サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部ー臨床に関する概括評価

2.5 臨床に関する概括評価（気管支喘息）

Total number of pages: 114

(electronic 3.0)

目　　次

2.5 臨床に関する概括評価（気管支喘息） **1**

表　目　次 **6**

図　目　次 **8**

略語と用語の定義 **9**

1　製品開発の根拠 **11**

1.1　予定する効能又は効果 11

1.2　背景及び根拠 11

1.2.1　気管支喘息 11

1.2.1.1　疾患背景 11

1.2.1.2　現行の治療 12

1.2.1.3　医療上の必要性 13

1.3　薬理学的分類及び作用機序 15

1.4　臨床開発プログラム 15

1.4.1　規制当局との対面助言等の経緯 18

2　生物薬剤学に関する概括評価 **20**

3　臨床薬理に関する概括評価 **21**

3.1　薬物動態 21

3.1.1　薬物動態に影響を及ぼす内因性要因 21

3.1.2　薬物動態に影響を及ぼす外因性要因及びその他の薬物相互作用 22

3.2　薬力学 22

3.3　曝露－反応関係 23

3.4　免疫原性 24

3.5　薬物動態及び薬力学に関する結論（用法・用量の選択を含む） 25

4 有効性の概括評価 26

4.1 緒言 26

4.2 試験デザイン及び方法 26

4.2.1 試験患者集団の選択 26

4.2.2 治験薬の用法・用量 26

4.2.3 対照薬及び追加治療薬の選択 27

4.2.4 有効性の評価及びパラメータ 27

4.2.5 統計手法 29

4.3 全地域への臨床試験プログラムの適用可能性 31

4.4 有効性の結果 31

4.4.1 試験対象集団 32

4.4.2 中等症から重症の喘息に対する有効性 35

4.4.2.1 重度喘息増悪に対する抑制効果 - 全 ITT 集団 36

4.4.2.2 肺機能に対する改善効果 - 全 ITT 集団 45

4.4.2.3 患者報告アウトカム（PRO）に対する改善効果 54

4.4.2.4 朝及び夕の喘息症状スコアに対する効果 54

4.4.2.5 ステロイド依存性の重症喘息患者での経口ステロイド薬使用量に対する減量効果 54

4.4.3 併存疾患に対する有効性 55

4.4.4 効果の持続 55

4.4.5 投与中止及び再投与後の有効性 56

4.5 交互作用 57

4.5.1 投与群－人口統計学及び投与群－疾患の交互作用 57

4.5.2 有効性と ADA の関連 59

4.5.3 日本人部分集団での有効性（DRI12544 試験及び EFC13579 試験） 59

4.6 用法・用量と有効性の関係 63

4.7 有効性に関する考察と結論 64

5 安全性の概括評価 67

5.1 緒言 67

5.1.1 試験対象集団 67

5.2 安全性評価計画 67
5.3 臨床試験における曝露状況 69
5.4 臨床試験における有害事象 69
5.4.1 治験薬投与下に発現した有害事象（TEAE）の概要 69
5.4.2 治験薬との因果関係が否定できない TEAE（治験担当医師による因果関係判定） 71
5.4.3 TEAE の重症度 71
5.5 死亡 72
5.6 重篤な有害事象 72
5.7 治験薬の投与中止に至った有害事象 75
5.8 特に注目すべき有害事象 75
5.9 その他の注目すべき有害事象 78
5.9.1 好酸球増加症 78
5.9.2 心臓障害 79
5.10 デュピルマブと関連性のある有害事象 80
5.11 臨床検査値 81
5.12 その他の安全性評価項目 81
5.13 ステロイド依存性の重症喘息患者における安全性 82
5.14 交互作用 82
5.14.1 薬物－人口統計学及び薬物－疾患間の交互作用 82
5.14.2 有害事象と ADA の関連 82
5.14.3 日本人部分集団での安全性（DRI12544 試験及び EFC13579 試験） 83
5.15 投与量／投与方法／投与期間と安全性の関係 84
5.16 過量投与 86
5.17 依存性又は薬物乱用の可能性 86
5.18 離脱症状及び反跳現象 86
5.19 妊婦及び授乳時の使用 86

5.20 市販後の使用経験 87

5.21 適応症全体を通しての安全性プロファイル 87

5.22 安全性に関する考察及び結論 88

6 ベネフィットとリスクに関する結論 89

6.1 治療の背景 89

6.1.1 疾患又は症状 89

6.1.2 現行の治療 89

6.2 ベネフィット 90

6.3 リスク 91

6.4 ベネフィット・リスク評価 93

7 参考文献 95

8 付録 99

表　目　次

表 1 - DRI12544 試験、EFC13579 試験、及び EFC13691 試験の 人口統計学的特性及びベースライン時の疾患の特性（ランダム化集団） 33

表 2 - 主要な試験 - 重度喘息増悪に対する有効性の要約（全 ITT 集団） 37

表 3 - 主要な試験 - 重度喘息増悪に対する有効性の要約（ベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の ITT 集団） 38

表 4 - 主要な試験 - 重度喘息増悪に対する有効性の要約（ベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L 未満の ITT 集団） 39

表 5 - 主要な試験 - FEV_1 に対する有効性の要約（全 ITT 集団） 46

表 6 - 主要な試験 - FEV_1 に対する有効性の要約（ベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の ITT 集団） 47

表 7 - 主要な試験 - FEV_1 に対する有効性の要約（ベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L 未満の ITT 集団） 48

表 8 - EFC13579 試験 - Week 12 及び Week 52 時点の気管支拡張薬投与後の FEV_1 のベースラインからの変化量（調整平均）（全 ITT 集団及びベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の ITT 集団） ... 52

表 9 - EFC13579 試験 - Week 4 時点以降の気管支拡張薬投与後の FEV_1（L）のベースラインからの変化率（Post-BD FEV_1 slope、ITT 集団） 53

表 10 - 治験薬投与期間中の有害事象の概観 - 併合安全性解析対象集団 70

表 11 - 治験薬投与下に発現した重篤な有害事象（0.5%以上の SOC 別）- 併合安全性解析対象集団 74

表 12 - 治験薬投与下に発現した AESI 及び特定 AE（カテゴリー別） - 併合安全性解析対象集団 76

表 13 - 判定された心血管複合エンドポイント - 併合安全性解析対象集団 80

表 14 - デュピルマブと関連性のある有害事象（3%以上）* - 併合安全性解析対象集団 81

表 15 - EFC13579 試験 - 気管支拡張薬投与後の FEV_1（L）のベースラインからの変化量の経時推移（Week 12 時点までの測定を含む MMRM、ITT 集団） 99

表 16 - EFC13579 試験 - 気管支拡張薬投与後の FEV_1（L）のベースラインからの変化量の経時推移（Week 52 時点までの測定を含む MMRM、ITT 集団） 101

表 17 - EFC13579 試験 - 気管支拡張薬投与後の FEV_1（L）のベースラインからの変化率の経時推移（Week 12 時点までの測定を含む MMRM、ITT 集団） 103

表 18 - EFC13579 試験 - 気管支拡張薬投与後の FEV_1（L）のベースラインからの変化率の経時推移（Week 52 時点までの測定を含む MMRM、ITT 集団） 105

表 19 - EFC13579試験 - 気管支拡張薬投与後のFEV_1（L）のベースラインからの変化量の経時推移（Week 12時点までの測定を含む MMRM、ベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の ITT 集団） 107

表 20 - EFC13579試験 - 気管支拡張薬投与後のFEV_1（L）のベースラインからの変化量の経時推移（Week 52時点までの測定を含む MMRM、ベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の ITT 集団） 109

表 21 - EFC13579試験 - 気管支拡張薬投与後のFEV_1（L）のベースラインからの変化率の経時推移（Week 12時点までの測定を含む MMRM、ベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の ITT 集団） 111

表 22 - EFC13579試験 - 気管支拡張薬投与後のFEV_1（L）のベースラインからの変化率の経時推移（Week 52時点までの測定を含む MMRM、ベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の ITT 集団） 112

表 23 - EFC13691 試験 - 主要な有効性結果の要約（全体集団） 114

図　目　次

図 1 - 24 又は 52 週間の治験薬投与期間中の重度喘息増悪の累積平均発生回数（全 ITT 集団）..... 40

図 2 - 24 又は 52 週間の治験薬投与期間中の重度喘息増悪の累積平均発生回数 （ベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の ITT 集団）..... 42

図 3 - DRI12544 試験 - 重度喘息増悪の初回発生までの期間の Kaplan-Meier プロット （治験薬投与期間、ITT 集団）..... 44

図 4 - 24 又は 52 週間の治験薬投与期間中の気管支拡張薬投与前の FEV_1（L）のベースラインからの変化量（調整平均）（ITT 集団）..... 50

図 5 - 24 又は 52 週間の治験薬投与期間中の気管支拡張薬投与前の FEV_1（L）のベースラインからの変化量（調整平均） （ベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の ITT 集団）..... 51

略語と用語の定義

ACQ-5:	Asthma Control Questionnaire, 5-question version／喘息の管理に関するアンケート （5 項目版）
ACQ-7:	Asthma Control Questionnaire, 7-question version／喘息の管理に関するアンケート （7 項目版）
AD:	atopic dermatitis／アトピー性皮膚炎
ADA:	anti-drug antibody／抗薬物抗体
ADR:	adverse drug reaction／デュピルマブと関連性のある有害事象
AE:	adverse event／有害事象
AESI:	adverse event of special interest／特に注目すべき有害事象
ALT:	alanine aminotransferase／アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA:	analysis of covariance／共分散分析
AQLQ(S):	Asthma Quality of Life Questionnaire, Standardised Version／喘息患者の QOL に関するアンケート（標準活動版）
BMI:	body mass index／体格指数
CI:	confidence interval／信頼区間
CMQ:	customized MedDRA query／新たに構築した MedDRA 検索式
CSR:	clinical study report／治験総括報告書
C_{trough}:	trough serum consentraion／トラフ血清中濃度
CYP:	cytochrome P450／シトクロム P450
ECP:	eosinophil cationic protein／好酸球カチオン性蛋白
EMA:	European Medicines Agency／欧州医薬品庁
EQ-5D-5L:	European Quality of Life Working Group Health Status Measure 5 Dimensions, 5 Levels／欧州 QOL ワーキンググループの健康アンケート、5 項目、5 段階
FDA:	Food and Drug Administration／米国食品医薬品局
$FEF_{25-75\%}$:	forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity／最大中間呼気流速
FeNO:	fractional exhaled nitric oxide／呼気一酸化窒素
FEV_1:	forced expiratory volume in 1 second／1 秒量
FVC:	forced vital capacity／努力肺活量
GCP:	Good Clinical Practice／医薬品の臨床試験の実施の基準
GINA:	Global Initiative for Asthma／国際喘息ガイドライン
HADS:	Hospital Anxiety and Depression Scale／病院における不安と抑うつに関する質問票
HEos:	high blood eosinophils／好酸球数高値
HLGT:	high-level group term／高位グループ語
HLT:	high-level term／高位語
ICS:	inhaled corticosteroid／吸入ステロイド薬
IgE:	immunoglobulin E／免疫グロブリン E
IL:	interleukin／インターロイキン

IL-4Rα:	interleukin-4 receptor alpha subunit／インターロイキン-4 受容体 α サブユニット
ITT:	intent-to-treat
LABA:	long-acting beta2-agonist／長時間作用性 β2 刺激薬
LAMA:	long-acting muscarinic antagonist／長時間作用性抗コリン薬
LLOQ:	lower limit of quantitation／定量下限
LOAC:	loss of asthma control
LS:	least square／調整
LTRA:	leukotriene receptor antagonist／ロイコトリエン受容体拮抗薬
MACE:	major adverse cardiac event／主要心血管イベント
MCID:	minimal clinically important difference／臨床的に重要な最小変化量
MDI:	metered dose inhaler／定量噴霧式吸入器
MedDRA:	Medical Dictionary for Regulatory Activities／国際医薬用語集
MI:	multiple imputation／多重代入
MMRM:	mixed-effect model with repeated measures
NAb:	nutralizing antibody／中和抗体
OCS:	oral corticosteroids／経口ステロイド薬
OLE:	open-label extension／非盲検延長
PARC:	pulmonary and activation-regulated chemokine／肺及び活性化制御ケモカイン
PD:	pharmacodynamics／薬力学
PEF:	peak expiratory flow／ピークフロー
PK:	pharmacokinetics／薬物動態
PMDA:	Phamaceutical and Medical Devices Agency／医薬品医療機器総合機構
PMM-MI:	pattern mixture modeling-multiple imputation
Pop PK:	population PK／母集団薬物動態
PRO:	patient reported outcome／患者報告アウトカム
PT:	preferred term／基本語
q2w:	every 2 weeks／隔週 1 回
q4w:	every 4 weeks／4 週間毎に 1 回
QOL:	quality of life／生活の質
RQLQ(S)+12:	Standardized Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire, ages 12+／12 歳以上の鼻炎・結膜炎患者の生活の質に関するアンケート標準版
SABA:	short-acting beta2-agonist／短時間作用性 β2 刺激薬
SAE:	serious adverse event／重篤な有害事象
SAP:	statistical analysis plan／統計解析計画書
SMQ:	standardized MedDRA query／MedDRA 標準検索式
SNOT-22:	22-item sinonasal outcome test／副鼻腔に関する評価質問票
SOC:	system organ class／器官別大分類
SUSAR:	suspected unexpected serious adverse reaction／予測できない重篤な副作用の疑い
TARC:	thymus and activation-regulated chemokine／胸腺及び活性化制御ケモカイン
TEAE:	treatment-emergent adverse event／治験薬投与下に発現した有害事象
Th2:	type 2 helper T cell／2 型ヘルパーT 細胞
ULN:	upper limit of normal／基準範囲上限

1　製品開発の根拠

1.1　予定する効能又は効果

デュピルマブ（遺伝子組換え）（以下、デュピルマブ）は、インターロイキン-4 受容体 α サブユニット（IL-4Rα）拮抗薬である。気管支喘息の適応で予定する効能又は効果、及び効能又は効果に関連する使用上の注意は、以下のとおりである。

効能又は効果（案）

- 気管支喘息（好酸球性か非好酸球性かによらず、既存治療によっても喘息症状をコントロールできない、呼吸機能の改善又は喘息増悪の抑制［ステロイド依存性患者では経口ステロイドの減量を含む］を治療目的とする患者に限る）

効能又は効果に関連する使用上の注意（案）

- 中用量から高用量の吸入ステロイド薬とその他の長期管理薬を併用しても、喘息の症状や呼吸機能の低下、全身性ステロイド薬の投与等が必要な喘息増悪を来す患者に本剤を追加して投与すること。

1.2　背景及び根拠

1.2.1　気管支喘息

1.2.1.1　疾患背景

気管支喘息（以下、喘息）は、浮腫、細胞浸潤及び粘液栓形成を伴う気道炎症、変動性の気道閉塞及び様々な誘因に対する気道過敏性の亢進を特徴とする一般的な慢性呼吸器疾患であり、全世界で約 3 億 3400 万人が罹患し(1)(2)、毎年約 25 万人の若年死亡の原因となっている(3)。喘息の典型的な症状は、喘鳴、胸苦しさ、息切れ及び咳であり、特に夜間に顕著である(4)(1)。喘息患者は、アレルゲン、微生物、汚染物質などの様々な誘因に反応して急激に悪化するこれらの症状の増悪を経験し、1 秒量（FEV_1）により測定される呼気流量が顕著に低下する。喘息の定義は日本(5)と海外(4)で同様である。

喘息の治療には、喘息の治療ガイドラインで定義されているとおり、障害の軽減とリスクの低減という 2 つの目標がある。障害の軽減は、喘息症状の頻度及び程度の軽減、肺機能の改善、並びに発作治療薬（短時間作用性 β2 刺激薬［SABA］など）使用頻度の減少として定義される。リスクの低減には、急性再発性増悪の予防、小児における肺成長の減退及び成人における肺機能低下の防止、並びに治療法に関連する有害作用を最小限又は限られたものにするための薬物療法の最適化が含まれる(4)(6)。

現行の治療では、比較的軽症の喘息症状をコントロールし可逆性気道閉塞の改善をもたらすことが可能である。しかし、喘息患者の約 50%を占めるコントロール不良の中等症から重症の喘息では(7)、患者の 5%から 10%は既存治療にもかかわらずコントロール不良の重症喘息である(8)(9)。コントロール不良の重症喘息患者は喘息関連の疾病及び死亡のリスクが最も高く、また、中等症から重症の喘息患者は生活の質（QOL）が大きく損なわれており、喘息に関連する医療費の大部分を占めている。日本での 20～79 歳の成人喘息有症率は 10.1%であり(5)、患者全体における中等症から重症の持続型喘息患者の割合は、2011 年のデータでは約 19%（中等症：8%、重症：11%）と推定されている(10)。

コントロールが困難な喘息の病態生理学において、気道の複雑な炎症経路が根底にある(11)。これらの症例の多くでは、この炎症の過程は自然免疫及び獲得免疫の両経路を介して signature cytokines であるインターロイキン（IL）-4、IL-13、及び IL-5 の放出を特徴とする Type 2 炎症により促進される(12)(13)。Type 2 優位の喘息患者は、典型的に気道好酸球増加（血中好酸球増加の有無を問わない）、呼気一酸化窒素（FeNO）濃度上昇、気道肥満細胞数増加、血清ペリオスチン値上昇を呈する。Type 2 炎症におけるこれらの上昇は、喘息増悪の病因に重要な役割を果たしていると考えられている(14)(15)。

IL-4 は、T リンパ球分化の中心的メディエーターであり、Type 2 関連サイトカン及びケモカイン（IL-5、IL-9、IL-13、胸腺及び活性化制御ケモカイン［TARC/CCL17］、エオタキシン-3）の産生、血清中免疫グロブリン E（IgE）を産生する B 細胞のアイソタイプクラススイッチング、並びに好酸球及びその他の炎症細胞（組織好酸球を含む）の動員をもたらす(16)。IL-13 は、これらの前炎症過程で IL-4 と重複したいくつかの役割を果たすが、それ以外に杯細胞過形成、粘液産生、平滑筋収縮及び気道過敏性にも関与している(17)。IL-4 及び IL-13 は共に、喘息の病態進行において重要な役割を果たす。Type 2 炎症バイオマーカーとしては、血液及び喀痰中好酸球、FeNO、血清 IgE、血清ペリオスチン、TARC/CCL17、好酸球カチオン性蛋白（ECP）、エオタキシン-3、肺及び活性化制御ケモカイン（PARC）がある(12)(15)(18)。

喘息患者は高度のアレルギー反応を呈する傾向があり、喘息は他の Type 2 疾患と併存することが多い。喘息と同様に、IL-4 及び IL-13 は、これらの疾患の発生機序の基礎となる異常な Type 2 炎症反応の重要な要因である(19)(20)。Type 2 炎症により引き起こされる併存疾患としては、アレルギー性鼻炎・結膜炎、慢性副鼻腔炎、鼻茸、食物アレルギー、好酸球性食道炎、及びアトピー性皮膚炎（AD）がある。喘息患者では最大で 94%がアレルギー性鼻炎を合併しており(21)、アレルギー性鼻炎患者の 10%から 40%は喘息を有する(22)。遅発性喘息では慢性副鼻腔炎及び鼻茸がより頻繁に認められる(23)(24)。

1.2.1.2　現行の治療

上述したとおり、喘息治療の長期的な目標は、治療（長期にわたる高用量の吸入ステロイド薬［ICS］及び経口ステロイド薬［OCS］の慢性使用 [25]）に伴う副作用のリスクを最小限に抑えながら、良好な症状のコントロールを達成し、将来的な喘息増悪リスクを最小限に抑えて肺機能を改善する（固定性の気道閉塞の進行予防を含む）ことである。

喘息治療薬は、主に以下の 3 つに分類される(4)。

- 発作治療薬：喘息発作時に短期的に使用する。発作治療薬はコンロール不良の喘息又はアレルゲン、微生物若しくは汚染物質への曝露で生じる気管支痙攣に関連する症状を直ちに緩和する。主なものは SABA である。
- 長期管理薬（ICS、ICS／長時間作用性 β2 刺激薬［LABA］配合剤、ロイコトリエン受容体拮抗薬［LTRA］）：定期的な維持治療目的で使用する。長期管理薬は気道炎症を軽減し、症状をコントロールし、将来的な増悪リスクを低減する。
- 追加療法：吸入の長期管理薬による治療にもかかわらず症状が持続している場合に追加療法が考慮される。この分類には以下のものが含まれる。
  - 長時間作用性抗コリン薬（LAMA）（例：チオトロピウム）、メチルキサンチン類（例：テオフィリン）
  - 長期 OCS 療法（標準治療では喘息コントロールを達成できない最も重症の患者に用いられる）
  - 生物学的製剤。現在、以下の 2 つのクラスの薬剤がある。
    - 抗 IgE 抗体：オマリズマブ(26)(27)
    - 抗 IL-5 抗体：メポリズマブ(28)(29)及び reslizumab（国内未承認）(30)(31)、抗 IL-5 受容体抗体：ベンラリズマブ(32)(33)

国際喘息ガイドライン（Global Initiative for Asthma［GINA］[4]）では、コントロール状態の評価に基づく段階的薬剤投与プランが推奨されている。治療は、喘息の評価を継続的に繰り返すことで調整される。すなわち、喘息症状のコントロール状態、増悪リスク、副作用、肺機能、及び患者の満足感に関する反応を確認し、治療に反映させていく。この段階的薬剤投与プランは日本(5)と海外(4)で同様である。

1.2.1.3 医療上の必要性

ICS／LABA 配合剤で達成可能な治療効果には限界がある。中用量の ICS の投与でコントロール不良の状態が続いている場合には、更なる増量により得られる付加的なベネフィットはわずかなものである(34)。コントロール不良の喘息患者では ICS の投与で血液、呼気又は誘発喀痰中の上昇した Type 2 炎症バイオマーカーの値が正常化しないことが多く、これは顕著な Type 2 炎症が持続していることを示唆している。早期の ICS の投与でベネフィットが認められた研究があれば(35)、肺機能の経時変化におけるベネフィットを見出すことができなかった研究もあり(36)(37)(38)、気道のリモデリング及び喘息の自然経過の変化における ICS の役割は十分には明らかになっていない。ICS と LABA の併用はそれらの気管支拡張作用により FEV_1 の改善を示すが、ICS に LABA を追加する併用療法で得られる喘息増悪の抑制には限界がある(39)(40)。LTRA は、ICS より効果が小さいが、ICS を使用できない若しくはその使用を望まない患者又は ICS で耐えがたい副作用を経験した患者においては良い適応とな

りうる。LAMA の追加投与は、肺機能及び喘息コントロールに対し ICS／LABA を上回るベネフィットを得られる可能性があるが、喘息発作時の OCS の必要性を減らす効果や QOL に関するベネフィットはごくわずかで、一様の効果は見られない(41)。

重度増悪を繰り返す患者に対する治療薬としては、より標的を絞った生物学的製剤が ICS に反応しない中等度から重度の気道炎症の治療を目的として開発されるまで、OCS が医療従事者の唯一の選択肢であった。現在、重症喘息患者の 30%が喘息症状をコントロールするために OCS を必要としている(8)(42)。OCS は、多くの患者で気道疾患のコントロールに中程度の有効性を示すが、その幅広い抗炎症作用により、心血管疾患、糖尿病、骨粗鬆症、緑内障、白内障、感染症、肥満、虚血性骨壊死、脳卒中、睡眠障害、気分変動、体重増加のリスク増加など、複数の臓器系にわたる毒性プロファイルを示すことが知られている(43)(44)(45)(46)。また、OCS 及び ICS はいずれも喘息の病態進行を防止する効果が実証されていない。OCS の慢性使用に伴う疾病及び死亡のリスクを考慮して、OCS の使用は控えられており、重症患者のみに限定されている。OCS の適応にまで至っていない中等症から重症の喘息患者が ICS 又は ICS／LABA 使用後の早い段階で使用可能な治療法、また、他の選択肢がなく OCS のリスクを受け入れている最重症の喘息患者が OCS の必要性を減らすことのできる治療法が、依然として強く求められている。

特定の炎症性メディエーターを標的とした喘息に対する生物学的製剤は、現在、併用療法として使用され、一部の患者集団に限定した適応である。IgE の受容体への結合を阻害するオマリズマブは、成人及び 12 歳以上の小児に関して、米国では総 IgE 濃度が 30～700 IU/L の範囲内にあり通年性吸入抗原に対して陽性（皮膚検査又は in vitro 反応が陽性）を示す持続型喘息に使用されている（6 歳以上 12 歳未満の小児の適応も有する）。これらのアレルギー反応を示す患者を対象としたオマリズマブの試験では、コントロール不良の重症喘息に対する高用量の ICS への上乗せ投与で喘息増悪を約 25%から 35%改善したが、FEV_1 の改善の程度は限定的であった(26)(27)。

近年承認された生物学的製剤には、IL-5 阻害薬としてメポリズマブ、reslizumab（国内未承認）、及びベンラリズマブがある。世界的には、これらの IL-5 阻害薬は血中好酸球数上昇を呈する喘息患者のみに使用されている。IL-5 阻害薬の申請を裏付ける臨床試験では、ベースライン時に好酸球数上昇があることを必要としていた。IL-5 阻害薬であるメポリズマブ及び reslizumab は、好酸球数高値の集団で喘息増悪発生率を 40%から 60%程度改善したが、いずれも肺機能に対する効果に一定の傾向は見られなかった(28)(29)(30)(31)。ベンラリズマブは、血中好酸球数高値の集団でプラセボに比べて喘息増悪発生率を改善し、FEV_1 の 110 mL から 160 mL 程度の改善を示した(32)(33)。これらの抗 IL-5 療法に関する比較研究がないこと、また、試験に組み入れられた患者の血中好酸球数の値が一様でなかったことから、これらの試験間での相互比較は困難である。しかし、標的に関する作用機序と一致して、これらの試験の結果から、IL-5 を遮断しても FeNO や血清 IgE などの Type 2 炎症関連以外のバイオマーカーが実質的に阻害されることは示されなかった(47)。また、ベースライン時に好酸球数上昇を示さないが、それ以外の Type 2 炎症関連のバイオマーカーで上昇を呈する患者に対する有効性は認められなかった。これらの臨床試験の結果から、IL-5 阻害薬は標的とした喘息患者集団で喘息増悪の抑制

を示す一方で、細胞性炎症のより複雑なネットワークで引き起こされる病態を有する更に広範囲の喘息患者に対しては、IL-5 阻害薬で治療することはできないと示唆される。

1.3　薬理学的分類及び作用機序

デュピルマブは、IL-4 受容体及び IL-13 受容体複合体に共通する IL-4Rα に特異的に結合することにより IL-4 及び IL-13 シグナル伝達を阻害する遺伝子組換えヒト免疫グロブリン G4 モノクローナル抗体である。デュピルマブは、1 型受容体を介して IL-4 シグナル伝達を阻害し、2 型受容体を介して IL-4 及び IL-13 の両方のシグナル伝達を阻害する。

Type 2 炎症は、喘息を含む複数のアトピー性疾患の病態形成に重要な役割を果たし、喘息では気流制限と増悪リスクの増加の一因となる。IL-4 及び IL-13 は、Type 2 炎症に関与する複数の細胞型（肥満細胞、リンパ球、好酸球、好中球、マクロファージなど）を活性化し、複数のメディエーター（IgE、ヒスタミン、エイコサノイド、ロイコトリエン、並びにエオタキシン／CCL11、TARC／CCL17 及び IL-5 を含むケモカイン及びサイトカイン）を誘導することによって Type 2 炎症の重要な誘発因子として作用する。患者では、IL-4／IL-13 経路をデュピルマブで遮断すると、IgE、ペリオスチン並びに複数の炎症誘発性サイトカイン及びケモカイン（エオタキシン、TARC など）を含むこれらの Type 2 炎症マーカー並びに肺の炎症マーカーである FeNO の値が低下する。ヒト化したマウスを用いた非臨床試験では、IL-4／IL-13 経路をデュピルマブで遮断すると、これらのサイトカイン及びケモカインの下流作用（杯細胞過形成、気道平滑筋過敏性、好酸球性肺炎症など）並びにその他の肺の炎症過程が阻まれ、肺機能障害も防止される（血中好酸球数が正常又は増加しているにもかかわらず好酸球性肺炎症が軽減する）ことが示されている。

喘息に対するデュピルマブの臨床開発プログラムの概要を1.4項に示す。

1.4　臨床開発プログラム

本申請資料に示す臨床データの根拠として使用した試験は、ICH E6 Guideline for Good Clinical Practice の定めるところにより、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に従って実施された。これらの試験はヘルシンキ宣言、治験依頼者の臨床試験の実施及び文書管理のための標準業務手順書、実施国の法律及び規制、並びに EC 指令 2001/20/EC の倫理原則にも従っている。

喘息に対するデュピルマブの臨床開発プログラムの概要

デュピルマブの非臨床及び臨床プログラムから、IL-4 及び IL-13 は複数のアトピー性又は Type 2 免疫疾患の根底にある病態形成の中心的な役割を果たしていることが示されている。デュピルマブは複数の Type 2 免疫疾患、すなわち成人及び思春期小児の喘息（本申請）、成人 AD（米国、欧州、カナダ及び日本で承認取得済）、小児 AD（第 3 相、[redacted]）、小児喘息（第 3 相、[redacted]）、成人鼻茸（第 3 相）、及び成人好酸球性食道炎（第 2 相、[redacted]）の治療薬として Regeneron Pharmaceuticals 社及びサノフィ社により開発されている。また、デュピルマブは、AD と喘

息が併存する患者の喘息症状、喘息とアレルギー性上気道疾患が併存する患者の上気道症状など、現在臨床開発中の上記の疾患のいずれかを有する患者に併存しているアトピー性疾患の症状も軽減することが臨床試験で示されている。

成人及び思春期の喘息患者を対象としたデュピルマブの臨床プログラムの概要

本申請資料のデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、喘息患者を対象としたデュピルマブの臨床プログラムは7試験で構成されており、そのうち5試験が本申請に含まれている（Module 2.7.3 臨床的有効性 [表 1]）。残りの2試験のうち、1試験は小児（6～11歳）喘息患者を対象とした進行中の試験であり、他の1試験は喘息患者を対象とした進行中の探索的気管支鏡検査試験である（Module 2.7.4 臨床的安全性 [表 1]）。これらの2試験は、本申請の評価対象資料として含めていない。申請適応症の根拠となる有効性及び安全性の評価に含めた第2/3相臨床試験の要約は、Module 5.2 全臨床試験一覧表に示した。

本申請資料に含めた喘息試験の概要を以下に示す。全ての患者が治験薬投与期間又は追跡調査期間を完了していない試験では、データのクリーニングが完了したデータベースロック時点にデータが取り込まれた日をデータカットオフ日とした。

- 2つの完了した第2相試験
  - ACT11457試験は、中等症から重症持続型の好酸球性喘息患者を対象とした、第2a相、12週間投与、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、プルーフオブコンセプト試験である。AD承認申請時に提出した治験総括報告書（CSR）を本申請資料に含めた。
  - DRI12554試験は、コントロール不良の中等症から重症持続型の喘息患者を対象とした、第2b相、24週間投与、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量検討試験（本申請の主要な試験）である。AD承認申請時に提出したCSRに加えて、CSR補遺を本申請資料に含めた。CSR補遺には、追加のバリデートされた分析法に基づく抗薬物抗体（ADA）の再測定結果が記載されている。
- 2つの完了した第3相試験
  - EFC13579（QUEST）試験は、（コントロール不良の中等症から重症）持続型喘息患者を対象とした、52週間投与、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験（本申請の主要な試験）である。本試験は有効性と安全性の検証目的で実施され、主要解析が完了している（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）。
  - EFC13691（VENTURE）試験は、ステロイド依存性の重症喘息患者を対象とした、24週間投与、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験（本申請の主要な試験）である。投与終了時解析が完了している（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）。

- 1 つの進行中の第 3 相非盲検延長（OLE）試験
  - LTS12551（TRAVERSE）試験は、先行する喘息試験に参加した患者を対象とした長期安全性及び忍容性試験である。DRI12544 試験、EFC13579 試験、及び EFC13691 試験から移行した患者を対象とした中間 CSR を作成した（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ）。EFC13691 試験から移行した患者での先行試験での用法・用量に関するデータは、先行試験でのデータベースが 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に固定されるまで盲検下で維持した。最初の中間 CSR（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ）は、AD 承認申請時に提出済みである。

思春期の喘息患者における適応を裏付けるため、完了した児童期及び思春期の小児 AD 患者を対象とした試験（R668-AD-1412 試験）の薬物動態（PK）及び安全性データも本申請資料に含めた。

デュピルマブの全臨床プログラム（喘息、AD、鼻茸、好酸球性食道炎）から、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ時点で進行中の試験における予測できない重篤な副作用の疑い（SUSAR）を補助的な安全性情報として含めた。

上述した試験に加えて、日本での AD 承認申請後に完了した、非盲検薬物相互作用試験（R668-AD-1433 試験）の成績についても本申請資料に含めた。本試験では、中等症から重症の成人 AD 患者を対象として、特定のシトクロム P450（CYP）基質の PK に対するデュピルマブの影響を検討した。

日本での臨床開発の概要

喘息の定義及び治療法は国内外で同様である（1.2.1.1項及び1.2.1.2項）。また、日本人健康成人男性被験者を対象とした国内第 1 相試験（TDU12265 試験）の成績から、（1）安全性と忍容性に重要な懸念は認められず、（2）日本人健康被験者（TDU12265 試験）と日本人以外の健康被験者（R668-AS-0907 試験）との間で機能性デュピルマブの PK プロファイルに大きな違いは認められなかった（AD 承認申請資料 Module 2.7.2 及び 5.3.3.1-3 TDU12265）。したがって、コントロール不良の中等症から重症の喘息患者を対象とした、デュピルマブの複数の用法・用量の有効性を評価する主要な国際共同第 2b 相試験（DRI12544 試験）に日本も参加した。

DRI12554 試験では、第 3 相試験プログラムで選択されたデュピルマブの用法・用量で、有効性の主要解析対象集団であるベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L（300/μL）以上の ITT 集団において、主要有効性評価項目の Week 12 時点の FEV_1 のベースラインからの変化量について、全体集団の結果と日本人部分集団の結果に一貫性が示された。両集団間の一貫性はベースライン時の血中好酸球数の程度を問わない全 ITT 集団でも確認された（4.5.3項）。また、日本人患者に特有の安全性上の懸念は認められなかった（5.14.3項）。

引き続き実施した主要な国際共同第 3 相試験（EFC13579 試験）では、持続型喘息患者（成人及び思春期の患者）を対象にデュピルマブの有効性及び安全性を評価した。本試験では、ITT 集団（ベースライン時の血中好酸球数の程度を問わない）における 52 週間の治験薬投与期間中の重度喘息増悪の年換算発生率及び Week 12 時点の気管支拡張薬投与前の FEV_1 のベースラインからの変化量を主要評

価項目として設定し、これらの両評価項目で全体集団の結果と日本人部分集団の結果に一貫性が示された（4.5.3項）。また、日本人患者に特有の安全性上の懸念は認められなかった（5.14.3項）。血清中機能性デュピルマブ濃度は、日本人集団と日本人以外の集団間の体重差を反映して、日本人以外の成人患者より日本人成人患者で僅かに高かった。しかし、母集団薬物動態（Pop PK）解析では、人種はデュピルマブの PK へ影響を及ぼす共変量として特定されなかった（3.1.1項）。

上記の主要な第 2/3 相試験に加えて、第 3 相 OLE 試験（LTS12551 試験）では日本人患者でのデュピルマブの長期安全性が確認された（5.15項）。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点で、第 3 相試験 2 試験（EFC13579 試験及び LTS12551 試験）で合計 135 名の成人及び思春期の日本人患者が 48 週間を超えてデュピルマブを投与された（EFC13579 試験：70 名、LTS12551 試験：65 名）。両試験でのデュピルマブの長期投与は良好な忍容性を示し、日本人患者に特有の安全性上の懸念は認められなかった。

AD 承認申請資料には、デュピルマブの長期安全性として、外用ステロイド薬との併用療法による 52 週間投与試験（R668-AD-1224）の日本人患者 63 名、OLE 試験（R668-AD-1225）の日本人患者 121 名から得られたデータを含めた。両試験において、デュピルマブの長期投与は良好な忍容性を示し、日本人 AD 患者での安全性プロファイルは許容可能なものであった（AD 承認申請資料 Module 5.3.5.1-6/6a R668-AD-1224 及び 5.3.5.2-1 R668-AD-1225）。

これらの成績に基づき、喘息患者を対象とした国際共同治験を主体とする臨床データパッケージで得られた全体集団での有効性、安全性、及び PK／薬力学（PD）の結果を、日本での喘息に対する承認申請に用いることは可能と考える。

1.4.1 規制当局との対面助言等の経緯

デュピルマブの喘息プログラムについて、各規制当局と協議した。本申請に関する医薬品医療機器総合機構（PMDA）との相談記録を Module 1.13.2 治験相談記録（写）に示す。

PMDA との主要な合意事項は以下のとおりである。

- 医薬品[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月）
  - [redacted]は受け入れ可能である。
- 医薬品[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月）
  [redacted]

[redacted]、申請者は医薬品[redacted]相談を実施し、以下の事項について PMDA と合意した。

- [redacted]は受け入れ可能である。
- [redacted]は受け入れ可能である。
- [redacted]と考える。ただし、[redacted]の長期安全性データを収集する必要がある。

デュピルマブの喘息適応は、本承認申請時点でいずれの規制当局からも承認されていない。

2　生物薬剤学に関する概括評価

喘息の適応症（成人及び思春期患者）における市販予定のデュピルマブ製剤は、150 mg/mL 濃度の液剤が充填された安全装置付きプレフィルドシリンジであり、300 mg の用量で隔週 1 回（q2w）皮下投与に使用される。300 mg 製剤（150 mg/mL）は、AD 承認申請にて 2017 年に米国、カナダ及び欧州で、2018 年に日本で承認された。

市販製造工程で製造された承認済みの市販用 drug substance と、市販前にデュピルマブ臨床開発プログラムで使用された drug substance との同等性／同質性を証明するデータは、AD 承認申請に含めている（Module 2.7.1 及び Module 3.2.S.2.6）。

3　臨床薬理に関する概括評価

関連する分析法及び結果の記述は、Module 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法、及び Module 2.7.2 臨床薬理試験に示す。

3.1　薬物動態

AD 臨床プログラムでは、健康被験者及び患者でのデュピルマブの PK を評価した。その結果は、AD 承認申請資料 Module 2.7.2 に記載されている。

喘息臨床プログラムでは、成人及び思春期の喘息患者を対象とした第 2 相及び第 3 相試験でデュピルマブの PK を評価した。また、健康被験者を対象とした臨床試験及び第 2/3 相喘息試験で得られたデータを用いて Pop PK 解析を実施した。

デュピルマブの PK は、健康被験者、喘息患者、及び AD 患者の集団間で同様であった。

喘息患者では、デュピルマブの皮下バイオアベイラビリティの推定値は 61%（AD 患者では 64%）とよく吸収され、主に血管内のコンパートメントに分布し（モデルによる推定分布容積：4.37 L）、非線形の標的介在性消失を示した。定常状態での最終投与後、デュピルマブ濃度が定量下限（LLOQ）未満に減少するまでの時間の中央値は、200 mg q2w 投与で 9 週間、300 mg q2w 投与で 11 週間であった。

Pop PK 解析では、定常状態に達するまでの時間の中央値は、初回用量 400 mg を用いた 200 mg q2w 投与で 6 週間、初回用量 600 mg を用いた 300 mg q2w 投与で 8 週間であった。皮下投与で 200 mg q2w から 300 mg q2w に用量が 1.5 倍増加すると定常状態での平均実測トラフ濃度は 36.5 mg/L から 67.8 mg/L へと増加した（1.86 倍）。

3.1.1　薬物動態に影響を及ぼす内因性要因

喘息患者でのデュピルマブの PK へ影響を及ぼす可能性のある内因性要因について、記述的解析と Pop PK 解析で検討した。結果について、詳細を Module 2.7.2 [3.1.6.1 項]に示し、以下に要約する。

体重がデュピルマブの PK の主な変動要因であった。一方で、年齢、性別、人種／民族、腎機能（正常から中等度の機能低下）、臨床検査パラメータ（アルブミン、アルカリホスファターゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、及びアラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］）、並びに Type 2 炎症バイオマーカー及び疾患バイオマーカーといった他の内因性要因はデュピルマブの PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

Pop PK 解析では、人種（日本人、日本人以外）はデュピルマブの PK へ影響を及ぼす有意な共変量として特定されなかった（Module 2.7.2.3.1.6.1）。Pop PK 解析の結果と一致して、成人患者での機能性デュピルマブ濃度は類似した体重を示す日本人と日本人以外の集団間で同様であった。EFC13579 試験では、日本人集団の体重が日本人以外の集団より低かったことを反映し（5.3.5.4-3 EFC13579 Japanese

data [1.3.1.1]）、日本人の成人患者での機能性デュピルマブ濃度の平均値は日本人以外の成人患者より僅かに高かった（5.3.5.4-3 EFC13579 Japanese data [1.5.1.1] 及び [1.5.1.2]）。

成人及び思春期の喘息患者では、AD の成人患者と同様に、PK の共変量による用量調節は必要ないと考えられる。

3.1.2 薬物動態に影響を及ぼす外因性要因及びその他の薬物相互作用

喘息長期管理薬との併用

Pop PK 解析から、喘息長期管理薬（LTRA、LABA、全身性ステロイド薬、メチルキサンチン類）との併用はデュピルマブの PK に明らかな影響を及ぼさないことが示された（Module 2.7.2 [3.1.6.2.1 項]）。

他の薬剤の PK へ及ぼすデュピルマブの影響

AD 患者を対象として実施された試験では、デュピルマブと CYP 基質との間に臨床的に意味のある薬物間相互作用は認められなかった（Module 2.7.2 [3.1.7 項]）。この結果から、デュピルマブと CYP 酵素によって代謝される薬剤（LTRA、LABA、全身性ステロイド薬、メチルキサンチン類などの比較的よく使用される喘息治療薬を含む）との間に薬物間相互作用が生じる可能性が低いことが示された。これらの結果は、適応疾患にかかわらず、デュピルマブによる治療を受ける全ての患者へ概ね外挿することができる。

3.2 薬力学

デュピルマブが IL-4 及び IL-13 シグナル伝達を阻害することと一致して、デュピルマブはプラセボに比べて気道炎症のバリデートされたマーカー(48)(49)である FeNO 濃度を顕著に低下させ、血清中 TARC/CCL17、ペリオスチン、総 IgE、アレルゲン特異的 IgE 並びに血漿中エオタキシン-3 などの Type 2 炎症バイオマーカーの値を大幅に低下させた。Type 2 炎症を有する喘息患者では FeNO 濃度の上昇が認められている。喘息患者を対象とした主要な第 2/3 相試験では、デュピルマブの投与により FeNO 濃度の臨床的に意義のある低下（臨床的に有意な上昇とされている 25 ppb のカットオフポイント未満）が認められた（Module 2.7.2 [3.2.1 項]）。また、これらのバイオマーカー値の低下は速やか（Week 2 まで）に認められ、治験薬投与期間を通じて持続し、デュピルマブが気道炎症を抑制することが示唆された。

血清中総 IgE 濃度は Type 2／2 型ヘルパーT 細胞（Th2）活性化の主要な下流マーカーであることから、プラセボと比較してデュピルマブを投与した喘息患者で見られた総 IgE 濃度の特異的な低下（Week 24 時点までに 52%、Week 52 時点までに 70%）は、デュピルマブが IL-4 受容体を介したシグナル伝達を阻害し、免疫グロブリンのアレルギーフェノタイプへのクラススイッチを阻害するという知見と一致していた（Module 2.7.2 [3.2.2 項]）。

主要な第 3 相 EFC13579 試験では、組織リモデリングに関与する細胞外タンパクである血清中ペリオスチン値の大幅な低下がプラセボに対しデュピルマブの投与（Week 4 までに 4.6%に対し 14.7%）で認められ、Week 52 時点まで持続した（Module 2.7.2 [3.2.3 項]）。

TARC/CCL17 は、Th2 及び他の CCR4 発現細胞を誘引する IL-4/IL-13 誘導性ケモカインであり、Type 2／Th2 免疫応答の下流マーカー及び炎症に関する確立されたマーカーとしても知られている。中等症から重症の喘息患者において、TARC/CCL17 濃度の速やかで持続的な低下がデュピルマブの投与により認められた（Module 2.7.2.3.2.2）。

第 2/3 相の喘息試験を通して、他の Type 2 免疫応答マーカーである血漿中エオタキシン-3 に対する臨床的に意味のある、かつ持続的な抑制がデュピルマブの投与によって認められた（Module 2.7.2 [図 12]）。デュピルマブによるエオタキシン-3 の抑制は動物モデルでも認められており、このモデルの中で好酸球の組織浸潤が阻害されることが示されている（Module 2.4 非臨床の概括評価）。デュピルマブ投与患者で見られた一過性の好酸球増加は、ケモカインが阻害された結果生じた可能性がある。例えば、骨髄中の好酸球の産生が増加傾向にある患者の場合には、好酸球を末梢から組織へ誘導する走化性因子を阻害すると、一過性の血中好酸球増加を引き起こす可能性がある。デュピルマブを投与していない患者の場合とは対照的に、デュピルマブを投与した患者の血中好酸球増加は、肺機能の改善と関連している。

まとめると、複数の血液及び気道 Type 2 バイオマーカーの大幅な阻害によって反映されるように、上述した試験の結果から、IL-4Rα の阻害が広範かつ強力な抗炎症作用を発揮することが示された。また、中用量又は高用量の ICS と他の長期管理薬の併用で達成可能な効果、並びに現行の既承認生物学的製剤で認められる効果を上回る Type 2 炎症の抑制が示唆された。

以上より、デュピルマブの作用機序に基づく PD 効果が臨床試験で確認された。デュピルマブは、IL-4/IL-13 の両シグナル伝達を阻害することにより、気道炎症及び粘膜産生を減少させ、肺機能を改善すると考えられる。臨床試験では、Type 2 炎症バイオマーカー値の低下はベースライン後の初回測定時点（FeNO は Week 2、ペリオスチンは Week 4、TARC/CCL17 及びエオタキシン-3 は Week 12）でほぼ最大の効果に達し、総 IgE 濃度は治験薬投与期間を通じて継続的に低下した。肺機能（FEV_1）の改善は炎症バイオマーカーの値の低下と並行して認められた。PD 効果はデュピルマブの両用法・用量（200 mg q2w 及び 300 mg q2w）で概ね同様であった。

3.3 曝露－反応関係

曝露－反応関係は、2 つの有効性評価項目（重度喘息増悪の年換算発生率、FEV_1 のベースラインからの変化量）について記述的に曝露を四分位別に評価した解析及びモデルに基づいた解析で検討した（Module 2.7.2 [3.3 項]）。これらの解析結果から、コントロール不良の中等症から重症の喘息患者では、デュピルマブの曝露量の増加に伴って両有効性評価項目において効果が大きくなることが示された。肺機能の改善及び重度喘息増悪発生率の低下に関する投与効果は、200 mg 及び 300 mg の q2w 投与による曝露量で最大に近づき、200 mg q2w に比べて 300 mg q2w で 5%から 9%の更なる高い有効性

が得られると推定された。また、FEV_1に対する反応も 200 mg q2w に比べて 300 mg q2w で投与間隔内の変動が小さいことから、より良好に維持されることが推定された。ステロイド依存性の重症喘息患者での 300 mg q2w 投与に関する曝露－反応解析では、喘息のコントロール維持下で OCS が不要となった患者の割合が、200 mg q2w 投与での曝露量の範囲（トラフ血清中濃度［C_{trough}］の平均値が約 39 mg/L）に比べて 300 mg q2w 投与での曝露量の範囲（C_{trough} の平均値が約 70 mg/L）で高いことが示された。この結果から、第 3 相 EFC13691 OCS 減量試験で選択されたより高い用量の 300 mg q2w（初回用量 600 mg）は潜在的に治療がより困難なステロイド依存性の重症喘息患者で最良の臨床反応が得られる至適用法・用量であることが裏付けられた。思春期の患者集団での曝露－反応関係は、成人の喘息患者集団と同様であった。

喘息患者を対象とした主要な試験では初回用量を用いた。初回用量を用いる目的は、より速やかに有効濃度範囲に到達させるためであり、初回用量を用いることで、初回用量を用いないときよりも臨床的ベネフィットがより早く得られる可能性がある。喘息患者では、200 mg q2w 及び 300 mg q2w 投与でそれぞれ 400 又は 600 mg の初回用量を投与した後の最初の 2 週間以内に、肺機能の改善と他の Type 2 バイオマーカー（FeNO、FEV_1、TARC、及びエオタキシン-3）に関するほぼ最大の投与効果が認められた（3.2項）。投与を継続する間は、PK の定常状態は持続し、かつ標的の飽和も維持されるため、初回用量による影響は投与開始から最初の数週間に限定される。52 週間の第 3 相試験では、試験期間の早期にデュピルマブの効果が見られ（重度喘息増悪リスクの低減では最初の 4 週間又は 12 週間、及び FEV_1 の改善では最初の 2 週間から 4 週間）、その効果は初回用量による PK への影響がないと考えられる試験期間の後期でも十分に持続した。同様に、OLE 試験の患者でも効果が持続した。全体として、初回用量を追加することにより、投与開始から最初の重要な数週間（4 週間から 12 週間）には臨床的ベネフィットをもたらすが、12 週間を超える長期投与では FEV_1 又は重度喘息増悪の両主要臨床評価項目に交絡作用は生じないことが示された。

3.4　免疫原性

デュピルマブの免疫原性は、喘息に対する臨床開発プログラム全体を通して評価し、その結果を Module 2.7.2 [4.1 項]に要約した。喘息患者での ADA 反応は、デュピルマブの用法・用量及び投与期間が同一（300 mg q2w で 52 週間投与）の AD 患者で見られた反応と同様であった。300 mg q2w で 52 週間投与した喘息又は AD の患者の約 6%が ADA 陽性であり、約 2%が持続性反応を示し、約 2%が中和抗体（NAb）陽性であった。200 mg 投与では患者の約 9%が ADA 陽性であり、約 4%が持続性反応を示し、約 4%が NAb 陽性であった。52 週間試験のプラセボ群の患者では約 5%が ADA 陽性であり、約 2%が持続性反応を示し、約 1%が NAb 陽性であった。デュピルマブ群とプラセボ群のいずれの患者でも、大部分は低抗体価であった。デュピルマブ群の患者では、高抗体価の ADA 産生がデュピルマブ濃度の低下に関連していた。喘息患者では、注射部位反応の増加を除いて、低～中程度の抗体価の治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応によるデュピルマブの有効性又は安全性に臨床的に意味のある違いは示されなかった（詳細な結果は5.14.2項参照）。

主要な第 3 相 EFC13579 試験では、思春期集団と全体集団間で ADA 反応に明らかな違いは見られなかった。また、日本人部分集団と全体集団間で ADA 反応に明らかな違いは見られなかった（5.3.5.4-3 EFC13579 Japanese data [1.5.2.2.1]）。

3.5　薬物動態及び薬力学に関する結論（用法・用量の選択を含む）

全体として、臨床薬理学データから、以下の中等症から重症の 12 歳以上の喘息患者に推奨されるデュピルマブの用法・用量が裏付けられた。

- 初回に 600 mg を皮下投与し、その後は 1 回 300 mg を 2 週間隔で皮下投与する。

4　有効性の概括評価

4.1　緒言

本概括評価では、主に中等症から重症の持続型喘息患者を対象とした第 2b 相 DRI12544 試験及び第 3 相 EFC13579 試験並びにステロイド依存性の重症喘息患者を対象とした第 3 相 EFC13691 試験の主要な 3 試験の結果に基づき有効性の評価及び考察を示す。第 3 相 LTS12551 試験（単群 OLE 試験）の結果は、先行試験に参加した喘息患者における長期安全性及び有効性を裏付ける追加データを提供する。また、第 2a 相 ACT11457 試験（プルーフオブコンセプト試験）の結果は補足的な追加情報を提供する。

これらの 5 試験の主なデザインの特徴及び目的を Module 2.7.3 [表 1]に示す。

4.2　試験デザイン及び方法

4.2.1　試験患者集団の選択

試験対象患者集団は、中用量又は高用量の ICS 及び他の長期管理薬 1 剤以上を併用しているにもかかわらずコントロール不良の中等症から重症の 12 歳以上の喘息患者で構成した。EFC13691 試験では、ステロイド依存性の重症喘息患者を対象とした。

対象患者は、試験開始時点の国際喘息ガイドライン（GINA）に基づき、医師により 12 ヵ月以上持続している喘息と診断された者とした。年齢は、DRI12544 試験は成人（18 歳以上）としたが、EFC13579 試験及び EFC13691 試験では 12 歳以上とした。主要な 3 試験では、組入れ基準としてベースライン時の血中好酸球数又はその他の特定バイオマーカーの下限値を設けなかった。

主要な試験の主な選択基準及び除外基準の要約を Module 2.7.3 [表 2]に示す。

4.2.2　治験薬の用法・用量

主要な第 2b 相 DRI12544 用量検討試験では、4 週間毎に 1 回（q4w）投与に比べて q2w 投与が全ての臨床評価項目で概ね優れた有効性を示した。ベースライン時の Type 2 バイオマーカー（血中好酸球、FeNO、IgE など）の値の程度を問わない全 ITT 集団において、デュピルマブの 200 mg q2w 及び 300 mg q2w の両用法・用量は、プラセボに比べて Week 12 時点の気管支拡張薬投与前の FEV_1 のベースラインからの平均変化量の指標で FEV_1 の頑健な改善（それぞれ 0.20 L 及び 0.16 L）並びに重度喘息増悪の年換算発生率の指標で約 70%の統計的に有意な低下を達成するとともに、類似した安全性プロファイルを示した。また、両用法・用量の有効性は複数の副次評価項目でも同様であった。したがって、用量選択(50)では、第 3 相臨床試験プログラムで検討する用法・用量として 200 mg q2w（初回用量 400 mg）及び 300 mg q2w（初回用量 600 mg）を選択し、これらの両用法・用量の有効性及び安全性について第 3 相 EFC13579 試験でさらに確認することとした。

Pop PK モデルから、第 3 相試験の成人で推奨される最高用量（300 mg q2w）での思春期患者の曝露量は、成人の AD 患者で検討された最高用量である 300 mg 毎週 1 回投与（AD 患者で 300 mg q2w 投与と類似した安全性プロファイルを示した）の曝露量を超えないことが示された（AD 承認申請資料）。したがって、200 mg q2w 又は 300 mg q2w の用法・用量は、思春期の患者集団においても安全性リスクを抑えつつ、有効性に十分なデュピルマブの曝露量を得られることが期待できる。

第 3 相 EFC13691 OCS 減量試験では、300 mg q2w（初回用量 600 mg）の用法・用量を評価した。用量検討試験（DRI12544 試験）でのデータからは 200 mg q2w と 300 mg q2w の用法・用量間に意味のある差異は認められなかったが、探索的な PK/PD 解析からは 200 mg q2w から 300 mg q2w への増量により FEV_1及び重度喘息増悪発生率の両指標で投与効果が僅かに増加することが予測された（Module 2.7.2 [3.3 項]）。この結果から、第 3 相 EFC13691 OCS 減量試験での治療がより困難なステロイド依存性の重症患者で良好な臨床反応が期待できる至適用法･用量として高用量の 300 mg q2w（初回用量 600 mg）の選択が裏付けられた。

長期安全性の評価を目的とした LTS12551 OLE 試験では、300 mg q2w の用法・用量で最長 96 週間の投与を行った。

4.2.3 対照薬及び追加治療薬の選択

DRI12544 試験及び EFC13579 試験は、現行の喘息に対する標準療法への追加治療として実施した。これらの試験は、有効性及び安全性の比較に関してバイアスを最小化し、実薬の上乗せ効果を検討できる対照群を設けたプラセボ対照二重盲検の試験デザインとした。対象患者は、喘息に対する標準的な基本治療として DRI12544 試験では中用量又は高用量の ICS／LABA 配合剤、EFC13579 試験では中用量又は高用量の ICS と他の長期管理薬（LAMA、LTRA、メチルキサンチン類など）2 剤以下の併用を受けた。患者は試験期間を通じて基本治療を継続するため、対照群としてプラセボ群を設けることは倫理的に許容できると判断した。さらに、治験実施計画書に従って発作治療薬としてサルブタモール（米国一般名：albuterol）又は levosalbutamol（同：levalbuterol）の定量噴霧式吸入器（MDI）又はネブライザーを使用できることとした。

上記の 2 試験と同様に、EFC13691 試験は、有効性及び安全性の頑健な評価を目的としてプラセボ対照二重盲検の試験デザインとした。対象患者は、一定用量の OCS に加えて、多くの場合一定用量の高用量の ICS と他の長期管理薬 2 剤以下の併用で、長期管理薬（ICS、LABA、LAMA、LTRA、メチルキサンチン類）も投与された。長期管理薬について、患者は OCS の至適用量の設定期、ランダム化した治験薬の投与期間、及び投与後観察期間を通じて使用することができた。

4.2.4 有効性の評価及びパラメータ

有効性の評価には、重度喘息増悪、肺機能、喘息コントロール及び喘息症状、並びに患者報告アウトカム（PRO）を含めた。DRI12544 試験及び EFC13579 試験の主要な 2 試験では、同様の評価項目で有効性を評価した。有効性の主要及び副次評価項目の要約を Module 2.7.3 [表 3]に示す。主要な EFC13691

試験では、ステロイド依存性の重症喘息患者を対象にデュピルマブのOCS減量効果を評価した（Module 2.7.3 [1.3.3.1.2 項]）。

プラセボを対照とした治験薬投与期間中の重度喘息増悪の年間換算発生率は、第 3 相 EFC13579 試験では主要評価項目に設定し、第 2b 相 DRI12544 試験及び第 3 相 EFC13691 OCS 減量試験では副次評価項目とした。この評価項目は喘息の追加維持療法において治療薬の効果を評価する上で最も臨床的意義のあるものである。これらの試験で用いた重度喘息増悪の定義は、重症喘息に対する欧州呼吸器学会／米国胸部学会（ERS/ATS）のガイドライン(9)、及び欧州医薬品庁（EMA）のガイドライン(51)に従って、規制上の重要性や受け入れ可能性を考慮して設定した。EFC13579 試験では、治験薬投与期間をより長期の 52 週間としたことから、喘息増悪の評価に対する季節の影響が最小化されている。

Week 12 時点の気管支拡張薬投与前の FEV_1 のベースラインからの変化量は、DRI12544 試験及び EFC13579 試験では主要評価項目に設定し、EFC13691 試験ではその他の評価項目とした。この評価項目は、肺機能に対する薬剤の効果を評価する方法として広く受け入れられている。また、気管支拡張薬投与後の FEV_1 並びに気管支拡張薬投与後の FEV_1 の変化率の経時推移（FEV_1 slope）について、それぞれ固定性の気道閉塞並びに肺機能の経年変化に関するデュピルマブの効果を評価することを目的として、52 週間の治験薬投与期間を通じて評価した。

喘息のコントロールは、喘息の管理に関するアンケートの 5 項目版（ACQ-5）及び 7 項目版（ACQ-7）により評価した。規制当局の助言に従って、EFC13579 試験の思春期患者では ACQ-7 スコアに基づくデータのみを対象とした。ベースラインから Week 24（DRI12544 試験及び EFC13579 試験）及び Week 52（EFC13579 試験のみ）までの変化量を評価した。さらに、Week 24 及び Week 52 時点の臨床的に重要な最小変化量（MCID）カットオフを達成した患者の割合を評価した。

DRI12544 試験及び EFC13579 試験での副次評価項目として評価した重要な患者報告アウトカムには、喘息患者の QOL に関するアンケート標準版（AQLQ[S]）、欧州 QOL ワーキンググループの健康アンケート、5 項目、5 段階（EQ-5D-5L）、並びに病院における不安と抑うつに関する質問票（HADS）を含めた。各評価項目について、ベースラインから Week 24（両試験）及び Week 52（EFC13579 試験のみ）までの変化量を評価した。

アレルギー性鼻炎及び慢性副鼻腔炎（鼻茸の合併を含む）などの上気道の併存疾患は、喘息と共通の Type 2 炎症の病理生物学を共有しており、頻繁に共存し、喘息のコントロールに重大な影響を及ぼす。デュピルマブが上気道症状のコントロールも可能かどうかを評価するため、DRI12544 試験では全ての患者を対象に、EFC13579 試験では両側性鼻茸又は慢性副鼻腔炎を併発している患者を対象に副鼻腔に関する評価質問票（SNOT-22）を用いて評価した。アレルギー性鼻炎は、喘息に関連する頻度の高い併存疾患の一つであり、喘息のコントロールに重大な影響を及ぼすため、EFC13579 試験のアレルギー性鼻炎を併発している患者を対象に 12 歳以上の鼻炎・結膜炎患者の QOL に関するアンケート標準版（RQLQ[S]+12）を用いて評価した。

ステロイド依存性の重症喘息患者を対象とした EFC13691 試験では、24 週間の治験薬投与期間中の OCS 用量（1 日量）の変化（治験実施計画書で事前に規定したスケジュール及び OCS 減量基準）によ

り主要評価項目及び複数の副次評価項目を評価した。主要評価項目には、Week 24 時点の OCS 用量のベースラインからの減少率を設定した。重要な副次評価項目には、Week 24 時点の OCS 用量のベースラインからの 50%以上減量を達成した患者の割合並びに Week 24 時点の OCS 用量の 5 mg/日未満への減量を達成した患者の割合を設定し、その他の副次評価項目には、Week 24 時点の OCS 用量の治験実施計画書に従った最低用量までの減量を達成した患者の割合、Week 24 時点の OCS が不要となった患者の割合、並びに Week 24 時点の OCS 用量のベースラインからの減少量を設定した。また、24 週間の治験薬投与期間中の重度喘息増悪の年換算発生率、気管支拡張薬投与前の FEV_1 のベースラインからの変化量、ACQ-5、及び AQLQ などを副次評価項目として検討し、OCS 減量後における喘息の状態の安定性を評価した。詳細を Module 2.7.3 [1.3.3.1.2 項] 及び 5.3.5.1-4 EFC13691 CSR に示す。

4.2.5　統計手法

解析対象集団

EFC13579 試験及び EFC13691 試験では、有効性の主要解析対象集団はベースライン時の血中好酸球数の程度を問わない全てのランダム化した患者を含む ITT 集団とした。解析はランダム化で割り付けられた投与群に基づいて行った。DRI12544 試験では、事前に規定した主要解析対象集団はベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L（300/μL）以上の ITT 集団とした。なお、有効性の評価項目の解析は、全 ITT 集団及びベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L（300/μL）以上の ITT 集団の両方で行った。

主要又は副次有効性評価項目（喘息増悪及び気管支拡張薬投与前の FEV_1）の解析

DRI12544 試験及び EFC13579 試験では、重度喘息増悪の年換算発生率は負の 2 項分布回帰モデルを用いて解析した。本モデルでは、観察期間中に発生した重度喘息増悪の総数を応答変数とし、投与群、ベースライン値、及びランダム化因子を共変量とした（Module 2.7.3 [1.3.4.2.1 項]）。連続変数の評価項目（気管支拡張薬投与前の FEV_1）は Mixed-effect Model with Repeated Measures（MMRM）法で解析した。投与群、投与群ー来院の交互作用、ベースライン値、及びランダム化因子を共変量とした（Module 2.7.3.1.3.4.2.1）。DRI12544 試験では、主要解析は on-treatment 解析とした。一方で、EFC13579 試験では、治験薬の投与を中止した患者には、残りの治験来院の全ての受診を継続するよう要請し、治験薬の投与を中止した患者の治験薬投与終了後の測定値も、この主要な解析アプローチの対象とした。DRI12544 試験と EFC13579 試験間の統計解析上の違いについて、詳細を Module 2.7.3.1.3.4.2.1 に記載した。2 つの主要評価項目（重度喘息増悪の年換算発生率、Week 12 時点の FEV_1 のベースラインからの変化量）の評価を容易にするため、EFC13579 試験と同じ解析アプローチを適用した DRI12544 試験のデータに関する事後解析を Module 2.7.3 に示した。

EFC13691 試験では、有効性の主要評価項目は共分散分析（ANCOVA）モデルで解析した。本モデルでは Week 24 時点における OCS 用量の減少率を応答変数とし、投与群、ベースラインにおける OCS の至適用量、地域（データを併合した国）、及びベースライン時の血中好酸球数で区分した部分集団（0.15 Giga/L［150/μL］未満、0.15 Giga/L［150/μL］以上）を共変量とした（Module 2.7.3 [1.3.4.3.1 項]）。

重要な副次評価項目はロジスティック回帰モデルを用いて解析した。本モデルでは、2 値データを応答変数とし、投与群、ベースライン値（OCS の至適用量）、ランダム化因子（地域及びベースライン時の血中好酸球数で区分した部分集団）を共変量とした（Module 2.7.3 [1.3.4.3.3 項]）。Week 24 以前で試験を中止した患者については、pattern mixture modeling-multiple imputation（PMM-MI）を用いて欠測データを補完した。重度喘息増悪の年換算発生率は、負の 2 項分布回帰モデルを用いて解析した。気管支拡張薬投与前の FEV_1 のベースラインからの変化量は MMRM 法で解析した（Module 2.7.3 [1.3.4.3.4 項]）。

主要又は副次有効性評価項目の感度分析

患者が試験を中止したことによる欠測データの取扱い手順は、統計解析計画書（SAP）で事前に規定した。DRI12544 試験では、CSR の最終データベース固定後に追加の感度分析を実施した。欠測データは、異なる欠測データの仮定下で多重代入（multiple imputation：MI）アプローチを用いて補完した。DRI12544 試験及び EFC13579 試験では、主解析の結果の頑健性を評価するため、PMM-MI、control-based PMM-MI 及び tipping point analysis などの感度分析を実施した。DRI12544 試験（事後解析）及び EFC13579 試験（事前に規定した解析）では感度分析を実施し、重度喘息増悪の年換算発生率に対するデュピルマブの効果の維持について、初回用量の影響を評価した（Module 2.7.3 [1.3.4.2.2 項]）。EFC13691 試験では、control-based PMM-MI、最終 2 観察値のうち治療効果が悪い値で補完する方法、及び tipping point analysis で、欠測データを取り扱う感度分析を実施した。主要評価項目について正規性の仮定が満たされない場合には、主解析の結果を裏付けるため、拡張 Mantel-Haenszel 統計量を用いた rank-ANCOVA を使用した（Module 2.7.3 [1.3.4.3.2 項]）。

その他の副次有効性評価項目の解析

主要な 3 試験でのその他の副次有効性評価項目に関する解析モデルは、Module 2.7.3 [1.3.4.2.3 項] 及び[1.3.4.3.3 項] に示す。

多重性の調整

EFC13579 試験では、family wise の第 1 種の過誤をコントロールするため、有意水準 5%の両側検定による階層的検定手順を適用した。主要評価項目及び副次評価項目に関する階層的検定手順を事前に規定し、Module 2.7.3 [表 4]に示す。DRI12544 試験では事前に規定していなかったが、データベース固定後に EFC13579 試験で定義した階層的検定手順の順序に従って特定の評価項目の結果を示した（Module 2.7.3 [1.3.4.2.4 項]）。EFC13691 試験では、主要評価項目及び特定の副次評価項目について、有意水準 5%の両側検定による階層的検定手順を適用した（Module 2.7.3 [1.3.4.3.5 項]）。

データ併合及び部分集団解析

主要な試験間での併合解析については、対象集団、期間、及び投与群の患者数に違いがあるため、多くの項目で行わなかった。有効性の評価指標とした入院に至った重度喘息増悪、並びに入院又は救急外来の受診に至った重度喘息増悪の 2 つの項目は発生率が低いと想定し、DRI12544 試験及び EFC13579 試験の 200 mg q2w 群及び 300 mg q2w 群で併合解析を行った。以上の併合解析の方法については、EFC13579 試験の盲検性を解除する前に事前に規定した。EFC13691 試験については、他の主要な 2 試験と患者集団及び試験デザインに大きな違いがあるため併合解析を行わなかった。

主要及び重要な副次有効性変数について、個々の試験の SAP に従って、規定した部分集団解析（投与群と部分集団の交互作用を含む）を行った。部分集団にはベースライン時の血中好酸球及び FeNO などの Type 2 炎症バイオマーカーを含めた。DRI12544 試験及び EFC13579 試験では、血中好酸球数区分（0.15 Giga/L［150/μL］以上、0.3 Giga/L［300/μL］以上、0.3 Giga/L［300/μL］未満）別及び ICS 用量区分（高用量、中用量）別の部分集団を階層的検定手順の一部として含めた。FeNO 濃度を事前に規定した解析（25 ppb 未満、25 ppb 以上 50 ppb 未満、50 ppb 以上）及び事後解析（ベースライン時の血中好酸球数との組み合せによる解析；Module 2.7.3 [3.2.3 項]）で評価した。また、EFC13691 試験でも、血中好酸球数区分（0.15 Giga/L［150/μL］未満、0.15 Giga/L［150/μL］以上、0.3 Giga/L［300/μL］未満、0.3 Giga/L［300/μL］以上）別及び FeNO 濃度区分（25 ppb 未満、25 ppb 以上 50 ppb 未満、50 ppb 以上）別の部分集団に関する事前に規定した解析及び事後解析を行った。

4.3　全地域への臨床試験プログラムの適用可能性

本申請資料に示した喘息試験は、世界 26 ヵ国で実施された。デュピルマブの有効性は地域間で類似していたため（Module 2.7.3 [3.2.4.3 項]）、本申請資料の臨床データは全地域で使用できる。

国内申請では、DRI12544 試験及び EFC13579 試験における有効性の主要評価項目に関する全体集団での結果と日本人部分集団での結果の一貫性について、DRI12544 試験では「国際共同治験に関する基本的な考え方」（平成 19 年 9 月 28 日薬食審査発第 0928010 号）の方法 2 及び EFC13579 試験では方法 1 に基づき評価し、その評価結果及び考察を4.5.3項に示した。また、安全性の結果について、全体集団と日本部分集団との間で明らかに異なった傾向が認められていないかについて確認し、その評価結果及び考察を5.14.3項に示した。

4.4　有効性の結果

有効性の結果には、主に DRI12544 試験、EFC13579 試験、及び EFC13691 試験の主要な 3 試験で得られたデータを含めた。LTS12551 OLE 試験での有効性データは補助的なものとみなした。有効性の解析では、デュピルマブ 200 mg q2w 及び 300 mg q2w の用法・用量に焦点を当てたため、DRI12544 試験についてはデュピルマブ q2w 群及びプラセボ群のデータ（ランダム化した患者 776 名のうち 465 名）のみを含めた。

長期安全性の評価を目的とした LTS12551 OLE 試験については、1981 名の有効性データを補助的なものとみなし、詳細を Module 2.7.3 [2.5 項]に示す。

4.4.1 試験対象集団

DRI12544 試験（465 名）及び EFC13579 試験（1902 名）の持続型喘息患者 2367 名の内訳を Module 2.7.3 [表 15]に、EFC13691 試験のステロイド依存性の重症喘息患者 210 名の内訳を Module 2.7.3 [2.4 項]に示す。

主要な 3 試験での全てのランダム化した患者について、人口統計学的特性及びベースライン時の疾患の特性を表 1 に要約した。

試験対象患者の人口統計学的特性（Module 2.7.3 [3.1.2.1 項]）は、個々の試験内の投与群間及び主要な 3 試験間でよく均衡しており、デュピルマブの本申請の対象となる中等症から重症の喘息患者集団で想定されるものであった。試験対象患者の年齢の平均値の範囲は、47.9 歳から 51.3 歳であった。合計 110 名（5.2%）の思春期（12 歳以上 18 歳未満；EFC13579 試験及び EFC13691 試験）及び 353 名（12.2%）の高齢者（65 歳以上）の患者がランダム化され、治験薬を投与された。女性の割合の範囲は 60.5%から 63.1%で、一般的な喘息患者集団で女性の割合が高いことと一致していた。試験対象患者の大半は白人（78.2%から 93.8%）で、患者の約 40%は体格指数（BMI）が 30 kg/m^2 以上であった。主要な試験は、アジア（EFC13691 試験を除く）、ラテンアメリカ、東欧、及び西洋諸国を含む代表する地域で、また、白人、黒人、アジア人、及びその他を含む代表する人種により、世界的に実施された。

試験対象患者のベースライン時の疾患の特性（Module 2.7.3 [3.1.2.2 項]）は、個々の試験内の投与群間でよく均衡しており、主要な 3 試験間で概ね同様（表 1 ）で、デュピルマブの本申請の対象となる患者集団（12 歳以上の中等症から重症の喘息患者［好酸球性及び非好酸球性の喘息フェノタイプ］）で想定されるものであった。

主要な 3 試験を通して、喘息の罹病期間の平均値は同様（19.95 年から 22.03 年）で、患者の大半は非喫煙者（77.4%から 80.7%）であり、組入れ前 1 年間の重度喘息増悪の発生回数の平均値は 2.1 回から 2.2 回であった。DRI12544 試験及び EFC13579 試験の対象患者では、全般的にベースライン時に肺機能が著しく低下しており、ベースライン時の肺機能検査項目の平均値は、気管支拡張薬投与前の FEV_1 が 1.84 L 及び 1.78 L、気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合が 60.8%及び 58.4%、及び FEV_1 での気道可逆性が 26.8%及び 26.3%であった。EFC13691 試験の対象患者では、より重症の喘息集団であることを反映してベースライン時の肺機能がさらに低下しており、ベースライン時の肺機能検査項目の平均値は、気管支拡張薬投与前の FEV_1 が 1.58 L、気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合が 52.2%、及び FEV_1 での気道可逆性が 19.5%であった。高用量の ICS は、DRI12544 試験及び EFC13579 試験の対象患者では 49.5%及び 51.5%が使用していた一方で、EFC13691 試験の対象患者では 88.6%が使用していた。ACQ-5 スコアの平均値は 2.50 から 2.76 並びに AQLQ スコアの平均値は 4.02 から 4.35 であり、試験間で同様であった。主要な 3 試験では、ベースライン時の血中好酸球数の下限値に制限を設けずに患者を組み入れており、ベースライン時の血中好酸球数の平均値の範囲は 0.35 Giga/L（347/μL）から 0.36 Giga/L（360/μL）と試験間で同様であった。血中好酸球数が 0.15 Giga/L

（150/μL）以上の患者の割合は 71.4%から 77.8%、血中好酸球数が 0.3 Giga/L（300/μL）以上の患者の割合は 41.9%から 43.7%であった。ベースライン時の FeNO 濃度は試験間で同様であり、FeNO 濃度が 25 ppb 以上の患者の割合は 49.6%から 54.3%であった。主要な 3 試験を通して、アトピー性の併存疾患の病歴並びに合併症は、個々の試験内の投与群間（Module 2.7.3 [表 19]）及び 3 試験間（Module 2.7.3 [3.1.2.2 項]）で概ねよく均衡しており、アレルギー性鼻炎を有する患者の割合が 55.7%から 68.6%と最も高かった。

EFC13691 試験では、ステロイド依存性の重症喘息患者を対象とした。Visit 1（至適用量の設定前）の OCS 用量（1 日量）の平均値は 11.81 mg/日で、ベースライン時の OCS の至適用量の平均値は 11.26 mg/日であった。Visit 1（至適用量の設定前）で OCS を 5 mg/日で投与されていた患者の割合は 19%であった（5 mg/日未満で投与されていた患者はいなかった）（Module 5.3.5.1-4 EFC13691 [Table 13]）。

表 1 - DRI12544 試験、EFC13579 試験、及び EFC13691 試験の
人口統計学的特性及びベースライン時の疾患の特性（ランダム化集団）

	DRI12544 (N=776)	**EFC13579 (N=1902)**	**EFC13691 (N=210)**
Age (years)			
Mean (SD)	48.6 (13.0)	47.9 (15.3)	51.3 (12.6)
Age group (years) [n (%)]			
<18	0	107 (5.6%)	3 (1.4%)
18-64	702 (90.5%)	1544 (81.2%)	179 (85.2%)
65-74	62 (8.0%)	215 (11.3%)	26 (12.4%)
75-84	11 (1.4%)	36 (1.9%)	2 (1.0%)
≥85	1 (0.1%)	0	0
Sex [n (%)]			
Female	490 (63.1%)	1197 (62.9%)	127 (60.5%)
Race [n (%)]			
Caucasian/White	607 (78.2%)	1577 (82.9%)	197 (93.8%)
Black/of African descent	42 (5.4%)	80 (4.2%)	5 (2.4%)
Asian/Oriental	115 (14.8%)	223 (11.7%)	2 (1.0%)
American Indian or Alaska Native	1 (0.1%)	1 (<0.1%)	2 (1.0%)
Native Hawaiian or Pacific Islander	1 (0.1%)	1 (<0.1%)	1 (0.5%)
Other	10 (1.3%)	20 (1.1%)	3 (1.4%)
BMI group (kg/m^2) [n (%)]			
≥30	312 (40.2%)	751 (39.5%)	87 (41.4%)

	DRI12544 (N=776)	EFC13579 (N=1902)	EFC13691 (N=210)
Time since first diagnosis of asthma (years)			
Mean (SD)	22.03 (15.42)	20.94 (15.36)	19.95 (13.90)
Smoking history			
Never	601 (77.4%)	1534 (80.7%)	169 (80.5%)
Number of severe asthma exacerbations[a] experienced in the past year			
Mean (SD)	2.17 (2.14)	2.09 (2.15)	2.09 (2.16)
ICS dose level at baseline			
High	384 (49.5%)	979 (51.5%)	186 (88.6%)
Baseline pre-bronchodilator FEV1 (L)			
Mean (SD)	1.84 (0.54)	1.78 (0.60)	1.58 (0.57)
Baseline pre-bronchodilator FEV1 percent predicted (%)			
Mean (SD)	60.77 (10.72)	58.43 (13.52)	52.18 (15.18)
Baseline FEV1 reversibility (%)			
Mean (SD)	26.85 (15.43)	26.29 (21.73)	19.47 (23.25)
Baseline ACQ-5 score			
Mean (SD)	2.74 (0.81)	2.76 (0.77)	2.50 (1.16)
Baseline AQLQ global score			
Mean (SD)	4.02 (1.09)	4.29 (1.05)	4.35 (1.17)
Comorbidity medical history [n (%)]			
Any	590 (76.0%)	1501 (78.9%)	162 (77.1%)
Atopic dermatitis	79 (10.2%)	222 (11.7%)	21 (10.0%)
Allergic rhinitis	494 (63.7%)	1319 (69.3%)	119 (56.7%)
Nasal polyposis	125 (16.1%)	310 (16.3%)	71 (33.8%)
Ongoing comorbidity medical condition [n (%)]			
Any	566 (72.9%)	1478 (77.7%)	152 (72.4%)
Ongoing atopic dermatitis	62 (8.0%)	196 (10.3%)	16 (7.6%)
Ongoing allergic rhinitis	479 (61.7%)	1305 (68.6%)	117 (55.7%)

	DRI12544 (N=776)	EFC13579 (N=1902)	EFC13691 (N=210)
Ongoing nasal polyposis	82 (10.6%)	242 (12.7%)	44 (21.0%)
Baseline FeNO (ppb)			
Mean (SD)	39.10 (35.09)	34.97 (32.85)	37.61 (31.38)
Baseline FeNO (ppb) Group			
≥25	387 (49.9%)	943 (49.6%)	114 (54.3%)
≥50	168 (21.6%)	389 (20.5%)	53 (25.2%)
Baseline Total IgE (IU/ML)			
Mean (SD)	435.05 (753.88)	432.40 (746.66)	430.58 (775.96)
Baseline Blood Eosinophil (GIGA/L)			
Mean (SD)	0.347 (0.428)	0.360 (0.366)	0.347 (0.307)
Baseline Blood Eosinophil (GIGA/L) Group			
≥0.15	604 (77.8%)	1358 (71.4%)	150 (71.4%)
≥0.3	325 (41.9%)	831 (43.7%)	89 (42.4%)

a Severe asthma exacerbation prior to the study is defined as any treatment with 1 systemic (oral or parenteral) steroid bursts or more for worsening asthma or hospitalization or an emergency/urgent medical care visit for worsening asthma

ICS: inhaled corticosteroid
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_2017/REPORT/PGM/dem_basdis_dqv_r_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_basdis_dqv_r_t_i.rtf ([redacted] 1:54)

4.4.2 中等症から重症の喘息に対する有効性

主要な 3 試験では、ベースライン時の血中好酸球数又はその他の Type 2 バイオマーカーの下限値に制限を設けずに、コントロール不良の中等症から重症の喘息患者を組み入れた。これらの 3 試験のいずれにおいても、全 ITT 集団でデュピルマブの顕著な有効性が示された。これらの試験では、重度喘息増悪の抑制及び肺機能の改善に関する項目で臨床的に意義のある顕著な有効性が認められ、また、ACQ-5、AQLQ、及び喘息症状を含む解析した副次評価項目のほぼ全てで効果が見られた。さらに、ステロイド依存性の重症喘息患者において、デュピルマブは日常的に必要な OCS 用量を大幅に減少させるとともに、肺機能を改善し、重度喘息増悪リスクを低減した。

4.4.2.1　重度喘息増悪に対する抑制効果 - 全 ITT 集団

4.4.2.1.1　主要解析

重度喘息増悪の抑制に関して、DRI12544 試験及び EFC13579 試験でのコントロール不良の中等症から重症の喘息患者の全 ITT 集団（ベースライン時の血中好酸球数の程度を問わない）において、デュピルマブの 200 mg q2w 及び 300 mg q2w の両用法・用量は、プラセボを上回る臨床的に意義のある統計的に有意な改善を示した。これらの主要な 2 試験での重度喘息増悪の年換算発生率はプラセボ群に比べてデュピルマブ群で統計的に有意に低かった。両用法・用量群のプラセボ群に対する相対リスク減少率の範囲は、200 mg q2w 群で 47.7%（p<0.0001）から 70.0%（p=0.0002）、300 mg q2w 群で 46.0%（p<0.0001）から 70.5%（p=0.0001）であった（表 2 ）。EFC13691 試験でのステロイド依存性の重症喘息患者において、デュピルマブの 300 mg q2w 投与は、OCS 用量のベースラインからの減少率の平均値として 70%を達成するとともに、重度喘息増悪の抑制に関してプラセボに対する臨床的優越性を示した。重度喘息増悪の年換算発生率におけるプラセボ群に対する相対リスク減少率は、59.3%（名目上の p 値<0.0001）であった（表 2 ）。プラセボに対するデュピルマブの両用法・用量のこの投与効果の大きさは、臨床的に極めて重要なものである。

デュピルマブの作用機序及び生物学から想定されるように、主要な 3 試験のいずれにおいても、ベースライン時の血中好酸球数高値などの Type 2 炎症の所見のある患者で高い有効性が見られた。重度喘息増悪の抑制に関するデュピルマブの両用法・用量の投与効果は、全体集団に比べて Type 2 炎症の程度がより高い患者で大きかった。これはベースライン時の血中好酸球数区分別の部分集団に関する事前に規定した解析及び事後解析の両方で示された。ベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L（300/μL）以上の部分集団ではプラセボに対する相対リスク減少率が極めて大きかった（DRI12544 試験で 71.2%から 80.7%、EFC13579 試験で 65.8%から 67.4%、EFC13691 試験で 71.1%）（表 3 ）。DRI12544 試験及び EFC13691 試験では、ベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L（300/μL）未満の部分集団を含む、ベースライン時の血中好酸球数区分別の部分集団全てで有意な投与効果が認められた。EFC13579 試験では、ベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L（300/μL）未満の部分集団での重度喘息増悪発生率の低下に関する投与効果は統計的に有意でなかったが、これはベースライン時の血中好酸球数が 0.15 Giga/L（150/μL）未満の部分集団での結果が影響していた（詳細は4.5.1項参照）（表 4 ）。

表 2 - 主要な試験 - 重度喘息増悪に対する有効性の要約（全 ITT 集団）

	DRI12544			EFC13579				EFC13691	
	Dupilumab/2mL			1.14 mL/200 mg q2w		2 mL/300 mg q2w		Dupilumab/2mL	
	Placebo/2mL (N=158)	200 mg q2w (N=150)	300 mg q2w (N=157)	Placebo (N=317)	Dupilumab (N=631)	Placebo (N=321)	Dupilumab (N=633)	Placebo (N=107)	Dupilumab (N=103)
Annualized rate of severe exacerbation events during placebo-controlled treatment period - ITT population[a]									
Estimate (95% CI)	0.897 (0.619, 1.300)	0.269 (0.157, 0.461)	0.265 (0.157, 0.445)	0.871 (0.724, 1.048)	0.456 (0.389, 0.534)	0.970 (0.810, 1.160)	0.524 (0.450, 0.611)	1.597 (1.248, 2.043)	0.649 (0.442, 0.955)
Relative risk vs. placebo (95% CI)		0.300 (0.159, 0.565)	0.295 (0.159, 0.546)		0.523 (0.413, 0.662)		0.540 (0.430, 0.680)		0.407 (0.263, 0.630)
P-value vs. placebo		0.0002	0.0001		<.0001		<.0001		<.0001
Risk difference vs. placebo (95% CI)		-0.629 (-0.983, -0.274)	-0.633 (-0.984, -0.282)		-0.416 (-0.588, -0.243)		-0.446 (-0.633, -0.258)		-0.947 (-1.393, -0.501)

CI=confidence interval; ITT=intent-to-treat;

a For the results of DRI12544, only on-treatment (from first dose date to last dose date + 14 days) severe exacerbation events were included in the primary analysis. For the results of EFC13579 and EFC13691, all severe exacerbation events occurred during the placebo-controlled treatment period (from randomization up to study planned end of treatment visit/time or last contact date, whichever comes earlier, were included in the primary analysis, regardless if patient is on-treatment or not.

Source: Module 2.7.3 表 22.

表 3 - 主要な試験 - 重度喘息増悪に対する有効性の要約（ベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の ITT 集団）

	DRI12544			EFC13579				EFC13691	
	Dupilumab/2mL			1.14 mL/200 mg q2w		2 mL/300 mg q2w		Dupilumab/2mL	
	Placebo/2mL (N=68)	200 mg q2w (N=65)	300 mg q2w (N=64)	Placebo (N=148)	Dupilumab (N=264)	Placebo (N=142)	Dupilumab (N=277)	Placebo (N=41)	Dupilumab (N=48)
Annualized rate of severe exacerbation events during placebo-controlled treatment period - ITT population with baseline eosinophil ≥0.3 Giga/L[a]									
Estimate (95% CI)	1.044 (0.572, 1.904)	0.300 (0.133, 0.678)	0.201 (0.078, 0.517)	1.081 (0.846, 1.382)	0.370 (0.289, 0.475)	1.236 (0.972, 1.571)	0.403 (0.317, 0.512)	1.742 (1.202, 2.525)	0.504 (0.260, 0.975)
Relative risk vs. placebo (95% CI)		0.288 (0.109, 0.757)	0.193 (0.067, 0.559)		0.342 (0.244,0.480)		0.326 (0.234, 0.454)		0.289 (0.139, 0.601)
P-value vs. placebo		0.0116	0.0024		<.0001		<.0001		0.0011
Risk difference vs. placebo (95% CI)		-0.743 (-1.399, -0.088)	-0.842 (-1.482, -0.203)		-0.711 (-0.987, -0.436)		-0.833 (-1.140, -0.525)		-1.238 (-1.942, -0.534)

CI=confidence interval; ITT=intent-to-treat;

a For the results of DRI12544, only on-treatment (from first dose date to last dose date + 14 days) severe exacerbation events were included in the primary analysis. For the results of EFC13579 and EFC13691, all severe exacerbation events occurred during the placebo-controlled treatment period (from randomization up to study planned end of treatment visit/time or last contact date, whichever comes earlier, were included in the primary analysis, regardless if patient is on-treatment or not.

Source: Module 2.7.3 表 24.

表 4 - 主要な試験 - 重度喘息増悪に対する有効性の要約（ベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L 未満の ITT 集団）

	DRI12544			EFC13579				EFC13691	
	Dupilumab/2mL			1.14 mL/200 mg q2w		2 mL/300 mg q2w		Dupilumab/2mL	
	Placebo/2mL (N=90)	200 mg q2w (N=85)	300 mg q2w (N=93)	Placebo (N=169)	Dupilumab (N=366)	Placebo (N=178)	Dupilumab (N=356)	Placebo (N=66)	Dupilumab (N=55)
Annualized rate of severe exacerbation events during placebo-controlled treatment period - ITT population with baseline eosinophil <0.3 Giga/L[a]									
Estimate (95% CI)	0.779 (0.493, 1.231)	0.253 (0.124, 0.516)	0.313 (0.170, 0.576)	0.675 (0.515, 0.884)	0.512 (0.418, 0.628)	0.732 (0.562, 0.954)	0.610 (0.502, 0.742)	1.440 (1.045, 1.984)	0.784 (0.502, 1.226)
Relative risk vs. placebo (95% CI)		0.324 (0.141, 0.746)	0.401 (0.192, 0.839)		0.759 (0.548,1.052)		0.834 (0.608, 1.144)		0.545 (0.315, 0.940)
P-value vs. placebo		0.0081	0.0152		0.0975		0.2599		0.0295
Risk difference vs. placebo (95% CI)		-0.526 (-0.921, -0.132)	-0.466 (-0.860, -0.072)		-0.163 (-0.366, 0.041)		-0.122 (-0.341, 0.098)		-0.656 (-1.231, -0.080)

CI=confidence interval; ITT=intent-to-treat;

a For the results of DRI12544, only on-treatment (from first dose date to last dose date + 14 days) severe exacerbation events were included in the primary analysis. For the results of EFC13579 and EFC13691, all severe exacerbation events occurred during the placebo-controlled treatment period (from randomization up to study planned end of treatment visit/time or last contact date, whichever comes earlier, were included in the primary analysis, regardless if patient is on-treatment or not.

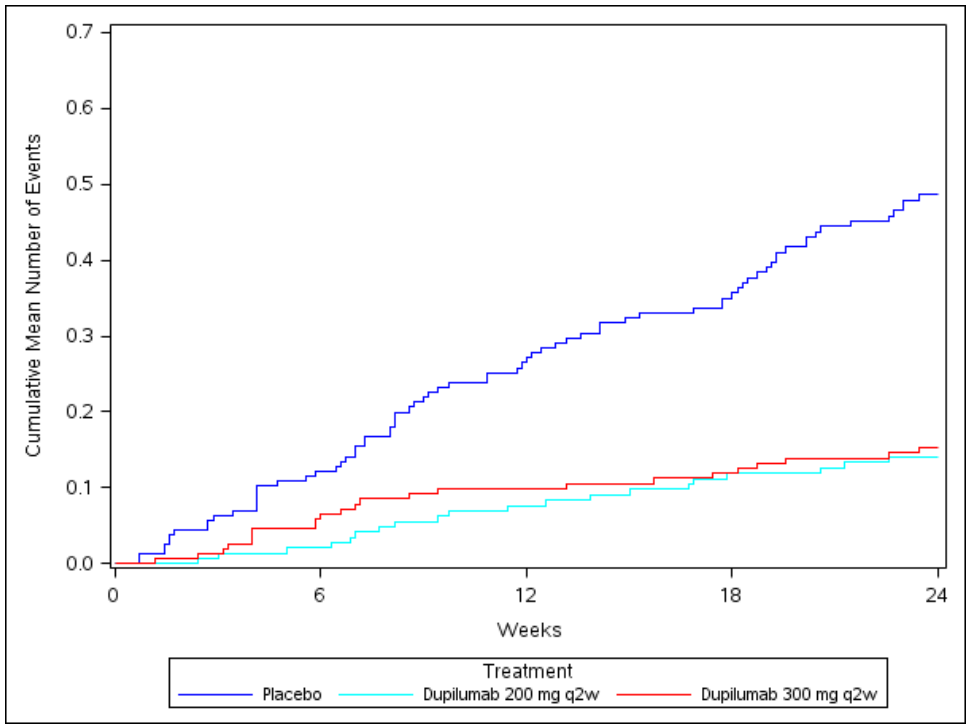
Source: Module 2.7.3 表 25.

全体として、コントロール不良の中等症から重症の喘息患者（DRI12544 試験及び EFC13579 試験）並びにステロイド依存性の重症喘息患者（EFC13691 試験）でのプラセボを対照とした治験薬投与期間中の重度喘息増悪の累積発生回数は、プラセボ群に比べてデュピルマブ群で少なく、その効果は全治験薬投与期間を通じて持続した（図 1 ）。さらに、ベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L（300/μL）以上の部分集団では、主要な 3 試験全てで同様の効果が認められた（図 2 ）。

効果の持続についての詳細は、4.4.4項に示す。

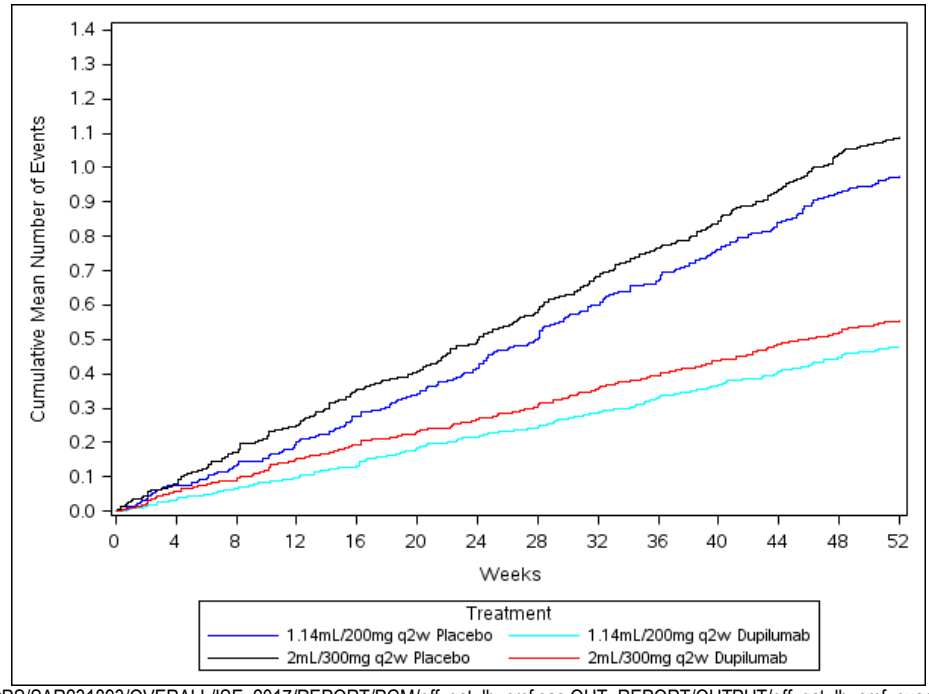
図 1 - 24 又は 52 週間の治験薬投与期間中の重度喘息増悪の累積平均発生回数（全 ITT 集団）

Study DRI12544



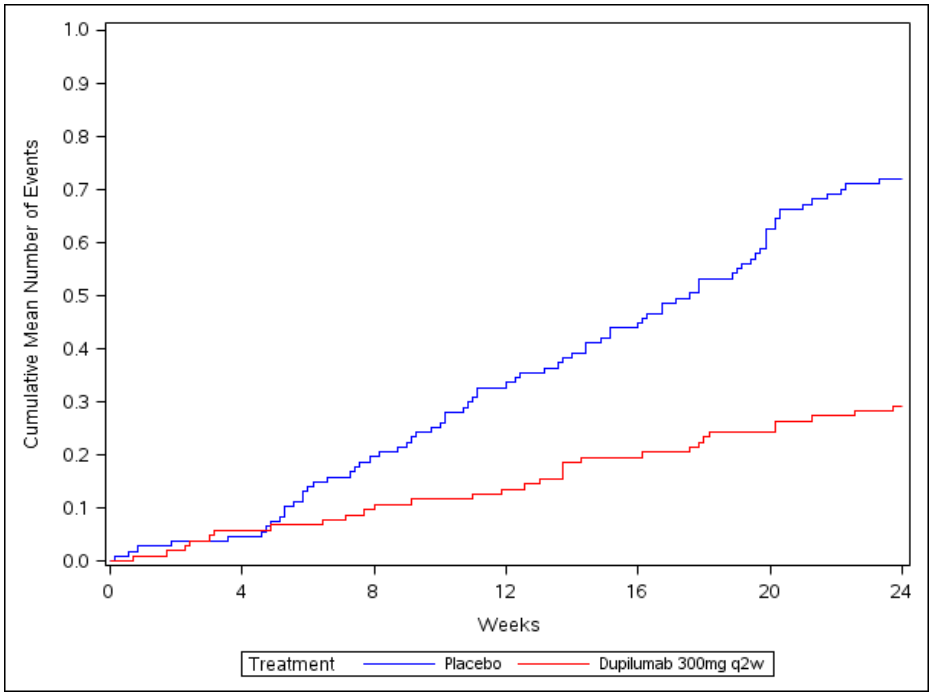
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_2017/REPORT/PGM/eff_dri_lb_cmf.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_dri_lb_cmf_ea_ot_i_g_i.rtf ([redacted] 5:25)

Study EFC13579



PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_2017/REPORT/PGM/eff_qst_lb_cmf.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_qst_lb_cmf_exac_wk52_i_g_i.rtf ([redacted] - 5:25)

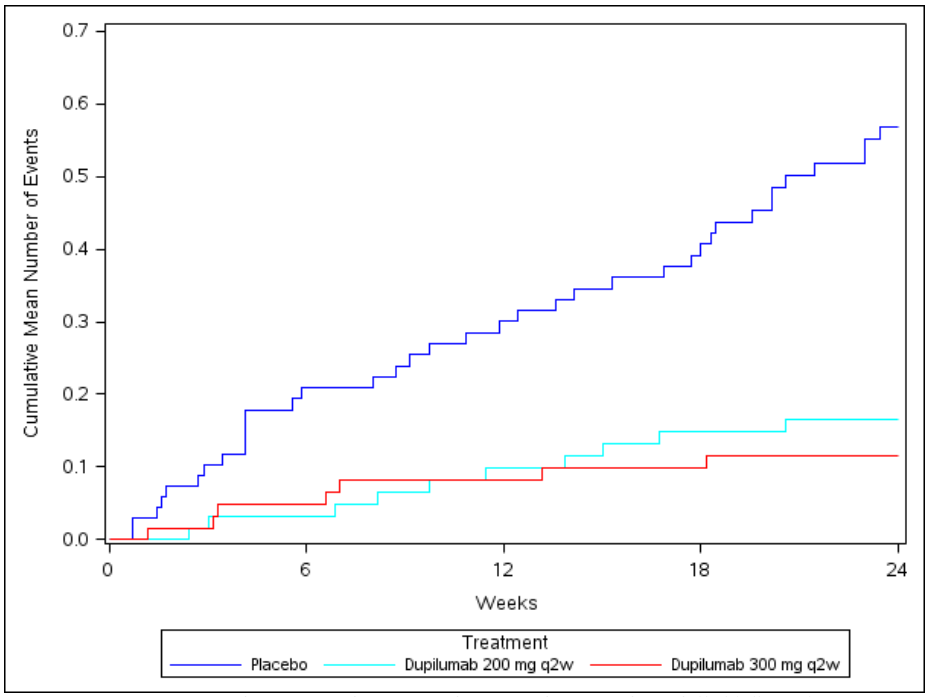
Study EFC13691



PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_2017/REPORT/PGM/eff_ven_lb_cmf.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ven_lb_cmf_ea_wk24_i_g_i.rtf ([redacted] - 5:25)

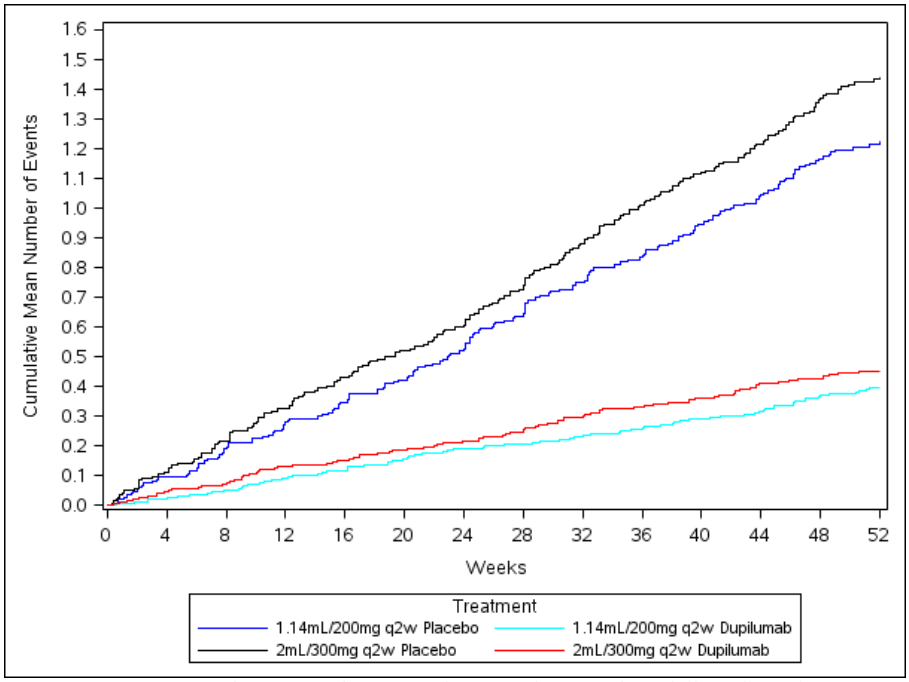
図 2 - 24 又は 52 週間の治験薬投与期間中の重度喘息増悪の累積平均発生回数
（ベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の ITT 集団）

Study DRI12544



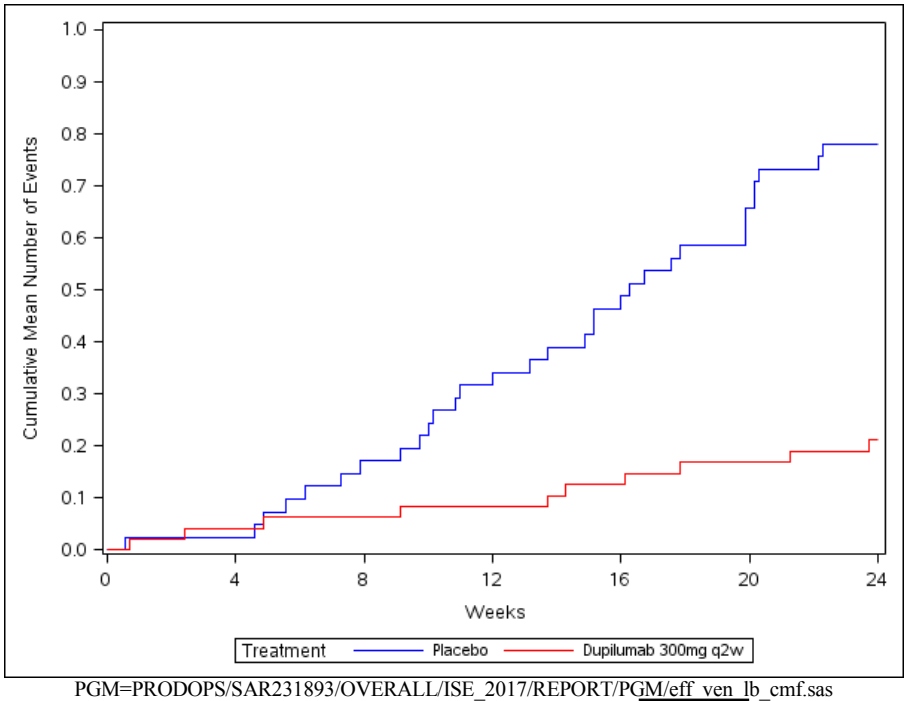
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_2017/REPORT/PGM/eff_dri_lb_cmf.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_dri_lb_cmf_ea_ot_h_g_i.rtf ([redacted] 5:25)

Study EFC13579



PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_2017/REPORT/PGM/eff_qst_lb_cmf.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_qst_lb_cmf_exac_wk52_h_g_i.rtf ([redacted] 5:25)

Study EFC13691



PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_2017/REPORT/PGM/eff_ven_lb_cmf.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ven_lb_cmf_ea_wk24_h_g_i.rtf ([redacted] 5:25)

4.4.2.1.2 副次解析

感度分析

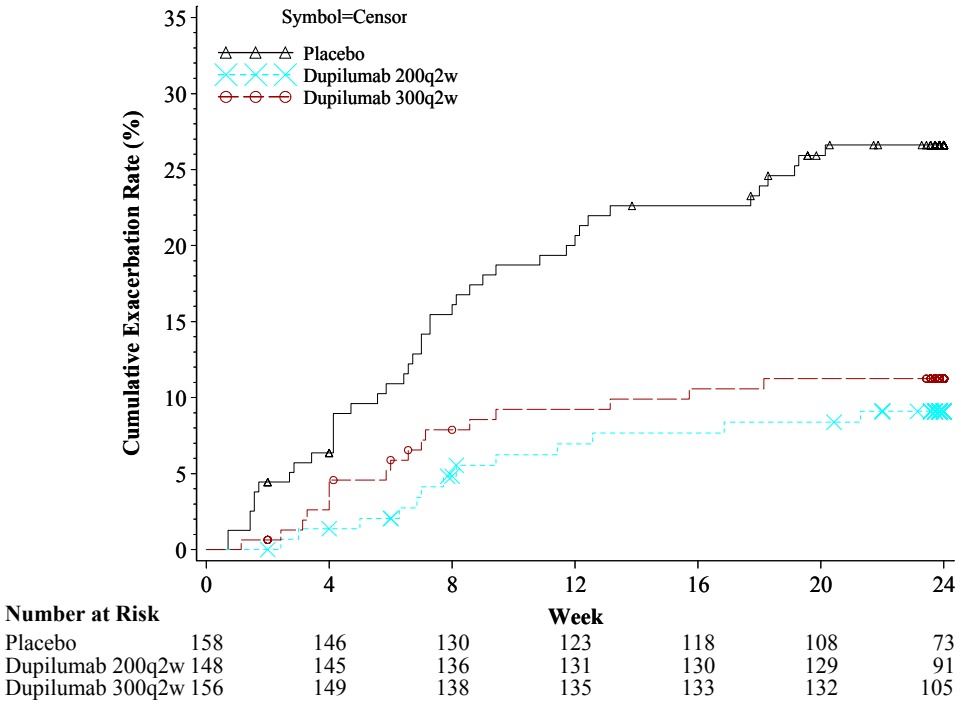
On-treatment データ及び様々な欠測データの取扱い方法を用いた複数の感度分析では、主要解析と同様の結果が示され、結果の頑健性が確認された（Module 2.7.3 [3.2.1.2 項]）。

重度喘息増悪の初回発生までの期間

コントロール不良の中等症から重症の喘息患者（DRI12544 試験及び EFC13579 試験；図 3 、Module 2.7.3 [図 4]）並びにステロイド依存性の重症喘息患者（EFC13691 試験；Module 2.7.3 [図 5]）の全 ITT 集団において、重度喘息増悪の初回発生までの期間はプラセボ群に比べてデュピルマブの両用法・用量群で顕著に延長しており、デュピルマブの重度喘息増悪に対する抑制効果がさらに裏付けられた。

図 3 - DRI12544 試験 - 重度喘息増悪の初回発生までの期間の Kaplan-Meier プロット

（治験薬投与期間、ITT 集団）



PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_2017/REPORT/PGM/eff_km_dri_i_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_km_dri_exacsev_trt_i_g_i.rtf ([redacted] 4:42)
Source: Module 2.7.3 図 3.

入院又は救急外来の受診に至った重度喘息増悪

入院又は救急外来の受診に至った重度喘息増悪の年換算発生率について、事前に規定した DRI12544 試験及び EFC13579 試験データの併合解析では、プラセボ群との相対リスクが 200 mg q2w 群で 25.5%及び 300 mg q2w 群で 46.9%低減した（Module 2.7.3 [表 29]）。

また、EFC13691 試験（ステロイド依存性の重症喘息患者）では、当該事象が発生した患者数が少なかったため統計的に有意でないものの（名目上の p 値=0.397）、プラセボ群との相対リスクが 300 mg q2w 群で 42.3%低減した（Module 5.3.5.1-4 EFC13691 [Table 44]）。

これらの結果の総合的な評価から、入院又は救急外来の受診を必要とするより重症の喘息患者（ステロイド依存性の重症喘息など）は 300 mg q2w の用法・用量でベネフィットを得られる可能性があることが示唆される。

4.4.2.2 肺機能に対する改善効果 - 全 ITT 集団

4.4.2.2.1 主要解析

肺機能（気管支拡張薬投与前の FEV_1 のベースラインからの変化量）について、主要な 3 試験のベースライン時の血中好酸球数の程度を問わない全 ITT 集団全てにおいて、デュピルマブの両用法・用量はプラセボに比べて Week 12 及び Week 24 時点で臨床的に意義のある統計的に有意な改善を示した。

コントロール不良の中等症から重症の喘息患者（DRI12544 試験及び EFC13579 試験）において、デュピルマブの両用法・用量はプラセボに比べて Week 12 時点で肺機能の臨床的に意義のある統計的に有意な改善を示した。DRI12544 試験及び EFC13579 試験での FEV_1 のベースラインからの変化量（調整平均）についてのデュピルマブ群のプラセボ群との差は、それぞれ 200 mg q2w 群で 0.20 L（$p<0.0001$）及び 0.14 L（$p<0.0001$）、300 mg q2w 群で 0.16 L（$p=0.0002$）及び 0.13 L（$p<0.0001$）で、これらの主要な 2 試験での対応する FEV_1 のベースラインからの変化率の範囲は、200 mg q2w 群で 9.2%から 11.9%、300 mg q2w 群で 9.4%から 11.7%であった（表 5 ）。これらの FEV_1 の改善は、プラセボを対照として基本治療（ICS 及び他の長期管理薬）にデュピルマブを上乗せして投与したときに得られた結果である。

ステロイド依存性の重症喘息患者（EFC13691 試験）において、デュピルマブは OCS 減量を達成しつつ、肺機能の改善を示し、他剤と異なる特徴の有効性が認められた。Week 24 時点（OCS の至適用量を設定するまでの減量の期間を考慮した評価時点）の FEV_1 のベースラインからの変化量（調整平均）についてのデュピルマブ群のプラセボ群との差は 0.22 L（95%信頼区間［CI］：0.09, 0.34）で、対応する FEV_1 のベースラインからの変化率は 15.1%（95%CI：6.12, 24.15）であった（表 5 ）。基本治療で FEV_1 がほとんど改善しなかったか又は改善しなかった患者がプラセボ群で見られたように、重症喘息患者の多くがベースライン時に固定性の気道閉塞を有していたことを考慮すると、この改善の大きさは臨床的に極めて重要なものである。

肺機能の改善に関する投与効果は、Type 2 炎症の程度が高い患者ほど大きかった。部分集団に関する事前に規定した解析及び事後解析で示されたように、主要な 3 試験全てで、ベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L（300/μL）以上の部分集団では、気管支拡張薬投与前の FEV_1 の改善が全 ITT 集団より大きかった。主要な 3 試験での気管支拡張薬投与前の FEV_1 についてのデュピルマブ群のプラセボ群と差の範囲は 0.21 L から 0.32 L であった（表 6 ）。ベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L（300/μL）未満の部分集団でも、主要な 3 試験全てで、0.3 Giga/L（300/μL）以上の部分集団に比べて改善の大きさは小さいものの、FEV_1 の臨床的に意味のある改善が認められた（表 7 ）。

表 5 - 主要な試験 - FEV_1 に対する有効性の要約（全 ITT 集団）

	DRI12544			EFC13579				EFC13691	
	Dupilumab/2mL			1.14 mL/200 mg q2w		2 mL/300 mg q2w		Dupilumab/2mL	
	Placebo/2mL (N=158)	200 mg q2w (N=150)	300 mg q2w (N=157)	Placebo (N=317)	Dupilumab (N=631)	Placebo (N=321)	Dupilumab (N=633)	Placebo (N=107)	Dupilumab (N=103)
Change from baseline in pre-bronchodilator FEV1 at Week 12* - ITT population[a]									
LS Mean (SE)	0.12 (0.03)	0.31 (0.03)	0.28 (0.03)	0.18 (0.02)	0.32 (0.02)	0.21 (0.02)	0.34 (0.02)	0.01 (0.05)	0.22 (0.05)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)		0.20 (0.11, 0.28)	0.16 (0.08, 0.25)		0.14 (0.08, 0.19)		0.13 (0.08, 0.18)		0.22 (0.09, 0.34)
P-value vs. placebo		<.0001	0.0002		<.0001		<.0001		0.0007
Percent change from baseline in pre-bronchodilator FEV1 at Week 12* - ITT population[a]									
LS Mean (SE)	6.06 (1.89)	18.00 (1.89)	17.75 (1.84)	12.11 (1.56)	21.34 (1.13)	13.67 (1.56)	23.08 (1.13)	4.77 (3.30)	19.90 (3.48)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)		11.94 (6.77, 17.11)	11.69 (6.59, 16.80)		9.23 (5.54, 12.92)		9.41 (5.74, 13.07)		15.13 (6.12, 24.15)
P-value vs. placebo		<.0001	<.0001		<.0001		<.0001		0.0011

CI=confidence interval; FEV1= forced expiratory volume in 1 second; ITT=intent-to-treat; LS=least squares; SE=standard error

a For the results of DRI12544, the values collected from systemic corticosteroid start date to systemic corticosteroid end date + 30 days for each exacerbation episode were excluded and only on-treatment values up to Week 12 were included in the primary analysis. For the results of EFC13579 and EFC13691, all values measured up to Week 12 (EFC13579) or week 24 (EFC13691) were included in the primary analysis, regardless if the patient is on-treatment or not.

*: For Study EFC13691, change from baseline in pre-bronchodilator FEV1 at Week 24 was reported to allow time for OCS reduction to reach optimization

Source: Module 2.7.3 表 22.

表 6 - 主要な試験 - FEV_1 に対する有効性の要約（ベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の ITT 集団）

	DRI12544			EFC13579				EFC13691	
	Dupilumab/2mL			1.14 mL/200 mg q2w		2 mL/300 mg q2w		Dupilumab/2mL	
	Placebo/2mL (N=68)	200 mg q2w (N=64)	300 mg q2w (N=64)	Placebo (N=148)	Dupilumab (N=264)	Placebo (N=142)	Dupilumab (N=277)	Placebo (N=41)	Dupilumab (N=48)
Change from baseline in pre-bronchodilator FEV1 at Week 12* - ITT population with baseline eosinophil ≥0.3 Giga/L[a]									
LS Mean (SE)	0.18 (0.05)	0.43 (0.05)	0.39 (0.05)	0.21 (0.03)	0.43 (0.03)	0.22 (0.03)	0.47 (0.02)	0.12 (0.09)	0.44 (0.09)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)		0.26 (0.11, 0.40)	0.21 (0.06, 0.36)		0.21 (0.13, 0.29)		0.24 (0.16, 0.32)		0.32 (0.10, 0.54)
P-value vs. placebo		0.0008	0.0063		<.0001		<.0001		0.0049
Percent change from baseline in pre-bronchodilator FEV1 at Week 12* - ITT population with baseline eosinophil ≥0.3 Giga/L[a]									
LS Mean (SE)	10.17 (3.32)	25.91 (3.32)	25.80 (3.35)	15.55 (2.40)	28.97 (1.83)	14.35 (2.47)	32.52 (1.79)	10.52 (6.77)	35.09 (6.50)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)		15.74 (6.61, 24.87)	15.63 (6.47, 24.80)		13.42 (7.60, 19.23)		18.16 (12.34, 23.99)		24.57 (7.32, 41.82)
P-value vs. placebo		0.0008	0.0009		<.0001		<.0001		0.0058

CI=confidence interval; FEV1= forced expiratory volume in 1 second; ITT=intent-to-treat; LS=least squares; SE=standard error

a For the results of DRI12544, the values collected from systemic corticosteroid start date to systemic corticosteroid end date + 30 days for each exacerbation episode were excluded and only on-treatment values up to Week 12 were included in the primary analysis. For the results of EFC13579 and EFC13691, all values measured up to Week 12 (EFC13579) or week 24 (EFC13691) were included in the primary analysis, regardless if the patient is on-treatment or not.

*: For Study EFC13691, change from baseline in pre-bronchodilator FEV1 at Week 24 was reported to allow time for OCS reduction to reach optimization.

Source: Module 2.7.3 表 24.

表 7 - 主要な試験 - FEV_1 に対する有効性の要約（ベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L 未満の ITT 集団）

	DRI12544			EFC13579				EFC13691	
	Dupilumab/2mL			1.14 mL/200 mg q2w		2 mL/300 mg q2w		Dupilumab/2mL	
	Placebo/2mL (N=90)	200 mg q2w (N=85)	300 mg q2w (N=93)	Placebo (N=169)	Dupilumab (N=366)	Placebo (N=178)	Dupilumab (N=356)	Placebo (N=66)	Dupilumab (N=55)
Change from baseline in pre-bronchodilator FEV1 at Week 12* - ITT population with baseline eosinophil <0.3 Giga/L[a]									
LS Mean (SE)	0.10 (0.04)	0.25 (0.04)	0.22 (0.04)	0.15 (0.03)	0.23 (0.02)	0.18 (0.03)	0.22 (0.02)	0.00 (0.05)	0.13 (0.05)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)		0.15 (0.04, 0.25)	0.12 (0.01, 0.22)		0.08 (0.01, 0.15)		0.04 (-0.03, 0.11)		0.13 (-0.02, 0.28)
P-value vs. placebo		0.0057	0.0262		0.0242		0.2511		0.0864
Percent change from baseline in pre-bronchodilator FEV1 at Week 12* - ITT population with baseline eosinophil <0.3 Giga/L[a]									
LS Mean (SE)	4.82 (2.16)	13.63 (2.14)	12.56 (2.06)	8.66 (2.01)	14.87 (1.38)	11.95 (1.95)	14.46 (1.39)	5.44 (3.42)	13.31 (3.67)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)		8.81 (2.93, 14.69)	7.74 (1.98, 13.50)		6.21 (1.58, 10.83)		2.51 (-2.04, 7.06)		7.87 (-2.12, 17.85)
P-value vs. placebo		0.0034	0.0086		0.0086		0.2792		0.1213

CI=confidence interval; FEV1= forced expiratory volume in 1 second; ITT=intent-to-treat; LS=least squares; SE=standard error

a For the results of DRI12544, the values collected from systemic corticosteroid start date to systemic corticosteroid end date + 30 days for each exacerbation episode were excluded and only on-treatment values up to Week 12 were included in the primary analysis. For the results of EFC13579 and EFC13691, all values measured up to Week 12 (EFC13579) or Week 24 (EFC13691) were included in the primary analysis, regardless if the patient is on-treatment or not.

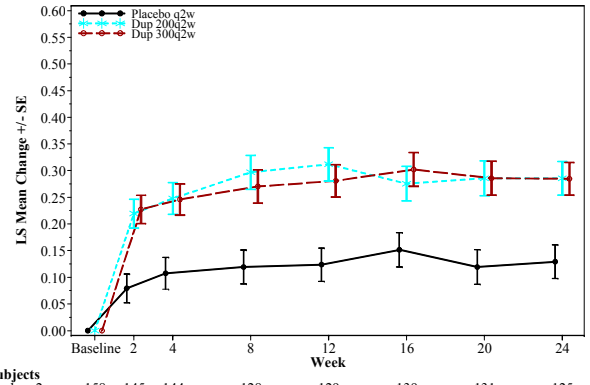
*: For Study EFC13691, change from baseline in pre-bronchodilator FEV1 at Week 24 was reported to allow time for OCS reduction to reach optimization.

Source: Module 2.7.3 表 25.

デュピルマブの投与に伴う気管支拡張薬投与前の FEV_1 の顕著な改善は速やかで、早ければ Week 2 時点で見られ、主要な 3 試験全てで全治験薬投与期間（DRI12544 試験及び EFC13691 試験で最長 24 週間、EFC13579 試験で最長 52 週間）を通じて持続した。全 ITT 集団とベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L（300/μL）以上の ITT 集団で同様の効果が認められた（図 4 及び図 5 ）。

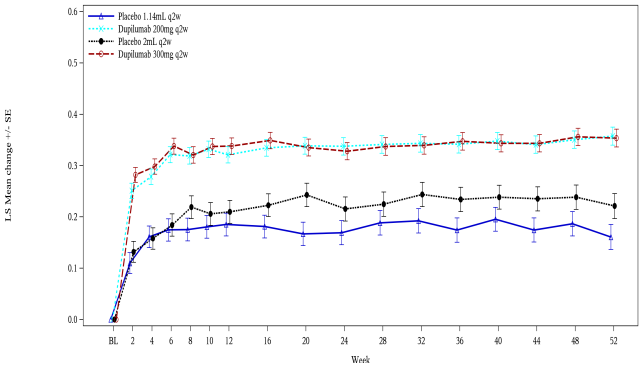
図 4 - 24 又は 52 週間の治験薬投与期間中の気管支拡張薬投与前の FEV_1（L）のベースラインからの変化量（調整平均）（ITT 集団）

Study DRI12544[a]



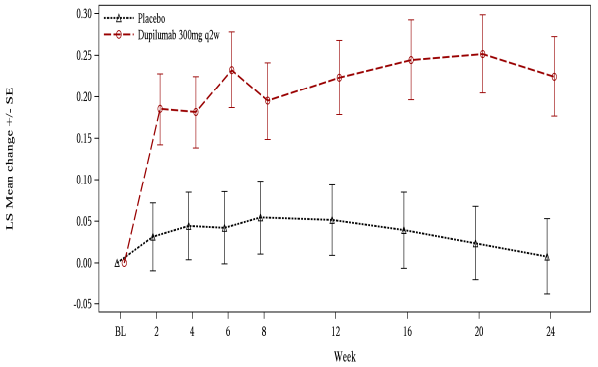
# subjects								
Placebo q2w	158	145	144	128	129	139	131	125
Dup 200q2w	150	148	146	137	136	136	134	135
Dup 300q2w	157	152	147	139	146	146	141	143

Study EFC13579[b]



#subjects																
Placebo 1.14mL q2w	317	315	307	301	305	301	307	300	303	300	290	286	289	287	288	281	240
Dupilumab 200mg q2w	631	610	615	615	604	607	611	605	601	599	589	585	590	577	581	570	477
Placebo 2mL q2w	321	313	311	313	311	309	313	310	304	296	304	301	301	297	292	290	250
Dupilumab 300mg q2w	633	625	614	612	609	598	610	611	593	596	586	579	584	584	570	562	488

Study EFC13691[c]



#subjects									
Placebo	107	104	104	106	107	105	106	107	104
Dupilumab 300mg q2w	103	101	98	101	100	99	98	100	97

BL: Baseline

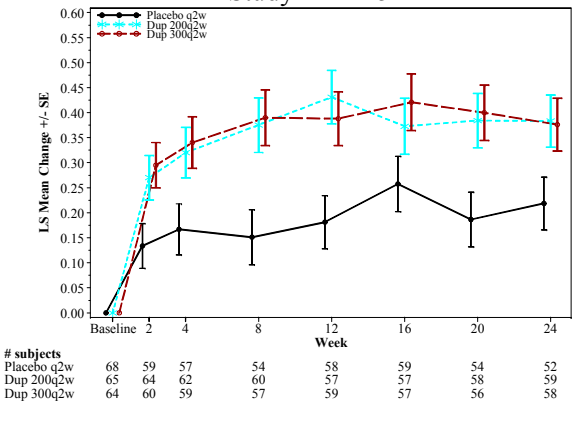
a PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_2017/REPORT/PGM/eff_dri_mmrm.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_dri_mmrm1_fev1_all24_i_g_i.rtf ([redacted] 3:21)

b PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC13579/CSR/REPORT/PGM/eff_mmrm_vis_i_g_fev1_intext.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_mmrm_fev1_wk52_i_g_i.rtf ([redacted] 11:24)

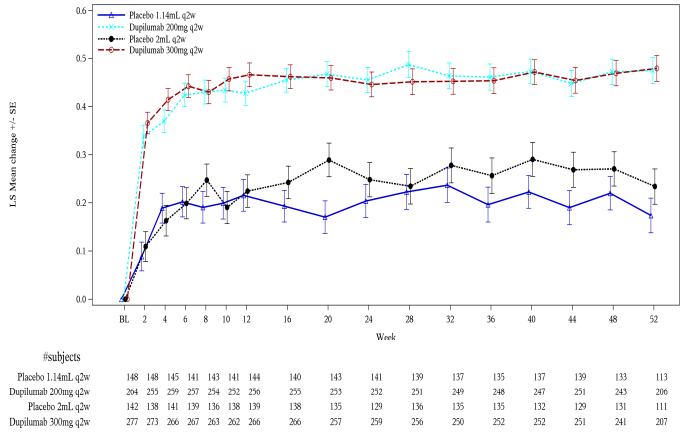
c PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC13691/CSR/REPORT/PGM/eff_mmrm_vis_i_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_mmrm_fev1_wk24_chg_i_g_i.rtf ([redacted] 17:42)

図 5 - 24 又は 52 週間の治験薬投与期間中の気管支拡張薬投与前の FEV_1（L）のベースラインからの変化量（調整平均）
（ベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の ITT 集団）

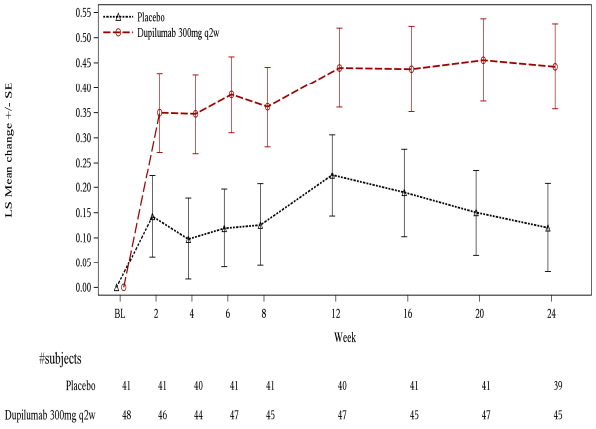
Study DRI12544[a]



Study EFC13579[b]



Study EFC13691[c]



BL: Baseline

a PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_2017/REPORT/PGM/eff_dri_mmrm.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_dri_mmrm1_fev1_all24_h_g_i.rtf ([redacted]- 3:22)

b PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_2017/REPORT/PGM/eff_qst_mmrm_fev1_wk52_h_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_qst_mmrm_fev1_wk52_h_g_i.rtf ([redacted]- 7:54)

c PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_2017/REPORT/PGM/eff_ven_mmrm_fev1_wk24_h_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ven_mmrm_fev1_wk24_h_g_i.rtf ([redacted]- 6:52)

4.4.2.2.2 副次解析

感度分析

On-treatment データ及び様々な欠測データの取扱い方法を用いた複数の感度分析では、主要解析と同様の結果が示され、結果の頑健性が確認された（Module 2.7.3 [3.2.2.2 項]）。

その他の肺機能検査項目

デュピルマブは、現行の標準治療に応答しない固定性の気道閉塞に対して良好なベネフィットを示した。この結果は、全 ITT 集団及びベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L（300/μL）以上の ITT 集団における気管支拡張薬投与後の FEV_1 に関する事後解析により示された。この肺機能検査項目の改善は、EFC13579 試験の Week 12 及び Week 52 の両測定時点で認められた（表 8 ）。

表 8 - EFC13579 試験 - Week 12 及び Week 52 時点の気管支拡張薬投与後の FEV_1 のベースラインからの変化量（調整平均）（全 ITT 集団及びベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の ITT 集団）

Timepoint	Treatment	Overall ITT Population			Baseline Blood Eosinophil ≥0.3 Giga/L		
		N	LS mean Δ From baseline L (%)	LS Mean Difference vs. placebo (95% CI)	N	LS mean Δ From baseline L (%)	LS Mean Difference vs. placebo (95% CI)
Week 12	Dupilumab 200 mg q2w	631	0.14 (9.1)	0.14 (0.09, 0.18)	264	0.29 (17.0)	0.25 (0.18, 0.33)
	Placebo	317	0.01 (1.6)		148	0.04 (4.0)	
	Dupilumab 300 mg q2w	633	0.14 (9.3)	0.11 (0.06, 0.15)	277	0.26 (16.7)	0.20 (0.12, 0.27)
	Placebo	321	0.03 (3.1)		142	0.07 (5.1)	
Week 52	Dupilumab 200 mg q2w	631	0.15 (9.4)	0.19 (0.14, 0.24)	264	0.29 (16.8)	0.30 (0.22, 0.38)
	Placebo	317	-0.04 (-0.5)		148	-0.01 (2.0)	
	Dupilumab 300 mg q2w	633	0.14 (9.3)	0.13 (0.08, 0.18)	277	0.25 (16.0)	0.22 (0.14, 0.30)
	Placebo	321	0.01 (1.6)		142	0.03 (2.8)	

Source: 表 15 から表 22.

さらに、EFC13579 試験で Week 4 から Week 52 の気管支拡張薬投与後の FEV_1 の変化率の経時推移（FEV_1 slope）を解析した結果、対応するプラセボ群では対象とした中等症から重症の喘息患者で想定される肺機能の経年変化に相当する気管支拡張薬投与後の FEV_1 の約 40 mL/年の低下が示されたのに対し、デュピルマブの両用法・用量群では一定で維持され、デュピルマブが肺機能の経年低下を抑制する可能性が示唆された。デュピルマブの両用法・用量群での対応するプラセボ群との差は共に 40 mL/年で統計的に有意であった（表 9）。

表 9 - EFC13579 試験 - Week 4 時点以降の気管支拡張薬投与後の FEV_1（L）のベースラインからの変化率（Post-BD FEV_1 slope、ITT 集団）

	1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
	Placebo (N=317)	**Dupilumab (N=631)**	**Placebo (N=321)**	**Dupilumab (N=633)**
Post-bronchodilator FEV1 slope during the 52-week treatment period after Week 4 (L/year)[a]				
Number	311	622	319	626
Mean (SD)	-0.038 (0.453)	0.001 (0.393)	-0.075 (0.737)	0.009 (0.442)
Median	-0.055	-0.006	-0.042	-0.003
Q1 : Q3	-0.206 : 0.146	-0.156 : 0.141	-0.232 : 0.166	-0.133 : 0.143
Min : Max	-1.79 : 3.47	-2.95 : 4.87	-10.69 : 3.18	-3.03 : 3.65
Estimated post-bronchodilator FEV1 slope[b]	-0.04 (0.02)	-0.00 (0.01)	-0.04 (0.02)	-0.00 (0.01)
LS Mean Diff vs. matching placebo (95% CI)[b]		0.04 (0.00, 0.08)		0.04 (0.00, 0.08)
P-value vs. matching placebo[b]		0.0408		0.0365

a Individual post-BD FEV1 slope was calculated as the slope of a linear regression model with the post-BD FEV1 (L) at each visit as the response variable and the time since randomization as the independent variable.

b Estimated from a mixed-effects model with repeated post-BD FEV1 as outcome, and treatment, age, sex, height, region (pooled country), baseline eosinophil strata, baseline ICS dose level, time since randomization and treatment-by-time interaction and baseline post-BD FEV1 as covariates. Intercept and time since randomization are random effects.

Modified from: PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC13579/CSR/REPORT/PGM/eff_post_fev1_slope_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_post_fev1_slope_a4_i_t_i.rtf ([redacted]- 16:44)
Source: Module 2.7.3 表 36.

主要な 3 試験の全 ITT 集団全てにおいて、最大中間呼気流速（$FEF_{25-75\%}$）のベースラインからの変化量で評価した末梢気道機能の改善がデュピルマブの投与後に速やか（早ければ Week 2）に見られ、全治験薬投与期間を通じて持続した。また、努力肺活量（FVC）並びに朝及び夕のピークフロー（PEF）でも同様の改善が認められており、これらの結果から肺機能に対するデュピルマブの投与効果がさらに裏付けられている（Module 2.7.3 [3.2.2.3 項]）。

4.4.2.3　患者報告アウトカム（PRO）に対する改善効果

4.4.2.3.1　喘息の管理に関するアンケート（ACQ-5）

ACQ-5 スコアで評価した喘息コントロールについて、主要な 3 試験の全 ITT 集団全てにおいて、デュピルマブはプラセボに比べて臨床的に意義のある改善を示した。投与効果の発現は速やかで（早ければ Week 2 時点）、デュピルマブ群での ACQ-5 スコアのベースラインからの減少は Week 24 時点でプラセボ群に対して有意な大きさで認められ（Module 2.7.3 [表 45]、5.3.5.1-4 EFC13691 [Table 79]）、最長 52 週間の治験薬投与期間を通じて持続した（EFC13579 試験）（Module 2.7.3 [表 46]、5.3.5.1-4 EFC13691 [Figure 18]）。ACQ-5 スコアが 0.5（MCID）以上改善した患者（responder）の 割合は、プラセボ群に比べてデュピルマブの両用法・用量群で高かった（Module 2.7.3 [表 47]、5.3.5.1-4 EFC13691 [Table 50]）。主要な 3 試験のいずれにおいても、好酸球性フェノタイプの有無にかかわらず臨床的に意義のある改善が認められたが、投与効果は全 ITT 集団に比べてベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L（300/μL）以上の部分集団で大きかった（Module 2.7.3 [表 48]及び[表 49]）。

また、ACQ-7 スコアについても EFC13579 試験で評価され、全体集団での結果は ACQ-5 スコアの結果と同様であった。思春期の患者集団では、この評価項目に関する患者数が少なかったため、臨床的に意義のある効果は見られなかった（Module 5.3.5.1-3 EFC13579 [Section 10.6.6]）。

4.4.2.3.2　喘息患者の生活の質 に関するアンケート（AQLQ）

AQLQ スコアで評価した QOL について、主要な 3 試験の全 ITT 集団全てにおいて、デュピルマブの両用法・用量はプラセボを上回る改善を示した。デュピルマブ群でのプラセボ群に対する有意な改善は Week 24 時点で認められ（Module 2.7.3 [表 51]、5.3.5.1-4 EFC13691 Table 79）、最長 52 週間の治験薬投与期間を通じて持続した（EFC13579 試験）（Module 2.7.3 [表 52]）。

AQLQ スコアが 0.5（MCID）以上改善した患者（responder）の 割合は、プラセボ群に比べてデュピルマブの両用法・用量群で高かった（Module 2.7.3 [表 53]）。

4.4.2.4　朝及び夕の喘息症状スコアに対する効果

主要な 3 試験の全てで、デュピルマブは朝及び夕の喘息症状スコアの顕著な改善を示し、その変化量の平均値は臨床的に重要な最小変化量（MCID）とした 0.35 を超えていた（Module 2.7.3 [3.2.6 項]）。

4.4.2.5　ステロイド依存性の重症喘息患者での経口ステロイド薬使用量に対する減量効果

デュピルマブは、ステロイド依存性の重症喘息患者で長期使用される OCS の用量を減少させることが示されている。EFC13691 試験では、デュピルマブの 300 mg q2w 投与は Week 24 時点で統計的に有意な臨床的に極めて重要であるステロイド減量効果を示した。Week 24 時点の OCS 用量（1 日量）のベースラインからの減少率はプラセボ群 41.9%に対しデュピルマブ群 70.1%（p<0.0001）であった。OCS 用量のベースラインからの減少率の中央値はプラセボ群 50%に対しデュピルマブ群 100%で、OCS 用量の 100%減量を達成した患者の割合はプラセボ群 29.0%に対しデュピルマブ群 52.4%であった

（表 23）。OCS 用量の 5 mg/日未満への減量を達成した患者の割合は、プラセボ群 33%に対しデュピルマブ群 69%（p<0.0001）であった。

さらに、OCS 用量の治験実施計画書に従った最低用量までの減量を達成した患者の割合、OCS が不要となった患者の割合、並びに OCS 用量のベースラインからの変化量に関するプラセボ群との差（調整平均）を指標としてプラセボと比較した結果、デュピルマブは OCS を使用せずに喘息コントロールを達成する可能性を著しく増加させた（Module 2.7.3 [2.4 項]）。デュピルマブの投与効果はベースライン時の血中好酸球数に関する全ての部分集団で同様に見られ、ベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L（300/μL）以上の部分集団でより大きかった。デュピルマブ群ではプラセボ群に比べて OCS 用量が大幅に減少し、OCS が不要となった患者の割合も増加したにもかかわらず、デュピルマブ投与患者では喘息増悪発生が少なく、また、肺機能の改善も認められたことに注目にすべきである。

4.4.3 併存疾患に対する有効性

各試験（DRI12544 試験及び EFC13579 試験）に組み入れられた患者の多くが、Type 2 の併存疾患であるアレルギー性鼻炎（65%から 69%）、慢性副鼻腔炎（18%から 19%）、鼻茸（約 16%）、アトピー性皮膚炎（10%から 12%）、食物アレルギー（9%から 10%）を有していた（Module 2.7.4 [表 17]）。疫学的、病態生理学的及び臨床的な研究から、上気道と下気道の両方で見られる症状に、Type 2 炎症が深く関係していることが示唆されている。喘息患者において併発するアレルギー性鼻炎及び慢性副鼻腔炎／鼻茸は、喘息のコントロール不良となる主な要因であるため、これらの併存疾患を有する患者は､既存の標準的な治療法では効果が乏しい重症喘息のフェノタイプを反映したものと考えられる。

主要な試験では、デュピルマブの投与により、アレルギー性鼻炎を併発している患者（EFC13579 試験）での RQLQ で評価したアレルギー性鼻炎の症状（疾患特異的な QOL）、及び両側性鼻茸又は慢性副鼻腔炎を併発している患者での SNOT-22 で評価したこれらの疾患の症状（疾患特異的 QOL）について、臨床的に意義のある持続的な改善が認められた。これらの効果の発現は早ければ Week 12 時点で見られ、52 週間の投与期間を通じて持続した（Module 2.7.3 [3.2.8 項]）。これらの結果から、喘息に対するデュピルマブの投与で、併存する上気道のアレルギー性疾患に対する臨床上の重要なベネフィットも期待できると考えられた。また、上気道のアレルギー性疾患を抑制することが、重症喘息の治療においてデュピルマブが全般的な有効性を示す要因である可能性がある。

4.4.4 効果の持続

全体で 52 週間二重盲検プラセボ対照 EFC13579 試験の 1902 名並びに 48 週間又は 96 週間の LTS12551 OLE 試験の 1981 名を対象に長期有効性を評価した。

EFC13579 試験では、デュピルマブ（両用法・用量）の 52 週間継続投与により重度喘息増悪の発生抑制は持続し、プラセボと比較して重度喘息増悪の累積発生回数が全治験薬投与期間を通じて低かった（図 1 ）。LTS12551 OLE 試験では、DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者の約 83%及び EFC13691 試験から移行した患者の 89.1%ではそれぞれ 283 日間及び 141 日間のデュピルマブの平均曝露期間中に重度喘息増悪が発生しなかった（Module 2.7.3 [5.1 項]）。重度喘息増悪の年換算発

生率（未補正）はこれらの先行する主要な 3 試験から移行した患者の全ての集団で低く、また、先行試験での患者が割り当てられたプラセボ又はデュピルマブの投与群にかかわらず、重度喘息増悪の低い累積発生回数が最長 96 週間の治験薬投与期間を通じて持続した（Module 2.7.3 [図 24]）。

肺機能（気管支拡張薬投与前の FEV_1）の改善は、EFC13579 試験では 52 週間の治験薬投与期間の終了時まで（図 4）及び LTS12551 OLE 試験では最長 96 週間の治験薬投与期間を通じて持続した（Module 2.7.3 [図 26]）。

また、喘息コントロール（ACQ-5 スコア）及び QOL（AQLQ スコア）の持続的な改善が EFC13579 試験では 52 週間の治験薬投与期間の終了時まで（Module 2.7.3 [3.2.5 項]）及び LTS12551 OLE 試験（Module 2.7.3 [5.3 項]）では非盲検の治験薬投与期間の Week 48 時点まで示された。

注目すべき点として、EFC13691 試験から LTS12551 OLE 試験へ移行した患者で OCS の継続的な減量が報告された。LTS12551 OLE 試験でデュピルマブの投与が開始された患者（プラセボ／デュピルマブ群）に比べて、先行試験でデュピルマブを投与されていた患者（デュピルマブ／デュピルマブ群）では OCS のより大きな減量が認められた。Week 36 時点での OCS 用量の減少率の平均値は、プラセボ／デュピルマブ群で 58.9%に対し、デュピルマブ／デュピルマブ群で 87.7%であった（Module 2.7.3 [5.4 項]）。

4.4.5　投与中止及び再投与後の有効性

投与中止

EFC13579 試験の患者の多くが LTS12551 OLE 試験へ移行したため、有効性評価項目（重度喘息増悪、Loss of asthma control［LOAC］、FEV_1）に対するデュピルマブの投与中止による影響は DRI12544 用量検討試験の 16 週間の追跡調査期間で評価した。全 ITT 集団及びベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L（300/μL）以上の ITT 集団の両集団において、デュピルマブ投与群での重度喘息増悪の累積平均発生回数は、16 週間の追跡調査期間中にプラセボ群と同程度に徐々に増加したものの、プラセボ群より低い値で維持された（Module 2.7.3 [図 25]、5.3.5.1-2 DRI12544 [Appendix 16.2.6.2.18]）。LOAC の累積平均発生回数に関しても、全 ITT 集団及びベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L（300/μL）以上の ITT 集団の両集団で同様の結果であった（5.3.5.1-2 DRI12544 [Appendix 16.2.6.3.21]及び[Appendix 16.2.6.3.20]）。デュピルマブ投与群での気管支拡張薬投与前の FEV_1 のベースラインからの増加量の平均値は、追跡調査期間中にプラセボ群と同程度の値へ徐々に減少した（Module 2.7.3 [図 27]）。これらの結果は共に投与中止後に反応が消失する傾向と一致しており、リバウンド現象（ベースライン値を超える悪化）は見られなかった。

再投与

有効性に対するデュピルマブの再投与の影響は LTS12551 OLE 試験で評価した。先行する DRI12544 試験から OLE 試験へ移行した患者では、先行試験での治験薬最終投与から OLE 試験での初回投与までに 16 週間以上の投与中断期間があるため、デュピルマブを初回用量として 600 mg、その後 300 mg q2w で再投与した。デュピルマブ／デュピルマブ群の再投与患者での有効性をプラセボ／デュピルマ

ブ群の患者での有効性と比較した。これらの投与群はランダム化割付けを行った群ではないため、これらの投与群の患者集団で得られた有効性結果から検証的な結論を引き出すには注意を必要とする。

これらの患者集団では、先行試験でプラセボ又はデュピルマブの投与を受けたかどうかにかかわらず、ベースライン時の FEV_1 値は同程度（プラセボ／デュピルマブ群 1.91 L、デュピルマブ／デュピルマブ群 1.96 L）で、ベースラインからの速やかな増加が両投与群で同程度（プラセボ／デュピルマブ群 0.26 L、デュピルマブ／デュピルマブ群 0.25 L）で認められ、全投与期間を通して持続した（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Section 10.1.2]）。さらに、重度喘息増悪の年換算発生率、肺機能の改善、並びに喘息コントロール及び患者アウトカム（PRO）の項目についても、先行試験でデュピルマブを投与されていた患者集団とプラセボを投与されていた患者集団の間で臨床的に意味のある差異は認められなかった（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Section 10.1]）。これらの結果から、投与中断後におけるデュピルマブの再投与に対する患者の反応は、先行試験でデュピルマブ未投与であった患者と同様であることが示唆された。

4.5　交互作用

4.5.1　投与群－人口統計学及び投与群－疾患の交互作用

投与群－人口統計学

主要評価項目（喘息増悪及び肺機能）に関して、DRI12544 試験及び EFC13579 試験の様々な人口統計学的因子の部分集団で有効性を評価した。全ての部分集団でプラセボを上回る改善が認められ、全般的に同様であった。デュピルマブの両用法・用量での有効性反応は、これらの 2 試験の年齢、性別、地域、テリトリー、人種、及び体重の各部分集団で同様であった（Module 2.7.3 [図 17]及び[図 20]）。

個々の主要な試験（DRI12544 試験及び EFC13579 試験）の日本人部分集団での有効性結果については、4.5.3項に示す。

年齢（思春期及び高齢者の患者）

年齢区分（18 歳未満、18 歳以上 65 歳未満、65 歳以上）別の部分集団解析では、思春期の患者集団での喘息増悪及び肺機能に関する有効性は、成人の患者集団と同様であった（Module 2.7.3 [3.2.4.2 項]）。また、高齢者（65 歳以上）の患者集団でも全 ITT 集団と比べて有効性に意味ある差異は認められなかった（Module 2.7.3 [3.2.4.3 項]）。

体重

AD 臨床プログラムで示されていたとおり、喘息患者を対象とした Pop PK 解析においても体重がデュピルマブの PK の統計的に有意な変動要因として特定されたが（3.1.1項）、DRI12544 試験及び EFC13579 試験の部分集団解析では、体重区別の部分集団間で患者の有効性反応に意味のある差異は認められなかった（Module 2.7.3 図 17 及び[図 19]）。したがって、体重による用量調節は必要ないと考えられる。

投与群－ベースライン時の疾患特性

DRI12544 試験及び EFC13579 試験で主要有効性評価項目に関する部分集団解析を行った。解析した部分集団は、基本治療とした長期管理薬の分類、気管支拡張薬投与前の FEV_1、FEV_1 の予測値に対する割合、ACQ-5 スコア、組入れ前 1 年間の喘息増悪の発生回数、喫煙歴の有無、アトピー性の現病歴の有無、喘息の発症年齢とした。各部分集団での効果は、全 ITT 集団と全般的に同様であった（Module 2.7.3.3.2.4.3）。

ICS 用量

DRI12544 試験及び EFC13579 試験の ICS 用量区分（中用量、高用量）別の部分集団では、全体的に全 ITT 集団と類似した投与効果が認められた（Module 2.7.3 [3.2.4.1 項]）。

FeNO

デュピルマブの作用機序と一致して、Type 2 炎症の指標となる FeNO 濃度がベースライン時で高値（25 ppb 以上）を示した患者集団では、重度喘息増悪の抑制及び肺機能の改善に関する投与効果が大きいことが主要な 3 試験全てで示された（Module 2.7.3 [3.2.3.1.2 項]及び[3.2.3.2.2 項]）。これは事前に規定した解析及び事後解析で示された結果であり、デュピルマブの両用法・用量で FeNO 濃度（区分：25 ppb 未満、25 ppb 以上 50 ppb 未満、50 ppb 以上）による投与群－部分集団の量的な交互作用が認められた。

複数の Type 2 炎症バイオマーカー

Type 2 炎症の免疫調節薬であるデュピルマブの作用機序に基づき、Type 2 炎症バイオマーカーのベースライン値が異なる患者集団間での効果が同様であるかを検討するため、複数のバイオマーカーを要因として大規模な第 3 相 EFC13579 試験で部分集団解析（事前に規定した解析及び事後解析）を行った。重度喘息増悪の年換算発生率では、投与群－バイオマーカーの有意な交互作用がベースライン時の血中好酸球数及び FeNO 濃度に認められた（名目上の p 値：それぞれ p<0.0001 及び p=0.0001）（Module 2.7.3 [表 39]）。また、Week 12 時点の FEV_1 のベースラインからの変化量では、投与群－バイオマーカーの有意な交互作用がベースライン時の血中好酸球数、FeNO 濃度及びペリオスチン濃度などに認められた（名目上の p 値：それぞれ p<0.0001、p<0.0001 及び p=0.0009）（Module 2.7.3 [表 42]）。

ベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L（300/μL）以上の部分集団での結果と同様に、ベースライン時の血中好酸球数が 0.15 Giga/L（150/μL）以上の部分集団では、主要な 3 試験全てで重度喘息増悪の年換算発生率の有意な低下及び肺機能の有意な改善が認められた。ベースライン時の血中好酸球数が 0.15 Giga/L（150/μL）以上及び 0.3 Giga/L（300/μL）以上の各部分集団での投与効果は全般的に全体集団で認められたものより大きかった。ベースライン時の血中好酸球数が 0.15 Giga/L（150/μL）未満の部分集団では、デュピルマブの投与で肺機能の改善が主要な 3 試験全てで、また、重度喘息増

悪の抑制が DRI12544 試験及び EFC13691 試験で認められた。EFC13579 試験では、血中好酸球数が 0.15 Giga/L（150/μL）未満の部分集団での結果をさらに検討するため、血中好酸球数を FeNO 濃度と組み合わせて重度喘息増悪及び FEV_1 に関する事後解析を行った（Module 2.7.3 [図 14]及び[図 16]）。ベースライン時の血中好酸球数が 0.15 Giga/L（150/μL）未満かつ FeNO 濃度が 25 ppb 未満の部分集団（全 ITT 集団の約 20%）では、デュピルマブの両用法・用量はいずれも重度喘息増悪リスクの低減又は肺機能の改善に関して臨床的効果を示さなかったことから、Type 2 炎症の程度が低い患者集団では投与効果が小さいことが示唆された。対照的に、いずれかのバイオマーカーの上昇（血中好酸球数が 0.15 Giga/L［150/μL］以上又は FeNO 濃度が 25 ppb 以上）で示される Type 2 炎症の程度が高い患者集団（全 ITT 集団の約 80%）では臨床的に意味のある効果が示された。ベースライン時の血中好酸球数が 0.15 Giga/L（150/μL）以上かつ FeNO 濃度が 25 ppb 以上の部分集団で効果が最も大きかった（Module 2.7.3 図 14 及び図 16）。EFC13579 試験では、ベースライン時の血中好酸球数が 0.15 Giga/L（150/μL）未満かつ、Type 2 炎症の指標としたベースライン時の FeNO 濃度が 25 ppb 以上の患者集団で、他の主要な 2 試験と同様のデュピルマブの効果が認められた。

4.5.2　有効性と ADA の関連

気管支拡張薬投与前の FEV_1 のベースラインからの変化量を ADA の状態に基づいて解析した結果、高抗体価（>10,000）の ADA 反応を示した少数の患者を除いて、治験薬投与下の持続性反応を含む ADA 反応と有効性との間に明らかな関連は認められなかった（Module 2.7.3 [3.2.10 項]）。

4.5.3　日本人部分集団での有効性（DRI12544 試験及び EFC13579 試験）

DRI12544 試験

DRI12544 試験では合計 80 名の日本人患者がランダム化された（デュピルマブ 200 mg q4w 群：15 名、300 mg q4w 群：17 名、200 mg q2w 群：16 名、300 mg q2w 群：16 名、及びプラセボ群：16 名）（Module 5.3.5.1-2 DRI12544 [Appendix 16.2.1.1.4]）。このうち 200 mg q4w 群の 1 名はランダム化されたが治験薬を投与されなかった（Module 5.3.5.4-2 DRI12544 Japanese data [1.1.1.1.1]）。

全投与期間（24 週間）において、治験薬の投与中止はデュピルマブ 200 mg q4w 群 6.7%（1/15 名）、300 mg q4w 群 23.5%（4/17 名）、200 mg q2w 群 6.3%（1/16 名）、及びプラセボ群 6.3%（1/16 名）に認められ、300 mg q2w 群では認められなかった。投与中止の主な理由は有害事象（デュピルマブ 200 mg q4w 群 1 名、300 mg q4w 群 2 名、200 mg q2w 群 1 名、プラセボ群 1 名）であった。

全 ITT 集団（全体 776 名）のうち、日本人部分集団（国：日本）は 80 名（デュピルマブ 200 mg q4w 群 15 名、300 mg q4w 群 17 名、200 mg q2w 群 16 名、300 mg q2w 群 16 名、プラセボ群 16 名）であった。また、事前に規定した有効性の主要解析対象集団であるベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L（300/μL）以上の ITT 集団（血中好酸球数高値［HEos］ITT 集団）（全体 325 名）のうち、日本人部分集団は 42 名（デュピルマブ 200 mg q4w 群 10 名、300 mg q4w 群 6 名、200 mg q2w 群 9 名、300 mg q2w 群 8 名、プラセボ群 9 名）であった（Module 5.3.5.4-2 DRI12544 Japanese data [1.1.1.3.1]）。

有効性の主要評価項目について、「国際共同治験に関する基本的な考え方について」における方法2に基づき、全体集団と日本人部分集団との間で結果の一貫性を評価した。第3相試験で検討する用法・用法に関して、次の2つの条件の両方を満たすことを一貫性の達成基準として設定した。

- 条件1：主要評価項目であるHEos ITT集団におけるWeek 12時点のFEV_1のベースラインからの変化量について、プラセボ群とデュピルマブ群との間の統計的有意差が全体集団で示されること。
- 条件2：日本人部分集団のデュピルマブ群におけるWeek 12時点でのFEV_1の変化量の点推定値は、日本人部分集団と全体集団の両集団のプラセボ群の点推定値を上回ること。

HEos ITT集団におけるWeek 12時点のFEV_1のベースラインからの変化量について、全体集団ではデュピルマブ200 mg q2w群及び300 mg q2w群とプラセボ群との間で統計的に有意な差（プラセボ群との調整平均の差：それぞれ+0.26 L［p=0.0008］及び+0.21 L［p=0.0063］）が示された（条件1；Module 5.3.5.1-2 DRI12544 [Table 18]）。日本人部分集団ではデュピルマブ200 mg q2w群及び300 mg q2w群のFEV_1の変化量の点推定値（ベースラインからの変化量［調整平均］：それぞれ+0.47 L及び+0.58 L）は日本人部分集団及び全体集団の各プラセボ群の点推定値（それぞれ+0.30 L及び+0.18 L）を上回っており（条件2；Module 5.3.5.4-2 DRI12544 Japanese data [1.4.1.1.2]、5.3.5.1-2 DRI12544 Table 18）、条件1及び2の両方を満たしたことから、第3相試験で検討する用法・用量として選択されたデュピルマブ200 mg q2w及び300 mg q2wの両用法・用量に関して、全体集団での結果と日本人部分集団での結果との間で一貫性が示された。

なお、全ITT集団（ベースライン時の血中好酸球数の程度を問わない）におけるWeek 12時点のFEV_1のベースラインからの変化量についても、全体集団での結果と日本人部分集団での結果との間で一貫性が確認された。全体集団のデュピルマブ200 mg q2w群及び300 mg q2w群でのプラセボ群との調整平均の差はそれぞれ+0.20 L（p<0.0001）及び+0.16 L（p=0.0002）であった（Module 5.3.5.1-2 DRI12544 [Table 19]）。また、日本人部分集団の200 mg q2w群及び300 mg q2w群でのFEV_1のベースラインからの変化量（調整平均）はそれぞれ+0.33 L及び+0.40 Lであり、日本人部分集団のプラセボ群で+0.04 L及び全体集団のプラセボ群で+0.12 Lであった（Module 5.3.5.4-2 DRI12544 Japanese data [1.4.1.2.2]、5.3.5.1-2 DRI12544 Table 19）。

EFC13579 試験

EFC13579試験では合計114名の日本人患者（成人：109名、思春期：5名）がランダム化された（デュピルマブ200 mg q2w群：37名、デュピルマブ300 mg q2w群：41名［うち思春期3名］、プラセボ1.14 mL q2w群：19名［うち思春期2名］、プラセボ2 mL q2w群：17名）（Module 5.3.5.1-3 EFC13579 [Appendix 16.2.1.1.4]、5.3.5.4-3 EFC13579 Japanese data [1.3.1.1.1]）。全ての患者は治験薬を投与された（Module 5.3.5.4-3 EFC13579 Japanese data [1.1.1.2.1]）。

全投与期間（52 週間）において、治験薬の投与中止はデュピルマブ 200 mg q2w 群 8.1%（3/37 名）、デュピルマブ 300 mg q2w 群 12.2%（5/41 名）、プラセボ 1.14 mL q2w 群 15.8%（3/19 名）、プラセボ 2 mL q2w 群 5.9%（1/17 名）に認められ、投与中止の主な理由は有害事象（デュピルマブ 200 mg q2w 群 2 名、デュピルマブ 300 mg q2w 群 5 名、プラセボ 2 mL q2w 群 1 名）であった。

ITT 集団（全体 1902 名）のうち、日本人部分集団（国：日本）は 114 名（デュピルマブ 200 mg q2w 群 37 名、デュピルマブ 300 mg q2w 群 41 名、プラセボ 1.14 mL q2w 群 19 名、プラセボ 2 mL q2w 群 17 名）であった（Module 5.3.5.4-3 EFC13579 Japanese data [1.1.1.1.1]）。

有効性の主要評価項目について、「国際共同治験に関する基本的な考え方について」における方法 1 に基づき、全体集団と日本人部分集団との間で結果の一貫性を評価した。次の 2 つの条件の両方を満たすことを一貫性の達成基準として設定した。

- 条件 1：2 つの主要評価項目である ITT 集団における 52 週間の治験薬投与期間中の重度喘息増悪の年換算発生率及び Week 12 時点の気管支拡張薬投与前の FEV_1 のベースラインからの変化量について、デュピルマブ群と対応するプラセボ群との間の統計的有意差が全体集団で示されること。
- 条件 2：2 つの主要評価項目について、日本人部分集団におけるデュピルマブ群と対応するプラセボ群の群間差が全体集団におけるデュピルマブ群と対応するプラセボ群の群間差に対し半分（π=0.5）以上であること。
  - 重度喘息増悪の相対リスク減少率：$(1-\mu_{1_Japan}/\mu_{0_Japan}) / (1-\mu_{1_all}/\mu_{0_all}) > 0.5$
  - FEV_1 のベースラインからの変化量についての群間差：$D_{_Japan}/D_{_all} > 0.5$

μ_{0_Japan}： 日本人部分集団のプラセボ（1.14 mL q2w 又は 2 mL q2w）群での重度喘息増悪の年換算発生率の点推定値

μ_{1_Japan}： 日本人部分集団のデュピルマブ（200 mg q2w 又は 300 mg q2w）群での重度喘息増悪の年間換算発生の点推定値

μ_{0_all}： 全体集団のプラセボ（1.14 mL q2w 又は 2 mL q2w）群での重度喘息増悪の年換算発生率の点推定値

μ_{1_all}： 全体集団のデュピルマブ（200 mg q2w 又は 300 mg q2w）群での重度喘息増悪の年換算発生率の点推定値

$D_{_Japan}$： 日本人部分集団のデュピルマブ（200 mg q2w 又は 300 mg q2w）群での FEV_1 のベースラインからの変化量（調整平均）についてのプラセボ（1.14 mL q2w 又は 2 mL q2w）群との群間差の点推定値

$D_{_all}$： 全体集団のデュピルマブ（200 mg q2w 又は 300 mg q2w）群での FEV_1 のベースラインからの変化量（調整平均）についてのプラセボ（1.14 mL q2w 又は 2 mL q2w）群との群間差の点推定値

全 ITT 集団（ベースライン時の血中好酸球数の程度を問わない）における 52 週間の治験薬投与期間中の重度喘息増悪の年換算発生率について、全体集団では、デュピルマブ 200 mg q2w 及び 300 mg q2w の両群においてそれぞれの対応するプラセボ群との相対リスクに統計的に有意な差（それぞれ $p<0.0001$

及び p<0.0001）が示された。重度喘息増悪の年換算発生率の点推定値はデュピルマブ 200 mg q2w 群（μ_{1_all}）で 0.456 及び対応するプラセボ群（μ_{0_all}）で 0.871、デュピルマブ 300 mg q2w 群（μ_{1_all}）で 0.524 及び対応するプラセボ群（μ_{0_all}）で 0.970 であり、プラセボ群との相対リスクの点推定値（μ_{1_all}/μ_{0_all}）はそれぞれ 0.523 及び 0.540 であった（条件 1；Module 5.3.5.1-3 EFC13579 [Table 21]）。

日本人部分集団では、重度喘息増悪の年換算発生率の点推定値はデュピルマブ 200 mg q2w 群（μ_{1_Japan}）で 0.462 及び対応するプラセボ群（μ_{0_Japan}）で 0.821、デュピルマブ 300 mg q2w 群（μ_{1_Japan}）で 0.309 及び対応するプラセボ群（μ_{0_Japan}）で 1.232 であり、プラセボ群との相対リスクの点推定値（$\mu_{1_Japan}/\mu_{0_Japan}$）はそれぞれ 0.563 及び 0.251 であった（Module 5.3.5.1-3 EFC13579 15-2-eff-data [Table 1]）。デュピルマブ 200 mg q2w 及び 300 mg q2w の両用法・用量において、“（1-$\mu_{1_Japan}/\mu_{0_Japan}$）/（1-$\mu_{1_all}/\mu_{0_all}$）”の値は 0.5 を上回っており（条件 2）〔200 mg q2w：（1-0.563）/（1-0.523）= 0.916 > 0.5、300 mg q2w：（1-0.251）/（1-0.540）= 1.628 > 0.5〕、条件 1 及び 2 の両方を満たした。

全 ITT 集団における Week 12 時点の気管支拡張薬投与前の FEV_1 のベースラインからの変化量について、全体集団では、デュピルマブ 200 mg q2w 及び 300 mg q2w の両群においてそれぞれの対応するプラセボ群との間で統計的に有意な差（それぞれ p<0.0001 及び p<0.0001）が示された。デュピルマブ 200 mg q2w 群での対応するプラセボ群との調整平均の差（$D_{_all}$）は+0.14 L、デュピルマブ 300 mg q2w 群での対応するプラセボ群との調整平均の差（$D_{_all}$）は+0.13 L であった（条件 1；Module 5.3.5.1-3 EFC13579 [Table 34]）。

日本人部分集団では、デュピルマブ 200 mg q2w 群での対応するプラセボ群との調整平均の差（$D_{_Japan}$）は+0.20 L、デュピルマブ 300 mg q2w 群での対応するプラセボ群との調整平均の差（$D_{_Japan}$）は+0.17 L であった（Module 5.3.5.1-3 EFC13579 15-2-eff-data [Table 2]）。デュピルマブ 200 mg q2w 及び 300 mg q2w の両用法・用量において、“$D_{_Japan}/D_{_all}$”は 0.5 を上回っており（条件 2）〔200 mg q2w : 0.20/0.14 = 1.429 > 0.5、300 mg q2w：0.17/0.13 = 1.308 > 0.5〕、条件 1 及び 2 の両方を満たした。

以上より、2 つの用法・用量に関して、主要評価項目である重度喘息増悪の年換算発生率及び Week 12 時点の気管支拡張薬投与前の FEV_1 のベースラインからの変化量についていずれも条件 1 及び 2 の両方を満たしたことから、全体集団での結果と日本人部分での結果との間で一貫性が示された。

DRI12544 試験及び EFC13579 試験において、全体集団と日本人部分集団で異なる傾向が認められた背景因子は体重であった（Module 5.3.5.1-2 DRI12544 [Appendix 16.2.4]、5.3.5.4-2 DRI12544 Japanese data [1.2]、5.3.5.1-3 EFC13579 [Appendix 16.2.4]、5.3.5.4-3 EFC13579 Japanese data [1.3]）。ランダム化された患者（ITT）集団でのベースライン時の体重の平均値は、DRI12544 試験において全体集団で 80.15 kg 及び日本人部分集団で 69.11 kg、EFC13579 試験において全体集団で 79.79 kg 及び日本人部分集団で 65.18 kg であった。

全体集団での体重区分別の部分集団解析では、各部分集団間で有効性（FEV_1、重度喘息増悪）に明らかな相違は認められなかった（Module 2.7.3 [3.2.4 項]）。

上述のとおり、DRI12544 試験及び EFC13579 試験において全体集団での結果と日本人部分集団での結果との間で一貫性が示されており、当該国際共同治験の成績に基づき、日本人喘息患者におけるデュピルマブの有効性を評価することは可能であると考える。

4.6　用法・用量と有効性の関係

主要な試験の有効性結果から、12 歳以上の中等症から重症の喘息患者において、デュピルマブ 200 mg q2w 及び 300 mg q2w の両用法・用量は、重度喘息増悪の抑制、肺機能の改善、喘息コントロール及び QOL の改善、並びに朝及び夕の症状の軽減に関して臨床的に意味のある統計的に有意な効果を示した。評価した全ての有効性評価項目で 2 つの用法・用量間に意味のある差異は認められなかった。EFC13579 試験の思春期患者では、両用法・用量で全 ITT 集団と同様の有効性の結果が認められた（Module 2.7.3 [3.2.4.2 項]）。

DRI12544 試験の結果に基づき、EFC13691 試験では OCS に依存している最も重症の喘息患者を対象にデュピルマブ 300 mg q2w の用法・用量を検討した。これらの患者において、デュピルマブの 300 mg q2w 投与は喘息のコントロール維持下で顕著なステロイド減量効果を示した。さらに、この用法・用量で、重度喘息増悪の抑制及び肺機能の改善の両指標で顕著な効果が認められた。これらのステロイド依存性の重症喘息患者では、300 mg q2w 投与で曝露－反応関係が認められ、200 mg q2w 投与の曝露範囲（C_{trough} の平均値が約 39 mg/L）に比べて 300 mg q2w 投与の曝露範囲（C_{trough} の平均値が約 70 mg/L）で、より多くの患者が喘息のコントロール維持下で OCS が不要となった。この結果から、第 3 相 EFC13691 OCS 減量試験で選択されたより高い投与量となる 300 mg q2w（初回用量 600 mg）の用法・用量は治療がより困難な可能性のあるステロイド依存性の重症喘息患者に最良の臨床反応をもたらす可能性があることが裏付けられた。

主要な 3 試験では、異なる注射部位へ 200 mg 又は 300 mg のいずれかを 2 回投与する、400 mg 又は 600 mg の初回用量を用いた。デュピルマブの投与を初回用量で開始することで、標的の飽和に必要な血清中濃度に早く到達し、PD 効果がより早く発現し、患者が臨床的なベネフィットをより早く得られる可能性がある。喘息患者を対象とした臨床試験では、デュピルマブの投与を初回用量で開始することで、早ければ投与開始後 2 週間以内に、FEV_1 を指標とした肺機能の速やかな改善が見られるとともに（4.4.2.2項）、標的とした Type 2 炎症のバイオマーカー（TARC 及び FeNO）で最大効果付近まで達する低下が見られた（3.2項）。重度喘息増悪の年換算発生率又は気管支拡張薬投与前の FEV_1 のベースラインからの変化量の指標において長期有効性での初回用量の交絡作用は認められず、EFC13579 試験の投与開始後 4 週間又は 12 週間のデータを除いた on-treatment 解析は主要解析と同様の結果を示した（Module 2.7.3 [4.1 項]）。

安全性に対する各用法・用量の影響（5.15項）を含めた臨床データを総合的に考慮すると、中等症から重症の喘息患者に対する推奨用法・用量は初回用量として 600 mg（300 mg を 2 回注射）、その後 300 mg を隔週 1 回投与、ステロイド依存性の重症喘息患者に対する推奨用法・用量も初回用量として 600 mg（300 mg を 2 回注射）、その後 300 mg を隔週 1 回投与である。

4.7　有効性に関する考察と結論

デュピルマブは、新たな作用機序に基づく画期的な医薬品であり、喘息治療薬としては他剤と異なる特徴の有効性を示す。IL-5 を阻害する薬剤又は IgE（Fcε 受容体）に結合する薬剤などの生物学的製剤でもある他のクラスの薬剤とは異なり、デュピルマブはベースライン時の血清中 IgE 濃度又は血中好酸球数の程度にかかわらず、コントロール不良の中等症から重症の喘息患者集団全体にわたって有効性を示した。デュピルマブの臨床プログラムでは、有効性が検討された一部の患者集団のみに適応となるこれらの他のクラスの薬剤とは異なり、バイオマーカーの下限値に特定の制限を設けずに患者を組み入れ、主要な 3 試験のいずれの全体集団においてもデュピルマブはプラセボに比べて重度喘息増悪リスクを低減し、肺機能を改善した。デュピルマブの投与により重度喘息増悪発生率はプラセボに比べて 46%から 71%低下し、気管支拡張薬投与前の FEV_1 は Week 12 時点（EFC13691 試験では Week 24 時点）で 0.13 L から 0.22 L 改善した。ベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L（300/μL）以上の患者集団では、喘息増悪及び肺機能の両評価項目で全体集団よりも高い有効性が認められ、重度喘息増悪発生率はプラセボに比べて 66%から 81%低下し、気管支拡張薬投与前の FEV_1 は 0.21 L から 0.32 L 改善した。ベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L（300/μL）未満の患者集団では、肺機能の改善が主要な 3 試験全てで、また、重度喘息増悪発生率の低下が DRI12544 試験及び EFC13691 試験で認められた。EFC13579 試験では、重度喘息増悪発生率の低下に関する投与効果は小さかったが、これはベースライン時の血中好酸球数が 0.15 Giga/L（150/μL）未満の患者集団での結果が影響していた。血中好酸球数が 0.15 Giga/L（150/μL）未満の患者集団でも、Week 12 時点の FEV_1 の改善が主要な 3 試験全てで、また、重度喘息増悪発生率の低下が DRI12544 試験及び EFC13691 試験で認められ、EFC13579 試験ではベースライン時の FeNO 濃度が 25 ppb 以上の患者集団で認められた。ベースライン時の血中好酸球数が 0.15 Giga/L（150/μL）以上の患者集団では、肺機能の改善及び重度喘息増悪発生率の低下が主要な 3 試験全てで認められ、全般的に投与効果は全体集団で認められたものより大きかった。FEV_1 に対する効果は速やかで（早ければ Week 2 時点）、最長 52 週間の全治験薬投与期間を通じて持続した。デュピルマブの臨床開発プログラムでは、成人及び 12 歳以上の思春期の患者の両方で有効性が示された。プラセボ対照試験に参加した患者の多くが LTS12551 OLE 試験へ移行した。本試験の有効性データから、患者の多くでは重度喘息増悪が発生せず、最長 96 週間まで FEV_1 に対する効果が持続したことが示された。

ステロイド依存性の重症喘息患者を対象とした EFC13691 試験では、ベースライン時の血中好酸球数の程度にかかわらず、デュピルマブの投与で日常的に必要な OCS 用量が大幅に減少した。OCS 用量（1 日量）の減少率の平均値及び中央値は、プラセボ群でそれぞれ 42%及び 50%に対し、デュピルマブ群ではそれぞれ 70%及び 100%であった。デュピルマブを投与された患者の約 50%は長期にわたる OCS の日常的な使用を完全にやめることができた。デュピルマブは、全 ITT 集団で重度喘息増悪リスクを有意に低減し（プラセボとの相対リクス減少率 : 59%、$p<0.0001$）、気管支拡張薬投与前の FEV_1 を有意に低下させるとともに（プラセボとの差 : 0.22 L、$p=0.0007$）、顕著なステロイド減量効果を示した。

既存の喘息治療薬と異なり、デュピルマブは固定性の気道閉塞に対して有効な最初の薬剤となる可能性が示唆された。すなわち、気管支拡張薬投与前の FEV_1 に対する有意な効果に加えて、気管支拡張薬投与後の FEV_1 でも顕著な改善が認められ、気管支拡張薬投与後の気道閉塞にも良好な効果を与える可能性が示唆された。また、EFC13579 試験で事前に規定した Week 4 から Week 52 の気管支拡張薬投与後の FEV_1 slope の解析において、プラセボ群では対象とした喘息患者で想定される肺機能の経年変化に相当する気管支拡張薬投与後の FEV_1 の 40 mL/年の低下が示されたのに対し、デュピルマブ群では一定で維持され（名目上の p 値：200 mg q2w 群で 0.0408、300 mg q2w 群で 0.0365）、デュピルマブが肺機能の経年低下を抑制する可能性が示唆された。

喘息では、重症度にかかわらず末梢気道病変が存在し、夜間喘息及び難治性喘息（喘息増悪を繰り返すリスクを有する喘息を含む）などの臨床上の重要なフェノタイプと関連している。コントロールが困難な末梢気道炎症は、肺機能の早期低下を伴う気道リモデリング及び喘息の病態進行と関連する。主要な 3 試験の全 ITT 集団全てにおいて、$FEF_{25-75\%}$のベースラインからの変化量で評価した末梢気道機能の改善がデュピルマブの投与後に速やか（早ければ Week 2）に見られ、全治験薬投与期間を通じて持続した。さらに、FVC、朝及び夕の症状、並びに PEF の改善が認められた。

喘息増悪及び肺機能に対する効果に加えて、ACQ-5 で評価した喘息コントロール及び AQLQ で評価した QOL でも、デュピルマブの投与で臨床的に意義のある改善が認められた。

その作用機序から想定されるように、デュピルマブの投与で FeNO、総 IgE、TARC、ペリオスチン、及びエオタキシン-3 の各濃度がプラセボに比べて顕著に低下した。総 IgE では治験薬投与期間を通じて持続的な低下が見られたが、他の PD バイオマーカーではベースライン後の初回測定時点（FeNO は Week 2、ペリオスチンは Week 4、TARC 及びエオタキシン-3 は Week 12）で最大効果付近まで達する低下が見られた。これらの PD 効果は両用法・用量（200 mg q2w 及び 300 mg q2w）で概ね同様であった。

各試験に組み入れられた患者の多くが、Type 2 の併存疾患であるアレルギー性鼻炎（65%から 69%）、慢性副鼻腔炎（18%から 19%）、鼻茸（約 16%）、アトピー性皮膚炎（10%から 12%）、食物アレルギー（9%から 10%）を有していた。疫学的、病態生理学的及び臨床的な研究から、上気道と下気道の両方で見られる症状に、Type 2 炎症が深く関係していることが示唆されている。喘息患者において併発するアレルギー性鼻炎及び慢性副鼻腔炎／鼻茸は、喘息のコントロール不良となる主な要因であるため、これらの併存疾患を有する患者は、既存の標準的な治療法では効果が乏しい重症喘息のフェノタイプを反映したものと考えられる。主要な試験では、デュピルマブの投与により、アレルギー性鼻炎を併発している患者での RQLQ で評価したアレルギー性鼻炎の症状、及び両側性鼻茸又は慢性副鼻腔炎を併発している患者での SNOT-22 で評価したこれらの疾患の症状について、臨床的に意義のある持続的な改善が認められた。これらの結果から、喘息に対するデュピルマブの投与で、併存する上気道のアレルギー性疾患に対する臨床上の重要なベネフィットも期待できると考えられた。また、上気道のアレルギー性疾患を抑制することが、喘息の治療においてデュピルマブが全般的な有効性を示す要因である可能性がある。

以上のように、本申請資料に示したデュピルマブの臨床試験では、中等症から重症の成人及び思春期の喘息患者（好酸球性及び非好酸球性の喘息フェノタイプの両方を含む）において、重度喘息増悪の抑制、並びに肺機能（中枢気道と末梢気道の両方）、固定性の気道閉塞、肺機能の経年変化、喘息のコントロール、喘息の症状及びQOLの改善に関する複数の評価指標で、デュピルマブの頑健な有効性が示された。日本人部分集団での有効性の結果は、DRI12544試験及びEFC13579試験で全体集団の結果と一貫性が認められており、ベースライン時の血中好酸球数にかかわらず、全体集団でのデュピルマブの有効性を日本人患者にも適用できると考える。さらに、ステロイド依存性の重症喘息患者において、デュピルマブは日常的に必要なOCS用量を大幅に減少させるとともに、肺機能を改善し、重度喘息増悪リスクを低減した。

5　安全性の概括評価

5.1　緒言

本概括評価では、デュピルマブの喘息に対する臨床プログラムに含まれる第 2/3 相試験 5 試験から得られた安全性データを示す。5 試験としては、ACT11457 試験、DRI12544 試験、EFC13579 試験（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、主要解析を完了）、EFC13691 試験（投与終了時解析のデータカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、及び進行中の LTS12551 OLE 試験（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）である。喘息、AD、鼻茸、及び好酸球性食道炎の各臨床プログラムにおける進行中の試験については、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点までに報告された SUSAR を本申請資料に含めた（Module 2.7.4 [3.5 項]）。臨床安全性データを提供する試験の概要を Module 2.7.4 [図 1]に示す。

申請適応症の根拠となる安全性データを提供する全ての第 2/3 相試験を Module 5.2 全臨床試験一覧表に示した。

有害事象（AE）、重篤な有害事象（SAE）、治験薬の投与中止に至った AE、特に注目すべき有害事象（AESI）、血液学的検査及び生化学検査結果、バイタルサイン、心電図検査の結果、免疫原性（すなわち、ADA）の評価に基づき、デュピルマブの安全性を評価した。

5.1.1　試験対象集団

主要なプラセボ対照試験である DRI12544 試験及び EFC13579 試験で、治験薬（プラセボ又はデュピルマブ 200 mg q2w 及び 300 mg q2w）を投与された患者を、喘息プログラムにおける安全性プールに含めた（Module 2.7.4 [表 3]）。EFC13691 試験は、ステロイド依存性の喘息患者を対象としており、これらの患者での安全性プロファイルは上述した 2 試験の喘息患者と潜在的に異なることが予測されたため、安全性プールには含めていない。EFC13691 試験の安全性データについては、安全性プールとは別に示す。LTS12551 試験の安全性データは、デュピルマブの長期安全性の裏付けを目的としたものである。

安全性プールでは、全ての AE は、国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 20.0 を用いて再コードディングされ、下層語、基本語（PT）、高位語（HLT）、高位グループ語（HLGT）、並びにプライマリー及びセカンダリー器官別大分類（SOC）に分類された。安全性プールの治療薬は全て、World Health Organization-Drug Dictionary（WHO-DD）2017 年 3 月 1 日版を用いて再コードディングされた。

5.2　安全性評価計画

非臨床安全性情報は AD 承認申請資料に示した。喘息疾患での潜在的なリスクは特定されていない。デュピルマブのがん原性についての重要性リスクに基づいた評価を更新し、Module 2.4 非臨床概括評価に記載した。デュピルマブの長期投与によるがんリスクの増加はないと考えられた。

デュピルマブの喘息プログラムでは、デュピルマブの作用機序、喘息の臨床症状、一般的に使用される併用薬の潜在的リスク及び副作用、並びに初期の臨床試験で得られたデータに基づき、臨床試験での患者の安全性モニタリングが計画された。こうした特定の安全性所見に十分注意を払うため、AESI及びその他の特定有害事象グループ（以下、特定 AE）を治験実施計画書及び SAP で事前に規定した。これらにはモニタリング、文書化、報告、解析、及び AE の管理方法に関する要求事項も含まれている。

以下に示す AESI 及び特定 AE をデュピルマブの臨床プログラムで評価し、解析した。

特に注目すべき有害事象（AESI）

- 皮下注射されるタンパク質の生物学的製剤であることから評価した AESI
  - アナフィラキシー反応、治験薬の措置（投与中止・中断）又は治療を要した過敏症（医学的レビュー済み）
  - 重篤な又は 24 時間以上持続した重度の注射部位反応
- 免疫調節作用に伴う理論上の長期安全性リスクに基づく AESI
  - 重篤な又は重度の感染症
  - 寄生虫感染
  - 日和見感染
- 薬物治療の一般的なリスクに基づく AESI
  - 薬物関連肝障害／重大な ALT 増加（例えば、ベースライン時の ALT が基準範囲上限［ULN］の 2 倍以下の場合は ALT が ULN の 5 倍超、ベースライン時の ALT が ULN の 2 倍超の場合は ALT が ULN の 8 倍超）
  - 試験に組み入れられた女性被験者の妊娠
  - 治験薬／非治験薬の症候性過量投与（重篤又は非重篤）

特定有害事象グループ（特定 AE）

- 基礎疾患に基づく特定 AE
  - 自殺行為
- First in class の新たな作用機序に基づく特定 AE
  - 悪性腫瘍

- デュピルマブの他の臨床試験での安全性所見に基づく特定 AE
  - 注射部位反応
  - 好酸球増加症
  - 結膜炎（AD の臨床プログラムで報告された）
- 薬物治療の一般的なリスクに基づく特定 AE
  - 試験に組み入れられた男性被験者の女性パートナーの妊娠

さらに、ADA の測定によりデュピルマブの免疫原性をモニタリングし、特定の AESI、すなわちアナフィラキシー反応、過敏症（医学的レビュー済み）、及び重篤な又は 24 時間以上持続した重度の注射部位反応と ADA 反応の潜在的な影響を評価した。

5.3 臨床試験における曝露状況

喘息患者を対象とした完了又は非盲検の第 2/3 相試験でデュピルマブに 1 回以上曝露された患者は、全体で 2649 名であった（Module 2.7.4 [表 5]）。デュピルマブの曝露期間別の患者数は、6 ヵ月（24 週間）以上で 2136 名、1 年以上で 1553 名、及び 2 年（96 週間）以上で 531 名であった。

安全性プールは、DRI12544 試験及び EFC13579 試験の 2359 名（プラセボ群、デュピルマブ 200 mg q2w 群、及びデュピルマブ 300 mg q2w 群）で構成され、安全性プロファイルはこの安全性プールを中心に記述した。安全性プールの総曝露期間は、デュピルマブ 200 mg q2w 群 653.6 人年、300 mg q2w 群 646.0 人年、及びプラセボ群 661.7 人年であり、投与群間で同様であった（Module 2.7.4 [表 6]）。EFC13579 試験に組み入れられた思春期患者 107 名の総曝露期間も投与群間で同様であり、デュピルマブ 200 mg q2w 群及び 300 mg q2w 群ではいずれも 32.1 人年、及びプラセボ群では 36.5 人年であった。

5.4 臨床試験における有害事象

5.4.1 治験薬投与下に発現した有害事象（TEAE）の概要

安全性プール（DRI12544 試験及び EFC13579 試験）では、TEAE 又は治験薬投与下に発現した SAE が認められた患者の割合は、全ての投与群で同程度であった。治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した患者の割合は低く、デュピルマブ 200 mg q2w 群（3.2%）とプラセボ群（4.3%）は同程度であり、300 mg q2w 群（6.1%）では数値的に高かったが、これは主に注射部位反応によるものであった。死亡に至った TEAE を発現した患者の割合は、デュピルマブ 300 mg q2w 群とプラセボ群で同程度（それぞれ 0.5%及び 0.4%）であり、200 mg q2w 群（0.1%）で最も低かった（表 10 ）。

表 10 - 治験薬投与期間中の有害事象の概観 - 併合安全性解析対象集団

n(%)	Placebo (N=792)	Dupilumab 200 mg q2w (N=779)	Dupilumab 300 mg q2w (N=788)	Dupilumab Combined (N=1567)
Patients with any TEAE	645 (81.4%)	627 (80.5%)	636 (80.7%)	1263 (80.6%)
Patients with any SAE (regardless of treatment emergent status)	64 (8.1%)	62 (8.0%)	71 (9.0%)	133 (8.5%)
Patients with any treatment emergent SAE	62 (7.8%)	59 (7.6%)	68 (8.6%)	127 (8.1%)
Patients with any treatment emergent severe AE	55 (6.9%)	53 (6.8%)	74 (9.4%)	127 (8.1%)
Patients with any TEAE leading to death	3 (0.4%)	1 (0.1%)	4 (0.5%)	5 (0.3%)
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	34 (4.3%)	25 (3.2%)	48 (6.1%)	73 (4.7%)

TEAE: Treatment-emergent adverse event, SAE: Serious adverse event
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_2017/REPORT/PGM/ae_overview_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_s_t_i.rtf
([redacted] 10:58)
Source: Module 2.7.4 表 19.

比較的よく見られる有害事象

比較的よく見られる TEAE（いずれかの投与群で発現頻度 2%以上の PT）を Module 2.7.4 [表 23]に示す。TEAE の発現頻度を SOC 別で見ると、いくつかの SOC でデュピルマブ投与群及びプラセボ投与群間で差異があり、これらにはデュピルマブ群で発現頻度が高かった SOC 及びプラセボ群で発現頻度が高かった SOC があった。

発現頻度が最も高かった SOC は、感染症および寄生虫症であり、全体としてこの SOC の TEAE はプラセボ群及びデュピルマブ群で共通して多く認められた。デュピルマブ群に比べてプラセボ群で多く認められた TEAE（発現頻度 5%以上）は、ウイルス性上気道感染、上気道感染、気管支炎、頭痛、インフルエンザ及び副鼻腔炎であった。2 番目に発現頻度が高かった SOC は、一般・全身障害および投与部位の状態（主に注射部位反応による）であった。

安全性プールでの肝胆道系障害（SOC）の発現頻度は、プラセボ群で 0.5%に対し、デュピルマブ 200 mg q2w 群及び 300 mg q2w 群でそれぞれ 1.5%及び 2.3%であり、投与群間で数値的な差異が認められた。これは EFC13579 試験で認められた差異によるものであり、主に胆嚢障害（胆石症、胆嚢炎、急性胆嚢炎、慢性胆嚢炎、胆管結石、過形成性胆嚢症、胆道仙痛など）に起因した。これらの TEAE を発現した患者の多くは、女性、年齢が 40 歳超、又は BMI が 28 kg/m^2 超であった。他の第 3 相試験では、肝胆道系障害の TEAE は EFC13691 試験で 0 名及び LTS12551 試験で 9 名（0.5%）に認められ、LTS12551 試験ではデュピルマブの長期曝露による経時的な肝胆道系障害の TEAE の発現頻度の増加は認められなかった。さらに、AD 患者対象試験では、肝胆道系障害（SOC）の発現頻度に投与群間で

差異は認められていない。また、関連する臨床検査値に臨床的に意味がある異常の傾向は認められなかった。

いずれかの投与群で 5%以上の発現頻度で認められた TEAE（PT）を、以下に示す（発現頻度：デュピルマブ 200 mg q2w 群、300 mg q2w 群、プラセボ群の順で表示）。

- 注射部位紅斑（12.5%、16.8%、5.9%）
- ウイルス性上気道感染（17.2%、16.1%、18.1%）
- 上気道感染（11.7%、12.3%、14.4%）
- 気管支炎（10.8%、11.4%、13.3%）
- 頭痛（8.1%、7.2%、9.0%）
- 注射部位浮腫（3.5%、6.1%、1.0%）
- インフルエンザ（5.4%、6.0%、7.1%）
- 注射部位そう痒感（4.0%、5.5%、1.1%）
- 副鼻腔炎（5.1%、4.1%、8.3%）

比較的よく見られる TEAE の種類は、治験薬を皮下投与された中等症から重症の喘息患者で予測されるものであった。

EFC13691 OCS 減量試験及び LTS12551 OLE 試験でのデュピルマブの安全性プロファイルは、安全性プールと概ね同様であった。これらの 2 試験での安全性プロファイルをそれぞれ Module 2.7.4 [2.5.1.3 項]及び[2.5.2.1 項]）に示す。

5.4.2 治験薬との因果関係が否定できない TEAE（治験担当医師による因果関係判定）

安全性プール（DRI12544 試験及び EFC13579 試験）では、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE のうち、いずれかの投与群で 1%以上の発現頻度で報告された TEAE（PT）は、注射部位反応（HLT）の事象、頭痛、及び好酸球増加症であった。治験薬との因果関係が否定できない頭痛及び好酸球増加症の全体的な発現頻度（0.3%から 1.4%）は低かった（Module 2.7.4 [3.2.2.1 項]）。

5.4.3 TEAE の重症度

TEAE の多くは、全ての投与群で重症度が軽度又は中等度であった。重度の TEAE を発現した患者の割合は、デュピルマブ 200 mg q2w 群（6.8%）及びプラセボ群（6.9%）に比べて、デュピルマブ 300 mg q2w 群（9.4%）で数値的に高かった。最も多く報告された重度の TEAE は喘息（PT）で、デュピルマブ 300 mg q2w 群（0.6%）に比べて、デュピルマブ 200 mg q2w 群及びプラセボ群（いずれも 1.3%）で

高かった。デュピルマブ併合群で多く報告された重度の TEAE は主に注射部位反応であった（Module 5.3.5.3-1 ISS Appendices, Appendix 1.4.1.18）。注射部位反応の詳細を5.8項に示す。

5.5 死亡

デュピルマブの喘息試験では、全体で計 15 名の死亡が報告された。13 名は治験薬投与期間中に死亡し、そのうち 1 名は treatment-emergent 期間中に AE を発現し、治験薬の最終投与から約 77 日後に死亡した。1 名は投与後観察期間に死亡し、1 名はスクリーニング期間（治験薬の投与前）に死亡した。

安全性プール（DRI12544 試験及び EFC13579 試験）での死亡した患者の割合は、デュピルマブ併合群（0.3%）とプラセボ群（0.4%）で同程度であった（Module 2.7.4 [表 19]）。死亡に至った TEAE を発現した患者は 8 名で、デュピルマブ 200 mg q2w 群 1 名（0.1%）、300 mg q2w 群 4 名（0.5%）、及びプラセボ群 3 名（0.4%）であった。

死亡に至った TEAE の多くは、既存の病態に起因するものであり、デュピルマブの投与との時間的関連又は因果関係はなかった。LTS12551 OLE 試験で報告された遠隔転移を伴う肺癌 1 名（被験者番号：[redacted]）及び胃腺癌 1 名（被験者番号：[redacted]）を除き、全ての死亡は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。EFC13691 試験では死亡の報告はなかった。死亡の詳細を Module 2.7.4 [3.2.4 項]に示す。

データカットオフ時点で、喘息の臨床プログラムでは喘息に直接的に起因する死亡は報告されなかった。

5.6 重篤な有害事象

安全性プール（DRI12544 試験及び EFC13579 試験）での治験薬投与下に発現した SAE が認められた患者の割合は、投与群間で同程度であった（デュピルマブ 200 mg q2w 群 7.6%、及び 300 mg q2w 群 8.6%、プラセボ群 7.8%）（表 11）。最も多く報告された SAE（PT）は喘息で、その発現頻度はデュピルマブ 200 mg q2w 群（2.1%［16 名］）及びプラセボ群（2.3%［18 名］）で同程度であり、デュピルマブ 300 mg q2w 群（0.9%［7 名］）で最も低かった（Module 2.7.4 [3.2.5.1 項]）。

肝胆道系障害（SOC）について、SAE の発現頻度にデュピルマブ群とプラセボ群間で差異が認められた。肝胆道系障害の治験薬投与下に発現した SAE は、プラセボ群（1 名［0.1%］）に比べてデュピルマブ 200 mg q2w 群及び 300 mg q2w 群（それぞれ 2 名［0.3%］及び 5 名［0.6%］）に多く認められた（表 11）。5.4.1項に上述したとおり、肝胆道系障害の発現頻度で見られた投与群間の差異は、主に EFC13579 試験での胆石症又は胆嚢炎関連事象に起因するものであった。喘息を対象とした他のプラセボ対照試験又は AD プログラムではこのような差異は認められていない。デュピルマブのより長期間の投与（LTS12551 OLE 試験）では肝胆道系障害が経時的に増加することはなかった。これらの事象の多くは、重症度が軽度又は中等度で、非重篤であった。

心臓障害（SOC）の SAE の発現頻度に投与群間で差異が認められた（デュピルマブ 300 mg q2w 群 10 名［1.3%］、200 mg q2w 群 4 名［0.5%］、プラセボ群 0 名）。この差異は EFC13579 試験でのみ認

められたが、これに対処するためデータベース検索を行い、外部専門医による潜在的な心血管イベントの判定を実施した。判定結果を Module 2.7.4 [3.3.2 項]に示す。

表 11 - 治験薬投与下に発現した重篤な有害事象（0.5%以上の SOC 別）- 併合安全性解析対象集団

		Dupilumab		
Primary System Organ Class	**Placebo (N=792)**	**200 mg q2w (N=779)**	**300 mg q2w (N=788)**	**Combined (N=1567)**
Any class	62 (7.8%)	59 (7.6%)	68 (8.6%)	127 (8.1%)
感染症および寄生虫症	11 (1.4%)	6 (0.8%)	18 (2.3%)	24 (1.5%)
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）	7 (0.9%)	7 (0.9%)	5 (0.6%)	12 (0.8%)
神経系障害	4 (0.5%)	3 (0.4%)	2 (0.3%)	5 (0.3%)
心臓障害	0	4 (0.5%)	10 (1.3%)	14 (0.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	20 (2.5%)	21 (2.7%)	13 (1.6%)	34 (2.2%)
胃腸障害	3 (0.4%)	4 (0.5%)	7 (0.9%)	11 (0.7%)
肝胆道系障害	1 (0.1%)	2 (0.3%)	5 (0.6%)	7 (0.4%)
筋骨格系および結合組織障害	5 (0.6%)	3 (0.4%)	3 (0.4%)	6 (0.4%)
傷害、中毒および処置合併症	9 (1.1%)	4 (0.5%)	6 (0.8%)	10 (0.6%)

SAE: Serious adverse event, SOC: System organ class

MedDRA 20.0

n (%) = number and percentage of patients with at least one treatment emergent SAE

Note: Table sorted by SOC internationally agreed order

Only SOCs at least 0.5% in at least one group are presented.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2017_01_JPN/REPORT/PGM/iss_ae_soc_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/iss_ae_soc_sae_freq05_s_t_ja_i.rtf ([redacted] 3:45)

Source: Module 2.7.4 表 25.

5.7　治験薬の投与中止に至った有害事象

安全性プールでの治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した患者の割合は低く、デュピルマブ 200 mg q2w 群（3.2%）とプラセボ群（4.3%）で同程度であり、300 mg q2w 群（6.3%）では数値的に僅かに高かった（Module 2.7.4 [表 26]）。デュピルマブ 200 mg q2w 群及び 300 mg q2w 群で多く報告された治験薬の投与中止に至った TEAE は注射部位反応（PT：注射部位紅斑、注射部位浮腫、注射部位そう痒感、注射部位炎症、及び注射部位疼痛）であった（Module 2.7.4 [3.2.6.1 項]）。

5.8　特に注目すべき有害事象

5.2項で事前に定義した AESI についてデュピルマブの投与との潜在的な関連性を評価した。安全性プールでの治験薬投与下に発現した AESI が認められた患者数は全体的に少なく、各投与群で概ね同様であった（表 12 ）。

表 12 - 治験薬投与下に発現した AESI 及び特定 AE（カテゴリー別） - 併合安全性解析対象集団

Category Preferred Term n(%)	Placebo (N=792)	Dupilumab 200 mg q2w (N=779)	Dupilumab 300 mg q2w (N=788)	Dupilumab Combined (N=1567)
Any TE AESI	56 (7.1%)	52 (6.7%)	78 (9.9%)	130 (8.3%)
Anaphylactic reactions	0	2 (0.3%)	3 (0.4%)	5 (0.3%)
Hypersensitivity (medically reviewed)	20 (2.5%)	23 (3.0%)	34 (4.3%)	57 (3.6%)
Injection site reaction (serious/severe)	0	2 (0.3%)	11 (1.4%)	13 (0.8%)
Infection (serious/severe)	13 (1.6%)	8 (1.0%)	24 (3.0%)	32 (2.0%)
Parasitic infection	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
Opportunistic infection	6 (0.8%)	1 (0.1%)	3 (0.4%)	4 (0.3%)
Potentially drug-related hepatic disorder	14 (1.8%)	14 (1.8%)	12 (1.5%)	26 (1.7%)
Pregnancy	4 (0.5%)	4 (0.5%)	6 (0.8%)	10 (0.6%)
Symptomatic overdose	0	0	0	0
Any TE Other AE grouping event	103 (13.0%)	160 (20.5%)	201 (25.5%)	361 (23.0%)
Injection site reaction	71 (9.0%)	125 (16.0%)	158 (20.1%)	283 (18.1%)
Malignancy	7 (0.9%)	5 (0.6%)	5 (0.6%)	10 (0.6%)
Suicidal behavior	1 (0.1%)	0	0	0
Partner pregnancy	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
Conjunctivitis (narrow)	17 (2.1%)	10 (1.3%)	14 (1.8%)	24 (1.5%)
Conjunctivitis (broad)	24 (3.0%)	12 (1.5%)	21 (2.7%)	33 (2.1%)
Eosinophilia[a]	4 (0.5%)	28 (3.6%)	25 (3.2%)	53 (3.4%)

TE: Treatment emergent, AESI: Adverse event of special interest
MEDDRA 20.0
a As per protocol, on treatment eosinophil counts >3.0 Giga/L were to be reported as AEs, even if they were not associated with symptoms.
n (%) = number and percentage of patients with at least one TE AESI/other AE grouping event
Note: Table sorted by AESI/other AE grouping category and decreasing percentage of PT in dupilumab 300 mg q2w group within category.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_2017/REPORT/PGM/ae_aesi_sum_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_aesi_sum_s_t_i.rtf ([redacted]- 10:59)
Source: Module 2.7.4 表 27.

過敏症（医学的レビュー済み）

安全性プールでは、比較的よく見られた過敏症（医学的レビュー済み）は、蕁麻疹、そう痒性皮疹、及び発疹であった。過敏症の多くは、重症度が軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止に至らなかった。詳細を Module 2.7.4 [3.2.7.2 項]に示す。過敏症の事象と ADA 反応との明らかな関連は認められなかった（Module 2.7.4 [6.2.1.2 項]）。

アナフィラキシー反応

安全性プールでは、デュピルマブとの因果関係が否定できないアナフィラキシー反応が EFC13579 試験の患者 1 名（被験者番号 : [redacted]）で認められた。この患者は、治験薬の投与を中止され、当該事象から回復した。この他に、デュピルマブとの因果関係を否定されたアナフィラキシー反応（AESI）が 4 名で認められた。うち 3 名は誘発物質が確認されており、1 名は MedDRA 標準検索式（SMQ）によって特定されたが医学的レビューによりアナフィラキシーとはみなされなかった。これらの 4 名のうち 3 名は治験薬の投与終了後又は中止後に発現し、残りの 1 名では追加のアレルギー反応又は関連する症状は認められず、治験薬の投与が継続された。

これらの AESI の詳細を Module 2.7.4 [3.2.7.2 項]に示す。アナフィラキシー反応（AESI）が報告された 5 名は、いずれも全ての測定時点で ADA 陰性であった。

EFC13691 OCS 減量試験では、アナフィラキシー反応（AESI）は報告されなかった（Module 2.7.4 [3.2.7.2.2 項]）。

LTS12551 OLE 試験では、アナフィラキシー反応（AESI）が 3 名（非ステロイド性消炎鎮痛薬に対するアレルギー、治験薬の最終投与から 90 日後に発現した事象、ナッツに対するアレルギー各 1 名）で報告されたが、いずれの事象も治験薬との因果関係が否定された。これらのアナフィラキシー反応を発現した患者は、いずれもデュピルマブの投与を継続した（Module 2.7.4 [3.2.7.2.3 項]）。

注射部位反応

安全性プールでは、皮下注射される他の生物学的製剤でもよく見られるように、注射部位反応（HLT）の発現頻度は、プラセボ群に比べてデュピルマブ群で数値的に高かった（デュピルマブ 200 mg q2w 群 16.0%［125/779 名］、300 mg q2w 群 20.1%［158/788 名］、プラセボ群 9.0%［71/792 名］）（Module 2.7.4 [表 33]）。注射部位反応は、投与開始後の数週間は発現頻度が高く、その後経時的に出現しなくなった（Module 2.7.4 [3.2.7.3.1 項]）。注射部位反応の多くは、重症度が軽度又は中等度であった。AESI の重篤な又は 24 時間以上持続した重度の注射部位反応の発現頻度は低かった（デュピルマブ 200 mg q2w 群 0.3%［2/779 名］、300 mg q2w 群 1.4%［11/788 名］、プラセボ群 0%）。13 名の患者は全て後遺症なく回復し、うち 6 名は治験薬の投与を中止した（Module 2.7.4 [3.2.7.3.2 項]）。

特定有害事象グループ

結膜炎は、AD の臨床プログラムにおいてデュピルマブと関連性のある有害事象（ADR）として特定された。喘息試験では、新たに構築した MedDRA 検索式（CMQ）の狭域及び広域検索による結膜炎の発現頻度は、全ての投与群で低かった。AD 試験とは異なり、喘息試験では結膜炎の発現頻度にデュピルマブ群とプラセボ群間で差異は認められなかった（Module 2.7.4 [3.2.7.10.3 項]）。

5.9 その他の注目すべき有害事象

5.9.1 好酸球増加症

全ての喘息患者対象試験を通して、デュピルマブ投与患者ではプラセボ投与患者に比べて、血中好酸球数のベースラインから初期の平均増加量が大きかった。これは、デュピルマブの作用機序と一致しており、また、AD 患者対象試験でも同様に観察された。この血中好酸球数増加は、主に臨床的帰結又は臨床症状を伴わない臨床検査所見のみであった。安全性プールでは、治験薬投与下に認められた血中好酸球数増加（5 Giga/L［5,000/μ L］以上）は、デュピルマブ併合群の 1.2%の患者及びプラセボ併合群の 0.4%の患者で認められた。

臨床試験で認められたデュピルマブ投与開始後の血中好酸球数の増加は、動物モデルで観察された結果と一致していた。すなわち、デュピルマブの投与によりエオタキシンの発現が阻害され、血流から Type 2 炎症性肺疾患がある肺への好酸球の浸潤が阻害されることが示されている。通常、医師は喘息コントロールの悪化及び肺機能の悪化のバイオマーカーとして血中好酸球の増加を関連づけて観察しているが、デュピルマブの臨床試験では、デュピルマブを投与された中等症から重症の喘息患者の多くで当てはまらず、デュピルマブで引き起こされた血中好酸球数の増加は、概して、喘息コントロールの改善、肺機能の急速な改善、喘息増悪の著明な減少を伴っていた。

第 3 相試験の治験実施計画書では、血中好酸球数が 3.0 Giga/L（3,000/μL）を超えて増加した場合、血中好酸球数増加と症状との関連の有無にかかわらず、それらの全てを TEAE として報告することとした。好酸球障害（HLT）に属する PT 及び好酸球数増加（PT）と定義した「好酸球増加症関連の TEAE」は、安全性プールではプラセボ群（0.5%）に比べてデュピルマブ群（3.4%）で高い発現頻度で認められた。LTS12551 OLE 試験での発現頻度（1.4%）は先行試験での発現頻度より低く、また、先行試験でプラセボを投与されていた患者で発現頻度が高かった。これらは、血中好酸球数の増加がデュピルマブ投与開始後に一時的に認められることを反映している。

さらに、喘息患者対象試験では、AD 臨床プログラムでは認められなかった、血中好酸球数の増加と関連した臨床症状を有する患者が報告された。これらは、FEV_1 の悪化を伴わない好酸球性肺炎と喘息の基礎疾患関連の好酸球性肺炎の 2 名、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（チャーグ・ストラウス症候群）の 2 名であった。これらの患者では、試験開始時に既に全身性の好酸球増加が認められることを示唆する病歴があるか、又はその AE 発現前にステロイドを漸減された。デュピルマブとこれらの基礎的な全身状態との因果関係は確立されていない。喘息患者は稀に OCS 減量に関連する重篤な全身

性の好酸球増加を来すことがあり、同様の症例がフルチカゾン、オマリズマブ、及びモンテルカストなどの喘息に対する抗炎症療法の承認薬でも認められている(27)(52)(53)。

喘息患者対象試験での好酸球増加症の詳細を Module 2.7.4 [3.3.1 項]に示す。

5.9.2 心臓障害

EFC13579 試験では、心臓障害（SOC）の SAE の発現頻度に投与群間で明らかな差異が認められた。すなわち、心臓障害（SOC）の SAE がデュピルマブ 200 mg q2w 群の 4 名（0.6%）及び 300 mg q2w 群の 10 名（1.6%）に認められたが、プラセボ群では認められなかった。このような差異は、他の喘息又は AD 患者を対象としたデュピルマブの臨床試験のいずれにおいても、また、AD の臨床プログラム全体を通しても認められていない。なお、EFC13579 試験では日本人患者に心臓障害（SOC）の SAE は認められなかった。この差異に対処するため、心臓障害（SOC）に含まれない他の MedDRA のプライマリーSOC 又は PT 及び死亡について臨床データベースの広域検索を行い、心血管系の原因と関連した可能性のある SAE を更に 35 名特定した。EFC13579 試験の 14 名を含む合計 49 名の患者の事象について、独立した外部の心臓専門医 3 名による盲検下レビューを実施した。心血管イベント判定委員会の手順及び統計手法に関する資料は Module 5.3.5.3-2 CV adjudication charter 及び Statistical Technical Document に収録されている。

判定された心血管イベントは、以下の複合エンドポイントで評価した。

- MACE：心血管死、非致死的な心筋梗塞、非致死的な脳卒中
- MACE+不安定狭心症による入院（緊急血行再建の有無を問わない）
- 心血管死：突然心臓死、心筋梗塞、脳卒中、肺塞栓症、心不全（うっ血性心不全）又はその他の心血管死

判定された心血管複合エンドポイントの解析（表 13 ）から、主要心血管イベント（MACE）、MACE+不安定狭心症による入院、又は心血管死に関する安全性プロファイルにデュピルマブ群とプラセボ群間で明らかな差異があることは裏付けられなかった。詳細な結果を Module 2.7.4 [3.3.2 項]に示す。

表 13 - 判定された心血管複合エンドポイント - 併合安全性解析対象集団

Adjudicated Composite Endpoint/ Event nP/PY (nP/100 PY)	Placebo (N=792)	Dupilumab 200 mg q2w (N=779)	Dupilumab 300 mg q2w (N=788)	Dupilumab Combined (N=1567)
MACE	2/730.6 (0.3)	1/720.6 (0.1)	4/719.9 (0.6)	5/1440.5 (0.3)
MACE + hospitalization for unstable angina (with or without urgent revascularization)[a]	2/730.6 (0.3)	1/720.6 (0.1)	5/719.4 (0.7)	6/1440.0 (0.4)
Cardiovascular death	1/731.0 (0.1)	0/720.8	3/720.1 (0.4)	3/1440.9 (0.2)
Sudden cardiac death	0/731.0	0/720.8	2/720.2 (0.3)	2/1441.1 (0.1)
Congestive heart failure	0/731.0	0/720.8	1/720.1 (0.1)	1/1440.9 (<0.1)
Pulmonary embolism	1/731.0 (0.1)	0/720.8	0/720.2	0/1441.1
Non-fatal cardiovascular event				
Arrhythmia not associated with ischemia	0/731.0	0/720.8	2/718.9 (0.3)	2/1439.7 (0.1)
Other	2/730.1 (0.3)	2/719.1 (0.3)	2/718.6 (0.3)	4/1437.7 (0.3)
Non-fatal myocardial infarction	0/731.0	1/720.6 (0.1)	1/720.1 (0.1)	2/1440.6 (0.1)
Unstable angina	0/731.0	0/720.8	1/719.8 (0.1)	1/1440.6 (<0.1)
Venous thromboembolic event	0/731.0	0/720.8	1/719.8 (0.1)	1/1440.6 (<0.1)
Stroke	1/730.6 (0.1)	0/720.8	0/720.2	0/1441.1

Studies DRI12544 and EFC13579
MACE: Major Adverse Cardiac Event includes cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction or non-fatal stroke; CHF=congestive heart failure
a Hospitalization for unstable angina (with or without urgent revascularization) is defined as an adjudicated event of unstable angina (with or without urgent revascularization) where the event was reported with a seriousness criterion of hospitalization in the clinical database.
nP=number of patients with an event. PY= patient-years. nP/100 PY= number of patients with at least one event per 100 patient-year.
Note: For patients with event, patient-years are calculated up to the date of the first incidence; for patients without event, patient-years correspond to total duration of exposure in the TEAE period.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_2017_ADJ/REPORT/PGM/ae_socpt_adj_py_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_adj_py_dq_s_t_i.rtf ([redacted] 16:39)
Source: Module 2.7.4 表 42

5.10　デュピルマブと関連性のある有害事象

安全性プールにおいて、デュピルマブとの因果関係が否定できないアナフィラキシー反応が患者1名に認められた（5.8項参照）。この患者によりアナフィラキシー反応をデュピルマブとの関連性のある有害事象（ADR）と判断した。

中等症から重症の喘息患者では TEAE の発現頻度が高いことを考慮し、また、同様の患者集団で近年承認された生物学的製剤と同様に、重要な ADR を特定するための適切なカットオフ基準を 3%以上とした（表 14 ）。潜在的な ADR を特定するための手順等を Module 2.7.4 [3.4 項]に示す。

AD の適応症で特定された ADR の結膜炎及び他の眼障害並びにヘルペス関連事象は、喘息の適応症では ADR として特定されなかった。好酸球増加症が比較的よく見られたが臨床検査所見のみで報告されたものであり、上述したとおり、有害な反応と考えられた事象は稀であった。

表 14 - デュピルマブと関連性のある有害事象（3%以上）* - 併合安全性解析対象集団

Adverse Drug Reaction	Dupilumab (Integrated Safety Database)				Frequency[a]
	Placebo N=792 n (%)	Dupilumab 200 mg q2w N= 779 n (%)	Dupilumab 300 mg q2w N=788 n (%)	Combined N=1567 n (%)	
注射部位紅斑	47 (5.9%)	97 (12.5%)	132 (16.8%)	229 (14.6%)	Very common
注射部位浮腫	8 (1.0%)	27 (3.5%)	48 (6.1%)	75 (4.8%)	Common
注射部位そう痒感	9 (1.1%)	31 (4.0%)	43 (5.5%)	74 (4.7%)	Common

*Based on Phase 2/3 asthma studies DRI12544 and EFC13579. Unless otherwise specified, all adverse drug reactions are expressed in the MedDRA preferred term.

a Defined as - Very common: ≥10%; Common: ≥1 and <10%; Uncommon: ≥0.1 and <1%; Rare: ≥0.01 and <0.1%; Very rare: <0.01%.

Source: Module 2.7.4 表 44.

5.11 臨床検査値

血液学的検査及び生化学検査では、好酸球を除き、全ての検査項目に関してプラセボ群及びデュピルマブ群で臨床的に意味のある変化又は投与群間で臨床的に意味のある差異は認められなかった。デュピルマブ群ではプラセボ群に比べて、血中好酸球数のベースラインから初期の平均変化量が大きかった。好酸球数は、試験終了時までにベースライン近くまで低下した。この血中好酸球数の増加は一過性で、ほとんどが臨床的に関連のある臨床症状を伴わなかった。5 Giga/L（5,000/μ L）以上の血中好酸球数の増加が認められた患者の割合は、プラセボ群に比べてデュピルマブ群で数値的に高かった（安全性プール：プラセボ群 0.4%に対し、デュピルマブ併合群 1.2%）（Module 2.7.4 [3.3.1 項]）。

5.12 その他の安全性評価項目

バイタルサイン及び心電図の各検査項目にプラセボ群とデュピルマブ群の間で臨床的に意味のある差異は認められなかった（Module 2.7.4 [5 項]）。

5.13　ステロイド依存性の重症喘息患者における安全性

ステロイド依存性の重症喘息患者（EFC13691 試験）での安全性プロファイルは、安全性プールでの安全性プロファイルと実質的に大きな差異は認められなかった。デュピルマブと OCS を併用投与した患者に、感染症などの新たな安全性上の懸念は認められなかった（Module 2.7.4 [3.2 項]）。

5.14　交互作用

TEAE、プライマリーSOC別TEAE、治験薬投与下に発現したSAE、治験薬の投与中止に至ったTEAE、並びに AESI 及び特定 AE に関する部分集団解析では、事前に規定した内因性要因及び外因性要因に基づく安全性プロファイルに臨床的に意味のある差異は認められなかった（Module 2.7.4 [7.1 項]及び[7.2 項]）。主な内因性要因及び外因性要因による部分集団解析の結果を以下に示す。

個々の主要な試験（DRI12544 試験及び EFC13579 試験）の日本人部分集団での安全性結果については、5.14.3項に示す。

5.14.1 薬物－人口統計学及び薬物－疾患間の交互作用

年齢（思春期及び高齢者の患者を含む）

安全性プールの 2359 名のうち、試験組入れ時点で思春期（12 歳以上 18 歳未満）の患者数は 107 名（4.5%）であった。TEAE に関する年齢層別部分集団解析では、思春期と成人の患者間で臨床的に意味のある差異は認められず、思春期の患者に新たな安全性上の懸念は認められなかった（Module 2.7.4 [表 61]）。試験組入れ時点で高齢者（65 歳以上）の患者数は 294 名（12.5%）であった。TEAE に関する年齢層別部分集団解析では、高齢者と非高齢者の患者間で臨床的に意味のある差異は認められず、高齢者の患者に安全性上の懸念は認められなかった（Module 2.7.4 表 61）。

体重

安全性プールでは、体重が 60 kg 未満の部分集団を含む様々な体重層の部分集団において、プラセボに比べてデュピルマブの投与に伴う TEAE のリスク増加は示唆されなかった（Module 2.7.4 表 61）。

OCS の使用

デュピルマブと OCS を併用投与した患者において、感染症などの新たな安全性上の懸念は認められなかった（5.13項参照）。

5.14.2 有害事象と ADA の関連

ADA 解析対象集団での ADA と NAb の発現頻度に関する要約を Module 2.7.2 [4.1 項]に示す。

安全性評価へ及ぼす ADA の影響は、治験薬投与下に発現した安全性事象に焦点を当てた。これらの安全性事象には TEAE、いずれかの群で発現頻度 5%以上の TEAE、SAE、重度の TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE、アナフィラキシー反応（AESI）、過敏症（医学的レビュー済み）、及び注射部位反応（AESI）を含めた（Module 2.7.4 [6.2 項]）。

デュピルマブは、他の全ての生物学的製剤と同様に免疫原性が生じる可能性を有する。喘息臨床プログラムでの治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応及び持続性の ADA 陽性反応は少なく、AD 臨床プログラムの結果と同様であった。ADA 陽性を示した患者の多くは低抗体価から中程度の抗体価であり、ほとんどが NAb 陰性であった。過敏症及び注射部位反応を発現した少数の患者を除き、全体的に、ADA 反応はアナフィラキシー反応やその他の安全性所見と関連しなかった。喘息臨床プログラムでは血清病は認められなかった。ADA 反応は累積月間投与量と反比例していた（Module 2.7.4.6.2）。

5.14.3 日本人部分集団での安全性（DRI12544 試験及び EFC13579 試験）

DRI12544 試験

安全性解析対象集団（全体 769 名）のうち、日本人部分集団は 79 名であった（Module 5.3.5.4-2 DRI12544 Japanese data [1.1.1.3.1]）。日本人部分集団での有害事象の概要を Module 5.3.5.4-2 DRI12544 Japanese data [1.6.1.1.1]に示す。

日本人部分集団では、TEAE を発現した患者の割合はデュピルマブ 200 mg q4w 群 71.4%（10/14 名）、300 mg q4w 群 94.1%（16/17 名）、200 mg q2w 群 75.0%（12/16 名）、300 mg q2w 群 62.5%（10/16 名）、及びプラセボ群 68.8%（11/16 名）であり、明らかな用量反応関係は認められなかった（Module 5.3.5.4-2 DRI12544 Japanese data [1.6.1.3.1]）。

日本人部分集団のいずれかの群で 3 名以上に認められた TEAE（PT）は、鼻咽頭炎（デュピルマブ 200 mg q4w 群 3 名、300 mg q4w 群 7 名、200 mg q2w 群 8 名、300 mg q2w 群 5 名、プラセボ群 7 名）、注射部位紅斑（デュピルマブ 200 mg q4w 群 0 名、300 mg q4w 群 2 名、200 mg q2w 群 4 名、300 mg q2w 群 5 名、プラセボ群 1 名）、及び注射部位そう痒感（デュピルマブ 200 mg q4w 群 0 名、300 mg q4w 群 0 名、200 mg q2w 群 4 名、300 mg q2w 群 2 名、プラセボ群 2 名）であった（Module 5.3.5.4-2 DRI12544 Japanese data [1.6.1.2.1]）。日本人部分集団のデュピルマブの各用法・用量群で 3 名以上に認められた TEAE（PT）は、全体集団のそれぞれの用法・用量群でも高い頻度（5%以上）で認められた（Module 5.3.5.1-2 DRI12544 [Table 53]）。

日本人部分集団では、死亡に至った TEAE は認められなかった。治験薬投与下に発現した SAE は、デュピルマブ 200 mg q4w 群 1 名、300 mg q4w 群 1 名、200 mg q2w 群 1 名、300 mg q2w 群 1 名、及びプラセボ群 2 名に認められた（Module 5.3.5.4-2 DRI12544 Japanese data [1.6.2.1.1]）。治験薬の投与中止に至った TEAE はデュピルマブ 200 mg q4w 群 1 名、300 mg q4w 群 2 名、200 mg q2w 群 1 名、及びプラセボ群 1 名に認められ、300 mg q2w 群では認められなかった（Module 5.3.5.4-2 DRI12544 Japanese data [1.6.5.1.1]）。

全体として、日本人部分集団での AE の発現頻度に基づく安全性プロファイルは全体集団（Module 2.7.4 [2.5.1.1 項]）と同様であった。

EFC13579 試験

安全性解析対象集団（全体 1897 名）のうち、日本人部分集団は 114 名であった（Module 5.3.5.4-3 EFC13579 Japanese data [1.1.1.1.1]）。EFC13579 試験で 48 週間を超えてデュピルマブを投与された患者

は 70 名（200 mg q2w 群：34 名、300 mg q2w 群：36 名）であった（Module 5.3.5.4-3 EFC13579 Japanese data [1.4.2.1]）。日本人部分集団での有害事象の概要を Module 5.3.5.4-3 EFC13579 Japanese data [1.8.1.1.1] に示す。

日本人部分集団では、TEAE を発現した患者の割合はデュピルマブ 200 mg q2w 群 86.5%（32/37 名）、デュピルマブ 300 mg q2w 群 92.7%（38/41 名）、プラセボ 1.14 mL q2w 群 89.5%（17/19 名）、及びプラセボ 2 mL q2w 群 100%（17/17 名）であった（Module 5.3.5.4-3 EFC13579 Japanese data [1.8.1.2.1]）。

日本人部分集団のいずれかのデュピルマブ用法・用量群で 10%以上の発現頻度で認められた TEAE（PT）を、以下に示す（発現頻度は、デュピルマブ 200 mg q2w 群、デュピルマブ 300 mg q2w 群、プラセボ 1.14 mL q2w 群、及びプラセボ 2 mL q2w 群の順で表示）（Module 5.3.5.4-3 EFC13579 Japanese data [1.8.1.5.1]）。

- ウイルス性上気道感染（64.9%［24/37 名］、48.8%［20/41 名］、68.4%［13/19 名］、41.2%［7/17 名］）
- 注射部位紅斑（18.9%［9/37 名］、9.8%［4/41 名］、0%［0/19 名］、5.9%［1/17 名］）
- インフルエンザ（5.4%［2/37 名］、12.2%［5/41 名］、21.1%［4/19 名］、0%［0/17 名］）
- 頭痛（10.8%［4/37 名］、7.3%［3/41 名］、5.3%［1/19 名］、5.9%［1/17 名］）
- 気管支炎（10.8%［4/37 名］、4.9%［2/41 名］、26.3%［5/19 名］、23.5%［4/17 名］）

日本人部分集団のデュピルマブの各用法・用量群で 10%以上に認められた TEAE（PT）は、全体集団のそれぞれの用法・用量群でも高い頻度（5%以上）で認められた（Module 5.3.5.1-3 EFC13579 [Table 60]）。

日本人部分集団では、死亡に至った TEAE は認められなかった。治験薬投与下に発現した SAE は、デュピルマブ 200 mg q2w 群 4 名、デュピルマブ 300 mg q2w 群 6 名、プラセボ 1.14 mL q2w 群 1 名、及びプラセボ 2 mL q2w 群 2 名に認められた（Module 5.3.5.4-3 EFC13579 Japanese data [1.8.2.1.1]）。治験薬の投与中止に至った TEAE はデュピルマブ 200 mg q2w 群 2 名、デュピルマブ 300 mg q2w 群 5 名、プラセボ 2 mL q2w 群 1 名に認められ、プラセボ 1.14 mL q2w 群では認められなかった（Module 5.3.5.4-3 EFC13579 Japanese data [1.8.1.8.1]）。

全体として、日本人部分集団での AE の発現頻度に基づく安全性プロファイルは全体集団（Module 2.7.4 [2.5.1.2 項]）と同様であった。

5.15　投与量／投与方法／投与期間と安全性の関係

投与量又は投与方法と関連する有害事象

デュピルマブの 200 mg q2w 及び 300 mg q2w の用法・用量は、いずれも良好な忍容性を示し、300 mg q2w 投与で注射部位反応が高い発現頻度で認められたことを除き、特定の TEAE と用量との明

らかな関係は認められなかった。個々の TEAE、治験薬投与下に発現した SAE、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現頻度に、用量との関係を示唆する明らかな一定の傾向は認められなかった。

長期投与時の有害事象

LTS12551 OLE 試験で観察された安全性プロファイルは、安全性プール（DRI12544 試験及び EFC13579 試験）と同様であり、最長 96 週間のデュピルマブの長期投与を受けた患者に新たな安全性上の懸念は認められなかった。本試験での注射部位反応、AESI、好酸球増加症（TEAE 及び臨床検査値異常を含む）、過敏症（医学的レビュー済み）又はアナフィラキシー反応（AESI）、並びに心血管イベントの曝露補正後の発現率は安全性プールに比べて低い発現率であり、デュピルマブの長期使用を支持するものであった（Module 2.7.4 [2.5.2.1 項]及び[11 項]）。

日本人部分集団での長期投与時の安全性（LTS12551 試験）

LTS12551 OLE 試験では、合計 150 名（成人：148 名、思春期：2 名）の日本人患者が組み入れられた（DRI12544 試験から移行した患者：67 名、EFC13579 試験から移行した患者：83 名）（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Appendix 16.2.1.1.1.4]、5.3.5.4-4 LTS12551 Japanese data [1.2.1.1.1.1]）。全ての患者は治験薬を投与され、投与集団に含まれた（Module 5.3.5.4-4 LTS12551 Japanese data [1.1.1.1.1.1]）。日本人部分集団での治験薬の投与中止は 4.0%（6/150 名）に認められ、投与中止の理由は有害事象（1 名）、治験実施計画書の不遵守（1 名）、及びその他の理由（4 名）であった（Module 5.3.5.4-4 LTS12551 Japanese data [1.1.1.1.2.1]）。

本試験でデュピルマブを 48 週間を超えて投与された患者は、全体で 67 名であった（DRI12544 試験から移行した患者：64 名［プラセボ／デュピルマブ群 14 名、デュピルマブ／デュピルマブ群 50 名］、EFC13579 試験から移行した患者 3 名［プラセボ／デュピルマブ群 1 名、デュピルマブ／デュピルマブ群 2 名］）（Module 5.3.5.4-4 LTS12551 Japanese data [1.3.1.2.1]）。日本人部分集団での有害事象の概要を Module 5.3.5.4-4 LTS12551 Japanese data [1.7.1.1.1.1]に示す。

日本人部分集団では、TEAE を発現した患者の割合は 66.0%（99/150 名）であった（Module 5.3.5.4-4 LTS12551 Japanese data [1.7.1.1.8.1]）。日本人部分集団で 10%以上の発現頻度で認められた TEAE（PT）は、ウイルス性上気道感染（34.0%、51 名）、注射部位紅斑（16.0%、24 名）、気管支炎（10.0%、15 名）、及び咽頭炎（10.0%、15 名）であった（Module 5.3.5.4-4 LTS12551 Japanese data [1.7.1.1.3.1]）。

日本人部分集団では、死亡に至った TEAE は認められなかった。治験薬投与下に発現した SAE は 8 名、治験薬の投与中止に至った TEAE は 1 名に認められた（Module5.3.5.4-4 LTS12551 Japanese data [1.7.1.2.1.1]及び [1.7.1.1.11.1]）。

日本人患者にデュピルマブを長期投与したきの忍容性は良好であり、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

第 3 相試験 2 試験（EFC13579 試験及び LTS12551 試験）では、2017 年 7 月 29 日データカットオフ時点で合計 135 名の成人及び思春期の日本人患者が 48 週間を超えてデュピルマブを投与された（EFC13579 試験：70 名、LTS12551 試験：65 名［本試験で 48 週間を超えてデュピルマブを投与された日本人患者 67 名のうち、EFC13579 試験でのデュピルマブの 52 週間投与終了後に移行したデュピルマブ／デュピルマブ群の 2 名を除く］）。両試験でのデュピルマブ 200 mg q2w 又は 300 mg q2w の長期投与は良好な忍容性を示し、日本人患者に特有の安全性上の懸念は認められなかった。

AD 承認申請資料には、デュピルマブの長期安全性として、外用ステロイド薬との併用療法による 52 週間長期投与試験（R668-AD-1224）の日本人患者 63 名、OLE 試験（R668-AD-1225）の日本人患者 121 名から得られたデータを含めた。両試験において、デュピルマブ 300 mg q2w 又は 300 mg qw の長期投与は良好な忍容性を示し、日本人 AD 患者での安全性プロファイルは許容可能なものであった（AD 承認申請資料 Module 5.3.5.1-6/6a R668-AD-1224 及び 5.3.5.2-1 R668-AD-1225）。

5.16　過量投与

デュピルマブの臨床開発プログラム（全ての適応症）のプラセボ対照試験で検討した最も高い用量となる用法・用量は、初回用量として 600 mg、その後 300 mg の毎週 1 回投与であった。この用法・用量は良好な忍容性を示し、プラセボ又はデュピルマブの他の用法・用量に比べて明らかな安全性シグナルを認めなかった。

本申請資料に示したデュピルマブの臨床試験では、治験担当医師は試験中の治験薬の症候性過量投与を報告することとされたが、症候性過量投与の報告はなかった。

デュピルマブの過量投与に対する特別な治療法はない。過量投与の場合には、患者に副作用の徴候又は症状が現れていないかについて十分に観察し、直ちに適切な処置を開始すること。

5.17　依存性又は薬物乱用の可能性

デュピルマブの臨床プログラムでは、デュピルマブが中枢神経系の活動に与える影響又は薬物乱用に関連する徴候は認められていない。

5.18　離脱症状及び反跳現象

安全性プールと補足的な安全性試験における投与後観察期間の AE をレビューした結果、デュピルマブ投与の中断に関連した反跳現象を示唆する AE は認められず、ベースライン値を超える喘息症状の悪化又は肺機能障害はなかった（Module 2.7.4 [7.6 項]）。

5.19　妊婦及び授乳時の使用

Module 2.7.4 [7.3 項]で述べたとおり、喘息試験では治験薬を投与された患者のうち 23 名（プラセボ群 4 名、デュピルマブ群 19 名）に妊娠が報告された。これらの患者には LTS12551 OLE 試験の参加中に妊娠が報告された患者を含む。デュピルマブ投与患者 19 名のうち 5 名に自然流産が報告されたが、

その頻度は喘息患者の妊娠に関する公表文献(54)で報告されている頻度と近似していた。妊娠が報告されたデュピルマブ投与患者の母体及び胎児の転帰に対するデュピルマブの影響について、より多くのデータを得るため、デュピルマブ投与患者の妊娠転帰の継続的な監視が行われている。ヒト母乳中のデュピルマブの存在、母乳を与えられた乳児へのデュピルマブの影響、又は母乳産生へのデュピルマブの影響については、現時点で利用可能な情報はない。中等症から重症の喘息を有する母親へのデュピルマブ投与の必要性を判断する際には、母親及びその乳児のための母乳育児のベネフィット・リスクと比較検討すべきである。

5.20　市販後の使用経験

デュピルマブは、局所療法では疾患コントロールが不十分な又はその療法が推奨されない中等症又は重症の成人 AD 患者に対する治療薬として、2017 年 3 月 28 日に米国食品医薬品局（FDA）の承認を取得した。また、デュピルマブは、EMA の承認を取得しており、カナダ及び日本でも承認されている。米国での承認以後、11000 名を超える患者がデュピルマブの投与を受けており、periodic adverse drug experience report を FDA に 2 回提出した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で市販後の死亡が 2 名報告されている（Module 2.7.4 [8 項]）。

5.21　適応症全体を通しての安全性プロファイル

デュピルマブの良好な忍容性及び許容可能な安全性プロファイルは、中等症から重症の AD 患者で確立されている。AD 臨床プログラムでプラセボに比べてデュピルマブ投与患者で結膜炎及び他の眼障害並びにヘルペス感染の発現頻度が高かったことを除き（喘息臨床プログラムではこの差異は認められなかった［Module 2.7.4 [表 66]］）、喘息患者での安全性プロファイルは AD 患者での安全性プロファイルと概ね同様であった。

アナフィラキシー反応を除き、喘息臨床プログラムでは新たな ADR は特定されなかった。喘息患者対象試験では、AD 臨床プログラムで認められなかった、血中好酸球数増加に関連した臨床症状を認めた患者（好酸球性肺炎及び好酸球性多発血管炎性肉芽腫症）が報告された。これらの患者は、全身性の好酸球増加が認められることを示唆する病歴があるか、又はその有害事象発現前にステロイドを漸減されていた。デュピルマブとこれらの基礎的な全身状態との因果関係は確立されていない。同様の症例は、フルチカゾン、オマリズマブ、及びモンテルカストなどの喘息に対する抗炎症療法の承認薬でも認められている。LTS12551 試験では、デュピルマブ 300 mg q2w の長期投与によるリスク増加はなかった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で、鼻茸及び好酸球性食道炎の治療を目的としたデュピルマブの開発が進行中である。鼻茸では 1 試験が完了し、2 試験が進行中であり、好酸球性食道炎では 1 試験が完了している。完了した鼻茸を対象とした第2a相ACT12340試験では鼻茸患者の約50%が喘息を合併していた。ACT12340 試験の安全性結果（AD 承認申請時に提出済み）及び進行中の試験の SUSAR（Module 2.7.4 [3.5 項]）から、喘息及び AD 臨床プログラムとは異なる新たな安全性の傾向又はシグナルは認められ

なかった。注目すべき点として、AD 臨床プログラムにおいて高い発現頻度で認められた結膜炎及び他の眼障害並びにヘルペス感染は、鼻茸及び好酸球性食道炎の臨床プログラムでは認められなかった。

5.22　安全性に関する考察及び結論

中用量又は高用量の ICS 及びその他の長期管理薬の併用療法でコントロール不良の中等症から重症喘息患者及びステロイド依存性の重症喘息患者において、デュピルマブの忍容性は概ね良好で、安全性プロファイルも許容可能であることが示された。デュピルマブ 200 mg q2w 及び 300 mg q2w の安全性プロファイルに、用法・用量による重要な差異は認められなかった。喘息臨床プログラムで特定された ADR は、注射部位反応（プラセボ投与患者に比べデュピルマブ投与患者で発現頻度が高かった）及びアナフィラキシー反応（安全性プールでデュピルマブとの因果関係が否定されなかった患者 1 名に基づく）のみであった（5.8項）。

血中好酸球数の一時的な増加が認められたが、一部の患者を除き、これらの変化は臨床症状と関連しなかった。好酸球性肺炎が 2 名及び好酸球性血管炎性肉芽腫症が 2 名に報告され、これらの患者は全身性の好酸球増加が認められることを示唆する病歴があるか、若しくは、その有害事象発現前にステロイドを漸減されていた。同様の症例は他の喘息治療薬でも認められている。

重篤な又は重度の細菌感染症、寄生虫感染、日和見感染、又はウイルス感染症について、プラセボに比べてデュピルマブ投与に関連したリスク増加は認められなかった。デュピルマブ投与で悪性腫瘍の全体的な発現頻度が増加する徴候はなかった。低体重、思春期、又は高齢患者における安全性プロファイルは試験集団全体と同様であった。

LTS12551 OLE 試験では、全般的な安全性プロファイルはプラセボ対照試験と同様であり、新たな安全性上の懸念は認められなかったことから、長期投与でのデュピルマブの使用を裏付けるものである。

日本人患者での安全性プロファイルは、試験集団全体と同様であった。

6　ベネフィットとリスクに関する結論

1.2項に示したように、喘息の定義及び治療法は国内外で同様である。DRI12544 試験及び EFC13579 試験ではデュピルマブの有効性及び安全性は全体集団と日本人部分集団で同様であった。また、Pop PK 解析の結果から、人種は PK の変動要因として特定されなかった。LTS12551 試験ではデュピルマブの長期投与による日本人部分集団に特有の安全性上の懸念は認められなかった。これらの臨床成績から、12歳以上の持続型喘息患者でのデュピルマブの臨床反応において民族的要因に大きな差異はないと考えられる。

国際共同治験の成績等に基づくデュピルマブのベネフィット・リスクの良好なプロファイルは、日本人患者にも適用することができる。

6.1　治療の背景

6.1.1　疾患又は症状

中等症から重症の持続型喘息は、比較的広く見られる患者の負担が大きい慢性呼吸器疾患である。喘息疾患の背景を1.2.1.1項に示した。

6.1.2　現行の治療

現行の治療を1.2.1.2項に示した。現行のガイドラインでは、評価、治療の調整、及び患者の治療反応の確認を継続的に繰り返しながら治療を行う段階的アプローチが推奨されている(4)。中等症から重症の持続型喘息患者で最もよく使用される長期管理薬は、中用量又は高用量の ICS／LABA 配合剤である。いずれのクラスの薬剤も用量増量によるベネフィットは限られている。LAMA 又は LTRA の追加、また頻度は低いがテオフィリンや OCS が追加される場合もある。LAMA の追加を除き、これらの薬剤の追加療法は十分に管理された試験によって裏付けられているものではなく、特にテオフィリン及び OCS の継続使用に良好なベネフィット・リスクがあるかに関しては重篤な安全性の問題のため疑問視されている(43)(44)(45)(46)。ICS、LABA、又は他の長期管理薬の使用にもかかわらず、肺機能が低下し、喘息増悪が継続している患者の治療選択肢は限られている。全身性 OCS に有効性は認められるが、許容できない長期毒性を伴うため、その使用は最重症の患者に限られている。世界的には、現在承認されている生物学的製剤の使用は IgE 高値又は好酸球増加を有する一部の患者集団に限られており(28)(30)、これらの薬剤の肺機能及び患者報告アウトカムに対する効果は軽微であるか又は一様ではない(55)。したがって、持続型喘息に対する安全で有効な新たな治療法について、満たされていない医療上の必要性がある。

6.2 ベネフィット

デュピルマブは、新たな作用機序に基づく画期的な医薬品であり、喘息治療薬としては他剤と異なる特徴の有効性を示す。IL-5 を阻害する薬剤又は IgE（Fcε 受容体）に結合する薬剤などの生物学的製剤でもある他のクラスの薬剤とは異なり、デュピルマブはベースライン時の血清中 IgE 濃度又は血中好酸球数の程度にかかわらず、コントロール不良の中等症から重症の喘息患者集団全体にわたって有効性を示した。デュピルマブの臨床プログラムでは、有効性が検討された一部の患者集団のみに適応となるこれらの他のクラスの薬剤とは異なり、バイオマーカーの下限値に特定の制限を設けずに患者を組み入れ、主要な 3 試験のいずれの全体集団においてもデュピルマブはプラセボに比べて重度喘息増悪リスクを低減し、肺機能を改善した。デュピルマブの投与により重度喘息増悪発生率はプラセボに比べて 46%から 71%低下し、気管支拡張薬投与前の FEV_1 は Week 12 時点（EFC13691 試験では Week 24 時点）で 0.13 L から 0.22 L 改善した。ベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L（300/μL）以上の患者集団では、喘息増悪及び肺機能の両評価項目で全体集団よりも高い有効性が認められ、重度喘息増悪発生率はプラセボに比べて 66%から 81%低下し、気管支拡張薬投与前の FEV_1 は 0.21 L から 0.32 L 改善した。ベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L（300/μL）未満の患者集団では、肺機能の改善が主要な 3 試験全てで、また、重度喘息増悪発生率の低下が DRI12544 試験及び EFC13691 試験で認められた。EFC13579 試験では、重度喘息増悪発生率の低下に関する投与効果は小さかったが、これはベースライン時の血中好酸球数が 0.15 Giga/L（150/μL）未満の患者集団での結果が影響していた。血中好酸球数が 0.15 Giga/L（150/μL）未満の患者集団でも、Week 12 時点の FEV_1 の改善が主要な 3 試験全てで、また、重度喘息増悪発生率の低下が DRI12544 試験及び EFC13691 試験で認められ、EFC13579 試験ではベースライン時の FeNO 濃度が 25 ppb 以上の患者集団で認められた。ベースライン時の血中好酸球数が 0.15 Giga/L（150/μL）以上の患者集団では、血中好酸球数が 0.3 Giga/L（300/μL）以上の患者集団と同様に、肺機能の改善及び重度喘息増悪発生率の低下が主要な 3 試験全てで認められ、全般的に投与効果は全体集団で認められたものより大きかった。ベースライン時の血中好酸球数の程度にかかわらず、全ての患者集団で FEV_1 に対する効果は速やかで（Week 2 時点）、最長 52 週間の全治験薬投与期間を通じて持続した。デュピルマブの臨床開発プログラムでは、成人及び 12 歳以上の思春期の患者の両方で有効性が示された。また、ACQ-5 で評価した喘息コントロール及び AQLQ で評価した QOL でも、デュピルマブの投与で臨床的に意義のある改善が認められた。プラセボ対照試験に参加した患者の多くが LTS12551 OLE 試験へ移行した。本試験の有効性データから、患者の多くでは重度喘息増悪が発生せず、最長 96 週間まで FEV_1 に対する効果が持続したことが示された。

ステロイド依存性の重症喘息患者を対象とした EFC13691 試験では、ベースライン時の血中好酸球数の程度にかかわらず、デュピルマブの投与で日常的に必要な OCS 用量が大幅に減少した。OCS 用量（1 日量）の減少率の平均値及び中央値は、プラセボ群でそれぞれ 42%及び 50%に対し、デュピルマブ群ではそれぞれ 70%及び 100%であった。デュピルマブを投与された患者の約 50%は長期にわた

る OCS の日常的な使用を完全にやめることができた。デュピルマブは、重度喘息増悪リスクを有意に低減させるとともに、顕著なステロイド減量効果を示した。

既存の喘息治療薬と異なり、デュピルマブは固定性の気道閉塞に対して有効な最初の薬剤となる可能性が示唆された。すなわち、気管支拡張薬投与前の FEV_1 に対する有意な効果に加えて、気管支拡張薬投与後の FEV_1 でも顕著な改善が認められ、気管支拡張薬投与後の気道閉塞にも良好な効果を与える可能性が示唆された。また、EFC13579 試験で事前に規定した Week 4 から Week 52 の気管支拡張薬投与後の FEV_1 slope の解析において、プラセボ群では対象とした喘息患者で想定される肺機能の経年変化に相当する気管支拡張薬投与後の FEV_1 の 40 mL/年の低下が示されたのに対し、デュピルマブ群では一定で維持され、デュピルマブが肺機能の経年低下を抑制する可能性が示唆された。

喘息では、重症度にかかわらず末梢気道病変が存在し、夜間喘息及び難治性喘息（喘息増悪を繰り返すリスクを有する喘息を含む）などの臨床上の重要なフェノタイプと関連している。コントロールが困難な末梢気道炎症は、肺機能の早期低下を伴う気道リモデリング及び喘息の病態進行と関連する。主要な 3 試験の全 ITT 集団全てにおいて、$FEF_{25-75\%}$のベースラインからの変化量で評価した末梢気道機能の改善がデュピルマブの投与後に速やか（早ければ Week 2）に見られ、全治験薬投与期間を通じて持続した。さらに、FVC、朝及び夕の症状、並びに PEF の改善が認められた。

その作用機序から想定されるように、デュピルマブの投与で FeNO、総 IgE、TARC、ペリオスチン、及びエオタキシン-3 の各濃度がプラセボに比べて顕著に低下した。総 IgE では治験薬投与期間を通じて持続的な低下が見られたが、他の PD バイオマーカーではベースライン後の初回測定時点（FeNO は Week 2、ペリオスチンは Week 4、TARC 及びエオタキシン-3 は Week 12）で最大効果付近まで達する低下が見られた。これらの PD 効果は両用法・用量（200 mg q2w 及び 300 mg q2w）で概ね同様であった。

各試験に組み入れられた患者の多くが、Type 2 の併存疾患を有していた。主要な試験では、デュピルマブの投与により、アレルギー性鼻炎を併発している患者での RQLQ で評価したアレルギー性鼻炎の症状、及び両側性鼻茸又は慢性副鼻腔炎を併発している患者での SNOT-22 で評価したこれらの疾患の症状について、臨床的に意義のある持続的な改善が認められた。

6.3 リスク

中用量又は高用量の ICS 及びその他の長期管理薬の併用療法でコントロール不良の中等症から重症喘息患者及びステロイド依存性の重症喘息患者において、デュピルマブの忍容性は概ね良好で、安全性プロファイルは許容可能であった。デュピルマブ 300 mg q2w 及び 200 mg q2w の安全性プロファイルに、用法・用量による重要な差異は認められなかった。特定された ADR は、注射部位反応（プラセボ投与患者に比べデュピルマブ投与患者で発現頻度が高かった）及びアナフィラキシー反応（デュピルマブとの因果関係が否定されなかった患者 1 名に基づく）のみであった。長期延長試験の LTS12551 試験では、全般的な安全性プロファイルはプラセボ対照試験と同様であり、新たな安全性上の懸念は認められなかったことから、長期投与でのデュピルマブの使用を裏付けるものである。

AD の適応症で特定された結膜炎及び他の眼障害並びにヘルペス感染の ADR は、喘息の適応症では ADR として特定されなかった。

全身性過敏症

デュピルマブ投与との因果関係が否定できないアナフィラキシー反応が 1 名に報告された。その他に、安全性プールではデュピルマブとの因果関係が否定されたアナフィラキシー反応（AESI）が 4 名で認められた。うち 3 名は誘発物質が特定されており、1 名は SMQ で特定されたが医学的レビュー後にアナフィラキシーとみなされなかった。

好酸球性疾患

喘息の治療を受けている患者は、好酸球性肺炎や好酸球性多発血管炎性肉芽腫症といった血管炎の臨床的特徴を呈する重篤な全身性の好酸球増加を来すことがあるが、これらの多くは全身性ステロイド療法で治療される。これらの事象は、全てではないが、OCS の減量と関連することが多い。したがって、医師は、好酸球増加症を有する患者に発現する血管炎性皮疹、肺症状の増悪、心臓合併症、又はニューロパチーに対する注意が必要である。喘息臨床プログラムでは、成人患者で好酸球性肺炎が 2 名及び好酸球性多発血管炎性肉芽腫症が 2 名に報告されている。デュピルマブとこれらの基礎的な全身状態との因果関係は確立されていない。

寄生虫感染及び蠕虫感染

寄生虫感染はデュピルマブ 300 mg q2w 群で 1 名（ダニ皮膚炎）及び対応するプラセボ群で 1 名（ランブル鞭毛虫による寄生虫性胃腸炎）に報告された。最大規模の第 3 相プラセボ対照試験である EFC13579 試験では、日和見感染の発現頻度は低く、投与群間で同様であった（各デュピルマブ群で 1 名に対し、対応するプラセボ群で 2 名及び 3 名）。

喘息の急性症状又は悪化

デュピルマブは喘息の急性症状、急性増悪、急性気管支痙攣又は喘息重積発作の治療に使用すべきではない。

ステロイド薬の減量

デュピルマブによる治療開始時に全身性、外用、又は吸入ステロイド薬を急に中止すべきではない。ステロイド薬の減量は、適切な場合、医師の直接管理下で徐々に実施すべきである。ステロイド薬の減量は全身性離脱症状又は全身性ステロイド療法で抑制されていた症状の顕在化を伴うことがある。

6.4　ベネフィット・リスク評価

コントロール不良の中等症から重症の喘息は、患者の負担が大きい慢性呼吸器疾患である。これらの患者では喘息増悪、長期的な肺機能の低下、喘息関連の疾病、及び死亡のリスクが高く、また QOL の低下が重大な経済的影響をもたらす。喘息治療の目標は、治療に伴う副作用のリスクを最小限に抑えながら、良好な症状のコントロールを達成し、将来的な喘息増悪リスクを最小限に抑えて肺機能を改善することである。

デュピルマブは、Type 2 炎症の中心的なメディエーターのサイトカインである IL-4/IL-13 のシグナル伝達経路を選択的に阻害することで、12 歳以上の中等症から重症の持続型喘息患者（好酸球性及び非好酸球性の喘息フェノタイプの両方を含む）において、良好な安全性プロファイルとともに、臨床的に意義のある頑健なベネフィットを示した。

喘息臨床プログラムから得られた十分なエビデンスから、デュピルマブの投与により重度喘息増悪リスクが低減し、肺機能が改善するというベネフィットが裏付けられた。これらの効果により、喘息のコントロールとともに疾患に特異的な QOL の改善も伴う。さらに、デュピルマブは Type 2 の喘息患者によく見られる併存疾患に対しても、症状の軽減をもたらす。デュピルマブの投与効果は速やかに発現し、早ければ投与開始後 2 週で見られ、継続投与で持続する。重要な点としては、デュピルマブの有効性は、ベースライン時の血中好酸球又は FeNO などのバイオマーカーの値の程度を問わず、患者集団全体で示されていることである。ステロイド依存性の重症喘息患者は、デュピルマブの投与により、肺機能を改善し、喘息増悪リスクを低減しながら、使用している OCS を減量又は完全にやめることができる。

安全性の観点では、デュピルマブは全般的に忍容性が良好であり、安全性プロファイルはプラセボとほぼ同様であった。喘息の適応症における ADR は AD の適応症とほぼ同様であるが、デュピルマブ投与との因果関係が否定できないアナフィラキシー反応が 1 名に報告された。AD の適応症で特定された結膜炎及び他の眼障害並びにヘルペス感染の ADR は、喘息患者では認められていない。さらに、デュピルマブの長期投与では、喘息のような慢性疾患で問題となる重大な安全性上の懸念は認められなかった。

血中好酸球数の一時的な増加が認められたが、一部の患者を除き、これらの変化は臨床症状と関連しなかった。臨床試験で認められたデュピルマブ投与開始後の血中好酸球数の増加は、動物モデルで観察された結果と一致していた。すなわち、デュピルマブの投与によりエオタキシンの発現が阻害され、血液から Type 2 炎症性肺疾患がある肺への好酸球の浸潤が阻害されることが示されている。通常、医師は喘息コントロールの悪化及び肺機能の悪化のバイオマーカーとして血中好酸球の増加を関連づけて観察しているが、デュピルマブの臨床試験では、デュピルマブを投与された中等症から重症の喘息患者の多くで当てはまらず、デュピルマブで引き起こされた血中好酸球数の増加は、概して、喘息コントロールの改善、肺機能の急速な改善、喘息増悪の著明な減少を伴っていた。

全身性の好酸球増加を示唆する病歴があるか又はステロイド薬を漸減されていた患者で、好酸球性肺炎が 2 名及び好酸球性血管炎性肉芽腫症が 2 名に報告された。同様の症例は他の喘息治療薬でも認められている。

IL-4/IL-13 の生物学的知見と一致して、デュピルマブの投与により細菌感染、ウイルス感染、寄生虫感染若しくは日和見感染又は悪性腫瘍のリスクは増加しない。

デュピルマブの効果の発現は速やかで臨床的に明白であるため、患者及び医療従事者はデュピルマブが期待される効果を発揮するか否かについて投与開始後に速やかに容易に確認することができる。このことにより、デュピルマブに応答しない患者では投与を中止することで適切にリスクを低減することができる。また、デュピルマブの投与中止による疾患のリバウンドを示すエビデンスは認められていないため、安全に投与を中止することが可能である。

12 歳～17 歳の喘息患者において、デュピルマブはベネフィット・リスクの良好なプロファイルを示し、成人の喘息患者と同様の有効性が認められた。これらの思春期の喘息患者において追加の安全性に関する懸念は特定されなかった。なお、12 歳未満の小児喘息患者での安全性及び有効性は確立していない。

高齢の喘息患者において、デュピルマブはベネフィット・リスクの良好なプロファイルを示した。デュピルマブを投与された喘息患者1977名のうち、65歳以上は240名及び75歳以上は39名であった。この年齢群における有効性及び安全性は、試験集団全体で見られたものと同様であった。

現行の治療の選択肢は極めて限られており、また、中等症から重症の喘息患者の深刻な病態を考慮に入れると、新たな治療選択肢について医療上の切迫した必要性がある。本申請資料に示したデュピルマブの臨床試験では、中等症から重症の成人及び思春期の喘息患者において、ベースライン時の血中好酸球又は血清中 IgE などの炎症バイオマーカーの値の程度にかかわらず、重度喘息増悪の抑制、肺機能（中枢気道と末梢気道の両方）、固定性の気道閉塞、肺機能の経年変化、喘息のコントロール、喘息の症状及び QOL の改善、並びに OCS 使用量の減量に関する複数の評価指標で、デュピルマブの頑健な有効性が示された。追加維持療法として用いるデュピルマブは、ベネフィット・リスクの観点で良好なプロファイルを有しており、中等症から重症の喘息患者（好酸球性及び非好酸球性の喘息フェノタイプの両方を含む）に対する大きな進歩をもたらす治療選択肢になると考えられる。

7 参考文献

1. Croisant S. Epidemiology of asthma: prevalence and burden of disease. Adv. Exp. Med. Biol. 2014;795:17-29.
2. globalasthmanetwork.org [Internet]. Auckland, New Zealand: The Global Asthma Report 2014 [cited 2017 Sep 25]. Available from http://www.globalasthmareport.org/.
3. D'Amato G, Vitale C, Molino A, Stanziola A, Sanduzzi A, Vatrella A. Asthma-related deaths. Multidiscip Respir Med. 2016 Oct 12;11:37. eCollection 2016. 5 p.
4. Global Initiative for Asthma [Internet]. Global strategy for asthma management and prevention. 2017 [cited 2017 Oct 10]. Available from: http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/.
5. 「喘息予防・管理ガイドライン 2015」作成委員. 喘息予防・管理ガイドライン 2015. 第 1 版. 東京: 協和企画; 2015. Available on Request
6. National Heart, Lung and Blood Institute Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma (NHLB, EPR3) - Full Report - NHLBI, NIH [Internet]. [cited 2017 Dec 11]. Available from: www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm.
7. Zahran HS, Bailey CM, Qin X, Moorman JE. Assessing asthma severity among children and adults with current asthma. J Asthma. 2014 Aug;51(6):610-7.
8. Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, Erzurum SC, Ameredes BT, Bacharier L, et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. J Allergy Clin Immunol. 2007 Feb;119(2):405-13.
9. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J. 2014 Feb;43(2):343-73.
10. 足立 満, 大田 健, 東田 有智, 森川 昭廣, 西間 三馨, 向井 功. 日本における喘息患者実態電話調査2011. アレルギー・免疫. 2012;19(10):1562-70.
11. Israel E, Reddel HK. Severe and difficult-to-treat asthma in adults. N Engl J Med. 2017 Sep 7;377(10):965-76.
12. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma--present in most, absent in many. Nat Rev Immunol. 2015 Jan;15(1):57-65.
13. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, Jia G, Abbas AR, Ellwanger A, et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2009 Sep 1;180(5):388-95.
14. Dougherty RH, Fahy JV. Acute exacerbations of asthma: epidemiology, biology and the exacerbation-prone phenotype. Clin Exp Allergy. 2009 Feb;39(2):193-202.

15. Robinson D, Humbert M, Buhl R, Cruz AA, Inoue H, Korom S, et al. Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. Clin Exp Allergy. 2017 Feb;47(2):161-75.
16. Brandt EB, Sivaprasad U. Th2 Cytokines and Atopic Dermatitis. J Clin Cell Immunol. 2011 Aug 10;2(3). 25 p.
17. Corren J. Role of interleukin-13 in asthma. Curr Allergy Asthma Rep. 2013 Oct;13(5):415-20.
18. Peters MC, Nguyen M-LT, Dunican EM. Biomarkers of Airway Type-2 Inflammation and Integrating Complex Phenotypes to Endotypes in Asthma. Curr Allergy Asthma Rep. 2016 Oct;16(10):71. 9 p.
19. Gandhi NA, Pirozzi G, Graham NMH. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. Expert Rev Clin Immunol. 2017 May;13(5):425-37.
20. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NMH, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. Nat Rev Drug Discov. 2016 Jan;15(1):35-50.
21. Gaugris S, Sazonov-Kocevar V, Thomas M. Burden of concomitant allergic rhinitis in adults with asthma. J Asthma. 2006 Feb;43(1):1-7.
22. Cruz AA, Popov T, Pawankar R, Annesi-Maesano I, Fokkens W, Kemp J, et al. Common characteristics of upper and lower airways in rhinitis and asthma: ARIA update, in collaboration with GA(2)LEN. Allergy. 2007;62 Suppl 84:1-41.
23. Matsusaka M, Kabata H, Fukunaga K, Suzuki Y, Masaki K, Mochimaru T, et al. Phenotype of asthma related with high serum periostin levels. Allergol Int. 2015 Apr;64(2):175-80.
24. Schleich FN, Chevremont A, Paulus V, Henket M, Manise M, Seidel L, et al. Importance of concomitant local and systemic eosinophilia in uncontrolled asthma. Eur Respir J. 2014 Jul;44(1):97-108.
25. Foster JM, Aucott L, van der Werf RHW, van der Meijden MJ, Schraa G, Postma DS, et al. Higher patient perceived side effects related to higher daily doses of inhaled corticosteroids in the community: a cross-sectional analysis. Respir Med. 2006 Aug;100(8):1318-36.
26. Xolair 150mg Solution for Injection [summary of product characteristics (SPC) on the Internet]. Camberely, Surrey Novartis Pharmaceuticals UK Ltd . [revised 2016 Sep; cited 2017 Oct 16]. Available from: http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/24912/SPC/Xolair+150mg+Solution+for+Injection.
27. Xolair® (omalizumab) for injection, for subcutaneous use [prescribing information]. East Hanover (NJ): Novartis Pharmaceuticals Corporation; Revised 2017 Jun. 27 p.
28. Nucala 100 mg powder for solution for injection [summary of product characteristics (SPC)]. Ireland: GlaxoSmithKline Trading Services Limited; Updated 2017 Mar. 13 p.
29. Nucala® (mepolizumab) for subcutaneous injection, 100 mg/vial [prescribing information]. Philadelphia PA: GlaxoSmithKline LLC; Revised 2017 Feb. 20 p.
30. Cinqair (reslizumab) for injection [prescribing information]. Frazer, PA: Teva Respiratory, LLC; Revised 2016 May. 5 p.

31. Cinqaero (reslizumab) 10 mg/mL concentrate for solution for infusion [summary of product characteristics (SPC)]. Essex, United Kingdom: Teva Pharmaceuticals Limited. Revised 2017 May. 11 p.
32. Ferguson GT, FitzGerald JM, Bleecker ER, Laviolette M, Bernstein D, LaForce C, et al. Benralizumab for patients with mild to moderate, persistent asthma (BISE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Respir Med. 2017 Jul;5(7):568-76.
33. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. N Engl J Med. 2017 22;376(25):2448-58.
34. Kew KM, Quinn M, Quon BS, Ducharme FM. Increased versus stable doses of inhaled corticosteroids for exacerbations of chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Jun 7;(6):CD007524. 67 p.
35. O'Byrne PM, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen Y-Z, Ohlsson SV, et al. Effects of early intervention with inhaled budesonide on lung function in newly diagnosed asthma. Chest. 2006 Jun;129(6):1478-85.
36. Covar RA, Spahn JD, Murphy JR, Szefler SJ, Childhood Asthma Management Program Research Group. Progression of asthma measured by lung function in the childhood asthma management program. Am J Respir Crit Care Med. 2004 Aug 1;170(3):234-41.
37. Matsumoto H, Niimi A, Takemura M, Ueda T, Yamaguchi M, Matsuoka H, et al. Long-term changes in airway-wall thickness on computed tomography in asthmatic patients. J Investig Allergol Clin Immunol. 2011;21(2):113-9.
38. Almeida PCA, Ponte EV, Souza-Machado A, Cruz AA. Longitudinal trends in clinical characteristics and lung function of patients with severe asthma under treatment in Brazil. BMC Pulm Med. 2016 Nov 9;16(1):141. 9 p.
39. Stempel DA, Yeakey AM, Pascoe SJ. Safety study of salmeterol in asthma in adults. N Engl J Med. 2016 Sep 15;375(11):1096-8.
40. Peters SP, Bleecker ER, Canonica GW, Park YB, Ramirez R, Hollis S, et al. Serious asthma events with budesonide plus formoterol vs. budesonide alone. N Engl J Med. 2016 Sep 1;375(9):850-60.
41. Kew KM, Dahri K, Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to combination long-acting beta2-agonists and inhaled corticosteroids (LABA/ICS) versus LABA/ICS for adults with asthma Cochrane Database Syst Rev. 2016 Jan 21;(1). 55 p.
42. Shaw DE, Sousa AR, Fowler SJ, Fleming LJ, Roberts G, Corfield J, et al. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort. Eur Respir J. 2015 Nov;46(5):1308-21.
43. Zazzali JL, Broder MS, Omachi TA, Chang E, Sun GH, Raimundo K. Risk of corticosteroid-related adverse events in asthma patients with high oral corticosteroid use. Allergy Asthma Proc. 2015 Aug;36(4):268-74.
44. Sullivan PW, Ghushchyan VH, Globe G, Schatz M. Oral corticosteroid exposure and adverse effects in asthmatic patients. J Allergy Clin Immunol. 2017 Apr 27. pii: S0091-6749(17)30680-2. 14 p.

45. Hopkins ME, MacKenzie-Ross RV. Case Report: The risks associated with chronic theophylline therapy and measures designed to improve monitoring and management. BMC Pharmacol Toxicol. 2016 Mar 5;17(13)1-4.
46. Lefebvre P, Duh MS, Lafeuille M-H, Gozalo L, Desai U, Robitaille M-N, et al. Acute and chronic systemic corticosteroid-related complications in patients with severe asthma. J Allergy Clin Immunol. 2015 Dec;136(6):1488-95.
47. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2012 Aug 18;380(9842):651-9.
48. Zedan MM, Osman AM, Laimon WN, Zedan MM, Abo-Elkheir NY, Zaki A. Airway Inflammatory Biomarker: Could It Tailor the Right Medications for the Right Asthmatic Patient? Iran J Immunol. 2016 Jun;13(2):70-88.
49. Bayes HK, Cowan DC. Biomarkers and asthma management: an update. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2016 Jun;16(3):210-7.
50. Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β 2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal Phase 2b dose-ranging trial. Lancet. 2016 Jul 2;388(10039):31-44.
51. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma. (CHMP/EWP/2922/01 rev 1). EMA. London, UK. 2015 Oct 22. 21 p.
52. Singulair® (montelukast sodium) tablets, chewable tablets, and oral granules [prescribing information]. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co., Inc. Copyright 1998-2009. 25 p.
53. Flovent HFA (fluticasone propionate) inhalation aerosol, for oral inhalation [prescribing information]. Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline; Revised 2017 Jul. 35 p.
54. Blais L, Kettani F-Z, Forget A. Relationship between maternal asthma, its severity and control and abortion. Hum Reprod. 2013 Apr;28(4):908-15.
55. Mukherjee M, Lim HF, Thomas S, Miller D, Kjarsgaard M, Tan B, et al. Airway autoimmune responses in severe eosinophilic asthma following low-dose Mepolizumab therapy. Allergy Asthma Clin Immunol. 2017 Jan 6;13:2:1-6.

8 付録

表 15 - EFC13579 試験 - 気管支拡張薬投与後の FEV_1（L）のベースラインからの変化量の経時推移
（Week 12 時点までの測定を含む MMRM、ITT 集団）

	1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
Post-bronchodilator FEV1 (L)	**Placebo (N=317)**	**Dupilumab (N=631)**	**Placebo (N=321)**	**Dupilumab (N=633)**
Baseline				
Value				
Number	317	631	321	633
Mean (SD)	2.16 (0.71)	2.16 (0.74)	2.14 (0.69)	2.17 (0.72)
Median	2.06	2.04	2.07	2.10
Q1 : Q3	1.62 : 2.58	1.62 : 2.59	1.64 : 2.57	1.65 : 2.60
Min : Max	0.6 : 4.7	0.7 : 5.0	0.6 : 4.2	0.4 : 4.5
Week 2				
Change from baseline				
Number	310	609	311	617
LS Mean (SE)[a]	-0.04 (0.02)	0.12 (0.01)	-0.02 (0.02)	0.11 (0.01)
LS Mean Diff vs. matching placebo (95% CI) [a]		0.16 (0.12, 0.21)		0.13 (0.09, 0.18)
P-value vs. matching placebo[a]		<.0001		<.0001
Week 4				
Change from baseline				
Number	308	614	311	615
LS Mean (SE)[a]	-0.00 (0.02)	0.13 (0.01)	-0.01 (0.02)	0.13 (0.01)
LS Mean Diff vs. matching placebo (95% CI)[a]		0.13 (0.08, 0.18)		0.14 (0.09, 0.18)
P-value vs. matching placebo[a]		<.0001		<.0001
Week 8				
Change from baseline				
Number	305	607	305	604
LS Mean (SE)[a]	0.01 (0.02)	0.15 (0.01)	0.05 (0.02)	0.14 (0.01)
LS Mean Diff vs. matching placebo (95% CI)[a]		0.14 (0.10, 0.19)		0.09 (0.04, 0.13)
P-value vs. matching placebo[a]		<.0001		0.0002

Post-bronchodilator FEV1 (L)	1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
	Placebo (N=317)	Dupilumab (N=631)	Placebo (N=321)	Dupilumab (N=633)
Week 12				
Change from baseline				
Number	305	610	313	612
LS Mean (SE)[a]	0.01 (0.02)	0.14 (0.01)	0.03 (0.02)	0.14 (0.01)
LS Mean Diff vs. matching placebo (95% CI)[a]		0.14 (0.09, 0.18)		0.11 (0.06, 0.15)
P-value vs. matching placebo[a]		<.0001		<.0001

a Derived from MMRM model with change from baseline in post-bronchodilator FEV1 values up to Week 12 as the response variable, and treatment, age, sex, baseline height, region (pooled country), baseline eosinophil strata, baseline ICS dose level, visit, treatment by-visit interaction, baseline post-bronchodilator FEV1 value and baseline-by-visit interaction as covariates.

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC13579/CSR/REPORT/PGM/eff_mmrm_vis_i_t_post.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_mmrm_fev1_wk12_p_i_t_i.rtf ([redacted] 4:56)

表 16 - EFC13579 試験 - 気管支拡張薬投与後の FEV_1（L）のベースラインからの変化量の経時推移
（Week 52 時点までの測定を含む MMRM、ITT 集団）

	1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
Post-bronchodilator FEV1 (L)	**Placebo (N=317)**	**Dupilumab (N=631)**	**Placebo (N=321)**	**Dupilumab (N=633)**
Baseline				
Value				
Number	317	631	321	633
Mean (SD)	2.16 (0.71)	2.16 (0.74)	2.14 (0.69)	2.17 (0.72)
Median	2.06	2.04	2.07	2.10
Q1 : Q3	1.62 : 2.58	1.62 : 2.59	1.64 : 2.57	1.65 : 2.60
Min : Max	0.6 : 4.7	0.7 : 5.0	0.6 : 4.2	0.4 : 4.5
Week 2				
Change from baseline				
Number	310	609	311	617
LS Mean (SE)[a]	-0.04 (0.02)	0.12 (0.01)	-0.02 (0.02)	0.12 (0.01)
LS Mean Diff vs. matching placebo (95% CI)[a]		0.16 (0.12, 0.21)		0.13 (0.09, 0.18)
P-value vs. matching placebo[a]		<.0001		<.0001
Week 4				
Change from baseline				
Number	308	614	311	615
LS Mean (SE)[a]	-0.00 (0.02)	0.13 (0.01)	-0.01 (0.02)	0.13 (0.01)
LS Mean Diff vs. matching placebo (95% CI)[a]		0.13 (0.08, 0.18)		0.14 (0.09, 0.18)
P-value vs. matching placebo[a]		<.0001		<.0001
Week 8				
Change from baseline				
Number	305	607	305	604
LS Mean (SE)[a]	0.01 (0.02)	0.15 (0.01)	0.05 (0.02)	0.14 (0.01)
LS Mean Diff vs. matching placebo (95% CI)[a]		0.14 (0.10, 0.19)		0.09 (0.04, 0.13)
P-value vs. matching placebo[a]		<.0001		0.0002

Post-bronchodilator FEV1 (L)	1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
	Placebo (N=317)	Dupilumab (N=631)	Placebo (N=321)	Dupilumab (N=633)
Week 12				
Change from baseline				
Number	305	610	313	612
LS Mean (SE)[a]	0.01 (0.02)	0.15 (0.01)	0.04 (0.02)	0.14 (0.01)
LS Mean Diff vs. matching placebo (95% CI)[a]		0.14 (0.09, 0.18)		0.11 (0.06, 0.15)
P-value vs. matching placebo[a]		<.0001		<.0001
Week 24				
Change from baseline				
Number	302	599	302	601
LS Mean (SE)[a]	-0.02 (0.02)	0.16 (0.02)	0.01 (0.02)	0.13 (0.02)
LS Mean Diff vs. matching placebo (95% CI)[a]		0.18 (0.13, 0.23)		0.12 (0.07, 0.17)
P-value vs. matching placebo[a]		<.0001		<.0001
Week 36				
Change from baseline				
Number	290	586	302	589
LS Mean (SE)[a]	-0.00 (0.02)	0.15 (0.02)	0.03 (0.02)	0.14 (0.01)
LS Mean Diff vs. matching placebo (95% CI)[a]		0.15 (0.10, 0.20)		0.11 (0.06, 0.16)
P-value vs. matching placebo[a]		<.0001		<.0001
Week 52				
Change from baseline				
Number	239	499	255	494
LS Mean (SE)[a]	-0.04 (0.02)	0.15 (0.02)	0.01 (0.02)	0.14 (0.02)
LS Mean Diff vs. matching placebo (95% CI)[a]		0.19 (0.14, 0.24)		0.13 (0.08, 0.18)
P-value vs. matching placebo[a]		<.0001		<.0001

a Derived from MMRM model with change from baseline in post-bronchodilator FEV1 values up to Week 52 as the response variable, and treatment, age, sex, baseline height, region (pooled country), baseline eosinophil strata, baseline ICS dose level, visit, treatment by-visit interaction, baseline post-bronchodilator FEV1 value and baseline-by-visit interaction as covariates.

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC13579/CSR/REPORT/PGM/eff_mmrm_vis_i_t_post.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_mmrm_fev1_wk52_p_i_t_i.rtf ([redacted] 4:58)

表 17 - EFC13579 試験 - 気管支拡張薬投与後の FEV_1（L）のベースラインからの変化率の経時推移
（Week 12 時点までの測定を含む MMRM、ITT 集団）

	1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
Post-bronchodilator FEV1 (L)	**Placebo (N=317)**	**Dupilumab (N=631)**	**Placebo (N=321)**	**Dupilumab (N=633)**
Baseline				
Value				
Number	317	631	321	633
Mean (SD)	2.16 (0.71)	2.16 (0.74)	2.14 (0.69)	2.17 (0.72)
Median	2.06	2.04	2.07	2.10
Q1 : Q3	1.62 : 2.58	1.62 : 2.59	1.64 : 2.57	1.65 : 2.60
Min : Max	0.6 : 4.7	0.7 : 5.0	0.6 : 4.2	0.4 : 4.5
Week 2				
Percent change from baseline				
Number	310	609	311	617
LS Mean (SE)[a]	-0.98 (1.04)	7.37 (0.75)	0.11 (1.04)	7.75 (0.75)
LS Mean Diff vs. matching placebo (95% CI)[a]		8.34 (5.91, 10.78)		7.63 (5.21, 10.06)
P-value vs. matching placebo[a]		<.0001		<.0001
Week 4				
Percent change from baseline				
Number	308	614	311	615
LS Mean (SE)[a]	1.23 (1.10)	7.98 (0.79)	0.97 (1.10)	8.54 (0.79)
LS Mean Diff vs. matching placebo (95% CI)[a]		6.75 (4.17, 9.33)		7.57 (5.00, 10.13)
P-value vs. matching placebo[a]		<.0001		<.0001
Week 8				
Percent change from baseline				
Number	305	607	305	604
LS Mean (SE)[a]	1.44 (1.13)	9.30 (0.82)	3.81 (1.14)	9.10 (0.82)
LS Mean Diff vs. matching placebo (95% CI)[a]		7.86 (5.19, 10.53)		5.30 (2.64, 7.96)
P-value vs. matching placebo[a]		<.0001		<.0001

Post-bronchodilator FEV1 (L)	1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
	Placebo (N=317)	Dupilumab (N=631)	Placebo (N=321)	Dupilumab (N=633)
Week 12				
Percent change from baseline				
Number	305	610	313	612
LS Mean (SE)[a]	1.61 (1.17)	9.10 (0.84)	3.08 (1.16)	9.28 (0.84)
LS Mean Diff vs. matching placebo (95% CI)[a]		7.49 (4.74, 10.24)		6.20 (3.47, 8.93)
P-value vs. matching placebo[a]		<.0001		<.0001

a Derived from MMRM model with percent change from baseline in post-bronchodilator FEV1 values up to Week 12 as the response variable, and treatment, age, sex, baseline height, region (pooled country), baseline eosinophil strata, baseline ICS dose level, visit, treatment by-visit interaction, baseline post-bronchodilator FEV1 value and baseline-by-visit interaction as covariates.

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC13579/CSR/REPORT/PGM/eff_mmrm_vis_i_t_post.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_mmrm_fev1p_wk12_p_i_t_i.rtf ([redacted] 5:02)

表 18 - EFC13579 試験 - 気管支拡張薬投与後の FEV_1（L）のベースラインからの変化率の経時推移
（Week 52 時点までの測定を含む MMRM、ITT 集団）

	1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
Post-bronchodilator FEV1 (L)	**Placebo (N=317)**	**Dupilumab (N=631)**	**Placebo (N=321)**	**Dupilumab (N=633)**
Baseline				
Value				
Number	317	631	321	633
Mean (SD)	2.16 (0.71)	2.16 (0.74)	2.14 (0.69)	2.17 (0.72)
Median	2.06	2.04	2.07	2.10
Q1 : Q3	1.62 : 2.58	1.62 : 2.59	1.64 : 2.57	1.65 : 2.60
Min : Max	0.6 : 4.7	0.7 : 5.0	0.6 : 4.2	0.4 : 4.5
Week 2				
Percent change from baseline				
Number	310	609	311	617
LS Mean (SE)[a]	-0.96 (1.04)	7.39 (0.75)	0.17 (1.04)	7.77 (0.75)
LS Mean Diff vs. matching placebo (95% CI)[a]		8.35 (5.92, 10.79)		7.60 (5.18, 10.03)
P-value vs. matching placebo[a]		<.0001		<.0001
Week 4				
Percent change from baseline				
Number	308	614	311	615
LS Mean (SE)[a]	1.26 (1.10)	8.00 (0.79)	1.00 (1.10)	8.57 (0.79)
LS Mean Diff vs. matching placebo (95% CI)[a]		6.73 (4.16, 9.31)		7.57 (5.00, 10.13)
P-value vs. matching placebo[a]		<.0001		<.0001
Week 8				
Percent change from baseline				
Number	305	607	305	604
LS Mean (SE)[a]	1.43 (1.13)	9.35 (0.82)	3.82 (1.13)	9.13 (0.82)
LS Mean Diff vs. matching placebo (95% CI)[a]		7.92 (5.25, 10.59)		5.31 (2.65, 7.97)
P-value vs. matching placebo[a]		<.0001		<.0001

Post-bronchodilator FEV1 (L)	1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
	Placebo (N=317)	Dupilumab (N=631)	Placebo (N=321)	Dupilumab (N=633)
Week 12				
Percent change from baseline				
Number	305	610	313	612
LS Mean (SE)[a]	1.63 (1.16)	9.12 (0.84)	3.15 (1.16)	9.32 (0.83)
LS Mean Diff vs. matching placebo (95% CI)[a]		7.49 (4.75, 10.24)		6.16 (3.44, 8.89)
P-value vs. matching placebo[a]		<.0001		<.0001
Week 24				
Percent change from baseline				
Number	302	599	302	601
LS Mean (SE)[a]	0.30 (1.19)	9.72 (0.86)	2.25 (1.19)	8.74 (0.86)
LS Mean Diff vs. matching placebo (95% CI)[a]		9.42 (6.61, 12.23)		6.48 (3.68, 9.29)
P-value vs. matching placebo[a]		<.0001		<.0001
Week 36				
Percent change from baseline				
Number	290	586	302	589
LS Mean (SE)[a]	1.09 (1.18)	9.27 (0.85)	3.08 (1.18)	9.42 (0.85)
LS Mean Diff vs. matching placebo (95% CI)[a]		8.18 (5.38, 10.97)		6.35 (3.57, 9.12)
P-value vs. matching placebo[a]		<.0001		<.0001
Week 52				
Percent change from baseline				
Number	239	499	255	494
LS Mean (SE)[a]	-0.49 (1.27)	9.44 (0.91)	1.57 (1.26)	9.30 (0.91)
LS Mean Diff vs. matching placebo (95% CI)[a]		9.93 (6.94, 12.93)		7.73 (4.76, 10.70)
P-value vs. matching placebo[a]		<.0001		<.0001

a Derived from MMRM model with percent change from baseline in post-bronchodilator FEV1 values up to Week 52 as the response variable, and treatment, age, sex, baseline height, region (pooled country), baseline eosinophil strata, baseline ICS dose level, visit, treatment by-visit interaction, baseline post-bronchodilator FEV1 value and baseline-by-visit interaction as covariates.

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC13579/CSR/REPORT/PGM/eff_mmrm_vis_i_t_post.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_mmrm_fev1p_wk52_p_i_t_i.rtf ([redacted] 5:05)

表 19 - EFC13579 試験 - 気管支拡張薬投与後の FEV_1（L）のベースラインからの変化量の経時推移
（Week 12 時点までの測定を含む MMRM、ベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の ITT 集団）

	1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
Post-bronchodilator FEV1 (L)	**Placebo (N=148)**	**Dupilumab (N=264)**	**Placebo (N=142)**	**Dupilumab (N=277)**
Baseline				
Value				
Number	148	264	142	277
Mean (SD)	2.20 (0.73)	2.18 (0.75)	2.13 (0.69)	2.16 (0.70)
Median	2.09	2.04	2.05	2.12
Q1 : Q3	1.67 : 2.83	1.61 : 2.58	1.63 : 2.58	1.67 : 2.53
Min : Max	0.6 : 4.3	0.8 : 4.4	0.6 : 4.2	0.6 : 4.1
Week 2				
Change from baseline				
Number	148	252	138	269
LS Mean (SE)[a]	-0.04 (0.03)	0.24 (0.02)	-0.01 (0.03)	0.20 (0.02)
LS Mean Diff vs. matching placebo (95% CI)[a]		0.28 (0.21, 0.35)		0.21 (0.14, 0.28)
P-value vs. matching placebo[a]		<.0001		<.0001
Week 4				
Change from baseline				
Number	144	259	141	267
LS Mean (SE)[a]	0.02 (0.03)	0.26 (0.02)	0.01 (0.03)	0.23 (0.02)
LS Mean Diff vs. matching placebo (95% CI)[a]		0.24 (0.17, 0.31)		0.23 (0.15, 0.30)
P-value vs. matching placebo[a]		<.0001		<.0001
Week 8				
Change from baseline				
Number	144	254	136	261
LS Mean (SE)[a]	0.02 (0.03)	0.30 (0.02)	0.10 (0.03)	0.25 (0.02)
LS Mean Diff vs. matching placebo (95% CI)[a]		0.28 (0.21, 0.35)		0.15 (0.08, 0.22)
P-value vs. matching placebo[a]		<.0001		<.0001

Post-bronchodilator FEV1 (L)	1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
	Placebo (N=148)	Dupilumab (N=264)	Placebo (N=142)	Dupilumab (N=277)
Week 12				
Change from baseline				
Number	144	256	139	267
LS Mean (SE)[a]	0.04 (0.03)	0.29 (0.02)	0.07 (0.03)	0.26 (0.02)
LS Mean Diff vs. matching placebo (95% CI)[a]		0.25 (0.18, 0.33)		0.20 (0.12, 0.27)
P-value vs. matching placebo[a]		<.0001		<.0001

a Derived from MMRM model with change from baseline in post-bronchodilator FEV1 values up to Week 12 as the response variable, and treatment, age, sex, baseline height, region (pooled country), baseline eosinophil strata, baseline ICS dose level, visit, treatment by-visit interaction, baseline post-bronchodilator FEV1 value and baseline-by-visit interaction as covariates.

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC13579/CSR/REPORT/PGM/eff_mmrm_vis_i_t_post.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_mmrm_fev1_wk12_p_ge30_i_t_i.rtf ([redacted] 5:00)

表 20 - EFC13579 試験 - 気管支拡張薬投与後の FEV_1（L）のベースラインからの変化量の経時推移
（Week 52 時点までの測定を含む MMRM、ベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の ITT 集団）

	1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
Post-bronchodilator FEV1 (L)	**Placebo (N=148)**	**Dupilumab (N=264)**	**Placebo (N=142)**	**Dupilumab (N=277)**
Baseline				
Value				
Number	148	264	142	277
Mean (SD)	2.20 (0.73)	2.18 (0.75)	2.13 (0.69)	2.16 (0.70)
Median	2.09	2.04	2.05	2.12
Q1 : Q3	1.67 : 2.83	1.61 : 2.58	1.63 : 2.58	1.67 : 2.53
Min : Max	0.6 : 4.3	0.8 : 4.4	0.6 : 4.2	0.6 : 4.1
Week 2				
Change from baseline				
Number	148	252	138	269
LS Mean (SE)[a]	-0.04 (0.03)	0.24 (0.02)	-0.01 (0.03)	0.20 (0.02)
LS Mean Diff vs. matching placebo (95% CI)[a]		0.28 (0.21, 0.35)		0.21 (0.14, 0.28)
P-value vs. matching placebo[a]		<.0001		<.0001
Week 4				
Change from baseline				
Number	144	259	141	267
LS Mean (SE)[a]	0.02 (0.03)	0.26 (0.02)	0.01 (0.03)	0.23 (0.02)
LS Mean Diff vs. matching placebo (95% CI)[a]		0.24 (0.17, 0.31)		0.22 (0.15, 0.30)
P-value vs. matching placebo[a]		<.0001		<.0001
Week 8				
Change from baseline				
Number	144	254	136	261
LS Mean (SE)[a]	0.02 (0.03)	0.30 (0.02)	0.10 (0.03)	0.25 (0.02)
LS Mean Diff vs. matching placebo (95% CI)[a]		0.28 (0.21, 0.35)		0.15 (0.08, 0.22)
P-value vs. matching placebo[a]		<.0001		<.0001

Post-bronchodilator FEV1 (L)	1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
	Placebo (N=148)	Dupilumab (N=264)	Placebo (N=142)	Dupilumab (N=277)
Week 12				
Change from baseline				
Number	144	256	139	267
LS Mean (SE)[a]	0.04 (0.03)	0.29 (0.02)	0.07 (0.03)	0.27 (0.02)
LS Mean Diff vs. matching placebo (95% CI)[a]		0.25 (0.18, 0.33)		0.20 (0.12, 0.27)
P-value vs. matching placebo[a]		<.0001		<.0001
Week 24				
Change from baseline				
Number	141	252	134	259
LS Mean (SE)[a]	0.03 (0.03)	0.32 (0.02)	0.05 (0.03)	0.25 (0.02)
LS Mean Diff vs. matching placebo (95% CI)[a]		0.29 (0.21, 0.37)		0.20 (0.12, 0.28)
P-value vs. matching placebo[a]		<.0001		<.0001
Week 36				
Change from baseline				
Number	137	246	135	255
LS Mean (SE)[a]	0.02 (0.03)	0.31 (0.03)	0.07 (0.03)	0.25 (0.02)
LS Mean Diff vs. matching placebo (95% CI)[a]		0.29 (0.21, 0.37)		0.19 (0.11, 0.27)
P-value vs. matching placebo[a]		<.0001		<.0001
Week 52				
Change from baseline				
Number	113	217	115	211
LS Mean (SE) [a]	-0.01 (0.03)	0.29 (0.03)	0.03 (0.03)	0.25 (0.02)
LS Mean Diff vs. matching placebo (95% CI)[a]		0.30 (0.22, 0.38)		0.22 (0.14, 0.30)
P-value vs. matching placebo[a]		<.0001		<.0001

a Derived from MMRM model with change from baseline in post-bronchodilator FEV1 values up to Week 52 as the response variable, and treatment, age, sex, baseline height, region (pooled country), baseline eosinophil strata, baseline ICS dose level, visit, treatment by-visit interaction, baseline post-bronchodilator FEV1 value and baseline-by-visit interaction as covariates.

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC13579/CSR/REPORT/PGM/eff_mmrm_vis_i_t_post.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_mmrm_fev1_wk52_p_ge30_i_t_i.rtf ([redacted] 5:01)

表 21 - EFC13579 試験 - 気管支拡張薬投与後の FEV_1（L）のベースラインからの変化率の経時推移
（Week 12 時点までの測定を含む MMRM、ベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の ITT 集団）

	1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
Post-bronchodilator FEV1 (L)	**Placebo (N=148)**	**Dupilumab (N=264)**	**Placebo (N=142)**	**Dupilumab (N=277)**
Baseline				
Value				
Number	148	264	142	277
Mean (SD)	2.20 (0.73)	2.18 (0.75)	2.13 (0.69)	2.16 (0.70)
Median	2.09	2.04	2.05	2.12
Q1 : Q3	1.67 : 2.83	1.61 : 2.58	1.63 : 2.58	1.67 : 2.53
Min : Max	0.6 : 4.3	0.8 : 4.4	0.6 : 4.2	0.6 : 4.1
Week 2				
Percent change from baseline				
Number	148	252	138	269
LS Mean (SE)[a]	0.21 (1.77)	13.52 (1.36)	0.71 (1.83)	12.93 (1.33)
LS Mean Diff vs. matching placebo (95% CI)[a]		13.31 (9.02, 17.59)		12.23 (7.92, 16.53)
P-value vs. matching placebo[a]		<.0001		<.0001
Week 4				
Percent change from baseline				
Number	144	259	141	267
LS Mean (SE)[a]	3.00 (1.82)	15.16 (1.39)	2.30 (1.88)	14.93 (1.37)
LS Mean Diff vs. matching placebo (95% CI)[a]		12.16 (7.75, 16.57)		12.63 (8.21, 17.05)
P-value vs. matching placebo[a]		<.0001		<.0001
Week 8				
Percent change from baseline				
Number	144	254	136	261
LS Mean (SE)[a]	3.00 (1.88)	17.61 (1.43)	6.74 (1.94)	15.75 (1.41)
LS Mean Diff vs. matching placebo (95% CI)[a]		14.61 (10.06, 19.16)		9.02 (4.45, 13.59)
P-value vs. matching placebo[a]		<.0001		0.0001
Week 12				
Percent change from baseline				
Number	144	256	139	267
LS Mean (SE)[a]	3.99 (1.94)	17.05 (1.48)	5.12 (2.00)	16.72 (1.45)
LS Mean Diff vs. matching placebo (95% CI)[a]		13.05 (8.34, 17.77)		11.60 (6.88, 16.32)
P-value vs. matching placebo[a]		<.0001		<.0001

a Derived from MMRM model with percent change from baseline in post-bronchodilator FEV1 values up to Week 12 as the response variable, and treatment, age, sex, baseline height, region (pooled country), baseline eosinophil strata, baseline ICS dose level, visit, treatment by-visit interaction, baseline post-bronchodilator FEV1 value and baseline-by-visit interaction as covariates.

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC13579/CSR/REPORT/PGM/eff_mmrm_vis_i_t_post.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_mmrm_fev1p_wk12_p_ge30_i_t_i.rtf ([redacted] 5:06)

表 22 - EFC13579 試験 - 気管支拡張薬投与後の FEV_1（L）のベースラインからの変化率の経時推移
（Week 52 時点までの測定を含む MMRM、ベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の ITT 集団）

	1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
Post-bronchodilator FEV1 (L)	**Placebo (N=148)**	**Dupilumab (N=264)**	**Placebo (N=142)**	**Dupilumab (N=277)**
Baseline				
Value				
Number	148	264	142	277
Mean (SD)	2.20 (0.73)	2.18 (0.75)	2.13 (0.69)	2.16 (0.70)
Median	2.09	2.04	2.05	2.12
Q1 : Q3	1.67 : 2.83	1.61 : 2.58	1.63 : 2.58	1.67 : 2.53
Min : Max	0.6 : 4.3	0.8 : 4.4	0.6 : 4.2	0.6 : 4.1
Week 2				
Percent change from baseline				
Number	148	252	138	269
LS Mean (SE)[a]	0.26 (1.77)	13.57 (1.36)	0.83 (1.83)	13.02 (1.33)
LS Mean Diff vs. matching placebo (95% CI)[a]		13.31 (9.03, 17.60)		12.19 (7.88, 16.50)
P-value vs. matching placebo[a]		<.0001		<.0001
Week 4				
Percent change from baseline				
Number	144	259	141	267
LS Mean (SE)[a]	3.06 (1.82)	15.21 (1.39)	2.40 (1.88)	15.01 (1.37)
LS Mean Diff vs. matching placebo (95% CI)[a]		12.14 (7.73, 16.55)		12.61 (8.19, 17.03)
P-value vs. matching placebo[a]		<.0001		<.0001
Week 8				
Percent change from baseline				
Number	144	254	136	261
LS Mean (SE)[a]	3.00 (1.87)	17.67 (1.43)	6.76 (1.93)	15.88 (1.40)
LS Mean Diff vs. matching placebo (95% CI)[a]		14.66 (10.12, 19.21)		9.11 (4.55, 13.67)
P-value vs. matching placebo[a]		<.0001		<.0001
Week 12				
Percent change from baseline				
Number	144	256	139	267
LS Mean (SE)[a]	4.05 (1.94)	17.14 (1.48)	5.31 (1.99)	16.78 (1.45)
LS Mean Diff vs. matching placebo (95% CI)[a]		13.09 (8.39, 17.79)		11.46 (6.75, 16.18)
P-value vs. matching placebo[a]		<.0001		<.0001

Post-bronchodilator FEV1 (L)	1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
	Placebo (N=148)	Dupilumab (N=264)	Placebo (N=142)	Dupilumab (N=277)
Week 24				
Percent change from baseline				
Number	141	252	134	259
LS Mean (SE)[a]	3.74 (1.97)	18.21 (1.50)	4.85 (2.03)	16.00 (1.47)
LS Mean Diff vs. matching placebo (95% CI)[a]		14.47 (9.70, 19.25)		11.14 (6.35, 15.94)
P-value vs. matching placebo[a]		<.0001		<.0001
Week 36				
Percent change from baseline				
Number	137	246	135	255
LS Mean (SE)[a]	3.00 (1.97)	17.85 (1.50)	5.33 (2.02)	16.22 (1.47)
LS Mean Diff vs. matching placebo (95% CI)[a]		14.85 (10.07, 19.63)		10.89 (6.10, 15.68)
P-value vs. matching placebo[a]		<.0001		<.0001
Week 52				
Percent change from baseline				
Number	113	217	115	211
LS Mean (SE)[a]	1.97 (2.04)	16.78 (1.54)	2.75 (2.08)	15.96 (1.52)
LS Mean Diff vs. matching placebo (95% CI)[a]		14.81 (9.88, 19.74)		13.21 (8.27, 18.15)
P-value vs. matching placebo[a]		<.0001		<.0001

a Derived from MMRM model with percent change from baseline in post-bronchodilator FEV1 values up to Week 52 as the response variable, and treatment, age, sex, baseline height, region (pooled country), baseline eosinophil strata, baseline ICS dose level, visit, treatment by-visit interaction, baseline post-bronchodilator FEV1 value and baseline-by-visit interaction as covariates.

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC13579/CSR/REPORT/PGM/eff_mmrm_vis_i_t_post.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_mmrm_fev1p_wk52_p_ge30_i_t_i.rtf ([redacted] 5:08)

表 23 - EFC13691 試験 - 主要な有効性結果の要約（全体集団）

	Overall population[a]	
	DUPIXENT 300 mg **N=103**	**Placebo** **N=107**
Primary endpoint (week 24)		
Percent reduction in OCS from baseline		
Mean overall percent reduction from baseline (%)	70.1	41.9
Difference (% [95% CI]) (dupilumab vs. placebo)	28.24 (15.81, 40.67)	
Median % reduction in daily OCS dose from baseline	100	50
Percent reduction from baseline		
100%	52.4	29.0
≥90%	55.3	30.8
≥75%	68.9	39.3
≥50%	79.6	53.3
>0%	86.4	68.2
No reduction or any increase in OCS dose, or dropped out of study	13.6	31.8
Secondary endpoint (week 24)[b]		
Proportion of patients achieving a reduction of OCS dose to <5 mg/day	69	33
Odds ratio (95% CI)	4.48 (2.39, 8.39)	

a Overall population is unrestricted by minimum baseline eosinophils or other Type 2 biomarkers

b Model estimates by logistic regression

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC13691/CSR/REPORT/PGM/eff_ocs_ancov_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ocs_ancov_i_t_x.rtf ([redacted] 2:34)
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC13691/CSR/REPORT/PGM/eff_ocs_po_label_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ocs_po_label_i_t_i.rtf ([redacted] 5:39)
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC13691/CSR/REPORT/PGM/eff_ocs_resp_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ocs_resp_rdlt5_i_t_i.rtf ([redacted] 18:18)