サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部ー臨床に関する概括評価

2.5 臨床に関する概括評価（小児アトピー性皮膚炎）

Total number of pages: 89

目　　次

2.5 臨床に関する概括評価（小児アトピー性皮膚炎） 1

目　　次 2

表　目　次 6

図　目　次 7

略号と用語の定義 9

1　　製品開発の根拠 11

1.1　既承認の適応症と本申請の予定する効能・効果 11

1.2　背景及び根拠 11

1.2.1　小児患者におけるアトピー性皮膚炎の疾患背景 11

1.2.2　小児患者におけるアトピー性皮膚炎に対する現在利用可能な治療法 13

1.2.3　小児患者におけるアンメットメディカルニーズ 14

1.3　薬理学的分類及び作用機序 14

1.4　臨床開発計画 15

1.4.1　デュピルマブ臨床開発プログラムの概要 15

1.4.2　小児アトピー性皮膚炎患者を対象としたデュピルマブの臨床開発プログラムの概要 15

1.4.2.1　日本における小児アトピー性皮膚炎の臨床開発プログラム 15

1.4.2.2　海外における小児アトピー性皮膚炎の臨床開発プログラム 19

1.4.3　治験実施に対する COVID-19 の影響 24

1.5　規制当局との対面助言等の経緯 24

2　　生物薬剤学に関する概括評価 26

3　　臨床薬理に関する概括評価 27

3.1　薬物動態 27

3.1.1　薬物動態に影響を及ぼす共変量（内因性因子及び外因性因子） 28

3.1.1.1　体重 28

3.1.1.2 年齢 30
3.1.1.3 人種 31
3.2 薬力学 31
3.3 曝露－反応関係 31
3.3.1 曝露－有効性解析の結果 32
3.3.2 曝露－安全性解析の結果 35
3.4 免疫原性 37
3.5 薬物動態及び薬力学に関する結論 39
4 有効性の概括評価 41
4.1 緒言 41
4.2 試験デザイン及び方法 41
4.2.1 治験患者集団の選択 41
4.2.2 治験薬の用法・用量 42
4.2.3 対照薬の選択 42
4.2.4 有効性評価項目の選択 43
4.2.5 統計手法 44
4.3 有効性の結果 45
4.3.1 治験対象集団の人口統計学的特性及び疾患特性 45
4.3.2 重要な有効性の結果の要約 46
4.3.3 有効性評価項目 47
4.3.3.1 デュピルマブによる AD 病変の範囲の減少及び重症度の低下、並びにそう痒の軽減 47
4.3.3.2 デュピルマブ投与による小児 AD 患者の QoL の改善 48
4.4 AD に対するデュピルマブの臨床開発プログラムの試験間の有効性データの比較 49
4.5 効果の持続 57
4.5.1 EASI-75 を達成した被験者の割合 57
4.5.2 EASI スコアのベースラインからの平均変化率 58
4.5.3 6 歳以上 12 歳未満の被験者におけるかゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均のベースラインからの変化率 59
4.5.4 IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合 60

4.6 有効性に関する考察及び結論 61

5 安全性の概括評価 63

5.1 緒言 63

5.2 安全性評価計画 63

5.2.1 非臨床安全性 63

5.2.2 臨床安全性モニタリング計画 63

5.2.3 臨床安全性解析計画 66

5.2.3.1 解析対象集団 66

5.2.3.2 安全性解析の観察期間 66

5.2.3.3 解析方法 68

5.3 臨床試験における曝露量の範囲 68

5.4 臨床試験における有害事象 69

5.4.1 有害事象の概要 69

5.4.1.1 ランダム化投与期間 69

5.4.1.2 デュピルマブ曝露期間 70

5.4.2 比較的よく見られる有害事象 72

5.4.2.1 比較的よく見られる有害事象の解析 72

5.5 死亡 73

5.6 重篤な有害事象 73

5.7 治験薬投与中止に至った有害事象 74

5.8 特に注目すべき有害事象 74

5.9 特定有害事象グループ 74

5.9.1 皮膚感染 74

5.9.2 結膜炎事象 74

5.10 デュピルマブと関連性のある有害事象 74

5.11 臨床検査値 75

5.12 他の安全性パラメータ 75

5.13 過量投与 75

5.14 妊娠及び授乳時の使用 75

5.15 市販後のデータ 75

5.16 異なる年齢層でのデュピルマブの試験間の有害事象の比較 76

5.17 安全性に関する考察及び結論 80

6 ベネフィットとリスクに関する結論 82

6.1 治療の背景 82

6.1.1 疾患又は症状 82

6.1.2 現行の治療 82

6.2 ベネフィット 83

6.3 リスク 84

6.4 ベネフィット・リスク評価 85

7 参考文献 87

表　目　次

表 1 - 本申請を支持する臨床データパッケージ 16

表 2 - 日本における小児アトピー性皮膚炎の臨床開発プログラムに含まれる第3相試験間の試験デザイン及び用法・用量の比較 19

表 3 - Key Efficacy Responses by Steady-state C_{trough} Subgroup (Study EFC16823) 35

表 4 - Proportion of Patients Developing Conjunctivitis (Broad Term) by Steady-state C_{trough} Subgroup (Study EFC16823) 37

表 5 - EFC16823 試験の主要評価項目及び重要な副次評価項目 43

表 6 - Summary of Key Efficacy Results - ITT population - Study EFC16823 46

表 7 - Comparison between Japanese and Global Populations' (6 months to <6 years, 6 to <12 years, 12 to <18 years, Adult) Data on Primary and Key Secondary Efficacy Endpoints 51

表 8 - 特に注目すべき有害事象及び特定有害事象グループの検索基準 64

表 9 - Extent of Exposure to Dupilumab during the Dupilumab Exposure Period up to Week 52 in Study EFC16823 - Safety Population 69

表 10 - Overview of Adverse Event Profile: Treatment-emergent Adverse Events by Treatment Group during the Randomized Treatment Period in Study EFC16823 - Safety Population 70

表 11 - Overview of Adverse Event Profile: Treatment-emergent Adverse Events by Treatment Group during the Dupilumab Exposure Period up to Week 24 in Study EFC16823 - Safety Population 71

表 12 - Overview of Adverse Event Profile: Treatment-Emergent Adverse Events by Treatment Group during the Dupilumab Exposure Period up to Week 52 in Study EFC16823 - Safety Population 72

表 13 - Overview of Treatment-emergent Adverse Events, Conjunctivitis (Narrow CMQ) and Injection Site Reactions (HLT) Across Studies in Children, Adolescents and Adults with AD 78

図　目　次

図 1 - 思春期のアトピー性皮膚炎患者におけるデュピルマブの海外臨床開発プログラム 20

図 2 - 児童のアトピー性皮膚炎患者におけるデュピルマブの海外臨床開発プログラム 22

図 3 - 乳幼児のアトピー性皮膚炎患者におけるデュピルマブの海外臨床開発プログラム 23

図 4 - Box-plot of Dupilumab Trough Concentrations at Week 16 in Non-Japanese Adult and Pediatric Patients with AD by Age, Treatment, and Body Weight Group 29

図 5 - Box-plot of Dupilumab Trough Concentrations at Week 16 in Japanese Adult and Pediatric Patients with AD by Age, Treatment, and Body Weight Group 30

図 6 - Logistic Regression of the Probability of Achieving EASI-75 versus Dupilumab C_{trough} at Week 16 in Adult and Non-Japanese Pediatric Patients with AD on Active Drug by Age and Treatment Group (PK Analysis Set) 33

図 7 - Scatter Plot EASI Percent Change from Baseline versus Dupilumab C_{trough} at Week 16 in Adult and Non-Japanese Pediatric Patients with AD by Age and Treatment Group (PK Analysis Set) 34

図 8 - Logistic Regression of the Probability of Developing Conjunctivitis (Broad Term) versus Dupilumab C_{trough} at Week 16 by Age and Treatment Group in Adult and Non-Japanese Pediatric Patients with AD (PK Analysis Set) 36

図 9 - Forest Plot of Proportion of Participants Achieving EASI-75 at Week 16 in Pooled SOLO, R668-AD-1526, R668-AD-1652, R668-AD-1539 Part B, and EFC16823 Studies 53

図 10 - Forest Plot of Percent Change in EASI Score from Baseline to Week 16 in Pooled SOLO, R668-AD-1526, R668-AD-1652, R668-AD-1539 Part B, and EFC16823 Studies 54

図 11 - Forest Plot of Percent Change from Baseline to Week 16 in Weekly Average of Daily Worst Itch NRS in Pooled SOLO, R668-AD-1526, R668-AD-1652, R668-AD-1539 Part B, and EFC16823 Studies 55

図 12 - Forest Plot of Proportion of Participants with IGA 0 or 1 at Week 16 in Pooled SOLO, R668-AD-1526, R668-AD-1652, R668-AD-1539 Part B, and EFC16823 Studies 56

図 13 - Proportion of Participants with EASI-75 by Visit by Treatment Group (16 Weeks of Randomization Treatment Period and 36 Weeks of OLE Period up to Week 52) - ITT Population - Study EFC16823 57

図 14 - Percent Change in EASI (%EASI) Score Change from Baseline by Visit by Treatment Group (16 Weeks of Randomization Treatment Period and 36 Weeks of OLE Period up to Week 52) - ITT Population - Study EFC16823 58

図 15 - Percent Change from Baseline by Visit in Weekly Average of Daily Worst Itch NRS for Participants Aged ≥6 Years to <12 Years Old by Treatment Group (16 Weeks of Randomization Treatment Period and 16 Weeks of OLE Period up to Week 32) - ITT Population - Study EFC16823 59

図 16 - Proportion of Participants with IGA 0 or 1 by Visit by Treatment Group (16 Weeks of Randomization Treatment Period and 36 Weeks of OLE Period up to Week 52) - ITT Population - Study EFC16823 60

略号と用語の定義

ADA:	anti-drug antibody／抗薬物（デュピルマブ）抗体
ADR:	adverse drug reaction／デュピルマブと関連性のある有害事象
AE:	adverse event／有害事象
BMI:	body mass index／体格指数
BSA:	body surface area／体表面積
CCL17:	chemokine (C-C motif) ligand 17／ケモカイン（C-C モチーフ）リガンド 17
CCL26:	chemokine (C-C motif) ligand 26／ケモカイン（C-C モチーフ）リガンド 26
CDER:	Center for Drug Evaluation and Research／医薬品評価研究センター
CDLQI:	Children’s Dermatology Life Quality Index
CI:	confidence interval／信頼区間
C_{max}:	maximum concentration／最高濃度
$C_{max,ss}$:	maximum concentration at steady state／定常状態における最高濃度
CMQ:	custom MedDRA query／新たに構築した MedDRA 検索式
COVID-19:	Coronavirus disease 2019／2019 年新型コロナウイルス感染症
CRSwNP:	chronic rhinosinusitis with nasal polyposis／鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎
CSR:	clinical study report／治験総括報告書
C_{trough}:	trough concentration／トラフ濃度
$C_{trough,ss}$:	trough concentration at steady state／定常状態におけるトラフ濃度
EAIR:	exposure adjusted incidence rate／曝露で調整した発現率
EASI:	Eczema Area and Severity Index
EASI-75:	75% reduction in EASI／EASI スコアの 75%以上減少
EMA:	European Medicines Agency／欧州医薬品庁
E-R:	exposure-response／曝露－反応
EU:	European Union／欧州連合
FDA:	Food and Drug Administration／米国食品医薬品局
GCP:	Good Clinical Practice／医薬品の臨床試験の実施の基準
HLGT:	high level group term／高位グループ語
HLT:	high level term／高位語
ICH:	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IDQOL:	Infants’ Dermatology Quality of Life
IGA:	Investigator’s Global Assessment／医師による全般評価
IgE:	immunoglobulin E／免疫グロブリン E
IgG:	immunoglobulin G／免疫グロブリン G
IL-13:	interleukin-13／インターロイキン-13
IL-13Rα1:	interleukin-13 receptor alpha 1／インターロイキン-13 受容体α1 サブユニット
IL-4:	interleukin-4／インターロイキン-4

IL-4Rα:	interleukin-4 receptor alpha／インターロイキン-4 受容体αサブユニット
IL-4Rα/γc:	interleukin-4 receptor alpha/gamma c／インターロイキン-4 受容体αサブユニットとγcサブユニットの複合体
ITT:	intent-to-treat
JAK:	Janus kinase／ヤヌスキナーゼ
LDH:	lactate dehydrogenase／乳酸脱水素酵素
LLOQ:	lower limit of quantification／定量下限
MedDRA:	Medical Dictionary for Regulatory Activities／国際医薬用語集
NAb:	neutralizing antibody／中和抗体
NRS:	numerical rating scale／数値評価スケール
OLE:	open-label extension／非盲検延長
PD:	pharmacodynamic(s)／薬力学
PDE-4:	phosphodiesterase-4／ホスホジエステラーゼ-4
PFP:	pre-filled pen／プレフィルドペン
PFS-S:	pre-filled syringe with safety system／安全装置付きプレフィルドシリンジ
PK:	pharmacokinetic(s)／薬物動態
PMDA:	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency／医薬品医療機器総合機構
POEM:	Patient-Oriented Eczema Measure／患者自身による湿疹評価
Pop PK:	population pharmacokinetics／母集団薬物動態
PT:	preferred term／基本語
q2w:	every 2 weeks／隔週 1 回
q4w:	every 4 weeks／4 週毎に 1 回
QoL:	quality of life／生活の質
qw:	once weekly／毎週 1 回
SAE:	serious adverse event／重篤な有害事象
SAP:	statistical analysis plan／統計解析計画書
SD:	standard deviation／標準偏差
SOC:	system organ class／器官別大分類
TARC:	thymus and activation-regulated chemokine／胸腺及び活性化制御ケモカイン
TCI:	topical calcineurin inhibitor／外用カルシニューリン阻害薬
TCS:	topical corticosteroid／外用ステロイド薬
TEAE:	treatment-emergent adverse event／治験薬投与下で発現した有害事象
Th1:	T-helper 1／1 型ヘルパーT
Th2:	T-helper 2／2 型ヘルパーT
UVA:	ultraviolet A／紫外線 A
UVB:	ultraviolet B／紫外線 B
WHO-DD:	World Health Organization Drug Dictionary

1　製品開発の根拠

本申請は、既存治療で効果不十分な中等症から重症の AD を有する生後 6 か月以上 18 歳未満の小児患者を対象とした国内第 3 相試験（EFC16823 試験）に基づき、現在承認されているデュピルマブ（遺伝子組換え）（以下、デュピルマブ）の AD に対する効能・効果に生後 6 か月以上の小児に対する用法・用量を追加し、デュピルマブの AD に対する対象年齢を拡大することを目的としている。日本では、これまでにデュピルマブ 300 mg（150 mg/mL）を含有する PFS-S 製剤及び PFP 製剤が承認されている。本申請には、デュピルマブ 200 mg（175 mg/mL）を含有する PFS-S 製剤が含まれる。

1.1　既承認の適応症と本申請の予定する効能・効果

日本では、デュピルマブは 2018 年 1 月に成人の AD に対して初めて承認され、現在、以下の効能・効果（対象）で承認されている。

- 既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎（成人）
- 気管支喘息(既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る)（成人及び 12 歳以上の小児）
- 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（既存治療で効果不十分な患者に限る）（成人）

本申請は、デュピルマブで既に承認されている適応症の AD について、以下に示す小児患者に対する用法・用量を追加することを目的としている（変更点：下線部）。

通常、成人にはデュピルマブ（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。

通常、生後 6 か月以上 18 歳未満の小児にはデュピルマブ（遺伝子組換え）を体重に応じて皮下投与する。

5 kg 以上 15 kg 未満：1 回 200 mg を 4 週間隔

15 kg 以上 30 kg 未満：1 回 300 mg を 4 週間隔

30 kg 以上 60 kg 未満：初回に 400 mg、その後は 1 回 200 mg を 2 週間隔

60 kg 以上：初回に 600 mg、その後は 1 回 300 mg を 2 週間隔

1.2　背景及び根拠

1.2.1　小児患者におけるアトピー性皮膚炎の疾患背景

AD はアトピー性湿疹としても知られ、全身性の免疫調節障害、表皮バリア機能の変化及び炎症性皮膚病変の再発を特徴とし、患者の年齢、民族及び疾患の慢性化に応じて、紅斑、浮腫、鱗屑、びら

ん／擦過傷、毛細血管性出血／痂皮及び苔癬化により特徴付けられる慢性的なそう痒性の皮膚疾患である。AD の病態生理は複雑であり、遺伝的、免疫学的及び環境的要因の影響を受け、皮膚バリア機能障害及び免疫調節障害をもたらす(1)(2)。

AD は小児で最も一般的な皮膚障害の一つである(3)。多くの先進国では 20%を超える小児が AD に罹患している(4)。AD の全症例のうち、47.5%が生後 6 か月以内、60.3%が生後 1 年以内、89.2%が 5 歳までに発症したという報告がある(5)。日本で実施された皮膚科医による定期的な健康診断に基づく全国規模の調査では、AD の有症率は、生後 4 か月で 12.8%（351/2,744 人）、1 歳 6 か月で 9.8%（631/6,424 人）、3 歳で 13.2%（906/6,868 人）、小学 1 年生（6～7 歳）で 11.8%（1,479/12,489 人）、小学 6 年生（11～12 歳）で 10.6%（1,185/11,230 人）及び大学生で 8.2%（684/8,317 人）であった(6)(7)。

AD の病態生理は遺伝的及び環境的要因の影響を受け、抗原、皮膚バリア機能障害及び免疫調節障害の間の複雑な相互作用が関与している。免疫調節障害には、Th2 細胞系の顕著な活性化によって誘発される偏った炎症反応が中心的な役割を果たしている(8)。2 型炎症経路の開始及び維持には、IL-4 及び IL-13 の 2 種類のサイトカインが重要である(9)。AD 患者の大多数で認められる IgE 反応の増加及び好酸球増加症は、2 型サイトカインである IL-4 及び IL-13 の発現増加を反映している(10)。2 型サイトカインは、表皮の角質化や抗菌タンパク質の産生などの重要なバリア関連機能を調節している。これらのサイトカインは、ロリクリン、フィラグリン、インボルクリン、抗菌タンパク質であるヒトベータディフェンシン 2 及び 3 などの主要な最終分化タンパク質の産生を阻害する(11)(12)(13)。2 型サイトカインはケラチノサイトにも作用し、Th2 細胞及び好酸球に対する化学誘引物質である CCL17（別名：TARC）及び CCL26（別名：エオタキシン-3）を含むケモカインの産生を誘導し、炎症反応を持続させる。乳幼児の AD では、皮膚の病変部及び非病変部の両方で複数のバリア関連遺伝子の強いダウンレギュレーションが認められる(14)。全ての年齢で共通する AD の特徴は 2 型炎症に偏っていることであり、臨床的な重症度スコアは小児の全ての年齢で 2 型関連マーカーと有意な相関が認められている(14)。

小児の AD を対象とした疾患の細胞学的及び分子学的機序を検討するほとんどの研究では、小児における皮膚生検の困難さを考慮し、末梢血バイオマーカーの評価に限定される。これらの研究では、成人と同様に、小児における疾患活動性が複数の血清バイオマーカー（CCL17/TARC、好酸球、IgE）及び Th2/Th1 マーカーの部分的な配列と相関することが示されている(15)(16)。

一般的に、小児における AD の臨床症状は成人と同様である。AD 病変は、典型的には屈曲部位に認められ、顔面（特に前額部及び眼窩周囲）にもよく見られる。また、手首、手、足首、足、指、足指にも、しばしば認められる(17)(18)。皮疹は、乾燥、鱗屑を伴う紅斑性丘疹及びプラーク、並びに病変部の慢性化による広範な苔癬化斑の形成を特徴とする。1 歳未満の乳児における AD の臨床症状は生後数か月で発現することが多く、頬にそう痒性丘疹や小水疱性丘疹が認められ、痂疲を伴う滲出性の丘疹を形成する。また、頭皮、頸部、四肢及び体幹も散在的に炎症性病変の影響を受ける場合がある。1～2 歳になると、病変はまだ急性の可能性があるが、特に屈曲部位で苔癬化を伴う慢性病変が多く認められるようになる。さらに、手及び足の皮膚炎、並びに手及び手首の浸出液及び痂皮を伴う貨

幣状湿疹が現れる(19)。そう痒は、成人と同様、小児の AD の特徴である。かゆみと掻破のサイクルによって皮膚病変の細胞損傷が増悪し、二次感染を促進して重篤となる場合がある(20)。

AD 患者は、アレルギー性併存疾患及び非アレルギー性疾患（肥満及び自己免疫疾患［特に円形脱毛症及び免疫介在性胃腸疾患］）等の発症リスクを有する(21)。乳幼児において特に興味深いのは、アトピー性疾患の臨床徴候が典型的な順番で進行することを特徴とする「アレルギー・マーチ」の現象である。一般的に、AD 及び食物アレルギーの臨床徴候は喘息及びアレルギー性鼻炎の発現に先行することから、AD は後に続くアレルギー性疾患の「出発点」であることが示唆されている(22)。乳幼児の AD 患者の生涯における喘息発症リスクは、軽症 AD では約 30%であったのに対し、重症 AD では約 60%であった(23)。

1.2.2 小児患者におけるアトピー性皮膚炎に対する現在利用可能な治療法

成人患者と同様に、外用療法は小児患者における疾患管理の中心的な治療法であり、様々な強度の TCS が外用療法の基本である。しかし、局所的な副作用（皮膚萎縮及び毛細血管拡張症など）のリスクや全身性の副作用（視床下部－下垂体－副腎系の抑制及びクッシング症候群など）のリスクにより、長期使用及び BSA に対する広範な部位への塗布は制限される(24)。小児では体重に対する総 BSA の割合が高いため、外用薬に対する全身性の副作用が発現しやすい。TCS を投与された小児において、線形成長の遅延及び体重増加の遅延が報告されている。FDA CDER が実施した 0 歳から 18 歳未満の小児患者に頻繁に使用された 24 種類の TCS に関する市販後安全性調査では、多くの全身性の有害事象（クッシング症候群、成長遅延、高血糖、男性型多毛症、緑内障、副腎機能不全など）が報告された(25)。さらに、TCS の継続的使用は、タキフィラキシー（治療反応の低下及びより強度の高いステロイド薬の高用量投与の必要性）の発現と関連している可能性がある。

タクロリムスなどの TCI は小児でも使用可能であるが、主に第二選択薬として TCS の代替治療又は TCS との併用に用いられる。TCI の使用は、通常、TCS の塗布により皮膚萎縮が起こりやすい部位（顔面、性器、屈曲部位など）に限定される。米国、EU 及び日本では、タクロリムス 0.03%は 2 歳以上の小児への使用が承認されているが、より効果的な強度の高い製剤（0.1%）の 15 歳以下の小児への使用は承認されていない。また、皮膚悪性腫瘍及びリンパ腫のリスク上昇の懸念から、日本を含む一部の規制当局により添付文書において長期安全性に関する注意喚起が指示された。日本では、2 歳以上の AD 患者の治療薬として、外用 PDE-4 阻害薬のジファミラスト及び外用 JAK 阻害薬のデルゴシチニブが承認されている。

外用療法に抵抗性を示す重症の小児 AD 患者に対しては、実臨床では全身性ステロイド薬、光線療法（UVA 及び UVB）及び全身性免疫抑制薬（シクロスポリンなど）が治療に用いられている。欧州で実施された調査では、専門医の約 70%が小児の重症 AD 患者に対して適応外の全身療法を処方していることが報告された(26)。全身性ステロイド薬を除き、これらの薬剤はいずれも小児の AD 治療薬として承認されていない。全身性ステロイド薬の使用は、適切に計画された臨床試験からの安全性及び有効性データの不足、短期及び長期使用に関連した副作用、並びに投与中止後の疾患再発リスクから、AD 患者に対して極力避けるように推奨されている(27)(28)。シクロスポリン（日本では小児患者

への使用は未承認）などの全身性免疫抑制薬は、有効性、至適用量及びモニタリングに関するデータが限定的で、様々な血液毒性及び臓器毒性を含む重大な副作用発現の可能性や薬物相互作用を有することから小児への薬剤使用のエビデンスは極めて少ないにもかかわらず、乳幼児に適応外で使用されている(29)(30)(31)(32)。これらの薬剤は、非選択的で幅広く作用する免疫抑制薬であるため、患者が感染症に罹患しやすくなる可能性がある。さらに、これらの薬剤は悪性腫瘍のリスクを高める可能性がある(33)。このように、長期累積毒性リスクの懸念があるため、これらの薬剤の使用期間は制限されている(34)。全身療法の潜在的な副作用として、発育障害、糖尿病、高血圧、骨粗鬆症（ステロイド薬）、腎毒性及び高血圧（シクロスポリン）があり、頻回な臨床検査によるモニタリングが必要である。当初、全身療法により病勢コントロールが可能であった患者が、投与中止後に高い割合で再発している(35)(36)。日本では、既存治療で効果不十分な 12 歳以上の AD 患者に対し、JAK 阻害薬であるウパダシチニブ及びアブロシチニブによる全身療法が承認されている。潜在的な安全性リスクを考慮して、経口 JAK 阻害薬の使用に際してはアトピー性皮膚炎診療ガイドラインに従って定期的な安全性モニタリングを行う必要がある(37)(38)。

以上から、生後 6 か月以上 18 歳未満（特に 12 歳未満）の既存治療で効果不十分な中等症から重症の小児 AD 患者において、安全かつ有効な治療薬に対するメディカルニーズがある。

1.2.3 小児患者におけるアンメットメディカルニーズ

中等症から重症の AD は、重篤、慢性かつ消耗性の皮膚疾患であり、罹患した小児患者及びその保護者の日常生活の機能及び健康に大きな影響を及ぼす。AD は、AD 患者でよく認められる併存疾患である喘息、アレルギー性鼻炎及び食物アレルギーなどの他のアトピー性／アレルギー性疾患と病態生理学的経路を共有する。小児 AD 患者に現在利用可能な療法は、不十分な効果や重大なリスク及び副作用といった重要な制限がある。また、多くの全身療法が適応外で使用されているが、その使用の裏付けとなるエビデンスは限定的である。これらの制限により、既存療法では安全に疾患管理が行えない中等症から重症の AD 患者が多く存在している。したがって、特に局所治療で効果不十分な中等症及び重症の AD を有する小児患者において、長期使用で安全かつ有効な治療法に対する大きなアンメットメディカルニーズが存在する。

1.3 薬理学的分類及び作用機序

デュピルマブは、IL-4 及び IL-13 受容体の複合体が共有している IL-4Rα に特異的に結合することにより、IL-4 及び IL-13 の両シグナル伝達を阻害するヒト IgG4 モノクローナル抗体である。デュピルマブは、I 型受容体（IL-4Rα/γc）を介して IL-4 のシグナル伝達を阻害し、II 型受容体（IL-4Rα/IL-13Rα1）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。デュピルマブによる IL-4Rα の遮断は、炎症誘発性サイトカイン、ケモカイン及び IgE の放出を含む IL-4 及び IL-13 により誘発される 2 型炎症反応を阻害する。

デュピルマブは、薬理学的には免疫調節薬の IL 阻害薬に分類される。

重要な 2 型炎症反応の上流のサイトカインである IL-4 及び IL-13 を標的とすることは、AD 及び他の関連するアトピー性／アレルギー性疾患の治療に対し有効であることが示されている。IL-4 及び IL-13 シグナル伝達の活性化が炎症誘発性メディエーターの放出を促進するため、これらサイトカインの阻害作用により、AD 及び他の関連するアトピー性／アレルギー性疾患でみられる 2 型炎症反応が抑制される。また、2 型サイトカインは、最終分化タンパク質の産生の抑制など上皮細胞の遺伝子発現を直接変化させ、AD における皮膚バリア機能障害を発現又は増幅させる。このため、IL-4 及び IL-13 シグナル伝達の阻害作用により皮膚バリア機能が回復する(39)。

デュピルマブは標的免疫調節薬であり、IL-4 及び IL-13 受容体の複合体が共有している構成分子を阻害することにより、IL-4 及び IL-13 のシグナル伝達を選択的かつ同時に阻害する。この作用機序は、既存の非選択的全身性免疫抑制薬でよくみられる副作用を伴うことなく、臨床的ベネフィットを達成するために重要な疾患因子を阻害することを目的としている。デュピルマブの投与では、非選択的全身性免疫抑制薬でよくみられる毒性及び副作用を伴うことなく、良好な安全性プロファイルとともに重要かつ臨床的に意義のあるベネフィットが示された。デュピルマブは、生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児（米国のみ）、6 歳以上 12 歳未満の児童、12 歳以上 18 歳未満の思春期及び成人の AD 患者に対する治療薬として初めて承認された生物学的製剤であり、世界の複数の地域で承認されている。2022 年 6 月現在、デュピルマブは、6 歳以上の中等症から重症の喘息患者及び成人の CRSwNP 患者に対する追加維持療法としても世界の複数の地域で承認されており、さらに米国では思春期及び成人の好酸球性食道炎患者に対する治療薬としても承認されている。

1.4　臨床開発計画

本申請資料に示す臨床試験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に従い、また ICH GCP 及び適用される規制要件に準拠して実施された。

1.4.1　デュピルマブ臨床開発プログラムの概要

デュピルマブは、その作用機序に基づき、複数の 2 型炎症性疾患について、既に規制当局の承認を受けているか、又は臨床開発段階にある。これら疾患には、AD（成人及び生後 6 か月以上の小児患者、以下の項を参照）、喘息（成人及び 6 歳以上の小児）、CRSwNP（成人）、好酸球性食道炎（成人及び 12 歳以上の小児）並びに第 2 相又は第 3 相試験実施中のその他の適応症が含まれる。

1.4.2　小児アトピー性皮膚炎患者を対象としたデュピルマブの臨床開発プログラムの概要

1.4.2.1　日本における小児アトピー性皮膚炎の臨床開発プログラム

本承認申請を支持する臨床データパッケージを表 1 に示す。日本人の小児 AD 患者（生後 6 か月以上 18 歳未満）におけるデュピルマブの有効性を支持する主要データは、日本人の小児 AD 患者を対象とした国内第 3 相試験（EFC16823 試験）から得られたデータであり、本治験は 16 週間の二重盲検ランダム化投与期間及び OLE 期間（Week 16 以降）で構成された。日本人と日本人以外の被験者間で基

本的な内因性（特にデュピルマブ曝露量に意義のある差はない［3.1.1 項］）又は外因性（疾患背景又は治療［1.2 項］）の違いがないことを踏まえて、日本人の小児 AD 患者に対するデュピルマブの有効性を支持するエビデンスとして海外で実施された国際共同（日本を含まない）、16 週間投与、第 3 相試験（R668-AD-1526 試験［12 歳以上 18 歳未満の思春期の患者］、R668-AD-1652 試験［6 歳以上 12 歳未満の児童の患者］及び R668-AD-1539 試験 Part B［生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の患者］）、また、小児 AD 患者におけるデュピルマブの長期有効性を支持するエビデンスとして海外 OLE 試験（R668-AD-1434 試験）から得られたデータを用いた。

表 1 - 本申請を支持する臨床データパッケージ

地域	開発の相	試験番号	試験デザイン／投与期間	患者集団	用法・用量
日本	3	EFC16823	プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較、TCS 併用試験／16 週間＋OLE 期間（承認申請時：合計最長 24 週間、追加提出時：合計最長 52 週間）	中等症から重症の AD 生後 6 か月以上 18 歳未満の小児患者	デュピルマブ群： 体重 60 kg 以上：初回用量 600 mg 投与後、300 mg q2w 体重 30 kg 以上 60 kg 未満：初回用量 400 mg 投与後、200 mg q2w 体重 15 kg 以上 30 kg 未満：300 mg q4w 体重 5 kg 以上 15 kg 未満：200 mg q4w プラセボ群
海外	2a	R668-AD-1412	多施設共同、非盲検、用量漸増、逐次コホート試験（TCS 併用又は非併用）／単回投与及び 4 週間の反復投与	重症 AD：6 歳以上 12 歳未満の児童の患者 中等症から重症の AD：12 歳以上 18 歳未満の思春期の患者	コホート 1：2 mg/kg 単回（Part A）及び qw（Part B） コホート 2：4 mg/kg 単回（Part A）及び qw（Part B）
海外	3	R668-AD-1526	プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較、単独療法試験／16 週間	中等症から重症の AD 12 歳以上 18 歳未満の思春期の患者	デュピルマブ q2w 群： 体重 30 kg 以上 60 kg 未満：初回用量 400 mg 投与後、200 mg q2w 体重 60 kg 以上：初回用量 600 mg 投与後、300 mg q2w デュピルマブ q4w 群：初回用量 600 mg 投与後、300 mg q4w（体重による調整なし） プラセボ群

地域	開発の相	試験番号	試験デザイン／投与期間	患者集団	用法・用量
海外	3	R668-AD-1652	プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較、TCS 併用試験／16 週間	重症 AD 6 歳以上 12 歳未満の児童の患者	デュピルマブ q2w 群： 体重 15 kg 以上 30 kg 未満：初回用量 200 mg 投与後、100 mg q2w 体重 30 kg 以上：初回用量 400 mg 投与後、200 mg q2w デュピルマブ q4w 群：初回用量 600 mg 投与後、300 mg q4w（体重による調整なし） プラセボ群
海外	2/3	R668-AD-1539 Part A	非盲検、単回用量漸増、逐次コホート試験（TCS 併用又は非併用）／単回投与	重症 AD 生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の患者	コホート 1A 及び 2A：3 mg/kg コホート 1A 及び 2B：6 mg/kg 単回投与
		R668-AD-1539 Part B	プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較、TCS 併用試験／16 週間	中等症から重症の AD 生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の患者	デュピルマブ群： 体重 5 kg 以上 15 kg 未満：200 mg q4w 体重 15 kg 以上 30 kg 未満：300 mg q4w プラセボ群
海外	3	R668-AD-1434[a]	OLE 試験／本承認申請時：最長 2 年	中等症から重症の AD 生後 6 か月以上 18 歳未満の小児患者	6 歳以上 18 歳未満の被験者： 治験実施計画書初版の下では、2 mg/kg qw 又は 4 mg/kg qw でデュピルマブを投与した。治験実施計画書改訂第 1 版の発効以降は、300 mg q4w でデュピルマブを投与し、Week 16 で効果不十分であった場合は増量（200 mg q2w［体重 60 kg 未満］又は 300 mg q2w［体重 60 kg 以上］）を可とした。 生後 6 か月以上 6 歳未満の被験者： 治験実施計画書改訂第 3 版の下では、3 mg/kg qw 又は 6 mg/kg qw でデュピルマブを投与した。治験実施計画書改訂第 4 版の発効以降は、200 mg q4w（体重 5 kg 以上 15 kg 未満）又は 300 mg q4w（体重 15 kg 以上 30 kg 未満）でデュピルマブを投与し、体重増加により 30 kg 以上 60 kg 未満の体重区分に移行した被験者には 200 mg q2w でデュピルマブを投与した。

地域	開発の相	試験番号	試験デザイン／投与期間	患者集団	用法・用量

a 本臨床データパッケージには、R668-AD-1434 試験の各年齢層（生後 6 か月以上 6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上 18 歳未満）別の CSR 3 報が含まれる。
AD：アトピー性皮膚炎、CSR：治験総括報告書、OLE：非盲検延長、q2w：隔週 1 回、q4w：4 週毎に 1 回、qw：毎週 1 回、TCS：外用ステロイド薬

本申請資料に含まれる日本人の小児 AD 患者を対象とした臨床試験の概要を以下に記載した。本申請資料に含まれる全ての臨床試験の詳細は、Module 2.7.3 [表 4]～[表 7]に示した。

<u>日本人患者のデータ：</u>

- **EFC16823 試験：**既存治療で効果不十分な中等症から重症の AD を有する生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人患者を対象に、TCS 併用下でデュピルマブを 16 週間投与したときの有効性及び安全性を評価する国内第 3 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験である。本申請資料に提示したデータは、治験実施計画書で事前に規定した有効性に関する主要解析（承認申請時における first-step analysis CSR のデータカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［OLE 期間に移行した最後の被験者の Week 24 来院予定日］）に基づく結果を含み、これらの結果は安全性及び有効性の主要解析としての最終結果とみなされる。また、本申請資料には、second-step analysis CSR のデータカットオフ日（本治験の 2 回目のデータカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［OLE 期間に移行した最後の被験者の Week 52 来院予定日､その時点で全ての被験者が Week 52 来院（OLE 期間の 36 週時の来院）を完了］）に基づく 52 週間の長期有効性及び安全性データが含まれる。
  本治験の OLE 期間は、2 回目のデータカットオフ日時点で進行中であった。
  本治験では、体重に基づく固定用量でのデュピルマブ皮下投与を評価した。
  - ベースラインの体重が 5 kg 以上 15 kg 未満の被験者：200 mg q4w
  - ベースラインの体重が 15 kg 以上 30 kg 未満の被験者：300 mg q4w
  - ベースラインの体重が 30 kg 以上 60 kg 未満の被験者：200 mg q2w（初回用量 400 mg）
  - ベースラインの体重が 60 kg 以上の被験者：300 mg q2w（初回用量 600 mg）

日本における小児 AD の臨床開発プログラムでは、主に EFC16823 試験に基づき日本人の小児患者における有効性及び安全性を評価した。さらに、日本人の被験者数が限られていることを考慮して、海外第 3 相試験の 3 つの CSR を評価資料に用いた。各治験の試験デザインの主な項目を表 2 に要約した。

表 2 - 日本における小児アトピー性皮膚炎の臨床開発プログラムに含まれる第 3 相試験間の試験デザイン及び用法・用量の比較

試験	EFC16823	R668-AD-1526	R668-AD-1652	R668-AD-1539 Part B
年齢	生後 6 か月以上 18 歳未満	12 歳以上 18 歳未満	6 歳以上 12 歳未満	生後 6 か月以上 6 歳未満
疾患重症度	中等症から重症	中等症から重症	重症	中等症から重症
併用療法	Medium potency TCS との併用	単独療法	Medium potency TCS との併用	Low potency TCS との併用
用法・用量				
体重 60 kg 以上	初回用量 600 mg 投与後、300 mg q2w	初回用量 600 mg 投与後、300 mg q2w 又は 初回用量 600 mg 投与後、300 mg q4w	初回用量 400 mg 投与後、200 mg q2w 又は 初回用量 600 mg 投与後、300 mg q4w	該当なし
体重 30 kg 以上 60 kg 未満	初回用量 400 mg 投与後、200 mg q2w	初回用量 400 mg 投与後、200 mg q2w 又は 初回用量 600 mg 投与後、300 mg q4w		該当なし
体重 15 kg 以上 30 kg 未満	300 mg q4w	該当なし	初回用量 200 mg 投与後、100 mg q2w 又は 初回用量 600 mg 投与後、300 mg q4w	300 mg q4w
体重 5 kg 以上 15 kg 未満	200 mg q4w	該当なし	該当なし	200 mg q4w

q2w：隔週 1 回、q4w：4 週毎に 1 回、TCS：外用ステロイド薬

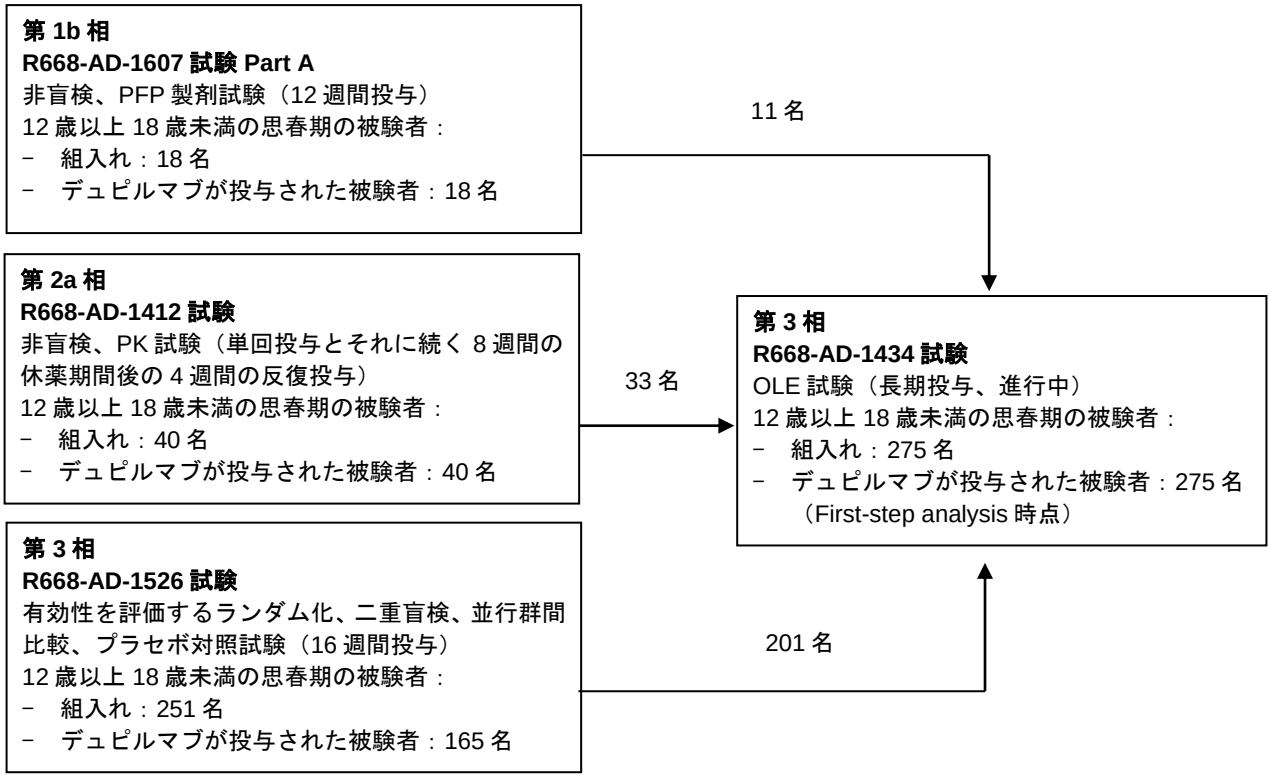
1.4.2.2 海外における小児アトピー性皮膚炎の臨床開発プログラム

海外における小児 AD の臨床開発プログラムでは、年齢層（12 歳以上 18 歳未満の思春期集団、6 歳以上 12 歳未満の児童集団及び生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児集団）ごとに 3 回の承認申請が逐次的に行われた。

12 歳以上 18 歳未満の思春期 AD 患者

12 歳以上 18 歳未満の思春期 AD 患者に対するデュピルマブの海外臨床開発プログラムに含まれる試験を図 1 に示す。日本において 200 mg PFP 製剤の上市は計画していないため、R668-AD-1607 試験は本申請の臨床データパッケージに含まれていない。ただし、R668-AD-1607 試験から小児の OLE 試験（R668-AD-1434 試験）に移行した被験者については、OLE 試験移行後のデータを使用した。また、Pop PK データセットには R668-AD-1607 試験で得られたデータも含まれる。デュピルマブの 12 歳以上 18 歳未満の思春期 AD 患者に対する適応は、米国及び EU を含む複数の国／地域で承認されている。

図 1 - 思春期のアトピー性皮膚炎患者におけるデュピルマブの海外臨床開発プログラム



OLE：非盲検延長、PK：薬物動態、PFP：プレフィルドペン

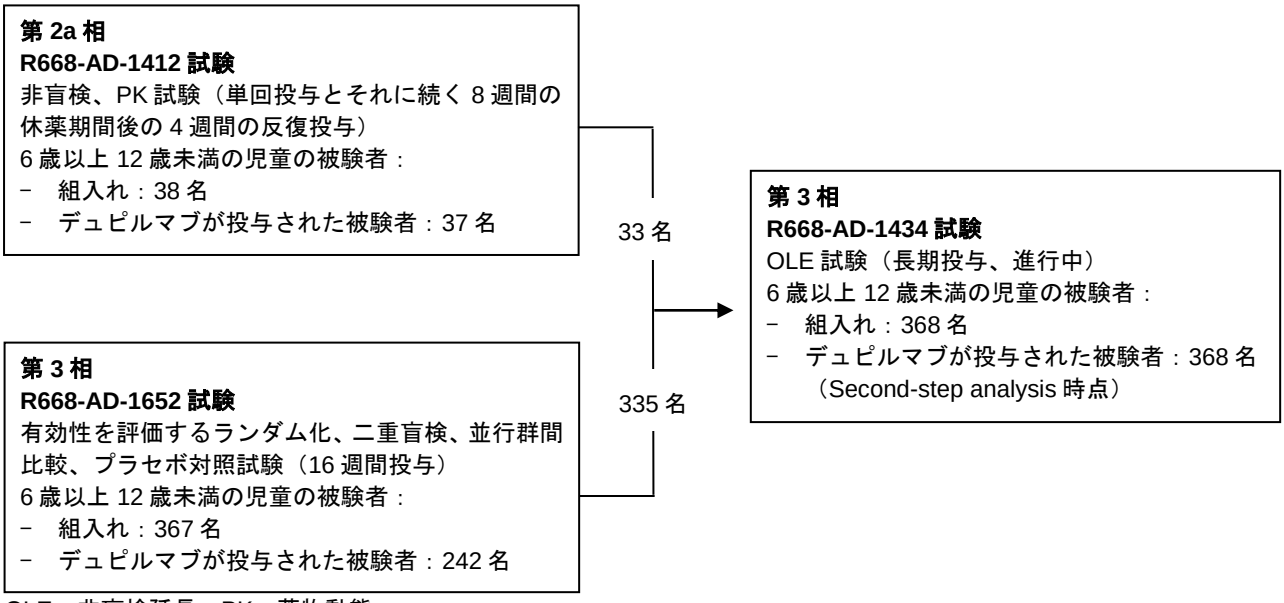
- **R668-AD-1526 試験：**外用薬で効果不十分な中等症から重症の AD を有する 12 歳以上 18 歳未満の患者を対象に、デュピルマブの有効性及び安全性を評価する第 3 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、単独療法、16 週間投与試験である。本申請資料に提示したデータは、治験実施計画書で事前に規定した有効性に関する主要解析（データカットオフ日：2018 年 4 月 5 日［最後の被験者の投与期間の最終来院日］）に基づく結果を含み、これは最終解析結果である。本治験は、データカットオフ日時点で投与終了後の後観察期間が進行中であった。
  R668-AD-1526 試験では、2 つのデュピルマブ皮下投与の用法・用量を評価した。
  - デュピルマブ q2w（体重に基づく固定用量）
    - ベースラインの体重が 30 kg 以上 60 kg 未満の被験者：200 mg q2w（初回用量 400 mg）
    - ベースラインの体重が 60 kg 以上の被験者：300 mg q2w（初回用量 600 mg）
  - デュピルマブ q4w（体重による調整なし）
    - ベースラインの体重が 30 kg 以上の全ての被験者：300 mg q4w（初回用量 600 mg）

- **R668-AD-1412 試験：**12 歳以上 18 歳未満の中等症から重症の AD 患者及び 6 歳以上 12 歳未満の重症 AD 患者を対象にデュピルマブの安全性、PK、免疫原性及び探索的有効性を検討する、完了した第 2a 相、非盲検、単回投与とそれに続く 8 週間の休薬期間後の 4 週間の反復投与試験である。R668-AD-1412 試験の CSR には本治験の全ての被験者から得られたデータが含まれ、これまでに喘息に対する承認申請資料（以下、喘息承認申請資料）の一部として提出されている。本申請では、本治験での 12 歳以上 18 歳未満の思春期の被験者のデータを、本 Module の当該年齢層に関する項に要約した。
- **R668-AD-1434 試験：**生後 6 か月以上 18 歳未満の小児 AD 患者を対象にデュピルマブの長期安全性及び有効性を評価する、進行中の第 3 相 OLE 試験である。本治験で得られた 12 歳以上 18 歳未満の思春期の被験者のデータが、R668-AD-1434 試験の first-step analysis CSR に含まれる。本治験では、12 歳以上 18 歳未満の思春期の被験者におけるデュピルマブの更なる有効性及び安全性のデータとして、先行試験でデュピルマブが投与された 12 歳以上 18 歳未満の思春期の被験者における長期安全性及び有効性に関するデータ、並びにデュピルマブの免疫原性及び経時的な ADA 抗体価プロファイルの縦断的評価に関するデータを示す。本治験は、first-step analysis CSR のデータカットオフ日（2018 年 4 月 21 日）時点で進行中であった。本申請資料には、データカットオフ日時点で利用可能な全てのデータを含めた。
- **R668-AD-1607 試験：**本治験のデータは本申請資料に含めていないが、Pop PK 解析に含まれている。また、OLE 試験（R668-AD-1434 試験）の要約には、R668-AD-1607 試験から移行した被験者のデータが含まれている。本治験は、成人及び 12 歳以上 18 歳未満の思春期の中等症から重症の AD 患者を対象としたデュピルマブの PFP 製剤に関する第 1b 相、非盲検、ランダム化、2 パート、実用試験で、海外でのデュピルマブの PFP 製剤の承認申請を支持するために実施された（本申請では対象外）。本治験の目的は、PFP 製剤（200 mg 用量向け 1 mL 製剤［Part A］及び 300 mg 用量向け 2 mL 製剤［Part B］）の技術的性能を評価し、実臨床で使用したときの使用者ーペン製剤の相互作用を評価することであった。

6 歳以上 12 歳未満の児童 AD 患者

6 歳以上 12 歳未満の児童 AD 患者に対するデュピルマブの海外臨床開発プログラムに含まれる試験を図 2 に示す。デュピルマブの 6 歳以上 12 歳未満の児童 AD 患者に対する適応は、米国及び EU を含む複数の国／地域で承認されている。

図 2 - 児童のアトピー性皮膚炎患者におけるデュピルマブの海外臨床開発プログラム



OLE：非盲検延長、PK：薬物動態

- **R668-AD-1652 試験：**AD に対する外用薬で効果不十分な重症 AD を有する 6 歳以上 12 歳未満の患者を対象に、TCS 併用下でデュピルマブの有効性及び安全性を評価する第 3 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、16 週間投与試験である。本申請資料に提示したデータは、治験実施計画書で事前に規定した有効性に関する主要解析（データカットオフ日：2019 年 6 月 28 日［最後の被験者の投与期間の最終来院日］）に基づく結果を含み、これは最終解析結果である。本治験は、データカットオフ日時点で投与終了後の後観察期間が進行中であった。
  R668-AD-1652 試験では、2 つのデュピルマブ皮下投与の用法・用量を評価した。
  - デュピルマブ q2w（体重に基づく固定用量）
    - ベースラインの体重が 15 kg 以上 30 kg 未満の被験者：100 mg q2w（初回用量 200 mg）
    - ベースラインの体重が 30 kg 以上の被験者：200 mg q2w（初回用量 400 mg）
  - デュピルマブ q4w（体重による調整なし）
    - ベースラインの体重が 15 kg 以上の全ての被験者：300 mg q4w（初回用量 600 mg）
- **R668-AD-1412 試験：**12 歳以上 18 歳未満の中等症から重症の AD 患者及び 6 歳以上 12 歳未満の重症 AD 患者を対象にデュピルマブの安全性、PK、免疫原性及び探索的有効性を検討する、完了した第 2a 相、非盲検、単回投与とそれに続く 8 週間の休薬期間後の 4 週間の反復投与試験である。R668-AD-1412 試験の CSR には本治験の全ての被験者から得られたデータが含まれ、

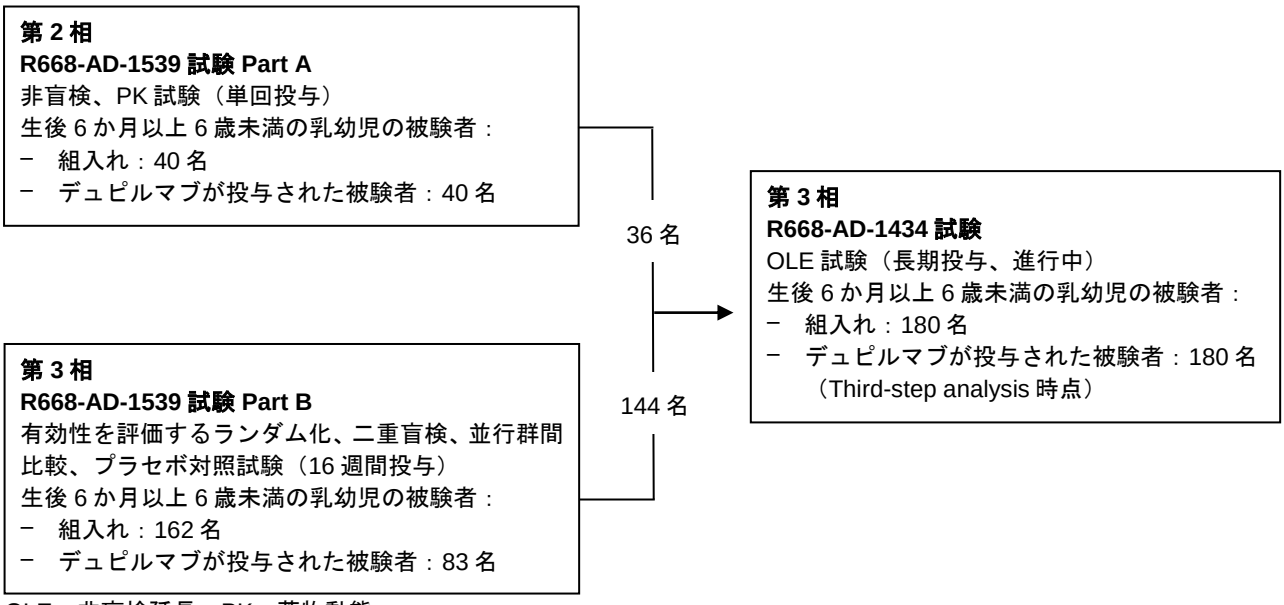
喘息承認申請資料の一部として提出されている。本申請では、本治験での 6 歳以上 12 歳未満の児童の被験者のデータを、本 Module の当該年齢層に関する項に要約した。

- **R668-AD-1434 試験 :** 生後 6 か月以上 18 歳未満の小児 AD 患者を対象にデュピルマブの長期安全性及び有効性を評価する、進行中の第 3 相 OLE 試験である。本治験で得られた 6 歳以上 12 歳未満の児童の被験者のデータが、R668-AD-1434 試験の second-step analysis CSR に含まれる。本治験では、先行試験でデュピルマブが投与された 6 歳以上 12 歳未満の児童の被験者における長期安全性及び有効性に関するデータ、並びにデュピルマブの免疫原性及び経時的な ADA 抗体価プロファイルの縦断的評価に関するデータを示す。本治験は、second-step analysis CSR のデータカットオフ日（2019 年 7 月 22 日）時点で進行中であった。2 つの先行試験のうち、1 試験（R668-AD-1412 試験）は非盲検試験で、他の 1 試験（R668-AD-1652 試験）は盲検が解除され、主要解析が完了し、その主要解析の結果が本申請資料の一部として含まれている。

生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児 AD 患者

生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児 AD 患者に対するデュピルマブの海外臨床開発プログラムに含まれる試験を図 3 に示す。2022 年 6 月時点で、デュピルマブの生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児 AD 患者に対する適応は米国で承認されている。

図 3 - 乳幼児のアトピー性皮膚炎患者におけるデュピルマブの海外臨床開発プログラム



OLE：非盲検延長、PK：薬物動態

- **R668-AD-1539 試験 Part B :** AD に対する外用薬で効果不十分な中等症から重症の AD を有する生後 6 か月以上 6 歳未満の患者を対象に、low potency TCS 併用下でデュピルマブの有効性及び

安全性を評価する、完了した第 3 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、16 週間投与試験である。本申請資料に提示したデータは、治験実施計画書で事前に規定した有効性に関する主要解析（データカットオフ日：2021 年 7 月 9 日）に基づく結果を含み、これは最終解析結果である。

R668-AD-1539 試験 Part B では、体重に基づく固定用量でのデュピルマブ皮下投与を評価した。

- デュピルマブ q4w
  - ベースラインの体重が 5 kg 以上 15 kg 未満の被験者：200 mg q4w
  - ベースラインの体重が 15 kg 以上 30 kg 未満の被験者：300 mg q4w

- **R668-AD-1539 試験 Part A**：生後 6 か月以上 6 歳未満の重症 AD 患者を対象に、デュピルマブ単回皮下投与（3 mg/kg 又は 6 mg/kg）の PK、安全性及び探索的有効性を検討する、完了した第 2 相、非盲検、単回投与、逐次コホート試験である。
- **R668-AD-1434 試験**：生後 6 か月以上 18 歳未満の小児 AD 患者を対象にデュピルマブの長期安全性及び有効性を評価する、進行中の第 3 相 OLE 試験である。本治験で得られた生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の被験者のデータが、R668-AD-1434 試験の third-step analysis CSR に含まれる。本治験では、先行試験でデュピルマブが投与された生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の被験者における長期安全性及び有効性に関するデータ、並びにデュピルマブの免疫原性及び経時的な ADA 抗体価プロファイルの縦断的評価に関するデータを示す。本治験は、third-step analysis CSR のデータカットオフ日（2021 年 7 月 31 日）時点で進行中であった。

1.4.3 治験実施に対する COVID-19 の影響

EFC16823 試験は、世界的な COVID-19 のパンデミックが発生した時点で進行中であった（Module 5.3.5.1 EFC16823 Second-step analysis CSR [Section 3.1.2.1]）。

1.5 規制当局との対面助言等の経緯

PMDA との[redacted]相談[redacted]（[redacted]）を 20[redacted]年[redacted]月に、更に[redacted]相談[redacted]（[redacted]）を 20[redacted]年[redacted]月に実施し、[redacted]について協議した。これらの相談において、[redacted]、[redacted]との助言を得た。また、[redacted]に助言を得た。PMDA との協議の結果、[redacted]、[redacted]とした。[redacted]とした。[redacted]

[redacted]、[redacted]、[redacted]
[redacted]とした。これらの対面助言記録を Module 1.13.2 に添付した。

2　生物薬剤学に関する概括評価

デュピルマブ 300 mg（150 mg/mL）を投与可能な PFS-S 又は PFP の皮下投与用製剤は、日本で既に承認されている。本申請には、デュピルマブ 200 mg（175 mg/mL）を投与可能な PFS-S 製剤が含まれる（Module [2.7.1]及び Module 2.3）。

小児 AD 患者を対象としたデュピルマブの臨床開発プログラム全体で、バリデートされた分析法を用いて AD 被験者の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）を評価した。機能性デュピルマブ濃度分析法を用いてヒト血清中の機能性デュピルマブ濃度を定量した。本測定条件下において、本分析法の機能性デュピルマブ定量に対する選択性が確認され、ヒト血清マトリックスによる干渉は認められなかった。また、ADA 評価に用いた生物学的分析法により、AD 被験者の治験薬投与下で発現した ADA 反応の特異的な検出が可能であった。

3　臨床薬理に関する概括評価

血清中デュピルマブの PK は、これまでに国内外の臨床試験において成人 AD 患者、喘息患者及び CRSwNP 患者並びに健康被験者で幅広く検討されている。デュピルマブの PK は標的介在性の非線形の体内動態を特徴とする。デュピルマブは皮下投与後の吸収が良好であり、バイオアベイラビリティは 61%～64%と報告されている。小児 AD 患者を対象とした海外第 3 相試験では、検討した用法・用量で、デュピルマブの PD バイオマーカーである TARC 濃度が速やかに低下し、そのベースラインからの変化率の中央値は投与後 16 週間にわたって一定であった。海外第 3 相試験で検討した濃度範囲全体で、デュピルマブ濃度の上昇と AD の重要な有効性評価項目の改善との間に正の E-R 関係が認められた。

小児 AD 患者を対象とした海外第 3 相試験及び国内第 3 相試験（EFC16823 試験）で検討した 3 つの年齢層（12 歳以上 18 歳未満の思春期、6 歳以上 12 歳未満の児童及び生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児）に対するデュピルマブの用法・用量の設定根拠を、それぞれ Module 2.7.2 [1.2.7.1 項]及び[1.2.7.2 項]に要約した。

3.1　薬物動態

日本人成人 AD 患者の PK プロファイルは、AD（成人）に対する初回承認申請資料（以下、成人 AD 承認申請資料）に記載されている。デュピルマブの PK プロファイルは日本人と日本人以外の患者で同様であった。

生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人の小児 AD 被験者において、デュピルマブを初回用量として 600 mg 投与後に 300 mg q2w（体重 60 kg 以上）、初回用量として 400 mg 投与後に 200 mg q2w（体重 30 kg 以上 60 kg 未満）、300 mg q4w（体重 15 kg 以上 30 kg 未満）又は 200 mg q4w（体重 5 kg 以上 15 kg 未満）で投与したときの血清中機能性デュピルマブの C_{trough} の平均値は経時的に上昇し、Week 12 から Week 16 の間で定常状態に達した。デュピルマブの C_{trough} の平均値は、200 mg q4w、300 mg q4w 及び 300 mg q2w の用法・用量間で同程度であったが、200 mg q2w で投与したときの Week 16 での C_{trough} の平均値は低かった（Module 2.7.2 [3.1 項]）。

生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人と日本人以外の小児 AD 被験者との間で、デュピルマブの PK プロファイルは同様であった（図 4 及び図 5）。初回用量を投与せずにデュピルマブを 300 mg q4w で投与された体重 15 kg 以上 30 kg 未満の 6 歳以上 12 歳未満の児童の日本人被験者では、Week 16 までに定常状態濃度に達し、初回用量の投与後にデュピルマブを 300 mg q4w で投与された体重 15 kg 以上 30 kg 未満の 6 歳以上 12 歳未満の児童の日本人以外の被験者での定常状態濃度と同程度であった。

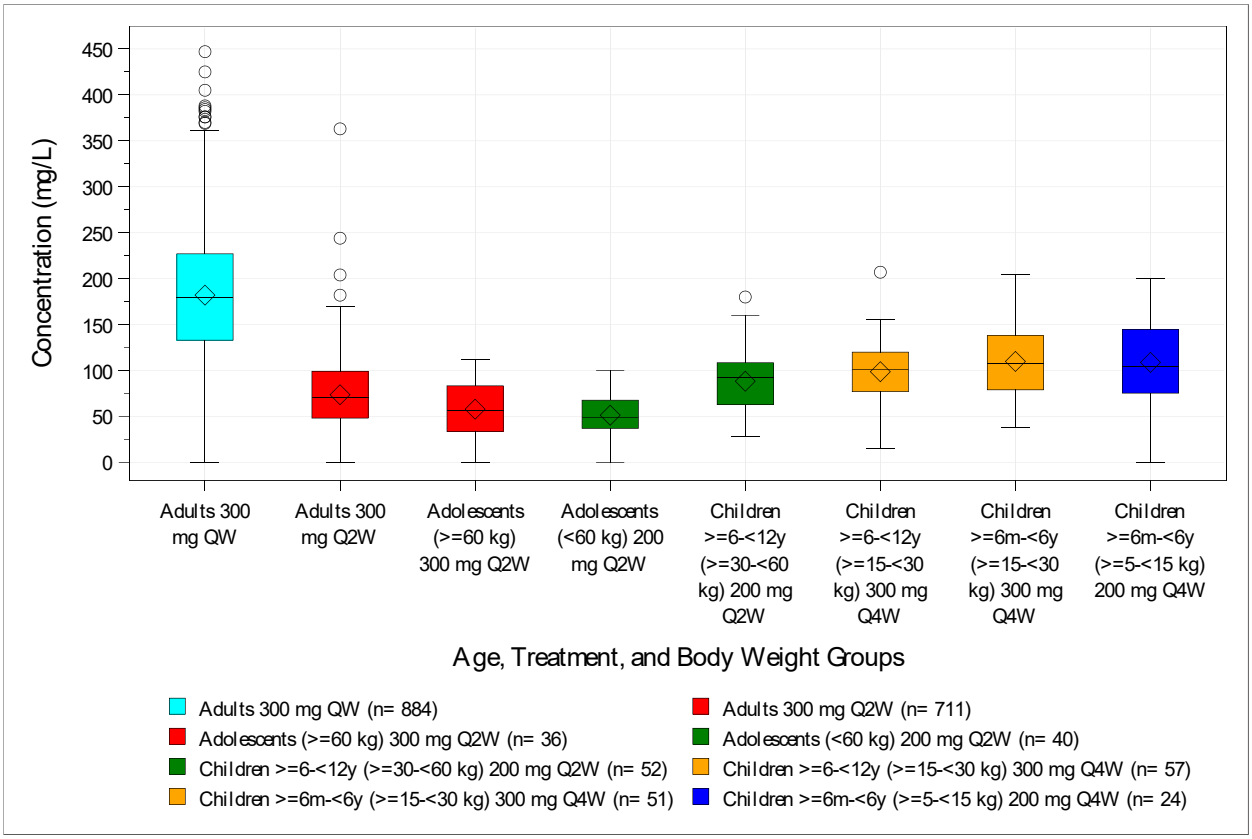
3.1.1 薬物動態に影響を及ぼす共変量（内因性因子及び外因性因子）

3.1.1.1 体重

体重はデュピルマブの PK に影響を及ぼす主要な共変量である。小児集団間で体重によるデュピルマブの曝露量の影響を減らすため、日本における小児 AD の臨床開発プログラムに含まれる海外試験及び国内 EFC16823 試験では体重に基づく固定用量を用いた。

海外試験において、12 歳以上 18 歳未満の思春期の被験者では、デュピルマブ 200 mg q2w（体重 30 kg 以上 60 kg 未満の被験者）及び 300 mg q2w（体重 60 kg 以上の被験者）の Week 16 での C_{trough} 値はこれらの両用法・用量間で同程度であり、成人に承認用法・用量（300 mg q2w）でデュピルマブを投与したときの曝露量と同程度又はそれより僅かに低値であった（図 4）。6 歳以上 12 歳未満の児童の被験者では、デュピルマブ 300 mg q4w（体重 15 kg 以上 30 kg 未満の被験者）及び 200 mg q2w（体重 30 kg 以上 60 kg 未満の被験者）投与はこれらの両用法・用量間で同程度の曝露量を示した。この曝露量は成人に承認用法・用量（300 mg q2w）でデュピルマブを投与したときの曝露量と同程度又は僅かに高値であった（図 4）。生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の被験者では、デュピルマブ 300 mg q4w（体重 15 kg 以上 30 kg 未満の被験者）及び 200 mg q4w（体重 5 kg 以上 15 kg 未満の被験者）の Week 16 での C_{trough} 値はこれらの両用法・用量間で同程度であり、より高年齢の AD 被験者に同様の用法・用量を投与したときの曝露量と同程度又はそれより高値であった（図 4）。Pop PK 解析でもこれらの結果が支持された（Module 2.7.2 [3.1.3 項]）。

図 4 - Box-plot of Dupilumab Trough Concentrations at Week 16 in Non-Japanese Adult and Pediatric Patients with AD by Age, Treatment, and Body Weight Group



AD = atopic dermatitis; LLOQ = lower limit of quantification; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; QW = once weekly.
n = number of patients at Week 16.
Note: Concentrations below the LLOQ were set to zero. Concentrations at Week 16 in all studies. Included studies by age group: adults (R668-AD-1021, R668-AD-1224, R668-AD-1334, R668-AD-1416, R668-AD-1424), adolescents (R668-AD-1526), children ≥6 to <12 years (R668-AD-1652), and children ≥6 months to <6 years (R668-AD-1539 Part B). Approved dupilumab regimens for patients with AD in the US, studied 300 mg QW in adults are shown. Adults, adolescents, and children ≥6 to <12 years received loading doses on Day 1 of 600 mg (300 mg QW, Q2W, and 300 mg Q4W) or 400 mg (200 mg Q2W). No loading doses were administered in children ≥6 months to <6 years.

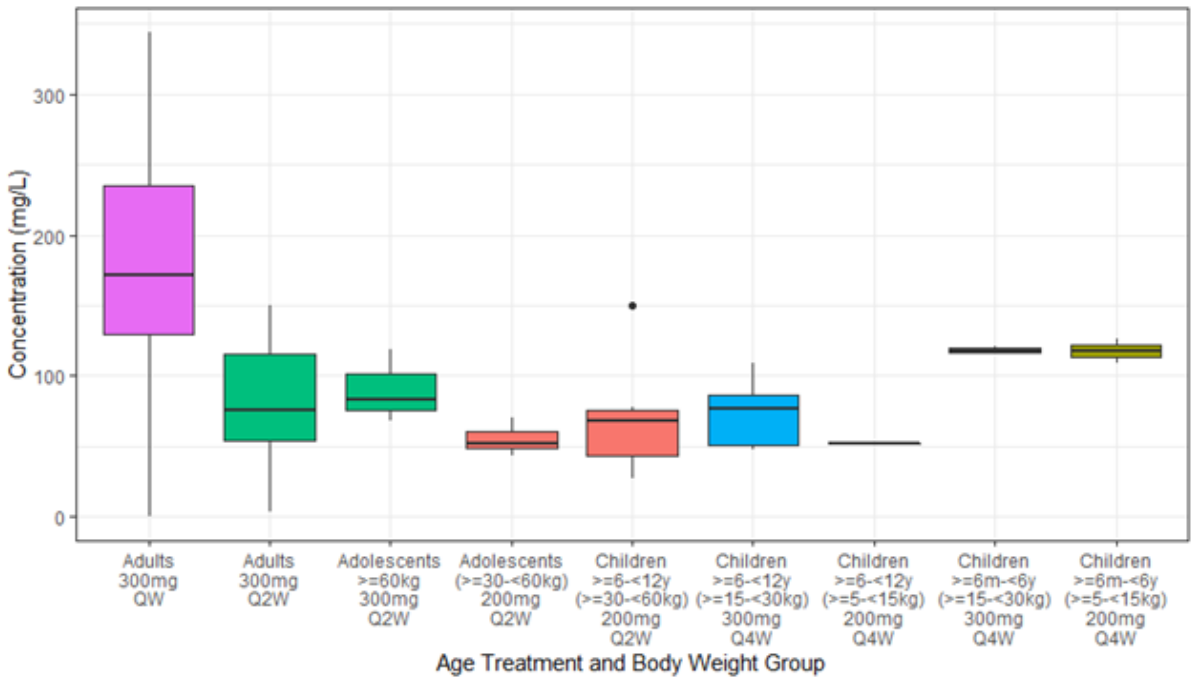
生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人の小児 AD 被験者では、日本人以外の小児 AD 被験者でこれまでに得られた結果と同様に、体重はデュピルマブの PK に影響を及ぼす主要な共変量であった。

デュピルマブ 300 mg q2w を投与された日本人成人 AD 被験者と比較すると、C_{trough} の平均値は、日本人の 12 歳以上 18 歳未満の思春期の被験者で同程度又は僅かに低値、6 歳以上 12 歳未満の児童の被験者で同程度又は僅かに高値、生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の被験者で高値であった（図 5 ）。

デュピルマブ 300 mg q2w を投与された成人 AD 被験者と比較すると、海外試験における $C_{max,ss}$ の平均値は、日本人以外の 12 歳以上 18 歳未満の思春期の被験者で同程度又は僅かに低値、6 歳以上 12 歳未満の児童の被験者で同程度又は僅かに高値であった。生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の被験者における $C_{max,ss}$ の範囲は、デュピルマブ 300 mg qw（検討された最高用量かつ良好な安全性プロファイ

ルを示した用量）を投与された成人被験者における $C_{max,ss}$ の範囲と重なり合っており、日本人以外の生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の被験者での $C_{max,ss}$ の分布の上限は、デュピルマブ 300 mg qw を投与された成人被験者のものと同程度であった（Module 2.7.2 [3.1.13 項]）。

図 5 - Box-plot of Dupilumab Trough Concentrations at Week 16 in Japanese Adult and Pediatric Patients with AD by Age, Treatment, and Body Weight Group



AD = atopic dermatitis; CSR = clinical study report; LLOQ = lower limit of quantification; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; QW = once weekly.
Note: Concentrations below the LLOQ were set to zero. Concentrations at Week 16 in all studies. Included studies by age group: Adults 300 mg QW n=79, 300 mg Q2W n=50 (Studies R668-AD-1224, R668-AD-1334); Adolescents ≥60 kg 300 mg Q2W n=3; ≥30 to <60 kg 200 mg Q2W n=6; Children ≥6 to <12 years: ≥30 to <60 kg 200 mg Q2W n=8, ≥15 to <30 kg 300 mg Q4W n=5, ≥5 to <15 kg 200 mg Q4W n=1; and Children ≥6 months to <6 years ≥15 to <30 kg 300 mg Q4W n=2, ≥5 to <15 kg 200 mg Q4W n=2 (Study EFC16823).
Source: R668-AD-1224 CSR, R668-AD-1334 CSR, and EFC16823 First-step analysis CSR Appendix 16.2.5.4.2.4.1.

3.1.1.2　年齢

12 歳以上 18 歳未満の思春期の被験者における併合 Pop PK 解析により、体重の差を考慮した場合、年齢は統計的に有意な共変量ではなく、デュピルマブの PK に関連しないことが示された。同様に、6 歳以上 12 歳未満の児童の被験者において、体重の差を考慮した場合、年齢はデュピルマブの PK に意味のある影響を及ぼさなかった。

EFC16823 試験のデータを含めた Pop PK 解析に基づくと、生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の被験者では、体重の差を考慮した場合、年齢の上昇はクリアランスの増加と関連していたが、デュピルマブの用法・用量の調整は不要であった。年齢に関連した影響の組込みの結果、生後 6 か月から 6 歳ま

での間のクリアランスの推定値は低かった。小児の生後 6 か月の時点では成人のクリアランスに対して約 40%の相対成長率であった。クリアランスは漸近的に成熟し、約 6 歳までに成人のクリアランスに対して 95%以上の相対成長率に達した。これらの傾向は、小児と成人間のモノクローナル抗体の PK に関するその他の解析と一致している(40)(41)。6 歳以上 18 歳未満の小児被験者において、年齢はデュピルマブのクリアランスに影響を及ぼさなかった。

3.1.1.3　人種

併合 Pop PK 解析に基づくと、アジア人及び黒人の AD 被験者は、白人の AD 被験者よりもデュピルマブの曝露量が低かった。共変量解析の結果、デュピルマブの曝露量に対するアジア人の影響は小さく、デュピルマブを 200 mg q4w 又は 300 mg q4w で投与したときの Week 16 における白人に対するアジア人の C_{trough} 比（90% CI）は、それぞれ 0.927（0.903, 0.951）及び 0.909（0.880, 0.940）であった（Module 2.7.2 [3.1.12.3 項]）。したがって、人種がデュピルマブの曝露量に意義のある影響を与える可能性は低いと考えられる。

国内 EFC16823 試験を含む更新した Pop PK モデル解析（Module 5.3.3.5 [R668-PK-22088-SR-01V1]）の結果、定常状態での曝露量は日本人と日本人以外の小児被験者間で同程度であった。

3.2　薬力学

AD 被験者におけるデュピルマブの PD バイオマーカーとして、TARC 濃度のベースラインからの経時的な変化率を解析した。血清中 TARC 濃度は Week 4 まで速やかに低下し、投与後 16 週間にわたって低値に維持されていた。TARC 濃度の低下は、成人、12 歳以上 18 歳未満の思春期、6 歳以上 12 歳未満の児童及び生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の被験者間で同様に見られた。

デュピルマブの用法・用量別の PD プロファイルは、生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人の小児被験者と米国で承認されている用法・用量でデュピルマブを投与された成人及び日本人以外の小児被験者で同様であった（Module 2.7.2 [3.2 項]）。

3.3　曝露－反応関係

海外・日本を含む国際共同試験では、デュピルマブ濃度と効果の関係を把握するため、重要な有効性評価項目及び安全性評価項目について E-R 解析を実施した。有効性評価項目には、IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合、EASI-75 を達成した被験者の割合、EASI スコアのベースラインからの変化率及びそう痒に関する NRS スコアの日内最悪値の週平均のベースラインからの変化率を含めた。

安全性について、AD 被験者ではプラセボが投与された被験者よりもデュピルマブが投与された被験者で「結膜炎」を発現した被験者の割合が高いことが報告されており、海外・日本を含む国際共同試験における成人、並びに海外試験における 12 歳以上 18 歳未満の思春期、6 歳以上 12 歳未満の児童及び生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の AD 被験者において、デュピルマブへの曝露と「結膜炎」の発現確率の関係を評価した。海外・日本を含む国際共同試験で得られたデータを用いて、デュピルマ

ブの曝露量と安全性評価項目である「結膜炎」（CMQ の広域検索に基づく）の TEAE が 1 件以上発現する確率との関係についても評価した。

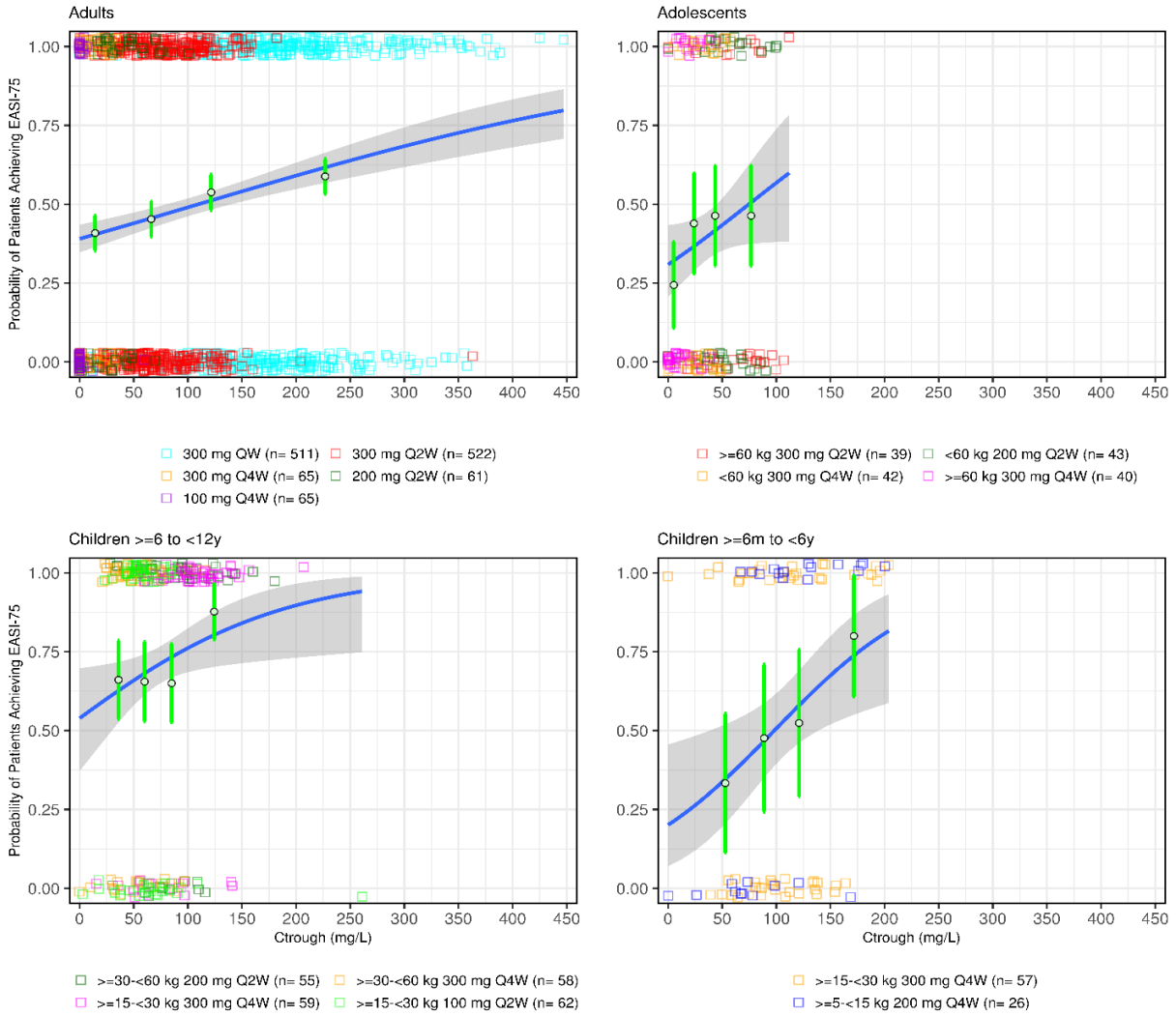
これらの臨床評価項目と Week 16 での定常状態 C_{trough} 値との E-R 関係を記述的 E-R 解析又は探索的に図を用いて評価した。なお、生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人 AD 被験者数は限定的であった。

3.3.1 曝露－有効性解析の結果

海外試験におけるデュピルマブの曝露量の四分位群別に EASI スコアのベースラインからの変化率を経時的にみた解析では、プラセボが投与された被験者と比較して、デュピルマブが投与された被験者では Week 16 でのデュピルマブの C_{trough} 値に基づく四分位群の順序と明らかな関連性を伴った早期の効果発現がみられた（Module 2.7.2 [3.3.1.1.2 項]）。成人、並びに日本人以外の 12 歳以上 18 歳未満の思春期、6 歳以上 12 歳未満の児童及び生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の AD 被験者を対象に年齢層ごとに実施した E-R 解析では、全ての年齢層でデュピルマブの曝露量と EASI-75 を達成する確率との間に正の相関が示された（図 6）。

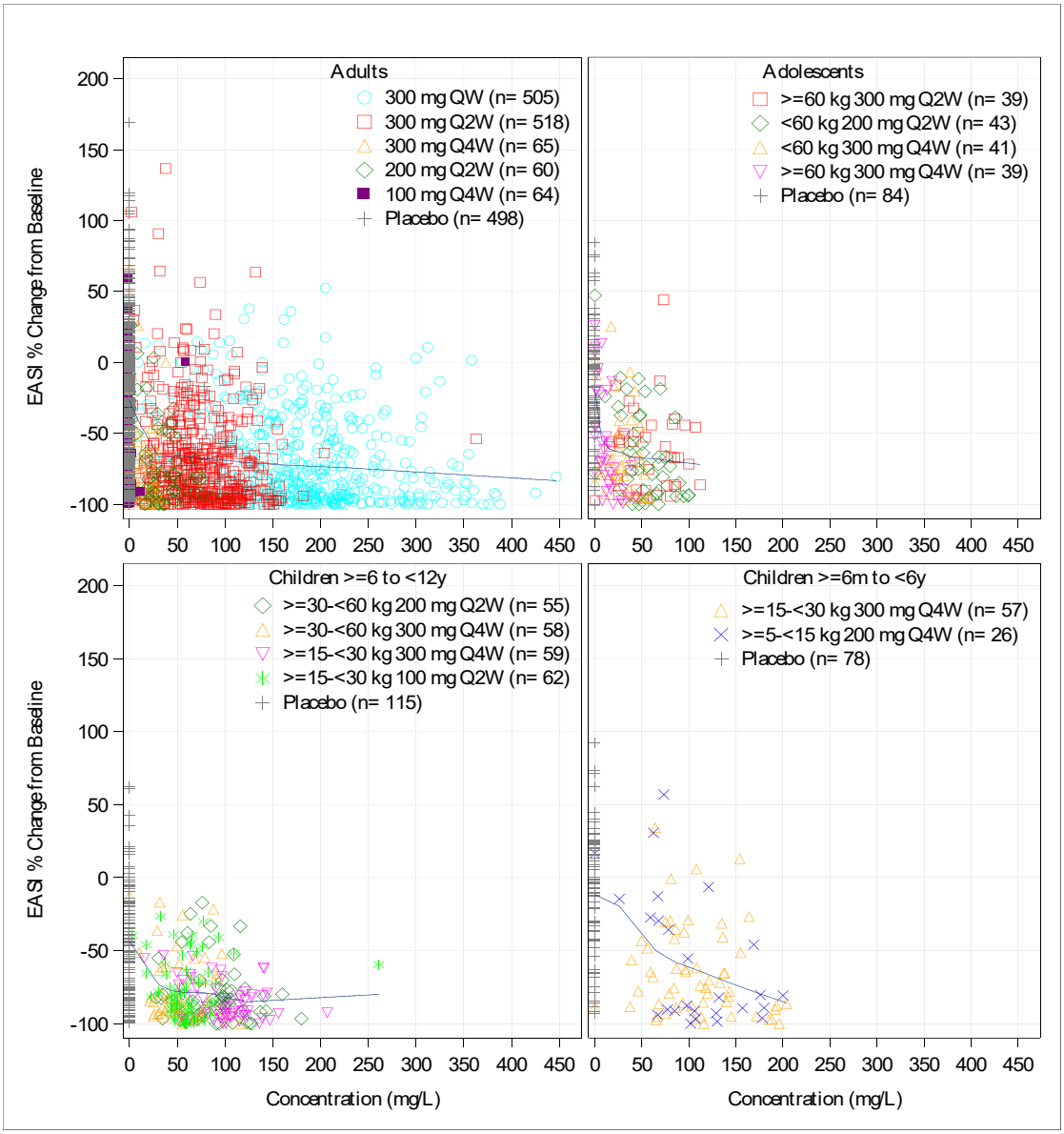
EASI スコアの改善についてもベースラインからの変化率を用いて評価した。成人、並びに日本人以外の 12 歳以上 18 歳未満の思春期、6 歳以上 12 歳未満の児童及び生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の AD 被験者での Week 16 におけるデュピルマブの C_{trough} 値と EASI スコアのベースラインからの変化率の E-R 関係を図 7 に示す。成人、並びに日本人以外の 12 歳以上 18 歳未満の思春期及び 6 歳以上 12 歳未満の児童の被験者における EASI スコアのベースラインからの変化率は、最大で約 30 mg/L の C_{trough} まで急激に低下し、それ以上高い曝露量範囲においては C_{trough} の上昇に伴い緩やかな改善傾向が認められた。生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の日本人以外の被験者における EASI スコアのベースラインからの変化率は、高曝露量範囲において、成人、並びに日本人以外の 12 歳以上 18 歳未満の思春期及び 6 歳以上 12 歳未満の児童の被験者と比べて同程度又はより良好な改善傾向が認められた。

図 6 - Logistic Regression of the Probability of Achieving EASI-75 versus Dupilumab C_{trough} at Week 16 in Adult and Non-Japanese Pediatric Patients with AD on Active Drug by Age and Treatment Group (PK Analysis Set)



AD = atopic dermatitis; EASI-75 = ≥75% improvement in Eczema Area and Severity Index; LLOQ = lower limit of quantification; PK = pharmacokinetic(s); Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; QW = once weekly.
n = number of patients at Week 16.
Note: Concentrations below the LLOQ were set to zero. Included studies by age group: adults (R668-AD-1021, R668-AD-1334, R668-AD-1416), adolescents (R668-AD-1526), children ≥6 to <12y (R668-AD 1652), and children ≥6m to <6y (R668-AD-1539 Part B). Data were described with a mean regression line (solid line) and 95% confidence interval (grey area). Mean of response and 95% confidence upper/lower limit (green vertical lines) around the mean are presented by exposure quartile, with the vertical lines placed at the mean of the interquartile range on the X-axis. The upper and lower limit is reset to 1 and 0 if the value is >1 or <0.
A small number of patients in R668-AD-1652 with baseline weight ≥60 kg (n=5), <30 kg receiving 200 mg Q2W (n=1), or ≥30 kg receiving 100 mg Q2W (n=1) are not shown.

図 7 - Scatter Plot EASI Percent Change from Baseline versus Dupilumab C_{trough} at Week 16 in Adult and Non-Japanese Pediatric Patients with AD by Age and Treatment Group (PK Analysis Set)



AD = atopic dermatitis; EASI = Eczema Area and Severity Index; LLOQ = lower limit of quantification; PK = pharmacokinetic(s); Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; QW = once weekly.
n = number of patients at Week 16.
Note: Concentrations below the LLOQ were set to zero. Included studies by age group: adults (R668-AD-1021, R668-AD-1334, R668-AD-1416), adolescents (R668-AD-1526), children ≥6 to <12y (R668-AD-1652), and children ≥6m to <6y (AD-1539 Part B). Data were described with a LOESS with smooth line 0.5 (solid line).
A small number of patients in R668-AD-1652 with baseline weight ≥60 kg (n=5), <30 kg receiving 200 mg Q2W (n=1), or ≥30 kg receiving 100 mg Q2W (n=1) are not shown.

生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人の小児 AD 被験者を対象に実施した E-R 解析では、EASI-75 を達成した被験者の割合は低曝露量群（35.7%）で低く、高曝露量群（50.0%）で高かったことから、生後

6か月以上18歳未満の日本人の小児AD被験者においてデュピルマブの曝露量の増加とEASI-75を達成した被験者の割合の上昇との間に正の相関があることが示唆された（表3）。

表 3 - Key Efficacy Responses by Steady-state C_{trough} Subgroup (Study EFC16823)

		Placebo (N=32)	Dupilumab[a]	
			Low C_{trough} (<Median) (N=13)	High C_{trough} (≥Median) (N=14)
Range of C_{trough} (min, max)	mg/L	N/A	27.0, 67.9	70.8, 150
Mean (SD) C_{trough}	mg/L	0	50.8 (11.7)	99.4 (25.0)
Proportion of patients achieving EASI-75	n (%)	6 (18.8%)	5 (35.7%)	7 (50.0%)
Proportion of patients achieving IGA (0, 1)	n (%)	3 (9.4%)	0 (0.0%)	3 (21.4%)

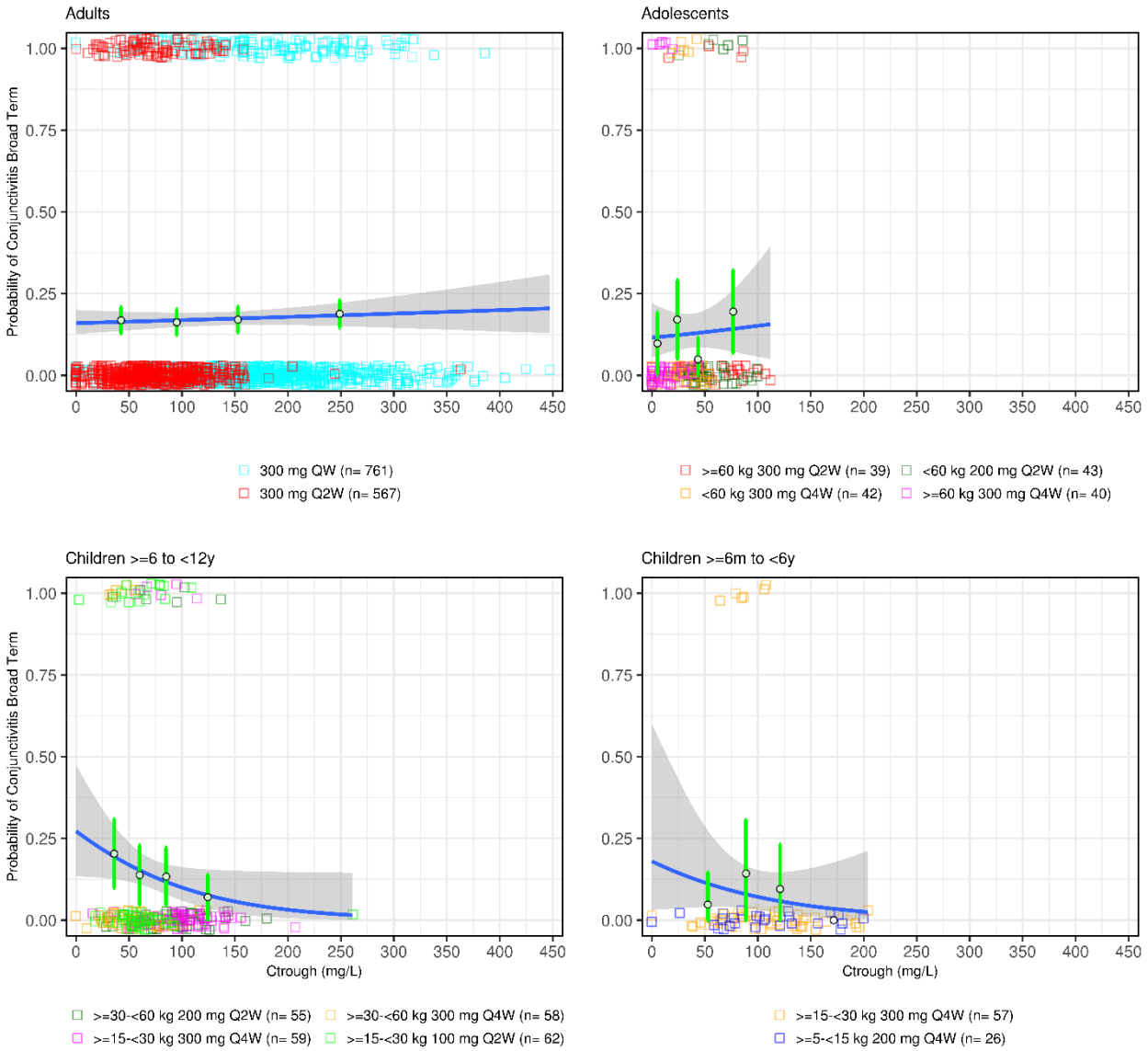
EASI = Eczema Area and Severity Index, EASI-75 = ≥75% improvement from baseline EASI; IGA = Investigator's Global Assessment.
a Includes dupilumab-treated participants who had non-missing C_{trough} data at Week 16. The median is 69.35 ng/L.
Note: For participants discontinuing the study treatment before Week 16, their off-study treatment values measured up to Week 16 are included. Participants taking prohibited medications and/or rescue medications prior to Week 16 or who discontinued from the study due to adverse event, withdrawal by subject or withdrawal by parent/guardian prior to Week 16 are considered non-responders.
Note: Participants with missing values due to other reasons, including COVID-19 at Week 16, were imputed by multiple imputation (MI) and the response status is then derived. All non-missing data were used for MI.
Note: Participants [redacted] and [redacted] were excluded from the summaries because no steady-state PK data were available due to premature treatment discontinuation.
Source: PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2022_03_JPN/REPORT/PGM/eff_pk_resp_w16_i_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_pk_resp_easi_w16_lh_i_i_t_i.rtf (20MAY2022 10:24)

EASIスコアの改善についてもベースラインからの変化率を用いて評価した。生後6か月以上18歳未満の日本人の小児AD被験者でのWeek 16におけるデュピルマブのC_{trough}値とEASIスコアのベースラインからの変化率のE-R関係については、Module 2.7.2 [3.3.1.1項]に記載した。これらのE-R関係では、概して、低いデュピルマブ濃度で急速なEASIスコアの改善が認められ、高いデュピルマブ濃度で改善がプラトーに達することが示された。

3.3.2 曝露ー安全性解析の結果

海外・日本を含む国際共同試験では、「結膜炎」（CMQの広域検索に基づく）の発現確率とWeek 16でのデュピルマブのC_{trough}値に関するロジスティック回帰において、デュピルマブの曝露量と「結膜炎」の発現確率との間に正の相関は見られなかった（図8）。成人、並びに日本人以外の12歳以上18歳未満の思春期、6歳以上12歳未満の児童及び生後6か月以上6歳未満の乳幼児の被験者における「結膜炎」のE-R関係は横ばいであるか、又は逆相関のE-R関係を示し、Week 16でのデュピルマブのC_{trough}値の上昇と「結膜炎」の発現確率との間に正の相関は見られなかった。

図 8 - Logistic Regression of the Probability of Developing Conjunctivitis (Broad Term) versus Dupilumab C_{trough} at Week 16 by Age and Treatment Group in Adult and Non-Japanese Pediatric Patients with AD (PK Analysis Set)



AD = atopic dermatitis; LLOQ = lower limit of quantification; PK = pharmacokinetic(s); Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; QW = once weekly.
n = number of patients at Week 16.
Note: Concentrations below the LLOQ were set to zero. Included studies by age group: adults (R668-AD-1334, R668-AD-1416, R668-AD-1224), adolescents (R668-AD-1526), children ≥6 to <12 years (R668-AD-1652), and children ≥6 months to <6 years (R668-AD-1539 Part B). Mean linear regression (solid line) and 95% confidence interval (grey area). Mean of response and 95% confidence upper/lower limit (green vertical lines) around the mean are presented by exposure quartile in patients on active drug, with the vertical lines placed at the mean of the interquartile range on the x-axis. The upper and lower limit is reset to 1 and 0 if the value is >1 or <0.
A small number of patients in R668-AD-1652 with baseline weight ≥60 kg (n=5), <30 kg receiving 200 mg Q2W (n=1), or ≥30 kg receiving 100 mg Q2W (n=1) are not shown.

生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人の小児 AD 被験者を対象に実施した E-R 解析において、EFC16823 試験における定常状態での C_{trough} 値別の「結膜炎」（CMQ の広域検索に基づく）の発現割合を表 4 に要約した。生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人の小児 AD 被験者における「結膜炎」の発現に関する E-R 関係について、記述的解析に基づくと、Week 16 でのデュピルマブの C_{trough} 値の上昇に伴って「結膜炎」の発現割合は変わらないことが示された。日本人の小児被験者数は限られていたため、この解析の結果は慎重に解釈する必要がある。

表 4 - Proportion of Patients Developing Conjunctivitis (Broad Term) by Steady-state C_{trough} Subgroup (Study EFC16823)

		Placebo (N=32)	Dupilumab[a]	
			Low C_{trough} (<Median) (N=13)	High C_{trough} (≥Median) (N=14)
Range of C_{trough} (min, max)	mg/L	N/A	27.0, 67.9	70.8, 150
Mean (SD) C_{trough}	mg/L	0	50.8 (11.7)	99.4 (25.0)
Proportion of patients developing conjunctivitis (broad term)	n (%)	0 (0%)	2 (14.3%)	3 (21.4%)

n = number of patients at Week 16.
a Include dupilumab treated patients who had non-missing C_{trough} data at Week 16. The median is 69.35 m/L.
Note: Concentrations below the LLOQ were set to zero.
Note: For participants discontinuing the study treatment before Week 16, their off-study treatment values measured up to Week 16 are included.
Note: Participants [redacted] and [redacted] are excluded from the summaries because no steady-state PK data were available due to premature treatment discontinuation.
Source: PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2022_03_JPN/REPORT/PGM/ae_pk_overview_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_pk_overview_lh_i_s_t_i.rtf (20MAY2022 10:24).

全体として、大規模な第 3 相試験全体で得られたデータに基づき、いずれの年齢層の AD 被験者でもデュピルマブ濃度の上昇と「結膜炎」の有害事象の発現確率の上昇との間に正の E-R 関係は見られなかった。

3.4 免疫原性

日本人及び日本人以外の 12 歳以上 18 歳未満の思春期、6 歳以上 12 歳未満の児童及び生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の AD 被験者におけるデュピルマブの免疫原性プロファイルは、主にそれぞれの被験者集団に対する推奨用法・用量でデュピルマブを投与した海外第 3 相試験及び国内第 3 相試験（EFC16823 試験）の結果から推測した。OLE 試験（R668-AD-1434 試験）では、ADA 陽性被験者の更なるモニタリングを行い、小児被験者におけるデュピルマブの長期投与による免疫原性の縦断的評価に関する知見が得られた。

ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、海外第 3 相試験で、デュピルマブを反復投与された 12 歳以上 18 歳未満の思春期、6 歳以上 12 歳未満の児童及び生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の日本人以外の AD 被験者における治験薬投与下で発現した ADA について、デュピルマブ投与後 16 週での治験薬投与下で発現した ADA（1.4%～16%）、持続性 ADA 反応（0%～2.5%）、高抗体価の ADA 反応（0%）及び NAb 反応（0%～7.5%）の発現割合は全般的に低かった。

R668-AD-1434 試験では、第 3 相試験から移行した被験者におけるデュピルマブの免疫原性は、先行試験で認められた免疫原性と一致した。

治験薬投与下で発現した ADA のほとんどは低抗体価の ADA 反応であった。低抗体価の ADA 反応を示した被験者のデュピルマブ濃度の分布は、ADA 陰性被験者で得られた濃度の範囲内であった。

R668-AD-1412 試験で 12 歳以上 18 歳未満の思春期及び 6 歳以上 12 歳未満の児童の被験者にデュピルマブを 2 mg/kg 又は 4 mg/kg の低用量で単回投与したとき、並びに R668-AD-1539 試験 Part A で生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の被験者にデュピルマブを 3 mg/kg 又は 6 mg/kg で単回投与したときに高い ADA の発現割合が認められ、これはこの被験者集団の特性ではなく、試験デザインによるものであると考えられた。16 週間の投与期間にわたってデュピルマブを反復投与した海外第 3 相試験（R668-AD-1526 試験、R668-AD-1652 試験及び R668-AD-1539 試験 Part B）では、ADA の発現割合は低かった（Module 2.7.2 [4.1 項]）。

プライム・ブースト法に準じたデュピルマブの用法・用量の使用により高抗体価又は中程度の抗体価を示した被験者において 2 年を超える期間にわたって ADA 抗体価を縦断的評価した結果、定期的な投与（投与間隔 4 週以下）で ADA 抗体価の低下とそれに伴うデュピルマブ濃度の上昇及び有効性反応の経時的な増加が見られた。これらのデータから、デュピルマブの継続投与による ADA 反応の低下によって有効性が改善し、患者の治療が可能であることが示唆された。

海外試験の年齢層全体での Pop PK 解析の結果、ADA の発現状況（陽性）はデュピルマブのクリアランスの増加と関連し、低抗体価を示した被験者よりも中程度／高抗体価を示した被験者でその影響が大きいことが示された（Module 2.7.2 [4.1.2 項]）。

生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人の小児 AD 被験者を対象とした EFC16823 試験では、ランダム化投与期間において、治験薬投与下で発現した ADA は、デュピルマブ群 2 名（6.7%）、プラセボ群 2 名（6.3%）に認められた。治験薬投与下で発現した ADA は、いずれも低抗体価で判定不能な ADA 反応であった。NAb 陽性反応は、これら ADA 陽性反応を示した被験者のうちデュピルマブ群の 1 名（3.3%）に認められ、プラセボ群では認められなかった。

EFC16823 試験では、治験薬投与下で発現した ADA が認められた被験者でのデュピルマブの曝露量は低かった。

異なる集団全体でデュピルマブの免疫原性を比較することに制限があるものの、生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人の小児 AD 被験者における ADA の発現割合は、海外試験での日本人以外の AD 被験者で得られた ADA の発現割合の範囲内であった。

全体として、日本人及び日本人以外の生後 6 か月以上 18 歳未満の小児 AD 被験者におけるデュピルマブの免疫原性は低かった。生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人の小児 AD 被験者における ADA 反応は、日本人以外の小児 AD 被験者で見られた ADA 反応と一致した。

3.5 薬物動態及び薬力学に関する結論

日本人の生後 6 か月以上 18 歳未満の中等症から重症の小児 AD 被験者において、デュピルマブの濃度－時間プロファイル解析、Pop PK 解析、並びに有効性及び安全性評価項目に関する E-R 解析により、本申請でのデュピルマブの推奨用法・用量（案）が支持された。

生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人の小児 AD 被験者におけるデュピルマブの PK プロファイルは、生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人以外の小児 AD 被験者と同様であった。

EFC16823 試験で評価したデュピルマブの用法・用量及び体重区分のカットオフ値は、体重が異なる被験者全体で得られたデュピルマブの曝露量を標準化させた。

体重及び成熟度（出生後年齢）の影響を含む最終 Pop PK モデルで、全ての年齢層についてデュピルマブの PK が適切に示された。

デュピルマブの用法・用量別の PD プロファイルは、生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人の小児被験者と成人及び日本人以外の小児被験者で同様であった。

記述的 PK/PD 解析では、生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人の小児 AD 被験者においてデュピルマブ濃度と有効性評価項目の改善との間に正の相関が示された。大規模な第 3 相試験全体で得られたデータに基づき、いずれの年齢層の AD 被験者でもデュピルマブ濃度の上昇と「結膜炎」の有害事象の発現確率の上昇との間に正の E-R 関係は見られなかった。実際は、ほとんどの海外・日本を含む国際共同試験でデュピルマブへの曝露の程度と「結膜炎」の有害事象の発現確率との間に負の相関が見られた。

生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人の小児 AD 被験者における E-R 関係は、日本人以外の小児 AD 被験者で見られた E-R 関係と一致した。

日本人及び日本人以外の生後 6 か月以上 18 歳未満の小児 AD 被験者におけるデュピルマブの免疫原性は低かった。生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人の小児 AD 被験者における ADA 反応は、日本人以外の小児 AD 被験者で見られた ADA 反応と一致した。

以上の臨床薬理データにより、EFC16823 試験でのデュピルマブの用法・用量の選択及び生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人の小児 AD 患者に対する以下のデュピルマブの推奨用法・用量（案）が支持された。

- 体重が 5 kg 以上 15 kg 未満の患者：200 mg q4w（初回用量なし）
- 体重が 15 kg 以上 30 kg 未満の患者：300 mg q4w（初回用量なし）
- 体重が 30 kg 以上 60 kg 未満の患者：初回用量として 400 mg を投与し、その後 200 mg q2w 投与

- 体重が 60 kg 以上の患者：初回用量として 600 mg を投与し、その後 300 mg q2w 投与

4　有効性の概括評価

4.1　緒言

本概括評価では、国内第 3 相、プラセボ対照試験である EFC16823 試験に焦点を当て、生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人の小児 AD 患者における主要な有効性の評価及び考察を示す。また、海外第 3 相プラセボ対照試験である R668-AD-1526 試験、R668-AD-1652 試験及び R668-AD-1539 試験 Part B、並びに海外第 3 相 OLE 試験である R668-AD-1434 試験から示された生後 6 か月以上 18 歳未満の小児患者における有効性（長期有効性を含む）を支持する更なるデータを 4.3 項で考察する。第 2a 相、非盲検、PK 試験である R668-AD-1412 試験及び第 2 相、単回投与、非盲検試験である R668-AD-1539 試験 Part A からも、更なる補助的な有効性情報が示されている。これらの各治験の有効性の結果は、個々の CSR に記載されており、その要約を Module 2.7.3 [2 項]に示す。

EFC16823 試験は、TCS 併用下でのデュピルマブ投与の有効性を TCS 併用下でのプラセボ投与と比較して評価しており、日本人患者における外用薬併用下でのデュピルマブの使用を支持している。

さらに、年齢層（生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児、6 歳以上 12 歳未満の児童、12 歳以上 18 歳未満の思春期、成人）及び日本人と日本人以外の集団間の有効性の比較結果を 4.4 項に示す。

4.2　試験デザイン及び方法

4.2.1　治験患者集団の選択

EFC16823 試験の治験対象集団は、デュピルマブの予定する適応の代表的な投与集団となるように選択されており、すなわち、長期使用に適した安全で有効な治療が現在利用できない、アンメットメディカルニーズが高い生後 6 か月以上 18 歳未満の小児に焦点が当てられている。本小児集団の選択基準は、米国皮膚科学会統一診断基準(2)に従って診断された AD に 1 年以上罹患している（1 歳以上 18 歳未満）又は 3 か月間 AD に持続的に罹患している（生後 6 か月以上 1 歳未満）男児又は女児とした。2 週間の TCS 標準化期間（medium potency TCS）の後、ベースラインの AD 重症度に関する適格性基準は、IGA スコアが 3 以上、EASI スコアが 16 以上、BSA に占める AD 病変の割合が 10%超、並びに生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の患者では掻破／かゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均が 4 以上、6 歳以上 12 歳未満の児童の患者ではかゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均が 4 以上、12 歳以上 18 歳未満の思春期の患者ではそう痒 NRS スコアの日内最大値の週平均が 4 以上であった（Module 2.7.3 [1.2.2.1.1 項]）。以上のように、被験者を選定する適格性基準は、AD 病変が BSA の広範に及ぶ症候性 AD を伴い、既存治療で効果不十分な中等症から重症の AD を有する生後 6 か月以上 18 歳未満の小児患者集団を代表する被験者を治験に組み入れるために選択された。

除外基準は患者の安全性を脅かす可能性がある、又は治験結果と交絡する可能性のある併存疾患を有する患者を除外するために設定した。除外基準に関する詳細な考察は、Module 2.7.3 [1.2.2.1.1 項]に示す。

4.2.2 治験薬の用法・用量

EFC16823 試験でのデュピルマブの用法・用量は、体重に基づく固定用量を用い、ベースラインの体重が 5 kg 以上 15 kg 未満の小児では 200 mg q4w 皮下投与、ベースラインの体重が 15 kg 以上 30 kg 未満の小児では 300 mg q4w 皮下投与、ベースラインの体重が 30 kg 以上 60 kg 未満の小児では初回用量 400 mg 投与後 200 mg q2w 皮下投与、ベースラインの体重が 60 kg 以上の小児では初回用量 600 mg 投与後 300 mg q2w 皮下投与とした。

EFC16823 試験で用いたこれらの用法・用量は、海外第 2 相試験の小児データ及び生後 6 か月以上 18 歳未満の小児患者を対象とした海外第 2/3 相試験の利用可能なデータ（これらの試験ではデュピルマブの許容可能な安全性プロファイルとともに有効性が示されている）に基づく Pop PK モデルによるシミュレーションに基づき選択した。

4.2.3 対照薬の選択

TCS 及び TCI は AD の薬物治療の中心であるため、多くの患者が TCS 又は TCI との併用下でデュピルマブを使用すると考えられる。したがって、基本治療として外用薬を使用することにより、将来予想されるデュピルマブの実際の使用環境をより反映した試験デザインとすることができる。本治験の対象集団は TCS で効果不十分であった患者としたが、これらの患者でも TCS の併用により多少のベネフィットを得ることができると予想された。成人 AD 患者を対象にデュピルマブの単独療法（R668-AD-1334 試験及び R668-AD-1416 試験）及び TCS との併用療法（R668-AD-1224 試験）を評価した第 3 相試験の結果から、TCS との併用療法は、単独療法と比較して特定の臨床評価項目に対し有効であることが示された。6 歳以上 12 歳未満の児童の重症 AD 患者を対象とした海外第 3 相試験（R668-AD-1652 試験）では、TCS 併用下でデュピルマブを評価した。また、日本での小児 AD 患者に対する基本治療として TCS 及び TCI の使用は許容されている。過去の結果から TCS 又は TCI の使用がデュピルマブの PK に影響しないことが支持されていることを踏まえ、PMDA との対面助言における機構意見に基づき、国内 EFC16823 試験では TCS 又は TCI 併用下でのデュピルマブの有効性を TCS 又は TCI の単独療法と比較評価した。

全ての被験者は、保湿剤（皮膚軟化剤）の塗布をランダム化前の 14 日間（ランダム化日を除く）のうち計 11 日間以上行い、ランダム化後も治験期間を通して継続することとした。いずれの種類の保湿剤の使用も許容したが、スクリーニング期間又は治験期間中に処方保湿剤（セラミド含有製剤など）又は添加剤（セラミド、ヒアルロン酸、尿素、ヘパリン、フィラグリン分解生成物など）を含む保湿剤の塗布を開始することは不可とした。これらの保湿剤の塗布を被験者がスクリーニング来院前に開始していた場合、当該被験者は一定用量で継続して使用することとした。

4.2.4 有効性評価項目の選択

EFC16823 試験の有効性評価には、AD の徴候及び症状の範囲と重症度、並びに AD の症状が患者及び保護者の QoL に及ぼす影響の測定を含めた。

プラセボ対照の第 3 相試験である EFC16823 試験の主要有効性評価項目及び重要な副次有効性評価項目の評価には、EASI、最悪のかゆみ NRS（6 歳以上 12 歳未満の被験者のみ）及び IGA を用いた（表 5）。これらの評価項目は、AD の主な徴候及び症状の評価に用いる評価尺度として適切に選択されており、小児 AD の臨床開発プログラムにおいて日本以外で実施した試験で用いた評価項目と同じである。ただし、IGA スコアの解析に関しては、被験者数が限られるために 1 名又は 2 名の違いが IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合に大きな影響を与える可能性があること、また、本評価項目は他の評価項目と比べてエフェクトサイズが比較的小さく、本評価項目の EFC16823 試験における精度が不十分であることを考慮する必要がある。

表 5 - EFC16823 試験の主要評価項目及び重要な副次評価項目

EFC16823 試験の主要評価項目及び重要な副次評価項目	
主要評価項目	Week 16 で EASI-75（EASI スコアのベースラインから 75%以上減少）を達成した被験者の割合
重要な副次評価項目	ベースラインから Week 16 までの EASI スコアの変化率 6 歳以上 12 歳未満の被験者：ベースラインから Week 16 までのかゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均の変化率 Week 16 で IGA スコア（5 段階評価）が 0 又は 1 を達成した被験者の割合

EASI：Eczema Area and Severity Index、IGA：医師による全般評価、NRS：数値評価スケール

生後 6 か月以上 18 歳未満の小児と成人における AD の臨床像（皮膚病変の形態及び AD の主な症状であるそう痒に関連する症候に基づく）は類似しており、AD の治療効果の測定に用いる評価尺度も、小児と成人で同じである。そのため、生後 6 か月以上 18 歳未満を対象とした小児 AD の臨床開発プログラムで使用した主な有効性評価項目は、成人 AD 患者を対象とした試験で使用したものと同様の評価尺度に基づいている。小児 AD の臨床開発プログラムでは、EASI（年齢に対応する評価尺度）、そう痒に関する NRS（様々な年齢層に適応、12 歳以上 18 歳未満：最大のそう痒 NRS［成人と同一の評価尺度］、6 歳以上 12 歳未満：最悪のかゆみ NRS、生後 6 か月以上 6 歳未満：最悪の掻破／かゆみ NRS［保護者による回答］）、及び IGA（成人と同一の評価尺度）を用いた。

有効性パラメータは、他覚的徴候及び自覚症状の両方を考慮して AD 重症度を包括的に記録すること、並びに患者の疾病負荷に影響を及ぼす主な AD の徴候に対するデュピルマブの効果の程度を評価することを目的として選択された。EASI 及び IGA はともに医師が評価する他覚的な AD の徴候（皮膚病変など）の評価尺度で、AD に対するデュピルマブの開発において検証済みである。日本人の小児 AD 患者における有効性を評価するために、被験者数が限定的であることを考慮した上で、主要評価項目は EASI-75 を達成した被験者の割合（EASI スコアのベースラインから 75%以上減少）、重要

な副次評価項目はIGAスコアが0又は1を達成した被験者の割合とすることがPMDAと合意されている。また、これらの評価項目は、Pediatric Investigation Plan及びPediatric Study Planの一部として、それぞれEMA及び米国FDAとも合意されている。最大のそう痒NRS（12歳以上18歳未満）、最悪のかゆみNRS（6歳以上12歳未満）、最悪の掻破／かゆみNRS（生後6か月以上6歳未満）は、そう痒（かゆみ）の重症度を評価するために設計された患者又は観察者（保護者）報告アウトカムである。なお、EFC16823試験では、6歳以上12歳未満の被験者が本剤の投与対象となる小児の代表的な年齢層であり、かゆみに対する効果を評価する上で最も適切な集団と想定されることから、重要な副次評価項目として、6歳以上12歳未満の被験者におけるベースラインからWeek 16までのかゆみNRSスコアの日内最悪値の週平均の変化率を選択した。一方で、その他の年齢層における評価項目（12歳以上18歳未満におけるベースラインからWeek 16までのそう痒NRSスコアの日内最大値の週平均の変化率、生後6か月以上6歳未満におけるベースラインからWeek 16までの掻破／かゆみNRSスコアの日内最悪値の週平均の変化率）はその他の副次評価項目とした。EASI、そう痒に関するNRS（最大のそう痒NRS、最悪のかゆみNRS、又は最悪の掻破／かゆみNRS）及びIGAは、BSAに占めるAD病変とともに、適格性を確認し適切なレベルの疾患重症度（中等症から重症のAD）の患者を選定するためにも用いた。これらの評価尺度の要約をModule 2.7.3 [1.2.3.1 項]に示す。

その他のAD重症度に関する評価尺度には、BSAに占めるAD病変の割合や、POEM、並びにCDLQI及びIDQOLにより測定される健康関連QoLなどのAD症状を評価する多数の患者又は観察者報告アウトカムを含めた。これらの評価尺度の要約をModule 2.7.3 [1.2.3.2 項]に示す。

4.2.5　統計手法

本項では、EFC16823試験で用いた統計手法の概要を示す。本承認申請に含まれる他の試験（R668-AD-1526試験、R668-AD-1652試験、R668-AD-1539試験Part B、R668-AD-1434試験及びR668-AD-1412試験）で用いた統計手法の詳細は、各治験のCSR及び該当するSAPに記載されている。

解析方法

有効性評価項目の解析対象集団はITT集団（全てのランダム化された被験者と定義した）とし、治験薬の投与の有無にかかわらず、ランダム化された投与群に従って解析した。

二値変数の有効性評価項目は、ランダム化に用いた層別因子（ベースラインで生後6か月以上6歳未満、ベースラインで6歳以上12歳未満かつIGAスコアが3、ベースラインで6歳以上12歳未満かつIGAスコアが4、ベースラインで12歳以上）で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析した。連続変数の評価項目は、SAP（Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR Appendix 16.1.9 [Statistical Analysis Plan]）に示したとおり、worst-observation carried forward法及び多重代入法を合わせた混成手法を用いて解析した。

データの補完及び欠測値の取扱い

治験を中止した被験者、併用禁止薬・療法及び救済治療を受けた被験者、又は欠測値を有する被験者の取扱いに関する手順は、SAPに事前に規定した。主要解析において、治験を中止（同意撤回又は有害事象による中止）した被験者は治験中止後、併用禁止薬・療法及び救済治療を受けた被験者は併

用禁止薬・療法及び救済治療実施時以降、non-responder とみなした。その他の理由で Week 16 が欠測となった場合は、多重代入法を用いて補完する計画とした。さらに、主要有効性解析への欠測値の影響を検討するため、主要評価項目の補足的解析を SAP 上で計画した。

部分集団解析

様々な部分集団間の治療効果の均一性を評価するため、以下の部分集団において主要評価項目を解析した。

- 体重
  - 体重 1：ベースラインで 5 kg 以上 15 kg 未満
  - 体重 2：ベースラインで 15 kg 以上 30 kg 未満
  - 体重 3：ベースラインで 30 kg 以上 60 kg 未満
  - 体重 4：ベースラインで 60 kg 以上
- 年齢
  - 生後 6 か月以上 6 歳未満
  - 6 歳以上 12 歳未満
  - 12 歳以上 18 歳未満
- IGA スコアのランダム化層：3 又は 4

各部分集団における主要評価項目の解析は、主要評価項目に対する主要解析の方法を用いて実施した。部分集団の被験者数が少ないなどの何らかの理由でモデルに基づく推測統計を算出できない、又は不適切と判断された場合は、記述統計量のみを示した。部分集団のフォレストプロットも示した。

4.3 有効性の結果

4.3.1 治験対象集団の人口統計学的特性及び疾患特性

EFC16823 試験において、ベースラインの人口統計学的特性及び被験者の特性は投与群間で均衡していた。ランダム化された被験者の内訳は、生後 6 か月以上 2 歳未満が 1 名（1.6%）、2 歳以上 6 歳未満が 9 名（14.5%）、6 歳以上 12 歳未満が 35 名（56.5%）、12 歳以上 18 歳未満が 17 名（27.4%）であった。ランダム化された被験者の年齢の平均値（SD）は 9.8（4.1）歳（範囲：1～17 歳）であった。全体として、39 名（62.9%）が男児、23 名（37.1%）が女児で、いずれもアジア人（日本人）であった。ベースラインの体重の平均値（SD）は 36.2（17.4）kg であり、被験者の 8.1%が 5 kg 以上 15 kg 未満、35.5%が 15 kg 以上 30 kg 未満、46.8%が 30 kg 以上 60 kg 未満、9.7%が 60 kg 以上であった。ベースラインの BMI の平均値（SD）は 18.3（3.5）kg/m^2 であり、被験者の 72.6%が 20 kg/m^2 未満、27.4%が 20 kg/m^2 以上であった。

これらの疾患特性は、中等症から重症の患者集団とおおむね一致していた。EASI スコアの平均値（SD）は 25.2（6.8）で、被験者の 45.2%は EASI スコアが 25 以上であった。被験者の 74.2%は IGA スコアが 3（中等度）、25.8%は IGA スコアが 4（重度）であった。6 歳以上 12 歳未満の被験者におけるかゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均の平均値（SD）は 7.5（1.4）、生後 6 か月以上 6 歳未満の被験者における掻破／かゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均の平均値（SD）は 8.0（1.4）、12 歳以上 18 歳未満の被験者におけるそう痒 NRS スコアの日内最大値の週平均の平均値（SD）は 6.8（1.3）であった。

4.3.2 重要な有効性の結果の要約

EFC16823 試験から得られた有効性データより、中等症から重症の AD を有する生後 6 か月以上 18 歳未満の被験者の徴候、症状及び QoL の改善に関して、プラセボ＋TCS 投与に対するデュピルマブ（体重に基づく固定用量）＋TCS 投与の優越性が示された。主要評価項目及び重要な副次評価項目（Week 16 で IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合を除く）において、統計的に有意かつ臨床的に意義のある改善が示された（Week 16 で EASI-75 を達成した被験者の割合［主要評価項目］、Week 16 での EASI スコアの変化率［重要な副次評価項目］、Week 16 でのかゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均の変化率［重要な副次評価項目］）。これらの所見の頑健性は、AD の主な症状であるそう痒に関する副次評価項目における顕著な改善、疾患の重症度及び範囲の改善、並びに患者の QoL 評価における改善からも支持された（表 6）。デュピルマブの有益な効果の発現は迅速であり（最悪のかゆみ NRS スコア及び EASI スコアの変化率での改善は、デュピルマブ投与開始後のそれぞれ Week 3 及び Week 2 という早期に認められた）、投与期間を通して持続した。

さらに、生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人の小児 AD 被験者における有効性データは、生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児、6 歳以上 12 歳未満の児童、12 歳以上 18 歳未満の思春期の小児 AD 被験者を対象とした海外第 3 相試験並びに成人 AD 被験者を対象とした単独療法 2 試験併合データで得られた有効性データとおおむね一致した（4.4 項参照）。

表 6 - Summary of Key Efficacy Results - ITT population - Study EFC16823

Endpoint	Placebo (N=32)	Dupilumab (N=30)	Treatment Difference (95% CI) P-value[a]
Primary Endpoint			
Proportion of patients with EASI-75 at Week 16, n (%)	6 (18.8%)	13 (43.3%)	25.1 (3.26, 46.90) 0.0304
Key Secondary Endpoints			
Percent change in EASI (%EASI) score change from baseline to Week 16, LS mean (SE)	-23.27 (7.81)	-62.65 (7.87)	-39.38 (-60.57, -18.19) 0.0003

Endpoint	Placebo (N=32)	Dupilumab (N=30)	Treatment Difference (95% CI) P-value[a]
Percent change from baseline to Week 16 in weekly average of daily worst itch NRS for participants aged ≥6 years to <12 years old, LS mean (SE)	-6.16 (9.65) (N=18)	-39.45 (10.14) (N=17)	-33.28 (-59.15, -7.42) 0.0117
Proportion of participants with IGA 0 or 1 at Week 16, n (%)	3 (9.4%)	3 (10.0%)	1.5 (-13.73, 16.66) 0.8476
Other Secondary Endpoints			
Change from baseline to Week 16 in percent BSA affected by AD, LS mean (SE)	-8.56 (3.85)	-27.28 (3.84)	-18.73 (-29.23, -8.22) 0.0005
Change from baseline to Week 16 in CDLQI, LS mean (SE)	0.44 (0.77) (N=30)	-2.81 (0.76) (N=28)	-3.25 (-5.28, -1.22) 0.0017
Change from baseline to Week 16 in POEM, LS mean (SE)	-0.89 (1.29)	-8.45 (1.36)	-7.56 (-11.10, -4.03) <.0001

a CMH test was performed on the association between the responder status and intervention group, adjusted by randomization strata (≥6 months to <6 years, ≥6 years to <12 years old and IGA=3, ≥6 years to <12 years old and IGA=4, and ≥12 years at baseline).
AD = atopic dermatitis; BSA = body surface area; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI-75 = 75% reduction in EASI; %EASI = percent change in Eczema Area and Severity Index; IGA = Investigator's Global Assessment; ITT = intent-to-treat; LS = least square; NRS = numerical rating scale; POEM = Patient-Oriented Eczema Measure; SE = standard error.

4.3.3 有効性評価項目

4.3.3.1 デュピルマブによる AD 病変の範囲の減少及び重症度の低下、並びにそう痒の軽減

EFC16823 試験では、EASI スコアの評価により測定した AD 皮膚病変の範囲及び重症度の改善及び患者報告に基づく最悪のかゆみ NRS スコアの改善において、プラセボ＋TCS 投与に対するデュピルマブ＋TCS 投与の優越性が示された（表 6）。

16 週間の投与後、主要有効性評価項目である EASI-75 を達成した被験者の割合は、デュピルマブ＋TCS 群で有意に高かった（デュピルマブ＋TCS 群：43.3%、プラセボ＋TCS 群：18.8%）。また、重要な副次有効性評価項目である EASI スコアの変化率（調整平均）でも、デュピルマブ＋TCS 群で統計的に有意な改善が示された（デュピルマブ＋TCS 群：−62.7%、プラセボ＋TCS 群：−23.3%）。その他の重要な副次評価項目では、6 歳以上 12 歳未満の被験者におけるかゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均の変化率（調整平均）において、デュピルマブ＋TCS 群で統計的に有意な低下が認められており（デュピルマブ＋TCS 群：−39.45%、プラセボ＋TCS 群：−6.16%）、AD の主な症状であるそう痒に対して有意かつ臨床的に意義のある改善が示された。16 週間の投与後に IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合では、デュピルマブ＋TCS 群とプラセボ＋TCS 群の間に有意な差は認められなかった。海外第 3 相試験では、主要評価項目である IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合に基

づく有効性を評価するための検出力を有しており、いずれの年齢層の集団においても IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合はプラセボ群と比較してデュピルマブ群で有意に高かった（思春期被験者［デュピルマブ群：24.4%、プラセボ群：2.4%］、児童被験者［デュピルマブ＋TCS 群：34.2%、プラセボ＋TCS 群：11.4%］、乳幼児被験者［デュピルマブ＋TCS 群：27.7%、プラセボ＋TCS 群：3.9%］）（表 7）。

デュピルマブ＋TCS 投与による効果の発現は迅速であった。かゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均の減少率の平均値（6 歳以上 12 歳未満）において、プラセボ＋TCS 群と比較して、デュピルマブ＋TCS 群でのより大きな改善が Week 3 で認められ、有効性の評価期間を通してそれ以降の各週の評価のいずれの時点でも持続した。また、プラセボ＋TCS 群と比較して、デュピルマブ＋TCS 群での EASI スコアの減少率に基づく皮膚病変の臨床的に有意な改善が Week 2 までに認められ、投与期間を通して持続した（Module 2.7.3 [2.1.1.3 項]）。

EFC16823 試験の AD 病変及びそう痒に関する以下のその他の副次評価項目において、デュピルマブ＋TCS 群で名目上の有意な改善が示された（Module 2.7.3 [2.1.1.3.3 項]）。

- ベースラインから Week 16 までの 3 つの年齢層ごとのそう痒に関する NRS スコアを併合したそう痒の日内最悪値の週平均の変化率（調整平均のプラセボ群に対する差：−21.47%［95% CI：−37.50, −5.43］、p = 0.0087）
- 6 歳以上 12 歳未満の被験者におけるベースラインから Week 16 までのかゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均の変化量（調整平均のプラセボ群に対する差：−2.18［95% CI：−4.01, −0.35］、p = 0.0194）
- ベースラインから Week 16 までの BSA に占める AD 病変の割合の変化量（調整平均のプラセボと群に対する差：−18.73%［95% CI：−29.23, −8.22］、p = 0.0005）
- ベースラインから Week 16 までの POEM スコアの変化量（調整平均のプラセボ群に対する差：−7.56［95% CI：−11.10, −4.03］、p < 0.001）
- Week 16 で EASI-50 を達成した被験者の割合（デュピルマブ＋TCS 群：73.3%、プラセボ＋TCS 群：31.3%、p = 0.0014）

4.3.3.2　デュピルマブ投与による小児 AD 患者の QoL の改善

EFC16823 試験で、デュピルマブ＋TCS 群において CDLQI スコア（4 歳以上の被験者における QoL）のベースラインからの大幅な減少が認められ、デュピルマブ＋TCS 群ではプラセボ＋TCS 群より健康関連 QoL の有意な改善が示された。ベースラインから Week 16 までの CDLQI スコアの変化量の調整平均は、デュピルマブ＋TCS 群で−2.8、プラセボ＋TCS 群で 0.4 であった（表 6）。

EFC16823 試験では、IDQOL スコア（4 歳未満の被験者における QoL）の評価対象被験者数がデュピルマブ＋TCS 群及びプラセボ＋TCS 群で各 2 名と非常に少なかったが、デュピルマブ＋TCS 群の両被験者において、ベースラインからの変化量に数値的に大きな改善が認められた（Module 5.3.5.1

EFC16823 First-step analysis CSR [Section 5.1.4.8])。各被験者のベースラインから Week 16 までの IDQOL スコアの変化量は、デュピルマブ＋TCS 群で−14.0 及び−8.0、プラセボ＋TCS 群で−1.0 及び 5.0 であった。R668-AD-1539 試験 Part B では、IDQOL スコアにおいて、デュピルマブ＋TCS 群はプラセボ＋TCS 群と比較して統計的に有意な改善を示し、ベースラインから Week 16 までの IDQOL スコアの変化量の調整平均はデュピルマブ＋TCS 群で−10.9、プラセボ＋TCS 群で−2.0 であった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part B CSR [Section 5.1.4.12]）。

4.4 AD に対するデュピルマブの臨床開発プログラムの試験間の有効性データの比較

本項では、主に国内第 3 相試験（EFC16823 試験）の主要評価項目及び重要な副次評価項目について考察する。EFC16823 試験とその他の試験では試験デザインに違いがあることを考慮し（1.4.2.1 項参照）、これらの試験の有効性の結果の併合は行わなかったが、日本人の小児 AD 患者と日本人以外の小児 AD 患者におけるデュピルマブの有効性の一貫性を示すことを目的に、海外第 3 相試験（R668-AD-1526 試験、R668-AD-1652 試験、R668-AD-1539 試験 Part B）の有効性の結果についても本項で言及した。

EFC16823 試験（ITT 集団）において、主要評価項目及び 2 つの重要な副次評価項目について、プラセボ＋TCS 投与に対するデュピルマブ＋TCS 投与の優越性が示された。これらの評価項目は、Week 16 で EASI-75 を達成した被験者の割合（主要評価項目）、Week 16 での EASI スコアの変化率（重要な副次評価項目）、及び 6 歳以上 12 歳未満の被験者におけるかゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均の変化率（重要な副次評価項目）である。EFC16823 試験では、Week 16 で IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合（重要な副次評価項目）に、デュピルマブ＋TCS 群とプラセボ＋TCS 群で有意な差は認められなかった。

以下に示す用法・用量を、デュピルマブの臨床開発プログラムの試験間で有効性データを比較する際の用法・用量として用いた。これらの用法・用量は、定常状態におけるデュピルマブのトラフ濃度が同程度であることが示されている（Module 2.7.2 [3.1.4 項]）。

- R668-AD-1526 試験（12 歳以上 18 歳未満）：デュピルマブ 200 mg q2w（体重 60 kg 未満の被験者）又は 300 mg q2w（体重 60 kg 以上の被験者）
- R668-AD-1652 試験（6 歳以上 12 歳未満）：デュピルマブ 300 mg q4w（体重 15 kg 以上 30 kg 未満の被験者）又は 200 mg q2w（体重 30 kg 以上の被験者）
- R668-AD-1539 試験 Part B（生後 6 か月以上 6 歳未満）：デュピルマブ 200 mg q4w（体重 5 kg 以上 15 kg 未満の被験者）又は 300 mg q4w（15 kg 以上 30 kg 未満の被験者）
- 単独療法 2 試験併合データ（Pooled SOLO［R668-AD-1334/SOLO 1 試験及び R668-AD-1416/SOLO 2 試験］）（成人）：デュピルマブ 300 mg q2w

日本人の小児 AD 患者を対象とした国内第 3 相試験（EFC16823 試験）の主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果は、EFC16823 試験で精度が十分でなかった Week 16 で IGA スコアが 0 又は 1 を達

成した被験者の割合を除き、全体的に日本人以外の小児 AD 患者を対象とした海外第 3 相試験（R668-AD-1526 試験、R668-AD-1652 試験、R668-AD-1539 試験 Part B）及び成人 AD 患者を対象とした単独療法 2 試験併合データの結果と概して一致していた（表 7）。これらの小児 AD 患者を対象とした国内第 3 相試験及び海外第 3 相試験、並びに成人 AD 患者を対象とした単独療法 2 試験併合データにおける EASI-75 を達成した被験者の割合、EASI スコアの変化率、IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合、及びかゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均の変化率のフォレストプロットをそれぞれ図 9 から図 12 に示す。

EFC16823 試験の日本人の小児被験者におけるデュピルマブ群での Week 16 で EASI-75 を達成した被験者の割合は、生後 6 か月以上 6 歳未満及び 6 歳以上 12 歳未満の日本人以外の小児被験者と比較して数値的に低かったが、12 歳以上 18 歳未満の日本人以外の思春期の被験者及び成人被験者と同程度であった。

EFC16823 試験の日本人の小児被験者におけるデュピルマブ群での Week 16 で IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合は、生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人以外の小児被験者及び成人被験者と比較して数値的に低かった。

ITT 集団における Week 16 で IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合は、EFC16823 試験ではデュピルマブ＋TCS 群（10.0%［3/30 名］）とプラセボ＋TCS 群（9.4%［3/32 名］）で同程度（p = 0.8476）であったが、小児 AD の海外第 3 相試験及び成人 AD の単独療法 2 試験併合データではプラセボ群に対するデュピルマブ群の優越性が示された。

有効性の結果に関する EFC16823 試験と小児 AD の海外第 3 相試験及び成人 AD の単独療法 2 試験併合データで僅かに異なる傾向が認められたことの解釈に際しては、EFC16823 試験の被験者数が限定的であったこと、並びに試験間で治験対象集団及びデザインが異なることを考慮する必要がある。特に EFC16823 試験では、IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合についての群間差を評価するための被験者数が十分ではなかった。さらに、EFC16823 試験では被験者集団のベースラインの疾患重症度が低かったために、小児 AD の海外第 3 相試験及び成人 AD の単独療法 2 試験併合データと比較して、EFC16823 試験で EASI-75 を達成した被験者の割合においてプラセボ群で高い反応が観察される傾向が見られたと考えられる。

全体として、日本人の小児 AD 患者を対象とした国内試験（EFC16823 試験）でのデュピルマブの有効性の結果は、プラセボ群との差が数値的に小さかったものの、生後 6 か月以上 6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上 18 歳未満の小児 AD を対象としたそれぞれの海外第 3 相試験、並びに成人 AD で認められた結果とおおむね一致していた。さらに、異なる年齢層間で結果が一致していたことは、AD の病態生理は異なる年齢層間で大きな違いがないという概念、及び年齢はデュピルマブ投与に対する反応において重要な因子ではないことを裏付けている。

表 7 - Comparison between Japanese and Global Populations' (6 months to <6 years, 6 to <12 years, 12 to <18 years, Adult) Data on Primary and Key Secondary Efficacy Endpoints

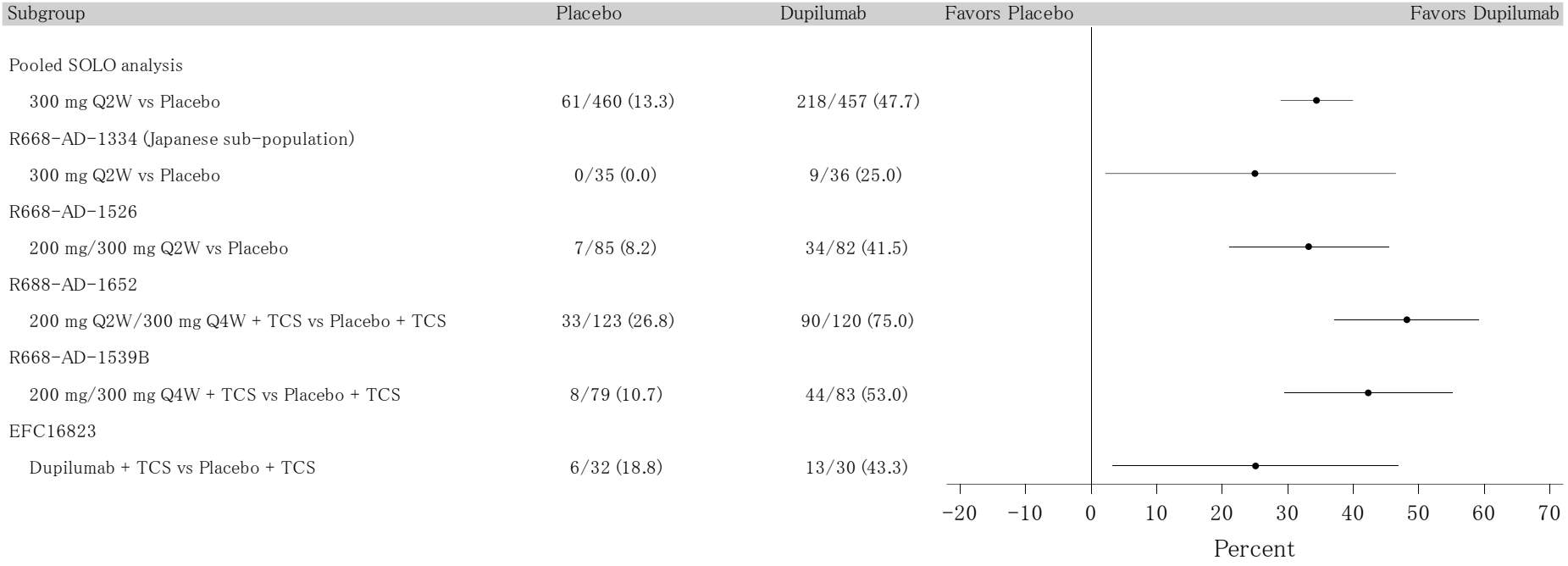
	Pediatric population aged 6 months to <18 years			**Pediatric population aged 6 months to <6 years**			**Pediatric population aged 6 to <12 years**			**Pediatric population aged 12 to <18 years**			**Adults**		
	EFC16823 (Phase 3)			**R668-AD-1539 Part B Study (Phase 3)**			**R668-AD-1652 Study (Phase 3)**			**R668-AD-1526 Study (Phase 3)**			**Pooled SOLO[1] (Phase 3) (*Japanese adult participants in SOLO 1*)[5]**		
	Placebo + TCS	**Dupilumab[3] + TCS**	**Difference vs. Placebo (95% CI)**	**Placebo + TCS**	**Dupilumab 200/300 mg q4w + TCS**	**Difference vs. Placebo (95% CI)**	**Placebo + TCS**	**Dupilumab 200mg/ q2w/300 mg q4w + TCS[6]**	**Difference vs. Placebo (95% CI)**	**Placebo**	**Dupilumab 200/300 mg q2w[7]**	**Difference vs. Placebo (95% CI)**	**Placebo**	**Dupilumab 300 mg q2w**	**Difference vs. Placebo (95% CI)**
N [4]	32	30		79	83		123	120		85	82		460 *(35)*	457 *(36)*	
Patients achieving EASI-75 at Week 16, %	18.8	43.3	25.1 (3.26, 46.90)	10.7	53.0	42.3 (29.47, 55.16)	26.8	75.0	48.2 (37.16, 59.19)	8.2	41.5	33.2 (21.07, 45.39)	13.3 *(0)*	47.7 *(25.0)*	34.4 (28.91, 39.97) *(25.0 [2.2, 46.5])*
% Change in EASI from baseline to Week 16, LS mean (SE)	-23.27 (7.81)	-62.65 (7.87)	-39.38 (-60.57, -18.19)	-19.6 (5.13)	-70.0 (4.85)	-50.4 (-62.38, -38.40)	-48.6 (2.46)	-82.3 (2.36)	-33.7 (-40.29, -27.13)	-23.6 (5.49)	-65.9 (3.99)	-42.3 (-55.60, -29.04)	-34.3 (2.25)	-70.0 (1.81)	-35.7 (-41.28, -30.16)
% Change in weekly average of pruritus NRS from baseline to Week 16, LS mean (SE)[2]	-6.16 (9.65)	-39.45 (10.14)	-33.28 (-59.15, -7.42)	-2.2 (5.22)	-49.4 (5.03)	-47.1 (-59.47, -34.79)	-26.0 (2.90)	-56.5 (2.80)	-30.6 (-38.31, -22.81)	-19.0 (4.09)	-47.9 (3.43)	-29.0 (-39.54, -18.38)	-20.5 (1.92)	-47.4 (1.71)	-26.8 (-31.69, -21.99)
Patients achieving IGA 0 or 1 at Week 16, %	9.4	10.0	1.5 (-13.73, 16.66)	3.9	27.7	23.8 (13.27, 34.37)	11.4	34.2	22.8 (12.61, 32.96)	2.4	24.4	22.0 (12.20, 31.87)	9.3 *(2.9)*	37.0 *(19.4)*	27.6 (22.47, 32.80) *(16.6 [-6.4, 38.8])*

CI = confidence interval; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI-75 = 75% reduction in EASI; IGA = Investigator's Global Assessment; LS = least squares; NRS = numerical rating scale; q2w = every 2 weeks; q4w = every 4 weeks; SE = standard error; TCS = topical corticosteroid.

[1] Including pivotal studies SOLO 1 R668-AD-1334 and SOLO 2 R668-AD-1416 in adults (submitted in the initial AD marketing application).

[2] In EFC16823, the results for worst itch NRS in pediatric participants aged 6 to <12 years are presented in the table as this is one of the key secondary endpoints. Pruritus NRS in other studies: a worst scratch/itch NRS for pediatric population aged 6 months to <6 years in R668-AD-1539 Part B; a worst itch NRS for pediatric population aged 6 to <12 years in R668-AD-1652; a Peak Pruritus NRS for pediatric participants aged 12 to <18 years and adult data in R668-AD-1526 and Pooled SOLO.
[3] For double-blind randomized treatment period: An initial loading dose of 600 mg (2 injections of 300 mg) on Day 1 for all participants weighing ≥60 kg followed by 300 mg q2w. An initial loading dose of 400 mg (2 injections of 200 mg) on Day 1 for all participants weighing ≥30 to <60 kg followed by 200 mg q2w. One injection of 300 mg q4w for all participants weighing ≥15 to <30 kg. One injection of 200 mg q4w for all participants weighing ≥5 to <15 kg.
[4] ITT for EFC16823, FAS for the other studies.
[5] EASI-75 and IGA (0,1) results for Japanese adult participants in SOLO 1 study (R668-AD-1334) have been submitted in the initial AD marketing application. Results for percent change in EASI or weekly average of pruritus NRS were not available.
[6] Pooled from dupilumab 300 mg q4w (participants ≥15 to <30 kg) and 200 mg q2w (participants ≥30 kg)
[7] Pooled from dupilumab 200 mg q2w (participants <60 kg) and 300 mg q2w (participants ≥60 kg)
Source: Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR Table 20, Table 22, Table 23, and Table 24; Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part B CSR Post-text Tables 6.1.1.1/1, 6.1.2.1/1, 6.2.1.1/1, and 6.2.2.1/1 for children ≥6 months to <6 years data; Module 5.3.5.1 R668-AD-1526 Primary analysis CSR Post-text Tables 6.1.1.1/1, 6.1.2.1/1, 6.2.1.1/1, and 6.2.2.1/1 for adolescent data; and the initial AD marketing application Module 5.3.5.3 ISE Pool 1 Tables 6.1.1.1/1, 6.1.1.2/9, 6.2.1.1/1, 6.2.1.2/9, 6.2.3.1/1, and 6.2.9.1/1 for adult data.
Source for children ≥6 to <12 years data in R668-AD-1652:
/sasdata/Data/Production/BDM/R668/R668-AD/R668-AD/Global-sub-ped-0611/PMDA/Efficacy_Mar2022/Programs/TFL/Generated/T_easi75_cmh_0601020101jp.sas (jinghua.yuan 29MAR2022 10:13 SAS Linux 9.4)
/sasdata/Data/Production/BDM/R668/R668-AD/R668-AD/Global-sub-ped-0611/PMDA/Efficacy_Mar2022/Programs/TFL/Generated/T_eapchg_mi_0602010101jp.sas (jinghua.yuan 28MAR2022 13:53 SAS Linux 9.4)
/sasdata/Data/Production/BDM/R668/R668-AD/R668-AD/Global-sub-ped-0611/PMDA/Efficacy_Mar2022/Programs/TFL/Generated/T_nrspchg_mi_0602020101jp.sas (jinghua.yuan 28MAR2022 13:53 SAS Linux 9.4)
/sasdata/Data/Production/BDM/R668/R668-AD/R668-AD/Global-sub-ped-0611/PMDA/Efficacy_Mar2022/Programs/TFL/Generated/T_iga01_cmh_0601010101jp.sas (jinghua.yuan 29MAR2022 10:13 SAS Linux 9.4)

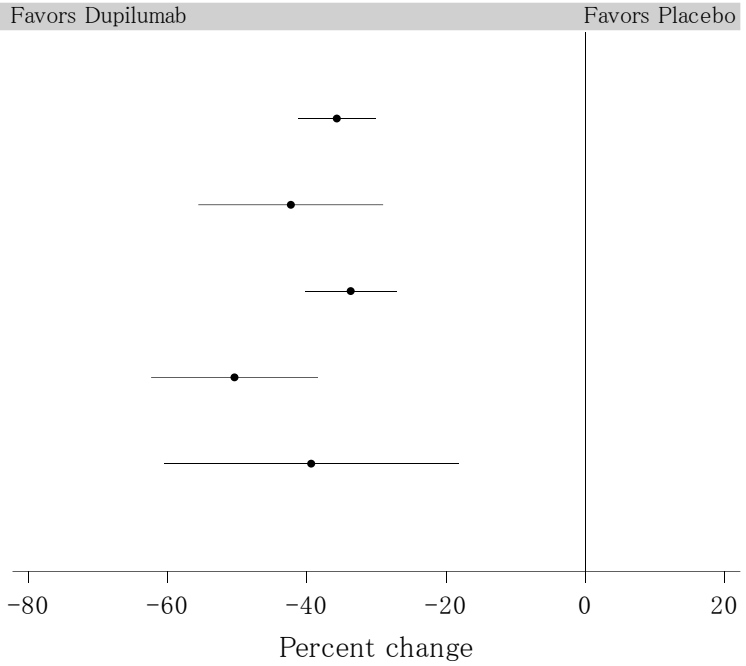
図 9 - Forest Plot of Proportion of Participants Achieving EASI-75 at Week 16 in Pooled SOLO, R668-AD-1526, R668-AD-1652, R668-AD-1539 Part B, and EFC16823 Studies



Note: Pooled SOLO (SOLO 1 R668-AD-1334 and SOLO 2 R668-AD-1416): adults; R688-AD-1526: pediatric population aged 12 to <18 years; R688-AD-1652: pediatric population aged 6 to <12 years; R688-AD-1539B: pediatric population aged 6 months to <6 years; EFC16823: Japanese pediatric population aged 6 months to <18 years.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2022_03_JPN/REPORT/PGM/req20220428.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_pool_easi75_i_f_i.rtf (27JUN2022 3:44)

図 10 - Forest Plot of Percent Change in EASI Score from Baseline to Week 16 in Pooled SOLO, R668-AD-1526, R668-AD-1652, R668-AD-1539 Part B, and EFC16823 Studies

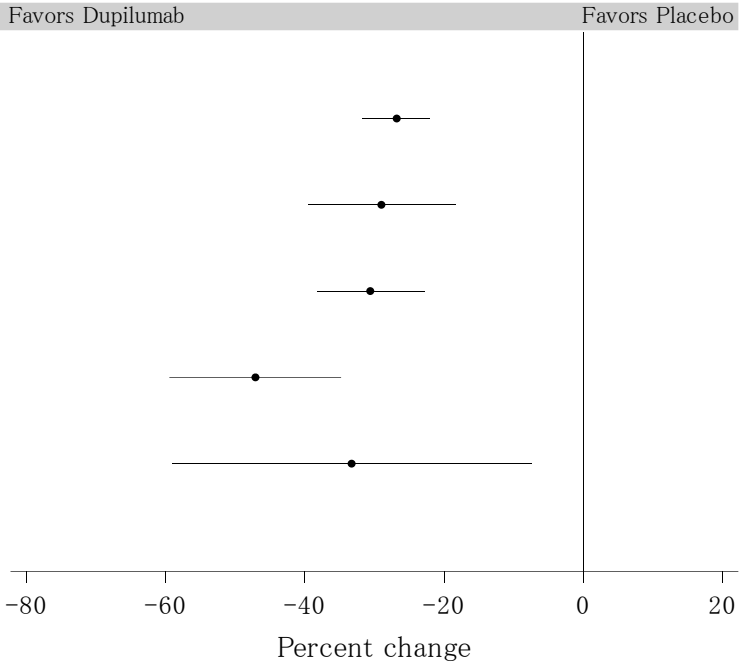
Subgroup	Placebo	Dupilumab
Pooled SOLO analysis		
300 mg Q2W vs Placebo	−34.3 (2.25)	−70.0 (1.81)
R668-AD-1526		
200 mg/300 mg Q2W vs Placebo	−23.6 (5.49)	−65.9 (3.99)
R688-AD-1652		
200 mg Q2W/300 mg Q4W + TCS vs Placebo + TCS	−48.6 (2.46)	−82.3 (2.36)
R668-AD-1539B		
200 mg/300 mg Q4W + TCS vs Placebo + TCS	−19.6 (5.13)	−70.0 (4.85)
EFC16823		
Dupilumab + TCS vs Placebo + TCS	−23.27 (7.81)	−62.65 (7.87)



Note: Pooled SOLO (SOLO 1 R668-AD-1334 and SOLO 2 R668-AD-1416): adults; R688-AD-1526: pediatric population aged 12 to <18 years; R688-AD-1652: pediatric population aged 6 to <12 years; R688-AD-1539B: pediatric population aged 6 months to <6 years; EFC16823: Japanese pediatric population aged 6 months to <18 years.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2022_03_JPN/REPORT/PGM/req20220624.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_pool_easi_p_i_f_i.rtf (27JUN2022 3:44)

図 11 - Forest Plot of Percent Change from Baseline to Week 16 in Weekly Average of Daily Worst Itch NRS in Pooled SOLO, R668-AD-1526, R668-AD-1652, R668-AD-1539 Part B, and EFC16823 Studies

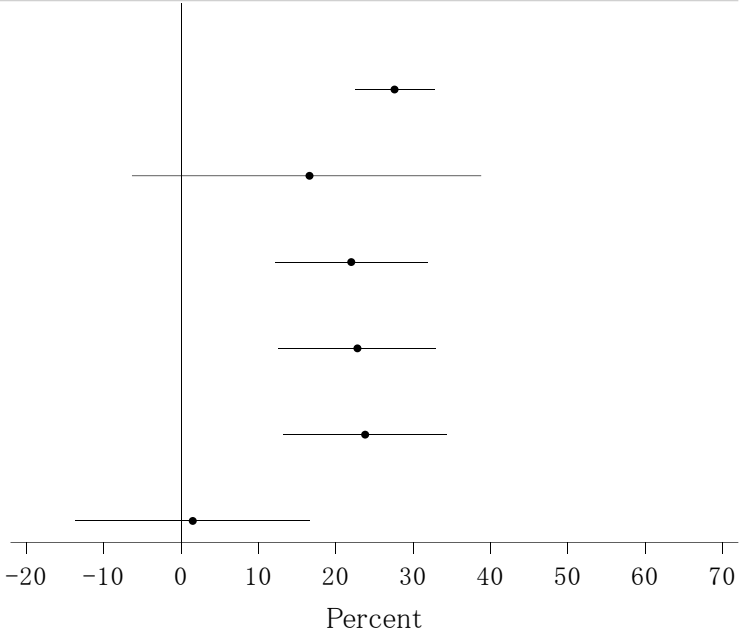
Subgroup	Placebo	Dupilumab
Pooled SOLO analysis		
300 mg Q2W vs Placebo	−20.5 (1.92)	−47.4 (1.71)
R668-AD-1526		
200 mg/300 mg Q2W vs Placebo	−19.0 (4.09)	−47.9 (3.43)
R688-AD-1652		
200 mg Q2W/300 mg Q4W + TCS vs Placebo + TCS	−26.0 (2.90)	−56.5 (2.80)
R668-AD-1539B		
200 mg/300 mg Q4W + TCS vs Placebo + TCS	−2.2 (5.22)	−49.4 (5.03)
EFC16823		
Dupilumab + TCS vs Placebo + TCS	−6.16 (9.65)	−39.45 (10.14)



Note: Pooled SOLO (SOLO 1 R668-AD-1334 and SOLO 2 R668-AD-1416): adults; R688-AD-1526: pediatric population aged 12 to <18 years; R688-AD-1652: pediatric population aged 6 to <12 years; R688-AD-1539B: pediatric population aged 6 months to <6 years; EFC16823: Japanese pediatric population aged 6 months to <18 years.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2022_03_JPN/REPORT/PGM/req20220624.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_pool_nrs_p_i_f_i.rtf (27JUN2022 3:44)

図 12 - Forest Plot of Proportion of Participants with IGA 0 or 1 at Week 16 in Pooled SOLO, R668-AD-1526, R668-AD-1652, R668-AD-1539 Part B, and EFC16823 Studies

Subgroup	Placebo	Dupilumab
Pooled SOLO analysis		
300 mg Q2W vs Placebo	43/460 (9.3)	169/457 (37.0)
R668-AD-1334 (Japanese sub-population)		
300 mg Q2W vs Placebo	1/35 (2.9)	7/36 (19.4)
R668-AD-1526		
200 mg/300 mg Q2W vs Placebo	2/85 (2.4)	20/82 (24.4)
R688-AD-1652		
200 mg Q2W/300 mg Q4W + TCS vs Placebo + TCS	14/123 (11.4)	41/120 (34.2)
R668-AD-1539B		
200 mg/300 mg Q4W + TCS vs Placebo + TCS	3/79 (3.9)	23/83 (27.7)
EFC16823		
Dupilumab + TCS vs Placebo + TCS	3/32 (9.4)	3/30 (10.0)



Note: Pooled SOLO (SOLO 1 R668-AD-1334 and SOLO 2 R668-AD-1416): adults; R688-AD-1526: pediatric population aged 12 to <18 years; R688-AD-1652: pediatric population aged 6 to <12 years; R688-AD-1539B: pediatric population aged 6 months to <6 years; EFC16823: Japanese pediatric population aged 6 months to <18 years.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2022_03_JPN/REPORT/PGM/req20220428.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_pool_iga_i_f_i.rtf (27JUN2022 3:44)

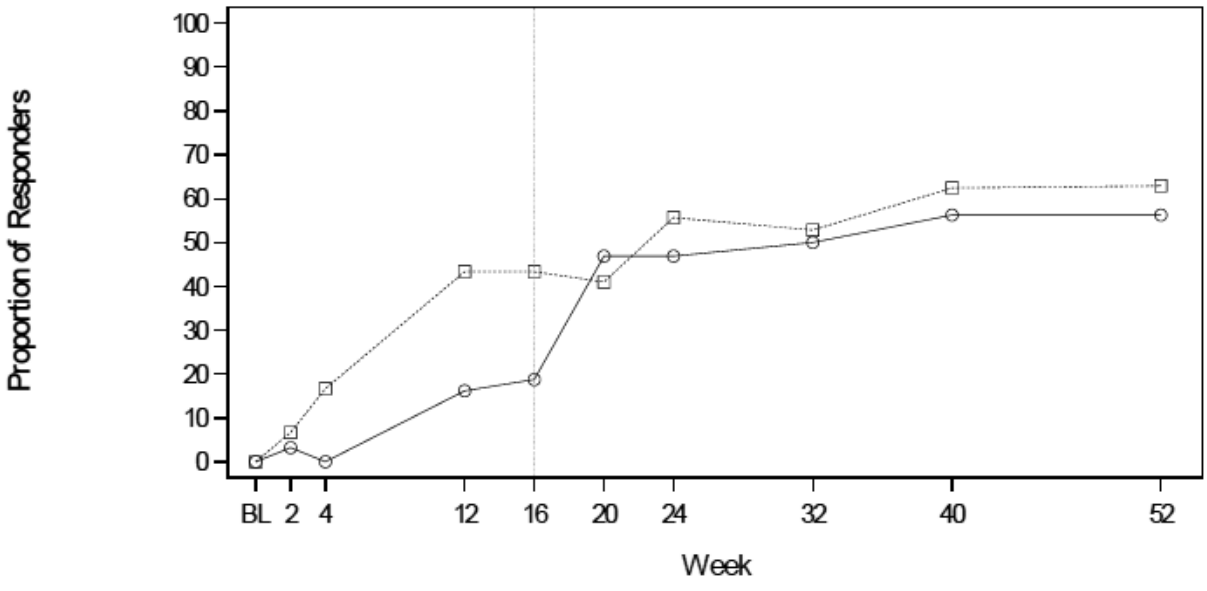
4.5 効果の持続

EFC16823 試験の OLE 期間において、「デュピルマブ／デュピルマブ群」はランダム化投与期間にデュピルマブを投与され OLE 期間もデュピルマブを投与された被験者集団、「プラセボ／デュピルマブ群」はランダム化投与期間にプラセボを投与され OLE 期間（Week 16 以降）にデュピルマブを投与された被験者集団とする。

4.5.1 EASI-75 を達成した被験者の割合

EFC16823 試験において、デュピルマブ／デュピルマブ群で EASI-75 を達成した被験者の割合は、OLE 期間（Week 16 から Week 52 まで）を通して維持された（EASI-75 を達成した被験者の割合：Week 16 で 43.3%、Week 24 で 55.7%、Week 32 で 52.8%、Week 40 で 62.4%、及び Week 52 で 62.9%）（図 13）。

図 13 - Proportion of Participants with EASI-75 by Visit by Treatment Group (16 Weeks of Randomization Treatment Period and 36 Weeks of OLE Period up to Week 52) - ITT Population - Study EFC16823



Number of responders

PLB/DUPI (N=32)	0	1	0	5	6	15	15	16	18	18
DUPI/DUPI (N=30)	0	2	5	13	13	13	17	16	19	19

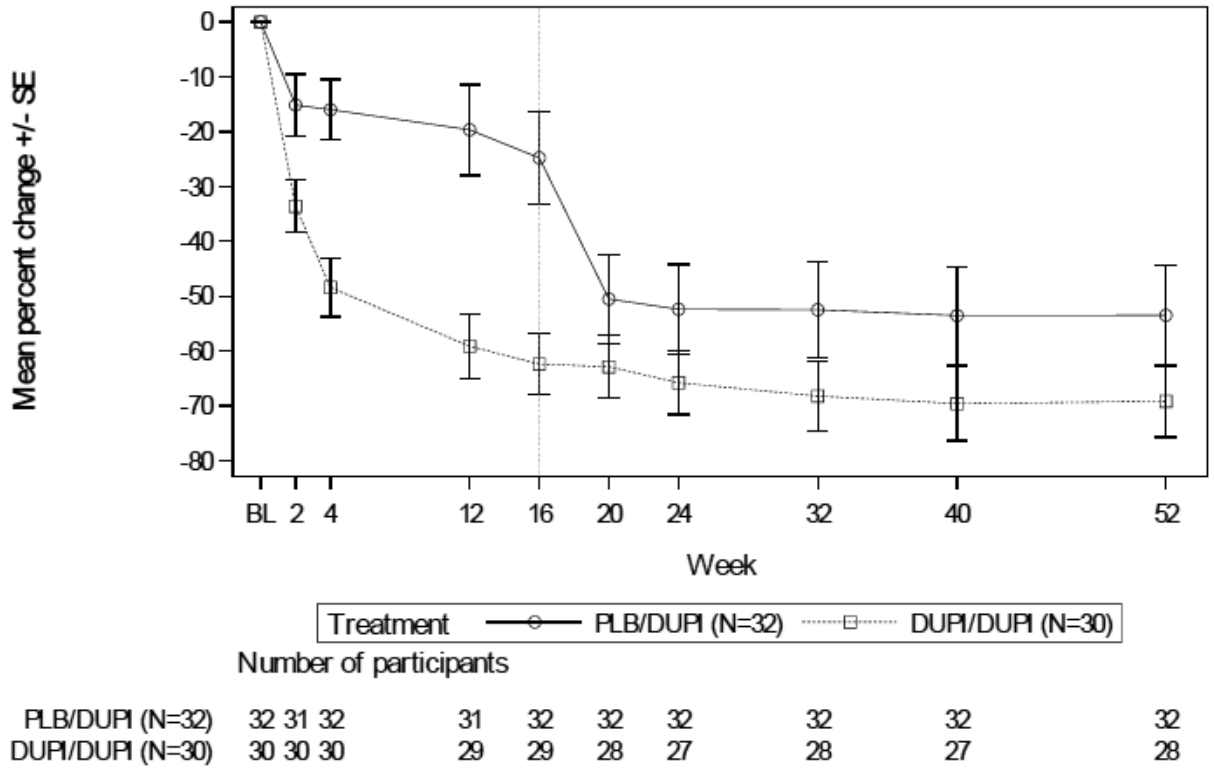
EASI: Eczema Area and Severity Index, EASI-75: ≥75% improvement from baseline EASI, DUPI: Dupilumab, PLB: Placebo
Current data cutoff: [redacted]20[redacted]
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16823/CSR_02/REPORT/PGM/eff_resp_i_f_i.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_easi75_wk16_i_f_i.rtf (13JAN2023 2:11)

海外 OLE 試験である R668-AD-1434 試験において、EASI-75 を達成した被験者の割合は 52 週間を超えて維持された（Modul 2.7.3 [5.1.2.1 項]［12 歳以上 18 歳未満］、[5.1.2.2 項]［6 歳以上 12 歳未満］、及び[5.1.2.3 項]［生後 6 か月以上 6 歳未満］）。

4.5.2 EASI スコアのベースラインからの平均変化率

EFC16823 試験において、デュピルマブ／デュピルマブ群での EASI スコアのベースラインからの変化率は、OLE 期間（Week 16 から Week 52 まで）を通して維持された。EASI スコアの平均値（ベースラインからの平均変化率）は、ベースラインで 23.85、Week 16 で 8.87（−62.40%）、Week 24 で 8.01（−65.80%）、Week 32 で 7.40（−68.23%）、Week 40 で 7.05（−69.61%）、及び Week 52 で 7.01（−69.16%）であった（図 14）。

図 14 - Percent Change in EASI (%EASI) Score Change from Baseline by Visit by Treatment Group (16 Weeks of Randomization Treatment Period and 36 Weeks of OLE Period up to Week 52) - ITT Population - Study EFC16823



Number of participants

PLB/DUPI (N=32)	32	31	32	31	32	32	32	32	32	32
DUPI/DUPI (N=30)	30	30	30	29	29	28	27	28	27	28

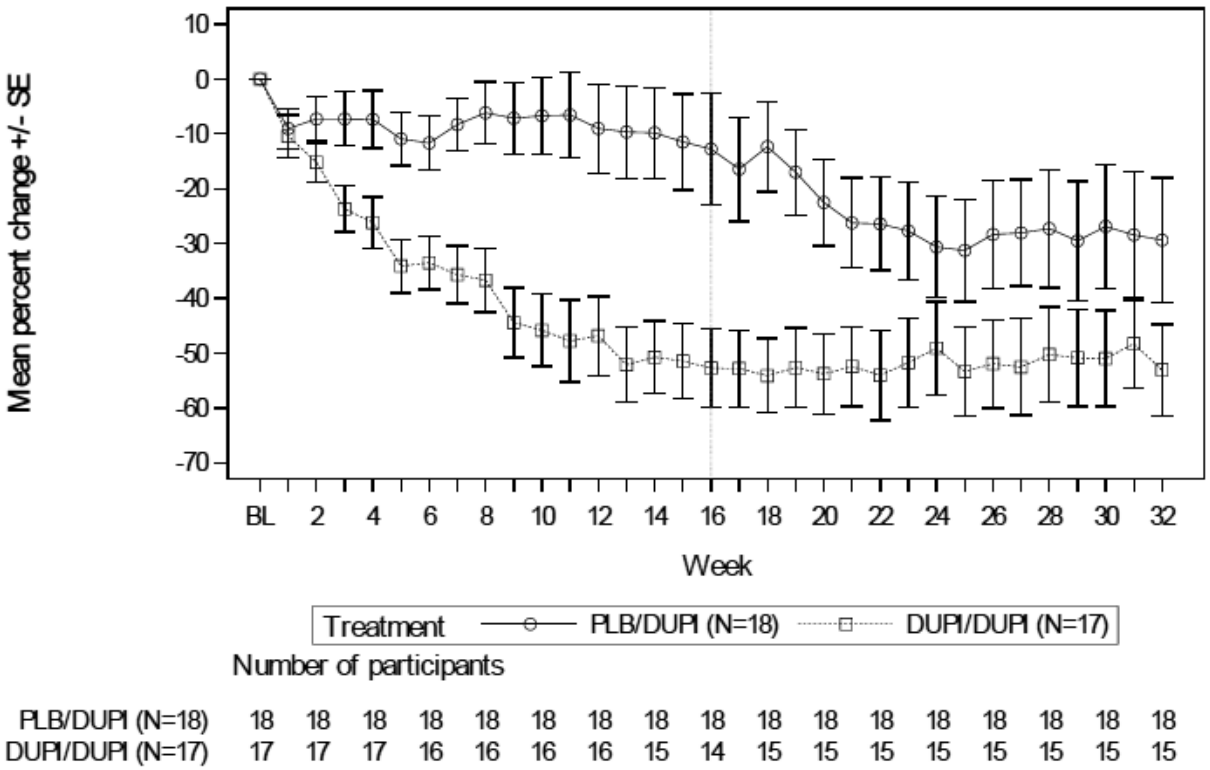
%EASI: percent change in Eczema Area and Severity Index, DUPI: Dupilumab, PLB: Placebo
Current data cutoff: [redacted]20[redacted]
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16823/CSR_02/REPORT/PGM/eff_ancova_i_f_i.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_easi_p_wk16_i_f_i.rtf (13JAN2023 2:11)

海外 OLE 試験である R668-AD-1434 試験において、EASI スコアのベースラインからの変化率の減少の程度は 52 週間を超えて維持された（Module 2.7.3 [5.2.2.1 項]［12 歳以上 18 歳未満］、[5.2.2.2 項]［6 歳以上 12 歳未満］、及び[5.2.2.3 項]［生後 6 か月以上 6 歳未満］）。

4.5.3 6 歳以上 12 歳未満の被験者におけるかゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均のベースラインからの変化率

EFC16823 試験において、デュピルマブ／デュピルマブ群では 6 歳以上 12 歳未満の被験者でのかゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均のベースラインからの変化率は、OLE 期間（Week 16 から Week 32 まで）を通して維持された。かゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均の平均値（ベースラインからの平均変化率）は、ベースラインで 7.57、Week 16 で 3.55（−52.75%）、Week 24 で 3.90（−49.10%）、及び Week 32 で 3.61（−53.07%）であった（図 15）。

図 15 - Percent Change from Baseline by Visit in Weekly Average of Daily Worst Itch NRS for Participants Aged ≥6 Years to <12 Years Old by Treatment Group (16 Weeks of Randomization Treatment Period and 16 Weeks of OLE Period up to Week 32) - ITT Population - Study EFC16823



Number of participants

PLB/DUPI (N=18)	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
DUPI/DUPI (N=17)	17	17	17	16	16	16	16	15	14	15	15	15	15	15	15	15	15	15

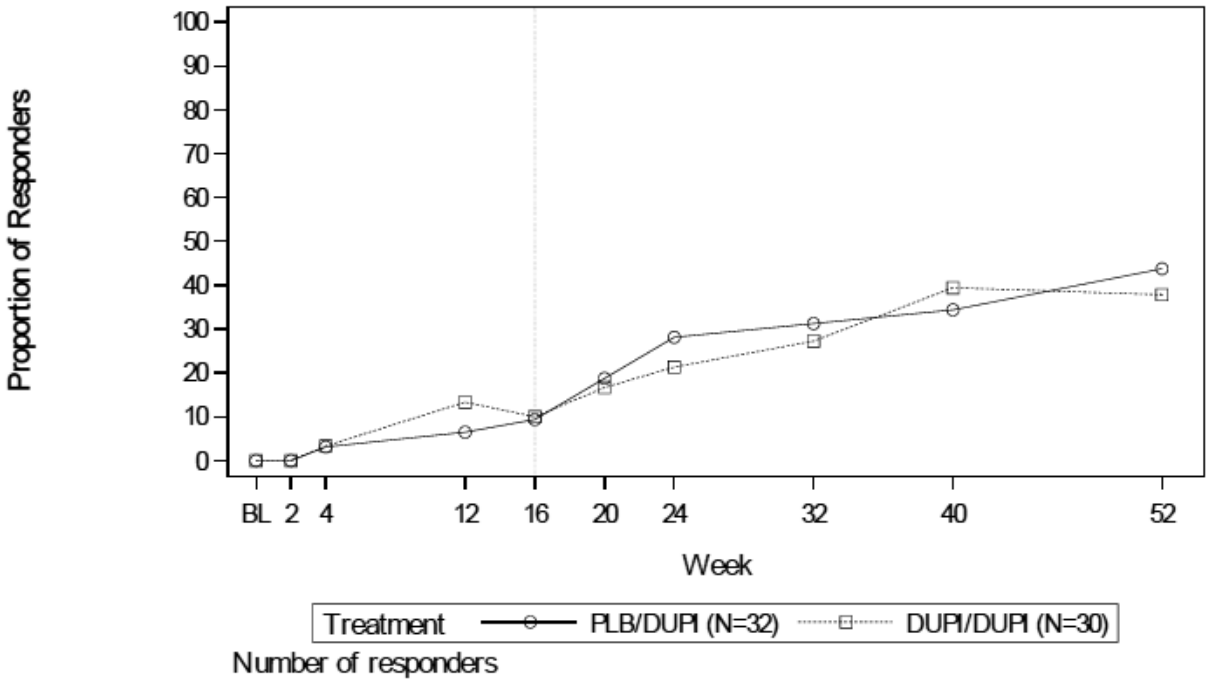
NRS: numerical rating scale, DUPI: Dupilumab, PLB: Placebo
Current data cutoff: [redacted]20[redacted]
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16823/CSR_02/REPORT/PGM/eff_ancova_i_f_i.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_inrs_p_wk16_i_f_i.rtf (13JAN2023 2:11)

海外 OLE 試験である R668-AD-1434 試験において、6 歳以上 12 歳未満の被験者におけるかゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均の R668-AD-1412 試験のベースラインからの変化率の減少の程度は 52 週間を超えて維持された（Module 2.7.3 [5.3.2 項]［6 歳以上 12 歳未満］）。

4.5.4 IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合

EFC16823 試験において、OLE 期間（Week 16 から Week 52 まで）におけるデュピルマブ／デュピルマブ群で IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合は、経時的に Week 40 まで増加し、それ以降は Week 52 まで維持された。IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合は、Week 16 で 10.0%、Week 24 で 21.3%、Week 32 で 27.3%、Week 40 で 39.4%、及び Week 52 で 37.8%であった（図 16）。

図 16 - Proportion of Participants with IGA 0 or 1 by Visit by Treatment Group (16 Weeks of Randomization Treatment Period and 36 Weeks of OLE Period up to Week 52) - ITT Population - Study EFC16823



Number of responders

PLB/DUPI (N=32)	0	0	1		2	3	6	9	10	11	14
DUPI/DUPI (N=30)	0	0	1		4	3	5	7	8	11	11

IGA: Investigator's Global Assessment, DUPI: Dupilumab, PLB: Placebo
Current data cutoff: [redacted]20[redacted]
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16823/CSR_02/REPORT/PGM/eff_resp_i_f_i.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_iga_wk16_i_f_i.rtf (13JAN2023 2:11)

海外 OLE 試験である R668-AD-1434 試験において、IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合は 52 週間を超えて維持された（Module 2.7.3 [5.4.2.1 項]［12 歳以上 18 歳未満］、[5.4.2.2 項]［6 歳以上 12 歳未満］、及び[5.4.2.3 項]［生後 6 か月以上 6 歳未満］）。

4.6 有効性に関する考察及び結論

国内第 3 相試験（EFC16823 試験）において、日本人の生後 6 か月以上 18 歳未満の中等症から重症の AD を有する小児患者を対象に TCS 併用下でデュピルマブを投与した結果、AD の徴候及び症状、並びに QoL について、プラセボと比較して統計的に有意な改善が示された。

デュピルマブの投与は、小児 AD 患者を対象とした海外試験で認められた結果と同様に、以下の AD の指標について迅速かつ頑健な統計的に有意で臨床的に意義のある改善をもたらした。また、その効果は 16 週間のランダム化投与期間及びそれに続く OLE 期間にわたって持続した。

- EASI で測定した AD 病変
- 最悪のかゆみ NRS で測定したかゆみ（6 歳以上 12 歳未満）
- CDLQI で測定した QoL（4 歳以上）
- POEM で測定した AD の重症度に関する被験者又は保護者の評価（ランダム化投与期間のみ）

EFC16823 試験では、AD 病変及びそう痒の評価において早期にプラセボとの効果の差が認められ、デュピルマブの投与により被験者の AD に迅速な改善がもたらされた。EASI スコアの減少率に基づく皮膚病変の改善がプラセボ群と比べてデュピルマブ群で Week 2 までに認められ、投与期間を通して持続した。6 歳以上 12 歳未満の AD 患者において、16 週間の投与期間中の各週の評価におけるかゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均のベースラインからの平均減少率は、プラセボ群と比較して、デュピルマブ群で Week 3 以降その程度が大きかった。さらに、体重が 15 kg 以上 30 kg 未満で 300 mg を q4w で投与された日本人被験者には初回用量を投与しなかったが、有効性への不利な影響は認められず（Module 2.7.3 [4.2 項]）、その効果は、EFC16823 試験の全体集団や海外第 3 相試験（R668-AD-1652 試験）で初回用量 600 mg を投与後に 300 mg を q4w で投与された被験者集団で認められた効果と同程度であった。EFC16823 試験では、被験者数が限定的であったために、IGA スコア、IDQOL スコア、及び一部のそう痒に関する NRS スコア（生後 6 か月以上 6 歳未満、12 歳以上 18 歳未満）の評価項目で統計的な有意差を示すことができなかった。しかし、これらの評価項目におけるデュピルマブの治療効果は、海外試験で認められた頑健な結果によって裏付けられている。

上述した日本人の生後 6 か月以上 18 歳未満の小児 AD 患者を対象とした EFC16823 試験での有効性の結果は、日本人以外の小児 AD 患者（生後 6 か月以上 6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上 18 歳未満）を対象とした海外第 3 相試験、及び成人 AD 患者を対象とした単独療法 2 試験併合データでの有効性の結果と全年齢層にわたって全般的に同様であったことから裏付けられた。

EFC16823 試験では、デュピルマブの投与によりプラセボ群と比較して Week 16 までの救済治療（strong［Class III］又は very strong［Class II］potency の TCS）の実施が減少した（Module 2.7.3 [2.1.1.2.5 項]）。

EFC16823 試験では、ランダム化投与期間及び Week 52 までの OLE 期間にわたってデュピルマブの効果が持続した。1 年間を超えるデュピルマブの長期有効性は、海外 OLE 試験（R668-AD-1434 試験）によって裏付けられており、この試験では医師評価及び患者報告アウトカムの両方で持続的な臨床的ベネフィットが示された。

以上により、デュピルマブは、既存治療（外用薬治療）で効果不十分な中等症から重症の AD を有する生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人患者の全体に対して、臨床的に意義のある有効性を示した。

5　安全性の概括評価

5.1　緒言

小児 AD 患者集団の安全性解析は、主に国内第 3 相試験（EFC16823 試験：生後 6 か月以上 18 歳未満）に基づき、さらに海外での各年齢層における臨床開発プログラムのデータに基づき補足した。海外臨床開発プログラムには、12 歳以上 18 歳未満の思春期では R668-AD-1526 試験、R668-AD-1412 試験及び OLE 試験（R668-AD-1434 試験）、6 歳以上 12 歳未満の児童では R668-AD-1652 試験、R668-AD-1412 試験及び OLE 試験（R668-AD-1434 試験）、並びに生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児では R668-AD-1539 試験 Part B、R668-AD-1539 試験 Part A 及び OLE 試験（R668-AD-1434 試験）が含まれる。各治験の安全性の結果は、個々の CSR に提示されている。

5.2　安全性評価計画

5.2.1　非臨床安全性

非臨床安全性は、成人 AD 承認申請資料（Module 2.4）の一部として提出された包括プログラムで評価され、AD の適応症における小児に対する用法・用量の追加に係る本申請には新規の非臨床毒性試験は含まれていない。本小児集団におけるデュピルマブの安全性は、生後 6 か月間の評価期間を含むサルを用いた拡充型出生前及び出生後の発生毒性試験の結果により裏付けられている。生後評価期間の最初の 3 か月間において、出生児における REGN646（サルサロゲート抗体）への全身曝露が維持されたが、被験物質に関連のある作用又は有害作用は認められなかった。全体として、最高用量である 100 mg/kg/週までの皮下投与により、出生前及び出生後の発生に関する有害な作用は認められなかった。本年齢層の AD 患者集団に新たな潜在的リスクは特定されていない。IL-4 及び IL-13 のシグナル伝達を阻害するデュピルマブの作用機序、文献から得られた情報及び成人を対象とした臨床試験での関連する所見を踏まえた潜在的リスクに基づく「理論上のリスク」は、成人 AD 承認申請資料（Module 2.5 の 5.2.2 項）で検討している。IL-4Rα 阻害に関する入手可能な文献データ及びサロゲート抗体 REGN1103（マウス）及び REGN646 を用いた動物毒性試験のデータにおける証拠の重み付けに基づく評価では、デュピルマブによる発がんのリスク上昇は支持されていない。

5.2.2　臨床安全性モニタリング計画

生後 6 か月以上 18 歳未満の小児を対象としたデュピルマブの小児 AD の臨床開発プログラムの臨床試験における被験者の安全性モニタリングは、成人 AD の臨床開発プログラムで使用したものと同様であった。安全性モニタリング計画は、デュピルマブの作用機序、モノクローナル抗体の皮下投与に伴うリスク、AD に関連する合併症及び併存疾患、成人を対象としたデュピルマブの臨床試験のデータ、並びに全般的な安全性モニタリングに基づいてデザインされた。安全性評価には、AE 及び SAE

のモニタリング及び報告、臨床検査値の評価、身体検査、バイタルサイン評価並びに心電図検査を含めた。安全性モニタリング計画には、AE 及び AESI の緊急報告を含めた。

表 8に示す事象を、EFC16823試験のAESI又は特定AEグループのAEとして定義した（Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR Appendix 16.1.9 SAP [Section 4.7.2]）。

表 8 - 特に注目すべき有害事象及び特定有害事象グループの検索基準

AESI 及び特定 AE グループ	検索基準
AESI	
アナフィラキシー反応	アナフィラキシー反応のアルゴリズムによるアプローチ（MedDRA SMQ 手引書）：アナフィラキシー反応の狭域 SMQ（20000021）用語、及びアルゴリズムの基準（互いの事象発現は 24 時間以内）に合致した2つ以上のPTを発現した症例とプログラムで特定されたもの。後者の場合、アルゴリズムで特定された症例がアナフィラキシー反応であるかを最終決定するために、互いの事象の発現時期及び治験薬の投与時期を考慮して盲検下で医学的レビューを行った。
全身性の過敏症反応	過敏症反応の狭域 SMQ（20000214）で、AE 対症治療／療法=「Y」、治験薬に対する措置=「治験薬投与中止」、又は治験薬に対する措置=「治験薬投与中断」のいずれかに該当し、関連する全身性の過敏症反応事象を選択するための盲検下での医学的レビュー（文書化されたプロセス）を行ったもの。
蠕虫感染	CMQ10544 で、HLGT の「蠕虫感染症」に基づくもの。
重度の結膜炎	CMQ10498 で、PT[a] に基づき、eCRF「有害事象」のページで「重度」にチェックされたもの。
重度の眼瞼炎	CMQ10497 で、HLT の「眼瞼、睫毛および涙腺感染、刺激症状および炎症」に基づき、eCRF「有害事象」のページで「重度」にチェックされたもの。
角膜炎	CMQ10642 で、次の PT[a] に基づくもの：角膜炎、アレルギー性角膜炎、潰瘍性角膜炎、アトピー性角結膜炎、ヘルペス眼感染、眼部単純ヘルペス、角膜感染。
臨床的に症候性の好酸球増加症（臨床症状を伴う好酸球増加症）[b]	CMQ10641 で、HLT =「好酸球障害」又は PT=「好酸球数増加」
重大な ALT 増加	ベースラインの ALT が年齢での ULN の 2 倍以下の被験者において、ALT が年齢での ULN の 5 倍超。 又は、ベースラインの ALT が年齢での ULN の 2 倍超の被験者において、ALT が年齢での ULN の 8 倍超。
治験薬／非治験薬の治験に組み入れられた女性被験者の妊娠、及び治験に組み入れられた男性被験者のパートナーの妊娠	治験担当医師が報告した eCRF「妊娠」のページで「妊娠」又は「パートナーの妊娠」にチェックされたもの。

AESI 及び特定 AE グループ	検索基準
治験薬／非治験薬の症候性の過量投与（重篤又は非重篤）	eCRF「有害事象」のページで、症候性の過量投与に「Yes」、治験薬の過量投与に「Yes」にチェックされたもの。
特定 AE グループ	
重篤な注射部位反応、又は 24 時間以上持続する重度の注射部位反応	HLT = 「注射部位反応」で次のいずれかの状態：重篤又は重度かつ「AE 終了日／時刻−AE 開始日／時刻」が 24 時間以上若しくは進行中。
感染症（重篤又は重度）	プライマリーSOC =「感染症および寄生虫症」で重度又は重篤な状態のもの。
寄生虫感染	HLT = 条虫感染、蠕虫感染 NEC、線虫感染、吸虫感染
日和見感染	以下の HLT＋PT HLT = ニューモシスチス感染、HLT* =真菌感染 NEC、HLT* = シューードアレシェリア感染、HLT = ヘルペスウイルス感染、HLT = パラコクシジオイデス感染、HLT = スポロトリックス感染、HLT = クリプトスポリジウム感染、HLT* = トリパノソーマ感染、HLT* = カンピロバクター感染、HLT* = シゲラ感染、HLT* = ビブリオ感染 ＋次の PT ポリオーマウイルス関連腎症、BK ウイルス感染、サイトメガロウイルス感染、移植後リンパ増殖性障害、進行性多巣性白質脳症、バルトネラ症*、ブラストミセス症、トキソプラズマ症、コクシジオイデス症、ヒストプラスマ症、アスペルギルス感染*、全身性カンジダ、中咽頭カンジダ症、クリプトコッカス症、リステリア症、結核、ノカルジア症、マイコバクテリア感染、サルモネラ症*、B 型肝炎*、帯状疱疹、糞線虫症*、微胞子虫類感染、内臓リーシュマニア症、C 型肝炎* 注:*上述の各 HLT における該当 PT の盲検下でのマニュアル判定は、データベース固定前に治験依頼者が行う必要がある。
薬物性肝障害	薬物性肝障害－狭域 SMQ（20000006）
注射部位反応	HLT = 「注射部位反応」
自殺行為	CMQ10639 で、次の PT[a] に基づくもの：自殺既遂、自殺念慮、希死念慮を有するうつ病、自殺行為、自殺企図
結膜炎（狭域）	CMQ10644 で、次の PT[a] に基づくもの：結膜炎、アレルギー性結膜炎、細菌性結膜炎、ウイルス性結膜炎、アトピー性角結膜炎
結膜炎（広域）	CMQ10645 で、次の PT[a] に基づくもの：結膜炎、アレルギー性結膜炎、細菌性結膜炎、ウイルス性結膜炎、アトピー性角結膜炎、眼瞼炎、ドライアイ、眼刺激、眼そう痒症、流涙増加、眼脂、眼の異物感、羞明、眼球乾燥症、眼充血、結膜充血

AESI 及び特定 AE グループ	検索基準
結膜炎（FDA）	CMQ10643 で、次の PT[a] に基づくもの：結膜炎、アレルギー性結膜炎、細菌性結膜炎、ウイルス性結膜炎、眼刺激、眼の炎症、巨大乳頭結膜炎
皮膚感染（ヘルペス感染を除く）	CMQ30067

a 用語一覧は、MedDRA のバージョンの変更により変更される場合がある。
b 好酸球増加症の全症例を解析に含め、臨床症状を伴う症例については、CSR に詳述する。
AE：有害事象、AESI：特に注目すべき有害事象、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、CMQ：新たに構築した MedDRA 検索式、eCRF：電子症例報告書、HLGT：高位グループ語、HLT：高位語、MedDRA：国際医薬用語集、PT：基本語、SMQ：MedDRA 標準検索式、SOC：器官別大分類、ULN：基準範囲上限

また、デュピルマブの免疫原性は ADA 反応を測定することによりモニタリングし、安全性における ADA の潜在的な影響を評価した。

5.2.3 臨床安全性解析計画

臨床安全性解析の目的は、生後 6 か月以上 18 歳未満の小児 AD 患者に対し、外用薬の有無にかかわらず、デュピルマブを長期使用したときの安全性シグナルを同定し、デュピルマブの安全性プロファイルを明らかにすることであった。個々の治験について安全性データを解析した。本申請資料に含まれる治験についてはデザインが異なるため、データは併合しなかった。

5.2.3.1 解析対象集団

安全性解析対象集団（Safety Analysis Set/Safety Population）

本 Module に記載した各治験では、治験薬が少なくとも 1 回投与された全ての被験者を安全性解析対象集団とした。被験者が受けた治験治療に従い解析を実施した。

抗薬物（デュピルマブ）抗体解析対象集団

治験薬が投与され、治験薬の初回投与後に少なくとも 1 回の欠測ではない ADA の結果が得られた全ての患者を ADA 解析対象集団とした。

5.2.3.2 安全性解析の観察期間

5.2.3.2.1 日本人小児を対象とした国内試験（生後 6 か月以上 18 歳未満）

EFC16823 試験の解析では、以下の 3 つの観察期間を設定した。本 Module では、投与期間に焦点を当てて検討している。

- **投与期間：**以下のとおり定義した。

- ランダム化投与期間：治験薬投与開始日（Day 1）から 16 週間のランダム化投与期間の終了日（Week 16）まで、又は 16 週間のランダム化投与期間を完了しなかった被験者では早期中止時来院日までの期間。
- デュピルマブ曝露期間：デュピルマブ投与開始日（ランダム化投与期間でデュピルマブ群に割り当てられた被験者ではDay 1、ランダム化投与期間でプラセボ群に割り当てられOLE期間でデュピルマブを投与された被験者では Week 16）から Week 24（承認申請時、データカットオフ日：20■年■月■日）又は Week 52（追加提出時、データカットオフ日：20■年■月■日）まで、又は OLE 期間に移行しなかった被験者では本治験のランダム化投与期間の終了日若しくは早期中止時来院日（該当する場合）までの期間。

  デュピルマブ曝露期間は、予定外の投与中断にかかわらず以下のとおり定義した。

  - q2w 投与：（デュピルマブの最終投与日－デュピルマブの初回投与日＋1）＋14 日
  - q4w 投与：（デュピルマブの最終投与日－デュピルマブの初回投与日＋1）＋28 日

  デュピルマブの最終投与日が不明な場合、デュピルマブの投与期間を欠測とした。

- **後観察期間：**ランダム化投与期間終了日（Week 16）の翌日から治験終了時来院日までの 12 週間の追跡調査期間（後観察期間は OLE 期間への移行を希望しない被験者を対象に設けられたが、該当者はいなかった）。
- **全治験期間：**Day 1 から治験終了時来院日までの期間。投与期間と後観察期間で構成される。当該期間は、本 Module では検討内容に含まれていない。

5.2.3.2.2 海外試験

個々の治験の解析では、以下の 3 つの観察期間を設定した。本 Module では、投与期間に焦点を当てて検討している。

- **投与期間：**各治験で以下のとおり定義した。
  - R668-AD-1526 試験、R668-AD-1652 試験及び R668-AD-1539 試験 Part B：治験薬投与開始日（Day 1）から治験薬投与期間の終了日（Week 16）まで、又は 16 週間の投与期間を完了しなかった被験者では早期中止来院日までの期間。
  - R668-AD-1434 試験：治験薬投与開始日（Day 1）から first-step analysis のデータカットオフ日（2018 年 4 月 21 日）までの期間（12 歳以上 18 歳未満の思春期）、治験薬投与開始日（Day 1）から second-step analysis のデータカットオフ日（2019 年 7 月 22 日）までの期間（6 歳以上 12 歳未満の児童）、治験薬投与開始日（Day 1）から third-step analysis のデータカットオフ日（2021 年 7 月 31 日）までの期間（生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児）。

- R668-AD-1412 試験：治験薬投与開始日（Day 1）から治験薬投与期間の終了日（Part B では Week 4）までの期間。
- R668-AD-1539 試験 Part A：単回投与試験であるため、安全性報告のために treatment-emergent 期間として、治験薬投与から Week 4 完了までの期間を設定した。

- **後観察期間**：投与終了時来院日の翌日から治験終了時来院日までの期間。
- **全治験期間**：Day 1 から治験終了時来院日までの期間。投与期間と後観察期間で構成される。当該期間は、本 Module では検討内容に含まれていない。

5.2.3.3 解析方法

安全性パラメータの解析では記述統計を用いた。

AE 及び SAE は、同意文書への署名時から治験終了までの各来院時に収集した。

全ての AE をコード化し、解析時の MedDRA のバージョン（個々の試験の SAP 参照）のプライマリーSOC、HLGT、HLT 及び PT に従って分類した。全ての薬剤及び治療法を WHO-DD を用いてコード化した。

TEAE を発現した被験者の数及び割合を、EFC16823 試験の 16 週間のランダム化投与期間及びデュピルマブ曝露期間（OLE 期間を含む）に分けて要約した。

さらに、100 人年当たり 1 件以上の AE を発現した被験者の数（EAIR）及び 100 人年当たりの AE の発現件数を算出し、全体的な TEAE、重度の TEAE、治験薬との因果関係が否定できない TEAE、治験薬との因果関係が否定できない重度の TEAE、SAE、治験薬投与中止に至った AE、及び AESI について要約した。これらの算出値は、TEAE 期間で調整した。

日本人小児患者に発現する可能性のある ADR を特定するために、以下の基準を EFC16823 試験に適用した。EFC16823 試験の被験者数が比較的少ないことを考慮し、これらの基準は成人 AD 患者を対象とした治験及び小児 AD 患者を対象とした海外試験と異なる。EFC16823 試験で TEAE の PT が以下の基準を満たすときに ADR として特定した。

- デュピルマブ群で 2 名以上に発現し、プラセボ群より発現割合が高い事象
- 医学的判断

発現割合の低い PT についても、病態生理学的機序又は医学的判断に基づき ADR に該当するか否かを判断するために評価した。

5.3 臨床試験における曝露量の範囲

全体として、本申請を裏付ける安全性データベースには、EFC16823 試験でデュピルマブの投与を受けた合計 62 名の生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人の小児 AD 患者を含めた。EFC16823 試験（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）におけるデュピルマブへの曝露期間別の被験者数を表 9 に要約する。海外試験での曝露期間別の被験者数については、Module 2.7.4 [2.2.2 項]に記載した。

表 9 - Extent of Exposure to Dupilumab during the Dupilumab Exposure Period up to Week 52 in Study EFC16823 - Safety Population

	Placebo/ Dupilumab (N=32)	Dupilumab/ Dupilumab (N=30)	ALL (N=62)
Cumulative duration of treatment exposure (participant years)	23.7	28.9	52.5
Duration of dupilumab exposure (days)			
Number	32	30	62
Mean (SD)	270.0 (9.9)	351.4 (96.2)	309.4 (78.3)
Median	267.0	379.0	282.0
Min ; Max	250 ; 284	29 ; 394	29 ; 394
Duration of dupilumab exposure by category [n(%)]			
≥4 and <8 weeks	0	2 (6.7)	2 (3.2)
≥24 and <28 weeks	0	1 (3.3)	1 (1.6)
≥32 and <36 weeks	1 (3.1)	0	1 (1.6)
≥36 and <40 weeks	20 (62.5)	0	20 (32.3)
≥40 and <44 weeks	11 (34.4)	0	11 (17.7)
≥ 52 weeks	0	27 (90.0)	27 (43.5)

Note: Percentages are calculated using the number of participants in the Safety population with a non-missing duration of exposure as denominator

Duration of dupilumab exposure is defined as: q2w dosing: (last dupilumab administration date - first dupilumab administration date + 1) + 14 days; q4w dosing: (last dupilumab administration date - first dupilumab administration date + 1) + 28 days; regardless of unplanned intermittent discontinuations

Note: Participants who never received Dupilumab were excluded from this analysis.

Note: For duration of dupilumab exposure, there was no patient with ≥8 and <24 weeks, ≥28 and <32 weeks, and ≥44 and <52 weeks.

Current data cutoff: [redacted]20[redacted]

Source: Module 5.3.5.1 EFC16823 Second-step analysis CSR Table 16

5.4 臨床試験における有害事象

5.4.1 有害事象の概要

5.4.1.1 ランダム化投与期間

EFC16823 試験で、TEAE の発現割合は、デュピルマブ群とプラセボ群で同程度であった（それぞれ 63.3%及び 59.4%）（表 10）。治験薬投与下で発現した SAE は、デュピルマブ群で 1 名（3.3%）、プラセボ群で 1 名（3.1%）に認められた。これらの SAE はいずれも治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された（Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR [Section 5.2.1]）。本治験中の死亡は認められなかった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE（治験担当医師による因果関係判定）の発現割合は、デュピルマブ群でプラセボ群より高かった（それぞれ 16.7%及び 9.4%）。TEAE により治験薬投与を中止した被験者は認められなかった。治験薬投与下で発現した AESI は認められなか

った。治験薬投与下で発現した特定 AE グループ事象の発現割合は、デュピルマブ群でプラセボ群より高かった（それぞれ 26.7%及び 9.4%）。海外第 3 相試験における全体的な有害事象については、Module 2.7.4 [3.1.1 項]に記載した。

表 10 - Overview of Adverse Event Profile: Treatment-emergent Adverse Events by Treatment Group during the Randomized Treatment Period in Study EFC16823 - Safety Population

n (%)	Placebo (N=32)	Dupilumab (N=30)
Participants with any TEAE	19 (59.4)	19 (63.3)
Participants with any severe TEAE	0	0
Participants with any serious AE (regardless of treatment-emergent status)	1 (3.1)	1 (3.3)
Participants with any treatment emergent SAE	1 (3.1)	1 (3.3)
Participants with any AE leading to death (regardless of treatment-emergent status)	0	0
Participants with any TEAE leading to death	0	0
Participants with any TEAE leading to permanent study intervention discontinuation	0	0
Participants with any TEAE related to IMP	3 (9.4)	5 (16.7)
Participants with any treatment emergent AESI	0	0
Participants with any treatment emergent other selected AE grouping event	3 (9.4)	8 (26.7)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SAE: Serious adverse event, AESI: Adverse event of special interest, IMP: Investigational medicinal product
n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE
Current data cutoff: [redacted]20[redacted]
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16823/CSR_01/REPORT/PGM/ae_overview_s_t_i.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_wk16_s_t_i.rtf (28MAR2022 13:18)

5.4.1.2 デュピルマブ曝露期間

Week 24 までのデュピルマブ曝露期間：

EFC16823 試験のデュピルマブ／デュピルマブ群（ランダム化投与期間と OLE 期間の両方でデュピルマブの投与を受けた被験者）では、より長い曝露期間に伴う個々の TEAE の発現割合の上昇を除き、Week 24 までのデュピルマブ曝露期間中に認められた TEAE の発現割合及び種類は、ランダム化投与期間中に認められた TEAE と一致していた（表 10 及び表 11）。

2 つの treatment-emergent 期間で安全性解析を実施した。ランダム化投与期間（プラセボ対照二重盲検期間）の解析では、投与 16 週間におけるプラセボ群とデュピルマブ群を比較した。投与群にかかわらずデュピルマブの初回投与から開始されるデュピルマブ曝露期間の解析（デュピルマブ／デュピルマブ群：ランダム化投与期間及びその後の OLE 期間、プラセボ／デュピルマブ群：OLE 期間［ランダム化投与期間を含まない］）では、24 週間のデュピルマブの曝露データ（デュピルマブ／デュピルマブ群）、及び OLE 期間にプラセボからデュピルマブに切り替えた被験者の 8 週間のデュピルマブの曝露データ（プラセボ／デュピルマブ群）により長期安全性を示した。

表 11 - Overview of Adverse Event Profile: Treatment-emergent Adverse Events by Treatment Group during the Dupilumab Exposure Period up to Week 24 in Study EFC16823 - Safety Population

n (%)	Placebo/Dupilumab (N=32)	Dupilumab/Dupilumab (N=30)	ALL (N=62)
Participants with any TEAE	18 (56.3)	23 (76.7)	41 (66.1)
Participants with any severe TEAE	0	0	0
Participants with any serious AE (regardless of treatment-emergent status)	1 (3.1)	1 (3.3)	2 (3.2)
Participants with any treatment emergent SAE	0	1 (3.3)	1 (1.6)
Participants with any AE leading to death (regardless of treatment-emergent status)	0	0	0
Participants with any TEAE leading to death	0	0	0
Participants with any TEAE leading to permanent study intervention discontinuation	0	0	0
Participants with any TEAE related to IMP	2 (6.3)	10 (33.3)	12 (19.4)
Participants with any treatment emergent AESI	0	0	0
Participants with any treatment emergent other selected AE grouping event	6 (18.8)	11 (36.7)	17 (27.4)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SAE: Serious adverse event, AESI: Adverse event of special interest, IMP: Investigational medicinal product

n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE

Current data cutoff: [redacted]20[redacted]

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16823/CSR_01/REPORT/PGM/ae_overview_s_t_i.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_wk24dup_s_t_i.rtf (28MAR2022 13:18)

Week 52 までのデュピルマブ曝露期間：

EFC16823 試験のデュピルマブ／デュピルマブ群（ランダム化投与期間及び OLE 期間の両方でデュピルマブの投与を受けた被験者）では、より長い曝露期間に伴う個々の TEAE の発現割合の上昇を除き、Week 52 までのデュピルマブ曝露期間中に認められた TEAE の発現割合及び種類は、ランダム化投与期間中に認められた TEAE と一致していた（表 10 及び表 12）。

なお、安全性解析は 2 つの treatment-emergent 期間を対象に実施した。ランダム化投与期間（プラセボ対照二重盲検期間）の解析では、投与 16 週間におけるプラセボ群とデュピルマブ群を比較した。投与群にかかわらずデュピルマブの初回投与から開始されるデュピルマブ曝露期間の解析（デュピルマブ／デュピルマブ群：ランダム化投与期間及びその後の OLE 期間、プラセボ／デュピルマブ群：OLE 期間［ランダム化投与期間を含まない］）では、52 週間のデュピルマブの曝露データ（デュピルマブ／デュピルマブ群）、及び OLE 期間にプラセボからデュピルマブに切り替えた被験者の 36 週間のデュピルマブの曝露データ（プラセボ／デュピルマブ群）により長期安全性を示した。

表 12 - Overview of Adverse Event Profile: Treatment-Emergent Adverse Events by Treatment Group during the Dupilumab Exposure Period up to Week 52 in Study EFC16823 - Safety Population

n (%)	Placebo/Dupilumab (N=32)	Dupilumab/Dupilumab (N=30)	ALL (N=62)
Participants with any TEAE	26 (81.3)	27 (90.0)	53 (85.5)
Participants with any severe TEAE	1 (3.1)	0	1 (1.6)
Participants with any serious AE (regardless of treatment-emergent status)[a]	2 (6.3)	1 (3.3)	3 (4.8)
Participants with any treatment emergent SAE	1 (3.1)	1 (3.3)	2 (3.2)
Participants with any AE leading to death (regardless of treatment-emergent status)[a]	0	0	0
Participants with any TEAE leading to death	0	0	0
Participants with any TEAE leading to permanent study intervention discontinuation	0	0	0
Participants with any TEAE related to IMP	4 (12.5)	12 (40.0)	16 (25.8)
Participants with any treatment emergent AESI	0	0	0
Participants with any treatment emergent other selected AE grouping event	9 (28.1)	14 (46.7)	23 (37.1)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SAE: Serious adverse event, AESI: Adverse event of special interest, IMP: Investigational medicinal product

n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE

[a] All adverse events occurred during the study period were included.

Current data cutoff: [redacted]20[redacted]

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16823/CSR_02/REPORT/PGM/ae_overview_s_t_i.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_wk52dup_s_t_i.rtf (29SEP2022 3:44)

海外 OLE 試験における全体的な有害事象については、Module 2.7.4 [3.1.1 項]に記載した。

5.4.2 比較的よく見られる有害事象

5.4.2.1 比較的よく見られる有害事象の解析

EFC16823 試験のランダム化投与期間で比較的発現割合が高かった PT 別の TEAE（デュピルマブ群又はプラセボ群のいずれかの投与群で発現割合が 5%以上）は、アレルギー性結膜炎（デュピルマブ群：4 名［13.3%］、プラセボ群：0 名［0%］、以下同順）、上咽頭炎（3 名［10.0%］、7 名［21.9%］）、発熱（3 名［10.0%］、0 名［0%］）、口腔ヘルペス（2 名［6.7%］、0 名［0%］）、失神（2 名［6.7%］、0 名［0%］）、便秘（2 名［6.7%］、0 名［0%］）、齲歯（1 名［3.3%］、2 名［6.3%］）、アトピー性皮膚炎（0 名［0%］、2 名［6.3%］）及び節足動物咬傷（0 名［0%］、2 名［6.3%］）であった。

プラセボ群と比較してデュピルマブ群で発現割合が高かった PT 別の TEAE（発現割合の差が 5%以上）は、アレルギー性結膜炎（デュピルマブ群：4 名［13.3%］、プラセボ群：0 名［0%］、以下同順）（5.9.2 項）、発熱（3 名［10.0%］、0 名［0%］）、口腔ヘルペス（2 名［6.7%］、0 名［0%］）、失神（2 名［6.7%］、0 名［0%］）及び便秘（2 名［6.7%］、0 名［0%］）であった。

ランダム化投与期間中にデュピルマブ群で発現した 3 件の発熱は、いずれも軽度で、治験薬との因果関係が否定され、治験期間中に消失し、治験薬投与中止には至らなかった。

ランダム化投与期間中にデュピルマブ群で発現した 2 件の失神は軽度で、治験薬投与中止には至らなかった。1 件は Day 1 の治験薬投与直後（1 分以内）に発現し、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。もう 1 件は Week 12（Day 85）の治験薬投与 1 時間前に発現し、治験薬との因果関係が否定された。いずれの被験者も発現日にこれらの事象から回復した（Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR [Section 5.2.2]）。

EFC16823 試験の Week 24 までのデュピルマブ曝露期間に比較的よく見られた AE を Module 2.7.4 [3.1.2.1.1 項]に示した。

5.5 死亡

本申請の最後のデータカットオフ日（追加提出時：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、生後 6 か月以上 18 歳未満の小児 AD の臨床開発プログラムでは、死亡は認められなかった。

5.6 重篤な有害事象

EFC16823 試験では、ランダム化投与期間中に治験薬投与下で発現した SAE がデュピルマブ群で 1 名（3.3%）、プラセボ群で 1 名（3.1%）に報告された（Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR [Section 5.2.2.2]）。

治験薬投与下で発現した SAE は以下のとおりであった。

- デュピルマブ群：1 名（3.3%）に末端回腸炎の SAE が後観察期間中の Day 60 に認められた。当該被験者は治験薬投与前に発現した AE（Day −34 に認められた好中球数減少）のために Day 1 の治験薬初回投与後に治験薬投与を中止した。当該事象は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。
- プラセボ群：1 名（3.1%）に COVID-19 の SAE が認められた。当該事象は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。

Week 52 までのデュピルマブ曝露期間において、治験薬投与下で発現した SAE は全体集団で 2 名（3.2%）に認められた（デュピルマブ／デュピルマブ群の 1 名［3.3%］における末端回腸炎［ランダム化投与期間］、プラセボ／デュピルマブ群の 1 名［3.1%］における注意欠如・多動性障害［OLE 期間、second-step analysis CSR での新たな治験薬投与下で発現した SAE］）（Module 5.3.5.1 EFC16823 Second-step analysis CSR [Section 5.2.2.2]）。

- プラセボ／デュピルマブ群：注意欠如・多動性障害の合併症を有する被験者 1 名（3.1%）に注意欠如・多動性障害（悪化）が認められた。当該事象は重度で、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。転帰は Week 52 のデータカットオフ日時点で未回復であった。

海外試験での治験薬投与下で発現した SAE は Module 2.7.4 [3.1.4 項]に記載した。

5.7　治験薬投与中止に至った有害事象

EFC16823 試験では、ランダム化投与期間及びデュピルマブ曝露期間中に TEAE により治験薬投与を中止した被験者はいなかった（Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR [Section 5.2.2.3]）。

海外試験での TEAE による治験薬投与中止は Module 2.7.4 [Section 3.1.5]に記載した。

5.8　特に注目すべき有害事象

EFC16823 試験では、ランダム化投与期間及びデュピルマブ曝露期間中に治験薬投与下で発現した AESI が認められた被験者はいなかった（Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR [Section 5.2.2.4]）。

海外試験での治験薬投与下で発現した AESI については、Module 2.7.4 [3.1.6 項]に記載した。デュピルマブとの因果関係が否定できない全身性の過敏症の事象（アナフィラキシー反応を含む）は認められなかった。

5.9　特定有害事象グループ

5.9.1　皮膚感染

EFC16823 試験では、ランダム化投与期間に発現した皮膚感染（ヘルペス感染を除く）の発現割合は、デュピルマブ群とプラセボ群間で同程度であった（それぞれ 2 名［6.7%］及び 2 名［6.3%］）。報告された皮膚感染（ヘルペス感染を除く）の PT は、皮膚乳頭腫（デュピルマブ群：1 名［3.3%］、プラセボ群：1 名［3.1%］）、伝染性軟属腫（デュピルマブ群：1 名［3.3%］、プラセボ群：0 名）、及び膿痂疹（デュピルマブ群：0 名、プラセボ群：1 名［3.1%］）であった（Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR [Table 45]）。

海外第 3 相試験での皮膚感染については、Module 2.7.4 [3.1.7.1 項]に記載した。

5.9.2　結膜炎事象

EFC16823 試験では、ランダム化投与期間にデュピルマブ群の 4 名（13.3%）に狭域 CMQ に基づく、結膜炎（PT：アレルギー性結膜炎 4 件）が認められた。プラセボ群では狭域 CMQ に基づく結膜炎は認められなかった（Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR Table 45）。これらの結膜炎はいずれも重度ではなく、非重篤で、治験薬投与中止に至らなかった。

海外第 3 相試験での結膜炎事象については、Module 2.7.4 [3.1.7.2 項]に記載した。

5.10　デュピルマブと関連性のある有害事象

EFC16823 試験における全ての TEAE を 5.2.3.3 項に示した方法によりレビューした結果、成人 AD 患者と比較して、日本人の小児 AD 患者に新たな ADR は認められなかった。日本人の小児 AD 患者における ADR プロファイルは、成人 AD 患者並びに生後 6 か月以上 6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上 18 歳未満の日本人以外の小児 AD 患者で認められたものと同様であった。

5.11 臨床検査値

EFC16823 試験では、プラセボ群とデュピルマブ群の間で、血中好酸球数及び LDH を除き、血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査の結果を含む臨床検査値に、臨床的に意味のある差は認められなかった。

AD 患者を対象としたデュピルマブのこれまでの試験と同様に、デュピルマブ群では LDH の平均値にベースラインからの経時的な低下が認められ、デュピルマブ投与による AD の疾患活動性及び重症度の低下が示唆された。プラセボ群では、ランダム化投与期間中の LDH の平均値にベースラインからの低下は認められなかった（Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR [Section 5.2.3.2.4.1]）。

これまでのデュピルマブの試験と同様に、デュピルマブ群では Week 4 で好酸球数の平均値にベースラインからの一過性の増加が認められた。ランダム化投与期間中、プラセボ群では好酸球数の平均値のベースラインからの増加は認められなかった（Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR [Section 5.2.3.1.1]）。

5.12 他の安全性パラメータ

EFC16823 試験では、バイタルサイン及び身体所見についてプラセボ群とデュピルマブ群の間で臨床的に意味のある変化又は差は認められなかった。

5.13 過量投与

本申請資料に示したデュピルマブの小児 AD 患者を対象とした試験において、治験担当医師は症候性の過量投与を報告するように指示されていたが、症候性の過量投与の報告はなかった。

デュピルマブの過量投与に対する特別な治療法はない。過量投与の場合には、医療従事者は副作用の徴候又は症状について患者をモニタリングし、速やかに適切な対症療法を行うこと。

5.14 妊娠及び授乳時の使用

デュピルマブを投与された成人患者の妊娠に関する情報は、成人 AD 承認申請資料、並びにその後の喘息及び CRSwNP に対する承認申請資料に示されている。小児の臨床開発プログラムでは、妊娠及び授乳に関する報告はなかった。

5.15 市販後のデータ

全世界において、市販後に生後 6 か月以上 18 歳未満の AD 患者でデュピルマブが使用された全ての症例を特定するために、サノフィ社のグローバル安全性データベースを検索した（データロックポイント：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。

デュピルマブの市販後、データロックポイント（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに報告された本集団の累積症例数は 29,254 例であった。報告された 29,254 例のうち、28,471 例 (97.3%) は非重篤、783 例 (2.7%) は重篤であった。重篤な症例をレビューした結果、傾向やパターンは特定されなかった。

デュピルマブが全ての国・地域で全ての年齢層に対して承認されてはいないことから、これらの症例の相当数が「適応外使用」の報告であった（全症例の約 7%）。その他の頻度が高かった症例報告は、「製品使用の問題」、「製品処方過誤」及び「製品の投与忘れ」などの製品の使用に関する報告（全症例の約 19.6%）、並びに注射部位疼痛、アトピー性皮膚炎、そう痒症及び発疹であった。

市販後データから、デュピルマブに関する新たな安全性のシグナルは同定されていない。

5.16　異なる年齢層でのデュピルマブの試験間の有害事象の比較

本項では、国内第 3 相試験（EFC16823 試験）における全体的な AE 及び特定 AE グループの AE について主に検討する。海外第 3 相試験（R668-AD-1526 試験、R668-AD-1652 試験、R668-AD-1539 試験 Part B）の安全性データは、国内試験及び海外試験の小児 AD 患者においてデュピルマブの一貫した安全性が示されたことを支持するエビデンスとして本項でも参照する。ただし、EFC16823 試験とこれらの試験の安全性の結果の併合解析は､試験デザインが大きく違うことから実施していない(1.4.2.1 項参照）。

以下に示す用法・用量をデュピルマブの臨床開発プログラムの試験間で安全性データを比較する際の用法・用量として用いた。これらの用法・用量は、定常状態におけるデュピルマブのトラフ濃度が同程度であることが示されている（図 4）。

- R668-AD-1539 試験 Part B（生後 6 か月以上 6 歳未満）：デュピルマブ 200 mg q4w／300 mg q4w
- R668-AD-1652 試験（6 歳以上 12 歳未満）：デュピルマブ 200 mg q2w／300 mg q4w
- R668-AD-1526 試験（12 歳以上 18 歳未満）：デュピルマブ 200 mg q2w／300 mg q2w
- 単独療法 3 試験併合データ（Pooled SOLO［R668-AD-1334/SOLO 1 試験、R668-AD-1416/SOLO 2 試験］及び R668-AD-1021 試験）（成人）：デュピルマブ 300 mg q2w

日本人の生後 6 か月以上 18 歳未満の小児 AD 患者を対象とした国内第 3 相試験(16 週間のランダム化投与期間のデータ）及び日本人以外の生後 6 か月以上 6 歳未満（乳幼児）、6 歳以上 12 歳未満（児童）及び 12 歳以上 18 歳未満（思春期）の小児 AD 患者を対象とした海外第 3 相試験（いずれも投与 16 週間データ）並びに成人 AD 患者を対象とした単独療法 3 試験併合データ（いずれも投与 16 週間データ）間での TEAE の比較を表 13 に示す。

全体として、TEAE プロファイルは、日本人の生後 6 か月以上 18 歳未満の小児 AD 患者と日本人以外の生後 6 か月以上 6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上 18 歳未満の小児 AD 患者並びに成人 AD 患者で同様であった。生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人の小児 AD 患者における TEAE の発現割合は、小児 AD 患者を対象とした海外第 3 相試験及び成人 AD 患者を対象とした単独療法 3 試験併合データでの結果（1 件以上の TEAE が認められた患者の割合がプラセボ群と比較してデュピルマブ群で低いか同程度であった）と比較して臨床的に大きな違いはなかった。

さらに、EFC16823 試験において、ランダム化投与期間中の年齢層別の TEAE の発現割合は、生後 6 か月以上 6 歳未満の被験者（デュピルマブ群：100%［4/4 名］、プラセボ群：83.3%［5/6 名］、以下

同順）及び 6 歳以上 12 歳未満の被験者（64.7%［11/17 名］、50.0%［9/18 名］）ではデュピルマブ群の方がプラセボ群より高かった一方、12 歳以上 18 歳未満の被験者（44.4%［4/9 名］、62.5%［5/8 名］）ではデュピルマブ群の方がプラセボ群より低かった。これらの事象に重度なものはなかった。また、TEAE による治験薬投与中止に至った被験者もいなかった（Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.3.1]）。

治験薬投与下で発現した結膜炎（狭域 CMQ）の発現割合は、小児 AD 患者を対象とした海外第 3 相試験及び成人 AD 患者を対象とした単独療法 3 試験併合データでは、生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児、6 歳以上 12 歳未満の児童、12 歳以上 18 歳未満の思春期及び成人の被験者の間で一貫してデュピルマブ群の方がプラセボ群よりも高かった。また、これらの年齢層間で結膜炎の種類のプロファイルに違いは認められなかった。EFC16823 試験においても治験薬投与下で発現した結膜炎（狭域 CMQ）の発現割合はデュピルマブ群でプラセボ群よりも高かったが、海外第 3 相試験及び単独療法 3 試験併合データと比較して僅かに高く、日本人成人 AD 患者の結果と同程度であった（表 13）。

デュピルマブ群での注射部位反応（HLT）の発現割合は、海外第 3 相試験及び単独療法 3 試験併合データでは、6 歳以上 12 歳未満の児童、12 歳以上 18 歳未満の思春期及び成人の被験者と比較して生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の被験者で低かった。EFC16823 試験では、ランダム化投与期間中にデュピルマブ群で注射部位反応は認められなかった（表 13）。

表 13 - Overview of Treatment-emergent Adverse Events, Conjunctivitis (Narrow CMQ) and Injection Site Reactions (HLT) Across Studies in Children, Adolescents and Adults with AD

	Children ≥6 months to <18 years		**Children ≥6 months to <6 years**		**Children ≥6 to <12 years**		**Adolescents**		**Adults**	
	EFC16823 (Randomized treatment period)		**R668-AD-1539 Part B Study**		**R668-AD-1652 Study**		**R668-AD-1526 Study**		**Pooled SOLO and R668-AD-1021[1] (*Japanese adult participants in SOLO1 and R668-AD-1021*)[2]**	
Number (%) patients	**Placebo (N=32)**	**Dupilumab (N=30)**	**Placebo (N=78)**	**Dupilumab 200/300mg q4w (N=83)**	**Placebo (N=120)**	**Dupilumab 300mg q4w/200mg q2w[3] (N=118)**	**Placebo (N=85)**	**Dupilumab 200/300mg q2w[4] (N=82)**	**Placebo (N=517)** *(N=43)*	**Dupilumab 300mg q2w (N=529)** *(N=46)*
Any TEAE	19 (59.4%)	19 (63.3%)	58 (74.4%)	53 (63.9%)	88 (73.3%)	75 (63.6%)	59 (69.4%)	53 (72.0%)	369 (71.4%) *35(81.4%)*	377 (71.3%) *36(78.3%)*
Any drug related TEAE	3 (9.4%)	5 (16.7%)	5 (6.4%)	9 (10.8%)	13 (10.8%)	25 (21.2%)	13 (15.3%)	18 (22.0%)	106 (20.5%) *10 (23.3%)*	151 (28.5%) *17 (37.0%)*
Any TEAE leading to discontinuation	0	0	1 (1.3%)	1 (1.2%)	2 (1.7%)	1 (0.8%)	1 (1.2%)	0	10 (1.9%) *1 (2.3%)*	10 (1.9%) *1 (2.2%)*
Any death	0	0	0	0	0	0	0	0	0 *0*	1 (0.2%) *0*
Any TE SAE	1 (3.1%)	1 (3.3%)	4 (5.1%)	0	2 (1.7%)	2 (1.7%)	1 (1.2%)	0	32 (6.2%) *2 (4.7%)*	15 (2.8%) *1 (2.2%)*
Any drug related TE SAE	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (0.8%) *1 (2.3%)*	2 (0.4%) *1 (2.2%)*
Conjunctivitis (narrow CMQ)	0	4 (13.3%)	0	4 (4.8%)	5 (4.2%)	9 (7.6%)	4 (4.7%)	8 (9.8%)	11 (2.1%) *2 (4.7%)*	49 (9.3%) *6 (13.0%)*
Injection Site Reactions (HLT)	1 (3.1%)	0	2 (2.6%)	2 (2.4%)	7 (5.8%)	14 (11.9%)	3 (3.5%)	7 (8.5%)	35 (6.8%) *2 (4.7%)*	60 (11.3%) *4 (8.7%)*

[1] Includes studies SOLO 1 R668-AD-1334, SOLO 2 R668-AD-1416 and R668-AD-1021. This pooled analysis was that used in the initial AD marketing application.
[2] Pooled data from Japanese adult participants in SOLO 1 study (R668-AD-1334) and R668-AD-1021 have been submitted in the initial AD marketing application.
[3] Pooled from dupilumab 300 mg q4w (participants ≥15 to <30 kg) and 200 mg q2w (participants ≥30 kg)
[4] Pooled from dupilumab 200 mg q2w (participants <60 kg) and 300 mg q2w (participants ≥60 kg)
Abbreviations: AD = atopic dermatitis; CMQ = custom MedDRA query; CSR = clinical study report; HLT = high level term; TEAE = treatment-emergent adverse event; TESAE = treatment-emergent serious adverse event; q2w = every 2 weeks; q4w= every 2 weeks.
Source: EFC16823 Fist-step analysis CSR Table 35 and Table 47; R668-AD-1539 Part B CSR Table 62, Table 70 and Table 71; R668-AD-1526 Primary analysis CSR Table 56 and Table 69.

Source for R668-AD-1652:
/home/fan.xu/sasdata/Data/Production/BDM/R668/R668-AD/R668-AD/Global-sub-ped-0606/China/Programs/TFL/Generated/T_ae_profile_sub1652.sas (fan.xu 23MAR2022 09:15 SAS Linux 9.4)

5.17　安全性に関する考察及び結論

既存治療で効果不十分な中等症から重症の AD を有する生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人患者を対象とした国内第 3 相試験（EFC16823 試験）において、デュピルマブの忍容性は良好であり、好ましい安全性プロファイルが示された。この小児 AD 被験者集団における安全性プロファイルは、成人 AD 患者（日本人含む）並びに生後 6 か月以上 6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上 18 歳未満の日本人以外の小児 AD 患者の安全性プロファイルと同様であった。

成人 AD 患者と比較して、日本人の小児 AD 患者に新たな ADR は認められなかった。日本人の小児 AD 患者における ADR のプロファイルは、成人 AD 患者並びに生後 6 か月以上 6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上 18 歳未満の日本人以外の小児 AD 患者で認められたものと同様であった。

小児 AD 患者を対象とした EFC16823 試験及び海外第 3 相試験では、死亡は報告されず、SAE 及び治験薬投与中止に至った TEAE はほとんど認められなかった。EFC16823 試験及び海外第 3 相試験では、デュピルマブとの因果関係が否定できないアナフィラキシー反応などの全身性過敏症は認められなかった。デュピルマブは、EFC16823 試験及び海外第 3 相試験において、一般的な皮膚感染、重篤な感染、重度の感染及び日和見感染などの感染のリスクを上昇させなかった。

日本人の小児 AD 被験者における結膜炎の発現割合は、生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人以外の小児 AD 被験者及び成人 AD 被験者と比較して数値的に僅かに高かったものの、大きな違いはなかった。EFC16823 試験で認められた結膜炎はいずれも重度ではなく、非重篤で、治験薬投与中止に至らなかった。EFC16823 試験では、OLE 期間中にデュピルマブ群で軽度の注射部位反応（HLT）が 1 件のみ報告されたが、治験薬投与中止には至らなかった。海外第 3 相試験では、デュピルマブ群で注射部位反応が数件認められたが、いずれも重度ではなく、非重篤で、治験薬投与中止に至らなかった。

EFC16823 試験の OLE 期間の Week 52 までの結果は、16 週間のランダム化投与期間でのデュピルマブの安全性プロファイルと一致していた。生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人の小児 AD 患者において、デュピルマブの長期投与に関連する新たな安全性シグナルは同定されなかった。

血液生化学検査及び血液学的検査項目の平均値及び中央値は、各来院時でベースラインとおおむね同程度か、ベースラインからの小さな変動が認められた。EFC16823 試験では予想されたとおりデュピルマブ群で LDH 値の低下が経時的に認められ、文献で報告されている既知の LDH と AD 重症度との正の相関関係と一致し、海外試験で得られたデータとも一致していた。デュピルマブが投与された小児患者の一部で好酸球数の増加が認められたが、これらの増加は症状や TEAE を伴わなかったため、臨床的な意味はないとみなされ、治験薬の投与中断又は投与中止には至らなかった。これらの好酸球数の変化は、先行する成人患者を対象とした試験や小児を対象とした海外試験の結果と一致していた。

EFC16823 試験及び海外第 3 相試験では、バイタルサインに関して臨床的に意味のある変化や投与群間の差は認められなかった。

EFC16823 試験でデュピルマブが投与された日本人の小児 AD 被験者における治験薬投与下で発現した ADA は非常に少なかった（2 名）ため、治験薬投与下で発現した ADA と AE 発現との関連性の評

価は限定的であった。利用可能な免疫原性データからは、EFC16823 試験の日本人の小児 AD 被験者において、ADA が安全性に及ぼす臨床的に意味のある影響は示されなかった。これは、小児 AD 患者を対象とした海外試験及び成人 AD 患者を対象とした試験の結果と一致している。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの生後 6 か月以上 18 歳未満の小児患者における市販後データのレビューの結果、デュピルマブの使用による新たな安全性に関する懸念は確認されなかった。安全性プロファイルは、全ての承認された適応症におけるデュピルマブの安全性プロファイルと一致している。

全体として、EFC16823 試験の結果に基づき、生後 6 か月以上 18 歳未満の中等症から重症の日本人の小児 AD 患者に TCS 併用下でデュピルマブを投与したときの忍容性は良好であった。日本人の小児 AD 患者では成人 AD 患者と比べて新たな ADR は認められなかった。生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人の小児 AD 患者におけるデュピルマブの安全性プロファイルは、海外第 3 相試験の生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児、6 歳以上 12 歳未満の児童、12 歳以上 18 歳未満の思春期及び成人の AD 患者で示された安全性プロファイルと一致していた。

6　ベネフィットとリスクに関する結論

6.1　治療の背景

6.1.1　疾患又は症状

小児における中等症から重症の AD は、重大な併存疾患を伴い、また、罹患した小児及びその保護者の両者の QoL に著しい影響を及ぼす深刻な慢性炎症性皮膚疾患である。AD に関する詳細な考察については 1.2.1 項に記載した。

6.1.2　現行の治療

小児 AD 患者に対して現在利用可能な治療法についての詳細は 1.2.2 項に記載した。成人 AD 患者と同様に、外用療法は生後 6 か月以上 18 歳未満の小児 AD 患者における疾患管理の中心的な役割を担っている。TCS は外用療法の基本であり、外用 TCI はほとんどが二次治療として使用可能である。しかし、小児では体重に対する総 BSA の割合が高いため、外用薬に対する全身性の副作用が発現しやすい。さらに、TCS の継続的使用は、タキフィラキシー（治療反応の低下及びより強度の高いステロイド薬の高用量投与の必要性）の発現と関連している可能性がある。米国、EU 又は日本では、TCI であるタクロリムスの 0.03%製剤は 2 歳以上の小児への使用が承認されているが、より効果的な高濃度の 0.1%製剤の小児への使用は承認されていない。

全身性ステロイド薬は、米国、EU 及び日本では標準治療に難治性の AD の治療薬として成人及び小児に対して一般的に使用されているが、AD に対するこれらの薬剤の使用についての安全性及び有効性データは限られている。短期及び長期使用に関連した副作用のため、全身性ステロイド薬は AD の治療ガイドラインでは推奨されていない(27)(28)。

全身性免疫抑制薬に関して、実臨床での使用の指針となる適切に計画された臨床試験からのデータは限られている。これらの薬剤の使用は重大な毒性及び副作用と関連し、特に長期使用に伴ってしばしば頻回な臨床検査によるモニタリングが必要となり、短期的な治療及び間欠療法での使用に制限される。また、これらの薬剤を休薬した場合、患者は疾患活動性が再燃したり、反跳さえも起こすことがある(35)(42)。日本では、既存治療で効果不十分な 12 歳以上の AD 患者に対し、JAK 阻害薬であるウパダシチニブ及びアブロシチニブによる全身療法が承認されている。しかし、潜在的な安全性リスクを考慮して、経口 JAK 阻害薬の使用に際してはアトピー性皮膚炎診療ガイドラインに従って定期的な安全性モニタリングを行う必要がある(37)(38)。したがって、現在は、外用薬のみによる治療で効果不十分な中等症から重症の AD を有する小児患者において高いベネフィット・リスク比を示す効果的な治療法に対する大きなアンメットメディカルニーズが存在する。

6.2　ベネフィット

デュピルマブの臨床試験で検討した患者集団は、本剤の投与対象となる代表的な集団である。したがって、本剤の適応となる目標集団である既存治療で効果不十分な中等症から重症の小児 AD 患者に対して治験対象集団で認められたものと同様の臨床的有効性を期待できる。

EFC16823 試験の被験者集団では、デュピルマブ投与によって客観的な AD の徴候の重症度及び範囲（EASI スコア及び BSA に占める AD 病変の割合）、主観的な AD の症状の重症度（そう痒に関する NRS スコア及び POEM スコア）並びに QoL（CDLQI スコア［4 歳以上の被験者］）で評価した疾患活動性の指標について頑健な改善が認められた。これらの評価尺度は、小児 AD 患者における疾病負荷を総合的に反映する。

本治験では、16 週間の投与後の EASI-75 を達成した被験者の割合はデュピルマブ＋TCS 群で有意に高く（デュピルマブ＋TCS 群：43.3%、プラセボ＋TCS 群：18.8%）、主要評価項目で統計的に有意かつ臨床的に意義のある改善が示された。

医師報告による AD アウトカムの改善と一致して、患者報告（6 歳以上 12 歳未満の被験者）によるかゆみ NRS スコアの日内最悪値のベースラインからの平均減少率は、プラセボ＋TCS 群の 6.2%に対し、デュピルマブ＋TCS 群で 39.5%であり、デュピルマブ投与によって AD の主症状であるそう痒の顕著な改善が認められた。

EFC16823 試験では、デュピルマブ投与の効果発現は速やかで、その効果は投与期間にわたって維持された。皮膚病変に対する効果（EASI スコアのベースラインからの変化率で評価）は Week 2 と早期から認められ、そう痒に対する効果（かゆみ NRS スコアの日内最悪値のベースラインからの変化率で評価）は Week 3 から認められ、それ以降の毎週の評価で Week 16 まで維持された。EFC16823 試験では、IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合の評価項目について統計的有意差が認められなかったが、これは主に被験者数が限られていたためである。しかし、IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合におけるデュピルマブの好ましい治療効果は、小児の被験者 572 名を含む頑健な海外試験のデータにより支持されている。

海外 OLE 試験（R668-AD-1434 試験）では、客観的アウトカム及び患者又は保護者報告による主観的アウトカムの両方の指標で評価した長期有効性データから、日本人以外の集団においてデュピルマブは実質的かつ持続的な臨床的ベネフィットを示した。Week 16 で示された臨床的ベネフィットは Week 52 及びそれ以降の評価時点で維持された。Week 52 までの一貫した結果は、12 歳以上 18 歳未満の思春期、6 歳以上 12 歳未満の児童及び生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の日本人 AD 患者を対象とした EFC16823 試験で示されている（Module 2.7.3 [5 項]）。

要約すると、デュピルマブの臨床的ベネフィットに関するエビデンスは、日本人の生後 6 か月以上 18 歳未満の中等症から重症の小児 AD 患者の治療におけるデュピルマブの使用を実質的に支持する頑健なデータセットから示された。

- エビデンスは以下の臨床データから得られる。
  - 国内第 3 相試験での適切なデザインで十分にコントロールされた 16 週間のランダム化投与期間
  - 海外第 3 相試験での適切なデザインで十分にコントロールされた 16 週間のランダム化投与期間
  - 国内第 3 相試験及び海外 OLE 試験（R668-AD-1434 試験）での長期投与データ
- これらの臨床データは、成人の AD 治療に対するデュピルマブの承認を支持する成人 AD 患者を対象に同様にデザインされた臨床試験の成績と一致している。

臨床薬理データによって支持された試験で得られた臨床データにより、体重 60 kg 以上の AD 患者に 300 mg q2w（初回用量 600 mg）、体重 30 kg 以上 60 kg 未満の AD 患者に 200 mg q2w（初回用量 400 mg）、体重 15 kg 以上 30 kg 未満の AD 患者に 300 mg q4w、及び体重 5 kg 以上 15 kg 未満の AD 患者に 200 mg q4w の用法・用量でデュピルマブを投与することは適切であることが示された。

6.3 リスク

生後 6 か月以上 18 歳未満の小児の中等症から重症の AD 被験者の安全性データベースに含まれる被験者数は適切であり、国内 EFC16823 試験及び海外試験での曝露期間はこの年齢集団における長期投与を含めたデュピルマブの安全性を十分に把握できるものである。

国内第 3 相試験（EFC16823 試験）のプラセボを対照としたデュピルマブの投与 16 週間データ（並びに R668-AD-1526 試験、R668-AD-1652 試験及び R668-AD-1539 試験 Part B のデータ）から、生後 6 か月以上 18 歳未満の小児の中等症から重症の AD 患者に対するデュピルマブの用法・用量は忍容性が良好であることが示された。

全体的な安全性プロファイルは成人集団で認められた安全性プロファイルと同様であった。EFC16823 試験では死亡は認められなかった。また、SAE はほとんど認められず、治験薬投与中止に至った TEAE も認められなかった。小児の被験者集団では、国内 EFC16823 試験又は海外第 3 相試験のいずれにおいても新たな ADR は特定されなかった。

デュピルマブの忍容性は、国内 EFC16823 試験及び海外第 3 相試験並びに各年齢層で概して良好であった。

国内 EFC16823 試験及び海外 OLE 試験（R668-AD-1434 試験）で評価された長期安全性プロファイルは、国内 EFC16823 試験又は海外第 3 相試験で 16 週間のランダム化投与期間中に認められた安全性プロファイルと同様であった。長期投与により現れる新たな安全性シグナルは同定されなかった。

デュピルマブ投与に関連するアナフィラキシー反応を含む全身性過敏症の事象は、国内 EFC16823 試験又は海外第 3 相試験のいずれにおいても認められなかった。

本申請資料に提示した安全性データから、デュピルマブの使用は重篤な感染症のリスクの上昇と関連しないというこれまでの結論が支持された。国内 EFC16823 試験又は海外第 3 相試験では、デュピルマブの投与による一般的な皮膚感染、重篤若しくは重度の皮膚感染又は日和見感染を含む感染症のリスクの上昇は認められなかった。

日本人の小児集団での「結膜炎」の発現割合は、日本人以外の小児及び日本人を含む成人 AD 患者と比較して僅かに高かったが、日本人成人 AD 患者の結果と同程度であった。EFC16823 試験では「結膜炎」の事象はいずれも重度ではなく、重篤又は治験薬投与中止に至った事象も認められなかった。EFC16823 試験では、OLE 期間中に認められた「注射部位反応」は 1 件のみであった。海外第 3 相試験では、デュピルマブ群で複数の「注射部位反応」が認められたが、いずれの事象も重度ではなく、重篤又は治験薬投与中止に至った事象は認められなかった。

6.4　ベネフィット・リスク評価

中等症から重症の AD は、小児において疾病負荷が高い深刻な慢性炎症性皮膚疾患である。現在のところ、外用薬による治療で効果不十分、又は外用薬による治療が推奨されない AD 患者に対する好ましいベネフィット・リスクプロファイルを示す効果的な治療法はない。AD に対して使用される全身性免疫抑制薬は長期使用に関連する重大な副作用と関連しているため、短期的な治療及び間欠療法での使用に限られており、投与中止による再発又は反跳に至ることがある。

デュピルマブは、IL-4Rα を選択的に阻害することにより 2 型免疫応答の中心的な役割を担う IL-4 及び IL-13 シグナル伝達を阻害する作用を有し、生後 6 か月以上 18 歳未満の中等症から重症の小児 AD 患者の治療について評価された最初の選択的な全身性免疫調節薬である。デュピルマブは、非選択的な全身性免疫抑制薬でよくみられる毒性及び副作用を発現することなく、良好な安全性プロファイルとともに重要かつ臨床的に意義のあるベネフィットを示した。デュピルマブは、成人並びに 12 歳以上 18 歳未満の思春期、6 歳以上 12 歳未満の児童及び生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の AD に対する適応で米国で既に承認されている。

生後 6 か月以上 18 歳未満の小児におけるデュピルマブのベネフィットは、日本人及び日本人以外のこの年齢の患者集団を対象とした AD の臨床開発プログラムで示された実質的なエビデンスによって支持されている。このベネフィットには、主観的な AD の症状（特にそう痒）の緩和とともに皮膚病変の範囲と重症度の著明な軽減が含まれる。AD の徴候及び症状の改善は、QoL、日常の機能、及び患者の全般的な健康の改善と同時に達成された。これらのベネフィットはデュピルマブの投与開始後速やかに得られ、投与継続により持続した。

全ての TEAE を評価した結果、成人 AD 患者と比較して、日本人の小児集団で新たな ADR はなかった。デュピルマブとの因果関係が否定できない SAE は認められなかった。全身性免疫抑制薬による治療と異なり、デュピルマブが投与された被験者で重篤な感染症のリスクの上昇は認められていない。

さらに、生後 6 か月以上 18 歳未満の小児におけるデュピルマブの安全性プロファイルには全身性ステロイド薬とは異なり、短期的な治療に対する使用が制限される重大な安全性の懸念が示されていないことから、デュピルマブは AD のような慢性疾患にとって最も大切な長期投与が可能である。

要約すると、デュピルマブにより、生後 6 か月以上 18 歳未満の小児の中等症から重症の AD 患者に対して、優れた安全性プロファイルとともに標的を絞った革新的で効果的な治療選択が可能となる。現在、この患者集団に対して許容可能な安全性プロファイルを示す効果的な治療法がないため、既存治療で効果不十分な中等症から重症の AD を有する小児に対してデュピルマブは重要な治療選択肢となる可能性がある。

7　参考文献

1. Bieber T. Atopic dermatitis. N Engl J Med. 2008;358(14):1483-94.
2. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2014;70(2):338-51.
3. Mortz CG, Andersen KE, Dellgren C, Barington T, Bindslev-Jensen C. Atopic dermatitis from adolescence to adulthood in the TOACS cohort: prevalence, persistence and comorbidities. Allergy. 2015;70(7):836-45.
4. Deckers IA, McLean S, Linssen S, Mommers M, van Schayck CP, Sheikh A. Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990-2010: a systematic review of epidemiological studies. PLoS One. 2012;7(7):e39803.
5. Kay J, Gawkrodger DJ, Mortimer MJ, Jaron AG. The prevalence of childhood atopic eczema in a general population. J Am Acad Dermatol. 1994;30(1):35-9.
6. 山本昇壯、アトピー性皮膚炎の患者数の実態及び発症・悪化に及ぼす環境因子の調査に関する研究、平成 14 年度厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）総括研究報告書：第 1 分冊、2003:1-9.
7. Saeki H, Iizuka H, Mori Y, Akasaka T, Takagi H, Kitajima Y, et al. Prevalence of atopic dermatitis in Japanese elementary school children. Br J Dermatol. 2005;152(1):110-4.
8. Gittler JK, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis results in intrinsic barrier and immune abnormalities: implications for contact dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2013;131(2):300-13.
9. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NM, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. Nat Rev Drug Discov. 2016;15(1):35-50.
10. Leung DY. Pathogenesis of atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 1999;104(3 Pt 2):S99-108.
11. Guttman-Yassky E, Nograles KE, Krueger JG. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis--part I: clinical and pathologic concepts. J Allergy Clin Immunol. 2011;127(5):1110-8.
12. Guttman-Yassky E, Nograles KE, Krueger JG. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis--part II: immune cell subsets and therapeutic concepts. J Allergy Clin Immunol. 2011;127(6):1420-32.
13. Howell MD, Kim BE, Gao P, Grant AV, Boguniewicz M, Debenedetto A, et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. J Allergy Clin Immunol. 2007;120(1):150-5.
14. Renert-Yuval Y, Del Duca E, Pavel AB, Fang M, Lefferdink R, Wu J, et al. The molecular features of normal and atopic dermatitis skin in infants, children, adolescents, and adults. J Allergy Clin Immunol. 2021;148(1):148-63.
15. Brunner PM, Guttman-Yassky E, Leung DY. The immunology of atopic dermatitis and its reversibility with broad-spectrum and targeted therapies. J Allergy Clin Immunol. 2017;139(4s):S65-76.

16. Renert-Yuval Y, Thyssen JP, Bissonnette R, Bieber T, Kabashima K, Hijnen D, et al. Biomarkers in atopic dermatitis - a review on behalf of the International Eczema Council. J Allergy Clin Immunol. 2021;147(4):1174-90.
17. Wasserbauer N, Ballow M. Atopic dermatitis. Am J Med. 2009;122(2):121-5.
18. Rudikoff D, Lebwohl M. Atopic dermatitis. Lancet. 1998;351(9117):1715-21.
19. Nomura T, Wu J, Kabashima K, Guttman-Yassky E. Endophenotypic Variations of Atopic Dermatitis by Age, Race, and Ethnicity. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(6):1840-52.
20. Boguniewicz M, Fonacier L, Guttman-Yassky E, Ong PY, Silverberg J, Farrar JR. Atopic dermatitis yardstick: Practical recommendations for an evolving therapeutic landscape. Ann Allergy Asthma Immunol. 2018;120(1):10-22.e2.
21. Paller A, Jaworski JC, Simpson EL, Boguniewicz M, Russell JJ, Block JK, et al. Major Comorbidities of Atopic Dermatitis: Beyond Allergic Disorders. Am J Clin Dermatol. 2018;19(6):821-38.
22. Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. J Allergy Clin Immunol. 2003;112(6 Suppl):S118-27.
23. Ricci G, Patrizi A, Baldi E, Menna G, Tabanelli M, Masi M. Long-term follow-up of atopic dermatitis: retrospective analysis of related risk factors and association with concomitant allergic diseases. J Am Acad Dermatol. 2006;55(5):765-71.
24. Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. J Am Acad Dermatol. 2006;54(1):1-15.
25. Weaver J. Postmarketing Safety Review - PID D010141. Drugs: Topical Corticosteroids. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. 9 Jul 2001.
26. Proudfoot LE, Powell AM, Ayis S, Barbarot S, Baselga Torres E, Deleuran M, et al. The European treatment of severe atopic eczema in children taskforce (TREAT) survey. Br J Dermatol. 2013;169(4):901-9.
27. Boguniewicz M, Alexis AF, Beck LA, Block J, Eichenfield LF, Fonacier L, et al. Expert Perspectives on Management of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Multidisciplinary Consensus Addressing Current and Emerging Therapies. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017;5(6):1519-31.
28. Drucker AM, Eyerich K, de Bruin-Weller MS, Thyssen JP, Spuls PI, Irvine D, et al. Use of systemic corticosteroids for atopic dermatitis: International Eczema Council consensus statement. Br J Dermatol. 2018;178(3):768-75.
29. Lebwohl M, Alexis AF, Beck LA, Block JK, Eichenfield LF, Fonacier L, et al. Systemic Therapies for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Expert Perspectives in Practice. J Drugs Dermatol. 2019;18(2):122-9.
30. Flohr C and Irvine AD. Systemic therapies for severe atopic dermatitis in children and adults. J Allergy Clin Immunol. 2013;132(3):774-774.e6.

31. Purvis D, Lee M, Agnew K, Birchall N, Dalziel SR. Long-term effect of methotrexate for childhood atopic dermatitis. J Paediatr Child Health. 2019;55(12):1487-91.
32. Anderson K, Putterman E, Rogers RS, Patel D, Treat JR, Castelo-Soccio L. Treatment of severe pediatric atopic dermatitis with methotrexate: A retrospective review. Pediatr Dermatol. 2019;36(3):298-302.
33. Garritsen FM, van der Schaft J, van den Reek JM, Politiek K, van Os-Medendorp H, van Dijk M, et al. Risk of Non-melanoma Skin Cancer in Patients with Atopic Dermatitis Treated with Oral Immunosuppressive Drugs. Acta Derm Venereol. 2017;97(6):724-30.
34. Totri CR, Eichenfield LF, Logan K, Proudfoot L, Schmitt J, Lara-Corrales I, et al. Prescribing practices for systemic agents in the treatment of severe pediatric atopic dermatitis in the US and Canada: The PeDRA TREAT survey. J Am Acad Dermatol. 2017;76(2):281-5.
35. Granlund H, Erkko P, Sinisalo M, Reitamo S. Cyclosporin in atopic dermatitis: time to relapse and effect of intermittent therapy. Br J Dermatol. 1995;132(1):106-12.
36. Schmitt J, Schmitt NM, Kirch W, Meurer M. [Significance of atopic dermatitis in outpatient medical care. Analysis of health care data from Saxony]. Hautarzt. 2009;60(4):320-7. German.
37. 一般社団法人日本アレルギー学会, 公益社団法人日本皮膚科学会, アトピー性皮膚炎診療ガイドライン作成委員会. アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2021. アレルギー. 2021;70(10):1257-342.
38. 公益社団法人日本皮膚科学会, 一般社団法人日本アレルギー学会, アトピー性皮膚炎診療ガイドライン作成委員. アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2021. 日皮会誌. 2021;131(13):2691-777.
39. 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. J Allergy Clin Immunol. 2014;134(6):1293-300.
40. Robbie GJ, Zhao L, Mondick J, Losonsky G,Roskos LK. Population pharmacokinetics of palivizumab, a humanized anti-respiratory syncytial virus monoclonal antibody, in adults and children. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56(9):4927-36.
41. Mahmood I. Prediction of clearance of monoclonal and polyclonal antibodies and nonantibody proteins in children: Application of allometric scaling. Antibodies (Basel). 2020;9(3).
42. Schmitt J, Schäkel K, Fölster-Holst R, Bauer A, Oertel R, Augustin M, et al. Prednisolone vs. ciclosporin for severe adult eczema. An investigator-initiated double-blind placebo-controlled multicentre trial. Br J Dermatol. 2010;162(3):661-8.