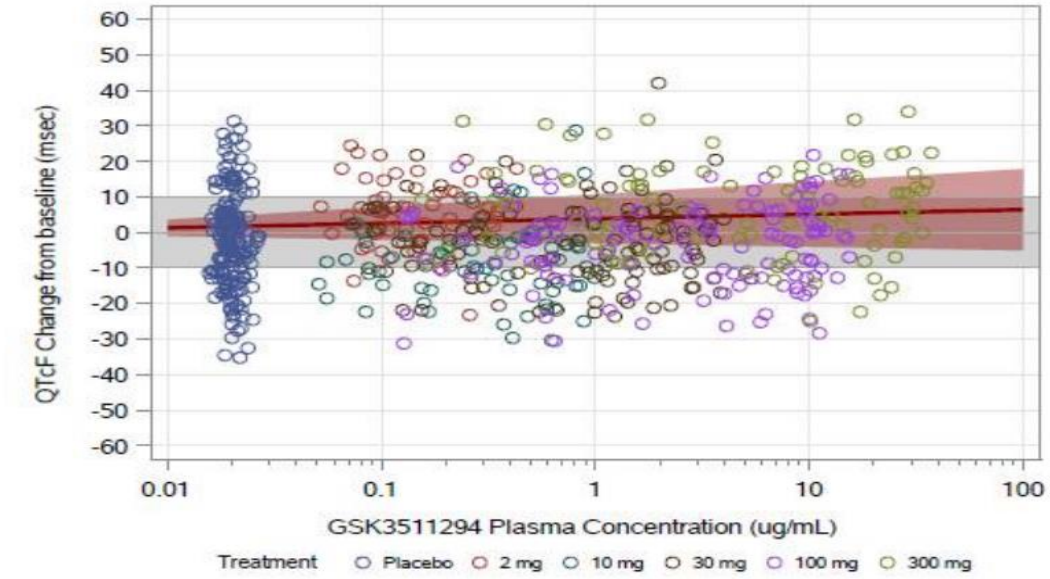
**目的：**軽症から中等症の喘息患者を対象に、2～300 mg を単回皮下投与した時の QTcF のベースラインからの変化量にデペモキマブが及ぼす影響を評価することであった。

**試験デザイン：**QTcF のベースラインからの変化量と血漿中デペモキマブ濃度との関係を、ベースラインの QTcF を固定効果、投与及び来院をカテゴリカル固定効果として調整した線形混合効果モデルを用いて解析した。

**結果：**解析結果を図 9 に示す。血漿中デペモキマブ濃度の点推定値を用いた QTcF のベースラインからの平均変化量の増加の予測値は、血漿中デペモキマブ濃度が 100 μg/mL までは 10 msec 未満を維持し、95% CI の下限はベースラインからの変化量がゼロであることと一致した。

**結論：**デペモキマブの用量及び血漿中デペモキマブ濃度がそれぞれ 300 mg 及び 100 μg/mL まで増加しても、QTcF のベースラインからの変化量に、懸念される臨床的に意味のある傾向及び統計学的に有意な傾向は認められなかった。

**図 9　血漿中デペモキマブ濃度に対する QTcF のベースラインからの変化量の調整済み平均値（95% CI）**




CI: Confidence Interval

Source: m5.3.4.2, FTIH Concentration-QT analysis Figure 4.
Drug name is referred as “GSK531194” in the figure, however, it denotes depemokimab.
Red line and red shaded region represents adjusted Mean QTcF Change from Baseline (95% CI).

# 3. 全試験を通しての結果の比較と解析

## 3.1. 薬物動態試験

### 3.1.1. 臨床薬物動態試験

#### 3.1.1.1. 健康被験者及び軽症から中等症の喘息患者の薬物動態

軽症から中等症の喘息を有する被験者を対象とした第 1 相 FTIH 試験（205722 試験）に加え、健康被験者を対象とした 2 つの第 1 相単回投与試験（214099 試験及び 208021 試験）を実施した（2.1.1）。214099 試験は、2 つの注射製剤（SSD 及び AI）の相対的バイオアベイラビリティを評価する生物薬剤学的試験であった。208021 試験は、中国人健康被験者を対象としたデペモキマブ皮下投与の臨床薬理試験であった。

**吸収**

健康被験者及び軽症から中等症の喘息患者では、デペモキマブの単回皮下投与時の Tmax の中央値は 8～14 日であった。これは、デペモキマブがリンパ系を介して吸収され、胸管を通して全身循環に分布することと一致する。これらの試験において、Tmax に用量依存性は認められず、Cmax にはおおむね用量比例性が認められた。

注射製剤（SSD 又は AI）及び投与部位（上腕部、腹部、又は大腿部）は、吸収の速度及び量に顕著な影響を及ぼさなかった（2.1.1.1）。

ヒトでの静脈内投与試験は行われていないため、デペモキマブ皮下投与後の絶対的バイオアベイラビリティは検討されていない。

**分布**

健康被験者及び軽症から中等症の喘息患者では、デペモキマブは皮下投与後、中心コンパートメントに分布し単相性に減少した。Vz/F は用量に関わらず一貫しており、幾何平均値の点推定値は 6～9 L であった。これは、分子の大きさ（約 150 kDa）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、モノクローナル抗体の一般的な生体内分布と一致している。

すべての試験のすべての用量で Vz/F は一貫しており、用量依存性は認められず、線形的な PK を示した。

**代謝**

デペモキマブはヒト化 IgG1 モノクローナル抗体であり、肝組織に限定されずに遍在するタンパク質分解酵素により分解される。デペモキマブの標的は可溶性サイトカイン（膜結合型受容体ではない）であり、標的を介した分解を受けない。

デペモキマブは抗体の Fc 領域内に YTE を有する。その結果、FcRn に対する親和性が高まり、FcRn を介した IgG 抗体のリサイクリング経路を通して、タンパク質分解酵素による分解からデペモキマブを保護する。

**排泄**

健康被験者及び軽症から中等症の喘息患者では、デペモキマブの CL/F は緩徐であり、CL/F の幾何平均値は 0.08～0.16 L/day であった。t1/2 もまた、試験間でおおむね一貫しており、用量による違いは認められなかった。皮下投与後の t1/2 の幾何平均値は 38～53 日であり、非 YTE 修飾の一般的な IgG1 モノクローナル抗体の t1/2 の約 2 倍であった。これは、YTE 修飾により FcRn を介したリサイクリングが増加したことと一致している。健康被験者と軽症から中等症の喘息患者との間でわずかな違いが認められた（3.1.3）。

デペモキマブの CL/F は、複数の用量を設定した試験で用量依存性は認められず、FTIH（205722）試験では 2～10 mg の用量比例性を下回る増加を除き、2～300 mg の用量範囲で線形性を示した（2.1.1）。

#### 3.1.1.2. 喘息患者集団及び CRSwNP 患者集団の薬物動態

喘息患者集団と CRSwNP 患者集団でデペモキマブの PK は一貫していた。PK パラメータの推定値の要約を表 6 に示す。PK パラメータのばらつきは小さい又は中程度であった。

**表 6 デペモキマブ 100 mg を 26 週間間隔で皮下投与時の PK パラメータ推定値（患者集団で層別化）**

| Parameters: geometric mean (%CV) | Asthma | CRSwNP | Overall |
|---|---|---|---|
| | N=494 | N=272 | N=766 |
| AUCtau,ss (µg*day/mL) | 1081 (27.75) | 950.3 (26.57) | 1033 (28.06) |
| Cav,ss (µg /mL) | 5.939 (27.75) | 5.221 (26.57) | 5.674 (28.06) |
| Cmax,26-52 (µg/mL) | 13.63 (27.69) | 12.46 (27.32) | 13.20 (27.90) |
| Ctrough,week26 (µg/mL) | 1.227 (37.00) | 0.9817 (35.74) | 1.134 (38.27) |
| Ctrough,week52 (µg/mL) | 1.315 (38.37) | 1.041 (37.03) | 1.211 (39.73) |
| t1/2 (day) | 48.55 (9.645) | 45.75 (9.529) | 47.54 (10.01) |

Source: m5.3.3.5, PopPK Report Table S3.

母集団 PK 解析の結果、対象集団の ka は約 0.2 /日であり、吸収は約 17 日後（吸収半減期の 5 倍）に完了することが示唆された。これは、リンパ系を介して吸収され、胸管を通して全身循環に分布することと一致する。Frel は対象集団間で同程度（約 1.0）であった。

Vz/F は約 7 L であり、モノクローナル抗体の血液及び間質液への限定的な分布を反映していた。

CL/F は約 0.1 L/day、t1/2 は 48 日であり、一般的な IgG モノクローナル抗体の t1/2 の約 2 倍であった。これは YTE 修飾及び FcRn を介したリサイクリングの増加と一致している。

初回の投与間隔（Week 0～Week 26）と 2 回目の投与間隔（Week 26～Week 52）で、デペモキマブのトラフ濃度及びその他の PK パラメータに顕著な差は認められず、複数回の投与によりデペモキマブが蓄積しないことが示された（m5.3.3.5, PopPK Report Table S3 及び 2.1.1.2）。

その他の内因性及び外因性要因のデペモキマブの PK への影響の有無は、3.1.1.3 及び 3.1.3 に示す。

#### 3.1.1.3. 特別な母集団における薬物動態

##### 3.1.1.3.1. 小児

**青年期（12 歳以上 17 歳以下）**

喘息を対象とした第 3 相試験（SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験）では、青年期（12 歳以上 17 歳以下）の被験者 30 例（デペモキマブ群 15 例）におけるデペモキマブの皮下投与時の PK を評価した（図 5）。また、青年期の喘息患者でのデペモキマブの PK 特性を更に明らかにするため、母集団 PK 解析を実施した。この解析では、体重が典型的なアロメトリック式に従う統計学的に有意な共変量として同定され、CL 及び V の指数が精度よく推定された。モノクローナル抗体の特性から想定されたとおり、CL 及び V の指数は予測値（それぞれ 0.75 及び 1）に近かった。年齢が吸収速度と有意に関連していたが PK パラメータに対し

て臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。推定された PK パラメータは、青年期被験者集団と成人被験者集団でほぼ一致していた（表 7）。

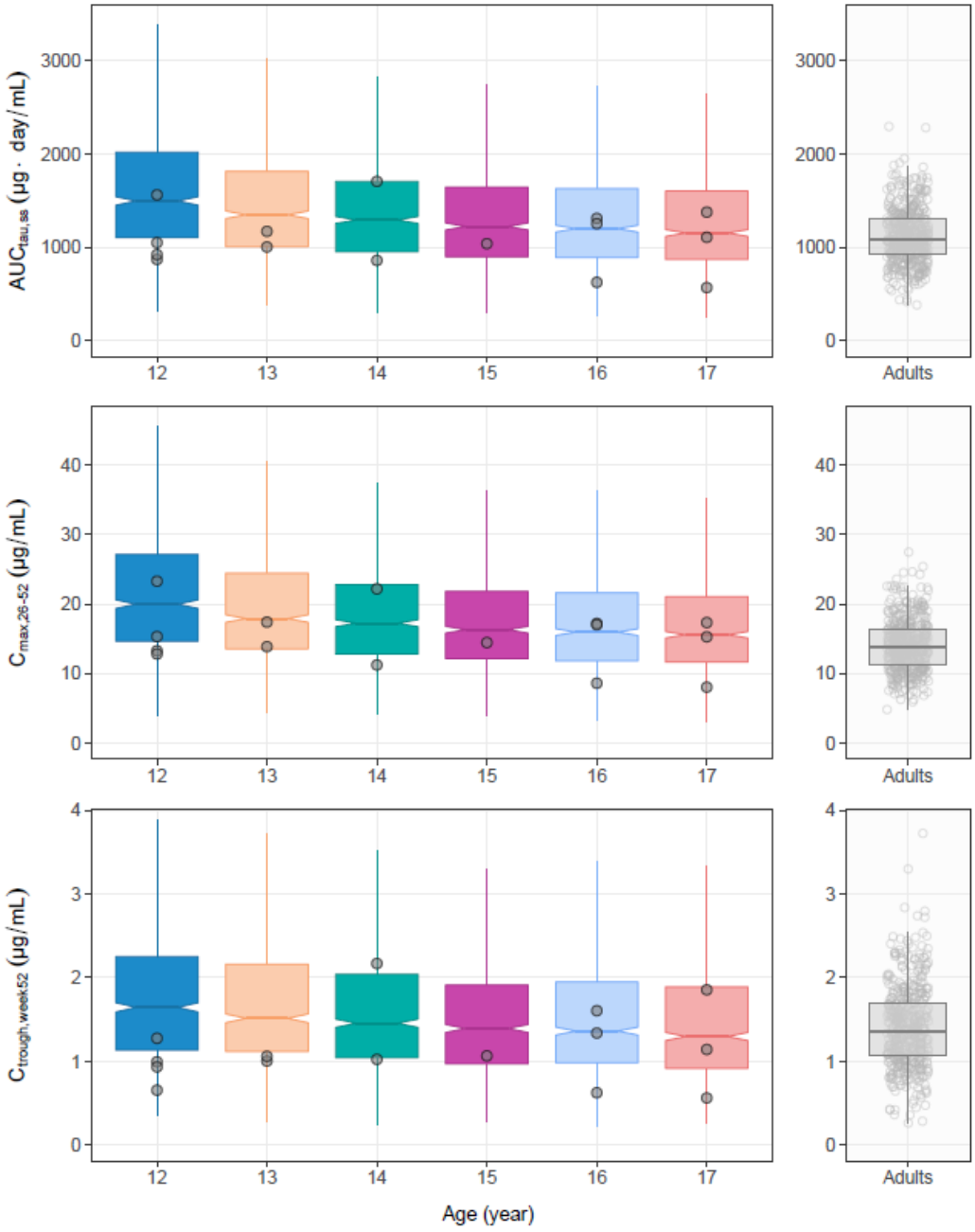
**表 7　SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験でデペモキマブ 100 mg を 26 週間間隔で皮下投与時の被験者の年齢区分別 PK パラメータ推定値**

| Parameters: geometric mean (%CV) | 12-17 years old N=15 | 18-64 years old N=352 | >= 65 years old N=127 | Overall N=494 |
|---|---|---|---|---|
| AUCtau,ss (µg*day/mL) | 1051 (31.18) | 1068 (28.34) | 1121 (25.46) | 1081 (27.75) |
| Cav,ss (µg /mL) | 5.773 (31.18) | 5.868 (28.34) | 6.161 (25.46) | 5.939 (27.75) |
| Cmax,26-52 (µg/mL) | 14.58 (30.44) | 13.60 (28.49) | 13.59 (25.14) | 13.63 (27.69) |
| Tmax 26-52 (day)* | 11.00 (9.250, 12.25) | 13.00 (8.500, 21.75) | 15.00 (10.75, 21.50) | 13.50 (8.500, 21.75) |
| Ctrough,week52 (µg/mL) | 1.081 (39.32) | 1.280 (39.02) | 1.451 (34.12) | 1.315 (38.37) |
| t1/2 (day) | 44.73 (8.578) | 48.23 (9.802) | 49.91 (8.432) | 48.55 (9.645) |

Source: m5.3.3.5, PopPK Report Table A3-26.
*Median (min, max)

青年期被験者集団と成人被験者集団間の一貫性と類似性の更なる根拠は、NHANES データベースから得られた人口統計学的データに基づく PK パラメータのシミュレーションを用いて検討した（詳細を m5.3.3.5, PopPK Report に示した）。シミュレーションで得た PK パラメータを年齢区分別に図 10 に示す。シミュレーション結果を PK パラメータの推定値と重ね合わせることで、12 歳から 17 歳までの各年齢で成人被験者と青年期被験者の一貫性と類似性が裏付けられた。全体として、18 歳以上の成人被験者のデペモキマブの PK から青年期被験者の PK が予測可能であることが示された。

**図 10　青年期被験者集団での PK パラメータ（AUCtau,ss、Cmax、及び Ctrough）のシミュレーション結果を SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験の青年期被験者集団での PK パラメータの推定値と重ね合わせた結果**

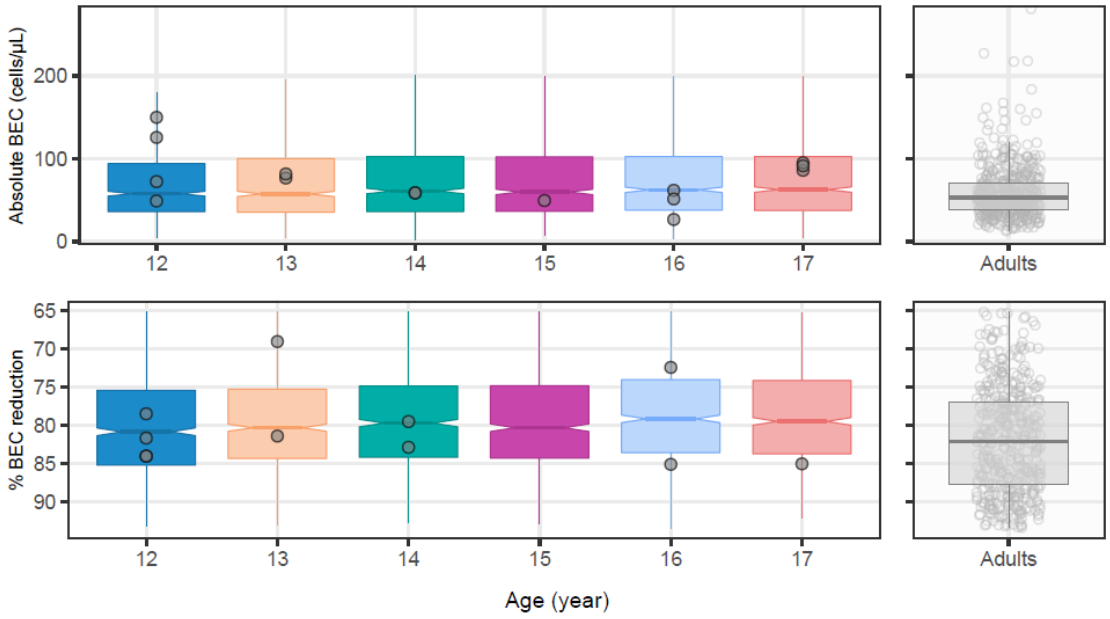



Source: m5.3.3.5, PopPK Report Figure 20.
Box plots of the simulated AUCtau,ss, Cmax,26-52 and Ctrough,week52 for the adolescent patients sampled from the NHANES database (1000 subjects per age group) overlaid with the derived AUCtau,ss, Cmax,26-52 and Ctrough,week52 for the adolescents from the prediction data file (N=15, grey dots). As a comparator, box plots in grey represent the distribution of the derived secondary PK parameters for the adult population (N = 479).
Adult (≧18 years)

また、血中好酸球数の減少は、青年期被験者集団と成人被験者集団で一貫していた。部分集団解析では、プラセボと比較した血中好酸球数の減少は、年齢の区分により意味のある影響を受けないことが示された［2.7.3.3.4（喘息）］。

同様に、母集団 PK/PD 解析（m5.3.3.5, PopPKPD Report）でも、年齢又は体重は PK-PD 関係に意味のある影響を及ぼさず、成人被験者の PD 反応から青年期被験者の PD 反応を予測可能であることが示された。青年期の年齢範囲の Week 52 の PD 反応の推定値と実測値を図 11 に示す。

**図 11　青年期被験者での Week 52 の PD 反応のシミュレーション結果を SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験で認められた PD 反応の実測値（N=15、灰色の点）と重ね合わせた結果**




Source: m5.3.3.5, PopPKPD Report Figure 27.
Box plots of the simulated depemokimab secondary PD metrics at Week 52 for overall adolescent patients. The adolescent population was sampled from the NHANES database (1000 subjects per age group) overlayed with the corresponding predicted depemokimab secondary PD metrics for the adolescent patients in SWIFT Asthma population, randomized to active, of the analysis data file (N=15, grey dots), receiving depemokimab 100 mg every 26 weeks. As a comparator, box plots in grey represent the distribution of the predicted secondary PD metrics based on EBEs for the adults in SWIFT Asthma population, randomized to active, of the analysis data file (N= 478). Simulations account for differences in race, age and body weight in PK and PD parameters, and include IIV.
Adult (≧18 years)

デペモキマブの有効性及び安全性の結果により、青年期被験者と成人被験者の一貫性は更に裏付けられた。これらの結果を 2.7.3（喘息）及び 2.7.4 に示す。

したがって、青年期（12 歳以上 17 歳以下）の喘息患者に対する用量調整は必要ない。

なお、CRSwNP の pivotal 試験には青年期被験者は含まれていない。

**小児（12 歳未満）**

12 歳未満の小児を対象とした試験は実施していない。

#### 3.1.1.3.2. 高齢者

高齢者を対象とした特定の試験は実施していないが、デペモキマブは 93 歳までの被験者に投与された（PK 評価を実施した 65 歳以上の被験者は 176 例）。喘息及び CRSwNP 患者で、デペモキマブの PK は 18～64 歳の患者と 65 歳以上の患者で一貫していた（m5.3.3.5, PopPK Report Table 19）。したがって、高齢者に対する用量調整は必要ない。

#### 3.1.1.3.3. 腎障害を有する患者

デペモキマブはヒト化 IgG1 モノクローナル抗体であり、分子量が大きい（約 150 kDa）ため糸球体濾過による排泄が不可能である。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考えられるため、腎機能低下者の PK 試験は実施していない。

更に、母集団 PK 解析の結果、デペモキマブの CL に対して eGFR は臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。eGFR が 60 mL/min/1.73m$^2$ 未満の喘息患者又は CRSwNP 患者と eGFR が 60 mL/min/1.73m$^2$ 以上の患者で、デペモキマブの CL はおおむね一貫していた（m5.3.3.5, popPK Report Table A3-9, A3-10）。ただし、eGFR 値が 60 mL/min/1.73m$^2$ 未満の被験者（32 例）のデータは限定的である。明らかなタンパク尿を有する患者では、二次的なクリアランス経路として免疫グロブリンのクリアランスが追加される可能性がある [Fervenza, 2010; Struemper, 2013]。タンパク尿の有無は臨床開発中に調べられておらず、タンパク尿がデペモキマブの PK に及ぼす影響に関するデータはない。

したがって、腎機能低下者に対する用量調整は必要ない。

#### 3.1.1.3.4. 肝障害を有する患者

デペモキマブはヒト化 IgG1 モノクローナル抗体であり、肝組織に限定されず偏在するタンパク質分解酵素によって分解される。したがって、肝機能はデペモキマブの消失に影響を及ぼさないと考えられるため、肝機能低下者の PK 試験は実施していない。

更に、母集団 PK 解析の結果、喘息患者及び CRSwNP 患者では、デペモキマブのクリアランスと一般的な肝機能又は肝障害のマーカー（総ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ等）との関連性は認められなかった。様々な試験及び適応症を通して、総ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼのベースライン値の範囲は、それぞれ 1.7～42 µmol/L、5～153 IU/L、及び 9～115 IU/L であり、おおむね正常範囲内であった。

したがって、肝機能低下者に対する用量調整は必要ない。

### 3.1.2. 薬物相互作用試験

他のモノクローナル抗体と同様に、デペモキマブは肝組織に限定されず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、CYP やトランスポーターの遺伝子発現に対する間接的な影響による薬物-疾患相互作用の可

能性も低いと考えられる。デペモキマブの特異的な標的は、可溶性サイトカインの IL-5 である。IL-5 は好酸球の成熟、分化、生存を促進し、デペモキマブによる中和はこれらの作用を阻害する。IL-5Rγ が肝細胞に発現しているという報告はなく、喘息での全身の炎症性マーカーの上昇はわずかであるため、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考えられる。非特異的なデペモキマブのクリアランス経路とともに、作用機序の相互作用の可能性を示す論理的根拠はない。したがって、デペモキマブの薬物間相互作用試験は実施していない。

### 3.1.3. 母集団薬物動態解析

喘息及び CRSwNP 患者を対象とした各々の第 3 相試験 4 試験と、健康被験者及び軽症から中等症の喘息患者を対象とした第 1 相試験で得た PK データを用いて母集団 PK 解析を実施した（m5.3.3.5, PopPK Report Table 1）。本解析は、特にこれらの集団でのデペモキマブの PK 特性を明らかにし、内因性及び外因性要因（共変量）の影響を評価するために実施した（m5.3.3.5, PopPK Report）。

デペモキマブの PK データは、ka、CL、及び V をパラメータとした、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。被験者間変動を ka、Frel、及び CL に組み込んだ。喘息及び CRSwNP の患者集団の最終モデルのパラメータ推定値を表 8 に示す。

**表 8 最終モデルのパラメータ推定値**

| | Final PK model | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Unit** | **Value** | **RSE (%)** | **SHR (%)** |
| CL/F | (L/day) | 0.0920 | 0.860 | |
| V/F | (L) | 6.29 | 0.997 | |
| WT on CL | Allo. exponent | 0.841 | 3.78 | |
| WT on V | Allo. exponent | 0.887 | 3.64 | |
| $F_{rel}$ | | 1.00 | (FIX) | |
| ka | (/day) | 0.212 | 4.05 | |
| CRSwNP Participant population on CL | (fractional change) | 0.0625 | 16.3 | |
| Albumin on CL | (fractional. change per g/L) | -0.00684 | 23.2 | |
| Estimated glomerular filtration rate on CL | (fractional change per mL/min/1.73 $m^2$) | 0.00134 | 17.1 | |
| Asian race on V | (fractional change) | 0.0788 | 17.5 | |
| CRSwNP participant population on Frel | (fractional change) | -0.0509 | 29.3 | |
| Abdomen injection site on ka | (fractional change) | 0.520 | 23.9 | |
| Age on ka | (fractional change per year of age) | -0.00735 | 31.3 | |
| IIV CL | (CV) | 0.101 | 6.06 | 10.2 |
| IIV $F_{rel}$ | (CV) | 0.167 | 3.52 | 8.49 |
| IIV $k_a$ | (CV) | 0.351 | 6.37 | 24.7 |

| | Final PK model | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Unit** | **Value** | **RSE (%)** | **SHR (%)** |
| Correlation IIV $F_{rel}$ - IIV $k_a$ | (Cor) | 0.638 | 6.74 | |
| IIV RUV | (CV) | 0.488 | 4.20 | 0.361 |
| RUV | (CV) | 0.178 | 1.95 | 2.04 |

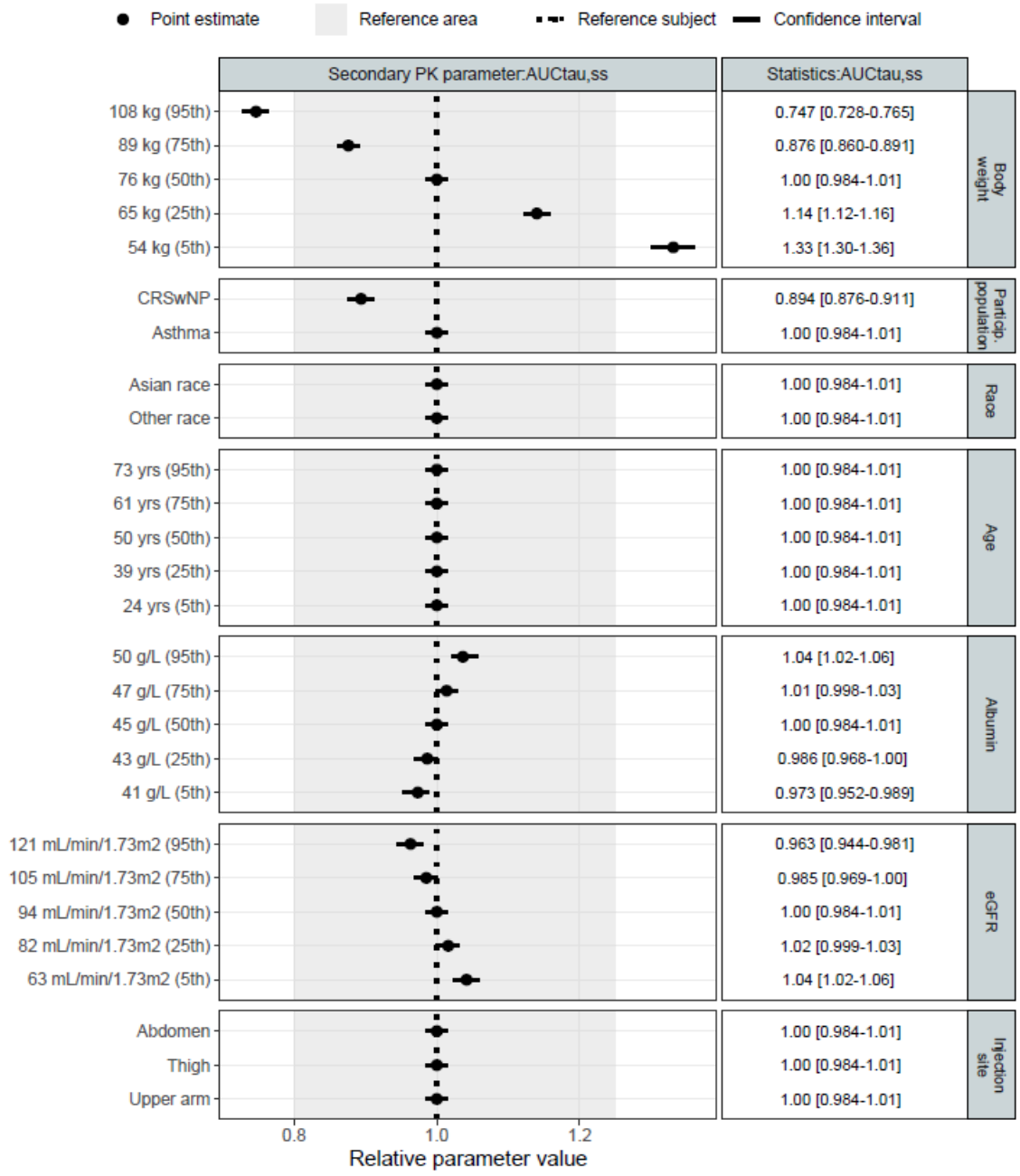
Source: m5.3.3.5, PopPK Report Table 9.
The IIV and RUV parameters are reported on the SD scale, which for exponential IIV and additive RUV on the log-scale corresponds to the approximate CV scale. The RSE for IIV and RUV parameters are reported on the approximate SD scale. The RSE for the correlation is reported for the square-root of the eta covariance. The continuous covariate effects are defined as the fractional change in parameter per one unit change in covariate. Allometric exponents are unitless as defined with power models.
Only covariate effects relevant to the asthma and CRSwNP target population are shown here, further details can be found in Table 15.
The estimated typical parameters are the values for a 75 kg, 50 years old, non-Asian SWIFT Asthma patient, with baseline albumin of 45 g/L and baseline eGFR of 93.53 mL/min/1.73m2, receiving a dose of depemokimab, into the upper arm or thigh.

体重は既知の共変量として予め規定し、推定指数を用いたアロメトリック式で CL 及び V に組み込んだ。CL 及び V の指数は良好な精度で推定され、モノクローナル抗体で予想される CL 及び V の指数の予測値である 0.75 及び 1 に近かった。統計学的に有意ではあったが、血漿中 PK に対する体重の影響の程度は中程度であり、臨床的に重要ではなかった。AUCtau,ss は体重 54～108 kg の範囲（体重分布の 5 パーセンタイル及び 95 パーセンタイル）で 25%の低下から 33%の増加を示した（図 12）。

他の共変量の評価は段階的アプローチで行い、構造的共変量（アルブミン等）及び探索的共変量（人種等）を順次評価した。最終モデルでは、体重に加えて、喘息及び CRSwNP の対象集団に対して、アルブミン、eGFR、及び CRSwNP 患者集団を CL に、アジア人を V に、年齢及び投与部位（腹部）を ka に、CRSwNP 患者集団を Frel に、それぞれ共変量として組み込んだ。図 12 は、これらの共変量が AUCtau,ss に与える影響はおおむね 10%以下であり、臨床的に重要ではないことを示している。

したがって、外因性及び内因性要因に基づく用量調整は必要なく、成人及び青年期被験者の体重範囲で一定の用量を設定する（3.1.1.3.1）ことが適切である。

**図 12　デペモキマブの AUCtau.ss に対する共変量の影響を示したフォレストプロット**




Source: m5.3.3.5, PopPK Report Figure S1.

Only the covariates relevant for the phase 3 trials are shown. The covariate values on the y-axis were used to generate the parameter predictions and represent the observed data either as the values of the categorical covariates or as the 5th, 25th, 50th, 75th and 95th percentiles of the continuous covariates. Closed dots represent the median of the predicted relative change from the reference subject. The 90% CIs associated with the medians are visualized by the error bars. The specific values of the medians and 90% CIs are shown in the Statistics box on the right-hand side of the parameter. The parameter values for a reference subject are shown by the dotted vertical line; the shaded area indicates the 80%-125% margins relative to the reference subject.

投与経路、製剤、及び投与部位は試験間でほぼ同様であった（m5.3.3.5, PopPK Report Table 1, 2, 3, 4）。喘息（SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験）及び CRSwNP（ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験）を対象とした 4 つの pivotal 試験の結果を、健康被験者及び軽症から中等症の喘息患者を対象とした第 1 相試験の結果と比較したところ、デペモキマブの PK は試験間でおおむね一致していることが示された。しかし、母集団 PK 解析により、以下のような重要な差異が認められた。SWIFT 試験の喘息患者の典型的な値（表 8 の脚注参照）に対する割合を以下に示す。

- 軽症から中等症の喘息患者を対象とした FTIH 試験で、SWIFT 試験の喘息患者の典型的な値と比較して、CL 及び Frel はそれぞれ+16%及び−17%と推定され、概して曝露量が低く、t1/2 が短いことが示された。これらの違いの根本的な原因は完全には理解されていないが、FTIH 試験は他の試験と比較して異なるアッセイ（詳細を 2.7.1 に示した）を用いていることに留意する必要がある。
- FTIH 試験で 2 mg 用量の CL は SWIFT 試験の喘息患者の典型的な値よりも約 35%低かったが、これは FTIH 試験で 2～10 mg の用量範囲では AUC(0-∞)が用量比例性を下回る増加であったことと一貫していた（2.1.1）。デペモキマブの推奨用量は 100 mg であり、10～300 mg の用量範囲で線形性が保たれていることから、低用量の 2 mg での影響は臨床的に重要とは考えられない。
- 中国人健康被験者を対象とした試験（208021 試験）では、曝露量及び Cmax の増加、並びに半減期の延長を示す一般的な値と比較して CL は 22%低いと推定された。このことは、中国人健康被験者を対象とした試験（208021 試験）の NCA の結果を比較しても同様であり、208021 試験の CL/F（約 0.06 L/day、2.1.1.1）は母集団 PK 解析の標準値（0.09 L/h）よりも低かった。母集団 PK 解析で、デペモキマブ（及び一般的なモノクローナル抗体）の PK に影響を与える、体重及びアルブミンを含む他の共変量は、中国での試験で認められた PK を十分に説明するものではなかった。重要なこととして、中国人（及びアジア人）喘息患者及び CRSwNP 患者の PK パラメータは、非アジア人患者とおおむね一致していた（3.5）。
- 全般的に、吸収速度（ka）は第 1 相試験の方が SWIFT 試験の喘息患者の典型的な値より高く、中国 PK 試験被験者、FTIH 喘息患者及び健康被験者全体（中国 PK 試験及び PK 比較試験）の ka はそれぞれ 40%、65%及び 59%高いと推定された。これと一致して、第 1 相試験で予測された Cmax はおおむね高かった。26 週間の投与間隔及び長い半減期を考慮すると、吸収が完了する投与後 2 週間を超えて吸収が継続することはなく、総曝露量（AUCtau,ss）の推定値に影響を及ぼさないため、吸収速度は最小限の影響であると考えられる。
- V は、SWIFT 試験の喘息患者の典型的な値と比較して健康被験者でわずかに低い（−5%）と推定された。

## 3.2. 臨床薬力学試験

### 3.2.1. 血中好酸球数

IL-5 は好酸球の増殖及び活性化に関与する重要なサイトカインである。そのため、投与後の血中好酸球数の減少は治療効果及び機能的活性の指標として用いられ、血中好酸球数は、メポリズマブ、reslizumab、及びベンラリズマブ等の IL-5/IL-5R を標的とする治療薬の重要な PD マーカーとして確立されている。デペモキマブの臨床開発プログラムでは、血中好酸球数に対するデペモキマブの影響を広く検討した。

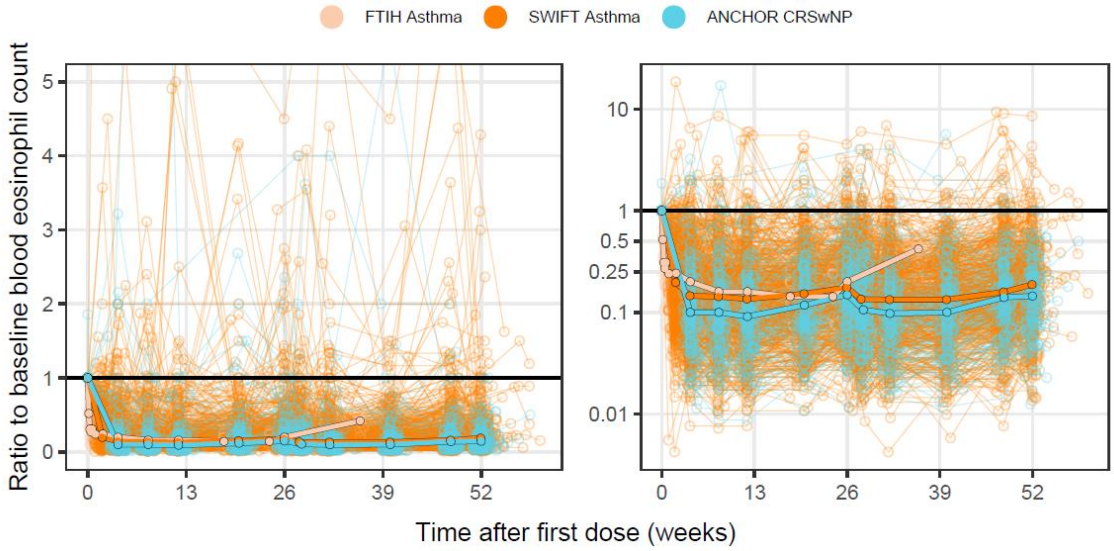
軽症から中等症の喘息を有する被験者を対象とした FTIH 試験では、デペモキマブ 100 mg の単回皮下投与により血中好酸球数が速やかに減少した。投与 24 時間後（投与後の最初の評価時点）に、血中好酸球数はプラセボと比較して 54%（95% CI：0.304, 0.691）減少した。FTIH 試験では、ほとんどの用量群（2～300 mg）で Week 8 頃に最も大きな減少が認められた。血中好酸球数の幾何平均値の時間推移の結果、Week 8 までの血中好酸球数減少の程度に明確な群間差は認められなかった。いずれの用量群でも血中好酸球数の最大減少率が約 80%～90%と不完全であるのは、共通のβサブユニットを介して、GM-CSF 及び IL-3 と IL-5 のシグナル伝達が重複しているためである[Asquith, 2008]。また、血中好酸球数減少の持続期間には用量依存性があり、100 mg 以上の用量では血中好酸球数の抑制が 26 週間持続した。プラセボ群に対するデペモキマブ 100 mg 群の調整済み幾何平均値の比は 0.178（すなわち約 82%の減少）であった（2.3）（m5.3.4.2, FTIH CSR Table 5.2）。

喘息を対象とした pivotal 試験（SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験）では、デペモキマブ 100 mg を 26 週間間隔で皮下投与した結果、プラセボと比較して血中好酸球数が Week 2（最初の評価時点）に 81%、Week 26 に 79%、及び Week 52 に 79%減少し（m5.3.5.3, Integrated SWIFT-1+2 Table 4.2）、FTIH 試験と一貫した結果であった。また、SWIFT 試験を完了した被験者を対象とした長期継続投与試験の AGILE 試験では、Week 104（デペモキマブ投与が合計 4 回）まで血中好酸球数抑制が維持された（m5.3.5.2, AGILE CSR Figure 5）。

CRSwNP を対象とした pivotal 試験（ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験）で、デペモキマブ 100 mg を 26 週間間隔で 1 回皮下投与した結果、FTIH 試験及び SWIFT 試験と一貫した血中好酸球数減少が認められた。プラセボと比較した血中好酸球数減少率は、Week 4（最初の評価時点）、Week 26、及び Week 52 にそれぞれ 90%、83%、及び 85%であった（m5.3.5.3, Integrated ANCHOR-1+2 Table 4.2）。

FTIH 試験、SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験、並びに ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験における血中好酸球数の経時的データを図 13 に示す。血中好酸球減少及び時間推移は喘息及び CRSwNP でほぼ同程度であった。喘息患者[Chupp, 2017; Ortega, 2014]及び CRSwNP 患者[Han, 2021]を対象としたメポリズマブ 100 mg の 4 週間間隔での皮下投与でも、同様に約 80%の減少が認められた。

**図 13　ベースラインに対する血中好酸球数の中央値及び個々の実測値の比の時間推移**




Source: m5.3.3.5, PopPKPD Report Figure A2-9.
Ratio of individual observed blood eosinophil count to baseline versus time after first dose for subjects in the blood eosinophil count analysis data set receiving 100 mg dose, stratified by dose level and coloured by study population. Data are presented on linear scale (left) and semi-logarithmic scale (right). Data points from the same individual are connected by thin lines. Thick lines and dots represent, for each nominal time point, the median of observations versus the median of actual times, for all observations with nominal time available.

SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験での血中好酸球数の減少は、プラセボと比較して臨床的に重要な喘息増悪の年間発現率（以下、「年間喘息増悪発現率」）の低下と関連していた［2.7.3.3.2.1（喘息）］。同様に、ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験での血中好酸球数の減少は、試験終了時の内視鏡による NP スコアの合計及び鼻閉の症状スコア（VRS）の平均値の臨床的に意味のある改善と関連していた［2.7.3.3.2.1（CRSwNP）］。このことは、喘息及び CRSwNP に対する抗 IL-5 生物学的製剤の臨床的有効性を予測する PD マーカーとして、治療中の好酸球数減少が有用であることを裏付けている。

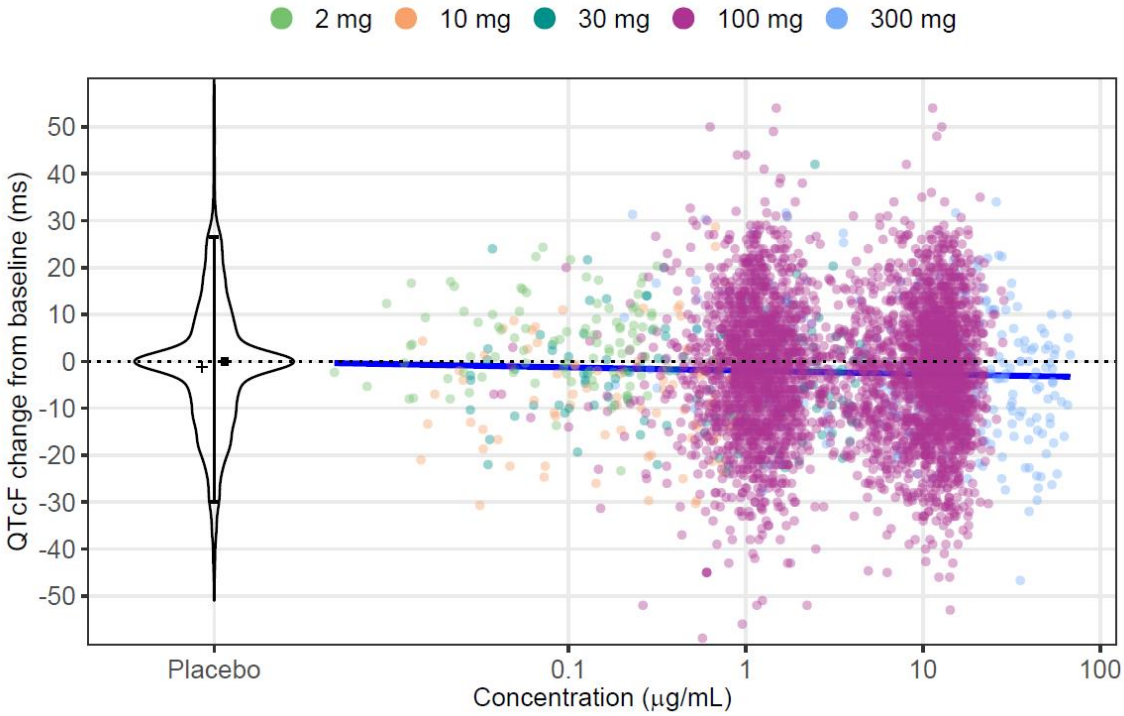
### 3.2.2.　その他の薬理学的特性

非ヒト霊長類を対象とした 26 週間反復投与（2 回投与）毒性試験では、デペモキマブ 100 mg/kg を 2 回目に投与した後（Week 14）に、QTc の延長が認められた（2.4.2.3）。投与との関連性は不明だが、FTIH 試験の後に直接、第 3 相試験を実施するデペモキマブの臨床開発を支持するために、FTIH 試験で血漿中デペモキマブ濃度-QTcF 解析を実施した。デペモキマブの用量又は血漿中濃度の増加に伴い、QTcF のベースラインからの変化量に臨床的に意味のある傾向及び統計学的に有意な傾向は認められなかった（2.3.4）。

デペモキマブの臨床試験では、Tmax の時点を含めて ECG 安全性モニタリングを実施した。デペモキマブの心臓に対する安全性の評価を更に裏付けるため、PK サンプリングを行ったすべての試験［すなわち第 1 相試験（205722 試験、208021 試験、及び 214099 試験）、SWIFT-1 試験、SWIFT-2 試験、ANCHOR-1 試験、及び ANCHOR-2 試験］に基づき、血漿中デペモキマブ濃度に関する QTcF データの評価を実施した。個々で認められた QTcF のベー

スラインからの変化量と、（時間を一致させた）血漿中デペモキマブ濃度の個々の予測値からは、QTcF の変化量及び血漿中デペモキマブ濃度の間に正の相関関係は示されなかった（図 14）。全体として、デペモキマブの用量及び血漿中濃度がそれぞれ 300 mg 及び約 68 µg/mL まで増加しても、QTcF のベースラインからの変化量に懸念される傾向は認められなかった（m5.3.3.5, PopPKPD Report）。

**図 14　QTcF のベースラインからの変化量と時間を一致させた血漿中デペモキマブ濃度の予測値**




Source: m5.3.3.5, PopPKPD Report Figure 14.
Individual observed QTcF change from baseline versus (time-matched) individual predicted depemokimab concentration for the subjects in the QTcF analysis data set, colored by dose level. Data are presented on a semi-logarithmic scale. The blue line is the linear smooth of the data, using method = "glm". The black cross, square and error bar represent the mean, the median, 2.5th and 97.5th percentiles respectively, of the individual observed QTcF change from baseline for the placebo subjects, while the black violin plot displays the distribution of the individual observed QTcF change from baseline for the placebo subjects. The minimum and maximum predicted concentrations in the 100 mg dose arm (Asthma and CRSwNP participant populations pooled) were respectively 0.04 and 28.6 mg/mL. The maximum was 68 mg/mL over all the active treatment arms.

## 3.3.　用量又は血漿中薬物濃度－反応関係

### 3.3.1.　母集団 PK/PD 解析

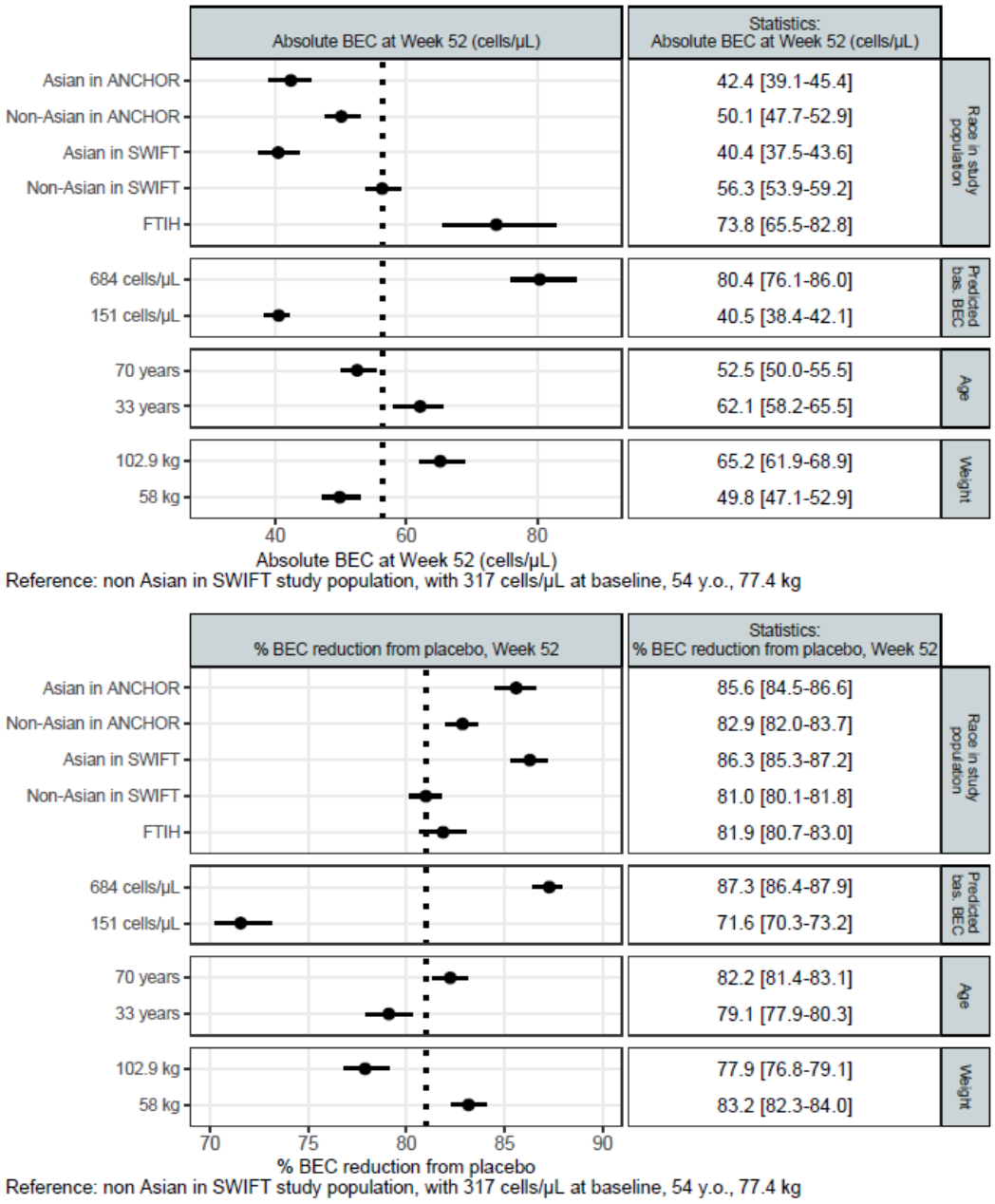
デペモキマブの曝露量（血漿中濃度）と血中好酸球数の間の関係を明らかにするため、母集団 PK/PD 解析を実施した。Pivotal 試験である SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験、ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験、並びに FTIH 試験で得たデータを含めた。詳細を PopPKPD Report に示した（m5.3.3.5, PopPKPD Report）。

2.7.2. 臨床薬理試験

PK/PD の関係は、間接反応モデルで最もよく記述できた。PK と PD の間には明確な関係が認められ、Emax は 85%、EC50 は 0.19 μg/mL であった。Emax の 90%が得られる EC90 は 0.75 μg/mL であった。SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験並びに ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験では、Week 26 及び Week 52 の Ctrough の予測値は、すべての被験者で一貫して EC50 を上回っていた。SWIFT 試験及び ANCHOR 試験の大部分の被験者（90%）で Week 52 の Ctrough が EC90 を上回った。このため、6 ヵ月間の投与間隔終了時のデペモキマブの血漿中濃度の範囲で、血漿中濃度-血中好酸球数の関係において PD が最大反応を得られることが示された。

最終 PK/PD モデルを用いて、同定した共変量の影響を評価し、関連する部分集団での 100 mg 皮下投与時の血中好酸球数減少を予測した。喘息及び CRSwNP の対象集団に対して、ベースラインの血中好酸球数、年齢、体重、アジア人、及び CRSwNP 被験者集団を Emax に共変量して組み込んだ。これらの共変量のうち、ベースラインの血中好酸球数が低い場合のみが、プラセボと比べたときの Week 52 の血中好酸球数のベースラインに対する比に対して顕著な影響を及ぼした。いずれの部分集団でも、血中好酸球数の予測値は 80 /μL 以下に低下し、プラセボと比較したベースラインからの減少は Week 52 で 80%近くに維持されたことから、特定された共変量の影響は小さく、臨床的に重要ではないことが示された（図 15）。

**図 15　Week 52 の PD 反応に対する共変量の影響を示したフォレストプロット**




Source: m5.3.3.5, PopPKPD Report Figure S1.

Forest plots illustrating the effect of covariates on secondary PD parameters at Week 52, based on the final depemokimab PK and blood eosinophil count models and for a dosing regimen of 100 mg every 26 weeks. All covariates except predicted baseline blood eosinophil count impact both PK and PD parameters. The covariate values on the y-axis were used to generate the parameter predictions and represent the data either as the values of the categorical covariates or as the 10th and 90th percentiles of the continuous covariates. The specific values of the medians and 90% CIs shown in the Statistics box on the right-hand side of the parameter are calculated based on 250 sampled parameter vectors from the variance-covariance matrix of the final blood eosinophil count model, obtained from NONMEM. Hence, the concentrations derived from the depemokimab PK model are typical concentrations for each set of covariates (i.e., not including uncertainty nor IIV for PK). The parameter values for a reference subject (for whom covariate characteristics are provided below the plot) are shown by the dotted vertical line.

### 3.3.2. 曝露/PD 反応解析

後期開発段階のデペモキマブの用量は、喘息患者を対象とした FTIH 試験の用量範囲データを用いて、MIDD の原則[Marshall, 2019;Wang, 2019]を活用して決定した。独立した用量設定試験は実施していない（3.4）。単一用量の SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験並びに ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験で得たデータを用いて、デペモキマブの曝露/PD 反応と臨床的有効性の関係（主要評価項目）を明らかにした。AUC 及び Ctrough のような曝露指標の被験者間変動は小さい又は中程度であり、ほとんどの被験者で試験期間を通じて血中好酸球数はおおむね最大限に抑制されていた。

SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験のデータに基づき負の二項回帰を用いて検討した結果、血中好酸球数がおおむね最大限に抑制される曝露量においては、デペモキマブの曝露量はいずれの五分位値においても一貫して年間喘息増悪発現率を低下させた。また、負の二項回帰を用いて PD 反応を検討した結果、Week 52 時点のいずれの血中好酸球数減少率においても一貫して年間喘息増悪発現率を低下させた。

同様に、ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験のデータに基づき線形回帰を用いた場合、PK 及び PD における三分位値全体で、内視鏡検査による NP スコアはプラセボと比較してデペモキマブで良好であった。PK 及び PD それぞれの三分位値は集団全体における投与効果と一致していたが、曝露量又は血中好酸球数減少率が最も高い三分位値では、投与効果はわずかに大きかった。Co-primary endpoint である Week 49～Week 52 の鼻閉の症状スコア（VRS）の平均値についても同様の結果が認められた（m5.3.3.5, Exposure Response Report）。

## 3.4. 用法・用量の設定根拠

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ているため、IL-5 の中和を介し、血中好酸球を減少させることで、メポリズマブと同程度の臨床的有効性及び安全性プロファイルを示すと期待された。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 FTIH 試験の結果、デペモキマブ 100 mg の皮下投与により、メポリズマブの喘息[Chupp, 2017; Ortega, 2014]及び CRSwNP [Han, 2021]の承認用量であるメポリズマブ 100 mg の 4 週間間隔での皮下投与と同程度の PD 効果（すなわち血中好酸球数減少作用）が 26 週間にわたり得られると推定された（2.3）。したがって、喘息及び CRSwNP を対象とした各々の第 3 相試験では、100 mg の 26 週間間隔での皮下投与が選択された。

母集団 PK 解析の結果、モノクローナル抗体の特性から予想されるように体重はデペモキマブの PK に影響を及ぼすが、この影響の程度は中等度であり、臨床的に重要ではないことが示された。また、年齢、人種、民族、腎障害、肝障害、性別、ADA の状態及び投与部位による用量調整は必要ないことが示された（3.1.3）。これは、試験対象集団において十分な血中好酸球数減少が確認されたことにより裏付けられた（3.2.1）。

## 3.5. 民族による影響

SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験並びに ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験の、PK 解析対象集団でのアジア人、黒色人種／アフリカ系アメリカ人及び白人の割合は、それぞれ

20%、3%、75%であった。母集団 PK 解析で得たデペモキマブ 100 mg を 6 ヵ月間隔で投与時の PK パラメータの推定値は、人種間で一貫していた。また、中国人及び日本人被験者の PK は、全体集団とおおむね一致しており、重なっていた（表 9、表 10、表 11 及び m5.3.3.5, PopPK Report Figures A3-60, A3-62）。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ことから、日本人の喘息患者又は CRSwNP 患者に対する用量調整は必要ないと考えられる。

**表 9　SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験並びに ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験の PK パラメータ推定値［人種（日本人及び中国人）で層別化］**

| PK parameters: geometric mean (%CV) | Asian N=154 | Black or African American N=26 | White N=578 | Asian - Chinese N=72 | Asian - Japanese N=70 | Overall N=766 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| AUCtau,ss (µg*day/mL) | 1181 (27.64) | 952.0 (31.72) | 1001 (26.71) | 1085 (25.15) | 1280 (28.70) | 1033 (28.06) |
| Cmax,W26-52 (µg/mL) | 14.65 (27.79) | 12.08 (31.37) | 12.91 (26.99) | 12.99 (24.18) | 16.43 (27.19) | 13.20 (27.90) |
| Cav,ss (µg/mL) | 6.489 (27.64) | 5.231 (31.72) | 5.502 (26.71) | 5.959 (25.15) | 7.033 (28.70) | 5.674 (28.06) |
| Ctrough,W52 (µg/mL) | 1.497 (38.49) | 1.138 (44.77) | 1.150 (37.34) | 1.452 (38.20) | 1.540 (40.14) | 1.211 (39.73) |
| t1/2 (day) | 49.80 (10.17) | 48.02 (10.33) | 46.96 (9.569) | 51.26 (10.55) | 48.49 (9.230) | 47.54 (10.01) |

Source: m5.3.3.5, PopPK Report Table 15, 17.

Note: Asian race category also includes Asian-China and Asian-Japan. Also, race categories with small N (<10) are not presented (i.e. American Indian or Alaska Native and Other). The Overall population is therefore not a sum of the categories presented.

Note: ANCHOR-1 & 2 and SWIFT-1 & 2 participants all received 100 mg SC Q26W.

**表 10　SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験の PK パラメータ推定値**

| PK parameters: geometric mean (%CV) | Japanese N=41 | Non-Japanese N=453 | Overall N=494 |
|---|---|---|---|
| AUCtau,ss (µg*day/mL) | 1412 (28.81) | 1055 (26.28) | 1081 (27.75) |
| Cmax,W26-52 (µg/mL) | 17.66 (28.51) | 13.31 (26.33) | 13.63 (27.69) |
| Cav,ss (µg/mL) | 7.760 (28.81) | 5.797 (26.28) | 5.939 (27.75) |
| Ctrough,W52 (µg/mL) | 1.831 (34.53) | 1.277 (37.11) | 1.315 (38.37) |
| Tmax,W26-52 (day) | 12.25 (9.250, 17.75) | 13.50 (8.500, 21.75) | 13.50 (8.500, 21.75) |
| t1/2 (day) | 50.63 (7.139) | 48.36 (9.757) | 48.55 (9.645) |

Source: m5.3.3.5, PopPK Report Table A3-24.

Note: Tmax is median (min, max).

**表 11　ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験の PK パラメータ推定値**

| PK parameters: geometric mean (%CV) | Japanese N=29 | Non-Japanese N=243 | Overall N=272 |
|---|---|---|---|
| AUCtau,ss (µg*day/mL) | 1114 (21.94) | 932.4 (26.44) | 950.3 (26.57) |
| Cmax,W26-52 (µg/mL) | 14.83 (21.60) | 12.21 (27.18) | 12.46 (27.32) |
| Cav,ss (µg/mL) | 6.120 (21.94) | 5.123 (26.44) | 5.221 (26.57) |
| Ctrough,W52 (µg/mL) | 1.207 (32.76) | 1.023 (37.14) | 1.041 (37.03) |
| Tmax,W26-52 (day) | 12.50 (9.750, 17.25) | 13.50 (8.750, 22.50) | 13.50 (8.750, 22.50) |
| t1/2 (day) | 45.61 (8.401) | 45.77 (9.670) | 45.75 (9.529) |

Source: m5.3.3.5, PopPK Report Table A3-36.

Note: Tmax is median (min, max).

2.7.2. 臨床薬理試験

SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験並びに ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験で、PD 反応（血中好酸球数の減少）は人種間でほぼ同程度であった（m5.3.5.3, Integrated SWIFT-1+2 Figure 4.1.5 及び m5.3.5.3, Integrated ANCHOR-1+2 Figure 4.4）。母集団 PK/PD 解析では、喘息患者及び CRSwNP 患者で PD 反応が Week 52 まで人種に関係なく維持されたことが確認された（図 15 及び 3.3.1）。

SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験では、PK/PD データを有する青年期被験者のほとんど（87%）が白人であった。その他の人種の青年期被験者の PK/PD データは限られていた（アジア人 [redacted] 例、黒色人種／アフリカ系アメリカ人 [redacted] 例）。上記のとおり、成人被験者では人種間で PK 及び PD に臨床的に意味のある差は認められず、青年期被験者も同様であると予測される。この仮定のもと、アジア人の青年期喘息患者の PK パラメータ及び PD 反応を人種／民族間でシミュレーションした結果、この部分集団で十分な薬理作用が示唆された（m5.3.3.5, PopPK Report 及び m5.3.3.5, PopPKPD Report）。

これらのデータは、喘息患者及び CRSwNP 患者のデペモキマブの PK 及び PD に対して臨床的に意味のある人種による影響はなく、人種や民族に基づく用量調整は必要ないことを示している。

## 4. 特別な試験

ADA はデペモキマブの PK 及び PD に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。免疫原性に関する詳細は ISI（m.5.3.5.3）に示した。

# 5. 付録

**表 12　臨床薬理試験の一覧表**

| Protocol Number | Study Objective(s) | Study Design | Number of Participants (M/F) Age Mean(Range) | Treatment Details (Drug/Dose/ Form/Route) | Stats | AUC (0-∞) (day*µg/mL) | Cmax (µg/mL) | AUC (0-t) (day*µg/mL) | Tmax (day) | %AUCex (%) | CL/F (L/day) | t1/2 (day) | Vz/F (L) | Study Report Location |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| China PK study | To evaluate the plasma PK of a single SC doses of depemokimab in Chinese healthy participants. | Phase 1, single-center, single-dose open-label study | Participants (n[%]): 20 (16.7). Gender (%) (F:M): 0/100. Age (median [range]): 27.2 years (21 to 43). | Depemokimab 100 mg, Sterile liquid formulation in single-use PFS. SC injection | n | 10 | | | | | | | | m5.3.3.1 |
| | | | | | geometric mean (%CVb) | 1685.946 (12.6) | 16.82 (18.2) | 1472.963 (12.6) | Median (min, max): 13.960 (3.98, 27.95) | 12.381 (19.9) | 0.0593 (12.6) | 58.827 (8.1) | 5.033 (13.9) | |
| | | | | | 95% CI | (1540.9579, 1844.5771) | (14.782, 19.144) | (1346.2052, 1611.6562) | | (10.7508, 14.2591) | (0.0542, 0.0649) | (55.5367, 62.3132) | (4.5599, 5.5554) | |
| | | | | Depemokimab 300 mg, Sterile liquid formulation in single-use PFS. SC injection | n | 9-10 | | | | | | | | |
| | | | | | geometric mean (%CVb) | 5224.107 (13.4) | 55.04 (18.8) | 4604.879 (14.1) | Median (min, max): 13.980 (4.00, 27.98) | 11.611 (20.7) | 0.0574 (13.4) | 58.246 (8.2) | 4.827 (16.7) | |
| | | | | | 95% CI | (4713.2900, 5790.2848) | (48.183, 62.867) | (4133.2379, 5130.3394) | | (9.9214, 13.5888) | (0.0518, 0.0636) | (54.7008, 62.0215) | (4.2489, 5.4830) | |

| Protocol Number | Study Objective(s) | Study Design | Number of Participants (M/F) Age Mean(Range) | Treatment Details (Drug/Dose/ Form/Route/ Frequency) | Treatment Groups | Stats | AUC (0-∞) (day* µg/mL) | Cmax (µg/mL) | AUC (0-t) (day* µg/mL) | Tmax (day) | %AUCex (%) | CL/F (L/day) | t1/2 (day)) | Vz/F (L) | Study Report Location |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| FTIH study | To evaluate the dose-response of blood eosinophil counts after ascending single SC doses of depemokimab in participants with mild-to-moderate asthma. | Multi-centre, randomized, double-blind placebo-controlled, parallel-group, single ascending dose | Number of Participants – 48<br>Gender (n%)<br>F/M: 4/96<br>Age median (range): 46 (19 to 65) | Depemokimab/ [redacted]/ Solution for injection/ SC/ [redacted]; Dosage levels varied per cohort. | 2 mg (N=6) | geometric mean (%CVb) 95% CI * Tmax (median [range]) | 24.8 (51.6) (14.9, 41.3) | 0.340 (25.3) (0.262, 0.441) | 18.4 (59.2) (10.3, 32.7) | 10.97 (7.0, 28.0) | 24.36 (35.8) (16.91, 35.08) | 0.0807 (51.6) (0.0484, 0.134) | 52.53 (37.3) (35.98, 76.71) | 6.113 (37.6) (4.175, 8.951) | m5.3.4.2 |
| | | | | | 10 mg (N=6) | | 68.9 (23.6) (53.9, 88.0) | 0.876 (18.3) (0.724, 1.059) | 62.1 (28,4) (46.4, 83.2) | 7.96 (7.0, 28.9) | 7.77 (81.6) (3.67, 16.44) | 0.1451 (23.6) (0.114, 0.185) | 43.91 (16.2) (37.07, 52.01) | 9.193 (34.7) (6.453, 13.097) | |
| | | | | | 30 mg (N=9) | | 208.3 (39.6) (155.3, 279.4) | 2.810 (41.1) (2.074, 3.808) | 201.4 (41.1) (148.7, 272.9) | 13.94 (4.0, 28.0) | 2.96 (55.6) (1.99, 4.42) | 0.1440 (39.6) (0.107, 0.193) | 37.60 (10.7) (34.63, 40.82) | 7.812 (40.4) (5.795, 10.531) | |
| | | | | | 100 mg (N=9) | | 846.7 (7.3) (800.3, 895.8) | 12.247 (15.9) (10.849, 13.826) | 830.2 (7.4) (784.2, 879.0) | 13.97 (4.0, 16.0) | 1.42 (88.3) (0.79, 2.54) | 0.1181 (7.3) (0.112, 0.125) | 38.91 (11.7) (35.59, 42.55) | 6.630 (12.1) (6.044, 7.273) | |
| | | | | | 300 mg (N=6) | | 1873.7 (25.5) (1439.3, 2439.1) | 28.599 (23.3) (22.478, 36.387) | 1855.6 (25.8) (1421.1,2423.0) | 13.91 (2.0, 15.0) | 0.91 (35.1) (0.64, 1.30) | 0.1601 (25.5) (0.123, 0.208) | 40.42 (6.3) (37.84, 43.18) | 9.337 (30.6) (6.821, 12.782) | |
| | | | | Placebo/ 0.9% w/v Sodium Chloride/ Solution for injection/SC/ Volume to match active dose. | Placebo (N=12) | - | - | | | | | | | | |

| Protocol Number | Study Objective(s) | Study Design | Number of Participants (M/F) Age Mean(Range) | Treatment Details (Drug/Dose / Form/Route) | Stats | AUC (0-∞) (day*µg/mL) | Cmax (µg/mL) | AUC (0-t) (day*µg/mL) | Tmax (day) | %AUCex (%) | CL/F (L/day) | t1/2 (day) | Vz/F (L) | Study Report Location |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PK comparability study | To evaluate the relative bioavailability of SC depemokimab following a single-dose delivered with SSD or an AI in healthy adult participants. | Phase 1, randomized, multi-center, open-label, parallel-group, single-dose study. | Participants (n[%]): 140 (53)<br>Gender (%) (F:M): 54/46<br>Age (median [range]): 36 years (18 to 50). | Depemokimab 100 mg SC via SSD. Sterile liquid formulation in glass syringe assembled into a single-use SSD. | n | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | m5.3.1.2 |
| | | | | | geometric mean (%CVb) | 1061.05 (26.89) | 14.68 (24.17) | 999.38 (26.07) | Median (min, max): 12.97 (4.0, 28.9) | 5.02 (73.24) | 0.09 (26.89) | 41.45 (24.46) | 5.64 (25.02) | |
| | | | | | 95% CI | (996.26, 1130.04) | (13.87, 15.54) | (940.10, 1062.40) | | (4.30, 5.87) | (0.09, 0.10) | (39.13, 43.90) | (5.31, 5.98) | |
| | | | | Depemokimab 100 mg SC via AI. Sterile liquid formulation in glass syringe assembled into a single-use AI. | n | 69 | 70 | 70 | 70 | 69 | 69 | 69 | 69 | |
| | | | | | geometric mean (%CVb) | 1078.66 (28.39) | 14.97 (23.29) | 1014.29 (27.35) | Median (min, max): 12.43 (3.9, 28.0) | 5.06 (64.04) | 0.09 (28.39) | 41.19 (23.49) | 5.51 (27.23) | |
| | | | | | 95% CI | (1008.87, 1153.28) | (14.18, 15.82) | (951.38, 1081.36) | | (4.39, 5.82) | (0.09, 0.10) | (38.96, 43.55) | (5.17, 5.87) | |

| Protocol Number | Study Objective | Study Design | Number of Participants (M/F ) Age Median (Range) | Treatment Details (Drug/Dose/ Form/Route/) | Stats | Depemokimab Plasma Concentration-Time Data | | Study Report Location |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | Week 26 (Pre-dose) | Week 52 (Pre-dose) | |
| SWIFT-1 study | To investigate the PK of depemokimab | Phase 3A, multi-center, randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group design | Participants (n[%]): 395 (64). Gender (%) (F:M): 58/42. Age (median [range]): 56.0 years (14 to 78). | Depemokimab 100 mg, sterile liquid formulation in single-use PFS, SC injection | n | 152 | 146 | m5.3.5.1 |
| | | | | | geometric mean (95% CI) | 1.3 (1.2, 1.4) | 1.2 (1.2, 1.4) | |
| | | | | Placebo Sterile 0.9% (w/v) sodium chloride solution in single-use PFS, SC injection | - | | | |
| SWIFT-2 study | To investigate the PK of depemokimab | Phase 3A, multi-center, randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group design | Participants (n[%]): 397 (60). Gender (%)(F:M): 63/37 Age (median [range]): 55.5 years (12 to 82) | Depemokimab 100 mg, sterile liquid formulation in single-use PFS, SC injection | n | 224 | 145 | |
| | | | | | geometric mean (95% CI) | 1.31 (1.31, 1.53) | 1.31 (1.29, 1.53) | |
| | | | | Placebo Sterile 0.9% (w/v) sodium chloride solution in single-use PFS, SC injection | - | | | |
| ANCHOR-1 study | To investigate the PK of depemokimab | Phase 3, randomized, double-blind, parallel-group design | Participants (n[%]): 276 (54) Gender (%) (F:M): 31/69. Age (median [range]): 55 years (19-93). | Depemokimab 100 mg, sterile liquid formulation in single-use PFS, SC injection | n | 128 | 77 | |
| | | | | | geometric mean (95% CI) | 0.89 (0.90,1.03) | 1.09 (1.06,1.43) | |
| | | | | Placebo Sterile 0.9% (w/v) sodium chloride solution in single-use PFS, SC injection | - | | | |
| ANCHOR-2 study | To investigate the PK of depemokimab | Phase 3, randomized, double-blind, parallel-group design | Participants (n[%]): 264 (54). Gender (%)(F:M): 31/69 Age (median [range]): 50.0 years (20 to 82) | Depemokimab 100 mg, sterile liquid formulation in single-use PFS, SC injection | n | 118 | 72 | |
| | | | | | geometric mean (95% CI) | 1.00 (0.99, 1.15) | 1.15 (1.10, 1.39) | |
| | | | | Placebo Sterile 0.9% (w/v) sodium chloride solution in single-use PFS, SC injection | - | | | |

**表 13　臨床薬力学試験の一覧表**

| Protocol Number | Study Objective(s) | Study Design | Number of Participants (M/F) Age Median (Range) | Treatment Details (Drug/Dose/ Form/Route/ Frequency) | Treatment Groups | Stats | PD Results: Absolute (GI/L) and Ratio to Baseline of Blood Eosinophil Ratio at Week 26 | Study Report Location |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| FTIH study | To evaluate the dose-response of blood eosinophil counts after ascending single SC doses of depemokimab in participants with mild-to-moderate asthma. | Multi-centre, randomized, double-blind placebo-controlled, parallel-group, single ascending dose | Number of Participants – 48<br>Gender (%) (F/M): 4/96<br>Age median (range): 46 (19 to 65) | Depemokimab/ [redacted]/ Solution for injection/SC/ [redacted]; Dosage levels varied per cohort. | 2 mg (N=6) | geometric mean (95% CI) (Absolute) geometric mean (95% CI) (Ratio to baseline) | 0.244 (0.162, 0.366)<br>0.846 (0.645, 1.110) | m5.3.4.2 |
| | | | | | 10 mg (N=6) | | 0.214 (0.096, 0.479)<br>0.704 (0.329, 1.506) | |
| | | | | | 30 mg (N=9) | | 0.117 (0.067, 0.206)<br>0.294 (0.157, 0.550) | |
| | | | | | 100 mg (N=9) | | 0.070 (0.048, 0.103)<br>0.193 (0.153, 0.242) | |
| | | | | | 300 mg (N=6) | | 0.060 (0.045, 0.080)<br>0.198 (0.138, 0.285) | |
| | | | | Placebo/ 0.9% w/v Sodium Chloride/ Solution for injection/SC/ Volume to match active dose. | Placebo (N=12) | | 0.392 (0.313, 0.491)<br>1.092 (0.823, 1.450) | |

| Protocol Number | Study Objective | Study Design | Number of Participants (M/F ) Age Median (Range) Participant type | Treatment Details (Drug/Dose/ Form/Route/) | Stats | Absolute (GI/L) and Ratio to Baseline of Blood Eosinophil Ratio at Week 52 | Study Report Location |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SWIFT-1 study | To investigate the PD effects of depemokimab | Phase 3A, multi-center, randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group design | Participants (n[%]): 395 (64). Gender (%) (F:M): 58/42. Age (median [range]): 56.0 years (14 to 78). | Depemokimab 100 mg, sterile liquid formulation in single-use PFS, SC injection | n | 141 | m5.3.5.1 |
| | | | | | geometric mean 95% CI) (Absolute) | 0.054 (0.047,0.062) | |
| | | | | | geometric mean (95% CI) (Ratio to baseline) | 0.1750 (0.1493,0.2050) | |
| | | | | Placebo Sterile 0.9% (w/v) sodium chloride solution in single-use PFS, SC injection | n | 72 | |
| | | | | | geometric mean 95% CI) (Absolute) | 0.255 (0.204,0.318) | |
| | | | | | geometric mean (95% CI) (Ratio to baseline) | 0.8339 (0.7053,0.9860) | |
| SWIFT-2 study | To investigate the PD effects of depemokimab | Phase 3A, multi-center, randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group design | Participants (n[%]): 397 (60). Gender (%)(F:M): 63/37 Age (median [range]): 55.5 years (12 to 82) | Depemokimab 100 mg, sterile liquid formulation in single-use PFS, SC injection | n | 146 | |
| | | | | | geometric mean 95% CI) (Absolute) | 0.060 (0.052,0.069) | |
| | | | | | geometric mean (95% CI) (Ratio to baseline) | 0.1844 (0.1562,0.2176) | |
| | | | | Placebo Sterile 0.9% (w/v) sodium chloride solution in single-use PFS, SC injection | n | 69 | |
| | | | | | geometric mean 95% CI) (Absolute) | 0.294 (0.244,0.355) | |
| | | | | | geometric mean (95% CI) (Ratio to baseline) | 0.8873 (0.7687,1.0241) | |

| Protocol Number | Study Objective | Study Design | Number of Participants (M/F ) Age Median (Range) Participant type | Treatment Details (Drug/Dose/ Form/Route/) | Stats | Absolute (GI/L) and Ratio to Baseline of Blood Eosinophil Ratio at Week 52 | Study Report Location |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ANCHOR-1 | To investigate the PD effects of depemokimab | Phase 3, randomized, double-blind, parallel-group design | Participants (n[%]): 276 (54) Gender (%) (F:M): 31/69. Age (median [range]): 55 years (19-93). | Depemokimab 100 mg, sterile liquid formulation in single-use PFS, SC injection | n | 90 | m5.3.5.1 |
| | | | | | geometric mean (95% CI) (Absolute) | 0.047 (0.039, 0.056) | |
| | | | | | Ratio to baseline geometric mean (95% CI) | 0.1325 (0.1117,0.1572) | |
| | | | | Placebo Sterile 0.9% (w/v) sodium chloride solution in single-use PFS, SC injection | n | 72 | |
| | | | | | geometric mean (95% CI) (Absolute) | 0.303 (0.245,0.374) | |
| | | | | | Ratio to baseline geometric mean (95% CI) | 0.8596 (0.7089,1.0424) | |
| ANCHOR-2 | To investigate the PD effects of depemokimab | Phase 3, randomized, double-blind, parallel-group design | Participants (n[%]): 264 (54). Gender (%)(F:M): 31/69 Age (median [range]): 50.0 years (20 to 82) | Depemokimab 100 mg, sterile liquid formulation in single-use PFS, SC injection | n | 72 | |
| | | | | | geometric mean (95% CI) (Absolute) | 0.050 (0.042,0.059) | |
| | | | | | Ratio to baseline geometric mean (95% CI) | 0.1360 (0.1134,0.1631) | |
| | | | | Placebo Sterile 0.9% (w/v) sodium chloride solution in single-use PFS, SC injection | n | 62 | |
| | | | | | geometric mean (95% CI) (Absolute) | 0.288 (0.237,0.351) | |
| | | | | | Ratio to baseline geometric mean (95% CI) | 1.0129 (0.8609,1.1918) | |

2.7.2. 臨床薬理試験

| Protocol Number | Study Objective | Study Design | Number of Participants (M/F ) Age Median (Range) Participant type | Treatment Details (Drug/Dose/ Form/Route/) | | Stats | Absolute (GI/L) and Ratio to Baseline of Blood Eosinophil Ratio at Week 52 | Study Report Location |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| AGILE study | To investigate the long-term PD effects of depemokimab | Phase 3A, interim analysis of a multi-center, single arm, open-label extension study of the SWIFT-1 and 2 study | Participants (n[%]):640 (>99). Gender (%)(F:M): 60/40 Age (median [range]): 57.0 years (13 to 83) | Depemokimab 100 mg, sterile liquid formulation in single-use PFS, SC injection | Previous Depemokimab 100 mg SC N=419 | n | 132 | m5.3.5.2 |
| | | | | | | geometric mean (95% CI) (Absolute) | 0.059 (0.051,0.068) | |
| | | | | | | Ratio to baseline geometric mean (95% CI) | 0.9033 (0.7804,1.0454) | |
| | | | | | Previous Placebo N=210 | n | 66-68 | |
| | | | | | | geometric mean (95% CI) (Absolute) | 0.058 (0.049,0.070) | |
| | | | | | | Ratio to baseline geometric mean (95% CI) | 0.2321 (0.1900,0.2835) | |

**表 14　デペモキマブの母集団 PK パラメータ**

| Pharmacokinetic Parameter | Unit | Population Estimate Value | Precision RSE (%) | Interpatient Variability (CV) |
|---|---|---|---|---|
| CL/F | (L/day) | 0.0920 | 0.860 | 0.101 (IIV CL) |
| V/F | (L) | 6.29 | 0.997 | - |
| Frel | | 1.00 | (FIX) | 0.167 (IIV Frel) |
| Ka | (/day) | 0.212 | 4.05 | 0.351 (IIV Ka) |
| Correlation IIV Frel - IIV ka | correlation | 0.638 | 6.74 | - |
| RUV | (CV) | 0.178 | 1.95 | 0.488 (IIV RUV) |

Source: m5.3.3.5, PopPK Report Table A3-2.

The IIV and RUV parameters are reported on the SD scale, which for exponential IIV and additive RUV on the log-scale corresponds to the approximate CV scale. The RSE for IIV and RUV parameters are reported on the approximate SD scale. The RSE for the correlation is reported for the square-root of the eta covariance.

**表 15　デペモキマブの母集団 PK パラメータに対する有意な共変量の影響の要約**

| Pharmacokinetic Parameter | Unit | Value | RSE (%) |
|---|---|---|---|
| TAD < 3h on RUV | fractional change in RUV magnitude | 5.18 | 7.58 |
| CRSwNP Participant population on CL | (fractional change) | 0.0625 | 16.3 |
| Albumin on CL | (fractional change per g/L) | -0.00684 | 23.2 |
| Estimated glomerular filtration rate on CL | (fractional change per mL/min/1.73 $m^2$) | 0.00134 | 17.1 |
| 2 mg dose on CL | (fractional change) | -0.349 | 71.1 |
| Age on Ka | (fractional change per year of age) | -0.00735 | 31.3 |
| Abdomen injection site on ka | (fractional change) | 0.520 | 23.9 |
| Study population FTIH Asthma on CL | (fractional change) | 0.155 | 12.9 |
| Study population China PK HV on CL | (fractional change) | -0.219 | 8.79 |
| Participant population HV on V | (fractional change) | -0.0513 | 24.9 |
| Study population China PK HV on Ka | (fractional change) | 0.405 | 27.9 |
| Study population FTIH Asthma on Frel | (fractional change) | -0.173 | 17.2 |

Source: m5.3.3.5, PopPK Report Table A3-2.

The IIV and RUV parameters are reported on the SD scale, which for exponential IIV and additive RUV on the log-scale corresponds to the approximate CV scale. The RSE for IIV and RUV parameters are reported on the approximate SD scale. The RSE for the correlation is reported for the square-root of the eta covariance.

## 6. 参考文献

Asquith KL, Ramshaw HS, Hansbro PM,et al. The IL-3/IL-5/GM-CSF common β receptor plays a pivotal role in the regulation of Th2 immunity and allergic airway inflammation. J Immunol. 2008;180(2):1199-206.

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.

Fervenza FC, Abraham RS, Erickson SB, et al; Mayo Nephrology Collaborative Group. Rituximab therapy in idiopathic membranous nephropathy: a 2-year study. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5(12):2188-98.

Han J, 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.

Marshall S, Madabushi R, Manolis E, et al. Model-informed drug discovery and development: current industry good practice and regulatory expectations and future perspectives. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2019;8(2):87-96.

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.

Struemper H, Chen C, Cai W. Population pharmacokinetics of belimumab following intravenous administration in patients with systemic lupus erythematosus. J Clin Pharmacol. 2013;53(7):711-20.

Wang Y, Zhu H, Madabushi R, et al. Model-Informed Drug Development: Current US Regulatory Practice and Future Considerations. Clin Pharmacol Ther. 2019;105 (4):899 911.

## 2.7.3 臨床的有効性

目次

略号等一覧 ..... 3
1. 背景及び概観 ..... 5
1.1. 緒言 ..... 5
1.2. デペモキマブの臨床開発プログラム ..... 5
1.2.1. SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験 ..... 6
1.2.2. SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験の統計解析 ..... 10
1.2.3. SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験のサブグループ解析 ..... 10
1.2.4. AGILE 試験 ..... 11
1.2.5. AGILE 試験の統計解析 ..... 12
1.2.6. GCP 及びデータの完全性 ..... 12
2. 個々の試験結果の要約 ..... 13
2.1. SWIFT-1 試験 ..... 13
2.2. SWIFT-2 試験 ..... 15
2.3. AGILE 試験（中間解析） ..... 18
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 19
3.1. 試験対象集団 ..... 19
3.1.1. SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験の試験対象集団 ..... 19
3.1.2. AGILE 試験（中間解析）の試験対象集団 ..... 23
3.2. 全有効性試験の結果の比較検討 ..... 27
3.2.1. SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験における喘息増悪 ..... 27
3.2.2. SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験における PRO ..... 31
3.2.3. SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験における肺機能 ..... 41
3.2.4. SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験における臨床的寛解 ..... 44
3.2.5. SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験における薬力学（血中好酸球） ..... 44
3.2.6. AGILE 試験（中間解析）における有効性結果の比較 ..... 45
3.3. 部分集団における結果の比較 ..... 48
3.3.1. 主要評価項目及び副次評価項目のサブグループ解析 ..... 48
3.3.2. 青年期に対するサブグループ解析 ..... 54
3.3.3. 血中好酸球数のベースラインに対する比に関するサブグループ解析 ..... 56
3.3.4. 日本人集団における有効性 ..... 58

**4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 ..... 70**
**4.1. 日本人における推奨用法・用量の設定根拠 ..... 72**
**5. 効果の持続、耐薬性 ..... 72**
**6. 付録 ..... 73**

## 略号等一覧

| 略号（略称） | 英語 | 日本語 |
|---|---|---|
| ACQ-5 | Asthma Control Questionnaire-5 | － |
| ADSD | Asthma Daytime Symptom Diary | 日中の喘息症状日誌 |
| AGILE | Study 212895 | 212895 試験 |
| AI | Autoinjector | オートインジェクター |
| ANSD | Asthma Nighttime Symptom Diary | 夜間の喘息症状日誌 |
| BMI | Body mass index | ボディマス指数 |
| CI | Confidence interval | 信頼区間 |
| CRSwNP | Chronic rhinosinusitis with nasal polyps | 慢性鼻副鼻腔炎 |
| CSR | Clinical study report | 総括報告書 |
| FAS | Full Analysis Set | － |
| FEV1 | Forced expiratory volume in 1 second | 1 秒量 |
| FTIH | First Time in Human | 初回ヒト投与 |
| FVC | Forced vital capacity | 努力性肺活量 |
| GCP | Good Clinical Practice | 医薬品の臨床試験の実施の基準 |
| GSK | GlaxoSmithKline Research & Development Limited | － |
| HRQoL | Health-Related Quality of Life | 健康関連の生活の質 |
| ICS | Inhaled corticosteroid | 吸入ステロイド薬 |
| Ig | Immunoglobulin | 免疫グロブリン |
| IL | Interleukin | インターロイキン |
| ISE | Integrated summary of efficacy | － |
| ISS | Integrated summary of safety | － |
| LABA | Long-acting β-2 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 |
| mAb | Monoclonal antibody | モノクローナル抗体 |
| MMRM | Mixed model with repeated measures | 反復測定混合モデル解析 |
| NIMBLE | Study 206785 | 206785 試験 |
| NP | Nasal polyps | 鼻茸 |
| OCS | Oral corticosteroid | 経口ステロイド薬 |
| PD | Pharmacodynamics | 薬力学 |
| PDAP | Project Data Analysis Plan | － |
| PEF | Peak expiratory flow | 最大呼気流量 |
| PK | Pharmacokinetics | 薬物動態 |
| PRO | Patient reported outcome | 患者報告アウトカム |
| SAP | Statistical analysis plan | 統計解析計画書 |
| SC | Subcutaneous | 皮下投与 |
| SD | Standard Deviation | 標準偏差 |
| SE | Standard error | 標準誤差 |
| SGRQ | St. George's Respiratory Questionnaire | － |
| SMO | Site Management Organization | 治験実施支援機関 |
| SSD | Safety syringe device | 安全装置付きシリンジ |
| SWIFT-1 | Study 206713 | 206713 試験 |
| SWIFT-1+2 | SWIFT-1 and SWIFT-2 studies pooled | SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験の併合解析 |
| SWIFT-2 | Study 213744 | 213744 試験 |

2.7.3. 臨床的有効性（喘息）

| 略号（略称） | 英語 | 日本語 |
|---|---|---|
| YTE | Met252Tyr/Ser254Thr/Thr256Glu | 3 つのアミノ酸残基の変異 |

# 1. 背景及び概観

## 1.1. 緒言

デペモキマブ（遺伝子組換え）（以下、デペモキマブ）は、長時間作用型ヒト化 IgG1 κ 抗 IL-5 mAb であり、好酸球性の気管支喘息（以下、喘息）の治療薬として現在承認されている他の mAb と比較して、半減期を延長し、IL-5 親和性を改善するように設計された。

本 2.7.3 では、pivotal 試験である SWIFT-1（206713）試験及び SWIFT-2（213744）試験の両試験から得られた有効性の結果を要約する。SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験は、中用量～高用量の ICS 及び 1 剤以上の長期管理薬を投与している好酸球性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（52 週間にわたり計 2 回投与）で皮下投与した時の有効性及び安全性を評価する、第 3 相、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。

また、非盲検継続投与試験である AGILE（212895）試験からもサポートとなるデータが得られている。この試験では、2 つの SWIFT 試験からの移行が適格となった被験者が 26 週間間隔で、最大 2 回までデペモキマブ投与を受けた。

## 1.2. デペモキマブの臨床開発プログラム

喘息患者を対象としたデペモキマブの臨床開発は、以下の 7 つの臨床試験により裏付けられている。

血中好酸球数が 200/μL 以上の軽症から中等症の成人喘息患者を対象とした FTIH（205722）試験の結果から、喘息患者を対象としたデペモキマブの第 3 相検証試験へ直接移行することが支持された。第 3 相試験の用量選択に対する本試験の寄与を含め、詳細は 2.7.2.2.1.1.1 に記載した。

他に、健康成人被験者を対象としたデペモキマブの 2 つの第 1 相試験が完了している。1 つは第 3 相で使用した SSD と AI の相対的バイオアベイラビリティを評価した PK 比較（214099）試験であり、もう 1 つは中国人健康被験者を対象とした中国 PK（208021）試験であった。詳細は 2.7.2.2.1.1.1 に記載する。

喘息を対象としたデペモキマブの第 3 相臨床プログラムは、4 つの臨床試験で構成されている。完了済みの同一デザインのプラセボ対照試験（SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験）、SWIFT-1 試験又は SWIFT-2 試験を完了した被験者を対象として長期安全性を評価する進行中の非盲検継続投与試験（AGILE 試験）、並びにデペモキマブ投与とメポリズマブ又はベンラリズマブによる継続投与を比較して評価する進行中の非劣性試験［NIMBLE（206785）試験］である。

本承認申請では、完了した SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験、並びに AGILE 試験の中間解析から得られた有効性データを示す（表 1）。なお、最終解析時点の CSR は m5.3.5.2, AGILE Final CSR に含めた。また、本承認申請時点では、NIMBLE 試験の有効性データの解析は実施されていない。

**表 1　本承認申請で有効性データを提示する臨床試験**

| Study | Objectives | Design | Target population | Dosing regimen | Number randomized | Status (location) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Pivotal studies** | | | | | | |
| **SWIFT-1** (206713) | Efficacy, safety, HRQoL, PK, PD, and immunogenicity | Phase 3, multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled, parallel-group | Adults and adolescents[a] (≥12 years) with asthma with an eosinophilic phenotype[b] | Depemokimab 100 mg SC once every 26 weeks for 52 weeks (2 doses) or placebo as add-on maintenance to SoC therapy[c] | Depemokimab 100 mg: 259 Placebo: 136 | CSR complete (m5.3.5.1) |
| **SWIFT-2** (213744) | | | | | Depemokimab 100 mg: 263 Placebo: 134 | CSR complete (m5.3.5.1) |
| **Supportive study** | | | | | | |
| **AGILE** (212895) | Safety, efficacy, HRQoL, PD, immunogenicity | Phase 3, multicenter, single arm, open-label extension study[d] | Adults and adolescents[a] (≥12 years) with asthma with an eosinophilic phenotype[b] | Depemokimab 100 mg SC once every 26 weeks for 52 weeks (2 doses) as add-on maintenance to SoC therapy[e] | Depemokimab: 640[f] | Interim CSR (m5.3.5.2) |

Abbreviations: BEC = blood eosinophil count; CS = corticosteroid; CSR = clinical study report; GINA = Global Initiative for Asthma; HRQoL = health-related quality of life; ICS = inhaled corticosteroid; m = module; NHLBI = National Heart Lung and Blood Institute; OLE = open-label extension; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; SC = subcutaneous; SoC = standard of care.

a. For countries where local regulations or the regulatory status of study medication permit enrollment of adults only, participants recruited were ≥18 years of age. In SWIFT-1 only adult participants (≥18 years) were included in sites in the UK, Russia. and Germany. In SWIFT-2 only adult participants (≥18 years) were included in sites in Taiwan.

b. Participants were required to have a documented diagnosis of asthma (per NHLBI 2007 or GINA 2020), eosinophilic asthma (peripheral BEC of ≥300 cells/μL in the past 12 months or ≥150 cells/μL at screening), ≥2 exacerbations requiring SCS in the past 12 months despite the use of medium- to high-dose ICS.

c. Participants in SWIFT received 2 doses (at Week 0 and Week 26) of add-on study intervention (depemokimab or matching placebo), while remaining on their existing maintenance asthma therapy (excluding biologics).

d. Participants were eligible to screen to enter the OLE (AGILE) study if they had received both doses of study intervention (at Visit 2 and Visit 10), completed the scheduled Exit Visit (Visit 17), and did not meet any study intervention discontinuation conditions during the preceding SWIFT studies.

e. Participants in AGILE received 2 doses (at Week 0 and Week 26) of add-on study intervention (depemokimab), while remaining on their maintenance asthma therapy (excluding biologics).

f. Number who received treatment (as no randomization was performed for AGILE).

喘息患者を対象とした臨床開発プログラムに加えて、CRSwNP 患者を対象としてデペモキマブの臨床試験［ANCHOR-1（217095）試験及び ANCHOR-2（218079）試験］が完了している。これらの試験と、SWFIT-1 試験、SWIFT-2 試験、AGILE 試験、並びに NIMBLE 試験から得られたデータは喘息患者におけるデペモキマブの安全性を裏付けるデータとして、2.7.4 に記載する。CRSwNP 患者を対象とした試験から得られた有効性データは、2.7.3（CRSwNP）に要約する。

### 1.2.1.　SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験

#### 1.2.1.1.　試験デザイン

SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験は、好酸球性の喘息を有し、標準治療として中用量～高用量の ICS 及び 1 剤以上の長期管理薬を投与している成人及び青年期患者を対象として、標

準治療に上乗せしてデペモキマブ 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、プラセボと比較して評価することを目的とした第 3 相、同一デザイン、52 週間、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。

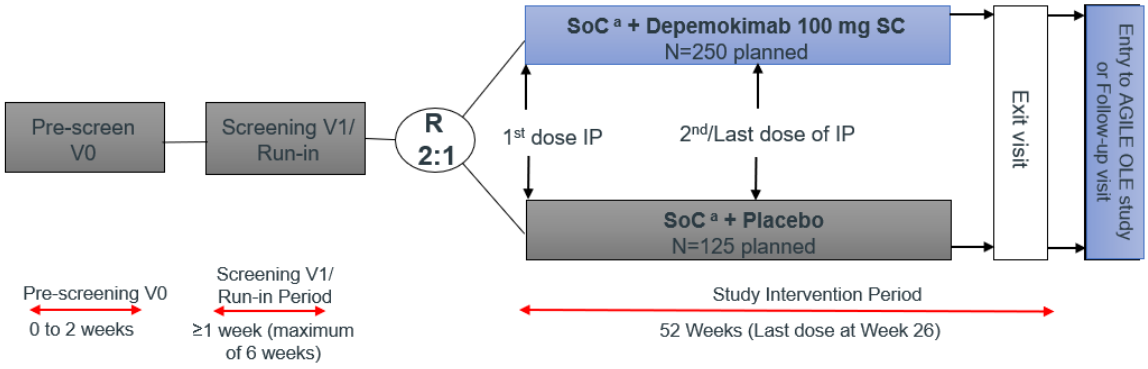
各 SWIFT 試験には、最長 2 週間のプレスクリーニング期間及び 1～6 週間の導入期間が含まれ、その後の 52 週間の治験薬投与期間に無作為化された（図 1）。

被験者は、標準治療に上乗せしてデペモキマブ 100 mg 皮下投与（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とした。被験者は、試験期間を通じて既存の安定した標準治療を継続することとした。

治験薬を 2 回とも投与し、Week 52 の終了時来院を完了した被験者は、非盲検継続投与試験である AGILE 試験への移行が適格となった（1.2.4）。

AGILE 試験に移行しなかった被験者は Week 56 まで後観察を行うこととした。

**図 1　　試験の概略図－SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験（同一デザイン）**




Abbreviations: IP = investigational Product; SC = subcutaneous; SoC = standard of care; OLE = open-label extension; R = randomization; V = Visit.

a. SoC = medium- to high dose ICS plus additional controller; excludes biologics. Participants remained on their SoC asthma therapy throughout the Study Intervention Period.

### 1.2.1.2.　　試験対象患者

2 つの SWIFT 試験では、成人及び青年期（12～17 歳）の男女の被験者を組み入れた。

被験者は、医師による喘息の診断から 2 年以上経過しており、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（筋肉内、静脈内、又は経口）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を条件とした。更に、血中好酸球数が増加（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）した被験者を対象とした。

被験者は気流閉塞が認められ、18 歳以上の場合はスクリーニング時（Visit 1）の気管支拡張薬投与前の FEV1 が予測値の 80%未満、青年期の場合は Visit 1 の気管支拡張薬投与前の FEV1 が予測値の 90%未満であるか、又は FEV1:FVC 比が 0.8 未満である患者を対象とし

た。また、被験者は治験実施計画書に規定された気道可逆性のエビデンスを有する必要があった。

Visit 1 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（OCS 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。ICS の維持用量はフルチカゾンプロピオン酸エステル（ハイドロフルオロアルカン製剤）440 μg/日以上（日本では 400 μg/日以上）、又は同等量とした。中用量の ICS を使用された被験者は、組入れ基準を満たすために LABA も投与されていることとした。

被験者は ACQ-5 スコアに関係なく無作為に割り当てられた。既存の維持療法の一環として生物学的製剤を投与されていた被験者、又は過去 12 ヵ月間に抗 IL-5／IL-5R 療法を受けていた被験者は除外された。

#### 1.2.1.3. 有効性評価項目

以下に PRO を含む有効性評価項目に関連する評価の重要なポイントを概説し、詳細は各 SWIFT 試験の治験実施計画書（m5.3.5.1, SWIFT-1 Protocol Section 8.2、m5.3.5.1, SWIFT-2 Protocol Section 8.2）及び m5.3.5.4, PRO Dossier -Asthma に記載する。

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の年間発現率（以下、「年間喘息増悪発現率」）とした。臨床的に重要な喘息増悪は、全身性ステロイド薬（筋肉内、静脈内、又は経口）の使用及び／又は入院及び／又は救急外来の受診を必要とする喘息増悪と定義した。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 3 日間以上の静注又は経口ステロイド薬（prednisone 等）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。次の喘息増悪までの間隔が 7 日未満の場合は同一の喘息増悪の持続として取り扱うこととした。喘息増悪に関するデータは、治験薬投与開始から Week 52 の来院時まで収集した。

以下の副次評価項目は、主要評価項目が統計学的に有意となった場合に事前に規定した統計学的階層に従って検定し、多重性を調整した。

- 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

SGRQ は 50 項目で構成され、気道閉塞性疾患を有する被験者の HRQoL を測定するために使用される[Jones, 1991]。質問票は開発者のガイダンスに従って実施し、Week 0（無作為化）、4、12、26、40、52 に電子的に入力した。レスポンダーは、Week 52 時点における 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した[Jones, 2002]。

ACQ-5 は、喘息コントロールを評価するための 5 項目の質問票であり、被験者が自己記入する[Juniper, 2005]。過去 1 週間の症状（夜間覚醒、起床時の症状、活動制限、息切れ、喘鳴）の頻度及び重症度について、0（障害／制限なし）から 6（重度の障害／制限）のスケールで回答する。Week 0、2、4、8、12、16、20、24、26、28、32、36、40、44、48、52 に、本質問票に電子的に入力した。レスポンダーは、Week 52 時点における ACQ-5 スコアがベースラインから 0.5 ポイント以上減少した被験者と定義した[Juniper, 2005]。

気管支拡張薬投与前の FEV1 は、スクリーニング時（無作為化の 6 週間前まで）、Week 0、26、52 にスパイロメトリーにより評価した。

ADSD 及び ANSD は、成人及び青年期の喘息患者が使用するための FDA ガイダンスに従って開発された、自己記入式の患者報告電子日誌である[FDA, 2019; Gater, 2016; Gater, 2022]。被験者は、0（なし）から 10（考えうる限りで最悪）の 11 段階評価を使用して、症状（喘鳴、息切れ、胸部絞扼感、胸痛、咳嗽）の重症度を評価する。被験者は起床時に朝用の日誌（ANSD）を用いて夜間の喘息症状を評価し、就寝前に夜用の日誌（ADSD）を用いて日中の喘息症状を評価する。被験者は ADSD 及び ANSD を、導入期間中及び Week 16 までは毎日入力し、それ以降は Week 20、24、26、28、32、36、40、44、48、52 の各来院の前の週に一週間入力した。

その他の多くの有効性評価項目については治験実施計画書に事前に規定したが、多重性の調整は行わなかった。その他の評価項目には以下を含む。

- イベント（臨床的に重要な喘息増悪、及び入院及び／又は救急外来の受診を必要とする喘息増悪）発現までの時間の解析
- 52 週間の各評価時点でのベースラインからの変化量の解析（SGRQ 総スコア、ACQ-5 スコア、ADSD、ANSD 及び FEV1）
- レスポンダー解析（SGRQ 総スコア及び ACQ-5 スコア）
- 朝の PEF のベースラインからの変化量

また、血液検体を採取し、52 週間の各評価時点で血中好酸球絶対数とベースラインに対する比を経時的に評価した。その他のすべての有効性評価項目については、各 SWIFT 試験の治験実施計画書（m5.3.5.1, SWIFT-1 Protocol Section 3、m5.3.5.1, SWIFT-2 Protocol Section 3）に記載する。

更に SWIFT-1+2 併合解析集団では、Week 52 時点で臨床的寛解を達成した被験者の割合を、事前に定義した 3 項目及び 4 項目の基準に従って評価した。3 項目の基準は以下の 1～3 の定義であり、4 項目の基準では 4 の定義を追加した。

1. 重大な喘息症状がない（Week 52 時点で ACQ-5 スコアが 1.5 未満）
2. Week 52 時点で OCS を使用していない（Week 52 前の最後の 90 日間に OCS 未使用）
3. 52 週間の治験薬投与期間を通して臨床的に重要な喘息増悪がない
4. Week 52 時点で FEV1 の悪化がない（FEV1 のベースラインからの変化量が 0 mL 以上）

詳細は m5.3.5.3, ISE Asthma PDAP Section 6.5 に記載する。

### 1.2.2. SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験の統計解析

有効性及び PD の主要な解析対象集団は FAS であり、2 つの SWIFT 試験で無作為化され、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者で構成されたが、GCP 違反及びその疑い／データの完全性の問題（1.2.6）に関わる被験者は除外した。

有効性解析は各 SWIFT 試験（SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験）で実施し、有効性の主要評価項目及び副次評価項目は事前に PDAP で規定した併合解析においても評価した。2 つの SWIFT 試験では同じ統計解析を実施し、被験者は無作為化された投与群に従って解析された。詳細は、各 SWIFT 試験の盲検解除前に承認された SAP［m5.3.5.1, SWIFT-1 SAP Amendment 02（2023 年 12 月 14 日付）、m5.3.5.1, SWIFT-2 SAP Amendment 03（2024 年 4 月 3 日付）］に記載する。SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験データの併合解析（以降、SWIFT-1+2 併合解析）は、ISE の PDAP 第 1 版（m5.3.5.3, ISE Asthma PDAP Version 1）で事前に規定され、SWIFT-1 試験の盲検解除前の 2023 年 10 月 19 日に承認された。追加の事後解析は、ISE の PDAP 第 2 版（m5.3.5.3, ISE Asthma PDAP Version 2）に規定され、SWIFT-1 試験の盲検解除後の 2024 年 4 月 29 日に承認された。

主要評価項目及び複数の副次評価項目から生じる多重性の第 1 種の過誤を強力に制御するために、固定順序の階層的検定手順を用いた。この手順にはステップダウン閉検定手順を用い、事前に規定した階層内の 1 つの評価項目に対する推論は、その階層より上位の評価項目で統計学的有意差が認められた場合に行った。SWIFT-1+2 併合解析では、多重性の調整は行わなかった。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（$p < 0.05$）という用語を用いた。

主要評価項目は負の二項分布を仮定した一般化線形モデルを用いて評価し、共変量として投与群、ベースラインの ICS 用量、増悪歴、地域及びベースラインの気管支拡張薬投与前の FEV1 の予測値に対する割合を含めた。

副次評価項目（1.2.1.3）は、SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験、並びに治験実施計画書に規定されていない SWIFT-1+2 併合解析で評価した。Week 52 時点における SGRQ 総スコア、ACQ-5 スコア、気管支拡張薬投与前の FEV1、ANSD／ADSD のベースラインからの変化量は、MMRM モデルを用いて解析し、共変量として投与群、ベースラインの ICS 用量、増悪歴、地域、ベースライン、来院、ベースライン別の来院、投与群別の来院（FEV1 以外の評価項目については、気管支拡張薬投与前の FEV1 の予測値に対する割合）を含めた。52 週間に入院及び／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、主要評価項目と同じ方法及び同じ共変量を用いて解析した。

詳細は上述した各試験の SAP 及び PDAP に記載する。

### 1.2.3. SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験のサブグループ解析

主要評価項目及び一部の副次評価項目（SGRQ、ACQ-5 及び FEV1）に対するサブグループ解析（年齢、性別、人種、BMI、地域、ベースラインの ICS 用量、ベースラインの血中好酸球数、ベースラインの ACQ-5 スコア、ベースラインの気管支拡張薬投与前の FEV1 及び IgE）は各 SWIFT 試験及び SWIFT-1+2 併合解析で実施した。PD 評価項目である Week 52 時

点の血中好酸球数のベースラインに対する比についても、追加のサブグループ解析を実施した。本 2.7.3 に記載するサブグループカテゴリーを表 2 に示す。

サブグループ解析は、サブグループ項に加えてサブグループと投与群の交互作用項をモデルに追加し、反復測定モデルにはサブグループと来院と投与群の交互作用項を追加して実施した。

サブグループの被験者数が少ない場合は特に、サブグループ解析の結果の解釈に注意を要する。いずれかのサブグループカテゴリーに含まれる被験者が 20 例未満であった場合、当該サブグループカテゴリーの解析は実施せず、記述的要約のみを作成した。

**表 2　注目すべきサブグループカテゴリー**

| **Sub-group** | **Category** |
|---|---|
| Sex | Male, Female |
| Age Group 1 | 12-17, 18-64, ≥65 years |
| Region 1 | Europe (Czechia, France, Germany, Hungary, Ireland, Italy, Poland, Spain, UK), US, Rest of the World (Australia, Japan, Canada, Russia, China, Taiwan) |
| Region 2 | Asia (China, Japan, Taiwan), Non-Asia |
| Region 6[a] | Poland, Rest of the World (excluding Poland) |
| Race | American Indian or Alaska Native, Asian, Black or African American, Native Hawaiian or Other Pacific Islander, White |
| BMI[a] | <24, ≥24 to <27.6, ≥27.6 to <31.4, ≥34 kg/$m^2$ |
| Baseline ICS dose | Medium, High |
| Baseline eosinophil Sub-group 1 | <0.15, ≥0.15 to <0.30, ≥0.30 cells/μL |
| Baseline eosinophil Sub-group 2 | <0.15, ≥0.15 cells/μL |
| Baseline ACQ-5 score[a] | <1.5, ≥1.5 |
| Baseline pre-bronchodilator % predicted FEV1[a] | <60%, ≥60% |
| Baseline total IgE | Four categories determined by quartiles of IgE at baseline from pooled study data |

Abbreviations: ACQ-5 = Asthma Control Questionnaire-5; FEV1 = forced expiratory volume in 1 second; IgE = immunoglobulin E; PDAP = Project Data Analysis Plan; UK = United Kingdom; US = United States of America.
Table presents sub-groups of interest for the pooled analyses specified in the PDAP (m5.3.5.3, PDAP Table 2).
a. Sub-groups for Region 6, BMI, Baseline eosinophil Sub-group 2, ACQ-5, and baseline pre-bronchodilator % predicted FEV1 were added post-hoc.

### 1.2.4.　AGILE 試験

本 2.7.3 では、進行中である AGILE 試験における有効性は中間解析のデータを示す。なお、最終解析時点の CSR は m5.3.5.2, AGILE Final CSR に含めた。

#### 1.2.4.1.　試験デザイン

AGILE 試験は、SWIFT-1 又は SWIFT-2 試験を完了した成人及び青年期患者を対象として、デペモキマブ 100 mg を皮下投与した時の長期安全性、有効性及び免疫原性プロファイルを評価する第 3 相、多施設共同、単一群、非盲検、12 ヵ月継続投与試験である。

AGILE 試験では、被験者はデペモキマブ 100 mg の皮下投与を Week 0（Visit 1）及び Week 26 に計 2 回受けた。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。

本試験は本申請時点で進行中であったため、中間解析を実施し、非盲検の長期（最長 2 年間）有効性データを本 2.7.3 に提示した。最終解析時点の CSR は m5.3.5.2, AGILE Final CSR を参照のこと。

#### 1.2.4.2. 対象患者

先行した SWIFT 試験において二重盲検下の治験薬投与及び予定された終了時来院を完了し、AGILE 試験の選択基準を満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しなかったすべての被験者は、本長期継続投与試験への組入れに適格とされた。

#### 1.2.4.3. 有効性評価項目

AGILE 試験の主要目的は、有害事象／重篤な有害事象の発現や免疫原性の観点からデペモキマブの長期安全性プロファイルを明らかにすることであった。

有効性の副次評価項目は以下のとおりである。

- 52 週間における年間喘息増悪発現率
- 52 週間の各評価時点における ACQ-5 スコアのベースラインからの変化量
- Week 26 時点及び 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 26 時点及び 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

### 1.2.5. AGILE 試験の統計解析

AGILE 試験は単一群の試験であるため、本試験では治療効果の検証を目的とした統計解析は実施せず、仮説を設定しなかった。

中間解析時点では、有効性評価項目の記述的要約のみが得られており、結果は全体集団及び先行した SWIFT 試験での投与群（デペモキマブ又はプラセボ）に従って要約した。

### 1.2.6. GCP 及びデータの完全性

GSK は、日本の SMO である株式会社メディファーマ（以下、「メディファーマ社」）が関与する他の治験依頼者による複数の臨床試験で発生した GCP 違反の疑いについて厚生労働省から連絡を受けた。2023 年 10 月 17 日、厚生労働省はメディファーマ社が関与した複数の臨床試験において GCP 違反を確認した。メディファーマ社が関与した試験には、喘息を対象としたデペモキマブの SWIFT-2 試験（Site ID：[redacted]、[redacted]）及び AGILE 試験（Site ID：[redacted]、[redacted]）が含まれた。これらの実施医療機関から得られた有効性、安全性、PK、PD 及び免疫原性に関するデータは主解析からは除外した。

また、SWIFT-1 試験（Site ID：[redacted]）、AGILE 試験（Site ID：[redacted]）及び NIMBLE 試験（Site ID：[redacted]）に参加した米国の実施医療機関は、データの完全性及び GCP 違反

に関する懸念のためクローズされた。これらの実施医療機関から得られたデータは、有効性、安全性、PK、PD 及び免疫原性に関する主解析からは除外した。

2 つの SWIFT 試験では、主要な有効性及び安全性評価項目に対して上記の実施医療機関のデータを含む補足的解析を実施し、その結果を各 CSR に記載した。しかしながら、添付文書にはこれらの被験者のデータを除外した解析の結果を含めた。

解析実施後に、SWIFT-2 試験の 1 つの実施医療機関（Site ID：[redacted]）においても問題が確認された。当該実施医療機関では、デペモキマブに無作為化された 7 例の被験者においてデペモキマブ濃度が検出できず（Visit 8 を除く）、PD に対する効果（血中好酸球数の減少）が認められていなかった。この事実が判明したのは盲検解除後であったたため、intent-to-treat の原則に基づき、すべての被験者を FAS 及び安全性解析対象（Safety）集団に含めることとした。更に、当該実施医療機関の被験者を事後的に除外して主要評価項目の感度分析を実施し、異常である可能性があるデータの影響を探索した。当該実施医療機関から得られたデータは AGILE 試験（組み入れられた被験者 640 例中 8 例）（Site ID：[redacted]）及び NIMBLE 試験（組み入れられた被験者 1090 例中 1 例）（Site ID：[redacted]）の解析に含めている。

また、NIMBLE 試験に参加した 1 つの実施医療機関（Site ID：[redacted]）が、GCP 違反によって早期にクローズとなり、当該実施医療機関で組み入れられた 5 例（そのうち 1 例は重複して無作為化されたため実際は 4 例）の被験者データは NIMBLE 試験で予定された解析から除外した。

これらの GCP 違反及びその疑い、データの完全性に関する詳細は、各 SWIFT 試験の CSR（m5.3.5.1, SWIFT-1 CSR Section 4.2.2、m5.3.5.1, SWIFT-2 CSR Section 4.2.2、m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Section 4.2.1、m5.3.5.1, NIMBLE Interim CSR Section 4.2.2）に記載する。

## 2. 個々の試験結果の要約

SWIFT-1 試験（2.1）及び SWIFT-2 試験（2.2）、並びに AGILE 試験（2.3）の主要な有効性データを要約する。

### 2.1. SWIFT-1 試験

試験デザインは 1.2.1 に要約した。

計 395 例が無作為化され、そのうち 382 例が有効性の主要な解析対象集団である FAS に含まれた。1 つの実施医療機関での GCP 違反／データの完全性の問題（1.2.6）による 11 例の被験者と、誤って無作為化され治験薬を投与されなかった 2 例の被験者が FAS から除外された。両群の被験者の多く（90%以上）は試験を完了し、予定された 2 回の治験薬投与を受けた。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性はデペモキマブ群及びプラセボ群で均衡が取れていた。被験者の 58%が女性（42%が男性）であり、平均年齢（SD）は 53.9（14.19）歳であった。白人が全体の 83%、アジア人が 15%、黒色人種／アフリカ系アメリカ人が 2%であった。喘息の平均罹病期間は 21.6 年であり、ベースラインでは被験者の 47%が中用量

ICS、53%が高用量 ICS、5%が維持治療として OCS を使用していた。過去 12 ヵ月間における全身性ステロイド薬を必要とする喘息増悪の発現回数は、被験者の多く（86%）で 2 回であり、残りの 14%の被験者で 3 回以上であった。スクリーニング前の 12 ヵ月間に血中好酸球数が 300/μL 以上であった被験者は 49%であり、スクリーニング時に血中好酸球数が 150/μL 以上であった被験者は 91%であった。青年期（12～17 歳）の被験者は 8 例（2%）であり、デペモキマブ群が 3 例（1%）、プラセボ群が 5 例（4%）であった。

主要評価項目において統計学的有意差が認められ、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 58%低下した（率比：0.42、95% CI：0.30, 0.59、p＜0.001）。

SGRQ 総スコアは両群ともに改善し、副次評価項目である Week 52 時点の SGRQ 総スコアはデペモキマブ群で優位な改善傾向がみられたものの、群間差は統計学的に有意ではなかった（群間差：-3.36、95% CI：-7.11, 0.39、p=0.080）。多重性の階層に従い、主要評価項目で統計学的有意差が示された後に、次の評価項目として Week 52 時点の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量を検定した。SGRQ 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対して統計的推論を行うことはできない。

すべての有効性の主要評価項目及び副次評価項目の結果を表 3 に示す。詳細は CSR（m5.3.5.1, SWIFT-1 CSR）に記載する。

**表 3　有効性の主要評価項目及び副次評価項目の要約（SWIFT-1 試験、FAS）**

| **Efficacy Endpoints in the Multiplicity Adjustment Plan Analysis** | **Placebo (N=132)** | **Depemokimab 100 mg SC (N=250)** |
|---|---|---|
| **Multiplicity Adjustment Level 1 – Annualized rate of clinically significant exacerbations over 52 weeks [a]** | | |
| n | 132 | 249 |
| Annualized Exacerbation Rate (95% CI) | 1.11 (0.86,1.43) | 0.46 (0.36, 0.58) |
| Depemokimab vs. Placebo | | |
| Rate Ratio (95% CI) | 0.42 (0.30, 0.59)<br>P-value <0.001 | |
| Percentage reduction in annual rate (95% CI) | 58%<br>(41%, 70%) | |
| **Multiplicity Adjustment Level 2 – Change from baseline in SGRQ at Week 52 [b]** | | |
| n [c] | 128 | 240 |
| n [d] | 114 | 224 |
| LS Mean (SE) | 34.64 (1.544) | 31.29 (1.112) |
| LS Mean Change (SE) | -9.67 (1.544) | -13.03 (1.112) |
| Depemokimab vs. Placebo | | |
| Difference (95% CI) | -3.36 (-7.11, 0.39)<br>P-value= 0.080 | |
| **Multiplicity Adjustment Level 3 – Change from baseline in ACQ-5 at Week 52 [b]** | | |
| n [c] | 129 | 241 |
| n [d] | 114 | 224 |
| LS Mean (SE) | 1.49 (0.091) | 1.45 (0.066) |
| LS Mean Change (SE) | -0.77 (0.091) | -0.82 (0.066) |
| Depemokimab vs. Placebo | | |
| Difference (95% CI) | -0.04 (-0.27, 0.18)<br>*P-value= 0.690 | |
| **Multiplicity Adjustment Level 4 – Change from baseline in clinic pre-bronchodilator FEV1 at Week 52 [b]** | | |
| n [c] | 126 | 236 |
| n [d] | 115 | 224 |

2.7.3. 臨床的有効性（喘息）

| Efficacy Endpoints in the Multiplicity Adjustment Plan Analysis | Placebo (N=132) | Depemokimab 100 mg SC (N=250) |
|---|---|---|
| LS Mean (SE) | 2.036 (0.0364) | 2.035 (0.0263) |
| LS Mean Change (SE) | 0.160 (0.0364) | 0.160 (0.0263) |
| Depemokimab vs. Placebo | | |
| Difference (95% CI) | -0.001 (-0.089, 0.088)<br>*P-value= 0.991 | |
| **Multiplicity Adjustment Level 5 – Change from baseline in ANSD at Week 52 [b]** | | |
| n [c] | 95 | 185 |
| n [d] | 51 | 95 |
| LS Mean (SE) | 1.58 (0.168) | 1.49 (0.120) |
| LS Mean Change (SE) | -1.30 (0.168) | -1.39 (0.120) |
| Depemokimab vs. Placebo | | |
| Difference (95% CI) | -0.09 (-0.50, 0.31)<br>*P-value=0.650 | |
| **Multiplicity Adjustment Level 6 – Change from baseline in ADSD at Week 52 [b]** | | |
| n [c] | 110 | 206 |
| n [d] | 69 | 131 |
| LS Mean (SE) | 1.44 (0.140) | 1.36 (0.101) |
| LS Mean Change (SE) | -1.25 (0.140) | -1.33 (0.101) |
| Depemokimab vs. Placebo | | |
| Difference (95% CI) | -0.08 (-0.42, 0.26)<br>*P-value=0.647 | |
| **Multiplicity Adjustment Level 7 – Annualized rate of clinically significant exacerbations requiring hospitalization and/or ED visit over 52 weeks** | | |
| The data did not meet the conditions (total of 20 or more exacerbations requiring hospitalization and/or ED visit) for conducting the analysis | | |

Source: m5.3.5.1, SWIFT-1 CSR Table 2.3, Table 2.7, Table 2.13, Table 2.18, Table 2.23, Table 2.42, Table 2.43.
Abbreviations: ACQ-5 = Asthma Control Questionnaire-5; ADSD = Asthma Daytime Symptom Diary; ANSD = Asthma Nighttime Symptom Diary; CI = confidence interval; ED = emergency department; FEV1 = forced expiratory volume in 1 second; LS = least squares; n = number of participants in analysis; N = number of participants in treatment group; SC = subcutaneous; SE = standard error; SGRQ = St George Respiratory Questionnaire.
*No statistical inference can be made due to the statistical testing hierarchy.

a. 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 and baseline pre bronchodilator percent predicted FEV1. Note: Percentage reduction in annual rate is calculated as (1-rate ratio)*100.

b. Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, baseline ICS dose (medium or high), exacerbation history (2, 3, 4+), geographical region, baseline SGRQ total score/ACQ-5 total score, baseline pre bronchodilator percent predicted FEV1, visit, visit by baseline SGRQ total score/ACQ-5 total score and visit by treatment group.
For Pre-bronchodilator FEV1: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, baseline ICS dose (medium or high), exacerbation history (2, 3, 4+), geographical region, baseline pre-bronchodilator FEV1, visit, visit by baseline pre bronchodilator FEV1 and visit by treatment group.

c. Number of participants with analyzable data for 1 or more timepoints.

d. Number of participants with analyzable data at the given timepoint.

## 2.2. SWIFT-2 試験

試験デザインは 1.2.1 に要約した。

計 397 例が無作為化され、そのうち 380 例が FAS に含まれた。2 つの実施医療機関での GCP 違反の疑い／データの完全性の問題（1.2.6）による 12 例の被験者と、誤って無作為化され治験薬を投与されなかった 5 例の被験者が FAS から除外された。両群の被験者の多く（90%以上）は試験を完了し、予定された 2 回の治験薬投与を受けた。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性はデペモキマブ群及びプラセボ群で均衡が取れていた。被験者の 63%が女性（37%が男性）であり、平均年齢（SD）は 52.8（16.22）歳であった。白人が全体の 72%、アジア人が 20%、黒色人種／アフリカ系アメリカ人が 7%

であった。喘息の平均罹病期間は 25.1 年であり、ベースラインでは被験者の 41%が中用量 ICS、59%が高用量 ICS、5%が維持治療として OCS を使用していた。過去 12 ヵ月間における全身性ステロイド薬を必要とする喘息増悪の発現回数は、被験者の多く（73%）で 2 回であり、残りの 27%の被験者で 3 回以上であった。スクリーニング前の 12 ヵ月間に血中好酸球数が 300/μL 以上であった被験者は 57%であり、スクリーニング時に血中好酸球数が 150/μL 以上であった被験者は 89%であった。青年期（12～17 歳）の被験者は 22 例（6%）であり、デペモキマブ群が 12 例（5%）、プラセボ群が 10 例（8%）であった。

主要評価項目において統計学的有意差が認められ、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に比べて 48%低下した（率比：0.52、95% CI：0.36, 0.73、p＜0.001）。

SGRQ 総スコアは両群ともに改善し、副次評価項目である Week 52 時点の SGRQ 総スコアはデペモキマブ群で優位な改善傾向がみられたものの、群間差は統計学的に有意ではなかった（群間差：-2.31、95% CI：-5.84, 1.23、p=0.200）。多重性の階層に従い、主要評価項目で統計学的有意性が示された後に、次の評価項目として Week 52 時点の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量を検定した。SGRQ 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対して統計的推論を行うことはできない。

すべての有効性の主要評価項目及び副次評価項目の結果を表 4 に示す。詳細は CSR（m5.3.5.1, SWIFT-2 CSR）に記載する。

**表 4　有効性の主要評価項目及び副次評価項目の要約（SWIFT-2 試験、FAS）**

| **Efficacy Endpoints in the Multiplicity Adjustment Plan Analysis** | **Placebo (N=128)** | **Depemokimab 100 mg SC (N=252)** |
|---|---|---|
| **Hierarchy Level 1 – Annualized rate of clinically significant exacerbations over 52 weeks [a]** | | |
| n | 128 | 252 |
| Annualized Exacerbation Rate (95% CI) | 1.08 (0.83, 1.41) | 0.56 (0.44, 0.70) |
| Depemokimab vs. Placebo | | |
| Rate Ratio (95% CI) | 0.52 (0.36, 0.73)<br>P-value <0.001 | |
| Percentage reduction in annual rate (95% CI) | 48% (27%, 64%) | |
| **Hierarchy Level 2 – Change from baseline in SGRQ at Week 52 [b]** | | |
| n [c] | 124 | 246 |
| n [d] | 116 | 224 |
| LS Mean (SE) | 32.10 (1.455) | 29.80 (1.041) |
| LS Mean Change (SE) | -12.49 (1.455) | -14.80 (1.041) |
| Depemokimab vs. Placebo | | |
| Difference (95% CI) | -2.31 (-5.84, 1.23)<br>P-value=0.200 | |
| **Hierarchy Level 3 – Change from baseline in ACQ-5 at Week 52 [b]** | | |
| n [c] | 124 | 246 |
| n [d] | 116 | 224 |
| LS Mean (SE) | 1.47 (0.091) | 1.36 (0.065) |
| LS Mean Change (SE) | -0.70 (0.091) | -0.81 (0.065) |
| Depemokimab vs. Placebo | | |

## 2.7.3. 臨床的有効性（喘息）

| **Efficacy Endpoints in the Multiplicity Adjustment Plan Analysis** | **Placebo (N=128)** | **Depemokimab 100 mg SC (N=252)** |
|---|---|---|
| Difference (95% CI) | -0.11 (-0.33, 0.11)<br>*P-value=0.333 | |
| **Hierarchy Level 4 – Change from baseline in clinic pre-bronchodilator FEV1 at Week 52** [b] | | |
| n [c] | 119 | 239 |
| n [d] | 112 | 226 |
| LS Mean (SE) | 1.977 (0.0407) | 2.033 (0.0286) |
| LS Mean Change (SE) | 0.184 (0.0407) | 0.240 (0.0286) |
| Depemokimab vs. Placebo | | |
| Difference (95% CI) | 0.056 (-0.043, 0.154)<br>*P-value=0.267 | |
| **Hierarchy Level 5 – Change from baseline in ANSD at Week 52** [b] | | |
| n [c] | 117 | 232 |
| n [d] | 68 | 131 |
| LS Mean (SE) | 1.45 (0.127) | 1.24 (0.091) |
| LS Mean Change (SE) | -0.97 (0.127) | -1.18 (0.091) |
| Depemokimab vs. Placebo | | |
| Difference (95% CI) | -0.21 (-0.52, 0.09)<br>*P-value=0.173 | |
| **Hierarchy Level 6 – Change from baseline in ADSD at Week 52** [b] | | |
| n [c] | 126 | 249 |
| n [d] | 82 | 165 |
| LS Mean (SE) | 1.35 (0.112) | 1.14 (0.080) |
| LS Mean Change (SE) | -0.93 (0.112) | -1.13 (0.080) |
| Depemokimab vs. Placebo | | |
| Difference (95% CI) | -0.21 (-0.48, 0.07)<br>*P-value=0.138 | |
| **Hierarchy Level 7 – Annualized rate of exacerbations requiring hospitalization and/or ED visit over 52 weeks** | | |
| n | 128 | 252 |
| Annualized Exacerbation Rate requiring hospitalization and/or ED visit (95% CI) | 0.11 (0.05, 0.22) | 0.05 (0.02, 0.09) |
| Depemokimab vs. Placebo | | |
| Rate Ratio (95% CI) | 0.42 (0.16, 1.13)<br>*P-value=0.087 | |
| Percentage reduction in annual rate (95% CI) | 58% (-13%, 84%) | |

Source: m5.3.5.1, SWIFT-2 CSR Table 2.3, Table 2.7, Table 2.13, Table 2.18, Table 2.23, Table 2.42, Table 2.43.
Abbreviations: ACQ-5 = Asthma Control Questionnaire-5; ADSD = Asthma Daytime Symptom Diary; ANSD = Asthma Nighttime Symptom Diary; CI = confidence interval; ED = emergency department; FEV1 = forced expiratory volume in 1 second; LS = least squares; n = number of participants in analysis; N = number of participants in treatment group; SC = subcutaneous; SE = standard error; SGRQ = St George Respiratory Questionnaire.
*No statistical inference can be made due to the statistical testing hierarchy.

a. 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 and baseline pre-bronchodilator percent predicted FEV1. Note: Percentage reduction in annual rate is calculated as (1-rate ratio)*100.

b. Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, baseline ICS dose (medium or high), exacerbation history (2, 3, 4+), geographical region, baseline SGRQ total score/ACQ-5 total score, baseline pre bronchodilator percent predicted FEV1, visit, visit by baseline SGRQ total score/ACQ-5 total score and visit by treatment group.
For Pre-bronchodilator FEV1: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, baseline ICS dose (medium or high), exacerbation history (2, 3, 4+), geographical region, baseline pre-bronchodilator FEV1, visit, visit by baseline pre bronchodilator FEV1 and visit by treatment group.

c. Number of participants with analyzable data for 1 or more timepoints.

d. Number of participants with analyzable data at the given timepoint.

## 2.3. AGILE 試験（中間解析）

試験デザインは 1.2.4 に要約した。

2024 年 6 月 14 日の中間データカットオフ日時点で、本試験には 14 ヵ国の 155 施設で計 640 例が組み入れられていた。そのうち 298 例（47%）が試験を完了し、309 例（49%）が試験を継続中であり、22 例（3%）が試験を中止した。曝露期間の中央値は 364.0 日（範囲：182～394 日）であった。

人口統計学的特性は、先行した SWIFT 試験でデペモキマブ投与を受けた被験者及びプラセボ投与を受けた被験者でおおむね同様であった。被験者の多くは白人（78%）で、60%が女性であり、年齢の中央値は 57 歳（範囲：13～83 歳）であった。青年期（12～17 歳）の被験者は 22 例（3%）であり、先行試験でデペモキマブ投与を受けた被験者が 11 例（3%）、プラセボ投与を受けた被験者が 11 例（5%）であった。

年間喘息増悪発現率は全体集団で 0.47（95% CI：0.40, 0.56）、先行試験でデペモキマブ投与を受けた被験者で 0.46（95% CI：0.38, 0.56）、プラセボ投与を受けた被験者で 0.48（95% CI：0.37, 0.63）であった。

ベースラインの SGRQ 総スコアの平均値（SD）は、先行試験でデペモキマブ投与を受けた被験者［29.85（20.235）］と比べ、プラセボ投与を受けた被験者［34.46（21.446）］で高かった（生活の質の悪化を示す）。先行試験でデペモキマブ投与を受けた被験者では、SGRQ 総スコアの平均値（SD）はベースライン後も比較的安定しており［Week 26 時点で 27.40（19.806）、Week 52 時点で 29.96（19.605）］、治療効果の持続が示された［ベースラインからの変化量の平均値（SD）は Week 26 時点で-1.97（13.677）、Week 52 時点で-0.94（14.136）］。先行試験でプラセボ投与を受けた被験者では、SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）は Week 26 時点で-6.14（15.441）、Week 52 時点で-4.59（17.466）であった。SGRQ 総スコアにベースラインからの減少（改善）が認められ、平均値（SD）は Week 26 時点では 28.38（20.324）、Week 52 時点では 28.81（20.765）であった。これらの値は、先行試験でデペモキマブ投与を受けた被験者のベースライン値と同程度であった。

ベースラインの ACQ-5 スコアの平均値（SD）は、先行試験でデペモキマブ投与を受けた被験者で 1.36（1.099）、プラセボ投与を受けた被験者で 1.56（1.154）であった。ACQ-5 スコアのベースラインからの減少（改善）は、初回投与後のすべての時点で認められ、先行試験でデペモキマブ及びプラセボのいずれの投与を受けた被験者においても経時的に多少の変動がみられた。

ベースラインの気管支拡張薬投与前の FEV1 の平均値（SD）は、先行試験でデペモキマブ投与を受けた被験者で 2.029（0.7681）L、プラセボ投与を受けた被験者で 1.997（0.8086） L であった。気管支拡張薬投与前の FEV1 のベースラインからの変化量の平均値（SD）は、先行試験でデペモキマブ投与を受けた被験者で Week 26 時点で 0.016（0.2746）、Week 52 時点で 0.003（0.2392）であり、プラセボ投与を受けた被験者で Week 26 時点で 0.069（0.3187）、Week 52 時点で 0.018（0.3426）であった。

詳細は CSR（m5.3.5.2, AGILE Interim CSR）に記載する。また、最終報告時点の CSR は m5.3.5.2, AGILE Final CSR に含めた。

# 3. 全試験を通しての結果の比較と解析

## 3.1. 試験対象集団

### 3.1.1. SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験の試験対象集団

#### 3.1.1.1. 被験者の内訳及び曝露状況

被験者の内訳は投与群間及び各 SWIFT 試験間で一貫していた（m5.3.5.1, SWIFT-1 CSR Section 4.1、m5.3.5.1, SWIFT-2 CSR Section 4.1）。

計 792 例の被験者が 16 ヵ国で無作為に割り付けられた。そのうち、SWIFT-1 試験では 395 例が 12 ヵ国（カナダ、中国、チェコ、フランス、ドイツ、アイルランド、イタリア、ポーランド、ロシア、スペイン、英国、米国）で無作為化され（m 5.3.5.1, SWIFT-1 CSR Table 1.5）、SWIFT-2 試験では 397 例が 11 ヵ国（オーストラリア、カナダ、チェコ、フランス、ハンガリー、イタリア、日本、ポーランド、スペイン、台湾、米国）で無作為化された（m 5.3.5.1, SWIFT-2 CSR Table 1.5）。

計 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（1.2.6）のために FAS から除外された。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に誤りがあったために除外されたが、これらの被験者は治験薬を投与されなかった。無作為化された残りの 762 例（96%）（SWIFT-1 試験：382 例、SWIFT-2 試験：380 例）を、SWIFT-1+2 併合解析の FAS に含めた（表 5）。

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。試験を中止した被験者は計 53 例（7%）であり、デペモキマブ群 32 例（6%）、プラセボ群 21 例（8%）であった。試験中止の理由として最も多かったのは「被験者による中止ーその他」であり、デペモキマブ群 14 例（3%）及びプラセボ群 10 例（4%）であった（表 5）。

治験薬投与を中止した被験者は計 36 例（5%）であり、デペモキマブ群 27 例（5%）、プラセボ群 9 例（3%）であった。治験薬投与の中止の理由として最も多かったのは「被験者による中止ーその他」で、デペモキマブ群 9 例（2%）及びプラセボ群 3 例（1%）であり、「効果不十分」はデペモキマブ群で 7 例（1%）、プラセボ群で 2 例（1%未満）であった（m5.3.5.3, ISS Table 1.12）。

**表 5　被験者の内訳及び中止理由の要約（SWIFT-1+2 併合解析、FAS）**

| n (%) | Placebo (N=260) | Depemokimab 100 mg SC (N=502) | Total (N=762) |
|---|---|---|---|
| **Participant status** | | | |
| Completed | 239 (92) | 470 (94) | 709 (93) |
| Withdrawn | 21 (8) | 32 (6) | 53 (7) |
| Completed treatment | 12 (5) | 11 (2) | 23 (3) |

| n (%) | Placebo (N=260) | Depemokimab 100 mg SC (N=502) | Total (N=762) |
|---|---|---|---|
| **Primary reason/sub-reason for study withdrawal [1, 2]** | | | |
| Death | 0 | 0 | 0 |
| Adverse event | 3 (1) | 1 (<1) | 4 (<1) |
| Lack of efficacy | 3 (1) | 8 (2) | 11 (1) |
| Lost to follow-up | 2 (<1) | 4 (<1) | 6 (<1) |
| Participant relocated | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) |
| Participant was incarcerated | 0 | 0 | 0 |
| Other | 1 (<1) | 4 (<1) | 5 (<1) |
| Physician decision | 0 | 3 (<1) | 3 (<1) |
| Protocol deviation | 0 | 0 | 0 |
| Site terminated by sponsor | 0 | 0 | 0 |
| Study terminated by sponsor | 0 | 0 | 0 |
| Participant reached protocol-defined stopping criteria | 2 (<1) | 1 (<1) | 3 (<1) |
| Participant met GSK defined liver chemistry stopping criteria | 0 | 0 | 0 |
| Participant met QTc stopping criteria | 0 | 0 | 0 |
| Pregnancy | 2 (<1) | 1 (<1) | 3 (<1) |
| Severe allergic reaction/anaphylaxis | 0 | 0 | 0 |
| Vasculitis | 0 | 0 | 0 |
| Study treatment unblinded | 0 | 0 | 0 |
| Withdrawal by participant | 11 (4) | 15 (3) | 26 (3) |
| Burden of procedure | 0 | 0 | 0 |
| Participant relocated | 1 (<1) | 1 (<1) | 2 (<1) |
| Other | 10 (4) | 14 (3) | 24 (3) |
| **Outcome of adverse events which led to study withdrawal** | | | |
| Non-fatal | 3 (1) | 1 (<1) | 4 (<1) |
| Fatal | 0 | 0 | 0 |

Source: m5.3.5.3, ISS Table 1.11.
Abbreviations: n = number of participants in analysis; N = number of participants in treatment group; QTc = corrected QC interval; SC = subcutaneous.
1. Participants may have only 1 primary reason.
2. Percentages for sub-reasons may sum to more or less than 100%. Participants may have more than 1 sub-reason underneath a single primary reason. Participants are not required to indicate sub-reasons.

### 3.1.1.2. ベースラインの人口統計学的特性

人口統計学的特性は投与群間で均衡が取れており、各 SWIFT 試験間でおおむね一貫していた（m5.3.5.1, SWIFT-1 CSR Section 4.4.1、m5.3.5.1, SWIFT-2 CSR Section 4.4.1）。

以下に、2 つの SWIFT 試験の被験者を合わせた全体集団の結果を要約する。

被験者の 61%が女性、39%が男性であり、ベースラインの平均年齢は 53.3 歳であった（表 6）。この集団には、青年期（12～17 歳）が 30 例（4%）、65 歳以上が 194 例（25%）、75 歳以上が 33 例（4%）含まれた（m5.3.5.3, ISS Table 1.13）。BMI の平均値（SD）は 28.38（6.129）kg/m$^2$ であった（表 6）。

多様な人種の集団が組み入れられており、白人が全体の 77%、アジア人が 17%、黒色人種／アフリカ系アメリカ人が 5%であった（表 6）。特に米国では、計 187 例の被験者のうち 35 例（19%）が黒色人種／アフリカ系アメリカ人であった（m5.3.5.3, ISE Asthma Table 1.6）。

青年期被験者のサブグループ（30 例）は、女性 11 例（37%）、男性 19 例（63%）で構成された。青年期被験者は白人が 25 例（83%）、黒色人種／アフリカ系アメリカ人が [redacted] 例（[redacted]%）、アジア人が [redacted] 例（[redacted]%）、Mixed race が [redacted] 例（[redacted]%）であり、BMI の平均値（SD）

は 27.64（8.368）kg/m$^2$ であった。青年期被験者のベースラインの人口統計学的特性の詳細は m 5.3.5.3, ISE Asthma Table 1.4 に示す。

**表 6　人口統計学的特性の要約（SWIFT-1+2 併合解析、FAS）**

| | Placebo (N=260) | Depemokimab 100 mg SC (N=502) | Total (N=762) |
|---|---|---|---|
| **Sex** | | | |
| n | 260 | 502 | 762 |
| Female, n (%) | 160 (62) | 304 (61) | 464 (61) |
| Male, n (%) | 100 (38) | 198 (39) | 298 (39) |
| **Age (years)[1]** | | | |
| n | 260 | 502 | 762 |
| Mean | 52.4 | 53.8 | 53.3 |
| SD | 15.77 | 14.94 | 15.23 |
| Median | 55.0 | 56.0 | 56.0 |
| Min. | 12 | 12 | 12 |
| Max. | 81 | 82 | 82 |
| **Age group (years)[1]** | | | |
| n | 260 | 502 | 762 |
| 12-17, n (%) | 15 (6) | 15 (3) | 30 (4) |
| 18-64, n (%) | 184 (71) | 354 (71) | 538 (71) |
| ≥65, n (%) | 61 (23) | 133 (26) | 194 (25) |
| **Ethnicity** | | | |
| n | 260 | 502 | 762 |
| Hispanic or Latino, n (%) | 31 (12) | 57 (11) | 88 (12) |
| Not Hispanic or Latino, n (%) | 229 (88) | 445 (89) | 674 (88) |
| **High level race** | | | |
| n | 260 | 502 | 762 |
| American Indian or Alaska Native, n (%) | [redacted] | | |
| Asian, n (%) | 43 (17) | 90 (18) | 133 (17) |
| Black or African American, n (%) | 14 (5) | 22 (4) | 36 (5) |
| Native Hawaiian or Other Pacific Islander, n (%) | 0 | 0 | 0 |
| White, n (%) | 200 (77) | 388 (77) | 588 (77) |
| Mixed race, n (%) | [redacted] | | |
| **Race detail** | | | |
| n | 260 | 502 | 762 |
| American Indian or Alaska Native, n (%) | [redacted] | | |
| Asian - Central/South Asian heritage, n (%) | [redacted] | | |
| Asian - Japanese heritage, n (%) | 18 (7) | 41 (8) | 59 (8) |
| Asian - East Asian heritage, n (%) | 25 (10) | 46 (9) | 71 (9) |
| Asian - South East Asian heritage, n (%) | [redacted] | | |
| Black or African American, n (%) | 14 (5) | 22 (4) | 36 (5) |
| Native Hawaiian or Other Pacific Islander, n (%) | 0 | 0 | 0 |
| White - Arabic/North African heritage, n (%) | [redacted] | | |
| White - White/Caucasian/European heritage, n (%) | 200 (77) | 385 (77) | 585 (77) |
| Mixed race, n (%) | [redacted] | | |
| **Region** | | | |
| n | 260 | 502 | 762 |
| Europe, n (%) | 142 (55) | 266 (53) | 408 (54) |
| US, n (%) | 64 (25) | 123 (25) | 187 (25) |
| Rest of world, n (%) | 54 (21) | 113 (23) | 167 (22) |
| **Height (cm)** | | | |
| n | 260 | 502 | 762 |
| Mean | 166.91 | 167.03 | 166.99 |
| SD | 9.396 | 10.006 | 9.796 |
| Median | 166.05 | 167.00 | 167.00 |
| Min. | 142.0 | 143.7 | 142.0 |

| | Placebo (N=260) | Depemokimab 100 mg SC (N=502) | Total (N=762) |
|---|---|---|---|
| Max. | 191.0 | 195.6 | 195.6 |
| **Weight (kg)** | | | |
| n | 260 | 502 | 762 |
| Mean | 79.78 | 79.26 | 79.44 |
| SD | 19.650 | 19.602 | 19.607 |
| Median | 77.25 | 76.70 | 77.00 |
| Min. | 37.7 | 34.6 | 34.6 |
| Max. | 154.7 | 161.0 | 161.0 |
| **BMI (kg/m$^2$)** | | | |
| n | 260 | 502 | 762 |
| Mean | 28.60 | 28.26 | 28.38 |
| SD | 6.588 | 5.880 | 6.129 |
| Median | 27.70 | 27.53 | 27.57 |
| Min. | 16.4 | 14.2 | 14.2 |
| Max. | 56.6 | 52.6 | 56.6 |

Source: m5.3.5.3, ISS Table 1.14.
Abbreviations: BMI = body-mass index; Max = maximum; Min = minimum; n = number of participants in analysis; N = number of participants in treatment group; SC = subcutaneous; SD = standard deviation.
1. Age is imputed when full date of birth is not provided.

### 3.1.1.3. ベースラインの疾患特性

ベースラインの疾患特性は投与群間で均衡が取れており、各 SWIFT 試験でおおむね一貫していた（m5.3.5.1, SWIFT-1 CSR Section 4.4.2 及び Section 4.4.3、m5.3.5.1, SWIFT-2 CSR Section 4.4.2 及び Section 4.4.3）。

以下に、2 つの SWIFT 試験の被験者を合わせた全体集団の結果を要約する。

喘息の平均罹病期間（SD）は 23.4（17.45）年であり、罹病期間が 25 年以上の被験者は 285 例（37%）であった（m5.3.5.3, ISS Table 1.15）。スクリーニング前 12 ヵ月間の平均喘息増悪回数（SD）は 2.4（1.46）回であり、スクリーニング前 12 ヵ月間に入院を必要とする喘息増悪が 1 回以上報告された被験者は 60 例（7.9%）であった。過去 12 ヵ月間における全身性ステロイド薬を必要とする喘息増悪の発現回数は、被験者の多く（80%）で 2 回であり、残りの 20%の被験者で 3 回以上であった（m5.3.5.3, ISS Table 1.16）。

ベースライン時にはすべての被験者が ICS を使用しており、ICS 用量は 44%が中用量、56%が高用量で、5%が維持治療として OCS を使用していた（m5.3.5.3, ISS Table 1.15）。被験者の 29%がスクリーニング時に ICS、LABA、LAMA の併用療法を受けていた（m5.3.5.3, ISE Asthma Table 1.64）。

スクリーニング前の 12 ヵ月間に血中好酸球数が 300/μL 以上であった被験者は 405 例（53%）であり、スクリーニング時に血中好酸球数が 150/μL 以上であった被験者は 684 例（90%）であった。ベースラインの血中好酸球の幾何平均値は全体集団で 0.318 GI/L であった（m5.3.5.3, ISS Table 1.15）。

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%）であり、気管支拡張薬投与後の FEV1 の可逆性の平均値（SD）は 17.60%（16.381%）であった（m5.3.5.3, ISS Table 1.17）。

ベースラインでは喘息コントロール及び HRQoL の指標も評価された。ベースラインの ACQ-5 スコアの平均値（SD）はデペモキマブ群で 2.21（1.097）、プラセボ群で 2.24（1.059）であり（m5.3.5.3, ISE Asthma Table 2.40）、SWIFT-1+2 併合解析の被験者集団の計 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, ISE Asthma Table 1.2）。ベースラインの SGRQ 総スコアの平均値（SD）は 44.73（19.651）であった（m5.3.5.3, ISE Asthma Table 2.22）。更に、各 SWIFT 試験でベースライン時に毎日の喘息日誌スコアを評価した。ベースラインのデペモキマブ群の ANSD スコアの平均値（SD）は、SWIFT-1 試験で 2.98（1.917）（m5.3.5.1, SWIFT-1 CSR Table 2.41）、SWIFT-2 試験で 2.48（1.865）であった（m5.3.5.1, SWIFT-2 CSR Table 2.41）。ベースラインのデペモキマブ群の平均（SD）ADSD スコアは、SWIFT-1 試験で 2.72（1.890）（m5.3.5.1, SWIFT-1 CSR Table 2.40）、SWIFT-2 試験で 2.35（1.879）であった（m5.3.5.1, SWIFT-2 CSR Table 2.40）。

ベースライン時に、計 113 例（15%）に NP の既往又は現病歴があった（m5.3.5.1, SWIFT-1 CSR Table 1.20、m5.3.5.1, SWIFT-2 CSR Table 1.20）。

ベースラインの IgE の幾何平均値は 161.88 U/mL であった（m5.3.5.3, ISS Table 1.15）。

ベースラインの ICS 用量別にベースラインの疾患特性を比較したところ、ベースラインの ICS 用量が中用量の被験者では高用量の被験者と比べて、SGRQ 総スコアの平均値（SD）［中用量 vs. 高用量でそれぞれ 40.35（20.384）vs. 47.57（18.592）（以下同順）］、ACQ-5 スコアの平均値（SD）［1.99（1.063）vs. 2.40（1.066）］、ベースラインの血中好酸球数の幾何平均値（0.282 vs. 0.353 GI/L）、IgE の幾何平均値（142.83 vs. 182.01 U/mL）が低く、OCS（すべての用量）を使用していた被験者の割合が低かった（m5.3.5.3, ISE Asthma Table 1.26）。一方、ベースラインの喘息の平均罹病時間（SD）［23.4（17.95）年 vs. 23.3（17.07）年］（m5.3.5.3, ISE Asthma Table 1.26）及び気管支拡張薬投与前の FEV1 予測値に対する割合［62.95（16.195）% vs. 61.04（15.025）%］（m5.3.5.3, ISE Asthma Table 1.56）は、ICS 用量が中用量と高用量の被験者で同程度であった。

青年期被験者のサブグループ（30 例）では、喘息の平均罹病期間（SD）は 8.9（4.53）年であり、ベースライン時には 21 例（70%）が中用量 ICS を、9 例（30%）が高用量 ICS を使用していた。スクリーニング前 12 ヵ月間に血中好酸球数が 300/μL 以上であった被験者は 9 例（30%）、スクリーニング時に血中好酸球数が 150/μL 以上であった被験者は 29 例（97%）であり、ベースラインの血中好酸球の幾何平均値は 0.373 GI/L であった（m 5.3.5.3, ISE Asthma Table 1.20）。また、ベースラインの ACQ-5 スコアの平均値（SD）は 2.01（1.043）、過去 12 ヵ月間における全身性ステロイド薬を必要とする喘息増悪の発現回数の平均（SD）は 2.3（0.69）回（m 5.3.5.3, ISE Asthma Table 1.35）、ベースラインの気管支拡張薬投与前の FEV1 予測値に対する割合の平均値（SD）は 79.57%（12.426%）、ベースラインの FEV1 の可逆性の平均値（SD）は 14.25%（12.760%）であった（m 5.3.5.3, ISE Asthma Table 1.50）。

### 3.1.2. AGILE 試験（中間解析）の試験対象集団

AGILE 試験のデータは、2024 年 6 月 14 日の中間データカットオフ日時点のものである。

### 3.1.2.1. 被験者の内訳及び曝露状況

SWIFT-1 試験又は SWIFT-2 試験を完了した計 640 例を、AGILE 試験に組み入れた。このうち、GCP 違反及びその疑い／データの完全性の問題（1.2.6）のために除外された 11 例を除く 629 例を、非盲検下でデペモキマブ 100 mg を 1 回以上皮下投与したすべての被験者で構成される安全性解析対象集団に含めた。安全性解析対象集団の内訳は、先行した SWIFT 試験でデペモキマブ 100 mg の皮下投与を受けた 419 例及びプラセボ投与を受けた 210 例であった（表 7、m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Table 1.6）。

**表 7 被験者の内訳及び試験中止理由の要約［AGILE 試験（中間解析）、Safety］**

| | Depemokimab 100 mg SC | | |
|---|---|---|---|
| **n (%)** | **Previous placebo (N=210)** | **Previous depemokimab 100 mg SC (N=419)** | **Total (N=629)** |
| **Participant status** | | | |
| Completed | 96 (46) | 202 (48) | 298 (47) |
| Ongoing | 106 (50) | 203 (48) | 309 (49) |
| Withdrawn | 8 (4) | 14 (3) | 22 (3) |
| Completed treatment | 3 (1) | 7 (2) | 10 (2) |
| **Primary reason/sub-reason for study withdrawal [a, b]** | | | |
| Death | 0 | 0 | 0 |
| Adverse event | 0 | 1 (<1) | 1 (<1) |
| Lack of efficacy | 1 (<1) | 1 (<1) | 2 (<1) |
| Lost to follow-up | 4 (2) | 4 (<1) | 8 (1) |
| Participant relocated | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) |
| Participant was incarcerated | 0 | 0 | 0 |
| Other | 3 (1) | 4 (<1) | 7 (1) |
| Physician decision | 0 | 0 | 0 |
| Protocol deviation | 0 | 0 | 0 |
| Site terminated by sponsor | 0 | 0 | 0 |
| Study terminated by sponsor | 0 | 0 | 0 |
| Participant reached protocol-defined stopping criteria | 0 | 0 | 0 |
| Participant met GSK defined liver chemistry stopping criteria [c] | 0 | 0 | 0 |
| Participant met QTc stopping criteria | 0 | 0 | 0 |
| Pregnancy [d] | 0 | 0 | 0 |
| Severe allergic reaction/anaphylaxis | 0 | 0 | 0 |
| Vasculitis | 0 | 0 | 0 |
| Study treatment unblinded | 0 | 0 | 0 |
| Withdrawal by subject | 3 (1) | 8 (2) | 11 (2) |
| Burden of procedure | 0 | 0 | 0 |
| Subject relocated | 0 | 4 (<1) | 4 (<1) |
| Other | 3 (1) | 4 (<1) | 7 (1) |
| **Outcome of adverse events which led to study withdrawal** | | | |
| Non-fatal | 0 | 1 (<1) | 1 (<1) |
| Fatal | 0 | 0 | 0 |

Source: m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Table 1.1.
Abbreviations: CSR = clinical study report; n = number with data; N = number in treatment group; SC = subcutaneous.
a. Participants may have only one primary reason.
b. Percentages for subreasons may sum to more or less than 100%. Participants may have more than one subreason underneath a single primary reason. Participants are not required to indicate subreasons.

c. Four participants met liver stopping criteria, of which, 3 participants reported liver stopping event after the participants received 2 doses of the study intervention. Therefore, these 3 participants were not included under category of 'discontinuation of study treatment' and since the participants were encouraged to continue the study, these participants were not withdrawn from the study. One participant was administered with a second dose of study intervention despite meeting the liver stopping criteria after the first dose. This is reported as an important protocol deviation. Details on liver stopping criteria events are presented in the interim CSR (m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Section 5.2.5.1).

d. Two participants reported positive pregnancy outcome. In one participant, the pregnancy was electively terminated, and the participant continued the study and study treatment. In the other participant, the pregnancy was ongoing; therefore, the participant discontinued the study treatment but was continued in the study. Details on pregnancies are presented in the interim CSR (m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Section 5.2.7).

中間データカットオフ日時点で、511 例（81%）の被験者は治験薬投与を完了しており（すなわち、2 回の投与を受け）、100 例（16%）は治験薬投与を継続中であり（すなわち、1 回の投与を受け）、18 例（3%）が治験薬投与を早期に中止した。治験薬投与を早期に中止した被験者のうち、13 例（2%）が治験薬投与と試験を同時に中止し、2 例（1%未満）が投与終了後の評価を受けて試験を完了し、3 例（1%未満）が試験を継続中であった。治験薬投与中止の主な理由は「被験者による中止」［10 例（2%）］及び「追跡不能」［4 例（1%未満）］であった（m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Table 1.2）。被験者の内訳及び曝露状況の詳細は、CSR（m 5.3.5.2, AGILE Interim CSR Section 4.1 及び Section 4.6.1）に記載する。

### 3.1.2.2. ベースラインの人口統計学的特性

人口統計学的特性は、先行した SWIFT 試験でデペモキマブ又はプラセボ投与を受けた被験者間で類似していた。被験者は白人が多く（78%）、次いでアジア人（18%）及び黒色人種／アフリカ系アメリカ人（[redacted]%）であった。被験者の半数以上が女性（60%）であり、年齢の中央値は 57 歳（範囲：13～83 歳）、22 例（3%）が青年期の被験者であった（表 8）。また、先行した SWIFT 試験で青年期に分類されていた 5 例の被験者は、年齢が 17 歳から 18 歳に変更したことにより、AGILE 試験では成人に分類された。ベースラインの人口統計学的特性の詳細は、CSR（m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Section 4.4.1）に記載する。

**表 8　人口統計学的特性の要約［AGILE 試験（中間解析）、Safety］**

| | Depemokimab 100 mg SC | | |
|---|---|---|---|
| | **Previous Placebo (N=210)** | **Previous Depemokimab 100 mg SC (N=419)** | **Total (N=629)** |
| **Sex** | | | |
| n | 210 | 419 | 629 |
| Female, n (%) | 128 (61) | 248 (59) | 376 (60) |
| Male, n (%) | 82 (39) | 171 (41) | 253 (40) |
| **Age (years)[a]** | | | |
| n | 210 | 419 | 629 |
| Mean | 53.6 | 55.5 | 54.8 |
| SD | 15.84 | 14.84 | 15.19 |
| Median | 56.0 | 58.0 | 57.0 |
| Min. | 13 | 13 | 13 |
| Max. | 82 | 83 | 83 |
| **Age group (years)[a]** | | | |

| | Depemokimab 100 mg SC | | |
|---|---|---|---|
| | **Previous Placebo (N=210)** | **Previous Depemokimab 100 mg SC (N=419)** | **Total (N=629)** |
| n | 210 | 419 | 629 |
| 12-17, n (%) | 11 (5) | 11 (3) | 22 (3) |
| 18-64, n (%) | 142 (68) | 284 (68) | 426 (68) |
| ≥65, n (%) | 57 (27) | 124 (30) | 181 (29) |
| **Ethnicity** | | | |
| n | 210 | 419 | 629 |
| Hispanic or Latino, n (%) | 23 (11) | 42 (10) | 65 (10) |
| Not Hispanic or Latino, n (%) | 187 (89) | 377 (90) | 564 (90) |
| **High level race** | | | |
| n | 210 | 419 | 629 |
| American Indian or Alaska Native, n (%) | [redacted] | | |
| Asian, n (%) | 35 (17) | 81 (19) | 116 (18) |
| Black or African American, n (%) | [redacted] | | |
| Native Hawaiian or Other Pacific Islander, n (%) | 0 | 0 | 0 |
| White, n (%) | 169 (80) | 321 (77) | 490 (78) |
| **Race detail** | | | |
| n | 210 | 419 | 629 |
| American Indian or Alaska Native, n (%) | [redacted] | | |
| Asian - Central/South Asian heritage, n (%) | 0 | 0 | 0 |
| Asian - Japanese heritage, n (%) | 18 (9) | 37 (9) | 55 (9) |
| Asian - East Asian heritage, n (%) | 17 (8) | 43 (10) | 60 (10) |
| Asian - South East Asian heritage, n (%) | [redacted] | | |
| Black or African American, n (%) | | | |
| Native Hawaiian or Other Pacific Islander, n (%) | 0 | 0 | 0 |
| White - Arabic/North African heritage, n (%) | [redacted] | | |
| White - White/Caucasian/European heritage, n (%) | 169 (80) | 319 (76) | 488 (78) |
| **Region** | | | |
| n | 210 | 419 | 629 |
| Europe, n (%) | 129 (61) | 231 (55) | 360 (57) |
| US, n (%) | 43 (20) | 97 (23) | 140 (22) |
| Rest of world, n (%) | 38 (18) | 91 (22) | 129 (21) |
| **Height (cm)** | | | |
| n | 209 | 419 | 628 |
| Mean | 166.86 | 166.90 | 166.89 |
| SD | 10.513 | 10.155 | 10.267 |
| Median | 167.00 | 167.00 | 167.00 |
| Min. | 103.6 | 143.3 | 103.6 |
| Max. | 191.0 | 195.6 | 195.6 |
| **Weight (kg)** | | | |
| n | 209 | 417 | 626 |
| Mean | 80.53 | 78.35 | 79.08 |
| SD | 19.940 | 19.320 | 19.540 |
| Median | 78.00 | 76.00 | 76.80 |
| Min. | 43.6 | 40.0 | 40.0 |
| Max. | 169.1 | 171.0 | 171.0 |
| **BMI ($kg/m^2$)** | | | |
| n | 208 | 417 | 625 |
| Mean | 29.11 | 27.97 | 28.35 |
| SD | 8.338 | 5.759 | 6.742 |
| Median | 27.96 | 26.87 | 27.33 |
| Min. | 16.4 | 15.5 | 15.5 |
| Max. | 96.5 | 51.9 | 96.5 |

Source: m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Table 1.8.
Abbreviations: BMI -= body mass index; n = number with data; SC = subcutaneous.

a. Age is imputed when full date of birth is not provided.
Note: For participants who do not have a valid height record in either AGILE Visit 1 or SWIFT Exit Visit and were aged 18 or above, they will be assigned their SWIFT baseline record.

#### 3.1.2.3. ベースラインの疾患特性

AGILE 試験に参加した被験者について、先行試験（SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験）のベースラインデータを用いて、喘息の既往歴及びその他のベースラインの疾患特性を要約した。

ベースラインの喘息の疾患特性は、先行試験でデペモキマブ投与を受けた被験者とプラセボ投与を受けた被験者でおおむね類似していた。被験者の 43%が長期管理薬に加えて中用量 ICS を、57%が高用量 ICS を使用しており、4%が維持療法として OCS を使用していた。先行試験のスクリーニング（Visit 1）前の 12 ヵ月間に血中好酸球数が 300/μL 以上であった被験者は 53%であり、先行試験のスクリーニング時に 150/μL 以上であった被験者は 90%であった（m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Table 1.9）。

先行試験の過去 12 ヵ月間における全身性ステロイド薬を必要とする喘息増悪の回数は、本試験の被験者の 79%で 2 回であり、先行試験でデペモキマブ投与を受けた被験者の 1 例で喘息増悪が発現していなかったことを除き、残りの 21%は 3 回以上であった。先行試験の過去 12 ヵ月間における喘息増悪回数の分布（全体及び医学的介入の種類別）は、先行試験でデペモキマブ投与を受けた被験者及びプラセボ投与を受けた被験者でおおむね類似していた（m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Table 1.10）。

ベースラインの気管支拡張薬投与前の FEV1 及び FEV1 の予測値に対する割合の平均値（SD）は、先行試験でデペモキマブ投与を受けた被験者でそれぞれ 2.029（0.7681）L 及び 69.07%（17.405%）であり、プラセボ投与を受けた被験者でそれぞれ 1.997（0.8086）L 及び 66.40%（19.315%）であった（m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Table 1.14）。

ベースラインの疾患特性に関する詳細は、CSR（m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Section 4.4.2 及び Section 4.4.3）に記載する。

## 3.2. 全有効性試験の結果の比較検討

### 3.2.1. SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験における喘息増悪

#### 3.2.1.1. 喘息増悪の概要

SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験はいずれも主要評価項目を達成し、52 週間の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統計学的に有意に低下した（$p<0.001$）（3.2.1.2）。

また、入院及び／又は救急外来の受診を必要とする喘息増悪を発現した被験者の割合（3.2.1.3）及び臨床的に重要な喘息増悪が発現するリスク（3.2.1.4）は、各試験ともデペモキマブ群でプラセボ群と比べて低かった。

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%］、入院及び／又は救急外来の受診を必要とする喘息増悪の発現割合（SWIFT-1 試験：1% vs. 8%、SWIFT-2 試験：4% vs. 10%）（m5.3.5.3, ISE Asthma Table 2.1）、及び治験薬投与後に 2

回以上の喘息増悪が発現した被験者の割合（SWIFT-1 試験：13% vs. 29%、SWIFT-2 試験：12% vs. 30%）（m5.3.5.3, ISE Asthma Table 2.2）は、デペモキマブ群で低かった。

また、OCS を必要とする喘息増悪を 1 回以上発現した被験者では、喘息増悪に対して OCS を使用した合計日数の平均値は、各試験ともデペモキマブ群でプラセボ群と比べて低かった（SWIFT-1 試験：13.1 日間 vs. 23.1 日間、SWIFT-2 試験：16.9 日間 vs. 19.5 日間）（m5.3.5.1, SWIFT-1 CSR Table 2.33、m5.3.5.1, SWIFT-2 CSR Table 2.33）。

#### 3.2.1.2. 52 週間における年間喘息増悪発現率（主要評価項目）

SWIFT-1 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は、デペモキマブ群でプラセボ群と比べて 58%低下し、統計学的に有意であった（率比：0.42、95% CI：0.30, 0.59、p＜0.001）（表 9）。

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は、デペモキマブ群でプラセボ群と比べて 48%低下し、統計学的に有意であった（率比：0.52、95% CI：0.36, 0.73、p＜0.001）（表 9）。

各試験の 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、頑健であることが示された（m5.3.5.1, SWIFT-1 CSR Table 2.5 及び Figure 2.11、m5.3.5.1, SWIFT-2 CSR Table 2.5 及び Figure 2.10）。

更に、各試験において 13 週間間隔で解析した時の年間喘息増悪発現率は、一貫してデペモキマブ群でプラセボ群より大きく低下した（m5.3.5.1, SWIFT-1 CSR Table 2.1.4、m5.3.5.1, SWIFT-2 CSR Table 2.77）。

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、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 54%（率比：0.46、95% CI：0.36, 0.59）の低下を示した（表 9）。

**表 9 年間喘息増悪発現率の主解析**
**（各 SWIFT 試験及び SWIFT-1+2 併合解析、FAS）**

| | SWIFT-1 | | SWIFT-2 | | SWIFT-1+2 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Placebo (N=132)** | **Depemokimab 100 mg SC (N=250)** | **Placebo (N=128)** | **Depemokimab 100 mg SC (N=252)** | **Placebo (N=260)** | **Depemokimab 100 mg SC (N=502)** |
| **n** | **132** | **249** | **128** | **252** | **260** | **501** |
| **Annualized exacerbation rate** | **1.11** | **0.46** | **1.08** | **0.56** | **1.11** | **0.51** |
| **95% CI** | **(0.86, 1.43)** | **(0.36, 0.58)** | **(0.83, 1.41)** | **(0.44, 0.70)** | **(0.92, 1.33)** | **(0.43, 0.60)** |
| **Depemokimab vs. Placebo** | | | | | | |
| Rate ratio | | 0.42 | | 0.52 | | 0.46 |
| 95% CI | | (0.30, 0.59) | | (0.36, 0.73) | | (0.36, 0.59) |
| P-value | | <0.001 | | <0.001 | | <0.001 |
| Percentage reduction in annual rate | | 58% | | 48% | | 54% |
| 95% CI | | (41%, 70%) | | (27%, 64%) | | (41%, 64%) |

Source: m5.3.5.3, ISE Asthma Table 2.3.
Abbreviations: CI = confidence interval; n = number of participants in analysis; N = number of participants in treatment group; SC = subcutaneous.

Note: 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 and baseline pre-bronchodilator percent predicted FEV1. For the pooled analysis, study (SWIFT-1 and SWIFT-2) is also included as an additional covariate.
Note: Percentage reduction in annual rate is calculated as (1-rate ratio)*100.

#### 3.2.1.3. 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

SWIFT-1 試験では、入院及び／又は救急外来の受診を必要とする喘息増悪を発現した被験者の割合は、デペモキマブ群（1%）でプラセボ群（8%）よりも低かった（m5.3.5.3, ISE Asthma Table 2.1）。本試験では、この副次評価項目の統計解析を実施するために事前に規定した条件（入院及び／又は救急外来の受診を必要とする喘息増悪の合計が 20 回以上）に合致しなかったため、年間発現率は算出されなかった（m5.3.5.1, SWIFT-1 CSR Table 2.7）。

SWIFT-2 試験での入院及び／又は救急外来の受診を必要とする喘息増悪の発現割合はデペモキマブ群で 4%、プラセボ群で 10%であり（m5.3.5.3, ISE Asthma Table 2.1）、副次評価項目である入院及び／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 58%（95% CI：-13%, 84%）（率比：0.42、95% CI：0.16, 1.13）低下した（m5.3.5.1, SWIFT-2 CSR Table 2.7）。

SWIFT-1+2 併合解析の結果は SWIFT-2 試験の試験レベルの結果を反映していた（SWIFT-1 試験では解析しなかった）。入院及び／又は救急外来の受診を必要とする喘息増悪の発現割合はデペモキマブ群で 3%、プラセボ群で 9%であり（m5.3.5.3, ISE Asthma Table 2.1）、年間発現率は、デペモキマブ群でプラセボ群と比較して 72%（95% CI：39%, 87%）（率比：0.28、95% CI：0.13, 0.61）名目上有意に低下した（表 10）。

**表 10　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の解析（SWIFT-1+2 併合解析、FAS）**

| | Placebo (N=260) | Depemokimab 100 mg SC (N=502) |
|---|---|---|
| **n** | **260** | **501** |
| **Annualized exacerbation rate** | **0.09** | **0.02** |
| **95% CI** | **(0.05, 0.15)** | **(0.01, 0.04)** |
| **Depemokimab vs. Placebo** | | |
| Rate ratio | | 0.28 |
| 95% CI | | (0.13, 0.61) |
| P-value | | 0.002 |
| Percentage reduction in annual rate | | 72% |
| 95% CI | | (39%, 87%) |

Source: m5.3.5.3, ISE Asthma Table 2.19.
Abbreviations: CI = confidence interval; ED = emergency department; FEV1 = forced expiratory volume in 1 second; ICS = inhaled corticosteroid, n = number of participants in analysis; N = number of participants in treatment group; SC = subcutaneous.
Note: 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, study (SWIFT-1 and SWIFT-2) and baseline pre-bronchodilator percent predicted FEV1.
Note: Percentage reduction in annual rate is calculated as (1-rate ratio)*100.

#### 3.2.1.4. 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

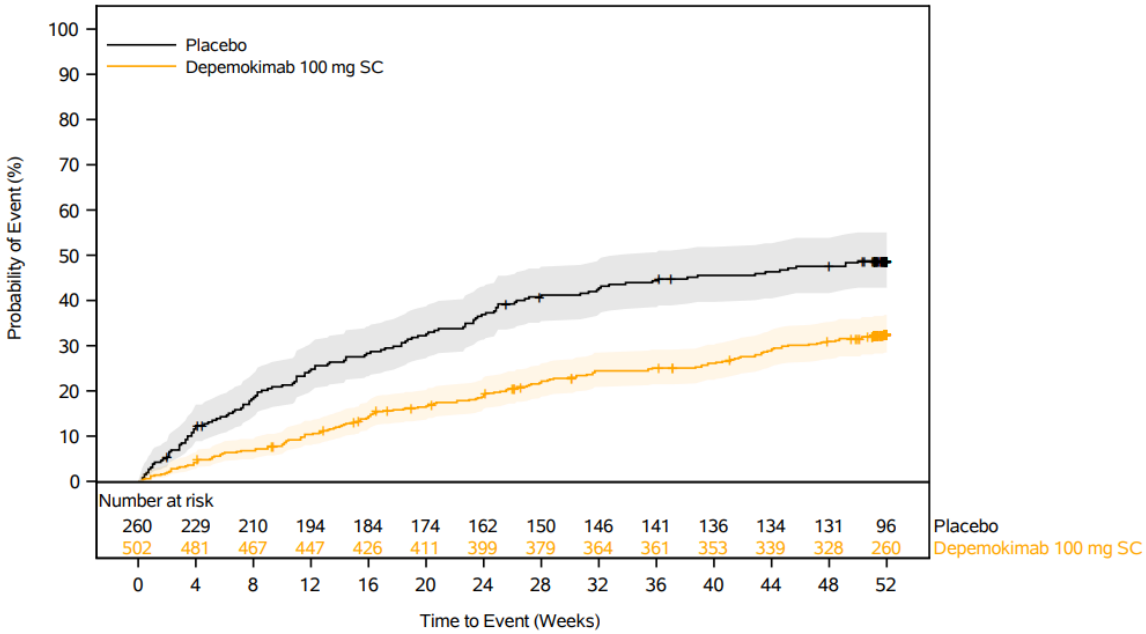
SWIFT-1 試験では、52 週間の治験薬投与期間中に臨床的に重要な喘息増悪が発現するリスクは、デペモキマブ群でプラセボ群と比べて 44%（ハザード比：0.56、95% CI：0.40,

0.79）低下し（m5.3.5.3, ISE Asthma Table 2.20）、治験薬投与期間全体を通して各群の曲線には差がみられた（m5.3.5.3, ISE Asthma Figure 2.1.4）。

SWIFT-2 試験では、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は、デペモキマブ群でプラセボ群と比べて 47%（ハザード比：0.53、95% CI：0.38, 0.74）低下し（m5.3.5.3, ISE Asthma Table 2.20）、治験薬投与期間全体を通して各群の曲線には差がみられた（m5.3.5.3, ISE Asthma Figure 2.1.4）。

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、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はデペモキマブ群でプラセボ群と比べて 46%（ハザード比：0.54、95% CI：0.43, 0.69）低下し（m5.3.5.3, ISE Asthma Table 2.20）、治験薬投与期間全体を通して各群の曲線には明らかな差がみられ、2 回の治験薬投与のいずれも投与間隔の終了時にかけて喘息増悪の増加は認められなかった（図 2）。

**図 2　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.

### 3.2.1.5.　入院及び／又は救急外来の受診を必要とする喘息増悪が初めて認められるまでの期間

SWIFT-1 試験では、入院及び／又は救急外来の受診を必要とする喘息増悪はデペモキマブ群 3 例（1%）及びプラセボ群 11 例（8%）で発現したが（m5.3.5.3, ISE Asthma Table 2.1）、統計解析を実施するために事前に規定した条件（20 回以上）に合致しなかった（m5.3.5.1, SWIFT-1 CSR Table 2.11）。

SWIFT-2 試験では、入院及び／又は救急外来の受診を必要とする喘息増悪はデペモキマブ群 10 例（4%）及びプラセボ群 13 例（10%）で発現し（m5.3.5.3, ISE Asthma Table 2.1）、リスクはデペモキマブ群でプラセボ群と比べて 65%（ハザード比：0.36、95% CI：0.15, 0.82）減少した（m5.3.5.1, SWIFT-2 CSR Table 2.11）。

SWIFT-1+2 併合解析では、入院及び／又は救急外来の受診を必要とする喘息増悪はデペモキマブ群 13 例（3%）及びプラセボ群 24 例（9%）で発現し（m5.3.5.3, ISE Asthma Table 2.1）、リスクはデペモキマブ群でプラセボ群と比べて 76%（ハザード比：0.24、95% CI：0.12, 0.48）減少した（m5.3.5.3, ISE Asthma Table 2.21）。

### 3.2.2. SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験における PRO

喘息コントロール及び HRQoL の指標で得られる PRO に関しては、副次評価項目である Week 52 時点の SGRQ、ACQ-5、ANSD、ADSD のベースラインからの変化量に基づいて評価した（表 11）。

副次評価項目である Week 52 時点の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量は、いずれの試験でも統計学的に有意ではなかった。SGRQ は、主要評価項目で統計学的有意差が認められた後、統計学的階層で検定された次の副次評価項目であったため、それより下位の階層の検定に対して統計的推論を行うことはできない。

詳細は、SGRQ（3.2.2.1）、ACQ-5（3.2.2.2）及び ANSD／ADSD（3.2.2.3）に記載する。

**表 11　PRO の解析の要約（各 SWIFT 試験及び SWIFT-1+2 併合解析、FAS）**

| Efficacy endpoints in the study-level multiplicity adjustment plan analyses | SWIFT-1 | | SWIFT-2 | | SWIFT-1+2 pooled | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=132) | Depemokimab 100 mg SC (N=250) | Placebo (N=128) | Depemokimab 100 mg SC (N=252) | Placebo (N=260) | Depemokimab 100 mg SC (N=502) |
| **Change from baseline in SGRQ at Week 52 [a]** | | | | | | |
| Endpoint (statistical hierarchy) | Secondary (Multiplicity level 2) | | | | Secondary (Not adjusted for multiplicity) | |
| n [b] | 128 | 240 | 124 | 246 | 252 | 486 |
| n [c] | 114 | 224 | 116 | 224 | 230 | 448 |
| LS Mean (SE) | 34. 64 (1.544) | 31.29 (1.112) | 32.10 (1.455) | 29.80 (1.041) | 33.42 (1.055) | 30.54 (0.758) |
| LS Mean Change (SE) | -9.67 (1.544) | -13.03 (1.112) | -12.49 (1.455) | -14.80 (1.041) | -11.04 (1.055) | -13.92 (0.758) |
| Difference (95% CI) | -3.36 (-7.11, 0.39) | | -2.31 (-5.84, 1.23) | | -2.88 (-5.43, -0.32) | |
| P-value | 0.080 | | 0.200 | | 0.028 | |
| **Change from baseline in ACQ-5 at Week 52 [a]** | | | | | | |
| Endpoint (statistical hierarchy) | Secondary (Multiplicity level 3) | | | | Secondary (Not adjusted for multiplicity) | |
| n [b] | 129 | 241 | 124 | 246 | 253 | 487 |
| n [c] | 114 | 224 | 116 | 224 | 230 | 448 |
| LS Mean (SE) | 1.49 (0.091) | 1.45 (0.066) | 1.47 (0.091) | 1.36 (0.065) | 1.49 (0.064) | 1.41 (0.046) |
| LS Mean Change (SE) | -0.77 (0.091) | -0.82 (0.066) | -0.70 (0.091) | -0.81 (0.065) | -0.73 (0.064) | -0.81 (0.046) |
| Difference (95% CI) | -0.04 (-0.27, 0.18) | | -0.11 (-0.33, 0.11) | | -0.08 (-0.24, 0.07) | |
| P-value* | 0.690 | | 0.333 | | 0.301 | |
| **Change from baseline in ANSD at Week 52 [a]** | | | | | | |
| Endpoint (statistical hierarchy) | Secondary (Multiplicity level 5) | | | | NA | |
| n [b] | 95 | 185 | 117 | 232 | | |
| n [c] | 51 | 95 | 68 | 131 | | |
| LS Mean (SE) | 1.58 (0.168) | 1.49 (0.120) | 1.45 (0.127) | 1.24 (0.091) | | |
| LS Mean Change (SE) | -1.30 (0.168) | -1.39 (0.120) | -0.97 (0.127) | -1.18 (0.091) | | |
| Difference (95% CI) | -0.09 (-0.50, 0.31) | | -0.21 (-0.52, 0.09) | | | |
| P-value* | 0.650 | | 0.173 | | | |

| Efficacy endpoints in the study-level multiplicity adjustment plan analyses | SWIFT-1 | | SWIFT-2 | | SWIFT-1+2 pooled | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=132) | Depemokimab 100 mg SC (N=250) | Placebo (N=128) | Depemokimab 100 mg SC (N=252) | Placebo (N=260) | Depemokimab 100 mg SC (N=502) |
| **Change from baseline in ADSD at Week 52** [a] | | | | | | |
| Endpoint (statistical hierarchy) | Secondary (Multiplicity level 6) | | | | NA | |
| n [b] | 110 | 206 | 126 | 249 | | |
| n [c] | 69 | 131 | 82 | 165 | | |
| LS Mean (SE) | 1.44 (0.140) | 1.36 (0.101) | 1.35 (0.112) | 1.14 (0.080) | | |
| LS Mean Change (SE) | -1.25 (0.140) | -1.33 (0.101) | -0.93 (0.112) | -1.13 (0.080) | | |
| Difference (95% CI) | -0.08 (-0.42, 0.26) | | -0.21 (-0.48, 0.07) | | | |
| P-value* | 0.647 | | 0.138 | | | |

Source: m5.3.5.3, ISE Asthma Table 2.23, Table 2.41; m5.3.5.1, SWIFT-1 CSR Table2.42, Table 2.43; m5.3.5.1, SWIFT-2 CSR Table 2.42, Table 2.43.
Abbreviations: ACQ-5 = Asthma Control Questionnaire-5; ADSD = Asthma Daily Symptom Diary; ANSD = Asthma Nightly Symptom Diary; CI = confidence interval; LS = least squares; n = number of participants with analyzable data at the given timepoint (notes below); N = number in treatment group; NA = not applicable; SC = subcutaneous; SE = standard error; SGRQ = St. George's Respiratory Questionnaire.
* In accordance with the statistical testing hierarchy, no statistical inference can be made from this analysis.

a. Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, baseline ICS dose (medium or high), exacerbation history (2, 3, 4+), geographical region, baseline, visit, visit by baseline and visit by treatment group. Pre-bronchodilator percent predicted FEV1 also included for the non-FEV1 endpoints. Study also included for pooled analysis.

b. Number of participants with analyzable data for 1 or more timepoints.

c. Number of participants with analyzable data at the given timepoint.

#### 3.2.2.1. SGRQ

ベースラインの SGRQ 総スコアは両群で同程度であり、デペモキマブ群とプラセボ群（以下同順）の平均値（SD）は SWIFT-1 試験でそれぞれ 44.73（20.576）及び 43.61（20.993）、SWIFT-2 試験でそれぞれ 44.74（18.738）及び 44.04（18.662）であった（m5.3.5.1, SWIFT-1 CSR Table 2.12、m5.3.5.1, SWIFT-2 CSR Table 2.12）。

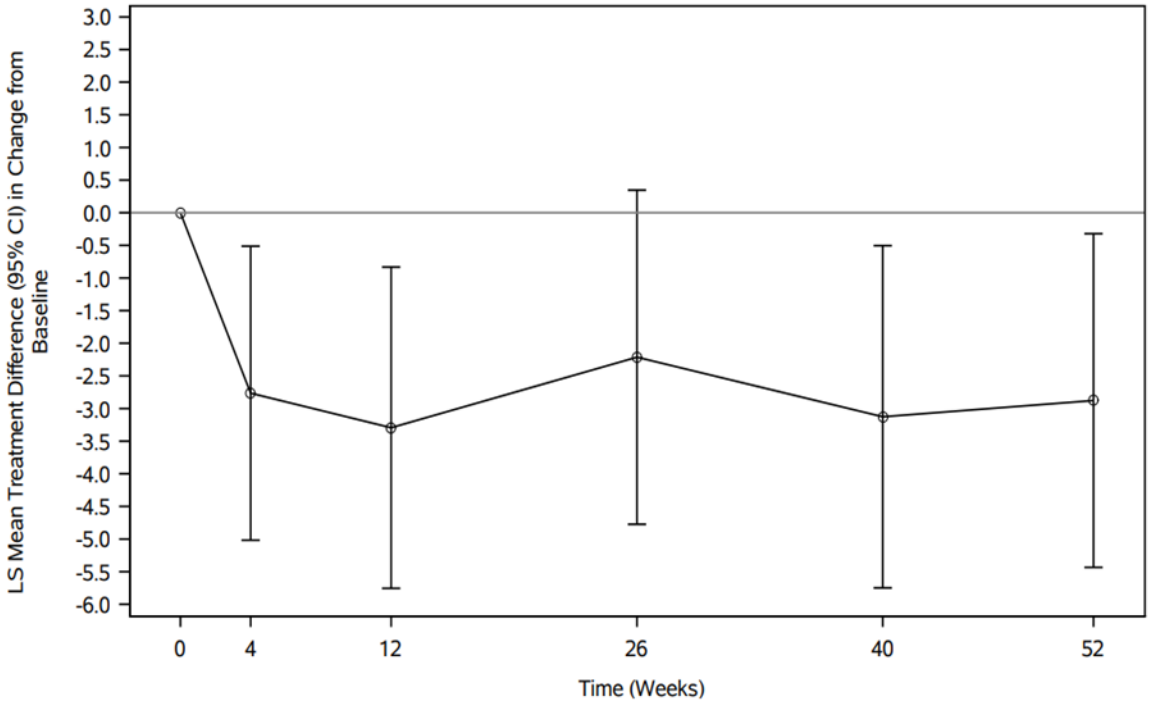
##### 3.2.2.1.1. Week 52 時点における SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量

SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験では、副次評価項目である Week 52 時点の SGRQ 総スコアはデペモキマブ群で優位な改善傾向がみられたものの、群間差は統計学的に有意ではなかった（SWIFT-1 試験における群間差：-3.36、95% CI：-7.11, 0.39、p=0.080、SWIFT-2 試験における群間差：-2.31、95% CI：-5.84, 1.23、p=0.200）。SWIFT-1+2 併合解析では、Week 52 時点においてデペモキマブ群でプラセボ群に比べて名目上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）（表 11）。

##### 3.2.2.1.2. SGRQ 総スコアの推移

2 つの SWIFT 試験では、すべての評価時点で両群ともに SGRQ 総スコアのベースラインからの改善がみられ、デペモキマブ群に優位な改善傾向であった。最初の評価時点である Week 4 から各群の曲線には明らかな差がみられた（m5.3.5.1, SWIFT-1 CSR Figure 2.4、m5.3.5.1, SWIFT-2 CSR Figure 2.3）。SWIFT-1+2 併合解析は個々の試験結果を反映しており（m5.3.5.3, ISE Asthma Table 2.23）、図 3 に示したデペモキマブ群とプラセボ群の群間差で示されるように Week 4 から改善が認められ、その改善は投与間隔／試験の終了時まで持続した。

**図 3　SGRQ 総スコアの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）（SWIFT-1+2 併合解析、FAS）**




Source: m5.3.5.3, ISE Asthma Figure 2.1.5.
Abbreviations: CI = confidence interval; FEV1 = forced expiratory volume in 1 second; ICS = inhaled corticosteroid; LS = least squares; SGRQ = St George's Respiratory Questionnaire.
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, baseline ICS dose (medium or high), exacerbation history (2, 3, 4+), geographical region, baseline SGRQ total score, baseline pre-bronchodilator percent predicted FEV1, study (SWIFT-1 or SWIFT-2), visit, visit by baseline SGRQ total score, and visit by treatment group.

### 3.2.2.1.3.　SGRQ レスポンダー解析

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）の割合は、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（表 12）。

**表 12　Week 52 時点における SGRQ 総スコアのレスポンダーの割合の要約及び解析（各 SWIFT 試験及び SWIFT-1+2 併合解析、FAS）**

| | SWIFT-1 | | SWIFT-2 | | SWIFT-1+2 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=132) | Depemokimab 100 mg SC (N=250) | Placebo (N=128) | Depemokimab 100 mg SC (N=252) | Placebo (N=260) | Depemokimab 100 mg SC (N=502) |
| n[1] | 129 | 241 | 125 | 247 | 254 | 488 |
| Responder, n (%)[2] | 74 (57) | 151 (63) | 81 (65) | 164 (66) | 155 (61) | 315 (65) |
| Non responder, n (%) | 55 (43) | 90 (37) | 44 (35) | 83 (34) | 99 (39) | 173 (35) |

| | SWIFT-1 | | SWIFT-2 | | SWIFT-1+2 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=132) | Depemokimab 100 mg SC (N=250) | Placebo (N=128) | Depemokimab 100 mg SC (N=252) | Placebo (N=260) | Depemokimab 100 mg SC (N=502) |
| Depemokimab vs. Placebo | | | | | | |
| Odds ratio | | 1.18 | | 1.04 | | 1.11 |
| 95% CI | | (0.75, 1.86) | | (0.65, 1.65) | | (0.80, 1.53) |
| P-value | | 0.468 | | 0.882 | | 0.543 |

Source: m5.3.5.3, ISE Asthma Table 2.39.
Abbreviations: CI = confidence interval; FEV1 = forced expiratory volume in 1 second; ICS = inhaled corticosteroid; n = number of participants in analysis; N = number of participants in treatment group; SC = subcutaneous; SGRQ = St George's respiratory questionnaire; vs = versus.
1. Number of participants with analyzable data at Week 52.
2. Response is defined as a reduction in SGRQ total score of at least 4 units compared to baseline. Non-response is defined as a SGRQ total score not meeting the 4-point reduction compared to baseline or a missing SGRQ total score with no subsequent on-treatment scores. Participants will not have a responder status derived at Week 52 if the baseline SGRQ total score is missing.

Note: Analysis performed using a logistic regression model with covariates of treatment group, geographical region, baseline ICS dose (medium or high), exacerbation history (2 3 4+), baseline pre-bronchodilator % predicted FEV1, baseline SGRQ Total score. For the pooled analysis study ID is included as a covariate.

#### 3.2.2.2. ACQ-5

ベースラインの ACQ-5 スコアは両群で同程度であり、デペモキマブ群及びプラセボ群（以下同順）の平均値（SD）は SWIFT-1 試験でそれぞれ 2.22（1.123）及び 2.34（1.103）、SWIFT-2 試験でそれぞれ 2.20（1.072）及び 2.13（1.004）であった（m5.3.5.1, SWIFT-1 CSR Table 2.17、m5.3.5.1, SWIFT-2 CSR Table 2.17）。

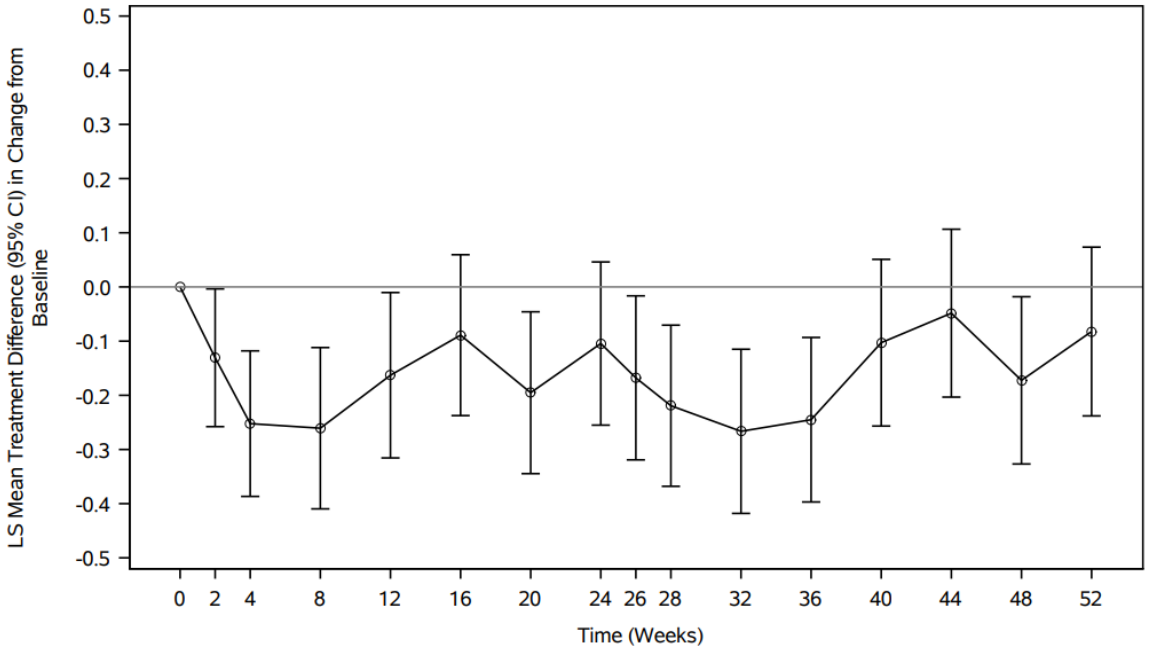
##### 3.2.2.2.1. Week 52 時点における ACQ-5 スコアのベースラインからの変化量

2 つの SWIFT 試験では、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には両群で改善がみられ、その群間差は SWIFT-1 試験で-0.04（95% CI：-0.27, 0.18）、SWIFT-2 試験で-0.11（95% CI：-0.33, 0.11）であった（表 11）。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、Week 52 時点における群間差は-0.08（95% CI：-0.24, 0.07）あった（表 11）。

##### 3.2.2.2.2. ACQ-5 スコアの推移

ACQ-5 スコアのベースラインからの改善は、いずれの試験でも Week 2 から認められたが、投与群間で明らかな差は認められなかった（m5.3.5.1, SWIFT-1 CSR Figure 2.6、m5.3.5.1, SWIFT-2 CSR Figure 2.5）。SWIFT-1+2 併合解析の結果は個々の試験結果を反映していた（図 4、m5.3.5.3, ISE Asthma Table 2.41）。

**図 4　ACQ-5 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）の推移（SWIFT-1+2 併合解析、FAS）**




Source: m5.3.5.3, ISE Asthma Figure 2.1.9.
Abbreviations: ACQ-5 = Asthma Control Questionnaire-5; CI = confidence interval; FEV1 = forced expiratory volume in 1 second; ICS = inhaled corticosteroid.
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, baseline ICS dose (medium or high), exacerbation history (2, 3, 4+), geographical region, baseline ACQ-5 score, baseline pre-bronchodilator percent predicted FEV1, study (SWIFT-1 or SWIFT-2), visit, visit by baseline ACQ-5 score, and visit by treatment group.

#### 3.2.2.2.3.　ACQ-5 レスポンダー解析

2 つの SWIFT 試験では、レスポンダー（ACQ-5 スコアがベースラインから 0.5 ポイント以上減少した被験者と定義）の割合は、両群で類似していた［SWIFT-1 試験：デペモキマブ群 vs. プラセボ群でそれぞれ 54% vs. 55%（以下同順）、SWIFT-2 試験：54% vs. 53%］。オッズ比は SWIFT-1 試験で 1.00（95% CI：0.63, 1.58）、SWIFT-2 試験で 0.96（95% CI：0.61, 1.53）であった。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、Week 52 時点でレスポンダーとみなされた被験者の割合は両群で同程度であった（オッズ比：1.00、95% CI：0.72, 1.38）（m5.3.5.3, ISE Asthma Table 2.57）。

#### 3.2.2.3.　喘息症状日誌

副次評価項目である Week 52 時点の ANSD（3.2.2.3.1）及び ADSD（3.2.2.3.2）のベースラインからの変化量については、喘息症状日誌のスコアを示す。これらの解析は試験レベルでのみ実施した。

#### 3.2.2.3.1.　Week 52 時点における ANSD のベースラインからの変化量

2 つの SWIFT 試験では、ベースラインの ANSD スコアは両群で同程度であり、デペモキマブ群及びプラセボ群（以下同順）の週平均スコア（SD）は、SWIFT-1 試験でそれぞれ

2.98（1.917）及び 2.72（1.929）（m5.3.5.1, SWIFT-1 CSR Table 2.41）、SWIFT-2 試験でそれぞれ 2.48（1.865）及び 2.35（1.883）であった（m5.3.5.1, SWIFT-2 CSR Table 2.41）。

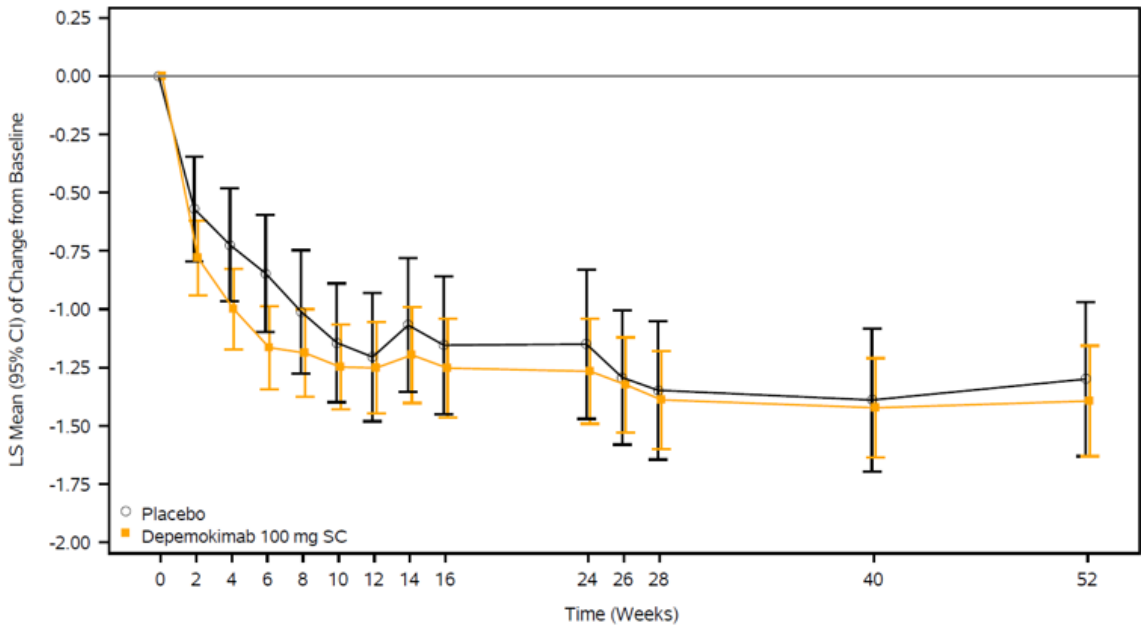
SWIFT-1 試験では、副次評価項目である Week 52 時点の ANSD 週平均スコアのベースラインからの変化量（SD）の結果は、デペモキマブ群［-1.39（0.120）］とプラセボ群［-1.30（0.168）］で同程度であり、群間差は-0.09（95% CI：-0.50, 0.31）であった（m5.3.5.1, SWIFT-1 CSR Table 2.43）（図 5）。

SWIFT-2 試験では、副次評価項目である Week 52 時点の ANSD 週平均スコアのベースラインからの変化量（SD）の結果は、デペモキマブ群［-1.18（0.091）］とプラセボ群［-0.97（0.127）］で同程度であり、群間差は-0.21（95% CI：-0.52, 0.09）であった（m5.3.5.1, SWIFT-2 CSR Table 2.43）（図 5）。

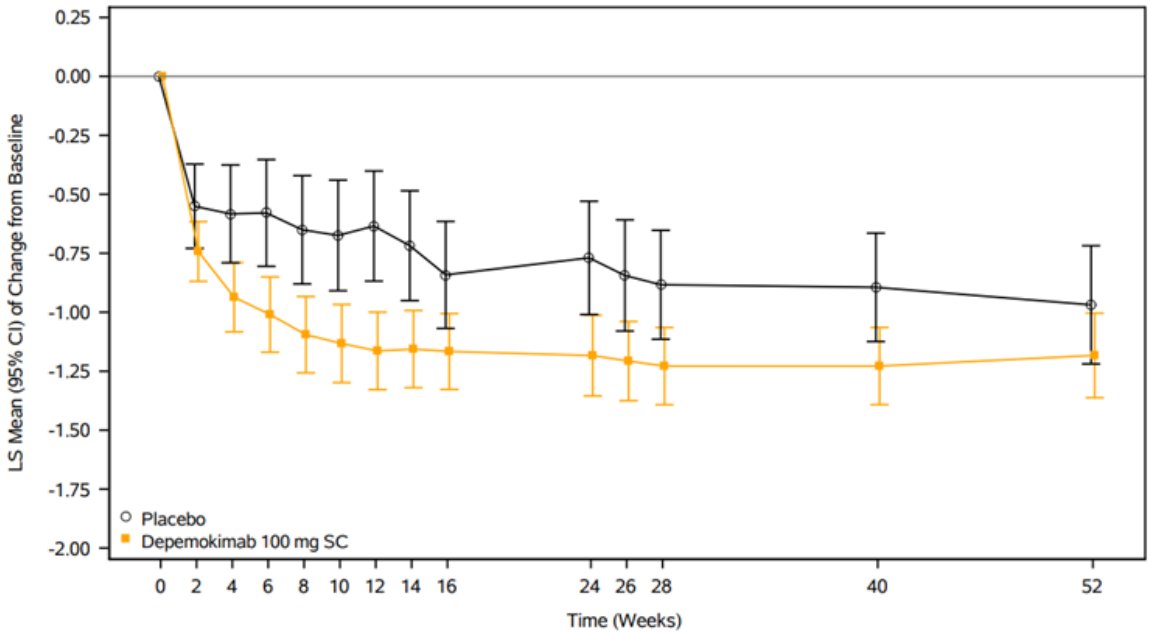
レスポンダー解析の結果は各 CSR に記載する（m5.3.5.1, SWIFT-1 CSR Table 2.45、m5.3.5.1, SWIFT-2 CSR Table 2.45）。

**図 5　ANSD 週平均スコアの解析（SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験、FAS）**

**SWIFT-1**



**SWIFT-2**




Source: m5.3.5.1, SWIFT-1 CSR Figure 2.10; m5.3.5.1, SWIFT-2 CSR Figure 2.9.
Abbreviations: ANSD = Asthma Nighttime Symptom Diary; CI = confidence interval; FEV1 = forced expiratory volume in 1 second; ICS = inhaled corticosteroid; LS = least squares.
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, baseline ICS dose (medium or high), exacerbation=history (2, 3, 4+), geographical region, baseline ANSD weekly mean score, baseline pre-bronchodilator percent predicted FEV1, visit, visit by baseline ANSD weekly mean score and visit by treatment group.
Note: Weeks 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 20, 32, 36, 44 and 48 have been excluded to allow for model convergence.

#### 3.2.2.3.2. Week 52 時点における ADSD のベースラインからの変化量

2 つの SWIFT 試験では、ベースラインの ADSD スコアは両群で同程度であり、デペモキマブ群及びプラセボ群（以下同順）の週平均スコア（SD）は、SWIFT-1 試験でそれぞれ 2.72（1.890）及び 2.68（1.936）（m5.3.5.1, SWIFT-1 CSR Table 2.40）、SWIFT-2 試験でそれぞれ 2.35（1.879）及び 2.18（1.944）であった（m5.3.5.1, SWIFT-2 CSR Table 2.40）。

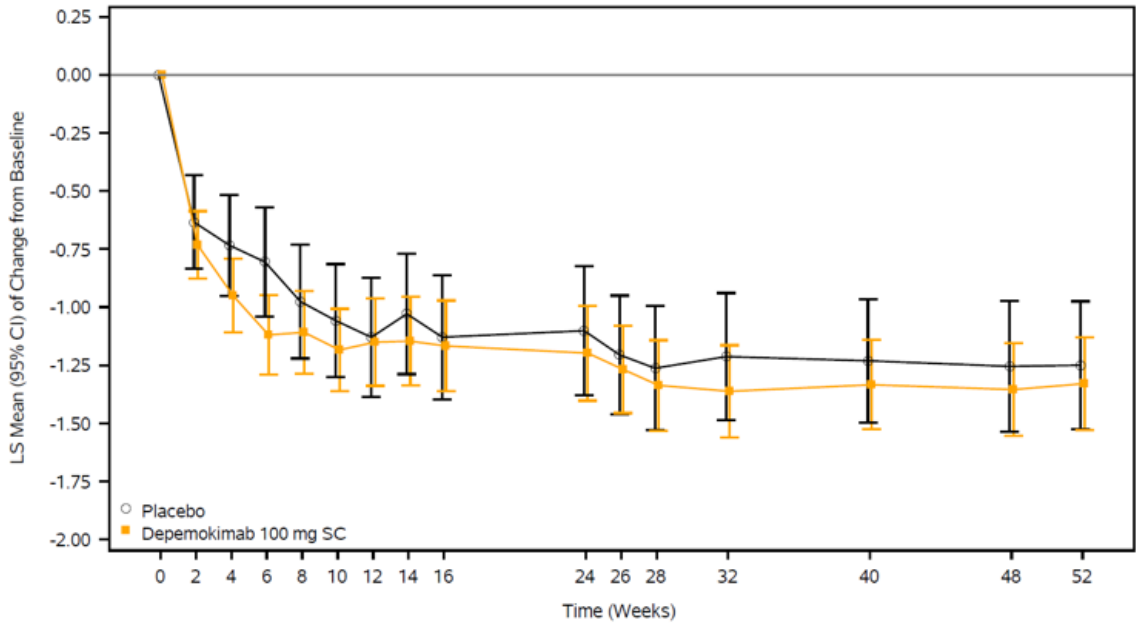
SWIFT-1 試験では、副次評価項目である Week 52 時点の ADSD 週平均スコアのベースラインからの変化量（SD）の結果は、デペモキマブ群［-1.33（0.101）］とプラセボ群［-1.25（0.140）］で同程度であり、群間差は-0.08（95% CI：-0.42, 0.26）であった（m5.3.5.1, SWIFT-1 CSR Table 2.42）（図 6）。

SWIFT-2 試験では、副次評価項目である Week 52 時点の ADSD 週平均スコアのベースラインからの変化量（SD）の結果は、デペモキマブ群［-1.13（0.080）］とプラセボ群［-0.93（0.112）］で同程度であり、群間差は-0.21（95% CI：-0.48, 0.07）であった（m5.3.5.1, SWIFT-2 CSR Table 2.42）。デペモキマブ群では、Week 4 から試験期間を通して改善が持続した（図 6）。

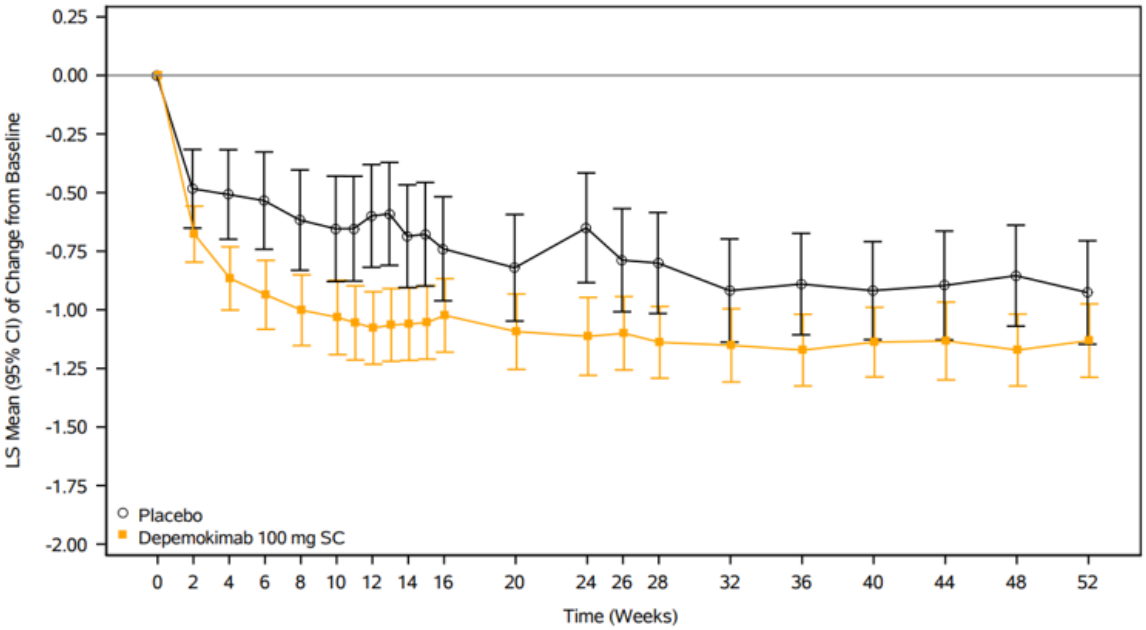
レスポンダー解析の結果は各 CSR に記載した（m5.3.5.1, SWIFT-1 CSR Table 2.44、m5.3.5.1, SWIFT-2 CSR Table 2.44）。

**図 6　ADSD 週平均スコアの解析（SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験、FAS）**

**SWIFT-1**




**SWIFT-2**




Source: m5.3.5.3 SWIFT-1 Figure 2.9; m5.3.5.3 SWIFT-2 Figure 2.8.
Abbreviations: ADSD = Asthma Daytime Symptom Diary; CI = confidence interval; FEV1 = forced expiratory volume in 1 second; ICS = inhaled corticosteroid; LS = least squares.
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, baseline ICS dose (medium or high), exacerbation history (2, 3, 4+), geographical region, baseline ADSD weekly mean score, baseline pre-bronchodilator percent predicted FEV1, visit, visit by baseline ADSD weekly mean score and visit by treatment group.
Note: Weeks 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 20, 36 and 44 have been excluded to allow for model convergence.

### 3.2.3. SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験における肺機能

肺機能は、副次評価項目である Week 52 時点の気管支拡張薬投与前の FEV1 のベースラインからの変化量（3.2.3.1.1）及びその他の評価項目である朝の PEF の平均値（3.2.3.2）について評価した。

#### 3.2.3.1. 気管支拡張薬投与前の FEV1

ベースラインの気管支拡張薬投与前の FEV1 は両群で同程度であり、デペモキマブ群及びプラセボ群（以下同順）の平均値（SD）は、SWIFT-1 試験でそれぞれ 1.902（0.6894）L 及び 1.843（0.7077）L、SWIFT-2 試験でそれぞれ 1.804（0.6627）L 及び 1.793（0.6943）L であった（m5.3.5.1, SWIFT-1 CSR Table 2.22、m5.3.5.1, SWIFT-2 CSR Table 2.22）。

##### 3.2.3.1.1. 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

SWIFT-1 試験では、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変化量の最小二乗平均値（SE）はデペモキマブ群で 0.160（0.0263）L、プラセボ群で 0.160（0.0364）L であった。デペモキマブ群とプラセボ群の群間差は-0.001 L（95% CI：-0.089, 0.088、p=0.991）であった（表 13）。

SWIFT-2 試験では、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変化量の最小二乗平均値（SE）はデペモキマブ群で 0.240（0.0286）L、プラセボ群で 0.184（0.0407）L であった。デペモキマブ群とプラセボ群の群間差は 0.056 L（95% CI：-0.043, 0.154、p=0.267）であった（表 13）。

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、群間差は 0.028 L（95% CI：-0.038, 0.094）であった（表 13 及び図 7）。

**表 13 気管支拡張薬投与前の FEV1（L）の解析**
**（各 SWIFT 試験及び SWIFT-1+2 併合解析、FAS）**

| | SWIFT-1 | | SWIFT-2 | | SWIFT-1+SWIFT-2 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=132) | Depemokimab 100 mg SC (N=250) | Placebo (N=128) | Depemokimab 100 mg SC (N=252) | Placebo (N=260) | Depemokimab 100 mg SC (N=502) |
| **Visit: Week 26** | | | | | | |
| n [1] | 126 | 236 | 119 | 239 | 245 | 475 |
| n [2] | 125 | 231 | 117 | 235 | 242 | 466 |
| LS mean (SE) | 2.055 (0.0384) | 2.044 (0.0281) | 1.968 (0.0418) | 2.011 (0.0294) | 2.012 (0.0283) | 2.028 (0.0203) |
| LS mean change (SE) | 0.180 (0.0384) | 0.168 (0.0281) | 0.175 (0.0418) | 0.218 (0.0294) | 0.178 (0.0283) | 0.193 (0.0203) |
| Depemokimab vs. Placebo | | | | | | |
| Difference | | -0.011 | | 0.043 | | 0.016 |
| 95% CI | | (-0.105, 0.083) | | (-0.058, 0.144) | | (-0.052, 0.084) |
| P-value | | 0.815 | | 0.405 | | 0.648 |

## 2.7.3. 臨床的有効性（喘息）

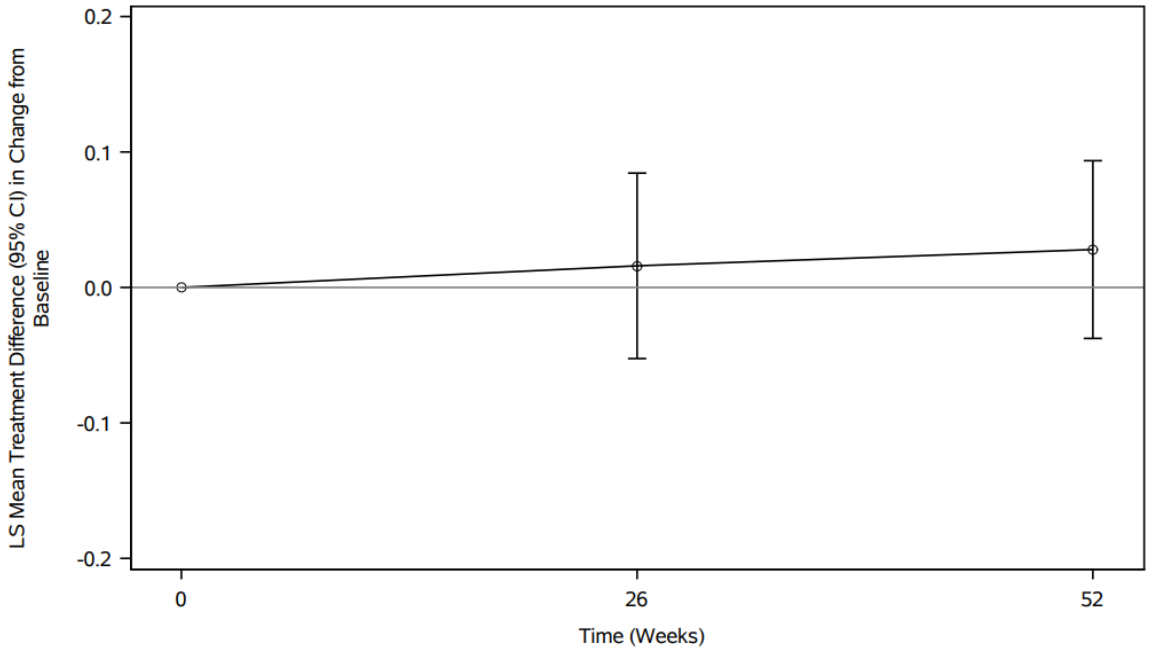
| | SWIFT-1 | | SWIFT-2 | | SWIFT-1+SWIFT-2 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=132) | Depemokimab 100 mg SC (N=250) | Placebo (N=128) | Depemokimab 100 mg SC (N=252) | Placebo (N=260) | Depemokimab 100 mg SC (N=502) |
| **Visit: Week 52** | | | | | | |
| n [1] | 126 | 236 | 119 | 239 | 245 | 475 |
| n [2] | 115 | 224 | 112 | 226 | 227 | 450 |
| LS mean (SE) | 2.036 (0.0364) | 2.035 (0.0263) | 1.977 (0.0407) | 2.033 (0.0286) | 2.006 (0.0271) | 2.034 (0.0194) |
| LS mean change (SE) | 0.160 (0.0364) | 0.160 (0.0263) | 0.184 (0.0407) | 0.240 (0.0286) | 0.172 (0.0271) | 0.200 (0.0194) |
| Depemokimab vs. Placebo | | | | | | |
| Difference | | -0.001 | | 0.056 | | 0.028 |
| 95% CI | | (-0.089, 0.088) | | (-0.043, 0.154) | | (-0.038, 0.094) |
| P-value | | 0.991 | | 0.267 | | 0.403 |

Source: .m5.3.5.3, ISE Asthma Table 2.59.
Abbreviations: CI = confidence interval; FEV1 = forced expiratory volume in 1 second; ICS = inhaled corticosteroid; LS = least squares; n = number of participants in analysis; N = number of participants in treatment group; SC = subcutaneous; SE = standard error; vs = versus.

1. Number of participants with analyzable data for 1 or more timepoints.
2. Number of participants with analyzable data at the given timepoint.

Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, baseline ICS dose (medium or high), exacerbation history (2 3 4+), geographical region, baseline pre-bronchodilator FEV1, visit, visit by baseline pre-bronchodilator FEV1, and visit by treatment group. For the pooled analysis study (SWIFT-1 or SWIFT-2) is also included as an additional covariate.

**図 7　気管支拡張薬投与前の FEV1（L）の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）（SWIFT-1+2 併合解析、FAS）**




Source: m5.3.5.3, ISE Asthma Figure 2.1.13.
Abbreviations: CI = confidence interval; FEV1 = forced expiratory volume in 1 second; ICS = inhaled corticosteroid; LS = least squares.
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, baseline ICS dose (medium or high), exacerbation history (2, 3, 4+), geographical region, baseline pre-bronchodilator FEV1, study (SWIFT-1 or SWIFT-2), visit, visit by baseline pre-bronchodilator FEV1 and visit by treatment group.

### 3.2.3.2. 朝の PEF 平均値

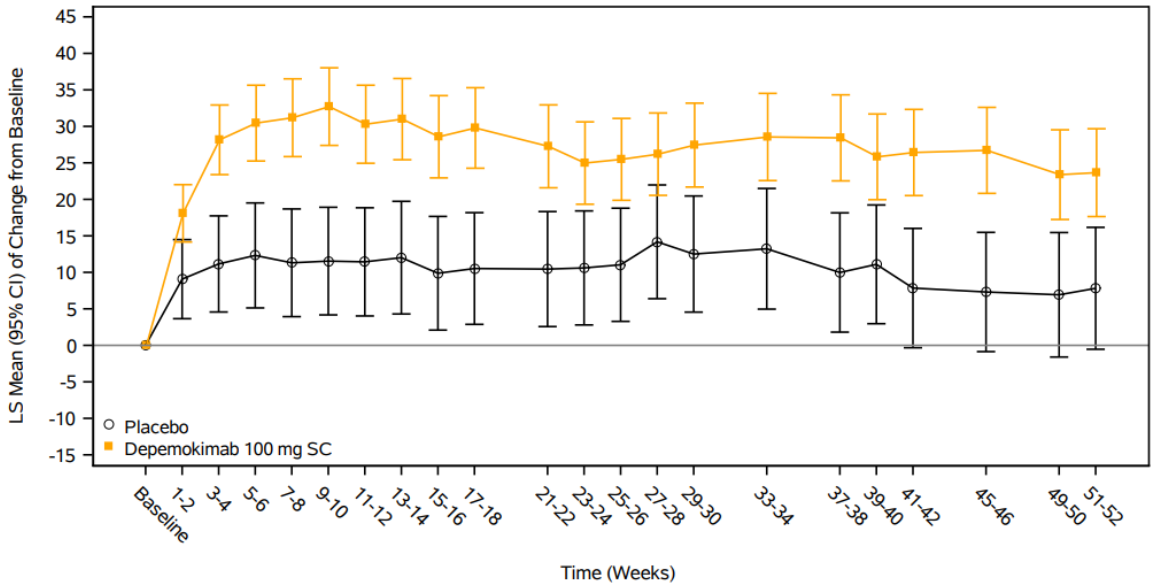
いずれの SWIFT 試験でも、ベースラインの朝の PEF 平均値は両群で同程度であり、デペモキマブ群とプラセボ群（以下同順）の平均値（SD）は SWIFT-1 試験でそれぞれ 287.43（119.739）L/min 及び 270.45（120.256）L/min であり（m5.3.5.1, SWIFT-1 CSR Table 2.29）、SWIFT-2 試験でそれぞれ 292.85（111.298）L/min 及び 291.11（101.239）L/min であった（m5.3.5.1, SWIFT-2 CSR Table 2.29）。

SWIFT-1 試験では、初回の治験薬投与期間を通してデペモキマブに優位な改善傾向が認められたが、この改善は試験期間を通して持続しなかった（m5.3.5.3, ISE Asthma Figure 2.1.40）。Week 52 時点における朝の PEF のベースラインからの変化量は両群で同程度であり、平均値（SD）はデペモキマブ群及びプラセボ群でそれぞれ 15.20（58.657）L/min 及び 14.37（61.841）L/min であった（m5.3.5.1, SWIFT-1 CSR Table 2.29）。

SWIFT-2 試験では、デペモキマブ群に優位な改善傾向が認められ、Week 52 時点における朝の PEF 平均値のベースラインからの増加は大きく、平均値（SD）はデペモキマブ群及びプラセボ群でそれぞれ 33.84（69.652）L/min 及び 4.36（55.794）L/min であった（m5.3.5.1, SWIFT-2 CSR Table 2.29）。この改善は Week 1～2（最初の評価時点）から認められ、試験期間を通して持続した（m5.3.5.3, ISE Asthma Figure 2.1.40）。

SWIFT-1+2 併合データの事後解析では、デペモキマブ群でのプラセボ群を上回る優位な群間差が Week 1～2 から認められ、試験期間を通して持続した（図 8）。Week 51～52 での群間差は 15.84（95% CI：5.54, 26.15）L/min であり（m5.3.5.3, ISE Asthma Table 2.153）、投与間隔を通してデペモキマブの効果が持続することを裏付けている。

**図 8 朝の PEF（L/min）のベースラインからの平均変化量（95% CI）（SWIFT-1+2 併合解析、FAS）**




Source: m5.3.5.3, ISE Asthma Figure 2.1.40.
Abbreviations: CI = confidence interval; ICS = inhaled corticosteroid; LS = least squares; PEF = peak expiratory flow.

Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, baseline ICS dose (medium or high), exacerbation history (2, 3, 4+), geographical region, baseline PEF, visit, visit by baseline PEF, visit by treatment group, and study (SWIFT-1 or SWIFT-2).
Note: Weeks 19-20, 31-32, 35-36, 43-44 and 47-48 have been excluded to allow for model convergence.

### 3.2.4. SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験における臨床的寛解

SWIFT-1+2 併合解析では、Week 52 時点において臨床的寛解（4 項目による定義）を達成した被験者の割合は、デペモキマブ群（29%）でプラセボ群（23%）と比較して高かった。オッズ比は 1.35（95% CI：0.93, 1.97）であった（m5.3.5.3, ISE Asthma Table 2.76）。Week 52 時点において臨床的寛解（3 項目による定義）を達成した被験者の割合は、デペモキマブ群（43%）でプラセボ群（34%）と比較して高かった。オッズ比は 1.54（95% CI：1.08, 2.18）であった（m5.3.5.3, ISE Asthma Table 2.77）。

Week 52 時点で臨床的寛解の各項目を達成した被験者の割合は、52 週間にわたって喘息増悪が認められなかった被験者の割合がデペモキマブ群（62%）でプラセボ群（49%）よりも高かったことを除き、おおむね同程度であった（表 14）。

Week 52 より前に試験又は治験薬投与を中止した被験者は、いずれの項目にも該当しなかった。

**表 14　臨床的寛解の各項目を達成した被験者の割合の要約**
**（SWIFT-1+2 併合解析、FAS）**

| | Placebo (N=241) | Depemokimab 100 mg SC (N=481) | Total (N=722) |
|---|---|---|---|
| **Meeting the following component:** | | | |
| Exacerbation-free over 52 weeks, n (%) | 118 (49) | 299 (62) | 417 (58) |
| OCS-free at Week 52, n (%) | 218 (90) | 443 (92) | 661 (92) |
| ACQ-5 score ≤1.5 at Week 52, n (%) | 135 (56) | 276 (57) | 411 (57) |
| Change from baseline FEV1 ≥0 mL at Week 52, n (%) | 142 (59) | 283 (59) | 425 (59) |

Source: m5.3.5.3, ISE Asthma Table 2.75.
Abbreviations: ACQ-5 = Asthma Control Questionnaire-5; FEV1 = forced expiratory volume in 1 second; n = number of participants in analysis; N = number of participants in treatment group; OCS = oral corticosteroid; SC = subcutaneous.
Note: Participants that withdrew from the study or discontinued study treatment before Week 52 do not meet any of the components.
Note: For participants that have a missing on-treatment ACQ-5 value at Week 52 ACQ-5 value at Week 48 will be used. If both Week 48 and 52 ACQ-5 values are missing, then the ACQ-5 component is not met.
Note: Participants with a missing on-treatment FEV1 value at week 52 do not meet the FEV1 component.

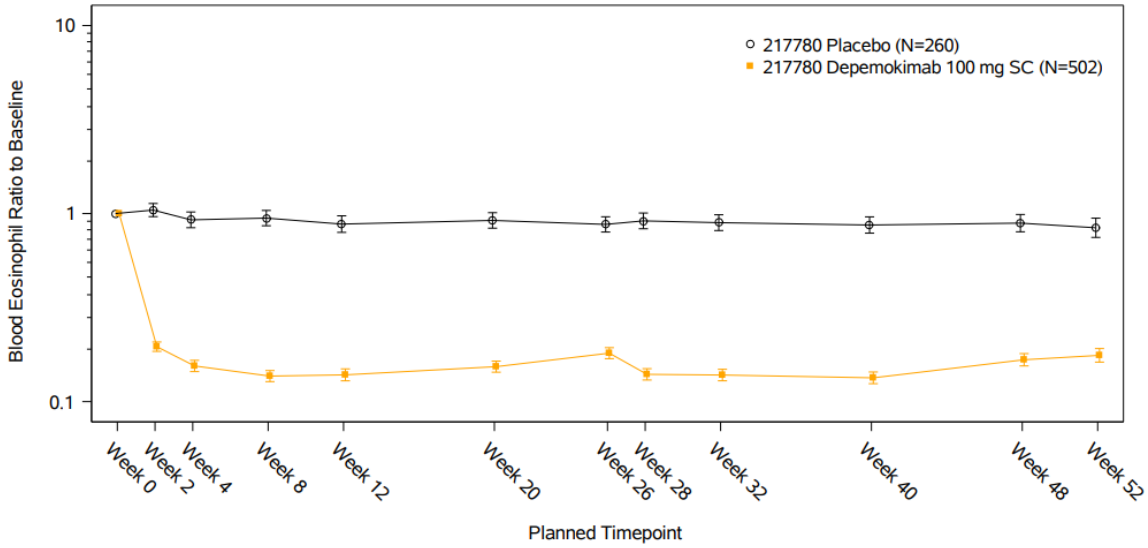
### 3.2.5. SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験における薬力学（血中好酸球）

ベースラインの血中好酸球数は両群で同程度であり、デペモキマブ群及びプラセボ群（以下同順）の血中好酸球数（幾何平均値）は、SWIFT-1 試験でそれぞれ 0.298 GI/L 及び 0.310 GI/L、SWIFT-2 試験でそれぞれ 0.339 GI/L 及び 0.330 GI/L、SWIFT-1+2 併合解析でそれぞれ 0.318 GI/L 及び 0.319 GI/L であった（m5.3.5.3, ISE Asthma Table 4.1）。

SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験のいずれにおいても、最初の評価時点である Week 2 までに血中好酸球数（幾何平均値）のベースラインからの減少がみられ、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［すべての評価時点で名目上の有意差（$p<0.001$）を示した］（m5.3.5.3, ISE Asthma Table 4.2）。プラセボ群ではベースラインからの顕著な変化は認められなかった（m5.3.5.3, ISE Asthma Figure 4.1.2）。

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、デペモキマブ群ではベースラインからの明らかな減少が Week 2 からみられ、試験期間を通して持続したのに対し、プラセボ群ではベースラインからの顕著な変化が認められなかった（図 9）。デペモキマブ群では、ベースラインに対する幾何平均値の比は Week 2 時点で 0.196、Week 26 時点で 0.181、Week 52 時点で 0.176 であった（m5.3.5.3, ISE Asthma Table 4.2）。

**図 9　血中好酸球数（GI/L）のベースラインに対する調整済み幾何平均値の比（95% CI）の推移（SWIFT-1+2 併合解析、FAS）**




Source: m5.3.5.3, ISE Asthma Figure 4.1.2.
Abbreviations: CI = confidence interval; N = number in treatment group; SC = subcutaneous.
Note: The loge transformation for values of 0 GI/L will be based on a value of 0.005 GI/L.
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, baseline ICS dose (medium or high), exacerbation history (2, 3, 4+), geographical region, baseline blood eosinophils, baseline pre bronchodilator percent predicted FEV1, visit, visit by baseline blood eosinophils and visit by treatment group. For the pooled analysis, study (SWIFT-1 or SWIFT-2) was included as an additional covariate.

### 3.2.6.　AGILE 試験（中間解析）における有効性結果の比較

AGILE 試験の中間解析から、pivotal 試験である 2 つの SWIFT 試験において無作為化された治療を 12 ヵ月間（デペモキマブ又はプラセボの 2 回投与）受けた後、AGILE 試験において最長 12 ヵ月間のデペモキマブの非盲検投与（2 年間に合計で最大 4 回のデペモキマブ投与）を受けた被験者におけるデータを提示する。

AGILE 試験でデペモキマブの追加投与を受けた被験者の結果は、先行した SWIFT 試験でデペモキマブ投与を受けた被験者の結果とおおむね一貫しており、2 年間の長期投与を支持する結果であった（5 項）。

年間喘息増悪発現率及び SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量のデータを以下に要約する。ACQ-5 スコア及び FEV1 のデータは CSR（m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Section 5.1.2.2 及び Section 5.1.3）に記載する。

### 3.2.6.1. AGILE 試験（中間解析）における喘息増悪

AGILE 試験における年間喘息増悪発現率は、先行試験でデペモキマブ投与を受けた被験者で 0.46（95% CI：0.38, 0.56）、プラセボ投与を受けた被験者で 0.48（95% CI：0.37, 0.63）であった（表 15）。2 つの SWIFT 試験における年間喘息増悪発現率（表 9）と比較した結果、デペモキマブの効果が非盲検継続投与試験中も持続したことが示された。

臨床的に重要な喘息増悪は 176 例（28%）に 284 回発現し、入院及び／又は救急外来の受診を必要とする喘息増悪は 25 例（4%）に、入院を必要とする喘息増悪は 6 例（1%未満）に発現した（m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Table 2.1）。

臨床的に重要な喘息増悪の発現割合は、先行試験でデペモキマブ投与を受けた被験者 vs. プラセボ投与を受けた被験者でそれぞれ 27% vs. 30%であり（以下同順）、入院及び／又は救急外来の受診を必要とする喘息増悪の発現割合は 4% vs. 4%、入院を必要とする喘息増悪の発現割合は 1%未満 vs. 1%未満であった（m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Table 2.1）。

2 回以上の喘息増悪を発現した被験者は、先行試験でデペモキマブ投与を受けた被験者で 47 例（11%）、プラセボ投与を受けた被験者で 21 例（10%）であった（m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Table 2.2）。

**表 15　年間喘息増悪発現率の解析［AGILE 試験（中間解析）、Safety］**

| | Depemokimab 100 mg SC | | |
|---|---|---|---|
| | Previous Placebo (N=210) | Previous Depemokimab 100 mg SC (N=419) | Total (N=629) |
| n | 210 | 419 | 629 |
| Annualized exacerbation rate | 0.48 | 0.46 | 0.47 |
| 95% CI | (0.37, 0.63) | (0.38, 0.56) | (0.40, 0.56) |

Source: m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Table 2.3.
Abbreviations: CI = confidence intervals; FEV1 = forced expiratory volume in 1 second; IA = interim analysis; SC = subcutaneous.
Note: Analysis performed using a generalized linear model assuming a negative binomial distribution and covariates of treatment group during SWIFT-1 or SWIFT-2, exacerbation history in the year prior to the start of SWIFT-1 or SWIFT-2 (2, 3, 4+), geographical region, and pre-FEV1 from the baseline measurement of SWIFT-1 or SWIFT-2.

### 3.2.6.2. AGILE 試験（中間解析）における SGRQ

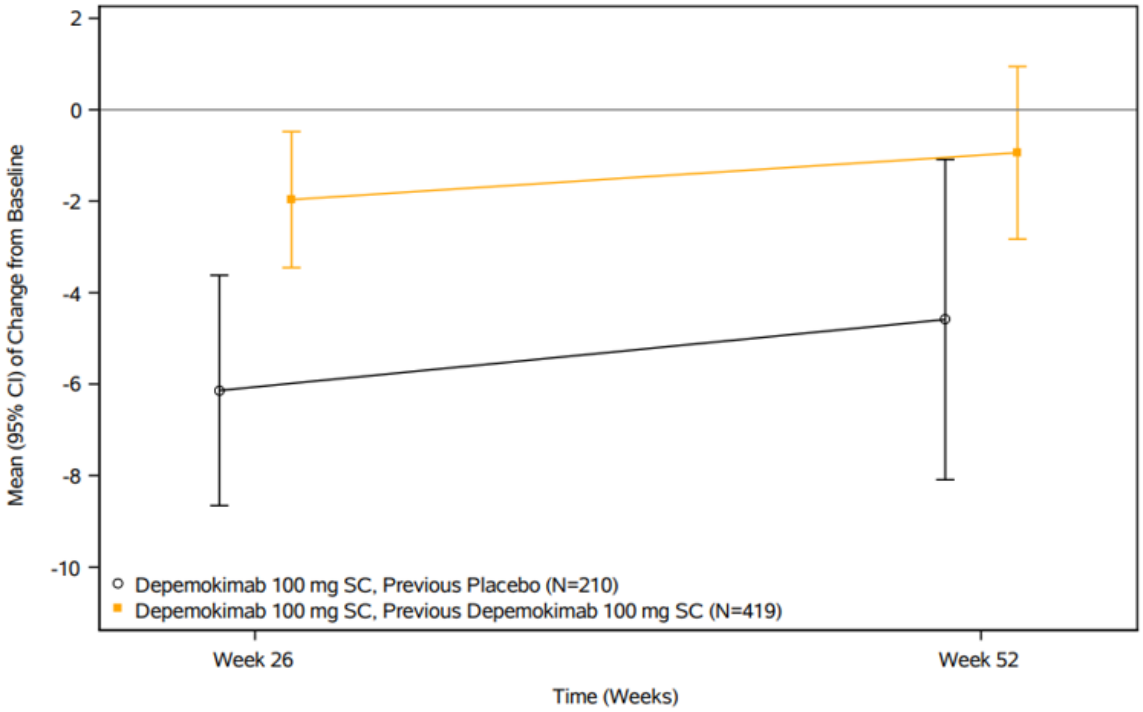
ベースラインの SGRQ 総スコアの平均値（SD）は、先行した SWIFT 試験でデペモキマブ投与を受けた被験者［29.85（20.235）］と比べ、プラセボ投与を受けた被験者［34.46（21.446）］で高かった（m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Table 2.4）。

先行試験でデペモキマブ投与を受けた被験者では、SGRQ 総スコアの平均値はベースライン後も比較的安定しており［Week 26 時点で 27.40（19.806）、Week 52 時点で 29.96（19.605）］、AGILE 試験においてデペモキマブの効果の持続が示された（図 10）。SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）は、Week 26 時点で-1.97（13.677）、Week 52 時点で-0.94（14.136）であった（m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Table 2.4）。

先行試験でプラセボ投与を受けた被験者では、SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）は、Week 26 時点で-6.14（15.441）、Week 52 時点で-4.59（17.466）であった。SGRQ 総スコアにベースラインからの減少（改善）が認められ、平均値（SD）は

Week 26 時点では 28.38（20.324）、Week 52 時点では 28.81（20.765）であり、先行試験でデペモキマブ投与を受けた被験者のベースライン値と同程度であった（m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Table 2.4）。

**図 10　SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量**
**［AGILE 試験（中間解析）、Safety］**




Source: m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Figure 2.4.
Abbreviations: CI = confidence interval; IA = interim analysis; SC = subcutaneous; SGRQ = St George's Respiratory Questionnaire.
Note: Bars indicate 95% CI

### 3.2.6.3.　AGILE 試験（中間解析）における薬力学（血中好酸球）

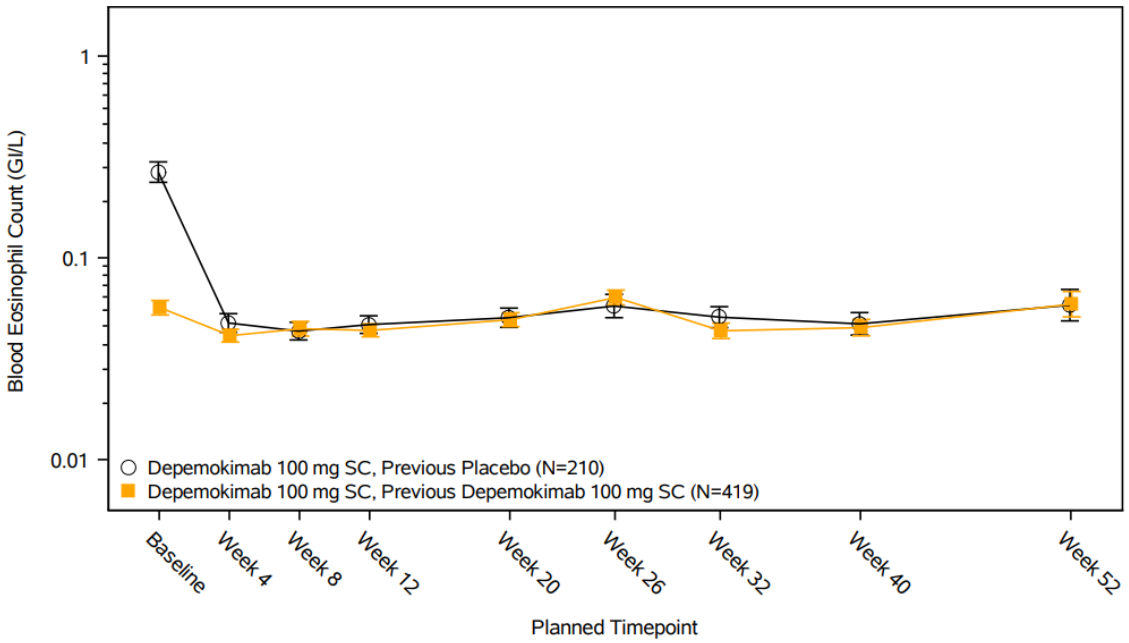
ベースラインの血中好酸球数の幾何平均値は、先行した SWIFT 試験でデペモキマブ投与を受けた被験者で 0.057 GI/L、プラセボ投与を受けた被験者で 0.266 GI/L であった（m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Table 5.1）。

ベースライン後には、先行試験でデペモキマブ投与を受けた被験者において、血中好酸球数の幾何平均値は低値で維持され、Week 52 時点で 0.059 GI/L であった。先行試験でプラセボ投与を受けた被験者では、血中好酸球数の幾何平均値は Week 4（最初の評価時点）で低下し、その後の試験期間を通して低値で維持された。先行試験でプラセボ投与を受けた被験者における Week 52 時点での血中好酸球数の幾何平均値は 0.058 GI/L であり、デペモキマブ投与を受けた被験者での結果と一貫していた（図 11）。

これらの結果より、デペモキマブ投与 1 年目（すなわち、2 つの SWIFT 試験）に認められた血中好酸球数の減少は、デペモキマブ投与 2 年目を通して持続したことが示された。

PD データは、青年期被験者（12～17 歳）のサブグループと全体集団との間でおおむね一貫していた（m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Table 5.2 及び Figure 5.2）。

**図 11　血中好酸球数（GI/L）の幾何平均値（95% CI）**
**［AGILE 試験（中間解析）、Safety］**




Source: m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Figure 5.1.
Abbreviations: IA = interim analysis; SC = subcutaneous.
Note: The loge transformation for values of 0 GI/L were based on a value of 0.005 GI/L.

## 3.3.　部分集団における結果の比較

### 3.3.1.　主要評価項目及び副次評価項目のサブグループ解析

主要評価項目である年間喘息増悪発現率において、デペモキマブのプラセボに対するベネフィットは、2 つの SWIFT 試験を合わせた全体集団で明らかに示されており（3.2.1.2）、SWIFT-1+2 併合解析でのフォレストプロットにおけるほとんどのサブグループを通しても明らかであった（図 12）。

重要な副次評価項目である Week 52 時点の SGRQ 総スコア（図 13）、ACQ-5 スコア（図 14）及び FEV1（図 15）のベースラインからの変化量に関して、サブグループ解析のフォレストプロットを示す。これらの重要な副次評価項目のそれぞれについて、ベースラインの血中好酸球数が高い被験者（0.15 GI/L 以上）又はベースラインの ACQ-5 スコアが高い被験者（1.5 以上）では、そうでない被験者と比較してデペモキマブに優位な効果の差がみられた。

黒色人種／アフリカ系アメリカ人のサブグループ［36 例、米国被験者 35 例（計 187 例の米国人集団の 19%）（m5.3.5.3, ISE Asthma Table 1.6）を含む］では、年間喘息増悪発現率がデペモキマブ群よりもプラセボ群で良好であったが、信頼区間は幅が広く、1 をまたいでいた（図 12）。デペモキマブ群では、黒色人種／アフリカ系アメリカ人被験者の年間喘息増悪発現率（0.72、95% CI：0.34, 1.52）は、白人被験者（0.49、95% CI：0.40, 0.60）及びアジア人被験者（0.55、95% CI：0.31, 0.96）と比べて高く（m5.3.5.3, ISE Asthma Table 2.10.1）、全体集団では 0.51（95% CI：0.43, 0.60）であった（m 5.3.5.3, ISE Asthma Table 2.3）。しか

しながら、プラセボ群では黒色人種／アフリカ系アメリカ人被験者の年間喘息増悪発現率（0.50、95% CI：0.18, 1.41）が、白人被験者（1.04、95% CI：0.82, 1.31）、アジア人被験者（1.58、95% CI：0.87, 2.89）及び全体集団（1.1、95% CI：0.92, 1.33）と比べて低く、黒色人種／アフリカ系アメリカ人のサブグループの点推定値はプラセボの方が優位な結果となった（m5.3.5.3, ISE Asthma Table 2.10.1, Table 2.3）。黒色人種／アフリカ系アメリカ人のサブグループでは、デペモキマブ群の 5/22 例（23%）及びプラセボ群の 4/14 例（29%）に臨床的に重要な喘息増悪が発現した（m5.3.5.3, ISE Asthma Table 2.10.3）。

被験者レベルのデータを検討したところ、デペモキマブ群で発現した 15 回の喘息増悪のうち 11 回を報告した 2 例（いずれも SWIFT-2 試験のデペモキマブ群）が特定された（1 例が 4 回、もう 1 例が 7 回）。これらの被験者はいずれも、喘息増悪による入院及び／又は救急外来の受診は報告されていなかった（被験者 ID：[redacted] 及び [redacted]）。この 2 例の被験者の影響により、デペモキマブ群の年間喘息増悪発現率は黒色人種／アフリカ系アメリカ人被験者で白人被験者と比べて高くなった。なお、母集団 PK/PD 解析（薬物濃度 vs. 12 ヵ月間の血中好酸球数）の結果、人種間で一貫性が認められたことから、黒色人種／アフリカ系アメリカ人被験者が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）を示す可能性は示唆されていない（2.7.2.3.5）。黒色人種／アフリカ系アメリカ人被験者では、SGRQ 総スコア（図 13）及び ACQ-5 スコア（図 14）に関してもプラセボ群で優位な結果であったが、FEV1（図 15）に関してはデペモキマブ群でプラセボ群を上回るベネフィットが示唆された。

SWIFT-1 試験の全体集団では、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ことから、結果を理解するために事後解析を実施した。その結果、ポーランドの被験者のデータが他の地域のデータと一貫していないことが判明した。これらの探索的解析により、東欧地域の集団での主要評価項目及び副次評価項目に対する治療効果が小さかったことから、結果に影響する因子としてこれらの地域が示唆された。これは、Region 3（東欧及びその他の国）及び Region 4（米国、西欧、東欧、及びその他の国）に対する正式な統計解析により確認された。

SWIFT-1 試験のこれらの結果を受けて、SWIFT-2 試験の SAP では東欧のサブグループ解析を事前に規定した。SWIFT-2 試験の東欧のデータを確認したところ、東欧地域で組入れ被験者数が最も多いポーランド（134 例）のデータが他の欧州諸国と一貫しておらず、ポーランドでは主要評価項目及び副次評価項目全体で治療効果が小さいことが判明した。この結果は、SWIFT-1 試験でも再現されていた。

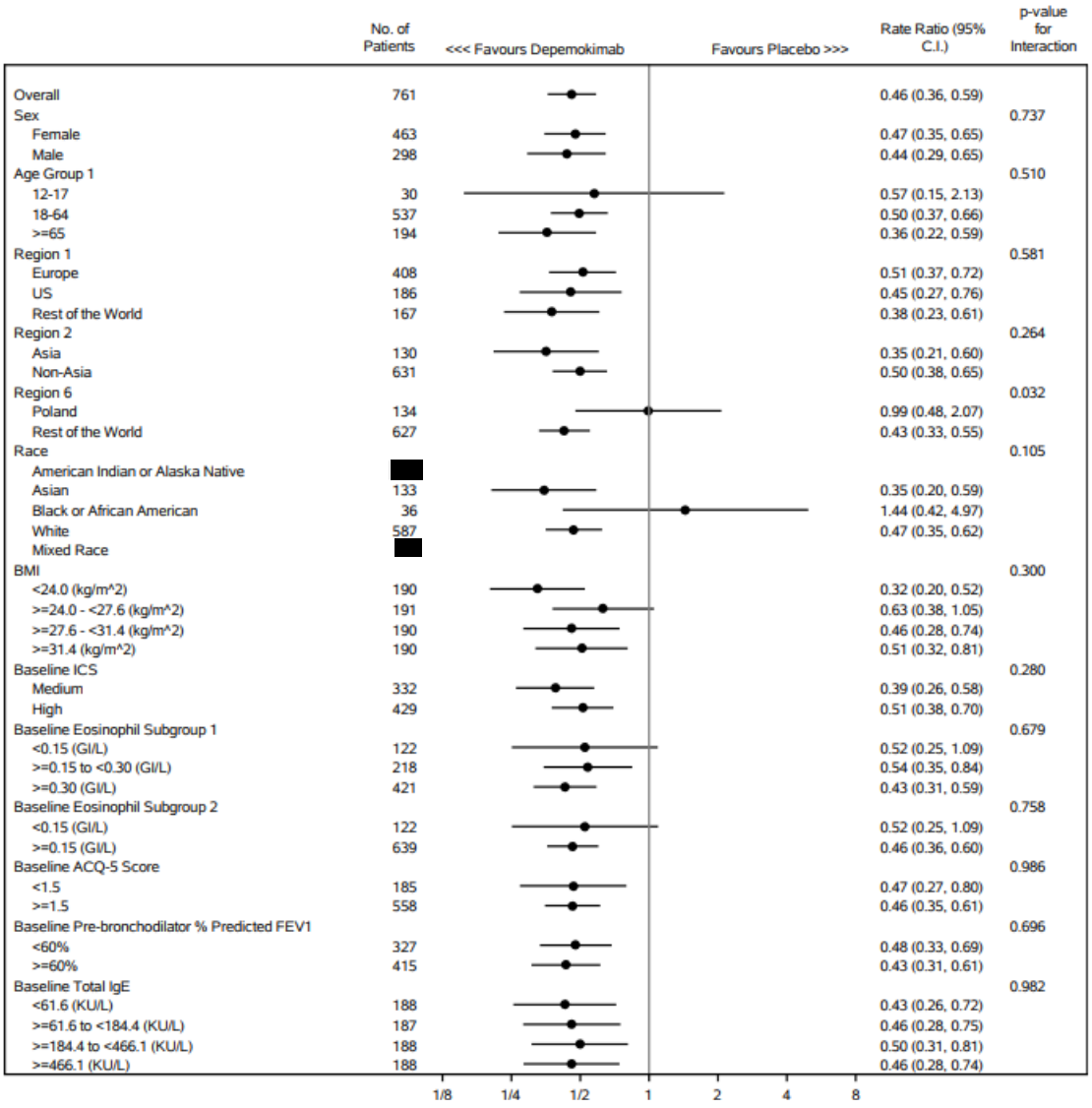
SWIFT-1+2 併合解析のデータセットに対するポーランドの影響について理解を深めるため、新たに定義した Region 5（ポーランド、その他の欧州、米国、及びその他の国）及び Region 6（ポーランド、ポーランドを除くその他の国）で更なる事後解析を実施した。これらの解析結果より、ポーランドでは年間喘息増悪発現率に群間差がないことが示された（図 12）。地域間の比較では、ポーランドのデペモキマブ群での年間喘息増悪発現率は他の地域と同程度［Region 6：ポーランドで 0.33（95% CI：0.22, 0.51）、ポーランドを除くその他の国で 0.55（95 %CI：0.47, 0.66）］であったが、プラセボ群では他の地域と比べて低かった

［Region 6：ポーランドで 0.34（95% CI：0.18, 0.62）、ポーランドを除くその他の国で 1.30（95 %CI：1.07, 1.58）］（m5.3.5.3, ISE Asthma Table 2.149）。

事後解析では、副次評価項目である SGRQ 総スコア（図 13）、ACQ-5 スコア（図 14）及び FEV1（図 15）のベースラインから Week 52 時点までの変化量においても、ポーランドの被験者でプラセボ群の方が優位な改善を示した。しかし、デペモキマブ群でもベースラインからの改善傾向がみられたことから、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、ポーランドの被験者でプラセボ群に対する反応が大きかったことを反映している。SWIFT-1+2 併合解析では、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、ポーランドのプラセボ群 vs. その他の国のプラセボ群（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）。

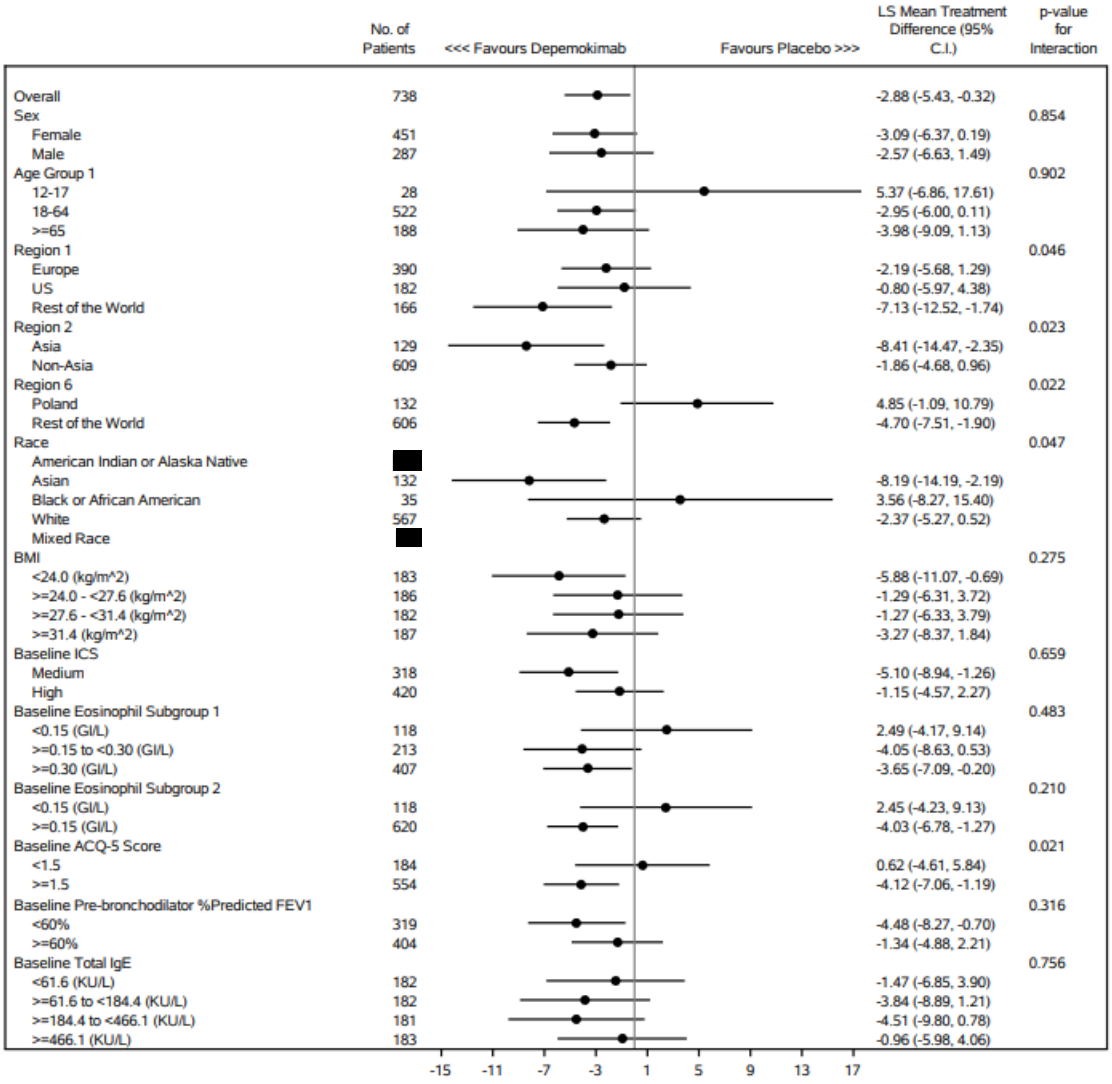
主要評価項目及び副次評価項目について投与群とサブグループの交互作用の小さな p 値（$p<0.1$）が認められたことから、ポーランドとポーランドを除くその他の地域のデータが一貫していないことが確認された。

**図 12　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）**



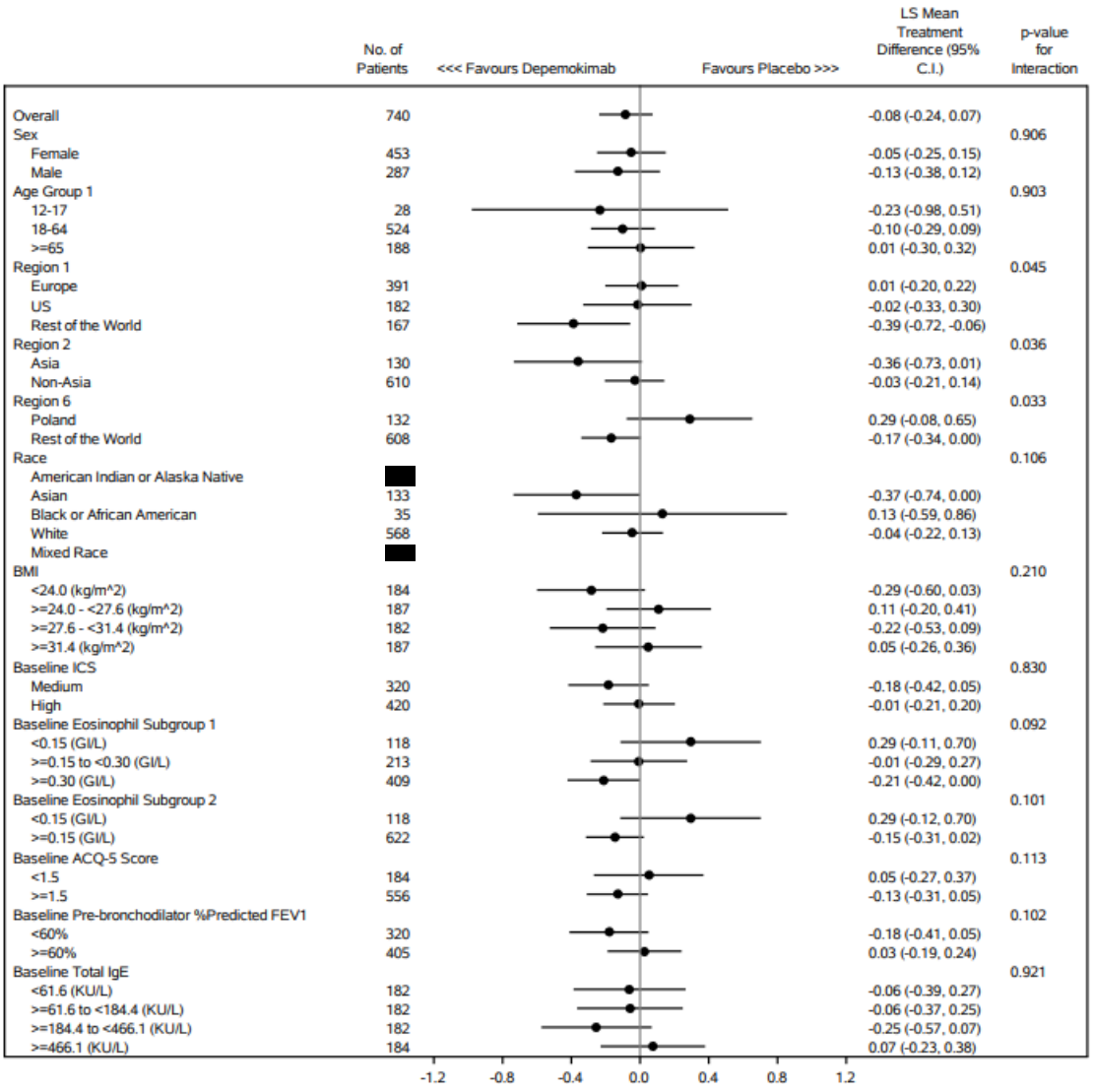

Source: m5.3.5.3, ISE Asthma Figure 2.1.42.
Abbreviations: ACQ-5 = Asthma Control Questionnaire-5; BMI = body mass index; CI = confidence interval; FEV1 = forced expiratory volume in 1 second; ICS = inhaled corticosteroid; IgE = Immunoglobulin E.
Note: Sub-groups for Region 6, BMI, Baseline eosinophil Sub-group 2, ACQ-5, and baseline pre-bronchodilator % predicted FEV1 were added post-hoc.
Note: No. of Patients is the number of participants with analyzable data for the 2 treatment groups of interest.
Note: 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.

**図 13　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）**



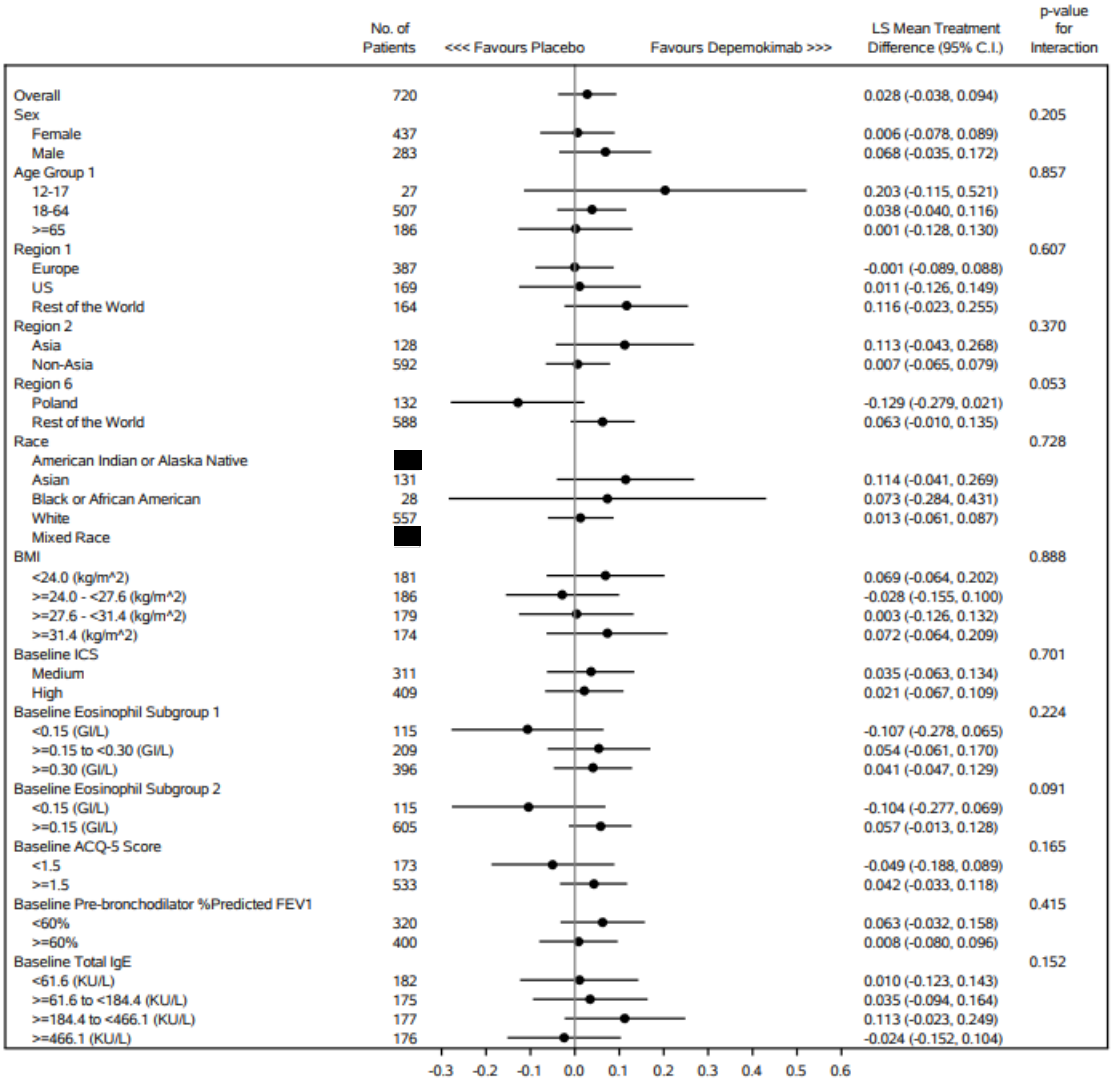

Source: m5.3.5.3, ISE Asthma Figure 2.1.43.
Abbreviations: ACQ-5 = Asthma Control Questionnaire-5; BMI = body mass index; CI = confidence interval; FEV1 = forced expiratory volume in 1 second; ICS = inhaled corticosteroid; IgE = Immunoglobulin E.
Note: Sub-groups for Region 6, BMI, Baseline eosinophil Sub-group 2, ACQ-5, and baseline pre-bronchodilator % predicted FEV1 were added post-hoc.
Note: No. of Patients is the number of participants with analyzable data for the 2 treatment groups of interest.
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, baseline ICS dose (medium or high), exacerbation history (2, 3, 4+), geographical region, baseline SGRQ total score, baseline pre-bronchodilator percent predicted FEV1, visit, visit by baseline SGRQ total score and visit by treatment group, study (SWIFT-1 or SWIFT-2), sub-group, sub-group by treatment group, and sub-group by visit. Only sub-group levels with greater than or equal to 20 participants were included in the statistical analysis.

**図 14　Week 52 時点における ACQ-5 スコアのベースラインから変化量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 2.1.44.
Abbreviations: ACQ-5 = Asthma Control Questionnaire-5; BMI = body mass index; CI = confidence interval; FEV1 = forced expiratory volume in 1 second; ICS = inhaled corticosteroid; IgE = Immunoglobulin E.
Note: Sub-groups for Region 6, BMI, Baseline eosinophil Sub-group 2, ACQ-5, and baseline pre-bronchodilator % predicted FEV1 were added post-hoc.
Note: No. of Patients is the number of participants with analyzable data for the 2 treatment groups of interest.
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, baseline ICS dose (medium or high), exacerbation history (2, 3, 4+), geographical region, baseline ACQ-5 score, baseline pre-bronchodilator percent predicted FEV1, visit, visit by baseline ACQ-5 score and visit by treatment group, study (SWIFT-1 or SWIFT-2), sub-group, sub-group by treatment group, and sub-group by visit. Only sub-group levels with greater than or equal to 20 participants were included in the statistical analysis.

**図 15　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 2.1.45.
Abbreviations: ACQ-5 = Asthma Control Questionnaire-5; BMI = body mass index; FEV1 = forced expiratory volume in 1 second; ICS = inhaled corticosteroid; IgE = Immunoglobulin E.
Note: Sub-groups for Region 6, BMI, Baseline eosinophil Sub-group 2, ACQ-5, and baseline pre-bronchodilator % predicted FEV1 were added post-hoc.
Note: No. of Patients is the number of participants with analyzable data for the 2 treatment groups of interest.
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, baseline ICS dose (medium or high), exacerbation history (2, 3, 4+), geographical region, baseline pre-bronchodilator FEV1, visit, visit by baseline pre-bronchodilator FEV1 and visit by treatment group, study (SWIFT-1 or SWIFT-2), sub-group, sub-group by treatment group, and sub-group by visit. Only sub-group levels with greater than or equal to 20 participants were included in the statistical analysis.

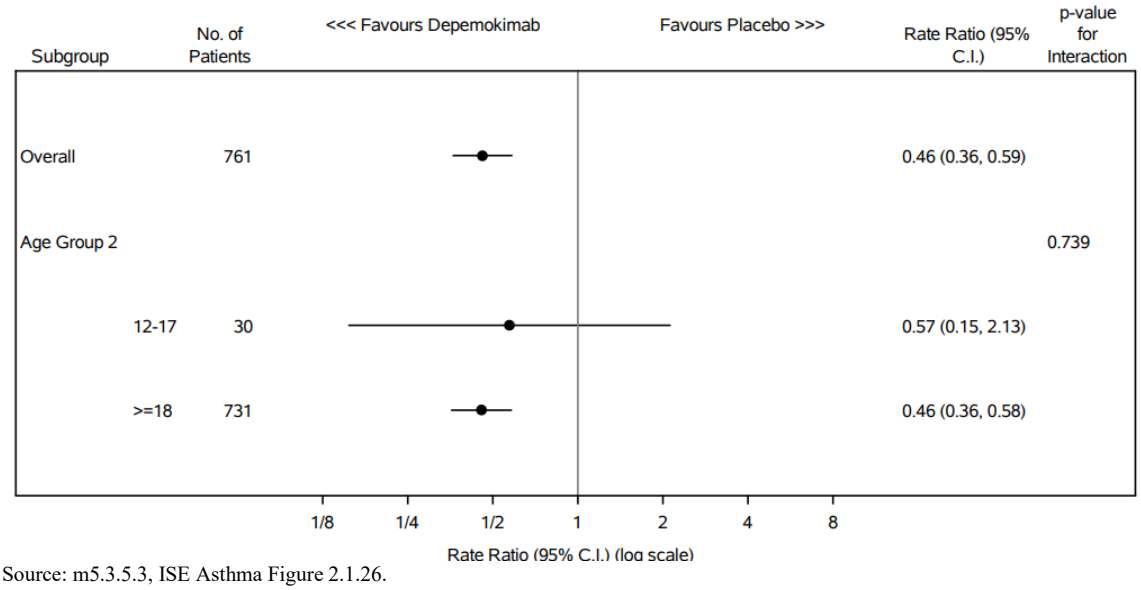
### 3.3.2.　青年期に対するサブグループ解析

主要評価項目である年間喘息増悪発現率のサブグループ解析では、青年期（12～17 歳の被験者 30 例）と成人（18 歳以上の被験者 731 例）の被験者間で一貫した結果が示され（図 16）、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、青年期では 43%（率比：0.57、95% CI：0.15, 2.13）低下し、成人では 54%（率比：0.46、95% CI：0.36, 0.58）低下した（m5.3.5.3, ISE Asthma Table 2.6）。

青年期におけるデペモキマブのベネフィットは、Bayesian dynamic borrowing 解析によっても裏付けられている。青年期の被験者におけるデペモキマブ群及びプラセボ群の年間喘息増悪発現率の推定値の事後中央値及び 95%信用区間は、robust mixture における成人の事前分布に与えられた事前重みの関数として示されている（図 17）。この追加解析により、青年期の被験者におけるデペモキマブのプラセボに対する優越性が裏付けられ、青年期の被験者集団で認められた反応の大きさが、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。

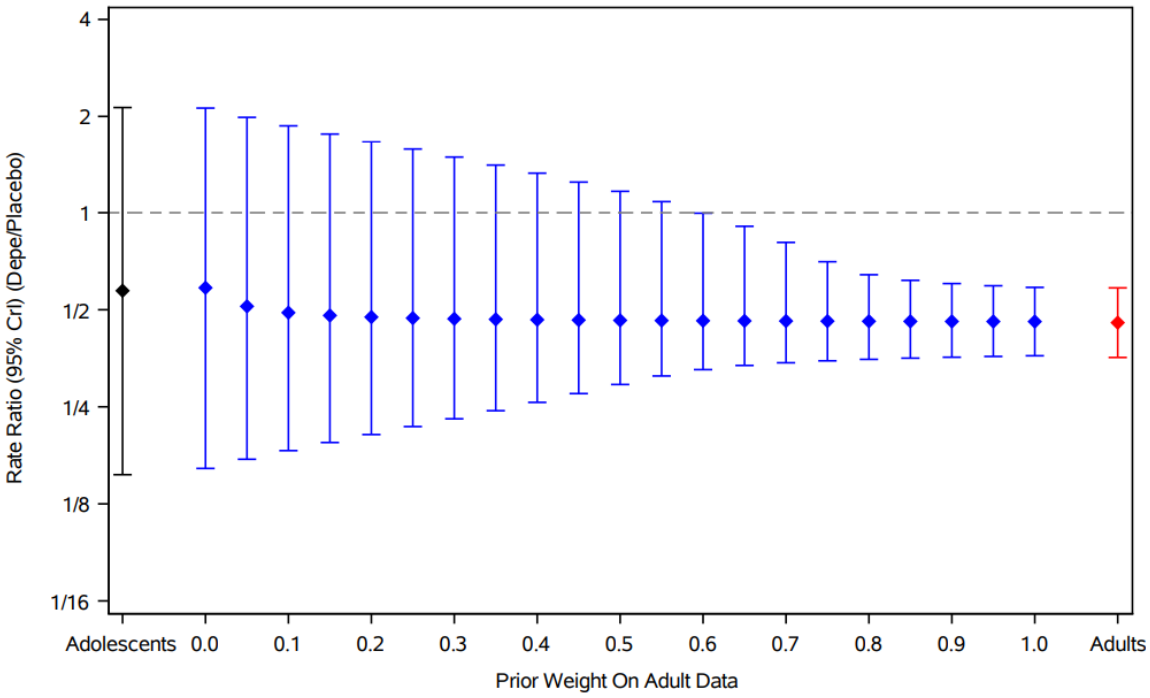
青年期の被験者における重要な副次評価項目のサブグループ解析では、Week 52 時点における ACQ-5 スコア（図 14）及び FEV1（図 15）のベースラインからの変化量では、デペモキマブ群に優位なベネフィットが示されたが、SGRQ 総スコアでは優位なベネフィットは示されなかった（図 13）。なお、SGRQ の評価指標は 18 歳未満の被験者で妥当性が確認されていないことには注意を要する[Jones, 1991]。

**図 16　年齢別の年間喘息増悪発現率の解析（SWIFT-1+2 併合解析、FAS）**




Source: m5.3.5.3, ISE Asthma Figure 2.1.26.
Abbreviations: CI = confidence interval; FEV1 = forced expiratory volume in 1 second; ICS = inhaled corticosteroid.
Note: No. of Patients is the number of participants with analyzable data for the 2 treatment groups of interest.
Note: 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.

**図 17　成人の事前分布に与えられた事前重みに対する青年期の被験者の年間喘息増悪発現率の推定比の事後中央値と 95%信用区間（SWIFT-1+2 併合解析、FAS）**




Source: m5.3.5.3, ISE Asthma Figure 2.1.29.

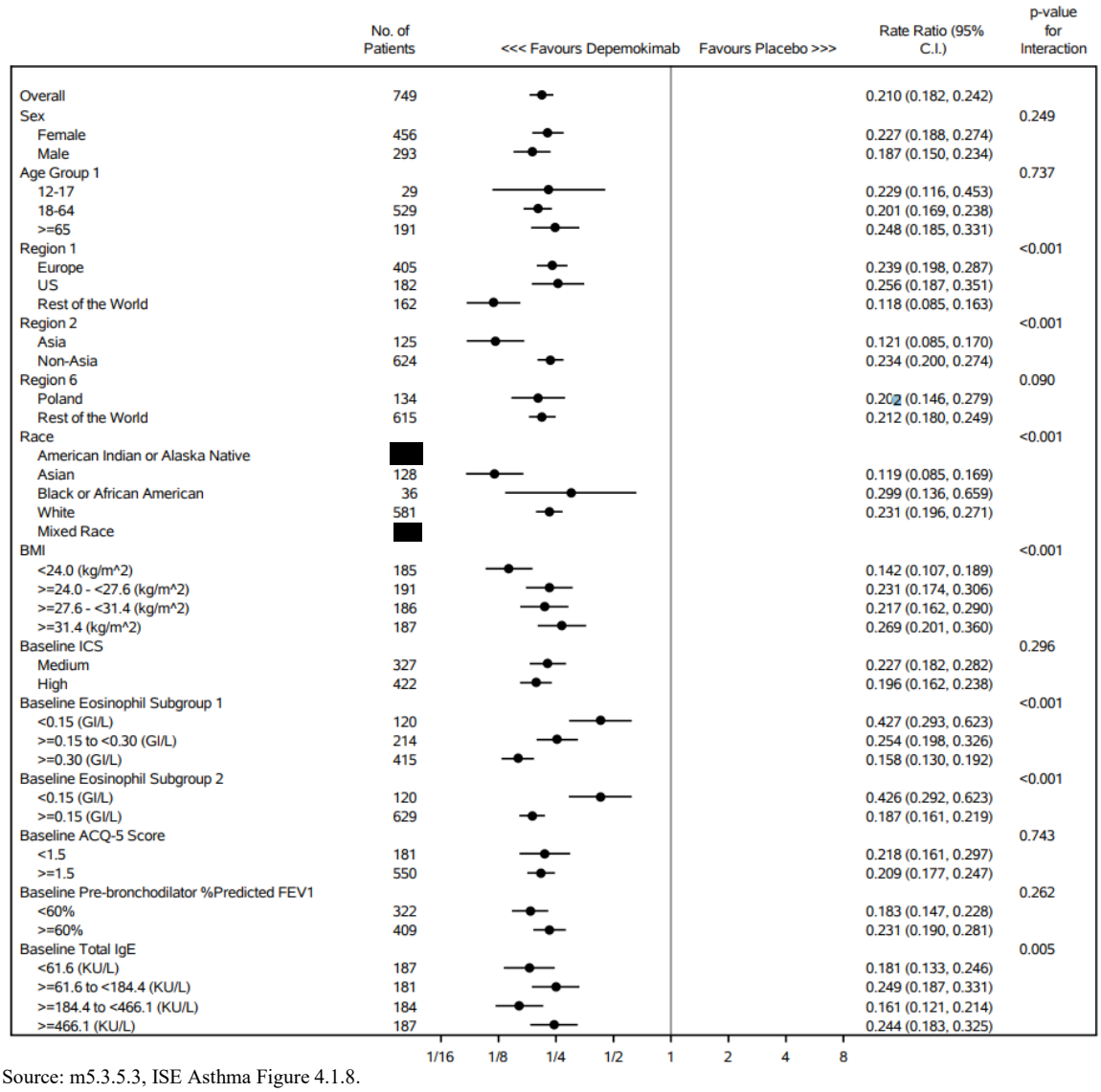
### 3.3.3.　血中好酸球数のベースラインに対する比に関するサブグループ解析

PD 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 SWIFT-1+2 併合解析のサブグループ解析では、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（図 18）。

結果は各 SWIFT 試験それぞれで一貫しており、解析したすべてのサブグループで、血中好酸球数の減少において、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確認された（m5.3.5.3, ISE Asthma Figure 4.1.6 及び Figure 4.1.7）。

**図 18　Week 52 時点における血中好酸球数（GI/L）のベースラインに対する比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 4.1.8.
Abbreviations: ACQ-5 = Asthma Control Questionnaire-5; CI = confidence interval; FEV1 = forced expiratory volume in 1 second; IgE = immunoglobulin E.
Note: Sub-groups for Region 6, BMI, Baseline eosinophil Sub-group 2, ACQ-5, and baseline pre-bronchodilator % predicted FEV1 were added post-hoc.
Note: No. of Patients is the number of participants with analyzable data for 1 or more timepoints for the 2 treatment groups of interest.
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, baseline ICS dose (medium or high), exacerbation history (2, 3, 4+), baseline blood eosinophils, baseline pre-bronchodilator percent predicted FEV1 and visit, visit by baseline blood eosinophils and visit by treatment group, sub-group, sub-group by treatment and sub-group by treatment by visit. Only sub-group levels with greater than or equal to 20 participants were included in the statistical analysis.

### 3.3.4. 日本人集団における有効性

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。なお、各試験の「日本人」は、日本の実施医療機関で組み入れられた日本人（Japanese Heritage）被験者と定義した。

#### 3.3.4.1. 試験対象集団

##### 3.3.4.1.1. SWIFT-2 試験の試験対象集団

###### 3.3.4.1.1.1. 被験者の内訳及び曝露状況

SWIFT-2 試験の日本人集団において、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 41 例、プラセボ投与を受けた被験者は 18 例であった。そのうちデペモキマブ群の 39 例（95%）、プラセボ群の 18 例（100%）の被験者が治験薬投与を 2 回受け、52 週間の試験を完了した（表 16）。

試験を中止した日本人被験者はデペモキマブ群の 2 例（5%）であった。試験中止の理由はいずれも「被験者による中止ーその他」であった。また、治験薬投与を中止した被験者はこの 2 例の他にはいなかった。

SWIFT-2 試験の日本人集団における被験者の内訳及び曝露状況は、デペモキマブ群及びプラセボ群の投与群間で同様であり（表 16）、SWIFT-1+2 併合の全体集団の結果（3.1.1.1）と比べて顕著な差はみられなかった。

**表 16 被験者の内訳及び中止理由の要約（SWIFT-2 試験、FAS-Japan）**

| n (%) | Placebo (N=18) | Depemokimab 100 mg SC (N=41) |
|---|---|---|
| **Subject status** | | |
| Completed | 18 (100) | 39 (95) |
| Withdrawn | 0 | 2 (5) |
| Completed treatment | 0 | 0 |
| **Primary reason/subreason for study withdrawal[a], [b]** | | |
| Withdrawal by subject | 0 | 2 (5) |
| Burden of procedure | 0 | 0 |
| Subject relocated | 0 | 0 |
| Other | 0 | 2 (5) |

Source: m5.3.5.1, SWIFT-2 CSR Table 1.35

a. Subjects may have only one primary reason.

b. Percentages for subreasons may sum to more or less than 100%. Subjects may have more than one subreason underneath a single primary reason. Subjects are not required to indicate subreasons.

###### 3.3.4.1.1.2. ベースラインの人口統計学的特性

SWIFT-2 試験の FAS に含まれた日本人被験者は 59 例であり、全体集団に占める日本人の割合は 16%であった（m5.3.5.1, SWIFT-2 CSR Table 1.10）。

SWIFT-2 試験の日本人集団では、被験者の 63%が女性、37%が男性であり、ベースラインの平均年齢は 53.0 歳であった（表 17）。青年期（12～17 歳）の日本人被験者は、プラセボ

群 1 例のみであった。日本人集団における体重及び BMI の平均値（SD）は、それぞれ 65.91（15.587）kg 及び 25.79（5.020）kg/m$^2$ であった。

日本人集団のベースラインの人口統計学的特性はデペモキマブ群及びプラセボ群の投与群間で均衡が取れており（表 17）、人種／民族を除き、日本人集団と全体集団（3.1.1.2）の間で顕著な差はみられなかった。

**表 17　人口統計学的特性の要約（SWIFT-2 試験、FAS-Japan）**

| | Placebo (N=18) | Depemokimab 100 mg SC (N=41) | Total (N=59) |
|---|---|---|---|
| **Sex** | | | |
| n | 18 | 41 | 59 |
| Female, n (%) | 9 (50) | 28 (68) | 37 (63) |
| Male, n (%) | 9 (50) | 13 (32) | 22 (37) |
| **Age (years)[a]** | | | |
| n | 18 | 41 | 59 |
| Mean | 48.7 | 54.9 | 53.0 |
| SD | 15.92 | 10.39 | 12.53 |
| Median | 47.5 | 55.0 | 52.0 |
| Min. | 14 | 25 | 14 |
| Max. | 78 | 71 | 78 |
| **Age group (years)[a]** | | | |
| n | 18 | 41 | 59 |
| 12-17, n (%) | 1 (6) | 0 | 1 (2) |
| 18-64, n (%) | 14 (78) | 32 (78) | 46 (78) |
| ≥65, n (%) | 3 (17) | 9 (22) | 12 (20) |
| **Ethnicity** | | | |
| n | 18 | 41 | 59 |
| Not Hispanic or Latino, n (%) | 18 (100) | 41 (100) | 59 (100) |
| **High level race** | | | |
| n | 18 | 41 | 59 |
| Asian, n (%) | 18 (100) | 41 (100) | 59 (100) |
| **Race detail** | | | |
| n | 18 | 41 | 59 |
| Asian - Japanese heritage, n (%) | 18 (100) | 41 (100) | 59 (100) |
| **Region** | | | |
| n | 18 | 41 | 59 |
| Rest of world, n (%) | 18 (100) | 41 (100) | 59 (100) |
| **Height (cm)** | | | |
| n | 18 | 41 | 59 |
| Mean | 162.83 | 158.08 | 159.53 |
| SD | 8.346 | 8.562 | 8.709 |
| Median | 161.15 | 158.30 | 158.80 |
| Min. | 153.6 | 143.7 | 143.7 |
| Max. | 177.8 | 181.0 | 181.0 |
| **Weight (kg)** | | | |
| n | 18 | 41 | 59 |
| Mean | 68.03 | 64.99 | 65.91 |
| SD | 14.281 | 16.208 | 15.587 |
| Median | 65.00 | 63.80 | 63.90 |
| Min. | 48.0 | 34.6 | 34.6 |
| Max. | 107.0 | 105.9 | 107.0 |

| | Placebo (N=18) | Depemokimab 100 mg SC (N=41) | Total (N=59) |
|---|---|---|---|
| **BMI (kg/m$^2$)** | | | |
| n | 18 | 41 | 59 |
| Mean | 25.78 | 25.79 | 25.79 |
| SD | 5.591 | 4.822 | 5.020 |
| Median | 24.86 | 26.72 | 25.96 |
| Min. | 16.4 | 14.2 | 14.2 |
| Max. | 39.3 | 34.3 | 39.3 |

Source: m5.3.5.1, SWIFT-2 CSR Table 1.36.
Abbreviations: BMI = body mass index; n = number of participants providing data; N = number in participants in group; SC = subcutaneous; SD = standard deviation.
a. Age is imputed when full date of birth is not provided.

### 3.3.4.1.1.3. ベースラインの疾患特性

SWIFT-2 試験の日本人集団では、喘息の平均罹病期間（SD）は 20.6（14.68）年であり、罹病期間が 25 年以上の被験者は 20 例（34%）であった（m5.3.5.1, SWIFT-2 CSR Table 1.37）。

スクリーニング前 12 ヵ月間にはすべての被験者が全身性ステロイド薬を必要とする喘息増悪を 2 回以上（2 回：46%、3 回：17%、4 回：8%、4 回以上：29%）発現していた。また、スクリーニング前 12 ヵ月間に入院を必要とする喘息増悪が 1 回以上報告された被験者は 14 例（23.7%）であった（m5.3.5.1, SWIFT-2 CSR Table 1.38）。

ベースライン時にはすべての被験者が ICS を使用しており、ICS の用量は 15%が中用量、85%が高用量であった（m5.3.5.1, SWIFT-2 CSR Table 1.37）。

スクリーニング前の 12 ヵ月間に血中好酸球数が 300/μL 以上であった被験者は 46 例（78%）であり、スクリーニング時に血中好酸球数が 150/μL 以上であった被験者は 56 例（95%）であった（m5.3.5.1, SWIFT-2 CSR Table 1.37）。ベースラインでの血中好酸球数の幾何平均値は、デペモキマブ群で 0.583 GI/L、プラセボ群で 0.459 GI/L であった（m5.3.5.1, SWIFT-2 CSR Table 5.3）。

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 68.28%（18.207%）であり、気管支拡張薬投与後の FEV1 の可逆性の平均値（SD）は 13.24%（9.349%）であった（m5.3.5.1, SWIFT-2 CSR Table 1.39）。

ベースラインにおけるデペモキマブ群の PRO のスコアの平均値（SD）は、ACQ-5 が 2.05（1.045）（m5.3.5.1, SWIFT-2 CSR Table 2.52）、SGRQ 総スコアが 44.67（17.168）であった（m5.3.5.1, SWIFT-2 CSR Table 2.50）。

ベースラインの IgE の幾何平均値は 332.34 U/mL であった（m5.3.5.1, SWIFT-2 CSR Table 1.37）。

日本人集団のベースラインの疾患特性では、SWIFT-2 試験の全体集団及び SWIFT-1+2 併合解析の全体集団と比べ、スクリーニング前 12 ヵ月間に 2 回を超える喘息増悪を報告した被験者割合（3.1.1.3）及び血中好酸球数（3.2.5）が高い傾向がみられた。しかしながら、日本人集団のベースライン疾患特性はデペモキマブ群及びプラセボ群の投与群間で均衡が取れ

ており、SWIFT- 2 試験の全体集団及び SWIFT-1+2 併合解析の全体集団と比べて顕著な差はみられなかった。

#### 3.3.4.1.2. AGILE 試験の試験対象集団

##### 3.3.4.1.2.1. 被験者の内訳及び曝露状況

SWIFT-2 試験を完了した計 58 例の日本人被験者が AGILE 試験に組み入れられ、55 例が安全性解析対象（Safety-Japan）集団に含まれた（m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Table 1.6）。その内訳は、先行した SWIFT 試験でデペモキマブ 100 mg の皮下投与を受けた 37 例及びプラセボ投与を受けた 18 例であった（表 18）。

中間データカットオフ日時点で、19 例（35%）の被験者は試験を完了しており、36 例（65%）は試験を継続中であった。試験を早期に中止した被験者はいなかった。

AGILE 試験では、日本人集団の被験者の内訳及び曝露状況は、全体集団の結果（3.1.2.1）と比べて顕著な差はみられなかった。

**表 18 被験者の内訳及び中止理由の要約［AGILE 試験（中間解析）、Safety-Japan］**

| | Depemokimab 100 mg SC | | |
|---|---|---|---|
| n (%) | Previous Placebo (N=18) | Previous Depemokimab 100 mg SC (N=37) | Total (N=55) |
| **Subject Status** | | | |
| Completed | 6 (33) | 13 (35) | 19 (35) |
| Ongoing | 12 (67) | 24 (65) | 36 (65) |
| Withdrawn | 0 | 0 | 0 |
| Completed treatment | 0 | 0 | 0 |

Source: m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Table 1.28.

##### 3.3.4.1.2.1.1. ベースラインの人口統計学的特性

AGILE 試験の安全性解析対象集団に含まれた日本人被験者は 55 例であり、全体集団に占める日本人の割合は 9%であった（表 8）。AGILE 試験の日本人集団で験者の半数が女性以上（64%）が女性であり、年齢の中央値は 54 歳（範囲：15～80 歳）であった。青年期の日本人被験者は [redacted] 例（[redacted]%）であった。日本人集団における体重及び BMI の平均値（SD）は、それぞれ 65.58（15.023）kg 及び 25.84（5.000）kg/$m^2$ であった（表 19）。

AGILE 試験のベースラインの疾患特性には、人種／民族を除き、日本人集団と全体集団（3.1.2.2）の間で顕著な差はみられなかった。

**表 19　人口統計学的特性の要約［AGILE 試験（中間解析）、Safety-Japan］**

| | Depemokimab 100 mg SC | | |
|---|---|---|---|
| | **Previous Placebo (N=18)** | **Previous Depemokimab 100 mg SC (N=37)** | **Total (N=55)** |
| **Sex** | | | |
| n | 18 | 37 | 55 |
| Female, n (%) | 9 (50) | 26 (70) | 35 (64) |
| Male, n (%) | | | |
| **Age (years)[a]** | | | |
| n | 18 | 37 | 55 |
| Mean | 49.8 | 56.7 | 54.5 |
| SD | 16.01 | 10.62 | 12.91 |
| Median | 48.5 | 56.0 | 54.0 |
| Min. | 15 | 26 | 15 |
| Max. | | | |
| **Age group (years)[a]** | | | |
| n | 18 | 37 | 55 |
| 12-17, n (%) | | | |
| 18-64, n (%) | 14 (78) | 28 (76) | 42 (76) |
| ≥65, n (%) | | | |
| **Ethnicity** | | | |
| n | 18 | 37 | 55 |
| Not Hispanic or Latino, n (%) | | | |
| **High level race** | | | |
| n | 18 | 37 | 55 |
| Asian, n (%) | 18 (100) | 37 (100) | 55 (100) |
| **Race detail** | | | |
| n | 18 | 37 | 55 |
| Asian - Japanese heritage, n (%) | 18 (100) | 37 (100) | 55 (100) |
| **Region** | | | |
| n | 18 | 37 | 55 |
| Rest of world, n (%) | | | |
| **Height (cm)** | | | |
| n | 18 | 37 | 55 |
| Mean | 162.84 | 157.23 | 159.06 |
| SD | 8.264 | 8.407 | 8.700 |
| Median | 161.00 | 157.70 | 158.00 |
| Min. | 152.8 | 143.3 | 143.3 |
| Max. | | | |
| **Weight (kg)** | | | |
| n | 18 | 37 | 55 |
| Mean | 69.17 | 63.84 | 65.58 |
| SD | 14.383 | 15.207 | 15.023 |
| Median | 68.25 | 63.40 | 64.60 |
| Min. | 48.0 | 40.0 | 40.0 |
| Max. | | | |
| **BMI ($kg/m^2$)** | | | |
| n | 18 | 37 | 55 |
| Mean | 26.21 | 25.66 | 25.84 |
| SD | 5.603 | 4.751 | 5.000 |
| Median | 26.34 | 26.17 | 26.17 |
| Min. | 16.4 | 16.4 | 16.4 |
| Max. | 39.1 | 34.2 | 39.1 |

Source: m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Table 1.29.
a. Age is imputed when full date of birth is not provided.

Note: For subjects who do not have a valid height record in either AGILE Visit 1 or SWIFT exit visit and are aged 18 or above, they will be assigned their SWIFT baseline record.

#### 3.3.4.1.2.2. ベースラインの疾患特性

AGILE 試験に参加した日本人集団では、被験者の 16%が長期管理薬に加えて中用量 ICS を、84%が高用量 ICS を使用しており、11%が維持療法として OCS を使用していた。先行試験のスクリーニング（Visit 1）前の 12 ヵ月間に血中好酸球数が 300/μL 以上であった被験者は 78%であり、先行試験のスクリーニング時に 150/μL 以上で被験者は 96%であった（m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Table 1.30）。

先行試験の過去 12 ヵ月間における全身性ステロイド薬を必要とする喘息増悪の回数は、本試験の被験者の 47%で 2 回であり、残りの被験者は 2 回超（3 回：15%、4 回：7%、4 回超：31%）であった（m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Table 1.31）。

ベースラインの気管支拡張薬投与前の FEV1 及び FEV1 の予測値に対する割合の平均値（SD）は、先行試験でデペモキマブ投与を受けた被験者でそれぞれ 1.858（0.6650）L 及び 81.86%（21.753%）、プラセボ投与を受けた被験者でそれぞれ 1.904（0.5936）L 及び 73.69%（20.530%）であった（m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Table 1.32）。

AGILE 試験のベースラインの疾患特性は、日本人集団と全体集団（3.1.2.3）の間で顕著な差はみられなかった。

### 3.3.4.2. 有効性の結果

#### 3.3.4.2.1. SWIFT-2 試験における喘息増悪

**52 週間における年間喘息増悪発現率**

SWIFT-2 試験の日本人集団では、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）（表 20）。この日本人集団の結果は、SWIFT-2 試験の全体集団での結果（3.2.1.2）との一貫性が認められた。

**表 20 年間喘息増悪発現率の主解析（SWIFT-2 試験、FAS-Japan）**

| | Placebo (N=18) | Depemokimab 100 mg SC (N=41) |
|---|---|---|
| n | 18 | 41 |
| **Annualised exacerbation rate** | **2.12** | **1.03** |
| 95% CI | | |
| **Depemokimab vs. Placebo** | | |
| Rate ratio | | 0.49 |
| 95% CI | | (0.22, 1.07) |
| Percentage reduction in annual rate | | 51% |
| 95% CI | | (-7%, 78%) |

Source: m5.3.5.1, SWIFT-2 CSR Table 2.47.
Note: 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 and baseline pre-bronchodilator percent predicted FEV1.
For the pooled analysis, study (SWIFT-1 or SWIFT) was also included as an additional covariate.
Percentage reduction in annual rate is calculated as (1-rate ratio)*100.

**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**

SWIFT-2 試験の日本人集団では、この副次評価項目の統計解析を実施するために事前に規定した条件（入院及び／又は救急外来の受診を必要とする喘息増悪の合計が 20 回以上）に合致しなかったため、年間発現率は算出されなかった（m5.3.5.1, SWIFT-2 CSR Table 2.49）。SWIFT-2 試験の日本人集団では、事後解析で入院及び／又は救急外来の受診を必要とする喘息増悪を発現した被験者の割合を算出した結果、デペモキマブ群（10%）でプラセボ群（22%）と比べて低かった（m5.3.5.1, SWIFT-2 CSR post-hoc analysis for Japan population Table 2.101）。

### 3.3.4.2.2. SWIFT-2 試験における PRO

#### 3.3.4.2.2.1. SGRQ

**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**

SWIFT-2 試験の日本人集団では、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は両群ともに改善し、デペモキマブ群［最小二乗平均値（SE）：-18.75（2.460）］でプラセボ群［最小二乗平均値（SE）：-10.45（3.721）］と比べて優位な傾向が認められた（表 21）。デペモキマブ群とプラセボ群の群間差は-8.30（95%CI：-17.39, 0.79）であった。

日本人被験者が少数であるため結果の解釈には注意を要するが、日本人集団でみられた SGRQ 総スコアの改善の群間差は、SWIFT-2 試験の全体集団（3.2.2.1.1）よりも大きく、デペモキマブ群に優位な傾向がみられた。

**表 21　SGRQ 総スコアの解析（SWIFT-2 試験、FAS-Japan）**

| | Placebo (N=18) | Depemokimab 100 mg SC (N=41) |
|---|---|---|
| n[a] | 18 | 41 |
| n[b] | 18 | 39 |
| LS mean (SE) | 32.74 (3.721) | 24.44 (2.460) |
| LS mean change (SE) | -10.45 (3.721) | -18.75 (2.460) |
| Depemokimab vs. Placebo | | |
| Difference | | -8.30 |
| 95% CI | | (-17.39, 0.79) |

Source: m5.3.5.1, SWIFT-2 CSR Table 2.51.
Abbreviations: CI = confidence interval; FEV1 = forced expiratory volume in 1 second; LS = least squares; N = number of participants in treatment group; SC = subcutaneous; SE = standard error.
* In accordance with the statistical testing hierarchy, no statistical inference can be made from this analysis.
a. Number of subjects with analysable data for one or more timepoints.
b. Number of subjects with analysable data at the given timepoint.
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, baseline ICS dose (medium or high), exacerbation history (2, 3, 4+), geographical region, baseline pre-bronchodilator FEV1, visit, visit by baseline pre-bronchodilator FEV1 and visit by treatment group. For the pooled analysis, study (SWIFT-1 or SWIFT-2) was included as an additional covariate.

**SGRQ 総スコアの推移**

SWIFT-2 試験の日本人集団では、すべての評価時点で両群ともに SGRQ 総スコアのベースラインからの改善がみられ、Week 4 から Week 52 まで一貫してデペモキマブ群に優位な傾向であった（群間差：-3.65～-8.30）（m5.3.5.1, SWIFT-2 CSR Table 2.51）。

#### 3.3.4.2.2.2. ACQ-5

**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**

SWIFT-2 試験の日本人集団では、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は両群ともに改善し、最小二乗平均値（SE）はデペモキマブ群で-0.85（0.144）、プラセボ群で-0.57（0.216）であった（表 22）。デペモキマブ群とプラセボ群の群間差は-0.28（95% CI: -0.80, 0.24）であった。

日本人被験者が少数であるため結果の解釈には注意を要するが、日本人集団でみられた ACQ-5 スコアの改善の群間差は、SWIFT-2 試験の全体集団（3.2.2.2.1）よりも大きく、デペモキマブ群に優位な傾向がみられた。

**表 22　ACQ-5 スコアの解析（SWIFT-2 試験、FAS-Japan）**

| | Placebo (N=18) | Depemokimab 100 mg SC (N=41) |
|---|---|---|
| n[a] | 18 | 41 |
| n[b] | 18 | 39 |
| LS mean (SE) | 1.41 (0.216) | 1.13 (0.144) |
| LS mean change (SE) | -0.57 (0.216) | -0.85 (0.144) |
| Depemokimab vs. Placebo | | |
| Difference | | -0.28 |
| 95% CI | | (-0.80, 0.24) |

Source: m5.3.5.1, SWIFT-2 CSR Table 2.53.
Abbreviations: CI = confidence interval; FEV1 = forced expiratory volume in 1 second; LS = least squares; N = number of participants in treatment group; SC = subcutaneous; SE = standard error.
* In accordance with the statistical testing hierarchy, no statistical inference can be made from this analysis.
a. Number of subjects with analysable data for one or more timepoints.
b. Number of subjects with analysable data at the given timepoint.
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, baseline ICS dose (medium or high), exacerbation history (2, 3, 4+), geographical region, baseline pre-bronchodilator FEV1, visit, visit by baseline pre-bronchodilator FEV1 and visit by treatment group. For the pooled analysis, study (SWIFT-1 or SWIFT-2) was included as an additional covariate.

**ACQ-5 スコアの推移**

SWIFT-2 試験の日本人集団では、すべての評価時点で両群ともに ACQ-5 スコアのベースラインからの改善がみられ、Week 40 時点を除き、デペモキマブ群に優位な傾向であった（群間差：0.02～-0.67）（m5.3.5.1, SWIFT-2 CSR Table 2.53）。

#### 3.3.4.2.3. SWIFT-2 試験における肺機能

**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**

SWIFT-2 試験の日本人集団では、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の最小二乗平均値（SE）は、デペモキマブ群で 0.275（0.0610）L、プラセボ群で 0.174（0.0904）L であった（表 23）。デペモキマブ群とプラセボ群の群間差は 0.101 L（95% CI：-0.120, 0.323）であった。

日本人被験者が少数であるため結果の解釈には注意を要するが、日本人集団でみられた FEV1 の改善の群間差は、SWIFT-2 試験の全体集団（3.2.3.1.1）よりも大きく、デペモキマブ群に優位な改善がみられた。

**表 23　気管支拡張薬投与前の FEV1（L）の解析（SWIFT-2 試験、FAS-Japan）**

| | Placebo (N=18) | Depemokimab 100 mg SC (N=41) |
|---|---|---|
| **Visit: week 26** | | |
| n[a] | 18 | 41 |
| n[b] | 18 | 40 |
| LS mean (SE) | 1.900 (0.0747) | 1.901 (0.0495) |
| LS mean change (SE) | 0.242 (0.0747) | 0.243 (0.0495) |
| Depemokimab vs. Placebo | | |
| Difference | | 0.001 |
| 95% CI | | (-0.181, 0.184) |
| **Visit: week 52** | | |
| n[a] | 18 | 41 |
| n[b] | 18 | 38 |
| LS mean (SE) | 1.832 (0.0904) | 1.934 (0.0610) |
| LS mean change (SE) | 0.174 (0.0904) | 0.275 (0.0610) |
| Depemokimab vs. Placebo | | |
| Difference | | 0.101 |
| 95% CI | | (-0.120, 0.323) |

Source: m5.3.5.1, SWIFT-2 CSR Table 2.55.
Abbreviations: CI = confidence interval; FEV1 = forced expiratory volume in 1 second; LS = least squares; N = number of participants in treatment group; SC = subcutaneous; SE = standard error.
* In accordance with the statistical testing hierarchy, no statistical inference can be made from this analysis.
a. Number of subjects with analysable data for one or more timepoints.
b. Number of subjects with analysable data at the given timepoint.
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, baseline ICS dose (medium or high), exacerbation history (2, 3, 4+), geographical region, baseline pre-bronchodilator FEV1, visit, visit by baseline pre-bronchodilator FEV1 and visit by treatment group. For the pooled analysis, study (SWIFT-1 or SWIFT-2) was included as an additional covariate.

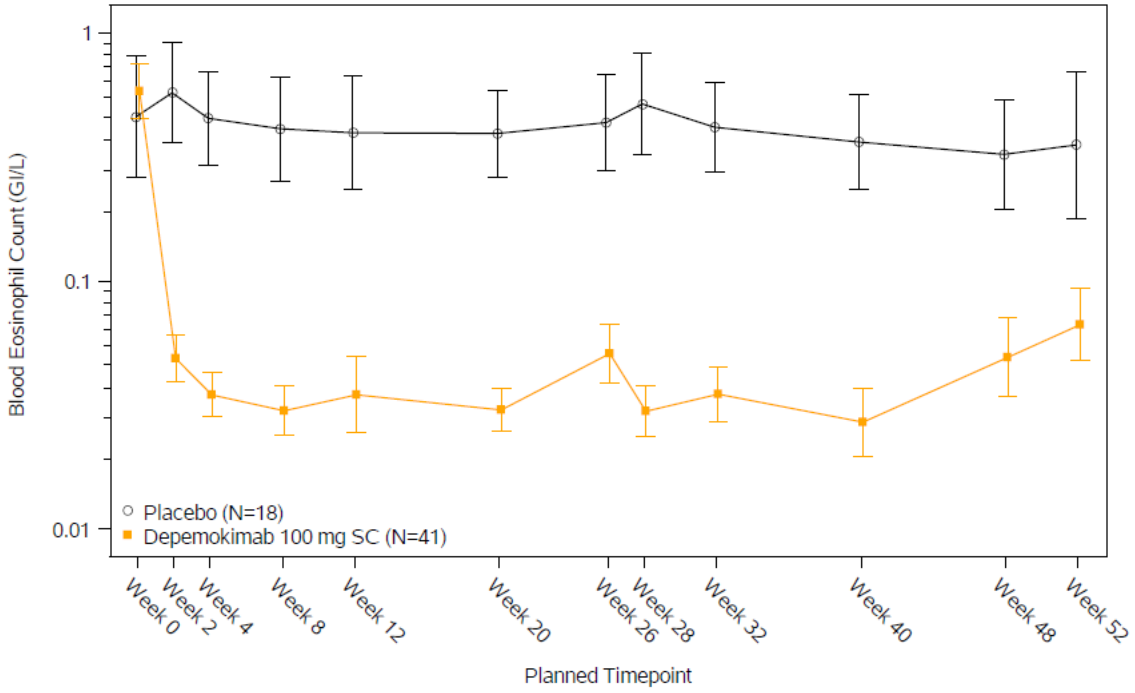
### 3.3.4.2.4.　SWIFT-2 試験における薬力学（血中好酸球）

SWIFT-2 試験の日本人集団では、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（図 19）。デペモキマブ群では、血中好酸球数のベースラインからの減少が Week 2 から認められ、試験期間を通して持続したのに対し、プラセボ群では顕著な変化は認められなかった。

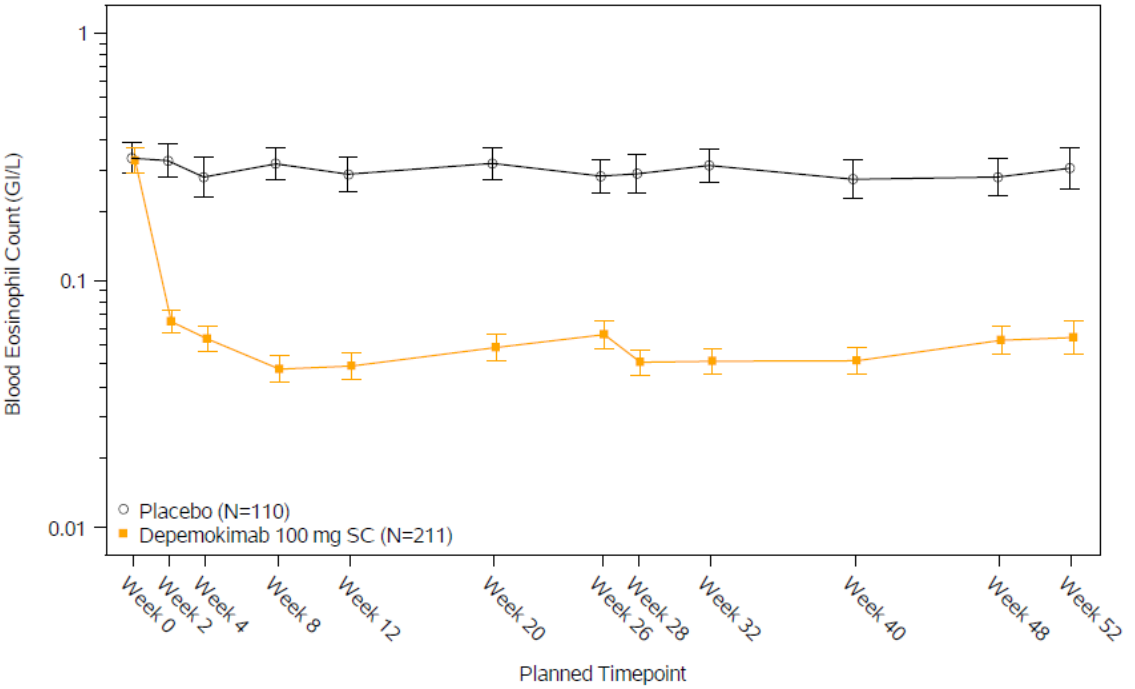
この日本人集団の結果は、外国人集団の結果とおおむね同様であった（図 19）。

**図 19　血中好酸球数（GI/L）のベースラインに対する調整済み幾何平均値の比（95% CI）の推移（SWIFT-2 試験、FAS-Japan/FAS-Non-Japan）**

**日本人集団**




**外国人集団**




Source: m5.3.5.1, SWIFT-2 CSR Figure 5.3, Figure 5.4.
Abbreviations: CI = confidence interval; N = number in treatment group; SC = subcutaneous.
Note: The loge transformation for values of 0GI/L will be based on a value of 0.005GI/L.
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, baseline ICS dose (medium or high), exacerbation history (2, 3, 4+), geographical region, baseline blood eosinophils, baseline pre-bronchodilator percent predicted FEV1,

visit, visit by baseline blood eosinophils and visit by treatment group. For the pooled analysis, study (SWIFT-1 or SWIFT-2) was included as an additional covariate.

#### 3.3.4.2.5. AGILE 試験（中間解析）における喘息増悪

AGILE 試験の日本人集団では、年間喘息増悪発現率は先行試験でデペモキマブ投与を受けた被験者で 0.78（95% CI：0.42, 1.47）、プラセボ投与を受けた被験者で 0.58（95% CI：0.22, 1.53）であった。

中間データカットオフ日時点では、AGILE 試験の日本人集団における年間喘息増悪発現率は、全体集団の結果（3.2.6.1）とおおむね同程度であった。

**表 24　年間喘息増悪発現率の解析［AGILE 試験（中間解析）、Safety-Japan］**

| | Depemokimab 100 mg SC | | |
|---|---|---|---|
| | **Previous Placebo (N=18)** | **Previous Depemokimab 100 mg SC (N=37)** | **Total (N=55)** |
| n | 18 | 37 | 55 |
| Annualised exacerbation rate | 0.58 | 0.78 | 0.67 |
| 95% CI | (0.22, 1.53) | (0.42, 1.47) | (0.38, 1.21) |

Source: m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Table 2.12.
Note: Analysis performed using a generalised linear model assuming a negative binomial distribution and covariates of treatment group during SWIFT-1 or SWIFT-2, exacerbation history in the year prior to the start of SWIFT-1 or SWIFT-2 (2, 3, 4+) and pre-FEV1 from the baseline measurement of SWIFT-1 or SWIFT-2.

#### 3.3.4.2.6. AGILE 試験（中間解析）における SGRQ

ベースラインの SGRQ 総スコアの平均値（SD）は、先行した SWIFT 試験でデペモキマブ投与を受けた被験者［23.44（16.466）］と比べ、プラセボ投与を受けた被験者［30.45（20.807）］で高かった（m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Table 2.13）。

先行試験でデペモキマブ投与を受けた被験者では、SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）は、Week 26 時点で 0.22（9.847）、Week 52 時点で 2.47（11.724）であった（m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Table 2.13）。

先行試験でプラセボ投与を受けた被験者では、SGRQ 総スコアにベースラインからの減少（改善）が認められ、平均値（SD）は Week 26 時点では 21.57（21.617）、Week 52 時点では 28.85（26.686）であり、先行試験でデペモキマブ投与を受けた被験者のベースライン値と同程度であった。SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）は、Week 26 時点で-9.67（18.037）、Week 52 時点で-7.59（14.842）であった。

中間データカットオフ日時点では、AGILE 試験の日本人集団における SGRQ 総スコアの結果は、全体集団の結果（3.2.6.2）とおおむね同様であった。

#### 3.3.4.2.7. AGILE 試験（中間解析）における薬力学（血中好酸球）

ベースラインの血中好酸球数の幾何平均値は、先行した SWIFT 試験でデペモキマブ投与を受けた被験者で 0.056 GI/L、プラセボ投与を受けた被験者で 0.324 GI/L であった（m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Table 5.3）。

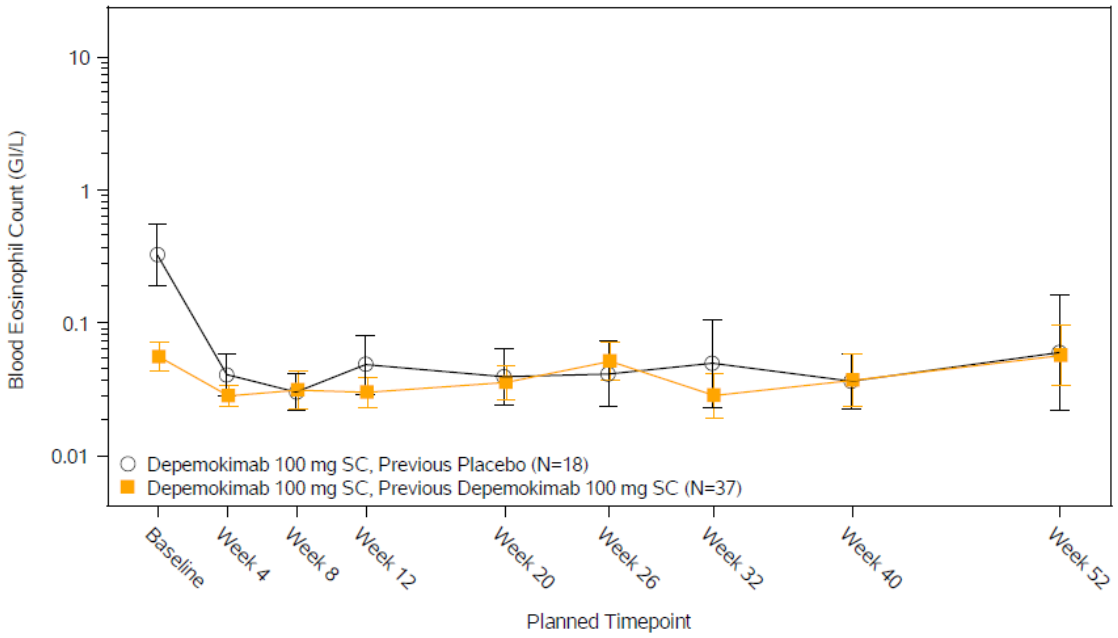
ベースライン後には、先行試験でデペモキマブ投与を受けた被験者において、血中好酸球数の幾何平均値は低値で維持され、Week 52 時点で 0.057 GI/L であった。先行試験でプラセボ投与を受けた被験者では、血中好酸球数の幾何平均値は Week 4（最初の評価時点）で低下し、その後の試験期間を通して低値で維持された。先行試験でプラセボ投与を受けた被験者における Week 52 時点での血中好酸球数の幾何平均値は 0.060 GI/L であり、先行試験でデペモキマブ投与を受けた被験者での結果と一貫していた（図 20、m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Table 5.3）。

この日本人集団の結果は、外国人集団の結果とおおむね同様であった（図 20）。

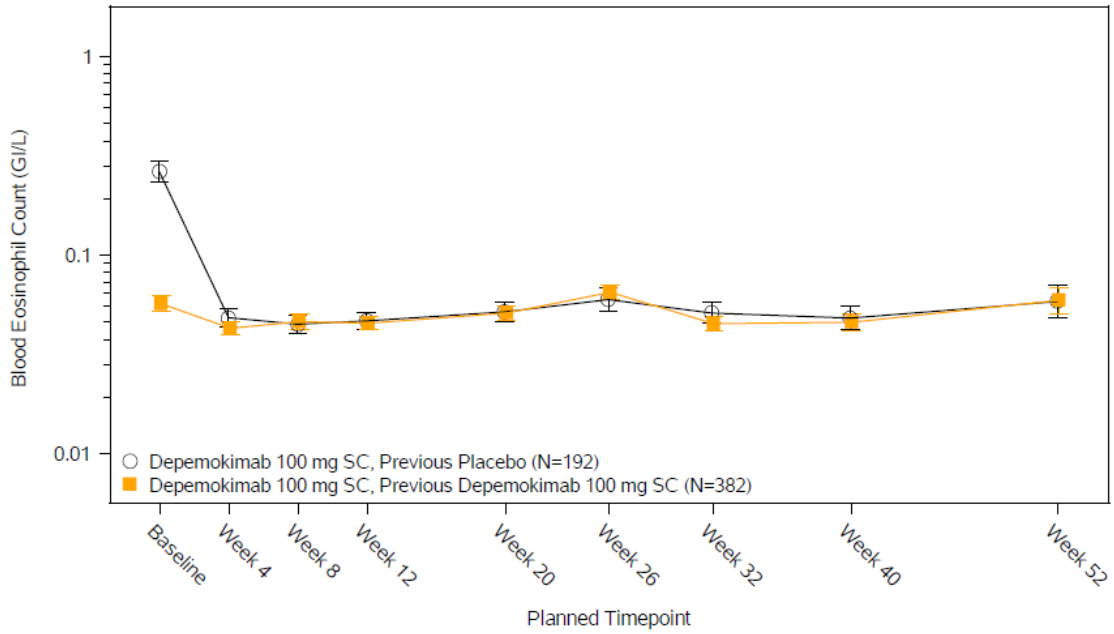
AGILE 試験の日本人集団には、青年期（12～17 歳）の被験者が[redacted]例含まれていた。本被験者は先行する SWIFT-2 試験では[redacted]を受けており、AGILE 試験へ移行した後でデペモキマブ投与を 2 回受けて試験を完了した。本被験者の血中好酸球数は AGILE 試験のベースライン時に[redacted] GI/L であり、Week 4 で[redacted] GI/L に低下し、その後の試験期間を通して低値で維持された［Source: Laboratory Analysis（ADLB）Data］。

**図 20　血中好酸球数（GI/L）の幾何平均値（95% CI）**
**［AGILE 試験（中間解析）、Safety-Japan/Safety-Non-Japan］**

**日本人集団**



**外国人集団**




Source: m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Figure 5.3, Figure 5.4.

## 4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

デペモキマブはヒト化 YTE 修飾 mAb であり、非修飾の IgG1 mAb と比較して長い血漿中半減期（2.7.2.3.1.1.2）及び IL-5 を特異的に標的として、高い結合親和性と高い効力を有し、IL-5 とその受容体の結合を阻害する。また、デペモキマブは、好酸球性の喘息の治療薬として承認されているメポリズマブと同じ IL-5 エピトープを標的とし、IL-5 の中和作用を介して血中好酸球数の減少を同様に達成することで、より少ない投与頻度でメポリズマブと同等の臨床的有効性及び安全性プロファイルが得られると期待された（2.7.2.3.4）。

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 FTIH（205722）試験の結果から、デペモキマブ 100 mg を 26 週間間隔で皮下投与した時の PD 反応（血中好酸球数減少）は、喘息に対して既承認のメポリズマブ 100 mg を 4 週間間隔で喘息患者に皮下投与した時と同程度であると推定された（2.7.2.3.4）。したがって、pivotal 試験で選択した用法・用量（デペモキマブ 100 mg を 26 週間間隔で皮下投与）により、良好なベネフィット・リスクプロファイルが得られると期待された。また、用量調節を行うことなく患者集団全体に対して適切であると考えられた。

第 3 相 pivotal 試験である SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験では、デペモキマブ 100 mg を 26 週間間隔で皮下投与（すなわち、承認申請用法・用量）して 52 週間評価した。その結果、喘息患者に対する推奨用法・用量を裏付ける以下のエビデンスが示された。

- SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験の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低下が認められた（3.2.1）。

- SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験において、デペモキマブ群では血中好酸球数の減少が Week 2（最初の評価時点）から認められ、検討した 52 週間の試験期間を通して持続した（図 9）。更に、非盲検継続投与試験である AGILE 試験では、約 2 年間で最大 4 回のデペモキマブ投与を受けた被験者において、デペモキマブ投与 2 年目を通して血中好酸球数の減少が持続した（図 11）。これは FTIH 試験に基づく MIDD 予測と一致しており（2.7.2.2.3.2）、選択した用量及び投与間隔を支持するものであった。
- SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験において、デペモキマブ群における血中好酸球数の減少は、統計学的に有意な年間喘息増悪発現率の低下を伴っていた（表 9）。また、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では、Week 4 時点から各群の Kaplan-Meier 曲線に差がみられ、この差は試験期間を通して持続した。2 回の治験薬投与のいずれも投与間隔の終了時にかけて喘息増悪の増加は認められなかった（図 2）。効果の持続性は、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にデペモキマブ群で名目上有意な改善傾向がみられたこと（3.2.2.1.1）や、喘息症状日誌スコアの改善（3.2.2.3）、朝の PEF 平均値の改善（3.2.3.2）等、他の有効性評価項目の評価でも裏付けられており、これらは概して試験の早期段階から認められ、試験期間を通して持続した。
- 母集団 PK/PD 解析の結果、SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験において、26 週間の投与間隔終了時のデペモキマブの血漿中濃度の範囲で、血漿中濃度-血中好酸球数の関係において PD が最大反応を得られることが示された（2.7.2.3.3.1）。これは、SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験で認められた、投与間隔の期間中の血中好酸球数の持続的な減少と一致している。また、曝露/PD 反応解析の結果、これらの試験で得られた PK 又は PD の範囲においては有効性の主要評価項目である年間喘息増悪発現率を一貫して低下させたことから（2.7.2.3.3.2）、デペモキマブ 100 mg の 26 週間間隔投与を行ったこれらの試験集団において、治療効果が得られることを示唆している。
- 母集団 PK 解析の結果、デペモキマブの反復投与によって顕著な蓄積は認められず、PK 及び PD は、デペモキマブの 1 回目及び 2 回目の投与間隔の間で同様であった（2.7.2.2.1.1.2 及び 2.7.2.3.1.1.2）。
- 母集団 PK 解析及び母集団 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いと考えられたことから、喘息患者集団全体のいずれの部分集団においても用量調節は不要であることが示された（2.7.2.3.1.3 及び 2.7.2.3.3）。
- 青年期の患者集団について、SWIFT-1+2 併合解析では被験者数が少なかったため（12～17 歳の被験者 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低下し、成人と同様であった（3.3.2）。また、PK 及び PD は成人と青年期の喘息患者で一貫していた（2.7.2.2.1.1.3 及び 2.7.2.3.1.1.3.1）。
- 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（2.5.6.3.A）。また、SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験並びに ANCHOR-1 試験及び

ANCHOR-2 試験のデータ並びに第 1 相試験（205722 試験、208021 試験、及び 214099 試験）による評価から、デペモキマブの用量及び血漿中濃度がそれぞれ 300 mg 及び約 68 µg/mL まで増加しても、QTcF のベースラインからの変化量に懸念される傾向は認められなかった（2.7.2.3.2.2）。

以上のことから、有効性、安全性、PK、PD 及び曝露/PD 反応の結果により、喘息患者に対する推奨用法・用量として、デペモキマブ 100 mg を 26 週間間隔で皮下投与することが支持された。

### 4.1. 日本人における推奨用法・用量の設定根拠

日本人の好酸球性の喘息患者におけるデペモキマブの推奨用法・用量について、2.5.1.4.2.1 での民族差の検討において、疾患の定義や診断基準（2.5.1.2.1.A）及び治療法（2.5.1.2.2.A）は国内外で同様であること、またデペモキマブの PK 及び PD に民族差が存在する可能性は低いと考えられたことから、日本が参加した SWIFT-2 試験及び AGILE 試験から得られた PK/PD、有効性及び安全性の結果に基づき検討した。これらの試験において日本人集団と外国人集団との間の PK 及び PD（2.5.3）、並びに日本人集団と全体集団との間の有効性は一貫しており（2.5.4）、集団間において安全性に明らかな差は認められなかった（2.5.5）。

以上より、デペモキマブの臨床開発プログラム全体から得られた結果を日本人集団に適用することは妥当であると判断した。したがって、12 歳以上の日本人の喘息患者に対する用法・用量は、海外と同様にデペモキマブ 100 mg の 26 週間間隔での皮下投与と設定した。

## 5. 効果の持続、耐薬性

Pivotal 試験である 2 つの SWIFT 試験では、両試験においてデペモキマブ 100 mg を 26 週間間隔で 52 週間皮下投与した時の有効性が示され、デペモキマブ群の 52 週間の年間喘息増悪発現率（主要評価項目）は、プラセボ群と比べて統計学的に有意に低下した（3.2.1.2）。

52 週間の治験薬投与期間で認められた有効性と併せて、デペモキマブ投与によって Week 2 の初回評価時に血中好酸球数の速やかな減少が認められ、この減少は 52 週間の治験薬投与期間を通して持続した（3.2.5）。

12 ヵ月間の非盲検継続投与試験である AGILE 試験では、SWIFT-1 又は SWIFT-2 試験でデペモキマブ投与を 12 ヵ月間受けた（すなわち、SWIFT 試験＋AGILE 試験の合計で最長 2 年間／4 回のデペモキマブ投与を受けた）被験者において年間喘息増悪発現率は低いままであり（3.2.6.1）、中間データカットオフ日まで血中好酸球数は減少しており、一貫して長期にわたる持続的な有効性及び PD 効果が認められた（3.2.6.3）。

概して、データ全体はデペモキマブ 100 mg の 26 週間間隔での皮下投与の効果は 52 週間の SWIFT 試験を通して持続することを裏付けており、推奨用法・用量の項（4 項）で詳述したように、投与間隔の終了時に効果が減弱することを示唆する明確かつ一貫したパターンは認められなかった。

## 参考文献一覧

Department of Health Human Services FDA, Center for Drug Evaluation Research, Qualification of Asthma Daytime Symptom Diary and Asthma Nighttime Symptom Diary: Patient-Reported Outcome Instruments for Measurement of Symptoms of Asthma. https://www.fda.gov/media/122726/download. Published 2019.

Food and Drug Administration. Guidance for industry: patient-reported outcomes measures: use in medical product development to support labeling claims. 2009. Accessed 15 Nov 2023. http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM193282.pdf

Gater A, Nelsen L, Fleming S, et al. Assessing Asthma Symptoms in Adolescents and Adults: Qualitative Research Supporting Development of the Asthma Daily Symptom Diary. Value Health. 2016;19(4):440-450.

Gater A, Nelsen L, Coon CD, et al. Asthma Daytime Symptom Diary (ADSD) and Asthma Nighttime Symptom Diary (ANSD): Measurement Properties of Novel Patient-Reported Symptom Measures. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2022;10(5):1249-1259.

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(3):J 2002;1:398-404

Juniper, EF S,vensson, K Mörk AC, et al. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. Respir Med. 2005;995):553-8.

## 6. 付録

該当なし。

# 2.7.3 臨床的有効性

目次

略号等一覧 ..... 3
1. 背景及び概観 ..... 4
1.1. 緒言 ..... 4
1.2. デペモキマブの CRSwNP に対する臨床開発プログラム ..... 4
1.2.1. Pivotal 第 3 相試験－ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験 ..... 6
1.2.2. 統計解析 ..... 9
1.2.3. サブグループ解析 ..... 11
1.2.4. GCP 及びデータの完全性 ..... 12
2. 個々の試験結果の要約 ..... 13
2.1. ANCHOR-1 試験 ..... 13
2.2. ANCHOR-2 試験 ..... 14
2.3. ANCHOR-1+2 統合解析 ..... 15
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 16
3.1. 試験対象集団 ..... 16
3.1.1. 被験者の内訳及び曝露状況 ..... 16
3.1.2. 人口統計学的特性 ..... 18
3.1.3. ベースラインの疾患特性 ..... 20
3.2. 全有効性試験の結果の比較検討 ..... 23
3.2.1. 有効性の co-primary endpoint 及び副次評価項目の概要 ..... 23
3.2.2. 中間事象 ..... 27
3.2.3. NP サイズ ..... 28
3.2.4. 鼻閉症状の重症度 ..... 32
3.2.5. 鼻漏（鼻汁）の症状スコア（VRS）の平均値 ..... 36
3.2.6. 嗅覚消失の症状スコア（VRS）の平均値 ..... 40
3.2.7. 副鼻腔混濁－Lund Mackay CT スコア ..... 44
3.2.8. HRQoL－SNOT-22 総スコア ..... 45
3.2.9. ANCHOR-1+2 統合解析に関する評価項目 ..... 48
3.2.10. 薬力学－血中好酸球 ..... 66
3.3. 部分集団における結果の比較 ..... 67
3.3.1. 有効性評価項目のサブグループ解析 ..... 67

**3.3.2. 血中好酸球数のサブグループ解析 ..... 70**
**3.3.3. 日本人集団における有効性 ..... 71**
**4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 ..... 89**
**4.1. 日本人における推奨用法・用量の設定根拠 ..... 90**
**5. 効果の持続、耐薬性 ..... 91**
**6. 付録－追加の解析 ..... 92**

## 略号等一覧

| 略号（略称） | 英語 | 日本語 |
|---|---|---|
| ACQ-5 | Asthma Control Test | － |
| AERD | Aspirin-exacerbated respiratory disease | アスピリン喘息 |
| AI | Autoinjector | オートインジェクター |
| ANCHOR-1 | Study 217095 | 217095 試験 |
| ANCHOR-1+2 | Refers to the combined population from the ANCHOR-1 and ANCHOR-2 studies:<br>- Pooled ANCHOR-1+2 refers to multiplicity-controlled integrated analysis, prespecified in the ANCHOR study protocols.<br>- Integrated ANCHOR-1+2 refers to non-multiplicity-controlled analyses. | ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験を合わせた集団を指す。<br>- ANCHOR-1+2 統合解析は、2 つの ANCHOR 試験の治験実施計画書で事前に規定した、多重性を調整した解析を指す。<br>- ANCHOR-1+2 併合解析とは、多重性の調整を行わない解析を指す。 |
| ANCHOR-2 | Study 218079 | 218079 試験 |
| BMI | Body mass index | ボディマス指数 |
| CI | Confidence interval | 信頼区間 |
| 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 |
| CS | Corticosteroid | ステロイド薬 |
| CSR | Clinical study report | 総括報告書 |
| CT | Computerized tomography | コンピュータ断層撮影 |
| FAS | Full Analysis Set | － |
| FTIH | First time in human | 初回ヒト投与 |
| GCP | Good Clinical Practice | 医薬品の臨床試験の実施の基準 |
| HRQoL | Health-related quality of life | 健康関連の生活の質 |
| IgG | Immunoglobulin G | 免疫グロブリン G |
| IL-5 | Interleukin-5 | インターロイキン-5 |
| INCS | Intranasal corticosteroid | 鼻腔内ステロイド |
| ISE | Integrated summary of efficacy | － |
| ISS | Integrated summary of safety | － |
| mAb | Monoclonal antibody | モノクローナル抗体 |
| MMRM | Mixed model repeated measures | － |
| NP | Nasal polyps | 鼻茸 |
| OR | Odds ratio | オッズ比 |
| PD | Pharmacodynamic | 薬力学 |
| PDAP | Project data analysis plan | － |
| PK | Pharmacokinetic | 薬物動態 |
| PRO | Patient-reported outcome | 患者報告アウトカム |
| SAP | Statistical Analysis Plan | 統計解析計画書 |
| SD | Standard deviation | 標準偏差 |
| SNOT-22 | Sino-nasal Outcome Test-22 | 副鼻腔評価テスト-22 質問票 |
| SSD | Safety syringe device | 安全装置付きシリンジ |
| VAS | Visual analogue scale | 視覚的アナログ尺度 |
| VRS | Verbal response scale | 言語式評価スケール |

# 1. 背景及び概観

## 1.1. 緒言

デペモキマブ（遺伝子組換え）（以下、デペモキマブ）は、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎の治療薬として現在承認されている mAb 療法と比較して、半減期を延長し、IL-5 親和性を改善した長時間作用型ヒト化 IgG1κ 抗 IL-5 mAb である。

ANCHOR-1 試験（217095 試験）及び ANCHOR-2 試験（218079 試験）は、同一の試験デザインであり、CRSwNP 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（52 週間に計 2 回投与）した時の有効性及び安全性を評価する、第 3 相、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。

本 2.7.3 では、pivotal 試験である ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験で得られた有効性の結果を要約する。

試験レベルの解析に加えて、両試験のデータの多重性を調整した統合解析（ANCHOR-1+2 統合解析）及び多重性の調整を行わない併合解析（ANCHOR-1+2 併合解析）の結果を示す。

## 1.2. デペモキマブの CRSwNP に対する臨床開発プログラム

CRSwNP に対するデペモキマブの臨床開発は、以下の臨床試験により裏付けられている。

ベースラインの血中好酸球数が 200/μL 以上の軽症から中等症の喘息を有する成人患者を対象とした FTIH（205722）試験の結果から、CRSwNP 患者を対象とした第 3 相検証試験へ直接移行することが支持された。第 3 相臨床試験の用量設定に対する FTIH 試験の寄与を含め、詳細は 2.7.2.2.1.1.1 に記載した。

CRSwNP に対するデペモキマブの臨床的有効性は、同一の試験デザインである国際共同第 3 相試験の ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験を用いて評価した。これらの試験は、デペモキマブ又はプラセボに無作為に割り付けられた 540 例の CRSwNP を有する成人被験者を対象に実施した（表 1）。

ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験の各 CSR に加え、ANCHOR-1+2 統合解析の評価項目については、治験実施計画書に事前に規定した多重性を調整した解析の CSR を別途作成した。

2 つの ANCHOR 試験の試験デザインの詳細を 1.2.1 に、統計解析を 1.2.2 に示す。

**表 1　デペモキマブの CRSwNP 患者に対する有効性の評価に用いた臨床試験**

| Study | Objectives | Design | Target population | Dosing regimen | Number randomized | Status Location |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Pivotal studies** | | | | | | |
| **ANCHOR-1**<br><br>(217095) | Efficacy, safety, HRQoL, PK, PD, and immunogenicity | Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group | Adult participants (≥18 years of age) with CRSwNP [a] | Depemokimab 100 mg SC administered every 26 weeks for 52 weeks (2 doses total) or matching placebo as add-on maintenance to SoC therapy. | Depemokimab: 143<br>Placebo: 133 | Report complete m5.3.5.1 |
| **ANCHOR-2**<br><br>(218079) | | | | | Depemokimab: 132<br>Placebo: 132 | Report complete m5.3.5.1 |
| **ANCHOR-1+2**<br><br>Multiplicity-controlled, protocol-specified analysis of selected pooled endpoints across studies<br><br>(217095 + 218079) | Efficacy | Protocol pre-specified, multiplicity-controlled analysis of pooled endpoints from ANCHOR-1+2 | | | Depemokimab: 275<br>Placebo: 265 | Report complete m5.3.5.3 |

Source: m5.3.5.1, ANCHOR-1 CSR Table 1.9; m5.3.5.1, ANCHOR-2 CSR Table 1.9.
Abbreviations: CRSwNP = chronic rhinosinusitis with nasal polyps; HRQoL = health-related quality of life; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; SC = subcutaneous; SoC = standard of care.
a. Participants were required to have severe CRSwNP symptoms, an endoscopic NP score of at least 5 out of a maximum score of 8, with a minimum score of 2 in each nasal cavity, and a nasal obstruction score of ≥2. Participants were also required to have prior treatment with systemic CS anytime within the past 2 years (or medical contraindication/intolerance to systemic CS) and/or a documented history of prior surgery for nasal polyps at the Screening Visit.

健康成人被験者を対象としたデペモキマブの 2 つの第 1 相試験が完了している。1 つは第 3 相で使用した SSD と AI の相対的バイオアベイラビリティを評価した PK 比較（214099）試験であり、もう 1 つは中国人健康被験者を対象とした中国 PK（208021）試験であった。詳細は 2.7.2.2.1.1.1 に記載する。

CRSwNP の臨床開発プログラムに加えて、好酸球性の喘息に対するデペモキマブの臨床試験が進行中又は完了している。これらの試験の安全性データをデペモキマブの CRSwNP の承認申請の裏付けとして 2.7.4 に示す。

### 1.2.1. Pivotal 第 3 相試験－ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験

#### 1.2.1.1. 試験デザイン

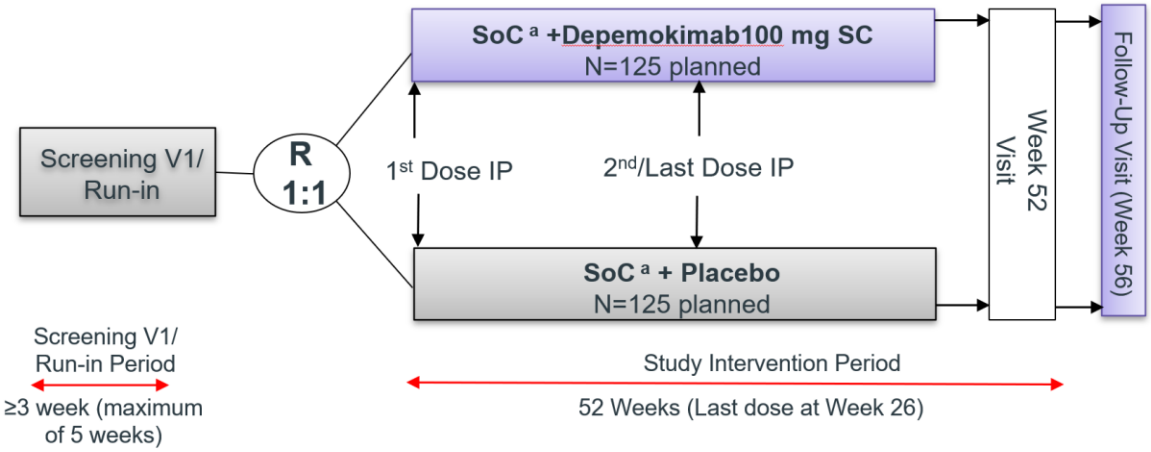
4 週間の導入期間の後、被験者を標準治療に上乗せしてデペモキマブ 100 mg 皮下投与（デペモキマブ群）又はプラセボ（プラセボ群）のいずれかに 1：1 の比で無作為に割り付け、52 週間の治験薬投与期間中に 26 週間間隔で計 2 回、治験薬を投与した。治験薬は、実施医療機関のスタッフが SSD を用いて投与した。その後、治験薬投与後の有害事象を収集するために 4 週間の後観察期間を設けた（図 1）。

被験者は、試験期間を通して CRSwNP の標準治療を継続した。各国の診療方針に応じて、標準治療には INCS（日本以外は必須）、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が含まれた。日本の被験者においては、スクリーニング前に INCS を使用していない場合、症状管理のために必要であれば INCS の開始は許容するが、その場合は、試験の残りの期間は INCS を継続することとした。更に、喘息及び CRSwNP 治療に吸入ステロイド経鼻呼出法を使用していた被験者は、試験期間を通してこの治療を継続することとした。

試験デザインの詳細は、各 ANCHOR 試験の CSR（m5.3.5.1, ANCHOR-1 CSR Section 3）に示す。

*注意：ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験は同一の試験デザインであったため、試験方法及び試験デザインに関連する相互参照は ANCHOR-1 試験の文書のみを示す。

**図 1 試験の概略図－ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験（同一デザイン）**




Abbreviations: INCS = intranasal corticosteroid; IP = investigational product (depemokimab or placebo); N = number of participants planned to be randomized to each treatment arm; QoL = quality of life; R = randomization; SC = subcutaneous; SoC = standard of care; V = visit.

a. SoC = saline washes, INCS and (for severe symptoms, when short term relief is required) intermittent courses of systemic corticosteroids [EPOS, 2020]. Antibiotic courses may also be required for intercurrent sinus infection, and progression to surgery as a result of severe symptoms and disruption to QoL.

#### 1.2.1.2. 試験対象集団

試験対象集団は、CRSwNP を有する成人患者（18 歳以上）であった。被験者は、試験開始前 12 週間以上にわたり、2 つ以上の異なる慢性鼻副鼻腔炎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（全身性ステロイド薬が禁忌である又は忍容性がない場合を除く）、及び／又は CRSwNP に対する手術歴が記録されていることとした。また、被験者は、無作為化時に内視鏡における NP の総スコアが 5 以上（両側の鼻腔を合わせた最大スコア 8 のうち）で各鼻腔のスコアが 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の平均値が 2 以上（VRS スケール、0～3）であることとした。

#### 1.2.1.3. 有効性評価項目

本 2.7.3 に示す有効性及び PD の評価項目を以下の表に要約し、すべての有効性評価項目の詳細は各 ANCHOR 試験の治験実施計画書に示す（m5.3.5.1, ANCHOR-1 Protocol Section 8.2）。また、症状スコア（VRS）の評価項目に関する詳細は、m5.3.5.4, PRO Dossier-CRSwNP に示す。

以下の co-primary endpoint（表 2）、副次評価項目（表 3）及びその他の評価項目（表 4）について、試験レベルの解析を実施した。

**表 2 Co-primary endpoint**

| |
|---|
| • 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（中央判定）[a] |
| • 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 [b] |

Abbreviations: eDiary = electronic diary; NP = nasal polyps; VRS = verbal response scale.

a. Total endoscopic NP score was assessed on site by a trained health care professional at Weeks 12, 20, 26, 32, 40, 48, and 52. Endoscopy image recordings were sent for independent central review for blinded NP scoring. Where site scores differed from the central score, the output from the central laboratory was considered final. Total score was the sum of the 2 individual nostril scores (ranges from 0 to 8), with higher scores indicating more severe disease.

b. Nasal obstruction VRS mean score was collected daily in the morning via eDiary. Participants indicated the severity of their symptoms on a 4-point scale (0 = no symptoms, 1 = mild symptoms, 2 = moderate symptoms, and 3 = severe symptoms). Post-baseline daily data were collapsed into 13 4-week time periods, with the value for each time period based on the average of non-missing days during that time period; this was provisional on availability of at least 4 days out of 7 in at least 3 out of 4 weeks, with at least 15 minimum values, otherwise the 4-week value was designated as missing.

**表 3 副次評価項目**

| |
|---|
| • 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 [a] |
| • 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 [b] |

| |
|---|
| • 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 |

Abbreviations: CT = computed tomography; eDiary = electronic diary; HRQoL = health-related quality of life; MCID = minimum clinically important different; NP = nasal polyps; SNOT-22 = sino-nasal outcome test; VRS = verbal response scale.

a. Image recordings of CT scans were sent for independent central review for blinded data assessment and central reading for Lund Mackay CT scoring. The scoring system is based on the degree of opacification (0 = normal, 1 = partial opacification, 2 = total opacification) at the maxillary, anterior ethmoid, posterior ethmoid, sphenoid, and frontal sinus on each side. [Bhattacharyya, 1999].

b. SNOT-22 is a 22-item measure of disease-specific HRQoL. Participants used an eDiary to rate the severity of their condition for each of the items over the previous 2 weeks, on a 6-point scale ranging from 0 (not present/no problem) to 5 (problem as bad as it can be) to give a total score out of 110. An MCID of ≥8.9 has been reported [Hopkins, 2009].

**表 4　その他の評価項目**

| |
|---|
| • 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 52 の NP スコアがベースラインから 1 ポイント以上の減少の達成<br>• 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 までの個々の症状スコア（VRS）の平均値がベースラインからの意味のある減少[a]の達成<br>• 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 52 の SNOT-22 総スコアがベースラインから 8.9 ポイント以上の減少の達成 |
| • 薬力学：52 週間の各評価時点における血中好酸球数のベースラインに対する比 |

Abbreviations: CRSwNP = chronic rhinosinusitis with nasal polyps; NP = nasal polyps; SNOT-22 = sino-nasal outcome test.; VRS = verbal response scale.

Note: Descriptions of all 'other' endpoints are presented in the ANCHOR study protocols (see m5.3.5.1, ANCHOR-1 Protocol, Section 3).

Note: Integrated analysis conducted post-hoc.

a. Decrease of ≥1 point from baseline in nasal obstruction VRS mean score; ≥1 point from baseline in rhinorrhea (runny nose) VRS mean score; ≥0.9-point decrease from baseline in loss of smell VRS mean score.

更に、以下の副次評価項目（表 5）は、治験実施計画書で事前に規定して多重性を調整した ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験の統合解析にて評価した。統合解析におけるその他の評価項目（表 6）は、多重性の調整を行わずに評価した。

**表 5　統合解析における副次評価項目**

| |
|---|
| • Week 52 までに、CRSwNP に対する初回鼻手術（実際の手術[a]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[a]）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[b]の投与又は disease-modulating medication の投与又は鼻手術[a]（実際の手術）の必要性 |

| |
|---|
| • CRSwNP と診断され、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[c]のベースラインからの変化量 |

Abbreviations: ACQ-5 = asthma control questionnaire; CRSwNP = chronic rhinosinusitis with nasal polyps; CS = corticosteroid; NP = nasal polyps.

a. Where nasal surgery has been conducted (i.e., actual nasal surgery), it is defined as any procedure involving instruments resulting in incision and removal of tissue from the nasal cavity (polypectomy/endoscopic sinus surgery). Dilatation of the air passages in the nasal cavity (e.g., balloon sinuplasty) were not included in this endpoint.

b. Courses of systemic CS separated by <7 days were considered as a single continuous course.

c. The ACQ-5 is a self-completed 5-item questionnaire that measures participants' asthma control in terms of the frequency and/or severity of asthma symptoms over the previous week (nocturnal awakening on waking in the morning, activity limitation, and shortness of breath, wheeze) [Juniper, 1999; Juniper, 2005]. For each question, response options range from 0 (no impairment/limitation) to 6 (total impairment/limitation).

**表 6　統合解析におけるその他の評価項目**

| |
|---|
| • 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、全身性ステロイド薬又は 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（実際の手術又は待機リストへの登録）を実施する、1 コース以上の全身性ステロイド薬又は disease-modulating medication を投与するまでの時間 |
| • Week 52 に鼻手術が不要となった被験者[a] |
| • 全身性ステロイド薬の必要性（CRSwNP に対する全身性ステロイド薬の使用、及び適応症を問わない全身性ステロイド薬の使用について別々に評価した） |
| • ベースラインの ACQ-5 スコアが 0.75 超の喘息を合併している被験者において、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 52 に ACQ-5 スコアのベースラインから 0.5 ポイント以上の意味のある減少の達成 |

Abbreviations: ACQ-5 = asthma control questionnaire; CRSwNP = chronic rhinosinusitis with nasal polyps; NP = nasal polyps; VAS = visual analog scale.

Note: This list of other endpoints includes only those endpoints addressed in this document; comprehensive descriptions of all other endpoints are presented in the ANCHOR study protocols (see m5.3.5.1, ANCHOR-1 Protocol, Section 3).

a. Defined as a participant meeting all of the following criteria: NP score <5 at Week 52 (centrally read), mean overall VAS symptom score ≤7 over Weeks 49 to 52, no surgery during the treatment period up to Week 52, and no use of disease-modulating medication for CRSwNP up to Week 52.

### 1.2.2.　統計解析

有効性及び PD の主要な解析対象集団は、FAS とした。FAS は、2 つの ANCHOR 試験で無作為化され、治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者とした（ただし、1.2.4 に記載する GCP 違反が懸念された実施医療機関で組み入れられた被験者は除く）。無作為化時に割り付けられた投与群に従って被験者を解析した。

多重性を考慮するため、階層的検定手順を適用した。各試験で co-primary endpoint（表 2）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統計学的に有意であった場合、図 2 に示した検定手順に従って検定した。

副次評価項目（表 3）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（図 2）。その他の評価項目（表 4）はすべて副次評価項目の下位に含め、多重性を調整しなかったため、参照水準 5%を用いて名目上の有意性を記述的に評価した。

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統合解析の副次評価項目（表 5）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 $\alpha$-$\alpha^2$ (4.75%) [Bretz, 2019; Hauser, 2020]として事前に規定した階層（図 2）を用いて閉検定を実施した。統合解析のその他の評価項目（表 6）はすべて、多重性の調整を行わずに参照水準 5%で記述的に評価した。表 5 に示した統合解析の副次評価項目については、多重性の調整は行わずに試験ごとの評価も実施した。また、PDAP で事前に規定した併合解析では多重性の調整は行わず、参照水準 5%を用いて記述的に名目上の有意性を評価した。

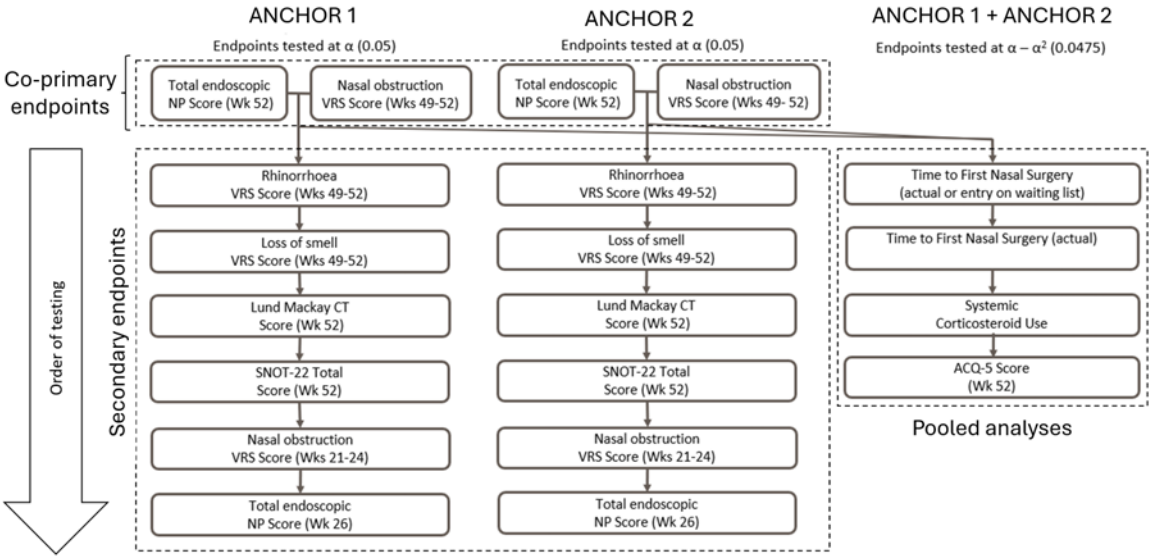
Co-primary endpoint（表 2）は、投与群、ベースラインのスコア、ベースラインの血中好酸球数の対数値、地域及び鼻茸の手術歴、来院時点、ベースラインスコアと来院時点の交互作用、投与群と来院の交互作用を共変量とした MMRM モデルを用いて解析した。併合解析では、試験も追加の共変量として含めた。

個々の試験で実施した統計解析及び多重性を調整した統合解析の詳細については、試験の SAP（m5.3.5.1, ANCHOR-1 SAP 及び m5.3.5.1, ANCHOR-2 SAP）及び pooled SAP（m5.3.5.3, ANCHOR-1+2 pooled SAP）に記載する。ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験のデータについて、多重性の調整を行わない併合解析は、各試験と同様の解析手法で実施した。詳細は PDAP に示す（m5.3.5.3, ISE CRSwNP PDAP）。

PD 評価項目（52 週間の各評価時点における血中好酸球数のベースラインに対する比）は、co-primary endpoint と同じモデル仕様による MMRM モデルを用いて解析した。

また、中間事象は、事象の種類に応じて異なるストラテジーに従って取り扱った。例えば、手術を受けた被験者又は disease-modulating medication（2 型炎症を標的とする生物学的製剤、全身性ステロイド薬の長期使用、日本人被験者における INCS を含む）を開始した被験者は複合ストラテジーに従って取り扱い、中間事象発現後のすべての評価に対し、関連するスコアについて考えられる最も悪いスコアを割り当てた。一方、短期間の全身性ステロイド薬の投与を受けた被験者は治療方針ストラテジーに従って取り扱い、中間事象発現後に記録された実際のスコアを収集して使用した。すべての estimand 及びそれぞれの中間事象のストラテジーは、各 ANCHOR 試験の CSR（m 5.3.5.1, ANCHOR-1 CSR Section 2.3 及び Section 2.4）に記載する。

**図 2　多重性を制御するための統計学的検定の階層の概観**




Abbreviations: ACQ-5 = asthma control questionnaire, CT = computed tomography, NP = nasal polyps, SNOT 22 = sino-nasal outcome test, VRS = verbal response scale; Wk = week.
Note: Endpoints are abbreviated in the figure; full names are presented in Section 1.2.1.3.

### 1.2.3.　サブグループ解析

サブグループ解析は、co-primary endpoint 及び PD 評価項目について試験レベル及び併合レベルで実施した。検討したサブグループを表 7 に示す。

各試験で、これらの評価項目について、年齢、性別、Region 1、Region 2、ベースラインの血中好酸球数カテゴリー2、過去の手術回数及び喘息を合併する被験者のサブグループ解析を実施した（m5.3.5.1, ANCHOR-1 SAP Section 4.10.1）。更に、表 7 に示したすべてのサブグループに対して、併合データに基づくサブグループ解析を行った。併合レベルでのサブグループ解析の詳細を示す（m5.3.5.3, ISE CRSwNP PDAP Section5.1.2、Asia PDAP Section 5.1.2）。

サブグループ解析は、1.2.2 の co-primary endpoint の解析及び血中好酸球数の解析と同様に実施し、共変量としてサブグループ、投与群とサブグループの交互作用及び来院と投与群とサブグループの交互作用をそれぞれのモデルに追加した。併合サブグループ解析では、試験も共変量としてモデルに含めた。サブグループと投与群の交互作用は有意水準 10%で検定した。サブグループがモデルに既に含まれている共変量の 1 つと同じ又は類似したパラメータを評価している場合（例：地域のサブグループは地域の共変量と類似している）、その共変量は削除した。

サブグループの被験者数が少ない場合は特に、サブグループ解析の結果の解釈に注意を要する。いずれかのサブグループカテゴリーに含まれる被験者が 20 例未満であった場合、必要に応じてサブグループカテゴリーを修正した。あるいは、当該サブグループカテゴリーの解析は実施せず、記述的要約のみを作成した。

一部の副次評価項目について追加のサブグループ解析を実施し、以下の結果の項では事後解析として示す。

**表 7　サブグループカテゴリー**

| Sub-group (unit) | Category | Study | Integrated |
|---|---|---|---|
| Age (years) | 18-39, 40-64, ≥65 | ✓ | ✓ |
| Sex | Female, Male | ✓ | ✓ |
| Baseline BMI ($kg/m^2$) | <25, ≥25 to <30, ≥30 | | ✓ |
| Race 1 | White, Non-White | | ✓ |
| Race 2 | Asian, Non-Asian | | ✓ |
| Region 1 | Europe (Sweden, Germany, Italy, Spain, the Netherlands, Belgium, France, UK, Poland, Romania), US, Rest of the World (Turkey, Canada, Argentina, China, Japan) | ✓ | ✓ |
| Region 2 | East Europe (Poland, Romania), Other Europe (Sweden, Germany, Italy, Spain, the Netherlands, Belgium, France, UK), US, Rest of the World (Turkey, Canada, Argentina, China, Japan) | ✓ [d] | ✓ |
| Region 3 | Asia, Non-Asia | | ✓ |
| Number of previous NP surgeries | 0, 1, 2, >2 | ✓ | ✓ |
| Baseline eosinophil category 1 (GI/L) [a] | <0.22, ≥0.22 to <0.36, ≥0.36 to <0.56, ≥0.56 [a] | | ✓ |
| Baseline eosinophil category 2 (GI/L) | <0.30, ≥0.30 | ✓ | ✓ |
| Asthma | Yes, No | ✓ | ✓ |
| Prior INCS use [b] | Yes, No | | ✓ |
| AERD | Yes, No | | ✓ |
| IgE (U/mL) | <53.3, ≥53.3 to <137.7, ≥137.7 to <325.7, ≥325.7 [c] | | ✓ |

Abbreviations: AERD = aspirin-exacerbated respiratory disease; BMI = body mass index; IgE = immunoglobulin E; INCS = intranasal corticosteroids; NP = nasal polyps.

a. Categories determined by quartiles of blood eosinophil at baseline from integrated study data.

b. Analyses not conducted due to <20 participants in the no prior INCS subgroup. Descriptive summaries are available.

c. Categories determined by quartiles of IgE at baseline from integrated study data.

d. For Region 2, subgroup was analyzed for ANCHOR-2 only at the study level.

### 1.2.4.　GCP 及びデータの完全性

GSK は、日本の治験施設支援機関である株式会社メディファーマ（以下、「メディファーマ社」）が関与する他の治験依頼者による複数の臨床試験で発生した GCP 違反の疑いについて、厚生労働省から連絡を受けた。2023 年 10 月 17 日、厚生労働省は、ANCHOR-1 試験（Site ID：[redacted]）及び ANCHOR-2 試験（Site ID：[redacted]、[redacted]）を含むメディファーマ社が関与した一部の臨床試験において GCP 違反を確認した。

メディファーマ社が関与した実施医療機関から得られた全データは、有効性、安全性、PK、PD 及び免疫原性を含む計画されたすべての主解析から除外した。しかし、完全性を期すため、主要な有効性及び安全性評価項目について、これらの治験実施医療機関のデータを含む補足的な解析を実施し、その結果を各 CSR に記載した（m5.3.5.1, ANCHOR-1 CSR Section 3.6.8、m5.3.5.1, ANCHOR-2 CSR Section 3.6.8）。

## 2. 個々の試験結果の要約

ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験の主要な有効性データについて、治験実施計画書（m5.3.5.1, ANCHOR-1 Protocol）に事前に規定した、多重性を調整した試験の評価項目及び ANCHOR-1+2 統合解析の評価項目の解析結果を以下に示す。

各 ANCHOR 試験の試験デザインの概要を 1.2.1 に示す。

安全性データは 2.7.4 に記載する。

### 2.1. ANCHOR-1 試験

1 つの実施医療機関（Site ID：[redacted]）の被験者を除く計 271 例が無作為化され、治験薬の投与を 1 回以上受けた（デペモキマブ群 143 例及びプラセボ群 128 例）。被験者の多くが試験を完了し（90%）、計 2 回の治験薬の投与を受けた（92%）（m5.3.5.1, ANCHOR-1 CSR Table 1.1, Table 1.2 及び Table 1.9）。

被験者の多く（69%）は男性であり、平均年齢（SD）は 53.5（13.42）歳であった（m5.3.5.1, ANCHOR-1 CSR Table 1.11）。被験者の 63%が試験の組入れ前に鼻手術を受けており、被験者の 27%は試験の組入れ前に 2 回以上の鼻手術を受けていた（m5.3.5.1, ANCHOR-1 CSR Table 1.21）。被験者の 59%が喘息を合併しており（m5.3.5.1, ANCHOR-1 CSR Table 1.39）、被験者の 16%が AERD を合併していた（m5.3.5.1, ANCHOR-1 CSR Table 1.21）。ベースラインでは、血中好酸球数の幾何平均値は 0.337 GI/L（m5.3.5.1, ANCHOR-1 CSR Table 1.21）、内視鏡検査による NP スコアの合計の平均値（SD）は 6.0（1.35）、及び鼻閉の症状スコア（VRS）の平均値（SD）は 2.54（0.479）であった（m5.3.5.1, ANCHOR-1 CSR Table 1.30）。

FAS では、いずれの co-primary endpoint についても、両側有意水準 5%で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改善を示した。副次評価項目の階層の最初の評価項目［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、群間差は統計学的に有意ではなかった。したがって、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。この時点で階層が破られたため、それ以降の評価項目についてはいずれも群間差の p 値が 0.05 未満の場合は名目上有意であるとした。副次評価項目である Week 52 における Lund Mackay CT スコアの平均値のベースラインからの変化量、及び 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では、プラセボ群と比較してデペモキマブ群で大きな改善がみられ、群間差は名目上有意であった（表 8）。

すべての有効性評価及び結果の詳細は CSR（m5.3.5.1, ANCHOR-1 CSR Section 5.1）に示す。

**表 8　Co-primary 及び副次有効性評価項目の結果の要約（ANCHOR-1 試験、FAS）**

| Endpoints | Placebo LS mean change (SE) (N=128) | Depemokimab 100 mg SC LS mean change (SE) (N=143) | Adjusted mean difference (depemokimab – placebo); 95% CI; p-value |
|---|---|---|---|
| **Co-primary endpoints** | | | |
| Change from baseline in the total endoscopic NP score at Week 52 | 0.2 (0.15) | -0.6 (0.14) | -0.7 (-1.1, -0.3); <0.001 |
| Change from baseline in the nasal obstruction VRS mean score over Week 49 to Week 52 | -0.53 (0.083) | -0.76 (0.079) | -0.23 (-0.46, 0.00[a]); 0.047 |
| **Secondary endpoints** | | | |
| Change from baseline in the rhinorrhea (runny nose) VRS mean score over Week 49 to Week 52 | -0.49 (0.087) | -0.71 (0.084) | -0.22 (-0.46, 0.02); 0.074 |
| Change from baseline in the loss of smell VRS mean score over Week 49 to Week 52 | -0.29 (0.072) | -0.48 (0.069) | -0.19 (-0.39, 0.00); 0.055 |
| Change from baseline in the Lund Mackay CT score at Week 52 | -0.8 (0.46) | -2.8 (0.45) | -2.0 (-3.3, -0.8); 0.002[b] |
| Change from baseline in the SNOT-22 total score at Week 52 | -6.5 (3.08) | -13.3 (2.96) | -6.8 (-15.2, 1.6); 0.113 |
| Change from baseline in the nasal obstruction VRS mean score over Week 21 to Week 24 | -0.57 (0.074) | -0.74 (0.071) | -0.17 (-0.37, 0.03); 0.094 |
| Change from baseline in the total endoscopic NP score at Week 26 | 0.1 (0.13) | -0.6 (0.13) | -0.8 (-1.1, -0.4); <0.001[b] |

Source: m5.3.5.1, ANCHOR-1 CSR Table 2.9, Table 2.27, Table 2.38, Table 2.40, Table 2.42, and Table 2.44.
Abbreviations: CI = confidence interval; CT = computed tomography; FAS = Full Analysis Set; LS = least squares; NP = nasal polyps; SE = standard error; SNOT-22 = sino-nasal outcome test; VRS = verbal response scale.
a. The upper limit of the 95% CI for Weeks 49 to 52 represents a rounded value of -0.003408994.
b. Nominal significance (i.e., p<0.05 without multiplicity control) was achieved. However, statistical significance was not achieved due to a break in the multiplicity-controlled testing hierarchy.

## 2.2. ANCHOR-2 試験

2 つの実施医療機関（Site ID：[redacted]、[redacted]）の被験者を除く計 257 例が無作為化され、治験薬の投与を 1 回以上受けた（デペモキマブ群 129 例及びプラセボ群 128 例）。被験者の多くが試験を完了し（91%）、計 2 回の投与を受けた（93%）（m5.3.5.1, ANCHOR-2 CSR Table1.1, Table 1.2 及び Table 1.9）。

被験者の多く（69%）は男性であり、平均年齢（SD）は 50.4（12.94）歳であった（m5.3.5.1, ANCHOR-2 CSR Table 1.11）。被験者の 63%が組入れ前に鼻手術を受けており、被験者の 33%は試験の組入れ前に 2 回以上の鼻手術を受けていた（m5.3.5.1, ANCHOR-2 CSR Table 1.21）。被験者の 51%が喘息を合併しており（m5.3.5.1, ANCHOR-2 CSR Table 1.39）、被験者の 16%が AERD を合併していた（m5.3.5.1, ANCHOR-2 CSR Table 1.21）。ベースラインでは、血中好酸球数の平均値は 0.329 GI/L（m5.3.5.1, ANCHOR-2 CSR Table 1.21）、内視鏡検査による NP スコアの合計の平均値（SD）は 5.9（1.29）、及び鼻閉の症状スコア（VRS）の平均値（SD）は 2.60（0.422）であった（m5.3.5.1, ANCHOR-2 CSR Table 1.30）。

FAS では、いずれの co-primary endpoint についても、両側有意水準 5%で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改善を示した。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、群間差は統計学的に有意ではなかった。したがって、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。この時点で階層が破られたため、それ以降の評価項目についてはいずれも群間差の p 値が 0.05 未満の場合は名目上有意であるとした。階層の残りの副次評価項目では、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を除き、プラセボ群と比較してデペモキマブ群で大きな改善がみられ、群間差は名目上有意であった（表 9）。

すべての有効性評価及び結果の詳細は CSR（m5.3.5.1, ANCHOR-2 CSR Section 5.1）に示す。

**表 9　Co-primary 及び副次有効性評価項目の結果の要約（ANCHOR-2 試験、FAS）**

| Endpoints | Placebo LS mean change (SE) (N=128) | Depemokimab 100 mg SC LS mean change (SE) (N=129) | Adjusted mean difference (depemokimab – placebo); 95% CI; p-value |
|---|---|---|---|
| **Co-primary endpoints** | | | |
| Change from baseline in the total endoscopic NP score at Week 52 | 0.1 (0.15) | -0.5 (0.14) | -0.6 (-1.0, -0.2); 0.004 |
| Change from baseline in the nasal obstruction VRS mean score over Week 49 to Week 52 | -0.53 (0.078) | -0.77 (0.076) | -0.25 (-0.46, -0.03); 0.025 |
| **Secondary endpoints** | | | |
| Change from baseline in the rhinorrhea (runny nose) VRS mean score over Week 49 to Week 52 | -0.54 (0.082) | -0.72 (0.080) | -0.18 (-0.40, 0.05); 0.125 |
| Change from baseline in the loss of smell VRS mean score over Week 49 to Week 52 | -0.30 (0.068) | -0.56 (0.066) | -0.26 (-0.45, -0.07); 0.007[a] |
| Change from baseline in the Lund Mackay CT score at Week 52 | -0.3 (0.44) | -3.5 (0.42) | -3.2 (-4.4, -2.0); <0.001[a] |
| Change from baseline in the SNOT-22 total score at Week 52 | -6.0 (2.87) | -15.9 (2.83) | -9.9 (-17.9, -2.0); 0.015[a] |
| Change from baseline in the nasal obstruction VRS mean score over Week 21 to Week 24 | -0.54 (0.069) | -0.78 (0.068) | -0.24 (-0.43, -0.04); 0.016[a] |
| Change from baseline in the total endoscopic NP score at Week 26 | -0.1 (0.12) | -0.5 (0.12) | -0.3 (-0.7, 0.0); 0.066 |

Source: m5.3.5.1, ANCHOR-2 CSR Table 2.9, Table 2.27, Table 2.38, Table 2.40, Table 2.42, and Table 2.44.
Abbreviations: CI = confidence interval; CT = computer tomography; FAS = Full Analysis Set; LS = least squares; NP = nasal polyps; SE = standard error; SNOT-22 = sino-nasal outcome test-22; VRS = verbal response scale.
a. Nominal significance (i.e., p<0.05 without multiplicity control) was achieved. However, statistical significance was not achieved due to a break in the multiplicity-controlled testing hierarchy.

## 2.3. ANCHOR-1+2 統合解析

上記に要約した試験レベルの解析に加えて、多重性を調整した統合解析について治験実施計画書に事前に規定し、別途 CSR（Pooled CSR）を作成した（m5.3.5.3, ANCHOR-1+2 Pooled CSR）。

ANCHOR-1+2 統合解析には、FAS の計 528 例（ANCHOR-1 試験 271 例及び ANCHOR-2 試験 257 例）から得られたデータを含めた。

事前に規定したこの統合解析の有効性副次評価項目の結果を表 10 に示す。

Week 52 までに CRSwNP に対する鼻手術（実際の手術又は待機リストへの登録）又は disease-modulating medication の投与が必要となるリスクは、プラセボ群と比較してデペモキマブ群で低かったが、統計学的有意差は認められなかった。したがって、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。この時点で階層が破られたため、それ以降の評価項目についてはいずれも p 値が 0.05 未満の場合は名目上有意であるとした。Week 52 までに CRSwNP に対する鼻手術（実際の手術）又は disease-modulating medication の投与を受けるリスクは、プラセボ群と比較してデペモキマブ群で低かったが、統計学的有意差は認められなかった。Week 52 までに 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）が必要となるオッズは、デペモキマブ群で名目上有意に低かった。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で、Week 52 の ACQ-5 スコアのベースラインからの変化量において、デペモキマブ群で大きな改善がみられ、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 10　ANCHOR-1+2 統合解析の有効性副次評価項目の結果の要約**
**（ANCHOR-1+2 統合解析、FAS）**

| **Secondary endpoints (pooled analyses)** | |
|---|---|
| **Time to first NP surgery (actual or entry on waiting list) or disease-modulating medication for CRSwNP up to Week 52** | |
| Hazard ratio (95% CI);<br>p-value | 0.735 (0.495, 1.092);<br>0.128 |
| **Time to first NP surgery (actual) or disease-modulating medication for CRSwNP up to Week 52** | |
| Hazard ratio (95% CI);<br>p-value | 0.713 (0.453, 1.124);<br>0.146 |
| **Requiring at least 1 course of systemic CS or disease-modulating medication for CRSwNP or NP surgery (actual) during the 52-week treatment period** | |
| Odds ratio (95% CI);<br>p-value | 0.58 (0.40, 0.86);<br>0.006 [a] |
| **Change from baseline in ACQ-5 score at Week 52 in participants with partially or not well-controlled asthma** | |
| Difference (depemokimab - placebo) (95% CI);<br>p-value | -0.75 (-1.26, -0.25);<br>0.004 [a] |

Source: m5.3.5.3, ANCHOR-1+2 Pooled CSR Table 2.1, Table 2.6, and Table 2.10.
Abbreviations: ACQ-5 = asthma control questionnaire-5; CI = confidence interval; CRSwNP = chronic rhinosinusitis with nasal polyps; CS = corticosteroids; NP = nasal polyps.
a. Nominal significance (i.e., p<0.05 without multiplicity control) was achieved. However, statistical significance was not achieved due to a break in the multiplicity-controlled testing hierarchy.

# 3. 全試験を通しての結果の比較と解析

## 3.1. 試験対象集団

### 3.1.1. 被験者の内訳及び曝露状況

無作為化され、FAS（有効性の主要な解析対象集団）に含まれた被験者の要約を、各 ANCHOR 試験、並びに両試験のデータに関する統合解析及び併合解析について示す（表 11）。

**表 11　被験者数（各 ANCHOR 試験及び ANCHOR-1+2 統合／併合解析、FAS）**

| | ANCHOR-1 | | | ANCHOR-2 | | | Pooled/integrated ANCHOR-1+2 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo | Depe | Total | Placebo | Depe | Total | Placebo | Depe | Total |
| Randomized | 133 | 143 | 276 | 132 | 132 | 264 | 265 | 275 | 540 |
| FAS [a] | 128 (96%) | 143 (100%) | 271 (98%) | 128 (97%) | 129 (98%) | 257 (97%) | 256 (97%) | 272 (99%) | 528 (98%) |

Source: m5.3.5.1, ANCHOR-1 CSR Table 1.9; m5.3.5.1, ANCHOR-2 CSR Table 1.9.
Abbreviations: Depe = depemokimab 100 mg SC; FAS = Full Analysis Set (main population for efficacy analyses); GCP = Good Clinical Practice; SC = subcutaneous.
a. A total of 11 participants in [redacted] (4 from ANCHOR-1 [Site [redacted]] and 7 from ANCHOR-2 [Sites [redacted] and [redacted]]) were excluded from the FAS due to GCP violations, as described in Section 1.2.4. In addition, 1 participant in ANCHOR- 1 was randomized but did not receive treatment, therefore was excluded from the FAS.

被験者の内訳は個々の ANCHOR 試験間で一貫していた。各試験の被験者の内訳及び曝露状況を Pooled CSR に並べて示す（m5.3.5.3, ANCHOR-1+2 Pooled CSR Section 4.1）。

ANCHOR-1 試験の 276 例（m5.3.5.1, ANCHOR-1 CSR Table 1.5）及び ANCHOR-2 試験の 264 例（m5.3.5.1, ANCHOR-2 CSR Table 1.5）を含め、16 ヵ国の 156 施設で計 540 例の被験者が無作為化された。11 例の被験者（ANCHOR-1 試験の 4 例及び ANCHOR-2 試験の 7 例）は GCP 違反が懸念されたため FAS から除外され（1.2.4）、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。ANCHOR-1 試験では、GCP 違反に関する懸念により除外されたすべての被験者及び誤って無作為化されたため除外された被験者はプラセボ群であったため、投与群間の被験者数の差は 15 例となった。

計 476 例（90%）の被験者が試験を完了し（表 12）、487 例（92%）の被験者が治験薬投与を完了した（すなわち、2 回の投与を受けた）（m5.3.5.3, ISS Table 1.32）。

試験中止の主な理由は、被験者による同意撤回（被験者全体の 7%、デペモキマブ群 6%及びプラセボ群 9%）であり、処置の負担、被験者の転居又はその他の理由によるものであった（表 12）。治験薬投与中止の主な理由は、被験者による同意撤回（被験者全体の 3%、各投与群 3%）及び有効性の欠如（被験者全体の 2%、デペモキマブ群 3%及びプラセボ群 2%）であった（m5.3.5.3, ISS Table 1.32）。「被験者による同意撤回」の内訳では、「その他」の理由で中止した被験者の割合がプラセボ群で高かったが（デペモキマブ群 3%及びプラセボ群 6%）（m5.3.5.3, ISS Table 1.31）、個々の理由に明らかなパターンは認められなかった（m5.3.5.1, ANCHOR-1 CSR Listing 1、m5.3.5.1, ANCHOR-2 CSR Listing 1）。

**表 12　被験者の内訳及び中止理由の要約（ANCHOR-1+2 併合解析、FAS）**

| n (%) | Placebo (N=256) | Depemokimab 100 mg SC (N=272) | Total (N=528) |
|---|---|---|---|
| **Participant status** | | | |
| Completed | 226 (88) | 250 (92) | 476 (90) |
| Withdrawn | 30 (12) | 22 (8) | 52 (10) |
| Completed treatment | 14 (5) | 2 (<1) | 16 (3) |
| Prematurely discontinued treatment | 16 (6) | 20 (7) | 36 (7) |
| **Primary reason/subreason for study withdrawal[1, 2]** | | | |
| Death | 0 | 0 | 0 |

| n (%) | Placebo (N=256) | Depemokimab 100 mg SC (N=272) | Total (N=528) |
|---|---|---|---|
| Adverse event | 2 (<1) | 1 (<1) | 3 (<1) |
| Lost to follow-up | 3 (1) | 2 (<1) | 5 (<1) |
| Participant relocated | 0 | 0 | 0 |
| Participant was incarcerated | 0 | 0 | 0 |
| Other | 3 (1) | 2 (<1) | 5 (<1) |
| Physician decision | 1 (<1) | 4 (1) | 5 (<1) |
| Protocol deviation | 0 | 0 | 0 |
| Site terminated by sponsor | 0 | 0 | 0 |
| Study terminated by sponsor | 0 | 0 | 0 |
| Withdrawal by participant | 24 (9) | 15 (6) | 39 (7) |
| Burden of procedure | 3 (1) | 7 (3) | 10 (2) |
| Participant relocated | 5 (2) | 2 (<1) | 7 (1) |
| Other | 16 (6) | 8 (3) | 24 (5) |
| **Outcome of adverse events which led to study withdrawal** | | | |
| Non-fatal | 2 (<1) | 1 (<1) | 3 (<1) |
| Fatal | 0 | 0 | 0 |
| **Participant discontinued/withdrew from the study due to COVID-19 pandemic** | | | |
| Yes | 0 | 0 | 0 |
| No | 30 (12) | 22 (8) | 52 (10) |
| Unknown | 0 | 0 | 0 |

Source: m5.3.5.3, ISS Table 1.31
Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; SC = subcutaneous.
Note: A participant is considered to have completed the study if they complete the Week 52 visit.
1. Participants may have only one primary reason.
2. Percentages for subreasons may sum to more or less than 100%. Participants may have more than one subreason underneath a single primary reason. Participants are not required to indicate subreasons.

### 3.1.2. 人口統計学的特性

人口統計学的特性は投与群間でおおむね均衡が取れており、個々の ANCHOR 試験間で一貫していた。両試験の人口統計学的特性は、Pooled CSR に並べて示す（m5.3.5.3, ANCHOR-1+2 Pooled CSR Section 4.4）。

ANCHOR-1+2 併合解析の集団は、主に白人（73%）及びアジア人（23%）で構成され、黒色人種／アフリカ系アメリカ人（[redacted]%）、アメリカインディアン／アラスカ人（[redacted]%）及び人種不明（1%未満）の割合は低かった（表 13）。

ANCHOR-1+2 併合解析の被験者全体では、被験者の 69%が男性であり、平均体重（SD）は 79.44（16.832）kg、平均 BMI（SD）は 26.85（4.691）kg/m$^2$ であった（表 13）。スクリーニング時の平均年齢（SD）は 52（13.26）歳、範囲は 19～93 歳であり、100 例（19%）が 65 歳以上、22 例（4%）が 75 歳以上であった（m5.3.5.3, ISS Table 1.33, Table 1.34）。

米国の被験者 41 例のうち、68%が男性で、平均年齢（SD）は 55.4（15.60）歳であり、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（m5.3.5.3, ISE CRSwNP Table 1.8）。

**表 13　人口統計学的特性の要約（ANCHOR-1+2 併合解析、FAS）**

| | Placebo (N=256) | Depemokimab 100 mg SC (N=272) | Total (N=528) |
|---|---|---|---|
| Sex | | | |
| n | 256 | 272 | 528 |
| Female, n (%) | 78 (30) | 85 (31) | 163 (31) |
| Male, n (%) | 178 (70) | 187 (69) | 365 (69) |
| Age (years)[1] | | | |
| n | 256 | 272 | 528 |
| Mean | 51.6 | 52.4 | 52.0 |
| SD | 13.27 | 13.27 | 13.26 |
| Median | 52.0 | 53.0 | 52.0 |
| Min. | 19 | 20 | 19 |
| Max. | 78 | 93 | 93 |
| Age group (years)[1] | | | |
| n | 256 | 272 | 528 |
| 18-64, n (%) | 205 (80) | 223 (82) | 428 (81) |
| ≥65, n (%) | 51 (20) | 49 (18) | 100 (19) |
| Ethnicity | | | |
| n | 251 | 268 | 519 |
| Hispanic or Latino, n (%) | [redacted] | | |
| Not Hispanic or Latino, n (%) | 221 (88) | 235 (88) | 456 (88) |
| Unknown, n (%) | [redacted] | | |
| High level race | | | |
| n | 252 | 268 | 520 |
| American Indian or Alaska Native, n (%) | [redacted] | | |
| Asian, n (%) | 56 (22) | 64 (24) | 120 (23) |
| Black or African American, n (%) | [redacted] | | |
| Native Hawaiian or Other Pacific Islander, n (%) | 0 | 0 | 0 |
| White, n (%) | 186 (74) | 196 (73) | 382 (73) |
| Multiple, n (%) | 0 | 0 | 0 |
| Unknown, n (%) | [redacted] | | |
| Race detail | | | |
| n | 252 | 268 | 520 |
| American Indian or Alaska Native, n (%) | [redacted] | | |
| Asian - Central/South Asian heritage, n (%) | 0 | 0 | 0 |
| Asian - Japanese heritage, n (%) | 26 (10) | 28 (10) | 54 (10) |
| Asian - East Asian heritage, n (%) | 30 (12) | 35 (13) | 65 (13) |
| Asian - South East Asian heritage, n (%) | 0 | 0 | 0 |
| Black or African American, n (%) | [redacted] | | |
| Native Hawaiian or Other Pacific Islander, n (%) | 0 | 0 | 0 |
| White - Arabic/North African heritage, n (%) | [redacted] | | |
| White - White/Caucasian/European heritage, n (%) | 182 (72) | 195 (73) | 377 (73) |
| Mixed Asian race, n (%) | [redacted] | | |
| Mixed White race, n (%) | 0 | 0 | 0 |
| Mixed race, n (%) | 0 | 0 | 0 |
| Unknown, n (%) | 4 (2) | 1 (<1) | 5 (<1) |
| Region | | | |
| n | 256 | 272 | 528 |
| Europe, n (%) | 129 (50) | 134 (49) | 263 (50) |
| US, n (%) | 20 (8) | 21 (8) | 41 (8) |
| Rest of world, n (%) | 107 (42) | 117 (43) | 224 (42) |
| Height (cm) | | | |
| n | 256 | 272 | 528 |
| Mean | 172.00 | 171.24 | 171.61 |
| SD | 9.425 | 9.649 | 9.540 |
| Median | 172.00 | 172.00 | 172.00 |

| | Placebo (N=256) | Depemokimab 100 mg SC (N=272) | Total (N=528) |
|---|---|---|---|
| Min. | 145.0 | 147.0 | 145.0 |
| Max. | 196.0 | 197.0 | 197.0 |
| Weight (kg) | | | |
| n | 256 | 272 | 528 |
| Mean | 79.86 | 79.04 | 79.44 |
| SD | 17.730 | 15.963 | 16.832 |
| Median | 77.55 | 77.90 | 77.65 |
| Min. | 40.0 | 45.9 | 40.0 |
| Max. | 148.9 | 145.0 | 148.9 |
| BMI ($kg/m^2$) | | | |
| n | 256 | 272 | 528 |
| Mean | 26.86 | 26.85 | 26.85 |
| SD | 4.924 | 4.470 | 4.691 |
| Median | 26.43 | 26.39 | 26.41 |
| Min. | 17.4 | 18.1 | 17.4 |
| Max. | 44.9 | 43.3 | 44.9 |

Source: m5.3.5.3, ISS Table 1.34.
Abbreviations: BMI = body mass index; n = number of participants with analyzable data; Max = maximum; Min = minimum; SC = subcutaneous; SD = standard deviation.
1. Age is imputed when full date of birth is not provided.

### 3.1.3. ベースラインの疾患特性

ベースラインの疾患特性は投与群間でおおむね均衡が取れており、個々の ANCHOR 試験間で一貫していた。ベースラインの血中好酸球数の幾何平均値は、ANCHOR-2 試験ではプラセボ群（0.288 GI/L）よりデペモキマブ群（0.375 GI/L）で高かったが、ANCHOR-1 試験では投与群間で同程度（デペモキマブ群 0.319 GI/L 及びプラセボ群 0.359 GI/L）であったことには注意を要する（m5.3.5.1, ANCHOR-1 CSR Table 1.21、m5.3.5.1, ANCHOR-2 CSR Table 1.21）。また、喘息を合併する被験者の割合は、ANCHOR-2 試験（全体集団で 51%、デペモキマブ群 53%及びプラセボ群 49%）より ANCHOR-1 試験（全体集団で 59%、デペモキマブ群 57%及びプラセボ群 62%）で高かった（m5.3.5.1, ANCHOR-1 CSR Table 1.19、m5.3.5.1, ANCHOR-2 CSR Table 1.19）。更に、鼻漏（鼻汁）の症状スコア（VRS）の平均値は、両投与群ともに、同じスケールを用いた他の症状スコア（VRS）（鼻閉及び嗅覚消失）と比較して低かった（m5.3.5.1, ANCHOR-1 CSR Table 2.37、m5.3.5.1, ANCHOR-2 CSR Table 2.37）。両試験のベースラインの疾患特性は、Pooled CSR に並べて示す（m5.3.5.3, ANCHOR-1+2 Pooled CSR Section 4.4）。

ベースラインの内視鏡検査による NP スコアの合計の平均値（SD）は、デペモキマブ群及びプラセボ群（以下同順）でそれぞれ 5.9（1.27）及び 5.9（1.37）（m5.3.5.3, ISE CRSwNP Table 2.1）、ベースラインの鼻閉の症状スコア（VRS）の平均値（SD）はそれぞれ 2.58（0.460）及び 2.55（0.446）（m5.3.5.3, ISE CRSwNP Table 2.17）、ベースラインの血中好酸球数の幾何平均値はそれぞれ 0.344 及び 0.322 GI/L（m5.3.5.3, ISE CRSwNP Table 4.1）、ベースラインの IgE の幾何平均値はそれぞれ 128.61 及び 127.58 U/mL であった（表 14）。

ANCHOR-1+2 併合解析の被験者全体のベースラインの疾患特性を表 14 に要約する。NP の平均罹病期間（SD）は 12.054（10.0976）年、CRS の平均罹病期間（SD）は 13.439

（11.4283）年であった。試験の組入れ前に鼻手術を受けていない被験者の割合は 37%、試験の組入れ前に 1 回の鼻手術を受けた被験者の割合は 33%、2 回以上の鼻手術を受けた被験者の割合は 30%であった。また、被験者の多く（75%）が過去 2 年間に CRSwNP に対して連続 3 日以上の全身性ステロイド薬の投与を受けており、97%の被験者がベースライン時に INCS の投与を受けていた。ベースライン時に INCS の投与を受けていなかった 3%の被験者は、日本で組み入れられた被験者であった。

喘息を合併する被験者は計 292 例（55%）であり、解析可能なデータが得られた 280 例のうち ACQ-5 スコアが 0.75 超であった被験者は 208 例（74%）であった。喘息を合併する被験者で喘息増悪のデータが得られた 291 例のうち、13%の被験者がスクリーニング前 12 ヵ月間に喘息増悪が発現していた（m5.3.5.3, ISS Table 1.36）。また、被験者の 16%が AERD を合併していた（表 14）。

**表 14　ベースラインの疾患特性の要約（ANCHOR-1+2 併合解析、FAS）**

| | Placebo (N=256) | Depemokimab 100 mg SC (N=272) | Total (N=528) |
|---|---|---|---|
| Duration of nasal polyps | | | |
| n | 256 | 272 | 528 |
| <1 year, n (%) | 16 (6) | 10 (4) | 26 (5) |
| ≥1 to <5 years, n (%) | 54 (21) | 69 (25) | 123 (23) |
| ≥5 to <10 years, n (%) | 57 (22) | 51 (19) | 108 (20) |
| ≥10 to <15 years, n (%) | 49 (19) | 53 (19) | 102 (19) |
| ≥15 to <20 years, n (%) | 26 (10) | 30 (11) | 56 (11) |
| ≥20 to <25 years, n (%) | 27 (11) | 28 (10) | 55 (10) |
| ≥25 years, n (%) | 27 (11) | 31 (11) | 58 (11) |
| Duration of nasal polyps (years) | | | |
| n | 256 | 272 | 528 |
| Mean | 11.682 | 12.404 | 12.054 |
| SD | 9.5515 | 10.5915 | 10.0976 |
| Median | 10.000 | 10.000 | 10.000 |
| Min. | 0.08 | 0.08 | 0.08 |
| Max. | 47.00 | 58.00 | 58.00 |
| Duration of chronic rhinosinusitis | | | |
| n | 256 | 272 | 528 |
| <1 year, n (%) | 11 (4) | 8 (3) | 19 (4) |
| ≥1 to <5 years, n (%) | 52 (20) | 64 (24) | 116 (22) |
| ≥5 to <10 years, n (%) | 50 (20) | 50 (18) | 100 (19) |
| ≥10 to <15 years, n (%) | 53 (21) | 52 (19) | 105 (20) |
| ≥15 to <20 years, n (%) | 27 (11) | 30 (11) | 57 (11) |
| ≥20 to <25 years, n (%) | 25 (10) | 28 (10) | 53 (10) |
| ≥25 years, n (%) | 38 (15) | 40 (15) | 78 (15) |
| Duration of chronic rhinosinusitis (years) | | | |
| n | 256 | 272 | 528 |
| Mean | 13.198 | 13.667 | 13.439 |
| SD | 10.8638 | 11.9509 | 11.4283 |
| Median | 10.000 | 10.125 | 10.080 |
| Min. | 0.08 | 0.08 | 0.08 |
| Max. | 52.17 | 63.00 | 63.00 |
| Number of previous surgeries for nasal polyps | | | |
| n | 256 | 272 | 528 |
| 0, n (%) | 96 (38) | 99 (36) | 195 (37) |

| | Placebo (N=256) | Depemokimab 100 mg SC (N=272) | Total (N=528) |
|---|---|---|---|
| 1, n (%) | 86 (34) | 89 (33) | 175 (33) |
| 2, n (%) | 33 (13) | 41 (15) | 74 (14) |
| 3, n (%) | 24 (9) | 25 (9) | 49 (9) |
| 4, n (%) | 7 (3) | 10 (4) | 17 (3) |
| 5, n (%) | 4 (2) | 4 (1) | 8 (2) |
| >5, n (%) | 6 (2) | 4 (1) | 10 (2) |
| Yes, n (%) | 160 (63) | 173 (64) | 333 (63) |
| No, n (%) | 96 (38) | 99 (36) | 195 (37) |
| Most recent nasal surgery procedure | | | |
| n | 160 | 173 | 333 |
| Nasal polypectomy with functional endoscopic sinus surgery, n (%) | 103 (64) | 105 (61) | 208 (62) |
| Nasal polypectomy (simple with no fess), n (%) | 33 (21) | 39 (23) | 72 (22) |
| Sinuplasty (with no removal of tissue, example balloon sinuplasty), n (%) | 1 (<1) | 1 (<1) | 2 (<1) |
| Other nasal surgery procedure, n (%) | 6 (4) | 7 (4) | 13 (4) |
| Unknown, n (%) | 17 (11) | 21 (12) | 38 (11) |
| Number of courses of systemic corticosteroid for nasal polyps in the previous 12 months | | | |
| n | 256 | 272 | 528 |
| 0, n (%) | 90 (35) | 76 (28) | 166 (31) |
| 1, n (%) | 105 (41) | 136 (50) | 241 (46) |
| 2, n (%) | 30 (12) | 30 (11) | 60 (11) |
| >2, n (%) | 31 (12) | 30 (11) | 61 (12) |
| Participant used at least 3 consecutive days of systemic corticosteroids in the previous 2 years | | | |
| n | 255 | 272 | 527 |
| Yes, n (%) | 188 (74) | 206 (76) | 394 (75) |
| No, n (%) | 67 (26) | 66 (24) | 133 (25) |
| Participant medically unsuitable or intolerant to systemic corticosteroid | | | |
| n | 255 | 272 | 527 |
| Yes, n (%) | 11 (4) | 13 (5) | 24 (5) |
| No, n (%) | 244 (96) | 259 (95) | 503 (95) |
| Total IgE (U/mL) | | | |
| n | 253 | 270 | 523 |
| Geo. Mean | 127.58 | 128.61 | 128.11 |
| SD logs | 1.260 | 1.372 | 1.318 |
| Median | 121.60 | 144.30 | 137.70 |
| Min. | 2.8 | 1.9 | 1.9 |
| Max. | 3462.1 | 9593.2 | 9593.2 |
| Baseline eosinophils (GI/L) | | | |
| n | 256 | 272 | 528 |
| Geo. Mean | 0.322 | 0.344 | 0.333 |
| SD logs | 0.8434 | 0.8107 | 0.8266 |
| Median | 0.360 | 0.365 | 0.360 |
| Min. | 0.02 | 0.01 | 0.01 |
| Max. | 10.55 | 3.44 | 10.55 |
| INCS use at baseline | | | |
| n | 256 | 272 | 528 |
| Yes, n (%) | 249 (97) | 265 (97) | 514 (97) |
| No, n (%) | 7 (3) | 7 (3) | 14 (3) |
| AERD at baseline | | | |
| n | 256 | 272 | 528 |
| Yes, n (%) | 36 (14) | 49 (18) | 85 (16) |
| No, n (%) | 218 (85) | 221 (81) | 439 (83) |

| | Placebo (N=256) | Depemokimab 100 mg SC (N=272) | Total (N=528) |
|---|---|---|---|
| Not assessed, n (%) | 2 (<1) | 2 (<1) | 4 (<1) |

Source: m5.3.5.3, ISS Table 1.35.
Abbreviations: AERD = aspirin-exacerbated respiratory disease; CRSwNP = chronic rhinosinusitis with nasal polyps; Geo = geometric; IgE = immunoglobulin E; INCS = intranasal corticosteroids; Max = maximum; Min = minimum; n = number of participants with analyzable data; SC = subcutaneous; SD = standard deviation.
Note: Percentages are calculated based on small n.
Note: Baseline eosinophil values of 0GI/L are imputed with a value of 0.005GI/L.

## 3.2. 全有効性試験の結果の比較検討

### 3.2.1. 有効性の co-primary endpoint 及び副次評価項目の概要

ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験の各試験で、co-primary endpoint［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］の両方で、26 週間間隔での 52 週間の皮下投与において、プラセボと比較してデペモキマブ 100 mg で統計的に有意なベネフィットが認められた（表 15）。

各試験で、最初に検定された副次評価項目［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］で統計学的に有意な群間差が示されず、階層（図 2）が破られた。また、事前に規定された ANCHOR-1+2 統合解析の副次評価項目（図 2）について、最初に検定された評価項目［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］で統計学的に有意な群間差が示されず、階層が破られた。したがって、いずれの階層構造においても、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ず、関連する p 値が 0.05 未満の場合は名目上有意であるとした。

検定の階層は破られたが、co-primary endpoint で統計学的有意性が認められたことに加えて、事前に規定した統合解析を含む評価項目全体でプラセボ群よりデペモキマブ群に優位な傾向が一貫して認められた。また、デペモキマブのベネフィットは最も早い評価時点から認められ、これらのベネフィットは 52 週間の試験期間を通して維持されていた。更に、NP サイズ、鼻閉症状の重症度、鼻漏（鼻汁）、嗅覚消失、SNOT-22 及び喘息コントロールの指標に関するレスポンダー解析では、プラセボ群よりデペモキマブ群で一貫して優位であった。

プラセボ群よりデペモキマブ群で良好な有効性の所見は PD 解析によっても裏付けられた。デペモキマブ群では血中好酸球数（幾何平均値）のベースラインからの減少が Week 4（最初の評価時点）までに認められ、Week 52 まで持続した。一方、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（3.2.10）。

また、サブグループ解析では、co-primary endpoint 及び PD 評価項目のいずれについても、プラセボ群と比較してデペモキマブ群で一貫したベネフィットが認められた（3.3）。

有効性解析の結果について以下の表に示し、また、本 2.7.3 の以下の項に詳細を示す。

**表 15　重要な有効性評価項目の結果の要約**
**（各 ANCHOR 試験及び ANCHOR-1+2 併合解析、FAS）**

| | ANCHOR-1 | | ANCHOR-2 | | Integrated | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 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) |
| **Nasal polyp size** | | | | | | |
| **Change from baseline in total endoscopic NP score at Week 52 – co-primary endpoint [c]** | | | | | | |
| 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) |
| 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[b] | |
| **Change from baseline in total endoscopic NP score at Week 26 – secondary endpoint [c]** | | | | | | |
| 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) |
| 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] | |
| **Responders in total endoscopic NP score (defined as at least 1 point reduction [improvement] from baseline) at Week 52 – other endpoint [d]** | | | | | | |
| n | 128 | 143 | 128 | 129 | 256 | 272 |
| Responders; n (%) | 31 (24) | 63 (44) | 31 (24) | 53 (41) | 62 (24) | 116 (43) |
| Odds ratio (95% CI); p-value | 2.68 (1.56, 4.61); p<0.001[b] | | 2.07 (1.19, 3.59); p=0.010[b] | | 2.31 (1.58, 3.38); p<0.001[b] | |
| **Nasal obstruction symptom severity** | | | | | | |
| **Change from baseline in mean nasal obstruction VRS score over Weeks 49 to 52 – co-primary endpoint [c]** | | | | | | |
| 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) |
| Treatment difference (95% CI); p-value | -0.23 (-0.46, 0.00)[g]; p=0.047 | | -0.25 (-0.46, -0.03); p=0.025 | | -0.24 (-0.39, -0.08); p=0.003[b] | |
| **Change from baseline in mean nasal obstruction VRS score over Weeks 21-24 – secondary endpoint [c]** | | | | | | |
| 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) |
| 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] | |
| **Responders in nasal obstruction VRS mean score (defined as at least 1 point reduction [improvement] from baseline) over Weeks 49 to 52 – other endpoint [d]** | | | | | | |
| n | 128 | 143 | 128 | 129 | 256 | 272 |
| Responders; n (%) | 38 (30) | 51 (36) | 37 (29) | 59 (46) | 75 (29) | 110 (40) |
| Odds ratio (95% CI); p-value | 1.30 (0.77, 2.20); p=0.317 | | 1.92 (1.10, 3.37); p=0.022[b] | | 1.56 (1.07, 2.27); p=0.020[b] | |
| **Rhinorrhea (runny nose)** | | | | | | |
| **Change from baseline in mean VRS symptom score for rhinorrhea (runny nose) over Weeks 49–52 – secondary endpoint [c]** | | | | | | |
| 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) |
| 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] | |
| **Responders for rhinorrhea (runny nose) VRS mean score (defined as at least 1 point reduction [improvement] from baseline) over Weeks 49 to 52 – other endpoint [d]** | | | | | | |
| n | 128 | 143 | 128 | 129 | 256 | 272 |
| Responders; n (%) | 37 (29) | 49 (34) | 35 (27) | 56 (43) | 72 (28) | 105 (39) |
| Odds ratio (95% CI); p-value | 1.44 (0.83, 2.52); p=0.196 | | 2.03 (1.16, 3.53); p=0.013[b] | | 1.67 (1.13, 2.45); p=0.010[b] | |
| **Loss of smell** | | | | | | |
| **Change from baseline in mean VRS symptom score for loss of smell over Weeks 49–52 – secondary endpoint [c]** | | | | | | |

## 2.7.3. 臨床的有効性（CRSwNP）

| | ANCHOR-1 | | ANCHOR-2 | | Integrated | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **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)** |
| 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) |
| 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] | |
| **Responders for rhinorrhea (runny nose) VRS mean score (defined as at least 1 point reduction [improvement] from baseline) over Weeks 49 to 52 – other endpoint[d]** | | | | | | |
| n | 128 | 143 | 128 | 129 | 256 | 272 |
| Responders; n (%) | 18 (14) | 39 (27) | 21 (16) | 39 (30) | 39 (15) | 78 (29) |
| Odds ratio (95% CI); p-value | 2.36 (1.25, 4.46); p=0.009[b] | | 2.23 (1.21, 4.12); p=0.011[b] | | 2.24 (1.45, 3.46); p<0.001[b] | |
| **Sinus opacification** | | | | | | |
| **Change from baseline in Lund Mackay CT score (0-24) at Week 52 – secondary endpoint[f]** | | | | | | |
| 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) |
| 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 – SNOT-22** | | | | | | |
| **Change from baseline in SNOT-22 total score (0-110) at Week 52 – secondary endpoint[c]** | | | | | | |
| 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) |
| 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] | |
| **Percentage of responders for SNOT-22 total score (defined as at least 8.9 point reduction [improvement] from baseline) over Weeks 49 to 52 – other endpoint[d]** | | | | | | |
| n | 125 | 140 | 126 | 126 | 251 | 266 |
| Responders; n (%) | 68 (54) | 81 (58) | 58 (46) | 85 (67) | 126 (50) | 166 (62) |
| Odds ratio (95% CI); p-value | 1.13 (0.67, 1.89); p=0.650 | | 2.62 (1.53, 4.48); p<0.001[b] | | 1.65 (1.15, 2.37); p=0.007[e] | |

Source: m5.3.5.3, ISE CRSwNP Table 2.2, Table 2.13, Table 2.18, Table 2.34, Table 2.36, Table 2.38, Table 2.40, Table 2.41, Table 2.42.

Abbreviations: CI = confidence interval; CRSwNP = chronic rhinosinusitis with nasal polyps; CT = computerized tomography; 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: treatment differences and odds ratios presented in table are for depemokimab versus placebo.

a. Nominal significance (i.e., p<0.05 without multiplicity control) was achieved. However, statistical significance was not achieved due to a break in the multiplicity-controlled testing hierarchy.

b. Nominal significance (i.e., p<0.05 without multiplicity control). Treatment comparison not adjusted for multiplicity.

c. Analyzed using MMRM analysis with covariates of treatment group, relevant endpoint baseline score, log(e) baseline blood eosinophil count, region, previous surgery for CRSwNP, visit and interaction terms for visit by baseline score, and visit by treatment group. For the integrated analysis, study was also included as a covariate.

d. Analysis performed using a generalized linear mixed model with a logit link function and 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 a covariate.

e. Post-hoc analysis.

f. 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 analysis, study was also included as an additional covariate.

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

多重性を調整した ANCHOR-1+2 統合解析の副次評価項目の結果を表 16 に示す。これらの評価項目全体で、プラセボ群よりデペモキマブ群に優位な傾向が認められた。詳細は 3.2.9 に記載する。

**表 16　ANCHOR-1+2 統合解析の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 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 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) |
| **Surgery** | | | | | | |
| **Time to first nasal surgery (actual or entry on waiting list) or disease-modulating medication for CRSwNP up to Week 52 – pooled secondary endpoint[c]** | | | | | | |
| 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) |
| 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 – pooled secondary endpoint[c]** | | | | | | |
| 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) |
| 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 | |
| **Systemic CS use** | | | | | | |
| **Requirement for at least 1 course of systemic CS, disease-modulating medication for CRSwNP, or nasal surgery (actual) during the Week 52 treatment period – pooled secondary endpoint[d]** | | | | | | |
| n | 128 | 143 | 128 | 129 | 256 | 272 |
| Requiring systemic CS, n (%) | 49 (38) | 38 (27) | 43 (34) | 34 (26) | 92 (36) | 72 (26) |
| Took systemic SC | 39 (30) | 26 (18) | 31 (24) | 28 (22) | 70 (27) | 54 (20) |
| Surgery and no prior systemic CS use | 7 (5) | 5 (3) | 9 (7) | 5 (4) | 16 (6) | 10 (4) |
| Initiation of medication and no prior systemic CS use | 3 (2) | 6 (4) | 3 (2) | 1 (<1) | 6 (2) | 7 (3) |

| | ANCHOR-1 | | ANCHOR-2 | | Pooled | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **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)** |
| Surgery and initiation of medication with no prior systemic CS use | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) |
| Not requiring systemic CS, n(%) | 79 (62) | 105 (73) | 85 (66) | 95 (74) | 164 (64) | 200 (74) |
| 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] | |
| **Asthma control** | | | | | | |
| **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 – pooled secondary endpoint[e]** | | | | | | |
| 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) |
| 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] | |
| **Responders for ACQ-5 (defined as ≥0.5 improvement [decrease] in mean ACQ-5 score from baseline) at Week 52, in participants with baseline ACQ-5 score >0.75 without first having nasal surgery (actual) or disease-modulating medication for CRSwNP – pooled other endpoint[f]** | | | | | | |
| n | NC | | NC | | 103 | 106 |
| Responders; n (%) | | | | | 47 (46) | 59 (56) |
| Odds ratio to placebo (95% CI); p-value | | | | | 1.42 (0.79, 2.54); 0.236 | |

Source: m5.3.5.3, ANCHOR-1+2 Pooled CSR Table 2.1, Table 2.6, Table 2.10, Table 2.13, Table 2.26.
Abbreviations: ACQ-5 = asthma control questionnaire; CI = confidence interval; CRSwNP = chronic rhinosinusitis with nasal polyps; CS = systemic corticosteroids; LS = least squares; MMRM = mixed model repeated measures; NC = not conducted; NP = nasal polyps; OR = odds ratio; SC = subcutaneous; SE = standard error; VRS = visual response scale.

a. Nominal significance (i.e., p<0.05 without multiplicity control) was achieved. However, statistical significance was not achieved due to a break in the multiplicity-controlled testing hierarchy.
b. Nominal significance (i.e., p<0.05 without multiplicity control). Treatment comparison not adjusted for multiplicity.
c. Surgery endpoints analyzed using a Cox Proportional Hazards Model with covariates of treatment, baseline total endoscopic NPS, baseline nasal obstruction score (VRS), log(e) baseline blood eosinophil count, region, study (removed for individual study analysis), and previous surgery for CRSwNP.
d. Systemic CS endpoint analyzed using logistic regression with covariates of 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.
e. ACQ-5 change-from-baseline endpoint analyzed using MMRM analysis with covariates of study (removed for individual study analysis), treatment group, baseline score, log(e) baseline blood eosinophil count, region, previous surgery for CRSwNP, visit and interaction terms for visit by baseline score, and visit by treatment group.
f. ACQ-5 responder analysis performed using a generalized linear mixed model with a logit link function and covariates of treatment group, baseline, log(e) baseline blood eosinophil count, region, previous surgery for nasal polyps, study, visit, baseline by visit and treatment group by visit interactions.

### 3.2.2. 中間事象

治験実施計画書で定義した中間事象を表 17 に要約する。事前に規定された中間事象ストラテジーを 1.2.2 に記載する。全身性ステロイド薬の投与に関連する評価項目の解析には治療方針ストラテジーを用いた。一方、手術及び disease-modulating medication に関連する評価項目の解析には複合ストラテジーを用いた（すなわち、これらの解析では、disease-modulating medication の投与を開始した被験者は鼻手術を受けたものとして取り扱った）。

何らかの理由による 1 コース以上の全身性ステロイド薬の投与に関する中間事象を発現した被験者の割合の群間差は、ANCHOR-2 試験［デペモキマブ群 32%（41 例）及びプラセボ群 37%（47 例）］と比較して ANCHOR-1 試験［デペモキマブ群 29%（42 例）及びプラセボ群 47%（60 例）］で大きかった。

また、日本の被験者では INCS の開始を含め、デペモキマブ群で CRSwNP の疾患経過に影響を及ぼす可能性のある薬剤（disease-modulating medication）の開始に関する中間事象を発現した被験者の割合は、ANCHOR-2 試験［1%未満（1 例）］と比較して ANCHOR-1 試験［6%（8 例）］で高かったことには注意を要する。

**表 17　中間事象の要約（各 ANCHOR 試験及び ANCHOR-1+2 併合解析、FAS）**

| | ANCHOR-1 | | ANCHOR-2 | | 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) |
| ICE category | Number (%) of participants with ICE | | | | | |
| Surgery resulting in incision or removal of nasal cavity tissue | 23 (18) | 14 (10) | 19 (15) | 15 (12) | 42 (16) | 29 (11) |
| Premature discontinuation of study treatment | 10 (8) | 13 (9) | 10 (8) | 8 (6) | 20 (8) | 21 (8) |
| Initiation of a medication that may modulate disease course of CRSwNP [a] | 5 (4) | 8 (6) | 4 (3) | 1 (<1) | 9 (4) | 9 (3) |
| Any other changes in background medication or start of a prohibited medication | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 | 2 (<1) | 0 |
| COVID-19-related events | 11 (9) | 13 (9) | 12 (9) | 12 (9) | 23 (9) | 25 (9) |
| Course(s) of systemic CS for any reason | 60 (47) | 42 (29) | 47 (37) | 41 (32) | 107 (42) | 83 (31) |

Source: m5.3.5.1, ANCHOR-1 CSR Table 1.10; m5.3.5.1, ANCHOR-2 CSR Table 1.10; m5.3.5.3, ISE CRSwNP Table 1.2.
Abbreviations: COVID-19 coronavirus disease 2019; CRSwNP = chronic rhinosinusitis with nasal polyps; CS = corticosteroid; ICE = intercurrent event; SC = subcutaneous.
Note: For the primary estimand, a composite strategy was used on the ICEs of 'Surgery resulting in incision or removal of nasal cavity tissue' and 'Initiation of a medication that may modulate the disease course of CRSwNP'. A treatment policy strategy was used for other ICEs listed in the table.
a. Disease-modulating medications included biologics targeting Type 2 inflammation, continuous use of CS, and initiation of INCS in Japanese participants.

### 3.2.3.　NP サイズ

ベースラインの内視鏡検査による NP スコアの合計の平均値は、投与群間及び試験間で同程度であり、平均値（SD）は、デペモキマブ群及びプラセボ群で、それぞれ ANCHOR-1 試験で 5.9（1.34）及び 6.0（1.37）、ANCHOR-2 試験で 5.9（1.21）及び 5.8（1.37）であった（m5.3.5.1, ANCHOR-1 CSR Table 2.1、m5.3.5.1, ANCHOR-2 CSR Table 2.1）。

#### 3.2.3.1.　Week 52 の内視鏡検査による NP スコアの合計－co-primary endpoint

ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験のいずれの試験でも、デペモキマブの投与により、Week 52 の内視鏡検査による NP スコアの合計に、プラセボ群と比較して統計学的に有意な

減少（改善）が認められた。群間差は、ANCHOR-1 試験で-0.7（95% CI：-1.1, -0.3、p＜0.001）、ANCHOR-2 試験で-0.6（95% CI：-1.0, -0.2、p=0.004）であった（表 18）。

欠測データの影響を検討するために実施した感度分析の結果及び補足的 estimand を検討するための解析の結果は、各 ANCHOR 試験の CSR に示す（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おり、Week 52 の内視鏡検査による NP スコアの合計はプラセボ群と比較して名目上有意に減少（改善）した（群間差：-0.7、95% CI：-0.9, -0.4、p＜0.001）（表 18）。

**表 18　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の解析（各 ANCHOR 試験及び ANCHOR-1+2 併合解析、FAS）**

| | ANCHOR-1 | | ANCHOR-2 | | 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) |
| n[1] | 127 | 139 | 127 | 128 | 254 | 267 |
| n[2] | 120 | 128 | 115 | 120 | 235 | 248 |
| LS mean (SE) | 6.2 (0.15) | 5.4 (0.14) | 6.0 (0.15) | 5.4 (0.14) | 6.1 (0.10) | 5.4 (0.10) |
| LS mean change (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 versus placebo | | | | | | |
| Difference | | -0.7 | | -0.6 | | -0.7 |
| 95% CI | | (-1.1, -0.3) | | (-1.0, -0.2) | | (-0.9, -0.4) |
| P-value | | <0.001 | | 0.004 | | <0.001[3] |

Source: m5.3.5.3, ISE CRSwNP Table 2.2.
Abbreviations: CI = confidence interval; LS = least squares; NP = nasal polyps; SC = subcutaneous; SE = standard error.
1. Number of participants with analyzable data for one or more timepoints.
2. Number of participants with analyzable data at the given timepoint.
3. Nominal significance (i.e., p<0.05 without multiplicity control). Treatment comparison not adjusted for multiplicity.

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 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.

### 3.2.3.2.　内視鏡検査による NP スコアの合計の推移

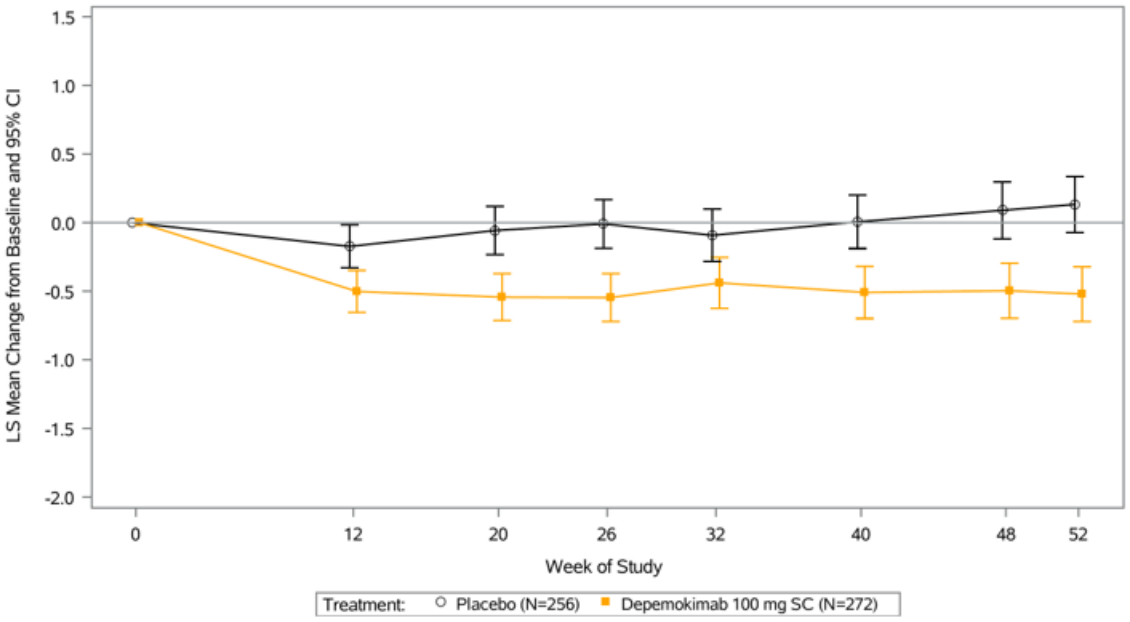
ANCHOR-1 試験では、副次評価項目である Week 26 の内視鏡検査による NP スコアの合計について、ベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）は、デペモキマブ群で-0.6（0.13）、プラセボ群で 0.1（0.13）であった。群間差は-0.8（95% CI：-1.1, -0.4、p＜0.001）であり、名目上有意であった（m5.3.5.1, ANCHOR-1 CSR Table 2.1, Table 2.9, Table 2.45）。デペモキマブ群では、内視鏡検査による NP スコアの合計の減少（改善）がすべての評価時点で認められた。また、Week 12（最初の評価時点）から名目上有意な群間差でデペモキマブ群に良好な結果がみられ、Week 52 まで維持された（m5.3.5.1, ANCHOR-1 CSR Figure 2.3）。

ANCHOR-2 試験では、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、ベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）は、デペモキマブ群で-0.5（0.12）、プラセボ群で-0.1（0.12）であった。群間差は-0.3（95% CI：-0.7, 0.0、p=0.066）

であった（m5.3.5.1, ANCHOR-2 CSR Table 2.1, Table 2.9, Table 2.45）。デペモキマブ群では、内視鏡検査による NP スコアの合計の減少（改善）がすべての評価時点で認められた。Week 40 から名目上有意な群間差でデペモキマブ群に良好な結果がみられ、Week 52 まで維持された（m5.3.5.1, ANCHOR-2 CSR Figure 2.3）。

個々の試験の副次評価項目と同様に、ANCHOR-1+2 併合解析で Week 26 にもプラセボ群と比較して名目上有意な群間差でデペモキマブ群に良好な結果が認められた（群間差：- 0.5、95% CI：-0.8, -0.3、p＜0.001）（m5.3.5.3, ISE CRSwNP Table 2.2）。また、ANCHOR-1+2 併合解析では、デペモキマブ群のすべての評価時点で内視鏡検査による NP スコアの合計の減少（改善）が認められた。また、Week 12（最初の評価時点）から名目上有意な群間差でデペモキマブ群に良好な結果がみられ、Week 52 まで維持された（図 3）（m5.3.5.3, ISE CRSwNP Table 2.2）。

**図 3　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.

### 3.2.3.3.　内視鏡検査による NP スコアの合計のレスポンダー解析

ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験のいずれの試験でも、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 ポイント以上の減少と定義］であ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高かった［ANCHOR-1 試験：デペモキマブ群及びプラセボ群（以下同順）でそれぞれ 44%（63 例）

及び 24%（31 例）、ANCHOR-2 試験：それぞれ 41%（53 例）及び 24%（31 例）］（表 19）。対応するオッズ比は、ANCHOR-1 試験で 2.68（95% CI：1.56, 4.61、p＜0.001）、ANCHOR-2 試験で 2.07（95% CI：1.19, 3.59、p=0.010）であり、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+2 併合解析の結果は、個々の試験の結果を反映しており、デペモキマブ群で良好な名目上の有意性が認められた［レスポンダー：デペモキマブ群 116 例（43%）及びプラセボ群 62 例（24%）、オッズ比：2.31（95% CI：1.58, 3.38、p＜0.001）］（表 19）。

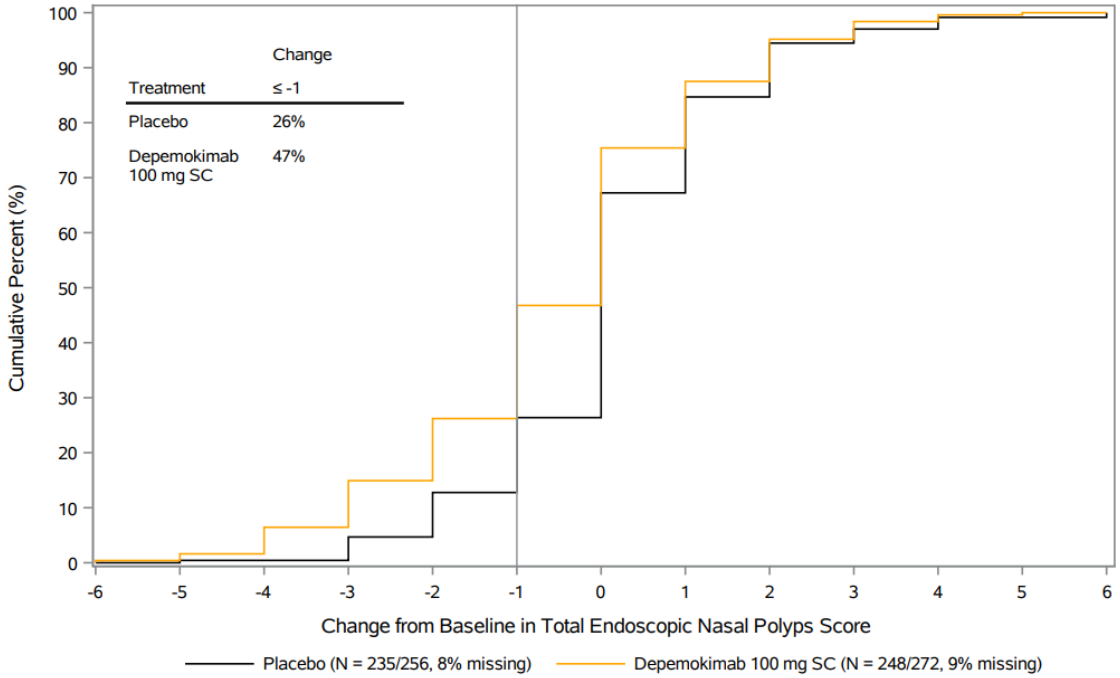
また、Week 52 の内視鏡検査による NP スコアの合計のベースラインからの変化量に対する累積分布プロットでは、事前に規定したレスポンダーの閾値（ベースラインから 1 ポイント以上の減少）付近で反応曲線に明らかな差が認められ、個々の試験（図 23）及び ANCHOR-1+2 併合解析（図 4）のいずれでもデペモキマブ群に優位であった。

**表 19　Week 52 の内視鏡検査による NP スコアの合計のレスポンダーの割合の要約及び解析（各 ANCHOR 試験及び ANCHOR-1+2 併合解析、FAS）**

| | ANCHOR-1 | | ANCHOR-2 | | 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) |
| n | 128 | 143 | 128 | 129 | 256 | 272 |
| Responder, n (%) | 31 (24) | 63 (44) | 31 (24) | 53 (41) | 62 (24) | 116 (43) |
| Non-responder, n (%) | 97 (76) | 80 (56) | 97 (76) | 76 (59) | 194 (76) | 156 (57) |
| Decrease of <1 point | 66 (52) | 46 (32) | 63 (49) | 52 (40) | 129 (50) | 98 (36) |
| Nasal surgery prior to visit | 19 (15) | 11 (8) | 17 (13) | 14 (11) | 36 (14) | 25 (9) |
| Initiation of medication prior to visit | 3 (2) | 7 (5) | 4 (3) | 1 (<1) | 7 (3) | 8 (3) |
| Concurrent nasal surgery and initiation of medication prior to visit | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 | 1 (<1) | 1 (<1) |
| Missing data | 8 (6) | 15 (10) | 13 (10) | 9 (7) | 21 (8) | 24 (9) |
| Odds ratio to placebo | | 2.68 | | 2.07 | | 2.31 |
| 95% CI | | (1.56, 4.61) | | (1.19, 3.59) | | (1.58, 3.38) |
| P-value | | <0.001[a] | | 0.010[a] | | <0.001[a] |

Source: m5.3.5.3, ISE CRSwNP Table 2.41.
Abbreviations: CI = confidence interval; CRSwNP = chronic rhinosinusitis with nasal polyps; NP = nasal polyps, SC = subcutaneous.
Note: Response is defined as reduction in NP score of at least ≥1 point compared to baseline. Non-response is defined as a NP score not meeting the 1-point reduction compared to baseline nasal surgery prior to visit, initiation of a medication that may modulate the disease course of CRSwNP prior to visit, or missing data. Participants did not have a responder status derived if baseline NP score was missing.
Note: Analysis performed using a generalized linear mixed model with a logit link function and 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 a covariate.
a. Nominal significance (i.e., p<0.05 without multiplicity control). Treatment comparison not adjusted for multiplicity.

**図 4　Week52 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対する累積分布プロット（ANCHOR-1+2 併合解析、FAS）**




Source: m5.3.5.3, ISE CRSwNP Figure 2.16.
Abbreviations: NP = nasal polyps; SC = subcutaneous.
Note: Participants with missing values are excluded from the denominator of this plot. The percentage of responders may differ from tabulated outputs, where missing values are characterized as non-responders.

### 3.2.4.　鼻閉症状の重症度

ベースラインの鼻閉の症状スコア（VRS）の平均値は、投与群間及び試験間で同程度であり、平均値（SD）は、デペモキマブ群及びプラセボ群で、それぞれ ANCHOR-1 試験で 2.55（0.487）及び 2.53（0.472）、ANCHOR-2 試験で 2.62（0.426）及び 2.57（0.418）であった（m5.3.5.1, ANCHOR-1 CSR Table 2.19、m5.3.5.1, ANCHOR-2 CSR Table 2.19）。

#### 3.2.4.1.　Week 49 から Week 52 までの鼻閉の症状スコア（VRS）の平均値－co-primary endpoint

ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験のいずれの試験でも、デペモキマブの投与により、Week 49 から Week 52 までの鼻閉の症状スコア（VRS）の平均値に、プラセボと比較して統計学的に有意な減少（改善）が認められた。群間差は、ANCHOR-1 試験で-0.23（95% CI：-0.46, 0.00、p=0.047）、ANCHOR-2 試験で-0.25（95% CI：-0.46, -0.03、p=0.025）であった（表 20）。

欠測データの影響を検討するために実施した感度分析及び補足的 estimand を検討するための解析の結果は、各 ANCHOR 試験の CSR に示す（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おり、Week 49 から Week 52 までの鼻閉の症状スコア（VRS）の平均値はプラセボ群と比較して名目上有意な減少（改善）が認められた（群間差：-0.24、95% CI：-0.39, -0.08、p=0.003）（表 20）。

**表 20　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の解析**
**（各 ANCHOR 試験及び ANCHOR-1+2 併合解析、FAS）**

| | ANCHOR-1 | | ANCHOR-2 | | 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) |
| n[1] | 128 | 142 | 127 | 129 | 255 | 271 |
| n[2] | 116 | 125 | 111 | 119 | 227 | 244 |
| LS mean (SE) | 2.00 (0.083) | 1.77 (0.079) | 2.07 (0.078) | 1.83 (0.076) | 2.04 (0.057) | 1.80 (0.055) |
| LS mean change (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 versus placebo | | | | | | |
| Difference | | -0.23 | | -0.25 | | -0.24 |
| 95% CI | | (-0.46, 0.00)[3] | | (-0.46, -0.03) | | (-0.39, -0.08) |
| P-value | | 0.047 | | 0.025 | | 0.003[4] |

Source: m5.3.5.3, ISE CRSwNP Table 2.18.
Abbreviations: CI = confidence interval; LS = least squares; SC = subcutaneous, SE = standard error, VRS = verbal response scale.
1. Number of participants with analyzable data for one or more timepoints.
2. Number of participants with analyzable data at the given timepoint.
3. The upper limit of the 95% CI for Weeks 49 to 52 represents a rounded value of -0.003408994.
4. Nominal significance (i.e., p<0.05 without multiplicity control). Treatment comparison not adjusted for multiplicity.

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 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.

### 3.2.4.2.　鼻閉の症状スコア（VRS）の平均値の推移

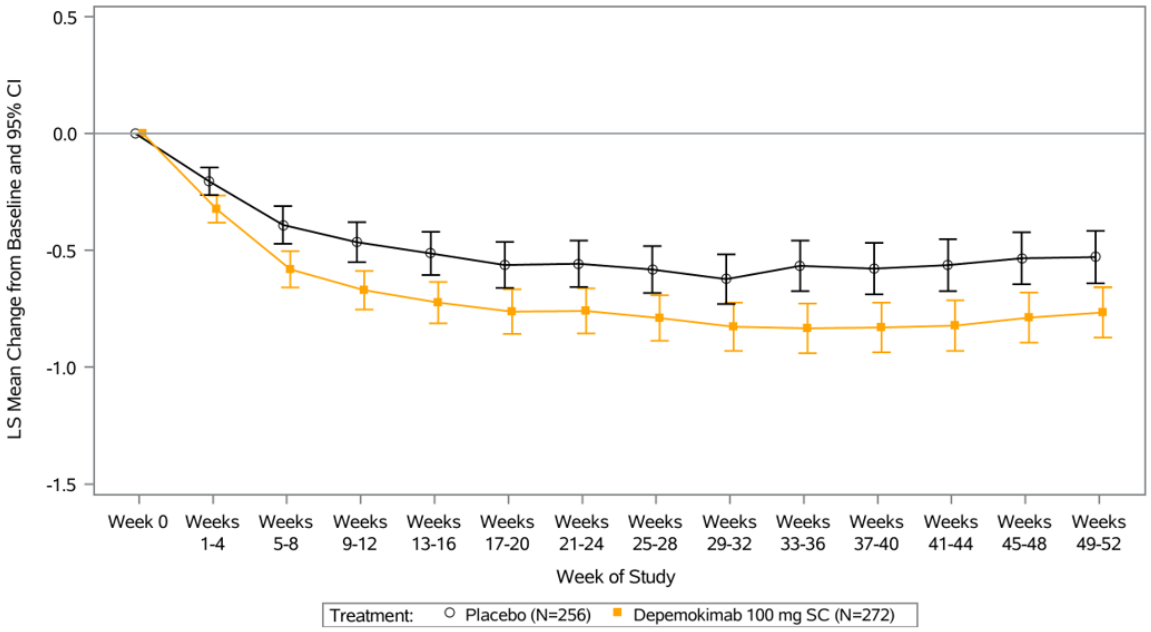
ANCHOR-1 試験では、副次評価項目である Week 21 から Week 24 までの鼻閉の症状スコア（VRS）の平均値について、ベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）は、デペモキマブ群で-0.74（0.071）、プラセボ群で-0.57（0.074）であり、群間差は-0.17（95% CI：-0.37, 0.03、p=0.094）であった（m5.3.5.1, ANCHOR-1 CSR Table 2.19, Table 2.27, Table 2.45）。鼻閉の症状スコア（VRS）の平均値の減少（改善）は両投与群のすべての評価時点で認められ、プラセボ群と比較してデペモキマブ群では Week 1 から Week 4（最初の評価時点）で大きな減少がみられた。また、Week 33 から Week 36 にはデペモキマブ群で名目上有意な減少（改善）が認められ、Week 49 から Week 52 まで維持された（m5.3.5.1, ANCHOR-1 CSR Figure 2.5）。

ANCHOR-2 試験では、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、ベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）は、デペモキマブ群で-0.78（0.068）、プラセボ群で-0.54（0.069）であった。群間差は-0.24（95% CI：-0.43, -0.04、p=0.016）であり、名目上有意であった（m5.3.5.1, ANCHOR-2 CSR Table

2.19, Table 2.27, Table 2.45）。鼻閉の症状スコア（VRS）の平均値の減少（改善）は両投与群のすべての評価時点で認められ、デペモキマブ群では Week 1 から Week 4（最初の評価時点）で大きな減少がみられた。Week 5 から Week 8 にはデペモキマブ群で名目上有意な減少（改善）が認められ、Week 49 から Week 52 まで維持された（m5.3.5.1, ANCHOR-2 CSR Figure 2.5）。

個々の試験の副次評価項目と同様に、ANCHOR-1+2 併合解析で Week 21 から Week 24 においても名目上有意な群間差でデペモキマブ群に良好な結果が認められた（群間差：-0.20、95% CI：-0.34, -0.06、p=0.005）（m5.3.5.3, ISE CRSwNP Table 2.18）。また、ANCHOR-1+2 併合解析では、鼻閉の症状スコア（VRS）の平均値の減少（改善）は両投与群のすべての評価時点で認められ、デペモキマブ群で大きな減少がみられた。Week 1 から Week 4（最初の評価時点）にはデペモキマブ群で名目上有意な減少（改善）が認められ、Week 49 から Week 52 まで維持された（図 5）（m5.3.5.3, ISE CRSwNP Table 2.18）。

**図 5　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.

### 3.2.4.3.　鼻閉の症状スコア（VRS）の平均値のレスポンダー解析

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 にレスポンダー［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 ポイント以上の減少と定義］であ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高かった［ANCHOR-1 試験：デペモキマブ群及びプラセボ群（以下同順）でそれぞれ 36%（51 例）及び 30%（38 例）、ANCHOR-2 試験：それぞれ 46%（59 例）及び 29%（37 例）］（表 21）。対応するオッズ比は、ANCHOR-1 試験で 1.30（95% CI：0.77, 2.20、p=0.317）、ANCHOR-2 試験で 1.92（95% CI：1.10, 3.37、p=0.022）であり、ANCHOR-2 試験ではデペモキマブ群で良好な名目上の有意性が認められた。

ANCHOR-1+2 併合解析の結果は、デペモキマブ群で良好な名目上の有意性が認められた［レスポンダーの割合：デペモキマブ群 40%（110 例）及びプラセボ群 29%（75 例）、オッズ比：1.56（95% CI：1.07, 2.27、p=0.020）］（表 21）。

また、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（図 23）及び ANCHOR-1+2 併合解析（図 6）のいずれもデペモキマブ群に優位であった。

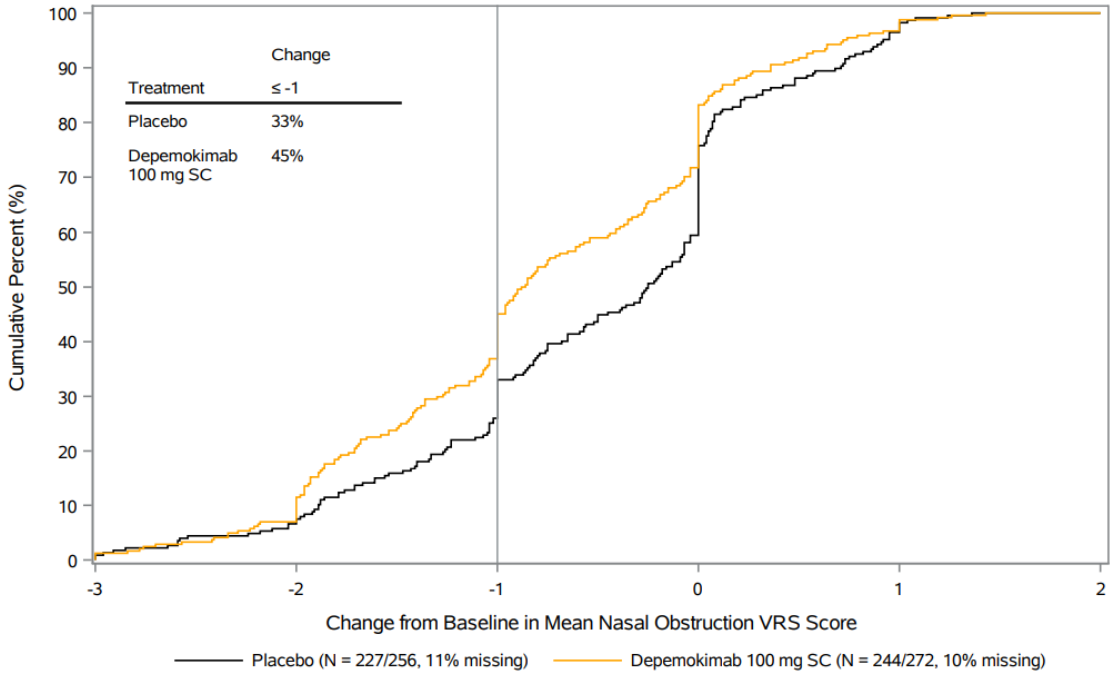
**表 21　Week 49 から Week 52 までの鼻閉の症状スコア（VRS）の平均値のレスポンダーの割合の要約及び解析（各 ANCHOR 試験及び ANCHOR-1+2 併合解析、FAS）**

| | ANCHOR-1 | | ANCHOR-2 | | 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) |
| n | 128 | 143 | 128 | 129 | 256 | 272 |
| Responder, n (%) | 38 (30) | 51 (36) | 37 (29) | 59 (46) | 75 (29) | 110 (40) |
| Non-responder, n (%) | 90 (70) | 92 (64) | 91 (71) | 70 (54) | 181 (71) | 162 (60) |
| Decrease of <1 point | 58 (45) | 58 (41) | 56 (44) | 46 (36) | 114 (45) | 104 (38) |
| Nasal surgery prior to time period | 18 (14) | 10 (7) | 14 (11) | 13 (10) | 32 (13) | 23 (8) |
| Initiation of medication prior to time period | 2 (2) | 6 (4) | 4 (3) | 1 (<1) | 6 (2) | 7 (3) |
| Missing data | 12 (9) | 18 (13) | 17 (13) | 10 (8) | 29 (11) | 28 (10) |
| Odds ratio to placebo | | 1.30 | | 1.92 | | 1.56 |
| 95% CI | | (0.77, 2.20) | | (1.10, 3.37) | | (1.07, 2.27) |
| P-value | | 0.317[1] | | 0.022[1] | | 0.020[1] |

Source: m5.3.5.3, ISE CRSwNP Table 2.42.
Abbreviations: CI = confidence interval; CRSwNP = chronic rhinosinusitis with nasal polyps; SC = subcutaneous; VRS = verbal response scale.
1. Nominal significance (i.e., p<0.05 without multiplicity control). Treatment comparison not adjusted for multiplicity.

Note: Response is defined as reduction of at least 1 point in nasal obstruction VRS score. Non-response is defined as a not meeting the meaningful decrease cut point compared to baseline, nasal surgery prior to visit, initiation of a medication that may modulate the disease course of CRSwNP prior to visit, or missing data. Participants did not have a responder status derived if baseline VRS score was missing.
Note: Analysis performed using a generalized linear mixed model with a logit link function and 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.

**図 6　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対する累積分布プロット（ANCHOR-1+2 併合解析、FAS）**




Source: m5.3.5.3, ISE CRSwNP Figure 2.17.
Abbreviations: SC = subcutaneous; VRS = verbal response scale.
Note: Participants with missing values are excluded from the denominator of this plot. The percentage of responders may differ from tabulated outputs, where missing values are characterized as non-responders.

### 3.2.5.　鼻漏（鼻汁）の症状スコア（VRS）の平均値

ベースラインの鼻漏（鼻汁）の症状スコア（VRS）の平均値は投与群間及び試験間で同程度であり、平均値（SD）はデペモキマブ群及びプラセボ群で、それぞれ ANCHOR-1 試験で 2.16（0.697）及び 2.18（0.711）、ANCHOR-2 試験で 2.25（0.689）及び 2.27（0.648）であった（m5.3.5.1, ANCHOR-1 CSR Table 2.37、m5.3.5.1, ANCHOR-2 CSR Table 2.37）。ベースラインの鼻漏（鼻汁）の症状スコア（VRS）の平均値は、鼻閉（3.2.4）及び嗅覚消失（3.2.6）を含む他の症状スコア（VRS）のベースラインの平均値より低かったことに注意を要する。

#### 3.2.5.1.　Week 49 から Week 52 までの鼻漏（鼻汁）の症状スコア（VRS）の平均値

ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験のいずれの試験でも、副次評価項目である 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ついて、群間差は統計学的に有意ではなかった（表 22）。

したがって、各試験で階層が破られたため、それ以降の階層内の評価項目については群間差の p 値が 0.05 未満の場合は名目上有意であるとした（図 2）。

ANCHOR-1 試験のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）は、デペモキマブ群で-0.71（0.084）、プラセボ群で-0.49（0.087）であり、群間差は-0.22（95% CI：-0.46, 0.02、p=0.074）であった。ANCHOR-2 試験のベースラインからの変化量の最小二乗平均値

（SE）は、デペモキマブ群で-0.72（0.080）、プラセボ群で-0.54（0.082）であり、群間差は-0.18（95% CI：-0.40, 0.05、p=0.125）であった。

ANCHOR-1+2 併合解析では、Week 49 から Week 52 までの鼻漏（鼻汁）の症状スコア（VRS）の平均値について、ベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）はデペモキマブ群で-0.71（0.058）及びプラセボ群で-0.52（0.060）、群間差は-0.19（95% CI：-0.36, -0.03、p=0.021）であり、デペモキマブ群で名目上有意な改善が認められた（表 22）。

**表 22　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の解析**
**（各 ANCHOR 試験及び ANCHOR-1+2 併合解析、FAS）**

| | ANCHOR-1 | | ANCHOR-2 | | 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) |
| n[1] | 128 | 142 | 127 | 129 | 255 | 271 |
| n[2] | 116 | 125 | 111 | 119 | 227 | 244 |
| LS mean (SE) | 1.68 (0.087) | 1.46 (0.084) | 1.72 (0.082) | 1.54 (0.080) | 1.69 (0.060) | 1.50 (0.058) |
| LS mean change (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 versus placebo | | | | | | |
| Difference | | -0.22 | | -0.18 | | -0.19 |
| 95% CI | | (-0.46, 0.02) | | (-0.40, 0.05) | | (-0.36, -0.03) |
| P-value | | 0.074 | | 0.125 | | 0.021[3] |

Source: m5.3.5.3, ISE CRSwNP Table 2.34.
Abbreviations: CI = confidence interval; CRSwNP = chronic rhinosinusitis with nasal polyps; LS = least squares; SC = subcutaneous; SE = standard error.
1. Number of participants with analyzable data for one or more timepoints.
2. Number of participants with analyzable data at the given timepoint.
3. Nominal significance (i.e., p<0.05 without multiplicity control). Treatment comparison not adjusted for multiplicity.

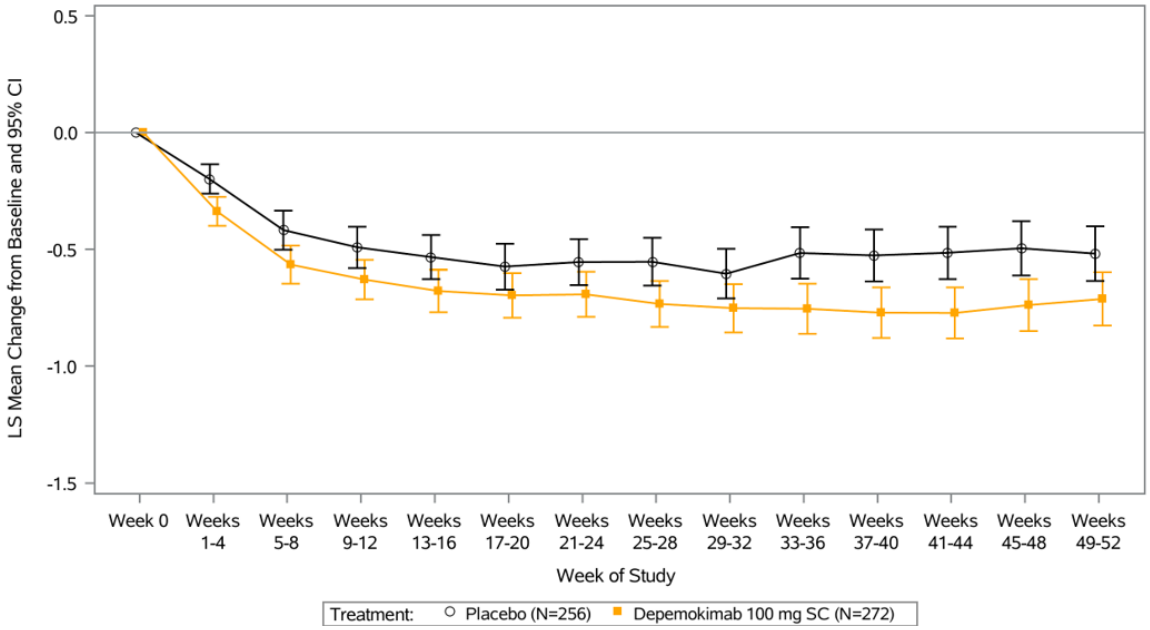
Note: Participants with nasal surgery or initiation of a medication that may modulate the disease course of CRSwNP were assigned the worst possible mean rhinorrhea VRS score for all visits after surgery or initiation of medication.
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates 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.

### 3.2.5.2.　鼻漏（鼻汁）の症状スコア（VRS）の平均値の推移

ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験のいずれの試験でも、鼻漏（鼻汁）の症状スコア（VRS）の平均値の減少（改善）は両投与群のすべての評価時点で認められたが、Week 1 から Week 4（最初の評価時点）までにデペモキマブ群でより大きな減少（改善）がみられ、Week 49 から Week 52 まで維持された（m5.3.5.1, ANCHOR-1 CSR Figure 2.11、m5.3.5.1, ANCHOR-2 CSR Figure 2.11、m5.3.5.3, ISE CRSwNP Table 2.34）。

ANCHOR-1+2 併合解析では、鼻漏（鼻汁）の症状スコア（VRS）の平均値の減少（改善）は両投与群のすべての評価時点で認められたが、Week 1 から Week 4 までにデペモキマブ群でより大きな減少がみられ、Week 33 から Week 36 にデペモキマブ群で名目上有意な減少（改善）が認められ、Week 49 から Week 52 まで維持された（図 7）（m5.3.5.3, ISE CRSwNP Table 2.34）

**図 7　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 2.3.
Abbreviations: CI = confidence interval; CRSwNP = chronic rhinosinusitis with nasal polyps; 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 rhinorrhea 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.

### 3.2.5.3.　鼻漏（鼻汁）の症状スコア（VRS）の平均値のレスポンダー解析

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 にレスポンダー［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 ポイント以上の減少と定義］であ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高かった［ANCHOR-1 試験：デペモキマブ群及びプラセボ群（以下同順）でそれぞれ 34%（49 例）及び 29%（37 例）、ANCHOR-2 試験：それぞれ 43%（56 例）及び 27%（35 例）］（表 23）。対応するオッズ比は、ANCHOR-1 試験で 1.44（95% CI：0.83, 2.52、p=0.196）、ANCHOR-2 試験で 2.03（95% CI：1.16, 3.53、p=0.013）であり、ANCHOR-2 試験では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+2 併合解析の結果は、デペモキマブ群で良好な名目上の有意性が示された［レスポンダーの割合：デペモキマブ群 39%（105 例）及びプラセボ群 28%（72 例）、オッズ比：1.67（95% CI：1.13, 2.45、p=0.010）］（表 23）。

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

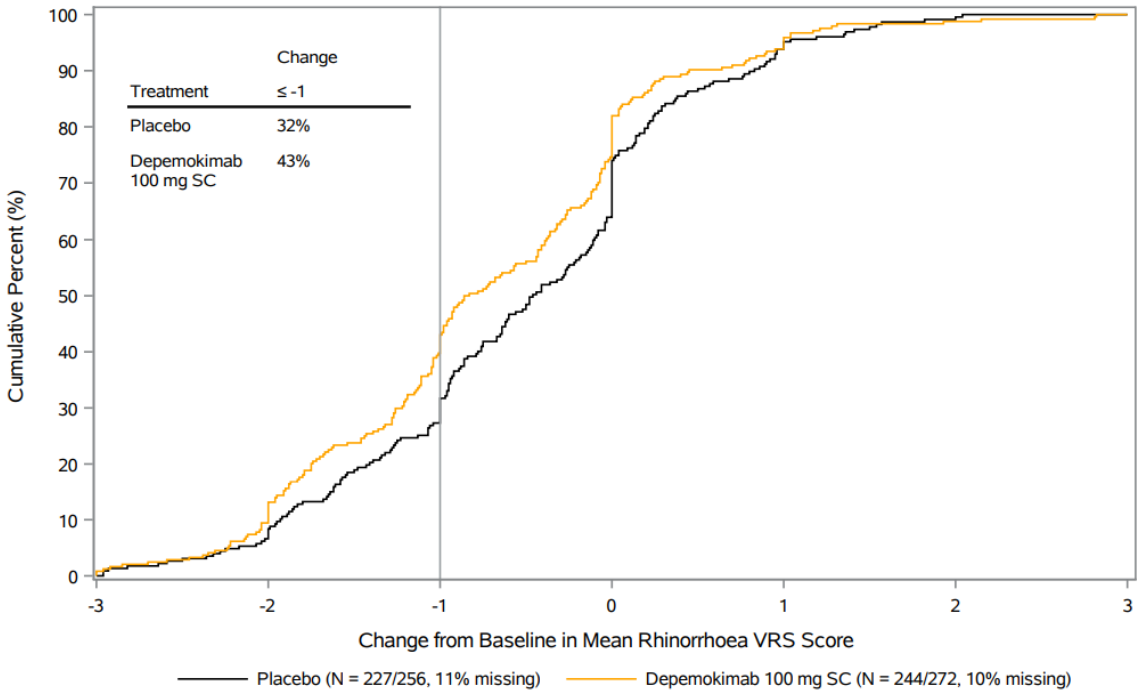
験（図 23）及び ANCHOR-1+2 併合解析（図 8）のいずれもデペモキマブ群に優位であった。

**表 23　Week 49 から Week 52 までの鼻漏（鼻汁）の症状スコア（VRS）の平均値のレスポンダーの割合の要約及び解析**
**（各 ANCHOR 試験及び ANCHOR-1+2 併合解析、FAS）**

| | ANCHOR-1 | | ANCHOR-2 | | 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) |
| n | 128 | 143 | 128 | 129 | 256 | 272 |
| Responder, n (%) | 37 (29) | 49 (34) | 35 (27) | 56 (43) | 72 (28) | 105 (39) |
| Non-responder, n (%) | 91 (71) | 94 (66) | 93 (73) | 73 (57) | 184 (72) | 167 (61) |
| Decrease of <1 point | 59 (46) | 60 (42) | 58 (45) | 49 (38) | 117 (46) | 109 (40) |
| Nasal surgery prior to time period | 18 (14) | 10 (7) | 14 (11) | 13 (10) | 32 (13) | 23 (8) |
| Initiation of medication prior to time period | 2 (2) | 6 (4) | 4 (3) | 1 (<1) | 6 (2) | 7 (3) |
| Missing data | 12 (9) | 18 (13) | 17 (13) | 10 (8) | 29 (11) | 28 (10) |
| Odds ratio to placebo | | 1.44 | | 2.03 | | 1.67 |
| 95% CI | | (0.83, 2.52) | | (1.16, 3.53) | | (1.13, 2.45) |
| P-value | | 0.196 | | 0.013[1] | | 0.010[1] |

Source: m5.3.5.3, ISE CRSwNP Table 2.42.
Abbreviations: CI = confidence interval; CRSwNP = chronic rhinosinusitis with nasal polyps; SC = subcutaneous; VRS = verbal response scale.
1. Nominal significance (i.e., p<0.05 without multiplicity control). Treatment comparison not adjusted for multiplicity.
Note: Response is defined as reduction of at least 1 point in rhinorrhea VRS score compared to baseline. Non-response is defined as a not meeting the meaningful decrease cut point compared to baseline, nasal surgery prior to visit, initiation of a medication that may modulate the disease course of CRSwNP prior to visit, or missing data. Participants did not have a responder status derived if baseline VRS score was missing.
Note: Analysis performed using a generalized linear mixed model with a logit link function and 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.

**図 8　Week 49 から Week 52 までの鼻漏（鼻汁）の症状スコア（VRS）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（ANCHOR-1+2 併合解析、FAS）**




Source: m5.3.5.3, ISE CRSwNP Figure 2.18.
Abbreviations: SC = subcutaneous; VRS = verbal response scale.
Note: Participants with missing values are excluded from the denominator of this plot. The percentage of responders may differ from tabulated outputs, where missing values are characterized as non-responders.

### 3.2.6.　嗅覚消失の症状スコア（VRS）の平均値

ベースラインの嗅覚消失の症状スコア（VRS）の平均値は投与群間及び試験間で同程度であり、平均値（SD）は、デペモキマブ群及びプラセボ群で、それぞれ ANCHOR-1 試験で 2.70（0.547）及び 2.74（0.564）、ANCHOR-2 試験で 2.85（0.388）及び 2.77（0.421）であった（m5.3.5.1, ANCHOR-1 CSR Table 2.39、m5.3.5.1, ANCHOR-2 CSR Table 2.39）。

#### 3.2.6.1.　Week 49 から Week 52 までの嗅覚消失の症状スコア（VRS）の平均値

ANCHOR-1 試験では、副次評価項目である Week 49 から Week 52 までの嗅覚消失の症状スコア（VRS）の平均値について、ベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）は、デペモキマブ群で-0.48（0.069）、プラセボ群で-0.29（0.072）であり、群間差は-0.19（95% CI：-0.39, 0.00、p=0.055）であった（表 24）。

ANCHOR-2 試験では、副次評価項目である Week 49 から Week 52 までの嗅覚消失の症状スコア（VRS）の平均値について、ベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）は、デペモキマブ群で-0.56（0.066）、プラセボ群で-0.30（0.068）、群間差は-0.26（95% CI：-0.45, -0.07、p=0.007）であり、デペモキマブ群で名目上有意な改善が認められた（表 24）。

ANCHOR-1+2 併合解析では、Week 49 から Week 52 までの嗅覚消失の症状スコア（VRS）の平均値について、ベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）はデペモキマブ群で-0.52（0.048）、プラセボ群で-0.30（0.049）、群間差は-0.22（95% CI：-0.35, -0.08、p=0.002）であり、デペモキマブ群で名目上有意な改善が認められた（表 24）。

**表 24　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の解析**
**（各 ANCHOR 試験及び ANCHOR-1+2 併合解析、FAS）**

| | ANCHOR-1 | | ANCHOR-2 | | 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) |
| n[1] | 128 | 142 | 127 | 129 | 255 | 271 |
| n[2] | 116 | 125 | 111 | 119 | 227 | 244 |
| LS mean (SE) | 2.43 (0.072) | 2.24 (0.069) | 2.52 (0.068) | 2.26 (0.066) | 2.47 (0.049) | 2.25 (0.048) |
| LS mean change (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 versus placebo | | | | | | |
| Difference | | -0.19 | | -0.26 | | -0.22 |
| 95% CI | | (-0.39, 0.00) | | (-0.45, -0.07) | | (-0.35, -0.08) |
| P-value | | 0.055 | | 0.007[3] | | 0.002[4] |

Source: m5.3.5.3, ISE CRSwNP Table 2.36.
Abbreviations: CI = confidence interval; CRSwNP = chronic rhinosinusitis with nasal polyps; LS = least squares; SC = subcutaneous; SE = standard error; VRS = verbal response scale.
1. Number of participants with analyzable data for one or more timepoints.
2. Number of participants with analyzable data at the given timepoint.
3. Nominal significance (i.e., p<0.05 without multiplicity control) was achieved. However, statistical significance was not achieved due to a break in the multiplicity-controlled testing hierarchy.
4. Nominal significance (i.e., p<0.05 without multiplicity control). Treatment comparison not adjusted for multiplicity.

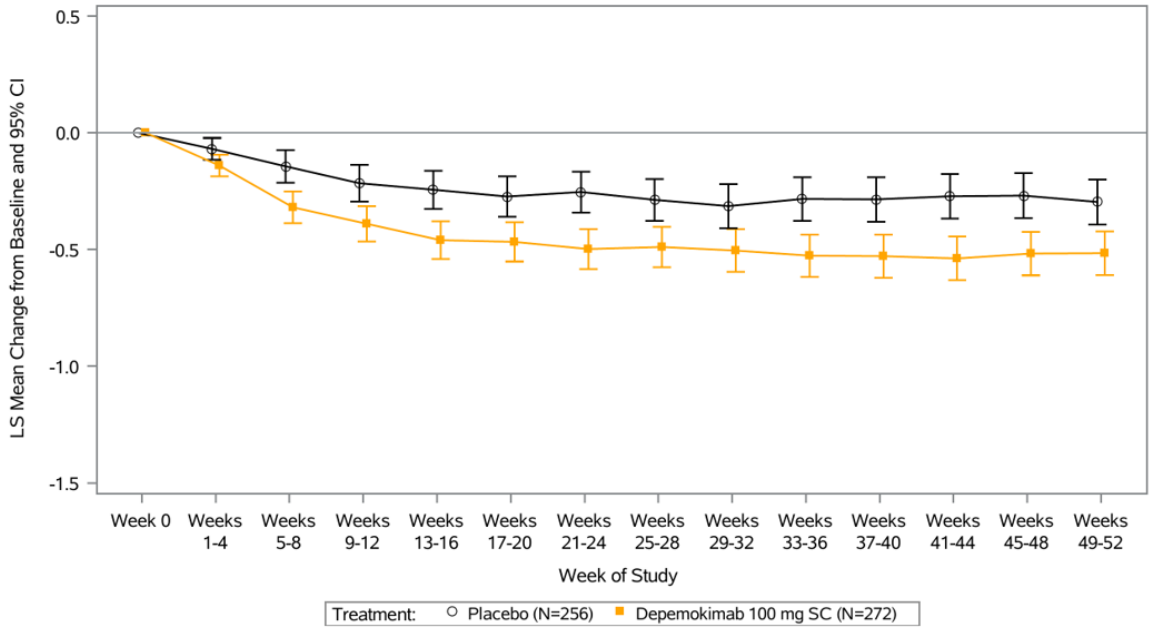
Note: Participants with nasal surgery or initiation of a medication that may modulate the disease course of CRSwNP were assigned the worst possible mean loss of smell VRS score for all visits after surgery or initiation of medication.
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates 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.

### 3.2.6.2.　嗅覚消失の症状スコア（VRS）の平均値の推移

ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験のいずれの試験でも、嗅覚消失の症状スコア（VRS）の平均値の減少（改善）は両投与群のすべての評価時点で認められたが、Week 1 から Week 4（最初の評価時点）までにデペモキマブ群でより大きな減少（改善）がみられた（m5.3.5.1, ANCHOR-1 CSR Figure 2.13、m5.3.5.1, ANCHOR-2 CSR Figure 2.13）。ANCHOR-2 試験では、デペモキマブ群で Week 13 から Week 16 に名目上有意な減少（改善）が認められ、Week 49 から Week 52 まで維持された。

ANCHOR-1+2 併合解析では、嗅覚消失の症状スコア（VRS）の平均値の減少（改善）は両投与群のすべての評価時点で認められたが、デペモキマブ群で Week 1 から Week 4（最初の評価時点）に名目上有意な減少（改善）が認められ、Week 49 から Week 52 まで維持された（図 9）（m5.3.5.3, ISE CRSwNP Table 2.36）。

**図 9　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 2.4.
Abbreviations: CI = confidence interval; CRSwNP = chronic rhinosinusitis with nasal polyps; 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 loss of smell 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.

### 3.2.6.3.　嗅覚消失の症状スコア（VRS）の平均値のレスポンダー解析

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 にレスポンダー［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 ポイント以上の減少と定義］であ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高かった［ANCHOR-1 試験：デペモキマブ群及びプラセボ群（以下同順）でそれぞれ 27%（39 例）及び 14%（18 例）、ANCHOR-2 試験：それぞれ 30%（39 例）及び 16%（21 例）］（表 25）。対応するオッズ比は、ANCHOR-1 試験で 2.36（95% CI：1.25, 4.46、p=0.009）、ANCHOR-2 試験で 2.23（95% CI：1.21, 4.12、p=0.011）であり、いずれの試験も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+2 併合解析の結果は、個々の試験の結果を反映しており、デペモキマブ群で良好な名目上の有意性が認められた［レスポンダーの割合：デペモキマブ群 29%（78 例）及びプラセボ群 15%（39 例）、オッズ比：2.24（95% CI：1.45, 3.46、p＜0.001）］（表 25）。

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

（図 23）及び ANCHOR-1+2 併合解析（図 10）のいずれもデペモキマブ群に優位であった。

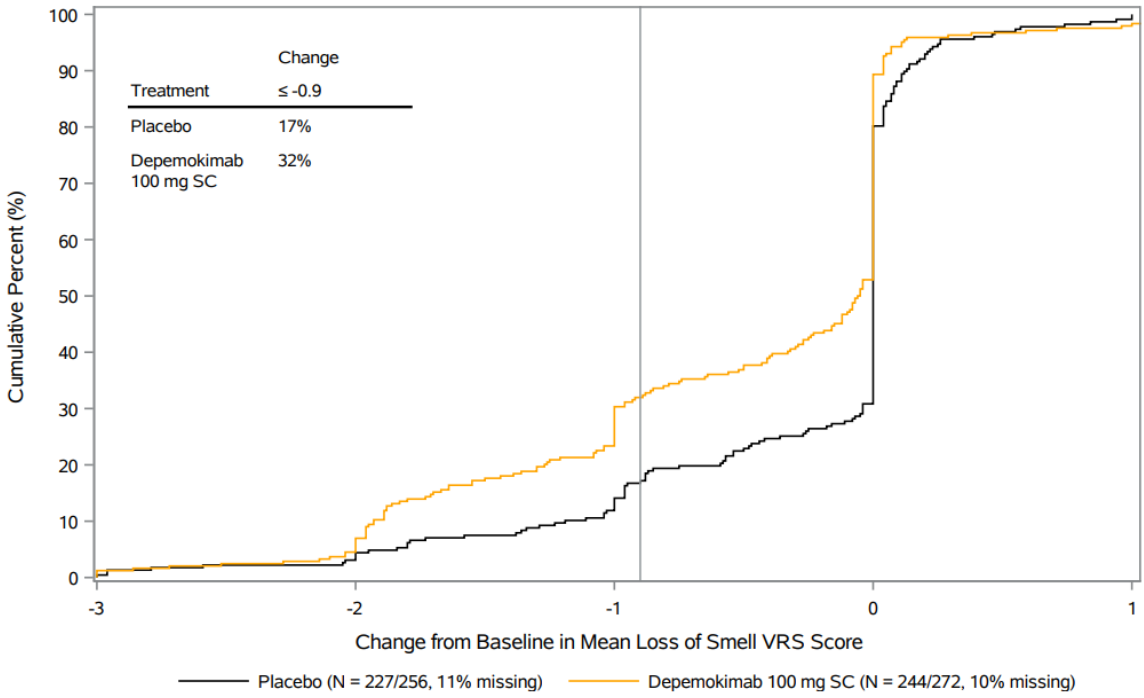
**表 25　Week 49 から Week 52 までの嗅覚消失の症状スコア（VRS）の平均値のレスポンダーの割合の要約及び解析**
**（各 ANCHOR 試験及び ANCHOR-1+2 併合解析、FAS）**

| | ANCHOR-1 | | ANCHOR-2 | | 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) |
| n | 128 | 143 | 128 | 129 | 256 | 272 |
| Responder, n (%) | 18 (14) | 39 (27) | 21 (16) | 39 (30) | 39 (15) | 78 (29) |
| Non-responder, n (%) | 110 (86) | 104 (73) | 107 (84) | 90 (70) | 217 (85) | 194 (71) |
| Decrease of <0.9 points | 78 (61) | 70 (49) | 72 (56) | 66 (51) | 150 (59) | 136 (50) |
| Nasal surgery prior to time period | 18 (14) | 10 (7) | 14 (11) | 13 (10) | 32 (13) | 23 (8) |
| Initiation of medication prior to time period | 2 (2) | 6 (4) | 4 (3) | 1 (<1) | 6 (2) | 7 (3) |
| Missing data | 12 (9) | 18 (13) | 17 (13) | 10 (8) | 29 (11) | 28 (10) |
| Odds ratio to placebo | | 2.36 | | 2.23 | | 2.24 |
| 95% CI | | (1.25, 4.46) | | (1.21, 4.12) | | (1.45, 3.46) |
| P-value | | 0.009[1] | | 0.011[1] | | <0.001[1] |

Source: m5.3.5.3, ISE CRSwNP Table 2.42.
Abbreviations: CI = confidence interval; CRSwNP = chronic rhinosinusitis with nasal polyps; SC = subcutaneous; VRS = verbal response scale.
1. Nominal significance (i.e., p<0.05 without multiplicity control). Treatment comparison not adjusted for multiplicity.

Note: Response is defined as reduction of at least 0.9 points in loss of smell VRS score compared to baseline. Non-response is defined as a not meeting the meaningful decrease cut point compared to baseline, nasal surgery prior to visit, initiation of a medication that may modulate the disease course of CRSwNP prior to visit, or missing data. Participants did not have a responder status derived if baseline VRS score was missing.
Note: Analysis performed using a generalized linear mixed model with a logit link function and 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.

**図 10　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（ANCHOR-1+2 併合解析、FAS）**




Source: m5.3.5.3, ISE CRSwNP Figure 2.19
Abbreviations SC = subcutaneous; VRS = verbal response scale.
Note: Participants with missing values are excluded from the denominator of this plot. The percentage of responders may differ from tabulated outputs, where missing values are characterized as non-responders.

### 3.2.7.　副鼻腔混濁－Lund Mackay CT スコア

ベースラインの Lund Mackay CT スコアの平均値は投与群間及び試験間で同程度であり、平均値（SD）は、デペモキマブ群及びプラセボ群で、それぞれ ANCHOR-1 試験で 18.4（4.15）及び 19.0（3.99）、ANCHOR-2 試験で 19.6（3.75）及び 18.2（4.51）であった（m5.3.5.1, ANCHOR-1 CSR Table 2.41、m5.3.5.1, ANCHOR-2 CSR Table 2.41）。

#### 3.2.7.1.　Week 52 における Lund Mackay CT スコア

ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験のいずれの試験でも、副次評価項目である 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減少（改善）が認められた（表 26）。

ANCHOR-1 試験では、Week 52 におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）は、デペモキマブ群で-2.8（0.45）、プラセボ群で-0.8（0.46）であり、群間差は-2.0（95% CI：-3.3, -0.8、p=0.002）であった。

ANCHOR-2 試験では、Week 52 におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）は、デペモキマブ群で-3.5（0.42）、プラセボ群で-0.3（0.44）であり、群間差は-3.2（95% CI：-4.4, -2.0、p＜0.001）であった。

ANCHOR-1+2 併合解析では、Week 52 における Lund Mackay CT スコアについて、ベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）は、デペモキマブ群で-3.1（0.31）、プラセボ群で-0.6（0.32）、群間差は-2.5（95% CI：-3.4, -1.7、p＜0.001）であり、デペモキマブ群で名目上有意な減少（改善）が認められた（表 26）。

**表 26　Week 52 における Lund Mackay CT スコアの平均値のベースラインからの変化量の解析（各 ANCHOR 試験及び ANCHOR-1+2 併合解析、FAS）**

| | ANCHOR-1 | | ANCHOR-2 | | 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) |
| n[a] | 119 | 127 | 111 | 121 | 230 | 248 |
| LS mean (SE) | 18.0 (0.46) | 15.9 (0.45) | 18.8 (0.44) | 15.6 (0.42) | 18.3 (0.32) | 15.8 (0.31) |
| LS mean change (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 versus placebo | | | | | | |
| Difference | | -2.0 | | -3.2 | | -2.5 |
| 95% CI | | (-3.3, -0.8) | | (-4.4, -2.0) | | (-3.4, -1.7) |
| P-value | | 0.002[b] | | <0.001[b] | | <0.001[c] |

Source: m5.3.5.3, ISE CRSwNP Table 2.38.
Abbreviations: CI = confidence interval; CRSwNP = chronic rhinosinusitis with nasal polyps; CT = computed tomography; LS = least squares; SC = subcutaneous; SE = standard error.
Note: Participants with nasal surgery or initiation of a medication that may modulate the disease course of CRSwNP were assigned the worst possible Lund Mackay CT score for all visits after surgery or initiation of medication.
Note: 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 analysis, study was also included as an additional covariate.
a. Number of participants with analyzable data at the given timepoint.
b. Nominal significance (i.e., p<0.05 without multiplicity control) was achieved. However, statistical significance was not achieved due to a break in the multiplicity-controlled testing hierarchy.
c. Nominal significance (i.e., p<0.05 without multiplicity control). Treatment comparison not adjusted for multiplicity.

### 3.2.8.　HRQoL－SNOT-22 総スコア

ベースラインの SNOT-22 総スコアの平均値は投与群間及び試験間で同程度であり、平均値（SD）は、デペモキマブ群及びプラセボ群で、それぞれ ANCHOR-1 試験で 58.2（22.60）及び 56.6（21.70）、ANCHOR-2 試験で 60.1（21.51）及び 60.1（18.34）であった（m5.3.5.1, ANCHOR-1 CSR Table 2.43、m5.3.5.1, ANCHOR-2 CSR Table 2.43）。

#### 3.2.8.1.　Week 52 における SNOT-22 総スコア

ANCHOR-1 試験では、副次評価項目である Week 52 における SNOT-22 総スコアについて、ベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）は、デペモキマブ群で-13.3（2.96）、プラセボ群で-6.5（3.08）であり、群間差は-6.8（95% CI：-15.2, 1.6、p=0.113）であった（表 27）。

ANCHOR-2 試験では、副次評価項目である Week 52 における SNOT-22 総スコアについて、ベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）は、デペモキマブ群で-15.9（2.83）、プラセボ群で-6.0（2.87）であり、群間差は-9.9（95% CI：-17.9, -2.0、p=0.015）で、デペモキマブ群で名目上有意な減少（改善）が認められた（表 27）。

ANCHOR-1＋2 併合解析では、Week 52 における SNOT-22 総スコアについて、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）が認められた。Week 52 のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）は、デペモキマブ群で-14.4（2.06）、プラセボ群で-6.3（2.12）であり、群間差は-8.1（95% CI：-13.9, -2.3、p=0.007）であった（表 27）。

**表 27　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の解析（各 ANCHOR 試験及び ANCHOR-1+2 併合解析、FAS）**

| | ANCHOR-1 | | ANCHOR-2 | | 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) |
| n[1] | 125 | 139 | 126 | 126 | 251 | 265 |
| n[2] | 116 | 125 | 113 | 119 | 229 | 244 |
| LS mean (SE) | 51.0 (3.08) | 44.2 (2.96) | 54.1 (2.87) | 44.1 (2.83) | 52.4 (2.12) | 44.3 (2.06) |
| LS mean change (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 versus Placebo | | | | | | |
| Difference | | -6.8 | | -9.9 | | -8.1 |
| 95% CI | | (-15.2, 1.6) | | (-17.9, -2.0) | | (-13.9, -2.3) |
| P-value | | 0.113 | | 0.015[3] | | 0.007[4] |

Source: m5.3.5.3, ISE CRSwNP Table 2.40.
Abbreviations: CI = confidence interval; CRSwNP = chronic rhinosinusitis with nasal polyps; LS = least squares; SC = subcutaneous; SE = standard error; SNOT-22 = sino-nasal outcome test-22.
1. Number of participants with analyzable data for one or more timepoints.
2. Number of participants with analyzable data at the given timepoint.
3. Nominal significance (i.e., p<0.05 without multiplicity control) was achieved. However, statistical significance was not achieved due to a break in the multiplicity-controlled testing hierarchy.
4. Nominal significance (i.e., p<0.05 without multiplicity control). Treatment comparison not adjusted for multiplicity.

Note: Participants with nasal surgery or initiation of a medication that may modulate the disease course of CRSwNP were assigned the worst possible SNOT-22 total 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.

ANCHOR-1+2 併合データに基づく事後解析では、疾患負荷が大きい被験者（ベースラインの SNOT-22 総スコアが 40 以上）［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］で、ベースラインの SNOT-22 総スコアが 40 未満の被験者［変化量の最小二乗平均値（SE）：デペモキマブ群で 6.3（4.61）及びプラセボ群で 11.8（5.09）、群間差：-5.6、95% CI：-19.0, 7.9］と比較して、Week 52 における SNOT-22 総スコアの減少（改善）が大きいことが示された（m5.3.5.3, ISE CRSwNP Post-hoc Table 2.1.11）。また、全体集団（表 27）と比較しても、疾患負荷が大きい被験者（ベースラインの SNOT-22 総スコアが 40 以上）では、Week 52 における SNOT-22 総スコアの減少（改善）が大きいことが示された。

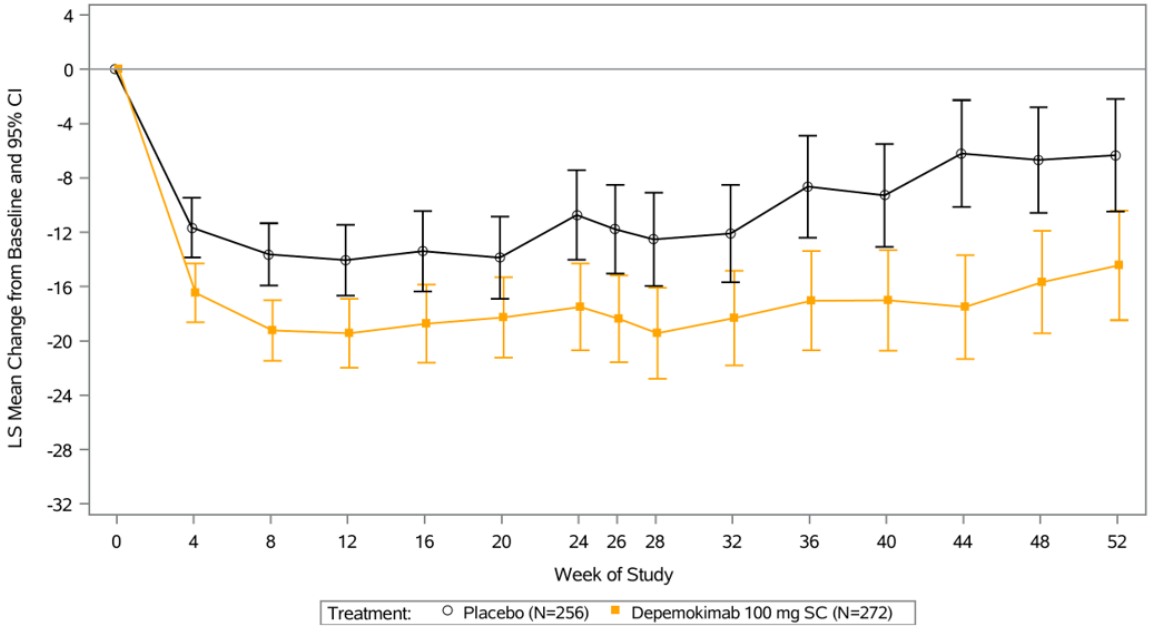
### 3.2.8.2.　SNOT-22 総スコアの平均値の推移

ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験のいずれの試験でも、SNOT-22 総スコアの減少（改善）は両投与群のすべての評価時点で認められたが、Week 4（最初の評価時点）までにデペモキマブ群でより大きな減少（改善）がみられた（m5.3.5.1, ANCHOR-1 CSR Figure 2.15、

m5.3.5.1, ANCHOR-2 CSR Figure 2.15）。ANCHOR-2 試験では、デペモキマブ群で Week 24 に名目上有意な減少（改善）が認められ、Week 52 まで維持された。

ANCHOR-1+2 併合解析では、SNOT-22 総スコアの平均値の減少（改善）は両投与群のすべての評価時点で認められたが、デペモキマブ群で Week 4（最初の評価時点）に名目上有意な減少（改善）が認められ、Week 52 まで維持された（図 11）（m5.3.5.3, ISE CRSwNP Table 2.40）。

**図 11　SNOT-22 総スコア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 2.5.
Abbreviations: CI = confidence interval; CRSwNP = chronic rhinosinusitis with nasal polyps; LS = least squares; SC = subcutaneous; SNOT-22 = sino-nasal outcome test-22.
Note: Participants with nasal surgery or initiation of a medication that may modulate the disease course of CRSwNP were assigned the worst possible SNOT-22 total 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.

### 3.2.8.3.　SNOT-22 総スコアのレスポンダー解析

ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験のいずれの試験でも、Week 52 にレスポンダー［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、SNOT-22 総スコアがベースラインから 8.9 ポイント以上の減少（改善）と定義］であ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高かった。

ANCHOR-1 試験で、Week 52 にレスポンダーであった被験者の割合は、デペモキマブ群で 58%（81 例）、プラセボ群で 54%（68 例）であり、オッズ比は 1.13（95% CI：0.67, 1.89、p=0.650）であった（m5.3.5.1, ANCHOR-1 CSR Table 2.61）。

ANCHOR-2 試験で、Week 52 にレスポンダーであった被験者の割合は、デペモキマブ群で 67%（85 例）、プラセボ群で 46%（58 例）、オッズ比は 2.62（95% CI：1.53, 4.48、p＜

0.001）であり、デペモキマブ群で良好な名目上の有意性が示された（m5.3.5.1, ANCHOR-2 CSR Table 2.61）。

ANCHOR-1+2 併合の事後解析では、Week 52 にデペモキマブ群で名目上有意に高かった［レスポンダーの割合：デペモキマブ群 62%（166 例）及びプラセボ群 50%（126 例）、オッズ比：1.65（95% CI：1.15, 2.37、p=0.007）］（m5.3.5.3, ISE CRSwNP Post-hoc Table 2.1.3）。

### 3.2.9. ANCHOR-1+2 統合解析に関する評価項目

#### 3.2.9.1. 鼻手術及び全身性ステロイド薬の必要性

##### 3.2.9.1.1. 鼻手術及び全身性ステロイド薬に関する結果の概要

2 つの ANCHOR 試験では、鼻手術及び全身性ステロイド薬の使用の必要性の減少を、ANCHOR-1+2 統合解析の副次評価項目として事前に規定した。

2 つの ANCHOR 試験のいずれでも、Week 52 までに鼻手術（実際の手術又は待機リストへの登録と定義）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 28）。Kaplan-Meier プロットでは 52 週間の投与期間中に曲線に差が認められたが（図 12）、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 28）。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、鼻手術を受けたものとして取り扱った（3.2.2）。

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）（m5.3.5.3, ISE CRSwNP Post-hoc Table 2.1.6）。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。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）並びにトルコで手術の実施割合が高かった。

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 28）。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（3.2.2）。

全身性ステロイド薬の適応症を問わない総コース数は、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、各被験者の適応症を問わない全身性ステロイド薬の平均年間総曝露量（mg）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）（表 36）。また、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（m5.3.5.3, ANCHOR-1+2 Pooled CSR Table 2.22）。

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 以上である又は喘息を合併している）被験者では、事後解析により、ベースラインの血中好酸球数が 300/μL 未満である被験者又は喘息を合併していない被験者よりも手術の評価項目（実際の手術＋待機リストへの登録、実際の手術）で減少が大きいことが示された（m5.3.5.3, ISE CRSwNP Post-hoc Table 2.1.20 及び Table2.1.21）。

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）（表 28）。

Disease-modulating medication を考慮すると、生物学的製剤の開始は ANCHOR-2 試験と比較して ANCHOR-1 試験で多く、ANCHOR-1 試験では 8 例（カナダ及び中国で各 1 例、フランス、米国及びオランダで各 2 例）、ANCHOR-2 試験では 2 例（イタリア及び米国で各 1 例）の被験者がデュピルマブを開始した。生物学的製剤の開始は、欧州又は北米で多かった。INCS の開始は日本のみで認められており、2 つの試験間で同程度であった（ANCHOR-1 試験で 3 例、ANCHOR-2 試験で 5 例）。他のすべての地域では、INCS の使用はベースライン時における要件であった（m5.3.5.1, ANCHOR-1 CSR Listing 11、m5.3.5.1, ANCHOR-2 CSR Listing 11）。

詳細は、本 2.7.3 の以下の項及び Pooled CSR（m5.3.5.3, ANCHOR-1+2 Pooled CSR Section 5.1）に示す。

**表 28　CRSwNP に対する鼻手術、disease-modulating medication 及び全身性ステロイド薬の使用に関する解析の要約（ANCHOR-1+2 統合解析、FAS）**

| | 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 (pooled secondary endpoint)** | | |
| n (%) | 56 (22) | 44 (16) |
| Hazard Ratio | 0.735 | |
| 95% CI | (0.495, 1.092) | |
| p-value | 0.128 | |
| **Time to first nasal surgery (actual) or disease-modulating medication for CRSwNP up to Week 52 (pooled secondary endpoint)** | | |
| n (%) | 43 (17) | 33 (12) |
| Hazard Ratio | 0.713 | |
| 95% CI | (0.453, 1.124) | |
| p-value | 0.146 | |
| **Time to first nasal surgery (actual or entry on waiting list) or course of systemic CS or disease-modulating medication for CRSwNP up to Week 52 (pooled other endpoint)** | | |

| | Placebo (N=256) | Depemokimab 100 mg SC (N=272) |
|---|---|---|
| n (%) | 96 (38) | 81 (30) |
| Hazard Ratio | 0.750 | |
| 95% CI | (0.557, 1.009) | |
| p-value | 0.058 | |
| **Time to first nasal surgery (actual) or course of systemic CS or disease-modulating medication for CRSwNP up to Week 52 (pooled other endpoint)** | | |
| n (%) | 92 (36) | 72 (26) |
| Hazard Ratio | 0.686 | |
| 95% CI | (0.503, 0.935) | |
| p-value | 0.018[a] | |
| **Participants no longer having a need for surgery at Week 52[c] (pooled other endpoint)** | | |
| n (%) | 35 (14) | 65 (24) |
| Odds Ratio | 2.17 | |
| 95% CI | (1.33, 3.52) | |
| p-value | 0.002[a] | |
| **Percentage of participants requiring at least 1 course of systemic CS or disease-modulating medication for CRSwNP or nasal surgery (actual) up to Week 52 (pooled secondary endpoint)** | | |
| n (%) | 92 (36) | 72 (26) |
| Odds Ratio | 0.58 | |
| 95% CI | (0.40, 0.86) | |
| p-value | 0.006[b] | |
| **Time to first course of systemic CS or disease-modulating medication for CRSwNP up to Week 52 (pooled other endpoint)** | | |
| n (%) | 77 (30) | 62 (23) |
| Hazard Ratio | 0.725 | |
| 95% CI | (0.518, 1.015) | |
| p-value | 0.062 | |
| **Number of courses of systemic CS for CRSwNP up to Week 52 (pooled other endpoint)** | | |
| 0 | 184 (72%) | 215 (79%) |
| 1 | 45 (18%) | 34 (13%) |
| 2 | 18 (7%) | 13 (5%) |
| 3 | 7 (3%) | 5 (2%) |
| 4 | 1 (<1%) | 0 |
| 5 | 0 | 1 (<1%) |
| 6 | 0 | 2 (<1%) |
| >6 | 1 (<1%) | 2 (<1%) |
| **Number of courses of systemic CS regardless of indication up to Week 52 (pooled other endpoint)** | | |
| 0 | 151 (59%) | 190 (70%) |
| 1 | 59 (23%) | 51 (19%) |
| 2 | 29 (11%) | 16 (6%) |
| 3 | 13 (5%) | 6 (2%) |
| 4 | 1 (<1%) | 3 (1%) |
| 5 | 1 (<1%) | 1 (<1%) |
| 6 | 0 | 3 (1%) |
| >6 | 2 (<1%) | 2 (<1%) |
| **Prednisolone-equivalent SCS use regardless of indication up to Week 52 (mg/year) (pooled other endpoint)** | | |
| n | 256 | 272 |
| Mean | 204.8 | 118.0 |
| SD | 593.52 | 320.23 |
| Median | 0.0 | 0.0 |
| Min. | 0 | 0 |
| Max. | 6822 | 3630 |

Source: m5.3.5.3, ANCHOR-1+2 Pooled CSR Table 2.1, Table 2.6, Table 2.10, Table 2.14, Table 2.16, Table 2.18, Table 2.20, Table 2.21, Table 2.22, and Table 2.23.
Abbreviations: CI = confidence interval; CRSwNP = chronic rhinosinusitis with nasal polyps; n = number of participants providing data for the analysis; SC = subcutaneous; SD = standard deviation.
a. Nominal significance (i.e., p<0.05 without multiplicity control). Treatment comparison not adjusted for multiplicity.

b. Nominal significance (i.e., p<0.05 without multiplicity control) was achieved. However, statistical significance was not achieved due to a break in the multiplicity-controlled testing hierarchy.
c. Defined as meeting all of the following requirements: (i) NP score <5 at Week 52, (ii) mean overall VAS symptom score ≤7 over Weeks 49 to 52, (iii) no surgery during the treatment period, (iv) no use of disease-modulating medication for CRSwNP up to Week 52.

#### 3.2.9.1.2. 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（ANCHOR-1+2 統合解析の副次評価項目）

ANCHOR-1+2 統合解析では、Week 52 までに CRSwNP に対する鼻手術（実際の手術又は待機リストへの登録）又は disease-modulating medication の投与が必要となった被験者の割合は、プラセボ群［22%（56 例）］と比較してデペモキマブ群［16%（44 例）］で低かった（表 29）。Week 52 までに CRSwNP に対する鼻手術（実際の手術又は待機リストへの登録）又は disease-modulating medication の投与が必要となるリスクは、プラセボ群と比較してデペモキマブ群で 27%低かった。対応するハザード比は 0.735（95% CI：0.495, 1.092、p=0.128）であり、統計的に有意ではなかった。したがって、統計学的検定の階層（図 2）は破られ、それ以降の評価項目については p 値が 0.05 未満の場合は名目上有意であるとした。また、被験者の多くは鼻手術を受ける前に待機リストに登録されたことに注意を要する（m5.3.5.3, ANCHOR-1+2 Pooled CSR Table 2.1）。個々の試験結果は、m5.3.5.3, ANCHOR-1+2 Pooled CSR Table 2.1 に示す。

Week 52 までに CRSwNP に対する鼻手術（実際の手術又は待機リストへの登録）又は disease-modulating medication の投与が必要となる確率を図 12 に示しており、2 回目の治験薬投与後に曲線に明らかな差が認められた。

**表 29　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の解析（ANCHOR-1+2 統合解析、FAS）**

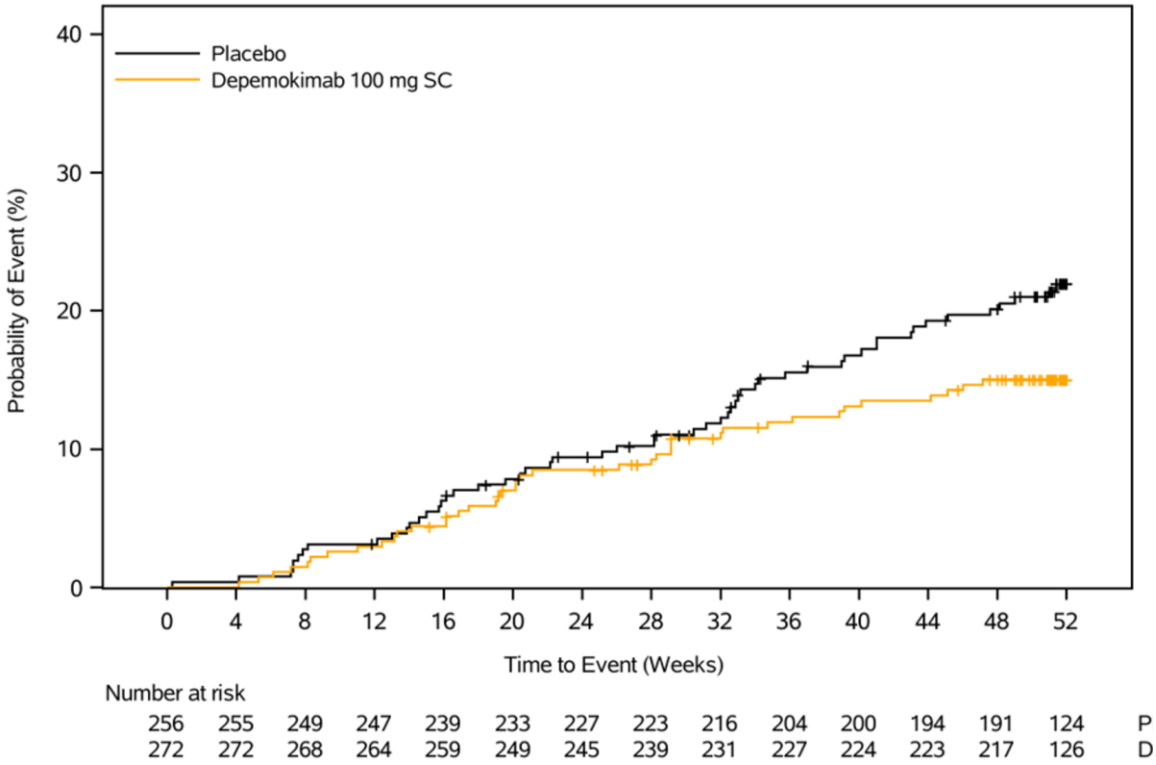
| | Placebo (N=256) | Depemokimab 100 mg SC (N=272) |
|---|---|---|
| n | 256 | 272 |
| First occurrence of event, n (%)[1] | 56 (22) | 44 (16) |
| Nasal surgery | 3 (1) | 2 (<1) |
| Entry on waiting list | 47 (18) | 34 (13) |
| Initiation of medication | 8 (3) | 8 (3) |
| Participants censored, n (%) | 200 (78) | 228 (84) |
| Adjusted probability of event by week 52 (%) | 21.9 | 15.0 |
| 95% CI | (17.2, 27.7) | (11.3, 19.9) |
| Depemokimab 100 mg SC versus placebo | | |
| Hazard ratio | | 0.735 |
| 95% CI | | (0.495, 1.092) |
| P-value | | 0.128 |
| % Reduction in risk | | 27 |
| 95% CI | | (-9, 51) |

Source: m5.3.5.3, ANCHOR-1+2 Pooled CSR Table 2.1.

Abbreviations: CI = confidence interval; CRSwNP = chronic rhinosinusitis with nasal polyps; KM = Kaplan-Meier; SC = subcutaneous; VRS = verbal response scale.
1. Events that occurred on the same date are counted under each respective row. Therefore, the total number of each composite event may exceed the total for first occurrence of event.

Note: n is the number of participants with analyzable data.
Note: Initiation of a medication which may modulate the disease course of CRSwNP was counted as requiring nasal surgery at the start of the medication.
Note: 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.
Note: 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.

**図 12　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の Kaplan-Meier プロット（ANCHOR-1+2 統合解析、FAS）**




Source: m5.3.5.3, ANCHOR-1+2 Pooled CSR Figure 2.1.
Abbreviations: CRSwNP = chronic rhinosinusitis with nasal polyps; D = Depemokimab; P = Placebo; SC = subcutaneous.
Note: Initiation of a medication that may modulate the disease course of CRSwNP was counted as requiring nasal surgery at the start of the medication.

本評価項目のサブグループでの事後解析では、デペモキマブのベネフィットはベースラインの血中好酸球数が 300/μL 未満の被験者（ハザード比：0.898、95% CI：0.508, 1.589）と比較して 300/μL 以上の被験者（ハザード比：0.585、95% CI：0.334, 1.025）で大きくなる可能性があること（m5.3.5.3, ISE CRSwNP Post-hoc Table 2.1.20）、また、喘息を合併していない被験者（ハザード比：1.195、95% CI：0.687, 2.078）と比較して喘息を合併している被験者（ハザード比：0.432、95% CI：0.237, 0.787）で大きくなる可能性があることが示された（m5.3.5.3, ISE CRSwNP Post-hoc Table 2.1.21）。

### 3.2.9.1.3. Week 52 までに CRSwNP に対する初回鼻手術（実際の手術）又は disease-modulating medication の投与を受けるまでの時間（ANCHOR-1+2 統合解析の副次評価項目）

ANCHOR-1+2 統合解析では、Week 52 までに CRSwNP に対する鼻手術（実際の手術）又は disease-modulating medication の投与を受けた被験者の割合は、デペモキマブ群で 12%（33 例）及びプラセボ群で 17%（43 例）であった（表 30）。Week 52 までに CRSwNP に対する鼻手術（実際の手術）又は disease-modulating medication の投与を受けるリスクは、プラセボ群と比較してデペモキマブ群で 29%低かった（ハザード比：0.713、95% CI：0.453, 1.124、p=0.146）。個々の試験結果は、m5.3.5.3, ANCHOR-1+2 Pooled CSR Table 2.6 に示す。

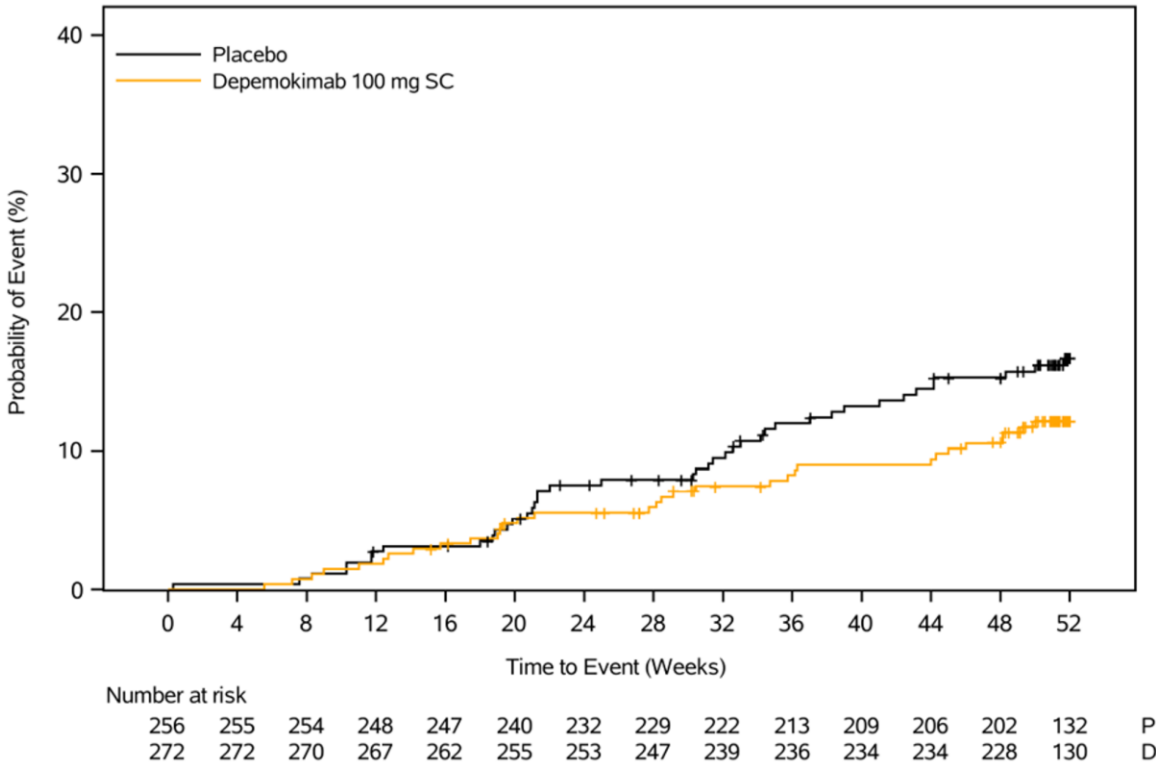
Week 52 までに CRSwNP に対する鼻手術（実際の手術）又は disease-modulating medication の投与が必要となる確率を図 13 に示しており、2 回目の治験薬投与後に曲線に明らかな差が認められた。

**表 30 Week 52 までに CRSwNP に対する初回鼻手術（実際の手術）又は disease-modulating medication の投与を受けるまでの時間の解析（ANCHOR-1+2 統合解析、FAS）**

| | Placebo (N=256) | Depemokimab 100 mg SC (N=272) |
|---|---|---|
| n | 256 | 272 |
| First occurrence of event, n (%)[a] | 43 (17) | 33 (12) |
| Nasal surgery | 36 (14) | 25 (9) |
| Initiation of medication | 8 (3) | 9 (3) |
| Participants censored, n (%) | 213 (83) | 239 (88) |
| Adjusted probability of event by Week 52 (%) | 16.7 | 12.2 |
| 95% CI | (12.6, 22.0) | (8.8, 16.8) |
| Depemokimab 100 mg SC versus placebo | | |
| Hazard ratio | | 0.713 |
| 95% CI | | (0.453, 1.124) |
| P-value | | 0.146 |
| % Reduction in risk | | 29 |
| 95% CI | | (-12, 55) |

Source: m5.3.5.3, ANCHOR-1+2 Pooled CSR Table 2.6.
Abbreviations: CI = confidence interval; CRSwNP = chronic rhinosinusitis with nasal polyps; KM = Kaplan-Meier; SC = subcutaneous; VRS = verbal response scale.
Note: n is the number of participants with analyzable data.
Note: Initiation of a medication which may modulate the disease course of CRSwNP was counted as requiring nasal surgery at the start of the medication.
Note: 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.
Note: 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.
a. Events that occurred on the same date are counted under each respective row. Therefore, the total number of each composite event may exceed the total for first occurrence of event.

**図 13　Week 52 までに CRSwNP に対する初回鼻手術（実際の手術）又は disease-modulating medication の投与を受けるまでの時間の Kaplan-Meier プロット（ANCHOR-1+2 統合解析、FAS）**




Source: m5.3.5.3, ANCHOR-1+2 Pooled CSR Figure 2.4.
Abbreviations: CRSwNP = chronic rhinosinusitis with nasal polyps; D = Depemokimab; P = Placebo; SC = subcutaneous.
Note: Initiation of a medication that may modulate the disease course of CRSwNP was counted as requiring nasal surgery at the start of the medication.

3.2.9.1.2 に示す所見と一致して、本評価項目のサブグループでの事後解析では、デペモキマブのベネフィットはベースラインの血中好酸球数が 300/μL 未満の被験者（ハザード比：0.828、95% CI：0.425, 1.613）と比較して 300/μL 以上の被験者（ハザード比：0.607、95% CI：0.323, 1.139）で大きくなる可能性があること（m5.3.5.3, ISE CRSwNP Post-hoc Table 2.1.23）、また、喘息を合併していない被験者（ハザード比：1.647、95% CI：0.866, 3.130）と比較して喘息を合併している被験者（ハザード比：0.250、95% CI：0.114, 0.550）で大きくなる可能性があることが示された（m5.3.5.3, ISE CRSwNP Post-hoc Table 2.1.24）。しかしながら、これらのサブグループでのイベント数が比較的少なかったことには注意を要する。

### 3.2.9.1.4.　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）、全身性ステロイド薬又は disease-modulating medication の投与を受けるまでの時間（ANCHOR-1+2 統合解析のその他の評価項目）

ANCHOR-1+2 統合解析では、Week 52 までに CRSwNP に対する鼻手術（実際の手術又は待機リストへの登録）、全身性ステロイド薬又は disease-modulating medication の投与が必要となった被験者の割合は、プラセボ群［38%（96 例）］と比較してデペモキマブ群［30%

（81 例）］で低かった（表 31）。Week 52 までに CRSwNP に対する鼻手術（実際の手術又は待機リストへの登録）、全身性ステロイド薬又は disease-modulating medication の投与が必要となるリスクは、プラセボ群と比較してデペモキマブ群で 25%低かった（ハザード比：0.750、95% CI：0.557, 1.009、p=0.058）（m5.3.5.3, ANCHOR-1+2 Pooled CSR Table 2.16）。個々の試験結果は、m5.3.5.3, ANCHOR-1+2 Pooled CSR Table 2.16 に示す。

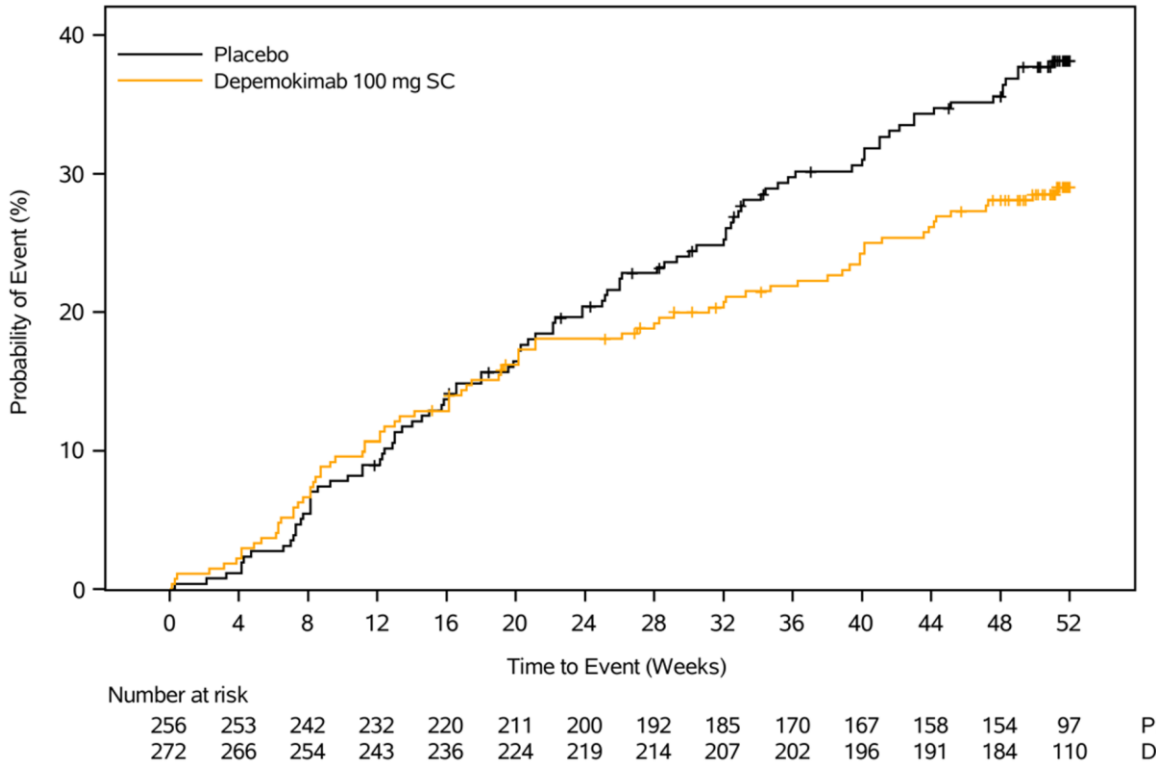
Week 52 までに CRSwNP に対する鼻手術（実際の手術又は待機リストへの登録）、全身性ステロイド薬又は disease-modulating medication の投与が必要となる確率を図 14 に示しており、およそ Week 20 から曲線に明らかな差が認められた。

**表 31　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）、全身性ステロイド薬又は disease-modulating medication の投与を受けるまでの時間の解析（ANCHOR-1+2 統合解析、FAS）**

| | **Placebo (N=256)** | **Depemokimab 100 mg SC (N=272)** |
|---|---|---|
| n | 256 | 272 |
| First occurrence of event, n (%) [a] | 96 (38) | 81 (30) |
| Nasal surgery | 1 (<1) | 0 |
| Entry on waiting list | 33 (13) | 27 (10) |
| Course of systemic corticosteroids | 57 (22) | 50 (18) |
| Initiation of medication | 6 (2) | 8 (3) |
| Participants censored, n (%) | 160 (63) | 191 (70) |
| Adjusted probability of event by Week 52 (%) | 38.2 | 29.0 |
| 95% CI | (32.4, 44.5) | (23.9, 34.9) |
| Depemokimab 100 mg SC versus placebo | | |
| Hazard ratio | | 0.750 |
| 95% CI | | (0.557, 1.009) |
| P-value | | 0.058 |
| % Reduction in risk | | 25 |
| 95% CI | | (-1, 44) |

Source: m5.3.5.3, ANCHOR-1+2 Pooled CSR Table 2.16.
Abbreviations: CI = confidence interval; CPH = Cox Proportional Hazards; CRSwNP = chronic rhinosinusitis with nasal polyps; KM = Kaplan-Meier; SC = subcutaneous; VRS = verbal response scale.
Note: n is the number of participants with analyzable data.
Note: Initiation of a medication that may modulate the disease course of CRSwNP was counted as requiring nasal surgery or systemic corticosteroid at the start of the medication.
Note: Analysis conducted using Cox Proportional Hazards model with covariates of treatment, baseline total endoscopic nasal polyps score, baseline nasal obstruction score (VRS), number of courses of systemic corticosteroids for NP in 12 months prior to screening (0, 1, >1), log(e) baseline blood eosinophil count, region, study and previous surgery for nasal polyps.
Note: Results presented for adjusted probability of event by Week 52 use participants with non-missing baseline covariates and may differ slightly from that in the parallel KM out.
a. Events that occurred on the same date are counted under each respective row. Therefore, the total number of each composite event may exceed the total for first occurrence of event.

**図 14　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）、全身性ステロイド薬又は disease-modulating medication の投与を受けるまでの時間の Kaplan-Meier プロット（ANCHOR-1+2 統合解析、FAS）**




Source: m5.3.5.3, ANCHOR-1+2 Pooled CSR Figure 2.9.
Abbreviations: CRSwNP = chronic rhinosinusitis with nasal polyps; D = Depemokimab; P + Placebo; SC = subcutaneous.
Note: Initiation of a medication that may modulate the disease course of CRSwNP was counted as requiring nasal surgery or systemic corticosteroid at the start of the medication.

### 3.2.9.1.5.　Week 52 までに CRSwNP に対する初回鼻手術（実際の手術）、全身性ステロイド薬又は disease-modulating medication の投与を受けるまでの時間（ANCHOR-1+2 統合解析のその他の評価項目）

ANCHOR-1+2 統合解析では、Week 52 までに CRSwNP に対する鼻手術（実際の手術）、全身性ステロイド薬又は disease-modulating medication の投与を受けた被験者の割合は、プラセボ群［36%（92 例）］と比較してデペモキマブ群［26%（72 例）］で低かった。リスクは、デペモキマブ群の被験者で 31%低く（ハザード比：0.686、95% CI：0.503, 0.935、p=0.018）、名目上有意であった（表 32）。個々の試験結果は、m5.3.5.3, ANCHOR-1 +2 Pooled CSR Table 2.14 に示す。

Week 52 までに CRSwNP に対する鼻手術（実際の手術）、全身性ステロイド薬又は disease-modulating medication の投与を受ける確率を図 15 に示しており、およそ Week 20 から曲線に明らかな差が認められた。

**表 32　Week 52 までに CRSwNP に対する初回鼻手術（実際の手術）、全身性ステロイド薬又は disease-modulating medication の投与を受けるまでの時間の解析（ANCHOR-1+2 統合解析、FAS）**

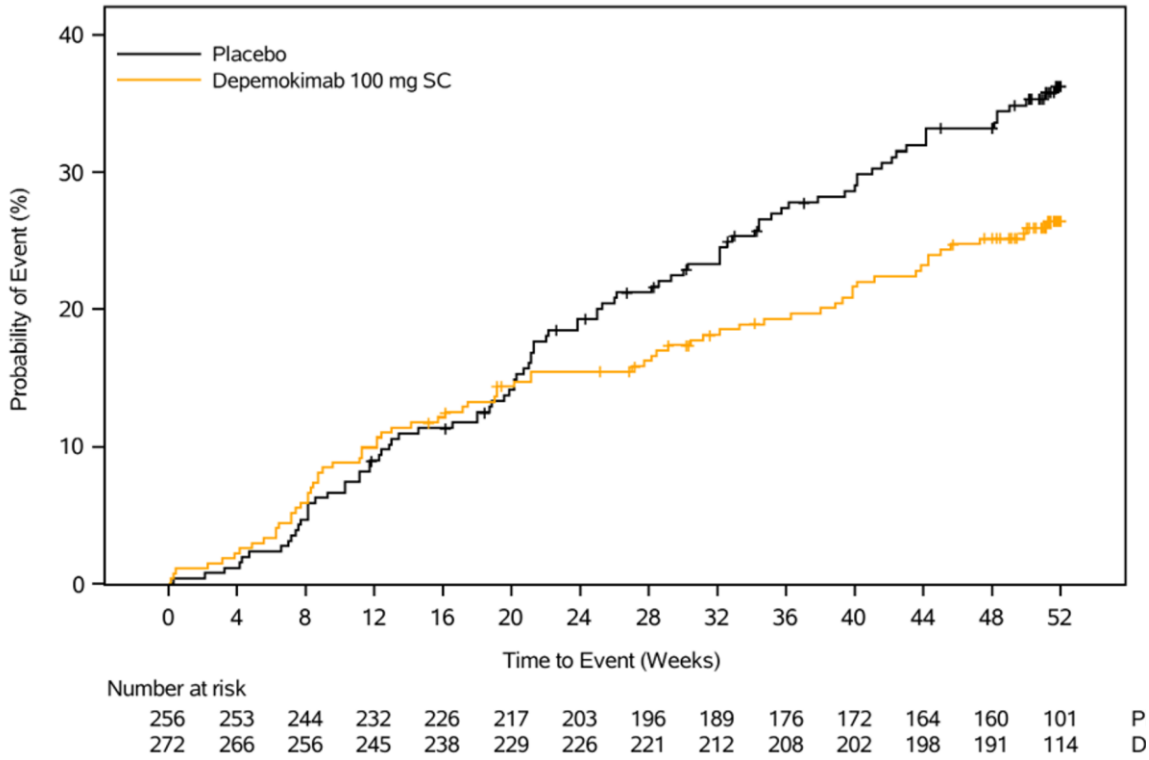
| | Placebo (N=256) | Depemokimab 100 mg SC (N=272) |
|---|---|---|
| n | 256 | 272 |
| First occurrence of event, n (%)[a] | 92 (36) | 72 (26) |
| Nasal surgery | 21 (8) | 13 (5) |
| Course of systemic corticosteroids | 70 (27) | 54 (20) |
| Initiation of medication | 6 (2) | 9 (3) |
| Participants censored, n (%) | 164 (64) | 200 (74) |
| Adjusted probability of event by Week 52 (%) | 36.3 | 26.4 |
| 95% CI | (30.6, 42.6) | (21.5, 32.2) |
| Depemokimab 100 mg SC versus placebo | | |
| Hazard ratio | | 0.686 |
| 95% CI | | (0.503, 0.935) |
| p-value | | 0.018[b] |
| % Reduction in risk | | 31 |
| 95% CI | | (7, 50) |

Source: m5.3.5.3, ANCHOR-1+2 Pooled CSR Table 2.14.
Abbreviations: CI = confidence interval; CRSwNP = chronic rhinosinusitis with nasal polyps; KM = Kaplan-Meier, n = number of participants providing data for the analysis; SC = subcutaneous; VRS = verbal response scale.
Note: Initiation of a medication that may modulate the disease course of CRSwNP was counted as requiring nasal surgery or systemic corticosteroid at the start of the medication.
Note: Cox Proportional Hazards Model with covariates of treatment, baseline total endoscopic nasal polyps score, baseline nasal obstruction score (VRS), number of courses of systemic corticosteroids for CRSwNP in 12 months prior to screening (0, 1, >1), log(e) baseline blood eosinophil count, region, study and previous surgery for nasal polyps.
Note: Results presented for adjusted probability of event by Week 52 use participants with non-missing baseline covariates and may differ slightly from that in the parallel KM out.

a. Events that occurred on the same date are counted under each respective row. Therefore, the total number of each composite event may exceed the total for first occurrence of event.

b. Nominal significance (i.e., $p<0.05$ without multiplicity control). Treatment comparison not adjusted for multiplicity.

**図 15　Week 52 までに CRSwNP に対する初回鼻手術（実際の手術）、全身性ステロイド薬又は disease-modulating medication の投与を受けるまでの時間の Kaplan-Meier プロット（ANCHOR-1+2 統合解析、FAS）**




Source: m5.3.5.3, ANCHOR-1+2 Pooled CSR Figure 2.8.
Abbreviations: CRSwNP = chronic rhinosinusitis with nasal polyps; D = Depemokimab; P = Placebo; SC = subcutaneous.
Note: Initiation of a medication that may modulate the disease course of CRSwNP was counted as requiring nasal surgery or systemic corticosteroid at the start of the medication.

### 3.2.9.1.6.　鼻手術が不要となった被験者（ANCHOR-1+2 統合解析のその他の評価項目）

ANCHOR-1+2 統合解析では、鼻手術が不要となった被験者［すなわち、次の基準のすべてを満たした被験者：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、プラセボ群［14%（35 例）］よりデペモキマブ群［24%（65 例）］で高かった。対応するオッズ比は 2.17（95% CI：1.33, 3.52、p=0.002）であり、デペモキマブ群で良好な名目上の有意性が認められた（表 33）。個々の試験結果は、m5.3.5.3, ANCHOR-1+2 Pooled CSR Table 2.20 に示す。

**表 33　鼻手術が不要となった被験者の割合の要約及び解析**
**（ANCHOR-1+2 統合解析、FAS）**

| | Placebo (N=256) | Depemokimab 100 mg SC (N=272) |
|---|---|---|
| n | 256 | 272 |
| No need for surgery, n (%) | 35 (14) | 65 (24) |
| Need for surgery, n (%) | 221 (86) | 207 (76) |
| Need for surgery based on NP scores[1] | 189 (74) | 163 (60) |
| Need for surgery based on VRS scores[2] | 122 (48) | 102 (38) |
| Actual surgery | 36 (14) | 26 (10) |
| Initiation of medication[3] | 9 (4) | 9 (3) |
| Withdrawn from study prior to Week 52 | 30 (12) | 22 (8) |
| Missing visit data[4] | 32 (13) | 45 (17) |
| Depemokimab 100 mg SC versus placebo | | |
| Odds ratio | | 2.17 |
| 95% CI | | (1.33, 3.52) |
| P-value | | 0.002[5] |

Source: m5.3.5.3, ANCHOR-1+2 Pooled CSR Table 2.20.
Abbreviations: CI = confidence interval; CRSwNP = chronic rhinosinusitis with nasal polyps; SC = subcutaneous; VAS = visual analog scale; VRS = verbal response scale.
1. Total endoscopic score (Week 52, centrally read) ≥5.
2. Overall VAS symptoms score (Weeks 49 to 52) >7.
3. Initiation of a medication which may modulate the disease course of CRSwNP was counted as having a need for surgery.
4. Missing overall VAS symptoms score (Weeks 49 to 52) or missing total endoscopic score (Week 52, centrally read).
5. Nominal significance (i.e., p<0.05 without multiplicity control). Treatment comparison not adjusted for multiplicity.

Note: n is the number of participants with analyzable data.
Note: Logistic regression 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.

### 3.2.9.1.7.　52 週間の投与期間中に 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（ANCHOR-1+2 統合解析の副次評価項目）

ANCHOR-1+2 統合解析では、Week 52 までに 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、プラセボ群［36%（92 例）］と比較してデペモキマブ群［26%（72 例）］で低く、オッズ比は 0.58（95% CI：0.40, 0.86、p=0.006）であり、デペモキマブ群で良好な名目上の有意性が認められた（表 34）。

個々の試験の結果は Pooled CSR にも記載されている（m5.3.5.3, ANCHOR-1+2 Pooled CSR Table 2.10）。ANCHOR-2 試験では、全身性ステロイド薬を使用した被験者の割合は投与群間で比較的類似していた［デペモキマブ群で 22%（28 例）及びプラセボ群で 24%（31 例）］が、ANCHOR-1 試験では、全身性ステロイド薬を使用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［デペモキマブ群で 18%（26 例）及びプラセボ群で 30%（39 例）］ことには注意を要する。詳細は、m5.3.5.3, ANCHOR-1+2 Pooled CSR Section 5.1.3.1 に示す。

**表 34　52 週間の投与期間中に 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の要約及び解析（ANCHOR-1+2 統合解析、FAS）**

| | Placebo (N=256) | Depemokimab 100 mg SS (N=272) |
|---|---|---|
| n | 256 | 272 |
| Requiring systemic corticosteroids, n (%) | 92 (36) | 72 (26) |
| Took systemic corticosteroids | 70 (27) | 54 (20) |
| Surgery and no prior systemic corticosteroid use[1] | 16 (6) | 10 (4) |
| Initiation of medication and no prior systemic corticosteroid use[2] | 6 (2) | 7 (3) |
| Concurrent surgery and initiation of medication with no prior systemic corticosteroid use | 0 | 1 (<1) |
| Not requiring systemic corticosteroids, n (%) | 164 (64) | 200 (74) |
| Depemokimab 100 mg SC versus placebo | | |
| Odds ratio | | 0.58 |
| 95% CI | | (0.40, 0.86) |
| P-value | | 0.006[3] |

Source: m5.3.5.3, ANCHOR-1+2 Pooled CSR Table 2.10.
Abbreviations: CI = confidence interval; CRSwNP = chronic rhinosinusitis with nasal polyps; NP = nasal polyps; SC = subcutaneous; VRS = verbal response scale.
1. Participants with nasal surgery will be counted as requiring systemic corticosteroids during the 52 week period.
2. Initiation of a medication which may modulate the disease course of CRSwNP will be counted as requiring systemic corticosteroids during the 52 week period.
3. Nominal significance (i.e., p<0.05 without multiplicity control) was achieved. However, statistical significance was not achieved due to a break in the multiplicity-controlled testing hierarchy.

Note: n is the number of participants with analyzable data.
Note: Logistic regression with covariates treatment, number of courses of systemic corticosteroids for CRSwNP in the 12 months prior to screening (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.

### 3.2.9.1.8. Week 52 までに CRSwNP に対する全身性ステロイド薬又は disease-modulating medication の初回投与を受けるまでの時間（ANCHOR-1+2 統合解析のその他の評価項目）

ANCHOR-1+2 統合解析では、Week 52 までに CRSwNP に対する全身性ステロイド薬又は disease-modulating medication の投与が必要となった被験者の割合は、プラセボ群［30%（75 例）］と比較してデペモキマブ群［23%（60 例）］で低かった（m5.3.5.3, ANCHOR-1+2 Pooled CSR Table 2.19）。

Week 52 までに CRSwNP に対する全身性ステロイド薬又は disease-modulating medication の投与が必要となるリスクは、プラセボ群と比較してデペモキマブ群で 28%低かった（ハザード比：0.725、95% CI：0.518, 1.015、p=0.062）（表 35）（m5.3.5.3, ANCHOR-1+2 Pooled CSR Table 2.18）。個々の試験結果は、m5.3.5.3, ANCHOR-1+2 Pooled CSR Table 2.18 に示す。

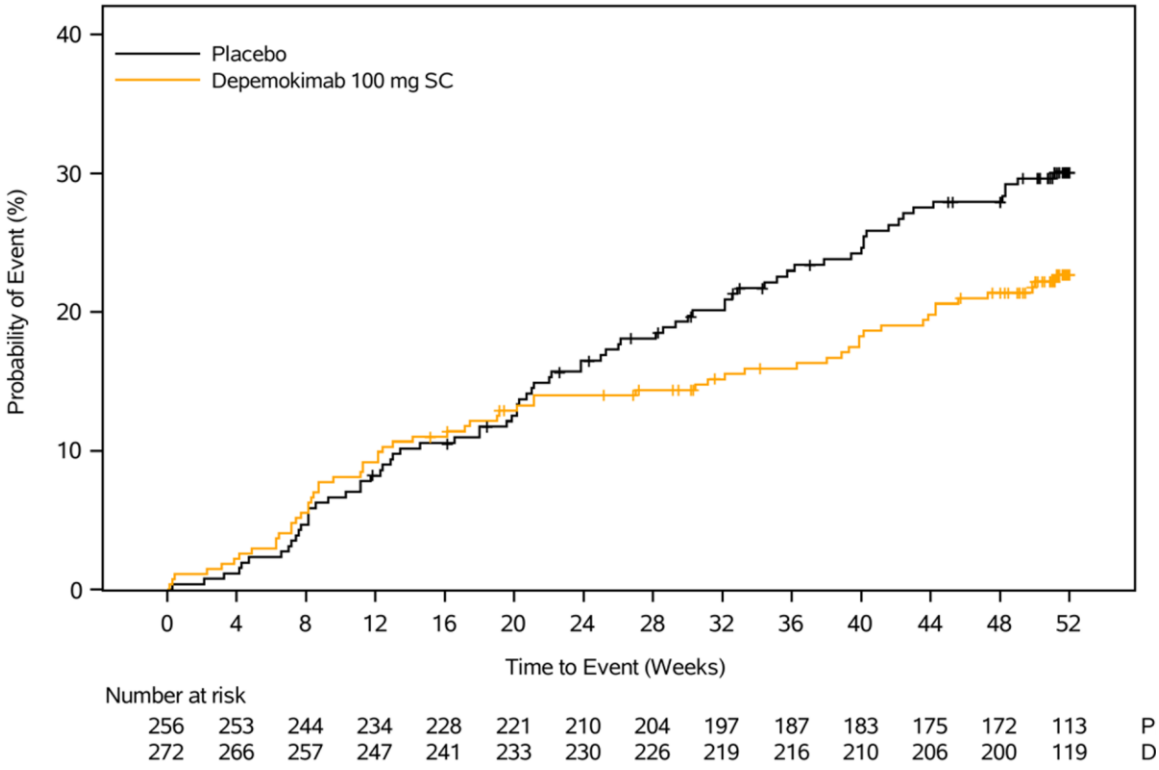
事象が発現する確率を図 16 に示しており、およそ Week 20 から曲線に明らかな差が認められた。

**表 35　Week 52 までに CRSwNP に対する全身性ステロイド薬又は disease-modulating medication の初回投与を受けるまでの時間の解析（ANCHOR-1+2 統合解析、FAS）**

| | Placebo (N=256) | Depemokimab 100 mg SC (N=272) |
|---|---|---|
| n | 256 | 272 |
| First occurrence of event, n (%)[a] | 77 (30) | 62 (23) |
| Course of systemic corticosteroids | 71 (28) | 54 (20) |
| Initiation of medication | 6 (2) | 9 (3) |
| Participants censored, n (%) | 179 (70) | 210 (77) |
| Adjusted probability of event by Week 52 (%) | 30.1 | 22.7 |
| 95% CI | (24.8, 36.2) | (18.1, 28.2) |
| Depemokimab 100 mg SC versus placebo | | |
| Hazard ratio | | 0.725 |
| 95% CI | | (0.518, 1.015) |
| p-value | | 0.062 |
| % Reduction in risk | | 28 |
| 95% CI | | (-2, 48) |

Source: m5.3.5.3, ANCHOR-1+2 Pooled CSR Table 2.18.
Abbreviations: CI = confidence interval; CRSwNP = chronic rhinosinusitis with nasal polyps; KM = Kaplan-Meier; n = number of participants providing data for the analysis; SC = subcutaneous; VRS = verbal response scale.
Note: Initiation of a medication that may modulate the disease course of CRSwNP was counted as requiring nasal surgery or systemic corticosteroid at the start of the medication.
Note: Cos Proportional Hazards Model with covariates of treatment, baseline total endoscopic nasal polyps score, baseline nasal obstruction score (VRS), number of courses of systemic corticosteroids for CRSwNP in 12 months prior to screening (0, 1, >1), log(e) baseline blood eosinophil count, region, study and previous surgery for nasal polyps.
Note: Results presented for adjusted probability of event by Week 52 use participants with non-missing baseline covariates and may differ slightly from that in the parallel KM out.
a. Events that occurred on the same date are counted under each respective row. Therefore, the total number of each composite event may exceed the total for first occurrence of event.

**図 16　Week 52 までに CRSwNP に対する全身性ステロイド薬又は disease-modulating medication の初回投与を受けるまでの時間の Kaplan-Meier プロット（ANCHOR-1+2 統合解析、FAS）**




Source: m5.3.5.3, ANCHOR-1+2 Pooled CSR Figure 2.10.
Abbreviations: CRSwNP = chronic rhinosinusitis with nasal polyps; D = depemokimab; P = placebo; SC = subcutaneous.
Note: Initiation of a medication that may modulate the disease course of CRSwNP was counted as requiring systemic corticosteroid at the start of the medication.

#### 3.2.9.1.9.　Week 52 までの CRSwNP に対する全身性ステロイド薬の使用（ANCHOR-1+2 統合解析のその他の評価項目）

ANCHOR-1+2 統合解析では、Week 52 までに CRSwNP に対する 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［28%（72 例）］と比較してデペモキマブ群［21%（57 例）］で低かった（m5.3.5.3, ANCHOR-1+2 Pooled CSR Table 2.21）。個々の試験結果は、m5.3.5.3, ANCHOR-1+2 Pooled CSR Table 2.21 に示す。

#### 3.2.9.1.10.　Week 52 までの適応症を問わない全身性ステロイド薬の使用（ANCHOR-1+2 統合解析のその他の評価項目）

ANCHOR-1+2 統合解析では、Week 52 までに適応症を問わず 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［41%（105 例）］と比較してデペモキマブ群［30%（82 例）］で低かった（m5.3.5.3, ANCHOR-1+2 Pooled CSR Table 2.22）。個々の試験結果は、m5.3.5.3, ANCHOR-1+2 Pooled CSR Table 2.22 に示す。

#### 3.2.9.1.11. Week 52 までの適応症を問わない全身性ステロイド薬の総曝露量（ANCHOR-1+2 統合解析のその他の評価項目）

ANCHOR-1+2 統合解析では、Week 52 までの適応症を問わない全身性ステロイド薬の総曝露量（mg、プレドニゾロン換算）は、プラセボ群（204.8 mg/年）と比較してデペモキマブ群（118.0 mg/年）で 42%減少した（表 36）。

**表 36 適応症を問わないプレドニゾロン換算の全身性ステロイド薬の総曝露量の要約（ANCHOR-1+2 統合解析、FAS）**

| Prednisolone-equivalent Systemic steroid use (mg per year) | Placebo (N=256) | Depemokimab 100 mg SC (N=272) |
|---|---|---|
| n | 256 | 272 |
| Mean | 204.8 | 118.0 |
| SD | 593.52 | 320.23 |
| Median | 0.0 | 0.0 |
| Min. | 0 | 0 |
| Max. | 6822 | 3630 |
| 0mg, n (%) | 152 (59) | 192 (71) |
| >0 to 100mg, n (%) | 21 (8) | 14 (5) |
| >100 to 200mg, n (%) | 18 (7) | 14 (5) |
| >200 to 400mg, n (%) | 28 (11) | 26 (10) |
| >400mg, n (%) | 37 (14) | 26 (10) |

Source: m5.3.5.3, ANCHOR-1+2 Pooled CSR Table 2.23.
Abbreviations: Max = maximum; Min = minimum; SC = subcutaneous; SD = standard deviation.

### 3.2.9.2. 喘息コントロール（ACQ-5 スコア）

#### 3.2.9.2.1. Week 52 の ACQ-5 スコアのベースラインからの変化量（ANCHOR-1+2 統合解析の副次評価項目）

ANCHOR-1+2 統合解析では、ベースライン時に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で、Week 52 の ACQ-5 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、デペモキマブ群で-0.75（0.182）、プラセボ群で 0.00（0.182）であった（表 37）。デペモキマブ群とプラセボ群の群間差は-0.75（95% CI：-1.26, -0.25、p=0.004）であり、名目上有意であった。

ACQ-5 スコアの減少（改善）は、デペモキマブ群及びプラセボ群ともに認められ、Week 8（最初の評価時点）までにデペモキマブ群でより大きな減少（改善）が認められた。Week 8 からデペモキマブ群で名目上有意な減少（改善）が認められ（m5.3.5.3, ANCHOR-1+2Pooled CSR Table 2.13）、Week 52 まで維持された（図 17）。

**表 37 ベースラインの ACQ-5 スコアが 0.75 超であった被験者における Week 52 の ACQ-5 スコアのベースラインからの変化量の解析（ANCHOR-1+2 統合解析、FAS）**

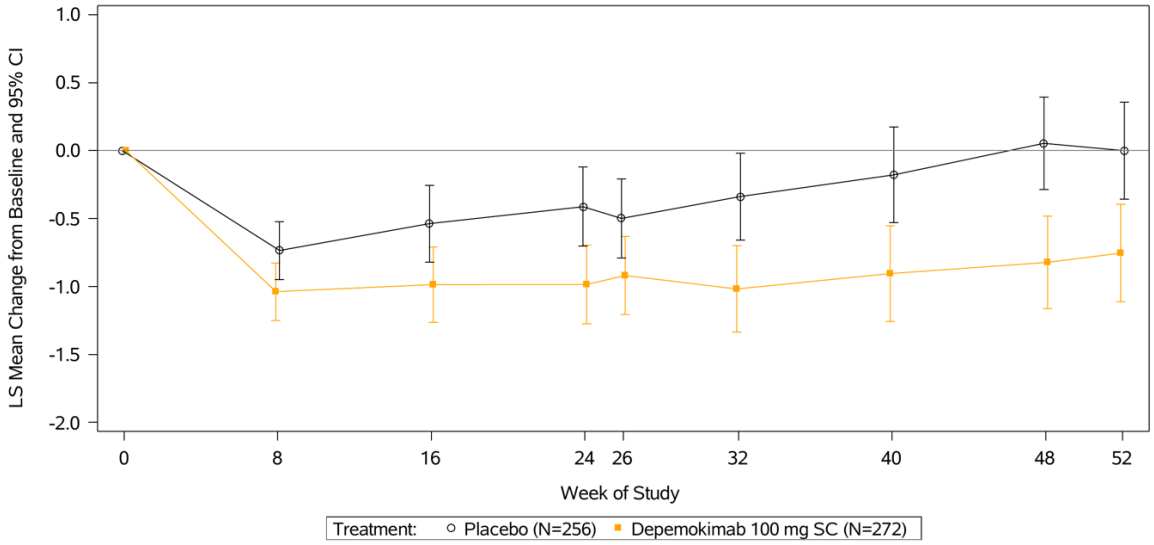
| | Placebo (N=256) | Depemokimab 100 mg SC (N=272) |
|---|---|---|
| n[1] | 102 | 104 |

| | Placebo (N=256) | Depemokimab 100 mg SC (N=272) |
|---|---|---|
| n[2] | 97 | 95 |
| LS mean (SE) | 2.36 (0.182) | 1.60 (0.182) |
| LS mean change (SE) | 0.00 (0.182) | -0.75 (0.182) |
| Depemokimab 100 mg SC versus Placebo | | |
| Difference | | -0.75 |
| 95% CI | | (-1.26, -0.25) |
| P-value | | 0.004[3] |

Source: m5.3.5.3, ANCHOR-1+2 Pooled CSR Table 2.13.
Abbreviations: ACQ-5 = asthma control questionnaire-5; CI = confidence interval; CRSwNP = chronic rhinosinusitis with nasal polyps; LS = least squares; SC = subcutaneous; SE = standard error.
1. Number of participants with analyzable data for one or more timepoints.
2. Number of participants with analyzable data at the given timepoint.
3. Analysis follows a break in the testing hierarchy, therefore nominal significance was evaluated in a descriptive manner using a 5% reference level.

Note: Higher scores indicate greater disease severity.
Note: 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.
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 17　ベースラインの ACQ-5 スコアが 0.75 超であった被験者における ACQ-5 スコア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 統合解析、FAS）**




Source: m5.3.5.3, ANCHOR-1+2 Pooled CSR Figure 2.7.
Abbreviations: ACQ-5 = asthma control questionnaire-5; CI = confidence interval; CRSwNP = chronic rhinosinusitis with nasal polyps; LS = least squares; SC = subcutaneous.
Note: Higher scores indicate greater disease severity.
Note: 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.
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.

### 3.2.9.2.2.　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 スコアのベースラインから

#### 0.5 ポイント以上の意味のある減少の達成（ANCHOR-1+2 統合解析のその他の評価項目）

ANCHOR-1+2 統合解析では、ベースライン時に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で、Week 52 にレスポンダー［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、ACQ-5 スコアがベースラインから 0.5 ポイント以上減少した被験者と定義］の割合は、プラセボ群［46%（47 例）］と比較してデペモキマブ群［56%（59 例）］で高く、オッズ比は 1.42（95% CI：0.79, 2.54、p=0.236）であった（表 38）。

**表 38　ベースラインの ACQ-5 スコアが 0.75 超の被験者におけるレスポンダー［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、ACQ-5 スコアが Week 52 にベースラインから 0.5 ポイント以上改善（減少）と定義］の割合の要約及び解析（ANCHOR-1+2 統合解析、FAS）**

| | Placebo (N=256) | Depemokimab 100 mg SC (N=272) |
|---|---|---|
| n | 103 | 106 |
| Responder, n (%) | 47 (46) | 59 (56) |
| Non-responder, n (%) | 56 (54) | 47 (44) |
| Decrease of <0.5 points | 32 (31) | 30 (28) |
| Nasal surgery prior to visit | 16 (16) | 5 (5) |
| Initiation of medication prior to visit | 2 (2) | 1 (<1) |
| Missing data | 6 (6) | 11 (10) |
| Odds ratio to placebo | | 1.42 |
| 95% CI | | (0.79, 2.54) |
| P-value | | 0.236[1] |

Source: m5.3.5.3, ANCHOR-1+2 Pooled CSR Table 2.26.
Abbreviations: ACQ-5 = asthma control questionnaire-5; CI = confidence interval; CRSwNP = chronic rhinosinusitis with nasal polyps; SC = subcutaneous.
1. Analysis was pre-specified, but not adjusted for multiplicity. Nominal significance was evaluated in a descriptive manner using a 5% reference level.

Note: Response is defined as reduction in ACQ-5 score of at least 0.5 points compared to baseline. Non-response is defined as ACQ-5 score not meeting the 0.5 point reduction compared to baseline, nasal surgery prior to visit, initiation of a medication that may modulate the disease course of CRSwNP prior to visit, or missing data. Participants did not have a responder status if baseline ACQ-5 score is missing.
Note: Analysis performed using a generalized linear mixed model with a logit link function and covariates of treatment group, baseline, log(e) baseline blood eosinophil count, region, previous surgery for nasal polyps, study, visit, baseline by visit and treatment group by visit interactions.

### 3.2.9.2.3. Week 52 までの臨床的に重要な喘息増悪の発現回数（ANCHOR-1+2 統合解析のその他の評価項目）

ANCHOR-1+2 統合解析では、喘息を合併している被験者での喘息増悪の発現回数は、デペモキマブ群で 13 回［11 例（7%）］、プラセボ群で 17 回［10 例（7%）］であった（m5.3.5.3, ANCHOR-1+2 Pooled CSR Table 2.27）。喘息増悪の年間発現率はデペモキマブ群で 0.016、プラセボ群で 0.020 であった（率比：0.813、95% CI：0.325, 2.037、p=0.659）（年間発現率の 19%低下、95% CI：-104%, 68%）（m5.3.5.3, ANCHOR-1+2 Pooled CSR Table 2.28）。

### 3.2.10. 薬力学－血中好酸球

ANCHOR-1 試験では、ベースラインの血中好酸球数の幾何平均値は、デペモキマブ群（0.319 GI/L）及びプラセボ群（0.359 GI/L）でおおむね同程度であった。ANCHOR-2 試験では、ベースラインの血中好酸球数の幾何平均値は、プラセボ群（0.288 GI/L）と比較してデペモキマブ群（0.375 GI/L）で高かった。

2 つの ANCHOR 試験のいずれも、デペモキマブ群で血中好酸球数（幾何平均値）のベースラインからの減少が Week 4（最初の評価時点）までに認められ、Week 52 まで持続した（m5.3.5.3, ISE CRSwNP Table 4.2）。ANCHOR-1 試験で、デペモキマブ群の血中好酸球数（幾何平均値）は、Week 4 時点で 0.034 GI/L、Week 26 時点で 0.049 GI/L、Week 52 時点で 0.047 GI/L であり、ベースラインに対する比（幾何平均値）は、Week 4 時点で 0.1052、Week 26 時点で 0.1509、Week 52 時点で 0.1325 であった（m5.3.5.3, ISE CRSwNP Table 4.1）。ANCHOR-2 試験で、デペモキマブ群の血中好酸球数（幾何平均値）は、Week 4 時点で 0.036 GI/L、Week 26 時点で 0.060 GI/L、Week 52 時点で 0.050 GI/L であり、ベースラインに対する比（幾何平均値）は、Week 4 時点で 0.0990、Week 26 時点で 0.1576、Week 52 時点で 0.1360 であった（m5.3.5.3, ISE CRSwNP Table 4.1）。

ANCHOR-1+2 併合解析の結果は、個々の試験の結果を反映しており、デペモキマブ群では Week 4 から血中好酸球数の減少が認められたが、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［すべての評価時点で名目上の有意差（p< 0.001）を示した］（図 18）。デペモキマブ群の血中好酸球数（調整済み幾何平均値）は、Week 4 時点で 0.035 GI/L、Week 26 時点で 0.052 GI/L、Week 52 時点で 0.046 GI/L であり、ベースラインに対する比（調整済み幾何平均値）は、Week 4 時点で 0.105、Week 26 時点で 0.157、Week 52 時点で 0.138 であった（m5.3.5.3, ISE CRSwNP Table 4.2）（表 39）。

**表 39 Week 52 時点の血中好酸球数のベースラインからの変化量の解析（各 ANCHOR 試験及び ANCHOR-1+2 併合解析、FAS）**

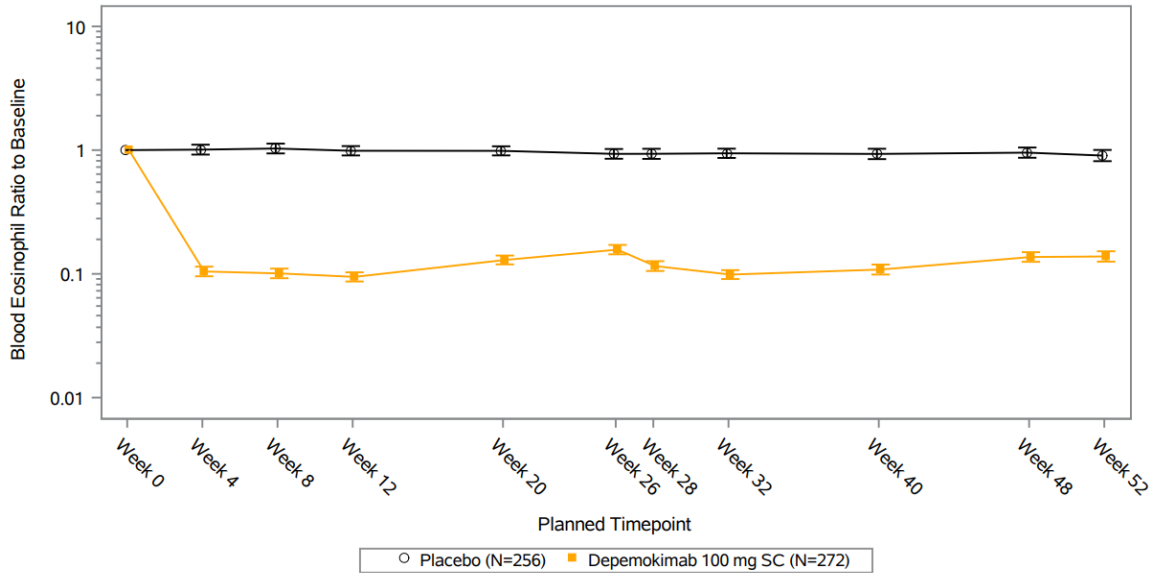
| | ANCHOR-1 | | ANCHOR-2 | | ANCHOR-1+2 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=128) | Depemokimab 100 mg SC (N=143) | Placebo (N=128) | Depemokimab 100 mg SC (N=129) | Placebo (N=256) | Depemokimab 100 mg SC (N=272) |
| n[1] | 128 | 143 | 127 | 129 | 255 | 272 |
| n[2] | 72 | 90 | 62 | 72 | 134 | 162 |
| LS geo. Mean (SE logs) | 0.305 (0.0771) | 0.044 (0.0696) | 0.294 (0.0755) | 0.049 (0.0708) | 0.301 (0.0532) | 0.046 (0.0490) |
| Ratio to baseline (SE logs) | 0.905 (0.0771) | 0.130 (0.0696) | 0.894 (0.0755) | 0.148 (0.0708) | 0.904 (0.0532) | 0.138 (0.0490) |
| Depemokimab 100 mg SC versus placebo | | | | | | |
| Ratio (depe/placebo) | | 0.144 | | 0.166 | | 0.153 |
| 95% CI | | (0.117, 0.177) | | (0.135, 0.204) | | (0.133, 0.176) |
| P-value | | <0.001[3] | | <0.001[3] | | <0.001[3] |

Source: m5.3.5.3, ISE CRSwNP Table 4.2.
Abbreviations: CI = confidence interval; CRSwNP = chronic rhinosinusitis with nasal polyps; LS = least squares; PD = pharmacodynamic; SC = subcutaneous; SE = standard error.
1. Number of participants with analyzable data for one or more timepoints.

2. Number of participants with analyzable data at the given timepoint.
3. Analysis was pre-specified, but not adjusted for multiplicity; nominal significance was evaluated in a descriptive manner using a 5% reference level.

Note: Values of 0 GI/L are imputed with a value of 0.005 GI/L before the log(e) transformation.
Note: All PD data while on-treatment are included in the analysis.
Note: Data after the initiation of a medication which may modulate the disease course of CRSwNP are not included in the analysis.
Note: Analysis performed using a repeated measures model on log(e) transformed dependent variable with covariates of treatment group, log(e) baseline, region, previous surgery for nasal polyps, visit, visit by log(e) baseline and visit by treatment group. For the integrated analysis, study is also included as an additional covariate.

**図 18　血中好酸球数（GI/L）のベースラインに対する調整済み幾何平均値の比（95% CI）の推移（ANCHOR-1+2 併合解析、FAS）**




Source: m5.3.5.3, ISE CRSwNP Figure 4.2.
Abbreviations: CRSwNP = chronic rhinosinusitis with nasal polyps; PD = pharmacodynamic; SC = subcutaneous.
Note: Values of 0 GI/L are imputed with a value of 0.005 GI/L before the log(e) transformation.
Note: All PD data while on-treatment were included in the analysis.
Note: Data after the initiation of a medication which may modulate disease course of CRSwNP were not included in the analysis.
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of study, treatment group, log(e) baseline, region, previous surgery for nasal polyps, visit, visit by log(e) baseline and visit by treatment group.

## 3.3.　部分集団における結果の比較

### 3.3.1.　有効性評価項目のサブグループ解析

表 7 に示したサブグループの被験者数の要約を m5.3.5.3, ISE CRSwNP Table 1.1 に示す。

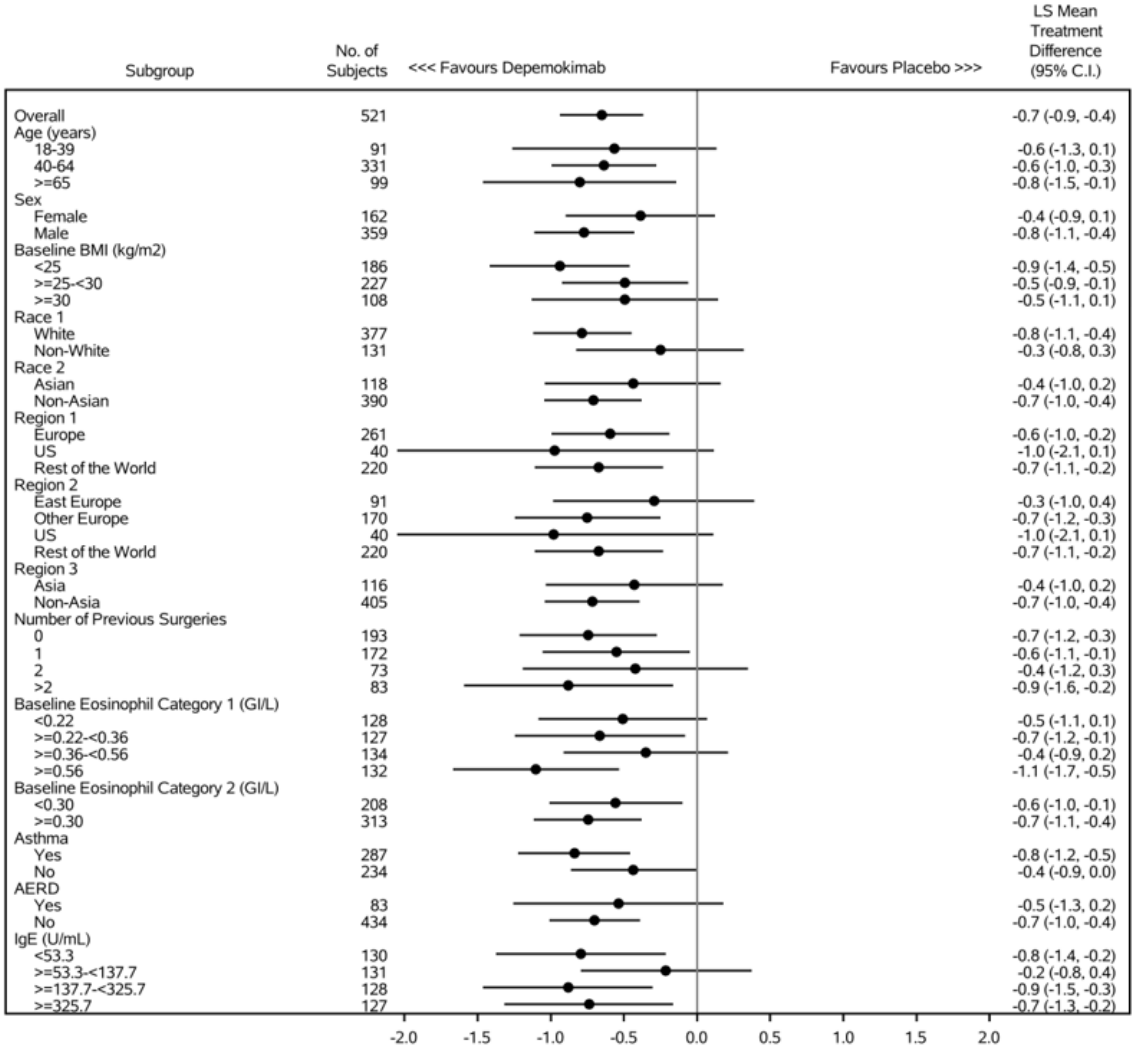
併合サブグループ解析に基づき、co-primary endpoint である Week 52 の内視鏡検査による NP スコアの合計のベースラインからの変化量（図 19）及び Week 49 から Week 52 までの鼻閉の症状スコア（VRS）の平均値のベースラインからの変化量（図 20）について、サブグループ全体でプラセボを上回るデペモキマブのベネフィットが認められた。

また、手術の評価項目について実施した事後解析では、ベースライン時に 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及びベースラインでの喘息合併）被験者でベネフィットが大きいことが示された（3.2.9.1.2 及び 3.2.9.1.3）。また、SNOT-22 につい

て実施した事後解析では、ベースライン時に疾患負荷が大きい（すなわち、SNOT-22 総スコアが 40 以上）被験者でベネフィットが大きいことが示された（3.2.8.1）。

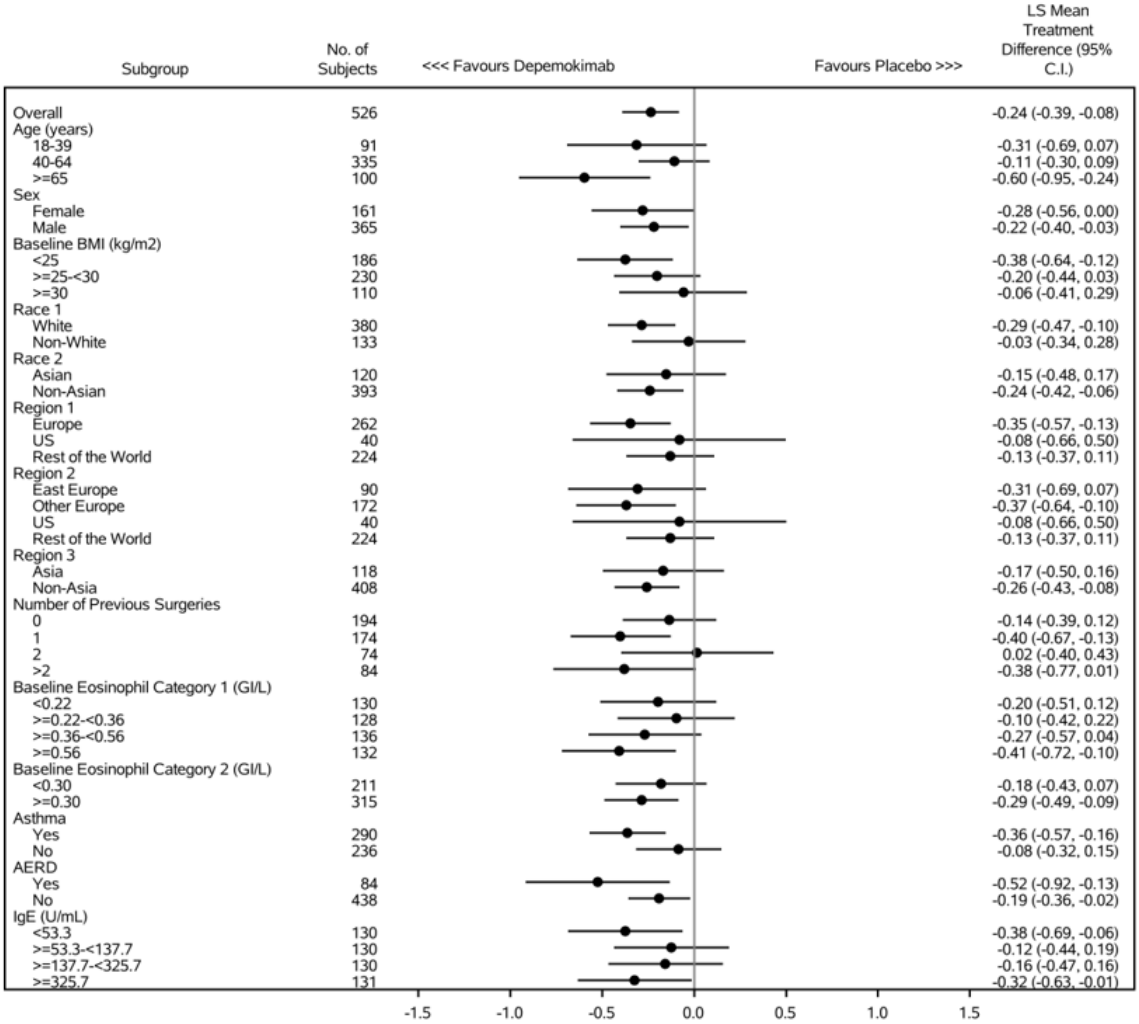
年齢、性別、地域、過去の鼻手術回数、ベースラインの血中好酸球数、喘息の診断について、各試験でもサブグループ解析を行った。Week 52 における内視鏡検査による NP スコアの合計のベースラインからの変化量のサブグループ解析の結果は、ANCHOR-1 試験のすべてのサブグループ及び ANCHOR-2 試験の 65 歳以上の被験者を除くすべてのサブグループで、全体集団と一致していた。Week 49 から Week 52 までの鼻閉の症状スコア（VRS）の平均値のベースラインからの変化量のサブグループ解析の結果も、全体集団と一致していた。また、ANCHOR-1 試験の 2 回の手術歴のある被験者、並びに ANCHOR-2 試験の米国の被験者及び喘息を合併していない被験者を除き、すべてのサブグループで、全体集団と一致していた。これらの結果より、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。なお、いずれの co-primary endpoint についても両試験で一貫して治療効果の欠如を示した単一のサブグループはなく、co-primary endpoint の両方で一貫して治療効果の欠如を示した単一サブグループはなかった。試験レベルのサブグループ解析の詳細を各 CSR に示す（m5.3.5.1, ANCHOR-1 CSR Figure 7 及び Figure 12、m5.3.5.1, ANCHOR-2 CSR Figure 7 及び Figure 12）。

**図 19　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 20　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）**

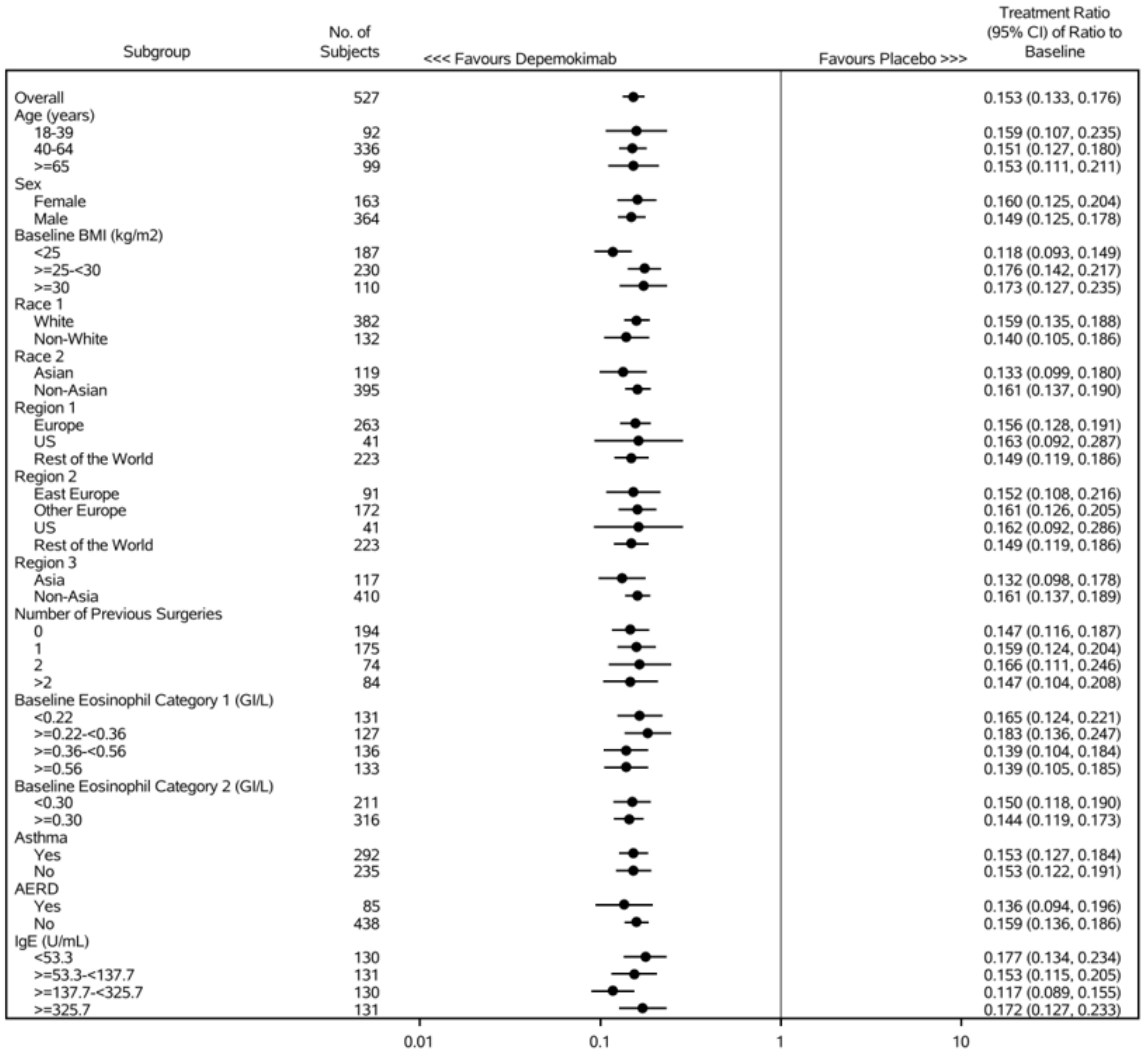



Source: m5.3.5.3, ISE CRSwNP Figure 2.9.
Abbreviations: AERD = aspirin-exacerbated respiratory disease; BMI = body mass index; CI = confidence interval; IgE = immunoglobulin E; LS = least squares.
Note: Number of participants is the number of participants with analyzable data for one or more timepoints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

### 3.3.2.　血中好酸球数のサブグループ解析

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。併合サブグループ解析の結果、年齢、性別、BMI、人種、地域、過去の鼻手術回数、ベースラインの血中好酸球数、喘息の診断、AERD の診断、及びベースライン時の総 IgE にかかわらず、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（図 21）。個々の ANCHOR 試験のサブグループ解析でも結果は一致していた（m5.3.5.1, ANCHOR-1 CSR Section 5.4、m5.3.5.1, ANCHOR-2 CSR Section 5.4）。

**図 21　Week 52 における血中好酸球数のベースラインに対する比（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 4.4.
Abbreviations: AERD = aspirin-exacerbated respiratory disease; BMI = body mass index; CI = confidence interval; IgE = immunoglobulin E.
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.

### 3.3.3.　日本人集団における有効性

日本人の CRSwNP 患者に対するデペモキマブの有効性は、ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験において評価した。各試験の「日本人」は、日本の実施医療機関で組み入れられた日本人（Japanese Heritage）被験者と定義した。なお、ANCHOR-1 試験では、日本の実施医療機関から組み入れられた被験者のうち 1 例は、混血（Mixed Asian race）であったため日本人集団に含めなかった［Source: Disease Characteristics Analysis（ADDC）Data］。

### 3.3.3.1. 被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性

#### 3.3.3.1.1. 被験者の内訳及び曝露状況

ANCHOR-1 試験、ANCHOR-2 試験及び ANCHOR-1+2 併合解析の日本人集団の内訳を表 40 に示す。

ANCHOR-1 試験の日本人集団では、計 33 例（デペモキマブ群 18 例及びプラセボ群 15 例）の被験者が無作為化され、治験薬を 1 回以上投与された。そのうちデペモキマブ群の 17 例（94%）、プラセボ群の 15 例（100%）の被験者が治験薬投与を 2 回受け、52 週間の試験を完了した。治験薬の投与中止に至った日本人被験者は、デペモキマブ群の 1 例（6%）であり、治験薬の投与中止に至った理由は「追跡不能－その他」であった。

ANCHOR-2 試験の日本人集団では、計 21 例（デペモキマブ群 10 例及びプラセボ群 11 例）の被験者が無作為化され、治験薬を 1 回以上投与された。すべての日本人被験者が治験薬投与を 2 回受け、52 週間の試験を完了した。

ANCHOR-1+2 併合解析の日本人集団では、計 54 例（デペモキマブ群 28 例及びプラセボ群 26 例）の被験者が無作為化され、治験薬を 1 回以上投与された。ANCHOR-1 試験で治験薬の投与中止に至ったデペモキマブ群の 1 例を除き、計 53 例の日本人被験者が治験薬を 2 回投与され、52 週間の投与を完了した。

日本人集団の被験者の内訳及び治験薬の曝露状況は、各試験の投与群間及び個々の ANCHOR 試験間で大きな違いは認められず（表 40）、いずれの試験も全体集団の結果（3.1.1）とおおむね同様であった。

**表 40 被験者の内訳及び中止理由の要約**
**（各 ANCHOR 試験及び ANCHOR-1+2 併合解析、FAS-Japan）**

| | ANCHOR-1 | | ANCHOR-2 | | ANCHOR-1+2 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| n (%) | Placebo (N=15) | Depemokimab 100 mg SC (N=18) | Placebo (N=11) | Depemokimab 100 mg SC (N=10) | Placebo (N=26) | Depemokimab 100 mg SC (N=28) |
| **Participant status** | | | | | | |
| Completed | 15 (100) | 17 (94) | 11 (100) | 10 (100) | 26 (100) | 27 (96) |
| Withdrawn | 0 | 1 (6) | 0 | 0 | 0 | 1 (4) |
| Completed treatment | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Prematurely discontinued treatment | 0 | 1 (6) | 0 | 0 | 0 | 1 (4) |
| **Primary reason/subreason for study withdrawal[a, b]** | | | | | | |
| Lost to follow-up | 0 | 1 (6) | | | 0 | 1 (4) |
| Participant relocated | 0 | 0 | | | 0 | 0 |
| Participant was incarcerated | 0 | 0 | | | 0 | 0 |
| Other | 0 | 1 (6) | | | 0 | 1 (4) |
| **Participant discontinued/withdrew from the study due to COVID-19 pandemic** | | | | | | |
| Yes | 0 | 0 | | | 0 | 0 |
| No | 0 | 1 (6) | | | 0 | 1 (4) |
| Unknown | 0 | 0 | | | 0 | 0 |

Source: m5.3.5.1, ANCHOR-1 CSR Table 1.101; m5.3.5.1, ANCHOR-2 CSR Table 1.101; m5.3.5.3, ISS Table 201.31.
Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; SC = subcutaneous.

a. Participants may have only one primary reason.

b. Percentages for subreasons may sum to more or less than 100%. Participants may have more than one subreason underneath a single primary reason. Participants are not required to indicate subreasons.

Note: A participant is considered to have completed the study if they complete the Week 52 visit.

#### 3.3.3.1.2. 人口統計学的特性

ANCHOR-1 試験、ANCHOR-2 試験及び ANCHOR-1+2 併合解析の日本人集団の人口統計学的特性を表 41 に示す。日本人集団の人口統計学的特性では、各試験の投与群間及び個々の ANCHOR 試験間で大きな違いは認められなかった。

ANCHOR-1+2 併合解析の日本人集団では、被験者の 65%が男性であり、平均体重（SD）は 64.96（12.622）kg、平均 BMI（SD）は 24.01（3.946）$kg/m^2$ であった。スクリーニング時の平均年齢（SD）は 57.0（11.01）歳であり、15 例（28%）が 65 歳以上であった（表 41）。ANCHOR-1+2 併合解析の日本人集団では、平均年齢及び 65 歳以上の被験者の割合が全体集団（52.0 歳及び 19%）より高く、平均 BMI（SD）は全体集団［26.85（4.691）$kg/m^2$］より少し低かった。

日本人集団の人口統計学的特性は、年齢及び BMI でわずかに違いがみられたものの、全体集団の人口統計学的特性とおおむね同様であった。

**表 41　人口統計学的特性の要約（各 ANCHOR 試験及び ANCHOR-1+2 併合解析、FAS-Japan）**

| | ANCHOR-1 | | | ANCHOR-2 | | | ANCHOR-1+2 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=15) | Depemokimab 100 mg SC (N=18) | Total (N=33) | Placebo (N=11) | Depemokimab 100 mg SC (N=10) | Total (N=21) | Placebo (N=26) | Depemokimab 100 mg SC (N=28) | Total (N=54) |
| **Sex** | | | | | | | | | |
| n | 15 | 18 | 33 | 11 | 10 | 21 | 26 | 28 | 54 |
| Female, n (%) | 7 (47) | 4 (22) | 11 (33) | 5 (45) | 3 (30) | 8 (38) | 12 (46) | 7 (25) | 19 (35) |
| Male, n (%) | 8 (53) | 14 (78) | 22 (67) | 6 (55) | 7 (70) | 13 (62) | 14 (54) | 21 (75) | 35 (65) |
| **Age (years)[a]** | | | | | | | | | |
| n | 15 | 18 | 33 | 11 | 10 | 21 | 26 | 28 | 54 |
| Mean | 56.4 | 57.4 | 57.0 | 59.2 | 54.9 | 57.1 | 57.6 | 56.5 | 57.0 |
| SD | 11.89 | 12.03 | 11.79 | 10.78 | 8.95 | 9.95 | 11.30 | 10.92 | 11.01 |
| Median | 59.0 | 60.0 | 59.0 | 62.0 | 54.0 | 60.0 | 59.5 | 58.0 | 59.5 |
| Min. | 34 | 32 | 32 | 38 | 38 | 38 | 34 | 32 | 32 |
| Max. | 75 | 77 | 77 | 71 | 67 | 71 | 75 | 77 | 77 |
| **Age group (years)[a]** | | | | | | | | | |
| n | 15 | 18 | 33 | 11 | 10 | 21 | 26 | 28 | 54 |
| 18-64, n (%) | 11 (73) | 14 (78) | 25 (76) | 6 (55) | 8 (80) | 14 (67) | 17 (65) | 22 (79) | 39 (72) |
| ≥65, n (%) | 4 (27) | 4 (22) | 8 (24) | 5 (45) | 2 (20) | 7 (33) | 9 (35) | 6 (21) | 15 (28) |
| **Ethnicity** | | | | | | | | | |
| n | 15 | 18 | 33 | 11 | 10 | 21 | 26 | 28 | 54 |
| Not Hispanic or Latino, n (%) | 15 (100) | 18 (100) | 33 (100) | 11 (100) | 10 (100) | 21 (100) | 26 (100) | 28 (100) | 54 (100) |
| **High level race** | | | | | | | | | |
| n | 15 | 18 | 33 | 11 | 10 | 21 | 26 | 28 | 54 |
| Asian, n (%) | 15 (100) | 18 (100) | 33 (100) | 11 (100) | 10 (100) | 21 (100) | 26 (100) | 28 (100) | 54 (100) |
| **Race detail** | | | | | | | | | |
| n | 15 | 18 | 33 | 11 | 10 | 21 | 26 | 28 | 54 |
| Asian - Japanese heritage, n (%) | 15 (100) | 18 (100) | 33 (100) | 11 (100) | 10 (100) | 21 (100) | 26 (100) | 28 (100) | 54 (100) |
| **Region** | | | | | | | | | |
| n | 15 | 18 | 33 | 11 | 10 | 21 | 26 | 28 | 54 |
| Rest of the world, n (%) | 15 (100) | 18 (100) | 33 (100) | 11 (100) | 10 (100) | 21 (100) | 26 (100) | 28 (100) | 54 (100) |
| **Height (cm)** | | | | | | | | | |
| n | 15 | 18 | 33 | 11 | 10 | 21 | 26 | 28 | 54 |
| Mean | 162.20 | 166.67 | 164.64 | 164.09 | 163.20 | 163.67 | 163.00 | 165.43 | 164.26 |
| SD | 9.329 | 9.982 | 9.804 | 9.203 | 7.254 | 8.138 | 9.139 | 9.118 | 9.124 |
| Median | 166.00 | 165.00 | 165.00 | 167.00 | 164.00 | 165.00 | 166.50 | 165.00 | 165.00 |

| | ANCHOR-1 | | | ANCHOR-2 | | | ANCHOR-1+2 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Placebo (N=15)** | **Depemokimab 100 mg SC (N=18)** | **Total (N=33)** | **Placebo (N=11)** | **Depemokimab 100 mg SC (N=10)** | **Total (N=21)** | **Placebo (N=26)** | **Depemokimab 100 mg SC (N=28)** | **Total (N=54)** |
| Min. | 148.0 | 149.0 | 148.0 | 145.0 | 150.0 | 145.0 | 145.0 | 149.0 | 145.0 |
| Max. | 175.0 | 182.0 | 182.0 | 175.0 | 174.0 | 175.0 | 175.0 | 182.0 | 182.0 |
| **Weight (kg)** | | | | | | | | | |
| n | 15 | 18 | 33 | 11 | 10 | 21 | 26 | 28 | 54 |
| Mean | 64.81 | 69.06 | 67.12 | 58.80 | 64.59 | 61.56 | 62.27 | 67.46 | 64.96 |
| SD | 11.565 | 13.657 | 12.737 | 11.724 | 12.038 | 11.946 | 11.792 | 13.057 | 12.622 |
| Median | 67.00 | 66.90 | 67.00 | 56.60 | 65.85 | 62.50 | 62.65 | 65.85 | 64.00 |
| Min. | 40.0 | 47.8 | 40.0 | 42.4 | 45.9 | 42.4 | 40.0 | 45.9 | 40.0 |
| Max. | 80.0 | 91.5 | 91.5 | 76.9 | 80.5 | 80.5 | 80.0 | 91.5 | 91.5 |
| **BMI ($kg/m^2$)** | | | | | | | | | |
| n | 15 | 18 | 33 | 11 | 10 | 21 | 26 | 28 | 54 |
| Mean | 24.55 | 24.88 | 24.73 | 21.75 | 24.10 | 22.87 | 23.37 | 24.60 | 24.01 |
| SD | 3.483 | 4.609 | 4.077 | 3.487 | 3.313 | 3.530 | 3.693 | 4.144 | 3.946 |
| Median | 25.64 | 24.17 | 25.18 | 20.83 | 24.97 | 23.32 | 23.77 | 24.94 | 24.39 |
| Min. | 17.5 | 18.4 | 17.5 | 17.4 | 18.4 | 17.4 | 17.4 | 18.4 | 17.4 |
| Max. | 31.3 | 34.4 | 34.4 | 28.6 | 29.6 | 29.6 | 31.3 | 34.4 | 34.4 |

Source: m5.3.5.1, ANCHOR-1 CSR Table 1.103; m5.3.5.1, ANCHOR-2 CSR Table 1.103; m5.3.5.3, ISS Table 201.34.
Abbreviations: BMI = body mass index; n = number of participants with analyzable data; Max = maximum; Min = minimum; SC = subcutaneous; SD = standard deviation.
a. Age is imputed when full date of birth is not provided.

#### 3.3.3.1.3. ベースラインの疾患特性

ANCHOR-1 試験、ANCHOR-2 試験及び ANCHOR-1+2 併合解析の日本人集団のベースラインの疾患特性を表 42 に示す。

日本人集団のベースラインの疾患特性は、各試験の投与群間及び個々の ANCHOR 試験間でおおむね同様であった。しかしながら、投与群間及び 2 つの ANCHOR 試験間でいくつか違いが認められた。NP 及び CRS の平均罹病期間は、ANCHOR-1 試験では投与群間でおおむね同様であった（NP の平均罹病期間：デペモキマブ群及びプラセボ群でそれぞれ 14.403 及び 13.400 年、CRS の平均罹病期間：17.547 及び 18.461 年）が、ANCHOR-2 試験ではデペモキマブ群よりプラセボ群で長く（NP の平均罹病期間：デペモキマブ群及びプラセボ群でそれぞれ 6.357 及び 9.402 年、CRS の平均罹病期間：7.249 及び 13.462 年）、試験間では ANCHOR-2 試験より ANCHOR-1 試験で長かった。また、ベースラインの血中好酸球数の幾何平均値は、ANCHOR-1 試験ではプラセボ群（0.408 GI/L）よりデペモキマブ群（0.334 GI/L）で低かったが、ANCHOR-2 試験ではプラセボ群（0.284 GI/L）よりデペモキマブ群（0.390 GI/L）で高かった。ベースラインの IgE の幾何平均値は、ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験ともにプラセボ群よりデペモキマブ群で高かった（ANCHOR-1 試験：デペモキマブ群及びプラセボ群でそれぞれ 247.85 及び 179.24 U/mL、ANCHOR-2 試験：195.33 及び 122.11 U/mL）。ベースライン時に INCS の投与を受けていた被験者の割合は、両投与群とも ANCHOR-2 試験（デペモキマブ群 70%及びプラセボ群 55%）より ANCHOR-1 試験（デペモキマブ群 83%及びプラセボ群 87%）で高かった。更に、ANCHOR-1 試験では AERD を合併する被験者はおらず、ANCHOR-2 試験では AERD を合併する被験者はデペモキマブ群（3 例）のみであった。

ANCHOR-1+2 併合解析の日本人集団では、NP の平均罹病期間（SD）は 11.616（10.9456）年、CRS の平均罹病期間（SD）は 15.062（13.5570）年であった。試験の組入れ前に鼻手術を受けていない被験者の割合は 48%、試験の組入れ前に 1 回の鼻手術を受けた被験者の割合は 31%、2 回以上の鼻手術を受けた被験者の割合は 20%であった。また、被験者の多く（65%）が過去 2 年間に CRSwNP に対して連続 3 日以上の全身性ステロイド薬の投与を受けており、76%の被験者がベースライン時に INCS の投与を受けていた。

ベースラインの血中好酸球数の幾何平均値はデペモキマブ群及びプラセボ群（以下同順）でそれぞれ 0.353 及び 0.350 GI/L、ベースラインの IgE の幾何平均値（SD log）はそれぞれ 227.64（1.568）及び 152.37（1.495）U/mL であった（表 42）。

喘息を合併する被験者は計 33 例（61%）であり、解析可能なデータが得られた 32 例のうち ACQ-5 スコアが 0.75 超であった被験者は 18 例（56%）であった（m5.3.5.3, ISS Table 201.36）。喘息を合併する被験者で喘息増悪のデータが得られた 33 例のうち、6%の被験者がスクリーニング前 12 ヵ月間に喘息増悪を発現した（m5.3.5.3, ISS Table 201.36）。また、被験者の 6%が AERD を合併していた（表 42）。

日本人集団のベースラインの疾患特性は、各試験の投与群間及び個々の ANCHOR 試験間でいくつか違いが認められたものの、ANCHOR-1+2 併合解析ではベースラインでの INCS 投与を除き全体集団と比べて顕著な差はみられなかった。

**表 42　ベースラインの疾患特性の要約（各 ANCHOR 試験及び ANCHOR-1+2 併合解析、FAS-Japan）**

| | ANCHOR-1 | | | ANCHOR-2 | | | ANCHOR-1+2 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=15) | Depemokimab 100 mg SC (N=18) | Total (N=33) | Placebo (N=11) | Depemokimab 100 mg SC (N=10) | Total (N=21) | Placebo (N=26) | Depemokimab 100 mg SC (N=28) | Total (N=54) |
| **Duration of nasal polyps** | | | | | | | | | |
| n | 15 | 18 | 33 | 11 | 10 | 21 | 26 | 28 | 54 |
| <1 year, n (%) | 4 (27) | 2 (11) | 6 (18) | 1 (9) | 2 (20) | 3 (14) | 5 (19) | 4 (14) | 9 (17) |
| ≥1 to <5 years, n (%) | 2 (13) | 3 (17) | 5 (15) | 4 (36) | 1 (10) | 5 (24) | 6 (23) | 4 (14) | 10 (19) |
| ≥5 to <10 years, n (%) | 3 (20) | 1 (6) | 4 (12) | 2 (18) | 4 (40) | 6 (29) | 5 (19) | 5 (18) | 10 (19) |
| ≥10 to <15 years, n (%) | 0 | 4 (22) | 4 (12) | 2 (18) | 3 (30) | 5 (24) | 2 (8) | 7 (25) | 9 (17) |
| ≥15 to <20 years, n (%) | 0 | 2 (11) | 2 (6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (7) | 2 (4) |
| ≥20 to <25 years, n (%) | 2 (13) | 3 (17) | 5 (15) | 0 | 0 | 0 | 2 (8) | 3 (11) | 5 (9) |
| ≥25 years, n (%) | 4 (27) | 3 (17) | 7 (21) | 2 (18) | 0 | 2 (10) | 6 (23) | 3 (11) | 9 (17) |
| **Duration of nasal polyps (years)** | | | | | | | | | |
| n | 15 | 18 | 33 | 11 | 10 | 21 | 26 | 28 | 54 |
| Mean | 13.400 | 14.403 | 13.947 | 9.402 | 6.357 | 7.952 | 11.708 | 11.530 | 11.616 |
| SD | 13.6386 | 10.9382 | 12.0498 | 9.9975 | 4.6429 | 7.8806 | 12.1739 | 9.8961 | 10.9456 |
| Median | 8.000 | 13.875 | 10.000 | 8.170 | 6.540 | 8.000 | 8.085 | 10.000 | 8.625 |
| Min. | 0.08 | 0.50 | 0.08 | 0.17 | 0.33 | 0.17 | 0.08 | 0.33 | 0.08 |
| Max. | 36.00 | 36.00 | 36.00 | 31.00 | 14.08 | 31.00 | 36.00 | 36.00 | 36.00 |
| **Duration of chronic rhinosinusitis** | | | | | | | | | |
| n | 15 | 18 | 33 | 11 | 10 | 21 | 26 | 28 | 54 |
| <1 year, n (%) | 2 (13) | 1 (6) | 3 (9) | 1 (9) | 2 (20) | 3 (14) | 3 (12) | 3 (11) | 6 (11) |
| ≥1 to <5 years, n (%) | 1 (7) | 3 (17) | 4 (12) | 4 (36) | 1 (10) | 5 (24) | 5 (19) | 4 (14) | 9 (17) |
| ≥5 to <10 years, n (%) | 2 (13) | 1 (6) | 3 (9) | 1 (9) | 3 (30) | 4 (19) | 3 (12) | 4 (14) | 7 (13) |
| ≥10 to <15 years, n (%) | 3 (20) | 2 (11) | 5 (15) | 2 (18) | 3 (30) | 5 (24) | 5 (19) | 5 (18) | 10 (19) |
| ≥15 to <20 years, n (%) | 1 (7) | 4 (22) | 5 (15) | 0 | 1 (10) | 1 (5) | 1 (4) | 5 (18) | 6 (11) |
| ≥20 to <25 years, n (%) | 1 (7) | 3 (17) | 4 (12) | 0 | 0 | 0 | 1 (4) | 3 (11) | 4 (7) |
| ≥25 years, n (%) | 5 (33) | 4 (22) | 9 (27) | 3 (27) | 0 | 3 (14) | 8 (31) | 4 (14) | 12 (22) |
| **Duration of chronic rhinosinusitis (years)** | | | | | | | | | |
| n | 15 | 18 | 33 | 11 | 10 | 21 | 26 | 28 | 54 |
| Mean | 18.461 | 17.547 | 17.962 | 13.462 | 7.249 | 10.503 | 16.346 | 13.869 | 15.062 |
| SD | 14.9572 | 12.7904 | 13.6014 | 16.2297 | 5.4857 | 12.4641 | 15.3944 | 11.7593 | 13.5570 |
| Median | 10.830 | 17.210 | 17.000 | 8.580 | 7.500 | 8.000 | 10.040 | 10.250 | 10.080 |
| Min. | 0.17 | 0.50 | 0.17 | 0.83 | 0.33 | 0.33 | 0.17 | 0.33 | 0.17 |
| Max. | 47.00 | 45.00 | 47.00 | 52.17 | 16.00 | 52.17 | 52.17 | 45.00 | 52.17 |

2.7.3. 臨床的有効性（CRSwNP）

| | ANCHOR-1 | | | ANCHOR-2 | | | ANCHOR-1+2 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=15) | Depemokimab 100 mg SC (N=18) | Total (N=33) | Placebo (N=11) | Depemokimab 100 mg SC (N=10) | Total (N=21) | Placebo (N=26) | Depemokimab 100 mg SC (N=28) | Total (N=54) |
| **Number of previous surgeries for nasal polyps** | | | | | | | | | |
| n | 15 | 18 | 33 | 11 | 10 | 21 | 26 | 28 | 54 |
| 0, n (%) | 6 (40) | 8 (44) | 14 (42) | 6 (55) | 6 (60) | 12 (57) | 12 (46) | 14 (50) | 26 (48) |
| 1, n (%) | 5 (33) | 7 (39) | 12 (36) | 2 (18) | 3 (30) | 5 (24) | 7 (27) | 10 (36) | 17 (31) |
| 2, n (%) | 2 (13) | 2 (11) | 4 (12) | 2 (18) | 0 | 2 (10) | 4 (15) | 2 (7) | 6 (11) |
| 3, n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (10) | 1 (5) | 0 | 1 (4) | 1 (2) |
| 4, n (%) | 2 (13) | 0 | 2 (6) | 0 | 0 | 0 | 2 (8) | 0 | 2 (4) |
| 5, n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| >5, n (%) | 0 | 1 (6) | 1 (3) | 1 (9) | 0 | 1 (5) | 1 (4) | 1 (4) | 2 (4) |
| Yes, n (%) | 9 (60) | 10 (56) | 19 (58) | 5 (45) | 4 (40) | 9 (43) | 14 (54) | 14 (50) | 28 (52) |
| No, n (%) | 6 (40) | 8 (44) | 14 (42) | 6 (55) | 6 (60) | 12 (57) | 12 (46) | 14 (50) | 26 (48) |
| **Most recent nasal surgery procedure** | | | | | | | | | |
| n | 9 | 10 | 19 | 5 | 4 | 9 | 14 | 14 | 28 |
| Nasal polypectomy with functional endoscopic sinus surgery, n (%) | 7 (78) | 6 (60) | 13 (68) | 3 (60) | 3 (75) | 6 (67) | 10 (71) | 9 (64) | 19 (68) |
| Nasal polypectomy (simple with no fess), n (%) | 1 (11) | 3 (30) | 4 (21) | 2 (40) | 1 (25) | 3 (33) | 3 (21) | 4 (29) | 7 (25) |
| Sinuplasty (with no removal of tissue, example balloon sinuplasty), n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Other nasal surgery procedure, n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Unknown, n (%) | 1 (11) | 1 (10) | 2 (11) | 0 | 0 | 0 | 1 (7) | 1 (7) | 2 (7) |
| **Number of courses of systemic corticosteroid for nasal polyps in the previous 12 months** | | | | | | | | | |
| n | 15 | 18 | 33 | 11 | 10 | 21 | 26 | 28 | 54 |
| 0, n (%) | 6 (40) | 6 (33) | 12 (36) | 5 (45) | 3 (30) | 8 (38) | 11 (42) | 9 (32) | 20 (37) |
| 1, n (%) | 5 (33) | 9 (50) | 14 (42) | 5 (45) | 6 (60) | 11 (52) | 10 (38) | 15 (54) | 25 (46) |
| 2, n (%) | 1 (7) | 0 | 1 (3) | 1 (9) | 0 | 1 (5) | 2 (8) | 0 | 2 (4) |
| >2, n (%) | 3 (20) | 3 (17) | 6 (18) | 0 | 1 (10) | 1 (5) | 3 (12) | 4 (14) | 7 (13) |
| **Participant used at least 3 consecutive days of systemic corticosteroids in the previous 2 years** | | | | | | | | | |
| n | 15 | 18 | 33 | 11 | 10 | 21 | 26 | 28 | 54 |
| Yes, n (%) | 10 (67) | 12 (67) | 22 (67) | 6 (55) | 7 (70) | 13 (62) | 16 (62) | 19 (68) | 35 (65) |
| No, n (%) | 5 (33) | 6 (33) | 11 (33) | 5 (45) | 3 (30) | 8 (38) | 10 (38) | 9 (32) | 19 (35) |

2.7.3. 臨床的有効性（CRSwNP）

| | ANCHOR-1 | | | ANCHOR-2 | | | ANCHOR-1+2 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=15) | Depemokimab 100 mg SC (N=18) | Total (N=33) | Placebo (N=11) | Depemokimab 100 mg SC (N=10) | Total (N=21) | Placebo (N=26) | Depemokimab 100 mg SC (N=28) | Total (N=54) |
| **Participant medically unsuitable or intolerant to systemic corticosteroid** | | | | | | | | | |
| n | 15 | 18 | 33 | 11 | 10 | 21 | 26 | 28 | 54 |
| Yes, n (%) | 2 (13) | 0 | 2 (6) | 0 | 2 (20) | 2 (10) | 2 (8) | 2 (7) | 4 (7) |
| No, n (%) | 13 (87) | 18 (100) | 31 (94) | 11 (100) | 8 (80) | 19 (90) | 24 (92) | 26 (93) | 50 (93) |
| **Total IgE (U/mL)** | | | | | | | | | |
| n | 15 | 18 | 33 | 11 | 10 | 21 | 26 | 28 | 54 |
| Geo. Mean | 179.24 | 247.85 | 213.90 | 122.11 | 195.33 | 152.72 | 152.37 | 227.64 | 187.63 |
| SD logs | 1.551 | 1.863 | 1.710 | 1.457 | 0.884 | 1.213 | 1.495 | 1.568 | 1.532 |
| Median | 199.70 | 460.25 | 226.00 | 143.40 | 178.55 | 162.90 | 167.80 | 192.55 | 190.35 |
| Min. | 7.2 | 7.6 | 7.2 | 14.7 | 30.8 | 14.7 | 7.2 | 7.6 | 7.2 |
| Max. | 2844.0 | 4008.4 | 4008.4 | 1952.9 | 869.2 | 1952.9 | 2844.0 | 4008.4 | 4008.4 |
| **Baseline eosinophils (GI/L)** | | | | | | | | | |
| n | 15 | 18 | 33 | 11 | 10 | 21 | 26 | 28 | 54 |
| Geo. Mean | 0.408 | 0.334 | 0.366 | 0.284 | 0.390 | 0.330 | 0.350 | 0.353 | 0.352 |
| SD logs | 1.1380 | 1.0350 | 1.0703 | 0.9718 | 0.4826 | 0.7767 | 1.0659 | 0.8705 | 0.9602 |
| Median | 0.300 | 0.405 | 0.380 | 0.370 | 0.370 | 0.370 | 0.335 | 0.385 | 0.375 |
| Min. | 0.09 | 0.04 | 0.04 | 0.03 | 0.21 | 0.03 | 0.03 | 0.04 | 0.03 |
| Max. | 10.55 | 1.11 | 10.55 | 1.13 | 0.76 | 1.13 | 10.55 | 1.11 | 10.55 |
| **INCS use at baseline** | | | | | | | | | |
| n | 15 | 18 | 33 | 11 | 10 | 21 | 26 | 28 | 54 |
| Yes, n (%) | 13 (87) | 15 (83) | 28 (85) | 6 (55) | 7 (70) | 13 (62) | 19 (73) | 22 (79) | 41 (76) |
| No, n (%) | 2 (13) | 3 (17) | 5 (15) | 5 (45) | 3 (30) | 8 (38) | 7 (27) | 6 (21) | 13 (24) |
| **AERD at baseline** | | | | | | | | | |
| n | 15 | 18 | 33 | 11 | 10 | 21 | 26 | 28 | 54 |
| Yes, n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (30) | 3 (14) | 0 | 3 (11) | 3 (6) |
| No, n (%) | 15 (100) | 17 (94) | 32 (97) | 11 (100) | 7 (70) | 18 (86) | 26 (100) | 24 (86) | 50 (93) |
| Not assessed, n (%) | 0 | 1 (6) | 1 (3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4) | 1 (2) |

Source: m5.3.5.1, ANCHOR-1 CSR Table 1.104; m5.3.5.1, ANCHOR-2 CSR Table 1.104; m5.3.5.3, ISS Table 201.35

Abbreviations: AERD = aspirin-exacerbated respiratory disease; Geo = geometric; IgE = immunoglobulin E; INCS = intranasal corticosteroids; Max = maximum; Min = minimum; n = number of participants with analyzable data; SC = subcutaneous; SD = standard deviation.

Note: Percentages are calculated based on small n.

Note: Baseline eosinophil values of 0GI/L are imputed with a value of 0.005GI/L.

#### 3.3.3.2. 有効性の結果

##### 3.3.3.2.1. Co-primary endpoint の結果

ANCHOR-1 試験、ANCHOR-2 試験及び ANCHOR-1＋2 併合解析の co-primary endpoint の結果を以下に示す。

**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**

日本人集団のベースラインの NP スコアの合計は両投与群でおおむね同程度であった（表 43）。

日本人集団の 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、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、いずれの試験も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（表 43）。各試験の日本人集団の結果は、全体集団の結果（3.2.3.1）と同様であり、ANCHOR-1+2 併合解析の日本人集団についても、全体集団の結果と同様であった。

**表 43 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の解析（各 ANCHOR 試験及び ANCHOR-1+2 併合解析、FAS-Japan）**

| | ANCHOR-1 | | ANCHOR-2 | | ANCHOR-1+2 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=15) | Depemokimab 100 mg SC (N=18) | Placebo (N=11) | Depemokimab 100 mg SC (N=10) | Placebo (N=26) | Depemokimab 100 mg SC (N=28) |
| **Baseline** | | | | | | |
| Mean (SD) | 6.1 (1.10) | 6.2 (1.31) | 6.4 (0.92) | 6.1 (1.45) | 6.2 (1.02) | 6.2 (1.33) |
| **Visit: Week 52** | | | | | | |
| n[a] | 15 | 17 | 11 | 10 | 26 | 27 |
| n[b] | 15 | 17 | 11 | 10 | 26 | 27 |
| LS mean (SE) | 6.3 (0.43) | 5.6 (0.40) | 6.1 (0.45) | 5.6 (0.47) | 6.2 (0.31) | 5.6 (0.30) |
| LS mean change (SE) | 0.1 (0.43) | -0.5 (0.40) | -0.1 (0.45) | -0.7 (0.47) | 0.0 (0.31) | -0.6 (0.30) |
| **Depemokimab 100 mg SC versus placebo** | | | | | | |
| Difference | -0.6 | | -0.5 | | -0.6 | |
| 95% CI | (-1.8, 0.6) | | (-1.9, 0.8) | | (-1.5, 0.3) | |

Source: m5.3.5.1, ANCHOR-1 CSR Table 2.101; m5.3.5.1, ANCHOR-2 CSR Table 2.101; m5.3.5.3, ISE CRSwNP Table 202.1, Table 202.2

Abbreviations: CI = confidence interval; LS = least squares; NP = nasal polyps; SC = subcutaneous; SE = standard error.

a. Number of participants with analyzable data for one or more timepoints.

b. Number of participants with analyzable data at the given timepoint.

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 treatment group, baseline score, log(e) baseline blood eosinophil count, 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.

**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**

日本人集団の 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、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における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（3.2.4.1）と同様に、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（表 44）。

ANCHOR-1 試験では、Week 49 から Week 52 までの鼻閉の症状スコア（VRS）の平均値について、ベースラインからの変化量に関する最小二乗平均値（SE）は、全体集団ではデペモキマブ群が-0.76（0.079）、プラセボ群が-0.53（0.083）であった（表 20）。それに対し、日本人集団ではデペモキマブ群が-0.71（0.244）、プラセボ群が-0.84（0.265）であった（表 44）。デペモキマブ群における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がプラセボ群を上回る減少（改善）を示した（Week 5 から Week 48 までの期間における群間差：-0.37～-0.01）（m5.3.5.1, ANCHOR-1 CSR Table 2.104）。

**表 44　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（各 ANCHOR 試験及び ANCHOR-1+2 併合解析、FAS-Japan）**

| | ANCHOR-1 | | ANCHOR-2 | | ANCHOR-1+2 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=15) | Depemokimab 100 mg SC (N=18) | Placebo (N=11) | Depemokimab 100 mg SC (N=10) | Placebo (N=26) | Depemokimab 100 mg SC (N=28) |
| **Baseline** | | | | | | |
| Mean (SD) | 2.63 (0.415) | 2.57 (0.539) | 2.73 (0.345) | 2.54 (0.428) | 2.67 (0.382) | 2.56 (0.494) |
| **Visit: Weeks 49-52** | | | | | | |
| n[a] | 15 | 18 | 11 | 10 | 26 | 28 |
| n[b] | 15 | 17 | 11 | 10 | 26 | 27 |
| LS mean (SE) | 1.76 (0.265) | 1.88 (0.244) | 2.36 (0.221) | 1.78 (0.233) | 2.01 (0.188) | 1.85 (0.182) |
| LS mean change (SE) | -0.84 (0.265) | -0.71 (0.244) | -0.28 (0.221) | -0.86 (0.233) | -0.60 (0.188) | -0.76 (0.182) |
| **Depemokimab 100 mg SC versus placebo** | | | | | | |
| Difference | 0.13 | | -0.58 | | -0.16 | |
| 95% CI | (-0.61, 0.87) | | (-1.25, 0.10) | | (-0.69, 0.37) | |

Source: m5.3.5.1, ANCHOR-1 CSR Table 2.103; m5.3.5.1, ANCHOR-2 CSR Table 2.103; m5.3.5.3, ISE CRSwNP Table 202.17, Table 202.18

Abbreviations: CI = confidence interval; LS = least squares; SC = subcutaneous, SE = standard error, VRS = verbal response scale.

a. Number of participants with analyzable data for one or more timepoints.

b. Number of participants with analyzable data at the given timepoint.

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 treatment group, baseline score, log(e) baseline blood eosinophil count, 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.

Note: AR(1) covariance structure used to enable convergence for ANCHOR-2.

### 3.3.3.2.2.　副次評価項目の結果

副次評価項目の結果については、ANCHOR-1＋2 併合解析の結果を以下に示す。各試験の副次評価項目の結果は m5.3.5.3, ISE CRSwNP に示す。

**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、日本人集団の ANCHOR-1+2 併合解析では、全体集団の ANCHOR-1+2 併合解析の結果（3.2.5.1）と同様に、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（表 45）。

**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 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、日本人集団の ANCHOR-1+2 併合解析では、全体集団の ANCHOR-1+2 併合解析の結果（3.2.6.1）と同様に、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（表 45）。

**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 52 における SNOT-22 総スコアのベースラインからの変化量について、ANCHOR-1+2 併合解析の全体集団ではプラセボ群と比較してデペモキマブ群で優位な減少（改善）が認められたが、ANCHOR-1+2 併合解析の日本人集団では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（表 45）。各 ANCHOR 試験では、デペモキマブ群とプラセボ群の群間差は、ANCHOR-1 試験で 12.6（95% CI：-8.5, 33.8）、ANCHOR-2 試験で-22.4（95% CI：-48.7, 3.9）であり、2 つの試験における群間差に大きな違いが認められた。一方、ANCHOR-1+2 併合解析の日本人集団の来院別の解析では、Week 4 から Week 48 までの各評価時点で、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（Week 4 から Week 48 までの期間における群間差：-14.7～-3.3）（m5.3.5.3, ISE CRSwNP Table 202.40）。

**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 Lund Mackay CT スコアの平均値のベースラインからの変化量について、日本人集団の ANCHOR-1+2 併合解析では、全体集団の ANCHOR-1+2 併合解析の結果（3.2.7.1）と同様に、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（表 45）。

**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**

日本人集団の 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について、日本人集団の ANCHOR-1+2 併合解析では、全体集団の ANCHOR-1+2 併合解析の結果（3.2.3.2）と同様に、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（表 45）。

### 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

日本人集団の 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について、日本人集団の ANCHOR-1+2 併合解析では、全体集団の ANCHOR-1+2 併合解析の結果（3.2.4.2）と同様に、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（表 45）。

**表 45　有効性の副次評価項目の結果の要約（ANCHOR-1+2 併合解析、FAS-Japan）**

| | ANCHOR-1+2 | |
|---|---|---|
| | **Placebo (N=26)** | **Depemokimab 100 mg SC (N=28)** |
| **Change from baseline in mean VRS symptom score for rhinorrhea (runny nose) over Weeks 49–52 [c]** | | |
| n[a] | 26 | 28 |
| n[b] | 26 | 27 |
| LS mean (SE) | 1.64 (0.188) | 1.41 (0.183) |
| LS mean change (SE) | -0.56 (0.188) | -0.79 (0.183) |
| Treatment difference (95% CI) | -0.22 (-0.75, 0.30) | |
| **Change from baseline in mean VRS symptom score for loss of smell over Weeks 49–52 [c, e]** | | |
| n[a] | 26 | 28 |
| n[b] | 26 | 27 |
| LS mean (SE) | 2.48 (0.150) | 2.34 (0.146) |
| LS mean change (SE) | -0.30 (0.150) | -0.44 (0.146) |
| Treatment difference (95% CI) | -0.14 (-0.56, 0.28) | |
| **Change from baseline in Lund Mackay CT score (0-24) at Week 52 [d]** | | |
| n[b] | 25 | 27 |
| LS mean (SE) | 17.9 (0.93) | 15.6 (0.89) |
| LS mean change (SE) | -1.3 (0.93) | -3.6 (0.89) |
| Treatment difference (95% CI) | -2.3 (-4.9, 0.3) | |
| **Change from baseline in SNOT-22 total score (0-110) at Week 52 [c, e]** | | |
| n[a] | 25 | 28 |
| n[b] | 25 | 27 |
| LS mean (SE) | 45.2 (7.30) | 46.0 (6.99) |
| LS mean change (SE) | -7.7 (7.30) | -6.8 (6.99) |
| Treatment difference (95% CI) | 0.9 (-19.5, 21.2) | |
| **Change from baseline in mean nasal obstruction VRS score over Weeks 21-24 [c, f]** | | |
| n[a] | 26 | 28 |
| n[b] | 26 | 27 |
| LS mean (SE) | 2.25 (0.173) | 1.72 (0.167) |
| LS mean change (SE) | -0.36 (0.173) | -0.89 (0.167) |
| Treatment difference (95% CI) | -0.53 (-1.02, -0.05) | |
| **Change from baseline in total endoscopic NP score at Week 26 [c]** | | |
| n[a] | 26 | 27 |
| n[b] | 26 | 27 |
| LS mean (SE) | 6.3 (0.24) | 5.5 (0.24) |
| LS mean change (SE) | 0.1 (0.24) | -0.7 (0.24) |
| Treatment difference (95% CI) | -0.8 (-1.5, -0.1) | |

Source: m5.3.5.3, ISE CRSwNP Table 202.2, Table 202.18, Table 202.34, Table 202.36, Table 202.38, Table 202.40.
Abbreviations: CI = confidence interval; CRSwNP = chronic rhinosinusitis with nasal polyps; CT = computerized tomography; LS = least squares; NP = nasal polyps; SC = subcutaneous; SE = standard error; SNOT-22 = sino-nasal outcome test-22; VRS = verbal response scale.

a. Number of participants with analyzable data for one or more timepoints.

b. Number of participants with analyzable data at the given timepoint.

c. Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, baseline score, log(e) baseline blood eosinophil count, 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.

d. Analysis performed using an analysis of covariance with covariates of treatment group, baseline score, log(e) baseline blood eosinophil count and previous surgery for nasal polyps. For the integrated analysis, study was also included as an additional covariate.
e. AR(1) covariance structure used to enable convergence for individual ANCHOR-1 and ANCHOR-2.
f. AR(1) covariance structure used to enable convergence for ANCHOR-2.

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.

#### 3.3.3.2.3. ANCHOR-1+2 統合解析の結果

日本人集団では、以下の 2 つの ANCHOR-1+2 統合解析の副次評価項目に関する解析を実施した。

**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）又は disease-modulating medication の投与を受けるまでの時間**

日本人集団では、Week 52 までに CRSwNP に対する鼻手術（実際の手術又は待機リストへの登録）又は disease-modulating medication の投与が必要となるリスクは、プラセボ群と比較してデペモキマブ群で 29%低く（対応するハザード比：0.711、95% CI：0.190, 2.659）（m5.3.5.3, ANCHOR-1+2 Pooled CSR Table 202.1）、これは全体集団の結果（3.2.9.1.2）と同様であった。

日本人集団では、CRSwNP に対する鼻手術（実際の手術又は待機リストへの登録）又は disease-modulating medication の投与が必要となる確率は、試験期間を通してプラセボ群と比較してデペモキマブ群でおおむね低い傾向が認められた（m5.3.5.3, ANCHOR-1+2 Pooled CSR Table 202.3）。日本人被験者でこれらのイベントが認められた被験者は非常に少数であるため結果の解釈には注意を要するものの、日本人集団の結果は全体集団の結果（3.2.9.1.2）とおおむね同様であった。

**52 週間の投与期間中に 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**

日本人集団では、52 週間の投与期間中に 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、プラセボ群［50%（13 例）］と比較してデペモキマブ群［32%（9 例）］で低く（オッズ比：0.33、95% CI：0.09, 1.25）（m5.3.5.3, ANCHOR-1+2 Pooled CSR Table 202.10）、これは全体集団の結果（3.2.9.1.7）と同様であった。

#### 3.3.3.2.4. サブグループ解析

日本人集団では、ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験の併合データに基づき、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、ベースラインの血中好酸球数（<0.30、≥0.30 GI/L）及び喘息合併の有無別のサブグループ解析を実施した。手術歴別のサブグループ解析については、いずれか

のサブグループカテゴリーに含まれる被験者が 20 例未満であったため、サブグループカテゴリーの解析は実施せず、記述的要約のみを作成した（表 48）。

ベースラインの血中好酸球数（<0.30、≥0.30 GI/L）別のサブグループ解析では、血中好酸球数が 0.30 GI/L 以上の被験者で改善が大きい傾向がみられた（表 46 及び表 47）。また、喘息合併の有無別のサブグループ解析では、喘息合併のある被験者で改善が大きい傾向がみられた（表 46 及び表 47）。いずれの日本人集団のサブグループ解析結果も各カテゴリーに含まれる被験者が少数であるため結果の解釈には注意を要するが、日本人集団のサブグループ解析の結果は、全体集団の結果と大きな違いは認められなかった。

**表 46　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のサブグループ解析（血中好酸球数別及び喘息合併の有無別）（ANCHOR-1+2 併合解析、FAS-Japan）**

| Subgroup | | Placebo (N=26) | Depemokimab 100 mg SC (N=28) |
|---|---|---|---|
| Baseline Eosinophil Category: <0.30 (GI/L) | n[a] | 12 | 11 |
| | n[b] | 12 | 11 |
| | LS mean (SE) | 6.3 (0.43) | 6.0 (0.45) |
| | LS mean change (SE) | 0.1 (0.43) | -0.2 (0.45) |
| | Depemokimab 100 mg SC vs. Placebo | | |
| | Difference | -0.3 | |
| | 95% CI | (-1.5, 1.0) | |
| Baseline Eosinophil Category: >=0.30 (GI/L) | n[a] | 14 | 16 |
| | n[b] | 14 | 16 |
| | LS mean (SE) | 6.2 (0.40) | 5.3 (0.38) |
| | LS mean change (SE) | 0.0 (0.40) | -0.9 (0.38) |
| | Depemokimab 100 mg SC vs. Placebo | | |
| | Difference | -0.9 | |
| | 95% CI | (-2.0, 0.2) | |
| Asthma: Yes | n[a] | 17 | 15 |
| | n[b] | 17 | 15 |
| | LS mean (SE) | 6.5 (0.39) | 5.7 (0.41) |
| | LS mean change (SE) | 0.3 (0.39) | -0.6 (0.41) |
| | Depemokimab 100 mg SC vs. Placebo | | |
| | Difference | -0.9 | |
| | 95% CI | (-2.0, 0.2) | |
| Asthma: No | n[a] | 9 | 12 |
| | n[b] | 9 | 12 |
| | LS mean (SE) | 5.6 (0.54) | 5.6 (0.47) |
| | LS mean change (SE) | -0.6 (0.54) | -0.6 (0.47) |
| | Depemokimab 100 mg SC vs. Placebo | | |
| | Difference | 0.0 | |
| | 95% CI | (-1.4, 1.4) | |

Source: m5.3.5.3, ISE CRSwNP Table 202.11, Table 202.13.
Abbreviations: CI = confidence interval; LS = least squares; NP = nasal polyps; SC = subcutaneous; SE = standard error.
a. Number of participants with analyzable data for one or more timepoints.
b. Number of participants with analyzable data at the given timepoint.
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, previous surgery for nasal polyps, visit, subgroup, visit by baseline, visit by treatment group, subgroup by treatment group and subgroup by visit by treatment group.

**表 47　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のサブグループ解析（血中好酸球数別及び喘息合併の有無別）（ANCHOR-1+2 併合解析、FAS-Japan）**

| Subgroup | | Placebo (N=26) | Depemokimab 100 mg SC (N=28) |
|---|---|---|---|
| Baseline Eosinophil Category: <0.30 (GI/L) | n[a] | 12 | 12 |
| | n[b] | 12 | 11 |
| | LS mean (SE) | 2.00 (0.275) | 2.19 (0.311) |
| | LS mean change (SE) | -0.61 (0.275) | -0.42 (0.311) |
| | Depemokimab 100 mg SC vs. Placebo | | |
| | Difference | 0.19 | |
| | 95% CI | (-0.65, 1.02) | |
| Baseline Eosinophil Category: >=0.30 (GI/L) | n[a] | 14 | 16 |
| | n[b] | 14 | 16 |
| | LS mean (SE) | 2.00 (0.258) | 1.60 (0.247) |
| | LS mean change (SE) | -0.61 (0.258) | -1.02 (0.247) |
| | Depemokimab 100 mg SC vs. Placebo | | |
| | Difference | -0.40 | |
| | 95% CI | (-1.11, 0.31) | |
| Asthma: Yes | n[a] | 17 | 16 |
| | n[b] | 17 | 15 |
| | LS mean (SE) | 2.10 (0.237) | 1.74 (0.247) |
| | LS mean change (SE) | -0.51 (0.237) | -0.87 (0.247) |
| | Depemokimab 100 mg SC vs. Placebo | | |
| | Difference | -0.36 | |
| | 95% CI | (-1.04, 0.33) | |
| Asthma: No | n[a] | 9 | 12 |
| | n[b] | 9 | 12 |
| | LS mean (SE) | 1.83 (0.330) | 2.01 (0.282) |
| | LS mean change (SE) | -0.78 (0.330) | -0.60 (0.282) |
| | Depemokimab 100 mg SC vs. Placebo | | |
| | Difference | 0.18 | |
| | 95% CI | (-0.69, 1.05) | |

Source: m5.3.5.3, ISE CRSwNP Table 202.27, Table 202.29.
Abbreviations: CI = confidence interval; LS = least squares; SC = subcutaneous, SE = standard error, VRS = verbal response scale.
a. Number of participants with analyzable data for one or more timepoints.
b. Number of participants with analyzable data at the given timepoint.
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, previous surgery for nasal polyps, visit, subgroup, visit by baseline, visit by treatment group, subgroup by treatment group and subgroup by visit by treatment group.

**表 48　Week 52 の内視鏡検査による NP スコアの合計及び 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の要約（サブグループ：手術歴別）（ANCHOR-1+2 併合解析、FAS-Japan）**

| Subgroup | | | Total Endoscopic Nasal Polyps Score at Week 52 | | Mean Nasal Obstruction VRS Score over Weeks 49 to 52 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Placebo (N=26) | Depemokimab 100 mg SC (N=28) | Placebo (N=26) | Depemokimab 100 mg SC (N=28) |
| Number of Previous Surgeries: 0 | Change from Baseline | n | 12 | 14 | 12 | 14 |
| | | Mean | 0.2 | 0.1 | -0.96 | -0.33 |
| | | SD | 1.19 | 1.49 | 0.941 | 0.963 |
| | | Median | 0.0 | 0.0 | -1.03 | -0.04 |
| | | Min. | -2 | -3 | -2.64 | -2.34 |
| | | Max. | 2 | 3 | 0.73 | 1.00 |
| Number of Previous Surgeries: 1 | Change from Baseline | n | 7 | 10 | 7 | 10 |
| | | Mean | 0.1 | -0.8 | -0.57 | -1.05 |
| | | SD | 1.35 | 1.48 | 1.056 | 0.885 |
| | | Median | 0.0 | -1.0 | -1.00 | -0.98 |
| | | Min. | -2 | -3 | -2.04 | -2.76 |
| | | Max. | 2 | 2 | 0.73 | 0.00 |
| Number of Previous Surgeries: 2 | Change from Baseline | n | 4 | 1 | 4 | 1 |
| | | Mean | -0.8 | -4.0 | -0.25 | -1.00 |
| | | SD | 0.96 | | 0.920 | |
| | | Median | -0.5 | -4.0 | 0.10 | -1.00 |
| | | Min. | -2 | -4 | -1.61 | -1.00 |
| | | Max. | 0 | -4 | 0.42 | -1.00 |
| Number of Previous Surgeries: >2 | Change from Baseline | n | 3 | 2 | 3 | 2 |
| | | Mean | 0.0 | -2.5 | -0.05 | -2.17 |
| | | SD | 2.00 | 2.12 | 1.075 | 0.240 |
| | | Median | 0.0 | -2.5 | -0.07 | -2.17 |
| | | Min. | -2 | -4 | -1.11 | -2.34 |
| | | Max. | 2 | -1 | 1.04 | -2.00 |

Source: m5.3.5.3, ISE CRSwNP Table 202.12, Table 202.28
Abbreviations: Max = maximum; Min = minimum; NP = nasal polyps; SC = subcutaneous; SD = standard deviation; VRS = verbal response scale.
Note: Higher scores indicate greater disease severity.
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: Due to small sample size (n<20) within some subgroup levels, statistical analysis was not performed and summary statistics are displayed.

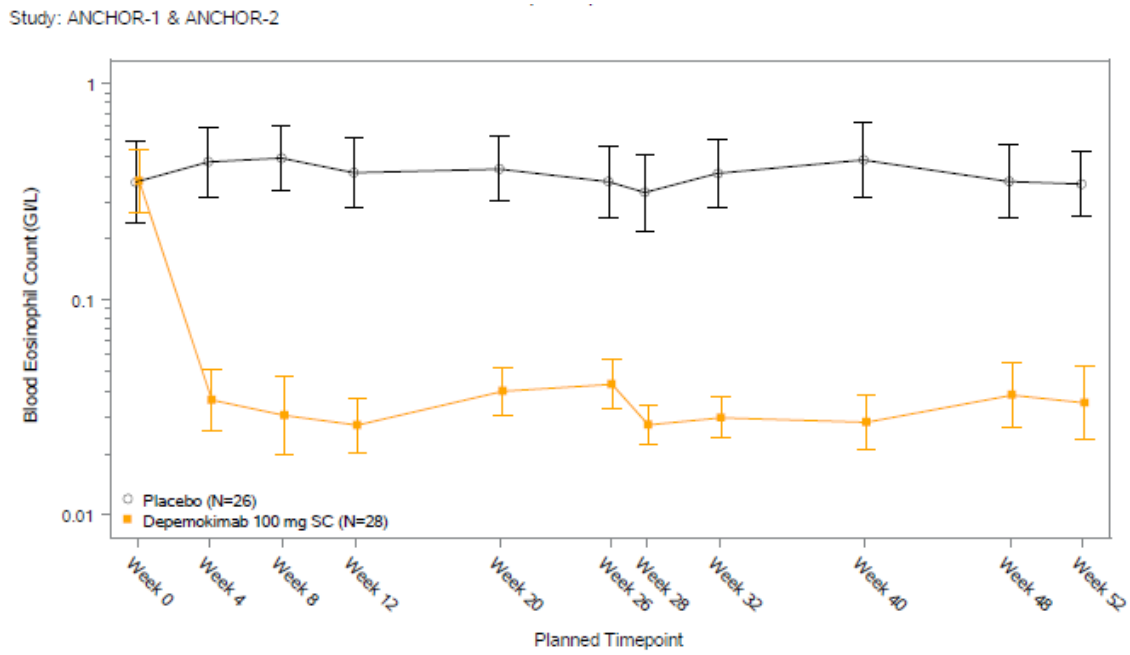
### 3.3.3.3.　薬力学ー血中好酸球

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。デペモキマブ群では、血中好酸球数のベースラインからの減少が Week 4 から認められ、試験期間を通して持続したのに対し、プラセボ群では血中好酸球数の顕著な変化は認められなかった（図 22）。

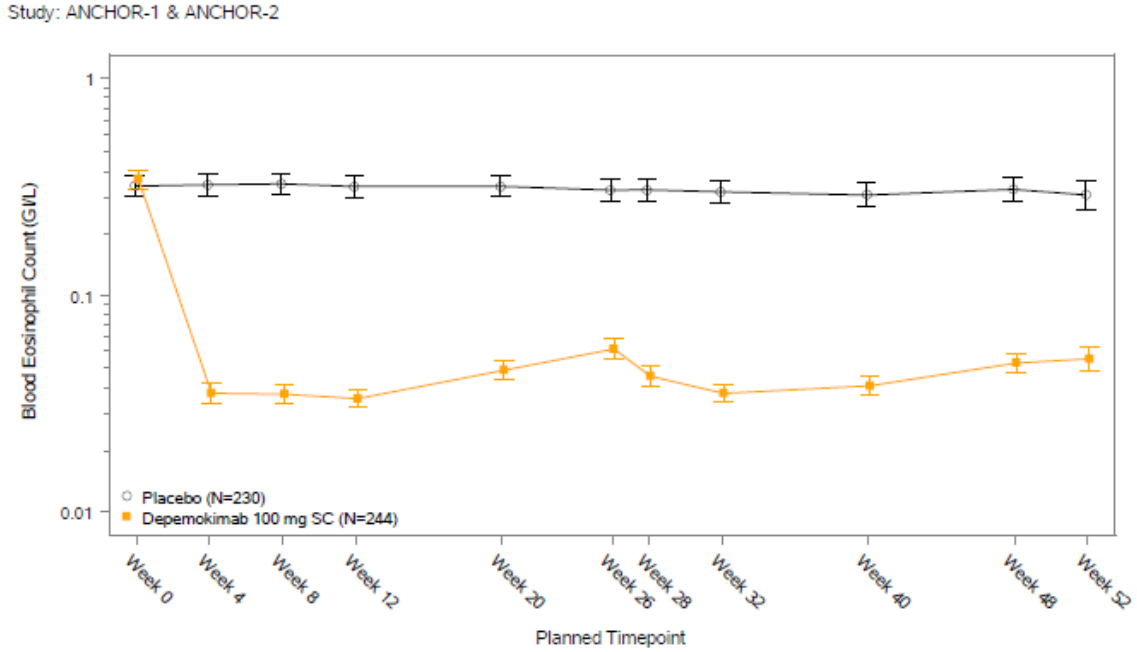
日本人集団の結果は、ANCHOR-1 試験、ANCHOR-2 試験及び ANCHOR-1+2 併合解析のいずれも外国人集団の結果とおおむね同様であった（図 22）。

**図 22　血中好酸球数（GI/L）のベースラインに対する調整済み幾何平均値の比（95% CI）の推移（ANCHOR-1+2 併合解析、FAS-Japan/FAS-Non-Japan）**

**日本人集団**




**外国人集団**




Source: m5.3.5.3, ISE CRSwNP Figure 204.1, Figure 204.2.
Abbreviations: SC = subcutaneous.
Note: Values of 0 GI/L are imputed with a value of 0.005 GI/L before the log(e) transformation.
Note: All PD data while on-treatment were included in the analysis.
Note: Data after initiation of a medication that may modulate the disease course of CRSwNP were not summarized.

## 4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

デペモキマブはヒト化 YTE 修飾 mAb であり、非修飾の IgG1 mAb と比較して長い血清中半減期（2.7.2.3.1.1.2）及び IL-5 を特異的に標的として、向上した結合親和性と高い効力を有し、IL-5 とその受容体の結合を阻害する。また、デペモキマブは、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎の治療薬として承認されているメポリズマブと同じ IL-5 エピトープを標的とし、IL-5 の中和作用を介して血中好酸球数の減少を同様に達成することで、より少ない投与頻度でメポリズマブと同等の臨床的有効性及び安全性プロファイルが得られると期待された（2.7.2.3.4）。

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 FTIH（205722）試験に基づき、デペモキマブ 100 mg を 26 週間間隔で皮下投与した時の PD 反応（血中好酸球数の抑制）は、CRSwNP 患者に承認用法及び用量のメポリズマブ 100 mg を 4 週間間隔で皮下投与した時の PD 反応と同程度であると推定された（2.7.2.3.4）。したがって、デペモキマブの pivotal 試験（ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験）で選択した用法・用量（デペモキマブ 100 mg を 26 週間間隔で皮下投与）により、良好なベネフィット・リスクが得られると期待された。また、用量調節を行うことなく患者集団全体に対して適切であると考えられた。

第 3 相 pivotal 試験である ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験では、デペモキマブ 100 mg を 26 週間間隔で皮下投与（すなわち、承認申請用法及び用量）して 52 週間評価した。その結果、CRSwNP 患者に対する推奨用法・用量を裏付ける以下のエビデンスが示された。

- ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験では、Week 52 の内視鏡検査による NP スコアの合計（表 18）及び Week 49 から Week 52 までの鼻閉の症状スコア（VRS）の平均値（表 20）において統計学的に有意な減少（改善）が認められた。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（図 3）及び鼻閉の症状スコア（VRS）の平均値のベースラインからの変化量のラインプロット（図 5）で、最も早い評価時点（それぞれ、Week 12 及び Week 1 から Week 4）の早期から曲線に差が認められた。更に、これら co-primary endpoint のいずれでも、ラインプロットでの曲線の差は、試験期間を通して維持され、26 週間の投与間隔の終了時にかけて効果が減弱するエビデンスは認められなかった。効果の持続性は、症状スコア及び HRQoL の解析でも裏付けられており、いずれも同様にデペモキマブで優位な改善傾向が試験の早期段階から認められ、試験期間を通して持続した。これは血中好酸球数の速やかな減少に反映され、この減少は 26 週間の投与間隔及び 52 週間の投与期間にわたって持続した。Week 52 時点でのプラセボと比較した血中好酸球数減少率は、ANCHOR-1+2 併合解析で約 85%であり（3.2.10）、これは早期からの co-primary endpoint の改善及び効果の持続に反映された。全体として、選択した用量及び投与間隔を支持するものであり、FTIH 試験に基づく MIDD 予測と一致している（2.7.2.3.3.2）。

- 母集団 PK/PD 解析の結果、26 週間の投与間隔終了時のデペモキマブの血漿中濃度の範囲で、血漿中濃度-血中好酸球数の関係において PD が最大反応を得られることが示された（2.7.2.3.3.1）。これは、ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験で認められた、投与間隔の期間中の血中好酸球数の持続的な減少と一致している。また、曝露/PD 反応解析の結果、ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験で得られた PK 及び PD の範囲においては有効性の co-primary endpoint である内視鏡検査による NP スコア及び鼻閉の症状スコア（VRS）の平均値はプラセボと比較してデペモキマブで良好であったことから（2.7.2.3.3.2）、100 mg の 26 週間間隔投与を行ったこれらの対象集団において観察された PK 及び PD の範囲で治療効果が得られることを示唆している。
- 母集団 PK 解析の結果、デペモキマブの反復投与によって顕著な蓄積は認められず、PK 及び PD は、デペモキマブの 1 回目及び 2 回目の投与間隔の間で同様であった（2.7.2.2.1.1.2 及び 2.7.2.3.1.1.2）。
- 母集団 PK 解析及び母集団 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いと考えられたことから、CRSwNP 集団全体のいずれの部分集団においても用量調節は不要であることが示された（2.7.2.3.1.3 及び 2.7.2.3.3）。
- ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 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プラセボ投与と同様の安全性プロファイルを示し、忍容性は良好であった（2.5.6.3.B）。SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験、ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験のデータ、並びに第 1 相試験（205722 試験、208021 試験、及び 214099 試験）による評価から、デペモキマブの用量及び血漿中濃度がそれぞれ 300 mg 及び約 68 μg/mL まで増加しても、QTcF のベースラインからの変化量に懸念される傾向は認められなかった（2.7.2.3.2.2）。

以上のことから、有効性、PK、PD、及び曝露/PD 反応の結果により、CRSwNP の患者に対する推奨用法・用量として、デペモキマブ 100 mg を 26 週間間隔で皮下投与することが支持された。

## 4.1. 日本人における推奨用法・用量の設定根拠

2.5.1.4.2.1 に示す民族的要因の考察に基づき、国内外の診断及び治療の観点において外因性の民族的要因として考慮すべき大きな差はなく、デペモキマブの PK 及び PD に民族差が存在する可能性は低いと考えられることから、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。

ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験で得られた PK／PD、有効性及び安全性の結果に基づき、日本人の CRSwNP 患者におけるデペモキマブの推奨用法・用量を検討した。これらの試験において日本人集団と外国人集団との間の PK／PD（2.5.3）、並びに日本人集団と全体集団との間の有効性はおおむね一貫しており（2.5.4）、集団間において安全性（2.5.5）に明らかな差は認められなかった。

以上より、デペモキマブの CRSwNP の臨床プログラム全体から得られた結果を日本人集団に適用することが可能であると判断した。したがって、本邦における CRSwNP に対する用法・用量は、全体集団と同様に、「デペモキマブ 100 mg を 26 週間間隔で皮下投与する」と設定した。

## 5. 効果の持続、耐薬性

Pivotal 試験である 2 つの ANCHOR 試験で、co-primary endpoint である内視鏡検査による NP スコアの合計（3.2.3）及び鼻閉の症状スコア（VRS）の平均値（3.2.4）について、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、両試験においてデペモキマブ 100 mg を 26 週間間隔で 52 週間皮下投与した時の有効性が示された。

52 週間の治験薬投与期間で認められた有効性と併せて、デペモキマブ投与によって Week 4 の初回評価時に血中好酸球数の速やかな減少が認められ、この減少は 52 週間の治験薬投与期間を通して持続した（3.2.10）。

概して、データ全体からデペモキマブ 100 mg の 26 週間間隔での皮下投与の効果は 52 週間の ANCHOR 試験を通して持続することが裏付けられており、推奨用法・用量の項（4 項）で詳述したように、投与間隔の終了時に効果が減弱することを示唆する明確かつ一貫したパターンは認められなかった。

## 参考文献一覧

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

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

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

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, 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.

Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, et al. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. Eur Respir J. 1999;14: 902-907.

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.