サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部－臨床概要

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要（小児アトピー性皮膚炎）

Total number of pages: 13

目　　次

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要（小児アトピー性皮膚炎） **1**

目　　次 **2**

表　目　次 **3**

略号と用語の定義 **4**

1　　背景及び概観 **5**

1.1　　背景 5

1.2　　生物学的分析法の概要 6

2　　個々の試験結果の要約 **7**

2.1　　生物学的分析法 7

2.1.1　　機能性デュピルマブ濃度 7

2.1.2　　抗デュピルマブ抗体 7

2.1.3　　中和抗体 8

3　　全試験を通しての結果の比較と解析 **9**

4　　参考文献 **10**

5　　付録 **11**

表　目　次

表 1 - Summary of Validation Reports Used in Clinical Studies 12

表 2 - Summary of Incurred Sample Reanalysis Conducted in Clinical Studies..... 13

略号と用語の定義

AD:	atopic dermatitis／アトピー性皮膚炎
ADA:	anti-drug antibody／抗薬物（デュピルマブ）抗体
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
DTL:	drug tolerance limit
IL:	interleukin／インターロイキン
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
ISR:	incurred sample reanalysis
NAb:	neutralizing antibody／中和抗体
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
q2w:	every 2 weeks／隔週 1 回
q4w:	every 4 weeks／4 週毎に 1 回

1　背景及び概観

1.1　背景

デュピルマブ（遺伝子組換え）（以下、デュピルマブ）は IL-4Rα に特異的に結合し、ヒト IL-4（1 型及び 2 型）及びヒト IL-13（2 型）シグナル伝達を阻害する完全ヒト型モノクローナル抗体である。デュピルマブは、病態生理学的に 2 型免疫応答が優位である複数のアトピー性及びその他の疾患に対する治療薬として、Regeneron Pharmaceuticals 社及びサノフィ社により開発されている。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。

本申請で生後 6 か月以上 18 歳未満の中等症から重症の AD 患者に対するデュピルマブの推奨用法・用量（案）は、以下のとおりである。

- 体重が 5 kg 以上 15 kg 未満の患者：200 mg q4w
- 体重が 15 kg 以上 30 kg 未満の患者：300 mg q4w
- 体重が 30 kg 以上 60 kg 未満の患者：初回用量として 400 mg を投与後、200 mg q2w
- 体重が 60 kg 以上の患者：初回用量として 600 mg を投与後、300 mg q2w

日本では、これまでのデュピルマブの製造販売承認申請において、デュピルマブ 300 mg（150 mg/mL）を含有する PFS-S 製剤又は 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。

小児 AD 患者に対するデュピルマブの市販予定製剤は、1) デュピルマブ 300 mg を投与可能な 150 mg/mL 溶液を含有する PFS-S 又は PFP、及び 2) デュピルマブ 200 mg を投与可能な 175 mg/mL 溶液を含有する PFS-S の皮下投与用製剤である。日本人の小児 AD 患者を対象にデュピルマブを評価した EFC16823 試験で用いたデュピルマブ製剤は、既承認の適応症に対して世界中で市販されているデュピルマブ製剤と同一の方法及び工程を用いて製造された。

デュピルマブ 300 mg（150 mg/mL）製剤の開発、並びに臨床開発中に生じた原薬や製剤の製造工程及び製剤の外観の変更については、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）及びその後の承認申請資料（Module 2.7.1 及び Module 3.2.S.2.6）に記載されている。本申請に含まれるデュピルマブ 200 mg（175 mg/mL）製剤の分析学的同等性／同質性データなどを含む追加の同等性／同質性に関するデータは、Module 3.2.S.2.6 に示した。

1.2 生物学的分析法の概要

小児 AD 患者を対象とした臨床開発プログラムでは、本項に記載した全ての生物学的分析法を使用した。このうち、機能性デュピルマブ濃度分析法（REGN668-AV-13074-VA-01V1）、ADA 分析法（REGN668-AV-13089-VA-01V2）及び NAb 分析法（REGN668-AV-13112-VA-01V1）については、成人 AD 承認申請資料の Module 2.7.1 に記載した。その後の更新した ADA 分析法（REGN668-AV-13089-VA-01V3）及び NAb 分析法（REGN668-AV-13112-VA-01V2）、並びに新たに開発した改変 ADA 分析法（REGN668-AV-15153-VA-01V1）については、喘息に対する承認申請資料（以下、喘息承認申請資料）の Module 2.7.1 に記載した。

本 Module では、小児 AD 被験者から得られた血清検体の生物学的分析に用いた分析法を要約し、その一覧を表 1 に示す。

ADA の評価については、R668-AD-1412 試験では 2 種類の ADA 分析法を用いたが（2-ADA 分析アプローチ）、R668-AD-1434 試験、R668-AD-1526 試験、R668-AD-1652 試験、R668-AD-1539 試験及び EFC16823 試験では 1 種類の ADA 分析法（REGN668-AV-13089-VA-01V3）のみを用いた（単一 ADA 分析アプローチ）。2-ADA 分析アプローチでは、ベースライン検体が ADA 陽性でない被験者の検体は REGN668-AV-13089-VA-01V2 分析法を用いて分析し、ベースライン検体が ADA 陽性の被験者の検体は REGN668-AV-15153-VA-01V1 分析法を用いて分析した。R668-AD-1412 試験は、6 歳以上 18 歳未満の小児 AD 患者を対象とした最初の第 2 相試験であった。第 3 相試験の対象となる小児 AD 患者では、既存の ADA 反応は認められないことが明らかになった。したがって、成人 AD 承認申請資料との一貫性を保つために、小児 AD 患者を対象としたその後の第 3 相試験では単一 ADA 分析アプローチ（REGN668-AV-13089-VA-01V3）を用いて ADA を分析した。NAb の評価については、更新した NAb 分析法（REGN668-AV-13112-VA-01V2）を用いた。

2　個々の試験結果の要約

2.1　生物学的分析法

機能性デュピルマブ濃度分析法、ADA 分析法及び NAb 分析法を用いて小児 AD 被験者から得られた検体を分析した。これらの分析法は十分に検証されており、結果は各バリデーションプロトコールに規定した全ての許容基準を満たしている。

2.1.1　機能性デュピルマブ濃度

バリデートされた機能性デュピルマブ濃度分析法（REGN668-AV-13074-VA-01V1）については、成人 AD 承認申請資料に記載した。測定の定量下限は未希釈血清で 78 ng/mL であった。分析法の特性を表 1 に示す。R668-AD-1412 試験、R668-AD-1526 試験、R668-AD-1434 試験、R668-AD-1607 試験、R668-AD-1652 試験、R668-AD-1539 試験及び EFC16823 試験では、REGN668-AV-13074-VA-01V1 分析法を用いて機能性デュピルマブ濃度を測定した。

R668-AD-1412 試験及び R668-AD-1539 試験で得られた検体を用いて、機能性デュピルマブ濃度分析法の ISR を実施した（表 2）。ISR は許容基準を満たし、小児の AD 患者集団で頑健なデータを得られることが示された。ISR のデータを R668-AD-1412 試験及び R668-AD-1539 試験の生物学的分析報告書（喘息承認申請資料 Module 5.3.5.4 R668-AD-1412 CSR Appendix 4 Sample Analysis/Bioanalytical Report R668-AD-1412-BA-01V2、並びに本承認申請資料 Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part A CSR Appendix 16.1.14 Bioanalytical Report [R668-AD-1539-BA-01V1]及び Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part B CSR Appendix 16.1.14 Bioanalytical Report [R668-AD-1539-BA-02V1]）に示した。

2.1.2　抗デュピルマブ抗体

R668-AD-1412 試験では、成人 AD 承認申請資料に記載した REGN668-AV-13089-VA-01V2 分析法、又は喘息承認申請資料に記載した改変 ADA 分析法である REGN668-AV-15153-VA-01V1 分析法のいずれかを用いて ADA を評価した（2-ADA 分析アプローチ）。いずれの分析法を用いるかは、REGN668-AV-13089-VA-01V2 分析法による最初の検体のバックグラウンド値に基づいた。

R668-AD-1526 試験、R668-AD-1434 試験、R668-AD-1652 試験、R668-AD-1539 試験及び EFC16823 試験では、喘息承認申請資料に記載した REGN668-AV-13089-VA-01V3 分析法を用いて ADA を評価した（単一 ADA 分析アプローチ）。

デュピルマブの ADA に対する ADA 分析法のカットポイントは、米国食品医薬品局及び欧州医薬品庁ガイダンス文書(1)(2)、並びに文献(3)(4)で推奨された統計的手法に基づいて設定した。REGN668-AV-13089-VA-01V2 の ADA 分析カットポイントについては成人 AD 承認申請資料に、REGN668-AV-13089-VA-01V3 及び REGN668-AV-15153-VA-01V1 の ADA 分析カットポイントについては喘息承認申請資料に記載されている。

未希釈血清における REGN668-AV-13089-VA-01V3 分析法のモノクローナル抗体陽性対照（REGN1097）に対する感度は、9.9 ng/mL であった。未希釈血清における本分析法の DTL は、250 ng/mL REGN1097 存在下でデュピルマブ約 164 µg/mL であった。

2.1.3 中和抗体

バリデートされた NAb 分析法（REGN668-AV-13112-VA-01V1）については、成人 AD 承認申請資料に記載した。その後更新した NAb 分析法（REGN668-AV-13112-VA-01V2）については、喘息承認申請資料に記載されている。R668-AD-1526 試験、R668-AD-1434 試験、R668-AD-1652 試験、R668-AD-1539 試験及び EFC16823 試験では、REGN668-AV-13112-VA-01V2 分析法を用いて NAb を評価した。

未希釈血清における REGN668-AV-13112-VA-01V2 分析法のモノクローナル抗体陽性対照（REGN2266）に対する感度は、約 125 ng/mL であった。未希釈血清における本分析法の DTL は、500 ng/mL REGN2266 存在下でデュピルマブ約 298 ng/mL であった。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

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 の特異的な検出が可能であった。

4 参考文献

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

5　付録

表 1 - Summary of Validation Reports Used in Clinical Studies

Validation (Method) Report	Analyte	Matrix (MRD)	Calibration Curve (ng/mL)	LLOQ Sensitivity (ng/mL)	Accuracy (%AR)	Within-run Precision (CV%)	Between-run Precision (CV%)	Long Term Stability at -80°C	Clinical Studies
REGN668-AV-13074-VA-01V1[a]	Functional dupilumab	Human serum (1:50)	1.56 - 100	78	96 – 105	≤9	≤9	Up to 24 months	R668-AD-1412 R668-AD-1526 R668-AD-1434 R668-AD-1607 R668-AD-1652 R668-AD-1539 EFC16823
REGN668-AV-13089-VA-01V2[a]	Anti-dupilumab antibodies	Human serum (1:30)	NA	9.9	NA	NA	NA	Up to 24 months	R668-AD-1412
REGN668-AV-13089-VA-01V3[b]	Anti-dupilumab antibodies	Human serum (1:30)	NA	9.9	NA	NA	NA	Up to 42 months	R668-AD-1526 R668-AD-1434 R668-AD-1652 R668-AD-1539 EFC16823
REGN668-AV-15153-VA-01V1[b]	Anti-dupilumab antibodies	Human serum (1:30)	NA	54.3	NA	NA	NA	Up to 42 months	R668-AD-1412
REGN668-AV-13112-VA-01V2[b]	Dupilumab neutralizing antibodies	Human serum (1:10)	NA	125	NA	NA	NA	Up to 24 months	R668-AD-1526 R668-AD-1434 R668-AD-1652 R668-AD-1539 EFC16823

a Report provided in the original marketing application for AD.
b Report provided in the subsequent application for asthma.
%AR, %analytical recovery; AD, atopic dermatitis; CV%, coefficient variation%; LLOQ, lower limit of quantitation; MRD, maximum required dilution; NA, not applicable.

表 2 - Summary of Incurred Sample Reanalysis Conducted in Clinical Studies

Study (Method)	Analyte	ISR Conducted in Clinical Studies (Study Population)	Bioanalytical Report
REGN668-AV-13074-VA-01V1*	Functional dupilumab	R668-AD-1412 (AD)	R668-AD-1412-BA-01V2
REGN668-AV-13074-VA-01V1*	Functional dupilumab	R668-AD-1539 (AD)	R668-AD-1539-BA-01V1 R668-AD-1539-BA-02V1

Note: ISR criteria were that 66.7% of the reanalysis results must be within ±30% variability of the original result.
* Validation report provided in the original marketing application for AD.
AD, atopic dermatitis; ISR, incurred sample reanalysis.

サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部ー臨床概要

2.7.2 臨床薬理の概要（小児アトピー性皮膚炎）

Total number of pages: 110

目　　次

2.7.2 臨床薬理の概要（小児アトピー性皮膚炎） **1**

目　　次 **2**

表　目　次 **6**

図　目　次 **8**

略号と用語の定義 **10**

1　　背景及び概観 **12**

1.1　　背景 12

1.2　　概観及び評価方法 14

1.2.1　　薬物動態及び薬力学に関する試験の概要 14

1.2.2　　薬物動態データ及び解析の概観 21

1.2.2.1　　生物学的分析法 21

1.2.2.2　　解析対象集団 21

1.2.2.3　　データの収集及び解析 21

1.2.2.4　　薬物動態データ及び解析 21

1.2.2.5　　母集団薬物動態解析 21

1.2.3　　薬力学データ及び解析の概観 22

1.2.4　　曝露－反応解析の概要 23

1.2.4.1　　解析対象集団 23

1.2.4.2　　海外・日本を含む国際共同試験 23

1.2.4.3　　国内試験 24

1.2.5　　免疫原性及び解析の概観 25

1.2.5.1　　免疫原性評価試験 25

1.2.5.2　　生物学的分析法 25

1.2.5.3　　解析対象集団 25

1.2.5.4　　免疫原性データの解析 26

1.2.6　　試験間の比較及び解析の概観 26

1.2.7　　用法・用量の選択 27

1.2.7.1　　海外試験 27

1.2.7.2 国内試験 28

2 個々の試験結果の要約 30

2.1 アトピー性皮膚炎患者を対象とした試験 30

2.1.1 R668-AD-1412 試験（6 歳以上 18 歳未満の小児患者を対象とした国際共同、第 2a 相、非盲検、薬物動態試験） 30

2.1.2 R668-AD-1539 試験 Part A（生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の患者を対象とした国際共同、第 2 相、非盲検、単回投与、用量漸増試験） 31

2.1.3 EFC16823 試験（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、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、16 週間投与試験） 32

2.1.4 R668-AD-1526 試験（12 歳以上 18 歳未満の思春期の患者を対象とした国際共同、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） 33

2.1.5 R668-AD-1652 試験（6 歳以上 12 歳未満の児童の患者を対象とした国際共同、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） 34

2.1.6 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を対象とした国際共同、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） 36

2.1.7 R668-AD-1434 試験（生後 6 か月以上 18 歳未満の小児患者を対象とした第 3 相、非盲検延長試験） 37

2.2 母集団薬物動態解析 41

2.2.1 生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人小児アトピー性皮膚炎被験者を対象とした母集団薬物動態解析（R668-PK-22088-SR-01V1） 41

2.2.2 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 歳未満の乳幼児のアトピー性皮膚炎被験者を対象とした母集団薬物動態解析（R668-PK-21194-SR-01V1） 45

3 全試験を通しての結果の比較と解析 51

3.1 全試験を通しての薬物動態の比較 51

3.1.1 臨床開発プログラムを通しての薬物動態の概観 51

3.1.2 生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人小児アトピー性皮膚炎被験者におけるデュピルマブの薬物濃度 52

3.1.3 実測データに基づく日本人の生後 6 か月以上 18 歳未満の小児被験者と成人被験者におけるデュピルマブの薬物動態の比較 53

3.1.4 生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人小児アトピー性皮膚炎被験者におけるデュピルマブの薬物動態モデルに基づく比較 56

3.1.5 アトピー性皮膚炎被験者（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）におけるデュピルマブ濃度の比較 58
3.1.6 アトピー性皮膚炎被験者（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）におけるデュピルマブの薬物動態モデルに基づく比較 61
3.1.7 吸収及び分布 63
3.1.8 排泄 64
3.1.9 用量比例性 64
3.1.10 定常状態及び蓄積比 64
3.1.10.1 生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人小児アトピー性皮膚炎被験者 64
3.1.10.2 日本人以外の小児アトピー性皮膚炎被験者（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） 65
3.1.11 初回用量 65
3.1.11.1 生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人小児アトピー性皮膚炎被験者 65
3.1.11.2 日本人以外の小児アトピー性皮膚炎被験者（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） 66
3.1.12 薬物動態の変動要因（内因性因子及び外因性因子） 67
3.1.12.1 体重 67
3.1.12.2 年齢 67
3.1.12.3 人種 69
3.1.12.4 治験薬投与下で発現した抗デュピルマブ抗体 69
3.1.12.5 ベースラインの疾患活動性 69
3.1.13 結論 69
3.1.13.1 生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人小児アトピー性皮膚炎被験者 69
3.1.13.2 日本人以外の小児アトピー性皮膚炎被験者（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） 70
3.2 全試験を通しての薬力学結果の比較 71
3.2.1 胸腺及び活性化制御ケモカイン（TARC） 71
3.2.1.1 生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人小児アトピー性皮膚炎被験者 71
3.2.1.2 日本人以外の小児アトピー性皮膚炎被験者（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） 72
3.2.2 結論 74
3.3 曝露－反応関係 74
3.3.1 有効性に関する曝露－反応関係 74
3.3.1.1 EASI スコアについての曝露－反応関係 74

3.3.1.2 IGA スコアについての曝露－反応関係 79
3.3.1.3 そう痒に関する数値評価スケールについての曝露－反応関係 81
3.3.2 安全性に関する曝露－反応関係 84
3.3.2.1 生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人小児アトピー性皮膚炎被験者 84
3.3.2.2 アトピー性皮膚炎被験者（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） 84
3.3.3 結論 86
3.4 用法・用量の設定根拠の概要 86
3.4.1 海外試験 86
3.4.2 国内試験 87
4 特別な試験 90
4.1 免疫原性 90
4.1.1 抗デュピルマブ抗体 91
4.1.1.1 生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人小児アトピー性皮膚炎被験者 91
4.1.1.2 成人アトピー性皮膚炎被験者 91
4.1.1.3 12 歳以上 18 歳未満の思春期の日本人以外のアトピー性皮膚炎被験者 93
4.1.1.4 6 歳以上 12 歳未満の児童の日本人以外のアトピー性皮膚炎被験者 95
4.1.1.5 生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の日本人以外のアトピー性皮膚炎被験者 97
4.1.2 抗デュピルマブ抗体の影響 99
4.1.2.1 生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人小児アトピー性皮膚炎被験者 99
4.1.2.2 成人アトピー性皮膚炎被験者 100
4.1.2.3 12 歳以上 18 歳未満の思春期の日本人以外のアトピー性皮膚炎被験者 100
4.1.2.4 6 歳以上 12 歳未満の児童の日本人以外のアトピー性皮膚炎被験者 101
4.1.2.5 生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の日本人以外のアトピー性皮膚炎被験者 101
5 全体的な結論 102
6 参考文献 104
7 付録 106

表 目 次

表 1 - 臨床試験及び解析におけるデュピルマブの薬物動態及び薬力学評価 17

表 2 - 生後 6 か月以上 18 歳未満の小児アトピー性皮膚炎患者に対して米国で承認されている デュピルマブ 皮下投与の用法・用量 29

表 3 - Comparison of Parameters of the Previous Integrated (Global Studies) and Updated (with Japan Study) Pop PK Models for Dupilumab 43

表 4 - Summary Statistics of Individual Post-hoc PK Parameters of Dupilumab Stratified by Population Based on the Updated Pop PK Model (R668-PK-22088-SR-01V1) 44

表 5 - Population PK Parameter Estimates of Dupilumab for the Final Integrated Model in Patients with AD (R668-PK-21194-SR-01V1) 48

表 6 - Summary Statistics of Individual Post-hoc PK Parameters of Dupilumab for Non-Japanese Pediatric AD Patients in Study R668-AD-1539 Part A and Part B (R668-PK-21194-SR-01V1) 49

表 7 - Summary Statistics (Mean [SD]) of Individual Post-hoc Steady-state Exposure Parameters of Dupilumab by Treatment Group and Body Weight in Japanese and Non-Japanese Pediatric Patients Aged ≥6 Months to <18 Years with AD (R668-PK-22088-SR-01V1) 57

表 8 - Summary Statistics of Individual Post-hoc Steady-state Exposure Parameters of Dupilumab by Treatment Group and Weight in Adults and Non-Japanese Children ≥6 Months to <6 Years of Age, Children ≥6 to <12 Years of Age and Adolescents with AD (R668-PK-21194-SR-01V1) 63

表 9 - EASI-75 Responses by Steady-state C_{trough} Subgroup (Study EFC16823) 75

表 10 - IGA 0,1 Responses by Steady-state C_{trough} Subgroup (Study EFC16823) 79

表 11 - Proportion of Japanese Pediatric Patients Developing Conjunctivitis (Broad Term) by Steady-state C_{trough} Subgroup (Study EFC16823) 84

表 12 - Summary of ADA Incidence During the Randomized Treatment Period in Japanese Pediatric Patients (Study EFC16823) – ADA Population 91

表 13 - Number of Adult Patients with ADA by Treatment Group (Study R668-AD-1224) 92

表 14 - Neutralizing ADA Status by Treatment Group of Adult Patients (Study R668-AD-1224) 93

表 15 - ADA Category of Patients by Treatment Group in Non-Japanese Adolescent Patients with Moderate-to-severe AD (Study R668-AD-1526) 93

表 16 - Maximum Titer Category of Patients by Treatment Group in Non-Japanese Adolescent Patients with Moderate-to-severe AD (Study R668-AD-1526) 94

表 17 - Summary of ADA Status and ADA Category by Treatment Group in Non-Japanese Children ≥6 to <12 Years of Age with Severe AD (Study R668-AD-1652) 96

表 18 - ADA Category and Maximum Titer Category in Non-Japanese Children ≥6 to <12 Years of Age with Severe AD (Study R668-AD-1652) 96

表 19 - Summary of ADA Status and ADA Category by Treatment Group in Non-Japanese Children ≥6 Months to <6 Years of Age with Moderate-to-severe AD (Study R668-AD-1539 Part B) 98

表 20 - ADA Category and Maximum Titer Category in Non-Japanese Children ≥6 Months to <6 Years of Age with Moderate-to-severe AD (Study R668-AD-1539 Part B) 98

表 21 - Summary of Global Clinical Studies Included in the Integrated Pop PK Analysis (R668-PK-21194-SR-01V1) 106

表 22 - Descriptive Statistics of Concentrations of Dupilumab in Serum at Week 16 in Adult and Adolescent AD Patients Receiving Dupilumab 300 mg q2w (Studies R668-AD-1334 and R668-AD-1416 for Adults, and R668-AD-1526 for Adolescents) - PK Analysis Set 108

表 23 - Comparison of Dupilumab Trough Concentrations in Children ≥6 Months to <6 Years of Age at Week 16 in Studies R668-AD-1539 Part B and R668-AD-1434 by Dupilumab Regimen and Treatment Gap108

表 24 - Summary of Dupilumab Doses Evaluated Across Age Groups in the Atopic Dermatitis Clinical Program..... 108

図 目 次

図 1 - Impact of Covariates on Dupilumab C_{trough} at Week 16 in the Population PK Final Integrated Model in Patients with AD (R668-PK-21194-SR-01V1)..... 50

図 2 - Mean (±SD) Concentrations of Dupilumab in Serum Versus Time in Japanese Pediatric Patients with AD by Treatment Group (Study EFC16823)..... 52

図 3 - Mean (±SD) Concentrations of Dupilumab in Serum Versus Time in Japanese Pediatric Patients with AD by Age, Treatment, and Body Weight Groups (Study EFC16823)..... 53

図 4 - Box-plot of Dupilumab Trough Concentrations at Week 16 in Japanese Adult and Pediatric Patients with AD by Treatment Group..... 54

図 5 - Box-plot of Dupilumab Trough Concentrations at Week 16 in Japanese Adult and Pediatric Patients with AD by Age Group..... 55

図 6 - Box-plot of Dupilumab Trough Concentrations at Week 16 in Japanese Adult and Pediatric Patients with AD by Age, Treatment, and Body Weight Groups..... 56

図 7 - Box-plot of Dupilumab Trough Concentrations at Week 16 in Adult and Non-Japanese Pediatric Patients with AD by Age, Treatment, and Body Weight Groups..... 59

図 8 - Mean (±SD) Concentrations of Dupilumab in Serum Versus Time in Adult and Non-Japanese Pediatric Patients with AD by Age, Treatment, and Body Weight Groups..... 60

図 9 - Model-based Comparison to Show Impact of Age-related Maturation on Clearance..... 68

図 10 - Comparison of the Median Percentage Change from Baseline Versus Nominal Time in TARC in Japanese Pediatric Patients with AD by Age and Treatment Group (Study EFC16823)..... 71

図 11 - Comparison of the Median Percentage Change from Baseline Versus Nominal Time in TARC in Adult and Non-Japanese Pediatric Patients with AD by Age and Treatment Group..... 73

図 12 - Scatter Plot of EASI Percent Change from Baseline Versus Dupilumab C_{trough} at Week 16 in Japanese Pediatric Patients with AD by Treatment Group (Study EFC16823)..... 76

図 13 - 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)..... 77

図 14 - 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)..... 78

図 15 - Logistic Regression of the Probability of Achieving IGA 0,1 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)..... 80

図 16 - Scatter Plot of Weekly Average of Daily Worst Itch NRS Percent Change from Baseline Versus Dupilumab C_{trough} at Week 16 in Japanese Pediatric Patients with AD by Treatment Group (Children ≥6 to <12 Years of Age) (Study EFC16823) 82

図 17 - Scatter Plot of Weekly Average of Daily Worst Scratch/itch NRS 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) 83

図 18 - 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) 85

図 19 - Individual Serum Concentration of Dupilumab Over Time by Peak Post-baseline ADA Titer Category in Japanese Pediatric Patients (Study EFC16823) - PK Population 100

図 20 - Scatter Plot of Weekly Average of Daily Worst Scratch NRS Percent Change from Baseline Versus Dupilumab C_{trough} at Week 16 in Japanese Pediatric Patients with AD by Treatment Group (Study EFC16823) 110

略号と用語の定義

AD:	atopic dermatitis／アトピー性皮膚炎
ADA:	anti-drug antibody／抗薬物（デュピルマブ）抗体
AUC:	area under the concentration versus time curve／濃度－時間曲線下面積
$AUC_{\tau,ss}$:	area under the concentration time curve over the dosing interval (τ) at steady state／定常状態における投与間の濃度－時間曲線下面積
AUC_{4wks}:	area under the concentration time curve over a 4-week dosing period／投与後 4 週間の濃度－時間曲線下面積
$AUC_{4wks,ss}$:	area under the concentration time curve over a 4-week dosing period at steady state／定常状態における投与後 4 週間（投与間）の濃度－時間曲線下面積
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
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
EASI:	Eczema Area and Severity Index
EASI-75:	75% reduction in EASI／EASI スコアの 75%以上減少
ELISA:	enzyme-linked immunosorbent assay／酵素結合免疫吸着測定法
E_{max}:	maximum drug induced effect／最大薬物効果
E-R:	exposure-response／曝露－反応
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
IL-13:	interleukin-13／インターロイキン-13
IL-4:	interleukin-4／インターロイキン-4
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
ITT:	intent-to-treat
LLOQ:	lower limit of quantification／定量下限
LOCF:	last observation carried forward
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
PK:	pharmacokinetic(s)／薬物動態
Pop PK:	population pharmacokinetics／母集団薬物動態
q2w:	every 2 weeks／隔週 1 回
q4w:	every 4 weeks／4 週毎に 1 回
qw:	once weekly／毎週 1 回
SD:	standard deviation／標準偏差
TARC:	thymus and activation-regulated chemokine／胸腺及び活性化制御ケモカイン
TCS:	topical corticosteroid／外用ステロイド薬
Th1:	T-helper 1／1 型ヘルパーT
Th2:	T-helper 2／2 型ヘルパーT
t_{last}:	time corresponding to the last observed concentration above the lower limit of quantification／定量下限以上の濃度が得られた最終時点
t_{max}:	time to maximum concentration／最高濃度到達時間
WOCF:	worst-observation carried forward

1　背景及び概観

1.1　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)。

小児 AD 患者に対して現在利用可能な治療法には重大な副作用がある。また、様々な全身性免疫抑制薬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。

デュピルマブ（遺伝子組換え）（以下、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。

日本で現在承認されているデュピルマブの AD に対する効能・効果は「既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎」で、成人患者を対象としている。本申請の目的は、既に承認されている AD の効能・効果に対して、生後 6 か月以上の小児患者を対象とした用法・用量を追加することである。

本申請を支持する臨床データパッケージを表 1 に示す。生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人小児 AD 患者に対するデュピルマブの主要な有効性及び安全性データは、国内第 3 相試験（EFC16823 試験）で得られた。本治験は、16 週間のランダム化された治験薬の二重盲検投与期間（ランダム化投与期間）とそれに続く最長 3 年間の OLE 期間（first-step analysis CSR のデータカットオフ日時点で Week 16 か

ら Week 24 までの OLE データが得られている）で構成された。12 歳以上 18 歳未満（R668-AD-1526 試験）、6 歳以上 12 歳未満（R668-AD-1652 試験）及び生後 6 か月以上 6 歳未満（R668-AD-1539 試験 Part B）の小児患者を対象に治験薬を 16 週間投与する海外第 3 相試験、並びに生後 6 か月以上 18 歳未満の小児患者を対象とした海外 OLE 試験（R668-AD-1434 試験）の結果から、小児 AD 患者に対するデュピルマブの長期有効性を支持する有効性のエビデンスが得られている。また、第 3 相試験で用いたデュピルマブの用法・用量を選択するための第 2 相試験の概要も表 1 に示した。

本申請に含まれる EFC16823 試験の CSR は、全ての被験者がランダム化投与期間及び Week 24 来院（OLE 期間の 8 週時の来院）を完了した時点である 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ日に基づいている。本 CSR は、本治験の 16 週間のランダム化投与期間の有効性及び安全性データに関する最終の結果とした。その他の海外試験で得られたデータは、各年齢層（12 歳以上 18 歳未満、6 歳以上 12 歳未満及び生後 6 か月以上 6 歳未満）の小児集団に対するデータカットオフ日に基づいている。

EFC16823 試験で検討されたデュピルマブの用法・用量は、体重に基づく固定用量（体重 5 kg 以上 15 kg 未満の被験者：200 mg q4w、体重 15 kg 以上 30 kg 未満の被験者：300 mg q4w、体重 30 kg 以上 60 kg 未満の被験者：200 mg q2w［初回用量 400 mg］、体重 60 kg 以上の被験者：300 mg q2w［初回用量 600 mg］）とした。これらの用法・用量は、海外第 2 相試験の小児被験者のデータ、並びにデュピルマブの有効性及び許容可能な安全性プロファイルが示された生後 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を用いた Pop PK モデルによるシミュレーションに基づいて選択された。体重に基づく固定用量を使用する目的は、生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人小児患者でのデュピルマブの定常状態における曝露量（C_{trough}）を承認されている成人 300 mg q2w 投与で得られた結果と一致させること、並びに生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人小児患者でのデュピルマブの定常状態における曝露量（C_{max}）を成人、並びに海外試験での 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 歳未満の乳幼児の患者における曝露量の範囲内とすることであった。

1.2 概観及び評価方法

1.2.1 薬物動態及び薬力学に関する試験の概要

本 Module に記載した生後 6 か月以上 18 歳未満の小児 AD 患者を対象としたデュピルマブの臨床試験及び解析における PK、免疫原性及び PD 評価を表 1 に要約した。各臨床試験の概要を以下に示す。

第 2 相試験

1. 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 患者を対象とした国際共同、第 2a 相、非盲検、PK 試験。PK は、デュピルマブ 2 mg/kg 又は 4 mg/kg の初回単回皮下投与及び 8 週間の観察／検体採取期間、続いてデュピルマブ 2 mg/kg qw 又は 4 mg/kg qw の反復（4 回）皮下投与期間及び 8 週間の観察／検体採取期間（最終投与後 9 週間）で評価した。

2. R668-AD-1539 試験 Part A：生後 6 か月以上 6 歳未満の重症 AD 患者を対象とした国際共同、第 2 相、非盲検、用量漸増、逐次コホート試験。PK は、デュピルマブ 3 mg/kg 又は 6 mg/kg の単回皮下投与及び 4 週間の観察／検体採取期間で評価した。

第 3 相試験

1. EFC16823 試験：生後 6 か月以上 18 歳未満の既存治療で効果不十分な中等症から重症の日本人小児 AD 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、安全性及び PK 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。本治験では、被験者を以下のいずれかの用法・用量のデュピルマブ又はプラセボにランダム化した。
   - 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）
   - 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 15 kg 以上 30 kg 未満の被験者：300 mg q4w（初回用量なし）
   - 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（初回用量なし）
2. R668-AD-1526 試験：12 歳以上 18 歳未満の中等症から重症の AD 患者を対象とした 16 週間投与の国際共同、第 3 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験。被験者にデュピルマブを 200 mg q2w 若しくは 300 mg q2w（体重に基づく固定用量）又は 300 mg q4w（体重による調整なし）でプレフィルドシリンジ製剤を用いて皮下投与した。デュピルマブの用法・用量は第 2a 相 R668-AD-1412 試験で得られた小児 AD 患者の PK データ及び成人 AD 患者の PK データに基づいて選択した。q2w 投与では、この年齢層の被験者集団全体が共通の標準化された曝露量を達成することを目的として、体重に基づく固定用量（体重 60 kg 未満の被験者：200 mg q2w、60 kg 以上の被験者：300 mg q2w）を用いた。
3. R668-AD-1652 試験：6 歳以上 12 歳未満の重症 AD 患者を対象とした 16 週間投与の国際共同、第 3 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験。被験者を 2 つの異なる投与頻度（q2w 又は q4w）の用法・用量のデュピルマブ又はプラセボのいずれかにランダム化した。q2w 投与では体重に基づく固定用量（体重 15 kg 以上 30 kg 未満の被験者：100 mg q2w、体重 30 kg 以上の被験者：200 mg q2w）を用いた。q4w 投与では体重による調整をしなかった（体重を問わず 300 mg q4w）。本治験でのデュピルマブの用法・用量は、第 2a 相 R668-AD-1412 試験で得られた小児 AD 患者の PK データ及び成人 AD 患者の PK データに基づいて選択した。体重に基づく固定用量での q2w 投与（100 mg 又は 200 mg q2w）は、この年齢層の小児被験者集団全体でのデュピルマブの曝露量を、承認用法・用量（300 mg q2w）で成人に投与したときの曝露量と同程度にすることを目的とした。体重による調整をしない q4w 投与（300 mg q4w）は、より利便性が得られることを目的とした投与頻度の少ない用法・用量であり、小児被験者集団でのデュピルマブの曝露量を、承認用法・用量（300 mg q2w）で成人に投与したときの曝露量と同程度にすることを目的とした。

4. R668-AD-1539 試験 Part B : 生後 6 か月以上 6 歳未満の中等症から重症の AD 患者を対象とした 16 週間投与の国際共同、第 3 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験。被験者に low potency TCS 併用下でデュピルマブを 16 週間投与した。以下に示す体重に基づく固定用量でのデュピルマブの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
5. R668-AD-1434 試験：先行試験でデュピルマブを投与された生後 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国際共同、第 3 相、OLE 試験（投与期間最長 5 年）。本治験では、ADA 抗体価プロファイルの経時的な縦断的評価により、デュピルマブの免疫原性も評価した。治験実施計画書改訂第 4 版では、デュピルマブの用法・用量を以下に示す年齢にかかわらない体重に基づく固定用量での皮下投与に変更した。
   - 体重が 60 kg 以上の被験者：300 mg q2w
   - 体重が 30 kg 以上 60 kg 未満の被験者：200 mg q2w
   - 体重が 15 kg 以上 30 kg 未満の被験者：300 mg q4w
   - 体重が 5 kg 以上 15 kg 未満の被験者：200 mg q4w

さらに、本 Module で示した Pop PK 解析には、第 1b 相 R668-AD-1607 試験の PK データも含めた。R668-AD-1607 試験は、成人及び 12 歳以上 18 歳未満の思春期の AD 患者を対象にプレフィルドペン製剤でデュピルマブを投与する第 1b 相、多施設共同（米国）、ランダム化、非盲検、実用試験である。本治験は Part A（デュピルマブを初回用量として 400 mg 投与し、その後 200 mg q2w 投与）及び Part B（デュピルマブを初回用量として 600 mg 投与し、その後 300 mg q2w 投与）の 2 つのパートで実施し、いずれのパートでも PK データを得た。R668-AD-1607 試験を完了した被験者は、OLE 試験である R668-AD-1434 試験に移行した。

表 1 - 臨床試験及び解析におけるデュピルマブの薬物動態及び薬力学評価

試験名（進行状況）／ 報告書の添付場所	治験対象集団／ 解析対象集団	PK 関連の目的	試験デザイン及び治験期間	用法・用量及び被験者数
アトピー性皮膚炎（第 2 相）				
R668-AD-1412 （完了） 喘息承認申請資料 （Module 5.3.5.4）	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 歳未満の思春期の患者又は重症 AD を有する 6 歳以上 12 歳未満の児童の患者（日本人以外） PK 解析対象集団：77 名（12 歳以上 18 歳未満の思春期の被験者：40 名、6 歳以上 12 歳未満の児童の被験者：37 名）	PK 及び免疫原性	デュピルマブを単回皮下投与及び反復皮下投与する第 2a 相、多施設共同、非盲検、用量漸増、逐次コホート試験 Part A：単回投与並びに 8 週間の検体採取期間での準頻回 PK 用検体採取及び ADA 用検体採取（被験者を 3 つの検体採取スケジュールのうちいずれかにランダム化） Part B：4 週間の反復投与並びに 8 週間の後観察期間での少数時点 PK 用検体採取及び ADA 用検体採取	デュピルマブを 2 mg/kg 又は 4 mg/kg で皮下投与（Part A：単回、Part B：qw） 組入れ：78 名（12 歳以上 18 歳未満の思春期の被験者：40 名、6 歳以上 12 歳未満の児童の被験者：38 名）
R668-AD-1539 Part A （完了） Module 5.3.5.1	外用薬で効果不十分な重症 AD を有する生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の患者（日本人以外） PK 及び ADA 解析対象集団：40 名	PK 及び免疫原性	第 2 相、非盲検、単回投与、用量漸増、逐次コホート試験 2 つの連続する年齢コホート： コホート 1：2 歳以上 6 歳未満 コホート 2：生後 6 か月以上 2 歳未満 2 つの用量サブコホート： サブコホート A：3 mg/kg サブコホート B：6 mg/kg 準頻回 PK 用検体採取及び ADA 用検体採取 単回投与及び検体採取期間：4 週間 後観察期間：4 週間（OLE 試験に移行しなかった被験者のみ実施）	デュピルマブを 3 mg/kg 又は 6 mg/kg で単回皮下投与 生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の被験者：40 名 コホート 1A：2 歳以上 6 歳未満の被験者に 3 mg/kg 投与（10 名） コホート 1B：2 歳以上 6 歳未満の被験者に 6 mg/kg 投与（10 名） コホート 2A：生後 6 か月以上 2 歳未満の被験者に 3 mg/kg 投与（10 名） コホート 2B：生後 6 か月以上 2 歳未満の被験者に 6 mg/kg 投与（10 名）

試験名（進行状況）／ 報告書の添付場所	治験対象集団／ 解析対象集団	PK 関連の目的	試験デザイン及び治験期間	用法・用量及び被験者数
アトピー性皮膚炎（第 3 相）				
EFC16823 （進行中、first-step analysis は完了） Module 5.3.5.1	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（日本人） PK 解析対象集団：30 名 ADA 解析対象集団：62 名	PK（トラフ濃度）及び免疫原性	日本人の小児患者におけるデュピルマブの有効性、安全性及び PK をプラセボと比較評価する第 3 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、並行群間比較試験 少数時点 PK 用検体採取及び ADA 用検体採取 投与期間：16 週間（ランダム化投与期間） 後観察期間：12 週間（16 週間のランダム化投与期間終了後、本治験の OLE 期間に移行しなかった被験者のみ実施）	プラセボ皮下投与：32 名 デュピルマブ皮下投与：30 名 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）（3 名） 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）（14 名） 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（初回用量なし）（10 名） 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（初回用量なし）（3 名）
R668-AD-1526 （完了） Module 5.3.5.1	外用薬で効果不十分又は外用薬の使用が医学的に推奨されない中等症から重症の AD を有する 12 歳以上 18 歳未満の思春期の患者（日本人以外） PK 解析対象集団：249 名 ADA 解析対象集団：248 名	PK（トラフ濃度）及び免疫原性	第 3 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、反復投与試験 少数時点 PK 用検体採取及び ADA 用検体採取 投与期間：16 週間 後観察期間：12 週間（OLE 試験に移行しなかった被験者のみ実施）	プラセボ皮下投与：85 名 体重に基づく固定用量でのデュピルマブ皮下投与：82 名 体重が 60 kg 以上の被験者：300 mg q2w（初回用量 600 mg）（39 名） 体重が 60 kg 未満の被験者：200 mg q2w（初回用量 400 mg）（43 名） 体重による調整をしないデュピルマブ皮下投与：83 名 300 mg q4w（初回用量 600 mg）（体重による調整なし）

試験名（進行状況）／ 報告書の添付場所	治験対象集団／ 解析対象集団	PK 関連の目的	試験デザイン及び治験期間	用法・用量及び被験者数
R668-AD-1652 （完了） Module 5.3.5.1	外用薬で効果不十分な重症 AD を有する 6 歳以上 12 歳未満の児童の患者（日本人以外） PK 解析対象集団：361 名 ADA 解析対象集団：348 名	PK（トラフ濃度）及び免疫原性	第 3 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与試験 少数時点 PK 用検体採取及び ADA 用検体採取 投与期間：16 週間 後観察期間：12 週間（OLE 試験に移行しなかった被験者のみ実施）	プラセボ皮下投与：120 名 体重に基づく固定用量でのデュピルマブ皮下投与：122 名 体重が 30 kg 以上の被験者：200 mg q2w（初回用量 400 mg）（59 名） 体重が 15 kg 以上 30 kg 未満の被験者：100 mg q2w（初回用量 200 mg）（63 名） 体重による調整をしないデュピルマブ皮下投与：120 名 300 mg q4w（初回用量 600 mg）（体重による調整なし）
R668-AD-1539 Part B （完了） Module 5.3.5.1	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 歳未満の乳幼児の患者（日本人以外） PK 解析対象集団：161 名 ADA 解析対象集団：143 名	PK（トラフ濃度）及び免疫原性	第 3 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、反復投与試験 少数時点 PK 用検体採取及び ADA 用検体採取 投与期間：16 週間 後観察期間：12 週間（OLE 試験に移行しなかった被験者のみ実施）	プラセボ皮下投与：78 名 体重に基づく固定用量でのデュピルマブ皮下投与：83 名 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（26 名） 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（57 名）

試験名（進行状況）／ 報告書の添付場所	治験対象集団／ 解析対象集団	PK 関連の目的	試験デザイン及び治験期間	用法・用量及び被験者数
R668-AD-1434 （進行中、first-step、second-step 及び third-step analysis は完了） Module 5.3.5.2	R668-AD-1412 試験、R668-AD-1526 試験、R668-AD-1652 試験、R668-AD-1539 試験（Part A 及び Part B）及び R668-AD-1607試験から移行した生後 6 か月以上 18 歳未満の小児 AD 患者（日本人以外） 年齢層別の PK 及び ADA 解析対象集団： 12 歳以上 18 歳未満（first-step analysis）：PK 解析対象集団 140 名、ADA 解析対象集団 136 名 6 歳以上 12 歳未満（second-step analysis）：PK 解析対象集団 277 名、ADA 解析対象集団 278 名 生後 6 か月以上 6 歳未満（third-step analysis）：PK 解析対象集団 84 名、ADA 解析対象集団 151 名	PK（トラフ濃度）及び免疫原性	デュピルマブの臨床試験に参加した 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第 3 相、OLE 試験 少数時点 PK 用検体採取及び ADA 用検体採取 投与期間：最長 5 年 後観察期間：12 週間	デュピルマブ皮下投与： 体重 60 kg 以上の被験者 : 300 mg q2w 体重 30 kg 以上 60 kg 未満の被験者 : 200 mg q2w 体重 15 kg 以上 30 kg 未満の被験者 : 300 mg q4w 体重 5 kg 以上 15 kg 未満の被験者 : 200 mg q4w

AD：アトピー性皮膚炎、ADA：抗デュピルマブ抗体、OLE：非盲検延長、PK：薬物動態、q2w：隔週 1 回、q4w：4 週毎に 1 回、qw：週 1 回

1.2.2 薬物動態データ及び解析の概観

1.2.2.1 生物学的分析法

バリデートされたELISA法を用いて、ヒト血清検体中の機能性デュピルマブ（標的分子であるIL-4Rαと結合可能な部位が1又は2か所あるデュピルマブ）を定量した。未希釈のヒト血清中機能性デュピルマブ濃度のLLOQは0.078 mg/Lであった。本測定法の詳細は、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）Module 2.7.1の2項に記載した。

1.2.2.2 解析対象集団

いずれかの治験薬にランダム化され、治験薬の初回投与後に少なくとも1回の欠測ではない薬物濃度の結果が得られた全ての被験者をPK解析対象集団とした。

1.2.2.3 データの収集及び解析

第2a相PK試験であるR668-AD-1412試験では、薬物濃度－時間プロファイル評価のため、被験者は単回投与及び8週間の観察／検体採取期間に設けられた3つの準頻回PK用検体採取スケジュールのうちいずれかにランダム化され、反復投与期間（各治験薬投与前）及び後観察期間に少数時点PK用検体採取が行われた。第2相R668-AD-1539試験Part Aでは、単回投与及び4週間の検体採取期間に準頻回PK用検体採取が行われた。

第3相試験（EFC16823試験、R668-AD-1526試験、R668-AD-1652試験及びR668-AD-1539試験Part B）及びOLE試験（R668-AD-1434試験）では、投与期間を通してデュピルマブのC_{trough}を測定するため、少数時点検体採取法を用いて、初回の治験薬投与開始前及び各治験薬投与前に検体を採取した。OLE試験に移行しなかった被験者のみ後観察期間に検体を採取した。第3相試験では、治験薬投与日の治験薬投与前にPK用検体を採取した。

1.2.2.4 薬物動態データ及び解析

EFC16823試験において、16週間の投与期間を完了又は治験を中止した生後6か月以上18歳未満の全ての日本人被験者のPKデータセットを、R668-AD-1412試験、R668-AD-1526試験、R668-AD-1652試験及びR668-AD-1539試験の完全データ、並びにOLE試験であるR668-AD-1434試験の利用可能なデータとともに解析した。

EFC16823試験の薬物濃度データは記述統計を用いて要約し、海外・日本を含む国際共同試験における成人、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被験者のデータとデュピルマブの用法・用量別に比較した。

1.2.2.5 母集団薬物動態解析

デュピルマブの成人及び小児AD患者に対する各国での承認申請を裏付けるPop PK解析は、成人健康被験者、並びに成人、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AD被験者別に、

同様のベースモデル構造を用いて実施された。検討した AD 集団全体で統一モデルを作成するため、R668-AD-1539 試験 Part A 及び Part B の生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の PK（薬物濃度）データを、他の 20 の臨床試験における成人、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 PK データ、並びに R668-AD-1607 試験（日本人以外の成人及び 12 歳以上 18 歳未満の思春期の AD 患者を対象にプレフィルドシリンジ製剤又はプレフィルドペン製剤によるデュピルマブ投与を評価した第 1b 相試験）の PK データと併合した。併合 Pop PK 解析に含まれる国内外 22 試験を表 21 に要約した。これらのデータを総合して、体重及び成熟度（出生後年齢）の両方を組み込んだ単一の Pop PK ベースモデルを作成し、全年齢層のデュピルマブの PK を示した。以前のモデルではコンパートメント間速度定数及び消失速度定数を用いたが、乳幼児を含むモデルでは生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児における年齢に影響されるクリアランスを考慮してクリアランスに関する生理学的発達及び臓器の成熟度を組み込み、線形クリアランス（CL）及びコンパートメント間クリアランス（Q）を用いた。この生理学的発達及び臓器の成熟度についてもベースモデルに組み込んだ。事前に特定した共変量の効果を含む完全な Pop PK モデルを作成した。共変量を 1 つずつ取り除く変数減少法を用いて統計的に有意（$p < 0.001$）ではなかった共変量を除外し、併合した最終 Pop PK モデルを得た（Module 5.3.3.5 [R668-PK-21194-SR-01V1]）。

デュピルマブを 200 mg q4w（体重 5 kg 以上 15 kg 未満の被験者）又は 300 mg q4w（体重 15 kg 以上 30 kg 未満の被験者）で投与された生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児、並びに承認用法・用量でデュピルマブを投与された成人、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 AD 患者について、最終 Pop PK モデルを用いて経時的なデュピルマブ濃度の中央値、5 パーセンタイル値及び 95 パーセンタイル値を推定し、変動の原因を評価した。定常状態でのデュピルマブの事後推定曝露量（$C_{trough,ss}$、$C_{max,ss}$、$AUC_{\tau,ss}$ 及び $AUC_{4wks,ss}$）を要約し、年齢層間で異なる投与頻度の用法・用量間での曝露量を比較した。

本申請に含まれる日本人小児被験者を対象とした Pop PK 解析（Module 5.3.3.5 [R668-PK-22088-SR-01V1]）では、上述の併合 Pop PK モデル（R668-PK-21194-SR-01V1）を用いて、EFC16823 試験の生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人小児被験者から得られた PK データの外部バリデーションを実施した。

1.2.3 薬力学データ及び解析の概観

AD 患者におけるデュピルマブの薬力学バイオマーカーとして、TARC 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 濃度はバリデートされた ELISA に基づく測定法を用いて定量した。

EFC16823 試験における生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人小児被験者の TARC 濃度のデータは記述統計を用いて要約し、海外・日本を含む国際共同試験における成人、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 歳未満の乳幼児の日本人以外の AD 被験者のデータとデュピルマブの用法・用量別に比較した。

1.2.4 曝露－反応解析の概要

1.2.4.1 解析対象集団

E-R 解析対象集団は、PK 解析対象集団（1.2.2.2 項）に含まれ、少なくとも 1 回の欠測ではないベースライン及び少なくとも 1 回の欠測ではない投与開始後の各 E-R 解析に対応する有効性評価項目の値（EASI スコア、IGA スコア又はそう痒に関する NRS スコアの日内最悪値の週平均）が得られた被験者の集団とした。

1.2.4.2 海外・日本を含む国際共同試験

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 AD 患者を対象とした海外・日本を含む国際共同試験で得られたデータの E-R 解析は、第 3 相試験で得られた有効性及び安全性の結果に基づく。これらの試験では、二値変数の有効性評価項目はデュピルマブ投与後に IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合及び EASI-75 を達成した被験者の割合で、連続変数の有効性評価項目は 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であった。

E-R 解析を実施し、体重に基づく固定用量でデュピルマブを投与された被験者の血清中機能性デュピルマブ濃度と臨床的有効性との関係を評価した。

有効性の E-R 評価では、1) デュピルマブの C_{trough} 値の四分位群別に示した二値変数の有効性評価項目（IGA スコアが 0 又は 1 及び EASI-75）を達成した被験者の割合の経時的なプロット、2) Week 16 で二値変数の有効性評価項目を達成する確率のロジスティック回帰、3) Week 16 でのデュピルマブの C_{trough} 値に対する Week 16 での連続変数の有効性評価項目（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）の散布図を示した（3.3 項）。

E-R 関係の評価では、有効性についての全ての二値変数及び連続変数の臨床反応変数に対して主要な補完法を適用した。すなわち、二値変数については、同意撤回、有効性の欠如若しくは有害事象による中止により欠測した又は救済治療の使用後に打ち切られた反応変数の観察値を有する被験者は、後続する全ての時点で non-responder として取り扱った。COVID-19 を含むその他の全ての理由による欠測値は LOCF 法を用いて補完した。連続変数については、同意撤回、有効性の欠如若しくは有害事象による中止により欠測した又は救済治療の使用後に打ち切られた反応変数の観察値は WOCF 法を用いて補完した。COVID-19 を含むその他の全ての理由による欠測値は LOCF 法を用いて補完した。なお、主要な補完法を適用した解析について、いずれかの時点におけるデュピルマブ濃度の欠測値は LOCF 法で補完した。

第 2 相又は第 3 相試験でデュピルマブを投与された成人、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 AD 被験者のデータを用いて実施した E-R 解析の結果を 3.3 項に記載した。生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児での有効性の E-R 解析で用いた補完法と、成人、12 歳以上 18 歳未満の思春期及び 6 歳以上 12 歳未満の児童での補完法には異なる点があ

ることに注意する必要がある。すなわち、成人、12 歳以上 18 歳未満の思春期及び 6 歳以上 12 歳未満の児童での E-R 解析では、Week 16 での二値変数の有効性評価項目の有効性データの欠測は全て、欠測の理由にかかわらず non-responder とみなした。連続変数の評価項目の欠測及びデュピルマブ濃度の欠測がある被験者のデータは、欠測の理由にかかわらず LOCF 法を用いて補完した。一方、生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児での E-R 解析では、欠測の理由に基づく WOCF 法を用いた補完及び判定の適用は、治験評価項目の評価で用いた統計手法と一致する。

6 歳以上の患者集団で IGA スコアが 0 又は 1 を達成する確率とデュピルマブの曝露量との関係は、各年齢層に対する米国での承認申請時に提示した線形ロジスティック回帰及び非線形 E_{max} 関数(24)によってこれまでに明らかにされている。米国での生後 6 か月以上 6 歳未満の年齢層を対象とした承認申請時に R668-AD-1539 試験 Part B でも同様の手法が検討されたが、これらの被験者ではデュピルマブに対する奏効のプラトーがみられなかったため、E_{max} 関数の使用は支持されなかった。根本的な回帰関数の違いによる潜在的なバイアスを抑制するため、IGA スコアが 0 又は 1 を達成する確率に関するデュピルマブの E-R 関係は、全年齢層で線形ロジスティック回帰関数を用いて比較した。

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 AD 患者を対象とした海外・日本を含む国際共同第 2 相又は第 3 相試験で複数のデュピルマブの用法・用量を評価することで、広範なデュピルマブの曝露量での E-R 関係の評価が可能であった（表 24）。

1.2.4.3 国内試験

生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人小児 AD 患者を対象とした E-R 解析は、EFC16823 試験で得られた有効性及び安全性の結果に基づく。EFC16823 試験では、主要評価項目は二値変数である Week 16 で EASI-75 を達成した被験者の割合であった。3 つの重要な副次評価項目のうち、2 つは連続変数の有効性評価項目（ベースラインから Week 16 までの EASI スコアの変化率及びベースラインから 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［6 歳以上 12 歳未満の被験者］）であった。もう 1 つの重要な副次評価項目は、二値変数の評価項目である IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合であった。

E-R 解析を実施し、体重に基づく固定用量でデュピルマブを投与された被験者の血清中機能性デュピルマブ濃度と臨床反応との関係を評価した。有効性の E-R 評価では、1) EFC16823 試験のデータを用いた Week 16 でのデュピルマブの C_{trough} 値の部分集団（低値［中央値未満］、高値［中央値以上］）ごとの二値変数の有効性評価項目（EASI-75 及び 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記述的 E-R 解析を実施し、2) Week 16 でのデュピルマブの C_{trough} 値に対する Week 16 での連続変数の有効性評価項目（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）の散布図を示した。安全性の E-R 評価は、Week 16 での C_{trough} 値の部分集団（低値［中央値未満］、高値［中央値以上］）ごとの「結膜炎」の発現確率についての記述的 E-R 解析であった。

同意撤回又は治験薬の投与中止による Week 16 でのデュピルマブ濃度の欠測は、E-R 解析に含めなかった。Week 16 より前に併用禁止薬・療法又は救済治療を受けた被験者は、Week 16 の EASI-75 及

び IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の解析で non-responder とみなした。また、有害事象又は被験者（若しくは被験者の法的保護者）の同意撤回により治験を中止した場合は、当該被験者は中止後の時点での non-responder として取り扱った。併用禁止薬・療法又は救済治療を受けた被験者のデータの取扱い、並びにベースラインから Week 16 までの EASI スコアの変化率及びベースラインから 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の欠測値については WOCF 法を適用した。海外・日本を含む国際共同試験における成人、海外試験における 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 AD 被験者のデータを用いた E-R 解析では、連続変数の評価項目の欠測値は欠測の理由にかかわらず LOCF 法を用いて補完した。このため、EFC16823 試験では LOCF 法で補完した連続評価項目の欠測値も感度分析として評価した。

1.2.5 免疫原性及び解析の概観

1.2.5.1 免疫原性評価試験

他のモノクローナル抗体と同様に、デュピルマブも抗薬物抗体（ADA）を誘導する可能性がある。このため、全ての試験で ADA 用血清検体を採取し、ADA 陽性を示した検体については抗体価を測定した。ADA 陽性検体については、抗デュピルマブ NAb も測定した。ADA 陰性検体については NAb 測定の結果を陰性とした。

ランダム化比較第 3 相試験（EFC16823 試験、R668-AD-1526 試験、R668-AD-1652 試験及び R668-AD-1539 試験 Part B）は、生後 6 か月以上 18 歳未満の小児 AD 患者におけるデュピルマブの免疫原性評価に関する主たる資料である。免疫原性については、OLE 試験（R668-AD-1434 試験）で ADA 陽性被験者の更なるモニタリングを行い、特に第 2 相試験（R668-AD-1412 試験及び R668-AD-1539 試験 Part A）に参加した被験者のデータから経時的な反応についての知見が得られた。

1.2.5.2 生物学的分析法

免疫原性評価（ADA 及び NAb）のバリデートされた生物学的分析法については、成人 AD 承認申請資料及び喘息に対する承認申請資料（以下、喘息承認申請資料）（Module 2.7.1）に記載されている。

1.2.5.3 解析対象集団

治験薬（デュピルマブ又はプラセボ）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被験者を ADA 解析対象集団とした。

NAb 解析対象集団は、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被験者のうち、全ての ADA 用検体採取時点が ADA 陰性であったか、ADA 陽性で治験薬の初回投与後に少なくとも 1 回の欠測ではない NAb の結果が得られた被験者の集団とした。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、かつ ADA の結果がいずれも陰性であった被験者については、NAb の結果は全て陰性として補完し、NAb 陰性として NAb 解析に含めた。

1.2.5.4 免疫原性データの解析

被験者ごとの ADA の発現状況及びカテゴリーについて、以下のいずれかに分類した。

- 既存の免疫反応（pre-existing immunoreactivity）：ベースラインで ADA 陽性、かつベースライン後の ADA 抗体価がいずれもベースライン抗体価の 4 倍未満
- ADA 陰性（negative）：全ての検体が ADA 陰性
- 治験薬投与下で増強した ADA 陽性反応（treatment-boosted）：ベースラインで ADA 陽性、かつベースライン後の抗体価が少なくとも 1 回はベースライン抗体価の 4 倍以上
- 治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応（treatment-emergent）：ベースラインで ADA 陰性又は欠測、かつベースライン後に少なくとも 1 回は ADA 陽性
  - 持続性反応（persistent）：ベースライン後に 12 週間以上（名目上の検体採取時間に基づく）の間隔で少なくとも 2 回連続して ADA 陽性で、その間に欠測の有無によらず ADA 陰性がなかった場合
  - 判定不能な反応（indeterminate）：欠測の有無によらず、最終検体採取時点のみ ADA 陽性であった場合
  - 一過性反応（transient）：欠測の有無によらず、持続性反応にも判定不能な反応にも分類されない場合

さらに、被験者ごとの ADA の最高抗体価を以下の 3 つのカテゴリーに分類した。

- 低抗体価：1,000 未満
- 中程度の抗体価：1,000 以上 10,000 以下
- 高抗体価：10,000 超

ADA 陽性の場合は NAb の発現状況も評価した。ADA 陰性の検体については、NAb 分析を実施せずに結果を陰性とみなし、陰性として NAb 解析対象集団に含めた。

免疫原性（ADA のカテゴリー及び NAb の発現状況）が機能性デュピルマブ濃度に及ぼす影響について、時間（週）及び最高抗体価又は ADA／NAb の発現状況別（NAb 陽性被験者が認められた試験）に個々の機能性デュピルマブ濃度を図示することによって評価した。

1.2.6 試験間の比較及び解析の概観

生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人小児 AD 被験者におけるデュピルマブの曝露量の提示、並びに成人、米国で承認された用法・用量（表 2）での 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 患者を対象とした海外試験のデータとの比較に重点を置いた。

成人に対するデュピルマブ 300 mg qw 投与を検討した最高用量とした。本用法・用量は 300 mg q2w 投与と同様の有効性及び安全性プロファイルを示したことから参考として追加した。

生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人小児 AD 被験者（EFC16823 試験）と海外・日本を含む国際共同試験における成人 AD 被験者（日本人を含む）、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 被験者とのデュピルマブの PK の比較は、1) 海外・日本を含む国際共同試験の Week 16 での C_{trough} の実測値及びデュピルマブの濃度－時間プロファイルの実測値、2) 併合した最終 Pop PK モデルによる日本人被験者（EFC16823 試験：30 名）及び国内外試験の被験者（AD 患者：2,671 名、健康被験者：202 名）におけるデュピルマブの曝露量指標（定常状態での C_{max}、AUC 及び C_{trough}）の推定値に基づいた。

成人 AD のデータは、日本を含む国際共同第 2b 相用量設定試験である R668-AD-1021 試験、日本を含む国際共同第 3 相試験である R668-AD-1224 試験及び R668-AD-1334 試験、並びに海外第 3 相試験である R668-AD-1416 試験及び R668-AD-1424 試験のデータを併合した。日本人の成人 AD のデータは、日本を含む国際共同第 3 相試験（R668-AD-1224 試験及び R668-AD-1334 試験）で収集した。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 AD のデータは、それぞれ海外第 3 相試験である R668-AD-1526 試験、R668-AD-1652 試験及び R668-AD-1539 試験 Part B で得られた。

生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人小児 AD 被験者について、Week 16 でのデュピルマブの C_{trough} 値と有効性（Week 16 での主要有効性評価項目及び副次有効性評価項目により評価）及び安全性との関係についても評価し、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 AD 患者を対象とした上述の海外試験の結果と比較した。

1.2.7 用法・用量の選択

本 Module に記載した各試験でのデュピルマブの用法・用量を表 1 に示す。

1.2.7.1 海外試験

成人 AD 患者を対象とした日本を含む国際共同第 3 相試験である R668-AD-1334 試験及び海外第 3 相試験である R668-AD-1416 試験において、デュピルマブ 300 mg q2w 及び 300 mg qw の用法・用量はいずれも忍容性が良好であり、有効であることが示された。

12 歳以上 18 歳未満の思春期 AD 被験者について、海外第 3 相試験である R668-AD-1526 試験で検討されたデュピルマブの用法・用量は、体重に基づく固定用量での q2w 投与（ベースラインの体重が 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］）及び体重による調整をしない q4w 投与（体重を問わず 300 mg q4w［初回用量 600 mg］）であった。この体重に基づく固定用量は、第 2 相試験の小児データに基づく Pop PK モデルのシミュレーションを用いて、成人の標準的な 300 mg q2w 投与で達成されたデュピルマブの曝露範囲と、12 歳以上 18 歳未満の思春期の被験者の曝露範囲をブリッジングすることを目的として選択された。また、デュピルマブ 300 mg q4w 投与は、成人においてプラセボに対する統計的な優越性が示

されていること、12 歳以上 18 歳未満の思春期の被験者でより投与頻度の少ない用法でより良好な忍容性が示される、又は投薬遵守が高まる可能性があることを踏まえて、R668-AD-1526 試験でも選択された。PK に関しては、血清中デュピルマブの C_{trough} の分布を Week 16 に評価し、200/300 mg q2w 投与と 300 mg q4w投与で比較した。成人の中等症から重症の AD 被験者に標準的な用法・用量である 300 mg q2w でデュピルマブを投与したときの実測 C_{trough} の平均値及び分布の分散を比較することにより、デュピルマブの用法・用量を更に検証した。

6 歳以上 12 歳未満の児童 AD 被験者について、海外第 3 相試験である R668-AD-1652 試験で検討されたデュピルマブの用法・用量は、体重に基づく固定用量での q2w 投与（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］）及び体重による調整をしない q4w 投与（体重を問わず 300 mg q4w［初回用量 600 mg］）であった。これらの用法・用量は、第 2 相試験の小児データに基づく Pop PK モデルのシミュレーションに基づいた。体重に基づく固定用量を選択した目的は、6 歳以上 12 歳未満の児童におけるデュピルマブの曝露量を、成人の承認用法・用量である 300 mg q2w 投与で得られた結果と一致させることであった。ランダム化した体重に基づく固定用量での q2w 投与及び体重による調整をしない q4w 投与について、血清中デュピルマブの C_{trough} 値の分布を Week 16 に評価した。体重による調整をしない 300 mg q4w 投与では、Week 16 での C_{trough} 値を体重 30 kg をカットオフ値として更に評価し、それぞれの体重区分で q2w 投与と適切に比較した。6 歳以上 12 歳未満の児童にデュピルマブを q2w及びq4wで投与したときの実測 C_{trough} の平均値及び分布の分散を、承認されている成人 300 mg q2w での実測値と比較した。

生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児 AD 被験者について、海外第 2/3 相試験である R668-AD-1539 試験の Part B（第 3 相）で検討されたデュピルマブの用法・用量は、体重に基づく固定用量での q4w 投与（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 投与、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 投与）であった。R668-AD-1539 試験 Part B でのデュピルマブの用法・用量の選択は、R668-AD-1539 試験の Part A（第 2 相）での生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児のデータを含む小児 AD 患者に対する PK データを特徴づける Pop PK モデルのシミュレーションに基づいた。R668-AD-1539 試験 Part B での用量選択の目的は、忍容性及び有効性が示されている成人、12 歳以上 18 歳未満の思春期及び 6 歳以上 12 歳未満の児童に対する曝露量の範囲内において、生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児でデュピルマブの定常状態での曝露量を得ることであった。

1.2.7.2 国内試験

デュピルマブのこれまでの臨床試験では、日本人と日本人以外の成人被験者間で PK プロファイルに意味のある違いは認められていないことから、体重を考慮すると、日本人と日本人以外の小児 AD 被験者間のデュピルマブの PK プロファイルは同様であることが予側された。このため、主に R668-AD-1526 試験、R668-AD-1652 試験及び R668-AD-1539 試験 Part A の結果に基づき、EFC16823 試験でのデュピルマブの用法・用量を決定した。

体重 30 kg 以上及び体重 5 kg 以上 15 kg 未満の日本人小児 AD 被験者に対するデュピルマブの用法・用量は、米国で承認されている用法・用量と同じとした（表 2）。体重 15 kg 以上 30 kg 未満の小児 AD 患者に対して米国で承認されているデュピルマブの用法・用量は年齢によって異なる（6 歳以上 12 歳未満の児童：300 mg q4w［初回用量 600 mg］、生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児：300 mg q4w［初回用量なし］）。体重 30 kg 未満の小児では、初回用量を投与せずにデュピルマブの投与を開始しても十分な曝露量が得られ、いずれの用法・用量においても初回用量の投与の有無は定常状態での曝露量に影響しなかった。治療開始時の皮下投与回数を減らし、複雑な用法・用量となることを避けるため、EFC16823 試験では体重 15 kg 以上 30 kg 未満の日本人小児 AD 被験者に対し、年齢を問わず初回用量を投与しない 300 mg q4w 投与を選択した。

表 2 - 生後 6 か月以上 18 歳未満の小児アトピー性皮膚炎患者に対して米国で承認されているデュピルマブ皮下投与の用法・用量

年齢	体重	初回用量	通常用量 [a]
生後 6 か月以上 6 歳未満	5 kg 以上 15 kg 未満	なし	200 mg q4w
	15 kg 以上 30 kg 未満	なし	300 mg q4w
6 歳以上 18 歳未満	15 kg 以上 30 kg 未満	600 mg（300 mg を 2 回注射）	300 mg q4w
	30 kg 以上 60 kg 未満	400 mg（200 mg を 2 回注射）	200 mg q2w
	60 kg 以上	600 mg（300 mg を 2 回注射）	300 mg q2w

q2w：隔週 1 回、q4w：4 週毎に 1 回

a 初回用量を投与しない場合、通常用量の投与は Day 1 から開始する。初回用量を投与する場合、通常用量の投与は Day 1 以降に 1 回分の投与間隔をあけて開始する。

要約すると、R668-AD-1526 試験、R668-AD-1652 試験及び R668-AD-1539 試験 Part A で評価したデュピルマブの用法・用量の有効性及び安全性データ、並びに体重 5 kg 以上 30 kg 未満の小児に対する Pop PK 解析の結果を踏まえ、生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人小児 AD 患者を対象とした EFC16823 試験では、以下のデュピルマブの用法・用量が選択された。

- 体重が 60 kg 以上の被験者：初回用量として 600 mg を投与し、その後 300 mg q2w 投与
- 体重が 30 kg 以上 60 kg 未満の被験者：初回用量として 400 mg を投与し、その後 200 mg q2w 投与
- 体重が 15 kg 以上 30 kg 未満の被験者：300 mg q4w（初回用量なし）
- 体重が 5 kg 以上 15 kg 未満の被験者：200 mg q4w（初回用量なし）

2　個々の試験結果の要約

2.1　アトピー性皮膚炎患者を対象とした試験

2.1.1　R668-AD-1412 試験（6 歳以上 18 歳未満の小児患者を対象とした国際共同、第 2a 相、非盲検、薬物動態試験）

試験デザイン：R668-AD-1412 試験は、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、デュピルマブを単回及び反復皮下投与したときの安全性、忍容性、PK、免疫原性及び有効性を検討する第 2a 相、多施設共同、非盲検、用量漸増、逐次コホート試験である。PK 解析対象集団には、合計 40 名の思春期（12 歳以上 18 歳未満）及び 37 名の児童（6 歳以上 12 歳未満）の被験者が含まれた。本治験は、スクリーニング期間、ベースライン来院、Part A（単回投与及び 8 週間の観察／検体採取期間を含む。被験者は 8 週間の観察／検体採取期間に設けられた 3 つの準頻回 PK 用検体採取スケジュールのいずれかにランダム化された。）及び Part B（4 週間の反復投与期間［qw を 4 回］及び 8 週間の後観察期間を含む）で構成された。

結果：血清中機能性デュピルマブの濃度－時間プロファイルは、初期の吸収相とこれに続く線形の β 消失相及び濃度に依存する標的介在性の最終消失相を示した。デュピルマブ濃度は、概して 2 mg/kg 皮下投与よりも 4 mg/kg 皮下投与後で 2 倍超高かった（喘息承認申請資料 Module 5.3.5.4 R668-AD-1412 CSR Appendix 5）。全体として、これらの小児 AD 被験者におけるデュピルマブの PK プロファイルは成人での PK プロファイルと一致した。

12 歳以上 18 歳未満の思春期の被験者に関する ADA 解析対象集団（40 名）では、治験薬投与下で発現した ADA は 29 名（72.5%）に認められ、このうち 20 名（50.0%）は持続性反応に分類された。持続性反応の発現割合は 2 mg/kg 及び 4 mg/kg の両コホートで同程度であった（2 mg/kg コホート：55.0%［11/20 名］、4 mg/kg コホート：45.0%［9/20 名］）。

6 歳以上 12 歳未満の児童の被験者に関する ADA 解析対象集団（37 名）では、治験薬投与下で発現した ADA は 21 名（56.8%）に認められ、このうち 11 名（29.7%）は持続性反応に分類された。持続性反応の発現割合は 2 mg/kg 及び 4 mg/kg の両コホートで同程度であった（2 mg/kg コホート：33.3%［6/18 名］、4 mg/kg コホート：26.3%［5/19 名］）。治療薬投与下で発現した ADA が認められた被験者の大多数（思春期の被験者：79.3%［23/29 名］、児童の被験者：76.2%［16/21 名］）は、低抗体価の ADA 反応であった（喘息承認申請資料 Module 5.3.5.4 R668-AD-1412 CSR Appendix 5）。本治験での ADA の発現割合はデュピルマブ臨床開発プログラムに含まれる他の試験のものよりも高かったが、これは本治験実施計画書がワクチン接種で用いられるプライム・ブースト法に準じた投与計画を利用したことに起因していると考えられる。

2.1.2 R668-AD-1539 試験 Part A（生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の患者を対象とした国際共同、第 2 相、非盲検、単回投与、用量漸増試験）

試験デザイン：R668-AD-1539 試験 Part A は、生後 6 か月以上 6 歳未満の重症 AD（IGA スコアが 4）患者を対象に、デュピルマブを単回皮下投与したときの PK 及び安全性を検討し、有効性を初期評価する第 2 相、非盲検、単回用量漸増、逐次コホート試験である。本治験の Part A は、スクリーニング期間（Day –35～Day –1）、ベースライン来院（Day 1）並びに単回投与及びそれに続く 4 週間の PK 用検体採取期間で構成された。PK 用検体採取期間では、ベースライン（治験薬投与前）、Day 3、Day 8、Day 18 及び Day 29 に PK 用検体を採取した。本治験には生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の患者を組み入れた。被験者を 2 つの年齢コホート（コホート 1：2 歳以上 6 歳未満、コホート 2：生後 6 か月以上 2 歳未満）のいずれかに組み入れた。各年齢コホート内で、被験者を 2 つの用量サブコホート（サブコホート A：3 mg/kg、サブコホート B：6 mg/kg）のいずれかに組み入れた。

結果

薬物動態の結果：デュピルマブの濃度－時間プロファイルは標的介在性の体内動態を示し、皮下投与による短時間の吸収相とこれに続く線形の消失相及び標的介在性の最終消失相で特徴づけられている（Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part A CSR [Appendix 16.1.15]）。全てのコホートのプロファイルで標的介在性の消失相が示されたが、6 mg/kg コホートでは線形性の消失相がより顕著であり、3 mg/kg コホートでは飽和の持続が短く、標的介在性クリアランスの濃度に達することが示唆された。体重の中央値は、生後 6 か月以上 2 歳未満の被験者よりも 2 歳以上 6 歳未満の被験者で高く、各年齢コホート内の用量コホート間では同程度であった。

各年齢コホートにおいて、デュピルマブの曝露量は用量の増加に伴い用量比例性を上回って増加し、投与した各用量レベルでは、デュピルマブの曝露量は 2 歳以上 6 歳未満のコホートと比較して生後 6 か月以上 2 歳未満のコホートで僅かに低かった。C_{max} の平均値は、各用量レベルにおいて 2 歳以上 6 歳未満のコホートと生後 6 か月以上 2 歳未満のコホートでおおむね同程度（差は 25%以下）であり、t_{max} の中央値は全てのコホートで投与後約 2 日であった。血清中のデュピルマブは、生後 6 か月以上 2 歳未満のコホートと比較して、2 歳以上 6 歳未満のコホートでは、6.2 日（3 mg/kg コホート）又は 10.5 日（6 mg/kg コホート）長く検出された（いずれも t_{last} の中央値）。投与した各用量レベルの後半の測定時点で、年齢コホート間の PK プロファイルが大きく異なっていることから、この差は吸収又は分布容積に関連したパラメータよりもクリアランス機能によるものであることが示唆された。

体重が軽い低年齢の被験者でデュピルマブのクリアランスが速いという傾向は、デュピルマブのクリアランスが体重増加の比例性を下回るという相対成長率の原理と一致する。体重に基づく固定用量を用いたデュピルマブの投与は、mg/kg 用量で投与するよりも幅広い患者に対して体重によらないデュピルマブの曝露量を標準化する最も実用的な方法となる可能性がある。

免疫原性の結果：R668-AD-1539 試験 Part A では、治験薬投与下で発現した ADA が認められた被験者は 19 名（47.5%）であった。Part A における ADA の発現割合は、デュピルマブの用量及び年齢コホートにかかわらず同程度であった。本治験では、デュピルマブの単回投与後に NAb 陽性反応を示した被験者は 11 名（27.5%）であった。治験薬投与下で発現した又は治験薬投与下で増強した ADA が認め

られた被験者のほとんどは、低抗体価の ADA 反応を示した。ADA 又は NAb 陽性被験者における血清中デュピルマブ濃度－時間プロファイルは、ADA 陰性被験者で見られた濃度－時間プロファイルの範囲内であった。

2.1.3 EFC16823 試験（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、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、16 週間投与試験）

試験デザイン：EFC16823 試験は、生後 6 か月以上 18 歳未満の既存治療で効果不十分な中等症から重症の日本人小児 AD 患者を対象に、TCS 併用下でデュピルマブを投与したときの有効性、安全性及び PK を評価する第 3 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験である。適格性基準を満たした被験者を二重盲検のランダム化投与期間中に以下のいずれかの治験薬を投与する群（デュピルマブ群：プラセボ群＝1：1）にランダム化した。

- デュピルマブ
  - ベースラインの体重が 60 kg 以上の被験者：初回用量として 600 mg を投与し、その後は 300 mg q2w 投与
  - ベースラインの体重が 30 kg 以上 60 kg 未満の被験者：初回用量として 400 mg を投与し、その後は 200 mg q2w 投与
  - 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 投与
  - 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 投与
- 対応するプラセボ

PK 用検体は、Day 1、Day 29／Week 4、Day 85／Week 12 及び Day 113／Week 16 に採取し、ADA 用検体は、Day 1 及び Day 113／Week 1 に採取した。

結果

薬物動態の結果：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 以上の被験者）、初回用量として 400 mg 投与後に 200 mg q2w（体重 30 kg 以上 60 kg 未満の被験者）、300 mg q4w（体重 15 kg 以上 30 kg 未満の被験者）又は 200 mg q4w（体重 5 kg 以上 15 kg 未満の被験者）で投与したとき、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（Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR [Section 5.3]）。PK 結果の詳細な考察は 3 項に記載した。

バイオマーカーの結果：デュピルマブ群では、プラセボ群と比較して血清中 TARC 濃度の顕著な低下が最初の評価時点である Week 4 で認められ、TARC 濃度の低値はデュピルマブ投与後 16 週まで持続した（Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR [Section 5.4]）。安全性解析対象集団におけるベースラインでの TARC 濃度の中央値は、デュピルマブ群で 752.0 pg/mL、プラセボ群で 1,140.0 pg/mL であった。Week 4 及び Week 16 における TARC 濃度のベースラインからの変化率の中央値は、デュピルマブ群でそれぞれ–62.26%及び–54.05%、プラセボ群でそれぞれ 9.42%及び 0.00%であった。

曝露－反応関係の結果：E-R 解析の結果については 3.3 項に記載した。
免疫原性の結果：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（Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR [Section 5.5]）。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。

治験薬投与下で発現した ADA が認められた被験者におけるデュピルマブの曝露量は低かったが、ADA 陰性被験者でのデュピルマブの曝露量と重なり合っていた。免疫原性の結果の詳細な考察は 4.1 項に記載した。

2.1.4 R668-AD-1526 試験（12 歳以上 18 歳未満の思春期の患者を対象とした国際共同、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）

試験デザイン：R668-AD-1526 試験は、12 歳以上 18 歳未満の中等症から重症の AD 患者を対象に、デュピルマブ単独療法の有効性及び安全性を検討するランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験である。被験者を以下のいずれかの投与群に 1：1：1 の比でランダム化した。

- デュピルマブ q2w 群（体重に基づく固定用量）：200 mg q2w で皮下投与（体重 60 kg 未満の被験者）又は 300 mg q2w で皮下投与（体重 60 kg 以上の被験者）（以下、200/300 mg q2w 群）
- デュピルマブ q4w 群（体重による調整なし）：体重を問わず 300 mg q4w で皮下投与
- プラセボ群

Day 1 に初回用量としてデュピルマブ 400 mg（その後は 200 mg 投与の場合）又は 600 mg（その後は 300 mg 投与の場合）を投与した。本治験ではベースラインの体重（60 kg 未満、60 kg 以上）による層別ランダム化を実施したことから、全体として各投与群での体重 60 kg 未満と 60 kg 以上の被験者数はおおむね均等であった。

本治験は、スクリーニング期間（最長 5 週間）、投与期間（16 週間）及び後観察期間（12 週間：OLE 試験［R668-AD-1434 試験］に移行しなかった被験者のみ実施）の 3 つの期間で構成された。PK 用検体は、Day 1、Day 15、Day 29、Day 57、Day 85、Day 113 及び Day 197 に採取し、ADA 用検体は、Day 1、Day 29、Day 113 及び Day 197 に採取した。
結果：デュピルマブの血清中濃度は、Week 12 以前に定常状態に達したと考えられた（Module 5.3.5.1 R668-AD-1526 Primary analysis CSR [Appendix 5]）。定常状態である Week 16 でのデュピルマブ濃度を用いると、定常状態 C_{trough} の平均値（±SD）は 300 mg q4w 群（19.8 ± 15.9 mg/L）と比較して、200/300 mg q2w 群（54.5 ± 27.0 mg/L）で約 3 倍高かった。q2w 投与では、デュピルマブ 200 mg を投与された体重 60 kg 未満の被験者とデュピルマブ 300 mg を投与された体重 60 kg 以上の被験者の曝露量は同程度であった。全ての体重に対して同じ用法・用量でデュピルマブを投与したときに予測されたとおり、300 mg q4w 群の C_{trough} 値は、体重 60 kg 未満の被験者と比較して、体重 60 kg 以上の被験者で低かった。全体

として、デュピルマブを q4w で投与された 12 歳以上 18 歳未満の思春期の被験者の多くで、Week 16 でのデュピルマブの C_{trough} 値は LLOQ 又は LLOQ 付近であった。

IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の経時的な割合、EASI スコアのベースラインからの経時的な変化率、並びに Week 16 で EASI-90、EASI-75 及び EASI-50 を達成する確率に対する C_{trough} 値の四分位群別に示された E-R 関係から、デュピルマブの C_{trough} 値の上昇に伴って薬物効果が高くなることが明らかになった。

本治験よりも前に実施された試験では評価されなかった Week 4 での ADA 評価の結果を含めた場合、治験薬投与下で発現した ADA の発現割合は、200/300 mg q2w 群で 16.0%、300 mg q4w 群で 20.7%、プラセボ群で 3.5%であった。ただし、デュピルマブ投与下で発現した反応のほとんどが一過性で低抗体価の ADA 反応であり、高抗体価の ADA 反応は認められなかった。治験薬投与下で発現した ADA が持続性反応であった被験者は少なかった（200/300 mg q2w 群：2.5%、300 mg q4w 群：2.4%、プラセボ群：1.2%）。

NAb 陽性が認められた被験者の割合は、200/300 mg q2w 群で 4.9%、300 mg q4w 群で 4.9%、プラセボ群で 1.2%であった。

これらのデータを Week 4 での ADA 解析を含めなかった他のデュピルマブの臨床試験データと併合するため、Week 4 で打切りとした ADA 用検体を用いた ADA 評価も実施した。これらのデータを Week 4 で打切りにした場合、治験薬投与下で発現した ADA の発現割合は、200/300 mg q2w 群で 9.9%、300 mg q4w 群で 12.2%、プラセボ群で 3.5%であった。NAb 陽性の評価に及ぼす影響はなかった。

デュピルマブの曝露量に対して免疫原性が臨床的に意義のある影響を示す明確なエビデンスは認められなかった。200/300 mg q2w 群及び 300 mg q4w 群について、ADA／NAb 陽性被験者の個々の濃度－時間プロファイルは ADA／NAb 陰性被験者で見られた濃度－時間プロファイルの範囲内であった。連続変数の評価項目である EASI スコア及びそう痒 NRS スコアのベースラインからの変化率の散布図より、ADA／NAb 陽性被験者の有効性プロファイルはデュピルマブ 200/300 mg を q2w で投与された ADA／NAb 陰性被験者の分布内に含まれることが示された。NAb 陽性を示した 12 歳以上 18 歳未満の思春期の被験者における個々のプロファイルを検討した結果、ADA／NAb 陽性、薬物濃度及び薬物効果の間に明らかな関連は認められなかった。

2.1.5 R668-AD-1652 試験（6 歳以上 12 歳未満の児童の患者を対象とした国際共同、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）

試験デザイン：R668-AD-1652 試験は、6 歳以上 12 歳未満の重症 AD 患者を対象に、TCS 併用下でデュピルマブを投与したときの有効性及び安全性を検討するランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験である。被験者をベースラインの体重（30 kg 未満、30 kg 以上）及び地域（北米、欧州）で層別した上で、以下のいずれかの投与群に 1：1：1 の比でランダム化した。

- デュピルマブ q2w 群（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：Day 1 に初回用量としてデュピルマブ 200 mg を皮下投与し、その後は Week 2 から Week 14 までデュピルマブ 100 mg（150 mg/mL 溶液 0.7 mL）を q2w で皮下投与
- ベースラインの体重が 30 kg 以上の被験者：Day 1 に初回用量としてデュピルマブ 400 mg を皮下投与し、その後は Week 2 から Week 14 までデュピルマブ 200 mg（175 mg/mL 溶液 1.14 mL）を q2w で皮下投与

- デュピルマブ q4w 群（体重による調整なし）
  - ベースラインの体重が 15 kg 以上の被験者：体重を問わず、Day 1 に初回用量としてデュピルマブ 600 mg を皮下投与し、その後は Week 4 から Week 12 までデュピルマブ 300 mg（150 mg/mL 溶液 2 mL）を q4w で皮下投与（注：本投与群の被験者は、体重 30 kg 未満又は 30 kg 以上で層別した。）
- プラセボ群：対応するプラセボ（Day 1 はプラセボの量を倍にし、デュピルマブの初回用量と一致させた）

本治験は、スクリーニング期間（最長 9 週間）、TCS 標準化期間（2 週間）、投与期間（16 週間）及び後観察期間（12 週間：OLE 試験［R668-AD-1434 試験］に移行しなかった被験者のみ実施）の 4 つの期間で構成された。

結果

薬物動態の結果:デュピルマブの血清中濃度は、全ての投与群で主要評価項目の評価時点である Week 16 より前に定常状態に達した。投与間隔及び初回用量に従って、デュピルマブ q2w 群では Week 8 以前に、デュピルマブ q4w 群では Week 12 以前に定常状態に達した（Module 5.3.5.1 R668-AD-1652 Primary analysis CSR [Appendix 5]）。Week 16 と比較して、Week 4 での C_{trough} の平均値は、デュピルマブ q2w 群では約 14%低く、デュピルマブ q4w 群では約 21%高かった。

デュピルマブ q4w 群で体重区分別（体重 30 kg 未満及び 30 kg 以上）に評価した結果、ベースラインの体重が 30 kg 未満の被験者におけるデュピルマブの経時的な C_{trough} の平均値は、ベースラインの体重が 30 kg 以上の被験者での値と比較して高かった。

各体重区分の部分集団についてデュピルマブ q2w 群とデュピルマブ q4w 群を比較した結果、用法・用量によって曝露量に差が認められた。体重 30 kg 未満の被験者における Week 16 でのデュピルマブの C_{trough} の平均値（±SD）は、q2w 群（100 mg q2w）で 62.6 ± 32.3 mg/L、q4w 群（300 mg q4w）で 98.7 ± 33.2 mg/L であった。体重 30 kg 以上の被験者における Week 16 でのデュピルマブの C_{trough} の平均値（±SD）は、q2w 群（200 mg q2w）で 86.0 ± 34.6 mg/L、q4w 群（300 mg q4w）で 53.9 ± 25.7 mg/L であった。以上の結果から、体重 15 kg 以上 30 kg 未満の被験者に 300 mg q4w でデュピルマブを投与したときの C_{trough} 値は、体重 30 kg 以上の被験者に 200 mg q2w で投与したときの値と同程度であることが示された。これらの C_{trough} 値は、体重 30 kg 以上の被験者に 300 mg q4w で投与したとき、又は体重 30 kg 未満の被験者に 100 mg q2w で投与したときの値よりも高かった。

曝露－反応関係の結果：経時的な E-R 関係は、有効性評価項目である IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合、EASI-75 を達成した被験者の割合及び EASI スコアのベースラインからの変化率の C_{trough} 値の四分位群別の評価、又は二値変数の評価項目（IGA スコアが 0 又は 1、EASI-75、EASI-50 及び EASI-90）のロジスティック回帰分析によって評価した。その結果、いずれの評価でもデュピルマブの C_{trough} 値の上昇に伴って薬物効果が高くなる傾向が示された。Cumulative decile concentration analysis により、最も厳格な有効性評価項目（EASI-90 及び IGA スコアが 0 又は 1）を達成するためには EASI-50 の評価項目と比較して高濃度のデュピルマブが必要であることが示された。

EASI-50 の評価項目については、EASI-75、EASI-90 及び IGA スコアが 0 又は 1 の評価項目よりも低濃度のデュピルマブで最大薬物効果を達成した。

Week 16 でのデュピルマブの C_{trough} 値と「結膜炎」（CMQ の広域検索に基づく）の発現確率に関するロジスティック回帰では、「結膜炎」の発現確率はより低い薬物濃度で最も高い結果となり、E-R 関係について弱い逆相関の傾向が示された。

免疫原性の結果：6 歳以上 12 歳未満の重症 AD 被験者におけるデュピルマブの免疫原性は低かった。デュピルマブ q4w 群では、ADA 陽性被験者はいなかった。治験薬投与下で発現した ADA の発現割合は、デュピルマブ 100 mg q2w 群で 4.9%、デュピルマブ 200 mg q2w 群で 5.3%、プラセボ群で 1.7%であった。ADA 陽性被験者はいずれも低抗体価で、ほとんどが一過性 ADA 反応であり、持続性 ADA 反応が認められた被験者は全体で 1 名（1%未満）であった。NAb 陽性は、デュピルマブ 100 mg q2w 群 2 名（3.3%）、デュピルマブ 200 mg q2w 群 1 名（1.8%）に認められた。免疫原性がデュピルマブの曝露量又は反応に及ぼす臨床的に意義のある影響は認められなかった。

2.1.6 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を対象とした国際共同、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）

試験デザイン：R668-AD-1539 試験 Part B は、生後 6 か月以上 6 歳未満の中等症から重症の AD 患者を対象に、low potency TCS 併用下でデュピルマブを投与したときの有効性及び安全性を検討するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、国際共同試験である。被験者をベースラインの体重（5 kg 以上 15 kg 未満、15 kg 以上 30 kg 未満）、ベースラインの疾患重症度（IGA スコアが 3 又は 4）及び地域／国（北米、欧州）で層別した上で、以下の 2 つの投与群のいずれかに 1 : 1 の比でランダム化し、治験薬を Day 1 及び Week 4 から Week 12 までは q4w 投与した。

- デュピルマブ q4w 群（体重に基づく固定用量）：ベースラインの体重が 5 kg 以上 15 kg 未満の被験者にはデュピルマブ 200 mg、ベースラインの体重が 15 kg 以上 30 kg 未満の被験者にはデュピルマブ 300 mg を q4w で皮下投与
- プラセボ q4w 群：ベースラインの体重区分に基づく対応するプラセボを q4w で皮下投与

本治験は、スクリーニング期間（最長 56 日間、TCS 標準化期間［2 週間］を含む）、投与期間（16 週間）及び後観察期間（12 週間）の 3 つの期間で構成された。16 週間の投与期間の終了後、本治験の

被験者を OLE 試験（R668-AD-1434 試験）に組み入れることが可能であった。OLE 試験に移行しなかった被験者は本治験の後観察期間に移行した。

結果

薬物動態の結果：血清中デュピルマブ濃度の平均値の経時的推移は、ベースラインの体重が 5 kg 以上 15 kg 未満でデュピルマブ 200 mg を q4w で投与された被験者と、ベースラインの体重が 15 kg 以上 30 kg 未満でデュピルマブ 300 mg を q4w で投与された被験者で、類似したプロファイルを示した。デュピルマブ 300 mg q4w 群の血清中デュピルマブ濃度は Week 12 までに定常状態に達したが、デュピルマブ 200 mg q4w 群では Week 16 でデュピルマブ濃度の平均値が最高値に達した。両投与群における Week 16 でのデュピルマブの C_{trough} 値の累積は、Week 4 と比較して約 2 倍であった。

本治験で検討した体重に基づく固定用量でのデュピルマブ投与により、様々な体重の被験者で同程度の曝露量が得られた。Week 16 でのデュピルマブの C_{trough} の平均値（±SD）は、200 mg q4w でデュピルマブを投与された体重 5 kg 以上 15 kg 未満の被験者（109 ± 50.8 mg/L）と 300 mg q4w でデュピルマブを投与された体重 15 kg 以上 30 kg 未満の被験者（110 ± 42.8 mg/L）で同程度であった。Week 16 での C_{trough} 値の分布も、各投与群内のベースラインの体重区分間で類似していた。

曝露－反応関係の結果：記述的解析により、Week 16 でのデュピルマブの C_{trough} 値の上昇と IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合の上昇、EASI-75 を達成した被験者の割合の上昇、EASI スコアのベースラインからの変化率の改善、及び掻破／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量の改善との間に正の E-R 関係が示された。

Week 16 でのデュピルマブの C_{trough} 値と「結膜炎」（CMQ の広域検索又は狭域検索）の発現確率との間に正の関係は認められなかったことから、デュピルマブの曝露量の増加と「結膜炎」の発現リスクの上昇との関連はないことが示唆された。

免疫原性の結果：治験薬投与下で発現した ADA は、デュピルマブを投与された被験者 1 名（1.4%）に認められた。その ADA 反応は低抗体価で判定不能な反応であり、NAb は陰性であった。治験薬投与下で増強された ADA が認められた被験者はいなかった。治験薬投与下で発現した ADA の発現割合が低かったため、免疫原性と機能性デュピルマブ濃度の関連性についての評価はできなかった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part B CSR [Appendix 16.1.15]）。

2.1.7 R668-AD-1434 試験（生後 6 か月以上 18 歳未満の小児患者を対象とした第 3 相、非盲検延長試験）

試験デザイン：R668-AD-1434 試験は、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第 3 相、国際共同、OLE 試験であり、現在進行中である。本治験は、スクリーニング期間（Day –28～Day –1）、投与期間（最長 5 年間）及び後観察期間（12 週間）で構成された。

先行試験である R668-AD-1412 試験から移行し、治験実施計画書初版の下で本 OLE 試験に組み入れられた 6 歳以上 18 歳未満の小児被験者に対しては、R668-AD-1412 試験での単回投与と同じ用量レベルで、体重に応じた用量である 2 mg/kg 又は 4 mg/kg の qw でのデュピルマブ皮下投与を開始した。治

験実施計画書改訂第 1 版の発効後、全ての被験者を固定用量の 300 mg q4w に切り替えた。治験実施計画書改訂第 1 版では、効果不十分であった被験者に対しては体重に基づく固定用量の 200 mg q2w（体重 60 kg 未満）又は 300 mg q2w（体重 60 kg 以上）投与への増量も可とした。

先行試験である R668-AD-1652 試験から移行し、本 OLE 試験に組み入れられた被験者に対しては、初回用量を投与せずに 300 mg q4w でデュピルマブの投与を開始した。デュピルマブ 300 mg q4w 投与で効果不十分であった被験者（投与後 16 週までに IGA スコアが 0 又は 1 を達成しなかった被験者と定義）は、増量した用法・用量である 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）に切り替えた。

生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の患者を組み入れるために治験実施計画書初版を改訂し、R668-AD-1539 試験 Part A で評価された体重に応じた用量である 3 mg/kg 又は 6 kg/mg の qw での皮下投与を、この年齢層に対する用法・用量として追加した。R668-AD-1539 試験 Part A の 1 名は、本 OLE 試験でのスクリーニングと初回投与の間に 6 歳に達し、治験実施計画書の規定に従って、年齢に対応する 300 mg q4w 投与に最初は割り当てられた。治験実施計画書改訂第 4 版では、本 OLE 試験に組み入れられたいずれの被験者（生後 6 か月以上 18 歳未満）も、年齢にかかわらず以下に示す体重に基づく固定用量での皮下投与に切り替えられた。

- 体重が 60 kg 以上の被験者：300 mg q2w
- 体重が 30 kg 以上 60 kg 未満の被験者：200 mg q2w
- 体重が 15 kg 以上 30 kg 未満の被験者：300 mg q4w
- 体重が 5 kg 以上 15 kg 未満の被験者：200 mg q4w

治験実施計画書改訂第 4 版の承認時点で、R668-AD-1539 試験 Part A から移行した生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の被験者 36 名が本 OLE 試験に組み入れられていた。治験実施計画書改訂第 4 版の発効後に組み入れられた R668-AD-1539 試験 Part B から移行した被験者は、体重に基づく固定用量でデュピルマブの投与を開始した。

R668-AD-1434 試験で得られたデータを年齢層ごとに解析した（12 歳以上 18 歳未満の思春期の被験者［R668-AD-1412 試験、R668-AD-1526 試験及び R668-AD-1607 試験から移行］を対象とした first-step analysis、6 歳以上 12 歳未満の児童の被験者［R668-AD-1412 試験及び R668-AD-1652 試験から移行］を対象とした second-step analysis、生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の被験者［R668-AD-1539 試験 Part A 及び Part B から移行］を対象とした third-step analysis）。

結果

薬物動態の結果：

12 歳以上 18 歳未満の思春期の被験者

First-step analysis のデータカットオフ日（2018 年 4 月 21 日）時点で、先行試験である R668-AD-1412 試験、R668-AD-1526 試験及び R668-AD-1607 試験から合計 275 名の 12 歳以上 18 歳未満の思春期の被験者を組み入れた（Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 [First-step analysis CSR]）。

Week 48 における C_{trough} の平均値は、デュピルマブを 2 mg/kg qw で投与された被験者で 73 mg/L、4 mg/kg qw で投与された被験者で 161 mg/L であった。

先行試験である R668-AD-1526 試験及び R668-AD-1607 試験から移行し、本 OLE 試験でデュピルマブを 300 mg q4w で投与された被験者では、Week 16 における C_{trough} の平均値は 15.9 mg/L であった。これらの被験者のうち、効果不十分であったため 200/300 mg q2w に増量した被験者の Week 16 における C_{trough} の平均値は約 45 mg/L であった。

6 歳以上 12 歳未満の児童の被験者

Second-step analysis のデータカットオフ日（2019 年 7 月 22 日）時点で、先行試験である R668-AD-1412 試験及び R668-AD-1652 試験から合計 368 名の 6 歳以上 12 歳未満（OLE 試験のスクリーニング時）の児童の被験者を組み入れた（Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 [Second-step analysis CSR]）。

Week 16 におけるデュピルマブの C_{trough} の平均値は、300 mg q4w で投与された被験者で 68.9 mg/L、200/300 mg q2w 投与に増量された被験者で 108 mg/L（57%高値）であった。体重区分ごとの Week 16 における C_{trough} の平均値は、300 mg q4w で投与された体重 30 kg 未満の被験者で 91.5 mg/L、200/300 mg q2w で投与された体重 30 kg 以上の被験者で 82.3 mg/L であった。Week 16 から Week 52 までに見られた C_{trough} の平均値はおおよそ定常状態であり、2 mg/kg qw で投与された被験者で約 50 mg/L、300 mg q4w で投与された被験者で 80 mg/L、200/300 mg q2w で投与された被験者で 80～110 mg/L、4 mg/kg qw で投与された被験者で 140～180 mg/L であった。

生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の被験者

Third-step analysis のデータカットオフ日（2021 年 7 月 31 日）時点で、先行試験である R668-AD-1539 試験 Part A 及び Part B から合計 180 名の生後 6 か月以上 6 歳未満（OLE 試験のスクリーニング時）の乳幼児の被験者を組み入れた（Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 [Third-step analysis CSR]）。

Week 16 におけるデュピルマブの C_{trough} の平均値は、200 mg q4w で投与された被験者（122 mg/L）と 300 mg q4w で投与された被験者（104 mg/L）で同程度であった。これらの濃度は、Week 16 における同様の年齢層の 3 mg/kg qw で投与された被験者（54.6 mg/L）及び 6 mg/kg qw で投与された被験者（240 mg/L）の C_{trough} 値の範囲内にあった。また、これらの濃度が定常状態に達した後、現在得られているデータの期間にわたって維持された。

免疫原性の結果：

12 歳以上 18 歳未満の思春期の被験者

12 歳以上 18 歳未満の思春期の被験者について、R668-AD-1434 試験における治験薬投与下で発現した ADA の発現割合は全体で 26.5%であり、ADA 陽性反応の多くは一過性反応かつ低抗体価であった。持続性反応の発現割合は全体で 5.9%であった。高抗体価の ADA 反応が 3 名（2.2%）に認められた（R668-AD-1412 試験から移行し最初に 2 mg/kg qw で投与された被験者 2 名及び R668-AD-1526 試験から移行した被験者 1 名）。中程度の抗体価の ADA 反応が、R668-AD-1412 試験から移行し 4 mg/kg qw で投与された被験者 3 名（2.2%）に認められた。

ADA 陽性被験者のデュピルマブ濃度の分布は、高抗体価又は中程度の抗体価であった数名の被験者を除き、概して ADA 陰性被験者のデュピルマブ濃度分布の範囲内であった。高抗体価又は中程度の抗体価が認められた R668-AD-1412 試験から OLE 試験に移行した一部の被験者は、デュピルマブの血清中濃度が上昇するにつれて抗体価が経時的に低下した。

6 歳以上 12 歳未満の児童の被験者

6 歳以上 12 歳未満の児童の被験者における治験薬投与下で発現した ADA の発現割合は、R668-AD-1652 試験から移行した被験者（3.7%［9/245 名］）と比較して、R668-AD-1412 試験から移行した被験者（42.4%［14/33 名］）で高かった。ADA 陽性反応の多くは一過性反応かつ低抗体価であり、NAb は陰性であった。中程度の抗体価が 1/278 名（0.4%）、高抗体価が 4/278 名（1.4%）に認められた。300 mg q4w を投与され高抗体価を示した 1 名は、先行試験が R668-AD-1652 試験の被験者であった。高抗体価を示した残りの 3 名及び中程度の抗体価を示した 1 名は、先行試験が R668-AD-1412 試験の被験者であった。R668-AD-1412 試験から移行した被験者で免疫原性が高かった理由は、当該試験ではワクチン接種で用いられるプライム・ブースト法に準じて、単回投与後の 8 週間の休薬期間を含むデュピルマブの間欠投与がされたことによるものであった。これは、R668-AD-1652 試験では 16 週間継続して q2w 又は q4w でデュピルマブの反復投与がされたこととは対照的であった。

ADA 陽性被験者のデュピルマブ濃度の分布は、概して ADA 陰性被験者のデュピルマブ濃度分布の範囲内であった。縦断的評価により、中程度の抗体価又は高抗体価を示した R668-AD-1412 試験から OLE 試験に移行した被験者の多くで、デュピルマブ濃度の上昇に伴って抗体価の経時的な低下が見られた。EASI スコアのベースラインからの変化率で評価した有効性も、治験期間を通して継続投与した被験者ではおおむね改善した。

生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の被験者

生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の被験者では、R668-AD-1434 試験における免疫原性の発現状況を先行試験のベースラインと比較して評価した。先行試験である R668-AD-1539 試験 Part B でデュピルマブを 200 mg 若しくは 300 mg、又はプラセボを q4w で反復投与された被験者での治験薬投与下で発現した ADA の発現割合（1.7%［2/116 名］）は低かった。ADA 陽性被験者の 2 名は低抗体価かつ判定不能な反応であった。

R668-AD-1434 試験における治験薬投与下で発現した ADA の発現割合は、R668-AD-1539 試験 Part B から移行した被験者では低かったが（1.7%［2/116 名］）、R668-AD-1539 試験 Part A から移行した被験者では高かった（57.1%［20/35 名］）。R668-AD-1539 試験 Part A ではデュピルマブ 3 mg/kg 又は 6 mg/kg を単回投与後、治験薬投与下で発現した ADA が 19 名に認められた。R668-AD-1539 試験 Part A で ADA 陰性であった 1 名が、R668-AD-1434 試験の Week 16 に治験薬投与下で発現した ADA の一過性反応を示した。R668-AD-1539 試験 Part A から R668-AD-1434 試験に移行し ADA 陽性を示した被験者の多くは、一過性反応（37.1%［13/35 名］）、低抗体価（42.9%［15/35 名］）、NAb 陽性（31.4%［11/34 名］）であった。中程度の抗体価が 3 名及び高抗体価が 1 名に認められ、これらの被験者は全て R668-AD-1539 試験 Part A でデュピルマブを最初に 3 mg/kg（当該試験で評価された最低用量）で単回投与された被

験者であった。R668-AD-1539 試験 Part B の被験者と比較して、R668-AD-1539 試験 Part A の被験者で ADA の発現割合が高かった理由は、試験デザインによる可能性があった。

最高抗体価が低抗体価であった ADA 陽性被験者のデュピルマブ濃度の分布は、ADA 陰性被験者のデュピルマブ濃度分布の範囲内であった。中程度の抗体価であった被験者におけるデュピルマブ濃度は、Week 16 では低抗体価であった被験者又は ADA 陰性被験者よりも低かったが、その後は Week 52 までこれらの被験者のデュピルマブ濃度と同程度であった。初期に最高抗体価が中程度の抗体価であった被験者では、治験期間中、デュピルマブ濃度の上昇及び EASI スコアの改善に伴い、抗体価が低下した。これらのデータから、一部の患者ではデュピルマブを継続投与することにより、有効性が回復し、中程度の抗体価の ADA 反応後も引き続き投与が可能であることが示された。

R668-AD-1434 試験で高抗体価の ADA 反応を示した 1 名では、抗体価の緩やかな低下が見られ、治験期間を通してデュピルマブ濃度は検出不能であった。当該被験者の EASI スコアは 3 年の期間にわたって徐々に減少したが、中程度の抗体価であった被験者よりも EASI スコアの改善率は緩やかであった。

2.2 母集団薬物動態解析

2.2.1 生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人小児アトピー性皮膚炎被験者を対象とした母集団薬物動態解析（R668-PK-22088-SR-01V1）

EFC16823 試験の Pop PK 解析では、AD 被験者 30 名から合計 86 個の定量可能な PK 検体が得られた（Module 5.3.3.5 [R668-PK-22088-SR-01V1]）。

国内外 22 試験に基づいて構築した併合 Pop PK モデル（Module 5.3.3.5 [R668-PK-21194-SR-01V1]）を用いて、EFC16823 試験の被験者から得られた PK データの外部バリデーションを実施した。

本解析は NONMEM（version 7.5.0）ソフトウェア（ICON Development Solutions, Ellicott City, MD）を用いた非線形混合効果モデル法で実施した。条件付一次近似法にパラメータとの相関を考慮した推定法（FOCEI）を使用した。R（version 4.1.0 以上）を用いて各モデルステップから得られたデータの前後処理及びデータのグラフィック解析を実施した。

これまでに構築された国内外試験の併合 Pop PK モデル（R668-PK-21194-SR-01V1）は、一次皮下吸収を持つ線形及び非線形（ミカエリス・メンテン）の消失、並びに体重依存性の消失及び分布容積を有する 2-コンパートメントモデルであった（2.2.2 項）。本モデルは、日本人小児 AD 被験者におけるデュピルマブの曝露量の外部 visual predictive check に用いられた。パラメータの推定値を以前のモデルの最終値に固定し、EFC16823 試験の試験デザイン、被験者集団、デュピルマブの用法・用量、被験者数及び共変量分布を 1,000 個のデータセットでシミュレートした。デュピルマブ濃度の統計的区間（中央値、5 パーセンタイル及び 95 パーセンタイルなど）を、名目上の各 PK 評価時点に観察されたデータセット及び各シミュレーションデータセットを用いて算出した。次に、得られた要約統計量をシミュレーションした要約統計量の統計的区間（中央値、5 パーセンタイル 95 パーセンタイルなど）

と比較し、日本人小児 AD 被験者における以前の PK モデルの推定値を視覚的に評価するために図示した。

外部バリデーション後、Pop PK モデルを健康被験者、並びに成人及び小児 AD 被験者を含む併合 NONMEM データセットに再度適合させた。併合データセットによる更新した Pop PK モデル（日本人小児 AD 被験者を含む）のパラメータ推定値を、これまでの併合 Pop PK モデルから得たパラメータ推定値と比較した。EFC16823 試験における日本人小児 AD 被験者及び海外試験における日本人以外の小児 AD 被験者について、更新した Pop PK モデルを用いて事後推定曝露量の指標（C_{trough}、C_{max}及びAUC_{4wks}）を算出した。

更新した Pop PK モデルを用いて、EFC16823 試験の各体重区分及び各用法・用量でのデュピルマブの曝露量をシミュレートした。年齢及び体重については日本人小児の標準成長曲線(25)を用いて、また本モデルに含まれるその他の共変量については EFC16823 試験で観察された分布を用いて、体重区分当たり計 1,000 名をシミュレートした。

結果：

外部バリデーション

併合 PK モデルを用いたデュピルマブの外部バリデーションでは、EFC16823 試験の被験者がモデルのアジア人集団の一部とみなされ、日本人の小児集団と日本人以外の小児集団の事後クリアランス推定値に統計的な有意差（$p<0.05$）が認められた。

モデルの更新

更新した Pop PK モデルには、EFC16823 試験の対象集団（日本人）とこれまでの Pop PK モデルに含まれた集団との間の違いを考慮するため、試験レベルの固定効果をクリアランス及び分布容積の両方に含めた。元のパラメータと更新したパラメータの間で良好な一致が得られ、相対的な差は概して 1%未満であった。併合及び更新したモデルから得られたパラメータ推定値を表 3 に示す。クリアランスに対する試験レベルの固定効果は統計的に有意であった。分布容積に対する試験レベルの固定効果は、予測からのバイアスを除外する臨床的意義があるため、統計的に有意ではなかったが維持することとした。

表 3 - Comparison of Parameters of the Previous Integrated (Global Studies) and Updated (with Japan Study) Pop PK Models for Dupilumab

Parameter (Units)	Updated Model Parameter Estimate (95%CI) (R668-PK-22088-SR-01V1)	Previous Integrated Model Parameter Estimate (95%CI) (R668-PK-21194-SR-01V1)	%Difference of Parameters Between Models
CL: Clearance (L/day)	0.0958 (0.094, 0.0977)	0.0959 (0.094, 0.0978)	-0.052%
V_c: Central Volume of Distribution (L)	2.99 (2.91, 3.07)	2.99 (2.91, 3.07)	0%
Q: Intercompartmental Clearance (L/day)	0.187 (0.168, 0.205)	0.186 (0.167, 0.205)	0.32%
V_p: Peripheral Volume of Distribution (L)	1.04 (0.994, 1.08)	1.04 (0.995, 1.09)	-0.096%
V_{max}: Maximum nonlinear clearance rate (mg/L/day)	1.24 (NA, NA)	1.24 (NA, NA)	0%
K_m: Concentration of half-maximum nonlinear clearance (mg/L)	2.33 (NA, NA)	2.33 (NA, NA)	0%
K_a: Absorption Rate Constant (1/day)	0.341 (0.328, 0.354)	0.341 (0.328, 0.354)	0.059%
F1: Bioavailability	0.61 (NA, NA)	0.61 (NA, NA)	0%
Proportional Error (%)	0.169 (0.166, 0.172)	0.169 (0.167, 0.172)	-0.059%
Additive Error (mg/L)	3.73 (3.6, 3.86)	3.73 (3.6, 3.86)	0.19%
Baseline Weight on CL [Ref: 70 kg]	0.746 (0.704, 0.788)	0.751 (0.71, 0.793)	-0.73%
Baseline Weight on V_c [Ref: 70 kg]	1.25 (1.19, 1.31)	1.25 (1.18, 1.31)	0.24%
F_CL: Parameter in maturation function	0.81 (0.41, 1.21)	0.802 (0.365, 1.24)	0.99%
Maturation Half-Life for CL (years)	1.19 (0.576, 1.8)	1.13 (0.503, 1.76)	4.9%
Albumin on CL [Ref: 45 g/L]	-0.792 (-0.949, -0.635)	-0.787 (-0.945, -0.629)	0.58%
EASI Score on CL [Ref: 30]	0.147 (0.112, 0.182)	0.149 (0.114, 0.184)	-1.5%
Asian Race on CL [Ref: White]	0.082 (0.0437, 0.12)	0.0824 (0.044, 0.121)	-0.44%
Black Race on CL [Ref: White]	0.137 (0.0841, 0.19)	0.137 (0.0841, 0.19)	-0.073%
Positive ADA with Low Max Titer [Ref: ADA = 0]	0.339 (0.278, 0.4)	0.331 (0.269, 0.392)	2.5%
Positive ADA with Moderate/high Max Titer [Ref: ADA = 0]	1.59 (1.33, 1.86)	1.59 (1.33, 1.86)	0.13%
EASI Score on V_c [Ref: 30]	0.0868 (0.0484, 0.125)	0.0862 (0.0477, 0.125)	0.71%
Asian Race on V_c [Ref: White]	0.0714 (0.0286, 0.114)	0.0713 (0.0285, 0.114)	0.14%
Black Race on V_c [Ref: White]	-0.09 (-0.139, -0.0412)	-0.0896 (-0.139, -0.0408)	0.33%
Age on V_c [Ref: 30 years]	0.095 (0.0608, 0.129)	0.0956 (0.0614, 0.13)	-0.62%

Parameter (Units)	Updated Model Parameter Estimate (95%CI) (R668-PK-22088-SR-01V1)	Previous Integrated Model Parameter Estimate (95%CI) (R668-PK-21194-SR-01V1)	%Difference of Parameters Between Models
Japanese Race on CL [Ref: White]	0.331 (0.157, 0.505)	NA	NA%
Japanese Race on V_c [Ref: White]	-0.196 (-0.583, 0.192)	NA	NA%
IIV on CL	0.0997 (0.0929, 0.107)	0.1 (0.0933, 0.107)	-0.56%
IIV on V_c	0.0987 (0.0904, 0.107)	0.0988 (0.0904, 0.107)	-0.051%

ADA = anti-drug antibody; EASI = Eczema Area and Severity Index; F_CL = parameter in the maturation function that defines the estimated fraction of adult CL that is present at birth (β; β = 1 – F_CL);IIV = inter-individual variability; NA = not applicable; Pop PK =population pharmacokinetics; Ref = reference; V_{max} = maximum nonlinear clearance rate;.95% CI = 95 percent confidence interval.
Source: Module 5.3.3.5 R668-PK-22088-SR-01V1 Synopsis and Module 5.3.3.5 R668-PK-21194-SR-01V1 Table 15.

モデルのバリデーション

Prediction corrected visual predictive checkを用いたモデルバリデーションのプロットは、更新したPop PKモデルで予測されたデュピルマブ濃度がEFC16823試験の日本人小児AD被験者で得られたデュピルマブ濃度と一致していることを示している。

Pop PKモデルの適用

併合解析に含まれる全ての被験者集団（成人、日本人以外の小児及び日本人小児）における個々のPKパラメータの事後推定値を表4に要約した。日本人小児AD被験者では、検討した日本人以外の小児AD被験者と比較して、クリアランスの平均値（0.0689 L/日）は僅かに高く、中央コンパートメントの平均分布容積（0.8 L）は僅かに低いことが予測された。

表4 - Summary Statistics of Individual Post-hoc PK Parameters of Dupilumab Stratified by Population Based on the Updated Pop PK Model (R668-PK-22088-SR-01V1)

	Median (5^{th}, 95^{th} Percentile) Model Parameter Estimate			
Parameter (Units)	Japanese Pediatric Patients with AD (N = 30)	Non-Japanese Pediatric Patients with AD (N = 653)	Adult Patients with AD [a] (N = 2,023)	Healthy Volunteers (N = 202)
CL (L/day)	0.0689 (0.0569, 0.0834)	0.0621 (0.0592, 0.0652)	0.108 (0.107, 0.11)	0.117 (0.112, 0.122)
V_C (L)	0.8 (0.617, 1.04)	1.12 (1.04, 1.19)	3.33 (3.28, 3.39)	3.12 (2.96, 3.27)

AD = atopic dermatitis; CL = clearance; Pop PK =population pharmacokinetics; V_c = central volume of distribution.
Source: 5.3.3.5 R668-PK-22088-SR-01V1 Synopsis.
a Including both non-Japanese and Japanese adult patients.

外部バリデーション解析により、日本人小児 AD 被験者におけるデュピルマブの PK は、日本人以外の小児 AD 被験者の PK と一致することが示された。国内外 22 試験及び国内 EFC16823 試験（日本人小児 AD 被験者）で得られた併合データを含む再推定最終 Pop PK モデルでは、これまでの併合モデルと同様のデュピルマブの主要な PK パラメータの推定値が得られた。

2.2.2 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 歳未満の乳幼児のアトピー性皮膚炎被験者を対象とした母集団薬物動態解析（R668-PK-21194-SR-01V1）

Pop PK 解析には、国内外 22 試験（第 1 相：9 試験、第 2 相：6 試験、第 2/3 相：1 試験、第 3 相：6 試験）で得られたデュピルマブの濃度－時間データを含めた。本解析は、生後 6 か月から 88 歳までの合計 2,873 名の被験者（健康被験者：202 名、AD 患者：2,671 名）及び 20,938 個の定量可能な PK 検体を対象に実施した（Module 5.3.3.5 [R668-PK-21194-SR-01V1]）。Pop PK 解析対象集団には年齢層別に成人被験者（健康被験者を含む）2,223 名、12 歳以上 18 歳未満の思春期の被験者 252 名、6 歳以上 12 歳未満の児童の被験者 277 名及び生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の被験者 121 名が含まれた。

線形及び非線形（ミカエリス・メンテン）の消失並びに吸収コンパートメント持つ標準的な 2-コンパートメント Pop PK モデルがこれまでに構築され、健康被験者、並びに成人（R668-MX-16103-CP-01V2）、12 歳以上 18 歳未満の思春期（R668-PM-18124-SR-01V1）及び 6 歳以上 12 歳未満の児童（R668-PM-19142-SR-01V1）の年齢層ごとの AD 被験者を対象にデュピルマブの PK を明らかにした。生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児を含む解析では、これまでの Pop PK モデルから得られた知見を活用し、この年齢層の被験者におけるデュピルマブの PK を明らかにした。体重はデュピルマブの PK に関する重要な予測因子であり、体重を共変量として含むこれまでのモデルと同様のベースモデル構造を用いた。以前のモデルはコンパートメント間の速度定数及び消失速度をパラメータとして用いたが、このモデルでは生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児におけるクリアランスと年齢との相関を明らかにし、クリアランスに関する生理学的発達及び臓器の成熟度を組み込むために、線形クリアランス（CL）及びコンパートメント間クリアランス（Q）を用いた。この生理学的発達及び臓器の成熟度もベースモデルに組み込んだ。

適切なベースモデル（生後 6 か月の乳児から成人を含む）を構築した後、同時に更なる共変量を含めることで完全なモデルを評価した。評価する共変量は、成人、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 AD 被験者におけるデュピルマブの PK で示されたこれまでのモデルで重要な共変量として特定されたものとした。線形クリアランス（CL）及び中央分布容積（V_c）に関するベースラインの体重、並びに線形クリアランス（CL）に関する年齢のベースモデルに含まれた共変量効果に加えて、評価する完全なモデルに次の共変量を加えた：線形クリアランス（CL）については、人種（黒人、アジア人、その他の人種［基準：白人］）、ADA の発現状況（低抗体価、中程度／高抗体価［基準：ADA 陰性／非陽性］）、ベースラインの EASI スコア（基準：30）及びベースラインのアルブミン値（基準：45 g/L）、中央分布容積（V_c）については、ベースラインの年齢（基準：30 歳）、人種（黒人、アジア人、その他人種［基準：白人］）、ベースラインの EASI スコア（基準：30）及

びベースラインのアルブミン値（基準：45 g/L）、吸収速度（K_a）については、年齢（基準：30 歳）。連続共変量の基準は、解析対象集団での近似値を用いた。

共変量を 1 つずつ取り除く変数減少法（p<0.001 で有意な共変量とする）を用いて共変量を選択し、internal visual predictive check を用いて評価した簡素化した最終 Pop PK モデルを特定した。最終 Pop PK モデルを用いて選択したデュピルマブの用法・用量の個々の曝露指標を予測した。

結果：ベースモデルの構造は、皮下投与による中央コンパートメントへの一次皮下吸収、並びに線形及び非線形（ミカエリス・メンテン）の消失を持つ 2-コンパートメント分布モデルである。線形クリアランス（CL）及び中央分布容積（V_c）に対する個体間変動のランダム効果を含めた。バイオアベイラビリティ（F1）、最大非線形消失速度（V_{max}）及び K_m のパラメータ推定値は、健康成人を対象とした臨床試験の部分集団及び多数の PK データが得られている AD 患者を対象とした R668-AD-1607 試験で得られた推定値に固定した。これまでのモデル及び確立されているモノクローナル抗体の分布容積と体重との関係と同様に、クリアランス及び中央分布容積（V_c）に対する体重の影響をベースモデルに含めた。

薬物排泄に影響する小児患者の成長及び発達の変化に対応する必要があり、これについてはモデルの体重及び年齢の共変量を用いて説明できる。体重とデュピルマブの排泄との間の非線形性を説明するためには相対成長モデルが適切であるが、2 歳未満の乳幼児に対しては更なる成熟変化を考慮する必要がある(26)。体重及び年齢の影響を組み込んだデュピルマブのベースモデルにおける線形クリアランス（CL）の式を以下に示す。

$$CL_i = \theta_{CL_{adult}} \cdot \left(\frac{WT_i}{70\ kg}\right)^{\theta_{WT}} \cdot \left(1 - F_{CL} \cdot \exp\left(-PNA \cdot \left(\frac{ln(2)}{T_{CL}}\right)\right)\right) \cdot \exp\left(\eta_{CL}\right)$$

CLi は i 番目の個々のクリアランス値、$\theta_{CL\ adult}$ は成人に対する母集団クリアランス値、WT_i は基準値 70 kg で標準化した個々の体重（kg）、θ_{WT} はクリアランスに対する標準化した体重の共変量の検出力、PNA は出生後年齢（歳）、F_{CL} は出生時（β）に存在する成人のクリアランスに対する推定値で定義される生理学的発達及び臓器の成熟度のパラメータ（すなわち、$1 - F_{CL} = \beta$）、T_{CL} はクリアランスに対する成熟半減期（年）、η_{CL} は母集団クリアランスからの逸脱を表すランダム効果である。成人のクリアランス値に達するまでは、年齢が増加するにつれてクリアランスの式における生理学的発達及び臓器の成熟度の寄与が減少する。

共変量を 1 つずつ取り除く変数減少法を用いた後に、簡素化した最終 Pop PK モデルを特定した。ベースモデルに含まれた体重及び年齢の影響に加えて、最終 Pop PK モデルには次の共変量を含めた：クリアランスについては、人種（黒人、アジア人）、ADA 抗体価（低抗体価、中程度／高抗体価）、EASI スコア及びベースラインのアルブミン値、中央分布容積（V_c）については、年齢、人種（黒人、アジア人）及び EASI スコア。

最終 Pop PK モデルのパラメータ推定値を表 5 に示す。主要な PK パラメータの推定値は、相対標準誤差が 30%未満と良好であった。クリアランス及び中央分布容積（V_c）に対する個体間変動は僅かで

あった（クリアランスに対する変動係数：32.5%、中央分布容積［V_c］に対する変動係数：32.2%）。成熟によるクリアランスに対する年齢関連の影響は、約 6 歳まで認められることが予測された。

R668-AD-1539 試験 Part A 及び Part B の小児被験者における個々の PK パラメータの事後推定値を表 6 に要約した。体重 5 kg 以上 15 kg 未満の被験者（0.024 L/日）では、15 kg 以上 30 kg 未満の被験者（0.038 L/ 日）よりも線形クリアランス（CL）の平均値が低いと予測された。全体として、R668-AD-1539 試験 Part A 及び Part B の小児 AD 被験者の線形クリアランス（CL）及び中央分布容積（V_c）の平均値（CL = 0.032 L/日、V_c = 0.37 L）は、体重 70 kg の成人被験者の推定値（CL = 0.0959 L/日、V_c = 2.99 L）よりも低かった。

Visual predictive check では、最終 Pop PK モデルによってデータセットにおける治験データを適切に説明できることが示された。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 AD 被験者における選択したデュピルマブの用法・用量に対する最終 Pop PK モデルに基づく予測曝露量の指標を 3.1.4 項に記載した。

さらに、体重に基づく固定用量である 300 mg q4w 又は 200 mg q4w でデュピルマブを 16 週間投与したときの生後 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曝露量に対する共変量の影響を検討するため、最終 Pop PK モデルを用いたシミュレーションを実施した。連続共変量である体重、年齢、アルブミン値及び EASI スコアの試験条件を 5～95 パーセンタイル値として、R668-AD-1539 試験 Part A 及び Part B の生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の被験者で 5 kg 以上 15 kg 未満又は 15 kg 以上 30 kg 未満の体重区分ごとに中央値と比較した。カテゴリー変数の共変量である人種（黒人、アジア人）は白人（基準）と比較し、ADA 陽性（低抗体価［ADA = 1］、中程度／高抗体価［ADA = 2 又は 3］）は ADA 陰性（ADA = 0）と比較した。

各共変量に関する C_{trough} 比（対象／基準）の中央値及びその 90% CI を図 1 に示す。この図はベースラインの体重及び年齢、並びに ADA の発現状況がデュピルマブの C_{trough} 値に最大の影響を及ぼしたことを示している。ベースラインのアルブミン値、ベースラインの EASI スコア及び人種は、デュピルマブの曝露量に意味のある影響を与える可能性は低かった。両体重区分において、免疫原性反応（ADA 陽性）が認められた被験者は、ADA 陰性又は非陽性の被験者（基準）と比較して、低抗体価（C_{trough} 比が約 0.7）及び中程度／高抗体価（C_{trough} 比が約 0.3）のいずれの場合もデュピルマブの曝露量が低いと予測される。曝露量と ADA の関連性は、免疫原性が高くなる低薬物濃度又は薬物のクリアランスが増加する ADA の存在に起因する可能性がある。R668-AD-1539 試験 Part B では、生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の被験者におけるデュピルマブの免疫原性は低く、中程度又は高抗体価を示した被験者はいなかった（4.1 項）。

表 5 - Population PK Parameter Estimates of Dupilumab for the Final Integrated Model in Patients with AD (R668-PK-21194-SR-01V1)

Parameter (Units)	Estimate	ASE	%RSE	95% CI
CL (L/day)	0.0959	0.000954	1.0	(0.0940, 0.0978)
V_c (L)	2.99	0.0389	1.3	(2.91, 3.07)
Q (L/day)	0.186	0.00950	5.1	(0.167, 0.205)
V_p (L)	1.04	0.0232	2.2	(0.995, 1.09)
K_a ($days^{-1}$)	0.341	0.00679	2.0	(0.328, 0.354)
V_{max} (mg/L/day)	1.24 (FIXED)			
K_m (mg/L)	2.33 (FIXED)			
F1	0.61 (FIXED)			
WT on CL (Ref: 70 kg)	0.751	0.0213	2.8	(0.710, 0.793)
WT on V_c (Ref: 70 kg)	1.25	0.0316	2.5	(1.18, 1.31)
F_{CL}	0.802	0.223	27.8	(0.365, 1.24)
β [a]	0.198			
Maturation half-life for CL (years)	1.13	0.321	28.4	(0.503, 1.76)
ALB_CL [Ref: 45 g/L]	-0.787	0.0806	10.2	(-0.945, -0.629)
EASI_CL [Ref: 30]	0.149	0.0179	12	(0.114, 0.184)
ASIAN_CL [Ref: White]	0.0824	0.0196	23.8	(0.0440, 0.121)
BLACK_CL [Ref: White]	0.137	0.0271	19.7	(0.0841, 0.190)
ADA1_CL [Ref: ADA=0]	0.330	0.0312	9.4	(0.269, 0.392)
ADA23_CL [Ref: ADA=0]	1.59	0.136	8.5	(1.33, 1.86)
EASI_V_c [Ref: 30]	0.0862	0.0196	22.8	(0.0477, 0.125)
ASIAN_ V_c [Ref: White]	0.0713	0.0219	30.7	(0.0285, 0.114)
BLACK_ V_c [Ref: White]	-0.0897	0.0249	27.8	(-0.138, -0.0409)
AGE_ V_c [Ref: 30 yr]	0.0956	0.0174	18.2	(0.0614, 0.130)
Residual Variability				
Proportional Error	16.9 [b]			(16.7, 17.2) [b]
Additive Error (mg/L)	3.73			(3.60, 3.86)
IIV (CV%)				
ETA1 – CL [c]	32.5 [b]			(31.3, 33.6) [b]
ETA2 – V_c [d]	32.2 [b]			(30.8, 33.6) [b]
OFV	134932.7			

AD = atopic dermatitis; ADA = anti-drug antibody; ADA1 = ADA positive with low titer, ADA23 = ADA positive with moderate/high titer; ALB = baseline albumin; ASE = asymptotic standard error; CL = linear clearance; CV = coefficient of variation; EASI = Eczema Area and Severity Index; F_{CL} = parameter in the maturation function that defines the estimated fraction of adult CL that is present at birth (β); F1 = bioavailability; IIV = inter-individual variability; K_a = first-order absorption rate constant; K_m = concentration of half-maximum nonlinear clearance; OFV = objective function value; PK = pharmacokinetic(s); Q = inter-compartmental clearance; Ref = reference; %RSE = percent relative standard error; V_c = volume of the central compartment; V_{max} = maximum nonlinear elimination rate; V_p = volume of the peripheral compartment; WT = weight; yr = years; 95% CI = 95 percent confidence interval.

a Derived parameter: estimated fraction of adult clearance present at birth is β = [1 – F_{CL}] = 0.198.

b Transformed estimate values are provided.

c Shrinkage for clearance is 12.5%.

d Shrinkage for volume of the central compartment is 20.8%.

Source: Module 5.3.3.5 R668-PK-21194-SR-01V1 Synopsis Table iii.

表 6 - Summary Statistics of Individual Post-hoc PK Parameters of Dupilumab for Non-Japanese Pediatric AD Patients in Study R668-AD-1539 Part A and Part B (R668-PK-21194-SR-01V1)

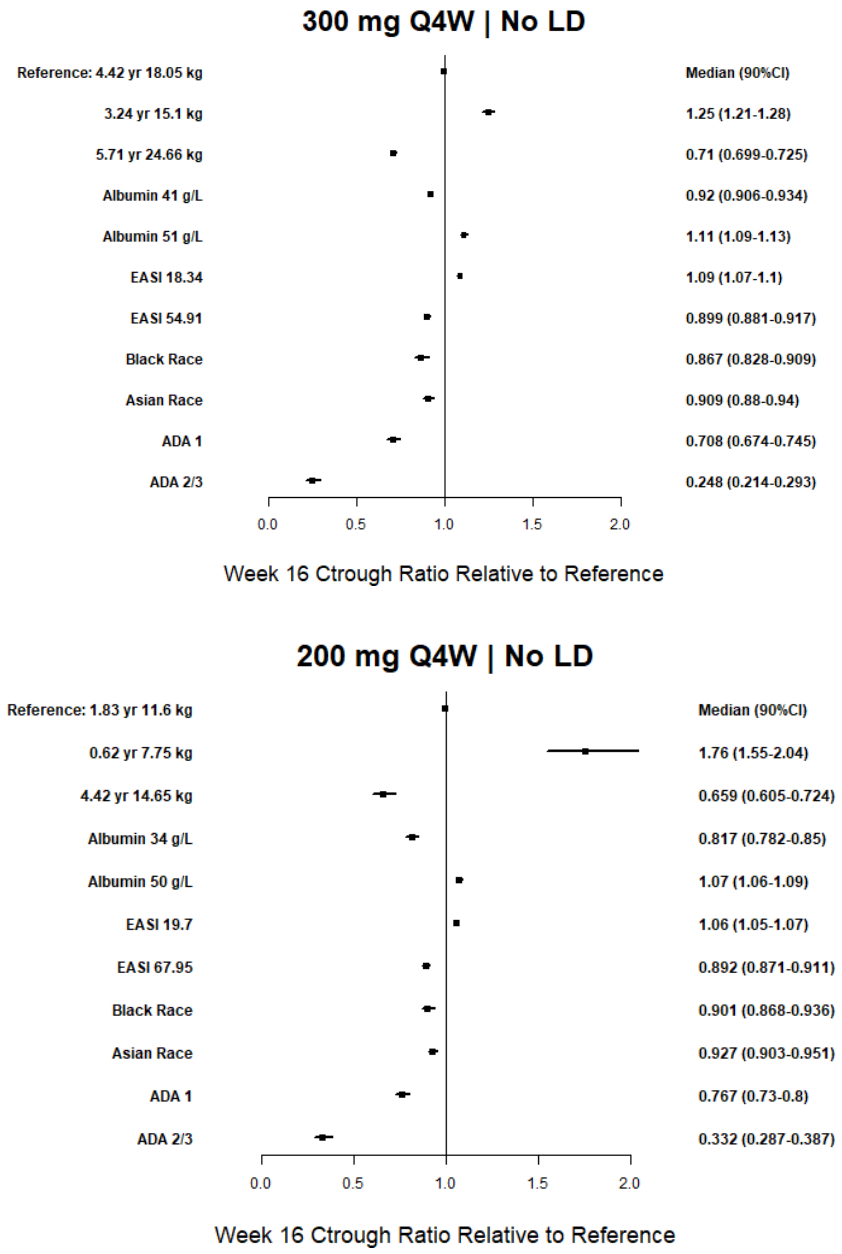
	Post-hoc PK parameter					
	CL (L/day)			**V_c (L)**		
Body Weight Group	**≥5 to <15 kg**	**≥15 to <30 kg**	**All Body Weights**	**≥5 to <15 kg**	**≥15 to <30 kg**	**All Body Weights**
N	51	70	121	51	70	121
Mean (SD)	0.024 (0.012)	0.038 (0.018)	0.032 (0.017)	0.24 (0.08)	0.47 (0.14)	0.37 (0.16)
Geometric Mean (Geometric %CV)	0.022 (49)	0.035 (40)	0.029 (52)	0.23 (35)	0.45 (29)	0.34 (48)
Median (5^{th}, 95^{th})	0.021 (0.010, 0.045)	0.036 (0.019, 0.065)	0.029 (0.014, 0.062)	0.24 (0.13, 0.36)	0.46 (0.30, 0.69)	0.35 (0.15, 0.65)

AD = atopic dermatitis; CL = linear clearance; CV = coefficient of variation; PK = pharmacokinetic(s); V_c = volume of the central compartment; SD = standard deviation.

N = number of subjects

Source: Module 5.3.3.5 R668-PK-21194-SR-01V1 Synopsis Table iv.

図 1 - Impact of Covariates on Dupilumab C_{trough} at Week 16 in the Population PK Final Integrated Model in Patients with AD (R668-PK-21194-SR-01V1)



AD = atopic dermatitis; ADA = anti-drug antibody; ADA1 = ADA positive with low titer, ADA2/3 = ADA positive with moderate/high titer; CI = confidence interval; C_{trough} = dupilumab concentration at the end of a dosing interval; EASI = Eczema Area and Severity Index; LD = loading dose; PK = pharmacokinetic(s); Q4W = every 4 weeks; yr = years. Ratios are for the test condition relative to the reference patient in each respective weight group in Study R668 AD-1539 Part A and Part B (body weight ≥ 5 to <15 kg; dupilumab 200 mg Q4W and body weight ≥15 to <30 kg; dupilumab 300 mg Q4W): 5^{th} and 95^{th} percentile of observed baseline age and weight relative to the median; 5^{th} and 95^{th} percentile of observed baseline albumin relative to reference of 45 g/L; 5^{th} and 95^{th} percentile of observed baseline EASI relative to reference of 30; Black race or Asian race relative to White race; ADA1 or ADA2/3 status relative to no/negative ADA status.
Source: Module 5.3.3.5 R668-PK-21194-SR-01V1 Synopsis Figure ii.

3　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　全試験を通しての薬物動態の比較

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、デュピルマブの薬力学的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。

日本人成人 AD 患者の PK プロファイルは成人 AD 承認申請資料に記載されており、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間で一致した。

これまでに実施された Pop PK 解析では、デュピルマブの PK は健康被験者並びに AD、喘息及び CRSwNP 患者間で一貫しており、基礎疾患がデュピルマブの PK に及ぼす影響はないことが示されている（POH0611 及び POH0668［CRSwNP に対する承認申請資料 Module 2.7.2］）。体重はデュピルマブの PK に影響する主要な共変量である。体重を考慮した場合、デュピルマブの PK において年齢又は人種に関する更なる顕著な違いは認められなかった。

3.1.1　臨床開発プログラムを通しての薬物動態の概観

AD 患者では、成人及び小児 AD 患者に対する世界的なデュピルマブの承認申請を支持する Pop PK 解析を、同じベースモデル構造を用いて健康被験者並びに成人、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 AD 被験者のそれぞれに対して実施した。生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の AD 患者に対する世界的な承認申請を支持するため、国内外 22 試験で得られたデュピルマブの濃度－時間データを含む併合 Pop PK 解析を実施した（Module 5.3.3.5 [R668-PK-21194-SR-01V1]）。

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 AD 被験者では、体重はデュピルマブの曝露量の変動を説明する最も影響力の大きい唯一の共変量として特定されている。生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の AD 患者を対象とした臨床試験では、年齢層を生後 6 か月まで引き下げてデュピルマブの PK を評価した。このため、成熟度（出生後年齢）に関連するデュピルマブの PK に対する更なる年齢関連の影響についての可能性も検討した。

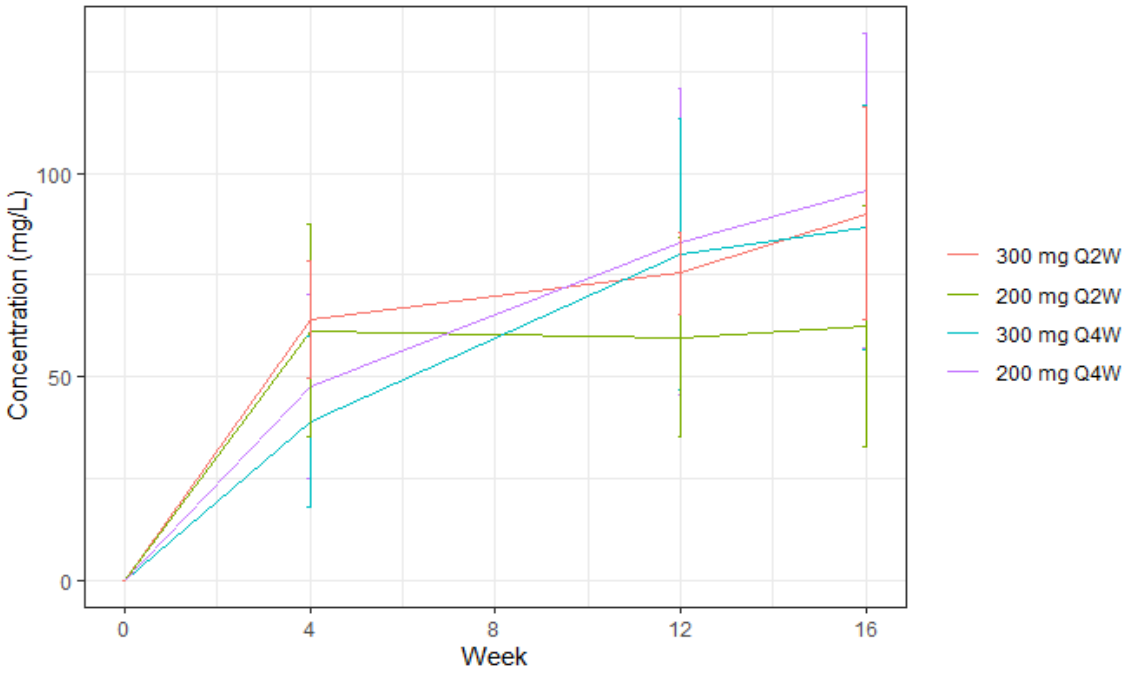
生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人小児 AD 被験者について、国内外 22 試験に基づく併合 Pop PK モデル（R668-PK-21194-SR-01V1）を用いて、EFC16823 試験の PK データの外部バリデーションを実施した（Module 5.3.3.5 [R668-PK-22088-SR-01V1]）。本項では、実測 PK データ及び Pop PK モデルベースのアプローチに基づき、日本人の生後 6 か月以上 18 歳未満の小児 AD 被験者（EFC16823 試験）に

おけるデュピルマブの PK 解析結果と、海外・日本を含む国際共同試験の成人、並びに海外試験の 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 被験者においてこれまでに明らかになっているデュピルマブの PK との比較に主に焦点を当てた。

3.1.2 生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人小児アトピー性皮膚炎被験者におけるデュピルマブの薬物濃度

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（図 2）。

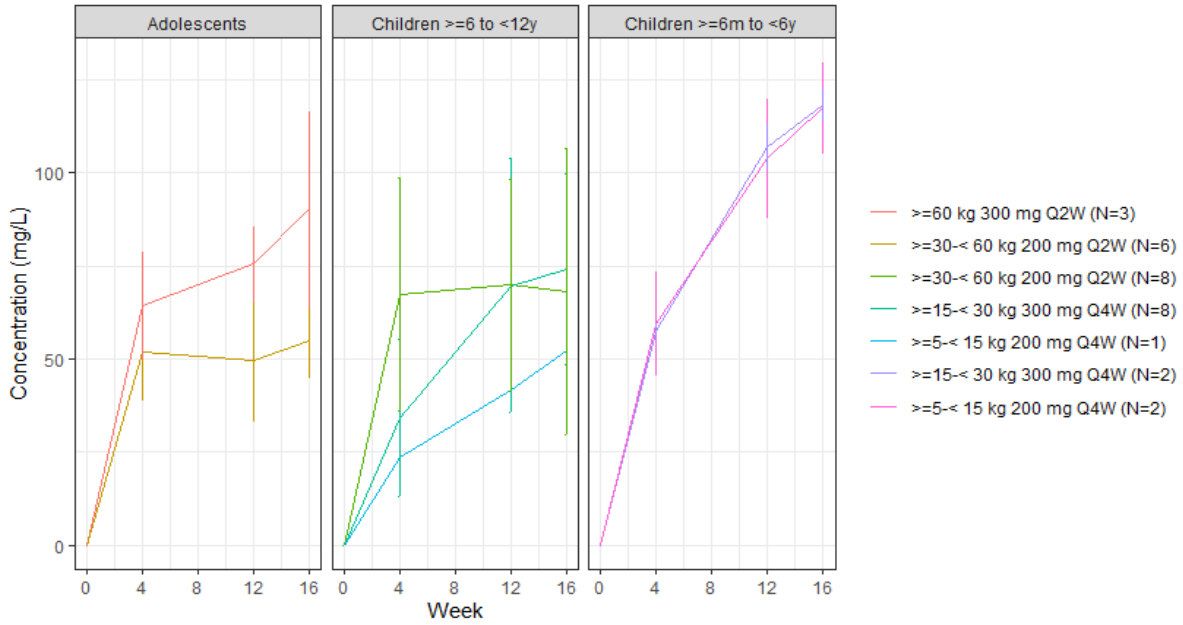
図 2 - Mean (±SD) Concentrations of Dupilumab in Serum Versus Time in Japanese Pediatric Patients with AD by Treatment Group (Study EFC16823)



AD = atopic dermatitis; CSR = clinical study report; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SD = standard deviation.
Note: Body weight ≥60 kg 300 mg Q2W n=3, ≥30 to <60 kg 200 mg Q2W n=14, ≥15 to <30 kg 300 mg Q4W n=10, and ≥5 to <15 kg 200 mg Q4W n=3 (Study EFC16823).
Source: Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR Appendix 16.2.5.4.2.2.1.

生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人小児 AD 被験者の濃度－時間プロファイルについて、デュピルマブの用法・用量、年齢及び体重区分別の比較を図 3 に示す。実測濃度－時間プロファイルは、年齢、投与群及び体重区分別の Week 16 におけるデュピルマブの C_{trough} 値の比較と一致した。

図 3 - Mean (±SD) Concentrations of Dupilumab in Serum Versus Time in Japanese Pediatric Patients with AD by Age, Treatment, and Body Weight Groups (Study EFC16823)

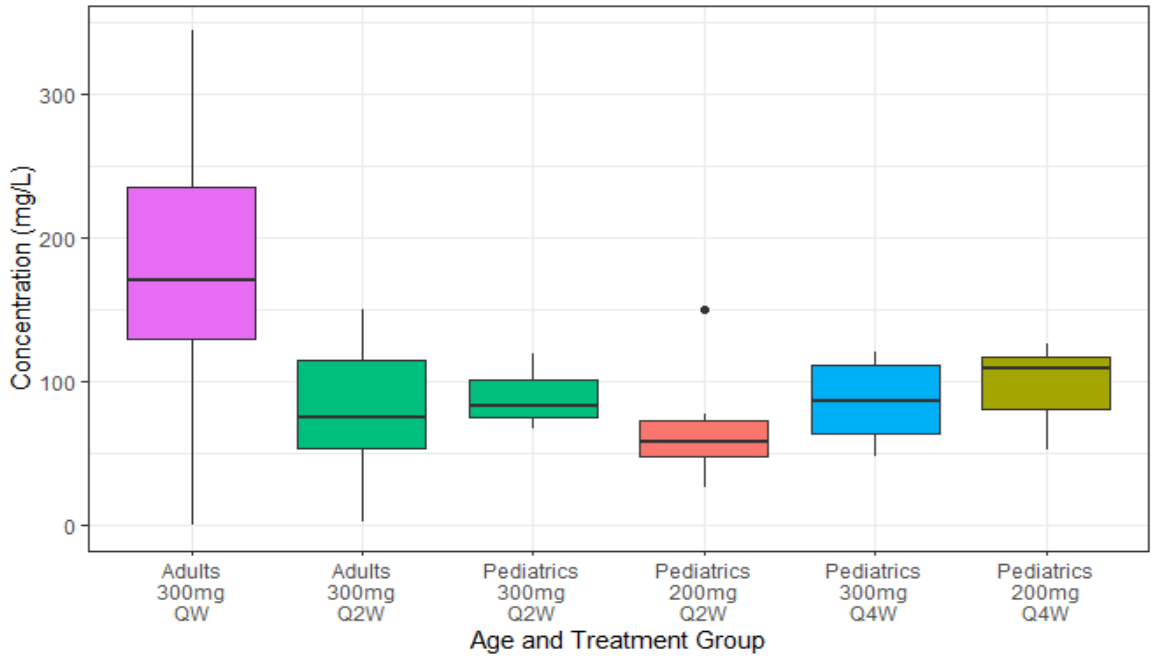


AD = atopic dermatitis; CSR = clinical study report; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SD = standard deviation.
Source: Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR Appendix 16.2.5.4.2.4.1.

3.1.3 実測データに基づく日本人の生後 6 か月以上 18 歳未満の小児被験者と成人被験者におけるデュピルマブの薬物動態の比較

日本人の生後 6 か月以上 18 歳未満の小児 AD 被験者及び成人 AD 被験者に、デュピルマブを 16 週間投与したときの様々な用法・用量別のデュピルマブの C_{trough} 濃度を図 4 に示す。

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

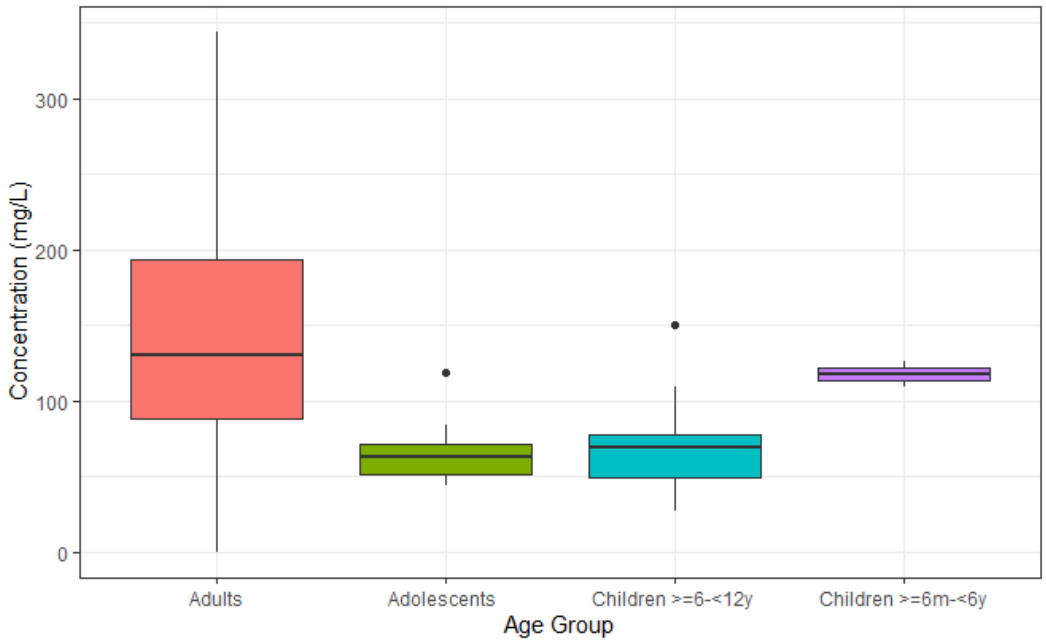


AD = atopic dermatitis; CSR = clinical study report; LLOQ = lower limit of quantification; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; QW = once weekly.
Note: Concentrations below the LLOQ were set to zero. Concentrations at Week 16 in all studies. Included studies by age group. Adults 300 mg QW: n=79; Adults 300 mg Q2W: n=50 (Studies R668-AD-1224 and R668-AD-1334); Pediatrics 300 mg Q2W: ≥60 kg and n=3; Pediatrics 200 mg Q2W: ≥30 to <60 kg and n=14; Pediatrics 300 mg Q4W: ≥15 to <30 kg and n=7; Pediatrics 200 mg Q4W: ≥5 to <15 kg and n=3 (Study EFC16823); n = number of patients at Week 16.
Source: R668-AD-1224 CSR, R668-AD-1334 CSR, and Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step Analysis CSR Appendix 16.2.5.4.2.2.1.

Week 16 での小児におけるデュピルマブの C_{trough} の平均値は、200 mg q4w、300 mg q4w 及び 300 mg q2w の用法・用量（異なる体重区分に相当）間で同程度であり、200 mg q2w 投与で低かったが、小児にこれらの用法・用量でデュピルマブを投与したときの C_{trough} の個々の値は、成人に 300 mg q2w で投与したときの値と重なり合っていた。

年齢で層別した場合、デュピルマブの C_{trough} の平均値は、12 歳以上 18 歳未満の思春期と 6 歳以上 12 歳未満の児童の被験者に対する用法・用量間で同程度で、生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の被験者で高かったが（図 5）、これらの濃度は成人にデュピルマブを 300 mg q2w で投与したときの範囲内であった。

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

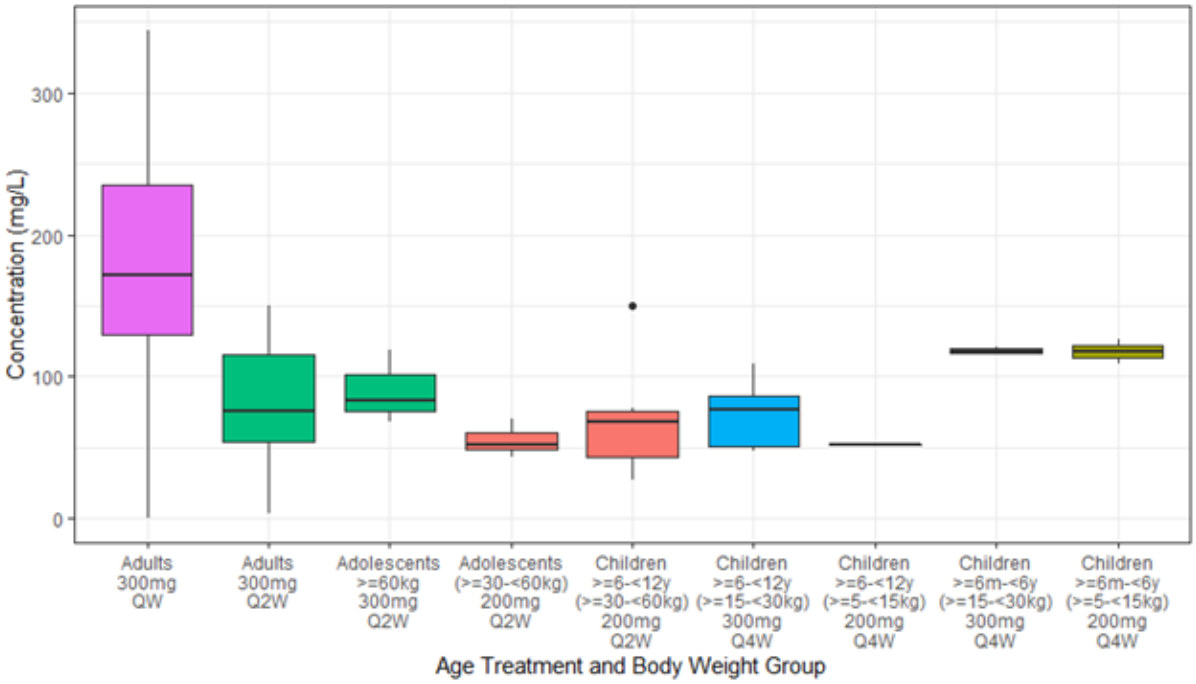


AD = atopic dermatitis; CSR = clinical study report; LLOQ = lower limit of quantification; q2w = every 2 weeks; q4w = every 4 weeks; qw = once weekly.
Note: Concentrations below the LLOQ were set to zero. Concentrations at Week 16 in all studies. Included studies by age group: Adults n=129, 300 mg qw and 300 mg q2w (Studies R668-AD-1224, R668-AD-1334); Adolescents n=9, ≥60 kg 300 mg q2w ≥30 to <60 kg 200 mg q2w; Children ≥6 to <12 years n=14, ≥30 to <60 kg 200 mg q2w, ≥15 to <30 kg 300 mg q4w, ≥5 to <15 kg 200 mg q4w; and Children ≥6 months to <6 years n=4, ≥15 to <30 kg 300 mg q4w; ≥5 to <15 kg 200 mg q4w (Study EFC16823).
Source: R668-AD-1224 CSR, R668-AD-1334 CSR, and Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR Appendix 16.2.5.4.2.3.1.

日本人の生後 6 か月以上 18 歳未満の小児及び成人 AD 被験者にデュピルマブを 16 週間投与したときの様々な用法・用量、年齢及び体重区分別のデュピルマブの C_{trough} 濃度を図 6 に示す。

デュピルマブの C_{trough} の平均値は、日本人成人 AD 被験者にデュピルマブを 300 mg q2w で投与したときと比較して、日本人の 12 歳以上 18 歳未満の思春期の被験者で同程度（体重 60 kg 以上の被験者に 300 mg q2w 投与）又は僅かに低値（体重 30 kg 以上 60 kg 未満の被験者に 200 mg q2w 投与）、日本人の 6 歳以上 12 歳未満の児童の被験者で同程度（体重 15 kg 以上 30 kg 未満の被験者に 300 mg q4w 投与）又は僅かに低値（体重 30 kg 以上 60 kg 未満の被験者に 200 mg q2w 投与）、日本人の生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の被験者で高値であった。用法・用量、年齢及び体重区分別の解析については、一部の部分集団で小児の被験者数が限られていたため、結果は慎重に解釈する必要がある。

図 6 - Box-plot of Dupilumab Trough Concentrations at Week 16 in Japanese Adult and Pediatric Patients with AD by Age, Treatment, and Body Weight Groups



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 Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR Appendix 16.2.5.4.2.4.1.

3.1.4 生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人小児アトピー性皮膚炎被験者におけるデュピルマブの薬物動態モデルに基づく比較

Pop PK 解析の外部バリデーション（Module 5.3.3.5 [R668-PK-22088-SR-01V1]）では、日本人小児 AD 被験者におけるデュピルマブの PK は、生後 6 か月以上 18 歳未満の全ての年齢範囲で、日本人以外の AD 被験者の PK と一致することが示された。

2.2.1 項に記載したとおり、更新した最終 Pop PK モデル（R668-PK-22088-SR-01V1）を用いて、生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人小児 AD 被験者におけるデュピルマブの濃度ー時間プロファイルをシミュレートした。

最終 Pop PK モデル及び個々の事後 PK パラメータを用いたシミュレーションにより、EFC16823 試験でのデュピルマブの用法・用量に対する 16 週間の投与期間における定常状態での推定曝露量（$C_{trough,ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $AUC_{4wks,ss}$）を算出した（表 7）。異なる用法・用量でデュピルマブを投与されたときの年齢層及び体重区分全体でデュピルマブの曝露量を比較するため、定常状態での 4 週間の AUC を算出

した。シミュレーションの対象には、Pop PK 解析対象集団の生後 6 か月以上 18 歳未満の全ての日本人小児 AD 被験者が含まれた。日本人及び日本人以外の小児（18 歳未満）被験者の PK パラメータは、試験間でのデュピルマブの用法・用量の違いを考慮せずに算出した。治験薬投与を中止した日本人被験者 2 名は曝露量の要約から除外した。

更新した最終 Pop PK 解析の結果、推定された定常状態での曝露量は、30 kg 以上 60 kg 未満の体重区分で曝露量が僅かに低かったことを除いて日本人小児被験者の体重区分間で同程度で、また、日本人と日本人以外の小児被験者との間で同程度であり、これらの結果からは検討した集団間でデュピルマブの PK に大きな違いはないことが示唆された。

表 7 - Summary Statistics (Mean [SD]) of Individual Post-hoc Steady-state Exposure Parameters of Dupilumab by Treatment Group and Body Weight in Japanese and Non-Japanese Pediatric Patients Aged ≥6 Months to <18 Years with AD (R668-PK-22088-SR-01V1)

Weight Group	Dupilumab Regimen	Population	N	Mean Weight (kg)	$AUC_{4wks,ss}$ (mg/L*day)	$C_{max,ss}$ (mg/L)	$C_{trough,ss}$[a] (mg/L)
≥5 to <15 kg	200 mg q4w	Japanese	3	14	3670 (1220)	196 (46.8)	93.1 (42.1)
≥5 to <15 kg	200 mg q4w	Non-Japanese	26	12.5	3930 (1500)	196 (62.6)	109 (49.6)
≥15 to <30 kg	300 mg q4w	Japanese	8	20.8	3590 (929)	202 (41.9)	80.4 (26.5)
≥15 to <30 kg	300 mg q4w [b]	Non-Japanese	176	27.2	3720 (1410)	188 (64)	92.1 (44.3)
≥30 to <60 kg	200 mg q2w [c]	Japanese	14	46.8	2310 (950)	99.6 (37.5)	62.6 (29.3)
≥30 to <60 kg	200 mg q2w [c]	Non-Japanese	102	43.5	2520 (1100)	104 (43.7)	73.6 (35.1)
≥60 kg	300 mg q2w [d]	Japanese	3	63.9	2780 (492)	114 (19)	76.6 (18.7)
≥60 kg	300 mg q2w [d]	Non-Japanese	37	83.2	1890 (924)	78.6 (36)	55 (29.9)

AD = atopic dermatitis; AUC = area under the concentration time curve (mg･day/L); $AUC_{4wks,ss}$ = area under the concentration time curve over a 4-week dosing period at steady state (mg･day/L); $C_{max,ss}$ = maximum concentration at steady state (mg/L); $C_{trough,ss}$ = trough concentration at steady state (mg/L); q2w = every 2 weeks; q4w = every 4 weeks; SD = standard deviation.

Note: $AUC_{4wks,ss}$ was calculated from Week 12 to Week 16.

a $C_{trough,ss}$ was computed at the Week 16 timepoint, assuming steady-state conditions by Week 16.

b Loading dose of 600 mg on Day 1 in children 6 to <12 years; No loading dose in children ≥6 months to <6 years of age.

c Loading dose of 400 mg on Day 1.

d Loading dose of 600 mg on Day 1.

Source: Module 5.3.3.5 R668-PK-22088-SR-01V1.

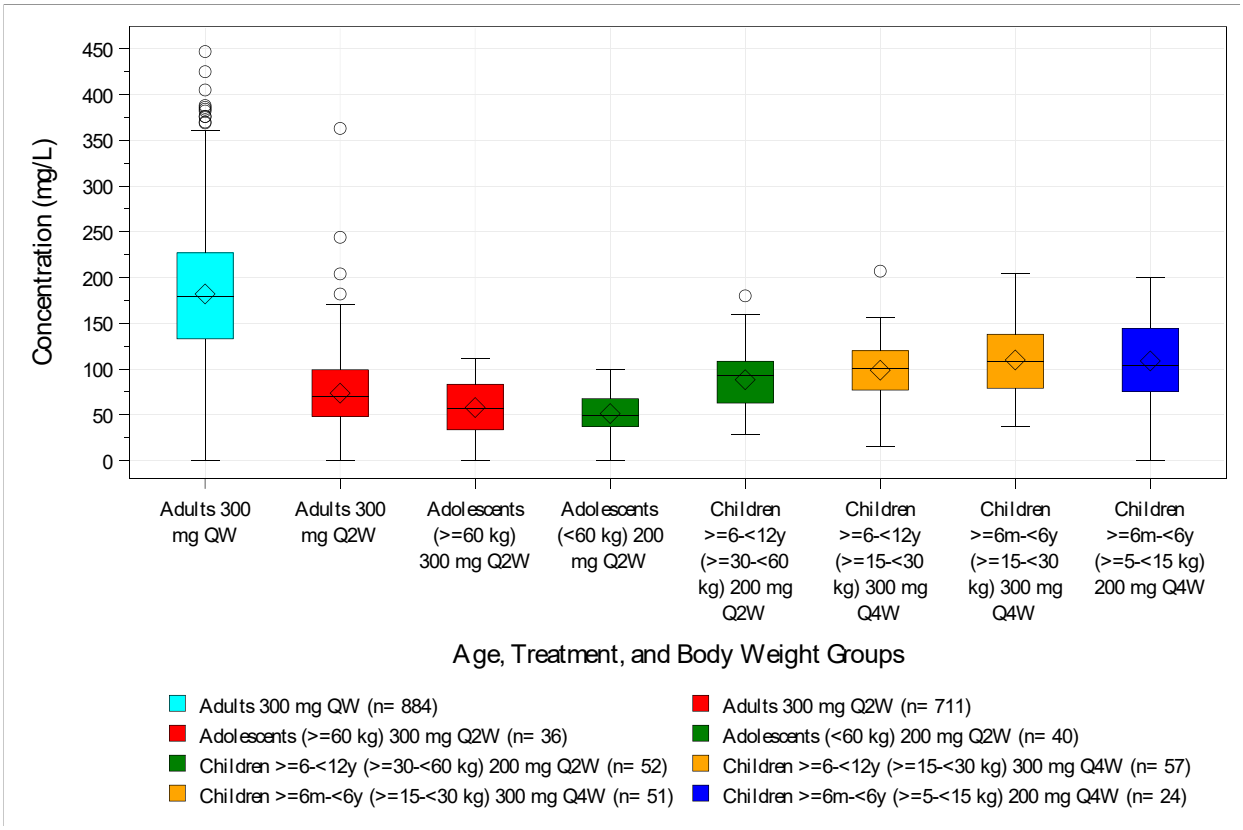
国内外 22 試験を用いた併合した最終 Pop PK モデル（Module 5.3.3.5 [R668-PK-21194-SR-01V1]）と同様に、年齢に関連する違いについては、一定の体重のとき、クリアランスが 1.19 年の半減期で経時的に増加する日本人の小児データで更新した Pop PK モデルで線形クリアランスに生理学的発達及び臓器の成熟度を組み込むことで説明された。本モデルに基づくと、日本人小児被験者は約 6 歳（クリアランスの成熟半減期の 5 倍）までに、該当する体重におけるクリアランスの最大値の 95%以上に達すると推定された。

3.1.5 アトピー性皮膚炎被験者（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）におけるデュピルマブ濃度の比較

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 AD 被験者にデュピルマブを 16 週間投与したときの様々な用法・用量別のデュピルマブの C_{trough} 濃度を図 7 に示す。Week 16 でのデュピルマブの C_{trough} の平均値は、生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の被験者では 200 mg q4w 投与（体重 5 kg 以上 15 kg 未満）と 300 mg q4w 投与（体重 15 kg 以上 30 kg 未満）間で、6 歳以上 12 歳未満の児童の被験者では 300 mg q4w 投与（体重 15 kg 以上 30 kg 未満）と 200 mg q2w 投与（体重 30 kg 以上 60 kg 未満）間で、12 歳以上 18 歳未満の思春期の被験者では 200 mg q2w 投与（体重 30 kg 以上 60 kg 未満）と 300 mg q2w 投与（体重 60 kg 以上）間でそれぞれ同程度であった。さらに、いずれも同じ 300 mg q4w（体重 15 kg 以上 30 kg 未満）でデュピルマブを投与された生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児と 6 歳以上 12 歳未満の児童の被験者間でデュピルマブ濃度は同程度であった。成人にデュピルマブを 300 mg q2w で投与したときと比較して、小児におけるデュピルマブの C_{trough} の平均値は、12 歳以上 18 歳未満の思春期の被験者（体重 60 kg 未満又は 60 kg 以上）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（体重 30 kg 以上 60 kg 未満）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。

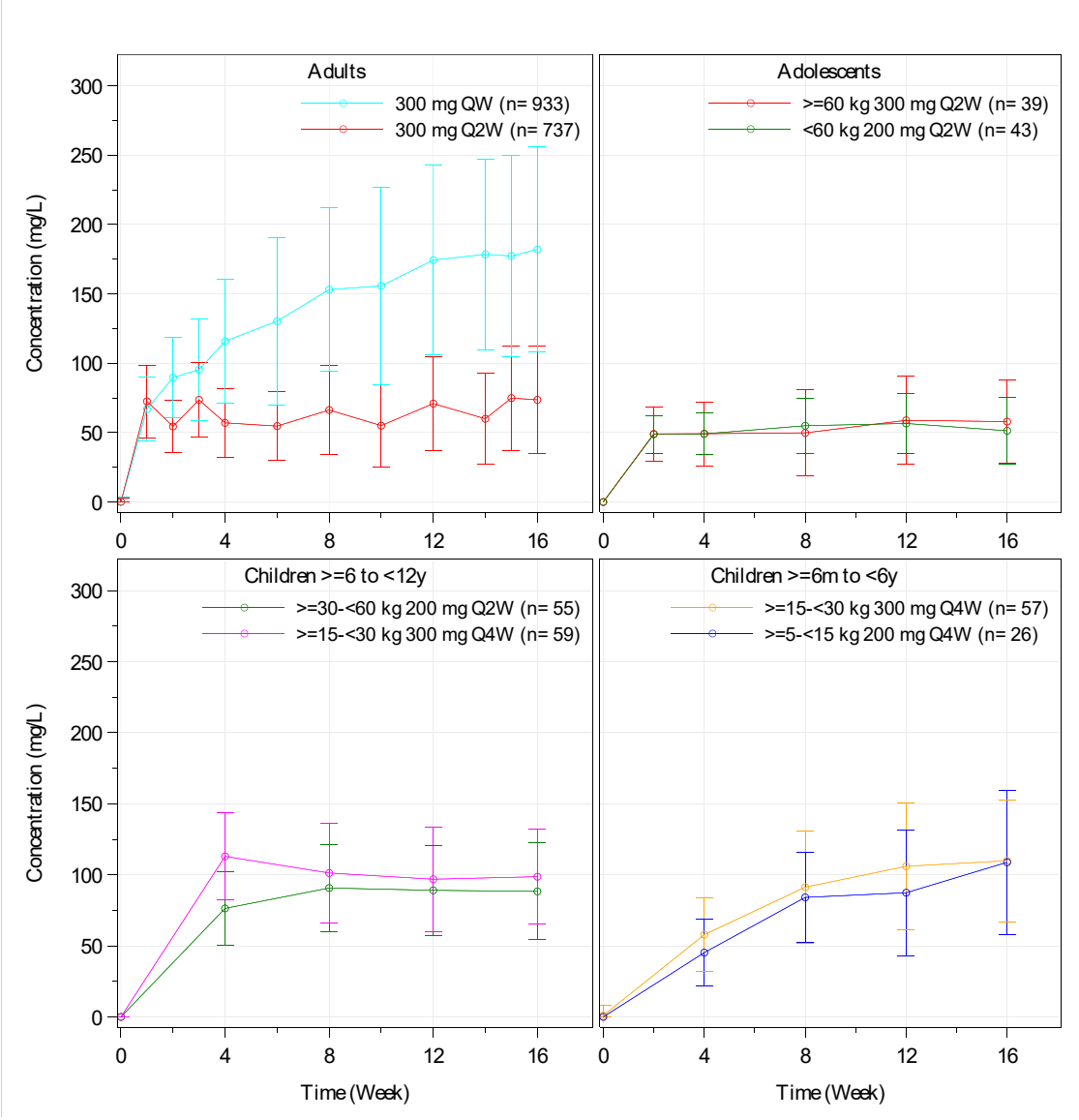
これらの AD 被験者集団の濃度－時間プロファイルの比較を図 8 に示す。年齢、用法・用量及び体重区分別の実測濃度－時間プロファイルは、年齢、用法・用量及び体重区分別の Week 16 でのデュピルマブの C_{trough} 値の比較と一致した。これらは 6 歳以上 12 歳未満の児童と生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の被験者間でも類似性を示した。

図 7 - Box-plot of Dupilumab Trough Concentrations at Week 16 in Adult and Non-Japanese Pediatric Patients with AD by Age, Treatment, and Body Weight Groups



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 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.

図 8 - Mean (±SD) Concentrations of Dupilumab in Serum Versus Time in Adult and Non-Japanese Pediatric Patients with AD by Age, Treatment, and Body Weight Groups



AD = atopic dermatitis; LLOQ = lower limit of quantification; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; QW = once weekly; SD = standard deviation.
n = number of patients.
Note: Concentrations below the LLOQ were set to zero. Concentrations presented through Week 16 for 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, 300 mg QW in adults, or studied in R668-AD-1539 Part B 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.

3.1.6 アトピー性皮膚炎被験者（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）におけるデュピルマブの薬物動態モデルに基づく比較

2.2.2 項に記載したとおり、最終 Pop PK モデルを用いてデュピルマブの濃度－時間プロファイルをシミュレートした。

最終 Pop PK モデル及び個々の事後 PK パラメータを用いたシミュレーションにより、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 患者に対して選択されたデュピルマブの用法・用量に対する 16 週間の投与期間における定常状態での推定曝露量（$C_{trough,ss}$、$C_{max,ss}$、$AUC_{4wks,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$）を算出した（表 6）。異なる投与頻度でデュピルマブを投与された年齢層及び体重区分間の曝露量を比較するため、定常状態での 4 週間の AUC を算出した。シミュレーションの対象には、初めに参加した臨床試験又は実際に投与された用法・用量にかかわらず、Pop PK 解析対象集団の特定の年齢及び体重の基準に一致した全ての AD 被験者を含めた。

年齢に関連した成熟度がクリアランスに及ぼす影響を評価するため、成熟度に関する要素の組込みの有無別にシミュレートした濃度－時間プロファイルを図 9 に示す。

12 歳以上 18 歳未満の思春期の被験者での $C_{trough,ss}$ の推定値は、R668-AD-1526 試験で得られた値と同程度であった。R668-AD-1526 試験における体重に基づく固定用量での投与の目的は、12 歳以上 18 歳未満の思春期の被験者の部分集団内又は部分集団間でデュピルマブの曝露量を標準化し、標準的な用法・用量である 300 mg q2w でデュピルマブを投与された成人被験者で見られた曝露分布と一致させることであった。第 3 相 R668-AD-1526 試験では、200 mg q2w でデュピルマブを投与された体重 60 kg 未満の被験者及び 300 mg q2w で投与された体重 60 kg 以上の被験者はいずれも定常状態トラフ濃度に達し、代表値及び分散が類似していたことから、体重区分のカットオフ値（60 kg）に基づく投与は 12 歳以上 18 歳未満の思春期の集団内でデュピルマブの曝露量を標準化することが示された。更なる試験間比較の結果、12 歳以上 18 歳未満の思春期の被験者におけるこの用法・用量では、第 2 相及び第 3 相試験でデュピルマブを 300 mg q2w で投与された成人被験者と比較して同程度又は僅かに低い定常状態トラフ濃度に達することが示された。Pop PK 解析により、定常状態での C_{trough} の推定値は成人で承認されている 300 mg q2w 投与と比較して同程度又は僅かに低値であったことからも、12 歳以上 18 歳未満の思春期の被験者に対するこれらの用法・用量の選択が支持された。

6 歳以上 12 歳未満の児童の被験者での $C_{trough,ss}$ の推定値は、R668-AD-1652 試験で得られた値と同程度であった。R668-AD-1652 試験における体重に基づく固定用量での投与の目的は、6 歳以上 12 歳未満の児童の被験者の体重区分間で C_{trough} 値を標準化することであったが、この目的は達成されなかった。Week 16 での C_{trough} の平均値は、体重 30 kg 未満の児童での 100 mg q2w 投与（62.6 mg/L）では、体重 30 kg 以上の児童での 200 mg q2w 投与（86.0 mg/L）と比較して低かった。予測されたとおり、体重を問わず同じ用法・用量（300 mg q4w）でデュピルマブを投与した場合、Week 16 での C_{trough} の平均値は、体重 30 kg 未満の被験者（98.7 mg/L）と比較して、体重 30 kg 以上の被験者（53.9 mg/L）で低かった。特に、体重 30 kg 以上の児童の被験者に 300 mg q4w 投与したときの C_{trough} 値は、30 kg 未満

の児童の被験者に100 mg q2w投与したときよりも数値的に低かった。体重区分の違いを考慮した場合、6 歳以上 12 歳未満の児童に対して、体重 30 kg 未満の被験者に 300 mg q4w 及び体重 30 kg 以上の被験者に 200 mg q2w でデュピルマブを投与したときに、対応する体重区分のもう一つの用法・用量よりもデュピルマブの全身曝露量が高かった。したがって、体重が 15 kg 以上 60 kg 未満の範囲内である 6 歳以上12 歳未満の児童に対して推奨される用法･用量は、体重 30 kg 以上の患者に対しては 200 mg q2w、体重 30 kg 未満の患者に対しては 300 mg q4w である。Pop PK 解析により、定常状態での C_{trough} の推定値は成人で承認されている 300 mg q2w 投与と比較して同程度又は高値であったことからも、6 歳以上 12 歳未満の児童の被験者に対するこれらの用法・用量の選択が支持された。

生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の被験者での $C_{trough,ss}$ の推定値は、R668-AD-1539 試験 Part B で得られた値と同程度で、200/300 mg q4w 投与を選択した根拠と一致しており、デュピルマブを 300 mg q2w で投与された成人と比較して同程度又はそれより高い C_{trough} 値に達し、300 mg qw で投与された成人での C_{max} 値を超えなかった。実測値又は推定値について集団間の比較が可能なトラフ濃度と異なり、R668-AD-1539 試験 Part B では少数時点 PK 用検体採取を行っているため、モデルに基づく $C_{max,ss}$ 値の比較が必要になる。$C_{max,ss}$ 値の 95 パーセンタイル値は 1 つの用量群で予測される最高曝露量を示す被験者を代表するため、年齢層間の比較では特に注目すべきものである。200 mg q4w 又は 300 mg q4w でデュピルマブを投与された生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の被験者における $C_{max,ss}$ 値の分布は、300 mg qw でデュピルマブを投与された成人被験者の分布と重なり合っており、これらの用法・用量に対する $C_{max,ss}$ 値の 95 パーセンタイル値の上限は同程度であった（表 8）。

300 mg q2w でデュピルマブを投与された成人被験者と比較して、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された生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の被験者でのシミュレートされた C_{trough} 値は同程度又はそれより高値で、C_{trough} の実測値と一致した（3.1.3 項）。

300 mg q4w でデュピルマブを投与された体重 15 kg 以上 30 kg 未満の被験者を年齢層別に比較すると、曝露量は 6 歳以上 12 歳未満の児童の被験者よりも生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の被験者で高かった。これは、より低い年齢層での年齢に関連した成熟の過程と、当該体重区分の集団が重なり合う年齢層間での体重分布の偏りに起因していると考えられる。年齢に関連する違いについては、一定の体重のとき、クリアランスが 1.13 年の半減期で経時的に増加する併合 Pop PK モデルで線形クリアランスに生理学的発達及び臓器の成熟度を組み込むことで説明された。本モデルに基づくと、小児の被験者は約 6 歳（クリアランスの成熟半減期の 5 倍）までに、該当する体重におけるクリアランスの最大値の 95%以上に達すると推定された。また、生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の被験者では体重が 15 kg 以上 30 kg 未満の体重区分の軽い方に偏るのに対し、6 歳以上 12 歳未満の児童の被験者の体重は 15 kg 以上 30 kg 未満の体重区分の重い方に偏っており、体重が増加するほどクリアランスが増加することに関連している。

表 8 - Summary Statistics of Individual Post-hoc Steady-state Exposure Parameters of Dupilumab by Treatment Group and Weight in Adults and Non-Japanese Children ≥6 Months to <6 Years of Age, Children ≥6 to <12 Years of Age and Adolescents with AD (R668-PK-21194-SR-01V1)

	Body Weight	Dupilumab Regimen	$C_{trough,ss}$ [a] Median (5^{th}, 95^{th})	$C_{max,ss}$ Median (5^{th}, 95^{th})	$AUC_{4wks,ss}$ Median (5^{th}, 95^{th})	$C_{\tau,ss}$ Median (5^{th}, 95^{th})
Adults	Any	300 mg qw [b]	185 (80, 307)	200 (89, 328)	5333 (2370, 8741)	1303 (584, 2115)
	Any	300 mg q2w [b]	68 (21, 126)	91 (37, 160)	2271 (842, 4048)	1128 (420, 2001)
Adolescents	≥60kg	300 mg q2w [b]	58 (15, 109)	82 (32, 138)	2020 (743, 3487)	1009 (372, 1718)
	<60kg	200 mg q2w [c]	54 (28, 91)	81 (44, 126)	1965 (1065, 3083)	979 (532, 1532)
Children ≥ 6 to <12 years	≥30 to <60 kg	200 mg q2w [c]	88 (37, 146)	125 (61, 192)	3012 (1411, 4778)	1500 (705, 2358)
	≥15 to <30 kg	300 mg q4w [b]	84 (36, 148)	186 (117, 268)	3621 (2026, 5512)	3621 (2026, 5512)
Children ≥ 6 months to <6 years	≥15 to <30 kg	300 mg q4w	104 (45, 193)	222 (144, 319)	4258 (2466, 6841)	4258 (2466, 6841)
	≥5 to <15 kg	200 mg q4w	117 (50, 216)	219 (157, 326)	4309 (2429, 7082)	4309 (2429, 7082)

AD = atopic dermatitis; AUC = area under the concentration time curve (mg·day/L); $AUC_{4wks,ss}$ = area under the concentration time curve over a 4-week dosing period at steady state (mg·day/L); $C_{max,ss}$ = maximum concentration at steady state (mg/L); $C_{trough,ss}$ = trough concentration at steady state (mg/L); qw = every week; q2w = every 2 weeks; q4w = every 4 weeks; τ = dosing interval.
Note: $AUC_{4wks,ss}$ was calculated from Week 12 to Week 16.
a $C_{trough,ss}$ was computed at the Week 16 timepoint, assuming steady-state conditions by Week 16.
b Loading dose of 600 mg on Day 1
c Loading dose of 400 mg on Day 1
Source: Module 5.3.3.5 R668-PK-21194-SR-01V1 Synopsis Table V.

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（3.1.4 項）。日本人と日本人以外の小児 AD 被験者との間の曝露量の平均値（定常状態での曝露量の C_{trough} の実測値及び事後推定値［表 8 及び表 6］）の差は、主に体重の差に起因すると考えられる。

3.1.7 吸収及び分布

国内外試験の AD 集団全体にわたる併合 Pop PK モデル（Module 5.3.3.5 [R668-PK-21194-SR-01V1]）では、健康成人を対象とした臨床試験の部分集団で得られたバイオアベイラビリティの推定値（F1、61%）を固定値として用い、得られた吸収速度（K_a）の推定値は 0.341 /日であった。

併合 Pop PK モデル（R668-PK-21194-SR-01V1）に基づく中央分布容積（V_c）の推定値は、12 歳以上 18 歳未満の思春期の被験者で 2.47 L、6 歳以上 12 歳未満の児童の被験者で 2.18 L、生後 6 か月以上 6

歳未満の乳幼児では、体重 15 kg 以上 30 kg 未満の被験者で 0.47 L、体重 5 kg 以上 15 kg 未満の被験者で 0.24 L であった。

デュピルマブの吸収及び分布プロファイルの詳細については、成人 AD 承認申請資料の Module 2.7.2 に記載されている。

3.1.8 排泄

併合 Pop PK モデル（Module 5.3.3.5 [R668-PK-21194-SR-01V1]）に基づき、投与中止後のデュピルマブ濃度が LLOQ（0.078 mg/L）未満に低下するまでの時間について AD 集団全体で検討した。クリアランスに対する体重及び年齢の影響（3.1.12 項）と同様に、低下するまでの時間は成人又は 12 歳以上 18 歳未満の思春期の被験者で同程度であり、6 歳以上 12 歳未満の児童では長かった。デュピルマブ 300 mg qw、300 mg q2w、200 mg q2w、300 mg q4w 又は 200 mg q4w 投与の定常状態での最終投与後に、LLOQ（78 ng/mL）未満に低下するまでの時間の中央値は、成人及び 12 歳以上 18 歳未満の思春期の被験者で 9～13 週間であり、6 歳以上 12 歳未満の児童で約 1.5 倍、生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の被験者で約 2.5 倍長かった（Module 5.3.3.5 R668-PK-21194-SR-01V1）。生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人小児 AD 被験者におけるデュピルマブの消失速度は、日本人以外の小児 AD 被験者の値と一致した。

3.1.9 用量比例性

デュピルマブは、内因性受容体を標的とする他の多くのモノクローナル抗体と同様に、標的介在性の線形及び非線形の動態を特徴とする。この非線形 PK プロファイルは通常、標的介在性経路を飽和させるために必要な薬物濃度を下回る濃度で見られ、これにより用量比例性を上回って曝露量が増加する。標的介在性経路を飽和させるために必要な濃度よりも薬物濃度が高くなると、PK プロファイルは線形及び用量比例性プロファイルとなった。用量比例性の詳細については、成人 AD 承認申請資料の Module 2.7.2 に記載されている。

3.1.10 定常状態及び蓄積比

3.1.10.1 生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人小児アトピー性皮膚炎被験者

生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人小児 AD 被験者では、血清中デュピルマブの C_{trough} の平均値は経時的に増加し、Week 12 から Week 16 の間で定常状態に達した。Week 16 でのデュピルマブの C_{trough} の平均値は、初回用量を投与せずに 200 mg q4w 又は 300 mg q4w でデュピルマブを投与したときの初回投与後 4 週での C_{trough} 値の約 2 倍であり、デュピルマブを初回用量として Day 1 に 400 mg 投与後に 200 mg q2w で投与したときの 2 回目の投与後 4 週での C_{trough} 値の約 1 倍、デュピルマブを初回用量として Day 1 に 600 mg 投与後に 300 mg q2w で投与したときの 2 回目の投与後 4 週での C_{trough} 値の約 1.4 倍であった。

3.1.10.2 日本人以外の小児アトピー性皮膚炎被験者（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）

初回用量としてデュピルマブを 600 mg 投与し、その後 300 mg q2w で投与した 12 歳以上 18 歳未満の思春期の被験者では、Pop PK 解析により、典型的な被験者で 10 週後に血清中デュピルマブ濃度が定常状態に達することが示された。

6 歳以上 12 歳未満の児童の被験者では、主要評価項目の評価時点である Week 16 以前に全ての用法・用量でデュピルマブの血清中濃度が定常状態に達した。定常状態に達するまでの時間は、投与間隔及び初回用量に従った。実測データ及び Pop PK 解析により、初回用量 400 mg で開始した 200 mg q2w 投与では Week 8 以前に定常状態濃度に達することが示された。初回用量 600 mg で開始した 300 mg q4w 投与では Week 12 以前に定常状態に達した。

生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の被験者では、300 mg q4w でデュピルマブを投与された体重 15 kg 以上 30 kg 未満の被験者、及び 200 mg q4w でデュピルマブを投与された体重 5 kg 以上 15 kg 未満の被験者におけるデュピルマブの C_{trough} の平均値は、Week 16 までに定常状態に達した。Week 16 でのデュピルマブの C_{trough} の平均値は、いずれの用法・用量でも初回投与後 4 週での C_{trough} 値の約 2 倍であった。

デュピルマブを q4w で投与された生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の被験者における定常状態に達するまでの時間は、デュピルマブを 300 mg qw で投与された成人被験者とほぼ同程度であった。この所見は、成人と比較したときの生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の被験者集団におけるデュピルマブの非線形クリアランス及び曝露量と一致した（3.1.6 項）。

生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の被験者における Week 4 での C_{trough} の平均値は 6 歳以上 12 歳未満の児童の被験者よりも低かったが、承認用法・用量である 300 mg q2w でデュピルマブを投与された成人被験者及び 200/300 mg q2w でデュピルマブを投与された 12 歳以上 18 歳未満の思春期の被験者と同程度であった。生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の被験者における Week 8 での C_{trough} の平均値は、上昇が続いており、6 歳以上 12 歳未満の児童の被験者と同程度で、承認用法・用量でデュピルマブを投与された成人及び 12 歳以上 18 歳未満の思春期の被験者よりも高かった。生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の被験者では、デュピルマブを 300 mg q4w で投与したときの血清中濃度は Week 12 までに定常状態に達した一方、デュピルマブを 200 mg q4w で投与したときの最高血清中濃度（平均値）は Week 16 で認められた。

3.1.11 初回用量

3.1.11.1 生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人小児アトピー性皮膚炎被験者

日本人小児 AD 患者では、体重 30 kg 以上の小児及び 5 kg 以上 15 kg 未満の小児に対するデュピルマブの用法・用量は、米国で申請された用法・用量と同じとした。体重 15 kg 以上 30 kg 未満の小児患者に対する米国での用法・用量は年齢に依存し、6 歳以上 12 歳未満の児童の患者では初回用量としてデュピルマブ 600 mg を投与後に 300 mg q4w 投与、生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の患者では初回用量を投与せずにデュピルマブを 300 mg q4w 投与である。このとき、初回用量を投与せずにデュピル

マブの投与を開始しても、体重 30 kg 未満の小児では十分な曝露量が得られ、いずれの用法・用量においても初回用量の投与の有無は定常状態での曝露量に影響しなかった。そこで、EFC16823 試験では治療開始時の皮下投与回数を減らし、また複雑な用法・用量を避けるため、年齢を問わず体重 15 kg 以上 30 kg 未満の小児 AD 被験者に対して初回用量を投与しない 300 mg q4w 投与を選択した。

日本人小児 AD 被験者におけるデュピルマブのいずれの用法・用量でも、初回用量の投与の有無は定常状態での曝露量に影響を及ぼすことはなかった。EFC16823 試験で日本人小児被験者に初回用量を投与せずにデュピルマブを 200 mg q4w 又は 300 mg q4w で投与したときの Week 4 でのデュピルマブの血清中濃度の平均値は、海外・日本を含む国際共同試験で初回用量の投与の有無にかかわらずデュピルマブを投与された被験者（成人被験者［初回用量の投与後に 300 mg q2w 投与］，
並びに日本人以外の生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の被験者［初回用量を投与せずに 300 mg q4w 投与］及び 12 歳以上 18 歳未満の思春期の被験者［初回用量の投与後に 200/300 mg q2w］）と同程度であった（図 2 及び図 8）。6 歳以上 12 歳未満の児童の日本人被験者において、初回用量を投与せずに 300 mg q4w でデュピルマブを投与した場合でも、迅速に有効濃度を達成したことから、初回用量の投与の有無はデュピルマブの効果に悪影響を及ぼさなかったことが示唆される。

さらに、EFC16823 試験で初回用量を投与せずに 300 mg q4w でデュピルマブを投与された日本人小児被験者と R668-AD-1652 試験で初回用量の投与後に 300 mg q4w でデュピルマブを投与された日本人以外の小児被験者で、EASI スコアのベースラインからの変化率及びかゆみ 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を比較した。試験間の比較では臨床的に意味のある違いは認められなかった（Module 2.7.3 [3.2 項]）。

3.1.11.2 日本人以外の小児アトピー性皮膚炎被験者（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）

日本人以外の小児 AD 被験者では、デュピルマブの有効濃度に達するまでに必要な時間を短縮することを目的として初回用量を投与した。成人、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 AD 被験者で初回用量の投与を含めてデュピルマブを投与した。その結果、成人における 300 mg qw 投与以外の全ての用法・用量で、初回投与と Week 16 の間でデュピルマブのトラフ濃度に蓄積はほとんど又は全く見られなかった。生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の被験者では、体の大きさ及び分布容積がより年齢の高い小児集団よりも小さく（2.2 項）、初回用量を投与せずに 200/300 mg でデュピルマブを初回皮下投与したときに高い曝露量が得られると予側された。生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の被験者集団については、治療開始時の皮下投与回数の制限にも注目した。このため、
R668-AD-1539 試験 Part B において 200/300 mg q4w でデュピルマブを投与された生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の AD 被験者に対する用法・用量にはデュピルマブの初回用量を含めなかった。初回用量の投与の有無はデュピルマブのいずれの用法・用量でも定常状態での曝露量に影響しないが、初回用量を投与しなかった被験者では定常状態に達するまでにより長い時間を要した可能性がある（図 8）。
それにもかかわらず、R668-AD-1539 試験 Part B において 200/300 mg q4w でデュピルマブを投与された生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の被験者の Week 4 でのデュピルマブの血清中濃度の平均値は、初

回用量を含む承認用法・用量で投与された成人（初回用量として 600 mg 投与後に 300 mg q2w 投与）及び 12 歳以上 18 歳未満の思春期の被験者（初回用量として 600 mg 投与後に 300 mg q2w 投与、又は初回用量として 400 mg 投与後に 200 mg q2w 投与）と同程度であった。生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の被験者において、初回用量を投与せずに 200/300 mg q4w でデュピルマブを投与した場合でも、迅速に有効濃度を達成したことから、初回用量の投与の有無はデュピルマブの効果に悪影響を及ぼさなかったことが示唆される。

3.1.12 薬物動態の変動要因（内因性因子及び外因性因子）

3.1.12.1 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。

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 8）。

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それより僅かに高値であった（図 8）。

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 8）。Pop PK 解析でもこれらの結果が支持された（2.2 項）。

生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人小児 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。

3.1.12.2 年齢

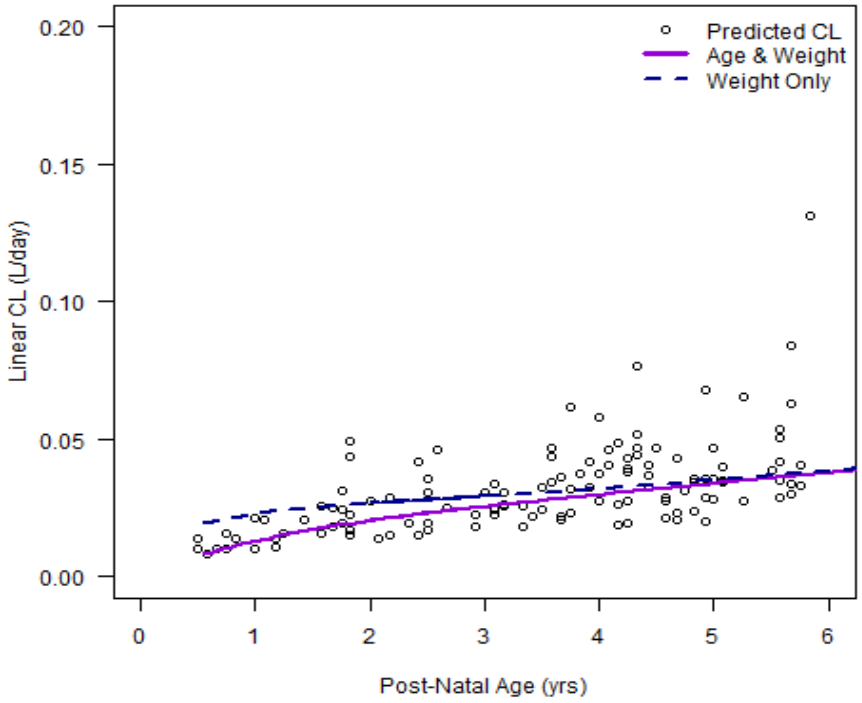
12 歳以上 18 歳未満の思春期の被験者における併合 Pop PK 解析により、体重の差を考慮した場合、年齢は統計的に有意な共変量ではなく、デュピルマブの PK に関連しないことが示された。同様に、6 歳以上 12 歳未満の児童の被験者において、体重の差を考慮した場合、年齢はデュピルマブの PK に意味のある影響を及ぼさなかった。

併合 Pop PK 解析に基づいて体重の差を考慮した場合、生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の被験者では、年齢の上昇はクリアランスの増加と関連していた。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 1.13 年の半減期で漸近的に成熟し、約 6

歳（クリアランスの成熟半減期の 5 倍）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。

生理学的発達及び臓器の成熟度を組み込んだモデル（実線）に従った年齢の影響と成熟効果を含まない予測との比較を図 9 に示す。年齢関連の影響を組み込んだ結果、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。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(26)(27)。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。

図 9 - Model-based Comparison to Show Impact of Age-related Maturation on Clearance



CL = linear clearance; y = years.
Note: The solid line indicates the predicted clearance for the model which includes an asymptotic function describing age-related changes in clearance. The dashed line shows the predictions when this function is excluded from the model. Open circles represent predicted values for individual patients.
Source: Module 5.3.3.5 R668-PK-21194-SR-01V1 Figure 14.

生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人小児 AD 被験者では、更新した Pop PK モデル（Module 5.3.3.5 [R668-PK-22088-SR-01V1]）で線形クリアランスに生理学的発達及び臓器の成熟度を組み込むことで年齢に関連した差も考慮され、一定の体重のとき、クリアランスは 1.19 年の半減期で経時的に増加した。この結果は、併合 Pop PK モデル（Module 5.3.3.5 [R668-PK-21194-SR-01V1]）と一致した。

3.1.12.3 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 5.3.3.5 [R668-PK-21194-SR-01V1]）。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 解析（Module 5.3.3.5 [R668-PK-22088-SR-01V1]）の結果、PK 曝露量に及ぼす試験レベルの影響（日本人対白人）は小さく、デュピルマブの曝露量に意義のある影響を及ぼす人種に関連した PK の違いは示されなかった。更新した Pop PK モデルでは、日本人と日本人以外の小児被験者との間で定常状態での曝露量は同程度であることが予測された。

3.1.12.4 治験薬投与下で発現した抗デュピルマブ抗体

ADA 解析の結果は 4.1 項に記載した。

3.1.12.5 ベースラインの疾患活動性

併合 Pop PK 解析に基づくと、成人 AD 被験者での結果と同様に、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ベースラインの EASI スコアはデュピルマブの PK と統計的に有意な関連を示した。ベースラインの EASI スコアのみの場合、曝露量との関連には臨床的に意義はなかったが、ベースラインで疾患がより重度であった被験者でデュピルマブの曝露量がより低かった（Module 5.3.3.5 R668-PK-21194-SR-01V1）。

生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の被験者では、ベースラインの EASI スコアの高値はデュピルマブの曝露量の低下と関連していたが、デュピルマブを 200 mg q4w で投与された体重 5 kg 以上 15 kg 未満の被験者、及びデュピルマブを 300 mg q4w で投与された体重 15 kg 以上 30 kg 未満の被験者内で、ベースラインの EASI スコアによるデュピルマブの曝露量の変動は体重及び年齢による変動よりも小さく、デュピルマブの曝露量に対するベースラインの疾患活動性が及ぼす影響は数値的に小さな差であった。

3.1.13 結論

3.1.13.1 生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人小児アトピー性皮膚炎被験者

生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人小児 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 被験者の PK プロファイルと同様であった。

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。低年齢の

被験者における年齢に関連したクリアランスの差は、生理学的発達及び臓器の成熟度（加齢に伴うクリアランスの増加）によって説明された。本モデルに基づき、小児の被験者では約 6 歳までに該当する体重におけるクリアランスの最大値の 95%以上に達すると推定された。

デュピルマブの血清中濃度は、全ての用法・用量で Week 16 以前に定常状態に達した。初回用量を投与せずに 300 mg q4w でデュピルマブを投与された 6 歳以上 12 歳未満の児童の被験者（ベースラインの体重が 15 kg 以上 30 kg 未満）では、Week 16 までに定常状態濃度に達し、その濃度は初回用量を投与した 6 歳以上 12 歳未満の児童の日本人以外の被験者（体重を問わない）と同程度であった。

3.1.13.2 日本人以外の小児アトピー性皮膚炎被験者（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）

デュピルマブ 300 mg q2w を投与された成人 AD 被験者と比較して、海外試験における C_{trough} の平均値は、12 歳以上 18 歳未満の思春期の日本人以外の被験者で同程度又は僅かに低値、6 歳以上 12 歳未満の児童の日本人以外の被験者で同程度又は僅かに高値、生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の日本人以外の被験者で高値であった。$C_{max,ss}$ 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。

定常状態での C_{trough} 値は、初回投与後と比較して約 2 倍の蓄積が認められたが、生後 6 か月以上 6 年未満の乳幼児の被験者における早い評価時点での濃度は、初回用量を含む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 12 歳以上 18 歳未満の思春期の被験者と同程度であった。

年齢に関連したクリアランスの差は低年齢の被験者で認められた。併合 Pop PK 解析の結果、デュピルマブ 300 mg qw、300 mg q2w、200 mg q2w、300 mg q4w 又は 200 mg q4w 投与の定常状態での最終投与後に、デュピルマブ濃度が LLOQ 未満に低下するまでの時間の中央値は、成人及び 12 歳以上 18 歳未満の思春期の被験者で 9～13 週間であり、6 歳以上 12 歳未満の児童の被験者で約 1.5 倍（最長 19 週間）、生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の被験者で約 2.5 倍（最長 32 週間）長かった（Module 5.3.3.5 [R668-PK-21194-SR-01V1]）。

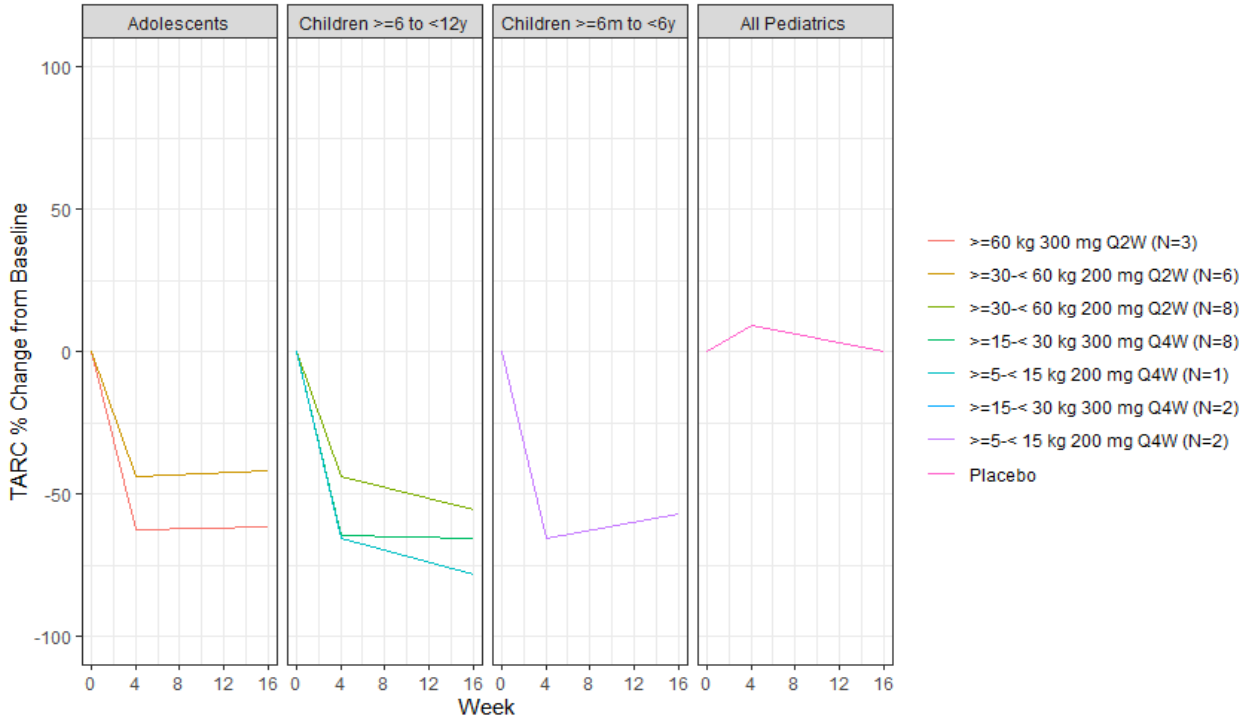
3.2　全試験を通しての薬力学結果の比較

3.2.1　胸腺及び活性化制御ケモカイン（TARC）

3.2.1.1　生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人小児アトピー性皮膚炎被験者

TARC の薬力学プロファイルにより、生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人小児 AD 被験者におけるデュピルマブの用法・用量別のプラセボと比較した血清中 TARC 濃度に対する反応の程度は、ベースラインからの変化率の中央値の経時的推移においていずれも各年齢層間で同様であることが示された（図 10）。日本人 AD 被験者で検討した全ての用法・用量において、血清中 TARC 濃度は速やかに低下して Week 4 までにほぼ最低値に達し、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。

図 10 - Comparison of the Median Percentage Change from Baseline Versus Nominal Time in TARC in Japanese Pediatric Patients with AD by Age and Treatment Group (Study EFC16823)

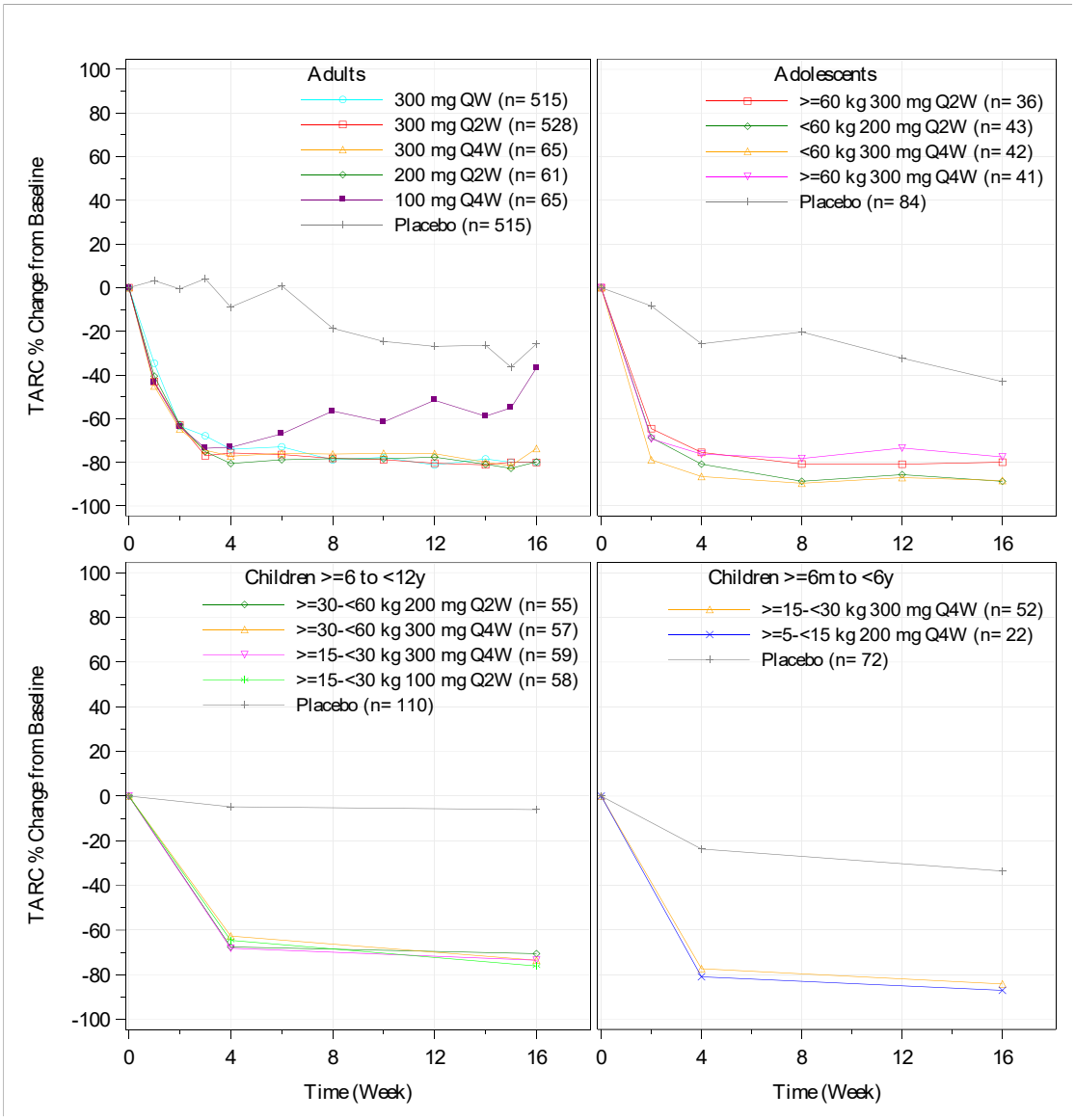


AD = atopic dermatitis; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TARC = thymus and activation-regulated chemokine.
Missing data in children ≥6m to <6y, body weight ≥15 to <30 kg 300 mg Q4W.
Source: Study EFC16823 post hoc analysis.

3.2.1.2 日本人以外の小児アトピー性皮膚炎被験者（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）

TARC の薬力学プロファイルにより、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デュピルマブの用法・用量別のプラセボと比較した血清中 TARC 濃度に対する反応の程度は、ベースラインからの変化率の中央値の経時的推移においていずれも各年齢層間で同様であることが示された（図 11）。成人患者を対象とした第 2b 相用量設定試験である R668-AD-1021 試験の一部として評価した 100 mg q2w 投与（初回用量 400 mg）を除き、検討した全ての用法・用量において、血清中 TARC 濃度は速やかに低下して Week 4 までにほぼ最低値に達し、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。R668-AD-1021 試験では成人における初回曝露量が高く、初回用量としてデュピルマブ 400 mg の投与後に TARC 濃度が急速に低下したが、デュピルマブの C_{trough} の平均値が約 10 mg/L 未満に低下した後、Week 4 を過ぎて TARC 濃度の回復が見られた。

図 11 - Comparison of the Median Percentage Change from Baseline Versus Nominal Time in TARC in Adult and Non-Japanese Pediatric Patients with AD by Age and Treatment Group



AD = atopic dermatitis; LLOQ = lower limit of quantification; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; QW = once weekly; TARC = thymus and activation-regulated chemokine.
n = number of patients.
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 ≥6 months to <6 years (R668-AD-1539 Part B). Protocol planned sample time points from baseline to Week 16 are shown.
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.
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), 400 mg (200 mg Q2W or 100 mg Q4W), or 200 mg (100 mg Q2W). No loading doses were administered in children ≥6 months to <6 years.

デュピルマブの用法・用量別の薬力学プロファイルは、生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人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。

3.2.2 結論

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海外・国際共同試験の被験者において、TARC 濃度の低下が成人、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間で同様に見られた。

生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人小児被験者並びに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において、デュピルマブの用法・用量別でも TARC 濃度の低下が同様に見られた。

3.3 曝露－反応関係

EFC16823 試験では、AD 患者を対象とした海外試験と同様に、日本人小児被験者においてデュピルマブの急速で頑健かつ臨床的に意義のある統計的に有意な有効性が示された。ITT 解析対象集団における主要評価項目（Week 16 で EASI-75 を達成した被験者の割合）及び 2 つの重要な副次評価項目（ベースラインから Week 16 までの EASI スコアの変化率及びベースラインから 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［6 歳以上 12 歳未満の児童の被験者］）の解析の結果、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。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 試験のデュピルマブ群とプラセボ群間で同程度であった（Module 2.7.3 [2.1.1 項]）。なお、EFC16823 試験の被験者数は、IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合について群間差を評価するために十分ではなかったことに注意する必要がある。

以下の項では、生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人小児 AD 被験者における重要な有効性評価項目及び安全性評価項目に関する E-R 関係の結果を要約した。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 解析又は探索的な図を用いて評価した。なお、生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人小児 AD 被験者数は限定的であった。日本人以外の被験者に対して実施した経験的モデルに基づく解析及び記述的 E-R 解析についても本項に記載した。

3.3.1 有効性に関する曝露－反応関係

3.3.1.1 EASI スコアについての曝露－反応関係

3.3.1.1.1 生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人小児アトピー性皮膚炎被験者

EFC16823 試験における定常状態 C_{trough} 値の部分集団（定常状態 C_{trough} 値が中央値未満であった低曝露量群、中央値以上であった高曝露量群）別に、Week 16 で EASI-75 を達成した被験者の割合を表 9 に要約した。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 9 - EASI-75 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%)

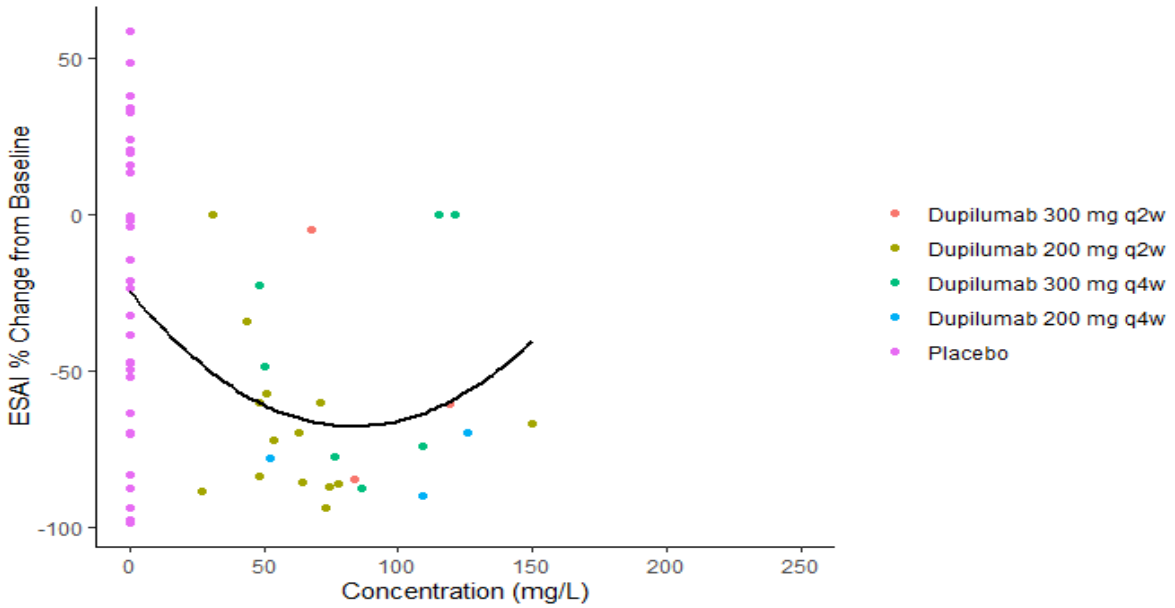
EASI = Eczema Area and Severity Index, EASI-75 = ≥75% improvement from baseline EASI.
a Includes dupilumab-treated participants who had non-missing C_{trough} data at Week 16. The median is 69.35 ng/L.
Note: For participants discontinuing the study treatment before Week 16, their off-study treatment 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 関係を図 12 に示す。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。

図 12 で示された 100 mg/L を超えるデュピルマブ濃度での EASI スコアの改善の減少傾向は、Week 2 以前に救済治療／併用禁止薬・療法の使用を開始し、WOCF 法を用いた欠測値の補完により Week 16 での EASI スコアの変化率が 0%と処理された被験者 2 名によるものであった。このためこの結果は慎重に解釈する必要がある。

連続変数の評価項目についての LOCF 法を用いた欠測データの感度分析の結果は、EFC16823 試験での WOCF 法を用いた感度分析の結果と一致した。

図 12 - Scatter Plot of EASI Percent Change from Baseline Versus Dupilumab C_{trough} at Week 16 in Japanese Pediatric Patients with AD by Treatment Group (Study EFC16823)



AD = atopic dermatitis; EASI = Eczema Area and Severity Index; q2w = every 2 weeks; q4w = every 4 weeks.

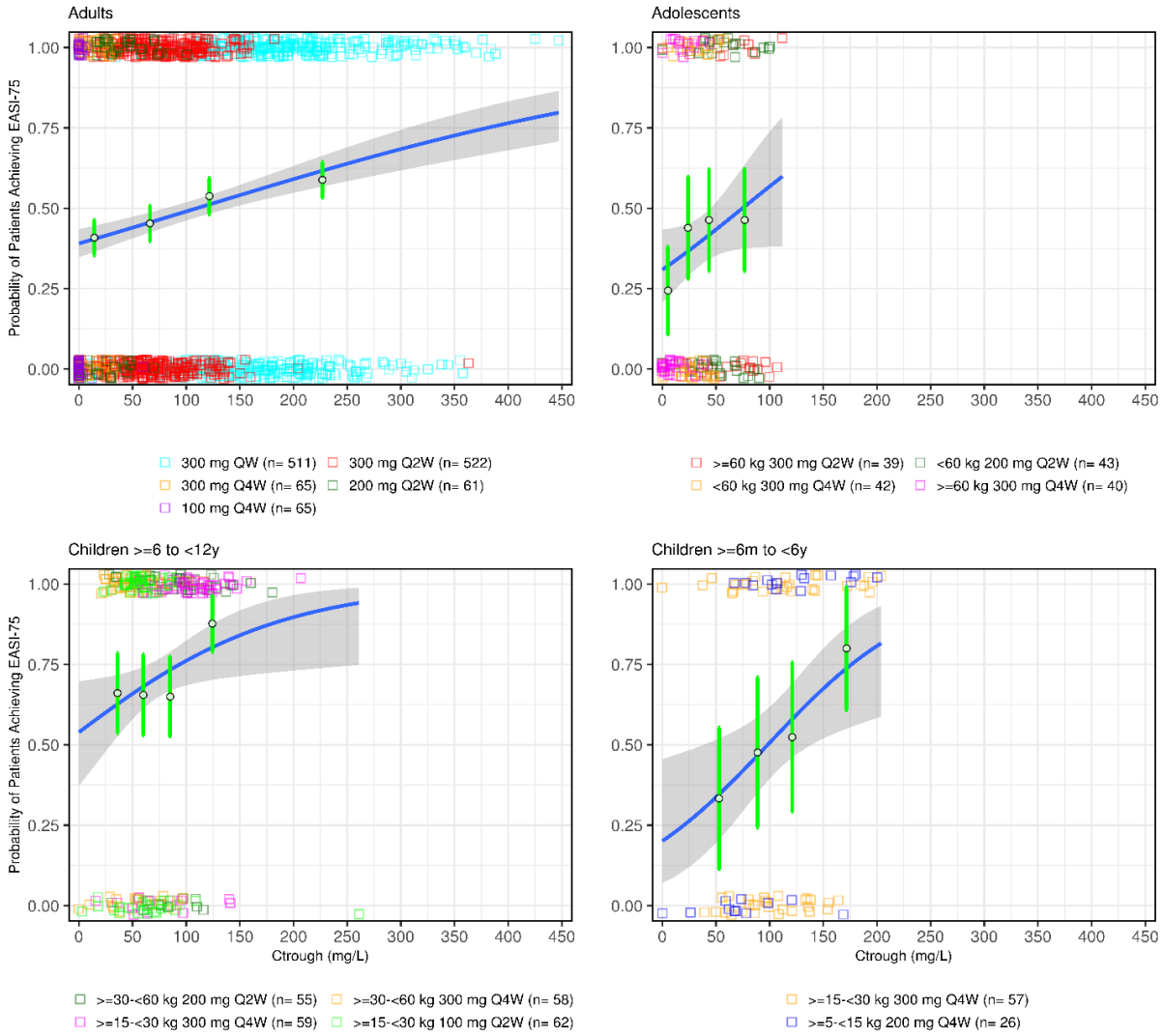
3.3.1.1.2 アトピー性皮膚炎被験者（成人、並びに日本人以外の 12 歳以上 18 歳未満の思春期、6 歳以上 12 歳未満の児童及び生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児）

海外試験において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 5.3.5.1 R668-AD-1526 Primary analysis CSR [Figure 25]、Module 5.3.5.1 R668-AD-1652 Primary analysis CSR Appendix 5 Clinical Pharmacology Report [Figure 10]及び Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part B Final CSR Appendix 16.1.15 Clinical Pharmacology Report [Figure 9]）。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 13）。

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 14 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

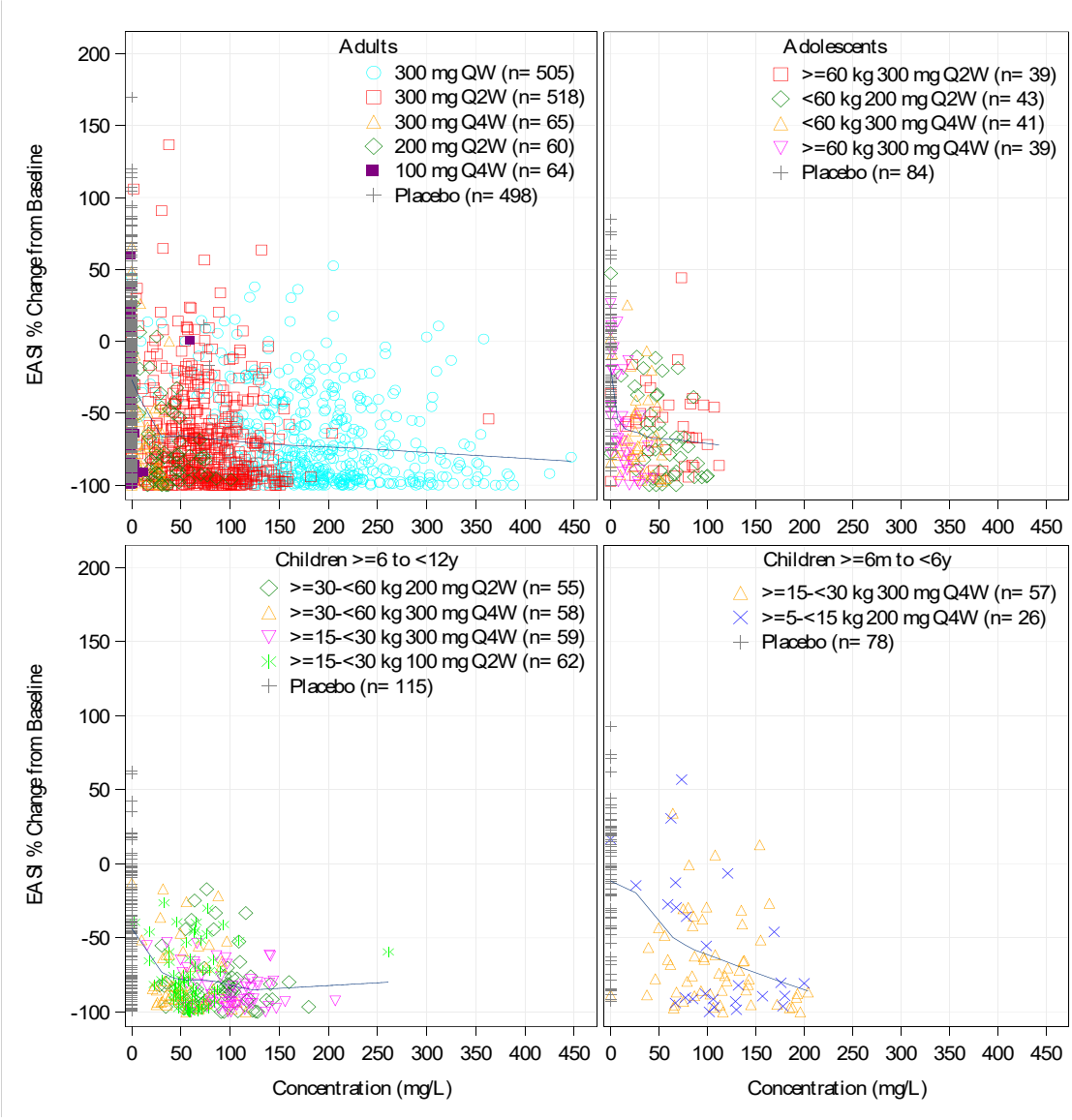
ンからの変化率は、高曝露量範囲において、成人、並びに日本人以外の 12 歳以上 18 歳未満の思春期及び 6 歳以上 12 歳未満の児童の被験者と比べて同程度又はより良好な改善傾向が認められた。

図 13 - 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% reduction 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 14 - 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.

3.3.1.2 IGA スコアについての曝露－反応関係

3.3.1.2.1 生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人小児アトピー性皮膚炎被験者

EFC16823 試験における定常状態 C_{trough} 値の部分集団（低値［中央値未満］、高値［中央値以上］）別に、Week 16 で IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合を表 10 に要約した。IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者はいずれも高曝露量群の被験者であったことから（低曝露量群：0%、高曝露量群：21.4%）、Week 16 で IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合はデュピルマブ群（低曝露量群及び高曝露量群を併合）とプラセボ群で同程度であったが、デュピルマブの曝露量の増加と生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人小児 AD 被験者における IGA スコアが 0 又は 1 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 10 - IGA 0,1 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 IGA (0, 1)	n (%)	3 (9.4%)	0 (0.0%)	3 (21.4%)

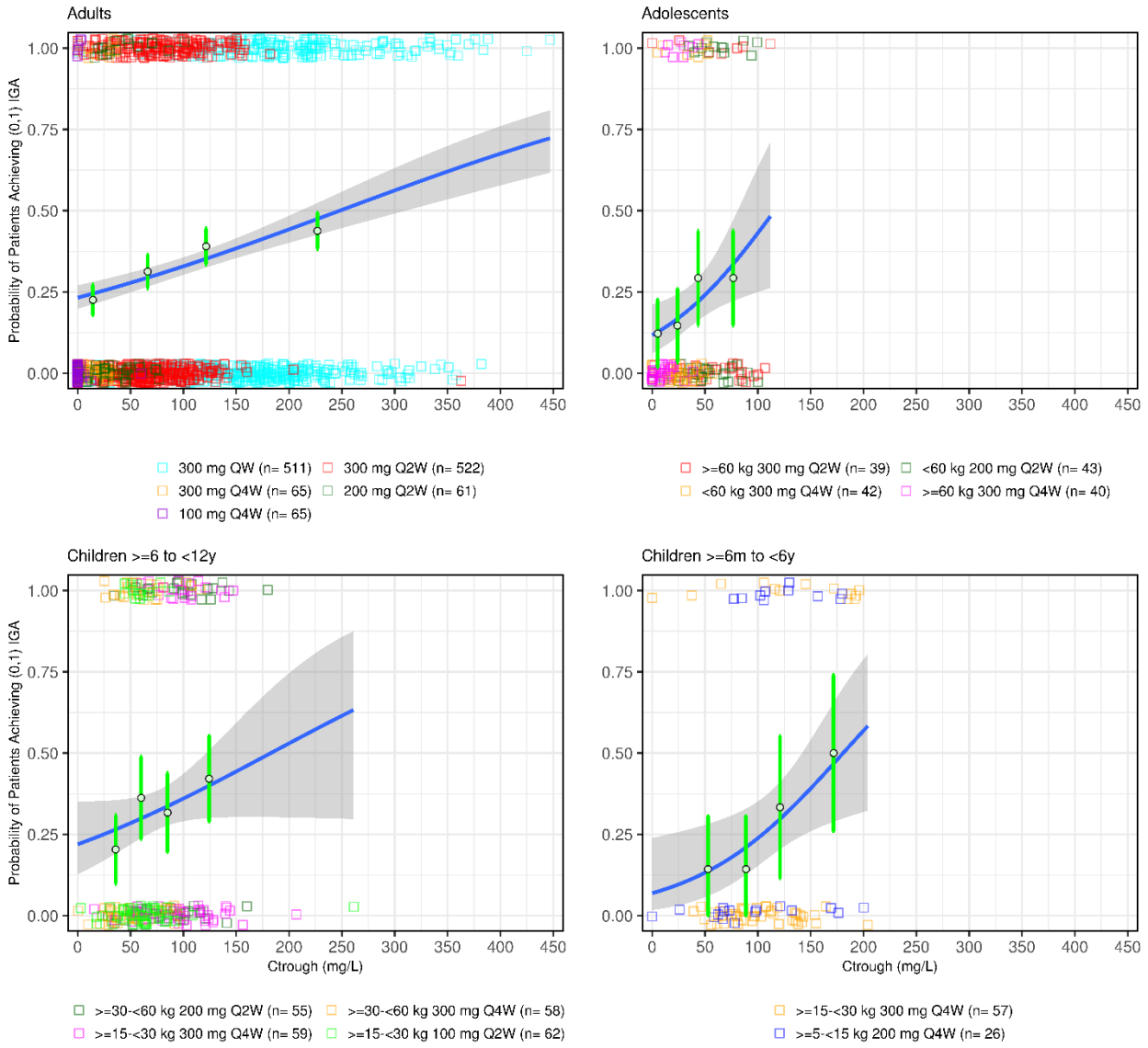
IGA = Investigator's Global Assessment.
a Includes dupilumab-treated participants who had non-missing C_{trough} data at Week 16. The median is 69.35 ng/L.
Note: For participants discontinuing the study treatment before Week 16, their off-study treatment values measured up to Week 16 are included. Participants 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_iga_w16_lh_i_i_t_i.rtf (20MAY2022 10:24).

3.3.1.2.2 アトピー性皮膚炎被験者（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）

デュピルマブの曝露量の四分位群別に IGA スコアが 0 又は 1 を達成する確率を経時的にみた解析では、IGA スコアが 0 又は 1 を達成する確率は 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示した。デュピルマブが投与された日本人以外の被験者におけるデュピルマブの C_{trough} 値に対する IGA スコアが 0 又は 1 を達成する確率のロジスティック回帰により、デュピルマブの曝露量と IGA スコアが 0 又は 1 を達成する確率で評価した奏効との間の正の相関が支持された（図 15）。

IGA スコアが 0 又は 1 を達成する確率を、デュピルマブが投与された成人、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 被験者間で比較した（図 15）。全ての年齢層で、デュピルマブ濃度の上昇に伴って IGA スコアが 0 又は 1 を達成する確率が一貫して上昇する傾向が示された。

図 15 - Logistic Regression of the Probability of Achieving IGA 0,1 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; IGA = Investigator's Global Assessment; 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.

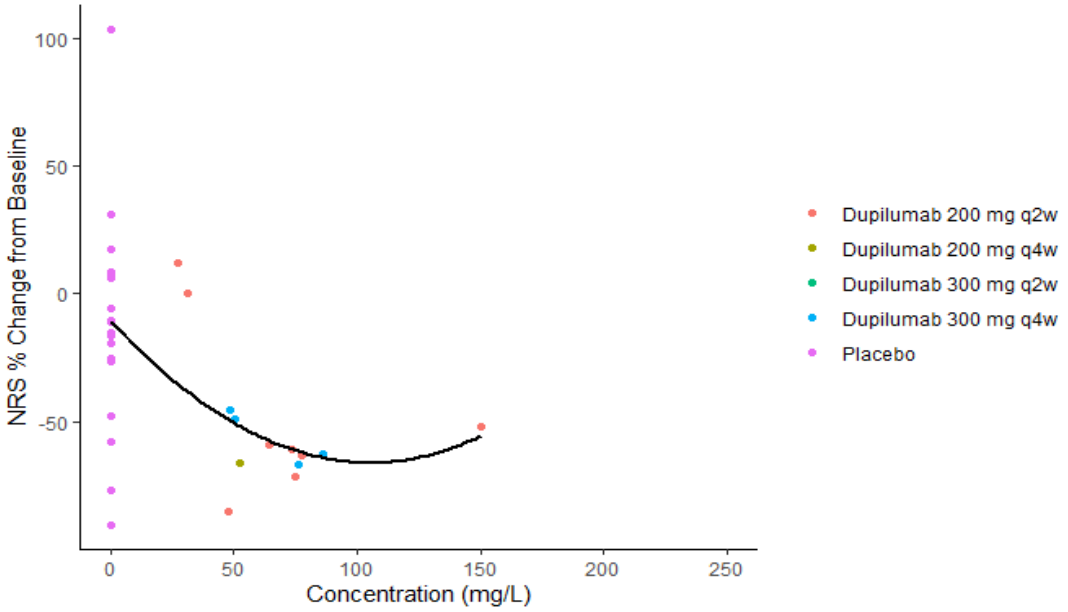
3.3.1.3 そう痒に関する数値評価スケールについての曝露－反応関係

3.3.1.3.1 生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人小児アトピー性皮膚炎被験者

6 歳以上 12 歳未満の児童の日本人 AD 被験者では、デュピルマブ濃度と Week 16 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との間に正の相関が見られた（図 16）。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かゆみ NRS 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。そう痒に関する NRS は、成人、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では患者報告による評価であり、生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の被験者では保護者が評価した。生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人小児 AD 被験者について、デュピルマブ濃度に対する Week 16 におけるそう痒に関する 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の散布図を図 20 に示す。最も低年齢の生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児でこの評価法の性質が異なることで、全年齢層でこれらの関係を直接比較することによって得られる推論には限界があるため、解析の結果は慎重に解釈する必要がある。

連続変数の評価項目についての LOCF 法を用いた欠測データの感度分析の結果は、EFC16823 試験での WOCF 法を用いた感度分析の結果と一致した。

図 16 - Scatter Plot of Weekly Average of Daily Worst Itch NRS Percent Change from Baseline Versus Dupilumab C_{trough} at Week 16 in Japanese Pediatric Patients with AD by Treatment Group (Children ≥6 to <12 Years of Age) (Study EFC16823)

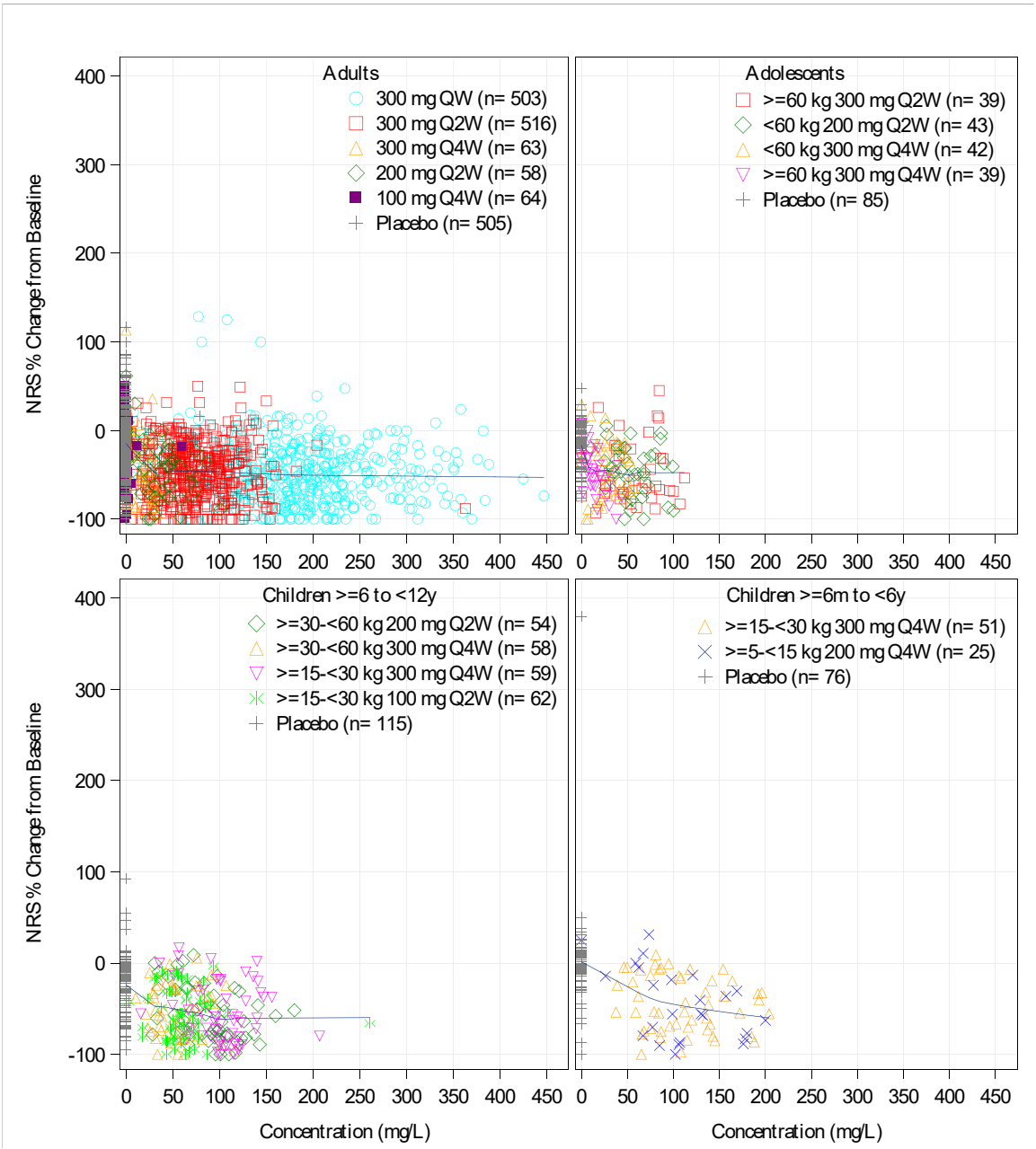


AD = atopic dermatitis; NRS = numerical rating scale; q2w = every 2 weeks; q4w = every 4 weeks.

3.3.1.3.2 アトピー性皮膚炎被験者（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）

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いて、デュピルマブ濃度と Week 16 におけるそう痒に関する 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との間に正の相関が見られた（図 17）。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そう痒に関する NRS 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。生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の被験者において、掻破／かゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均は、デュピルマブ濃度が約 100 mg/L 未満の被験者でデュピルマブ濃度の上昇とともに改善された一方、高いデュピルマブ濃度では関係性に緩やかな傾きが見られた。これらの乳幼児の被験者での有効性評価項目に関するその他の E-R 関係と同様に、Week 16 でのデュピルマブの C_{trough} 値が 50 mg/L 未満であった被験者が少なかったことから、完全な E-R 関係を明らかにすることは困難である。そう痒に関する NRS は、成人、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では患者報告による評価であり、生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の被験者では保護者が評価した。最も低年齢の乳幼児でこの評価法の性質が異なることで、全年齢層でこれらの関係を直接比較することによって得られる推論には限界があるため、解析の結果は慎重に解釈する必要がある。

図 17 - Scatter Plot of Weekly Average of Daily Worst Scratch/itch NRS 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; LLOQ = lower limit of quantification; NRS = numerical rating scale; 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). Pruritus was reported by patients for adults, adolescents, children ≥6 to <12y, and caregivers for children ≥6m to <6y. 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.

3.3.2 安全性に関する曝露－反応関係

3.3.2.1 生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人小児アトピー性皮膚炎被験者

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 11 に要約した。生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人小児 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。ほとんどの海外・日本を含む国際共同試験では、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。

全体として、大規模な第 3 相試験全体で得られたデータの解析及びこれらのこれまでに実施された臨床試験からの情報に基づき、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。

表 11 - Proportion of Japanese Pediatric 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%)

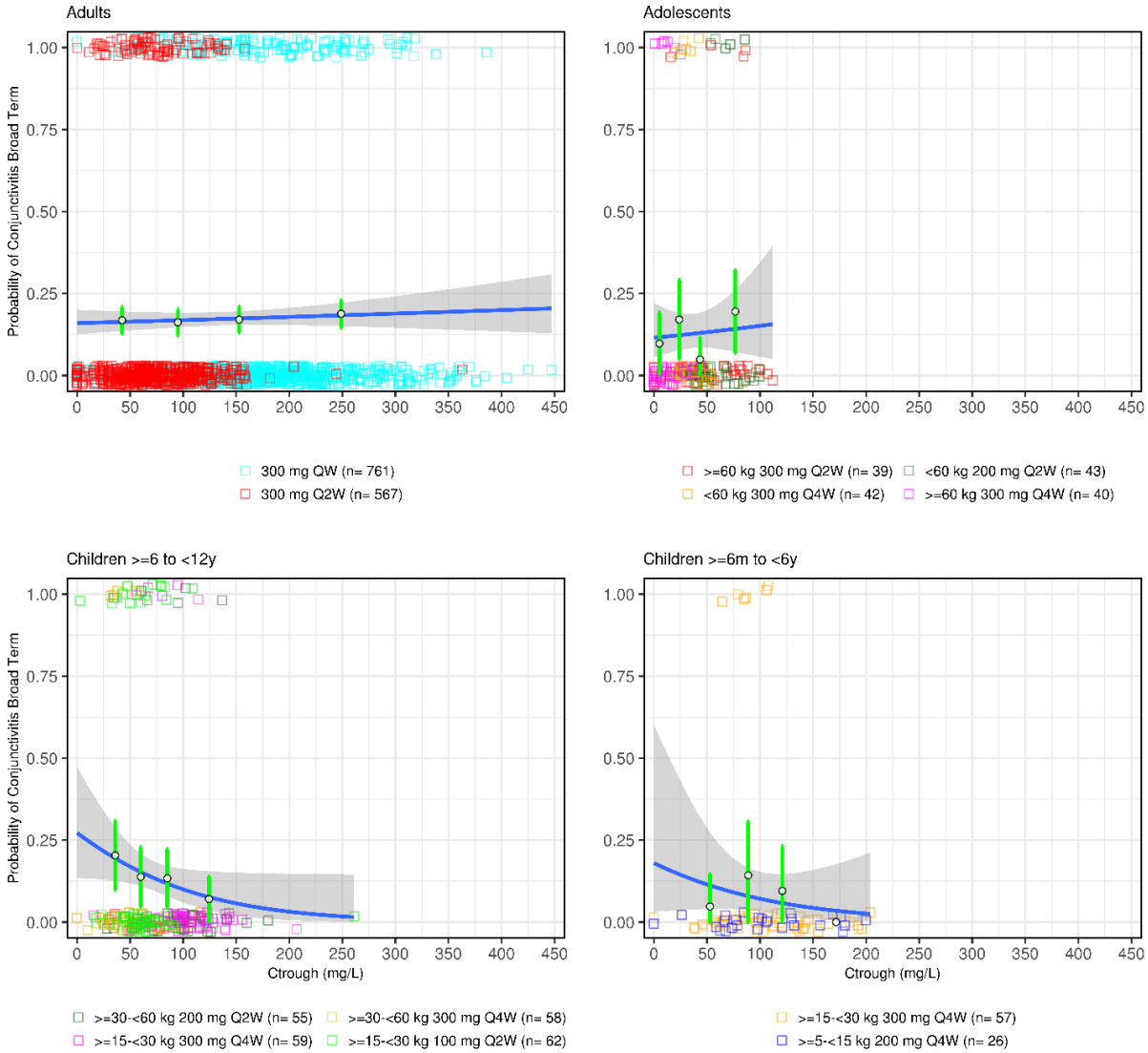
n = number of patients at Week 16.
a Include dupilumab treated patients who had non-missing C_{trough} data at Week 16. The median is 69.35 m/L.
Note: Concentrations below the LLOQ were set to zero.
Note: For participants discontinuing the study treatment before Week 16, their off-study treatment values 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).

3.3.2.2 アトピー性皮膚炎被験者（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）

有効性評価項目と異なり、「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では、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 18）。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 18 - 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 (R668AD-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.

3.3.3 結論

成人、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 E-R 関係は、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も示された一方で、非線形性の飽和関係の所見は生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の被験者では認められなかった。生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の被験者で得られた Week 16 でのデュピルマブ濃度は、12 歳以上 18 歳未満の思春期又は 6 歳以上 12 歳未満の児童の被験者よりも概して高く、この年齢層の被験者における低いデュピルマブ濃度での定常状態 E-R 関係を示すデータは限られている。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。

生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人小児 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。

3.4 用法・用量の設定根拠の概要

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 1.2.7.1 項に要約した。

3.4.1 海外試験

12 歳以上 18 歳未満の思春期の AD 患者を対象とした第 3 相 R668-AD-1526 試験の結果、体重 60 kg 未満の被験者に 200 mg q2w、体重 60 kg 以上の被験者に 300 mg q2w でデュピルマブを投与した場合、主要評価項目／2 つの主要評価項目（co-primary）及びカテゴリー変数の重要な副次評価項目のほとんどで、q4w 投与での結果と比較して数値的に優れていることが示された。全ての用法・用量で忍容性は概して良好であり、許容可能な安全性プロファイルを示した。

6 歳以上 12 歳未満の児童の AD 患者を対象とした第 3 相 R668-AD-1652 試験の結果、TCS 併用下でデュピルマブを q2w（体重に基づく固定用量：100 mg［体重 30 kg 未満の被験者］又は 200 mg［体重 30 kg 以上の被験者］、初回用量としてそれぞれ 200 mg 又は 400 mg を投与）又は q4w（300 mg、体重を問わず初回用量として 600 mg を投与）で投与した場合、6 歳以上 12 歳未満の児童での AD の重症度を包括的に評価した異なる医師及び患者報告アウトカムにおいて、TCS 併用下でプラセボを投与した場合と比較して臨床的に意義のある統計的に有意な改善が示された。検討された q2w 及び q4w 投与のいずれも効果的であったが、事前に規定した体重による層別解析の結果、体重 30 kg 以上の被験者に対してはデュピルマブ 200 mg q2w 投与がより適した有効性を示し、体重 15 kg 以上 30 kg 未満の被験者に対してはデュピルマブ 300 mg q4w 投与がより適した有効性を示した。検討した全ての用法・用量の忍容性は概して良好であり、許容可能な安全性プロファイルを示した。

生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の AD 患者を対象とした第 3 相 R668-AD-1539 試験 Part B では、ベースラインの体重が 5 kg 以上 15 kg 未満の被験者に対して 200 mg q4w、ベースラインの体重が 15 kg 以上 30 kg 未満の被験者に対して 300 mg q4w でデュピルマブを投与する、体重に基づく固定用量を用いた。6 歳以上 18 歳未満の小児被験者に対する予備的な Pop PK モデルに含まれた R668-AD-1539 試験

Part A（生後 6 か月以上 6 歳未満）で得られた安全性、有効性及び PK データに基づき、R668-AD-1539 試験 Part B でのデュピルマブの用法・用量及び体重の範囲を選択した。

生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の AD 患者に対するデュピルマブの用法・用量を選択することを目的として、確立した Pop PK モデルを用いて様々な体重に基づく固定用量をシミュレートした。予備的な Pop PK モデルに基づくと、体重 5 kg 以上 15 kg 未満の乳幼児に 200 mg q4w 及び体重 15 kg 以上 30 kg 未満の乳幼児に 300 mg q4w でデュピルマブを皮下投与したときの $C_{trough,ss}$ の推定値は、成人に 300 mg q2w でデュピルマブを投与したときの $C_{trough,ss}$ 値と同程度又はそれより僅かに高値であった。体重 5 kg 以上 15 kg 未満の乳幼児に 200 mg q4w 及び体重 15 kg 以上 30 kg 未満の乳幼児に 300 mg q4w でデュピルマブを投与したときの $C_{max,ss}$ の推定値の 95 パーセンタイル値は、成人に 300 mg qw でデュピルマブを投与したときと同程度であった。この予備的なモデルに基づく曝露量の推定値は R668-AD-1539 試験 Part B で得られたデータと一致し、健康被験者、並びに成人、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 AD 被験者から得られたデータ（R668-AD-1539 試験 Part B を含む）を組み込んだ最終 Pop PK モデル（Module 5.3.3.5 [R668-PK-21194-SR-01V1]）とも一致した。

Day 1 での初回用量を含めてデュピルマブを投与した成人、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 AD 患者を対象とした臨床試験と異なり、生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の被験者には初回用量を投与せずにデュピルマブを投与した。有効濃度に達するまでに必要な時間を短縮させるため、高年齢の被験者集団にはデュピルマブの初回用量を含めた。生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の被験者では、これらの低年齢の被験者で治療開始時の皮下投与回数を減らすために初回用量を投与せずにデュピルマブの投与を開始しても、十分な曝露量が得られた。

要約すると、デュピルマブの濃度－時間プロファイル、Pop PK 解析、並びに有効性及び安全性評価に関する E-R 解析により、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 患者に対して米国で現在承認されているデュピルマブの用法・用量が支持された（表 2）。

3.4.2 国内試験

デュピルマブのこれまでの臨床試験では、日本人と日本人以外の成人被験者間で PK プロファイルに意義のある違いは認められていないことから、体重を考慮すると、日本人と日本人以外の小児 AD 被験者におけるデュピルマブの PK プロファイルは同様であることが予測された。このため、デュピルマブの用法・用量の選択は、海外第 2 相試験の小児被験者のデータ、及びデュピルマブの有効性及び許容可能な安全性プロファイルが示された生後 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（R668-AD-1526 試験、R668-AD-1652 試験及び R668-AD-1539 試験 Part A）の利用可能なデータに基づく Pop PK モデルによるシミュレーションを用いて選択した。

EFC16823 試験の結果、生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人小児 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 被験者の PK プロファイルと同様であることが示された。

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。日本人成人 AD 被験者に対する 300 mg q2w 投与と比較すると、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。C_{max} 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であった。日本人の生後 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）を投与された成人における $C_{max,ss}$ の範囲と重なり合っており、また、日本人の生後 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。

EFC16823 試験の有効性の結果、生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人小児 AD 被験者において、デュピルマブはプラセボと比較して統計的に有意かつ臨床的に意義のある有効性を示した。

Day 1 に初回用量を投与し、その後体重を問わずデュピルマブ 300 mg q4w を投与した 6 歳以上 12 歳未満の児童 AD 患者を対象とした海外試験と異なり、ベースラインの体重が 15 kg 以上 30 kg 未満の日本人小児被験者（年齢を問わない）に初回用量を投与せずに 300 mg q4w でデュピルマブを投与した。初回用量を投与せずに 200/300 mg q4w でデュピルマブを投与された日本人小児被験者では、デュピルマブ投与開始後に十分な量の曝露量が得られた。日本人小児被験者における初回用量を投与しないデュピルマブの用法・用量により、低年齢の被験者での治療開始時の皮下投与回数を減少させる。さらに、EFC16823 試験で初回用量を投与せずに 300 mg q4w でデュピルマブを投与された日本人小児被験者と R668-AD-1652 試験で初回用量の投与後に 300 mg q4w でデュピルマブを投与された日本人以外の小児被験者で、EASI スコアのベースラインからの変化率及びかゆみ 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を比較したところ、試験間の比較では臨床的に意義のある違いは認められなかった。

EFC16823 試験の記述的 PK/PD 解析では、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。生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人小児 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。大規模な第 3 相試験全体で得られたデータに基づくと、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。

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 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
- 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 15 kg 以上 30 kg 未満の患者：300 mg q4w（初回用量なし）
- 体重が 5 kg 以上 15 kg 未満の患者：200 mg q4w（初回用量なし）

4 特別な試験

4.1 免疫原性

バリデートされた ADA 及び NAb 分析法を用いた ADA 陽性検体における ADA 及び NAb 測定により、全ての臨床試験で免疫原性の評価及びモニタリングを実施した。ADA 測定に用いた分析法の詳細については Module [2.7.1]に記載した。

ADA 分析法で得られる持続性 ADA 反応の発現割合及び中和活性は、使用する分析法の感度及び特異度に大きく依存する。また、ADA 分析法で得られる ADA 陽性率は、分析法、検体の取扱い、検体採取のタイミング、併用薬・療法及び個々の被験者の基礎疾患などの複数の因子により影響を受ける可能性がある。これらの理由から、デュピルマブに対する抗体の発現割合とその他のタンパク質製剤に対する抗体の発現割合を比較することは誤った解釈を与えるおそれがある。

海外試験における日本人以外の小児 AD 被験者では、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、ADA の発現割合が高かった。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第 3 相試験では、ADA の発現割合は低下した。

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。

日本人小児被験者（EFC16823 試験）におけるデュピルマブの免疫原性プロファイルも、日本を含む国際共同試験で得られた成人被験者のデータと比較した。R668-AD-1224 試験（第 3 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、最長 52 週間にわたる TCS 併用下でのデュピルマブの反復投与試験）は持続性 ADA 反応を評価することができる十分な期間を有していることから、成人被験者における持続性 ADA 反応を評価するための主要な情報源である（成人 AD 承認申請資料 Module 5.3.5.1-6）。

4.1.1 抗デュピルマブ抗体

4.1.1.1 生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人小児アトピー性皮膚炎被験者

EFC16823 試験の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。

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が、ADA 陰性被験者での曝露量と重なり合っていた。

表 12 - Summary of ADA Incidence During the Randomized Treatment Period in Japanese Pediatric Patients (Study EFC16823) – ADA Population

	Placebo (N=32)	Dupilumab (N=30)
Patients with Pre-existing immunoreactivity	0	0
Patients with treatment-emergent response	2 (6.3%)	2 (6.7%)
Persistent response	0	0
Transient response	0	0
Indeterminate response	2 (6.3%)	2 (6.7%)
Peak post-baseline titer		
Number	2	2
Median	45.00	180.00
Q1 ; Q3	30.00 ; 60.00	120.00 ; 240.00
Min ; Max	30.0 ; 60.0	120.0 ; 240.0
Low (<1000)	2/32 (6.3)	2/30 (6.7)
Moderate (1000-10000)	0/32	0/30
High (>10000)	0/32	0/30
Patients with treatment-boosted response	0	0

Current data cutoff: [redacted]20[redacted]
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16823/CSR_01/REPORT/PGM/pk_sum_ada_cat_a_t_i.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pk_sum_ada_cat_w16_a_t_i.rtf (12APR2022 8:30)

4.1.1.2 成人アトピー性皮膚炎被験者

R668-AD-1224 試験では、12 週間を超えて持続した治験薬投与下で発現した ADA が、デュピルマブが投与された被験者の 2%未満、プラセボが投与された被験者の 3%に認められた（表 13）。これらの ADA 陽性検体のうち、ほとんどは低抗体価の ADA 反応で、デュピルマブ濃度の分布は ADA 陰性被験者で見られた濃度分布の範囲内であった。R668-AD-1224 試験では高抗体価の ADA 反応は認められなかった。デュピルマブ＋TCS を投与された 1 名（0.2%）が NAb 陽性反応を示した。プラセボが投与された 2 名（0.7%）に NAb 陽性が認められた（表 14）。高抗体価の ADA 反応を示した被験者を除き、

NAb は有効性の欠如と概して関連しなかったことから、高抗体価の ADA 反応は有効性により関連のある ADA パラメータであることが示唆された。

表 13 - Number of Adult Patients with ADA by Treatment Group (Study R668-AD-1224)

ADA Category	Placebo (N=305)		Dupilumab					
			300 mg qw (N=308)		300 mg q2w (N=105)		Combined (N=413)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Negative at All Times	266	87.2%	275	89.3%	95	90.5%	370	89.6%
Positive at Any Time	39	12.8%	33	10.7%	10	9.5%	43	10.4%
Pre-existing Immunoreactivity [a]	18	5.9%	18	5.8%	3	2.9%	21	5.1%
Treatment-boosted [b]	1	0.3%	1	0.3%	1	1.0%	2	0.5%
Treatment-emergent [c]	20	6.6%	14	4.5%	6	5.7%	20	4.8%
Persistent [d]	9	3.0%	4	1.3%	2	1.9%	6	1.5%
Transient [e]	4	1.3%	6	1.9%	2	1.9%	8	1.9%
Indeterminate [f]	7	2.3%	4	1.3%	2	1.9%	6	1.5%

ADA = anti-drug antibody; CSR = clinical study report; q2w = every 2 weeks; qw = once weekly.
N = number of patients.

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

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

c Positive response in the ADA assay post-first dose when baseline results are negative or missing.

d A treatment-emergent ADA positive response with 2 or more consecutive ADA positive samples separated by greater than a 12-week period with no ADA negative or missing samples in between.

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

f A treatment-emergent response with only the last collected sample positive in the ADA assay.

Source: R668-AD-1224 CSR Table 106.

表 14 - Neutralizing ADA Status by Treatment Group of Adult Patients (Study R668-AD-1224)

NAb Status	Placebo qw + TCS	Dupilumab + TCS		
		300 mg q2w	300 mg qw	Combined
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Total	305 (100%)	105 (100%)	308 (100%)	413 (100%)
NAb Negative	303 (99.3%)	104 (99.0%)	308 (100%)	412 (99.8%)
NAb Positive	2 (0.656%)	1 (0.952%)	0 (0.00%)	1 (0.242%)

ADA = anti-drug antibody; CSR = clinical study report; NAb = neutralizing antibody; q2w = every 2 weeks; qw = once weekly; TCS = topical corticosteroid.
n = number of patients.
Note: A patient is considered to be NAb-positive when tested positive in the NAb assay at any time. NAb negative totals include samples that were negative in the ADA assay, and samples positive in the ADA assay that were negative in the NAb assay.
Source: R668-AD-1224 CSR Post-text Table 10.2.1.1/3.

4.1.1.3 12 歳以上 18 歳未満の思春期の日本人以外のアトピー性皮膚炎被験者

海外試験である R668-AD-1526 試験では、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治験薬投与下で発現した持続性 ADA 反応の発現割合は低く、プラセボ群と同程度であった（200/300 mg q2w 群 : 2.5%、プラセボ群 : 1.2%）（表 15 及び表 16）。NAb 陽性は、200/300 mg q2w 群 4.9%、300 mg q4w 群 4.9%、プラセボ群 1.2%に認められた。200 mg q2w 群及び 300 mg q4w 群では、ADA 及び NAb 陽性被験者の薬物濃度ー時間プロファイルは ADA 及び NAb 陰性被験者で見られた薬物濃度ー時間プロファイルの範囲内であった。全体的に、個々のプロファイルの精査により、ADA/NAb 陽性反応、薬物濃度及び薬物効果との間に明らかな相関は認められず、12 歳以上 18 歳未満の思春期の被験者における免疫原性プロファイルは成人被験者での免疫原性プロファイルと同様であることが示された。

表 15 - ADA Category of Patients by Treatment Group in Non-Japanese Adolescent Patients with Moderate-to-severe AD (Study R668-AD-1526)

ADA Category	Placebo	Dupilumab					Overall
		300 mg q4w	200 or 300 mg q2w	200 mg q2w	300 mg q2w	All Active Doses	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Total ADA Subjects	85 (100%)	82 (100%)	81 (100%)	42 (100%)	39 (100%)	163 (100%)	248 (100%)
Negative/Pre-existing [a]	82 (96.5%)	65 (79.3%)	68 (84.0%)	37 (88.1%)	31 (79.5%)	133 (81.6%)	215 (86.7%)
Treatment-boosted Response	0	0	0	0	0	0	0

ADA Category	Placebo	Dupilumab					Overall
		300 mg q4w	200 or 300 mg q2w	200 mg q2w	300 mg q2w	All Active Doses	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Treatment-emergent Response	3 (3.5%)	17 (20.7%)	13 (16.0%)	5 (11.9%)	8 (20.5%)	30 (18.4%)	33 (13.3%)
Persistent	1 (1.2%)	2 (2.4%)	2 (2.5%)	1 (2.4%)	1 (2.6%)	4 (2.5%)	5 (2.0%)
Transient	0	10 (12.2%)	10 (12.3%)	3 (7.1%)	7 (17.9%)	20 (12.3%)	20 (8.1%)
Indeterminate	2 (2.4)	5 (6.1%)	1 (1.2%)	1 (2.4%)	0	6 (3.7%)	8 (3.2%)

AD = atopic dermatitis; ADA = anti-drug antibody; CSR = clinical study report; q2w = every 2 weeks; q4w = every 4 weeks.
n = number of patients.
a Patients who were either ADA negative at all time points or had pre-existing ADA response.
Source: Module 5.3.5.1 R668-AD-1526 Primary analysis CSR Table 63.

表 16 - Maximum Titer Category of Patients by Treatment Group in Non-Japanese Adolescent Patients with Moderate-to-severe AD (Study R668-AD-1526)

Maximum ADA Titer Category	Placebo	Dupilumab				Overall
		300 mg q4w	200 or 300 mg q2w	200 mg q2w	300 mg q2w	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Total ADA Subjects	85 (100%)	82 (100%)	81 (100%)	42 (100%)	39 (100%)	248 (100%)
Negative/Pre-existing [a]	82 (96.5%)	65 (79.3%)	68 (84.0%)	37 (88.1%)	31 (79.5%)	215 (86.7%)
Treatment-boosted Response	0	0	0	0	0	0
Treatment-emergent Response	3 (3.5%)	17 (20.7%)	13 (16.0%)	5 (11.9%)	8 (20.5%)	33 (13.3%)
Low (<1,000)	3 (3.5%)	17 (20.7%)	11 (13.6%)	5 (11.9%)	6 (15.4%)	31 (12.5%)
Moderate (1,000 to 10,000)	0	0	2 (2.5%)	0	2 (5.1%)	2 (0.8%)
High (>10,000)	0	0	0	0	0	0

AD = atopic dermatitis; ADA = anti-drug antibody; CSR = clinical study report; q2w = every 2 weeks; q4w = every 4 weeks.
n = number of patients.
a Patients who were either ADA negative at all time points or had pre-existing ADA response.
Source: Module 5.3.5.1 R668-AD-1526 Primary analysis CSR Table 64.

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免疫原性プロファイルについて、以下の 2 つの結論が導かれた。

1. R668-AD-1526 試験及び R668-AD-1224 試験に基づくと、治験薬投与下で発現した ADA に関するデュピルマブの免疫原性プロファイルは、12 歳以上 18 歳未満の思春期 AD 被験者及び成人 AD 被験者で同様であった。ほとんどは低抗体価の ADA 反応で、12 歳以上 18 歳未満の思春期の被験者において免疫原性はデュピルマブの有効性又は安全性に大きな影響を及ぼさなかった。
2. R668-AD-1434 試験では、（デュピルマブ単回投与後の 8 週間以上にわたる投与中断のため）高抗体価の ADA 反応を示し、したがってデュピルマブの血清中濃度が低下した 12 歳以上 18 歳未満の思春期の被験者において 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、デュピルマブ（2 mg/kg 又は 4 mg/kg qw）の継続投与によって ADA 抗体価が経時的に低下し、それに伴ってデュピルマブの血清中濃度が上昇したことが示された。

4.1.1.4　6 歳以上 12 歳未満の児童の日本人以外のアトピー性皮膚炎被験者

海外試験である R668-AD-1652 試験では、6 歳以上 12 歳未満の児童の重症 AD 被験者における免疫原性を有する被験者の割合は全体的に低かった。デュピルマブ 300 mg q4w＋TCS 群では、ADA 陽性を示した被験者はいなかった。治験薬投与下で発現した ADA の発現割合は、デュピルマブ 100 mg q2w＋TCS 群及びデュピルマブ 200 mg q2w＋TCS 群でそれぞれ 4.9%及び 5.3%、プラセボ＋TCS 群で 1.7%であった（表 17）。これらの低抗体価の ADA 反応のうち、ほとんどが一過性 ADA 反応であり、持続性 ADA 反応が認められた被験者は 1%未満であった（表 18）。NAb 陽性はデュピルマブ 100 mg q2w＋TCS 群 2 名（3.3%）、デュピルマブ 200 mg q2w＋TCS 群 1 名（1.8%）に認められた（Module 5.3.5.1 R668-AD-1652 Primary analysis CSR [Appendix 5]）。

R668-AD-1652 試験では、免疫原性がデュピルマブの曝露量又は奏効に対して臨床的に意義のある影響を示す明確なエビデンスは認められなかった。デュピルマブ q2w＋TCS 群における ADA 陽性及び NAb 陽性被験者の個々の薬物濃度－時間プロファイルは、ADA 陰性及び NAb 陰性被験者で見られた薬物濃度－時間プロファイルの範囲内であった。

表 17 - Summary of ADA Status and ADA Category by Treatment Group in Non-Japanese Children ≥6 to <12 Years of Age with Severe AD (Study R668-AD-1652)

ADA Status and Category	Placebo + TCS	Dupilumab + TCS					Overall
		300 mg q4w	100 or 200 mg q2w	200 mg q2w	100 mg q2w	All Active Doses	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ADA Analysis Set	116 (100%)	114 (100%)	118 (100%)	57 (100%)	61 (100%)	232 (100%)	348 (100%)
Negative [a]	114 (98.3%)	114 (100%)	112 (94.9%)	54 (94.7%)	58 (95.1%)	226 (97.4%)	340 (97.7%)
Treatment-boosted Response	0	0	0	0	0	0	0
Treatment-emergent Response	2 (1.7%)	0	6 (5.1%)	3 (5.3%)	3 (4.9%)	6 (2.6%)	8 (2.3%)
Persistent	0	0	1 (0.8%)	0	1 (1.6%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Transient	1 (0.9%)	0	3 (2.5%)	2 (3.5%)	1 (1.6%)	3 (1.3%)	4 (1.1%)
Indeterminate	1 (0.9%)	0	2 (1.7%)	1 (1.8%)	1 (1.6%)	2 (0.9%)	3 (0.9%)

AD = atopic dermatitis; ADA = anti-drug antibody; CSR = clinical study report; q2w = every 2 weeks; q4w = every 4 weeks; TCS = topical corticosteroid.
n = number of patients contributing to each category.
a Includes both negative and pre-existing (Pre+) responses.
Source: Module 5.3.5.1 R668-AD-1652 Primary analysis CSR Appendix 5.

表 18 - ADA Category and Maximum Titer Category in Non-Japanese Children ≥6 to <12 Years of Age with Severe AD (Study R668-AD-1652)

Maximum ADA Titer Category	Placebo + TCS	Dupilumab + TCS					Overall
		300 mg q4w	100 or 200 mg q2w	200 mg q2w	100 mg q2w	All Active Doses	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ADA Analysis Set	116 (100%)	114 (100%)	118 (100%)	57 (100%)	61 (100%)	232 (100%)	348 (100%)
Negative [a]	114 (98.3%)	114 (100%)	112 (94.9%)	54 (94.7%)	58 (95.1%)	226 (97.4%)	340 (97.7%)
Treatment-boosted Response	0	0	0	0	0	0	0
Treatment-emergent Response	2 (1.7%)	0	6 (5.1%)	3 (5.3%)	3 (4.9%)	6 (2.6%)	8 (2.3%)

Maximum ADA Titer Category	Placebo + TCS	Dupilumab + TCS					Overall
		300 mg q4w	100 or 200 mg q2w	200 mg q2w	100 mg q2w	All Active Doses	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Low (<1,000)	2 (1.7%)	0	6 (5.1%)	3 (5.3%)	3 (4.9%)	6 (2.6%)	8 (2.3%)
Moderate (1,000 to 10,000)	0	0	0	0	0	0	0
High (>10,000)	0	0	0	0	0	0	0

AD = atopic dermatitis; ADA = anti-drug antibody; CSR = clinical study report; q2w = every 2 weeks; q4w = every 4 weeks; TCS = topical corticosteroid.
n = number of patients contributing to each category.
a Includes both negative and pre-existing (Pre+) responses.
Source: Module 5.3.5.1 R668-AD-1652 Primary analysis CSR Appendix 5.

6 歳以上 12 歳未満の児童の被験者におけるデュピルマブの免疫原性プロファイルについて、以下の 2 つの結論が導かれた。

1. R668-AD-1652 試験では、q2w 又は q4w でデュピルマブを投与したときの治験薬投与下で発現した ADA の発現割合で評価したデュピルマブの免疫原性は低く、いずれも低抗体価の ADA 反応で、6 歳以上 12 歳未満の児童の被験者において免疫原性はデュピルマブの有効性又は安全性に大きな影響を及ぼさなかった。
2. R668-AD-1434 試験では、12 歳以上 18 歳未満の思春期の被験者と同様に、（デュピルマブ単回投与後の 8 週間以上にわたる投与中断のため）高抗体価の ADA 反応を示し、したがってデュピルマブの血清中濃度が低下した 6 歳以上 12 歳未満の児童の被験者において 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、デュピルマブ（2 mg/kg 又は 4 mg/kg qw）の継続投与によって ADA 抗体価が経時的に低下し、それに伴ってデュピルマブの血清中濃度が上昇したことが示された。試験を通した継続投与により、これらの被験者では EASI スコアのベースラインからの変化率で評価した有効性もおおむね改善した（R668-AD-1434 試験及び R668-AD-1412 試験のデータに基づく）。

4.1.1.5 生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の日本人以外のアトピー性皮膚炎被験者

海外試験である R668-AD-1539 試験 Part B では、デュピルマブ 200 mg 若しくは 300 mg、又はプラセボを q4w で反復投与された生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の被験者における治験薬投与下で発現した ADA の発現割合は低かった。デュピルマブが投与された被験者のうち、治験薬投与下で発現した ADA が認められた被験者は 1/74 名（1.4%）のみであった（表 19）。当該被験者の ADA 反応は低抗体価で判定不能な ADA であり（表 20）、NAb 陰性であった。R668-AD-1539 試験 Part B では、治験薬投与下で増強した ADA は認められなかった。

R668-AD-1539 試験 Part B で治験薬が投与された被験者 161 名のうち、生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の被験者 144 名が OLE 試験である R668-AD-1434 試験に組み入れられた。本 OLE 試験では、全ての被験者が 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）の体重に基づく固定用量でデュピルマブの投与を開始又は継続した。中間解析の時点で利用可能なデータでは、R668-AD-1539 試験 Part B から移行した生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の被験者では、治験薬投与下で発現した ADA の発現割合は依然として低く、治験薬投与下で発現した ADA は 2/116 名（1.7%）に認められた。当該 2 名は低抗体価で判定不能な ADA 反応であり、NAb 陰性であった（Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 Third-step analysis CSR [Section 11.1]）。

表 19 - Summary of ADA Status and ADA Category by Treatment Group in Non-Japanese Children ≥6 Months to <6 Years of Age with Moderate-to-severe AD (Study R668-AD-1539 Part B)

ADA Status and Category	Placebo + TCS	Dupilumab + TCS			Overall
		200 mg q4w	300 mg q4w	Combined	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ADA Analysis Set	69 (100%)	24 (100%)	50 (100%)	74 (100%)	143 (100%)
Negative	67 (97.1%)	24 (100%)	49 (98.0%)	73 (98.6%)	140 (97.9%)
Pre-existing Immunoreactivity	2 (2.9%)	0	0	0	2 (1.4%)
Treatment-Boosted Response	0	0	0	0	0
Treatment-Emergent Response	0	0	1 (2.0%)	1 (1.4%)	1 (0.7%)

AD = atopic dermatitis; ADA = anti-drug antibody; CSR = clinical study report; q4w = every 4 weeks; TCS = topical corticosteroid.
Note: See Section 1.2.5 for definitions of ADA categories.
Source: Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part B CSR Appendix 16.1.15.

表 20 - ADA Category and Maximum Titer Category in Non-Japanese Children ≥6 Months to <6 Years of Age with Moderate-to-severe AD (Study R668-AD-1539 Part B)

Maximum ADA Titer Category	Placebo + TCS	Dupilumab + TCS			Overall
		200 mg q4w	300 mg q4w	Combined	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ADA Analysis Set	69 (100%)	24 (100%)	50 (100%)	74 (100%)	143 (100%)
Treatment-emergent					
Persistent	0	0	0	0	0
Transient	0	0	0	0	0

Maximum ADA Titer Category	Placebo + TCS	Dupilumab + TCS			Overall
		200 mg q4w	300 mg q4w	Combined	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Indeterminate	0	0	1 (2.0%)	1 (1.4%)	1 (0.7%)
Treatment-emergent and Treatment-boosted					
Low (<1,000)	0	0	1 (2.0%)	1 (1.4%)	1 (0.7%)
Moderate (1,000 to 10,000)	0	0	0	0	0
High (>10,000)	0	0	0	0	0

AD = atopic dermatitis; ADA = anti-drug antibody; CSR = clinical study report; q4w = every 4 weeks; TCS = topical corticosteroid.
Note: See Section 1.2.5 for definitions of ADA categories.
Source: Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part B CSR Appendix 16.1.15.

海外 OLE 試験である R668-AD-1434 試験で得られた生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人以外の小児 AD 被験者における ADA の発現割合については 2.1.7 項に記載した。

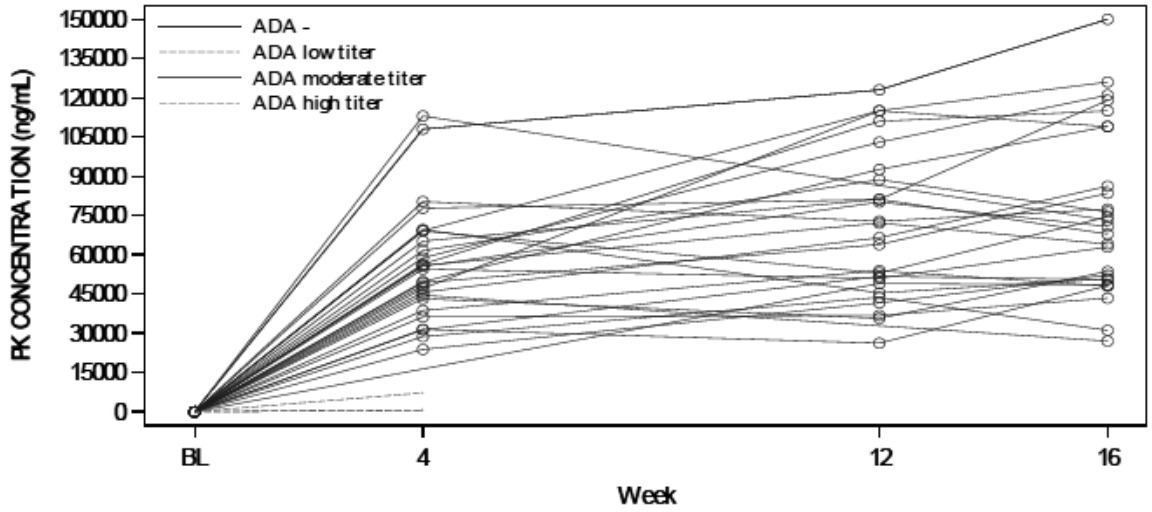
異なる集団全体でデュピルマブの免疫原性を比較することには限界があるが、初回用量の投与の有無を問わずデュピルマブを 16 週間投与したときの治験薬投与下で発現した ADA、持続性 ADA 反応、高抗体価の ADA 反応及び NAb 反応に関して、生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人小児 AD 被験者における発現割合は、海外試験全体での日本人以外の小児 AD 被験者のおける発現割合の範囲内であった（治験薬投与下で発現した ADA：日本人 6.7%及び日本人以外 1.4%～16.0%、持続性 ADA 反応：日本人 0%及び日本人以外 0%～2.5%、高抗体価の ADA 反応：日本人 0%及び日本人以外 0%、NAb 反応：日本人 3.3%及び日本人以外 0%～7.5%）。

4.1.2 抗デュピルマブ抗体の影響

4.1.2.1 生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人小児アトピー性皮膚炎被験者

血清中デュピルマブ濃度に対する ADA の影響について、平均値及び個々の濃度－時間プロファイルの図によって評価した。ADA 陽性被験者の個々のデュピルマブ濃度は、ADA 陰性被験者で得られた濃度よりも低かった（図 19）。ADA 陽性被験者 2 名で Week 4 にデュピルマブの曝露量が著しく低下した。これは、いずれの被験者も治験薬を投与中止する前にデュピルマブを 1 回のみ投与されていたことで部分的に説明できる可能性がある。

図 19 - Individual Serum Concentration of Dupilumab Over Time by Peak Post-baseline ADA Titer Category in Japanese Pediatric Patients (Study EFC16823) - PK Population



Note: Current data cutoff: [redacted]20[redacted]
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16823/CSR_01/REPORT/PGM/pk_ind_serum_dupi_a_f_i.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pk_ind_serum_dupi_a_f_i.rtf (25APR2022 7:49)

ADA 陽性が認められた被験者で、有効性の欠如又は消失の明らかなエビデンスは認められなかった。ADA 陽性被験者の安全性プロファイルは、ADA 陰性被験者の安全性プロファイルと同様であると考えられた（Module 2.7.4 [5.3.2 項]）。治験薬投与下で発現した ADA が認められた被験者は少なく、ADA の潜在的な影響に関する意義のある結論を導くことはできなかった。

4.1.2.2 成人アトピー性皮膚炎被験者

ADA 陽性被験者のデュピルマブ濃度の分布は、ADA 陰性被験者で見られた濃度分布の範囲内であった。Week 16 で高抗体価の ADA 陽性を示し、NAb 陽性であった 300 mg qw でデュピルマブを投与された被験者 2 名で、ADA の発現と経時的な有効性の消失に関連する血清中デュピルマブ濃度の経時的な低下が見られた。高抗体価の ADA 反応を示した被験者を除き、NAb は有効性の消失と概して関連していなかった。臨床的に意義のある高抗体価の ADA 反応が認められた被験者は 4 名であった。このうち 2 名で血清病又は血清病様反応が認められた（成人 AD 承認申請資料 Module 2.7.2 の 4.1 項）。

4.1.2.3 12 歳以上 18 歳未満の思春期の日本人以外のアトピー性皮膚炎被験者

デュピルマブ 200 mg q2w 及び 300 mg q4w 投与では、ADA 陽性及び NAb 陽性被験者の薬物濃度－時間プロファイルは ADA 陰性及び NAb 陰性被験者で見られた薬物濃度－時間プロファイルの範囲内であった。全体的に、個々のプロファイルの精査により、ADA／NAb 陽性反応、薬物濃度及び薬物効果との間に明らかな相関は認められず、12 歳以上 18 歳未満の思春期の被験者における免疫原性プロファイルは成人被験者での免疫原性プロファイルと同様であることが示された。

4.1.2.4　6 歳以上 12 歳未満の児童の日本人以外のアトピー性皮膚炎被験者

R668-AD-1652 試験では、免疫原性がデュピルマブの曝露量又は奏効に対して臨床的に意義のある影響を及ぼす明確なエビデンスは認められなかった。デュピルマブ q2w＋TCS 群における ADA 陽性及び NAb 陽性被験者の個々の薬物濃度－時間プロファイルは、ADA 陰性及び NAb 陰性被験者で見られた薬物濃度－時間プロファイルの範囲内であった。

4.1.2.5　生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の日本人以外のアトピー性皮膚炎被験者

R668-AD-1539 試験 Part B では、治験薬投与下で発現した ADA の発現割合が低かったため、免疫原性と機能性デュピルマブ濃度との間の関係を評価することはできなかった。

全年齢層での併合 Pop PK 解析により、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（2.2 項）。デュピルマブを 200 mg q4w 又は 300 mg q4w で投与された生後 6 か月以上及び 6 歳未満の乳幼児の中等症から重症の AD 被験者におけるデュピルマブの免疫原性は低く、これらの被験者におけるデュピルマブの曝露量に対する免疫原性の影響は最小限であった。

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。

5　全体的な結論

生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人小児 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。日本人成人 AD 被験者にデュピルマブを 300 mg q2w で投与したときと比較して、日本人小児被験者におけるデュピルマブの C_{trough} の平均値は、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。また、成人 AD 被験者にデュピルマブを 300 mg q2w で投与したときと比較して、日本人以外の小児被験者における $C_{max,ss}$ の平均値は、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。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、$C_{max,ss}$ の分布の上限も同程度であった。

体重及び成熟度（出生後年齢）の影響を含む最終 Pop PK モデルにより、全ての年齢層及び集団（日本人及び日本人以外）についてデュピルマブの PK が適切に示された。

低年齢の被験者に見られるクリアランスの年齢に関連する違いは、生理学的発達及び臓器の成熟度（加齢に伴うクリアランスの増加）によって説明された。本モデルに基づき、小児の被験者は約 6 歳までに該当する体重におけるクリアランスの最大値の 95%以上に達すると推定された。6 歳以上の被験者では、年齢はデュピルマブの PK に対する重要な共変量ではなかった。生後 6 か月以上 6 歳未満の乳幼児の被験者におけるクリアランスは、より高年齢の被験者での相対成長率の値から予側されたものより低かったが、体重に基づく固定用量の更なる調整は不要であった。また、小児及び成人 AD 被験者のいずれにおいても、人種はデュピルマブの PK に臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった。

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。

日本人小児被験者における血清中 TARC 濃度は Week 4 までに速やかに低下し、16 週間の投与期間にわたって低値を維持した。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 歳未満の乳幼児の被験者間で、同様の TARC 濃度の低下が見られた。生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人小児被験者、並びに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、用法・用量別の TARC プロファイルは同様であった。

EFC16823 試験の有効性の結果、生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人小児 AD 被験者において、デュピルマブはプラセボと比較して統計的に有意かつ臨床的に意義のある有効性を示した。

海外試験では、Week 16 でのデュピルマブの C_{trough} 値の上昇と、IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合の上昇、EASI-75 を達成した被験者の割合の上昇、EASI スコアのベースラインからの変化率の改善、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の改善との間に正の E-R 関係が見られた。一方、「結膜炎」についての曝露－安全性解析では、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相関は見られなかった。

同様に、記述的 PK/PD 解析では、日本人小児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。生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人小児 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 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
- 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 15 kg 以上 30 kg 未満の患者：300 mg q4w（初回用量なし）
- 体重が 5 kg 以上 15 kg 未満の患者：200 mg q4w（初回用量なし）

6 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 IAG, 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 schoolchildren. 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 NMH, 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. Kamal MA, Kovalenko P, Kosloski MP, Srinivasan K, Zhang Y, Rajadhyaksha M, et al. The Posology of Dupilumab in Pediatric Patients With Atopic Dermatitis. Clin Pharmacol Ther. 2021;110(5):1318-28.
25. Isojima T, Kato N, Ito Y, Kanzaki S, Murata M. Growth standard charts for Japanese children with mean and standard deviation (SD) values based on the year 2000 national survey. Clin Pediatr Endocrinol. 2016;25(2):71–6.
26. 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.
27. Mahmood I. Prediction of Clearance of Monoclonal and Polyclonal Antibodies and Non-antibody Proteins in Children: Application of Allometric Scaling. Antibodies (Basel). 2020;9:1-11.

7 付録

表 21 - Summary of Global Clinical Studies Included in the Integrated Pop PK Analysis (R668-PK-21194-SR-01V1)

Study Number	Phase	Dupilumab Treatment Groups	Duration of Treatment	Population	PK Samples
R668-AS-0907	1	IV: 1, 3, 8, 12 mg/kg SC: 150, 300 mg	Single dose	Healthy adults	Dense sampling
R668-HV-1108	1	SC: 300 mg	Single dose	Healthy adults	Dense sampling
TDU12265	1	SC: 75, 150, 300, 600 mg	Single dose	Healthy adults	Dense sampling
PKM12350	1	SC 300 mg	Single dose	Healthy adults	Dense sampling
PKM14161	1	SC 300 mg	Single dose	Healthy adults	Dense sampling
PKM14271	1	SC 200 mg	Single dose	Healthy adults	Dense sampling
R668-AD-0914	1b	SC: 75, 150, 300 mg qw	4 weeks	Adult AD patients	Sparse sampling
R668-AD-1026	1b	SC: 150, 300 mg qw	4 weeks	Adult AD patients	Sparse sampling
R668-AD-1607 [a] (Part: A and B)	1b	Part A: SC 200 mg q2w; Part B: SC 300 mg q2w	12 weeks; 12 weeks	Adult and pediatric AD patients (≥12 years)	Sparse sampling
R668-AD-1117	2a	SC 300 mg qw	12 weeks	Adult AD patients	Sparse sampling
R668-AD-1121	2a	SC 300 mg qw	4 weeks	Adult AD patients	Sparse sampling
R668-AD-1412 (Part: A and B)	2a	Part A: SC 2, 4 mg/kg single dose (capped at 300 mg); Part B: SC 2, 4 mg/kg qw (capped at 300 mg)	Part A: single dose; Part B: 4 weeks	Pediatric AD patients (≥6 to <18 years)	Part A: Semi-sparse sampling; Part B: Sparse sampling
R668-AD-1021	2b	SC 100 mg q4w or 200 mg q2w, with a loading dose of 400 mg SC 300 mg qw, q2w, or q4w, with a loading dose of 600 mg	16 weeks	Adult AD patients	Sparse sampling
R668-AD-1307	2b	SC 200 mg qw, with a loading dose of 400 mg	16 weeks	Adult AD patients	Sparse sampling
R668-AD-1314	2	SC 300 mg qw, with a loading dose of 600 mg	16 weeks	Adult AD patients	Sparse sampling

Study Number	Phase	Dupilumab Treatment Groups	Duration of Treatment	Population	PK Samples
R668-AD-1539 *a* (Part: A and B)	2/3	Part A (Phase 2): SC 3 or 6 mg/kg single dose; Part B (Phase 3): SC 200 mg q4w (BW ≥5 kg to <15 kg) SC 300 mg q4w (BW ≥15 kg to <30 kg)	Part A: single dose Part B: 16 weeks	Pediatric AD patients (≥6 months to <6 years)	Sparse sampling
R668-AD-1224 (Chronos)	3	SC 300 mg qw or q2w, with a loading dose of 600 mg	52 weeks	Adult AD patients	Sparse sampling
R668-AD-1334 (SOLO 1)	3	SC 300 mg qw or q2w, with a loading dose of 600 mg	16 weeks	Adult AD patients	Sparse sampling
R668-AD-1415 (SOLO-CONTINUE) *a,b*	3	SC 300 mg qw, q2w, q4w, or q8w	36 weeks	Adult AD patients *b*	Sparse sampling
R668-AD-1416 (SOLO 2)	3	SC 300 mg qw or q2w, with a loading dose of 600 mg	16 weeks	Adult AD patients	Sparse sampling
R668-AD-1526	3	SC 200 mg q2w (BW <60 kg) with a loading dose of 400 mg SC 300 mg q2w (BW ≥60 kg) with a loading dose of 600 mg SC 300 mg q4w (regardless of BW) with a loading dose of 600 mg	16 weeks	Pediatric AD patients (≥12 to <18 years)	Sparse sampling
R668-AD-1652	3	SC 100 mg q2w (BW ≥15 kg to <30 kg) with a loading dose of 200 mg SC 200 mg q2w (BW ≥30 kg) with a loading dose of 400 mg SC 300 mg q4w (BW ≥15 kg) with a loading dose of 600 mg	16 weeks	Pediatric AD patients (≥6 to <12 years)	Sparse sampling

AD = atopic dermatitis; BW = body weight; IV = intravenous; PK = pharmacokinetic(s); Pop PK = population pharmacokinetics; q2w = every 2 weeks; q4w = every 4 weeks; q8w = every 8 weeks; qw = once weekly; SC = subcutaneous.

a Studies R668-AD-1415, R668-AD-1539 (Part A and Part B), and R668-AD-1607 have not been included in prior population PK analyses.

b Patients were eligible to enroll in R668-AD-1415 after completing R668-AD-1334 or R668-AD-1416 and satisfying appropriate inclusion/exclusion criteria.

表 22 - Descriptive Statistics of Concentrations of Dupilumab in Serum at Week 16 in Adult and Adolescent AD Patients Receiving Dupilumab 300 mg q2w (Studies R668-AD-1334 and R668-AD-1416 for Adults, and R668-AD-1526 for Adolescents) - PK Analysis Set

	C_{trough} at Week 16 (mg/L)						
	n	**Mean (SD)**	**Min**	**Q1**	**Median**	**Q3**	**Max**
IGA at baseline in adults							
3	228	77.3 (39.8)	0.0393	52.3	74.6	103	204
4	214	71.6 (40.9)	0.0390	44.8	69.1	96.5	363
IGA at baseline in adolescents							
3	35	59.0 (26.4)	0	39.9	53.3	82.5	112
4	41	50.6 (27.5)	0	33.8	48.1	67.9	107

AD = atopic dermatitis; IGA = Investigator's Global Assessment; max = maximum; min = minimum; PK = pharmacokinetic(s); Q = quartile; q2w = every 2 weeks; SD = standard deviation.
n = number of patients contributing to each category.

表 23 - Comparison of Dupilumab Trough Concentrations in Children ≥6 Months to <6 Years of Age at Week 16 in Studies R668-AD-1539 Part B and R668-AD-1434 by Dupilumab Regimen and Treatment Gap

	Dupilumab 200 mg q4w				**Dupilumab 300 mg q4w**			
	R668-AD-1539 Part B (N=8)		**R668-AD-1434 (N=8)**		**R668-AD-1539 Part B (N=16)**		**R668-AD-1434 (N=16)**	
Treatment gap	**n**	**Mean (SD)**	**n**	**Mean (SD)**	**n**	**Mean (SD)**	**n**	**Mean (SD)**
<6 weeks	6	137 (40.4)	6	146 (34.1)	11	92.3 (32.6)	11	96.8 (21.1)
≥6 to ≤13 weeks	2	29.5 (41.7)	2	75.9 (5.8)	5	118 (41.8)	5	113 (48.3)

LLOQ = lower limit of quantification; q4w = every 4 weeks; SD = standard deviation.
N = number of patients at Week 16; n = number of patients contributing to each category.
Note: Concentrations below the LLOQ were set to zero. Treatment gap is duration between last dose in study R668-AD-1539 Part B and first dose in study R668-AD-1434. Data shown for patients that received dupilumab 200 mg q4w or 300 mg q4w in both R668-AD-1539 Part B and R668-AD-1434 at the same dose level; patients that received placebo in R668-AD-1539 Part B are not presented. One patient in the 200 mg q4w group with a treatment gap of ≥6 to ≤13 weeks discontinued study drug prior to Week 16 in R668-AD-1539 Part B, and resumed treatment in R668-AD-1434.

表 24 - Summary of Dupilumab Doses Evaluated Across Age Groups in the Atopic Dermatitis Clinical Program

Study	**Population**	**Dupilumab Dose Regimen Evaluated in Clinical Studies**						
		300 mg qw	**300 mg q2w**	**200 mg q2w**	**300 mg q4w**	**200 mg q4w**	**100 mg q2w**	**100 mg q4w**
R668-AD-1334	Adults	√ *a*	√ *a*					
R668-AD-1416	Adults	√ *a*	√ *a*					

Study	Population	Dupilumab Dose Regimen Evaluated in Clinical Studies						
R668-AD-1021	Adults	√ *a*	√ *a*	√ *b*	√ *a*			√ *b*
R668-AD-1224	Adults	√ *a*	√ *a*					
R668-AD-1526	Adolescents ≥12 to <18 years		√ *a* (if ≥60 kg)	√ *b* (if <60 kg)	√ *a* (regardless of weight)			
R668-AD-1652	Children ≥6 to <12 years			√ *b* (if ≥30 kg)	√ *a* (regardless of weight)		√ *c* (if <30 kg)	
R668-AD-1539 Part B	Children ≥6 months to <6 years				√ *d* (if ≥15 to <30 kg)	√ *d* (if ≥5 to <15 kg)		
EFC16823	Children and Adolescents ≥6 months to <18 years		√ *a* (if ≥60 kg)	√ *b* (if ≥30 to <60 kg)	√ *d* (if ≥15 to <30 kg)	√ *d* (if ≥5 to <15 kg)		

q2w = every 2 weeks; q4w = every 4 weeks; qw = once weekly.

a Loading dose of 600 mg on Day 1.

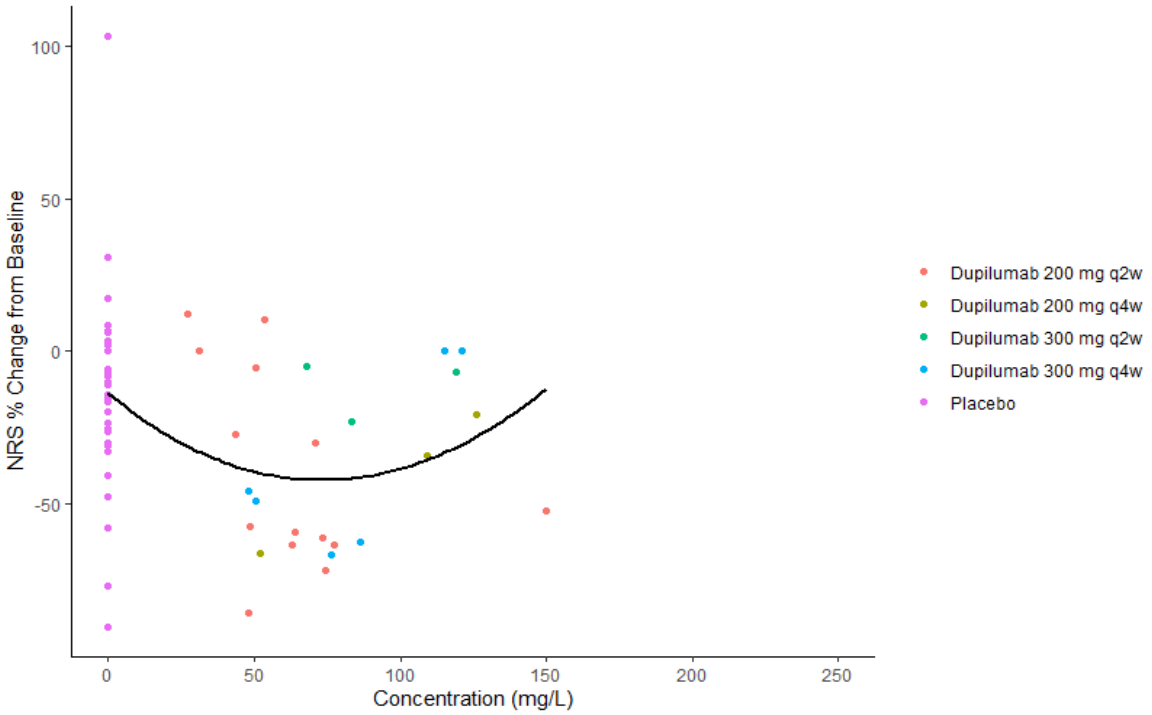
b Loading dose of 400 mg on Day 1.

c Loading dose of 200 mg on Day 1.

d No loading dose.

Note: Children ≥6 months to <6 years also received a single dose of dupilumab 3 or 6 mg/kg in R668-AD-1539 Part A.

図 20 - Scatter Plot of Weekly Average of Daily Worst Scratch NRS Percent Change from Baseline Versus Dupilumab C_{trough} at Week 16 in Japanese Pediatric Patients with AD by Treatment Group (Study EFC16823)



AD = atopic dermatitis; NRS = numerical rating scale; q2w = every 2 weeks; q4w = every 4 weeks.

サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部－臨床概要

2.7.3 臨床的有効性の概要（小児アトピー性皮膚炎）

Total number of pages: 129

目　　次

2.7.3 臨床的有効性の概要（小児アトピー性皮膚炎） **1**

目　　次 **2**

表 目 次 **6**

図 目 次 **8**

略号と用語の定義 **10**

1　　背景及び概観 **12**

1.1　　緒言 12

1.1.1　　有効性評価に用いた臨床開発プログラムの概観 15

1.1.2　　臨床的有効性の要約の構成 15

1.2　　試験の方法 16

1.2.1　　試験の目的 18

1.2.2　　試験のデザイン 19

1.2.2.1　EFC16823 試験：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試験 20

1.2.2.2　R668-AD-1526 試験：12 歳以上 18 歳未満の患者を対象とした海外試験 24

1.2.2.3　R668-AD-1652 試験：6 歳以上 12 歳未満の患者を対象とした海外試験 25

1.2.2.4　R668-AD-1539 試験 Part B：生後 6 か月以上 6 歳未満の患者を対象とした海外試験 26

1.2.3　　有効性評価及びパラメータ 28

1.2.3.1　EASI、そう痒に関する NRS 及び IGA 28

1.2.3.2　他の有効性評価 32

1.2.4　　データ解析の考察 33

1.2.4.1　解析対象集団 34

1.2.4.2　統計解析手法 34

2　　個々の試験結果の要約 **37**

2.1　　第 3 相二重盲検試験 45

2.1.1　　EFC16823 試験の二重盲検のランダム化投与期間 : 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試験 45

2.1.1.1 被験者の内訳 45
2.1.1.2 被験者集団の人口統計学的特性及びその他の特性 50
2.1.1.3 有効性の結果 57
2.1.1.4 ADA と有効性の潜在的な関連性に関する解析 63
2.1.2 R668-AD-1526 試験：12 歳以上 18 歳未満の患者を対象とした海外試験 63
2.1.2.1 被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 63
2.1.2.2 有効性の結果 63
2.1.3 R668-AD-1652 試験：6 歳以上 12 歳未満の患者を対象とした海外試験 66
2.1.3.1 被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 66
2.1.3.2 有効性の結果 66
2.1.4 R668-AD-1539 試験 Part B：生後 6 か月以上 6 歳未満の患者を対象とした海外試験 69
2.1.4.1 被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 70
2.1.4.2 有効性の結果 70
2.2 第 3 相非盲検試験 73
2.2.1 EFC16823 試験の OLE 期間 73
2.2.1.1 被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 73
2.2.1.2 有効性の結果 73
2.2.2 R668-AD-1434 試験 73
2.2.2.1 12 歳以上 18 歳未満の被験者 74
2.2.2.2 6 歳以上 12 歳未満の被験者 78
2.2.2.3 生後 6 か月以上 6 歳未満の被験者 80
2.3 その他の試験 83
2.3.1 R668-AD-1412 試験 83
2.3.1.1 12 歳以上 18 歳未満の被験者 83
2.3.1.2 6 歳以上 12 歳未満の被験者 85
2.3.2 R668-AD-1539 試験 Part A 87
2.3.2.1 被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 87
2.3.2.2 有効性の結果 88
3 全試験を通しての結果の比較と解析 89
3.1 治験対象集団 89
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 92
3.3 部分集団における結果の比較 101
3.3.1 有効性の部分集団解析：体重 101

3.3.2 有効性の部分集団解析：年齢 101

4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 102

4.1 生後 6 か月以上 18 歳未満の患者を対象とした国内第 3 相試験における用法・用量 102

4.2 推奨用法・用量を支持する有効性データ 102

5 効果の持続、耐薬性 106

5.1 EASI-75 を達成した被験者の割合 106

5.1.1 EFC16823 試験：各来院時での EASI-75 を達成した被験者の割合 106

5.1.2 R668-AD-1434 試験：各来院時での EASI-75 を達成した被験者の割合 107

5.1.2.1 12 歳以上 18 歳未満の被験者：R668-AD-1434 試験の各来院時での R668-AD-1412 試験のベースラインからの変化 107

5.1.2.2 6 歳以上 12 歳未満の被験者：R668-AD-1434 試験の各来院時での R668-AD-1412 試験のベースラインからの変化 108

5.1.2.3 生後 6 か月以上 6 歳未満の被験者：R668-AD-1434 試験の各来院時での R668-AD-1539 試験 Part A のベースラインからの変化 109

5.2 EASI スコアのベースラインからの平均変化率 110

5.2.1 EFC16823 試験：各来院時での EASI スコアのベースラインからの平均変化率 110

5.2.2 R668-AD-1434 試験：各来院時での EASI スコアのベースラインからの平均変化率 112

5.2.2.1 12 歳以上 18 歳未満の被験者：R668-AD-1434 試験の各来院時での R668-AD-1412 試験のベースラインからの変化 112

5.2.2.2 6 歳以上 12 歳未満の被験者：R668-AD-1434 試験の各来院時での R668-AD-1412 試験のベースラインからの変化 113

5.2.2.3 生後 6 か月以上 6 歳未満の被験者：R668-AD-1434 試験の各来院時での R668-AD-1539 試験 Part A のベースラインからの変化 114

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 115

5.3.1 EFC16823 試験：6 歳以上 12 歳未満の被験者における各来院時でのかゆみ 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 115

5.3.2 R668-AD-1434 試験：6 歳以上 12 歳未満の被験者における各来院時でのかゆみ 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 116

5.4 IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合 117

5.4.1 EFC16823 試験：各来院時での IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合 117

5.4.2 R668-AD-1434 試験：各来院時での IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合 118

5.4.2.1 12 歳以上 18 歳未満の被験者：R668-AD-1434 試験の各来院時での R668-AD-1412 試験のベースラインからの変化 118
5.4.2.2 6 歳以上 12 歳未満の被験者：R668-AD-1434 試験の各来院時での R668-AD-1412 試験のベースラインからの変化 120
5.4.2.3 生後 6 か月以上 6 歳未満の被験者：R668-AD-1434 試験の各来院時での R668-AD-1539 試験 Part A からの変化 121

6 有効性の全般的結論 123

7 参考文献 125

8 付録 129

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 - 小児 AD 臨床開発プログラムにおける第 3 相試験間の試験デザインの比較 20

表 3 - EFC16823 試験の主要評価項目及び重要な副次評価項目 28

表 4 - 生後 6 か月以上 18 歳未満の AD 患者を対象としたデュピルマブの有効性に関する臨床試験の概要（国内試験） 38

表 5 - 12 歳以上 18 歳未満の AD 患者を対象としたデュピルマブの有効性に関する臨床試験の概要（海外試験） 39

表 6 - 6 歳以上 12 歳未満の AD 患者を対象としたデュピルマブの有効性に関する臨床試験の概要（海外試験） 41

表 7 - 生後 6 か月以上 6 歳未満の AD 患者を対象としたデュピルマブの有効性に関する臨床試験の概要（海外試験） 43

表 8 - Participant Disposition - Study EFC16823 up to Week 24 46

表 9 - Participant Disposition - Study EFC16823 up to Week 52 48

表 10 - Demographics and Participant Characteristics at Baseline - Randomized Population - Study EFC16823 50

表 11 - Disease Characteristics at Baseline - Randomized Population - Study EFC16823 52

表 12 - Atopic or Allergic Disease History - Randomized Population - Study EFC16823 55

表 13 - Rescue Medications - Number of Participants by Category and Standardized Medication Name during the Randomized Treatment Period - Randomized Population - Study EFC16823 56

表 14 - Treatment Compliance of IMP Exposure during the Randomized Treatment Period - Safety Population - Study EFC16823 57

表 15 - Primary Endpoint Analysis: Proportion of Participants with EASI-75 at Week 16 by Treatment Group - ITT Population - Study EFC16823 58

表 16 - Key Secondary Endpoint Analysis: Percent Change in EASI (%EASI) Score Change from Baseline to Week 16 by Treatment Group - ITT Population - Study EFC16823 59

表 17 - Key Secondary Endpoint Analysis: Percent Change from Baseline to Week 16 in Weekly Average of Daily Worst Itch NRS for Participants Aged ≥6 Years to <12 Years Old by Treatment Group - ITT Population - Study EFC16823 60

表 18 - Key Secondary Endpoint Analysis: Proportion of Participants with IGA 0 or 1 at Week 16 by Treatment Group - ITT Population - Study EFC16823 61

表 19 - Summary of Key Efficacy Results for Study R668-AD-1526 - FAS 65

表 20 - Summary of Key Efficacy Results for Study R668-AD-1652 - FAS 68

表 21 - Summary of Efficacy Results for Study R668-AD-1652 by Baseline Weight Group - FAS 69

表 22 - Summary of Key Efficacy Results for Study R668-AD-1539 - Part B (FAS) 72

表 23 - Summary of Key Efficacy Results for Study R668-AD-1434 - SAF (Pediatric Participants Aged 12 to <18 Years Receiving Weight-Based Dosing Under Original Protocol, N=36) 76

表 24 - Summary of Key Efficacy Results for Study R668-AD-1434 - SAF (Pediatric Participants Aged 6 to <12 Years of Age Receiving Weight-Based Dosing (2 mg/kg qw or 4 mg/kg qw) Under Original R668-AD-1434 Protocol, N=33) 79

表 25 - Summary of Key Efficacy Results for Pediatric Participants Aged 6 Months to <6 Years While on Weight-Based Dosing (3 mg/kg qw or 6 mg/kg qw) in Study R668-AD-1434 - (SAF - Participants Who Rolled Over from Study R668-AD-1539 Part A - Under Amendment 3) 82

表 26 - Summary of Key Efficacy Parameters for Study R668-AD-1412 - SAF (Participants Aged 12 to <18 Years) 84

表 27 - Summary of Key Efficacy Results for Study R668-AD-1412 - SAF (Participants Aged 6 to <12 Years of Age) 86

表 28 - Summary of Key Efficacy Results for Study R668-AD-1539 Part A - SAF 88

表 29 - Comparison of Baseline Disease Characteristics in the Dupilumab Program between Japanese and Global Populations (6 Months to <6 Years, 6 to <12 Years, 12 to <18 Years, and Adults) 90

表 30 - 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 94

表 31 - Efficacy Results for Participants Age ≥6 Months to <2 Years in Study R668-AD-1539 - Part B (FAS, Age ≥6 Months to <2 Years) 101

表 32 - Supplementary Analyses: Proportion of Participants with EASI-75 at Week 16 All Observed Data Regardless of Rescue Medication or Procedure Use by Treatment Group - ITT Population Study EFC16823 129

図 目 次

図 1 - 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 97

図 2 - 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 98

図 3 - 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 99

図 4 - Forest Plot of Proportions 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..... 100

図 5 - Percent Change in EASI (%EASI) Score Change from Baseline by Visit for Participants Aged ≥6 Years to <12 Years Old with ≥15 to <30 kg at Baseline by Treatment Group - ITT Population - Study EFC16823103

図 6 - Percent Change from Baseline by Visit in Weekly Average of Daily Worst Itch NRS for Participants Aged ≥6 Years to <12 Years Old with ≥15 to <30 kg at Baseline by Treatment Group - ITT Population - Study EFC16823 104

図 7 - 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 106

図 8 - Proportion of Participants Achieving an EASI-75 Relative to Baseline of Study R668-AD-1412 at Each Visit - ≥12 to <18 Years of Age (SAF - Under Original Protocol) - Study R668-AD-1434 108

図 9 - Proportion (±SE) of Participants Achieving an EASI-75 Relative to Baseline of Study R668-AD-1412 at Each Visit - ≥6 to <12 Years of Age (SAF - Participants Who Received Weight-based Dosing Under Original R668-AD-1434 Protocol) - Study R668-AD-1434 109

図 10 - Proportion (±SE) of Participants Achieving EASI-75 Relative to Baseline of Study R668-AD-1539 Part A by Visit - ≥6 Months to <6 Years of Age (SAF - Participants Who Rolled Over from Study R668-AD-1539 Part A - Under R668-AD-1434 Protocol Amendment 3) - Study R668-AD-1434 110

図 11 - 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 111

図 12 - Median Percent Change (Q1 – Q3) in EASI Score from Baseline of the OLE - ≥12 to <18 Years of Age (SAF - Under Original Protocol) - Study R668-AD-1434 112

図 13 - Mean Percent Change (±SE) in EASI Score from Baseline of R668-AD-1412 - ≥6 to <12 Years of Age (SAF - Participants Who Received Weight-based Dosing Under Original R668-AD-1434 Protocol) - Study R668-AD-1434 113

図 14 - Mean Percent Change (±SE) in EASI Score from Baseline of Study R668-AD-1539 Part A - ≥6 Months to <6 Years of Age (SAF - Participants Who Rolled Over from Study R668-AD-1539 Part A - Under R668-AD-1434 Protocol Amendment 3) - Study R668-AD-1434 114

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 115

図 16 - Mean Percent Change (±SE) in Pruritus NRS Scores from Baseline of Study R668-AD-1412 - ≥6 to <12 Years of Age (SAF - Participants Who Received Weight-based Dosing Under Original R668-AD-1434 Protocol) - Study R668-AD-1434 117

図 17 - 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 118

図 18 - Proportion of Participants Achieving an IGA Score of 0 or 1 at Each Visit - ≥12 to <18 Years of Age (SAF - Under Original Protocol) - Study R668-AD-1434 119

図 19 - Proportion (±SE) of Participants Achieving an IGA Score of 0 or 1 at Each Visit - ≥6 to <12 Years of Age (SAF - Participants Who Received Weight-based Dosing Under Original R668-AD-1434 Protocol) - Study R668-AD-1434 121

図 20 - Proportion (±SE) of Participants Achieving IGA Score of 0 or 1 by Visit - ≥6 Months to <6 Years of Age (SAF - Participants Who Rolled Over from Study R668-AD-1539 Part A - Under R668-AD-1434 Protocol Amendment 3) - Study R668-AD-1434 122

略号と用語の定義

AD:	atopic dermatitis／アトピー性皮膚炎
ADA:	anti-drug antibody／抗薬物（デュピルマブ）抗体
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
CMH:	Cochran-Mantel-Haenszel
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
DFI:	Dermatitis Family Index
EASI:	Eczema Area and Severity Index
EU:	European Union／欧州連合
FAS:	full analysis set／最大の解析対象集団
FDA:	Food and Drug Administration／米国食品医薬品局
HADS:	Hospital Anxiety and Depression Scale／病院における不安と抑うつに関する質問票
HIV:	human immunodeficiency virus／ヒト免疫不全ウイルス
IDQOL:	Infants’ Dermatology Quality of Life
IGA:	Investigator’s Global Assessment／医師による全般評価
IgE:	immunogloblin E／免疫グロブリン E
IL-13:	interleukin-13／インターロイキン-13
IL-4:	interleukin-4／インターロイキン-4
ITT:	intent-to-treat
JAK:	Janus kinase／ヤヌスキナーゼ
LOCF:	last observation carry forward
MI:	multiple imputation／多重代入
MTX:	methotrexate／メトトレキサート
NRS:	numerical rating scale／数値評価スケール
OLE:	open-label extension／非盲検延長
PDE-4:	phosphodiesterase-4／ホスホジエステラーゼ-4
PK:	pharmacokinetic(s)／薬物動態
PMDA:	Phamaceuticals 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
PROMIS:	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System

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
SAF:	safety analysis set／安全性解析対象集団
SAP:	statistical analysis plan／統計解析計画書
SCORAD:	SCORing Atopic Dermatitis
SD:	standard deviation／標準偏差
SE:	standard error／標準誤差
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
Th1:	T-helper 1／1 型ヘルパーT
Th2:	T-helper 2／2 型ヘルパーT
ULN:	upper limit of normal／基準範囲上限
UVA:	ultraviolet A／紫外線 A
UVB:	ultraviolet B／紫外線 B
WOCF:	worst-observation carried forward

1　背景及び概観

1.1　緒言

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)。

小児 AD 患者に対して現在利用可能な治療法には重大な副作用がある。また、様々な全身性免疫抑制薬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。

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。

デュピルマブ（遺伝子組換え）（以下、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。

1.1.1 有効性評価に用いた臨床開発プログラムの概観

日本の小児 AD 患者に対する臨床開発プログラムは、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 歳未満の小児集団におけるデュピルマブの有効性及び安全性を評価するために計画された。本治験対象集団は米国皮膚科学会統一診断基準(2)に基づく AD を有する生後 6 か月以上 18 歳未満の被験者で構成され、これらの被験者は BSA の多く（10%超）を占める広範な AD の皮膚病変を有していた。また、そう痒（NRS スコアが 4 以上）を含む重度の AD 症状を有し、AD に対して外用薬では効果不十分であった。本治験対象集団は、全身療法の対象となる患者集団である。有効性評価には、AD の徴候の範囲及び重症度、AD の症状の重症度、並びに AD が被験者の QoL に及ぼす影響の測定を含めた（有効性評価を 1.2.3 項に示す）。

本申請における臨床データパッケージを表 1 に示す。国内第 3 相試験（EFC16823 試験）を生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人小児 AD 患者におけるデュピルマブ投与の有効性を支持する主要な臨床試験成績とした。本国内試験の成績は、16 週間の二重盲検下のランダム化投与期間、並びに Week 16 から Week 24（first-step analysis のカットオフ来院）まで及び Week 52（second-step analysis のカットオフ来院）までの OLE 期間から得られたデータで構成された。また、日本人と日本人以外の AD 患者の間で内因性因子及び外因性因子に本質的な違いがないことを踏まえ、16 週間投与の海外第 3 相試験（R668-AD-1526 試験[12 歳以上 18 歳未満]、R668-AD-1652 試験[6 歳以上 12 歳未満]及び R668-AD-1539 試験 Part B［生後 6 か月以上 6 歳未満］）をデュピルマブの有効性を支持する根拠として、並びに海外 OLE 試験（R668-AD-1434 試験）をデュピルマブの長期有効性を支持する根拠として提示する。

本申請を支持する EFC16823 試験の first-step analysis CSR は、全ての被験者がランダム化投与期間及び Week 24 来院（OLE 期間の 8 週時の来院）を完了した時点である 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ日に基づいている。First-step analysis CSR は、本治験の 16 週間のランダム化投与期間の主要な有効性及び安全性データに関する最終の結果とした。52 週間の長期有効性及び安全性データを示す EFC16823 試験の second-step analysis CSR は、全ての被験者が Week 52 来院（OLE 期間の 36 週時の来院）を完了した時点である 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ日に基づいている。その他の海外試験から得られたデータは、各年齢層（12 歳以上 18 歳未満、6 歳以上 12 歳未満、及び生後 6 か月以上 6 歳未満）の小児集団に対するデータカットオフ日に基づいている。

1.1.2 臨床的有効性の要約の構成

国内 EFC16823 試験の詳細を含む、第 3 相試験の試験デザインの概要を 1.2.2 項に示す。また、本 Module に含めた臨床試験の試験デザインを表 4 から表 7 に要約し、それぞれの CSR を Module 5.3.5.1 及び Module 5.3.5.2 に添付した。

国内試験及び海外試験の各治験の結果の要約を 2 項に示す。これらの試験は生後 6 か月以上 18 歳未満の小児被験者を対象に AD 治療としてデュピルマブを投与したときの有効性を評価することを目的に設計された。EFC16823 試験については治験対象集団、ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性、並びに有効性の結果も含めた。

EFC16823 試験と 16 週間投与の海外第 3 相試験（R668-AD-1526 試験、R668-AD-1652 試験及び R668-AD-1539 試験 Part B）の結果の比較を 3 項に示す。試験間の全体的な比較は可能であるが、各治験のデザインに違いがあることを考慮し（詳細は 1.2.2 項を参照）、これらの試験の併合データを用いた併合解析は実施しなかった。

本 Module で特に記載のない限り、有効性データの解析は各治験の最終版の SAP に従って実施した。部分集団解析（体重及び年齢）の要約は、生後 6 か月以上 2 歳未満の被験者における有効性の記述的解析を含め、3.3 項に示す。

推奨用法・用量を支持する有効性データの要約を 4.2 項に示す。

生後 6 か月以上 18 歳未満の AD 患者に対するデュピルマブ投与の長期有効性を支持するデータは、OLE 試験（R668-AD-1434 試験）で 52 週間以上投与された被験者、及び国内 EFC16823 試験の OLE 期間で Week 52 まで投与を受けた被験者から得られている。これらの試験の結果を 5 項に示す。

1.2 試験の方法

本 Module に記載した各治験のデザインの要約を表 1 に示す。

各治験の一覧表を Module [5.2]に示した。それぞれの試験の詳細は CSR に記載した。

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	対象集団	被験者数（計画／組入れ）	用法・用量
日本	3	EFC16823	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、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 生後 6 か月以上 18 歳未満	約 60 名／62 名	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

地域	開発の相	試験番号	試験デザイン／投与期間	対象集団	被験者数（計画／組入れ）	用法・用量
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	6 歳以上 12 歳未満：重症、12 歳以上 18 歳未満：中等症から重症	約 80 名／78 名	Part A：コホート 1 では 2 mg/kg、コホート 2 では 4 mg/kg を Day 1 に単回投与。 Part B：コホート 1 では 2 mg/kg qw、コホート 2 では 4 mg/kg qw を 4 週間の反復投与期間にわたって投与。
海外	3	R668-AD-1526	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、単独療法試験／16 週間	中等症から重症 12 歳以上 18 歳未満	約 240 名／251 名	デュピルマブ q2w 群：初回用量 400 mg 投与後、200 mg q2w（体重 30 kg 以上 60 kg 未満）、又は初回用量 600 mg 投与後、300 mg q2w（体重 60 kg 以上） 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	3	R668-AD-1652	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、TCS 併用試験／16 週間	重症 6 歳以上 12 歳未満	約 330 名／367 名	デュピルマブ q2w 群：初回用量 200 mg 投与後、100 mg q2w（体重 15 kg 以上 30 kg 未満）、又は初回用量 400 mg 投与後、200 mg q2w（体重 30 kg 以上） 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 生後 6 か月以上 6 歳未満	約 40 名／40 名	コホート 1A 及び 2A：3 mg/kg コホート 1B 及び 2B：6 mg/kg 単回投与
		R668-AD-1539 Part B	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、TCS 併用試験／16 週間	中等症から重症 生後 6 か月以上 6 歳未満	約 160 名／162 名	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

地域	開発の相	試験番号	試験デザイン／投与期間	対象集団	被験者数（計画／組入れ）	用法・用量
海外	3	R668-AD-1434[a]	OLE 試験（TCS 併用又は非併用）／本承認申請時：最長 2 年	中等症から重症 生後 6 か月以上 18 歳未満	NA／275 名（12 歳以上 18 歳未満） ＋368 名（6 歳以上 12 歳未満） ＋180 名（生後 6 か月以上 6 歳未満）[b]	6 歳以上 18 歳未満： 治験実施計画書初版に従い、被験者は 2 mg/kg qw 又は 4 mg/kg qw の投与を受けた。 治験実施計画書改訂第 1 版発効以降は、被験者は 300 mg q4w の投与を受けた。Week 16 で効果不十分であった場合は、増量規定（体重 60 kg 未満：200 mg q2w、体重 60 kg 以上：300 mg q2w）に基づき増量した。 生後 6 か月以上 6 歳未満： 治験実施計画書改訂第 3 版に従い、被験者は 3 mg/kg qw 又は 6 mg/kg qw の皮下投与を受けた。 治験実施計画書改訂第 4 版発効以降は、被験者は 200 mg q4w（体重 5 kg 以上 15 kg 未満）、300 mg q4w（体重 15 kg 以上 30 kg 未満）、又は 200 mg q2w（体重 30 kg 以上 60 kg 未満）の皮下投与を受けた。

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。

b R668-AD-1526 試験、R668-AD-1652 試験、R668-AD1539 試験、R668-AD-1412 試験及び R668-AD-1607 試験（第 1b 相試験）から移行した被験者を含む。

CSR：治験総括報告書、NA：該当なし、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

1.2.1 試験の目的

EFC16823 試験の主要目的は、日本人の生後 6 か月以上 18 歳未満の中等症から重症の AD 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を評価することであった。

R668-AD-1526 試験の主要目的は、12 歳以上 18 歳未満の中等症から重症の AD 患者を対象に、単独療法としてデュピルマブを 16 週間投与したときの有効性を検証することであった。

R668-AD-1652 試験の主要目的は、6 歳以上 12 歳未満の重症 AD 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を検証することであった。

R668-AD-1539 試験 Part B の主要目的は、生後 6 か月以上 6 歳未満の中等症から重症の AD 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を検証することであった。

本 Module に含めたその他の試験の主要目的は有効性の評価ではなかった（表 4～表 7）。その他の試験の主要目的は、それぞれの CSR（Module 5.3.5.1 及び Module 5.3.5.2）に記載した。

1.2.2 試験のデザイン

EFC16823 試験及び 16 週間投与の海外第 3 相試験（R668-AD-1526 試験、R668-AD-1652 試験及び R668-AD-1539 試験 Part B）の試験デザインの概要及び比較を本項に示す。

2 型サイトカインが重要な役割を担うという AD の基本的な病態生理は、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 歳未満の小児と成人で同様であることから、これらの年齢層の小児患者を対象とした試験では、成人を対象とした臨床試験と類似した試験デザインを用いた。生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人患者を対象とした EFC16823 試験で用いた用法・用量は、小児を対象とした海外試験で用いた用法・用量で認められた曝露量と同様の曝露量が得られるよう選択した。さらに、曝露－反応関係は、年齢層（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、成人）間、及び日本人集団と日本人以外の集団の間で類似することが予想された。

適格性基準、投与期間、併用可能薬及び救済治療、実施した有効性及び安全性評価、並びに評価した主要評価項目／重要な副次評価項目などの試験デザインの重要な要素は、デュピルマブの臨床開発プログラムの試験間でおおむね同様であった。デュピルマブの AD 患者を対象とした臨床開発プログラムの第 3 相試験間の主な試験デザインの違いを表 2 に要約し、以下に記載する。

- EFC16823 試験では、生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人患者を 1 つの試験に組み入れた。一方、海外第 3 相試験では試験ごとに 12 歳以上 18 歳未満、6 歳以上 12 歳未満、又は生後 6 か月以上 6 歳未満の患者を組み入れた。
- R668-AD-1526 試験（12 歳以上 18 歳未満）では、単独療法としてデュピルマブを投与した。一方、EFC16823 試験及び他の海外第 3 相試験では、TCS 併用下でデュピルマブを投与した。
- R668-AD-1652 試験（6 歳以上 12 歳未満）では、重症の AD 患者のみを組み入れた。一方、EFC16823 試験及び他の海外第 3 相試験では、中等症から重症の AD 患者を組み入れた。
- R668-AD-1539 試験 Part B（生後 6 か月以上 6 歳未満）では、low potency TCS 併用下でデュピルマブを投与した。一方、EFC16823 試験及び R668-AD-1652 試験では、medium potency TCS 併用下でデュピルマブを投与した。
- 「Pooled SOLO」は 18 歳以上の成人 AD 患者を対象とした本剤単独療法 2 試験の併合データである（結果の比較は 3 項を参照）。SOLO 1 試験（日本を含む国際共同第 3 相 R668-AD-1334 試験）及び SOLO 2 試験（海外第 3 相 R668-AD-1416 試験）では、単独療法としてデュピルマブを投与した（成人 AD に対する初回承認申請時にデータを提出済み）。一方、EFC16823 試験、R668-AD-1652 試験及び R668-AD-1539 試験 Part B では、TCS 併用下でデュピルマブを投与した。

さらに、6 歳以上 12 歳未満（R668-AD-1652 試験）及び 12 歳以上 18 歳未満（R668-AD-1526 試験）の患者を対象とした海外試験では初回用量を投与したのに対し、生後 6 か月以上 6 歳未満（R668-AD-1539 試験 Part B）の患者を対象とした海外試験では、初回用量を投与しなかった。また、EFC16823 試験では体重 30 kg 以上の被験者には初回用量を投与し、体重 30 kg 未満の被験者には初回用量を投与しなか

ったのに対し、R668-AD-1652 試験では 6 歳以上 12 歳未満の体重 15 kg 以上 30 kg 未満の被験者に初回用量を投与した。

表 2 - 小児 AD 臨床開発プログラムにおける第 3 相試験間の試験デザインの比較

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 と併用	単独療法	Medium potency TCS と併用	Low potency TCS と併用
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

1.2.2.1 EFC16823 試験：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試験

EFC16823 試験は、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 歳未満の日本人患者を対象に、TCS 併用下でデュピルマブを投与したときの有効性、安全性及び PK を評価する日本で実施された第 3 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較

試験であり、さらにランダム化投与期間後にデュピルマブの長期有効性及び安全性を評価するためのOLE 期間を設定した。

ランダム化は 3 つの年齢層（生後 6 か月以上 6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満、12 歳以上）で層別した。また、6 歳以上 12 歳未満の年齢層では、ベースラインの IGA スコア（3 又は 4）で更に層別した。このような層別を行った理由は、海外試験が年齢層別（生後 6 か月以上 6 歳未満：R668-AD-1539 試験 Part B、6 歳以上 12 歳未満：R668-AD-1652 試験、12 歳以上：R668-AD-1526 試験）で実施されたことを踏まえ、日本人集団と海外試験の被験者集団のデータの比較を可能にするためであった。なお、R668-AD-1652 試験は、重症（IGA スコアが 4）の AD 患者のみを対象とした。EFC16823 試験では約 60 名の被験者を組み入れ、治験治療群にランダムに割り当てる計画とした（1.2.2.1.2 項参照）。

本治験は以下の 3 つの期間で構成された。

- 最長 5 週間のスクリーニング期間（以下の期間を含む）：
  - 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計 14 日間（ランダム化日を除く）のうち 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。
  - TCS 標準化期間（2 週間）：治験実施計画書に規定した指針に従って、Day −14 に全ての被験者は medium potency TCS 投与を標準化された用法・用量で開始した。
- 治験薬投与期間：
  - ランダム化投与期間（16 週間）：1.2.2.1.3 項に示す用法・用量で投与した。
  - OLE 期間（承認又は 3 年間のいずれか早い時点まで）：全ての被験者は 16 週間のランダム化投与期間後にデュピルマブ投与に切り替えられた。
- 後観察期間（治験薬の最終投与後 12 週間）：OLE 期間への移行を希望しない被験者を対象に実施した。

治験期間は、OLE 期間に移行しなかった被験者は約 33 週間（スクリーニング期間及び後観察期間を含む）、OLE 期間に移行した被験者は約 21 週間（スクリーニング期間を含む）＋OLE 期間（日本での本適応症の承認取得又は最長 3 年間のいずれか早い方まで）であった。OLE 期間では、全ての被験者がデュピルマブ投与に切り替えられた。

1.2.2.1.1 治験対象集団の選択

EFC16823 試験の選択／除外基準は、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 歳未満の日本人患者を試験に確実に組み入れるために設定された。さらに、有効性及び安全性評価の妨げとなる可能性があるその他の併存疾患又は状態を有する患者は試験から除外された。

本治験対象集団の選択基準では、生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人の男児及び女児で AD に持続的に罹患している患者と規定した。患者は米国皮膚科学会統一診断基準(2)に従って AD と診断され、スクリーニング来院の 1 年以上前に AD と診断されていることとした（生後 6 か月以上 1 歳未満の被験者の場合は 3 か月間 AD に持続的に罹患している必要がある）。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、又は 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。

被験者は AD に対する外用薬による治療効果が不十分であった旨の直近（ベースライン来院前 6 か月以内）の記録を有することが必要であった。効果不十分とは、medium（Class IV）若しくは strong（Class III）potency の TCS（必要に応じて TCI を上乗せ）を 28 日間以上又は添付文書に規定された最長期間連日使用したにもかかわらず、寛解を達成及び維持ができなかったか、疾患活動性が低い状態（IGA スコアが 0［消失］～2［軽度］）に達しなかった場合と定義した。過去 6 か月間に AD に対する全身療法の記録がある患者も外用薬による治療効果が不十分とみなされ、適切なウォッシュアウト期間後にデュピルマブの投与を受けることが可能であった。

有効性の結果への交絡を防ぐための除外基準には、治験薬投与前、スクリーニング前の一定期間に前治療を受けた患者、及び本治験期間中に併用禁止薬又は併用禁止療法を受ける予定がある患者に関する基準を含めた（Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR Appendix 16.1.1 [Protocol]）。

被験者の安全性を確保するため、ベースラインの体重が 5 kg 未満、免疫不全を有する又は免疫不全疑い、活動性感染（HIV、B 型肝炎、C 型肝炎、結核及び非結核性抗酸菌感染を含む）、ベースライン来院の 4 週間以内の生ワクチン接種、及びスクリーニングの臨床検査値異常（血小板数 $100 \times 10^3/\mu L$ 以下、好中球数 $1.5 \times 10^3/\mu L$ 未満、クレアチンホスホキナーゼが ULN の 5 倍超、血清クレアチニンが ULN の 1.5 倍超、及びトランスアミナーゼ［アラニンアミノトランスフェラーゼ及び／又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ］が年齢の ULN の 3 倍超）の患者を除外した。

1.2.2.1.2 ランダム化及び盲検化

被験者を 3 つの年齢層（生後 6 か月以上 6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満、12 歳以上）で層別した上で、ランダム化した。6 歳以上 12 歳未満の年齢層では、ベースラインの IGA スコア（3 又は 4）で更に層別した上で、ランダム化した。

1.2.2.1.3 治験薬の用法・用量

ランダム化投与期間：被験者はデュピルマブ群又はプラセボ群に 1：1 の比でランダム化され、以下のいずれかの用法・用量で皮下投与された。

- デュピルマブ群：
  - 体重 60 kg 以上の被験者：Day 1 に初回用量として 600 mg（300 mg を 2 回）を投与し、その後は 300 mg q2w 投与
  - 体重 30 kg 以上 60 kg 未満の被験者：Day 1 に初回用量として 400 mg（200 mg を 2 回）を投与し、その後は 200 mg q2w 投与
  - 体重 15 kg 以上 30 kg 未満の被験者：300 mg q4w 投与
  - 体重 5 kg 以上 15 kg 未満の被験者：200 mg q4w 投与
- プラセボ群：
  - 体重 60 kg 以上の被験者：デュピルマブ 300 mg q2w に対応するプラセボ（Day 1 はプラセボの量を倍にし、デュピルマブの初回用量と一致させた）を投与
  - 体重 30 kg 以上 60 kg 未満の被験者：デュピルマブ 200 mg q2w に対応するプラセボ（Day 1 はプラセボの量を倍にし、デュピルマブの初回用量と一致させた）を投与
  - 体重 15 kg 以上 30 kg 未満の被験者：デュピルマブ 300 mg q4w に対応するプラセボを投与
  - 体重 5 kg 以上 15 kg 未満の被験者：デュピルマブ 200 mg q4w に対応するプラセボを投与

OLE 期間：ランダム化投与期間のデュピルマブ群にランダム化された被験者は、OLE 期間もデュピルマブ投与を継続した。ランダム化投与期間のプラセボ群にランダム化された被験者には、OLE 期間は以下の体重に基づく用法・用量（体重 30 kg 以上の被験者は初回用量の投与を含む）のデュピルマブを投与した。

- 体重 60 kg 以上の被験者：ランダム化投与期間にプラセボの投与を受けていた被験者には、Day 113（OLE 期間の初日）に初回用量 600 mg（300 mg を 2 回）を投与、ランダム化投与期間にデュピルマブ投与を受けていた被験者には Day 113 に初回用量 300 mg（300 mg を 1 回及び対応するプラセボを 1 回）を投与し、その後は全ての被験者に 300 mg q2w 投与
- 体重 30 kg 以上 60 kg 未満の被験者：ランダム化投与期間にプラセボの投与を受けていた被験者には、Day 113 に初回用量 400 mg（200 mg を 2 回）を投与、ランダム化投与期間にデュピルマブ投与を受けていた被験者には Day 113 に初回用量 200 mg（200 mg を 1 回及び対応するプラセボを 1 回）を投与し、その後は全ての被験者に 200 mg q2w 投与
- 体重 15 kg 以上 30 kg 未満の被験者：Day 113 から 300 mg q4w 投与（初回用量の投与なし）
- 体重 5 kg 以上 15 kg 未満の被験者：Day 113 から 200 mg q4w 投与（初回用量の投与なし）

本治験のランダム化投与期間の盲検性を維持するため、体重 30 kg 以上の被験者は、OLE 期間への移行時に 2 回の注射を受けた。ランダム化投与期間中にデュピルマブが投与された被験者にはデュピルマブを含む製剤及びプラセボを含む製剤を各 1 回注射し、ランダム化投与期間中にプラセボが投与された被験者にはデュピルマブを含む製剤を 2 回注射した。

1.2.2.1.4 対照及び追加治療薬の選択

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（いずれの試験も成人 AD に対する初回承認申請時にデータを提出済み）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。

1.2.2.2 R668-AD-1526 試験：12 歳以上 18 歳未満の患者を対象とした海外試験

R668-AD-1526 試験は、外用薬で効果不十分、又は外用薬の使用が医学的に推奨されない（不耐性、その他の重要な副作用又は安全性のリスクなど）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とした、国際共同、第 3 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であった。

約 240 名の被験者を以下の投与群のいずれかに 1：1：1 の比でランダム化する計画とした。

- デュピルマブ q2w 群：初回用量 400 mg 投与後、200 mg q2w 投与（体重 60 kg 未満の被験者）、又は初回用量 600 mg 投与後、300 mg q2w 投与（体重 60 kg 以上の被験者）
- デュピルマブ q4w 群：初回用量 600 mg 投与後、300 mg q4w 投与（体重による調整なし）

- プラセボ群

本治験は、スクリーニング期間（最長 5 週間）、投与期間（16 週間）及び後観察期間（12 週間）の 3 つの期間で構成された。全ての被験者は、投与期間終了時に OLE 試験（R668-AD-1434 試験）への参加機会が与えられた。OLE 試験への参加を辞退した被験者には、投与期間終了後 12 週間の後観察を実施した。

R668-AD-1526 試験は単独療法試験のため、AD に対する外用薬（TCS 及び TCI）による治療を同時に実施することは許容しなかった。ただし、医学的に必要な場合（耐え難い AD 症状のコントロールなど）には、治験担当医師の判断で、AD に対する救済治療を実施できた。救済治療には、外用薬（medium 又は high potency TCS）に加え、7 日間以上の外用薬使用後に十分な改善が得られなかった被験者に対してはステロイド薬及び非ステロイド性免疫抑制薬（シクロスポリン、MTX、ミコフェノール酸モフェチル、アザチオプリンなど）などの経口／全身性の薬剤を用いた。TCI は、救済治療として単独又は TCS と併用して使用することを許容したが、問題のある部分（顔面、頸部、間擦部、性器など）に限定して使用することとした。治験担当医師は、救済治療として crisaborole の使用も検討可能であった（crisaborole が承認された地域で、治験実施計画書が改訂され、救済治療の選択肢として反映された時点以降）。

救済治療を受けた被験者の有効性データの取扱いは次のとおりとした。二値変数の有効性評価項目では救済治療実施以後は当該被験者を non-responder として扱い、連続変数の有効性評価項目では欠測とし、MI 法で補完した。

有効性評価には、EASI、IGA（AD の重症度）、最大のそう痒 NRS、及び BSA に占める AD 病変の割合を含めた。

本治験の primary analysis CSR は、16 週間の有効性データ（全ての被験者が 16 週間の投与期間を完了又は試験を中止している）の結果に基づいており、これは主要有効性解析に関する最終の結果である。Primary analysis CSR のデータカットオフ日（2018 年 4 月 5 日）時点で、被験者の一部は投与終了後の後観察期間中であったが、多くは OLE 試験に移行していた。

1.2.2.3　R668-AD-1652 試験：6 歳以上 12 歳未満の患者を対象とした海外試験

R668-AD-1652 試験は、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とした、国際共同、第 3 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であった。

約 330 名の被験者をベースラインの体重（30 kg 未満、30 kg 以上）及び地域（北米、欧州）で層別した上で、以下の投与群のいずれかに 1：1：1 の比でランダム化する計画とした。

- デュピルマブ q2w＋TCS 群（体重による調整あり）：デュピルマブ初回用量 200 mg 投与後、100 mg q2w＋TCS（体重 30 kg 未満の被験者）、又はデュピルマブ初回用量 400 mg 投与後、200 mg q2w＋TCS（体重 30 kg 以上の被験者）

- デュピルマブ q4w＋TCS 群：デュピルマブ初回用量 600 mg 投与後、300 mg q4w＋TCS（体重による調整なし）
- プラセボ＋TCS 群

本治験は、スクリーニング期間（最長 9 週間）、TCS 標準化期間（2 週間）、投与期間（16 週間）及び後観察期間（12 週間：OLE 試験に移行しなかった被験者のみ実施）の 4 つの期間で構成された。被験者は、投与期間終了時に OLE 試験（R668-AD-1434 試験）への参加機会が与えられた。OLE 試験への参加を辞退した被験者には、投与期間終了後に 12 週間の後観察を実施した。

全ての被験者は、Day −14 から medium potency TCS を標準的な用法・用量で開始し、臨床反応に応じて調整した。AD に対するその他の外用薬による治療を同時に実施することは許容しなかった。ただし、医学的に必要な場合（IGA スコアが 4、又は耐え難い AD 症状のコントロールなど）には、治験担当医師の判断で、AD に対する救済治療を実施できた。救済治療は、外用薬（high potency TCS）に加え、7 日間以上の外用薬使用後に十分な改善が得られなかった被験者に対してステロイド薬及び非ステロイド性免疫抑制薬（シクロスポリン、MTX、ミコフェノール酸モフェチル、アザチオプリンなど）などの経口／全身性の薬剤を用いた。救済治療が外用薬で行われた場合は、被験者は治験薬投与を継続できた。Very high potency 及び super potent の TCS は 12 歳未満の患者への使用は推奨されないため、本治験では救済治療であっても使用を禁止した。治験期間中に、救済治療として全身性ステロイド薬又は全身性非ステロイド性免疫抑制薬（シクロスポリン、MTX、ミコフェノール酸モフェチル、アザチオプリンなど）を投与された被験者は、治験薬投与を中止することとした。

救済治療を受けた被験者の有効性データの取扱いは次のとおりとした。二値変数の有効性評価項目では救済治療実施以後は当該被験者を non-responder として扱い、連続変数の有効性評価項目では欠測とし、MI 法で補完した。

有効性評価には、EASI、IGA（AD の重症度）、最悪のかゆみ NRS、及び BSA に占める AD 病変の割合を含めた。

本治験の primary analysis CSR は、16 週間の有効性データ（全ての被験者が 16 週間の投与期間を終了又は試験を中止している）の結果に基づいており、これは 6 歳以上 12 歳未満の AD 患者に対するデュピルマブ投与を支持するための主要有効性解析に関する最終の結果である。Primary analysis CSR のデータカットオフ日（2019 年 6 月 28 日）時点で、被験者の一部は投与終了後の後観察期間中であったが、多くは OLE 試験に移行していた。

1.2.2.4　R668-AD-1539 試験 Part B：生後 6 か月以上 6 歳未満の患者を対象とした海外試験

R668-AD-1539 試験 Part B は、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とした、国際共同、第 3 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であった。

約 160 名の被験者を、ベースラインの体重（5 kg 以上 15 kg 未満、15 kg 以上 30 kg 未満）、ベースラインの疾患重症度（IGA スコアが 3 又は 4）、及び地域／国（北米、欧州）で層別した上で、以下

の 2 つの投与群のいずれかに 1：1 の比でランダム化し、治験薬を Day 1 及び Week 4 から Week 12 までは q4w で投与する計画とした。

- デュピルマブ q4w＋TCS 群：デュピルマブ（体重に基づく固定用量）をベースラインの体重が 5 kg 以上 15 kg 未満の被験者には 200 mg、ベースラインの体重が 15 kg 以上 30 kg 未満の被験者には 300 mg で q4w 投与＋TCS
- プラセボ q4w＋TCS 群：ベースラインの体重区分に基づく対応するプラセボを q4w 投与＋TCS

中等症（IGA スコアが 3）の AD 患者の組入れ人数の上限は約 40 名とした。

本治験の Part B は、スクリーニング期間（最長 56 日間：low potency TCS による TCS 標準化期間 2 週間を含む）、投与期間（16 週間）及び後観察期間（12 週間）の 3 つの期間で構成された。投与期間を終了した被験者は、後続の OLE 試験（R668-AD-1434 試験）へ参加可能であったが、OLE 試験への参加を辞退した被験者は 12 週間の後観察期間に移行した。必要な場合、適格性基準に従ってスクリーニング期間中に AD に対する全身性治療をウォッシュアウトした。Low potency TCS による基本治療として、特にヒドロコルチゾン酢酸エステル 1%クリームを標準的な用法・用量で治験期間を通して投与した。全ての被験者は、保湿剤の 1 日 2 回の塗布をランダム化前の 7 日間以上（ランダム化の当日を除く）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。被験者は、治験継続のために、保湿剤がランダム化前の 7 日間での 14 回のうち計 11 回以上塗布されている必要があった。

AD に対するその他の外用薬による治療を同時に実施することは許容しなかった。ただし、医学的に必要な場合（IGA スコアが 3 以上、又は耐え難い AD 症状のコントロールなど）には、治験担当医師の判断で、AD に対する救済治療を実施できた。救済治療は Day 14 以降のみ許容された。治験担当医師はまず外用薬（medium 若しくは high potency TCS 及び／又は TCI）の使用を検討し、7 日間以上の外用薬使用後に十分な改善が得られなかった被験者に対して、全身性薬剤の使用を考慮することが推奨された。TCI は救済治療として単独又は TCS と併用して使用することを許容したが、問題のある部分（顔面、頸部、間擦部、性器など）に限定して使用することとした。救済治療が外用薬で行われた場合は、被験者は治験薬投与を継続できた。Very high potency 及び super potent の TCS は 12 歳未満の患者への使用は推奨されないため、本治験では救済治療であっても使用を禁止した。

治験期間中に、救済治療として外用薬を 7 日間以上使用したが十分な改善が得られず、ステロイド薬及び非ステロイド性免疫抑制薬（シクロスポリン、MTX、ミコフェノール酸モフェチル、アザチオプリンなど）などの経口／全身性の薬剤を投与された被験者は、治験薬投与を中止することとした。

救済治療を受けた被験者の有効性データの取扱いは次のとおりとした。二値変数の有効性評価項目では救済治療実施以後は当該被験者を non-responder として扱い、連続変数の有効性評価項目では欠測とし、WOCF 法で補完した。

有効性評価には、EASI、IGA（AD の重症度）、最悪の掻破／かゆみ NRS、SCORAD、及び BSA に占める AD 病変の割合を含めた。本治験の CSR は、最終データベース固定日（2021 年 9 月 16 日）に基づく最終 CSR である。

1.2.3 有効性評価及びパラメータ

1.2.3.1 EASI、そう痒に関する NRS 及び IGA

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 3）。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 3 - 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
Source: Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR Section 2.

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）は類似している。そのため、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評価項目と同一又は同様のものであった。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り、日本人の小児 AD 患者における有効性を評価するためにこれらの評価項目を用いることが 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、それぞれ欧州医薬品庁及び米国 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 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。重要な評価尺度の詳細を以下に示す。

1.2.3.1.1 EASI

EASI は、0～72 のスコアの複合指数を用いて AD の重症度と範囲の両方を体系的に評価する(39)。AD 病変の 4 つの特徴（紅斑、肥厚［硬結、丘疹、浮腫］、掻破痕［擦過傷］、及び苔癬化）の重症度は、「0 = なし」から「3 = 重度」の尺度で評価された。「9 の法則」とおおよそ一致するように、頭部及び頸部（H）、上肢（U）、体幹（T）及び下肢（L）に対する BSA を、8 歳未満の年齢の低い小児ではそれぞれ 20%（H）、20%（U）、30%（T）及び 30%（L）の比で、年齢の高い小児ではそれぞれ 10%（H）、20%（U）、30%（T）及び 40%（L）の比で設定した。さらに、AD 病変の面積は頭部／頸部、上肢、体幹及び下肢のそれぞれの BSA に対する割合として評価され、0～6（0：0%、1：1%～9%、2：10%～29%、3：30%～49%、4：50%～69%、5：70%～89%、6：90%～100%）にスコア化された。EASI は Harmonising Outcome Measures for Eczema 専門グループから、他覚的な AD 徴候を評価するために適した手段として指定されている(40)。多数及び多国籍の小児 AD 集団（生後 3 か月以上 17 歳未満）において、EASI の妥当性、信頼性、及び変動に対する感度は良好であり、EASI は他の重症度評価指標との十分な相関を示した(41)。プラセボ対照の第 3 相試験である EFC16823 試験では、EASI スコアがスクリーニング及びベースライン来院時に 16 以上の被験者を適格とした。R668-AD-1526 試験及び R668-AD-1539 試験 Part B の適格性基準でも EASI スコアは 16 以上としたが、R668-AD-1652 試験では重症 AD 患者を組み入れるため、EASI スコアは 21 以上とした。

EFC16823 試験では、Week 16 で EASI スコアがベースラインから 75%以上減少（EASI-75）を達成した被験者の割合を主要評価項目とした。また、海外試験では、Week 16 で EASI-75 を達成した被験者の割合を、EU 及び EU 参照国では 2 つの主要評価項目（co-primary）の 1 つとし、それ以外の国では重要な副次評価項目とした。特に外用薬で効果不十分な中等症から重症の AD 患者において、AD 病変の消失を達成又は消失に匹敵する高いレベルでの改善を反映する目的で、EASI-75 を主要評価項目又は重要な副次評価項目として選択した。EFC16823 試験では、EASI スコアのベースラインから Week 16 までの変化率を重要な副次有効性評価項目とし、一方で、EASI スコアのベースラインから 50%

以上減少（EASI-50）を達成した被験者の割合、及び EASI スコアのベースラインから 90%以上減少（EASI-90）を達成した被験者の割合をその他の副次有効性評価項目とした。

1.2.3.1.2 そう痒に関する NRS

第 3 相試験である EFC16823 試験では、そう痒（かゆみ）の重症度の報告のために、各年齢層に対してそれぞれ適切な NRS（生後 6 か月以上 6 歳未満：最悪の掻破／かゆみ NRS、6 歳以上 12 歳未満：最悪のかゆみ NRS、12 歳以上 18 歳未満：最大のそう痒 NRS）を使用した。

最悪の掻破／かゆみ NRS

最悪の掻破／かゆみ NRS は、生後 6 か月以上 6 歳未満の被験者の保護者が被験者のそう痒（掻痒／かゆみ）の程度を報告するために用いた簡易評価ツールである。11 ポイントの尺度（0～10）で、「0」は掻破／かゆみがなく、「10」は想像できる範囲で最もひどい掻破／かゆみを示す。保護者は以下の質問を受けた。

- あなたが観察したこととお子様が話したこと（該当する場合）に基づいて以下の質問に答えてください。
  - 過去 24 時間で一番強かったお子様の引っかき／かゆみの程度を評価してください。

保護者は治験期間全体を通して電子日誌を用いてそう痒を毎日評価した。ベースラインの掻破／かゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均は、ランダム化直前 7 日間の掻破／かゆみ NRS スコアの日内最悪値（1 日当たりのスコア範囲：0～10）の平均値と定義した。ベースラインの掻破／かゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均を算出するには､7 日間のうち少なくとも 4 日分のスコアを必要とした。

最悪のかゆみ NRS

最悪のかゆみ NRS は、6 歳以上 12 歳未満の被験者がそう痒（かゆみ）の程度を報告するために用いた簡易評価ツールである。11 ポイントの尺度（0～10）で、「0」はかゆみがなく、「10」は想像できる範囲で最もひどいかゆみを示す。被験者は以下の 2 つの質問を受けた。

- 今日の最悪のかゆみはどうでしたか。
- 昨夜の最悪のかゆみはどうでしたか。

被験者は、治験期間全体を通して、毎日、これら 2 つの質問に回答する必要があった。夜間の最悪のかゆみに関する質問には、正午までに被験者が電子日誌で回答した。日中の最悪のかゆみに関する質問には、午後 6 時から午後 11 時まで間に回答した。かゆみ NRS スコアの日内最悪値は、2 つの質問のスコアのうち悪い方とした。ベースラインのかゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均は、ランダム化直前 7 日間のかゆみ NRS スコアの日内最悪値（1 日当たりのスコア範囲：0～10）の平均値と定義した。ベースラインのかゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均を算出するには、7 日間のうち少なくとも 4 日分のスコアを必要とした。

最大のそう痒 NRS

最大のそう痒 NRS は、12 歳以上 18 歳未満の被験者が過去 24 時間のそう痒（かゆみ）の程度を報告するために用いた簡易評価ツールである。被験者は以下の質問を受けた。

- 最も強いかゆみについて：0 を「かゆみなし」、10 を「考えられる最悪のかゆみ」として、過去 24 時間で最悪だった時のかゆみの程度を 0〜10 の数字で表してください。

被験者は、スクリーニング及びベースライン時に最大のそう痒スコアを電子日誌に記録するよう指導された。被験者は、治験期間全体を通して、毎日スコアを記録した。ベースラインのそう痒 NRS スコアの日内最大値の週平均は、ランダム化直前 7 日間のそう痒 NRS スコアの日内最大値（1 日当たりのスコア範囲：0〜10）の平均値と定義した。ベースラインのそう痒 NRS スコアの日内最大値の週平均を算出するには、7 日間のうち少なくとも 4 日分のスコアを必要とした。

EFC16823 試験におけるそう痒に関する NRS の評価

EFC16823 試験に適格な被験者は、生後 6 か月以上 6 歳未満ではベースラインの掻破／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 以上であることが必要とされた。

EFC16823 試験では、R668-AD-1652 試験と同様に、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重要な副次評価項目とした。これは、6 歳以上 12 歳未満の被験者数が本評価項目を適切に評価するために十分な数となることが予想されたためである。

EFC16823 試験のかゆみの程度に関連するその他の副次有効性評価項目には以下を含めた。

- 12 歳以上 18 歳未満の被験者 : 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 歳未満の被験者：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
- ベースラインから Week 16 までのそう痒の日内最悪値（最大のそう痒 NRS スコア［対象者：12 歳以上 18 歳未満の被験者、評価者：本人］、最悪のかゆみ NRS スコア［対象者：6 歳以上 12 歳未満の被験者、評価者：本人］、及び最悪の掻破／かゆみ NRS スコア［対象者：生後 6 か月以上 6 歳未満の被験者、評価者：保護者］の週平均の変化率
- 生後 6 か月以上 6 歳未満の被験者：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量
- 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量

- 12 歳以上 18 歳未満の被験者 : 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量

1.2.3.1.3 IGA

本臨床開発プログラムで用いた IGA は、全般的 AD 疾患重症度（一度で全身）を評価するための医師が報告する静的な 5 段階の評価手段である。IGA スコアは、観察時点での病変全体の外観を最もよく説明している以下の記述に基づいて選択された。

以下に示すとおり、スコアは AD 皮膚病変の全般的評価を反映している。

- 0 = 病変なし（消失）：アトピー性皮膚炎による炎症の徴候なし
- 1 = 病変はほとんどなし（ほぼ消失）：かろうじて認識できる紅斑、及び／又はごく軽度の病変の隆起（丘疹形成／浸潤）
- 2 = 軽度：目で検知可能、薄いピンク色の紅斑、及びごく軽度の隆起（丘疹形成／浸潤）
- 3 = 中等度：くすんだ赤色、明らかに識別可能な紅斑、明らかに認識できる隆起（丘疹形成／浸潤）、ただし広範ではない
- 4 = 重度：深紅／暗赤色の紅斑、著明かつ広範な隆起（丘疹形成／浸潤）

EFC16823 試験の 16 週間のプラセボ対照ランダム化投与期間に適格な被験者は、スクリーニング及びベースライン来院時に IGA スコアが 3 又は 4 である必要があった。

海外試験では、Week 16 で IGA スコアが 0 又は 1（消失又はほぼ消失）を達成した被験者の割合を、主要評価項目又は EU 及び EU 参照国では 2 つの主要評価項目（co-primary）の 1 つとし、主要評価項目として有効性の評価のための検出力を設定した。日本人を対象とした EFC16823 試験では、被験者数が限られることを考慮し、IGA を重要な副次評価項目とした。

1.2.3.2 他の有効性評価

1.2.3.2.1 BSA に占める AD 病変の割合の測定

国内 EFC16823 試験及び海外試験で用いた AD の重症度の他の評価尺度は、BSA に占める AD 病変の割合であった。

プラセボ対照の第 3 相試験である EFC16823 試験では、その他の副次評価項目にベースラインから Week 16 までの BSA に占める AD 病変の割合の変化量を含めた。

BSA に占める AD 病変の割合は体の主要部位（頭部、体幹、上肢及び下肢）ごとに評価し、全ての主要部位を合計した割合として報告した。治験担当医師又は被指名者は、小児における「9 の法則」を用いて BSA に占める AD 病変の割合を評価した。BSA に占める AD 病変の割合は、全病変面積を合算し 0%～100%の範囲となる。EFC16823 試験及び海外試験に組み入れるため、被験者はスクリーニング及びベースライン来院時の BSA に占める AD 病変の割合が 10%以上であることが必要とされた。

1.2.3.2.2 他の評価項目の測定：患者又は観察者報告アウトカム

臨床開発プログラムで用いた患者又は観察者報告アウトカムの他の評価尺度は、POEM、CDLQI 及び IDQOL であった。EFC16823 試験ではその他の副次有効性評価項目にベースラインから Week 16 までの POEM スコア、CDLQI スコア及び IDQOL スコアの変化量を含めた。

POEM

POEM は 7 項目から成り、アトピー性の湿疹を有する小児及び成人の疾患症状を評価するために臨床現場及び臨床試験で用いられている検証済みの質問票である(42)。被験者／保護者は 7 項目（皮膚の乾燥、かゆみ、剥落、ひび割れ、睡眠の妨げ、出血、滲出）の質問に対し、過去 1 週間の症状を認めた頻度に基づき 5 段階の尺度（0：なし、1：1～2 日、2：3～4 日、3：5～6 日、4：毎日）を用いて回答し、合計スコアは 0～28 となる。高スコアは悪い症候状態を表しており、「0～2 = 消失又はほぼ消失」、「3～7 = 軽度の湿疹」、「8～16 = 中等度の湿疹」、「17～24 = 重度の湿疹」、「25～28 = 最重度の湿疹」といった POEM スコア範囲が確立されている(42)。

CDLQI

CDLQI は 4 歳以上の小児の QoL に対する皮膚疾患の影響を測定するために設計された検証済みの質問票である(43)。被験者は質問票を完了するために、症状及び疾患に関連する症状に関する感情（2 項目）、レジャー（3 項目）、学校及び休日（1 項目）、人間関係（2 項目）、睡眠（1 項目）、皮膚疾患への治療による副作用（1 項目）に焦点を当てた 10 項目の質問に回答する必要がある。本質問票の想起期間は 7 日間である。CDLQI の総合スコアは、各質問のスコアの合計であり、最大で 30、最小で 0 である。スコアが高いほど、QoL への影響が大きいことを示している。CDLQI の総合スコアを用いた QoL に対する疾患の影響度は、「0～1 = 小児の生活に全く影響がない」、「2～6 = 小児の生活に軽度の影響がある」、「7～12 = 小児の生活に中程度の影響がある」、「13～18 = 小児の生活に大きな影響がある」、「19～30 = 小児の生活に非常に大きな影響がある」で確立されている(44)。

IDQOL

IDQOL は 4 歳未満の乳幼児及び未就学児の QoL に対する皮膚疾患の影響を測定するために作成された検証済みの質問票である(45)。IDQOL は、被験者の保護者が記入し完了させる。質問票は、かゆみ及び掻破、子供の気分、入眠までにかかる時間、湿疹が子供の遊び、水泳又はその他の家族で行う活動への参加を妨げているかどうか、食事中の問題、治療によって引き起こされる問題、衣服の着脱時の子供の快適さの程度、及び入浴中の問題に関連する 10 の質問で構成される。各質問は過去 1 週間での影響について尋ねる。IDQOL は各質問のスコアの合計であり、最大で 30、最小で 0 である。スコアが高いほど、QoL への影響が大きいことを示している。

1.2.4 データ解析の考察

EFC16823 試験及び海外試験（本申請を支持する試験）で用いた統計解析手法の詳細は、各治験の SAP に記載されている。EFC16823 試験の統計解析手法の概要を以下に示す（Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR Appendix 16.1.9 [Statistical Analysis Plan]）。

1.2.4.1 解析対象集団

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。

1.2.4.2 統計解析手法

1.2.4.2.1 主要評価項目の解析

主要評価項目である、Week 16 で EASI-75 を達成した被験者の割合は、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 CMH 検定を用いて解析した。この解析により、デュピルマブ群とプラセボ群の responder の割合を比較した。Week 16 以前に治験薬投与を中止した被験者については、Week 16 までに測定された治験薬投与中止後の値（評価前に併用禁止薬・療法及び救済治療を受けていない場合）を解析に含めた。Week 16 以前に併用禁止薬・療法又は救済治療を受けた被験者は、Week 16 の解析で non-responder とみなした。

さらに、以下の手順に従った。

- 有害事象、被験者による同意撤回又は保護者による同意撤回により被験者が治験を中止した場合、治験中止以降、当該被験者を non-responder として扱った。
- 被験者が COVID-19 を含めその他の理由で Week 16 が欠測となった場合、観察された全ての値に基づき MI 法を用いて Week 16 の欠測値を補完した。

主要評価項目の補足的解析

主要評価項目の主要な estimand については、感度分析を実施しなかった。しかし、以下に示す 2 つの補足的解析を実施した。

- As-observed 解析（併用禁止薬・療法及び救済治療の実施の有無を問わず全てのデータを含む）
  併用禁止薬・療法及び救済治療の実施の有無、並びに治験薬投与中止後に収集したデータか否かにかかわらず、全ての観察データを含めたデータを用いて主要評価項目を解析した。欠測値を有する被験者は non-responder として扱った。
- LOCF 法
  欠測値の取扱いに関して、有効性の主要解析の頑健性を評価することを目的に、併用禁止薬・療法及び救済治療の実施、又は治験薬投与中止により打切りとなったデータについて、Week 16 時点の被験者の状態を決定するため post-baseline LOCF 法で補完した。ベースライン値のみを有する被験者では、ベースライン値を Week 16 時点のデータとして補完した。

Week 16 で EASI-75 を達成した被験者の割合は、主要解析の手法と同様の CMH 検定を用いて解析した。

1.2.4.2.2 副次評価項目

EFC16823 試験の重要な副次評価項目は、以下の項目とした。

- 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 スコアのベースラインからの変化率は、本治験の SAP に詳述されているとおり、WOCF 法及び MI 法を合わせた混合手法により解析した（Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR Appendix 16.1.9 [Statistical Analysis Plan]）。補完した各完全データについて、投与群（デュピルマブ群、プラセボ群）、ランダム化に用いた層別因子（生後 6 か月以上 6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満かつ IGA スコアが 3、6 歳以上 12 歳未満かつ IGA スコアが 4、12 歳以上）、及びベースラインの EASI スコアを共変量とした共分散分析モデルを用いて解析した。全ての補完されたデータから得られた統計的推定を Rubin’s rule を用いて統合した。

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は、EASI スコアの変化率と同じ方法を用いて解析した。併用禁止薬・療法又は救済治療を受けた被験者、及び欠測値の補完に対する取扱いは、WOCF 法及び MI 法の混合手法を用いた。補完した各完全データについて、投与群（デュピルマブ群、プラセボ群）、IGA スコア（3 又は 4）、及びベースラインの NRS スコアを共変量として共分散分析モデルを用いて解析した。全ての補完データから得られた統計的推定を Rubin’s rule を用いて統合した。

Week 16 で IGA が 0 又は 1 を達成した被験者の割合は、主要評価項目と同じ方法を用いて解析した。

被験者数、平均値、SD、並びに変化量／変化率の調整平均及びその SE などの記述統計量を示した。さらに、プラセボ群に対するデュピルマブ群の調整平均の差及びその 95% CI、並びに p 値を示した。

1.2.4.2.3 部分集団別の治療効果の評価

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（5 名未満の集団は他の集団と併合される場合がある）。

- 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。

2　個々の試験結果の要約

本 Module に提示した有効性に関する臨床試験である国内第 3 相試験（EFC16823 試験）、12 歳以上 18 歳未満の患者を対象とした海外試験（R668-AD-1526 試験、R668-AD-1412 試験、R668-AD-1434 試験）、6 歳以上 12 歳未満の患者を対象とした海外試験（R668-AD-1652 試験、R668-AD-1412 試験、R668-AD-1434 試験）、及び生後 6 か月以上 6 歳未満の患者を対象とした海外試験（R668-AD-1539 試験 Part B、R668-AD-1539 試験 Part A、R668-AD-1434 試験）の概要を、それぞれ表 4 から表 7 に示す。

海外試験では、治験実施計画書が複数回改訂された。本 Module では、データベース固定又はデータカットオフ日時点で最新の治験実施計画書改訂版における治験内容を示す。試験のデザインに関する全ての改訂内容は個々の CSR 中に記載されている。本項に提示した臨床試験の安全性及び臨床薬理の成績は、それぞれ Module [2.7.4]及び Module [2.7.2]に示す。

表 4 - 生後 6 か月以上 18 歳未満の AD 患者を対象としたデュピルマブの有効性に関する臨床試験の概要（国内試験）

試験／開発の相／データカットオフ日／試験の進行状況	有効性関連の試験目的	試験デザイン及び期間	治験治療：用法・用量／投与経路	生後 6 か月以上 18 歳未満の被験者数 計画／組入れ
EFC16823／第 3 相／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（first-step analysis）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（second-step analysis）／データカットオフ日時点で進行中	本治験の主要目的は、生後 6 か月以上 18 歳未満の中等症から重症の AD 患者を対象に TCS 併用下でデュピルマブを投与したときの有効性を評価することであった。 重要な有効性の結果を 2.1.1 項に要約する。	二重盲検ランダム化投与期間： ランダム化（1：1）、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、TCS 併用 投与期間：16 週間 後観察期間：12 週間 1.2.2.1 項を参照 OLE 期間： 非盲検延長 3 年間の OLE 期間又は日本での適応承認取得のいずれか早い方まで First-step analysis CSR（最初のデータカットオフ）での OLE 対象期間：Week 16 から Week 24 まで Second-step analysis CSR（2 回目のデータカットオフ）での OLE 対象期間：Week 16 から Week 52 まで	二重盲検ランダム化投与期間： デュピルマブ：以下の体重に基づく固定用量 • ベースラインの体重が 5 kg 以上 15 kg 未満：200 mg q4w • ベースラインの体重が 15 kg 以上 30 kg 未満：300 mg q4w • ベースラインの体重が 30 kg 以上 60 kg 未満：初回用量 400 mg 投与後、200 mg q2w • ベースラインの体重が 60 kg 以上：初回用量 600 mg 投与後、300 mg q2w プラセボ：ベースラインの体重区分に基づく対応するプラセボ OLE 期間： ランダム化投与期間にデュピルマブ群へ割り当てられた被験者は OLE 期間も同じ用法・用量でデュピルマブを継続した。 ランダム化投与期間にプラセボ群へ割り当てられた被験者は OLE 期間では体重に基づく固定用量（前回来院時点で体重が 30 kg 以上の被験者は初回用量の投与を含む）でデュピルマブを投与された。	約 60 名／62 名

AD：アトピー性皮膚炎、OLE：非盲検延長、q2w：隔週 1 回、q4w：4 週毎に 1 回、TCS：外用ステロイド薬
Source: Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR、Module 5.3.5.1 EFC16823 Second-step analysis CSR.

表 5 - 12 歳以上 18 歳未満の AD 患者を対象としたデュピルマブの有効性に関する臨床試験の概要（海外試験）

試験／開発の相／データカットオフ日／試験の進行状況 [a]	有効性関連の試験目的	試験デザイン及び期間	治験治療：用法・用量／投与経路	全体の被験者数 計画／組入れ	12 歳以上 18 歳未満の被験者数 計画／組入れ
R668-AD-1526／第 3 相／2018 年 4 月 5 日／主要解析完了	本治験の主要目的は、12 歳以上 18 歳未満の中等症から重症の AD 患者を対象にデュピルマブ単独療法の有効性を検証することであった。 重要な有効性の結果を 2.1.1.2 項に要約する。	ランダム化（1：1：1）、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、単独療法 投与期間：16 週間 後観察期間：12 週間 1.2.2.2 項を参照	デュピルマブ q2w 群：初回用量 400 mg 投与後、200 mg q2w（体重 60 kg 未満の被験者）又は初回用量 600 mg 投与後、300 mg q2w（体重 60 kg 以上の被験者） 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	約 240 名／251 名	約 240 名／251 名
R668-AD-1412／第 2a 相／NA／完了	副次目的は、12 歳以上 18 歳未満の中等症から重症の AD 患者におけるデュピルマブの免疫原性及び有効性を探索することであった。 重要な有効性の結果を 2.3.1 項に要約する。	多施設共同、非盲検、用量漸増、逐次コホート、TCS 併用又は非併用 単回投与後、週 1 回 4 回投与、及び 8 週間の後観察期間	Part A：Day 1 に、コホート 1 では 2 mg/kg、コホート 2 では 4 mg/kg のデュピルマブを単回皮下投与 Part B：コホート 1 では 2 mg/kg、コホート 2 では 4 mg/kg のデュピルマブを週 1 回で 4 週間の投与期間にわたって皮下投与	約 80 名／78 名	約 40 名／40 名

試験／開発の相／データカットオフ日／試験の進行状況 [a]	有効性関連の試験目的	試験デザイン及び期間	治験治療：用法・用量／投与経路	全体の被験者数 計画／組入れ	12 歳以上 18 歳未満の被験者数 計画／組入れ
R668-AD-1434／第 3 相／2018 年 4 月 21 日／進行中	副次目的には、生後 6 か月以上 18 歳未満の患者における長期有効性の評価及び再投与後の免疫原性の検討を含めた。 12 歳以上 18 歳未満の被験者における有効性の結果を 2.2.2 項に要約する。	多施設共同、OLE（R668-AD-1526 試験、R668-AD-1412 試験及び R668-AD-1607 試験［第 1b 相試験］の被験者が移行）、TCS 併用又は非併用 OLE 試験は被験者の参加国・地域の規制当局から当該被験者の年齢層に対するデュピルマブの使用に関する承認を取得するまで継続される。	治験実施計画書初版に従い、被験者は 2 mg/kg qw 又は 4 mg/kg qw の投与を受けた。 治験実施計画書改訂第 1 版発効以降は、被験者は 300 mg q4w の投与を受けた。Week 16 で効果不十分であった場合は、増量規定（体重 60 kg 未満：200 mg q2w、体重 60 kg 以上：300 mg q2w）に基づき増量した。	NA[b]／275 名 [c]	NA[b]／275 名 （デュピルマブを 1 年以上投与した 12 歳以上 18 歳未満の被験者数：34 名）

a 試験の進行状況は、各治験のデータカットオフ日の時点に基づく。

b 12 歳以上 18 歳未満の予定被験者数は治験実施計画書で設定されなかった。

c 12 歳以上 18 歳未満の被験者に基づくデータのみを示した。

AD：アトピー性皮膚炎、NA：該当なし、OLE：非盲検延長、q2w：隔週 1 回、q4w：4 週毎に 1 回、qw：毎週 1 回

Source: Module 5.3.5.1 R668-AD-1526 Primary analysis CSR, Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 First-step analysis CSR, and Module 5.3.5.4 of the previous asthma marketing application R668-AD-1412 CSR.

表 6 - 6 歳以上 12 歳未満の AD 患者を対象としたデュピルマブの有効性に関する臨床試験の概要（海外試験）

試験／開発の相／データカットオフ日／試験の進行状況 [a]	有効性関連の試験目的	試験デザイン及び期間	治験治療：用法・用量／投与経路	全体の被験者数 計画／組入れ	6歳以上12歳未満の被験者数 計画／組入れ
R668-AD-1652／第 3 相／2019 年 6 月 28 日／主要解析完了	本治験の主要目的は、6 歳以上 12 歳未満の重症 AD 患者を対象に TCS 併用下でデュピルマブを投与したときの有効性を検証することであった。 重要な有効性の結果を 2.1.3 項に要約する。	ランダム化（1：1：1）、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、TCS 併用 投与期間：16 週間 後観察期間：12 週間 1.2.2.3 項を参照	デュピルマブ q2w＋TCS 群：Day 1 に初回用量 200 mg 投与後、100 mg q2w（体重 30 kg 未満の被験者）又は Day 1 に初回用量 400 mg 投与後、200 mg q2w（体重 30 kg 以上の被験者） デュピルマブ q4w＋TCS 群：Day 1 に初回用量 600 mg 投与後、300 mg q4w（体重による調整なし） プラセボ＋TCS 群	約 330 名／367 名	約 330 名／367 名
R668-AD-1412／第 2a 相／NA／完了	副次目的は、6 歳以上 12 歳未満の重症 AD 患者を対象にデュピルマブを投与したときの免疫原性及び有効性を探索することであった。 重要な有効性の結果を 2.3.1 項に要約する。	多施設共同、非盲検、用量漸増、逐次コホート、TCS 併用又は非併用 単回投与後、週 1 回 4 回投与、及び 8 週間の後観察期間	Part A：Day 1 に、コホート 1 では 2 mg/kg、コホート 2 では 4 mg/kg のデュピルマブを単回皮下投与 Part B：コホート 1 では 2 mg/kg、コホート 2 では 4 mg/kg のデュピルマブを週 1 回で 4 週間の投与期間にわたって皮下投与	約 80 名／78 名	約 40 名／38 名（Part A に 38 名を組み入れ、37 名が Part B に移行）

試験／開発の相／データカットオフ日／試験の進行状況 [a]	有効性関連の試験目的	試験デザイン及び期間	治験治療：用法・用量／投与経路	全体の被験者数 計画／組入れ	6歳以上12歳未満の被験者数 計画／組入れ
R668-AD-1434／第3相／2019年7月22日／進行中	副次目的には、生後6か月以上18歳未満の患者における長期有効性の評価及び再投与後の免疫原性の検討を含めた。 6歳以上12歳未満の被験者における重要な有効性の結果を2.2.2項に要約する。	多施設共同、OLE（R668-AD-1652試験及びR668-AD-1412試験の被験者が移行）、TCS併用又は非併用 OLE試験は被験者の参加国・地域の規制当局から当該被験者の年齢層に対するデュピルマブの使用に関する承認を取得するまで継続される。	治験実施計画書初版に従い、被験者は2 mg/kg qw又は4 mg/kg qwの投与を受けた。 治験実施計画書改訂第1版発効以降は、被験者は300 mg q4wの投与を受けた。Week 16で効果不十分であった場合は、増量規定（体重60 kg未満：200 mg q2w、体重60 kg以上：300 mg q2w）に基づき増量した。	NA[b]／368名 [c]	NA[b]／368名 （OLE試験でデュピルマブを1年以上投与した6歳以上12歳未満の被験者数：38名）

a 試験の進行状況は、各治験のデータカットオフ日の時点に基づく。

b 6歳以上12歳未満の予定被験者数は治験実施計画書で設定されなかった。

c 6歳以上12歳未満の被験者に基づくデータのみを示した。

AD：アトピー性皮膚炎、NA：該当なし、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

Source: Module 5.3.5.1 R668-AD-1652 Primary analysis CSR, Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 Second-step analysis CSR, and Module 5.3.5.4 of the previous asthma marketing application R668-AD-1412 CSR.

表 7 - 生後 6 か月以上 6 歳未満の AD 患者を対象としたデュピルマブの有効性に関する臨床試験の概要（海外試験）

試験／開発の相／データカットオフ日／試験の進行状況 [a]	有効性関連の試験目的	試験デザイン及び期間	治験治療：用法・用量／投与経路	生後 6 か月以上 6 歳未満の被験者 計画／組入れ
R668-AD-1539 Part A／第 2 相／NA／完了	副次目的には、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を単回投与したときの有効性の評価を含めた。 重要な有効性の結果を 2.3.2 項に要約する。	非盲検、単回用量漸増、逐次コホート、TCS 併用又は非併用 単回投与及びそれに続く 4 週間の PK 用検体採取期、並びに 4 週間の後観察期間	コホート 1A（2 歳以上 6 歳未満）及びコホート 2A（生後 6 か月以上 2 歳未満）：デュピルマブ 3 mg/kg を単回皮下投与 コホート 1B（2 歳以上 6 歳未満）及びコホート 2B（生後 6 か月以上 2 歳未満）：デュピルマブ 6 mg/kg を単回皮下投与	約 40 名／40 名
R668-AD-1539 Part B／第 3 相／NA／完了	本治験の主要目的は、生後 6 か月以上 6 歳未満の中等症から重症の AD 患者を対象に TCS 併用下でデュピルマブの複数用量を 16 週間投与したときの有効性を検証することであった。 重要な有効性の結果を 2.1.4 項に要約する。	ランダム化（1：1）、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、TCS 併用 投与期間：16 週間（low potency TCS 併用下） 後観察期間：12 週間 1.2.2.4 項を参照	デュピルマブ q4w＋TCS 群：200 mg q4w を皮下投与（体重 5 kg 以上 15 kg 未満の被験者）又は 300 mg q4w を皮下投与（体重 15 kg 以上 30 kg 未満の被験者） プラセボ＋TCS 群：体重区分に基づく対応するプラセボ	約 160 名／162 名

試験／開発の相／データカットオフ日／試験の進行状況 [a]	有効性関連の試験目的	試験デザイン及び期間	治験治療：用法・用量／投与経路	生後 6 か月以上 6 歳未満の被験者 計画／組入れ
R668-AD-1434／第 3 相／2021 年 7 月 31 日／進行中	副次目的には、生後 6 か月以上 18 歳未満の患者における長期有効性の評価を含めた。 生後 6 か月以上 6 歳未満の被験者における重要な有効性の結果を 2.2.2 項に要約する。	デュピルマブの非盲検投与（R668-AD-1539 Part A 及び Part B の被験者が移行）、TCS 併用又は非併用 予定投与期間：5 年間	治験実施計画書改訂第 3 版に従い、被験者はデュピルマブ 3 mg/kg qw 又は 6 mg/kg qw を皮下投与された。 治験実施計画書改訂第 4 版発効以降は、被験者はデュピルマブ 200 mg q4w（体重 5 kg 以上 15 kg 未満の被験者）、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 60 kg 未満の被験者）を皮下投与された。	NA[b]／180 名 [c]

a 試験の進行状況は、各治験のデータカットオフ日の時点に基づく。

b 生後 6 か月以上 6 歳未満の予定被験者数は治験実施計画書で設定されなかった。

c OLE 試験の投与期間を 52 週以上終了した生後 6 か月以上 6 歳未満の被験者は 30 名であった。

AD：アトピー性皮膚炎、NA：該当なし、OLE：非盲検延長、PK：薬物動態、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

Source: Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part B CSR, Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part A CSR, Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 Third-step analysis CSR.

2.1 第 3 相二重盲検試験

2.1.1 EFC16823 試験の二重盲検のランダム化投与期間：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試験

EFC16823 試験は、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 歳未満の日本人患者を対象に、TCS 併用下でデュピルマブを投与したときの有効性、安全性及び PK を評価するために設計された第 3 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であり、OLE 期間も設定された。本項では、EFC16823 試験の二重盲検のランダム化投与期間の結果を要約する。

2.1.1.1 被験者の内訳

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ日時点で、合計 75 名の被験者が適格性のスクリーニングを受け、そのうち 13 名がスクリーニング不適格であった（Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR [Appendix 16.2.1.4]）。最も多かったスクリーニング脱落の理由は、選択基準 I05（スクリーニング及びベースライン来院時の EASI スコアが 16 以上）の不適合で、スクリーニングを受けた全被験者のうち 5 名（6.7%）に認められた（Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR [Section 4.1]）。

合計 62 名の被験者がランダム化され、治験薬を投与された。そのうち 30 名がデュピルマブ群の被験者であった（Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR [Appendix 16.2.1.1]）。

ランダム化され治験薬を投与された被験者のうち、60 名（96.8%）が 16 週間のランダム化投与期間の治験薬投与を完了して OLE 期間に移行し、2 名（3.2%、いずれもデュピルマブ群の被験者）がランダム化投与期間の治験薬投与を完了しなかった。ランダム化投与期間中における治験薬投与中止の理由は、「有害事象」1 名（1.6%、好中球数減少［投与開始前に発現した有害事象］）、及び「被験者による同意撤回」1 名（1.6%）であった（表 8）。

データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、OLE 期間中に治験薬投与を中止した被験者は全体で 1 名（1.6%）であった。OLE 期間中における治験薬投与の中止理由は、「被験者による同意撤回」（デュピルマブ［デュピルマブ／デュピルマブ］群：1/30 名、3.3%）で、その詳細は治験手順による制約によるものであった。

データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、全体で 1 名（1.6%）が治験期間を完了し（当該被験者はランダム化投与期間に有害事象により治験薬投与を中止したが、Week 16 まで治験を継続した）、1 名（1.6%）が治験期間を完了しなかった（当該被験者はランダム化投与期間［16 週間］中に被験者による同意撤回のため治験を中止した）。60 名（96.8%）は治験期間を継続中であった（OLE 期間中に 1 名が治験薬投与を中止したが、Week 24 時点で試験を継続中であった）。治験を中止した被験者数は全体で 1 名（1.6%）であった（Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR Section 4.1）。

表 8 - Participant Disposition - Study EFC16823 up to Week 24

n (%)	Placebo (N=32)	Dupilumab (N=30)	ALL (N=62)
Exposed and not randomized	0	0	0
Randomized and not exposed	0	0	0
Randomized and exposed	32 (100)	30 (100)	62 (100)
Completed the randomized treatment period	32 (100)	28 (93.3)	60 (96.8)
Did not complete the randomized treatment period	0	2 (6.7)	2 (3.2)
Rolled over to the OLE period	32 (100)	28 (93.3)	60 (96.8)
Withdrew during the OLE period	0	1 (3.3)	1 (1.6)
Reason for permanent study intervention withdrawal during the randomized treatment period			
Adverse event	0	1 (3.3)	1 (1.6)
Related to COVID-19	0	0	0
Not related to COVID-19	0	1 (3.3)	1 (1.6)
Progressive disease	0	0	0
Lack of efficacy	0	0	0
Poor compliance to protocol	0	0	0
Withdrawal by subject	0	1 (3.3)	1 (1.6)
Withdrawal by parent/guardian	0	0	0
Other[a]	0	0	0
Related to COVID-19	0	0	0
Not related to COVID-19	0	0	0
Reason for study intervention withdrawal by subject during the randomized treatment period			
Adverse event	0	0	0
Related to COVID-19	0	0	0
Not related to COVID-19	0	0	0
Study procedure	0	1 (3.3)	1 (1.6)
Inconvenience of device use	0	0	0
Other[a]	0	0	0
Related to COVID-19	0	0	0
Not related to COVID-19	0	0	0
Reason for permanent study intervention withdrawal during the OLE period			
Adverse event	0	0	0
Related to COVID-19	0	0	0
Not related to COVID-19	0	0	0
Progressive disease	0	0	0
Lack of efficacy	0	0	0
Poor compliance to protocol	0	0	0
Withdrawal by subject	0	1 (3.3)	1 (1.6)
Withdrawal by parent/guardian	0	0	0

n (%)	Placebo (N=32)	Dupilumab (N=30)	ALL (N=62)
Other[a]	0	0	0
Related to COVID-19	0	0	0
Not related to COVID-19	0	0	0
Reason for study intervention withdrawal by subject during the OLE period			
Adverse event	0	0	0
Related to COVID-19	0	0	0
Not related to COVID-19	0	0	0
Study procedure	0	1 (3.3)	1 (1.6)
Inconvenience of device use	0	0	0
Other[a]	0	0	0
Related to COVID-19	0	0	0
Not related to COVID-19	0	0	0
Completed the study period	0	1 (3.3)	1 (1.6)
Did not complete the study period	0	1 (3.3)	1 (1.6)
Ongoing during the study period	32 (100)	28 (93.3)	60 (96.8)
Reason for study discontinuation			
Adverse event	0	0	0
Poor compliance to protocol	0	0	0
Withdrawal by subject	0	1 (3.3)	1 (1.6)
Site terminated by sponsor	0	0	0
Study terminated by sponsor	0	0	0
Withdrawal by parent/guardian	0	0	0
Other[a]	0	0	0
Related to COVID-19	0	0	0
Not related to COVID-19	0	0	0
Status at last contact	0	2 (6.7)	2 (3.2)
Alive	0	2 (6.7)	2 (3.2)
Dead	0	0	0

EOT: End of treatment
[a] Verbatim term for these discontinuations are provided in the listing of participants with permanent study intervention discontinuation
Note: Permanent study intervention discontinuation is defined as the discontinuation of IMP during the each treatment period (ie, randomized treatment period and OLE period).
Note: Permanent study discontinuation is defined as the study discontinuation reported in CRF "Completion of End of Study/Follow-up"
Percentages are calculated using the number of participants randomized as denominator
Current data cutoff: [redacted]20[redacted]
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16823/CSR_01/REPORT/PGM/dis_dispo_r_t_i.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dis_dispo_wk24_r_t_i.rtf (20JUN2022 8:18)

最初のデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）から2回目のデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに治験薬投与を中止した被験者はいなかった（表9）。

2回目のデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、全体で59名（95.2%）が治験期間を継続中であり、1名（1.6%）が治験期間を完了し（当該被験者はランダム化投与期間に有害事象により治

験薬投与を中止したが、Week 16 まで治験を継続した）、2 名（3.2%）が治験期間を完了しなかった（ランダム化投与期間中及び OLE 期間中に各 1 名が被験者による同意撤回のため治験を中止した）（Module 5.3.5.1 EFC16823 Second-step analysis CSR [Section 4.1]）。

表 9 - Participant Disposition - Study EFC16823 up to Week 52

n (%)	Placebo (N=32)	Dupilumab (N=30)	ALL (N=62)
Exposed and not randomized	0	0	0
Randomized and not exposed	0	0	0
Randomized and exposed	32 (100)	30 (100)	62 (100)
Completed the randomized treatment period	32 (100)	28 (93.3)	60 (96.8)
Did not complete the randomized treatment period	0	2 (6.7)	2 (3.2)
Rolled over to the OLE period	32 (100)	28 (93.3)	60 (96.8)
Withdrew during the OLE period	0	1 (3.3)	1 (1.6)
Reason for permanent study intervention withdrawal during the randomized treatment period			
Adverse event	0	1 (3.3)	1 (1.6)
Related to COVID-19	0	0	0
Not related to COVID-19	0	1 (3.3)	1 (1.6)
Progressive disease	0	0	0
Lack of efficacy	0	0	0
Poor compliance to protocol	0	0	0
Withdrawal by subject	0	1 (3.3)	1 (1.6)
Withdrawal by parent/guardian	0	0	0
Other[a]	0	0	0
Related to COVID-19	0	0	0
Not related to COVID-19	0	0	0
Reason for study intervention withdrawal by subject during the randomized treatment period			
Adverse event	0	0	0
Related to COVID-19	0	0	0
Not related to COVID-19	0	0	0
Study procedure	0	1 (3.3)	1 (1.6)
Inconvenience of device use	0	0	0
Other[a]	0	0	0
Related to COVID-19	0	0	0
Not related to COVID-19	0	0	0
Reason for permanent study intervention withdrawal during the OLE period			
Adverse event	0	0	0
Related to COVID-19	0	0	0
Not related to COVID-19	0	0	0

n (%)	Placebo (N=32)	Dupilumab (N=30)	ALL (N=62)
Progressive disease	0	0	0
Lack of efficacy	0	0	0
Poor compliance to protocol	0	0	0
Withdrawal by subject	0	1 (3.3)	1 (1.6)
Withdrawal by parent/guardian	0	0	0
Other[a]	0	0	0
Related to COVID-19	0	0	0
Not related to COVID-19	0	0	0
Reason for study intervention withdrawal by subject during the OLE period			
Adverse event	0	0	0
Related to COVID-19	0	0	0
Not related to COVID-19	0	0	0
Study procedure	0	1 (3.3)	1 (1.6)
Inconvenience of device use	0	0	0
Other[a]	0	0	0
Related to COVID-19	0	0	0
Not related to COVID-19	0	0	0
Completed the study period	0	1 (3.3)	1 (1.6)
Did not complete the study period	0	2 (6.7)	2 (3.2)
Ongoing during the study period	32 (100)	27 (90.0)	59 (95.2)
Reason for study discontinuation			
Adverse event	0	0	0
Poor compliance to protocol	0	0	0
Withdrawal by subject	0	2 (6.7)	2 (3.2)
Site terminated by sponsor	0	0	0
Study terminated by sponsor	0	0	0
Withdrawal by parent/guardian	0	0	0
Other[a]	0	0	0
Related to COVID-19	0	0	0
Not related to COVID-19	0	0	0
Status at last contact	0	3 (10.0)	3 (4.8)
Alive	0	3 (10.0)	3 (4.8)
Dead	0	0	0

EOT: End of treatment

[a] Verbatim term for these discontinuations are provided in the listing of participants with permanent study intervention discontinuation

Note: Permanent study intervention discontinuation is defined as the discontinuation of IMP during the each treatment period (ie, randomized treatment period and OLE period).

Note: Permanent study discontinuation is defined as the study discontinuation reported in CRF "Completion of End of Study/Follow-up"

Percentages are calculated using the number of participants randomized as denominator

Current data cutoff: [redacted]20[redacted]

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16823/CSR_02/REPORT/PGM/dis_dispo_r_t_i.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dis_dispo_wk52_r_t_i.rtf (29SEP2022 3:49)

2.1.1.2 被験者集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.1.1.2.1 人口統計学的データ

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（表 10）。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。

表 10 - Demographics and Participant Characteristics at Baseline - Randomized Population - Study EFC16823

	Placebo (N=32)	**Dupilumab (N=30)**	**ALL (N=62)**
Age (years)			
Number	32	30	62
Mean (SD)	9.6 (4.2)	10.0 (4.1)	9.8 (4.1)
Median	10.0	10.0	10.0
Q1 ; Q3	6.5 ; 11.5	8.0 ; 14.0	7.0 ; 14.0
Min ; Max	2 ; 17	1 ; 17	1 ; 17
Age group [n(%)]			
Number	32	30	62
≥6 months-<2 years	0	1 (3.3)	1 (1.6)
≥2 years-<6 years	6 (18.8)	3 (10.0)	9 (14.5)
≥6 years-<12 years	18 (56.3)	17 (56.7)	35 (56.5)
≥12 years-<18 years	8 (25.0)	9 (30.0)	17 (27.4)
Sex [n(%)]			
Number	32	30	62
Male	21 (65.6)	18 (60.0)	39 (62.9)
Female	11 (34.4)	12 (40.0)	23 (37.1)
Race [n(%)]			
Number	32	30	62
Asian	32 (100)	30 (100)	62 (100)
Japanese	32 (100)	30 (100)	62 (100)
Baseline Weight (kg)			
Number	32	30	62
Mean (SD)	35.6 (17.8)	36.8 (17.2)	36.2 (17.4)
Median	32.8	35.0	34.7
Q1 ; Q3	21.6 ; 49.0	21.9 ; 51.6	21.6 ; 50.9

	Placebo (N=32)	Dupilumab (N=30)	ALL (N=62)
Min ; Max	10 ; 77	13 ; 66	10 ; 77
Baseline Weight group (kg) [n (%)]			
Number	32	30	62
≥5-<15 kg	2 (6.3)	3 (10.0)	5 (8.1)
≥15-<30 kg	12 (37.5)	10 (33.3)	22 (35.5)
≥30-<60 kg	15 (46.9)	14 (46.7)	29 (46.8)
≥60 kg	3 (9.4)	3 (10.0)	6 (9.7)
Baseline BMI (kg/m^2)			
Number	32	30	62
Mean (SD)	18.2 (3.6)	18.3 (3.4)	18.3 (3.5)
Median	16.7	17.4	17.0
Q1 ; Q3	16.0 ; 19.6	15.8 ; 20.7	15.9 ; 20.5
Min ; Max	14 ; 29	13 ; 27	13 ; 29
Baseline BMI group (kg/m^2) [n (%)]			
Number	32	30	62
<20	25 (78.1)	20 (66.7)	45 (72.6)
≥20	7 (21.9)	10 (33.3)	17 (27.4)

BMI: Body mass index
Note: Age (years) for participants less than 2 years old was derived as integer part of (Age in months) / 12
Current data cutoff: [redacted]20[redacted]
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16823/CSR_01/REPORT/PGM/dem_demo_r_t_i.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo_r_t_i.rtf (28MAR2022 13:11)

2.1.1.2.2 ベースラインの疾患特性

全体として、ベースラインの疾患特性は、疾患の徴候の範囲及び重症度、症状の重症度、AD の罹病期間、並びにその他のベースライン特性に関して投与群間で同様であった。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（表 11）。

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）であった。BSA に占める AD 病変の割合の平均値（SD）は 49.8（16.7）%で、被験者の 45.2%が 30%以上 50%未満、被験者の 43.5%が 50%以上であった。POEM スコアの平均値（SD）は 16.3（7.2）で、4 歳以上の被験者における CDLQI スコアの平均値（SD）は 6.3（3.6）であった。

表 11 - Disease Characteristics at Baseline - Randomized Population - Study EFC16823

	Placebo (N=32)	Dupilumab (N=30)	ALL (N=62)
Age at onset of atopic dermatitis[a] (years)			
Number	32	30	62
Mean (SD)	2.9 (3.2)	2.1 (2.4)	2.5 (2.9)
Median	2.0	1.0	1.0
Q1 ; Q3	0.0 ; 5.5	0.0 ; 4.0	0.0 ; 4.0
Min ; Max	0 ; 12	0 ; 9	0 ; 12
Age group at onset of atopic dermatitis (years) [n(%)]			
Number	32	30	62
<5 years	23 (71.9)	25 (83.3)	48 (77.4)
≥5 years	9 (28.1)	5 (16.7)	14 (22.6)
Time since first diagnosis of atopic dermatitis[b] (years)			
Number	32	30	62
Mean (SD)	6.7 (5.0)	8.2 (4.6)	7.4 (4.8)
Median	4.5	8.0	6.5
Q1 ; Q3	3.0 ; 10.0	5.0 ; 13.0	3.0 ; 11.0
Min ; Max	1 ; 17	1 ; 16	1 ; 17
Time since first diagnosis of atopic dermatitis (years) [n(%)]			
Number	32	30	62
<5 years	16 (50.0)	7 (23.3)	23 (37.1)
≥5 years	16 (50.0)	23 (76.7)	39 (62.9)
Baseline EASI score			
Number	32	30	62
Mean (SD)	26.5 (7.5)	23.9 (5.7)	25.2 (6.8)
Median	25.5	23.7	24.6
Q1 ; Q3	20.4 ; 31.1	19.1 ; 27.2	19.8 ; 29.2
Min ; Max	17 ; 47	16 ; 41	16 ; 47
Baseline EASI score group [n(%)]			
Number	32	30	62
<20	7 (21.9)	10 (33.3)	17 (27.4)
20 to <25	8 (25.0)	9 (30.0)	17 (27.4)
≥25	17 (53.1)	11 (36.7)	28 (45.2)
Baseline IGA score [n(%)]			
Number	32	30	62
3	24 (75.0)	22 (73.3)	46 (74.2)
4	8 (25.0)	8 (26.7)	16 (25.8)
Baseline weekly average of daily worst scratch/itch NRS (aged ≥6 months to <6 years old)			
Number	6	4	10

	Placebo (N=32)	Dupilumab (N=30)	ALL (N=62)
Mean (SD)	7.567 (1.464)	8.607 (1.307)	7.983 (1.431)
Median	8.131	8.548	8.131
Q1 ; Q3	6.286 ; 8.571	7.500 ; 9.714	7.333 ; 9.000
Min ; Max	5.29 ; 9.00	7.33 ; 10.00	5.29 ; 10.00
Baseline weekly average of daily worst itch NRS (aged ≥6 years to <12 years old)			
Number	18	17	35
Mean (SD)	7.369 (1.553)	7.571 (1.205)	7.467 (1.378)
Median	7.429	7.571	7.571
Q1 ; Q3	6.500 ; 8.571	7.143 ; 8.000	6.500 ; 8.571
Min ; Max	4.43 ; 9.43	5.43 ; 10.00	4.43 ; 10.00
Baseline weekly average of daily worst pruritus using peak pruritus NRS (aged ≥12 years to <18 years old)			
Number	8	9	17
Mean (SD)	7.134 (1.522)	6.511 (1.067)	6.804 (1.298)
Median	7.429	6.500	7.000
Q1 ; Q3	6.214 ; 8.369	5.500 ; 7.200	5.714 ; 7.857
Min ; Max	4.33 ; 8.71	5.29 ; 8.17	4.33 ; 8.71
BSA affected by atopic dermatitis (%)			
Number	32	30	62
Mean (SD)	54.492 (15.583)	44.858 (16.636)	49.831 (16.689)
Median	52.375	40.750	46.750
Q1 ; Q3	43.250 ; 60.625	33.500 ; 56.000	37.000 ; 59.000
Min ; Max	28.50 ; 87.75	17.25 ; 77.00	17.25 ; 87.75
BSA group affected by atopic dermatitis (%) [n(%)]			
Number	32	30	62
10 to <30	2 (6.3)	5 (16.7)	7 (11.3)
30 to <50	13 (40.6)	15 (50.0)	28 (45.2)
≥50	17 (53.1)	10 (33.3)	27 (43.5)
Participant Oriented Eczema Measure (POEM)			
Number	32	30	62
Mean (SD)	15.3 (7.2)	17.5 (7.1)	16.3 (7.2)
Median	14.0	18.0	16.0
Q1 ; Q3	12.0 ; 20.0	13.0 ; 23.0	12.0 ; 22.0
Min ; Max	0 ; 28	3 ; 28	0 ; 28
Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) Total Score			
Number	26	26	52
Mean (SD)	5.8 (3.1)	6.7 (4.1)	6.3 (3.6)
Median	5.5	6.5	6.0
Q1 ; Q3	4.0 ; 7.0	3.0 ; 9.0	3.5 ; 8.5
Min ; Max	1 ; 13	1 ; 14	1 ; 14

	Placebo (N=32)	Dupilumab (N=30)	ALL (N=62)
Infants' Dermatology Quality of Life Index (IDQOL) Total Score			
Number	2	2	4
Mean (SD)	13.5 (9.2)	21.0 (0.0)	17.3 (6.8)
Median	13.5	21.0	20.5
Q1 ; Q3	7.0 ; 20.0	21.0 ; 21.0	13.5 ; 21.0
Min ; Max	7 ; 20	21 ; 21	7 ; 21
Baseline eosinophil count (Giga/L)			
Number	32	30	62
Mean (SD)	0.5 (0.3)	0.6 (0.3)	0.5 (0.3)
Median	0.5	0.6	0.5
Q1 ; Q3	0.3 ; 0.7	0.3 ; 0.7	0.3 ; 0.7
Min ; Max	0 ; 1	0 ; 1	0 ; 1
Baseline eosinophil count (Giga/L) category [n(%)]			
Number	32	30	62
<0.15	1 (3.1)	3 (10.0)	4 (6.5)
0.15 to <0.3	7 (21.9)	4 (13.3)	11 (17.7)
≥0.3	24 (75.0)	23 (76.7)	47 (75.8)
Baseline serum total IgE (IU/mL)			
Number	31	30	61
Mean (SD)	6519.6 (9753.5)	4532.2 (5350.3)	5542.2 (7899.7)
Median	2878.0	2059.0	2328.0
Q1 ; Q3	1047.0 ; 6311.0	720.0 ; 8631.0	959.0 ; 6311.0
Min ; Max	38 ; 39846	26 ; 20944	26 ; 39846
Baseline serum TARC (pg/mL)			
Number	31	30	61
Mean (SD)	1695.2 (1545.1)	1847.4 (3116.7)	1770.0 (2427.9)
Median	1140.0	752.0	992.0
Q1 ; Q3	816.0 ; 1890.0	445.0 ; 1640.0	530.0 ; 1640.0
Min ; Max	333 ; 6440	180 ; 15400	180 ; 15400

a derived as integer of (Year of first diagnosis of Atopic dermatitis - Year of birth) + (Month of first diagnosis of Atopic dermatitis - Month of birth)/12

b derived as (Year of randomization - Year of first diagnosis of Atopic dermatitis) + (Month of randomization - Month of first diagnosis of Atopic dermatitis)/12

EASI: Eczema Area and Severity Index, IGA: Investigator's Global Assessment, IgE: immunoglobulin E, NRS: numerical rating scale, TARC: thymus and activation-regulated chemokine

Current data cutoff: [redacted]20[redacted]

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16823/CSR_01/REPORT/PGM/dem_disease_r_t_i.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_disease_r_t_i.rtf (18MAY2022 7:38)

2.1.1.2.3 既往歴及び合併症

AD を除く既往歴／合併症は投与群間でおおむね同様であった。投与群間の差が 10%以上であった既往歴／合併症は、SOC では「免疫系障害」（デュピルマブ群：60.0%、プラセボ群：37.5%）及び「皮

膚および皮下組織障害」（デュピルマブ群：23.3%、プラセボ群：0%）で、「免疫系障害」での差は主に食物アレルギー（PT）及び季節性アレルギー（PT）、「皮膚および皮下組織障害」での差は主にざ瘡（PT）によるものであった（Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR [Appendix 16.2.4.2.2]）。全体として、最も多く報告された既往歴／合併症（SOC）は「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（59.7%）で、次いで「免疫系障害」（48.4%）、「感染症および寄生虫症」（21.0%）及び「皮膚および皮下組織障害」（11.3%）であった。

アトピー／アレルギー性疾患の合併症は投与群間でおおむね同様であった。投与群間の差が 10%以上であったアトピー／アレルギー性疾患の合併症は、食物アレルギー（デュピルマブ群：50.0%、プラセボ群：37.5%）及びその他アレルギー（デュピルマブ群：16.7%、プラセボ群：6.3%）であった。全体として、被験者の 72.6%で AD を除くアトピー／アレルギー性疾患の合併症が報告された。最も多く報告されたアトピー／アレルギー性疾患の合併症はアレルギー性鼻炎（46.8%）で、次いで食物アレルギー（43.5%）及び喘息（32.3%）であった（表 12）。

表 12 - Atopic or Allergic Disease History - Randomized Population - Study EFC16823

n (%)	Placebo (N=32)	Dupilumab (N=30)	ALL (N=62)
Number of participants with current history of Atopic/Allergic conditions			
Atopic dermatitis	32 (100)	30 (100)	62 (100)
Allergic rhinitis	14 (43.8)	15 (50.0)	29 (46.8)
Food allergy	12 (37.5)	15 (50.0)	27 (43.5)
Asthma	9 (28.1)	11 (36.7)	20 (32.3)
Other allergies	2 (6.3)	5 (16.7)	7 (11.3)
Chronic rhinosinusitis	1 (3.1)	2 (6.7)	3 (4.8)
Allergic conjunctivitis (keratoconjunctivitis)	1 (3.1)	0	1 (1.6)
Eosinophilic esophagitis	0	0	0
Hives	0	0	0
Nasal polyps	0	0	0
Number of participants with current history of Atopic/Allergic Conditions excludeing Atopic Dermatitis	21 (65.6)	24 (80.0)	45 (72.6)

n (%) = number and percentage of participants with at least one atopic/allergic disease history
Note: A participant can be counted in several categories
Events are sorted by decreasing frequency of atopic/allergic disease history based on incidence in the overall
Current data cutoff: [redacted]20[redacted]
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16823/CSR_01/REPORT/PGM/dem_medhist_aal_r_t_i.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_medhist_aal_r_t_i.rtf (15APR2022 8:06)

2.1.1.2.4 AD に対する治療歴

全身性ステロイド薬及び非ステロイド性免疫抑制薬による治療歴の要約を Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR [Appendix 16.2.4.3.3]に示す。治験参加前に全身性ステロイド薬（プレドニゾロン）

の投与を受けた被験者は、デュピルマブ群で 1 名（3.3%）であった。治験参加前に全身性非ステロイド性免疫抑制薬（シクロスポリン）の投与を受けた被験者は、デュピルマブ群で 2 名（6.7%）、プラセボ群で 1 名（3.1%）であった。

2.1.1.2.5 救済治療

ランダム化投与期間中に有効性に影響を及ぼす可能性のある救済治療を受けた被験者の割合は、プラセボ群（9 名［28.1%］）と比較して、デュピルマブ群（3 名［10.0%］）で低かった（表 13）。

全体として、62 名のうち、very strong（Class II）potency TCS の投与を受けた被験者は 6 名（6.7%）（デュピルマブ群：2 名［6.7%］、プラセボ群：4 名［12.5%］）、strong（Class III）potency TCS の投与を受けた被験者は 9 名（14.5%）（デュピルマブ群：2 名［6.7%］、プラセボ群：7 名［21.9%］）であった。最も多く使用された救済治療は「ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル」（5 名［8.1%］）で、次いで「ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩」（4 名［6.5%］）であった。

表 13 - Rescue Medications - Number of Participants by Category and Standardized Medication Name during the Randomized Treatment Period - Randomized Population - Study EFC16823

Category Standardized medication n(%)	Placebo (N=32)	Dupilumab (N=30)	ALL (N=62)
Any rescue medications	9 (28.1)	3 (10.0)	12 (19.4)
Very strong (Class II) potency TCS	4 (12.5)	2 (6.7)	6 (9.7)
Betamethasone butyrate propionate	4 (12.5)	1 (3.3)	5 (8.1)
Difluprednate	0	1 (3.3)	1 (1.6)
Strong (Class III) potency TCS	7 (21.9)	2 (6.7)	9 (14.5)
Fluocinolone acetonide	0	2 (6.7)	2 (3.2)
Betamethasone valerate	3 (9.4)	0	3 (4.8)
Betamethasone valerate;Gentamicin sulfate	4 (12.5)	0	4 (6.5)
Dexamethasone propionate	2 (6.3)	0	2 (3.2)

WHODRUG-GLOBAL 2021 SEPTEMBER 1
TCS: topical corticosteroids, TCI: topical calcineurin inhibitors
n (%) = number and percentage of participants with at least one rescue medication
Rescue medications are those the participant used at any time during the period from the first IMP administration to the last IMP administration during the randomized treatment period + 98 days for q2w dosing; + 112 days for q4w dosing.
Standardized medications are sorted by decreasing frequency in the dupilumab group within each category
Current data cutoff: [redacted]20[redacted]
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16823/CSR_01/REPORT/PGM/dem_rescmed_r_t_i.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_rescmed_w16_r_t_i.rtf (28MAR2022 13:13)

2.1.1.2.6 治療の遵守

ランダム化投与期間中の治験薬投与のコンプライアンス率の平均値は、両投与群で高かった（99.63%以上）。ランダム化投与期間中の治験薬投与のコンプライアンス率が 80%未満の被験者は、いずれの投与群にもいなかった（表 14）。

ランダム化投与期間中に治験薬の過量投与は報告されなかった。

表 14 - Treatment Compliance of IMP Exposure during the Randomized Treatment Period - Safety Population - Study EFC16823

	Placebo (N=32)	Dupilumab (N=30)
% of compliance to IMP intake (days)		
Number	32	30
Mean (SD)	100.00 (0.00)	99.63 (2.03)
Median	100.00	100.00
Min ; Max	100.0 ; 100.0	88.9 ; 100.0
Overall compliance [n (%)]		
Number	32	30
Participants with ≥ 80%	32 (100)	30 (100)

IMP: Investigational medicinal product

Note: % of compliance of IMP exposure is defined as the number of administrations that the participant was compliant divided by the total number of administrations that the participant was planned to take from the first administration of IMP up to the actual last administration of IMP in the randomized treatment period

Current data cutoff: [redacted]20[redacted]

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16823/CSR_01/REPORT/PGM/cdc_compliance_s_t_i.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_compliance_wk16_s_t_i.rtf (29MAR2022 9:57)

2.1.1.3 有効性の結果

2.1.1.3.1 主要評価項目

ITT 集団において、Week 16 で EASI-75 を達成した被験者の割合は、プラセボ群（18.8%［6/32 名］）と比較してデュピルマブ群（43.3%［13/30 名］）で高く、その差は統計的に有意であった（プラセボ群に対する差：25.1%［95% CI：3.26, 46.90］、p = 0.0304）（表 15）。

表 15 - Primary Endpoint Analysis: Proportion of Participants with EASI-75 at Week 16 by Treatment Group - ITT Population - Study EFC16823

	Placebo (N=32)	Dupilumab (N=30)
Proportion of patients with EASI-75 at Week 16		
Responders	6 (18.8)	13 (43.3)
Non-responders	26 (81.3)	17 (56.7)
Imputed non-responder	8 (25.0)	4 (13.3)
OR, 95% CI vs. placebo[a]		3.6 (1.12, 11.89)
P-value vs. placebo[b]		0.0304
RRD (%), 95% CI vs. placebo[a]		25.1 (3.26, 46.90)

EASI: Eczema Area and Severity Index, EASI-75: ≥75% improvement from baseline EASI

[a] OR: odds ratio; RRD: response rate difference; derived from the Mantel-Haenszel estimator.

[b] 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).

For participants discontinuing the study treatment before Week 16, their off-study treatment values measured up to Week 16 are included

Participants taking the 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 value 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.

Current data cutoff: [redacted]20[redacted]

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16823/CSR_01/REPORT/PGM/eff_resp_i_t_i.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_easi75_wk16_i_t_i.rtf (28MAR2022 13:14)

EASI-75 を達成した被験者の割合の推移図（図 7）では、デュピルマブ群とプラセボ群の曲線の明らかな分離が Week 4 という早期から見られ、以降は Week 16 まで認められた。このことから、デュピルマブの効果は迅速かつ持続的であることが示された。

主要評価項目の補足的解析

併用禁止薬・療法及び救済治療の実施が治験結果に及ぼす影響は僅かであった。欠測値を有する被験者を non-responder として扱い（表 32）、併用禁止薬・療法及び救済治療の実施の有無を問わず全ての観察データを用いた補足的解析において、Week 16 で EASI-75 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高かった。この比較の結果（プラセボ群に対する差：31.9%［95% CI：10.06, 53.74］、p = 0.0070）は主要解析の結果と一致していた（表 32）。

2.1.1.3.2 重要な副次評価項目

2.1.1.3.2.1 ベースラインから Week 16 までの EASI スコアの変化率

ITT 集団において、ベースラインの EASI スコアの平均値は、両投与群で同程度であった。ベースラインから Week 16 までの EASI スコアの変化率（減少は改善を示す）の調整平均は、プラセボ群（−23.27%）と比べてデュピルマブ群（−62.65%）で大きかった。デュピルマブ群のベースラインから Week 16 までの EASI スコアの変化率の調整平均のプラセボ群に対する差は、統計的に有意であった（調整平均のプラセボ群に対する差：−39.38%［95% CI：−60.57, −18.19)、p = 0.0003］（表 16）。

表 16 - Key Secondary Endpoint Analysis: Percent Change in EASI (%EASI) Score Change from Baseline to Week 16 by Treatment Group - ITT Population - Study EFC16823

	Placebo (N=32)	Dupilumab (N=30)
Baseline		
Number	32	30
Mean (SD)	26.50 (7.47)	23.85 (5.74)
Median	25.45	23.70
Q1 ; Q3	20.40 ; 31.10	19.10 ; 27.20
Min ; Max	17.0 ; 46.5	16.3 ; 40.9
Week 16		
Number	32	29
Mean (SD)	19.84 (14.38)	8.87 (7.04)
Median	19.15	7.80
Q1 ; Q3	9.05 ; 31.95	3.60 ; 11.90
Min ; Max	0.4 ; 53.8	1.8 ; 28.2
Percent change from baseline		
Number (observed/imputed)	32 (24/8)	29 (26/3)
Mean (SD)	-24.78 (47.90)	-62.40 (29.87)
Median	-22.29	-72.18
Q1 ; Q3	-66.56 ; 17.55	-84.84 ; -57.50
Min ; Max	-98.5 ; 58.5	-93.6 ; 0.0
LS Mean (SE) [a]	-23.27 (7.81)	-62.65 (7.87)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) [a]		-39.38 (-60.57, -18.19)
P-value vs. placebo [a]		0.0003

%EASI: percent change in Eczema Area and Severity Index, LS: least squares; WOCF: worst observation carried forward; MI: multiple imputation.

[a] Each of the imputed complete data were analyzed by fitting an analysis of covariance model with treatment group (placebo vs pooled dupilumab), randomization strata defined as (≥6 months to <6 years old, ≥6 years to <12 years old and IGA=3, ≥6 years to <12 years old and IGA=4, and ≥12 years old), and baseline EASI score as covariates.

Note: Data collected after study intervention discontinuation were included. Data post the select prohibited medications/procedures and/or rescue medications that impacted efficacy were set to missing and imputed by WOCF. Missing data after study intervention discontinuation for lack of efficacy were imputed by WOCF, and other missing data were imputed by MI.

Descriptive statistics at Week 16 include participants after WOCF at Week 16, and participants whose values were imputed by MI at Week 16 were excluded from the descriptive analysis.

Current data cutoff: [redacted]20[redacted]

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16823/CSR_01/REPORT/PGM/eff_ancova_i_t_i.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_easi_p_wk16_i_t_i.rtf (28MAR2022 13:14)

Week 16 までの EASI スコアの変化率の推移図（図 11）では、デュピルマブ群とプラセボ群の曲線の明らかな分離が見られた。Week 2 以降、デュピルマブ群では EASI スコアのベースラインからの平均変化率に減少が見られ、16 週間の投与期間を通して投与後の全ての評価時点においてその程度はプラセボ群と比べて大きかった。このことから、デュピルマブの効果は迅速かつ持続的なものであることが示された。

2.1.1.3.2.2 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

ITT 集団において、6 歳以上 12 歳未満の被験者におけるベースラインのかゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均の平均値は、両投与群で同程度であった。

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（減少は改善を示す）の調整平均は、プラセボ群（−6.16%）と比べてデュピルマブ群（−39.45%）で大きかった。デュピルマブ群のベースラインからの変化率の調整平均のプラセボ群に対する差は−33.28%（95% CI：−59.15, −7.42）で、この比較の結果は統計的に有意であった（p = 0.0117）（表 17）。

表 17 - Key Secondary Endpoint Analysis: Percent Change from Baseline to Week 16 in Weekly Average of Daily Worst Itch NRS for Participants Aged ≥6 Years to <12 Years Old by Treatment Group - ITT Population - Study EFC16823

	Placebo (N=18)	Dupilumab (N=17)
Baseline		
Number	18	17
Mean (SD)	7.37 (1.55)	7.57 (1.20)
Median	7.43	7.57
Q1 ; Q3	6.50 ; 8.57	7.14 ; 8.00
Min ; Max	4.4 ; 9.4	5.4 ; 10.0
Week 16		
Number	18	14
Mean (SD)	6.22 (2.62)	3.55 (2.19)
Median	6.79	2.95
Q1 ; Q3	4.00 ; 8.33	2.14 ; 3.70
Min ; Max	0.6 ; 9.2	1.2 ; 9.3
Percent change from baseline		
Number (observed/imputed)	18 (14/4)	14 (13/1)
Mean (SD)	-12.78 (42.87)	-52.75 (26.95)
Median	-13.26	-61.73
Q1 ; Q3	-26.32 ; 6.90	-66.67 ; -48.72
Min ; Max	-90.2 ; 103.2	-85.4 ; 12.2
LS Mean (SE) [a]	-6.16 (9.65)	-39.45 (10.14)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) [a]		-33.28 (-59.15, -7.42)
P-value vs. placebo [a]		0.0117

NRS: numerical rating scale, LS: least squares; WOCF: worst observation carried forward; MI: multiple imputation.

[a] Each of the imputed complete data were analyzed by fitting an analysis of covariance model with treatment group (placebo vs pooled dupilumab), randomization strata defined as (IGA=3 vs 4), and baseline NRS score as covariates.

Note: Data collected after study intervention discontinuation were included. Data post the select prohibited medications/procedures and/or rescue medications that impacted efficacy were set to missing and imputed by WOCF. Missing data after study intervention discontinuation for lack of efficacy were imputed by WOCF, and other missing data were imputed by MI.

Descriptive statistics at Week 16 include participants after WOCF at Week 16, and participants whose values were imputed by MI at Week 16 were excluded from the descriptive analysis.

Current data cutoff: [redacted]20[redacted]

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16823/CSR_01/REPORT/PGM/eff_ancova_i_t_i.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_inrs_p_wk16_i_t_i.rtf (28MAR2022 13:15)

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の推移図（図 15）において、デュピルマブ群とプラセボ群の曲線の明らかな分離が見られた。Week 2以降、デュピルマブ群では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の平均値に減少が見られ、16週間の投与期間を通して投与後の全ての評価時点においてその程度はプラセボ群と比べて大きかった。このことから、デュピルマブの効果は迅速かつ持続的なものであることが示された。

2.1.1.3.2.3 Week 16 で IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合

ITT集団において、Week 16でIGAスコア0又は1を達成した被験者の割合は、デュピルマブ群（10.0%［3/30名］）及びプラセボ群（9.4%［3/32名］）で同程度であった。この比較の結果は統計的に有意ではなかった（プラセボ群に対する差：1.5%［95% CI：−13.73, 16.66］、p＝0.8476）（表 18）。このような評価項目では精度が不十分なため、推定値のCIが極めて広くなる。

表 18 - Key Secondary Endpoint Analysis: Proportion of Participants with IGA 0 or 1 at Week 16 by Treatment Group - ITT Population - Study EFC16823

	Placebo (N=32)	Dupilumab (N=30)
Proportion of patients with IGA 0 or 1 at Week 16		
Responders	3 (9.4)	3 (10.0)
Non-responders	29 (90.6)	27 (90.0)
Imputed non-responder	8 (25.0)	4 (13.3)
OR, 95% CI vs. placebo[a]		1.2 (0.23, 6.10)
P-value vs. placebo[b]		0.8476
RRD (%), 95% CI vs. placebo[a]		1.5 (-13.73, 16.66)

IGA: Investigator's Global Assessment

[a] OR: odds ratio; RRD: response rate difference; derived from the Mantel-Haenszel estimator.

[b] 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).

For participants discontinuing the study treatment before Week 16, their off-study treatment values measured up to Week 16 are included

Participants taking the 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 value 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.

Current data cutoff: [redacted]20[redacted]

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16823/CSR_01/REPORT/PGM/eff_resp_i_t_i.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_iga_wk16_i_t_i.rtf (28MAR2022 13:14)

来院時点別のIGAスコアが0又は1を達成した被験者の割合の推移図を図17に示す。

2.1.1.3.3 他の副次評価項目

EFC16823 試験の以下の副次評価項目において、デュピルマブ群での名目上の有意な改善が示された。これは、主要評価項目及び重要な副次有効性評価項目で認められた結果を支持するものである。

- 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群に対する差：−18.73%［95% CI：−29.23, −8.22］、p = 0.0005）
- 4 歳以上の被験者におけるベースラインから Week 16 までの CDLQI スコアの変化量（調整平均のプラセボ群に対する差：−3.25［95% CI：−5.28, −1.22］、p = 0.0017）
- 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（デュピルマブ群：73.3%、プラセボ群：31.3%、p = 0.0014）。

以下のその他の副次評価項目では統計的な有意性が示されなかった。これは主に被験者数が限られていたためと考えられた（一部の解析は全体集団を対象として実施しなかった）。

- 12 歳以上 18 歳未満の被験者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 歳未満の被験者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
- Week 16 で EASI-90 を達成した被験者の割合
- 4 歳未満の被験者におけるベースラインから Week 16 までの IDQOL スコアの変化量
- 12 歳以上 18 歳未満の被験者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量
- 生後 6 か月以上 6 歳未満の被験者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量

これらの評価項目の結果は Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR [Section 5.1.4]に示す。

2.1.1.4　ADA と有効性の潜在的な関連性に関する解析

治験薬投与下で発現した ADA 又は治験薬投与下で増強した ADA が認められた被験者を対象に、ADA と臨床反応との関係を検討した。治験薬投与下で発現した ADA と有効性との関連性に関する評価は、治験薬投与下で発現した ADA が認められた被験者数（2 名：Day 1 にデュピルマブの初回投与を受けた後に治験薬投与中止となった）が極めて少なかったために限定的であり、その解析結果の解釈には注意が必要である（Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR [Section 5.5.3.3]）。

2.1.2　R668-AD-1526 試験：12 歳以上 18 歳未満の患者を対象とした海外試験

R668-AD-1526 試験は、外用薬で効果不十分、又は外用薬の使用が医学的に推奨されない（不耐性、その他の重要な副作用又は安全性のリスクなど）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とした、第 3 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であった。

2.1.2.1　被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

データカットオフ日（2018 年 4 月 5 日）時点で合計 251 名が組み入れられ、デュピルマブ q2w 群に 82 名、デュピルマブ q4w 群に 84 名、プラセボ群に 85 名がランダム化された（Module 5.3.5.1 R668-AD-1526 Primary analysis CSR [Post-text Table 1.1.2/2]）。合計 231 名が治験薬投与を完了し、20 名が治験薬投与を中止した。治験薬投与中止の主な理由は、有効性の欠如（プラセボ群：6 名）及びその他の理由（デュピルマブ群：7 名［併用禁止薬の使用：3 名、被験者による同意撤回：3 名、追跡不能：1 名］、プラセボ群：2 名［いずれも被験者による同意撤回］）であった。251 名のうち合計 201 名（80.1%）が小児 OLE 試験である R668-AD-1434 試験に移行した（2.2.2 項を参照）。

全体として、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は 3 つの投与群間で同様であった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1526 Primary analysis CSR [Post-text Table 4.1.1/1]及び[Post-text Table 4.2.1/1]）。被験者の多くは白人（62.5%）であった。男児及び女児の割合は、それぞれ 59.0%及び 41.0%であった。ほとんどの被験者は 5 歳までに AD を発症（84.9%）しており、AD の罹病期間の平均値（SD）は 12.2（3.20）年であった。EASI スコアの平均値（SD）は 35.5（14.16）であった。IGA スコアが 3（中等度）及び 4（重度）の被験者の割合は、それぞれ 46.2%及び 53.8%であった。そう痒 NRS スコアの日内最大値の週平均の平均値（SD）は 7.6（1.66）、BSA に占める AD 病変の割合の平均値（SD）は 56.5（22.97）%であった。

本治験の被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性の詳細は、Module 5.3.5.1 R668-AD-1526 Primary analysis CSR [Section 7]に示す。

2.1.2.2　有効性の結果

主要有効性解析は FAS（ランダム化された全ての被験者を含めた）を用いて実施し、ランダム化で割り当てられた投与群に基づき解析した。本治験の主要評価項目及び重要な副次有効性評価項目の結果を表 19 に示す。特に記載のない限り、表に示した有効性評価項目の p 値は $p < 0.0001$ である。

本治験の結果、医師による評価項目及び患者報告アウトカムの測定により、デュピルマブ投与の 2 つの用法・用量の両方が、プラセボ投与と比較して統計的に有意かつ臨床的に意義のある AD の改善をもたらすことが確認された。ただし、多くのカテゴリー変数の主要評価項目及び重要な副次評価項目で、q4w 投与よりも q2w 投与で数値的に優れたな改善が認められた。

16 週間の投与後、IGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）を達成した被験者の割合は、プラセボ群（2.4%）と比較してデュピルマブ群（q2w 群：24.4%、q4w 群：17.9%）で高く、プラセボ群に対する差はデュピルマブ q2w 群で 22.0%、q4w 群で 15.5%であった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1526 Primary analysis CSR [Table 16]）。EASI-75 を達成した被験者の割合も、プラセボ群（8.2%）と比較してデュピルマブ群（q2w 群：41.5%、q4w 群：38.1%）で高かった。さらに、ベースラインから Week 16 までの EASI スコアの変化率の調整平均は、プラセボ群（−23.6%）と比較してデュピルマブ群（q2w 群：−65.9%、q4w 群：−64.8%）で大きかった。これらの 3 つの評価項目について、プラセボと比較した結果、デュピルマブ投与の 2 つの用法・用量で統計的に有意かつ臨床的に意義のある結果が得られた。

重要な副次評価項目の結果から、被験者の QoL に重大な影響を及ぼす AD の主な症状であるそう痒に対しても臨床的に意義のある改善が示された。Week 16 でそう痒 NRS スコアの日内最大値の週平均がベースラインから 3 点以上又は 4 点以上減少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高かった。さらに、デュピルマブ群の被験者ではベースラインから 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の調整平均がプラセボ群と比較して大きかった。

主要評価項目及び重要な副次評価項目の感度分析、その他の副次評価項目（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、SCORAD スコアの変化率、CDLQI スコア、POEM スコア及び HADS スコアの変化量、並びに Week 16 で EASI-50 又は EASI-90 を達成した被験者の割合など）、並びに部分集団解析の結果を Module 5.3.5.1 R668-AD-1526 Primary analysis CSR [Section 8]に示す。

全体として、本治験の結果、12 歳以上 18 歳未満の被験者において、デュピルマブの 2 つの用法・用量は、プラセボ投与と比較して AD の重症度を包括的に評価する様々な医師報告及び患者報告アウトカムで統計的に有意かつ臨床的に意義のある改善を示した。

主要評価項目及び重要な副次評価項目について、デュピルマブ q2w 投与と q4w 投与の臨床有効性を比較した結果、連続変数の評価項目（ベースラインから Week 16 までの EASI スコアの変化率の調整平均、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の調整平均）で 2 つの投与法は同様であったが、カテゴリー変数の評価項目（Week 16 で IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合、Week 16 でそう痒 NRS スコアの日内最大値の週平均がベースラインから 3 点以上減少した被験者の割合、Week 16 でそう痒 NRS スコアの日内最大値の週平均がベースラインから 4 点以上減少した被験者の割合）では、q2w 投与が q4w 投与より優れていることが示唆された（表 19）。EASI-50（Week 16 で EASI-50 を達成した被験者の割合）及び EASI-90（Week 16 で EASI-90 を達成した被験者の割合）などのその他の副次評価項目でも、q2w 投与で q4w 投与より数値的に優れた結果が認められた（Module 5.3.5.1 R668-AD-1526 Primary analysis CSR [Post-text Table 6.2.5.1/1]及び

[Post-text Table 6.2.6.1/1])。カテゴリー変数の評価項目は感度が低くかつより厳格であり（特に、Week 16 でIGAスコアが0又は1を達成した被験者の割合及びWeek 16でEASI-90を達成した被験者の割合）、複数のカテゴリー変数の評価項目においてq2w投与で一貫してより強い反応が認められたことは、q2w投与が優れた有効性を示すという全般的な結論を支持するものである。

表 19 - Summary of Key Efficacy Results for Study R668-AD-1526 - FAS

Endpoint	Placebo	Dupilumab	
		200 mg or 300 mg q2w	300 mg q4w
N	85	82	84
Primary/Co-primary Endpoint(s)			
Proportion of Patients with IGA 0 or 1 at Week 16, n (%)	2 (2.4)	20 (24.4)	15 (17.9)
Proportion of Patients with EASI-75 at Week 16, n (%)[a]	7 (8.2)	34 (41.5)	32 (38.1)
Key Secondary Endpoints			
LS Mean Percent Change in EASI Score from Baseline to Week 16, % (SE)	-23.6 (5.49)	-65.9 (3.99)	-64.8 (4.51)
LS Mean Percent Change in Weekly Average of Daily Peak Pruritus NRS from Baseline to Week 16, % (SE)	-19.0 (4.09)	-47.9 (3.43)	-45.5 (3.54)
Proportion of Patients with Improvement (Reduction of ≥3 Points) of Weekly Average of Daily Peak Pruritus NRS from Baseline to Week 16, n/N1 (%)	8/85 (9.4)	40/82 (48.8)	32/83 (38.6)
Proportion of Patients with Improvement (Reduction ≥4 Points) of Weekly Average of Daily Peak Pruritus NRS from Baseline to Week 16, n/N1 (%)	4/84 (4.8)	30/82 (36.6)	22/83 (26.5)

All p-values were <0.0001, except for the proportion of patients with IGA 0 or 1 at Week 16 for the 300 mg q4w group (p=0.0007) and the proportion of patients with improvement (reduction ≥4 points) of weekly average of daily peak pruritus from baseline to Week 16 (p=0.0001).

a Co-primary endpoint in EU and EU reference market countries and key secondary endpoint in US and US reference market countries.

b N1 stands for the number of patients with baseline NRS score ≥3

c N1 stands for the number of patients with baseline NRS score ≥4

Categorical endpoints: P-values were derived by Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by baseline disease severity [IGA=3 vs IGA=4] and baseline weight group [<60 kg vs ≥60 kg]. Patients with missing values at Week 16 were counted as non-responders.

Continuous endpoints: P-values were based on treatment difference (dupilumab group vs. placebo) of the LS mean percent change using ANCOVA model with baseline measurement as covariate and the treatment, randomization strata (baseline disease severity [IGA=3 vs IGA=4] and baseline weight group [<60 kg vs ≥60 kg]) as fixed factors. Missing values were imputed by the multiple imputation method.

Abbreviations: EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI-75 = 75% reduction in EASI; FAS = full analysis set; IGA = Investigator's Global Assessment; LS = least square; NRS = numerical rating scale; q2w = every 2 weeks; q4w = every 4 weeks; SE = standard error.

Source: Module 5.3.5.1 R668-AD-1526 Primary analysis CSR Post-text Table 6.1.1.1/1, 6.1.2.1/1, 6.2.1.1/1, 6.2.2.1/1, 6.2.3.1/1, and 6.2.4.1/1.

2.1.3　R668-AD-1652 試験：6 歳以上 12 歳未満の患者を対象とした海外試験

R668-AD-1652 試験は、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とした、第 3 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であった。

2.1.3.1　被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

データカットオフ日（2019 年 6 月 28 日）時点で、合計 367 名が本治験に組み入れられ、デュピルマブ q2w＋TCS 群に 122 名、デュピルマブ q4w＋TCS 群に 122 名、プラセボ＋TCS 群に 123 名がランダム化された（Module 5.3.5.1 R668-AD-1652 Primary analysis CSR [Post-text Table 1.1.2/2]）。ベースラインの体重及び地域で層別した上でランダム化した。組入れ被験者数が予定被験者数（約 330 名）に達した時点でスクリーニングを実施中の被験者は、適格性基準を満たしている場合はランダム化及び本治験の継続を許容した。

合計 351 名が投与を完了し、16 名が治験薬投与を中止した。治験薬投与中止の主な理由は、有効性の欠如（デュピルマブ＋TCS 群：0 名、プラセボ＋TCS 群：2 名）、有害事象（デュピルマブ＋TCS 群：1 名、プラセボ＋TCS 群：1 名）、及びその他の理由（デュピルマブ＋TCS 群：6 名、プラセボ＋TCS 群：6 名）であった。合計 335 名（デュピルマブ＋TCS 群：223 名、プラセボ＋TCS 群：112 名）が小児を対象とした OLE 試験である R668-AD-1434 試験に移行した（Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 Second-step analysis CSR [Post-text Table 4.2.1/1b]）。

全体として、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は 3 つの投与群間で同様であった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1652 Primary analysis CSR [Post-text Table 4.1.1/1]及び[Post-text Table 4.2.1/1]）。被験者の多くは白人（69.2%）であった。男児及び女児の割合は、それぞれ 49.9%及び 50.1%であった。AD の罹病期間の平均値（SD）は 7.3（2.30）年であった。EASI スコアの平均値（SD）は 37.9（11.79）であった。被験者の 99.7%がベースライン時に IGA スコアが 4（重度）で、適格性基準と一致していた。かゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均の平均値（SD）は 7.8（1.54）で、BSA に占める AD 病変の割合の平均値（SD）は 57.6（21.10）%であった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1652 Primary analysis CSR Post-text Table 4.2.1/1）。

本治験の被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性の詳細は、Module 5.3.5.1 R668-AD-1652 Primary analysis CSR [Section 7]に示す。

2.1.3.2　有効性の結果

主要有効性解析は FAS（ランダム化された全ての被験者を含めた）を用いて実施し、ランダム化で割り当てられた投与群に基づき解析した。Week 16 で IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合は、米国及び米国参照国の主要評価項目、並びに EU 及び EU 参照国の 2 つの主要評価項目（co-primary）のうちの 1 つとした。EU 及び EU 参照国の 2 つの主要評価項目（co-primary）のもう 1 つは Week 16 で EASI-75 を達成した被験者の割合とした。重要な副次評価項目には、ベースラインから Week 16 までの EASI スコアの変化率、及びベースラインから 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含めた。

本治験の主要評価項目及び重要な副次有効性評価項目の結果を表 20 に示す。特に記載のない限り、表に示した有効性評価項目の p 値は $p < 0.0001$ である。

本治験の結果、医師による評価項目及び患者報告アウトカムの測定により、デュピルマブ＋TCS 投与の 2 つの用法・用量の両方が、プラセボ＋TCS 投与と比較して統計的に有意かつ臨床的に意義のある AD の改善をもたらすことが確認された。

16 週間の投与後、主要評価項目である IGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）を達成した被験者の割合は、プラセボ＋TCS 群（11.4%）と比較してデュピルマブ＋TCS 群（q2w＋TCS 群：29.5%、q4w＋TCS 群：32.8%）で高かった。プラセボ＋TCS 群との差は、デュピルマブ q2w＋TCS 群で 18.1%、デュピルマブ q4w＋TCS 群で 21.4%であった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1652 Primary analysis CSR [Post-text Table 6.1.1.1/1]）。EASI-75 を達成した被験者の割合も、プラセボ＋TCS 群（26.8%）と比較して、デュピルマブ＋TCS 群（q2w＋TCS 群：67.2%、q4w＋TCS 群：69.7%）で高かった。EASI スコアのベースラインから Week 16 までの変化率の調整平均は、プラセボ群（−48.6%）と比較して、デュピルマブ＋TCS 群（q2w＋TCS 群：−78.4%、q4w＋TCS 群：−82.1%）で大きかった。さらに、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の調整平均は、プラセボ＋TCS 群（−25.9%）と比較して、デュピルマブ＋TCS 群（q2w＋TCS 群：−57.0%、q4w＋TCS 群：−54.6%）で大きく、被験者の QoL に重大な影響を及ぼす AD の主な症状であるそう痒の改善が示された。これらの主要評価項目又は 2 つの主要評価項目（co-primary）、及び重要な副次評価項目について、プラセボ＋TCS 群と比較した結果、デュピルマブ＋TCS 群の 2 つの用法・用量で統計的に有意かつ臨床的に意義のある結果が得られた（表 20）。

その他の副次評価項目の結果でも、そう痒に対する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 までにかゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均がベースラインから 3 点以上又は 4 点以上減少した被験者の割合は、プラセボ＋TCS 群と比較してデュピルマブ＋TCS 群で有意に高かった。

主要評価項目又は 2 つの主要評価項目（co-primary）及び重要な副次評価項目の感度分析、その他の副次評価項目（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、CDLQI スコア、SCORAD スコアの変化率、POEM スコア及び PROMIS スコアの変化量、並びに Week 16 で EASI-50 又は EASI-90 を達成した被験者の割合など）、並びに部分集団解析の結果の詳細を Module 5.3.5.1 R668-AD-1652 Primary analysis CSR [Section 8]に示す。

全体として、本治験の結果、6 歳以上 12 歳未満の被験者において、デュピルマブの q2w（体重に基づく用量：100 mg［体重 30 kg 未満］又は 200 mg［体重 30 kg 以上］）又は q4w（300 mg、体重による調整なし）＋TCS 投与は、プラセボ＋TCS 投与と比較して AD の重症度を包括的に評価する様々な医師報告及び患者報告アウトカムで統計的に有意かつ臨床的に意義のある改善を示した。

本治験で用いた 2 つの用法・用量はいずれも有効であったが、事前に規定した体重区分別の解析では、体重 30 kg 以上の被験者に対してはデュピルマブ 200 mg q2w が最良の効果を示し、体重 30 kg 未満の被験者に対してはデュピルマブ 300 mg q4w が最良の効果を示した。デュピルマブ 100 mg q2w を

投与された 30 kg 未満の体重区分における Week 16 で IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合（名目上の p 値：p = 0.2663）を除いて、全ての評価項目でプラセボに対する名目上の p 値は $p < 0.05$ であった（表 21）。

表 20 - Summary of Key Efficacy Results for Study R668-AD-1652 - FAS

Endpoint	Placebo + TCS	Dupilumab + TCS	
		300 mg q4w	100 mg / 200 mg q2w
N	123	122	122
Primary/Co-primary Endpoint(s)			
Proportion of Patients with IGA 0 or 1 at Week 16, n (%)	14 (11.4)	40 (32.8)	36 (29.5)
Proportion of Patients with EASI-75 at Week 16, n (%)[a]	33 (26.8)	85 (69.7)	82 (67.2)
Key Secondary Endpoints			
LS Mean Percent Change in EASI Score from Baseline to Week 16, % (SE)	-48.6 (2.46)	-82.1 (2.37)	-78.4 (2.35)
LS Mean Percent Change in Weekly Average of Daily Worst Itch Score from Baseline to Week 16, % (SE)	-25.9 (2.90)	-54.6 (2.89)	-57.0 (2.77)

a Co-primary endpoint in EU and EU reference market countries and key secondary endpoint in US and US reference market countries.

All p-values (vs placebo) were <0.0001, except for the proportion of patients overall with IGA 0 or 1 at Week 16 for the 100 mg / 200 mg q2w group (p=0.0004).

Categorical endpoints: P-values were derived by Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by region [North America vs Europe] and baseline weight group [<30 kg vs ≥30 kg]. Patients with missing values at Week 16 were counted as non-responders.

Continuous endpoints: P-values were based on treatment difference (dupilumab group vs placebo) of the LS mean percent change using ANCOVA model with baseline measurement as covariate and the treatment, randomization strata (region [North American vs Europe] and baseline weight group [<30 kg vs ≥30 kg]) as fixed factors. Missing values were imputed by the multiple imputation method. No imputation was made for patients with baseline missing.

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI-75 = 75% reduction in EASI; EU = European Union; FAS = full analysis set; IGA = Investigator's Global Assessment; LS = least square; q2w = every 2 weeks; q4w = every 4 weeks; SE = standard error; TCS = topical corticosteroids; US = United States.

Source: Module 5.3.5.1 R668-AD-1652 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.

表 21 - Summary of Efficacy Results for Study R668-AD-1652 by Baseline Weight Group - FAS

Endpoint	Placebo + TCS	Dupilumab + TCS	
		300 mg q4w	100 mg / 200 mg q2w
Patients <30 kg at baseline			
N	61	61	63
Proportion of Patients with IGA 0 or 1 at Week 16, n (%)[a,b]	8 (13.1)	18 (29.5)	13 (20.6)
Proportion of Patients with EASI-75 at Week 16, n (%)[a,b]	17 (27.9)	46 (75.4)	38 (60.3)
LS Mean Percent Change in EASI Score from Baseline to Week 16, % (SE)[c,d]	-49.1% (3.30)	-84.3% (3.08)	-76.7% (3.04)
LS Mean Percent Change in Weekly Average of Daily Worst Itch Score from Baseline to Week 16, % (SE) [c,d]	-27.0% (4.24)	-55.1% (3.94)	-56.1% (3.86)
Patients ≥30 kg at baseline			
N	62	61	59
Proportion of Patients with IGA 0 or 1 at Week 16, n (%)[a,b]	6 (9.7)	22 (36.1)	23 (39.0)
Proportion of Patients with EASI-75 at Week 16, n (%) [a,b]	16 (25.8)	39 (63.9)	44 (74.6)
LS Mean Percent Change in EASI Score from Baseline to Week 16, % (SE) [c,d]	-48.3 (3.63)	-79.9 (3.57)	-80.4 (3.61)
LS Mean Percent Change in Weekly Average of Daily Worst Itch Score from Baseline to Week 16, % (SE)[c,d]	-25.0 (3.95)	-54.3 (4.19)	-58.2 (4.01)

Note: One patient with baseline weight <30 kg who was mis-randomized to 200 mg dupilumab q2w was summarized in baseline weight <30 kg 100 mg dupilumab q2w group.
Note: Subgroup-by-weight analysis were not tested formally in the testing hierarchy. All nominal p-values (vs placebo) were ≤0.005, except for the proportion of patients <30 kg with IGA 0 or 1 at Week 16 for the 300 mg q4w group (nominal p=0.0277) and the 100 mg q2w group (nominal p=0.2663).

a Values after first rescue treatment used were set to missing. Patients with missing score at each visit were considered as a non-responder.

b Difference is dupilumab minus placebo. For calculation of CI and p-value, Chi-square test was used.

c No imputation was made for patients with baseline missing.

d The CI with p-value was based on treatment difference (dupilumab group vs. placebo) of the LS mean percent change using ANCOVA model with baseline measurement as covariate and the treatment, randomization strata (region [North America vs Europe]) as fixed factors.

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI-75 = 75% reduction in EASI; FAS = full analysis set; IGA = Investigator's Global Assessment; LS = least square; q2w = every 2 weeks; q4w = every 4 weeks; SE = standard error; TCS = topical corticosteroids.
Source: Module 5.3.5.1 R668-AD-1652 Primary analysis CSR Post-text Tables 12.1.1/1, 12.1.1/2, 12.1.2/1, and 12.1.2/2.

2.1.4 R668-AD-1539 試験 Part B：生後 6 か月以上 6 歳未満の患者を対象とした海外試験

R668-AD-1539 試験 Part B は、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とした、第 3 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であった。

2.1.4.1　被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

データカットオフ日（2021 年 7 月 9 日）時点で合計 197 名が本治験のスクリーニングを受け、162 名がランダム化された（デュピルマブ 200/300 mg q4w＋TCS 群：83 名、プラセボ＋TCS 群：79 名）（Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part B CSR [Post-text Table 1.1.2/2]）。ベースラインの体重、ベースラインの疾患重症度、及び地域／国で層別した上でランダム化した。

ランダム化された 162 名のうち 1 名を除き、全ての被験者が治験薬を投与された。デュピルマブ＋TCS 群の 82 名（98.8%［82/83 名］）、プラセボ＋TCS 群の 75 名（94.9%［75/79 名］）が治験薬投与を完了した。プラセボ＋TCS 群の 3 名は、同意撤回（1 名）、追跡不能（1 名）、全身性ステロイド薬を処方されたため治験実施計画書の規定に従い治験薬投与を中止（1 名）により、治験薬投与を中止した。デュピルマブ＋TCS 群の 1 名は有害事象（AD 再燃）のため治験薬投与を中止した（Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part B CSR Post-text Table 1.1.2/2）。16 週間の投与期間を完了した被験者のうち、デュピルマブ＋TCS 群の 81 名（97.6%［81/83 名］）及びプラセボ＋TCS 群の 75 名（94.9%［75/79 名］）が OLE 試験である R668-AD-1434 試験に移行した（Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part B CSR [Post-text Table 1.1.2/1]）。

全体として、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は 2 つの投与群間で同様であった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part B CSR [Post-text Table 4.1.1/1]及び[Post-text Table 4.2.1/1]）。被験者の多くは白人（68.5%）であり、黒人又はアフリカ系アメリカ人は 18.5%であった。男児及び女児の割合は、それぞれ 61.1%及び 38.9%であった。AD の罹病期間の平均値（SD）は 3.4（1.31）年であった。EASI スコアの平均値（SD）は 34.1（13.08）であった。中等症の AD 患者の組入れ上限を考慮したため、37/162 名（22.8%）で IGA スコアが 3（中等度）、125/162 名（77.2%）で IGA スコアが 4（重度）であった。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 7.6（1.40）、BSA に占める AD 病変の割合の平均値（SD）は 58.4（21.70）%であった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part B CSR Post-text Table 4.2.1/1）。

重症 AD（ベースラインの IGA スコアが 4）を有する被験者の部分集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は全体集団とおおむね一致していた（Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part B CSR [Post-text Table 4.1.2/25]及び[Post text Table 4.2.2/25]）。

本治験の被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性の詳細は、Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part B CSR [Section 4]に示す。

2.1.4.2　有効性の結果

主要有効性解析は FAS（ランダム化された全ての被験者を含めた）を用いて実施し、ランダム化で割り当てられた投与群に基づき解析した。Week 16 で IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合は、米国及び米国参照国の主要評価項目、並びに EU 及び EU 参照国の 2 つの主要評価項目（co-primary）の 1 つとした。EU 及び EU 参照国の 2 つの主要評価項目（co-primary）のもう 1 つは Week 16 で EASI-75 を達成した被験者の割合とした。重要な副次評価項目には、ベースラインから Week 16 までの EASI

スコアの変化率、及びベースラインから 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を含めた。

2 つの主要評価項目（co-primary）及び重要な副次評価項目が達成され、事前に規定した階層的検定で多重性を調整した全ての有効性評価項目で統計的に有意な結果が得られた（$p < 0.0001$）（表 22）。本治験の結果、医師による評価項目及び患者報告アウトカムの測定により、デュピルマブ＋TCS 投与がプラセボ＋TCS 投与と比較して統計的に有意かつ臨床的に意義のある AD の改善をもたらすことが確認された。

16 週間の投与後、IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合（デュピルマブ＋TCS 群：27.7%［23/83 名］、プラセボ＋TCS 群：3.9%［3/79 名］）及び EASI-75 を達成した被験者の割合（デュピルマブ＋TCS 群：53.0%［44/83 名］、プラセボ＋TCS 群：10.7%［8/79 名］）は、プラセボ＋TCS 群と比較して、デュピルマブ＋TCS 群で有意に高かった。これらの所見の頑健性は、ベースラインから Week 16 までの EASI スコアの変化率（減少は改善を示す）が、プラセボ＋TCS 群（−19.6%）と比較して、デュピルマブ＋TCS 群（−70.0%）で有意に大きかったことからも支持されている。さらに、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減少率は、プラセボ＋TCS 群（−2.2%）と比較して、デュピルマブ＋TCS 群（−49.4%）で有意に大きく（表 22）、被験者の QoL に重大な影響を及ぼす AD の主な症状であるそう痒の改善が示された。

その他の副次評価項目の結果でも、そう痒に対する統計的に有意な改善が示された。Week 16 で掻破／かゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均がベースラインから 4 点以上改善した被験者の割合は、プラセボ＋TCS 群（8.9%［7/79 名］）と比較して、デュピルマブ＋TCS 群（48.1%［40/83 名］）で高かった（表 22）。

4 歳未満の被験者の健康関連の QoL を IDQOL を用いて評価した（デュピルマブ＋TCS 群：36 名、プラセボ＋TCS 群：41 名）。ベースラインから Week 16 までの IDQOL スコアの変化量（減少は改善を示す）の調整平均は、プラセボ＋TCS 群（−1.95）と比較して、デュピルマブ＋TCS 群（−10.91）で大きかった。デュピルマブ＋TCS 群におけるベースラインからの変化量の調整平均のプラセボ＋TCS 群との差は統計的に有意であった（$p < 0.0001$）（Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part B CSR [Table 38]）。

主要評価項目又は 2 つの主要評価項目（co-primary）、重要な副次評価項目の感度分析、その他の副次評価項目（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、CDLQI スコアの変化量、SCORAD スコアの変化率、POEM スコア、DFI 質問票スコア、皮膚疼痛 NRS スコア及び睡眠の質 NRS スコアの変化量、並びに Week 16 で EASI-50 及び EASI-90 を達成した被験者の割合など）、並びに部分集団解析の結果を含む有効性の結果の詳細を、Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part B CSR [Section 5.1]に示す。

全体として、本治験の結果、生後 6 か月以上 6 歳未満の AD の被験者において、デュピルマブ（200 mg 又は 300 mg q4w）＋TCS 投与は、プラセボ＋TCS 投与と比較して重症度を包括的に評価する様々な医師報告及び患者報告アウトカムにおいて統計的に有意な改善を示した。

表 22 - Summary of Key Efficacy Results for Study R668-AD-1539 - Part B (FAS)

Endpoint	Placebo + TCS (N=79)	Dupilumab 200/300 mg q4w+ TCS (N=83)	Treatment Difference (95% CI) P-value[a]
Primary/Co-primary Endpoint(s)			
Proportion of patients with IGA 0 or 1 at Week 16, n (%)	3 (3.9)	23 (27.7)	23.8 (13.27, 34.37) <0.0001
Proportion of patients achieving EASI-75 at Week 16, n (%)[b]	8 (10.7)	44 (53.0)	42.3 (29.47, 55.16) <0.0001
Key Secondary Endpoints			
LS mean Percent change from baseline in EASI score at Week 16, % (SE)	-19.6 (5.13)	-70.0 (4.85)	-50.4 (-62.38, -38.40) <0.0001
LS mean Percent change from baseline in weekly average of daily worst scratch/itch NRS at Week 16, % (SE)	-2.2 (5.22)	-49.4 (5.03)	-47.1 (-59.47, -34.79) <0.0001
Other Secondary Endpoints			
Proportion of patients with improvement (reduction) of weekly average of daily worst scratch/itch NRS ≥4 from baseline at Week 16, n (%)	7/78 (8.9)	40/83 (48.1)	39.2 (26.18, 52.27) <0.0001

Abbreviations: CI = confidence interval, EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI-75 = 75% reduction in EASI; FAS = full analysis set; IGA = Investigator's Global Assessment; LS = least square; NRS = numerical rating scale; q4w = every 4 weeks; SE = standard error; TCS = topical corticosteroids.

a Categorical endpoints: difference is dupilumab minus placebo. CI = Confidence interval calculated using normal approximation. P-values were derived by Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratified by region [North America vs Europe], baseline disease severity [IGA = 3 vs 4], and baseline weight group [≥5 to <15 kg vs ≥15 to <30 kg]). The stratum (region=EU, baseline weight<15 kg, IGA=3) was combined with the stratum (region=EU, baseline weight ≥15 kg, IGA=3) as the former had only 2 patients. Values after first rescue treatment used were set to missing. Patients with missing values at Week 16 due to rescue treatment, withdrawn consent, adverse event, and lack of efficacy were considered as non-responders. Patients with missing values of IGA score due to other reasons including COVID-19 were imputed by multiple imputation (MI), and the response status was then derived. All non-missing data were used for MI. In MI, the seed numbers were 12345 and 54321 with imputation size 40. Continuous endpoints: the confidence interval (CI) with p-value is based on treatment difference (dupilumab group vs. placebo) of the LS mean percent change using ANCOVA model with baseline measurement as covariate and the treatment, randomization strata (region [North America vs Europe], baseline disease severity [IGA = 3 vs 4], and baseline weight group [≥5 to <15 kg vs ≥15 to <30 kg]) as fixed factors. Values after first rescue treatment used were set to missing. Patients with missing values at Week 16 due to rescue treatment, withdrawn consent, adverse event, and lack of efficacy were imputed by worst-observation-carried-forward (WOCF) or baseline value if there was no postbaseline value. Patients with missing values due to other reasons including COVID-19 were imputed by MI. All non-missing data before imputation of WOCF were used for MI. In MI, the seed numbers were 12345 and 54321 with imputation size 40.

b Co-primary endpoint in the European Union and European Union reference market countries and key secondary endpoint in United States and United States reference market countries.

Source: 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, 6.2.2.1/1, and 6.2.4.1/1.

2.2 第 3 相非盲検試験

2.2.1 EFC16823 試験の OLE 期間

EFC16823 試験には OLE 期間も含まれており、治験全体の Week 24 来院（OLE 期間の 8 週時の来院）までの結果を本項に要約する。

なお、EFC16823 試験の治験全体の Week 52 来院（OLE 期間の 36 週時の来院）までの結果は 5 項に示す。

2.2.1.1 被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

ランダム化され、ランダム化投与期間に治験薬を投与された 62 名のうち、60 名（96.8%）がランダム化投与期間を完了し、OLE 期間に移行した。デュピルマブ群の 2 名（3.2%）はランダム化投与期間中に治験薬投与を中止したため、OLE 期間に移行しなかった。ランダム化投与期間中の治験薬投与中止の理由は、「有害事象」1 名（1.6%、好中球数減少［投与開始前に発現した有害事象］）及び「被験者による同意撤回」1名（1.6%、治験手順による制約のため）であった（Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR [Section 4.1]）。データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、デュピルマブ／デュピルマブ群の 1 名（1.6%、被験者による同意撤回）が OLE 期間中に治験薬投与を中止した（表 8）。なお、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。

2.2.1.2 有効性の結果

デュピルマブの効果の持続は、デュピルマブ／デュピルマブ群の主要評価項目及び重要な副次評価項目の Week 24 までの経時推移の結果から確認した。その結果、デュピルマブ／デュピルマブ群では、EASI-75 を達成した被験者の割合、EASI スコアの変化率、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において、Week 16 から Week 24 までの効果の持続が確認された。OLE 期間中に IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合は、デュピルマブ／デュピルマブ群で Week 16（10.0%）と比較して Week 24（21.3%）で更に高くなった。OLE 期間中のその他の有効性評価項目でも、デュピルマブ／デュピルマブ群の効果は Week 24 まで持続した。

16 週間を超えてデュピルマブが投与された生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人被験者における効果の持続を示すために、OLE 期間中のデュピルマブ／デュピルマブ群の結果を 5 項で詳述する。また、OLE 期間のプラセボ／デュピルマブ群の結果も 5 項に示す。

2.2.2 R668-AD-1434 試験

R668-AD-1434 試験は、先行する AD 患者を対象としたデュピルマブの臨床試験を完了した小児 AD 患者を対象に、デュピルマブを反復皮下投与したときの長期安全性、有効性、PK 及び免疫原性を検討

する海外で実施された国際共同、第 3 相、OLE 試験であった。治験対象集団は、先行する AD 患者を対象としたデュピルマブの臨床試験に参加した生後 6 か月以上 18 歳未満の AD 患者であった。

本治験の主要目的は、小児 AD 患者におけるデュピルマブの長期安全性を評価することであった。長期有効性は副次目的として評価した。

2.2.2.1 12 歳以上 18 歳未満の被験者

First-step analysis CSR では、12 歳以上 18 歳未満の被験者のデータのみに焦点を当てた。First-step analysis CSR のデータカットオフ日は 2018 年 4 月 21 日であった。

R668-AD-1412 試験から移行した被験者が最も長い期間（52 週）デュピルマブの投与を受けたため、R668-AD-1434 試験の first-step analysis CSR で示した長期有効性データは、主に R668-AD-1412 試験から移行した被験者に焦点を当てた。これらの被験者は、first-step analysis CSR のデータカットオフ日までの期間の大半において、R668-AD-1434 試験の治験実施計画書初版に従い体重に応じた用量（2 mg/kg qw 又は 4 mg/kg qw）を投与された。なお、治験実施計画書改訂第 1 版発効以降、固定用量（300 mg q4w 投与、効果不十分な場合は増量）に変更されたが、有効性の解析には固定用量の投与を受けた期間を含めていない（Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 [First-step analysis CSR]）。

2.2.2.1.1 被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

R668-AD-1434 試験には、12 歳以上 18 歳未満の患者計 275 名が組み入れられた。その内訳は、R668-AD-1412 試験から移行した被験者が 36 名、R668-AD-1526 試験から移行した被験者が 201 名、第 1b 相試験である R668-AD-1607 試験から移行した被験者が 38 名であった。全体として、4 名が治験薬投与を中止し、中止理由は、被験者による同意撤回（2/4 名）、追跡不能（1/4 名）、医師の判断（1/4 名）であった（Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 First-step analysis CSR [Post-text Table 1.1.2/1a]）。

R668-AD-1412 試験から移行し治験実施計画書初版に従い体重に応じた用量で投与された部分集団の 36 名において、被験者の多くは白人（88.9%）であった。男児及び女児の割合は、それぞれ 47.2%及び 52.8%であった。年齢の平均値（SD）は 14.5（1.9）歳、体重の平均値（SD）は 55.1（12.0）kg（範囲：35.0～81.7 kg）、BMI の平均値（SD）は 21.0（3.7）kg/m^2 であった（Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 First-step analysis CSR [Post-text Table 4.1.2/7a]）。1 歳より前に AD を発症した被験者の割合は 8.3%であった。AD の罹病期間の平均値（SD）は 12.6（2.9）年であった。R668-AD-1434 試験のベースラインの EASI スコアの平均値（SD）は 23.4（17.6）、全体で IGA スコアが 3（中等度）及び 4（重度）の被験者がそれぞれ 61.1%及び 25.0%、そう痒 NRS スコアの日内最大値の週平均の平均値（SD）は 4.9（2.8）、及び BSA に占める AD 病変の割合の平均値（SD）は 38.3（26.0）%であった（Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 First-step analysis CSR [Post-text Table 4.2.1.1/15a]及び[Post-text Table 6.4.1.1/1a]）。

R668-AD-1412 試験から移行し体重に応じた用量で投与された部分集団の 36 名において、R668-AD-1434 試験の開始前に被験者が投与を中断した期間（先行試験の最終投与から R668-AD-1434 試験の初回投与までの期間）の平均値（SD）は 136.8（54.5）日であった（Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 First-step analysis CSR [Post-text Table 4.2.4/2a]）。投与中断期間が 6 週間未満の被験者では、移行期間

中も標的飽和濃度を維持するのに十分な血清中デュピルマブ濃度を維持することが予想された。投与中断期間が 13 週間を超える被験者では、R668-AD-1434 試験への組入れ時に血清中デュピルマブ濃度が検出できないことが予想された。投与中断期間が 6～13 週間の被験者では、血清中デュピルマブ濃度は標的飽和度を下回るが、依然として定量下限値を上回って維持されることが予想された。R668-AD-1412 試験から移行し体重に応じた用量を投与された部分集団の全被験者 36 名で R668-AD-1434 試験の開始前の投与中断期間が 6 週間以上であり（Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 First-step analysis CSR [Post-text Table 4.2.4/2a]）、R668-AD-1434 試験のベースラインの疾患重症度が比較的高い原因の 1 つと考えられる。

2.2.2.1.2 有効性の結果

R668-AD-1412 試験から移行し治験実施計画書初版に従い体重に応じた用量を投与された被験者の部分集団における有効性の結果（被験者数：36 名）

本治験中に TCS を使用した被験者は 25/36 名（69.4%）、TCI を使用した被験者は 10/36 名（27.8%）であった（Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 First-step analysis CSR [Table 16]）。

本治験の重要な有効性評価項目の結果の要約を表 23 に示す。

デュピルマブは、医師評価及び患者報告アウトカムの両方の評価において、12 歳以上 18 歳未満の被験者に対する実質的かつ持続的な臨床的ベネフィットを示した。これは、IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合（ベースライン：0%［0/36 名］、Week 16：41.7%［15/36 名］、Week 52：41.2%［14/34 名］）、EASI-75 を達成した被験者の割合（ベースライン：5.6%［2/36 名］、Week 16：69.4%［25/36 名］、Week 52：82.4%［28/34 名］）により示された。EASI スコアの先行試験のベースラインからの減少率の平均値は、R668-AD-1434 試験のベースラインで 28.6%、Week 16 で 81.9%、Week 52 で 84.5%であった。そう痒 NRS スコアの日内最大値の週平均の先行試験のベースラインからの減少率の平均値は、R668-AD-1434 試験のベースラインで 21.7%、Week 16 で 63.9%、Week 52 で 67.2%であった（表 23）。

本治験の結果は、16 週を超えてデュピルマブの投与を受けた 12 歳以上 18 歳未満の被験者における効果の持続を裏付ける根拠として 5 項で詳述する。

表 23 - Summary of Key Efficacy Results for Study R668-AD-1434 - SAF (Pediatric Participants Aged 12 to <18 Years Receiving Weight-Based Dosing Under Original Protocol, N=36)

	Total (N=36)				
	Baseline of OLE	**Week 4**	**Week 16**	**Week 52**	**Week 104**
Proportion of patients achieving IGA 0 or 1, n/N1 (%)	0/36	8/36	15/36	14/34	11/17
		(22.2)	(41.7)	(41.2)	(64.7)
Proportion of patients achieving EASI-75 relative to baseline of previous study, n/N1 (%)	2/36	20/36	25/36	28/34	15/17
	(5.6)	(55.6)	(69.4)	(82.4)	(88.2)
Proportion of patients achieving EASI-50 relative to baseline of previous study, n/N1 (%)	11/36	26/36	35/36	32/34	17/17
	(30.6)	(72.2)	(97.2)	(94.1)	(100)
Proportion of patients achieving EASI-90 relative to baseline of previous study, n/N1 (%)	2/36	8/36	16/36	18/34	8/17
	(5.6)	(22.2)	(44.4)	(52.9)	(47.1)
Mean % change in EASI score from baseline of previous study, % (SD)	-28.62	-69.85	-81.87	-84.49	-87.34
	(34.439)	(23.483)	(17.272)	(16.915)	(11.107)
Median[1] % change in EASI score from baseline of OLE, % (Q1-Q3)	NA	-54.50	-82.38	-89.51	-85.71
		(-85.59, -36.14)	(-94.81, -60.76)	(-95.31, -70.83)	(-93.75, -74.07)
Proportion of patients achieving pruritus NRS reduction ≥3 from baseline of previous study or achieving NRS of 0, n/N1 (%) (N=36)	14/36	26/36	26/34	26/34	6/8
	(38.9)	(72.2)	(76.5)	(76.5)	(75.0)
Proportion of patients achieving pruritus NRS reduction ≥4 from baseline of previous study or achieving NRS of 0, n/N1 (%) (N=36)	9/36	20/36	23/34	24/34	6/8
	(25.0)	(55.6)	(67.6)	(70.6)	(75.0)
Mean % change from baseline of previous study in pruritus NRS score, % (SD) (N=36)	-21.72	-49.94	-63.85	-67.16	-79.20
	(58.115)	(29.732)	(22.794)	(23.248)	(13.173)

[1] The median percent change was used because the distribution for percent change in EASI score from baseline of the OLE study was skewed and not normally distributed. Hence, the median was a better indicator of central tendency.
N1 stands for number of patients with non-missing score at each week.
Note: the efficacy analysis does not include the period when these patients switched to the fixed dose of 300 mg q4w under amendment 1.

2/36 patients discontinued from the study prior to Week 52. By Week 104, 17 patients had transitioned from weight-based dosing to a fixed dose, after re-consenting to protocol amendment 1. Since this table only provided data for patients who received weight-based dosing under the original protocol, these patients were excluded from the analysis at Week 104.

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI-50 = 50% reduction in EASI; EASI-75 = 75% reduction in EASI; EASI-90 = 90% reduction in EASI; IGA = Investigator's Global Assessment; NA = Not applicable; OLE = open-label extension; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SAF = safety analysis set; SD = standard deviation.

Source: Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 First-step analysis CSR Table 20.

2.2.2.2　6 歳以上 12 歳未満の被験者

Second-step analysis CSR では、6 歳以上 12 歳未満の AD 患者へのデュピルマブの使用を支持するため、当該年齢層のデータのみに焦点を当てた。Second-step analysis CSR のデータカットオフ日は 2019 年 7 月 22 日であった。

R668-AD-1412 試験から移行した被験者が最も長い期間（52 週）デュピルマブの投与を受けたため、R668-AD-1434 試験の second-step analysis CSR で示した長期有効性のデータは、主に R668-AD-1412 試験から移行した被験者に焦点を当てた。これらの被験者（33 名）は、second-step analysis CSR のデータカットオフ日までの期間の大半において R668-AD-1434 試験の治験実施計画書初版に従い体重に応じた用量（2 mg/kg qw 又は 4 mg/kg qw）を投与された。なお、治験実施計画書改訂第 1 版発効以降、固定用量（300 mg q4w 投与、効果不十分の場合は増量）に変更されたが、有効性の解析には固定用量の投与を受けた期間を含めていない（Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 [Second-step analysis CSR]）。

2.2.2.2.1　被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

R668-AD-1434 試験には、6 歳以上 12 歳未満の患者 368 名が組み入れられた。その内訳は、R668-AD-1412 試験を完了した被験者が 33 名及び R668-AD-1652 試験を完了した被験者が 335 名であった。全体として、16 名が治験を中止し、主な理由は被験者による同意撤回（4/16 名）、有害事象（2/16 名）、有効性の欠如（2/16 名）、医師の判断（2/16 名）、追跡不能（1/16 名）であった（Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 Second-step analysis CSR [Post-text Table 1.1.2/1b]）。

R668-AD-1412 試験から移行し R668-AD-1434 試験の治験実施計画書初版に従い体重に応じた用量で投与された部分集団の 33 名において、被験者の多くは白人（93.9%）であった。男児及び女児の割合はそれぞれ 51.5%及び 48.5%であった。年齢の平均値（SD）は 8.5（1.73）歳、体重の平均値（SD）は 30.13（8.738）kg（範囲：17.2～50.1 kg）、BMI の平均値（SD）は 16.94（2.599）kg/m^2 であった（Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 Second-step analysis CSR [Post-text Table 4.1.2/7b]）。1 歳より前に AD を発症した被験者は 33 名中 13 名（39.4%）であった。AD の罹病期間の平均値（SD）は 7.4（2.39）年であった。R668-AD-1434 試験のベースラインの EASI スコアの平均値（SD）は 26.34（19.352）、IGA スコアの平均値（SD）は 3.2（0.77）、IGA スコアが 3（中等度）及び 4（重度）の被験者の割合はそれぞれ 48.5%及び 36.4%であった。かゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均の平均値（SD）は 5.94（2.573）、BSA に占める AD 病変の割合の平均値（SD）は 43.2（29.41）%であった（Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 Second-step analysis CSR [Post-text Table 4.2.1.1/15b]及び[Post-text Table 6.4.1.1/1b]）。

R668-AD-1412 試験から移行し体重に応じた用量を投与された部分集団の 33 名において、R668-AD-1434 試験の開始前に被験者が投与を中断した期間（先行試験の最終投与から R668-AD-1434 試験の初回投与までの期間）の平均値（SD）は 107.9（43.93）日で、その中央値は 90.0 日であった。投与中断期間のある被験者のうち、R668-AD-1412 試験から移行し体重に応じた用量を投与された部分集団の全被験者 33 名で R668-AD-1434 試験の開始前の投与中断期間が 6 週間以上であった（Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 Second-step analysis CSR [Post-text Table 4.2.4/2b]）。

2.2.2.2.2 有効性の結果

R668-AD-1412試験から移行しR668-AD-1434試験の治験実施計画書初版に従い体重に応じた用量を投与された被験者の部分集団における有効性の結果（被験者数：33名）

R668-AD-1434試験における当該被験者集団での重要な有効性評価項目の結果の要約を表24に示す。

デュピルマブは、医師評価及び患者報告アウトカムの両方の評価において、6歳以上12歳未満の被験者に対する実質的かつ持続的な臨床的ベネフィットを示した。これは、IGAスコアが0又は1を達成した被験者の割合（ベースライン：3.0%［1/33名］、Week 16：37.5%［12/32名］、Week 52：51.5%［17/33名］、Week 88：51.6%［16/31名］）、EASI-75を達成した被験者の割合（ベースライン：15.2%［5/33名］、Week 16：65.6%［21/32名］、Week 52：84.8%［28/33名］、Week 88：80.6%［25/31名］）により示された。EASIスコアの先行試験のベースラインからの変化率の平均値は、R668-AD-1434試験のベースラインで−28.74%、Week 16で−77.97%、Week 52で−88.22%、Week 88で−87.44%であった。かゆみNRSスコアの日内最悪値の週平均の先行試験のベースラインからの変化率の平均値は、R668-AD-1434試験のベースラインで−2.29%、Week 16で−50.52%、Week 52で−63.87%、Week 88で−67.73%であった（表24）。

本治験期間中、TCS及びTCIを含めADに対する外用薬の使用は許容された。本治験期間中にTCSを使用した被験者は27/33名（81.8%）、TCIを使用した被験者は15/33名（45.5%）であった。（Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 Second-step analysis CSR [Post-text Table 4.4.6/2b]）。

本治験の結果は、16週を超えてデュピルマブの投与を受けた6歳以上12歳未満の被験者における効果の持続を裏付ける根拠として、5項で詳述する。

表24 - Summary of Key Efficacy Results for Study R668-AD-1434 - SAF (Pediatric Participants Aged 6 to <12 Years of Age Receiving Weight-Based Dosing (2 mg/kg qw or 4 mg/kg qw) Under Original R668-AD-1434 Protocol, N=33)

	Total (N=33)				
	Baseline of OLE	**Week 4**	**Week 16**	**Week 52**	**Week 88**
Proportion of patients achieving IGA 0 or 1, n/N1 (%)	1/33 (3.0)	9/33 (27.3)	12/32 (37.5)	17/33 (51.5)	16/31 (51.6)
Proportion of patients achieving EASI-75 relative to baseline of R668-AD-1412, n/N1 (%)	5/33 (15.2)	13/33 (39.4)	21/32 (65.6)	28/33 (84.8)	25/31 (80.6)
Proportion of patients achieving EASI-50 relative to baseline of R668-AD-1412, n/N1 (%)	10/33 (30.3)	25/33 (75.8)	30/32 (93.8)	31/33 (93.9)	29/31 (93.5)
Proportion of patients achieving EASI-90 relative to baseline of R668-AD-1412, n/N1 (%)	0/33 (0)	7/33 (21.2)	12/32 (37.5)	19/33 (57.6)	21/31 (67.7)

	Total (N=33)				
	Baseline of OLE	**Week 4**	**Week 16**	**Week 52**	**Week 88**
Mean % change in EASI score from baseline of R668-AD-1412, % (SD)	-28.74 (35.356)	-63.96 (27.133)	-77.97 (31.702)	-88.22 (15.815)	-87.44 (17.212)
Median % change in EASI score from baseline of OLE, % (Q1-Q3) [1]	NA	-51.96 (-77.78, -30.83)	-79.94 (-92.68, -56.73)	-89.10 (-98.61, -78.15)	-92.08 (-100.00, -63.64)
Proportion of patients achieving pruritus NRS reduction ≥3 points from baseline of R668-AD-1412 or achieving NRS of 0, n/N1 (%)	10/33 (30.3)	17/33 (51.5)	22/33 (66.7)	25/33 (75.8)	20/23 (87.0)
Proportion of patients achieving pruritus NRS reduction ≥4 points from baseline of R668-AD-1412 or achieving NRS of 0, n/N1 (%)	4/33 (12.1%)	15/33 (45.5%)	20/33 (60.6%)	22/33 (66.7%)	16/23 (69.6%)
Mean % change from baseline of R668-AD-1412 in pruritus NRS score, % (SD)	-2.29 (54.660)	-27.35 (57.927)	-50.52 (42.556)	-63.87 (32.372)	-67.73 (23.525)

[1] The median percent change was used because the distribution for percent change in EASI score from baseline of the OLE study was skewed and not normally distributed. Hence, the median was a better indicator of central tendency.
N1 stands for number of patients with non-missing score at each week.
Note: the efficacy analysis does not include the period when these patients switched to the fixed dose of 300 mg q4w under amendment 1.
None of the 33 patients discontinued from the study prior to Week 52. By Week 104, 23 patients had transitioned from weight-based dosing to a fixed dose, after reconsenting to protocol amendment 1. As this table only provided data for patients who received weight-based dosing under the original R668-AD-1434 protocol, these patients were excluded from the analysis at Week 104.
Abbreviations: EASI = Eczema Area and Severity Index; IGA = Investigator's Global Assessment; NA = not applicable; NRS = numerical rating scale; OLE = open-label extension; Q1 = quartile 1; Q3 = quartile 3; qw = once weekly; q4w = every 4 weeks; SAF = safety analysis set; SD = standard deviation.
Source: Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 Second-step analysis CSR Post-text Tables 6.7.1.1/1b, 6.7.5.1/1b, 6.7.10.1/1b, 6.7.11.7/1b, 6.7.7.1/1b, 6.7.6.1/1b, 6.4.1.8/1b, 6.4.1.6/1b, and 6.4.1.2/1b.

2.2.2.3 生後 6 か月以上 6 歳未満の被験者

Third-step analysis CSR では、生後 6 か月以上 6 歳未満の AD 患者へのデュピルマブの使用を支持するため、当該年齢層のデータのみに焦点を当てた。Third-step analysis CSR のデータカットオフ日は 2021 年 7 月 31 日であった。

R668-AD-1539 試験 Part A から移行した被験者が最も長い期間（52 週）デュピルマブの投与を受けたため、R668-AD-1434 試験の third-step analysis CSR で示した長期有効性のデータは、主に R668-AD-1539 試験 Part A から移行した被験者に焦点を当てた。これらの被験者（35 名）は、third-step analysis CSR のデータカットオフ日までの期間の大半において、R668-AD-1434 試験の治験実施計画書改訂第 3 版に従い体重に応じた用量（3 mg/kg qw 又は 6 mg/kg qw）を投与された。なお、治験実施計画書改訂第 4

版発効以降、固定用量（体重 5 kg 以上 15 kg 未満 : 200 mg q4w 投与、体重 15 kg 以上 30 kg 未満 : 300 mg q4w 投与、体重 30 kg 以上 60 kg 未満：200 mg q2w 投与）に変更されたが、有効性の解析には固定用量の投与を受けた期間を含めていない（Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 [Third-step analysis CSR]）。

2.2.2.3.1 被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

合計 180 名の被験者がスクリーニングを受け、R668-AD-1434 試験に組み入れられた。その内訳は、R668-AD-1539 試験 Part A を完了した 36 名及び R668-AD-1539 試験 Part B を完了した 144 名であった（Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 Third-step analysis CSR [Post-text Table 1.1.1/3c]）。全体として、13 名（7.2%）が治験を中止し、その多くは同意撤回（10/13 名、76.9%）による中止であった（Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 Third-step analysis CSR [Post-text Table 1.1.2/1c]）。

R668-AD-1539 試験 Part A から移行し体重に応じた用量で投与された部分集団の 35 名において、被験者の多くは白人（71.4%）であった。男児及び女児の割合はそれぞれ 74.3%及び 25.7%であった。年齢の平均値（SD）は 2.9（1.58）歳、体重の平均値は 13.68（4.251）kg（範囲：7.8～24.0 kg）、BMI の平均値（SD）は 16.94（2.493）kg/m^2 であった（Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 Third-step analysis CSR [Post-text Table 4.1.1/2c]）。生後 6 か月より前に AD を発症した被験者は 29/35 名（82.9%）であった。AD の罹病期間の平均値（SD）は 2.6（1.53）年であった。R668-AD-1434 試験のベースラインの EASI スコアの平均値（SD）は 27.12（15.509）、IGA スコアの平均値（SD）は 3.4（0.74）で、IGA スコアが 3（中等度）及び 4（重度）であった被験者はそれぞれ 28.6%及び 54.3%、BSA に占める AD 病変の割合の平均値（SD）は 47.5（23.96）%であった（Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 Third-step analysis CSR [Post-text Table 4.2.1/2c]）。

R668-AD-1539 試験 Part A から移行し体重に応じた用量で投与された部分集団 35 名において、R668-AD-1434 試験の開始前に被験者が投与を中断した期間（先行試験の最終投与から R668-AD-1434 試験の初回投与までの期間）の平均値（SD）は 41.8（9.60）日で、その中央値は 37.0 日であった。投与中断期間がある被験者のうち、R668-AD-1539 試験 Part A から移行し体重に応じた用量を投与された部分集団の 13/35 名で R668-AD-1434 試験の開始前の投与中断期間が 6 週間以上であった（Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 Third-step analysis CSR [Post-text Table 4.2.4/2c]）。

2.2.2.3.2 有効性の結果

R668-AD-1539 試験 Part A から移行し体重に応じた用量を投与された被験者の部分集団における有効性の結果（被験者数：35 名）

本被験者集団を解析した結果、デュピルマブの継続的な投与に伴いベネフィットが増大することが示された。IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合は、Week 16 で 6/31 名（19.4%）、Week 52 で 11/25 名（44.0%）、Week 104 で 7/14 名（50.0%）であった。EASI-75 を達成した被験者の割合はベースラインで 1/35 名（2.9%）、Week 16 で 16/31 名（51.6%）、Week 52 で 21/24 名（87.5%）、Week 104 で 12/14 名（85.7%）であった（表 25）。

EASI スコアの R668-AD-1539 試験 Part A のベースラインからの変化率（減少は改善を示す）の平均値は、R668-AD-1434 試験のベースラインで−27.0%、Week 16 で−65.5%、Week 52 で−85.8%、Week 104 で−90.3%であった。これらの結果及びその他の有効性評価項目に関する要約を表 25 に示す。

本治験の結果は、16 週間を超えてデュピルマブの投与を受けた生後 6 か月以上 6 歳未満の被験者における効果の持続を裏付ける根拠として、5 項で詳述する。

表 25 - Summary of Key Efficacy Results for Pediatric Participants Aged 6 Months to <6 Years While on Weight-Based Dosing (3 mg/kg qw or 6 mg/kg qw) in Study R668-AD-1434 - (SAF - Participants Who Rolled Over from Study R668-AD-1539 Part A - Under Amendment 3)

	Total (N=35)					
	Baseline of OLE	**Week 4**	**Week 16**	**Week 28**	**Week 52**	**Week 104**
Proportion of patients achieving IGA 0 or 1, n/N1 (%)	0/34	2/34 (5.9)	6/31 (19.4)	8/29 (27.6)	11/25 (44.0)	7/14 (50.0)
Proportion of patients achieving EASI-75 relative to baseline of R668-AD-1539 Part A, n/N1 (%)	1/35 (2.9)	11/34 (32.4)	16/31 (51.6)	20/29 (69.0)	21/24 (87.5)	12/14 (85.7)
Proportion of patients achieving EASI-50 relative to baseline of R668-AD-1539 Part A, n/N1 (%)	11/35 (31.4)	24/34 (70.6)	22/31 (71.0)	23/29 (79.3)	21/24 (87.5)	13/14 (92.9)
Proportion of patients achieving EASI-90 relative to baseline of R668-AD-1539 Part A, n/N1 (%)	0/35	3/34 (8.8)	8/31 (25.8)	14/29 (48.3)	14/24 (58.3)	11/14 (78.6)
Mean % change in EASI score from baseline of R668-AD-1539 Part A, % (SD)	-27.0 (32.45)	-53.5 (36.98)	-65.5 (33.15)	-74.1 (30.51)	-85.8 (21.59)	-90.3 (14.59)
Median % change in EASI score from baseline of OLE, % (Q1-Q3) [1]	--	-44.7 (-69.50, -5.30)	-68.0 (-86.53, -26.62)	-77.9 (-88.89; -36.69)	-92.4 (-98.65, -76.44)	-92.7 (-97.25; -88.42)
Mean % change in BSA involved from baseline of R668-AD-1539 Part A, % (SD)	-11.2 (17.66)	-25.6 (26.31)	-32.3 (25.35)	-37.3 (23.78)	-44.3 (20.54)	-50.6 (19.37)

[1] The median percent change was used because the distribution for percent change in EASI score from baseline of the OLE study was skewed and not normally distributed. Hence, the median was a better indicator of central tendency.
Note: n stands for the number of patients who were responder. N1 stands for number of patients with observed data at the visit. The efficacy analysis does not include the period when these patients switched to the fixed dose of 200/300 mg q4w under amendment 4.

Abbreviations: BSA = body surface area; EASI = eczema area and severity index; EASI-50 = 50% reduction in EASI; EASI-75 = 75% reduction in EASI; EASI-90 = 90% reduction in EASI; IGA = Investigator's Global Assessment; OLE = open-label extension; Q1 = quartile 1; Q3 = quartile 3; qw = once a week; q4w = every 4 weeks; SAF = safety analysis set; SD = standard deviation.
Source: Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 Third-step analysis CSR Post-text Tables 6.7.1.1/1c, 6.7.5.1/1c, 6.7.10.1/1c, 6.7.11.7/1c, 6.7.7.1/1c, 6.7.6.1/1c, and 6.7.13.2/1c.

2.3 その他の試験

2.3.1 R668-AD-1412 試験

R668-AD-1412 試験は、外用薬で効果不十分な中等症から重症（12 歳以上 18 歳未満）又は重症（6 歳以上 12 歳未満）の AD 患者を対象に、デュピルマブを単回（Part A、2 mg/kg 又は 4 mg/kg）皮下投与後、同じ用量を qw で 4 週間反復皮下投与（Part B）したときの安全性、忍容性、PK、免疫原性及び有効性を検討する海外で実施された国際共同、第 2a 相、多施設共同、非盲検、用量漸増、逐次コホート試験であった。

本治験の主要目的は、小児 AD 患者におけるデュピルマブの皮下投与の安全性及び PK を検討することであった。副次目的には、本被験者集団におけるデュピルマブの免疫原性及び有効性の評価を含めた。

2.3.1.1 12 歳以上 18 歳未満の被験者

本項には 12 歳以上 18 歳未満の被験者集団の結果を示す。

2.3.1.1.1 被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

本治験には、12歳以上18歳未満の被験者40名が組み入れられ、その内訳は2 mg/kg群が20名、4 mg/kg群が 20 名であった（喘息に対する承認申請資料［以下、喘息承認申請資料］Module 5.3.5.4 R668-AD-1412 CSR Post-text Table 1.1.1）。ほとんどの被験者（38/40 名［95.0%］）が治験薬投与を完了した。治験薬の投与を中止した被験者は 2 名で、その内訳は 2 mg/kg 群が 1 名（有害事象の動物咬傷のために狂犬病ワクチンを接種）及び 4 mg/kg 群が 1 名（治験薬の注射に対する恐怖のため）であった。

全体として、ベースラインの人口統計学的特性は 2 つの用量群（2 mg/kg 及び 4 mg/kg）間で同様であった（喘息承認申請資料 Module 5.3.5.4 R668-AD-1412 CSR Post-text Table 4.1.1）。被験者の多くが白人（80%）で、女性が 55%であった。被験者の年齢の平均値（SD）は 14.5（1.8）歳、体重の平均値（SD）は 54.7（12.2）kg（範囲：32.0～81.8 kg）、BMI の平均値（SD）は 21.0（3.7）kg/m^2 であった。

全体として、ベースラインの疾患特性は 2 つの用量群間で同様であり、中等症から重症の疾患病態と全体的に一致していたが、各用量コホートへの割付けはランダム化されていないため、用量群間で若干の違いが認められた（喘息承認申請資料 Module 5.3.5.4 R668-AD-1412 CSR Post-text Table 4.2.1）。被験者の多く（85%）が 5 歳より前に AD を発症しており、AD の罹病期間の平均値（SD）は 12.2（3.4）年、EASI スコアの平均値（SD）は 31.7（16.0）、IGA スコアが 3（中等度）及び IGA スコアが 4（重

度）の被験者はそれぞれ 47.5%及び 52.5%、そう痒 NRS スコアの日内最大値の週平均の平均値（SD）は 6.5（2.3）、BSA に占める AD 病変の割合の平均値（SD）は 49.0（24.9）%であった。

2.3.1.1.2 有効性の結果

有効性解析は SAF を用いて実施し、SAF には治験薬を投与された全ての被験者を含めた。

デュピルマブ 2 mg/kg 又は 4 mg/kg の単回投与により、Week 2 で被験者の疾患活動性に迅速かつ有意な低下がもたらされた（Week 2 での EASI スコアのベースラインからの減少率は、2 mg/kg 群及び 4 mg/kg 群でそれぞれ 34%及び 51%）。Week 8 からデュピルマブを qw で 4 週間反復投与した結果、両用量群の疾患重症度に更なる改善がもたらされた（Week 12 での EASI スコアのベースラインからの減少率は、2 mg/kg 群及び 4 mg/kg 群でそれぞれ 66%及び 70%）。

本治験で評価した様々な評価項目において 2 つの用量群は同程度の有効性を示しており、明確な用量反応性は見られなかった。

本治験の有効性の結果の要約を表 26 に示す。

表 26 - Summary of Key Efficacy Parameters for Study R668-AD-1412 - SAF (Participants Aged 12 to <18 Years)

	2 mg/kg (N=20)			**4 mg/kg (N=20)**		
Time Point	**Week 2**	**Week 12**	**Week 20**	**Week 2**	**Week 12**	**Week 20**
Mean percent change in EASI score from baseline (SD)	-33.9 (19.93)	-66.4 (29.25)	-51.2 (33.71)	-50.9 (29.40)	-69.7 (24.48)	-60.6 (29.43)
Proportion of patients achieving EASI-50, n (%)	4 (20.0)	14 (70.0)	10 (50.0)	13 (65.0)	15 (75.0)	12 (60.0)
Proportion of patients achieving EASI-75, n (%)	1 (5.0)	11 (55.0)	6 (30.0)	6 (30.0)	8 (40.0)	7 (35.0)
Proportion of patients achieving IGA 0 or 1, n (%)	0	2 (10.0)	1 (5.0)	2 (10.0)	7 (35.0)	4 (20.0)
Mean percent change in pruritus NRS score from baseline, % (SD)	3.9 (49.04)	-30.8 (68.35)	-17.2 (83.24)	-36.0 (30.88)	-37.6 (34.42)	-33.5 (37.41)
Mean percent change in SCORAD score from baseline, % (SD)	-21.7 (16.69)	-47.7 (27.27)	-37.5 (23.73)	-35.0 (24.06)	-43.4 (25.38)	-40.0 (28.68)
Mean percent change from baseline in Percent BSA Involvement with AD, % (SD)	-25.0 (24.2)	-61.0 (31.1)	-47.3 (38.2)	-33.1 (33.2)	-60.4 (34.0)	-49.3 (40.4)

Note: Data after rescue treatment use during the Part B period were set to missing. Then the observed mean with its SD were displayed for continuous variables. Patients with missing value after dropout or rescue treatment use during Part B period were considered as non-responders for categorical variables.

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; BSA = body surface area; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI-50 = 50% reduction in EASI; EASI-75 = 75% reduction in EASI; IGA = Investigator's Global Assessment; NRS = numerical rating scale; SAF = safety analysis set; SCORAD = SCORing Atopic Dermatitis; SD = standard deviation.
Source: R668-AD-1412 CSR Post-text Table 6.1.1.1, 6.1.3.1, 6.1.4.1, 6.2.1.1, 6.3.1.1, 6.4.1.1, and 6.5.1.1.

2.3.1.2 6 歳以上 12 歳未満の被験者

本項には、6 歳以上 12 歳未満の被験者集団の結果を示す。

2.3.1.2.1 被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

本治験には、6 歳以上 12 歳未満の被験者 38 名が組み入れられ、その内訳は 2 mg/kg 群が 18 名、4 mg/kg 群が 20 名であった（喘息承認申請資料 Module 5.3.5.4 R668-AD-1412 CSR Post-text Table 1.1.2）。ほとんどの被験者（97.4%［37/38 名］）が治験薬投与を完了した。治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。本治験の Part A を完了し、Part B の治験終了時来院（Week 12）まで完了した被験者は 37 名（97.4%）であった。4 mg/kg 群の 1 名（2.6%）は、治験薬の注射に対する恐怖による同意撤回のため、Part A の間に治験を中止した（喘息承認申請資料 Module 5.3.5.4 R668-AD-1412 CSR Section 6.1.2）。

全体として、ベースラインの人口統計学的特性は 2 つの用量群（2 mg/kg 及び 4 mg/kg）間で同様であった（喘息承認申請資料 Module 5.3.5.4 R668-AD-1412 CSR Post-text Table 4.1.2）。SAF の 37 名の被験者の多くが白人（94.6%）で、男児は 54.1%であった。被験者の年齢の平均値（SD）は 8.2（1.79）歳、体重の平均値（SD）は 30.16（9.160）kg（範囲：18.6～49.1 kg）、BMI の平均値（SD）は 17.11（2.388）kg/m^2 であった。

全体として、ベースラインの疾患特性は 2 つの用量群間で同様であり、中等症から重症の疾患病態と全体的に一致していたが、各用量コホートへの割付けはランダム化されていないため、2 つの用量群間で若干の違いが認められた（喘息承認申請資料 Module 5.3.5.4 R668-AD-1412 CSR Table 14）。被験者の多く（94.6%）が 5 歳より前に発症し、AD の罹病期間の平均値（SD）は 7.1（2.33）年、EASI スコアの平均値（SD）は 35.9（17.22）、IGA スコアが 3（中等度）及び 4（重度）の被験者はそれぞれ 2.7%及び 97.3%、かゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均の平均値（SD）は 6.6（2.27）、BSA に占める AD 病変の割合の平均値（SD）は 60.7（26.49）%であった（喘息承認申請資料 Module 5.3.5.4 R668-AD-1412 CSR Post-text Table 4.2.2）。

2.3.1.2.2 有効性の結果

有効性解析は SAF を用いて実施し、SAF には治験薬を投与された全ての被験者を含めた。

デュピルマブ 2 mg/kg 又は 4 mg/kg の単回投与により、Week 2 で被験者の疾患活動性に迅速かつ有意な低下がもたらされた（Week 2 での EASI スコアのベースラインからの減少率が、2 mg/kg 群及び 4 mg/kg 群でそれぞれ 36.6%及び 32.6%）。Week 8 からデュピルマブを qw で 4 週間反復投与した結果、両用量群の疾患重症度に更なる改善がもたらされた（Week 12 での EASI スコアのベースラインからの減少率が、2 mg/kg 群及び 4 mg/kg 群でそれぞれ 76.2%及び 63.4%）。

本治験で評価した様々な評価項目において 2 つの用量群は同程度の有効性を示しており、明確な用量反応性は見られなかった。

本治験の有効性の結果の要約を表 27 に示す。

表 27 - Summary of Key Efficacy Results for Study R668-AD-1412 - SAF (Participants Aged 6 to <12 Years of Age)

	2 mg/kg (N=18)				4 mg/kg (N=19)			
Time Point	**Baseline**	**Week 2**	**Week 12[a] (EOT)**	**Week 20[b] (EOS)**	**Baseline**	**Week 2**	**Week 12[a] (EOT)**	**Week 20[b] (EOS)**
Mean percent change in EASI score from baseline, % (SD)	32.9 (15.53)	-36.6 (34.13)	-76.2 (25.48)	-59.9 (29.49)	38.8 (18.64)	-32.6 (28.41)	-63.4 (25.37)	-47.3 (34.94)
Proportion of patients achieving EASI-50, n (%)	NA	7 (38.9)	14 (77.8)	11 (61.1)	NA	5 (26.3)	11 (57.9)	9 (47.4)
Proportion of patients achieving EASI-75, n (%)	NA	3 (16.7)	10 (55.6)	5 (27.8)	NA	2 (10.5)	9 (47.4)	7 (36.8)
Proportion of patients achieving IGA 0 or 1, n (%)	NA	1 (5.6)	3 (16.7)	2 (11.1)	NA	0	4 (21.1)	1 (5.3)
Mean percent change in pruritus NRS score from baseline, % (SD)	6.4 (2.23)	-16.9 (45.75)	-41.6 (35.32)	5.7 (32.73)	6.7 (2.35)	-20.2 (47.14)	-39.6 (40.88)	-14.2 (60.89)
Mean percent change in SCORAD score from baseline, % (SD)	66.4 (13.06)	-24.7 (21.28)	-57.5 (23.10)	-36.1 (24.83)	72.7 (12.96)	-27.7 (18.70)	-46.9 (24.31)	-26.8 (30.26)
Mean percent change from baseline in Percent BSA Involvement with AD, % (SD)	59.0 (22.49)	-25.9 (29.61)	-70.0 (31.93)	-60.3 (37.44)	62.3 (30.34)	-22.0 (17.97)	-50.0 (30.80)	-32.6 (36.51)

a study Week 12 was Week 4 of Part B (EOT).

b study Week 20 was Week 12 of Part B (end of 8-week follow-up period after last dose; EOS).

Note: Data after rescue treatment use during the Part B period were set to missing. Then the observed mean with its SD were displayed for continuous variables. Patients with missing value after dropout or rescue treatment use during Part B period were considered as non-responders for categorical variables.

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; BSA = body surface area; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI-50 = 50% reduction in EASI; EASI-75 = 75% reduction in EASI; EOS = end of study; EOT = end of treatment; IGA = Investigator's Global Assessment; NA = not applicable; NRS = numerical rating scale; SAF = safety analysis set; SCORAD = SCORing Atopic Dermatitis; SD = standard deviation.

Source: R668-AD-1412 CSR Section 4.5.5 and Post-text Tables 6.1.1.2, 6.1.3.2, 6.1.4.2, 6.2.1.2, 6.3.1.2, 6.4.1.2, and 6.5.1.2.

2.3.2 R668-AD-1539 試験 Part A

R668-AD-1539 試験 Part A は、重症の小児 AD 患者を対象にデュピルマブを単回皮下投与したときの PK、安全性及び有効性の初期評価を検討する海外で実施された国際共同、非盲検、単回用量漸増、逐次コホート試験であった。本治験の主要目的は、生後 6 か月以上 6 歳未満の重症 AD 患者にデュピルマブを単回投与したときの安全性及び PK プロファイルを特徴付けることであった。副次目的に、本被験者集団におけるデュピルマブの免疫原性及び有効性の評価を含めた。

2.3.2.1 被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

2 歳以上 6 歳未満の被験者

当該年齢コホートに合計 20 名（3 mg/kg コホート及び 6 mg/kg コホートに各 10 名）を組み入れた（Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part A CSR [Post-text Table 1.1.1]）。全ての被験者が治験を完了した。

被験者の人口統計学的特性は2つの用量コホートで同様であった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part A CSR [Post-text Table 4.1.1]）。年齢の中央値は 48 か月（範囲：24～70 か月）であった。被験者の多くは白人（75%［15/20 名］）で、男児は 13/20 名（65%）であった。体重の中央値は 16.7 kg（範囲：12.3～24.8 kg）であった。

ベースラインの疾患特性は、重症 AD と一致しており、このことは EASI スコアの平均値が 37.7、全ての被験者の IGA スコアが 4、掻破／かゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均の平均値が 8.3、及び BSA に占める AD 病変の割合の平均値が 62.8%であることから裏付けられた（Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part A CSR [Post-text Table 4.2.1]）。ベースラインの疾患重症度は、3 mg/kg コホートと比較して 6 mg/kg コホートで BSA に占める AD 病変の割合が数値的に高いことを除き、用量コホート間で同様であった。

生後 6 か月以上 2 年未満の被験者

当該年齢コホートに合計 20 名（3 mg/kg コホート及び 6 mg/kg コホートに各 10 名）を組み入れた（Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part A CSR Post-text Table 1.1.1）。1 名（保護者が同意を撤回した被験者）を除き、全ての被験者が治験を完了した。

被験者の人口統計学的特性は2つの用量コホートで同様であった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part A CSR Post-text Table 4.1.1）。年齢の中央値は 18 か月（範囲：6～22 か月）であった。被験者の多くは白人（65%［13/20 名］）で、男児は 17/20 名（85%）であった。体重の中央値は 9.9 kg（範囲：7.4～14.7 kg）であった。重要な点として、6/20 名（30%）が生後 12 か月未満の被験者であった。

ベースラインの疾患特性は、重症 AD と一致しており、このことは EASI スコアの平均値が 35.3、全ての被験者の IGA スコアが 4、掻破／かゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均の平均値が 8.1、及び BSA に占める AD 病変の割合の平均値が 56.6%であることから裏付けられた（Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part A CSR Post-text Table 4.2.1）。ベースラインの疾患重症度は、3 mg/kg コホートと比較して 6 mg/kg コホートで掻破／かゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均が数値的に高いことを除き、用量コホート間で同様であった。

2.3.2.2 有効性の結果

有効性解析は SAF を用いて実施し、SAF には治験薬を投与された全ての被験者を含めた。

R668-AD-1539 試験 Part A の最終解析には、組み入れられた被験者 40 名を含めた。そのうち 39 名が治験を完了した。有効性データから、2 歳以上 6 歳未満及び生後 6 か月以上 2 歳未満の両年齢コホートで、AD の様々な指標に対する両用量（3 mg/kg 及び 6 mg/kg）の臨床的ベネフィットが示された（表 28）。

いずれの時点でも、両年齢コホートにおいていずれの用量コホートでもベースラインからの改善が示されたが、3 mg/kg コホートと比較して 6 mg/kg コホートで数値的に高い有効性を示す傾向が特に Week 4 で見られた。

表 28 - Summary of Key Efficacy Results for Study R668-AD-1539 Part A - SAF

	≥2 to <6 years old				**≥6 months to <2 years old**			
	3 mg/kg (N=10)		**6 mg/kg (N=10)**		**3 mg/kg (N=10)**		**6 mg/kg (N=10)**	
	Week 3	**Week 4**	**Week 3**	**Week 4**	**Week 3**	**Week 4**	**Week 3**	**Week 4**
Mean % change in EASI score from baseline, % (SD)	-44.6 (36.77)	-26.6 (47.37)	-49.7 (29.05)	-48.7 (28.89)	-42.7 (33.13)	-22.4 (42.52)	-38.8 (24.98)	-43.2 (35.55)
Mean % change in pruritus NRS from baseline, % (SD)	-22.9 (29.90)	-16.7 (32.48)	-44.7 (17.48)	-22.0 (34.46)	-11.1 (57.54)	4.1 (84.21)	-18.2 (26.39)	-26.7 (35.48)
Mean % change in SCORAD score from baseline, % (SD)	-33.0 (32.09)	-18.6 (26.18)	-34.7 (23.18)	-31.9 (17.45)	-32.9 (23.76)	-22.4 (26.44)	-25.2 (17.18)	-28.1 (27.84)
Mean % change in % BSA from baseline, % (SD)	-34.5 (33.6)	-23.8 (41.82)	-40.8 (25.72)	-43.6 (29.56)	-22.1 (31.57)	-12.3 (38.38)	-40.3 (21.21)	-44.8 (31.75)
Number and proportion of patients achieving IGA 0 or 1, n (%)	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)
Number and proportion of patients with an EASI-50, n (%)	5 (50.0)	3 (30.0)	5 (50.0)	4 (40.0)	5 (50.0)	2 (20.0)	4 (40.0)	4 (40.0)

Abbreviations: BSA = body surface area; EASI = Eczema Area and Severity Index, EASI-50 = 50% reduction in EASI; IGA = Investigator's Global Assessment; NRS = numerical rating scale; SAF = safety analysis set, SCORAD = SCORing atopic dermatitis; SD = standard deviation.
Source: Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part A CSR Post-text Tables 6.1.1.1, 6.1.2.1, 6.2.1.1, 6.3.1.1, 6.4.1.1, and 6.5.1.2.

3　全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、小児 AD 患者を対象とした国内第 3 相試験である EFC16823 試験の二重盲検のランダム化投与期間、3 つの海外第 3 相試験（R668-AD-1526 試験、R668-AD-1652 試験及び R668-AD-1539 試験 Part B）及び成人 AD に対する初回承認申請時に提出した成人 AD の単独療法 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］）の有効性の結果の比較を示す。

3.1　治験対象集団

小児 AD の海外第 3 相試験及び成人 AD の単独療法 2 試験併合データにおいて、ベースラインの疾患重症度は、EASI スコア、BSA に占める AD 病変の割合及びそう痒に関する NRS スコアなどの複数の評価項目で、全ての小児年齢層及び成人でおおむね一致していた（表 29）。ただし、R668-AD-1652 試験には 6 歳以上 12 歳未満の重症 AD 患者のみを組み入れたのに対して、他の試験には中等症から重症の AD 患者を組み入れたため、IGA スコアが 3（中等度）及び 4（重度）の被験者分布が試験間で異なっていた（詳細は 1.2.2 項参照）。また、R668-AD-1539 試験 Part B では、生後 6 か月以上 6 歳未満の中等症の患者の組入れ人数に上限（約 40 名）を設定した。

EFC16823 試験の日本人小児被験者のベースラインの疾患重症度は、EASI スコア、IGA スコア、BSA に占める AD 病変の割合及びそう痒に関する NRS スコアで示されたとおり、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べて低い傾向が見られた（表 29）。EFC16823 試験のベースラインの EASI スコアの平均値（SD）は 25.2（6.8）であり、被験者の 45.2%で EASI スコアは 25 以上であった。IGA スコアが 3（中等度）及び 4（重度）の被験者は、それぞれ 74.2%及び 25.8%であった。BSA に占める AD 病変の割合の平均値（SD）は 49.8（16.7）%であり、BSA に占める AD 病変の割合が 30%以上 50%未満の被験者が 45.2%、50%以上の被験者が 43.5%であった。6 歳以上 12 歳未満の被験者におけるベースラインのかゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均の平均値（EFC16823 試験の重要な副次評価項目）は、EFC16823 試験と R668-AD-1652 試験で同程度であった。

表 29 - Comparison of Baseline Disease Characteristics in the Dupilumab Program between Japanese and Global Populations (6 Months to <6 Years, 6 to <12 Years, 12 to <18 Years, and Adults)

	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)	
	Placebo + TCS	Dupilumab[3] + TCS	Placebo + TCS	Dupilumab 200/300 mg q4w + TCS	Placebo + TCS	Dupilumab 200 mg q2w/300 mg q4w + TCS[5]	Placebo	Dupilumab 200/300 mg q2w[6]	Placebo	Dupilumab 300 mg q2w
N [4]	32	30	79	83	123	120	85	82	460	457
EASI (0-72), mean (SD)	26.5 (7.5)	23.9 (5.7)	33.1 (12.18)	35.1 (13.88)	39.0 (12.01)	37.0 (12.06)	35.5 (13.97)	35.3 (13.84)	34.0 (14.38)	32.4 (13.32)
IGA (0-4), n (%)										
3	24 (75.0)	22 (73.3)	17 (21.5)	20 (24.1)	0	1 (0.8)	39 (45.9)	39 (47.6)	234 (50.9)	234 (51.2)
4	8 (25.0)	8 (26.7)	62 (78.5)	63 (75.9)	123 (100)	119 (99.2%)	46 (54.1)	43 (52.4)	225 (48.9)	223 (48.8)
Pruritus NRS[2], mean (SD)	7.369 (1.553)	7.571 (1.205)	7.6 (1.49)	7.5 (1.32)	7.7 (1.54)	7.8 (1.50)	7.7 (1.62)	7.5 (1.52)	7.4 (1.81)	7.4 (1.76)
BSA involvement (%), mean (SD)	54.492 (15.583)	44.858 (16.636)	57.4 (20.91)	59.3 (22.51)	60.2 (21.46)	54.2 (20.98)	56.4 (24.13)	56.0 (21.40)	55.8 (23.25)	53.7 (22.21)

Abbreviations: BSA = body surface area; CI = confidence interval; EASI = Eczema Area and Severity Index; IGA = Investigator's Global Assessment; NRS = numerical rating scale; q2w = every 2 weeks; q4w = every 4 weeks; TCS = topical corticosteroid.

[1] Including pivotal studies SOLO 1 R668-AD-1334 and SOLO 2 R668-AD-1416 in adults (submitted at 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. See Section 1.2.2.1.3 for the dosing regimen during OLE period.

[4] Randomized population for EFC16823, FAS for the other studies

[5] Pooled from dupilumab 300 mg q4w (participants ≥15 to <30 kg) and 200 mg q2w (participants ≥30 kg)

[6] 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 12; Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part B CSR Post-text Table 4.2.1/1 for children ≥6 months to <6 years data; Module 5.3.5.1 R668-AD-1526 Primary analysis CSR Post-text Table 4.2.1/1 for adolescent data; and the initial AD marketing application Module 5.3.5.3 ISE Pool 1 Table 4.2.1/1 for adult data.

Source for children ≥6 to <12 years data in R668-AD-1652:

3.2　全有効性試験の結果の比較検討

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（1.2.2 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、Week 16 での EASI スコアの変化率、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である（詳細は 2.1.1 項参照）。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 30）。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 1 から図 4 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（3.1 項参照）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 30 - 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	-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)

	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)
(SE)[2]															
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])*

Abbreviations: 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. See Section 1.2.2.1.3 for the dosing regimen during OLE period.

[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)

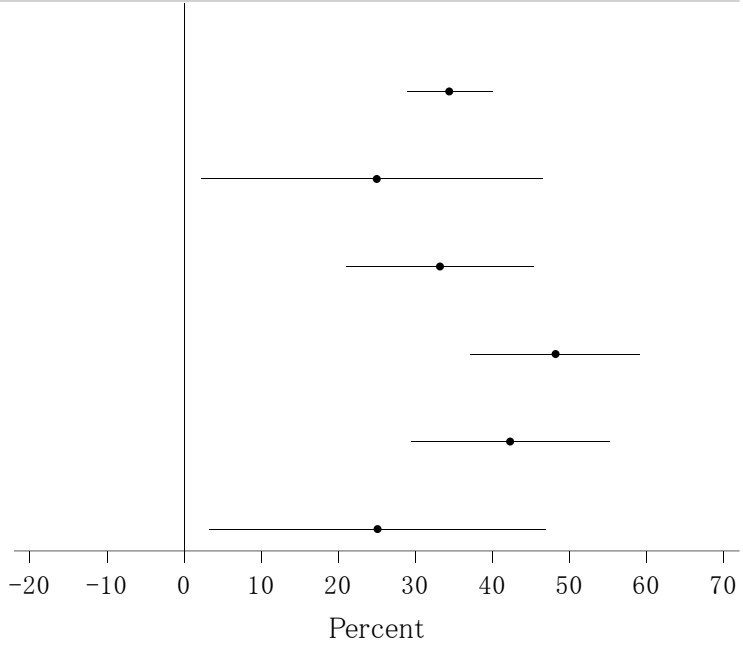
Source: Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR Table 20, Table 22, Table 23, and Table 24; Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part B CSR Post-text Tables 6.1.1.1/1, 6.1.2.1/1, 6.2.1.1/1, and 6.2.2.1/1 for children ≥6 months to <6 years data; Module 5.3.5.1 R668-AD-1526 Primary analysis CSR Post-text 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 1 - 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

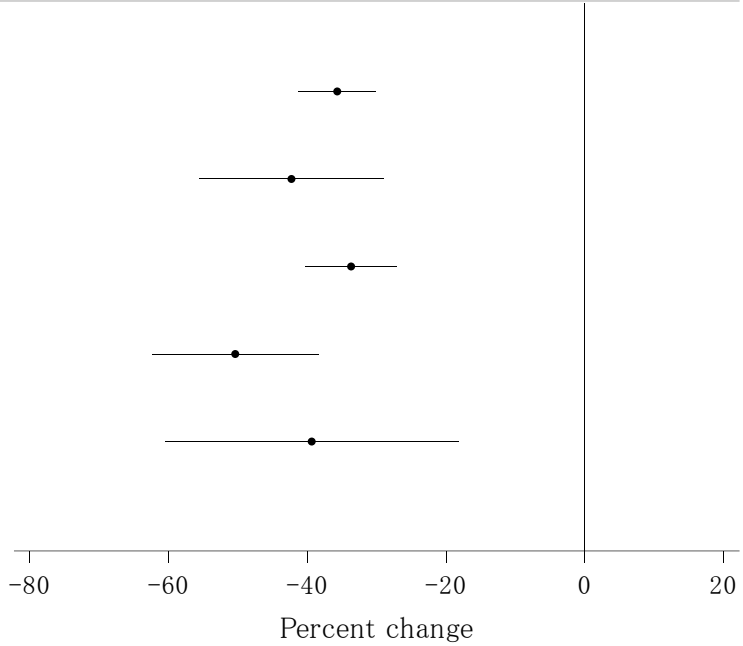
Subgroup	Placebo	Dupilumab
Pooled SOLO analysis		
300 mg Q2W vs Placebo	61/460 (13.3)	218/457 (47.7)
R668-AD-1334 (Japanese sub-population)		
300 mg Q2W vs Placebo	0/35 (0.0)	9/36 (25.0)
R668-AD-1526		
200 mg/300 mg Q2W vs Placebo	7/85 (8.2)	34/82 (41.5)
R688-AD-1652		
200 mg Q2W/300 mg Q4W + TCS vs Placebo + TCS	33/123 (26.8)	90/120 (75.0)
R668-AD-1539B		
200 mg/300 mg Q4W + TCS vs Placebo + TCS	8/79 (10.7)	44/83 (53.0)
EFC16823		
Dupilumab + TCS vs Placebo + TCS	6/32 (18.8)	13/30 (43.3)



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 2 - 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

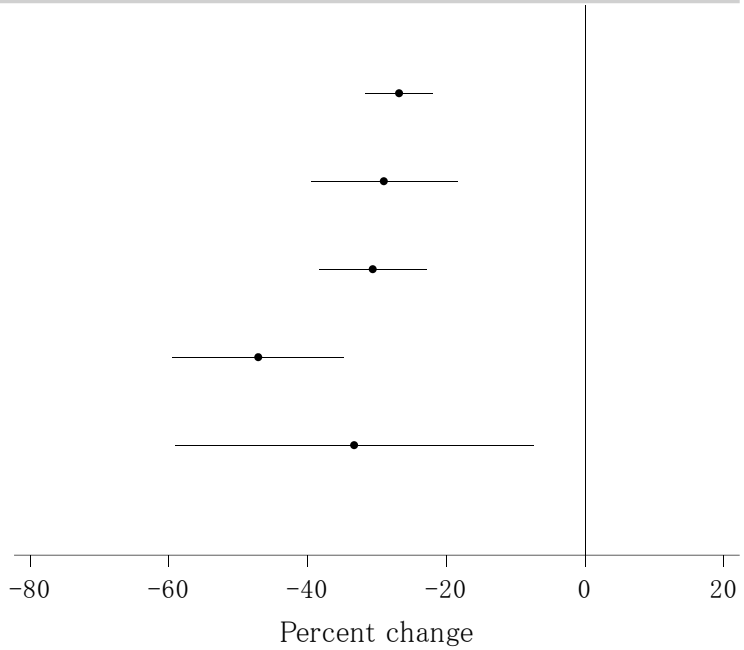
Subgroup	Placebo	Dupilumab
Pooled SOLO analysis		
300 mg Q2W vs Placebo	−34.3 (2.25)	−70.0 (1.81)
R668-AD-1526		
200 mg/300 mg Q2W vs Placebo	−23.6 (5.49)	−65.9 (3.99)
R688-AD-1652		
200 mg Q2W/300 mg Q4W + TCS vs Placebo + TCS	−48.6 (2.46)	−82.3 (2.36)
R668-AD-1539B		
200 mg/300 mg Q4W + TCS vs Placebo + 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 3 - 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

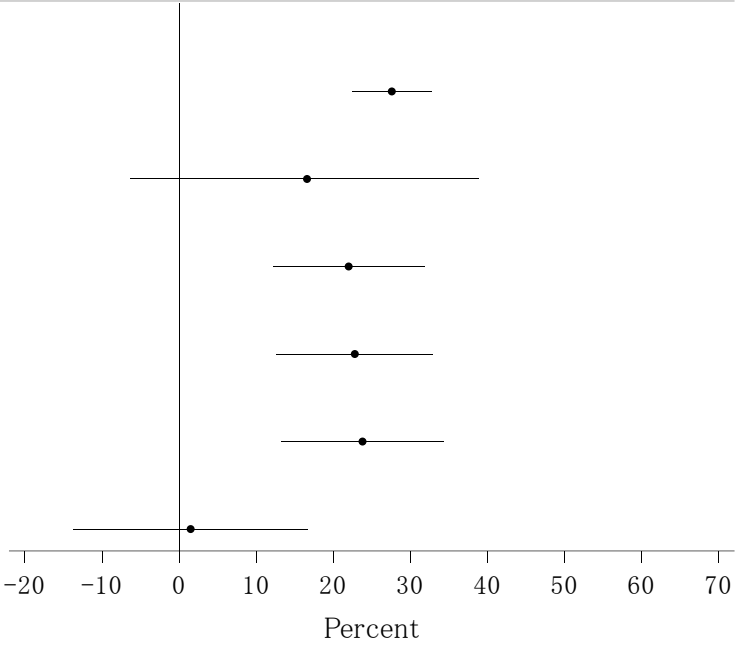
Subgroup	Placebo	Dupilumab
Pooled SOLO analysis		
300 mg Q2W vs Placebo	−20.5 (1.92)	−47.4 (1.71)
R668-AD-1526		
200 mg/300 mg Q2W vs Placebo	−19.0 (4.09)	−47.9 (3.43)
R688-AD-1652		
200 mg Q2W/300 mg Q4W + TCS vs Placebo + TCS	−26.0 (2.90)	−56.5 (2.80)
R668-AD-1539B		
200 mg/300 mg Q4W + TCS vs Placebo + 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 4 - Forest Plot of Proportions 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)

3.3 部分集団における結果の比較

3.3.1 有効性の部分集団解析：体重

EFC16823 試験における体重の部分集団別の主要評価項目の結果を、Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR [Appendix 16.2.6.3.1]に示す。一部の部分集団では被験者数が非常に少なかったため、意味のある結論は得られなかった。しかし、海外第 3 相試験では、体重に基づく固定用量で体重を問わず有効性が認められている。

3.3.2 有効性の部分集団解析：年齢

EFC16823 試験における年齢の部分集団別の主要評価項目の結果を、Module 5.3.5.1 EFC16823 First-step analysis CSR [Appendix 16.2.6.4.1]に示す。一部の部分集団では被験者数が非常に少なかったため、意味のある結論は得られなかった。

EFC16823 試験、海外第 3 相試験（12 歳以上 18 歳未満、6 歳以上 12 歳未満、生後 6 か月以上 6 歳未満を対象にした試験）、及び成人での結果の比較を 3.1 項及び 3.2 項に示す。

生後 6 か月以上 2 歳未満の被験者における有効性解析

EFC16823 試験の生後 6 か月以上 2 歳未満の部分集団に含まれる被験者は 1 名（1.6%）であり、被験者数が非常に少なかったため、意味のある解析結果及び結論は得られなかった。R668-AD-1539 試験 Part B の当該年齢層に関する結果を以下に示す。

R668-AD-1539 試験 Part B の生後 6 か月以上 2 歳未満の被験者における主要評価項目及び重要な副次評価項目に関する有効性の結果の記述的分析を表 31 に示す。低年齢の部分集団（生後 6 か月以上 2 歳未満の被験者集団）では、これらの評価項目で一貫して、プラセボを投与された被験者と比較してデュピルマブを投与された被験者で数値的に高い治療効果が認められ、その効果は全体集団で認められた効果とおおむね同程度であった。

表 31 - Efficacy Results for Participants Age ≥6 Months to <2 Years in Study R668-AD-1539 - Part B (FAS, Age ≥6 Months to <2 Years)

	Endpoints	Placebo (N=5)	Dupilumab (N=6)
Primary Endpoint	Proportion of patients with IGA score of 0 or 1 at Week 16, n (%)	1 (20.5)	2 (33.3)
Co-primary Endpoint[a]	Proportion of patients achieving EASI-75 at Week 16, n (%)	1 (25.0)	4 (66.7)
Key Secondary Endpoints	Percent change from baseline in EASI score at Week 16, LS mean (SE)	-30.0 (35.63)	-64.6 (42.12)
	Percent change from baseline in weekly average of daily worst scratch/itch NRS at Week 16, LS mean (SE)	-5.5 (11.84)	-52.4 (39.82)

Abbreviations: EASI = Eczema Area and Severity Index; FAS = full analysis set; IGA = Investigator's Global Assessment; LS = least squares; NRS = numerical rating scale; SE = standard error.

a Co-primary endpoint for EU and EU reference market countries only, key secondary endpoint for US and US reference market countries.

Source: Module 5.3.5.1 R668-AD-1539 Part B CSR Post-text Table 6.1.1.2/1, 6.1.2.2/1, 6.2.1.2/1, and 6.2.2.2/1.

4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

4.1　生後 6 か月以上 18 歳未満の患者を対象とした国内第 3 相試験における用法・用量

EFC16823 試験におけるデュピルマブの用法・用量は、ベースラインの体重に基づく固定用量であり、ベースラインの体重が 5 kg 以上 15 kg 未満の小児に対して 200 mg q4w、ベースラインの体重が 15 kg 以上 30 kg 未満の小児に対して 300 mg q4w、ベースラインの体重が 30 kg 以上 60 kg 未満の小児に対して初回用量 400 mg 投与後、200 mg q2w、及びベースラインの体重が 60 kg 以上の小児に対して初回用量 600 mg 投与後、300 mg q2w の皮下投与とした。

デュピルマブのこれまでの臨床試験において日本人の成人患者と日本人以外の成人患者との間で PK プロファイルに意味のある差はなかったため、体重を考慮すると、デュピルマブの PK プロファイルは日本人の小児 AD 患者と日本人以外の小児 AD 患者の間で類似していると考えられた。このことから、EFC16823 試験におけるデュピルマブの用法・用量は、主に R668-AD-1526 試験（12 歳以上 18 歳未満）、R668-AD-1652 試験（6 歳以上 12 歳未満）及び R668-AD-1539 試験 Part A（生後 6 か月以上 6 歳未満、EFC16823 試験の治験実施計画書作成時に R668-AD-1539 試験 Part B は進行中であった）の結果を基に決定された。

EFC16823 試験における体重 15 kg 以上 30 kg 未満の小児に対する用法・用量は、生後 6 か月以上 6 歳未満を対象にした海外第 3 相試験（R668-AD-1539 試験 Part B）に合わせ年齢を問わず 300 mg q4w（初回用量の投与なし）の皮下投与とした。これは同じ体重区分でも年齢によって用法・用量が異なるという複雑な用法・用量を避け、さらに投与開始時の注射回数を減らすためであった。

4.2　推奨用法・用量を支持する有効性データ

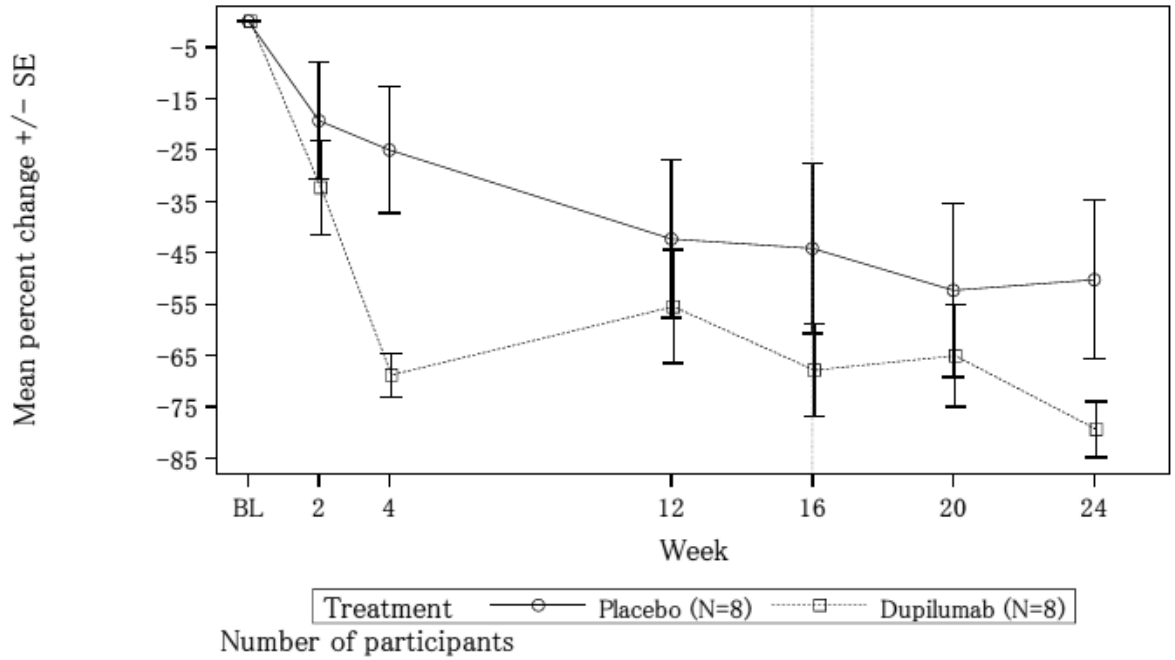
生後 6 か月以上 18 歳未満の AD 患者に対する用法・用量（案）を支持する有効性解析の結果を以下に要約する。用法・用量（案）は、年齢を問わず、体重 5 kg 以上 15 kg 未満の患者に対して 200 mg q4w、体重 15 kg 以上 30 kg 未満の患者に対して 300 mg q4w、体重 30 kg 以上 60 kg 未満の患者に対して初回用量として 400 mg を投与後 200 mg q2w、体重 60 kg 以上の患者に対して初回用量として 600 mg を投与後 300 mg q2w である。

EFC16823 試験の有効性の結果から、体重に基づく固定用量でデュピルマブを投与することにより、生後 6 か月以上 18 歳未満の中等症から重症の AD を有する被験者において、AD の徴候、症状及び QoL に対して統計的に有意な改善がもたらされることが示された。

体重 15 kg 以上 30 kg 未満の 6 歳以上 12 歳未満の被験者に対する初回用量の必要性については、EFC16823 試験ではこの体重区分の被験者には初回用量が投与されていなかったにもかかわらず、EASI スコアの変化率及びかゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均の変化率において、迅速な効果発現が認められたことを考慮することが重要である（それぞれ図 5 及び図 6）。EASI スコアの変化率について、EFC16823 試験の体重 15 kg 以上 30 kg 未満の 6 歳以上 12 歳未満の被験者では、Week 4 以降、デュピ

ルマブ群の EASI スコアの平均減少率がプラセボ群と比較して大きく（図 5）、EFC16823 試験の全体集団のデュピルマブ群と比較しても大きかった（図 11）。また、試験間の比較の限界を考慮する必要はあるものの、R668-AD-1652 試験で初回用量投与後に 300 mg q4w の投与を受けた 6 歳以上 12 歳未満の日本人以外の被験者と比較しても大きかった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1652 Primary analysis CSR [Post-table Figure 6.2.1.1/1]）。かゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均の変化率については、EFC16823 試験の 6 歳以上 12 歳未満の体重 15 kg 以上 30 kg 未満の被験者で、デュピルマブ群とプラセボ群の間に明確な違いが認められた。EFC16823 試験の 6 歳以上 12 歳未満の体重 15 kg 以上 30 kg 未満の被験者では、Week 2 以降、デュピルマブ群のかゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均の平均減少率がプラセボ群と比較して大きく（図 6）、EFC16823 試験の全体集団（6 歳以上 12 歳未満）のデュピルマブ群と同程度であった（図 15）。また、その効果は、R668-AD-1652 試験で初回用量投与後に 300 mg q4w の投与を受けた 6 歳以上 12 歳未満の日本人以外の被験者で認められた効果と同程度であった（Module 5.3.5.1 R668-AD-1652 Primary analysis CSR [Post-table Figure 6.2.2.1/1]）。

図 5 - Percent Change in EASI (%EASI) Score Change from Baseline by Visit for Participants Aged ≥6 Years to <12 Years Old with ≥15 to <30 kg at Baseline by Treatment Group - ITT Population - Study EFC16823

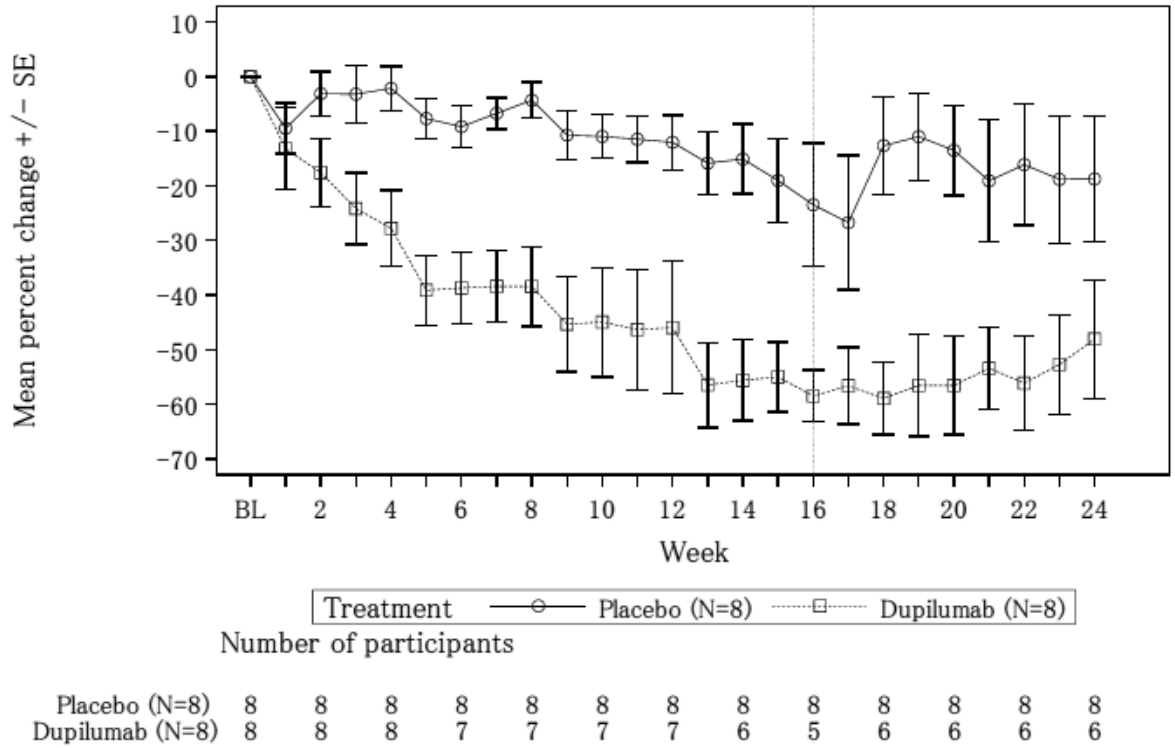


Number of participants

Placebo (N=8)	8	7	8	8	8	8	8
Dupilumab (N=8)	8	8	8	7	7	6	6

Abbreviations: BL = Baseline; %EASI = percent change in Eczema Area and Severity Index; ITT = intent-to-treat; N = number of patients; SE = standard error.
Current data cutoff: [redacted]20[redacted]
Source: PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2022_03_JPN/REPORT/PGM/eff_ancova_aw_i_f.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_easi_p_aw_wk16_i_f_x.rtf (14SEP2022 2:42)

図 6 - Percent Change from Baseline by Visit in Weekly Average of Daily Worst Itch NRS for Participants Aged ≥6 Years to <12 Years Old with ≥15 to <30 kg at Baseline by Treatment Group - ITT Population - Study EFC16823



Number of participants

Placebo (N=8)	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Dupilumab (N=8)	8	8	8	7	7	7	7	6	5	6	6	6	6

Abbreviations: BL = Baseline; ITT = intent-to-treat; N = number of patients; NRS = numerical rating scale; SE = standard error.
Current data cutoff: [redacted]20[redacted]
Source: PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2022_03_JPN/REPORT/PGM/eff_ancova_aw_i_f.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_inrs_p_aw_wk16_i_f_x.rtf (14SEP2022 2:42)

EFC16823 試験及び海外第 3 相試験において、Week 16 のデュピルマブのトラフ濃度は高く、それにより生後 6 か月以上 18 歳未満の被験者において EASI-75 を達成した被験者の割合の増加、EASI スコアのベースラインからの変化率の改善、そう痒に関する NRS スコアの日内最悪値の週平均の改善、IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合の増加がもたらされており、良好な濃度－反応関係が認められた（Module 2.7.2 [3.3.1 項]）。6 歳以上 18 歳未満の日本人 AD 患者における曝露－反応関係は、日本人以外の AD 患者で認められたものと一致していた。

全体的に、臨床的有効性データは生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人 AD 患者に対する用法・用量（案）を支持するものである。用法・用量（案）は、体重 5 kg 以上 15 kg 未満の患者に対して 200 mg q4w、体重 15 kg 以上 30 kg 未満の患者に対して 300 mg q4w、体重 30 kg 以上 60 kg 未満の患者に対して初回

用量として 400 mg 投与後 200 mg q2w、体重 60 kg 以上の患者に対して初回用量として 600 mg 投与後 300 mg q2w である。

5　効果の持続、耐薬性

本項には、日本人患者を対象とした国内第 3 相試験である EFC16823 試験の OLE 期間における有効性の結果、さらに海外で実施された R688-AD-1434 試験の長期データを示す。

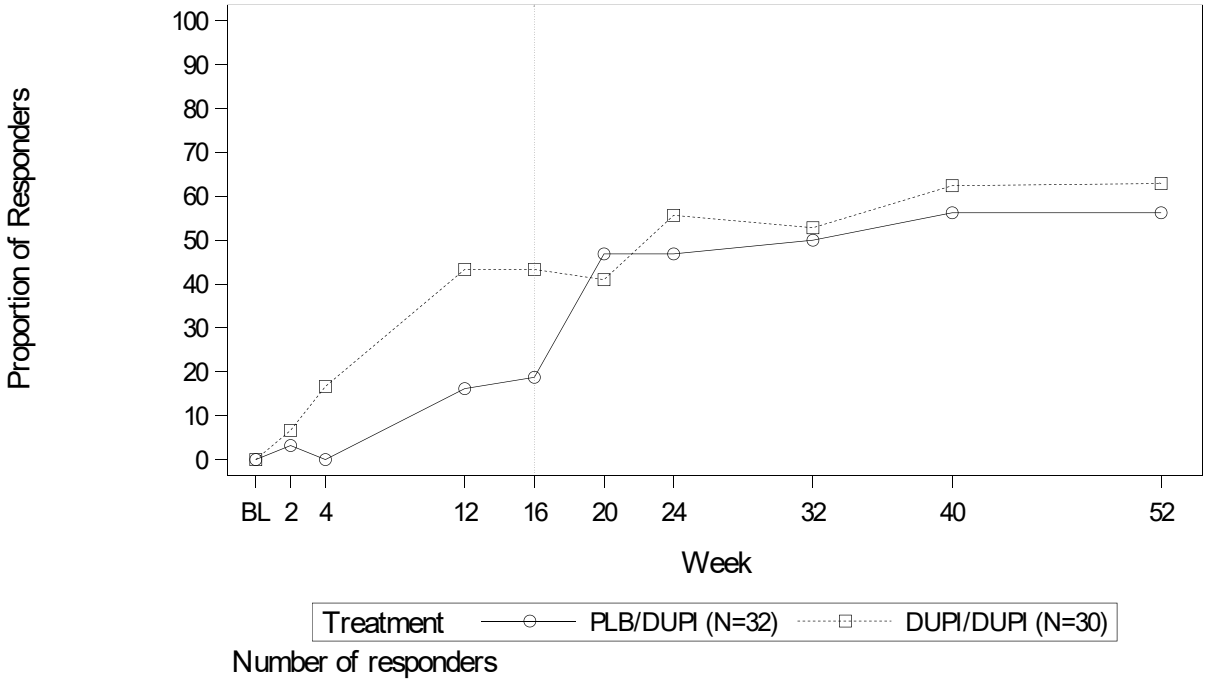
5.1　EASI-75 を達成した被験者の割合

5.1.1　EFC16823 試験：各来院時での EASI-75 を達成した被験者の割合

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%）。

Week 16 でプラセボからデュピルマブに切り替えたプラセボ／デュピルマブ群では、EASI-75 を達成した被験者の割合について、ランダム化投与期間と比較して、OLE 期間でより大きな改善が認められた（EASI-75 を達成した被験者の割合：Week 16 で 18.8%、Week 24 で 46.9%、Week 32 で 50.0%、Week 40 で 56.3%、及び Week 52 で 56.3%）（図 7）。

図 7 - 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

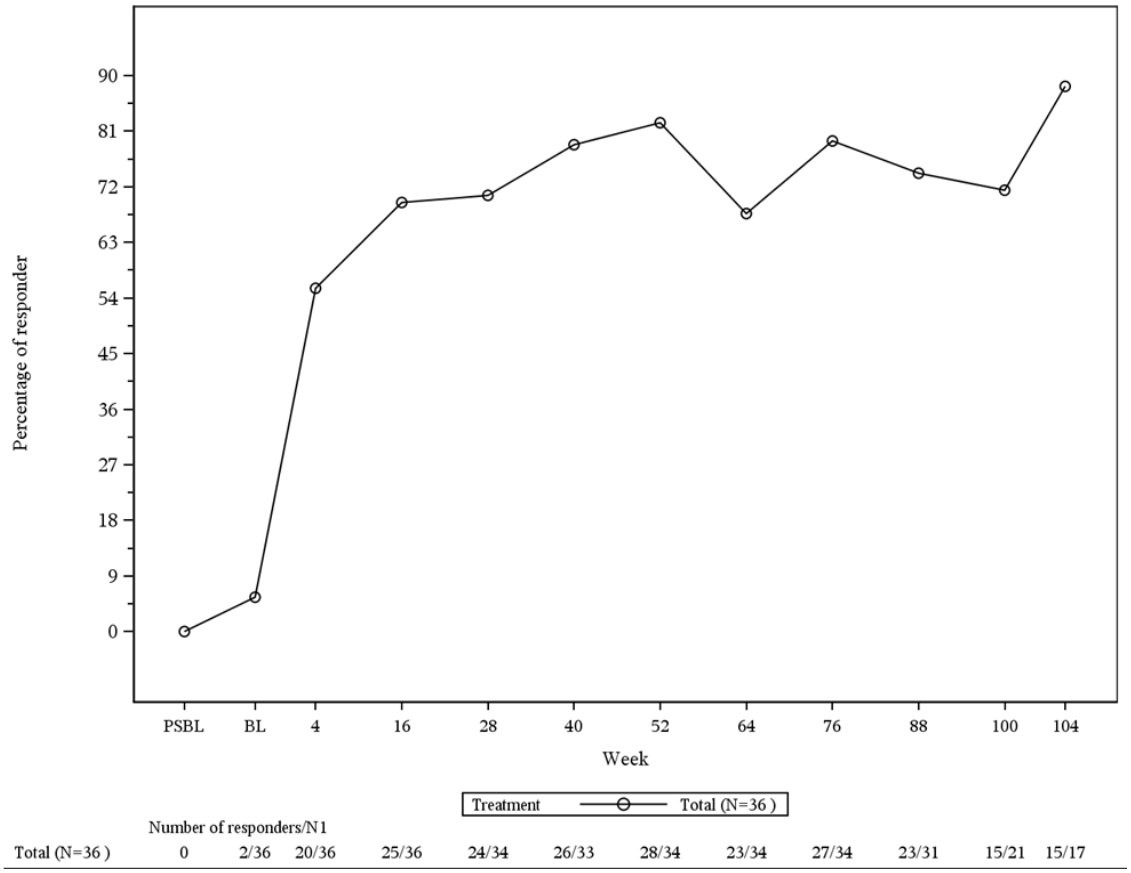
EASI: Eczema Area and Severity Index, EASI-75: ≥75% improvement from baseline EASI, DUPI: Dupilumab, PLB: Placebo
Current data cutoff: [redacted]20[redacted]
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16823/CSR_02/REPORT/PGM/eff_resp_i_f_i.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_easi75_wk16_i_f_i.rtf (13JAN2023 2:11)

5.1.2 R668-AD-1434 試験：各来院時での EASI-75 を達成した被験者の割合

5.1.2.1 12 歳以上 18 歳未満の被験者：R668-AD-1434 試験の各来院時での R668-AD-1412 試験のベースラインからの変化

R668-AD-1434 試験のベースラインで EASI-75 を達成（EASI スコアの先行試験［R668-AD-1412 試験］のベースラインから 75%以上減少）した被験者の割合は 2/36 名（5.6%）であった（Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 First-step analysis CSR [Post-text Table 6.7.5.1/1a]）。Week 16 でかなりの割合の被験者（25/36 名、69.4%）が EASI-75 を達成した。その後の EASI-75 を達成した被験者の割合は Week 16 と同程度であり、デュピルマブ投与による効果の持続が示された（図 8）。Week 52 から Week 76 にかけて EASI-75 を達成した被験者の割合に変動が認められたが、これは AD の寛解が得られたため Week 52 で治験薬投与を中断したものの、中断中に再燃したため Week 64 付近に治験薬投与を再開し、再度寛解が得られた被験者に起因するものであった（Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 First-step analysis CSR [Section 4.1]）。

図 8 - Proportion of Participants Achieving an EASI-75 Relative to Baseline of Study R668-AD-1412 at Each Visit - ≥12 to <18 Years of Age (SAF - Under Original Protocol) - Study R668-AD-1434

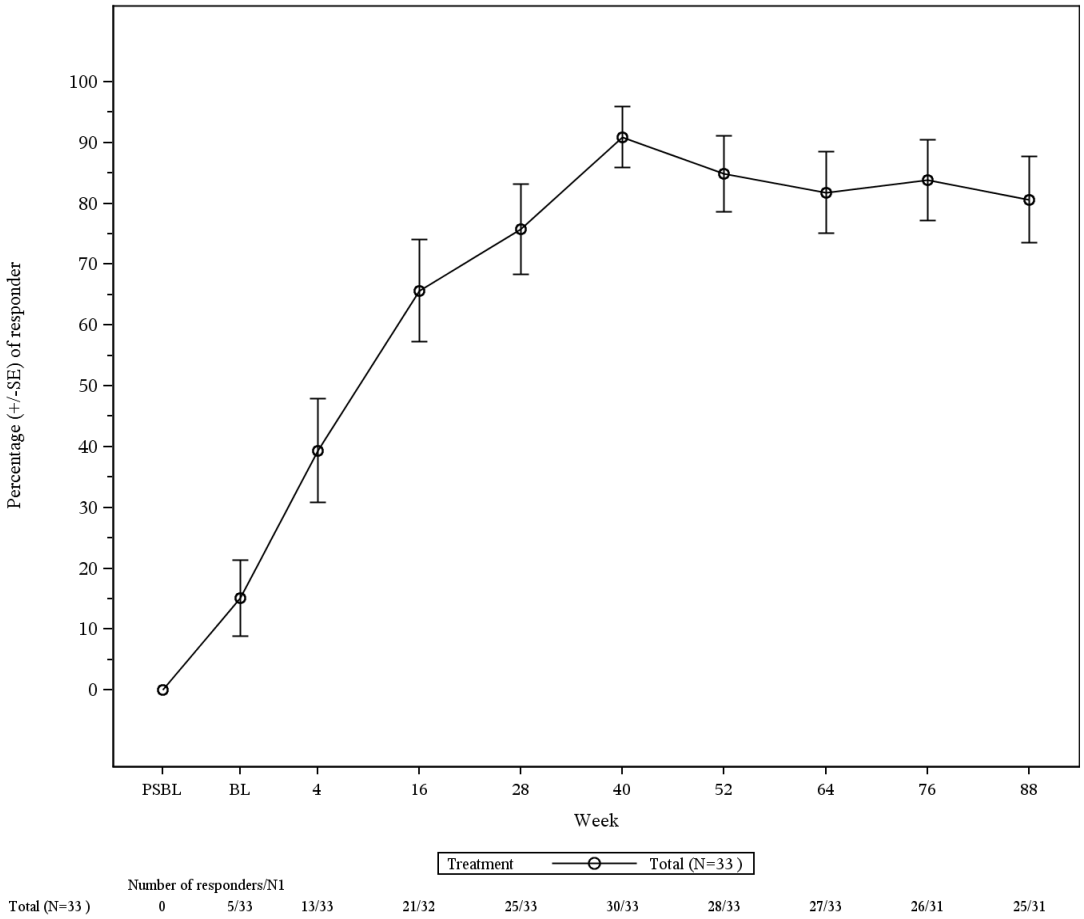


Abbreviations: BL = baseline of OLE; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI-75 = 75% reduction in EASI; N = number of patients; OLE = open-label extension; PSBL = previous study baseline, SAF = safety analysis set.
Note: N1 stands for number of patients with non-missing score at each visit.
Only data up to the first visit when patient received 300 mg q4w dose were included for analysis.
Source: /home/joanne.wu/sasdata/Data/Production/BDM/R668/R668-AD/R668-AD-1434/First_Step_Analysis/Analysis_CSR/Programs/TFL/f_er.sas (joanne.wu 19JUL2018 11:33 SAS Linux 9.4)

5.1.2.2 6 歳以上 12 歳未満の被験者 : R668-AD-1434 試験の各来院時での R668-AD-1412 試験のベースラインからの変化

R668-AD-1434 試験のベースラインで EASI-75 を達成（EASI スコアの先行試験［R668-AD-1412 試験］のベースラインから 75%以上減少）した被験者の割合は、5/33 名（15.2%）であった（Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 Second-step analysis CSR [Post-text Table 6.7.5.1/1b]）。Week 16 でかなりの割合の被験者（21/32 名、65.6%）が EASI-75 を達成し、Week 52 では 28/33 名（84.8%）に増加した。その後の EASI-75 を達成した被験者の割合はおおむね同程度であり、デュピルマブ投与による効果の持続が示された（図 9）。

図 9 - Proportion (±SE) of Participants Achieving an EASI-75 Relative to Baseline of Study R668-AD-1412 at Each Visit - ≥6 to <12 Years of Age (SAF - Participants Who Received Weight-based Dosing Under Original R668-AD-1434 Protocol) - Study R668-AD-1434



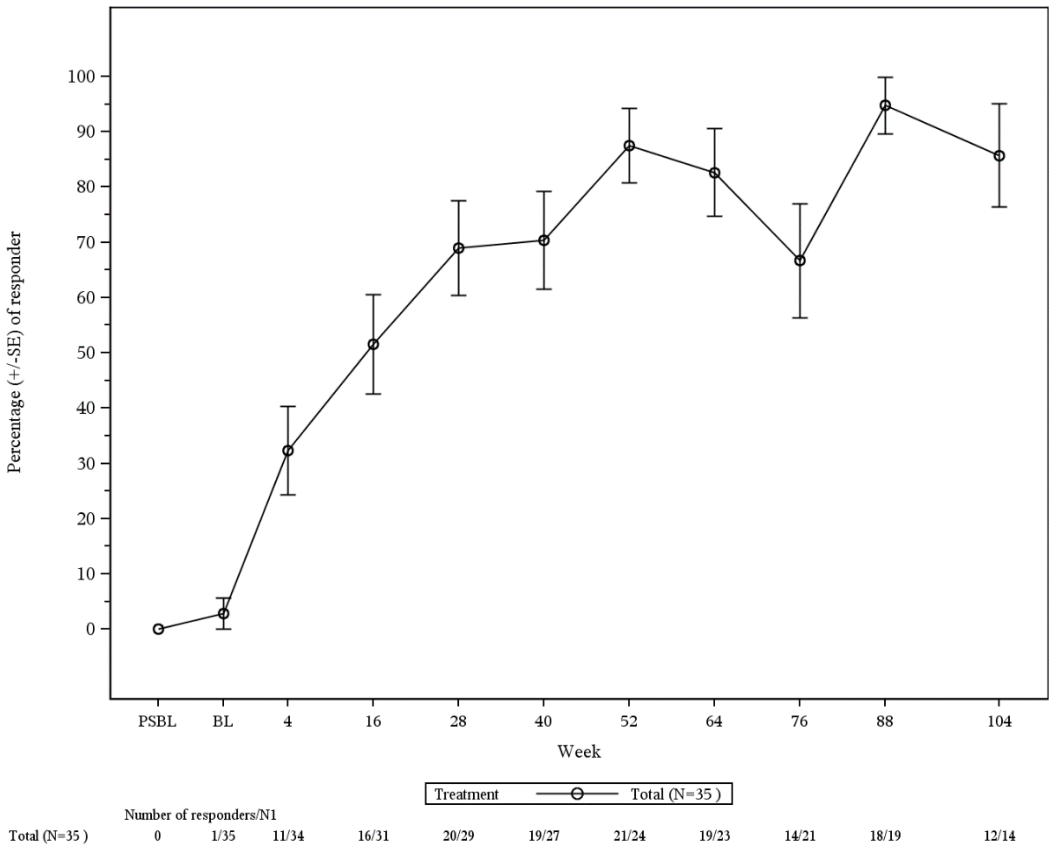
Abbreviations: BL = baseline of OLE; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI-75 = 75% reduction in EASI; N = number of patients; OLE = open-label extension; PSBL = previous study baseline, SAF = safety analysis set; SE = standard error.
Note: N1 stands for number of patients with non-missing score at each visit.
Only data up to the first visit when patient received 300 mg q4w dose were included for analysis.
Source: /sasdata/Data/Production/BDM/R668/R668-AD/R668-AD-1434/2nd_Step_Analysis/Analysis_CSR/Programs/TFL/f_er.sas (fuhsuan.lin 01NOV2019 15:34 SAS Linux 9.4)

5.1.2.3 生後 6 か月以上 6 歳未満の被験者：R668-AD-1434 試験の各来院時での R668-AD-1539 試験 Part A のベースラインからの変化

R668-AD-1434 試験のベースラインで EASI-75 を達成（EASI スコアの先行試験［R668-AD-1539 試験 Part A］のベースラインから 75%以上減少）した被験者の割合は 1/35 名（2.9%）であった（Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 Third-step analysis CSR [Post-text Table 6.7.5.1/1c]）。Week 16 で 16/31 名（51.6%）が、Week 52 で 21/24 名（87.5%）が EASI-75 を達成した。その後の EASI-75 を達成した被験者の割合はおおむね同程度であり、デュピルマブ投与による効果の持続が示された（図 10）。Week 52 から Week 88

にかけて EASI-75 を達成した被験者の割合に僅かな変動が認められたが、これは AD の寛解が得られたため Week 52 以降に治験薬投与を中断したものの、中断中に再燃したため治験薬投与を再開し、再度寛解が得られた被験者に起因するものであった（Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 Third-step analysis CSR [Section 4.1]）。

図 10 - Proportion (±SE) of Participants Achieving EASI-75 Relative to Baseline of Study R668-AD-1539 Part A by Visit - ≥6 Months to <6 Years of Age (SAF - Participants Who Rolled Over from Study R668-AD-1539 Part A - Under R668-AD-1434 Protocol Amendment 3) - Study R668-AD-1434



Abbreviations: BL = baseline of OLE; EASI = Eczema Area and Severity Index; N = number of patients; OLE = open-label extension; PSBL = previous study baseline, SAF = safety analysis set; SE = standard error.
Source: Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 Third-step analysis CSR Post-text Figure 6.7.2.1/1c.

5.2 EASI スコアのベースラインからの平均変化率

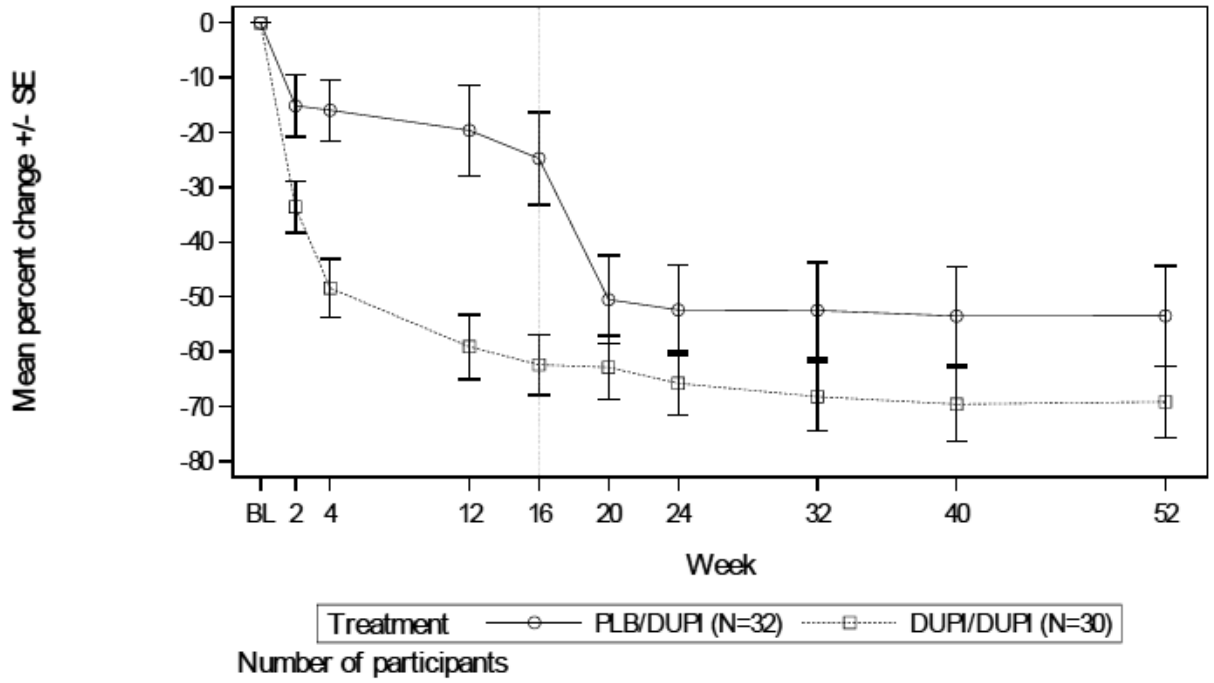
5.2.1 EFC16823 試験：各来院時での EASI スコアのベースラインからの平均変化率

デュピルマブ／デュピルマブ群での EASI スコアの変化率に基づく効果（ベースラインから Week 16 までの EASI スコアの変化率）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。

Week 16でプラセボからデュピルマブに切り替えたプラセボ／デュピルマブ群では、EASIスコアの変化率について、ランダム化投与期間と比較して、OLE期間でより大きな改善が認められた。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26.50、Week 16で19.84(−24.78%)、Week 24で13.13（−52.40%）、Week 32で13.38（−52.48%）、Week 40で13.13（−53.53%）、及びWeek 52で12.81（−53.49%）であった（図11）。

図 11 - 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

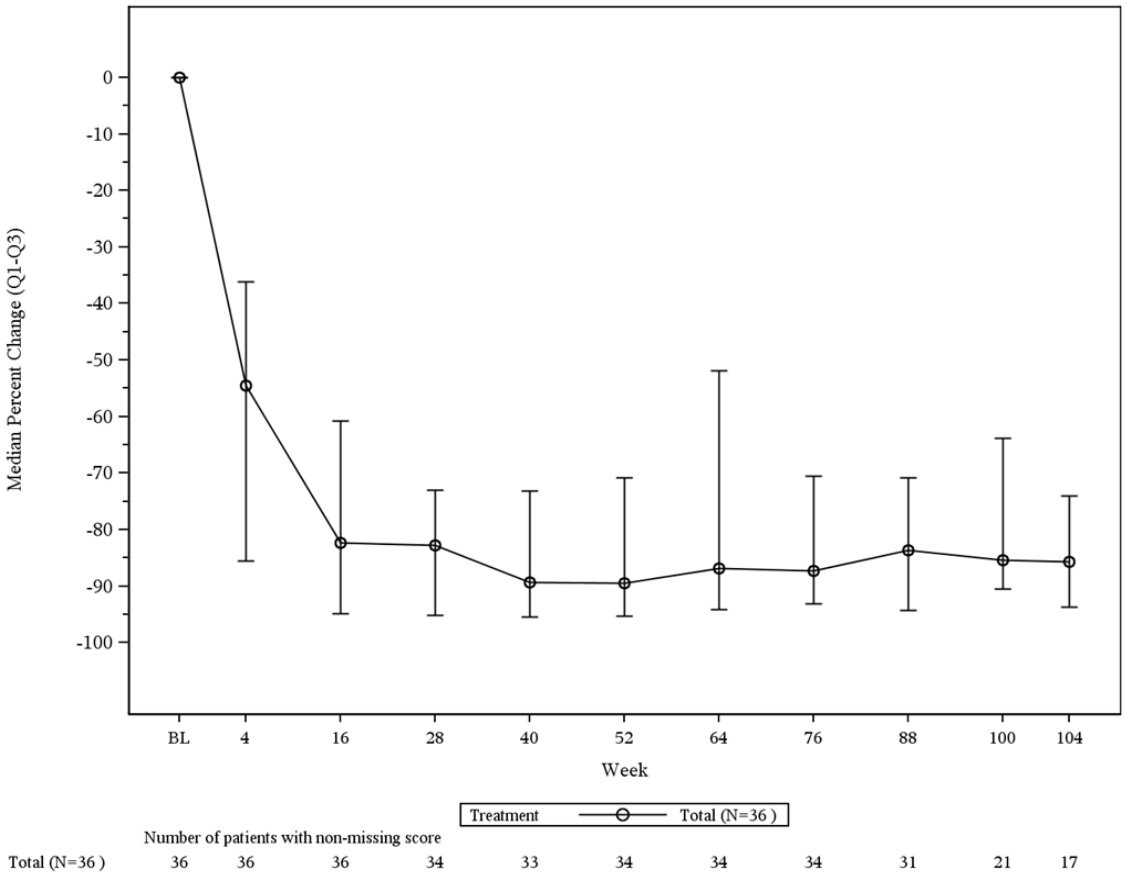
%EASI: percent change in Eczema Area and Severity Index, DUPI: Dupilumab, PLB: Placebo
Current data cutoff: [redacted]20[redacted]
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16823/CSR_02/REPORT/PGM/eff_ancova_i_f_i.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_easi_p_wk16_i_f_i.rtf (13JAN2023 2:11)

5.2.2 R668-AD-1434 試験：各来院時での EASI スコアのベースラインからの平均変化率

5.2.2.1 12 歳以上 18 歳未満の被験者：R668-AD-1434 試験の各来院時での R668-AD-1412 試験のベースラインからの変化

R668-AD-1434 試験の 12 歳以上 18 歳未満の被験者における EASI スコアのベースラインからの変化率については、複数の外れ値により平均値に偏りが生じたため中央値で評価した。R668-AD-1412 試験から移行した 12 歳以上 18 歳未満の被験者において、R668-AD-1434 試験のベースラインでの EASI スコアの中央値は 20.95 であった。EASI スコアの R668-AD-1434 試験のベースラインからの減少は Week 1 の早期から認められ、Week 16 では R668-AD-1434 試験のベースラインからの変化率の中央値で−82.38%となり、その減少の程度は残りの治験期間を通しておおむね維持された（図 12 及び Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 First-step analysis CSR [Post text Table 6.7.6.1/1a]）。

図 12 - Median Percent Change (Q1 – Q3) in EASI Score from Baseline of the OLE - ≥12 to <18 Years of Age (SAF - Under Original Protocol) - Study R668-AD-1434

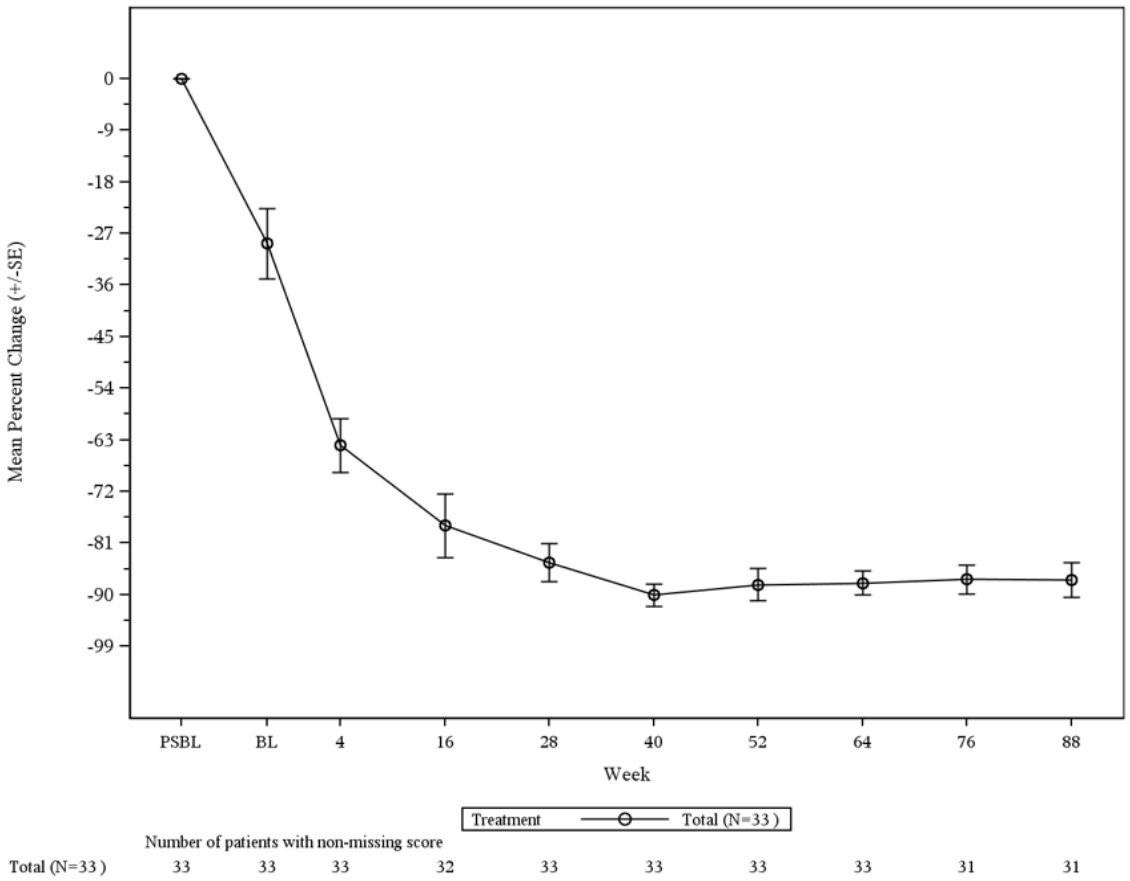


Abbreviations: BL = baseline; EASI = Eczema Area and Severity Index; OLE = open-label extension; Q1 = quartile 1; Q3 = quartile 3; q4w = every 4 weeks; SAF = safety analysis set.
Note: Only data up to the first visit when patient received 300mg q4w dose were included for analysis
Source: Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 First-step analysis CSR Post-text Figure 6.7.2.2/1a.

5.2.2.2 6 歳以上 12 歳未満の被験者 : R668-AD-1434 試験の各来院時での R668-AD-1412 試験のベースラインからの変化

先行試験である R668-AD-1412 試験のベースラインでの EASI スコアの平均値（SD）は 36.64（17.516）であった（Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 Second-step analysis CSR [Post-text Table 6.7.7.1/1b]）。EASI スコアの R668-AD-1412 試験のベースラインからの変化率（減少は改善を示す）の平均値（SD）は、R668-AD-1434 試験のベースラインで−28.74（35.356）%、Week 4 で−63.96（27.133）%、Week 16 で−77.97（31.702）%、Week 52 で−88.22（15.815）%であった。Week 52 で認められた減少の程度は残りの解析期間を通して維持された（図 13 及び Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 Second-step analysis CSR Post-text Table 6.7.7.1/1b）。

図 13 - Mean Percent Change (±SE) in EASI Score from Baseline of R668-AD-1412 - ≥6 to <12 Years of Age (SAF - Participants Who Received Weight-based Dosing Under Original R668-AD-1434 Protocol) - Study R668-AD-1434

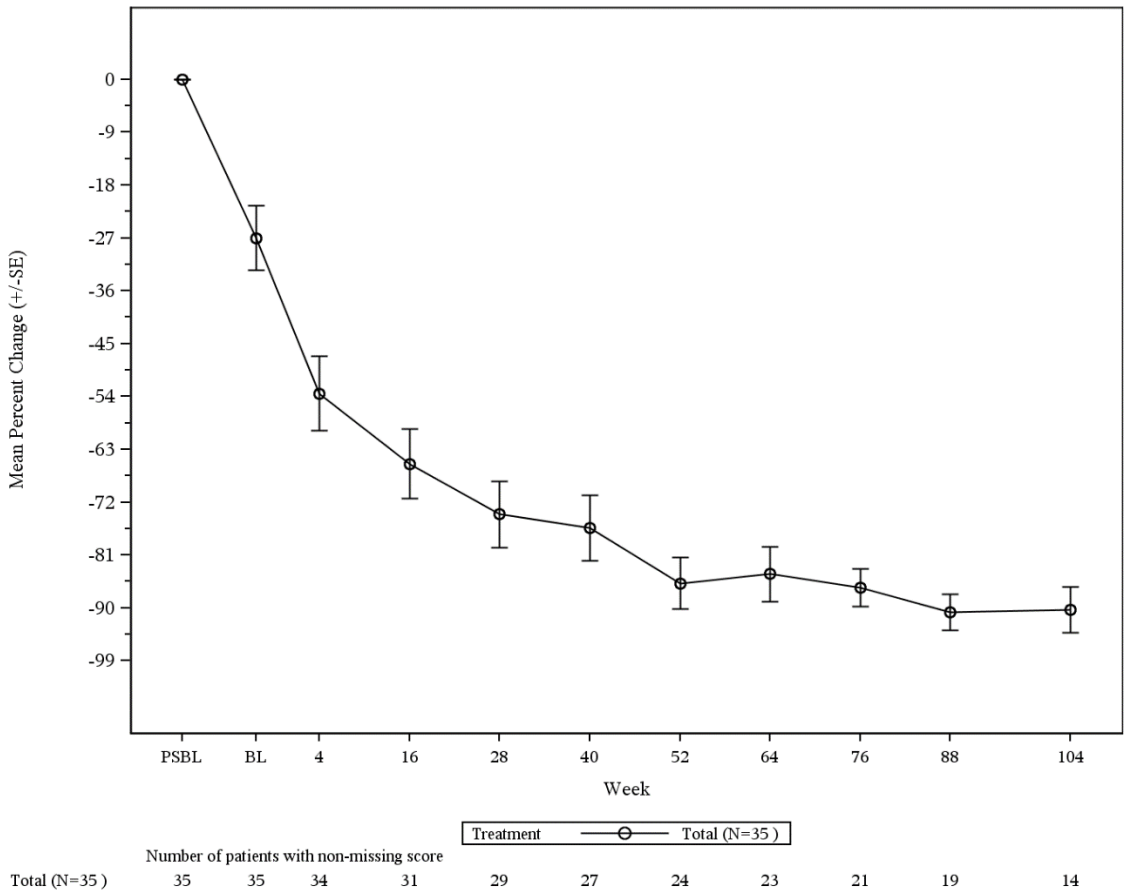


Only data up to the first visit when patient received 300 mg q4w were included for analysis.
Abbreviations: BL = baseline; EASI = Eczema Area and Severity Index; PSBL = previous study baseline; q4w = every 4 weeks, SAF = safety analysis set; SE = standard error.
Source: Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 Second-step analysis CSR Post-text Figure 6.7.2.3/1b.

5.2.2.3 生後 6 か月以上 6 歳未満の被験者：R668-AD-1434 試験の各来院時での R668-AD-1539 試験 Part A のベースラインからの変化

先行試験である R668-AD-1539 試験 Part A のベースラインでの EASI スコアの平均値（SD）は 36.44（11.881）であった（Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 Third-step analysis CSR [Post-text Table 6.7.7.1/1c]）。EASI スコアの R668-AD-1539 試験 Part A のベースラインからの変化率（減少は改善を示す）の平均値は、R668-AD-1434 試験のベースラインで−26.99%、Week 4 で−53.50%、Week 16 で−65.49%、Week 52 で−85.84%であった。Week 52 で認められた減少の程度は残りの解析期間を通して維持された（図 14 及び Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 Third-step analysis CSR Post-text Table 6.7.7.1/1c）。

図 14 - Mean Percent Change (±SE) in EASI Score from Baseline of Study R668-AD-1539 Part A - ≥6 Months to <6 Years of Age (SAF - Participants Who Rolled Over from Study R668-AD-1539 Part A - Under R668-AD-1434 Protocol Amendment 3) - Study R668-AD-1434



Abbreviations: BL = baseline of OLE; EASI = Eczema Area and Severity Index; N = number of patients; OLE = open-label extension; PSBL = previous study baseline; SAF = safety analysis set; SE = standard error.
Source: Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 Third-step analysis CSR Post-text Figure 6.7.2.3/1c.

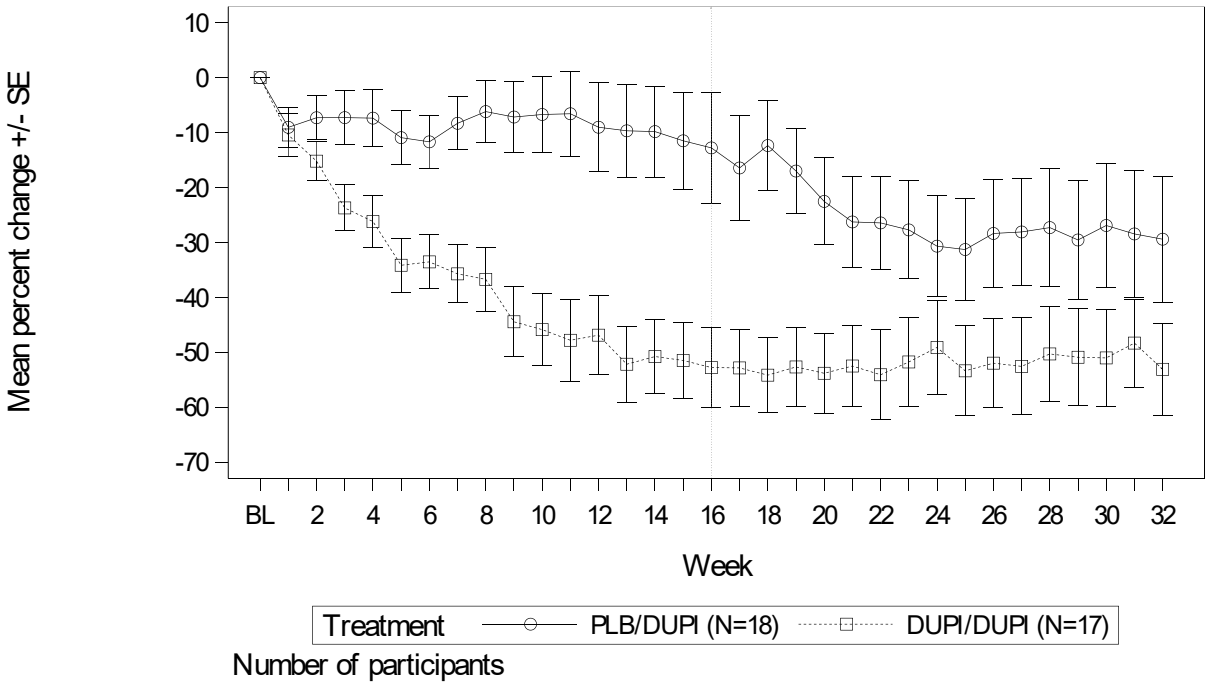
5.3 6 歳以上 12 歳未満の被験者におけるかゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均のベースラインからの変化率

5.3.1 EFC16823 試験：6 歳以上 12 歳未満の被験者における各来院時でのかゆみ 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

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。

Week 16 でプラセボからデュピルマブに切り替えたプラセボ／デュピルマブ群では、かゆみ NRS の日内最悪値の週平均について、ランダム化投与期間と比較して、OLE 期間でより大きな改善が認められた。かゆみ NRS 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 7.37、Week 16 で 6.22（−12.78%）、Week 24 で 5.05（−30.66%）、及び Week 32 で 4.98（−29.39%）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

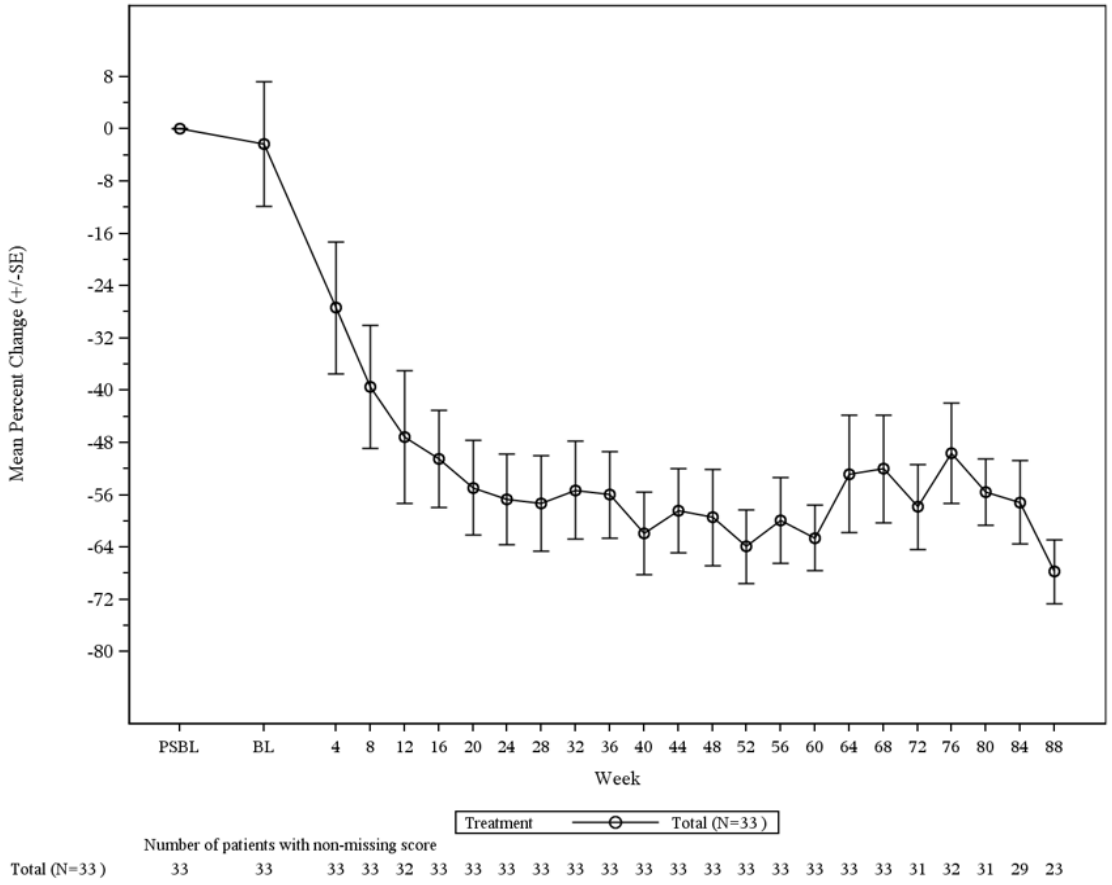
PLB/DUPI (N=18)	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
DUPI/DUPI (N=17)	17	17	17	16	16	16	16	15	14	15	15	15	15	15	15	15	15	15

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)

5.3.2 R668-AD-1434 試験：6 歳以上 12 歳未満の被験者における各来院時でのかゆみ 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

先行試験である R668-AD-1412 試験のベースラインでのかゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均の平均値（SD）は 6.67（2.354）であった（Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 Second-step analysis CSR [Post-text Table 6.4.1.2/1b]）。R668-AD-1434 試験のベースラインでのかゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均の平均値（SD）は 5.94（2.573）と同程度であった。R668-AD-1434 試験期間中にかゆみ NRS スコアは急速に減少し、Week 4 までに R668-AD-1412 試験のベースラインからの平均変化率（SD）は −27.35（57.927）%となった。かゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均の平均変化率（SD）は、Week 16 で−50.52（42.556）%、Week 52 で−63.87（32.372）%であった。一部に変動が見られたが、この減少の程度は残りの解析期間を通しておおむね維持された（図 16）。

図 16 - Mean Percent Change (±SE) in Pruritus NRS Scores from Baseline of Study R668-AD-1412 - ≥6 to <12 Years of Age (SAF - Participants Who Received Weight-based Dosing Under Original R668-AD-1434 Protocol) - Study R668-AD-1434



Abbreviations: BL = baseline; NRS = numerical rating scale; PSBL = previous study baseline; SAF = safety analysis set; SE = standard error.
Source: Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 Second-step analysis CSR Post-text Figure 6.4.1.2/1b.

5.4 IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合

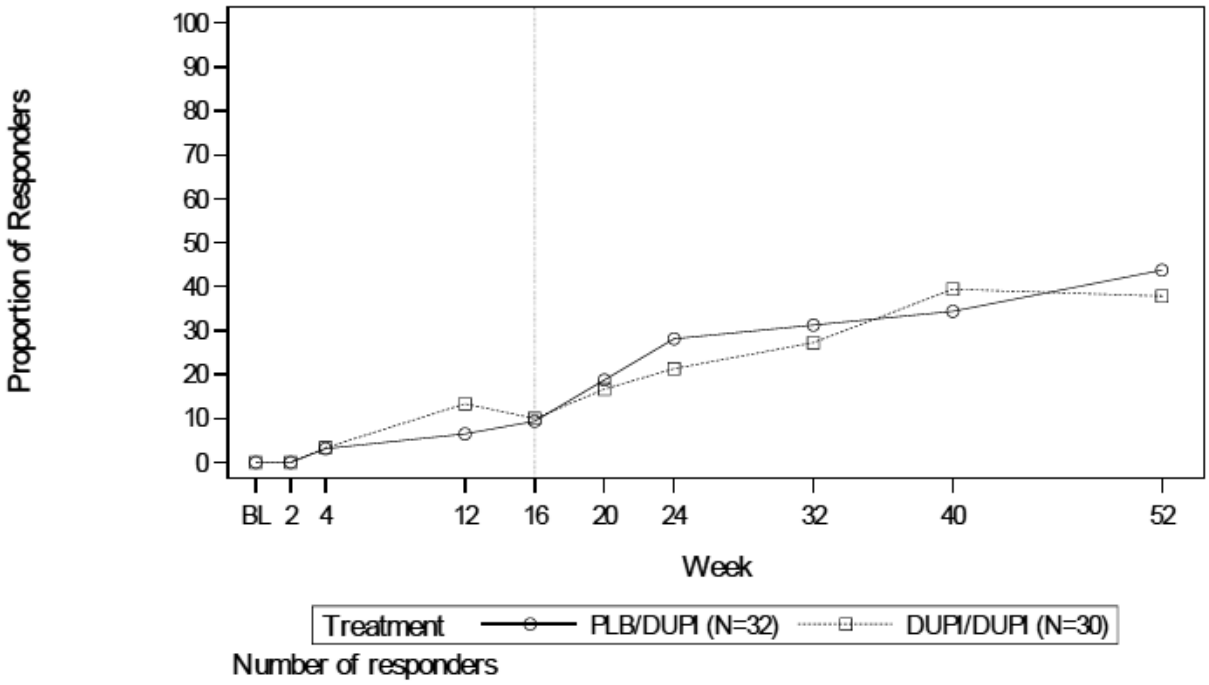
5.4.1 EFC16823 試験：各来院時での IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合

デュピルマブ／デュピルマブ群では、OLE 期間（Week 16 から Week 52 まで）における 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。

Week 16 でプラセボからデュピルマブに切り替えたプラセボ／デュピルマブ群では、IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合について、ランダム化投与期間と比較して、OLE 期間でより大きな

改善が認められた。IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合は、Week 16 で 9.4%、Week 24 で 28.1%、Week 32 で 31.3%、Week 40 で 34.4%、及び Week 52 で 43.8%であった（図 17）。

図 17 - 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)

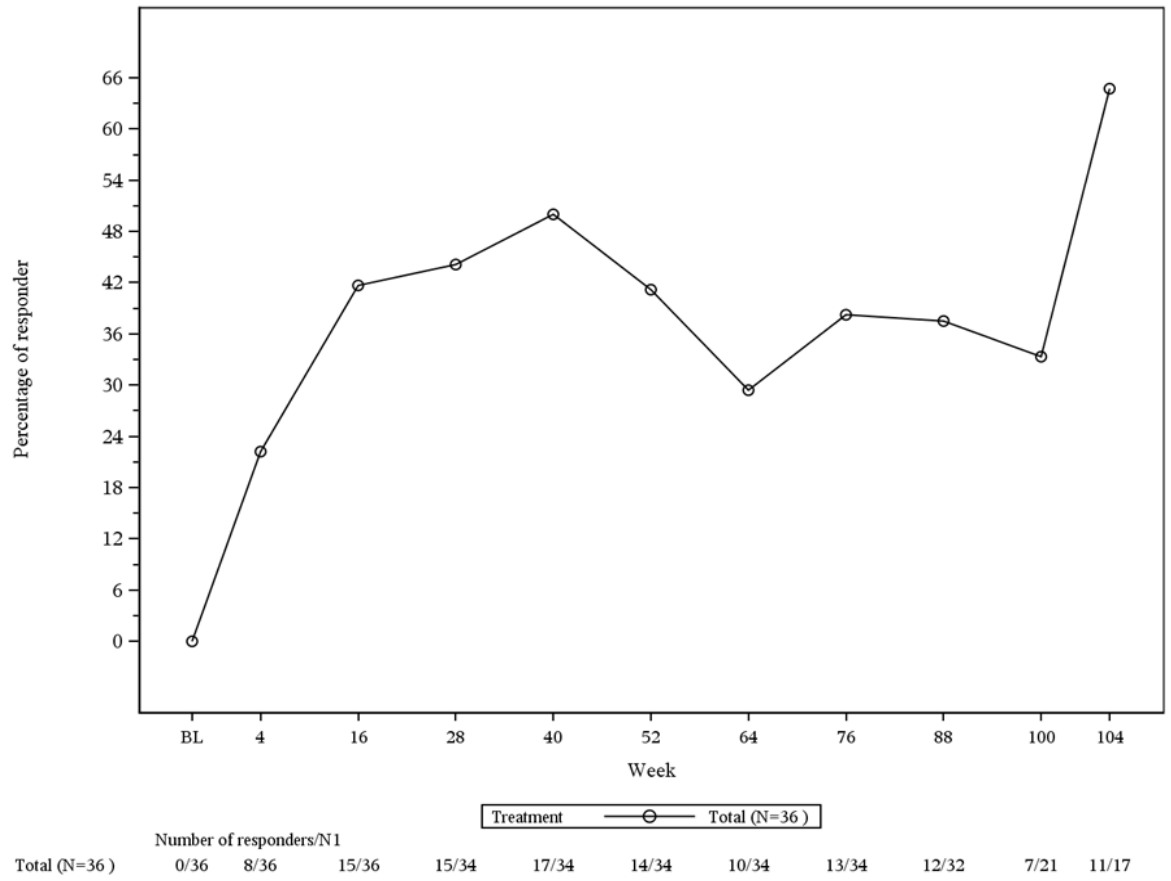
5.4.2 R668-AD-1434 試験：各来院時での IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合

5.4.2.1 12 歳以上 18 歳未満の被験者：R668-AD-1434 試験の各来院時での R668-AD-1412 試験のベースラインからの変化

R668-AD-1412 試験から移行した 12 歳以上 18 歳未満の被験者で、R668-AD-1434 試験のベースラインで IGA スコアが 0 又は 1 の被験者はいなかった。これは、R668-AD-1412 試験の最終投与と R668-AD-1434 試験のベースラインとの間に被験者が治験薬投与を 8 週間以上中断していたことから、予測されたものであった。Week 16 でかなりの割合の被験者（15/36 名、41.7%）が IGA スコアが 0 又は 1 を達成した。その後の IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合は、解析対象となる被験者

数が少なかったために若干変動したが、Week 16 と同程度であり、デュピルマブ投与による効果の持続が示された（図 18 及び Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 First-step analysis CSR [Post-text Table 6.7.1.1/1a]）。Week 52 から Week 76 にかけて IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合に変動が認められたが、これは AD の寛解が得られたため Week 52 に治験薬投与を中断したものの、中断中に再燃したため Week 64 付近に治験薬投与を再開し、再度寛解が得られた被験者に起因するものであった（Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 First-step analysis CSR [Section 4.1]、[Section 8.4.1]及び[Section 8.4.19]）。

図 18 - Proportion of Participants Achieving an IGA Score of 0 or 1 at Each Visit - ≥12 to <18 Years of Age (SAF - Under Original Protocol) - Study R668-AD-1434

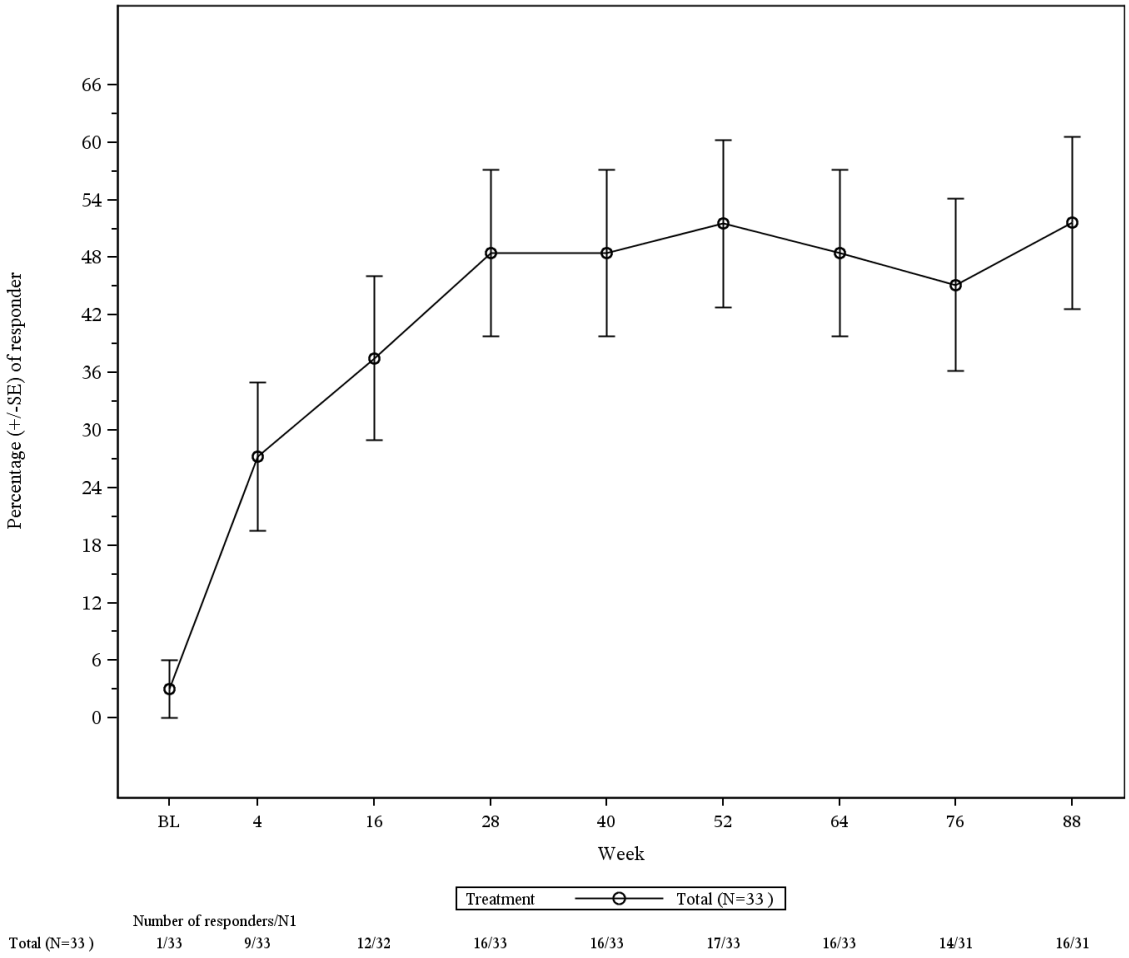


Abbreviations: BL = baseline; IGA = Investigator's Global Assessment; N = number of patients; SAF = safety analysis set.
Note: N1 stands for number of patients with non-missing score at each visit.
Only data up to the first visit when patient received 300 mg q4w dose were included for analysis.
Source: /home/joanne.wu/sasdata/Data/Production/BDM/R668/R668-AD/R668-AD-1434/First_Step_Analysis/Analysis_CSR/Programs/TFL/f_er.sas (joanne.wu 19JUL2018 11:29 SAS Linux 9.4)

5.4.2.2　6 歳以上 12 歳未満の被験者 : R668-AD-1434 試験の各来院時での R668-AD-1412 試験のベースラインからの変化

R668-AD-1412 試験から移行した 6 歳以上 12 歳未満の被験者 33 名うち、R668-AD-1434 試験のベースラインで IGA スコアが 0 又は 1 であった被験者は 1 名のみであった。R668-AD-1434 試験のベースラインで AD がコントロールされていた被験者が少なかったことは、R668-AD-1412 試験での最終投与と R668-AD-1434 試験のベースラインとの間に被験者が治験薬投与を 8 週間以上中断していたことから、予測されたものであった。Week 16 でかなりの割合の被験者（12/32 名、37.5%）が IGA スコアが 0 又は 1 を達成し、この割合は Week 52 で 17/33 名（51.5%）に増加した。R668-AD-1412 試験から移行した 33 名の被験者全員が、Week 52 で体重に応じた用量の投与を継続していた。その後の IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合はおおむね同程度であり、デュピルマブ投与による効果の持続が示された（図 19 及び Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 Second-step analysis CSR [Post-text Table 6.7.1.1/1b]）。Week 52 から Week 76 にかけて IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験の割合に僅かな変動が認められたが、これは AD の寛解が得られたため Week 52 で治験薬投与を中断したものの、中断中に再燃したため Week 76 付近に治験薬投与を再開し、再度寛解が得られた被験者に起因するものであった（Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 Second-step analysis CSR [Section 4.1]、[Section 8.4.1]及び[Section 8.4.27]）。

図 19 - Proportion (±SE) of Participants Achieving an IGA Score of 0 or 1 at Each Visit - ≥6 to <12 Years of Age (SAF - Participants Who Received Weight-based Dosing Under Original R668-AD-1434 Protocol) - Study R668-AD-1434



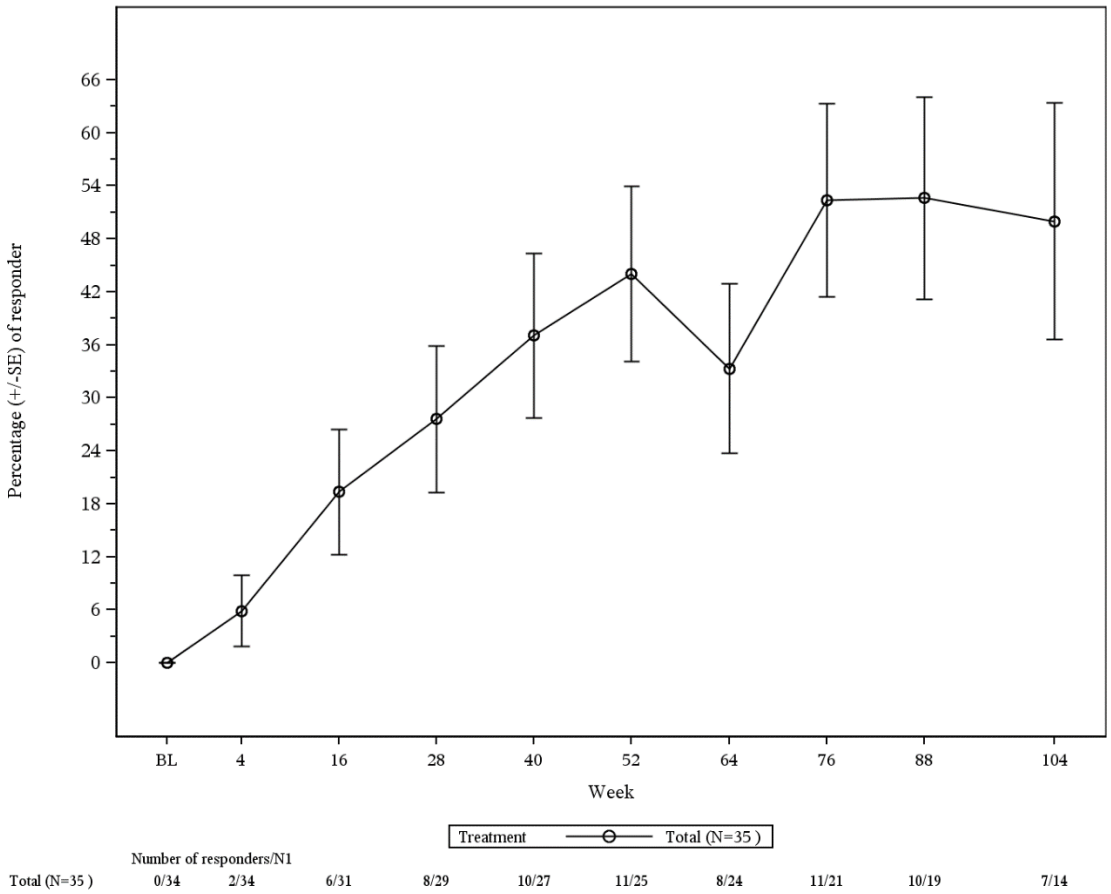
Abbreviations: BL = baseline; IGA = Investigator's Global Assessment; N = number of patients; SAF = safety analysis set; SE = standard error.
Note: N1 stands for number of patients with non-missing score at each visit.
Only data up to the first visit when patient received 300 mg q4w dose were included for analysis.
Source: /sasdata/Data/Production/BDM/R668/R668-AD/R668-AD-1434/2nd_Step_Analysis/Analysis_CSR/Programs/TFL/f_er.sas (fuhsuan.lin 01NOV2019 15:34 SAS Linux 9.4)

5.4.2.3 生後 6 か月以上 6 歳未満の被験者：R668-AD-1434 試験の各来院時での R668-AD-1539 試験 Part A からの変化

R668-AD-1539 試験 Part A から移行した 35 名のうち、R668-AD-1434 試験のベースラインで IGA スコアが 0 又は 1 であった被験者はいなかった。このベースラインの状況は、R668-AD-1539 試験 Part A ではベースラインで重度（IGA スコアが 4）の被験者がデュピルマブの単回投与のみを受けたこと、また R668-AD-1539 試験 Part A の最終投与と R668-AD-1434 試験のベースラインとの間の治験薬投与中

断期間の中央値が 37 日（範囲 : 29～70 日）であったことから、予測されたものであった（Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 Third-step analysis CSR [Post-text Table 4.2.4/2c]）。R668-AD-1434 試験で IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者は、Week 16 で 6/31 名（19.4%）、Week 52 で 11/25 名（44.0%）であった。その後の IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合はおおむね同程度であり、デュピルマブ投与による効果の持続が示された（図 20 及び Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 Third-step analysis CSR [Post-text Table 6.7.1.1/1c]）。Week 52 から Week 76 にかけて IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合に僅かな変動が認められたが、治験実施計画書に示した基準に合致する AD の寛解が得られたため Week 52 に治験薬投与を中断したものの、中断中に再燃したため治験薬投与を再開し、再度寛解が認められた被験者に起因するものであった（Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 Third-step analysis CSR [Section 4.1]、[Section 8.4.1]及び[Section 8.5]）。

図 20 - Proportion (±SE) of Participants Achieving IGA Score of 0 or 1 by Visit - ≥6 Months to <6 Years of Age (SAF - Participants Who Rolled Over from Study R668-AD-1539 Part A - Under R668-AD-1434 Protocol Amendment 3) - Study R668-AD-1434



Abbreviations: BL = baseline of OLE; IGA = Investigator's Global Assessment; N = number of patients; OLE = open-label extension; SAF = safety analysis set, SE = standard error.
Source: Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 Third-step analysis CSR Post-text Figure 6.7.1.1/1c.

6　有効性の全般的結論

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 の徴候及び症状に関する指標について、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、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。

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 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、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。

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。

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、海外試験の 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。

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 IAG, 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 schoolchildren. 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 NMH, 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-S76.

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. 2021b;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.
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, 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. 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会. 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. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. Exp Dermatol. 2001;10(1):11-8.
40. Chalmers JR, Schmitt J, Apfelbacher C, Dohil M, Eichenfield LF, Simpson EL, et al. Report from the third international consensus meeting to harmonise core outcome measures for atopic eczema/dermatitis clinical trials (HOME). Br J Dermatol. 2014;171(6):1318-25.
41. Barbier N, Paul C, Luger T, Allen R, De Prost Y, Papp K, et al. Validation of the Eczema Area and Severity Index for atopic dermatitis in a cohort of 1550 patients from the pimecrolimus cream 1% randomized controlled clinical trials programme. Br J Dermatol. 2004;150(1):96-102.
42. Charman CR, Venn AJ, Williams HC. The patient-oriented eczema measure: development and initial validation of a new tool for measuring atopic eczema severity from the patients' perspective. Arch Dermatol. 2004;140(12):1513-9.
43. Lewis-Jones MS, Finlay AY. The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use. Br J Dermatol. 1995;132(6):942-9.
44. Salek MS, Jung S, Brincat-Ruffini LA, MacFarlane L, Lewis-Jones MS, Basra MK, et al. Clinical experience and psychometric properties of the Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI), 1995-2012. Br J Dermatol. 2013;169(4):734-59.

45. Lewis-Jones MS, Finlay AY, Dykes PJ. The Infants' Dermatitis Quality of Life Index. Br J Dermatol. 2001:144(1):104-10.

8 付録

表 32 - Supplementary Analyses: Proportion of Participants with EASI-75 at Week 16 All Observed Data Regardless of Rescue Medication or Procedure Use by Treatment Group - ITT Population Study EFC16823

	Placebo (N=32)	Dupilumab (N=30)
Proportion of patients with EASI-75 at Week 16		
Responders	6 (18.8)	15 (50.0)
Non-responders	26 (81.3)	15 (50.0)
Imputed non-responder	0	1 (3.3)
OR, 95% CI vs. placebo[a]		4.9 (1.49, 16.28)
P-value vs. placebo[b]		0.0070
RRD (%), 95% CI vs. placebo[a]		31.9 (10.06, 53.74)

EASI: Eczema Area and Severity Index, EASI-75: ≥75% improvement from baseline EASI

[a] OR: odds ratio; RRD: response rate difference; derived from the Mantel-Haenszel estimator.

[b] 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).

All observed data regardless of rescue medication or procedure use or data is collected after study withdrawal, will be included

Participants with missing values at Week 16 will be counted as non-responders

Current data cutoff: [redacted]20[redacted]

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16823/CSR_01/REPORT/PGM/eff_resp_i_t_i.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_easi75_a_wk16_i_t_i.rtf (28MAR2022 13:14)