サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部－臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法（気管支喘息）

Total number of pages: 16

(electronic 2.0)

目　　次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法（気管支喘息） **1**

表　目　次 **3**

図　目　次 **4**

略号と用語の定義 **5**

1　背景及び概観 **6**

1.1　背景 6

1.2　生物学的分析法の概観 6

2　個々の試験結果の要約 **8**

2.1　生物学的分析法 8

2.1.1　抗薬物抗体 8

2.1.1.1　REGN668-AV-13089-VA-01V3：ヒト血清中抗デュピルマブ抗体検出のための生物学的分析法のバリデーション 8

2.1.1.2　REGN668-AV-15153-VA-01V1：修飾デュピルマブを使用したヒト血清中抗デュピルマブ抗体検出のための生物学的分析法のバリデーション 10

2.1.2　中和抗体 10

2.1.2.1　REGN668-AV-13112-VA-01V2：ヒト血清中抗 REGN668（デュピルマブ）中和抗体検出のための競合リガンド結合法のバリデーション 10

3　全試験を通しての結果の比較と解析 **12**

3.1　結論 12

参 考 文 献 **13**

4　付録 **14**

表　目　次

表 1 -臨床試験で使用した分析法のバリデーション報告書の要約 15
表 2 -臨床試験で実施された Incurred sample reanalysis の要約 16

図　目　次

図 1 - 2 つの生物学的分析法によるアプローチ 9

略号と用語の定義

AD:	Atopic dermatitis／アトピー性皮膚炎
ADA:	Anti-drug antibody／抗薬物抗体
CF:	Cut point factor／カットポイント係数
DS:	Drug substance
ISR:	Incurred sample reanalysis
NAb:	Neutralizing antibody／中和抗体

1　背景及び概観

1.1　背景

気管支喘息（以下、喘息）の適応症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（PFS-S）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、アトピー性皮膚炎（AD）を適応症とした製造販売承認申請（以下、AD 承認申請）にて 2017 年に米国及び欧州で、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（DS）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 DS 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）。

1.2　生物学的分析法の概観

喘息患者を対象とした臨床試験での血清検体の分析に使用した分析法の一部は AD 患者を対象とした臨床試験で使用したものと全く同じである。AD 患者を対象とした臨床試験では、以下の分析法を使用した。すなわち、機能性デュピルマブ濃度分析法（REGN668-AV-09095-VA-01V2 及び REGN668-AV-13074- VA-01V1）、抗薬物抗体（ADA）分析法（REGN668-AV-09106-VA-01V2 及び REGN668-AV-13089-VA-01V2）、及び中和抗体（NAb）分析法（REGN668-AV-13112-VA-01V1）である。これらの分析法の詳細は AD 承認申請 Module 2.7.1 に記載している。上記以外の喘息患者の臨床血清検体の生物学的分析のために更新又は開発した分析法を、本モジュールに記載する。具体的には、ADA 分析法（Module 5.3.1.4-1[REGN668-AV-13089-VA-01V3]）及び NAb 分析法（Module 5.3.1.4-2 [REGN668-AV-13112-VA-01V2]）を更新し、追加で新たな ADA 分析法（Module 5.3.1.4-3 [REGN668-AV-15153-VA-01V1]）を開発してバリデートした。これらの更新した分析法又は新規分析法の要約を付録表 1に示す。

機能性デュピルマブ濃度は、喘息患者を対象とした第 2a 相 ACT11457 試験では REGN668-AV-09095-VA-01V2 法を使用して測定し、第 2b 相 DRI12544 試験及び第 3 相試験（EFC13579、EFC13691、及び LTS12551 試験）では REGN668-AV-13074-VA-01V1 法を使用して測定した。機能性デュピルマブ濃度分析法に対する Incurred sample reanalysis（ISR）を、ACT11457 試験及び DRI12544 試験で行った。ACT11457 試験及び DRI12544 試験の ISR データを、付録表 2に示す各検体分析報告書に示す。これらの ISR はすべて許容基準を満たしており、各試験集団に対する本分析法により得られたデータが頑健であることが示された。

ACT11457 試験では ADA を REGN668-AV-09106-VA-01V2 法によって測定した。REGN668-AV-13089-VA-01V2 法を用いた DRI12544 試験の生物学的分析では、一部の患者のベースライン血清検体で、比較的高いバックグラウンドの値が観測された。この薬剤に非特異的な高いバックグラウンドの値が見られる検体に対しても、治験薬投与下に発現した ADA 反応が検出できるように、

REGN668-AV-13089-VA-01V2 法を改変してバリデートした（Module 5.3.1.4-3 [REGN668-AV-15153-VA-01V1]）。この改変した分析法はブリッジング電気化学発光法を用いており、本分析法のブリッジング複合体の構成要素の一つであるデュピルマブの一部を修飾することにより、デュピルマブに非特異的なバックグラウンド反応を弱め、治験薬投与下に発現した ADA 反応を検出できるようにしている。REGN668-AV-13089-VA-01V2 法（最初の分析法）によるスクリーニング試験でベースライン時に陽性反応を示した患者の検体に対して、このバリデートした生物学的分析法である REGN668-AV-15153-VA-01V1 法（改変分析法）で分析した。これらの 2 つの生物学的分析法を組み合わせて用いることにより、第 2b 相 DRI12544 試験及び第 3 相試験（EFC13579、EFC13691 及び LTS12551 試験）の臨床検体の分析を行った。

2　個々の試験結果の要約

2.1　生物学的分析法

喘息患者から採取した検体を分析するために用いた機能性デュピルマブ濃度分析法、ADA 分析法、NAb 分析法を検証した結果、バリデーションプロトコールに規定したすべての許容基準を満たした。

上述のとおり、喘息患者を対象とした第 2a 相 ACT11457 試験で使用した機能性デュピルマブ濃度（REGN668-AV-09095-VA-01V2 及び REGN668-AV-13074-VA-01V1 試験）及び抗薬物抗体（REGN668-AV-09106-VA-01V2 試験）の分析法は、AD 承認申請資料に記載した。

2.1.1.1項の ADA 分析法及び2.1.2.1項の NAb 分析法データを更新し、また2.1.1.2項の新規 ADA 分析法を開発しバリデートした。すべてのデュピルマブ ADA 分析法のために設定した ADA 分析法のカットポイントは、FDA Draft Guidance 2009 (1)、EMA Guideline 2009 (2, 3)、Mire-Sluis 2004 (4)、Shankar 2008 (5)で推奨されている統計的手法に基づいて設定した。

2.1.1　抗薬物抗体

2.1.1.1　REGN668-AV-13089-VA-01V3：ヒト血清中抗デュピルマブ抗体検出のための生物学的分析法のバリデーション

Module 5.3.1.4-1 [REGN668-AV-13089-VA-01V3]

目的及び方法：

REGN668-AV-13089-VA-01V2 の生物学的分析法は AD 承認申請資料で説明している。追加データが得られたため、本法のバリデーション報告書を更新して REGN668-AV-13089-VA-01V3 とした。この方法が喘息患者の血清中 ADA の検出に適した信頼性の高い方法であることを示す目的で、生物学的分析法バリデーションプロトコールに事前に規定した本法の一連のバリデーション評価項目について詳細に検討した。

これらの更新情報には、延長した長期安定性試験の追加報告、120 ng/mL のモノクローナル抗体対照の存在下における Drug Tolerance Limit（DTL）の決定、喘息患者を対象とした ADA 分析のスクリーニング試験及び確認試験のカットポイントの設定が含まれている。これらの喘息患者集団の ADA 分析法のカットポイントは、DRI12544、DRI12544 addendum、EFC13579、EFC13691 及び LTS12551 試験の臨床検体の生物学的分析で採用した。

結果：

DRI12544 試験のベースライン検体を用いて、この喘息患者集団について、統計的に定義されたスクリーニング試験のノンパラメトリック変動カットポイント係数 （CF）を観測データの 95 パーセンタイルに基づいて 1.41 とし、確認試験のカットポイントを偽陽性率 1%に基づいて 37.5%とした（Module 5.3.1.4-4 [REGN668-MX-14119-SR-01V2]）。喘息患者集団に特有のこれらのスクリーニング試験カッ

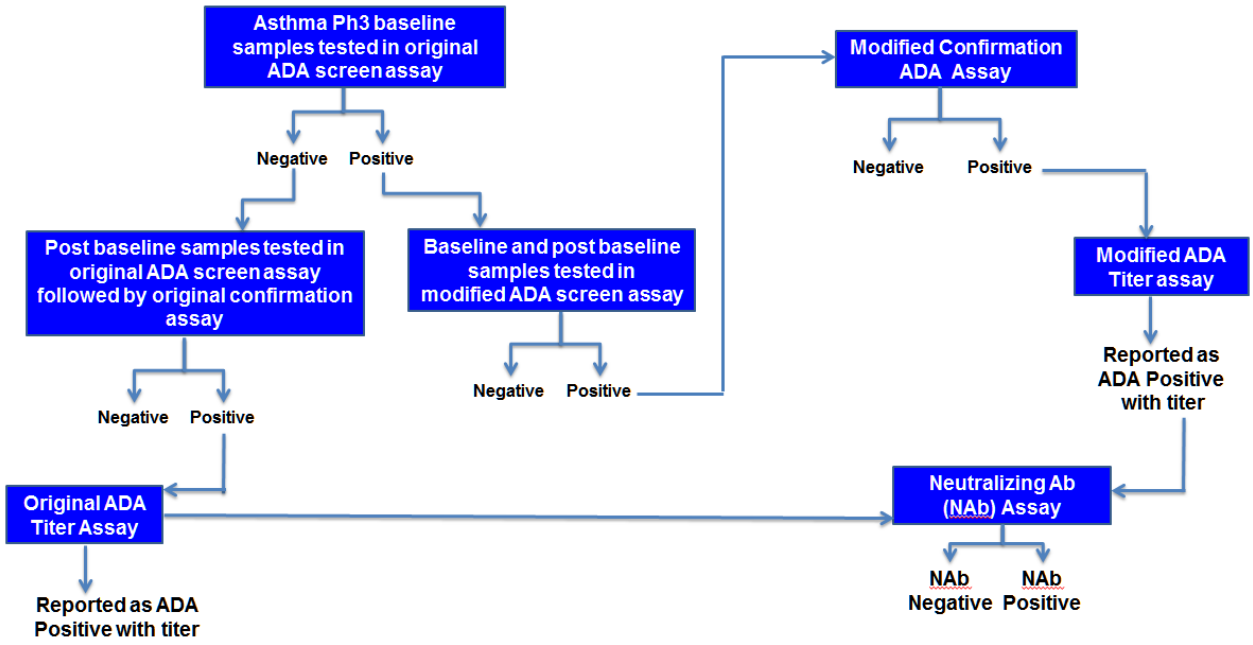
トポイント、確認試験カットポイント、抗体価測定カットポイントは、DRI12544、EFC13579、EFC13691及び LTS12551 試験の臨床検体の分析で採用した。

当初、モノクローナル抗体陽性対照は、-20°C 及び-80°C で保存したとき、ヒト血清中で 24 ヵ月以上安定していることを確認した。これらの対照の-20°C 及び-80°C における安定性をさらに試験したところ、ヒト血清中で 42 ヵ月以上安定していることが明らかになった。

最初の ADA 分析法（REGN668-AV-13089-VA-01V3）を使用したところ、DRI12544 試験の一部の患者のベースライン血清検体で比較的高いバックグラウンドの値が観測された。高いバックグラウンドの値が見られた検体においても治験薬投与下に発現した ADA 反応が検出できるように、ブリッジング複合体の構成要素にデュピルマブ薬剤の一部を修飾したものを使用することで改変したブリッジング電気化学発光法を開発し、バリデートした（Module 5.3.1.4-3 [REGN668-AV-15153-VA-01V1]）。

最初の ADA 分析法と改変した ADA 分析法の 2 つの分析法による生物学的分析法（図 1）を使用し、喘息患者を対象とした第 2b 相及び第 3 相試験の検体の生物学的分析を行った。患者由来のベースライン検体（プラセボ群由来のものを含む）をまず、最初の ADA 分析法でスクリーニングした。この最初のスクリーニング試験でベースライン検体が陰性であった患者の検体は、引き続き、最初の ADA 分析法で分析した。この最初のスクリーニング試験でベースライン検体が陽性であった患者の検体は、改変した分析法で分析した。このアプローチを、DRI12544 試験及び第 3 相試験（EFC13579、EFC13691及び LTS12551 試験）のすべての臨床検体の生物学的分析で使用した。

図 1 - 2 つの生物学的分析法によるアプローチ



The REGN668-AV-13089-VA-01V3 screen assay is referred to as the Original ADA assay
The REGN668-AV-15153-VA-01V1 assay is referred to as the Modified ADA assay

2.1.1.2 REGN668-AV-15153-VA-01V1：修飾デュピルマブを使用したヒト血清中抗デュピルマブ抗体検出のための生物学的分析法のバリデーション

Module 5.3.1.4-3 [REGN668-AV-15153-VA-01V1]

目的及び方法：

この生物学的分析法が、喘息患者において治験薬投与下に発現した ADA を検出するために適した信頼性の高い方法であることを示す目的で、生物学的分析法バリデーションプロトコールに事前に規定した本法の一連のバリデーション評価項目について詳細に検討した。

REGN668-AV-13089-VA-01V3 法と同様に、この方法では、抗デュピルマブ抗体を検出するブリッジング測定を行う分析の前に、血清検体を酸処理する。この処理によって血清検体中に存在する抗体と薬物の複合体を解離させることで、デュピルマブ存在下における ADA 検出が改善される。本分析法では、最初に ADA 陽性の可能性を特定するスクリーニング試験、スクリーニング試験で認められた陽性反応が添加した非標識デュピルマブと競合するか否かを調べる確認試験、確認試験で ADA 陽性が確定した検体中の ADA の抗体価を調べる抗体価測定の 3 段階で検体を評価する。

結果：

REGN668-AV-15153-VA-01V1 法の性能を評価したところ、バリデーションプロトコールに規定したすべての許容基準を満たした。この ADA 分析法のスクリーニング試験段階では、第 2 相 DRI12544 試験に参加した喘息患者のベースラインにおける 162 検体を分析し、Module 5.3.1.4-5 [REGN668-MX-15154-SR-01V2]に記載するスクリーニング試験の CF を確定した。統計的に定義されたスクリーニング試験のノンパラメトリック変動 CF を、偽陽性率が 5%となるように、観測データの 95 パーセンタイルに基づいて算出した。この CF を用いて、すべての追加測定におけるプレート特異的なカットポイントを算出した。ADA 確認試験では、同じベースライン血清検体 162 件を分析し、本データの 99 パーセンタイル（1%の偽陽性率）に基づいて確認試験のカットポイントを求めた。S/N 比の 99.9 パーセンタイルのパラメトリックな推定に基づいて、抗体価測定の CF を算出した。スクリーニング試験の CF に基づくと、未希釈血清における本分析法の抗デュピルマブモノクローナル抗体陽性対照に対する感度は約 54.3 ng/mL、ウサギ抗デュピルマブポリクローナル抗体に対する感度は約 12.5 ng/mL であった。

2.1.2 中和抗体

2.1.2.1 REGN668-AV-13112-VA-01V2：ヒト血清中抗 REGN668（デュピルマブ）中和抗体検出のための競合リガンド結合法のバリデーション

Module 5.3.1.4-2 [REGN668-AV-13112-VA-01V2]

目的及び方法：

REGN668-AV-13112-VA-01V1 の生物学的分析法は、AD 承認申請資料に記載した。本法が喘息患者の血清中 NAb の検出にも適した信頼性の高い方法であることを示す目的で、事前に規定した本法の一

連のバリデーション評価項目について詳細に検討した。追加の検討結果をバリデーション報告書更新版（REGN668-AV-13112-VA-01V2）に掲載した。

結果：

AD 承認申請 Module 2.7.1 の 2.1 項に記載しているマトリックス干渉、希釈直線性、分析法の頑健性、及び耐久性など、様々なバリデーション評価項目について、すべての分析法許容基準を満たした。

本法では、1%の偽陽性率に基づく NAb 分析法のカットポイントの設定が更新事項であり、このカットポイントを第 3 相試験（EFC13579、EFC13691 及び LTS12551 試験）の臨床検体の生物学的分析に採用した。

抗デュピルマブモノクローナル抗体陽性対照及びウサギ抗デュピルマブポリクローナル抗体に対する分析法の感度は、それぞれ約 125 ng/mL 又は 117 ng/mL であった。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　結論

喘息の適応症におけるデュピルマブの臨床開発試験プログラム全体で、バリデートした分析法を使用して、喘息患者を対象にデュピルマブを投与した後に機能性デュピルマブの全身曝露量及び免疫原性（ADA 及び NAb）を検討した。機能性デュピルマブ分析法によって、血清中の機能性デュピルマブ濃度は正確に定量された。さらに、試験条件下で、本分析法では機能性デュピルマブの定量に対する選択性が確認され、本分析法はヒト血清マトリックスによる阻害を受けないと考えられた。ADA 評価に採用した生物学的分析法によって、治験薬投与下に発現した ADA 反応を特異的に検出できた。

参 考 文 献

全ての文献の写しを Module 5.4 に添付する。

1. FDA Draft Guidance for Industry: Assay Development for Immunogenicity Testing of Therapeutic Proteins. Dec 2009
2. EMA Guideline on Bioanalytical Method Validation (EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev. 1)
3. EMA Guideline on Bioanalytical Method Validation (EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev. 1 Corr. 2)
4. Mire-Sluis AR, Barrett YC, Devanarayan V, Koren E, Liu H, Maia M, et al. Recommendations for the design and optimization of immunoassays used in the detection of host antibodies against biotechnology products. J Immunol Methods. 2004; 289(1-2):1-16.
5. Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, Barrett YC, Bowsher R, Finco-Kent D, et al. Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products. J Pharm Biomed Anal. 2008; 48(5):1267-81.

4　付録

表 1 -臨床試験で使用した分析法のバリデーション報告書の要約

Validation (method) Study Report Location	Analyte	Matrix (MRD)	Calibration Curve (ng/mL)	LLOQ (ng/mL)	Accuracy (%AR)	Winthin-run Precision (CV%)	Between-run Precision (CV%)	Long Term Stability at -80°C	Clinical Studies
REGN668-AV-09095-VA-01V2	functional dupilumab	human serum (1:50)	1.56 - 100	78	93 - 109	≤12	≤16	up to 24 months	ACT11457
REGN668-AV-13074-VA-01V1	functional dupilumab	human serum (1:50)	1.56 - 100	78	96 - 105	≤9	≤9	up to 24 months	DRI12544 EFC13579 EFC13691 LTS12551
REGN668-AV-09106-VA-01V2	anti-dupilumab antibodies	human serum (1:30)	NA	35.6	NA	NA	NA	up to 24 months	ACT11457
[REGN668-AV-13089-VA-01V3] (Module 5.3.1.4-1)	anti-dupilumab antibodies	human serum (1:30)	NA	9.3	NA	NA	NA	up to 42 months	DRI12544 addendum EFC13579 EFC13691 LTS12551
[REGN668-AV-15153-VA-01V1] (Module 5.3.1.4-3)	anti-dupilumab antibodies	human serum (1:30)	NA	54.3	NA	NA	NA	up to 42 months	DRI12544 addendum EFC13579 EFC13691 LTS12551
[REGN668-AV-13112-VA-01V2] (Module 5.3.1.4-2)	dupilumab neutralizing antibodies	Human serum (1:10)	NA	125	NA	NA	NA	up to 24 months	EFC13579 EFC13691 LTS12551

Note: Report numbers in black font have been provided in the original marketing application for AD.
%AR - %Analytical Recovery, LLOQ - Lower limit of quantitation MRD – Maximum required dilution, CV – Coefficient variation
Report numbers in blue font are provided with asthma application.

表 2 -臨床試験で実施された Incurred sample reanalysis の要約

Study (method)	Analyte	ISR Conducted in Clinical Studies (Study Population)	Study Report Location
REGN668-AV-09095-VA-01V2	Functional dupilumab	ACT11457	Module 5.3.1.4*
REGN668-AV-13074-VA-01V1	Functional dupilumab	DRI12544	Module 5.3.1.4*

Note: Incurred Sample Reanalysis (ISR) criteria were that 66.7% of the reanalysis results must be within ±30% variability of the original result.
*Both Reports have been provided in the original marketing application for AD.

サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部－臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験（気管支喘息）

Total number of pages: 93

(electronic 3.0)

目　　次

2.7.2 臨床薬理試験（気管支喘息） **1**

表　目　次 **5**

図　目　次 **7**

略号と用語の定義 **9**

1　背景及び概観 **11**

1.1　背景 11

1.2　薬物動態及び薬力学試験の概観 13

1.2.1　薬物動態データ及び解析の概観 19

1.2.1.1　生物学的分析法 19

1.2.1.2　薬物動態解析 19

1.2.2　母集団薬物動態解析 19

1.2.3　薬力学バイオマーカー解析 20

1.2.4　薬物動態／薬力学解析 21

1.2.5　免疫原性及び解析の概観 21

1.2.5.1　抗薬物抗体評価を行った試験及び抗薬物抗体の定義 21

1.2.5.2　生物学的分析法 21

1.2.5.3　免疫原性データ及び解析 22

1.2.6　用法・用量の選択 22

2　個々の試験結果の要約 **25**

2.1　臨床薬理試験に関連する分析法 25

2.2　健康被験者における薬物動態及び初期忍容性試験 25

2.3　喘息患者における有効性及び安全性試験 25

2.4　アトピー性皮膚炎小児患者における薬物動態及び初期忍容性試験 30

2.5　併合データの母集団薬物動態及び母集団薬物動態／薬力学解析 30

2.5.1 POH0530 31
2.5.2 POH0531 35
2.5.3 POH0563 37
2.6 デュピルマブにおける外因性要因の影響及び他剤に対するデュピルマブの影響を検討した試験 39
2.6.1 デュピルマブの薬物動態への外因性要因の影響 39
2.6.2 他剤の薬物動態へのデュピルマブの影響 39
3 全試験を通しての結果の比較と解析 41
3.1 全試験を通しての薬物動態の比較 41
3.1.1 喘息患者における薬物動態パラメータの概要 41
3.1.2 喘息患者及びアトピー性皮膚炎患者間のデュピルマブの薬物動態の比較 43
3.1.3 吸収、分布、及び排泄 45
3.1.4 定常状態－累積係数 46
3.1.5 用量比例性 47
3.1.6 薬物動態の変動要因 48
3.1.6.1 内因性要因 50
3.1.6.2 外因性要因 56
3.1.7 CYP 基質の薬物動態へのデュピルマブの影響 56
3.1.8 結論 56
3.2 試験を通しての薬力学的結果の比較 57
3.2.1 呼気一酸化窒素（FeNO） 57
3.2.2 血清中 TARC、総 IgE、及び血漿中エオタキシン-3 58
3.2.3 血清中ペリオスチン 60
3.2.4 気管支拡張薬吸入前の一秒量（FEV_1） 60
3.2.5 結論 61
3.3 薬物動態／薬力学の関係 62
3.3.1 コントロール不良の中等症から重症の喘息患者集団（ステロイド非依存性） 63
3.3.1.1 FEV_1 の薬物動態／薬力学解析 63
3.3.1.2 FEV_1 の経験則的モデル（POH0563） 66
3.3.1.3 重度喘息増悪の年換算発生率 68
3.3.2 ステロイド依存性の重症喘息患者集団（POH0563） 69

3.3.3 有効性評価項目に関する PK/PD 関係の要約 70
3.3.4 喘息患者における推奨用法・用量 71
3.3.4.1 初回用量 71
3.3.4.2 用法・用量 72

4 特別な試験 74

4.1 免疫原性データ及び解析 74

5 全体の結論 80

参 考 文 献 82

6 付録 85

表　目　次

表 1 - 本申請に含まれる又は相互参照する臨床試験におけるデュピルマブの薬物動態及び薬力学評価 16

表 2 - 母集団 PK（POH0530）、半機構的 PK/PD（POH0531）及び経験則的 PK/PD（POH0563）解析に含まれる健康被験者及び喘息患者を対象とした臨床試験の要約 31

表 3 - Week 12 時点の FEV_1 の実測値及び半機構的 POP PK/PD モデルによる予測値（POH0531） 37

表 4 - Week 12 時点の FEV_1 のベースラインからの変化量：実測値及び PK/PD モデル [a] より予測された投与群間差対 C_{trough}（POH0563） 38

表 5 - プラセボとの比較による 重度喘息増悪の年換算発生率の実測値及び PK/PD モデルによる予測値と $C_{average}$ （POH0563） 39

表 6 - 喘息患者における定常状態のデュピルマブの平均曝露量（SD）（ACT11457、DRI12544、EFC13579、EFC13691 及び LTS12551 試験） 42

表 7 -喘息及びアトピー性皮膚炎の成人患者集団間の POP PK モデルによる主要な PK パラメータの推定値の比較..... 44

表 8 - 喘息患者における体重カテゴリー別の機能性デュピルマブの定常状態における平均曝露量（SD）［CV%］（POH0530） 50

表 9 - DRI12544 及び EFC13579 試験 [b] の喘息患者の年齢カテゴリー別の定常状態における機能性デュピルマブ平均曝露量(SD) [CV%]（POH0530） 53

表 10 - 探索的経験則的 PK/PD モデルから予測された有効性反応（DRI12544 試験に基づく） 62

表 11 - デュピルマブ 200 mg q2w 又は 300 mg q2w 投与による Week 12 時点の実測 C_{trough} の四分位別のベースラインからの FEV_1 の変化の要約（EFC13579 試験） 64

表 12 - Type 2 炎症バイオマーカーのサブグループ別の、モデルから推定されたプラセボ調整 FEV_1 の Week 12 時点のベースラインからの改善（POH0531） 66

表 13 - デュピルマブ 200 mg q2w 又は 300 mg q2w 投与時の曝露量の四分位別の重度喘息増悪の年換算発生率（EFC13579 試験） 68

表 14 - 300 mg q2w 投与の Week 24 時点の C_{trough}（mg/L）の四分位別における Week 24 時点のベースラインからの OCS 減量の要約（EFC13691 試験） 70

表 15 - DRI12544、EFC13579 及び EFC13691 試験における ADA 発現頻度 75

表 16 - 喘息患者又はアトピー性皮膚炎患者を対象とした 52 週間試験における ADA 発現頻度の要約（EFC13579 試験及び R668-AD-1224 試験） 77

表 17 - デュピルマブの喘息の POP PK モデルのパラメータの推定値（POH0530） 85

表 18 - 連続変数の共変量別の、第 2/3 相試験の喘息患者における定常状態のデュピルマブ事後推定曝露量の記述統計量（平均（SD）［%CV］）（DRI12544 試験及び EFC13579[b] 試験） 86

表 19 - カテゴリー変数の共変量別の、第 2/3 相試験の喘息患者における定常状態のデュピルマブ事後推定曝露量の記述統計量（平均（SD）［%CV］）（DRI12544 試験及び EFC13579[b] 試験） 88

表 20 - 喘息患者の反復投与試験における最終投与までの血清中デュピルマブトラフ濃度の要約 90

表 21 - DRI12544、EFC13579 及び EFC13691 試験を併合した ADA 発現頻度の要約 91

表 22 - DRI12544 及び EFC13579 試験から移行した患者の LTS12551 試験における ADA 発現頻度の要約92

表 23 - EFC13691 試験から移行した患者の LTS12551 試験における ADA 発現頻度の要約 93

図　目　次

図 1 - デュピルマブの母集団 PK モデルの模式図（POH0530） 33

図 2 - 喘息患者における 200 mg q2w 又は 300 mg q2w 投与時のデュピルマブの定常状態曝露量に及ぼす共変量の影響（POH0530） 34

図 3 - デュピルマブの半機構的 FEV_1 PK/PD モデル構造（POH0531） 36

図 4 - 300 mg q2w 投与（初回用量 600 mg）による喘息及びアトピー性皮膚炎の成人患者集団間の平均トラフ濃度の推移比較 （喘息患者対象試験：EFC13579 及び EFC13691 試験、 アトピー性皮膚炎患者対象試験：R668-AD-1334、R668-AD-1416 及び R668-AD-1224 試験) 43

図 5 - 喘息及びアトピー性皮膚炎の POP PK 解析から予測される 300 mg q2w 投与（アトピー性皮膚炎患者では 16 週間投与、喘息患者では 52 週間投与）によるデュピルマブの典型的な濃度推移の比較 45

図 6 - 喘息患者におけるデュピルマブの反復皮下投与時の平均トラフ濃度の推移（SD） （DRI12544、EFC13579、EFC13691 及び LTS12551 試験） 47

図 7 - DRI12544 試験及び EFC13579 試験の喘息患者における共変量カテゴリー別の定常状態のデュピルマブ曝露量（$AUC_{T,ss}$）（POH0530） 49

図 8 - 200 mg q2w 及び 300 mg q2w 反復投与時の年齢カテゴリー別のデュピルマブの平均トラフ濃度の推移（SD）（EFC13579 試験） 51

図 9 - 年齢及び体重カテゴリー別の定常状態のトラフ濃度（EFC13579 試験） 52

図 10 - 民族グループ（アジア人対アジア人以外）及び体重カテゴリー別の定常状態のトラフ濃度（Week 16）（EFC13579 試験） 54

図 11 - 喘息患者におけるデュピルマブ又はプラセボの 24 又は 52 週間皮下投与時の FeNO の平均変化率の推移（DRI12544 試験及び EFC13579 試験） 58

図 12 - 喘息患者におけるデュピルマブ又はプラセボの 24 週間又は 52 週間皮下投与時の Type 2 炎症バイオマーカーの変化率の推移（中央値）（DRI12544 試験及び EFC13579 試験） 59

図 13 - ペリオスチンのベースラインからの変化率の推移（中央値）（四分位範囲）（EFC13579 試験） 60

図 14 - 気管支拡張薬吸入前の FEV_1（L）のベースラインからの変化量の調整平均値の経時推移（MMRM 法、最長 Week 52 まで）（EFC13579 試験） 61

図 15 - 用量別の Week 12 時点のベースラインからの FEV_1 の変化(L)と実測 C_{trough} の散布図（EFC13579 試験） 63

図 16 - コントロール不良の中等症から重症の喘息患者における、モデルから推定されたプラセボ調整 FEV_1 のベースラインからの推移（L） 65

図 17 - EFC13579 試験の患者における経験則的 PK/PD モデルから推定された Week 12 時点の FEV_1 のベースラインからの変化（POH0563） 67

図 18 - EFC13579 試験のプラセボに対する PK/PD モデルから推定された重度喘息増悪の年換算発生率（相対リスク）（POH0563） 69

図 19 - 典型的な喘息患者において初回用量（200 mg q2w 投与で 400 mg、300 mg q2w 投与で 600 mg）を用いたときと用いないときのシミュレーション濃度推移 72

図 20 - ADA 抗体価のカテゴリー別の個々のデュピルマブ PK プロファイル（EFC13579 試験） 79

略号と用語の定義

AD:	Atopic dermatitis／アトピー性皮膚炎
ADA:	Anti-drug antibody／抗薬物抗体
ALP:	Alkarine phosphatase／アルカリフォスファターゼ
ALT:	Alanine aminotransferase／アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST:	Aspartate aminotransferase／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC_{τ}:	Area under the concentration versus time curve over the dosing interval／投与期間における濃度-時間曲線下面積
BMI:	Body mass index／体格指数
$C_{average}$:	Average concentration over the event observation period／イベント追跡期間中の平均濃度
CI:	Confidence interval／信頼区間
CLCRN:	Creatinine clearance normalized to body surface area／体表面積により補正したクレアチニンクレアランス
C_{max}:	Maximum serum concentration／最高血清中濃度
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
EASI:	Eczema area and severity index
EC_{50}:	Drug concentration to produce 50% of E_{max}／最大薬物効果の 50%の薬物濃度
ECP:	Eosinophil cationic protein／好酸球カチオン性蛋白
E_{max}:	Maximum treatment effect／最大薬物効果
E-R:	Exposure-response／曝露－反応
FeNO:	Fractional exhaled nitric oxide／呼気一酸化窒素
FEV_1:	Forced expiratory volume in one second／1 秒量
F_{sc}:	Subcutaneous bioavailability／皮下バイオアベイラビリティ
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
IV:	Intravenous(ly)／静脈内
K_a:	Absorption rate constant／吸収速度定数
K_e:	Elimination rate constant／消失速度定数
K_m:	Michaelis constant／ミカエリス定数
LABA:	Long-acting beta2-adrenergic agonist／長時間作用性 β 2 刺激薬
LLOQ:	Lower limit of quantification／定量下限
LTRA:	Leukotriene receptor antagonist／ロイコトリエン受容体拮抗薬

NAb:	Neutralizing antibody／中和抗体
OCS:	Oral corticosteroids／経口ステロイド薬
PD:	Pharmacodynamic／薬力学
PK:	Pharmacokinetic／薬物動態
POP PK:	Population Pharmacokinetics／母集団薬物動態
POS:	Probability of success／成功確率
q2w:	Every 2 weeks／隔週 1 回
q4w:	Every 4 weeks／4 週毎に 1 回
qw:	Once weekly／毎週 1 回
TARC:	Thymus and activation-regulated chemokine／胸腺及び活性化制御ケモカイン
Th2:	Type 2 helper T cell／2 型ヘルパーT 細胞
V_2:	Volume of the central compartment／中央分布容積
V_{max}:	Maximum target-mediated rate of elimination／最大速度

1　背景及び概観

1.1　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る。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(1)。全世界で約 3 億 3400 万人が喘息に罹患している(2, 3)。現行の治療法は、比較的軽症の患者には満足できるものであるが、中等症から重症のコントロール不良の喘息患者の 50%の患者には不十分である(2, 4)。喘息患者全体の約 5～10%が重症喘息である(5, 6)。重症喘息患者では約 25%に致死的な喘息発作がみられる(6)。喘息にかかる費用の 35～50%は喘息増悪によるものであり、入院、救急外来及び予定外の受診が増悪に関連する治療費の大部分を占めている(3, 7)。繰り返し起こる喘息増悪は、肺組織への永続的な損傷のリスク増加と関連し、肺機能を徐々に低下させると考えられている(8)。喘息患者、特により重症で持続型喘息の患者は、小児期の肺機能の成長障害及び成人期の肺機能の過剰な低下のリスクがある(9)。症状の強さとは関係なく、1 秒量（FEV_1）の低値は、特に FEV_1 の予測値に対する割合が 60%未満の場合、喘息増悪及び進行性肺機能低下の強力な予測因子である(10, 11)。FEV_1 は、肺疾患及び心血管疾患による死亡の強力な予測因子である。喘息患者を対象とした研究で、特に肺機能の低下した患者では、全死亡原因のうち肺が原因となる死亡率の増加が示されている(12, 13, 14)。これらの研究から、喘息管理における正常肺機能の保存の重要性が明らかである。コントロール不良の中等症から重症の喘息患者にとって、吸入ステロイド薬（ICS）及び長時間作用性 β2 刺激薬（LABA）の配合剤は喘息治療ガイドラインで推奨されている現行の標準治療法であり、さらに追加の長期管理薬（ロイコトリエン受容体拮抗薬［LTRA］、テオフィリンなど）の使用が可能である(1, 15)。しかし、中用量の ICS によりコントロール不良な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僅かなものである(16)。これらの患者に ICS を投与しても、血液、呼気及び／又は誘発性喀痰中の Type 2 免疫バイオマーカーの上昇の正常化には至らないことが多く、Type 2 炎症が顕著に持続していることを示唆している。早期の ICS 投与でベネフィットが認められた研究があれば(17)、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(18, 19, 20)、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。また、LABA の追加により得られる気管支拡張作用以外のベネフィットは、重度の喘息増悪を 20%程度減少させることに限られており、入院などのより重篤な喘息の転帰を減少させるまでには至っていない(21, 22)。

既存治療で効果不十分の喘息患者は一定の割合でみられ、これは喘息の細胞学的及び分子学的機序の多様性を反映したものと考えられる。喘息の標的療法は、類似性のある病理学的特徴を有する患者で成功に至る可能性が高く、喘息のフェノタイプ及びエンドタイプによる分類に対する関心が高まっている(23)。最近の治療法の開発は、Type 2 炎症反応の抑制に重点が置かれている。Type 2 炎症が優位な喘息のエンドタイプの特徴は、気道における Type 2 炎症が強いことである。様々な環境刺激因子

（すなわち、アレルゲン、ウイルス）に感受性のある個体では、これらの環境刺激因子が自然免疫及び獲得免疫の経路を介して、Type 2 免疫反応を引き起こし、インターロイキン-4（IL-4）、インターロイキン-5（IL-5）及びインターロイキン-13（IL-13）などのサイトカインが偏って分泌される。IL-4 は、このフェノタイプにおいて T 細胞分化を促進する重要な因子であると考えられ、Type 2 関連サイトカイン及びケモカインの産生を誘導する。また、IL-4 は、B 細胞において、血清免疫グロブリン E（IgE）へのアイソタイプのクラススイッチ及びその産生を誘導する。IL-13 は、これらの前炎症過程において 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、気道粘液産生及び気道過敏性にも関与している。Type 2 炎症のサイトカインのアップレギュレーションは、炎症の重要な指標として喘息の病勢進行に関わっていると考えられている(24, 25)。Type 2 炎症バイオマーカーとしては、呼気一酸化窒素（FeNO）、好酸球、IgE、ペリオスチン、胸腺及び活性化制御ケモカイン（TARC）／CCL17、肺及び活性化制御ケモカイン（PARC）／CCL18、及び血漿エオタキシン-3 などがある。現在、IL-5 阻害薬が利用可能であるが、米国で好酸球性喘息患者のみが適応である(26)。IgE の受容体との結合を阻害するオマリズマブも利用できるが、肺機能への効果はあまりみられず、米国では、中等症持続型から重症持続型の成人又は小児の患者のうち、通年性吸入抗原に陽性（皮膚検査陽性又は in vitro 反応が陽性）で、IgE が高値を示す患者のみに投与することができる(27, 28)。

デュピルマブ（開発コード：REGN668 及び SAR231893）は完了した大規模な主要プログラムで、喘息に対する新規治療として有効性が示されている。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-4 受容体 α サブユニット（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ヒト免疫グロブリン G4（IgG4）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。IL-4 は、Type 2 サイトカイン産生エフェクター細胞への TH ナイーブ T 細胞の分化、B 細胞の増殖及びアイソタイプクラススイッチ（特に IgE に対する）の開始の中心的メディエーターである。IL-13 は、杯細胞過形成及び平滑筋収縮性において更なる役割を有する。同時に、IL-4 及び IL-13 は、Type 2 優位の免疫応答を維持する。デュピルマブにより IL-4Rα が遮断されると、炎症性サイトカイン、ケモカイン及び IgE の放出を含む IL-4 及び IL-13 サイトカイン誘導性反応が阻害される。これの作用から、FeNO、TARC/CCL17、ペリオスチン、エオタキシン-3、並びに総及び抗原特異的 IgE などの Type 2 炎症の指標となるバイオマーカーの濃度がデュピルマブの投与で顕著に低下する(29, 30)。

デュピルマブは、Type 2 炎症を標的とする選択的な免疫調節薬として、様々な組織で Type 2 炎症と関連する疾患を治療できる可能性が期待されている。デュピルマブは、成人アトピー性皮膚炎（AD）の治療薬として、米国、欧州、カナダ及び日本で承認されている。また、鼻茸及び好酸球性食道炎のプルーフオブコンセプト試験でも有効性がみられている(31)。

デュピルマブは、中用量から高用量の ICS 及び他の維持療法でコントロール不良の 12 歳以上の好酸球性フェノタイプを含む中等症持続型から重症持続型喘息患者を対象に、喘息増悪の抑制や肺機能の改善を目的に、維持療法として使用されることを想定している。また、デュピルマブ投与により、ス

テロイド依存性の喘息患者における経口ステロイド薬（OCS）の減量や、喘息増悪の抑制、肺機能及び喘息コントロールの改善が示されている。

本モジュールでは、第2相及び第3相有効性／安全性試験（ACT11457、DRI12544、EFC13579、EFC13691、及びLTS12551試験）から得られた喘息患者（12歳以上）におけるデュピルマブに関する薬物動態（PK）、薬力学（PD）、及び曝露－反応（E-R）データを含む臨床薬理データを要約する。喘息患者及び健康被験者から得られた第 1 相から第 3 相試験の併合データを用いた母集団薬物動態（POP PK）解析（POH0530）、喘息患者における有効性評価項目に関する E-R 又は PK/PD 解析（POH0531 及び POH0563）の結果も考察する。また、R668-AD-1412 試験の中等症から重症の AD 小児患者（12 歳以上）における PK データも、補助的データとして考察する。喘息成人患者を対象とした進行中の探索的盲検臨床試験（PDY14192 試験）から得られた臨床薬理データは本申請には含めていない。思春期及び成人喘息患者における抗薬物抗体（ADA）の発現並びにデュピルマブの曝露量との関連に関する全体的な考察は4項に示し、さらに有効性及び安全性に及ぼす ADA の臨床的影響の可能性は Module 2.7.3 [3.2.10 項]及び Module 2.7.4 [6.2 項]で考察する。

喘息の適応症における臨床開発プログラムに用いた生物学的分析法は、Module 2.7.1（ADA 及び中和抗体［NAb］測定法）、又は AD を適応症とした製造販売承認申請（以下、AD 承認申請）の Module 2.7.1（PK 測定法）を参照する。

喘息の適応症における臨床開発プログラム及び関連する PK の比較評価に用いたデュピルマブ製剤及び関連する製造工程の要約は、Module 3.2.S.2.6 に示す。

1.2　薬物動態及び薬力学試験の概観

デュピルマブの PK プロファイルは、成人健康被験者（日本人被験者を含む）を対象に実施された 6 つの第 1 相試験（初期安全性／PK 及び生物薬剤学的試験）を用いて検討された（表 1）。これらは単回投与試験であり、被験者（202 名）はデュピルマブの静脈内（IV）投与（1、3、8、12 mg/kg）又は皮下投与（75、150、200、300、600 mg）を受けた。健康被験者を対象としたこれらの第 1 相臨床薬理試験の PK 結果は、AD 承認申請で既に示している。

喘息患者を対象とした 2 つの第 2 相試験（ACT11457 及び DRI12544 試験）及び 3 つの第 3 相試験（EFC13579、EFC13691 及び LTS12551 試験）においても、デュピルマブの PK 及び PD プロファイルを評価した。これらの試験では、デュピルマブを毎週 1 回（qw）、隔週 1 回（q2w）、又は 4 週毎に 1 回（q4w）皮下投与し、投与期間は 12～96 週間であった。第 2a 相試験（ACT11457 試験）では 300 mg qw の用法・用量を検討し、続いて第 2b 相試験（DRI12544 試験）で初回用量 400 mg 投与後 200 mg q4w、初回用量 600 mg 投与後 300 mg q4w、初回用量 400 mg 投与後 200 mg q2w、及び初回用量 600 mg 投与後 300 mg q2w の用法・用量を検討した。これらの用法・用量のうち 200 mg q2w（初回用量 400 mg）及び 300 mg q2w（初回用量 600 mg）を、第 3 相試験（維持療法として ICS 及び他剤を服用中でコントロール不良の中等症から重症の持続型喘息患者［ステロイド非依存性喘息患者］対象）で評価した。より高用量である 300 mg q2w（初回用量 600 mg）を、別の第 3 相試験（OCS 服用中でコントロール

不良の重症の持続型喘息患者［ステロイド依存性喘息患者］対象）で評価した。これら全ての試験で免疫原性の評価を行った。喘息患者を対象とした第 2 相及び第 3 相試験で収集された有効性及び安全性データはそれぞれ Module 2.7.3 及び Module 2.7.4 において考察する。

モノクローナル抗体であるデュピルマブの体内からの消失は低分子ペプチド及び個々のアミノ酸へのタンパク質分解異化に限られると推定されるため、特別な代謝又は排泄試験は実施しなかった。

年齢 12～17 歳の思春期喘息患者におけるデュピルマブの PK を、第 3 相試験（EFC13579、EFC13691 及び LTS12551 試験）で成人と同じ固定用量で評価した。中等症から重症の AD 小児患者（6～12 歳未満及び 12～18 歳未満）（R668-AD-1412 試験）においても、デュピルマブの PK を体重毎の用量（mg/kg）で評価した。本モジュールでは本申請に関連する AD 思春期患者（12～18 歳未満）の PK 結果のみを考察する。

日本人健康被験者を対象に第 1 相試験（TDU12265 試験）を実施し、デュピルマブの PK に対する人種の影響を評価した（AD 承認申請で既に提出されたデータ）。モノクローナル抗体であるデュピルマブの分布は腎障害又は肝障害の影響を受けにくいことを考慮して、腎障害又は肝障害患者を対象とする特別な臨床薬理試験は実施しなかった。喘息患者のデュピルマブの PK に及ぼす中等度及び軽度の腎障害の影響は、喘息の POP PK 解析で評価した。同様に、性別、年齢、又は体重の影響を評価するための特別な試験は実施しなかった。これらの影響も、喘息の POP PK 解析において評価した。

最初のデュピルマブの POP PK 解析は、成人健康被験者を対象とした第 1 相試験、並びに中等症から重症の成人 AD 患者を対象とした第 2 相及び第 3 相試験の併合データを用いて実施された（表 1参照、AD 承認申請で提出済み）。AD 患者集団において、体格（体重及び体格指数［BMI］）がデュピルマブの PK の主要な変動要因であった一方、それ以外に特定された統計的に有意な共変量（アルブミン、Eczema area and severity index［EASI］、ADA 反応［任意の時点で陽性］及び人種［白人対その他］）は全て、デュピルマブの各 PK パラメータに臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった（典型的な患者からの変化率が 20%未満）。本モジュールで用いる喘息の POP PK 解析では、AD の POP PK 解析とモデル構造が共通であり、思春期及び成人喘息患者を対象とした第 2 相試験（ACT11457 及び DRI12544 試験）及び第 3 相試験（EFC13579 試験）を併合した濃度データ、並びに健康被験者を対象とした第 1 相試験の頻回サンプリングによる PK データが含まれている。本解析では、対象とする喘息患者集団におけるデュピルマブの PK の内因性及び外因性の変動要因（例：人口統計学的因子、臨床検査パラメータ、Type 2 炎症バイオマーカー、喘息の疾患特性、及び ADA 反応）を評価した（表 1）。喘息患者集団における有効性に対する E-R 又は PK/PD 関係を評価するため、第 3 相 EFC13579 試験のデータの曝露量四分位別の記述的 E-R 解析、並びに第 2b 相 DRI12544 試験及び第 3 相 EFC13579 試験の併合データを用いたモデルに基づいた PK/PD 解析（POH0531 及び POH0563）を、コントロール不良の中等症から重症の喘息患者集団（ステロイド非依存性喘息患者）を対象として実施した。また、ステロイド依存性の重症喘息患者については、第 3 相 EFC13691 試験のデータを用いて記述的に四分位で分けた解析も実施し、見かけの E-R 関係を検討した。

IL-4Rα に直接作用するモノクローナル抗体であるデュピルマブは、シトクロム P450（CYP）酵素介在性代謝に対し直接的又は間接的な作用をもたないと考えられる。AD 患者を対象とした薬物相互作用試験である R668-AD-1433 試験において、CYP1A2、2C9、2C19、2D6 及び 3A の CYP アイソフォームの活性に対しデュピルマブが臨床的に明らかな影響を及ぼさないことが示された。この結果から、IL-4/IL-13 は in vivo で CYP 酵素に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示唆された。デュピルマブの PK に対する一般的な喘息長期管理薬の併用投与の影響は、喘息の POP PK 解析で検討した。

本申請に含まれる試験、及び AD 承認申請で既に提出され相互参照する試験の要約の一覧を表 1に示す。喘息患者を対象に実施された全ての臨床試験並びに本モジュールに要約した POP PK 及び PK/PD 解析の報告書は、[Module 5.2]に記載する。

表 1 - 本申請に含まれる又は相互参照する臨床試験におけるデュピルマブの薬物動態及び薬力学評価

試験／解析の種類	試験／解析の識別番号	デュピルマブの用法・用量、投与期間	対象集団	デュピルマブを投与された被験者数	デュピルマブの PK サンプリング
AD 承認申請で既に提出され、本申請において相互参照されている試験					
健康被験者を対象としたバイオアベイラビリティ（BA）比較試験					
単回皮下投与、デュピルマブ製剤の BA 比較	PKM12350	300 mg、単回投与	成人健康被験者	15 名/製剤	頻回サンプリング
単回皮下投与、デュピルマブ製剤の BA 比較	PKM14161	300 mg、単回投与	成人健康被験者	19 名/製剤	頻回サンプリング
単回皮下投与、デュピルマブ製剤の BA 比較	PKM14271	200 mg、単回投与	成人健康被験者	19 名/製剤	頻回サンプリング
単回皮下投与、注入速度の BA 比較	HV-1108	300 mg、単回投与	成人健康被験者	18 名/注入速度	頻回サンプリング
健康被験者を対象とした薬物動態及び初期忍容性試験					
単回 IV 及び皮下投与、用量漸増	AS-0907	1、3、8、12 mg/kg IV 150、300 mg SC、単回投与	成人健康被験者	6 名/コホート	頻回サンプリング
内因性要因（第 1 相）					
人種（日本人）	TDU12265	75、150、300、600 mg SC 用量漸増単回投与	日本人成人健康被験者	6 名/コホート	頻回サンプリング
AD 患者を対象とした母集団薬物動態解析、第 1 相～第 3 相試験併合データ					
中等症から重症の AD 患者の母集団薬物動態	REGN668-MX-[redacted]103	6 つの第 1 相試験（AS-0907、TDU12265、HV-1108、PKM12350、PKM14161、PKM14271）、第 2 相及び第 3 相試験の併合データ	成人健康被験者及び成人 AD 患者	健康被験者 202 名 AD 患者 1913 名	--

試験／解析の種類	試験／解析の識別番号	デュピルマブの用法・用量、投与期間	対象集団	デュピルマブを投与された被験者数	デュピルマブのPKサンプリング
本申請に含まれる試験					
		デュピルマブの他剤に対する影響			
CYP基質カクテル（CYP1A2、2C9、2C19、3A、2D6）	AD-1433	300 mg qw SC / 7週間（初回用量600 mg）	成人AD患者	14名	少数時点サンプリング
		内因性要因（第2a相）			
年齢（6～17歳）	AD-1412	2、4 mg/kg、単回投与及びqw/4週間反復投与	6～17歳の小児AD患者	20名/コホート	半頻回サンプリング
		喘息患者を対象とした有効性／安全性試験における薬物動態及び薬力学評価			
反復皮下投与、プルーフオブコンセプト試験	ACT11457	300 mg qw/12週間	成人喘息患者	52名	少数時点サンプリング
反復皮下投与、用量検討試験（ICS／LABA併用）	DRI12544	200 mg q2w（初回用量400 mg） 300 mg q2w（初回用量600 mg） 200 mg q4w（初回用量400 mg） 300 mg q4w（初回用量600 mg） /24週間	成人喘息患者	200 mg q2w: 148名 300 mg q2w: 156名 200 mg q4w: 150名 300 mg q4w: 157名	少数時点サンプリング
反復皮下投与、第3相試験（ICS及び1又は2種類の長期管理薬併用）	EFC13579[a]（QUEST）	200 mg q2w（初回用量400 mg） 300 mg q2w（初回用量600 mg） /52週間	思春期及び成人喘息患者	200 mg q2w: 629名 300 mg q2w: 632名	少数時点サンプリング
反復皮下投与、第3相試験（OCS減量）	EFC13691（VENTURE）	300 mg q2w（初回用量600 mg） /24週間	思春期及び成人喘息患者	103名	少数時点サンプリング

試験／解析の種類	試験／解析の識別番号	デュピルマブの用法・用量、投与期間	対象集団	デュピルマブを投与された被験者数	デュピルマブの PK サンプリング
反復皮下投与、非盲検延長試験	LTS12551[b]（TRAVERSE）	300 mg q2w（初回用量 600 mg）/48 又は 96 週間	思春期及び成人喘息患者	DRI12544: プラセボ-デュピルマブ: 111 名、デュピルマブ-デュピルマブ: 421 名 EF13579: プラセボ-デュピルマブ: 439 名、デュピルマブ-デュピルマブ: 873 名 EFC13691: プラセボ-デュピルマブ: 70 名、デュピルマブ-デュピルマブ: 67 名	少数時点サンプリング
喘息患者を対象とした母集団薬物動態解析、第 1 相～第 3 相試験併合データ					
喘息患者を対象とした母集団薬物動態	POH0530[c]	第 1 相試験（AS-0907、TDU12265、HV-1108、PKM12350、PKM14161、PKM14271）、第 2 相試験（ACT11457、DRI12544）、第 3 相試験（EFC13579）の併合データ	成人健康被験者、思春期及び成人喘息患者	健康被験者 202 名、 喘息患者 1912 名（思春期患者 68 名含む）	--
喘息患者を対象とした薬物動態/薬力学解析、第 2 相及び第 3 相試験併合データ					
主要有効性評価項目に関する PK/PD	POH0531[d] POH0563[e]	第 2 相（DRI12544）及び第 3 相（EFC13579）試験の併合データ	思春期及び成人喘息患者	1860 名	-

a 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の試験データカットオフ日
b 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時に適格な DRI12544、EFC13579 又は EFC13691 試験からの患者（DRI12544、EFC13579 又は EFC13691 試験から移行した患者の非盲検データを含む）
c 健康被験者及び中等症から重症の喘息患者を対象とした第 1 相、第 2 相及び第 3 相試験の併合データによる POP PK 解析
d 喘息患者を対象とした DRI12544 及び EFC13579 試験の併合データによる FEV_1 の半機構的 POP PK 解析。EFC13691 試験はベイズ法により解析された。
e 喘息患者を対象とした DRI12544 及び EFC13579 試験の併合データによる FEV_1 及び重度喘息増悪の年換算発生率に関する経験則的 PK/PD 解析
AD＝アトピー性皮膚炎；BA＝バイオアベイラビリティ；IV＝静脈内；SC＝皮下；OCS＝経口ステロイド薬；PD＝薬力学；PK＝薬物動態；qw＝毎週 1 回；q2w＝隔週 1 回

1.2.1 薬物動態データ及び解析の概観

1.2.1.1 生物学的分析法

バリデートされた酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）を用いて、ヒト血清試料中の機能性デュピルマブ（標的分子である IL-4Rα と結合可能な部位が 1 又は 2 ヵ所あるデュピルマブ）を定量した。未希釈のヒト血清中機能性デュピルマブ濃度の定量下限（LLOQ）は 0.078 mg/L であった。本測定法の詳細は AD 承認申請の Module 2.7.1 の 2 項に記載する。本モジュールでは、簡略化のため、血清中機能性デュピルマブをデュピルマブとも表記する。

1.2.1.2 薬物動態解析

健康被験者を対象とした第 1 相試験では、デュピルマブのノンコンパートメント PK 解析のため頻回サンプリングスケジュールで採血した。2 つの第 2 相試験（ACT11457 及び DRI12544 試験）及び 3 つの第 3 相試験（EFC13579、EFC13691 及び LTS12551 試験）では、喘息患者集団を対象に、少数時点サンプリング（投与前、投与中、及びフォローアップ期間に採血）でデュピルマブ濃度を測定した。記述統計量を用いて喘息患者における経時的な濃度データを要約した。喘息患者集団において測定したデュピルマブ濃度を、AD 患者集団及び健康被験者におけるデュピルマブ濃度と比較した。

1.2.2 母集団薬物動態解析

健康被験者並びに思春期及び成人喘息患者から得られたデータを用いて、デュピルマブ濃度の POP PK 解析（POH0530）を実施した（2.5.1項）。本併合 POP PK データセットには、デュピルマブを単回 IV 又は皮下投与（IV：1～12 mg/kg 又は皮下：75～600 mg）した健康被験者から得られた濃度データ、及び 200 mg 又は 300 mg を qw、q2w 又は q4w で反復皮下投与した喘息患者から得られた濃度データを含めた。POP PK 解析開始のためのデータカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で、EFC13579 試験に登録された全ての患者（思春期患者 68 名を含む 1260 名）から得られた濃度データを含めた。EFC13691 試験の濃度データは、喘息の本 POP PK モデルの構築には含めず、その代わりに確立された喘息の POP PK モデルをベースにした最大事後確率推定法（ベイズ推定）を用いて評価した。EFC13691 試験及び他の第 2/3 相喘息試験の患者集団における PK の類似性及び POP PK モデル構築に既に利用可能な共通の用法・用量（300 mg q2w）を考慮して、EFC13691 試験データの解析アプローチは適切と考えられる。

成人喘息患者集団と AD 患者集団のデュピルマブ濃度－時間プロファイルは類似すると考えられることから、既に確立されている AD の POP PK ベースモデル構造を、喘息の POP PK ベースモデル構築の基礎として利用した。喘息患者集団における人口統計学的因子、臨床検査パラメータ、喘息の疾患特性及びバイオマーカー、免疫原性、並びに併用薬のデュピルマブ PK に対する影響を検討し、AD 集団と比較した（2.5.1項）。

定常状態の個々の曝露パラメータ（最高血清中濃度［$C_{max,ss}$］、投与期間における濃度-時間曲線下面積［$AUC_{\tau,ss}$］、血清中トラフ濃度［$C_{trough,ss}$］）の経験的ベイズ推定値を、EFC13579 試験の POP PK カットオフ日時点では完全な濃度データがなかった被験者を含むデータセットの全患者について、最終 POP PK モデルから推定した。POP PK モデル構築には含まれていなかった EFC13691 試験の患者についても同様に推定した。これらの事後推定値を共変量カテゴリー別に要約し、その後の PK/PD 解析にも使用した。

1.2.3 薬力学バイオマーカー解析

IL-4、IL-5 及び IL-13 といった Type 2／2 型ヘルパーT 細胞（Th2）型サイトカインは協同して、Th2 細胞及び好酸球の既知の化学誘引物質である TARC 及びエオタキシン-3 などのケモカインの産生を誘導する。また IL-4 及び IL-13 は、B 細胞免疫グロブリンのクラススイッチの制御を調節し、総 IgE の産生を誘導する。血清中好酸球カチオン性蛋白（ECP）は好酸球活性化のバイオマーカーである(32)。炎症促進性メディエーターの放出よりも前に IL-4 及び IL-13 シグナル伝達が活性化するため、デュピルマブによるこれらのサイトカインシグナル伝達の阻害作用はアレルギー促進性及びその他の Type 2 反応を抑制し、結果として治療効果が得られると考えられる。Ex vivo 測定において、デュピルマブはヒト血液中の IL-4 及び IL-13 による TARC 及びエオタキシン-3 誘導を阻害し、AD 患者の皮膚における両ケモカインの発現を抑制している(33)。ペリオスチンは、気道上皮細胞及び肺線維芽細胞において IL-4 及び IL-13 により誘導される細胞外基質タンパクであり、Type 2 関連気道炎症の重要なバイオマーカーである(34)。気道炎症中の一酸化窒素合成酵素の発現亢進は呼気中の一酸化窒素の増加に反映されるため、FeNO は気道炎症のマーカーとなると考えられている。以上を踏まえて、デュピルマブのバイオマーカー評価に対するアプローチ法を以下に示す。

喘息患者を対象とした第 2 相及び第 3 相試験において、前述の Type 2 炎症バイオマーカー（FeNO、好酸球、エオタキシン-3、ECP、IgE、TARC 及びペリオスチン）を Type 2 疾患活動性／重症度のマーカーとしてベースライン時及び投与期間を通じて評価し、デュピルマブの作用のメカニズムを検討した。FeNO は NIOX（一酸化窒素ガス分析装置）又は同等の分析装置を用いて分析した。血中好酸球数は血液自動分析器で測定した。血漿中エオタキシン-3 はバリデートされた酵素免疫測定法によりヘパリン添加血漿において測定した。ECP 及び IgE 濃度は定量的 ImmunoCAP 測定法を用いて測定した。血清中 TARC 及びペリオスチンは、バリデートされた酵素免疫測定法で測定した。

FeNO 及びその他の Type 2 バイオマーカー（TARC、エオタキシン-3、総 IgE）に対するデュピルマブの経時的投与効果を3.2項で考察する。血中好酸球に関する結果はModule 2.7.4 [3.3.1 項]で考察する。臨床的有効性評価項目に関する薬力学（反応の推移）は Module 2.7.3 [5 項]に詳述し、FEV_1 に関しては本モジュール3.2.4項で簡潔に考察する。

1.2.4 薬物動態／薬力学解析

コントロール不良の中等症から重症の喘息患者集団（DRI12544 及び EFC13579 試験）及びステロイド依存性の重症喘息患者集団（EFC13691 試験）における臨床的主要有効性評価項目の E-R 関係を、記述的解析及びモデルを用いた解析により検討した。

単変量記述的解析（3.3.1項）では、各試験の主要有効性評価項目（EFC13579 試験：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絶対変化量、EFC13691 試験：Week 24 時点の OCS 用量の減少）に関する定常状態でのトラフ濃度を四分位で分けて、E-R 関係を検討した。

モデルに基づいた PK/PD 解析（2.5項）には、コントロール不良の中等症から重症の喘息患者集団を対象とした DRI12544 試験及び EFC13579 試験の併合データを含めた。EFC13691 試験におけるステロイド依存性の重症喘息患者のデータは、試験デザイン及び主要評価項目が異なるため、本 PK/PD 解析には組み込まなかった。モデルに基づいた本解析には以下の解析を含める。

- FEV_1 の値とデュピルマブ曝露量間の経時的な関係を特徴付けるための半機構的母集団 PK/PD 解析
- 重度喘息増悪の年換算発生率及び Week 12 時点の FEV_1 のベースラインからの絶対変化量に関する経験則的 PK/PD 解析

人口統計学的特性、地域、疾患特性、Type 2 炎症バイオマーカー、ADA 反応などの変動因子がデュピルマブ投与に対する反応の変動に与える影響を、モデルに基づいた PK/PD 解析で検討した。

1.2.5 免疫原性及び解析の概観

1.2.5.1 抗薬物抗体評価を行った試験及び抗薬物抗体の定義

全てのモノクローナル抗体同様、デュピルマブも ADA を誘導する可能性がある。このため、全ての試験においてデュピルマブの免疫原性を評価し、ADA 陽性を示した試料については抗体価を測定した。第 3 相試験（EFC13579、EFC13691 及び LTS12551 試験）で得られた ADA 陽性試料については、中和活性も評価した。

1.2.5.2 生物学的分析法

バリデートされた非定量的な抗体価に基づく電気化学発光ブリッジングイムノアッセイを用いて、血清試料の免疫原性を評価した。第 3 相試験（EFC13579、EFC13691 及び LTS12551 試験）では、ADA 陽性を示した試料を用いて、バリデートされた競合リガンド結合法を用いて ADA 陽性試料中の NAb の存在を評価した。喘息患者を対象とした第 2 相及び第 3 相試験で、ADA 及び NAb の測定に用いられた生物学的分析法の要約は Module 2.7.1 [2.1 項]に記載した。

1.2.5.3 免疫原性データ及び解析

3 つの第 2/3 相試験（DRI12544、EFC13579 及び EFC13691 試験）での ADA の発現頻度を試験毎に要約し、また、これらの 3 つの試験を併合した（4.1項）。治験薬の初回投与後の ADA 測定値を 1 つ以上有する全ての患者を ADA 解析対象集団に含めた。ベースライン時の試料が欠測の患者の場合、ベースライン時の ADA 測定結果は陰性と設定した。以下の ADA の定義を用いた。

- ベースライン時に ADA 陽性であり投与後の全ての時点で ADA 陰性、又はベースライン時に ADA 陽性であり初回投与後の全ての時点でベースライン時の 4 倍未満の抗体価を伴う ADA 陽性を、「既存の免疫反応（Pre-existing immunoreactivity）」と定義した。
- ベースライン時の結果が陽性であり、初回投与後の ADA 陽性がベースライン時の 4 倍以上の抗体価を伴う場合、「治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応（Treatment-boosted response）」と定義した。
- ベースライン時の結果が陰性又は欠測の場合、初回投与後の ADA 陽性を「治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応（Treatment-emergent positive response）」と定義し、さらに以下のように細分化した。
  - 12 週間（84 日間）を超えた間隔で 2 つ以上連続した試料が ADA 陽性で、その間に ADA 陰性又は欠測試料がない治験薬投与下に発現した ADA 陽性を「持続性反応（Persistent response）」と定義した。
  - 最終試料のみが陽性であった治験薬投与下に発現した ADA 陽性を「判定不能な反応（Indeterminate response）」と定義した。
  - 判定不能な反応にも持続性反応にも分類されない治験薬投与下に発現した ADA 陽性を「一過性反応（Transient response）」と定義した。

ADA 陽性を示した試料は抗体価測定を行い、さらに 3 つの抗体価カテゴリー（低［< 1,000］、中程度［≥ 1,000～≤ 10,000］及び高［> 10,000］）に分類した。最低抗体価は 1:30 であり、抗体価測定で陰性であった ADA 陽性試料については最低抗体価を補完した。

第 3 相試験（EFC13579、EFC13691 及び LTS12551 試験）では NAb の発現頻度も要約した。

ADA については、薬物濃度、有効性、及び安全性に対して臨床的な影響を及ぼす可能性が考えられる、持続性反応（12 週間を超える治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応）の患者、高抗体価（> 10,000）の ADA 陽性患者、及び NAb 陽性患者について主に考察した。

1.2.6 用法・用量の選択

第 2a 相試験（ACT11457 試験）では、単回又は反復投与の第 1 相試験から得られた安全性、PK 及び PD データに基づいて、300 mg qw 投与が選択された。300 mg の用量は、単回投与試験において健康被験者に投与された皮下投与の用量の範囲内であった。300 mg qw 投与では、Type 2 バイオマーカーの大幅な抑制が示され、標的（IL-4Rα）が飽和すると考えられる曝露量が予測された。この試験で、

試験対象集団（血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上又は喀痰中好酸球濃度が 3%以上の、中等症から重症の持続型喘息患者）において、プラセボと比較した喘息増悪の有意な減少、並びに喘息コントロール及び気道機能（FEV_1）の改善が示された。

ACT11457試験後に、全ての用量反応を検討するために喘息患者を対象とした第2b相試験（DRI12544試験）の用法・用量を選択した。200 mg q4w の用法・用量は、標的介在性経路が飽和するための必要量を下回る曝露量を検討するための最低用量として選択され、有効性は最大に達しないことが予測された。最高用量として選択された 300 mg q2w の用法・用量は、最大の有効性の初期指標となる標的介在性経路が飽和するデュピルマブ濃度をもたらすと予測された。用量－反応／E-R 関係を検討するために、2 つの中間の用法・用量（300 mg q4w 及び 200 mg q2w）を検討した。最大の効果がより早く得られるように有効曝露量に速やかに達するため、通常用量の 2 倍の単回初回用量（200 mg 群では 400 mg 及び 300 mg 群では 600 mg）を設定した。

第 2b 相試験では、コントロール不良の中等症から重症の喘息患者において、ICS/LABA と併用したデュピルマブの 200 mg q2w 及び 300 mg q2w 投与はプラセボと比較して、Week 12 時点の FEV_1 の有意な改善及び重度喘息増悪の年換算発生率の減少を示した。この 2 つの q2w 投与では、ベースライン時の血中好酸球数（0.3 Giga/L 以上、全体、及び 0.3 Giga/L 未満）に関係なく有効性が認められたが、有効性の程度は好酸球数が 0.3 Giga/L 以上である患者集団の方が高かった。対照的に、q4w 投与では、q2w 投与と比較して有効性が低いことが認められた。いずれの q2w 投与も、ほとんどの有効性の評価項目で同様の有効性を示した。また、いずれの q2w 投与も、優れた忍容性を示し、良好な安全性プロファイルを示した。この第 2b 相試験のデータから、ICS を含む 2 種類以上の長期管理薬を服用中の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第 3 相試験（EFC13579 試験）での更なる検討のために、200 mg q2w（初回用量 400 mg）及び 300 mg q2w（初回用量 600 mg）の用法・用量が選択された。

実測データからは 200 mg q2w と 300 mg q2w の間に意味のある違いは示されなかったが、用量検討試験（DRI12544 試験）から得られたデータで実施された探索的 PK/PD 解析により、FEV_1 及び重度喘息増悪の年換算発生率の両方において 200 mg q2w から 300 mg q2w に増量することで投与効果が僅かに増加すると予測された（3.3項）。このため、恐らく治療がより難しいと考えられる、ステロイド依存性の重症喘息患者集団を対象とした OCS 減量第 3 相試験（EFC13691 試験）では、最大の臨床反応を目指すため、より高用量の 300 mg q2w（初回用量 600 mg）の用法・用量が選択された。

EFC13579 試験から得られた有効性の結果により、中用量から高用量の ICS 及び最大 2 種類の長期管理薬との併用でコントロール不良の思春期及び成人の持続型喘息患者において、デュピルマブ 200 mg q2w 及び 300 mg q2w の用法・用量はいずれも、有意かつ臨床的に意味のある重度喘息増悪の減少及び肺機能の改善をもたらすことが示され、安全性プロファイルも許容範囲であった。全 intent-to-treat（ITT）集団で有効性が示されたが、患者の反応の程度は血中好酸球数及び Type 2 炎症バイオマーカーと関連を示し、好酸球数が 0.15 Giga/L 以上及び 0.3 Giga/L 以上の部分集団では反応が大きかった。

EFC13691 試験では、ステロイド依存性の重症喘息患者集団において、デュピルマブ 300 mg q2w 投与による統計的に有意かつ臨床的に関連のあるステロイド減量効果が示された。好酸球数 0.15 Giga/L 以上及び 0.3 Giga/L 以上の部分集団の両方で、有意な有効性が認められた。

2　個々の試験結果の要約

以下の各試験概要に、PK、PD 及び免疫原性の結果を記載する。

本項で示した試験の安全性及び有効性の結果は、それぞれ Module 2.7.4 及び Module 2.7.3、又は各試験の治験総括報告書（CSR）に記載する。

2.1　臨床薬理試験に関連する分析法

各臨床薬理試験及び臨床的有効性／安全性試験において、機能性デュピルマブ血清中濃度、ADA 及び NAb の測定に用いられたバリデートされた各生物学的分析法は Module 2.7.1 の[表 1]に示す。

2.2　健康被験者における薬物動態及び初期忍容性試験

欧米諸国の成人健康被験者を対象に、デュピルマブの単回皮下又は IV 投与後の PK プロファイル及び初期忍容性を検討した（R668-AS-0907 試験、AD 承認申請で既提出）。デュピルマブは標的介在性クリアランスによる非線形性の PK を示す。高濃度での消失は主に線形性かつ非飽和性のタンパク質分解経路が関与し、一方、低濃度では、非線形性かつ飽和性の標的介在性消失経路が主体である。

日本人健康被験者を対象に、デュピルマブの単回皮下投与を行い、他試験（AD 承認申請で提出された R668-AS-0907 試験）と比較して人種がデュピルマブの PK に及ぼす影響を検討した（TDU12265 試験）。同一皮下用量を試験間で比較した結果、日本人健康被験者のデュピルマブの PK は、体重差を考慮に入れると、日本人以外の健康被験者（R668-AS-0907 試験の主に白人及び黒人）と同様であった。

また、デュピルマブの単回皮下投与後の PK に及ぼす製剤又は皮下注入速度の影響を検討するため、健康成人被験者を対象とした 4 つの生物製剤学的試験（R668-HV-1108、PKM12350、PKM14161 及び PKM14271 試験）が実施された。これらの試験から、製剤（細胞株、製造工程、剤型、濃度、容器の変更を含む）及び注入速度はデュピルマブの PK に影響を及ぼさないことが示された。

これらの第 1 相試験の概要は表 1に記載する。各試験の要約は AD 承認申請の Module 2.7.2 に示し、完全な試験報告書は AD 承認申請の Module 5.3 に含まれている。

2.3　喘息患者における有効性及び安全性試験

ACT11457 試験（Module 5.3.5.1-1 [ACT11457]）：吸入ステロイド薬（ICS）及び長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）療法でコントロール不十分／コントロール不良の中等症持続型から重症持続型の好酸球性喘息患者を対象とした SAR231893／REGN668 週 1 回 12 週間皮下投与の有効性、安全性、及び忍容性を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験

試験デザイン

本プルーフオブコンセプト試験の主要目的は、中等症持続型から重症持続型の好酸球性喘息患者を対象にデュピルマブ 300 mg qw を 12 週間皮下投与したときの有効性を検討することであった。計 104

名の患者をデュピルマブ群又はプラセボ群にランダムに割り付けた。本試験のデザイン及び患者の人口統計学的特性は Module 2.7.3 [2.1 項]に要約する。CSR に記載された時点に、機能性デュピルマブ濃度の測定、ADA の検出、及び PD バイオマーカー測定用の採血を行った。

結果

薬物動態の結果：デュピルマブ 300 mg qw 皮下投与後の C_{trough} は Week 12 までに定常状態に達したと考えられ、Week 12 時点の C_{trough} は平均（SD）174 (78.1) mg/L であった。初回投与後と 12 回投与後の C_{trough} を比較して評価した蓄積は 5.88 倍であった。

薬力学の結果：デュピルマブ群では、TARC、エオタキシン-3、及び FeNO の値がプラセボ群と比較して、速やかにかつ顕著に低下し、この低下は初回評価時点（TARC 及びエオタキシン-3 では Week 1、FeNO では Week 4）から認められた。デュピルマブ投与に反応して、総 IgE も持続的に減少した。

免疫原性の結果:治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応が、デュピルマブ群の患者 52 名中 1 名のみ、及びプラセボ群の患者 52 名中 2 名に認められた。デュピルマブの PK に及ぼす ADA の影響を検証することはできなかった。

DRI12544 試験（Module 5.3.5.1-2 [DRI12544]）：中等症から重症のコントロール不良喘息患者を対象としたデュピルマブのランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量検討試験

試験デザイン

本用量検討試験の主要目的は、中等症から重症のコントロール不良喘息患者を対象にデュピルマブの異なる用法・用量を 24 週間皮下投与したときの有効性を評価することであった。計 776 名の患者をデュピルマブ 300 mg q2w、300 mg q4w、200 mg q2w、200 mg q4w 群又はプラセボ群にランダムに割り付けた。試験デザイン及び患者の人口統計学的特性は Module 2.7.3 [2.2 項]に要約する。CSR に記載された時点に、機能性デュピルマブ濃度の測定、ADA の検出、及び PD バイオマーカー（IgE、TARC、ECP、ペリオスチン、エオタキシン-3、血中好酸球、及び FeNO）測定用の採血を行った。

結果

薬物動態の結果：Day 1 でのデュピルマブの初回用量の単回投与により、デュピルマブの皮下投与後の全身曝露量は速やかに増加した。q4w 投与では、初回用量の投与後 2 週時点で到達した薬物濃度はその後維持されず、初回用量により到達した最初の濃度を大きく下回る定常状態レベルへと低下した。一方、200 mg q2w 投与では、Day 1 の初回用量 400 mg 投与後におおむね定常状態の C_{trough} レベルに到達し、その後治験薬投与期間を通して一定に保たれた。初回用量 600 mg 投与後の 300 mg q2w の用法・用量では、血清中 C_{trough} は徐々に上昇して Week 12 までに定常状態に到達し、低下することはなかった。検討した 4 群の全ての用法・用量の範囲において、定常状態（Week 12）の平均 C_{trough} は用量比例性を上回る増加を示した（200 mg から 300 mg への 1.5 倍の用量増加により、q4w 投与で 3.36 倍［4.11 mg/L から 13.8 mg/L］及び q2w 投与で 2.07 倍［28.3 mg/L から 58.5 mg/L］）。

薬力学の結果：TARC、エオタキシン-3、ペリオスチン、総 IgE、及び FeNO は、プラセボ群と比べてデュピルマブ群では、用量に依存して顕著に減少した。TARC、エオタキシン-3 及び FeNO の各濃度

の低下は、早ければ Week 2 までにほぼ最大の反応を示した。PD バイオマーカーの結果から、q2w の各用法・用量に比べて 2 つの q4w の各用法・用量は作用が小さいこと、200 mg と 300 mg の q2w の用法・用量間には明らかな違いがないことが示された。一部の患者では血清中 ECP の一過性の増加が認められた。

免疫原性の結果：全体として、デュピルマブの用量が高く、投与頻度が多いほど、ADA 反応（治験薬投与下に発現した反応、持続性反応、及び高抗体価）の発現頻度は低い傾向が認められた。持続性 ADA 反応が、デュピルマブ 200 mg q4w 群で 18.6%及び 300 mg q2w 群で 4.6%の患者に認められたのに対し、プラセボ群では 1.9%であった。ADA 反応の大部分は低抗体価であった。高抗体価（>10,000）の ADA 反応を示した患者 8 名中、q2w の用法・用量で投与された患者は 2 名のみであった（200 mg q2w 及び 300 mg q2w で 1 名ずつ）。高抗体価の ADA 反応を示した患者で曝露量が大幅に低かった以外は、ADA 陽性患者の個々の曝露量は ADA 陰性患者の曝露量と大きく重なっていた。

EFC13579 試験（Module 5.3.5.1-3 [EFC13579]）：持続型喘息の患者を対象としてデュピルマブの有効性及び安全性を検討するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験

試験デザイン

本試験の主要目的は、ICS 及び 1 又は 2 種類の長期管理薬と併用した追加療法としてのデュピルマブの 52 週間皮下投与の有効性を評価することであった。計 1902 名の患者（思春期患者 107 名を含む）をデュピルマブ 300 mg q2w（初回用量 600 mg）群、200 mg q2w（初回用量 400 mg）群、又はプラセボ群にランダムに割り付けた。試験デザイン及び患者の人口統計学的特性は Module 2.7.3 [2.3 項]に要約する。CSR に記載された時点に、機能性デュピルマブ濃度の測定、ADA の検出、及び PD バイオマーカー（IgE、TARC、ECP、ペリオスチン、エオタキシン-3、血中好酸球、及び FeNO）測定用の採血を行った。

結果

薬物動態の結果：デュピルマブの皮下投与後、いずれの用量も Week 16 までに定常状態に到達したと考えられた。200 mg q2w から 300 mg q2w に増量したときの定常状態での平均 C_{trough}（36.5 mg/L から 67.8 mg/L）は、成人患者では用量比例性に近い増加を示した（1.5 倍の用量増加に対して 1.86 倍の増加）。用量比例性を僅かに上回る増加を示したことから、一部の患者で標的介在性の消失経路が完全な飽和には到達していないことが示唆された。主に体重の差により、各用法・用量において、思春期患者でのデュピルマブの曝露量は成人患者よりも高かった（200 mg q2w 又は 300 mg q2w 投与での思春期患者の定常状態での C_{trough} はそれぞれ平均 46.7 mg/L 又は 107 mg/L）。体重補正後、思春期患者において年齢に関連する PK の違いは認められなかった。

薬力学の結果：デュピルマブ投与により、総 IgE、TARC、ペリオスチン、及び FeNO の値がプラセボと比べて大幅に低下した。ベースライン後の初回評価時点（FeNO では Week 2、ペリオスチンでは Week 4、TARC 及びエオタキシン-3 では Week 12）には、PD バイオマーカーの低下はほぼ最大であったと考えられた。一方、総 IgE は投与期間を通して持続的に低下した。PD に対する効果は 2 つのデュ

ピルマブの用法・用量間でおおむね同様であった。一部の患者では血清中 ECP の一過性の増加が認められた。

免疫原性の結果：デュピルマブ群の患者における ADA の発現頻度は低く、高用量で ADA 発現頻度がより低い傾向が認められた。治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応の発現頻度は 200 mg q2w 群よりも 300 mg q2w 群で低かった（200 mg q2w 群で 9.3%、300 mg q2w 群で 5.1%、併合プラセボ群で 3.5%）。持続性反応の発現頻度も 200 mg q2w よりも 300 mg q2w で低かった（200 mg q2w 群で 4.2%、300 mg q2w 群で 2.1%、併合プラセボ群で 1.1%）。ADA 反応のほとんどは低抗体価であった。デュピルマブ群で高抗体価（>10,000）の ADA 反応を示した患者 8 名中 5 名は 200 mg q2w 群、3 名は 300 mg q2w 群であった。NAb 陽性反応は、併合プラセボ群で 1.6%であったのに対し、200 mg q2w 群で 4.3%、300 mg q2w 群で 2.2%に認められた。デュピルマブ群で高抗体価の ADA 反応を示した患者 8 名は全て NAb 陽性であった。曝露量が大幅に低下しほぼ LLOQ 又はそれ以下であったごく少数の高抗体価の ADA 陽性患者を除き、治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応を示した患者における個々のデュピルマブ曝露量は、おおむね ADA 陰性患者で認められた曝露量の範囲内であった。

EFC13691（Module 5.3.5.1-4 [EFC13691]）：ステロイド依存性の重症喘息患者を対象としてデュピルマブの有効性及び安全性を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験

試験デザイン

本試験の主要目的は、ステロイド依存性の重症の思春期及び成人喘息患者を対象として、維持療法として用いられるOCS使用量の減量に対するデュピルマブの有効性をプラセボと比較して評価することであった。計 210 名の患者（思春期患者 3 名を含む）を、デュピルマブ 300 mg q2w（初回用量 600 mg）群又はプラセボ群に 1:1 の比率で割り付けた。試験デザイン及び患者の人口統計学的特性はModule 2.7.3 [2.4 項]に要約する。CSR に記載された時点に、機能性デュピルマブ濃度の測定、ADA の検出、及び PD バイオマーカー（IgE、TARC、ペリオスチン、エオタキシン-3、血中好酸球、及び FeNO）測定用の採血を行った。

結果

薬物動態の結果：デュピルマブ 300 mg q2w（初回用量 600 mg）の皮下投与後、平均 C_{trough} は経時的に増加し、Week 12 と 24 の間で定常状態に達したと考えられた。Week 12 時点の C_{trough} は平均（SD）64.1 (33.9) mg/L であった。

薬力学の結果：デュピルマブ群ではプラセボ群と比較して、エオタキシン-3、TARC、及び FeNO の濃度の顕著な低下が認められ、初回評価時点でほぼ最大の効果がみられた（FeNO では Week 2、TARC 及びエオタキシン-3 では Week 4）。デュピルマブ群では、投与期間を通じて血清中総 IgE 濃度の持続的な低下が示された。

免疫原性の結果：ADA の発現頻度は低く、治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応はデュピルマブ群で 101 名中 5 名（5.0%）及びプラセボ群で 107 名中 5 名（4.7%）にのみ認められた。デュピルマブ群の治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応を示した患者 5 名中 2 名は低抗体価（< 1,000）であり、3 名

は高抗体価（> 10,000）であった。デュピルマブ群の患者において、NAb 陽性反応は、高抗体価の ADA 反応がみられた患者 3 名（3.0%）のみに認められた。PK に対する ADA の影響は高抗体価の ADA 反応のみで認められ、デュピルマブ曝露量はほぼ LLOQ 又はそれ以下となった。

LTS12551 試験（Module 5.3.5.2-1 [LTS12551]）：デュピルマブの喘息に関する先行試験に参加した喘息患者を対象としたデュピルマブの長期の安全性及び忍容性を評価する非盲検延長試験

試験デザイン

LTS12551 試験はデュピルマブの喘息に関する先行試験（DRI12544、PDY14192、EFC13579 及び EFC13691 試験）に参加した喘息患者を対象とした、デュピルマブの長期安全性及び忍容性を評価する進行中の国際共同、多施設共同、実薬単群、延長試験である。4 つの先行試験のうち非盲検化された 3 つの先行試験（DRI12544、EFC13579 及び EFC13691 試験）から得られたデータによる中間解析を、本申請に含める。患者は 48 又は 96 週間のデュピルマブ 300 mg q2w の皮下投与を受けた。DRI12544 試験の患者は 16 週間以上の追跡調査期間を終えてから本試験に登録され、本試験の Day 1 にデュピルマブの初回用量 600 mg を投与された。試験デザイン及び患者の人口統計学的特性は Module 2.7.3 [2.5 項]及び Module 2.7.4 [2.5.2.1 項]に示す。CSR に記載された時点に、機能性デュピルマブ濃度の測定、ADA の検出、及び PD バイオマーカー（IgE）測定用の採血を行った。

結果

薬物動態の結果：デュピルマブ 300 mg q2w の反復投与により、先行試験での投与群及び Week 0 時点の薬物濃度にかかわらず、全ての患者において平均 C_{trough} は経時的に増加し、Week 12 と 24 の間で定常状態に達したと考えられた。患者全体の Week 24 時点の平均 C_{trough} は、約 64 mg/L であった。定常状態の濃度は投与期間を通して維持されていた。

薬力学の結果：平均血清中総 IgE 濃度は投与期間を通して持続的な低下を示した。

免疫原性の結果：DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者では、治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応は 7.0%（1285 名中 90 名）に認められ、このうち 2.6%が持続性反応を示した。治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応の大部分は低抗体価であり、5 名（0.4%）のみが高抗体価であった。NAb の発現頻度は低く、NAb 陽性は 3.0%（1285 名中 39 名）であった。

EFC13691 試験から移行した患者では、治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応は 5.5%（73 名中 4 名）に認められ、高抗体価の ADA 陽性を示した患者は 1 名のみであった。NAb 陽性反応は 1 名のみに認められた。

先行試験中にプラセボ投与を受けた患者及びデュピルマブ投与を受けた患者で、治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応の発現頻度はおおむね同様であった。

治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応を示した患者におけるデュピルマブ濃度は、ADA 陰性患者で認められた濃度の範囲内であった。ごく少数の高抗体価を示した患者では、曝露量の低下傾向が認められた。

2.4　アトピー性皮膚炎小児患者における薬物動態及び初期忍容性試験

R668-AD-1412 試験（Module 5.3.5.4-1 [R668-AD-1412]）：6 歳以上 18 歳未満のアトピー性皮膚炎患者を対象としたデュピルマブの安全性、薬物動態、免疫原性、及び探索的有効性を評価する第 2a 相試験

試験デザイン

本試験では、外用療法で症状のコントロールが十分でない中等症から重症の AD の思春期小児患者（12 歳以上 18 歳未満）及び重症の AD の児童期小児患者（6 歳以上 12 歳未満）（計 78 名）を対象に、デュピルマブの単回皮下投与（2 又は 4 mg/kg）後に 8 週間の観察期間を設け、続いて同じ用量を毎週 1 回 4 週間（Week 8 から 11）反復投与したときの安全性、忍容性、PK、免疫原性、及び有効性を検討した。試験デザイン及び患者の人口統計学的特性は Module 2.7.4 [2.5.2.3 項]に要約する。CSR に記載された時点に、機能性デュピルマブ濃度の測定及び ADA の検出用の採血を行った。

結果

薬物動態の結果：思春期患者（年齢 12 歳以上 18 歳未満）では、2 又は 4 mg/kg の初回投与後の C_{max} 推定値はそれぞれ 9.91 及び 23.1 mg/L であった。全体として、これらの小児 AD 患者でのデュピルマブの PK プロファイルは中等症から重症の AD 成人患者でみられたものとおおむね同様であった。

薬力学の結果：該当なし。

免疫原性の結果：本試験では、思春期及び成人喘息患者を対象として評価した用法・用量とは大幅に異なる用法・用量及び投与スケジュールで、患者にデュピルマブが投与されている。したがって、本試験での ADA の発現頻度は本申請に含まれる他試験とは異なる可能性が考えられる。治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応は 2 mg/kg 群の 20 名中 14 名（70%）及び 4 mg/kg 群の 20 名中 15 名（75%）に認められた。持続性反応は 2 mg/kg 群の 20 名中 11 名（55%）及び 4 mg/kg 群の 20 名中 9 名（45%）に認められた。高抗体価の ADA 反応は 2 mg/kg 群の 20 名中 2 名（10%）及び 4 mg/kg 群の 20 名中 1 名（5%）に認められた。高抗体価の ADA 反応を示した患者における 2 回目以降の投与後のデュピルマブ濃度は、ADA 陰性患者又は中程度から低抗体価の ADA 陽性患者と比べて低下した。

2.5　併合データの母集団薬物動態及び母集団薬物動態／薬力学解析

本項は、健康被験者と喘息患者を併合したデータを用いて実施した POP PK 解析（POH0530）、並びに半機構的及び経験則的アプローチ法を用いた FEV_1 及び重度喘息増悪の年換算発生率に関するモデルに基づいた PK/PD 解析（POH0531 及び POH0563）を要約する。これらの解析に含まれる臨床試験の要約を表 2 に示す。これらのモデルにより、様々な試験の曝露量及び併合データを用いることで、用量別の評価では明らかにできない治療－反応関係をより良好に特定することが可能となる。

表 2 - 母集団 PK（POH0530）、半機構的 PK/PD（POH0531）及び経験則的 PK/PD（POH0563）解析に含まれる健康被験者及び喘息患者を対象とした臨床試験の要約

相	試験の識別番号	デュピルマブの用法・用量	集団	使用された解析
1	AS-0907	IV：1、3、8、12 mg/kg、単回投与 皮下：150、300 mg、単回投与	成人健康被験者	Pop PK
1	HV-1108	皮下：300 mg、単回投与	成人健康被験者	Pop PK
1	TDU12265	皮下：75、150、300、600 mg、単回投与	日本人成人健康被験者	Pop PK
1	PKM12350	皮下：300 mg、単回投与	成人健康被験者	Pop PK
1	PKM14161	皮下：300 mg、単回投与	成人健康被験者	Pop PK
1	PKM14271	皮下：200 mg、単回投与	成人健康被験者	Pop PK
2a	ACT11457	皮下：300 mg qw、12 週間	中等症から重症の好酸球性喘息の成人患者	Pop PK
2b	DRI12544	皮下：300 mg q2w、q4w（初回用量 600 mg）及び 200 mg q2w、q4w（初回用量 400 mg）、24 週間	コントロール不良の中等症から重症の成人喘息患者	Pop PK, PK/PD[a]
3	EFC13579	皮下：300 mg q2w（初回用量 600 mg）、200 mg q2w（初回用量 400 mg）、 52 週間	コントロール不良の中等症から重症の思春期及び成人喘息患者	Pop PK, PK/PD[a]
3	EFC13691	皮下：300 mg q2w（初回用量 600 mg）、24 週間	ステロイド依存性の重症の思春期及び成人喘息患者	Pop PK[b], PK/PD[a]

a DRI12544 及び EFC13579 試験のデータを用いた FEV_1 の半機構的経時的 PK/PD 解析（POH0531）、並びに DRI12544 及び EFC13579 試験のデータを用いた Week 12 時点の FEV_1 及び重度喘息増悪の年換算発生率の経験則的 PK/PD 解析を含める（POH0563）。

b EFC13691 試験のデータは母集団 PK モデルの構築には含めなかったが、確立された喘息の POP PK モデルに基づき最大事後確率推定法（ベイズ推定）を用いて評価した。

2.5.1 POH0530

POH0530（Module 5.3.3.5-1 [POH0530]）：健康被験者を対象とした 6 つの第 1 相試験、思春期及び成人喘息患者を対象とした 2 つの第 2 相試験及び 2 つの第 3 相試験の併合データを用いたデュピルマブの母集団薬物動態解析

目的及び方法：

本試験の主要目的は、思春期及び成人喘息患者並びに健康成人被験者を対象とした臨床試験の併合データを用いて、デュピルマブの喘息患者における POP PK モデルを構築し、その適格性を評価すること、喘息患者におけるデュピルマブの PK に及ぼす内因性及び外因性要因の影響を評価すること、及び最大事後確率推定法（ベイズ推定）を用いて POP PK モデルには含まれていない EFC13691 試験の PK データを評価することであった。

健康被験者を対象とした第 1 相試験及び喘息患者を対象とした第 2/3 相試験のデータ（表 2）を本解析のため併合した。初期のデータセットには 6 つの第 1 相試験（202 名）及び喘息患者を対象とした 2 つの第 2 相試験（663 名）から得られた全ての濃度データが含まれていた。POP PK 解析に用いるデータのカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、第 3 相の EFC13579 試験から 1260 名の濃度データが得られており、Weeks 16、24、36、及び 52 時点のデータが得られていたのはそれぞれ 1186 名（94%）、1171 名（93%）、805 名（64%）、及び 388 名（31%）であった。最終データセットには、喘息患者 1912 名（成人 1844 名及び思春期 68 名）及び健康成人被験者 202 名から得られた合計 14584 点のデュピルマブ濃度が含まれる。POP PK 解析は LINUX クラスターで稼働させる NONMEM（バージョン 7.3）により実施した。

喘息の POP PK モデルは、一次速度定数の吸収過程を示す AD の POP PK モデル（線形性と非線形性のミカエリス・メンテン消失過程を有する 2-コンパートメントモデル）の基本モデル構造を基に、構築した。

一般的な変数増加法（p=0.01）及び変数減少法（p=0.001）を用いて、考えられるモデルの共変量として以下の内因性及び外因性要因を検討した。

- 人口統計学的特性：年齢、性別、体重、人種
- 臨床検査パラメータ：体表面積により補正したクレアチニンクリアランス（CLCRN）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アルカリフォスファターゼ（ALP）及びアルブミン
- ADA 反応：患者レベルにおける ADA 反応（陰性、既存、治験薬投与下に発現した、及び治験薬投与下に増強した）又は試料レベルで経時的に変化する ADA 反応（陽性又は陰性）
- 集団：健康被験者及び喘息患者
- ベースライン時のバイオマーカー及び疾患特性：血中好酸球数、FeNO、ベースライン時の FEV_1（正常予測値に対する割合）

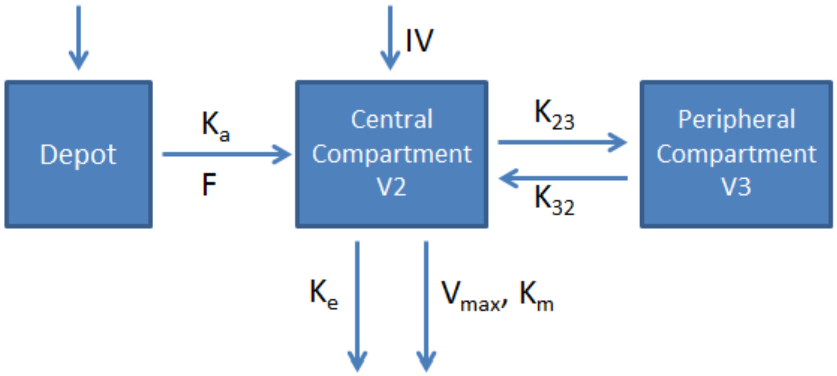
また、デュピルマブ曝露量に対する併用薬（LTRA、LABA、メチルキサンチン、全身性ステロイド）の影響も、PK 曝露量の事後推定値の比較によって評価した。最終モデルのバリデーションは、視覚的事後予測性能評価（Visual Predictive Check）及びブートストラップ法を用いて実施した。

薬物動態の結果：

喘息の POP PK 基本モデル（図 1）は、吸収速度定数（K_a, day^{-1}）及び、消失速度定数（K_e）並びにミカエリス・メンテンのパラメータ（最大速度［V_{max}］及びミカエリス定数［K_m］）でパラメータ化した線形性と非線形性の消失過程を有する 2-コンパートメントモデルであった。この 2 つのコンパートメントは中央分布容積（V_2）及びコンパートメント間の分布速度定数（K_{23} 及び K_{32}）で表された。個体間変動（IIV）は指数分散モデルによりモデル化し、K_e、V_2、V_{max}、K_a 及び皮下バイオアベイラビ

リティ（F_{sc}）について推定を行った。残差モデルは比例誤差及び付加誤差の混合誤差モデルを用いて記載した。

図 1 - デュピルマブの母集団 PK モデルの模式図（POH0530）

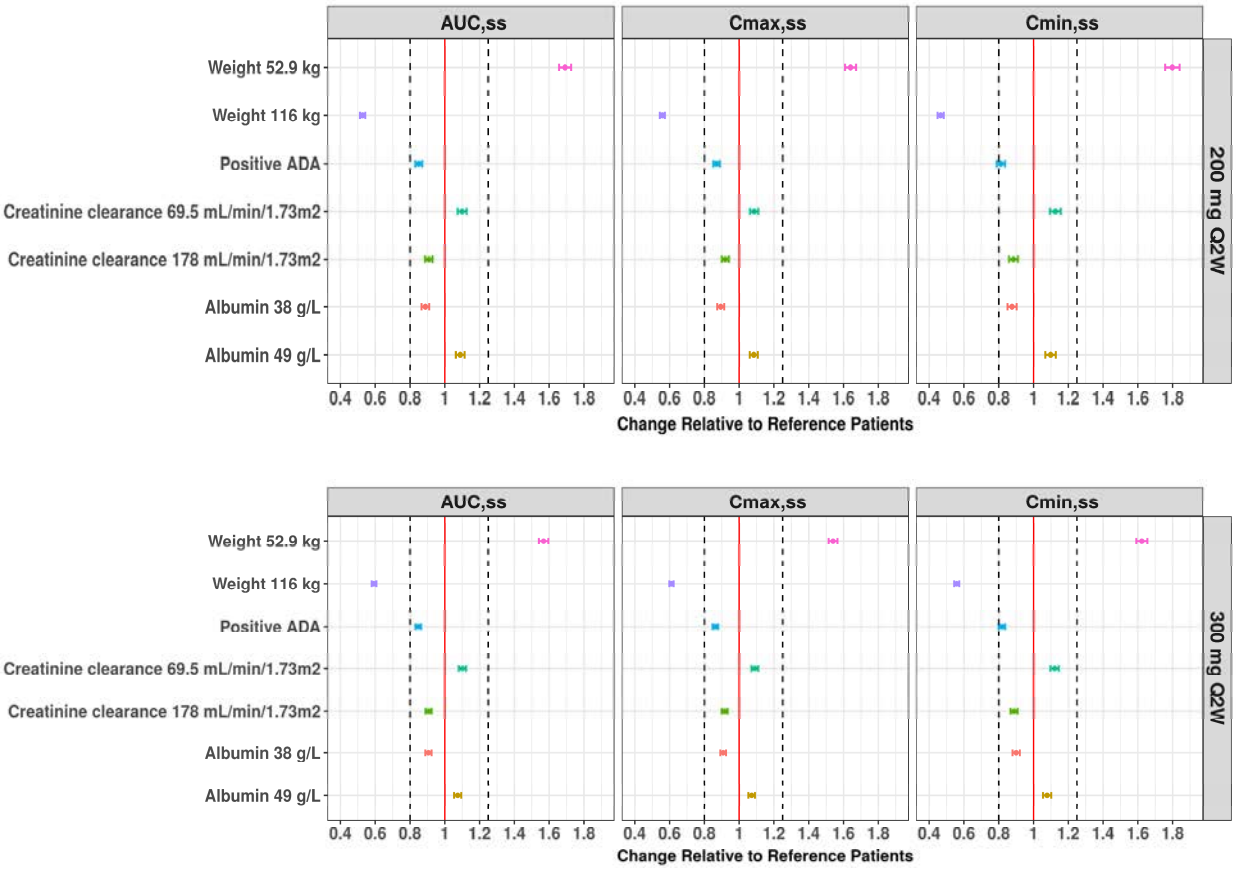


Abbreviation: F-bioavailability; K_a – absorption rate constant; V_2 – central compartment volume; V_3 – peripheral compartment volume; k23, k32 – inter-compartmental rate constants; k_e – elimination rate constant; V_m – maximum target-mediated rate of elimination; k_m – Michaelis constant.

喘息の POP PK の最終モデル（表 17）では、V_2 は体重及びアルブミンに有意に関連し、体重が重い患者及びアルブミン値が低い患者ほど V_2 値が高かった。V_{max} は体重に有意に関連し、体重が重い患者ほど V_{max} が高かった。K_e は体重、CLCRN 及び ADA 反応に有意に関連し、体重が重い患者、CLCRN が高い患者、及び ADA 陽性の患者（任意の時点で陽性）で K_e が高かった。喘息患者集団において、体重はデュピルマブの PK の変動性の主な原因であり、V_2 の個体間変動を 14.8%から 9.5%に低下させたが、他の共変量を組み入れても個体間変動の低下率は小さかった。その他の検討した共変量では、喘息患者集団におけるデュピルマブの PK に対し有意な影響を有するものはなかった。

有意な共変量それぞれについて、デュピルマブ曝露量（$AUC_{\tau,ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$）に対する共変量の影響の程度をシミュレーションした結果を図 2に示す。

図 2 - 喘息患者における 200 mg q2w 又は 300 mg q2w 投与時のデュピルマブの定常状態曝露量に及ぼす共変量の影響（POH0530）



Reference patient: body weight of 78 kg, ADA negative, albumin of 44 g/L and CLCRN of 111 mL/min/1.73 m^2. The covariate value for simulation (n=500) represented 5th and 95th percentile of the covariate range of population PK population. Solid red vertical line and dashed black vertical line represent dupilumab mean steady state exposure and 80 and 125% of the mean steady state exposure, respectively, for the reference patient. The solid square and error bars represent the mean and 90% CI for the fold change of dupilumab steady state exposure in patients at 5th or 95th percentile of the respective covariate range compared with the reference patient.

これらのシミュレーションの結果から、体重のみがデュピルマブの曝露量に顕著な影響を及ぼすことが示され、一方 ADA 反応、CLCRN 及びアルブミンなど他の統計的に有意な共変量はデュピルマブの曝露量に臨床的に意味のある影響をもたず、典型的な患者と比べて共変量範囲の 5 パーセンタイル又は 95 パーセンタイルで推定される曝露量の変化率は 20%未満であった。

EFC13691 試験の PK データの最大事後確率推定法（ベイズ推定）では、ステロイド依存性の重症喘息患者における PK データを説明するモデルとして、確立された喘息の POP PK モデルは適切であることが示された。集団及び個人の PK 濃度の予測値はいずれも、実測値と一致し、顕著な乖離は認められなかった。

2.5.2 POH0531

POH0531（Module 5.3.3.5-2 [POH0531]）：第 2 相及び第 3 相試験の併合したデータを用いた FEV_1 に対するデュピルマブの影響に関する半機構的母集団薬物動態/薬力学解析

目的及び方法：

本解析の目的は、コントロール不良の中等症から重症の喘息患者におけるデュピルマブ反復投与後の FEV_1 反応の経過を説明する母集団 PK/PD モデルを構築し、適格性を評価すること、及び PK/PD の関係に影響を及ぼす共変量を特定することであった。本解析には 2654 名の患者（プラセボを投与した 794 名、デュピルマブ 200 mg［初回用量 400 mg］又は 300 mg［初回用量 600 mg］を q2w 又は q4w のいずれかで皮下投与した 1860 名）を対象とした 2 つの主要試験を併合したデータを組み入れた（表 2）。母集団 PK/PD 解析は Linux クラスターで NONMEM バージョン 7.4 を用いて実施した。

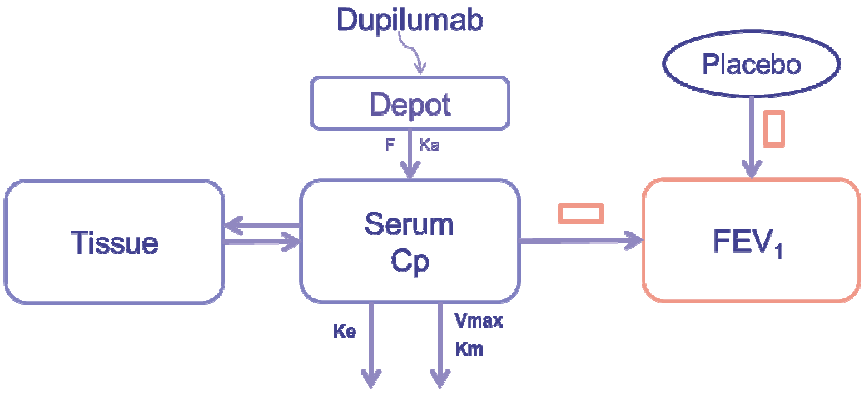
人口統計学的特性（体重、年齢、性別、人種、地域）、ベースライン時の疾患特性、病歴、ベースライン時の Type 2 炎症バイオマーカー（好酸球、FeNO、ペリオスチン）並びに ADA 反応などの関連する内因性／外因性要因が、FEV_1 反応に影響する可能性について評価した。共変量解析では一般的な変数増加法（p=0.01）及び変数減少法（p=0.001）を実施した。

最終 POP PK/PD モデルのバリデーションは視覚的事後予測性能評価（Visual Predictive Check）及びブートストラップ法を用いて実施した。

結果：

デュピルマブ皮下投与後の FEV_1 値の経過は、デュピルマブ濃度と FEV_1 の反応とを関連付ける直接反応モデルによって最も良好に説明された。本モデルは最大薬物効果（E_{max}）及び E_{max} の 50%となる薬物濃度（EC_{50}）をパラメータ化した。プラセボ効果は、経験則的モデルを用いて P_{max} を最大プラセボ効果及び K_{plb} をプラセボ効果発現の速度定数とすることで説明された（図 3）。デュピルマブの投与効果の母集団推定値は、E_{max} が 0.104 L 及び EC_{50} が 0.713 mg/L であった。EC_{50} の個体間変動は大きく、推定 CV%は 193%であった。

図 3 - デュピルマブの半機構的 FEV_1 PK/PD モデル構造（POH0531）



FEV_1 = Baseline + Placebo effect + Dupilumab treatment effect

Placebo effect = $Pmax * (1 - \exp(- K_{plb} * time))$

Dupilumab treatment effect = $Emax * (FeNO / 25)^{0.682} * (EOS/ 260)^{0.334} * Cp / (EC_{50} + Cp)$

Abbreviations: Cp: functional dupilumab serum concentration; K_e: linear elimination rate constant; V_{max}: maximum elimination rate ; K_m: Michaelis-menten constant; F: absorption bioavailability; K_a: absorption rate constant; E_{max}: maximum treatment effect ; EC_{50}: dupilumab concentration achieves 50% of maximum effect; P_{max}: maximum placebo effect; K_{plb}: effect development rate constant for placebo; EoS: eosinophil (Giga/L) ; FeNO: Fractional exhaled nitric oxide (ppb)

共変量解析では、ベースライン時の好酸球数及び FeNO が E_{max} に有意な影響を及ぼし、ベースライン時の好酸球数及び FeNO 濃度が高い患者で FEV_1 に対する投与効果が高いことが示された。一方、年齢、体重、人種、地域、喫煙歴、組入れ前 1 年間の重度喘息増悪発生回数、喘息発症時の年齢、バックグラウンドの ICS 用量、ACQ-5、アトピー性疾患、バイオマーカー（ペリオスチン、TARC 及び総 IgE）並びに ADA など、検討したその他の因子は、投与効果に有意な影響を示さなかった。

- ベースライン時の好酸球数が 0.26 Giga/L（PK/PD 解析対象集団の中央値）であった典型的な患者と比べて、好酸球数が 0.05 Giga/L（好酸球数範囲の 5 パーセンタイル）である典型的な患者の E_{max} は 42%低下し、又は好酸球数が 0.96 Giga/L（好酸球数範囲の 95 パーセンタイル）である典型的な患者の E_{max} は 55%増加した。
- ベースライン時の FeNO 濃度が 25 ppb（PK/PD 解析対象集団の中央値）であった典型的な患者と比べて、FeNO 濃度が 8 ppb（FeNO 濃度範囲の 5 パーセンタイル）である典型的な患者の E_{max} は 54%低下し、又は FeNO 濃度が 98 ppb（FeNO 濃度範囲の 95 パーセンタイル）である典型的な患者の E_{max} は 154%増加した。

また、ベースライン時の FEV_1 値は年齢が低く、体重が重く、男性であり、組入れ前 1 年間の重度喘息増悪発生回数が少ない患者ほど増加することが明らかにされた。

FEV_1 の実測値とモデルによる予測値を表 3に要約した。これらの比較から、本モデルによる予測が頑健であることが示された。

表 3 - Week 12 時点の FEV_1 の実測値及び半機構的 POP PK/PD モデルによる予測値（POH0531）

Pre-bronchodilator FEV_1 (L)	**Study DRI12544**				**Study EFC13579**	
	200 mg q4w	300 mg q4w	200 mg q2w	300 mg q2w	200 mg q2w	300 mg q2w
Model-predicted mean vs.placebo (95% CI)	0.10 (0.09, 0.11)	0.14 (0.13, 0.16)	0.16 (0.15, 0.18)	0.17 (0.15, 0.19)	0.16 (0.15, 0.18)	0.17 (0.15, 0.19)
Observed LS Mean Difference vs. placebo (95% CI)	0.10 (0.01, 0.18)	0.12 (0.04, 0.21)	0.20 (0.11, 0.28)	0.16 (0.08, 0.25)	0.14 (0.08, 0.19)	0.13 (0.08, 0.18)

Abbreviation : CI: confidence interval, Simulation population of N=1000 patients for each regimen

全体として、FEV_1 の改善に対する E-R 関係が認められた。本モデルから、コントロール不良の中等症から重症の喘息患者においてデュピルマブ用量を 200 mg q2w から 300 mg q2w に増量した場合の FEV_1 に対する投与効果の小幅な増加（6.2%）が予測された。ベースライン時の FeNO 濃度及び好酸球数は治療反応に影響を及ぼしやすい因子であり、ベースライン時の好酸球数及び FeNO 濃度が高い患者ほど高い有効性を示した。

2.5.3 POH0563

POH0563（Module 5.3.3.5-3 [POH0563]）：喘息患者を対象としたデュピルマブの第 2/3 相試験における経験則的 E-R モデリング及び一部の有効性評価項目の探索

目的及び方法：

本試験における経験則的 PK/PD 解析の目的は、コントロール不良の中等症から重症の喘息患者において主要有効性評価項目に関するデュピルマブの E-R 関係を理解し、E-R 関係に影響を及ぼす共変量を特定することであった。有効性評価項目として Week 12 時点の FEV_1 のベースラインからの絶対変化量及び重度喘息増悪の年換算発生率を評価した。PK/PD 解析には DRI12544 及び EFC13579 試験から併合されたデータを用いた。適切な共変量を用いた E-R 関係の 3 つの基本モデル、線形性、対数線形性及び E_{max} モデルを比較し、適合度の基準（サンプルサイズ補正を伴う赤池情報量基準）によって最良のモデルを選択した。

コントロール不良の中等症から重症の喘息患者における重度喘息増悪及び FEV_1 に対する記述的 E-R 解析（EFC13579 試験）、並びにステロイド依存性の重症喘息患者における Week 24 時点の OCS の減量（EFC13691 試験）については3.3項に示す。

結果：

FEV_1（Week 12 時点のベースラインからの絶対変化量）と Week 12 時点の機能性デュピルマブの C_{trough} の E-R 関係は、E_{max} 及び EC_{50} の推定値をそれぞれ 0.121 L、4.66 mg/L としたシグモイド E_{max} モデルによって最もよく示された。E_{max} に対する最も重要な共変量はベースラインの FeNO であり、他に特定

された共変量（ベースラインのペリオスチン、FEV_1、過去の重度喘息増悪発生回数、及び身長）はFEV_1反応における変動にほとんど関与しなかった。ベースラインの FeNO 濃度及びペリオスチン値が高い患者、過去の喘息増悪発生回数が多い患者、身長の高い患者、並びにベースラインのFEV_1が低い患者では有効性が高いと予測された。表 4に示すように、モデルより予測されたFEV_1反応は実測値と一致している。DRI12544 試験と EFC13579 試験におけるFEV_1反応の試験間の違いは、ベースラインの FeNO 濃度及びペリオスチン値の差で説明できる。

表 4 - Week 12 時点のFEV_1のベースラインからの変化量：実測値及び PK/PD モデル[a]より予測された投与群間差対C_{trough}（POH0563）

Study identifier	Comparison vs placebo	Observed mean (95% CI)[b]	PK/PD model predicted mean (95% CI)[c]	Median C_{trough} at Week 12 (mg/L)
DRI12544	Dupilumab 200 q4w	0.082 (-0.004, 0.168)	0.037 (-0.005, 0.078)	0.42
DRI12544	Dupilumab 300 q4w	0.089 (0.005, 0.174)	0.132 (0.066, 0.198)	9.65
DRI12544	Dupilumab 200 q2w	0.181 (0.096, 0.267)	0.162 (0.101, 0.223)	26.1
DRI12544	Dupilumab 300 q2w	0.140 (0.055, 0.224)	0.178 (0.124, 0.232)	52.4
EFC13579	Dupilumab 200 q2w	0.138 (0.085, 0.191)	0.134 (0.085, 0.183)	31.3
EFC13579	Dupilumab 300 q2w	0.126 (0.073, 0.178)	0.146 (0.1, 0.192)	62.0

a DRI12544 and EFC13579 pooled model
b Least square means (95% CI) from ANCOVA model
c Predicted mean (95% CI) at median E_{max} and median C_{trough}

重度喘息増悪の年換算発生率とイベント追跡期間中の平均濃度（$C_{average}$）の E-R 関係は、E_{max}モデルによって最もよく示された。本モデルより EFC13579 試験でのEC_{50}は 8.54 mg/L と推定された。E_{max}モデルにおいて、ベースラインの好酸球、FeNO 及び喘息発症時の年齢の 3 つの相互作用的な共変量が特定された。ベースラインの FeNO 濃度及び好酸球数が高い、又は喘息発症年齢が遅い患者では有効性がより高いことが予測された。表 5に示すように、本モデルが予測した重度喘息増悪の減少に対する反応は、実測値と十分に一致している。

表 5 - プラセボとの比較による 重度喘息増悪の年換算発生率の実測値及び PK/PD モデルによる予測値と $C_{average}$ （POH0563）

Study	Comparison vs placebo	Observed PD adjusted ratio (95% CI)	PK/PD model predicted ratio (95% CI)	Dupilumab $C_{average}$[a] (mg/L)
DRI12544	200 mg q4w	0.506 (0.293, 0.874)	0.566 (0.395, 0.737)	11.5
DRI12544	300 mg q4w	0.689 (0.418, 1.135)	0.432(0.277, 0.586)	24.9
DRI12544	200 mg q2w	0.362 (0.202, 0.647)	0.393 (0.243, 0.544)	32.8
DRI12544	300 mg q2w	0.308 (0.172, 0.552)	0.331 (0.179, 0.484)	59.5
EFC13579	200 mg q2w	0.527 (0.416, 0.667)	0.543 (0.451, 0.635)	41.0
EFC13579	300 mg q2w	0.539 (0.428, 0.678)	0.516 (0.416, 0.617)	72.9

a $C_{average}$ values were calculated as the average concentration over the ITT treatment period ($AUC_{52\ week}$/52 week for Study EFC13579 or $AUC_{24\ week}$/24 week for Study DRI12544 in general and accounting each patient's event observation period)

全体的に、コントロール不良の中等症から重症の喘息患者集団において、有効性評価項目である Week 12 時点の FEV_1 及び重度喘息増悪の年換算発生率に対して E-R 関係が認められた。経験則的 PK/PD モデルによって、200 mg q2w 投与に比べて 300 mg q2w 投与で投与効果に僅かな改善（5%から 9%）が予測された。FeNO、好酸球及びペリオスチンなどの Type 2 炎症マーカーのベースライン値が高いことと有効性が高いことには関連性があった。

2.6 デュピルマブにおける外因性要因の影響及び他剤に対するデュピルマブの影響を検討した試験

2.6.1 デュピルマブの薬物動態への外因性要因の影響

デュピルマブの PK に対する外因性要因の影響を検討するための試験は実施されていない。併用薬剤（デュピルマブの初回投与から投与終了後追跡期間の終了時までに併用投与した治療薬剤と定義）がデュピルマブの PK に及ぼす影響は POP PK 解析を用いて評価した。事後推定曝露量を比較すると、一般的な喘息長期管理薬（LTRA、LABA、全身性ステロイド、メチルキサンチン）の併用によるデュピルマブの曝露量への明らかな影響は認められなかった（付録表 19参照）。

2.6.2 他剤の薬物動態へのデュピルマブの影響

R668-AD-1433 試験（Module 5.3.3.4-1 [R668-AD-1433]）では、中等症から重症の AD 患者を対象に特定の CYP 基質の PK に対するデュピルマブの反復投与（300 mg qw）の影響を評価した。これらの

データより、デュピルマブ投与は薬物を代謝する CYP 酵素（CYP1A2、2C9、2C19、3A 及び 2D6）に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示唆されている。この結果は疾患に関係なく、デュピルマブを投与された全ての患者に適用できると考えられる。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　全試験を通しての薬物動態の比較

健康被験者及び AD 患者におけるデュピルマブの PK については、AD 承認申請の Module 2.7.2 に詳述されている。健康被験者と AD 患者でデュピルマブの PK に明らかな違いは認められなかった。デュピルマブの PK は、線形性及び非線形性の標的介在性の消失により、全体として非線形を示す。皮下投与後、デュピルマブの濃度推移は皮下吸収相（t_{max} の中央値：3～7 日間）に続く多次指数関数的な消失相を示した。標的が飽和している初期の高濃度における遅い消失相は主に非特異的な分解行程により線形性を示し、その後の低濃度においては、標的を介した飽和性かつ非線形性の速い最終消失相を示した。デュピルマブの分布の変動を説明する最も重要な因子は体重である。健康被験者におけるデュピルマブ単回投与後の PK 及び AD の POP PK モデルのパラメータは AD 承認申請の Module 2.7.2 の 3.1.1 項及び 2.4.1 項にそれぞれ要約されている。

本項では、思春期及び成人喘息患者における PK の結果を解析すると同時に、これまでに得られている AD 患者集団でのデュピルマブの PK と比較することを主な目的としている。

3.1.1　喘息患者における薬物動態パラメータの概要

喘息患者を対象とした第 2 相及び第 3 相試験における実測トラフ濃度と POP PK モデルによる定常状態におけるデュピルマブの事後推定曝露量を表 6に要約する（反復投与試験における投与終了時のトラフ濃度は表 20に示す）。定常状態のデュピルマブの曝露量は、12 週間から 96 週間までのデュピルマブ投与を用いた全試験を通してよく類似していた。POP PK モデルによる推定値は定常状態の実測 C_{trough} と一致し、喘息患者集団におけるデュピルマブの PK を示すために、このモデルが頑健であることが明らかとなった。さらに、POP PK モデル構築に含まれなかった第 3 相 EFC13691 試験における定常状態の C_{trough} もまた適切に予測され、ステロイド依存性の重症喘息患者におけるデュピルマブの PK とその他の喘息患者集団の PK は同様であった。

表 6 - 喘息患者における定常状態のデュピルマブの平均曝露量（SD）（ACT11457、DRI12544、EFC13579、EFC13691 及び LTS12551 試験）

Study identifier	Dose	$C_{max,ss}$ (mg/L)		$AUC_{\tau,ss}$ (mg•day/L)	$C_{trough,ss}$ (mg/L)		
		N	Predicted	Predicted	Predicted	N	Observed
ACT11457	300 mg qw	52	154 (70.3)	1044 (490)	143 (69.2)	42	174 (78.1)
DRI12544	200 mg q4w	146	19.2 (10.3)	300 (222)	3.26 (4.86)	135	3.07 (5.21)
	300 mg q4w	156	35.3 (19.5)	649 (440)	10.8 (11.3)	142	11.0 (11.2)
	200 mg q2w	147	41.7 (21.2)	506 (282)	28.8 (18.5)	139	29.0 (19.1)
	300 mg q2w	154	78.6 (39.2)	983 (526)	58.9 (34.7)	148	60.6 (37.5)
EFC13579	200 mg q2w	625	50.1 (25.3)	617 (336)	38.9 (23.1)	555	37.4 (23.3)
	300 mg q2w	630	86.9 (44.8)	1090 (593)	70.0 (40.9)	544	69.0 (37.8)
EFC13691	300 mg q2w	102	85.4 (38.3)	1064 (511)	64.5 (33.9)	99	58.8 (31.4)
LTS12551	300 mg q2w	NA	NA	NA	NA	924	64.1 (33.9)

Predicted: summary statistics of post hoc estimates of exposure parameters based on the asthma Pop PK model
Abbreviation: N; subject number; $AUC_{\tau,ss}$: Area under the concentration time curve over the dosing interval (τ) at steady state; $C_{max,ss}$; maximum concentration at steady state; $C_{trough,ss}$: trough concentration at steady state; qw: weekly; q2w: every two weeks; q4w: every four weeks; NA: not applicable; SD: standard deviation
$AUC_{\tau,SS}$ = AUC[Week 11 – Week 12] for 300 mg qw from Study ACT11457;
$AUC_{\tau,SS}$ = AUC[Week 20 – Week 24] for 200 mg and 300 mg q4w from Study DRI12544;
$AUC_{\tau,SS}$ = AUC[Week 22 – Week 24] for 200 mg and 300 mg q2w from Studies DRI12544, EFC13579 and EFC13691
$C_{trough,ss}$ represents the mean trough concentration at Week 12 for Study ACT11457, and Week 24 for Studies DRI12544, EFC13579, EFC13691 and LTS12551 (mean $C_{trough,ss}$ values reported for patients rolled over from Studies DRI12544 and EFC13579, the mean value was 63.9 mg/L for patients rolled over from EFC13691)
Sources: POH0530 asthma Pop PK analysis report, see 5.3.3.5 Study POH0530 Table 15 and Table 23, PK appendices of ACT11457, DRI12544, EFC13579, EFC13691 and LTS12551, see 5.3.5.1 Studies ACT11457, 16.2.5 Compliance and drug concentration data 16.2.5.4, DRI12544, 16.2.5 Compliance and drug concentration data 16.2.5.4, EFC13579, 16.2.5 Compliance and drug concentration data 16.2.5.4, EFC13691, 16.2.5 Compliance and drug concentration data 16.2.5.4 and 5.3.5.2 Study Reports of Uncontrolled Clinical Studies, LTS12551, 16.2.5 Compliance and drug concentration data 16.2.5.4

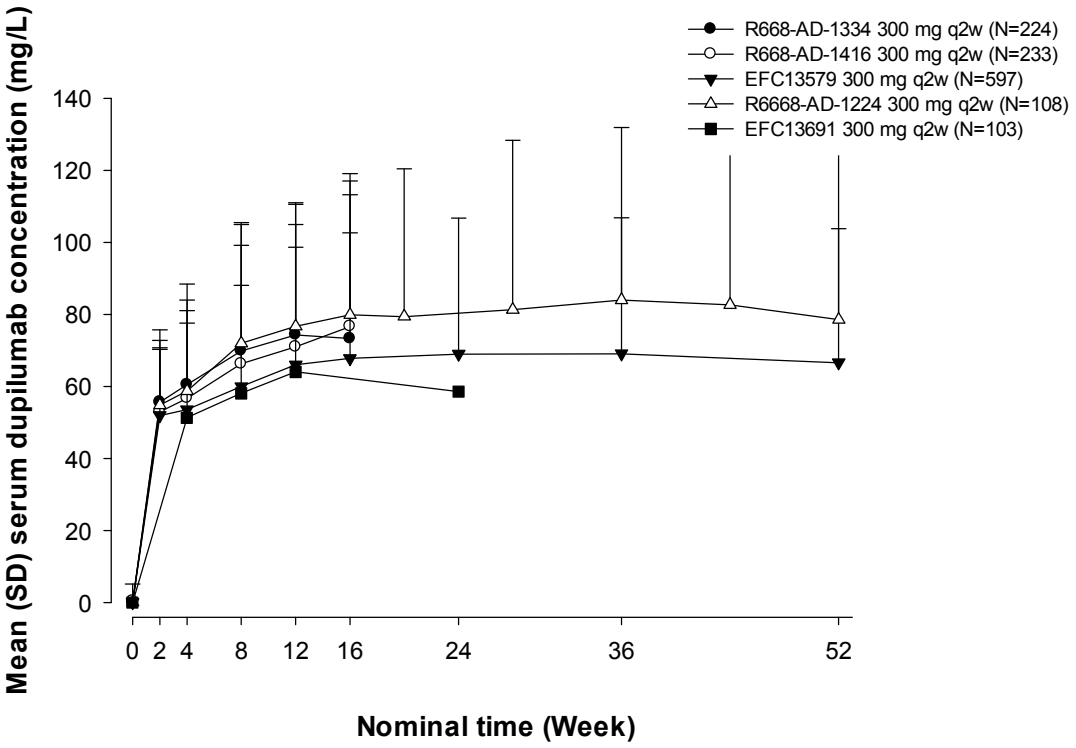
3.1.2 喘息患者及びアトピー性皮膚炎患者間のデュピルマブの薬物動態の比較

喘息患者と AD 患者のベースラインにおける人口統計学的特性に大きな違いはなかった。喘息患者集団と AD 患者集団におけるデュピルマブの PK を記述的及びそれぞれの POP PK 解析によって比較した（POH0530 及び REGN668-MX-[redacted]103）。

図 4に示すように、喘息患者で認められた濃度推移は AD 患者集団と同様であった。

図 4 - 300 mg q2w 投与（初回用量 600 mg）による喘息及びアトピー性皮膚炎の成人患者集団間の平均トラフ濃度の推移比較

（喘息患者対象試験：EFC13579 及び EFC13691 試験、
アトピー性皮膚炎患者対象試験：R668-AD-1334、R668-AD-1416 及び R668-AD-1224 試験）



Sources: Studies EFC13579 and EFC13691 PK appendices, see 5.3.5.1 Study EFC13579, 16.2.5 Compliance and drug concentration data 16.2.5.4.1.1 and Study EFC13691, 16.2.5 Compliance and drug concentration data 16.2.5.4.1.1 and clinical pharmacology reports R668-AD-1416-CP-01V1, R668-AD-1334-CP-01V1 and R668-AD-1224-CP-01V1, see in original marketing application for AD.

それぞれ実施した喘息と AD の POP PK 解析の結果からも、これら 2 つの集団においてデュピルマブの PK は同様であった。表 7に示すように、喘息患者集団又は AD 患者集団から得られたデュピルマブの濃度データのそれぞれの POP PK 解析により、各集団のデュピルマブの主要な PK パラメータの推定値は類似していることが示された。

表 7 -喘息及びアトピー性皮膚炎の成人患者集団間の POP PK モデルによる主要な PK パラメータの推定値の比較

PK Parameters	Asthma population	AD population
Typical value of F_{sc} (%)	0.61	0.64
Typical value of K_a (1/day)	0.263	0.306
Typical value of K_e (1/day)	0.0418	0.0477
Typical value of V (L)	4.37	4.60
Typical value of CL (L/day)	0.115	0.131
Typical value of V_{max} (mg/L/day)	1.39	1.07
Typical value of time to steady state[a]	8 weeks	10 weeks
Typical value of wash-out time from last dose at steady-state[a]	11 weeks	10 weeks
Typical value of $C_{trough.ss}$[a]	67.8 mg/L	76.2 mg/L
Typical value of $C_{max.ss}$[a]	85.2 mg/L	99.2 mg/L

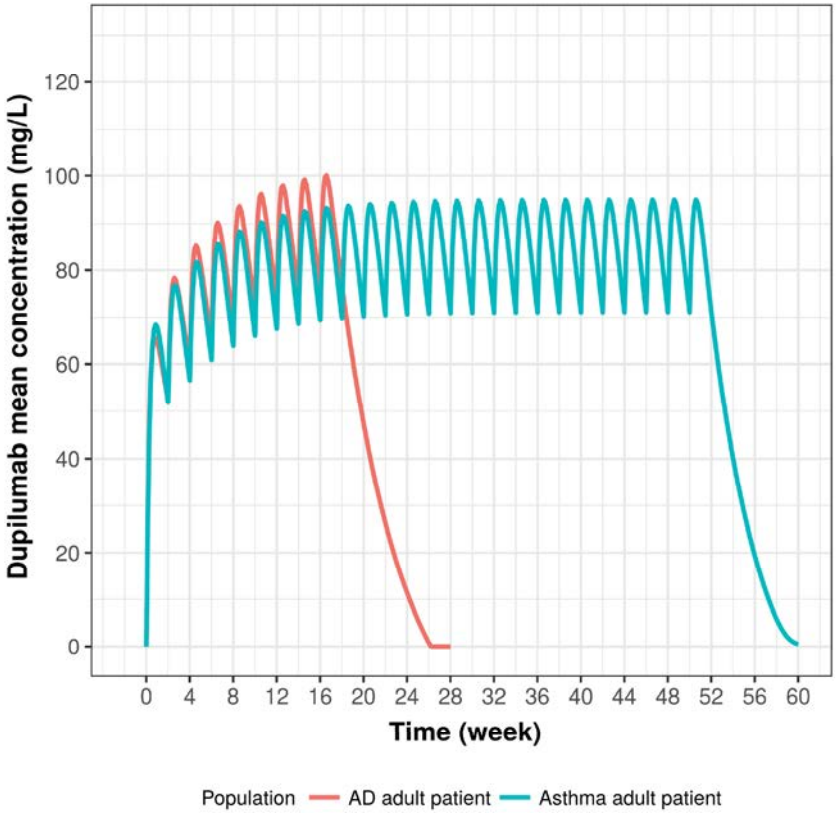
Abbreviation: K_e: linear elimination rate constant; V:total volume of distribution (sum of central and peripheral compartment volume); V_{max}: maximum target-mediated rate of elimination; K_a : absorption rate constant ; F_{sc}: bioavailability; CL: linear clearance

a Dose regimen of 300 mg q2w with a loading dose of 600 mg

Source document: 5.3.3.5 Study POH0530 report of asthma Pop PK analysis and, in the original submission for AD, 5.3.3.5 REGN668-MX-[redacted]103 report of AD pop PK analysis

喘息と AD のそれぞれの POP PK モデルから予測されるように、典型的な喘息患者及び AD 患者におけるデュピルマブの濃度推移は非常に類似している（図 5）。さらに、各集団で特定されたデュピルマブの PK の主要変動要因及び共変量の影響の大きさから、体重が最も影響の大きい変動要因であることが示された。一方、統計的に有意と認められ特定された他の共変量はデュピルマブの PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。

図 5 - 喘息及びアトピー性皮膚炎の POP PK 解析から予測される 300 mg q2w 投与（アトピー性皮膚炎患者では 16 週間投与、喘息患者では 52 週間投与）によるデュピルマブの典型的な濃度推移の比較



Note: The typical profile simulation was conducted using asthma and AD Pop PK models for a typical Caucasian adult asthma or AD patient with demographics described as following: weight of 75 kg, albumin of 45 g/L, body mass index (BMI) of 25.1 kg/m^2, creatinine clearance normalized to body surface area (CLCRN) of 111 mL/min/1.73 m^2 , and eczema area severity index (EASI) of 29.5 (AD only) and negative ADA (median values of the covariates for the respective populations).

以上から、デュピルマブの PK は喘息患者集団と AD 患者集団間で類似していることが十分に裏付けられた。

3.1.3 吸収、分布、及び排泄

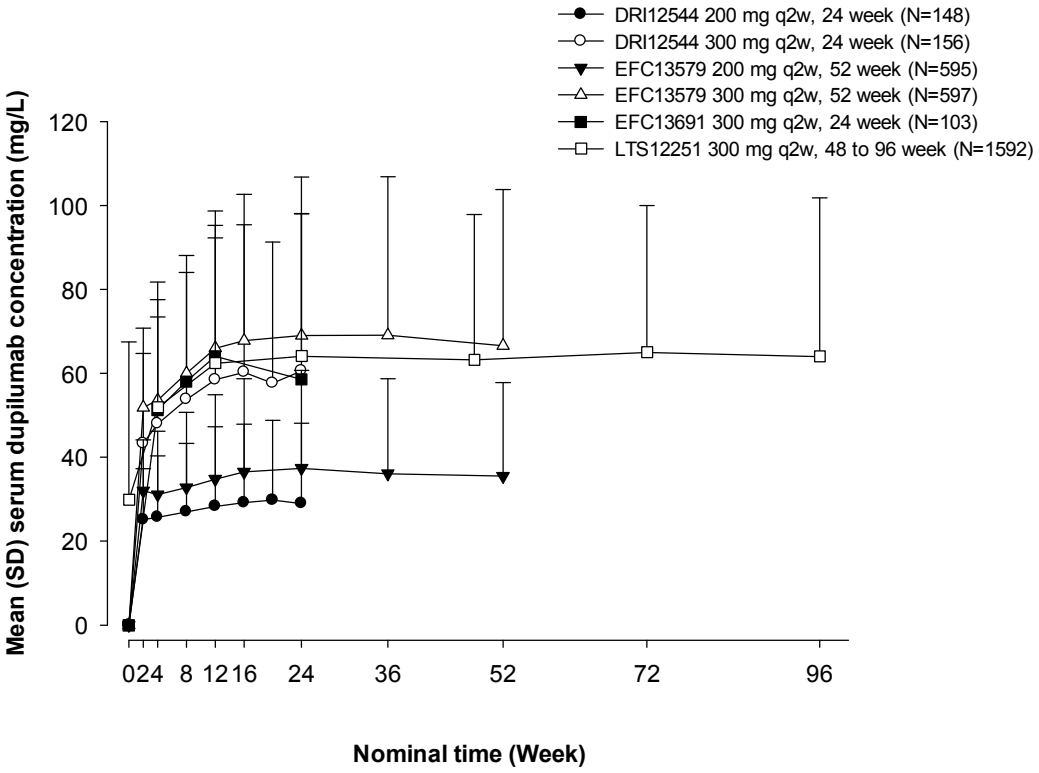
喘息患者では、デュピルマブはよく吸収され（モデルによる皮下投与時の推定バイオアベイラビリティ：61%）、主に血管内のコンパートメントに分布し（モデルによる推定分布容積：4.37 L）、標的分子を介した飽和性の消失を示す。200 mg q2w 及び 300 mg q2w 投与での定常状態のデュピルマブ濃度は、用量比例性を僅かに上回る増加を示した。定常状態での最終皮下投与後、デュピルマブ濃度が定常状態から LLOQ（0.078 mg/L）未満に減少するまでの時間の中央値は、喘息患者では 200 mg q2w 投与で 9 週間、300 mg q2w 投与で 11 週間とモデルにより予測された。デュピルマブの分布に関するこれらのパラメータもまた、AD 患者集団で認められたものと同様であった（3.1.2項）。

3.1.4　定常状態ー累積係数

EFC13579 試験の喘息患者において、初回用量 400 mg 投与後の 200 mg q2w 投与でデュピルマブ濃度は、Week 2 に平均 32.0 mg/L まで上昇した。デュピルマブ濃度は経時的に僅かに増加し続け、Week 16 までに定常状態の平均トラフ濃度の 36.5 mg/L に到達した（図 6）。同様に、初回用量 600 mg 投与後の 300 mg q2w 投与で、Week 2 に平均トラフ濃度 51.9 mg/L、Week 16 に定常状態の平均トラフ濃度の 67.8 mg/mL に到達した。喘息患者において、Week 16 までに到達した定常状態の C_{trough} は投与期間中、最長 2 年間持続し、デュピルマブの PK には経時的変化が認められないことが示唆された（図 6）。

喘息の POP PK モデルから、典型的な患者が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。PK サンプリングスケジュールに一部依存している実測データによって得られたものと比較して、試験デザインに依存していない併合データを用いると、定常状態に達するまでの時間がより正確に評価された。

図 6 - 喘息患者におけるデュピルマブの反復皮下投与時の平均トラフ濃度の推移（SD）
（DRI12544、EFC13579、EFC13691 及び LTS12551 試験）



Note: the mean concentration-time profiles to the end of treatment following SC administration of dupilumab for 200 mg q2w (with 400 mg loading dose) or 300 mg q2w (with 600 mg loading dose) regimens. Shown for Study LTS12551 is the mean concentration-time profile for patients rolled over from 5.3.5.1 Studies DRI12544 and EFC13579. Patients rolled over from Study EFC13691 are not included as most patients only had limited concentration data up to Week 24.
Sources: Studies EFC13579 and EFC13691 PK appendices, see 5.3.5.1 Study EFC13579, 16.2.5 Compliance and drug concentration data 16.2.5.4.1.1 and Study EFC13691, 16.2.5 Compliance and drug concentration data 16.2.5.4.1.1; Study LTS12551 PK appendix, 5.3.5.2 Study LTS12551, 16.2.5 Compliance and drug concentration data 16.2.5.4.1.1; and Study DRI12544 PK appendix Study DRI1254416.2.5 Compliance and drug concentration data 16.2.5.4.1.1

3.1.5 用量比例性

モノクローナル抗体は非線形の標的介在性の動態を示し、デュピルマブでも用量比例性を上回る曝露量の増加がみられた。一般的にこの非線形の PK は標的介在性の経路の飽和に必要な濃度未満でみられ、この濃度を超えたときには用量比例性の PK プロファイルを示す。

DRI12544 試験では、検討した 4 つの用法・用量において、200 mg から 300 mg に用量が 1.5 倍増加すると、q2w 投与では定常状態（Week 16）のトラフ濃度が 2.07 倍（29.2 mg/L から 60.3 mg/L）、q4w 投与では 3.46 倍（3.61 mg/L から 12.5 mg/L）増加した。高用量群では用量比例性を上回る増加は明らかではなく、高濃度範囲では標的介在性の消失経路の飽和が増加することと整合するものであった。EFC13579 試験でも同様の結果が認められ、200 mg q2w から 300 mg q2w へと用量が 1.5 倍増加すると Week 16 において平均 C_{trough} が 36.5 mg/L から 67.8 mg/L へと 1.86 倍増加し、用量比例性に近い増加

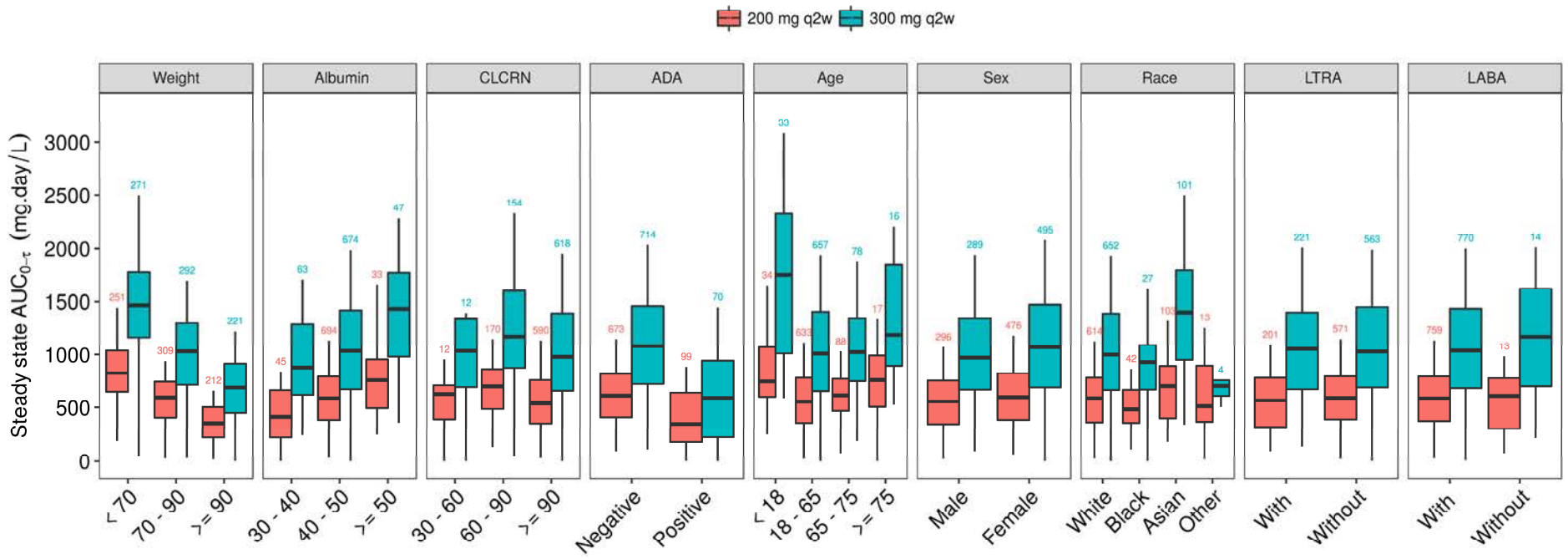
を示した。200 mg q2w から 300 mg q2w にかけて曝露量の増加が用量比例性を僅かに上回ることから、200 mg q2w の定常状態の曝露量において標的介在性の消失が十分に飽和していなかった患者がいる可能性が示唆された。

3.1.6 薬物動態の変動要因

喘息患者集団を対象としたデュピルマブの反復皮下投与後、定常状態におけるトラフ濃度の実測値の変動は 51.5～60.8%であった（EFC13579 試験）。この結果と同様に、喘息の POP PK 解析から、PK パラメータの F_{sc}、K_e、V_2 及び V_{max} に中程度の個人間変動が示された（それぞれ 36.3%、19.6%、9.13%及び 24.3%、POH0530）。

複数の内因性及び外因性要因が喘息患者におけるデュピルマブの PK に及ぼす影響を、POP PK 解析及び記述的比較により評価した。POP PK モデルにおける各共変量の統計的有意性及びデュピルマブの曝露量に対する影響について本項で考察する。DRI12544 試験及び EFC13579 試験の喘息患者における、POP PK 解析によるそれぞれの定常状態でのデュピルマブ事後推定曝露量（$AUC_{\tau,ss}$）を共変量のカテゴリー別に示す（図 7、表 18、表 19）。

図 7 - DRI12544 試験及び EFC13579 試験の喘息患者における共変量カテゴリー別の定常状態のデュピルマブ曝露量（AUC $_{\tau}$,ss）（POH0530）



Note: Descriptive statistics for individual post hoc estimates of pharmacokinetic parameters at 200 mg q2w (with loading dose of 400 mg) and 300 mg q2w (with loading dose of 600 mg) in Phase 2 and 3 studies (5.3.5.1 Studies DRI12544 and EFC13579). Lower and upper end of whisker indicated 5th and 95th percentile of $AUC_{\tau,ss}$; lower and upper boundary of the box and the median line represent the 25% , 75% and 50% percentiles of $AUC_{\tau,ss}$. Numbers inside plot panel indicate the counts of patients in each category of covariate; Weight (kg), Albumin (g/L), CLCRN = creatinine clearance (mL/min/1.73 m^2), Age (year), LTRA = Leukotriene antagonists, LABA = Long-acting beta agonists; ADA status: negative ADA represents negative ADA at all the time; positive ADA represents positive ADA at any time.

3.1.6.1 内因性要因

3.1.6.1.1 体重

AD 患者において、体重は PK 変動を説明する主要な要因であると特定された。同様に、喘息患者を対象とした試験でも体重の減少に従って曝露量の増加傾向が認められた。喘息の POP PK 解析では、32～186 kg の喘息患者集団で、体重はデュピルマブの PK の主な変動要因であると特定され、線形性の消失速度定数（K_e）、中央分布容積（V_2）及び標的介在性の消失の最高速度（V_{max}）に有意な影響を及ぼした（POH0530）。200 mg q2w 又は 300 mg q2w 投与後に、78 kg（体重中央値）の典型的な患者と比較すると、この影響はそれぞれ、体重 116 kg（体重範囲の 95 パーセンタイル）の典型的な患者では定常状態の AUC_{τ} の 48.0%又は 40.7%の減少、体重 52.9 kg（体重範囲の 5 パーセンタイル）の典型的な患者では 68.8%又は 56.7%の増加を意味する。EFC13579 及び DRI12544 試験の患者での定常状態における個々の事後推定曝露量の要約を、体重カテゴリー別に表 8に示す。EFC13691 試験のステロイド依存性の重症喘息患者においても、デュピルマブ曝露量に対して同様の体重の影響が認められた。

喘息患者における 200 mg q2w 及び 300 mg q2w の用法・用量では、体重カテゴリーを通してデュピルマブの有効性又は安全性プロファイルに臨床的に意味のある違いは認められなかった。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（有効性及び安全性の考察については Module 2.7.3 [3.2.4 項]及び Module 2.7.4 [7.1 項]を参照）。

表 8 - 喘息患者における体重カテゴリー別の機能性デュピルマブの定常状態における平均曝露量（SD）［CV%］（POH0530）

Body weight (kg)	200 mg q2w				300 mg q2w			
	N	$AUC_{\tau,ss}$[a] (mg•day/L)	$C_{max,SS}$ (mg/L)	$C_{trough,SS}$ (mg/L)	N	$AUC_{\tau,ss}$[a] (mg•day/L)	$C_{max,SS}$ (mg/L)	$C_{trough,SS}$ (mg/L)
<70 kg	251	830 (355) [42.8%]	66.3 (26.4) [39.8%]	52.8 (24.6) [46.5%]	271	1460 (616) [42.2%]	115 (46.4) [40.3%]	94.2 (43.2) [45.9%]
70 to < 90 kg	309	569 (248) [43.6%]	46.4 (18.7) [40.2%]	34.8 (17.3) [49.6%]	292	999 (448) [44.8%]	80.0 (33.5) [41.8%]	62.6 (30.7) [49.0%]
≥90 kg	212	360 (187) [51.9%]	30.5 (14.0) [45.9%]	21.4 (13.2) [61.8%]	221	682 (357) [52.3%]	55.7 (26.9) [48.2%]	42.3 (24.7) [58.4%]

a $AUC_{\tau,ss} = AUC_{[Week\ 22 - Week\ 24]}$ for 200 mg and 300 mg q2w Two patients from EFC13579 with missing information for ADA are excluded for summary.

Descriptive statistics represent the post hoc estimates of steady-state exposure for Studies EFC13579 and DRI12544, see section 5.3.5.1 Study EFC13579, 16.2.5 Compliance and drug concentration data 16.2.5.4.1.1 and Study DRI12544, 16.2.5 Compliance and drug concentration data – addendum 16.2.5.4.1.1.

Note: 200 mg q2w with a loading dose of 400 mg and 300 mg q2w with a loading dose of 600 mg

3.1.6.1.2 年齢

小児患者集団におけるデュピルマブの PK は、最初に中等症から重症の小児 AD 患者を対象とした 2 及び 4 mg/kg の単回及び反復投与後に評価された（R668-AD-1412 試験）。思春期 AD 患者（40 名）での平均濃度推移の実測値は、おおむね成人と同様であった。

EFC13579 試験では、68 名の思春期喘息患者（年齢中央値：14 歳、年齢範囲：12～17 歳）が成人と同一の用法・用量でデュピルマブの投与を受けた。思春期喘息患者と成人喘息患者間では同様の PK プロファイルが認められた（図 8）。成人患者と比較して思春期患者ではデュピルマブの平均曝露量が高かったが（Week 16 時点の平均 C_{trough} は、200 mg q2w 投与では成人患者 36.5 mg/L に対して思春期患者 46.7 mg/L、300 mg q2w 投与では成人患者 67.8 mg/L に対して思春期患者 107 mg/L）、これは主に年齢群間の年齢差ではなく体重差によるものであった（体重中央値は思春期患者で 57 kg、成人患者で 78 kg）。体重の差を考慮に入れると、年齢がデュピルマブに及ぼす明らかな影響は認められず、図 9 に示すように 2 つの年齢群間における曝露量の範囲は各体重カテゴリーで大部分が重なっていた。さらに、思春期患者で認められた最高トラフ濃度（300 mg q2w 投与時の 259 mg/L）は、成人喘息患者に 300 mg qw を投与したときに認められた曝露量（Week 12 時点で 45.5～430 mg/L）の範囲内であった（ACT11457 試験）。

EFC13691 試験では、思春期患者 1 名のみが 300 mg q2w のデュピルマブ投与を受け、個々の実測濃度は成人の曝露量の範囲内であった。

図 8 - 200 mg q2w 及び 300 mg q2w 反復投与時の年齢カテゴリー別のデュピルマブの平均トラフ濃度の推移（SD）（EFC13579 試験）

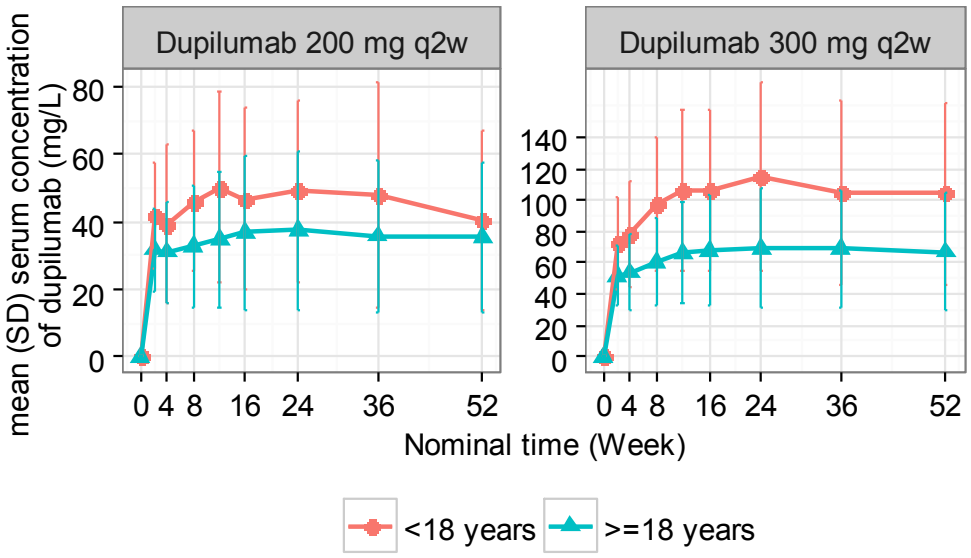
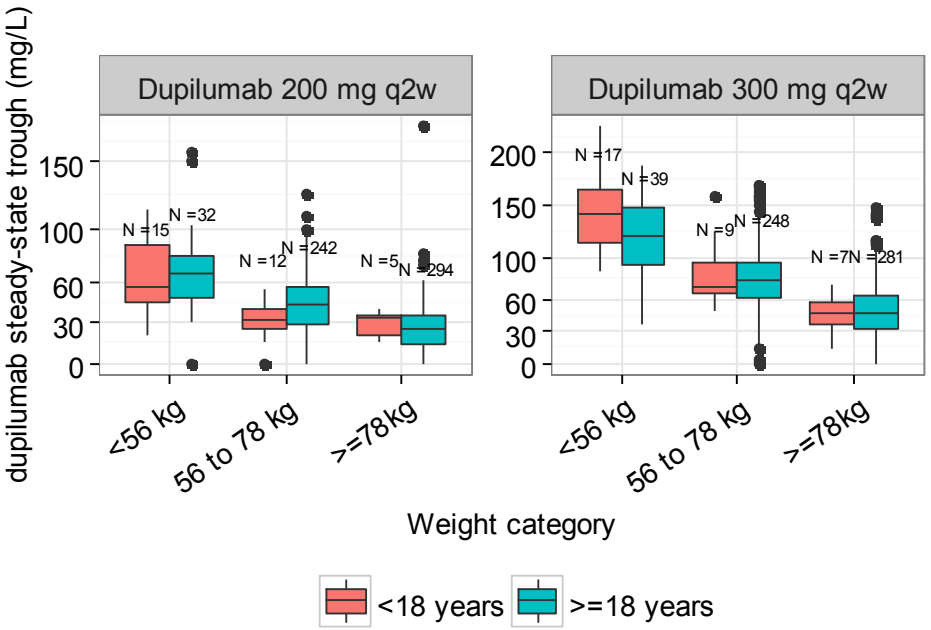


図 9 - 年齢及び体重カテゴリー別の定常状態のトラフ濃度（EFC13579 試験）



年齢 12～83 歳の喘息患者のデータを用いた POP PK 解析（POH0530）では、年齢はデュピルマブの PK に影響を及ぼす有意な共変量として特定されなかった。この POP PK データセットには適切な人数の思春期患者（12 歳から 18 歳未満：68 名［全体の 3.22%］）及び高齢患者（65 歳以上：199 名［全体の 9.41%］、75 歳以上：33 名［全体の 1.56%］）が含まれていた。年齢がデュピルマブの PK に影響を及ぼさないことは、成人 AD 患者におけるこれまでの結果と同様であった（REGN668-MX-[redacted]103）。

主要試験（EFC13579 及び DRI12544 試験）の患者での定常状態における個々の推定曝露量を年齢カテゴリー別に表 9に要約する。全ての年齢カテゴリーを通してデュピルマブの曝露量に臨床的に意味のある差は認められなかったため（有効性及び安全性に関する情報は Module 2.7.3[3.2.4 項]及び Module 2.7.4 [7.1 項]を参照）、喘息患者において年齢による用量調節は必要ないと考えられる。

表 9 - DRI12544 及び EFC13579 試験[b]の喘息患者の年齢カテゴリー別の定常状態における機能性デュピルマブ平均曝露量(SD) [CV%]（POH0530）

Age (year)	200 mg q2w				300 mg q2w			
	N (median weight)	$AUC_{\tau,SS}$[a] (mg•day/L)	$C_{max,SS}$ (mg/L)	$C_{trough,SS}$ (mg/L)	N (median weight)	$AUC_{\tau,SS}$[a] (mg•day/L)	$C_{max,SS}$ (mg/L)	$C_{trough,SS}$ (mg/L)
≥12 - <18	34 (56 kg)	829 (411) [49.5%]	66.9 (30.6) [45.7%]	53.1 (30.2) [56.8%]	33 (55 kg)	1723 (834) [48.4%]	135 (62.6) [46.4%]	116 (57.2) [49.5%]
≥18 - <65	633 (79 kg)	578 (320) [55.3%]	47.1 (24.0) [51.0%]	35.8 (21.9) [61.3%]	657 (78 kg)	1032 (555) [53.8%]	82.5 (41.9) [50.8%]	65.1 (38.1) [58.5%]
≥65 - <75[c]	88 (75 kg)	607 (289) [47.7%]	49.2 (21.5) [43.7%]	37.8 (20.2) [53.5%]	78 (78 kg)	1056 (493) [46.7%]	84.1 (36.8) [43.7%]	66.9 (33.4) [49.9%]
≥75[c]	17 (64 kg)	754 (481) [63.8%]	60.1 (36.6) [60.9%]	47.1 (31.0) [65.9%]	16 (71 kg)	1301 (624) [48.0%]	102 (47.0) [46.3%]	84.1 (40.6) [48.3%]

a $AUC_{\tau,SS}$ = AUC[week 22 – week 24] for 200 mg and 300 mg q2w

b Two patients from Study EFC13579 with missing information for ADA are excluded from the summary.

c Observed mean (SD) $C_{trough,ss}$ was 39.7 (21.7) mg/L in patients ≥65 years of age in Study EFC13579

Descriptive statistics represent the post hoc estimates of steady-state exposure for Studies EFC13579 and DRI12544, see section 5.3.5.1 Study EFC13579, 16.2.5 Compliance and drug concentration data 16.2.5.4.1.1 and Study DRI12544, 16.2.5 Compliance and drug concentration data – addendum 16.2.5.4.1.1.

Note: 200 mg q2w with a initial loading dose of 400 mg and 300 mg q2w with a initial loading dose of 600 mg

3.1.6.1.3 性別

喘息患者を対象とした試験において、デュピルマブ濃度の実測値に男女間の明らかな差は認められていない（DRI12544 試験及び EFC13579 試験）。男性患者 855 名及び女性患者 1259 名のデータを含む POP PK 解析（POH0530）において、性別はデュピルマブの PK に対する有意な共変量とは特定されず、AD 患者に対するこれまでの結果と同様であった（REGN668-MX-[redacted]103）。これらと同様に、喘息患者の男女間で定常状態における個々の事後推定曝露量に明らかな差は認められていない(表 19)。したがって、性別による用量調節は必要ないと考えられる。

3.1.6.1.4 人種及び民族

150 mg 又は 300 mg のデュピルマブ単回皮下投与後に、日本人と日本人以外の健康被験者では同様の PK プロファイルが認められ、日本人被験者では低体重のために僅かに曝露量が高い傾向が認められた（R668-AS-0907 試験及び TDU12655 試験、AD 承認申請 Module 2.7.2）。これまでの AD の POP PK 解析（REGN668-MX-[redacted]103）では人種の影響は小さく、白人以外と比較して白人では消失が僅かに遅いことが確認された。AD 患者集団において、臨床的に意味のある人種の影響は認められていない。

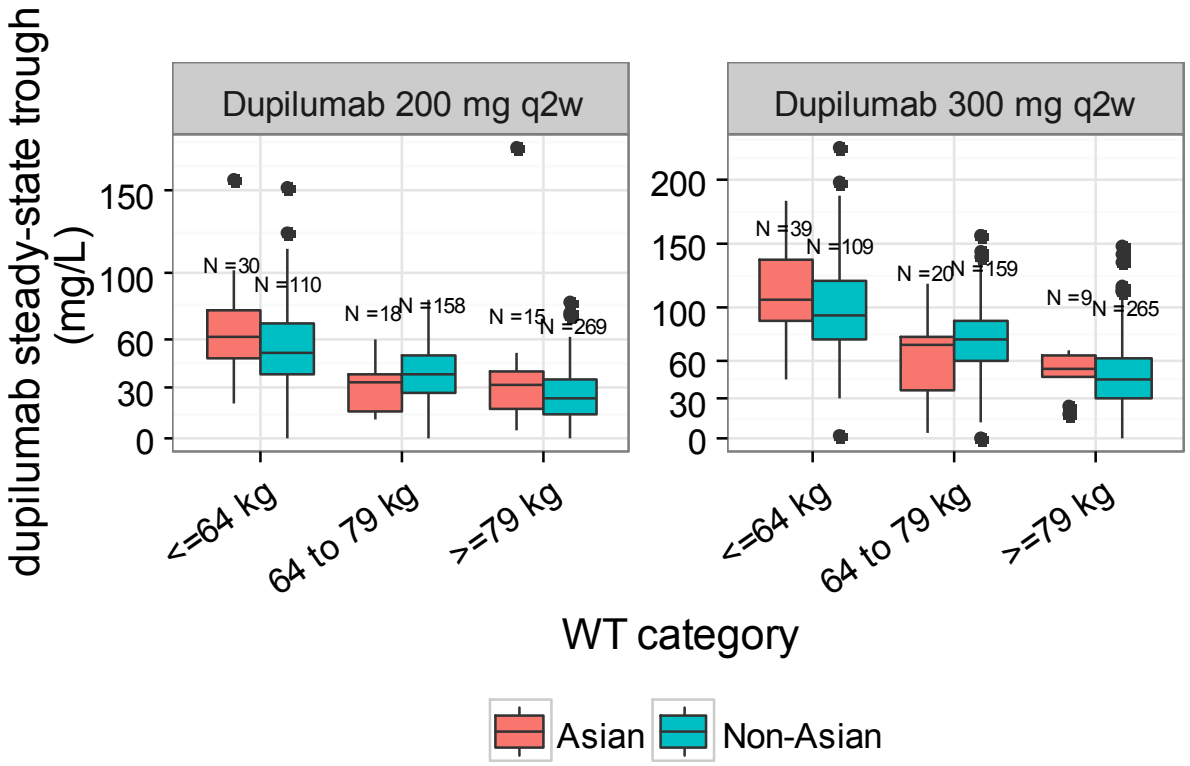
白人（1678 名、79.4%）、アジア人（272 名、12.9%）、黒人（136 名、6.43%）及びそれ以外の人種（28 名、1.32%）のデータを含む喘息の POP PK 解析（POH0530）で、人種はデュピルマブの PK に影響を及ぼす有意な共変量として特定されなかった。濃度の実測値及び定常状態の個々の事後推定曝露

量において、白人と比較してアジア人で曝露量が高い傾向が示されたが（表 19）、これは主に体重の差によって説明できると考えられた（体重中央値はアジア人で 64 kg、白人で 79 kg）。

同様に、アジア人以外の患者（アジア以外の国の患者）と比較して、アジア人の患者（日本、韓国及び台湾を含むアジア諸国の患者）で平均曝露量が高かったが（トラフ濃度の実測値及び定常状態の事後推定曝露量［表 19］）、図 10に示すように主に体重差によるものであった（体重中央値はアジア人で 64 kg、アジア人以外で 79 kg）。

人種又は民族グループ間で有効性及び安全性に臨床的な有意な違いは認められていないため（Module 2.7.3[3.2.4 項]及び Module 2.7.4 [7.1 項]）、人種及び民族による用量調節は必要ないと考えられる。

図 10 - 民族グループ（アジア人対アジア人以外）及び体重カテゴリー別の定常状態のトラフ濃度（Week 16）（EFC13579 試験）



Note: For ethnicity, Asian population defined as patients from Asian countries including Japan, South Korea and Taiwan.Non-Asian population are patients from non-Asian countries.

3.1.6.1.5 腎機能障害

モノクローナル抗体であるデュピルマブは腎臓からの消失の可能性は小さいと考えられる。これまでの AD の POP PK 解析から、AD 患者集団において軽度から中等度の腎機能障害はデュピルマブの PK に影響を及ぼさないことが示された（REGN668-MX-[redacted]103）。

喘息の POP PK 解析集団において（POH0530）、被験者の多くは正常な腎機能（1711 名、80.9%）又は軽度の腎機能障害（368 名、17.4%）を有していた。少数の被験者が中等度の腎機能障害を有しており（35 名、1.7%）、重度の腎機能障害を有する被験者はいなかった。統計的に有意な共変量であると特定された腎クレアチニンクリアランスは、喘息患者集団におけるデュピルマブの PK に臨床的に意味のある影響は及ぼさなかった。200 mg q2w 又は 300 mg q2w 投与後に、CLCRN が 111 mL/min/1.73m^2（中央値）である典型的な患者と比較すると、CLCRN が 178 mL/min/1.73m^2（クレアチニンクリアランスの範囲の 95 パーセンタイル）又は 69.5 mL/min/1.73m^2（クレアチニンクリアランスの範囲の 5 パーセンタイル）の典型的な患者の定常状態の AUC $_\tau$ の変化は約 10%であった。これらの結果と同様に、軽度又は中等度の腎機能障害患者と正常腎機能を有する患者間では、定常状態における個々の曝露量にかなりの重なりが認められる（表 18）。したがって、腎機能による用量調節は必要ないと考えられる。

3.1.6.1.6 肝機能

デュピルマブのような抗体は肝臓で消失せず、その代わりに体内に分布している網状組織によるタンパク質分解異化を介して主に消失する。したがって肝機能障害がデュピルマブの PK に及ぼす影響を評価する試験は行わなかった。

3.1.6.1.7 その他の臨床検査パラメータ

血清アルブミンは統計的に有意な共変量であり、デュピルマブの PK に限定的な影響を与える（POH0530）。アルブミンがデュピルマブの曝露量に臨床的に意味のある影響を与える可能性は低いと考えられる（表 18及び図 7）。200 mg q2w 又は 300 mg q2w 投与後に、アルブミン値が 44 g/L（中央値）である典型的な患者と比較すると、アルブミン値が 49 g/L（アルブミン値の範囲の 95 パーセンタイル）である典型的な患者では定常状態の AUC $_\tau$ がそれぞれ 8.8%又は 7.3%増加し、アルブミン値が 38 g/L（アルブミン値の範囲の 5 パーセンタイル）である典型的な患者ではそれぞれ 11.2%又は 9.4%低下した。

POP PK 解析において評価した他の臨床検査パラメータ（ALP、ALT 及び AST）はデュピルマブの PK に有意な影響を及ぼさなかった（POH0530）。

これらの結果は、AD の POP PK 解析によるこれまでの結果（全ての臨床検査パラメータの中でアルブミンのみが統計的に有意な共変量であることが認められたが、デュピルマブの PK には臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった）と同様である（REGN668-MX-[redacted]103）。

3.1.6.1.8 ベースラインのバイオマーカー及び疾患マーカー

POP PK 解析から（POH0530）、ベースラインの血中好酸球数（0～8750 cells/μL）、FeNO（3.0～387 ppb）、気管支拡張薬吸入前の FEV_1（予測%、17～125%）はデュピルマブの PK に有意な影響を及ぼさず、喘息患者集団において疾患の重症度がデュピルマブの PK に影響を及ぼす可能性が低いことが示唆された。

3.1.6.1.9 疾患集団

POP PK 解析から（POH0530）、健康被験者と喘息患者間でデュピルマブの PK に有意差は認められていない。全体的な喘息集団の中で、記述的比較（図 6）及び最大事後確率推定法（POH0530）の両方で、ステロイド依存性の重症喘息患者におけるデュピルマブの PK プロファイル（EFC13691 試験）はコントロール不良の中等症から重症の喘息患者と同様であることが示された。また、デュピルマブの PK は喘息患者集団及び AD 患者集団間で同様である（3.1.2項）。

3.1.6.2 外因性要因

3.1.6.2.1 併用療法

POP PK 解析で、4 種類の一般的な喘息併用薬（LTRA、LABA、メチルキサンチン、全身性ステロイド）がデュピルマブの PK に及ぼす影響を評価した。定常状態の個々の事後推定曝露量の比較から（表 19）、これらの喘息長期管理薬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（POH0530）。

さらに、長期的に OCS の維持療法を用いている EFC13691 試験の患者でも、OCS を用いていない患者（EFC13579 試験）と同様の PK 曝露量を示した（表 6及び図 6）。この試験間の比較により、OCS の併用がデュピルマブの PK に顕著な影響を及ぼさないことが裏付けられた。

3.1.7 CYP 基質の薬物動態へのデュピルマブの影響

中等症から重症の AD 患者において、デュピルマブ 300 mg qw の反復皮下投与は、薬物を代謝する CYP（CYP1A2、2C9、2C19、2D6 及び 3A）のプロトタイプ基質の PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった（R668-AD-1433 試験）。この結果から、ヒトにおけるこれらの CYP アイソフォームの活性に臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示唆されている。

喘息のコントロールに用いる ICS、LTRA、LABA 及びメチルキサンチンなどの併用薬は主に CYP3A、2C9、2C19 及び 1A2 によって代謝される。デュピルマブは CYP アイソフォームに臨床的に意味のある影響が及ぼさないことから、デュピルマブとこれらの CYP 酵素によって代謝される喘息治療薬との間に臨床的に重要な薬物間相互作用が生じる可能性が低いことが示された。

3.1.8 結論

デュピルマブの PK は健康被験者、喘息患者集団及び AD 患者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%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（4.37 L）、標的を介した飽和性の消失を示した。定常状態での最終投与後、デュピルマブ濃度が 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 解析から、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。定常状態において、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、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）。

体重がデュピルマブの PK の主な変動要因であり、一方で年齢、性別、人種、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、ALP、AST 及び ALT）、並びに Type 2 炎症マーカー及び疾患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。

一般的な喘息治療薬の併用はデュピルマブの PK に影響を及ぼさなかった。デュピルマブは主な薬物代謝 CYP（CYP1A2、2C9、2C19、2D6 及び 3A）の活性に臨床的に意味のある影響を及ぼさないため、デュピルマブと一般的な喘息治療薬との間に臨床的に重要な薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

3.2　試験を通しての薬力学的結果の比較

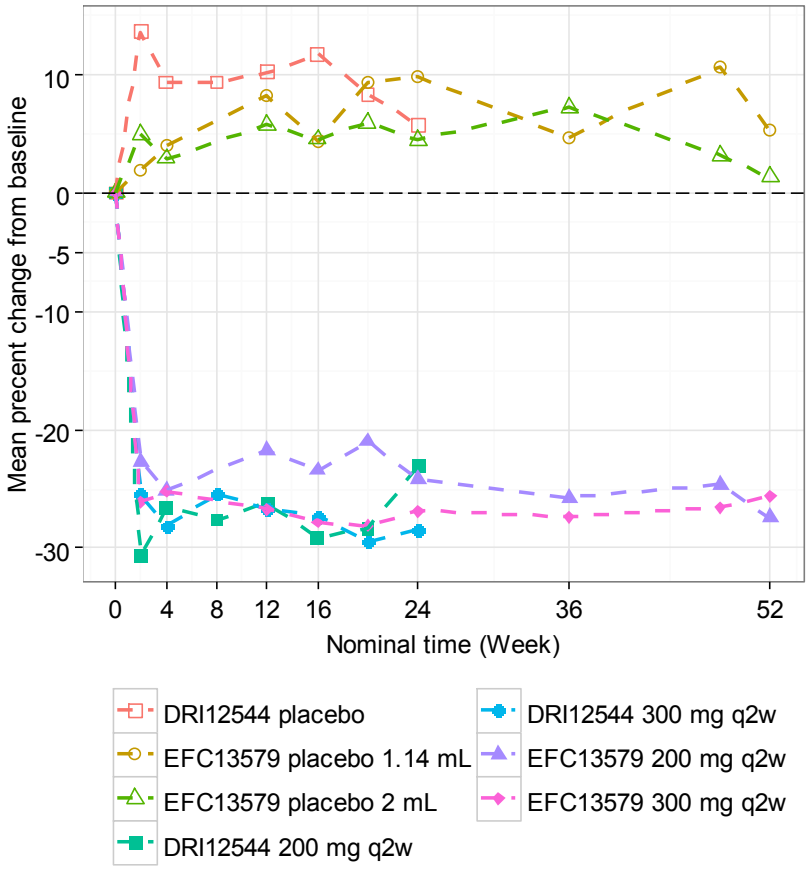
デュピルマブは IL-4Rα に特異的に結合し、IL-4 及び IL-13 を介するシグナル伝達を阻害する。デュピルマブは、IL-4Rα を阻害することで、この経路を介した炎症性サイトカイン、ケモカイン及び IgE の放出を含む IL-4 及び IL-13 の（Type 2）サイトカイン誘導性反応を阻害する。好酸球、IgE、TARC/CCL17、ペリオスチン、エオタキシン-3、及び気道炎症のバイオマーカーである FeNO などの Type 2 炎症のバイオマーカーを様々な試験で評価した。デュピルマブの投与によって、FeNO、TARC、ペリオスチン、エオタキシン-3、並びに総 IgE 及び抗原特異的 IgE が、同様に速やかかつ顕著に減少することが示された。デュピルマブがこれらの PD バイオマーカーに経時的に及ぼす影響について、本項で考察する。臨床的な有効性評価項目の薬力学については Module 2.7.3 [5 項]で考察し、FEV_1 の推移については本モジュール3.2.4項に簡潔に示す。

3.2.1　呼気一酸化窒素（FeNO）

DRI12544 及び EFC13579 試験において、中等症から重症の喘息患者にデュピルマブ 200 mg q2w（初回用量 400 mg）又は 300 mg q2w（初回用量 600 mg）を皮下投与すると、プラセボ群と比べてデュピルマブの 2 つの q2w 投与群で速やかかつ顕著な FeNO の減少が認められた。初回用量投与後の Week 2 時点で速やかに最大に近い効果（ベースラインからの平均減少率：24%［EFC13579 試験］～31%［DRI12544 試験］）が達成され、安全性解析対象集団で FeNO の平均濃度は約 20 ppb まで低下した。これは臨床的に有意な上昇とされている 25 ppb のカットポイント(35)未満であり、肺での炎症に対する速やかな効果を示唆している。300 mg q2w 及び 200 mg q2w の両投与群で、Week 2 時点での初期効果は投与期間（52 週まで）を通して投与終了時まで十分に持続した（図 11）。

コントロール不良の中等症から重症の喘息患者と比較して、ステロイド依存性の重症喘息患者においても FeNO の減少について同様の結果が認められた（300 mg q2w 投与、EFC13691 試験）。

図 11 - 喘息患者におけるデュピルマブ又はプラセボの 24 又は 52 週間皮下投与時の FeNO の平均変化率の推移（DRI12544 試験及び EFC13579 試験）



Note: N was as follows: EFC13579 placebo 1.14 mL = 315; EFC13579 200 mg q2w = 629; EFC13579 placebo 2 mL = 321; EFC13579 300 mg q2w = 632; DRI12544 placebo = 158; DRI12544 200 mg q2w = 148; DRI12544 300 mg q2w = 156

3.2.2　血清中 TARC、総 IgE、及び血漿中エオタキシン-3

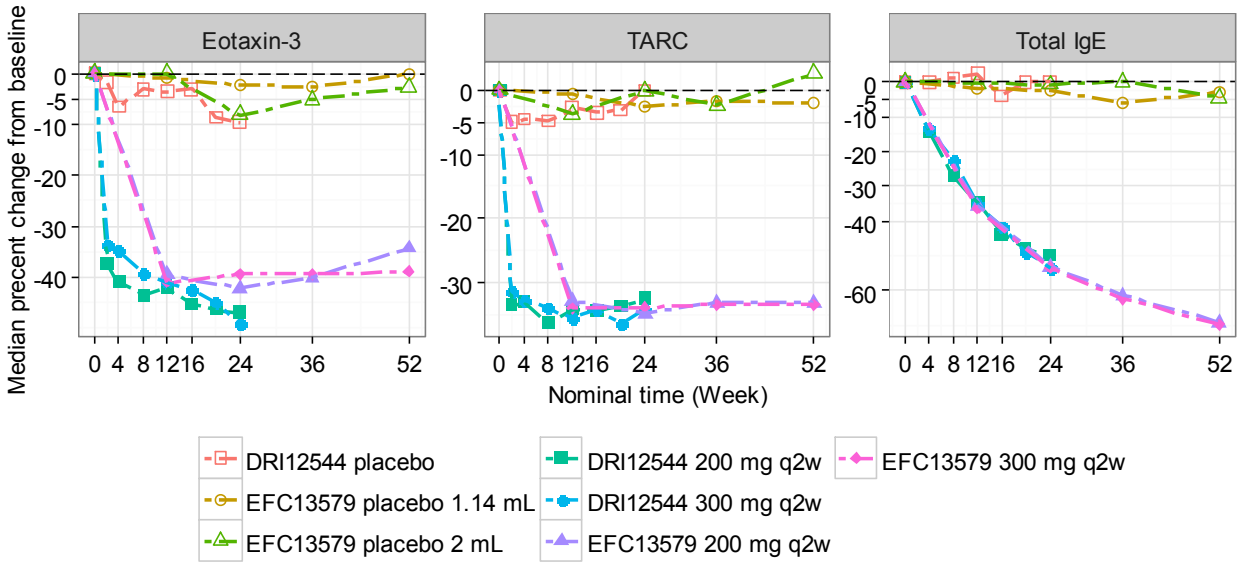
主要試験（DRI12544 及び EFC13579 試験）で、デュピルマブ 200 mg q2w、300 mg q2w、又はプラセボを 24 週間又は 52 週間投与したときのバイオマーカーの反応（ベースラインからの変化率の中央値）を図 12に示す。これらの TARC、エオタキシン-3 及び総 IgE の PD 応答のプロファイルは 2 つの試験で同様であった。

PD プロファイルとして、デュピルマブの 200 mg q2w 及び 300 mg q2w 投与後に血清中 TARC 濃度の速やかかつ持続的な減少が示された（図 12）。ベースライン後の初回測定時点において（DRI12544 試験では Week 2、EFC13579 試験では Week 12）、最大に近い TARC の減少が認められた（減少率の中央値は約 33%）。この減少は投与終了時点まで持続し、初回用量投与による速やかな効果発現が示されたが、薬物濃度の定常状態値までの持続的な増加に伴う PD 効果の減弱は認められなかった。200 mg

q2w 及び 300 mg q2w 投与間では同様のレベルのバイオマーカーの抑制が認められ、この喘息患者集団で両投与群が最大効果に達している可能性が示唆された。血漿中エオタキシン-3 においても、同様の PD プロファイルが認められ、プラセボ群と比べてデュピルマブ群で速やかに阻害された（図 12）。この効果はおおむね経時的に安定していた。用量別に評価した場合、両試験の 200 mg q2w 及び 300 mg q2w の投与群間でエオタキシン-3 の平均減少率に顕著な違いは認められなかった。

総 IgE の濃度は、プラセボ群で顕著な影響が認められなかったのとは対照的に、デュピルマブ群では投与期間中を通して持続的に減少した。デュピルマブ投与による総 IgE 濃度のベースラインからの減少率の中央値は Week 24 時点で約 52%（DRI12544 試験）及び Week 52 時点で約 70%（EFC13579 試験）であり、200 mg q2w 及び 300 mg q2w 投与間に明らかな差は認められなかった。IgE の特異的な減少により、アレルギーフェノタイプの Type 2 調節免疫グロブリンのクラススイッチ（すなわち IgG から IgE へのスイッチ）がデュピルマブの投与によって効果的に阻害されたことが示唆された。

図 12 - 喘息患者におけるデュピルマブ又はプラセボの 24 週間又は 52 週間皮下投与時の Type 2 炎症バイオマーカーの変化率の推移（中央値）（DRI12544 試験及び EFC13579 試験）



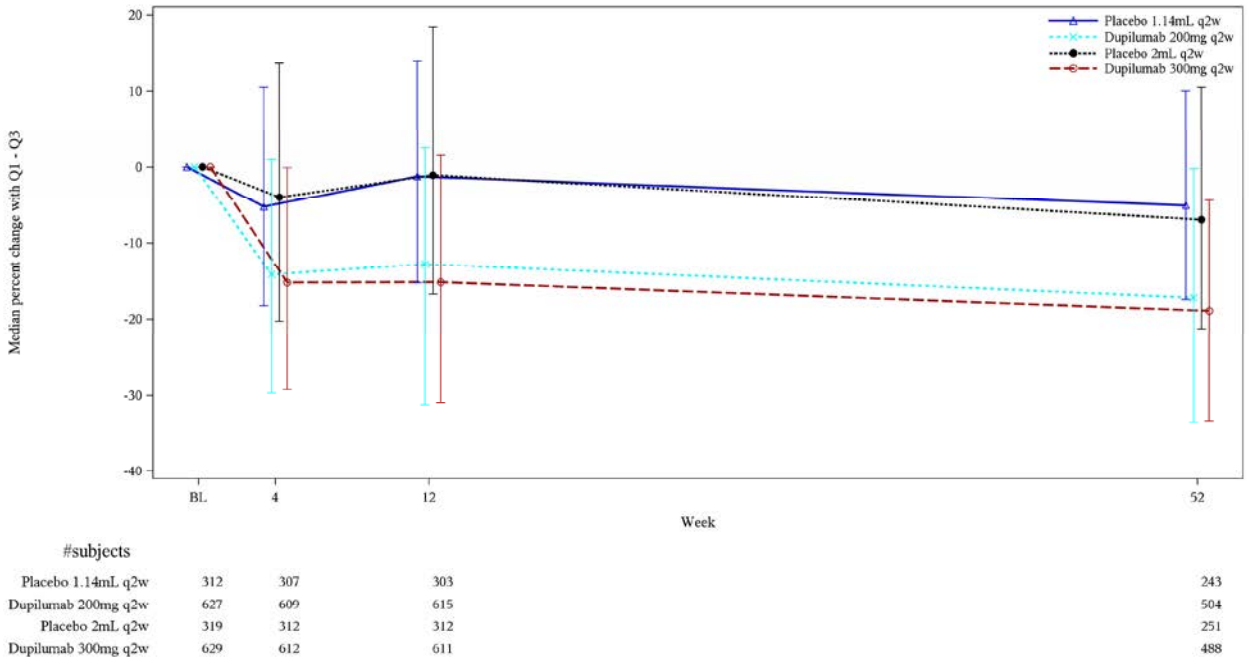
Note: N was as follows for each biomarker: EFC13579 placebo 1.14 mL = 315; EFC13579 200 mg q2w = 629; EFC13579 placebo 2 mL = 321; EFC13579 300 mg q2w = 632; DRI12544 placebo = 158; DRI12544 200 mg q2w = 148; DRI12544 300 mg q2w = 156

ステロイド依存性の重症喘息患者でも、デュピルマブ 300 mg q2w の投与によって TARC、エオタキシン-3 及び総 IgE に同様の効果が認められた（EFC13691 試験）。

3.2.3 血清中ペリオスチン

EFC13579 試験ではデュピルマブ 200 mg q2w 又は 300 mg q2w 反復投与時に、血清中ペリオスチンの平均値が、プラセボ群（低下率の中央値 4.62%）と比較してデュピルマブの両投与群で有意に低下した（低下率の中央値 14.7%）。この効果は、Week 4（初回測定時点）に速やかに認められ、治験薬投与期間の Week 52 まで持続した（図 13）。この患者集団で、200 mg 及び 300 mg q2w の両投与群で同様の効果が認められた。

図 13 - ペリオスチンのベースラインからの変化率の推移（中央値）（四分位範囲）（EFC13579 試験）



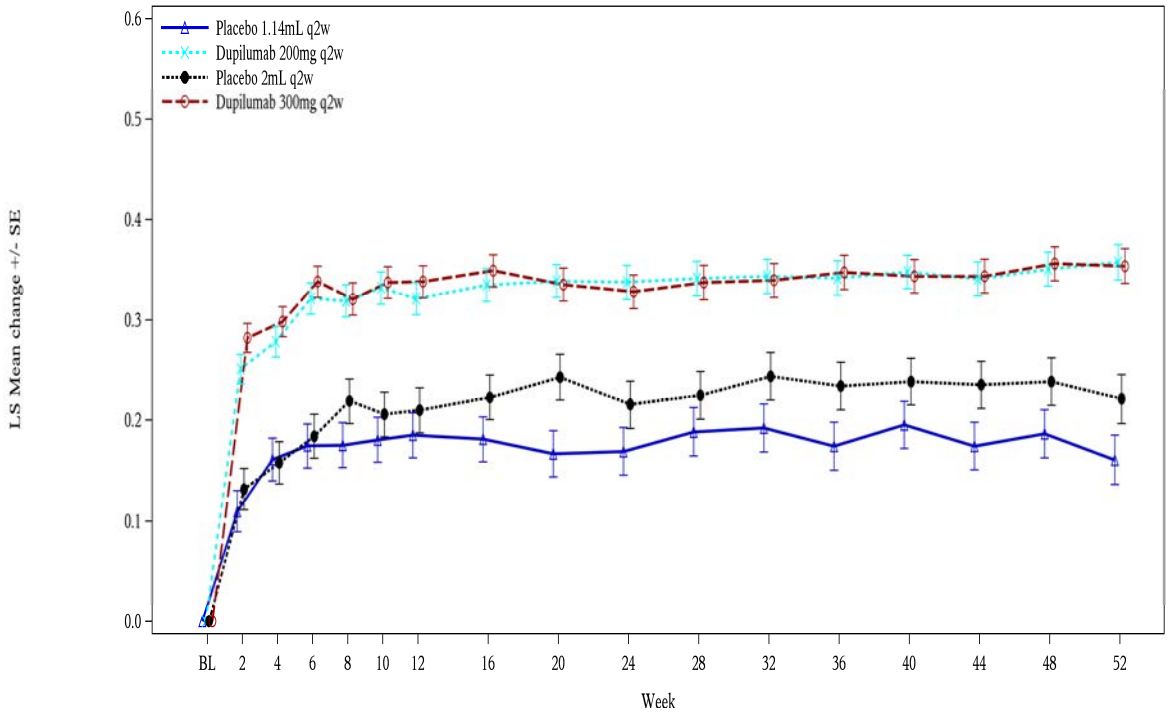
#subjects				
Placebo 1.14mL q2w	312	307	303	243
Dupilumab 200mg q2w	627	609	615	504
Placebo 2mL q2w	319	312	312	251
Dupilumab 300mg q2w	629	612	611	488

Note: N was as follows: Placebo 1.14 mL = 313; dupilumab 200 mg q2w = 631; Placebo 2 mL = 321; dupilumab 300 mg q2w = 632
Source:5.3.5.1 EFC13579 16.2.5 Compliance and drug concentration data 16.2.5.5.6

3.2.4 気管支拡張薬吸入前の一秒量（FEV_1）

Type 2 バイオマーカーで認められた PD と同様に、有効性評価項目である FEV_1 もデュピルマブ投与により速やかな反応を示した。Week 2 には、気管支拡張薬吸入前の FEV_1 に速やかかつ臨床的に有意な改善が認められた。200 mg q2w 及び 300 mg q2w の両投与群において、デュピルマブの FEV_1 に対する初期効果は投与期間を通して持続した。図 14に、EFC13579 試験におけるデュピルマブ又はプラセボの 52 週間投与時の FEV_1 の PD プロファイルを示す。DRI12544 及び EFC13691 試験でも同様のプロファイルが認められた。

図 14 - 気管支拡張薬吸入前の FEV_1（L）のベースラインからの変化量の調整平均値の経時推移（MMRM 法、最長 Week 52 まで）（EFC13579 試験）



#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	613	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

Source:5.3.5.1 EFC13579 [15.2 Efficacy data]

3.2.5 結論

200 mg q2w 及び 300 mg q2w の両投与群において、デュピルマブ投与により FeNO、TARC、ペリオスチン、エオタキシン-3 に顕著な減少が認められ、Week 2 には速やかに最大効果が達成され、その効果は投与期間を通して持続した。デュピルマブによって総 IgE は持続的に徐々に減少し、投与期間が長いほど大きな効果が認められた。デュピルマブの 300 mg q2w 投与では、これらのバイオマーカーの応答はステロイド依存性の重症喘息患者とコントロール不良の中等症から重症の喘息患者間でおおむね同様であったことから、300 mg q2w の用法・用量が喘息集団全体においてバイオマーカーへの最大効果をもたらすことが示唆された。デュピルマブ投与によるこれらの上流及び下流の Type 2 バイオマーカーの顕著な減少は、喘息患者及び AD 患者集団で同様であり（AD 承認申請 Module 2.7.2 Section 3.2）、両 Type 2 疾患において IL-4/IL-13 による IL-4Rα を介した Type 2 シグナル伝達がデュピルマブによって効果的に阻害されることを裏付けた。

3.3 薬物動態／薬力学の関係

これまでに第 2b 相用量検討試験 DRI12544 試験で、FEV_1 改善及び重度喘息増悪の年換算発生率減少に対する用量反応が認められ、200 mg q4w 及び 300 mg q4w 投与よりも 200 mg q2w 及び 300 mg q2w の用量・用法でより高い効果が認められた（Module 2.7.3 [2.2 項]）。

喘息患者を対象とした第 3 相試験の用量選択のために、中等症から重症のコントロール不良喘息患者における重度喘息増悪及びFEV_1に対する曝露量 - 有効性反応の関係を探索的に検討した。DRI12544 試験データによる探索的 PK/PD 解析により、q4w 投与に対する q2w 投与の優越性が裏付けられ、200 mg q2w より 300 mg q2w 投与では有効性が僅かに高く、臨床試験の成功確率（POS）も高くなることも示唆された（表 10）。なお、モデルにより、300 mg qw 投与では更なる臨床的ベネフィットは認められないことが予測された。

表 10 - 探索的経験則的 PK/PD モデルから予測された有効性反応（DRI12544 試験に基づく）

Dose regimen	FEV_1		Severe exacerbation event rate	
	Model-predicted mean FEV_1 change form baseline vs. placebo at Week 12 (95% CI)	POS% (FEV_1 change > 0.15 L)	Model-predicted mean severe exacerbation relative risk vs. placebo (95% CI)	POS% (relative risk <= 40%)
200 mg q2w	0.146 (0.078, 0.213)	44.4	0.354 (0.23, 0.544)	54.7
300 mg q2w	0.159 (0.087, 0.23)	57.8	0.304 (0.186, 0.5)	69.9

Source: 2017 Population Approach Group in Europe poster presentation (36)

DRI12544 試験での有効性に対する用量効果と同様に、肺での炎症のマーカーである FeNO 及び Type 2 炎症に関与する他のバイオマーカー（TARC、エオタキシン-3 など）は全て、q2w 投与と比較して q4w 投与による 2 つの用量（200 mg q4w 及び 300 mg q4w）では有効性が低い用量反応が示唆された。

全体として、有効性及びバイオマーカーの評価項目に対する用量－反応／E-R データから、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第 3 相 EFC13579 試験で、200 mg q2w 及び 300 mg q2w の用量・用法を更に評価することとなった。モデルにより予測された 300 mg q2w の有効性反応及び高い POS に基づき、ステロイド依存性の重症喘息では治療が厳しく難しいことから、OCS 減量を目的とした EFC13691 試験では当該患者集団に対する投与効果を最大化するために 300 mg q2w が選択された（表 10）。

次項では、コントロール不良の中等症から重症の喘息患者集団又はステロイド依存性の重症喘息患者集団における主要臨床的有効性評価項目に対する PK/PD 又は E-R 関係を要約する。以下に示した記述的及び PK/PD モデルに基づいたアプローチの両方を用いた、3 つの主要な試験データの包括的な解析から、デュピルマブの市販予定の推奨用法・用量を裏付けるエビデンスが得られた。

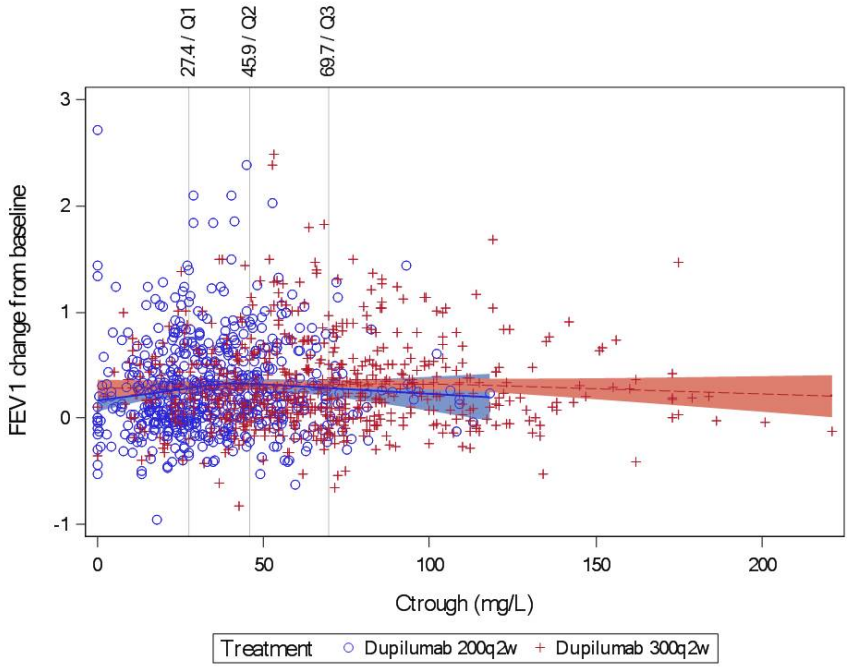
3.3.1 コントロール不良の中等症から重症の喘息患者集団（ステロイド非依存性）

3.3.1.1 FEV_1 の薬物動態／薬力学解析

3.3.1.1.1 EFC13579 試験データの記述的四分位解析

EFC13579試験のデータを用いて、デュピルマブ濃度の四分位別に記述的に曝露-有効性解析を行い、反応とトラフ濃度との見かけの関連性を検討した。個々の FEV_1 の反応（Week 12 時点のベースラインからの絶対変化量）及び対応する C_{trough} を図 15に、200 mg q2w 及び 300 mg q2w 群それぞれの Week 12 時点の実測 C_{trough} の四分位別の要約を表 11に示した。200 mg 群の最も低濃度の四分位範囲（第 1 四分位範囲）では低い有効性との関連が明らかであったが、それよりも曝露量が高いときの FEV_1 の反応は、200 mg q2w 及び 300 mg q2w 群のデュピルマブ濃度の範囲内では、関連性はおおむね平坦なようであった。デュピルマブの分布における Type 2 炎症マーカー（好酸球、FeNO、及びペリオスチン）や体重などのリスク因子の評価では、ベースラインのバイオマーカー濃度が低い又は体重が重い患者が曝露の最も低い四分位となる傾向が僅かにみられ、一部の患者で高用量の 300 mg q2w 投与が有益である可能性は除外できなかった。

図 15 - 用量別の Week 12 時点のベースラインからの FEV_1 の変化(L)と実測 C_{trough} の散布図（EFC13579 試験）



Note: Vertical lines represents the concentraion quartiles cuts for the combined 200 and 300 mg doses. Shaded areas are LOESS smooth lines with 95% CI (confidence interval)

表 11 - デュピルマブ 200 mg q2w 又は 300 mg q2w 投与による Week 12 時点の実測 C_{trough} の四分位別のベースラインからの FEV_1 の変化の要約（EFC13579 試験）

Treatment	Concentration quartile	FEV_1 Change mean	FEV_1 change standard error	C_{trough} mean	C_{trough} standard error	EOS BL mean	FeNO BL mean	PERIOSTIN BL mean	BL weight
200 mg q2w	1	0.196	0.037	12.91	0.54	0.34	29.63	72.65	94.5
200 mg q2w	2	0.316	0.036	26.74	0.25	0.36	32.80	76.20	84.4
200 mg q2w	3	0.341	0.038	39.64	0.36	0.38	38.08	83.34	75.0
200 mg q2w	4	0.290	0.035	63.36	1.23	0.33	36.23	88.39	64.1
300 mg q2w	1	0.256	0.032	28.80	0.92	0.36	29.95	71.26	96.1
300 mg q2w	2	0.377	0.041	54.45	0.50	0.37	35.20	76.55	84.4
300 mg q2w	3	0.317	0.037	75.27	0.50	0.34	36.71	77.76	73.4
300 mg q2w	4	0.305	0.032	116.1	2.22	0.35	32.51	86.58	62.8

Quartile values: Q1 = 21.5; Q2 = 32.2; Q3 = 47.8 mg/L for 200 mg q2w and Q1 = 43.8; Q2 = 65.1; Q3 = 85.8 mg/L for 300 mg q2w, N=144 to 150 per quartile; BL: baseline; EOS: eosinophils; FEV1: forced expiratory volume; FeNO: fractional exhaled nitric oxide

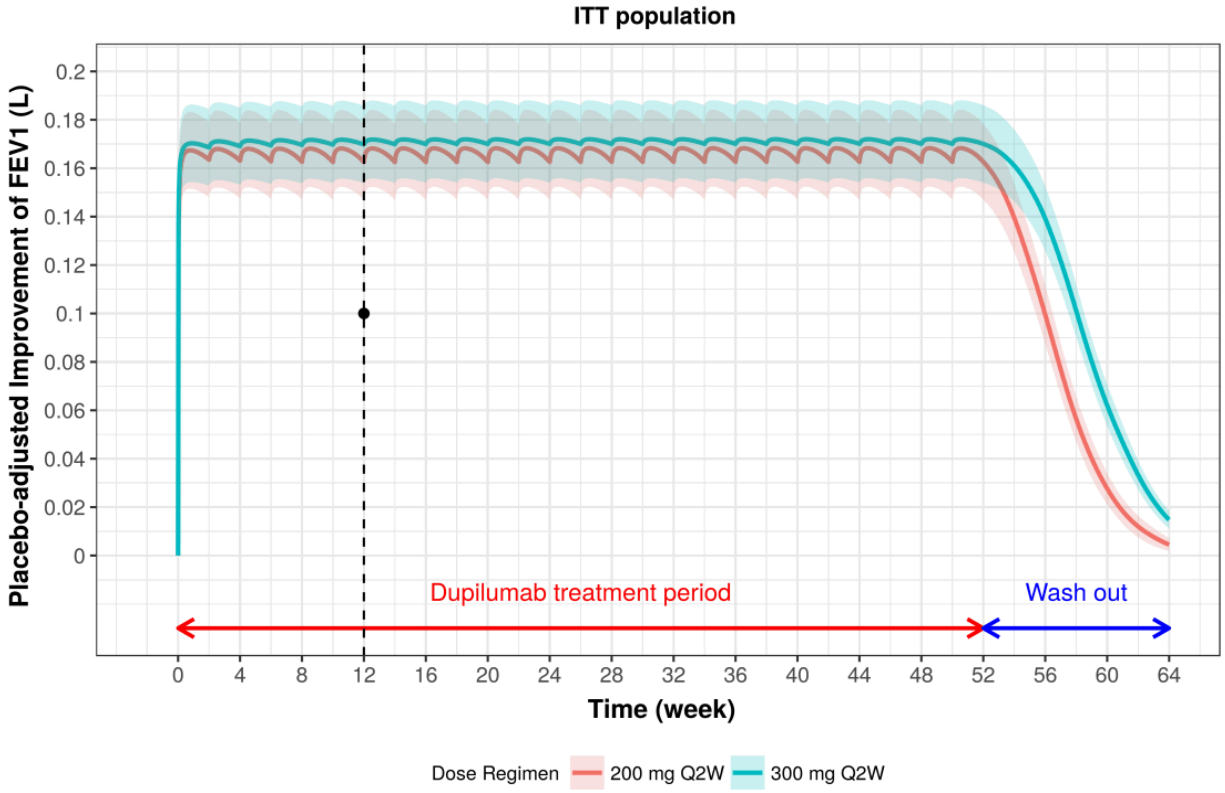
3.3.1.1.2 FEV_1 の半機構モデル（POH0531）

ステロイド非依存性の中等症から重症の喘息患者を対象とした 2 つの主要試験（DRI12544 試験及び EFC13579 試験）の併合データに基づき、デュピルマブ投与への反応としての FEV_1 の効果の推移は、デュピルマブ濃度と投与効果とを関連付ける直接反応 E_{max} モデルにより最も良好に説明された。母集団 EC_{50} 値 0.713 mg/L に基づき、推定 EC_{90} 濃度は 6.42 mg/L で 95%パーセンタイルの範囲は 3.6～12.6 mg/L となり、コントロール不良の中等症から重症の喘息患者における FEV_1 の効果は、300 mg q2w 投与による曝露範囲でプラトーに達することが示唆された。ベースラインの FeNO 濃度と好酸球数は治療反応（E_{max}）の有意な共変量であり、ベースライン時の高い FeNO 濃度と好酸球数は反応が大きいことと関連した。人口統計学的特性、病歴／受療歴、ADA 反応といったその他の因子は、投与効果に有意な影響を及ぼさなかった。年齢（12～87 歳）及び体重も投与効果に有意な影響を及ぼさなかった。年齢については、ベースラインの FEV_1 のみ、逆相関が認められた（若年患者において FEV_1 のベースラインが高い）。

図 16に、コントロール不良の中等症から重症の喘息患者における 200 mg q2w 及び 300 mg q2w 投与時の、モデルから推定されたプラセボ調整 FEV_1 反応の推移を示す。臨床で認められた結果と一致し

て（3.2.4項）、気管支拡張薬投与前の FEV_1 は速やかにかつ臨床的に有意に改善し、その効果は早期の Week 2 にほぼ最大に達し、両投与群で投与期間を通して持続することがモデルから予測された。200 mg から 300 mg へ増量すると、反応が僅かに増加（0.16 L に対し 0.17 L、6.2%の増加率）することが推定された。PD の定常状態で、ピーク濃度とトラフ濃度に差があるため（300 mg で平均 91.9 mg/L から 66.6 mg/L、200 mg で平均 51.3 mg/L から 34.6 mg/L）、基本的に隔週の投与間隔を通じて反応が変化しない 300 mg 群よりも、200 mg 群において FEV_1 の反応の変動が大きいと考えられた。

図 16 - コントロール不良の中等症から重症の喘息患者における、モデルから推定されたプラセボ調整 FEV_1 のベースラインからの推移（L）



Note: Solid line represents predicted mean placebo-adjusted FEV_1 improvement from baseline in ITT population (N = 1000 for each regimen); shaded area represents 90% confidence interval for corresponding mean placebo-adjusted FEV_1 improvement from baseline in ITT population (N=1000 for each regimen)

影響が大きいと考えられる PD 共変量（FeNO 及び好酸球）が FEV_1 の反応に影響を与える可能性を、確立された FEV_1 の Pop PK/PD モデルを用いて評価した。モデルにより推定した Type 2 バイオマーカーの反応への影響を、ベースラインの FeNO と好酸球のサブグループごとに要約した（表 12）。ベースライン時での高い FeNO 濃度と好酸球数は有効性が高いことと関連していることが示され、これは臨床でみられた結果と一致する（Module 2.7.3 [3.2.3.2 項]）。コントロール不良の中等症から重症の喘

息患者の各バイオマーカーのサブグループでは、200 mg 及び 300 mg の投与量間で推定された反応への影響に明らかな違いは認められなかった。

表 12 - Type 2 炎症バイオマーカーのサブグループ別の、モデルから推定されたプラセボ調整 FEV_1 の Week 12 時点のベースラインからの改善（POH0531）

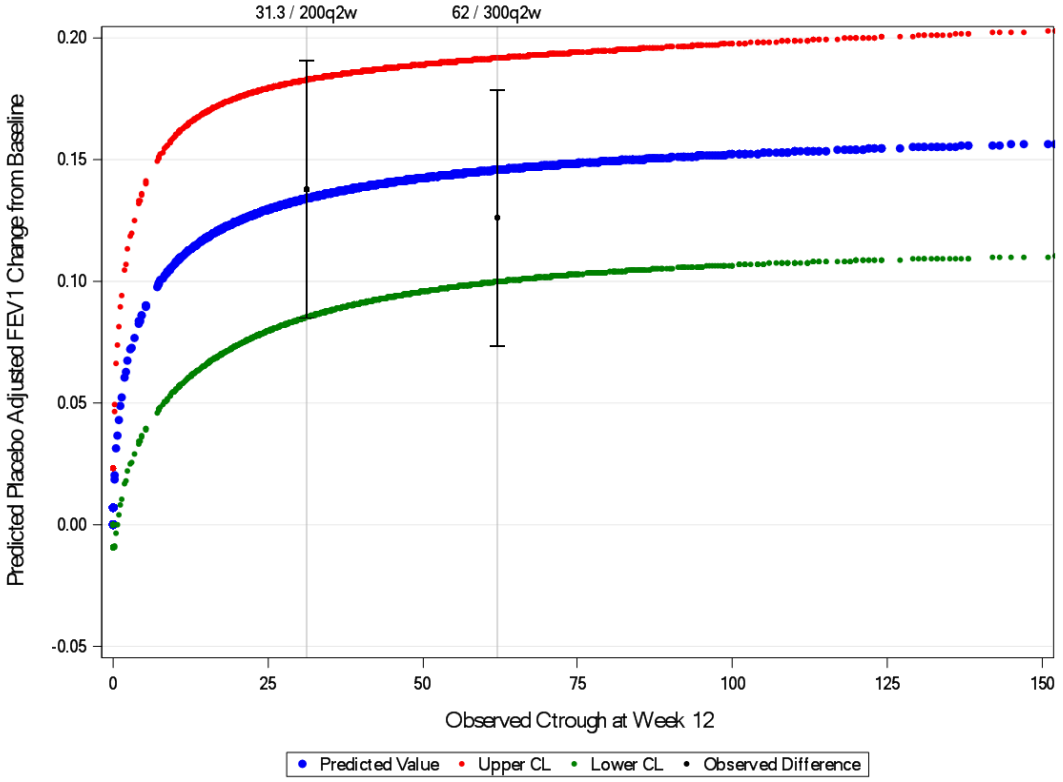
Subgroup		Predicted mean (95%CI) (L)	
	N (%)	200 mg q2w	300 mg q2w
EOS ≥0.15 Giga/L& FeNO ≥25 ppb	421 (42%)	0.27 (0.23, 0.30)	0.28 (0.24, 0.31)
EOS ≥0.15 Giga/L& FeNO <25 ppb	298 (30%)	0.09 (0.08, 0.10)	0.10 (0.09, 0.11)
EOS <0.15 Giga/L& FeNO ≥25 ppb	77 (8%)	0.13 (0.10, 0.17)	0.14 (0.10, 0.17)
EOS <0.15 Giga/L& FeNO <25 ppb	204 (20%)	0.06 (0.05, 0.07)	0.07 (0.05, 0.08)

Population for simulation was resampled from PK/PD analysis population (N=1000 for each regimen); EOS: eosinophils; FeNO: fractional exhaled nitric oxide

3.3.1.2 FEV_1 の経験則的モデル（POH0563）

DRI12544 試験及び EFC13579 試験の併合データに基づき、ベースラインからの FEV_1 の変化に関する経験則的 E-R 関係を検討した。Week 12 時点において、デュピルマブの C_{trough} の増加に伴って FEV_1 の反応も増加し、200 mg q2w 及び 300 mg q2w 投与時の曝露量で E-R 関係はプラトーに近づくと考えられた。200 mg q2w よりも 300 mg q2w では FEV_1 の反応が僅かに改善すると推定された（DRI12544 試験では 0.162 L に対し 0.178 L、EFC13579 試験では 0.134 L に対し 0.146 L）（図 17）。ベースラインの FeNO 濃度、ペリオスチン値、及び FEV_1%が高い、また過去の重度喘息増悪の回数が多い患者のほうが、治療反応が大きいことが推定された。EFC13579 試験に比べて、DRI12544 試験でより高い投与効果が認められたことは（表 4）、主に患者の FeNO 及びペリオスチンのベースライン値が高かったことによるものと考えられる（POH0563）。年齢、体重、ADA 反応は、投与効果に有意な影響を及ぼさなかった。

図 17 - EFC13579 試験の患者における経験則的 PK/PD モデルから推定された Week 12 時点の FEV_1 のベースラインからの変化（POH0563）



Placebo adjusted FEV_1 change from baseline with 95% CI. The vertical lines represented the median values of the observed trough concentration for each dose regimen. Point estimates with error bar represent the LS mean (95% CI) for the observed effects

全体として、半機構的及び経験則的な PK/PD 解析の両方により、コントロール不良の中等症から重症の喘息患者の FEV_1 で同様の E-R 関係が認められた。これはデュピルマブ濃度の増加に伴って速やかに反応が増加し、第 3 相試験で用いられた q2w 投与の濃度範囲で反応がプラトーに近づくものであった。両モデルから 200 mg q2w 及び 300 mg q2w 投与の両方で FEV_1 の臨床上有意な改善が予想され、200 mg q2w 投与と比べて 300 mg q2w で数値的に大きな効果が予想された。300 mg 投与の定常状態での FEV_1 は投与間隔を通して安定しており、これに比べ 200 mg q2w では効果の変動がみられた。両モデルで、Type 2 炎症マーカー（半機構的モデルでは FeNO 及び好酸球、経験則的モデルでは FeNO 及びペリオスチン）が FEV_1 に対する投与効果の有意な共変量として特定され、バイオマーカー値が高い患者で有効性が高かった。年齢、体重又は ADA 反応は、FEV_1 における投与反応に対して有意な影響を及ぼさなかった。

3.3.1.3 重度喘息増悪の年換算発生率

3.3.1.3.1 EFC13579 試験データの記述的解析

コントロール不良の中等症から重症の喘息患者集団での重度喘息増悪発生率の実測値を、200 mg q2w 及び 300 mg q2w の両投与群（EFC13579 試験）の平均定常状態 C_{trough} の四分位別に要約した（表 13）。デュピルマブ濃度の増加と一致した反応の傾向はみられなかった。特に各用量の最も低い曝露量の四分位範囲（第 1 四分位範囲）では有効性が低いようにみられたが、これは曝露の四分位を通じて、これらの患者のベースライン特性（例えば Type 2 炎症マーカー）の不均衡による交絡の影響を受けている可能性がある。

表 13 - デュピルマブ 200 mg q2w 又は 300 mg q2w 投与時の曝露量の四分位別の重度喘息増悪の年換算発生率（EFC13579 試験）

Treatment	Concentration quartile	Event rate mean	Event rate Standard error	C_{trough} mean	C_{trough} standard error	EOS BL Mean	FENO BL Mean	PERIOSTIN BL Mean	Weight BL mean
200 mg q2w	1	0.503	0.080	12.80	0.47	0.33	30.49	72.09	94.8
200 mg q2w	2	0.485	0.070	26.88	0.29	0.35	33.03	78.46	83.9
200 mg q2w	3	0.494	0.078	40.45	0.33	0.38	39.61	80.66	75.2
200 mg q2w	4	0.458	0.074	64.60	1.28	0.36	35.92	90.07	64.4
300 mg q2w	1	0.690	0.091	28.37	0.78	0.32	29.55	70.92	97.0
300 mg q2w	2	0.499	0.077	54.04	0.54	0.39	36.71	76.92	83.9
300 mg q2w	3	0.539	0.083	77.43	0.53	0.38	36.91	78.15	74.4
300 mg q2w	4	0.468	0.078	117.5	2.07	0.34	33.25	88.66	61.8

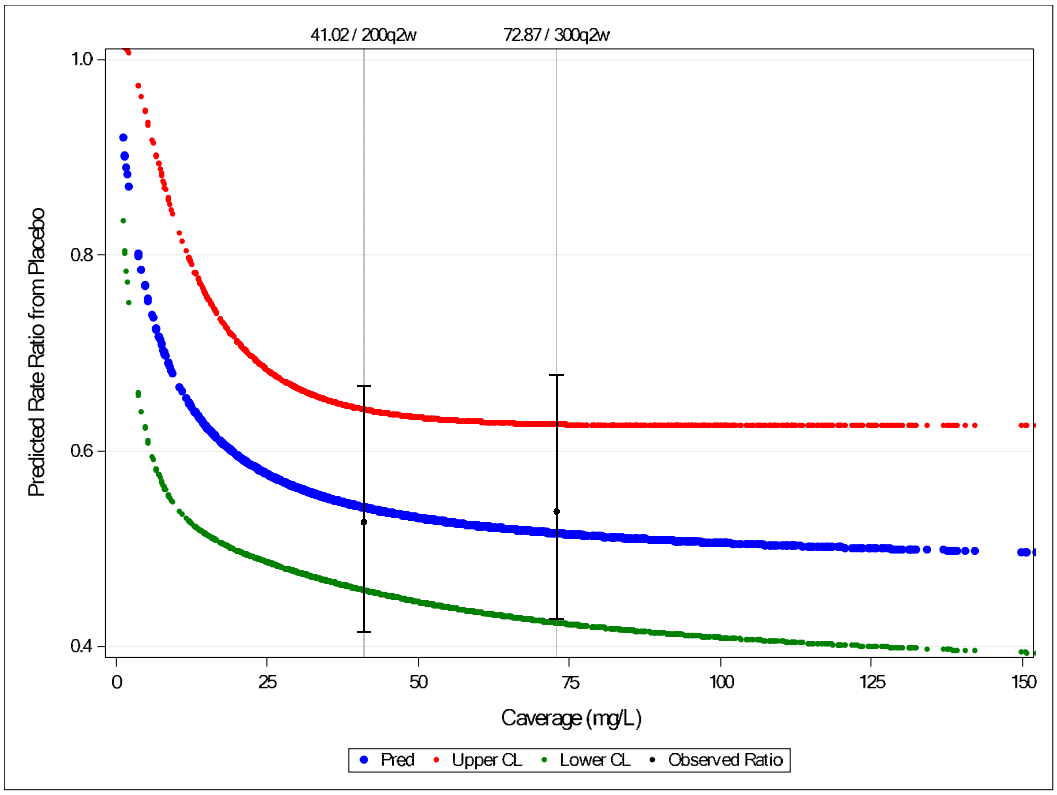
Severe exacerbation events from ITT analysis were used.
Observed on-treatment C_{trough} values represent the average steady state C_{trough} from Week 12 to end of treatment.
Quartile values: Q1= 21.0; Q2= 33.3; Q3= 47.8 mg/L for 200 mg q2w and Q1= 42.3; Q2= 65.5; Q3= 88.6 mg/L for 300 mg q2w.
N=150 to 154 per quartile

3.3.1.3.2 重度喘息増悪の経験則的モデル（POH0563）

コントロール不良の中等症から重症の喘息患者集団を対象とした 2 つの主要試験（DRI12544 及び EFC13579試験）の併合データに基づき、ITT集団での投与期間全体（DRI12544試験は24週間、EFC13579

試験は 52 週間）の重度喘息増悪の年換算発生率と $C_{average}$ との経験則的関連性は E_{max} モデルによってよく説明された。このモデルでは、デュピルマブ濃度が増加すると、重度喘息増悪の年換算発生率がより低下した（図 18）。効果は 200 mg q2w 及び 300 mg q2w 投与による曝露でプラトーに近づき、200 mg q2w から 300 mg q2w への用量増加で、モデルにより推定された相対リスクは 0.543 から 0.516 へと僅かではあるが、さらに減少した（約 5%）。FeNO 及び好酸球、並びに喘息の発症年齢は、投与効果の有意な共変量であり、FeNO 及び好酸球のベースライン値が高い、又は喘息の発症年齢が遅い患者は、重度喘息増悪の年換算発生率がより大きく減少すると予想される。

図 18 - EFC13579 試験のプラセボに対する PK/PD モデルから推定された重度喘息増悪の年換算発生率（相対リスク）（POH0563）



Model predicted relative risk of severe exacerbation with 95% CI. The vertical lines represented the median values of the $C_{average}$ (average exposure estimated by the Pop PK model derived AUC during the event observation period /by observation days) for each dose regimen. Point estimates with error bar represent the relative risk (95% CI) calculated from the observed data.

3.3.2 ステロイド依存性の重症喘息患者集団（POH0563）

EFC13691 試験で、デュピルマブ 300 mg q2w 投与はプラセボと比べて OCS 用量のベースラインからの有意な減少を示した。ITT 解析対象集団においても、24 週間の投与期間に生じた重度喘息増悪の年換算発生率（相対リスクの 59.3%の減少）、及び Week 24 時点の FEV_1 の改善（調整平均値のプラセボ群との差 0.22 L）に有意な差が認められた（Module 2.7.3 [2.4 項]）。

EFC13691 試験でのデュピルマブの曝露量と有効性主要評価項目（OCS 用量のベースラインからの減少率）との関係を、グラフと記述的解析を用いて探索的に検討した（POH0563）。300 mg q2w 投与の高濃度の範囲では低濃度の範囲よりも、OCS 用量のベースラインからの減少率が大きくなる傾向（濃度の第 3 及び第 4 四分位範囲［C_{trough} 60 mg/L 超］で 100%［中央値］の減少）が僅かに認められた（表 14）。同様に、定常状態の濃度が増加すると、喘息のコントロール維持下で OCS が不要となったデュピルマブ投与患者の割合が大きくなる見かけの傾向が認められた（表 14）。C_{trough} 値を比較すると、定常状態の平均 C_{trough} は、200 mg q2w 投与で約 39 mg/L、300 mg q2w 投与で約 70 mg/L である。300 mg q2w 投与では、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と関連する曝露範囲（つまり、第 3 及び第 4 四分位範囲）に、より多くの患者が到達できることを考慮すると、OCS 減量の見かけの E-R 関係から、このステロイド依存性の重症喘息患者集団に最大の投与効果を与える用量として、200 mg よりも 300 mg でより高い有効性が期待できることが示唆される。この記述的解析では全ての交絡因子は説明できないが、過去の喘息増悪回数を除いた既知のベースライン特性に関しては全ての四分位範囲間での偏りは認められなかった（表 14）。過去の喘息増悪が 8 回を越えていた患者（第 1 四分位範囲で 1 名、第 2 四分位範囲で 2 名）を除外すると、他のベースライン特性と同様の E-R 関係が認められた。

表 14 - 300 mg q2w 投与の Week 24 時点の C_{trough}（mg/L）の四分位別における Week 24 時点のベースラインからの OCS 減量の要約（EFC13691 試験）

C_{trough} quartile	Number of patients	Median OCS reduction at Week 24 (%)	Proportion of patients no longer on OCS	Mean C_{trough} (mg/L)	# Prior severe events	Baseline eosinophils	Baseline FeNO	Baseline periostin	Mean baseline OCS dose level (mg)
1	26	-87.5	50.0%	18.4	2.19	0.36	36.24	68.27	11.9
2	25	-83.3	40.0%	50.6	2.40	0.47	38.40	91.93	10.7
3	25	-100	64.0%	69.7	1.88	0.29	29.17	81.36	10.0
4	25	-100	60.0%	97.2	1.60	0.37	37.84	75.24	10.5

Quartile cut-off values: Q1=38.2 mg/L, Q2=60.6 mg/L and Q3=77.8 mg/L

3.3.3 有効性評価項目に関する PK/PD 関係の要約

コントロール不良の中等症から重症の喘息患者では、FEV_1 及び重度喘息増悪の 2 つの有効性評価項目の E-R 関係から、デュピルマブの曝露量の増加により効果が高くなることが示唆された。200 mg q2w 及び 300 mg q2w 投与で達成される曝露範囲で投与効果の E-R 関係はプラトーに近づくと推定され、200 mg q2w から 300 mg q2w への増量により、有効性が僅かではあるが増加する（5～9%）。ベースラインの FeNO、好酸球、及びペリオスチンといった Type 2 バイオマーカーは、投与効果の有意な共変

量であり、バイオマーカー値が高かった患者では投与効果が大きかった。年齢、体重、ADA 反応は、投与効果に有意な影響を及ぼさなかった。

ステロイド依存性の重症喘息患者では、300 mg q2w 投与時にデュピルマブ曝露量の増加に伴い OCS の減量が大きくなる E-R 傾向が僅かに認められた。各用量それぞれの曝露量を考慮すると、200 mg q2w 投与と比較して 300 mg q2w 投与ではより大きな臨床的ベネフィットが得られる可能性がある。

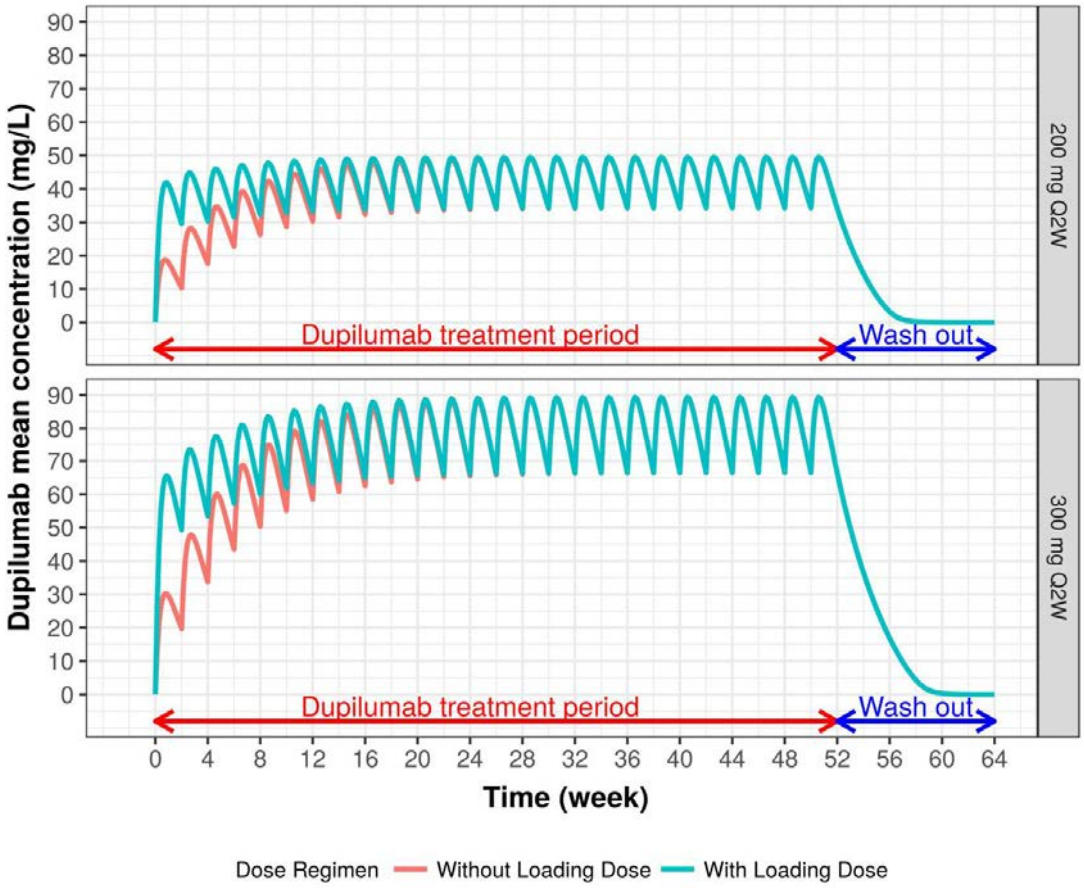
3.3.4 喘息患者における推奨用法・用量

3.3.4.1 初回用量

通常用量の 2 倍（200 mg q2w では 400 mg、300 mg q2w では 600 mg）の初回用量を用いた。初回用量を用いる目的は、より速やかに有効濃度範囲（すなわち、標的介在性のクリアランス経路の飽和に必要な濃度を越える濃度）に達するためであり、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。濃度推移シミュレーションによると（図 19）、初回用量を用いた場合の Week 2 の平均トラフ濃度は 200 mg q2w 投与で 29.5 mg/L（定常状態濃度 33.3 mg/L の 88.6%）、又は 300 mg q2w 投与で 49.3mg/L（定常状態濃度 63.3mg/L の 77.9%）となる。一方、初回用量を用いないときのトラフ濃度は 10.3 mg/L 又は 19.8 mg/L となり、初回用量により全身曝露が速やかに増加することを示唆している。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）。

初回用量を用いても、200 mg q2w 又は 300 mg q2w 投与時の定常状態の濃度を超える全身曝露は生じなかった（図 19）。初回用量を用いるときと用いないときの曝露量の差は、一定の定常状態濃度に達する前の主に最初の 12 週間に限定される。PK プロファイルと一致して、最初の 12 週間に重度喘息増悪及び FEV_1 において早期に達成された効果は、投与期間を通じて良好に維持され、初回用量には有効性との交絡作用がないことが示された（Module 2.7.3 [4.1 項]）。

図 19 - 典型的な喘息患者において初回用量（200 mg q2w 投与で 400 mg、300 mg q2w 投与で 600 mg）を用いたときと用いないときのシミュレーション濃度推移



Note: simulated PK profile for a typical patient with asthma (weight of 78 kg, ALB of 44 g/L, CLCRN of 111 mL/min/1.73 m2 and negative ADA) using asthma Pop PK model (5.3.3.5 Study POH0530)

初回用量は 3 つの主要な喘息患者を対象とした試験（DRI12544 試験、EFC13579 試験及び EFC13691 試験）で用いられた。これらの試験では、初回用量の投与に伴う安全上の問題は特定されなかった。

以上から、初回用量の使用は忍容性が良好で、PK 及び PD データにより妥当性が裏付けられ、さらに免疫原性反応を低下させる可能性も考えられる。これは AD 承認申請で推奨された同一の初回用量投与と同様である。

3.3.4.2 用法・用量

コントロール不良の中等症から重症の喘息患者集団において、200 mg q2w 及び 300 mg q2w 投与のいずれにも、重度喘息増悪の年換算発生率の減少及び肺機能改善に統計的に有意かつ臨床的に意味のある効果が認められ、この 2 つの用法・用量には投与効果に大きな差は認められなかった（Module 2.7.3 [3.2 項]）。PK/PD 解析の結果は、有効性評価と同様であった。PK/PD 解析から、コントロール不良の中等症から重症の喘息患者で、プラセボと比べてデュピルマブ 200 mg q2w 及び 300 mg q2w 投与の頑

健な有効性が予測された。反応は 200 mg q2w 及び 300 mg q2w の曝露量で最大に近づき、有効性は 200 mg q2w よりも 300 mg q2w で数値的に大きくなった（肺機能の改善と重度喘息増悪の年換算発生率減少における反応が 5～9%優れている）。200 mg q2w から 300 mg q2w への 1.5 倍の増量により、定常状態の平均トラフ濃度は 1.8 倍（39 mg/L から 70 mg/L）増加した（表 6）。q2w の投与間隔を通じた FEV_1 の反応も、200 mg q2w よりも 300 mg q2w で良好に維持されると予想される。

ステロイド依存性の重症喘息患者では、デュピルマブ 300 mg q2w の投与により、OCS の減量に対し有意かつ臨床的に意味のある効果が示された。EFC13691 試験で得られた 300 mg q2w の PK/PD データの探索的解析で、OCS 減量に関して E-R 関係の僅かな傾向が示唆され、200 mg q2w 投与（平均 C_{trough} 約 39 mg/L）よりも 300 mg q2w（平均 C_{trough} 約 70 mg/L）の曝露範囲でより多くの患者が OCS を必要とせずに喘息のコントロールを達成できることが示唆された。

思春期患者におけるデュピルマブの有効性及び安全性プロファイルは、成人患者と同様であった。POP PK 及び PK/PD 解析により、年齢は PK 又は PK/PD のいずれにも有意な影響を及ぼさず、PK における思春期及び成人患者の曝露量の差は体重によるものと考えられるため、思春期患者において成人患者と同一の用法・用量を用いるのは適切である。

以上から、コントロール不良の中等症から重症の喘息患者に対する追加療法として、初回用量を 600 mg とする 300 mg q2w の用法・用量が妥当であることが臨床薬理データにより裏付けられた。ステロイド依存性の重症喘息患者に対する推奨用法・用量も初回用量を 600 mg とする 300 mg q2w 投与である（Module 2.5 [3.5 項]）。

4 特別な試験

4.1 免疫原性データ及び解析

免疫原性データは、測定法の感度と特異性に大きく依存している。さらに、測定された抗体陽性発現頻度は、試料の取扱い、試料採取時期、併用薬、基礎疾患など様々な因子の影響を受ける可能性がある。これらの理由から、デュピルマブとその他の薬剤の抗体発現頻度を比較することには注意が必要である。

全てのデュピルマブ臨床試験で免疫原性を評価した。ADA 分析法の詳細は Module 2.7.1 に記載し、ADA の定義を本モジュールの1.2.5.3項に記載する。

DRI12544、EFC13579 及び EFC13691 試験の喘息患者の ADA 発現頻度の要約を表 15に試験別に記載し、表 21には 3 試験を併合したデータを記載する。

EFC13579 試験は、持続性 ADA 反応を適切に評価するのに十分な期間（52 週間）があり、喘息患者の ADA 反応を評価する主要データとした。本試験では、治験薬投与下に発現した ADA 反応及び持続性反応の発現頻度が高用量で明確に低下する傾向が認められ、治験薬投与下に発現した ADA 反応は 300 mg q2w 群で 5.1% 、200 mg q2w 群で 9.3%であり、またプラセボ群では 3.5%であった（表 15）。持続性 ADA 反応は、300 mg q2w 群で 2.1%、200 mg q2w で 4.2%、またプラセボ群では 1.1%でみられた。これらの治験薬投与下に発現した ADA 反応の大部分は低抗体価であった。高抗体価の ADA 反応（> 10,000）が認められたのは、デュピルマブ投与患者の 0.8%以下及びプラセボ投与患者の 0.2%で、高用量においては治験薬投与下に発現した高抗体価の ADA 反応が減少する傾向が認められた。NAb 陽性は、300 mg q2w 群の 2.2%、200 mg q2w 群の 4.3%、またプラセボ群の 1.6%で認められた（表 15）。

24 週間の DRI12544 試験でも、高用量群で、治験薬投与下に発現した ADA 反応が減少する傾向（200 mg q2w で 25.0%、300 mg q2w で 18.1%）、持続性 ADA 反応が減少する傾向（200 mg q2w で 10.8%、300 mg q2w で 4.5%）、及び大部分が低抗体価である傾向が強くみられた（表 15）。24 週間の OCS 減量試験（EFC13691 試験）で治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応は EFC13579 試験と同様であり、300 mg q2w 群では 5.0%、及びプラセボ群では 4.7%であり、大部分が低抗体価であった。NAb 陽性の発現頻度も低く、NAb 陽性はデュピルマブ投与群で 3.0%であった（表 15）。

表 15 - DRI12544、EFC13579 及び EFC13691 試験における ADA 発現頻度

Anti-dupilumab antibodies N (%)	Study DRI12544 (24-week duration)			Study EFC13579 (52-week duration)			Study EFC13691 (24-week duration)	
	Placebo (N=158)	200 mg q2w (N=148)	300 mg q2w (N=155)	Combined placebo[g] (N=630)	200 mg q2w (N=625)	300 mg q2w (N=626)	Placebo (N=107)	300 mg q2w (N=101)
Pre-existing ADA[a]	2 (1.3%)	3 (2.0%)	3 (1.9%)	7 (1.1%)	7 (1.1%)	9 (1.4%)	1 (0.9%)	3 (3.0%)
Treatment-emergent response[b]	11 (7.0%)	37 (25.0%)	28 (18.1%)	22 (3.5%)	58 (9.3%)	32 (5.1%)	5 (4.7%)	5 (5.0%)
Persistent response[c]	3 (1.9%)	16 (10.8%)	7 (4.5%)	7 (1.1%)	26 (4.2%)	13 (2.1%)	1 (0.9%)	0
Indeterminate response[d]	4 (2.5%)	8 (5.4%)	4 (2.6%)	13 (2.1%)	11 (1.8%)	9 (1.4%)	3 (2.8%)	2 (2.0%)
Transient response[e]	4 (2.5%)	13 (8.8%)	17 (11.0%)	2 (0.3%)	21 (3.4%)	10 (1.6%)	1 (0.9%)	3 (3.0%)
Peak post-baseline titer								
Low (<1,000)	10 (6.3%)	31 (20.9%)	24 (15.5%)	19 (3.0%)	48 (7.7%)	28 (4.5%)	5 (4.7%)	2 (2.0%)
Moderate (1,000-10,000)	1 (0.6%)	5 (3.4%)	3 (1.9%)	2 (0.3%)	5 (0.8%)	1 (0.2%)	0	0
High (>10,000)	0	1 (0.7%)	1 (0.6%)	1 (0.2%)	5 (0.8%)	3 (0.5%)	0	3 (3.0%)
Treatment-boosted response[f]	0	1 (0.7%)	0	3 (0.5%)	0	1 (0.2%)	1 (0.9%)	0
Neutralizing antibodies	--[h]	--[h]	--[h]	10 (1.6%)	27 (4.3%)	14 (2.2%)	1 (0.9%)	3 (3.0%)

Anti-dupilumab antibodies N (%)	Study DRI12544 (24-week duration)			Study EFC13579 (52-week duration)			Study EFC13691 (24-week duration)	
	Placebo (N=158)	200 mg q2w (N=148)	300 mg q2w (N=155)	Combined placebo[g] (N=630)	200 mg q2w (N=625)	300 mg q2w (N=626)	Placebo (N=107)	300 mg q2w (N=101)

a Either an ADA positive response in the ADA assay at baseline with all post first dose ADA results negative, OR a positive response at baseline in the ADA assay with all post first dose ADA results less than 4-fold baseline titer levels.

b A positive response in the ADA assay post first dose when baseline results are negative or missing.

c Treatment emergent ADA positive response with two or more consecutive ADA positive sampling time points separated by greater than 12-week period (greater than 84 days), with no ADA negative samples in between.

d Treatment-emergent response with only the last collected sample positive in the ADA assay.

e Treatment-emergent ADA positive response that is not considered persistent or indeterminate.

f A positive response in the ADA assay post first dose that is greater than or equal to 4-fold over baseline titer levels, when baseline results are positive.

g Combined ADA data from placebo 1.14 mL and placebo 2 mL treatments in Study EFC13579.

h Analysis for neutralizing antibodies conducted in Phase 3 studies only

Source: 5.3.5.1 Study DRI12544, 16.2.5 Compliance and drug concentration data – addendum 16.2.5.4.1.2.3 PK appendix, Study EFC13579 Table 85 and Table 86, Study EFC13691 Table 75 and Table 76

AD 患者集団での 300 mg q2w の 52 週間投与後の、治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応（約 9%）、持続性 ADA 反応（約 2%）、NAb 陽性（約 1%）の発現頻度（AD-1224 試験、AD 承認申請 Module 2.7.2 参照）は、同一の用法・用量及び投与期間の喘息患者集団で認められた発現頻度と同様であった（EFC13579 試験）。喘息患者と AD 患者を併合した ADA 発現頻度を表 16に示す。

表 16 - 喘息患者又はアトピー性皮膚炎患者を対象とした 52 週間試験における ADA 発現頻度の要約
（EFC13579 試験及び R668-AD-1224 試験）

Anti-dupilumab antibodies N (%)	Study EFC13579		Study AD-1224		Combined asthma and AD	
	Combined Placebo[g] (N=630)	300 mg q2w (N=626)	Placebo (N=306)	300 mg q2w (N=105)	All Placebo[h] (N=936)	300 mg q2w (N=731)
Pre-existing ADA[a]	7 (1.1%)	9 (1.4%)	18 (5.9%)	3 (2.9%)	25 (2.7%)	12 (1.6%)
Treatment-emergent response[b]	22 (3.5%)	32 (5.1%)	23 (7.5%)	9 (8.6%)	46 (4.8%)	41 (5.6%)
Persistent response[c]	7 (1.1%)	13 (2.1%)	9 (2.9%)	2 (1.9%)	16 (1.7%)	15 (2.1%)
Indeterminate response[d]	13 (2.1%)	9 (1.4%)	6 (2.0%)	2 (1.9%)	19 (2.0%)	11 (1.5%)
Transient response[e]	2 (0.3%)	10 (1.6%)	8 (2.6%)	5 (4.8%)	10 (1.1%)	15 (2.1%)
High Titer	1 (0.2%)	3 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)	3 (0.4%)
Treatment-boosted response[f]	3 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (1.0%)	4 (0.4%)	2 (0.3%)
Treatment-emergent + treatment boosted	25 (4.0%)	33 (5.3%)	24 (7.8%)	10 (9.5%)	49 (5.2%)	43 (5.9%)
Neutralizing antibodies	10 (1.6%)	14 (2.2%)	3 (1.0%)	1 (1.0%)	13 (1.4%)	15 (2.1%)

a. Either an ADA positive response in the ADA assay at baseline with all post first dose ADA results negative, OR a positive response at baseline in the ADA assay with all post first dose ADA results less than 4-fold baseline titer levels.
b. A positive response in the ADA assay post first dose when baseline results are negative or missing.
c. Treatment emergent ADA positive response with two or more consecutive ADA positive sampling time points separated by greater than 12-week period (greater than 84 days), with no ADA negative samples in between.
d. Treatment-emergent response with only the last collected sample positive in the ADA assay.
e. Treatment-emergent ADA positive response that is not considered persistent or indeterminate.
f. A positive response in the ADA assay post first dose that is greater than or equal to 4-fold over baseline titer levels, when baseline results are positive.
g. Combined ADA data from placebo 1.14 mL and placebo 2 mL treatments in Study EFC13579.
h. Combined ADA data for placebo treatments from Study EFC13579 (both placebo 1.14 mL and placebo 2 mL) and Study AD-1224.

DRI12544 試験から移行した患者では 16 週間以上の中断後に、その他の試験から移行した患者では投与を中断することなく、先行試験で既にプラセボ又はデュピルマブの投与を受けた喘息患者が非盲検延長試験に登録された（LTS12551 試験）。喘息の先行試験 DRI12544 及び EFC13579 試験から移行

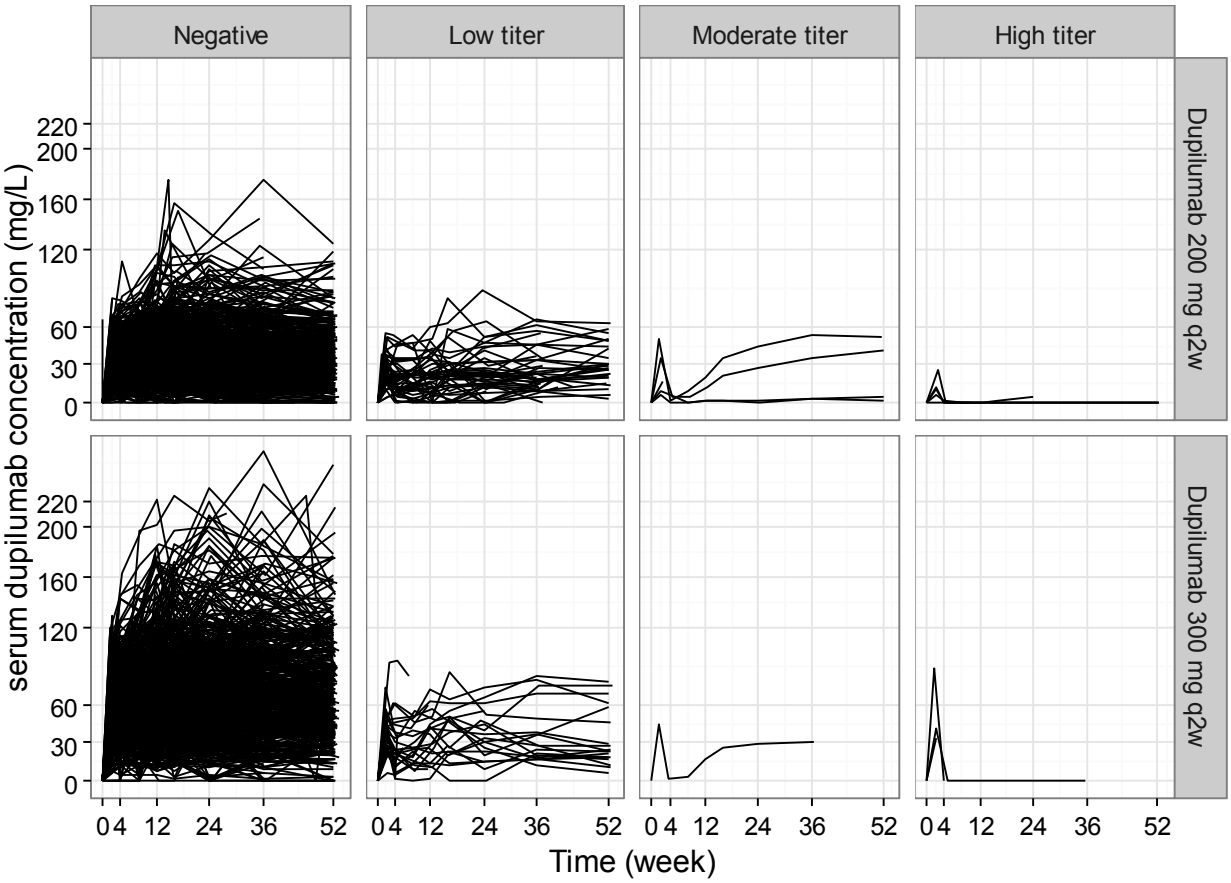
した患者のうち 7%が、治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応を示し、そのうち 2.6%は持続性 ADA 反応を示した（表 22）。これらの ADA 反応の大部分は低抗体価（< 1,000）で、高抗体価（> 10,000）を示したのは 5 名（0.4%）のみであった。NAb の発現頻度は低く、NAb 陽性の患者は 3%であった。EFC13691 試験から移行した患者のうち 5.5%に治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応がみられ、持続性 ADA 反応を示した患者はいなかった（表 23）。LTS12551 試験で観察された全体的な ADA 発現頻度は、先行試験で同一の投与を受けたときに認められた発現頻度と同様であった。先行試験でプラセボ又はデュピルマブのいずれかの投与を既に受けた患者の間で、ADA 発現頻度の顕著な差は認められなかった。

EFC13579 試験の思春期喘息患者のうち、治験薬投与下に発現した ADA 反応が、デュピルマブ 200 mg q2w 群で 3/34 名（8.8%）、及び 300 mg q2w 群で 1/33 名（3.0%）に認められた。デュピルマブ群の思春期患者の ADA 解析対象集団において、治験薬投与下に発現した ADA 反応は全て低抗体価（< 1,000）であった。思春期患者 1 名のみで持続性 ADA 反応がみられた（200 mg q2w 群）。NAb 陽性反応は、デュピルマブ群の思春期患者 67 名中 1 名のみに認められた（300 mg q2w 群）。

EFC13759 試験で治験薬投与下に発現した ADA 陽性患者では、ADA 陰性患者と比較して、平均曝露量が低い傾向が認められたが、抗体価が低～中程度の ADA 陽性患者の個々の曝露量は、おおむね ADA 陰性患者の曝露量の範囲内であった（図 20）。高抗体価の ADA 反応がみられたごく少数例（200 mg q2w で 5 名、300 mg q2w で 3 名）で、デュピルマブ曝露量の著しい低下が認められ、デュピルマブ濃度は Week 4 以降減少を続け、測定法の LLOQ（0.078 mg/L）未満又は付近となった。EFC13691 試験でも同様に、ADA 反応と PK の関連性は高抗体価の患者のみで明らかであった。同様に、POP PK 解析により ADA 反応がデュピルマブ PK の統計的に有意な共変量として特定されたが、その影響は限定的であった。ADA 陰性患者と比較して ADA 陽性患者では、関連性のある定常状態での曝露量（$AUC_{\tau,ss}$）の低下が 20%未満であると推定され、これは ADA 反応（低～中程度抗体価）が曝露量に意味のある影響を及ぼさないことを示唆している（POH0530）。抗体価が低～中程度の ADA 陽性患者（NAb 陽性を含む）では、有効性の欠如又は減少の明らかなエビデンスは認められなかった（Module 2.7.3 [3.2.10 項]）。また、ADA は PK/PD 解析の主要有効性評価項目に対する有意な共変量とは特定されなかった（POH0531 及び POH0563）。ADA 陽性患者の安全性プロファイルは、注射部位反応の発現頻度が増加したことを除いて、ADA 陰性患者と同様であると考えられる（Module 2.7.4 [6.2 項]）。

全体的として、喘息患者における高用量のデュピルマブ投与では、治験薬投与下に発現した ADA 反応及び持続性反応の発現頻度は低く、治験薬投与下に発現した ADA 反応の大部分は低抗体価であった。ADA 産生はデュピルマブ濃度の低下と関連性があったが、これは高抗体価（> 10,000）の患者においてのみ有意であった。喘息患者における ADA 反応は、AD 承認申請で報告された、同用法・用量及び投与期間（300 mg q2w を 52 週間）の AD 患者と同様であった。

図 20 - ADA 抗体価のカテゴリー別の個々のデュピルマブ PK プロファイル（EFC13579 試験）



5　全体の結論

デュピルマブの PK は健康被験者、喘息患者及び AD 患者間で同様であった。

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%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（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、血清濃度が LLOQ 未満に減少するまでの時間の中央値は、デュピルマブ 200 mg q2w 投与で 9 週間、300 mg q2w 投与で 11 週間であった。

POP PK 解析から、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 で 8 週間であった。定常状態において、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、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）。

体重がデュピルマブの PK の主な変動要因であり、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、ALP、AST 及び ALT）、並びに Type 2 炎症マーカー及び疾患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。したがって、PK の共変量による用量調節は必要ないと考えられる。

一般的な喘息治療薬の併用はデュピルマブの PK に影響を及ぼさない。デュピルマブは薬物代謝酵素である主な CYP（CYP1A2、2C9、2C19、2D6 及び 3A）の活性に臨床的に意味のある影響を及ぼさないため、デュピルマブと一般的な喘息治療薬との間に臨床的に重要な薬物相互作用が生じる可能性は低い。

IL-4 及び IL-13 のシグナル伝達の阻害と一致して、デュピルマブ投与により、喘息患者の FeNO、並びにエオタキシン-3、総 IgE、抗原特異的 IgE、TARC 及びペリオスチンの循環血中濃度が、プラセボに比べて顕著に減少した。炎症バイオマーカーのこれらの減少は、300 mg q2w 及び 200 mg q2w の両投与群で同様であった。これらのマーカーは、徐々に減少した IgE を除いて、投与後 2 週間でほぼ最大の抑制が示され、これらの効果は投与期間を通じて維持された。

喘息患者における 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 を 52 週間投与）の AD 患者でみられた反応と同様であった。デュピルマブ 300 mg q2w の 52 週間投与後の喘息患者又は AD 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 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の臨床的に意味のある違いは示されなかった。

コントロール不良の中等症から重症の喘息患者に対する追加療法として推奨される用法・用量は、初回用量を 600 mg とする 300 mg q2w 投与である。ステロイド依存性の重症喘息患者に対する推奨用法・用量も初回用量を 600 mg とする 300 mg q2w 投与である。初回用量を用いることにより、有効濃度範囲に速やかに達することが可能となり、最初の 2 週間以内に肺機能の改善がみられ Type 2 バイオマーカーが減少したように、早期に臨床的ベネフィットが得られる。PK/PD 解析に基づくと、肺機能の改善と重度喘息増悪の年換算発生率の減少は、200 mg q2w 及び 300 mg q2w の曝露量で最大に達し、300 mg q2w 投与で 5～9%高い有効性が得られる。FEV_1 の反応は、300 mg q2w 投与の方が隔週の投与間隔を通じて、より良好に維持されると推定される。ステロイド依存性の重症喘息患者で、300 mg q2w 投与で有効性の E-R 関係が認められ、曝露量の最も高い四分位範囲で喘息のコントロール維持下で OCS が不要となった患者が多かった。思春期患者の E-R 関係は成人喘息患者集団での結果と同様であった。

以上から、臨床薬理データにより、12 歳以上の中等症から重症の持続型喘息患者、並びにステロイド依存性の喘息患者を対象とする第 3 相試験の用法・用量の選択、及び推奨用法・用量の妥当性が裏付けられた。

参 考 文 献

全ての文献の写しを Module 5.4 に添付する。

1. 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/
2. Croisant S. Epidemiology of asthma: prevalence and burden of disease. Adv. Exp. Med. Biol. 2014;795:17-29
3. globalasthmanetwork.org [Internet]. Auckland, New Zealand: The Global Asthma Report 2014 [cited 2017 Sep 25]. Available from http://www.globalasthmareport.org/.
4. 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.
5. 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.
6. 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;119:405-13.
7. Beasley R. The burden of asthma with specific reference to the United States. J Allergy Clin Immunol. 2002 May;109(5 Suppl):S482-9.
8. O'Byrne PM, Pedersen S, Lamm CJ, Tan WC, Busse WW, START Investigators Group. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2009 Jan 1;179(1):19-24.
9. Bai TR, Knight DA. Structural changes in the airways in asthma: observations and consequences. Clin Sci. 2005 Jun;108(6):463-77.
10. Fuhlbrigge AL, Kitch BT, Paltiel AD, Kuntz KM, Neumann PJ, Dockery DW, et al. FEV(1) is associated with risk of asthma attacks in a pediatric population. J Allergy Clin Immunol. 2001 Jan;107(1):61-7.
11. Osborne ML, Pedula KL, O'Hollaren M, Ettinger KM, Stibolt T, Buist AS, et al. Assessing future need for acute care in adult asthmatics: the Profile of Asthma Risk Study: a prospective health maintenance organization-based study. Chest. 2007 Oct;132(4):1151-61.
12. Silverstein MD, Reed CE, O'Connell EJ, Melton LJ, O'Fallon WM, Yunginger JW. Long-term survival of a cohort of community residents with asthma. N Engl J Med. 1994 Dec 8;331(23):1537-41.
13. Lange P, Ulrik CS, Vestbo J. Mortality in adults with self-reported asthma. Copenhagen City Heart Study Group. Lancet. 1996 May 11;347(9011):1285-9.
14. Huovinen E, Kaprio J, Vesterinen E, Koskenvuo M. Mortality of adults with asthma: a prospective cohort study. Thorax. 1997 Jan;52(1):49-54.

15. 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: https://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Stempel DA, Raphiou IH, Kral KM, Yeakey AM, Emmett AH, Prazma CM, et al. Serious Asthma Events with Fluticasone plus Salmeterol versus Fluticasone Alone. N Engl J Med. 2016 May 12;374(19):1822-30.
22. 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.
23. Levine SJ, Wenzel SE. Narrative review: The role of Th2 immune pathway modulation in the treatment of severe asthma and its phenotypes. Ann Intern Med. 2010;152:232-7.
24. 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.
25. 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.
26. 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;380:651-9.
27. Xolair 150mg Solution for Injection - Summary of Product Characteristics (SPC) - updated 21-Sep-2016, Novartis Pharmaceuticals UK Ltd. Available from: http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/24912/SPC/Xolair+150mg+Solution+for+Injection (last accessed 16-Oct-2017)
28. xolair-prescribing-information2017p1-27 - Xolair (omalizumab) for injection, for subcutaneous use. Prescribing information. The United States Package Insert (USPI) Revised 06/2017.

29. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. N Engl J Med. 2016 15;375(24):2335-48.
30. 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 β2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. Lancet. 2016 Jul 2;388(10039):31-44.
31. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, Mullol J, Ferguson BJ, Gevaert P, et al. Effect of Subcutaneous Dupilumab on Nasal Polyp Burden in Patients With Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016 Feb 2;315(5):469-79.
32. Na HJ, Hamilton RG, Klion AD, Bochner BS. Biomarkers of Eosinophil Involvement in Allergic and Eosinophilic Diseases. J Immunol Methods. 2012 Sep 28;383(1-2): 39-46.
33. Hamilton JD, Suárez-Fariñas M, Dhingra N, Cardinale I, Li X, Kostic A, et al. Dupilumab improves the molecular signature in skin of patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2014 Dec;134 (6):1293-300.
34. Parulekar AD, Atik MA, Hanania NA. Periostin, a novel biomarker of TH2-driven asthma. Curr Opin Pulm Med. 2014 Jan;20(1):60-5.
35. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of exhaled nitric oxide levels (FeNO) for clinical applications. Am J Respir Crit Care Med 2011;184:602-15.
36. Meng Z, Mal L, Sheng T, Lu Q, Li M, Wang L, et al. Dupilumab Dose Selection for a Phase 3 Study in Asthma Patients: Pharmacokinetic/Pharmacodynamic (PK/PD) Modeling and Clinical Trial Simulation. Poster presented at: Population Approach Group in Europe (PAGE); 2017 Jun 6-9; Budapest, Hungary.

6 付録

表 17 - デュピルマブの喘息の POP PK モデルのパラメータの推定値（POH0530）

Parameter	Estimate	% RSE	[95%CI]
Typical value of K_e (θ_1, 1/day)	0.0418	2.77%	[0.0395 ; 0.0442]
Typical value of V_2 (θ_2, L)	2.76	2.43%	[2.63 ; 2.90]
Typical value of K_{23} (θ_3, 1/day)	0.0952	6.97%	[0.0819 ; 0.108]
Typical value of K_{32} (θ_4, 1/day)	0.163	4.36%	[0.148 ; 0.177]
Typical value of V_{max} (θ_5, mg/L/day)	1.39	3.80%	[1.28 ; 1.49]
Typical value of K_m (θ_6, mg/L)	2.08	13.6%	[1.52; 2.65]
Typical value of K_a (θ_7, 1/day)	0.263	3.80%	[0.243 ; 0.283]
Typical value of F_{sc} (θ_8, 1/day)	0.609	3.27%	[0.569 ; 0.649]
Power coefficient of weight on K_e[a]	0.222	22.5%	[0.122 ; 0.321]
Proportional coefficient of positive ADA on K_e[a]	0.191	13.6%	[0.139 ; 0.243]
Power coefficient of creatinine clearance on K_e[a]	0.217	12.1%	[0.164 ; 0.269]
Power coefficient of weight on V_2[a]	0.667	3.89%	[0.615 ; 0.719]
Power coefficient of albumin on V_2[a]	-0.484	12.3%	[-0.604 ; -0.365]
Power coefficient of weight on V_{max}[a]	0.224	24.0%	[0.117 ; 0.332]
Inter-individual variability (CV%)			
Parameter	**Estimate**	**% RSE**	**[95%CI] (Shrinkage %)**
K_e	0.0385 (19.6%)	10.6%	[0.0303 ; 0.0466] (47.3%)
V_2	0.00834 (9.13%)	18.2%	[0.00530 ; 0.0114] (57.7%)
V_{max}	0.0589 (24.3%)	7.69%	[0.0499 ; 0.0680] (44.2%)
K_a	0.243 (49.2%)	7.68%	[0.205 ; 0.280] (57.6%)
F_{sc}	0.132 (36.3%)	11.9%	[0.100 ; 0.163] (36.3%)
Residual variability			
Proportional term (CV %)	0.0388 (19.7%)	0.880%	[0.0381 ; 0.0395]
Additive term (mg/L) (SD)	2.98 (1.73)	2.86%	[2.81; 3.16]
Derived Parameters			
CL (L/day)[b]	0.115	NA	NA
Q (L/day) [b]	0.263	NA	NA
V_3 (L) [b]	1.61	NA	NA

Abbreviation : K_e : linear elimination rate constant ; V_2 : volume of central compartment; K_{23}, K_{32}: inter-compartment distribution rate constants; V_{max} : maximum target-mediated rate of elimination; K_m : Michaelis-Menten constant; K_a : absorption rate constant; F_{sc} :bioavailability; CL: linear clearance; Q: inter-compartment distribution clearance; V_3: volume of peripheral compartment; RSE: relative standard error;. CI: confidence interval; θ and ω are the Pop PK parameters (θ) and the variance of their associated inter-individual variability (ω); CV: coefficient of variation; SD: standard deviation.

a $V_2 = 2.76 \times (WT/78)^{0.667} \times (ALB/44)^{-0.484}$; $K_e = (0.0418 + 0.0418 \times 0.191 \times ADA) \times (WT/78)^{0.222} \times (CLCRN/111)^{0.217}$; $V_{max} = 1.39 \times (WT/78)^{0.224}$
The median values of weight (WT), albumin (ALB), and creatinine clearance normalized by body surface area (CLCRN) in the dataset were 78 kg, 44 g/L, 111 mL/min/1.73 m^2, respectively. ADA is 0 for patients with negative ADA and 1 for patients with positive ADA at any time

b Derived parameters calcualted as $CL=V_2*K_e$; $Q=K_{23}*V_2$; $V_3=V_2*K_{23}/K_{32}$

表 18 - 連続変数の共変量別の、第 2/3 相試験の喘息患者における定常状態のデュピルマブ事後推定曝露量の記述統計量（平均（SD）［%CV］）（DRI12544 試験及び EFC13579[b]試験）

Continuous Covariate		300 mg q2w (loading dose 600 mg)				200 mg q2w (loading dose 400 mg)			
		N	$AUC_{\tau,ss}$[a] (mg · day/L)	$C_{max,ss}$ (mg/L)	$C_{trough,ss}$ (mg/L)	N	$AUC_{\tau,ss}$[a] (mg · day/L)	$C_{max,ss}$ (mg/L)	$C_{min,ss}$ (mg/L)
Age (year)	≥ 12 - <18	33	1723 (834) [48.4%]	135 (62.6) [46.4%]	116 (57.2) [49.5%]	34	829 (411) [49.5%]	66.9 (30.6) [45.7%]	53.1 (30.2) [56.8%]
	≥ 18 - <65	657	1032 (555) [53.8%]	82.5 (41.9) [50.8%]	65.1 (38.1) [58.5%]	633	578 (320) [55.3%]	47.1 (24.0) [51.0%]	35.8 (21.9) [61.3%]
	≥ 65 - <75	78	1056 (493) [46.7%]	84.1 (36.8) [43.7%]	66.9 (33.4) [49.9%]	88	607 (289) [47.7%]	49.2 (21.5) [43.7%]	37.8 (20.2) [53.5%]
	≥75	16	1301 (624) [48.0%]	102 (47.0) [46.3%]	84.1 (40.6) [48.3%]	17	754 (481) [63.8%]	60.1 (36.6) [60.9%]	47.1 (31.0) [65.9%]
Weight (kg)	<70	271	1460 (616) [42.2%]	115 (46.4) [40.3%]	94.2 (43.2) [45.9%]	251	830 (355) [42.8%]	66.3 (26.4) [39.8%]	52.8 (24.6) [46.5%]
	≥70 - <90	292	999 (448) [44.8%]	80.0 (33.5) [41.8%]	62.6 (30.7) [49.0%]	309	569 (248) [43.6%]	46.4 (18.7) [40.2%]	34.8 (17.3) [49.6%]
	≥90	221	682 (357) [52.3%]	55.7 (26.9) [48.2%]	42.3 (24.7) [58.4%]	212	360 (187) [51.9%]	30.5 (14.0) [45.9%]	21.4 (13.2) [61.8%]
Albumin (g/L)	≥30 - <40	63	937 (445) [47.5%]	75.2 (33.3) [44.3%]	56.3 (30.0) [53.3%]	45	432 (274) [63.4%]	36.0 (21.1) [58.7%]	23.9 (17.3) [72.3%]
	≥40 - <50	674	1057 (581) [54.9%]	84.4 (43.8) [52.0%]	67.3 (40.0) [59.4%]	694	598 (322) [53.9%]	48.6 (24.2) [49.8%]	37.2 (22.1) [59.4%]
	≥50	47	1415 (636) [44.9%]	111 (47.8) [42.9%]	91.0 (43.7) [48.0%]	33	791 (426) [53.9%]	63.4 (31.8) [50.1%]	51.0 (31.1) [60.9%]
CLCR (mL/min)	≥30 - <60	15	1238 (728) [58.8%]	97.1 (55.3) [56.9%]	82.1 (47.7) [58.0%]	13	698 (415) [59.5%]	55.5 (31.9) [57.4%]	44.5 (26.7) [60.1%]
	≥60 - <90	133	1411 (554) [39.3%]	111 (41.3) [37.2%]	89.8 (39.1) [43.6%]	141	751 (369) [49.2%]	60.1 (27.5) [45.9%]	46.7 (25.2) [54.0%]
	≥90	636	994 (558) [56.1%]	79.6 (42.2) [53.0%]	62.9 (38.4) [61.1%]	618	559 (307) [54.9%]	45.7 (23.1) [50.6%]	34.6 (21.4) [61.7%]

Continuous Covariate		300 mg q2w (loading dose 600 mg)				200 mg q2w (loading dose 400 mg)			
		N	AUCτ,ss[a] (mg · day/L)	$C_{max,SS}$ (mg/L)	$C_{trough,SS}$ (mg/L)	N	AUCτ,ss[a] (mg · day/L)	$C_{max,SS}$ (mg/L)	$C_{min,SS}$ (mg/L)
CLCRN (mL/min/ 1.73 m^2)	≥30 - <60	12	916 (510) [55.7%]	73.2 (40.1) [54.8%]	60.9 (35.3) [57.9%]	12	534 (352) [66.0%]	42.7 (27.8) [65.1%]	33.5 (23.3) [69.5%]
	≥60 - <90	154	1222 (595) [48.7%]	96.4 (44.6) [46.3%]	77.7 (40.7) [52.4%]	170	687 (343) [50.1%]	55.3 (25.5) [46.2%]	42.7 (23.7) [55.5%]
	≥90	618	1034 (574) [55.5%]	82.7 (43.3) [52.4%]	65.5 (39.6) [60.5%]	590	571 (320) [56.1%]	46.7 (24.2) [51.8%]	35.4 (22.1) [62.4%]

a AUC τ,ss = AUC[week 22 – week 24] for 200 mg q2w and 300 mg Q2W from Studies DRI1244 and EFC13579.

b Two patients (ID = [redacted] & [redacted] from EFC13579 with missing information for ADA are excluded for summary.

表 19 - カテゴリー変数の共変量別の、第 2/3 相試験の喘息患者における定常状態のデュピルマブ事後推定曝露量の記述統計量（平均（SD）［%CV］）（DRI12544 試験及び EFC13579[b]試験）

Categorical Covariate		300 mg q2w (loading dose 600 mg)				200 mg q2w (loading dose 400 mg)			
		N	$AUC_{\tau,ss}$[a] (mg · day/L)	$C_{max,ss}$ (mg/L)	$C_{min,ss}$ (mg/L)	N	$AUC_{\tau,ss}$[a] (mg · day/L)	$C_{max,ss}$ (mg/L)	$C_{min,ss}$ (mg/L)
Stationary ADA category	Negative	714	1114 (571) [51.2%]	88.6 (43.0) [48.5%]	70.8 (39.4) [55.5%]	673	625 (325) [52.1%]	50.6 (24.4) [48.2%]	39.0 (22.4) [57.5%]
	Pre-existing	12	783 (430) [54.9%]	64.3 (34.5) [53.7%]	48.7 (32.5) [66.9%]	10	648 (369) [56.9%]	52.6 (27.4) [52.0%]	40.6 (22.4) [55.2%]
	Treatment-emergent	57	571 (502) [87.9%]	47.5 (38.2) [80.4%]	34.2 (33.2) [97.1%]	88	378 (270) [71.6%]	32.1 (20.7) [64.5%]	21.5 (18.1) [84.3%]
	Treatment-boosted	1	869 (NA) [NA]	70.4 (NA) [NA]	49.9 (NA) [NA]	1	179 (NA) [NA]	16.6 (NA) [NA]	7.00 (NA) [NA]
Gender	Male	289	1024 (556) [54.3%]	81.6 (41.8) [51.2%]	65.0 (38.1) [58.6%]	296	565 (306) [54.2%]	46.1 (23) [50.0%]	35.0 (21.3) [60.8%]
	Female	495	1096 (595) [54.3%]	87.4 (44.9) [51.4%]	69.5 (41) [59.1%]	476	616 (342) [55.5%]	50.0 (25.7) [51.4%]	38.3 (23.4) [61.3%]
Race	White	652 (median WT of 79 kg)	1028 (558) [54.3%]	82.1 (42.1) [51.3%]	65.3 (38.5) [59.1%]	614 (median WT of 79 kg)	588 (319) [54.4%]	47.8 (24.0) [50.2%]	36.3 (22.1) [61.0%]
	Black	27 (median WT of 89 kg)	890 (464) [52.1%]	71.2 (36.3) [50.9%]	54.2 (29.3) [54.0%]	42 (median WT of 92 kg)	497 (234) [47.0%]	40.9 (18.1) [44.1%]	32.5 (17.7) [54.3%]
	Asian	101 (median WT of 64 kg)	1399 (654) [46.7%]	110 (48.9) [44.4%]	89.1 (45.3) [50.8%]	103 (median WT of 68 kg)	687 (386) [56.1%]	55.6 (28.7) [51.7%]	43.0 (25.9) [60.3%]
	Other	4 (median WT of 81 kg)	661 (133) [20.0%]	58.2 (10.9) [18.8%]	39.4 (16.2) [41.1%]	13 (median WT of 67 kg)	610 (440) [72.0%]	49.1 (33.1) [67.4%]	36.5 (28.7) [78.8%]

Categorical Covariate		300 mg q2w (loading dose 600 mg)				200 mg q2w (loading dose 400 mg)			
		N	$AUC_{\tau,ss}$[a] (mg · day/L)	$C_{max,ss}$ (mg/L)	$C_{min,ss}$ (mg/L)	N	$AUC_{\tau,ss}$[a] (mg · day/L)	$C_{max,ss}$ (mg/L)	$C_{min,ss}$ (mg/L)
Ethnicity	Asian	91 (median WT of 63 kg)	1429 (647) [45.3%]	112.4 (48.4) [43.1%]	90.4 (44.7) [49.5%]	86 (median WT of 68 kg)	689 (400) [58.1%]	55.7 (29.8) [53.5%]	42.8 (26.7) [62.5%]
	Non-Asian	693 (median WT of 79 kg)	1022 (556) [54.4%]	81.7 (42.0) [51.4%]	64.8 (38.4) [59.2%]	686 (median WT of 79 kg)	585 (318) [54.3%]	47.6 (23.9) [50.3%]	36.3 (22.0) [60.7%]
LTRA	With	221	1075 (570) [53.0%]	86.0 (43.1) [50.2%]	67.4 (39.3) [58.3%]	201	582 (339) [58.3%]	47.6 (25.4) [53.4%]	36.1 (23.3) [64.5%]
	Without	563	1067 (587) [55.0%]	85.0 (44.2) [52.0%]	68.0 (40.3) [59.3%]	571	601 (326) [54.2%]	48.8 (24.5) [50.2%]	37.3 (22.5) [60.2%]
LABA	With	770	1068 (581) [54.4%]	85.1 (43.8) [51.4%]	67.7 (39.9) [58.9%]	759	597 (330) [55.2%]	48.6 (24.8) [51.0%]	37.1 (22.7) [61.2%]
	Without	14	1148 (650) [56.6%]	90.7 (50.0) [55.2%]	73.5 (47.2) [64.1%]	13	534 (322) [60.2%]	43.8 (24.0) [54.8%]	32.1 (21.8) [67.8%]
SCS	With	312	1055 (586) [55.5%]	84.1 (44.3) [52.7%]	67.2 (40.5) [60.3%]	295	588 (350) [59.5%]	47.7 (26.5) [55.5%]	36.3 (23.8) [65.4%]
	Without	472	1079 (579) [53.7%]	86.0 (43.6) [50.7%]	68.2 (40.0) [58.2%]	477	601 (316) [52.6%]	49.0 (23.6) [48.2%]	37.4 (22.0) [58.8%]
XANT	With	34	990 (595) [60.1%]	80.0 (44.8) [56.3%]	65.0 (42.2) [65.3%]	47	599 (343) [57.3%]	48.8 (26.3) [53.9%]	36.4 (22.2) [61.0%]
	Without	750	1073 (581) [54.2%]	85.5 (43.8) [51.3%]	68.0 (39.9) [58.8%]	725	596 (329) [55.1%]	48.5 (24.7) [50.9%]	37.0 (22.7) [61.3%]

a AUC τ,ss = AUC[week 22 – week 24] for 200 mg q2w and 300 mg Q2W from Studies DRI1244 and EFC13579.

b Two patients (ID = [redacted] & [redacted] from EFC13579 with missing information for ADA are excluded for summary.

表 20 - 喘息患者の反復投与試験における最終投与までの血清中デュピルマブトラフ濃度の要約

Study identifier	Dupilumab dose (N)	Mean (SD) C_{trough} (mg/L)															
		Week 0	Week 1	Week 2	Week 4	Week 6	Week 8	Week 10	Week 12	Week 16	Week 20	Week 24	Week 36[a]	Week 48	Week 52	Week 72	Week 96
ACT11457	300 mg qw SC (52)	0.00 (0.00)	29.6 (10.4)	-	83.0 (30.2)	110 (42.4)	135 (54.8)	151 (53.5)	174 (78.1)	-	-	-	-	-	-	-	-
DRI12544	200 mg q4w SC (150)	0.00 (0.00)	-	27.1 (13.8)	11.4 (10.3)	-	5.59 (8.71)	-	4.11 (6.51)	3.61 (5.99)	3.03 (5.31)	3.07 (5.21)	-	-	-	-	-
	300 mg q4w SC (157)	0.00059 (0.00729)	-	45.4 (19.2)	22.6 (14.7)	-	15.5 (13.4)	-	13.8 (13.9)	12.5 (12.3)	12.1 (12.4)	11.0 (11.2)	-	-	-	-	-
	200 mg q2w SC (148)	0.00074 (0.00883)	-	25.1 (12.2)	25.7 (14.6)	-	27.0 (16.3)	-	28.3 (19.0)	29.2 (18.7)	29.8 (19.0)	29.0 (19.1)	-	-	-	-	-
	300 mg q2w SC (156)	0.0614 (0.759)	-	43.3 (21.5)	48.0 (25.5)	-	53.8 (30.3)	-	58.5 (33.8)	60.3 (35.1)	57.7 (33.6)	60.6 (37.5)	-	-	-	-	-
EFC13579	200 mg q2w SC (595) - adults	0.006 (0.116)	-	32.0 (12.1)	31.1 (15.1)	-	32.8 (17.9)	-	34.8 (20.1)	36.5 (22.2)	-	37.4 (23.3)	36.1 (22.6)	-	35.5 (22.3)	-	-
	300 mg q2w SC (597) - adults	0.0263 (0.481)	-	51.9 (18.9)	53.6 (24.0)	-	60.0 (28.1)	-	66.0 (32.7)	67.8 (34.9)	-	69.0 (37.8)	69.1 (37.8)	-	66.6 (37.2)	-	-
	200 mg q2w SC (34) – adolescents	0.00 (0.00)	-	41.8 (15.5)	39.3 (23.5)	-	46.1 (20.8)	-	47.7 (24.1)	46.7 (26.9)	-	49.1 (26.7)	48.3 (33.4)	-	40.6 (26.4)	-	-
	300 mg q2w SC (34) - adolescents	0.00 (0.00)	-	74.9 (26.6)	79.4 (34.2)	-	96.8 (42.6)	-	106 (51.6)	107 (51.6)	-	113 (58.8)	105 (58.7)	-	98.5 (54.5)	-	-
EFC13691	300 mg q2w SC (103)	0.00 (0.00)	-	-	51.3 (28.4)	-	58.1 (32.7)	-	64.1 (33.9)	-	-	58.8 (31.4)	-	-	-	-	-
LTS12551[b]	300 mg q2w SC (1592)	29.8 (37.7)	-	-	51.9 (29.9)	-	-	-	62.4 (32.9)	-	-	64.1 (33.9)	-	63.2 (34.7)	-	65.0 (35.0)	64.0 (37.8)

a Represents the concentration at a follow-up visit for Studies DRI12544 and EFC13691 where the last dose was at Week 24

b Patients rolled over from DRI12544 and EFC13579

表 21 - DRI12544、EFC13579 及び EFC13691 試験を併合した ADA 発現頻度の要約

Anti-dupilumab antibodies N (%)	Placebo[h]	Dupilumab	
		200 mg q2w	300 mg q2w
	(N=895)	(N=773)	(N=882)
Pre-existing ADA[a]	10 (1.1%)	10 (1.3%)	15 (1.7%)
Treatment-emergent response[b]	38 (4.2%)	95 (12.3%)	65 (7.4%)
Persistent response[c]	11 (1.2%)	42 (5.4%)	20 (2.3%)
Indeterminate response[d]	20 (2.2%)	19 (2.5%)	15 (1.7%)
Transient response[e]	7 (0.8%)	34 (4.4%)	30 (3.4%)
Peak post-baseline titer			
Low (<1,000)	34 (3.8%)	79 (10.2%)	54 (6.1%)
Moderate (1,000-10,000)	3 (0.3%)	10 (1.3%)	4 (0.5%)
High (>10,000)	1 (0.1%)	6 (0.8%)	7 (0.8%)
Treatment-boosted response[f]	4 (0.4%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)
Neutralizing antibodies[g]	11/737 (1.5%)	27/625 (4.3%)	17/727 (2.3%)

a. Pre-existing ADA at baseline in the parent study and is either an ADA positive response in the ADA assay at baseline with all post first dose ADA results negative, OR a positive response at baseline in the ADA assay with all post first dose ADA results less than 4-fold baseline titer levels.
b. A positive response in the ADA assay post first dose in Study LTS12551 when baseline results are negative or missing.
c. Treatment emergent ADA positive response with two or more consecutive ADA positive sampling time points separated by greater than 12-week period (greater than 84 days), with no ADA negative samples in between.
d. Treatment-emergent response with only the last collected sample positive in the ADA assay.
e. Treatment-emergent ADA positive response that is not considered persistent or indeterminate.
f. A positive response in the ADA assay post first dose that is greater than or equal to 4-fold over baseline titer levels, when baseline results are positive.
g. Analysis for neutralizing antibodies conducted in Phase 3 studies (EFC13579 and EFC13691) only
h. Combined ADA data from placebo 1.14 mL and placebo 2 mL treatments

Source: 表 15

表 22 - DRI12544 及び EFC13579 試験から移行した患者の LTS12551 試験における ADA 発現頻度の要約

Anti-dupilumab antibodies (ADA) N (%)	Study DRI12544[g]		Study EFC13579[g]		All
	Placebo/ Dupilumab	Dupilumab/ Dupilumab	Placebo/ Dupilumab	Dupilumab/ Dupilumab	
	(N=111)	(N=421)	(N=250)	(N=503)	(N=1285)
Pre-existing ADA[a]	0	11 (2.6%)	4 (1.6%)	10 (2.0%)	25 (1.9%)
Treatment-emergent response[b]	12 (10.8%)	50 (11.9%)	13 (5.2%)	15 (3.0%)	90 (7.0%)
Persistent response[c]	8 (7.2%)	23 (5.5%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	33 (2.6%)
Indeterminate response[e]	0	5 (1.2%)	7 (2.8%)	9 (1.8%)	21 (1.6%)
Transient response[e]	4 (3.6%)	22 (5.2%)	5 (2.0%)	5 (1.0%)	36 (2.8%)
Peak post-baseline titer					
Low (<1,000)	9 (8.1%)	42 (10.0%)	12 (4.8%)	15 (3.0%)	78 (6.1%)
Moderate (1,000-10,000)	2 (1.8%)	4 (1.0%)	1 (0.4%)	0	7 (0.5%)
High (>10,000)	1 (0.9%)	4 (1.0%)	0	0	5 (0.4%)
Treatment-boosted response[f]	0	0	0	0	0
Neutralizing antibodies	7 (6.3%)	27 (6.4%)	4 (1.6%)	1 (0.2%)	39 (3.0%)

a. Pre-existing ADA at baseline in the parent study and is either an ADA positive response in the ADA assay at baseline with all post first dose ADA results negative, OR a positive response at baseline in the ADA assay with all post first dose ADA results less than 4-fold baseline titer levels.
b. A positive response in the ADA assay post first dose in Study LTS12551 when baseline results are negative or missing.
c. Treatment emergent ADA positive response with two or more consecutive ADA positive sampling time points separated by greater than 12-week period (greater than 84 days), with no ADA negative samples in between.
d. Treatment-emergent response with only the last collected sample positive in the ADA assay.
e. Treatment-emergent ADA positive response that is not considered persistent or indeterminate.
f. A positive response in the ADA assay post first dose that is greater than or equal to 4-fold over baseline titer levels, when baseline results are positive.
g. Eligible patients from placebo and active arms were rolled over from Studies DRI12544 and EFC13579 in Study LTS12551; for the patients from dupilumab arms of Study DRI12544, there was a gap (>= 16 weeks) between the last dose in DRI12544 and the 1st dose in Study LTS12551, because the patients needed to complete the 16-week follow-up of Study DRI12544 to enroll in Study LTS12551.

表 23 - EFC13691 試験から移行した患者の LTS12551 試験における ADA 発現頻度の要約

Anti-dupilumab antibodies (ADA) N (%)	Placebo/Dupilumab (N = 39)	Dupilumab/Dupilumab (N = 34)	All (N = 73)
Pre-existing ADA[a]	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
Treatment-emergent response[b]	2 (5.1%)	2 (5.9%)	4 (5.5%)
Persistent response[c]	0	0	0
Indeterminate response[d]	1 (2.6%)	1 (2.9%)	2 (2.7%)
Transient response[e]	1 (2.6%)	1 (2.9%)	2 (2.7%)
Peak post-baseline titer			
Low (<1,000)	1 (2.6%)	1 (2.9%)	2 (2.7%)
Moderate (1,000-10,000)	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)
High (>10,000)	0	1 (2.9%)	1 (1.4%)
Treatment-boosted response[f]	0	0	0
Neutralizing antibodies	0	1 (2.9%)	1 (1.4%)

a. Pre-existing ADA at baseline in the parent study and is either an ADA positive response in the ADA assay at baseline with all post first dose ADA results negative, OR a positive response at baseline in the ADA assay with all post first dose ADA results less than 4-fold baseline titer levels.
b. A positive response in the ADA assay post first dose in Study LTS12551 when baseline results are negative or missing.
c. Treatment emergent ADA positive response with two or more consecutive ADA positive sampling time points separated by greater than 12-week period (greater than 84 days), with no ADA negative samples in between.
d. Treatment-emergent response with only the last collected sample positive in the ADA assay.
e. Treatment-emergent ADA positive response that is not considered persistent or indeterminate.
f. A positive response in the ADA assay post first dose that is greater than or equal to 4-fold over baseline titer levels, when baseline results are positive.

Note: Eligible patients from placebo and active arms were rolled over from Study EFC13691 in Study LTS12551; for the patients from dupilumab arms of Study DRI12544, there was a gap (>= 16 weeks) between the last dose in DRI12544 and the 1st dose in Study LTS12551, because the patients needed to complete the 16-week follow-up of Study DRI12544 to enroll in Study LTS12551.

サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部－臨床概要

2.7.3 臨床的有効性（気管支喘息）

Total number of pages: 202

(electronic 3.0)

目　　次

2.7.3 臨床的有効性（気管支喘息） **1**

表　目　次 **5**

図　目　次 **9**

略語と用語の定義 **11**

1　背景及び概観 **13**

1.1　緒言 13
1.1.1　背景 13
1.1.2　対象患者 15
1.1.3　開発の経緯 15
1.2　規制当局との対面助言等の経緯 17
1.3　試験の方法 17
1.3.1　試験の目的 19
1.3.2　試験のデザイン 19
1.3.2.1　ランダム化及び盲検化 20
1.3.2.2　対照群及び追加療法 21
1.3.2.3　患者集団 22
1.3.3　有効性の評価及びパラメータ 25
1.3.3.1　有効性の主要評価項目、副次評価項目及び評価期間の定義 25
1.3.4　データ解析の考察 27
1.3.4.1　データの表示 28
1.3.4.2　DRI12544 試験及び EFC13579 試験 28
1.3.4.3　EFC13691 試験 31

2　個々の試験結果の要約 **34**

2.1　ACT11457 試験（プルーフオブコンセプト試験） 34
2.2　DRI12544 試験（主要な第 2b 相試験） 36

2.3 EFC13579 試験（主要な第 3 相試験） 41

2.4 EFC13691 試験（ステロイド依存性の重症喘息患者を対象とした主要な第 3 相試験） 49

2.5 LTS12551 試験（第 3 相 OLE 試験） 51

3 全試験を通しての結果の比較と解析 54

3.1 試験対象集団 54

3.1.1 患者の内訳 54

3.1.2 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 58

3.1.2.1 人口統計学的特性及び患者の特性 58

3.1.2.2 病歴及びベースラインにおける疾患の特性 63

3.1.2.3 曝露及び併用療法 78

3.2 全試験の有効性の結果の比較検討 83

3.2.1 全 ITT 集団における重度喘息増悪への治験薬の効果 92

3.2.1.1 重度喘息増悪の年換算発生率 92

3.2.1.2 感度分析 98

3.2.1.3 重度喘息増悪の初回発生までの期間 100

3.2.1.4 入院及び／又は ER の受診に至った喘息増悪の解析 102

3.2.2 全 ITT 集団における肺機能への治験薬の効果 109

3.2.2.1 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 109

3.2.2.2 感度分析 114

3.2.2.3 その他の肺機能のパラメータ 115

3.2.3 Type 2 炎症のマーカーで区分した解析 120

3.2.3.1 重度喘息増悪の年換算発生率 120

3.2.3.2 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 129

3.2.4 部分集団の結果の比較 136

3.2.4.1 ICS の用量で区分した部分集団解析 137

3.2.4.2 思春期患者 141

3.2.4.3 人口統計学的特性及びベースラインにおける特性で区分した部分集団 142

3.2.5 患者報告アウトカム（PRO） 151

3.2.5.1 喘息の管理に関するアンケート（ACQ-5） 152

3.2.5.2 喘息患者の QOL に関するアンケート（AQLQ） 161

3.2.6 朝晩の喘息症状のスコア 170

3.2.7 ステロイド依存性の重症患者における OCS 用量の減量 170

3.2.8 併存疾患に対する効果 171

3.2.9 薬力学的評価 175
3.2.10 抗薬物抗体と有効性の関係 176
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 177
4.1 初回用法・用量 177
4.2 推奨用法・用量 178
5 効果の持続、耐薬性 180
5.1 重度喘息増悪の年換算発生率 180
5.2 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 183
5.3 患者報告アウトカム（PRO） 185
5.4 ステロイド依存性の重症患者における OCS 用量の減量 187
6 有効性の全般的結論 189
7 参考文献 192
8 関連情報 196

表　目　次

表 1 - 臨床的有効性で評価した第 2 相及び第 3 相喘息患者対象試験の一覧 18
表 2 - 主要な試験の主な選択基準及び除外基準の要約 23
表 3 - DRI12544 試験及び EFC13579 試験－主要評価項目及び副次評価項目 26
表 4 - EFC13579 試験－主要評価項目及び特定の副次評価項目の階層的検定手順の順序 31
表 5 - ACT11457 試験－有効性の主な結果の要約（modified ITT 集団） 35
表 6 - DRI12544 試験－有効性の主な結果の要約（ITT 集団） 38
表 7 - DRI12544 試験－有効性の主な結果の要約（ベースラインにおける血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の ITT 集団） 39
表 8 - DRI12544 試験－有効性の主な結果の要約（ベースラインにおける血中好酸球数が 0.3 Giga/L 未満の ITT 集団） 40
表 9 - EFC13579 試験－有効性の主な結果の要約（ITT 集団） 44
表 10 - EFC13579 試験－有効性の主な結果の要約（ベースラインにおける血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上の ITT 集団） 45
表 11 - EFC13579 試験－有効性の主な結果の要約（ベースラインにおける血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の ITT 集団） 46
表 12 - EFC13579 試験－有効性の主な結果の要約（ベースラインにおける血中好酸球数が 0.3 Giga/L 未満の ITT 集団） 47
表 13 - EFC13691 試験－有効性の主な結果の要約（ITT 集団） 50
表 14 - DRI12544 試験及び EFC13579 試験－解析対象集団（ランダム化集団） 55
表 15 - DRI12544 試験及び EFC13579 試験－患者の内訳（ランダム化集団） 55
表 16 - DRI12544 試験及び EFC13579 試験－ベースラインにおける人口統計学的特性及び患者の特性（ランダム化集団） 59
表 17 - DRI12544 試験及び EFC13579 試験－ベースラインにおける疾患の特性（ランダム化集団） 65
表 18 - DRI12544 試験及び EFC13579 試験－ベースラインにおけるバイオマーカー（記述統計、ランダム化集団） 72
表 19 - DRI12544 試験及び EFC13579 試験－併存疾患の病歴（ランダム化集団） 75
表 20 - DRI12544 試験及び EFC13579 試験－治験薬の投与遵守状況（安全性解析対象集団） 79
表 21 - DRI12544 試験及び EFC13579 試験－治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団） 80
表 22 - 主要な試験－重度喘息増悪及び FEV_1 に対する有効性の要約（全 ITT 集団） 84

表 23 - 主要な試験－重度喘息増悪及び FEV_1 に対する有効性の要約（ベースラインにおける血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上の ITT 集団） 86

表 24 - 主要な試験－重度喘息増悪及び FEV_1 に対する有効性の要約（ベースラインにおける血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の ITT 集団） 88

表 25 - 主要な試験－重度喘息増悪及び FEV_1 に対する有効性の要約（ベースラインにおける血中好酸球数が 0.3 Giga/L 未満の ITT 集団） 90

表 26 - DRI12544 試験及び EFC13579 試験－事前に規定した主要な解析：重度喘息増悪の年換算発生率（プラセボ対照下で治験薬を投与した期間、ITT 集団） 93

表 27 - DRI12544 試験及び EFC13579 試験－De Facto estimand に基づく解析：重度喘息増悪の年換算発生率（プラセボ対照下で治験薬を投与した期間、ITT 集団） 95

表 28 - EFC13691 試験－重度喘息増悪の年換算発生率（24 週間の治験薬投与期間、ITT 集団） 96

表 29 - DRI12544 試験及び EFC13579 試験の併合解析－入院及び／又は ER の受診に至った重度喘息増悪の年換算発生率（プラセボ対照下で治験薬を投与した期間、ITT 集団） 104

表 30 - DRI12544 試験及び EFC13579 試験－入院及び／又は ER の受診に至った重度喘息増悪の年換算発生率（プラセボ対照下で治験薬を投与した期間、ITT 集団） 106

表 31 - DRI12544 試験及び EFC13579 試験の併合解析（デュピルマブの 2 つの用法・用量の併合）－入院及び／又は ER の受診に至った重度喘息増悪の年換算発生率（プラセボ対照下で治験薬を投与した期間、ITT 集団） 108

表 32 - DRI12544 試験及び EFC13579 試験－事前に規定した主要な解析：Week 12 時点における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（ITT 集団） 110

表 33 - DRI12544 試験及び EFC13579 試験－De Facto estimand に基づく解析：Week 12 時点における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（ITT 集団） 111

表 34 - EFC13691 試験－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の経時推移（ITT 集団） 112

表 35 - DRI12544 試験及び EFC13579 試験－Week 12 時点における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率（ITT 集団） 113

表 36 - 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（Post-BD FEV_1 slope、Week 4 後、ITT 集団） 116

表 37 - DRI12544 試験及び EFC13579 試験－重度喘息増悪の年換算発生率（プラセボ対照下で治験薬を投与した期間、ITT 集団、ベースラインにおける血中好酸球数で区分した部分集団別） 122

表 38 - EFC13691 試験－重度喘息増悪の年換算発生率の解析（24 週間の治験薬投与期間、ITT 集団、ベースラインにおける血中好酸球数で区分した部分集団別） 124

表 39 - EFC13579 試験－重度喘息増悪の年換算発生率で検討した治験薬とバイオマーカーの交互作用効果の p 値（52 週間の治験薬投与期間、ペナルティを設定しない負の 2 項分布回帰スプラインモデル、ITT 集団） 127

表 40 - DRI12544 試験及び EFC13579 試験－Week 12 時点における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に及ぼした治験薬の効果の要約（ITT 集団、ベースラインにおける血中好酸球数で区分した部分集団別） 131

表 41 - EFC13691 試験－Week 24 時点における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（ITT 集団、ベースラインにおける血中好酸球数で区分した部分集団別） 133

表 42 - EFC13579 試験－Week 12 時点における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で検討した治験薬とバイオマーカーの交互作用効果の p 値（ペナルティを設定しない 2 項分布回帰スプラインモデル、ITT 集団） 135

表 43 - DRI12544 試験及び EFC13579 試験－重度喘息増悪の年換算発生率（プラセボ対照下で治験薬を投与した期間、ITT 集団、ベースラインにおける ICS の用量の区分で区分した部分集団別） 138

表 44 - DRI12544 試験及び EFC13579 試験－Week 12 時点における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に及ぼした治験薬の効果の要約（ITT 集団、ベースラインにおける ICS の用量で区分した部分集団別） 140

表 45 - DRI12544 試験及び EFC13579 試験－Week 24 時点における ACQ-5 スコアのベースラインからの変化（ITT 集団） 153

表 46 - EFC13579 試験－Week 52 時点における ACQ-5 スコアのベースラインからの変化（ITT 集団） 154

表 47 - DRI12544 試験及び EFC13579 試験－Week 24 時点における ACQ-5 スコアのベースラインからの変化（responder 解析、ITT 集団） 155

表 48 - DRI12544 試験及び EFC13579 試験－Week 24 時点における ACQ-5 スコアのベースラインからの変化に及ぼした治験薬の効果の要約（ITT 集団、ベースラインにおける血中好酸球数の区分別） 156

表 49 - EFC13691 試験－Week 24 時点における ACQ-5 スコアのベースラインからの変化（ITT 集団、ベースラインにおける血中好酸球数の区分別） 158

表 50 - EFC13579 試験－Week 52 時点における ACQ-5 スコアのベースラインからの変化（responder 解析、ITT 集団、ベースラインにおける血中好酸球数の区分別） 159

表 51 - DRI12544 試験及び EFC13579 試験－Week 24 時点における AQLQ グローバルスコアのベースラインからの変化（ITT 集団） 162

表 52 - EFC13579 試験－Week 52 時点における AQLQ グローバルスコアのベースラインからの変化（ITT 集団） 163

表 53 - DRI12544 試験及び EFC13579 試験－Week 24 時点における AQLQ グローバルスコアのベースラインからの変化（responder 解析、ITT 集団） 164

表 54 - DRI12544 試験及び EFC13579 試験－Week 24 時点における AQLQ グローバルスコアのベースラインからの変化に及ぼした治験薬の効果の要約（ITT 集団、ベースラインにおける血中好酸球数の区分別） 165

表 55 - EFC13691 試験－Week 24 時点における AQLQ グローバルスコアのベースラインからの変化（ITT 集団、ベースラインにおける血中好酸球数の区分別） 167

表 56 - EFC13579 試験－Week 52 時点における AQLQ グローバルスコアのベースラインからの変化（responder 解析、ITT 集団、ベースラインにおける血中好酸球数の区分別） 168

表 57 - EFC13691 試験－主要解析：Week 24 時点における OCS 用量（mg/day）の減少率（ITT 集団） 171

表 58 - DRI12544 試験及び EFC13579 試験－Week 24 時点における SNOT-22 総スコアのベースラインからの変化（両側性鼻茸／慢性副鼻腔炎を有する ITT 集団） 173

表 59 - DRI12544 試験及び EFC13579 試験－主要評価項目及び特定の副次評価項目（EFC13579 試験で規定した階層的検定手順の順序） 197

表 60 - DRI12544 試験及び EFC13579 試験の併合解析－入院に至った重度喘息増悪の年換算発生率（プラセボ対照下で治験薬を投与した期間、ITT 集団） 202

図　目　次

図 1 - DRI12544 試験及び EFC13579 試験－重度喘息増悪の累積発生回数の平均値（プラセボ対照下で治験薬を投与した期間、ITT 集団）..... 97

図 2 - EFC13579 試験－重度喘息増悪の年換算発生率（解析方法毎、ITT 集団）..... 99

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）..... 100

図 4 - EFC13579 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（52 週間の治験薬投与期間、ITT 集団）..... 101

図 5 - EFC13691 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（24 週間の治験薬投与期間、ITT 集団）..... 102

図 6 - EFC13579 試験－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の調整平均値の経時推移（MMRM 法、最長 Week 52 まで、ITT 集団）..... 114

図 7 - EFC13579 試験－Week 12 時点における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（解析方法毎、ITT 集団）..... 115

図 8 - EFC13579 試験－$FEF_{25-75\%}$のベースラインからの変化量の調整平均値の経時推移（MMRM 法、最長 Week 52 まで、ITT 集団）..... 117

図 9 - EFC13579 試験－FVC（L）のベースラインからの変化量の調整平均値の経時推移（MMRM 法、最長 Week 52 まで、ITT 集団）..... 118

図 10 - EFC13579 試験－朝の PEF のベースラインからの変化量の調整平均値の経時推移（MMRM 法、最長 Week 52 まで、ITT 集団）..... 119

図 11 - EFC13579 試験－夕の PEF のベースラインからの変化量の調整平均値の経時推移（MMRM 法、最長 Week 52 まで、ITT 集団）..... 120

図 12 - 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、ベースラインにおける血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の ITT 集団）..... 125

図 13 - EFC13579 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、ベースラインにおける血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の ITT 集団）..... 126

図 14 - EFC13579 試験－重度喘息増悪の年換算発生率の相対リスク（ベースラインにおける血中好酸球数及び FeNO の濃度で区分した部分集団毎、ITT 集団）..... 129

図 15 - EFC13579 試験－Week 12 時点における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（ベースラインにおける FeNO の濃度［ppb］で区分した部分集団毎、ITT 集団）..... 134

図 16 - EFC13579 試験－Week 12 時点における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に及ぼす治験薬の効果（ベースラインにおける血中好酸球数及びFeNOの濃度で区分した部分集団毎、ITT 集団） 136

図 17 - EFC13579 試験－重度喘息増悪の年換算発生率の相対リスク（人口統計学的基準値で区分した部分集団毎、ITT 集団） 143

図 18 - EFC13579 試験－重度喘息増悪の年換算発生率の相対リスク（ベースラインにおける特性で区分した部分集団毎、ITT 集団） 145

図 19 - EFC13579 試験－Week 12 時点における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（人口統計学的基準値で区分した部分集団毎、ITT 集団） 147

図 20 - EFC13579 試験－Week 12 時点における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（ベースラインにおける特性で区分した部分集団毎、ITT 集団） 150

図 21 - EFC13579 試験－SNOT-22 総スコアのベースラインからの変化量の調整平均値の経時推移（MMRM 法、最長 Week 52 まで、両側性鼻茸／慢性副鼻腔炎を有する ITT 集団） 174

図 22 - EFC13579 試験－RQLQ 全体スコアの調整平均値のベースラインからの経時推移（MMRM 法、最長 Week 52 まで、アレルギー性鼻炎を有する ITT 集団） 175

図 23 - EFC13579 試験－治験薬の効果に関する経時的検討：重度喘息増悪の年換算発生率の相対リスク（解析方法毎、ITT 集団） 178

図 24 - LTS12551 試験－重度喘息増悪の累積発生回数の平均値（治験薬投与期間、治験薬を曝露した集団、DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者） 182

図 25 - DRI12544 試験－重度喘息増悪の累積発生回数の平均値（治験薬投与期間、ITT 集団） 183

図 26 - LTS12551 試験－気管支拡張薬投与前の FEV_1（L）の平均値の経時推移（治験薬を曝露した集団、DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者） 184

図 27 - DRI12544 試験－FEV_1（L）のベースラインからの変化量の平均値の経時推移（ITT 集団） 185

図 28 - LTS12551 試験－ACQ-5 スコアの平均値の経時推移（治験薬を曝露した集団、DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者） 186

図 29 - LTS12551 試験－AQLQ グローバルスコアの平均値の経時推移（治験薬を曝露した集団、DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者） 187

図 30 - LTS12551 試験－OCS 用量の平均値の経時推移（治験薬を曝露した集団、EFC13691 試験から移行した患者） 188

略語と用語の定義

略語又は用語	省略していない表現、又は定義（英語）	省略していない表現、又は定義（日本語）
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
AE	Adverse event	有害事象
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
AQLQ	Asthma quality of life questionnaire, Standardized Version	喘息患者の QOL に関するアンケート（標準版）
ATS	American Thoracic Society	米国胸部学会
BD	Bronchodilator	気管支拡張薬
BMI	Body mass index	体格指数
CI	Confidence interval	信頼区間
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
ECP	Eosinophil cationic protein	好酸球カチオン性蛋白
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
ER	Emergency room	救急外来
ERS	European Respiratory Society	欧州呼吸器学会
EU	European Union	欧州連合
FeNO	Fractional exhaled nitric oxide	呼気一酸化窒素
FEV_1	Forced expiratory volume in one second	1 秒量
GINA	Global Initiative for Asthma	国際喘息ガイドライン
HRQoL	Health-related quality of life	健康関連の QOL
ICS	Inhaled corticosteroid	吸入ステロイド薬
IgE	Immunoglobulin E	免疫グロブリン E
IgG4	Immunoglobulin G4	免疫グロブリン G4
IL-13	Interleukin-13	インターロイキン-13
IL-4	Interleukin-4	インターロイキン-4

略語又は用語	省略していない表現、又は定義（英語）	省略していない表現、又は定義（日本語）
IL-5	Interleukin-5	インターロイキン-5
IMP	Investigational medicinal product	治験薬
ITT	Intent-to-treat	ー
IVRS	Interactive voice response system	音声応答システム
IWRS	Interactive web response system	インターネット Web 登録システム
LABA	Long-acting beta2-adrenergic agonist	長時間作用性 β_2 刺激薬
LAMA	Long-acting muscarinic antagonist	長時間作用性抗コリン薬
LS	Least squares	調整
LTRA	Leukotriene receptor antagonist	ロイコトリエン受容体拮抗薬
MI	Multiple imputation	多重代入
MMRM	Mixed-effect model with repeated measures	ー
OCS	Oral corticosteroid	経口ステロイド薬
OLE	Open label extension	非盲検延長
PEF	Peak expiratory flow	ピークフロー
PMM	Pattern mixture modeling	ー
PRO	Patient-reported outcome	患者報告アウトカム
q2w	Every 2 weeks	隔週 1 回
q4w	Every 4 weeks	4 週毎に 1 回
qw	Once weekly	毎週 1 回
RQLQ	Rhinoconjunctivitis quality of life	鼻炎・結膜炎患者の QOL
SAP	Statistical analysis plan	統計解析計画書
SD	Standard deviation	標準偏差
SE	Standard error（又は Standard error of the mean）	標準誤差
SNOT-22	22-item sinonasal outcome test	副鼻腔に関する評価質問票
TARC	Thymus and activation-regulated chemokine	胸腺及び活性化制御ケモカイン

1　背景及び概観

1.1　緒言

1.1.1　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、その典型的な症状としては、喘鳴、胸苦しさ、息切れ及び咳（夜間に出現しやすい）が挙げられる(1)。全世界で約 3 億 3400 万人が喘息に罹患している(2, 3)。現行の治療法は、比較的軽症の患者には満足できるものであるが、コントロール不良の喘息患者の 50%の患者には不十分である(2, 4)。患者全体の約 5%から 10%が重症喘息である(5, 6)。重症喘息患者では約 25%に致死的な喘息発作がみられる(6)。喘息にかかる費用の 35%から 50%は喘息増悪によるものであり、入院、救急外来（ER）及び予定外の受診が増悪に関連する治療費の大部分を占めている(3, 7)。繰り返し起こる喘息増悪は、肺組織への永続的な損傷のリスク増加と関連し、肺機能を徐々に低下させると考えられている(8)。喘息患者、特により重症で持続型喘息の患者は、小児期の肺機能の成長障害及び成人期の肺機能の過剰な低下リスクがある(9)。症状の強さとは関係なく、一秒量（FEV_1）の低値は、特に FEV_1 の予測値に対する割合が 60%未満の場合、喘息増悪及び進行性肺機能低下の強力な予測因子である(10, 11)。また、FEV_1 は肺疾患及び心血管疾患による死亡の強力な予測因子として汎用されている。喘息患者の研究から、肺機能の低下した患者で肺が原因となる死亡率の増加が示されている(12, 13, 14)。これらの研究から、喘息管理における正常肺機能の保存の重要性が明らかである。中等症から重症のコントロール不良の喘息患者にとって、吸入ステロイド薬（ICS）及び長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）の配合剤は喘息治療ガイドラインで推奨されている現行の標準治療法であり、さらに追加の長期管理薬（ロイコトリエン受容体拮抗薬［LTRA］、テオフィリンなど）の使用が可能である(1, 15)。しかし、中用量の ICS の投与によりコントロール不良な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(16)。これらの患者に ICS を投与しても、血液、呼気及び／又は誘発性喀痰中の Type 2 免疫バイオマーカーの上昇の正常化には至らないことが多く、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 投与でベネフィットが認められた研究があれば(17)、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(18, 19, 20)、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。また、LABA については、その気管支拡張作用が期待できる用量を超えて投与しても、入院に至る場合などの重篤な喘息の発生率の低下は見られず、重度喘息増悪の発生率の更なる低下には至らないことから(21, 22)、その効果は限定的である。

既存治療で効果不十分の喘息患者は一定の割合でみられ、これは喘息の細胞学的及び分子学的機序の多様性を反映したものと考えられる。喘息の標的療法は、類似性のある病理学的特徴を有する患者

で成功に至る可能性が高く、表現型（以下「フェノタイプ」）及び病態生理型（以下「エンドタイプ」）で分類した治療法への関心が高まっている(23)。最近の治療法の開発は、Type 2 炎症反応の抑制に重点が置かれている。Type 2 炎症が優位な喘息のフェノタイプの特徴は、気道における Type 2 炎症が強いことである。アレルゲンやウイルスなどに感受性のある個体では、これらの環境刺激因子が自然免疫及び獲得免疫の経路を介して、Type 2 免疫反応を引き起こし、インターロイキン-4（IL-4）、インターロイキン-5（IL-5）及びインターロイキン-13（IL-13）などのサイトカインが偏って分泌される。IL-4 は、Type 2 炎症が優位なフェノタイプにおいて T 細胞分化を促進する重要な因子であると考えられ、関連するサイトカイン及びケモカインの産生を誘導する。また、IL-4 は、B 細胞においてアイソタイプのクラススイッチ、及び免疫グロブリン E（IgE）の産生を誘導する。IL-13 は、これらの前炎症過程において 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、気道粘液産生及び気道過敏性も引き起こす。Type 2 炎症のサイトカインのアップレギュレーションは、炎症の重要な指標として喘息の病勢進行にかかわり(24, 25)、そのバイオマーカーとして、呼気一酸化窒素（FeNO）、好酸球、IgE、胸腺及び活性化制御ケモカイン（TARC）/CCL17、ペリオスチン、エオタキシン-3、及び肺及び活性化制御ケモカイン（PARC）/CCL18 などがある。

IL-5 を阻害する生物学的製剤としてメポリズマブ(26, 27)、reslizumab(28, 29)、及びベンラリズマブ(30, 31)があり、米国ではフェノタイプが好酸球性の重症喘息のみに適応を有する。これらの薬剤の投与で、血中好酸球数の減少が見られるが、血清中 IgE や FeNO などの他の Type 2 炎症のマーカーへの作用はあまり見られない(32)。また、好酸球が血中で一貫して減少した場合でも、喀痰中では減少しないことがある(33)。これらの薬剤を投与することで、好酸球数の高い集団では喘息増悪の発生率が約 50%低下する。一方で、肺機能や患者報告アウトカム（PRO）への効果はほとんど見られず、一定の傾向も見られない。さらに、これらの薬剤の承認申請を目的とした臨床開発では、ベースラインにおける血中好酸球数が高値を示していることを組入れの要件とし、好酸球数で区分しない形では喘息患者における有効性を評価していない。IgE の受容体との結合を阻害するオマリズマブも承認されているが、肺機能への一定の効果は見られていない。米国では、中等症持続型から重症持続型の成人又は小児の患者のうち、通年性吸入抗原に陽性（皮膚試験又は in vitro 反応が陽性）で、IgE が高値を示す患者にのみ投与することができる(34, 35)。IL-13 を阻害する薬剤では、喘息増悪に対する有効性が認められるが、その効果は一様ではない(36)。

デュピルマブ（開発コード : REGN668 及び SAR231893）は喘息の新規治療薬として開発中であり、臨床開発プログラムで完了した主要な試験でその有効性が明らかになっている。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-4 受容体 α サブユニット（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（IgG4）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。IL-4 は、Type 2 サイトカイン産生エフェクター細胞へのナイーブ T 細胞の分化、B 細胞の増殖及びアイソタイプクラススイッチング（特に IgE への）開始の中心的メディエーターである。IL-13 は、杯細胞過形成及び平滑筋収縮性において更

なる役割を有する。IL-4 及び IL-13 は共に、Type 2 優位の免疫応答を維持する。デュピルマブにより IL-4Rα が遮断されると、炎症性サイトカイン、ケモカイン及び IgE の放出を含む IL-4 及び IL-13 サイトカイン誘導性反応が阻害される。これらの作用から、FeNO、TARC/CCL17、ペリオスチン、エオタキシン-3、総 IgE、及び抗原特異的 IgE などの Type 2 炎症の指標となるバイオマーカーの濃度がデュピルマブの投与で顕著に低下する (37, 38)。

デュピルマブは、Type 2 炎症を標的とする選択的な免疫調節薬として、様々な組織で Type 2 炎症と関連する疾患を治療できる可能性を秘めている。デュピルマブは、成人アトピー性皮膚炎（AD）の治療薬として、米国、欧州連合（EU）、カナダ及び日本で承認され、鼻茸及び好酸球性食道炎の第 2 相試験でも有効性が見られている(39)。

デュピルマブは、12 歳以上の中等症持続型から重症持続型の喘息患者（フェノタイプが好酸球性であるかどうかは問わない）に、喘息増悪の抑制や、肺機能の改善を目的に、維持療法として投与することを想定している。また、経口ステロイド薬（OCS）の投与を必要とするステロイド依存性の喘息患者に、OCS の減量や、肺機能の改善を目的に、維持療法として投与することも想定している。

1.1.2 対象患者

デュピルマブの喘息に対する臨床開発プログラムの試験では、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 12 歳以上の中等症から重症の喘息患者（1 試験はステロイド依存性の患者）を対象として有効性を評価した。

1.1.3 開発の経緯

デュピルマブの喘息に対する臨床開発プログラムは、第 2 相又は第 3 相の 5 つの臨床試験で主に構成した。2888 名の患者を組み入れた 3 つの主要な試験を含め、これら 5 つの試験のデザインは喘息患者におけるデュピルマブの有効性と安全性を評価することを目的としていた。本概要では、これらの 5 試験を要約する。

- ACT11457 試験は、中等症持続型から重症持続型の好酸球性喘息患者を対象とした 12 週間、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、プルーフオブコンセプト試験である。本試験では、基本治療である ICS 及び LABA の用量の漸減下でデュピルマブを投与した喘息患者において、デュピルマブの有効性が頑健であることが明らかになった。本試験は、基本治療を漸減したこと、対象を血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上、又は喀痰中好酸球分画が 3%以上の患者に限定したこと、主要評価項目とした重度喘息増悪の定義、及び検討した用法・用量が 300 mg 毎週 1 回（qw）であったことが、デュピルマブの喘息患者を対象としたその後の試験と異なっている。最終的な患者数は 104 名であった。

- DRI12544 試験は、中等症から重症の喘息患者（ベースラインにおける血中好酸球数を問わない）を対象として、中用量又は高用量の ICS、及び LABA の併用療法下で、デュピルマブの異なる用法・用量（200 mg の隔週 1 回［q2w］又は 4 週毎に 1 回［q4w］及び 300 mg の q2w 又は q4w）を比較する 24 週間、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量検討、並行群間比較、第 2b 相の主要な試験である。本試験の最終的な患者数は 776 名であった。
- EFC13579 試験（QUEST）は、中等症から重症の喘息患者（ベースラインにおける血中好酸球数を問わない）に、中用量又は高用量の ICS、及び他の長期管理薬 2 剤以下の併用療法下でデュピルマブ（200 mg 及び 300 mg の q2w）又は対応するプラセボを投与する 52 週間、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、第 3 相の主要な試験である。最終的な患者数は、思春期（12～17 歳）患者 107 名を含め、1902 名であった。当初計画した患者数は 1638 名であったが、治験実施計画書を改訂し、市販用製剤の工程で製造したデュピルマブを曝露したデータを収集するため、約 220 名の患者を追加した。
- EFC13691 試験（VENTURE）は、OCS を日常的に使用しているステロイド依存性の重症喘息患者（ベースラインにおける血中好酸球数を問わない）を対象として、OCS 用量の漸減にデュピルマブが及ぼす効果を評価する 24 週間、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、第 3 相の主要な試験である。本試験の主要評価項目は、喘息のコントロール維持下における Week 24 時点の OCS 用量の減少率とし、喘息のコントロール状態、及び肺機能も評価した。本試験ではデュピルマブ 300 mg q2w を検討した。最終的な患者数は、思春期患者 3 名を含め、210 名であった。
- LTS12551 試験（TRAVERSE）は、喘息に対するデュピルマブの先行試験に参加した患者を対象として、デュピルマブの効果を評価する 48 週間（開始当初は 96 週間）の単群の非盲検延長（OLE）試験である。本試験の主要目的は長期投与時の安全性の評価であったが、有効性も副次目的として評価した。本試験ではデュピルマブ 300 mg q2w を検討した。患者数は概算で 2206 名となる（先行試験の患者数に基づいて算出）。

DRI12544 試験、EFC13579 試験及び EFC13691 試験は十分な管理下で実施し、これらの試験では適切な対照群を設定した。これらの試験で、中等症から重症の喘息患者（ステロイド依存性の重症患者を含む）におけるデュピルマブの有効性を評価するための重要なエビデンスを示す試験結果が得られたことから、喘息への効能追加を申請することとした。なお、米国では、規制当局と DRI12544 試験の結果について協議した結果、有効性の成績が妥当かつ重要と考えられたことから、本試験は第 2b 相用量検討試験との位置付けだけでなく、主要な試験として適切と判断された。EFC13579 試験、EFC13691 試験及び DRI12544 試験では、重度喘息増悪の発生率、肺機能の変化及び PRO を評価した。EFC13691 試験では、OCS 用量（1 日量）の減量を検討し、デュピルマブのステロイドの漸減に及ぼす効果を主に評価した。

ACT11457 試験及び DRI12544 試験は完了している。EFC13579 試験では、データカットオフ日とした 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点において、治験薬を投与した患者のうち、1662 名（当初の計画を超える患者数）が Week 52 の来院を完了したか、Week 52 前に試験を中止し、残りの 235 名は治験薬を投与中（投与期間は 11 ヵ月以上）であった。EFC13691 試験では、ランダム化した患者 210 名全員が 24 週間の治験薬投与期間を完了したか、Week 24 前に試験を中止した。LTS12551 試験では、DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者 1844 名、及び EFC13691 試験から移行した患者 139 名のデータカットオフ日とした 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点までのデータを含めた。

本項以降、1.3項には第 3 相プラセボ対照試験の試験デザインの重要な特徴の詳細を示す。2項には 5 つの試験個々の主な有効性の結果を示し、3項には主要な試験である DRI12544 試験、EFC13579 試験及び EFC13691 試験を通じた有効性の結果の比較を示す。4項には有効性の面から推奨する用法・用量の要約を示す。5項にはプラセボ対照試験でランダム化を行い、引き続き LTS12551 試験に参加した患者のデータを含む長期投与時の有効性を示す。

1.2　規制当局との対面助言等の経緯

デュピルマブは、成人 AD の治療薬として米国、カナダ、欧州及び日本で承認され、他の規制当局でも AD を適応症として審査中である。本申請の時点で、喘息に対する適応症の承認はいずれの規制当局からも得られていない。

また、本申請の時点で、成人の鼻茸（第 3 相）及び好酸球性食道炎（第 2 相）の治療薬として開発中である。小児 AD（6～11 歳及び 12～17 歳）患者、及び小児喘息（6～11 歳）患者を対象とする第 3 相試験も進行中である。

デュピルマブの喘息に対する臨床開発プログラムは、各規制当局と協議した。規制当局から得た助言の要約を[Module 2.5.1]に示す。

本申請で示す臨床試験は、グローバルの臨床プログラムとして実施し、医薬品の臨床試験の実施の基準を遵守した。また、これらの試験は、ヘルシンキ宣言の要件、申請者の臨床試験及び文書化の標準業務手順、試験を実施した各国で適用される法令及び規制要件の全てに適合している。治験実施計画書及びその改訂は、該当する場合、運用の開始前に規制当局及び倫理委員会の承認を受けた後で運用し、有害事象（AE）は各地域の規制に従って報告した。

1.3　試験の方法

本概要に示した試験のデザインの要約を表 1に示す。デュピルマブの喘息に対する臨床開発プログラムに含めた全ての臨床試験を[Module 5.2]に示した。

これらの試験のデザインの詳細は、各試験の治験総括報告書（CSR）に示した。

表 1 - 臨床的有効性で評価した第 2 相及び第 3 相喘息患者対象試験の一覧

試験番号／申請時の試験状況	試験目的	投与期間／追跡調査期間	ランダム化された患者数／投与された患者数[a]
第 2a 相試験			
ACT11457 完了	中等症から重症持続型の好酸球性喘息患者にデュピルマブを 12 週間毎週 1 回皮下投与したときの喘息増悪発現の減少効果のプラセボとの比較 （主要評価項目：喘息増悪を発現した患者の割合；2.1項に定義を示す）	12 週間／8 週間	104 名／104 名 （投与患者数としてプラセボ：52 名、300 mg qw：52 名）
第 2b 相試験			
DRI12544 完了	中等症から重症のコントロール不良喘息患者にデュピルマブの異なる用法・用量を投与したときの有効性及び安全性 （主要評価項目：Week 12 時点における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）	24 週間／16 週間	776 名／769 名 （投与患者数としてプラセボ：158 名、200 mg q4w[b]：150 名、300 mg q4w[b]：157 名、200 mg q2w[b]：148 名、300 mg q2w[b]：156 名）
第 3 相試験			
EFC13579 (QUEST) 主要解析完了	コントロール不良の持続型喘息患者にデュピルマブを 200 mg q2w 及び 300 mg q2w で投与したときの有効性及び安全性のプラセボとの比較 （主要評価項目：52 週間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 Week 12 までの変化量）	52 週間／12[c]週間	1902 名／1897 名 （投与患者数として、デュピルマブ 300 mg q2w[b]：632 名、デュピルマブ 200 mg q2w[b]：631 名、デュピルマブ 300 mq q2w 対するプラセボ 2 mL：321 名、200 mg q2w に対するプラセボ 1.14 mL：313 名）
EFC13691 (VENTURE) 主要解析完了	ステロイド依存性の重症喘息患者にデュピルマブを 300 mg q2w で投与したときの維持療法の OCS 使用量の減量に対する有効性及び安全性のプラセボとの比較 （主要評価項目：喘息のコントロール維持下で OCS 用量のベースラインから Week 24 までの減少率）	24 週間／12[c]週間	210 名／210 名 （プラセボ：107 名、300 mg q2w[b]：103 名）
LTS12551 (TRAVERSE) 非盲検 進行中	デュピルマブの喘息患者を対象とした先行試験（DRI12544、EFC13579、EFC13691、PDY14192 試験[d]）に参加した喘息患者におけるデュピルマブ 300 mg q2w の長期安全性及び忍容性 （主要評価項目：有害事象の発現患者数及び割合と定義される有害事象の発現頻度）	48-96 週間／12-16 週間 20[redacted] 年 [redacted] 月から進行中	DRI12544 試験又は EFC13579 試験から組み入れられ投与された患者数=1844 名（300 mg q2w[e]）、EFC13691 試験から組み入れられ投与された患者数=137 名（300 mg q2w）

FEV_1=1 秒量、qw=毎週 1 回、q2w=隔週 1 回、q4w=4 週毎に 1 回

a 本申請を目的としたカットオフ日（EFC13579 試験及び LTS12551 試験では 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、EFC13691 試験では 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までの全データを含む

b 初回用量あり（200 mg では 400 mg、300 mg 群では 600 mg）

c 引き続き長期延長試験（LTS12551 試験）に登録された患者は投与期間終了後の追跡調査期間には参加しなかった。

d PDY14192 試験は進行中の盲検試験であり、臨床的有効性の臨床概要にはこの試験のデータを含まれていない。

e DRI12544 試験の 16 週間の追跡調査期間終了後に長期延長試験（LTS12551 試験）に組み入れられた患者には Day 1 にデュピルマブ 600 mg の初回用量を投与した。

1.3.1 試験の目的

ACT11457 試験は、中等症持続型から重症持続型の好酸球性喘息（血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上又は喀痰中好酸球分画が 3%以上の喘息）患者に、ICS 及び LABA の用量の漸減下でデュピルマブ 300 mg を 12 週間 qw 皮下投与したときの有効性を、喘息増悪の抑制効果でプラセボと比較検討するプルーフオブコンセプト試験である。本試験の副次目的はデュピルマブの安全性、忍容性及び血清中濃度を検討することであった。

ACT11457 試験では、好酸球性喘息を有する患者集団におけるプルーフオブコンセプトが認められたが、以降に実施した試験のいずれにおいても、ベースラインにおける血中好酸球数を問わず患者を組み入れた。

DRI12544 試験及び EFC13579 試験の主要目的は、中等症から重症の喘息患者におけるデュピルマブの有効性及び安全性を評価することであった。DRI12544 試験は、用量検討試験であり、最初に実施した主要な試験であった。本試験ではデュピルマブの 4 つの用法・用量の有効性を検討した。EFC13579 試験は、2 番目に実施した主要な試験であり、リスク・ベネフィットの関係を確認すること、及び最終的な用量選択を裏付けることを目的としていた。これらの試験の副次目的は、デュピルマブの健康関連の QOL（HRQoL）などの PRO への効果、及び安全性を評価することであった。

EFC13691 試験も主要な試験であり、その主要目的は、ステロイド依存性の重症喘息患者における OCS の維持用量の減量にデュピルマブが及ぼす効果をプラセボと比較して評価することであった。副次目的は、デュピルマブの喘息増悪の抑制、肺機能の改善、及び PRO（HRQoL を含む）への効果、並びに安全性を評価することなどであった。

OLE 試験である LTS12551 試験の主要目的は、喘息に対するデュピルマブの先行試験に参加した患者におけるデュピルマブの長期投与時の安全性を評価することであった。副次目的として、これらの患者における長期投与時の有効性も評価した。

1.3.2 試験のデザイン

本項では、主要な試験である DRI12544 試験（第 2b 相）、EFC13579 試験（第 3 相）及び EFC13691 試験（第 3 相）の類似点及び相違点について、試験のデザインの重要な特徴を主に述べる。これら 3 つの主要な試験で治験薬の投与を完了した患者は OLE 試験である LTS12551 試験に移行することができた。

DRI12544 試験及び EFC13579 試験には中等症から重症の喘息患者を、EFC13691 試験にはステロイド依存性の重症喘息患者を組み入れた。3 つの主要な試験のいずれにおいても、ベースラインにおける血中好酸球数などの Type 2 炎症のバイオマーカーの下限値による患者集団の制限は設けなかった。

DRI12544 試験は、24 週間、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であった。本試験は、14 日間から 21 日間のスクリーニング期間、24 週間の治験薬投与期間、及び 16 週間の追跡調査期間で構成した。本試験では、患者をデュピルマブの異なる用法・用量のいずれか、又はプラセボにランダム化し、基本治療として中用量又は高用量の ICS、及び LABA の併用療法を継続した。

EFC13579 試験は、52 週間、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であった。本試験では、患者をデュピルマブの 2 つの用量のどちらか、又は対応するプラセボにランダム化し、中用量又は高用量の ICS、及び他の長期管理薬（LABA、長時間作用性抗コリン薬［LAMA］、LTRA、メチルキサンチン類など）2 剤以下の併用療法を継続した。本試験は、LTS12551 試験に直接移行しなかった患者では、スクリーニング期間（4 ± 1 週間）、ランダム化した治験薬の投与期間（52 週間）、及び投与後観察期間（12 週間）の 3 期間（最長 69 週間）で構成し、直接移行した患者では、投与後観察期間を設けなかった。

EFC13691 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、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。スクリーニング期間中、ランダム化の前に、個々の患者の OCS（prednisone 又はプレドニゾロン）の至適用量を設定した。また、高用量の ICS、及び他の長期管理薬（LABA、LAMA、LTRA、メチルキサンチン類など）2 剤以下の併用療法も一定用量で継続した。本試験は、スクリーニング期間／OCS の至適用量の設定期（最長 10 週間）、ランダム化した治験薬の投与期間（24 週間）、及び投与後観察期間（12 週間）の 3 期間（最長 46 週間）で構成した。これらのうち、ランダム化した治験薬の投与期間は、導入期（4 週間、OCS の投与をスクリーニング期間に設定した至適用量で継続する期間）、OCS 減量期（16 週間、臨床上の基準を満たす場合に OCS を 4 週毎に減量する期間）、及び維持期（4 週間、OCS を更には減量しない期間）で構成した。本試験から LTS12551 試験に直接移行した患者では、本試験における投与後観察期間を設けなかった。

1.3.2.1 ランダム化及び盲検化

3 つの主要な試験（DRI121544 試験、EFC13579 試験及び EFC13691 試験）のいずれにおいても、音声応答システム（IVRS）又はインターネット Web 登録システム（IWRS）を用いて、デュピルマブの異なる用法・用量、又はプラセボに患者をランダム化した。

DRI12544 試験では、デュピルマブの初回用量 600 mg を投与した後に 300 mg を q2w 投与する群、初回用量 400 mg を投与した後に 200 mg を q2w 投与する群、初回用量 600 mg を投与した後に 300 mg を q4w 投与する群、初回用量 400 mg を投与した後に 200 mg を q4w 投与する群、又はプラセボを投与する群のいずれかに、1:1:1:1:1 の比率で患者をランダム化した。本試験でのランダム化では、中央検査機関で測定した Visit 1 時点の血中好酸球数（血中好酸球数 0.2 Giga/L 未満、0.2～0.299 Giga/L、0.3 Giga/L 以上）及び国別に層別化を行った。

EFC13579 試験では、デュピルマブの初回用量 400 mg を投与した後に 200 mg を q2w 投与する群、初回用量 600 mg を投与した後に 300 mg を q2w 投与する群、デュピルマブ 200 mg 製剤に対応する 1.14 mL のプラセボを q2w 投与する群、又は 300 mg 製剤に対応する 2 mL のプラセボを q2w 投与する群のいずれかに、2:2:1:1 の比率で患者をランダム化した。本試験でのランダム化では、スクリーニング時の年齢（18 歳未満、18 歳以上）、中央検査機関で測定した血中好酸球数（0.3 Giga/L 未満、0.3 Giga/L 以上）、ICS の用量（中用量、高用量）、及び国別に層別化を行った。

EFC13691 試験では、デュピルマブの初回用量 600 mg を投与した後に 300 mg を q2w 投与する群、又はデュピルマブ 300 mg 製剤に対応する 2 mL のプラセボを q2w 投与する群のどちらかに、1:1 の比率で患者をランダム化した。本試験でのランダム化では、ランダム化を目的とした来院時点の OCS の至適用量（10 mg/日以下、10 mg/日超）、及び地域別に層別化を行った。

二重盲検法に従って、投与する治験薬に対する患者、治験担当医師及び実施医療機関の職員の盲検化を行い、ランダム化した治験薬のコードへのアクセスを制限した。DRI12544 試験では外観上識別不能なガラスバイアルで、EFC13579 試験及び EFC13691 試験では外観上識別不能なガラス製プレフィルドシリンジでデュピルマブとプラセボを提供した。EFC13579 試験でも、投与する治験薬（デュピルマブ又はプラセボ）に対する患者及び治験担当医師の盲検化を行ったが、注射用量／容量（200 mg/1.14 mL、300 mg/2.0 mL）に対しては盲検化を行わなかった。

1.3.2.2　対照群及び追加療法

1.3.2.2.1　DRI12544 試験及び EFC13579 試験

DRI12544 試験及び EFC13579 試験では、偏りを最小化し、有効性及び安全性の差異を比較できる非実薬対照としてプラセボ群を設けた。DRI12544 試験では、スクリーニングの前及び期間中に、中用量又は高用量の一定用量の ICS（フルチカゾンプロピオン酸エステル 250 µg 以上の 1 日 2 回、又は同等の ICS で、フルチカゾンプロピオン酸エステル換算の最高量 2000 µg/日まで）、及び LABA 配合剤の使用を患者に義務付けた。また、EFC13579 試験では、スクリーニングの前及び期間中に、中用量又は高用量の ICS、及び他の長期管理薬（LABA、LAMA、LTRA、メチルキサンチン類など）2 剤以下の併用を患者に義務付けた。日本では、18 歳以上の患者にはフルチカゾンプロピオン酸エステル 200 µg 以上の 1 日 2 回、又は同等の ICS の使用を、12 歳から 17 歳の患者にはフルチカゾンプロピオン酸エステル 100 µg 以上の 1 日 2 回、又は同等の ICS の使用を義務付けた。

スクリーニング期間中に一定用量で使用した長期管理薬については、ランダム化した治験薬の投与期間中、基本治療として継続することとした。試験期間中、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。

1.3.2.2.2　EFC13691 試験

EFC13691 試験では、prednisone 換算 5 mg/日から 35 mg/日のステロイドをスクリーニング来院の 6 ヵ月以上前から使用しているステロイド依存性の喘息患者を対象とした。

これらのうち、高用量の一定用量の ICS、及び他の長期管理薬（LABA、LTRA、LAMA、テオフィリンなど）2 剤以下を併用する患者を組み入れた。長期管理薬については、ランダム化した治験薬の投与期間、及び投与後観察期間（LTS12551 試験に移行しない場合）も使用を継続することとした。

本試験を通じて、OCS 用量を調整した（詳細は Module 5.3.5.1-4 EFC13691 試験 CSR [Section 8.4.3.1] に示した）。OCS の至適用量、及び Week 24 時点における OCS の最終用量を電子症例報告書（eCRF）に記録し、主要評価項目の評価に用いた。

1.3.2.3　患者集団

3 つの主要な試験の主な選択基準及び除外基準を表 2に要約する。

これらの試験では、診断基準として試験開始時の国際喘息ガイドライン（GINA、DRI12544 試験では 2009 年版、EFC13579 試験及び EFC13691 試験では 2014 年版）を用いた。本ガイドラインに基づいて、12 ヵ月以上持続する喘息と医師から診断された患者を対象とした。EFC13579 試験及び EFC13691 試験では 12 歳以上の思春期患者も対象とした。これらの試験では、選択基準として血中好酸球数の下限値を設定しなかった。

表 2 - 主要な試験の主な選択基準及び除外基準の要約

	Study DRI12544	Study EFC13579	Study EFC13691
		Inclusion criteria	
Diagnostic criteria	Physician diagnosis of moderate-to-severe, uncontrolled asthma for ≥12 months, based on the GINA 2009 Guidelines	Physician diagnosis of uncontrolled asthma for ≥12 months, based on the GINA 2014 Guidelines	Physician diagnosis of severe asthma for ≥12 months, based on the GINA 2014 Guidelines
Age	≥18 years	≥12 years	
Existing treatment	Medium- or high-dose ICS/LABA with a stable dose ≥1 month prior to screening	Medium to high dose ICS in combination with a second controller (eg, LABA, LTRA, methylxanthines) for at least 3 months with a stable dose ≥1 month prior to screening; patients requiring a third controller were also eligible	Well-documented, regular prescribed treatment of maintenance systemic corticosteroids (prednisone or equivalent of 5 to 35 mg) in the 6 months prior to Screening Visit and using a stable OCS dose (ie, no change of OCS dose) for 4 weeks prior to Screening Visit. Existing treatment with high dose ICS in combination with a second controller (ie, LABA, LTRA) for at least 3 months with a stable dose of ICS for ≥1 month prior to screening Visit; patients requiring a third controller were also eligible
FEV_1	FEV_1 40 to 80% of predicted normal	Pre-bronchodilator FEV_1 ≤ 80% of predicted normal for adults and ≤ 90% of predicted normal for adolescents prior to randomization	
	Reversibility of at least 12% and 200 mL in FEV_1 after the administration of 200 to 400 mcg albuterol/salbutamol or levalbuterol/levosalbutamol		Reversibility of at least 12% and 200 mL in FEV_1 after the administration of 200 to 400 µg OR Airway hyperresponsiveness (methacholine: provocative concentration that causes a positive reaction [PC20] of <8 mg/mL) documented in the 12 months prior to Screening Visit.
ACQ-5	Total Score ≥1.5 at screening and baseline		-
Recent events (with 1 year of screening)	Must have experienced treatment with a systemic steroid (oral or parenteral) for worsening asthma at least once; OR hospitalization or emergency medical care visit for worsening asthma		-

	Study DRI12544	Study EFC13579	Study EFC13691
Exclusion criteria			
Weight	-	<30 kg	
Concomitant disease	COPD or other lung disease which may impair pulmonary function; chest X-ray within 12 months of screening visit with clinically significant findings of lung disease(s) other than asthma.		
Recent asthma exacerbation	Systemic steroid use from 1 prior to the Screening Visit up to and including the Baseline Visit	Severe asthma exacerbation at any time from 1 month prior to the screening up to and including the Baseline Visit	Deterioration of asthma that resulted in emergency treatment or hospitalization within 1 month of screening
Prior and concomitant medications	• Beta-adrenergic receptor blockers (beta blockers) • Anti-IgE therapy (omalizumab) within 130 days prior to Visit 1 • Biologic therapy within 6 months of Visit 1; • Initiation of allergen immunotherapy within 3 months prior to Visit 1	• Non-selective beta-1 adrenergic receptor, or initiation or change in dose of a selective beta-1 adrenergic receptor blocker within 1 month prior to screening • Anti-IgE therapy (omalizumab) within 130 days prior to Visit 1 or any other biologic therapy/ immunosuppressant within 2 months or 5 half-lives • Initiation of allergen immunotherapy within 3 months prior to screening • Bronchial thermoplasty within 3 years prior to screening	
Smoking history	Current smoker or cessation of smoking within 6 months prior to Visit 1; previous smoker with a smoking history >10 pack-years.		

ACQ-5=Asthma Control Questionnaire, 5-question version; COPD=chronic obstructive pulmonary disease; FEV_1=forced expiratory volume in 1 second;
GINA=Global Initiative for Asthma; ICS=inhaled corticosteroid ; IgE=immunoglobulin E; LABA=long-acting beta agonist; LTRA=leukotriene receptor antagonist

1.3.3 有効性の評価及びパラメータ

本項では、主に DRI12544 試験（第 2b 相）、EFC13579 試験（第 3 相）及び EFC13691 試験（第 3 相）のデザインについて、類似点及び相違点に重点を置き、重要な特徴を述べる。

1.3.3.1 有効性の主要評価項目、副次評価項目及び評価期間の定義

1.3.3.1.1 DRI12544 試験及び EFC13579 試験

DRI12544 試験と EFC13579 試験のデザイン及び評価項目は全体的に同様としたが、治験薬の投与期間は DRI12544 試験で 24 週間、EFC13579 試験で 52 週間とした。これらの試験の有効性の主要評価項目及び重要な副次評価項目を表 3に要約する。

DRI12544 試験では、主要評価項目を Week 12 時点における FEV_1 のベースラインからの変化量とし、副次評価項目を 24 週間の治験薬投与期間中における重度喘息増悪の年換算発生率とした。EFC13579 試験では、主要評価項目を 2 つ設定し、52 週間の治験薬投与期間中における重度喘息増悪の年換算発生率、及び Week 12 時点における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とした。これらの試験では、PRO の尺度である喘息の管理に関するアンケート（5 項目版、ACQ-5；思春期患者では 7 項目版、ACQ-7）、及び喘息の QOL に関するアンケート（標準版、AQLQ）などを副次評価項目として評価した。

これらの試験では、以下の対応が必要な喘息の悪化を、重度喘息増悪と定義した。

- 全身ステロイド薬の 3 日間以上の投与、又は
- 全身ステロイド薬の投与が必要な喘息による入院又は ER の受診

これらの試験で用いた重度喘息増悪の定義は、重症の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(5)、及び欧州医薬品庁（EMA）のガイドライン(40)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 52 週間の長期間としたことから、喘息増悪の評価における季節の影響が最小化された。

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、肺機能に対する薬物の作用を評価する方法として広く受け入れられている。気管支拡張薬投与後の FEV_1 の変化率の経時推移（以下「FEV_1 slope」）についても、線形混合効果モデルを用いてデュピルマブの各用法・用量と対応するプラセボの間で比較した。

DRI12544 試験の有効性の主要解析の対象集団として、ベースラインにおける血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の intent-to-treat（ITT）集団を設定し、有効性の評価項目は本集団及び全 ITT 集団（ベースラインにおける血中好酸球数が 0.3 Giga/L 未満の患者を含む）の両方で解析することを事前に規定した。

EFC13579 試験の有効性の主要解析の対象集団として、ランダム化で割り付けた投与群に従って解析する ITT 集団を設定し、ベースラインにおける血中好酸球数を問わず、全患者で ITT 集団を構成することとした。

本概要では、主に全 ITT 集団に基づいて有効性の結果を示す。

表 3 - DRI12544 試験及び EFC13579 試験－主要評価項目及び副次評価項目

Study DRI12544 (24-week treatment period)	Study EFC13579 (52-week treatment period)
Absolute change from baseline in pre-bronchodilator FEV_1 at Week 12 (**Primary**)	Absolute change from baseline in pre-bronchodilator FEV_1 at Week 12 (**Primary**)
Annualized event rate of severe exacerbation events during treatment period (**Secondary**)	Annualized event rate of severe exacerbation events during treatment period (**Primary**)
% change from baseline in pre-bronchodilator FEV_1 at Week 12 (**Secondary**)	% change from baseline in pre-bronchodilator FEV_1 at Week 12 (**Secondary**)
Change from baseline in ACQ-5 at various timepoints (**Secondary**)	Change from baseline in ACQ-5 at various timepoints (**Secondary**)
Change from baseline in AQLQ at various timepoints (**Secondary**)	Change from baseline in AQLQ at various timepoints (**Secondary**)

ACQ-5=Asthma Control Questionnaire, 5-question version ; AQLQ=Asthma Quality of Life Questionnaire; FEV_1=forced expiratory volume in 1 second

1.3.3.1.2 EFC13691 試験

本試験の有効性の主要評価項目は、喘息のコントロール維持下における Week 24 時点の OCS 用量のベースラインからの減少率とした。OCS 用量の減少率は（OCS の至適用量−Week 24 時点における OCS の最終用量）／OCS の至適用量×100 で算出することとした。Week 20 から Week 24 までに OCS 用量の変更が必要と治験担当医師が判断する臨床的に意義のある喘息増悪が認められなかった患者は、その期間に喘息のコントロールが維持されたものと判断することとした。重度喘息増悪が発生した患者での OCS の最終用量は、増悪が発生したときの用量より漸減要領を示したチャートで 1 段階高いものとすることとした。

主な副次評価項目は以下のとおり設定した。

- 喘息のコントロール維持下における 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
  各患者の OCS 用量の減少率は上記の方法で算出することとした。
- 喘息のコントロール維持下における 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

その他の有効性の副次評価項目は以下のとおり設定した。

- 喘息のコントロール維持下における 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
- 喘息のコントロール維持下における Week 24 時点の OCS が不要となった患者の割合
- 喘息のコントロール維持下における Week 24 時点の OCS 用量のベースラインからの減少量
- 24 週間の治験薬投与期間中における重度喘息増悪の年換算発生率
  EFC13691 試験では、重度喘息増悪を以下のように定義した。
  - 全身ステロイド薬（増悪時点での投与量の 2 倍以上）の 3 日間以上の投与、及び／又は
  - 全身ステロイド薬（増悪時点での投与量の 2 倍以上）の投与が必要な喘息による入院又は ER の受診
- Week 24 時点における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

試験期間中に基本治療として高用量の ICS、及び他の長期管理薬 2 剤以下の併用を継続することを患者に義務付ける中で、選択基準に従って、試験開始前の十分な期間、一定用量の OCS で喘息をコントロールできたことから、至適用量の設定期における OCS 用量の設定の方法（増量又は減量）及び期間は妥当と判断した。OCS の減量を試みて、結果が公表されている 3 試験で、同様の方法が採用され、至適用量の設定に成功している(41) (42) (43)。

本試験では、ACQ-5 及び AQLQ なども評価した。

本試験の有効性の主要解析の対象集団として、ランダム化で割り付けた投与群に従って解析する ITT 集団を設定し、ベースラインにおける血中好酸球数を問わず、全患者で ITT 集団を構成することとした。

ベースラインにおける OCS の至適用量が 35 mg/日で本試験を開始した患者は、治験薬投与期間中の漸減スケジュールの規定で Week 24 時点では OCS を完全に（100%）減量することはできなかった。そのため、副次評価項目である、喘息のコントロール維持下における Week 24 時点の OCS が不要となった患者の割合の解析対象集団は、ITT 集団のうち、ベースラインにおける OCS の至適用量が 30 mg/日以下の部分集団とした。

1.3.4　データ解析の考察

DRI12544 試験及び EFC13579 試験の統計手法を簡潔に説明し、類似点及び相違点を述べるとともに、EFC13691 試験の統計手法を簡潔に説明する。解析及び症例数の決定に関する詳細な説明は各試験の統計解析計画書（SAP）、すなわち、Module 5.3.5.1-2 DRI12544 試験 CSR [Appendix 16.1.9] SAP、

Module 5.3.5.1-3 EFC13579 試験 CSR [Appendix 16.1.9] SAP 及び Module 5.3.5.1-4 EFC13691 試験 CSR [Appendix 16.1.9] SAP に示した。

1.3.4.1 データの表示

DRI12544 試験及び EFC13579 試験の有効性の結果は、本概要の3項では並記して表示し、これらの試験結果に引き続き、EFC13691 試験の結果を示す。これらの結果は、各試験の SAP で事前に規定した主要な解析アプローチに基づくものを示した。また、DRI12544 試験及び EFC13579 試験において効果が同様であるかを検討するとともにその違いを特定するため、有効性の 2 つの評価項目（重度喘息増悪の年換算発生率、及び Week 12 時点における FEV_1 のベースラインからの変化量）では、EFC13579 試験と同一の方法（De Facto estimand）に基づく DRI12544 試験の事後解析結果も示した。

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、多くの評価項目で行わなかった。有効性の評価項目とした入院に至った重度喘息増悪、並びに入院及び／又は ER 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ず、重度喘息増悪及び肺機能と関連した重要な評価項目の試験結果は、上述の 2 試験と並記して表示する。

1.3.4.2 DRI12544 試験及び EFC13579 試験

1.3.4.2.1 主要評価項目の解析

重度喘息増悪の年換算発生率は両試験で負の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、年齢（EFC13579 試験のみ）、地域（データを併合した国）、ベースラインにおける血中好酸球数の区分、ベースラインにおける ICS の用量（EFC13579 試験のみ）、及び組入れ前 1 年間の重度喘息増悪の発生回数を共変量として、観察期間の対数変換値をオフセット変数とした。

重度喘息増悪の年換算発生率については、デュピルマブの各投与群とプラセボ群（EFC13579 試験では、対応するプラセボ群）を別々に検定して比較した。

DRI12544 試験では、主要解析は on-treatment 解析とした。on-treatment 解析では、治験薬投与期間終了前に投与を中止した患者で発生した重度喘息増悪、及びその他の測定項目の評価期間を、治験薬投与期間中（投与開始日から投与終了日+14 日）に限定した。

EFC13579 試験では、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。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、52 週間の治験薬投与期間終了時点まで試験を継続した患者の場合は Visit 18 まで、

試験を中止した患者の場合は最後に連絡が取れた日までに発生した重度喘息増悪の全てを、治験薬投与中か否かにかかわらず、主要解析の対象とした。

入院に至った重度喘息増悪の年換算発生率、並びに入院及び／又は ER の受診に至った重度喘息増悪の年換算発生率の併合解析では、発生率のそれぞれを負の 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（プラセボ、デュピルマブ 200 mg q2w、又は 300 mg q2w）、年齢、地域（アジア、ラテンアメリカ、東欧又は西洋諸国）、ベースラインにおける血中好酸球数の区分（0.3 Giga/L 未満又は 0.3 Giga/L 以上）、ベースラインにおける ICS の用量（中用量又は高用量）、組入れ前 1 年間の重度喘息増悪の発生回数、及び試験（DRI12544 試験、EFC13579 試験の 200 mg 群、又は EFC13579 試験の 300 mg 群）を共変量とした。併合解析では、治験薬投与中か否かにかかわらず、DRI12544 試験については Week 24 まで、EFC13579 試験については Week 52 までの患者データを含めた。

Week 12 時点における FEV_1 のベースラインからの変化量は Mixed-effect Model with Repeated Measures（MMRM）法で解析した。本モデルでは、Week 12 まで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応答変数とし、投与群、年齢（EFC13579 試験のみ）、性別（EFC13579 試験のみ）、ベースラインにおける身長（EFC13579 試験のみ）、地域（データを併合した国）、来院、ベースラインにおける血中好酸球数、ベースラインにおける ICS の用量（EFC13579 試験のみ）、投与群と来院の交互作用、ベースラインにおける気管支拡張薬投与前の FEV_1 及びベースラインと来院の交互作用を共変量とした。

Week 12 時点における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投与群間で比較するため Mixed-effect model を用いて統計的推定を行った。デュピルマブの各投与群とプラセボ群（EFC13579 試験では、対応するプラセボ群）の比較では、ベースラインからの変化量の調整平均値の差を、対応する 95%信頼区間（CI）、及び Kenward-Roger 法により調整した p 値とともに示した。

DRI12544 試験では、治験薬投与終了後の測定値、及び全身ステロイド薬の使用後 30 日以内に収集した測定値を主要解析から除外した。また、Week 12 までに得られた全ての測定値を含めた事後解析も行った。

EFC13579 試験では、Week 12 より前に治験薬の投与を中止した患者について、治験薬の投与中止から Week 12 までに測定された気管支拡張薬投与前の FEV_1 の追加データを主要解析に含めた。

1.3.4.2.2 感度分析（主要評価項目に対して実施）

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、異なる方法で欠測データを取り扱い、pattern mixture modeling（PMM）、control-based PMM 及び tipping point analysis などの感度分析を実施した。欠測データは、DRI12544 試験の FEV_1 の感度分析、及び EFC13579 試験の感度分析の全てにおいて多重代入（MI）法で補完した。

DRI12544 試験では、事後解析を実施し、デュピルマブの長期投与による喘息増悪に対する効果について初回用量の影響を評価した。重度喘息増悪の年換算発生率を低下させる効果を評価した本解析は、

試験開始からの 12 週間と、その後の 12 週間で分割し、更に 4 週間の期間区分で分割した。本解析は、比較の目的で 24 週間の治験薬投与期間を終了した患者に限定して実施した。

EFC13579 試験では感度分析を実施し、52 週間の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。この感度分析では、重度喘息増悪の発生率について、治験薬の投与開始から 4 週間を除いた場合、及び 12 週間を除いた場合で検討した。感度分析の結果は、on-treatment 解析の対象期間中に発生した全ての重度喘息増悪を含む on-treatment 解析の結果と比較した。

初回用量の重度喘息増悪に及ぼす影響の感度分析による評価については、4.1項に示す。

1.3.4.2.3 副次評価項目の解析

Week 24 及び全時点における ACQ-5 及び AQLQ のベースラインからの変化量を、ベースラインから Week 24 までの変化量を応答変数として MMRM を用いて解析した。ACQ-5 及び AQLQ の総スコアについては、臨床的に重要な変化が見られた患者の割合（すなわち responder の割合）を比較するため、ロジスティック回帰モデルを用いて responder 解析（デュピルマブの各投与群と対応するプラセボ群の比較）を行った。MMRM モデルを用いて、全時点におけるその他の連続変数の評価項目のベースラインからの変化量も解析を行った。

1.3.4.2.4 多重性の調整

EFC13579 試験では、主要評価項目の解析（2 つの項目及び 2 つの用法・用量）に関する family wise の第 1 種の過誤をコントロールするため、SAP で事前に規定したように、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。すなわち、高位の順位で指定した仮説が有意水準 5%で有意である場合に限り、それ以降の順位で指定した各仮説を正式に検定した。主要評価項目に関してデュピルマブ 200 mg q2w 及び 300 mg q2w の各投与群がどちらも有意である場合には、特定の副次評価項目を、階層的検定手順に従って、有意水準両側 5%で検定することとした。評価項目全体のリストを検定順序とともに表 4に示す。

DRI12544 試験は当初用量検討試験としてデザインしたため、複数の評価項目、複数の用量及び複数の集団に関して、family wise の過誤の厳密な制御を事前には規定しなかった。本試験についても、EFC13579 試験で定義した階層的検定手順（α=0.05）の順序に従って、300 mg q2w 群及び 200 mg q2w 群の主要評価項目及び特定の副次評価項目の結果を示し、EFC13579 試験の結果と並記して比較する。

表 4 - EFC13579 試験－主要評価項目及び特定の副次評価項目の階層的検定手順の順序

	Endpoints	Dupilumab 200 mg q2w	Dupilumab 300 mg q2w
Primary endpoints	Annualized rate of severe exacerbation events during the 52-week treatment period - ITT population	3	1
	Change from baseline in pre-bronchodilator FEV_1 at Week 12 - ITT population	4	2
Secondary endpoints	Percent change from baseline in pre-bronchodilator FEV_1 at Week 12 - ITT population	11	5
	Annualized rate of severe exacerbation events during the 52-week treatment period - ITT population with baseline eosinophil >=0.15 Giga/L	12	6
	Change from baseline in pre-bronchodilator FEV_1 at Week 12 - ITT population with baseline eosinophil >=0.15 Giga/L	13	7
	Annualized rate of severe exacerbation events during the 52-week treatment period - ITT population with baseline eosinophil >= 0.3 Giga/L	14	8
	Change from baseline in pre-bronchodilator FEV_1 at Week 12 - ITT population with baseline eosinophil >= 0.3 Giga/L	15	9
	Annualized rate of severe exacerbation events during the 52-week treatment period - ITT population with baseline eosinophil <0.3Giga/L	16	10
	Annualized rate of severe exacerbation events during the 52-week treatment period - ITT population with high dose ICS at baseline	22	17
	Change from baseline in pre-bronchodilator FEV_1 at Week 12 - ITT population with high dose ICS/LABA at baseline	23	18
	Change from baseline in AQLQ global score at Week 24 - ITT population	24	19
	Change from baseline in AQLQ global score at Week 24 - ITT population with baseline eosinophil >= 0.3 Giga/L	25	20
	Change from baseline in ACQ-5 score at Week 24 - ITT population	26	21
	Annualized rate of severe exacerbation events resulting in hospitalization or emergency room visit during the 52-week treatment period - ITT population	28	27
	Change from baseline in pre-bronchodilator FEV_1 at Week 12 - ITT population with baseline blood eosinophil <0.3 Giga/L	30	29

1.3.4.3 EFC13691 試験

1.3.4.3.1 主要評価項目の解析

主要な estimand は ITT estimand、すなわち Week 24 より前に治験薬の投与を中止したかどうかを問わず、全 ITT 患者集団のうち喘息のコントロールを維持した患者の Week 24 時点における OCS 用量の減少率の平均値を、デュピルマブ群と対照群で比較したときの投与群間差とした。

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）、及びベースラインにおける血中好酸球数で区分した部分集団（0.15 Giga/L 未満、0.15 Giga/L 以上）を共変量とした。投与群間の差は有意水準 α=0.05 で両側検定した。

欠測データの主要な取扱い方法として PMM-MI を用いた。これは、Visit 5（Week 4）、Visits 7（Week 8）、Visits 8（Week 12）、Visits 9（Week 16）、Visits 10（Week 20）及び Visits 11（Week 24）における OCS 用量の減少率の欠測値を重回帰モデルで補完する方法である。補完は来院毎に順次行った。来院毎の補完モデルは、来院時の OCS 用量の減少率を応答変数とし、上述の ANCOVA モデルに組み入れた共変量、及び以前の来院時の全てにおける OCS 用量のベースラインからの変化率などの予測変数を含むモデルであった。40 回の補完を実施した。個々の補完毎に、完全なデータセットについて Week 24 時点における OCS 用量の減少率を、上述した ANCOVA モデルで解析した後、全ての補完データセットに関する解析結果を Rubin’s rule により統合した。

1.3.4.3.2 感度分析（主要評価項目に対して実施）

主解析のモデルによる結論の頑健性を評価するため、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。

正規性の仮定が満たされない場合には、拡張 Mantel-Haenszel（MH）統計量を用いた rank-ANCOVA を使用して投与群間のノンパラメトリックな比較を行うこととした。この方法では、主解析の ANCOVA モデルと同じ共変量で調整した。デュピルマブとプラセボの群間で OCS 用量の減少率の順位の分布に位置的にズレがないという帰無仮説を下で、自由度 1 のカイ二乗分布に漸近的に従う MH 平均スコア統計量から p 値を算出した。

有効性の主要評価項目の解析には比例オッズモデルも使用した。Week 24 時点における OCS 用量の減少率を、次の 5 つの順序カテゴリー：90%以上、75%から 90%未満、50%から 75%未満、0%超から 50%未満、減少なし又は OCS 用量の増加、若しくは試験からの脱落に分類した。モデルでは評価項目カテゴリーを応答変数として用い、主解析の ANCOVA モデルと同じ共変量で調整した。

1.3.4.3.3 副次評価項目の解析

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、及び 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、ロジスティック回帰モデルを用いて解析した。そのモデルでは、対応する OCS の減量基準を患者が達成したかどうかの 2 値データを応答変数とし、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）及びベースラインにおける血中好酸球数で区分した部分集団（0.15 Giga/L 未満又は 0.15 Giga/L 以上）を共変量とした。デュピルマブ群とプラセボ群における OCS の減量を達成する調整済み確率、並びにデュピルマブとプ

ラセボの群間のオッズ比の推定値、その 95% CI 及び関連する p 値を示した。上述の 2 つの評価項目については、欠測データの主要な取扱いとして、有効性の主要評価項目に関する欠測データの主要な取扱いと同様の方法で補完したデータセットを使用し、評価項目に欠測のある各患者の 2 値の反応の状況は Week 24 時点における補完済みのデータセットの減量率から決定した。主解析のモデルの結論の頑健性を評価するため、control-based PMM-MI を用いて、治験薬の投与を中止した患者を non-responder とした解析などの感度分析を行い、主解析で用いたロジスティック回帰モデルを完全なデータセットに適用した。

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、及び Week 24 時点の OCS が不要となった患者の割合は、同じ方法で解析した。主な副次評価項目に関する欠測データの主要な取扱いと同じ方法を適用した。

Week 24 時点の OCS 用量の減少量は、主要評価項目と同じ方法で ANCOVA モデルを用いて解析した。有効性の主要評価項目に関する欠測データの主要な取扱い方法から得られた補完済みのデータセットを用いた。

1.3.4.3.4 有効性の追加評価項目

24 週間の治験薬投与期間中における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、ACQ-5 及び AQLQ などの他の連続変数のベースラインからの変化量及び変化率は MMRM 法で解析した。

1.3.4.3.5 多重性の調整

主要評価項目は有意水準 5%で両側検定を実施した。主要評価項目が有意であった場合には、以下の副次評価項目について有意水準 5%の両側検定を以下の階層的検定手順の順序で行った。

- 喘息のコントロール維持下における 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
- 喘息のコントロール維持下における 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
- 喘息のコントロール維持下における 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
- 喘息のコントロール維持下における Week 24 時点の OCS が不要となった患者の割合

有効性のその他の評価項目については、検定の多重性の調整は実施しなかった。

2　個々の試験結果の要約

本項では第2相及び第3相の5つの臨床試験の有効性の結果の要約を示す。DRI12544試験、EFC13579試験及びEFC13691試験の結果の詳細は3項に示す。OLE試験であるLTS12551試験の結果の詳細は、効果の持続性の観点から5項に示す。

2.1　ACT11457試験（プルーフオブコンセプト試験）

ACT11457試験は、コントロールが不十分又は不良の中等症から重症の好酸球性喘息の患者にデュピルマブを投与したときの有効性、安全性及び忍容性を評価する20週間（治験薬投与期間12週間、追跡調査期間8週間）の第2a相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験である（[Module 5.3.5.1-1 ACT11457試験 CSR]）。本試験では、デュピルマブ300 mgのqw皮下投与を検討した。本試験の対象患者は、GINA（2009年）ガイドラインに基づき12ヵ月以上の持続型喘息と医師が診断した18歳から65歳の患者のうち、フェノタイプが好酸球性（スクリーニング期間の血中好酸球数が0.3 Giga/L以上、又は喀痰中好酸球分画が3%以上）であり、中用量又は高用量のICS及びLABAの併用療法で、喘息のコントロールが不十分又は不良である患者とした。本試験は、7日間から14日間のスクリーニング／導入期間、12週間の治験薬投与期間及び8週間の追跡調査期間で構成した。12週間の治験薬投与期間は、最初の4週間（基本治療であるICS及びLABAの併用療法下でデュピルマブを投与する期間）、とその後の8週間（基本治療の用量を漸減する期間、LABAの用量を漸減した後でICSの用量を漸減）の2期構成とした。

全体で104名の患者をデュピルマブ300 mg qw群（52名）又はプラセボ群（52名）のどちらかに割り付けた。各投与群の人口統計学的特性及びベースラインにおける疾患特性は類似していた。ベースラインにおける特性の全体での平均値は、年齢が39.7歳、女性の割合が50%、血中好酸球数が0.51 Giga/L、FeNOの濃度が36.3 ppb、血清中IgEの濃度が676.17 IU/mL、気管支拡張薬投与前のFEV_1が2.51 L、気管支拡張薬投与前のFEV_1の予測値に対する割合が72%、ACQ-5スコアが2.08、組入れ前2年間の重度喘息増悪の発生回数が1.38であった。

主要評価項目は、次のいずれかに該当する喘息増悪が見られた患者の割合とした。

- 朝のピークフロー（PEF）値で、ベースラインと比べて30%以上低い値が2日以上続く。
- サルブタモール又はlevosalbutamolによる発作治療の24時間あたりの吸入回数で、ベースラインと比べて6回以上多い日が2日以上続く。
- 治験担当医師の判断で、次のいずれかが必要な喘息増悪が見られた。
  - 全身（経口及び／又は非経口）ステロイド薬投与
  - 試験中止前のICS最終用量の4倍以上の増加

- 入院

有効性の主な結果を表 5に要約する。

本試験の主要評価項目である治験薬投与期間中の喘息増悪発生率は、デュピルマブ 300 mg qw 群（5.8%）でプラセボ群（44.2%）と比較して約 87%の相対的低下が認められ、オッズ比は 0.077 であった（p<0.0001）。

本試験はプルーフオブコンセプト試験であり、その副次評価項目の統計的検定では多重性の調整を行わず、名目上の p 値を示した。肺機能の評価の指標とした ICS/LABA の投与中止後の悪化がプラセボ群で見られた。また、気道への効果の指標とした気管支拡張薬投与前の FEV_1 はデュピルマブ群でプラセボ群と比べて臨床的に意義のある統計的に有意な差が見られ(調整平均値の差:0.27 L、p=0.0009)、朝の PEF でも同様であった（p=0.0051）。ACQ-5 症状スコアはデュピルマブ群でプラセボ群と比べて減少し（p=0.0011）、サルブタモールなどの使用回数も減少した（p<0.0001）。ICS 及び LABA の用量の漸減下にもかかわらず、治験期間中の評価項目のいずれにおいても、デュピルマブ群でベースラインからの持続的な改善が見られた。

全 ITT 集団における FeNO、血清中 TARC、血清中 IgE 及び血漿中エオタキシン-3 の濃度の平均値はデュピルマブ群で低下したが、一部の患者では循環血中好酸球数の一過性の増加も見られた。

表 5 - ACT11457 試験－有効性の主な結果の要約（modified ITT 集団）

Outcome	Placebo (N=52)	Dupilumab 300 mg qw (N=52)	p-value
Primary endpoint: occurrence of asthma exacerbation n(%)	23 (44.2%)	3 (5.8%)	<0.0001
LS mean change in pre-BD FEV_1 from baseline to Week 12	-0.22 L	0.05 L	0.0009
LS mean change in ACQ-5 from baseline to Week 12	-0.27	-1.00	0.0011
LS mean change in number of inhalations/day of albuterol/levalbuterol from baseline to Week 12	0.7	-1.3	<0.0001

ACQ-5= Asthma Control Questionnaire, 5-question version (higher scores denote less asthma control); BD=bronchodilator; FEV_1=forced expiratory volume in 1 second; LS=least squares
Source: 5.3.5.1 Study ACT11457 [Table 15], [Section 10.2.3], [Section 10.2.5], [Section 10.2.8]

以上のように、基本治療である ICS 及び LABA の用量の漸減下にもかかわらず、主要評価項目である喘息増悪の発生率はデュピルマブ群で約 87%の相対的低下が認められ（p<0.0001）、FEV_1 及び朝の PEF を指標とした肺機能の改善、並びに ACQ-5 症状スコアを指標とした喘息症状の改善が認められ、好酸球数が高値を示す中等症から重症のコントロールが不十分又は不良の喘息患者におけるデュピルマブの有効性が頑健であることが示された。

2.2 DRI12544 試験（主要な第 2b 相試験）

DRI12544 試験は、コントロール不良の中等症から重症の喘息患者に、デュピルマブを 2 種類の用法及び 2 種類の用量で皮下投与したときの安全性及び有効性を評価する 40 週間（投与 24 週間、追跡調査 16 週間）の主要な第 2b 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量検討試験である（[Module 5.3.5.1-2 DRI12544 試験 CSR]）。

全体で 776 名の患者を 5 つの投与群（デュピルマブ 200 mg q4w : 154 名、300 mg q4w : 157 名、200 mg q2w：150 名、300 mg q2w：157 名、又はプラセボ：158 名）のいずれかにランダム化した。本試験では、ベースラインにおける血中好酸球数を問わず患者を組み入れ、ベースラインにおける血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の患者は 776 名中 325 名（全体の 41.9%）であった。

治験薬投与期間のうち、有効性の主要評価項目を検討する 12 週間を完了した患者は全体で 732 名（94.3%）、治験薬投与期間全体（24 週間）を完了した患者は 709 名（91.4%）であった。治験薬投与期間全体を完了した患者の数及び割合は 5 つの投与群を通じて同様であり、その範囲は 135 名（87.7%）から 149 名（94.9%）であった。治験薬の曝露期間は投与群間で同様であり、その平均値はデュピルマブの各投与群で 159 日から 162 日、プラセボ群で 162 日であった。

人口統計学的特性及びベースラインにおける特性は各投与群で同様であった。ベースラインにおける特性の全体での平均値は、年齢が 48.6 歳、女性の割合が 63%、血中好酸球数が 0.35 Giga/L、FeNO の濃度が 39.1 ppb、血清中 IgE の濃度が 435.05 IU/mL、気管支拡張薬投与前の FEV_1 が 1.84 L、気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合が 61%、ACQ-5 スコアが 2.74、組入れ前 1 年間の重度喘息増悪の発生回数が 2.17 であった。

患者の多く（77.3%）は、アトピー性疾患の病歴を有し、アレルギー性鼻炎（64.7%）を有する患者の割合が最も高かった。慢性副鼻腔炎、鼻茸、AD を有する患者の割合は、それぞれ 17.6%、16.4%、10.4%であった。

本試験の ITT 集団での解析では、ベースラインにおける血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の部分集団を主要解析の対象集団として事前に規定していたが、本概要では併合解析も検討した。そのため、全 ITT 集団の結果を EFC13579 試験で規定した階層的検定手順の順序で示した後で、ベースラインにおける血中好酸球数で区分した部分集団の結果を示す。本試験の有効性の主な結果の要約を、全 ITT 集団については表 6に、ベースラインにおける血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の部分集団、及び 0.3 Giga/L 未満の部分集団については、それぞれ表 7及び表 8に示す（事前に規定した部分集団解析）。q2w 投与の 2 つの用量群の有効性については、全 ITT 集団及びベースラインにおける血中好酸球数で区分した部分集団（0.3 Giga/L 以上、0.3 Giga/L 未満、事前に規定した部分集団）で検討した。

Week 12 時点における気管支拡張薬投与前の FEV_1 については、ICS 及び LABA の併用療法下で、ベースラインにおける血中好酸球数を問わない全 ITT 集団で、デュピルマブ群のいずれにおいてもプラセボ群と比べて臨床的に意義のある統計的に有意な改善が見られ、Week 24 時点まで持続した。これらの効果は、q2w 投与の 2 つの用量群で q4w 投与の 2 つの用量群より顕著であった。気管支拡張薬投与前の FEV_1 について、Week 12 時点における調整平均値のプラセボ群との差は、200 mg q2w 群で 0.20 L、300 mg q2w 群で 0.16 L であった。ベースラインにおける血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の部分集団の

Week 12 時点における気管支拡張薬投与前の FEV_1（有効性の主要評価項目）では、デュピルマブの高用量を投与した 3 つの投与群（200 mg q2w、300 mg q2w 及び 300 mg q4w）でプラセボと比べて臨床的に意義のある統計的に有意な改善が見られ、Week 24 時点まで持続した。Week 12 時点における調整平均値のプラセボ群との差は、200 mg q2w 群で 0.26 L、300 mg q2w 群で 0.21 L であった。ベースラインにおける血中好酸球数が 0.3 Giga/L 未満の部分集団では、Week 12 時点における調整平均値のプラセボ群との差は、200 mg q2w 群で 0.15 L、300 mg q2w 群で 0.12 L であった。

重度喘息増悪の年換算発生率及び初回発生までの期間については、全 ITT 集団、及び事前に規定した 2 つの部分集団（ベースラインにおける血中好酸球数で区分）のデュピルマブ 200 mg q2w 群及び 300 mg q2w 群で、プラセボ群と比べて有意な改善が認められた。全 ITT 集団及び血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の部分集団の重度喘息増悪の年換算発生率では 200 mg q4w 群で有意な低下が認められた。ベースラインにおける血中好酸球数で区分した部分集団のいずれにおいても、300 mg q4w 群の重度喘息増悪の年換算発生率ではプラセボと比べて名目上有意な低下は見られなかった。

治験薬投与期間中の重度喘息増悪の年換算発生率（補正値）に基づくプラセボ群との相対リスク減少率は、全 ITT 集団のデュピルマブ 200 mg q2w 群及び 300 mg q2w 群でそれぞれ 70.0%及び 70.5%であり、ベースラインにおける血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の部分集団ではそれぞれ 71.2%及び 80.7%、0.3 Giga/L 未満の部分集団ではそれぞれ 67.6%及び 59.9%であった。

ACQ-5 及び AQLQ の結果でも、全 ITT 集団及びベースラインにおける血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の部分集団において、デュピルマブ 200 mg q2w 及び 300 mg q2w の用法・用量の有効性が裏付けられ、q2w 投与の有効性が q4w 投与より高いことが確認された。

表 6 - DRI12544 試験－有効性の主な結果の要約（ITT 集団）

Outcome	Placebo (N=158)	Dupilumab 200 mg q4w (N=154)	Dupilumab 300 mg q4w (N=157)	Dupilumab 200 mg q2w (N=150)	Dupilumab 300 mg q2w (N=157)
Annualized event rate of severe exacerbation during the treatment period (Estimate [95% CI])	0.897 (0.619, 1.300)	0.415 (0.260, 0.664)	0.599 (0.396, 0.907)	0.269 (0.157, 0.461)	0.265 (0.157, 0.445)
Relative risk[a] (95% CI)		0.463 (0.259, 0.827)	0.668 (0.392, 1.138)	0.300 (0.159, 0.565)	0.295 (0.159, 0.546)
p-value[a] vs placebo		0.0093	0.1380	0.0002	0.0001
LS mean change in pre-BD FEV_1 from baseline to Week 12[b]	0.12	0.21	0.24	0.31	0.28
LS mean difference[b] (95% CI)		0.10 (0.01, 0.18)	0.12 (0.04, 0.21)	0.20 (0.11, 0.28)	0.16 (0.08, 0.25)
p-value vs placebo[b]		0.0304	0.0048	<.0001	0.0002
LS mean change in ACQ-5 from baseline to Week 24[b]	-1.14	-1.32	-1.34	-1.49	-1.45
LS mean difference[b] (95% CI)		-0.18 (-0.40, 0.03)	-0.20 (-0.41, 0.02)	-0.35 (-0.57, -0.14)	-0.31 (-0.52, -0.09)
p-value vs placebo[b]		0.0992	0.0724	0.0015	0.0049
LS mean change in AQLQ from baseline to Week 24[b]	0.88	1.12	1.18	1.20	1.24
LS mean difference[b] (95% CI)		0.23 (-0.00, 0.47)	0.30 (0.07, 0.53)	0.31 (0.08, 0.55)	0.36 (0.12, 0.59)
p-value vs placebo[b]		0.0530	0.0120	0.0090	0.0027

ACQ-5= Asthma Control Questionnaire, 5-question version (higher scores denote less asthma control); AQLQ=Asthma Quality of Life Questionnaire (higher scores denote better asthma-specific health-related quality of life); BD=bronchodilator; CI=confidence interval; FEV_1=forced expiratory volume in 1 second; LS=least squares; MMRM= mixed-effect model with repeated measures

Source: 5.3.5.1 Study DRI12544 [Table 19], [Table 26], [Table 37], [Table 42]

a Derived using negative binomial model with the total number of events onset between first dose date and last dose date + 14 days as the response variable, treatment, baseline eosinophil strata, pooled countries/regions and number of asthma event prior to the study as covariates, and log-transformed standardized treatment duration as an offset variable.

b Derived from MMRM model with change from baseline values up to week 12 or week 24 as dependent variables, factors (fixed effects) for treatment, baseline eosinophil strata, pooled countries / regions, visit, treatment-by-visit interaction, FEV_1 (L)/ACQ-5 score/AQLQ global score baseline value and baseline-by-visit interaction as covariates, unstructured correlation matrix.

表 7 - DRI12544 試験－有効性の主な結果の要約（ベースラインにおける血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の ITT 集団）

Outcome	Placebo (N=68)	Dupilumab 200 mg q4w (N=62)	Dupilumab 300 mg q4w (N=66)	Dupilumab 200 mg q2w (N=65)	Dupilumab 300 mg q2w (N=64)
Annualized event rate of severe exacerbation during the treatment period (Estimate [95% CI])	1.044 (0.572, 1.904)	0.358 (0.158, 0.809)	0.678 (0.356, 1.290)	0.300 (0.133, 0.678)	0.201 (0.078, 0.517)
Relative risk[a] (95%CI)		0.343 (0.128, 0.917)	0.649 (0.281, 1.499)	0.288 (0.109, 0.757)	0.193 (0.067, 0.559)
p-value [a] vs placebo		0.0329	0.3119	0.0116	0.0024
Primary endpoint: LS mean change in pre-BD FEV_1 from baseline to Week 12[b]	0.18	0.26	0.35	0.43	0.39
LS mean difference[b] (95% CI)		0.08 (-0.07, 0.23)	0.17 (0.03, 0.32)	0.26 (0.11, 0.40)	0.21 (0.06, 0.36)
p-value vs placebo[b]		0.2774	0.0212	0.0008	0.0063
LS mean change in ACQ-5 from baseline to Week 24[b]	-1.17	-1.48	-1.38	-1.59	-1.72
LS mean difference[b] (95% CI)		-0.31 (-0.66, 0.05)	-0.21 (-0.55, 0.14)	-0.42 (-0.76, -0.07)	-0.55 (-0.90, -0.20)
p-value vs placebo[b]		0.0878	0.2371	0.0171	0.0021
LS mean change in AQLQ from baseline to Week 24[b]	0.79	1.32	1.22	1.46	1.57
LS mean difference[b] (95% CI)		0.53 (0.16, 0.90)	0.43 (0.07, 0.79)	0.67 (0.31, 1.03)	0.78 (0.42, 1.15)
p-value vs placebo[b]		0.0054	0.0184	0.0003	<.0001

ACQ-5= Asthma Control Questionnaire, 5-question version (higher scores denote less asthma control); AQLQ=Asthma Quality of Life Questionnaire (higher scores denote better asthma-specific health-related quality of life); BD=bronchodilator; CI=confidence interval; LS=least squares; FEV_1=forced expiratory volume in 1 second; MMRM= mixed-effect model with repeated measures

Source: 5.3.5.1 Study DRI12544 [Table 18], [Table 25], [Table 36], [Table 41]

a Derived using negative binomial model with the total number of events onset between first dose date and last dose date + 14 days as the response variable, treatment, pooled countries/regions and number of asthma event prior to the study as covariates, and log-transformed standardized treatment duration as an offset variable.

b Derived from MMRM model with change baseline values up to week 12 or week 24 as dependent variables, factors (fixed effects) for treatment, pooled countries / regions, visit, treatment-by-visit interaction, FEV_1 (L)/ACQ-5 score/AQLQ global score baseline value and baseline-by-visit interaction as covariates, unstructured correlation matrix.

表 8 - DRI12544 試験－有効性の主な結果の要約（ベースラインにおける血中好酸球数が 0.3 Giga/L 未満の ITT 集団）

Outcome	Placebo (N=90)	Dupilumab 200 mg q4w (N=92)	Dupilumab 300 mg q4w (N=91)	Dupilumab 200 mg q2w (N=85)	Dupilumab 300 mg q2w (N=93)
Annualized event rate of severe exacerbation during the treatment period (Estimate [95% CI])	0.779 (0.493, 1.231)	0.445 (0.252, 0.786)	0.489 (0.286, 0.837)	0.253 (0.124, 0.516)	0.313 (0.170, 0.576)
Relative risk[a] (95% CI)		0.571 (0.281, 1.159)	0.628 (0.317, 1.243)	0.324 (0.141, 0.746)	0.401 (0.192, 0.839)
p-value[a] vs placebo		0.1209	0.1819	0.0081	0.0152
LS mean change in pre-BD FEV_1 from baseline to Week 12[b]	0.10	0.19	0.18	0.25	0.22
LS mean difference[b] (95% CI)		0.09 (-0.01, 0.20)	0.08 (-0.02, 0.18)	0.15 (0.04, 0.25)	0.12 (0.01, 0.22)
p-value vs placebo[b]		0.0795	0.1231	0.0057	0.0262
LS mean change in ACQ-5 from baseline to Week 24[b]	-1.13	-1.26	-1.34	-1.46	-1.29
LS mean difference[b] (95% CI)		-0.13 (-0.41, 0.14)	-0.21 (-0.49, 0.06)	-0.33 (-0.61, -0.05)	-0.17 (-0.44, 0.10)
p-value vs placebo[b]		0.3505	0.1328	0.0201	0.2259
LS mean change in AQLQ from baseline to Week 24[b]	1.01	1.05	1.20	1.06	1.07
LS mean difference[b] (95% CI)		0.04 (-0.26, 0.35)	0.19 (-0.11, 0.49)	0.05 (-0.26, 0.36)	0.06 (-0.24, 0.36)
p-value vs placebo[b]		0.7703	0.2176	0.7400	0.6899

ACQ-5= Asthma Control Questionnaire, 5-question version (higher scores denote less asthma control); AQLQ=Asthma Quality of Life Questionnaire (higher scores denote better asthma-specific health-related quality of life); BD=bronchodilator; CI=confidence interval; LS=least squares; FEV_1=forced expiratory volume in 1 second; MMRM= mixed-effect model with repeated measures

Source: 5.3.5.1 Study DRI12544 [Table 20], [Table 27], [Table 38], [Table 43]

a Derived using negative binomial model with the total number of events onset between first dose date and last dose date + 14 days as the response variable, treatment, baseline eosinophil strata, pooled countries/regions and number of asthma event prior to the study as covariates, and log-transformed standardized treatment duration as an offset variable.

b Derived from MMRM model with change from baseline values up to week 12 or week 24 as dependent variables, factors (fixed effects) for treatment, baseline eosinophil strata, pooled countries / regions, visit, treatment-by-visit interaction, FEV_1 (L)/ACQ-5 score/AQLQ global score baseline value and baseline-by-visit interaction as covariates, unstructured correlation matrix.

有効性の主要評価項目の感度分析は、全身ステロイド薬の使用状況、又は欠測データの取扱い（PMM、control-based PMM 及び tipping point analysis）を考慮した上で実施し、全体集団の結果の頑健性が確認された。これらの分析の詳細は Module 5.3.5.1-2 DRI12544 CSR[Section 10.1.2.2]及び[Section 10.2.2.1]に示した。

全 ITT 集団及びベースラインにおける血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の部分集団を対象とした有効性の主要評価項目に関する解析の結果、広範囲の人口統計学的特性、及びベースラインにおける特性（年齢、性別、地域、人種、ランダム化した時点の ICS 及び LABA の用量、FEV_1、FEV_1 の予測値に対する割合、ACQ-5 スコア、組入れ前 1 年間の重度喘息増悪の発生回数、体重及び体格指数（BMI）、

喫煙歴、アトピー性の病歴、並びに喘息の発症年齢など）で、Week 12 時点における FEV_1 のベースラインからの増加が認められ、全般的に同様の傾向であった。なお、Type 2 炎症（ベースラインにおける血中好酸球数、並びに FeNO 及びペリオスチンの濃度の高値と定義）を有する患者の部分集団で有効性が相対的に高い傾向が見られた。Type 2 炎症のマーカーで区分した部分集団解析の詳細は3.2.3項に、その他の部分集団解析は3.2.4項に示した。

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、Type 2 炎症の薬力学的なバイオマーカーである FeNO、血清中 TARC、血清中総 IgE 及び血漿中エオタキシン-3 の濃度の平均値が顕著に低下した。これらの変化は、全 ITT 集団、及び事前に規定した 2 つの部分集団（ベースラインにおける血中好酸球数で区分）で見られた。

以上のように、コントロール不良の中等症から重症の喘息患者に ICS 及び LABA の併用療法下でデュピルマブを投与したところ、臨床的に意義のある肺機能の改善とともに、重度喘息増悪の年換算発生率のプラセボと比べて約 70%の顕著な低下が認められた。全 ITT 集団及び事前に規定したベースラインにおける血中好酸球数で区分した部分集団（0.3 Giga/L 以上、0.3 Giga/L 未満）で、デュピルマブの q2w 投与の 2 つの用量で有効性が認められた。デュピルマブの投与により、ほぼ全ての副次評価項目で改善が見られた。q2w 投与の 2 つの用量で、q4w 投与の 2 つの用量より高い効果が認められた。

2.3 EFC13579 試験（主要な第 3 相試験）

EFC13579 試験は、中等症から重症の喘息患者にデュピルマブを投与したときの有効性と安全性を評価する第 3 相、52 週間、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験である（[Module 5.3.5.1-3 EFC13579 試験 CSR]）。

全体で 1902 名の患者を 4 つの投与群（デュピルマブ 200 mg q2w：631 名、200 mg と対応するプラセボ 1.14 mL q2w：317 名、300 mg q2w：633 名、300 mg と対応するプラセボ 2 mL q2w：321 名）のいずれかにランダム化した。DRI12544 試験と同様に、本試験では、ベースラインにおける血中好酸球数を問わず患者を組み入れ、ベースラインにおける血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の患者は 831 名（全体の 43.7%）であった。スクリーニングを行った患者 4148 名中 55 名（1.3%）は、ベースラインにおける血中好酸球数が 1.5 Giga/L 以上などのスクリーニング時の臨床検査異常値に関する除外基準（E35）に抵触したことで除外した（Module 5.3.5.1-3 EFC13579 試験 CSR [Appendix 16.2.1.1.1]）。

当初の計画では、思春期（12～17 歳）患者約 84 名を含め、全体で 1638 名以上の患者をデュピルマブ又はプラセボにランダム化する予定であった。その後、治験薬の製剤の変更に伴い、変更後の製剤（市販用製剤の工程で製造、Module 3.2.S.2.6 製造工程の開発）を投与する患者 264 名を追加で組み入れ、最終的にランダム化した患者数は、思春期患者 107 名を含め、全体で 1902 名（うち治験薬を投与した患者は 1897 名）となった。データカットオフ日とした 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で、治験薬を投与した患者のうち Week 52 の来院を完了するか、Week 52 より前に治験薬の投与中止に至った患者は 1662

名（当初計画した 1638 名を超える患者）で、それ以外の 235 名は治験薬の投与を 11 ヵ月以上継続していた。

ランダム化して治験薬を投与した患者 1897 名のデータカットオフ時点における内訳は、治験薬の投与を完了した患者が 1434 名、治験薬の投与中止に至った患者が 228 名、治験薬の投与を継続していた患者が 235 名であった。治験薬の投与を継続していた患者 235 名はいずれも、データカットオフ時点で 52 週間の治験薬投与期間のうち 47 週間以上を経過し、治験薬の投与終了まで数週間を残すのみであった。治験薬の投与中止に至った患者の割合に投与群間で大きな違いは見られなかったが、デュピルマブ 300 mg q2w 群（13.4%）で 200 mg q2w 群（11.1%）よりわずかに高く、プラセボ群での割合はそれぞれ 10.9%及び 12.0%であった。治験薬の曝露期間は投与群間で同様であり、その平均値はデュピルマブ群で 333.4 日及び 340.4 日、プラセボ群で 337.3 日及び 344.4 日であった。

人口統計学的特性及びベースラインにおける特性は各投与群で同様であった。ベースラインにおける特性の全体での平均値は、年齢が 47.9 歳、女性の割合が 63%、血中好酸球数が 0.36 Giga/L、FeNO の濃度が 35.0 ppb、血清中 IgE の濃度が 423.40 IU/mL、気管支拡張薬投与前の FEV_1 が 1.78 L、FEV_1 の予測値に対する割合が 58%、ACQ-5 スコアが 2.76、組入れ前 1 年間の重度喘息増悪の発生回数が 2.09 であった。

患者の多く（82.3%）は、アトピー性疾患の病歴を有し、アレルギー性鼻炎（68.6%）を有する患者の割合が最も高かった。慢性副鼻腔炎、鼻茸、AD を有する患者の割合は、それぞれ 18.1%、12.7%、10.3%であった。

本試験の有効性の主な結果の要約を、全体集団については表 9に（事前に規定した有効性の主要解析）、ベースラインにおける血中好酸球数で区分した部分集団（0.15 Giga/L 以上、0.3 Giga/L 以上及び 0.3 Giga/L 未満）ついては表 10、表 11及び表 12に示す（事前に規定した部分集団解析）。

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初回発生までの期間については、全体集団のデュピルマブ 200 mg q2w 群と 300 mg q2w 群のどちらにおいても、対応するプラセボ群と比べて顕著な改善が認められた。治験薬投与期間中の重度喘息増悪の年換算発生率（補正値）に基づく対応するプラセボ群との相対リスク減少率は、全体集団の 200 mg q2w 群及び 300 mg q2w 群でそれぞれ 47.7%及び 46.0%であった。ベースラインにおける血中好酸球数で区分した部分集団での相対リスク減少率は、0.15 Giga/L 以上では 200 mg q2w 群及び 300 mg q2w 群でそれぞれ 55.8%及び 59.8%、0.3 Giga/L 以上ではそれぞれ 65.8%及び 67.4%であり、全体集団より減少率が高く、統計的に有意であった。

ベースラインにおける血中好酸球数が 0.3 Giga/L 未満の部分集団の重度喘息増悪の年換算発生率では、デュピルマブ群の両方で統計的に有意な低下は見られなかった。この部分集団でのプラセボ群との相対リスク減少率（95% CI）は、デュピルマブ 200 mg q2w 群及び 300 mg q2w 群でそれぞれ 24.1%及び 16.6%であった。更に分析したところ、本結果は主にベースラインにおける血中好酸球数が 0.15 Giga/L 未満の部分集団の重度喘息増悪の発生率でプラセボ群と差が見られなかった影響を受けて

いた。一方、ベースラインにおける血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上 0.3 Giga/L 未満の部分集団での相対リスク減少率は、デュピルマブ 200 mg q2w 群及び 300 mg q2w 群でそれぞれ 36%及び 44%であった。

Week 12 時点における気管支拡張薬投与前の FEV_1 については、全体集団のデュピルマブ群の両方で、臨床的に意義のある統計的に有意な改善が見られ、Week 52 時点まで持続した。Week 12 時点における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調整平均値のプラセボ群との差は、200 mg q2w 群及び 300 mg q2w 群でそれぞれ 0.14 L 及び 0.13 L であった。気管支拡張薬投与前の FEV_1 の改善は速やかであり、デュピルマブの投与開始後、早ければ Week 2 時点でプラセボとの顕著な差が見られ、52 週間の治験薬投与期間を通じて持続した。ベースラインにおける血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上の部分集団での Week 12 時点における変化量の調整平均値のプラセボ群との差は、デュピルマブ 200 mg q2w 群及び 300 mg q2w 群でそれぞれ 0.17 L 及び 0.15 L、0.3 Giga/L 以上の部分集団ではそれぞれ 0.21 L 及び 0.24 L であり、全体集団での差より大きく統計的に有意であった。

ベースラインにおける血中好酸球数が 0.3 Giga/L 未満の部分集団の Week 12 時点における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調整平均値のプラセボ群との差は、デュピルマブ 200 mg q2w 群及び 300 mg q2w 群でそれぞれ 0.08 L 及び 0.04 L であり、200 mg q2w 群では名目上有意な差（p=0.024）が認められたが、300 mg q2w 群では認められなかった。また、ベースラインにおける血中好酸球数が 0.15 Giga/L 未満の部分集団でのプラセボ群との差は、200 mg q2w 群及び 300 mg q2w 群でそれぞれ 0.06 L 及び 0.09 L であった。

ACQ-5 及び AQLQ の全体集団の結果でも、デュピルマブ群の両方の有効性が裏付けられた。

多重性を制御するため、階層的手順を用いて有効性の 2 つの主要評価項目、及び特定の副次評価項目を選定し、検定することを計画した（1.3.4.2.4項）。2 つの主要評価項目において、両方の用量で統計的に有意な差が認められたため、副次評価項目のいくつかに階層的検定を適用した。

統計的階層は、デュピルマブ 300 mg q2w 群の Week 12 時点における気管支拡張薬投与前の FEV_1 のベースラインからの変化率、ベースラインにおける血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上の部分集団及び 0.3 Giga/L 以上の部分集団における 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 時点における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などの重要な項目を含む副次評価項目で保たれていた。この統計的階層は、デュピルマブ 300 mg q2w 群のベースラインにおける血中好酸球数が 0.3 Giga/L 未満の部分集団の重度喘息増悪の年換算発生率で保たれなくなったが、残りの副次評価項目でも項目により名目上の p 値として統計的に有意な差があった。

表 9 - EFC13579 試験－有効性の主な結果の要約（ITT 集団）

Outcome	1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
	Placebo (N=317)	Dupilumab (N=631)	Placebo (N=321)	Dupilumab (N=633)
Primary endpoint: Annualized event rate of severe exacerbation events				
Estimate[a] (95% CI)	0.871 (0.724, 1.048)	0.456 (0.389, 0.534)	0.970 (0.810, 1.160)	0.524 (0.450, 0.611)
Relative risk[a] vs matching placebo (95% CI)		0.523 (0.413, 0.662)		0.540 (0.430, 0.680)
p-value[a] vs matching placebo		<.0001		<.0001
Primary endpoint: LS mean change in pre-BD FEV_1 from baseline to Week 12[b]	0.18	0.32	0.21	0.34
LS mean difference[b] (95% CI)		0.14 (0.08, 0.19)		0.13 (0.08, 0.18)
p-value vs matching placebo[b]		<.0001		<.0001
LS mean change in ACQ-5 from baseline to Week 24[c]	-1.10	-1.44	-1.21	-1.40
LS mean difference[c] (95% CI)		-0.35 (-0.48, -0.21)		-0.19 (-0.32, -0.05)
p-value vs matching placebo[c]		<.0001		0.0069
LS mean change in AQLQ from baseline to Week 24[d]	0.94	1.14	1.00	1.15
LS mean difference (95% CI)[d]		0.20 (0.06, 0.34)		0.15 (0.01, 0.28)
p-value vs matching placebo[d]		0.0039		0.0298

ACQ-5= Asthma Control Questionnaire, 5-question version (higher scores denote less asthma control); AQLQ=Asthma Quality of Life Questionnaire (higher scores denote better asthma-specific health-related quality of life); BD=bronchodilator; CI=confidence interval; FEV_1=forced expiratory volume in 1 second; ICS=inhaled corticosteroid; LS=least squares; MMRM= mixed-effect model with repeated measures

Source: 5.3.5.1 Study EFC13579 [Table 21], [Table 34], [Table 46], [Table 50]

a Derived using negative binomial model with the total number of events onset from randomization up to Visit 18 or last contact date (whichever comes earlier) as the response variable, with the four treatment groups, age, region (pooled country), baseline eosinophil strata, baseline ICS dose level and number of severe exacerbation events within 1 year prior to the study as covariates, and log-transformed standardized observation duration as an offset variable..

b Derived from MMRM model with change from baseline 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 pre-bronchodilator FEV1 value and baseline-by-visit interaction as covariates.

c Derived from MMRM model with change from baseline up to Week 24 as the response variable, and treatment, age, region (pooled country), baseline eosinophil strata, baseline ICS dose level, visit, treatment by-visit interaction, baseline ACQ-5 and baseline-by-visit interaction as covariates.

d Derived from MMRM model with change from baseline up to Week 24 as the response variable, and treatment, age, region (pooled country), baseline eosinophil strata, baseline ICS dose level, visit, treatment by-visit interaction, baseline score and baseline-by-visit interaction as covariates.

表 10 - EFC13579 試験ー有効性の主な結果の要約（ベースラインにおける血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上の ITT 集団）

Outcome	1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
	Placebo (N=232)	Dupilumab (N=437)	Placebo (N=237)	Dupilumab (N=452)
Primary endpoint: Annualized event rate of severe exacerbation events				
Estimate[a] (95% CI)	1.007 (0.814, 1.245)	0.445 (0.368, 0.538)	1.081 (0.879, 1.329)	0.434 (0.359, 0.525)
Relative risk[a] vs matching placebo (95% CI)		0.442 (0.337,0.581)		0.402 (0.307,0.526)
p-value[a] vs matching placebo		<.0001		<.0001
Primary endpoint: LS mean change in pre-BD FEV_1 from baseline to Week 12[b]	0.18	0.36	0.22	0.37
LS mean difference[b] (95% CI)		0.17 (0.11, 0.23)		0.15 (0.09, 0.21)
p-value vs matching placebo[b]		<.0001		<.0001
LS mean change in ACQ-5 from baseline to Week 24[c]	-1.09	-1.51	-1.17	-1.43
LS mean difference[c] (95% CI)		-0.42 (-0.58, -0.26)		-0.27 (-0.43, -0.11)
p-value vs matching placebo[c]		<.0001		0.0011
LS mean change in AQLQ from baseline to Week 24[d]	0.94	1.19	0.95	1.16
LS mean difference (95% CI)[d]		0.26 (0.09, 0.42)		0.21 (0.05, 0.37)
p-value vs matching placebo[d]		0.0022		0.0111

ACQ-5= Asthma Control Questionnaire, 5-question version (higher scores denote less asthma control); AQLQ=Asthma Quality of Life Questionnaire (higher scores denote better asthma-specific health-related quality of life); BD=bronchodilator; CI=confidence interval; FEV_1=forced expiratory volume in 1 second; ICS=inhaled corticosteroid; LS=least squares; MMRM= mixed-effect model with repeated measures

Source: 5.3.5.1 Study EFC13579 [Table 22], [Table 35], [Table 48], [Table 52]

a Derived using negative binomial model with the total number of events onset from randomization up to Visit 18 or last contact date (whichever comes earlier) as the response variable, with the four treatment groups, age, region (pooled country), baseline eosinophil strata, baseline ICS dose level and number of severe exacerbation events within 1 year prior to the study as covariates, and log-transformed standardized observation duration as an offset variable..

b Derived from MMRM model with change from baseline 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 pre-bronchodilator FEV1 value and baseline-by-visit interaction as covariates.

c Derived from MMRM model with change from baseline up to Week 24 as the response variable, and treatment, age, region (pooled country), baseline eosinophil strata, baseline ICS dose level, visit, treatment by-visit interaction, baseline ACQ-5 and baseline-by-visit interaction as covariates.

d Derived from MMRM model with change from baseline up to Week 24 as the response variable, and treatment, age, region (pooled country), baseline eosinophil strata, baseline ICS dose level, visit, treatment by-visit interaction, baseline score and baseline-by-visit interaction as covariates.

表 11 - EFC13579 試験ー有効性の主な結果の要約（ベースラインにおける血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の ITT 集団）

Outcome	1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
	Placebo (N=148)	Dupilumab (N=264)	Placebo (N=142)	Dupilumab (N=277)
Primary endpoint: Annualized event rate of severe exacerbation events	1.081 (0.846, 1.382)	0.370 (0.289, 0.475)	1.236 (0.972, 1.571)	0.403 (0.317, 0.512)
Estimate[a] (95% CI)				
Relative risk[a] vs matching placebo (95% CI)		0.342 (0.244,0.480)		0.326 (0.234,0.454)
p-value[a] vs matching placebo		<.0001		<.0001
Primary endpoint: LS mean change in pre-BD FEV_1 from baseline to Week 12[b]	0.21	0.43	0.22	0.47
LS mean difference[b] (95% CI)		0.21 (0.13, 0.29)		0.24 (0.16, 0.32)
p-value vs matching placebo[b]		<.0001		<.0001
LS mean change in ACQ-5 from baseline to Week 24[c]	-1.12	-1.70	-1.19	-1.60
LS mean difference[c] (95% CI)		-0.58 (-0.78, -0.38)		-0.41 (-0.62, -0.21)
p-value vs matching placebo[c]		<.0001		<.0001
LS mean change in AQLQ from baseline to Week 24[d]	0.96	1.37	0.98	1.32
LS mean difference (95% CI)[d]		0.41 (0.20, 0.62)		0.34 (0.13, 0.54)
p-value vs matching placebo[d]		0.0001		0.0013

ACQ-5= Asthma Control Questionnaire, 5-question version (higher scores denote less asthma control); AQLQ=Asthma Quality of Life Questionnaire (higher scores denote better asthma-specific health-related quality of life); BD=bronchodilator; CI=confidence interval; FEV_1=forced expiratory volume in 1 second; ICS=inhaled corticosteroid; LS=least squares; MMRM= mixed-effect model with repeated measures

Source: 5.3.5.1 Study EFC13579 [Table 23], [Table 36], [Table 49], [Table 53]

a Derived using negative binomial model with the total number of events onset from randomization up to Visit 18 or last contact date (whichever comes earlier) as the response variable, with the four treatment groups, age, region (pooled country), baseline eosinophil strata, baseline ICS dose level and number of severe exacerbation events within 1 year prior to the study as covariates, and log-transformed standardized observation duration as an offset variable..

b Derived from MMRM model with change from baseline 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 pre-bronchodilator FEV1 value and baseline-by-visit interaction as covariates.

c Derived from MMRM model with change from baseline up to Week 24 as the response variable, and treatment, age, region (pooled country), baseline eosinophil strata, baseline ICS dose level, visit, treatment by-visit interaction, baseline ACQ-5 and baseline-by-visit interaction as covariates.

d Derived from MMRM model with change from baseline up to Week 24 as the response variable, and treatment, age, region (pooled country), baseline eosinophil strata, baseline ICS dose level, visit, treatment by-visit interaction, baseline score and baseline-by-visit interaction as covariates.

表 12 - EFC13579 試験－有効性の主な結果の要約（ベースラインにおける血中好酸球数が 0.3 Giga/L 未満の ITT 集団）

Outcome	1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
	Placebo (N=169)	Dupilumab (N=366)	Placebo (N=178)	Dupilumab (N=356)
Primary endpoint: Annualized event rate of severe exacerbation events				
Estimate[a] (95% CI)	0.675 (0.515, 0.884)	0.512 (0.418, 0.628)	0.732 (0.562, 0.954)	0.610 (0.502, 0.742)
Relative risk[a] vs matching placebo (95% CI)		0.759 (0.548, 1.052)		0.834 (0.608, 1.144)
p-value[a] vs matching placebo		0.0975		0.2599
Primary endpoint: LS mean change in pre-BD FEV_1 from baseline to Week 12[b]	0.15	0.23	0.18	0.22
LS mean difference[b] (95% CI)		0.08 (0.01, 0.15)		0.04 (-0.03, 0.11)
p-value vs matching placebo[b]		0.0242		0.2511
LS mean change in ACQ-5 from baseline to Week 24[c]	-1.07	-1.23	-1.20	-1.22
LS mean difference[c] (95% CI)		-0.16 (-0.34, 0.02)		-0.02 (-0.20, 0.16)
p-value vs matching placebo[c]		0.0897		0.8446
LS mean change in AQLQ from baseline to Week 24[d]	0.90	0.93	0.98	1.00
LS mean difference (95% CI)[d]		0.03 (-0.15, 0.21)		0.02 (-0.15, 0.20)
p-value vs matching placebo [d]		0.7628		0.8131

ACQ-5= Asthma Control Questionnaire, 5-question version (higher scores denote less asthma control); AQLQ=Asthma Quality of Life Questionnaire (higher scores denote better asthma-specific health-related quality of life); BD=bronchodilator; CI=confidence interval; FEV_1=forced expiratory volume in 1 second; ICS=inhaled corticosteroid; LS=least squares; MMRM= mixed-effect model with repeated measures

Source: 5.3.5.1 Study EFC13579 [Table 24], [Table 37], [Appendix 16.2.6.11.8], [Appendix 16.2.6.18.8]

a Derived using negative binomial model with the total number of events onset from randomization up to Visit 18 or last contact date (whichever comes earlier) as the response variable, with the four treatment groups, age, region (pooled country), baseline eosinophil strata, baseline ICS dose level and number of severe exacerbation events within 1 year prior to the study as covariates, and log-transformed standardized observation duration as an offset variable..

b Derived from MMRM model with change from baseline 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 pre-bronchodilator FEV1 value and baseline-by-visit interaction as covariates.

c Derived from MMRM model with change from baseline up to Week 24 as the response variable, and treatment, age, region (pooled country), baseline eosinophil strata, baseline ICS dose level, visit, treatment by-visit interaction, baseline ACQ-5 and baseline-by-visit interaction as covariates.

d Derived from MMRM model with change from baseline up to Week 24 as the response variable, and treatment, age, region (pooled country), baseline eosinophil strata, baseline ICS dose level, visit, treatment by-visit interaction, baseline score and baseline-by-visit interaction as covariates.

有効性の主要評価項目の感度分析は、全身ステロイド薬の使用状況、又は欠測データの取扱い（PMM、control-based PMM 及び tipping point analysis）を考慮した上で実施し、全体集団の結果の頑健性が確認された。これらの分析の詳細は3.2.1.2項及び3.2.2.2項に示す。

本試験の感度分析では、中等症から重症の喘息患者で、複数の Type 2 のバイオマーカー（好酸球、FeNO 及びペリオスチンなど）が、FEV_1 に対する治験薬投与との有意な交互作用を示し、好酸球及び FeNO が重度喘息増悪に対する治験薬投与との有意な交互作用を示した。Type 2 炎症のマーカーに基づく部分集団解析の詳細は3.2.3項に示す。

本試験では、思春期患者でも有効性が認められた。

主要評価項目の部分集団解析の結果、広範囲の人口統計学的特性、及びベースラインにおける特性（年齢、性別、地域、人種、ランダム化した時点の ICS 及び LABA の用量、FEV_1、FEV_1 の予測値に対する割合、ACQ-5 スコア、組入れ前 1 年間の重度喘息増悪の発生回数、体重及び BMI、喫煙歴、アトピー性の病歴、並びに喘息の発症年齢など）で、各部分集団で全般的に同様の傾向であった。部分集団解析の詳細は3.2.4項に示す。

重度喘息増悪の感度分析では、治験薬の投与と次の部分集団のそれぞれで有意な交互作用が認められ、その交互作用は量的なものであった。

- 各用量での喘息の発症年齢で区分した部分集団
  全ての部分集団で効果が見られ、その効果は発症年齢が高いほど高かった。
- 200 mg q2w 群における組入れ前 1 年間の重度喘息増悪の発生回数で区分した部分集団（1 回対 2 回以上）
  重度喘息増悪の発生回数の減少に関する効果は両方の部分集団で見られたが、その効果は組入れ前 1 年間の重度喘息増悪が 2 回以上の部分集団で高かった。

以上のように、本治験に参加した患者に、中用量又は高用量の ICS、及び他の長期管理薬 2 剤以下の併用療法下で、デュピルマブ（200 mg q2w 又は 300 mg q2w）を投与したところ、重度喘息増悪の発生の抑制、及び肺機能の改善に関する主要評価項目のそれぞれで臨床的に意義のある良好な結果が認められた。また、ACQ-5 を指標とした喘息のコントロール、及び AQLQ を指標とした QOL の改善も両方の用量で見られた。有効性の結果は両方の用量で全般的に同様であった。ベースラインにおける血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上の部分集団、及び 0.3 Giga/L 以上の部分集団、並びにベースラインにおける FeNO の濃度が 25 ppb 以上の部分集団での効果は全体集団より高かった。その作用機序から想定されるように、効果の大きさには、血中好酸球数や FeNO などの Type 2 炎症のマーカーを指標としたアレルギー性又はアトピー性の病態と相関が見られた。

2.4　EFC13691 試験（ステロイド依存性の重症喘息患者を対象とした主要な第 3 相試験）

EFC13691 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 週間の二重盲検、プラセボ対照試験である（[Module 5.3.5.1-4 EFC13691 試験 CSR]）。

全体で 210 名の患者を 2 つの投与群（デュピルマブ 300 mg q2w 群：103 名、プラセボ群：107 名）のどちらかにランダム化した。DRI12544 試験及び EFC13579 試験と同様に、ベースラインにおける血中好酸球数を問わず患者を組み入れた。スクリーニングを行った患者 390 名中 6 名（1.5%）は、ベースラインにおける血中好酸球数が 1.5 Giga/L 以上などのスクリーニング時の臨床検査異常値に関する除外基準（E35）に抵触したことで除外した（Module 5.3.5.1-4 EFC13691 試験 CSR [Appendix 16.2.1.1.1]）。

本試験のデータカットオフ日とした 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で、全患者の治験薬の投与終了時の解析は完了した。治験薬の投与中止に至った患者は全体的に少なく、その割合はデュピルマブ群で 1.9%、プラセボ群では 4.7%であった。治験薬の曝露期間は投与群間で同様であり、その平均値はデュピルマブ群で 166 日、プラセボ群で 165 日であった。

人口統計学的特性及びベースラインにおける特性は両投与群で同様であった。ベースラインにおける特性の全体での平均値は、年齢が 51.3 歳、女性の割合が 60.5%であり、血中好酸球数が 0.35 Giga/L、FeNO の濃度が 37.6 ppb、血清中 IgE の濃度が 430.58 IU/mL、気管支拡張薬投与前の FEV_1 が 1.58 L、FEV_1 の予測値に対する割合が 52%、ACQ-5 スコアが 2.5、組入れ前 1 年間の重度喘息増悪の発生回数が 2.1 であった。入院及び／又は ER の受診に至った重度喘息増悪の発生回数の全体での平均値は 1.0 であり、OCS 用量（1 日量）の全体での中央値は Visit 1（至適用量の設定前）で 10.0 mg/日であり、ベースライン（至適用量の設定後）でも 10.0 mg/日であった。

患者の多く（77.1%）は、アトピー性疾患の病歴を有し、アレルギー性鼻炎（56.7%）を有する患者の割合が最も高かった。慢性副鼻腔炎、鼻茸、AD を有する患者の割合は、それぞれ 25.2%、33.8%、10.0%であった。

本試験の有効性の主な結果の要約を表 13に示す。

Week 24 時点での OCS 用量のベースラインからの減少率については、デュピルマブ群の調整平均値（70.1%）がプラセボ群（41.9%）より高く、その中央値はデュピルマブ群で 100%、プラセボ群で 50%であった。

また、喘息のコントロール維持下における 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（補正値）は、デュピルマブ群で 80%、プラセボ群で 50%、OCS 用量の 5 mg/日未満への減量を達成した患者の割合（補正値）は、デュピルマブ群で 69%、プラセボ群で 33%、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（補正値）は、デュピルマブ群で 48%、プラセボ群で 26%であり、デュピルマブ群での割合はいずれも、プラセボ群と比べて顕著に高かった。また、喘息のコントロール維持下における Week 24 時点の OCS が不要となった患者の割合（補正値）は、デュピルマブ群で 48%、プラセボ群で 25%であり、デュピルマブ群での割合はプラセボ群と比べて顕著に高かった。以上の OCS の漸減効果はいずれも、ベースラインにおける血中好酸球数に関係なく患者全体で見られた。

全 ITT 集団では、デュピルマブの 300 mg q2w 投与で、OCS を大幅に減量したにもかかわらず、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に基づくプラセボ群との相対リスクは 59.3%減少した。さらに、Week 24 時点における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では、デュピルマブ群でプラセボ群と比べて 0.22 L 高い顕著な改善が見られた。これらの良好な結果はいずれも、ベースラインにおける血中好酸球数に関係なく患者全体で見られた。

ACQ-5 及び AQLQ の結果でも、ステロイド依存性の重症患者集団におけるデュピルマブのベネフィットを見込める優れた有効性が見られた。

表 13 - EFC13691 試験－有効性の主な結果の要約（ITT 集団）

	Dupilumab 300 mg (N=103)	Placebo (N=107)
Primary endpoint (week 24)		
Percent reduction in OCS from baseline		
LS 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		
≥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 endpoints (week 24)		
% of patients no longer requiring OCS	48	25
Odds ratio (95% CI)	2.74 (1.47, 5.10)	
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)	
Proportion of subjects achieving their maximum possible reduction of OCS dose (%)	48	26
Odds ratio (95% CI)	2.57 (1.40, 4.73)	

CI=confidence interval; OCS=oral corticosteroid
Source: 5.3.5.1 Study EFC13691 [Table 22], [Table 26], [Table 34], [Table 38], [Table 39]

以上のように、ステロイド依存性の重症患者集団にデュピルマブを投与したところ、長期使用する OCS 用量が大幅に減少した。また、デュピルマブを投与した 24 週間の治験薬投与期間で、これらの患者の約 50%が OCS の日常的な使用を完全にやめることができた。さらに、OCS を大幅に減量したにもかかわらず、重度喘息増悪の年換算発生率の顕著な低下がデュピルマブ群で認められ、中枢気道と末梢気道の両方の肺機能、喘息症状、QOL 及び喘息の全般的コントロールのいずれにおいても大き

な改善が見られた。これらの良好な結果はいずれも、ベースラインにおける血中好酸球数に関係なく患者全体で見られた。

2.5　LTS12551 試験（第 3 相 OLE 試験）

LTS12551 試験は、喘息に対するデュピルマブの先行する試験に参加した患者にデュピルマブを投与したときの長期の安全性及び忍容性を評価する継続中の第 3 相、国際共同、多施設共同、OLE 試験である（[Module 5.3.5.2-1 LTS12551 試験 CSR]）。対象は、先行する PDY14192 試験、EFC13579 試験又は EFC13691 試験の治験薬投与期間を完了した喘息患者、並びに先行する DRI12544 試験の治験薬投与期間及び追跡調査期間を完了した喘息患者とした。本試験は、スクリーニング期間（最長 3 週間、DRI12544 試験から移行した患者のみ）、非盲検の治験薬投与期間（最長 96 週間）、及び追跡調査期間（12 週間）で構成した。デュピルマブの投与期間は、治験実施計画書改訂版第 4 版の発行前に組み入れた患者では 96 週間、発行以降に組み入れた患者では 48 週間とした。DRI12544 試験からの患者はいずれも、治験実施計画書改訂版第 4 版の発行前に移行したため、これらの患者での治験薬投与期間は 96 週間であった。一方、EFC13579 試験及び EFC13691 試験からの患者の多くは、治験実施計画書改訂版第 4 版の発行後に移行したため、これらの患者での治験薬投与期間は 48 週間であった。適格な患者には、先行する試験の試験期間中に一定用量とした ICS 及び他の長期管理薬（EFC13691 試験から移行した患者における OCS を含む）2 剤以下の併用療法下でデュピルマブ 300 mg を q2w 皮下投与した。DRI12544 試験の追跡調査期間の完了後に移行し本試験に組み入れた患者には、Day 1 に初回用量としてデュピルマブ 600 mg を投与したが、他の試験での治験薬の投与終了直後に移行した患者には Day 1 に通常用量を投与した。

EFC13691 試験から組み入れた患者は、先行試験のベースラインにおける喘息の状態が、本試験のベースラインより重症であり、基本治療として使用していた長期管理薬も異なるため、「ステロイド依存性の患者集団」として、他の先行試験である DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者で構成する「ステロイド非依存性の患者集団」と別集団とした。そのため、本試験の解析及びデータの表示は、これらの 2 つの集団で別々に行った。

データカットオフ日とした 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で、DRI12544 試験及び EFC13579 試験から本試験に移行し治験薬の投与に至った患者数は 1844 名、EFC13691 試験からの患者数は 137 名であった。データカットオフ時点で本試験を継続していた患者の割合は、EFC13579 試験及び EFC13691 試験から移行した各投与群で 94.0%から 97.1%、DRI12544 試験から移行した各投与群で 6.2%から 9.0%の範囲であった。本試験におけるデュピルマブの曝露期間の平均値は、DRI12544 試験から移行した各投与群で 631 日から 644 日、EFC13579 試験から移行した各投与群で 139 日から 141 日、EFC13691 試験から移行した各投与群で 130 日から 151 日の範囲であった。

本試験の先行試験である DRI12544 試験及び EFC13579 試験における重度喘息増悪の年換算発生率（未補正）を比較すると、デュピルマブ群で 0.305 から 0.560、プラセボ群で 0.980 から 1.092 の範囲であった。

本試験では、DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者 1538 名（83.4%）に、デュピルマブの曝露期間の平均値である 283 日間に重度喘息増悪は発生しなかった。重度喘息増悪の年換算発生率（未補正）は 0.347 であり、本試験を通じて低かった。DRI12544 試験から移行した患者における重度喘息増悪の年換算発生率（未補正）は、先行試験でデュピルマブを投与し、治験薬の投与の空白期間が 16 週間以上生じた患者（再投与患者、デュピルマブ／デュピルマブ群）、及びプラセボを投与した患者（未投与患者、プラセボ／デュピルマブ群）で共に低く（それぞれ 0.332 及び 0.302）、治験薬投与の空白期間が生じたことが再投与後の有効性には影響しないことが示唆された。EFC13579 試験から移行した患者における重度喘息増悪の年換算発生率（未補正）は、先行試験でデュピルマブを投与した患者（投与継続患者、デュピルマブ／デュピルマブ群）、及びプラセボを投与した患者（未投与患者、プラセボ／デュピルマブ群）で共に低かった（それぞれ 0.425 及び 0.311）。

本試験の先行試験である EFC13691 試験における重度喘息増悪の年換算発生率（未補正）を比較すると、デュピルマブ 300 mg q2w 群で 0.646、プラセボ群で 1.568 であった。

本試験では、EFC13691 試験から移行した患者 122 名（89.1%）に、デュピルマブの曝露期間の平均値である 141 日間に重度喘息増悪は発生しなかった。重度喘息増悪の年換算発生率（未補正）は 0.313 であり、本試験を通じて低かった。EFC13691 試験から移行した患者における重度喘息増悪の年換算発生率（未補正）は、先行試験でデュピルマブを投与した患者（投与継続患者、デュピルマブ／デュピルマブ群）、及びプラセボを投与した患者（未投与患者、プラセボ／デュピルマブ群）で共に低かった（それぞれ 0.304 及び 0.319）。

DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者全体では、先行試験のベースラインと比べて肺機能の持続的な改善が認められた。これらの患者全体で、Week 2 時点における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の平均値で先行試験のベースラインと比べて 0.30 L の増加が見られ、試験期間を通じて効果が持続した。これらの患者のうち、DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した未投与患者（プラセボ／デュピルマブ群）、及び DRI12544 試験から移行した再投与患者（デュピルマブ／デュピルマブ群）では、本試験の早期から肺機能が速やかに改善し、その効果は試験期間を通じて持続した。EFC13579 試験から移行した投与継続患者（デュピルマブ／デュピルマブ群）では、本試験の試験期間を通じて肺機能への効果が持続した。

EFC13691 試験から移行した患者でも、肺機能の持続的な改善が認められた。EFC13691 試験から移行した患者全体で、Week 2 時点における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の平均値で先行試験のベースラインと比べて 0.21 L の増加が見られた。これらの患者全体で試験期間を通じて効果が持続し、Week 24 時点における平均値で先行試験のベースラインと比べて 0.34 L の増加が見られた。Week 24 時点における増加量の平均値は、投与継続患者（デュピルマブ／デュピルマブ群）で未投与患者（プラセボ／デュピルマブ群）と比べて高かった（0.42 L 対 0.27 L）。

EFC13691 試験から移行したステロイド依存性の患者全体で、本試験でのデュピルマブの投与により OCS 用量が EFC13691 試験のベースラインより更に減量でき、多くの患者が OCS の減量を継続した。OCS 用量の EFC13691 試験のベースラインからの減少率の平均値は、Week 0 時点で 62.6%、Week 36 時点で 70.4%であり、これらの患者の OCS 用量は本試験で更に減少した。

ACQ-5 及び AQLQ の結果でも効果が見られ、3 つの先行試験から移行した患者全体において、Week 24 時点におけるスコアの平均値で先行試験のベースラインと比べて改善が認められた。先行試験で割り付けた投与群に関係なく、その効果は同様で、本試験における治験薬の投与開始後 48 週間持続した。

本試験の結果から、喘息患者にデュピルマブを長期投与することで、有効性が持続することが裏付けられた。デュピルマブの投与で、重度喘息増悪の発生の抑制、並びに肺機能、QOL、喘息の症状及びコントロールへの効果が見られ、それらは試験期間を通じて持続した。これらの効果は先行試験で割り付けた投与群（デュピルマブ又はプラセボ）に関係なく見られた。先行する DRI12544 試験から本試験に移行し、デュピルマブの投与に空白期間が生じた患者に、デュピルマブを再投与したときに、効果の減弱は見られなかった。また、先行試験でデュピルマブを投与し本試験で引き続きデュピルマブを投与した群と、先行試験でプラセボを投与し本試験ではデュピルマブを投与した群の間に有効性の差異は見られなかった。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、3 つの主要な試験である DRI12544 試験及び EFC13579 試験（並記して表示する）、並びに EFC13691 試験のデータを示す。

3.1　試験対象集団

3.1.1　患者の内訳

DRI12544 試験及び EFC13579 試験の解析対象集団の要約を表 14に示す。これら 2 つの試験ではランダム化した患者を ITT 集団とし、デュピルマブ q2w 群とプラセボ群の合計 2367 名で構成した。

ITT 集団のうち、ランダム化したが治験薬を投与しなかった患者 8 名を除き、治験薬を 1 回以上投与した患者合計 2359 名を安全性解析対象集団とした。

上述の 2 つの試験の患者の内訳の要約を表 15に示す。試験を中止した患者の割合は、それぞれの投与群で 4.7%から 7.6%の範囲であった。

EFC13579 試験において治験薬の投与を完了した、又は治験の投与中止に至った患者は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のカットオフ日時点で 1662 名（当初計画した 1638 名を超える患者数）であった。治験薬の投与を継続していた患者は、データカットオフ日時点で 235 名であった（ランダム化した患者の 12.4%）。これらの患者は、市販用製剤の工程で製造したデュピルマブを曝露したデータを収集するため、追加でランダム化した患者で、全員が治験薬の投与を 11 ヵ月以上継続していた。

上述の 2 つの試験のそれぞれで、治験薬の投与中止に至った患者の割合はデュピルマブ群と対応するプラセボ群で同様であった。治験薬の投与中止に至った主な理由は、「有害事象」（デュピルマブ群で 2.5%～7.3%、プラセボ群で 3.1%～6.0%）及び「その他」（デュピルマブ群で 1.9%～6.7%、プラセボ群で 1.9%～5.3%）であった。「効果不十分」で治験薬の投与中止に至った患者の割合は、各投与群で 0.5%から 1.6%の範囲であった。

上述の 2 つの試験から OLE 試験である LTS12551 試験に移行した患者の割合は、各投与群で 66.7%から 71.3%の範囲であった（5項）。

EFC13691 試験では、ランダム化した患者 210 名を ITT 集団及び安全性解析対象集団とした。ランダム化した治験薬の投与期間中に治験薬の投与中止に至った患者の割合は、各投与群で全体的に低く（デュピルマブ群 1.9%、プラセボ群 4.7%）、残りの患者は治験薬の投与を完了した。治験薬投与期間を完了した患者 203 名の多く（189 名[93.1%]）は、LTS12551 試験に移行した（詳細は Module 5.3.5.1-4 EFC13691 試験 CSR [Section 9.1]に示した）。

表 14 - DRI12544 試験及び EFC13579 試験ー解析対象集団（ランダム化集団）

	DRI12544			EFC13579			
		Dupilumab/2mL		1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
	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)
Randomized population	158 (100%)	150 (100%)	157 (100%)	317 (100%)	631 (100%)	321 (100%)	633 (100%)
Efficacy population Intent-to-Treat (ITT)	158 (100%)	150 (100%)	157 (100%)	317 (100%)	631 (100%)	321 (100%)	633 (100%)
Safety population	158	148	156	313	631	321	632

Note: For the safety population, patients are tabulated according to treatment actually received (as treated). For the other populations, patients are tabulated according to their randomized treatment.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_2017/REPORT/PGM/dis_populations_r_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dis_populations_r_t_i.rtf ([redacted] 9:05)

表 15 - DRI12544 試験及び EFC13579 試験ー患者の内訳（ランダム化集団）

	DRI12544			EFC13579			
		Dupilumab/2mL		1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
	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)
Randomized and not treated	0	2 (1.3%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Not treated per patient's request	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
Reason for not treated							
Adverse event	0	0	0	0	0	0	0
Lack of efficacy	0	0	0	0	0	0	0
Poor compliance to protocol	0	0	0	0	0	0	0
Other reason	0	2 (1.3%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)

	DRI12544			EFC13579			
		Dupilumab/2mL		1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
	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)
Randomized and treated	158 (100%)	148 (98.7%)	156 (99.4%)	315 (99.4%)	629 (99.7%)	321 (100%)	632 (99.8%)
Ongoing treatment[a]	0	0	0	47 (14.8%)	72 (11.4%)	38 (11.8%)	78 (12.3%)
Completed study treatment during the randomized treatment period	146 (92.4%)	137 (91.3%)	149 (94.9%)	230 (72.6%)	487 (77.2%)	248 (77.3%)	469 (74.1%)
Discontinued study treatment during the randomized treatment period	12 (7.6%)	11 (7.3%)	7 (4.5%)	38 (12.0%)	70 (11.1%)	35 (10.9%)	85 (13.4%)
Study treatment discontinuation per patient's request	2 (1.3%)	3 (2.0%)	5 (3.2%)	24 (7.6%)	54 (8.6%)	27 (8.4%)	51 (8.1%)
Reason for study treatment discontinuation							
Adverse event	5 (3.2%)	6 (4.0%)	4 (2.5%)	19 (6.0%)	21 (3.3%)	10 (3.1%)	46 (7.3%)
Lack of efficacy	1 (0.6%)	0	0	3 (0.9%)	4 (0.6%)	5 (1.6%)	3 (0.5%)
Poor compliance to protocol	3 (1.9%)	2 (1.3%)	0	4 (1.3%)	3 (0.5%)	3 (0.9%)	1 (0.2%)
Other reason	3 (1.9%)	3 (2.0%)	3 (1.9%)	12 (3.8%)	42 (6.7%)	17 (5.3%)	35 (5.5%)
Completed the randomized treatment period (regardless if on treatment or not)	155 (98.1%)	144 (96.0%)	151 (96.2%)	256 (80.8%)	535 (84.8%)	273 (85.0%)	523 (82.6%)
Ongoing in study	0	0	0	60 (18.9%)	112 (17.7%)	54 (16.8%)	111 (17.5%)
Completed the study period	147 (93.0%)	141 (94.0%)	147 (93.6%)	235 (74.1%)	476 (75.4%)	248 (77.3%)	473 (74.7%)
Discontinued from the study period	11 (7.0%)	7 (4.7%)	9 (5.7%)	20 (6.3%)	41 (6.5%)	19 (5.9%)	48 (7.6%)
Study discontinuation per patient's request	7 (4.4%)	5 (3.3%)	7 (4.5%)	16 (5.0%)	33 (5.2%)	16 (5.0%)	37 (5.8%)

	DRI12544			EFC13579			
		Dupilumab/2mL		1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
	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)
Reason for study discontinuation							
Adverse event	2 (1.3%)	1 (0.7%)	3 (1.9%)	9 (2.8%)	8 (1.3%)	1 (0.3%)	14 (2.2%)
Poor compliance to protocol	1 (0.6%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	2 (0.6%)	2 (0.3%)
Other reason	8 (5.1%)	6 (4.0%)	6 (3.8%)	10 (3.2%)	32 (5.1%)	16 (5.0%)	32 (5.1%)
Continued into LTS12551 study	111 (70.3%)	100 (66.7%)	109 (69.4%)	215 (67.8%)	444 (70.4%)	229 (71.3%)	429 (67.8%)
Entered post-treatment follow-up	158 (100%)	148 (98.7%)	156 (99.4%)	53 (16.7%)	113 (17.9%)	54 (16.8%)	125 (19.7%)
Ongoing in post-treatment follow-up[a]	0	0	0	13 (4.1%)	40 (6.3%)	16 (5.0%)	33 (5.2%)
Completed post-treatment follow-up	147 (93.0%)	141 (94.0%)	147 (93.6%)	20 (6.3%)	32 (5.1%)	19 (5.9%)	44 (7.0%)
Discontinued from post-treatment follow-up	11 (7.0%)	7 (4.7%)	9 (5.7%)	20 (6.3%)	41 (6.5%)	19 (5.9%)	48 (7.6%)
Subject's decision for study discontinuation	7 (4.4%)	5 (3.3%)	7 (4.5%)	16 (5.0%)	33 (5.2%)	16 (5.0%)	37 (5.8%)

[a] The database lock of EFC13579 was planned based on the time when approximately 1638 patients (originally planned sample size) had an opportunity for 52 weeks of treatment. Patients randomized in addition to the originally planned sample size were enrolled less than 1 year before the database lock date and thus did not have an opportunity for 52 weeks of treatment.
Note: percentages are calculated using the number of patients randomized as denominator.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_2017/REPORT/PGM/dis_dispo_r_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dis_dispo_r_t_i.rtf ([redacted]- 9:04)

3.1.2　試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

3.1.2.1　人口統計学的特性及び患者の特性

DRI12544 試験及び EFC13579 試験の人口統計学的特性及びベースラインにおける特性は全般的に類似していた（表 16）。患者の年齢の平均値は、各投与群で 48 歳から 51 歳（範囲：12 歳～87 歳）、女性の割合は 61.3%から 67.9%であった。これら 2 つの試験のランダム化集団には思春期患者（EFC13579 試験で組み入れた 12 歳以上 18 歳未満の患者）107 名、高齢患者（65 歳以上の患者）295 名を含めた。患者の多くは白人であり、アジア／東洋人、及び黒人／アフリカ系の患者の割合は、それぞれ 10.3%から 16.7%、及び 3.2%から 6.0%であった。

EFC13691 試験の年齢の平均値は、患者全体で 51 歳（範囲：15～77 歳）、女性の割合は 60.5%であった。患者の多くは白人（93.8%）であり、アジア／東洋人及び黒人／アフリカ系の患者の割合はそれぞれ 1.0%及び 2.4%であった（詳細は Module 5.3.5.1-4 EFC13691 試験 CSR [Section 9.5.1]に示した）。

表 16 - DRI12544 試験及び EFC13579 試験ーベースラインにおける人口統計学的特性及び患者の特性（ランダム化集団）

	DRI12544			EFC13579			
		Dupilumab/2mL		1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
	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)
Age (years)							
Number	158	150	157	317	631	321	633
Mean (SD)	49.0 (12.7)	51.0 (13.4)	47.5 (12.4)	48.2 (15.6)	47.9 (15.3)	48.2 (14.7)	47.7 (15.6)
Median	50.0	52.0	47.0	51.0	50.0	49.0	49.0
Min : Max	18 : 87	19 : 83	18 : 72	12 : 76	12 : 81	12 : 84	12 : 83
Age group (years) [n (%)]							
Number	158	150	157	317	631	321	633
<18	0	0	0	21 (6.6%)	34 (5.4%)	18 (5.6%)	34 (5.4%)
18-64	145 (91.8%)	130 (86.7%)	146 (93.0%)	253 (79.8%)	512 (81.1%)	263 (81.9%)	516 (81.5%)
65-74	10 (6.3%)	16 (10.7%)	11 (7.0%)	41 (12.9%)	72 (11.4%)	35 (10.9%)	67 (10.6%)
75-84	2 (1.3%)	4 (2.7%)	0	2 (0.6%)	13 (2.1%)	5 (1.6%)	16 (2.5%)
≥85	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0
Sex [n (%)]							
Number	158	150	157	317	631	321	633
Male	54 (34.2%)	54 (36.0%)	54 (34.4%)	119 (37.5%)	244 (38.7%)	103 (32.1%)	239 (37.8%)
Female	104 (65.8%)	96 (64.0%)	103 (65.6%)	198 (62.5%)	387 (61.3%)	218 (67.9%)	394 (62.2%)

	DRI12544			EFC13579			
		Dupilumab/2mL		1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
	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)
Race [n (%)]							
Number	158	150	157	317	631	321	633
Caucasian/White	119 (75.3%)	114 (76.0%)	129 (82.2%)	265 (83.6%)	510 (80.8%)	273 (85.0%)	529 (83.6%)
Black/of African descent	9 (5.7%)	9 (6.0%)	5 (3.2%)	14 (4.4%)	33 (5.2%)	12 (3.7%)	21 (3.3%)
Asian/Oriental	25 (15.8%)	25 (16.7%)	22 (14.0%)	33 (10.4%)	78 (12.4%)	33 (10.3%)	79 (12.5%)
American Indian or Alaska Native	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0
Native Hawaiian or Pacific Islander	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0
Other	5 (3.2%)	1 (0.7%)	1 (0.6%)	4 (1.3%)	9 (1.4%)	3 (0.9%)	4 (0.6%)
Ethnicity [n (%)]							
Number	158	150	157	317	631	321	633
Hispanic	31 (19.6%)	29 (19.3%)	29 (18.5%)	81 (25.6%)	171 (27.1%)	79 (24.6%)	159 (25.1%)
Not Hispanic	127 (80.4%)	121 (80.7%)	128 (81.5%)	236 (74.4%)	460 (72.9%)	242 (75.4%)	474 (74.9%)
Height (cm)							
Number	158	150	157	317	631	321	633
Mean (SD)	164.39 (9.07)	164.57 (9.84)	164.47 (10.00)	164.99 (10.08)	165.48 (10.10)	164.99 (10.01)	165.10 (9.77)
Median	164.00	164.15	164.00	164.00	164.00	164.00	165.00
Min : Max	147.0 : 187.0	147.0 : 203.0	141.0 : 189.0	138.5 : 197.0	140.8 : 197.0	144.0 : 198.0	137.0 : 193.0

	DRI12544			EFC13579			
		Dupilumab/2mL		1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
	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)
Weight (kg)							
Number	158	150	157	317	631	321	633
Mean (SD)	78.70 (18.08)	80.66 (18.34)	80.15 (20.54)	81.18 (21.72)	79.55 (19.01)	79.49 (19.96)	79.49 (20.30)
Median	76.00	78.00	78.00	78.00	78.00	77.00	77.00
Min : Max	41.8 : 131.7	48.5 : 146.8	39.9 : 185.6	30.0 : 227.0	34.0 : 158.0	40.0 : 150.0	32.0 : 154.0
Weight group (kg) [n (%)]							
Number	158	150	157	317	631	321	633
<50	3 (1.9%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)	14 (4.4%)	19 (3.0%)	11 (3.4%)	23 (3.6%)
≥50 - <100	137 (86.7%)	127 (84.7%)	136 (86.6%)	247 (77.9%)	524 (83.0%)	258 (80.4%)	507 (80.1%)
≥100	18 (11.4%)	21 (14.0%)	19 (12.1%)	56 (17.7%)	88 (13.9%)	52 (16.2%)	103 (16.3%)
Body mass index (BMI)(kg/m^2)							
Number	158	150	157	317	631	321	633
Mean (SD)	29.15 (6.39)	29.72 (5.87)	29.51 (6.37)	29.76 (7.25)	29.05 (6.52)	29.21 (6.95)	29.07 (6.68)
Median	28.08	29.30	28.56	28.41	28.20	28.28	27.96
Min : Max	17.8 : 52.3	18.1 : 46.9	16.6 : 53.6	15.6 : 74.1	14.0 : 55.2	15.7 : 55.7	13.8 : 55.8
BMI group (kg/m^2) [n (%)]							
Number	158	150	157	317	631	321	633
<25	37 (23.4%)	36 (24.0%)	42 (26.8%)	79 (24.9%)	186 (29.5%)	93 (29.0%)	178 (28.1%)
≥25 - <30	61 (38.6%)	49 (32.7%)	52 (33.1%)	102 (32.2%)	197 (31.2%)	103 (32.1%)	213 (33.6%)
≥30	60 (38.0%)	65 (43.3%)	63 (40.1%)	136 (42.9%)	248 (39.3%)	125 (38.9%)	242 (38.2%)

	DRI12544			EFC13579			
		Dupilumab/2mL		1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
	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)
Region[a] [n(%)]							
Number	158	150	157	317	631	321	633
Asia	22 (13.9%)	22 (14.7%)	22 (14.0%)	32 (10.1%)	64 (10.1%)	31 (9.7%)	69 (10.9%)
Latin America	32 (20.3%)	30 (20.0%)	32 (20.4%)	90 (28.4%)	176 (27.9%)	87 (27.1%)	177 (28.0%)
East Europe	42 (26.6%)	40 (26.7%)	41 (26.1%)	79 (24.9%)	158 (25.0%)	82 (25.5%)	158 (25.0%)
Western Countries	62 (39.2%)	58 (38.7%)	62 (39.5%)	116 (36.6%)	233 (36.9%)	121 (37.7%)	229 (36.2%)
Territory[b] [n(%)]							
Number	158	150	157	317	631	321	633
North America	39 (24.7%)	39 (26.0%)	38 (24.2%)	78 (24.6%)	151 (23.9%)	78 (24.3%)	155 (24.5%)
European Union	23 (14.6%)	21 (14.0%)	22 (14.0%)	40 (12.6%)	85 (13.5%)	46 (14.3%)	80 (12.6%)
Rest of World	96 (60.8%)	90 (60.0%)	97 (61.8%)	199 (62.8%)	395 (62.6%)	197 (61.4%)	398 (62.9%)

[a] Asia: Japan, South Korea and Taiwan; Latin America: Argentina, Brazil, Colombia, Chile and Mexico; East Europe: Hungary, Poland, Russia, Turkey and Ukraine; Western Countries: Australia, Canada, France, Germany, Italy, New Zealand, South Africa, Spain, United Kingdom and USA
[b] North America: Canada and USA; European Union: France, Germany, Hungary, Italy, Poland, Spain and United Kingdom; Rest of the World: Argentina, Australia, Brazil, Colombia, Chile, Japan, Mexico, New Zealand, Russia, South Africa, South Korea, Taiwan, Turkey, and Ukraine
Note: Number = Number of patients assessed. Percentages are calculated using number of patients assessed as denominator.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_2017/REPORT/PGM/dem_demo_r_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo_r_t_i.rtf ([redacted] 9:03)

3.1.2.2 病歴及びベースラインにおける疾患の特性

DRI12544 試験及び EFC13579 試験のベースラインにおける疾患の特性の要約を表 17に示す。

DRI12544 試験及び EFC13579 試験の対象患者は、中等症又は重症の喘息患者であった。これら 2 試験のベースラインで高用量の ICS を使用していた患者の割合は、各投与群で 49.7%から 54.3%の範囲であった。組入れ前 1 年間の重度喘息増悪の発生回数の平均値は 1.9 から 2.4 で、その中央値は 1 回又は2回であった。ベースラインにおける FEV_1 の予測値に対する割合の平均値は 58.4%から 61.2%、ACQ-5 スコアの平均値は 2.7 から 2.8 であった。喘息発症年齢の平均値は 26.6 歳から 27.4 歳、発症年齢が若年時（18 歳未満）であった患者の割合は 32.9%から 37.6%、罹病期間の平均値は 20 年から 24 年であった。

EFC13691 試験の対象患者は、高用量の ICS 及び長時間作用性の気管支拡張薬を使用中のステロイド依存性の重症喘息患者であった。本試験の組入れ前 1 年間の重度喘息増悪の発生回数の平均値は 2.1 で、組入れ前 1 年間の入院及び/又は ER の受診に至った重度喘息増悪の発生回数の平均値は 1.0 であった。本試験に組み入れた患者全員がベースラインで高用量の ICS を使用し、ベースラインにおける気管支拡張薬投与前の FEV_1 の平均値は 1.6 L であり、他 DRI12544 試験及び EFC13579 試験より低かった。FEV_1 の予測値に対する割合の平均値は 52.2%、ACQ-5 のスコアの平均値は 2.5 であった。喘息発症年齢の平均値は 31.4 歳、発症年齢が若年時であった患者の割合は 23.8%であった（詳細は Module 5.3.5.1-4 EFC13691 試験 CSR [Section 9.5.2]に示した）。

DRI12544 試験及び EFC13579 試験のベースラインにおけるバイオマーカーの要約を表 18に示す。3 つの主要な試験のいずれにおいても、ベースラインにおける血中好酸球数などの Type 2 バイオマーカーの下限値に制限を設けず、患者を組み入れた。DRI12544 試験及び EFC13579 試験のベースラインにおける血中好酸球数の平均値及び中央値は各投与群でほぼ同様であったが、EFC13579 試験では 0.15 Giga/L 未満の患者の割合が高かった（EFC13579 試験の各投与群で 25.9%～30.6%、DRI12544 試験の q2w 群及びプラセボ群で 17.8%～20.0%）。ベースラインにおける FeNO の濃度の平均値、並びに PEF の平均値及び中央値は DRI12544 試験で EFC13579 試験よりわずかに高かった。2 つの試験間でこれらの項目以外のベースラインにおける疾患特性としたバイオマーカーは全般的に同様であった。

EFC13691 試験のベースラインにおける血中好酸球数の平均値は 0.35 Giga/L、中央値は 0.26 Giga/L であり、DRI12544 試験及び EFC13579 試験の値と同様であった。ベースラインにおける血中好酸球数で区分した患者の割合は、0.15 Giga/L 未満が 28.6%、0.3 Giga/L 以上が 42.4%であった（詳細は Module 5.3.5.1-4 EFC13691 試験 CSR [Section 9.5.3]に示した）。

AD、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、慢性副鼻腔炎、鼻茸、好酸球性食道炎、食物アレルギー又は蕁麻疹の病歴を有する患者は、併存疾患の病歴（既往歴又は合併症［comorbidity history 又は ongoing comorbid disease］）を有する患者とした。Type 2 炎症は、これらの併存疾患のいずれにおいても重要な役割を果たすと考えられている。

AD、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、好酸球性食道炎、食物アレルギー、若しくは蕁麻疹の合併症を有する患者、又はベースラインにおける総 IgE の濃度が 100 IU/mL 以上かつ環境抗原特異

的 IgE が陽性（0.35 IU/mL 以上）である患者は、アトピー性の病態（ongoing atopic medical condition）を有する患者とした。

DRI12544 試験及び EFC13579 試験の併存疾患の病歴の要約を表 19に示す。これら 2 つの試験で併存疾患の病歴を有する患者の割合は、各投与群で 73%から 81%の範囲であった。

EFC13691 試験でアトピー性の病態を有する患者の割合は、患者全体で 71.9%と多く、アレルギー性鼻炎を有する患者の割合が 55.7%で最も高かった。詳細は Module 5.3.5.1-4 EFC13691 試験 CSR [Section 9.5.4]に示した。

表 17 - DRI12544 試験及び EFC13579 試験ーベースラインにおける疾患の特性（ランダム化集団）

	DRI12544			EFC13579			
		Dupilumab/2mL		1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
	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)
ICS dose level at baseline							
Number	155	144	153	317	631	321	633
High	77 (49.7%)	75 (52.1%)	79 (51.6%)	172 (54.3%)	317 (50.2%)	167 (52.0%)	323 (51.0%)
Medium	78 (50.3%)	69 (47.9%)	74 (48.4%)	144 (45.4%)	310 (49.1%)	151 (47.0%)	303 (47.9%)
Low	0	0	0	1 (0.3%)	4 (0.6%)	3 (0.9%)	7 (1.1%)
Age at onset of asthma (years)							
Number	158	149	155	317	631	321	633
Mean (SD)	27.0 (18.1)	27.1 (18.4)	27.0 (17.5)	27.2 (19.1)	27.1 (19.2)	27.4 (18.6)	26.6 (19.4)
Median	27.0	28.0	28.0	29.0	26.0	28.0	26.0
Min : Max	0 : 67	0 : 65	0 : 61	0 : 69	0 : 77	0 : 71	0 : 78
<18	55 (34.8%)	49 (32.9%)	52 (33.5%)	113 (35.6%)	237 (37.6%)	116 (36.1%)	238 (37.6%)
18 - 40	60 (38.0%)	59 (39.6%)	62 (40.0%)	110 (34.7%)	216 (34.2%)	111 (34.6%)	228 (36.0%)
>40	43 (27.2%)	41 (27.5%)	41 (26.5%)	94 (29.7%)	178 (28.2%)	94 (29.3%)	167 (26.4%)
Time since first diagnosis of asthma (years)							
Number	158	149	156	317	631	321	633
Mean (SD)	21.96 (16.46)	23.95 (15.73)	20.21 (13.43)	21.01 (15.25)	20.85 (15.54)	20.74 (15.48)	21.10 (15.19)
Median	18.46	21.92	18.00	17.83	17.33	16.42	16.50
Min : Max	1.1 : 70.4	1.2 : 69.3	1.2 : 63.5	1.4 : 76.4	1.2 : 71.5	1.2 : 70.4	1.1 : 70.3

	DRI12544			EFC13579			
		Dupilumab/2mL		1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
	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)
With ongoing atopic medical condition[a] [n (%)]							
Number	157	150	156	317	631	321	633
Yes	127 (80.9%)	121 (80.7%)	128 (82.1%)	266 (83.9%)	509 (80.7%)	266 (82.9%)	524 (82.8%)
Smoking history							
Number	158	150	157	317	631	321	633
Former	34 (21.5%)	32 (21.3%)	36 (22.9%)	59 (18.6%)	126 (20.0%)	67 (20.9%)	116 (18.3%)
Never	124 (78.5%)	118 (78.7%)	121 (77.1%)	258 (81.4%)	505 (80.0%)	254 (79.1%)	517 (81.7%)
Time since cessation[b] (years)							
Number	34	32	36	59	126	67	116
Mean (SD)	13.45 (11.12)	16.32 (13.26)	12.96 (11.49)	15.86 (12.82)	17.88 (13.30)	16.10 (12.21)	18.18 (12.39)
Median	12.00	16.29	9.71	12.83	15.79	12.25	15.75
Min : Max	0.6 : 42.3	0.6 : 39.3	0.7 : 38.5	0.6 : 48.6	0.7 : 52.4	0.8 : 48.4	0.6 : 49.6
Pack-year							
Number	34	32	35	59	126	67	116
Mean (SD)	4.31 (3.13)	4.33 (3.15)	3.88 (3.42)	3.96 (2.81)	3.89 (2.69)	4.07 (3.12)	4.15 (3.04)
Median	3.80	3.25	2.40	3.50	3.25	2.85	3.75
Min : Max	0.0 : 10.0	0.0 : 10.0	0.0 : 10.0	0.0 : 10.0	0.0 : 10.0	0.1 : 10.0	0.1 : 10.0

	DRI12544			EFC13579			
		Dupilumab/2mL		1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
	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)
Number of severe asthma exacerbations[c] experienced in the past year							
Number	158	150	157	317	631	321	633
Mean (SD)	2.27 (2.25)	1.85 (1.43)	2.37 (2.29)	2.07 (1.58)	2.07 (2.66)	2.31 (2.07)	2.02 (1.86)
Median	1.50	1.00	2.00	2.00	1.00	2.00	1.00
Min : Max	1.0 : 20.0	1.0 : 12.0	1.0 : 15.0	1.0 : 12.0	1.0 : 50.0	1.0 : 12.0	1.0 : 24.0
1	79 (50.0%)	87 (58.0%)	72 (45.9%)	150 (47.3%)	340 (53.9%)	144 (44.9%)	330 (52.1%)
2	35 (22.2%)	27 (18.0%)	43 (27.4%)	91 (28.7%)	163 (25.8%)	93 (29.0%)	158 (25.0%)
3	19 (12.0%)	23 (15.3%)	18 (11.5%)	39 (12.3%)	64 (10.1%)	36 (11.2%)	80 (12.6%)
≥4	25 (15.8%)	13 (8.7%)	24 (15.3%)	37 (11.7%)	64 (10.1%)	48 (15.0%)	65 (10.3%)
Number of severe asthma exacerbations[c] requiring hospitalization or urgent medical care experienced in the past year							
Number	158	150	157	316	631	321	633
Mean (SD)	0.65 (1.37)	0.57 (0.91)	0.79 (1.47)	0.62 (1.15)	0.69 (1.41)	0.82 (1.59)	0.66 (1.21)
Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Min : Max	0.0 : 10.0	0.0 : 4.0	0.0 : 13.0	0.0 : 8.0	0.0 : 15.0	0.0 : 12.0	0.0 : 10.0
0	105 (66.5%)	93 (62.0%)	92 (58.6%)	205 (64.9%)	393 (62.3%)	190 (59.2%)	385 (60.8%)
1	33 (20.9%)	40 (26.7%)	34 (21.7%)	64 (20.3%)	155 (24.6%)	80 (24.9%)	170 (26.9%)
2	9 (5.7%)	7 (4.7%)	21 (13.4%)	31 (9.8%)	45 (7.1%)	27 (8.4%)	35 (5.5%)
3	5 (3.2%)	8 (5.3%)	5 (3.2%)	7 (2.2%)	16 (2.5%)	7 (2.2%)	25 (3.9%)
≥4	6 (3.8%)	2 (1.3%)	5 (3.2%)	9 (2.8%)	22 (3.5%)	17 (5.3%)	18 (2.8%)

	DRI12544			EFC13579			
		Dupilumab/2mL		1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
	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)
Baseline pre-bronchodilator FEV1 (L)							
Number	158	150	157	317	631	321	633
Mean (SD)	1.82 (0.55)	1.79 (0.52)	1.85 (0.53)	1.76 (0.61)	1.78 (0.62)	1.75 (0.57)	1.78 (0.60)
Median	1.74	1.72	1.75	1.70	1.72	1.69	1.75
Min : Max	0.9 : 3.6	0.8 : 3.4	0.8 : 3.8	0.5 : 3.5	0.4 : 4.2	0.5 : 3.7	0.4 : 3.8
Baseline pre-bronchodilator FEV1 percent predicted (%)							
Number	158	150	157	317	631	321	633
Mean (SD)	60.96 (10.72)	61.23 (11.00)	60.76 (10.39)	58.43 (13.22)	58.38 (13.52)	58.35 (13.87)	58.51 (13.52)
Median	62.00	61.50	62.00	60.00	60.00	60.00	60.00
Min : Max	40.0 : 80.0	40.0 : 89.0	40.0 : 80.0	19.0 : 90.0	20.0 : 99.0	13.0 : 88.0	17.0 : 89.0
Baseline post-bronchodilator FEV1 (L)							
Number	158	150	157	317	631	321	633
Mean (SD)	2.18 (0.66)	2.18 (0.63)	2.25 (0.64)	2.16 (0.71)	2.16 (0.74)	2.14 (0.69)	2.17 (0.72)
Median	2.08	2.16	2.12	2.06	2.04	2.07	2.10
Min : Max	1.1 : 4.1	1.1 : 4.1	1.2 : 4.9	0.6 : 4.7	0.7 : 5.0	0.6 : 4.2	0.4 : 4.5

	DRI12544			EFC13579			
		Dupilumab/2mL		1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
	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)
Baseline FEV1 reversibility (%)							
Number	158	150	157	317	631	321	633
Mean (SD)	27.94 (14.32)	26.66 (17.50)	27.37 (16.59)	25.06 (18.76)	27.39 (22.79)	26.45 (17.65)	25.73 (23.79)
Median	24.43	21.01	22.98	20.26	22.39	22.16	19.33
Min : Max	11.5 : 84.6	-0.9 : 132.6	11.8 : 132.0	-23.7 : 167.7	-37.3 : 147.2	-5.9 : 114.3	-15.3 : 268.9
Baseline AM PEF (L/min)							
Number	158	150	157	317	627	321	633
Mean (SD)	305.56 (122.09)	303.32 (117.60)	300.50 (112.74)	286.84 (111.72)	281.37 (112.13)	281.27 (107.57)	294.55 (115.93)
Median	295.79	298.43	286.17	277.20	271.14	272.43	282.33
Min : Max	72.7 : 689.8	87.4 : 616.3	74.6 : 660.3	73.4 : 658.7	65.6 : 674.0	72.0 : 616.2	61.9 : 702.0
Baseline PM PEF (L/min)							
Number	158	150	157	317	626	321	632
Mean (SD)	320.52 (125.51)	315.06 (119.77)	315.64 (115.98)	298.31 (110.59)	293.55 (115.34)	294.75 (109.17)	306.93 (116.37)
Median	306.00	310.29	309.14	286.00	284.88	282.50	296.21
Min : Max	76.0 : 703.1	109.1 : 646.0	79.7 : 702.2	69.5 : 659.8	66.8 : 747.3	64.3 : 613.8	60.8 : 695.3
Baseline AM symptom score							
Number	158	150	157	317	631	321	633
Mean (SD)	1.17 (0.79)	1.24 (0.81)	1.25 (0.78)	1.16 (0.81)	1.14 (0.85)	1.12 (0.84)	1.12 (0.87)
Median	1.14	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Min : Max	0.0 : 3.3	0.0 : 3.1	0.0 : 4.0	0.0 : 3.1	0.0 : 4.0	0.0 : 4.0	0.0 : 3.9

	DRI12544			EFC13579			
		Dupilumab/2mL		1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
	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)
Baseline PM symptom score							
Number	158	150	157	317	631	321	633
Mean (SD)	1.32 (0.81)	1.42 (0.79)	1.47 (0.85)	1.27 (0.82)	1.26 (0.85)	1.23 (0.82)	1.27 (0.84)
Median	1.29	1.46	1.33	1.20	1.17	1.14	1.29
Min : Max	0.0 : 3.1	0.0 : 3.9	0.0 : 3.7	0.0 : 3.3	0.0 : 4.0	0.0 : 4.0	0.0 : 3.7
Baseline number of nocturnal awakenings/night							
Number	158	150	157	317	631	321	633
Mean (SD)	0.46 (0.64)	0.61 (1.12)	0.55 (0.78)	0.52 (0.81)	0.56 (0.94)	0.50 (0.81)	0.54 (0.87)
Median	0.15	0.17	0.17	0.14	0.14	0.14	0.14
Min : Max	0.0 : 3.0	0.0 : 10.0	0.0 : 3.7	0.0 : 5.6	0.0 : 7.0	0.0 : 5.4	0.0 : 5.9
Baseline ACQ-5 score							
Number	158	150	157	317	631	321	633
Mean (SD)	2.69 (0.80)	2.73 (0.82)	2.80 (0.83)	2.71 (0.73)	2.76 (0.80)	2.77 (0.77)	2.77 (0.76)
Median	2.60	2.60	2.60	2.60	2.60	2.60	2.60
Min : Max	1.6 : 5.4	1.6 : 5.6	0.0 : 5.4	0.6 : 5.6	1.2 : 6.0	0.6 : 5.8	0.0 : 5.6
Baseline AQLQ global score							
Number	156	148	153	299	591	314	603
Mean (SD)	4.12 (1.10)	4.03 (1.15)	3.91 (1.13)	4.26 (1.02)	4.31 (1.08)	4.30 (1.03)	4.28 (1.05)
Median	4.16	4.03	4.09	4.22	4.28	4.30	4.31
Min : Max	1.5 : 6.7	1.0 : 6.8	1.3 : 6.8	1.2 : 6.8	1.0 : 6.8	1.4 : 6.8	1.6 : 7.0

	DRI12544			EFC13579			
		Dupilumab/2mL		1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
	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)
Baseline number of inhalations of salbutamol/albuterol and levosalbutamol/levabutero l /24 hours							
Number	158	150	157	317	631	321	633
Mean (SD)	2.72 (2.73)	2.98 (2.74)	3.25 (3.15)	3.15 (3.55)	3.45 (4.23)	3.13 (4.04)	3.14 (3.48)
Median	2.07	2.42	2.50	2.29	2.17	2.00	2.33
Min : Max	0.0 : 15.3	0.0 : 15.0	0.0 : 18.9	0.0 : 30.0	0.0 : 32.6	0.0 : 28.8	0.0 : 29.7

ICS: inhaled corticosteroid
[a] A patient is considered to have ongoing atopic medical condition if he/she has any of the following ongoing conditions: atopic dermatitis, allergic conjunctivitis or rhinitis, eosinophilic esophagitis, food allergy, hives; or has baseline total IgE >=100 IU/mL and at least one aeroantigen specific IgE is positive (>0.35 IU/mL) at baseline.
[b] Time since cessation of smoking is calculated up to Visit 1 date for DRI12544 and randomization date for EFC13579.
[c] 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.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_2017/REPORT/PGM/dem_basdisease_r_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_basdisease_r_t_i.rtf ([redacted] 9:02)

表 18 - DRI12544 試験及び EFC13579 試験ーベースラインにおけるバイオマーカー（記述統計、ランダム化集団）

	DRI12544			EFC13579			
		Dupilumab/2mL		1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
	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)
Baseline Blood Eosinophil (GIGA/L)							
Number	158	150	157	317	630	320	633
Mean (SD)	0.34 (0.30)	0.36 (0.35)	0.32 (0.25)	0.37 (0.34)	0.35 (0.35)	0.39 (0.42)	0.35 (0.37)
Median	0.26	0.25	0.26	0.27	0.25	0.27	0.25
Q1 : Q3	0.16 : 0.43	0.16 : 0.45	0.16 : 0.39	0.14 : 0.49	0.12 : 0.47	0.14 : 0.47	0.13 : 0.46
Min : Max	0.0 : 2.1	0.0 : 2.7	0.1 : 1.8	0.0 : 2.2	0.0 : 3.6	0.0 : 3.6	0.0 : 4.3
Baseline Blood Eosinophil (GIGA/L) Group							
< 0.15	31 (19.6%)	30 (20.0%)	28 (17.8%)	85 (26.8%)	193 (30.6%)	83 (25.9%)	181 (28.6%)
>= 0.15 - < 0.3	59 (37.3%)	55 (36.7%)	65 (41.4%)	84 (26.5%)	173 (27.5%)	95 (29.7%)	175 (27.6%)
>= 0.3	68 (43.0%)	65 (43.3%)	64 (40.8%)	148 (46.7%)	264 (41.9%)	142 (44.4%)	277 (43.8%)
Baseline FeNO (ppb)							
Number	144	136	141	311	624	316	627
Mean (SD)	38.95 (34.79)	39.25 (36.67)	37.16 (29.86)	34.47 (28.54)	34.45 (34.91)	38.39 (38.00)	34.01 (29.74)
Median	28.00	29.00	29.00	26.00	23.00	27.00	24.00
Q1 : Q3	16.00 : 45.50	17.00 : 47.00	14.00 : 51.00	15.00 : 45.00	14.00 : 42.00	16.00 : 47.00	14.00 : 42.00
Min : Max	3.0 : 186.0	6.0 : 224.0	3.0 : 175.0	3.0 : 197.0	3.0 : 387.0	5.0 : 351.0	4.0 : 202.0

	DRI12544			EFC13579			
		Dupilumab/2mL		1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
	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)
Baseline FeNO (ppb) Group							
< 25	61 (42.4%)	60 (44.1%)	64 (45.4%)	149 (47.9%)	325 (52.1%)	144 (45.6%)	317 (50.6%)
>= 25 - < 50	53 (36.8%)	45 (33.1%)	41 (29.1%)	91 (29.3%)	180 (28.8%)	97 (30.7%)	186 (29.7%)
>= 50	30 (20.8%)	31 (22.8%)	36 (25.5%)	71 (22.8%)	119 (19.1%)	75 (23.7%)	124 (19.8%)
Baseline Total IgE (IU/ML)							
Number	157	150	157	314	624	318	626
Mean (SD)	419.31 (736.31)	416.21 (607.07)	367.83 (555.50)	393.90 (624.70)	460.96 (817.75)	448.47 (796.66)	415.08 (701.40)
Median	200.00	176.50	158.00	174.50	154.00	178.50	174.00
Q1 : Q3	87.00 : 448.00	51.00 : 490.00	73.00 : 405.00	63.00 : 456.00	60.00 : 449.50	59.00 : 436.00	63.00 : 452.00
Min : Max	9.0 : 5000.0	5.0 : 3821.0	1.0 : 3413.0	1.0 : 5000.0	1.0 : 5000.0	3.0 : 5000.0	1.0 : 5000.0
Baseline ECP (NG/ML)							
Number	157	149	155	313	626	319	626
Mean (SD)	21.92 (29.00)	24.00 (26.55)	24.97 (27.87)	26.02 (28.83)	26.32 (30.02)	27.13 (29.99)	24.16 (27.07)
Median	13.00	14.00	16.00	17.00	16.00	17.00	16.00
Q1 : Q3	6.00 : 27.00	7.00 : 30.00	9.00 : 30.00	9.00 : 32.00	8.00 : 34.00	9.00 : 32.00	8.00 : 31.00
Min : Max	1.0 : 196.0	1.0 : 133.0	1.0 : 200.0	1.0 : 200.0	1.0 : 200.0	1.0 : 198.0	1.0 : 200.0
Baseline Periostin - Shino test (NG/ML)							
Number	157	142	154	314	625	319	629
Mean (SD)	95.40 (42.86)	98.19 (43.67)	94.26 (43.34)	79.62 (36.58)	79.88 (39.18)	80.94 (40.73)	78.49 (37.90)
Median	84.00	87.00	87.00	71.70	70.60	71.00	69.70
Q1 : Q3	68.00 : 108.00	71.00 : 116.00	67.00 : 109.00	52.70 : 94.80	55.30 : 93.70	54.10 : 94.20	53.80 : 91.50
Min : Max	42.0 : 313.0	38.0 : 344.0	36.0 : 351.0	27.8 : 244.9	20.5 : 368.2	25.1 : 312.8	19.2 : 298.5

	DRI12544			EFC13579			
		Dupilumab/2mL		1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
	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)
Baseline Eotaxin-3 (PG/ML)							
Number	157	148	156	312	618	318	625
Mean (SD)	83.76 (300.36)	59.01 (46.60)	58.41 (43.29)	52.11 (86.35)	78.30 (340.04)	50.89 (57.85)	69.53 (481.53)
Median	47.65	49.20	48.64	36.50	39.15	37.45	38.30
Q1 : Q3	30.08 : 71.90	31.69 : 75.95	31.22 : 70.19	23.35 : 61.30	26.00 : 61.30	22.30 : 62.60	24.50 : 58.10
Min : Max	3.9 : 3774.1	3.9 : 349.3	3.9 : 246.8	2.0 : 1180.0	2.0 : 6430.0	2.0 : 723.0	2.0 : 12000.0
Baseline TARC (PG/ML)							
Number	158	150	157	309	624	319	622
Mean (SD)	602.27 (1399.52)	616.41 (1074.74)	471.93 (315.91)	377.88 (288.22)	394.12 (457.89)	398.00 (344.16)	364.35 (295.58)
Median	359.24	445.75	390.22	296.00	314.50	300.00	295.00
Q1 : Q3	259.53 : 550.17	302.61 : 632.50	274.29 : 598.68	205.00 : 457.00	204.50 : 461.00	201.00 : 484.00	190.00 : 436.00
Min : Max	58.9 : 15419.0	84.0 : 12453.0	54.4 : 2119.5	33.1 : 1970.0	15.6 : 8600.0	34.0 : 3210.0	15.6 : 3170.0

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_2017/REPORT/PGM/dem_basbiomarker_r_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_basbiomarker_r_t_i.rtf ([redacted] 4:43)

表 19 - DRI12544 試験及び EFC13579 試験ー併存疾患の病歴（ランダム化集団）

	DRI12544			EFC13579			
		Dupilumab/2mL		1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
	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)
Any comorbidity medical history[a] [n (%)]							
Number	154	149	154	317	631	321	633
Yes	119 (77.3%)	118 (79.2%)	113 (73.4%)	258 (81.4%)	491 (77.8%)	254 (79.1%)	498 (78.7%)
Ongoing condition	113 (73.4%)	112 (75.2%)	110 (71.4%)	253 (79.8%)	478 (75.8%)	252 (78.5%)	495 (78.2%)
Atopic dermatitis history [n (%)]							
Number	154	149	153	317	631	321	633
Yes	16 (10.4%)	10 (6.7%)	16 (10.5%)	40 (12.6%)	72 (11.4%)	43 (13.4%)	67 (10.6%)
Ongoing condition	12 (7.8%)	7 (4.7%)	13 (8.5%)	35 (11.0%)	61 (9.7%)	38 (11.8%)	62 (9.8%)
Allergic conjunctivitis and allergic rhinitis history [n (%)]							
Number	154	149	154	317	631	321	633
Yes	28 (18.2%)	26 (17.4%)	28 (18.2%)	44 (13.9%)	83 (13.2%)	48 (15.0%)	90 (14.2%)
Ongoing condition[b]	24 (15.6%)	21 (14.1%)	26 (16.9%)	42 (13.2%)	76 (12.0%)	48 (15.0%)	85 (13.4%)
Allergic conjunctivitis history [n (%)]							
Number	154	149	154	317	631	321	633
Yes	32 (20.8%)	27 (18.1%)	29 (18.8%)	46 (14.5%)	91 (14.4%)	49 (15.3%)	94 (14.8%)
Ongoing condition	29 (18.8%)	21 (14.1%)	27 (17.5%)	44 (13.9%)	83 (13.2%)	49 (15.3%)	89 (14.1%)

	DRI12544			EFC13579			
		Dupilumab/2mL		1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
	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)
Allergic rhinitis history [n (%)]							
Number	154	149	154	317	631	321	633
Yes	102 (66.2%)	99 (66.4%)	94 (61.0%)	222 (70.0%)	427 (67.7%)	227 (70.7%)	443 (70.0%)
Ongoing condition	99 (64.3%)	95 (63.8%)	92 (59.7%)	221 (69.7%)	421 (66.7%)	225 (70.1%)	438 (69.2%)
Chronic rhinosinusitis [n (%)]							
Number	154	149	153	317	631	321	633
Yes	18 (11.7%)	23 (15.4%)	32 (20.9%)	62 (19.6%)	123 (19.5%)	65 (20.2%)	120 (19.0%)
Ongoing condition	16 (10.4%)	19 (12.8%)	27 (17.6%)	56 (17.7%)	112 (17.7%)	63 (19.6%)	113 (17.9%)
Nasal polyposis history [n (%)]							
Number	154	149	154	317	631	321	633
Yes	18 (11.7%)	25 (16.8%)	30 (19.5%)	53 (16.7%)	106 (16.8%)	53 (16.5%)	98 (15.5%)
Ongoing condition	11 (7.1%)	18 (12.1%)	19 (12.3%)	41 (12.9%)	80 (12.7%)	40 (12.5%)	81 (12.8%)
Eosinophilic esophagitis history [n (%)]							
Number	154	149	154	317	631	321	633
Yes	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	2 (0.6%)	0
Ongoing condition	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	2 (0.6%)	0

	DRI12544			EFC13579			
		Dupilumab/2mL		1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
	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)
Food allergy history [n (%)]							
Number	154	149	154	317	631	321	633
Yes	17 (11.0%)	18 (12.1%)	13 (8.4%)	30 (9.5%)	48 (7.6%)	37 (11.5%)	52 (8.2%)
Ongoing condition	15 (9.7%)	16 (10.7%)	12 (7.8%)	28 (8.8%)	48 (7.6%)	36 (11.2%)	47 (7.4%)
Hives history [n (%)]							
Number	154	148	154	317	631	321	633
Yes	17 (11.0%)	6 (4.1%)	15 (9.7%)	26 (8.2%)	40 (6.3%)	21 (6.5%)	43 (6.8%)
Ongoing condition	8 (5.2%)	4 (2.7%)	13 (8.4%)	19 (6.0%)	30 (4.8%)	15 (4.7%)	30 (4.7%)

[a] A patient is considered with comorbidity history or ongoing comorbid disease if the patient had or has any of the following diseases: atopic dermatitis, allergic conjunctivitis, allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis, nasal polyposis, eosinophillic esophagitis, food allergy and hives.
[b] Both allergic conjunctivitis and allergic rhinitis are ongoing.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_2017/REPORT/PGM/dem_medhist_preprint_atopic_r_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_medhist_preprint_atopic_r_t_i.rtf ([redacted] 9:04)

3.1.2.3 曝露及び併用療法

DRI12544 試験及び EFC13579 試験における治験薬（デュピルマブ及びプラセボ）投与の遵守状況の要約を表 20に示す。3 つの主要な試験の治験薬投与の遵守率は全般的に高く、各投与群で 98%を上回った。基本治療薬の遵守状況は CSR に要約を示した。患者が記録した日記に基づく基本治療薬の遵守率の平均値は、DRI12544 試験の各投与群で 89%から 93%、EFC13579 試験で 73%から 76%、EFC13691 試験で 86%から 87%の範囲であった（Module 5.3.5.1-2 DRI12544 試験 CSR [Section 9.6]、Module 5.3.5.1-3 EFC13579 試験 CSR [Section 9.6]及び Module 5.3.5.1-4 EFC13691 試験 CSR [Section 9.6]）。

DRI12544 試験（24 週間投与）及び EFC13579 試験（52 週間投与）における治験薬の曝露状況の要約を表 21に示す。デュピルマブ群 200 mg q2w 群及び 300 mg q2w 群の治験薬の曝露期間の平均値は、DRI12544 試験ではどちらも 162 日、EFC13579 試験でそれぞれ 340 日及び 333 日であり、プラセボ群での平均値は DRI12544 試験で 162 日、EFC13579 試験で 337 日及び 344 日であった。

EFC13691 試験での治験薬の曝露期間の平均値は、デュピルマブ 300 mg q2w 群で 166 日、プラセボ群で 165 日であった（詳細は Module 5.3.5.1-4 EFC13691 試験 CSR [Section 11.1]に示した）。OCS の減量を行った本試験では、Week 24 時点の OCS 用量のベースラインからの減少率を主要評価項目とした。有効性が期待できる OCS の最低用量である、ベースラインにおける OCS の至適用量の中央値は、デュピルマブ 300 mg q2w 群及びプラセボ群のどちらも 10.0 mg/日であった。本試験における OCS の減量の検討については3.2.7項に示す。

表 20 - DRI12544 試験及び EFC13579 試験ー治験薬の投与遵守状況（安全性解析対象集団）

	DRI12544			EFC13579			
		Dupilumab/2mL		1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
	Placebo/2mL (N=158)	200 mg q2w (N=148)	300 mg q2w (N=156)	Placebo (N=313)	Dupilumab (N=631)	Placebo (N=321)	Dupilumab (N=632)
% injections with compliance to IMP administration							
Number	158	148	156	313	631	321	632
Mean (SD)	99.43 (2.09)	99.43 (2.21)	99.11 (4.54)	98.32 (3.71)	98.40 (3.74)	98.04 (4.29)	98.12 (4.83)
Median	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
Min : Max	88.9 : 100.0	84.6 : 100.0	53.8 : 100.0	77.8 : 100.0	70.4 : 100.0	66.7 : 100.0	57.1 : 100.0
Overall compliance [n(%)]							
Number	158	148	156	313	631	321	632
Patients with <80%	0	0	1 (0.6%)	2 (0.6%)	4 (0.6%)	2 (0.6%)	12 (1.9%)
Patients with >=80%	158 (100%)	148 (100%)	155 (99.4%)	311 (99.4%)	627 (99.4%)	319 (99.4%)	620 (98.1%)

Note: Patients are counted in a treatment group based on the treatment actually received.
Loading dose is counted as 2 injections.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_2017/REPORT/PGM/cdc_compliance_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_compliance_s_t_i.rtf ([redacted] 9:01)

表 21 - DRI12544 試験及び EFC13579 試験ー治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）

	DRI12544			EFC13579			
		Dupilumab/2mL		1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
	Placebo/2mL (N=158)	200 mg q2w (N=148)	300 mg q2w (N=156)	Placebo (N=313)	Dupilumab (N=631)	Placebo (N=321)	Dupilumab (N=632)
Cumulative exposure to study treatment (patient years)	69.9	65.5	69.2	289.0	588.1	302.7	576.8
Duration of study treatment (Day)							
Number	158	148	156	313	631	321	632
Mean (SD)	161.7 (25.7)	161.7 (27.3)	162.1 (28.8)	337.3 (75.5)	340.4 (73.9)	344.4 (64.7)	333.4 (83.8)
Median	168.0	168.0	168.0	364.0	364.0	364.0	364.0
Min : Max	14 : 175	14 : 176	14 : 180	14 : 403	14 : 395	14 : 444	14 : 405
Duration of study treatment by category [n(%)]							
>0 and <=2 weeks	2 (1.3%)	1 (0.7%)	3 (1.9%)	1 (0.3%)	5 (0.8%)	1 (0.3%)	6 (0.9%)
>2 and <=4 weeks	2 (1.3%)	1 (0.7%)	0	3 (1.0%)	4 (0.6%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)
>4 and <=12 weeks	1 (0.6%)	5 (3.4%)	4 (2.6%)	6 (1.9%)	12 (1.9%)	4 (1.2%)	20 (3.2%)
>12 and <=24 weeks	104 (65.8%)	103 (69.6%)	108 (69.2%)	10 (3.2%)	21 (3.3%)	12 (3.7%)	27 (4.3%)
>24 and <=36 weeks	49 (31.0%)	38 (25.7%)	41 (26.3%)	12 (3.8%)	12 (1.9%)	7 (2.2%)	14 (2.2%)
>36 and <=48 weeks	0	0	0	8 (2.6%)	16 (2.5%)	11 (3.4%)	18 (2.8%)
>48 and <=52 weeks	0	0	0	179 (57.2%)	369 (58.5%)	202 (62.9%)	386 (61.1%)
>52 weeks	0	0	0	94 (30.0%)	192 (30.4%)	83 (25.9%)	158 (25.0%)

	DRI12544			EFC13579			
		Dupilumab/2mL		1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
	Placebo/2mL (N=158)	200 mg q2w (N=148)	300 mg q2w (N=156)	Placebo (N=313)	Dupilumab (N=631)	Placebo (N=321)	Dupilumab (N=632)
Number of patients with duration of study treatment by category [n(%)]							
>0 week	158 (100%)	148 (100%)	156 (100%)	313 (100%)	631 (100%)	321 (100%)	632 (100%)
>2 weeks	156 (98.7%)	147 (99.3%)	153 (98.1%)	312 (99.7%)	626 (99.2%)	320 (99.7%)	626 (99.1%)
>4 weeks	154 (97.5%)	146 (98.6%)	153 (98.1%)	309 (98.7%)	622 (98.6%)	319 (99.4%)	623 (98.6%)
>12 weeks	153 (96.8%)	141 (95.3%)	149 (95.5%)	303 (96.8%)	610 (96.7%)	315 (98.1%)	603 (95.4%)
>24 weeks	49 (31.0%)	38 (25.7%)	41 (26.3%)	293 (93.6%)	589 (93.3%)	303 (94.4%)	576 (91.1%)
>36 weeks	0	0	0	281 (89.8%)	577 (91.4%)	296 (92.2%)	562 (88.9%)
>48 weeks	0	0	0	273 (87.2%)	561 (88.9%)	285 (88.8%)	544 (86.1%)
>52 weeks	0	0	0	94 (30.0%)	192 (30.4%)	83 (25.9%)	158 (25.0%)
Number of injections[a] [n(%)]							
2 injections	2 (1.3%)	1 (0.7%)	3 (1.9%)	1 (0.3%)	5 (0.8%)	1 (0.3%)	6 (0.9%)
3 injections	2 (1.3%)	1 (0.7%)	1 (0.6%)	3 (1.0%)	6 (1.0%)	1 (0.3%)	9 (1.4%)
4 injections	0	2 (1.4%)	2 (1.3%)	3 (1.0%)	4 (0.6%)	2 (0.6%)	7 (1.1%)
5 injections	0	3 (2.0%)	1 (0.6%)	0	1 (0.2%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)
6 injections	0	0	0	3 (1.0%)	5 (0.8%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
7 injections	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)
8 injections	2 (1.3%)	0	0	3 (1.0%)	4 (0.6%)	0	7 (1.1%)
9 injections	0	0	0	3 (1.0%)	5 (0.8%)	2 (0.6%)	4 (0.6%)
10 injections	3 (1.9%)	0	0	0	2 (0.3%)	4 (1.2%)	5 (0.8%)
11 injections	3 (1.9%)	3 (2.0%)	3 (1.9%)	1 (0.3%)	6 (1.0%)	3 (0.9%)	9 (1.4%)
12 injections	11 (7.0%)	10 (6.8%)	5 (3.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	2 (0.6%)	3 (0.5%)
13 injections	134 (84.8%)	127 (85.8%)	139 (89.1%)	3 (1.0%)	2 (0.3%)	0	3 (0.5%)
14 injections	0	1 (0.7%)	0	3 (1.0%)	3 (0.5%)	2 (0.6%)	0

	DRI12544			EFC13579			
		Dupilumab/2mL		1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
	Placebo/2mL (N=158)	200 mg q2w (N=148)	300 mg q2w (N=156)	Placebo (N=313)	Dupilumab (N=631)	Placebo (N=321)	Dupilumab (N=632)
15 injections	0	0	1 (0.6%)	4 (1.3%)	3 (0.5%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
16 injections	0	0	0	2 (0.6%)	1 (0.2%)	2 (0.6%)	3 (0.5%)
17 injections	0	0	0	0	2 (0.3%)	0	3 (0.5%)
18 injections	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	3 (0.9%)	3 (0.5%)
19 injections	0	0	0	2 (0.6%)	6 (1.0%)	1 (0.3%)	4 (0.6%)
20 injections	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	2 (0.6%)	0
21 injections	0	0	0	3 (1.0%)	5 (0.8%)	3 (0.9%)	4 (0.6%)
22 injections	0	0	0	2 (0.6%)	6 (1.0%)	4 (1.2%)	5 (0.8%)
23 injections	0	0	0	2 (0.6%)	7 (1.1%)	9 (2.8%)	9 (1.4%)
24 injections	0	0	0	10 (3.2%)	22 (3.5%)	9 (2.8%)	18 (2.8%)
25 injections	0	0	0	27 (8.6%)	29 (4.6%)	19 (5.9%)	39 (6.2%)
26 injections	0	0	0	55 (17.6%)	108 (17.1%)	56 (17.4%)	116 (18.4%)
27 injections	0	0	0	179 (57.2%)	394 (62.4%)	192 (59.8%)	365 (57.8%)

[a] Loading dose is counted as 2 injections.
Note: Patients are considered in the treatment group they actually received.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_2017/REPORT/PGM/cdc_exposure_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_exposure_s_t_i.rtf ([redacted] 9:02)

3.2 全試験の有効性の結果の比較検討

本項では、DRI12544 試験及び EFC13579 試験の有効性の結果を並記して表示し、試験結果を比較した。個々の試験結果は、事前に規定し、SAP に記載した主要解析アプローチを用いて示した。薬効評価の観点から、EFC13579 試験と同様の解析アプローチを用いて、DRI12544 試験の全 ITT 集団における 2 つの有効性評価項目（重度喘息増悪の年換算発生率、及び Week 12 時点における FEV_1 のベースラインからの変化量）についての事後解析結果も示した。EFC13691 試験の有効性の結果は、ステロイド依存性の重症喘息患者でも効果が同様であることを示す目的で提示した。

3 つの主要な試験には、ベースラインにおける血中好酸球数などの Type 2 バイオマーカーを問わず、中等症から重症の喘息患者を組み入れ、そのいずれにおいても全 ITT 集団のデュピルマブ群で顕著な有効性が認められた。表 22に要約を示すとおり、これらの試験のいずれにおいても、重度喘息増悪の発生率の低下や肺機能の改善以外の項目でも、臨床的に意義のある顕著な有効性が見られた。さらに、ACQ-5、AQLQ 及び喘息症状などの副次評価項目のほぼ全てで効果が見られた。

3 つの主要な試験のいずれにおいても、デュピルマブの作用機序から想定されるように、ベースラインにおける血中好酸球数や FeNO の濃度が高いことなどの Type 2 炎症の徴候を有する患者で有効性が高かった。重度喘息増悪に関しては、DRI12544 試験及び EFC13691 試験のベースラインにおける血中好酸球数が 0.3 Giga/L 未満の部分集団では、デュピルマブ群でプラセボとの相対リスクの低減が認められたが、EFC13579 試験では顕著な低下は見られなかった。FEV_1 に関しては、3 つの主要な試験のいずれにおいても、ベースラインにおける血中好酸球数が高い集団でデュピルマブ群の効果が高かったが、0.3 Giga/L 未満又は 0.15 Giga/L 未満の集団でも効果が見られた。3 つの主要な試験における重度喘息増悪及び肺機能の解析の要約をベースラインにおける血中好酸球数で区分した部分集団別に、0.15 Giga/L 以上の部分集団は表 23に、0.3 Giga/L 以上の部分集団は表 24に、0.3 Giga/L 未満の部分集団は表 25に示す。

DRI12544 試験及び EFC13579 試験の主要及び副次の評価項目を、階層的検定手順で有意水準を 5%として検定し（1.3.4.2.4項）、解析結果を 1 つの表に要約し、8項の表 59に示す。

EFC13579 試験の階層的検定は、デュピルマブ 300 mg q2w 群のベースラインにおける血中好酸球数が 0.3 Giga/L 未満の部分集団における重度喘息増悪の年換算発生率までで終了した（p=0.2599）。この解析では 200 mg q2w 群においても名目上有意な差は見られなかった（p=0.0975）。その結果、デュピルマブ 300 mg q2w 群とプラセボ群を比較したこれ以降の副次評価項目、及び 200 mg q2w 群とプラセボ群を比較した全ての副次評価項目は p 値を名目上の値として算出することとなった。階層的検定は上述した項目で終了したが、3 つの主要な試験のデータの完全性、及び DRI12544 試験及び EFC13579 試験の 200 mg 群及び 300 mg q2w 群で類似した効果が見られたことを考慮すると、これらの名目上の p 値を算出した評価項目の解析結果において有意であることが誤っている可能性は低い。

表 22 - 主要な試験ー重度喘息増悪及び 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)
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)
Change from baseline in pre-bronchodilator FEV1 at Week 12* - ITT population[b]									
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[b]									
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, 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.

b 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 or Week 24 were included in the primary analysis. For the results of EFC13579 and EFC13691, all values measured up to Week 12 or week 24 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.

表 23 - 主要な試験－重度喘息増悪及び FEV_1 に対する有効性の要約（ベースラインにおける血中好酸球数が 0.15 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=127)	200 mg q2w (N=120)	300 mg q2w (N=129)	Placebo (N=232)	Dupilumab (N=437)	Placebo (N=237)	Dupilumab (N=452)	Placebo (N=69)	Dupilumab (N=81)
Annualized rate of severe exacerbation events during placebo-controlled treatment period - ITT population with baseline eosinophil ≥ 0.15 Giga/L[a]									
Estimate (95% CI)	1.052 (0.693, 1.598)	0.290 (0.159, 0.529)	0.280 (0.158, 0.496)	1.007 (0.814, 1.245)	0.445 (0.368, 0.538)	1.081 (0.879, 1.329)	0.434 (0.359, 0.525)	1.536 (1.139, 2.071)	0.642 (0.425, 0.971)
Relative risk vs. placebo (95% CI)		0.276 (0.138, 0.552)	0.266 (0.136, 0.521)		0.442 (0.337,0.581)		0.402 (0.307, 0.526)		0.418 (0.254, 0.689)
P-value vs. placebo		0.0003	0.0001		<.0001		<.0001		0.0007
Risk difference vs. placebo (95% CI)		-0.762 (-1.218, -0.306)	-0.772 (-1.226, -0.319)		-0.561 (-0.785, -0.338)		-0.647 (-0.879, -0.415)		-0.894 (-1.414, -0.374)
Change from baseline in pre-bronchodilator FEV1 at Week 12* - ITT population with baseline eosinophil ≥ 0.15 Giga/L[b]									
LS Mean (SE)	0.09 (0.04)	0.32 (0.04)	0.26 (0.03)	0.18 (0.03)	0.36 (0.02)	0.22 (0.03)	0.37 (0.02)	0.09 (0.06)	0.32 (0.06)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)		0.23 (0.13, 0.33)	0.18 (0.08, 0.27)		0.17 (0.11, 0.23)		0.15 (0.09, 0.21)		0.22 (0.06, 0.38)
P-value vs. placebo		<.0001	0.0004		<.0001		<.0001		0.0062

	DRI12544			EFC13579				EFC13691	
	Dupilumab/2mL			1.14 mL/200 mg q2w		2 mL/300 mg q2w		Dupilumab/2mL	
	Placebo/2mL (N=127)	200 mg q2w (N=120)	300 mg q2w (N=129)	Placebo (N=232)	Dupilumab (N=437)	Placebo (N=237)	Dupilumab (N=452)	Placebo (N=69)	Dupilumab (N=81)
Percent change from baseline in pre-bronchodilator FEV1 at Week 12* - ITT population with baseline eosinophil ≥0.15 Giga/L[b]									
LS Mean (SE)	4.36 (2.19)	18.25 (2.18)	17.11 (2.10)	12.35 (1.84)	23.56 (1.36)	14.17 (1.84)	25.34 (1.35)	9.09 (4.50)	25.98 (4.12)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)		13.89 (7.98, 19.80)	12.75 (6.94, 18.56)		11.21 (6.85, 15.57)		11.16 (6.85, 15.47)		16.89 (5.37, 28.41)
P-value vs. placebo		<.0001	<.0001		<.0001		<.0001		0.0043

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, 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.

b 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 or Week 24 were included in the primary analysis. For the results of EFC13579 and EFC13691, all values measured up to Week 12 or week 24 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.

表 24 - 主要な試験ー重度喘息増悪及び FEV_1 に対する有効性の要約（ベースラインにおける血中好酸球数が 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)
Change from baseline in pre-bronchodilator FEV1 at Week 12* - ITT population with baseline eosinophil ≥0.3 Giga/L[b]									
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[b]									
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, 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.

b 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 or Week 24 were included in the primary analysis. For the results of EFC13579 and EFC13691, all values measured up to Week 12 or week 24 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.

表 25 - 主要な試験ー重度喘息増悪及び FEV_1 に対する有効性の要約（ベースラインにおける血中好酸球数が 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)
Change from baseline in pre-bronchodilator FEV1 at Week 12* - ITT population with baseline eosinophil <0.3 Giga/L[b]									
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

	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)
Percent change from baseline in pre-bronchodilator FEV1 at Week 12* - ITT population with baseline eosinophil <0.3 Giga/L[b]									
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, 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.

b 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 or Week 24 were included in the primary analysis. For the results of EFC13579 and EFC13691, all values measured up to Week 12 or week 24 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.

3.2.1 全 ITT 集団における重度喘息増悪への治験薬の効果

3.2.1.1 重度喘息増悪の年換算発生率

3 つの主要な試験のいずれにおいても、ベースラインにおける血中好酸球数を問わず患者を含めた全 ITT 集団での重度喘息増悪の年換算発生率では、デュピルマブ群でプラセボ群と比べて臨床的に意義のある統計的に有意な低下が認められた（DRI12544 試験及び EFC13579 試験の q2w の 2 つの用法・用量）。全 ITT 集団での重度喘息増悪の年換算発生率のプラセボ群との相対リスクは、EFC13579 試験のデュピルマブ 200 mg q2w 群で 47.7%、300 mg q2w 群で 46.0%減少し、DRI12544 試験ではそれぞれ 70.0%、70.5%減少した。また、EFC13691 試験の 300 mg q2w 群では 59.3%減少した。

DRI12544 試験及び EFC13579 試験で事前に規定した主要な解析アプローチを用いて得られた結果を表 26に示す。DRI12544 試験に関しては、on-treatment 解析の対象期間（投与開始日から投与終了日+14 日間）に発生した重度喘息増悪のみを含めた。

DRI12544 試験及び EFC13579 試験において、on-treatment 解析の対象期間に発生したか否かにかかわらず、プラセボ対照下で治験薬を投与した期間中に発生した重度喘息増悪全てを対象として行った De Facto estimand に基づく解析（EFC13579 試験の主要解析）の結果を表 27に示す。DRI12544 試験の De Facto estimand に基づく解析の結果は、事前に規定した on-treatment 解析の結果と同様であった。

EFC13691 試験で事前に規定した解析結果の要約を表 28に示す。

表 26 - DRI12544 試験及び EFC13579 試験ー事前に規定した主要な解析：重度喘息増悪の年換算発生率（プラセボ対照下で治験薬を投与した期間、ITT 集団）

	DRI12544			EFC13579			
		Dupilumab/2mL		1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
	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)
Patients with >=1 severe exacerbation events [n(%)]							
Number	158	148	156	317	631	321	633
Yes	41 (25.9%)	13 (8.8%)	17 (10.9%)	134 (42.3%)	184 (29.2%)	139 (43.3%)	202 (31.9%)
Total number of severe exacerbation events	75	20	23	298	295	342	343
Total patient-years followed	69.9	65.5	69.2	303.9	613.7	313.2	612.5
Unadjusted annualized rate of severe exacerbation events [a]	1.073	0.305	0.332	0.980	0.481	1.092	0.560
Adjusted annualized rate of severe exacerbation events[b]							
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)
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)
P-value vs. placebo		0.0002	0.0001		<.0001		<.0001
Risk difference [c] 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)

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, all severe exacerbation events occurred during the 52-week placebo-controlled treatment period were included in the primary analysis, regardless if the patient was on-treatment or not.
[a] The total number of event that occurred during the placebo-controlled treatment period divided by the total number of patient-years followed in the placebo-controlled treatment period. The placebo-controlled treatment period is 24 weeks for DRI12544 and 52 weeks for EFC13579.
[b] Derived using negative binomial model with the total number of events as the response variable, with treatment, age (EFC13579 only), region (Asia, Latin America, East Europe, or Western Countries), baseline eosinophil stratum, baseline ICS dose level (median or high, EFC13579 only) and number of severe exacerbation events within 1 year prior to the study as covariates, and log-transformed standardized observation duration as an offset variable.
[c] Derived using the delta method
Note: Comparisons in EFC13579 were derived between each dupilumab dose group versus the matching placebo.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_2017/REPORT/PGM/eff_sbs_event_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sbs_event_t_i.rtf ([redacted] 4:42)

表 27 - DRI12544 試験及び EFC13579 試験－De Facto estimand に基づく解析：重度喘息増悪の年換算発生率（プラセボ対照下で治験薬を投与した期間、ITT 集団）

	DRI12544			EFC13579			
		Dupilumab/2mL		1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
	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)
Patients with >=1 severe exacerbation events [n(%)]							
Number	158	150	157	317	631	321	633
Yes	42 (26.6%)	17 (11.3%)	18 (11.5%)	134 (42.3%)	184 (29.2%)	139 (43.3%)	202 (31.9%)
Total number of severe exacerbation events	76	24	24	298	295	342	343
Total patient-years followed	71.9	68.2	71.2	303.9	613.7	313.2	612.5
Unadjusted annualized rate of severe exacerbation events [a]	1.057	0.352	0.337	0.980	0.481	1.092	0.560
Adjusted annualized rate of severe exacerbation events[b]							
Estimate (95% CI)	0.892 (0.628, 1.267)	0.317 (0.194, 0.520)	0.276 (0.168, 0.453)	0.871 (0.724, 1.048)	0.456 (0.389, 0.534)	0.970 (0.810, 1.160)	0.524 (0.450, 0.611)
Relative risk vs. placebo (95% CI)		0.356 (0.198, 0.639)	0.309 (0.172, 0.555)		0.523 (0.413, 0.662)		0.540 (0.430, 0.680)
P-value vs. placebo		0.0005	<.0001		<.0001		<.0001
Risk difference [c] vs. placebo (95% CI)		-0.575 (-0.915, -0.234)	-0.616 (-0.949, -0.283)		-0.416 (-0.588, -0.243)		-0.446 (-0.633, -0.258)

All severe exacerbation events occurred during the placebo-controlled treatment period were included in the analysis, regardless if the patient was on-treatment or not. The placebo-controlled treatment period is 24 weeks for DRI12544 and 52 weeks for EFC13579.

[a] The total number of event that occurred during the placebo-controlled treatment period divided by the total number of patient-years followed in the placebo-controlled treatment period.

[b] Derived using negative binomial model with the total number of events as the response variable, with treatment, age (EFC13579 only), region (Asia, Latin America, East Europe, or Western Countries), baseline eosinophil stratum, baseline ICS dose level (median or high, EFC13579 only) and number of severe exacerbation events within 1 year prior to the study as covariates, and log-transformed standardized observation duration as an offset variable.

[c] Derived using the delta method

Note: Comparisons in EFC13579 were derived between each dupilumab dose group versus the matching placebo.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_2017/REPORT/PGM/eff_sbs_event_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sbs_event2_t_i.rtf ([redacted] 4:42)

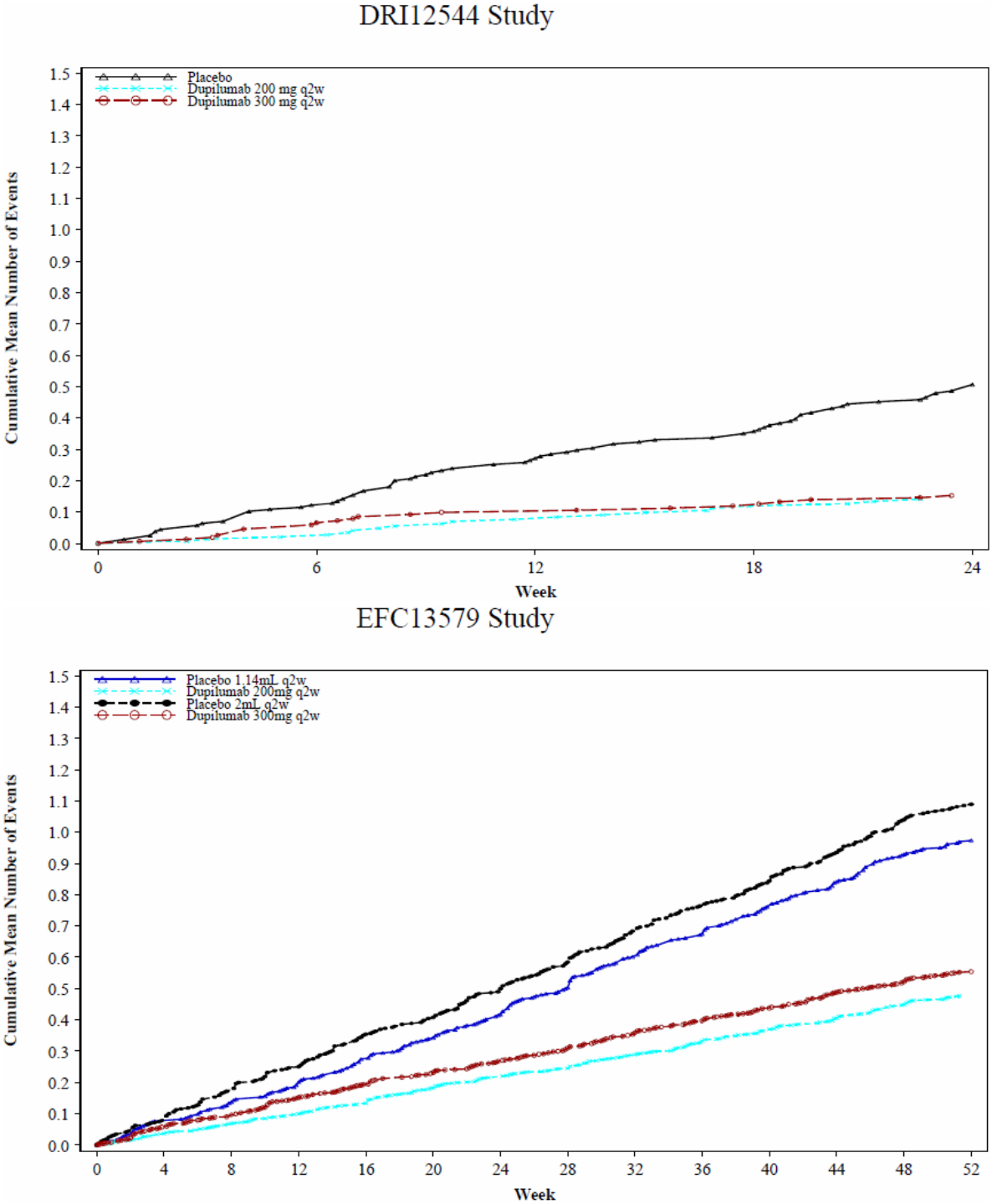
表 28 - EFC13691 試験ー重度喘息増悪の年換算発生率（24 週間の治験薬投与期間、ITT 集団）

	Placebo (N=107)	Dupilumab 300mg q2w (N=103)
Patients with >=1 event [n(%)]		
Number	107	103
No	54 (50.5%)	80 (77.7%)
Yes	53 (49.5%)	23 (22.3%)
Number of events		
0	54 (50.5%)	80 (77.7%)
1	33 (30.8%)	16 (15.5%)
2	16 (15.0%)	6 (5.8%)
3	3 (2.8%)	1 (1.0%)
>=4	1 (0.9%)	0
Total number of events	78	31
Total patient-years followed	49.8	48.0
Unadjusted annualized event rate [a]	1.568	0.646
Adjusted annualized event rate [b]		
Estimate (95% CI)	1.597 (1.248, 2.043)	0.649 (0.442, 0.955)
Relative risk vs. placebo (95% CI)		0.407 (0.263, 0.630)
P-value vs. placebo		<.0001
Risk difference [c] vs. placebo (95% CI)		-0.947 (-1.393, -0.501)

[a] The total number of events that occurred during the 24-week treatment period divided by the total number of patient-years followed in the 24-week treatment period.
[b] Derived using negative binomial model with the total number of events onset from randomization up to Visit 11 (Week 24) or last contact date (whichever comes earlier) as the response variable, the treatment groups, baseline optimized OCS dose strata, regions, number of the events within 1 year prior to the study, and baseline eosinophil level subgroups (<0.15, ≥0.15 Giga/L) as covariates, and log-transformed treatment duration as an offset variable.
[c] Derived using the delta method
Note: all severe exacerbation events occurred during the 24-week treatment period are included in analysis, regardless if the patient is on-treatment or not.
Modified from: PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC13691/CSR/REPORT/PGM/eff_event_summary.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_event_summary_ea_wk24_i_t_i.rtf ([redacted]- 17:20)

図 1に示すように、DRI12544 試験及び EFC13579 試験のデュピルマブ群での重度喘息増悪の累積発生回数は、プラセボ群と比べて継続して低く、時間経過とともにその差が大きくなった。OLE 試験である LTS12551 試験に移行後の患者データは5.1項に示す。

図 1 - DRI12544 試験及び EFC13579 試験－重度喘息増悪の累積発生回数の平均値（プラセボ対照下で治験薬を投与した期間、ITT 集団）

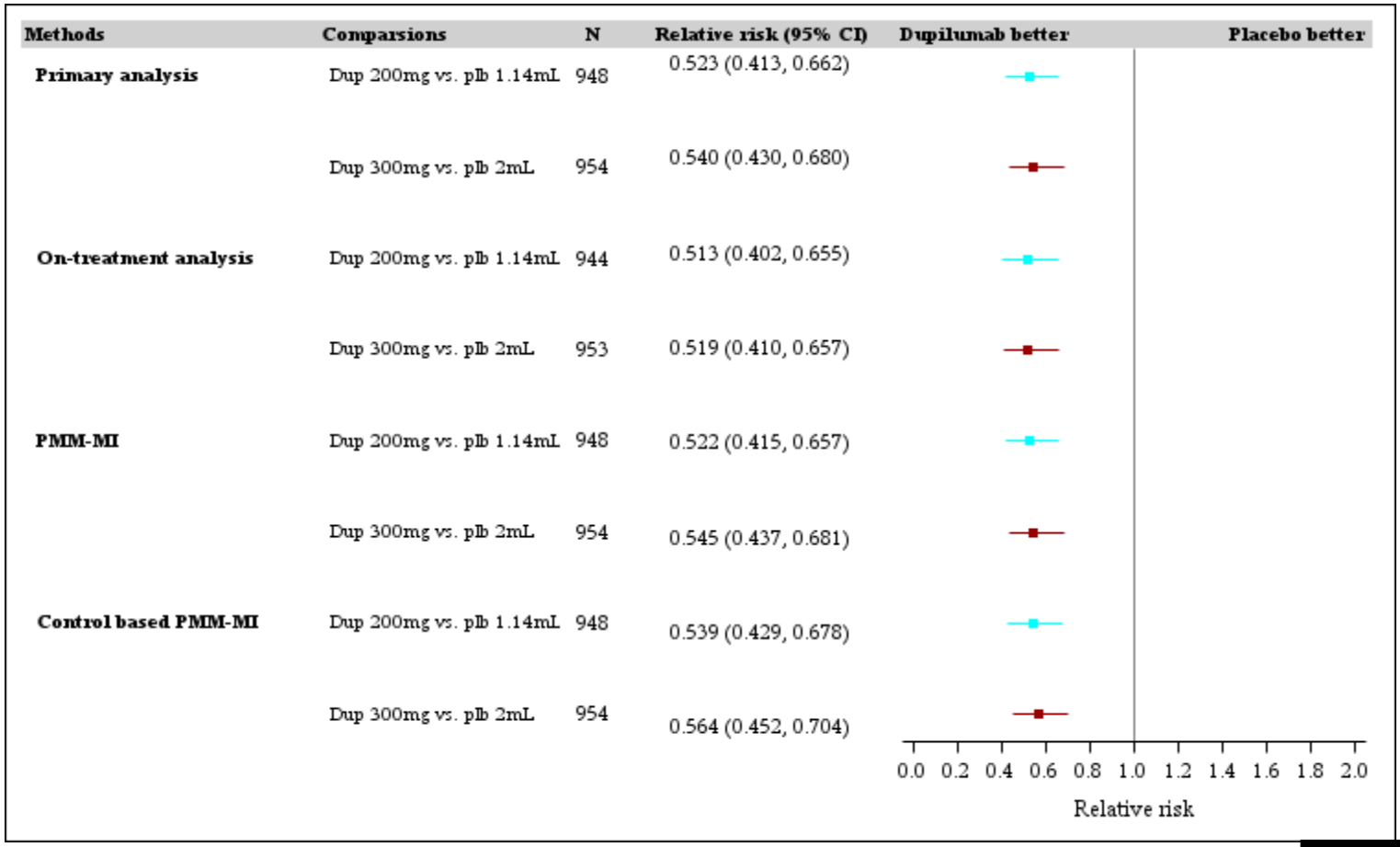


PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_2017/REPORT/PGM/eff_sbs_cmf_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sbs_cmf_g_i.rtf ([redacted] 9:46)

3.2.1.2　感度分析

DRI12544 試験及び EFC13579 試験の全 ITT 集団において、異なる方法で欠測データを取り扱い、重度喘息増悪の年換算発生率に関する感度分析を行った。これらの分析には PMM、control-based PMM 及び tipping point analysis を含み、主解析の結果の頑健性を評価した。EFC13579 試験の感度分析の結果の要約は図 2に示す。DRI12544 試験の感度分析の結果は主解析と同様であった（Module 5.3.5.1-2 DRI12544 試験 CSR [Section 10.2.2.1]）。

図 2 - EFC13579 試験ー重度喘息増悪の年換算発生率（解析方法毎、ITT 集団）

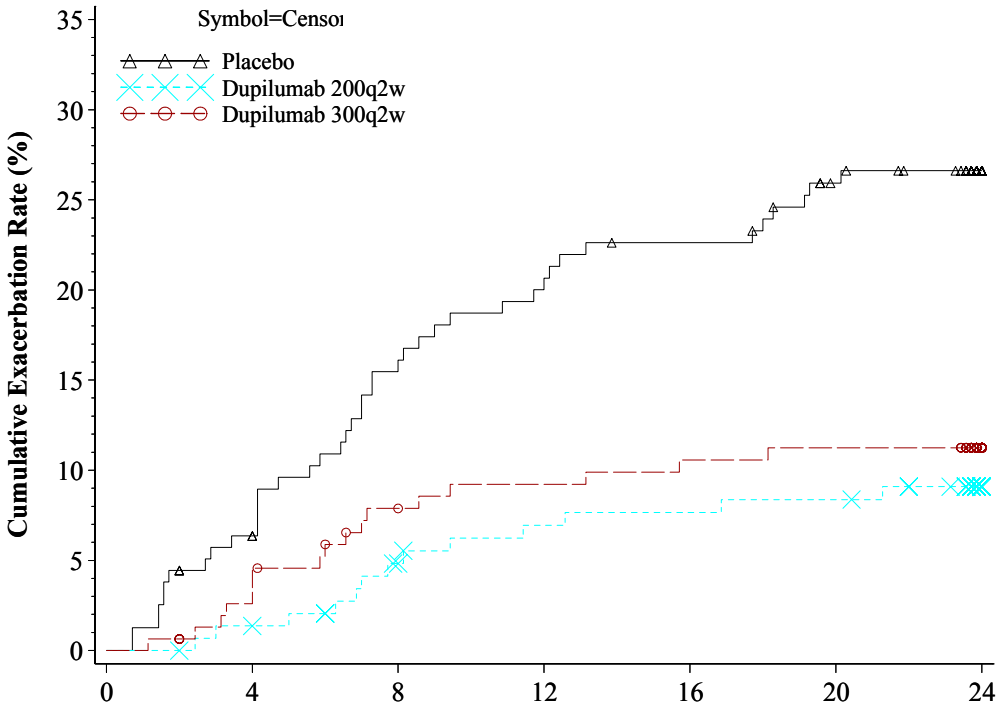


Modified from: PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC13579/CSR/REPORT/PGM/eff_event_summ.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_event_summ_ea_imp_rr_i_g_x.rtf ([redacted] 4:07)

3.2.1.3　重度喘息増悪の初回発生までの期間

3つの主要な試験のいずれにおいても、治験薬投与期間中の重度喘息増悪の初回発生までの期間は、q2w 投与の各群でプラセボ群と比べて顕著に延長した（図 3、図 4及び図 5）。

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）

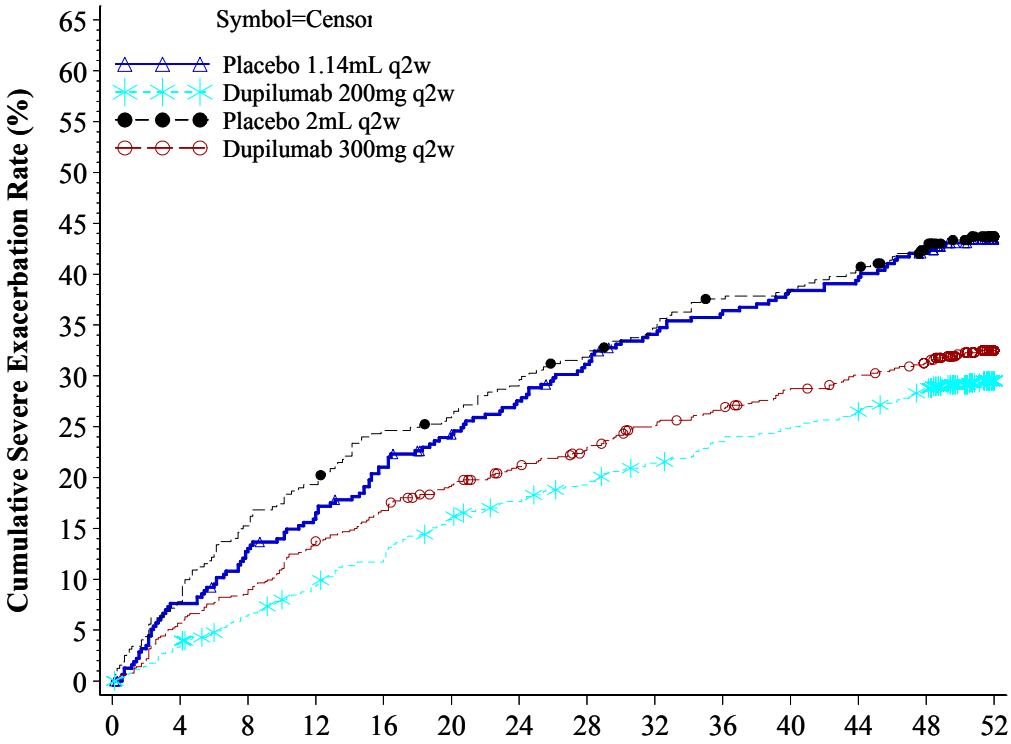


Number at Risk

Placebo	158	146	130	123	118	108	73
Dupilumab 200q2w	148	145	136	131	130	129	91
Dupilumab 300q2w	156	149	138	135	133	132	105

Modified from: 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)

図 4 - EFC13579 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（52 週間の治験薬投与期間、ITT 集団）

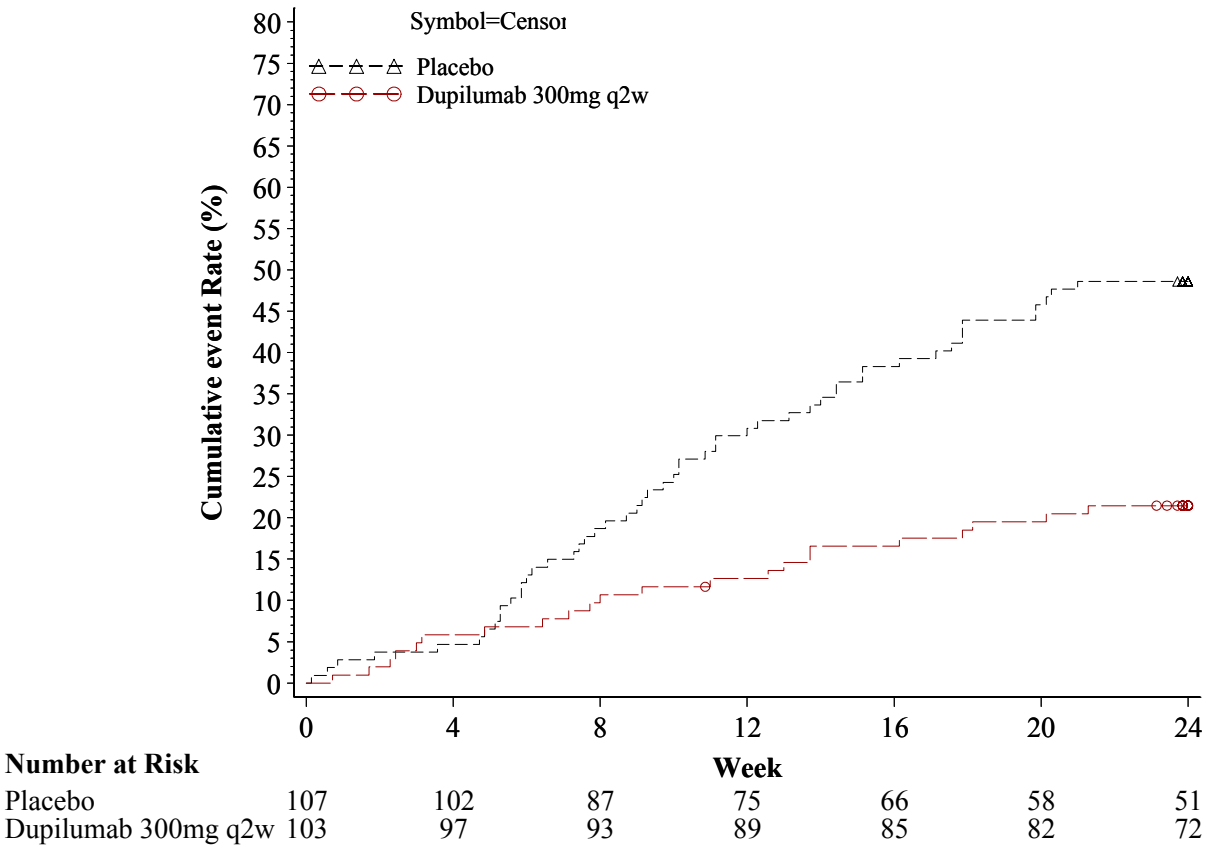


Number at Risk

Placebo 1.14mL q2w	317	291	274	263	246	234	222	210	199	193	186	183	173	134
Dupilumab 200mg q2w	631	608	584	564	548	521	507	495	480	466	458	448	433	338
Placebo 2mL q2w	321	296	272	259	241	236	226	216	206	196	194	187	175	131
Dupilumab 300mg q2w	633	597	579	548	526	506	489	475	457	446	431	420	408	312

Modified from: PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC13579/CSR/REPORT/PGM/eff_event_km.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_km_exacsev_wk52_i_g_i.rtf ([redacted] 14:24)

図 5 - EFC13691 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（24 週間の治験薬投与期間、ITT 集団）



Modified from: PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC13691/CSR/REPORT/PGM/eff_event_km.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_event_km_ea_wk24_i_g_i.rtf ([redacted] - 17:19)

3.2.1.4　入院及び／又は ER の受診に至った喘息増悪の解析

入院及び／又は ER の受診に至った重度喘息増悪の発生回数は少ないと予測し、DRI12544 試験及び EFC13579 試験の併合解析を事前に規定して実施した。解析結果の要約は表 29に示す。

各試験の結果を並記した表に示すとおり（表 30）、上述の 2 試験での入院及び／又は ER の受診に至った重度喘息増悪の発生回数は共に少なく、特に DRI12544 試験で少なかった。これらの重度喘息増悪の発生率（未補正）には、プラセボ群を含め各投与群でばらつきがあった。これらの重度喘息増悪の発生率の併合解析では有意な差は認められなかったものの、その傾向は重度喘息増悪全体の解析で見られたものと同様であり、デュピルマブ併合群での発生率はプラセボ併合群と比べて数値的に低かった。併合解析では、これらの重度喘息増悪の年換算発生率でプラセボ群と比べた相対リスクの低

減が見られ、その割合はデュピルマブ 200 mg q2w 併合群で 25.5%、300 mg q2w 併合群で 46.9%であった。

EFC13579 試験の 2 つの用法・用量を併合した事後解析では、入院及び／又は ER の受診に至った重度喘息増悪の発生率は、デュピルマブ併合群でプラセボ群と比べて低く、その差は名目上有意であった（0.035 対 0.065、名目上の p=0.0039、Module 5.3.5.1-3 EFC13579 試験 CSR [Section 10.2.3.5]）。DRI12544 試験及び EFC13579 試験を併合した事後解析も行った（表 31）。

EFC13691 試験で入院及び／又は ER の受診に至った重度喘息増悪が発生した患者数は、デュピルマブ 300 mg q2w 群及びプラセボ群でそれぞれ 4 名（3.9%）及び 8 名（7.5%）であった。デュピルマブ群では、これらの重度喘息増悪の年換算発生率におけるプラセボ群との相対リスクが 42.3%減少したが、発生回数が少なかったため統計的に有意ではなかった（名目上の p =0.3972、Module 5.3.5.1-4 EFC13691 試験 CSR [Section 10.4.1.3.1]）

入院に至った重度喘息増悪のみの併合解析の要約を8項、表 60に示す。

表 29 - DRI12544 試験及び EFC13579 試験の併合解析－入院及び／又は ER の受診に至った重度喘息増悪の年換算発生率（プラセボ対照下で治験薬を投与した期間、ITT 集団）

		Dupilumab	
	Placebo (N=796)	**200 mg q2w (N=781)**	**300 mg q2w (N=790)**
Patients with >=1 severe exacerbation events leading to hospitalization or emergency room visit [n(%)]			
Number	796	781	790
Yes	39 (4.9%)	30 (3.8%)	17 (2.2%)
Total number of severe exacerbation events leading to hospitalization or emergency room visit	49	37	20
Total patient-years followed	689.1	681.9	683.8
Unadjusted annualized rate of severe exacerbation events leading to hospitalization or emergency room visit [a]	0.071	0.054	0.029
Adjusted annualized rate of severe exacerbation events leading to hospitalization or emergency room visit [b]			
Estimate (95% CI)	0.067 (0.045, 0.100)	0.050 (0.030, 0.082)	0.036 (0.020, 0.064)
Relative risk vs. placebo (95% CI)		0.745 (0.419, 1.326)	0.531 (0.266, 1.062)
P-value vs. placebo		0.3172	0.0733
Risk difference [c] vs. matching placebo (95% CI)		-0.017 (-0.050, 0.016)	-0.031 (-0.064, 0.002)

	Placebo (N=796)	Dupilumab 200 mg q2w (N=781)	Dupilumab 300 mg q2w (N=790)

All severe exacerbation events requiring hospitalization or emergency room visit occurred during the placebo-controlled treatment period were included, regardless if the patient was on-treatment or not. The placebo-controlled treatment period is 24 weeks for DRI12544 and 52 weeks for EFC13579. If a patient withdrew from the study prior to the end of the study planned placebo-controlled treatment period, all observed events up to the last contact date were included in the analysis.

[a] The total number of events that occurred during the placebo-controlled treatment period divided by the total number of patient-years followed in the placebo-controlled treatment period.

[b] Derived using a negative binomial model with the number of events as response variable. Covariates are included in the following order: treatment,age,baseline eosinophil(<0.3 or ≥0.3 Giga/L),region(Asia,Latin America,East Europe,or Western Countries),baseline ICS dose(median or high),number of severe exacerbation events within 1 year prior to the study, and study(DRI12544, EFC13579 200mg, or EFC13579 300mg). Log-transformed observation duration is used as an offset variable.

[c] Derived using the delta method

Modified from: PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_2017/REPORT/PGM/eff_event_summary_pool.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_event_hosporer_pool_t_i.rtf ([redacted]-14:17)

表 30 - DRI12544 試験及び EFC13579 試験－入院及び／又は ER の受診に至った重度喘息増悪の年換算発生率（プラセボ対照下で治験薬を投与した期間、ITT 集団）

	DRI12544			EFC13579			
		Dupilumab/2mL		1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
	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)
Patients with >=1 severe exacerbation events requiring hospitalization or emergency room visit [n(%)]							
Number	158	148	156	317	631	321	633
Yes	6 (3.8%)	6 (4.1%)	3 (1.9%)	20 (6.3%)	23 (3.6%)	13 (4.0%)	14 (2.2%)
Total number of severe exacerbation events requiring hospitalization or emergency room visit	8	9	3	27	27	14	17
Total patient-years followed	69.9	65.5	69.2	303.9	613.7	313.2	612.5
Unadjusted annualized rate of severe exacerbation events requiring hospitalization or emergency room visit [a]	0.114	0.137	0.043	0.089	0.044	0.045	0.028
Adjusted annualized rate of severe exacerbation events requiring hospitalization or emergency room visit[b]							
Estimate (95% CI)	0.105 (0.041, 0.270)	0.118 (0.047, 0.296)	0.038 (0.010, 0.138)	0.081 (0.049, 0.135)	0.043 (0.027, 0.068)	0.034 (0.017, 0.066)	0.025 (0.014, 0.043)
Relative risk vs. placebo (95% CI)		1.119 (0.320, 3.910)	0.358 (0.077, 1.674)		0.531 (0.275, 1.026)		0.736 (0.319, 1.695)
P-value vs. placebo		0.8597	0.1918		0.0598		0.4711
Risk difference [c] vs. placebo (95% CI)		0.013 (-0.127, 0.152)	-0.068 (-0.175, 0.040)		-0.038 (-0.082, 0.006)		-0.009 (-0.035, 0.017)

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, all severe exacerbation events occurred during the 52-week placebo-controlled treatment period were included in the primary analysis, regardless if the patient was on-treatment or not.
[a] The total number of event that occurred during the placebo-controlled treatment period divided by the total number of patient-years followed in the placebo-controlled treatment period.
[b] Derived using negative binomial model with the total number of events as the response variable, with treatment, age (EFC13579 only), region (Asia, Latin America, East Europe, or Western Countries), baseline eosinophil stratum, baseline ICS dose level (median or high, EFC13579 only) and number of severe exacerbation events within 1 year prior to the study as covariates, and log-transformed standardized observation duration as an offset variable.
[c] Derived using the delta method
Note: Comparisons in EFC13579 were derived between each dupilumab dose group versus the matching placebo.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_2017/REPORT/PGM/eff_sbs_event_hosp_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sbs_event_hosp_t_i.rtf ([redacted] 8:08)

表 31 - DRI12544 試験及び EFC13579 試験の併合解析（デュピルマブの 2 つの用法・用量の併合）－入院及び／又は ER の受診に至った重度喘息増悪の年換算発生率（プラセボ対照下で治験薬を投与した期間、ITT 集団）

	Placebo (N=796)	Dupilumab (N=1571)
Patients with >=1 severe exacerbation events leading to hospitalization or emergency room visit [n(%)]		
Number	796	1571
Yes	39 (4.9%)	47 (3.0%)
Total number of severe exacerbation events leading to hospitalization or emergency room visit	49	57
Total patient-years followed	689.1	1365.6
Unadjusted annualized rate of severe exacerbation events leading to hospitalization or emergency room visit [a]	0.071	0.042
Adjusted annualized rate of severe exacerbation events leading to hospitalization or emergency room visit [b]		
Estimate (95% CI)	0.079 (0.052, 0.121)	0.051 (0.035, 0.073)
Relative risk vs. placebo (95% CI)		0.642 (0.401, 1.027)
P-value vs. placebo		0.0646
Risk difference [c] vs. matching placebo (95% CI)		-0.028 (-0.061, 0.005)

All severe exacerbation events requiring hospitalization or emergency room visit occurred during the placebo-controlled treatment period were included, regardless if the patient was on-treatment or not. The placebo-controlled treatment period is 24 weeks for DRI12544 and 52 weeks for EFC13579. If a patient withdrew from the study prior to the end of the study planned placebo-controlled treatment period, all observed events up to the last contact date were included in the analysis.

[a] The total number of events that occurred during the placebo-controlled treatment period divided by the total number of patient-years followed in the placebo-controlled treatment period.

[b] Derived using a negative binomial model with the number of events as response variable. Covariates are included in the following order: treatment,age,baseline eosinophil(<0.3 or ≥0.3 Giga/L),region(Asia,Latin America,East Europe,or Western Countries),baseline ICS dose(median or high),number of severe exacerbation events within 1 year prior to the study, and study(DRI12544 or EFC13579). Log-transformed observation duration is used as an offset variable.

[c] Derived using the delta method

Modified from: PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_2017/REPORT/PGM/eff_event_summary_pool2.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_event_hosporer_pool2_t_i.rtf ([redacted]-3:19)

3.2.2 全 ITT 集団における肺機能への治験薬の効果

3.2.2.1 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

3 つの主要な試験のいずれにおいても、Week 12 及び Week 24 時点における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指標とした肺機能への効果で、デュピルマブ群でプラセボ群と比べて臨床的に意義のある顕著な改善が見られた。その効果は、ベースラインにおける血中好酸球数に関係なく、全体集団で見られた。

DRI12544 試験及び EFC13579 試験で事前に規定した主要な解析アプローチを用いて得られた Week 12 時点での結果を表 32に示す。DRI12544 試験に関しては、on-treatment 解析の対象期間（投与開始日から投与終了日+14 日間）の Week 12 までの測定値を含めた。この DRI12544 試験の主要解析では、全身ステロイド薬の使用後 30 日以内に収集した測定値は除外した。DRI12544 試験及び EFC13579 試験における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調整平均値は、各投与群で 0.28 L から 0.34 L の範囲で、2 つの試験間で同様であった。これらの試験における変化量のプラセボ群との調整平均値の差は、それぞれ 200 mg q2w 群で 0.20 L 及び 0.14 L、300 mg q2w 群で 0.16 L 及び 0.13 L であった。

DRI12544 試験及び EFC13579 試験において、on-treatment 解析の対象期間の測定値であるか否かにかかわらず、プラセボ対照下で治験薬を投与した期間中の Week 12 までの全ての測定値を対象として行った De Facto estimand に基づく解析結果（EFC13579 試験の主要解析）の要約を表 33に示す。DRI12544 試験の De Facto estimand に基づく解析の結果は、事前に規定した on-treatment 解析の結果と同様であった。

EFC13691 試験の解析結果の要約を表 34に示す。OCS の至適用量を設定するまでの減量の期間を考慮し、Week 24 までのデータを示した。OCS を大幅に減量したにもかかわらず、Week 12 及び Week 24 の両時点における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で、デュピルマブ群（調整平均値は両時点で 0.22 L）でプラセボ群（調整平均値は Week 12 時点で 0.05 L、Week 24 時点で 0.01 L）と比べて顕著な改善が見られた。

DRI12544 試験及び EFC13579 試験では、Week 12 時点における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の変化率でも肺機能の改善が認められ（表 35）、プラセボ群との調整平均値の差は、デュピルマブ 200 mg q2w 群でそれぞれ 11.9%及び 9.2%、300 mg q2w 群で 11.7%及び 9.4%であった。EFC13691 試験のデュピルマブ 300 mg q2w 群での Week 24 時点における変化率のプラセボ群との調整平均値の差は 15.1%であった。

表 32 - DRI12544 試験及び EFC13579 試験ー事前に規定した主要な解析：Week 12 時点における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（ITT 集団）

	DRI12544			EFC13579			
		Dupilumab/2mL		1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
Pre-bronchodilator FEV1 (L)	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)
Baseline							
Number	158	150	157	317	631	321	633
Mean (SD)	1.82 (0.55)	1.79 (0.52)	1.85 (0.53)	1.76 (0.61)	1.78 (0.62)	1.75 (0.57)	1.78 (0.60)
Change from baseline at week 12							
Number	129	136	146	307	611	313	610
Mean (SD)	0.13 (0.37)	0.32 (0.38)	0.26 (0.39)	0.15 (0.36)	0.28 (0.45)	0.18 (0.39)	0.31 (0.43)
LS Mean (SE) [a]	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)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) [a]		0.20 (0.11, 0.28)	0.16 (0.08, 0.25)		0.14 (0.08, 0.19)		0.13 (0.08, 0.18)
P-value vs. placebo [a]		<.0001	0.0002		<.0001		<.0001

For the results of DRI12544, the FEV_1 values collected from systemic corticosteroid start date to systemic corticosteroid end date + 30 days for each exacerbation episode were excluded and only on-treatment FEV_1 values up to Week 12 were included in the primary analysis. For the results of EFC13579, all FEV_1 values measured up to Week 12 were included in the primary analysis, regardless if the patient was on-treatment or not.

[a] Derived from MMRM model with change from baseline in pre-bronchodilator FEV_1 values up to Week 12 as response variable, and treatment, age (EFC13579 only), sex (EFC13579 only), baseline height (EFC13579 only), region (Asia, Latin America, East Europe, or Western Countries), baseline eosinophil stratum, baseline ICS dose level (median or high, EFC13579 only), visit, treatment by-visit interaction, baseline pre-bronchodilator FEV_1 value and baseline-by-visit interaction as covariates.

Note: Comparisons in EFC13579 were derived between each dupilumab dose group versus the matching placebo.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_2017/REPORT/PGM/eff_sbs_continous.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sbs_continous_fev1_chg_t_i.rtf ([redacted] 8:55)

表 33 - DRI12544 試験及び EFC13579 試験－De Facto estimand に基づく解析：Week 12 時点における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（ITT 集団）

	DRI12544			EFC13579			
		Dupilumab/2mL		1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
Pre-bronchodilator FEV1 (L)	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)
Baseline							
Number	158	150	157	317	631	321	633
Mean (SD)	1.82 (0.55)	1.79 (0.52)	1.85 (0.53)	1.76 (0.61)	1.78 (0.62)	1.75 (0.57)	1.78 (0.60)
Change from baseline at week 12							
Number	153	147	151	307	611	313	610
Mean (SD)	0.13 (0.38)	0.31 (0.38)	0.27 (0.39)	0.15 (0.36)	0.28 (0.45)	0.18 (0.39)	0.31 (0.43)
LS Mean (SE) [a]	0.13 (0.03)	0.30 (0.03)	0.29 (0.03)	0.18 (0.02)	0.32 (0.02)	0.21 (0.02)	0.34 (0.02)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) [a]		0.17 (0.08, 0.26)	0.15 (0.06, 0.24)		0.14 (0.08, 0.19)		0.13 (0.08, 0.18)
P-value vs. placebo [a]		0.0001	0.0006		<.0001		<.0001

All FEV_1 values measured up to Week 12 were included in the analysis, regardless if the patient was on-treatment or not.
[a] Derived from MMRM model with change from baseline in pre-bronchodilator FEV_1 values up to Week 12 as response variable, and treatment, age (EFC13579 only), sex (EFC13579 only), baseline height (EFC13579 only), region (Asia, Latin America, East Europe, or Western Countries), baseline eosinophil stratum, baseline ICS dose level (median or high, EFC13579 only), visit, treatment by-visit interaction, baseline pre-bronchodilator FEV1 value and baseline-by-visit interaction as covariates.
Note: Comparisons in EFC13579 were derived between each dupilumab dose group versus the matching placebo.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_2017/REPORT/PGM/eff_sbs_continous.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sbs_continous_fev1_chg2_t_i.rtf ([redacted] 8:55)

表 34 - EFC13691 試験ー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の経時推移（ITT 集団）

Pre-bronchodilator FEV1 (L)	Placebo (N=107)	Dupilumab 300mg q2w (N=103)
Baseline		
Value		
Number	107	103
Mean (SD)	1.63 (0.61)	1.53 (0.53)
Week 12		
Change from baseline		
Number	105	99
Mean (SD)	0.06 (0.50)	0.29 (0.43)
LS Mean (SE) [a]	0.05 (0.04)	0.22 (0.04)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) [a]		0.17 (0.06, 0.29)
P-value vs. placebo [a]		0.0035
Week 24		
Change from baseline		
Number	104	97
Mean (SD)	0.00 (0.51)	0.29 (0.46)
LS Mean (SE) [a]	0.01 (0.05)	0.22 (0.05)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) [a]		0.22 (0.09, 0.34)
P-value vs. placebo [a]		0.0007

a Derived from MMRM model with the change from baseline in pre-bronchodilator FEV_1 as response variables, and the treatment groups, age, gender, height, baseline optimized OCS dose strata, regions, baseline eosinophil level subgroups (<0.15 Giga/L, ≥0.15 Giga/L), visits, treatment-by-visit interaction, baseline pre-bronchodilator FEV_1, and baseline-by-visit interaction as covariates.

Modified from: PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC13691/CSR/REPORT/PGM/eff_mmrm_vis_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_mmrm_fev1_wk24_chg_i_t_x.rtf ([redacted]- 17:55)

表 35 - DRI12544 試験及び EFC13579 試験－Week 12 時点における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率（ITT 集団）

	DRI12544			EFC13579			
		Dupilumab/2mL		1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
Pre-bronchodilator FEV1 (L)	**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)**
Percent change from baseline							
Number	129	136	146	307	611	313	610
Mean (SD)	7.04 (19.26)	19.15 (23.53)	16.64 (27.78)	10.16 (23.88)	18.74 (30.86)	11.87 (26.40)	20.89 (34.14)
LS Mean (SE) [a]	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)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) [a]		11.94 (6.77, 17.11)	11.69 (6.59, 16.80)		9.23 (5.54, 12.92)		9.41 (5.74, 13.07)
P-value vs. placebo [a]		<.0001	<.0001		<.0001		<.0001

For the results of DRI12544, the FEV1 values collected from systemic corticosteroid start date to systemic corticosteroid end date + 30 days for each exacerbation episode were excluded and only on-treatment FEV1 values up to Week 12 were included in the primary analysis. For the results of EFC13579, all FEV1 values measured up to Week 12 were included in the primary analysis, regardless if the patient was on-treatment or not.

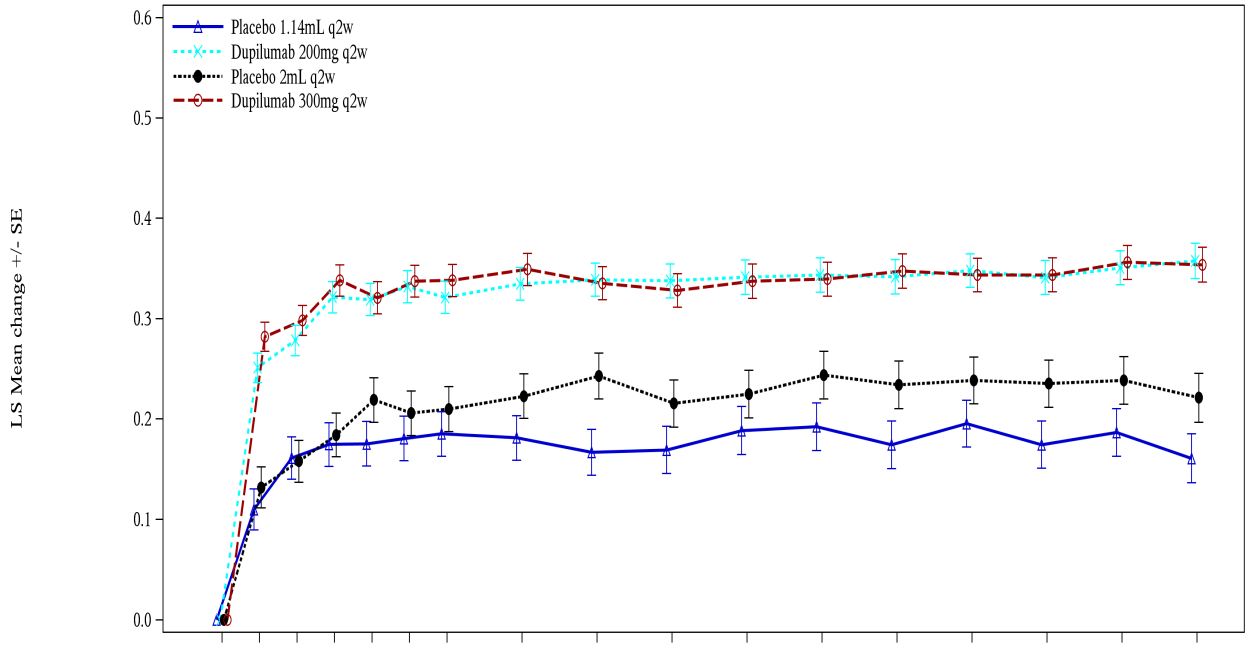
[a] Derived from MMRM model with percent change from baseline in pre-bronchodilator FEV1 values up to Week 12 as response variable, and treatment, age(EFC13579 only), sex(EFC13579 only), baseline height(EFC13579 only), region(Asia, Latin America, East Europe, or Western Countries), baseline eosinophil stratum, baseline ICS dose level(median or high, EFC13579 only), visit, treatment by-visit interaction, baseline pre-bronchodilator FEV1 and baseline-by-visit interaction as covariates.

Note: Comparisons in EFC13579 were derived between each dupilumab dose group versus the matching placebo.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_2017/REPORT/PGM/eff_sbs_continous.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sbs_continous_fev1_pchg_t_i.rtf ([redacted] 8:55)

気管支拡張薬投与前の FEV_1 では、Week 2 の早期からデュピルマブ群で顕著な増加が見られ、治験薬投与期間を通じて持続した（DRI12544 試験及び EFC13691 試験では最長 24 週間、EFC13579 試験では最長 52 週間）。EFC13579 試験における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試験期間を通じた経時推移の要約を図 6に示す。OLE 試験である LTS12551 試験に移行後の患者データは5.2項に示す。

図 6 - EFC13579 試験－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の調整平均値の経時推移（MMRM 法、最長 Week 52 まで、ITT 集団）



#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	613	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

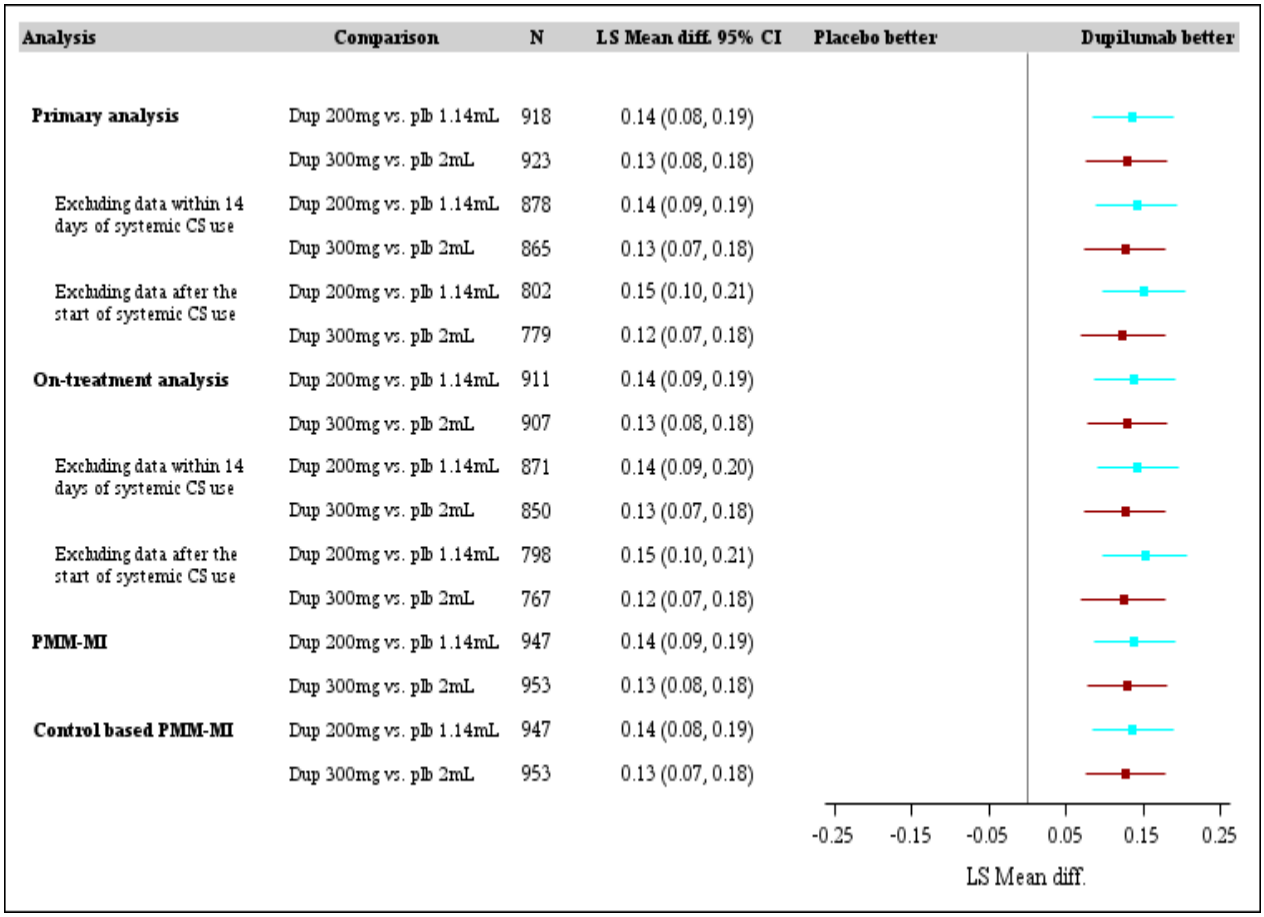
BL=Baseline
Modified from: PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC13579/CSR/REPORT/PGM/eff_mmrm_vis_i_g_fev1_intext.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_mmrm_fev1_wk52_i_g_i.rtf ([redacted]- 11:24)

3.2.2.2 感度分析

DRI12544 試験及び EFC13579 試験の全 ITT 集団において、異なる方法で欠測データを取り扱い、Week 12 時点における FEV_1 のベースラインからの変化量に関する感度分析を行った。これらの分析に

は PMM、control-based PMM 及び tipping point analysis を含み、主解析の結果の頑健性を評価した。EFC13579 試験の感度分析の結果の要約は図 7に示す。DRI12544 試験の感度分析の結果は主解析と同様であった（Module 5.3.5.1-2 DRI12544 試験 CSR [Section 10.1.2.2]）。

図 7 - EFC13579 試験－Week 12 時点における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（解析方法毎、ITT 集団）



Modified from: PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC13579/CSR/REPORT/PGM/eff_mmrm_forest_anl_i_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_mmrm_forest_anl_i_g_i.rtf ([redacted]- 17:25)

3.2.2.3　その他の肺機能のパラメータ

EFC13579 試験及び EFC13691 試験では、気管支拡張薬投与前の FEV_1 に加え、気管支拡張薬投与後の FEV_1 でも顕著な改善が見られ、デュピルマブが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。EFC13579 試験では、Week 12 時点における気管支拡張薬投与後の FEV_1 で、デュピルマブ 200 mg q2w 群及び 300 mg q2w 群でそれぞれ 0.12 L 及び 0.11 L のベースラインからの改善が見られた。この良好な効果は最長 Week 52 まで持続し、200 mg q2w 群及び 300 mg q2w 群で

それぞれ 0.12 L 及び 0.11 L のベースラインからの改善が認められた。プラセボ群では改善はほとんど見られなかった。

デュピルマブが肺機能の低下を抑制する効果を示す可能性を、Week 4 から Week 52（表 36）、及び Week 8 から Week 52 における気管支拡張薬投与後の FEV_1 slope を指標として検討した。中等症から重症の喘息患者では肺機能の経年変化が想定され、プラセボ群では FEV_1 slope が約 0.04 L（40 mL）減少したが、デュピルマブ群では減少せず、肺機能に変化が生じないことが示唆された。

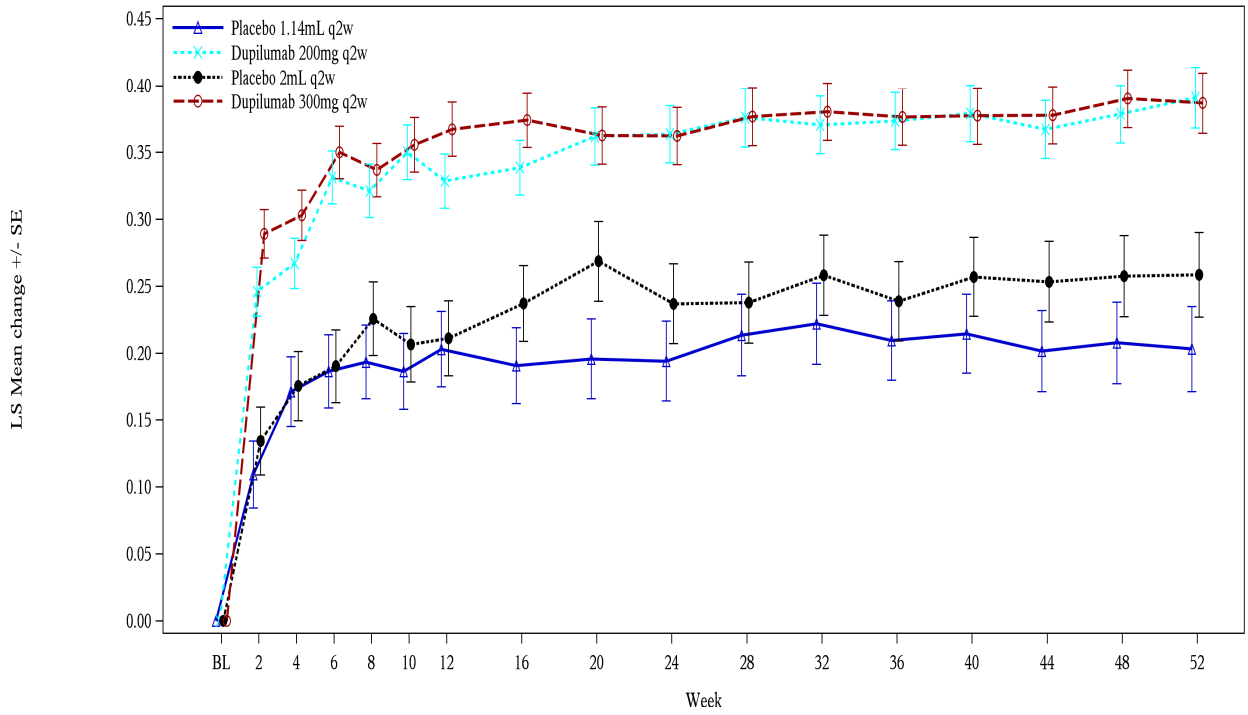
表 36 - EFC13579 試験－気管支拡張薬投与後の FEV_1（L）のベースラインからの変化率（Post-BD FEV_1 slope、Week 4 後、ITT 集団）

	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)

3 つの主要な試験のいずれにおいても、末梢気道の流速（最大中間呼気流速［$FEF_{25-75\%}$］）、努力肺活量（FVC）、及び朝／夕の PEF などの肺機能検査の測定値でも顕著な改善が認められた（Week 2 までに改善が見られ治験薬投与期間を通じて持続した）。EFC13579 試験におけるこれらの測定値の経時推移を図 8から図 11に示す。詳細については、Module 5.3.5.1-2 DRI12544 試験 CSR [Section 10.2.6]から[Section 10.2.9]、Module 5.3.5.1-3 EFC13579 試験 CSR [Section 10.6.4]及び Module 5.3.5.1-4 EFC13691 試験 CSR [Section 10.4.3]に示した。

図 8 - EFC13579 試験－$FEF_{25-75\%}$のベースラインからの変化量の調整平均値の経時推移（MMRM 法、最長 Week 52 まで、ITT 集団）

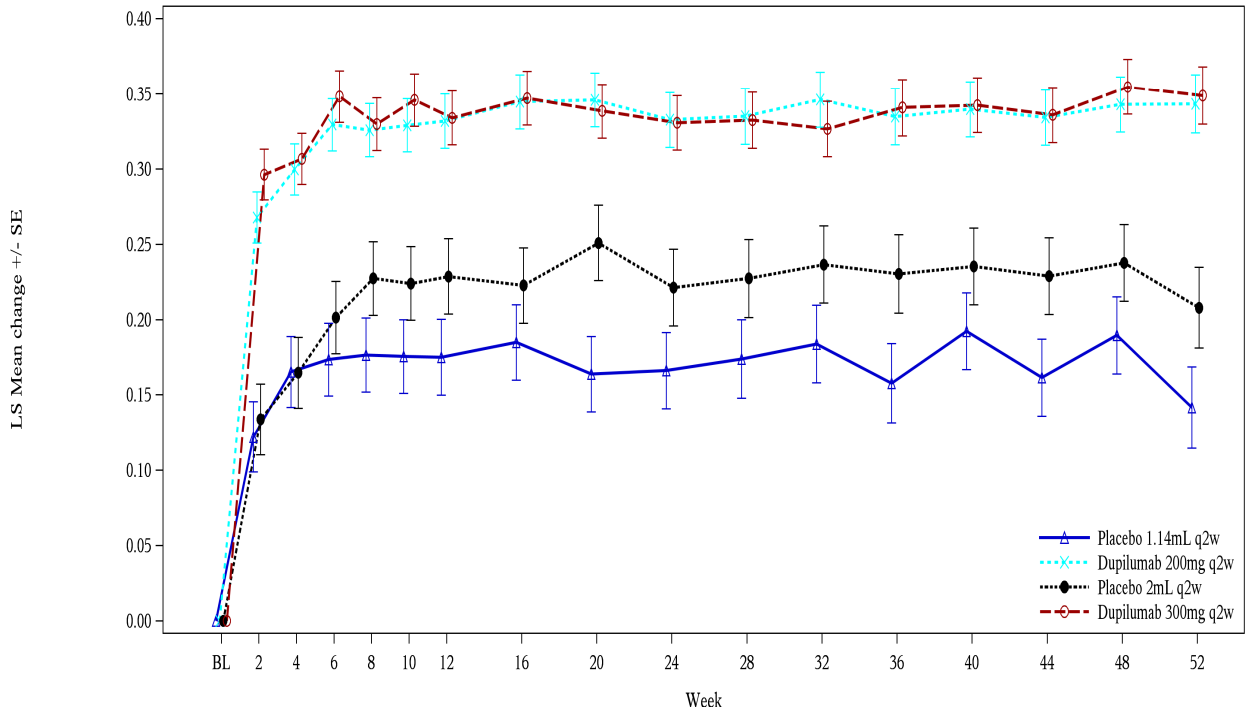


#subjects

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	613	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

BL=Baseline
Modified from: PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC13579/CSR/REPORT/PGM/eff_mmrm_vis_i_g_intext_1.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_mmrm_fef2575_wk52_i_g_i.rtf ([redacted] 1:18)

図 9 - EFC13579 試験－FVC（L）のベースラインからの変化量の調整平均値の経時推移（MMRM 法、最長 Week 52 まで、ITT 集団）

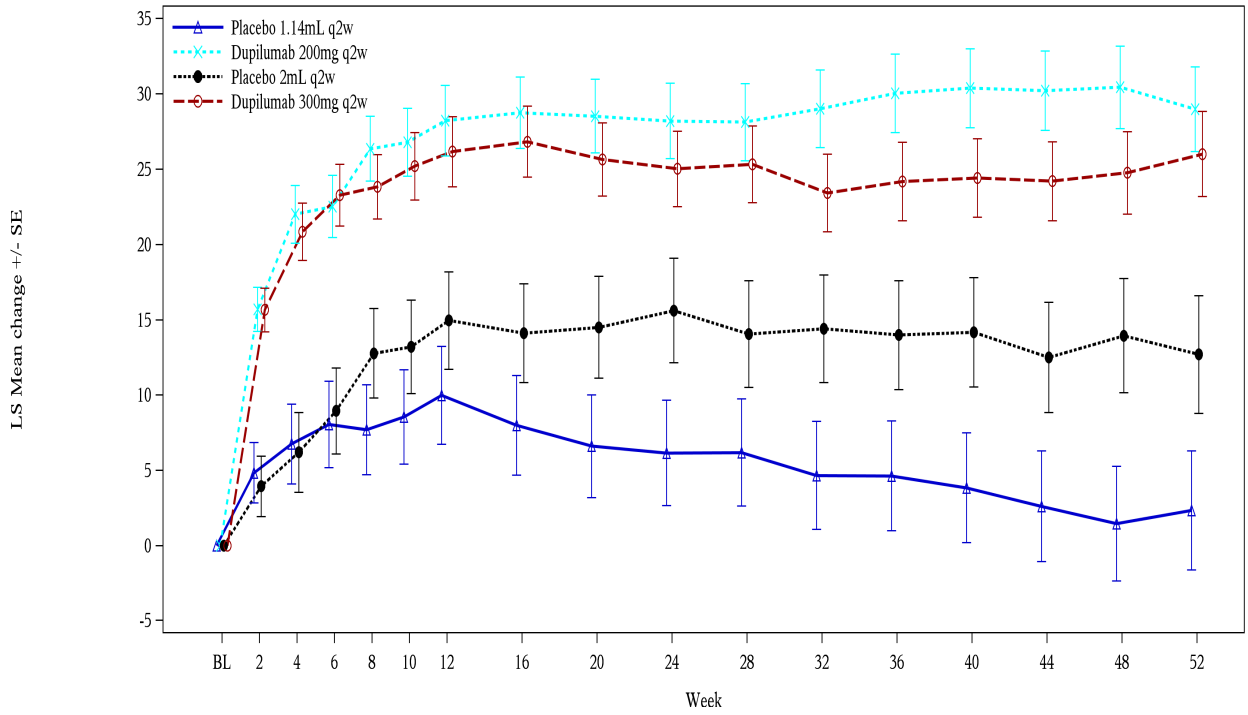


#subjects

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	613	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

BL=Baseline
Modified from: PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC13579/CSR/REPORT/PGM/eff_mmrm_vis_i_g_intext_1.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_mmrm_fvc_wk52_i_g_i.rtf ([redacted]- 21:40)

図 10 - EFC13579 試験－朝の PEF のベースラインからの変化量の調整平均値の経時推移（MMRM 法、最長 Week 52 まで、ITT 集団）

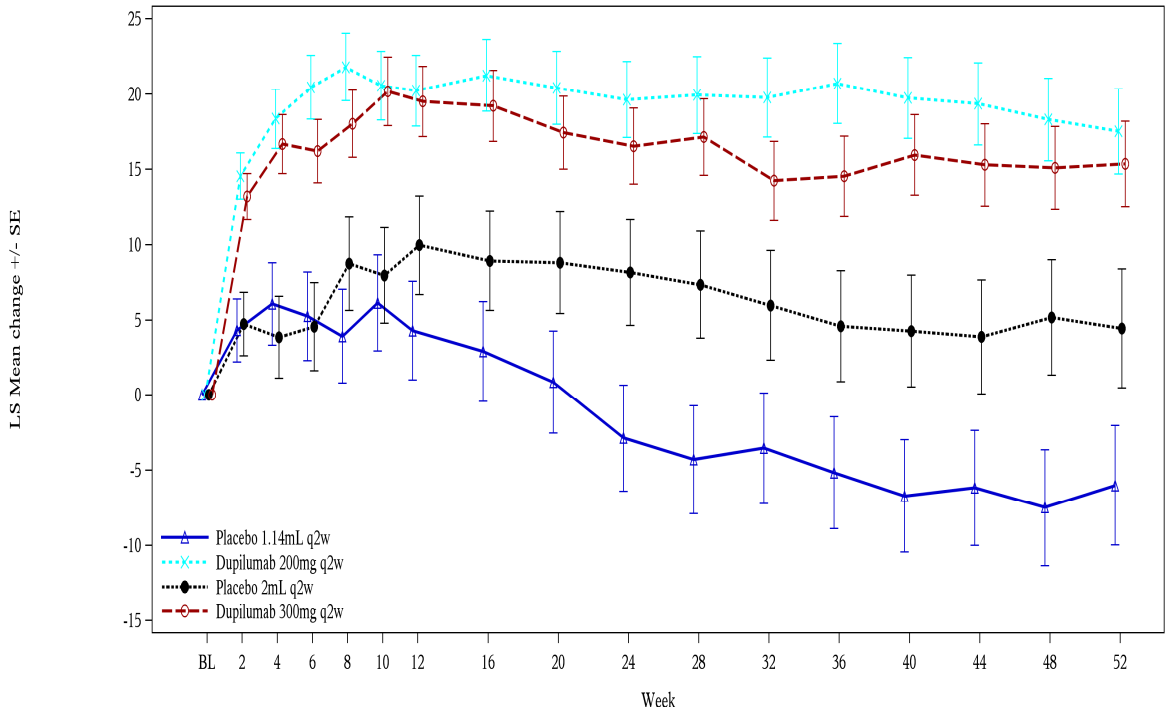


#subjects

Placebo 1.14mL q2w	317	314	313	309	308	306	305	305	301	299	297	291	289	287	282	281	270
Dupilumab 200mg q2w	627	620	619	615	614	612	608	609	600	590	583	579	576	572	567	561	544
Placebo 2mL q2w	321	320	319	317	318	316	314	315	309	305	305	300	297	295	287	282	282
Dupilumab 300mg q2w	633	630	625	625	613	609	608	610	601	588	583	575	564	560	557	550	529

BL=Baseline
Modified from: PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC13579/CSR/REPORT/PGM/eff_mmrm_vis_i_g_intext_1.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_mmrm_pefam_wk52_i_g_i.rtf ([redacted] 5:09)

図 11 - EFC13579 試験ータの PEF のベースラインからの変化量の調整平均値の経時推移（MMRM 法、最長 Week 52 まで、ITT 集団）



#subjects

Placebo 1.14mL q2w	317	313	312	308	308	306	306	303	298	299	292	288	286	281	280	276	269
Dupilumab 200mg q2w	626	617	617	612	613	609	606	604	597	583	573	573	570	564	553	540	526
Placebo 2mL q2w	321	319	319	316	315	312	311	311	307	300	297	298	291	289	280	275	268
Dupilumab 300mg q2w	632	629	623	620	610	606	605	609	599	585	579	568	557	551	550	537	523

BL=Baseline
Modified from: PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC13579/CSR/REPORT/PGM/eff_mmrm_vis_i_g_intext_1.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_mmrm_pefpm_wk52_i_g_i.rtf ([redacted] 8:51)

3.2.3 Type 2 炎症のマーカーで区分した解析

3.2.3.1 重度喘息増悪の年換算発生率

3.2.3.1.1 ベースラインにおける血中好酸球数で区分した部分集団解析

ベースラインにおける血中好酸球数で区分した重度喘息増悪の年換算発生率の部分集団解析の要約を、DRI12544 試験及び EFC13579 試験については表 37に、EFC13691 試験については表 38に示す。ベースラインにおける血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上の部分集団、及び 0.3 Giga/L 以上の部分集団での重度喘息増悪の年換算発生率の解析は、EFC13579 試験で事前に規定した有効性の副次評価項目であった。

3 つの主要な試験のいずれにおいても、ベースラインにおける血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の部分集団での重度喘息増悪へのデュピルマブの効果は、全 ITT 集団と比べて高かった。この部分集団での重度喘息増悪の年換算発生率におけるデュピルマブ 200 mg q2w 群及び 300 mg q2w 群のプラセボ群との相対リスク減少率は、DRI12544 試験で 71.2%及び 80.7%、EFC135791 試験で 65.8%及び 67.4%、EFC13691 試験で 71.1%であり、大幅な減少が見られた。

DRI12544 試験及び EFC13579 試験のベースラインにおける血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の部分集団における重度喘息増悪の初回発生までの期間の Kaplan-Meier 曲線を、それぞれ図 12及び図 13に示す。

DRI12544 試験及び EFC13691 試験のベースラインにおける血中好酸球数で区分した部分集団（0.3 Giga/L 未満の集団を含む）のいずれにおいても、デュピルマブ群での重度喘息増悪の年換算発生率はプラセボ群と比べて低かった。EFC13579 試験のベースラインにおける血中好酸球数が 0.3 Giga/L 未満の部分集団の発生率のプラセボ群との相対リスク減少は、デュピルマブの用量群のどちらにおいても統計的に有意ではなく、0.15 Giga/L 未満の部分集団の結果が主に影響していた。DRI12544 試験及び EFC13691 試験の 0.15 Giga/L 未満の部分集団での発生率は、デュピルマブ群でプラセボ群と比べて 40.8%から 60.4%の範囲で低下したが、EFC13579 試験では、デュピルマブ群とプラセボ群の差はなかった。その一方で、EFC13579 試験の 0.15 Giga/L から 0.3 Giga/L の部分集団における発生率は、デュピルマブ群でプラセボ群と比べて 35.6%から 44.3%の範囲で低下した。

詳細については、Module 5.3.5.1-2 DRI12544 試験 CSR [Appendix 16.2.6.2.33]、Module 5.3.5.1-3 EFC13579 試験 CSR [Section 10.2.3.6.1]及び Module 5.3.5.1-4 EFC13691 試験 CSR [Section 10.4.1.1.1]に示した。

表 37 - DRI12544 試験及び EFC13579 試験－重度喘息増悪の年換算発生率（プラセボ対照下で治験薬を投与した期間、ITT 集団、ベースラインにおける血中好酸球数で区分した部分集団別）

	DRI12544			EFC13579			
		Dupilumab/2mL		1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
	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)
Baseline blood eosinophil >= 0.15 Giga/L							
Number	127	119	128	232	437	237	452
Total number of severe exacerbation events	70	17	20	253	202	278	202
Total patient-years followed	56.4	52.6	56.3	222.0	428.9	230.1	437.4
Unadjusted annualized severe exacerbation event rate [a]	1.241	0.323	0.355	1.140	0.471	1.208	0.462
Adjusted annualized severe exacerbation event rate[b]							
Estimate (95% CI)	1.052 (0.693, 1.598)	0.290 (0.159, 0.529)	0.280 (0.158, 0.496)	1.007 (0.814, 1.245)	0.445 (0.368, 0.538)	1.081 (0.879, 1.329)	0.434 (0.359, 0.525)
Relative risk vs. placebo (95% CI)		0.276 (0.138, 0.552)	0.266 (0.136, 0.521)		0.442 (0.337,0.581)		0.402 (0.307,0.526)
P-value vs. placebo		0.0003	0.0001		<.0001		<.0001
Risk difference [c] vs. placebo (95% CI)		-0.762 (-1.218, -0.306)	-0.772 (-1.226, -0.319)		-0.561 (-0.785, -0.338)		-0.647 (-0.879, -0.415)
Baseline blood eosinophil >= 0.3 Giga/L							
Number	68	64	64	148	264	142	277
Total number of severe exacerbation events	37	10	7	177	105	202	122
Total patient-years followed	29.9	28.0	27.6	142.7	260.0	140.1	269.1
Unadjusted annualized severe exacerbation event rate [a]	1.237	0.357	0.254	1.240	0.404	1.442	0.453
Adjusted annualized severe exacerbation event rate[b]							

	DRI12544			EFC13579			
		Dupilumab/2mL		1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
	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)
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)
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)
P-value vs. placebo		0.0116	0.0024		<.0001		<.0001
Risk difference [c] 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)
Baseline blood eosinophil < 0.3 Giga/L							
Number	90	84	92	169	366	178	356
Total number of severe exacerbation events	38	10	16	121	190	140	221
Total patient-years followed	40.0	37.5	41.7	161.2	352.7	172.1	343.4
Unadjusted annualized severe exacerbation event rate [a]	0.950	0.267	0.384	0.751	0.539	0.813	0.644
Adjusted annualized severe exacerbation event rate[b]							
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)
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)
P-value vs. placebo		0.0081	0.0152		0.0975		0.2599
Risk difference [c] 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)

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, all severe exacerbation events occurred during the 52-week placebo-controlled treatment period were included in the primary analysis, regardless if the patient was on-treatment or not.
[a] The total number of event that occurred during the placebo-controlled treatment period divided by the total number of patient-years followed in the placebo-controlled treatment period. The placebo-controlled treatment period is 24 weeks for DRI12544 and 52 weeks for EFC13579.
[b] Derived using negative binomial model with the total number of events as the response variable, with treatment, age (EFC13579 only), region (Asia, Latin America, East Europe, or Western Countries), baseline eosinophil stratum, baseline ICS dose level (median or high, EFC13579 only) and number of severe exacerbation events within 1 year prior to the study as covariates, and log-transformed standardized observation duration as an offset variable.
[c] Derived using the delta method
Note: Comparisons in EFC13579 were derived between each dupilumab dose group versus the matching placebo.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_2017/REPORT/PGM/eff_sbs_event_byeos_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sbs_event_byeos_t_i.rtf ([redacted] 3:34)

表 38 - EFC13691 試験－重度喘息増悪の年換算発生率の解析（24 週間の治験薬投与期間、ITT 集団、ベースラインにおける血中好酸球数で区分した部分集団別）

	Placebo (N= 107)	Dupilumab 300mg q2w (N= 103)
Baseline blood eosinophil level >= 0.15 Giga/L		
Number	69	81
Total number of severe exacerbation events	47	24
Total patient-years followed	32.1	37.7
Unadjusted annualized severe exacerbation event rate [a]	1.462	0.637
Adjusted annualized event rate [b]		
Estimate (95% CI)	1.536 (1.139, 2.071)	0.642 (0.425, 0.971)
Relative risk vs. placebo (95% CI)		0.418 (0.254,0.689)
Risk difference[c] vs. placebo (95% CI)		-0.894 (-1.414, -0.374)
Baseline blood eosinophil level >= 0.3 Giga/L		
Number	41	48
Total number of severe exacerbation events	32	10
Total patient-years followed	19.1	22.3
Unadjusted annualized severe exacerbation event rate [a]	1.674	0.449
Adjusted annualized event rate [b]		
Estimate (95% CI)	1.742 (1.202, 2.525)	0.504 (0.260, 0.975)
Relative risk vs. placebo (95% CI)		0.289 (0.139,0.601)
Risk difference[c] vs. placebo (95% CI)		-1.238 (-1.942, -0.534)
Baseline blood eosinophil level < 0.3 Giga/L		
Number	66	55
Total number of severe exacerbation events	46	21
Total patient-years followed	30.6	25.7
Unadjusted annualized severe exacerbation event rate [a]	1.501	0.817
Adjusted annualized event rate [b]		
Estimate (95% CI)	1.440 (1.045, 1.984)	0.784 (0.502, 1.226)
Relative risk vs. placebo (95% CI)		0.545 (0.315,0.940)
Risk difference[c] vs. placebo (95% CI)		-0.656 (-1.231, -0.080)

	Placebo (N= 107)	Dupilumab 300mg q2w (N= 103)

[a] The total number of events that occurred during the 24-week treatment period divided by the total number of patient-years followed in the 24-week treatment period.

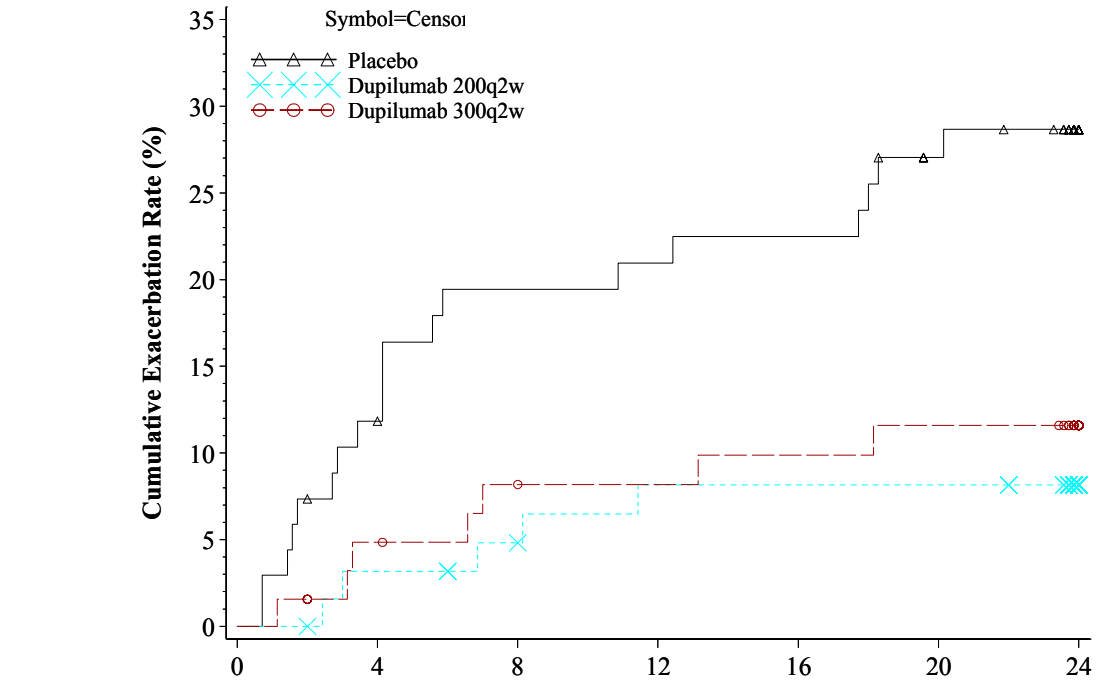
[b] Derived using negative binomial model with the total number of events onset from randomization up to Visit 11 (Week 24) or last contact date (whichever comes earlier) as the response variable, the treatment groups, baseline optimized OCS dose strata, regions, number of the events within 1 year prior to the study, and baseline eosinophil level subgroups (<0.15, ≥0.15 Giga/L) as covariates, and log-transformed treatment duration as an offset variable.

[c] Derived using the delta method

Note: all severe exacerbation events occurred during the 24-week treatment period are included in analysis, regardless if the patient is on-treatment or not.

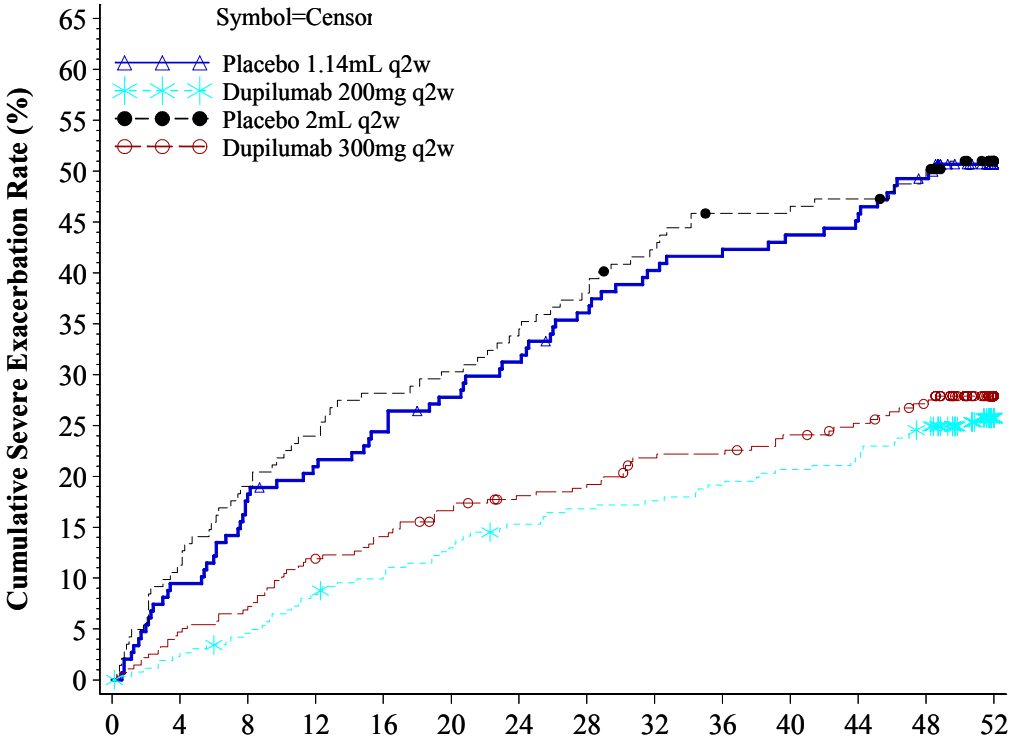
Modified from: PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC13691/CSR/REPORT/PGM/eff_event_summary_sub_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_event_summ_sub_eos_i_t_i.rtf ([redacted]- 17:20)

図 12 - 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、ベースラインにおける血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の ITT 集団）



Modified from: PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_2017/REPORT/PGM/eff_km_dri_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_km_dri_exacsev_trt_heo_i_g_i.rtf ([redacted]- 4:42)

図 13 - EFC13579 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、ベースラインにおける血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の ITT 集団）



Number at Risk

Placebo 1.14mL q2w	148	134	122	116	111	105	100	92	86	84	81	79	72	52
Dupilumab 200mg q2w	264	257	250	240	235	227	220	216	214	210	206	203	195	154
Placebo 2mL q2w	142	126	115	108	102	99	94	88	81	75	75	73	69	54
Dupilumab 300mg q2w	277	264	258	244	237	228	221	219	209	208	202	197	189	145

Modified from: PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC13579/CSR/REPORT/PGM/eff_event_km_eos_intxt.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_km_exacsev_wk52_eos_intxt_i.rtf ([redacted] 10:25)

3.2.3.1.2 ベースラインにおける FeNO の濃度で区分した部分集団解析

ベースラインにおける血中好酸球数での部分集団解析結果と同様に、3 つの主要な試験のいずれにおいても、Type 2 炎症の指標の 1 つとしたベースラインにおける FeNO の濃度が高い部分集団での重度喘息増悪へのデュピルマブの効果は高かった。

3 つの主要な試験のいずれにおいても、ベースラインにおける FeNO の濃度が 25 ppb 以上の部分集団の重度喘息増悪の発生率では、デュピルマブ群で顕著な効果が見られた。この部分集団での重度喘息増悪の年換算発生率のプラセボ群との相対リスク減少率は、DRI12544 試験のデュピルマブ 200 mg q2w 群及び 300 mg q2w 群でそれぞれ 85.9%及び 83.8%であったが、25 ppb 未満の部分集団ではそれぞれ 40.8%及び 33.2%であった。EFC13579 試験の 25 ppb 以上 50 ppb 未満の部分集団ではそれぞれ 61.4%及び 55.8%、50 ppb 以上の部分集団ではそれぞれ 69.2%及び 69.5%であったが、25 ppb 未満の部分集団ではそれぞれ 24.8%及び 20.8%であった。EFC13691 試験の 300 mg q2w 群では、25 ppb 以上 50 ppb 未満の部分集

団では 80.5%、50 ppb 以上の部分集団では 46.8%であったが、25 ppb 未満の部分集団では 29.6%であった。詳細については、Module 5.3.5.1-2 DRI12544 試験 CSR [Appendix 16.2.6.2.41]、Module 5.3.5.1-3 EFC13579 試験 CSR [Section 10.2.3.6.2]及び Module 5.3.5.1-4 EFC13691 試験 CSR [Section 10.4.1.1.2]に示した。

3.2.3.1.3 Type 2 炎症の複数のマーカーで区分した交互作用の分析

近年、喘息の病理学的特徴に基づいて、フェノタイプ及びエンドタイプ別の分類が行われ、特に Type 2 炎症は喘息の発症機序に重要な役割を果たすと考えられている。喘息の標的療法は、類似性のある病理学的特徴を有する患者で成功に至る可能性が高い。そのため、デュピルマブの作用機序に基づいて、Type 2 炎症のバイオマーカーのベースラインにおける濃度で区分した複数の部分集団解析（事前に規定した解析、及び事後に追加した解析）を実施した。この部分集団解析では、デュピルマブの喘息の臨床開発プログラムで最大の規模の試験である EFC13579 試験を用いて、効果が同様であるかを検討した。

重度喘息増悪に関して、表 39に示すとおり、ベースラインにおける 2 つの Type 2 炎症バイオマーカー（血中好酸球数及び FeNO の濃度）で、デュピルマブの投与との交互作用が有意であった。

表 39 - EFC13579 試験－重度喘息増悪の年換算発生率で検討した治験薬とバイオマーカーの交互作用効果の p 値（52 週間の治験薬投与期間、ペナルティを設定しない負の 2 項分布回帰スプラインモデル、ITT 集団）

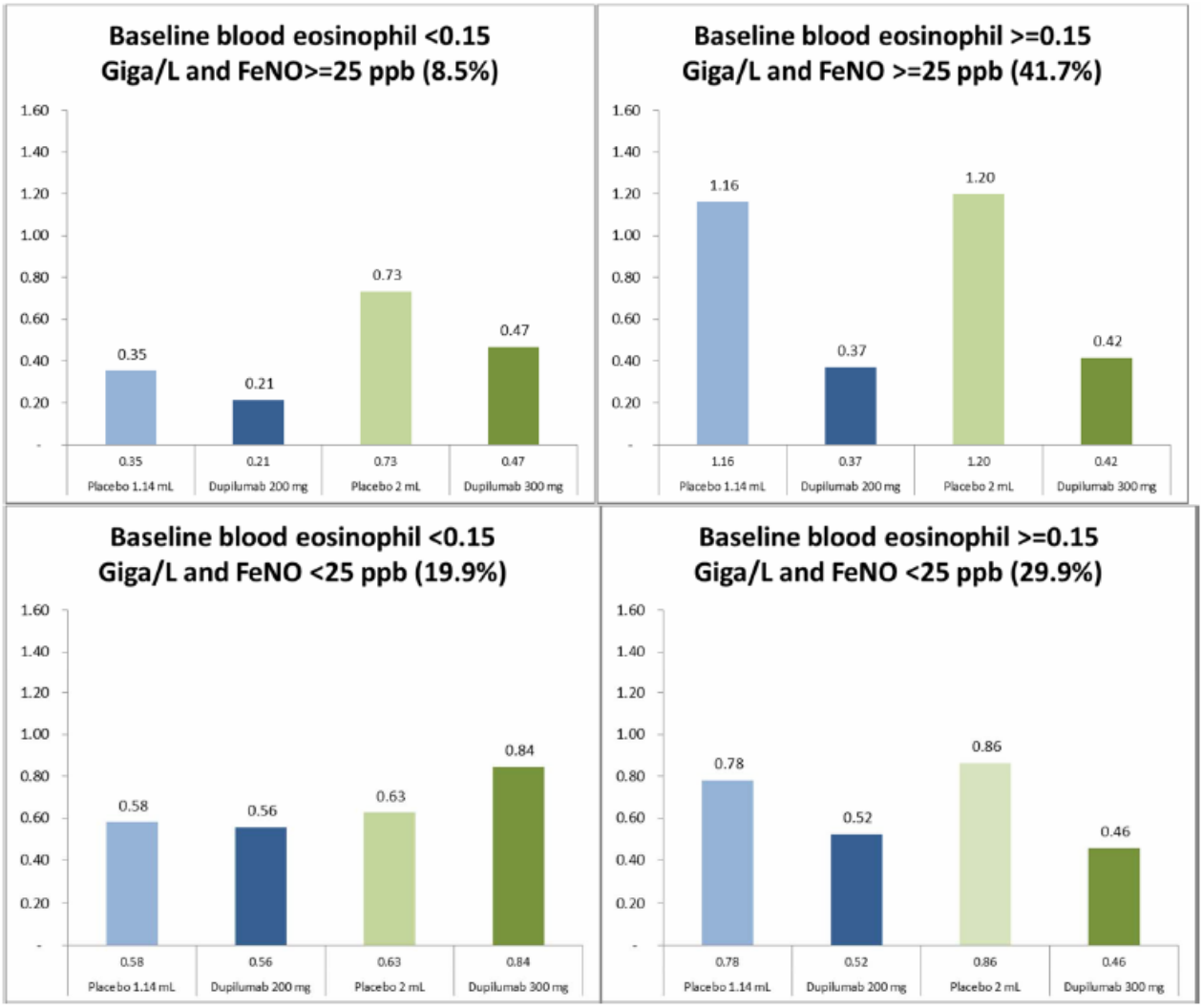
Biomarkers	Dupilumab 200 mg q2w vs matching Placebo P-Value	Dupilumab 300 mg q2w vs matching Placebo P-Value	Overall P-Value
Blood Eosinophil (Giga/L)	0.0003	0.0001	<.0001
FeNO (ppb)	0.0076	0.0006	0.0001
Periostin (NG/ML)	0.1667	0.1347	0.1046
ECP (NG/ML)	0.0766	0.1302	0.079
Total IgE (IU/ML)	0.4161	0.2755	0.3036
TARC (PG/ML)	0.9688	0.5591	0.7689
Eotaxin-3 (PG/ML)	0.8099	0.1845	0.4494

EFC13579 試験のベースラインにおける血中好酸球数が 0.15 Giga/L 未満の部分集団で見られた結果の詳細を解釈するため事後解析を実施し、ベースラインにおける血中好酸球数と FeNO の濃度の交互作用を評価した。すなわち、バイオマーカーのどちらか 1 つの上昇が見られた部分集団、どちらも上昇しなかった部分集団、及び両方が上昇した部分集団を比較して評価した。ベースラインにおける区分として、血中好酸球数では 0.15 Giga/L 未満、0.15 Giga/L 以上を、FeNO の濃度では 25 ppb 未満、25 ppb 以上を用いて解析した結果を図 14に示す。重度喘息増悪の年換算発生率では、ベースラインにおける血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上かつ FeNO の濃度が 25 ppb 以上の部分集団（全 ITT 集団の 41.7%）で、

デュピルマブ群の効果が最も高かった。一方、ベースラインにおける血中好酸球数が 0.15 Giga/L 未満かつ FeNO の濃度が 25 ppb 未満の部分集団（全 ITT 集団の 19.9%）では、デュピルマブ群とプラセボ群の差はなかった。ベースラインにおけるバイオマーカーのどちらかが高値であった部分集団の発生率では、デュピルマブ群でプラセボ群と比べて臨床的に意義のある低下が見られた。特に、ベースラインにおける血中好酸球数が 0.15 Giga/L 未満かつ FeNO の濃度が 25 ppb 以上の部分集団（全 ITT 集団の 8.5%）での発生率は、デュピルマブ 200 mg q2w 群及び 300 mg q2w 群で対応するプラセボ群と比べてそれぞれ 39.2%及び 36.3%減少した。以上の EFC13579 試験の部分集団解析の結果から、ベースラインにおける血中好酸球数が 0.15 Giga/L 未満であっても、FeNO の濃度が 25 ppb 以上であれば、Type 2 炎症が生じていると考えられ、他の 2 つの主要な試験のベースラインにおける血中好酸球数が 0.15 Giga/L 未満の部分集団（FeNO の濃度を問わない）と同程度の重度喘息増悪に対する効果を期待できることが明らかになった。

以上の部分集団解析の詳細は Module 5.3.5.1-3 EFC13579 試験 CSR [Section 10.2.3.6.6]に示した。

図 14 - EFC13579 試験－重度喘息増悪の年換算発生率の相対リスク（ベースラインにおける血中好酸球数及び FeNO の濃度で区分した部分集団毎、ITT 集団）



Note: The percentage shown in the parentheses is the proportion of patients in each of the 4 subgroups out of all patients in the ITT population who had both a blood eosinophil count and FeNO value at baseline.

3.2.3.2 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

3.2.3.2.1 ベースラインにおける血中好酸球数で区分した部分集団解析

ベースラインにおける血中好酸球数で区分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の部分集団解析の要約を、DRI12544 試験及び EFC13579 試験については表 40に、EFC13691 試験については表 41に示す。ベースラインにおける血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上の部分集団、及び 0.3 Giga/L 以上の部分集団で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の解析は、EFC13579 試験で事前に規定した副次評価項目の階層的検定項目の 1 つであった。

3 つの主要な試験のいずれにおいても、ベースラインにおける血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上の部分集団、及び 0.3 Giga/L 以上の部分集団で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へのデュピルマブの効果は、全 ITT 集団と比べて高かった。0.3 Giga/L 以上の部分集団での FEV_1 の変化量におけるデュピルマブ 200 mg q2w 群及び 300 mg q2w 群のプラセボ群との調整平均値の差は、DRI12544 試験の Week 12 時点で 0.21 L 及び 0.26 L、EFC13579 試験の Week 12 時点で 0.21 L 及び 0.24 L、EFC13691 試験の Week 24 時点で 0.32 L であった。

3 つの主要な試験のベースラインにおける血中好酸球数で区分した部分集団（0.3 Giga/L 未満の集団を含む）のいずれにおいても、デュピルマブ群の気管支拡張薬投与前の FEV_1 の調整平均値で臨床的に意義のある改善が見られた。DRI12544 試験のベースラインにおける血中好酸球数が 0.3 Giga/L 未満の部分集団の調整平均値のプラセボ群との差は、デュピルマブ 200 mg q2w 群で 0.15 L、300 mg q2w 群で 0.12 L であった。EFC13579 試験の 0.3 Giga/L 未満の部分集団での調整平均値の差は、300 mg q2w 群で 0.04 L、200 mg q2w 群で 0.08 L であり、300 mg q2w 群では統計的に名目上有意な差は認められず（300 mg q2w 群：p=0.2511、200 mg q2w 群：p=0.0242）、0.15 Giga/L 未満の部分集団での調整平均値の差は、200 mg q2w 群で 0.06 L、300 mg q2w 群で 0.09 L であった。EFC13691 試験の 0.3 Giga/L 未満の部分集団での調整平均値の差は、Week 24 時点で 0.13 L であった。

表 40 - DRI12544 試験及び EFC13579 試験－Week 12 時点における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に及ぼした治験薬の効果の要約（ITT 集団、ベースラインにおける血中好酸球数で区分した部分集団別）

	DRI12544			EFC13579			
		Dupilumab/2mL		1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
Change from baseline in pre-bronchodilator FEV1 (L) at Week 12	**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)**
Baseline blood eosinophil >= 0.15 Giga/L							
Number	102	108	120	224	425	229	434
Mean (SD)	0.13 (0.35)	0.35 (0.38)	0.26 (0.40)	0.17 (0.36)	0.34 (0.46)	0.21 (0.38)	0.35 (0.45)
LS Mean (SE)[a]	0.09 (0.04)	0.32 (0.04)	0.26 (0.03)	0.18 (0.03)	0.36 (0.02)	0.22 (0.03)	0.37 (0.02)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) [a]		0.23 (0.13, 0.33)	0.18 (0.08, 0.27)		0.17 (0.11, 0.23)		0.15 (0.09, 0.21)
P-value vs. placebo [a]		<.0001	0.0004		<.0001		<.0001
Baseline blood eosinophil >= 0.3 Giga/L							
Number	58	57	59	144	256	139	266
Mean (SD)	0.18 (0.38)	0.45 (0.40)	0.36 (0.46)	0.19 (0.39)	0.39 (0.45)	0.20 (0.40)	0.43 (0.43)
LS Mean (SE) [a]	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)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) [a]		0.26 (0.11, 0.40)	0.21 (0.06, 0.36)		0.21 (0.13, 0.29)		0.24 (0.16, 0.32)
P-value vs. placebo [a]		0.0008	0.0063		<.0001		<.0001
Baseline blood eosinophil < 0.3 Giga/L							
Number	71	79	87	163	354	173	344
Mean (SD)	0.09 (0.36)	0.23 (0.33)	0.19 (0.31)	0.12 (0.32)	0.21 (0.43)	0.17 (0.39)	0.21 (0.41)
LS Mean (SE) [a]	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)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) [a]		0.15 (0.04, 0.25)	0.12 (0.01, 0.22)		0.08 (0.01, 0.15)		0.04 (-0.03, 0.11)
P-value vs. placebo [a]		0.0057	0.0262		0.0242		0.2511

For the results of DRI12544, the FEV1 values collected from systemic corticosteroid start date to systemic corticosteroid end date + 30 days for each exacerbation episode were excluded and only on-treatment FEV1 values up to Week 12 were included in the primary analysis. For the results of EFC13579, all FEV1 values measured up to Week 12 were included in the primary analysis, regardless if the patient was on-treatment or not.

[a] Derived from MMRM model with change from baseline in pre-bronchodilator FEV1 values up to Week 12 as response variable, and treatment, age (EFC13579 only), sex (EFC13579 only), baseline height (EFC13579 only), region (Asia, Latin America, East Europe, or Western Countries), baseline eosinophil stratum, baseline ICS dose level (median or high, EFC13579 only), visit, treatment by-visit interaction, baseline pre-bronchodilator FEV1 value and baseline-by-visit interaction as covariates.

Note: Comparisons in EFC13579 were derived between each dupilumab dose group versus the matching placebo.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_2017/REPORT/PGM/eff_sbs_fev1_byeos_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sbs_fev1_byeos_t_i.rtf ([redacted] 3:36)

表 41 - EFC13691 試験－Week 24 時点における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（ITT 集団、ベースラインにおける血中好酸球数で区分した部分集団別）

Change from baseline in pre-bronchodilator FEV1 (L) at Week 24	**Placebo (N=107)**	**Dupilumab 300mg q2w (N=103)**
Baseline blood eosinophil level >=0.15 Giga/L		
Number	66	76
Mean (SD)	0.06 (0.56)	0.33 (0.48)
LS Mean (SE)[a]	0.09 (0.06)	0.32 (0.06)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		0.22 (0.06, 0.38)
Baseline blood eosinophil level >=0.3 Giga/L		
Number	39	45
Mean (SD)	0.12 (0.57)	0.42 (0.48)
LS Mean (SE)[a]	0.12 (0.09)	0.44 (0.09)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		0.32 (0.10, 0.54)
Baseline blood eosinophil level <0.3 Giga/L		
Number	65	52
Mean (SD)	-0.07 (0.45)	0.19 (0.42)
LS Mean (SE)[a]	0.00 (0.05)	0.13 (0.05)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		0.13 (-0.02, 0.28)

[a] Derived from MMRM model with the change from baseline in pre-bronchodilator FEV1 as response variables, and the treatment groups, age, gender, height, baseline optimized OCS dose strata, regions, baseline eosinophil level subgroups (<0.15 Giga/L, ≥0.15 Giga/L), visits, treatment-by-visit interaction, baseline pre-bronchodilator FEV1, and baseline-by-visit interaction as covariates.
Modified from: PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC13691/CSR/REPORT/PGM/eff_fev1_sub_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_fev1_sub_eos_i_t_i.rtf ([redacted] 2:17)

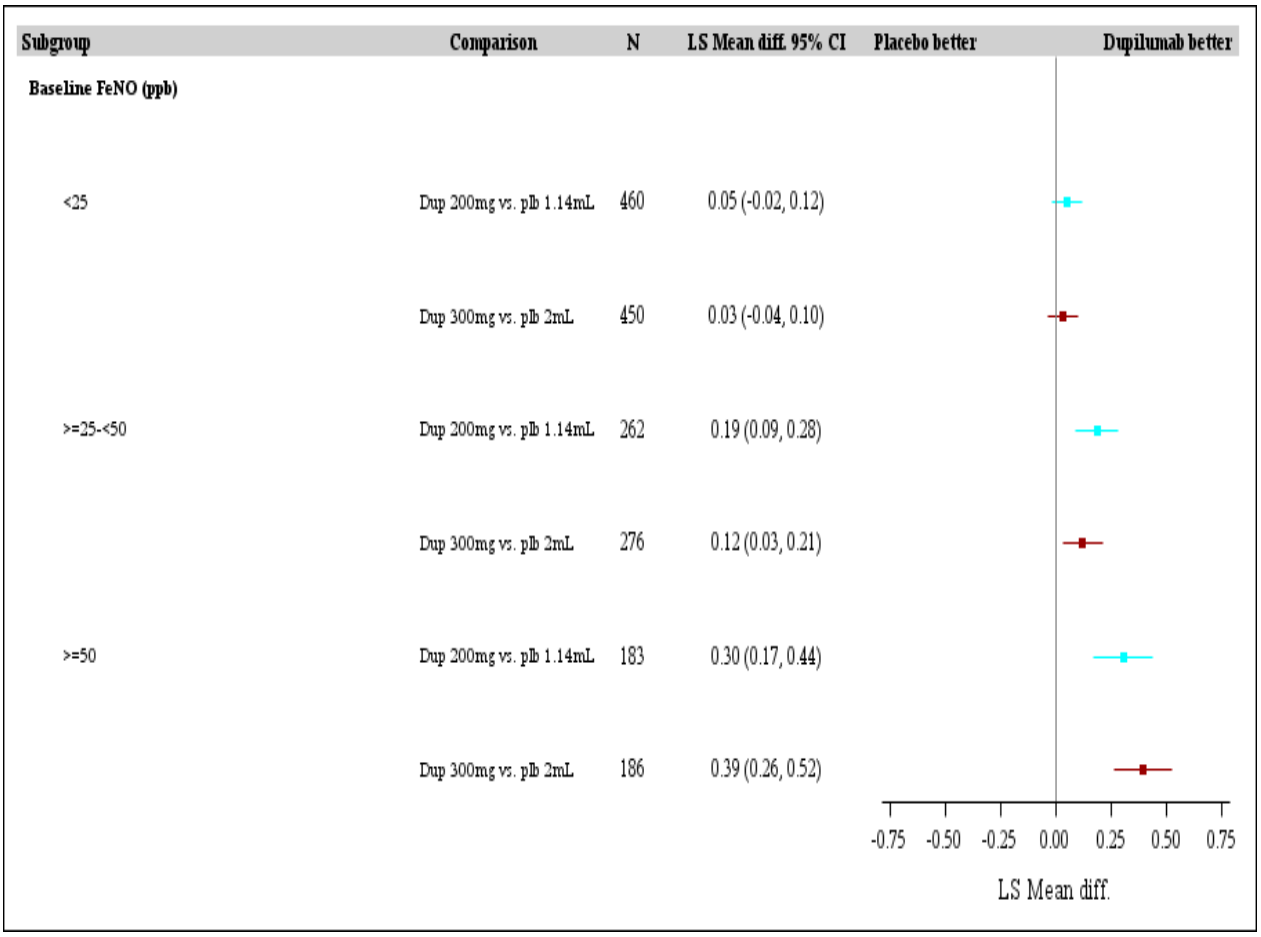
3.2.3.2.2 ベースラインにおける FeNO の濃度で区分した部分集団解析

ベースラインにおける血中好酸球数での部分集団解析結果と同様に、3 つの主要な試験のいずれにおいても、Type 2 炎症の指標の 1 つとしたベースラインにおける FeNO の濃度が高い部分集団で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へのデュピルマブの効果は高かった。

DRI12544 試験のベースラインにおける FeNO の濃度が 25 ppb 以上の部分集団の気管支拡張薬投与前の FEV_1 の変化量の調整平均値のプラセボ群との差は、デュピルマブ 200 mg q2w 群及び 300 mg q2w 群でそれぞれ 0.26 L 及び 0.27 L であり、25 ppb 未満の部分集団ではそれぞれ 0.14 L 及び 0.01 L であった。EFC13579 試験（図 15）の 25 ppb 以上 50 ppb 未満の部分集団での調整平均値の差は、200 mg q2w 群及び 300 mg q2w 群でそれぞれ 0.19 L 及び 0.12 L で、50 ppb 以上の部分集団ではそれぞれ 0.30 L 及び 0.39 L であったが、25 ppb 未満の部分集団ではそれぞれ 0.05 L 及び 0.03 L であった。EFC13691 試験の 25 ppb 未満の部分集団、25 ppb 以上 50 ppb 未満の部分集団、及び 50 ppb 以上の部分集団での調整平均値の差は、Week 24 時点でそれぞれ 0.23 L、0.23 L、及び 0.28 L であった。詳細は Module 5.3.5.1-2

DRI12544 試験 CSR [Appendix 16.2.6.1.82]、Module 5.3.5.1-3 EFC13579 試験 CSR [Section 10.3.3.4.2]及び Module 5.3.5.1-4 EFC13691 試験 CSR [Section 10.4.2.1.2]に示した。

図 15 - EFC13579 試験－Week 12 時点における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（ベースラインにおける FeNO の濃度［ppb］で区分した部分集団毎、ITT 集団）



Modified from: PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC13579/CSR/REPORT/PGM/eff_fev1_mmrm_sub_intxt_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_fev1_mmrm_sub_feno_intxt_g_i.rtf ([redacted]- 14:27)

3.2.3.2.3 Type 2 炎症の複数のマーカーで区分した交互作用の分析

EFC13579試験の気管支拡張薬投与前のFEV_1に関して、表 42に示すとおり、デュピルマブの投与と、ベースラインにおける複数の Type 2 炎症のバイオマーカーで有意な交互作用が認められ、血中好酸球数及び FeNO の濃度との交互作用は顕著であった（共に p<0.0001）。

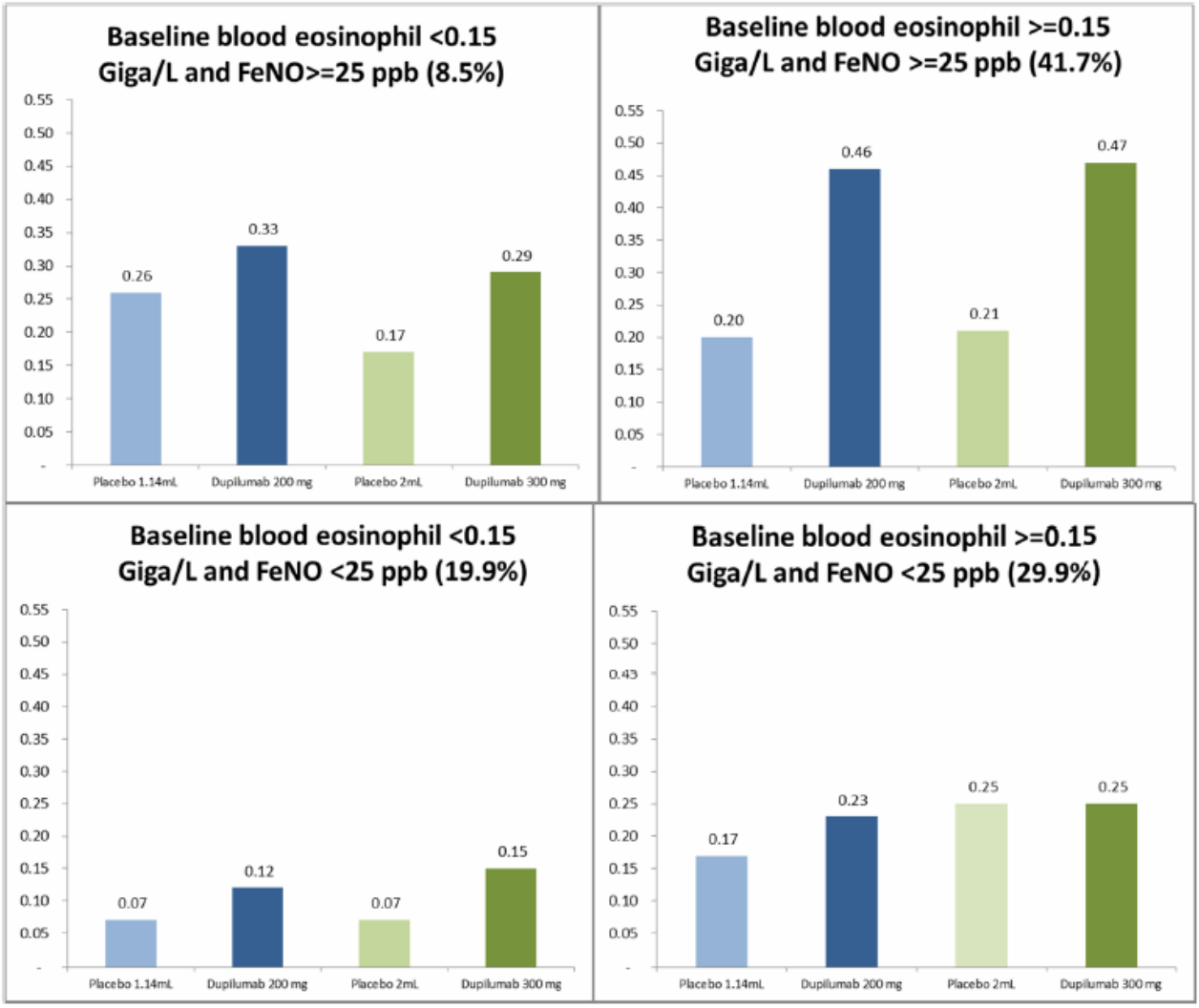
表 42 - EFC13579 試験－Week 12 時点における気管支拡張薬投与前の FEV_1（L）のベースラインからの変化で検討した治験薬とバイオマーカーの交互作用効果の p 値（ペナルティを設定しない 2 項分布回帰スプラインモデル、ITT 集団）

Biomarkers	Dupilumab 200 mg q2w vs matching Placebo P-Value	Dupilumab 300 mg q2w vs matching Placebo P-Value	Overall P-Value
Blood Eosinophil (Giga/L)	0.0361	0.0001	<0.0001
FeNO (ppb)	0.0002	<0.0001	<.0001
Periostin (NG/ML)	0.0154	0.0195	0.0009
ECP (NG/ML)	0.3076	0.0049	0.0102
Total IgE (IU/ML)	0.027	0.0483	0.0245
TARC (PG/ML)	0.654	0.3062	0.3759
Eotaxin-3 (PG/ML)	0.0421	0.0134	0.0151

ベースラインにおける血中好酸球数が 0.15 Giga/L 未満であっても、FeNO の濃度が 25 ppb 以上であれば、Type 2 炎症が生じていると考えられ、EFC13579 試験の部分集団で事後解析を実施し、これらの条件に該当する集団での気管支拡張薬投与前の FEV_1 へのデュピルマブの効果を評価した。ベースラインにおける血中好酸球数及び FeNO の濃度で区分した部分集団での Week 12 時点における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解析した結果の要約を図 16に示す。ベースラインにおける血中好酸球数と FeNO の濃度が共に低値の部分集団では、Week 12 時点における気管支拡張薬投与前の FEV_1 へのデュピルマブの効果が最も低く、これらが共に高値の部分集団では効果が最も高かった。

これらの部分集団解析の詳細は Module 5.3.5.1-3 EFC13579 試験 CSR [Section 10.3.3.4.6]に示した。

図 16 - EFC13579 試験－Week 12 時点における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に及ぼす治験薬の効果（ベースラインにおける血中好酸球数及びFeNOの濃度で区分した部分集団毎、ITT 集団）



Note: The percentage shown in the parentheses is the proportion of patients in each of the 4 subgroups out of all patients in the ITT population who had both a blood eosinophil count and FeNO value at baseline.

3.2.4　部分集団の結果の比較

ベースラインにおける血中好酸球数などのType 2炎症の指標としたバイオマーカーでの事前に規定した部分集団解析の結果を3.2.3項に示した。他の部分集団解析については、本項で要約を示す。

3.2.4.1　ICS の用量で区分した部分集団解析

EFC13691 試験の患者はいずれも高用量の ICS を使用していたため、ICS の用量で区分した部分集団解析は、DRI12544 試験及び EFC13579 試験のみで行った。

3.2.4.1.1　重度喘息増悪の年換算発生率

DRI12544 試験及び EFC13579 試験のベースラインにおける ICS の用量が中用量の部分集団、及び高用量の部分集団のいずれにおいても、デュピルマブ群での重度喘息増悪の年換算発生率はプラセボ群と比べて持続的に低かった（表 43）。EFC13579 試験の ICS の用量が中用量の部分集団と高用量の部分集団で、デュピルマブ群での効果は同様であった。

3.2.4.1.2　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

DRI12544 試験及び EFC13579 試験のベースラインにおける ICS の用量が中用量の部分集団、及び高用量の部分集団のいずれにおいても、Week 12 時点における気管支拡張薬投与前の FEV_1 へのデュピルマブ群での効果は高かった（表 44）。EFC13579 試験の ICS の用量が中用量の部分集団のデュピルマブ群での効果（200 mg q2w 群及び 300 mg q2w 群でそれぞれ 0.15 L 及び 0.14 L）は、高用量の部分集団（0.13 L 及び 0.12 L）と同様であった。

表 43 - DRI12544 試験及び EFC13579 試験－重度喘息増悪の年換算発生率（プラセボ対照下で治験薬を投与した期間、ITT 集団、ベースラインにおける ICS の用量の区分で区分した部分集団別）

	DRI12544			EFC13579			
		Dupilumab/2mL		1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
	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)
Baseline ICS dose level							
High							
Number	77	73	79	172	317	167	323
Total number of severe exacerbation events	53	14	16	199	181	193	210
Total patient-years followed	34.2	32.5	35.7	166.7	310.9	162.7	310.7
Unadjusted annualized severe exacerbation event rate [a]	1.550	0.431	0.448	1.194	0.582	1.186	0.676
Adjusted annualized severe exacerbation event rate[b]							
Estimate (95% CI)	1.525 (0.972, 2.392)	0.417 (0.212, 0.819)	0.404 (0.215, 0.761)	1.040 (0.824, 1.314)	0.560 (0.455, 0.690)	1.038 (0.818, 1.317)	0.639 (0.523, 0.780)
Relative risk vs. placebo (95% CI)		0.273 (0.123, 0.605)	0.265 (0.124, 0.568)		0.539 (0.400,0.725)		0.615 (0.456,0.830)
P-value vs. placebo		0.0014	0.0006		<.0001		0.0015
Risk difference [c] vs. placebo (95% CI)		-1.108 (-1.841, -0.376)	-1.121 (-1.847, -0.395)		-0.480 (-0.739, -0.221)		-0.399 (-0.669, -0.130)
Medium							
Number	78	69	74	144	310	151	303
Total number of severe exacerbation events	18	6	7	99	112	147	131
Total patient-years followed	34.3	30.2	32.2	136.7	301.8	147.4	295.2
Unadjusted annualized severe exacerbation event rate [a]	0.525	0.199	0.217	0.724	0.371	0.997	0.444

	DRI12544			EFC13579			
		Dupilumab/2mL		1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
	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)
Adjusted annualized severe exacerbation event rate[b]							
Estimate (95% CI)	NE	NE	NE	0.697 (0.515, 0.944)	0.344 (0.267, 0.442)	0.879 (0.667, 1.160)	0.414 (0.325, 0.527)
Relative risk vs. placebo (95% CI)		NE	NE		0.493 (0.334,0.727)		0.471 (0.329,0.674)
P-value vs. placebo		NE	NE		0.0004		<.0001
Risk difference [c] vs. placebo (95% CI)		NE	NE		-0.353 (-0.579, -0.127)		-0.465 (-0.724, -0.206)
Overall p-value for interaction [d]		0.4247	0.3173		0.8407		0.2876

NE: Not able to estimate
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, all severe exacerbation events occurred during the 52-week placebo-controlled treatment period were included in the primary analysis, regardless if the patient was on-treatment or not.
[a] The total number of event that occurred during the placebo-controlled treatment period divided by the total number of patient-years followed in the placebo-controlled treatment period. The placebo-controlled treatment period is 24 weeks for DRI12544 and 52 weeks for EFC13579.
[b] Derived using negative binomial model with the total number of events as the response variable, with treatment, age (EFC13579 only), region (Asia, Latin America, East Europe, or Western Countries), baseline eosinophil stratum, and number of severe exacerbation events within 1 year prior to the study as covariates, and log-transformed standardized observation duration as an offset variable.
[c] Derived using the delta method
[d] Derived using negative binomial model with the total number of events as the response variable, with treatment, age (EFC13579 only), region, baseline eosinophil stratum, baseline ICS dose level (median or high), number of severe exacerbation events within 1 year prior to the study, and treatment-by-baseline ICS dose interaction as covariates, and log-transformed standardized observation duration as an offset variable.
Note: Comparisons in EFC13579 were derived between each dupilumab dose group versus the matching placebo.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_2017/REPORT/PGM/eff_sbs_event_byics_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sbs_event_byics_t_i.rtf ([redacted]- 14:05)

表 44 - DRI12544 試験及び EFC13579 試験－Week 12 時点における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に及ぼした治験薬の効果の要約（ITT 集団、ベースラインにおける ICS の用量で区分した部分集団別）

	DRI12544			EFC13579			
		Dupilumab/2mL		1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
Change from baseline in pre-bronchodilator FEV1 (L) at Week 12	**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)**
Baseline ICS dose level							
High							
Number	58	67	75	167	310	162	309
Mean (SD)	0.07 (0.26)	0.30 (0.35)	0.27 (0.39)	0.14 (0.34)	0.27 (0.42)	0.20 (0.40)	0.32 (0.43)
LS Mean (SE)[a]	0.03 (0.04)	0.28 (0.04)	0.28 (0.04)	0.17 (0.03)	0.31 (0.02)	0.21 (0.03)	0.33 (0.02)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		0.26 (0.14, 0.37)	0.25 (0.14, 0.36)		0.13 (0.06, 0.21)		0.12 (0.04, 0.19)
P-value vs. placebo [a]		<.0001	<.0001		0.0003		0.0018
Medium							
Number	70	63	68	139	298	148	294
Mean (SD)	0.19 (0.43)	0.36 (0.40)	0.25 (0.40)	0.17 (0.37)	0.31 (0.47)	0.16 (0.39)	0.29 (0.43)
LS Mean (SE)[a]	0.21 (0.05)	0.36 (0.05)	0.28 (0.05)	0.19 (0.03)	0.34 (0.02)	0.20 (0.03)	0.34 (0.02)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		0.15 (0.02, 0.27)	0.07 (-0.06, 0.20)		0.15 (0.07, 0.23)		0.14 (0.06, 0.22)
P-value vs. placebo [a]		0.0264	0.2717		0.0001		0.0003
Overall p-value for interaction[b]		0.2628	0.0411		0.7470		0.6334

For the results of DRI12544, the FEV1 values collected from systemic corticosteroid start date to systemic corticosteroid end date + 30 days for each exacerbation episode were excluded and only on-treatment FEV1 values up to Week 12 were included in the primary analysis. For the results of EFC13579, all FEV1 values measured up to Week 12 were included in the primary analysis, regardless if the patient was on-treatment or not.

[a] Derived from MMRM model with change from baseline in pre-bronchodilator FEV1 values up to Week 12 as the response variable, and treatment, age (EFC13579 only), sex (EFC13579 only), baseline height (EFC13579 only), region (Asia, Latin America, East Europe, or Western Countries), baseline eosinophil stratum, visit, treatment by-visit interaction, baseline pre-bronchodilator FEV1 value and baseline-by-visit interaction as covariates.

[b] Derived from MMRM model with change from baseline in pre-bronchodilator FEV1 up to Week 12 as the response variable, and treatment, age (EFC13579 only), sex (EFC13579 only), baseline height (EFC13579 only), region, baseline eosinophil stratum, baseline ICS dose level (median or high), visit, treatment by-visit interaction, baseline FEV1, baseline-by-visit interaction, ICS dose-by-treatment and ICS dose-by-treatment-by-visit interactions as covariates.

Note: Comparisons in EFC13579 were derived between each dupilumab dose group versus the matching placebo.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_2017/REPORT/PGM/eff_sbs_fev1_byics_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sbs_fev1_byics_t_i.rtf ([redacted] 8:58)

3.2.4.2 思春期患者

EFC13579 試験には、思春期の喘息患者 107 名を組み入れた。本試験では、思春期患者の部分集団での有効性も検討し、重度喘息増悪の発生率の低下、及び FEV_1 の改善が認められた。EFC13691 試験でランダム化した思春期患者は投与群を通じて 3 名のみであったため、本試験では思春期患者の部分集団での検討は行わなかった。DRI12544 試験には思春期患者を組み入れなかった。

思春期患者の部分集団のベースラインにおける特性の平均値は、年齢が 14.2 歳、女性の割合が 36%、気管支拡張薬投与前の FEV_1 が 2.33 L、FEV_1 の予測値に対する割合が 70%、ACQ-7 スコアが 2.49、組入れ前 1 年の重度喘息増悪の発生回数が 1.91 であった。ベースラインにおける ICS の用量が中用量であった患者の割合（75.7%）は高用量の割合（24.3%）より高かった。

ランダム化して治験薬を投与した思春期患者 107 名のデータカットオフ日の時点における内訳は、治験薬の投与を完了した患者が 72 名、治験薬の投与中止に至った患者が 13 名、治験薬の投与を継続していた患者が 22 名であった。治験薬の投与を継続していた患者はいずれも治験薬の投与終了まで数週間残すのみであった。治験薬の投与中止に至った主な理由は、「有害事象」（4 名）及び「その他」（6 名）であった。

治験薬の投与を完了した患者 72 名の多く（68 名［94.4%］）が、OLE 試験である LTS12551 試験にデータカットオフ日時点で移行していた（デュピルマブ群全体で 46 名、プラセボ群全体で 22 名）。

3.2.4.2.1 重度喘息増悪の年換算発生率

EFC13579 試験の思春期患者の部分集団の 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（補正値）は、デュピルマブ 200 mg q2w 群で対応するプラセボ群より低く（200 mg q2w 群で 0.191、対応するプラセボ群で 0.356）、プラセボ群との相対リスク減少率は 46.4%であった。年換算発生率（補正値）では 300 mg q2w 群と対応するプラセボ群（300 mg q2w 群で 0.371、対応するプラセボ群で 0.328）との差が見られなかったが、年換算発生率（未補正）は、300 mg q2w 群で 0.460、対応するプラセボ群で 0.757 であった。思春期患者の数が少なく、その部分集団での組入れ前 1 年間の重度喘息増悪の発生回数の平均値が 300 mg q2w 群で対応するプラセボ群より少なかったため（300 mg q2w 群で 1.53、対応するプラセボ群で 2.22）、プラセボ群での発生率（補正値）の推定値が実測値より低くなった。思春期患者の部分集団での発生率の推定値は、各投与群で成人患者の部分集団より全般的に低く、プラセボ群で特に顕著であった（成人患者の部分集団における 200 mg q2w と対応するプラセボ群で 0.888、300 mg q2w と対応するプラセボ群で 0.997、思春期患者の部分集団における 200 mg q2w と対応するプラセボ群で 0.356、300 mg q2w と対応するプラセボ群で 0.328）。詳細は Module 5.3.5.1-3 EFC13579 試験 CSR [Section 10.2.3.7.2]に示した。

3.2.4.2.2 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

EFC13579 試験の思春期患者の部分集団の Week 12 時点における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、デュピルマブ 200 mg q2w 群及び 300 mg q2w 群（それぞれの調整平均値は 0.40 L 及び 0.46 L）で、対応するプラセボ群（それぞれ 0.03 L 及び 0.18 L）と比べて顕著な増加が見られた。これらの変化量の調整平均値のプラセボ群との差は、200 mg q2w 群及び 300 mg q2w 群でそれぞれ 0.36 L 及び 0.27 L であり、デュピルマブの両群で同様にプラセボと比べて有意な差が認められた。思春期患者と成人患者の部分集団で同様に、早ければ Week 2 時点でプラセボとの顕著な差が見られ、52 週間の治験薬投与期間を通じて持続した。詳細は Module 5.3.5.1-3 EFC13579 試験 CSR [Section 10.3.3.5.2]に示した。

3.2.4.3 人口統計学的特性及びベースラインにおける特性で区分した部分集団

人口統計学的特性及びベースラインにおける特性が、重度喘息増悪の年換算発生率、及び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への治験薬の効果に及ぼした影響を、DRI12544 試験及び EFC13579 試験の部分集団で評価した。評価した部分集団を以下に例示する。

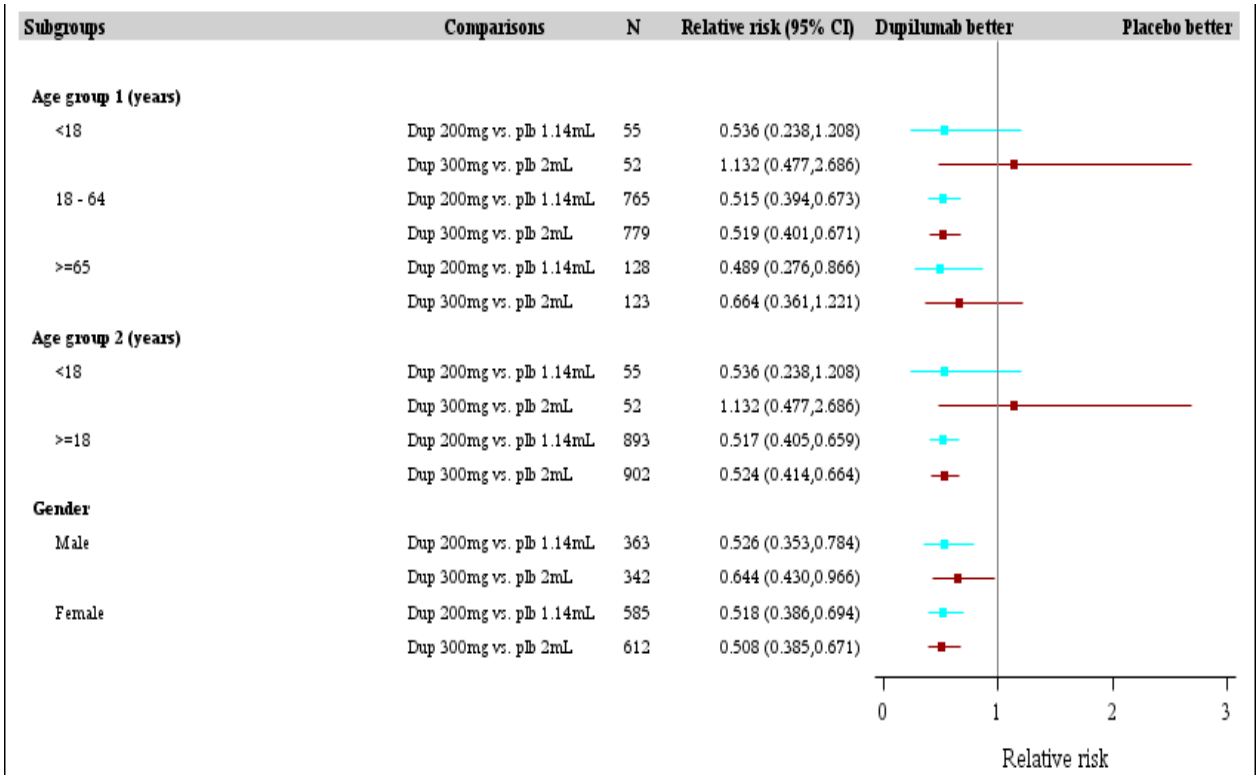
- 年齢区分
- 性別
- 地域（アジア、ラテンアメリカ、東欧、及び西洋諸国）
- テリトリー（北米、EU、その他）
- 人種（白人、黒人、アジア人／東洋人、その他）
- ベースラインにおける体重区分
- ベースラインにおける BMI 区分
- 基本治療とした長期管理薬の分類
- ベースラインにおける気管支拡張薬投与前の FEV_1
- ベースラインにおける FEV_1 の予測値に対する割合（60%未満、60%以上 80%以下）
- ベースラインにおける ACQ-5 スコア（2 以上、2 未満）
- 組入れ前 1 年間の重度喘息増悪の発生回数（1 回、2 回以上）
- 喫煙歴の有無（あり、なし）
- アトピー性の現病歴の有無（あり、なし）
- 喘息の発症年齢（18 歳未満、18 歳以上 40 歳以下、41 歳以上）

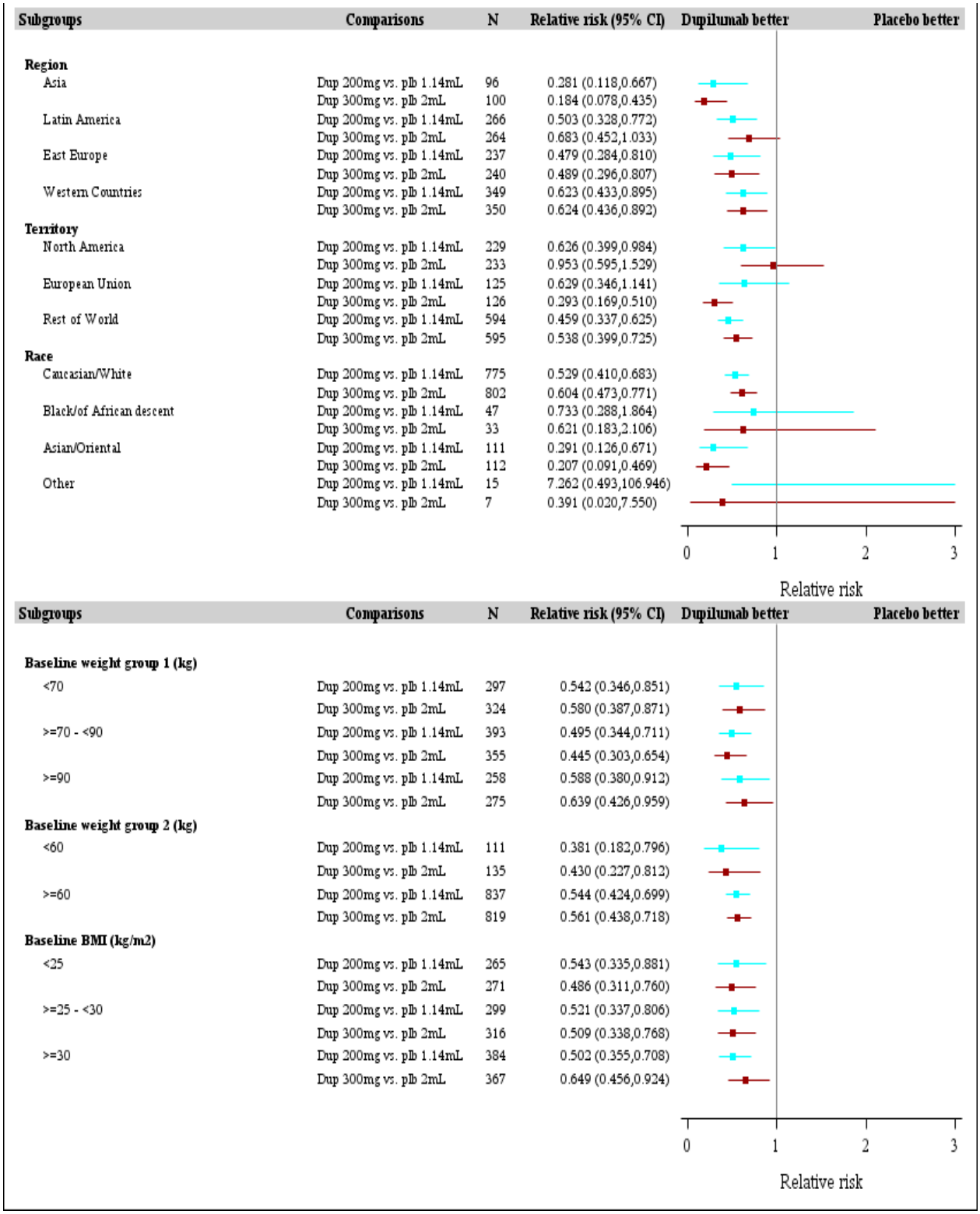
3.2.4.3.1 重度喘息増悪の年換算発生率

DRI12544 試験及び EFC13579 試験の人口統計学的特性及びベースラインにおける特性で区分した部分集団のいずれにおいても、デュピルマブ 200 mg q2w 群及び 300 mg q2w 群での重度喘息増悪の発生率はプラセボ群と比べて全般的に同様に低かった。

EFC13579 試験の人口統計学的特性及びベースラインにおける特性で区分した部分集団解析の要約を図 17及び図 18に示す。詳細については、Module 5.3.5.1-2 DRI12544 試験 CSR [Section 10.2.2.3]及び Module 5.3.5.1-3 EFC13579 試験 CSR [Section 10.2.3.7]に示した。

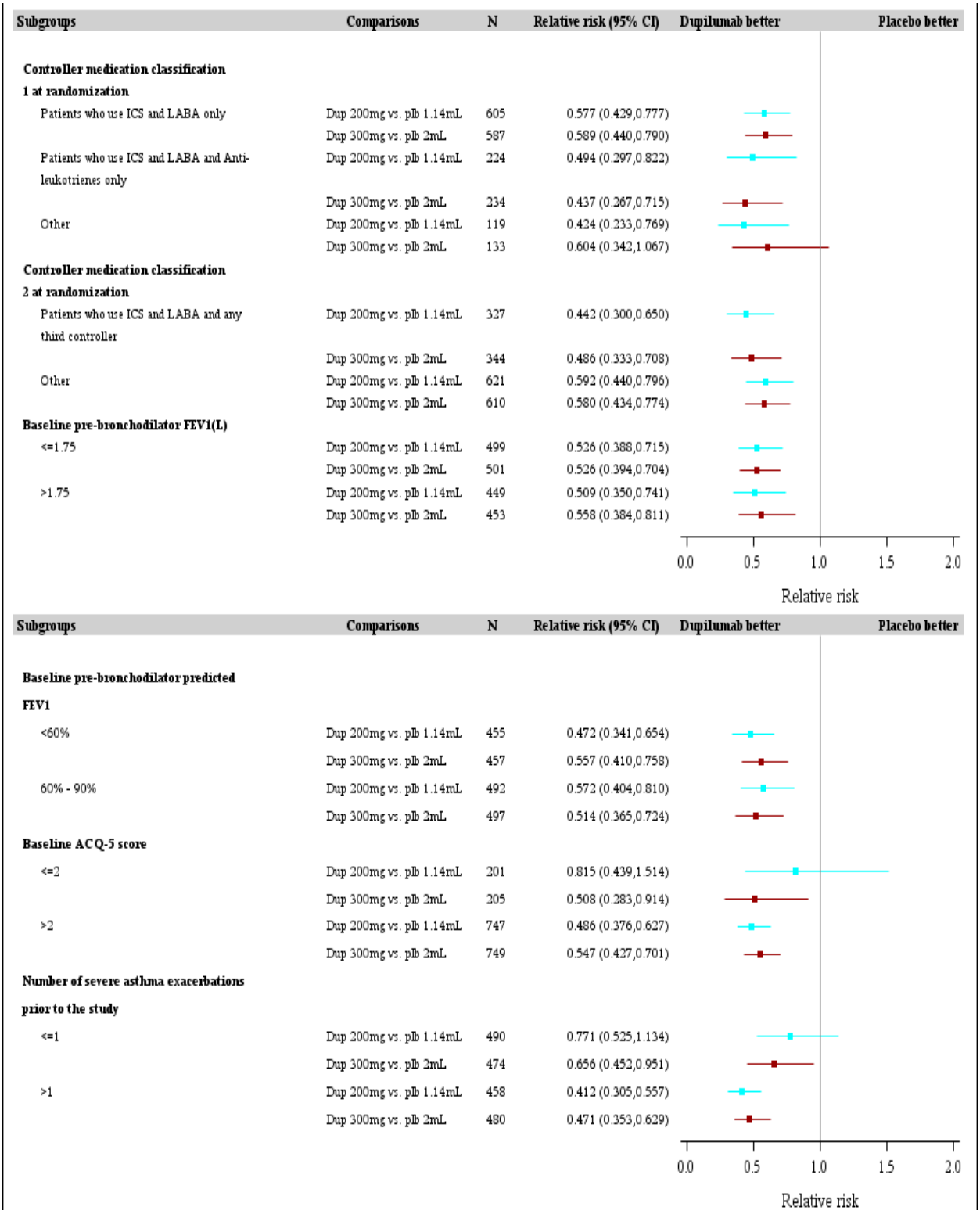
図 17 - EFC13579 試験－重度喘息増悪の年換算発生率の相対リスク（人口統計学的基準値で区分した部分集団毎、ITT 集団）

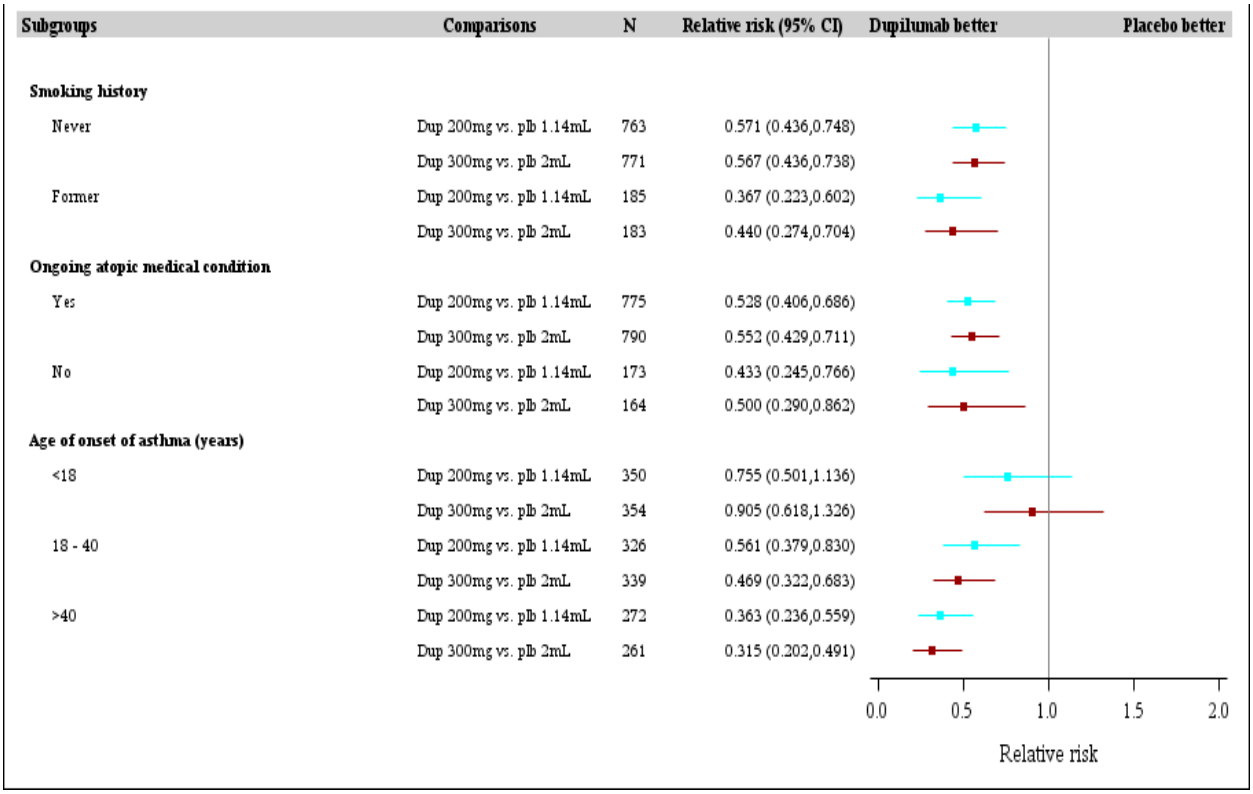




Note: the upper limit of the confidence interval for relative risks in race='Other group' is truncated in the plot in order to better present the estimates and confidence intervals in other subgroups.
Modified from: PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC13579/CSR/REPORT/PGM/eff_event_summary_sub_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_event_summ_sub_ea_dem_rr_i_g_i.rtf ([redacted] 5:54)

図 18 - EFC13579 試験－重度喘息増悪の年換算発生率の相対リスク（ベースラインにおける特性で区分した部分集団毎、ITT 集団）





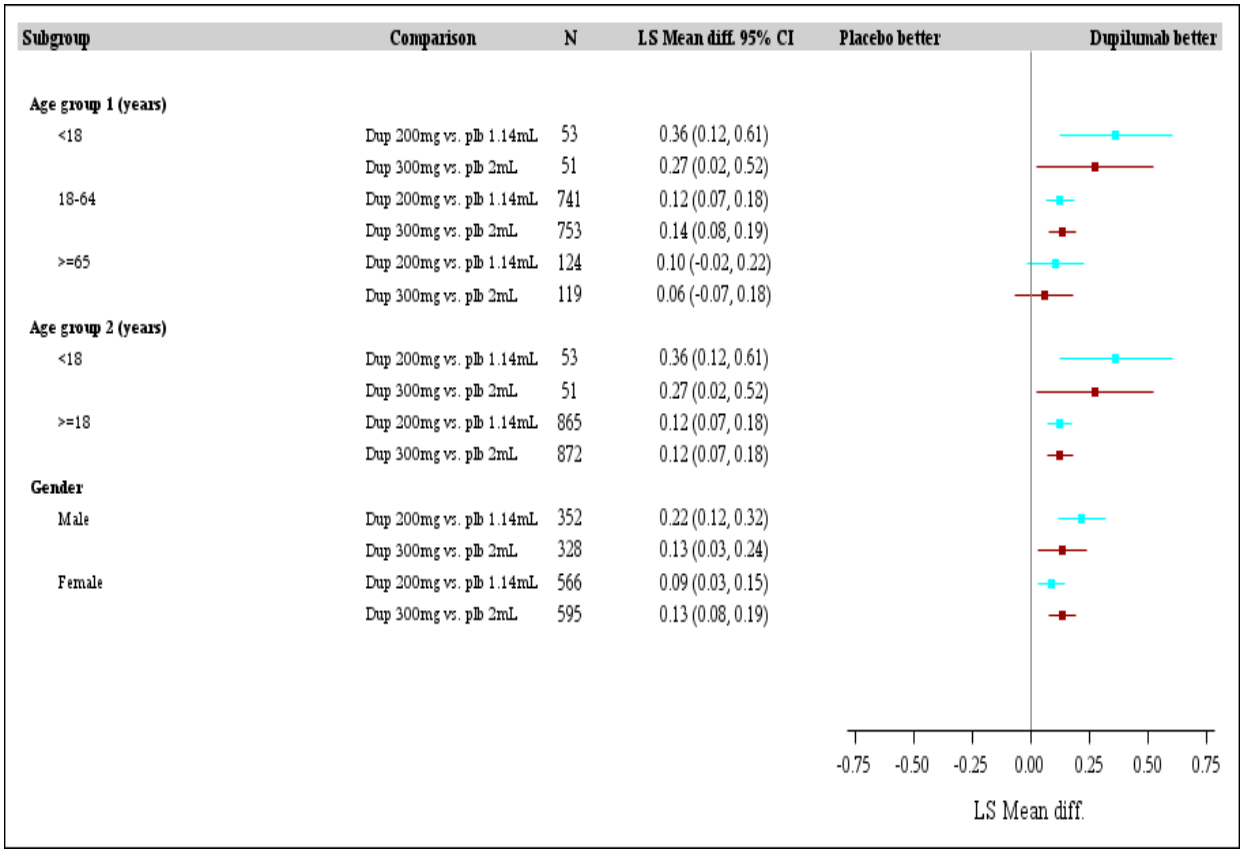
Modified from: PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC13579/CSR/REPORT/PGM/eff_event_summary_sub_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_event_summ_sub_ea_bas_rr_i_g_i.rtf ([redacted] 12:08)

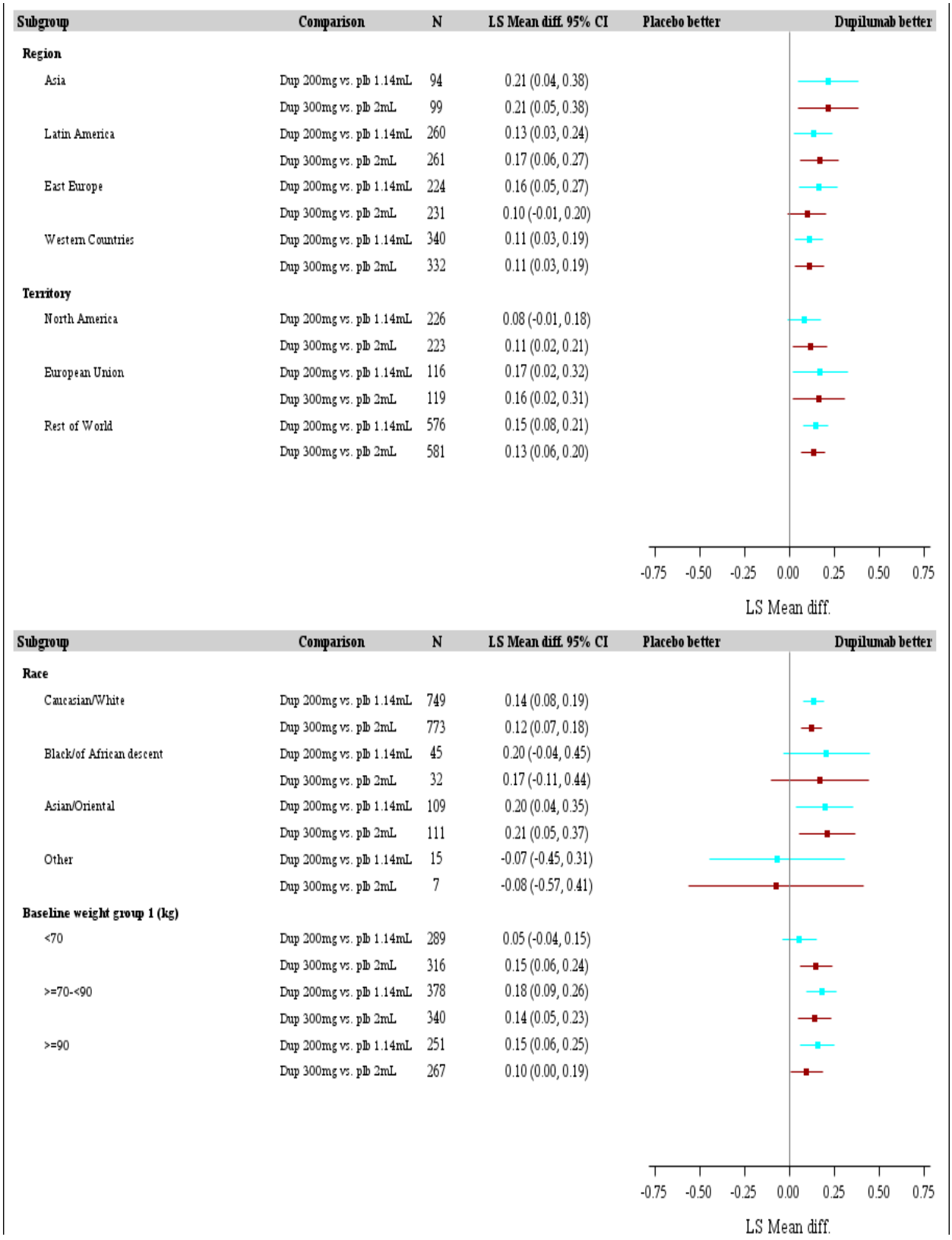
3.2.4.3.2 気管支拡張薬投与前の FEV_1 のベースラインからの変化量

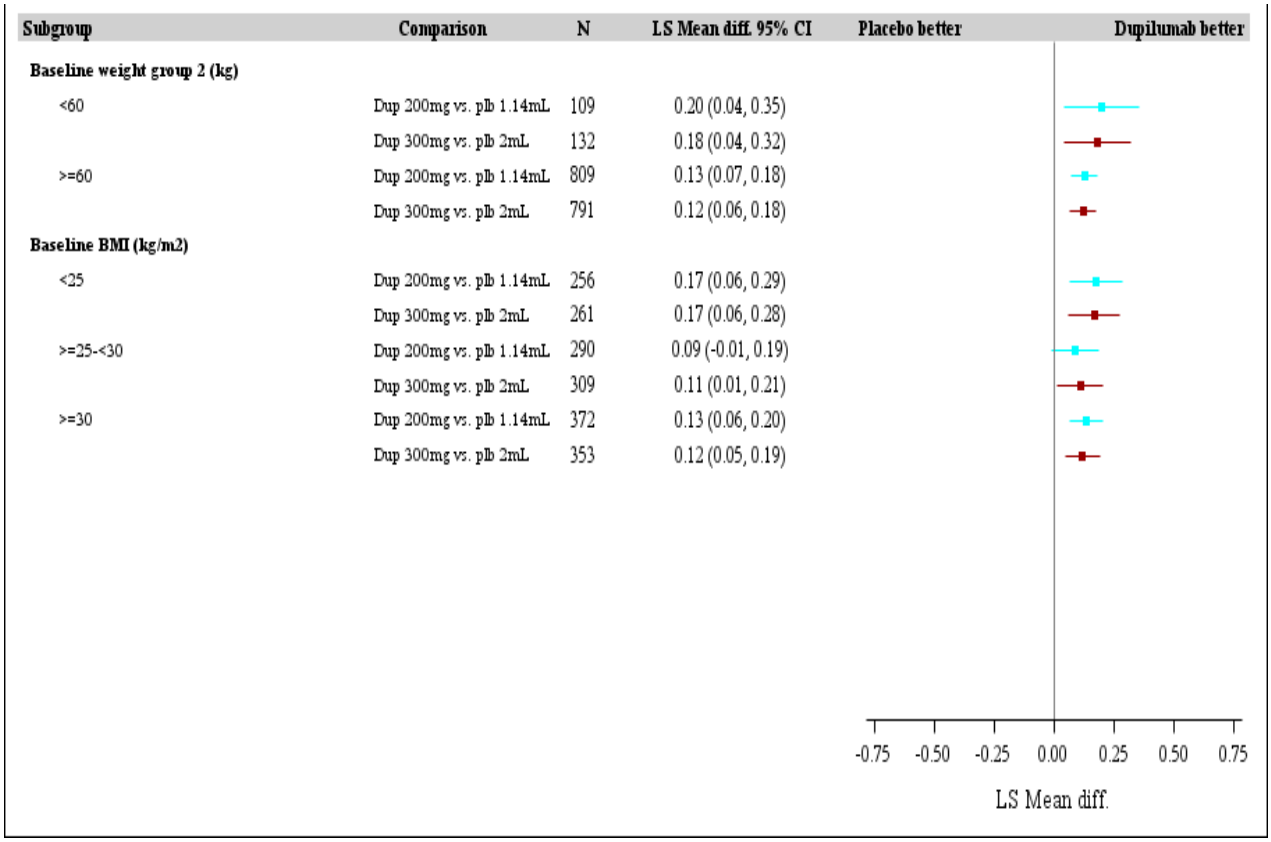
DRI12544 試験及び EFC13579 試験の人口統計学的特性及びベースラインにおける特性で区分した部分集団のいずれにおいても、デュピルマブ 200 mg q2w 群及び 300 mg q2w 群での気管支拡張薬投与前の FEV_1 のベースラインからの変化量はプラセボ群と比べて全般的に同様に大きかった。

EFC13579 試験の人口統計学的特性及びベースラインにおける特性で区分した部分集団解析の要約を図 19及び図 20に示す。詳細については、Module 5.3.5.1-2 DRI12544 試験 CSR [Section 10.1.2.3]及び Module 5.3.5.1-3 EFC13579 試験 CSR [Section 10.3.3.5]に示した。

図 19 - EFC13579 試験－Week 12 時点における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（人口統計学的基準値で区分した部分集団毎、ITT 集団）



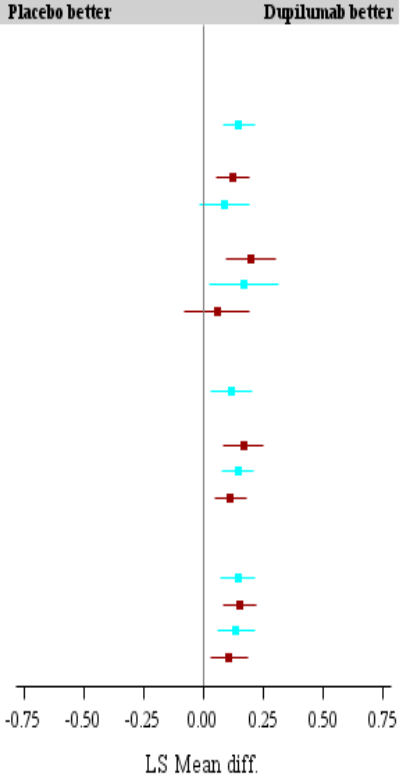

Subgroup
Comparison
N
LS Mean diff. 95% CI
Placebo better
Dupilumab better
Region
Asia
Dup 200mg vs. plb 1.14mL 94 0.21 (0.04, 0.38)
Dup 300mg vs. plb 2mL 99 0.21 (0.05, 0.38)
Latin America
Dup 200mg vs. plb 1.14mL 260 0.13 (0.03, 0.24)
Dup 300mg vs. plb 2mL 261 0.17 (0.06, 0.27)
East Europe
Dup 200mg vs. plb 1.14mL 224 0.16 (0.05, 0.27)
Dup 300mg vs. plb 2mL 231 0.10 (-0.01, 0.20)
Western Countries
Dup 200mg vs. plb 1.14mL 340 0.11 (0.03, 0.19)
Dup 300mg vs. plb 2mL 332 0.11 (0.03, 0.19)
Territory
North America
Dup 200mg vs. plb 1.14mL 226 0.08 (-0.01, 0.18)
Dup 300mg vs. plb 2mL 223 0.11 (0.02, 0.21)
European Union
Dup 200mg vs. plb 1.14mL 116 0.17 (0.02, 0.32)
Dup 300mg vs. plb 2mL 119 0.16 (0.02, 0.31)
Rest of World
Dup 200mg vs. plb 1.14mL 576 0.15 (0.08, 0.21)
Dup 300mg vs. plb 2mL 581 0.13 (0.06, 0.20)
-0.75 -0.50 -0.25 0.00 0.25 0.50 0.75
LS Mean diff.
Subgroup
Comparison
N
LS Mean diff. 95% CI
Placebo better
Dupilumab better
Race
Caucasian/White
Dup 200mg vs. plb 1.14mL 749 0.14 (0.08, 0.19)
Dup 300mg vs. plb 2mL 773 0.12 (0.07, 0.18)
Black/of African descent
Dup 200mg vs. plb 1.14mL 45 0.20 (-0.04, 0.45)
Dup 300mg vs. plb 2mL 32 0.17 (-0.11, 0.44)
Asian/Oriental
Dup 200mg vs. plb 1.14mL 109 0.20 (0.04, 0.35)
Dup 300mg vs. plb 2mL 111 0.21 (0.05, 0.37)
Other
Dup 200mg vs. plb 1.14mL 15 -0.07 (-0.45, 0.31)
Dup 300mg vs. plb 2mL 7 -0.08 (-0.57, 0.41)
Baseline weight group 1 (kg)
<70
Dup 200mg vs. plb 1.14mL 289 0.05 (-0.04, 0.15)
Dup 300mg vs. plb 2mL 316 0.15 (0.06, 0.24)
>=70-<90
Dup 200mg vs. plb 1.14mL 378 0.18 (0.09, 0.26)
Dup 300mg vs. plb 2mL 340 0.14 (0.05, 0.23)
>=90
Dup 200mg vs. plb 1.14mL 251 0.15 (0.06, 0.25)
Dup 300mg vs. plb 2mL 267 0.10 (0.00, 0.19)
-0.75 -0.50 -0.25 0.00 0.25 0.50 0.75
LS Mean diff.



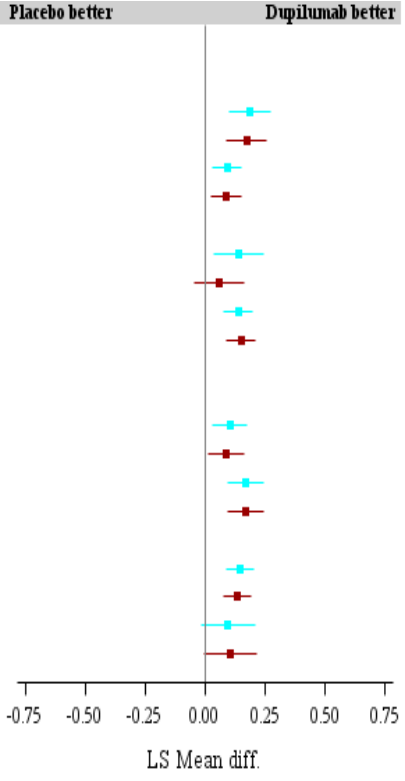
Modified from: PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC13579/CSR/REPORT/PGM/eff_mmrm_forest_i_g_intext.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_mmrm_fev1_sub_chg_dem_i_g_i.rtf ([redacted]- 14:51)

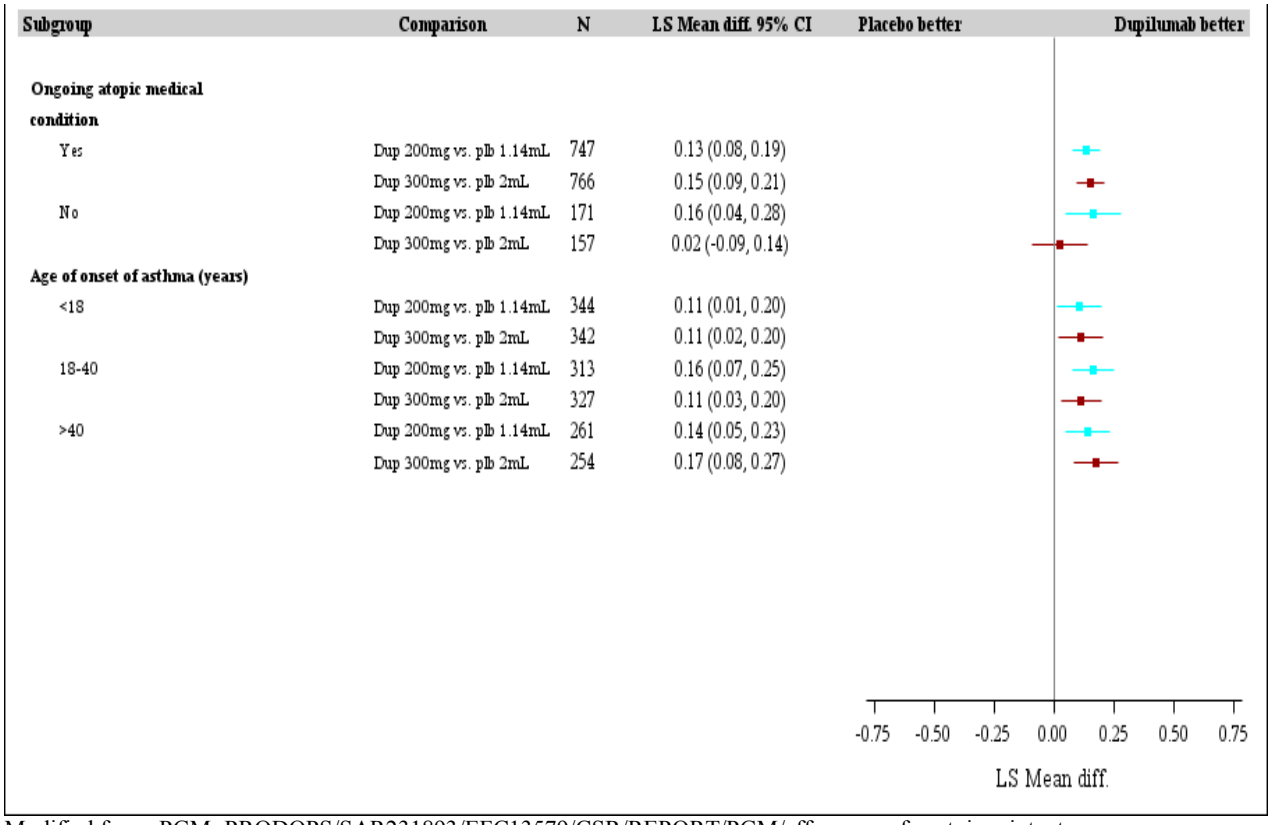
図 20 - EFC13579 試験－Week 12 時点における気管支拡張薬投与前の FEV_1（L）のベースラインからの変化量（ベースラインにおける特性で区分した部分集団毎、ITT 集団）

Subgroup	Comparison	N	LS Mean diff. 95% CI
Controller medication classification 1 at randomization			
Patients who use ICS and LABA only	Dup 200mg vs. plb 1.14mL	581	0.15 (0.08, 0.21)
	Dup 300mg vs. plb 2mL	570	0.12 (0.05, 0.19)
Patients who use ICS and LABA and Anti-leukotrienes only	Dup 200mg vs. plb 1.14mL	219	0.09 (-0.02, 0.19)
	Dup 300mg vs. plb 2mL	228	0.20 (0.09, 0.30)
Other	Dup 200mg vs. plb 1.14mL	118	0.17 (0.03, 0.32)
	Dup 300mg vs. plb 2mL	125	0.06 (-0.08, 0.19)
Controller medication classification 2 at randomization			
Patients who use ICS, LABA and any third type of controller	Dup 200mg vs. plb 1.14mL	321	0.12 (0.03, 0.20)
	Dup 300mg vs. plb 2mL	330	0.17 (0.08, 0.25)
Other	Dup 200mg vs. plb 1.14mL	597	0.14 (0.08, 0.21)
	Dup 300mg vs. plb 2mL	593	0.11 (0.05, 0.18)
Baseline pre-bronchodilator FEV1 (L)			
<=1.75	Dup 200mg vs. plb 1.14mL	482	0.14 (0.07, 0.21)
	Dup 300mg vs. plb 2mL	488	0.15 (0.08, 0.22)
>1.75	Dup 200mg vs. plb 1.14mL	436	0.13 (0.06, 0.21)
	Dup 300mg vs. plb 2mL	435	0.11 (0.03, 0.19)



Subgroup	Comparison	N	LS Mean diff. 95% CI
Baseline pre-bronchodilator percent predicted FEV1			
<60%	Dup 200mg vs. plb 1.14mL	440	0.18 (0.10, 0.27)
	Dup 300mg vs. plb 2mL	441	0.17 (0.09, 0.26)
60%-90%	Dup 200mg vs. plb 1.14mL	477	0.09 (0.03, 0.15)
	Dup 300mg vs. plb 2mL	482	0.09 (0.03, 0.15)
Baseline ACQ-5 score			
<=2	Dup 200mg vs. plb 1.14mL	195	0.14 (0.03, 0.25)
	Dup 300mg vs. plb 2mL	200	0.06 (-0.04, 0.16)
>2	Dup 200mg vs. plb 1.14mL	723	0.14 (0.08, 0.20)
	Dup 300mg vs. plb 2mL	723	0.15 (0.09, 0.21)
Number of severe asthma exacerbations prior to the study			
<=1	Dup 200mg vs. plb 1.14mL	473	0.10 (0.03, 0.18)
	Dup 300mg vs. plb 2mL	457	0.09 (0.01, 0.16)
>1	Dup 200mg vs. plb 1.14mL	445	0.17 (0.09, 0.24)
	Dup 300mg vs. plb 2mL	466	0.17 (0.10, 0.24)
Smoking history			
Never	Dup 200mg vs. plb 1.14mL	743	0.14 (0.09, 0.20)
	Dup 300mg vs. plb 2mL	747	0.13 (0.07, 0.19)
Former	Dup 200mg vs. plb 1.14mL	175	0.10 (-0.02, 0.21)
	Dup 300mg vs. plb 2mL	176	0.10 (-0.01, 0.22)





Modified from: PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC13579/CSR/REPORT/PGM/eff_mmrm_forest_i_g_intext.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_mmrm_fev1_sub_chg_dis_i_g_i.rtf ([redacted] 15:07)

3.2.5 患者報告アウトカム（PRO）

喘息では、喘鳴、胸部絞扼感、息切れ、咳嗽などの重大な症状が見られ、患者の QOL に著しい影響を及ぼすことがある。そのため、これらの症状や喘息が生活に及ぼす影響を定量化することは、病状の包括的な解釈や治療の評価をする上で極めて重要である。喘息の徴候は他の疾患でも見られることがあるが、喘息の症状やその影響を直接報告するよう患者に依頼することで正確性及び信頼性のある情報を入手することができる。

3 つの主要な試験のいずれにおいても、一般化された信頼性の高い PRO の評価指標である ACQ-5（思春期患者版は ACQ-7）及び AQLQ のスコアを測定することとし、喘息のコントロール、及び喘息が生活に及ぼす影響を報告することを患者に依頼した。これらは、喘息患者における喘息のコントロール、及び喘息に特異的な HRQoL の評価指標として一般的に使用されている。これら 2 つの PRO を測定することで得られたデータを以下に示す。ACQ-5 及び AQLQ のスコアが、医薬品の開発における薬効評価で重視すべき項目を検討する方法として一般化された信頼性の高いものであることを裏付ける文献の要約を[Module 5.3.5.4-6] Patient Reported Outcomes Assessment に示した。

PRO に関する米国の規制ガイダンス(44)に基づいて、Week 24 時点及び Week 52 時点の ACQ-5 及び AQLQ のスコアを、投与群ごと（ベースラインからの変化量の平均値の解析）及び患者ごと（responder

解析）に検討した。PRO の評価指標のいずれにおいても、スコアが 0.5 以上改善した患者を responder と定義した（評価スケールの範囲は ACQ-5 スコアで 0～6、AQLQ スコアで 1～7）(45, 46)。

3.2.5.1 喘息の管理に関するアンケート（ACQ-5）

3 つの主要な試験のいずれにおいても、ACQ-5 スコアを指標とした Week 24 時点における喘息のコントロールは、デュピルマブ群（DRI12544 試験及び EFC13579 試験ではデュピルマブ 200 mg q2w 群及び 300 mg q2w 群）でプラセボ群と比べて顕著な改善が見られた（DRI12544 試験及び EFC13579 試験の解析の要約は表 45に示す）。デュピルマブ群の ACQ-5 スコアのベースラインからの変化量の調整平均値のプラセボ群との差は、DRI12544 試験及び EFC13579 試験の 200 mg q2w 群で共に-0.35、300 mg q2w 群ではそれぞれ-0.31 及び-0.19 であった。EFC13691 試験では、OCS を大幅に減量したにもかかわらず、デュピルマブ群の変化量の調整平均値でプラセボ群と 0.47 の差が見られた（Module 5.3.5.1-4 EFC13691 試験 CSR [Section 10.4.4]）。

3 つの主要な試験のいずれにおいても、ACQ-5 スコアで見られた改善は、DRI12544 試験及び EFC13691 試験では 24 週間、EFC13579 試験では 52 週間の治験薬投与期間の終了時まで維持され、デュピルマブ群でプラセボ群と比べて顕著な差が見られた。EFC13579 試験の Week 52 時点における ACQ-5 スコアのベースラインからの変化の要約を表 46に示す。

思春期患者の部分集団の ACQ-7 スコアでは、デュピルマブ 200 mg q2w 群及び 300 mg q2w 群の両方で、Week 2 の早期から僅かな改善が見られたが、デュピルマブ群とプラセボ群との間で一律の差異は見られなかった。その理由として、ACQ-7 の変数自体のばらつきが大きいことと、思春期患者の部分集団の患者が少なかったことが関係していると考えられた。詳細は Module 5.3.5.1-3 EFC13579 試験 CSR [Section 10.6.6]に示した。

DRI12544 試験及び EFC13579 試験では、スコアが 0.5 以上改善した患者を responder と定義し、Week 24 時点におけるその割合を比較したところ、デュピルマブ群の両方で responder の割合はプラセボと比べて顕著に高かった（表 47）。

ベースラインにおける血中好酸球数で区分した部分集団で ACQ-5 スコアを検討した結果の要約を、DRI12544 試験及び EFC13579 試験は表 48に、EFC13691 試験は表 49に示す。3 つの主要な試験のいずれにおいても、ACQ-5 スコアの改善はベースラインにおける血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上の部分集団、及び 0.3 Giga/L 以上の部分集団で同様の結果であり、ベースラインにおける血中好酸球数が多い程スコアの改善量が増加する傾向が見られた。0.3 Giga/L 未満の部分集団では、DRI12544 試験の 200 mg q2w 群でのみ名目上有意な差が認められた（p=0.0201）。

EFC13579 試験の Week 52 時点における ACQ-5 スコアのベースラインからの変化の responder 解析の要約を、ベースラインにおける血中好酸球数で区分した部分集団解析の要約とともに表 50に示す。

表 45 - DRI12544 試験及び EFC13579 試験－Week 24 時点における ACQ-5 スコアのベースラインからの変化（ITT 集団）

	DRI12544			EFC13579			
		Dupilumab/2mL		1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
ACQ-5	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)
Baseline							
Number	158	150	157	317	631	321	633
Mean (SD)	2.69 (0.80)	2.73 (0.82)	2.80 (0.83)	2.71 (0.73)	2.76 (0.80)	2.77 (0.77)	2.77 (0.76)
Change from baseline in ACQ-5 score at Week 24							
Number	127	134	145	296	590	297	585
Mean (SD)	-1.13 (1.01)	-1.50 (1.00)	-1.51 (1.18)	-1.06 (1.01)	-1.43 (1.05)	-1.19 (1.10)	-1.38 (1.10)
LS Mean (SE) [a]	-1.14 (0.08)	-1.49 (0.08)	-1.45 (0.08)	-1.10 (0.06)	-1.44 (0.04)	-1.21 (0.06)	-1.40 (0.04)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) [a]		-0.35 (-0.57, -0.14)	-0.31 (-0.52, -0.09)		-0.35 (-0.48, -0.21)		-0.19 (-0.32, -0.05)
P-value vs. placebo [a]		0.0015	0.0049		<.0001		0.0069

ACQ-5 (higher scores denote less asthma control)
For the results of DRI12544, the ACQ-5 scores collected from systemic corticosteroid start date to systemic corticosteroid end date + 30 days for each exacerbation episode were excluded and only on-treatment ACQ-5 scores up to Week 24 were included in the primary analysis. For the results of EFC13579, all ACQ-5 scores collected up to Week 24 were included in analysis, regardless if the patient was on-treatment or not.
[a] Derived from MMRM model with change from baseline in ACQ-5 score up to Week 24 as the response variable, and treatment, age (EFC13579 only), region (Asia, Latin America, East Europe, or Western Countries), baseline eosinophil stratum, baseline ICS dose level (median or high, EFC13579 only), visit, treatment by-visit interaction, baseline ACQ-5 score and baseline-by-visit interaction as covariates.
Note: Comparisons in EFC13579 were derived between each dupilumab dose group versus the matching placebo.
Modified from: PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_2017/REPORT/PGM/eff_sbs_continous.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sbs_continous_qs_acq_t_i.rtf ([redacted] 8:55)

表 46 - EFC13579 試験－Week 52 時点における ACQ-5 スコアのベースラインからの変化（ITT 集団）

	1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
ACQ-5 score	**Placebo (N=317)**	**Dupilumab (N=631)**	**Placebo (N=321)**	**Dupilumab (N=633)**
Week 52				
Change from baseline				
Number	236	470	245	477
LS Mean (SE) [a]	-1.15 (0.06)	-1.54 (0.04)	-1.30 (0.06)	-1.52 (0.04)
LS Mean Diff vs. matching placebo (95% CI) [a]		-0.39 (-0.53, -0.25)		-0.22 (-0.36, -0.08)
P-value vs. matching placebo [a]		<.0001		0.0018

ACQ-5 (higher scores denote less asthma control)
[a] Derived from MMRM model with change from baseline in ACQ-5 up to Week 52 as the response variable, and treatment, age, region (pooled country), baseline eosinophil strata, baseline ICS dose level, visit, treatment by-visit interaction, baseline ACQ-5 and baseline-by-visit interaction as covariates.
Modified from: PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC13579/CSR/REPORT/PGM/eff_mmrm_vis_i_t_intext_2.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_mmrm_acq5_wk52_i_t_x.rtf ([redacted]- 22:42)

表 47 - DRI12544 試験及び EFC13579 試験ーWeek 24 時点における ACQ-5 スコアのベースラインからの変化（responder 解析、ITT 集団）

	DRI12544			EFC13579			
		Dupilumab/2mL		1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
	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)
Response defined by improvement from baseline in ACQ-5 at week 24 >=0.5							
Responder[a]	97/158 (61.4%)	115/150 (76.7%)	114/157 (72.6%)	214/317 (67.5%)	481/631 (76.2%)	211/321 (65.7%)	464/633 (73.3%)
Non-responder[a]	61/158 (38.6%)	35/150 (23.3%)	43/157 (27.4%)	103/317 (32.5%)	150/631 (23.8%)	110/321 (34.3%)	169/633 (26.7%)
OR vs. placebo (95% CI)[b]		2.08 (1.26, 3.43)	1.67 (1.04, 2.70)		1.55 (1.14, 2.10)		1.43 (1.06, 1.92)
P-value vs. placebo[b]		0.0041	0.0356		0.0051		0.0196

ACQ-5 (higher scores denote less asthma control)
OR: odds ratio
[a] Patients who met the corresponding criterion are considered as responders. Patients who did not meet the criterion or had missing value are considered as non-responders.
[b] Derived from a logistic regression model with treatment, age (EFC13579 only), region (Asia, Latin America, East Europe, or Western Countries), baseline eosinophil stratum, baseline ICS dose level (median or high, EFC13579 only), and baseline ACQ-5 score as covariates.
Note: Comparisons in EFC13579 were derived between each dupilumab dose group versus the matching placebo.
Modified from: PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_2017/REPORT/PGM/eff_sbs_resp_acq_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sbs_resp_acq_t_i.rtf ([redacted] 8:59)

表 48 - DRI12544 試験及び EFC13579 試験－Week 24 時点における ACQ-5 スコアのベースラインからの変化に及ぼした治験薬の効果の要約（ITT 集団、ベースラインにおける血中好酸球数の区分別）

	DRI12544			EFC13579			
		Dupilumab/2mL		1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
Change from baseline in ACQ-5 score at week 24	**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)**
Baseline blood eosinophil >= 0.15 Giga/L							
Number	100	108	118	214	412	215	417
Mean (SD)	-1.09 (1.05)	-1.53 (1.02)	-1.59 (1.21)	-1.09 (1.00)	-1.52 (1.08)	-1.18 (1.11)	-1.42 (1.11)
LS Mean (SE)[a]	-1.07 (0.09)	-1.55 (0.09)	-1.51 (0.09)	-1.09 (0.07)	-1.51 (0.05)	-1.17 (0.07)	-1.43 (0.05)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		-0.48 (-0.72, -0.23)	-0.44 (-0.68, -0.20)		-0.42 (-0.58, -0.26)		-0.27 (-0.43, -0.11)
P-value vs. placebo[a]		0.0001	0.0004		<.0001		0.0011
Baseline blood eosinophil >= 0.3 Giga/L							
Number	52	59	58	140	249	129	253
Mean (SD)	-1.17 (0.97)	-1.52 (1.04)	-1.84 (1.23)	-1.10 (0.97)	-1.72 (1.05)	-1.20 (1.15)	-1.56 (1.11)
LS Mean (SE)[a]	-1.17 (0.13)	-1.59 (0.12)	-1.72 (0.13)	-1.12 (0.08)	-1.70 (0.06)	-1.19 (0.09)	-1.60 (0.06)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		-0.42 (-0.76, -0.07)	-0.55 (-0.90, -0.20)		-0.58 (-0.78, -0.38)		-0.41 (-0.62, -0.21)
P-value vs. placebo[a]		0.0171	0.0021		<.0001		<.0001
Baseline blood eosinophil < 0.3 Giga/L							
Number	75	75	87	156	340	167	332
Mean (SD)	-1.10 (1.04)	-1.49 (0.98)	-1.29 (1.10)	-1.02 (1.04)	-1.22 (1.01)	-1.18 (1.07)	-1.24 (1.07)
LS Mean (SE)[a]	-1.13 (0.10)	-1.46 (0.10)	-1.29 (0.10)	-1.07 (0.08)	-1.23 (0.05)	-1.20 (0.08)	-1.22 (0.05)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		-0.33 (-0.61, -0.05)	-0.17 (-0.44, 0.10)		-0.16 (-0.34, 0.02)		-0.02 (-0.20, 0.16)
P-value vs. placebo[a]		0.0201	0.2259		0.0897		0.8446

ACQ-5 (higher scores denote less asthma control)
For the results of DRI12544, the ACQ-5 scores collected from systemic corticosteroid start date to systemic corticosteroid end date + 30 days for each exacerbation episode were excluded and only on-treatment ACQ-5 scores up to Week 24 were included in the primary analysis. For the results of EFC13579, all ACQ-5 scores collected up to Week 24 were included in analysis, regardless if the patient was on-treatment or not.
[a] Derived from MMRM model with change from baseline in ACQ-5 score up to Week 24 as the response variable, and treatment, age (EFC13579 only), region (Asia, Latin America, East Europe, or Western Countries), baseline eosinophil stratum, baseline ICS dose level (median or high, EFC13579 only), visit, treatment by-visit interaction, baseline ACQ-5 score and baseline-by-visit interaction as covariates.
Note: Comparisons in EFC13579 were derived between each dupilumab dose group versus the matching placebo.
Modified from: PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_2017/REPORT/PGM/eff_sbs_acq5_byeos_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sbs_acq5_byeos_t_i.rtf ([redacted]- 3:39)

表 49 - EFC13691 試験ーWeek 24 時点における ACQ-5 スコアのベースラインからの変化（ITT 集団、ベースラインにおける血中好酸球数の区分別）

Change from baseline in ACQ-5 score at Week 24	Placebo (N=107)	Dupilumab 300mg q2w (N=103)
Baseline blood eosinophil level >=0.15 Giga/L		
Number	63	75
Mean (SD)	-0.45 (1.31)	-0.97 (1.21)
LS Mean (SE)[a]	-0.49 (0.13)	-1.03 (0.12)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		-0.54 (-0.89, -0.19)
Baseline blood eosinophil level >=0.3 Giga/L		
Number	36	44
Mean (SD)	-0.27 (1.44)	-1.35 (1.14)
LS Mean (SE)[a]	-0.31 (0.18)	-1.36 (0.17)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		-1.05 (-1.52, -0.58)
Baseline blood eosinophil level <0.3 Giga/L		
Number	63	52
Mean (SD)	-0.74 (1.00)	-0.59 (1.18)
LS Mean (SE)[a]	-0.73 (0.12)	-0.73 (0.14)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		0.00 (-0.36, 0.37)

ACQ-5 (higher scores denote less asthma control)
[a] Derived from MMRM model with the change from baseline in ACQ-5 as response variables, and the treatment groups, baseline optimized OCS dose strata, regions, baseline eosinophil level subgroups (<0.15 Giga/L, ≥0.15 Giga/L), visits, treatment-by-visit interaction, baseline ACQ-5, and baseline-by-visit interaction as covariates.
Modified from: PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC13691/CSR/REPORT/PGM/eff_fev1_sub_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_acq5_sub_eos_i_t_i.rtf ([redacted] 2:28)

表 50 - EFC13579 試験－Week 52 時点における ACQ-5 スコアのベースラインからの変化（responder 解析、ITT 集団、ベースラインにおける血中好酸球数の区分別）

	1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
	Placebo (N=317)	**Dupilumab (N=631)**	**Placebo (N=321)**	**Dupilumab (N=633)**
Full ITT				
Responder[a]	170/275 (61.8%)	390/565 (69.0%)	184/290 (63.4%)	392/565 (69.4%)
Non-responder[a]	105/275 (38.2%)	175/565 (31.0%)	106/290 (36.6%)	173/565 (30.6%)
OR vs. placebo (95% CI)[b]		1.37 (1.01, 1.86)		1.28 (0.94, 1.73)
P-value vs. placebo[b]		0.0423		0.1153
Baseline blood eosinophil >= 0.15 Giga/L				
Responder[a]	129/201 (64.2%)	288/395 (72.9%)	140/217 (64.5%)	286/408 (70.1%)
Non-responder[a]	72/201 (35.8%)	107/395 (27.1%)	77/217 (35.5%)	122/408 (29.9%)
OR vs. placebo (95% CI)[b]		1.52 (1.05, 2.19)		1.28 (0.90, 1.82)
P-value vs. placebo[b]		0.0265		0.1747
Baseline blood eosinophil >= 0.3 Giga/L				
Responder[a]	83/124 (66.9%)	178/239 (74.5%)	83/129 (64.3%)	176/248 (71.0%)
Non-responder[a]	41/124 (33.1%)	61/239 (25.5%)	46/129 (35.7%)	72/248 (29.0%)
OR vs. placebo (95% CI)[b]		1.46 (0.90, 2.35)		1.39 (0.88, 2.19)
P-value vs. placebo[b]		0.1242		0.1607
Baseline blood eosinophil < 0.3 Giga/L				
Responder[a]	87/151 (57.6%)	211/325 (64.9%)	101/160 (63.1%)	216/317 (68.1%)
Non-responder[a]	64/151 (42.4%)	114/325 (35.1%)	59/160 (36.9%)	101/317 (31.9%)
OR vs. placebo (95% CI)[b]		1.34 (0.89, 1.99)		1.20 (0.80, 1.80)
P-value vs. placebo[b]		0.1579		0.3758

OR: odds ratio
[a] Responder is defined as patient with improvement from baseline in ACQ-5 at week 52 >= 0.5. Patients with improvement < 0.5 or with missing value are considered as non-responder.
[b] Derived from logistic regression model with treatment, age, region(Asia, Latin America, East Europe, or Western Countries), baseline eosinophil stratum, baseline ICS dose level (median or high), and baseline ACQ-5 score as covariates.
Note: Patients who are ongoing in the 52-week randomized treatment period are excluded from the responder analysis at Week 52.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_2017/REPORT/PGM/eff_qust_resp_acq_byeos_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_qust_resp_acq_byeos_t_i.rtf ([redacted] 4:32)

3.2.5.2 喘息患者の QOL に関するアンケート（AQLQ）

3 つの主要な試験のいずれにおいても、AQLQ スコアを指標とした Week 24 時点における喘息患者の QOL は、デュピルマブ群（DRI12544 試験及び EFC13579 試験ではデュピルマブ 200 mg q2w 群及び 300 mg q2w 群）でプラセボ群と比べて顕著な改善が見られた（DRI12544 試験及び EFC13579 試験の解析の要約は表 51に示す）。デュピルマブ群の AQLQ スコアのベースラインからの変化量の調整平均値のプラセボ群との差は、DRI12544 試験の 200 mg q2w 群及び 300 mg q2w 群でそれぞれ 0.31 及び 0.36 であり、EFC13579 試験ではそれぞれ 0.20 及び 0.15 であった。EFC13691 試験では、OCS を大幅に減量したにもかかわらず、デュピルマブ群の変化量の調整平均値でプラセボ群と比べて 0.35 の差が見られた（Module 5.3.5.1-3 EFC13579 試験 CSR [Section 10.5.1]）。

3 つの主要な試験のいずれにおいても、AQLQ スコアで見られた改善は、DRI12544 試験及び EFC13691 試験では 24 週間、EFC13579 試験では 52 週間の治験薬投与期間の終了時まで維持され、デュピルマブ群でプラセボ群と比べて顕著な差が見られた。EFC13579 試験の Week 52 時点における AQLQ スコアのベースラインからの変化の要約を表 52に示す。

DRI12544 試験及び EFC13579 試験では、AQLQ スコアが 0.5 以上改善した患者を responder と定義した。これらの試験のデュピルマブ 200 mg q2w 群及び 300 mg q2w 群で Week 24 時点におけるその割合を比較したところ、EFC13579 試験の 300 mg q2w 群を除き、デュピルマブ群の responder の割合はプラセボと比べて顕著に高かった（表 53）。EFC13579 試験の 300 mg q2w 群で顕著な差が認められなかった理由として、対応するプラセボ群での割合が高かったことが考えられた。

ベースラインにおける血中好酸球数で区分した部分集団で AQLQ スコアを検討した結果の要約を、DRI12544 試験及び EFC13579 試験は表 54に、EFC13691 試験は表 55に示す。3 つの主要な試験のいずれにおいても、AQLQ スコアの改善はベースラインにおける血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上の部分集団、及び 0.3 Giga/L 以上の部分集団でのデュピルマブ群の調整平均値のプラセボ群との差は全 ITT 集団より大きく、0.3 Giga/L 未満の部分集団では、デュピルマブ群とプラセボ群との差はほとんどなかった。

EFC13579 試験の Week 52 時点における AQLQ スコアのベースラインからの変化の responder 解析の要約を、ベースラインにおける血中好酸球数で区分した部分集団解析の要約とともに表 56に示す。

表 51 - DRI12544 試験及び EFC13579 試験－Week 24 時点における AQLQ グローバルスコアのベースラインからの変化（ITT 集団）

	DRI12544			EFC13579			
		Dupilumab/2mL		1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
AQLQ global score	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)
Baseline							
Number	156	148	153	299	591	314	603
Mean (SD)	4.12 (1.10)	4.03 (1.15)	3.91 (1.13)	4.26 (1.02)	4.31 (1.08)	4.30 (1.03)	4.28 (1.05)
Change from baseline in AQLQ global score at Week 24							
Number	127	132	141	281	560	295	569
Mean (SD)	0.90 (1.09)	1.25 (1.21)	1.36 (1.23)	0.95 (1.03)	1.13 (1.14)	1.02 (1.10)	1.17 (1.11)
LS Mean (SE) [a]	0.88 (0.09)	1.20 (0.09)	1.24 (0.08)	0.94 (0.06)	1.14 (0.04)	1.00 (0.06)	1.15 (0.04)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) [a]		0.31 (0.08, 0.55)	0.36 (0.12, 0.59)		0.20 (0.06, 0.34)		0.15 (0.01, 0.28)
P-value vs. placebo [a]		0.0090	0.0027		0.0039		0.0298

AQLQ (higher scores denote better asthma-specific health-related quality of life)
For the results of DRI12544, the AQLQ global scores collected from systemic corticosteroid start date to systemic corticosteroid end date + 30 days for each exacerbation episode were excluded and only on-treatment AQLQ global scores up to Week 24 were included in the primary analysis. For the results of EFC13579, all AQLQ global scores collected up to Week 24 were included in analysis, regardless if the patient was on-treatment or not.
[a] Derived from MMRM model with change from baseline in AQLQ global score up to Week 24 as the response variable, and treatment, age (EFC13579 only), region (Asia, Latin America, East Europe, or Western Countries), baseline eosinophil stratum, baseline ICS dose level (median or high, EFC13579 only), visit, treatment by-visit interaction, baseline AQLQ global score and baseline-by-visit interaction as covariates.
Note: Comparisons in EFC13579 were derived between each dupilumab dose group versus the matching placebo.
Modified from: PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_2017/REPORT/PGM/eff_sbs_continous.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sbs_continous_qs_aqlq_t_i.rtf ([redacted] 8:55)

表 52 - EFC13579 試験－Week 52 時点における AQLQ グローバルスコアのベースラインからの変化（ITT 集団）

	1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
AQLQ global score	**Placebo (N=317)**	**Dupilumab (N=631)**	**Placebo (N=321)**	**Dupilumab (N=633)**
Week 52				
Change from baseline				
Number	224	465	243	459
LS Mean (SE) [a]	0.99 (0.06)	1.28 (0.04)	1.03 (0.06)	1.29 (0.04)
LS Mean Diff vs. matching placebo (95% CI) [a]		0.29 (0.15, 0.44)		0.26 (0.12, 0.40)
P-value vs. matching placebo [a]		<.0001		0.0003

AQLQ (higher scores denote better asthma-specific health-related quality of life)
[a] Derived from MMRM model with change from baseline in AQLQ global score up to Week 52 as the response variable, and treatment, age, region (pooled country), baseline eosinophil strata, baseline ICS dose level, visit, treatment by-visit interaction, baseline AQLQ global score and baseline-by-visit interaction as covariates.
Modified from: PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC13579/CSR/REPORT/PGM/eff_mmrm_vis_i_t_intext_3.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_mmrm_aqlq_wk52_i_t_x.rtf ([redacted]- 16:45)

表 53 - DRI12544 試験及び EFC13579 試験－Week 24 時点における AQLQ グローバルスコアのベースラインからの変化（responder 解析、ITT 集団）

	DRI12544			EFC13579			
		Dupilumab/2mL		1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
	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)
Response defined by change from baseline in AQLQ global score at week 24 >=0.5							
Responder[a]	81/158 (51.3%)	96/150 (64.0%)	102/157 (65.0%)	181/317 (57.1%)	402/631 (63.7%)	208/321 (64.8%)	419/633 (66.2%)
Non-responder[a]	77/158 (48.7%)	54/150 (36.0%)	55/157 (35.0%)	136/317 (42.9%)	229/631 (36.3%)	113/321 (35.2%)	214/633 (33.8%)
OR vs. placebo (95% CI)[b]		1.72 (1.07, 2.76)	1.79 (1.11, 2.87)		1.48 (1.09, 1.99)		1.16 (0.86, 1.57)
P-value vs. placebo[b]		0.0256	0.0162		0.0113		0.3293

AQLQ (higher scores denote better asthma-specific health-related quality of life); OR: odds ratio
[a] Patients who met the corresponding criterion are considered as responders. Patients who did not meet the criterion or had missing value are considered as non-responders.
[b] Derived from a logistic regression model with treatment, age (EFC13579 only), region (Asia, Latin America, East Europe, or Western Countries), baseline eosinophil stratum, baseline ICS dose level (median or high, EFC13579 only), and baseline AQLQ global score as covariates.
Note: Comparisons in EFC13579 were derived between each dupilumab dose group versus the matching placebo.
Modified from: PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_2017/REPORT/PGM/eff_sbs_resp_aqlq_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sbs_resp_aqlq_t_i.rtf ([redacted] 9:00)

表 54 - DRI12544 試験及び EFC13579 試験－Week 24 時点における AQLQ グローバルスコアのベースラインからの変化に及ぼした治験薬の効果の要約（ITT 集団、ベースラインにおける血中好酸球数の区分別）

	DRI12544			EFC13579			
		Dupilumab/2mL		1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
Change from baseline in AQLQ global score at week 24	**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)**
Baseline blood eosinophil >= 0.15 Giga/L							
Number	100	106	115	202	394	215	406
Mean (SD)	0.80 (1.06)	1.31 (1.13)	1.46 (1.28)	0.99 (1.04)	1.20 (1.16)	1.02 (1.18)	1.19 (1.12)
LS Mean (SE)[a]	0.78 (0.10)	1.27 (0.10)	1.33 (0.09)	0.94 (0.07)	1.19 (0.05)	0.95 (0.07)	1.16 (0.05)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		0.49 (0.24, 0.75)	0.56 (0.30, 0.81)		0.26 (0.09, 0.42)		0.21 (0.05, 0.37)
P-value vs. placebo [a]		0.0002	<.0001		0.0022		0.0111
Baseline blood eosinophil >= 0.3 Giga/L							
Number	53	58	56	129	241	130	244
Mean (SD)	0.78 (0.99)	1.45 (1.17)	1.68 (1.30)	0.97 (1.01)	1.39 (1.15)	1.02 (1.25)	1.30 (1.15)
LS Mean (SE) [a]	0.79 (0.13)	1.46 (0.13)	1.57 (0.13)	0.96 (0.09)	1.37 (0.06)	0.98 (0.09)	1.32 (0.06)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) [a]		0.67 (0.31, 1.03)	0.78 (0.42, 1.15)		0.41 (0.20, 0.62)		0.34 (0.13, 0.54)
P-value vs. placebo [a]		0.0003	<.0001		0.0001		0.0013
Baseline blood eosinophil < 0.3 Giga/L							
Number	74	74	85	152	319	164	325
Mean (SD)	0.98 (1.16)	1.09 (1.22)	1.14 (1.13)	0.94 (1.05)	0.94 (1.09)	1.01 (0.96)	1.06 (1.07)
LS Mean (SE) [a]	1.01 (0.11)	1.06 (0.11)	1.07 (0.11)	0.90 (0.08)	0.93 (0.05)	0.98 (0.07)	1.00 (0.05)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) [a]		0.05 (-0.26, 0.36)	0.06 (-0.24, 0.36)		0.03 (-0.15, 0.21)		0.02 (-0.15, 0.20)
P-value vs. placebo [a]		0.7400	0.6899		0.7628		0.8131

AQLQ (higher scores denote better asthma-specific health-related quality of life)
For the results of DRI12544, the AQLQ global scores collected from systemic corticosteroid start date to systemic corticosteroid end date + 30 days for each exacerbation episode were excluded and only on-treatment AQLQ global scores up to Week 24 were included in the primary analysis. For the results of EFC13579, all AQLQ global scores collected up to Week 24 were included in analysis, regardless if the patient was on-treatment or not.
[a] Derived from MMRM model with change from baseline in AQLQ global score up to Week 24 as the response variable, and treatment, age (EFC13579 only), region (Asia, Latin America, East Europe, or Western Countries), baseline eosinophil stratum, baseline ICS dose level (median or high, EFC13579 only), visit, treatment by-visit interaction, baseline AQLQ global score and baseline-by-visit interaction as covariates.
Note: Comparisons in EFC13579 were derived between each dupilumab dose group versus the matching placebo.
Modified from: PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_2017/REPORT/PGM/eff_sbs_aqlq_byeos_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sbs_aqlq_byeos_t_i.rtf ([redacted] 3:35)

表 55 - EFC13691 試験－Week 24 時点における AQLQ グローバルスコアのベースラインからの変化（ITT 集団、ベースラインにおける血中好酸球数の区分別）

Change from baseline in AQLQ global score at Week 24	**Placebo (N=107)**	**Dupilumab 300mg q2w (N=103)**
Baseline blood eosinophil >=0.15 Giga/L		
Number	64	77
Mean (SD)	0.51 (1.07)	1.02 (1.19)
LS Mean (SE)[a]	0.55 (0.12)	1.03 (0.11)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		0.48 (0.17, 0.80)
Baseline blood eosinophil >=0.3 Giga/L		
Number	37	45
Mean (SD)	0.44 (1.22)	1.35 (1.16)
LS Mean (SE)[a]	0.45 (0.16)	1.37 (0.16)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		0.92 (0.49, 1.35)
Baseline blood eosinophil <0.3 Giga/L		
Number	63	53
Mean (SD)	0.63 (0.79)	0.58 (1.07)
LS Mean (SE)[a]	0.67 (0.11)	0.58 (0.12)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		-0.08 (-0.39, 0.23)

AQLQ (higher scores denote better asthma-specific health-related quality of life)
[a] Derived from MMRM model with the change from baseline in AQLQ global score as response variables, and the treatment groups, baseline optimized OCS dose strata, regions, baseline eosinophil level subgroups (<0.15 Giga/L, ≥0.15 Giga/L), visits, treatment-by-visit interaction, baseline AQLQ global score, and baseline-by-visit interaction as covariates.
Modified from: PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC13691/CSR/REPORT/PGM/eff_fev1_sub_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_aqlq_sub_eos_i_t_i.rtf ([redacted] 2:31)

表 56 - EFC13579 試験－Week 52 時点における AQLQ グローバルスコアのベースラインからの変化（responder 解析、ITT 集団、ベースラインにおける血中好酸球数の区分別）

	1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
	Placebo (N=317)	**Dupilumab (N=631)**	**Placebo (N=321)**	**Dupilumab (N=633)**
Full ITT				
Responder[a]	147/275 (53.5%)	349/565 (61.8%)	164/290 (56.6%)	349/566 (61.7%)
Non-responder[a]	128/275 (46.5%)	216/565 (38.2%)	126/290 (43.4%)	217/566 (38.3%)
OR vs. placebo (95% CI)[b]		1.61 (1.17, 2.21)		1.33 (0.98, 1.81)
P-value vs. placebo[b]		0.0035		0.0672
Baseline blood eosinophil >= 0.15 Giga/L				
Responder[a]	107/201 (53.2%)	263/395 (66.6%)	117/217 (53.9%)	253/408 (62.0%)
Non-responder[a]	94/201 (46.8%)	132/395 (33.4%)	100/217 (46.1%)	155/408 (38.0%)
OR vs. placebo (95% CI)[b]		2.02 (1.38, 2.95)		1.59 (1.11, 2.28)
P-value vs. placebo[b]		0.0003		0.0106
Baseline blood eosinophil >= 0.3 Giga/L				
Responder[a]	68/124 (54.8%)	170/239 (71.1%)	71/129 (55.0%)	160/248 (64.5%)
Non-responder[a]	56/124 (45.2%)	69/239 (28.9%)	58/129 (45.0%)	88/248 (35.5%)
OR vs. placebo (95% CI)[b]		2.02 (1.24, 3.32)		1.79 (1.13, 2.85)
P-value vs. placebo[b]		0.0051		0.0140
Baseline blood eosinophil < 0.3 Giga/L				
Responder[a]	79/151 (52.3%)	179/325 (55.1%)	93/160 (58.1%)	189/318 (59.4%)
Non-responder[a]	72/151 (47.7%)	146/325 (44.9%)	67/160 (41.9%)	129/318 (40.6%)
OR vs. placebo (95% CI)[b]		1.36 (0.90, 2.07)		1.07 (0.71, 1.61)
P-value vs. placebo[b]		0.1473		0.7634

OR: odds ratio
[a] Responder is defined as patient with change from baseline in AQLQ global score >= 0.5. Patients with change from baseline in AQLQ global score < 0.5 or with missing value are considered as non-responder.
[b] Derived from logistic regression model with treatment, age, region(Asia, Latin America, East Europe, or Western Countries), baseline eosinophil stratum, baseline ICS dose level (median or high), and baseline AQLQ global score as covariates.
Note: Patients who are ongoing in the 52-week randomized treatment period are excluded from the responder analysis at Week 52.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_2017/REPORT/PGM/eff_qust_resp_aqlq_byeos_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_qust_resp_aqlq_byeos_t_i.rtf ([redacted] 4:31)

3.2.6　朝晩の喘息症状のスコア

3 つの主要な試験のいずれにおいても、朝及び夕の喘息の症状スコアはデュピルマブ群で顕著な改善が認められ、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 5.3.5.1-2 DRI12544 試験 CSR [Section 10.2.11]、Module 5.3.5.1-3 EFC13579 試験 CSR [Section 10.6.7]及び Module 5.3.5.1-4 EFC13691 試験 CSR [Section 10.4.6.1]）。

3.2.7　ステロイド依存性の重症患者における OCS 用量の減量

EFC13691 試験の全 ITT 集団では、ベースラインにおける血中好酸球数などのバイオマーカーに関係なく、OCS の減量に関連する評価項目のいずれにおいてもデュピルマブ 300 mg q2w 群でプラセボ群を上回る顕著な効果が認められた。主要評価項目である Week 24 時点の OCS 用量のベースラインからの減少率の平均値は、デュピルマブ群でプラセボ群と比べて顕著に高かった（表 57）。減少率の調整平均値は、デュピルマブ群で 70.1%、プラセボ群で 41.9%であり、有意な差が認められた（p<0.0001）。減少率の中央値は、デュピルマブ群で 100%、プラセボ群で 50%であった。

他の項目では、喘息のコントロール維持下における 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（補正値）は、デュピルマブ群で 80%、プラセボ群で 50%、OCS 用量を 5 mg/日未満まで減量できた患者の割合（補正値）は、デュピルマブ群で 69%、プラセボ群で 33%、OCS 用量を治験実施計画書に従った最低用量まで減量できた患者の割合（補正値）は、デュピルマブ群で 48%、プラセボ群で 26%であり、これらの項目でのデュピルマブ群での割合はいずれもプラセボ群と比べて顕著に高かった。また、喘息のコントロール維持下における Week 24 時点の OCS が不要となった患者の割合（補正値）は、デュピルマブ群で 48%、プラセボ群で 25%であり、デュピルマブ群での患者数はプラセボ群と比べて顕著に多かった。詳細は Module 5.3.5.1-4 EFC13691 試験 CSR [Section 10.3]に示した。

ベースラインにおける血中好酸球数で区分した部分集団のいずれにおいても、Week 24 時点の OCS 用量のベースラインからの減少率はデュピルマブ群で高く、調整平均値のプラセボ群との差はベースラインにおける血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の部分集団で 36.8%、0.15 Giga/L 以上の部分集団で 29.4%、0.3 Giga/L 未満の部分集団で 21.3%であった。

有効性の主要評価項目である Week 24 時点の OCS 用量のベースラインからの減少率の部分集団解析では、人口統計学的特性及びベースラインにおける特性で区分した部分集団の多くで同様に、デュピルマブ群での減少率がプラセボ群と比べて高かった（Module 5.3.5.1-4 EFC13691 試験 CSR [Section 10.2.2.6]）。

表 57 - EFC13691 試験ー主要解析：Week 24 時点における OCS 用量（mg/day）の減少率（ITT 集団）

OCS (mg/day)	Placebo (N=107)	Dupilumab 300mg q2w (N=103)
Baseline		
Number	107	103
Mean (SD)	11.75 (6.31)	10.75 (5.90)
Median	10.00	10.00
Q1 : Q3	7.50 : 15.00	7.50 : 12.50
Min : Max	2.5 : 35.0	5.0 : 30.0
Week 24		
Number	106	101
Mean (SD)	6.32 (6.75)	3.13 (5.44)
Median	5.00	0.00
Q1 : Q3	0.00 : 10.00	0.00 : 5.00
Min : Max	0.0 : 30.0	0.0 : 30.0
Percentage reduction from baseline		
Number	106	101
Mean (SD) [a]	45.28 (50.73)	73.85 (39.78)
Median [a]	50.00	100.00
Q1 : Q3 [a]	0.00 : 100.00	62.50 : 100.00
Min : Max [a]	-100.0 : 100.0	-100.0 : 100.0
LS Mean (SE) [b]	41.85 (4.57)	70.09 (4.90)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) [b]		28.24 (15.81, 40.67)
P-value vs. placebo [b]		<.0001

[a] Calculated from observed data only
[b] Derived from combining results from analyzing multiple imputed data using an ANCOVA model by Rubin's rule. The model includes the percentage reduction of OCS dose at Week 24 as the response variable, and the treatment groups, optimized OCS dose at baseline, regions, and baseline eosinophil level subgroups (<0.15, ≥0.15 Giga/L) as covariates. Missing data is imputed using the primary approach - pattern mixture model by multiple imputation (seed = 13691).
Modified from: PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC13691/CSR/REPORT/PGM/eff_ocs_ancov_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ocs_ancov_i_t_i.rtf ([redacted] 2:34)

3.2.8 併存疾患に対する効果

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（鼻茸の有無を問わない）が存在することは、喘息がより重症であることの指標であるとともに、喘息のコントロール不良となる主な要因である。これらの併存疾患は、喘息による入院や、ER の受診、QOL の悪化の誘因になることがある。本申請で使用した試験で対象とした喘息患者における併存疾患の割合は、アレルギー性鼻炎が 65%から 69%で最も高く、慢性副鼻腔炎は 18%から 19%であった。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。アレルギー性鼻炎の症状については、PRO の評価指標として鼻炎・結膜炎の QOL（RQLQ）のスコアを用いてデュピルマブの効果を評価し、慢性副鼻腔炎の症状については副鼻腔に関する評価質問票（SNOT-22）のスコアを用いて評価した。

併存疾患の合併症として、両側性の鼻茸及び／又は慢性副鼻腔炎を有する患者（DRI12544 試験では 93 名、EFC13579 試験では 382 名）で SNOT-22 スコアを検討したところ、デュピルマブ群でこれらの疾患に特異的な QOL の改善が見られた（表 58）。SNOT-22 スコアでは、DRI12544 試験のデュピルマブ 300 mg q2w 群（p=0.0145）、及び EFC13579 試験の 200 mg q2w 群（p=0.0021）、及び 300 mg q2w 群（p=0.0014）で名目上有意な改善が認められた。EFC13579 試験では、Week 12 時点で顕著な改善が見られ、良好な効果が 52 週間を通じて持続した（図 21）。

併存疾患の合併症として、アレルギー性鼻炎を有する患者（EFC13579 試験の 1080 名）で RQLQ スコアを検討したところ、デュピルマブ群でアレルギー性鼻炎に特異的な QOL の改善が見られた。RQLQ スコアでは、200 mg q2w 群及び 300 mg q2w 群で共に Week 12 時点で名目上有意な改善が認められ、52 週間を通じて持続した（図 22）。

表 58 - DRI12544 試験及び EFC13579 試験ーWeek 24 時点における SNOT-22 総スコアのベースラインからの変化（両側性鼻茸／慢性副鼻腔炎を有する ITT 集団）

	DRI12544			EFC13579			
		Dupilumab/2mL		1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
SNOT-22 total score	Placebo/2mL (N=26)	200 mg q2w (N=32)	300 mg q2w (N=35)	Placebo (N=63)	Dupilumab (N=126)	Placebo (N=70)	Dupilumab (N=123)
Baseline							
Number	25	32	35	53	115	62	107
Mean (SD)	40.12 (21.74)	45.75 (14.68)	46.37 (19.62)	44.77 (19.75)	41.30 (17.98)	43.81 (19.28)	42.76 (18.02)
Change from baseline in SNOT-22 total score at Week 24							
Number	18	30	31	52	111	58	102
Mean (SD)	-5.61 (24.38)	-17.20 (19.18)	-21.23 (21.26)	-7.21 (17.10)	-14.68 (18.77)	-9.55 (16.04)	-17.41 (20.81)
LS Mean (SE) [a]	-7.27 (3.96)	-15.53 (3.09)	-18.91 (3.03)	-6.43 (2.30)	-14.91 (1.56)	-8.27 (2.13)	-16.79 (1.64)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) [a]		-8.26 (-17.65, 1.12)	-11.64 (-20.93, -2.34)		-8.47 (-13.84, -3.10)		-8.52 (-13.72, -3.32)
P-value vs. placebo [a]		0.0838	0.0145		0.0021		0.0014

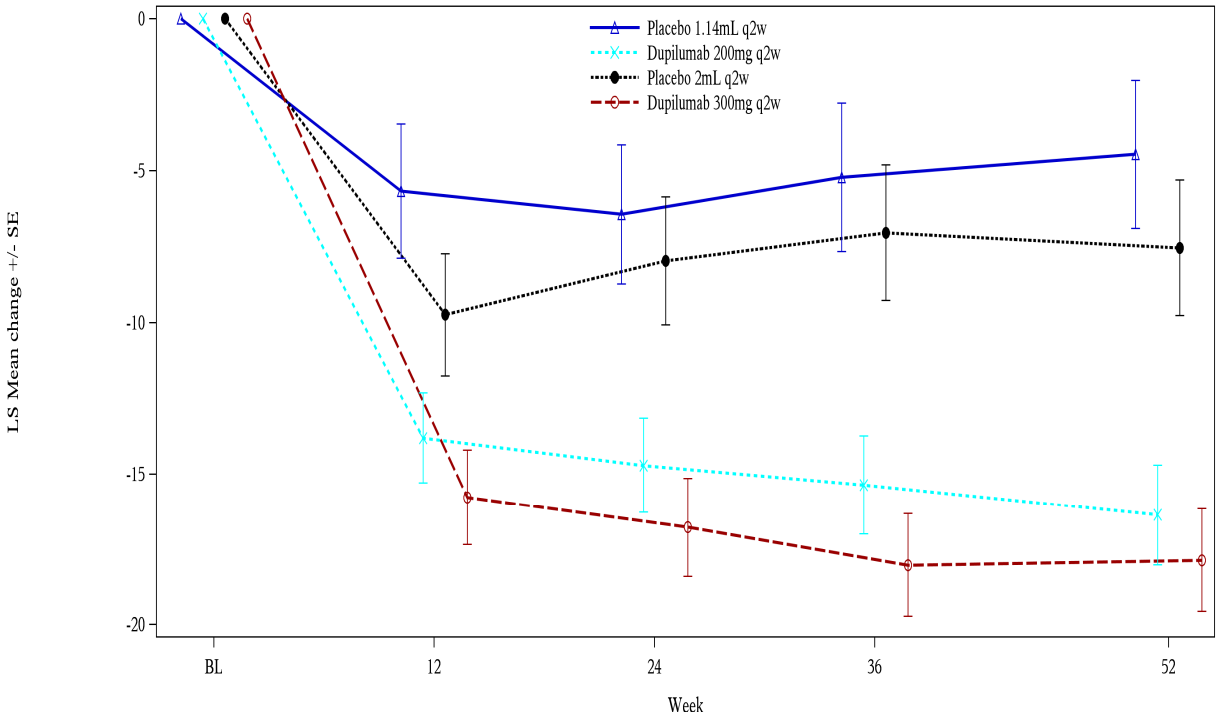
For the results of DRI12544, the SNOT-22 total scores collected from systemic corticosteroid start date to systemic corticosteroid end date + 30 days for each exacerbation episode were excluded and only on-treatment SNOT-22 total scores up to Week 24 were included in the primary analysis. For the results of EFC13579, all SNOT-22 total scores collected up to Week 24 were included in analysis, regardless if the patient was on-treatment or not.

[a] Derived from MMRM model with change from baseline in SNOT-22 total score up to Week 24 as the response variable, and treatment, age (EFC13579 only), region (Asia, Latin America, East Europe, or Western Countries), baseline eosinophil stratum, baseline ICS dose level (median or high, EFC13579 only), visit, treatment-by-visit interaction, baseline SNOT-22 total score and baseline-by-visit interaction as covariates.

Note: Comparisons in EFC13579 were derived between each dupilumab dose group versus the matching placebo.

Modified from: PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_2017/REPORT/PGM/eff_sbs_continous_snot_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sbs_continous_snot_t_i.rtf ([redacted]-8:56)

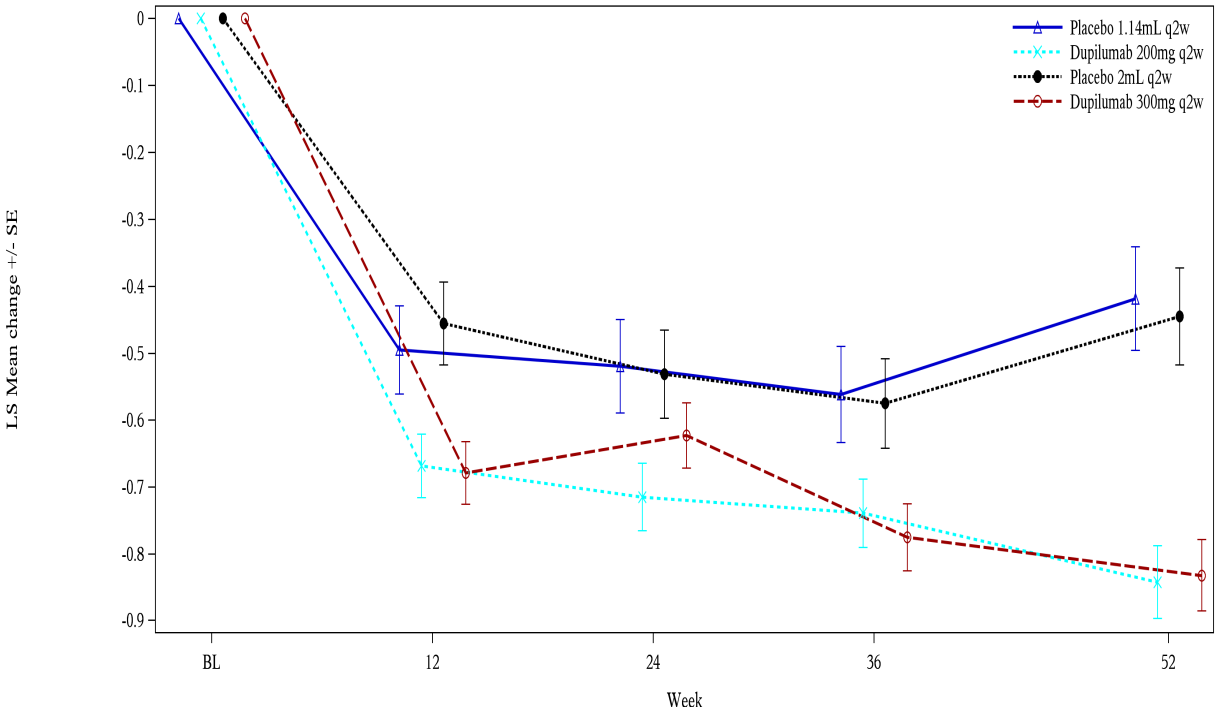
図 21 - EFC13579 試験－SNOT-22 総スコアのベースラインからの変化量の調整平均値の経時推移（MMRM 法、最長 Week 52 まで、両側性鼻茸／慢性副鼻腔炎を有する ITT 集団）



#subjects					
Placebo 1.14mL q2w	53	51	52	49	42
Dupilumab 200mg q2w	115	113	111	111	89
Placebo 2mL q2w	62	61	58	57	49
Dupilumab 300mg q2w	107	102	102	101	85

BL=Baseline
Modified from: PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC13579/CSR/REPORT/PGM/eff_mmrm_vis_i_g_intext_3.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_mmrm_sn_wk52_i_g_i.rtf ([redacted]- 16:54)

図 22 - EFC13579 試験－RQLQ 全体スコアの調整平均値のベースラインからの経時推移（MMRM 法、最長 Week 52 まで、アレルギー性鼻炎を有する ITT 集団）



#subjects					
Placebo 1.14mL q2w	174	167	164	158	129
Dupilumab 200mg q2w	346	332	322	323	263
Placebo 2mL q2w	197	192	182	184	149
Dupilumab 300mg q2w	363	348	342	332	274

BL=Baseline
Modified from: PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC13579/CSR/REPORT/PGM/eff_mmrm_vis_i_g_intext_3.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_mmrm_rqlqs_wk52_i_g_i.rtf ([redacted]- 16:57)

3.2.9　薬力学的評価

DRI12544 試験及び EFC13579 試験において、Type 2 炎症の薬力学バイオマーカー、特に気道炎症の指標とした FeNO、血清中総 IgE、2 型ヘルパーT 細胞（Th2）やその他の CCR4 発現細胞を誘導する TARC/CL17、気道組織のリモデリングに関与する細胞外タンパク質であるペリオスチン、及び好酸球を誘導して活性化させる血漿中エオタキシン-3 の濃度がデュピルマブ群でプラセボ群と比べて顕著に低下した。総 IgE は治験薬投与期間中を通じて持続的に低下したが、他の薬力学バイオマーカーではベースライン後の最初の測定時点（FeNO 及びエオタキシン-3［DRI12544 試験］は Week 2、ペリオスチンは Week 4、TARC 及びエオタキシン-3［EFC13579 試験］は Week 12）で最大効果付近まで達する

低下が速やかに見られた。これらの薬力学的バイオマーカーの変化は、デュピルマブ 200 mg q2w 群と 300 mg q2w 群でほぼ同様であった。

詳細については、Module 2.7.2 [3.2 項]に示す。

3.2.10 抗薬物抗体と有効性の関係

抗薬物抗体（ADA）の陽性患者、特に高抗体価であった患者の割合は低く、重度喘息増悪の発生率が非常に変動しやすい評価項目であることを考慮し、本項では、有効性の指標として FEV_1 を用いて、ADA が有効性に及ぼす潜在的影響を主に検討する。

ADA が低～中程度の抗体価であった患者（中和抗体陽性患者を含む）で有効性が低下したことを示す明確なエビデンスはなく、薬物動態／薬力学の解析結果から ADA は有効性の評価項目における有意な共変量ではなかった（Module 2.7.2 [4 項]）。

3 つの主要な試験で、ADA の発現状況と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指標として肺機能を検討したところ、これらの関連性は見られなかった。

EFC13579 試験において ADA が高抗体価であった患者 8 名（10000 を超えた患者、200 mg q2w 群で 5 名、300 mg q2w 群で 3 名）で同様に、デュピルマブの血清中濃度が検出限界未満に低下した。これらの 8 名では、治験期間中を通じて気管支拡張薬投与前の FEV_1 の維持又は持続的な改善は見られなかった。

EFC13691 試験では、Week 24 時点における OCS 用量のベースラインからの減少率を ADA の発現状況毎に検討したところ、ADA 陽性患者における減少率は、ADA 陰性患者と同様であり、デュピルマブのステロイド漸減効果と ADA の発現頻度に関連性は認められなかった。

詳細については、Module 5.3.5.1-2 DRI12544 試験 CSR [Section 11.2.3]、Module 5.3.5.1-3 EFC13579 試験 CSR [Section 12.2.2.2]及び Module 5.3.5.1-4 EFC13691 試験 CSR [Section 12.2.2.2]に示す。

4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

気管支喘息での推奨用法・用量は次のとおり。

- 通常、成人及び 12 歳以上の小児にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として初回に 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。

4.1　初回用法・用量

治験薬の投与は、3 つの主要な試験のいずれにおいても初回用量で開始した。

デュピルマブの投与を初回用量（投与開始時のみの通常用量の倍量）で開始することで、目標とする血清中濃度により早く到達し、薬力学的な効果がより早く発現するため、患者が臨床的ベネフィットをより早く得られる可能性がある。定常状態への到達後、薬物濃度は維持されると考えられる。q2w の用法・用量では、投与開始後 4 週間以内に薬力学的な効果が期待できる血清中薬物濃度に到達し、投与を継続する限り、定常状態の濃度を維持した。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、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、標的とした Type 2 炎症のバイオマーカー（TARC 及び FeNO）の最大効果付近まで達する低下が見られた。

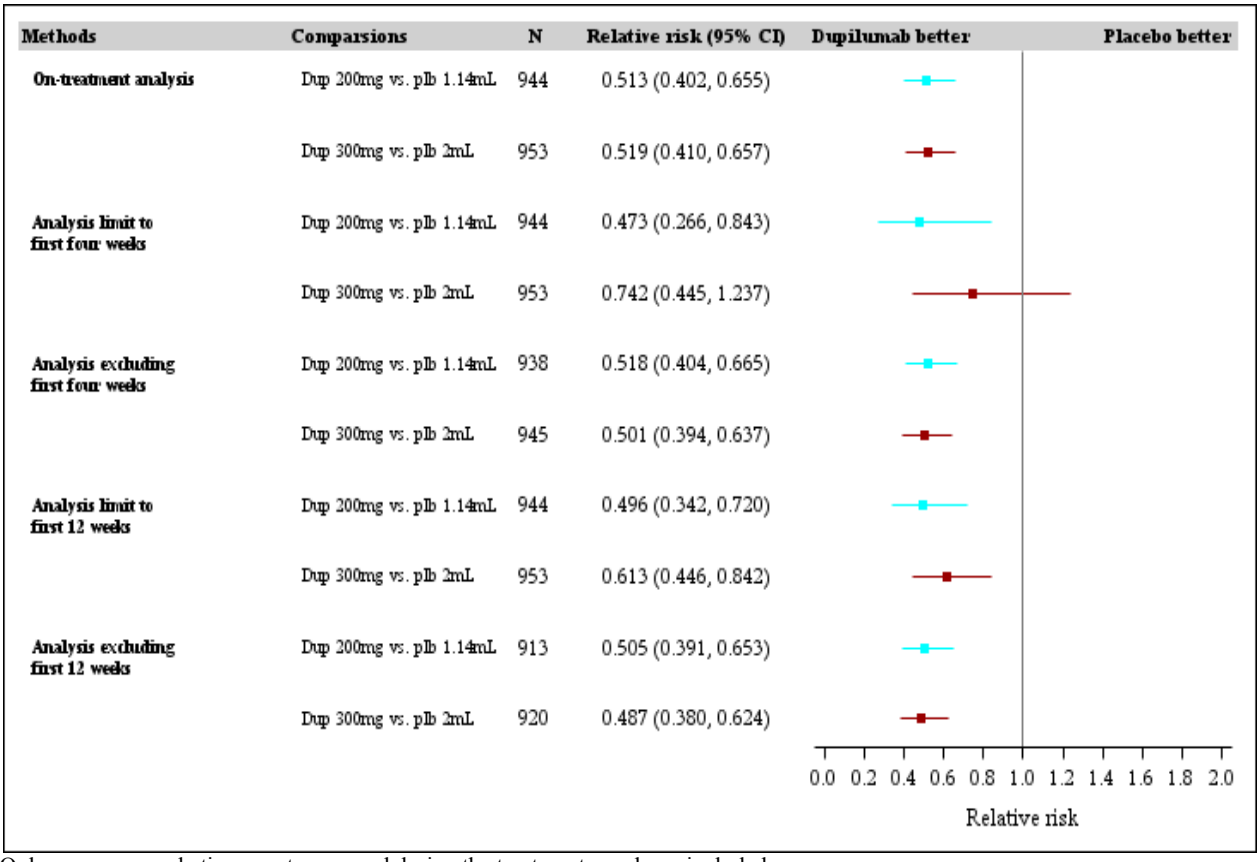
デュピルマブの効果への初回用量の影響を検討するため、EFC13579 試験における重度喘息増悪の年換算発生率の 52 週間のデータに対して、投与開始から 4 週間又は 12 週間分のデータを除く感度分析を実施した。この感度分析では、まず投与開始から 4 週間分のデータとそれ以降のデータを比較し、次に投与開始から 12 週間分のデータとそれ以降のデータを比較した（図 23）。これらの感度分析で、重度喘息増悪のリスクの低減に対するデュピルマブの効果は試験の早期（投与開始後 4 週間又は 12 週間）で見られ、初回用量の薬物動態学的な影響がないと考えられる試験の後期でも十分に持続し、12 週間を超える長期投与では重度喘息増悪に対する初回用量の交絡作用がないことが裏付けられた。DRI12544 試験の事後解析として行った感度分析の結果は、EFC13579 試験での感度分析と同様であった。

気管支拡張薬投与前の FEV_1 に対する初回用量の影響の検討でも、FEV_1 が投与開始後 2 週間から 4 週間で速やかに改善し、以降最長 52 週間効果が持続したことから、長期投与では初回用量の交絡作用がないことが裏付けられた（3.2.2.1項の図 6）。

デュピルマブの効果の持続については、OLE 試験である LTS12551 試験でも認められた（5項）。

以上の結果から、臨床試験で主要評価項目とした重度喘息増悪及び FEV_1 について、12 週間を超える長期投与では初回用量の交絡作用がないことが裏付けられた。

図 23 - EFC13579 試験－治験薬の効果に関する経時的検討：重度喘息増悪の年換算発生率の相対リスク（解析方法毎、ITT 集団）



Only severe exacerbation events occurred during the treatment epoch are included.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC13579/CSR/REPORT/PGM/eff_event_summ.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_event_summ_ea_load_rr_i_g_i.rtf ([redacted] 4:08)

4.2 推奨用法・用量

本剤の喘息に対する臨床開発プログラムの試験から得られた有効性データの解析で、中用量又は高用量の ICS、及び他の長期管理薬 2 剤以下を併用している中等症から重症の喘息患者にデュピルマブ 200 mg 又は 300 mg を q2w 投与したときに、重度喘息増悪の抑制と肺機能の改善に関して、臨床的に意義のある統計的に有意な効果が認められた。これらの効果は、ベースラインにおける血中好酸球数などの Type 2 バイオマーカーと関係がなかった。

DRI12544 試験及び EFC13579 試験では、喘息のコントロールの指標とした ACQ-5 スコア、QOL の指標とした AQLQ スコア、及び喘息症状の指標とした朝と夕の喘息症状スコア、発作治療薬の使用などの複数の有効性評価項目において、デュピルマブ 200 mg q2w 群と 300 mg q2w 群の両方で臨床的に意義のある顕著な効果が見られた。また、200 mg q2w 群と 300 mg q2w 群で効果の大きさに特筆すべき差異は見られなかった。

主要な試験では、気管支拡張薬投与前の FEV_1 は、200 mg q2w 群と 300 mg q2w 群の両方で改善し、早ければ Week 2 時点でプラセボとの顕著な差が見られ、その後 24 週間又は 52 週間の治験薬投与期間の終了まで持続した。また、200 mg q2w 群と 300 mg q2w 群で効果の大きさに特筆すべき差異は見られなかった。

200 mg q2w 群と 300 mg q2w 群の効果の違いは、ベースラインにおけるバイオマーカーの濃度、年齢や体重、FEV_1、組入れ前 1 年間の重度喘息増悪の発生回数、ICS の用量、喘息のコントロールの状態などの、臨床上の特性で区分した部分集団解析のいずれにおいても見られなかった。

EFC13691 試験では、対象患者とした OCS の投与が必要な重症喘息患者にデュピルマブ 300 mg を q2w 投与することで、OCS の顕著な漸減効果が見られた。また、この用法・用量で、喘息増悪、肺機能、喘息症状及び QOL への持続性のある顕著な効果が認められた。これらの効果は、ベースラインにおける血中好酸球数と関係なく、全体集団で見られた。

以上のように、本剤の喘息に対する臨床開発プログラムの試験から得られた有効性の結果から、中等症から重症の喘息患者に、既存治療の併用療法下で、初回に 600 mg を投与し、その後 300 mg を 2 週間隔で投与する用法・用量の妥当性が裏付けられた。また、OCS の併用が必要なステロイド依存性の重症喘息患者に対して、初回に 600 mg を投与し、その後は 1 回 300 mg を 2 週間隔で投与することも妥当と考えられた。

5　効果の持続、耐薬性

EFC13579 試験で長期投与（最長 52 週間の治験薬投与）したときの有効性評価については、3.2項に示した。本項では、OLE 試験である LTS12551 試験で安全性評価を目的に長期投与（最長 48 週間又は 96 週間の非盲検下での治験薬投与）したときのデータを示す。また、DRI12544 試験の追跡調査期間（治験薬を投与しない期間）に得られた重度喘息増悪及び FEV_1 のデータについても検討し、リバウンド現象の有無を評価した。

LTS12551 試験では、先行する DRI12544 試験又は EFC13579 試験に参加した患者 1844 名を組み入れ、治験薬を投与した（データカットオフ日とした 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点）。これらの患者のうち DRI12544 試験から移行した患者は 532 名であり、同試験でデュピルマブを投与した患者は 421 名、プラセボを投与した患者は 111 名であった。また、EFC13579 試験から移行した患者は 1312 名であり、同試験でデュピルマブを投与した患者は 873 名、プラセボを投与した患者は 439 名であった。DRI12544 試験から移行した患者は、同試験の追跡調査期間の終了後に移行したため、同試験でデュピルマブを投与した患者では、治験薬の投与の空白期間が 16 週間以上生じた後、LTS12551 試験でデュピルマブの投与を再開したこととなる。DRI12544 試験から移行した全患者には、LTS12551 試験の Day 1 に初回用量としてデュピルマブ 600 mg を投与した。EFC13579 試験から移行した患者は治験薬の投与終了直後に移行できたため、Day 1 に通常用量を投与した。

EFC13691 試験から移行した患者は 137 名であり、同試験でデュピルマブを投与した患者は 67 名、プラセボを投与した患者は 70 名であった。同試験から移行したステロイド依存性の患者全体で、LTS12551 試験でのデュピルマブの投与により OCS 用量が EFC13691 試験のベースラインより更に減量でき、減量後の用量を長期間維持した。OCS 用量の同試験のベースラインからの減少率の平均値は、LTS12551 試験の Week 0 時点で 62.6%、Week 36 時点で 70.4%であった。

5.1　重度喘息増悪の年換算発生率

デュピルマブの投与が重度喘息増悪の発生率を低下させる効果は、LTS12551 試験における非盲検の治験薬投与期間を通じて持続した。LTS12551 試験における DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者での重度喘息増悪の累積発生回数の経時推移を図 24に示す。

LTS12551 試験での結果を比較するため、先行する DRI12544 試験及び EFC13579 試験における重度喘息増悪の年換算発生率（未補正）を検討したところ、デュピルマブ群で 0.305 から 0.560、プラセボ群で 0.980 から 1.092 の範囲であった。

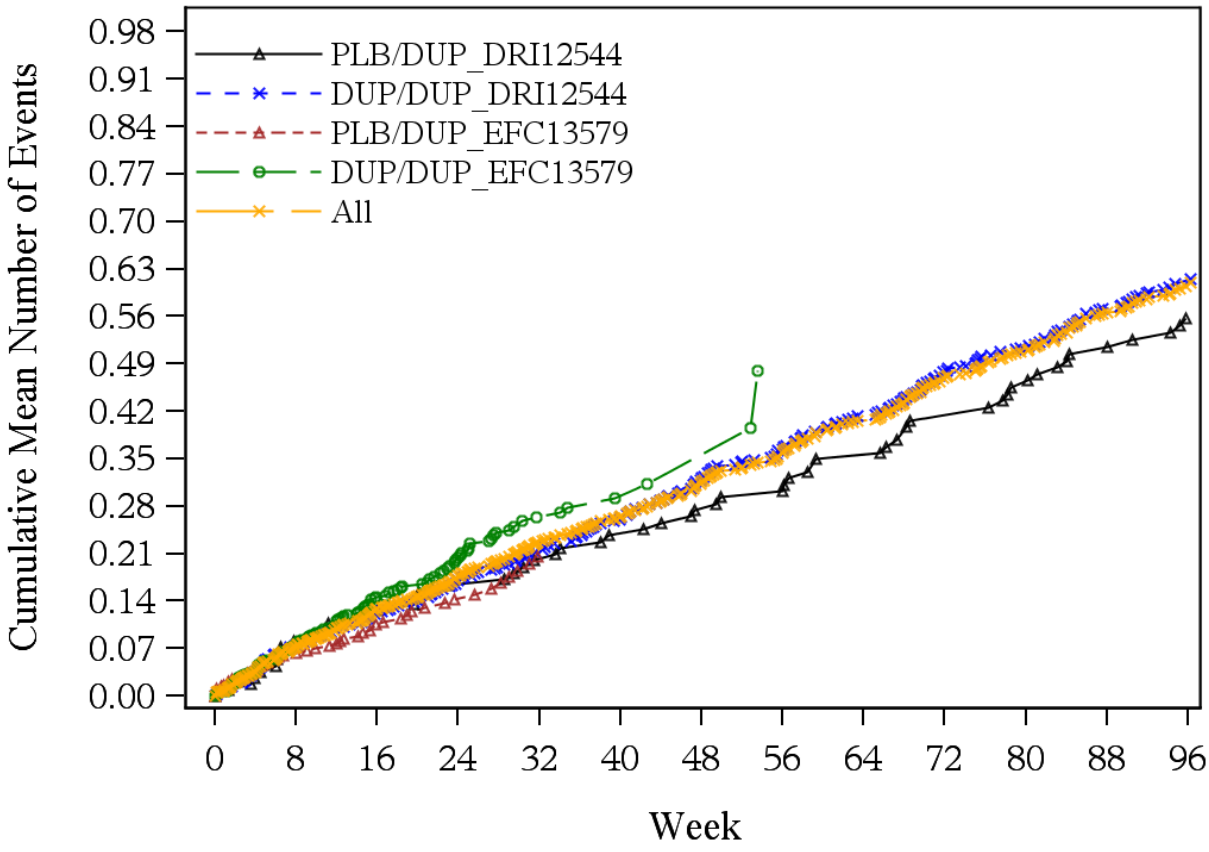
LTS12551 試験を通じて、上述した 2 つの試験から移行した患者 1538 名（83.4%）におけるデュピルマブの曝露期間の平均値は、DRI12544 試験から移行した患者で 634 日間、EFC13579 試験から移行した患者で 140 日間であり、それぞれの期間中に重度喘息増悪は発生しなかった。重度喘息増悪の年換算発生率（未補正）は、DRI12544 試験から移行した再投与患者（デュピルマブ／デュピルマブ群）及

び未投与患者（プラセボ／デュピルマブ群）で共に低く（それぞれ 0.332 及び 0.302）、EFC13579 試験から移行した投与継続患者（デュピルマブ／デュピルマブ群）及び未投与患者（プラセボ／デュピルマブ群）でも共に低かった（それぞれ 0.425 及び 0.311）。これらの結果から、デュピルマブの効果が長期間持続することが確認された。

LTS12551 試験での結果を比較するため、先行する EFC13691 試験における重度喘息増悪の年換算発生率（未補正）を検討したところ、デュピルマブ 300 mg q2w 群で 0.646、プラセボ群で 1.568 であった。

LTS12551 試験を通じて、EFC13691 試験から移行した患者 122 名（89.1%）におけるデュピルマブ曝露期間の平均値は 141 日間であり、この期間中に重度喘息増悪は発生しなかった。EFC13691 試験から移行した重症喘息患者における重度喘息増悪の年換算発生率（未補正）は 0.313 であり、LTS12551 試験を通じて低値が持続した。重度喘息増悪の年換算発生率（未補正）は、投与継続患者（デュピルマブ／デュピルマブ群）及び未投与患者（プラセボ／デュピルマブ群）で共に低かった（それぞれ 0.304 及び 0.319）。

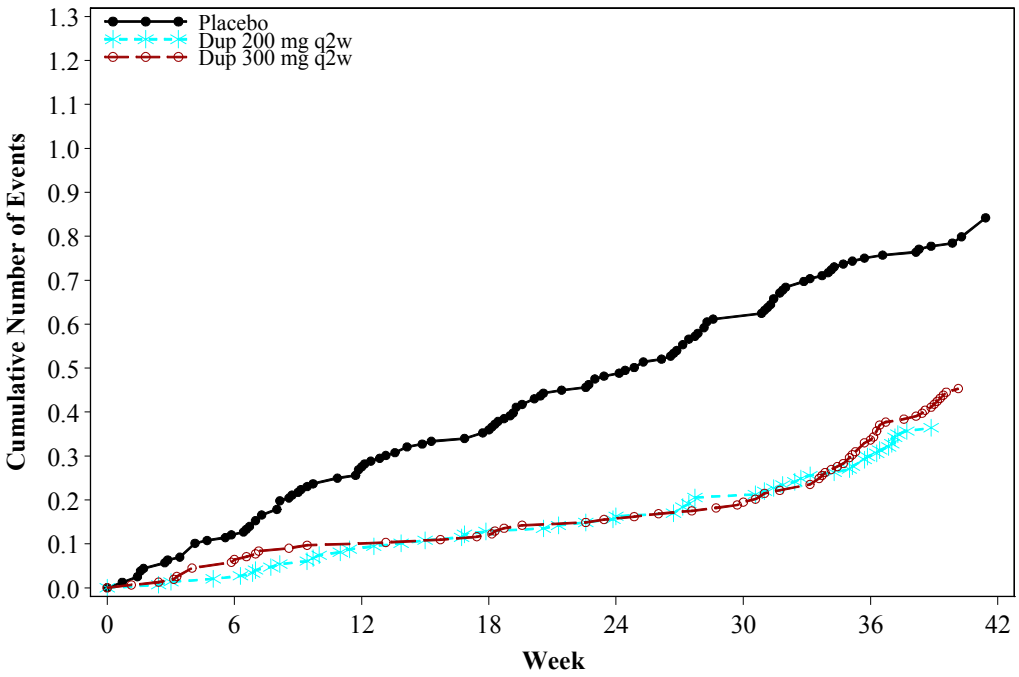
図 24 - LTS12551 試験－重度喘息増悪の累積発生回数の平均値（治験薬投与期間、治験薬を曝露した集団、DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者）



PLB/DUP_DRI12544: patients from the placebo arm of DRI12544 study; DUP/DUP_DRI12544: patients from the dupilumab arms of DRI12544 study.
PLB/DUP_EFC13579: patients from the placebo arm of EFC13579 study; DUP/DUP_EFC13579: patients from the dupilumab arms of EFC13579 study.
Note: For the patients from dupilumab arms of DRI12544, there was a gap (>= 16 weeks) between the last dose in DRI12544 and the 1st dose in LTS12551, because the patients needed to complete the 16-week follow-up of DRI12544 to enroll in LTS12551.
Modified from: PGM=PRODOPS/SAR231893/LTS12551/IA_2017/REPORT/PGM/eff_cmf.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_cmf_ea_s_g_i.rtf ([redacted]- 16:13)

DRI12544 試験では、全治験期間（治験薬を投与しない 16 週間の追跡調査期間を含む）を通じて、q2w 投与の 2 つの用量群の重度喘息増悪の年換算発生率が、プラセボ群と比べて顕著に低下し、治験薬の投与終了後に反応が低下する傾向は見られたが、リバウンドの徴候は見られなかった（図 25）。

図 25 - DRI12544 試験－重度喘息増悪の累積発生回数の平均値（治験薬投与期間、ITT 集団）



PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_2017/REPORT/PGM/eff_cmf_ea_st_dri_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_cmf_ea_st_dri_g_i.rtf ([redacted] 4:42)

5.2 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

LTS12551 試験における DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者での最長 96 週間の気管支拡張薬投与前の FEV_1 の平均値の経時推移を図 26に示す。

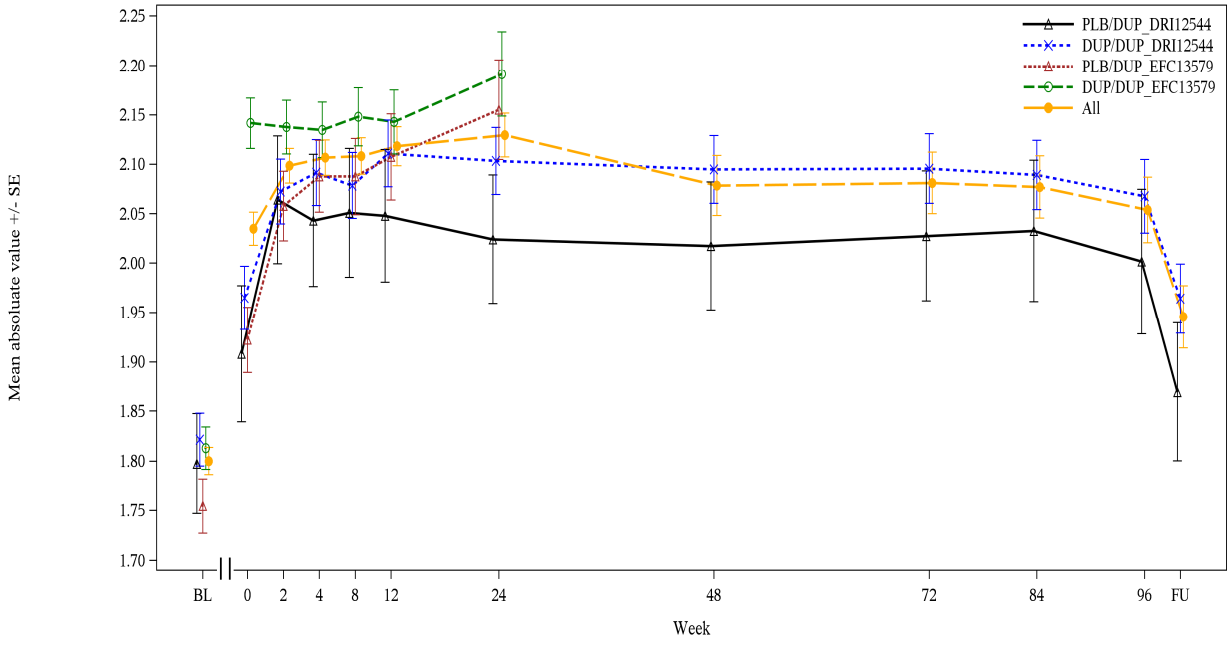
DRI12544 試験から移行した未投与患者（プラセボ／デュピルマブ群）及び再投与患者（デュピルマブ／デュピルマブ群）では、LTS12551 試験のベースラインである Week 0 における FEV_1 が同様であった（それぞれ 1.91 L 及び 1.96 L）。本試験では両群ともに、FEV_1 のベースラインからの顕著な改善が、Week 2 の早期から見られ、それ以降の全ての測定時点で効果が持続した。

EFC13579 試験から移行した未投与患者（プラセボ／デュピルマブ群）の FEV_1 は、LTS12551 試験のベースラインで 1.92 L、Week 2 時点で 2.06 L であり、同試験の Week 2 時点で顕著な改善が見られた。一方、投与継続患者（デュピルマブ／デュピルマブ群）では、同試験のベースラインと Week 2 時点で FEV_1 は同様であったが、同試験の試験期間中に更なる改善が見られた。DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者での Week 2 における FEV_1 の先行試験のベースラインからの増加量の平均値は、プラセボ／デュピルマブ群とデュピルマブ／デュピルマブ群で同様で、その効果は Week 24 時点まで持続した（患者全体の増加量は 0.29 L）。Week 24 時点より後の FEV_1 については、EFC13579 試験から移行した患者から得られた測定値が少なかったため、結論に至っていない。

EFC13691 試験から移行した患者でも肺機能の持続的な改善が認められた。LTS12551 試験における EFC13691 試験から移行した患者全体での FEV_1 の同試験のベースラインからの増加量の平均値は、

Week 2 時点で 0.21 L、Week 24 時点で 0.34 L であり、デュピルマブの投与による FEV_1 への効果は長期間持続した。LTS12551 試験の Week 24 における FEV_1 の EFC13691 試験のベースラインからの増加量の平均値は、同試験から移行した投与継続患者（デュピルマブ／デュピルマブ群）で 0.42 L、未投与患者（プラセボ／デュピルマブ群）で 0.27 L であり、投与継続患者で増加量が大きかった。

図 26 - LTS12551 試験－気管支拡張薬投与前の FEV_1（L）の平均値の経時推移（治験薬を曝露した集団、DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者）

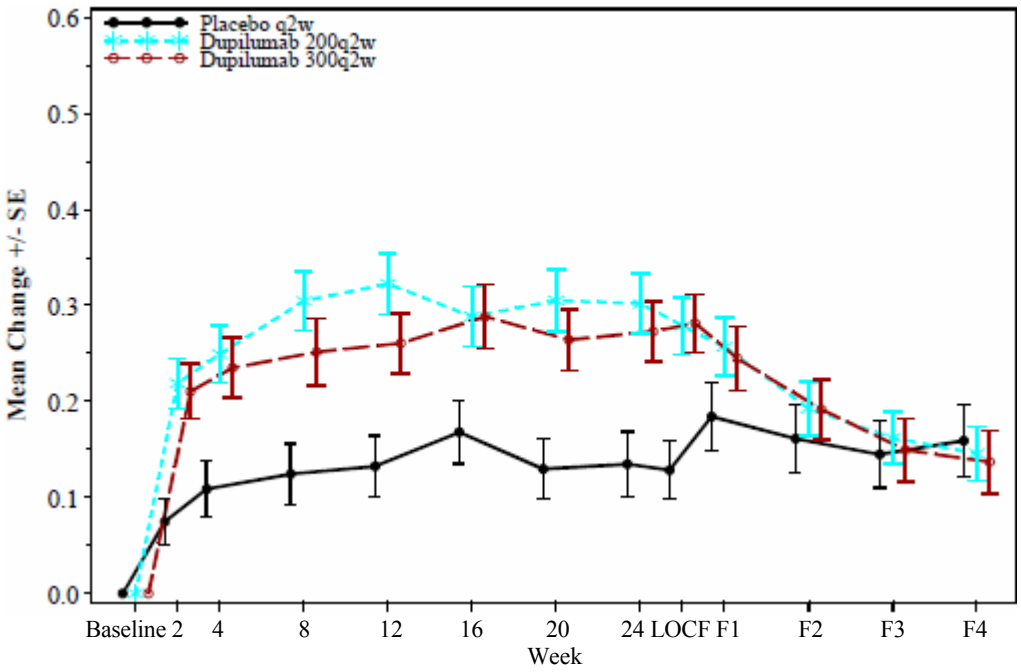


#subjects												
PLB/DUP_DRI12544	111	111	108	111	111	110	109	105	104	102	92	90
DUP/DUP_DRI12544	421	421	412	417	410	415	409	396	385	377	349	367
PLB/DUP_EFC13579	439	438	395	376	311	270	152					
DUP/DUP_EFC13579	873	871	785	726	630	547	296					
All	1844	1841	1700	1630	1462	1342	966	501	489	479	441	457

BL: baseline of the parent study; Week 0: start of LTS12551 study; FU: follow-up visit; Weeks refer to the time in LTS12551 study without regard to any time in any parent study.
PLB/DUP_DRI12544: patients from the placebo arm of DRI12544 study; DUP/DUP_DRI12544: patients from the dupilumab arms of DRI12544 study.
PLB/DUP_EFC13579: patients from the placebo arm of EFC13579 study; DUP/DUP_EFC13579: patients from the dupilumab arms of EFC13579 study.
Note: For the patients from dupilumab arms of DRI12544, there was a gap (>= 16 weeks) between the last dose in DRI12544 and the 1st dose in LTS12551, because the patients needed to complete the 16-week follow-up of DRI12544 to enroll in LTS12551.
Note: The data of the patients from EFC13579 were not presented beyond Week 24 due to the small sample size (<10 in any group); Complete data were presented in the corresponding tables in the CSR and the figures in the appendix.
Modified from: PGM=PRODOPS/SAR231893/LTS12551/IA_2017/REPORT/PGM/eff_sum_vis_intxt_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sum_fev1_abs_intxt_s_g_i.rtf ([redacted]- 10:59)

DRI12544 試験では、全治験期間（治験薬を投与しない 16 週間の追跡調査期間を含む）を通じて、q2w 投与の 2 つの用量群で FEV_1 の変化は同様であり、治験薬投与終了後に反応が低下する傾向は見られたが、リバウンドの徴候は見られなかった（図 27）。

図 27 - DRI12544 試験－FEV_1（L）のベースラインからの変化量の平均値の経時推移（ITT 集団）



# subjects													
Placebo q2w	158	145	144	128	129	139	131	125	156	125	118	129	131
Dupilumab 200q2w	150	148	146	137	136	136	134	135	148	133	130	131	129
Dupilumab 300q2w	157	152	147	139	146	146	141	143	155	142	138	124	125

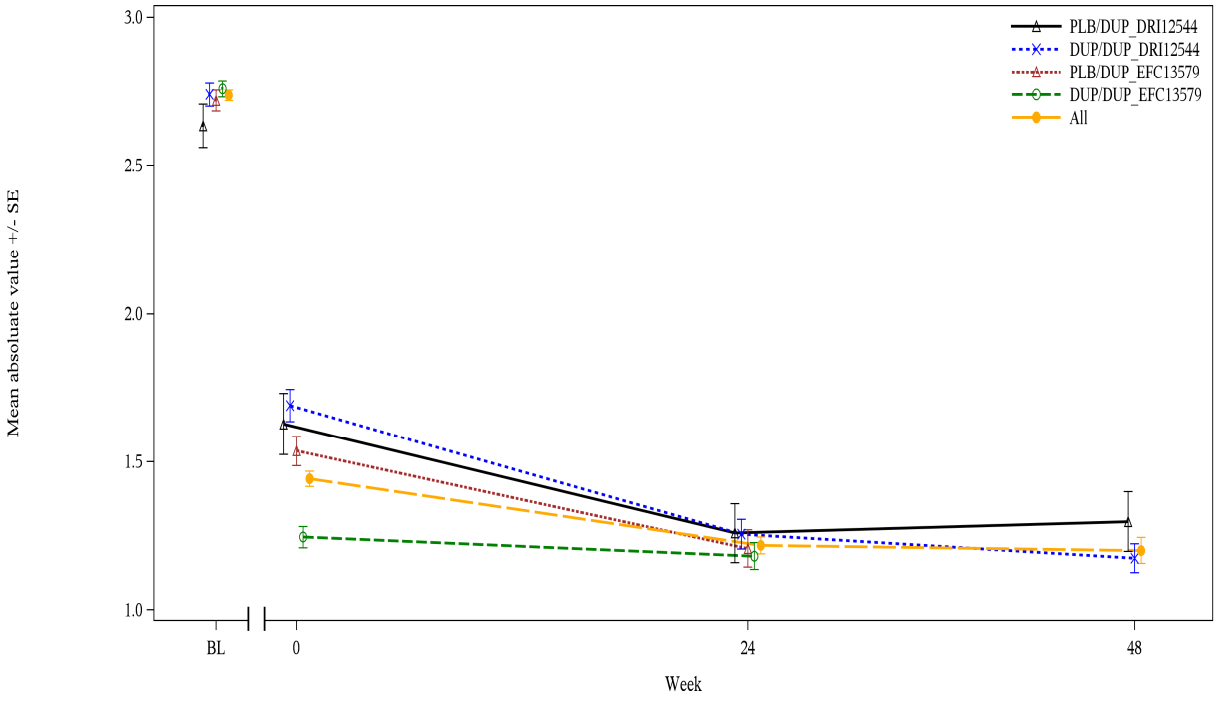
LOCF: Last observation carried forward, F1: Follow-up Visit 1/Week 28, F2: Follow-up Visit 2/Week 32, F3: Follow-up Visit 3/Week 36, F4: Follow-up Visit 4/Week 40
FEV_1 (L) collected from systemic corticosteroid start date to systemic corticosteroid end date + 30 days for each severe exacerbation episode are excluded in order to reduce the confounding effect of systemic corticosteroids
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_2017/REPORT/PGM/eff_sum_fev1_dri_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sum_fev1_dri_g_i.rtf ([redacted] 4:42)

5.3 患者報告アウトカム（PRO）

LTS12551 試験における DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者での ACQ-5 スコアの経時推移を図 28に、AQLQ スコアの経時推移を図 29に示す。

3 つの主要な試験から移行した患者区分のいずれにおいても、ACQ-5 及び AQLQ のスコアは LTS12551 試験の Week 0 時点で先行試験のベースラインから改善していた。先行試験で投与した治験薬に関係なく同様の効果が見られ、同試験の非盲検の治験薬投与期間に最長 48 週間持続した。

図 28 - LTS12551 試験－ACQ-5 スコアの平均値の経時推移（治験薬を曝露した集団、DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者）

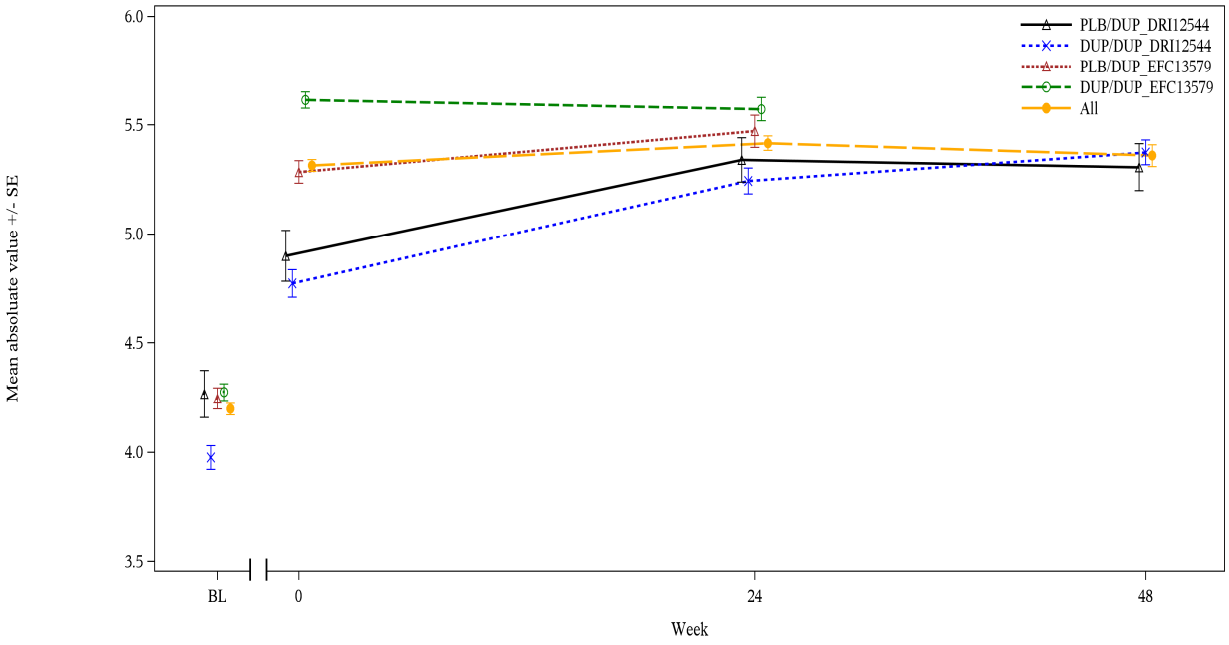


#subjects

PLB/DUP_DRI12544	111	111	110	105
DUP/DUP_DRI12544	421	421	421	400
PLB/DUP_EFC13579	439	430	250	
DUP/DUP_EFC13579	873	841	496	
All	1844	1803	1277	505

BL: baseline of the parent study; Week 0: start of LTS12551 study; FU: follow-up visit; Weeks refer to the time in LTS12551 study without regard to any time in any parent study.
PLB/DUP_DRI12544: patients from the placebo arm of DRI12544 study; DUP/DUP_DRI12544: patients from the dupilumab arms of DRI12544 study.
PLB/DUP_EFC13579: patients from the placebo arm of EFC13579 study; DUP/DUP_EFC13579: patients from the dupilumab arms of EFC13579 study.
Note: For the patients from dupilumab arms of DRI12544, there was a gap (>= 16 weeks) between the last dose in DRI12544 and the 1st dose in LTS12551, because the patients needed to complete the 16-week follow-up of DRI12544 to enroll in LTS12551.
Note: The data of the patients from EFC13579 were not presented beyond Week 24 due to the small sample size (<10 in any group); Complete data were presented in the corresponding tables in the CSR and the figures in the appendix.
Modified from: PGM=PRODOPS/SAR231893/LTS12551/IA_2017/REPORT/PGM/eff_sum_vis_intxt_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sum_acq5_abs_intxt_s_g_i.rtf ([redacted] 11:00)

図 29 - LTS12551 試験－AQLQ グローバルスコアの平均値の経時推移（治験薬を曝露した集団、DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者）



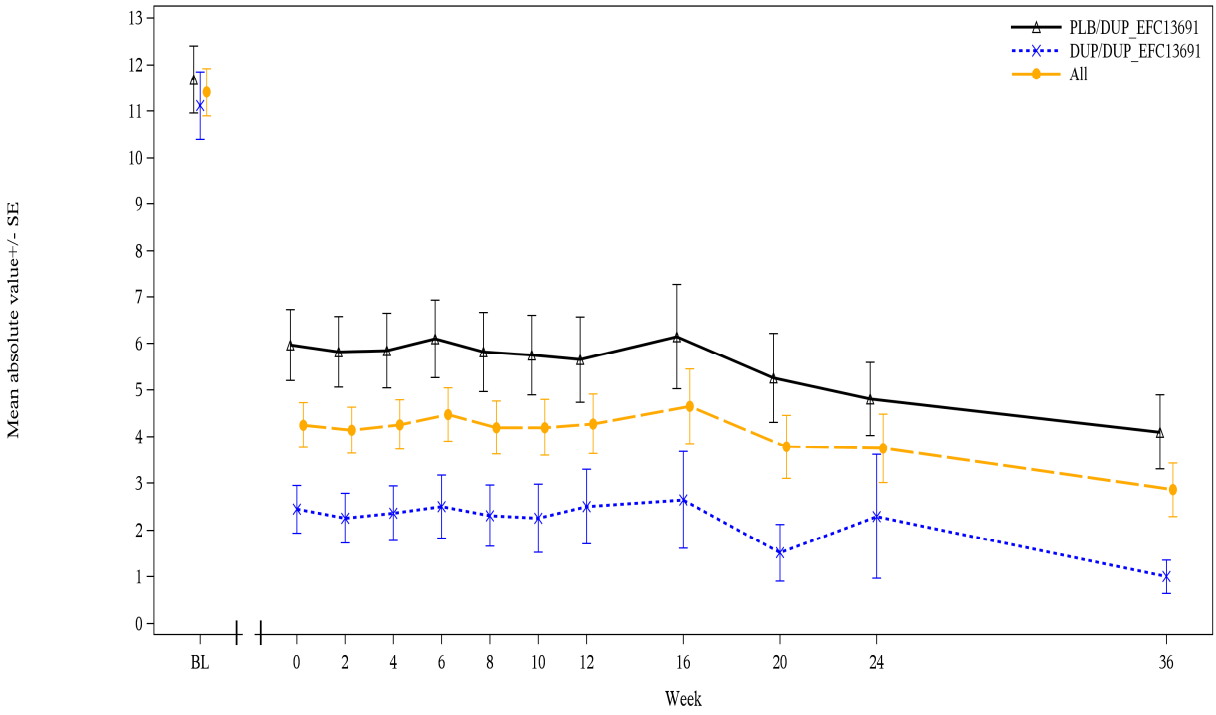
#subjects				
PLB/DUP_DRI12544	109	98	110	105
DUP/DUP_DRI12544	418	375	416	400
PLB/DUP_EFC13579	424	430	226	
DUP/DUP_EFC13579	824	852	438	
All	1775	1755	1190	505

BL: baseline of the parent study; Week 0: start of LTS12551 study; FU: follow-up visit; Weeks refer to the time in LTS12551 study without regard to any time in any parent study.
PLB/DUP_DRI12544: patients from the placebo arm of DRI12544 study; DUP/DUP_DRI12544: patients from the dupilumab arms of DRI12544 study.
PLB/DUP_EFC13579: patients from the placebo arm of EFC13579 study; DUP/DUP_EFC13579: patients from the dupilumab arms of EFC13579 study.
Note: For the patients from dupilumab arms of DRI12544, there was a gap (>= 16 weeks) between the last dose in DRI12544 and the 1st dose in LTS12551, because the patients needed to complete the 16-week follow-up of DRI12544 to enroll in LTS12551.
Note: The data of the patients from EFC13579 were not presented beyond Week 24 due to the small sample size (<10 in any group); Complete data were presented in the corresponding tables in the CSR and the figures in the appendix.
Modified from: PGM=PRODOPS/SAR231893/LTS12551/IA_2017/REPORT/PGM/eff_sum_vis_intxt_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sum_aqlq_abs_intxt_s_g_i.rtf ([redacted]- 11:00)

5.4　ステロイド依存性の重症患者における OCS 用量の減量

LTS12551 試験に EFC13691 試験から移行した患者における LTS12551 試験の Week 0 時点の OCS 用量の EFC13691 試験のベースラインからの減少率の平均値は、同試験でデュピルマブを投与した患者では 77.1%、プラセボを投与した患者では 48.8%であった。LTS12551 試験で OCS 用量は時間経過とともに更に減量でき、Week 36 時点における減少率の平均値は、投与継続患者（デュピルマブ／デュピルマブ群）で 87.7%、未投与患者（プラセボ／デュピルマブ群）で 58.9%であった。OCS 用量の減少率の平均値の低下は長期間持続した（図 30）。

図 30 - LTS12551 試験－OCS 用量の平均値の経時推移（治験薬を曝露した集団、EFC13691 試験から移行した患者）



#subjects												
PLB/DUP_EFC13691	70	70	67	62	57	52	50	46	35	29	26	18
DUP/DUP_EFC13691	67	67	60	52	47	45	40	36	26	19	19	12
All	137	137	127	114	104	97	90	82	61	48	45	30

BL: baseline of the parent study; Week 0: start of LTS12551 study; Weeks refer to the time in LTS12551 study without regard to any time in any parent study.
PLB/DUP_EFC13691: patients from the placebo arm of EFC13691 study; DUP/DUP_EFC13691: patients from the dupilumab arm of EFC13691 study.
Note: The data of the patients from EFC13691 were not presented beyond Week 36 due to the small sample size (<10 in any group); Complete data were presented in the corresponding tables in the CSR and the figures in the appendix.
Modified from: PGM=PRODOPS/SAR231893/LTS12551/IA_2017/REPORT/PGM/eff_sum_vis_intxt_s_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sum_ocs_abs_intxt_ven_s_g_i.rtf ([redacted]- 11:02)

6　有効性の全般的結論

デュピルマブは、中等症から重症の喘息患者において、ベースラインにおける血中好酸球数などのType 2 炎症のバイオマーカーと関係なく、全体集団で有効性が認められた初めての生物学的製剤である。デュピルマブの喘息に対する臨床開発プログラムの試験では、成人患者及び 12 歳以上の思春期患者の両方で顕著な有効性が認められた。3 つの主要な試験の全体集団では、デュピルマブの投与により重度喘息増悪の抑制、及び肺機能の改善が見られた。ベースラインにおける血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上及び 0.3 Giga/L 以上の部分集団では、これらの評価項目で全体集団と比べて有効性が高かった。0.15 Giga/L 未満の部分集団でも、3つの主要な試験のいずれにおいても肺機能の改善が見られ、DRI12544 試験及びEFC13691試験において重度喘息増悪の発生率の低下が見られた。EFC13579試験においても、この集団のうち、ベースラインにおける FeNO の濃度が 25 ppb 以上の部分集団では、重度喘息増悪の発生率の低下が見られた。デュピルマブの投与により喘息のコントロール及び QOL の評価指標でも臨床的に意義のある改善が見られた。EFC13691 試験で対象としたステロイド依存性の患者では、デュピルマブの投与により、ベースラインにおける血中好酸球数と関係なく、OCS の大幅な減量とともに、重度喘息増悪の発生率の顕著な低下、及び肺機能の改善が認められた。

デュピルマブの喘息に対する臨床開発プログラムは、2888 名の患者を組み入れた第 2 相又は第 3 相の 3 つの主要なプラセボ対照試験（DRI12544 試験、EFC13579 試験及びOCSの漸減を検討したEFC13691試験）、及び OLE 試験（LTS12551 試験）で主に構成した。デュピルマブの臨床試験には、公表されているガイドラインに基づいて、基本治療を最大限に使用しているにもかかわらずコントロール不良であった中等症から重症の成人又は思春期の喘息患者を組み入れた。DRI12544 試験及び EFC13579 試験に組み入れた患者はいずれも、中用量又は高用量の ICS（高用量を使用していた患者が約 50%）、及び長期作用型気管支拡張薬に代表される他の長期管理薬 2 剤までを併用していた。EFC13691 試験に組み入れた患者はいずれも、OCS の使用が日常的に必要で、高用量の ICS を併用していた。DRI12544 試験及び EFC13579 試験のベースラインにおける特性の平均値は、FEV_1 の予測値に対する割合が 58%から 61%、FEV_1 での気道可逆性が 25%から 28%、ACQ-5 スコアが 2.7 から 2.8（通常は 1.5 未満）、組入れ前 1 年間の重度喘息増悪の発生回数が 1.9 から 2.4 の範囲であり、これらの試験に組み入れた患者は肺機能が著しく低下し、喘息のコントロール不良の状態で、喘息増悪のリスクも高かった。EFC13691 試験に組み入れた患者は、より著しい気流制限（ベースラインにおける FEV_1 の予測値に対する割合の平均値が約 52%）があり、OCS を日常的に使用するとともに高用量の ICS と長期管理薬を併用していたにもかかわらず、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 であった。

重症喘息の治療を目的に近年承認された他の生物学的製剤とは対照的に、デュピルマブのプログラムでは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たが、3 つの主要な試験では全体集団で有効性が認められた。これらの試験における全体集団では、デュピルマブの投与により重度喘息増悪の発生率がプラセボと比べて 46%から 71%低下し、Week 12 時点（EFC13691 試験では Week 24 時点）における気管支拡張薬投与前の FEV_1 がプラセボと比べて 0.13 L（9%）から 0.22 L（15%）

増加した。ベースラインにおける血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上の部分集団では、重度喘息増悪の発生率がプラセボと比べて 56%から 73%低下し、Week 12 時点（EFC13691 試験では Week 24 時点）における気管支拡張薬投与前の FEV_1 がプラセボと比べて 0.15 L から 0.23 L 増加した。ベースラインにおける血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の部分集団では、重度喘息増悪の発生率がプラセボと比べて 66%から 81%低下し、Week 12 時点（EFC13691 試験では Week 24 時点）における気管支拡張薬投与前の FEV_1 がプラセボと比べて 0.21 L から 0.32 L 増加した。FEV_1 に対する効果は、早ければ Week 2 時点で見られ、最長 52 週間の治験薬投与期間を通じて持続した。プラセボ対照比較試験に参加した患者の多くが、OLE 試験である LTS12551 試験に移行した。本試験に移行した患者の多くでは、最長 96 週間、重度喘息増悪が発生せず、気管支拡張薬投与前の FEV_1 への効果が持続した。

気管支拡張薬投与前の FEV_1 に加えて、気管支拡張薬投与後の FEV_1 でも顕著な改善が見られ、デュピルマブが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。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 の変化率に関する FEV_1 slope を検討したところ、デュピルマブ群では気管支拡張薬投与後の FEV_1 が減少しなかったが、プラセボ群では 40 mL 減少し（名目上の p 値はデュピルマブ 200 mg q2w 群で 0.0408、300 mg q2w 群で 0.0365）、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と考えられた。肺機能の解析を更に行ったところ、デュピルマブの投与による $FEF_{25-75\%}$ を指標とした末梢気道の機能の改善も認められた。同様の効果は、FVC 及び朝／夕の PEF でも見られ、デュピルマブの投与により肺機能が改善することも裏付けられた。

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、OCS 用量（1 日量）の減少率の平均値及び中央値が、デュピルマブ群でそれぞれ 70%及び 100%、プラセボ群でそれぞれ 42%及び 50%であった。患者の約 50%が OCS の日常的な使用を完全にやめることができた。OCS を大幅に減量したにもかかわらず、デュピルマブ群では、全 ITT 集団の重度喘息増悪の発生率でプラセボ群と比べて 59%の有意な低下が認められるとともに（$p<0.0001$）、気管支拡張薬投与前の FEV_1 でプラセボ群と比べて 0.22 L の有意な増加（$p=0.0007$）が認められた。

重度喘息増悪及び肺機能に対する効果に加えて、ACQ-5 スコアを指標とした喘息コントロール、AQLQ スコアを指標とした QOL、及び朝／夕の症状の改善もデュピルマブの投与で見られた。

DRI12544 試験及び EFC13579 試験では、200 mg q2w 群及び 300 mg q2w 群で共に広範囲の評価項目を通じて同様の有効性が認められた。EFC13691 試験では、300 mg q2w 投与により、ベースラインにおける血中好酸球数に関係なく、OCS の減量下で重度喘息増悪の発生率の低下、及び肺機能の改善が見られた。

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 の濃度がプラセボと比べて顕著に低下した。総 IgE では治験薬投与期間中を通じて持続的な低下が見られたが、他の薬力学バイオマーカーではベースライン後の最初の測定時点（FeNO 及びエオタキシン-3［DRI12544 試験］は Week 2、ペリオスチンは Week 4、TARC 及びエオタキシン

-3［EFC13579 試験］は Week 12）で最大効果付近まで達する低下が見られた。これらの薬力学的効果は、200 mg q2w 群と 300 mg q2w 群でほぼ同様であった。

各試験に組み入れた患者の多くが、Type 2 の併存疾患であるアレルギー性鼻炎（65%～69%）、慢性副鼻腔炎（18%～19%）、鼻茸（約 16%）、AD（10%～12%）、食物アレルギー（9%～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／鼻茸が存在することは、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。主要な試験でデュピルマブを投与したところ、RQLQ を指標としたアレルギー性鼻炎の症状、及び SNOT-22 を指標とした慢性副鼻腔炎／鼻茸の症状で臨床的に意義のある持続的な改善が見られた。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、本申請で使用した臨床試験で、中等症から重症の成人又は思春期の喘息患者におけるデュピルマブの投与で、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）、喘息のコントロール、喘息の症状及び QOL の改善に対する頑健な有効性が認められた。さらに、ステロイド依存性の重症喘息患者におけるデュピルマブの投与で、OCS 用量（1 日量）が大幅に減少するとともに、肺機能が改善し、重度喘息増悪のリスクが低下した。

7 参考文献

1. Global Initiative for Asthma [Internet]. Global strategy for asthma management and prevention, 2017 [cited 2017 Oct 31]. Available from: http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/.
2. Croisant S. Epidemiology of asthma: prevalence and burden of disease. Adv Exp Med Biol. 2014;795:17-29.
3. globalasthmareport.org [Internet]. Auckland, New Zealand: Global Asthma Report 2014 [cited 2017 Sep 25]. Available from http://www.globalasthmareport.org/.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Beasley R. The burden of asthma with specific reference to the United States. J Allergy Clin Immunol. 2002 May;109(5 Suppl):S482-9.
8. O'Byrne PM, Pedersen S, Lamm CJ, Tan WC, Busse WW, START Investigators Group. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2009 Jan 1;179(1):19–24.
9. Bai TR, Knight DA. Structural changes in the airways in asthma: observations and consequences. Clin Sci. 2005 Jun;108(6):463–77.
10. Fuhlbrigge AL, Kitch BT, Paltiel AD, Kuntz KM, Neumann PJ, Dockery DW, et al. FEV_1 is associated with risk of asthma attacks in a pediatric population. J Allergy Clin Immunol. 2001 Jan;107(1):61–7.
11. Osborne ML, Pedula KL, O'Hollaren M, Ettinger KM, Stibolt T, Buist AS, et al. Assessing future need for acute care in adult asthmatics: the profile of asthma risk study: a prospective health maintenance organization-based study. Chest. 2007 Oct;132(4):1151–61.
12. Silverstein MD, Reed CE, O'Connell EJ, Melton LJ, O'Fallon WM, Yunginger JW. Long-term survival of a cohort of community residents with asthma. N Engl J Med. 1994 Dec 8;331(23):1537–41.

13. Lange P, Ulrik CS, Vestbo J. Mortality in adults with self-reported asthma. Copenhagen City Heart Study Group. Lancet. 1996 May 11;347(9011):1285–9.

14. Huovinen E, Kaprio J, Vesterinen E, Koskenvuo M. Mortality of adults with asthma: a prospective cohort study. Thorax. 1997 Jan;52(1):49–54.

15. National Heart, Lung and Blood Institute Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma (NHLBI, EPR3) - Full Report 2007 - NHLBI, NIH [Internet]. [cited 31 Oct 2017 Mar 30]. Available from: https://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm.

16. 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.

17. 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.

18. 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.

19. 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.

20. 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.

21. Stempel DA, Raphiou IH, Kral KM, Yeakey AM, Emmett AH, Prazma CM, et al. Serious asthma events with fluticasone plus salmeterol versus fluticasone alone. N Engl J Med. 2016 May 12;374(19):1822-30.

22. 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.

23. Levine SJ, Wenzel SE. Narrative review: The role of Th2 immune pathway modulation in the treatment of severe asthma and its phenotypes. Ann Intern Med. 2010;152:232-7.

24. 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.

25. 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.

26. Nucala 100 mg Powder for Solution for Injection - Summary of Product Characteristics (SPC) - updated 2017 Mar 13. GlaxoSimthKline UK.

27. Nucala® (mepolizumab) for Subcutaneous Injection, 100 mg/vial. The United States Package Insert (USPI) Revised 02/2017.

28. Cinqair (reslizumab) for injection. United States Package Insert (USPI). Revised 05/2016.

29. Cinqaero (reslizumab) 10 mg/mL Concentrate for Solution for Infusion - Summary of Product Characteristics (SPC), updated 2017 May 11. Teva Pharmaceuticals Limited, United Kingdom.

30. 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.

31. 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 June 22;376(25):2448–58.

32. 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;380:651–9.

33. 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.

34. Xolair® (omalizumab) 150 mg Solution for Injection - Summary of Product Characteristics (SPC) - (eMC) [Internet]. [cited 2017 Oct 31]. Available from: http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/24912/SPC/Xolair+150mg+Solution+for+Injection

35. xolair-prescribing-information2017p1-27 - Xolair (omalizumab) for injection, for subcutaneous use. Prescribing information. The United States Package Insert (USPI) Revised 06/2017.

36. Hanania NA, Korenblat P, Chapman KR, Bateman ED, Kopecky P, Paggiaro P, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma (LAVOLTA I and LAVOLTA II): replicate, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. Lancet Respir Med. 2016;4(10):781-96.

37. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. N Engl J Med. 2016 Dec 15;375(24):2335–48.

38. 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.

39. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, Mullol J, Ferguson BJ, Gevaert P, et al. Effect of Subcutaneous Dupilumab on Nasal Polyp Burden in Patients With Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016 Feb 2;315(5):469–79.

40. 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. 2015 October 22. CHMP/EWP/2922/01 Rev.1.

41. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. N Eng J Med. 2014;371:1189-97.

42. Bateman E, Karpel J, Casale T, Wenzel S, Banerji D. Ciclesonide reduces the need for oral steroid use in adult patients with severe, persistent asthma. Chest. 2006;129:1176-87.

43. Karpel JP, Nayak A, Lumry W, Craig TJ, Kerwin E, Fish JE, et al. Inhaled mometasone furoate reduces oral prednisone usage and improves lung function in severe persistent asthma. Respir Med. 2007;101:628-37.

44. US Department of Health and Human Services (USDHHS). Guidance for industry. Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims (December 2009) [Internet]. [cited 2017 Oct 31]. Available from: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM193282.pdf.

45. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. Eur Respir J. 1999;14(4):902-7.

46. Juniper EF, Svensson K, Mork AC, Stahl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. Respir Med. 2005;99:553-8.

8 関連情報

表 59 - DRI12544 試験及び EFC13579 試験ー主要評価項目及び特定の副次評価項目（EFC13579 試験で規定した階層的検定手順の順序）

	DRI12544			EFC13579			
		Dupilumab/2mL		1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
	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)
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)
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)
P-value vs. placebo		0.0002	0.0001		<.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)
Change from baseline in pre-bronchodilator FEV1 at Week 12 - ITT population[b]							
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)
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)
P-value vs. placebo		<.0001	0.0002		<.0001		<.0001
Percent change from baseline in pre-bronchodilator FEV1 at Week 12 - ITT populationc [b]							
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)
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)
P-value vs. placebo		<.0001	<.0001		<.0001		<.0001

	DRI12544			EFC13579			
		Dupilumab/2mL		1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
	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)
Annualized rate of severe exacerbation events during placebo-controlled treatment period - ITT population with baseline eosinophil >= 0.15 Giga/L[a]							
Estimate (95% CI)	1.052 (0.693, 1.598)	0.290 (0.159, 0.529)	0.280 (0.158, 0.496)	1.007 (0.814, 1.245)	0.445 (0.368, 0.538)	1.081 (0.879, 1.329)	0.434 (0.359, 0.525)
Relative risk vs. placebo (95% CI)		0.276 (0.138, 0.552)	0.266 (0.136, 0.521)		0.442 (0.337,0.581)		0.402 (0.307,0.526)
P-value vs. placebo		0.0003	0.0001		<.0001		<.0001
Risk difference vs. placebo (95% CI)		-0.762 (-1.218, -0.306)	-0.772 (-1.226, -0.319)		-0.561 (-0.785, -0.338)		-0.647 (-0.879, -0.415)
Change from baseline in pre-bronchodilator FEV1 at Week 12 - ITT population with baseline eosinophil >= 0.15 Giga/L[b]							
LS Mean (SE)	0.09 (0.04)	0.32 (0.04)	0.26 (0.03)	0.18 (0.03)	0.36 (0.02)	0.22 (0.03)	0.37 (0.02)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)		0.23 (0.13, 0.33)	0.18 (0.08, 0.27)		0.17 (0.11, 0.23)		0.15 (0.09, 0.21)
P-value vs. placebo		<.0001	0.0004		<.0001		<.0001
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)
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)
P-value vs. placebo		0.0116	0.0024		<.0001		<.0001
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)

	DRI12544			EFC13579			
		Dupilumab/2mL		1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
	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)
Change from baseline in pre-bronchodilator FEV1 at Week 12 - ITT population with baseline eosinophil >= 0.3 Giga/L[b]							
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)
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)
P-value vs. placebo		0.0008	0.0063		<.0001		<.0001
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)
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)
P-value vs. placebo		0.0081	0.0152		0.0975		0.2599
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)
Annualized rate of severe exacerbation events during placebo-controlled treatment period - ITT population with high dose ICS/LABA at baseline[a]							
Estimate (95% CI)	1.525 (0.972, 2.392)	0.417 (0.212, 0.819)	0.404 (0.215, 0.761)	1.040 (0.824, 1.314)	0.560 (0.455, 0.690)	1.038 (0.818, 1.317)	0.639 (0.523, 0.780)
Relative risk vs. placebo (95% CI)		0.273 (0.123, 0.605)	0.265 (0.124, 0.568)		0.539 (0.400,0.725)		0.615 (0.456,0.830)
P-value vs. placebo		0.0014	0.0006		<.0001		0.0015

	DRI12544			EFC13579			
		Dupilumab/2mL		1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
	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)
Risk difference vs. placebo (95% CI)		-1.108 (-1.841, -0.376)	-1.121 (-1.847, -0.395)		-0.480 (-0.739, -0.221)		-0.399 (-0.669, -0.130)
Change from baseline in pre-bronchodilator FEV1 at Week 12 - ITT population with high dose ICS/LABA at baseline[b]							
LS Mean (SE)	0.03 (0.04)	0.28 (0.04)	0.28 (0.04)	0.17 (0.03)	0.31 (0.02)	0.21 (0.03)	0.33 (0.02)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)		0.26 (0.14, 0.37)	0.25 (0.14, 0.36)		0.13 (0.06, 0.21)		0.12 (0.04, 0.19)
P-value vs. placebo		<.0001	<.0001		0.0003		0.0018
Change from baseline in AQLQ global score at Week 24 - ITT population[b]							
LS Mean (SE)	0.88 (0.09)	1.20 (0.09)	1.24 (0.08)	0.94 (0.06)	1.14 (0.04)	1.00 (0.06)	1.15 (0.04)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)		0.31 (0.08, 0.55)	0.36 (0.12, 0.59)		0.20 (0.06, 0.34)		0.15 (0.01, 0.28)
P-value vs. placebo		0.0090	0.0027		0.0039		0.0298
Change from baseline in AQLQ global score at Week 24 - ITT population with baseline eosinophil >= 0.3 Giga/L[b]							
LS Mean (SE)	0.79 (0.13)	1.46 (0.13)	1.57 (0.13)	0.96 (0.09)	1.37 (0.06)	0.98 (0.09)	1.32 (0.06)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)		0.67 (0.31, 1.03)	0.78 (0.42, 1.15)		0.41 (0.20, 0.62)		0.34 (0.13, 0.54)
P-value vs. placebo		0.0003	<.0001		0.0001		0.0013
Change from baseline in ACQ-5 score at Week 24 - ITT population[b]							
LS Mean (SE)	-1.14 (0.08)	-1.49 (0.08)	-1.45 (0.08)	-1.10 (0.06)	-1.44 (0.04)	-1.21 (0.06)	-1.40 (0.04)

	DRI12544			EFC13579			
		Dupilumab/2mL		1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
	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)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)		-0.35 (-0.57, -0.14)	-0.31 (-0.52, -0.09)		-0.35 (-0.48, -0.21)		-0.19 (-0.32, -0.05)
P-value vs. placebo		0.0015	0.0049		<.0001		0.0069
Annualized rate of severe exacerbation events resulting in hospitalization or emergency room visit during placebo-controlled treatment period - ITT population[a]							
Estimate (95% CI)	0.105 (0.041, 0.270)	0.118 (0.047, 0.296)	0.038 (0.010, 0.138)	0.081 (0.049, 0.135)	0.043 (0.027, 0.068)	0.034 (0.017, 0.066)	0.025 (0.014, 0.043)
Relative risk vs. placebo (95% CI)		1.119 (0.320, 3.910)	0.358 (0.077, 1.674)		0.531 (0.275, 1.026)		0.736 (0.319, 1.695)
P-value vs. placebo		0.8597	0.1918		0.0598		0.4711
Risk difference vs. placebo (95% CI)		0.013 (-0.127, 0.152)	-0.068 (-0.175, 0.040)		-0.038 (-0.082, 0.006)		-0.009 (-0.035, 0.017)
Change from baseline in Pre-bronchodilator FEV1 at Week 12 - ITT population with baseline eosinophil < 0.3 Giga/L[b]							
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)
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)
P-value vs. placebo		0.0057	0.0262		0.0242		0.2511

[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, 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 the patient was on-treatment or not.
[b] 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 or Week 24 were included in the primary analysis. For the results of EFC13579, all values measured up to Week 12 or week 24 were included in the primary analysis, regardless if the patient was on-treatment or not.
Note: Comparisons in EFC13579 were derived between each dupilumab dose group versus the matching placebo.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_2017/REPORT/PGM/eff_sbs_hierarchical_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sbs_hierarchical_t_i.rtf ([redacted] 4:17)

表 60 - DRI12544 試験及び EFC13579 試験の併合解析－入院に至った重度喘息増悪の年換算発生率（プラセボ対照下で治験薬を投与した期間、ITT 集団）

	Placebo (N=796)	Dupilumab 200 mg q2w (N=781)	Dupilumab 300 mg q2w (N=790)
Patients with >=1 severe exacerbation events leading to hospitalization [n(%)]			
Number	796	781	790
Yes	25 (3.1%)	20 (2.6%)	10 (1.3%)
Total number of severe exacerbation events leading to hospitalization	32	26	11
Total patient-years followed	689.1	681.9	683.8
Unadjusted annualized rate of severe exacerbation events leading to hospitalization [a]	0.046	0.038	0.016
Adjusted annualized rate of severe exacerbation events leading to hospitalization [b]			
Estimate (95% CI)	0.046 (0.028, 0.076)	0.035 (0.020, 0.064)	0.020 (0.009, 0.044)
Relative risk vs. placebo (95% CI)		0.763 (0.377, 1.544)	0.439 (0.179, 1.080)
P-value vs. placebo		0.4518	0.0731
Risk difference [c] vs. matching placebo (95% CI)		-0.011 (-0.039, 0.017)	-0.026 (-0.053, 0.001)

All severe exacerbation events requiring hospitalization occurred during the placebo-controlled treatment period were included, regardless if the patient was on-treatment or not. The placebo-controlled treatment period is 24 weeks for DRI12544 and 52 weeks for EFC13579. If a patient withdrew from the study prior to the end of the study planned placebo-controlled treatment period, all observed events up to the last contact date were included in the analysis.

[a] The total number of events that occurred during the placebo-controlled treatment period divided by the total number of patient-years followed in the placebo-controlled treatment period.

[b] Derived using a negative binomial model with the number of events as response variable. Covariates are included in the following order: treatment,age,baseline eosinophil(<0.3 or ≥0.3 Giga/L),region(Asia,Latin America,East Europe,or Western Countries),baseline ICS dose(median or high),number of severe exacerbation events within 1 year prior to the study, and study(DRI12544, EFC13579 200mg, or EFC13579 300mg). Log-transformed observation duration is used as an offset variable.

[c] Derived using the delta method

Modified from: PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_2017/REPORT/PGM/eff_event_summary_pool.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_event_hosp_pool_t_i.rtf ([redacted]- 14:17)