2.7.4 臨床的安全性

目次

略号等一覧 5
1. 医薬品への曝露 7
1.1. 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 7
1.1.1. デペモキマブの臨床開発プログラム 7
1.1.2. 用語の定義と安全性評価 10
1.1.3. 統計解析 14
1.2. 全般的な曝露状況 16
1.2.1. 喘息患者を対象とした試験 16
1.2.2. CRSwNP 患者を対象とした試験 17
1.2.3. プラセボ対照試験の併合解析 17
1.2.4. デペモキマブを投与したすべての試験 18
1.3. 人口統計学的特性 21
1.3.1. NIMBLE 試験（中間解析） 21
1.4. ベースラインの疾患特性 21
1.4.1. 喘息患者を対象とした試験 21
1.4.2. CRSwNP 患者を対象とした試験 23
2.A 有害事象（喘息患者を対象とした試験） 23
2.1.A 有害事象の解析（SWIFT-1+2 併合解析） 23
2.1.1.A 比較的よくみられる有害事象 23
2.1.2.A 死亡 27
2.1.3.A その他の重篤な有害事象 27
2.1.4.A その他の重要な有害事象 28
2.1.5.A 器官別又は症候群別有害事象の解析 29
2.2.A AGILE 試験（中間解析） 30
2.2.1.A 比較的よくみられる有害事象 30
2.2.2.A 死亡 32
2.2.3.A その他の重篤な有害事象 32
2.2.4.A その他の重要な有害事象 32
2.2.5.A 器官別又は症候群別有害事象の解析 32
2.3.A NIMBLE 試験（中間解析） 33

2.3.1.A 比較的よくみられる有害事象 33
2.3.2.A 死亡 36
2.3.3.A その他の重篤な有害事象 36
2.3.4.A その他の重要な有害事象 36
2.3.5.A 器官別又は症候群別有害事象の解析 37
2.B 有害事象（CRSwNP 患者を対象とした試験） 38
2.1.B 有害事象の解析（ANCHOR-1+2 併合解析） 38
2.1.1.B 比較的よくみられる有害事象 38
2.1.2.B 死亡 43
2.1.3.B その他の重篤な有害事象 43
2.1.4.B その他の重要な有害事象 43
2.1.5.B 器官別又は症候群別有害事象の解析 44
2.C 有害事象（喘息及び CRSwNP 患者を対象とした試験、並びにデペモキマブを投与したすべての試験） 45
2.1.C 有害事象の解析（プラセボ対照試験の併合解析） 45
2.1.1.C 比較的よくみられる有害事象 45
2.1.2.C 死亡 50
2.1.3.C その他の重篤な有害事象 50
2.1.4.C その他の重要な有害事象 50
2.1.5.C 器官別又は症候群別有害事象の解析 52
2.2.C デペモキマブを投与したすべての試験 56
2.2.1.C 死亡 56
2.2.2.C 重篤な有害事象 56
2.3.C 個別有害事象の文章による説明（Narrative） 57
2.4.C 医療機器又は医療機器／薬剤の組合せに関連する安全性所見 57
3. 臨床検査値の評価 58
3.1. 血液生化学検査 58
3.1.1. 喘息患者を対象とした試験 58
3.1.2. CRSwNP 患者を対象とした試験 61
3.1.3. 肝機能検査 63
3.2. 血液学的検査 71
3.2.1. 喘息患者を対象とした試験 71
3.2.2. CRSwNP 患者を対象とした試験 74

4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 75
4.1. 喘息患者を対象とした試験 76
4.1.1. SWIFT-1+2 併合解析 76
4.1.2. AGILE 試験（中間解析） 76
4.1.3. NIMBLE 試験（中間解析） 77
4.2. CRSwNP 患者を対象とした試験 78
4.2.1. ANCHOR-1+2 併合解析 78
4.3. 心臓の安全性評価 78
4.3.1. 喘息患者を対象とした試験 78
4.3.2. CRSwNP 患者を対象とした試験 84
4.3.3. 第 1 相試験 86
4.3.4. 心臓の安全性評価の結論 88
5. 特別な患者集団及び状況下における安全性 88
5.1. 内因性要因 88
5.1.1. 喘息患者を対象とした試験 89
5.1.2. CRSwNP 患者を対象とした試験 93
5.1.3. プラセボ対照試験の併合解析 94
5.1.4. 日本人におけるデペモキマブの安全性 96
5.2. 外因性要因 110
5.2.1. 喘息患者を対象とした試験 110
5.2.2. CRSwNP 患者を対象とした試験 111
5.2.3. プラセボ対照試験の併合解析 111
5.3. 薬物相互作用 112
5.4. 妊娠及び授乳時の使用 112
5.4.1. 喘息患者を対象とした試験 112
5.4.2. CRSwNP 患者を対象とした試験 113
5.4.3. 第 1 相試験 113
5.5. 過量投与 113
5.6. 薬物乱用 113
5.7. 離脱症状及び反跳現象 113
5.7.1. 喘息患者を対象とした試験 114
5.7.2. CRSwNP 患者を対象とした試験 114
5.8. 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 115

6. 市販後データ 115
7. 付録.....115
8. 参考文献 115

略号等一覧

略号（略称）	英語	日本語
ADA	Anti-drug antibodies	抗薬物抗体
ADaM	Analysis data model	—
AE	Adverse event	有害事象
AESI	Adverse event of special interest	注目すべき有害事象
AI	Autoinjector	オートインジェクター
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
Benra	Benralizumab	ベンラリズマブ
BLQ	Below limit of quantitation	定量限界未満
BMI	Body mass index	体格指数
CDISC	Clinical Data Interchange Standards Consortium	—
CI	Confidence interval	信頼区間
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	—
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
c-QT	An analysis where PK data are time-matched with ECG data to create a measure of exposure and response	—
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	Pre-dose (trough) concentration at the end of the dosing interval	トラフ濃度［投与間隔終了時（投与前）］
ECG	Electrocardiogram	心電図
eCRF	Electronic case report form	電子症例報告書
EGPA	Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症
FAAN	Food Allergy and Anaphylaxis Network	—
FTIH	First time in human	初回ヒト投与
GCP	Good Clinical Pracitce	医薬品の臨床試験の実施の基準
GSK	GlaxoSmithKline	GlaxoSmithKline 社
HES	Hypereosinophilic syndrome	好酸球増多症候群
IA	Interim analysis	中間解析
ICH	International Conference on Harmonization	医薬品規制調和国際会議
ICS	Inhaled corticosteroids	吸入ステロイド薬
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
INR	International normalized ratio	国際標準比
ISS	Integrated summary of safety	—
LABA	Long-acting β-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

略号（略称）	英語	日本語
LTRA	Leukotriene receptor antagonist	ロイコトリエン受容体拮抗薬
mAb	Monoclonal antibody	モノクローナル抗体
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
Mepo	Mepolizumab	メポリズマブ
NAb	Neutralizing antibodies	中和抗体
NIAID	National Institute of Allergy and Infectious Disease	—
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
OCS	Oral corticosteroid	経口ステロイド薬
OPS	Output and programming specification	—
PCI	Potential clinical importance	臨床的に重要である可能性
PD	Pharmacodynamic	薬力学
PDAP	Project data analysis plan	—
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
PT	Preferred term	基本語
QTc	Corrected QT interval	補正 QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate according to Fridericia’s formula	Fridericia の式で補正した QT 間隔
RR	Relative risk	相対リスク
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SAP	Statistical analysis plan	統計解析計画書
SC	Subcutaneous	皮下投与
SD	Standard deviation	標準偏差
SDTM	Study data tabulation model	—
SMO	Site management organization	治験施設支援機関
SMQ	Standardized MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
SSD	Safety syringe device	安全装置付きシリンジ
tmax	Time to maximum concentration	最高血漿中濃度到達時間
UK	United Kingdom	英国
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
US	United States	米国

1. 医薬品への曝露

1.1. 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1. デペモキマブの臨床開発プログラム

1.1.1.1. 臨床試験の概要

デペモキマブの安全性は、以下の試験により裏付けられている。

- 血中好酸球数 200/μL 以上の軽症から中等症の成人喘息患者［デペモキマブ 2、10、30、100 及び 300 mg を単回皮下投与した FTIH（205722）試験］、健康成人被験者［100 mg を単回皮下投与した PK 比較（214099）試験］、及び中国人健康成人被験者［100 mg 及び 300 mg を単回皮下投与した中国 PK（208021）試験］を対象とした第 1 相試験 3 試験（すべて完了）
- 喘息患者を対象とした第 3 相試験：
  - 好酸球性の 2 型炎症を有する成人及び青年期の喘息患者を対象として、デペモキマブ 100 mg を 26 週間間隔で皮下投与した時の有効性及び安全性を検討する、52 週間の第 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、並行群間試験 2 試験［SWIFT-1（206713）試験及び SWIFT-2（213744）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、デペモキマブ 100 mg を皮下投与した時の長期安全性の評価を目的とした、52 週間の第 3 相、単群、非盲検、継続投与試験［AGILE（212895）試験］。本試験は現在進行中である。
  - 抗 IL-5／IL-5 受容体療法で効果が得られている好酸球性の喘息を特徴とする成人及び青年期の喘息患者を対象として、デペモキマブ 100 mg を 26 週間間隔で皮下投与した時の有効性及び安全性を、メポリズマブ又はベンラリズマブの継続投与と比較する、52 週間の第 3 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間、非劣性試験［NIMBLE（206785）試験］。本試験は現在進行中である。
- CRSwNP 患者を対象とした第 3 相試験：
  - コントロール不十分な CRSwNP を有する成人患者を対象として、デペモキマブ 100 mg を 26 週間間隔で、標準治療に上乗せして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、同一デザイン、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験［ANCHOR-1（217095）試験及び ANCHOR-2（218079）試験］

AGILE 試験及び NIMBLE 試験は、本 2.7.4 では中間解析データを示し、また、NIMBLE 試験は安全性データのみを示す。なお、AGILE 試験の最終解析時点の CSR は m5.3.5.2, AGILE Final CSR に含めた。

1.1.1.2. データの併合

同一デザインの SWIFT 試験は喘息の適応症を裏付けるために（SWIFT-1+2 併合解析）、同一デザインの ANCHOR 試験は鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎の適応症を裏付けるために（ANCHOR-1+2 併合解析）、それぞれ併合した。

喘息及び鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎の 2 つの適応症にわたるデペモキマブの第 3 相プラセボ対照試験全 4 試験のデータを併合し（プラセボ対照試験の併合解析）、安全性データを評価した。この併合データは、52 週間にわたるデペモキマブ 100 mg 皮下投与のプラセボ対照試験の最も大規模な併合データである。これらの試験の試験デザイン及び試験期間は同様であり、用法・用量は同一であったことから、両適応症の有害事象プロファイルは同様であると予想された。ただし、無作為の割付け比は、2 つの SWIFT 試験では 2：1、2 つの ANCHOR 試験では 1：1 であったことは、注意を要する。

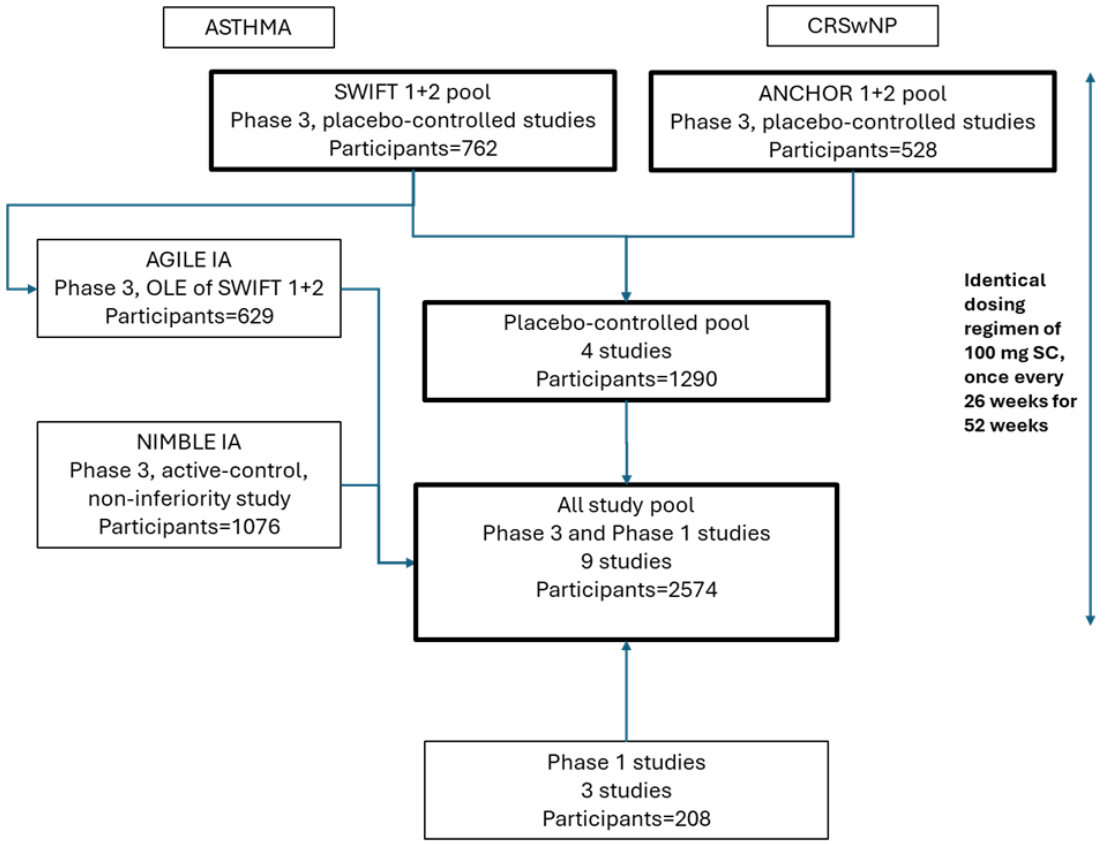
また、稀な事象の解析を裏付けるために、喘息及び CRSwNP 患者、並びに健康被験者を対象とした 9 試験を併合し（すべての試験の併合解析）、曝露状況、重篤な有害事象及び死亡について評価した。本併合解析は、試験デザイン、試験期間、投与レジメン及び被験者集団の異なる試験の併合のため、重篤な有害事象のみを示した。

SWIFT 試験及び AGILE 試験の概要を 2.7.3.2（喘息）に、ANCHOR 試験の概要を 2.7.3.2（CRSwNP）にそれぞれ示す。NIMBLE 試験の概要は m5.3.5.3, NIMBLE Interim CSR Figure 1 に示す。

1.1.1.3. 安全性データベース

安全性データベース（図 1）には、デペモキマブ、プラセボ、メポリズマブ又はベンラリズマブの投与を受けた計 2574 例の被験者が含まれた。

図 1　各適応症及び全体的な安全性のデータの提示



Notes: Participants in AGILE are not counted in the all study pool since they were previously enrolled in SWIFT. There were 4 participants in NIMBLE who only received placebo matching or unknown doses (depemokimab or mepolizumab/benralizumab). Of those, 2 were randomized to depemokimab and 2 were randomized to mepolizumab/benralizumab. These 4 participants are not included in the depemokimab or mepolizumab/benralizumab exposure summaries. But all 4 participants are included in the AE summary tables under their randomized treatment groups. Furthermore, 1 participant in SWIFT-2 was randomized to receive depemokimab but received placebo.

計 1715 例にいずれかの用量でデペモキマブが投与された。このうち、喘息患者は 1283 例、CRSwNP 患者は 272 例であった。100 mg の用量でデペモキマブの皮下投与を受けた被験者は計 1678 例であった。

本申請におけるデペモキマブの安全性を示すパラメータを、表 1 に要約する。

表 1　すべての試験の安全性データの提示

	Asthma			CRSwNP	Placebo-controlled pool	All-study pool
	SWIFT pool	NIMBLE IA	AGILE IA	ANCHOR pool		
Exposure	✔	✔	✔	✔	✔	✔
AEs	✔	✔	✔	✔	✔	
SAEs	✔	✔	✔	✔	✔	✔
Deaths	✔	✔	✔	✔	✔	✔
AESIs	✔	✔	✔	✔	✔	
Clinical laboratory evaluations	✔	✔	✔	✔		
Liver chemistry	✔	✔	✔	✔	✔	

	Asthma			CRSwNP	Placebo-controlled pool	All-study pool
	SWIFT pool	NIMBLE IA	AGILE IA	ANCHOR pool		
Vital signs, physical findings, and other observations related to safety	✔	✔	✔	✔		
Cardiac safety	✔	✔	✔	✔		
Safety in special groups and situations						
Intrinsic factors (sub-group analyses by age, sex, race. The section on the asthma indication includes a separate section detailing safety in adolescents)	✔	✔		✔	✔	
Extrinsic factors (sub-group analyses by geographical region)	✔	✔		✔	✔	
Withdrawal and rebound	✔			✔		
Pregnancy and lactation, overdose, drug abuse, effects on ability to drive or operate machinery	Analyzed across the whole clinical study program on an individual study basis					
Drug interactions	Not applicable					
Post-marketing data	Not applicable					

1.1.2. 用語の定義と安全性評価

有害事象、重篤な有害事象、並びに医療機器による有害事象、有害作用、重篤な有害事象、重篤な有害作用、及び予測できない重篤な有害作用は、臨床開発プログラム全体で一貫して定義した。これらの用語の定義、因果関係及び重症度の評価については、各試験の治験実施計画書に記載した。用語の定義はISO 14155及び医療機器の治験に関する欧州医療機器規則（MDR）2017/745（該当する場合）に従った。

重篤な有害事象の定義に該当しない限り、喘息増悪はeCRFの有害事象の項に記録しないこととした。

投与期間中及び投与期間後の有害事象は、以下のとおり定義した。

投与期間中の有害事象	治験薬投与開始日 ≦ 発現日 ≦ 治験薬最終投与日＋182 日
投与期間後の有害事象	治験薬最終投与日＋182 日 ＜ 発現日

NIMBLE試験では、有害事象は同じ方法で定義したが、治験薬の種類（メポリズマブでは4週間隔投与、ベンラリズマブでは8週間隔投与）に応じて時間枠を変更した。

1.1.2.1. デペモキマブの臨床開発プログラムにおける注目すべき有害事象の定義

デペモキマブの臨床開発プログラムにおける注目すべき有害事象を以下に示す。

- アナフィラキシーを含むアレルギー反応又はその他の全身性反応
  治験責任（分担）医師は、これらの事象がアナフィラキシーの報告に関するNIAID/FAAN共同第2回シンポジウム[Sampson, 2006]で説明されたアナフィラキシーの診断基準を満たしているか否かを評価した。
- III型過敏症（免疫複合体疾患／血管炎）
- 局所注射部位反応

- QTc 延長

治験責任（分担）医師は、治験薬と関連あり又は一時的に関連のある注目すべき有害事象であると判断した事象について、試験期間を通して eCRF に記録した。全身性反応と判断した事象については、治験責任（分担）医師は「アレルギー（I 型過敏症）反応」又は「その他の全身性反応」に更に分類し、Sampson の診断基準に基づき、アナフィラキシーについて評価した。

これらの注目すべき有害事象の定義とその根拠を表 2 に示す。

表 2　デペモキマブの臨床開発プログラムにおける注目すべき有害事象の根拠

臨床的に重要な潜在的リスク	データの要約／リスクの根拠
アナフィラキシーを含むアレルギー反応	アレルギー反応［最も重度のものがアナフィラキシーである］が mAb に関連する潜在的リスクである。 軽症から中等症の喘息患者を対象とした FTIH 試験では、デペモキマブによるアレルギー反応又はアナフィラキシーは報告されなかった。被験者 1 例で過敏症 SMQ に含まれる事象（PT：発疹、報告者が使用した用語：両腕の肘の限局性発疹）が、デペモキマブ 30 mg の皮下投与の 82 日後に報告された。この事象は非重篤で重症度も軽度であり、10 日以内に回復し、治験薬との関連なしと治験責任（分担）医師により判断された。
III 型過敏症（免疫複合体疾患／血管炎）	1 ヵ月間の毒性試験では、10 mg/kg 投与後に 1 匹の雌ザルに免疫複合体疾患に合致する血管炎の有害作用が認められた。100 mg/kg 投与後には、更に 1 匹に軽微な限局性炎症が認められた。6 ヵ月間の反復（2 回）投与試験では、同じ用量でも免疫複合体疾患は認めらなかった。前臨床モデルを用いても必ずしもヒトでの臨床所見を予測できるとは限らないため、これがヒトに当てはまるかどうかは不明であった。 軽症から中等症の喘息患者を対象とした FTIH 試験（36 例にデペモキマブを投与、12 例にプラセボを投与）では、デペモキマブによる III 型過敏症の有害事象は報告されなかった。
局所注射部位反応	注射で投与される薬剤の潜在的リスクである。 前臨床試験では、注射部位反応は認められなかった。 FTIH 試験では、デペモキマブを投与された 1 例（3%）及びプラセボを投与された 1 例（8%）で注射部位反応が報告された。

臨床的に重要な潜在的リスク	データの要約／リスクの根拠
QTc 延長	サルに 100 mg/kg を 3 ヵ月間隔で（2 回）投与した 6 ヵ月間の反復投与試験では、Week 14 に 4 匹に QTc 延長（溶媒対照群の数値と比較して平均変化量が 18 msec）が認められた。 FTIH 試験では、デペモキマブ群全体（36 例）で QTcF を含む ECG パラメータに投与の影響は認められなかった。治験実施計画書で規定され、追加のモニタリングを必要とする QTcF の基準（QTcF が 500 msec 超、又はベースラインからの変化量が 60 msec 超、又は未補正の QT が 600 msec 超）に合致した被験者もいなかった。 FTIH 試験で収集されたデペモキマブの血漿濃度と QTcF のベースラインからの変化量との関係を解析したところ、デペモキマブの用量を 300 mg まで増加させた場合に懸念される臨床的又は統計学的に有意な傾向は明らかとならなかった。デペモキマブの血漿濃度の点推定値によって予測されたベースラインからの QTcF の平均変化量の増加は、100 µg/mL の濃度まで 10 msec 未満のままであり、かつ 95% CI の下限について、ベースラインからの変化量がゼロであることに一貫していた（つまり、95%CI の下限値がゼロを下回った）。

1.1.2.2. 心臓の安全性評価

心臓の安全性については、デペモキマブの臨床開発プログラムのすべての試験で包括的に評価した。ECG 評価の詳細は各試験の治験実施計画書に記載されている。

SWIFT-1 試験又は SWIFT-2 試験から被験者が移行した非盲検試験である AGILE 試験を除き、すべての試験でスクリーニング時に ECG 検査を実施した。各試験で、治験薬投与前［Week 0（すべての試験）及び Week 26（2 回投与するすべての試験）］、並びに試験終了時（又は中止時）来院日に ECG を評価した。NIMBLE 試験を除くすべての第 3 相試験では、デペモキマブの tmax と一致するよう、投与後 2 週間の来院も 1 回以上（2 つの SWIFT 試験では初回投与後 2 週間、2 つの ANCHOR 試験では 2 回目の投与後 2 週間）設定した（2.7.2.2.1.1.1）。

心臓の安全性パラメータについて、米国での申請要件に合致させるため選択した心臓の安全性パラメータに関する追加のカテゴリカル解析及び MedDRA SMQ「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」を用いて ICH E14 に基づく用語（すなわち、QT 延長、失神、発作、心室性不整脈、心室性頻拍、心室細動、心室粗動、トルサード　ド　ポアント、又は突然死）を含む有害事象の解析を実施した。これらのデータを 4.3 に要約する。

心臓の安全性解析は、すべての個々の試験、SWIFT-1+2 併合解析、ANCHOR-1+2 併合解析及びプラセボ対照試験の併合解析を対象に実施した。ANCHOR-1 試験、ANHOR-2 試験及び ANCHOR-1+2 併合解析では、あらかじめ規定された解析を実施した。第 1 相試験及び喘息患者を対象とした試験では、あらかじめ規定された心臓の安全性解析に加え事後解析を実施した。

心臓の安全性データを以下のとおり示した。

- すべての試験及び適応症ごとの併合解析について QT/QTcF を含む ECG パラメータの結果の要約

- MedDRA SMQ 広域の「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」を用いて治験薬及び用量別に有害事象を解析した結果
- QTc、心拍数、PR 間隔、QRS 間隔についてのカテゴリカル解析の結果

第 1 相試験（FTIH、中国 PK、PK 比較）並びに第 3 相試験（喘息患者を対象とした 2 つの SWIFT 試験及び CRSwNP 患者を対象とした 2 つの ANCHOR 試験）にて、血漿中デペモキマブ濃度と QTcF のベースラインからの変化量との関係を図式的に検討した。母集団 PK/PD 解析報告書（c-QT 評価を含む）を m5.3.3.5 Population PK Study Reports and Related Information に添付した。

1.1.2.3. 肝機能検査

すべての試験の併合解析に含まれる第 3 相試験では、被験者の安全を確保し、肝事象の原因を判定するため、肝機能検査値に基づく中止基準を定め、モニタリング頻度を増やした（表 3 及び表 4）。

重度肝損傷（「Hy's Law」の基準に該当する可能性あり）が考えられる、ALT が ULN の 3 倍以上かつビリルビンが ULN の 2 倍以上（直接ビリルビンが 35%超）、又は ALT が ULN の 3 倍以上かつ INR が 1.5 超に該当するすべての事象を、重篤な有害事象として報告することとした。この INR の閾値は、抗凝固薬を投与している被験者には適用しなかった。

表 3　肝機能検査値に基づく中止基準

ALT	ALT ≥ 8×ULN
ALT 上昇の持続期間	5×ULN ≤ ALT < 8×ULN が 2 週間以上持続 3×ULN ≤ ALT < 5×ULN が 4 週間以上持続
ビリルビン [1, 2]	ALT ≥ 3×ULN かつ総ビリルビン≥ 2×ULN（直接ビリルビン> 35%）
INR[2]	ALT ≥ 3×ULN かつ INR> 1.5
モニタリング不可	5×ULN ≤ ALT < 8×ULN であり、週 1 回の頻度でモニタリングを 2 週間以上実施できない場合 3×ULN ≤ ALT < 5×ULN であり、週 1 回の頻度でモニタリングを 4 週間以上実施できない場合
症状 [3]	ALT ≥ 3×ULN であり、肝障害あるいは過敏症に関連すると考えられる症状の発現又は悪化を伴う場合

1. 検査が可能な場合、血清ビリルビン分画を行う。血清ビリルビン分画の検査結果をすぐに入手できない場合に、ALT ≥ 3×ULN かつ総ビリルビン≥ 2×ULN となった時には治験薬の投与を中止する。また血清ビリルビン分画の検査が不可能な場合、尿検査で、直接ビリルビンの上昇を示し、肝障害を示唆する尿中ビリルビンの有無を記録する。
2. ALT ≥ 3×ULN かつ総ビリルビン≥ 2×ULN（直接ビリルビン> 35%）、又は ALT ≥ 3×ULN かつ INR > 1.5 である重度の肝障害を示唆する事象（possible 'Hy's Law'）はすべて重篤な有害事象として治験依頼者に報告しなければならない。この INR の基準は抗凝固薬投与中の被験者には該当しない。
3. 肝障害に関連すると考えられる症状（疲労、悪心、嘔吐、右上腹部の疼痛又は圧痛、黄疸等）あるいは過敏症に関連すると考えられる症状（発熱、発疹、好酸球増加等）の発現又は悪化

表 4　治験薬の投与継続に関する肝機能検査値上昇のモニタリング基準

基準
5×ULN ≤ ALT < 8×ULN、かつ総ビリルビン< 2×ULN 又は INR ≤ 1.5 で、肝障害あるいは過敏症に関連すると考えられる症状が認められず、週 1 回の頻度で 2 週間モニターできる。 又は 3×ULN ≤ ALT < 5×ULN、かつ総ビリルビン< 2×ULN 又は INR ≤ 1.5 で、肝障害あるいは過敏症に関連すると考えられる症状が認められず、週 1 回の頻度で 4 週間モニターできる。

SWIFT-1 試験、SWIFT-2 試験、AGILE 試験、NIMBLE 試験、ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験は中央検査機関を利用しており、実施医療機関の臨床検査データを体系的に収集又は解析するようにはデザインされていなかった。有害事象の eCRF に報告された治験実施医療機関の臨床検査データは、安全性の評価のみを目的として含めた。しかし、肝生化学検査パラメータのより包括的なレビューを行うため、実施医療機関の検査室の肝生化学検査データを CDISC 標準 SDTM 及び ADaM データセットに組み込む事後解析を実施した。

CDISC 標準 SDTM 及び ADaM データセットには、実施医療機関の肝機能検査値として、ビリルビン、ALP、ALT、AST、γ-グルタミルトランスフェラーゼ、アルブミン、直接ビリルビン、プロトロンビン INR、乳酸脱水素酵素、クレアチンキナーゼ及びプロトロンビン時間を含めた。実施医療機関の臨床検査室の血液生化学検査に関連する有害事象の eCRF の重要な不足情報について治験責任医師に照会し、修正した情報を最終データセットに組み入れた。必要に応じて SI 単位への単位変換を行った。基準範囲の欠測値は、年齢及び性別を考慮して中央検査機関の基準範囲を用いて補完した。治験実施医療機関の検査結果と中央検査機関の検査結果を明確に区別するためにフラグを作成した。CDISC 標準 SDTM 及び ADaM データセットの構造化方法の詳細については、SDTM 及び ADaM の統合 ISS データパッケージに含まれるそれぞれの Data Reviewer's Guides（icsdrg.pdf 及び iadrg.pdf）を参照のこと。更に、治験実施医療機関の臨床検査データと中央検査機関の臨床検査データを組み合わせて、肝機能検査値の事後要約を作成した。

1.1.3.　統計解析

全体を通して、ベースラインの定義、治療期の定義、曝露量で調整した発現率の算出、欠測データの取り扱い等のデータの取り扱い方法は、各試験の SAP 及び OPS の記載内容のとおりであった。安全性データの併合解析については ISS の PDAP に示した。

1.1.3.1.　治療間の比較

安全性データについて正式な仮説検定は実施しなかった。投与群別に安全性データを記述的に示した。

複数試験のデータを併合する際に、試験間で割付け比が異なる場合及びリスク差が同じでない場合には、単純に併合したデータに基づく累積割合の推定値及び解析からは誤解が生じるような結果が得られる可能性がある[Chuang-Stein, 2011]。したがって、プラセボ対照試験

の併合解析でよくみられた有害事象については、CMH 法により調整した累積割合を算出した。

デペモキマブ群とプラセボ群で有害事象の発現頻度を比較する相対リスクを 95% CI とともに CMH 法を用いて算出した。

1.1.3.2. 安全性解析対象集団

本項では、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を含む安全性解析対象集団を対象に安全性データを解析した。

データの完全性及び GCP 違反に関する懸念のため、一部の治験実施医療機関のデータは主解析から除外した。このデータには、SMO であるメディファーマ社が関与する治験実施医療機関からのデータ及び米国の実施医療機関からのデータが含まれた。影響を受けた試験（主解析から除外された被験者数）は、SWIFT-1 試験（11 例）、SWIFT-2 試験（12 例）、ANCHOR-1 試験（4 例）、ANCHOR-2 試験（7 例）、AGILE 試験（11 例）及び NIMBLE 試験（11 例）であった。これらの被験者のデータは、本臨床的安全性及び添付文書案から除外した。これらの被験者のデータを含む補足的な解析を実施した結果、主解析から得られた結論と一致した。GCP 違反、主解析から除外された治験実施医療機関及び被験者、並びに補足的解析の詳細については、各試験の CSR に記載した。

SWIFT-2 試験の治験実施医療機関にも問題が認められ、デペモキマブに無作為割付けされた 7 例において、Visit 8 を除き、検出可能なデペモキマブ濃度が確認されなかった（m5.3.5.1, SWIFT-2 CSR）。この事実はデータの盲検解除後に判明したため、GSK は主解析にこれらすべての被験者を含めることを決定した。この施設は AGILE 試験及び NIMBLE 試験（AGILE 試験に登録された計 640 例中 8 例、NIMBLE 試験に登録された計 1090 例中 1 例）にも参加しているが、この施設のデータも AGILE 試験及び NIMBLE 試験の中間解析に含めることとした。

治験実施計画書に規定されたすべての投与時において、無作為割付けされた治験薬以外の投与を受けた場合を除き、無作為割付けされた治験薬に従って解析した。無作為割付けされた治験薬以外の投与を受けた場合には、実際に投与された治験薬に従って解析した。

曝露状況及び有害事象データを以下のサブグループ別に要約した。

Subgroup	Category
Age 1	12-17, 18-64, >=65
Age 2	12-17, 18-64, 65-74, >=75
Age 3	12-17, >=18
Sex	Male, Female
Race	American Indian or Alaska Native, Asian, Black, or African American, Native Hawaiian or Other Pacific Islander, White, Mixed
Region 1	Europe (Austria, Belgium, Czech Republic, Finland, France, Germany, Hungary, Ireland, Italy, Netherlands, Norway, Poland, Romania, Slovenia, Spain, Sweden, Switzerland, Turkey, UK), US, Rest of the World (Argentina, Australia, Japan, Canada, Russia, China, Taiwan, Puerto Rico)

Subgroup	Category
Region 2	Asia (China, Japan, Taiwan) and non-Asia

1.1.3.3. 曝露状況

デペモキマブは 26 週間間隔で投与され、各投与量で 26 週間治療効果が得られると考えられた。初回投与日から最終投与日までの日数に更に 182 日を追加した治療効果期間に基づき曝露期間を算出した［（最終投与日-初回投与日+182）/30.4］。

AGILE 試験では、先行試験（SWIFT-1 試験又は SWIFT-2 試験）で無作為化された投与群の投与期間及びデペモキマブの継続投与期間に基づき、先行試験での曝露期間を合計して全体の曝露期間を算出した。

1.2. 全般的な曝露状況

1.2.1. 喘息患者を対象とした試験

SWIFT-1 試験、SWIFT-2 試験及び AGILE 試験の被験者の内訳の詳細を 2.7.3.3.1（喘息）に示した。NIMBLE 試験の被験者の内訳を m5.3.5.1, NIMBLE Interim CSR Section 4.1 に示した。

1.2.1.1. SWIFT-1+2 併合解析

SWIFT-1+2 併合解析（762 例）では、標準治療に上乗せしてデペモキマブ 100 mg の皮下投与を 1 回以上受けた被験者は 501 例、標準治療に上乗せしてプラセボ投与を受けた被験者は 261 例であった（m5.3.5.3, ISS Table 3.11）。全体でデペモキマブ群の 92%（464 例）、プラセボ群の 92%（239 例）の被験者が 2 回の治験薬投与を完了し、52 週間追跡調査された（m5.3.5.3, ISS Table 1.12）。

曝露期間の平均値（SD）はデペモキマブ群が 11.7（1.4）ヵ月、プラセボ群が 11.8（1.2）ヵ月であった（m5.3.5.3, ISS Table 3.11）。

1.2.1.2. AGILE 試験（中間解析）

中間解析のデータカットオフ時点（2024 年 6 月 14 日）で、AGILE 試験の安全性解析対象集団（629 例）では、419 例が先行した SWIFT 試験で標準治療に上乗せしてデペモキマブ 100 mg の皮下投与を受け、210 例が標準治療に上乗せしてプラセボを投与された。データカットオフ時点で治験薬投与及び試験を完了していた被験者の割合は、デペモキマブ群で 48%（201 例）、プラセボ群で 45%（95 例）であった（m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Table 1.2）。

デペモキマブの曝露期間の平均値（SD）は、先行試験でデペモキマブ投与を受けた被験者及びプラセボ投与を受けた被験者で、それぞれ 11.0（2.2）ヵ月及び 10.6（2.5）ヵ月であった（m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Table 1.20）。

先行試験でデペモキマブ投与を受けた 201 例が AGILE 試験を完了し、デペモキマブ 100 mg の皮下投与を計 4 回受け、104 週間追跡調査された（m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Table 1.2）。

1.2.1.3. NIMBLE 試験（中間解析）

データカットオフ時点（2024 年 7 月 15 日）で試験を完了した被験者を中間解析に含めた。また、2024 年 6 月 14 日時点で試験を中止した被験者、スクリーニング脱落例又は継続脱落例のデータも含めた。試験を継続中の被験者は含めなかった。NIMBLE 試験の安全性解析対象集団（1076 例）では、標準治療に上乗せしてデペモキマブ 100 mg の皮下投与を受けた被験者（以下、デペモキマブ群）は 536 例、標準治療に上乗せしてメポリズマブ又はベンラリズマブの投与を受けた被験者（以下、既存薬群）は 536 例であった（m5.3.5.1, NIMBLE Interim CSR Table 1.32）。残りの 4 例（デペモキマブ群及び既存薬群に無作為割付けされた各 2 例）は、対応するプラセボ又は「不明」の薬剤（デペモキマブもしくはメポリズマブ又はベンラリズマブ）の投与のみを受けた（図 1）。

デペモキマブ群の 87%（468 例）の被験者が治験薬投与及び試験を完了し、デペモキマブ 100 mg の皮下投与を 2 回受け、52 週間追跡調査された。既存薬群の 89%（479 例）の被験者が治験薬投与及び試験を完了し、52 週間追跡調査された（m5.3.5.1, NIMBLE Interim CSR, Table 1.2）。

治験薬の曝露期間の平均値（SD）は、デペモキマブ群が 11.6（1.7）ヵ月、既存薬群が 11.8（2.5）ヵ月であった（m5.3.5.1, NIMBLE Interim CSR Table 1.32）。

1.2.2. CRSwNP 患者を対象とした試験

被験者の内訳の詳細を 2.7.3.3.1.1（CRSwNP）に示した。

1.2.2.1. ANCHOR-1+2 併合解析

ANCHOR-1+2 併合解析（528 例）では、標準治療に上乗せしてデペモキマブ 100 mg の皮下投与を 1 回以上受けた被験者は 272 例、標準治療に上乗せしてプラセボ投与を受けた被験者は 256 例であった。2 回の治験薬投与及び試験を完了し、52 週間追跡調査された被験者の割合は、デペモキマブ群及びプラセボ群でそれぞれ 92%（249 例）及び 87%（222 例）であった（m5.3.5.3, ISS Table 1.32）。

曝露期間の平均値（SD）はデペモキマブ群及びプラセボ群ともに 11.6（1.6）ヵ月であった（m5.3.5.3, ISS Table 3.31）。

1.2.3. プラセボ対照試験の併合解析

プラセボ対照試験の併合解析（1290 例）では、全体で標準治療に上乗せしてデペモキマブ 100 mg の皮下投与を 1 回以上受けた被験者が 773 例、標準治療に上乗せしてプラセボ投与を受けた被験者が 517 例であった（m5.3.5.3, ISS Table 3.40）。2 回の治験薬投与及び試験

を完了し、52 週間追跡調査された被験者の割合は、デペモキマブ群及びプラセボ群でそれぞれ 92%（713 例）及び 89%（461 例）であった（m5.3.5.3, ISS Table 1.42）。

曝露期間の平均値（SD）はデペモキマブ群及びプラセボ群ともに 11.7（1.5）ヵ月であった（m5.3.5.3, ISS Table 3.40）。

1.2.4. デペモキマブを投与したすべての試験

適応症及び用量別の被験者数を表 5 に示す。被験者数の合計には、先行試験でプラセボ投与を受け、AGILE 試験でデペモキマブ投与を受けた AGILE 試験の被験者 210 例を含む。

すべての試験の併合解析でデペモキマブ 100 mg の皮下投与を 1 回以上受けた被験者は 1678 例（喘息患者 1256 例、CRSwNP 患者 272 例、及び健康被験者 150 例）であった。

データカットオフ日までに 349 例が合計 4 回（SWIFT 試験で 2 回、AGILE 試験で更に 2 回）のデペモキマブ投与を受けた（表 6）。このうち 201 例が治験薬投与及び試験を完了し、104 週間の追跡調査を受けた（m 5.3.5.2, AGILE Interim CSR Table 1.2）。

デペモキマブ 100 mg の皮下投与を 1 回以上受けた被験者の曝露期間の平均値（SD）は、13.7（5.9）ヵ月であった（表 6）。

表 5　適応症及び用量別の安全性解析対象集団の被験者数（すべての試験の併合解析）

	Placebo	Depemokimab					(Mepo 100/ Benra 30) mg SC[2]	All Doses[3]	Total
		2 mg SC	10 mg SC	30 mg SC	100 mg SC[1]	300 mg SC			
All	**529**	**6**	**6**	**9**	**1678**	**16**	**536**	**1715**	**2780**
Asthma, n (%)	**273 (52)**	**6 (100)**	**6 (100)**	**9 (100)**	**1256 (75)**	**6 (38)**	**536 (100)**	**1283 (75)**	**2092 (75)**
Severe asthma	261 (49)	0	0	0	1247 (74)	0	536 (100)	1247 (73)	2044 (74)
Mild to moderate asthma	12 (2)	6 (100)	6 (100)	9 (100)	9 (<1)	6 (38)	0	36 (2)	48 (2)
Chronic rhinitis with nasal polyps, n (%)	**256 (48)**	**0**	**0**	**0**	**272 (16)**	**0**	**0**	**272 (16)**	**528 (19)**
Healthy volunteers, n (%)	**0**	**0**	**0**	**0**	**150 (9)**	**10 (63)**	**0**	**160 (9)**	**160 (6)**

Source: m5.3.5.3, ISS Table 1.71.
Benra=benralizumab; Mepo=mepolizumab; SC=subcutaneous.
1. 2 participants randomized to depemokimab 100 mg SC in NIMBLE received only placebo matching or unknown doses and are not included in this table but are included in the safety population.
2. 2 participants randomized to (mepo 100/benra 30) mg SC in NIMBLE received only placebo matching or unknown doses and are not included in this table but are included in the safety population.
3. All doses includes unique subjects in all depemokimab treatment arm. Patients in AGILE were counted twice in total column when their SWIFT treatment was placebo. 2 participants in NIMBLE, who received only placebo matching or unknown doses and are not included.

表 6　用量別のデペモキマブの曝露状況（すべての試験の併合解析）

	Depemokimab 2 mg SC (N=6)	Depemokimab 10 mg SC (N=6)	Depemokimab 30 mg SC (N=9)	Depemokimab 100 mg SC (N=1680)	Depemokimab 300 mg SC (N=16)	Total (N=1717)
Number of dose(s)						
n	6	6	9	1678	16	1715
1, n (%)	6 (100)	6 (100)	9 (100)	295 (18)	16 (100)	332 (19)
2, n (%)	0	0	0	964 (57)	0	964 (56)
3, n (%)	0	0	0	70 (4)	0	70 (4)
4, n (%)	0	0	0	349 (21)	0	349 (20)
Exposure (months)						
n	6	6	9	1678	16	1715
Mean	5.980	5.980	5.980	13.721	5.980	13.554
SD	0.0000	0.0000	0.0000	5.9277	0.0000	5.9703
Median	5.980	5.980	5.980	11.992	5.980	11.959
Min.	5.98	5.98	5.98	5.98	5.98	5.98
Max.	5.98	5.98	5.98	25.89	5.98	25.89
Total subject-years						
Exposure[1]	2.99	2.99	4.48	1918.57	7.97	1937.01

Source: m5.3.5.3, ISS Table 3.71.
SC=subcutaneous; SD=standard deviation.
1. Total subject-years exposure was calculated as duration of exposure (days) divided by 365.25.
Two participants from depemokimab arm only received placebo matching or unknown doses and are therefore not included. For AGILE patients who were previously on depemokimab, the duration of exposure is calculated between the dates of first dose in SWIFT and last dose in AGILE.

1.3. 人口統計学的特性

SWIFT-1+2 併合解析、AGILE 試験（中間解析）及び ANCHOR-1+2 併合解析の被験者の人口統計学的特性の詳細を、それぞれ 2.7.3.3.1.1.2（喘息）、2.7.3.3.1.2.2（喘息）及び 2.7.3.3.1.2（CRSwNP）に示した。

1.3.1. NIMBLE 試験（中間解析）

デペモキマブ群と既存薬群の人口統計学的特性はおおむね同様であった。被験者の大部分は女性（63%）、非ヒスパニック系又は非ラテン系（92%）、白人（77%）、18～64 歳（65%）であった。12～17 歳の青年期被験者 14 例が含まれた（m5.3.5.1, NIMBLE Interim CSR Table 1.12）。

1.4. ベースラインの疾患特性

1.4.1. 喘息患者を対象とした試験

1.4.1.1. SWIFT-1+2 併合解析

ベースラインの疾患特性は投与群間で均衡しており、SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験の間でも一貫していた（m5.3.5.3, ISS Table 1.15）。

併用薬

SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験の両試験で、投与期間中に喘息治療薬を併用した被験者の割合は、デペモキマブ群とプラセボ群で同程度（各群 100%）であった（m5.3.5.1, SWIFT-1 CSR Table 1.23, SWIFT-2 CSR Table 1.23）。

SWIFT-1+2 併合解析では、すべての被験者がベースラインで ICS を使用しており、そのうち 44%が中用量 ICS、56%が高用量 ICS の投与を受けていた。全体の 5%の被験者がベースラインで維持療法として OCS を使用していた（m5.3.5.3, ISS Table 1.15）。

その他の併用薬を使用していた被験者の割合は、投与群間及び試験間で同程度であった。SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験（以下同順）で併用薬を使用していた被験者の割合は、LABA でそれぞれ 99%及び 99%、LTRA でそれぞれ 31%及び 48%、長時間作用型抗コリン薬でそれぞれ 27%及び 35%であった（m5.3.5.1, SWIFT-1 CSR Table 1.22, SWIFT-2 CSR Table 1.22）。

全体として、22%の被験者がスクリーニング時に ICS、LABA、LAMA の併用投与を受けていた（m5.3.5.3, ISE Table 1.64）。

病歴

現病歴を有していた被験者の割合は両試験で同程度であった［SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験（以下同順）でそれぞれ 81%及び 88%］。最もよくみられた現病歴は、アレルギー性鼻炎（49%及び 59%）、高血圧（両試験ともに 40%）、高コレステロール血症（22%及び 25%）及び胃食道逆流（20%及び 26%）であった。現病歴を有していた被験者の

割合は、デペモキマブ群とプラセボ群でおおむね同程度であった（m5.3.5.1, SWIFT-1 CSR Table 1.21, SWIFT-2 CSR Table 1.21）。

1.4.1.2. AGILE 試験（中間解析）

AGILE 試験の被験者のベースラインの疾患特性は、先行試験（2 つの SWIFT 試験）の結果とおおむね同様であった（m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Section 4.4.2）。

併用薬

投与期間中に喘息治療薬を併用した被験者の割合は 100%であった。すべての被験者が先行試験のベースラインで ICS を使用しており、そのうち 43%が中用量 ICS、57%が高用量 ICS の投与を受けていた。全体の 4%が維持療法として OCS の投与を受けていた（m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Table 1.9）。また、投与期間中に被験者の 97%が LABA、37%が LTRA、30%が長時間作用型抗コリン薬の投与を受けていた（m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Table 1.17）。

病歴

現病歴が報告された被験者の割合は 85%であった。最もよくみられた現病歴は、アレルギー性鼻炎（54%）、高血圧（39%）、高コレステロール血症（24%）及び胃食道逆流性疾患（22%）であった（m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Table 1.16）。

1.4.1.3. NIMBLE 試験（中間解析）

NIMBLE 試験の被験者のベースラインの疾患特性は、デペモキマブ群と既存薬群でおおむね同様であった（m5.3.5.1, NIMBLE Interim Section 4.4.2）。

併用薬

投与期間中に喘息治療薬を併用していた被験者の割合は、デペモキマブ群及び既存薬群ともに 100%であった（m5.3.5.1, NIMBLE Interim CSR Table 1.29）。試験の完全性を確保するため、Interim CSR では投与期間中の喘息増悪治療薬は報告対象としなかった。

すべての被験者がベースラインで ICS を使用しており、そのうち 50%が中用量 ICS、50%が高用量 ICS を使用していた。全体の 5%が維持療法として OCS の投与を受けていた（m5.3.5.1, NIMBLE Interim CSR Table 1.15）。また、投与期間中に被験者の 95%が LABA、48%が長時間作用型抗コリン薬、39%が LTRA の投与を受けていた（m5.3.5.1, NIMBLE Interim CSR Table 1.29）。

病歴

被験者の 87%で現病歴が報告された。最もよくみられた現病歴は、アレルギー性鼻炎（49%）、高血圧（41%）、胃食道逆流（30%）及び高コレステロール血症（24%）であった。現病歴を有する被験者の割合は、デペモキマブ群及び既存薬群の間でおおむね均衡していた（m5.3.5.1, NIMBLE Interim CSR Table 1.27）。

1.4.2. CRSwNP 患者を対象とした試験

1.4.2.1. ANCHOR-1+2 併合解析

ベースラインの疾患特性は投与群間で均衡しており、ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験の間でも一貫していた（m5.3.5.3, ISS Table 1.35）。各試験のベースラインの疾患特性の詳細を 2.7.3.3.1.3（CRSwNP）に示した。

併用薬

すべての被験者で標準治療が必要であり、日本を除き、標準治療には INCS が含まれた。ベースラインで標準治療として INCS を投与されていた被験者の割合は 97%であり、デペモキマブ群とプラセボ群で均衡していた。全体で 75%の被験者が過去 2 年間に連続 3 日以上の全身性ステロイド薬を使用していた（m5.3.5.3, ISS Table 1.35）。

投与期間中に併用薬の投与を受けた被験者の割合は、ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験でそれぞれ 77%及び 83%であった。ANCHOR-1 試験で最も多く使用された併用薬（10%以上の被験者が使用）はパラセタモール（21%）及びプレドニゾン（10%）であり、ANCHOR-2 試験ではパラセタモール（28%）、メチルプレドニゾロン（13%）、プレドニゾン（12%）、イブプロフェン（11%）及びリドカイン（10%）であった（m5.3.5.1, ANCHOR-1 CSR Table 1.43, ANCHOR-2 CSR Table 1.43）。

病歴

ANCHOR-1+2 併合解析では、全例がベースラインで現病歴を有していた。最もよくみられた現病歴は、慢性副鼻腔炎［ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験（以下同順）でそれぞれ 100%及び 100%］、喘息（59%及び 51%）、アレルギー性鼻炎（49%及び 39%）及び高血圧（21%及び 26%）であった（m5.3.5.1, ANCHOR-1 CSR Table 1.42, ANCHOR-2 CSR Table 1.42）。

2.A 有害事象（喘息患者を対象とした試験）

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

2.1.A 有害事象の解析（SWIFT-1+2 併合解析）

2.1.1.A 比較的よくみられる有害事象

有害事象の概要

SWIFT-1+2 併合解析では、1 件以上の有害事象が認められた被験者の割合は、デペモキマブ群（72%）及びプラセボ群（76%）で同程度であった。

重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群（13%）と比較してデペモキマブ群（7%）で低かった。死亡に至った重篤な有害事象は両群で認められなかった。

治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象の発現割合は、デペモキマブ群（1%未満）及びプラセボ群（1%）でともに低く、治験薬と関連のある有害事象の発現割合もデペモキマブ群（4%）及びプラセボ群（2%）でともに低かった（表 7）。

表 7　有害事象の概要（SWIFT-1+2 併合解析）

	Placebo (N=261)		Depemokimab (N=501)	
	n (%)	Rate	n (%)	Rate
Any AE	**198 (76)**	**1797**	**362 (72)**	**1539**
AEs related to study treatment	6 (2)	24	19 (4)	41
AEs leading to permanent discontinuation of study treatment or withdrawal from study	3 (1)	12	5 (<1)	10
AEs leading to dose interruption/delay	0		1 (<1)	2
Any SAE	**35 (13)**	**149**	**33 (7)**	**71**
SAEs related to study treatment	0		0	
Fatal SAEs	0		0	
Fatal SAEs related to study treatment	0		0	

Source: m5.3.5.3, ISS Table 3.16.
AE=adverse event; SAE=serious adverse event.
Note: Rate is incidence rate per 1000 subject-years, calculated as: (total number of subjects with AE)/(total exposure duration/365.25)*1000. If an AE belonging to the category being summarized occurs during the exposure period, then that subject's exposure ends at the start of the first occurrence of the AE.
Note: n=Number of subjects.

治験薬投与期間中及び投与期間後の有害事象プロファイル（デペモキマブ群 72%及びプラセボ群 76%）は、治験薬投与期間中のプロファイルと同様であり、試験終了に伴う有害事象の発現割合の上昇は認められなかった（m5.3.5.3, ISS Table 3.19）。

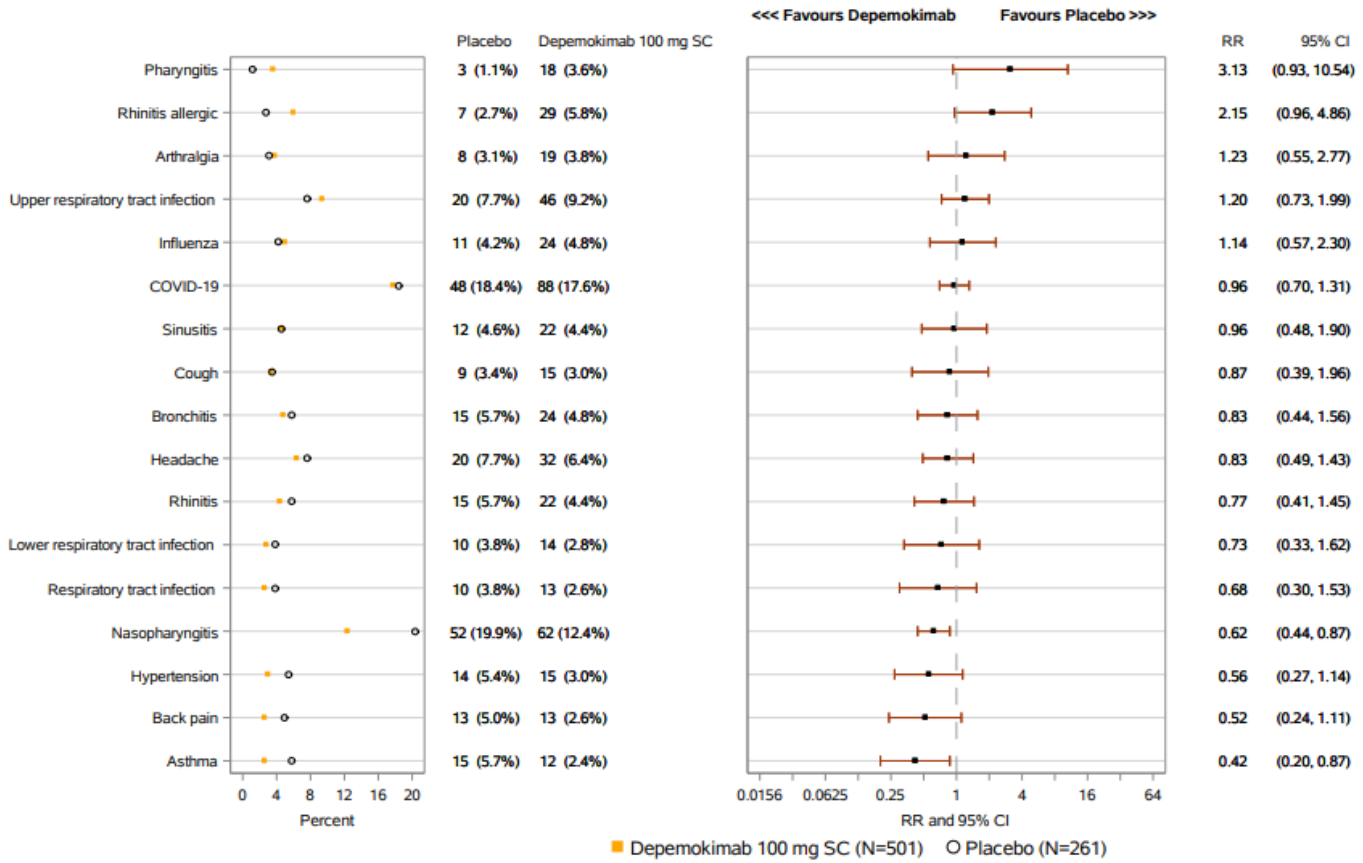
よくみられた有害事象

SWIFT-1+2 併合解析では、よくみられた有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 3%以上）は、デペモキマブ群及びプラセボ群でおおむね同様であった。

最もよくみられた有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 10%以上）は、COVID-19［デペモキマブ群及びプラセボ群（以下同順）でそれぞれ 17.6%及び 18.4%］及び上咽頭炎（それぞれ 12.4%及び 19.9%）であった。

全体として、よくみられた有害事象の発現割合は、上咽頭炎及び喘息を除き、投与群間で同程度であった。よくみられた有害事象のプロット及び相対リスクを図 2 に示す。

図 2　　よくみられた有害事象（いずれかの投与群で 3%以上）のプロット及び相対リスク（SWIFT-1+2 併合解析）



Source: m5.3.5.3, ISS Figure 3.11.
MedDRA ver. 26.1/MedDRA J ver. 26.1.
AE=adverse event; CI=confidence interval; CMH=Cochran–Mantel–Haenszel; RR=relative risk; SC=subcutaneous.
Note: A Common AE is an AE where the incidence is greater than or equal to 3% in any of the treatment groups.
Pharyngitis：咽頭炎、Rhinitis allergic：アレルギー性鼻炎、Arthralgia：関節痛、Upper respiratory tract infection：上気道感染、Influenza：インフルエンザ、Sinusitis：副鼻腔炎、Cough：咳嗽、Bronchitis：気管支炎、Headache：頭痛、Rhinitis：鼻炎、Lower respiratory tract infection：下気道感染、Respiratory tract infection：気道感染、Nasopharyngitis：上咽頭炎、Hypertension：高血圧、Back pain：背部痛、Asthma：喘息

有害事象プロファイルの経時的推移に投与群間で顕著な違いは認められなかった。よくみられた有害事象を、初回発現までの期間ごと（0～4 週まで、4～12 週まで、12～26 週まで、26～30 週まで、30～38 週まで、38～52 週まで、及び 52 週以降）に SOC 及び PT 別に示した（m5.3.5.3, ISS Table 3.113）。いずれの期間でも、よくみられた有害事象に投与群間で特定の発現パターンは認められなかった。

2.1.1.1.A　治験薬と関連のある有害事象

SWIFT-1+2 併合解析では、治験薬と関連のある有害事象が認められた被験者の割合は、デペモキマブ群（4%）及びプラセボ群（2%）でともに低かった。1%以上の被験者に認められた事象はなく、SOC に明らかなパターンは認められなかった（表 8）。

表 8　治験薬と関連のある有害事象（SOC 及び PT 別）（SWIFT-1+2 併合解析）

System Organ Class Preferred Term		Placebo (N=261)		Depemokimab (N=501)	
		n (%)	Rate	n (%)	Rate
Any AE		**6 (2)**	**24**	**19 (4)**	**41**
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**2 (<1)**	**8**	**5 (<1)**	**10**
Injection site reaction	注射部位反応	**0**		**4 (<1)**	**8**
Asthenia	無力症	**0**		**1 (<1)**	**2**
Chills	悪寒	**1 (<1)**	**4**	**0**	
Fatigue	疲労	**0**		**1 (<1)**	**2**
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	**0**		**1 (<1)**	**2**
Injection site pain	注射部位疼痛	**1 (<1)**	**4**	**0**	
Pyrexia	発熱	**1 (<1)**	**4**	**0**	
Nervous system disorders	**神経系障害**	**1 (<1)**	**4**	**5 (<1)**	**10**
Headache	頭痛	**1 (<1)**	**4**	**4 (<1)**	**8**
Anosmia	無嗅覚	**0**		**1 (<1)**	**2**
Dysgeusia	味覚不全	**0**		**1 (<1)**	**2**
Migraine	片頭痛	**0**		**1 (<1)**	**2**
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**2 (<1)**	**8**	**1 (<1)**	**2**
Bronchitis	気管支炎	**1 (<1)**	**4**	**0**	
Herpes zoster	帯状疱疹	**1 (<1)**	**4**	**0**	
Nasopharyngitis	上咽頭炎	**1 (<1)**	**4**	**0**	
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	**0**		**1 (<1)**	**2**
Upper respiratory tract infection	上気道感染	**1 (<1)**	**4**	**0**	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**0**		**3 (<1)**	**6**
Dry throat	咽喉乾燥	**0**		**1 (<1)**	**2**
Epistaxis	鼻出血	**0**		**1 (<1)**	**2**
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	**0**		**1 (<1)**	**2**
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**0**		**3 (<1)**	**6**
Erythema	紅斑	**0**		**1 (<1)**	**2**
Rash	発疹	**0**		**1 (<1)**	**2**
Urticaria	蕁麻疹	**0**		**1 (<1)**	**2**
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**0**		**2 (<1)**	**4**
Leukopenia	白血球減少症	**0**		**2 (<1)**	**4**

System Organ Class Preferred Term		Placebo (N=261)		Depemokimab (N=501)	
		n (%)	Rate	n (%)	Rate
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**1 (<1)**	**4**	**1 (<1)**	**2**
Nausea	悪心	**1 (<1)**	**4**	**1 (<1)**	**2**
Dry mouth	口内乾燥	**0**		**1 (<1)**	**2**
Cardiac disorders	**心臓障害**	**0**		**1 (<1)**	**2**
Atrial fibrillation	心房細動	**0**		**1 (<1)**	**2**
Investigations	**臨床検査**	**0**		**1 (<1)**	**2**
Blood pressure increased	血圧上昇	**0**		**1 (<1)**	**2**
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**0**		**1 (<1)**	**2**
Rheumatoid arthritis	関節リウマチ	**0**		**1 (<1)**	**2**

Source: m5.3.5.3, ISS Table 3.116.
MedDRA ver. 26.1/MedDRA J ver. 26.1.
AE=adverse event; PT=preferred term; SOC=system organ class.
Note: Rate is incidence rate per 1000 subject-years, calculated as: (total number of subjects with AE)/(total exposure duration/365.25)*1000. If an AE belonging to the category being summarized occurs during the exposure period, then that subject's exposure ends at the start of the first occurrence of the AE.
Note: n=Number of subjects.

治験薬投与期間中及び投与期間後の治験薬と関連のある有害事象プロファイルは、m5.3.5.3, ISS Table 3.117 に示した。

2.1.1.2.A 重症度別の有害事象

大部分の有害事象の重症度は軽度［デペモキマブ群及びプラセボ群でそれぞれ 27%（137/501 例）及び 27%（70/261 例）］又は中等度［デペモキマブ群 42%（208/501 例）及びプラセボ群 41%（106/261 例）］であった。

重度の有害事象の発現割合は、デペモキマブ群 3%及びプラセボ群 8%であった。デペモキマブ群及びプラセボ群（以下同順）で最もよくみられた重度の有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 1%以上）は、肺炎（それぞれ 1%未満及び 1%）並びに喘息（それぞれ 1%未満及び 3%）であった（m5.3.5.3, ISS Table 3.111）。

2.1.2.A 死亡

SWIFT-1+2 併合解析では死亡例は認められなかった（m5.3.5.3, ISS Table 3.127）。

2.1.3.A その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群（13%）と比較してデペモキマブ群（7%）で低かった。最もよくみられた重篤な有害事象（発現割合 2%以上）は、喘息［デペモキマブ群及びプラセボ群（以下同順）でそれぞれ 2%及び 4%］並びに肺炎（それぞれ 1%未満及び 2%）であった（m5.3.5.3, ISS Table 3.129）。

治験薬投与期間中及び投与期間後の重篤な有害事象のプロファイルは、m5.3.5.3, ISS Table 3.130 に示した。

治験薬と関連のある重篤な有害事象はいずれの群でも認められなかった（m5.3.5.3, ISS Table 3.131）。

重篤な有害事象の全体の発現頻度及び相対リスク別の要約を 2.1.5.1.A（表 10）に示す。相対リスク（95% CI）は 0.49（0.31, 0.77）であり、重篤な有害事象がデペモキマブ群と比較してプラセボ群で多くみられたことが示された。

2.1.4.A　その他の重要な有害事象

2.1.4.1.A　治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象

SWIFT-1+2 併合解析では、治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象の発現割合は、デペモキマブ群（1%未満）及びプラセボ群（1%）ともに低かった（表 9）。3 例以上の被験者に発現した事象はなかった。2 例以上で報告された有害事象は、デペモキマブ群のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2 例、1%未満）のみであった。

治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象のうち、プラセボ群で認められた 1 件の帯状疱疹は治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判断された（m5.3.5.3, ISS Table 3.125）。

表 9　治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象の SOC 及び PT 別の要約（SWIFT-1+2 併合解析）

System Organ Class Preferred Term		Placebo (N=261)		Depemokimab (N=501)	
		n (%)	Rate	n (%)	Rate
Any AE		**3 (1)**	**12**	**5 (<1)**	**10**
Investigations	**臨床検査**	**0**		**2 (<1)**	**4**
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		2 (<1)	4
Alanine aminotransferase abnormal	アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	0		1 (<1)	2
Blood bilirubin abnormal	血中ビリルビン異常	0		1 (<1)	2
Neoplasms benign, malignant, and unspecified (incl cysts and polyps)	**良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）**	**1 (<1)**	**4**	**1 (<1)**	**2**
Breast cancer	乳癌	1 (<1)	4	0	
Metastases to peritoneum	腹膜転移	0		1 (<1)	2
Ovarian cancer	卵巣癌	0		1 (<1)	2
Psychiatric disorders	**精神障害**	**1 (<1)**	**4**	**1 (<1)**	**2**
Depression	うつ病	1 (<1)	4	0	
Grief reaction	悲嘆反応	0		1 (<1)	2
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**1 (<1)**	**4**	**0**	
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (<1)	4	0	
Nervous system disorders	**神経系障害**	**0**		**1 (<1)**	**2**
Myasthenia gravis	重症筋無力症	0		1 (<1)	2

Source: m5.3.5.3, ISS Table 3.114.
MedDRA ver. 26.1/MedDRA J ver. 26.1.
AE=adverse event; PT=preferred term; SOC=system organ class.
Note: Rate is incidence rate per 1000 subject-years, calculated as: (Total number of subjects with AE)/(Total exposure duration/365.25)*1000. If an AE belonging to the category being summarized occurs during the exposure period, then that subject's exposure ends at the start of the first occurrence of the AE.
Note: n=Number of subjects.

2.1.5.A　器官別又は症候群別有害事象の解析

2.1.5.1.A　注目すべき有害事象

注目すべき有害事象の発現割合はいずれの群でも 2%以下と低かった（表 10）。

表 10　重篤な有害事象及び注目すべき有害事象の要約
（発現割合、相対リスク及びリスク差）（SWIFT-1+2 併合解析）

Risks	Placebo (N=261)	Depemokimab (N=501)	CMH-adjusted Relative Risk (95% CI)	% Risk Difference (Exact 95% CI)
Serious adverse events, n (%)	35 (13)	33 (7)	0.49 (0.31, 0.77)	-6.8 (-11.9, -1.6)
Allergic (type I hypersensitivity) reactions, n (%)	0	0	Non-est	0
Anaphylaxis, n (%)	0	0	Non-est	0
Other systemic reactions, n (%)	2 (<1)	8 (2)	2.08 (0.44, 9.84)	0.8 (-1.3, 2.5)
Type III hypersensitivity/vasculitis, n (%)	0	0	Non-est	0
Local injection site reactions, n (%)	2 (<1)	7 (1)	1.82 (0.38, 8.71)	0.6 (-1.5, 2.3)

Source: m5.3.5.3, ISS Table 3.138.
AESI=adverse event of special interest; CI=confidence interval; CMH=Cochran–Mantel–Haenszel; non-est=non-estimated; RR=relative risk; SAE=serious adverse event.
Note: A RR of 1 = no difference in risk between treatments, <1 favors depemokimab and >1 favors placebo.
Note: A risk difference of 0 = no difference in risk between treatments, <0 favors depemokimab and >0 favors placebo.

治験薬投与期間中及び投与期間後の注目すべき有害事象のプロファイルは、m5.3.5.3, ISS Table 3.139 に示した。

治験責任（分担）医師によりアレルギー反応（I 型過敏症）又はアナフィラキシーとして判断された注目すべき有害事象は認められなかった（m5.3.5.3, ISS Table 3.141）。プラセボ群の 1 例に PT「アナフィラキシー反応」（報告用語：ロキソプロフェンナトリウム水和物によるアナフィラキシー）が認められたが、本事象は治験薬と関連なしと報告され、治験責任（分担）医師により注目すべき有害事象と判断されなかった（m5.3.5.1, SWIFT-2 CSR Listing 6）。

治験責任（分担）医師によりその他の全身性反応として報告された事象はいずれも非重篤と判断され、重症度は軽度又は中等度と報告された。デペモキマブ群 7 例に発現した 8 件及びプラセボ群 2 例に発現した 3 件の事象が、治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判断された（m5.3.5.3, ISS Table 3.142）。

治験責任（分担）医師により III 型過敏症（免疫複合体疾患／血管炎）として報告された事象はなかった（m5.3.5.3, ISS Table 3.143）。

治験責任（分担）医師により局所注射部位反応として報告された事象はいずれも非重篤と判断され、重症度は軽度と報告された。いずれの事象も治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判断された（m5.3.5.3, ISS Table 3.144）。

心臓の安全性に関連する有害事象を含む ECG 結果の詳細は 4.3.1.1 に記載する。

2.1.5.2.A　SOC 別の有害事象

治験薬投与期間中の SOC 別の有害事象の発現割合は、デペモキマブ群及びプラセボ群で同程度であった。最もよくみられた SOC 別の有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）は、「感染症および寄生虫症」［デペモキマブ群及びプラセボ群（以下同順）でそれぞれ 56%及び 59%］、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（17%及び 17%）、「筋骨格系および結合組織障害」（13%及び 16%）、「胃腸障害」及び「神経系障害」（いずれの SOC も 13%及び 12%）であった（m5.3.5.3, ISS Table 3.18）。

2.2.A AGILE 試験（中間解析）

2.2.1.A　比較的よくみられる有害事象

有害事象の概要

治験薬投与期間中の有害事象プロファイルを表 11 に要約する。

中間解析時点での AGILE 試験のデペモキマブの安全性プロファイルは、先行試験で投与された治験薬に関わらず、先行試験で認められた安全性プロファイルとおおむね類似していた。先行試験でデペモキマブ投与を受けた被験者の全般的な安全性プロファイルは、先行試験でプラセボを投与された被験者と同様であった。

表 11　有害事象の概要［AGILE 試験（中間解析）］

	Previous Placebo (N=210)		Previous Depemokimab (N=419)		Total (N=629)	
	n (%)	Rate	n (%)	Rate	n (%)	Rate
Any AE	**129 (61)**	**1274**	**265 (63)**	**1317**	**394 (63)**	**1302**
AEs related to study treatment	5 (2)	28	15 (4)	41	20 (3)	36
AEs leading to permanent discontinuation of study treatment or withdrawal from study	1 (<1)	5	2 (<1)	5	3 (<1)	5
AEs leading to dose interruption/delay	1 (<1)	5	2 (<1)	5	3 (<1)	5
Any SAE	**16 (8)**	**91**	**31 (7)**	**85**	**47 (7)**	**87**
SAEs related to study treatment	0		0		0	
Fatal SAEs	0		0		0	
Fatal SAEs related to study treatment	0		0		0	

Source: m5.3.5.2, AGILE interim CSR, Table 3.1.
AE=adverse event; SAE=serious adverse event.
Note: Rate is incidence rate per 1000 subject-years, calculated as: (total number of subjects with AE)/(total exposure duration/365.25)*1000. If an AE belonging to the category being summarized occurs during the exposure period, then that subject's exposure ends at the start of the first occurrence of the AE.
Note: n=Number of subjects.

治験薬投与期間中及び投与期間後の有害事象プロファイルは、m5.3.5.3, AGILE Interim CSR Table 3.1 に示した。

よくみられた有害事象

1 件以上の有害事象が発現した被験者の割合は、先行試験でデペモキマブ投与を受けた被験者（63%）とプラセボ投与を受けた被験者で（61%）同程度であった。これらの割合は先

行試験とおおむね同程度であった。また、報告された有害事象（PT）は先行試験と同様であった。よくみられた有害事象を表 12 に要約する。

最もよくみられた有害事象（先行試験でデペモキマブ投与を受けた被験者又はプラセボ投与を受けた被験者のいずれかで発現割合が 10%以上）は、上咽頭炎（先行試験でデペモキマブ投与を受けた被験者で 11%、プラセボ投与を受けた被験者で 8%）及び上気道感染（いずれも 10%）であった。

表 12　よくみられた有害事象（先行試験でデペモキマブ投与を受けた被験者又はプラセボ投与を受けた被験者のいずれかで 3%以上）［AGILE 試験（中間解析）］

Preferred Term		Previous Placebo (N=210)		Previous Depemokimab (N=419)		Total (N=629)	
		n (%)	Rate	n (%)	Rate	n (%)	Rate
Any event		**129 (61)**	**1274**	**265 (63)**	**1317**	**394 (63)**	**1302**
Nasopharyngitis	上咽頭炎	17 (8)	98	46 (11)	128	63 (10)	118
Upper respiratory tract infection	上気道感染	21 (10)	123	40 (10)	112	61 (10)	115
COVID-19	COVID-19	15 (7)	85	20 (5)	54	35 (6)	64
Bronchitis	気管支炎	7 (3)	39	21 (5)	57	28 (4)	51
Headache	頭痛	6 (3)	33	17 (4)	46	23 (4)	42
Pneumonia	肺炎	5 (2)	28	13 (3)	35	18 (3)	33
Respiratory tract infection	気道感染	1 (<1)	5	15 (4)	40	16 (3)	29

Source: m5.3.5.2, AGILE interim CSR, Table 3.6.
MedDRA ver. 27.0/MedDRA J ver. 27.0.
Note: Rate is incidence rate per 1000 subject-years, calculated as: (total number of subjects with AE)/(total exposure duration/365.25)*1000. If an AE belonging to the category being summarized occurs during the exposure period, then that subject's exposure ends at the start of the first occurrence of the AE.
Note: n=Number of subjects.

2.2.1.1.A　治験薬と関連のある有害事象

治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、先行試験でデペモキマブ投与を受けた被験者（4%）及びプラセボ投与を受けた被験者（2%）のいずれにおいても低く、先行試験と同程度であった。先行試験でデペモキマブ投与を受けた被験者又はプラセボ投与を受けた被験者のいずれかで 2 例以上に認められた治験薬と関連のある有害事象は、頭痛、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び注射部位反応であった。1%以上の被験者に認められた治験薬と関連のある有害事象はなかった。治験薬と関連のある有害事象の種類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おり、明らかなパターンや傾向は認められなかった（m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Table 3.8）。

2.2.1.2.A　重症度別の有害事象

大部分の有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。先行試験でデペモキマブ投与を受けた被験者の軽度及び中等度の有害事象の発現割合はそれぞれ 23%（96/419 例）及び 35%（145/419 例）、プラセボ投与を受けた被験者の軽度及び中等度の有害事象の発現割合はそれぞれ 25%（52/210 例）及び 30%（62/210 例）であった。重度の有害事象の発現割合は、

先行試験でデペモキマブ投与を受けた被験者で 6%、プラセボ投与を受けた被験者で 7%であった。最もよくみられた重度の有害事象（先行試験でデペモキマブ投与を受けた被験者又はプラセボ投与を受けた被験者のいずれかで発現割合が 1%以上）は喘息（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、それぞれ 1%未満及び 1%）のみであった（m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Table 3.4）。

2.2.2.A　死亡

AGILE 試験の中間解析では、死亡例は認められなかった（m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Table 3.35）。

2.2.3.A　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現割合は、先行試験でデペモキマブ投与を受けた被験者（7%）とプラセボ投与を受けた被験者（8%）で同程度であり、先行試験と同程度であった。治験薬投与期間中に最もよくみられた重篤な有害事象は喘息（先行試験でデペモキマブ投与を受けた被験者で 1%未満、プラセボ投与を受けた被験者で 1%）であった（m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Table 3.14）。中間解析のデータカットオフ時点で、投与期間後の重篤な有害事象は報告されておらず、治験薬と関連のある重篤な有害事象は認められなかった（表 11）。

2.2.4.A　その他の重要な有害事象

2.2.4.1.A　治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象

治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象の発現割合は、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のいずれでも低く（1%未満）、先行試験と同程度であった。2 例以上の被験者に発現した事象はなく、治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象のうち、治験薬と関連のあるものは認められなかった（m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Table 3.11, Table 3.12）。

2.2.5.A　器官別又は症候群別有害事象の解析

2.2.5.1.A　注目すべき有害事象

先行試験でプラセボ投与を受けた被験者 1 例に、治験責任（分担）医師によりアレルギー反応（I 型過敏症）と判断された事象が認められた。本事象（PT：そう痒症）は、治験責任（分担）医師により非重篤、軽度、治験薬と関連ありと判断された（m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Table 3.23, Table 3.28）。注目すべき有害事象としてアナフィラキシーが認められた被験者はいなかった（m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Table 3.25）。

先行試験でデペモキマブ投与を受けた被験者 2 例で薬物過敏症（報告用語：パキシロビッドアレルギー）及び過敏症（報告用語：アレルギー増強のエピソード）の有害事象が報告された。いずれの事象も回復し、治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断され、注目すべき有害事象に分類されなかった（m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Table 3.2）。

治験責任（分担）医師によりその他の全身性反応と判断された事象が計 4 例に認められた。これらの事象（PT：頭痛、悪心及び倦怠感）は治験責任（分担）医師により非重篤かつ軽度と判断された。また、このうち 3 例に認められた計 4 件の事象は治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判断された（m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Table 3.24, Table 3.29）。

治験責任（分担）医師により III 型過敏症（免疫複合体疾患／血管炎）と報告された事象はなかった（m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Table 3.26）。

先行試験でデペモキマブ投与を受けた被験者 6 例に局所注射部位反応が認められた。これらの事象は、治験責任（分担）医師により非重篤、軽度、治験薬と関連ありと判断された（m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Table 3.31）。

心臓の安全性に関連する有害事象を含む ECG 結果の詳細は 4.3.1.2 に記載する。

2.2.5.2.A　SOC 別の有害事象

治験薬投与期間中の SOC 別の有害事象の発現割合は、先行試験でデペモキマブ投与を受けた被験者とプラセボ投与を受けた被験者で同程度であり、先行した SWIFT 試験とも同程度であった。最もよくみられた SOC 別の有害事象は、「感染症および寄生虫症」［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（以下同順）でそれぞれ 44%及び 40%］、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（11%及び 11%）、並びに「筋骨格系および結合組織障害」（11%及び 10%）であった（m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Table 3.2）。

2.3.A NIMBLE 試験（中間解析）

2.3.1.A　比較的よくみられる有害事象

有害事象の概要

中間解析時点での NIMBLE 試験のデペモキマブの安全性プロファイルは、SWIFT 試験でデペモキマブ投与を受けた被験者、及び NIMBLE 試験でメポリズマブ又はベンラリズマブのいずれかの投与を継続した被験者でおおむね同様であった。

投与期間中の有害事象プロファイルを表 13 に要約する。

表 13　有害事象の概要［NIMBLE 試験（中間解析）］

	Depemokimab (N=538)		Mepo/ Benra (N=538)	
Phase: On-treatment	**n (%)**	**Rate**	**n (%)**	**Rate**
Any AE	**448 (83)**	**2310**	**435 (81)**	**2101**
AEs related to study treatment	47 (9)	98	43 (8)	87
AEs leading to permanent discontinuation of study treatment or withdrawal from study	7 (1)	14	12 (2)	23
AEs leading to dose interruption/delay	8 (1)	16	15 (3)	29
Any SAE	**46 (9)**	**94**	**43 (8)**	**85**
SAEs related to study treatment	0		2 (<1)	4
Fatal SAEs	0		0	
Fatal SAEs related to study treatment	0		0	

Source: m5.3.5.1, NIMBLE interim CSR, Table 3.1.
AE=adverse event; benra=benralizumab; mepo-mepolizumab; SAE=serious adverse event.
Note: Rate is event rate per 1000 subject-years, calculated as: (total number of subjects with AE)/(total exposure duration/365.25)*1000. If an AE belonging to the category being summarized occurs during the exposure period then that subject's exposure ends at the start of the first occurrence of the AE.

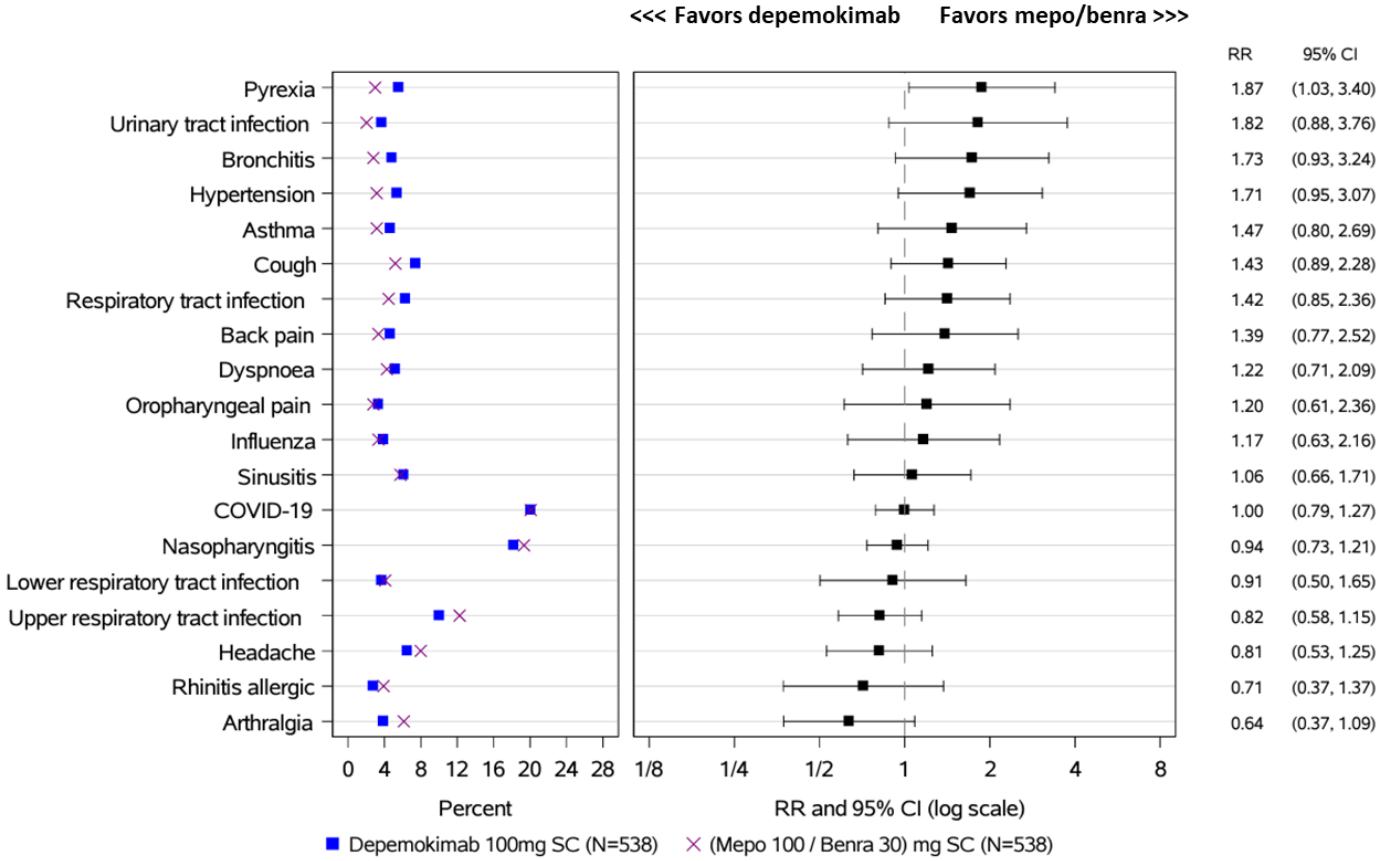
治験薬投与期間中及び投与期間後の有害事象プロファイルは、m5.3.5.1, NIMBLE Interim CSR Table 3.1 に示した。

よくみられた有害事象

有害事象の発現割合は、投与群間で同程度であった（デペモキマブ群 83%及び既存薬群 81%）。

最もよくみられた有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 10%以上）は、COVID-19［デペモキマブ群及び既存薬群（以下同順）でそれぞれ 20%及び 20%］、上咽頭炎（それぞれ 18%及び 19%）及び上気道感染（それぞれ 10%及び 12%）であった（m5.3.5.1, NIMBLE Interim CSR Table 3.7）。治験薬投与期間中によくみられた有害事象のプロット及び相対リスクを図 3 に示す。

図 3　よくみられた有害事象（いずれかの投与群で 3%以上）のプロット及び相対リスク［NIMBLE 試験（中間解析）］



Source: m5.3.5.1, NIMBLE interim CSR, Figure 3.1.
MedDRA ver. 27.0/MedDRA J ver. 27.0.
AE=adverse event; benra=benralizumab; CI=confidence interval; mepo= mepolizumab; RR=relative risk; SC=subcutaneous.
Note: A common AE is an AE where the incidence is greater than or equal to 3% in any of the treatment groups.
Pyrexia：発熱、Urinary tract infection：尿路感染、Bronchitis：気管支炎、Hypertension：高血圧、Asthma：喘息、Cough：咳嗽、Respiratory tract infection：気道感染、Back pain：背部痛、Dyspnoea：呼吸困難、Oropharyngeal pain：口腔咽頭痛、Influenza：インフルエンザ、Sinusitis：副鼻腔炎、Nasopharyngitis：上咽頭炎、Lower respiratory tract infection：下気道感染、Upper respiratory tract infection：上気道感染、Headache：頭痛、Rhinitis allergic：アレルギー性鼻炎、Arthralgia：関節痛

2.3.1.1.A　治験薬と関連のある有害事象

治験薬と関連のある有害事象が認められた被験者の割合は、投与群間で同程度であった（デペモキマブ群 9%、既存薬群 8%）。1%以上の被験者に認められた治験薬と関連のある有害事象は、注射部位反応（両群とも 2%）のみであった（m5.3.5.1, NIMBLE Interim CSR Table 3.8）。

2.3.1.2.A　重症度別の有害事象

大部分の有害事象の重症度は軽度［デペモキマブ群及び既存薬群（以下同順）でそれぞれ 34%（185/538 例）及び 36%（193/538 例）］又は中等度［それぞれ 42%（226/538 例）及び 38%（206/538 例）］であった。重度の有害事象の発現割合は、両群とも 7%であった。最もよくみられた重度の有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 1%以上）は喘息（それぞれ 2%及び 1%）であった（m5.3.5.1, NIMBLE Interim CSR Table 3.5）。

2.3.2.A　死亡

既存薬群の 1 例は、治験薬投与期間後に発現した重篤な有害事象（PT：遠隔転移を伴う悪性黒色腫）により死亡した。本事象は治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断された。NIMBLE 試験では、投与期間中に死亡に至った重篤な有害事象は報告されなかった（m5.3.5.1, NIMBLE Interim CSR Table 3.1, Table 3.22, Table 3.39）。

2.3.3.A　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現割合は両群で同程度であった（デペモキマブ群 9%、既存薬群 8%）。いずれかの投与群で 2%以上に発現した重篤な有害事象は、喘息（両群とも 2%）のみであった（m5.3.5.1, NIMBLE Interim CSR Table 3.16）。

デペモキマブ群では、治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象はなかった。既存薬群の 2 例に、治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象が発現した（PT：雷鳴頭痛及び心房細動）（m5.3.5.1, NIMBLE Interim CSR Table 3.14, Table 3.18, Table 3.19）。

2.3.4.A　その他の重要な有害事象

2.3.4.1.A　治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象

治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象の発現割合は、デペモキマブ群（1%）及び既存薬群（2%）ともに低かった（m5.3.5.1, NIMBLE Interim CSR Table 3.12, Table 3.22）。治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象のうち、治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判断された事象は、デペモキマブ群では発疹、ベル麻痺及び咳嗽であり、既存薬群では斑状出血、心房細動、末梢性浮腫及び血中尿素増加であった（m5.3.5.1, NIMBLE Interim CSR Table 3.11）。

2.3.5.A　器官別又は症候群別有害事象の解析

2.3.5.1.A　注目すべき有害事象

本項に記載したすべての事象は治験責任（分担）医師により非重篤と判断された。

治験責任（分担）医師によりアレルギー反応（I 型過敏症）と判断された有害事象の発現割合は、デペモキマブ群で 1%未満であり、既存薬群では認められなかった（m5.3.5.1, NIMBLE Interim CSR Table 3.29）。デペモキマブ群の 1 例に注目すべき有害事象として発疹が発現し、治験責任（分担）医師により対応するプラセボと関連ありと判断された（m5.3.5.1, NIMBLE Interim CSR Table 3.23, Table 3.32）。SOC「免疫系障害」では、薬物過敏症（デペモキマブ群 3 例及び既存薬群 1 例）並びに過敏症（両群ともそれぞれ 3 例）が報告された（m5.3.5.1, NIMBLE Interim CSR Table 3.2）。これらの事象は注目すべき有害事象に分類されず、治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断された。このうち、デペモキマブ群の薬物過敏症 1 件が重篤な有害事象として報告された。本事象はニトロフラントインと関連ありと判断され、デペモキマブと関連なしと判断された。

治験責任（分担）医師によりアナフィラキシーと判断された注目すべき有害事象は認められなかった（m5.3.5.1, NIMBLE Interim CSR Table 3.25）。デペモキマブ群の 1 例で重篤な有害事象としてアナフィラキシーが 2 件（PT：アナフィラキシー反応）報告された。いずれの事象も注目すべき有害事象に分類されず、治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断された（m5.3.5.1, NIMBLE Interim CSR Listing 7）。これらのアナフィラキシー反応のうち、1 件はピーナッツアレルギーに関連し、もう 1 件は原因不明であった。

治験責任（分担）医師によりその他の全身性反応と判断された有害事象の発現割合は、デペモキマブ群 2%、既存薬群 1%未満であり（m5.3.5.1, NIMBLE Interim CSR Table 3.29）、いずれの事象も治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判断され、重症度は軽度又は中等度と報告された（m5.3.5.1, NIMBLE Interim CSR Table 3.33）。

治験責任（分担）医師により III 型過敏症（免疫複合体疾患／血管炎）として報告された事象はなかった（m5.3.5.1, NIMBLE Interim CSR Table 3.26）。

局所注射部位反応の発現割合は、デペモキマブ群 3%、既存薬群 4%であり（m5.3.5.1, NIMBLE Interim CSR Table 3.29）、いずれの事象も治験責任（分担）医師により重症度は軽度又は中等度と判断された。デペモキマブ群の 17 例に発現した計 22 件、既存薬群の 20 例に発現した計 30 件の事象が、治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判断された（m5.3.5.1, NIMBLE Interim CSR Table 3.35）。デペモキマブ群の 8 例及び既存薬群の 17 例でデペモキマブ又はメポリズマブ／ベンラリズマブと関連あり、デペモキマブ群の 9 例及び既存薬群の 3 例でプラセボと関連ありと報告された（m5.3.5.1, NIMBLE Interim CSR Table 3.27）。

心臓の安全性に関連する有害事象を含む ECG 結果の詳細は 4.3.1.3 に記載する。

2.3.5.2.A　SOC 別の有害事象

治験薬投与期間中の SOC 別有害事象の発現割合は、デペモキマブ群と既存薬群で同程度であった。最もよくみられた SOC 別の有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）

は、「感染症および寄生虫症」［デペモキマブ群及び既存薬群（以下同順）でそれぞれ 63%及び 61%］、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（26%及び 25%）、「筋骨格系および結合組織障害」（16%及び 18%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（16%及び 16%）、「神経系障害」（15%及び 14%）、「胃腸障害」（15%及び 13%）、「皮膚および皮下組織障害」（12%及び 11%）、並びに「傷害、中毒および処置合併症」（10%及び 13%）であった（m5.3.5.1, NIMBLE Interim CSR Table 3.2）。

2.B 有害事象（CRSwNP 患者を対象とした試験）

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

2.1.B 有害事象の解析（ANCHOR-1+2 併合解析）

2.1.1.B 比較的よくみられる有害事象

有害事象の概要

ANCHOR-1+2 併合解析では、1 件以上の有害事象が認められた被験者の割合は、デペモキマブ群（75%）及びプラセボ群（79%）でおおむね同程度であった。

重篤な有害事象の発現割合は、デペモキマブ群 3%及びプラセボ群 6%であった。治験薬と関連のある重篤な有害事象及び死亡に至った重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象は、デペモキマブ群では認められず、プラセボ群では 1%の被験者に認められた。

治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、デペモキマブ群 6%及びプラセボ群 4%であった（表 14）。

表 14　有害事象の概要（ANCHOR-1+2 併合解析）

	Placebo (N=256)		Depemokimab (N=272)	
	n (%)	Rate	n (%)	Rate
Any AE	**203 (79)**	**2064**	**203 (75)**	**1690**
AEs related to study treatment	9 (4)	38	17 (6)	68
AEs leading to permanent discontinuation of study treatment or withdrawal from study	3 (1)	12	0	
AEs leading to dose interruption/delay	1 (<1)	4	0	
Any SAE	**16 (6)**	**68**	**9 (3)**	**35**
SAEs related to study treatment	0		0	
Fatal SAEs	0		0	
Fatal SAEs related to study treatment	0		0	

Source: m5.3.5.3, ISS, Table 3.36.
AE=adverse event; SAE=serious adverse event.
Note: Rate is incidence rate per 1000 subject-years, calculated as: (total number of subjects with AE)/(total exposure duration/365.25)*1000. If an AE belonging to the category being summarized occurs during the exposure period, then that subject's exposure ends at the start of the first occurrence of the AE.
Note: n=Number of subjects.

治験薬投与期間中及び投与期間後の有害事象プロファイルは、m5.3.5.3, ISS Table 3.38 に示した。

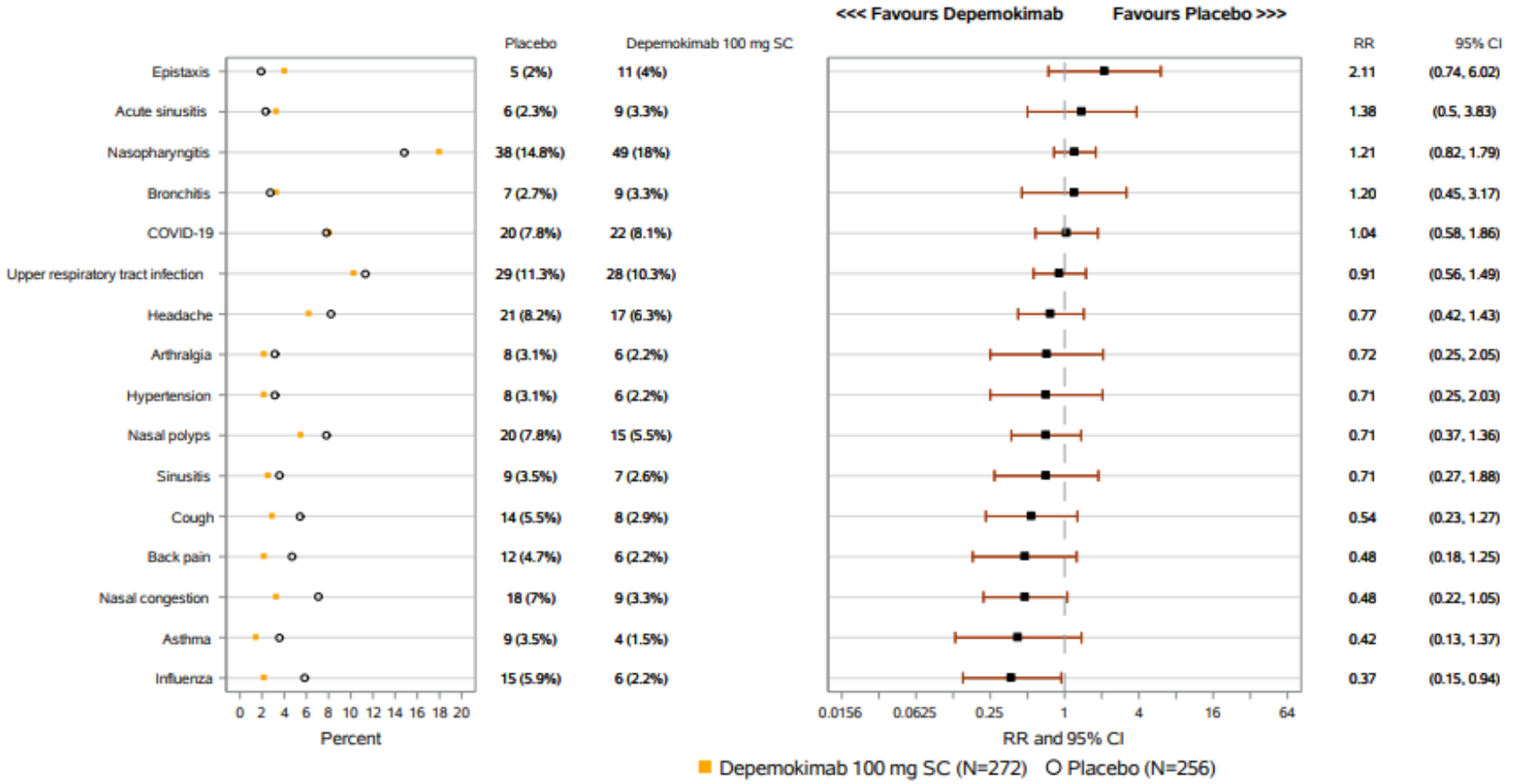
よくみられた有害事象

よくみられた有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 3%以上）は、デペモキマブ群及びプラセボ群でおおむね同様であった。最もよくみられた有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 10%以上）は上咽頭炎［デペモキマブ群及びプラセボ群（以下同順）でそれぞれ 18.0%及び 14.8%］及び上気道感染（それぞれ 10.3%及び 11.3%）であった。

全体として、よくみられた有害事象の発現割合は、インフルエンザ（デペモキマブ群と比較してプラセボ群で高かった）を除き、投与群間で同程度であった。

よくみられた有害事象のプロット及び相対リスクを図 4 に示す。

図 4　　よくみられた有害事象（いずれかの投与群で 3%以上）のプロット及び相対リスク（ANCHOR-1+2 併合解析）



Source: m5.3.5.3, ISS, Figure 3.31.
MedDRA ver. 26.1/MedDRA J ver. 26.1.
AE=adverse event; CI=confidence interval; RR=relative risk; SC=subcutaneous.
Note: A common AE is an AE where the incidence is greater than or equal to 3% in any of the treatment groups. RR is non-estimable when there are zero events in one treatment group.
Epistaxis：鼻出血、Acute sinusitis：急性副鼻腔炎、Nasopharyngitis：上咽頭炎、Bronchitis：気管支炎、Upper respiratory tract infection：上気道感染、Headache：頭痛、Arthralgia：関節痛、Sinusitis：副鼻腔炎、Hypertension：高血圧、Nasal polyps：鼻茸、Cough：咳嗽、Nasal congestion：鼻閉、Back pain：背部痛、Asthma：喘息、Influenza：インフルエンザ

有害事象プロファイルの経時的推移に投与群間での顕著な違いは認められなかった。よくみられた有害事象を、初回発現までの期間ごと（0～4 週まで、4～12 週まで、12～26 週まで、26～30 週まで、30～38 週まで、38～52 週まで、及び 52 週以降）に SOC 及び PT 別に示した（m5.3.5.3, ISS Table 3.318）。いずれの期間でも、よくみられた有害事象に投与群間で特定の発現パターンは認められなかった。

2.1.1.1.B　治験薬と関連のある有害事象

治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、デペモキマブ群 6%及びプラセボ群 4%であった。

1%以上の被験者に認められた治験薬と関連のある有害事象はなく、有害事象の SOC に明らかなパターンは認められなかった（表 15）。

表 15　治験薬と関連のある有害事象（SOC 及び PT 別）（ANCHOR-1+2 併合解析）

System Organ Class Preferred Term		Placebo (N=256)		Depemokimab (N=272)	
		n (%)	Rate	n (%)	Rate
Any AE		**9 (4)**	**38**	**17 (6)**	**68**
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	1 (<1)	4	5 (<1)	19
Fatigue	疲労	0		2 (<1)	8
Administration site haematoma	投与部位血腫	0		1 (<1)	4
Administration site inflammation	投与部位炎症	0		1 (<1)	4
Injection site pain	注射部位疼痛	1 (<1)	4	0	
Injection site reaction	注射部位反応	0		1 (<1)	4
Local reaction	局所反応	0		1 (<1)	4
Investigations	**臨床検査**	2 (<1)	8	3 (1)	12
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (<1)	4	2 (<1)	8
Protein urine	尿蛋白	1 (<1)	4	0	
White blood cell count increased	白血球数増加	0		1 (<1)	4
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	0		4 (1)	16
Eczema	湿疹	0		1 (<1)	4
Fixed eruption	固定疹	0		1 (<1)	4
Papule	丘疹	0		1 (<1)	4
Pruritus	そう痒症	0		1 (<1)	4
Rash	発疹	0		1 (<1)	4
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	2 (<1)	8	1 (<1)	4
Pain in extremity	四肢痛	2 (<1)	8	0	
Myalgia	筋肉痛	0		1 (<1)	4

System Organ Class Preferred Term		Placebo (N=256)		Depemokimab (N=272)	
		n (%)	Rate	n (%)	Rate
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	2 (<1)	8	1 (<1)	4
Cough	咳嗽	1 (<1)	4	0	
Epistaxis	鼻出血	1 (<1)	4	0	
Nasal congestion	鼻閉	0		1 (<1)	4
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**	1 (<1)	4	1 (<1)	4
Deafness	難聴	1 (<1)	4	0	
Ear discomfort	耳不快感	1 (<1)	4	0	
Ear pain	耳痛	0		1 (<1)	4
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	1 (<1)	4	1 (<1)	4
Pneumonia	肺炎	0		1 (<1)	4
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (<1)	4	0	
Cardiac disorders	**心臓障害**	1 (<1)	4	0	
Defect conduction intraventricular	心室内伝導障害	1 (<1)	4	0	
Eye disorders	**眼障害**	1 (<1)	4	0	
Erythema of eyelid	眼瞼紅斑	1 (<1)	4	0	
Lacrimation increased	流涙増加	1 (<1)	4	0	
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	0		1 (<1)	4
Abdominal pain lower	下腹部痛	0		1 (<1)	4
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	0		1 (<1)	4
Abnormal loss of weight	異常体重減少	0		1 (<1)	4
Nervous system disorders	**神経系障害**	0		1 (<1)	4
Headache	頭痛	0		1 (<1)	4

Source: m5.3.5.3, ISS, Table 3.321.
MedDRA ver. 26.1/MedDRA J ver. 26.1.
AE=adverse event; PT=preferred term; SOC=system organ class.
Note: Rate is incidence rate per 1000 subject-years, calculated as: (total number of subjects with AE)/(total exposure duration/365.25)*1000. If an AE belonging to the category being summarized occurs during the exposure period, then that subject's exposure ends at the start of the first occurrence of the AE.
Note: n=Number of subjects.

治験薬投与期間中及び投与期間後の治験薬と関連のある有害事象プロファイルは、m5.3.5.3, ISS Table 3.322 に示した。

2.1.1.2.B　重症度別の有害事象

大部分の有害事象の重症度は軽度［デペモキマブ群 33%（91/272 例）及びプラセボ群 36%（93/256 例）］又は中等度［デペモキマブ群 38%（102/272 例）及びプラセボ群 34%（88/256 例）］であった。

重度の有害事象の発現割合は、デペモキマブ群 4%及びプラセボ群 9%であった。最もよくみられた重度の有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 1%以上）は、鼻茸（デペモキマブ群 1%未満及びプラセボ群 2%）のみであった（m5.3.5.3, ISS Table 3.316）。

2.1.2.B　死亡

ANCHOR-1+2 併合解析では死亡例は認められなかった（m5.3.5.3, ISS Table 3.325）。

2.1.3.B　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群（6%）と比較してデペモキマブ群（3%）で低かった。1%以上の被験者に認められた重篤な有害事象はなかった（m5.3.5.3, ISS Table 3.327）。治験薬投与期間中及び投与期間後の重篤な有害事象のプロファイル（デペモキマブ群 4%及びプラセボ群 6%）は、治験薬投与期間中のプロファイルと同様であった（m5.3.5.3, ISS Table 3.328）。

治験薬と関連のある重篤な有害事象はいずれの群でも認められなかった（m5.3.5.3, ISS Table 3.329）。

重篤な有害事象の全体の発現頻度及び相対リスク別の要約を 2.1.5.1.B（表 17）に示す。相対リスク（95% CI）は 0.53（0.24, 1.19）であり、重篤な有害事象がプラセボ群で高頻度に報告されたことが示された。

2.1.4.B　その他の重要な有害事象

2.1.4.1.B　治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象

治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象はデペモキマブ群では認められず、プラセボ群で 1%の被験者に認められた（表 16）。いずれの事象も治験薬と関連なしと報告された（m5.3.5.3, ISS Table 3.323）。

表 16　治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象の SOC 及び PT 別の要約（ANCHOR-1+2 併合解析）

System Organ Class Preferred Term		Placebo (N=256)		Depemokimab (N=272)	
		n (%)	Rate	n (%)	Rate
Any AE		**3 (1)**	**12**	**0**	**0**
Immune system disorders	**免疫系障害**	**1 (<1)**	**4**	**0**	
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	1 (<1)	4	0	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**1 (<1)**	**4**	**0**	
Asthma	喘息	1 (<1)	4	0	
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**1 (<1)**	**4**	**0**	
Urticaria	蕁麻疹	1 (<1)	4	0	

Source: m5.3.5.3, ISS, Table 3.319.
MedDRA ver. 26.1/MedDRA J ver. 26.1.
AE=adverse event; PT=preferred term; SOC=system organ class.
Note: Rate is incidence rate per 1000 subject-years, calculated as: (Total number of subjects with AE)/(Total exposure duration/365.25)*1000. If an AE belonging to the category being summarized occurs during the exposure period, then that subject's exposure ends at the start of the first occurrence of the AE.
Note: n=Number of subjects.

2.1.5.B　器官別又は症候群別有害事象の解析

2.1.5.1.B　注目すべき有害事象

注目すべき有害事象の発現割合はいずれの群でも 1%以下と低かった（表 17）。

表 17　重篤な有害事象及び注目すべき有害事象の要約
（発現割合、相対リスク及びリスク差）（ANCHOR-1+2 併合解析）

Risks	Placebo (N=256)	Depemokimab (N=272)	CMH-adjusted Relative Risk (95% CI)	% Risk Difference (Exact 95% CI)
Serious adverse events, n (%)	16 (6)	9 (3)	0.53 (0.24, 1.19)	-2.9 (-7.0, 0.8)
Allergic (type I hypersensitivity) reactions, n (%)	0	0	Non-est	0
Anaphylaxis, n (%)	0	0	Non-est	0
Other systemic reactions, n (%)	0	1 (<1)	Non-est	0.4 (-1.1, 2.1)
Type III hypersensitivity/vasculitis, n (%)	0	0	Non-est	0
Local injection site reactions, n (%)	2 (<1)	3 (1)	1.45 (0.25, 8.42)	0.3 (-1.8, 2.5)

Source: m5.3.5.3, ISS, Table 3.336.
CI=confidence interval; CMH=Cochran–Mantel–Haenszel; non-est=non-estimated; RR=relative risk.
Note: A RR of 1 = no difference in risk between treatments, <1 favors depemokimab and >1 favors placebo.
Note: A risk difference of 0 = no difference in risk between treatments, <0 favors depemokimab and >0 favors placebo. RR is non-estimable when there are zero events in one treatment group.

治験薬投与期間中及び投与期間後の注目すべき有害事象のプロファイルは、m5.3.5.3, ISS Table 3.337 に示した。

治験責任（分担）医師によりアレルギー反応（I 型過敏症）又はアナフィラキシーと報告された注目すべき有害事象はなかった（m5.3.5.3, ISS Table 3.331）。

治験責任（分担）医師によりその他の全身性反応と判断された事象が、デペモキマブ群 1 例（1%未満）に発現した（m5.3.5.3, ISS Table 3.332）。本事象は、非重篤、中等度と報告され、治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判断された（m5.3.5.3, ISS Table 3.339）。

治験責任（分担）医師により III 型過敏症（免疫複合体疾患／血管炎）と報告された事象はなかった（m5.3.5.3, ISS Table 3.336）。

局所注射部位反応の発現割合は、デペモキマブ群で 1%及びプラセボ群で 1%未満であった（m5.3.5.3, ISS Table 3.335）。いずれの事象も治験責任（分担）医師により非重篤と判断され、プラセボ群で中等度と報告された 1 件を除き、重症度は軽度と報告された。いずれの事象も、治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判断された（m5.3.5.3, ISS Table 3.341）。

心臓の安全性に関連する有害事象を含む ECG 結果の詳細は 4.3.2.1 に記載する。

2.1.5.2.B　SOC 別の有害事象

治験薬投与期間中の SOC 別の有害事象の発現割合は、デペモキマブ群及びプラセボ群で同程度であった。最もよくみられた SOC 別の有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）は、「感染症および寄生虫症」［デペモキマブ群及びプラセボ群（以下同順）でそれぞれ 48%及び 53%］、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（24%及び 26%）、「胃腸障害」（12%及び 10%）、「神経系障害」（10%及び 13%）、「筋骨格系および結合組織障害」（9%及び 14%）、並びに「傷害、中毒および処置合併症」（7%及び 11%）であった（m5.3.5.3, ISS Table 3.37）。

2.C 有害事象（喘息及び CRSwNP 患者を対象とした試験、並びにデペモキマブを投与したすべての試験）

2.1.C 有害事象の解析（プラセボ対照試験の併合解析）

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

2.1.1.C　比較的よくみられる有害事象

有害事象の概要

プラセボ対照試験の併合解析では、1 件以上の有害事象が認められた被験者の割合は、デペモキマブ群（73%）及びプラセボ群（78%）でおおむね同程度であった。有害事象を発現した被験者の割合は、SWIFT-1+2 併合解析と ANCHOR-1+2 併合解析で同程度であった。

重篤な有害事象の発現割合は、デペモキマブ群 5%及びプラセボ群 10%であった。死亡に至った重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象の発現割合は低かった（デペモキマブ群で 1%未満及びプラセボ群で 1%）。

治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、デペモキマブ群 5%及びプラセボ群 3%であった（表 18）。

表 18　有害事象の概要（プラセボ対照試験の併合解析）

	Placebo (N=517)		Depemokimab (N=773)	
	n (%)	Rate	n (%)	Rate
Any AE	**401 (78)**	**1923**	**565 (73)**	**1590**
AEs related to study treatment	15 (3)	31	36 (5)	50
AEs leading to permanent discontinuation of study treatment or withdrawal from study	6 (1)	12	5 (<1)	7
AEs leading to dose interruption/delay	1 (<1)	2	1 (<1)	1
Any SAE	**51 (10)**	**108**	**42 (5)**	**58**
SAEs related to study treatment	0		0	
Fatal SAEs	0		0	
Fatal SAEs related to study treatment	0		0	

Source: m5.3.5.3, ISS, Table 3.44.
AE=adverse event; SAE=serious adverse event.
Note: n=Number of subjects; Rate is incidence rate per 1000 subject-years, calculated as: (Total number of subjects with AE)/(Total exposure duration/365.25)*1000. If an AE belonging to the category being summarized occurs during the exposure period, then that subject's exposure ends at the start of the first occurrence of the AE.

治験薬投与期間中及び投与期間後の有害事象のプロファイルは、m5.3.5.3, ISS Table 3.46 に示した。

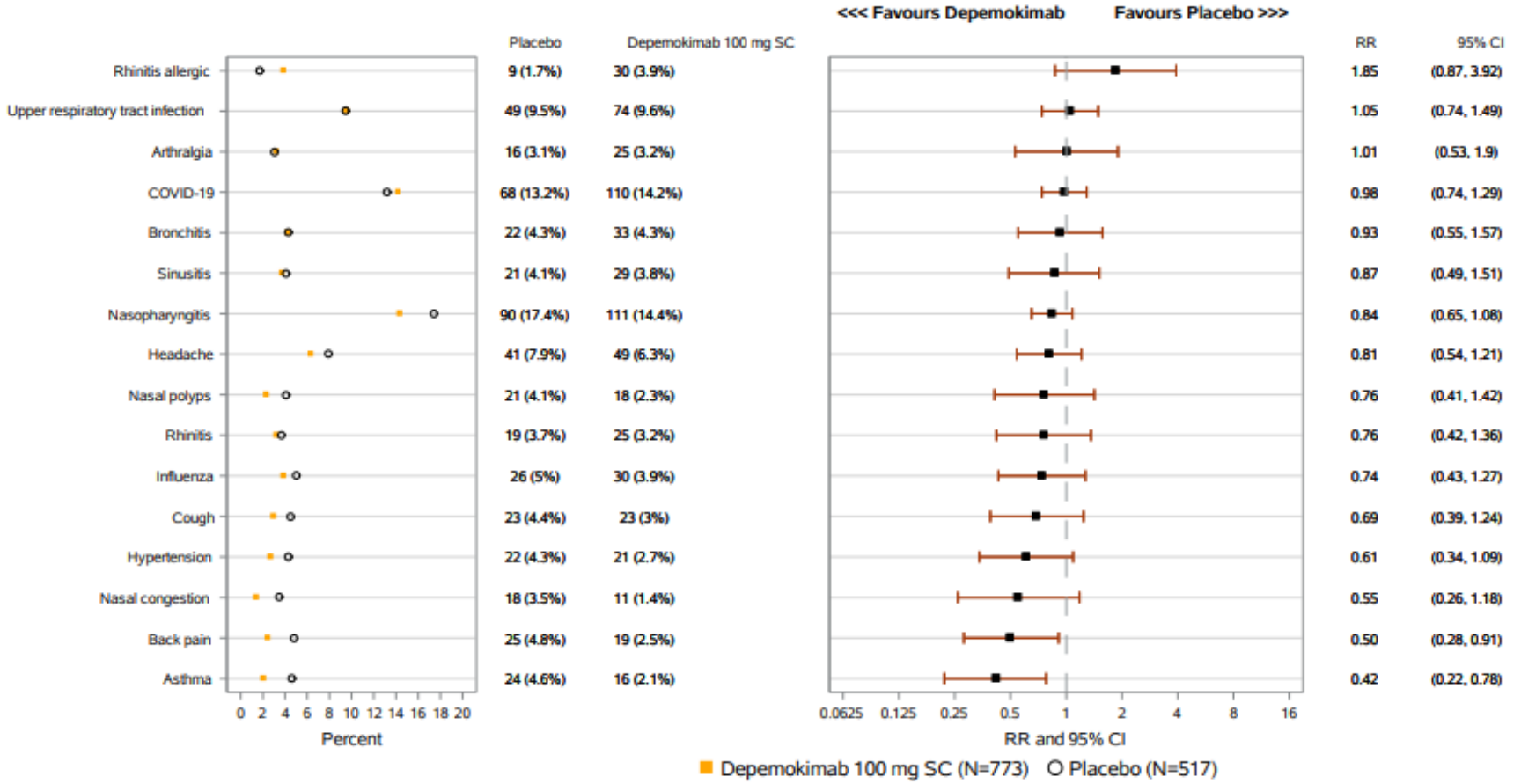
よくみられた有害事象

有害事象の種類（PT）は両群でおおむね類似しており、明らかなパターンや傾向は認められなかった（m5.3.5.3, ISS Table 3.45）。

よくみられた有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 3%以上）は、デペモキマブ群及びプラセボ群でおおむね同様であった。デペモキマブ群で最もよくみられた有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 10%以上の有害事象）は上咽頭炎［デペモキマブ群及びプラセボ群（以下同順）でそれぞれ 14.4%及び 17.4%］及び COVID-19（それぞれ 14.2%及び 13.2%）であった。

全体として、よくみられた有害事象の発現割合は、背部痛及び喘息を除き、投与群間で同程度であった。これらはいずれもデペモキマブ群と比較してプラセボ群で多く認められた。よくみられた有害事象のプロット及び相対リスクを図 5 に示す。

図 5　　よくみられた有害事象（いずれかの投与群で 3%以上）のプロット及び相対リスク（プラセボ対照試験の併合解析）



Source: m5.3.5.3, ISS, Figure 3.41.
MedDRA ver. 26.1/MedDRA J ver. 26.1.
CI=confidence interval; CMH= Cochran-Mantel-Haenszel; RR=relative risk; SC=subcutaneous.
Note: A common AE is an AE where the incidence is greater than or equal to 3% in any of the treatment groups. RR is non-estimable when there are zero events in one treatment group.
Rhinitis allergic：アレルギー性鼻炎、Upper respiratory tract infection：上気道感染、Arthralgia：関節痛、Bronchitis：気管支炎、Sinusitis：副鼻腔炎、Nasopharyngitis：上咽頭炎、Headache：頭痛、Nasal polyps：鼻茸、Rhinitis：鼻炎、Influenza：インフルエンザ、Cough：咳嗽、Hypertension：高血圧、Nasal congestion：鼻閉、Back pain：背部痛、Asthma：喘息

有害事象プロファイルの経時的推移に投与群間で顕著な違いは認められなかった。よくみられた有害事象を、初回発現までの期間ごと（0～4 週まで、4～12 週まで、12～26 週まで、26～30 週まで、30～38 週まで、38～52 週まで、及び 52 週以降）に SOC 及び PT 別に示した（m5.3.5.3, ISS Table 3.415）。いずれの期間でも、よくみられた有害事象に投与群間で特定の発現パターンは認められなかった。

2.1.1.2.C　治験薬と関連のある有害事象

治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、デペモキマブ群 5%及びプラセボ群 3%であった。1%以上の被験者に認められた治験薬と関連のある有害事象はなく、有害事象の SOC に明らかなパターンは認められなかった（表 19）。

表 19　治験薬と関連のある有害事象（SOC 及び PT 別）
（プラセボ対照試験の併合解析）

System Organ Class Preferred Term		Placebo (N=517)		Depemokimab (N=773)	
		n (%)	Rate	n (%)	Rate
Any AE		**15 (3)**	**31**	**36 (5)**	**50**
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**3 (<1)**	**6**	**10 (1)**	**14**
Injection site reaction	注射部位反応	0		5 (<1)	7
Fatigue	疲労	0		3 (<1)	4
Injection site pain	注射部位疼痛	2 (<1)	4	0	
Administration site haematoma	投与部位血腫	0		1 (<1)	1
Administration site inflammation	投与部位炎症	0		1 (<1)	1
Asthenia	無力症	0		1 (<1)	1
Chills	悪寒	1 (<1)	2	0	
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	0		1 (<1)	1
Local reaction	局所反応	0		1 (<1)	1
Pyrexia	発熱	1 (<1)	2	0	
Nervous system disorders	**神経系障害**	**1 (<1)**	**2**	**6 (<1)**	**8**
Headache	頭痛	1 (<1)	2	5 (<1)	7
Anosmia	無嗅覚	0		1 (<1)	1
Dysgeusia	味覚不全	0		1 (<1)	1
Migraine	片頭痛	0		1 (<1)	1
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**0**		**7 (<1)**	**9**
Rash	発疹	0		2 (<1)	3
Eczema	湿疹	0		1 (<1)	1
Erythema	紅斑	0		1 (<1)	1
Fixed eruption	固定疹	0		1 (<1)	1
Papule	丘疹	0		1 (<1)	1
Pruritus	そう痒症	0		1 (<1)	1
Urticaria	蕁麻疹	0		1 (<1)	1

System Organ Class Preferred Term		Placebo (N=517)		Depemokimab (N=773)	
		n (%)	Rate	n (%)	Rate
Investigations	**臨床検査**	**2 (<1)**	**4**	**4 (<1)**	**5**
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (<1)	2	2 (<1)	3
Blood pressure increased	血圧上昇	0		1 (<1)	1
Protein urine	尿蛋白	1 (<1)	2	0	
White blood cell count increased	白血球数増加	0		1 (<1)	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**2 (<1)**	**4**	**4 (<1)**	**5**
Epistaxis	鼻出血	1 (<1)	2	1 (<1)	1
Cough	咳嗽	1 (<1)	2	0	
Dry throat	咽喉乾燥	0		1 (<1)	1
Nasal congestion	鼻閉	0		1 (<1)	1
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0		1 (<1)	1
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**3 (<1)**	**6**	**2 (<1)**	**3**
Bronchitis	気管支炎	1 (<1)	2	0	
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (<1)	2	0	
Nasopharyngitis	上咽頭炎	1 (<1)	2	0	
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	0		1 (<1)	1
Pneumonia	肺炎	0		1 (<1)	1
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (<1)	2	0	
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (<1)	2	0	
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**2 (<1)**	**4**	**2 (<1)**	**3**
Pain in extremity	四肢痛	2 (<1)	4	0	
Myalgia	筋肉痛	0		1 (<1)	1
Rheumatoid arthritis	関節リウマチ	0		1 (<1)	1
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**1 (<1)**	**2**	**2 (<1)**	**3**
Nausea	悪心	1 (<1)	2	1 (<1)	1
Abdominal pain lower	下腹部痛	0		1 (<1)	1
Dry mouth	口内乾燥	0		1 (<1)	1
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**0**		**2 (<1)**	**3**
Leukopenia	白血球減少症	0		2 (<1)	3
Cardiac disorders	**心臓障害**	**1 (<1)**	**2**	**1 (<1)**	**1**
Atrial fibrillation	心房細動	0		1 (<1)	1
Defect conduction intraventricular	心室内伝導障害	1 (<1)	2	0	
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**	**1 (<1)**	**2**	**1 (<1)**	**1**
Deafness	難聴	1 (<1)	2	0	
Ear discomfort	耳不快感	1 (<1)	2	0	
Ear pain	耳痛	0		1 (<1)	1
Eye disorders	**眼障害**	**1 (<1)**	**2**	**0**	
Erythema of eyelid	眼瞼紅斑	1 (<1)	2	0	
Lacrimation increased	流涙増加	1 (<1)	2	0	

System Organ Class Preferred Term		Placebo (N=517)		Depemokimab (N=773)	
		n (%)	Rate	n (%)	Rate
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**0**		**1 (<1)**	**1**
Abnormal loss of weight	異常体重減少	0		1 (<1)	1

Source: m5.3.5.3, ISS, Table 3.418.
MedDRA ver. 26.1/MedDRA J ver. 26.1.
AE=adverse event; PT=preferred term; SOC=system organ class.
Note: Rate is incidence rate per 1000 subject-years, calculated as: (total number of subjects with AE)/(total exposure duration/365.25)*1000. If an AE belonging to the category being summarized occurs during the exposure period, then that subject's exposure ends at the start of the first occurrence of the AE.
Note: n=Number of subjects.

治験薬投与期間中及び投与期間後の治験薬と関連のある有害事象プロファイルは、m5.3.5.3, ISS Table 3.419 に示した。

2.1.1.3.C　重症度別の有害事象

大部分の有害事象の重症度は軽度［デペモキマブ群 29%（228/773 例）及びプラセボ群 32%（163/517 例）］又は中等度［デペモキマブ群 40%（310/773 例）及びプラセボ群 38%（194/517 例）］であった。

重度の有害事象の発現割合は、デペモキマブ群 3%及びプラセボ群 9%であった。最もよくみられた重度の有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 1%以上）は、喘息（デペモキマブ群 1%未満及びプラセボ群 2%）のみであった（m5.3.5.3, ISS Table 3.413）。

2.1.2.C　死亡

プラセボ対照試験の併合解析では死亡例は認められなかった（m5.3.5.3, ISS Table 3.422）。

2.1.3.C　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現割合は、デペモキマブ群で 5%及びプラセボ群で 10%であった。いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の重篤な有害事象は、喘息（デペモキマブ群 1%及びプラセボ群 3%）のみであった（m5.3.5.3, ISS Table 3.424）。

治験薬投与期間中及び投与期間後の重篤な有害事象のプロファイル（デペモキマブ群 6%及びプラセボ群 10%）は、治験薬投与期間中のプロファイルと同様であった（m5.3.5.3, ISS Table 3.425）。

治験薬と関連のある重篤な有害事象はいずれの群でも認められなかった（m5.3.5.3, ISS Table 3.426）。

2.1.4.C　その他の重要な有害事象

2.1.4.1.C　治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象

プラセボ対照試験の併合解析では、治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象の発現割合は、デペモキマブ群（1%未満）及びプラセボ群（1%）ともに低かった。2 例以上に

認められた治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象は、デペモキマブ群のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2 例、1%未満）のみであった（表 20）。

治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象のうち、プラセボ群で認められた 1 件の帯状疱疹が治験薬と関連ありと判断された（m5.3.5.3, ISS Table 3.420）。

表 20　治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象の SOC 及び PT 別の要約（プラセボ対照試験の併合解析）

System Organ Class Preferred Term		Placebo (N=517)		Depemokimab (N=773)	
		n (%)	Rate	n (%)	Rate
Any AE		**6 (1)**	**12**	**5 (<1)**	**7**
Investigations	**臨床検査**	**0**		**2 (<1)**	**3**
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		2 (<1)	3
Alanine aminotransferase abnormal	アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	0		1 (<1)	1
Blood bilirubin abnormal	血中ビリルビン異常	0		1 (<1)	1
Neoplasms, benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）**	1 (<1)	2	1 (<1)	1
Breast cancer	乳癌	1 (<1)	2	0	
Metastases to peritoneum	腹膜転移	0		1 (<1)	1
Ovarian cancer	卵巣癌	0		1 (<1)	1
Psychiatric disorders	**精神障害**	**1 (<1)**	**2**	**1 (<1)**	**1**
Depression	うつ病	1 (<1)	2	0	
Grief reaction	悲嘆反応	0		1 (<1)	1
Immune system disorders	**免疫系障害**	**1 (<1)**	**2**	**0**	
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	1 (<1)	2	0	
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**1 (<1)**	**2**	**0**	
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (<1)	2	0	
Nervous system disorders	**神経系障害**	**0**		**1 (<1)**	**1**
Myasthenia gravis	重症筋無力症	0		1 (<1)	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**1 (<1)**	**2**	**0**	
Asthma	喘息	1 (<1)	2	0	
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**1 (<1)**	**2**	**0**	
Urticaria	蕁麻疹	1 (<1)	2	0	

Source: m5.3.5.3, ISS, Table 3.416.
MedDRA ver. 26.1/MedDRA J ver. 26.1.
AE=adverse event; PT=preferred term; SOC=system organ class.
Note: Rate is incidence rate per 1000 subject-years, calculated as: (Total number of subjects with AE)/(Total exposure duration/365.25)*1000. If an AE belonging to the category being summarized occurs during the exposure period, then that subject's exposure ends at the start of the first occurrence of the AE.
Note: n=Number of subjects.

2.1.5.C　器官別又は症候群別有害事象の解析

2.1.5.1.C　注目すべき有害事象

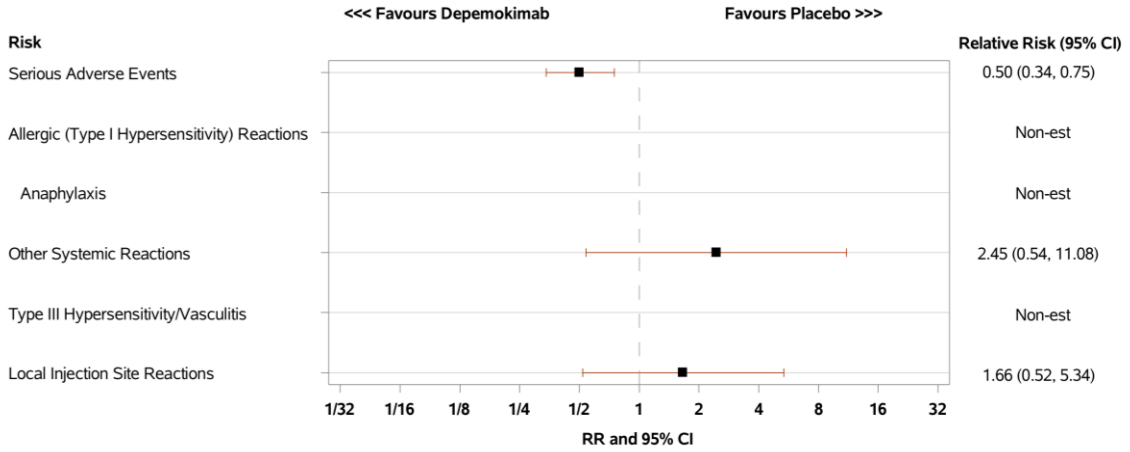
注目すべき有害事象の発現割合はいずれも 1%以下と低かった（表 21）。重篤な有害事象及び注目すべき有害事象のプロット及び相対リスクを図 6 に示す。

表 21　重篤な有害事象及び注目すべき有害事象の要約
（発現割合、相対リスク及びリスク差）（プラセボ対照試験の併合解析）

Risks	Placebo (N=517)	Depemokimab (N=773)	CMH-adjusted Relative Risk (95% CI)	% Risk Difference (Exact 95% CI)
Serious adverse events, n (%)	51 (10)	42 (5)	0.50 (0.34, 0.75)	-4.4 (-7.7, -1.2)
Allergic (type I hypersensitivity) reactions, n (%)	0	0	Non-est	0
Anaphylaxis, n (%)	0	0	Non-est	0
Other systemic reactions, n (%)	2 (<1)	9 (1)	2.45 (0.54, 11.08)	0.8 (-0.4, 1.9)
Type III hypersensitivity/vasculitis, n (%)	0	0	Non-est	0
Local injection site reactions, n (%)	4 (<1)	10 (1)	1.66 (0.52, 5.34)	0.5 (-0.8, 1.7)

Source: m5.3.5.3, ISS. Table 3.433
CI=confidence interval; CMH=Cochran–Mantel–Haenszel; non-est=non-estimated; RR=relative risk.
Note: A RR of 1 = no difference in risk between treatments, <1 favors depemokimab and >1 favors placebo.
Note: A risk difference of 0 = no difference in risk between treatments, <0 favors depemokimab and >0 favors placebo. RR is non-estimable when there are zero events in one treatment group.

図 6　重篤な有害事象及び注目すべき有害事象のプロット及び相対リスク
（プラセボ対照試験の併合解析）



Source: m5.3.5.3, ISS. Figure 3.44.
CI=confidence interval; non-est=non-estimated; RR=relative risk.
Note: Horizontal bars represent 95% CIs. RR is non-estimable when there are zero events in one treatment group.

治験薬投与期間中及び投与期間後の注目すべき有害事象のプロファイルは、m5.3.5.3, ISS Table 3.434 に示す。

治験責任（分担）医師によりアレルギー反応（I 型過敏症）又はアナフィラキシーと報告された注目すべき有害事象、及び III 型過敏症（免疫複合体疾患／血管炎）と報告された事象はなかった（表 21）。

治験責任（分担）医師により注目すべき有害事象と判断されたその他の全身性反応を表 22 に要約する。いずれの事象も治験責任（分担）医師により非重篤と判断され、重症度は軽度又は中等度と報告された。デペモキマブ群 9 例に発現した 8 件、プラセボ群 2 例に発現した 2 件の事象が、治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判断された。これらの注目すべき有害事象について、関連する症状を含めた詳細を m 5.3.5.3, ISS Table 3.436 に要約した。

表 22　注目すべき有害事象の SOC 及び PT 別の要約－その他の全身性反応
（プラセボ対照試験の併合解析）

System Organ Class Preferred Term		Placebo (n=517)		Depemokimab (n=773)	
		n (%)	Rate	n (%)	Rate
Any event		**2 (<1)**	**4**	**9 (1)**	**12**
Nervous system disorders	**神経系障害**	**1 (<1)**	**2**	**4 (<1)**	**5**
Headache	頭痛	1 (<1)	2	3 (<1)	4
Presyncope	失神寸前の状態	0		1 (<1)	1
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**1 (<1)**	**2**	**1 (<1)**	**1**
Chills	悪寒	1 (<1)	2	0	
Fatigue	疲労	0		1 (<1)	1
Pyrexia	発熱	1 (<1)	2	0	
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**0**		**2 (<1)**	**3**
Fixed eruption	固定疹	0		1 (<1)	1
Rash	発疹	0		1 (<1)	1
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**0**		**1 (<1)**	**1**
Leukopenia	白血球減少症	0		1 (<1)	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**0**		**1 (<1)**	**1**
Rheumatoid arthritis	関節リウマチ	0		1 (<1)	1

Source: m5.3.5.3, ISS Table 3.429.
MedDRA ver. 26.1/MedDRA J ver. 26.1.
AE=adverse event; PT=preferred term; SOC=system organ class.
Note: n=number of subjects. Rate is incidence rate per 1000 subject-years, calculated as: (Total number of subjects with AE)/(Total exposure duration/365.25)*1000. If an AE belonging to the category being summarized occurs during the exposure period, then that subject's exposure ends at the start of the first occurrence of the AE.

治験責任（分担）医師により注目すべき有害事象と判断された局所注射部位反応を表 23 に要約する。いずれの事象も治験責任（分担）医師により非重篤と判断され、重症度は軽度又は中等度と報告された。デペモキマブ群の 8 例に発現した 10 件、プラセボ群の 3 例に発現した 3 件の事象が、治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判断された。これら

の注目すべき有害事象について、関連する症状を含めた詳細を m5.3.5.3, ISS Table 3.438 に要約した。

表 23　注目すべき有害事象の SOC 及び PT 別の要約－局所注射部位反応
（プラセボ対照試験の併合解析）

System Organ Class Preferred Term		Placebo (n=517)		Depemokimab (n=773)	
		n (%)	Rate	n (%)	Rate
Any event		**4 (<1)**	**8**	**10 (1)**	**14**
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**3 (<1)**	**6**	**7 (<1)**	**9**
Injection site reaction	注射部位反応	0		6 (<1)	8
Injection site pain	注射部位疼痛	3 (<1)	6	0	
Local reaction	局所反応	0		1 (<1)	1
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**0**		**3 (<1)**	**4**
Erythema	紅斑	0		1 (<1)	1
Papule	丘疹	0		1 (<1)	1
Pruritus	そう痒症	0		1 (<1)	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**1 (<1)**	**2**	**0**	
Pain in extremity	四肢痛	1 (<1)	2	0	

Source: m5.3.5.3, ISS, Table 3.12, Table 3.432.
MedDRA ver. 26.1/MedDRA J ver. 26.1.
AE=adverse event; PT=preferred term; SOC=system organ class.
Note: n=number of subjects. Rate is incidence rate per 1000 subject-years, calculated as: (Total number of subjects with AE)/(Total exposure duration/365.25)*1000. If an AE belonging to the category being summarized occurs during the exposure period, then that subject's exposure ends at the start of the first occurrence of the AE.

心臓の安全性に関連する有害事象を含む ECG 結果の詳細は 4.3 に記載する。

2.1.5.2.C　SOC 別の有害事象

治験薬投与期間中の SOC 別の有害事象の発現割合は、デペモキマブ群及びプラセボ群で同程度であった。最もよくみられた SOC 別の有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 10%以上）は「感染症および寄生虫症」［デペモキマブ群及びプラセボ群（以下同順）でそれぞれ 53%及び 56%］、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（20%及び 21%）、「胃腸障害」（13%及び 11%）、「筋骨格系および結合組織障害」（12%及び 15%）、並びに「神経系障害」（12%及び 13%）であった（m5.3.5.3, ISS Table 3.45）。

2.1.5.3.C　肝胆道系及び肝関連の有害事象

肝胆道系及び肝臓関連の有害事象を表 24 に要約する。

SOC「肝胆道系障害」及び「臨床検査」における肝関連の有害事象の発現割合は、投与群間でおおむね同程度であった。SOC「感染症および寄生虫症」における有害事象の発現割合はデペモキマブ群で 53%、プラセボ群で 56%であり、ウイルス性肝炎がデペモキマブ群で 4

件認められた。ウイルス性肝炎の事象のうち、治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判断されたものはなかった（m5.3.5.3, ISS Table 3.418）。

表 24　肝胆道系及び肝臓関連の有害事象の SOC 及び PT 別の要約
（プラセボ対照試験の併合解析）

System Organ Class Preferred Term		Placebo (N=517)		Depemokimab (N=773)	
		n (%)	Rate	n (%)	Rate
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**				
Any event		8 (2)	16	11 (1)	15
Cholecystitis acute	急性胆嚢炎	2 (<1)	4	3 (<1)	4
Hepatic steatosis	脂肪肝	1 (<1)	2	3 (<1)	4
Cholecystitis	胆嚢炎	1 (<1)	2	2 (<1)	3
Cholelithiasis	胆石症	1 (<1)	2	2 (<1)	3
Hepatic cyst	肝嚢胞	1 (<1)	2	2 (<1)	3
Biliary dilatation	胆管拡張	1 (<1)	2	0	
Cholangitis	胆管炎	0		1 (<1)	1
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1 (<1)	2	0	
Jaundice cholestatic	胆汁うっ滞性黄疸	0		1 (<1)	1
Liver injury	肝損傷	1 (<1)	2	0	
Investigations	**臨床検査**				
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (<1)	10	9 (1)	12
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (<1)	4	5 (<1)	7
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (<1)	2	3 (<1)	4
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (<1)	2	2 (<1)	3
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	1 (<1)	2	2 (<1)	3
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0		2 (<1)	3
Alanine aminotransferase abnormal	アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	0		1 (<1)	1
Blood bilirubin abnormal	血中ビリルビン異常	0		1 (<1)	1
Blood bilirubin unconjugated increased	血中非抱合ビリルビン増加	0		1 (<1)	1
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	1 (<1)	2	0	
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	0		1 (<1)	1
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**				
Hepatitis E	E 型肝炎	0		2 (<1)	3
Hepatitis A	A 型肝炎	0		1 (<1)	1
Hepatitis B	B 型肝炎	0		1 (<1)	1

Source: m5.3.5.3, ISS, Table 3.45.
MedDRA ver. 26.1/MedDRA J ver. 26.1.
AE=adverse event; PT=preferred term; SOC=system organ class.

Note: Rate is incidence rate per 1000 subject-years, calculated as: (total number of subjects with AE)/(total exposure duration/365.25)*1000. If an AE belonging to the category being summarized occurs during the exposure period, then that subject's exposure ends at the start of the first occurrence of the AE.
Note: n=Number of subjects.

肝機能検査値については、3.1.3 に詳述する。

2.2.C デペモキマブを投与したすべての試験

2.2.1.C 死亡

デペモキマブを投与したいずれの完了した試験でも死亡例は認められなかった。

しかしながら、中間解析のデータカットオフ時点で、NIMBLE 試験の既存薬群の 1 例が治験薬投与期間後に発現した重篤な有害事象（遠隔転移を伴う悪性黒色腫）により死亡した。本事象は治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断された（2.3.2.A、m5.3.5.1, NIMBLE Interim CSR Table 3.1, Table 3.22, Table 3.39）。

重篤な有害事象及び死亡の叙述を 2.3.C に示した。

2.2.2.C 重篤な有害事象

2.2.2.1.C すべての試験の併合解析での重篤な有害事象

本項では、完了したすべての試験並びに進行中の AGILE 試験及び NIMBLE 試験の中間解析データカットオフ日前に報告された事象を含む、すべての試験の併合解析における非盲検下の重篤な有害事象を示す。本解析は用量別に行った。

すべての試験の併合解析では、重篤な有害事象の発現割合は、デペモキマブ 100 mg 群（8%）及びプラセボ群（10%）で同程度であった。いずれかの投与群で発現割合が 1%以上の重篤な有害事象は、喘息（両群とも 2%）及び肺炎（デペモキマブ 100 mg 群 1%未満及びプラセボ群 1%）のみで、両群とも同程度であった（m5.3.5.3, ISS Table 3.78）。

治験薬投与期間中及び投与期間後の重篤な有害事象のプロファイルは、治験薬投与期間中のプロファイルと同程度であった（m5.3.5.3, ISS Table 3.79）。

また、重篤な有害事象の総発現被験者数／（総曝露期間／365.25）×1000 として算出した 1000 人年あたりの重篤な有害事象の発現割合も解析した。1000 人年あたりの発現割合が最も高かった重篤な有害事象（1000 人年あたりの発現率が 5 以上）は、喘息［デペモキマブ 100 mg 群 16 及びプラセボ群 26（以下同順）］、肺炎（それぞれ 6 及び 12）及び COVID-19（それぞれ 5 及び 4）であった（m5.3.5.3, ISS Table 3.78）。

2.2.2.2.C 進行中の試験でみられた重篤な有害事象

本項では、NIMBLE 試験及び AGILE 試験の各中間解析のデータカットオフ日以降に認められた重篤な有害事象を示す。

- AGILE 試験では、中間解析のデータカットオフから本申請のデータカットオフまでに 5 例に計 8 件の重篤な有害事象が報告された。

- NIMBLE 試験では、34 例に計 46 件の重篤な有害事象が報告された。これには、中間解析のデータカットオフから本申請のデータカットオフまでの盲検データにおける重篤な有害事象及び中間解析に含まれなかった被験者の重篤な有害事象が含まれた。

これらの重篤な有害事象の一覧を m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Listing 8、m5.3.5.1, NIMBLE Interim CSR Listing 8 に示す。

2.3.C 個別有害事象の文章による説明（Narrative）

重篤な有害事象、妊娠、注目すべき有害事象、治験薬の投与中止に至った非重篤な有害事象、肝事象、及び QTc への影響に関連して注目すべきその他の事象の叙述は、各 CSR 内に記載した。叙述の記載場所を表 25 に示す。

表 25　安全性に関する叙述の記載場所

Study narratives	Location
SWIFT-1	m5.3.5.1, SWIFT-1 CSR, Section 8.5
SWIFT-2	m5.3.5.1, SWIFT-2 CSR, Section 8.5
AGILE	m5.3.5.2, AGILE Interim CSR, Section 8.5
NIMBLE	m5.3.5.1, NIMBLE Interim CSR, Section 8.5
ANCHOR-1	m5.3.5.1, ANCHOR-1 CSR, Section 8.5
ANCHOR-2	m5.3.5.1, ANCHOR-2 CSR, Section 8.5
FTIH study	m5.3.4.2, 205722 CSR, Section 14
PK comparability study	m5.3.1.2, 214099 CSR, Section 8.5
China PK study	m5.3.3.1, 208021 CSR, Section 12 m5.3.3.1, 208021 CSR, Safety Narrative

2.4.C 医療機器又は医療機器／薬剤の組合せに関連する安全性所見

医療機器（安全装置付きシリンジ又はオートインジェクター）は、デペモキマブ又はプラセボの投与方法として提供された。世界各国の規制当局への報告義務を果たすため、治験責任（分担）医師は治験実施計画書に定義された医療機器の不具合の定義に該当する事象を特定し、記録する責任を負うこととした。事故に至った医療機器の不具合は、全試験期間において特定、記録及び報告された。有害事象又は重篤な有害事象の定義に該当する医療機器の不具合も、治験実施計画書に定義された手順に従った。

医療機器又は医療機器／薬剤の組合せに関連する安全性所見は認められず、これらの使用に関連する有害事象の報告はなかった（m5.3.5.1, SWIFT-1 CSR Section 5.2.6.3、SWIFT-2 CSR Section 5.2.6.3、m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Listing 7、NIMBLE Interim CSR Section 5.2.6.3、ANCHOR-1 CSR Section 5.2.6.3、ANCHOR-2 CSR Section 5.2.6.3、m5.3.1.2, PK Comparability CSR Section 5.1.4.4、m5.3.3.1, China PK CSR Section 7.5）。

3. 臨床検査値の評価

3.1. 血液生化学検査

3.1.1. 喘息患者を対象とした試験

3.1.1.1. SWIFT-1+2 併合解析

試験期間を通して、いずれの群でも血液生化学検査パラメータのベースラインからの変化量の平均値は小さく、同程度であった（m5.3.5.3, ISS Table 3.145）。

基準範囲外への変化が認められた被験者の割合は、いずれの群でも同程度であった。ベースライン後に基準範囲外となった血液生化学検査パラメータに、治験薬投与に関連する明らかな傾向は認められなかった（表 26）。

ベースライン後に臨床的に重要である可能性のある基準に該当した血液生化学検査パラメータを表 27 に示す。グルコース低値、カリウム高値及びカルシウム高値の臨床的に重要である可能性のある測定値は一過性のものであり、関連する有害事象は認められなかった。臨床的に重要である可能性のある基準に該当する肝機能検査値については 3.1.3.1 に要約した。

表 26 ベースライン後に基準範囲外となった血液生化学検査パラメータ（SWIFT-1+2 併合解析）

Test (units), n (%)	Category[a]	Placebo (N=261)	Depemokimab (N=501)
Alanine aminotransferase (IU/L)	n	258	500
	To low	0	0
	To high	52 (20)	88 (18)
Albumin (g/L)	n	258	501
	To low	1 (<1)	1 (<1)
	To high	10 (4)	11 (2)
Alkaline phosphatase (IU/L)	n	258	501
	To low	3 (1)	9 (2)
	To high	36 (14)	60 (12)
Aspartate aminotransferase (IU/L)	n	258	500
	To low	0	0
	To high	32 (12)	60 (12)
Bilirubin (µmol/L)	n	258	501
	To low	0	0
	To high	9 (3)	21 (4)
Calcium (mmol/L)	n	258	501
	To low	28 (11)	40 (8)
	To high	47 (18)	88 (18)
Creatinine (µmol/L)	n	258	501
	To low	11 (4)	15 (3)
	To high	44 (17)	87 (17)
Direct bilirubin (µmol/L)	n	92	166
	To low	0	0
	To high	14 (15)	23 (14)

Test (units), n (%)	Category[a]	Placebo (N=261)	Depemokimab (N=501)
Gamma glutamyl transferase (IU/L)	n	258	501
	To low	6 (2)	4 (<1)
	To high	30 (12)	66 (13)
Glucose (mmol/L)	n	258	501
	To low	52 (20)	102 (20)
	To high	99 (38)	178 (36)
Magnesium (mmol/L)	n	258	501
	To low	7 (3)	16 (3)
	To high	12 (5)	19 (4)
Potassium (mmol/L)	n	247	488
	To low	20 (8)	22 (5)
	To high	31 (13)	57 (12)
Protein (g/L)	n	258	501
	To low	16 (6)	28 (6)
	To high	8 (3)	12 (2)
Sodium (mmol/L)	n	247	489
	To low	22 (9)	36 (7)
	To high	15 (6)	22 (4)
Urea (mmol/L)	n	258	501
	To low	4 (2)	6 (1)
	To high	48 (19)	104 (21)

Source: m5.3.5.3, ISS Table 3.146.
Note: Subjects are counted in the worst case category that their value changes to (low, normal or high) unless there is no change in their category. Subjects are counted twice if the subject has values that changed 'To Low' and 'To High', so the percentages may not add to 100%. Subjects with a missing baseline value are assumed to have a normal baseline value. Direct Bilirubin results were not assessed against the Upper Limit of Normal when results where BLQ (<3). Additionally no Upper Limit of Normal of Direct Bilirubin was provided for adolescent participants (<18 years old).
a. n = number of subjects with data.

表 27　ベースライン後に臨床的に重要である可能性のある基準に該当した血液生化学検査パラメータ（SWIFT-1+2 併合解析）

Test (units), n (%)	Category[a]	Placebo (N=261)	Depemokimab (N=501)
Alanine aminotransferase (IU/L)	n	258	500
	To low	0	0
	To high (>3×ULN)	1 (<1)	9 (2)
Aspartate aminotransferase (IU/L)	n	258	500
	To low	0	0
	To high (>3×ULN)	0	6 (1)
Bilirubin (µmol/L)	n	258	501
	To low	0	0
	To high (>1.5×ULN)	4 (2)	7 (1)
Calcium (mmol/L)	n	258	501
	To low	0	0
	To high (>3.24 mmol/L)	0	1 (<1)
Glucose (mmol/L)	n	258	501
	To low (<2.2 mmol/L)	0	3 (<1)
	To high	0	0

Test (units), n (%)	Category[a]	Placebo (N=261)	Depemokimab (N=501)
Magnesium (mmol/L)	n	258	501
	To low	0	0
	To high (>2.5 mmol/L)	0	1 (<1)
Potassium (mmol/L)	n	258	500
	To low	0	0
	To high (>6.5 mEq/L)	2 (<1)	2 (<1)

Source: m5.3.5.3, ISS Table 3.147.
Note: Subjects are counted in the worst case category that their value changes to (low, normal or high) unless there is no change in their category. Subjects are counted twice if the subject has values that changed 'To Low' and 'To High', so the percentages may not add to 100%. Subjects with a missing baseline value were assumed to have a normal baseline value.
a. n = number of subjects with data.

3.1.1.2. AGILE 試験（中間解析）

AGILE 試験での血液生化学検査パラメータのプロファイルは、先行試験でデペモキマブ又はプラセボの投与を受けた被験者間で、おおむね同様であり、先行試験とも同様であった。最長 104 週間のデペモキマブ投与による血液生化学的検査への影響は認められなかった。

血液生化学的パラメータのベースラインからの変化量の平均値は小さく、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同程度であった（m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Table 3.36）。基準範囲外への変化が認められた被験者の割合は、先行試験で投与された治験薬に関わらず、同程度であった（m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Table 3.37）。

ベースライン後に基準範囲外となった血液生化学検査パラメータのうち、少数の被験者で臨床的に重要である可能性のある ALT 高値（ULN の 3 倍超）、AST 高値（ULN の 3 倍超）、ALP 高値（ULN の 3 倍超）、総ビリルビン高値（ULN の 1.5 倍超）、グルコース低値（2.2 mmol/L 未満）、マグネシウム低値（0.3 mmol/L 未満）及びカリウム高値（6.5 mEq/L 超）が認められた（m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Table 3.38）。グルコース低値、マグネシウム低値及びカリウム高値の臨床的に重要である可能性のある測定値は一過性のものであり、関連する有害事象は認められなかった。臨床的に重要である可能性のある基準に該当する肝機能検査値については、3.1.3.2 に要約した。

3.1.1.3. NIMBLE 試験（中間解析）

NIMBLE 試験での血液生化学的検査パラメータのプロファイルは、デペモキマブ群、既存薬群、SWIFT 試験でデペモキマブ投与を受けた被験者との間でおおむね同様であった。

NIMBLE 試験でのデペモキマブの血液生化学検査パラメータのベースラインからの変化量の平均値は小さく、試験期間を通してデペモキマブ群と既存薬群で同程度であった（m5.3.5.1, NIMBLE Interim CSR Table 3.40）。基準範囲外への変化が認められた被験者の割合は、いずれの群でも同程度であった（m5.3.5.1, NIMBLE Interim CSR Table 3.41）。

ベースライン後に基準範囲外となった血液生化学検査パラメータのうち、少数の被験者で臨床的に重要である可能性のある ALT 高値（ULN の 3 倍超）、AST 高値（ULN の 3 倍

超）、ALP 高値（ULN の 3 倍超）、総ビリルビン高値（ULN の 1.5 倍超）、グルコース低値（2.2 mmol/L 未満）及びカリウム高値（6.5 mEq/L 超）が認められた（m5.3.5.1, NIMBLE Interim CSR Table 3.42）。臨床的に重要である可能性のある基準に該当する肝機能検査値については 3.1.3.3 に要約した。

3.1.2. CRSwNP 患者を対象とした試験

3.1.2.1. ANCHOR-1+2 併合解析

試験期間を通して、いずれの群でも血液生化学検査パラメータのベースラインからの変化量の平均値は小さく、同程度であった（m5.3.5.3, ISS Table 3.343）。

基準範囲外への変化が認められた被験者の割合は、いずれの群でも同程度であった。ベースライン後に基準範囲外となった血液生化学検査パラメータに、治験薬投与に関連する明らかな傾向は認められなかった（表 28）。

ベースライン後に臨床的に重要である可能性のある基準に該当した血液生化学検査パラメータを表 29 に示す。臨床的に重要である可能性のある基準に該当する肝機能検査値については 3.2.2.1 に要約した。

表 28 ベースライン後に基準範囲外となった血液生化学検査パラメータ（ANCHOR-1+2 併合解析）

Test (Units), n (%)	Category[1]	Placebo (N=256)	Depemokimab (N=272)
Alanine aminotransferase (IU/L)	n	256	272
	To low	0	0
	To high	40 (16)	38 (14)
Albumin (g/L)	n	256	272
	To low	1 (<1)	0
	To high	8 (3)	9 (3)
Alkaline phosphatase (IU/L)	n	256	272
	To low	1 (<1)	2 (<1)
	To high	19 (7)	20 (7)
Aspartate aminotransferase (IU/L)	n	256	272
	To low	0	0
	To high	24 (9)	17 (6)
Bilirubin (µmol/L)	n	256	272
	To low	0	0
	To high	8 (3)	13 (5)
Calcium (mmol/L)	n	256	272
	To low	27 (11)	18 (7)
	To high	39 (15)	41 (15)
Creatinine (µmol/L)	n	256	272
	To low	4 (2)	5 (2)
	To high	27 (11)	45 (17)
Direct bilirubin (µmol/L)	n	77	91
	To low	0	0
	To high	9 (12)	9 (10)

Test (Units), n (%)	Category[1]	Placebo (N=256)	Depemokimab (N=272)
Gamma glutamyl transferase (IU/L)	n	256	272
	To low	6 (2)	3 (1)
	To high	23 (9)	19 (7)
Glucose (mmol/L)	n	256	272
	To low	31 (12)	43 (16)
	To high	96 (38)	92 (34)
Magnesium (mmol/L)	n	256	272
	To low	12 (5)	7 (3)
	To high	11 (4)	9 (3)
Potassium (mmol/L)	n	256	272
	To low	6 (2)	9 (3)
	To high	28 (11)	19 (7)
Protein (g/L)	n	256	272
	To low	7 (3)	9 (3)
	To high	12 (5)	11 (4)
Sodium (mmol/L)	n	256	272
	To low	17 (7)	16 (6)
	To high	9 (4)	14 (5)
Urea (mmol/L)	n	256	272
	To low	5 (2)	0
	To high	54 (21)	55 (20)

Source: m5.3.5.3, ISS Table 3.344.
Note: Subjects are counted in the worst case category that their value changes to (low, normal or high) unless there is no change in their category. Subjects are counted twice if the subject has values that changed 'To Low' and 'To High', so the percentages may not add to 100%. Subjects with a missing baseline value are assumed to have a normal baseline value. Direct Bilirubin results were not assessed against the Upper Limit of Normal when results where BLQ (<3).
1. n=number of subjects with data.

表 29　ベースライン後に臨床的に重要である可能性のある基準に該当した血液生化学検査パラメータ（ANCHOR-1+2 併合解析）

Test (Units), n (%)	Category[1]	Placebo (N=256)	Depemokimab (N=272)
Alanine aminotransferase (IU/L)	n	256	272
	To low	0	0
	To high (>3×ULN)	2 (<1)	3 (1)
Aspartate aminotransferase (IU/L)	n	256	272
	To low	0	0
	To high (>3×ULN)	1 (<1)	2 (<1)
Bilirubin (µmol/L)	n	256	272
	To low	0	0
	To high (>1.5×ULN)	1 (<1)	2 (<1)
Glucose (mmol/L)	n	256	272
	To low	0	0
	To high (>27.8 mmol/L)	0	1 (<1)
Potassium (mmol/L)	n	256	272
	To low	0	0
	To high (>6.5×mEq/L)	0	1 (<1)

Source: m5.3.5.3, ISS Table 3.345.
Note: Subjects are counted in the worst case category that their value changes to (low, normal or high) unless there is no change in their category. Subjects are counted twice if the subject has values that changed 'To Low' and 'To High', so the percentages may not add to 100%. Subjects with a missing baseline value were assumed to have a normal baseline value.
1. n=number of subjects with data.

3.1.3. 肝機能検査

3.1.3.1. SWIFT-1+2 併合解析

SWIFT-1+2 併合解析では、ALT が ULN の 3 倍以上に増加した被験者の割合は、プラセボ群［0.38%（1/261 例）］よりもデペモキマブ群［2.20%（11/501 例）］の方が高かった。このうち、デペモキマブ群の 5 例が治験実施計画書に定義された肝機能検査値に基づく中止基準に該当し、デペモキマブ群の 6 例及びプラセボ群の 1 例がモニタリング基準に該当した（1.1.2.3、m5.3.5.1, SWIFT-1 CSR Section 5.2.5.1, SWIFT-2 CSR Section 5.2.5.1）。デペモキマブ群の 1 例はベースラインの ALT が ULN の 3 倍以上であった［本被験者は ALT が ULN の 3 倍以上に増加した被験者（11/501 例）に含まれない］。

SWIFT-1+2 併合解析で認められた肝機能検査値異常を表 30 に要約した。また、ALT 及び総ビリルビンの最大値の散布図を m5.3.5.3, ISS Post hoc Figure 3.1.1 に示した。これらの結果には、中央検査機関及び治験実施医療機関の両方の検査機関からのデータが含まれた。

表 30 肝機能検査値異常の要約（SWIFT-1+2 併合解析）

Laboratory Criteria, n (%)[1, 2] Overall	**Placebo (N=261)**	**Depemokimab (N=501)**
n	258	500
ALT ≥3xULN and BIL ≥2xULN[3]	0	3 (<1)
n	1	8
ALT ≥3xULN and INR >1.5[4]	0	0
n	258	500
ALT ≥3xULN and BIL ≥2xULN[3] and (ALP <2xULN)	0	2 (<1)
n	258	500
Hepatocellular injury[5]	1 (<1)	7 (1)
n	258	500
Hepatocellular injury[5] and BIL ≥2xULN[3, 5]	0	2 (<1)
n	261	501
ALT ≥3xULN[6]	1 (<1)	12 (2)
ALT ≥5xULN	1 (<1)	4 (<1)
ALT ≥8xULN	0	4 (<1)
ALT ≥10xULN	0	4 (<1)
ALT ≥20xULN	0	2 (<1)

Source: m5.3.5.3, ISS Posthoc Table 3.1.1.
1. Participants may be counted in more than one category.
2. ALT=alanine aminotransferase; ALP=alkaline phosphatase; BIL=total bilirubin; INR=international normalized ratio; ULN=upper limit of normal.
3. If direct bilirubin is available, then direct bilirubin as a portion of total bilirubin must be >35% when total bilirubin is ≥2xULN, in order to satisfy the criteria. Bilirubin value is on or up to 28 days after ALT value.
4. INR value is on or up to 28 days after ALT value.
5. Hepatocellular injury is defined as ((ALT/ALT ULN)/(ALP/ALP ULN)) ≥5 and ALT ≥3xULN. ALT and ALP values must occur on the same day.
6. The total number of participants in the depemokimab group with ALT ≥3xULN includes one participant with ALT ≥3xULN at baseline.

Note: data from central laboratories only are provided in m5.3.5.3, ISS, Table 3.152.

治験実施計画書に定義された肝機能検査値に基づく中止基準に該当したデペモキマブ群 5 例のうち、ALT が ULN の 3 倍以上かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍以上の増加が 3 例に認められた。しかしながら、胆石関連症状から交絡する可能性がある急性 A 型肝炎、胆石症及び自己免疫性肝炎を含む基礎的病因の特定及び詳細なレビューの結果、これらの事象は Hy's Law case に該当しなかった。

中止基準に該当した残りの 2 例のうち、1 例は週 1 回のモニタリングを厳密に遵守することができなかった。当該被験者は ALT が ULN の 3 倍以上 5 倍未満で中止基準に合致したが、週 1 回の頻度で 4 週間以上のモニタリングを実施できなかった。本被験者では、ベースラインから試験期間を通じて顕著な γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が認められ、基礎疾患として肝疾患が示唆された。被験者は多剤治療を受けており、[redacted]を含む複数の併存疾患を有していた。2 回目の治験薬投与は行わなかったが、その後の ALT 増加のピークは投与終了後に認められ、これはデペモキマブの初回（唯一の）投与からかなり後の時点（364 日後）であった。よって、デペモキマブに関連しない別の原因が存在することが示唆された。もう 1 例は ULN の 10 倍以上 20 倍未満の ALT が認められ、E 型肝炎 IgM 抗体陽性に基づき E 型肝炎と診断された。デペモキマブの存在下にも関わらず、本事象は約 10 日以内に速やかに回復した。

治験実施計画書に定義された肝機能検査値に基づくモニタリング基準に該当したが、中止基準には該当しなかったデペモキマブ群の被験者 6 例では、ULN の 3 倍超 5 倍未満の ALT 増加が認められたが、ビリルビン値は基準範囲内であった。これらの被験者におけるその他の特定可能な病因又は潜在的な交絡因子として、[redacted]が認められた。これら 6 例のうち 5 例はデペモキマブの投与期間中に回復した。残りの 1 例は試験中の肝機能検査結果に基づく回復した旨の記録はないが、試験終了時来院でモニタリング基準に該当する肝機能検査値が認められ、関連する有害事象は報告されなかった。本被験者では、ベースラインで軽度の ALT 高値が認められ、試験期間を通じて軽度の変動が認められた。治験薬投与期間後の追跡調査期間中に有害事象は報告されなかった。

治験実施計画書に定義された肝機能検査値に基づくモニタリング基準に該当したプラセボ群の 1 例に、ULN の 5 倍超 8 倍未満の ALT 増加が認められた。ビリルビン値は正常であり、ALT 値は約 3 ヵ月かけて徐々に基準範囲内に戻った。明らかな原因は特定されなかった。

肝臓に関する有害事象の叙述は 2.3.C に示した。

3.1.3.2. AGILE 試験（中間解析）

AGILE 試験（中間解析）では、ALT が ULN の 3 倍以上に該当した被験者の割合は、全体で 1.43%例（9/629 例）であった。このうち、4 例（先行試験でデペモキマブ投与を受けた 3 例、プラセボ投与を受けた 1 例）が治験実施計画書に定義された肝機能検査値に基づく中止

基準に該当し、5 例（先行試験でデペモキマブ投与を受けた 3 例、プラセボ投与を受けた 2 例）がモニタリング基準に該当した。中止基準に該当した被験者のうち 1 例が、ALT が ULN の 8 倍以上の中止基準に該当した。残りの 3 例は、ALT が ULN の 3 倍以上 5 倍未満が 4 週間以上持続したため、中止基準に該当した（1.1.2.3、m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Section 5.2.5.1）。生化学的な Hy's Law の基準を満たした被験者はいなかった。

中央検査機関からの結果に基づく肝機能検査値異常の要約を表 31 に示した。

表 31　肝機能検査値異常の要約［AGILE 試験（中間解析）］

Laboratory Criteria, n (%)[a, b]	Previous Placebo (N=210)	Previous Depemokimab (N=419)	Total (N=629)
n	208	419	627
ALT ≥3xULN and BIL ≥2xULN[c]	0	0	0
n	2	5	7
ALT ≥3xULN and INR >1.5[d]	0	0	0
n	208	419	627
ALT ≥3xULN and BIL ≥2xULN[c] and (ALP <2xULN)	0	0	0
n	208	419	627
Hepatocellular injury[e]	3 (1)	3 (<1)	6 (<1)
n	208	419	627
Hepatocellular injury[e] and BIL ≥2xULN[c, e]	0	0	0
n	208	419	627
ALT ≥3xULN	3 (1)	6 (1)	9 (1)
ALT ≥5xULN	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)
ALT ≥8xULN	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
ALT ≥10xULN	1 (<1)	0	1 (<1)
ALT ≥20xULN	0	0	0

Source: m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Table 3.44.

a. Participants may be counted in more than one category.
b. ALT=alanine aminotransferase; ALP=alkaline phosphatase; BIL=total bilirubin; INR=international normalized ratio; ULN=upper limit of normal.
c. If direct bilirubin is available, then direct bilirubin as a portion of total bilirubin must be >35% when total bilirubin is >2×ULN, in order to satisfy the criteria. Bilirubin value is on or up to 28 days after ALT value.
d. INR value is on or up to 28 days after ALT value.
e. Hepatocellular injury is defined as ((ALT/ALT ULN)/(ALP/ALP ULN)) >5 and ALT >3×ULN. ALT and ALP values must occur on the same day.

治験実施計画書に定義された肝機能検査値に基づく中止基準に該当した 4 例のうち、3 例にその他の特定可能な原因又は重要な交絡因子（[redacted]）が認められた。先行試験でプラセボ投与を受けた被験者 1 例では、2 回目のデペモキマブ投与から約 2 週間後に ALT が ULN の約 18 倍に増加し、その後 2 週間以内に ULN の約 5 倍に減少した。肝生検の結果を含む詳細な検査を実施したが、明確な別の病因は特定されなかった。被験者は複数の薬剤を併用しており、その一部は肝リスクを引き起こすことが知られていた。しかし、被験者はこれらの薬剤を長期間使用していたため、観察された ALT 値の急上昇とこれらの併用薬との間に明確な相関は認められなかった。被験者の ALT は発現から 1 ヵ月以内に治療なしで基準範囲内に減少した。

治験実施計画書に定義された肝機能検査値に基づくモニタリング基準に該当したが、中止基準には該当しなかった 5 例のうち、1 例でアトルバスタチンの投与開始後に ALT 増加が認められた。ALT はアトルバスタチン中止後約 14 日に基準範囲内に減少した。別の 2 例（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各 1 例）は青年期被験者であり、ベースラインで軽度の ALT 増加が認められた。中央検査機関が使用した青年期被験者の基準範囲が先行試験から本継続投与試験で変更され（5～30 IU/L から 0～18 IU/L へ）、いずれの被験者も肝機能検査値に基づくモニタリング基準に該当した。このうち 1 例のピーク時の ALT 値はベースライン値の 1.2 倍であり、顕著な上昇は認められなかった。もう 1 例は ALT 増加の発現前にアモキシシリンの投与を受けており、ピーク時の ALT 値はベースライン値の 2 倍未満であった。残りの 2 例では、肥満が交絡因子であり、いずれも BMI はおおよそ 30 kg/m^2 以上であった。

SWIFT-1 試験又は SWIFT-2 試験で肝機能検査値に基づくモニタリング基準に該当し、AGILE 試験に移行した被験者のうち、中間解析のデータカットオフ時点で AGILE 試験のモニタリング基準に該当する肝機能検査値が認められた被験者はいなかった。

肝臓に関する有害事象の叙述は 2.3.C に示した。

3.1.3.3. NIMBLE 試験（中間解析）

NIMBLE 試験（中間解析）では、ALT が ULN の 3 倍以上に該当した被験者の割合は、既存薬群［1.67%（9/538 例）］と比較してデペモキマブ群［0.37%（2/538 例）］で低かった。このうち、デペモキマブ群の 1 例及び既存薬群の 4 例が治験実施計画書に定義された肝機能検査値に基づく中止基準に該当し、6 例（デペモキマブ群の 1 例及び既存薬群の 5 例）がモニタリング基準に該当した（1.1.2.3、m5.3.5.1, NIMBLE Interim CSR Section 5.2.5.1）。

中央検査機関からの結果に基づく肝機能検査値異常の要約を表 32 に示した。

表 32　肝機能検査値異常の要約［NIMBLE 試験（中間解析）］

Laboratory Criteria, n (%)[1, 2] Overall	**Depemokimab (N=538)**	**Mepo/Benra (N=538)**
n	538	538
ALT ≥3xULN and BIL ≥2xULN[3]	0	1 (<1)
n	3	8
ALT ≥3xULN and INR >1.5[4]	0	0
n	538	538
ALT ≥3xULN and BIL ≥2xULN[3] and (ALP <2xULN)	0	0
n	538	538
Hepatocellular injury[5]	2 (<1)	5 (<1)
n	538	538
Hepatocellular injury[5] and BIL ≥2xULN[3, 5]	0	0
n	538	538
ALT ≥3xULN	2 (<1)	9 (2)
ALT ≥5xULN	2 (<1)	4 (<1)
ALT ≥8xULN	1 (<1)	3 (<1)
ALT ≥10xULN	0	2 (<1)

Laboratory Criteria, n (%)[1, 2] Overall	Depemokimab (N=538)	Mepo/Benra (N=538)
ALT ≥20xULN	0	0

Source: m5.3.5.1, NIMBLE Interim CSR Table 3.48.
Benra=benralizumab; Mepo=mepolizumab.
1. Participants may be counted in more than one category.
2. ALT: alanine aminotransferase; ALP: alkaline phosphatase; BIL: total bilirubin; INR: international normalized ratio; ULN=upper limit of normal.
3. If direct bilirubin is available, then direct bilirubin as a portion of total bilirubin must be >35% when total bilirubin is ≥2xULN, in order to satisfy the criteria. Bilirubin value is on or up to 28 days after ALT value.
4. INR value is on or up to 28 days after ALT value.
5. Hepatocellular injury is defined as ((ALT/ALT ULN)/(ALP/ALP ULN)) ≥5 and ALT ≥3xULN. ALT and ALP values must occur on the same day.

肝機能検査値に基づく中止基準に該当したデペモキマブ群の 1 例は、ALT が ULN の 8 倍以上 10 倍未満であり、ビリルビンは正常であった。本試験開始前に使用していた生物学的製剤はベンラリズマブであった。本事象では、ALT 増加発現の 1 週間前に開始された抗生物質（気管支分泌物に対するスルファメトキサゾール／トリメトプリム）投与による顕著な交絡が認められた。事象発現から 5 日後（抗生物質の中止から 3 日後）、ALT は ULN の約 2.7 倍に減少した。被験者はその後試験を中止したため、これ以上の結果は得られていない。

肝機能検査値に基づく中止基準に該当した既存薬群の 4 例のうち、1 例（ベンラリズマブ投与例）で、ULN の 3 倍以上の ALT 増加とそれに伴う ULN の 2 倍以上の総ビリルビン増加が認められた。詳細な検討によると、本事象には明確に確立された病因（胆石による胆嚢炎）があり、被験者は内視鏡的逆行性胆道膵管造影及びステント留置を受けていた。よって、本事象は Hy's Law case に該当しないと判断された。

残りの 3 例のうち、メポリズマブ投与を受けていた 1 例では、ALT 増加発現前に使用していた併用薬（[redacted]に対するレボフロキサシン、ドキシサイクリン、メトロニダゾールの長期投与）による交絡が認められた。他の 2 例（ベンラリズマブ投与 1 例、メポリズマブ投与 1 例）では明確な病因は特定されなかった。

肝機能検査値に基づくモニタリング基準に該当したデペモキマブ群の 1 例に ULN の 5 倍以上の ALT が認められた。本試験開始前に使用していた生物学的製剤はメポリズマブであった。ALT 増加の 11 日前、被験者は[redacted]に対してパラセタモール及びチザニジン（いずれも肝酵素上昇と関連する可能性がある）の投与を完了した。事象発現 6 日後、ALT は ULN の約 1.7 倍に減少し、約 2 ヵ月後に基準範囲内に回復した。

モニタリング基準に該当した残りの 5 例はいずれも既存薬群の被験者であった。これらのうち 2 例で潜在的な交絡因子が認められ、ベンラリズマブ投与の 1 例に事象発現前週のアモキシシリンの使用及びメポリズマブ投与の 1 例に事象発現前 24 時間のアルコール摂取が報告された。他の 3 例では明確な病因は特定されなかったが、1 例に BMI 30 kg/m^2 超による交絡が認められた。

肝臓に関する有害事象の叙述は 2.3.C に示した。

3.1.3.4. ANCHOR-1+2 併合解析

ANCHOR-1+2 併合解析では、ALT が ULN の 3 倍以上に該当した被験者の割合は、デペモキマブ群で 1.47%（4/272 例）及びプラセボ群で 0.78%（2/256 例）であった。このうち 2 例（いずれもデペモキマブ群）が治験実施計画書に規定された肝機能検査値に基づく中止基準に該当し、4 例（デペモキマブ群 2 例、プラセボ群 2 例）がモニタリング基準に該当した（1.1.2.3、m5.3.5.1, ANCHOR-1 CSR Section 5.2.5.1.1, ANCHOR-2 CSR Section 5.2.5.1.1）。中止基準に該当した被験者のうち、1 例は実施医療機関の臨床検査に基づき ALT が ULN の 8 倍超の中止基準に該当した（中央検査機関の基準範囲を想定、実施医療機関の臨床検査基準範囲は提供されなかった）。残りの 1 例は中止基準（ALT が ULN の 5 倍以上 8 倍未満）に該当し、週 1 回の頻度でのモニタリングを 2 週間以上実施できなかった。生化学的な Hy's Law の基準を満たした被験者はいなかった。

ANCHOR-1+2 併合解析の肝機能検査値異常を表 33 に要約し、ALT 及び総ビリルビンの最大値の散布図を m5.3.5.3, ISS Post hoc Figure 3.1.2 に示した。これらの結果には、中央検査機関及び治験実施医療機関の両方の検査機関からのデータが含まれた。

表 33 肝機能検査値異常の要約（ANCHOR-1+2 併合解析）

Laboratory Criteria, n (%)[1, 2] **Overall**	**Placebo (N=256)**	**Depemokimab (N=272)**
n	256	272
ALT ≥3xULN and BIL ≥2xULN[3]	0	0
n	1	3
ALT ≥3xULN and INR >1.5[4]	0	0
n	256	272
ALT ≥3xULN and BIL ≥2xULN[3] and (ALP <2xULN)	0	0
n	256	272
Hepatocellular injury[5]	0	1 (<1)
n	256	272
Hepatocellular injury[5] and BIL ≥2xULN[3, 5]	0	0
n	256	272
ALT ≥3xULN	2 (<1)	4 (1)
ALT ≥5xULN	0	2 (<1)
ALT ≥8xULN	0	1 (<1)
ALT ≥10xULN	0	1 (<1)
ALT ≥20xULN	0	0

Source: m5.3.5.3, ISS, Posthoc Table 3.1.2.
1. Participants may be counted in more than one category.
2. ALT=alanine aminotransferase; ALP=alkaline phosphatase; BIL=total bilirubin; INR=international normalized ratio; ULN=upper limit of normal.
3. If direct bilirubin is available, then direct bilirubin as a portion of total bilirubin must be >35% when total bilirubin is ≥2xULN, in order to satisfy the criteria. Bilirubin value is on or up to 28 days after ALT value.
4. INR value is on or up to 28 days after ALT value.
5. Hepatocellular injury is defined as ((ALT/ALT ULN)/(ALP/ALP ULN)) ≥5 and ALT ≥3xULN. ALT and ALP values must occur on the same day.

Note: data from central laboratories only are provided in m5.3.5.3, ISS, Table 3.350.

肝機能検査値に基づく中止基準に該当した 2 例のうち、1 例には明確に確立された病因（膵炎及び総胆管結石の閉塞）があった。もう 1 例では、潜在的な交絡因子として本肝事象

発現の約 1 ヵ月前に発現した乾癬の有害事象に対するエバスチンの経口投与、及び基準該当前数週間の間のアルコール摂取量の増加が認められた。

肝機能検査値に基づくモニタリング基準に該当したデペモキマブ群の 2 例のうち、1 例は BMI 30 kg/m^2 超による交絡があり、もう 1 例は基準該当前のアルコール摂取が報告された。

モニタリング基準を満たしたプラセボ群の 2 例では、明確な病因は特定されなかったが、1 例では BMI 30 kg/m^2 超による交絡が認められた。

肝臓に関する有害事象の叙述は 2.3.C に示した。

3.1.3.5. プラセボ対照試験の併合解析

プラセボ対照試験の併合解析での肝機能検査値異常を表 34 に要約し、ALT 及び総ビリルビンの最大値の散布図を図 7 に示す。これらの結果には、中央検査機関及び治験実施医療機関の両方の検査機関からのデータが含まれた。詳細は 3.1.3.1 及び 3.1.3.4 に示す。

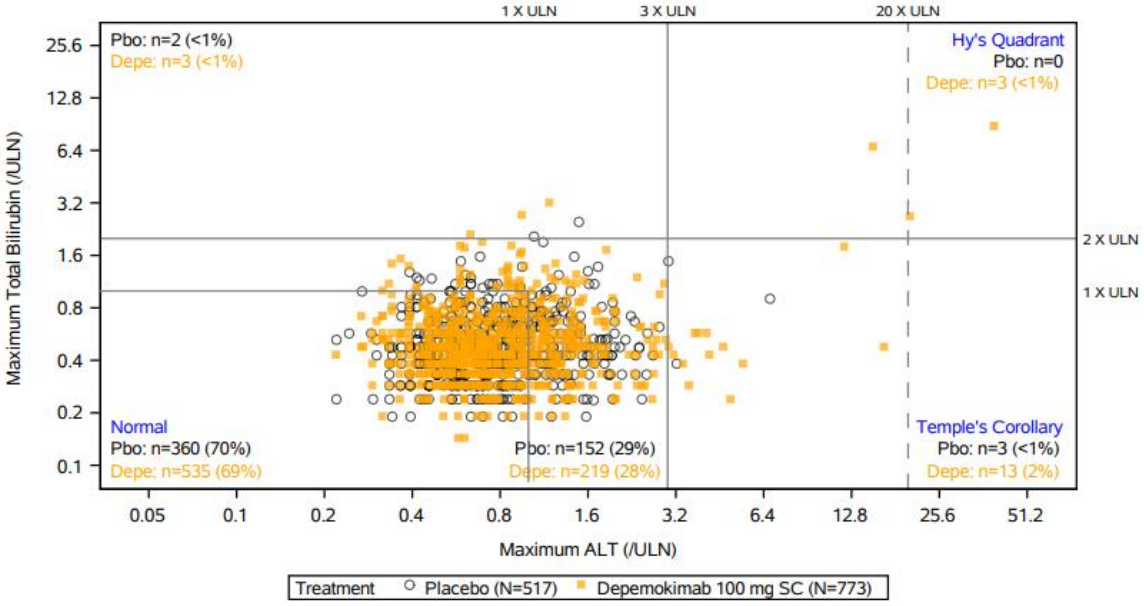
表 34 肝機能検査値異常の要約（プラセボ対照試験の併合解析）

Laboratory Criteria, n (%)[1, 2] **Overall**	**Placebo** **(N=517)**	**Depemokimab** **(N=773)**
n	514	772
ALT ≥3xULN and BIL ≥2xULN[3]	0	3 (<1)
n	2	11
ALT ≥3xULN and INR >1.5[4]	0	0
n	514	772
ALT ≥3xULN and BIL ≥2xULN[3] and (ALP <2xULN)	0	2 (<1)
n	514	772
Hepatocellular injury[5]	1 (<1)	8 (1)
n	514	772
Hepatocellular injury[5] and BIL ≥2xULN[3, 5]	0	2 (<1)
n	517	773
ALT ≥3xULN[6]	3 (<1)	16 (2)
ALT ≥5xULN	1 (<1)	6 (<1)
ALT ≥8xULN	0	5 (<1)
ALT ≥10xULN	0	5 (<1)
ALT ≥20xULN	0	2 (<1)

Source: m5.3.5.3, ISS, Posthoc Table 3.1.3.

1. Participants may be counted in more than one category.
2. ALT=alanine aminotransferase; ALP=alkaline phosphatase; BIL=total bilirubin; INR=international normalized ratio; ULN=upper limit of normal.
3. If direct bilirubin is available, then direct bilirubin as a portion of total bilirubin must be >35% when total bilirubin is ≥2xULN, in order to satisfy the criteria. Bilirubin value is on or up to 28 days after ALT value.
4. INR value is on or up to 28 days after ALT value.
5. Hepatocellular injury is defined as ((ALT/ALT ULN)/(ALP/ALP ULN)) ≥5 and ALT ≥3xULN. ALT and ALP values must occur on the same day.
6. The total number of participants in the depemokimab group with ALT ≥3xULN includes one participant with ALT ≥3xULN at baseline.

図 7　ALT 及び総ビリルビンの最大値の散布図（プラセボ対照試験の併合解析）



Source: m5.3.5.3, ISS Posthoc Figure 3.1.3.
ALT=alanine aminotransferase; Depe=depemokimab; DILI= drug-induced liver injury; Pbo=placebo; SC=Subcutaneous; ULN=upper limit of normal.
Note: Subjects falling into the Hy's Law quadrant may not match the possible Hy's Law subjects from the Summary of Hepatobiliry Abnormalities. The is due to the windowing rules where the bilirubin elevation must occur on or up to 28 days after the ALT elevation standard for DILI cases of Hy's Law.

プラセボ対照試験の併合解析における肝胆道系及び肝臓関連の有害事象（SOC 及び PT 別）の要約を 2.1.5.3.C に示す。

3.1.3.6.　第 1 相試験

第 1 相試験では、健康被験者計 4 例が肝機能検査値に基づくモニタリング基準に該当した（中国 PK 試験で 1/20 例、PK 比較試験で 3/140 例）。ALT 増加は一過性かつ無症候性であり、介入なしで自然に回復した。4 例全例がデペモキマブの投与を受けていた。

中国 PK 試験で肝機能検査値に基づくモニタリング基準に該当した 1 例はデペモキマブ 300 mg 群であり、終了時来院後の ALT は ULN の 3 倍以上 5 倍未満であった。明確な病因は特定されなかったが、被験者には生活習慣の変化があり、ALT 増加が検出される前に「かなり頻繁に夜遅くまで起きていた」と報告された。

PK 比較試験でモニタリング基準に該当した 3 例はすべてデペモキマブ SSD 群であった。1 例は ALT が ULN の 20 倍以上、1 例は ALT が ULN の 8 倍以上 10 倍未満、1 例は ALT が ULN の 3 倍以上 5 倍未満であった。各被験者で実施された精密検査で明らかな病因は特定されず、1 例では直近のパラセタモール投与が他の交絡因子とともに報告された。

肝臓に関する有害事象の叙述は 2.3.C に示した。

3.1.3.7. 肝機能検査値に関する結論

デペモキマブの臨床開発プログラム（完了した試験及び中間解析を実施した進行中の試験を含む）で得られた肝機能検査データの包括的評価及び肝機能検査値異常の詳細な定性的評価から、デペモキマブが肝機能に影響を及ぼすという新たな懸念は示されなかった。

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

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

3.2. 血液学的検査

デペモキマブの PD 作用から、血中好酸球数の減少が予測される。

3.2.1. 喘息患者を対象とした試験

3.2.1.1. SWIFT-1+2 併合解析

試験期間を通して、いずれの群でも血液学的検査パラメータのベースラインからの変化量の平均値は小さく、明らかな傾向は認められなかった（m5.3.5.3, ISS Table 3.148）。

基準範囲外への変化が認められた被験者の割合は、いずれの群でも同程度であった。ベースライン後に基準範囲外となった血液学的検査パラメータに、治験薬投与に関連する明らかな傾向は認められなかった（表 35）。

ベースライン後に基準範囲外となった血液学的検査パラメータのうち、臨床的に重要である可能性のある基準に該当した測定値は認められなかった（m5.3.5.3, ISS Table 3.150）。

表 35　ベースライン後に基準範囲外となった血液学的検査パラメータ（SWIFT-1+2 併合解析）

Test (units), n (%)	Category[a]	Placebo (N=261)	Depemokimab (N=501)
Basophils (10^9/L)	n	260	500
	To low	0	0
	To high	0	0
Basophils/leukocytes (%)	n	260	500
	To low	0	0
	To high	1 (<1)	0
Eosinophils (10^9/L)	n	260	500
	To low	32 (12)	410 (82)
	To high	66 (25)	16 (3)
Eosinophils/leukocytes (%)	n	260	500
	To low	0	0
	To high	75 (29)	19 (4)
Ery. Mean corpuscular hemoglobin (pg)	n	260	500
	To low	11 (4)	25 (5)
	To high	6 (2)	13 (3)
Ery. Mean corpuscular volume (fL)	n	260	500
	To low	5 (2)	17 (3)
	To high	24 (9)	43 (9)
Erythrocytes (10^{12}/L)	n	260	500
	To low	29 (11)	31 (6)
	To high	14 (5)	18 (4)
Hematocrit (fraction of 1)	n	260	500
	To low	23 (9)	51 (10)
	To high	34 (13)	56 (11)
Hemoglobin (g/L)	n	260	500
	To low	38 (15)	72 (14)
	To high	10 (4)	12 (2)
Leukocytes (10^9/L)	n	260	500
	To low	14 (5)	48 (10)
	To high	60 (23)	65 (13)
Lymphocytes (10^9/L)	n	260	500
	To low	19 (7)	38 (8)
	To high	11 (4)	14 (3)
Lymphocytes/leukocytes (%)	n	260	500
	To low	62 (24)	100 (20)
	To high	16 (6)	49 (10)

Test (units), n (%)	Category[a]	Placebo (N=261)	Depemokimab (N=501)
Monocytes (10^9/L)	n	260	500
	To low	43 (17)	108 (22)
	To high	15 (6)	16 (3)
Monocytes/leukocytes (%)	n	260	500
	To low	0	0
	To high	32 (12)	62 (12)
Neutrophils (10^9/L)	n	260	500
	To low	18 (7)	41 (8)
	To high	52 (20)	71 (14)
Neutrophils/leukocytes (%)	n	260	500
	To low	24 (9)	23 (5)
	To high	65 (25)	145 (29)
Platelets (10^9/L)	n	259	500
	To low	3 (1)	6 (1)
	To high	24 (9)	36 (7)
Reticulocytes (10^{12}/L)	n	260	500
	To low	51 (20)	96 (19)
	To high	43 (17)	85 (17)
Reticulocytes/erythrocytes (fraction of 1)	n	260	500
	To low	28 (11)	53 (11)
	To high	11 (4)	32 (6)

Source: m5.3.5.3, ISS Table 3.149.
Note: Subjects are counted in the worst case category that their value changes to (low, normal or high) unless there is no change in their category. Subjects are counted twice if the subject has values that changed 'To Low' and 'To High', so the percentages may not add to 100%. Subjects with a missing baseline value are assumed to have a normal baseline value.
a. n = number of subjects with data.

3.2.1.2. AGILE 試験（中間解析）

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において、血液学的検査パラメータのベースラインからの変化量の平均値は小さく、先行試験と同程度であった（m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Table 3.39）。

ベースライン後に基準範囲外となった血液学的検査パラメータのうち、臨床的に重要である可能性のある基準に該当した測定値は、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のいずれでも認められなかった（m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Table 3.41）。

3.2.1.3. NIMBLE 試験（中間解析）

血液学的検査パラメータのベースラインからの変化量の平均値は、試験期間を通してデペモキマブ群及び既存薬群のいずれにおいても小さく、明らかな傾向は認められなかった（m5.3.5.1, NIMBLE Interim CSR Table 3.43）。

ベースラインで、デペモキマブ群の 1 例に臨床的に重要である可能性のある基準に該当するヘマトクリット低値（0.201 未満）及びヘモグロビン低値（71 g/L 未満）が認められた。ベースライン後では、デペモキマブ群の 1 例に臨床的に重要である可能性のある基準に該当するヘマトクリット低値（0.201 未満）、ヘモグロビン低値（71 g/L 未満）、白血球数低値

（1.1×10⁹/L 未満）及び血小板数低値（31×10⁹/L 未満）が認められた（m5.3.5.1, NIMBLE Interim CSR Table 3.45, Listing 11）。

3.2.2. CRSwNP 患者を対象とした試験

3.2.2.1. ANCHOR-1+2 併合解析

試験期間を通して、いずれの群でも血液学的検査パラメータのベースラインからの変化量の平均値は小さく、明らかな傾向は認められなかった（m5.3.5.3, ISS Table 3.346）。

基準範囲外への変化が認められた被験者の割合は、いずれの群でも同程度であった。ベースライン後に基準範囲外となった血液学的検査パラメータに、治験薬投与に関連する明らかな傾向は認められなかった（表 36）。

ベースライン後に基準範囲外となった血液学的検査パラメータのうち、臨床的に重要である可能性のある基準に該当した測定値はいずれの群でも認められなかった（m5.3.5.3, ISS Table 3.348）。

表 36 ベースライン後に基準範囲外となった血液学的検査パラメータ（ANCHOR-1+2 併合解析）

Test (Units), n (%)	Category[1]	Placebo (N=256)	Depemokimab (N=272)
Basophils (10^9/L)	n	256	271
	To low	0	0
	To high	1 (<1)	0
Basophils/leukocytes (%)	n	256	271
	To low	0	0
	To high	5 (2)	1 (<1)
Eosinophils (10^9/L)	n	256	272
	To low	25 (10)	242 (89)
	To high	84 (33)	2 (<1)
Eosinophils/leukocytes (%)	n	256	272
	To low	0	0
	To high	84 (33)	5 (2)
Ery. Mean corpuscular hemoglobin (pg)	n	256	272
	To low	12 (5)	5 (2)
	To high	7 (3)	14 (5)
Ery. Mean corpuscular volume (fL)	n	256	272
	To low	7 (3)	0
	To high	21 (8)	29 (11)
Erythrocytes (10^{12}/L)	n	256	272
	To low	19 (7)	18 (7)
	To high	4 (2)	11 (4)
Hematocrit (fraction of 1)	n	256	272
	To low	34 (13)	35 (13)
	To high	31 (12)	37 (14)
Hemoglobin (g/L)	n	256	272
	To low	38 (15)	43 (16)
	To high	11 (4)	7 (3)

Test (Units), n (%)	Category[1]	Placebo (N=256)	Depemokimab (N=272)
Leukocytes (10^9/L)	n	256	272
	To low	12 (5)	35 (13)
	To high	40 (16)	23 (8)
Lymphocytes (10^9/L)	n	256	272
	To low	19 (7)	22 (8)
	To high	4 (2)	1 (<1)
Lymphocytes/leukocytes (%)	n	256	272
	To low	58 (23)	45 (17)
	To high	12 (5)	20 (7)
Monocytes (10^9/L)	n	256	272
	To low	61 (24)	64 (24)
	To high	6 (2)	3 (1)
Monocytes/leukocytes (%)	n	256	272
	To low	0	0
	To high	22 (9)	33 (12)
Neutrophils (10^9/L)	n	256	272
	To low	15 (6)	23 (8)
	To high	30 (12)	26 (10)
Neutrophils/leukocytes (%)	n	256	272
	To low	21 (8)	11 (4)
	To high	51 (20)	68 (25)
Platelets (10^9/L)	n	256	272
	To low	4 (2)	4 (1)
	To high	26 (10)	21 (8)
Reticulocytes (10^{12}/L)	n	256	272
	To low	77 (30)	105 (39)
	To high	31 (12)	23 (8)
Reticulocytes/erythrocytes (fraction of 1)	n	256	272
	To low	50 (20)	55 (20)
	To high	14 (5)	7 (3)

Source: m5.3.5.3, ISS, Table 3.347.
Note: Subjects are counted in the worst case category that their value changes to (low, normal or high) unless there is no change in their category. Subjects whose lab value category was unchanged (e.g., High to High), or whose value became normal, are recorded in the "To Normal or No Change" category. Subjects are counted twice if the subject has values that changed 'To Low' and 'To High', so the percentages may not add to 100%. Subjects with a missing baseline value are assumed to have a normal baseline value.
1. n = number of subjects with data.
Note: 'Baseline' shows actual value at baseline.

4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサインに臨床的に意味のある変化は認められなかった。治験薬投与期間中にADA 陽性被験者及び ADA 陰性被験者で同様の有害事象が報告され、安全性に対する免疫原性の影響は認められなかった。COVID-19 の発現割合は投与群間で同程度であった。

4.1. 喘息患者を対象とした試験

4.1.1. SWIFT-1+2 併合解析

4.1.1.1. バイタルサイン

バイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧、脈拍数、並びに体温）のベースラインからの変化量の平均値は小さく、投与群間で同程度であった（m5.3.5.3, ISS Table 3.157）。

4.1.1.2. ADA の有無別の有害事象

デペモキマブ群では、ベースライン後 ADA 陽性被験者の 89%（39/44 例、うち中和抗体陽性被験者 2 例を含む）及び ADA 陰性被験者の 71%（323/455 例）に 1 件以上の有害事象が認められた。最もよくみられた有害事象は、SOC「感染症および寄生虫症」に分類される事象であり、ADA 陽性被験者の 77%（34/44 例）、ADA 陰性被験者の 54%（246/455 例）で当該事象を発現し、ADA 陽性被験者で高頻度に報告された。COVID-19 及び上気道感染は、ADA 陽性被験者でそれぞれ 39%及び 23%、ADA 陰性被験者でそれぞれ 16%及び 8%に報告され、いずれも ADA 陽性被験者で発現割合が高かった。上咽頭炎は ADA 陰性被験者の 13%、ADA 陽性被験者の 7%で報告され、ADA 陰性被験者で発現割合が高かった。ADA 陽性被験者 2 例で報告され、ADA 陰性被験者では報告されなかった有害事象は、口腔咽頭不快感及び皮膚炎のみであった（m5.3.5.3, ISS Table 3.115）。

中和抗体は 2 例の被験者で陽性であった（m5.3.5.3, ISS Table 4.13）。1 例は Week 52 の時点で中和抗体が陽性であり、咳嗽 2 件、鼻漏、結膜炎及び頭痛各 1 件の有害事象が投与期間中に報告されたが、これらの事象はすべて Week 35 までに回復していた。2 例目の被験者は Week 26 でのみ中和抗体が陽性（その後の Visit は ADA 陰性）で、扁桃炎、アレルギー性結膜炎、ドライアイ、注射部位反応（2 回目の治験薬投与後）、再度扁桃炎の有害事象が報告されたが、これらの事象はすべて回復した（m5.3.5.1, SWIFT-2 CSR Listing 6）。中和抗体陽性者で報告されたこれらの事象は ADA 陰性被験者からも報告されているため、有害事象と中和抗体が陽性であることとの間に関連性はないと考える。

4.1.1.3. COVID-19

COVID-19 の発現割合は、デペモキマブ群及びプラセボ群ともに 18%であった（m5.3.5.3, ISS Table 3.18）。

4.1.2. AGILE 試験（中間解析）

4.1.2.1. バイタルサイン

バイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧、脈拍数、並びに体温）のベースラインからの変化量の平均値は、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のいずれでも小さかった（m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Table 3.49）。

4.1.2.2. ADA の有無別の有害事象

安全性に対する免疫原性の影響は認められなかった。治験薬投与期間中の有害事象は ADA 陽性被験者の 86%（37/43 例）、ADA 陰性被験者の 63%（346/545 例）で認められた。ADA 陽性被験者及び ADA 陰性被験者（以下同順）で最もよくみられた有害事象は、上咽頭炎（それぞれ 9%及び 11%）並びに上気道感染（それぞれ 40%及び 8%）であった。注目すべき有害事象が認められた ADA 陽性被験者はいなかった（m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Table 3.13）。免疫原性所見が認められた被験者で報告された有害事象に明らかな傾向は認められなかった。

4.1.2.3. COVID-19

COVID-19 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及びプラセボ投与を受けた被験者で、それぞれ 5%及び 7%であった（m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Table 3.2）。

4.1.3. NIMBLE 試験（中間解析）

4.1.3.1. バイタルサイン

バイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧、脈拍数、並びに体温）のベースラインからの変化量の平均値は小さく、デペモキマブ群及び既存薬群で同程度であった（m5.3.5.1, NIMBLE Interim CSR Table 3.53）。

4.1.3.2. ADA の有無別の有害事象

デペモキマブ群のベースライン後の ADA 陽性被験者（投与前陽性被験者を除く）の割合は 3%（17/531 例）であり、いずれの被験者も中和抗体陰性であった（m5.3.5.1, NIMBLE Interim CSR Table 3.55, Table 3.56）。

既存薬群の被験者はベースライン後の免疫原性を評価しなかった。

有害事象の発現割合は、デペモキマブ群の ADA 陽性被験者（89%、16/18 例）と ADA 陰性被験者（84%、431/514 例）で同程度であった（m5.3.5.1, NIMBLE Interim CSR Table 3.13）。最もよくみられた有害事象は、SOC 別では「感染症および寄生虫症」であり、PT 別では COVID-19［ADA 陽性被験者及び陰性被験者（以下同順）でそれぞれ 28%及び 20%］、上咽頭炎（28%及び 18%）、上気道感染（17%及び 10%）、並びに副鼻腔炎（17%及び 6%）であった。注射部位反応（PT：発疹）は ADA 陰性被験者（2%）のみに報告され、ADA 陽性被験者には認められなかった（m5.3.5.1, NIMBLE Interim CSR Table 3.13）。

4.1.3.3. COVID-19

COVID-19 の発現割合は、デペモキマブ群及び既存薬群ともに 20%であった（m5.3.5.1, NIMBLE Interim CSR Table 3.2）。

4.2. CRSwNP 患者を対象とした試験

4.2.1. ANCHOR-1+2 併合解析

4.2.1.1. バイタルサイン

バイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧、脈拍数、並びに体温）のベースラインからの変化量の平均値は小さく、投与群間で同程度であった（m5.3.5.3, ISS Table 3.357）。

4.2.1.2. ADA の有無別の有害事象

デペモキマブ群では、ベースライン後の ADA 測定結果が得られた 272 例のうち、21 例が ADA 陽性、251 例が ADA 陰性であった。1 件以上の有害事象が認められた被験者の割合は、ADA 陽性被験者 71%（15/21 例）、ADA 陰性被験者 75%（188/251 例）であった。

最もよくみられた SOC 別有害事象は、SOC「感染症および寄生虫症」であり、ADA 陰性被験者（47%、117/251 例）と比較して ADA 陽性被験者（62%、13/21 例）で発現割合が高かった。全体で最もよくみられた有害事象（ADA 陽性又は陰性被験者の 10%以上に発現）は、上気道感染［ADA 陽性被験者及び ADA 陰性被験者（以下同順）でそれぞれ 29%及び 9%］、上咽頭炎（10%及び 19%）、下痢（14%及び 2%）、鼻出血（10%及び 4%）、気管支炎（10%及び 3%）、咳嗽及び口腔咽頭痛（いずれの事象も 10%及び 2%）、発熱（10%及び 1%）であった（m5.3.5.3, ISS Table 3.320）。

4.2.1.3. COVID-19

COVID-19 の発現割合は、デペモキマブ群及びプラセボ群ともに 8%であった（m5.3.5.3, ISS Table 3.37）。

4.3. 心臓の安全性評価

各試験及び各適応症のプラセボ対照試験の併合データについて、ECG パラメータのベースラインから各評価時点までの変化量に加え、カテゴリー別に QTcF 及び QT のベースライン後の最大値、並びに QTcF のベースラインからの最大変化量を解析した。また、各試験及び各適応症のプラセボ対照試験の併合データについて、QTc、心拍数、QRS 間隔及び PR 間隔を含む ECG パラメータの絶対値及びベースラインからの変化量のカテゴリカル解析を評価時点別に解析した。すべての試験について、MedDRA SMQ 広域「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」も含めた有害事象の解析を実施した。これらの解析結果について、併合解析及び各試験のデータを適切に本項に要約する。

4.3.1. 喘息患者を対象とした試験

4.3.1.1. SWIFT-1+2 併合解析

ベースライン後の ECG に臨床的に重要な可能性のある変化が認められた被験者の割合は、デペモキマブ群（3%）とプラセボ群（4%）で同程度であった（m5.3.5.3, ISS Table 3.153）。

QTcF を含む ECG パラメータのベースラインからの変化量の平均値は、投与群間で経時的に同程度であった（m5.3.5.3, ISS Table 3.155）。

いずれの群でも多くの被験者（各投与群 97%）で、ベースライン後の QTcF の最大値のカテゴリーはベースラインから「短縮、変化なし又は 450 msec 以下への延長」であり、ベースラインからの変化量が 30 msec 以下であった被験者の割合は、デペモキマブ群で 71%、プラセボ群で 70%であった（表 37 及び表 38）。

治験実施計画書に定義された QTc に基づく中止基準（QTcF 500 msec 超又は未補正の QT 600 msec 超、もしくは QTcF のベースラインからの変化量が 60 msec 超、脚ブロックがありベースラインの QTcF が 450～480 msec の場合は QTcF 530 msec 以上）に該当した被験者はいなかった（表 37 及び表 38）。SWIFT-1 試験のデペモキマブ群の 1 例で、Week 28 に 500 msec 超の QTcF 延長（ベースラインの 459 msec から 513 msec へ、60 msec 未満の延長）が認められた。本被験者は脚ブロックの併存があって、ペースメーカーを使用しており、治験実施計画書に定義された脚ブロックがある被験者の QTc に基づく中止基準（530 msec 以上）を満たさなかったと報告された。

カテゴリカル解析の結果、QTc、心拍数、QRS 間隔及び PR 間隔を含む ECG パラメータの絶対値及びベースラインからの変化に、投与群間で経時的に明らかな傾向は認められなかった（m5.3.5.3, ISS Table 3.158, Table 3.159）。

表 37　QTcF 及び QT のベースライン後の最大値の要約（SWIFT-1+2 併合解析）

Test (Units), n (%)	Category[1]	Placebo (N=261)	Depemokimab (N=501)
QTcF interval, aggregate (msec)	n	260	497
	Decrease, no change or increase to ≤450	253 (97)	482 (97)
	Increase to >450 to ≤480	7 (3)	14 (3)
	Increase to >480 to ≤500	0	0
	Increase to >500 to ≤530	0	1 (<1)
	Increase to >530	0	0
QT interval, aggregate (msec)	n	260	497
	No change or decrease to <600	260 (100)	497 (100)
	Increase to ≥600	0	0

Source: m5.3.5.3, ISS, Table 3.154.
QT=QT interval; QTcF=corrected QT interval (Fridericia's formula).
1. n = number of subjects with a baseline result and at least 1 post-baseline result.

表 38　QTcF のベースラインからの最大変化量の要約（SWIFT-1+2 併合解析）

Test (Units), n (%)	Category[1]	Placebo (N=261)	Depemokimab (N=501)
QTcF interval, aggregate (msec)	n	260	497
	Increase of ≤30 msec	183 (70)	355 (71)
	Increase of 31-60 msec	6 (2)	7 (1)
	Increase of >60 msec	0	0

Source: m5.3.5.3, ISS, Table 3.156.
QTcF=corrected QT interval (Fridericia's formula).
1. n = number of subjects with a baseline result and at least 1 post-baseline result.
Note: Increase of ≤30 msec does not include no change or decrease.

SOC「心臓障害」に分類される有害事象の解析では、QT 間隔への影響は示されなかった（m5.3.5.3, ISS Table 3.18, Table 3.19）。QT/QTc 延長の有害事象は認められなかった。

MedDRA SMQ 広域「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」に該当する有害事象は、デペモキマブ群の 2 例（1%未満）に認められ、プラセボ群では認められなかった（表 39）。いずれの事象も明らかに心臓に起因するものではなかった。

- SWIFT-1 試験のデペモキマブ群の 1 例に、失神の非重篤な有害事象が報告された（報告用語：短時間の意識消失を伴う失神）。本事象は軽度、回復と報告され、治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断された（m5.3.5.1, SWIFT-1 CSR Section 8.5.5）。
- SWIFT-2 試験のデペモキマブ群の 1 例に、痙攣発作の重篤な有害事象が報告された（報告用語：痙攣発作）。本事象は中等度、回復と報告され、治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断された（m5.3.5.1, SWIFT-2 CSR Case Narratives）。

表 39　注目すべき有害事象の要約－QTc 延長（MedDRA SMQ 広域「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」）（SWIFT-1+2 併合解析）

	SWIFT-1				SWIFT-2				SWIFT-1+2			
	Placebo (N=132)		Depemokimab (N=250)		Placebo (N=129)		Depemokimab (N=251)		Placebo (N=261)		Depemokimab (N=501)	
System Organ Class Preferred Term	n (%)	Rate	n (%)	Rate	n (%)	Rate	n (%)	Rate	n (%)	Rate	n (%)	Rate
Any event, n (%)	**0**		**1 (<1)**	**4**	**0**		**1 (<1)**	**4**	**0**		**2 (<1)**	**4**
Nervous system disorders, n (%)	**0**		**1 (<1)**	**4**	**0**		**1 (<1)**	**4**	**0**		**2 (<1)**	**4**
Seizure	0		0		0		1 (<1)	4	0		1 (<1)	2
Syncope	0		1 (<1)	4	0		0		0		1 (<1)	2

Source: m5.3.5.3, ISS, Table 3.140.
MedDRA ver. 26.1/MedDRA J ver. 26.1.
AE=adverse event; QTc=corrected QT interval; SMQ= standardised MedDRA query.
Note: n=Number of subjects; Rate is incidence rate per 1000 subject-years, calculated as: (Total number of participants with AE)/(Total exposure duration/365.25)*1000. If an AE belonging to the category being summarised occurs during the exposure period, then that participant's exposure ends at the start of the first occurrence of the AE.
Nervous system disorders：神経系障害、Seizure：痙攣発作、Syncope：失神

4.3.1.2.　AGILE 試験 （中間解析）

ベースライン後の ECG に臨床的に重要な可能性のある変化が認められた被験者の割合は、先行試験でデペモキマブ投与を受けた被験者で 4%、プラセボ投与を受けた被験者で 2%であった（m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Erratum Table 3.45）。

QTcF を含む ECG パラメータのベースラインからの変化量の平均値は、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経時的に同程度であった（m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Erratum Table 3.47）。

被験者の多く（先行試験でデペモキマブ投与を受けた被験者の 98%及びプラセボ投与を受けた被験者の 97%）で、ベースライン後の QTcF の最大値のカテゴリーはベースラインから「短縮、変化なし又は 450 msec 以下への延長」であり、ベースラインからの変化量が

30 msec 以下であった被験者の割合は、先行試験で投与された治験薬に関わらず 70%であった（表 40 及び表 41）。

1 例で Week 52 に QTcF が 512 msec に延長した（ベースラインから 60 msec 超の延長）。試験中、本被験者に心房細動の重篤な有害事象が認められた。本事象は中等度、回復と報告され、治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断された（m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Case Narratives）。

カテゴリカル解析の結果、QTc、心拍数、QRS 間隔及び PR 間隔を含む ECG パラメータの絶対値及びベースライン値からの変化に、経時的に明らかな傾向は認められなかった（m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Erratum Table 3.46, Table 3.48）。

表 40　QTcF 及び QT のベースライン後の最大値の要約［AGILE 試験（中間解析）］

Test (Units), n (%)	Category[a]	Previous Placebo (N=210)	Previous Depemokimab (N=419)	Total (N=629)
QTcF interval, aggregate (msec)	n	204	412	616
	Decrease, no change or increase to ≤450	198 (97)	402 (98)	600 (97)
	Increase to >450 to ≤480	4 (2)	8 (2)	12 (2)
	Increase to >480 to ≤500	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
	Increase to >500 to ≤530	1 (<1)	0	1 (<1)
	Increase to >530	0	0	0
QT interval, aggregate (msec)	n	204	412	616
	No change or decrease to <600	204 (100)	412 (100)	616 (100)
	Increase to ≥600	0	0	0

Source: m5.3.5.2, AGILE interim CSR erratum Table 3.75.
QTcF=corrected QT interval (Fridericia's formula)
a. n = number of participants with a baseline result and at least 1 post-baseline result.

表 41　QTcF のベースラインからの最大変化量の要約［AGILE 試験（中間解析）］

Test (Units), n (%)	Category[a]	Previous Placebo (N=210)	Previous Depemokimab (N=419)	Total (N=629)
QTcF interval, aggregate (msec)	n	204	412	616
	Increase of ≤30 msec	143 (70)	287 (70)	430 (70)
	Increase of 31-60 msec	4 (2)	11 (3)	15 (2)
	Increase of >60 msec	1 (<1)	0	1 (<1)

Source: m5.3.5.2, AGILE interim CSR erratum Table 3.76.
QTcF=corrected QT interval (Fridericia's formula)
Note: The summary contains a combination of machine read and calculated values.
Note: Increase of ≤30 msec does not include no change or decrease.
a. n = number of participants with a baseline result and at least 1 post-baseline result.

SOC「心臓障害」に分類される有害事象の解析では、QT 間隔への影響は示されず（m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Table 3.2, Table 3.3）、先行試験と同様であった。

MedDRA SMQ 広域「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」に該当する有害事象が計 3 例に認められ、内訳は先行試験でデペモキマブ投与を受けた被験者 2 例（1%未満）及びプラセボ投与を受けた被験者 1 例（1%未満）であった（表 42）。

- 先行試験でプラセボ投与を受けた被験者 1 例に、心電図 QT 延長（QTcF 456 msec）の非重篤な有害事象が認められた。本事象は軽度、回復と報告され、治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断された（m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Section 8.5.2.4）。
- 先行試験でデペモキマブ投与を受けた被験者 1 例に痙攣発作（中等度）の重篤な有害事象が認められ（m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Case Narratives）、別の被験者 1 例に失神（軽度）の非重篤な有害事象が認められた（m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Section 8.5.2.4）。いずれの事象も回復し、治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断された。

表 42　注目すべき有害事象の要約－QTc 延長（MedDRA SMQ 広域「トルサード　ドポアント／QT 延長」）［AGILE 試験（中間解析）］

System Organ Class Preferred Term	Previous Placebo (N=210)		Previous Depemokimab (N=419)		Total (N=629)	
	n (%)	Rate	n (%)	Rate	n (%)	Rate
Any event, n (%)	**1 (<1)**	**5**	**2 (<1)**	**5**	**3 (<1)**	**5**
Nervous system disorders, n (%)	**0**		**2 (<1)**	**5**	**2 (<1)**	**4**
Seizure	0		1 (<1)	3	1 (<1)	2
Syncope	0		1 (<1)	3	1 (<1)	2
Investigations, n (%)	**1 (<1)**	**5**	**0**		**1 (<1)**	**2**
Electrocardiogram QT prolonged	1 (<1)	5	0		1 (<1)	2

Source: m5.3.5.2, AGILE interim CSR, Table 3.32.
MedDRA ver. 27.0/MedDRA J ver. 27.0.
AE=adverse event; QTc=corrected QT interval; SMQ= standardised MedDRA query.
Note: Rate is incidence rate per 1000 subject-years, calculated as: (Total number of participants with AE)/(Total exposure duration/365.25)*1000. If an AE belonging to the category being summarized occurs during the exposure period, then that participant's exposure ends at the start of the first occurrence of the AE.
Note: n=Number of participants.
Nervous system disorders: 神経系障害、Seizure：痙攣発作、Syncope：失神、Investigations：臨床検査、Electrocardiogram QT prolonged：心電図 QT 延長

4.3.1.3.　NIMBLE 試験 （中間解析）

ベースライン後の ECG に臨床的に重要な可能性のある変化が認められた被験者の割合は、デペモキマブ群（3%）と既存薬群（2%）で同程度であった（m5.3.5.1, NIMBLE Interim CSR Table 3.49）。

QTcF を含む ECG パラメータのベースラインからの変化量の平均値は、投与群間で経時的に同程度であった（m5.3.5.1, NIMBLE Interim CSR Table 3.51）。

多くの被験者（デペモキマブ群の 99%、既存薬群の 98%）で、ベースライン後の QTcF の最大値のカテゴリーは「短縮、変化なし又は 450 msec 以下への延長」であり、ベースラインからの変化量が 30 msec 以下であった被験者の割合は、デペモキマブ群で 63%、既存薬群で 57%であった（表 43 及び表 44）。

デペモキマブ群では、治験実施計画書に定義された QTc に基づく中止基準（QTcF 500 msec 超又は未補正の QT 600 msec 超、もしくは QTcF のベースラインからの変化量が 60 msec 超、脚ブロックがありベースラインの QTcF が 450～480 msec の場合は QTcF 530 msec 以上）に該当した被験者は認められなかった（表 43 及び表 44）。既存薬群の 1

例で、QTcF のベースラインからの最大変化量が 60 msec 超であり、Day 364（終了時来院）に 404 msec となった（表 44、m5.3.5.1, NIMBLE Interim CSR Listing 13）。

カテゴリカル解析の結果、QTc、心拍数、QRS 間隔及び PR 間隔を含む ECG パラメータの絶対値及びベースライン値からの変化に、投与群間で経時的に明らかな傾向は認められなかった（m5.3.5.1, NIMBLE Interim CSR Table 3.78, Table 3.79）。

表 43　QTcF 及び QT のベースライン後の最大値の要約［NIMBLE 試験（中間解析）］

Overall Test (Units)	Category[1]	Depemokimab (N=538)	Mepo/Benra (N=538)
QTcF interval, aggregate (msec), n (%)	n	518	521
	Decrease, no change or increase to ≤450	512 (99)	513 (98)
	Increase to >450 to ≤480	6 (1)	6 (1)
	Increase to >480 to ≤500	0	2 (<1)
	Increase to >500 to ≤530	0	0
	Increase to >530	0	0
QT interval, aggregate (msec), n (%)	n	518	521
	No change or decrease to <600	518 (100)	521 (100)
	Increase to ≥600	0	0

Source: m5.3.5.1, NIMBLE interim CSR, Table 3.50.
Benra=benralizumab; Mepo=mepolizumab; QTcF=corrected QT interval (Fridericia's formula).
1. n = number of participants with values at the specified planned time.
Note: The summary contains a combination of machine read and calculated values.

表 44　QTcF のベースラインからの最大変化量の要約［NIMBLE 試験（中間解析）］

Overall Test (Units)	Category[1]	Depemokimab (N=538)	Mepo/Benra (N=538)
QTcF interval, aggregate (msec), n (%)	n	518	521
	Increase of ≤30 msec	325 (63)	299 (57)
	Increase of 31-60 msec	6 (1)	4 (<1)
	Increase of >60 msec	0	1 (<1)

Source: m5.3.5.1, NIMBLE interim CSR, Table 3.52.
Benra=benralizumab; Mepo=mepolizumab; QTcF=corrected QT interval (Fridericia's formula).
1. n = number of participants with values at the specified planned time
Note: The summary contains a combination of machine read and calculated values.
Note: Increase of ≤30 msec does not include no change or decrease.

SOC「心臓障害」に分類される有害事象の解析では、QT 間隔への影響は示されなかった（m5.3.5.1, NIMBLE Interim CSR Table 3.2, Table 3.4）。QT/QTc 延長の有害事象は認められなかった。

MedDRA SMQ 広域「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」に該当する有害事象は計 6 例に認められ、その内訳はデペモキマブ群 4 例（1%未満）及び既存薬群 2 例（1%未満）であった（表 45）。いずれの事象も明らかに心臓に起因するものではなかった（m5.3.5.1, NIMBLE Interim CSR Section 8.5.2.5）。

- 失神の非重篤な有害事象がデペモキマブ群の 4 例及び既存薬群の 1 例に認められた。いずれの事象も軽度又は中等度、回復と報告され、治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断された。

- 既存薬群の 1 例に意識消失の非重篤な有害事象が認められた。本事象は軽度、回復と報告され、治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断された。

SOC「臨床検査」に分類される ECG 関連の有害事象は、デペモキマブ群の 1 例（心電図 T 波逆転）及び既存薬群の 2 例（心電図異常 T 波及び心電図異常）に認められた（m5.3.5.1, NIMBLE Interim CSR Table 3.2, Table 3.4, Listing 7）。

表 45　有害事象の要約－MedDRA SMQ 広域「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」［NIMBLE 試験（中間解析）］

Preferred Term	Depemokimab (N=538) n (%) Rate	Mepo/Benra (N=538) n (%) Rate
ANY EVENT	**4 (<1) 8**	**2 (<1) 4**
Syncope	4 (<1) 8	1 (<1) 2
Loss of consciousness	0	1 (<1) 2

Source: m5.3.5.1, NIMBLE interim CSR Table 3.38.
MedDRA ver. 27.0/MedDRA J ver. 27.0.
AE=adverse event; Benra=benralizumab; Mepo=mepolizumab; SMQ=standardised MedDRA query.
Note: Rate is event rate per 1000 subject-years, calculated as: (Total number of participants with AE)/(Total exposure duration/365.25)*1000. If an AE belonging to the category being summarized occurs during the exposure period, then that participant's exposure ends at the start of the first occurrence of the AE.
Syncope：失神、Loss of consciousness：意識消失

4.3.2.　CRSwNP 患者を対象とした試験

4.3.2.1.　ANCHOR-1+2 併合解析

ANCHOR-1+2 併合解析では、ECG 異常所見が認められた被験者の割合は、ベースライン時点（両群とも 17%）及びベースライン後（デペモキマブ群 29%及びプラセボ群 27%）ともに、投与群間で同程度であった（m5.3.5.3, ISS Table 3.351）。

QTcF を含む ECG パラメータのベースラインからの変化量の平均値は、投与群間で経時的に同程度であった（m5.3.5.3, ISS Table 3.354）。

両群の多くの被験者（デペモキマブ群の 98%、プラセボ群の 97%）で、ベースライン後の QTcF の最大値のカテゴリーはベースラインから「短縮、変化なし又は 450 msec 以下への延長」であり、ベースラインからの変化量が 30 msec 以下であった被験者の割合は、デペモキマブ群で 72%、プラセボ群で 67%であった（表 46 及び表 47）。

治験実施計画書に定義された QTc に基づく中止基準（QTcF 500 msec 超又は未補正の QT 600 msec 超）に該当した被験者はいなかった（表 46）。ANCHOR-2 試験のプラセボ群 1 例（1%未満）が QTc に基づく中止基準（QTcF のベースラインからの変化量が 60 msec 超）に該当した（表 47）。

カテゴリカル解析の結果、QTc、心拍数、QRS 間隔及び PR 間隔を含む ECG パラメータの絶対値及びベースライン値からの変化に、投与群間で経時的に明らかな傾向は認められなかった（m5.3.5.3, ISS Table 3.353, Table 3.356）。

表 46　QTcF 及び QT のベースライン後の最大値の要約（ANCHOR-1+2 併合解析）

Test (Units), n (%)	Category[1]	Placebo (N=256)	Depemokimab (N=272)
QTcF interval, aggregate (msec)	n	254	268
	Decrease, no change or increase to ≤450	246 (97)	263 (98)
	Increase to >450 to ≤480	6 (2)	5 (2)
	Increase to >480 to ≤500	2 (<1)	0
	Increase to >500 to ≤530	0	0
	Increase to >530	0	0
QT interval, aggregate (msec)	n	254	268
	No change or decrease to <600	254 (100)	268 (100)
	Increase to ≥600	0	0

Source: m5.3.5.3, ISS Table 3.352.
QTcF=corrected QT interval (Fridericia's formula).
1. n = number of subjects with a baseline result and at least 1 post-baseline result. An increase is defined as an increase in category relative to baseline category.

表 47　QTcF のベースラインからの最大変化量の要約（ANCHOR-1+2 併合解析）

Test (Units), n (%)	Category[1]	Placebo (N=256)	Depemokimab (N=272)
QTcF interval, aggregate (msec)	n	254	268
	Increase of ≤30 msec	169 (67)	193 (72)
	Increase of 31-60 msec	12 (5)	11 (4)
	Increase of >60 msec	1 (<1)	0

Source: m5.3.5.3, ISS Table 3.355.
QTcF=corrected QT interval (Fridericia's formula).
1. n = number of subjects with a baseline result and at least 1 post-baseline result.
Note: Increase of ≤30 msec does not include no change or decrease.

SOC「心臓障害」に分類される有害事象の解析では、QT 間隔への影響は示されなかった（m5.3.5.3, ISS Table 3.18, Table 3.19）。

MedDRA SMQ 広域「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」に該当する有害事象は、プラセボ群の 2 例（1%未満）に認められ、デペモキマブ群では認められなかった（表 48）。

- ANCHOR-2 試験のプラセボ群 1 例に、心電図 QT 延長の非重篤な有害事象（ベースラインから 60 msec 超の QTcF 延長が認められ、QTc に基づく中止基準にも該当）が認められた。本事象は中等度、回復と報告され、治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断された（m5.3.5.1, ANCHOR-2 CSR Section 8.5）。
- ANCHOR-1 試験のプラセボ群 1 例に、失神の非重篤な有害事象が認められた。本事象は中等度、回復と報告され、治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断された（m5.3.5.1, ANCHOR-1 CSR Section 8.5）。

SOC「臨床検査」に分類される以下の有害事象が認められた。

- ANCHOR-1 試験のプラセボ群 1 例に、心電図 ST 部分下降及び心電図 T 波逆転の非重篤な有害事象が認められた。いずれの事象も中等度、未回復と報告され、治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断された。プラセボ群の別の 1 例には、心電図異

常の非重篤な事象が認められた。本事象は軽度、未回復と報告され、治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断された（m5.3.5.1, ANCHOR-1 CSR Listing 8）。

- ANCHOR-2 試験のデペモキマブ群 1 例に心電図異常 QRS 群の非重篤な有害事象が認められた。本事象は軽度、回復と報告され、治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断された（m5.3.5.1, ANCHOR-2 CSR Listing 8）。

表 48　注目すべき有害事象の要約－QTc 延長（MedDRA SMQ 広域「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」）（ANCHOR-1+2 併合解析）

System Organ Class Preferred Term	ANCHOR-1				ANCHOR-2				ANCHOR 1 +2			
	Placebo (N=128)		Depemo-kimab (N=143)		Placebo (N=128)		Depemo-kimab (N=129)		Placebo (N=256)		Depemo-kimab (N=272)	
	n (%)	Rate	n (%)	Rate	n (%)	Rate	n (%)	Rate	n (%)	Rate	n (%)	Rate
ANY EVENT	**1 (<1)**	**8**	**0**		**1 (<1)**	**8**	**0**		**2 (<1)**	**8**	**0**	
Investigations	**0**		**0**		**1 (<1)**	**8**	**0**		**1 (<1)**	**4**	**0**	
Electrocardiogram QT prolonged	0		0		1 (<1)	8	0		1 (<1)	4	0	
Nervous system disorders	**1 (<1)**	**8**	**0**		**0**		**0**		**1 (<1)**	**4**	**0**	
Syncope	1 (<1)	8	0		0		0		1 (<1)	4	0	

Source: m5.3.5.3, ISS, Table 3.342.
MedDRA ver. 26.1/MedDRA J ver. 26.1.
AE=adverse event; QTc=QT interval; SMQ=standardised MedDRA query.
Note: n=Number of subjects; Rate is incidence rate per 1000 subject-years, calculated as: (Total number of participants with AE)/(Total exposure duration/365.25)*1000. If an AE belonging to the category being summarised occurs during the exposure period, then that participant's exposure ends at the start of the first occurrence of the AE.
Investigations：臨床検査、Electrocardiogram QT prolonged：心電図 QT 延長、Nervous system disorders: 神経系障害、Syncope：失神

4.3.3.　第 1 相試験

4.3.3.1.　FTIH 試験

- いずれのデペモキマブ用量群でも、治験薬投与による ECG パラメータ（QTcF を含む）への明らかな影響は経時的に認められなかった（m5.3.4.2, FTIH CSR Table 2.23）。
- 多くの被験者で、ベースライン後の QTcF の最大値は 450 msec 未満であり、いずれの被験者でも 480 msec 超の QTcF 値は認められなかった（m5.3.4.2, FTIH CSR Table 2.21）。
- 治験実施計画書に定義された追加モニタリングを要する QTcF の基準（QTcF 500 msec 超又は未補正の QT 600 msec 超、もしくはベースラインからの変化量が 60 msec 超）に該当した被験者はいなかった（m5.3.4.2, FTIH CSR Table 2.21, Table 2.24）。
- カテゴリカル事後解析の結果、QTc、心拍数、QRS 間隔及び PR 間隔を含む ECG パラメータの絶対値及びベースライン値からの変化に、投与群間で経時的に明らかな傾向は認められなかった（m5.3.4.2, FTIH Post-hoc ECG Analysis Table 3.810, Table 3.811）。
- 本試験では ECG 所見に関連する有害事象は報告されなかった。SOC「心臓障害」（m5.3.4.2, FTIH CSR Table 2.1）又は MedDRA SMQ 広域「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」に該当する有害事象は認められなかった（m5.3.5.3, ISS Table 3.81）。

- 本試験で収集したデータに基づき、デペモキマブの血漿中濃度と QTcF のベースラインからの変化量との関係を検討した結果、デペモキマブの用量を 300 mg まで増加させた場合に懸念される臨床的又は統計学的に有意な傾向は認められなかった（2.7.2.3.2.2）。

4.3.3.2. PK 比較試験

- デペモキマブ SSD 群及び AI 群のいずれにおいても、治験薬投与による ECG パラメータ（QTcF を含む）への明らかな治療の影響は、経時的に認められなかった（m5.3.1.2, PK Comparability CSR Table 2.44）。
- デペモキマブ SSD 群及び AI 群のいずれの被験者でも、ベースライン後の QTcF の最大値は 450 msec 未満であった（m5.3.1.2, PK Comparability CSR Table 2.43）。
- 治験実施計画書に定義された追加モニタリングを要する QTcF の基準（QTcF 500 msec 超又は未補正の QT 600 msec 超、もしくはベースラインからの変化量が 60 msec 超）に該当した被験者はいなかった（m5.3.1.2, PK Comparability CSR Table 2.43, Table 2.45）。
- カテゴリカル事後解析の結果、QTc、心拍数、QRS 間隔及び PR 間隔を含む ECG パラメータの絶対値及びベースライン値からの変化に、投与群間で経時的に明らかな傾向は認められなかった（m5.3.1.2, PK Comparability Post-hoc ECG Analysis Table 3.814, Table3.815）。
- 本試験では ECG 所見に関連する有害事象は報告されなかった。SOC「心臓障害」に該当する有害事象は認められなかった（m5.3.1.2, PK Comparability CSR Table 2.2）。AI 群の 1 例に MedDRA SMQ 広域「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」に該当する事象が発現した（m5.3.5.3, ISS Table 3.83）。本被験者に失神の非重篤な事象（報告用語：血管迷走神経性失神）が認められた。本事象は軽度、回復と報告され、治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断された（m5.3.1.2, PK Comparability CSR Section 8.5.2）。

4.3.3.3. 中国 PK 試験

- デペモキマブ 100 mg 群及び 300 mg 群のいずれの用量群においても、治験薬投与による ECG パラメータ（QTcF を含む）への明らかな影響は経時的に認められなかった（m5.3.3.1, China PK CSR Table 2.25）。
- 両用量群のすべての被験者で、ベースライン後の QTcF の最大値は 450 msec 未満であった（m5.3.3.1, China PK CSR Table 2.23）。
- 治験実施計画書に定義された追加モニタリングを要する QTcF 基準（QTcF 500 msec 超又は未補正の QT 600 msec 超、もしくはベースラインからの変化量が 60 msec 超）に該当した被験者はいなかった（m5.3.3.1, China PK CSR Table 2.23, Table 2.26）。
- カテゴリカル事後解析に基づくと、QTc、心拍数、QRS 間隔及び PR 間隔を含む ECG パラメータの絶対値及びベースライン値からの変化に、投与群間で経時的に明らかな傾

向は認められなかった（m5.3.3.1, China PK Post-hoc ECG Analysis Table 3.812, Table3.813）。

- 300 mg 群の 1 例に、MedDRA SMQ 広域「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」に該当する事象として、Day 168（Day 169 評価時点）に非重篤な心電図 QT 延長（SOC「臨床検査」）が認められた（m5.3.5.3, ISS Table 3.82）。本事象発現時の QT/QTcF 値は、当該被験者のベースラインの値よりも低かった（Day 168 の 3 回測定の平均値は QT 355 msec、心拍数 93 bpm、QTcF 410.3 msec、Day 1 の投与前値は QT 402 msec、心拍数 67.7 bpm、QTcF 418.3 msec）。本事象は軽度、回復と報告され、治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断された（m5.3.3.1, China PK CSR Safety Narrative）。試験期間を通じて本被験者に懸念される傾向は認められなかった。
- SOC「心臓障害」（m5.3.3.1, China PK CSR Table 2.2, Table 2.3, Table 2.4, Table 2.6）:
  - 非重篤な上室性期外収縮が 100 mg 群の 1 例で Day 1 に、300 mg 群の 1 例で Day 3 に、それぞれ 1 件報告された。いずれの事象も軽度、回復と報告され、治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判断された。
  - 洞性徐脈の非重篤な事象が 100 mg 群の 1 例で Day 127 に報告された（Day 127 の心拍数の平均値は 50 bpm）。本事象は軽度、回復と報告され、治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断された。

4.3.4.　心臓の安全性評価の結論

デペモキマブの臨床開発プログラム（完了した試験及び進行中の試験の中間解析）から得られた安全性データを検討した結果、心臓に関する臨床上の安全性シグナルは特定されなかった。

- いずれの試験でもデペモキマブによる QTc 間隔への影響に関するエビデンスは認められなかった。デペモキマブの tmax とされる投与後 14 日前後での QTc 評価の結果も含め、ECG に関して懸念される傾向は認められなかった。
- デペモキマブによるその他の ECG パラメータ（心拍数、PR 間隔及び QRS 間隔）への明らかな影響は認められなかった。
- SOC「心臓障害」及び MedDRA SMQ 広域「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」を含む有害事象の解析からは、治験薬投与による QTc 間隔への影響は認められなかった。トルサード　ド　ポアント、心室性頻脈、心室細動、心室粗動又は突然死等の重度の臨床転帰は報告されなかった。
- デペモキマブの血漿中濃度が 300 mg の用量レベルまで上昇した場合でも、QTc 間隔に関して懸念される傾向は認められなかった。

5.　特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1.　内因性要因

喘息及び鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎を適応症とした試験の安全性データを年齢、性別及び人種別に解析した。加えて、SWIFT-1+2 併合解析及び NIMBLE 試験に組み入れられた青年期

被験者の安全性プロファイルを解析した。AGILE 試験のデータについては解析しなかった。

本項におけるよくみられた有害事象は、特に明記しない限り、いずれかの投与群で被験者の 10%以上に発現した有害事象と定義する。

年齢、性別及び人種別のサブグループにおける主要な投与群での全体の有害事象の発現割合は、全体集団の発現割合とおおむね同程度であった。一部のサブグループで認められたわずかな差は、臨床的に意味のあるものではないと考えられた。また、一部のサブグループでは被験者数が少なすぎたため、意味のある結論を導くことができなかった。

5.1.1. 喘息患者を対象とした試験

5.1.1.1. SWIFT-1+2 併合解析

年齢別の有害事象

青年期被験者での安全性については 5.1.1.3 に示す。

18 歳以上 64 歳以下の被験者は 538 例であった。1 件以上の有害事象が認められた被験者の割合は、デペモキマブ群及びプラセボ群（以下同順）でそれぞれ 72%（254/353 例）及び 78%（145/185 例）であった。よくみられた有害事象は、COVID-19（20%及び 22%）、上咽頭炎（12%及び 21%）、並びに上気道感染（10%及び 9%）であった。

65 歳以上の被験者は 194 例であった。1 件以上の有害事象が認められた被験者の割合は、デペモキマブ群及びプラセボ群（以下同順）でそれぞれ 73%（97/133 例）及び 72%（44/61 例）であった。よくみられた有害事象は、上咽頭炎（14%及び 20%）、COVID-19（13%及び 11%）、並びに鼻炎（4%及び 10%）であった（m5.3.5.3, ISS Table 3.118）。

性別の有害事象

女性の被験者は 464 例であった。1 件以上の有害事象が認められた被験者の割合は、デペモキマブ群及びプラセボ群（以下同順）でそれぞれ 75%（228/303 例）及び 77%（124/161 例）であった。よくみられた有害事象は、COVID-19（17%及び 19%）並びに上咽頭炎（14%及び 20%）であった。

男性の被験者は 298 例であった。1 件以上の有害事象が認められた被験者の割合は、デペモキマブ群及びプラセボ群（以下同順）でそれぞれ 68%（134/198 例）及び 74%（74/100 例）であった。よくみられた有害事象は、COVID-19（18%及び 18%）並びに上咽頭炎（10%及び 19%）であった（m5.3.5.3, ISS Table 3.121）。

人種別の有害事象

人種の分布はデペモキマブ群とプラセボ群で同様であった（m5.3.5.3, ISS Table 1.14）。

アジア人被験者は 133 例であった。1 件以上の有害事象が認められた被験者の割合は、デペモキマブ群プラセボ群（以下同順）でそれぞれ 93%（84/90 例）及び 88%（38/43 例）であった。よくみられた有害事象は、COVID-19（38%及び 42%）、上咽頭炎（20%及び 30%）、上気道感染（21%及び 23%）、気管支炎（4%及び 12%）、肺炎及び気道感染（い

ずれの事象も 1%及び 12%）、喘息（8%及び 21%）、並びにアレルギー性鼻炎（10%及び 5%）であった。

黒色人種／アフリカ系アメリカ人被験者は 36 例であった。1 件以上の有害事象が認められた被験者の割合は、デペモキマブ群及びプラセボ群（以下同順）でそれぞれ 55%（12/22 例）及び 71%（10/14 例）であった。よくみられた有害事象は、COVID-19［9%（2 例）及び 14%（2 例）］、急性副鼻腔炎及び上気道感染［いずれの事象も 14%（3 例）及び 0%］、並びに肉離れ［0%及び 14%（2 例）］であった。

白人被験者は 588 例であった。1 件以上の有害事象が認められた被験者の割合は、デペモキマブ群及びプラセボ群（以下同順）でそれぞれ 68%（265/387 例）及び 74%（148/201 例）であった。よくみられた有害事象は、COVID-19（13%及び 14%）及び上咽頭炎（11%及び 18%）であった。

アメリカインディアン／アラスカ人被験者は [redacted] 例であり、そのうちデペモキマブ群が [redacted] 例及びプラセボ群が [redacted] 例であった。各投与群の被験者 1 例に 1 件以上の有害事象が認められた。

混血の被験者は [redacted] 例であり、[redacted] プラセボ群であった。1 例に 1 件以上の有害事象が認められた（m5.3.5.3, ISS Table 3.122）。

5.1.1.2. NIMBLE 試験（中間解析）

年齢別の有害事象

青年期被験者での安全性については 5.1.1.3 に示す。

18 歳以上 64 歳以下の被験者は 702 例であった。1 件以上の有害事象が認められた被験者の割合は、デペモキマブ群及び既存薬群（以下同順）でそれぞれ 83%（302/365 例）及び 82%（275/337 例）であった。よくみられた有害事象は、COVID-19（23%及び 21%）、上咽頭炎（18%及び 22%）、並びに上気道感染（11%及び 14%）であった。

65 歳以上の被験者は 360 例であった。1 件以上の有害事象が認められた被験者の割合は、デペモキマブ群及び既存薬群（以下同順）でそれぞれ 84%（140/166 例）及び 79%（154/194 例）であった。よくみられた有害事象は、上咽頭炎（19%及び 15%）、並びに COVID-19（14%及び 18%）であった（m5.3.5.3, ISS Table 3.22）。

性別の有害事象

女性の被験者は 673 例であった。1 件以上の有害事象が認められた被験者の割合は、デペモキマブ群及び既存薬群（以下同順）でそれぞれ 84%（278/331 例）及び 82%（280/342 例）であった。よくみられた有害事象は、COVID-19（21%及び 19%）、上咽頭炎（18%及び 17%）、上気道感染（9%及び 13%）、並びに頭痛（それぞれ 7%及び 10%）であった。

男性の被験者は 403 例であった。1 件以上の有害事象が認められた被験者の割合は、デペモキマブ群及び既存薬群（以下同順）でそれぞれ 82%（170/207 例）及び 79%（155/196 例）であった。よくみられた有害事象は、上咽頭炎（19%及び 23%）、COVID-19（19%及び 22%）、並びに上気道感染（11%及び 11%）であった（m5.3.5.3, ISS Table 3.23）。

人種別の有害事象

人種の分布はデペモキマブ群と既存薬群で同様であった（m5.3.5.3, ISS Table 1.23）。

アジア人被験者は 189 例であった。1 件以上の有害事象が認められた被験者の割合は、デペモキマブ群及び既存薬群（以下同順）でそれぞれ 92%（89/97 例）及び 90%（83/92 例）であった。よくみられた有害事象は、上咽頭炎（18%及び 21%）、COVID-19（15%及び 16%）、発熱（12%及び 8%）、並びに頭痛（11%及び 7%）であった。

黒色人種／アフリカ系アメリカ人被験者は 48 例であった。1 件以上の有害事象が認められた被験者の割合は、デペモキマブ群及び既存薬群（以下同順）でそれぞれ 65%（15/23 例）及び 64%（16/25 例）であった。よくみられた有害事象は、上咽頭炎（17%及び 12%）、上気道感染（17%及び 4%）、インフルエンザ（0%及び 12%）、頭痛（4%及び 12%）、並びに発疹（13%及び 4%）であった。

白人被験者は 818 例であった。1 件以上の有害事象が認められた被験者の割合は、デペモキマブ群及び既存薬群（以下同順）でそれぞれ 82%（335/409 例）及び 79%（325/409 例）であった。よくみられた有害事象は、COVID-19（21%及び 22%）、上咽頭炎（19%及び 20%）、並びに上気道感染（11%及び 14%）であった。

その他に、アメリカインディアン／アラスカ人 [redacted] 例、ハワイ人／その他の太平洋諸島人 [redacted] 例、混血 [redacted] 例が含まれた。いずれの被験者にも 1 件以上の有害事象が認められた（m5.3.5.3, ISS Table 3.24）。

5.1.1.3. 青年期被験者での安全性

SWIFT-1+2 併合解析及び NIMBLE 試験のデータによって青年期（12 歳以上 17 歳以下）被験者での安全性を裏付けた。SWIFT-1+2 併合解析及び NIMBLE 試験の曝露期間及び有害事象データを、それぞれ表 49 及び表 50 に要約する。SWIFT-1+2 併合解析では、いずれかの投与群で発現割合が 10%以上の有害事象を示した。NIMBLE 試験はデータセットが小さいため、成人のいずれかの投与群の発現割合が 10%超又は青年期被験者のいずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象を示した。

青年期被験者及び成人被験者で安全性プロファイルは同様であった。

表 49　青年期及び成人被験者の曝露期間並びに SOC 及び PT 別有害事象
（SWIFT-1+2 併合解析）

		Adolescents (12-17 years old)		Adults (over 18 years old)	
		Placebo (N=15)	Depemokimab (N=15)	Placebo (N=246)	Depemokimab (N=486)
Exposure					
Mean (SD), months		11.6 (1.6)	12.0 (0.1)	11.8 (1.2)	11.7 (1.4)
AEs, n (%) **System Organ Class** Preferred Term					
Any event		**9 (60)**	**11 (73)**	**189 (77)**	**351 (72)**
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**6 (40)**	**10 (67)**	**147 (60)**	**270 (56)**
COVID-19	COVID-19	0	1 (7)	48 (20)	87 (18)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	1 (7)	2 (13)	51 (21)	60 (12)
Pharyngitis	咽頭炎	0	3 (20)	3 (1)	15 (3)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (7)	2 (13)	19 (8)	44 (9)
Gastroenteritis	胃腸炎	2 (13)	0	2 (<1)	2 (<1)
Influenza	インフルエンザ	2 (13)	0	9 (4)	24 (5)
Pharyngitis streptococcal	レンサ球菌性咽頭炎	0	2 (13)	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**6 (40)**	**2 (13)**	**38 (15)**	**83 (17)**
Asthma	喘息	2 (13)	0	13 (5)	12 (2)
Cough	咳嗽	2 (13)	0	7 (3)	15 (3)
Dyspnoea	呼吸困難	2 (13)	0	2 (<1)	12 (2)
Investigations	**臨床検査**	**4 (27)**	**1 (7)**	**9 (4)**	**20 (4)**
Weight increased	体重増加	2 (13)	0	0	1 (<1)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**4 (27)**	**1 (7)**	**27 (11)**	**62 (13)**
Headache	頭痛	4 (27)	1 (7)	16 (7)	31 (6)

Source: m5.3.5.3, ISS, Table 3.12, Table 3.120.
MedDRA ver. 26.1/MedDRA J ver. 26.1.
AE=adverse event; PT=preferred term; SD=standard deviation; SOC=system organ class.
Note: n=number of subjects. If an AE belonging to the category being summarized occurs during the exposure period, then that subject's exposure ends at the start of the first occurrence of the AE.
Note: AEs are summarized for those reported for >10% participants in either treatment group for the adult groups, and for ≥2 participants in either treatment group for adolescent participants.

表 50　青年期及び成人被験者の曝露期間並びに SOC 及び PT 別有害事象
［NIMBLE 試験（中間解析）］

		Adolescents (12-17 years)		Adults (18-64 years)		Adults (≥65 years)	
		Mepo/ benra	Depe	Mepo/ benra	Depe	Mepo/ benra	Depe
Exposure		**(N=7)**	**(N=7)**	**(N=336)**	**(N=363)**	**(N=193)**	**(N=166)**
Mean (SD), months		11.7 (2.3)	12.0 (0.1)	11.7 (2.7)	11.7 (1.6)	11.8 (2.2)	11.5 (1.8)
AEs, n (%) **System Organ Class** Preferred Term		**(N=7)**	**(N=7)**	**(N=337)**	**(N=365)**	**(N=194)**	**(N=166)**
Any event		**6 (86)**	**6 (86)**	**275 (82)**	**302 (83)**	**154 (79)**	**140 (84)**
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**3 (43)**	**6 (86)**	**223 (66)**	**230 (63)**	**103 (53)**	**101 (61)**
Rhinitis	鼻炎	2 (29)	2 (29)	11 (3)	11 (3)	1 (<1)	3 (2)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (14)	2 (29)	48 (14)	39 (11)	17 (9)	13 (8)
COVID-19	COVID-19	1 (14)	1 (14)	72 (21)	83 (23)	35 (18)	24 (14)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	1 (14)	1 (14)	74 (22)	65 (18)	29 (15)	32 (19)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**5 (71)**	**3 (43)**	**84 (25)**	**95 (26)**	**47 (24)**	**42 (25)**
Cough	咳嗽	2 (29)	2 (29)	16 (5)	27 (7)	10 (5)	11 (7)
Asthma	喘息	2 (29)	1 (14)	11 (3)	18 (5)	4 (2)	6 (4)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	2 (29)	0	11 (3)	13 (4)	2 (1)	5 (3)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**2 (29)**	**2 (29)**	**47 (14)**	**51 (14)**	**22 (11)**	**28 (17)**
Abdominal pain	腹痛	0	2 (29)	5 (1)	1 (<1)	2 (1)	3 (2)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**2 (29)**	**1 (14)**	**52 (15)**	**58 (16)**	**34 (18)**	**29 (17)**
Pyrexia	発熱	2 (29)	1 (14)	8 (2)	16 (4)	6 (3)	13 (8)

Source: m5.3.5.1, NIMBLE Interim CSR Table 1.33 and m5.3.5.3, ISS Table 3.22.
MedDRA ver. 27.0/MedDRA J ver. 27.0.
AE=adverse event; benra=benralizumab; depe=depemokimab; mepo= mepolizumab; SD=standard deviation.
Note: n=number of subjects. If an AE belonging to the category being summarized occurs during the exposure period, then that subject's exposure ends at the start of the first occurrence of the AE.
Note: AEs are summarized for those reported for >10% participants in either treatment group for the adult groups, and for ≥2 participants in either treatment group for adolescent participants.

5.1.2.　CRSwNP 患者を対象とした試験

5.1.2.1.　ANCHOR-1+2 併合解析

年齢別の有害事象

18 歳以上 64 歳以下の被験者は 428 例であった。1 件以上の有害事象が認められた被験者の割合は、デペモキマブ群及びプラセボ群（以下同順）でそれぞれ 76%（169/223 例）及び 80%（164/205 例）であった。よくみられた有害事象は、上咽頭炎（19%及び 15%）並びに上気道感染（11%及び 11%）であった。

65 歳以上の被験者は 100 例であった。1 件以上の有害事象が認められた被験者の割合は、デペモキマブ群及びプラセボ群（以下同順）でそれぞれ 69%（34/49 例）及び 76%（39/51 例）であった。よくみられた有害事象は、上咽頭炎（12%及び 14%）、上気道感染（6%及

び 12%）、並びに鼻閉及び頭痛（いずれの事象も 0%及び 10%）であった（m5.3.5.3, ISS Table 1.33, Table 3.310）。

性別の有害事象

女性の被験者は 163 例であった。1 件以上の有害事象が認められた被験者の割合は、デペモキマブ群及びプラセボ群（以下同順）でそれぞれ 74%（63/85 例）及び 86%（67/78 例）であった。よくみられた有害事象は、上咽頭炎（19%及び 14%）、上気道感染（13%及び 12%）、並びに頭痛（11%及び 10%）であった。

男性の被験者は 365 例であった。1 件以上の有害事象が認められた被験者の割合は、デペモキマブ群及びプラセボ群（以下同順）でそれぞれ 75%（140/187 例）及び 76%（136/178 例）であった。よくみられた有害事象は、上咽頭炎（18%及び 15%）、上気道感染（9%及び 11%）、COVID-19（10%及び 7%）、並びに鼻茸（4%及び 10%）であった（m5.3.5.3, ISS Table 1.33, Table 3.312）。

人種別の有害事象

人種の分布はデペモキマブ群とプラセボ群で同様であった（m5.3.5.3, ISS Table 1.33）。

アジア人被験者は 120 例であった。1 件以上の有害事象が認められた被験者の割合は、デペモキマブ群及びプラセボ群（以下同順）でそれぞれ 64%（41/64 例）及び 80%（45/56 例）であった。よくみられた有害事象は、上気道感染（17%及び 18%）、COVID-19（8%及び 14%）、並びに上咽頭炎（11%及び 7%）であった。

黒色人種／アフリカ系アメリカ人被験者は 11 例であった。1 件以上の有害事象が認められた被験者の割合は、デペモキマブ群及びプラセボ群（以下同順）でそれぞれ 83%（5/6 例）及び 80%（4/5 例）であった。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた有害事象はウイルス性上気道感染（プラセボ群 2 例）のみであった。

白人被験者は 382 例であった。1 件以上の有害事象が認められた被験者の割合は、デペモキマブ群及びプラセボ群（以下同順）でそれぞれ 77%（151/196 例）及び 80%（148/186 例）であった。よくみられた有害事象は、上咽頭炎（21%及び 18%）、上気道感染及び鼻茸（いずれの事象も 8%及び 10%）であった。

アメリカインディアン／アラスカ人被験者は計 [redacted] 例であり、その内訳はデペモキマブ群 [redacted] 例及びプラセボ群 [redacted] 例であった。[redacted]被験者にも 1 件以上の有害事象が認められた。また、人種不明の被験者が計 5 例（デペモキマブ群 1 例及びプラセボ群 4 例）含まれたが、2 例以上に認められた有害事象はなかった（m5.3.5.3, ISS Table 3.313）。

5.1.3. プラセボ対照試験の併合解析

プラセボ対照試験の併合解析では、各投与群での全体の有害事象の発現割合は、性別、年齢及び人種別のサブグループ並びに全体集団でおおむね同程度であった。

年齢別の有害事象

プラセボ対照の併合解析には青年期（12 歳以上 17 歳以下）被験者 30 例が含まれた。これらはすべて SWIFT 試験の被験者であった。青年期被験者での安全性については 5.1.1.3 に示す。

18 歳以上 64 歳以下の被験者は 966 例であった。1 件以上の有害事象が認められた被験者の割合は、デペモキマブ群及びプラセボ群（以下同順）でそれぞれ 73%（423/576 例）及び 79%（309/390 例）であった。よくみられた有害事象は、上咽頭炎（15%及び 18%）、COVID-19（15%及び 15%）、並びに上気道感染（10%及び 10%）であった。

65 歳以上の被験者は 294 例であった。1 件以上の有害事象が認められた被験者の割合は、デペモキマブ群及びプラセボ群（以下同順）でそれぞれ 72%（131/182 例）及び 74%（83/112 例）であった。よくみられた有害事象は、上咽頭炎（14%及び 17%）並びに COVID-19（11%及び 10%）であった（m5.3.5.3, ISS Table 1.43, Table 3.47）。

性別の有害事象

女性の被験者は 627 例であった。1 件以上の有害事象が認められた被験者の割合は、デペモキマブ群及びプラセボ群（以下同順）でそれぞれ 75%（291/388 例）及び 80%（191/239 例）であった。よくみられた有害事象は、上咽頭炎（15%及び 18%）、COVID-19（14%及び 15%）、上気道感染（10%及び 9%）並びに頭痛（9%及び 10%）であった。

男性の被験者は 663 例であった。1 件以上の有害事象が認められた被験者の割合は、デペモキマブ群及びプラセボ群（以下同順）でそれぞれ 71%（274/385 例）及び 76%（210/278 例）であった。よくみられた有害事象は、上咽頭炎（14%及び 17%）、COVID-19（14%及び 11%）、並びに上気道感染（9%及び 10%）であった（m5.3.5.3, ISS Table 1.43, Table 3.49）。

人種別の有害事象

人種の分布はデペモキマブ群とプラセボ群で同様であった（m5.3.5.3, ISS Table 1.43）。

アジア人被験者は 253 例であった。1 件以上の有害事象が認められた被験者の割合は、デペモキマブ群及びプラセボ群（以下同順）でそれぞれ 81%（125/154 例）及び 84%（83/99 例）であった。よくみられた有害事象は、COVID-19（25%及び 26%）、上気道感染（19%及び 20%）、上咽頭炎（16%及び 17%）、並びに喘息（5%及び 11%）であった。

黒色人種／アフリカ系アメリカ人被験者は 47 例であった。1 件以上の有害事象が認められた被験者の割合は、デペモキマブ群及びプラセボ群（以下同順）でそれぞれ 61%（17/28 例）及び 74%（14/19 例）であった。よくみられた有害事象は、COVID-19［11%（3 例）及び 11%（2 例）］、急性副鼻腔炎及び上気道感染［いずれの事象も 14%（4 例）及び 0%］、ウイルス性上気道感染［0%及び 16%（3 例）］、並びに肉離れ［0%及び 11%（2 例）］であった。

白人被験者は 970 例であった。1 件以上の有害事象が認められた被験者の割合は、デペモキマブ群及びプラセボ群（以下同順）でそれぞれ 71%（416/583 例）及び 76%（296/387

例）であった。よくみられた有害事象は、上咽頭炎（15%及び 18%）並びに COVID-19（11%及び 10%）であった。

アメリカインディアン／アラスカ人被験者は■例であり、その内訳はデペモキマブ群■例及びプラセボ群■例であった。各群 2 例に 1 件以上の有害事象が認められた。2 例以上に認められた有害事象はなかった。混血の被験者■例及び人種不明の被験者 5 例が含まれたが、2 例以上に認められた有害事象はなかった（m5.3.5.3, Table 3.410）。

5.1.4. 日本人におけるデペモキマブの安全性

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

5.1.4.1. 曝露状況

5.1.4.1.1. 喘息を対象とした試験

5.1.4.1.1.1. SWIFT-2 試験

SWIFT-2 試験の日本人集団では、デペモキマブ 100 mg の皮下投与を 1 回以上受けた日本人被験者は 41 例、プラセボ投与を受けた日本人被験者は 18 例であった（m5.3.5.1, SWIFT-2 CSR Table 1.35）。そのうちデペモキマブ群の 39 例（95%）、プラセボ群の 18 例（100%）の被験者が治験を終了し、2 回の治験薬投与を受けた。

SWIFT-2 試験の日本人集団における治験薬の曝露状況は、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 51）、SWIFT-1+2 併合解析の全体集団の結果（1.2.1.1）と比較して顕著な差はみられなかった。

表 51 治験薬の曝露状況（SWIFT-2 試験、Safety-Japan）

		Placebo (N=18)	Depemokimab (N=41)
Time on Study Treatment (days)	n	18	41
	Mean	363.2	353.5
	SD	3.10	39.47
	Median	364.0	363.0
	Min.	357	182
	Max.	368	370
Total subject-years exposure[1]		17.90	39.68

Source: m5.3.5.1, SWIFT-2 CSR Table 1.41.
SD=standard deviation.
1. Total subject-years exposure is calculated as duration of exposure (days) divided by 365.25.

5.1.4.1.1.2. AGILE 試験（中間解析）

SWIFT-2 試験でデペモキマブを 2 回投与された後、AGILE 試験でデペモキマブ 100 mg の皮下投与を 2 回受け（デペモキマブ投与が合計 4 回）、104 週間追跡調査された日本人被験者は 37 例であった。曝露期間の平均値（SD）は 10.3（2.7）ヵ月であった。また、SWIFT-2 試験でプラセボを 2 回投与された後、AGILE 試験でデペモキマブ 100 mg の皮下投与を 2 回受け（デペモキマブ投与が合計 2 回）、52 週間追跡調査された日本人被験者は 18 例であった。曝露期間の平均値（SD）は 10.3（2.7）ヵ月であった（m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Table 1.33）。

AGILE 試験の日本人集団における治験薬の曝露状況は、SWIFT-2 試験でデペモキマブ又はプラセボのいずれの治験薬に割り付けられていたかに関わらず、全体集団（1.2.1.2）とおおむね同様であった。

5.1.4.1.2. CRSwNP を対象とした試験

5.1.4.1.2.1. ANCHOR-1+2 併合解析

ANCHOR-1+2 併合解析の日本人集団でデペモキマブ 100 mg の皮下投与を 2 回受けた被験者は、デペモキマブ群 27 例、プラセボ群 26 例であった（m5.3.5.3, ISS, Table 201.31）。曝露期間の平均値（SD）はデペモキマブ群が 11.8（1.1）ヵ月、プラセボ群が 12.0（0.2）ヵ月であった（表 52）。

ANCHOR-1+2 併合解析の日本人集団における治験薬の曝露状況は、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、全体集団（1.2.2.1）とおおむね同様であった。

表 52 治験薬の曝露状況（ANCHOR-1+2 併合解析、Safety-Japan）

Exposure (Months)	Placebo (N=26)	Depemokimab (N=28)
n	26	28
Mean	12.020	11.778
SD	0.1944	1.1429
Median	11.959	11.959
Min.	11.73	5.98
Max.	12.65	12.19
Total subject-years exposure[1]	26.04	27.48

Source: m5.3.5.3, ISS Table 203.31.
SD=standard deviation.
1. Total subject-years exposure is calculated as duration of exposure (days) divided by 365.25.

5.1.4.2. 人口統計学的特性及びその他の特性

日本人集団の人口統計学的特性及びその他の特性は、SWIFT-2 試験は 2.7.3.3.3.4.1.1（喘息）、AGILE 試験は 2.7.3.3.3.4.1.2（喘息）、ANCHOR-1+2 併合は 2.7.3.3.3.3.1（CRSwNP）に記載した。

5.1.4.3. 有害事象

5.1.4.3.1. 喘息を対象とした試験

5.1.4.3.1.1. SWIFT-2 試験

有害事象の概要

SWIFT-2 試験の日本人集団で 1 件以上の有害事象が認められた被験者の割合は、デペモキマブ群（88%）及びプラセボ群（94%）でおおむね同程度であった（表 53）。

治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、デペモキマブ群 5 例（12%）であり、プラセボ群では発現しなかった。

重篤な有害事象の発現割合は、デペモキマブ群 5 例（12%）及びプラセボ群 4 例（22%）であった。死亡に至った重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象は、デペモキマブ群及びプラセボ群ともに発現しなかった。

治験薬と関連のある有害事象を除き、治験薬投与期間中の有害事象の発現頻度には SWIFT-2 試験の日本人集団と SWIFT-1+2 併合解析の全体集団（2.1.1.A）の間で顕著な差は認められなかった。治験薬と関連のある有害事象に関しては下記に詳述する。

表 53 有害事象の概要（SWIFT-2 試験、Safety-Japan）

	Placebo (N=18)		Depemokimab (N=41)	
	n (%)	Rate	n (%)	Rate
Any AE	**17 (94)**	**2766**	**36 (88)**	**2392**
AEs related to study treatment	0		5 (12)	136
AEs leading to permanent discontinuation of study treatment or withdrawal from study	0		0	
AEs leading to dose interruption/delay	0		0	
Any SAE	**4 (22)**	**271**	**5 (12)**	**137**
SAEs related to study treatment	0		0	
Fatal SAEs	0		0	
Fatal SAEs related to study treatment	0		0	

Source: m5.3.5.1, SWIFT-2 CSR Table 3.56.
AE=adverse event; SAE=serious adverse event.
Note: Rate is incidence rate per 1000 subject-years, calculated as: (Total number of subjects with AE)/(Total exposure duration/365.25)*1000. If an AE belonging to the category being summarised occurs during the exposure period, then that subject's exposure ends at the start of the first occurrence of the AE.
Note: Subjects that rolled over to AGILE would not have a post-treatment follow-up.
Note: n=Number of subjects.

比較的よくみられる有害事象

SWIFT-2 試験の日本人集団でよくみられた有害事象は、デペモキマブ群及びプラセボ群でおおむね同様であった。

最もよくみられた有害事象は、上咽頭炎［デペモキマブ群及びプラセボ群（以下同順）でそれぞれ 39%及び 33%］、COVID-19（20%及び 22%）、喘息（10%及び 17%）、頭痛、アレルギー性鼻炎及び蕁麻疹（いずれの事象も 10%及び 6%）、浮動性めまい（10%及び

0%）、関節痛（5%及び 11%）、気管支炎、胸痛及び便秘（いずれの事象も 2%及び 11%）、並びに背部痛（0%及び 11%）であった（表 54）。

治験薬投与期間中によくみられた有害事象の発現頻度及び傾向は、SWIFT-2 試験の日本人集団と SWIFT-1+2 併合解析の全体集団（2.1.1.A）でおおむね同様であり、顕著な差は認められなかった。

表 54　よくみられた有害事象（いずれかの投与群で 3%以上）
（SWIFT-2 試験、Safety-Japan）

Preferred Term		Placebo (N=18)		Depemokimab (N=41)	
		n (%)	Rate	n (%)	Rate
ANY EVENT		**17 (94)**	**2766**	**36 (88)**	**2392**
Nasopharyngitis	上咽頭炎	6 (33)	398	16 (39)	489
COVID-19	COVID-19	4 (22)	242	8 (20)	224
Asthma	喘息	3 (17)	197	4 (10)	107
Headache	頭痛	1 (6)	57	4 (10)	105
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1 (6)	59	4 (10)	109
Urticaria	蕁麻疹	1 (6)	58	4 (10)	109
Arthralgia	関節痛	2 (11)	119	2 (5)	51
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	1 (6)	59	3 (7)	79
Dizziness	浮動性めまい	0		4 (10)	108
Fatigue	疲労	1 (6)	59	3 (7)	80
Hypertension	高血圧	1 (6)	58	3 (7)	80
Immunisation reaction	免疫反応	1 (6)	59	3 (7)	81
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (6)	58	3 (7)	79
Bronchitis	気管支炎	2 (11)	115	1 (2)	25
Chest pain	胸痛	2 (11)	121	1 (2)	25
Constipation	便秘	2 (11)	118	1 (2)	26
Diabetes mellitus	糖尿病	1 (6)	58	2 (5)	51
Pyrexia	発熱	0		3 (7)	79
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (6)	58	1 (2)	25
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (6)	57	1 (2)	25
Back pain	背部痛	2 (11)	118	0	
Cough	咳嗽	1 (6)	56	1 (2)	25
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0		2 (5)	51
Influenza	インフルエンザ	1 (6)	56	1 (2)	25
Injection site reaction	注射部位反応	0		2 (5)	52
Leukopenia	白血球減少症	0		2 (5)	52
Limb injury	四肢損傷	0		2 (5)	52
Nephrolithiasis	腎結石症	1 (6)	56	1 (2)	26
Osteoarthritis	変形性関節症	0		2 (5)	52
Periarthritis	関節周囲炎	0		2 (5)	51
Pruritus	そう痒症	0		2 (5)	53
Tonsillitis	扁桃炎	0		2 (5)	52
Anaphylactic reaction	アナフィラキシー反応	1 (6)	58	0	

Preferred Term		Placebo (N=18)		Depemokimab (N=41)	
		n (%)	Rate	n (%)	Rate
Angina pectoris	狭心症	1 (6)	57	0	
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (6)	58	0	
Haemorrhoids	痔核	1 (6)	58	0	
Muscle spasms	筋痙縮	1 (6)	58	0	
Otitis media	中耳炎	1 (6)	58	0	
Skin fissures	皮膚亀裂	1 (6)	58	0	
Thermal burn	熱傷	1 (6)	57	0	
Vertigo	回転性めまい	1 (6)	59	0	
Viral infection	ウイルス感染	1 (6)	58	0	
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	1 (6)	57	0	
Weight increased	体重増加	1 (6)	59	0	

Source: m5.3.5.1, SWIFT-2 CSR Table 3.58.
MedDRA ver. 26.1/MedDRA J ver. 26.1.
Note: Rate is incidence rate per 1000 subject-years, calculated as: (Total number of subjects with AE)/(Total exposure duration/365.25)*1000. If an AE belonging to the category being summarised occurs during the exposure period, then that subject's exposure ends at the start of the first occurrence of the AE.
Note: n=Number of subjects.

治験薬と関連のある有害事象

SWIFT-2 試験の日本人集団では、治験薬と関連のある有害事象がデペモキマブ群の 5 例（12%）に認められたが、プラセボ群では認められなかった（表 55）。デペモキマブ群で認められた事象は白血球減少症、注射部位反応［各 2 例（5%）］、疲労、頭痛［各 1 例（2%）］であった。これらの事象はいずれも重症度は軽度であり、治験薬の投与を中止することなく回復した。

SWIFT-2 試験の日本人集団では、投与群間で治験薬と関連のある有害事象の発現割合に不均衡がみられたものの、各事象の発現数は少なく、かつ重症度は軽度であり、安全性上の新たな懸念は特定されなかった。

表 55　治験薬と関連のある有害事象（SWIFT-2 試験、Safety-Japan）

System Organ Class Preferred Term		Placebo (N=18)		Depemokimab (N=41)	
		n (%)	Rate	n (%)	Rate
ANY EVENT		**0**		**5 (12)**	**136**
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**0**		**2 (5)**	**52**
Leukopenia	白血球減少症	0		2 (5)	52
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**0**		**2 (5)**	**52**
Injection site reaction	注射部位反応	0		2 (5)	52
Fatigue	疲労	0		1 (2)	26
Nervous system disorders	**神経系障害**	**0**		**1 (2)**	**26**
Headache	頭痛	0		1 (2)	26

Source: m5.3.5.1, SWIFT-2 CSR Table 3.60.
MedDRA ver. 26.1/MedDRA J ver. 26.1.

Note: Rate is incidence rate per 1000 subject-years, calculated as: (Total number of subjects with AE)/(Total exposure duration/365.25)*1000. If an AE belonging to the category being summarised occurs during the exposure period, then that subject's exposure ends at the start of the first occurrence of the AE.
Note: n=Number of subjects.

死亡

SWIFT-2 試験の日本人集団では死亡例は認められなかった。

その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現割合は、デペモキマブ群 5 例（12%）及びプラセボ群 4 例（22%）であった。日本人被験者で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は喘息であり、デペモキマブ群 4 例（10%）及びプラセボ群 3 例（17%）に認められた（m5.3.5.3, SWIFT-2 CSR Table 3.62）。

重篤な有害事象に関して、SWIFT-2 試験の日本人集団及び SWIFT-1+2 併合解析の全体集団の間に顕著な差は認められなかった。

試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象

SWIFT-2 試験の日本人集団では、いずれの投与群でも試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象は認められなかった（表 53）。

注目すべき有害事象

SWIFT-2 試験の日本人集団では、デペモキマブ群のみに注目すべき有害事象が報告され、その内訳はその他の全身性反応が 3 例（7%）、局所注射部位反応が 2 例（5%）であった（m5.3.5.3, SWIFT-2 CSR Table 3.66, Table 3.69）。いずれの事象も治験薬と関連ありと治験責任（分担）医師により判断されたが、非重篤で重症度が軽度であった。

注目すべき有害事象のプロファイルには、SWIFT-2 試験の日本人集団と SWIFT-1+2 併合解析の全体集団との間に顕著な差は認められなかった。

SOC 別の有害事象

治験薬投与期間中の SOC 別の有害事象の発現割合は、デペモキマブ群及びプラセボ群で同程度であった。最もよくみられた SOC 別の有害事象は、「感染症および寄生虫症」［デペモキマブ群及びプラセボ群（以下同順）でそれぞれ 63%及び 61%］、「胃腸障害」（24%及び 28%）、「筋骨格系および結合組織障害」（24%及び 22%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（24%及び 22%）、「傷害、中毒および処置合併症」（24%及び 11%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（20%及び 17%）、「皮膚および皮下組織障害」（20%及び 11%）及び「神経系障害」（20%及び 6%）であった（m5.3.5.3, SWIFT-2 CSR Table 3.57）。

5.1.4.3.1.2. AGILE 試験（中間解析）

有害事象の概要

治験薬投与期間中の有害事象プロファイルを表 56 に要約する。AGILE 試験での日本人集団のデペモキマブの安全性プロファイルは、SWIFT-2 試験でデペモキマブを投与された被験者（デペモキマブを合計で最高 4 回投与）及びプラセボを投与された被験者（デペモキマブを合計で最高 2 回投与）でおおむね同様であった。

AGILE 試験の安全性プロファイルは、SWIFT-2 試験でデペモキマブ又はプラセボのいずれの治験薬に割り付けられていたかに関わらず、日本人集団及び全体集団（2.1.1.A）の間で顕著な差は認められなかった。

表 56 有害事象の概要［AGILE 試験（中間解析）、Safety-Japan］

	Previous Placebo (N=18)		Previous Depemokimab (N=37)		Total (N=55)	
	n (%)	Rate	n (%)	Rate	n (%)	Rate
Any AE	**11 (61)**	**1287**	**31 (84)**	**3200**	**42 (76)**	**2303**
AEs related to study treatment	1 (6)	67	3 (8)	101	4 (7)	90
AEs leading to permanent discontinuation of study treatment or withdrawal from study	0		0		0	
AEs leading to dose interruption/delay	0		0		0	
Any SAE	**1 (6)**	**68**	**5 (14)**	**172**	**6 (11)**	**137**
SAEs related to study treatment	0		0		0	
Fatal SAEs	0		0		0	
Fatal SAEs related to study treatment	0		0		0	

Source: m5.3.5.2, AGILE CSR Table 3.53.
AE=adverse event; SAE=serious adverse event.
Note: Rate is incidence rate per 1000 subject-years, calculated as: (Total number of subjects with AE)/(Total exposure duration/365.25)*1000. If an AE belonging to the category being summarised occurs during the exposure period, then that subject's exposure ends at the start of the first occurrence of the AE.
Note: n=Number of subjects.

比較的よくみられる有害事象

AGILE 試験の日本人集団でよくみられた有害事象は、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同様であった。

最もよくみられた有害事象（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のいずれかで発現割合が 10%以上）は、上咽頭炎［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（以下同順）でそれぞれ 30%及び 17%］、COVID-19 及び発熱（いずれの事象も 14%及び 0%）、気管支炎（3%及び 11%）、インフルエンザ及び肺炎（いずれの事象も 0%及び 11%）であった（表 57）。

治験薬投与期間中によくみられた有害事象の発現頻度及び傾向は、AGILE 試験の日本人集団と全体集団（2.2.1.A）でおおむね同様であり、顕著な差は認められなかった。

表 57　よくみられた有害事象（先行試験でデペモキマブ投与を受けた被験者又はプラセボ投与を受けた被験者のいずれかで 3.0%以上）
［AGILE 試験（中間解析）、Safety-Japan］

Preferred Term		Previous Placebo (N=18)		Previous Depemokimab (N=37)		Total (N=55)	
		n (%)	Rate	n (%)	Rate	n (%)	Rate
ANY EVENT		**11 (61)**	**1287**	**31 (84)**	**3200**	**42 (76)**	**2303**
Nasopharyngitis	上咽頭炎	3 (17)	214	11 (30)	428	14 (25)	352
COVID-19	COVID-19	0		5 (14)	176	5 (9)	114
Pyrexia	発熱	0		5 (14)	167	5 (9)	110
Bronchitis	気管支炎	2 (11)	140	1 (3)	32	3 (5)	66
Headache	頭痛	1 (6)	67	2 (5)	65	3 (5)	65
Insomnia	不眠症			3 (8)	98	3 (5)	65
Pain in extremity	四肢痛			3 (8)	101	3 (5)	66
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (6)	68	2 (5)	66	3 (5)	66
Arthralgia	関節痛	0		2 (5)	65	2 (4)	43
Asthma	喘息	0		2 (5)	64	2 (4)	43
Contusion	挫傷	0		2 (5)	65	2 (4)	43
Dry eye	ドライアイ	0		2 (5)	66	2 (4)	44
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (6)	68	1 (3)	32	2 (4)	44
Influenza	インフルエンザ	2 (11)	142	0		2 (4)	44
Injection site reaction	注射部位反応	0		2 (5)	66	2 (4)	44
Nausea	悪心	1 (6)	67	1 (3)	33	2 (4)	44
Osteoarthritis	変形性関節症	0		2 (5)	66	2 (4)	44
Pneumonia	肺炎	2 (11)	138	0		2 (4)	43
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (6)	66	1 (3)	32	2 (4)	43
Type 2 diabetes mellitus	2 型糖尿病	1 (6)	68	1 (3)	32	2 (4)	44
Dermatitis	皮膚炎	1 (6)	68	0		1 (2)	22
Foot fracture	足骨折	1 (6)	69	0		1 (2)	22
Glaucoma	緑内障	1 (6)	69	0		1 (2)	22
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	1 (6)	68	0		1 (2)	22
Lumbar spinal stenosis	腰部脊柱管狭窄症	1 (6)	69	0		1 (2)	22
Oedema	浮腫	1 (6)	68	0		1 (2)	22
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (6)	65	0		1 (2)	21
Tenosynovitis	腱鞘炎	1 (6)	67	0		1 (2)	21
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	1 (6)	68	0		1 (2)	22
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	1 (6)	68	0		1 (2)	22

Source: m5.3.5.2, AGILE CSR Table 3.56.
MedDRA ver. 27.0/MedDRA J ver. 27.0.
Note: Rate is incidence rate per 1000 subject-years, calculated as: (Total number of subjects with AE)/(Total exposure duration/365.25)*1000. If an AE belonging to the category being summarised occurs during the exposure period, then that subject'sexposure ends at the start of the first occurrence of the AE.
Note: n=Number of subjects.

治験薬と関連のある有害事象

AGILE 試験の日本人集団では、治験薬と関連のある有害事象が先行試験でデペモキマブ投与を受けた被験者 3 例（8%）及びプラセボ投与を受けた被験者 1 例（6%）に認められた（m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Table 3.57）。2 例以上に認められた治験薬と関連のある有害事象は、注射部位反応［先行試験でデペモキマブ投与を受けた被験者 2 例（5%）］及び頭痛［先行試験でデペモキマブ投与を受けた被験者 1 例（3%）及びプラセボ投与を受けた被験者 1 例（6%）］であった。これらの事象はいずれも重症度は軽度であり、治験薬の投与を中止することなく回復した。

死亡

AGILE 試験の日本人集団では死亡例は認められなかった。

その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現割合は、先行試験でデペモキマブ投与を受けた被験者 5 例（14%）及びプラセボ投与を受けた被験者 1 例（6%）であった。日本人被験者で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は喘息のみであり、先行試験でデペモキマブ投与を受けた被験者 2 例（5%）のみに認められた（m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Table 3.61）。治験薬と関連のある重篤な有害事象はいずれの群でも認められなかった。

重篤な有害事象に関して、AGILE 試験の日本人集団及び全体集団（2.2.3.A）の間に顕著な差は認められなかった。

試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象

AGILE 試験の日本人集団では、試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象は認められなかった（表 56）。

注目すべき有害事象

AGILE 試験の日本人集団で注目すべき有害事象を発現した被験者数は、いずれのカテゴリーでも少なかった。

その他の全身性反応が計 2 例［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（以下同順）それぞれ 1 例（3%）及び 1 例（6%）］、局所注射部位反応が計 2 例［それぞれ 2 例（5%）及び 0 例］に認められた（m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Table 3.63, Table 3.66）。いずれの事象も治験責任（分担）医師により非重篤、軽度、治験薬と関連ありと判断された。

注目すべき有害事象のプロファイルには、AGILE 試験の日本人集団と全体集団（2.2.5.1.A）との間に顕著な差は認められなかった。

SOC 別の有害事象

最もよくみられた SOC 別の有害事象は、「感染症および寄生虫症」［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（以下同順）でそれぞれ 51%及

び 39%］、「胃腸障害」（27%及び 6%）、「筋骨格系および結合組織障害」（22%及び 17%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（22%及び 6%）であった（m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Table 3.54）。

5.1.4.3.2. CRSwNP を対象とした試験

5.1.4.3.2.1. ANCHOR-1+2 併合解析

有害事象の概要

ANCHOR-1+2 併合解析の日本人集団で 1 件以上の有害事象が認められた被験者の割合は、デペモキマブ群で 57%及びプラセボ群で 73%であった。治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、デペモキマブ群 2 例（7%）であり、プラセボ群では発現しなかった。

重篤な有害事象はデペモキマブ群では認められず、プラセボ群 3 例（12%）に認められた。死亡に至った重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象はいずれの群でも認められなかった（表 58）。

治験薬投与期間中の有害事象の全体的な発現傾向に関して、ANCHOR-1+2 併合解析の日本人集団と全体集団（2.1.1.B）の間に顕著な差は認められなかった。

表 58 有害事象の概要（ANCHOR-1+2 併合解析、Safety-Japan）

	Placebo (N=26)		Depemokimab (N=28)	
	n (%)	Rate	n (%)	Rate
Any AE	**19 (73)**	**1347**	**16 (57)**	**1011**
AEs related to study treatment	0		2 (7)	78
AEs leading to permanent discontinuation of study treatment or withdrawal from study	0		0	
AEs leading to dose interruption/delay	0		0	
Any SAE	**3 (12)**	**121**	**0**	
SAEs related to study treatment	0		0	
Fatal SAEs	0		0	
Fatal SAEs related to study treatment	0		0	

Source: m5.3.5.3, ISS Table 203.36.
AE=adverse event; SAE=serious adverse event.
Note: n=Number of subjects; Rate is incidence rate per 1000 subject-years, calculated as: (Total number of subjects with AE)/(Total exposure duration/365.25)*1000. If an AE belonging to the category being summarised occurs during the exposure period, then that subject's exposure ends at the start of the first occurrence of the AE.

比較的よくみられる有害事象

ANCHOR-1+2 併合解析の日本人集団でよくみられた有害事象は、デペモキマブ群及びプラセボ群でおおむね同様であった。

最もよくみられた有害事象は、上咽頭炎［デペモキマブ群及びプラセボ群（以下同順）でそれぞれ 18%及び 8%］、COVID-19（7%及び 15%）及び頭痛（7%及び 12%）であった（表 59）。

治験薬投与期間中によくみられた有害事象の発現頻度及び傾向は、ANCHOR-1+2 併合解析の日本人集団と全体集団（2.1.1.B）でおおむね同様であり、顕著な差は認められなかった。

表 59　すべての有害事象（ANCHOR-1+2 併合解析、Safety-Japan）

System Organ Class Preferred Term		Placebo (N=26)		Depemokimab (N=28)	
		n (%)	Rate	n (%)	Rate
ANY EVENT		**19 (73)**	**1347**	**16 (57)**	**1011**
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**10 (38)**	**454**	**7 (25)**	**297**
Nasopharyngitis	上咽頭炎	2 (8)	80	5 (18)	201
COVID-19	COVID-19	4 (15)	167	2 (7)	77
Influenza	インフルエンザ	2 (8)	78	0	
Bacterial vulvovaginitis	細菌性外陰腟炎	1 (4)	40	0	
Cystitis	膀胱炎	1 (4)	39	0	
Periodontitis	歯周炎	0		1 (4)	37
Sinusitis	副鼻腔炎	0		1 (4)	38
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (4)	39	0	
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**5 (19)**	**217**	**4 (14)**	**168**
Arthralgia	関節痛	1 (4)	39	1 (4)	38
Back pain	背部痛	1 (4)	40	1 (4)	38
Lumbar spinal stenosis	腰部脊柱管狭窄症	1 (4)	39	0	
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	1 (4)	39	0	
Myalgia	筋肉痛	1 (4)	40	0	
Nodal osteoarthritis	結節性変形性関節症	0		1 (4)	37
Osteoporosis	骨粗鬆症	1 (4)	39	0	
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	0		1 (4)	38
Trigger finger	弾発指	0		1 (4)	38
Nervous system disorders	**神経系障害**	**4 (15)**	**164**	**3 (11)**	**116**
Headache	頭痛	3 (12)	121	2 (7)	75
Facial paralysis	顔面麻痺	0		1 (4)	38
Syncope	失神	1 (4)	39	0	
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**5 (19)**	**219**	**0**	
Rib fracture	肋骨骨折	2 (8)	78	0	
Arthropod bite	節足動物咬傷	1 (4)	39	0	
Avulsion fracture	剥離骨折	1 (4)	39	0	
Hand fracture	手骨折	1 (4)	39	0	
Immunisation reaction	免疫反応	1 (4)	39	0	
Ligament sprain	靭帯捻挫	1 (4)	39	0	
Radius fracture	橈骨骨折	1 (4)	39	0	
Sternal fracture	胸骨骨折	1 (4)	39	0	
Subdural haematoma	硬膜下血腫	1 (4)	38	0	
Tooth fracture	歯牙破折	1 (4)	40	0	

System Organ Class Preferred Term		Placebo (N=26)		Depemokimab (N=28)	
		n (%)	Rate	n (%)	Rate
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**1 (4)**	**40**	**4 (14)**	**162**
Acne	ざ瘡	0		1 (4)	37
Eczema	湿疹	0		1 (4)	37
Rash	発疹	0		1 (4)	38
Rash erythematous	紅斑性皮疹	0		1 (4)	38
Xanthelasma	黄色板腫	1 (4)	40	0	
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**	**3 (12)**	**124**	**1 (4)**	**38**
Eosinophilic otitis media	好酸球性中耳炎	1 (4)	39	0	
Motion sickness	乗物酔い	1 (4)	39	0	
Vertigo	回転性めまい	1 (4)	40	0	
Vertigo positional	頭位性回転性めまい	0		1 (4)	38
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**0**		**4 (14)**	**163**
Abdominal discomfort	腹部不快感	0		1 (4)	37
Dental caries	齲歯	0		1 (4)	38
Gastritis	胃炎	0		1 (4)	38
Large intestine polyp	大腸ポリープ	0		1 (4)	38
Toothache	歯痛	0		1 (4)	37
Vomiting	嘔吐	0		1 (4)	37
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**3 (12)**	**125**	**1 (4)**	**38**
Asthma	喘息	1 (4)	40	0	
Cough	咳嗽	1 (4)	39	0	
Epistaxis	鼻出血	1 (4)	40	0	
Nasal polyps	鼻茸	1 (4)	39	0	
Wheezing	喘鳴	0		1 (4)	38
Eye disorders	**眼障害**	**1 (4)**	**39**	**1 (4)**	**37**
Cataract	白内障	0		1 (4)	37
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	1 (4)	39	0	
Diplopia	複視	0		1 (4)	37
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**1 (4)**	**39**	**1 (4)**	**38**
Diabetes mellitus	糖尿病	0		1 (4)	38
Periarthritis calcarea	石灰沈着性関節周囲炎	1 (4)	39	0	
Endocrine disorders	**内分泌障害**	**1 (4)**	**40**	**0**	
Thyroid cyst	甲状腺嚢腫	1 (4)	40	0	
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**0**		**1 (4)**	**38**
Vaccination site pain	ワクチン接種部位疼痛	0		1 (4)	38
Immune system disorders	**免疫系障害**	**1 (4)**	**39**	**0**	
Seasonal allergy	季節性アレルギー	1 (4)	39	0	

System Organ Class Preferred Term		Placebo (N=26)		Depemokimab (N=28)	
		n (%)	Rate	n (%)	Rate
Investigations	**臨床検査**	**0**		**1 (4)**	**37**
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		1 (4)	37
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0		1 (4)	37
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）**	**0**		**1 (4)**	**38**
Pancreatic neuroendocrine tumour	膵神経内分泌腫瘍	0		1 (4)	38
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**0**		**1 (4)**	**37**
Dysuria	排尿困難	0		1 (4)	37
Reproductive system and breast disorders	**生殖系および乳房障害**	**1 (4)**	**40**	**0**	
Atrophic vulvovaginitis	萎縮性外陰腟炎	1 (4)	40	0	

Source: m5.3.5.3, ISS Table 203.37.
MedDRA ver. 26.1/MedDRA J ver. 26.1.
Note: n=Number of subjects; Rate is incidence rate per 1000 subject-years, calculated as: (Total number of subjects with AE)/(Total exposure duration/365.25)*1000. If an AE belonging to the category being summarised occurs during the exposure period, then that subject's exposure ends at the start of the first occurrence of the AE.

治験薬と関連のある有害事象

ANCHOR-1+2 併合解析の日本人集団では、治験薬と関連のある有害事象はプラセボ群では認められず、デペモキマブ群の 2 例（7%、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び発疹各 1 例）に認められた（m5.3.5.3, ISS Table 203.321）。

治験薬と関連のある有害事象に関して、ANCHOR-1+2 併合解析の日本人集団と全体集団（2.1.1.1.B）の間に顕著な差は認められなかった。

死亡

ANCHOR-1+2 併合解析の日本人集団では死亡例は認められなかった。

その他の重篤な有害事象

日本人集団における重篤な有害事象は、デペモキマブ群では認められず、プラセボ群 3 例（12%）に認められた（m5.3.5.3, ISS Table 203.327）。

試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象

ANCHOR-1+2 併合解析の日本人集団では、いずれの群でも試験中止又は治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった（表 58）。

注目すべき有害事象

ANCHOR-1+2 併合解析の日本人集団は、いずれの群でも注目すべき有害事象は認められなかった（m5.3.5.3, ISS Table 203.331, Table 203.332, Table 203.333, Table 203.334, Table 203.335）。

SOC 別の有害事象

治験薬投与期間中の SOC 別の有害事象の発現割合は、デペモキマブ群及びプラセボ群で同程度であった。最もよくみられた SOC 別の有害事象は、「感染症および寄生虫症」（デペモキマブ群及びプラセボ群でそれぞれ 25%及び 38%）であった（表 59）。

5.1.4.4. 免疫原性

5.1.4.4.1. 喘息を対象とした試験

5.1.4.4.1.1. SWIFT-2 試験

SWIFT-2 試験の日本人集団では、デペモキマブ群の 6 例（15%）でベースライン後に ADA 陽性が認められ、そのうち 1 例（17%、ADA 陽性被験者のうち中和抗体陽性被験者の割合）で中和抗体陽性が認められた（m5.3.5.1, SWIFT-2 CSR Table 3.70 及び Table 3.80）。中和抗体が陽性であった 1 例の被験者は、Week 26 でのみ中和抗体が陽性で、その後の Visit では ADA 陰性であった。当該被験者に発現した有害事象の詳細は、4.1.1.2 に記載した。

免疫原性に関して、SWIFT-2 試験の日本人集団と SWIFT-1+2 併合解析の全体集団との間に顕著な差は認められなかった。

5.1.4.4.1.2. AGILE 試験（中間解析）

AGILE 試験の日本人集団では 6 例（11%）でベースライン後に ADA 陽性が認められた。中和抗体陽性が認められた被験者はいなかった（m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Table 3.69 及び Table 3.70）。

免疫原性に関して、AGILE 試験の日本人集団と全体集団（4.1.2.2）との間に顕著な差は認められなかった。

5.1.4.4.2. CRSwNP を対象とした試験

5.1.4.4.2.1. ANCHOR-1+2 併合解析

ANCHOR-1+2 併合解析の日本人集団では、ベースライン後に ADA 陽性が認められた被験者はいなかった（m5.3.5.3, ISS Table 204.31）。

5.1.4.5. 12～14 歳の年齢層における日本人喘息被験者に関する安全性データ

SWIFT-2 試験は、12 歳以上の好酸球性の喘息患者を対象として実施した。15 歳未満の日本人被験者は 1 例のみであり、組入れ時点で 1[redacted] 歳であった。本被験者は SWIFT-2 試験ではプラセボ群として 52 週間の試験を終了した後に、AGILE 試験に移行してデペモキマブ 100 mg の皮下投与を 2 回受けた。

当該被験者がデペモキマブを投与されたAGILE試験では、データカットオフ時点までに非重篤な有害事象として[redacted]及び[redacted]が報告された。重症度はいずれも軽度であり治験を中止することなく回復し、治験責任（分担）医師により治験薬との関連はないと判断された。臨床検査項目（血液学的検査項目及び生化学検査項目）やバイタルサインに関して特記すべき変動はなく、ECGの異常所見もみられなかった。免疫原性に関して、治験薬の投与開始後にADA陽性反応は認められなかった。

5.2. 外因性要因

喘息及び鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎の両適応症について、地理的地域別にデータを解析した。AGILE試験のデータについては解析しなかった。

本項では、特に明記しない限り、よくみられた有害事象はいずれかの投与群で発現割合が10%以上の有害事象と定義する。

5.2.1. 喘息患者を対象とした試験

地理的地域別の主要な投与群での全体の有害事象の発現割合は、全体集団での発現割合とおおむね同程度であった。

5.2.1.1. SWIFT-1+2 併合解析

欧州で組み入れられた被験者では、デペモキマブ群及びプラセボ群（以下同順）のそれぞれ71%（187/265例）及び73%（104/143例）に1件以上の有害事象が認められた。よくみられた有害事象はCOVID-19（15%及び15%）及び上咽頭炎（12%及び18%）であった。

米国で組み入れられた被験者では、デペモキマブ群及びプラセボ群（以下同順）のそれぞれ61%（75/123例）及び72%（46/64例）に1件以上の有害事象が認められた。よくみられた有害事象はCOVID-19（11%及び14%）及び上咽頭炎（8%及び16%）であった。

欧州及び米国を除く地理的地域で組み入れられた被験者では、デペモキマブ群及びプラセボ群（以下同順）のそれぞれ88%（100/113例）及び89%（48/54例）に1件以上の有害事象が認められた。よくみられた有害事象はCOVID-19（31%及び33%）、上咽頭炎（19%及び30%）、上気道感染（19%及び19%）、喘息（7%及び19%）、アレルギー性鼻炎（11%及び6%）、並びに頭痛（9%及び11%）であった（m5.3.5.3, ISS Table 3.123）。

5.2.1.2. NIMBLE 試験（中間解析）

地理的地域別の主要な投与群での全体の有害事象の発現割合は、全体集団での発現割合とおおむね同程度であった。

欧州で組み入れられた被験者（521例）では、デペモキマブ群及び既存薬群（以下同順）のそれぞれ88%（228/260例）及び84%（219/261例）に1件以上の有害事象が認められた。よくみられた有害事象は、上咽頭炎（23%及び26%）、COVID-19（22%及び21%）、上気道感染（10%及び12%）、気道感染（10%及び7%）、呼吸困難及び咳嗽（いずれの事象も10%及び6%）であった。

米国で組み入れられた被験者（295 例）では、デペモキマブ群及び既存薬群（以下同順）の 67%（99/147 例）及び 67%（99/148 例）に 1 件以上の有害事象が認められた。よくみられた有害事象は、COVID-19（16%及び 18%）、副鼻腔炎（10%及び 8%）、並びに上気道感染（11%及び 7%）であった。

欧州及び米国を除く地理的地域で組み入れられた被験者（260 例）では、デペモキマブ群及び既存薬群（以下同順）のそれぞれ 92%（121/131 例）及び 91%（117/129 例）に 1 件以上の有害事象が認められた。よくみられた有害事象は、COVID-19（21%及び 20%）、上咽頭炎（19%及び 18%）、上気道感染（10%及び 19%）、並びに発熱（10%及び 5%）であった（m5.3.5.3, ISS Table 3.25）。

5.2.2. CRSwNP 患者を対象とした試験

5.2.2.1. ANCHOR-1+2 併合解析

地理的地域別の主要な投与群での全体の有害事象の発現割合は、全体集団での発現割合とおおむね同程度であった。

欧州で組み入れられた被験者（263 例）では、デペモキマブ群及びプラセボ群（以下同順）のそれぞれ 80%（107/134 例）及び 79%（102/129 例）に 1 件以上の有害事象が認められた。よくみられた有害事象は、上咽頭炎（25%及び 22%）、並びに COVID-19（10%及び 7%）であった。

米国で組み入れられた被験者（41 例）では、デペモキマブ群及びプラセボ群（以下同順）のそれぞれ 81%（17/21 例）及び 90%（18/20 例）に 1 件以上の有害事象が認められた。よくみられた有害事象は、鼻茸［14%（3 例）及び 20%（4 例）］、上気道感染［10%（2 例）及び 20%（4 例）］、COVID-19 及び上咽頭炎［いずれの事象も 10%（2 例）及び 10%（2 例）］、高血糖［10%（2 例）及び 0%］、副鼻腔炎［5%（1 例）及び 15%（3 例）］、ウイルス性上気道感染［0%及び 15%（3 例）］、ウイルス感染、悪心及び頭痛［いずれの事象も 0%及び 10%（2 例）］であった。

欧州及び米国を除く地理的地域で組み入れられた被験者（224 例）では、デペモキマブ群及びプラセボ群（以下同順）のそれぞれ 68%（79/117 例）及び 78%（83/107 例）に 1 件以上の有害事象が認められた。よくみられた有害事象は、上気道感染（12%及び 13%）、並びに上咽頭炎（12%及び 7%）であった（m5.3.5.3, ISS Table 1.33, Table 3.314）。

5.2.3. プラセボ対照試験の併合解析

プラセボ対照試験の併合解析では、地理的地域別の主要な投与群での全体の有害事象の発現割合及びよくみられた有害事象は、全体集団での結果とおおむね同程度であった。

欧州で組み入れられた被験者（671 例）では、デペモキマブ群及びプラセボ群（以下同順）のそれぞれ 74%（294/399 例）及び 76%（206/272 例）に 1 件以上の有害事象が認められた。よくみられた有害事象は、上咽頭炎（16%及び 20%）、並びに COVID-19（13%及び 11%）であった。

米国で組み入れられた被験者（228 例）では、デペモキマブ群及びプラセボ群（以下同順）のそれぞれ 64%（92/144 例）及び 76%（64/84 例）に 1 件以上の有害事象が認められた。よくみられた有害事象は、COVID-19（10%及び 13%）、並びに上咽頭炎（8%及び 14%）であった。

欧州及び米国を除く地理的地域で組み入れられた被験者（391 例）では、デペモキマブ群及びプラセボ群（以下同順）のそれぞれ 78%（179/230 例）及び 81%（131/161 例）に 1 件以上の有害事象が認められた。よくみられた有害事象は、COVID-19（18%及び 17%）、上気道感染（16%及び 15%）、並びに上咽頭炎（15%及び 15%）であった（m5.3.5.3, ISS Table 1.43, Table 3.411）。

5.3. 薬物相互作用

正式な薬物相互作用試験は実施しなかった。他の同クラスの分子（メポリズマブ及び reslizumab）と同様に、デペモキマブの薬物相互作用の可能性は低いと考えられる。デペモキマブは非特異的な経路でクリアランスされ、また薬物相互作用の可能性に関する作用機序の根拠はない。そのため、薬物相互作用試験は実施しなかった（2.7.2.3.1.2）。

皮下投与経路は食事に影響を受けないため、食事の影響を評価する試験は実施しなかった。

5.4. 妊娠及び授乳時の使用

本申請のデータカットオフ時点で、デペモキマブを投与した試験で治験薬の投与を受けた被験者 10 例に 11 件の妊娠が認められた。また、治験薬投与中の男性被験者のパートナーの妊娠が 1 件報告された。妊娠の転帰を以下に示す。

妊娠に関する叙述は 2.3.C に示した。

デペモキマブの臨床開発プログラムのいずれの試験でも、授乳中のデペモキマブの曝露に関する報告はなかった。

5.4.1. 喘息患者を対象とした試験

SWIFT-1 試験では、試験期間中に 2 例（デペモキマブ群及びプラセボ群の各 1 例）に妊娠が認められた。いずれの妊娠も転帰は先天異常を伴わない生児出産であった。妊娠が認められた被験者はいずれも試験を中止した（m5.3.5.1, SWIFT-1 CSR Section 5.2.7）。

SWIFT-2 試験では、プラセボ群の 1 例に妊娠が認められた。当該被験者は治験薬を投与中止し、試験を中止した。妊娠の転帰は先天異常を伴わない生児出産であった。デペモキマブ群では妊娠は認められなかった（m5.3.5.1, SWIFT-2 CSR Section 5.2.7）。

AGILE 試験では、妊娠が 2 例に認められた。先行試験でデペモキマブ投与を受けた被験者 1 例で 2 回目の治験薬投与後に妊娠が報告された。本被験者は人工中絶を受けたが、明らかな先天異常は認められなかった。先行試験でプラセボ投与を受けた被験者 1 例に妊娠が報告された。当該被験者は治験薬投与を中止し、中間解析のデータカットオフ時点で妊娠は継続していた（m5.3.5.2, AGILE Interim CSR Section 5.2.7）。

NIMBLE 試験では、治験薬投与の中止に至った妊娠が 3 例に認められた。デペモキマブ群では、1 例が妊娠 22 週未満で自然流産したが明らかな先天異常は認められず、1 例が人工中絶を受けたが明らかな先天異常は認められなかった。既存薬群では、中間解析のデータカットオフ時点で 1 例の妊娠が継続中と報告された。この他に既存薬群の別の 1 例で妊娠が報告されたが（妊娠中に治験薬に曝露）、この被験者は肝機能検査値に基づく中止基準に該当したため治験薬の投与を中止した。この妊娠の転帰は生児出産であり、明らかな先天異常は認められなかった（m 5.3.5.1, NIMBLE Interim CSR Section 5.2.7）。

5.4.2. CRSwNP 患者を対象とした試験

ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験では、妊娠は報告されなかった。

5.4.3. 第 1 相試験

FTIH 試験では、1 例の男性被験者の治験薬投与期間中にパートナーの妊娠が認められた。妊娠の転帰は先天異常を伴わない生児出産であった（m5.3.4.2, FTIH CSR Section 6.6）。

中国 PK 試験では、妊娠は認められなかった（m5.3.3.1, China PK CSR Section 5.1）。

PK 比較試験では、同一被験者に 2 件の妊娠が認められた。いずれの妊娠も転帰は約 1 ヵ月以内の自然流産であった（m5.3.1.2, PK Comparability CSR Section 5.1.4.3）。本被験者はデペモキマブ 100 mg の皮下投与を受けた。

5.5. 過量投与

デペモキマブの用量について過量投与は定義されていない。最高 300 mg までの用量で単回皮下投与しても、用量関連の毒性のエビデンスは認められなかった。デペモキマブの過量投与に対する特定の治療はない。過量投与が生じた場合は支持療法を行い、必要に応じて適切なモニタリングを行う。

5.6. 薬物乱用

デペモキマブの薬物乱用に関するエビデンスはなく、乱用は想定されていない。

5.7. 離脱症状及び反跳現象

喘息及び CRSwNP は慢性疾患であり、デペモキマブは長時間作用型治療薬として設計されている。離脱症状及び反跳現象は予想されなかった。

第 1 相試験によると、デペモキマブの消失半減期の幾何平均値は 38～53 日の範囲であり、一般的な IgG mAb の半減期の約 2 倍であった（2.7.2.3.1.1.1）。消失半減期に基づくと、投与後 240 日に定常状態に達する（消失半減期の 5 倍）。初回投与後の投与間隔（約 1～182 日）及び 2 回目投与後の投与間隔（初回投与後約 183～364 日）で Ctrough 及びその他の副次的なデペモキマブの PK に顕著な差は認められなかったことから、デペモキマブは経時的に蓄積しないことが示された（2.7.2.3.1.1.2）。

また、好酸球数は投与後に徐々にベースライン値に戻ることが示されたことから、デペモキマブの投与中止による即時的な離脱症状／反跳現象はないことが示唆された（m5.3.4.2, FTIH CSR Section 8）。

第 3 相試験の SWIFT-1 試験、SWIFT-2 試験、ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験では、治験薬投与中止後の有害事象を評価するために、4 週間の後観察期間を設定した。これらのデータを以下に解析する。

5.7.1. 喘息患者を対象とした試験

5.7.1.1. SWIFT-1+2 併合解析

SWIFT-1 試験又は SWIFT-2 試験では、多くの被験者が試験完了後に AGILE 試験に組み入れられたため、投与期間後の有害事象データは限定的であった。

SWIFT-1+2 併合解析では、後観察期間の有害事象データ［すなわち、治験薬の投与を中止したが試験参加を継続した被験者、又は Week 52 後に 4 週間の後観察期間（Week 26 の最終投与から 30 週間）を実施した被験者の有害事象データ］では、デペモキマブ群の 16 例及びプラセボ群の 3 例に 1 件以上の有害事象が投与期間後に認められた。なお、SWIFT 試験では、2：1 の比率でデペモキマブ又はプラセボに無作為に割り付けられた。

SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に分類される有害事象が認められた被験者は、デペモキマブ群で 5 例であり、プラセボ群では認められなかった。この SOC において 2 例以上で認められた有害事象（PT）は、咳嗽（デペモキマブ群の 3 例）のみであった。いずれの事象も、重症度は軽度又は中等度であり、治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断された。咳嗽の 1 件はステロイドで治療したが、他の 2 件は対症療法のみを要した（m5.3.5.3, ISS Table 3.110、m5.3.5.1, SWIFT-1 CSR Listing 6, SWIFT-2 CSR Listing 6）。

有害事象データは、反跳現象を裏付けるものではなかった。

5.7.2. CRSwNP 患者を対象とした試験

5.7.2.1. ANCHOR-1+2 併合解析

ANCHOR-1+2 併合解析では、後観察期間の有害事象データ（すなわち、治験薬の投与を中止したが試験参加を継続した被験者、又は Week 52 後に 4 週間の後観察期間を実施した被験者からの有害事象データ）は治験薬投与中止後の反跳現象を裏付けるものではなかった。治験薬投与期間後に 1 件以上の有害事象が認められた被験者の割合は、デペモキマブ群 6%（15/272 例）及びプラセボ群 7%（18/256 例）であった。いずれかの投与群で 1%以上の被験者に認められた有害事象はなかった。

SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に分類される有害事象が認められた被験者は、デペモキマブ群で 4 例（1%）及びプラセボ群で 1 例（1%未満）であった。このうち、2 例以上に報告された有害事象（PT）は鼻出血（デペモキマブ群の 2 例）のみであった（m5.3.5.3, ISS Table 3.39）。

5.8. 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転又は機械操作能力に対するデペモキマブの影響を評価した試験はない。薬理学及び副作用プロファイルの観点から、これらの活動に対してデペモキマブが悪影響を及ぼすことは想定されない。

6. 市販後データ

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

7. 付録

該当なし。

8. 参考文献

Chuang-Stein C, Beltangady M. Reporting cumulative proportion of subjects with an adverse event based on data from multiple studies. Pharm Stat. 2011;10(1):3-7.

Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report—Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. J Allergy Clin Immunol. 2006;117(2):391-7.

2.7.5 参考文献

Module 2.7 で引用した参考文献は各 Module にそれぞれ一覧として示す。

2.7.6 個々の試験のまとめ

臨床試験一覧表

試験番号	実施国	試験の目的	試験デザイン	健康被験者又は患者の診断名	投与方法（被験薬、投与方法、投与経路、投与期間）	被験者数 登録[a]／完了[d]	試験の進行状況 報告書の種類 添付場所
5.3.1　生物薬剤学試験報告書							
214099 試験（PK 比較試験）	米国	健康成人被験者を対象にデペモキマブを SSD 又は AI で単回皮下投与した後の相対的バイオアベイラビリティを評価する。	第 1 相 多施設共同 無作為化 単回投与 非盲検 並行群間	健康成人被験者（18～50 歳）	**実薬** Day 1 にデペモキマブ 100 mg を SSD（1.0 mL）により単回皮下投与。 Day 1 にデペモキマブ 100 mg を AI（1.0 mL）により単回皮下投与。	デペモキマブ 100 mg 群 140/138	完了 総括報告書 5.3.1.2
5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書							
208021 試験（中国 PK 試験）	中国	中国人の健康成人被験者を対象にデペモキマブの 2 つの用量を皮下投与した時の PK、安全性、忍容性及び免疫原性を評価する。	第 1 相 非盲検 単回投与	中国人の健康成人被験者（18～45 歳）	**実薬** Day 1 にデペモキマブ 100 mg（1×1.0 mL）を単回皮下投与。 Day 1 にデペモキマブ 300 mg を 3 回［3×100 mg（3×1.0 mL）］に分けて皮下投与。	デペモキマブ 100 mg 群 10/10 デペモキマブ 300 mg 群 10/9	完了 総括報告書 5.3.3.1
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書							
205722 試験（FTIH 試験）	ドイツ、英国	デペモキマブを単回投与した時の安全性、忍容性、PK、PD 及び免疫原性を評価する。	第 1 相 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間 用量漸増	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（18～65 歳）	**実薬** デペモキマブ 2 mg、10 mg、30 mg、100 mg（各 1×1.0 mL）及び 300 mg（3 回に分けて 3×1.0 mL）を単回皮下投与。 **プラセボ** 実薬の用量及び投与回数に対応。	デペモキマブ 2 mg 群 6/6 デペモキマブ 10 mg 群 6/6 デペモキマブ 30 mg 群 9/9 デペモキマブ 100 mg 群 9/9 デペモキマブ 300 mg 群 6/6	完了 総括報告書 5.3.4.2

試験番号	実施国	試験の目的	試験デザイン	健康被験者又は患者の診断名	投与方法（被験薬、投与方法、投与経路、投与期間）	被験者数 登録[a]／完了[d]	試験の進行状況 報告書の種類 添付場所
						プラセボ群 12/12	
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書							
喘息患者を対象とした臨床試験							
SWIFT-1 試験（206713 試験）[b]	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	コントロール不良の好酸球性の喘息患者を対象に、既存の喘息治療に上乗せしてデペモキマブ 100 mg を 26 週間間隔で 52 週間皮下投与した時の有効性及び安全性を評価する。	第 3 相 多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	好酸球性の喘息を有する成人及び青年期（12 歳以上）の患者	**実薬** デペモキマブ 100 mg（1.0 mL）を 26 週間間隔で皮下投与。 **プラセボ** プラセボ（1.0 mL）を 26 週間間隔で皮下投与。	デペモキマブ 100 mg 群 259/237 プラセボ群 136/122	完了 総括報告書 5.3.5.1
SWIFT-2 試験（213744 試験）[b]	チェコ、フランス、ハンガリー、イタリア、ポーランド、スペイン、米国、オーストラリア、カナダ、日本、台湾	コントロール不良の好酸球性の喘息患者を対象に、既存の喘息治療に上乗せしてデペモキマブ 100 mg を 26 週間間隔で 52 週間皮下投与した時の有効性及び安全性を評価する。	第 3 相 多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	好酸球性の喘息を有する成人及び青年期（12 歳以上）の患者	**実薬** デペモキマブ 100 mg（1.0 mL）を 26 週間間隔で皮下投与。 **プラセボ** プラセボ（1.0 mL）を 26 週間間隔で皮下投与。	デペモキマブ 100 mg 群 263/233 プラセボ群 134/117	完了 総括報告書 5.3.5.1
NIMBLE 試験（206785 試験）	ドイツ、英国、ノルウェー、オーストリア、フランス、イタリア、スペイン、ポルトガル、フィンランド、スイス、スウェー	メポリズマブ又はベンラリズマブによりベネフィットが認められている好酸球性の喘息患者を対象に、デペモキマブ 100 mg 皮下投与（26 週間間隔で 52 週間投与）に切り替えた時の有効性の非劣性を、臨床的に重要な喘	第 3 相 多施設共同 無作為化 実薬対照 ダブルダミー 二重盲検 並行群間	好酸球性の喘息を有する成人及び青年期（12 歳以上）の患者	**実薬** デペモキマブ又はプラセボ デペモキマブ 100 mg（1.0 mL）を 26 週間間隔で皮下投与。 プラセボ（1.0 mL）を 26 週間間隔で皮下投与。 **対照** メポリズマブ又はプラセボ	実薬群 543/480 対照群 547/492	継続中 中間報告書 5.3.5.1

試験番号	実施国	試験の目的	試験デザイン	健康被験者又は患者の診断名	投与方法 （被験薬、投与方法、投与経路、投与期間）	被験者数 登録[a]／完了[d]	試験の進行状況 報告書の種類 添付場所
	デン、オランダ、アイルランド、スロベニア、米国、日本、カナダ、オーストラリア、台湾、イスラエル	息増悪の年間発現率について評価する。			メポリズマブ 100 mg（1.0 mL）を 4 週間間隔で皮下投与。 プラセボ（1.0 mL）を 4 週間間隔で皮下投与。 ベンラリズマブ又はプラセボ ベンラリズマブ 30 mg（1.0 mL）を 8 週間間隔で皮下投与。 プラセボ（1.0 mL）を 8 週間間隔で皮下投与。		
212895 試験（AGILE 試験）	チェコ、フランス、ドイツ、ハンガリー、イタリア、ポーランド、スペイン、英国、米国、オーストラリア、カナダ、中国、日本、台湾	SWIFT-1 試験（206713 試験）又は SWIFT-2 試験（213744 試験）を完了した好酸球性の喘息患者を対象に、デペモキマブの長期安全性、有効性及び免疫原性プロファイルの評価を 52 週間にわたって継続する。	第 3 相 多施設共同 単一群 非盲検 継続投与	好酸球性の喘息を有する成人及び青年期（12 歳以上）の患者	**実薬** デペモキマブ 100 mg（1.0 mL）を 26 週間間隔で皮下投与。	デペモキマブ 100 mg 群 641/602	完了 中間報告書 総括報告書 5.3.5.2
CRSwNP 患者を対象とした臨床試験							
217095 試験（ANCHOR-1 試験）[c]	アルゼンチン、ベルギー、カナダ、中国、フランス、ドイツ、日本、オランダ、スペイ	CRSwNP を有する患者を対象にデペモキマブ 100 mg を 52 週間皮下投与した時の有効性及び安全性を評価する。	第 3 相 多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	CRSwNP を有する成人患者	**実薬** デペモキマブ 100 mg（1.0 mL）を 26 週間間隔で皮下投与。 **プラセボ** プラセボ（1.0 mL）を 26 週間間隔で皮下投与。	デペモキマブ 100 mg 群 143/128 プラセボ群 133*/116	完了 総括報告書 5.3.5.1

試験番号	実施国	試験の目的	試験デザイン	健康被験者又は患者の診断名	投与方法（被験薬、投与方法、投与経路、投与期間）	被験者数 登録[a]／完了[d]	試験の進行状況 報告書の種類 添付場所
	ン、英国、米国						
218079 試験（ANCHOR-2 試験）[c]	中国、イタリア、日本、ポーランド、ルーマニア、スペイン、スウェーデン、トルコ、米国	CRSwNP を有する患者を対象にデペモキマブ 100 mg を 52 週間皮下投与した時の有効性及び安全性を評価する。	第 3 相 多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	CRSwNP を有する成人患者	**実薬** デペモキマブ 100 mg（1.0 mL）を 26 週間間隔で皮下投与。 **プラセボ** プラセボ（1.0 mL）を 26 週間間隔で皮下投与。	デペモキマブ 100 mg 群 132/122 プラセボ群 132/111	完了 総括報告書 5.3.5.1
ANCHOR-1 試験（217095 試験）及び ANCHOR-2 試験（218079 試験）の統合解析	ANCHOR-1 試験（217095 試験）及び ANCHOR-2 試験（218079 試験）と同様	CRSwNP を有する患者を対象にデペモキマブ 100 mg を 52 週間皮下投与した時の有効性を評価する。	治験実施計画書に事前に規定した、ANCHOR-1 試験（217095 試験）及び ANCHOR-2 試験（218079 試験）の多重性を調整した統合解析	CRSwNP を有する成人患者	**実薬** デペモキマブ 100 mg（1.0 mL）を 26 週間間隔で皮下投与。 **プラセボ** プラセボ（1.0 mL）を 26 週間間隔で皮下投与。	デペモキマブ 100 mg 群 275（ANCHOR-1 試験 143 及び ANCHOR-2 試験 132）/250（ANCHOR-1 試験 128 及び ANCHOR-2 試験 122） プラセボ群 265（ANCHOR-1 試験 133 及び ANCHOR-2 試験 132）/227（ANCHOR-1 試験 116 及び ANCHOR-2 試験 111）	完了 総括報告書（Supplementary Report） 5.3.5.3

AI=オートインジェクター、CRSwNP=鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔炎、FTIH=ヒト初回投与、PD=薬力学、PK=薬物動態、SSD=安全装置付きシリンジ

a. 無作為化試験（FTIH 試験、PK 比較試験、SWIFT-1 試験、SWIFT-2 試験、NIMBLE 試験、ANCHOR-1 試験、ANCHOR-2 試験）では、無作為化された被験者数を登録被験者数とした。

b. SWIFT-1 試験（206713 試験）と SWIFT-2 試験（213744 試験）は同一デザインの試験である。

c. ANCHOR-1 試験（217095 試験）と ANCHOR-2 試験（218079 試験）は同一デザインの試験である。

d. 全試験で、試験を完了した被験者数を完了被験者数とした。なお、申請時点で継続中の試験については、それぞれの中間解析のためのデータカットオフ時点での完了被験者数を含めた。

2.7.6. 個々の試験のまとめ

* 133 例が登録され、132 例が治験薬の投与を受けた。

214099 試験

治験の標題
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

報告書番号
Report Final

開発のフェーズ
第 1 相試験

治験治療の名称
デペモキマブ安全装置付きシリンジ（SSD）又はデペモキマブオートインジェクター（AI）

商品名又は医療機器の識別
GSK3511294

実施医療機関数及び実施国
本試験は、被験者が登録された、米国の 3 施設で実施された。

治験期間
2022 年 12 月 6 日～2023 年 10 月 23 日

根拠
本試験は健康成人被験者を対象に、SSD 又はオートインジェクターを用いて単回皮下投与したデペモキマブ 100 mg の PK、安全性及び免疫原性を比較した単回投与試験であった。

本第 1 相試験は SSD 及びオートインジェクター間の相対的バイオアベイラビリティの評価に使用した。

目的、評価項目、Estimands 及び統計手法

目的及び評価項目

目的	評価項目
主要目的 • 健康成人被験者を対象にデペモキマブを SSD 又はオートインジェクターで単回皮	• 血漿中デペモキマブの Cmax 及び AUC(0-∞)

目的	評価項目
下投与した後の相対的バイオアベイラビリティを評価する。	
副次目的 • 健康成人被験者を対象にデペモキマブを SSD 又はオートインジェクターで単回投与した後の追加の PK パラメータを評価する。	• 血漿中デペモキマブの AUC(0-t)、Tmax、CL/F、Vd/F、λz、t1/2、Tlast 及び%AUCex
• 健康成人被験者を対象に安全装置付きシリンジ又はオートインジェクターによるデペモキマブ単回投与の免疫原性を評価する。	• デペモキマブの抗薬物抗体及び中和抗体の存在により測定した免疫原性の発現割合

Estimand

主要な薬物動態 Estimand

興味がある主要な問題は、健康成人被験者を対象に、デペモキマブ単回投与の相対的バイオアベイラビリティ［PK パラメータの最高血漿中濃度（Cmax）及び投与前から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積（AUC(0-∞)）の幾何平均値の比として評価］を、投与方法の SSD とオートインジェクターで比較し、評価することであった。

統計手法

Estimand は下記の属性により記載した。

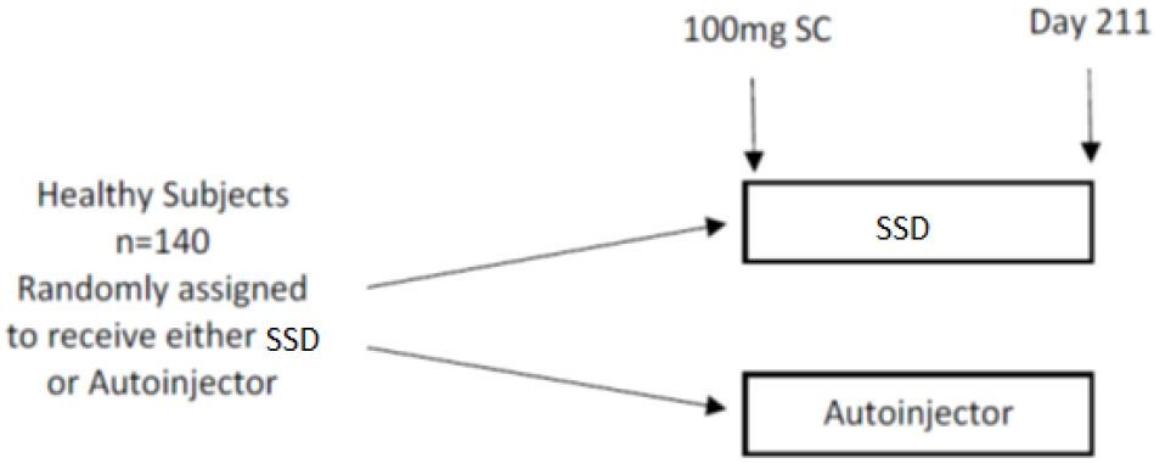
解析対象集団	年齢 18～50 歳の健康な男性及び女性の被験者
治療	SSD 又はオートインジェクターでデペモキマブ 100 mg を単回皮下投与した。
中間事象（ICE）	併用禁止薬の使用：併用禁止薬の使用はデペモキマブの PK に影響を及ぼさないことが予測される。したがって、治療方針ストラテジーを採用し、中間事象発生後の個別の PK 濃度は PK 解析に含めることとする。 • 欠測値の取扱い • Week 18 より前に治験を中止した、又は Week 18 までに利用可能な PK 濃度がない被験者では、PK パラメータの AUC(0-∞)が得られないことが予測される。AUC(0-∞)に関連する解析から当該被験者を除外し、欠測値の補完は実施しないこととする。 Week 4 より前に治験を中止した、又は Week 4 までに利用可能な PK 濃度がない被験者では、PK パラメータの Cmax の信頼できる測定値が得られないことが予測される。Cmax に関連する解析から当該被験者を除外し、欠測値の補完は実施しないこととする。 Estimand の根拠：併用禁止薬の使用はデペモキマブの PK に影響しないことが予測される。
評価項目	血漿 PK パラメータ：Cmax 及び AUC(0-∞)
測定値の要約	AI 群及び SSD 群の Cmax 及び AUC(0-∞)の幾何平均値の比

治験方法

本試験は健康成人被験者を対象とした、第 1 相、無作為化、多施設共同、非盲検、並行群間、単回投与試験であり、スクリーニング期間、治験薬投与期間及び後観察期間で構成された。被験者は 1：1 の割付け比で以下に無作為に割り付けられた。

- SSD によりデペモキマブ 100 mg 単回皮下投与
- オートインジェクターによりデペモキマブ 100 mg 単回皮下投与

図 1　試験デザインの概要



無作為化は体重（70 kg 未満、70 kg 以上 80 kg 未満、80 kg 以上）で層別化した。投与部位は 1：1：1 の割付け比で上腕部、腹部又は大腿部に無作為に割り付けた。すべての投与を認定された治験実施医療機関の職員により行った。

治験治療の初回投与前 30 日以内に被験者をスクリーニングした。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、観察を受けた。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。被験者は来院を継続し、治験治療投与約 211 日後に電話による後観察を受けた。

デペモキマブ測定用の PK 血液検体は、Day 1 の投与前から投与後の Day 183 まで採取した。

安全性及び忍容性は、モニタリング並びに有害事象、臨床検査結果、バイタルサイン測定及び 12 誘導 ECG の結果の記録により評価した。

スクリーニング及び後観察期間を含む本試験の合計期間は約 241 日間であった。

被験者数（計画例数及び解析例数）

本試験の治験実施計画書のとおり、評価可能例数が 126 例（各投与群で約 63 例、各投与群内の身体投与部位につき 21 例）以上になるよう、健康被験者 140 例の組入れを計画した。

計画したとおり、合計 140 例が本試験に組み入れられた（SSD 群及び AI 群に各 70 例、各投与群内の身体投与部位につき 23 例以上）。全 140 例は安全性及び PK 解析に含めるのに

適格であった。SSD 群及び AI 群の各 1 例（1%）は追跡不能及び被験者の引っ越しのため治験を中止した。

診断並びに主要な組入れ基準及び除外基準

組入れ基準

- 病歴、理学的診察・検査、臨床検査、バイタルサイン測定及び 12 誘導心電図を含む医学的評価により明白に健康であると判断された被験者
- 体重 50 キログラム（kg）［110 ポンド（lb）］以上及び体格指数が 19～30 kg/m^2 の範囲内の被験者
- 妊娠する可能性がある女性は効果が高い避妊法を使用しなければならない。
- 同意説明文書に署名する能力がある被験者

除外基準

- 薬剤の消化、代謝及び排泄を顕著に変化させる、治験治療を受ける時にリスクとなる又はデータ解釈に干渉する可能性のある心血管、呼吸、肝臓、腎臓、胃腸、内分泌、血液又は神経の障害の病歴又は既往歴もしくは現病歴を有する、又は進行中の者。
- モノクローナル抗体もしくは生物学的製剤にアレルギーもしくは不耐性を有する被験者、又は臨床的に重要な複数もしくは重度の薬剤アレルギーもしくは不耐性の既往歴を有する者
- 寄生虫感染症及び血管炎に現在罹患している又は直近で罹患していた者
- 試験前の薬物もしくはアルコールのスクリーニングに陽性であった者、又はアルコール誤使用もしくは薬物乱用の病歴がある（又は病歴の疑いがある）者
- スクリーニング期間中に臨床的に重要な異常が特定された者
- スクリーニング時に重症急性呼吸器症候群コロナウイルス（SARS-CoV-2）の検査で陽性の者
- 直近又は現在同時に臨床試験に参加している者

組入れ及び除外基準の詳細は治験実施計画書 5.1 項及び 5.2 項に記載した。

治験治療、用法・用量及びバッチ番号

治験薬の表示	**デペモキマブ**	**デペモキマブ**
治験薬名	デペモキマブ	デペモキマブ
治験薬の記載	SSD による皮下投与	オートインジェクターによる皮下投与
種類	生物学的製剤	生物学的製剤
剤形の記載	単回使用 SSD に装てんされたガラスシリンジに充填された滅菌液体製剤	単回使用 AI に装てんされたガラスシリンジに充填された滅菌液体製剤
単位投与用量	100 mg/mL、1.0 mL（提供品）	100 mg/mL、1.0 mL（提供品）
用法・用量	Day 1 に 100 mg 単回	Day 1 に 100 mg 単回

治験薬の表示	デペモキマブ	デペモキマブ
投与経路	皮下注射	皮下注射
使用	治験	治験
IMP 並びに NIMP 又は AxMP	IMP	IMP
供給元	主に治験依頼者より提供された	主に治験依頼者より提供された
包装及び表示	治験治療は SSD で行う。各 SSD は各国の規制要件に従って記載されている。	治験治療はオートインジェクターで行う。各オートインジェクターは各国の規制要件に従って記載されている。
バッチ番号	[redacted]	[redacted]

AxMP = 治験使用薬、AI = オートインジェクター、IMP = 治験薬、NIMP = 非治験用医薬品、SSD = 安全装置付きプレフィルドシリンジ

治験治療の期間

本試験はスクリーニング期間、治験薬投与期間及び後観察期間で構成された。本試験で各被験者は SSD 又はオートインジェクターによりデペモキマブ 100 mg 単回皮下投与を受けた。本試験は、スクリーニング及び後観察期間を含めた約 241 日間で計画し、被験者 1 例につき最大 7 カ月間とした。

結果の要約及び結論

人口統計学的及び他の基準値の特性

スクリーニングを受けた 263 例のうち、合計 140 例が本試験に組み入れられ（Source Table 1.2）、各 70 例が SSD 群及び AI 群に割り付けられた。追跡不能又は引っ越しした 2 例を除く全被験者が試験を完了した。スクリーニング時点の年齢の中央値は 36 歳（範囲：18～50 歳）であった。75 例（54%）が女性で、65 例（46%）が男性であった。被験者の多くは白人（63%）で、次いで黒色人種／アフリカ系アメリカ人（26%）であった。

治験薬の曝露

デペモキマブ 100 mg 全量の単回投与は、SSD 群及び AI 群の全被験者で問題なく完了した（Source Table 2.49）。

安全性の結果

有害事象は SSD 群の 33 例（47%）及び AI 群の 38 例（54%）で報告された。

SSD 群及び AI 群で最もよくみられた有害事象は頭痛であった（それぞれ 10%及び 9%）。

AI 群の 2 例に 3 件の重篤な有害事象［骨盤内炎症性疾患及び自然流産（同一被験者で 2 件）］が報告された（Source Table 2.13 及び Table 2.14）。これらの重篤な有害事象は治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。SSD 群で重篤な有害事象は報告されなかった

（Source Table 2.14）。重篤な有害事象は ADA が陰性の被験者で報告された（Source Table 2.20）。

治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象を発現した被験者の割合は投与群間で同程度であった（SSD 群 19%及び AI 群 20%）。治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された最もよくみられた有害事象は、頭痛、注射部位腫脹及び注射部位紅斑であった。治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象はなかった（Source Table 2.1）。

本試験で死亡は報告されなかった。

本試験は単回投与試験であった。したがって、治験薬用量変更及び治験薬投与中止は該当しなかった。いずれの投与群の被験者も治験中止に至った有害事象を発現しなかった。

注目すべき有害事象

治験責任医師に全身反応と分類された I 型過敏症（Source Table 2.22）は AI 群の 1 例で発現し、PT「注射部位蕁麻疹」（Source Listing 5）で報告された。重症度は軽度で、転帰は回復であった（Source Table 2.27）。SSD 群で治験責任医師に全身反応と分類された I 型過敏症は報告されなかった。

局所注射部位反応を発現した被験者の割合は投与群間で同程度であった［SSD 群 9 例（13%）及び AI 群 8 例（13%）］。SSD 群及び AI 群間の相対リスク（95% CI）は 0.89（0.36, 2.17）で、リスク差の割合（正確な 95% CI）は、－1.4%（－13.0, 10.1）であった。SSD 群で最もよくみられた有害事象の PT は、注射部位内出血［3 例（4%）］及び注射部位紅斑［2 例（3%）］であった。AI 群で最もよくみられた有害事象の PT は、注射部位腫脹［4 例（6%）］及び注射部位紅斑［3 例（4%）］であった。

III 型過敏症（免疫複合体疾患／血管炎）反応は報告されなかった（Source Table 2.25）。有害事象の解析では、QT 間隔に対する治験薬の影響は示されなかった。QT/QTc 延長の有害事象は報告されなかった（Source Table 2.2）。

薬物動態の結果

SSD 又は AI によるデペモキマブ 100 mg 単回皮下投与後の平均血漿中濃度-時間プロファイルは最高濃度及び消失速度については同程度であった。

Cmax 及び AUC(0-∞)の SSD に対する AI の相対的バイオアベイラビリティの推定値は 1 に近似しており、90% CI は生物学的同等性の許容域である 0.80～1.25 の範囲内に含まれていた。

投与群に関わらず、デペモキマブの Cmax、複数の AUC 及びその他の PK パラメータは、3 つの投与部位（上腕部、腹部及び大腿部）を通じて重なっており、顕著な差は認められなかった。

薬力学の結果

ベースライン時点の血中好酸球に対する幾何平均値の比は経時的に投与群間で同程度であった。ベースライン時点に対する幾何平均値の比は SSD 群でわずかに低値であるが、ベースライン時点の血中好酸球数が高いことによるものであった。

その他の結果

免疫原性の発現割合は SSD 群及び AI 群でともに 1%（1/70 例）で、AI 群の被験者のみ NAb 陽性であった。PK、PD 及び安全性への ADA の注目すべき影響は認められなかった。

結論

PK、PD 及び免疫原性

- SSD 又は AI によるデペモキマブ 100 mg 単回皮下投与後の平均血漿中濃度-時間プロファイルは最高濃度及び消失速度について同程度であった。
- Cmax 及び AUC(0-∞)の SSD に対する AI の相対的バイオアベイラビリティの推定値は 1 に近似しており、90% CI は生物学的同等性の許容域である 0.80～1.25 の範囲内に含まれていた。
- 投与群に関わらず、デペモキマブの Cmax、AUC(0-∞)及びその他の PK パラメータは、3 つの投与部位（上腕部、腹部及び大腿部）を通じて重なっており、顕著な差は認められなかった。
- デペモキマブ AUC(0-∞)及びその他の PK パラメータは、体重区分及び投与群を通じて大部分が重なっていた。曝露量［Cmax 及び AUC(0-∞)］の幾何平均値は体重区分の増加に従って低値になる傾向が認められた。各体重区分内で、PK パラメータは SSD 群及びオートインジェクター群間で同程度であった。
- ベースライン時点の血中好酸球に対する幾何平均値の比は経時的に投与群間で同程度であった。ベースライン時点に対する幾何平均値の比は SSD 群でわずかに低値であるが、ベースライン時点の血中好酸球数が高いことによるものであった。
- 免疫原性の発現割合は SSD 群及び AI 群でともに 1%（1/70 例）で、AI 群の被験者のみ NAb 陽性であった。PK、PD 及び安全性への ADA の注目すべき影響は認められなかった。

安全性

- 全体として、本試験の健康被験者に対する SSD 又は AI によるデペモキマブ 100 mg の単回皮下投与の忍容性は良好であった。
- 有害事象は SSD 群の 33 例（47%）及び AI 群の 38 例（54%）で報告された。
- 報告された有害事象のほとんどは軽度であった。治験薬と関連ありと判断された有害事象を発現した被験者の割合は投与群間で同程度であった（SSD 群 19%及び AI 群 20%）。治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された最もよくみられた有害事象は、頭痛、注射部位腫脹及び注射部位紅斑であった。

- AI 群の 2 例（3%）に重篤な有害事象が報告された。本試験で死亡に至った重篤な有害事象は報告されなかった。治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象はなかった。
- 本試験でアナフィラキシーの有害事象は報告されなかった。局所注射部位反応の AESI は 17 例［SSD 群 9 例（13%）及び AI 群 8 例（11%）］で報告された。そのうち AI 群の 1 例で局所注射部位反応の「注射部位蕁麻疹」が報告され、その後、治験責任医師に軽度の全身、アレルギー反応（I 型過敏症）と分類された。その他に全身反応は報告されなかった。III 型過敏症（免疫複合体疾患／血管炎）反応はいずれの投与群でも報告されなかった。
- 有害事象及び ECG の結果の解析では、QT 間隔に対する治験薬の影響は示されなかった。QT/QTc 延長の有害事象は報告されなかった。
- 臨床生化学パラメータへの治験薬の影響は、ベースラインからの変化量の要約に基づき、本試験を通して認められなかった。臨床生化学パラメータのベースラインからの平均変化量で顕著な傾向は認められなかった。全体として、結果は投与群間で同程度であった。生化学パラメータで認められた変化量は大部分が一過性で臨床的に重要ではなかった。
- 肝臓のパラメータの正常範囲外及び PCI 基準範囲外への変化は、数例の被験者で報告された。全体として、ベースライン後の ALT 及びビリルビンの最大値は、ほとんどの被験者で基準範囲内を維持しており、治療薬に関連のある傾向は認められなかった。
- SSD 群の 3 例（4%）で ALT が ULN の 3 倍を超え、そのうち 2 例でそれぞれ ULN の 20 倍及び ULN の 8 倍を超える顕著な ALT 上昇が認められたが、総ビリルビンが ULN の 2 倍を超える増加は認められなかった。当該事象は無症候性かつ一過性で、自然に回復した。AI 群では、ALT が ULN の 3 倍を超えた被験者はいなかった。
- デペモキマブに予測される薬力学効果である血中好酸球の減少を除いて、血液学パラメータのベースラインからの平均変化量に顕著な傾向は認められなかった。全体として、結果は投与群間で同程度であった。
- デペモキマブ 100 mg 全量の単回投与は SSD 群及び AI 群の全被験者で問題なく完了し、機器の機能性に問題がないことが示された。治験医療機器の使用又は機器及び薬剤の組合せに関連した有害事象は報告されなかった。

報告書の日付

2024 年 5 月 14 日

208021 試験

治験の標題
An open-label, single dose study to investigate the pharmacokinetics, safety, tolerability and immunogenicity of two dose levels of GSK3511294 administered ubcutaneously in Chinese healthy participants

報告書番号
TMF-15662212

治験責任医師
Wang, Fei; Phase I Clinical Trial Centre, Hangzhou First People's Hospital, Zhejiang, Hangzhou, China, 310006

実施医療機関
Hangzhou First People's Hospital（1 施設）

公表文献
総括報告書の作成時点においてなし

治験期間
2021 年 12 月 10 日～2022 年 12 月 23 日

開発のフェーズ
第 1 相試験

目的及び評価項目

目的	評価項目
主要目的 • 中国人の健康成人を対象にデペモキマブ（GSK3511294）を単回皮下投与した時の血漿中薬物動態（PK）を評価する	• デペモキマブ単回皮下投与後の血漿中 PK パラメータ*［AUC（0-∞）、AUC（0-t）、AUC（0-Week4）、AUC（0-Week12）、AUC（0-Week26）、%AUCex、Cmax、tmax、tlast、CL/F、Vz/F、λz 及び t1/2、いずれも評価可能な場合］
副次目的 • 中国人健康成人を対象にデペモキマブを単回皮下投与した時の安全性及び忍容性を評価する	• 有害事象、重篤な有害事象の発現割合 • 26 週間の投与期間中の、各投与後の評価時点の血液学的検査及び臨床化学的検査を含む安全性検査データのベースラインからの変化 • 投与期間中（26 週間）の各時点での C3 及び C4 の絶対値、並びに投与後の各時点のベースラインに対する比 • 投与期間中（26 週間）の各時点での投与後のバイタルサイン（血圧、体温、脈拍数を含む）のベースラインからの変化 • 投与期間中（26 週間）の各時点での投与後の心電図（ECG）のベースラインからの変化
• 中国人健康被験者を対象にデペモキマブの免疫原性を評価する	• デペモキマブ投与前後のデペモキマブに結合する抗薬物抗体（ADA）の発現割合及び抗体価

*PK パラメータの略語：AUC(0-∞) = 投与前から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積、AUC(0-t) = 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-WeekN) = 投与前から Week N までの濃度-時間曲線下面積、%AUCex = 外挿によって得られた AUC(0-∞)の百分率、Cmax = 最高濃度、tmax = 血漿中最高濃度到達時間、tlast = 最終濃度測定可能時点、CL/F = 見かけのクリアランス、Vz/F = 終末相の見かけの分布容積、λz = 終末相消失速度定数、t1/2 = 終末相の消失半減期

治験方法

本試験は、中国人健康被験者を対象に、デペモキマブ 100 mg 及び 300 mg を皮下投与した時の、PK、安全性、忍容性及び免疫原性を評価する単施設、非盲検、単回投与試験であった。

すべての被験者にデペモキマブ 100 mg 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 群を開始する前に、100 mg 群の 4 週間以上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）と有害事象の追跡調査期間（最長 4 週間）を含め、最長 32 週間とした。

被験者数

本試験では、中国人健康被験者 20 例（各投与群 10 例）の組入れを計画した。合計 120 例がスクリーニングを受け、そのうち 20 例が本試験に組み入れられた。10 例がデペモキマブ 100 mg、その他の 10 例がデペモキマブ 300 mg を単回皮下投与された。

診断及び主要な組入れ基準

BMI が 19.0～26.0 kg/m^2 で、18～45 歳の中国人の健康な男性（体重 50.0 kg 以上）又は女性（体重 45.0 kg 以上）の被験者を対象とした。女性は、妊娠しておらず、授乳中でなく、WOCBP でない場合に参加可能とした。

治療及び投与

デペモキマブはタイプIガラス管で提供された。

治験薬の表示	**GSK3511294**
治験薬名	GSK3511294 注射
種類	生物学的製剤
剤形	1 回使用の PFS に充填された無菌液体製剤
単位投与用量	100 mg/mL、1.0 mL（提供品）
用法・用量	100 mg 又は 300 mg（Day 1）；300 mg は 3 回に分けて上腕部に 5 cm 以上離して注射する。
投与経路	皮下注射
使用	治験用
IMP 又は NIMP	IMP
製造元／供給元	治験依頼者より一元的に提供された
表示及び包装	治験薬は PFS 製剤で提供された。各 PFS は、各国の規制要件で要求された通り記載された。
バッチ番号	[redacted]

PFS = プレフィルドシリンジ、IMP = 治験薬

統計手法

本試験では検出力及び症例数の正式な算出は行っていない。フィージビリティに基づき、少なくとも 18 週間の PK データを各投与群で 6 例以上から収集するため、本試験に登録する各投与群の症例数を約 10 例ずつに設定した。

各解析対象集団とその定義

解析対象集団	定義／基準
スクリーニングされた被験者集団	スクリーニングされたすべての被験者。
登録された被験者集団	登録されたすべての被験者（治験薬投与を受けた者又はスクリーニング後の試験手順を受けた者）。スクリーニング不適格者（たとえ再度スクリーニングを実施しても、スクリーニングに合格しなかった者）及びスクリーニングを受けたが試験に登録しなかった被験者（適格性は満たしていたが、必要なかった）は、試験に登録しなかったため、登録された被験者集団から除外した。
安全性解析対象集団	少なくとも 1 回は治験薬を投与されたすべての被験者。被験者が実際に投与された治験薬に基づき解析された。
薬物動態解析対象集団	安全性解析対象集団の被験者のうち、少なくとも 1 つ以上の評価可能な PK サンプルを有する被験者。被験者が実際に投与された治験薬に基づき解析された。

中間解析

本試験では中間解析は計画されなかった。

最終解析

主要評価項目の解析

血漿中 PK 濃度

デペモキマブの血漿中濃度の一覧を作成し、名目上の時間ごとに要約した。標準的な要約統計量を算出した［平均値、95%信頼区間（CI）、標準偏差（SD）、中央値、最小値及び最大値］。

デペモキマブの血漿中濃度-時間プロファイルを被験者別に加えて、平均値（±SD）及び中央値をプロットした。各図には線形スケール及び片対数スケールのプロットがそれぞれ 1 つずつ含まれる。

血漿中薬物動態パラメータ

血漿中 PK 濃度の正確性を示すため、要約統計量の主な結果を示した。

血漿中デペモキマブに関する以下の PK パラメータを設定した。

パラメータ	説明
AUC(0-∞)	投与前から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC(0-t)	投与前から最終定量時点までの濃度-時間曲線下面積［C(t)］は、増分の各台形に線形台形法、減分の各台形に対数線形台形法を用いて算出した。
AUC(0-WeekX)	投与前から Week X までの濃度-時間曲線下面積は、増分の各台形に線形台形法、減分の各台形に対数線形台形法を用いて算出した。計画されたパラメータは AUC(0-Week4)、AUC(0-Week12)及び AUC(0-Week26)であった。
%AUCex	外挿した AUC(0-∞)の割合（%AUCex）は、以下のように算出された： [AUC(0-∞) - AUC(0-t)] / AUC(0-∞) × 100
Cmax	血漿中濃度-時間データから直接求めた観察された最高濃度
tmax	血漿中濃度-時間データから直接求めた最高濃度到達時間
tlast	濃度が定量限界を超えた最後の時点
t1/2	見かけの終末相半減期、次のように計算された： t1/2 = ln(2) /lambda_z
CL/F	見かけのクリアランスは、次のように計算された： CL/F = Dose / AUC(0-∞)
Vz/F	見かけの分布容積
λz, lambda_z	終末相の消失速度定数。λz を決定するために使用した評価時点の数も報告した。

更に、Cmax/D（投与量で補正した Cmax、Cmax / Dose）及び AUC(0-∞)/D（投与量で補正した AUC(0-∞)、AUC(0-∞) / Dose）も導出した。

以下の記述統計量を用いて、デペモキマブのパラメータを要約した：

- 未変換データ：N、n、算術平均、算術平均の 95% CI、SD、中央値、最小値、最大値
- 対数変換データ：幾何平均、幾何平均の 95% CI、対数変換データの SD、%CVb

副次評価項目の解析

副次評価項目の解析には、安全性及び免疫原性の解析を含めた。特に指定がない限り、安全性解析対象集団に基づき実施した。

安全性データの要約には、有害事象、重篤な有害事象、バイタルサイン、ECG 及び検査データを含めた。安全性データは表又はグラフで提示し、GSK の IDSL 基準に従い記述的に要約した。

デペモキマブ投与前後のデペモキマブに対する ADA の陽性被験者の割合は、安全性解析対象集団に基づき要約し、一覧を作成した。治験実施計画書改訂第 1 版（2021 年 4 月 27 日）で当初規定した統計解析に変更又は逸脱はなかった。

結果の要約

被験者の内訳及び人口統計学的特性

年齢の平均値（範囲）は 29.7 歳（21～43 歳）であった。すべての被験者は男性かつアジアー東アジア人であった。

表 1　人口統計学的特性の要約（登録された被験者集団）

	Depemokimab 100 mg (N=10)	Depemokimab 300 mg (N=10)	Total (N=20)
Sex, n (%)			
Female	0	0	0
Male	10 (100)	10 (100)	20 (100)
Age (years)[1] n (%)			
Mean (SD)	30.0 (6.23)	29.4 (6.92)	29.7 (6.41)
Median (Min., Max.)	27.4 (24, 43)	26.4 (21, 39)	27.2 (21, 43)
Age Group (years)[1] n (%)			
18-64	10 (100)	10 (100)	20 (100)
Ethnicity, n (%)			
Not Hispanic or Latino	10 (100)	10 (100)	20 (100)
Race, n (%)			
Asian - East Asian Heritage	10 (100)	10 (100)	20 (100)
Height (cm)			
Mean (SD)	167.95 (7.361)	166.95 (4.579)	167.45 (5.989)
Median (Min., Max.)	170.75 (158.0, 178.5)	167.25 (159.0, 173.5)	169.00 (158.0, 178.5)
Weight (kg)			
Mean (SD)	64.88 (8.085)	62.60 (6.433)	63.74 (7.206)
Median (Min., Max.)	65.15 (50.9, 79.5)	60.35 (54.5, 73.1)	64.75 (50.9, 79.5)
BMI (kg/m2)			
Mean (SD)	23.009 (2.5352)	22.449 (2.0001)	22.729 (2.2410)
Median (Min., Max.)	24.335 (19.29, 25.84)	22.475 (20.02, 25.59)	22.975 (19.29, 25.84)

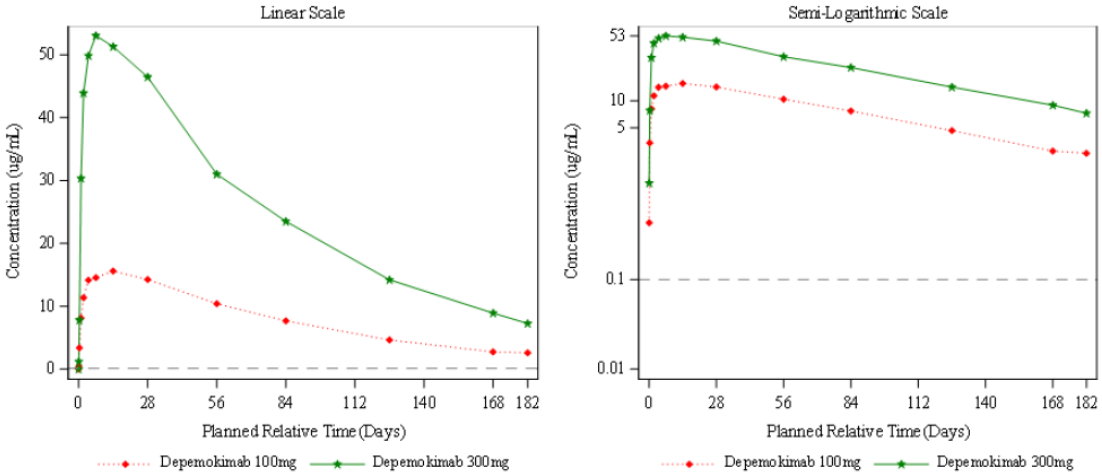
Note: SD: Standard deviation, BMI: Body mass index
[1] Only year of birth is collected. Age is derived at the date of the Screening visit. Day and month of birth are imputed as 30 June.

薬物動態の結果

デペモキマブ血漿中濃度

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、デペモキマブ血漿中濃度－時間プロファイルの平均値又は中央値は、用量比例的に増加した。血漿中デペモキマブ濃度は最高濃度に達した後、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　血漿中デペモキマブ濃度の中央値-時間プロット（線形及び片対数）（PK 集団）



Dashed line represents the lower limit of quantification (0.1 µg/mL).

血漿中デペモキマブ薬物動態パラメータ

健康被験者にデペモキマブの異なる用量（100 mg 及び 300 mg）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。tmax の中央値は用量間で一貫して 14 日であった。用量に関わらず、デペモキマブの t1/2 の幾何平均値は約 59 日であり、用量依存性はなかった。デペモキマブの CL/F 及び Vz/F は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 はおおむね低かった（12.6～18.8%）。

表 2　健康被験者にデペモキマブ 100 mg 及び 300 mg を単回皮下投与した後の血漿中 PK パラメータの要約（PK 解析対象集団）

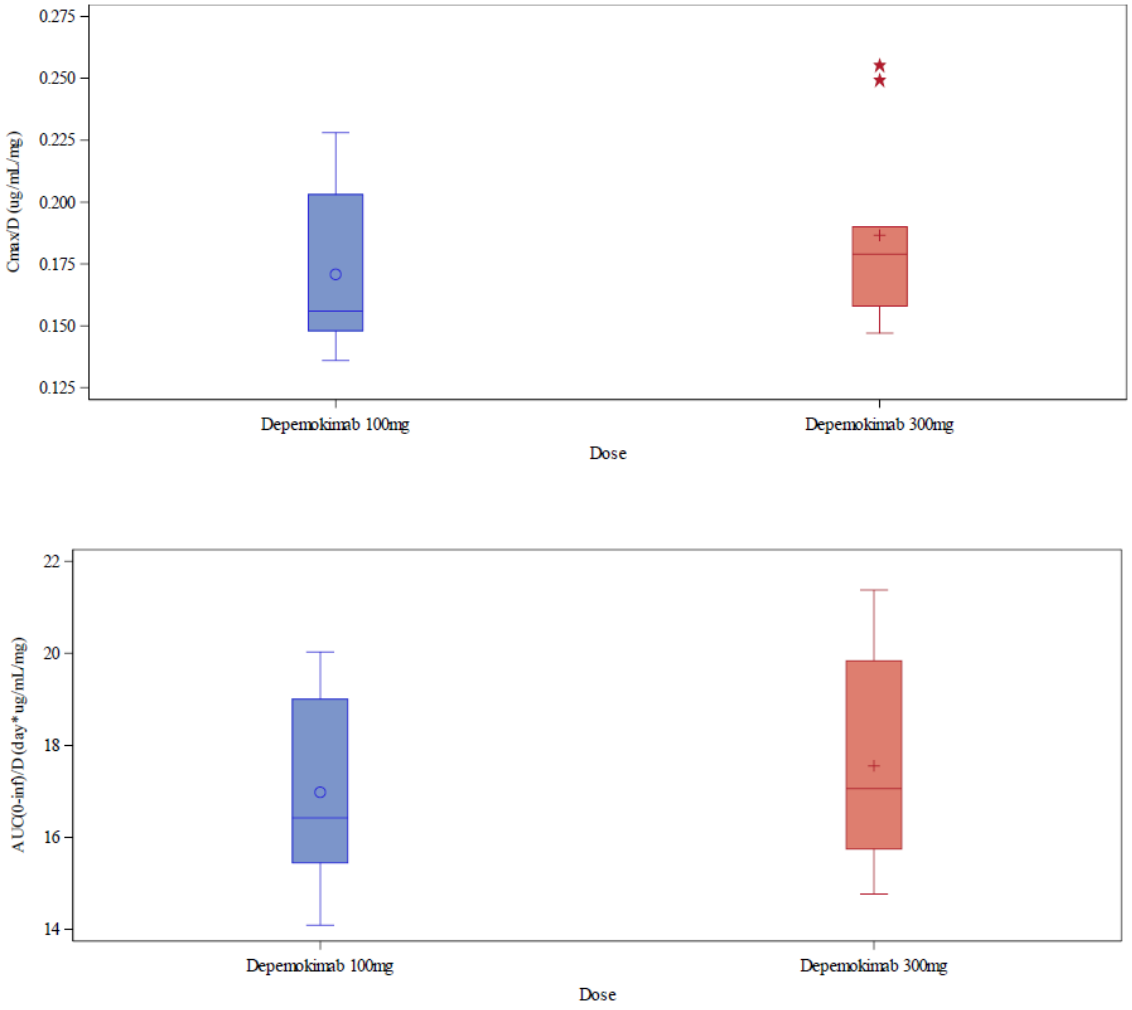
Parameter (units)	Depemokimab SC Administration	
	100 mg (N^1=10)	300 mg (N^1=10)
n^1	10	10
AUC(0-∞) (day*µg/mL)[2]	1685.946 (1540.9579, 1844.5771) 12.6	5224.107 (4713.2900, 5790.2848) 13.4
AUC(0-t) (day*µg/mL)[2]	1472.963 (1346.2052, 1611.6562) 12.6	4604.879 (4133.2379, 5130.3394) 14.1
AUC(0-Week4) (day*µg/mL)[2]	414.467 (367.9103, 466.9157) 16.8	1357.843 (1207.8494, 1526.4621) 16.5
AUC(0-Week12) (day*µg/mL)[2]	1027.083 (933.7879, 1129.6990) 13.4	3255.132 (2902.9404, 3650.0522) 15.0
AUC(0-Week26) (day*µg/mL)[2]	1472.912 (1346.2052, 1611.5454) 12.6	4605.772 (4134.0654, 5131.3018) 14.1
%AUCex (%)[2]	12.381 (10.7508, 14.2591) 19.9	11.611 (9.9214, 13.5888) 20.7
Cmax (ug/mL)[2]	16.82 (14.782, 19.144)	55.04 (48.183, 62.867)

Parameter (units)	Depemokimab SC Administration	
	100 mg (N[1]=10)	300 mg (N[1]=10)
	18.2	18.8
tmax (day)[3]	13.960 (3.98, 27.95)	13.980 (4.00, 27.98)
tlast (day)[3]	181.980 (181.97, 182.19)	181.980 (180.96, 182.06)
CL/F (L/day)[2]	0.0593 (0.0542, 0.0649) 12.6	0.0574 (0.0518, 0.0636) 13.4
Vz/F (L)[2]	5.033 (4.5599, 5.5554) 13.9	4.827 (4.2489, 5.4830) 16.7
λz (1/day)[2]	0.0118 (0.0111, 0.0125) 8.1	0.0119 (0.0112, 0.0127) 8.3
t1/2 (day)[2]	58.827 (55.5367, 62.3132) 8.1	58.246 (54.7008, 62.0215) 8.2

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.
SC: Subcutaneous administration.
Note: Because of the early withdrawal (PK samples up to Day 57), AUC(0-t) and tlast from the participant [redacted] 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.

投与量で補正したデペモキマブの血漿中 PK パラメータを箱ひげ図に示した。100～300 mg の皮下投与の用量範囲では、AUC（0-∞）、AUC（0-t）、及び Cmax は用量比例的に増加した。

図 2　投与量で補正したデペモキマブの血漿中 PK パラメータの箱ひげ図（PK 解析対象集団）



The 5 lines from lower to upper in the boxplot represent the minimum, first quartile, median, third quartile, and maximum values of the observed data. The circle open symbol and plus symbol represent mean value, respectively, for 100 mg or 300 mg group.

安全性の結果

有害事象は、両用量群の全被験者（100%）に報告された。死亡、重篤な有害事象、又は試験中止に至った有害事象は報告されなかった。

表 3　有害事象の概要（登録された被験者集団）

	Depemokimab 100 mg (N=10) n (%)	**Depemokimab 300 mg (N=10) n (%)**	**Total (N=20) n (%)**
Any AE	10 (100)	10 (100)	20 (100)
On-treatment AEs	10 (100)	10 (100)	20 (100)
Drug-related AEs	7 (70.0)	6 (60.0)	13 (65.0)
AEs leading to study withdrawal	0	0	0
Any SAE	0	0	0

Note: On-treatment events are those which start at any time after dosing

有害事象は合計 93 件（100 mg 群 33 件、300 mg 群 60 件）が報告された。両投与群で最も多く報告された有害事象は、臨床検査（SOC）であった。比較的よくみられた有害事象（30%以上）は、100 mg 群では、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（80.0%）及び血中尿酸増加（30.0%）であり、300 mg 群では、尿中アルブミン陽性（50.0%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中尿酸増加（各 40.0%）、尿中赤血球陽性、尿中蛋白陽性、及び尿円柱陽性（各 30.0%）であった。尿中蛋白陽性を除くこれらの有害事象は、治験実施計画書に明記されていない臨床検査結果に関する有害事象であり、試験実施施設の SOP に従い、全被験者に対して実施及び評価された。

有害事象のうち、軽度の有害事象の発現割合は、100 mg 群では 93.93%、300 mg 群では 98.33%であった。報告された軽度の有害事象の大部分は回復した。軽度の有害事象のうち、100 mg 群で報告された血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び脂肪腫、300 mg 群で報告されたアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加は試験期間中の最終来院時に回復しなかったが、治験薬との関連はなかった。重篤な有害事象は報告されなかった。中等度の有害事象として、100 mg 群で上気道感染及び水痘、300 mg 群で挫傷の計 3 件が報告された。中等度の有害事象はすべて回復した。

比較的よくみられた治験薬と関連のある有害事象（30%以上）は、100 mg 群では血中クレアチンホスホキナーゼ増加（30.0%）、300 mg 群では尿中アルブミン陽性（40.0%）及び尿中蛋白陽性（30.0%）であった。報告された治験薬と関連のある有害事象はすべて回復した。

300 mg 群の 1 例で COVID-19 の疑いがあった。本事象は治験薬との関連はなく、回復したと報告された。

本試験では、AESI（過敏症、アナフィラキシー反応、血管炎、注射部位反応（ISR）を含む）は報告されなかった。

生化学的検査の結果

生化学的検査パラメータのベースラインからの変化の平均値について、両投与群で顕著な傾向は認められなかった。後観察期間中、300 mg 群の 1 例で PCI 基準値（ULN の 2 倍以上）を超える ALT が記録された。また、別の 300 mg 群の被験者では、Day 57 及び Day 169 で総ビリルビン値が上昇し、PCI 基準（ULN の 1.5 倍以上）に合致した。ベースライン後のいずれの時点でも、正常範囲外へ変化する割合が最も高いパラメータはビリルビンであった。記録された総ビリルビン上昇は一過性かつ、ULN の 2 倍未満であった。肝機能検査に関する有害事象は、100 mg 群で 1 例、300 mg 群で 4 例に報告された。300 mg 群の 1 例で、治験薬と関連のあるγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加が報告された。肝機能検査値の上昇に関するその他の有害事象は、治験薬と関連はないと報告された。

100 mg 群の 1 例では、Day 57 に正常範囲（NR）（41～111 µmol/L）を超えた血中クレアチニン増加（113 µmol/L）が認められた。この血中クレアチニン増加の有害事象は軽度で自然に回復し、治験薬と関連があると、治験責任医師により報告された。

プロトコール外で実施された生化学的検査（すなわち、CPK と尿酸）のうち、一過性の CPK 上昇（ほとんどが ULN の 2 倍未満）が、様々な時点で複数の被験者に記録された。顕著な傾向は認められなかった。血中クレアチンホスホキナーゼ増加の有害事象はおおむね無症状かつ、大部分は治験薬と関連はないと報告された。治験薬と関連のある有害事象である 3 件の血中クレアチンホスホキナーゼ増加は、100 mg 群の 3 例で報告され、一過性の CPK 上昇（ULN の 1.5 倍以上）と関連していた。一過性の高度な上昇が 3 例（CPK が ULN の 6.7 倍上昇し、次の評価時点で正常化した 300 mg 群の 1 例を含む）で認められたが、これは個々の被験者の激しい肉体労働や身体活動の増加に関連した一時的な上昇であり、治験薬との関連はないと報告された。本試験では、筋骨格系および結合組織障害（SOC）に該当する有害事象は報告されなかった。

血中尿酸増加の有害事象は、100 mg 群で 3 例、300 mg 群で 4 例に報告された。すべて軽度でかつ、自然に回復したと報告されており、治験薬との関連はないと考えられた。

両投与群で、生化学的検査のパラメータに対して、治験薬の明らかな影響は認められなかった。

血液学的検査の結果

血液学的検査のパラメータ（デペモキマブの薬力学的効果として予想される血中好酸球の減少を除く）に対して、両投与群で一貫した治験薬の明らかな影響は認められなかった。ベースライン後のいずれの時点でも、網状赤血球（%）が正常範囲外及び PCI 基準範囲外へ変化する割合が最も高かった。上昇は一過性で、臨床的に重要ではなかった（ほとんどの場合、網状赤血球の割合は 2%未満）。300 mg 群の 1 例では、網状赤血球が Day 5（0.43%）及び Day 8（0.49%）に PCI 基準の低値を示した。網状赤血球の異常値に関連する有害事象は報告されなかった。100 mg 群の 1 例では、ヘモグロビン値が Day 127（184 g/L）付近で PCI 基準の高値（180 g/L 以上）を満たした。本試験では、ヘモグロビンの変化に関連する有害事象は報告されなかった。300 mg 群の 1 例は、Day 8 及び Day 169 に白血球数が正常範囲（3.5～9.5×10^9 /L）を下回り、PCI 基準の低値（3×10^9 /L 未満）を示した（各 2.9×10^9 /L）。同じ被験者の Day 3 のリンパ球は PCI 基準以下（0.8×10^9 /L 未満）であった（0.7×10^9 /L）。その後の評価でも、軽度のリンパ球数の減少が報告された（0.9～1.0×10^9 /L、NR：1.1～3.2×10^9 /L）。また、基準値下限未満の好中球数が Day 8（1.6×10^9 /L、NR：1.8～6.3×10^9 /L）及び Day 15（1.7×10^9 /L）で報告された。それぞれに対応する白血球数減少（PT）、リンパ球数減少（PT）、好中球数減少（PT）の有害事象は軽度かつ、回復したと報告された。これらは治験責任医師により治験薬と関連のある有害事象として報告された。本試験の被験者に感染症の事象は報告されなかった。

尿検査の結果

尿検査の結果、治験薬との関連に明らかな傾向はなかった。300 mg 群の 3 例で治験薬と関連のある有害事象として、尿中蛋白陽性及び尿中アルブミン陽性が報告された。これらの事象は軽度であり、回復した。他の 2 例で報告された軽度かつ一過性の尿中アルブミン陽性

も、治験薬と関連のある有害事象として報告された。300 mg 群の 1 例で、Day 57 付近で尿円柱陽性の有害事象が報告され、治験責任医師により治験薬と関連のある有害事象と判断された。本事象は他の尿検査の異常を伴わなかった。同じ被験者に、Day 183 付近で尿中アルブミンが認められたが、治験薬との関連はない有害事象と報告された。尿の顕微鏡検査及び UACR の結果に顕著な傾向は認められなかった。UACR 値は、1 つの評価時点（Day 169）で 80 以上を記録した 1 例を除き、すべての被験者で試験期間をとおして 30 以下であった。尿中赤血球陽性（PT）の有害事象が合計 4 例に報告された。これらは軽度かつ一過性の事象であり、回復して治験薬との関連はないと考えられた。試験期間中、血清クレアチニンの顕著な上昇は報告されなかった。腎および尿路障害の SOC では、有害事象は報告されなかった。

補体の結果

試験期間中、補体（C3 及び C4）のベースラインからの変化の平均値に、投与群間で顕著な傾向は認められなかった。

心電図の結果

大部分の ECG 所見は、臨床的に重要ではないと治験責任医師により評価された。臨床的に重要な所見は、100 mg 群で 2 例、300 mg 群で 2 例に報告された。対応する有害事象として上室性期外収縮（2 例）が治験薬と関連のある有害事象、洞性徐脈（1 例、Day 127）及び心電図 QT 延長（1 例、Day 169）は治験薬との関連はない有害事象として、治験責任医師により報告された。

両投与群で、ECG パラメータに対する治験薬の影響は認められなかった。

両投与群のすべての被験者で、ベースライン後の QTcF 間隔の最大値は 450 msec 未満であった。300 mg 群の 1 例は、ベースラインからの最大増加量が 30 msec をわずかに上回った（30.7 msec）。他のすべての被験者は、ベースラインからの QTcF の最大変化量が 30 msec 以下の増加に区分された。QTcF に対する治験薬の明らかな影響はなかった。

両投与群で、ベースライン後の ECG 値の PCI 基準低値又は高値への変化は認められなかった。100 mg 群の 1 例では、Day 1 の ECG 測定値の 1 つ（投与 8 時間後）で、QRS 間隔が PCI 基準の上限閾値（110 msec 超）を超えた（114 msec）。しかし、3 回の ECG 評価の平均値では、QRS は PCI 基準の閾値以下であり、正常範囲内であった。300 mg 群の 1 例では、Day 1（投与前）の ECG 測定のうち、PR 間隔が 258 msec であり、PCI 基準の高値（220 msec 超）と判定された。

バイタルサインの結果

バイタルサインに治験薬に関連した明らかな傾向はなかった。バイタルサインが PCI 基準に抵触した被験者はいなかった。

300 mg 群の 1 例で、Day 29 に心拍数増加（110 拍/分）の有害事象が報告された。この有害事象は軽度であり、治験薬との関連はなく、回復したと報告された。

免疫原性の結果

投与前及び投与後のいずれの評価時点でも、両投与群を通じて、ADA と判定された被験者はいなかった。

結論

PK

- 中国人健康被験者に対して、デペモキマブ 100 mg 又は 300 mg を単回皮下投与した時のデペモキマブの PK は、用量比例性を示した。
- 中国人健康被験者に対して、デペモキマブ 100 mg 又は 300 mg を単回皮下投与した時のデペモキマブの 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 日と推定された。これらの PK パラメータに、用量依存性は認められなかった。

安全性及び忍容性

- 全体として、デペモキマブ 100 mg 又は 300 mg の単回皮下投与の中国人健康被験者への忍容性は良好であった。
- 死亡、重篤な有害事象、及び試験中止に至った有害事象はいずれも報告されなかった。
- 本試験では、AESI（過敏症、アナフィラキシー反応、血管炎、及び ISR を含む）は報告されなかった。
- 報告された有害事象の大部分は軽度であり、一時的な臨床検査値の変化に関連していた。重篤な有害事象は報告されなかった。
- 両投与群で、血液学的パラメータ（想定される血中好酸球数の減少を除く）、生化学的検査、肝機能検査、尿検査、ECG、又はバイタルサインの結果に治験薬との関連を示す明らかな傾向はなかった。QTcF に対する治験薬の明らかな影響は認められなかった。
- 補体（C3 及び C4）のベースラインからの変化の平均値に、顕著な傾向は認められなかった。
- ベースライン後のいずれの時点でも、全被験者で ADA は検出されなかった。

報告書の日付

2023 年 7 月 5 日

205722 試験

治験の標題

A randomised double-blind (sponsor open), placebo controlled, single ascending dose, First Time in Human study in participants with mild to moderate asthma to assess safety, tolerability, immunogenicity, pharmacokinetics and pharmacodynamics of GSK3511294 administered subcutaneously

報告書番号

2019N411063_00

治験責任医師及び実施医療機関

多施設共同試験：ドイツの 2 施設及び英国の 3 施設

公表文献

総括報告書の作成時点においてなし

治験期間

2017 年 10 月 17 日～2019 年 7 月 31 日

開発のフェーズ

第 1 相試験

目的及び評価項目（評価基準）

目的	評価項目
主要目的 • 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（GSK3511294）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	• 有害事象及び重篤な有害事象（全身性反応及び局所注射部位反応を含む） • バイタルサイン、心電図（ECG）、安全性の臨床検査値（肝機能検査値、腎機能検査値、高感度 C 反応性蛋白（hsCRP）及び補体（C3 及び C4）
副次目的 • 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血漿中薬物動態を評価する	• デペモキマブ単回皮下投与後の血漿中薬物動態パラメータ*［AUC(0-∞)、AUC(0-t)、AUC(0-Week4)、AUC(0-Week12)、AUC(0-Week26)、%AUCex、Cmax、tmax、tlast、CL/F、Vd/F、λz 及び t½、いずれも評価可能な場合］

目的	評価項目
• 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血中好酸球数の用量反応関係を評価する	• 血中好酸球数絶対値のベースラインに対する比
• デペモキマブの免疫原性を評価する	• デペモキマブ投与前後のデペモキマブに結合する抗薬物抗体（ADA）の発現割合及び抗体価

*PK パラメータの略語：AUC(0-∞) = 投与前から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積、AUC(0-t) = 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-WeekN) = 投与前から Week N までの濃度-時間曲線下面積、%AUCex = 外挿によって得られた AUC(0-∞)の百分率、Cmax = 最高濃度、tmax = 血漿中最高濃度到達時間、tlast = 最終濃度測定可能時点、CL/F = 見かけのクリアランス、Vd/F = 皮下投与後の見かけの分布容積、λz = 終末相消失速度定数、t½ = 終末相の消失半減期

治験方法

本試験は、スクリーニング時の血中好酸球数が 200/μL 以上であった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、忍容性、免疫原性、薬物動態及び薬力学を評価する、多施設共同、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（CPMS）及び統計解析の担当者に対しては非盲検］、無作為化、プラセボ対照、並行群間、ヒト初回投与（FTIH）試験であった。

被験者数

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 48 例を対象に無作為化及び治験薬投与を実施した。

診断及び主要な組入れ基準

- スクリーニング時に以下の要件を満たす、妊娠の可能性がない、18 歳以上 65 歳以下の喘息を有する男女を本試験に組み入れた。
  - 気管支拡張薬投与前の 1 秒量（FEV1）が予測正常値の 60%以上
  - 血中好酸球数が 200/μL 以上
  - hsCRP が 10 mg/L 未満
  - 喘息コントロールに関するアンケートのスコアが 19 超
- 全身ステロイド薬又は一泊の入院を要する喘息増悪が認められる患者は除外した。

治療及び投与

	治験薬の投与	
治験薬名	**デペモキマブ注射液** [redacted]	**0.9% w/v 塩化ナトリウム注射液（プラセボ）**
組成	[redacted]	0.9% w/v 塩化ナトリウム
剤形	注射液	注射液
力価／用法・用量	[redacted]（[redacted]） 用法・用量はコホートごとに異なる	実薬の用量と一致する容積
投与経路	1 回の注射で 1 mL の注射液を皮下注射	実薬と一致（つまり、デペモキマブ群で該当するコホートと同じ用量及び注射回数）
形状	無色又は黄色から茶色の透明又は乳白光を呈する液。本質的に視認可能な微粒子を認めない。	添付文書参照
製造元／供給元	GSK 社	実施医療機関が現地で調達

統計手法

被験者数の検討

本試験では正式な統計手法を用いた被験者数の算出は行わなかった。組入れ例数は、主にフィージビリティに基づいて決定され、安全性及び忍容性の評価並びに薬物動態（PK）及び薬力学（PD）の測定を実施するのに十分な例数であると判断された。それによって、大規模な臨床試験に進むことが可能となる。

各解析対象集団とその定義

解析対象集団	定義／基準	評価した解析
スクリーニングされた被験者集団	スクリーニングを受けたすべての被験者。	• 一覧（特に指定しない限り）
安全性解析対象集団	無作為化され、少なくとも 1 回は治験薬を投与されたすべての被験者。本集団は、被験者が無作為に割り付けられた治験薬ではなく、実際に投与された治験薬に基づく。注：無作為化されなかったが、少なくとも 1 回は治験薬を投与された被験者は含めた。	• 治験対象集団 • 安全性
PK 解析対象集団	安全性解析対象集団の被験者のうち、薬物動態用検体が得られ、薬物動態データを有する被験者。	• PK
PD 解析対象集団	安全性解析対象集団の被験者のうち、投与後の薬力学（すなわち、血中好酸球）用検体が得られ、投与後の薬力学データを有する被験者。	• 血中好酸球及び血清総インターロイキン-5（IL-5）
PK/PD 解析対象集団	安全性解析対象集団の被験者のうち、薬物動態用検体又は投与後の薬力学（すなわち、血中好酸球）用検体が得られ、薬物動態データ又は投与後の薬力学データを有する被験者。	• PK/PD
登録された被験者集団	無作為化されたすべての被験者。	• 治験対象集団

安全性の解析方法

すべての安全性の解析は、特に指定しない限り、安全性解析対象集団を対象に実施した。有害事象、重篤な有害事象、その他の重要な有害事象、バイタルサイン、ECG、血液学的検査値及び血液生化学検査値を含む結果は GlaxoSmithKline（GSK）Core Data Standards に基づき要約した。安全性データは一覧に纏め、表又は図形式で示して、GSK の Integrated Data Standards Library（IDSL）基準に従って記述的に要約した。

薬物動態の解析方法

Phoenix WinNonlin Ver. 8.1 を用いた標準的なノンコンパートメント解析を実施して、各実薬群の被験者ごとの血漿中濃度-時間データから、データが許す限り、デペモキマブの PK パラメータを算出した。算出には本試験で記録された実際の検体採取時間を用いた。デペモキマブの血漿中濃度及び算出した PK パラメータは一覧に纏め、記述的に要約し、デペモキマブの用量別に図示した。

用量比例性の初期評価として、パワーモデル及び分散分析（ANOVA）を用いて、デペモキマブ単回皮下投与後の AUC(0-∞)及び Cmax を探索的に検討した。

母集団薬物動態の解析方法

デペモキマブの血漿中 PK 濃度は、statistical analysis software（SAS）Ver. 9.4 の NLMIXED procedure を用いて、母集団法（非線形混合効果モデル）で解析した。一次吸収過程及び一次消失過程を伴う 1-コンパートメント薬物動態モデルをデータに当てはめた。固定された生理学的アロメトリー指数を用いたモデルに体重を組み込んだ。モデルの開発には妥当な共変量の追加の検討も含まれた。

免疫原性の解析方法

抗薬物抗体（ADA）の結果は、利用可能な各評価時点（ベースライン後に加えて投与前も含む）で要約した。抗体価の結果の要約統計量も来院別に示した。ベースライン後の最大結合 ADA 抗体価別に有害事象を要約した。スクリーニング時の結合 ADA 抗体価が 1 回以上陽性であった被験者の免疫原性データを一覧に示した。

薬力学及びバイオマーカーの解析方法

主要解析の評価項目は血中好酸球数のベースラインに対する比（対数変換後）であった。最初の目的として、ベイズ用量反応 4 パラメータ Emax モデルを用いて本評価項目を解析することとした。感度分析として、反復測定混合モデル解析（MMRM）を用いて、対数変換した血中好酸球数のベースラインに対する比［ベースラインの血中好酸球数（対数スケール）で調整済］を解析することとした。評価項目もまた、記述統計量を用いて要約し、図（適切な場合）及び一覧に示した。

母集団薬物動態／薬力学の解析方法

デペモキマブの PK/PD 関係は、NONMEM version 7.3 のソフトウェア（非線形混合効果モデル）を用いて、母集団法で解析した。間接反応 2-コンパートメントモデルをデータに当てはめた。ベースラインの血中好酸球数の推定値及び最大効果の共変量として、ベースラインの血中好酸球数の実測値をモデルに組み込んだ。モデルの開発には妥当な共変量の追加の検討も含まれた。

結果の要約及び結論

被験者の内訳及び人口統計学的特性

表 1　被験者の内訳（スクリーニングされた被験者集団）

Number of Participants	No Treatment (N=130)	Placebo (N=12)	GSK 2 mg (N=6)	GSK 10 mg (N=6)	GSK 30 mg (N=9)	GSK 100 mg (N=9)	GSK 300 mg (N=6)
Number of participants planned [N]	0	12	6	6	9	9	6
Number of participants randomised [N]	2	12	6	6	9	9	6
Number of participants included in Enrolled Population [n (%)]	2	12 (100)	6 (100)	6 (100)	9 (100)	9 (100)	6 (100)
Number of participants included in Safety Population [n (%)]	0	12 (100)	6 (100)	6 (100)	9 (100)	9 (100)	6 (100)
Number of participants included in Pharmacokinetic Population [n (%)]	0	0	6 (100)	6 (100)	9 (100)	9 (100)	6 (100)
Number of participants included in Pharmacodynamic Population [n (%)]	0	12 (100)	6 (100)	6 (100)	9 (100)	9 (100)	6 (100)
Number of participants completed as planned [n (%)]	0	12 (100)	6 (100)	6 (100)	9 (100)	9 (100)	6 (100)
Number of participants withdrawn (any reason) [n (%)]	0	0	0	0	0	0	0

表 2　人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

Demographics	**Placebo (N=12)**	**GSK 2 mg (N=6)**	**GSK 10 mg (N=6)**	**GSK 30 mg (N=9)**	**GSK 100 mg (N=9)**	**GSK 300 mg (N=6)**
Age in Years [Mean (SD)]	44.0 (13.37)	43.5 (10.71)	44.7 (13.20)	44.9 (10.23)	42.0 (10.84)	45.2 (11.18)
Sex [n (%)]						
Female:	0	0	0	0	1 (11)	1 (17)
Male:	12 (100)	6 (100)	6 (100)	9 (100)	8 (89)	5 (83)
BMI (kg/m^2) [Mean (SD)]	26.57 (3.317)	26.64 (2.671)	27.38 (2.714)	24.55 (3.097)	24.74 (2.799)	27.50 (2.029)
Height (cm) [Mean (SD)]	176.3 (8.27)	175.8 (3.87)	179.5 (8.98)	180.7 (6.02)	176.3 (9.25)	178.2 (8.35)
Weight (kg) [Mean (SD)]	83.13 (15.522)	82.28 (7.644)	87.92 (6.933)	80.53 (14.002)	76.64 (7.713)	87.28 (8.163)
Ethnicity [n (%)]						
Hispanic or Latino	0	[redacted]				
Not Hispanic or Latino	12 (100)					
Race [n (%)]						
Asian - Central/South Asian Heritage	1 (8)	0	0	1 (11)	0	0
Black or African American	0	1 (17)	0	1 (11)	0	0
White - Arabic/North African Heritage	1 (8)	0	0	0	0	0
White - White/Caucasian/~European Heritage	9 (75)	5 (83)	6 (100)	7 (78)	9 (100)	6 (100)
Multiple - Black or African American & White - White/Caucasian/European Heritage	1 (8)	0	0	0	0	0

安全性の結果

治験薬投与後に認められた有害事象の発現割合は、プラセボ群（92%）とすべてのデペモキマブ用量群（81%）で同程度であった。最もよくみられた治験薬投与後の有害事象（発現割合が 20%以上）は、プラセボ群で鼻炎及び咳嗽（各 25%）、すべてのデペモキマブ用量群で上咽頭炎（36%）及び頭痛（25%）であった。試験中止に至った有害事象及び重篤な有害事象はいずれも報告されなかった。

アナフィラキシー、SMQ「血管炎」に該当する事象及び 3 型過敏症／血管炎を示唆する事象はいずれも報告されなかった。SMQ「過敏症」に該当する発疹（基本語）が 1 例に報告された。本事象は、非重篤で重症度は軽度であり、消失した。治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断された。局所注射部位反応が 2 例（プラセボ群及びデペモキマブ 300 mg 群で各 1 例）に報告された。本事象はいずれも軽度であり消失した。治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判断された。

表 3　有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	Placebo (N=12)	GSK 2 mg (N=6)	GSK 10 mg (N=6)	GSK 30 mg (N=9)	GSK 100 mg (N=9)	GSK 300 mg (N=6)	GSK All Doses (N=36)
Any AE, n (%)	11 (92)	2 (33)	6 (100)	8 (89)	9 (100)	4 (67)	29 (81)
On-treatment AEs, n (%)	11 (92)	2 (33)	6 (100)	8 (89)	9 (100)	4 (67)	29 (81)
Drug-related AEs, n (%)	3 (25)	1 (17)	0	0	0	2 (33)	3 (8)
AEs leading to study withdrawal, n (%)	0	0	0	0	0	0	0
Any SAE, n (%)	0	0	0	0	0	0	0

治験薬投与による血液学的検査値、血液生化学検査値、ECG 及びバイタルサインへの影響は認められなかった。

いずれの投与群でも補体（C3 及び C4）、IgE、hsCRP 及び循環性免疫複合体のベースラインからの顕著な変化は認められなかった。

薬物動態の結果

血漿中デペモキマブ濃度は最高濃度に達した後、その平均値及び中央値は検体採取期間を通じて単相性に低下した。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、見かけのクリアランスに顕著な変化はなく（2 mg 用量を除く）、見かけの分布容積は一貫していた。標的介在性の薬物消失は示さなかった。

表 4　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薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

Parameter (units)	GSK3511294 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 (14.9, 41.3) 51.6	68.9 (53.9, 88.0) 23.6	208.3 (155.3, 279.4) 39.6	846.7 (800.3, 895.8) 7.3	1873.7 (1439.3, 2439.1) 25.5
AUC(0-t) (day*μg/mL)[1]	18.4 (10.3, 32.7) 59.2	62.1 (46.4, 83.2) 28.4	201.4 (148.7, 272.9) 41.1	830.2 (784.2, 879.0) 7.4	1855.6 (1421.1, 2423.0) 25.8
AUC(0-Week26) (day*μg/mL)[1]	21.8 (14.2, 33.5) 42.7	64.5 (50.1, 82.9) 24.3	199.9 (148.8, 268.5) 39.9	805.4 (759.1, 854.5) 7.7	1789.5 (1364.6, 2346.5) 26.3
%AUCex (%)[1]	24.36 (16.91, 35.08) 35.8	7.77 (3.67, 16.44) 81.6	2.96 (1.99, 4.42) 55.6	1.42 (0.79, 2.54) 88.3	0.91 (0.64, 1.30) 35.1
Cmax (μg/mL)[1]	0.340 (0.262, 0.441) 25.3	0.876 (0.724, 1.059) 18.3	2.810 (2.074, 3.808) 41.1	12.247 (10.849, 13.826) 15.9	28.599 (22.478, 36.387) 23.3
tmax (days)[2]	10.97 (7.0, 28.0)	7.96 (7.0, 28.9)	13.94 (4.0, 28.0)	13.97 (4.0, 16.0)	13.91 (2.0, 15.0)
tlast (days)[2]	84.47 (84.0, 182.0)	176.46 (126.0, 185.0)	182.01 (182.0, 254.8)	252.00 (250.0, 255.0)	279.99 (278.0, 283.0)
CL/F (L/day)[1]	0.0807 (0.0484, 0.134) 51.6	0.1451 (0.114, 0.185) 23.6	0.1440 (0.107, 0.193) 39.6	0.1181 (0.112, 0.125) 7.3	0.1601 (0.123, 0.208) 25.5
Vz/F (L)[1]	6.113 (4.175, 8.951) 37.6	9.193 (6.453, 13.097) 34.7	7.812 (5.795, 10.531) 40.4	6.630 (6.044, 7.273) 12.1	9.337 (6.821, 12.782) 30.6
t½ (days)[1]	52.53 (35.98, 76.71) 37.3	43.91 (37.07, 52.01) 16.2	37.60 (34.63, 40.82) 10.7	38.91 (35.59, 42.55) 11.7	40.42 (37.84, 43.18) 6.3

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

SC: Subcutaneous administration.
Note: number of observations (n) = N (number of participants) in all cases.

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。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。

母集団薬物動態の結果

デペモキマブの母集団 PK 解析の結果、t1/2 は 41 日、体重 70 kg で標準化した見かけのクリアランスは 0.132 L/day、体重 70 kg で標準化した定常状態における見かけの分布容積は 7.88 L と推定された。用量比例性を示さなかった 2 mg 用量での補正因子をモデルに含めた。被験者内及び被験者間の変動性は小さかった。共変量の解析では、体重は統計学的に有意であった。

母集団薬物動態／薬力学の結果

デペモキマブの母集団 PD 解析の結果、最大抑制効果の 50%を発揮する濃度は 0.1 μg/mL、最大効果は 87%と推定された（ベースラインの血中好酸球数が 0.34 GI/L の場合）。共変量の解析では、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ることが示された。

薬力学の結果

血中好酸球数の幾何平均値の時間推移の結果、デペモキマブを投与された被験者では、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が、血中好酸球数減少の持続期間には用量依存性があり、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。

表 5　Week 26 の血中好酸球数のベースラインに対する比（薬力学解析対象集団）

	Placebo (N=12)	GSK 2 mg (N=6)	GSK 10 mg (N=6)	GSK 30 mg (N=9)	GSK 100 mg (N=9)	GSK 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

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.

免疫原性の結果

ベースライン後のいずれかの時点で ADA 陽性が確認された被験者は、デペモキマブを投与された 36 例中 9 例（25%）であった。プラセボ群では陽性の被験者はいなかった。

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被験者に対して良好な忍容性を示した。
- デペモキマブの薬物動態は、10～300 mg 皮下投与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。
- 終末相の消失半減期の幾何平均値（38～53 日）は、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。これは、分子の Fc ドメインに組み込まれた YTE 変異に起因している。
- 母集団 PK 解析の結果はノンコンパートメント解析の結果と同程度であった。母集団 t1/2 は 41 日、体重 70 kg で標準化した CL/F は 0.132 L/day であった。デペモキマブ 2 mg 群での曝露量は予測値よりも高かった。体重はデペモキマブの曝露量を決定する重要な因子であった。
- デペモキマブ投与により、血中好酸球数の減少が認められ、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、デペモキマブ 100 mg 群で 82%、デペモキマブ 300 mg 群で 83%であった。Week 26 時点で、いずれの用量群でも、プラセボ群と比較した血中好酸球数のベースラインに対する比の調整済み幾何平均値は、事前に規定した基準を満たした。
- デペモキマブは血中好酸球を減少させ、最大抑制効果の 50%を発揮する濃度は 0.1 μg/mL、最大効果は 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）。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。
- デペモキマブ群全体での免疫原性の発現割合は 25%であった。抗体価はおおむね低く、デペモキマブの血漿中濃度及び血中好酸球に対する影響はいずれも小さかった。

報告書の日付

2020 年 4 月 21 日

SWIFT-1 試験（206713 試験）

治験の標題

A 52-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre study of the efficacy and safety of GSK3511294 adjunctive therapy in adult and adolescent participants with severe uncontrolled asthma with an eosinophilic phenotype.

報告書番号

Report Final

開発のフェーズ

3A

実施医療機関及び国

本試験は、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）の 144 施設で実施され、622 例をスクリーニングし、395 例を無作為化した。

公表文献

本報告書の作成時点においてなし

治験期間

- 治験開始日：2021 年 3 月 17 日
- 主要評価項目の最後の被験者の最終観察日：2023 年 11 月 21 日
- 本報告書に示す解析のデータベースロック日：2023 年 12 月 20 日

根拠

デペモキマブ（GSK3511294）は、長時間作用型の皮下注射用抗インターロイキン-5（IL-5）療法薬として開発され、投与頻度を減らしても（26 週間間隔）、既存の抗 IL-5 療法と同様の有効性及び安全性プロファイルが得られることが期待された。本試験の目的は、中用量～高用量の吸入ステロイド薬（ICS）及び 1 剤以上の長期管理薬を投与している患者を対象に、好酸球性の喘息に対する補助療法としてデペモキマブ 100 mg を 26 週間間隔で 52 週間皮下投与した時の有効性及び安全性を評価することであった。

目的及び評価項目

目的	評価項目
主要目的／評価項目	
• コントロール不良の好酸球性の重症喘息患者を対象に、既存の喘息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をプラセボと比較して評価する	• 52 週間における臨床的に重要な喘息増悪[a]の年間発現率（以下、「年間喘息増悪発現率」）
副次目的／評価項目	
• 既存の喘息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健康関連の生活の質（HRQoL）やその他の有効性を、プラセボと比較して評価する	• Week 52 時点における St. George's Respiratory Questionnaire（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 Asthma Control Questionnaire-5（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 1 秒量（FEV1）のベースラインからの変化量 • Week 52 時点における Asthma Daily Symptom Diary（ADSD）／Asthma Nightly Symptom Diary（ANSD）週平均スコア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

目的	評価項目
その他	
• 既存の喘息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、喘息コントロール、夜間睡眠及び肺機能をプラセボと比較して評価する	• 臨床的に重要な喘息増悪[a]が初めて認められるまでの期間 • 入院及び／又は救急外来の受診を必要とする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 • 52 週間の各評価時点での SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量 • 52 週間の各評価時点での 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 SGRQ 総スコアのレスポンダー（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）の状態 • Week 52 時点における ACQ-5 スコアのレスポンダー（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）の状態 • 52 週間の各評価時点での Patient-Reported Outcomes Measurement Information Systems（PROMIS）の疲労の項目のスコアのベースラインからの変化量 • 52 週間の規定した評価時点における ADSD／ANSD 週平均スコアのベースラインからの変化量 • レスキュー薬の使用を必要とした喘息症状による夜間覚醒（2 週間の平均値）のベースラインからの変化量 • 朝の最大呼気流量（PEF）（2 週間の平均値）のベースラインからの変化量 • 毎日の喘息症状スコア（2 週間の平均値）のベースラインからの変化量 • 1 日あたりのレスキュー薬の平均使用回数（2 週間の平均値）のベースラインからの変化量 • 52 週間の経口ステロイド薬（OCS）の平均使用日数 • 52 週間の各評価時点での気管支拡張薬投与前の FEV1 及び気管支拡張薬投与後の FEV1 のベースラインからの変化量 • 52 週間の各評価時点での Sino-nasal Outcomes Test-22（SNOT-22）スコアのベースラインからの変化量

• 既存の喘息治療に上乗せしたデペモキマブを、以下の面からプラセボと比較し評価する
  • 患者及び医師の評価による治療効果
  • 患者による喘息の重症度の全般的印象度評価及びそのベースラインからの変化量
	• 52 週間の各評価時点での患者評価による治療効果
	• 52 週間の各評価時点での医師評価による治療効果
	• 52 週間の各評価時点での喘息の Patient Global Impression of Severity（PGI-S）
	• 52 週間の各評価時点での喘息の重症度のベースラインからの Patient Global Impression of Change（PGI-C）

• デペモキマブの薬力学的作用を評価する	• 52 週間の各評価時点での血中好酸球数絶対数のベースラインに対する比
• デペモキマブの薬物動態（PK）を評価する	• 52 週間の各評価時点でのデペモキマブの血漿中濃度

目的	評価項目
安全性	
• コントロール不良の好酸球性の重症喘息患者を対象に、既存の喘息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安全性及び忍容性をプラセボと比較して評価する	• 有害事象／重篤な有害事象の発現 • 血液学的検査、臨床生化学的検査のパラメータを含む臨床検査パラメータ • バイタルサイン［血圧（BP）、体温、脈拍数］ • 心電図（ECG）測定 • 免疫原性の発現［デペモキマブに対する抗薬物抗体（ADA）／中和抗体（NAb）の有無により測定］
医療資源の利用	
• 既存の喘息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医療の利用をプラセボと比較して評価する	• 喘息による医療の利用（入院、救急外来及び診療所等への来院等）

Note: 規制当局からの追加のフィードバックを受け、Week 52 時点における ADSD／ANSD のベースラインからの変化量を副次評価項目として階層に追加した。

a. 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。いずれの被験者も 3 日以上の静脈内又は経口ステロイド薬投与（prednisone 等）、あるいはステロイド薬の単回筋肉内投与を必要とした。標準治療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 日以上投与することを必要とした。

Estimand

	Estimand		
目的	評価項目	中間事象ストラテジー	集団レベルでの要約尺度
主要目的：コントロール不良の好酸球性の重症喘息患者を対象に、既存の喘息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をプラセボと比較して評価する	52 週間における年間喘息増悪発現率	• 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のパンデミックとは関連しない理由による治験薬の投与中止：治療方針ストラテジー（生じた中間事象は問わない） • COVID-19 のパンデミックに関連する理由による治験薬の投与中止：仮想ストラテジー（中間事象は発現していないとする） • 標準治療の変更（重要でない逸脱）：治療方針ストラテジー（生じた中間事象は問わない） • 併用薬の重大な逸脱（標準治療の変更又は併用禁止薬の使用）：治療方針ストラテジー（生じた中間事象は問わない）	臨床的に重要な喘息増悪の発現率の比

	Estimand		
目的	評価項目	中間事象ストラテジー	集団レベルでの要約尺度
副次目的： 既存の喘息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 HRQoL やその他の有効性を、プラセボと比較して評価する	a. 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 b. 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 c. 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 d. Week 52 時点における ADSD／ANSD 週平均スコアのベースラインからの変化量 e. 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臨床的に重要な喘息増悪の年間発現率	• COVID-19 のパンデミックとは関連しない理由による治験薬の投与中止：治療方針ストラテジー（生じた中間事象は問わない） • COVID-19 のパンデミックに関連する理由による治験薬の投与中止：仮想ストラテジー（中間事象は発現していないとする） • 標準治療の変更（重要でない逸脱）：治療方針ストラテジー（生じた中間事象は問わない） • 併用薬の重要な逸脱（標準治療の変更又は併用禁止薬の使用）：治療方針ストラテジー（生じた中間事象は問わない）	a. Week 52 時点における SGRQ 総スコアのベースラインからの平均変化量の差 b. Week 52 時点における ACQ-5 スコアのベースラインからの平均変化量の差 c. 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平均変化量の差 d. Week 52 時点における ADSD／ANSD 週平均スコアのベースラインからの平均変化量の差 e. 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臨床的に重要な喘息増悪の発現率の比

統計手法

被験者数の検討

約 540 例の好酸球性の重症喘息患者をスクリーニングし、375 例の被験者を 2：1 の比でデペモキマブ群（250 例）及び対照となるプラセボ群（125 例）に無作為化する計画であった。

プラセボ群の真の年間喘息増悪発現率を 1.18、デペモキマブ群とプラセボ群の真の群間差を 50%低下と仮定すると、無作為化した被験者が 375 例（デペモキマブ 250 例、プラセボ 125 例）であれば、両側有意水準 5%で主要評価項目に対して 99%の検出力が得られる。

プラセボの発現率及び治療効果の仮定は、既存の抗 IL-5／IL-5 受容体（IL-5/5R）抗体の第 3 相試験データ（喘息増悪が約 50%低下）と専門家の見解を用いて求めた分布の中央値である。症例数は、メポリズマブの 2 試験で得られた dispersion パラメータの 0.8 という仮定にも基づいている。試験中止により 14%の曝露期間（人・年）のデータが得られなくなると仮定したが、これもメポリズマブの試験と同様の数値である。

上記の仮定に基づくと、両側有意水準 5%で有意になると推定される最小の群間差は、27%低下である（率比 0.73）。

多重性調整

本試験の主要目的は、標準治療に上乗せしてデペモキマブ 100 mg を 2 回投与（Week 0 及び Week 26）した時のプラセボに対する優越性を、52 週間の治験薬投与期間中での年間喘息増悪発現率によって評価することであった。

本試験では、両側有意水準 5%で検定することとし、デペモキマブ群とプラセボ群の間で年間喘息増悪発現率に差がないという帰無仮説を設定した。

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。例えば、主要評価項目については、両側 5%水準でデペモキマブ群とプラセボ群を比較した。主要評価項目の検定が両側 5%の水準で有意であった場合にのみ、階層の次の評価項目（すなわち、最初の副次評価項目）を検定した。検定は、階層の上位の評価項目が統計学的に有意であった場合のみ、それ以外の評価項目についても同様に下位の評価項目へ進むように設定した。

主要評価項目及び副次評価項目の階層は以下のとおりであった。

1. 52 週間における年間喘息増悪発現率
2. 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
3. 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
4. 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
5. Week 52 時点における ANSD のベースラインからの変化量
6. Week 52 時点における ADSD のベースラインからの変化量
7. 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

治験方法

SWIFT-1 試験は、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験であった。

プレスクリーニング期間及び最長 6 週間の導入期間後、適格被験者を 52 週間の治験薬投与期間に組み入れ、デペモキマブ（100 mg）群又はプラセボ群のいずれかに 2：1 の比で無作為化割付けした。治験薬投与期間中は Week 0 及び Week 26 の計 2 回、プレフィルドシリンジ（PFS）を用いて治験薬を皮下投与した。被験者は、ベースライン時に受けていた喘息の標準治療を試験期間を通じて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（212895 試験）に移行することが可能であった。AGILE 試験に参加しなかった被験者は、4 週間の後観察期間に移行し、Week 56 に後観察来院を実施して試験を完了した。試験終了後は、治験責任（分担）医師の判断に基づき、必要に応じて代替の喘息治療を処方することが可能であった。

被験者数（計画時及び解析時）

予定被験者数

約 540 例の好酸球性の重症喘息患者をスクリーニングし、375 例の被験者を 2：1 の比でデペモキマブ（250 例）及び対照となるプラセボ（125 例）に無作為化する計画であった。

実際の被験者数

本試験では計 622 例をスクリーニングした。

スクリーニング及び導入期間の状況の要約

	Screened Subjects (N=622) n (%)
Screening Status	
Entered Trial	464 (75%)
Screen Failed	158 (25%)
Reasons for Failure	
Adverse Event	0
Did not meet Inclusion/Exclusion Criteria	142 (23%)
Lost to Follow-Up	5 (<1%)
Physician Decision	8 (1%)
Protocol Deviation	0
Study Terminated by Sponsor	1 (<1%)
Withdrawal by Subject	8 (1%)
Run-in Status	
Completed	395 (64%)
Failed	69 (11%)
Reasons for Failure	
Protocol Deviation	0
Study Closed/Terminated	0
Lost To Follow-Up	1 (<1%)
Investigator Discretion	3 (<1%)
Withdrew Consent	4 (<1%)
Did Not Meet Continuation Criteria	61 (10%)

Note: Subjects may have more than 1 reason for failure, so percentages may sum to more than 100%.
Note: Number of participants in the run-in status categories may not sum to the total as screen failures are not captured.

治験対象集団の要約

Population	**No Treatment (N=227)**	**Placebo (N=136)**	**Depemokimab 100 mg SC (N=259)**	**Total (N=622)**
Screened	227 (100%)	136 (100%)	259 (100%)	622 (100%)
Enrolled	69 (30%)	136 (100%)	259 (100%)	464 (75%)
Randomized	0	136 (100%)	259 (100%)	395 (64%)
Full Analysis Set (FAS)	0	132 (97%)	250 (97%)	382 (61%)
FAS-PROMIS	0	65 (48%)	122 (47%)	187 (30%)
FAS-ADSD/ANSD	0	112 (82%)	212 (82%)	324 (52%)
FAS- Modified	0	136 (100%)	257 (>99%)	393 (63%)
FAS-ADSD/ANSD Modified	0	116 (85%)	219 (85%)	335 (54%)
Safety	0	132 (97%)	250 (97%)	382 (61%)
Safety-Modified	0	136 (100%)	257 (>99%)	393 (63%)
Pharmacokinetic	0	0	250 (97%)	250 (40%)

国別の組入れ被験者数の要約

Country	Not Randomized (N=227)	Placebo (N=136)	Depemokimab 100 mg SC (N=259)	Total (N=622)
Europe	**87 (38%)**	**85 (63%)**	**159 (61%)**	**331 (53%)**
Czech Republic	4 (2%)	12 (9%)	22 (8%)	38 (6%)
France	4 (2%)	0	1 (<1%)	5 (<1%)
Germany	19 (8%)	13 (10%)	25 (10%)	57 (9%)
Ireland	7 (3%)	1 (<1%)	2 (<1%)	10 (2%)
Italy	5 (2%)	3 (2%)	5 (2%)	13 (2%)
Poland	25 (11%)	25 (18%)	49 (19%)	99 (16%)
Spain	16 (7%)	26 (19%)	48 (19%)	90 (14%)
UK	7 (3%)	5 (4%)	7 (3%)	19 (3%)
United States	**101 (44%)**	**22 (16%)**	**40 (15%)**	**163 (26%)**
Rest of World	**39 (17%)**	**29 (21%)**	**60 (23%)**	**128 (21%)**
Canada	5 (2%)	2 (1%)	7 (3%)	14 (2%)
China	23 (10%)	20 (15%)	39 (15%)	82 (13%)
Russia	11 (5%)	7 (5%)	14 (5%)	32 (5%)

診断及び主要な組入れ基準

主な選択基準、除外基準及び無作為化基準を以下に示す。

選択基準

成人及び青年期（12 歳以上。英国、ロシア及びドイツでは、18 歳以上の成人被験者のみを対象とした）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、Visit 1 前 12 ヵ月以内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、血中好酸球数の増加（Visit 1 前の 12 ヵ月間に 300/μL 以上、又は Visit 1 時に 150/μL 以上）によって確認された好酸球性の喘息を有する患者を対象とした。

被験者は気流閉塞が認められることとし、18 歳以上の場合は 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（12～17 歳）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：努力性肺活量（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又は気道過敏症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 の標準治療の有無は問わない）、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（FP）ハイドロフルオロアルカン製剤（HFA）440 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長時間作用型 β2 作動薬（LABA）も投与されていることとした。

除外基準

除外基準には、喘息以外の臨床的に重要な肺疾患の併存、Visit 1 前 6 ヵ月以内の寄生虫感染、喘息治療として使用したステロイド薬で説明がつけられない既知の免疫不全症、又は好酸球増加症候群等の好酸球増加を引き起こす可能性のあるその他の疾患の存在を含めた。

その他の除外基準には、現喫煙者又は 10 pack years 以上の喫煙歴のある元喫煙者、血管炎又は活動性 COVID-19 と診断されている者が含まれた。

Visit 1 前 12 ヵ月以内にメポリズマブ（ヌーカラ）、reslizumab（Cinqair/Cinqaero）又はベンラリズマブ（ファセンラ）の投与を受けた患者、Visit 1 前 130 日以内にオマリズマブ（ゾレア）又はデュピルマブ（デュピクセント）の投与を受けた患者、あるいは Visit 1 前 5 半減期以内に何らかの mAb の投与を受けた患者も除外した。

抗 IL-5／IL-5R 療法が無効であったことが記録されている被験者は除外した。また、Visit 1（スクリーニング時）で実施した中央判定の 12 誘導 ECG 及び Visit 2（無作為化時）の機械判読の 12 誘導 ECG で、Fridericia 式により補正した QT 間隔（QTcF）450 msec 以上（脚ブロックがある被験者では QTcF 480 msec 以上）の被験者は除外した。

治療及び投与

Visit 2（Week 0）に無作為化基準を満たした被験者を、既存の安定した標準治療に加えて以下のいずれかの治験薬を投与する群に 2：1 の比で無作為に割り付けた。

- デペモキマブ 100 mg 皮下投与
- プラセボ（0.9%塩化ナトリウム）皮下投与

単回使用 PFS に充填された無菌液剤として提供された。

本治験で投与した薬剤のロット番号は以下のとおりである。

Product Item ID	Product Item Description	Product Lot ID	Product Manufacturing Batch No
[redacted]			

治験薬投与期間

被験者は最長 60 週間（Visit 0 から終了時来院まで）、又は非盲検継続投与試験である AGILE 試験（212895 試験）に移行しない場合は最長 64 週間（Visit 0 から後観察来院まで）、本試験に参加した。

結果の要約及び結論

人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性及び喘息のベースライン特性は、デペモキマブ群とプラセボ群で均衡が取れていた。

表 1　試験対象集団の結果の要約（FAS）

Study Population Characteristics	Placebo	Depemokimab 100 mg SC
Disposition Majority of the participants completed the study in depemokimab and placebo groups	• Total number of participants =132 • 122 participants completed the study,10 participants discontinued the study, of which 4 participants completed the study treatment	• Total number of participants=250 • 237 participants completed the study, 13 participants discontinued the study, of which 4 participants completed the study treatment

Demographics
Demographics were generally similar in depemokimab and placebo groups
	• Gender: Female (60%), Male (40%)
	• Median Age: 56.0 years (range: 15 years, 78 years)
	• Age group:
	  • 18-64 years (69%)
	  • 12-17 years (4%)
	• Race: White-European heritage (83%)
		• Gender: Female (58%), Male (42%)
		• Median Age: 55.5 years (range: 14 years, 78 years)
		• Age group:
		  • 18-64 years (74%)
		  • 12-17 years (1%)
		• Race: White-European heritage (83%)

Baseline Disease Characteristics
The baseline asthma disease state characteristics were generally similar in depemokimab and placebo groups
	• Mean duration of asthma: 20.0 years
	• Medium to high ICS dose
	  • Medium dose ICS (46%)
	  • High dose ICS (54%)
	• Peripheral Blood eosinophil count:
	  • ≥150/µL at screening (93%)
	  • ≥300/µL in the past 12 months prior to screening (46%)
	• Maintenance OCS at baseline: 10%
	• Median Total IgE: 191.05 U/mL (range:1.9-5265.6 U/mL)
	• Mean (SD) ACQ-5 total score: 2.34 (1.103)
	• Mean (SD) SGRQ total score: 43.61 (20.993)
		• Mean duration of asthma 22.5 years
		• Medium to high ICS dose
		  • Medium dose ICS (47%)
		  • High dose ICS (53%)
		• Peripheral Blood eosinophil count:
		  • ≥150/µL at screening (90%)
		  • ≥300/µL in the past 12 months prior to screening (51%)
		• Maintenance OCS at baseline: 3%
		• Median Total IgE: 180.60 U/mL (range: 1.9-12142.8 U/mL)
		• Mean ACQ-5 total score: 2.22 (1.123)
		• Mean (SD) SGRQ total score: 44.73 (20.576)

Asthma Exacerbation History
The distribution of number of exacerbations over the previous 12 months (overall and by type of medical intervention) was similar in the depemokimab and placebo groups
	• All the participants had 2 or more exacerbations that required oral/systemic corticosteroids in past 12 months:
	  • 89% of participants had 2 exacerbations
	  • 7% of participants had 3 exacerbations
	  • 2% of participants had 4 exacerbations
		• All the participants had at least 2 exacerbations that required oral/systemic corticosteroids in past 12 months:
		  • 84% of participants had 2 exacerbations
		  • 13% of participants had 3 exacerbations
		  • <1% of participants had 4 exacerbations

Screening and Baseline Lung Function Test Screening mean clinic lung function values were generally similar in the depemokimab and placebo groups.	• Pre-bronchodilator mean (SD) FEV1: 1.791 (0.6843) L • Pre-bronchodilator percent predicted FEV1: 58.63% • Pre-bronchodilator FEV1/FVC ratio: 0.621 • Post-bronchodilator mean (SD) FEV1: 2.138 (0.7702) L • Post-bronchodilator percent predicted FEV1: 70.27% • Post-bronchodilator FEV1/FVC ratio: 0.653 • FEV1 Reversibility: 21.56%	• Pre-bronchodilator mean (SD) FEV1: 1.825 (0.6378) L • Pre-bronchodilator percent predicted FEV1: 59.71 % • Pre-bronchodilator FEV1/FVC ratio: 0.618 • Post-bronchodilator mean (SD) FEV1: 2.176 (0.7537) L • Post-bronchodilator percent predicted FEV1: 71.32% • Post-bronchodilator FEV1/FVC ratio: 0.655 • FEV1 Reversibility: 20.52%

Study Population Characteristics	Placebo	Depemokimab 100 mg SC
Prior and Concomitant Medications The proportion of participants receiving each medication class was generally similar in depemokimab and placebo groups	• Prior to screening, all the participants (100%) were receiving ICS and >99% were receiving LABA asthma maintenance therapies • 98% of participants used LABA as the most common -on treatment concomitant asthma medication, apart from ICS • 94% of participants used non-asthma medications (ibuprofen [15%])	• Prior to screening, all the participants (100%) were receiving ICS and 99% were receiving LABA asthma maintenance therapies • 98% of participants used LABA as the most common on treatment concomitant asthma medication, apart from ICS • 93% of participants used non-asthma medications (ibuprofen [14%])
Exposure Most participants received 2 doses as planned and completed 52 weeks of treatment	• Mean (SD) time on study treatment: 357.2 (38.76) days	• Mean (SD) time on study treatment: 356.0 (42.95) days

有効性の結果

主要評価項目である 52 週間の年間喘息増悪発現率については、デペモキマブ群とプラセボ群を比較した結果、統計学的有意差が認められた（p＜0.001）。しかしながら、副次評価項目の最初の階層である Week 52 時点での SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量については統計学的に有意な差が認められなかった（p=0.080）。そのため、階層内の残りの検定に対して統計的推論を行うことができなかった。これらの評価項目のデータを示す。

表 2　多重性調整の解析計画に含めた有効性評価項目の要約（FAS）

Efficacy Endpoints in the Multiplicity Adjustment Plan Analysis	Placebo (N=132)	Depemokimab 100 mg SC (N=250)
Multiplicity Adjustment Level 1 **Annualised rate of Clinically Significant Exacerbations over 52 weeks[a]**		
n	132	249
Annualised 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) P-value <0.001	
Percentage reduction in annual rate (95% CI)	58% (41%, 70%)	
Multiplicity Adjustment Level 2 **Change from baseline in SGRQ Total Score 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) P-value= 0.080	
Multiplicity Adjustment Level 3 **Change from baseline in ACQ-5 Score 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)

Efficacy Endpoints in the Multiplicity Adjustment Plan Analysis	**Placebo (N=132)**	**Depemokimab 100 mg SC (N=250)**
Depemokimab vs. Placebo		
Difference (95% CI)	-0.04 (-0.27, 0.18) *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
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) *P-value= 0.991	
Multiplicity Adjustment Level 5 **Change from baseline in ANSD at Week 52**		
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) *P-value=0.650	
Multiplicity Adjustment Level 6 **Change from baseline in ADSD at Week 52**		
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) *P-value=0.647	
Multiplicity Adjustment Level 7 **Annualised rate of clinically significant exacerbations requiring hospitalisation and/or ED visit over 52 weeks**		
The data did not meet the conditions (total of 20 or more exacerbations requiring hospitalisation and/or ED visit) for conducting the analysis		

*No statistical inference can be made due to the statistical testing hierarchy.
Note:

a. Analysis performed using a generalised 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 percent FEV1, visit, visit by baseline pre bronchodilator FEV1 and visit by treatment group.

c. Number of subjects with analysable data for one or more timepoints.

d. Number of subjects with analysable data at the given timepoint.

有効性の主要評価項目の結果

52 週間における年間喘息増悪発現率

デペモキマブ投与により、52 週間の年間喘息増悪発現率は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）。

年間喘息増悪発現率は、ベースライン時の ICS の用量が中用量（率比：0.36、95% CI：0.21, 0.62）又は高用量（率比：0.46、95% CI：0.29, 0.72）のいずれであったかにかかわら

ず、プラセボが投与された被験者と比較してデペモキマブが投与された被験者でより大きな低下が認められた。

有効性の副次評価項目の結果

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

SGRQ 総スコアの改善はデペモキマブ群及びプラセボ群のいずれにおいても認められ、Week 52 時点ではデペモキマブ群の方が数値的に大きく改善した［ベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）：デペモキマブ群-13.03（1.112）、プラセボ群-9.67（1.544）］。デペモキマブ群とプラセボ群の群間差は-3.36（95% CI：-7.11, 0.39、p=0.080）であった。

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 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-0.82（0.066）、プラセボ群-0.77（0.091）であった。デペモキマブ群とプラセボ群の群間差は-0.04（95% CI：-0.27, 0.18、p=0.690）であった。

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 0.160（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との群間差は-0.001 L（95% CI：-0.089, 0.088、p=0.991）であった。

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 ANSD 週平均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-1.39（0.120）、プラセボ群で-1.30（0.168）であった。デペモキマブ群とプラセボ群との群間差は-0.09（95% CI：-0.50, 0.31、p=0.650）であった。

Week 52 時点における ADSD のベースラインからの変化量

Week 52 時点における ADSD 週平均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-1.33（0.101）、プラセボ群で-1.25（0.140）であった。デペモキマブ群とプラセボ群の群間差は-0.08（95% CI：-0.42, 0.26、p=0.647）であった。

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

本データは、統計解析を実施するための条件（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 件以上）に合致しなかった。しかし、入院及び／又は救急外来の受診を必要とする喘息増悪は、デペモキマブ群［3 例（1%）］でプラセボ群［11 例（8%）］と比較して少なかった。

安全性の結果

有害事象が発現した被験者の割合は、デペモキマブ群とプラセボ群で同程度であった（各群 73%）。報告された有害事象の種類は、デペモキマブ群とプラセボ群でおおむね類似していた。治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象が認められた被験者の割合は、デペモキマブ群とプラセボ群で同程度であった（デペモキマブ群 1%、プラセボ群 2%）。

表 3　すべての有害事象の概要（Safety）

	Placebo (N = 132) n (%)	Rate	Depemokimab 100 mg SC (N = 250) n (%)	Rate
Any AE	**97 (73%)**	**1756**	**182 (73%)**	**1572**
AEs related to study treatment	5 (4%)	41	8 (3%)	34
AEs leading to permanent discontinuation of study treatment or withdrawal from study	2 (2%)	16	3 (1%)	12
AEs leading to dose interruption/delay	0		1 (<1%)	4
Any SAE	**22 (17%)**	**185**	**15 (6%)**	**64**
SAEs related to study treatment	0		0	
Fatal SAEs	0		0	
Fatal SAEs related to study treatment	0		0	

Note: Rate is incidence rate per 1000 subject-years, calculated as: (Total number of subjects with AE)/(Total exposure duration/365.25)*1000. If an AE belonging to the category being summarised occurs during the exposure period, then that subject's exposure ends at the start of the first occurrence of the AE.
Note: Subjects that rolled over to AGILE would not have a post-treatment follow-up.
Note: n=Number of subjects.

治験薬投与期間中の有害事象の概要

治験薬投与期間中に最もよくみられた有害事象は、COVID-19（デペモキマブ群及びプラセボ群でそれぞれ 20% vs. 22%、以下同順）、上咽頭炎（12% vs.19%）及び上気道感染（10% vs.11%）であった。

治験薬投与期間中に発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）について、年齢、人種、地域及び性別毎にサブグループ解析を行った。全体集団のデータと比較したサブグループ毎の評価では、投与群間で顕著な傾向は認められなかった。

重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

重篤な有害事象が発現した被験者の割合は、デペモキマブ群でプラセボ群よりも低かった（デペモキマブ群 6%、プラセボ群 17%）。治験薬投与期間中に最もよくみられた重篤な有害事象は、デペモキマブ群及びプラセボ群のいずれも喘息であった。治験責任（分担）医師により治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象はなかった。本試験では死亡に至った重篤な有害事象は報告されなかった。

デペモキマブ群の 3 例が 3 件の有害事象（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、悲嘆反応及び重症筋無力症）により治験薬の投与を中止した。3 件の事象はいずれも非重篤であり、治験責任（分担）医師により治験薬と関連がないと判断された。

デペモキマブ群で有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

プラセボ群の 2 例が有害事象のため試験を中止した。1 例は乳癌（重篤、治験薬と関連なし）、もう 1 例は帯状疱疹（非重篤、治験薬と関連あり）であった。

注目すべき有害事象

本試験で注目すべき有害事象は、アナフィラキシー又はその他の全身性反応を含むアレルギー反応（I 型過敏症）、III 型過敏症（免疫複合体疾患／血管炎）、局所注射部位反応、及び QTc 延長であった。

本試験では、いずれの投与群でも、注目すべき有害事象としてアナフィラキシーを含むアレルギー（I 型過敏症）反応又は III 型過敏症（免疫複合体疾患／血管炎）は報告されなかった。治験責任（分担）医師によりその他の全身性反応と判断された事象は、デペモキマブ群の 2 例（1%未満）及びプラセボ群の 2 例（2%）で報告された。局所注射部位反応はデペモキマブ群の 3 例（1%）及びプラセボ群の 1 例（1%未満）で報告された。その他の全身性反応及び局所注射部位反応の事象はすべて非重篤と判断され、治験責任（分担）医師により軽度又は中等度と報告された。有害事象の解析では、QT 間隔に対する治験薬の影響は認められなかった。QT／QTc 延長の有害事象は報告されなかった。

臨床検査値及びその他の安全性評価

全体として、バイタルサイン、ECG 及び臨床検査値のベースラインからの平均変化量は投与群間で同程度であった。臨床検査値の基準範囲外への変化は、デペモキマブの PD 作用から予想されるデペモキマブ群の血中好酸球数の減少を除き、両群でおおむね同程度であった。

デペモキマブ群では、計 3 例が肝機能検査値による中止基準に該当し、3 例が肝機能のモニタリング基準に該当した。プラセボ群では、1 例が肝機能のモニタリング基準に該当した。これらの被験者で報告されたすべての肝関連事象は、治験責任（分担）医師により治験薬と関連がないと判断された。転帰は軽快の 1 件を除き、いずれも回復であった。

薬物動態の結果

デペモキマブの最高血漿中濃度は、デペモキマブ 100 mg 投与（Day 1 及び Week 26）の 2 週間後に観察され、その後、残りの治験薬投与期間にわたって徐々に単相性に低下した。Week 26 時点及び Week 52 時点におけるデペモキマブの血漿中濃度の平均値は同程度であり、デペモキマブの蓄積性はないことが示された。

薬力学の結果

ベースライン時の血中好酸球数の幾何平均値は、デペモキマブ群（0.298 GI/L）とプラセボ群（0.310 GI/L）でおおむね同程度であった。ベースラインに対する比の調整済み幾何平均値の変化は、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良好であった（すべての測定時点で $p<0.001$）。なお、この解析では多重性の調整は行わず、名目上の有意性は

5%の参照レベルを用いて記述的に評価した。プラセボ群では血中好酸球数に顕著な変化は認められなかった。

免疫原性の結果

デペモキマブ群における ADA 陽性被験者の割合は全体で 12%（31/249 例）であり、すべての ADA 陽性被験者の抗体価は低く、全被験者が NAb 陰性であった。

ADA 陽性被験者（94%、29/31 例）で報告された有害事象は、ADA 陰性被験者（70%、153/218 例）よりも多かった。両群で最もよくみられた有害事象は、COVID-19、上咽頭炎及び上気道感染であった。免疫原性の所見が認められた被験者で報告された有害事象に明らかな傾向は認められなかった。

結論

- デペモキマブは、プラセボと比較して、52 週間における年間喘息増悪発現率を 58%有意に低下させた。
  - 年間喘息増悪発現率は、デペモキマブが投与された被験者でプラセボが投与された被験者と比較して、ベースライン時の ICS の用量（中用量又は高用量）にかかわらず、より大きな低下が認められた。
  - 入院及び／又は救急外来の受診を必要とする喘息増悪は、デペモキマブ群でプラセボ群と比較して少なかった。
- SGRQ 総スコアの改善はデペモキマブ群とプラセボ群のいずれにおいても認められ、Week 52 時点ではデペモキマブ群の方が数値的に大きく改善していた。
- Week 52 時点における喘息コントロール指標（ACQ-5）及び肺機能（FEV1）の改善にプラセボ群との顕著な差は認められなかった。
- その他の有効性評価項目では、デペモキマブ群とプラセボ群との間に一貫した群間差は認められなかった。
- デペモキマブ 100 mg を 26 週間間隔で皮下投与した時の全体的な安全性プロファイルはプラセボとおおむね類似しており、有害事象が発現した被験者の割合はデペモキマブ群とプラセボ群で同程度であった（各群 73%）。両群ともに被験者の大多数に軽度又は中等度の有害事象が報告され、重度の事象はデペモキマブ群の 3%、プラセボ群の 9%に報告された。
- 治験薬投与期間中に重篤な有害事象が発現した被験者の割合は、デペモキマブ群（6%）でプラセボ群（17%）と比べて低かった。治験責任（分担）医師により治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象はなかった。
- 治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象が認められた被験者の割合は低く、デペモキマブ群とプラセボ群でおおむね同程度であった（デペモキマブ群 1%、プラセボ群 2%）。デペモキマブ群で有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

- 治験薬投与期間中に最もよくみられた有害事象は、COVID-19（デペモキマブ群 20%、プラセボ群 22%）、上咽頭炎（デペモキマブ群 12%、プラセボ群 19%）及び上気道感染（デペモキマブ群 10%、プラセボ群 11%）であった。
- いずれの投与群でも、アナフィラキシーを含むアレルギー反応（I 型過敏症）又は III 型過敏症（免疫複合体疾患／血管炎）の注目すべき有害事象は報告されなかった。その他の全身性反応及び局所注射部位反応の事象の発現頻度は低く、デペモキマブ群とプラセボ群で同程度であった。これらの事象は非重篤であり、重症度は軽度又は中等度であった。
- 有害事象及び ECG の解析では、QT 間隔に対する治験薬の影響は認められなかった。
- 全体として、バイタルサイン、ECG 及び臨床検査値のベースラインからの平均変化量は投与群間で同程度であった。臨床検査値の基準範囲外への変化は、デペモキマブの薬力学的作用から予想されるデペモキマブ群の血中好酸球数の減少を除き、両群でおおむね同程度であった。
- デペモキマブ群では、計 3 例が肝機能検査値による中止基準に該当し、3 例が肝機能のモニタリング基準に該当した。プラセボ群では、1 例が肝機能モニタリング基準に該当した。これらの被験者で報告されたすべての肝関連事象は、治験責任（分担）医師により治験薬と関連がないと判断された。転帰は軽快の 1 件を除き、いずれも回復であった。
- サブグループ（年齢、性別、地域、人種）別の評価では、全体集団のデータと比較して、投与群全体で報告された有害事象に顕著な傾向は認められなかった。しかしながら、一部のサブグループでは被験者数が少なかったため、データの解釈には限界があった。
- デペモキマブの最高血漿中濃度は、デペモキマブ 100 mg 投与（Day 1 及び Week 26）の 2 週間後に観察され、その後、残りの治験薬投与期間にわたって徐々に単相性に低下した。
- ベースライン時の血中好酸球数の幾何平均値は、デペモキマブ群とプラセボ群でおおむね同程度であった。ベースラインに対する比の調整済み幾何平均値の変化は、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良好であった（すべての測定時点で $p < 0.001$）。
- デペモキマブ群における ADA 陽性被験者の割合は全体で 12%（31/249 例）であり、全被験者が NAb 陰性であった。免疫原性の所見が認められた被験者で報告された有害事象に明らかな傾向は認められなかった。

報告書の作成日及び改訂番号:

Document Version	Date
Final CSR version 1.0	02 Sep 2024

SWIFT-2 試験（213744 試験）

治験の標題

A 52-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre study of the efficacy and safety of GSK3511294 adjunctive therapy in adult and adolescent participants with severe uncontrolled asthma with an eosinophilic phenotype

報告書番号

Report Final

開発のフェーズ

3A

実施医療機関及び国

本試験は、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）の 187 施設で実施され、663 例をスクリーニングし、397 例を無作為化した。

公表文献

本報告書の作成時点においてなし

治験期間

- 治験開始日：2021 年 2 月 4 日
- 主要評価項目の最後の被験者の最終観察日：2024 年 4 月 11 日
- 本報告書に示す解析のデータベースロック日：2024 年 5 月 7 日

根拠

デペモキマブ（GSK3511294）は、長時間作用型の皮下注射用抗インターロイキン-5（IL-5）療法薬として開発され、投与頻度を減らしても（26 週間間隔）、既存の抗 IL-5 療法と同様の有効性及び安全性プロファイルが得られることが期待された。本試験の目的は、中用量～高用量の吸入ステロイド薬（ICS）及び 1 剤以上の長期管理薬を投与している患者を対象に、好酸球性の喘息に対する補助療法としてデペモキマブ 100 mg を 26 週間間隔で 52 週間皮下投与した時の有効性及び安全性を評価することであった。

目的及び評価項目

目的	評価項目
主要目的／評価項目	
• コントロール不良の好酸球性の重症喘息患者を対象に、既存の喘息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をプラセボと比較して評価する	• 52 週間における臨床的に重要な喘息増悪[a]の年間発現率（以下、「年間喘息増悪発現率」）
副次目的／評価項目	
• 既存の喘息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健康関連の生活の質（HRQoL）やその他の有効性を、プラセボと比較して評価する	• Week 52 時点における St. George's Respiratory Questionnaire（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 Asthma Control Questionnaire-5（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 1 秒量（FEV1）のベースラインからの変化量 • Week 52 時点における Asthma Daily Symptom Diary（ADSD）／Asthma Nightly Symptom Diary（ANSD）週平均スコア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

目的	評価項目
その他	
• 既存の喘息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、喘息コントロール、夜間睡眠及び肺機能をプラセボと比較して評価する	• 臨床的に重要な喘息増悪[a]が初めて認められるまでの期間 • 入院及び／又は救急外来の受診を必要とする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 • 52 週間の各評価時点での SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量 • 52 週間の各評価時点での 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 SGRQ 総スコアのレスポンダー（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）の状態 • Week 52 時点における ACQ-5 スコアのレスポンダー（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）の状態 • 52 週間の各評価時点での Patient-Reported Outcomes Measurement Information Systems（PROMIS）の疲労の項目のスコアのベースラインからの変化量 • 52 週間の規定した評価時点における ADSD／ANSD 週平均スコアのベースラインからの変化量 • 52 週間の ADSD のレスポンダー（ベースラインから 1.2 ポイント以上減少した被験者と定義）の状態 • 52 週間の ANSD のレスポンダー（ベースラインから 1.5 ポイント以上減少した被験者と定義）の状態 • レスキュー薬の使用を必要とした喘息症状による夜間覚醒（2 週間の平均値）のベースラインからの変化量 • 朝の最大呼気流量（PEF）（2 週間の平均値）のベースラインからの変化量 • 毎日の喘息症状スコア（2 週間の平均値）のベースラインからの変化量 • 1 日あたりのレスキュー薬の平均使用回数（2 週間の平均値）のベースラインからの変化量 • 52 週間の経口ステロイド薬（OCS）の平均使用日数 • 52 週間の各評価時点での気管支拡張薬投与前の FEV1 及び気管支拡張薬投与後の FEV1 のベースラインからの変化量 • 52 週間の各評価時点での Sino-nasal Outcomes Test-22（SNOT-22）スコアのベースラインからの変化量

• 既存の喘息治療に上乗せしたデペモキマブを、以下の面からプラセボと比較し評価する
  • 患者及び医師の評価による治療効果
  • 患者による喘息の重症度の全般的印象度評価及びそのベースラインからの変化量
	• 52 週間の各評価時点での患者評価による治療効果
	• 52 週間の各評価時点での医師評価による治療効果
	• 52 週間の各評価時点での喘息の Patient Global Impression of Severity（PGI-S）
	• 52 週間の各評価時点での喘息の重症度のベースラインからの Patient Global Impression of Change（PGI-C）

2.7.6. 個々の試験のまとめ

目的	評価項目
• デペモキマブの薬力学的作用を評価する	• 52 週間の各評価時点での血中好酸球数絶対数のベースラインに対する比
• デペモキマブの薬物動態（PK）を評価する	• 52 週間の各評価時点でのデペモキマブの血漿中濃度
安全性	
• コントロール不良の好酸球性の重症喘息患者を対象に、既存の喘息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安全性及び忍容性をプラセボと比較して評価する	• 有害事象／重篤な有害事象の発現 • 血液学的検査、臨床生化学的検査のパラメータを含む臨床検査パラメータ • バイタルサイン［血圧（BP）、体温、脈拍数］ • 心電図（ECG）測定 • 免疫原性の発現［デペモキマブに対する抗薬物抗体（ADA）／中和抗体（NAb）の有無により測定］
医療資源の利用	
• 既存の喘息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医療の利用をプラセボと比較して評価する	• 喘息による医療の利用（入院、救急外来及び診療所等への来院等）

Note: 規制当局からの追加のフィードバックを受け、Week 52 時点における ADSD／ANSD のベースラインからの変化量を副次評価項目として階層に追加した。

a. 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。いずれの被験者も 3 日以上の静脈内又は経口ステロイド薬投与（prednisone 等）、あるいはステロイド薬の単回筋肉内投与を必要とした。標準治療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 日以上投与することを必要とした。

Estimand

目的	Estimand		
	評価項目	**中間事象ストラテジー**	**集団レベルでの要約尺度**
主要目的：コントロール不良の好酸球性の重症喘息患者を対象に、既存の喘息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をプラセボと比較して評価する	52 週間における年間喘息増悪発現率	• 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のパンデミックとは関連しない理由による治験薬の投与中止：治療方針ストラテジー（生じた中間事象は問わない） • COVID-19 のパンデミックに関連する理由による治験薬の投与中止：仮想ストラテジー（中間事象は発現していないとする） • 標準治療の変更（重要でない逸脱）：治療方針ストラテジー（生じた中間事象は問わない） • 併用薬の重大な逸脱（標準治療の変更又は併用禁止薬の使用）：治療方針ストラテジー（生じた中間事象は問わない）	臨床的に重要な喘息増悪の発現率の比

	Estimand		
目的	評価項目	中間事象ストラテジー	集団レベルでの要約尺度
副次目的： 既存の喘息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 HRQoL やその他の有効性を、プラセボと比較して評価する	a. 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 b. 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 c. 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 d. Week 52 時点における ADSD／ANSD 週平均スコアのベースラインからの変化量 e. 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臨床的に重要な喘息増悪の年間発現率	• COVID-19 のパンデミックとは関連しない理由による治験薬の投与中止：治療方針ストラテジー（生じた中間事象は問わない） • COVID-19 のパンデミックに関連する理由による治験薬の投与中止：仮想ストラテジー（中間事象は発現していないとする） • 標準治療の変更（重要でない逸脱）：治療方針ストラテジー（生じた中間事象は問わない） • 併用薬の重要な逸脱（標準治療の変更又は併用禁止薬の使用）：治療方針ストラテジー（生じた中間事象は問わない）	a. Week 52 時点における SGRQ 総スコアのベースラインからの平均変化量の差 b. Week 52 時点における ACQ-5 スコアのベースラインからの平均変化量の差 c. 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平均変化量の差 d. Week 52 時点における ADSD／ANSD 週平均スコアのベースラインからの平均変化量の差 e. 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臨床的に重要な喘息増悪の発現率の比

統計手法

被験者数の検討

約 540 例の好酸球性の重症喘息患者をスクリーニングし、375 例の被験者を 2：1 の比でデペモキマブ群（250 例）及び対照となるプラセボ群（125 例）に無作為化する計画であった。

プラセボ群の真の年間喘息増悪発現率を 1.18、デペモキマブ群とプラセボ群の真の群間差を 50%低下と仮定すると、無作為化した被験者が 375 例（デペモキマブ 250 例、プラセボ 125 例）であれば、両側有意水準 5%で主要評価項目に対して 99%の検出力が得られる。

プラセボの発現率及び治療効果の仮定は、既存の抗 IL-5／IL-5 受容体（IL-5/5R）抗体の第 3 相試験データ（喘息増悪が約 50%低下）と専門家の見解を用いて求めた分布の中央値である。症例数は、メポリズマブの 2 試験で得られた dispersion パラメータの 0.8 という仮定にも基づいている。試験中止により 14%の曝露期間（人・年）のデータが得られなくなると仮定したが、これもメポリズマブの試験と同様の数値である。

上記の仮定に基づくと、両側有意水準 5%で有意になると推定される最小の群間差は、27%低下である（率比 0.73）。

多重性調整

本試験の主要目的は、標準治療に上乗せしてデペモキマブ 100 mg を 2 回投与（Week 0 及び Week 26）した時のプラセボに対する優越性を、52 週間の治験薬投与期間中での年間喘息増悪発現率によって評価することであった。

本試験では、両側有意水準 5%で検定することとし、デペモキマブ群とプラセボ群の間で年間喘息増悪発現率に差がないという帰無仮説を設定した。

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。例えば、主要評価項目については、両側 5%水準でデペモキマブ群とプラセボ群を比較した。主要評価項目の検定が両側 5%の水準で有意であった場合にのみ、階層の次の評価項目（すなわち、最初の副次評価項目）を検定した。検定は、階層の上位の評価項目が統計学的に有意であった場合のみ、それ以外の評価項目についても同様に下位の評価項目へ進むように設定した。

主要評価項目及び副次評価項目の階層は以下のとおりであった。

1. 52 週間における年間喘息増悪発現率
2. 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
3. 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
4. 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
5. Week 52 時点における ANSD のベースラインからの変化量
6. Week 52 時点における ADSD のベースラインからの変化量
7. 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

治験方法

SWIFT-2 試験は、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験であった。

最長 6 週間のスクリーニング及び導入期間後、適格被験者を 52 週間の治験薬投与期間に組み入れ、デペモキマブ（100 mg）群又はプラセボ群のいずれかに 2：1 の比で無作為化割付けした。治験薬投与期間中は Week 0 及び Week 26 の計 2 回、プレフィルドシリンジ（PFS）を用いて治験薬を皮下投与した。被験者は、ベースライン時に受けていた喘息の標準治療を試験期間を通じて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（212895 試験）に移行することが可能であった。AGILE 試験に参加しなかった被験者は、4 週間の後観察期間に移行し、Week 56 に後観察来院又は電話連絡を実施して試験を完了した。試験終了後は、治験責任（分担）医師の判断に基づき、必要に応じて代替の喘息治療を処方することが可能であった。

被験者数（計画時及び解析時）

予定被験者数

約 540 例の好酸球性の重症喘息患者をスクリーニングし、375 例の被験者を 2：1 の比でデペモキマブ（250 例）及び対照となるプラセボ（125 例）に無作為化する計画であった。

実際の被験者数

本試験では計 663 例をスクリーニングした。

スクリーニング及び導入期間の状況の要約

	Screened Subjects (N=663) n (%)
Screening Status	
Entered Trial	456 (69%)
Screen Failed	207 (31%)
Met Eligibility Criteria But Not Needed	0
Reasons for Failure	
Adverse Event	0
Did not meet Inclusion/Exclusion Criteria	190 (29%)
Lost to Follow-Up	2 (<1%)
Physician Decision	5 (<1%)
Protocol Deviation	1 (<1%)
Study Terminated by Sponsor	0
Withdrawal by Subject	14 (2%)
Run-in Status	
Completed	397 (60%)
Failed	59 (9%)
Reasons for Failure	
Protocol Deviation	0
Study Closed/Terminated	0
Lost To Follow-Up	0
Investigator Discretion	2 (<1%)
Withdrew Consent	3 (<1%)
Did Not Meet Continuation Criteria	54 (8%)

Note: Subjects may have more than 1 reason for failure, so percentages may sum to more than 100%.
Note: Number of participants in the run-in status categories may not sum to the total as screen failures are not captured.

治験対象集団の要約

Population	**No Treatment (N=266)**	**Placebo (N=134)**	**Depemokimab 100 mg SC (N=263)**	**Total (N=663)**
Population: overall				
Screened	266 (100%)	134 (100%)	263 (100%)	663 (100%)
Enrolled	59 (22%)	134 (100%)	263 (100%)	456 (69%)
Randomized	0	134 (100%)	263 (100%)	397 (60%)
Full Analysis Set (FAS)	0	128 (96%)	252 (96%)	380 (57%)
FAS-PROMIS	0	66 (49%)	128 (49%)	194 (29%)
FAS-ADSD/ANSD	0	128 (96%)	252 (96%)	380 (57%)
FAS-Modified	0	133 (>99%)	259 (98%)	392 (59%)
FAS-ADSD/ANSD-Modified	0	133 (>99%)	259 (98%)	392 (59%)
Safety	0	129 (96%)	251 (97%)	380 (57%)
Safety-Modified	0	134 (100%)	258 (100%)	392 (59%)

Population	No Treatment (N=266)	Placebo (N=134)	Depemokimab 100 mg SC (N=263)	Total (N=663)
Population: overall				
Pharmacokinetic	0	0	249 (97%)	249 (38%)

Note: Screened Population does not include subjects who failed at pre-screening.
Note: For the Safety, Safety-Modified and Pharmacokinetic populations, counts and percentages are based on treatment as received. All other populations are based on treatment as randomized.
Note: One subject was randomized to receive Depemokimab but received one dose of Placebo and discontinued prior to the second planned dose.
Note: Subject [redacted] switched from Site [redacted] to Site [redacted] during the study and was excluded from FAS and Safety (non-modified) populations based on the previous site ID.

国別の組入れ被験者数の要約

Country	Not Randomized (N=266)	Placebo (N=134)	Depemokimab 100 mg SC (N=263)	Total (N=663)
Europe	**61 (23%)**	**57 (43%)**	**110 (42%)**	**228 (34%)**
Czech Republic	1 (<1%)	9 (7%)	16 (6%)	26 (4%)
France	5 (2%)	4 (3%)	5 (2%)	14 (2%)
Hungary	3 (1%)	4 (3%)	10 (4%)	17 (3%)
Italy	8 (3%)	5 (4%)	9 (3%)	22 (3%)
Poland	13 (5%)	20 (15%)	40 (15%)	73 (11%)
Spain	31 (12%)	15 (11%)	30 (11%)	76 (11%)
United States	**134 (50%)**	**47 (35%)**	**92 (35%)**	**273 (41%)**
Rest of World	**71 (27%)**	**30 (22%)**	**61 (23%)**	**162 (24%)**
Australia	1 (<1%)	1 (<1%)	4 (2%)	6 (<1%)
Canada	6 (2%)	1 (<1%)	1 (<1%)	8 (1%)
Japan	59 (22%)	23 (17%)	48 (18%)	130 (20%)
Taiwan	5 (2%)	5 (4%)	8 (3%)	18 (3%)

診断及び主要な組入れ基準

主な選択基準、除外基準及び無作為化基準を以下に示す。

選択基準

成人及び青年期（12 歳以上）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、Visit 1 前 12 ヵ月以内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、血中好酸球数の増加（Visit 1 前の 12 ヵ月間に 300/μL 以上、又は Visit 1 時に 150/μL 以上）によって確認された好酸球性の喘息を有する患者を対象とした。

被験者は気流閉塞が認められることとし、18 歳以上の場合は 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（12～17 歳）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：努力性肺活量（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又は気道過敏症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 の標準治療の有無は問わない）、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（FP）ハイドロフルオロアルカン製剤（HFA）440 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長時間作用型 β2 作動薬（LABA）も投与されていることとした。

除外基準

除外基準には、喘息以外の臨床的に重要な肺疾患の併存、Visit 1 前 6 ヵ月以内の寄生虫感染、喘息治療として使用したステロイド薬で説明がつけられない既知の免疫不全症、又は好酸球増加症候群等の好酸球増加を引き起こす可能性のあるその他の疾患の存在を含めた。

その他の除外基準には、現喫煙者又は 10 pack years 以上の喫煙歴のある元喫煙者、血管炎又は活動性 COVID-19 と診断されている者が含まれた。

Visit 1 前 12 ヵ月以内にメポリズマブ（ヌーカラ）、reslizumab（Cinqair/Cinqaero）又はベンラリズマブ（ファセンラ）の投与を受けた患者、Visit 1 前 130 日以内にオマリズマブ（ゾレア）又はデュピルマブ（デュピクセント）の投与を受けた患者、あるいは Visit 1 前 5 半減期以内に何らかの mAb の投与を受けた患者も除外した。

抗 IL-5／IL-5R 療法が無効であったことが記録されている被験者は除外した。また、Visit 1（スクリーニング時）で実施した中央判定の 12 誘導 ECG 及び Visit 2（無作為化時）の機械判読の 12 誘導 ECG で、Fridericia 式により補正した QT 間隔（QTcF）450 msec 以上（脚ブロックがある被験者では QTcF 480 msec 以上）の被験者は除外した。

治療及び投与

Visit 2（Week 0）に無作為化基準を満たした被験者を、既存の安定した標準治療に加えて以下のいずれかの治験薬を投与する群に 2：1 の比で無作為に割り付けた。

- デペモキマブ 100 mg 皮下投与
- プラセボ（0.9%塩化ナトリウム）皮下投与

本治験で投与した薬剤のロット番号は以下のとおりである。

Product Item ID	Product Item Description	Product Lot ID	Product Manufacturing Batch No
[redacted]			

治験薬投与期間

被験者は最長 60 週間（Visit 0 から終了時来院まで）、又は非盲検継続投与試験である AGILE 試験（212895 試験）に移行しない場合は最長 64 週間（Visit 0 から後観察来院まで）、本試験に参加した。

結果の要約及び結論

人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性及び喘息のベースライン特性は、デペモキマブ群とプラセボ群で均衡が取れていた。

表 1　試験対象集団の結果の要約（FAS）

Study Population Characteristics	Placebo	Depemokimab 100 mg SC
Disposition Majority of the participants completed the study in depemokimab and placebo groups	• Total number of participants =128 • 117 participants completed the study, 11 participants discontinued the study, of which 8 participants completed the study treatment	• Total number of participants=252 • 233 participants completed the study, 19 participants discontinued the study, of which 7 participants completed the study treatment

Demographics
Demographics were generally similar in depemokimab and placebo groups
	• Gender: Female (63%), Male (37%)
	• Median Age: 53.0 years (range: 12 years, 81 years)
	• Age group:
	  • 18-64 years (73%)
	  • 12-17 years (8%)
	• Race: White-European heritage (71%)
		• Gender: Female (63%), Male (37%)
		• Median Age: 57.0 years (range: 12 years, 82 years)
		• Age group:
		  • 18-64 years (67%)
		  • 12-17 years (5%)
		• Race: White-European heritage (71%)

Baseline Disease Characteristics
The baseline asthma disease state characteristics were generally similar in depemokimab and placebo groups
	• Mean duration of asthma: 24.1 years
	• Medium to high ICS dose
	  • Medium dose ICS (47%)
	  • High dose ICS (53%)
	• Peripheral Blood eosinophil count:
	  • ≥150/μL at screening (92%)
	  • ≥300/μL in the past 12 months prior to screening (52%)
	• Maintenance OCS at baseline: 5%
	• Median Total Immunoglobulin E (IgE): 200.0 U/mL (range:2.2-2702.4 U/mL)
	• Mean (SD) ACQ-5 total score: 2.13 (1.004)
	• Mean (SD) SGRQ total score: 44.04 (18.662)
		• Mean duration of asthma 25.6 years
		• Medium to high ICS dose
		  • Medium dose ICS (37%)
		  • High dose ICS (63%)
		• Peripheral Blood eosinophil count:
		  • ≥150/μL at screening (87%)
		  • ≥300/μL in the past 12 months prior to screening (60%)
		• Maintenance OCS at baseline: 5%
		• Median Total IgE: 167.0 U/mL (range: 4.8-16198.6 U/mL)
		• Mean (SD) ACQ-5 total score: 2.20 (1.072)
		• Mean (SD) SGRQ total score: 44.74 (18.738)

Asthma Exacerbation History
The distribution of number of exacerbations over the previous 12 months (overall and by type of medical intervention) was similar in the depemokimab and placebo groups
	• All the participants had 2 or more exacerbations that required oral/systemic corticosteroids in past 12 months:
	  • 70% of participants had 2 exacerbations
	  • 13% of participants had 3 exacerbations
	  • 5% of participants had 4 exacerbations
		• All the participants had at least 2 exacerbations that required oral/systemic corticosteroids in past 12 months:
		  • 75% of participants had 2 exacerbations
		  • 14% of participants had 3 exacerbations
		  • 6% of participants had 4 exacerbations

Study Population Characteristics	Placebo	Depemokimab 100 mg SC
Screening and Baseline Lung Function Test Screening mean clinic lung function values were generally similar in the depemokimab and placebo groups	• Pre-bronchodilator mean (SD) FEV1: 1.770 (0.6930) L • Pre-bronchodilator percent predicted FEV1: 60.19% • Pre-bronchodilator FEV1/FVC ratio: 0.644 • Post-bronchodilator mean (SD) FEV1: 2.139 (0.7913) L • Post-bronchodilator percent predicted FEV1: 72.87% • Post-bronchodilator FEV1/FVC ratio: 0.678 • FEV1 Reversibility: 21.59%	• Pre-bronchodilator mean (SD) FEV1: 1.742 (0.6405) L • Pre-bronchodilator percent predicted FEV1: 60.23% • Pre-bronchodilator FEV1/FVC ratio: 0.651 • Post-bronchodilator mean (SD) FEV1: 2.079 (0.7496) L • Post-bronchodilator percent predicted FEV1: 71.86% • Post-bronchodilator FEV1/FVC ratio: 0.682 • FEV1 Reversibility: 20.76%
Prior and Concomitant Medications The proportion of participants receiving each medication class was generally similar in depemokimab and placebo groups	• Prior to screening, all the participants (100%) were receiving ICS and 98% were receiving LABA asthma maintenance therapies • 97% of participants used LABA as the most common on-treatment concomitant asthma medication, apart from ICS • 98% of participants used non-asthma medications (ibuprofen [16%])	• Prior to screening, all the participants (100%) were receiving ICS and 99% were receiving LABA asthma maintenance therapies • 97% of participants used LABA as the most common on treatment concomitant asthma medication, apart from ICS • 97% of participants used non-asthma medications (ibuprofen [13%])
Exposure Most participants received 2 doses as planned and completed 52 weeks of treatment	• Mean (SD) time on study treatment: 359.2 (36.54) days	• Mean (SD) time on study treatment: 358.0 (40.37) days

有効性の結果

主要評価項目である 52 週間の年間喘息増悪発現率については、デペモキマブ群とプラセボ群を比較した結果、統計学的有意差が認められ（p＜0.001）、主要目的を達成した。しかしながら、副次評価項目の最初の階層である Week 52 時点での SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量については統計学的に有意な差が認められなかった（p=0.200）。そのため、階層内の残りの検定に対して統計的推論を行うことができなかった。これらの評価項目のデータを示す。

表 1　多重性調整の解析計画に含めた有効性評価項目の要約（FAS）

Efficacy Endpoints in the Multiplicity Adjustment Plan Analysis	Placebo (N=128)	Depemokimab 100 mg SC (N=252)
Multiplicity Adjustment Level 1 **Annualised Rate of Clinically Significant Exacerbations over 52 weeks[a]**		
n	128	252
Annualised 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) P-value <0.001	
Percentage reduction in annual rate (95% CI)	48% (27%, 64%)	
Multiplicity Adjustment Level 2 **Change from baseline in SGRQ Total Score at Week 52[b]**		

Efficacy Endpoints in the Multiplicity Adjustment Plan Analysis	**Placebo (N=128)**	**Depemokimab 100 mg SC (N=252)**
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) P-value=0.200	
Multiplicity Adjustment Level 3 **Change from baseline in ACQ-5 Score 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		
Difference (95% CI)	-0.11 (-0.33, 0.11) *P-value=0.333	
Multiplicity Adjustment 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) *P-value=0.267	
Multiplicity Adjustment Level 5 **Change from baseline in ANSD at Week 52**		
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) *P-value=0.173	
Multiplicity Adjustment Level 6 **Change from baseline in ADSD at Week 52**		
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) *P-value=0.138	
Multiplicity Adjustment Level 7 **Annualised rate of exacerbations requiring hospitalisation and/or ED visit over 52 weeks**		
n	128	252
Annualised Exacerbation Rate requiring hospitalisation 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) *P-value=0.087	
Percentage reduction in annual rate (95% CI)	58% (-13%, 84%)	

*No statistical inference can be made due to the statistical testing hierarchy.
Note:
a. Analysis performed using a generalised 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.
c. 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 percent FEV1, visit, visit by baseline pre bronchodilator FEV1 and visit by treatment group.
d. Number of subjects with analysable data for one or more timepoints.
e. Number of subjects with analysable data at the given timepoint.

有効性の主要評価項目の結果

52 週間における年間喘息増悪発現率

デペモキマブ投与により、52 週間の年間喘息増悪発現率は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）。

年間喘息増悪発現率は、ベースライン時の ICS の用量が中用量（率比：0.43、95% CI：0.24, 0.77）又は高用量（率比：0.57、95% CI：0.37, 0.88）のいずれであったかにかかわらず、プラセボが投与された被験者と比較してデペモキマブが投与された被験者でより大きな低下が認められた。

有効性の副次評価項目の結果

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

SGRQ 総スコアの改善はデペモキマブ群及びプラセボ群のいずれにおいても認められ、Week 52 時点ではデペモキマブ群の方が数値的に大きく改善した［ベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）：デペモキマブ群−14.80（1.041）、プラセボ群−12.49（1.4555）］。デペモキマブ群とプラセボ群の群間差は−2.31（95% CI：−5.84, 1.23、p=0.200）であった。

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 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−0.81（0.065）、プラセボ群−0.70（0.091）であった。デペモキマブ群とプラセボ群の群間差は−0.11（95% CI：−0.33, 0.11、p=0.333）であった。

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 0.240（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。

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 ANSD 週平均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−1.18（0.091）、プラセボ群で−0.97（0.127）であった。デペモキマブ群とプラセボ群の群間差は−0.21（95% CI：−0.52, 0.09、p=0.173）であった。

Week 52 時点における ADSD のベースラインからの変化量

Week 52 時点における ADSD 週平均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−1.13（0.080）、プラセボ群で−0.93（0.112）であった。デペモキマブ群とプラセボ群の群間差は−0.21（95% CI：−0.48, 0.07、p=0.138）であった。

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

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、プラセボ群と比較してデペモキマブ群で 58%低下した（率比：0.42、95% CI：0.16, 1.13、p=0.087）。

安全性の結果

有害事象が発現した被験者の全体の割合は、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 72%、プラセボ群 78%）。報告された有害事象の種類は、デペモキマブ群とプラセボ群でおおむね類似していた。治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象が認められた被験者の割合は、デペモキマブ群とプラセボ群で同程度であった（各群 1%未満）。デペモキマブ群及びプラセボ群のいずれにおいても治験薬の投与中断又は延期に至った有害事象はなかった。

表 2　すべての有害事象の概要（Safety）

	Placebo (N=129)		Depemokimab 100 mg SC (N=251)	
	n (%)	Rate	n (%)	Rate
Phase: On- and Post-treatment				
Any AE	**101 (78%)**	**1828**	**180 (72%)**	**1500**
AEs related to study treatment	1 (<1%)	8	11 (4%)	46
AEs leading to permanent discontinuation of study treatment or withdrawal from study	1 (<1%)	8	2 (<1%)	8
AEs leading to dose interruption/delay	0		0	
Any SAE	**13 (10%)**	**110**	**19 (8%)**	**81**
SAEs related to study treatment	0		0	
Fatal SAEs	0		0	
Fatal SAEs related to study treatment	0		0	

Note: Rate is incidence rate per 1000 subject-years, calculated as: (Total number of subjects with AE)/(Total exposure duration/365.25)*1000. If an AE belonging to the category being summarised occurs during the exposure period, then that subject's exposure ends at the start of the first occurrence of the AE.
Note: Subjects that rolled over to AGILE would not have a post-treatment follow-up.
Note: n=Number of subjects.

治験薬投与期間中の有害事象の概要

治験薬投与期間中に最もよくみられた有害事象は、上咽頭炎（デペモキマブ群 13%、プラセボ群 21%）、COVID-19（各群 15%）及び頭痛（各群 8%）であった。

治験薬投与期間中に発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）について、年齢、人種、地域及び性別毎にサブグループ解析を行った。全体集団のデータと比較したサブグループ毎の評価では、投与群間で顕著な傾向は認められなかった。

重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

重篤な有害事象が発現した被験者の割合は、デペモキマブ群で 7%、プラセボ群で 10%であった。治験薬投与期間中に最もよくみられた重篤な有害事象は、デペモキマブ群及びプラセボ群のいずれも喘息であった。治験責任（分担）医師により治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象はなかった。本試験では死亡に至った重篤な有害事象は報告されなかった。

デペモキマブ群の 2 例（1%未満）及びプラセボ群の 1 例（1%未満）が有害事象により治験薬の投与又は試験を中止した。デペモキマブ群で投与中止又は試験中止に至った有害事象は、重篤な有害事象のアラニンアミノトランスフェラーゼ異常、血中ビリルビン異常、腹膜転移及び卵巣癌、並びに非重篤な有害事象のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加であった。いずれの事象も転帰は回復であり、治験責任（分担）医師により治験薬と関連がないと判断された。

プラセボ群の 1 例は治験薬の投与を 2 回とも受けたが、うつ病のため試験を中止した。本事象は非重篤かつ軽度と判断された。本事象の転帰は軽快であり、治験責任（分担）医師により治験薬と関連がないと判断された。

注目すべき有害事象

本試験で注目すべき有害事象は、アナフィラキシー又はその他の全身性反応を含むアレルギー反応（I 型過敏症）、III 型過敏症（免疫複合体疾患／血管炎）、局所注射部位反応、及び QTc 延長であった。

本試験では、いずれの投与群でも、注目すべき有害事象としてアナフィラキシーを含むアレルギー（I 型過敏症）反応又は III 型過敏症（免疫複合体疾患／血管炎）は報告されなかった。治験責任（分担）医師によりその他の全身性反応と判断された事象は、デペモキマブ群の 6 例（2%）で報告され、プラセボ群では報告がなかった。局所注射部位反応はデペモキマブ群の 4 例（2%）及びプラセボ群の 1 例（1%未満）で報告された。その他の全身性反応及び局所注射部位反応の事象はすべて非重篤と判断され、治験責任（分担）医師により軽度又は中等度と報告された。有害事象の解析では、QT 間隔に対する治験薬の影響は認められなかった。QT／QTc 延長の有害事象は報告されなかった。

臨床検査値及びその他の安全性評価

全体として、バイタルサイン、ECG 及び臨床検査値のベースラインからの平均変化量は投与群間で同程度であった。臨床検査値の基準範囲外への変化は、デペモキマブの PD 作用から予想されるデペモキマブ群の血中好酸球数の減少を除き、両群でおおむね同程度であった。

デペモキマブ群では、計 2 例が肝機能検査値による中止基準に該当し、3 例が肝機能のモニタリング基準に該当した。これらの被験者で報告された肝関連事象は、1 例で報告された 2 件の重篤な有害事象を除き、いずれも非重篤と判断された。すべての肝関連事象は、治験責任（分担）医師により治験薬と関連がないと判断された。重篤な有害事象を含む多くの事

象の転帰は回復であり、その他の事象も転帰は軽快であった。プラセボ群では、肝機能検査値による中止基準及び肝機能のモニタリング基準に該当した被験者はいなかった。

薬物動態の結果

デペモキマブの最高血漿中濃度は、デペモキマブ 100 mg 投与（Day 1 及び Week 26）の 2 週間後に観察され、その後、残りの治験薬投与期間にわたって徐々に単相性に低下した。Week 26 時点及び Week 52 時点におけるデペモキマブの血漿中濃度の平均値は同程度であり、デペモキマブの蓄積性はないことが示された。

薬力学の結果

ベースライン時の血中好酸球数の幾何平均値は、デペモキマブ群（0.339 GI/L）とプラセボ群（0.330 GI/L）でおおむね同程度であった。

デペモキマブ群における好酸球数の幾何平均値は、最初の 2 週間の評価時点でベースラインから明らかに減少し、試験期間中のすべての評価時点でプラセボ群と比較してデペモキマブ群で減少量が大きかった（すべての評価時点で $p<0.001$）。デペモキマブ群のベースラインに対する比の幾何平均値は、Week 2、Week 26 及び Week 52 でそれぞれ 0.192、0.180 及び 0.180 であった。なお、この解析では多重性の調整は行わず、名目上の有意性は 5%の参照レベルを用いて記述的に評価した。プラセボ群では血中好酸球数に顕著な変化は認められなかった。

免疫原性の結果

デペモキマブ群における ADA 陽性被験者の割合は全体で 5%（13/250 例）であり、NAb 陽性被験者の割合は 1%未満（2/250 例）であった。

デペモキマブ群での有害事象の発現割合は、ADA 陽性被験者で 77%（10/13 例）、ADA 陰性被験者で 72%（170/237 例）であった。両群で最もよくみられた有害事象は、COVID-19、上咽頭炎及び上気道感染であった。免疫原性の所見が認められた被験者で報告された有害事象に明らかな傾向は認められなかった。

結論

- デペモキマブは、プラセボと比較して、52 週間における年間喘息増悪発現率を 48%有意に低下させた。
  - 年間喘息増悪発現率は、ベースライン時の ICS の用量（中用量又は高用量）にかかわらず、プラセボが投与された被験者と比較してデペモキマブが投与された被験者でより大きな低下が認められた。
  - 入院及び／又は救急外来の受診を必要とする喘息増悪は、プラセボ群と比較してデペモキマブ群で少なかった。
- SGRQ 総スコアの改善はデペモキマブ群とプラセボ群のいずれにおいても認められ、Week 52 時点ではデペモキマブ群の方が数値的に大きく改善していた。

- Week 52 時点における喘息コントロール指標（ACQ-5）及び肺機能（FEV1）はデペモキマブ群で数値的にわずかに改善していた。
- ANSD 及び ADSD は、試験期間中の多くの評価時点でプラセボ群と比較してデペモキマブ群で数値的に大きく改善していた。
- デペモキマブ 100 mg を 26 週間間隔で皮下投与した時の全体的な安全性プロファイルはプラセボとおおむね類似しており、有害事象が発現した被験者の割合はプラセボ群（78%）と比較してデペモキマブ群（72%）で低かった。両群ともに、報告された有害事象の大多数は軽度又は中等度であり、重度の事象はデペモキマブ群の 4%、プラセボ群の 8%に報告された。
- 治験薬投与期間中に重篤な有害事象が発現した被験者の割合は、デペモキマブ群で 7%（18 例）、プラセボ群で 10%（13 例）であった。治験責任（分担）医師により治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象はなかった。
- 治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象が認められた被験者の割合は低く、デペモキマブ群とプラセボ群でおおむね同程度であった（各群 1%未満）。
- 治験薬投与期間中に最もよくみられた有害事象は、上咽頭炎（デペモキマブ群 13%、プラセボ群 21%）、COVID-19（各群 15%）及び頭痛（各群 8%）であった。
- いずれの投与群でも、アナフィラキシーを含むアレルギー反応（I 型過敏症）又は III 型過敏症（免疫複合体疾患／血管炎）の注目すべき有害事象は報告されなかった。その他の全身性反応の事象はデペモキマブ群の 2%で報告され、プラセボ群では報告されなかった。局所注射部位反応の発現頻度は低く、デペモキマブ群の 2%及びプラセボ群の 1%未満で報告された。これらの事象は非重篤であり、重症度は軽度又は中等度であった。
- 有害事象及び ECG の解析では、QT 間隔に対する治験薬の影響は認められなかった。
- 全体として、バイタルサイン、ECG 及び臨床検査値のベースラインからの平均変化量は投与群間で同程度であった。臨床検査値の基準範囲外への変化は、デペモキマブの PD 作用から予想されるデペモキマブ群の血中好酸球数の減少を除き、両群でおおむね同程度であった。
- デペモキマブ群では、計 2 例が肝機能検査値による中止基準に該当し、3 例が肝機能のモニタリング基準に該当した。これらの被験者で報告された肝関連事象は、1 例で報告された 2 件の重篤な有害事象を除き、いずれも非重篤と判断された。これらの被験者で報告されたすべての肝関連事象は、治験責任（分担）医師により治験薬と関連がないと判断された。重篤な有害事象を含む多くの事象の転帰は回復であり、その他の事象も転帰は軽快であった。プラセボ群では、肝機能検査値による中止基準及び肝機能のモニタリング基準に該当した被験者はいずれもいなかった。
- サブグループ（年齢、性別、地域、人種）別の評価では、全体集団のデータと比較して、投与群全体で報告された有害事象に顕著な傾向は認められなかった。しかしながら、一部のサブグループでは被験者数が少なかったため、データの解釈には限界があった。

- デペモキマブの最高血漿中濃度は、デペモキマブ 100 mg 投与（Day 1 及び Week 26）の 2 週間後に観察され、その後、残りの治験薬投与期間にわたって徐々に単相性に低下した。
- ベースライン時の血中好酸球数の幾何平均値は、デペモキマブ群とプラセボ群でおおむね同程度であった。デペモキマブ群における好酸球数の幾何平均値は、最初の 2 週間の評価時点でベースラインから明らかに減少し、試験期間中のすべての評価時点でプラセボ群と比較してデペモキマブ群で減少量が大きかった。
- デペモキマブ群における ADA 陽性被験者の割合は全体で 5%（13/250 例）であり、NAb 陽性被験者の割合は 1%未満（2/250 例）であった。免疫原性の所見が認められた被験者で報告された有害事象に明らかな傾向は認められなかった。

報告書の作成日及び改訂番号

Document Version	**Date**
Report Final	02 Sep 2024

NIMBLE 試験（206785 試験）

治験の標題

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 GSK3511294 (depemokimab) compared with mepolizumab or benralizumab

報告書番号

Interim Report Final

開発のフェーズ

3A

実施医療機関及び国

中間データカットオフ日（2024 年 7 月 15 日）時点で、20 ヵ国の 404 施設で 1090 例を無作為化した。

公表文献

本報告書の作成時点においてなし

治験期間

- 治験開始日：2021 年 1 月 26 日
- 中間データカットオフ日：2024 年 7 月 15 日
- データベースロック日：2024 年 8 月 12 日

根拠

抗インターロイキン-5（IL-5）製剤は、有効性及び長期安全性プロファイルが確立されており、好酸球性の重症喘息患者の管理の基礎となっている。好酸球性の重症喘息に対しては、上乗せ治療として 4 週間から 8 週間間隔で投与する IL-5（メポリズマブ及び reslizumab）又はその受容体（IL-5R）（ベンラリズマブ）の 3 種類の拮抗薬が各国で承認されている。

投与頻度を下げることが可能な長時間作用型（LA）の薬剤の選択肢は、慢性の喘息に対して有効な治療になると認識されている。デペモキマブ（GSK3511294）は皮下注射用の LA 抗 IL-5 製剤として開発中である。LA 抗 IL-5 製剤であるデペモキマブは、同クラスの既承認の薬剤と同程度の有効性及び安全性プロファイルを有すると考えられる一方、投与頻度を下げ、26 週間間隔の投与となる。本試験の目的は、好酸球性の重症喘息患者を対象に 52 週間の治験薬投与期間にデペモキマブ 100 mg を 26 週間間隔で皮下投与した時に、臨床的に重要

な喘息増悪の発現率が既存治療（メポリズマブ又はベンラリズマブ）の継続と比較して非劣性を示すかどうかを検討することであった。

中間解析（IA）の目的は、規制当局への承認申請を支持するための非盲検安全性データを提供することであった。本項では以降、治験薬の投与である「デペモキマブ 100 mg/mL の注射投与」を「デペモキマブ 100 mg の皮下投与」と呼称する。また、結果の項では、投与群「デペモキマブ 100 mg 皮下投与群」及び「既存薬（メポリズマブ 100 mg 又はベンラリズマブ 30 mg 皮下投与）群」をそれぞれ「デペモキマブ群」及び「既存薬群」と呼称する。

目的及び評価項目

中間解析時点では安全性評価項目のみを評価し、有効性の主要、副次及びその他の評価項目を評価しなかった。

目的	評価項目
主要目的	
• 過去に抗 IL-5/5R 療法によりベネフィットが認められている好酸球性の重症喘息患者を対象に、デペモキマブ 100 mg を 26 週間間隔で皮下投与した時の有効性を、メポリズマブ又はベンラリズマブのいずれかによる既存治療の継続と比較して評価する	• 52 週間における臨床的に重要な喘息増悪[a]の年間発現率（以下、「年間喘息増悪発現率」）
副次目的	
• デペモキマブ 100 mg を 26 週間間隔で皮下投与した時の健康関連の生活の質（HRQoL）及び付加的な有効性を、メポリズマブ又はベンラリズマブのいずれかによる既存治療の継続と比較して評価する	• 52 週間にわたり算出した St. George's Respiratory Questionnaire（SGRQ）総スコアのベースラインからの加重平均変化量 • 52 週間にわたり算出した Asthma Control Questionnaire-5（ACQ-5）スコアのベースラインからの加重平均変化量 • 52 週間にわたり算出した気管支拡張薬投与前の 1 秒量（FEV1）のベースラインからの加重平均変化量
その他	
• デペモキマブ 100 mg を 26 週間間隔で皮下投与した時の入院及び／又は救急外来の受診を必要とする喘息増悪の発現、喘息コントロール、夜間睡眠及び肺機能を、メポリズマブ又はベンラリズマブのいずれかによる既存治療の継続と比較して評価する	• 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 • 臨床的に重要な喘息増悪[a]が初めて認められるまでの期間 • 2 週間におけるレスキュー薬の使用を必要とした喘息症状による覚醒が発現しなかった夜の割合のベースラインからの変化量 • 朝の最大呼気流量（PEF）（2 週間の平均値）のベースラインからの変化量 • 毎日の喘息症状スコア（2 週間の平均値）のベースラインからの変化量 • 2 週間におけるレスキュー薬を使用しなかった 24 時間の割合のベースラインからの変化量

目的	評価項目
	• 52 週間の経口ステロイド薬（OCS）の平均使用日数 • 52 週間の各評価時点での SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量 • 52 週間の各評価時点での ACQ-5 スコアのベースラインからの変化量 • 52 週間の各評価時点で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
• デペモキマブの効果を、以下の面からメポリズマブ又はベンラリズマブのいずれかによる既存治療の継続と比較して評価する • 患者及び医師の評価による治療効果 • 患者による喘息の重症度の全般的印象度評価及びそのベースラインからの変化量	• 52 週間の各評価時点での患者評価による治療効果 • 52 週間の各評価時点での医師評価による治療効果 • 52 週間の各評価時点での喘息の Patient Global Impression of Severity（PGI-S） • 52 週間の各評価時点での喘息の重症度のベースラインからの Patient Global Impression of Change（PGI-C）
• デペモキマブの薬力学的（PD）作用を評価する	• 52 週間の各評価時点での血中好酸球の絶対数のベースラインに対する比
安全性	
• 過去に抗 IL-5/5R 療法によりベネフィットが認められている好酸球性の重症喘息患者を対象に、デペモキマブ 100 mg を 26 週間間隔で皮下投与した時の安全性及び忍容性を、メポリズマブ又はベンラリズマブのいずれかによる既存治療の継続と比較して評価する	• 有害事象及び重篤な有害事象の発現割合 • 血液学的検査及び臨床生化学的検査のパラメータを含む臨床検査パラメータ • バイタルサイン［血圧（BP）、体温、脈拍数］ • 心電図（ECG）評価 • 免疫原性の発現割合［デペモキマブに対する抗薬物抗体（ADA）及び中和抗体（NAb）の有無により測定］

a. 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、又は入院もしくは救急外来の受診を必要とする喘息増悪と定義した。いずれの被験者も 3 日以上の静脈内又は経口ステロイド薬投与（prednisone 等）、あるいはステロイド薬の単回筋肉内投与を必要とした。標準治療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 日以上投与することを必要とした。

統計手法

統計学的仮説

主要目的である非劣性を評価するため、標準治療に上乗せしてデペモキマブを投与した時と実薬対照（メポリズマブ又はベンラリズマブ）を投与した時の、主要評価項目である年間喘息増悪発現率を比較することとした。既存薬群と比較したデペモキマブ群の喘息増悪発現率の比が 1.28 以上であるという帰無仮説を設定し、片側有意水準 2.5%で検定することとした。すなわち、95%信頼区間（CI）の上限が 1.28 未満の場合、非劣性を示すと判断した。非劣性が示された場合、主要評価項目での優越性を両側有意水準 5%で検定することとした。

被験者数の検討

各群の被験者数が 850 例（均等に割付け）の場合、片側有意水準 2.5%でマージンを 1.28 として非劣性を示すために十分な検出力が得られる。非劣性を示すと推定される治療効果（すなわち、デペモキマブ群を既存薬群と比較した時の率比）の最大値は 1.11 である。

治験方法

全体のデザイン

本試験は、好酸球性の重症喘息患者を対象に、デペモキマブ 100 mg 皮下投与をメポリズマブ又はベンラリズマブの継続投与と比較する、多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間、非劣性試験であった。

概要

Visit 2（Week 0）に、無作為化の適格基準を満たした被験者を、既存薬群又はデペモキマブ群のいずれかに 1：1 の比で無作為割付けした。実薬対照（メポリズマブ又はベンラリズマブ）の被験者は一つの群（既存薬群）に統合し、かつそれぞれの治療薬の割合は 40%以上となるようにした。すべての被験者は試験期間中、ベースライン時に受けていた喘息の標準治療を継続した。標準治療は、吸入ステロイド薬（ICS）と 1 剤以上の長期管理薬、例えば長時間作用型 β2 作動薬（LABA）、長時間作用型ムスカリン拮抗薬（LAMA）等との併用で構成され、OCS の標準治療の有無は問わなかった。年間喘息増悪発現率、肺機能及び喘息コントロールの指標、並びに安全性を評価に含めた。

被験者数（計画時及び解析時）

予定被験者数

抗 IL-5/5R 療法（メポリズマブ又はベンラリズマブ）により現在ベネフィットが認められている好酸球性の重症喘息患者約 2650 例をスクリーニングし、試験参加国全体で約 1700 例（各群 850 例）を無作為化する計画であった。

実際の被験者数

中間データカットオフ日（2024 年 7 月 15 日）時点で試験を終了した被験者のデータを中間解析（IA）に含めた。ただし、治験実施上の問題によりデータを期日までにクリーニングできなかった 1 例（被験者番号 [redacted]）のデータは除外した。2024 年 7 月 15 日時点で、計 1313 例をスクリーニングし、1090 例を無作為化し、試験を終了した 972 例を含む 1076 例を IA に含めた。2024 年 6 月 14 日時点で試験を中止した被験者及びスクリーニング脱落又は導入期間中に脱落した被験者のデータも含めた。試験継続中の被験者のデータは含めなかった。

治験対象集団の要約（スクリーニングされた被験者集団）

Population, n (%)	No Treatment (N=223)	Depemokimab 100 mg SC (N=543)	(Mepo 100 / Benra 30) mg SC (N=547)	Total (N=1313)
Screened	223 (100)	543 (100)	547 (100)	1313 (100)
Enrolled	70 (31)	543 (100)	547 (100)	1160 (88)
Randomized	0	543 (100)	547 (100)	1090 (83)
Full Analysis Set (FAS)	0	538 (>99)	538 (98)	1076 (82)
FAS-Japan	0	76 (14)	77 (14)	153 (12)
FAS-non-Japan	0	462 (85)	461 (84)	923 (70)
FAS-modified	0	543 (100)	544 (>99)	1087 (83)
Safety	0	538 (>99)	538 (98)	1076 (82)
Safety-Japan	0	76 (14)	77 (14)	153 (12)
Safety-non-Japan	0	462 (85)	461 (84)	923 (70)
Safety-modified	0	543 (100)	544 (>99)	1087 (83)

Note: 3 participants were randomized in error but not dosed with study treatment.
Participant ID [redacted] was randomized twice in error but this participant is counted only once.

診断及び主要な組入れ基準

主要な選択基準

米国国立心肺血液研究所（NHLBI）ガイドライン又は国際喘息（GINA）ガイドラインを満たし、医師による喘息の診断から 2 年以上経過しており、試験参加に同意した時点で 12 歳以上の成人及び青年期の被験者を組み入れた（ドイツ、英国及びノルウェーでは 18 歳以上、オーストリアでは 16 歳以上の被験者のみを対象とした）。

被験者はスクリーニング前の 12 ヵ月以上、メポリズマブ 100 mg 又はベンラリズマブ 30 mg の皮下投与を受けており、治療によるベネフィットが記録されている必要があった。治療によるベネフィットは、投与開始からの喘息増悪の頻度が 50%以上低下、投与開始からの標準治療としての OCS の使用が 50%以上低下、又は抗 IL-5/5R 療法を受けていた過去 6 ヵ月間に喘息増悪を認めず、スクリーニング時の ACQ-5 スコアが 1.5 以下、のいずれかを満たす場合と定義した。

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いる被験者を対象とし、OCS の標準治療の有無は問わなかった。ICS の維持用量はフルチカゾンプロピオン酸エステル（FP）ハイドロフルオロアルカン製剤（HFA）440 μg/日以上、又は臨床的同等量とした。また、ICS を除く 1 剤以上の長期管理薬を投与されている必要があった。中用量の ICS を使用された被験者は、LABA を投与されている必要があった。

主要な除外基準

既往症として、喘息以外の臨床的に重要な肺疾患を有する被験者を除外した。好酸球増多症候群（HES）、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）、又は好酸球性食道炎等の好酸球増加を引き起こす可能性のあるその他の疾患を有する被験者も除外した。

その他の除外基準には、現在悪性腫瘍が認められる被験者又は寛解が得られてからスクリーニングまで 12 ヵ月未満のがんの病歴を有する被験者が含まれた。スクリーニング時に血管炎の臨床的な疑いが強い被験者を対象に評価を行い、血管炎を有する場合は組入れ前に除外した。

Visit 1 前 130 日以内にオマリズマブ（ゾレア）、デュピルマブ（デュピクセント）、reslizumab（Cinqair/Cinqaero）又はテゼペルマブ（テゼスパイア）の投与を受けた患者、及び Visit 1 前 5 半減期以内にその他のモノクローナル抗体（mAb）の投与を受けた患者も除外した。

Visit 1（スクリーニング時）に QTcF 450 msec 以上（脚ブロックがある被験者では中央判定の 12 誘導 ECG で QTcF 480 msec 以上）の被験者は除外した。腹水、脳症、凝血異常、低アルブミン血症、食道もしくは胃の静脈瘤、又は持続性黄疸の存在で定義される、肝硬変又は現在不安定な肝疾患もしくは胆道疾患が認められると治験責任（分担）医師により評価された被験者は除外した。アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限（ULN）の 2 倍超又は総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超の被験者は除外した。ビリルビンが分画され、直接ビリルビンが 35%未満の場合、単離されたビリルビンが ULN の 1.5 倍超の高ビリルビン血症は許容された。

現喫煙者又は 20 pack years 以上の喫煙歴のある元喫煙者［葉巻たばこ、パイプたばこ又は電子たばこ（VAPE）］は除外した。mAb、生物学的製剤、又は治験薬の賦形剤に対するアレルギー又は不耐性が認められる被験者は除外した。

治療及び投与

被験者は試験期間中、ベースライン時に受けていた喘息の標準治療を継続した。無作為化基準を満たした被験者を 52 週間の治験薬投与期間に組み入れ、以下のいずれかの治験薬を投与する群に 1：1 の比で無作為に割り付けた。

- デペモキマブ 100 mg 皮下投与及び過去の抗 IL-5/5R 療法（メポリズマブ又はベンラリズマブのいずれか）に対応するプラセボ皮下投与
- 過去の抗 IL-5/5R 療法に対応する実薬対照の皮下投与（メポリズマブ 100 mg 皮下投与又はベンラリズマブ 30 mg 皮下投与のいずれか）及びデペモキマブに対応するプラセボ皮下投与

本試験で投与した薬剤のバッチ番号及びロット番号は以下のとおりである。

Product Item ID	Product Item Description	Product Lot ID	Product Manufacturing Batch No
[redacted]			

Product Item ID	Product Item Description	Product Lot ID	Product Manufacturing Batch No
[redacted]			

Note: [redacted].

治験薬投与期間

被験者は最長 66 週間（Visit 0 から後観察来院まで）、本試験に参加することを求められた。

結果の要約及び結論

治験対象集団の結果

人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性及びベースライン特性は、デペモキマブ群と既存薬群でおおむね類似していた。

表 1　試験対象集団の結果の要約（FAS）

Study Population Characteristics	Depemokimab 100 mg SC	(Mepo 100 / Benra 30) mg SC
Disposition (Majority of the participants completed the study in both groups)	• Total number of participants =538 • 480 participants completed the study, 58 participants discontinued the study, of which 4 participants completed the study treatment	• Total number of participants =538 • 492 participants completed the study, 46 participants discontinued the study, of which 4 participants completed the study treatment

Demographics (Generally similar in both the groups)	• Gender: Female (62%), Male (38%)
	• Median Age: 59.0 years (range: 12-88)
	• Age group:
	  • 18-64 years (68%)
	  • ≥65 years (31%)
	  • 12-17 years (1%)
		• Gender: Female (64%), Male (36%)
		• Median Age: 61.0 years (range: 13-88)
		• Age group:
		  • 18-64 years (63%)
		  • ≥65 years (36%)
		  • 12-17 years (1%)

Study Population Characteristics	Depemokimab 100 mg SC	(Mepo 100 / Benra 30) mg SC
	• Race: White/Caucasian/European heritage (76%)	• Race: White/Caucasian/European heritage (76%)

Baseline Disease Characteristics (Generally similar in both the groups)	• Median duration of asthma: 18.0 years
	• Medium to high ICS dose
	  • Medium dose ICS (50%)
	  • High dose ICS (50%)
	• Maintenance OCS at baseline: 5%
		• Median duration of asthma: 18.0 years
		• Medium to high ICS dose
		  • Medium dose ICS (49%)
		  • High dose ICS (51%)
		• Maintenance OCS at baseline: 4%

Asthma Exacerbation History (The distribution of number of exacerbations over the previous 12 months [overall and by type of medical intervention] was similar in both the groups)	• History of asthma exacerbations that required oral/systemic corticosteroids in the past 12 months
	  • 73% of participants had 0 exacerbation
	  • 17% of participants had 1 exacerbation
	  • 6% of participants had 2 exacerbations
	  • 2% of participants had 3 exacerbations
	  • 1% of participants had 4 exacerbations
		• History of asthma exacerbations that required oral/systemic corticosteroids in the past 12 months
		  • 75% of participants had 0 exacerbation
		  • 17% of participants had 1 exacerbation
		  • 5% of participants had 2 exacerbations
		  • 1% of participants had 3 exacerbations
		  • <1% of participants had 4 exacerbations

Screening and Baseline Lung Function Test (Baseline mean clinic lung function values were generally similar in both the groups)	• Mean (SD) pre-bronchodilator FEV1: 2.197 (0.7907) L • Mean pre-bronchodilator percent predicted FEV1: 80.30% • Mean (SD) pre-bronchodilator FVC: 3.268 (1.0319) L • Mean Pre-bronchodilator FEV1/FVC ratio: 0.675	• Mean (SD) pre-bronchodilator FEV1: 2.179 (0.8337) L • Mean pre-bronchodilator percent predicted FEV1: 80.04% • Mean (SD) pre-bronchodilator FVC: 3.206 (1.0419) L • Mean Pre-bronchodilator FEV1/FVC ratio: 0.677
Prior and Concomitant Medications (The proportion of participants receiving each medication class was generally similar in both the groups)	• Prior to Screening, >99% of the participants were receiving ICS and 96% were receiving LABA asthma maintenance therapies. • >99% of participants used asthma concomitant medications, LABA (94%) as the most common on-treatment concomitant asthma medication, apart from ICS (>99%) • 95% of participants used non-asthma concomitant medications, most common was paracetamol (31%)	• Prior to Screening, >99% of the participants were receiving ICS and 96% were receiving LABA asthma maintenance therapies. • >99% of participants used asthma concomitant medications, LABA (95%) as the most common on-treatment concomitant asthma medication, apart from ICS (>99%) • 96% of participants used non-asthma concomitant medications, most common was paracetamol (31%)

治験薬の曝露

中間解析に含まれた被験者の曝露期間の中央値は、デペモキマブ群で 364.0（範囲：182～501）日、既存薬群で 369.5（範囲：28～580）日であった（表 2）。デペモキマブ群及び既存薬群の年齢別グループ（12～17 歳、18～64 歳及び 65 歳以上）の間で曝露期間の中央値はおおむね同程度であった。

表 2　治験薬の曝露の要約（FAS）

	Depemokimab 100 mg SC (N=538)	Mepolizumab 100 mg SC (N=288)	Benralizumab 30 mg SC (N=250)	(Mepo 100 / Benra 30) mg SC (N=538)
Time on study treatment (days)[1]				
n	536	287	249	536

	Depemokimab 100 mg SC (N=538)	Mepolizumab 100 mg SC (N=288)	Benralizumab 30 mg SC (N=250)	(Mepo 100 / Benra 30) mg SC (N=538)
Mean (SD)	353.3 (50.33)	347.3 (70.60)	369.1 (79.52)	357.4 (75.59)
Median	364.0	364.0	392.0	369.5
Min.	182	28	56	28
Max.	501	580	450	580
Total subject-years exposure[2]				
	518.48	272.88	251.64	524.52

1. Only includes time on the active treatment a participant was randomized to.
2. Total subject-years exposure will be calculated as duration of exposure (days) divided by 365.25.

Note: 4 participants only received placebo matching or unknown doses and are therefore not included.

有効性の結果

中間解析時点では有効性データの解析及び評価を実施しなかった。

安全性の結果

中間データカットオフ日（2024 年 7 月 15 日）の時点で試験を終了した被験者［実施上の問題によりデータを期日までにクリーニングできなかった 1 例（被験者番号 [redacted]）を除く］及び 2024 年 6 月 14 日時点で試験を中止した被験者、スクリーニング脱落又は導入期間中に脱落した被験者を対象に安全性を評価し、中間解析に含めた。試験継続中の被験者のデータは評価に含めなかった。

有害事象が発現した被験者の割合はデペモキマブ群及び既存薬群で同程度であった（それぞれ 83%及び 81%）（表 3）。全体として、臨床検査値及びバイタルサインの平均変化量は投与群間で同程度であった。

表 3　すべての有害事象の概要（安全性解析対象集団）

Overall	Depemokimab 100 mg SC (N=538)		(Mepo 100/ Benra 30)mg SC (N=538)	
Phase: On- and post- treatment	**n (%)**	**Rate**	**n (%)**	**Rate**
Any AE, n (%)	**449 (83)**	**2292**	**435 (81)**	**2060**
AEs related to study treatment	47 (9)	96	43 (8)	85
AEs leading to permanent discontinuation of study treatment or withdrawal from study[1]	7 (1)	13	13 (2)	24
AEs leading to dose interruption/delay	8 (1)	15	15 (3)	28
Any SAE, n (%)	**49 (9)**	**99**	**46 (9)**	**89**
SAEs related to study treatment	0		2 (<1)	4
Fatal SAEs	0		1 (<1)	2
Fatal SAEs related to study treatment	0		0	

1. One participant in the mepolizumab/benralizumab group experienced AE leading to permanent discontinuation of the study treatment or withdrawal from study after 81 days of the last dose date of mepolizumab. Thus, this AE was considered to have occurred in the post-treatment period.

Note: Rate is event rate per 1000 subject-years, calculated as: (Total number of subjects with AE)/(Total exposure duration/365.25)*1000 If an AE belonging to the category being summarized occurs during the exposure period then that subject's exposure ends at the start of the first occurrence of the AE.

治験薬投与期間中の有害事象の概要

治験薬投与期間中に有害事象が発現した被験者の割合は投与群間でおおむね同程度であった（デペモキマブ群 83%、既存薬群 81%）。

治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象は、デペモキマブ群の 7 例（1%）及び既存薬群の 12 例（2%）に認められた。治験薬の投与中断又は延期に至った有害事象が 1 件以上認められた被験者は、デペモキマブ群の 8 例（1%）及び既存薬群の 15 例（3%）であった。

治験薬投与期間中に最もよくみられた基本語（PT）別の有害事象は、COVID-19（デペモキマブ群及び既存薬群でいずれも 20%、以下同順）、上咽頭炎（それぞれ 18%及び 19%）、上気道感染（それぞれ 10%及び 12%）、及び頭痛（それぞれ 7%及び 8%）であった。全体として、これらの有害事象が発現した被験者の割合は投与群間でおおむね同程度であった。

治験責任（分担）医師により治験薬と関連があると判断された有害事象が発現した被験者の割合は、投与群間で同程度であった（デペモキマブ群 9%、既存薬群 8%）。

最もよくみられた治験薬と関連があると判断された PT 別の有害事象は、注射部位反応［デペモキマブ群及び既存薬群でそれぞれ 11 例（2%）及び 13 例（2%）、以下同順］、頭痛［各群 5 例（1%未満）］、疲労［各群 4 例（1%未満）］、そう痒症［それぞれ 4 例（1%未満）及び 3 例（1%未満）］、及び無力症［それぞれ 3 例（1%未満）及び 1 例（1%未満）］であった。

軽度、中等度及び重度の有害事象が認められた被験者の割合は、投与群間でおおむね同程度であった。デペモキマブ群では、中等度の有害事象が 226 例（42%）、軽度の有害事象が 185 例（34%）、及び重度の有害事象が 37 例（7%）に認められた。既存薬群では、中等度の有害事象が 206 例（38%）、軽度の有害事象が 193 例（36%）、及び重度の有害事象が 36 例（7%）に認められた。

全体として、最もよくみられた器官別大分類（SOC）別の重度の有害事象は、「感染症および寄生虫症」［デペモキマブ群及び既存薬群でそれぞれ 14 例（3%）及び 15 例（3%）、以下同順］及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」［それぞれ 10 例（2%）及び 9 例（2%）］であった。

SOC「感染症および寄生虫症」に含まれる最もよくみられた PT 別の重度の有害事象は、肺炎［デペモキマブ群及び既存薬群でそれぞれ 5 例（1%未満）及び 3 例（1%未満）］及び COVID-19［各群 4 例（1%未満）］であった。

SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に含まれる最もよくみられた PT 別の重度の有害事象は、喘息［デペモキマブ群及び既存薬群でそれぞれ 9 例（2%）及び 6 例（1%未満）］であった。

治験薬投与期間後の有害事象の概要

治験薬投与期間後に、デペモキマブ群の 67 例（12%）及び既存薬群の 44 例（8%）に有害事象が認められた。治験責任（分担）医師により治験薬と関連があると判断された有害事象が各群の 1 例に 1 件ずつ認められ、1 件以上の重篤な有害事象が各群の 3 例に認められた。既存薬群の 1 例に死亡に至った重篤な有害事象（PT：遠隔転移を伴う悪性黒色腫）が認められ、治験薬と関連がないと判断された。

治験薬投与期間中及び治験薬投与期間後を通じての有害事象プロファイルは、治験薬投与期間中の有害事象プロファイルと一貫していたと、全体的に解釈した。

重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

治験薬投与期間中に重篤な有害事象が発現した被験者の割合は投与群間でおおむね同程度であった［デペモキマブ群 46 例（9%）、既存薬群 43 例（8%）］。両群で治験薬投与期間中に最もよくみられた PT 別の重篤な有害事象は喘息であった。

デペモキマブ群では治験責任（分担）医師により治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象はなかった。既存薬群では、治験薬投与期間中に治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象が 2 例に認められた（PT：雷鳴頭痛及び心房細動）。既存薬群の 1 例は、治験薬投与期間後に発現した重篤な有害事象（PT：遠隔転移を伴う悪性黒色腫）により死亡した。

デペモキマブ群の 7 例（1%）及び既存薬群の 13 例（2%）に治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象が認められた。

デペモキマブ群の 7 例に治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象（8 件の死に至らなかった事象）が認められた。治験責任（分担）医師により治験薬と関連があると判断された治験薬の投与中止又は試験中止に至った PT 別の有害事象は、発疹、ベル麻痺、及び咳嗽であった。

既存薬群では、1 例に死に至った有害事象、その他の 12 例に治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象が認められた。治験責任（分担）医師により治験薬と関連があると判断された治験薬の投与中止又は試験中止に至った PT 別の有害事象は、斑状出血、心房細動、末梢性浮腫、及び血中尿素増加であった。

注目すべき有害事象

本試験では注目すべき有害事象を、アナフィラキシー又はその他の全身性反応を含むアレルギー（I 型過敏症）反応、III 型過敏症（免疫複合体疾患／血管炎）反応、局所注射部位反応、及び QTc 延長と定義した。

治験責任（分担）医師によりアレルギー（I 型過敏症）反応と判断された事象は、デペモキマブ群の 1 例（PT：発疹）で報告され、既存薬群では報告されなかった。本事象は治験責任（分担）医師により治験薬（プラセボ）と関連があると判断された。当該被験者は本試験の参加前にベンラリズマブを投与されていた。

本試験では、いずれの投与群でも、注目すべき有害事象であるアナフィラキシーは報告されなかった。

治験責任（分担）医師によりその他の全身性反応と判断された事象は、デペモキマブ群の 11 例（2%）及び既存薬群の 3 例（1%未満）で報告された。

既存薬群と比較した、デペモキマブ群でのその他の全身性反応の相対リスクは、3.67（95% CI：1.03, 13.07）であった。その他の全身性反応と判断されたすべての事象は、治験責任（分担）医師により治験薬と関連があると判断され、重症度はいずれも軽度又は中等度と報告された。

デペモキマブ群及び既存薬群で報告されたその他の全身性反応のうち、実薬投与と関連があると判断された事象はそれぞれ 9 例及び 2 例、プラセボ投与と関連があると判断された事象はそれぞれ 4 例及び 2 例で報告された。実薬投与と関連があると判断されたその他の全身性反応が報告されたデペモキマブ群の 9 例のうち、3 例はメポリズマブ、6 例はベンラリズマブを本試験の参加前に投与された。また、既存薬群の 2 例はメポリズマブを本試験の参加前に投与された。

本試験では、いずれの投与群でも、III 型過敏症（免疫複合体疾患／血管炎）反応は報告されなかった。

局所注射部位反応はデペモキマブ群の 17 例（3%）及び既存薬群の 20 例（4%）で報告された。デペモキマブ群及び既存薬群で報告された局所注射部位反応のうち、実薬投与と関連があると判断された事象はそれぞれ 8 例及び 17 例、プラセボ投与と関連があると判断された事象はそれぞれ 9 例及び 3 例で報告された。

実薬投与と関連があると判断された局所注射部位反応が報告されたデペモキマブ群の 8 例のうち、4 例はメポリズマブ、4 例はベンラリズマブを本試験の参加前に投与された。また、既存薬群の 17 例のうち、15 例はメポリズマブ、2 例はベンラリズマブを本試験の参加前に投与された。

既存薬群と比較した、デペモキマブ群での局所注射部位反応の相対リスクは、0.85（95% CI：0.45, 1.60）であった。局所注射部位反応と判断されたすべての事象は、治験責任（分担）医師により治験薬と関連があると判断され、重症度はいずれも軽度又は中等度と報告された。

ICH 国際医薬用語集（MedDRA）標準検索式（SMQ）（広域）のトルサード　ド　ポアント／QT 延長に該当する PT 別の有害事象は、失神［デペモキマブ群 4 例（1%未満）、既存薬群 1 例（1%未満）］及び意識消失［既存薬群 1 例（1%未満）］であった。

臨床検査値及びその他の安全性評価

全体として、バイタルサイン、ECG 及び臨床検査値のベースラインからの平均変化量は投与群間で同程度であった。臨床検査値の基準範囲外への変化が認められた被験者の割合は両群でおおむね一貫していた。

免疫原性の結果

全体として、デペモキマブ群での抗薬物抗体（ADA）陽性被験者の割合は 3%（17/531 例）であり、すべての ADA 陽性被験者が NAb 陰性であった。免疫原性の所見が認められた被験者で報告された有害事象に明らかな傾向は認められなかった。

ADA 陽性被験者における有害事象の報告（89%、16/18 例）は、ADA 陰性被験者（84%、431/514 例）と同程度であった。

結論

IA の目的は、成人及び青年期の好酸球性の重症喘息患者を対象に、メポリズマブ又はベンラリズマブからデペモキマブへ切り替えた時とメポリズマブ又はベンラリズマブを継続投与した時を比較した時の安全性データを提供することであった。IA の時点で、デペモキマブの全体的な安全性プロファイルはメポリズマブ又はベンラリズマブの継続投与の安全性プロファイルと類似していた。有効性の主要、副次、及びその他の評価項目は IA では解析しなかった。

- 治験薬投与期間中に有害事象が発現した被験者の割合は投与群間でおおむね同程度であった（デペモキマブ群及び既存薬群でそれぞれ 83%及び 81%、以下同順）。
- 治験薬投与期間中に最もよくみられた PT 別の有害事象は、COVID-19（両群 20%）、上咽頭炎（それぞれ 18%及び 19%）、上気道感染（それぞれ 10%及び 12%）、及び頭痛（それぞれ 7%及び 8%）であった。
- 治験責任（分担）医師により治験薬と関連があると判断された有害事象が発現した被験者の割合は、投与群間でおおむね同程度であった（それぞれ 9%及び 8%）。両群で最もよくみられた治験薬と関連があると判断された PT 別の有害事象は、注射部位反応、頭痛、疲労、そう痒症、及び無力症であった。
- 軽度、中等度及び重度の有害事象が認められた被験者の割合は、投与群間でおおむね同程度であった。デペモキマブ群では、中等度の有害事象が 42%、軽度の有害事象が 34%、及び重度の有害事象が 7%に認められた。既存薬群では、中等度の有害事象が 38%、軽度の有害事象が 36%、及び重度の有害事象が 7%に認められた。
- 治験薬投与期間後に、デペモキマブ群の 12%及び既存薬群の 8%に有害事象が認められた。治験薬投与期間中及び治験薬投与期間後を通じての有害事象プロファイルは、治験薬投与期間中の有害事象プロファイルと一貫していたと、全体的に解釈した。
- 治験薬投与期間中に重篤な有害事象が発現した被験者の割合は投与群間でおおむね同程度であった（それぞれ 9%及び 8%）。両群で治験薬投与期間中に最もよくみられた PT 別の重篤な有害事象は喘息であった。
- デペモキマブ群では治験責任（分担）医師により治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象はなかった。既存薬群では、治験薬投与期間中に治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象が 2 例に認められた（PT：雷鳴頭痛及び心房細動）。
- 既存薬群の 1 例は、治験薬投与期間後に発現した重篤な有害事象（PT：遠隔転移を伴う悪性黒色腫）により死亡した。
- デペモキマブ群の 7 例（1%）及び既存薬群の 13 例（2%）に治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象が認められた。
- 注目すべき有害事象であるアレルギー（I 型過敏症）反応（PT：発疹）がデペモキマブ群の 1 例に報告された。本事象は治験責任（分担）医師により治験薬（プラセボ）と関連があると判断された。注目すべき有害事象であるアナフィラキシー又は III 型過敏症（免疫複合体疾患／血管炎）反応は、いずれの投与群でも報告されなかった。

- 治験責任（分担）医師によりその他の全身性反応と判断された事象は、デペモキマブ群の 11 例（2%）及び既存薬群の 3 例（1%未満）で報告された。これらの事象は、治験責任（分担）医師により治験薬と関連があると判断され、重症度はいずれも軽度又は中等度と報告された。デペモキマブ群及び既存薬群で報告されたその他の全身性反応のうち、実薬投与と関連があると判断された事象はそれぞれ 9 例及び 2 例、プラセボ投与と関連があると判断された事象はそれぞれ 4 例及び 2 例で報告された。
- 局所注射部位反応はデペモキマブ群の 17 例（3%）及び既存薬群の 20 例（4%）で報告された。デペモキマブ群及び既存薬群で報告された局所注射部位反応のうち、実薬投与と関連があると判断された事象はそれぞれ 8 例及び 17 例、プラセボ投与と関連があると判断された事象はそれぞれ 9 例及び 3 例で報告された。
- MedDRA SMQ（広域）のトルサード　ド　ポアント／QT 延長に該当する PT 別の有害事象は、失神［それぞれ 4 例（1%未満）及び 1 例（1%未満）］及び意識消失［既存薬群 1 例（1%未満）］であった。
- 全体として、バイタルサイン、ECG 及び臨床検査値のベースラインからの平均変化量は投与群間で同程度であった。臨床検査値の基準範囲外への変化が認められた被験者の割合は両群でおおむね一貫していた。5 例（デペモキマブ群 1 例、既存薬群 4 例）が肝機能検査値による中止基準に該当した。6 例（デペモキマブ群 1 例、既存薬群 5 例）が肝機能のモニタリング基準に該当し、中止基準には至らなかった。
- 全体として、デペモキマブ群での ADA 陽性被験者の割合は 3%（17/531 例）であり、すべての ADA 陽性被験者が NAb 陰性であった。免疫原性の所見が認められた被験者で報告された有害事象に明らかな傾向は認められなかった。

報告書の作成日及び改訂番号

Interim Report Final: 2024 年 10 月 21 日

AGILE 試験（212895 試験）

治験の標題

A multi-centre, single arm, open-label extension study to evaluate the long-term safety of GSK3511294 (Depemokimab) in adult and adolescent participants with severe asthma with an eosinophilic phenotype from studies 206713 or 213744

報告書番号

Interim Report Final

開発のフェーズ

3A

実施医療機関及び国

本試験は 2024 年 6 月 14 日（中間データカットオフ日）時点で 14 ヵ国の 155 施設で実施され、640 例を組み入れた。

公表文献

本報告書の作成時点においてなし

治験期間

- 治験開始日：2022 年 3 月 1 日
- 中間データカットオフ日：2024 年 6 月 14 日
- データベースロック日：2024 年 7 月 17 日

根拠

本試験は 12 ヵ月間の非盲検継続投与試験であり、SWIFT-1（206713）試験又は SWIFT-2（213744）試験を完了した好酸球性の重症喘息患者を対象に、デペモキマブ（GSK3511294）の長期安全性、有効性及び免疫原性プロファイルの評価を継続することを目的とした。本非盲検継続投与試験では、いずれかの先行試験で治験薬を 2 回投与し、先行試験を完了した被験者を対象に、52 週間の治験薬投与期間に Week 0 及び Week 26 の計 2 回、デペモキマブ 100 mg を皮下投与した。

目的及び評価項目

目的	評価項目
主要目的（安全性）	
• 好酸球性の重症喘息患者を対象に、12 ヵ月間の非盲検継続投与期に既存の喘息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長期安全性プロファイルを評価する	• 52 週間における有害事象及び重篤な有害事象の発現 • 52 週間における免疫原性の発現［デペモキマブに対する抗薬物抗体（ADA）及び中和抗体（NAb）の有無により測定］
副次目的（有効性）	
• 好酸球性の重症喘息患者を対象に、12 ヵ月間の非盲検継続投与期に既存の喘息治療に上乗せしてデペモキマブ 100 mg を 26 週間間隔で長期に皮下投与した時の喘息コントロール及び付加的な有効性の臨床指標を評価する	• 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」） • 52 週間の各評価時点での Asthma Control Questionnaire-5（ACQ-5）スコアのベースラインからの変化量 • Week 26 及び Week 52 時点における St. George's Respiratory Questionnaire（SGRQ）総スコアのベースラインからの変化量 • Week 26 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
その他	

• 好酸球性の重症喘息患者を対象に、12 ヵ月間の非盲検継続投与期に既存の喘息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長期安全性プロファイルを評価する	• 52 週間の各評価時点での ECG 評価
	  • ECG 測定値のベースラインからの変化量
	  • QTc 値のベースライン後の最大値
	  • QTc 値のベースライン後の最大増加量
	  • ECG 所見
	• 52 週間の各評価時点でのバイタルサイン［血圧（BP）、体温、脈拍数］のベースラインからの変化量
	• 52 週間の各評価時点での臨床検査パラメータ（血液学的検査、臨床生化学的検査）及び肝機能検査値異常のベースラインからの変化量

• デペモキマブの長期投与の効果を、患者による喘息の重症度の全般的印象度評価を用いて評価する	• 52 週間の各評価時点での喘息の Patient Global Impression of Severity（PGI-S）
薬力学（PD）	
• デペモキマブの長期 PD 作用を評価する	• 52 週間の各評価時点での血中好酸球の絶対数のベースラインに対する比
医療資源の利用	
• デペモキマブ 100 mg を皮下投与した時の医療の利用を評価する	• 喘息治療のための、入院、救急外来及び診療所等への通院を含む医療機関の利用状況

Estimand

目的	Estimand 評価項目	中間事象（ICE）ストラテジー	集団レベルでの要約尺度
主要目的（安全性）：好酸球性の重症喘息患者を対象に、12ヵ月間の非盲検継続投与期に既存の喘息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長期安全性プロファイルを評価する	• 52 週間における有害事象及び重篤な有害事象の発現 • 52 週間における免疫原性の発現（デペモキマブに対する ADA 及び NAb の有無により測定）	• COVID-19 のパンデミックとは関連しない理由による治験薬の投与中止：治療下ストラテジー（デペモキマブの最終投与後 26 週間のデータを用いる。治療下ストラテジーでは、被験者が治験薬に曝露している期間の事象を要約した） • COVID-19 のパンデミックに関連する理由による治験薬の投与中止：治療下ストラテジー（デペモキマブの最終投与後 26 週間のデータを用いる） • 標準治療の変更又は併用禁止薬の使用：治療方針ストラテジー（生じた ICE は問わない）	• 52 週間における有害事象が発現した被験者数及び割合、並びに有害事象の発現率 • 52 週間における免疫原性が発現した被験者数及び割合（デペモキマブに対する ADA 及び NAb の有無により測定）、並びに平均抗体価
副次目的（有効性）：12 ヵ月間の非盲検継続投与期に既存の喘息治療に上乗せしてデペモキマブ 100 mg を 26 週間間隔で長期に皮下投与した時の喘息コントロール及び付加的な有効性の臨床指標を評価する	• 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 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 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	• COVID-19 のパンデミックとは関連しない理由による治験薬の投与中止：治療方針ストラテジー（生じた ICE は問わない。治療方針ストラテジーは ITT の原理を反映する） • COVID-19 のパンデミックに関連する理由による治験薬の投与中止：仮想ストラテジー（ICE は発現していないとする） • 標準治療の変更又は併用禁止薬の使用：治療方針ストラテジー（生じた ICE は問わない）	• 52 週間における年間喘息増悪発現率 • 52 週間における ACQ-5 スコアのベースラインからの平均変化量 • Week 26 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平均変化量 • Week 26 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平均変化量

統計手法

試験対象集団、有効性、安全性、免疫原性及び PD の解析には安全性解析対象集団を用いた。信頼区間には 95%の信頼水準を用いた。

安全性解析対象集団の結果は、全体集団及び先行試験での投与群別に要約した。

- 全体集団（非盲検下でデペモキマブ 100 mg を皮下投与された被験者）
- プラセボ（先行試験でプラセボ群であり、非盲検下でデペモキマブ 100 mg を皮下投与された被験者）
- デペモキマブ 100 mg 皮下投与（先行試験でデペモキマブ群であり、非盲検下でデペモキマブ 100 mg を皮下投与された被験者）

連続データを記述統計量［n、平均値、標準偏差（SD）、中央値、最小値及び最大値］を用いて要約した。カテゴリカルデータを各カテゴリーの被験者数及び割合を用いて要約した。

統計学的仮説

本試験は単群のため、治療効果の統計学的解析は行わなかった。そのため、本試験では仮説を設定せず、多重性調整は不要であった。

被験者数の検討

本試験は長期安全性を推定することを主要目的とした推定試験であるため、被験者数を算出しなかった。本試験の被験者数は、SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験で無作為化され、本試験の選択基準及び除外基準に基づき試験参加が適格と判断された被験者数によって決定した。

本試験に参加できる想定被験者数は、最大で約 750 例（SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験に組み入れられた被験者の総数）であった。脱落率を 15%と仮定し、約 637 例の参加者がこの非盲検安全性試験に組み入れられる予定であった。

中間解析

好酸球性の重症喘息患者を対象にデペモキマブのベネフィット・リスク評価を行うために、デペモキマブの安全性及び有効性データを示すことを目的とした中間解析を実施することを治験実施計画書に規定した。本中間解析は、デペモキマブの初回承認申請を支持するために実施した。中間解析のデータカットオフ日は 2024 年 6 月 14 日であった。

治験方法

本試験は、好酸球性の重症喘息患者を対象に、標準治療に上乗せしてデペモキマブ 100 mg を皮下投与した時の長期安全性を評価する、多施設共同、単群、12 ヵ月間の非盲検継続投与試験であった。SWIFT-1 試験又は SWIFT-2 試験で治験薬を 2 回投与し、試験を完了した被験者を、本試験で適格とした。適格基準を満たした被験者を最長 52 週間の非盲検治験薬投与期間に組み入れ、Week 0 及び Week 26 にプレフィルドシリンジ（PFS）を用いて

デペモキマブ 100 mg を皮下投与した。終了時来院後 4 週間は後観察のため連絡を行った。被験者は試験期間中、喘息の標準治療を継続した。

被験者数（計画時及び解析時）

予定被験者数

本試験は SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験の継続試験であった。被験者は、本試験への組入れ前に SWIFT-1 試験又は SWIFT-2 試験で治験薬を 2 回投与し、試験を完了する必要があった。本試験に参加できる想定被験者数は、最大で約 750 例（SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験に組み入れられた被験者の総数）であった。

実際の被験者数

中間データカットオフ日（2024 年 6 月 14 日）時点で 641 例をスクリーニングし、1 例が脱落した。本試験に組み入れられた 640 例のうち、629 例が安全性解析対象集団に含まれた。安全性解析対象集団のうち 298 例（47%）が試験を完了し、309 例（49%）が試験継続中であり、22 例（3%）が試験を中止した。

治験対象集団の要約（スクリーニングされた被験者集団）

	Depemokimab 100 mg SC		
Population, n (%)	**Previous Placebo (N=213)**	**Previous Depemokimab 100 mg SC (N=428)**	**Total (N=641)**
Population: overall			
Screened	213 (100)	428 (100)	641 (100)
Enrolled	213 (100)	427 (>99)	640 (>99)
Safety	210 (99)	419 (98)	629 (98)
Safety-modified	213 (100)	427 (>99)	640 (>99)

国別の組入れ被験者数の要約

	Depemokimab 100 mg SC		
Country	**Previous Placebo (N=213)**	**Previous Depemokimab 100 mg SC (N=427)**	**Total (N=640)**
Europe	**129 (61%)**	**231 (54%)**	**360 (56%)**
Czech Republic	21 (10%)	36 (8%)	57 (9%)
France	2 (<1%)	4 (<1%)	6 (<1%)
Germany	10 (5%)	20 (5%)	30 (5%)
Hungary	4 (2%)	9 (2%)	13 (2%)
Italy	7 (3%)	11 (3%)	18 (3%)
Poland	41 (19%)	78 (18%)	119 (19%)
Spain	39 (18%)	68 (16%)	107 (17%)
UK	5 (2%)	5 (1%)	10 (2%)
United States	**44 (21%)**	**103 (24%)**	**147 (23%)**
Rest of World	**40 (19%)**	**93 (22%)**	**133 (21%)**
Australia	1 (<1%)	3 (<1%)	4 (<1%)
Canada	2 (<1%)	8 (2%)	10 (2%)
China	12 (6%)	35 (8%)	47 (7%)
Japan	20 (9%)	39 (9%)	59 (9%)
Taiwan	5 (2%)	8 (2%)	13 (2%)

診断及び主要な組入れ基準

主要な選択基準

- SWIFT-1 試験又は SWIFT-2 試験において二重盲検下で治験薬投与を完了した男性又は女性被験者
- 12 歳以上の成人及び青年期の被験者（ドイツ及び英国では、18 歳以上の成人被験者のみを対象とした）
- 試験参加に同意した被験者（フランスでは、社会保障制度に加入している又はその受給者のみを対象とした）

主要な除外基準

- SWIFT-1 試験又は SWIFT-2 試験期間中に健康状態の臨床的に重要な変化が認められ、治験責任（分担）医師により本試験への参加が不適格と判断された被験者、又は SWIFT-1 試験又は SWIFT-2 試験期間中に治験薬の投与を中止した被験者（理由を問わない）
- 悪性腫瘍を有する被験者、又は SWIFT-1 試験若しくは SWIFT-2 試験期間中に悪性腫瘍が発現した被験者（治癒を目的として切除した皮膚の限局性癌を有する被験者は除外しない）
- 喘息と関連しない、標準治療ではコントロール不良のその他の臨床的に重要な現病歴を有する被験者。例えば、治験責任（分担）医師により試験参加が不適格と判断されたコントロール不良の心血管疾患又は進行中の活動性の感染症等が含まれた。
- Visit 1 前 6 ヵ月以内に既知の寄生虫（蟯虫）感染が認められた被験者
- SWIFT-1 試験又は SWIFT-2 試験の Week 48 もしくはその後の肝機能検査で次の基準に合致した被験者。ALT が基準値上限（ULN）の 2 倍超、総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超（ビリルビンが分画され、直接ビリルビンが 35%未満の場合、単離されたビリルビンが ULN の 1.5 倍超であることは許容された）、肝疾患［肝硬変、又は治験責任（分担）医師が現在不安定であると評価した肝疾患若しくは胆道疾患］
- 現在血管炎と診断されている被験者
- Visit 1 で実施した機械判読の 12 誘導 ECG で Fridericia 式により補正した QT 間隔（QTcF）450 msec 以上（脚ブロックがある被験者では QTcF 480 msec 以上）の被験者
- 現喫煙者
- 妊娠中又は授乳中の被験者。試験期間中に妊娠の予定がある被験者は本試験に組み入れないこととした
- デペモキマブの初回投与前 30 日以内又は 5 半減期以内のいずれか長い方の期間内に、SWIFT-1 試験又は SWIFT-2 試験以外で治験薬（生物学的製剤又は非生物学的製剤）の投与を受けた被験者

治療及び投与

適格基準を満たした被験者を対象に、Week 0 及び Week 26 に PFS を用いてデペモキマブ 100 mg を皮下投与した。

デペモキマブは単回使用 PFS に充填された無菌液剤として提供された。

本治験で投与した薬剤のバッチ番号は以下のとおりである。

Product Item ID	Product Item Description	Product Lot ID	Product Manufacturing Batch No
[redacted]			

治験薬投与期間

被験者は最長 56 週間（Visit 1 から後観察来院又は電話連絡まで）、本試験に参加することを求められた。

- 治験薬投与期間（52 週間）：Week 52 に終了時来院を実施した。
- 後観察期間（4 週間）：終了時来院後 4 週間、後観察来院又は電話連絡を行った。

結果の要約及び結論

人口統計学的特性

多くの被験者は白人－白人／白色人種／ヨーロッパ人（78%）であった。半数以上（60%）が女性であり、年齢の中央値は 57（範囲：13～83）歳であった。中間データカットオフ日の時点で、青年期の被験者は 22 例（3%）［先行試験でプラセボ群及びデペモキマブ群であった被験者がそれぞれ 11 例（5%）及び 11 例（3%）］であった。人口統計学的特性は、先行試験でプラセボ群及びデペモキマブ群であった被験者の間でおおむね類似していた。

喘息の病歴及び他の基準値の特性

先行試験（SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験）でのベースライン値を用いて、本試験の安全性解析対象集団の被験者の喘息の病歴及びベースライン特性を以下に要約した。

- 全体集団のうち、中用量及び高用量の ICS を 1 剤以上の長期管理薬と併用していた被験者はそれぞれ 43%及び 57%であった。OCS の標準治療を受けていた被験者は 4%であった。
- 先行試験の Visit 1（スクリーニング時）に、ほとんどの被験者（90%）に末梢血中好酸球数の増加（150/μL 以上）が認められた。Visit 1 前の 12 ヵ月間に、被験者の 53%に末梢血中好酸球数の増加（300/μL 以上）が認められた。
- 先行試験前の 12 ヵ月間での喘息増悪の発現回数の分布（全体及び増悪時の治療種類別）は、先行試験でプラセボ群及びデペモキマブ群であった被験者の間でおおむね類似していた。

- 喘息のベースライン特性は、先行試験でプラセボ群及びデペモキマブ群であった被験者の間でおおむね類似していた。

本試験の Visit 1 時のベースライン値を用いて喘息の病歴及びベースライン特性を以下に要約した。

- ベースライン時の気管支拡張薬投与前の FEV1 の平均値（SD）及び FEV1 の予測値に対する割合は、先行試験でプラセボ群であった被験者ではそれぞれ 1.997（0.8086）L 及び 66.40%であり、先行試験デペモキマブ群であった被験者ではそれぞれ 2.029（0.7681）L 及び 69.07%であった。
- 全被験者（100%）が治験薬投与期間中に喘息に対する併用薬を使用した。99%超に使用された ICS を除き、治験薬投与期間中に最もよく使用された喘息に対する併用薬は、LABA（97%）及びロイコトリエン受容体拮抗薬（37%）であった。長時間作用型抗コリン薬を使用した被験者は 30%であった。

治験薬の曝露

中間データカットオフ日の時点で、本試験での全体の曝露期間の中央値は 364.0（範囲：182～394）日であった。

有効性の結果

52 週間における年間喘息増悪発現率

全体集団の年間喘息増悪発現率は 0.47（95% CI：0.40, 0.56）であった。

年間喘息増悪発現率は、先行試験でプラセボ群であった被験者では 0.48（95% CI：0.37, 0.63）、先行試験でデペモキマブ群であった被験者では 0.46（95% CI：0.38, 0.56）であった。

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

ベースライン時の SGRQ 総スコアの平均値（SD）は、先行試験でデペモキマブ群であった被験者［29.85（20.235）］と比較して先行試験でプラセボ群であった被験者［34.46（21.446）］で高値であった（高値は健康関連の生活の質の悪化を示す）。

先行試験でプラセボ群であった被験者で SGRQ 総スコアの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 28.38（20.324）、Week 52 時点で 28.81（20.765）であり、先行試験でデペモキマブ群であった被験者のベースライン値と類似していた。SGRQ 総スコアのベースラインからの平均変化量は、Week 26 時点で−6.14（15.441）、Week 52 時点で−4.59（17.466）であった。

先行試験でデペモキマブ群であった被験者では、ベースライン後の SGRQ 総スコアの平均値は比較的安定していた（治療効果の維持を示した）。SGRQ 総スコアのベースラインからの平均変化量は、Week 26 時点で−1.97（13.677）、Week 52 時点で−0.94（14.136）であった。

52 週間の各評価時点での ACQ-5 スコアのベースラインからの変化量

ベースライン時の ACQ-5 スコアの平均値（SD）は、先行試験でプラセボ群であった被験者では 1.56（1.154）、先行試験でデペモキマブ群であった被験者では 1.36（1.099）であった（高値は喘息コントロールの悪化を示す）。

先行試験でプラセボ群及びデペモキマブ群であった被験者のいずれも、ACQ-5 スコアは治験薬初回投与後のすべての評価時点で、多少の変動はあったものの、ベースラインからの経時的な減少（改善）が認められた。

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

ベースライン時の気管支拡張薬投与前の FEV1 の平均値（SD）は、先行試験でプラセボ群であった被験者では 1.997（0.8086）L、先行試験でデペモキマブ群であった被験者では 2.029（0.7681）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平均変化量は、先行試験でプラセボ群であった被験者では、Week 26 時点で 0.069（0.3187）、Week 52 時点で 0.018（0.3426）、先行試験でデペモキマブ群であった被験者では、Week 26 時点で 0.016（0.2746）、Week 52 時点で 0.003（0.2392）であった。

安全性の結果

中間データカットオフ日の時点で有害事象が発現した被験者の割合は 63%であり、先行試験でプラセボ群であった被験者及びデペモキマブ群であった被験者で同程度であった（それぞれ 61%及び 63%）。治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象、並びに治験薬の投与中断又は延期に至った有害事象が認められた被験者の割合は、先行試験でプラセボ群であった被験者及びデペモキマブ群であった被験者で同程度であった（各群 1%未満）。

表 1　すべての有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	Depemokimab 100 mg SC					
	Previous Placebo (N=210)		Previous Depemokimab 100 mg SC (N=419)		Total (N=629)	
	n (%)	Rate	n (%)	Rate	n (%)	Rate
Phase: On- and Post-Treatment						
Any AE, n (%)	129 (61)	1750	266 (63)	1794	395 (63)	1780
AEs related to study treatment, n (%)	5 (2)	47	15 (4)	68	20 (3)	61
AEs leading to permanent discontinuation of study treatment or withdrawal from study, n (%)	1 (<1)	9	2 (<1)	9	3 (<1)	9
AEs leading to dose interruption/delay, n (%)	1 (<1)	9	2 (<1)	9	3 (<1)	9
Any SAE, n (%)	16 (8)	155	31 (7)	140	47 (7)	145
SAEs related to study treatment, n (%)	0		0		0	
Fatal SAEs, n (%)	0		0		0	
Fatal SAEs related to study treatment, n (%)	0		0		0	

Note: Rate is incidence rate per 1000 subject-years, calculated as: (Total number of participants with AE)/(Total exposure duration/365.25)*1000. If an AE belonging to the category being summarized occurs during the exposure period, then that participant's exposure ends at the start of the first occurrence of the AE.
Note: n=Number of participants.

治験薬投与期間中の有害事象の概要

治験薬投与期間中に最もよくみられた有害事象は、上咽頭炎（10%）、上気道感染（10%）、及び COVID-19（6%）であった。

重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

治験薬投与期間中に重篤な有害事象が発現した被験者の割合は 7%であった。治験薬投与期間中に最もよくみられた重篤な有害事象は喘息であった。治験責任（分担）医師により治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象はなかった。本試験では死亡に至った重篤な有害事象は報告されなかった。治験薬投与期間中に重篤な有害事象が発現した被験者の割合は、先行試験でプラセボ群であった被験者（8%）及びデペモキマブ群であった被験者（7%）で同程度であった。

3 例（1%未満）が有害事象により治験薬の投与又は試験を中止した。治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象は、重篤な有害事象の上腕骨骨折、前立腺癌及び脳梗塞であった。いずれの事象も治験責任（分担）医師により治験薬と関連がないと判断された。

注目すべき有害事象

本試験で注目すべき有害事象は、アナフィラキシー又はその他の全身性反応を含むアレルギー反応（I 型過敏症）、III 型過敏症（免疫複合体疾患／血管炎）、局所注射部位反応、及び QTc 延長であった。

- 中間データカットオフ日の時点で、注目すべき有害事象であるアナフィラキシー又は III 型過敏症（免疫複合体疾患／血管炎）は報告されなかった。
- 治験責任（分担）医師によりアレルギー反応（I 型過敏症）と判断された事象は、先行試験でプラセボ群であった 1 例で報告された。本事象（基本語：そう痒症）は、非重篤かつ軽度であり、治験責任（分担）医師により治験薬と関連があると判断された。先行試験でデペモキマブ群であった 2 例で薬物過敏症（報告用語：パキロビッドに対するアレルギー）及び過敏症（報告用語：アレルギー増悪エピソード）が報告された。いずれの事象も転帰は回復であり、治験責任（分担）医師により治験薬と関連がないと判断され、注目すべき有害事象に分類されなかった。
- 治験責任（分担）医師によりその他の全身性反応と判断された事象は、先行試験でプラセボ群及びデペモキマブ群であった各 2 例の計 4 例で報告された。すべての事象が治験責任（分担）医師により非重篤かつ軽度と判断された。
- 局所注射部位反応は 6 例で報告され、いずれも先行試験でデペモキマブ群であった被験者であった。局所注射部位反応の事象は非重篤かつ軽度であり、治験責任（分担）医師により治験薬と関連があると判断された。
- SMQ（広域）のトルサード　ド　ポアント／QT 延長に該当する事象が 3 例で報告された。先行試験でプラセボ群であった 1 例で有害事象の心電図 QT 延長が報告され、QTcF はベースライン時に 429 msec、Week 28 時点に 456 msec であった（試験期間中のその他の評価時点ではすべて 450 msec 未満であった）。本事象は治験責任（分担）医

師により治験薬と関連がないと判断された。先行試験でデペモキマブ群であった被験者では、1 例に重篤な有害事象の痙攣発作、もう 1 例で有害事象の失神が報告された。いずれの事象も治験責任（分担）医師により治験薬と関連がないと判断された。

臨床検査値及びその他の安全性評価

全体として、臨床検査値、ECG 及びバイタルサインのベースラインからの平均変化量は、血中好酸球数の減少を除き、試験期間を通じてごくわずかであった。血中好酸球数の減少はデペモキマブの薬力学的作用から予想されるものであった。

計 5 例が肝機能のモニタリング基準に該当し、4 例が肝機能検査値による中止基準に該当した。このうち、1 例は治験実施計画書で規定された中止基準である ULN の 8 倍以上の ALT に該当し、非重篤な有害事象の肝酵素上昇と報告された。残りの 3 例は、治験実施計画書で規定された中止基準である 4 週間以上持続する ULN の 3 倍以上 5 倍未満の ALT に該当し、うち 1 例で有害事象のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、脂肪肝、血中乳酸脱水素酵素増加、グルタミン酸脱水素酵素増加、及び自己免疫性肝炎が報告された。もう 1 例では有害事象として報告用語「脂肪症疑い」が報告された。

薬力学の結果

ベースライン時の血中好酸球数の幾何平均値は、先行試験でプラセボ群であった被験者及びデペモキマブ群であった被験者でそれぞれ 0.266 GI/L 及び 0.057 GI/L であった。先行試験でデペモキマブ群であった被験者でベースライン時の好酸球数が低値であったことから、先行試験（SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験）でのデペモキマブ投与による薬力学的作用が発揮された結果であることを示している。

先行試験でデペモキマブ群であった被験者では、ベースライン後の血中好酸球数の幾何平均値は低値を維持し、Week 52 時点で 0.059 GI/L であった。先行試験でプラセボ群であった被験者では、血中好酸球数の幾何平均値は Week 4（初回評価時点）に低下し、試験期間を通じて低値を維持した（Week 52 時点で 0.058 GI/L）。

免疫原性の結果

先行試験でデペモキマブ群であった被験者のうち、ベースライン時の ADA 陽性被験者の割合は 3%（12/399 例）であった。デペモキマブの継続投与によって抗体価が変化しなかった被験者は 6 例、2 倍に上昇した被験者は 3 例、低下した被験者は 1 例、ADA 陰性となった被験者は 2 例であった。これらの被験者では、デペモキマブの追加投与による ADA 反応の増強は認められなかった（抗体価のベースラインからの 4 倍以上の上昇を治験薬投与による免疫反応の増強によるものとみなす）。

ADA の発現割合は全体で 7%（43/588 例）であり、NAb 陽性被験者は 3 例であった。抗体価は低く（アッセイの最小抗体価の 80 に近似）、中央値は 80（範囲：80～160）であった。

全体集団で、ADA 陽性被験者の 86%（37/43 例）及び ADA 陰性被験者の 63%（346/545 例）に治験薬投与期間中の有害事象が報告された。ADA 陽性被験者及び ADA 陰性被験者で最もよくみられた有害事象は、上咽頭炎（それぞれ 9%及び 11%）及び上気道感染（それぞれ 40%及び 8%）であった。ADA 陽性被験者で注目すべき有害事象は報告されなかった。免疫原性の所見が認められた被験者で報告された有害事象に明らかな傾向は認められなかった。

結論

中間データカットオフ日の時点で、

- デペモキマブ 100 mg を皮下投与した時の長期安全性プロファイル（最長 104 週間）は、デペモキマブ 100 mg を 52 週間皮下投与した時とおおむね類似していた。
  - 治験薬投与期間中に有害事象が発現した被験者の割合は 63%であった。報告された有害事象の多くは軽度又は中等度であり、重度の事象は 6%の被験者に報告された。治験薬投与期間中に有害事象が発現した被験者の割合は、先行試験でプラセボ群であった被験者（61%）及びデペモキマブ群であった被験者（63%）で同程度であった。
  - 治験薬投与期間中に重篤な有害事象が発現した被験者の割合は 7%であった。治験責任（分担）医師により治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象はなかった。
  - 治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象、並びに治験薬の投与中断又は延期に至った有害事象が認められた被験者の割合は 1%未満（3 例）であった。
  - 治験薬投与期間中に最もよくみられた有害事象は、上咽頭炎（10%）、上気道感染（10%）、及び COVID-19（6%）であった。
  - アレルギー反応（I 型過敏症）と判断された事象が 1 例（先行試験でプラセボ群であった被験者）で報告された。注目すべき有害事象としてアナフィラキシー又は III 型過敏症（免疫複合体疾患／血管炎）は報告されなかった。その他の全身性反応及び局所注射部位反応の発現頻度は低く、それぞれ 4 例（1%未満）及び 6 例（1%未満）であった。いずれの事象も治験責任（分担）医師により非重篤かつ軽度と判断された。
  - 有害事象及び ECG の解析では、QT 間隔に対する治験薬の影響は認められなかった。
  - 全体として、臨床検査値、ECG 及びバイタルサインのベースラインからの平均変化量は、試験期間を通じてごくわずかであった。
  - 4 例が肝機能検査値による中止基準に該当した（先行試験でプラセボ群であった 1 例及びデペモキマブ群であった 3 例）。計 5 例が肝機能のモニタリング基準に該当し、このうち先行試験でプラセボ群であった被験者が 2 例、デペモキマブ群であった被験者が 3 例であった。肝機能検査値に関連する重篤な有害事象は報告されなかった。

- デペモキマブを投与された被験者での喘息増悪発現率の有意な低下が先行試験で認められ、この効果は本試験の 52 週間の継続投与期間中も継続した。先行試験でプラセボ群であった被験者の本試験での年間喘息増悪発現率から、デペモキマブの有益な効果として喘息増悪の低下が示された。
- 先行試験でデペモキマブ群であった被験者の SGRQ 総スコアはベースラインと同様の数値を維持した。先行試験でプラセボ群であった被験者で SGRQ 総スコアのベースラインからの減少（改善）が認められた。
- 先行試験でプラセボ群及びデペモキマブ群であった被験者のいずれも、試験期間中のすべての評価時点で ACQ-5 スコアのベースラインからのわずかな減少（改善）が認められた。
- 先行試験でプラセボ群及びデペモキマブ群であった被験者はいずれも、ベースライン時の気管支拡張薬投与前の FEV1 の数値が試験期間を通じて維持された。
- 先行試験でデペモキマブ群であった被験者の血中好酸球数の幾何平均値は、本試験の 52 週間を通じて低値を維持した。先行試験でプラセボ群であった被験者では、初回評価時点（Week 4）に血中好酸球数の低下が認められ、試験期間を通じて維持された。
- 先行試験（SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験）との免疫原性プロファイルの一致が認められた。ADA の発現割合は全体で 7%（43/588 例）であり、NAb 陽性被験者は 3 例であった。先行試験でデペモキマブ群であった被験者では、デペモキマブの追加投与による ADA 反応の増強は認められなかった（抗体価のベースラインからの 4 倍以上の上昇は認められなかった）。免疫原性の所見が認められた被験者で報告された有害事象に明らかな傾向は認められなかった。

報告書の作成日及び改訂番号

Interim Report Final: 2024 年 10 月 3 日

AGILE 試験（212895 試験）

治験の標題

A multi-center, single arm, open-label extension study to evaluate the long-term safety of GSK3511294 (Depemokimab) in adult and adolescent participants with severe asthma with an eosinophilic phenotype from studies 206713 or 213744

報告書番号

Report Final

開発のフェーズ

3A

実施医療機関及び国

本試験は 14 ヵ国の 156 施設で実施された。

公表文献

本報告書の作成時点においてなし

治験期間

- 治験開始日：2022 年 3 月 1 日
- 治験終了日：2025 年 5 月 19 日
- データベースロック日：2025 年 6 月 9 日

根拠

本試験は 12 ヵ月間の非盲検継続投与試験であり、SWIFT-1（206713）試験又は SWIFT-2（213744）試験を完了した好酸球性の重症喘息患者を対象に、デペモキマブ（GSK3511294）の長期安全性、有効性及び免疫原性プロファイルの評価を継続することを目的とした。本非盲検継続投与試験では、いずれかの先行試験で治験薬を 2 回投与し、先行試験を完了した被験者を対象に、52 週間の治験薬投与期間に Week 0 及び Week 26 の計 2 回、デペモキマブ 100 mg を皮下投与した。

目的及び評価項目

目的	評価項目
主要目的（安全性）	
• 好酸球性の重症喘息患者を対象に、12 ヵ月間の非盲検継続投与期に既存の喘息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長期安全性プロファイルを評価する	• 52 週間における有害事象及び重篤な有害事象の発現 • 52 週間における免疫原性の発現［デペモキマブに対する抗薬物抗体（ADA）及び中和抗体（NAb）の有無により測定］
副次目的（有効性）	

目的	評価項目
• 好酸球性の重症喘息患者を対象に、12ヵ月間の非盲検継続投与期に既存の喘息治療に上乗せしてデペモキマブ100 mg を 26 週間間隔で長期に皮下投与した時の喘息コントロール及び付加的な有効性の臨床指標を評価する	• 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」） • 52 週間の各評価時点での Asthma Control Questionnaire-5（ACQ-5）スコアのベースラインからの変化量 • Week 26 及び Week 52 時点における St. George's Respiratory Questionnaire（SGRQ）総スコアのベースラインからの変化量 • Week 26 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
その他	

• 好酸球性の重症喘息患者を対象に、12ヵ月間の非盲検継続投与期に既存の喘息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長期安全性プロファイルを評価する	• 52 週間の各評価時点での ECG 評価
	  • ECG 測定値のベースラインからの変化量
	  • QTc 値のベースライン後の最大値
	  • QTc 値のベースライン後の最大増加量
	  • ECG 所見
	• 52 週間の各評価時点でのバイタルサイン［血圧（BP）、体温、脈拍数］のベースラインからの変化量
	• 52 週間の各評価時点での臨床検査パラメータ（血液学的検査、臨床生化学的検査）及び肝機能検査値異常のベースラインからの変化量

• デペモキマブの長期投与の効果を、患者による喘息の重症度の全般的印象度評価を用いて評価する	• 52 週間の各評価時点での喘息の Patient Global Impression of Severity（PGI-S）
薬力学（PD）	
• デペモキマブの長期 PD 作用を評価する	• 52 週間の各評価時点での血中好酸球の絶対数のベースラインに対する比
医療資源の利用	
• デペモキマブ 100 mg を皮下投与した時の医療の利用を評価する	• 喘息治療のための、入院、救急外来及び診療所等への通院を含む医療機関の利用状況

Estimand

	Estimand		
目的	評価項目	中間事象（ICE）ストラテジー	集団レベルでの要約尺度
主要目的（安全性）： 好酸球性の重症喘息患者を対象に、12ヵ月間の非盲検	• 52 週間における有害事象及び重篤な有害事象の発現 • 52 週間における免疫原性の発現（デペモキマブに対する ADA 及び NAb	• COVID-19 のパンデミックとは関連しない理由による治験薬の投与中止：治療下ストラテジー（デペモキマブの最終投与後 26 週間のデータを用いる。治療下ス	• 52 週間における有害事象が発現した被験者数及び割合、並びに有害事象の発現率 • 52 週間における免疫原性が発現した被験者数及び割合（デ

	Estimand		
目的	評価項目	中間事象（ICE）ストラテジー	集団レベルでの要約尺度
継続投与期に既存の喘息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長期安全性プロファイルを評価する	の有無により測定）	トラテジーでは、被験者が治験薬に曝露している期間の事象を要約した） • COVID-19 のパンデミックに関連する理由による治験薬の投与中止：治療下ストラテジー（デペモキマブの最終投与後 26 週間のデータを用いる） • 標準治療の変更又は併用禁止薬の使用：治療方針ストラテジー（生じた ICE は問わない）	ペモキマブに対する ADA 及び NAb の有無により測定）、並びに平均抗体価
副次目的（有効性）： 12 ヵ月間の非盲検継続投与期に既存の喘息治療に上乗せしてデペモキマブ 100 mg を 26 週間間隔で長期に皮下投与した時の喘息コントロール及び付加的な有効性の臨床指標を評価する	• 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 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 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	• COVID-19 のパンデミックとは関連しない理由による治験薬の投与中止：治療方針ストラテジー（生じた ICE は問わない。治療方針ストラテジーは ITT の原理を反映する） • COVID-19 のパンデミックに関連する理由による治験薬の投与中止：仮想ストラテジー（ICE は発現していないとする） • 標準治療の変更又は併用禁止薬の使用：治療方針ストラテジー（生じた ICE は問わない）	• 52 週間における年間喘息増悪発現率 • 52 週間における ACQ-5 スコアのベースラインからの平均変化量 • Week 26 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平均変化量 • Week 26 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平均変化量

統計手法

中間報告時より変更なし。

治験方法

中間報告時より変更なし。

被験者数（計画時及び解析時）

予定被験者数

本試験は SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験の継続試験であった。被験者は、本試験への組入れ前に SWIFT-1 試験又は SWIFT-2 試験で治験薬を 2 回投与し、試験を完了する

必要があった。本試験に参加できる想定被験者数は、最大で約 750 例（SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験に組み入れられた被験者の総数）であった。

実際の被験者数

試験終了時点で 642 例をスクリーニングし、1 例が脱落した。本試験に組み入れられた 641 例のうち、629 例が安全性解析対象集団に含まれた。安全性解析対象集団のうち 602 例（96%）が試験を完了し、27 例（4%）が試験を中止した。

	Depemokimab 100 mg SC		
Population, n (%)	Previous Placebo (N=214)	Previous Depemokimab 100 mg SC (N=428)	Total (N=642)
Population: overall			
Screened	214 (100)	428 (100)	642 (100)
Enrolled	214 (100)	427 (>99)	641 (>99)
Safety	210 (98)	419 (98)	629 (98)
Safety-modified	214 (100)	427 (>99)	641 (>99)
Safety-Japan	18 (8)	37 (9)	55 (9)
Safety-non-Japan	192 (90)	382 (89)	574 (89)

国別の組入れ被験者数の要約

	Depemokimab 100 mg SC		
Region Country	Previous Placebo (N=214)	Previous Depemokimab 100 mg SC (N=427)	Total (N=642)
Europe	129 (60%)	231 (54%)	360 (56%)
Czech Republic	21 (10%)	36 (8%)	57 (9%)
France	2 (<1%)	4 (<1%)	6 (<1%)
Germany	10 (5%)	20 (5%)	30 (5%)
Hungary	4 (2%)	9 (2%)	13 (2%)
Italy	7 (3%)	11 (3%)	18 (3%)
Poland	41 (19%)	78 (18%)	119 (19%)
Spain	39 (18%)	68 (16%)	107 (17%)
UK	5 (2%)	5 (1%)	10 (2%)
United States	44 (21%)	103 (24%)	147 (23%)
Rest of World	41 (19%)	93 (22%)	134 (21%)
Australia	1 (<1%)	3 (<1%)	4 (<1%)
Canada	2 (<1%)	8 (2%)	10 (2%)
China	12 (6%)	35 (8%)	47 (7%)
Japan	21 (10%)	39 (9%)	60 (9%)
Taiwan	5 (2%)	8 (2%)	13 (2%)

診断及び主要な組入れ基準

中間報告時より変更なし

治療及び投与

中間報告時より変更なし。

治験薬投与期間

中間報告時より変更なし。

結果の要約及び結論

人口統計学的特性

多くの被験者は白人－白人／白色人種／ヨーロッパ人（78%）であった。半数以上（60%）が女性であり、年齢の中央値は 57（範囲：13～83）歳であった。青年期の被験者は 22 例（3%）［先行試験でプラセボ群及びデペモキマブ群であった被験者がそれぞれ 11 例（5%）及び 11 例（3%）］であった。人口統計学的特性は、先行試験でプラセボ群及びデペモキマブ群であった被験者の間でおおむね類似していた。

喘息の病歴及び他の基準値の特性

先行試験（SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験）でのベースライン値を用いて、本試験の安全性解析対象集団の被験者の喘息の病歴及びベースライン特性を以下に要約した。

- 全体集団のうち、中用量及び高用量の ICS を 1 剤以上の長期管理薬と併用していた被験者はそれぞれ 43%及び 57%であった。OCS の標準治療を受けていた被験者は 4%であった。
- 先行試験の Visit 1（スクリーニング時）に、ほとんどの被験者（90%）に末梢血中好酸球数の増加（150/μL 以上）が認められた。Visit 1 前の 12 ヵ月間に、被験者の 53%に末梢血中好酸球数の増加（300/μL 以上）が認められた。
- 先行試験前の 12 ヵ月間に経口／全身ステロイド薬を必要とした喘息増悪の発現回数の分布（全体及び増悪時の治療種類別）は、先行試験でプラセボ群及びデペモキマブ群であった被験者の間でおおむね類似していた。また、被験者の 79%に 2 回の喘息増悪歴があり、残りの被験者では、増悪が 0 回であった 1 例を除き、喘息増悪が 2 回超認められた。
- 喘息のベースライン特性は、先行試験でプラセボ群及びデペモキマブ群であった被験者の間でおおむね類似していた。

本試験の Visit 1 時のベースライン値を用いて喘息の病歴及びベースライン特性を以下に要約した。

- ベースライン時の気管支拡張薬投与前の FEV1 の平均値（SD）及び FEV1 の予測値に対する割合は、先行試験でプラセボ群であった被験者ではそれぞれ 1.997（0.8086）L 及び 66.40%であり、先行試験デペモキマブ群であった被験者ではそれぞれ 2.029（0.7681）L 及び 69.07%であった。
- 全被験者（100%）が治験薬投与期間中に喘息に対する併用薬を使用した。99%超に使用された ICS を除き、治験薬投与期間中に最もよく使用された喘息に対する併用薬は、LABA（99%超）及びロイコトリエン受容体拮抗薬（37%）であった。長時間作用型抗コリン薬を使用した被験者は 30%であった。

治験薬の曝露

試験終了の時点で、本試験での全体の曝露期間の中央値は 364.0（範囲：182～394）日であった。

有効性の結果

52 週間における年間喘息増悪発現率

全体集団の年間喘息増悪発現率は 0.56（95% CI：0.49, 0.65）であった。

年間喘息増悪発現率は、先行試験でプラセボ群であった被験者では 0.58（95% CI：0.45, 0.73）、先行試験でデペモキマブ群であった被験者では 0.55（95% CI：0.47, 0.66）であった。

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

ベースライン時の SGRQ 総スコアの平均値（SD）は、先行試験でデペモキマブ群であった被験者［29.85（20.235）］と比較して先行試験でプラセボ群であった被験者［34.46（21.446）］で高値であった（高値は健康関連の生活の質の悪化を示す）。

先行試験でプラセボ群であった被験者で SGRQ 総スコアのベースラインからの減少（改善）が認められ、最小二乗（LS）平均値（標準誤差; SE）は Week 26 時点で 26.14（0.939）、Week 52 時点で 26.39（1.043）であり、先行試験でデペモキマブ群であった被験者のベースライン値と類似していた。SGRQ 総スコアのベースラインからの LS 平均変化量は、Week 26 時点で− 5.00（95% CI: − 6.85, − 3.16）、Week 52 時点で− 4.75（95%CI: − 6.79, − 2.70）であった。

先行試験でデペモキマブ群であった被験者では、SGRQ 総スコアの平均値に更なる改善が認められ、LS 平均値（SE）は、Week 26 時点で 28.52（0.641）、Week 52 時点で 28.81（0.713）であった。SGRQ 総スコアのベースラインからの平均変化量は、Week 26 時点で− 2.62（95%CI: − 3.88, − 1.36）、Week 52 時点で− 2.33（95%CI: − 3.73, − 0.93）であった。

52 週間の各評価時点での ACQ-5 スコアのベースラインからの変化量

ベースライン時の ACQ-5 スコアの平均値（SD）は、先行試験でプラセボ群であった被験者では 1.56（1.154）、先行試験でデペモキマブ群であった被験者では 1.36（1.099）であった（高値は喘息コントロールの悪化を示す）。

先行試験でプラセボ群及びデペモキマブ群であった被験者のいずれも、ACQ-5 スコアは治験薬初回投与後のすべての評価時点で、多少の変動はあったものの、ベースラインからの経時的な減少（改善）が認められた。

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

ベースライン時の気管支拡張薬投与前の FEV1 の平均値（SD）は、先行試験でプラセボ群であった被験者では 1.997（0.8086）L、先行試験でデペモキマブ群であった被験者では 2.029（0.7681）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 LS 平均変化量は、先行試験でプラセボ群であった被験者では、Week 26 時点で 0.059（95%CI: 0.018, 0.100）、Week 52 時点で 0.036（95%CI: －0.007, 0.079）、先行試験でデペモキマブ群であった被験者では、Week 26 時点で 0.013（95%CI: －0.015, 0.041）、Week 52 時点で－0.004（95%CI: －0.034, 0.026）であった。

安全性の結果

試験終了時点で全体集団のうち有害事象が発現した被験者の割合は 71%であり、先行試験でプラセボ群であった被験者及びデペモキマブ群であった被験者で同程度であった（それぞれ 70%及び 72%）。全体集団のうち治験薬投与期間中に治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象、並びに治験薬の投与中断又は延期に至った有害事象が認められた被験者の割合は、先行試験でプラセボ群であった被験者及びデペモキマブ群であった被験者は、いずれのカテゴリーでも 1%未満（3 例）であった。

表 1　すべての有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	Depemokimab 100 mg SC					
	Previous Placebo (N=210)		Previous Depemokimab 100 mg SC (N=419)		Total (N=629)	
	n (%)	Rate	n (%)	Rate	n (%)	Rate
Phase: On- and Post-Treatment						
Any AE, n (%)	147 (70)	1292	301 (72)	1389	448 (71)	1356
AEs related to study treatment, n (%)	5 (2)	23	15 (4)	3568	20 (3)	31
AEs leading to permanent discontinuation of study treatment or withdrawal from study, n (%)	21 (<1)	9	2 (<1)	59	4 (<1)	6
AEs leading to dose interruption/delay, n (%)	1 (<1)	5	2 (<1)	5	3 (<1)	5
Any SAE, n (%)	21 (10)	100	38 (9)	90	59 (9)	94
SAEs related to study treatment, n (%)	0		0		0	
Fatal SAEs, n (%)	0		0		0	
Fatal SAEs related to study treatment, n (%)	0		0		0	

Note: Rate is incidence rate per 1000 subject-years, calculated as: (Total number of participants with AE)/(Total exposure duration/365.25)*1000. If an AE belonging to the category being summarized occurs during the exposure period, then that participant's exposure ends at the start of the first occurrence of the AE.
Note: n=Number of participants.

治験薬投与期間中の有害事象の概要

全体集団において、治験薬投与期間中に発現割合が最も高かった有害事象の器官別大分類（SOC）は、感染症および寄生虫症（51%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（12%）、筋骨格系および結合組織障害（12%）であった。治験薬投与期間中に最もよくみられた有害事象は、上咽頭炎（13%）、上気道感染（11%）、及び COVID-19（7%）であった。

重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

試験終了時において、56 例（9%）で治験薬投与期間中に重篤な有害事象が発現した。治験薬投与期間中に最もよくみられた重篤な有害事象は喘息［8 例（1%）］であった。治験責任（分担）医師により治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象はなかった。本試験では死亡に至った重篤な有害事象は報告されなかった。しかし、後観察

期間中に低カリウム血症、脳梗塞及びCOVID-19が報告された被験者（被験者ID：[redacted]）は、試験中止後の後日、COVID-19により死亡した。

4例（1%未満）が治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象を報告した。治験薬の投与中止又は試験中止に至った重篤な有害事象は、脳梗塞（2件）、上腕骨骨折及び前立腺癌であった。これらの重篤な有害事象のうち、治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判断されたものはなかった。

注目すべき有害事象

本試験で注目すべき有害事象は、アナフィラキシー又はその他の全身性反応を含むアレルギー反応（I型過敏症）、III型過敏症（免疫複合体疾患／血管炎）、局所注射部位反応、及びQTc延長であった。

- 注目すべき有害事象であるアナフィラキシー又はIII型過敏症（免疫複合体疾患／血管炎）は報告されなかった。
- 治験責任（分担）医師によりアレルギー反応（I型過敏症）と判断された事象は、1例で報告された。本事象（基本語：そう痒症）は、非重篤かつ軽度であり、治験責任（分担）医師により治験薬と関連があると判断され、転帰は回復であった
- 治験責任（分担）医師によりその他の全身性反応と判断された事象は、4例（1%未満）で報告された。その他の全身性反応に該当した事象は頭痛（4件）、悪心及び倦怠感であった。すべての事象が治験責任（分担）医師により非重篤かつ軽度と判断され、転帰は回復であった。
- 局所注射部位反応は6例（1%未満）に報告され、注射部位反応、注射部位紅斑、注射部位腫脹、四肢痛及び発疹が含まれた。これらの事象は非重篤かつ軽度であり、治験責任（分担）医師により治験薬と関連があると判断され、転帰は回復であった。
- SMQ（広域）のトルサード　ド　ポアント／QT延長に該当する事象が3例で報告された。先行試験でプラセボ群であった1例（1%未満）で有害事象の心電図QT延長が報告され、QTcFはベースライン時に429 msec、Week 28時点に456 msecであった（試験期間中のその他の評価時点ではすべて450 msec未満であった）。本事象は治験責任（分担）医師により治験薬と関連がないと判断された。先行試験でデペモキマブ群であった被験者では、1例に重篤な有害事象の痙攣発作、もう1例で有害事象の失神が報告された。いずれの事象も治験責任（分担）医師により治験薬と関連がないと判断された。有害事象の解析では、QT間隔に対する治験薬の影響は認められなかった。

臨床検査値及びその他の安全性評価

全体として、臨床検査値、ECG及びバイタルサインのベースラインからの平均変化量は、血中好酸球数の減少（先行試験でプラセボ群であった被験者で減少がみられた被験者の割合が比較的高かった）を除き、試験期間を通じてごくわずかであった。血中好酸球数の減少はデペモキマブの薬力学的作用から予想されるものであった。

計 7 例が肝機能のモニタリング基準に該当し、4 例が肝機能検査値による中止基準に該当した。肝機能検査値による中止基準に該当した被験者のうち、1 例は治験実施計画書で規定された中止基準である ULN の 8 倍以上の ALT に該当し、非重篤な有害事象の肝酵素上昇と報告された。残りの 3 例は、治験実施計画書で規定された中止基準である 4 週間以上持続する ULN の 3 倍以上 5 倍未満の ALT に該当し、うち 1 例で有害事象のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、脂肪肝、血中乳酸脱水素酵素増加、グルタミン酸脱水素酵素増加、及び自己免疫性肝炎が報告された。残りの 1 例では肝機能関連の有害事象は報告されなかった。

薬力学の結果

ベースライン時の血中好酸球数の幾何平均値は、先行試験でプラセボ群であった被験者及びデペモキマブ群であった被験者でそれぞれ 0.266 GI/L 及び 0.057 GI/L であった。先行試験でデペモキマブ群であった被験者でベースライン時の好酸球数が低値であったことから、先行試験（SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験）でのデペモキマブ投与による薬力学的作用が発揮された結果であることを示している。

先行試験でデペモキマブ群であった被験者では、ベースライン後の血中好酸球数の幾何平均値は低値を維持し、Week 52 時点で 0.057 GI/L であった。先行試験でプラセボ群であった被験者では、血中好酸球数の幾何平均値が Week 4（初回評価時点）で 82%低下し、試験期間を通じて低値を維持した。Week 4 以降のすべての時点で血中好酸球数の幾何平均値は先行試験でプラセボ群であった被験者とデペモキマブ群であった被験者間で一貫していた。

免疫原性の結果

先行試験でデペモキマブ群であった被験者のうち、ベースライン時の ADA 陽性被験者の割合は 3%（12/411 例）であった。デペモキマブの継続投与によって抗体価が変化しなかった被験者は 4 例、2 倍に上昇した被験者は 3 例、4 倍に上昇した被験者は 1 例、8 倍に上昇した被験者が 1 例であり、3 例は治験終了時に ADA 陰性であった。デペモキマブの追加投与による ADA 反応の増強が認められたのは 1 例のみであった（抗体価のベースラインからの 4 倍を超える上昇を治験薬投与による免疫反応の増強によるものとみなす）。

ADA の発現割合は全体で 9%（55/622 例）であり、NAb 陽性被験者は 5 例であった。抗体価は低く、抗体価の中央値は 80（範囲：80～640）であった。

全体集団で、ADA 陽性被験者の 84%（46/55 例）及び ADA 陰性被験者の 70%（395/567 例）に治験薬投与期間中の有害事象が報告された。ADA 陽性被験者及び ADA 陰性被験者で最もよくみられた有害事象は、上咽頭炎（13%）及び上気道感染（11%）であった。ADA 陽性被験者で注目すべき有害事象は報告されなかった。免疫原性の所見が認められた被験者で報告された有害事象に明らかな傾向は認められなかった。

結論

試験終了時点で、

- デペモキマブ 100 mg を皮下投与した時の長期安全性プロファイル（最長 104 週間）は、デペモキマブ 100 mg を 52 週間皮下投与した時とおおむね類似していた。
  - 治験薬投与期間中に有害事象が発現した被験者の割合は 70%であった。報告された有害事象の多くは軽度又は中等度であり、重度の事象は 7%の被験者に報告された。治験薬投与期間中に有害事象が発現した被験者の割合は、先行試験でプラセボ群であった被験者（70%）及びデペモキマブ群であった被験者（71%）で同程度であった。
  - 治験薬投与期間中に重篤な有害事象が発現した被験者の割合は 9%であった。治験責任（分担）医師により治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象はなかった。
  - 治験薬投与期間中に治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象、並びに治験薬の投与中断又は延期に至った有害事象が認められた被験者の割合は、いずれのカテゴリーにおいても 1%未満（3 例）であった。
  - 治験薬投与期間中に最もよくみられた有害事象は、上咽頭炎（13%）、上気道感染（11%）、及び COVID-19（7%）であった。
  - アレルギー反応（I 型過敏症）と判断された事象が 1 例で報告された。注目すべき有害事象としてアナフィラキシー又は III 型過敏症（免疫複合体疾患／血管炎）は報告されなかった。その他の全身性反応及び局所注射部位反応の発現頻度は低く、それぞれ 4 例（1%未満）及び 6 例（1%未満）であった。いずれの事象も治験責任（分担）医師により非重篤かつ軽度と判断された。
  - 有害事象及び ECG の解析では、QT 間隔に対する治験薬の影響は認められなかった。
  - 全体として、臨床検査値、ECG 及びバイタルサインのベースラインからの平均変化量は、試験期間を通じて概してごくわずかであった。
  - 4 例が肝機能検査値による中止基準に該当した（先行試験でプラセボ群であった 1 例及びデペモキマブ群であった 3 例）。計 7 例が肝機能のモニタリング基準に該当し、このうち先行試験でプラセボ群であった被験者が 2 例、デペモキマブ群であった被験者が 5 例であった。肝機能検査値に関連する重篤な有害事象は報告されなかった。
- デペモキマブを投与された被験者での喘息増悪発現率の有意な低下が先行試験で認められ、この効果は本試験の 52 週間の継続投与期間中も継続した。喘息増悪の年間発現率は 0.56 であった（先行試験の併合解析データのデペモキマブ群で報告された発現率である 0.51 と同程度）。先行試験でプラセボ群であった被験者の本試験での年間喘息増悪発現率から、デペモキマブの有益な効果として喘息増悪の低下が示された。
- 先行試験でデペモキマブ群であった被験者において、Week 52 時点で SGRQ 総スコアのベースラインからの更なる改善（−2.33）がみられた。先行試験でプラセボ群であった被験者では、SGRQ 総スコアのベースラインから−4.75 の減少（改善）が認められた。

- 先行試験でプラセボ群及びデペモキマブ群であった被験者のいずれも、試験期間中のすべての評価時点で ACQ-5 スコアのベースラインからのわずかな減少（改善）が認められた。
- 先行試験でプラセボ群であった被験者において、気管支拡張薬投与前の FEV1 にわずかな改善が認められ、先行試験でデペモキマブ群であった被験者ではベースライン時の気管支拡張薬投与前の FEV1 の数値が試験期間を通じて維持された。
- 先行試験でデペモキマブ群であった被験者の血中好酸球数の幾何平均値は、本試験の 52 週間を通じて抑制を維持した。先行試験でプラセボ群であった被験者では、初回評価時点（Week 4）に血中好酸球数がベースラインと比較して 82%の低下が認められ、試験期間を通じて維持された。
- 先行試験（SWIFT-1 試験及び SWIFT-2 試験）との免疫原性プロファイルの一致が認められた。ADA の発現割合は全体で 9%（55/622 例）であり、NAb 陽性被験者は 5 例であった。先行試験でデペモキマブ群であった被験者では、デペモキマブの追加投与による ADA 反応の増強は先行試験でデペモキマブ群であった 1 例のみであった（抗体価がベースラインから 4 倍以上に上昇）。免疫原性の所見が認められた被験者で報告された有害事象に明らかな傾向は認められなかった。
- 本試験では、デペモキマブの長期投与時の安全性が確認され、長期投与による持続的な有効性及び好酸球抑制が示された。

報告書の作成日及び改訂番号

Interim Report Final: 2024 年 10 月 3 日

Report Final: 2025 年 7 月 24 日

ANCHOR-1 試験（217095 試験）

治験の標題

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)

報告書番号

Report Final

開発のフェーズ

3

実施医療機関及び国

本試験は、アルゼンチン、ベルギー、カナダ、中国、フランス、ドイツ、日本、オランダ、スペイン、英国及び米国の 82 施設で実施された。

公表文献

本報告書の作成時点においてなし

治験期間

- 治験開始日：2022 年 4 月 22 日（最初の被験者の初回来院日）
- 治験終了日：2024 年 8 月 27 日（最後の被験者の最終来院日）

本項ではデータベースロック日（2024 年 9 月 20 日）時点での解析結果を示す。

根拠

鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔炎（CRSwNP）を有する成人患者を対象としたメポリズマブの第 3 相試験［国際共同治験である SYNAPSE 試験（205687 試験）、並びに中国、日本及びロシアのみで実施した MERIT 試験（209692 試験）］で、co-primary endpoint である内視鏡検査による鼻茸（NP）スコアの合計及び NP に関連する鼻閉の症状について、標準治療に加えてメポリズマブ 100 mg を 4 週間間隔で最長 52 週間皮下投与した時にプラセボと比較して改善を示したことから、メポリズマブの有効性が示された。CRSwNP を有する被験者でのメポリズマブの忍容性は良好であった。

デペモキマブ（GSK3511294）は、メポリズマブと同様の有効性及びベネフィット・リスクプロファイルを示すことが想定され、投与間隔は 6 ヵ月に 1 回である。このことから、デペモキマブは CRSwNP を有する患者の投与スケジュールを改善し、利便性を高めることが可能であると考えられる。

本試験［及び同一デザインの試験である ANCHOR-2 試験（218079 試験）］の目的は、CRSwNP を有する患者を対象に、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 52 週間皮下投与した時の有効性及び安全性を評価することであった。

目的、評価項目、Estimand 及び統計手法

本試験の目的、評価項目及び estimand を示す。事前に規定した有効性の統合解析の目的、評価項目及び estimand は総括報告書（CSR）（Supplementary clinical study report）[GSK Study Report Study 217095 and Study 218079]の概要に示した。

目的及び評価項目

目的	評価項目
主要目的	
• CRSwNP と診断された被験者を対象に、標準治療に上乗せしてデペモキマブ 100 mg を皮下投与した時の Week 52 時点の有効性をプラセボと比較して評価する	**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） • Week 49 から Week 52 までの鼻閉の症状スコア［言語式評価スケール（VRS）］の平均値のベースラインからの変化量
副次目的	
• 標準治療に上乗せしてデペモキマブ 100 mg を皮下投与した時の Week 52 時点の有効性を、鼻漏（鼻汁）及び嗅覚消失の症状スコアに基づきプラセボと比較して評価する	• 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 • 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
• 標準治療に上乗せしてデペモキマブ 100 mg を皮下投与した時の Week 52 時点の有効性を、Lund Mackay コンピュータ断層撮影（CT）スコアに基づきプラセボと比較して評価する	• 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
• CRSwNP と診断された被験者を対象に、標準治療に上乗せしてデペモキマブ 100 mg を皮下投与した時の Week 52 時点の生活の質（QoL）に対する影響をプラセボと比較して評価する	• Week 52 における副鼻腔評価テスト-22 質問票（SNOT-22）総スコアのベースラインからの変化量
• CRSwNP と診断された被験者を対象に、標準治療に上乗せしてデペモキマブ 100 mg を皮下投与した時の Week 26 前の有効性をプラセボと比較して評価する	• 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

安全性	
• CRSwNP と診断された被験者を対象に、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安全性及び忍容性をプラセボと比較して評価する	• 有害事象及び重篤な有害事象の発現割合 • 52 週間の各評価時点でのバイタルサイン（脈拍数、収縮期血圧及び拡張期血圧、並びに体温）のベースラインからの変化量 • 52 週間の各評価時点での心電図（ECG）測定値のベースラインからの変化量 • 52 週間の各評価時点での臨床検査パラメータ（血液学的検査、臨床生化学的検査）のベースラインからの変化量及び肝胆道系臨床検査値の異常 • 免疫原性の発現割合［デペモキマブに対する抗薬物抗体（ADA）及び中和抗体（NAb）の有無により測定］
薬物動態及び薬力学	
• CRSwNP と診断された被験者を対象に、標準治療に上乗せしてデペモキマブ 100 mg を皮下投与した時の薬物動態及び薬力学を評価する	• 52 週間の各評価時点でのデペモキマブの血漿中濃度 • 52 週間の各評価時点での血中好酸球の絶対数のベースラインに対する比

Estimand

以下の 2 つの属性をすべての estimand に適用した。

- 投与群の比較：デペモキマブ群及びプラセボ群の比較
- 対象集団：CRSwNP と診断された被験者

評価項目	要約尺度	主な中間事象
• 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） • 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 • Week 49 から Week 52 までの鼻漏（鼻汁）の症状スコア（VRS）の平均値のベースラインからの変化量 • Week 49 から Week 52 までの嗅覚消失の症状スコア（VRS）の平均値のベースラインからの変化量 • Week 52 における Lund Mackay CT スコアのベースラインからの変化量 • Week 52 における SNOT-22 総スコアのベースラインからの変化量	デペモキマブ群及びプラセボ群の間の平均値の差	• 器具を用いた鼻腔組織の切開及び切除処置を含む手術（例えば、ポリープ切除及び内視鏡下副鼻腔手術）は、事象の発現を評価項目の定義に組み込むことで、複合ストラテジーを用いて取り扱った。具体的には、手術を受けた被験者には、術後のすべての評価について考えられる最も悪いスコア（すなわち、該当する尺度で選択可能な最も悪い値）を割り当てた。 • 治験薬投与の早期中止は、治療方針ストラテジーを用いて取り扱った。 • 血中好酸球又は II 型炎症の減少により CRSwNP の疾患経過に影響を及ぼす可能性のある薬剤（disease-modulating medication）の使用開始は、事象の発現を評価項目の定義に組み込むことで、複合ストラテジーを用いて取り扱った。Disease-modulating medication は、公表されているエビデンス又は作用機序のいずれかに基づいて選択し、一部の生

評価項目	要約尺度	主な中間事象
• 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		物学的製剤、全身性ステロイド薬の長期使用及び鼻腔内ステロイド（INCS）の開始を含めた。具体的には、CRSwNP に対する disease-modulating medication を使用開始した被験者には、当該薬剤の使用開始後のすべての評価について考えられる最も悪いスコア（すなわち、該当する尺度で選択可能な最も悪い値）を割り当てた。 • その他のすべての標準治療の変更又は併用禁止薬の開始は、治療方針ストラテジーを用いて取り扱った。 • 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）関連事象は、治療方針ストラテジーを用いて取り扱った。 • 任意の理由による全身性ステロイド薬の投与は、治療方針ストラテジーを用いて取り扱った。 **co-primary endpoint に対する補足的 estimand ストラテジー:** すべての標準治療の変更又は CRSwNP に対する disease-modulating medication の使用開始に関する中間事象（ICE）を、治療方針ストラテジーを用いて取り扱い、主要 estimand に対する補足的 estimand とみなした。

統計手法

多重性調整

Co-primary endpoint を最初に検定し、いずれの評価項目も両側有意水準 5%で有意であった場合、本試験の評価項目の検定を継続した。副次評価項目の検定は、階層の上位の評価項目の統計学的有意性に応じて、階層手順に従って実施した。多重検定ストラテジーの一部として定義する投与群間の比較は、有効性の副次評価項目に限定した。その他の有効性評価の指標は有効性の副次評価の指標の下に位置付け、また、Week 52（又は Week 49 から Week 52）より前の評価時点では co-primary endpoint 及び副次評価項目の一部について多重性の調整は行わなかった。そのため、これらの解析では名目上の有意性を 5%の参照水準を用いて記述的に評価した。

被験者数の検討

本試験の被験者数は、co-primary endpoint である 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）の平均値に基づいて決定した。約 250 例の被験者を、1：1 の比で各群に 125 例ずつ無作為化する計画であった。こ

の被験者数の場合、主要評価項目及び副次評価項目の評価可能例数として各群最低 118 例と想定すると、評価不能例数は無作為化した被験者の 5%まで許容されることになる。

Week 52 の内視鏡検査による NP スコアの合計に対して、デペモキマブ群及びプラセボ群の間の真の群間差を–1.10 と仮定した場合の検出力は 99%超であった。これは、両側有意水準を 5%として、標準偏差を 1.665 と仮定した場合であった。デペモキマブ群及びプラセボ群の間で統計学的に有意であると結論付けられると推定される最小効果は、群間差–0.42 であった。

Week 49 から Week 52 までの鼻閉の症状スコア（VRS）の平均値に対して、デペモキマブ群及びプラセボ群の間の真の群間差を–0.70 と仮定した場合の検出力は 99%超であった。これは、両側有意水準を 5%として、標準偏差を 0.84 と仮定した場合であった。デペモキマブ群及びプラセボ群の間で統計学的に有意であると結論付けられると推定される最小効果は、群間差–0.21 であった。

両方の co-primary endpoint に対する全体的な検出力は 99%超である。

治験方法

本試験は、CRSwNP を有する成人患者を対象に標準治療に上乗せしてデペモキマブ 100 mg を皮下投与する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、第 3 相試験であった。本試験は、4 週間の導入期間、並びにその後の 52 週間の治験薬投与期間及び 4 週間の後観察期間で構成された。合計の試験期間（治験薬投与期間及び後観察期間）は約 56 週間であった。NP の手術歴の有無及び国を因子として層別割付けを行った。被験者をデペモキマブ群又はプラセボ群（いずれも標準治療を併用）のいずれかに 1：1 の比で無作為化し、治験薬を 26 週間間隔で計 2 回投与した。

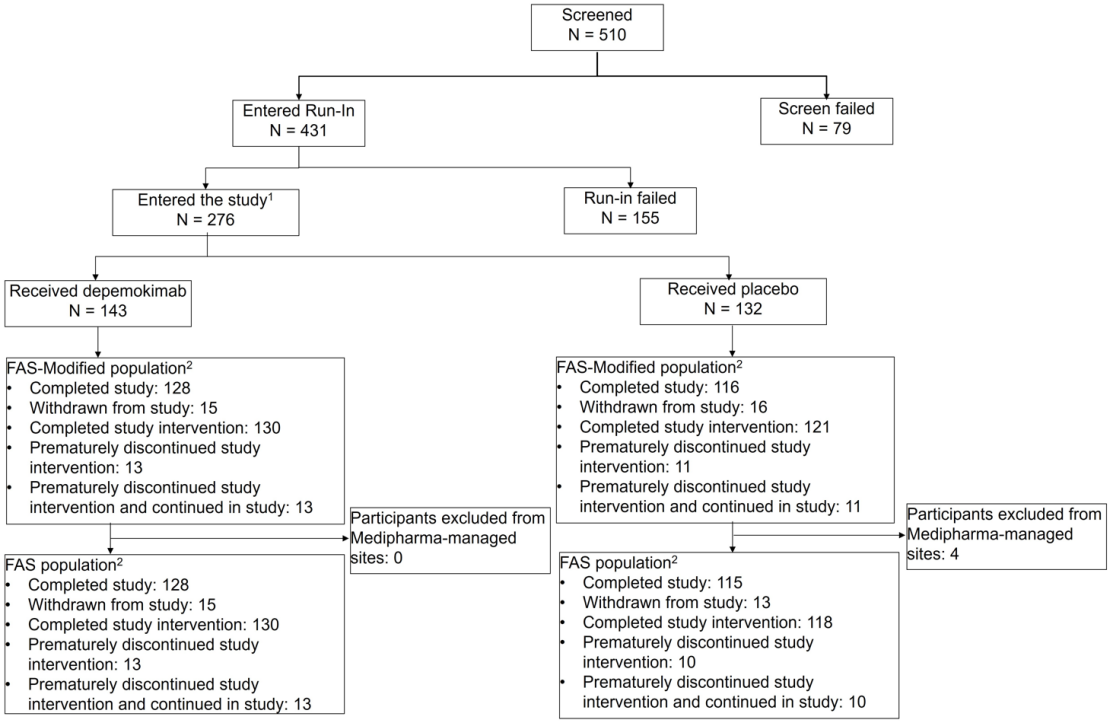
被験者数（計画時及び解析時）

予定被験者数

約 417 例の患者をスクリーニングし、250 例を 1：1 の比で各群に 125 例ずつ無作為化する計画であった。

実際の被験者数

本試験では計 510 例をスクリーニングした。スクリーニング及び導入期間の状況の要約を以下に示す。



1. A total of 276 participants entered the study and were randomized; however, a total of 275 participants received either depemokimab or placebo.
2. The MHLW confirmed GCP violations in several studies involving Medipharma, a Japanese site management organization. Medipharma provided site management services to Site [redacted] (ANCHOR-1). This site was excluded from the FAS population but were included in the FAS-Modified population.

治験対象集団の要約を以下に示す。

Population	No Treatment (N=234) n (%)	Placebo (N=133) n (%)	Depemokimab 100 mg SC (N=143) n (%)	Total (N=510) n (%)
Screened	234 (100)	133 (100)	143 (100)	510 (100)
Enrolled	0	133 (100)	143 (100)	276 (54)
Randomized[1]	0	133 (100)	143 (100)	276 (54)
Full Analysis Set (FAS)[2]		128 (96)	143 (100)	271 (53)
FAS-Modified[2]		132 (>99)	143 (100)	275 (54)
Safety[2]		128 (96)	143 (100)	271 (53)
Safety-Modified[2]		132 (>99)	143 (100)	275 (54)
Pharmacokinetic (PK)[3]		6 (5)	143 (100)	149 (29)

1. A total of 276 participants entered the study and were randomized; however, 275 participants received either depemokimab or placebo.
2. The MHLW confirmed GCP violations in several studies involving Medipharma. Medipharma provided site management services to Site [redacted].
3. Six participants in the placebo group were inadvertently analyzed for PK but will not be presented in corresponding PK outputs.

国別の組入れ被験者数の要約を以下に示す。

Country	Placebo (N=133) n (%)	Depemokimab 100 mg SC (N=143) n (%)	Total (N=276) n (%)
Argentina	36 (27)	35 (24)	71 (26)
Japan	19 (14)	19 (13)	38 (14)

Country	Placebo (N=133) n (%)	Depemokimab 100 mg SC (N=143) n (%)	Total (N=276) n (%)
China	14 (11)	17 (12)	31 (11)
Germany	14 (11)	15 (10)	29 (11)
Spain	11 (8)	11 (8)	22 (8)
US	10 (8)	11 (8)	21 (8)
Canada	8 (6)	10 (7)	18 (7)
Netherlands	9 (7)	9 (6)	18 (7)
France	7 (5)	8 (6)	15 (5)
United Kingdom	4 (3)	5 (3)	9 (3)
Belgium	1 (<1)	3 (2)	4 (1)

診断及び主要な組入れ基準

内視鏡検査による両側 NP スコア（最高 8）が 5 以上の重度の NP 症状を有する成人患者のうち、NP 除去のための鼻手術歴がある、過去 2 年以内に NP 治療を目的とした連続 3 日以上の全身性ステロイド薬の使用歴がある、又は全身性ステロイド薬の使用が医学的に不適切もしくは不耐である患者をスクリーニングの対象とした。投与群への無作為化割付けのため、導入期間の終了時、Week 0 前の 7 日間（Week 0 を除く）の鼻閉の症状スコア（VRS）の平均値が 2 以上（電子日誌に基づく）である必要があった。

治療及び投与

INCS の使用が不要な日本の被験者を除き、すべての被験者が INCS による標準治療を受けた。

本試験の治験薬及び投与群を以下の表に示す。

投与群	**プラセボ群**	**デペモキマブ群**
治験薬名	プラセボ	Depemokimab 100 mg 皮下投与
種類	該当なし	生物学的製剤
剤形	単回使用安全装置付きプレフィルドシリンジ（PFS）に充填された無菌 0.9%（w/v）塩化ナトリウム溶液	単回使用 PFS に充填された無菌液剤
力価	該当なし、1.0 mL（注入量）	100 mg/mL、1.0 mL（注入量）
用法・用量	プラセボ、26 週間間隔で投与（Week 0 及び Week 26）	100 mg、26 週間間隔で投与（Week 0 及び Week 26）
投与経路	皮下注射	皮下注射
使用目的	プラセボ	IMP
非 IMP	該当なし	該当なし
認可されている AxMP／未認可の AxMP	該当なし	該当なし
供給元	治験依頼者により一括供給される	治験依頼者により一括供給される
包装及びラベル	治験薬は PFS で提供される。各国の要件に従い、各 PFS には必要に応じてラベル表示する。	治験薬は PFS で提供される。各国の要件に従い、各 PFS には必要に応じてラベル表示する。

本試験で投与した薬剤のバッチ番号は、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、及び[redacted]であった。

治験薬投与期間

治験薬投与期間は 52 週間の予定であった。被験者は最長 56 週間（治験薬投与期間及び後観察期間）、本試験に参加することを求められた。治験薬投与期間の前に 4 週間の導入期間を設定した。

結果の要約及び結論

人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性は、デペモキマブ群とプラセボ群でおおむね同程度であった。本試験の被験者は主に白人（70%）及び男性（69%）であり、平均年齢は 53.5 歳であった。

ベースラインの NP、慢性鼻副鼻腔炎（CRS）及び喘息の疾患特性は、以下を除いてデペモキマブ群とプラセボ群でおおむね同程度であった。

- スクリーニング来院前の 12 ヵ月間に NP に対して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高かった。
- ベースライン時に AERD を有していた被験者の割合は、プラセボ群と比較してデペモキマブ群で高かった。

有効性の結果

FAS では、co-primary endpoint はいずれもプラセボ群と比較してデペモキマブ群で良好な結果を示し、両側有意水準 5%で統計学的有意差が認められた。副次評価項目の最初の階層である、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は、統計学的に有意な差は認められなかった。そのため、階層内の残りの評価項目について統計的推論を行うことができなかった。Week 49 から Week 52 までの鼻漏（鼻汁）の症状スコア（VRS）の平均値のベースラインからの変化量で階層が破られたため、以降の評価項目では $p<0.05$ の投与群間の差を名目上の有意性として示した。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は、プラセボ群と比較してデペモキマブ群で良好な結果であり、デペモキマブ群とプラセボ群の差は名目上有意であった。有効性の結果の要約を以下に示す。

Endpoints	Placebo LS mean (SE) (N=128)	Depemokimab 100 mg SC LS mean (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

Endpoints	Placebo LS mean (SE) (N=128)	Depemokimab 100 mg SC LS mean (SE) (N=143)	Adjusted mean difference (depemokimab – placebo); 95% CI; p-value
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); 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[1]
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[1]

1. 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.

安全性の結果

治験薬投与期間中及び治験薬投与期間後の有害事象

治験薬投与期間中及び投与期間後を合わせた期間中、有害事象が認められた被験者の割合は、プラセボ群（79%）と比較してデペモキマブ群（74%）で低かった。治験薬投与期間中に治験薬と関連があると判断された有害事象が認められた被験者の割合は、プラセボ群（2%）と比較してデペモキマブ群（6%）で高かった。重篤な有害事象が認められた被験者の割合は低く、デペモキマブ群及びプラセボ群で同程度であった。デペモキマブ群では、治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象は認められなかった。プラセボ群では、治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象は 2 例に認められた。

	Placebo (N=128)		Depemokimab 100 mg SC (N=143)	
	n (%)	Rate	n (%)	Rate
On- and post-treatment				
Any AE	101 (79)	1923	106 (74)	1540
AEs related to study treatment	3 (2)	23	9 (6)	64
AEs leading to permanent discontinuation of study treatment or withdrawal from study	2 (2)	15	0	
AEs leading to dose interruption/delay	0		0	
Any SAE	6 (5)	46	5 (3)	35
SAEs related to study treatment	0		0	
Fatal SAEs	0		0	
Fatal SAEs related to study treatment	0		0	
On-treatment				
Any AE	101 (79)	2021	105 (73)	1580
AEs related to study treatment	3 (2)	25	9 (6)	69
AEs leading to permanent discontinuation of study treatment or withdrawal from study	2 (2)	17	0	

	Placebo (N=128)		Depemokimab 100 mg SC (N=143)	
	n (%)	Rate	n (%)	Rate
AEs leading to dose interruption/delay	0		0	
Any SAE	6 (5)	50	5 (3)	37
SAEs related to study treatment	0		0	
Fatal SAEs	0		0	
Fatal SAEs related to study treatment	0		0	

Note: For the on-treatment period, rate is incidence rate per 1000 subject-years, calculated as: (Total number of participants with AE)/(Total exposure duration/365.25)*1000. If an AE belonging to the category being summarized occurs during the exposure period, then that participant's exposure ends at the start of the first occurrence of the AE.
Note: For the on- and post-treatment period, rate is incidence rate per 1000 subject-years, calculated as: (Total number of participants with AE)/(Total time in study [years]/365.25)*1000. If an AE belonging to the category being summarized occurs during the exposure period, then that participant's exposure ends at the start of the first occurrence of the AE.
Note: n=Number of participants.

治験薬投与期間中の有害事象

治験薬投与期間中に有害事象が認められた被験者の割合は、プラセボ群（79%）と比較してデペモキマブ群（73%）で低かった。最もよくみられた PT 別の有害事象（いずれかの投与群で 10%以上）は、上咽頭炎及び上気道感染であった。

よくみられた有害事象が認められた被験者の割合は、以下を除いて投与群間でいずれも同程度であった（デペモキマブ群及びプラセボ群、以下同順）。

- 鼻出血（5 例及び 1 例）が認められた被験者数は、プラセボ群と比較してデペモキマブ群で多かった。
- インフルエンザ（3 例及び 10 例）が認められた被験者数は、プラセボ群と比較してデペモキマブ群で少なかった。

治験薬投与期間中にデペモキマブ群及びプラセボ群で報告された有害事象の大多数は軽度又は中等度であった。デペモキマブ群で報告された重度の有害事象は、中耳炎、膵炎、及び硬膜下血腫であった。プラセボ群で報告された重度の有害事象は、上腕骨骨折、パーキンソン病、薬物過敏症、蕁麻疹、及び手骨折であった。両群で 2 例以上に報告された重度の有害事象はなかった。

治験薬投与期間中に治験薬と関連があると判断された有害事象が認められた被験者の割合は、プラセボ群と比較してデペモキマブ群で高かった。

いずれの投与群でも死亡は報告されなかった。

重篤な有害事象が認められた被験者の割合は低く、デペモキマブ群及びプラセボ群で同程度であった。治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象が認められた被験者の割合は低かった。

注目すべき有害事象

注目すべき有害事象を以下に示す。

- アナフィラキシー又はその他の全身性反応を含むアレルギー（I 型過敏症）反応
- III 型過敏症（免疫複合体疾患／血管炎）反応
- 局所注射部位反応
- QTc 延長

いずれの投与群でも、治験責任（分担）医師によりアレルギー（I 型過敏症）反応及びアナフィラキシーと判断された事象はいずれも報告されなかった。

治験責任（分担）医師によりその他の全身性反応と判断された事象は、デペモキマブ群の 1 例（被験者番号 [redacted] に 1 件の固定疹）で報告され、プラセボ群では報告されなかった。本事象は中等度かつ非重篤であった。

いずれの投与群でも、治験責任（分担）医師により III 型過敏症（免疫複合体疾患／血管炎）反応と判断された事象は報告されなかった。

治験責任（分担）医師により局所注射部位反応と判断された事象は、デペモキマブ群では報告されなかったが、プラセボ群では 1 例（被験者番号 [redacted] に 1 件の注射部位疼痛）で報告された。本事象は中等度かつ非重篤であった。

有害事象の解析では、QT 間隔に対する治験薬の影響は認められなかった。QT／QTc 延長の有害事象は報告されなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び ECG の評価

全体として、臨床検査値、バイタルサイン及び ECG のベースラインからの平均変化量は投与群間で同程度であった。中央検査の結果に基づき、デペモキマブ群の 3 例及びプラセボ群の 1 例は ALT が ULN の 3 倍以上であり、デペモキマブ群の 1 例は ALT が ULN の 5 倍以上であった。中央検査以外で実施した肝機能検査の結果に基づき、デペモキマブ群の 1 例に顕著な ALT の上昇（400 IU/L、基準範囲不明）が認められた。

計 2 例（いずれもデペモキマブ群）が治験実施計画書で規定された肝機能検査値による中止基準に該当した。このうち 1 例は、中央検査以外の結果に基づき治験実施計画書で規定された中止基準に該当した。もう 1 例は ALT が ULN の 5 倍以上であり、定期的なモニタリングの実施を遵守できなかったため、治験実施計画書で規定された基準（ALT が ULN の 5 倍以上 8 倍未満であり、週 1 回の頻度でモニタリングを 2 週間以上実施できない）に基づき中止基準に該当したとみなされた。

デペモキマブ群の 1 例は、中央検査の結果に基づきビリルビンの PCI 基準（ULN の 1.5 倍）に該当した。当該被験者の ALT 値はいずれの来院時でも上昇していなかった。

Hy’s Law に該当する事象は認められなかった。

薬物動態の結果

デペモキマブの最高血漿中濃度は、デペモキマブ 100 mg を投与した Day 1 及び Week 26 のそれぞれ 4 週間後及び 2 週間後（治験薬投与後の初回評価時点）に観察された。血漿中濃度は、残りの治験薬投与期間にわたって徐々に単相性に低下した。

薬力学の結果

ベースライン時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。血中好酸球数の幾何平均値のベースライ

ンからの減少は、デペモキマブ群で Week 4（治験薬投与後の初回評価時点）まで顕著であり、Week 52 まで維持された（すべての測定時点で $p<0.001$）。

免疫原性の結果

ベースライン時、いずれの投与群でも ADA 陽性被験者はいなかった。ベースライン以降、プラセボ群の免疫原性は解析しなかった。デペモキマブ群での ADA 陽性被験者の割合は 7%（10/143 例）であり、このうち 1%（2/143 例）は一時的な陽性、6%（8/143 例）では持続的に陽性であった。抗体価は低く（すなわち、測定可能な最小抗体価の 80 に近似）、中央値は 80（範囲：80～640）であった。ADA 陽性被験者のうち 1 例（被験者番号 [redacted]）は NAb 陽性であり、Week 26、Week 40 及び Week 52 の抗体価はそれぞれ 640、320 及び 640 であった。

免疫原性の安全性への影響は認められなかった。ADA 陽性被験者及び ADA 陰性被験者での有害事象の発現割合は、それぞれ 80%（8/10 例）及び 73%（97/133 例）であった。

結論

- CRSwNP の標準治療に上乗せしてデペモキマブ 100 mg を 26 週間間隔で最長 52 週間皮下投与した時、プラセボと比較して治療効果の改善が認められ、co-primary endpoint である内視鏡検査による NP スコアの合計及び鼻閉の症状スコア（VRS）の平均値について統計学的に有意な改善を示した。
- 副次評価項目の階層のうち最初の評価項目、すなわち、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、投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった。そのため、階層内の残りの評価項目について統計的推論を行うことができなかった。
- 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は、プラセボ群と比較してデペモキマブ群で良好な結果であり、デペモキマブ群とプラセボ群の差は名目上有意であった。
- デペモキマブ 100 mg を 26 週間間隔で皮下投与した時の全体的な安全性プロファイルはプラセボ投与時の安全性プロファイルとおおむね類似していた。
- 有害事象が認められた被験者の割合は、プラセボ群と比較してデペモキマブ群で低かった。治験薬投与期間中に治験薬と関連があると判断された有害事象が認められた被験者の割合は、プラセボ群と比較してデペモキマブ群で高かった。両群ともに被験者の大多数に軽度又は中等度の有害事象が報告された。
- 重篤な有害事象が認められた被験者の割合は低く、デペモキマブ群及びプラセボ群で同程度であった。治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象が認められた被験者の割合は低かった。

- デペモキマブの最高血漿中濃度は、デペモキマブ 100 mg を投与した Day 1 及び Week 26 のそれぞれ 4 週間後及び 2 週間後に観察され、その後、残りの治験薬投与期間にわたって徐々に単相性に低下した。
- 血中好酸球数の幾何平均値のベースラインからの減少は、デペモキマブ群で Week 4（治験薬投与後の初回評価時点）まで顕著であり、Week 52 まで維持された。
- 免疫原性における安全性への影響は認められなかった。
- 全体として、本試験の有効性及び安全性データは、CRSwNP を有する患者を対象にデペモキマブ 100 mg を 26 週間間隔で皮下投与した時の良好なベネフィット・リスクプロファイルを支持している。

参考文献

GSK Study Report Study 217095 and Study 218079. 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 and ANCHOR-2. 2024.

報告書の作成日及び改訂番号

Report Final: 2024 年 11 月 15 日

ANCHOR-2 試験（218079 試験）

治験の標題

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)

報告書番号

Report Final

開発のフェーズ

3

実施医療機関及び国

本試験は、中国、イタリア、日本、ポーランド、ルーマニア、スペイン、スウェーデン、トルコ及び米国の 74 施設で実施された。

公表文献

本報告書の作成時点においてなし

治験期間

- 治験開始日：2022 年 4 月 18 日
- 治験終了日：2024 年 8 月 6 日

根拠

鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔炎（CRSwNP）を有する成人患者を対象としたメポリズマブの第 3 相試験［国際共同治験である SYNAPSE 試験（205687 試験）、並びに中国、日本及びロシアのみで実施した MERIT 試験（209692 試験）］で、co-primary endpoint である内視鏡検査による鼻茸（NP）スコアの合計及び NP に関連する鼻閉の症状について、標準治療に加えてメポリズマブ 100 mg を 4 週間間隔で最長 52 週間皮下投与した時にプラセボと比較して改善を示したことから、メポリズマブの有効性が示された。CRSwNP を有する被験者でのメポリズマブの忍容性は良好であった。

デペモキマブ（GSK3511294）は、メポリズマブと同様の有効性及びベネフィット・リスクプロファイルを示すことが想定され、投与間隔は 6 ヵ月に 1 回である。このことから、デペモキマブは CRSwNP を有する患者の投与スケジュールを改善し、利便性を高めることが可能であると考えられる。

本試験［及び同一デザインの試験である ANCHOR-1 試験（217095 試験）］の目的は、CRSwNP を有する患者を対象に、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 52 週間皮下投与した時の有効性及び安全性を評価することであった。

目的、評価項目、Estimand 及び統計手法

本試験の目的、評価項目及び estimand を示す。事前に規定した有効性の統合解析の目的、評価項目及び estimand は総括報告書（Supplementary clinical study report）[GSK Study Report TMF-20086321]の概要に示した。

目的及び評価項目

目的	評価項目
主要目的	
CRSwNP と診断された被験者を対象に、標準治療に上乗せしてデペモキマブ 100 mg を皮下投与した時の Week 52 時点の有効性をプラセボと比較して評価する	**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） • Week 49 から Week 52 までの鼻閉の症状スコア［言語式評価スケール（VRS）］の平均値のベースラインからの変化量
副次目的	
標準治療に上乗せしてデペモキマブ 100 mg を皮下投与した時の Week 52 時点の有効性を、鼻漏（鼻汁）及び嗅覚消失の症状スコアに基づきプラセボと比較して評価する	• 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 • 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
標準治療に上乗せしてデペモキマブ 100 mg を皮下投与した時の Week 52 時点の有効性を、Lund Mackay コンピュータ断層撮影（CT）スコアに基づきプラセボと比較して評価する	• 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
CRSwNP と診断された被験者を対象に、標準治療に上乗せしてデペモキマブ 100 mg を皮下投与した時の Week 52 時点の生活の質に対する影響をプラセボと比較して評価する	• Week 52 における副鼻腔評価テスト-22 質問票（SNOT-22）総スコアのベースラインからの変化量
CRSwNP と診断された被験者を対象に、標準治療に上乗せしてデペモキマブ 100 mg を皮下投与した時の Week 26 前の有効性をプラセボと比較して評価する	• 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

安全性	
CRSwNP と診断された被験者を対象に、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安全性及び忍容性をプラセボと比較して評価する	• 有害事象及び重篤な有害事象の発現割合 • 52 週間の各評価時点でのバイタルサイン（脈拍数、収縮期血圧及び拡張期血圧、並びに体温）のベースラインからの変化量 • 52 週間の各評価時点での心電図（ECG）測定値のベースラインからの変化量 • 52 週間の各評価時点での臨床検査パラメータ（血液学的検査、臨床生化学的検査）のベースラインからの変化量及び肝胆道系臨床検査値の異常 • 免疫原性の発現割合［デペモキマブに対する抗薬物抗体（ADA）及び中和抗体（NAb）の有無により測定］
薬物動態及び薬力学	
CRSwNP と診断された被験者を対象に、標準治療に上乗せしてデペモキマブ 100 mg を皮下投与した時の薬物動態及び薬力学を評価する	• 52 週間の各評価時点でのデペモキマブの血漿中濃度 • 52 週間の各評価時点での血中好酸球の絶対数のベースラインに対する比

Estimand

以下の 2 つの属性をすべての estimand に適用した。

- 投与群の比較：デペモキマブ群及びプラセボ群の比較
- 対象集団：CRSwNP と診断された被験者

評価項目	要約尺度	主な中間事象
• 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） • 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	デペモキマブ群及びプラセボ群の間の平均値の差	• 器具を用いた鼻腔組織の切開及び切除処置を含む手術（例えば、ポリープ切除及び内視鏡下副鼻腔手術）は、事象の発現を評価項目の定義に組み込むことで、複合ストラテジーを用いて取り扱った。具体的には、手術を受けた被験者には、術後のすべての評価について、考えられる最も悪いスコア（すなわち、該当する尺度で選択可能な最も悪い値）を割り当てた。 • 治験薬投与の早期中止は、治療方針ストラテジーを用いて取り扱った。 • 血中好酸球又は II 型炎症の減少により CRSwNP の疾患経過に影響を及ぼす可能性のある薬剤（disease-modulating medication）の使用開始は、事象の発現を評価項目の定義に組み込むことで、複合ストラテジーを用いて取り扱った。Disease-modulating medication は、公表されているエビデンス又は作用機序のいずれかに基づいて選択し、一部の生物学的製剤、全身性ステロイド薬の
• Week 49 から Week 52 までの鼻漏（鼻汁）の症状スコア（VRS）の平均値のベースラインからの変化量 • Week 49 から Week 52 までの嗅覚消失の症状スコア（VRS）の平均値のベースラインからの変化量 • Week 52 における Lund Mackay CT スコアのベースラインからの変化量 • Week 52 における SNOT-22 総スコアのベースラインからの変化量		

評価項目	要約尺度	主な中間事象
• 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		長期使用及び鼻腔内ステロイド（INCS）の開始を含めた。具体的には、CRSwNP に対する disease-modulating medication を使用開始した被験者には、当該薬剤の使用開始後のすべての評価について、考えられる最も悪いスコア（すなわち、該当する尺度で選択可能な最も悪い値）を割り当てた。 • その他のすべての標準治療の変更又は併用禁止薬の開始は、治療方針ストラテジーを用いて取り扱った。 • 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）関連事象は、治療方針ストラテジーを用いて取り扱った。 • 任意の理由による全身性ステロイド薬の投与は、治療方針ストラテジーを用いて取り扱った。 **co-primary endpoint に対する補足的 estimand ストラテジー:** すべての標準治療の変更又は CRSwNP に対する disease-modulating medication の使用開始に関する中間事象（ICE）を、治療方針ストラテジーを用いて取り扱い、主要 estimand に対する補足的 estimand とみなした。

統計手法

多重性調整

Co-primary endpoint を最初に検定し、いずれの評価項目も両側有意水準 5%で有意であった場合、本試験の評価項目の検定を継続した。副次評価項目の検定は、階層の上位の評価項目の統計学的有意性に応じて、階層手順に従って実施した。多重検定ストラテジーの一部として定義する投与群間の比較は、有効性の副次評価項目に限定した。その他の有効性評価の指標は有効性の副次評価の指標の下に位置付け、また、Week 52（又は Week 49 から Week 52）より前の評価時点では co-primary endpoint 及び副次評価項目の一部について多重性の調整は行わなかった。そのため、これらの解析では名目上の有意性を 5%の参照水準を用いて記述的に評価した。

被験者数の検討

本試験の被験者数は、co-primary endpoint である 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）の平均値に基づいて決定した。約 250 例の被験者を、1：1 の比で各群に 125 例ずつ無作為化する計画であった。こ

の被験者数の場合、主要評価項目及び副次評価項目の評価可能例数として、各群最低 118 例と想定すると、評価不能例数は無作為化した被験者の 5%まで許容されることになる。

Week 52 の内視鏡検査による NP スコアの合計に対して、デペモキマブ群及びプラセボ群の間の真の群間差を–1.10 と仮定した場合の検出力は 99%超であった。これは、両側有意水準を 5%として、標準偏差を 1.665 と仮定した場合であった。デペモキマブ群及びプラセボ群の間で統計学的に有意であると結論付けられると推定される最小効果は、群間差–0.42 であった。

Week 49 から Week 52 までの鼻閉の症状スコア（VRS）の平均値に対して、デペモキマブ群及びプラセボ群の間の真の群間差を–0.70 と仮定した場合の検出力は 99%超であった。これは、両側有意水準を 5%として、標準偏差を 0.84 と仮定した場合であった。デペモキマブ群及びプラセボ群の間で統計学的に有意であると結論付けられると推定される最小効果は、群間差–0.21 であった。

両方の co-primary endpoint に対する全体的な検出力は 99%超である。

治験方法

本試験は、CRSwNP を有する成人患者を対象に標準治療に上乗せしてデペモキマブ 100 mg を皮下投与する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、第 3 相試験であった。本試験は、4 週間の導入期間、並びにその後の 52 週間の治験薬投与期間及び 4 週間の後観察期間で構成された。合計の試験期間（治験薬投与期間及び後観察期間）は約 56 週間であった。NP の手術歴の有無及び国を因子として層別割付けを行った。被験者をデペモキマブ群又はプラセボ群（いずれも標準治療を併用）のいずれかに 1：1 の比で無作為化し、治験薬を 26 週間間隔で計 2 回投与した。

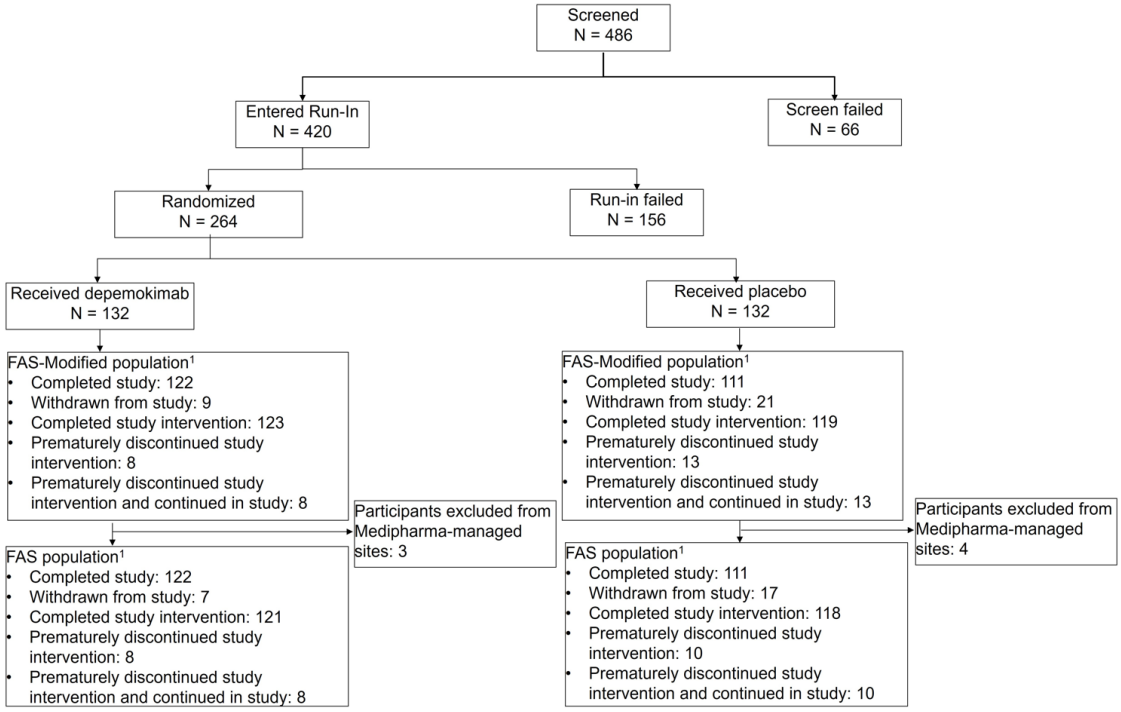
被験者数（計画時及び解析時）

予定被験者数

約 417 例の患者をスクリーニングし、250 例を 1：1 の比で各群に 125 例ずつ無作為化する計画であった。

実際の被験者数

本試験では計 486 例をスクリーニングした。スクリーニング及び導入期間の状況の要約を以下に示す。



1. The MHLW confirmed GCP violations in several studies involving Medipharma, a Japanese site management organization. Medipharma provided site management services to Sites [redacted] and [redacted]. These sites were excluded from the Full Analysis Set (FAS) population but were included in the FAS-Modified population.

治験対象集団の要約を以下に示す。

Population	No Treatment (N=222) n (%)	Placebo (N=132) n (%)	Depemokimab 100 mg SC (N=132) n (%)	Total (N=486) n (%)
Screened	222 (100)	132 (100)	132 (100)	486 (100)
Enrolled	0	132 (100)	132 (100)	264 (54)
Randomized	0	132 (100)	132 (100)	264 (54)
FAS[1]		128 (97)	129 (98)	257 (53)
FAS-Modified[1]		132 (100)	132 (100)	264 (54)
Safety[1]		128 (97)	129 (98)	257 (53)
Safety-Modified[1]		132 (100)	132 (100)	264 (54)
Pharmacokinetic (PK)		0	129 (98)	129 (27)

1. The MHLW confirmed GCP violations in several studies involving Medipharma, a Japanese site management organization. Medipharma provided site management services to Sites [redacted] and [redacted]. These sites were excluded from the FAS and Safety populations but were included in the FAS-Modified and Safety-Modified populations.

国別の組入れ被験者数の要約を以下に示す。

Country	Placebo (N=132) n (%)	Depemokimab 100 mg SC (N=132) n (%)	Total (N=264) n (%)
Poland	31 (23)	29 (22)	60 (23)
Spain	21 (16)	21 (16)	42 (16)
Romania	16 (12)	15 (11)	31 (12)
China	15 (11)	17 (13)	32 (12)
Japan	15 (11)	13 (10)	28 (11)
Italy	11 (8)	12 (9)	23 (9)

Country	Placebo (N=132) n (%)	Depemokimab 100 mg SC (N=132) n (%)	Total (N=264) n (%)
US	10 (8)	10 (8)	20 (8)
Turkey	9 (7)	9 (7)	18 (7)
Sweden	4 (3)	6 (5)	10 (4)

診断及び主要な組入れ基準

内視鏡検査による両側 NP スコア（最高 8）が 5 以上の重度の NP 症状を有する成人患者のうち、NP 除去のための鼻手術歴がある、過去 2 年以内に NP 治療を目的とした連続 3 日以上の全身性ステロイド薬の使用歴がある、又は全身性ステロイド薬の使用が医学的に不適切もしくは不耐である患者をスクリーニングの対象とした。投与群への無作為化割付けのため、導入期間の終了時、Week 0 前の 7 日間（Week 0 を除く）の鼻閉の症状スコア（VRS）の平均値が 2 以上（電子日誌に基づく）である必要があった。

治療及び投与

INCS の使用が不要な日本の被験者を除き、すべての被験者が INCS による標準治療を受けた。

本試験の治験薬及び投与群を以下の表に示す。

投与群	プラセボ群	デペモキマブ群
治験薬名	プラセボ	Depemokimab 100 mg 皮下投与
種類	該当なし	生物学的製剤
剤形	単回使用安全装置付きプレフィルドシリンジ（PFS）に充填された無菌 0.9%（w/v）塩化ナトリウム溶液	単回使用 PFS に充填された無菌液剤
力価	該当なし、1.0 mL（注入量）	100 mg/mL、1.0 mL（注入量）
用法・用量	プラセボ、26 週間間隔で投与（Week 0 及び Week 26）	100 mg、26 週間間隔で投与（Week 0 及び Week 26）
投与経路	皮下注射	皮下注射
使用目的	プラセボ	治験薬
非治験薬	該当なし	該当なし
認可されている補助薬／未認可の補助薬	該当なし	該当なし
供給元	治験依頼者により一括供給される	治験依頼者により一括供給される
包装及びラベル	治験薬は PFS で提供される。各国の要件に従い、各 PFS には必要に応じてラベル表示する。	治験薬は PFS で提供される。各国の要件に従い、各 PFS には必要に応じてラベル表示する。

本試験で投与した薬剤のバッチ番号は、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、及び[redacted]であった。

治験薬投与期間

治験薬投与期間は 52 週間の予定であった。被験者は最長 56 週間（治験薬投与期間及び後観察期間）、本試験に参加することを求められた。治験薬投与期間の前に 4 週間の導入期間を設定した。

結果の要約及び結論

人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性は、デペモキマブ群とプラセボ群でおおむね同程度であった。本試験の被験者は主に白人（77%）及び男性（69%）であり、平均年齢は 50.4 歳であった。

ベースラインの NP、慢性鼻副鼻腔炎（CRS）及び喘息の疾患特性は、以下を除いてデペモキマブ群とプラセボ群でおおむね同程度であった。

- スクリーニング来院前の 12 ヵ月間に NP に対して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高かった。
- 好酸球数の幾何平均値は、プラセボ群と比較してデペモキマブ群で高かった。

有効性の結果

Full Analysis Set（FAS）では、co-primary endpoint はいずれもプラセボ群と比較してデペモキマブ群で良好な結果を示し、両側有意水準 5%で統計学的有意差が認められた。副次評価項目の最初の階層である、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は、統計学的に有意な差は認められなかった。そのため、階層内の残りの評価項目について統計的推論を行うことができなかった。この時点で階層が破られたため、以降の評価項目では $p<0.05$ の投与群間の差を名目上の有意性として示した。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良好な結果であり、デペモキマブ群とプラセボ群の差は名目上有意であった。有効性の結果の要約を以下に示す。

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

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
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[1]
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[1]
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[1]
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[1]
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

1. Nominal significance (i.e., p<0.05 without multiplicity control). However, statistical significance was not achieved due to a break in the multiplicity-controlled testing hierarchy.

安全性の結果

治験薬投与期間中及び治験薬投与期間後の有害事象

治験薬投与期間中及び投与期間後を合わせた期間中、有害事象又は治験薬と関連があると判断された有害事象が認められた被験者の割合は、デペモキマブ群及びプラセボ群でおおむね同程度であった。重篤な有害事象が認められた被験者の割合は、プラセボ群と比較してデペモキマブ群で低かった。治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象が認められた被験者の割合は低く、デペモキマブ群及びプラセボ群で同程度であった。

	Placebo (N=128)		Depemokimab 100 mg SC (N=129)	
	n (%)	Rate	n (%)	Rate
On- and post-treatment				
Any AE	102 (80)	2032	98 (76)	1738
AEs related to study treatment	6 (5)	47	8 (6)	62
AEs leading to permanent discontinuation of study treatment or withdrawal from study	1 (<1)	8	2 (2)[1]	15
AEs leading to dose interruption/delay	1 (<1)	8	0	
Any SAE	10 (8)	79	6 (5)	45
SAEs related to study treatment	0		0	
Fatal SAEs	0		0	
Fatal SAEs related to study treatment	0		0	
On-treatment				
Any AE	102 (80)	2108	98 (76)	1825
AEs related to study treatment	6 (5)	51	8 (6)	67
AEs leading to permanent discontinuation of study treatment or withdrawal from study	1 (<1)	8	0	
AEs leading to dose interruption/delay	1 (<1)	8	0	
Any SAE	10 (8)	86	4 (3)	32
SAEs related to study treatment	0		0	
Fatal SAEs	0		0	
Fatal SAEs related to study treatment	0		0	

1. Two participants in the depemokimab group experienced AEs leading to permanent discontinuation of study treatment or withdrawal from study after 182 days of the last dose date of study intervention. Thus, these AEs were considered to have occurred in the post-treatment period.

Note: For the on-treatment period, rate is incidence rate per 1000 subject-years, calculated as: (Total number of participants with AE)/(Total exposure duration/365.25)*1000. If an AE belonging to the category being summarized occurs during the exposure period, then that participant's exposure ends at the start of the first occurrence of the AE.
Note: For the on- and post-treatment period, rate is incidence rate per 1000 subject-years, calculated as: (Total number of participants with AE)/(Total time in study [years]/365.25)*1000. If an AE belonging to the category being summarized occurs during the exposure period, then that participant's exposure ends at the start of the first occurrence of the AE.
Note: n=Number of participants.

治験薬投与期間中の有害事象

治験薬投与期間中に有害事象又は治験薬と関連があると判断された有害事象が認められた被験者の割合は、デペモキマブ群及びプラセボ群でおおむね同程度であった。最もよくみられた有害事象（いずれかの投与群で 10%以上）は、上咽頭炎、上気道感染、頭痛及び鼻閉であった。各有害事象が認められた被験者の割合は、以下を除いて投与群間でいずれも同程度であった（デペモキマブ群及びプラセボ群、以下同順）。

- 上咽頭炎（22%及び 12%）及び下痢（5%及び 2%）が認められた被験者の割合は、プラセボ群と比較してデペモキマブ群で高かった。
- 鼻閉（4%及び 11%）、背部痛（2%及び 6%）及び喘息（2%及び 5%）が認められた被験者の割合は、プラセボ群と比較してデペモキマブ群で低かった。

デペモキマブ群で報告された重度の有害事象は、COVID-19、インプラント周囲炎、肺炎、鼻茸、発熱、肋骨骨折、高血圧、心筋炎、急性副鼻腔炎、及び扁平上皮癌であった。デペモキマブ群で 2 例以上に報告された重度の有害事象はなかった。プラセボ群で 2 例以上に報告された重度の有害事象は、鼻茸（4 例）、鼻閉（2 例）、喘息（2 例）、及び頭痛（2 例）であった。

いずれの投与群でも死亡は報告されなかった。

重篤な有害事象が認められた被験者の割合は、プラセボ群（8%）と比較してデペモキマブ群（3%）で低かった。治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象が認められた被験者の割合は低く、デペモキマブ群（心房細動及び心筋梗塞が各 1 例）及びプラセボ群（喘息が 1 例）で同程度であった。

注目すべき有害事象

注目すべき有害事象を以下に示す。

- アナフィラキシー又はその他の全身性反応を含むアレルギー（I 型過敏症）反応
- III 型過敏症（免疫複合体疾患／血管炎）反応
- 局所注射部位反応
- QTc 延長

いずれの投与群でも、治験責任（分担）医師によりアレルギー（I 型過敏症）反応と判断された事象は報告されなかった。

いずれの投与群でも、治験責任（分担）医師により III 型過敏症（免疫複合体疾患／血管炎）反応と判断された事象は報告されなかった。

局所注射部位反応はデペモキマブ群の 3 例（被験者番号 [redacted] に 2 件の注射部位反応、被験者番号 [redacted] に 2 件の局所反応、及び被験者番号 [redacted] に 1 件

の丘疹）及びプラセボ群の 1 例（四肢痛）で報告された。いずれの事象も軽度かつ非重篤であった。

有害事象の解析では、QT 間隔に対する治験薬の影響は認められなかった。デペモキマブ群では、QT／QTc 延長の有害事象は報告されなかった。プラセボ群の 1 例（被験者番号 [redacted]）で有害事象の心電図 QT 延長が報告された。

臨床検査値、バイタルサイン及び ECG の評価

全体として、臨床検査値、バイタルサイン及び ECG のベースラインからの平均変化量は投与群間で同程度であった。計 2 例（各群 1 例）が肝機能のモニタリング基準（ALT が ULN の 3 倍以上）に該当した。計 2 例（いずれもデペモキマブ群）がビリルビンの PCI 基準（ULN の 1.5 倍超）に該当した。ALT の上昇はいずれの被験者も各来院時に認められなかった。Hy's Law に該当する事象は認められなかった。

薬物動態の結果

デペモキマブの最高血漿中濃度は、デペモキマブ 100 mg を投与した Day 1 及び Week 26 のそれぞれ 4 週間後及び 2 週間後（治験薬投与後の初回評価時点）に観察された。血漿中濃度は、残りの治験薬投与期間にわたって徐々に単相性に低下した。

薬力学の結果

ベースライン時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）でわずかに高値であった。血中好酸球数の幾何平均値のベースラインからの減少は、デペモキマブ群で Week 4（初回評価時点）まで顕著であり、減少量は試験期間中のすべての時点でプラセボ群と比較してデペモキマブ群で大きかった（すべての測定時点で $p<0.001$）。

免疫原性の結果

ベースライン時の ADA 陽性被験者の割合はプラセボ群で 1%未満（1/126 例）であった。一方、デペモキマブ群では ADA 陽性被験者はいなかった。ベースライン以降、プラセボ群の免疫原性は解析しなかった。デペモキマブ群での ADA 陽性被験者の割合は 9%（11/129 例）であり、このうち 1%未満（1/129 例）は一時的な陽性、8%（10/129 例）では持続的に陽性であった。抗体価は低く（すなわち、測定可能な最小抗体価の 80 に近似）、中央値は 80.0（範囲：80～160）であった。ADA 陽性被験者はいずれも NAb 陰性であった。

免疫原性の安全性への影響は認められなかった。ADA 陽性被験者及び ADA 陰性被験者での有害事象の発現割合は、それぞれ 64%（7/11 例）及び 77%（91/118 例）であった。

結論

- CRSwNP の標準治療に上乗せしてデペモキマブ 100 mg を 26 週間間隔で最長 52 週間皮下投与した時、プラセボと比較して治療効果の改善が認められ、co-primary endpoint で

ある内視鏡検査による NP スコアの合計及び鼻閉の症状スコア（VRS）の平均値について統計学的に有意な改善を示した。

- 副次評価項目の階層のうち最初の評価項目、すなわち、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、投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった。そのため、階層内の残りの評価項目について統計的推論を行うことができなかった。
- 残りの副次評価項目（嗅覚消失、Lund Mackay CT スコア、SNOT-22 スコア、及び Week 21 から Week 24 までの鼻閉）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良好な結果であり、デペモキマブ群とプラセボ群の差は名目上有意であった。
- デペモキマブ 100 mg を 26 週間間隔で皮下投与した時の全体的な安全性プロファイルはプラセボの安全性プロファイルとおおむね類似していた。
- 有害事象又は治験薬と関連があると判断された有害事象が認められた被験者の割合は、デペモキマブ群及びプラセボ群でおおむね同程度であった。両群ともに被験者の大多数に軽度又は中等度の有害事象が報告された。
- 重篤な有害事象が認められた被験者の割合は、プラセボ群と比較してデペモキマブ群で低かった。治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象が認められた被験者の割合は低く、デペモキマブ群及びプラセボ群で同程度であった。
- デペモキマブの最高血漿中濃度は、デペモキマブ 100 mg を投与した Day 1 及び Week 26 のそれぞれ 4 週間後及び 2 週間後に観察され、その後、残りの治験薬投与期間にわたって徐々に単相性に低下した。
- 血中好酸球数の幾何平均値のベースラインからの減少は、デペモキマブ群で Week 4 まで顕著であり、減少量は試験期間中のすべての時点でプラセボ群と比較してデペモキマブ群で大きかった。
- 免疫原性における安全性への影響は認められなかった。
- 全体として、本試験の有効性及び安全性データは、CRSwNP を有する患者を対象にデペモキマブ 100 mg を 26 週間間隔で皮下投与した時の良好なベネフィット・リスクプロファイルを支持している。

参考文献

GSK Study Report TMF-20086321. Study 217095 and Study 218079. 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) and ANCHOR-2.

報告書の作成日及び改訂番号

Report Final: 2024 年 10 月 23 日

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

治験の標題

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 and ANCHOR-2

報告書番号

Supplementary Report Final

開発のフェーズ

3

実施医療機関及び国

ANCHOR-1 試験（217095 試験）は、アルゼンチン、ベルギー、カナダ、中国、フランス、ドイツ、日本、オランダ、スペイン、英国及び米国の 82 施設で実施された。

ANCHOR-2 試験（218079 試験）は、中国、イタリア、日本、ポーランド、ルーマニア、スペイン、スウェーデン、トルコ及び米国の 74 施設で実施された。

公表文献

本報告書の作成時点においてなし

治験期間

- 治験開始日（最初の被験者の初回来院日）：2022 年 4 月 22 日（ANCHOR-1 試験）及び 2022 年 4 月 18 日（ANCHOR-2 試験）
- 治験終了日（最後の被験者の最終来院日）：2024 年 8 月 27 日（ANCHOR-1 試験）及び 2024 年 8 月 6 日（ANCHOR-2 試験）

本項では、ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験のデータベースロック日（それぞれ 2024 年 9 月 20 日及び 2024 年 8 月 26 日）時点での解析結果を示す。

根拠

鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔炎（CRSwNP）の治療目標には、全身性ステロイド薬の使用量の減少及び鼻茸（NP）手術の回避が含まれる。しかし、これらの有効性アウトカムは 1 年間の試験期間中に比較的低い割合で発生し、デペモキマブがそのような事象のリスクを有意に低下させるか否かを適切に評価するためには、各試験に組み入れる予定被験者数では不十分であった。また、部分的なコントロール又は十分にコントロールされていない喘息を有する被験者数は、いずれの試験でも少ないことが予想された。そのため、NP 手術、全身性ステ

ロイド薬及び喘息に関連する有効性評価項目の解析には ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験の統合データを用いることを事前に規定した。

ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験の根拠は、それぞれ ANCHOR-1 試験[GSK Study Report Study 217095]及び ANCHOR-2 試験[GSK Study Report Study 218079]の総括報告書（CSR）の概要に示した。

目的、評価項目、Estimand 及び統計手法

目的及び評価項目

各試験の目的、評価項目及び estimand は ANCHOR-1 試験[GSK Study Report Study 217095]及び ANCHOR-2 試験[GSK Study Report Study 218079]の CSR の概要に示した。事前に規定した有効性の統合解析の目的、評価項目及び estimand を以下に示す。

目的	評価項目
副次目的：事前に規定した統合解析	
CRSwNP と診断された被験者を対象に、標準治療に上乗せしてデペモキマブ 100 mg を皮下投与した時の Week 52 時点の鼻手術（実際の手術又は手術の計画）の必要性への影響をプラセボと比較して評価する	• Week 52 までの、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 の使用開始までの期間 • Week52 までの、CRSwNP に対する初回鼻手術（実際の手術）又は disease-modulating medication の使用開始までの期間
CRSwNP と診断された被験者を対象に、標準治療に上乗せしてデペモキマブ 100 mg を皮下投与した時の Week 52 までの全身性ステロイド薬投与への影響をプラセボと比較して評価する	• 52 週間の治験薬投与期間における、CRSwNP に対する 1 回以上の全身性ステロイド薬もしくは disease-modulating medication の使用又は鼻手術（実際の手術）の必要性
部分的なコントロール又は十分にコントロールされていない喘息［喘息コントロールに関するアンケート（ACQ-5）スコアが 0.75 超］を有し、CRSwNP と診断された被験者の部分集団を対象に、標準治療に上乗せしてデペモキマブ 100 mg を皮下投与した時の Week 52 時点の喘息コントロールに対する影響をプラセボと比較して評価する	• Week 52 における ACQ-5 スコアのベースラインからの変化量

副次 estimand

以下の 2 つの属性をすべての estimand に適用した。

- 投与群の比較：デペモキマブ群及びプラセボ群の比較
- 対象集団：CRSwNP と診断された被験者。ただし、評価項目「Week 52 における ACQ-5 スコアのベースラインからの変化量」については、部分的なコントロール又は十分にコントロールされていない喘息（ベースライン時の ACQ-5 スコアが 0.75 超）を有し、CRSwNP と診断された被験者を対象集団とした。

評価項目	要約尺度	主な中間事象
• Week 52 までの、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 の使用開始までの期間 • Week52 までの、CRSwNP に対する初回鼻手術（実際の手術）又は disease-modulating medication の使用開始までの期間	デペモキマブ群及びプラセボ群の間のハザード比	• 治験薬投与の早期中止は、治療方針ストラテジーを用いて取り扱った。 • 血中好酸球又は II 型炎症の減少により CRSwNP の疾患経過に影響を及ぼす可能性のある薬剤（disease-modulating medication）の使用開始は、事象の発現を評価項目の定義に組み込むことで、複合ストラテジーを用いて取り扱った。Disease-modulating medication は、公表されているエビデンス又は作用機序のいずれかに基づいて選択し、一部の生物学的製剤、全身性ステロイド薬の長期使用及び鼻腔内ステロイド（INCS）の開始を含めた。具体的には、CRSwNP の disease-modulating medication を使用開始した被験者は、使用開始時点で手術が必要な被験者として計上した。 　• その他のすべての標準治療の変更又は併用禁止薬の開始は、治療方針ストラテジーを用いて取り扱った。 • 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）関連事象は、治療方針ストラテジーを用いて取り扱った。 • 任意の理由による全身性ステロイド薬の投与は、治療方針ストラテジーを用いて取り扱った。 • **補足的 estimand 1**：すべての標準治療の変更又は併用禁止薬の開始（CRSwNP の disease-modulating medication を含む）に関する ICE を、治療方針ストラテジーを用いて取り扱い、主要 estimand に対する補足的 estimand とみなした。 • **補足的 estimand 2**：血中好酸球又は II 型炎症の減少による CRSwNP の disease-modulating medication の使用開始に関する ICE を、仮想ストラテジーを用いて取り扱った。Disease-modulating medication は、公表されているエビデンス又は作用機序のいずれかに基づいて選択し、一部の生物学的製剤、全身性ステロイド薬の長期使用及び INCS の開始を含めた。

評価項目	要約尺度	主な中間事象
		• その他のすべての標準治療の変更又は併用禁止薬の開始は、治療方針ストラテジーを用いて取り扱った。
52 週間の治験薬投与期間における、CRSwNP に対する 1 回以上の全身性ステロイド薬もしくは disease-modulating medication の使用又は鼻手術（実際の手術）の必要性	デペモキマブ群及びプラセボ群の間のオッズ比	• 器具を用いた鼻腔組織の切開及び切除処置を含む手術［例えば、ポリープ切除及び内視鏡下副鼻腔手術（ESS）］は、事象の発現を評価項目の定義に組み込むことで、複合ストラテジーを用いて取り扱った。具体的には、手術を受けた被験者は、52 週間の治験薬投与期間における全身性ステロイド薬が必要な被験者として計上した。 • 治験薬投与の早期中止は、治療方針ストラテジーを用いて取り扱った。 • 血中好酸球又は II 型炎症の減少により CRSwNP の疾患経過に影響を及ぼす可能性のある薬剤（disease-modulating medication）の使用開始は、事象の発現を評価項目の定義に組み込むことで、複合ストラテジーを用いて取り扱った。Disease-modulating medication は、公表されているエビデンス又は作用機序のいずれかに基づいて選択し、一部の生物学的製剤、全身性ステロイド薬の長期使用及び INCS の開始を含めた。具体的には、CRSwNP の disease-modulating medication を使用開始した被験者は、52 週間の治験薬投与期間におけるステロイド薬が必要な被験者として計上した。 • その他のすべての標準治療の変更又は併用禁止薬の開始は、治療方針ストラテジーを用いて取り扱った。 • COVID-19 関連事象は、治療方針ストラテジーを用いて取り扱った。
Week 52 における ACQ-5 スコアのベースラインからの変化量	デペモキマブ群及びプラセボ群の間の平均値の差	• 器具を用いた鼻腔組織の切開及び切除処置を含む手術（例えば、ポリープ切除及び ESS）は、事象の発現を評価項目の定義に組み込むことで、複合ストラテジーを用いて取り扱った。具体的には、手術を受けた被験者には、術後のすべての評価について考えられる最も悪い ACQ-5 スコアである 6 点を割り当てた。

評価項目	要約尺度	主な中間事象
		• 治験薬投与の早期中止は、治療方針ストラテジーを用いて取り扱った。 • 血中好酸球又はII型炎症の減少により CRSwNP の疾患経過に影響を及ぼす可能性のある薬剤（disease-modulating medication）の使用開始は、事象の発現を評価項目の定義に組み込むことで、複合ストラテジーを用いて取り扱った。Disease-modulating medication は、公表されているエビデンス又は作用機序のいずれかに基づいて選択し、一部の生物学的製剤、全身性ステロイド薬の長期使用及び INCS の開始を含めた。具体的には、CRSwNP の disease-modulating medication を使用開始した被験者には、当該薬剤の使用開始後のすべての評価について考えられる最も悪いスコア（すなわち、該当する尺度で選択可能な最も悪い値）を割り当てた。 • その他のすべての標準治療の変更又は併用禁止薬の開始は、治療方針ストラテジーを用いて取り扱った。 • COVID-19 関連事象は、治療方針ストラテジーを用いて取り扱った。 • 何らかの理由による全身性ステロイド薬の投与は、治療方針ストラテジーを用いて取り扱った。

統計手法

多重性調整

ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験を統合した有効性の副次評価項目に対して、事前に規定した解析を計画した。両試験が完了し、両試験の co-primary endpoint でいずれも統計学的有意性が達成された後に、これらの評価項目の統合解析を実施した。両試験の統合解析で評価することを事前に規定した 4 つの副次評価項目を、事前に規定した階層に従い閉検定手順で検定した。4 つの評価項目すべてで有意水準 $\alpha - \alpha^2$（4.75%）で有意性が達成された場合、両試験の統合解析で評価することを事前に規定したその他のすべての有効性評価項目を、多重性を調整せずに有意水準 $\alpha - \alpha^2$（4.75%）で検定した。

被験者数の検討

各試験に組み入れる予定被験者数は、NP 手術のリスクがプラセボ群と比較してデペモキマブ群で有意に低下するか否かを適切に評価するには不十分であった。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 の使用開始までの期間の評価項目については、ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験のデータを用いた事前に規定した統合解析を計画した。統合したプラセボ群では、CRSwNP に対する初回鼻手術又は disease-modulating medication の使用が必要な被験者の割合を 23%と仮定した。ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験で無作為化される予定被験者数に基づき、合計約 500 例の被験者を 1：1 の比で無作為化し、統合する予定であった。この被験者数の場合、事前に規定した統合解析の評価可能例数として各群最低 236 例と想定すると、各試験の評価不能例数は無作為化した被験者の 5%まで許容されることになる。

両側有意水準を 4.75%とし、真の群間ハザード比を 0.38（手術が必要となるリスクが 62%減少）と仮定した場合の統計学的有意差の検出力は 90%超であった。統合解析で、デペモキマブ群及びプラセボ群の間で統計学的に有意であると推定される最小効果はハザード比 0.64（手術のリスクが 36%減少）であった。

治験方法

ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験のデザインは同一であった。これらの試験は、CRSwNP を有する成人患者を対象に標準治療に上乗せしてデペモキマブ 100 mg を皮下投与する、同一デザインの無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、第 3 相試験であった。両試験は、4 週間の導入期間、並びにその後の 52 週間の治験薬投与期間及び 4 週間の後観察期間で構成された。合計の試験期間（治験薬投与期間及び後観察期間）は約 56 週間であった。鼻茸の手術歴の有無及び国を因子として層別割付けを行った。被験者をデペモキマブ群又はプラセボ群（いずれも標準治療を併用）のいずれかに 1：1 の比で無作為化し、治験薬を 26 週間間隔で計 2 回投与した。

被験者数（計画時及び解析時）

予定被験者数

予定被験者数は、各試験を統合した被験者数に基づいた。各試験では、約 417 例の患者をスクリーニングし、250 例を 1：1 の比で各群に 125 例ずつ無作為化する計画であった。そのため、統合解析の評価項目では各群に 250 例ずつ無作為化する計画であった。

実際の被験者数

ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験では、それぞれ計 276 例（デペモキマブ群 143 例、プラセボ群 133 例）及び計 264 例（デペモキマブ群 132 例、プラセボ群 132 例）を無作為化した。統合解析の評価項目では計 528 例が FAS に含まれた。各試験の被験者の内訳の詳細は ANCHOR-1 試験[GSK Study Report Study 217095]及び ANCHOR-2 試験[GSK Study Report Study 218079]の CSR の概要に示した。

診断及び主要な組入れ基準

各試験の選択基準及び除外基準は ANCHOR-1 試験[GSK Study Report Study 217095]及び ANCHOR-2 試験[GSK Study Report Study 218079]の CSR の概要に示した。

治療及び投与

各試験での治験薬の用法・用量、投与経路及びバッチ番号は ANCHOR-1 試験[GSK Study Report Study 217095]及び ANCHOR-2 試験[GSK Study Report Study 218079]の CSR の概要に示した。

治験薬投与期間

両試験の治験薬投与期間は 52 週間の予定であった。被験者は最長 56 週間（治験薬投与期間及び後観察期間）、各試験に参加することを求められた。治験薬投与期間の前に 4 週間の導入期間を設定した。

結果の要約及び結論

人口統計学的及び他の基準値の特性

デペモキマブ群及びプラセボ群に無作為化された被験者の人口統計学的特性は、以下を除いて両試験でおおむね同程度であった。

- ANCHOR-1 試験では、全被験者のうち、ヨーロッパからの被験者が 36%、その他の地域からの被験者が 56%であった。ANCHOR-2 試験では、全被験者のうち、ヨーロッパからの被験者が 65%、その他の地域からの被験者が 28%であった。
- CRS の罹病期間の平均値は、ANCHOR-1 試験では 14.912 年、ANCHOR-2 試験では 11.887 年であった。

詳細は ANCHOR-1 試験[GSK Study Report Study 217095]及び ANCHOR-2 試験[GSK Study Report Study 218079]の CSR の概要に示した。

治験薬の曝露

デペモキマブ群及びプラセボ群での治験薬の曝露期間の平均値及び合計曝露量は、両試験で同程度であった。詳細は ANCHOR-1 試験[GSK Study Report Study 217095]及び ANCHOR-2 試験[GSK Study Report Study 218079]の CSR の概要に示した。

有効性の結果

事前に規定した ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験の有効性の副次評価項目の統合解析では、Week 52 までの CRSwNP に対する NP 手術（実際の手術又は待機リストへの登録）又は disease-modulating medication の使用の必要性のリスクは、プラセボ群と比較してデペモキマブ群で低かったが、統計学的に有意な差は認められなかった。そのため、階層内の残りの評価項目について統計的推論を行うことができなかった。この時点で階層が破られたため、以降の評価項目では $p<0.05$ の投与群間の差を名目上の有意性として示した。Week 52 まで

の CRSwNP に対する NP 手術（実際の手術）又は disease-modulating medication の使用のリスクは、プラセボ群と比較してデペモキマブ群で低かったが、統計学的に有意な差は認められなかった。Week 52 までの CRSwNP に対する 1 回以上の全身性ステロイド薬もしくは disease-modulating medication の使用又は NP 手術（実際の手術）の必要性はデペモキマブ群で良好な結果であり、オッズは名目上の有意差を示した。部分的なコントロール又は十分にコントロールされていない喘息（ACQ-5 スコアが 0.75 超）を有する被験者では、Week 52 における ACQ-5 スコアのベースラインからの変化量はデペモキマブ群で良好な結果であり、投与群間の差は名目上の有意性を示した。

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); p-value	0.735 (0.495, 1.092); 0.128
Time to first NP surgery (actual) or disease-modulating medication for CRSwNP up to Week 52	
Hazard ratio (95% CI); p-value	0.713 (0.453, 1.124); 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); p-value	0.58 (0.40, 0.86); 0.006[1]
Change from baseline in ACQ-5 score at Week 52 in participants with partially or not well-controlled asthma	
Difference (depemokimab - placebo) (95% CI); p value	-0.75 (-1.26, -0.25); 0.004[1]

1. 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.

結論

- 事前に規定した ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験の有効性の副次評価項目の統合解析では、以下の結果が示された。
  - Week 52 までの CRSwNP に対する NP 手術（実際の手術又は待機リストへの登録）又は disease-modulating medication の使用の必要性のリスクは、プラセボ群と比較してデペモキマブ群で低かったが、統計学的に有意な差は認められなかった。
  - Week 52 までの CRSwNP に対する NP 手術（実際の手術）又は disease-modulating medication の使用のリスクは、プラセボ群と比較してデペモキマブ群で低かったが、統計学的に有意な差は認められなかった。
  - Week 52 までの CRSwNP に対する 1 回以上の全身性ステロイド薬もしくは disease-modulating medication の使用又は NP 手術（実際の手術）の必要性はデペモキマブ群で良好な結果であり、オッズは名目上の有意差を示した。
  - 部分的なコントロール又は十分にコントロールされていない喘息（ACQ-5 スコアが 0.75 超）を有する被験者では、Week 52 における ACQ-5 スコアのベースラインからの変化量はデペモキマブ群で良好な結果であり、投与群間の差は名目上の有意性を示した。
- 全体として、事前に規定した ANCHOR-1 試験及び ANCHOR-2 試験の有効性の副次評価項目の統合解析の結果は、CRSwNP を有する患者を対象にデペモキマブを投与した時の有効性を支持している。

参考文献

GSK Study Report Study 217095. Study ANCHOR-1. 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). 2024.

GSK Study Report Study 218079. Study ANCHOR-2. 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). 2024.

報告書の作成日及び改訂番号

Supplementary Report Final: 2024 年 11 月 18 日