

**重度喘息におけるメポリズマブ/ベンラリズマブから年 2 回のデベモキマブへの切り替え:  
多施設、ランダム化、二重盲検、第ⅢA 相臨床試験(NIMBLE)**

ジェフリー・チャップ、長瀬洋之、ダーク・スコワッシュ、ジル・ドゥーヴァスー、アンド  
レアン・コート、ダニエル・ジャクソン、デイヴィッド・ジャクソン、マイケル・ウェクス  
ラー、ヴァルシャ・インバー、ジョン・マクギニス、シェリー、ピーター・ハワース、  
NIMBLE 研究調査員を代表してイアン・パヴォード

### 概要

**論拠:**デベモキマブは、インターロイキン 5 結合親和性が高く、高い効能を持ち、半減期が  
延びて年 2 回の投与が可能となった、世界初の超長時間作用型生物学的製剤である。

**目的:**インターロイキン 5 またはその受容体を標的とした短時間作用型生物学的療法で既に  
管理され、奏効している重度喘息の患者において、デベモキマブへの切り替えの有効性と安  
全性を調査すること。

**方法:**NIMBLE(NCT04718389)は、多施設、無作為化、二重盲検、ダブル・ダミー、並行群、  
第ⅢA 相、非劣性研究である。参加者は、 $\geq 12$  歳の喘息患者で、 $\geq 12$  ヶ月間、メポリズマ  
ブ 100mg を 4 週間ごとに皮下投与、またはベンラリズマブ 30mg を 8 週間ごとに皮下投与  
して臨床的便益が報告されている。参加者は、デベモキマブ 100mg を 26 週間ごとに皮下投  
与する群と、以前の生物学的製剤(メポリズマブまたはベンラリズマブ)を継続する群へ、1:1  
に無作為化された。主要エンドポイントは、52 週間にわたる臨床的に顕著な年間増悪率で  
あり、事前定義された非劣性マージンを 1.28 と設定した。安全性エンドポイントには、有  
害事象を含めた。

**測定値および主な結果:**52 週間にわたる臨床的に顕著な年間増悪率(95%信頼区間)は、デベ  
モキマブ群( $n=848$ )で 0.57(0.50~0.64)、能動的対照群( $n=839$ )で 0.49(0.43~0.55)だった。増  
悪率比(95%信頼区間)は 1.16(0.98~1.38)だった。95%信頼区間の上限が 1.28 を超えたため、  
非劣性は満たされなかった。どちらの治療アームにおいても、殆どの参加者は臨床的に顕著  
な増悪を経験しなかった。健康関連の QoL、喘息管理、肺機能の転帰は、本研究を通じて  
安定していた。治療群の間で、有害事象が比較可能だった。

**結論:**統計的な非劣性は満たされなかったが、増悪率は低く、どちらの群でも、症状管理/肺  
機能は維持された。重度喘息における、この世界初のランダム化、比較化、切り替え試験は、  
メポリズマブまたはベンラリズマブを服用している重度喘息の患者は、年 2 回のデベモキ  
マブに安全に切り替えられるかもしれないことを示唆する。

## 平易な言語概要

重度喘息を患っている人たちは、肺の気管支の炎症を軽減するために、注射可能な生物学的製剤で治療されるかもしれない。これらの薬剤(生物学的製剤としても知られている)は、喘息の急性増悪(いわゆる増悪)を軽減し、喘息症状を改善することができる。長期のステロイド使用よりも安全と考えられている。デペモキマブは新たに開発された生物学的製剤で、重度喘息の患者群において、プラセボ群と比較して重度の増悪を軽減することが示されている(SWIFT-1/-2 研究)。皮下にひとたび注射すると、デペモキマブは6ヶ月間効果があるので、注射は年2回だけで済む。メポリズマブやベンラリズマブといった、現在利用可能な重度喘息用の生物学的製剤は、4~8週間ごとに注射が必要である。喘息を患う人たちは、注射回数を減らしたいと思っているかもしれないし、治療頻度を減らした状態を続けることが容易であると感じるかもしれないので、以前メポリズマブ/ベンラリズマブ療法で改善した人たちがデペモキマブ治療に切り替えても、その改善が維持されるかどうかを知ることが、臨床的関心事となっている。

本研究は、デペモキマブに切り替えた、もしくはメポリズマブ/ベンラリズマブを継続した重度喘息を患う人たちにおいて、1年後の転帰を比較した。デペモキマブへの切り替えが、メポリズマブ/ベンラリズマブの継続よりも非劣性である(すなわち、悪くない)かどうかを判断するために、統計的閾値を設定した。本研究は、この非劣性に対する閾値を満たさなかったが、デペモキマブへの切り替えは、メポリズマブ/ベンラリズマブの継続と比較して、年あたりの増悪件数のわずかな増加とリンクするに留まり、すべての治療群にいる殆どの人たちは増悪をまったく経験しなかった。更に、喘息症状、肺機能、有害事象といった転帰が、すべての治療の間で類似していた。これらの結果は、重度喘息を患う多くの人たちが、現在の短時間作用型生物学的製剤から、年2回のデペモキマブ治療レジメンに、安全かつ効果的に切り替えられることを示している。

## 一目で分かる解説

### 本テーマに関する科学的知識

・これまでの証拠で、重度喘息における転帰を改善するにあたり、インターロイキン5(IL-5)シグナル伝達を標的にすることの便益が示されている。IL-5 またはその受容体を標的にする現在の生物学的療法には、4~8週間ごとに投与スケジュールが定められたメポリズマブやベンラリズマブがある。多くの患者は、投与頻度が少なく、改善された定着率や転帰と関連する生物学的製剤を望んでいる。デペモキマブは、IL-5 結合親和性が高く、高い効果を持ち、半減期が延びて年2回の投与が可能となった、世界初の超長時間作用型生物学的製剤であり、(SWIFT-1/-2 研究で)2型喘息において有効性が示されている。すでに生物学的療法で恩恵を受けている患者を、代替治療に切り替えることについては、殆ど知見がない。

## 本研究が本分野に加えるもの

・これは、重度喘息における世界初のランダム化、比較化、切り替え試験である。その結果は、メポリズマブ/ベンラリズマブ治療の継続に対して、デペモキマブへ切り替えた場合、研究前の生物学的治療に応じて観察された増悪率にばらつきはあるものの、年間増悪率は低いままであることを示した。健康関連の QoL、喘息管理、肺機能の尺度は、本研究を通じて維持され、すべての治療群で同等の安全性を示した。本研究は、年間増悪率に対して統計的非劣性基準を満たしていないが、重度喘息を患う参加者は、短時間作用型生物学的製剤からデペモキマブの年 2 回投与に、安全かつ効果的に切り替えることができることを示唆する。

## 導入

生物学的療法は重度喘息に対する確立された治療法であり、中等度/高用量の吸入副腎皮質ステロイド(ICS)および第二の長期管理薬と併用することで臨床疾患の改善に繋がる。これらの治療法は、患者の 80%以上に影響を及ぼす 2 型炎症を標的とし、主にインターロイキン(IL)-4、-5、-13 によって媒介される。生物学的療法を安全に中止できる患者もいるかもしれないが、多くの患者の場合、最適な長期的臨床的便益をもたらすには持続的な治療が必要となる。

2 型炎症を標的とする認可された生物学的製剤のうち、3 つは IL-5(すなわち、メポリズマブ、レスリズマブ)またはその受容体(ベンラリズマブ)を直接攻撃し、好酸球表現型の重度喘息の治療に適応される。炎症促進性好酸球の減少に加え、IL-5 経路を標的とした治療法は、免疫応答のバランスを取り戻し、粘液栓の除去を促進し、上皮の完全性を回復し、重度喘息の患者における気道を入れ替えて再構築することが示されている。この広範な生物学的影響は、好酸球や、2 型気道炎症に関与する様々な他の細胞を調節し、結果的に、重度喘息において長期的に維持される抗 IL-5 療法から臨床的便益をもたらす際の、IL-5 の重要な役割を示している。

喘息管理の長期的な目標は、増悪、肺機能低下、全身性副腎皮質ステロイド使用のリスクを低減し、加えて、患者の日常生活に影響を与える症状の管理を達成することである。実際の使用において、メポリズマブとベンラリズマブは、増悪率や経口副腎皮質ステロイド(OCS)負荷を減少させ(差し迫った集中投与の必要性の減少だけでなく、持続している OCS 使用の減少と中止)、疾患管理を改善し、重度喘息の患者の肺機能低下を潜在的に予防することができる。しかし、認可された生物学的治療は 2~8 週間ごとの投与を必要とするため、頻繁な投与に関連した治療の負荷が伴う。投与間隔が長い生物学的製剤は、患者からも医師からも望まれており、より頻繁な投与を必要とする治療よりも優れた定着率と関連するかもしれない。特に、定着率の向上は、よりよい転帰と関連する。このように、長い時間をかけて定着率/継続性を支える、重度喘息に対する生物学的治療のオプションは、患者が最大の臨床的便益を得るのに役立つかもしれない。

デベモキマブは、IL-5 結合親和性が高く、高い効能を持ち、半減期が延びて、喘息患者における 2 型炎症の持続的な抑制と年 2 回の投与を可能にした、世界初の超長時間作用型生物学的製剤である。2 回繰り返して実施された第 IIIA 相、ランダム化、比較研究(SWIFT-1 と SWIFT-2)により、デベモキマブは、有害事象(AE)の頻度は類似しているものの、プラセボ群と比較した年間増悪率(54%)、および入院/救急外来(ED)へと繋がる年間増悪率(72%)、における有意に大きな減少と関連していることが示された。更に、これらのデベモキマブの奏効は、SWIFT-1 と SWIFT-2 の長期拡張研究である AGILE において、最大 2 年間の曝露で維持された。短時間作用型生物学的製剤から長期間の便益を得た成人を、2 型炎症を持続的に抑制し、長期的な臨床的便益の維持を可能にするかもしれない、年 2 回のデベモキマブに切り替えることの有効性を評価することは、依然として臨床的関心となっている。

NIMBLE 研究は、重度喘息の患者において生物学的製剤を切り替える能力と、長期的な疾患制御を維持する能力の観点から、臨床的に関連するデータ・ギャップを埋めるために設計された、世界初の盲検、ランダム化、比較化、切り替え試験である。具体的には、本研究は、過去にメボリズマブ(4 週間ごと)またはベンラリズマブ(8 週間ごと)から便益を得た喘息を患う参加者において、デベモキマブへの切り替え(26 週間ごとに 1 回)が、現在の治療を維持するよりも非劣性であるかどうかを調査することを目指した。

## 方法

### 研究デザイン

NIMBLE は、多施設、無作為化、二重盲検、ダブル・ダミー、並行群、第 IIIA 相、非劣性研究である。本研究は、「ヘルシンキ宣言」と「国際医学団体協議会」の国際倫理ガイドラインを含む国際ガイドライン、適用可能な「医薬品の臨床試験の実施基準」のガイドライン、その他のあらゆる適用可能な法律や規則、に基づく合意倫理原則に則って実施した。本試験は完了しており、ClinicalTrials.gov(NCT04718389;GSK ID:206785)に登録された。

参加者は、2 つの治療群 — 1) デベモキマブ 100mg を 26 週間ごとに皮下投与(SC)する群と、ランダム化前に参加者が受けていた治療の投与スケジュールに合致したプラセボ SC 群(すなわち、メボリズマブを 4 週間ごと、もしくはベンラリズマブを 8 週間ごと)、或いは、2) ランダム化前に参加者が受けていた治療に応じた能動的対照群(すなわち、メボリズマブを 4 週間ごと、もしくはベンラリズマブを 8 週間ごと)と、26 週間ごとのデベモキマブ投与スケジュールに合致したプラセボ SC 群 — の一方に、1:1 に無作為化された(図 E1)。ランダム化は、先行する生物学的製剤によって階層化された。全参加者は本研究中も、ベースライン時の標準治療である喘息治療を継続した。能動的対照群では、各治療の参加者の最低 40%が含まれるようにした。ランダム化と盲検の手順の全詳細は、付録 1 に詳述されている。

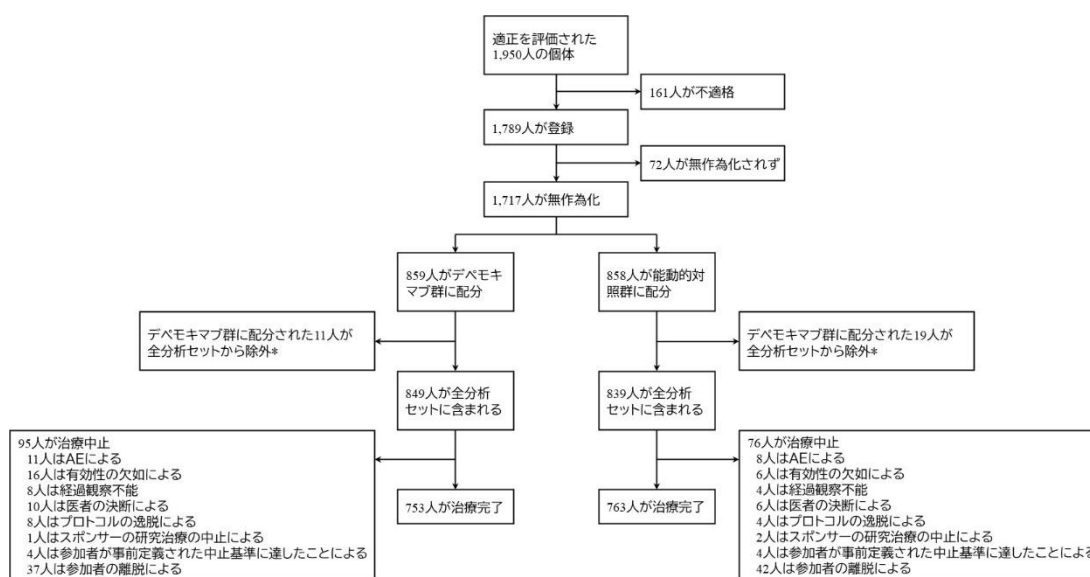


図 1 NIMBLE の試験プロフィール

\*合計 30 名の被験者(すなわち、デベモキマブ群に配分された 11 人と能動的対照群に配分された 19 人)が全分析セットから除外された(27 人はデータの完全性に関する懸念と「医薬品の臨床試験の実施基準」違反による、3 人は研究治療を受けなかったことによる)。

## 参加者

参加者は研究施設で募集され、本研究にあたり、参加者に書面によるインフォームド・コンセントを提供した。主な適性基準は、①成人および青年(コンセント時点で $\geq 12$ 歳)、② $\geq 2$ 年間、医師によって記録された喘息の診断があること、③スクリーニング前の $\geq 12$ ヶ月間、メポリズマブ 100mgSC またはベンラリズマブ 30mgSC のいずれかを投与し、臨床的便益(調査員の記録に基づく、以下の 3 つの基準のいずれか 1 つを満たす、a)増悪の頻度が $\geq 50\%$ 減少、b)治療開始以降、持続している OCS 使用が $\geq 50\%$ 減少、c)過去 6 ヶ月に増悪がなく、スクリーニング時点の喘息コントロール質問票-5[ACQ-5]スコア $\leq 1.5$ )が記録されていること、である。メポリズマブとベンラリズマブの治療は、実際の環境において治療医師の裁量で開始され、過去 12 ヶ月を超えて収集された治療歴は存在しない。レスリズマブを投与していた患者は、体重に基づいて投与量を調整する静脈内投薬を盲検化することが困難であるため、本研究の対象外とした。適性基準と臨床的便益の定義の詳細は、付録 1 に詳述されている。

## 転帰

主要エンドポイントは、52 週間にわたる臨床的に顕著な年間増悪率とした。臨床的に顕著な増悪は、全身性副腎皮質ステロイド投与および/または入院および/または ED 診療を必要とする喘息の悪化と定義した。事前に規定された二次エンドポイントは、52 週間にわた

る、セント・ジョージ呼吸器質問票(SGRQ)の総合スコア、ACQ-5 スコア、気管支拡張薬投与前強制呼気1秒量(FEV<sub>1</sub>)、における、ベースライン時点からの加重平均変化とした(付録1)。その他の事前に規定された有効性エンドポイントには、52週間にわたる、入院および/または ED 診療を必要とする年間増悪率と、臨床的に顕著な最初の増悪に至る時間が含まれる。薬物力学は、52週間にわたる、絶対血中好酸球数の、ベースライン時点に対する比率として評価した。安全性エンドポイントには、AEの発生率、重度のAE(SAE)、特別に関心のあるAE、免疫原性の発生率(抗薬物、またはデベモキマブに対する中和抗体の有無で測定)、バイタル・サイン、心電図の値、臨床検査パラメータの評価、が含まれる。

## 統計分析

すべての有効性エンドポイントと安全性エンドポイントは、研究介入による少なくとも1回の投与を受けた全参加者を含み、「医薬品の臨床試験の実施の基準」の非遵守/重大なデータ整合上の懸念のある施設からの参加者を除外した、全分析セットにおいて評価した。2つの研究アーム(すなわち、デベモキマブ群とメポリズマブ/ベンラリズマブの組み合わせ群)それぞれに属する、サンプル・サイズが850人の参加者は、片側の2.5%有意水準を用いて、主要エンドポイントに対する非劣性を、1.28のマージンを以て決定するに足る検出力を達成するように計算された。95%信頼区間(CI)の上限が<1.28であれば、非劣性を満足している。非劣性マージンの選択は、固定マージン・アプローチの適用に基づく。能動的対照群の治療効果(増悪率比[RR])を推定するために、プラセボと比較した抗IL-5療法のメタ分析を行った。引き続いて、この治療効果がNIMBLEでも類似するだろう、という仮定に基づき、能動的対照群と比較してプラセボ様の有効性をもたらすことになるデベモキマブ群の増悪RRを推定した。上で規定された非劣性マージンは、log<sub>e</sub>スケール上で能動的対照群の治療効果の50%を維持していたので、選定された。統計量の全詳細は、付録1に提供されている。

主要エンドポイント(年間増悪率)は、付録1に詳述されているように、複数の共変量を含む負の二項モデルを用いて分析した。デベモキマブ群と能動的対照群(メポリズマブ/ベンラリズマブ群)を比較するために、RRと95%CIを計算した。主要エスティマンドと補足エスティマンドの両方を、主要エンドポイントに対して実施した。全詳細は、付録1に提供されている。二次エンドポイントは、付録1に詳述されているように、共変量を含む共分散モデル分析を用いて分析した。治療アーム間の比較において、平均値と95%CIの差異を計算した。その他のエンドポイントのうち、入院および/または ED 診療を必要とする年間増悪率を、主要エンドポイントと同じアプローチを用いて分析した。臨床的に顕著な増悪を経験しなかった参加者の割合も報告されている。血液好酸球数の絶対数およびベースライン時点に対する比率を、要約統計量を用いて分析した。研究前の喘息に向けた生物学的治療に応じて、デベモキマブが主要エンドポイントと二次エンドポイントに与える効果を評価するために、事前に規定されたサブグループ分析を行った。

表 1 ベースライン時点の人口統計学的特徴と臨床的特徴

	デペモキマブ群 N=848	能動的対照群 (メポリズマブ/ベンラリズマブ) N=839
平均年齢、歳(SD)	58.3(13.2)	58.9(13.2)
女性、性別、n(%)	528(62)	522(62)
人種、n(%)	843	832
アジア人	148(18)	140(17)
黒人またはアフリカ人	26(3)	35(4)
アメリカ人	659(78)	645(78)
その他*	10(1)	12(1)
地域、n(%)		
ヨーロッパ	410(48)	407(49)
アメリカ	220(26)	214(26)
その他	218(26)	218(26)
喘息の平均期間、年(SD)	22.0(16.1)	22.7(16.9)
血中好酸球数、n	835	830
幾何平均、細胞/ $\mu$ L(95%CI)	30(28~33)	29(26~31)
気管支拡張薬投与前 FEV <sub>1</sub> 、n	814	803
L、平均(SD)	2.2(0.8)	2.2(0.8)
%予測 FEV <sub>1</sub> 、n	814	803
%、平均	80.7	80.6
吸入副腎皮質ステロイド、n(%)		
中等度の用量	421(50)	409(49)
高用量	427(50)	430(51)
長時間作用型抗コリン薬、n(%)		
使っている	408(48)	384(46)
使っていない	440(52)	455(54)
OCS 維持、n(%)		
はい	36(4)	28(3)
いいえ	812(96)	811(97)
ベースライン時点の OCS の用量/日(プレドニゾンと等価量)、n(%)		
<7.5mg/日	25(69)	20(71)
7.5 $\leq$ ~<15mg/日	8(22)	6(21)
15 $\leq$ ~<30mg/日	1(3)	2(7)
$\geq$ 30mg/日	2(6)	0
増悪の回数(過去 12 ヶ月)、平均(SD)	0.41(0.99)	0.34(0.77)
過去 12 ヶ月で OCS/SCS を必要とした増悪の回数、n(%)		
0	632(75)	643(77)
1	142(17)	138(16)
2	47(6)	41(5)
3	16(2)	10(1)
4	6(<1)	4(<1)
>4	5(<1)	3(<1)

過去 12 ヶ月で入院を必要とした増悪の回数、n(%)

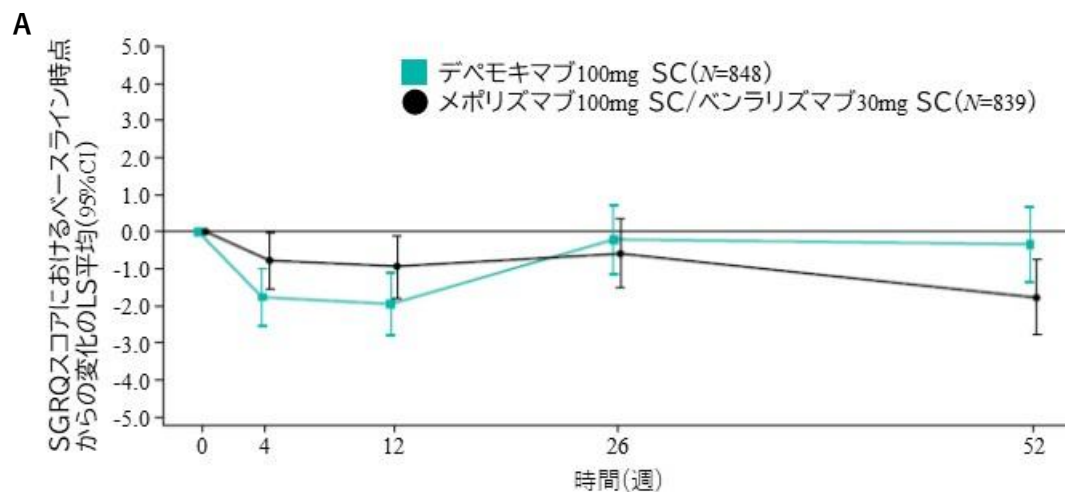
0	826(97)	814(97)
1	18(2)	20(2)
2	2(<1)	5(<1)
3	2(<1)	0
4	0	0
>4	0	0
<b>鼻茸、n(%)</b>	<b>156(18)</b>	<b>142(17)</b>

\*アメリカ先住民またはアラスカ先住民、ハワイ先住民またはその他の太平洋諸島系、混血

本研究中に経験した臨床的に顕著な増悪の回数の分布を、研究前の生物学的製剤および過去 12 ヶ月における増悪の回数に応じて評価するために、事後分析を実施した。非劣性マージンの決定や、各有効性エンドポイントに対する併発事象の戦略を含む分析の詳細は、付録 1 にリスト化した。

### 結果

2021 年 1 月 26 日～2024 年 8 月 16 日までの間に、1,950 人の個人が NIMBLE に向けてスクリーニングされ、1,717 人が無作為化され、その後 30 人が除外された。残りの 1,687 人の参加者が、全分析セットを構成した(848 人がデベモキマブ投与群、839 人が能動的対照群)。メボリズマブまたはベンラリズマブによる記録された臨床的便益に対し、各適性基準を満たす参加者の割合は、治療群の間で類似していた(表 E1)。ベースライン時点の人口統計学的特徴と臨床的特徴は、治療群の間で類似していた(表 1)。全参加者の平均年齢は 58.6 歳(標準偏差[SD]:13.2)で、喘息の平均期間は 22.4 歳(SD:16.5)だった。NIMBLE へ登録する 12 ヶ月前の増悪の平均件数は、デベモキマブ群で 0.41、能動的対照群で 0.34 だった(事後に算出された値)。殆どの参加者は、過去 12 ヶ月で全身性副腎皮質ステロイドを必要とする増悪



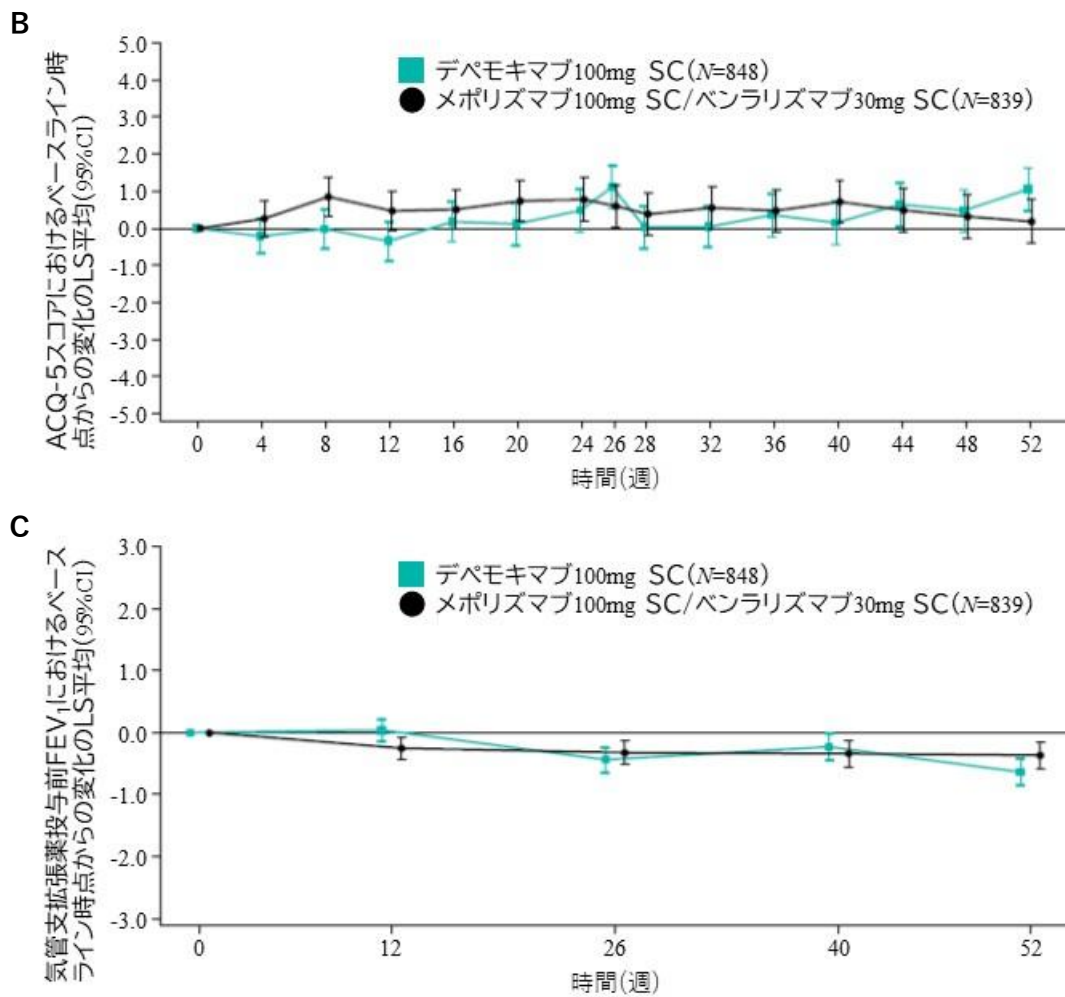


図2 SGRQ 総合スコア(A)、ACQ-5 スコア(B)、FEV<sub>1</sub>(C)における、52 週間にわたって計算されたベースライン時点からの変化の最小二乗平均\*

\*本分析の対象となった被験者の人数は、SGRQ では 765 人(デベモキマブ)と 755 人(メポリズマブ/ベンラリズマブ)、ACQ-5 では 773 人(デベモキマブ)と 758 人(メポリズマブ/ベンラリズマブ)、FEV<sub>1</sub>では 795 人(デベモキマブ)と 782 人(メポリズマブ/ベンラリズマブ)だった(すべてはベースライン時点の値)。

ACQ-5:喘息コントロール質問票、CI:信頼区間、FEV<sub>1</sub>:強制呼気 1 秒量、LS:最小二乗、SC:皮下投与、SGRQ:セント・ジョージ呼吸器質問票

がなかった(デベモキマブ群で 75%、能動的対群で 77%)。デベモキマブ群も能動的対照群も、参加者の 97%は、過去 12 ヶ月間に入院を必要とする増悪がなかった。

52 週間にわたる臨床的に顕著な年間増悪率(95%CI)は(主要エンドポイント)、デベモキマブ群で 0.57(0.50~0.64)、能動的対照群で 0.49(0.43~0.55)だった(RR[95%CI]:1.16[0.98~1.38])。従って、95%CI の上限が、予め定められたマージン 1.28 を超えたため、本研究は、非劣性

表 2 主要エンドポイントと 2 次エンドポイントのまとめ

	デペモキマブ群 N=848	能動的対照群 (メボリズマブ/ベンラリズマブ) N=839
<b>主要エンドポイント:52 週間にわたる臨床的に顕著な年間増悪率</b>		
n	813	803
年間比率(95%CI)	0.57(0.50~0.64)	0.49(0.43~0.55)
RR(95%CI)	1.16(0.98~1.38)	
<b>主要エンドポイント(補足エスティマンド):52 週間にわたる臨床的に顕著な年間増悪率</b>		
n	775	757
年間比率(95%CI)	0.51(0.45~0.58)	0.45(0.39~0.52)
RR(95%CI)	1.13(0.94~1.36)	
<b>2 次エンドポイント:SGRQ 総合スコアにおけるベースライン時点~52 週目の加重平均の変化</b>		
n	765	757
LS 平均(SE)	25.94(0.48)	25.76(0.49)
LS 平均変化(SE)	-0.69(0.48)	-0.86(0.49)
治療の差異(95%CI)	0.17(-0.85~1.20)	
<b>2 次エンドポイント:ACQ-5 におけるベースライン時点~52 週目の加重平均の変化</b>		
n	773	758
LS 平均(SE)	0.94(0.03)	0.97(0.03)
LS 平均変化(SE)	0.03(0.03)	0.06(0.03)
治療の差異(95%CI)	-0.03(-0.09~0.02)	
<b>2 次エンドポイント:FEV<sub>1</sub> におけるベースライン時点~52 週目の加重平均の変化</b>		
n	795	782
LS 平均(SE)	2.20(0.009)	2.19(0.010)
LS 平均変化(SE)	-0.014(0.009)	-0.018(0.010)
治療の差異(95%CI)	0.004(-0.016~0.024)	

の統計的基準を満たさなかった(表 2)。主要エンドポイントに対する補足エスティマンド(何らかの理由で中止した、或いは禁止薬物を使用した参加者を除く)は、一次分析と一致した(RR[95%CI]:1.13[0.94~1.36])。研究前の生物学的治療による事前に規定されたサブグループ分析(表 3)では、過去にメボリズマブを投与した参加者の場合、臨床的に顕著な増悪は同じであり(0.48)、95%CI も、いずれの治療に対しても同等だった(デペモキマブは 0.40~0.57、メボリズマブは 0.41~0.58)。ベンラリズマブを継続した参加者の場合も、臨床的に顕著な増悪率は 0.48(0.41~0.58)だった。しかし、ベンラリズマブからデペモキマブに切り替えた参加者において、その比率は高かった(0.67[0.57~0.79])。

2 次エンドポイントについて、SGRQ の総合スコアは比較的安定しており(図 2A)、能動的対照群に対するデペモキマブ群の 52 週間にわたるベースライン時点からの加重平均の変化(標準誤差)は同等であり、治療の差異(95%CI)は 0.17(-0.85~1.20)だった(表 2)。ACQ-5 スコアも、本研究を通じて、どちらの治療群にせよ 52 週間にわたるベースライン時点からの変化は最小限で安定しており(図 2B)、治療の差異(95%CI)は-0.03(-0.09~0.02)だった(表 2)。

表 3 研究前の生物学的製剤による主要エンドポイントと 2 次エンドポイントの事前に規定されたサブグループ分析

	研究前にメボリズムブ		研究前にベンラリズムブ	
	デペモキマブ群	能動的対照群	デペモキマブ群	能動的対照群
<b>主要エンドポイント:52 週間にわたる臨床的に顕著な年間増悪率</b>				
<i>n</i>	442	432	371	371
年間増悪率(95%CI)	0.48(0.04~0.57)	0.48(0.41~0.58)	0.67(0.57~0.79)	0.48(0.41~0.58)
RR(95%CI)	0.99(0.78~1.26)		1.38(1.09~1.75)	
<b>2 次エンドポイント:SGRQ 総合スコアにおけるベースライン時点から 52 週目までの加重平均変化</b>				
<i>n</i>	416	407	349	348
LS 平均(SE)	25.19(0.63)	26.12(0.63)	26.62(0.73)	25.09(0.77)
LS 平均変化(SE)	-0.98(0.63)	-0.05(0.63)	-0.53(0.73)	-2.06(0.77)
治療の差異(95%CI)	-0.93(-2.29~0.43)		1.53(-0.02~3.09)	
<b>2 次エンドポイント:ACQ-5 におけるベースライン時点から 52 週目までの加重平均変化</b>				
<i>n</i>	420	409	353	349
LS 平均(SE)	0.92(0.03)	0.99(0.03)	0.96(0.04)	0.94(0.04)
LS 平均変化(SE)	0.01(0.03)	0.08(0.03)	0.04(0.04)	0.03(0.04)
治療の差異(95%CI)	-0.07(-0.14~0.00)		0.02(-0.07~0.10)	
<b>2 次エンドポイント:FEV<sub>1</sub> におけるベースライン時点から 52 週目までの加重平均変化</b>				
<i>n</i>	433	423	362	359
LS 平均(SE)	2.22(0.012)	2.19(0.012)	2.18(0.014)	2.21(0.015)
LS 平均変化(SE)	-0.017(0.012)	-0.047(0.012)	-0.006(0.014)	0.024(0.015)
治療の差異(95%CI)	0.030(0.003~0.056)		-0.030(-0.060~0.001)	

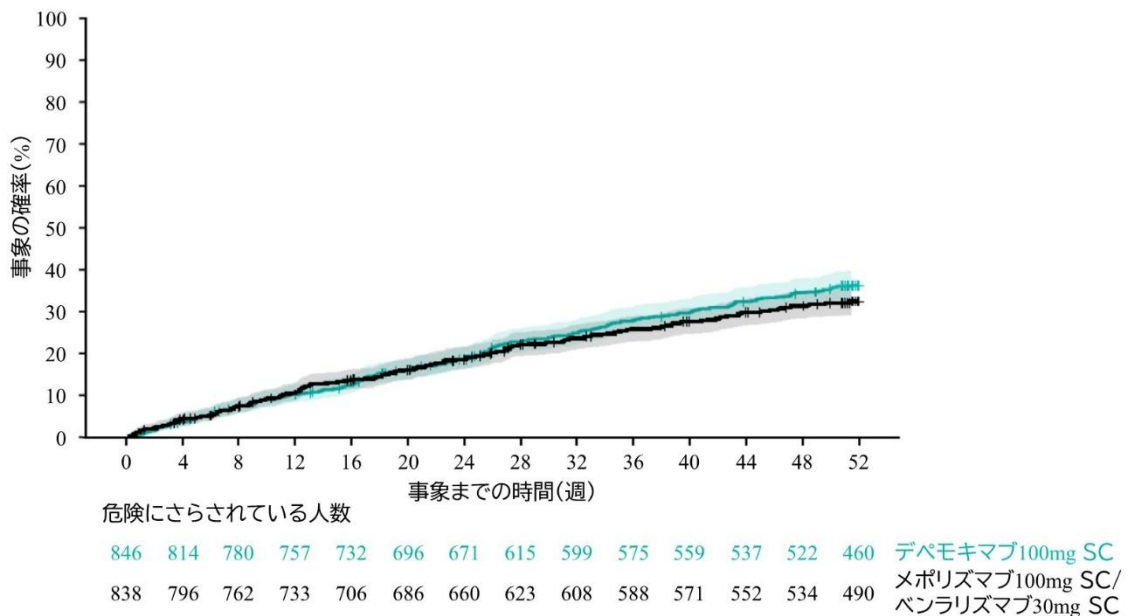


図3 臨床的に顕著な最初の増悪に至る累積時間を示す Kaplan・マイヤー曲線

SC:皮下投与

同様に、気管支拡張薬投与前  $FEV_1$ (L)は、本研究中、どちらの治療群にせよ安定しており(図2C)、治療の差異(95%CI)は0.004(-0.016~0.024)だった(表2)。事前に規定されたサブグループ分析(表3)では、すべての治療群にわたり加重平均SGRQ総合スコアの変化は最小限だった。52週間にわたるデペモキマブ群のACQ-5スコアおよび $FEV_1$ の加重平均の変化は、メポリズマブまたはベンラリズマブを継続した群で観察された変化と同等だった。その他の有効性エンドポイントに対して観察された結果は、治療群の間で同等だった。入院および/またはED診療を必要とする年間増悪率(95%CI)は、デペモキマブ群で0.06(0.05~0.09)、能動的対照群で0.06(0.04~0.08)だった(RR[95%CI]:1.12[0.70~1.78])。最初の臨床的に顕著な増悪に至る期間を分析したところ、52週間のいずれかの時点である事象を経験した患者の確率(95%CI)は、デペモキマブ群で36%(33%~40%)、能動的対照群で32%(29%~36%)だった(ハザード比[95%CI]:1.14[0.96~1.34])。タイムポイントが24週を超えると、デペモキマブ群で臨床的に顕著な増悪を経験する確率が高くなる傾向が見られたが、本研究を通じてCIは重複していた(図3)。本研究の12ヶ月前にいかなる増悪も経験しなかった殆どの参加者は、本研究の間、臨床的に顕著な増悪がない状態が続いた(図4)。本研究よりも前と本研究の間で経験した臨床的に顕著な増悪の件数について、治療群に拘らず、類似のパターンが観察された。臨床的に顕著な増悪がまったくない参加者の割合は、デペモキマブ群で64%、能動的対照群で68%だった。過去にメポリズマブを投与していた参加者の場合、臨床的に顕著な増悪がない割合は、デペモキマブに切り替えたかどうかに拘らず同じ(68%)だった。過去にベンラリズマブを投与していた参加者の場合、臨床的に顕著な増悪がない割

合は、デベモキマブに切り替えた参加者で 59%、ベンラリズマブを継続した参加者で 68% だった。殆どの参加者は、入院/ED 診療を必要とする増悪を経験しなかった(デベモキマブ群で 94%、能動的対照群で 95%)。

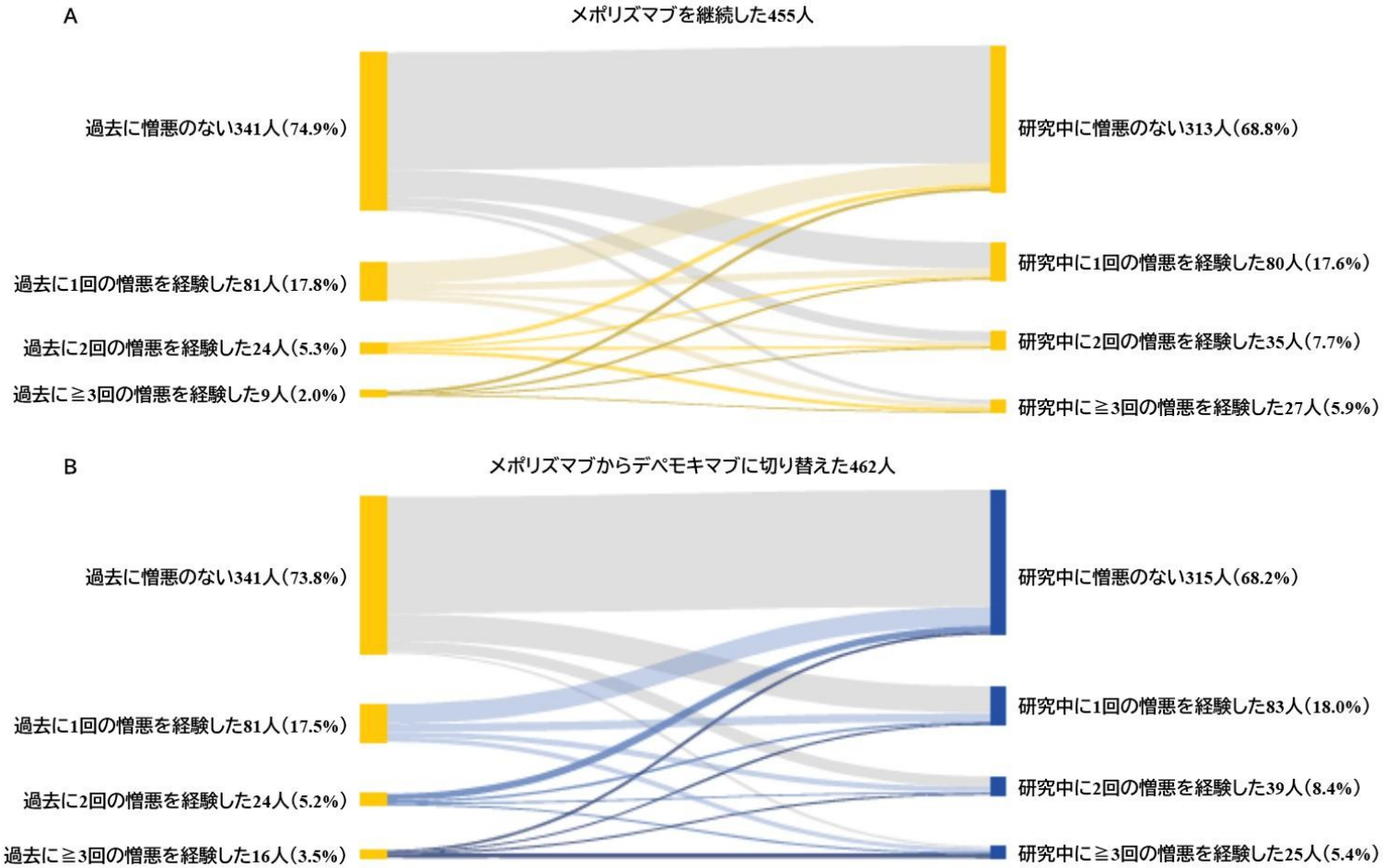
ベースライン時点で、幾何平均血中好酸球数は、過去にベンラリズマブで治療した、どちらの参加者群(すなわち、ベンラリズマブを継続した参加者群と、デベモキマブに切り替えた参加者群)においても 12 細胞/ $\mu\text{L}$  だった。過去にメポリズマブで治療した参加者において対応する数値は、メポリズマブを継続した参加者と、メポリズマブからデベモキマブに切り替えた参加者において、それぞれ 60 細胞/ $\mu\text{L}$  と 63 細胞/ $\mu\text{L}$  だった。過去にベンラリズマブで治療を受け、デベモキマブに切り替えた参加者の場合、血中好酸球数は、最初の 12 週目まで維持され、26 週目には 45 細胞/ $\mu\text{L}$  に増加し、その後、比較的安定した。血中好酸球数は、ベンラリズマブを継続した参加者の場合、おおよそベースライン・レベルを維持した。過去にメポリズマブで治療を受けた参加者の場合、血中好酸球数は、デベモキマブに切り替えた群でも、メポリズマブを継続した群でも、比較的安定を維持した。デベモキマブに切り替えた参加者の場合、血中好酸球数は、4 週目から 20 週目の間にわずかに減少したが、26 週目にはベースライン・レベルまで上昇した。このパターンは、26 週目から 52 週目の間に繰り返された。研究前の生物学的製剤による血中好酸球数の変化は、図 E2 に示されている。

治療中および治療後に AE を経験した参加者の割合は、デベモキマブ群(85%)と能動的対照群(82%)で同じだった(表 4)。SAE は、どちらの治療群も、参加者の 9%で報告された。能動的対照群の場合、研究治療に関連していると調査員がみなした SAE が 3 件(<1%)、研究治療に関連していないと調査員がみなした致命的な SAE が 1 件あった(治療に関連していない SAE または致命的な SAE は、デベモキマブを投与している参加者で発生した)。本研究中の任意の時点でデベモキマブを投与した参加者の 4%に抗薬抗体が観察され、デベモキマブを投与した 2 人の参加者は、中和抗体を有していた。ベースライン後の任意の時点で能動的対照群にいた参加者で、結合抗体や中和抗体の評価は行わなかった。

## 考察

NIMBLE 第 IIIA 相研究は、喘息における世界初のランダム化、対照化、切り替え研究であり、3つの異なる生物学的製剤を評価した。本研究では、4 週間ごとのメポリズマブまたは 8 週間ごとのベンラリズマブを投与し、奏効している重度喘息を患う参加者を、26 週間おきに 1 回投与する年 2 回のデベモキマブに切り替えた際の有効性と安全性を調査した。主要エンドポイントは、非劣性の統計的基準を満たさなかったが、デベモキマブ群にせよ能動的対照群にせよ、臨床的に顕著な年間増悪率は低かった。更に、SGRQ/ACQ-5 スコアと FEV<sub>1</sub> は、本研究期間中、比較的安定を維持し、このことは、患者がメポリズマブまたはベンラリズマブからデベモキマブに切り替えることが実現可能であり、それでも尚、喘息管理を維持することを示唆する。デベモキマブは、過去に発表された結果と一致し、メポリズマブ/ベンラリズマブと同様の安全性プロファイルを示した。

### 研究前の生物学的製剤:メボリスマブ



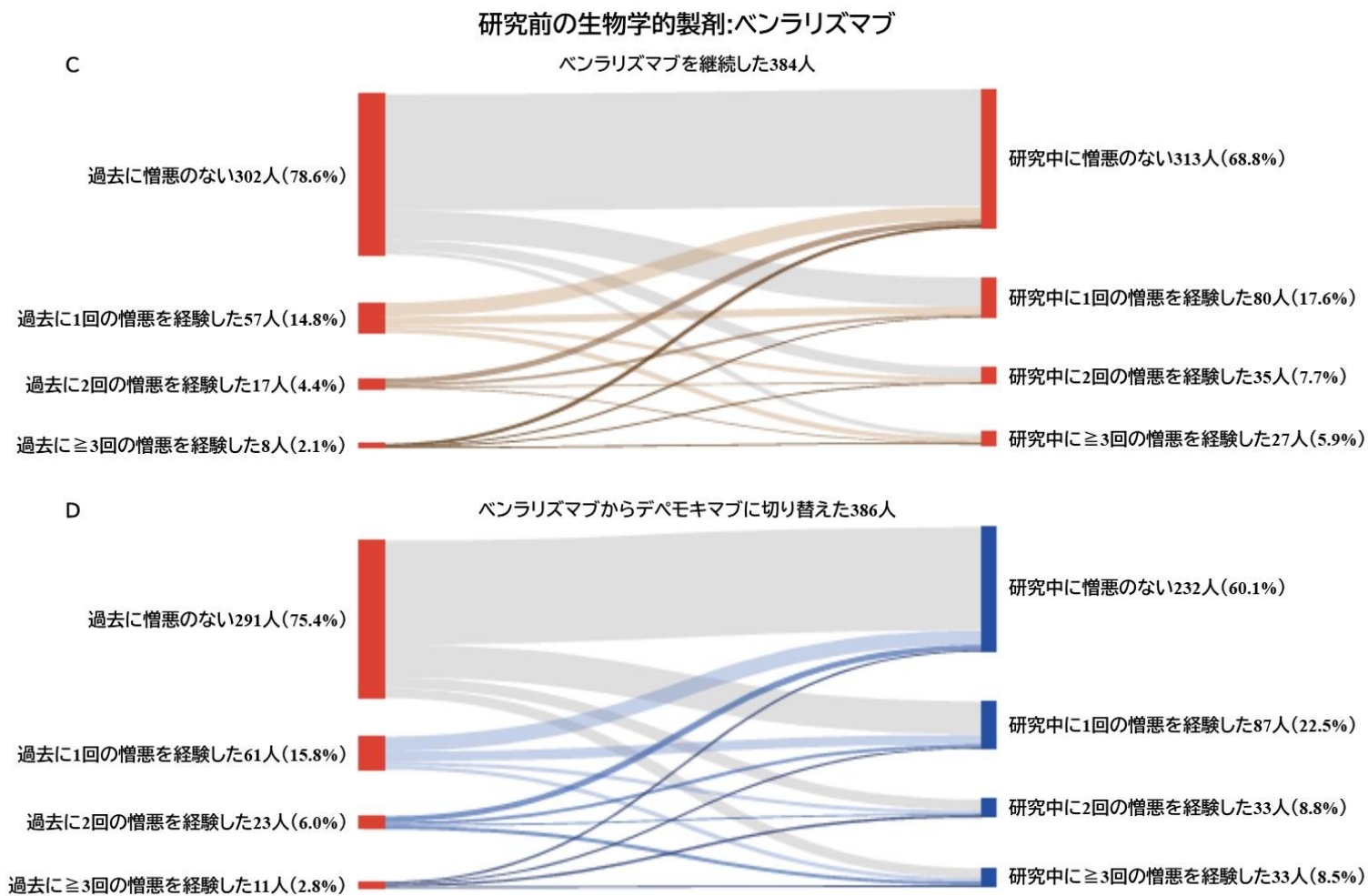


図4 研究より前の12ヶ月間および研究期間中に経験した、研究前の生物学的製剤および研究中の治療ごとの臨床的に顕著な増悪の人数

表 4 治療中および治療後の安全集団における AE のまとめ

	デペモキマブ群 N=848	能動的対照群 N=839
<b>AE</b>		
すべての AE、n(%)	717(85)	691(82)
研究治療関連の AE	78(9)	82(10)
研究治療の恒久的な中止または研究からの離脱に繋がった AE	13(2)	12(1)
投与の中断や遅延に繋がった AE	11(1)	22(3)
<b>SAE</b>		
すべての SAE、n(%)	80(9)	75(9)
研究治療関連の SAE	0	3(<1)
致命的な SAE	0	1(<1)
研究治療に関連した致命的な SAE	0	0

事前に規定されたサブグループ分析により、過去にメポリズマブを投与した参加者の場合、デペモキマブに切り替えるか、メポリズマブを継続するかに拘らず、臨床的に顕著な年間増悪率は同じであることが示された。過去にベンラリズマブを投与した参加者の場合、ベンラリズマブを継続した参加者と比較して、デペモキマブに切り替えた参加者の方が、増悪率が高かった。このわずかな増悪率の増加は、デペモキマブへの切り替えがあまり上手くないかない患者が、たまにいるかもしれないが、NIMBLE より前の年の全体的な増悪率が低かった(年間 0.3~0.4/年、つまり 2~3 年に 1 回、増悪が発生する確率)ことを考慮すると、増悪の確率は低く、臨床的に意味がないことを示唆している。デペモキマブに切り替えたすべての参加者群の場合、能動的対照群のままにいる参加者と比べて、増悪率は、0.08 増悪/年まで増加し、これは 12.5 年ごとに 1 回の増悪の増加に相当する。ベンラリズマブからデペモキマブに切り替えた参加者の場合、増悪率は 0.19 増悪/年まで増加し、これは 5.3 年ごとに 1 回の増悪の増加に相当する。更に、殆どの参加者は、臨床的に顕著な増悪を経験せず、ほぼ全員が本研究中に入院に至る増悪を回避した。サンキー・プロット(図 4)は、殆どの参加者が増悪なしの状態の研究に入り、増悪なしを維持し、増悪状態の変化を経験した参加者は比較的少なかったことを示している。

治療群の間で観察された差異は、ベンラリズマブからデペモキマブに切り替えた参加者のサブセットが小さいことが原因と思える。この差異に寄与したかもしれない考えられ得る因子はいくつかある。すべての参加者は、NIMBLE へ登録する少なくとも 1 年前に、実世界でメポリズマブまたはベンラリズマブの治療を開始した。生物学的製剤を開始する時点の参加者の特徴に見られる違いが、治療医師による患者の選別において差異を発生させ、集

団の間に違いを生んだのかもしれない。注目すべきは、統計モデルでベースライン時点の増悪率を調整したところ、デベモキマブ群で観察された、能動的対照群に対して高い比率が、NIMBLE 前の特徴に見られる潜在的な差を示唆していた、という点である。また、ベンラリズマブ集団が、過去にメポリズマブの治療に失敗した経験のある参加者を含んでいたかどうかは分からない。ベンラリズマブを投与した患者を対象とした XALOC-1 の実世界研究では、生物学的製剤を経験した患者の 62%がメポリズマブを投与していたことが示された。殆どは、有効性がないということで中止しており、生物学的製剤を経験したことのない患者と比べて、転帰の改善は小さかった。デベモキマブはメポリズマブと同様に IL-5 を標的としているので、この観察結果は、NIMBLE に一役買ったかもしれない。また、生物学的療法と ICS の使用との関係性を考慮することも重要である。実際の証拠では、ベンラリズマブを投与している患者において、ICS の定着率が低くても、比較的良好な耐用性を示しているように見えることが示されている。比較すると、メポリズマブを開始した OCS 依存の患者の方が、OCS の使用と増悪率の減少は少ないことが観察されている。NIMBLE では ICS の定着率が客観的に監視されていなかったため、これ以上の調査はできない。

NIMBLE では、ベンラリズマブからデベモキマブに切り替えた参加者で血中好酸球数が増加し、研究治療の間の作用モデルで分かっている違いと一致した。しかし、殆どの参加者は、血中好酸球数の増加を示したにも拘らず、増悪の経験がなく、このことは、この特徴だけが臨床効果を決定するわけではないことを示唆する (ORACLE 研究の結果によって支持されているように)。このように、ベンラリズマブを開始する参加者は、メポリズマブを開始する参加者と本質的に異なっており、それゆえ、絶対血中好酸球数への応答に対する閾値が低く、これがデベモキマブに切り替えた際に明らかになった可能性がある。或いは、ベンラリズマブによって気道の好酸球が長期的に減少し、これが気道の微小環境を変化させ、応答に対して同様の閾値の変化をもたらしたのかもしれない。これらの仮説はいずれも、利用可能な NIMBLE データに基づいて評価することはできないが、今後の研究で明らかにされるかもしれない。

NIMBLE 研究の参加者は、メポリズマブ、ベンラリズマブ、デベモキマブのランダム化試験や実世界研究(通常は、生物学的治療を開始した参加者を含む)で過去に研究された試験集団とは異なる。NIMBLE の参加者は、すでに生物学的製剤を投与され、奏効している者として評価された。デベモキマブ群および能動的対照群にいる参加者のうち、それぞれ 75%と 77%が、ベースライン時点で OCS/SCS を必要とする増悪を経験していなかった。従って、NIMBLE 研究は、生物学的製剤を開始した時点での相対的な生物学的製剤の有効性について得られる情報がなく、寧ろ、短時間作用型生物学的製剤から超長時間作用型生物学的製剤への切り替えを行う際の転帰に関する証拠を提供する。

患者や医師は、より長い投与間隔の生物学的療法を望んでいることが知られており、これらの治療法は、個人や医療資源にのしかかる治療負担を軽減するだけでなく、転帰に関連した改善とともに、定着率を改善することができる。生物学的製剤の切り替えは現在、実際の実

践でばらつきがあるが、重度喘息に対して利用できる治療のオプションが増えるにつれて増加するかもしれないし、臨床的便益をもたらすかもしれない。臨床医や患者は、ここで述べた結果を活用して、切り替えに関して意見を交換し、リスク(すなわち、患者のサブセットにおいて、増悪リスクがわずかに増加する可能性)に対する便益(すなわち、年間の皮下注射の回数が減少するのと併せて、症状、QoL、肺機能、に関する同等の管理)の重要性を比較するかもしれない。特に、増悪リスクの増加はわずかでも、長期的な OCS 曝露が増加する可能性は高まる。しかし、転帰の重要な予測因子は治療継続であり、実際の研究では 40～50%の患者が生物学的療法の開始後 1 年もすると、継続しなくなる点に注意することが必要である。このことに基づくと、OCS 曝露の潜在的な増加リスクは、治療の定着率/継続性がよくなり、その結果もたらされる、投与間隔の延長に関連した臨床転帰の改善によって、軽減される可能性がある。その他の研究の強みとしては、この結果が喘息患者の多様な集団に当てはまることを保証するグローバルかつ多施設という性質や、すべての参加者が積極的な治療を受けている事実が含まれる。

研究の限界は、参加者が生物学的治療を開始した実世界の環境を反映している。具体的には、生物学的製剤の使用期間に関する情報、メボリズマブまたはベンラリズマブの治療へ移行する決定、利用されたその他の治療の詳細(以前の生物学的治療の履歴や中止を含む)、を含む、NIMBLE より前の年を超えた治療歴は利用できなかった。従って、メボリズマブ群とベンラリズマブ群とのいかなる差異も、本分析で説明することができないし、これらの群の間で直接的な比較もできない。更に、好酸球数以外の、呼気中一酸化窒素濃度といった 2 型炎症に関するその他のマーカーを検出していないので、憎悪についての炎症にまつわる特性を特徴づける能力や、異なる作用メカニズムのコンテキストにおける結果の解釈を制限している。最後に、NIMBLE は、喘息用の生物学的製剤について世界初のランダム化、切り替え研究であるため、非劣性マージンは、プラセボ対照試験における治療効果の仮定に基づいて決定された。過去にスイッチ研究がなかったことを考えると、このアプローチは必要だったが、NIMBLE の研究対象集団は、過去の研究と大きく異なっており、研究へのエントリー時点で良好に管理され、増悪率が低かった参加者を含んでいた。従って、この差異は、治療効果に関する仮定に影響を与えたかもしれない。このような制限を考慮することは、将来の生物学的製剤スイッチング研究の設計に役立つだろう。

結論として、この結果は、重度喘息を患い、IL-5 指向の生物学的治療の便益が記録された人たちは、メボリズマブやベンラリズマブのといった短時間作用型生物学的製剤から、デペモキマブといった超長時間作用型生物学的製剤へ、安全かつ効果的に切り替えることができることを示唆する。NIMBLE は、この切り替えが、疾患管理を維持し、肺機能を保全したまま、QoL を低下させることなく、有害な安全シグナルもない状況で実施することができる、喘息治療を変革するデペモキマブの可能性を強調していることを示している。