サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部ー臨床に関する概括評価

2.5 臨床に関する概括評価（小児気管支喘息）

Total number of pages: 202

目　　次

2.5 臨床に関する概括評価（小児気管支喘息） **1**

目　　次 **2**

表　目　次 **8**

図　目　次 **10**

略号と用語の定義 **13**

1　　製品開発の根拠 **16**

1.1　既承認の適応と本申請の予定する効能又は効果 16

1.2　背景及び根拠 18

1.2.1　疾患背景：6 歳以上 12 歳未満の小児における喘息 18

1.2.1.1　疫学及び臨床徴候 18

1.2.1.2　2 型炎症性喘息の病態生理学 19

1.2.2　現行の治療ガイドライン及び治療状況：6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者 20

1.2.2.1　現行の治療ガイドライン 20

1.2.2.2　バイオマーカーによる治療方針 21

1.2.2.3　アンメットメディカルニーズ：6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者 22

1.3　薬理学的分類及び作用機序 23

1.3.1　2 型炎症性喘息フェノタイプを有する集団の治療に対するデュピルマブ 23

1.4　喘息に対する臨床開発プログラム 24

1.5　規制当局との対面助言等の経緯 25

1.6　試験実施に対する COVID-19 の影響 26

2　　生物薬剤学に関する概括評価 **28**

3　　臨床薬理に関する概括評価 **29**

3.1　薬物動態 30

3.2　薬力学 31

3.3 薬物動態／薬力学の関係 32
3.4 免疫原性 33
3.5 臨床薬理に関する結論 34
4 有効性の概括評価 35
4.1 緒言 35
4.2 試験患者集団の選択 36
4.3 治験薬の用法・用量 36
4.4 有効性の評価 37
4.4.1 統計手法 39
4.4.1.1 EFC14153 試験 39
4.4.1.2 LTS14424 試験 main study 41
4.4.1.3 LTS14424 試験 Japan substudy 42
4.5 臨床試験プログラムの全ての地域への適用可能性 43
4.6 有効性の結果 43
4.6.1 試験対象集団（EFC14153 試験） 44
4.6.2 主要有効性評価項目及び重要な副次有効性評価項目の要約（EFC14153 試験） 48
4.6.2.1 2 型炎症バイオマーカーで特定した集団におけるデュピルマブによる重度喘息増悪の年間発生率の低下（EFC14153 試験） 52
4.6.2.2 デュピルマブによる肺機能の改善（EFC14153 試験） 59
4.6.3 デュピルマブによる喘息コントロールの改善（EFC14153 試験） 64
4.6.3.1 デュピルマブによる Week 24 における ACQ-7-IA で評価した喘息コントロールの改善（EFC14153 試験） 64
4.6.3.2 デュピルマブによる ACQ-7-IA の responder の割合の増加（EFC14153 試験） 66
4.6.3.3 デュピルマブによる 52 週間の治験薬投与期間中の loss of asthma control の年間発生率の低下（EFC14153 試験） 67
4.6.3.4 発作治療薬使用量のベースラインからの変化量（EFC14153 試験） 67
4.6.4 デュピルマブによる疾患特異的な生活の質の改善（EFC14153 試験） 68
4.6.4.1 デュピルマブによる Week 24 に PAQLQ(S)-IA で評価した喘息に関する生活の質の改善（EFC14153 試験） 68
4.6.4.2 デュピルマブによるPAQLQ(S)-IAで評価した喘息に関する生活の質で効果が認められた被験者の割合の増加（EFC14153 試験） 68
4.6.4.3 その他の患者報告アウトカム（EFC14153 試験） 69

4.6.5 LTS14424 試験 main study におけるデュピルマブによる最長 52 週間の持続的な有効性 69
4.6.6 LTS14424 試験 Japan substudy における日本人被験者での有効性の要約 70
4.6.6.1 試験対象集団（LTS14424 試験 Japan substudy） 70
4.6.6.2 2型炎症を有する被験者におけるデュピルマブによる気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合の改善（LTS14424 試験 Japan substudy） 79
4.6.6.3 2 型炎症バイオマーカーで特定した集団における重度喘息増悪 82
4.6.6.4 デュピルマブによる喘息コントロールの改善（LTS14424 試験 Japan substudy） 84
4.6.6.5 重度喘息増悪の年間発生率と気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量との関連性 92
4.6.7 成人及び思春期の喘息患者との有効性の比較 94
4.6.7.1 小児及び成人・思春期の集団における臨床的特徴 94
4.6.7.2 小児及び成人・思春期の集団におけるデュピルマブの有効性 95
4.6.7.3 デュピルマブによる全年齢層での 2 型炎症バイオマーカー値の低下 105
4.6.7.4 集団間で比較した有効性の総括 106
4.6.8 バイオマーカーで定義した部分集団解析：血中好酸球数及び FeNO に基づくデュピルマブに反応性を示す集団の独立した特定 107
4.6.8.1 ベースラインの 2 型炎症バイオマーカー別の治療効果 108
4.6.8.2 交互作用の検定による血中好酸球数と FeNO の独立した予測能 113
4.6.8.3 ベースラインの血中好酸球数及び FeNO：重度喘息増悪の年間発生率及び肺機能低下の独立したバイオマーカー（ベースラインの血中好酸球数及び FeNO の区分に基づき 4 分割した解析） 118
4.6.8.4 ベースラインの血中好酸球数及び FeNO の両方によるデュピルマブに反応性を示す患者の特定 122
4.6.8.5 コントロール不良の中等症から重症の喘息患者のプラセボ群における FeNO のバイオマーカーとしての FeNO の 52 週間にわたる安定性 122
4.6.8.6 バイオマーカーで定義した解析の総括 122
4.7 部分集団及び特別な状況下における有効性 123
4.7.1 人口統計学及び疾患 123
4.7.1.1 日本人被験者における有効性 123
4.7.2 抗薬物（デュピルマブ）抗体及び有効性 124
4.8 有効性に関する考察と結論 124
5 安全性の概括評価 130
5.1 緒言 130
5.2 安全性評価計画 130

5.3 試験対象集団の定義 133
5.4 試験における曝露状況 133
5.4.1 EFC14153 試験 133
5.4.2 LTS14424 試験 main study 134
5.4.3 LTS14424 試験 Japan substudy 134
5.5 試験における有害事象 134
5.5.1 EFC14153 試験 134
5.5.1.1 治験薬投与下で発現した有害事象の概要 134
5.5.1.2 治験担当医師判定による治験薬との因果関係が否定できない有害事象 138
5.5.1.3 治験薬投与下で発現した有害事象の重症度 139
5.5.1.4 死亡 139
5.5.1.5 重篤な有害事象 139
5.5.1.6 治験薬投与中止に至った有害事象 140
5.5.1.7 特に注目すべき有害事象及び特定有害事象グループ事象 141
5.5.2 LTS14424 試験 main study 146
5.5.3 LTS14424 試験 Japan substudy 148
5.5.4 デュピルマブと関連性のある有害事象 149
5.6 臨床検査データ、バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 152
5.6.1 EFC14153 試験 152
5.6.2 LTS14424 試験 main study 153
5.6.3 LTS14424 試験 Japan substudy 153
5.7 部分集団及び特別な状況下における安全性 153
5.7.1 人口統計学及び疾患 153
5.7.1.1 日本人被験者における安全性 154
5.7.2 薬物相互作用 154
5.8 過量投与 154
5.9 依存性又は薬物乱用 155
5.10 反跳現象 155
5.11 市販後の使用経験 155
5.11.1 世界におけるファーマコビジランスデータ 155

5.11.2 日本における成人及び思春期の喘息患者に対する製造販売後調査 155

5.12 安全性に関する考察及び結論 156

6 用法・用量の設定根拠 159

6.1 海外での 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者に対する用法・用量の設定根拠 159

6.1.1 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者におけるデュピルマブ 100 mg q2w 及び 200 mg q2w の用法・用量 160

6.1.2 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者におけるデュピルマブ 300 mg q4w の用法・用量 162

6.1.2.1 デュピルマブ 300 mg q4w 投与が有効かつ安全な曝露量と重なることを示す薬物動態モデル 164

6.1.2.2 デュピルマブ 100 mg/200 mg q2w 投与と 300 mg q4w 投与で同程度の有効性反応が予測された PK/PD 解析 168

6.1.2.3 LTS14424 試験 main study で得られたデュピルマブ 300 mg q4w 投与の安全性及び有効性に関する補足的なデータ 169

6.1.2.4 6 歳以上 12 歳未満の小児アトピー性皮膚炎患者に対するデュピルマブ 300 mg q4w 投与の安全性に関する補足的情報 169

6.2 日本での 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者における申請用法・用量の設定根拠 170

6.2.1 喘息の合併症を有する日本人小児アトピー性皮膚炎患者から得られた補足的な安全性情報 171

6.3 結論 171

7 ベネフィットとリスクに関する結論 173

7.1 治療の背景 173

7.1.1 疾患又は症状 173

7.1.2 現行の治療 173

7.2 ベネフィット 174

7.3 リスク 176

7.4 ベネフィット・リスク評価 178

7.4.1 2 型炎症を伴う小児喘息患者におけるベネフィット・リスク 178

7.4.2 2 型炎症を伴う小児及び成人・思春期の喘息患者集団における有効性 178

7.4.3 用法・用量の選択を支持するベネフィット・リスク 179

7.4.4 ベネフィット・リスクに関する追加の検討及び結論 181

8 参考文献 183

9 補遺 190

表 目 次

表 1 - Baseline demographic and disease characteristics - Type 2 inflammatory asthma phenotype and Baseline blood eosinophils >=0.3 Giga/L populations from EFC14153 study 46

表 2 - Summary of the primary and selected secondary endpoints in the hierarchical testing procedure for both EU and US - Study EFC14153 49

表 3 - Annualized rate of severe exacerbation events during the 52-week treatment period of EFC14153 study - Efficacy populations defined by type 2 biomarkers 53

表 4 - Patients disposition - Study LTS14424 Japan substudy 72

表 5 - Demographics and participant characteristics at baseline - Enrolled population - Study LTS14424 Japan substudy 74

表 6 - Disease and other characteristics at baseline - Enrolled population - Study LTS14424 Japan substudy 76

表 7 - Primary analysis: Change from baseline in pre-bronchodilator percent predicted FEV_1 (%) at Week 12 - ITT population - Study LTS14424 Japan substudy 80

表 8 - Analysis of annualized event rate of severe exacerbation during the 52-week treatment period - ITT population - Study LTS14424 Japan substudy 83

表 9 - Change from baseline in ACQ-7-IA up to Week 52 - ITT population - Study LTS14424 Japan substudy 85

表 10 - Type 2 biomarker interaction analysis: P values of testing treatment-by-biomarker interaction effect on the annualized rate of severe exacerbation during the 52-week treatment period - ITT population – Study EFC14153 114

表 11 - Type 2 biomarker interaction analysis: P values of testing treatment-by-biomarker interaction effect on the change from baseline in pre-bronchodilator % predicted FEV_1 at Week 12 - ITT population – Study EFC14153 115

表 12 - Type 2 biomarker interaction analysis: P values of testing treatment-by-biomarker interaction effect on the annualized rate of severe exacerbation during the 52-week treatment period - ITT population of EFC13579 study (adult/adolescent) 116

表 13 - Type 2 biomarker interaction analysis: P values of testing treatment-by-biomarker interaction effect on the change from baseline in pre-bronchodilator % predicted FEV_1 at Week 12 - ITT population of EFC13579 study (adult/adolescent) 117

表 14 - 特に注目すべき有害事象及び特定有害事象グループ事象の検索基準 132

表 15 - Overview of adverse event profile: Treatment-emergent adverse events - Safety population - Study EFC14153 135

表 16 - Number (%) of patients with TEAE(s) by Primary SOC - Safety population - Study EFC14153 137

表 17 - Number (%) of patients with TEAE(s) that occurred with a frequency >=5% in any treatment group by primary SOC and PT - Safety population - Study EFC14153 137

表 18 - Number (%) of patients with treatment-emergent SAEs by Primary SOC and PT - Safety population - Study EFC14153 139

表 19 - Number (%) of patients with TEAE(s) leading to permanent treatment discontinuation by Primary SOC and PT - Safety population - Study EFC14153 141

表 20 - Number (%) of patients with treatment-emergent AESIs and other selected AE grouping events by category - Safety population - Study EFC14153 142

表 21 - Model-predicted and observed steady state exposure in serum of dupilumab in children 6 to <12 years of age, and adults and adolescents with asthma 166

表 22 - Subgroup Analysis: Summary of treatment effect on change from baseline in pre-bronchodilator FEV_1 (L) at Week 12 by baseline biomarker in EFC13579 study - ITT population of EFC13579 study 194

図　目　次

図 1 - Forest plot of relative risk in annualized event rate of severe exacerbation during 52-week treatment by different populations of EFC14153 study 54

図 2 - Sensitivity analysis: Forest plot of relative risk in annualized event rate of severe exacerbation by analysis methods - Type 2 inflammatory asthma phenotype population and baseline blood eosinophils >=0.3 Giga/L population of EFC14153 study 55

図 3 - Subgroup analysis: forest plot of relative risk in annualized rate of severe exacerbation during the 52-week treatment period by baseline ICS dose level - Type 2 inflammatory asthma phenotype and baseline blood eosinophils >=0.3 Giga/L populations - Study EFC14153 58

図 4 - Plot of LS mean change from baseline in % predicted pre-BD FEV1 over time (MMRM including measurements up to Week 52) in EFC14153 study - Efficacy populations defined by type 2 biomarkers .. 60

図 5 - Forest plot of summary of change from baseline in pre-bronchodilator % predicted FEV1 at Week 12 by different populations of EFC14153 study 61

図 6 - Subgroup analysis: Forest plot of summary of change from baseline in pre-bronchodilator % predicted FEV1 at Week 12 by baseline ICS dose level – Type 2 inflammatory asthma phenotype and baseline eosinophils >=0.3 Giga/L population - Study EFC14153 63

図 7 - Plot of LS mean change from baseline in ACQ-7-IA over time (MMRM including measurements up to Week 52) in EFC14153 study - Efficacy populations defined by type 2 biomarkers 66

図 8 - Plot of mean change from baseline in pre-bronchodilator percent predicted FEV_1 (%) up to Week 52 - ITT population - Study LTS14424 Japan substudy 81

図 9 - Plot of mean change from baseline in ACQ-7-IA up to Week 52 - ITT population - Study LTS14424 Japan substudy 90

図 10 - Plot of mean change from baseline in ACQ-5-IA up to Week 52 - ITT population - Study LTS14424 Japan substudy 91

図 11 - Scatter plot of annualized rate of severe exacerbation events during the 52-week treatment period vs change in % predicted pre-BD FEV_1 at Week 12 by treatment group - Type 2 inflammation population (EFC14153 and LTS14424 Japan substudy) 93

図 12 - Forest plot of relative risk in annualized rate of severe exacerbation events during the 52-week treatment period of EFC14153 (pediatric) and EFC13579 (adult/adolescent) studies - Efficacy populations defined by type 2 biomarkers 96

図 13 - Forest plot of summary of change from baseline in pre-bronchodilator % predicted FEV_1 at Week 12 of EFC14153 (pediatric) and EFC13579 (adult/adolescent) studies - Efficacy populations defined by type 2 biomarkers 98

図 14 - Subgroup analysis: Forest plot of relative risk in annualized rate of severe exacerbation events during the 52-week treatment period by baseline blood eosinophil (</>=0.15 Giga/L) and FeNO (</>=20 ppb) - ITT Population – Study EFC14153 101

図 15 - Subgroup Analysis: Forest plot of summary of change from baseline in pre-bronchodilator % predicted FEV1 at Week 12 by baseline blood eosinophil (</>=0.15 Giga/L) and FeNO (</>=20 ppb) - ITT Population – Study EFC14153 102

図 16 - Subgroup analysis: Forest plot of relative risk in annualized event rate of severe exacerbation by baseline biomarker in EFC13579 (adult/adolescent) study - ITT population 103

図 17 - Subgroup Analysis: Forest plot of summary of change from baseline in pre-bronchodilator FEV_1 (L) at Week 12 by baseline biomarker in EFC13579 study - ITT population 104

図 18 - On-treatment analysis: Mean (+/-SE) of FeNO (ppb) over time - Safety population - Study EFC14153 105

図 19 - On-treatment analysis: Mean (+/-SE) of FeNO (ppb) over time - Exposed population – Study EFC13579 (adult/adolescent) 106

図 20 - Subgroup analysis: Forest plot of relative risk in annualized event rate of severe exacerbation by baseline biomarker- ITT population - Study EFC14153 110

図 21 - Subgroup analysis: Forest plot of summary of change from baseline in pre-bronchodilator % predicted FEV_1 at Week 12 by baseline biomarker- ITT population - Study EFC14153 111

図 22 - Subgroup analysis: Forest plot of summary of change from baseline in pre-bronchodilator % predicted FEV_1 at Week 12 by baseline biomarker in EFC13579 (adult/adolescent) study - ITT population 112

図 23 - Bar plot of annualized event rate of severe exacerbation by quadrant subgroups defined by baseline blood eosinophil (</>=0.15 Giga/L) and FeNO (</>=20 ppb) - ITT population - Study EFC14153 120

図 24 - Bar plot of LS mean change from baseline in pre-bronchodilator % predicted FEV_1 at Week 12 by quadrant subgroups defined by baseline blood eosinophil (</>=0.15 Giga/L) and FeNO (</>=20 ppb) - ITT population - Study EFC14153 121

図 25 - Forest plot of relative risk ratio of all common TEAEs (PT >= 1%) - dupilumab versus placebo - Safety population 150

図 26 - Subgroup analysis: Forest plot of relative risk in annualized rate of severe exacerbation events during the 52-week treatment period by body weight - Type 2 inflammatory asthma phenotype population and baseline eosinophils >=0.3 Giga/L population - Study EFC14153 161

図 27 - Subgroup analysis: Forest plot of summary of change from baseline in pre-bronchodilator % predicted FEV_1 at Week 12 by baseline weight group - Type 2 inflammatory asthma phenotype population and baseline eosinophils >=0.3 Giga/L population - Study EFC14153 162

図 28 - Box-plot of dupilumab C_{trough} at steady state by age, treatment and body weight groups in children 6 to <12 years of age, adults and adolescents with asthma 167

図 29 - Box-plot of dupilumab C_{max} at steady state by age, treatment and body weight groups in children 6 to <12 years of age, adults and adolescents with asthma 167

図 30 - On-treatment analysis: Mean percent change (+/-SE) from baseline in TARC (ng/L) over time - Safety population - Study EFC14153 190

図 31 - On-treatment analysis: Mean percent change (+/-SE) from baseline in TARC over time - Exposed population - Study EFC13579 (adult/adolescent) 191

図 32 - On-treatment analysis: Median percent change (with interquartile range) from baseline in total IgE over time - Safety population - Study EFC14153 192

図 33 - On-treatment analysis: Median percent change (with interquartile range) from baseline in total IgE over time - Exposed population - Study EFC13579 (adult/adolescent) 193

図 34 - Kaplan-Meier plot of time to first severe exacerbation event during the treatment period - ITT population (LTS14424 Japan substudy) 196

図 35 - Scatter plot of annualized rate of severe exacerbation events during the 52-week treatment period versus change from baseline in % predicted pre-bronchodilator FEV_1 at Week 12 – ITT population (EFC13579) 197

図 36 - Scatter plot of annualized rate of severe exacerbation events during the 52-week treatment period versus change from baseline in % predicted pre-bronchodilator FEV_1 at Week 12 by treatment group - ITT population (EFC13579) 198

図 37 - Scatter plot of annualized rate of severe exacerbation events during the 52-week treatment period versus change from baseline in % predicted pre-bronchodilator FEV_1 at Week 12 - ITT population (EFC14153) 199

図 38 - Scatter plot of annualized rate of severe exacerbation events during the 52-week treatment period versus change from baseline in % predicted pre-bronchodilator FEV_1 at Week 12 by treatment group - ITT population (EFC14153) 200

図 39 - Scatter plot of annualized rate of severe exacerbation events during the 52-week treatment period versus change from baseline in % predicted pre-bronchodilator FEV_1 at Week 12 by treatment group - Type 2 inflammation population (EFC13579) 201

図 40 - Scatter plot of annualized rate of severe exacerbation events during the 52-week treatment period versus change from baseline in % predicted pre-bronchodilator FEV_1 at Week 12 by treatment group - Type 2 inflammation population (EFC14153) 202

略号と用語の定義

ACQ-5-IA:	Asthma Control Questionnaire – Interviewer Administered-5-items
ACQ-7-IA:	Asthma Control Questionnaire – Interviewer Administered-7-items
ACQ-IA:	Asthma Control Questionnaire – Interviewer Administered
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
ADR:	adverse drug reaction／デュピルマブと関連性のある有害事象
AE:	adverse event／有害事象
AESI:	adverse event of special interest／特に注目すべき有害事象
ALT:	alanine aminotransferase／アラニンアミノトランスフェラーゼ
ATS:	American Thoracic Society／米国胸部学会
BCG:	Bacillus Calmette-Guérin
$C_{average}$:	average concentration over the event observation period／イベント観察期間中の平均濃度
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
COPD:	chronic obstructive pulmonary disease／慢性閉塞性肺疾患
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
CSU:	chronic spontaneous urticaria／特発性の慢性蕁麻疹
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
DBP:	diastolic blood pressure／拡張期血圧
EC:	European Community
eCRF:	electronic case report form／電子症例報告書
EMA:	European Medicines Agency／欧州医薬品庁
EoE:	eosinophilic esophagitis／好酸球性食道炎
EQ-5D-Y:	EuroQol 5-dimensional questionnaire youth／EuroQol グループの小児用健康アンケート 5 項目
EQ-VAS:	EuroQol visual analogue scale／EuroQol グループのビジュアルアナログスケール
E-R:	exposure-response／曝露－反応
ERS:	European Respiratory Society／欧州呼吸器学会
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

$FEF_{25-75\%}$:	forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity／最大中間呼気流速
FeNO:	fractional exhaled nitric oxide／呼気一酸化窒素
FEV_1:	forced expiratory volume in one second／1 秒量
FVC:	forced vital capacity／努力肺活量
GCP:	Good Clinical Practice／医薬品の臨床試験の実施の基準
GINA:	Global Initiative for Asthma／国際喘息ガイドライン
HLGT:	high level group term／高位グループ語
HLT:	high level term／高位語
HR:	heart rate／心拍数
HRQoL:	health-related quality of life／健康関連の生活の質
ICH:	International Conference for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use／医薬品規制調和国際会議
ICS:	inhaled corticosteroid／吸入ステロイド薬
IgE:	immunoglobulin E／免疫グロブリン E
IgG:	immunoglobulin G／免疫グロブリン G
IL-13:	interleukin-13／インターロイキン-13
IL-4:	interleukin-4／インターロイキン-4
IL-4Rα:	interleukin-4 receptor alpha subunit／インターロイキン-4 受容体αサブユニット
IL-5:	interleukin-5／インターロイキン-5
ITT:	intent-to-treat
JPGL:	Japanese Pediatric Guideline for the Treatment and Management of Asthma／小児気管支喘息治療・管理ガイドライン
LABA:	long-acting beta2-agonist／長時間作用性 β 2 刺激薬
LAMA:	long-acting muscarinic antagonist／長時間作用性抗コリン薬
LLT:	lowest level term／下層語
LOAC:	loss of asthma control
LTRA:	leukotriene receptor antagonist／ロイコトリエン受容体拮抗薬
MCID:	minimal clinically important difference／臨床的に重要な最小変化量
MedDRA:	Medical Dictionary for Regulatory Activities／国際医薬用語集
MMRM:	mixed-effect model with repeated measures
NAb:	neutralizing antibody／中和抗体
NHLBI:	National Heart, Lung, and Blood Institute／米国国立心臓肺血液研究所
OCS:	oral corticosteroids／経口ステロイド薬
OLE:	open-label extension／非盲検延長
OR:	odds ratio／オッズ比
PACQLQ:	Pediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire
PAQLQ(S)-IA:	Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire with Standardized Activities-Interviewer Administered
PBRER:	Periodic Benefit Risk Evaluation Report
PCSA:	potentially clinically significant abnormality
PD:	pharmacodynamic(s)／薬力学
PFP:	pre-filled pen／プレフィルドペン
PFS-S:	pre-filled syringe with safety system／安全装置付きプレフィルドシリンジ
PK:	pharmacokinetic(s)／薬物動態

PMDA:	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency／医薬品医療機器総合機構
PMM-MI:	pattern mixture model - multiple imputation
PN:	prurigo nodularis／結節性痒疹
Pop PK:	population pharmacokinetics／母集団薬物動態
PRQLQ-IA:	Pediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire-Interviewer Administered
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
RSV:	respiratory syncytial virus／RS ウイルス
SAE:	serious adverse event／重篤な有害事象
SAP:	statistical analysis plan／統計解析計画書
SBP:	systolic blood pressure／収縮期血圧
SCS:	systemic corticosteroid／全身性ステロイド薬
SD:	standard deviation／標準偏差
SMQ:	standardized MedDRA query／MedDRA 標準検索式
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
TEAE:	treatment-emergent adverse event／治験薬投与下で発現した有害事象
ULN:	upper limit of normal／基準範囲上限
VAS:	visual analogue scale／ビジュアルアナログスケール

1　製品開発の根拠

本承認申請資料の目的は以下のとおりである。

- 中等症から重症の気管支喘息（以下、喘息）を有する 6 歳以上 12 歳未満の小児患者におけるデュピルマブ（遺伝子組換え）（以下、デュピルマブ）の安全性及び有効性に関するデータを提示すること。
- 日本における 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者に対する用法・用量の設定根拠を、海外で承認された 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者に対する用法･用量の設定根拠に基づき示すこと。6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者に対する海外の承認時用法･用量及び日本の申請用法･用量を以下に示す。
  - 海外の承認時用法・用量：
    - 体重が 15 kg 以上 30 kg 未満の小児：100 mg q2w 又は 300 mg q4w
    - 体重が 30 kg 以上 60 kg 未満の小児 : 200 mg q2w 又は 300 mg q4w（米国では 200 mg q2w のみ）
    - 体重が 60 kg 以上の小児：200 mg q2w
  - 日本の申請用法・用量：
    - 体重が 15 kg 以上 30 kg 未満の小児：300 mg q4w
    - 体重が 30 kg 以上の小児：200 mg q2w

なお、100 mg q2w の用法･用量に安全性の懸念等はないが、100 mg 製剤は世界全体で販売を中止し、対応する 100 mg q2w の用法・用量も承認を取り下げている。

1.1　既承認の適応と本申請の予定する効能又は効果

デュピルマブは IL-4Rα 拮抗薬であり、現在は以下の効能・効果で承認されている。

- 喘息：
  - 米国では、好酸球性又は OCS 依存性の中等症から重症の 6 歳以上の喘息患者に対する追加維持療法として用いる(1)。
  - EU では、高用量 ICS を含む併用維持療法でコントロール不十分で、血中好酸球増加及び／又は FeNO 高値を特徴とする 2 型炎症を伴う重症の成人及び 12 歳以上の思春期の喘息患者に対する追加維持療法、並びに中用量から高用量の ICS を含む併用維持療法でコントロ

ール不十分で、血中好酸球増加及び／又は FeNO 高値を特徴とする 2 型炎症を伴う重症の 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者に対する追加維持療法として用いる。

- アトピー性皮膚炎：
  - 米国では、外用薬でコントロール不十分又は外用薬の使用が推奨されない中等症から重症の生後 6 か月以上の AD 患者に対する治療に用いる。
  - EU では、全身療法が適用となる中等症から重症の成人及び 12 歳以上の思春期の AD 患者、並びに全身療法が適用となる重症の生後 6 か月以上 11 歳以下の小児 AD 患者に対する治療に用いる。
- 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎：
  - 米国では、コントロール不十分な成人及び 12 歳以上の思春期の CRSwNP 患者に対する追加維持療法として用いる。
  - EU では、SCS 及び／又は手術による治療では十分な疾患コントロールが得られない重症の成人 CRSwNP 患者に対する鼻噴霧ステロイド薬への追加療法として用いる。
- 好酸球性食道炎：
  - 米国では、体重 15 kg 以上の 1 歳以上の EoE 患者に対する治療に用いる。
  - EU では、従来の薬物療法でコントロール不十分、薬物療法に不耐性、又は薬物療法の対象とならない成人及び体重 40 kg 以上の 12 歳以上の思春期の EoE 患者に対する治療に用いる。
- 結節性痒疹：
  - 米国では、成人の PN 患者に対する治療に用いる。
  - EU では、全身療法が適用となる中等症から重症の成人 PN 患者に対する治療に用いる。
- 慢性閉塞性肺疾患：
  - 米国では、好酸球性フェノタイプを有するコントロール不十分な成人 COPD 患者に対する追加維持療法として用いる。
  - EU では、血中好酸球増加を特徴とするコントロール不十分な成人 COPD 患者に対する ICS、LABA 及び LAMA との併用、又は LABA 及び LAMA との併用（ICS が適用ではない場合）で追加維持療法として用いる。

日本では、デュピルマブは以下の効能・効果で承認されている。

- 既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎（成人：2018 年 1 月承認、生後 6 か月以上の小児：2023 年 9 月承認）

- 気管支喘息(既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る)（成人及び 12 歳以上の小児：2019 年 3 月承認）
- 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（既存治療で効果不十分な患者に限る）（成人：2020 年 3 月承認）
- 既存治療で効果不十分な結節性痒疹（成人：2023 年 6 月承認）
- 既存治療で効果不十分な特発性の慢性蕁麻疹（成人及び 12 歳以上の小児：2024 年 2 月承認）
- 慢性閉塞性肺疾患（既存治療で効果不十分な患者に限る）（成人：2025 年 3 月承認）

本申請では、デュピルマブの既承認の喘息の適応について、効能・効果の「気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る）」に変更はなく、6 歳以上 12 歳未満の小児に対する用法・用量を追加する。

1.2 背景及び根拠

1.2.1 疾患背景：6 歳以上 12 歳未満の小児における喘息

1.2.1.1 疫学及び臨床徴候

喘息は小児期によくみられる慢性疾患で、米国では小児の 8%超(2)、欧州では小児の 9%超(3)が喘息に罹患していると報告されており、世界全体での有症率は約 12%と推定されている(4)。米国及び西欧では、喘息患者の 3 分の 1 超が中等症から重症と判定されており、約 20%が中等症、約 19%が重症と判定されている(5)。

日本で実施された小児を対象とした大規模調査結果として、2012 年の西日本小学児童を対象とした調査では、6～12 歳の喘息有症率は 4.7%であった(6)。2015 年の全国学校調査では、6～8 歳の喘息（喘鳴）の有症率は 10.2%であった(7)。日本小児アレルギー学会疫学委員会により 2 年ごとに実施されている喘息重症度分布経年推移に関する多施設検討（2018 年度報告）では、小児喘息患者の内訳は中等症持続型喘息が約 10%～20%、重症持続型喘息が 10%未満と報告されている(8)。

小児期の喘息は、慢性疾患に関連する学校欠席の主な原因の一つであり(9)、標準学力テストの成績を含む学業成績の低下に関連している(10)(11)。さらに、小児期の喘息は保護者の欠勤日数や賃金に関係するため(12)(13)、保護者の仕事の生産性に影響を与える可能性がある。

喘息は慢性気道炎症と多くの場合は可逆性の気流制限を特徴とする複雑で多様な疾患である(14)。症状には喘鳴、息切れ、胸苦しさ及び咳などがあり、これらの症状は時間とともに変化し、その強度も変化する。ほとんどの小児喘息患者は症状が十分にコントロールされた軽症喘息であるが、西欧の小児喘息患者の 3 分の 1 超はコントロール不良の喘息である(15)。日本では、小児喘息患者の約 15%～50%がコントロール不良の症状を有していると報告されている(16)。喘息増悪は喘息に関連する合併症及び症状の併発率や死亡率の上昇の主な原因であり、急性気管支収縮の発作を特徴とする。小児期

は肺の成長と発達にとって重要な時期であり、コントロール不良の喘息は肺機能の成長と低下における異常を発生させ、若年期での固定性の気流閉塞又はCOPDの発症につながる可能性がある(17)(18)(19)。

コントロール不良の持続型喘息を有する小児は、生命を脅かす増悪、高い症状負荷、薬剤関連の副作用など更なる悪影響のリスクが高くなる。中等症から重症の小児喘息患者は、軽症の小児喘息患者よりもHRQoLが著しく低く(20)(21)(22)(23)、喘息に関連する医療費の大部分を占めている(23)(24)(25)。患児の学校欠席や保護者の欠勤など、喘息に関連する間接的な影響もかなり多い(21)(26)。

小児喘息患者は他の併存疾患を抱えていることが多く(27)、それがQoLに影響を与えることがある。一般的には、小児期の喘息はAD、アレルギー性鼻炎、食物アレルギー及びアレルギー感作など他のアトピー性疾患と関連している(22)。小児喘息患者では肥満状態も多く見られ、喘息の病態進行に影響を与える可能性がある(28)。また、喘息を有しない小児と比較して、小児喘息患者は不安やうつ病の発症率が高いなど、より頻繁に精神疾患を経験する(29)。

1.2.1.2　2型炎症性喘息の病態生理学

喘息は様々な環境的及び内因性要因を伴う複雑な疾患であるが、小児における最も一般的な要因は2型炎症である(30)。

喘息はこれまで、アレルゲンに曝されると喘息症状を発症する個々の素因に基づき、外因性（アレルギー性）又は内因性（非アレルギー性）に分類されていた。最近では、喘息の分類は細胞炎症のパターン、特に気道又は喀痰中の好酸球数の増加の有無に焦点が当てられ、好酸球性喘息及び非好酸球性喘息と疾患の特徴につながる分類名が用いられている。喘息の病態生理学に関する理解は、喘息のエンドタイプに特異的に作用する標的治療薬の開発とともに深まっている。これにより喘息の分類名と診断方法が進歩し、現在では複数の専門学会ガイドラインで「2型炎症性喘息」及び「非2型炎症性喘息」という分類名が使用され、医師が特定の患者にとって最適な治療法を決定できるようになってきている(14)(31)。2型炎症は治療に直結するため、日本でも気道や肺の2型炎症が注目されており、2型炎症を評価する重要性と結果の解釈を支持するエビデンスについての認識を高めるために臨床ガイドラインが公表されている。

2型炎症は、小児喘息患者の約80%(30)及び成人喘息患者の過半数(32)に認められる。2型炎症の過程には、2型ヘルパーT細胞や2型自然リンパ球細胞の活性化の下流効果が関与している。これはsignature cytokineであるIL-4、IL-5及びIL-13の放出を特徴とする(33)。これらのサイトカインは、T細胞、肥満細胞、好塩基球、好酸球及びIgE産生形質細胞を含む炎症細胞の活性化及び増殖を引き起こす。これらの細胞の多くが気管支粘膜に浸潤し、更に炎症性サイトカイン及びケモカインを放出する(34)(35)。

2型炎症性サイトカインであるIL-4、IL-5及びIL-13が増加することにより、2型炎症性喘息の典型的な症状の多くが引き起こされ、2型炎症性喘息に関連するバイオマーカーが亢進される。これらのバイオマーカーには、血中及び喀痰中の好酸球数、FeNO並びに血清中IgEが含まれる(14)(36)(37)。IL-4はT細胞分化の中心因子と考えられており、2型炎症性サイトカイン及びケモカインの産生を誘導する(38)(39)。IL-5は好酸球の産生及び活性化を促進することで2型炎症に関与している(40)。IL-4及びIL-13はいずれもB細胞でのIgGからアレルゲン特異的IgEへのクラススイッチに関与する。また、こ

れらはいずれも肥満細胞及び好酸球の活性化、並びにエオタキシン-3 値の上昇を介して好酸球の組織への浸潤に関与する(40)。IL-13 は杯細胞過形成、粘液産生及び気道過敏性に関与している(41)(42)。さらに、IL-13 は誘導型一酸化窒素合成酵素の遺伝子発現を亢進させ、それによって呼吸上皮からの一酸化窒素の放出が増加することから、FeNO の上皮気道炎症の指標としての役割が支持される(14)(43)。

1.2.2 現行の治療ガイドライン及び治療状況：6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者

1.2.2.1 現行の治療ガイドライン

小児における喘息管理の主な目標は、治療に伴う副作用の可能性とのバランスを取りながら、症状のコントロール、肺機能の最適化、及び喘息増悪の減少又は消失を達成することである。また、小児期の喘息の治療は、コントロール不良の状態が持続する場合に不可逆性の気流制限につながり得る慢性的な炎症の軽減を目的としている。6 歳以上 12 歳未満の小児における喘息の管理について、GINA では、基礎的な症状の頻度と程度を反映して各ステップ（ステップ 1～5）で長期管理薬を段階的に調整して使用する段階的治療法に重点を置いている。主要な長期管理薬は ICS であり、追加の長期管理薬には LABA、LTRA 又は LAMA が含まれる。短時間作用性 β2 刺激薬は、必要に応じて発作治療薬として用いる。ステップ 4 及び 5 の治療基準を満たす小児は、喘息症状を日常的に経験している。GINA 2020 のステップ 4 の基本治療には中用量 ICS と LABA の併用療法、他の治療の選択肢には高用量 ICS による単独療法又は基本治療と 2 剤目の長期管理薬の併用療法が含まれ、ステップ 5 の基本治療には高用量 ICS と LABA の併用療法が含まれる。これらの治療法でも喘息のコントロール不良が続く小児に対しては、ステップ 5 で追加の併用療法の選択肢として、SCS、通年性吸入抗原に対して陽性（皮膚検査又は in vitro 反応が陽性）を示す中等症から重症（米国）又は重症（EU）の持続型喘息の患者に対する抗 IgE 抗体薬（オマリズマブ）、血中好酸球数の増加が認められる患者に対する抗 IL-5 抗体薬（メポリズマブ及びベンラリズマブ）がある(14)。

日本では、6 歳以上 15 歳以下の喘息患者に対する薬物療法計画は、喘息の重症度に基づく 4 つの治療ステップに分類されている。治療ステップ 1 では、長期管理薬による基本治療は含まれない。喘息の基本治療として治療ステップ 2 から低用量 ICS を投与する。治療ステップ 3 は重症度が中等症持続型に該当する喘息の治療であり、6 歳以上では低用量 ICS と LABA の併用療法又は中用量 ICS による単独療法を基本治療とする。治療ステップ 4 は重症度が重症持続型に該当する喘息の治療であり、6 歳以上では中用量 ICS と LABA の併用療法又は高用量 ICS による単独療法を基本治療とする。また、LTRA 及びテオフィリン徐放製剤の併用を考慮する。基本治療でコントロール良好とならない場合、治療ステップ内の別の治療への変更又は次の治療ステップに進むことが考慮される(17)(44)。日本では、6 歳以上の喘息患者に対して抗 IgE 抗体薬（オマリズマブ）及び抗 IL-5 抗体薬（メポリズマブ及びベンラリズマブ）が承認されており、それぞれ IgE 値の上昇又は血中好酸球数の増加が認められる患者において中用量 ICS と LABA の併用療法又は高用量 ICS による基本治療と併用する追加治療として用いることができる。

高用量 ICS 及び SCS は全身性の副作用や身長抑制が知られているため、日本及び海外のガイドラインでは喘息コントロールを維持するための ICS 及び SCS は最小有効量で用いることを推奨している(14)(17)。ICS によって喘息増悪の予防ができ、肺機能を維持できるという強固なエビデンスがある一方で、小児において ICS を中用量から高用量に増量することによる臨床的ベネフィットの付加価値を支持するデータはほとんどなく(45)(46)、線形成長に悪影響を与える可能性がある(47)(48)。小児における高用量 ICS の長期使用は、成長への影響に加えて、骨代謝や副腎機能にも悪影響を与える可能性がある(45)。これらの有害な作用に加えて、SCS の短期間の使用は急性の気分変化や睡眠障害と関連している(46)。したがって、特に小児では薬剤関連の副作用が生涯にわたって影響を及ぼす可能性があることから、喘息治療は患者にとってのリスクとベネフィットのバランスを取る必要がある。

1.2.2.2 バイオマーカーによる治療方針

喘息の多様性を考慮すると、個々の患者の疾患の根底にある特定の病態生理を明らかにし、それに合わせた治療戦略を立てることが重要である。FeNO、血清中 IgE、並びに血中及び喀痰中の好酸球数などの気道及び末梢バイオマーカーは、2 型炎症の存在を示す有用な指標である。

喘息に対する有効な標的治療薬の出現により、現在では複数の喘息に関するガイドラインで適切な治療法を選択するために予測バイオマーカーを用いることが推奨されている。通年性吸入抗原に対する皮膚検査（プリックテスト）や in vitro 反応性試験によるアレルギー性喘息の評価、及び血中又は喀痰中の好酸球数を用いた好酸球性喘息の特定に加えて、現在では FeNO が喘息患者における 2 型炎症の存在を特定する正確で信頼性の高いバイオマーカーであることが認識されている。GINA では、重症の 2 型炎症性喘息患者に対して、血中若しくは喀痰中の好酸球数又は FeNO を用いて 2 型炎症の存在を特定し、適切な生物学的製剤を選択することを推奨している(14)。好酸球数又は FeNO を予測バイオマーカーとして用いることは、ATS/ERS の重症喘息の管理に関するガイドライン(31)、NHLBI の 2019 年ガイドライン草案(36)、及び英国国立医療技術評価機構の治療ガイドライン(49)などにおいて採用されている。また、JPGL では従来の気道過敏性検査や呼吸機能検査に加えて、喘息の病態生理及び評価のための検査として 2 型炎症バイオマーカー検査が推奨されている(17)。実施すべき 2 型炎症バイオマーカー検査には、血清中総 IgE、末梢血好酸球数及び血清中特異的 IgE が含まれる。JPGL でも FeNO が 2 型気道炎症のマーカーであることが言及されており、FeNO を日常診療における治療効果の判定及び評価に用いることが考慮される(50)。

FeNO を 2 型炎症の予測バイオマーカーとして治療方針を決定する根拠は、FeNO 産生の生物学的メカニズムに基づいている。FeNO は IL-13 活性化の直接的な結果として呼吸上皮から放出されるため、気道における 2 型炎症の程度を特異的に反映する。FeNO は喘息増悪の発生頻度(51)(52)(53)(54)、肺機能(55)(56)(57)及び粘膜気道炎症(58)(59)を含む疾患の重症度に関連している。FeNO は小児(60)及び成人における喘息の診断を補助することが示されており、ICS 治療に反応する可能性が高い小児及び成人を効果的に特定できる(61)(62)。

FeNO 検査は簡便で、小児でも簡単に実施できる(63)(64)(65)。カットポイントが確立されているため、この検査の結果を 2 型炎症バイオマーカーとして使用できる。GINA によると、小児及び成人の

喘息患者における 2 型炎症を特徴づける FeNO のカットオフ値は 20 ppb 以上である(14)。ATS/ERS では、FeNO の「正常」値の上限として、小児では GINA と同じカットポイントである 20 ppb（成人では 25 ppb）を推奨している(37)。ATS/ERS では、FeNO に影響を与える可能性がわかっている外因性要因（食事、ウイルス性呼吸器感染症及び喫煙など）を考慮した FeNO 測定の標準化に関するガイドラインを提供しており(66)、それによって健康成人並びに小児及び成人の喘息患者における FeNO 値の永続的で再現性のある収集が可能となっている(67)。

血中好酸球数及び気道の FeNO は、根底にある 2 型炎症の存在に関してユニークで補完的な情報を示すが、それぞれのバイオマーカーだけでは喘息患者の気道で活性化される複雑で多様な経路を完全に網羅することはできない(59)(68)。FeNO は気管支粘膜における局所的な IL-4／IL-13 介在性メカニズムを示す気道炎症のバイオマーカーである(14)(43)。一方、血中好酸球数は主に IL-5 介在性プロセスを反映する末梢バイオマーカーである(40)。いずれのバイオマーカーも 2 型炎症性喘息に関連しているが、重症喘息を有する患者集団における血中好酸球数と FeNO の相関は僅かであり、喘息患者の一部の集団ではこれらのバイオマーカーのうち、いずれか一つのみが上昇している(54)。

1.2.2.3 アンメットメディカルニーズ：6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者

コントロール不良の難治の喘息を有する 6 歳以上 12 歳未満の小児患者に対しては、基本治療に上乗せする追加治療の選択肢が限られており、肺機能を改善する効果が示された追加治療はない。小児期の肺機能異常は、肺の成長遅延、成人期における肺機能の進行性の低下及び COPD 早期発症のリスク要因である(18)(19)。したがって、喘息増悪率及び症状の改善だけでなく、肺機能の改善も持続的に示すことができる治療法に対するアンメットニーズが存在する。日本では、6 歳以上の小児喘息患者に対して抗 IgE 抗体薬及び抗 IL-5 抗体薬が承認されているが、小児集団におけるプラセボ対照の有効性及び安全性のデータは限られており、成人集団における結果の部分的な外挿に基づいている。特に、抗 IgE 抗体薬及び抗 IL-5 抗体薬はいずれも小児集団において肺機能の改善、又は肺機能の改善を持続させる効果は示されていない。したがって、標準治療を受けてもコントロール不良の難治の喘息患者に対しては、喘息増悪を減少させ、肺機能を改善する安全で効果的な治療法に対するアンメットニーズが依然として存在している。

また、近年では小児期の重度な喘息症状が成人期の喘息寛解率や呼吸機能低下に影響を及ぼし得ることが報告されており(18)(69)(70)(71)(72)、小児期の喘息コントロールの重要性が高まっている(73)(74)。良好な症状コントロールを達成し、QoL を向上させるとともに、保護者や社会の負担を軽減することが求められている。

デュピルマブは、1.3 項に記載したとおり、2 型免疫応答を選択的に阻害する。日本では、成人及び思春期の喘息患者と同様に、中用量／高用量 ICS 及び 2 剤目の長期管理薬による併用療法又は高用量 ICS による単独療法を受けてもコントロール不良の持続型喘息を有する 6 歳以上 12 歳未満の小児患者に対する追加治療としての申請を予定している。デュピルマブは高用量 ICS でコントロール不良の患者だけでなく、高用量 ICS に増量する前の患者にも投与できるため、高用量 ICS により副作用が生じ

るリスクを抑えることができる。なお、医師はデュピルマブ投与前に 2 型炎症に関連するバイオマーカー値を考慮する必要がある。

以上より、デュピルマブは、中用量／高用量 ICS 及び 2 剤目の長期管理薬による併用療法又は高用量 ICS による単独療法を受けてもコントロール不良の喘息を有する 6 歳以上 12 歳未満の小児患者に対する新たな追加治療の選択肢を提供し、重要なアンメットメディカルニーズを満たすことが期待される。

1.3 薬理学的分類及び作用機序

デュピルマブは、IL-4 及び IL-13 受容体複合体が共有している IL-4Rα に特異的に結合することにより、IL-4 及び IL-13 のシグナル伝達を阻害するヒト IgG4 モノクローナル抗体である。デュピルマブは 1 型受容体を介して IL-4 シグナル伝達を阻害し、2 型受容体を介して IL-4 及び IL-13 の両方のシグナル伝達を阻害する。

デュピルマブが IL-4／IL-13 経路を遮断すると、IgE 及び TARC を含む複数の炎症誘発性サイトカイン及びケモカイン、並びに気道炎症のバイオマーカーである FeNO など多くの 2 型炎症バイオマーカー値が低下する。IL-13 経路の遮断によって、気道上皮における誘導型一酸化窒素合成酵素を介した FeNO の産生が抑制され、デュピルマブ投与による FeNO の急速かつ大幅な抑制につながる(75)（4.6.7.2 項）。さらに、ヒト化動物モデルでは、IL-4／IL-13 経路をデュピルマブで遮断すると、これらのサイトカイン及びケモカインの下流作用（杯細胞過形成、気道平滑筋過敏性、及び好酸球性肺炎症など）並びにその他の肺の炎症過程が阻害され、肺機能障害も防ぐことが示されている。血中好酸球数が正常又は増加しているにもかかわらず好酸球性肺炎症が軽減するが、これは組織への細胞浸潤を介するエオタキシン-3 の阻害によるものと考えられている。

1.3.1 2 型炎症性喘息フェノタイプを有する集団の治療に対するデュピルマブ

デュピルマブは、特に 2 型炎症を標的とする全身治療薬として、既存治療と比較して中等症から重症の喘息のコントロールを改善させる可能性がある。成人及び思春期の喘息患者を対象とした EFC13579 試験では、ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上と定義した 2 型炎症のエビデンスを有する患者において、多重性を調整した解析で臨床的に意味のある喘息増悪リスクの低下及び肺機能の改善が示された。また、気道における 2 型炎症バイオマーカーとして FeNO の上昇との関連性が知られていることから、ベースラインの FeNO が 25 ppb 以上の成人及び思春期の患者を対象とした事前に規定した解析でも有効性が確認された。

デュピルマブの小児喘息に対する臨床開発プログラムは、成人及び思春期の喘息患者を対象とした臨床試験の結果に基づき、ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上又はベースラインの FeNO が 20 ppb 以上と定義した 2 型炎症性喘息フェノタイプを有するコントロール不良の中等症から重症の喘息を有する 6 歳以上 12 歳未満の小児患者集団において、デュピルマブが重度喘息増悪のコントロール及び肺機能の改善に有効であることを確認する目的で設計した。また、探索的目的は、6 歳以上の

患者においてデュピルマブに反応する患者を特定するための予測バイオマーカーとして血中好酸球数又は FeNO のいずれか単独での使用を支持することであった。

1.4 喘息に対する臨床開発プログラム

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

デュピルマブの成人及び思春期の喘息に対する臨床開発プログラムの概要

成人及び思春期の喘息に対する治療におけるデュピルマブの有効性は、成人及び思春期の喘息に対する承認申請時に提出した以下の 3 つの試験で確認された。

- DRI12544 試験：コントロール不良の中等症から重症の成人喘息患者を対象に、デュピルマブを 200 mg q2w、200 mg q4w、300 mg q2w 及び 300 mg q4w で 24 週間皮下投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較評価する第 2 相試験
- EFC13579 試験（QUEST）：コントロール不良の中等症から重症の喘息を有する成人及び思春期の患者を対象に、デュピルマブを 200 mg q2w 及び 300 mg q2w で 52 週間皮下投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較評価する第 3 相試験
- EFC13691 試験（VENTURE）：ステロイド依存性の重症喘息を有する成人及び思春期の患者を対象に、デュピルマブを 300 mg q2w で 24 週間皮下投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較評価する第 3 相試験

さらに、デュピルマブの長期安全性は、OLE 試験である LTS12551 試験で評価した。

- LTS12551 試験（TRAVERSE）：先行するデュピルマブの喘息試験に参加し、投与及び後観察期間を完了した成人及び思春期の喘息患者を対象に、標準治療である基本治療としての長期管理薬に加えてデュピルマブを 300 mg q2w で投与したときの長期安全性及び忍容性を評価する OLE 試験

デュピルマブの 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息に対する臨床開発プログラムの概要

デュピルマブの小児喘息に対する臨床開発プログラムは、有効性及び安全性を評価する完了した第 3 相試験 1 試験及び 2 つの試験パートから成る進行中の第 3 相 OLE 試験で構成される。

- EFC14153 試験（VOYAGE）：コントロール不良の中等症から重症の喘息を有する 6 歳以上 12 歳未満の小児患者を対象に、デュピルマブを最長 52 週間皮下投与したときの安全性及び有効性を評価する第 3 相、国際共同、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験（完了）

- LTS14424 試験（EXCURSION）main study：EFC14153 試験に参加した小児喘息患者を対象に、デュピルマブの長期安全性、忍容性、有効性、PK 及び免疫原性を評価する 1 年間の OLE 試験（完了）

- LTS14424 試験（EXCURSION）Japan substudy：コントロール不良の持続型喘息を有する 6 歳以上 12 歳未満の日本人小児患者を対象に、デュピルマブの有効性を評価する 1 年間の OLE 試験（進行中）。本承認申請資料に含めた CSR には、最後の被験者の Week 24 来院日である 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び最後の被験者の Week 52 来院日である 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ日時点の結果が含まれ、主要有効性評価項目（Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量）の最終解析結果が含まれる。

さらに、小児集団におけるデュピルマブの安全性を支持するため、本承認申請資料には生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人小児 AD 患者を対象とした完了した第 3 相試験（EFC16823 試験）のデータを含めた。

- EFC16823 試験：既存治療でコントロール不十分な AD を有する生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人小児患者を対象に、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（完了）

1.5 規制当局との対面助言等の経緯

米国では、デュピルマブは好酸球性又は OCS 依存性の中等症から重症の喘息を有する成人及び思春期の患者に対する追加維持療法の治療薬として、2018 年 10 月 19 日に米国 FDA により承認された。また、EU では、デュピルマブは高用量 ICS を含む併用維持療法でもコントロール不十分で、血中好酸球増加及び／又は FeNO 高値を特徴とする 2 型炎症を伴う重症の成人及び 12 歳以上の思春期の喘息患者に対する追加維持療法として 2019 年 5 月 6 日に承認された。

その後、6 歳以上 12 歳未満の小児へ適応を拡大するため、6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者を対象に有効性及び安全性を評価する第 3 相試験（EFC14153 試験）及び OLE 試験（LTS14424 試験 main study）を実施した。これらの試験結果に基づき、デュピルマブは米国では 2021 年 10 月、EU では 2022 年 4 月に、6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者に対しても承認された。

EFC14153 試験では、基本治療として中用量／高用量 ICS 及び 2 剤目の長期管理薬による併用療法又は高用量 ICS による単独療法を受けている 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者を対象に評価した。デュピルマブの臨床的ベネフィットは、ベースラインで中用量又は高用量 ICS を投与されていた患者の両方で認められた。小児の場合、臨床的に明らかに必要とされない限り、医師は高用量 ICS の使用を制限することが特に重要である。この集団において ICS を中用量から高用量に増量することによる臨床的ベネフィットの付加価値を支持する臨床試験データはほとんどなく、一方で高用量 ICS による副作用には成長速度の低下や視床下部－下垂体－副腎系への影響が含まれる(47)(48)。

日本では、デュピルマブは「気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る）」を有する成人及び 12 歳以上の小児患者に対する治療薬として 2019 年 3 月

26 日に承認された。日本での 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者を対象としたデュピルマブの臨床開発プログラムでは、PMDA との[redacted]相談（[redacted]）を 20[redacted]年 [redacted]月に実施した。[redacted]を [redacted]とすることが受け入れられ、[redacted]するよう助言された。PMDA の助言に従い、[redacted]することとした。

また、[redacted]ため、[redacted]、20[redacted]年 [redacted]月に[redacted]相談（[redacted]）を実施し、[redacted]を確認した。得られた助言を踏まえ、LTS14424 試験 Japan substudy のデータに基づき、本申請を行うこととした。本申請には、LTS14424 試験 Japan substudy における主要有効性評価項目の最終データを含めた。

対面助言記録を Module 1.13.2 に添付した。

1.6 試験実施に対する COVID-19 の影響

EFC14153 試験及び LTS14424 試験 main study は、COVID-19 パンデミック発生時点で進行中であった。パンデミックによる被験者への治験薬投与、治験来院の完了、有効性評価項目を支持するデータの収集、又は安全性モニタリングの実施など試験実施への影響は最小限であった（Module 2.7.3 [2.1.7 項]、[5.1.4 項]）。

LTS14424 試験 Japan substudy は、COVID-19 感染の影響が持続していた時期に開始された（日本での治験計画届出日：20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日）。

LTS14424 試験 Japan substudy の対象集団は、6 歳以上 12 歳未満の日本人小児喘息患者であった。COVID-19 に対する抗ウイルス薬、ワクチンなどといった手段がなかった初期においては、COVID-19 対策の基本方針の一つとして感染の流行を早期に終息させるためにはクラスターが次のクラスターを生み出すことを防止することが極めて重要とされ、日本政府より上記の小児患者及びその保護者を含む日本に在住する全ての人々に対して、緊急事態宣言及びまん延防止等重点措置による行動制限が要請された。緊急事態宣言の期間は、2020 年が約 2 か月（2020 年 4～5 月）、2021 年が約 9 か月（2021 年 1～9 月）であった。この期間中、COVID-19 やその他のウイルス感染の伝播を防ぐために、人々の行動や生活様式が変化した。この期間、小児患者及びその保護者は医療機関への受診自粛や受診しても肺機能検査ができないなどの制限を受けていた(76)。小児喘息の急性増悪の約 90%に何らかのウイルスが上気道で検出されることから、ウイルス感染は喘息の重要な増悪要因であると考えられている。

ヒトライノウイルス及びRSVは急性喘息増悪に関連する主な感染源であると報告されている。2020年の冬期にはRSV感染の流行が全国的に起きなかったことなどが報告されており、COVID-19パンデミック中の日本人の行動様式の変化は、ウイルス感染の減少と関連した。このウイルス感染の減少は、喘息増悪の減少に寄与していたことが報告されている(77)(78)(79)(80)(81)。LTS14424試験Japan substudyにおいても、治験担当医師から、この期間での喘息増悪が減少したことにより組入れ前1年以内での喘息増悪の経験を有する候補患者数が大幅に減少したと報告を受けていた。

以上の状況を踏まえ、実施医療機関の追加及び治験への組入れ期間の延長を2回実施するなど、可能な限り多くの患者を組み入れるための様々な努力がなされたが、目標症例数としていた16名の患者を組み入れることは極めて困難であった。更なる組入れ期間の延長を行った場合、スパイロメトリー装置を新しい機器へ切り替える必要があることがわかり、検討した結果、機器の切替えは一貫した有効性評価を行う観点から望ましくないと判断した。LTS14424試験 Japan substudyで用いるスパイロメトリー装置の機器は試験間で測定を標準化するため、EFC14153試験及びLTS14424試験 main studyで用いたものと同じ機器が選択されたが、更なる組入れ期間の延長を行う場合には、ベンダーのサポートを受けられる期間を超えてしまうことから機器の切替えは不可避であったこと、またLTS14424試験 Japan substudyの期間中に新しい機器に切り替えた場合、試験間の比較だけでなく、LTS14424試験 Japan substudyの試験内においても主要評価項目に関する重要なデータの測定にばらつきが生じる可能性があったことから避けるべきという考えに基づくものである。上記の検討を踏まえ、申請者は更なる組入れ期間の延長は行わず、20[redacted]年[redacted]月まで組入れを行い、結果として13名の患者が組み入れられた。

上述のようにCOVID-19パンデミックはLTS14424試験 Japan substudyの選択基準であった組入れ前1年以内での喘息増悪経験に関連するウイルス感染発生に影響を与えたが、LTS14424試験 Japan substudyに最初の患者が組み入れられた20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点では、公共での人々の行動様式はCOVID-19パンデミック前の状態に戻っていた。2021年8月以降はライノウイルスの流行が全国に広がったという報告もされており、気道感染症に罹患する頻度はCOVID-19パンデミック前を大きく下回るものではなかった(82)(83)(84)。この時期には実施医療機関でも喘息増悪を経験した患者数が増加しており、小児喘息患者の臨床現場はCOVID-19パンデミック前の状態に戻りつつあったことから、LTS14424試験 Japan substudyの副次有効性評価項目である重度喘息増悪の年間発生率に対するCOVID-19パンデミックの影響は小さいと考えられる。また、LTS14424試験 Japan substudyでは治験期間中にCOVID-19パンデミックに関連した治験薬の投与中止又は投与中断は認められておらず、COVID-19の流行は有効性及び安全性データの収集にほとんど影響を及ぼさなかった。

2　生物薬剤学に関する概括評価

デュピルマブ 300 mg（150 mg/mL）の PFS-S 又は PFP 製剤、及びデュピルマブ 200 mg（175 mg/mL）の PFS-S 製剤は、日本で既に承認されている。EFC14153 試験及び LTS14424 試験では、既承認の 200 mg（生後 6 か月以上 18 歳未満の小児 AD に対する承認申請資料［以下、小児 AD 承認申請資料］）及び 300 mg（成人 AD に対する承認申請資料［以下、成人 AD 承認申請資料］）PFS-S 製剤並びに 100 mg PFS-S 製剤と同じ剤形及び一次容器を用いて評価した。100 mg の用量は EFC14153 試験及び LTS14424 試験で用いられ、一部の国で承認されたが、100 mg 製剤は世界全体で販売を中止し、対応する 100 mg q2w の用法・用量も承認を取り下げている。

デュピルマブの小児喘息に対する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小児喘息患者における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及び免疫原性の評価に用いた分析法については、本承認申請資料の Module 2.7.1 [2 項]に記載する。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。本分析条件下において、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 及び NAb 評価に用いた生物学的分析法により、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。

3　臨床薬理に関する概括評価

本項では、第 3 相試験である EFC14153 試験及び LTS14424 試験に参加したコントロール不良の中等症から重症の喘息を有する 6 歳以上 12 歳未満の小児患者から得られたデュピルマブの PK、PD 及び E-R 解析のデータを要約した。

デュピルマブの用法・用量は、体重が 30 kg 超の小児に対しては、EFC14153 試験及び LTS14424 試験ともに 200 mg q2w 皮下投与であった。一方、体重が 30 kg 以下の小児に対しては、EFC14153 試験及び LTS14424 試験 main study の開始時は 100 mg q2w 皮下投与であったが、LTS14424 試験では治験実施計画書が改訂され（改訂第 3 版、作成日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、体重が 30 kg 以下の小児に対する 300 mg q4w 皮下投与が追加された。これにより、投与頻度の低減を求める患者及び医師に代替案を提供することができるとともに、体重 15 kg 以上 30 kg 未満の小児 AD 患者に対する承認用法・用量は 300 mg q4w 皮下投与であることから、AD の合併症を有している小児喘息患者の用法・用量の選択が複雑になることを回避できる。

日本での 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者に対するデュピルマブ皮下投与の申請用法・用量は以下のとおりである。

- 体重が 15 kg 以上 30 kg 未満の小児：300 mg q4w
- 体重が 30 kg 以上の小児：200 mg q2w

体重が 15 kg 以上 30 kg 未満の小児に対するデュピルマブの用法・用量としては、海外では当初 300 mg q4w 及び 100 mg q2w 皮下投与の 2 つの用法・用量が承認されたが、日本では 300 mg q4w 皮下投与のみの申請を予定している。この用法・用量は、投与頻度の低減により患者の負担を軽減させるとともに、同じ年齢層／体重区分の AD 患者に対する承認用法・用量と一致しているため、添付文書上の用法・用量の簡素化につながる。なお、100 mg 製剤は世界全体で販売を中止し、対応する 100 mg q2w の用法・用量も承認を取り下げているが、100 mg q2w の用法・用量に安全性の懸念があったというものではない。体重が 15 kg 以上 30 kg 未満の小児では 300 mg q4w が利用可能である。

世界的には、デュピルマブ 300 mg q4w の用法・用量は、喘息集団におけるモデルに基づく解析（Pop PK 解析及び E-R 解析）、LTS14424 試験 main study での体重が 30 kg 以下の小児喘息患者における 300 mg q4w 投与の限られた観察データ、及びデュピルマブの臨床開発プログラム全体で得られた 300 mg q4w 投与のデータによって支持されている。モデルに基づく解析（Pop PK 解析及び E-R 解析）により、6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者における 300 mg q4w 投与時のデュピルマブの曝露量及び有効性が、100 mg q2w 及び 200 mg q2w 投与時、並びに成人及び思春期の喘息患者における 200 mg q2w 及び 300 mg q2w 投与時の曝露量及び有効性と同程度であることが予測された（6 項）。本項では、6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者におけるデュピルマブ皮下投与の用法・用量の妥当性を示すため、体重に基づく用法・用量である 100 mg q2w、200 mg q2w 及び 300 mg q4w における PK、PD 及び PK/PD 解析の結果を 3.1 項から 3.4 項に要約した。また、申請用法・用量を支持するために、300 mg q4w の用

法・用量に関するモデルに基づく Pop PK 解析、E-R 解析及びシミュレーションの結果を、有効性、安全性及び PK のデータの要約とともに、6 項に要約した。

3.1 薬物動態

臨床開発プログラム全体を通して、デュピルマブの PK は、これまでに健康被験者並びに AD、喘息、CRSwNP、PN、EoE 及び CSU の患者に対して評価されており、それぞれの結果は、該当する承認申請資料（Module 2.7.2、ただし、EoE は国内では非該当）に記載されている。一般的に、デュピルマブは線形及び非線形の標的介在性の消失経路を持つ非線形の PK を示す。デュピルマブ動態の変動に影響を及ぼす最も重要な要因は体重である。PK は適応症間で一貫しており、疾患特有の影響のエビデンスはない。

これまでに実施したデュピルマブの臨床試験（喘息患者を対象とした試験を含む）において、体重の違いを考慮した場合、日本人と日本人以外の成人患者、日本人と日本人以外の小児 AD 患者で PK プロファイルに意味のある違いは認められなかった。

第 3 相臨床試験である EFC14153 試験及び LTS14424 試験では、少数時点検体採取（治験薬投与前、治験薬投与期間中及び後観察期間中に PK 用検体を採取）により 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者におけるデュピルマブ濃度を測定した。6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者で測定されたデュピルマブ濃度を日本人と日本人以外の患者で比較し、また成人及び思春期の喘息患者におけるデュピルマブ濃度と比較した。さらに、デュピルマブの PK について、6 歳以上 12 歳未満の小児 AD 患者と比較した。

記述的解析及び Pop PK 解析を用いて、小児喘息患者におけるデュピルマブの PK に影響を及ぼす可能性のある内因性及び外因性要因を評価した。

体重の違いを考慮した場合、6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者におけるデュピルマブの PK は、成人及び思春期の喘息患者、並びに 6 歳以上 12 歳未満の小児 AD 患者における PK と同様であった。

EFC14153 試験で 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者を対象に体重が 30 kg 以下の被験者に対してデュピルマブ 100 mg q2w、体重が 30 kg 超の被験者に対してデュピルマブ 200 mg q2w を投与したときの $C_{trough,ss}$ の平均値（SD）は、それぞれ 58.4（28.0）mg/L 及び 85.1（44.9）mg/L であった（6 項）。LTS14424 試験 Japan substudy で観察されたデュピルマブの濃度－時間プロファイルは、EFC14153 試験において同一用法・用量で観察されたプロファイルと同様であった。6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者では、デュピルマブはよく吸収され（モデルによる皮下投与時の推定バイオアベイラビリティ：63%）、主に血管内のコンパートメントに分布し（モデルによる推定分布容積：3.7 L）、非線形の標的介在性消失を示した。Pop PK 解析に基づくと、デュピルマブ 100 mg q2w 及び 200 mg q2w を投与したときの定常状態に達するまでの時間の中央値は 14 週間と予測された。100 mg q2w 及び 200 mg q2w 投与では、定常状態での最終皮下投与後、デュピルマブ濃度が定常状態から定量下限未満に低下するまでの時間の中央値は 14 週間であった。

体重はデュピルマブの PK の主要な変動要因として特定されたが、年齢を含むその他の人口統計学的特性、臨床検査パラメータ、ADA 発現状況、ベースラインの 2 型炎症バイオマーカー及び疾患特性

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。また、Pop PK 解析では、併用薬（LABA 及び SCS）は 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者におけるデュピルマブの PK に明らかな影響を及ぼさないことが示された。

3.2 薬力学

EFC14153 試験では、2 型炎症バイオマーカーである FeNO、並びに血清中の総 IgE 及び TARC に対するデュピルマブの PD 効果を評価した。血清中総 IgE は LTS14424 試験 main study でも継続して評価した。LTS14424 試験 Japan substudy では FeNO 及び血清中総 IgE を評価した。これらの解析については Module 2.7.2 [3.2 項]に詳述し、結果を以下に要約した。

デュピルマブの IL-4 及び IL-13 のシグナル伝達阻害作用と一致して、これまでのデュピルマブの臨床試験での結果と同様に、6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者では、デュピルマブ投与により FeNO 及び血清中 TARC はベースラインから大幅に低下し、最初のベースライン後評価時（FeNO：Week 2、TARC：Week 12）と早期に最大の投与効果が迅速に達成され、その投与効果は 52 週間の治験薬投与期間にわたって持続した。デュピルマブ投与により、血清中総 IgE は治験薬投与期間を通して徐々に低下した。これは成人及び思春期の喘息患者で観察された傾向と同様であり、小児及び成人・思春期の集団全体での IL-4／IL-13 の 2 型シグナル伝達の効果的な阻害を支持している。

EFC14153 試験では、デュピルマブ投与により FeNO が迅速かつ持続的に低下した。EFC14153 試験では、有効性解析対象集団における多重性を調整したモデルに基づく検定とともに、PK 解析対象集団におけるデュピルマブの PD 効果を確認するため、記述統計量を用いてデュピルマブの FeNO に対する投与効果を評価した。Week 12 における FeNO のベースラインからの変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差は、2 つの主要有効性解析対象集団である 2 型炎症性喘息フェノタイプ集団（ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上又はベースラインの FeNO が 20 ppb 以上）及びベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団、並びに 2 型炎症バイオマーカーで特定した追加の集団（ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上の集団及びベースラインの FeNO が 20 ppb 以上の集団）に対する多重性を調整した評価項目であった。デュピルマブ投与により、多重性を調整した全ての集団でプラセボと比較して FeNO はベースラインから Week 12 まで迅速かつ有意に低下し、その投与効果は 52 週間にわたって持続した（Module 2.7.3 [図 10]）。2 型炎症性喘息フェノタイプ集団では、ベースラインにおける FeNO の平均値は、デュピルマブ群で 31.83 ppb 及びプラセボ群で 28.38 ppb であった。FeNO のベースラインから Week 12 までの変化量の平均値（SD）は、デュピルマブ群で−18.94（23.64）ppb であったのに対し、プラセボ群では 0.98（18.71）ppb であり、最小二乗平均のプラセボ群との差は−17.84 ppb であった（p<0.0001）。多重性を調整した全ての集団で同様の傾向が見られた（Module 2.7.3 [表 29]）。

EFC14153 試験の PK 解析対象集団における FeNO の経時的な記述的解析でも同様の傾向が確認された。デュピルマブ投与（100 mg q2w 又は 200 mg q2w）により、FeNO は Week 2 にほぼ最大の投与効果を示し、その投与効果は 52 週間にわたって持続した（Module 2.7.2 [図 5]）。成人及び思春期の喘息

患者を対象とした EFC13579 試験でも同様に FeNO は迅速かつ持続的に低下し（図 19）、デュピルマブによる小児、思春期及び成人の喘息患者の気道における 2 型炎症の一貫した抑制を示している。LTS14424 試験 Japan substudy では、全体集団において FeNO は Week 2 から顕著に低下し、Week 8 でほぼ最大の投与効果を示した。

EFC14153 試験では、デュピルマブ投与により血清中総 IgE は治験薬投与期間を通して段階的に低下した一方で、プラセボを投与された患者では注目すべき影響は認められなかった。デュピルマブ投与による総 IgE のベースラインから Week 52 までの低下率の中央値は 78.0%であった。総 IgE の低下は LTS14424 試験 main study に移行した後も持続した。EFC14153 試験と同様に、LTS14424 試験 Japan substudy では総 IgE のベースラインからの低下が認められた。総 IgE の経時的な推移は、成人及び思春期の喘息患者を対象とした EFC13579 試験を含むこれまでに実施したデュピルマブの臨床試験での結果と一致しており、B 細胞の免疫グロブリン IgE へのクラススイッチに IL-4 の阻害が及ぼす既知の影響とも一致している。総 IgE の特異的な低下は、2 型炎症を介したアレルギーフェノタイプへの免疫グロブリンのクラススイッチ（IgG から IgE）がデュピルマブ投与により効果的に阻害されたことを示している。

デュピルマブは、52 週間にわたって血清中 TARC の迅速かつ持続的な低下をもたらした。TARC は最初のベースライン後評価時である Week 12 でほぼ最大に低下（ベースラインからの低下率の中央値: 41.5%）し、その投与効果は迅速に発現して投与終了まで持続した。同様の傾向は EFC13579 試験の中等症から重症の喘息を有する成人及び思春期の患者でも確認された。この TARC（2 型ヘルパーT 細胞及びその他の C-C ケモカイン受容体 4 発現細胞を誘導する IL-4／IL-13 誘導性ケモカイン）の低下は、2 型炎症のメディエータに対するデュピルマブの PD 活性を支持している。

以上より、デュピルマブの IL-4 及び IL-13 のシグナル伝達阻害作用と一致して、EFC14153 試験の 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者では、デュピルマブ投与により FeNO、血清中の総 IgE 及び TARC が低下した。これらの 2 型炎症バイオマーカー値の低下は、100 mg q2w と 200 mg q2w を投与したときで同様であった。徐々に低下した総 IgE を除き、これらの 2 型炎症バイオマーカーは最初のベースライン後評価時（FeNO：Week 2、TARC：Week 12）にほぼ最大の低下を示した。これらの投与効果は治験薬投与期間にわたって持続した。また、LTS14424 試験 Japan substudy では、FeNO 及び総 IgE がベースラインから大幅に低下した。デュピルマブは、成人及び思春期の喘息患者と同様に、6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者においても 2 型炎症バイオマーカーに対して PD 効果を示した。デュピルマブ投与に対する反応に応じた TARC を含む 2 型炎症バイオマーカーの顕著な低下は、喘息及び AD の患者集団でも同様に認められており、これらの 2 型炎症性疾患におけるデュピルマブの IL-4Rα を介した IL-4／IL-13 の 2 型シグナル伝達の効果的な阻害を支持している。

3.3 薬物動態／薬力学の関係

EFC14153 試験の 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者における重要な有効性評価項目に関する E-R 関係は、2 つの有効性評価項目（重度喘息増悪の年間発生率及び Week 12 における気管支拡張薬投与前

の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量）（Module 2.7.2 [3.3.1 項]、[3.3.2 項]）に関して、一変量記述的解析及びモデルに基づく解析を用いて評価した。経験則的 E-R モデルを用いて様々な用法・用量でデュピルマブを投与された 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者における有効性反応（重度喘息増悪の年間発生率及び Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合）を予測した。

モデルに基づく解析の結果、6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者におけるデュピルマブ 100 mg q2w 及び 200 mg q2w の両方の用法・用量で、重度喘息増悪の年間発生率の臨床的に有意な低下、及び気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量の臨床的に有意な改善が予測された。投与効果は 100 mg q2w 及び 200 mg q2w 投与で観察されたデュピルマブ濃度の範囲内で E-R 曲線のプラトー付近に達した。これは成人及び思春期の喘息患者で観察されたプロファイルと同様であり、重度喘息増悪の年間発生率及び Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量は、治療用量での曝露量でプラトーに達し、200 mg q2w から 300 mg q2w に増量しても反応は僅かに改善したのみであった。6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者及び成人・思春期の喘息患者における重要な有効性評価項目に関する PK/PD 関係は、治療用量で観察されたデュピルマブ濃度の範囲内で同様であった。

6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者における個々の気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合の反応（Week 12 におけるベースラインからの変化量）と対応する Week 12 における実測 C_{trough} の関係については、LTS14424 試験 Japan substudy の日本人小児喘息患者における C_{trough} に対応する気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合の反応は、EFC14153 試験の日本人以外の小児喘息患者における反応の分布の範囲内にあった。このことより、曝露－気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合の反応の関係は、日本人集団と日本人以外の集団で同様であることが示唆された。

3.4 免疫原性

小児喘息に対する臨床開発プログラムの 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者を対象にデュピルマブの免疫原性を評価し、その結果を Module 2.7.2 [4 項]に要約した。

EFC14153 試験の 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者における治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応の発現割合は、対応する用法・用量及び治験薬投与期間でデュピルマブを投与された成人及び思春期の喘息患者、並びに 6 歳以上 12 歳未満の小児 AD 患者での結果と同程度であった。

EFC14153 試験では、治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応の発現割合は、デュピルマブ 100 mg/200 mg q2w 群で 6.3%及びプラセボ群で 3.0%であった（Module 2.7.2 [表 16]）。ADA の持続性反応は、デュピルマブ 100 mg/200 mg q2w 群で 3.3%及びプラセボ群で 0.8%に認められた。これらの治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応の大部分は低抗体価の ADA 反応であった。高抗体価（10,000 超）の ADA 反応は認められなかった。NAb 陽性反応の発現割合は、デュピルマブ 100 mg/200 mg q2w 群で 2.2%及びプラセボ群で 0.8%であった。LTS14424 試験 Japan substudy では、ADA 陽性反応はデュピルマブ 100 mg q2w 群の 1 名（7.7%）において Week 12 に 1 回認められた。これは治験薬投与下で発現

した ADA 陽性反応で、低抗体価かつ一過性反応であった。LTS14424 試験 Japan substudy では、NAb 陽性反応を示した被験者はいなかった。

デュピルマブの濃度－時間プロファイルは、治験薬投与下で発現した ADA 陽性の被験者と ADA 陰性の被験者で重なっていた。

気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量で評価した結果、ADA 陽性反応を示した患者において有効性に対する影響のエビデンスは概して示されなかった。治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応は、6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者における安全性と臨床的に意味のある関連性を示さなかった。

3.5 臨床薬理に関する結論

全体として、6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者における PK、PD、PK/PD 解析及び免疫原性評価で示された結果は以下のとおりであった。

- 体重の違いを考慮した場合、6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者におけるデュピルマブの PK は、成人及び思春期の喘息患者、並びに 6 歳以上 12 歳未満の小児 AD 患者における PK と同様であった。6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者におけるデュピルマブの PK は、日本人集団と日本人以外の集団で同様であった。
- デュピルマブは 2 型炎症バイオマーカーに大きな投与効果を示し、EFC14153 試験では、持続的な FeNO の低下による気道炎症の軽減、並びに血清中の TARC 及び総 IgE の低下として現われた IL-4 及び IL-13 のシグナル伝達の阻害が確認された。これらの投与効果は成人及び思春期の喘息患者での結果と一致しており、デュピルマブにより小児及び成人・思春期のいずれの喘息患者集団でも 2 型炎症が抑制されることを示している。また、LTS14424 試験 Japan substudy では、FeNO 及び総 IgE はベースラインから顕著に低下した。
- PK/PD 解析の結果、投与効果は治療用量での曝露量でプラトーに達することが確認された。6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者及び成人・思春期の喘息患者における PK/PD 関係は同様であった。
- 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者における ADA 陽性反応の発現割合は低く、成人及び思春期の喘息患者、並びに 6 歳以上 12 歳未満の小児 AD 患者での結果と同程度であった。

300 mg q4w 投与時の曝露量及び有効性を予測するモデルに基づく解析、並びに当該用法・用量を支持する臨床データ及び安全性データについては 6 項に記載した。

4　有効性の概括評価

4.1　緒言

本 Module では、コントロール不良の中等症から重症の喘息を有する 6 歳以上 12 歳未満の患者に対するデュピルマブの有効性を以下のデータに基づき評価する。

- EFC14153 試験：第 3 相、二重盲検、プラセボ対照、52 週間投与試験（完了）
- LTS14424 試験 main study：追加の長期安全性及び有効性データを提供する OLE 試験（完了）
- LTS14424 試験 Japan substudy：日本人小児喘息患者における有効性及び安全性データを提供する試験（進行中）

EFC14153 試験の主要目的は、コントロール不良の中等症から重症の喘息を有する 6 歳以上 12 歳未満の小児患者を対象に、デュピルマブの有効性をプラセボと比較評価することであった。また、その他の目的の一つとして、血中好酸球数又は FeNO がデュピルマブに反応性を示す 6 歳以上の患者を選択するための適切な予測バイオマーカーであることを示すこととした。

EFC14153 試験の主要有効性評価項目は、52 週間の治験薬投与期間中のプラセボ群と比較したデュピルマブ群における重度喘息増悪の年間発生率であった。重要な副次有効性評価項目は、Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量とした。有効性は 2 つの主要有効性解析対象集団（2 型炎症性喘息フェノタイプ集団［ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上又はベースラインの FeNO が 20 ppb 以上と定義］、ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団）、その他の有効性解析対象集団として 2 型炎症バイオマーカーで特定した追加の集団及び ITT 集団で評価した。

LTS14424 試験 main study の主要目的は、先行するデュピルマブの喘息試験（EFC14153 試験）に参加した 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者を対象に、デュピルマブの長期安全性及び忍容性を評価することであった。副次目的は、これらの患者においてデュピルマブの長期有効性を評価することであった。

上記 2 試験の主な試験デザインの要約と目的を Module 2.7.3 [表 1]に示す。これらの試験では、52 週間の治験薬投与期間、コントロール不良の中等症から重症の喘息患者集団を対象とするための選択／除外基準が設定され、EFC14153 試験においてはデュピルマブ群とプラセボ群に 2：1 の比でランダム化が行われた。EFC14153 試験及び LTS14424 試験 main study ともに、体重に基づく用法・用量（体重 30 kg 以下の小児：100 mg q2w、体重 30 kg 超の小児：200 mg q2w）が用いられた。LTS14424 試験の治験実施計画書改訂第 3 版（作成日：20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日）では、体重 30 kg 以下の小児に 300 mg q4w の用法・用量が導入され、LTS14424 試験 main study では、治験薬投与終了までの予定期間が 8 週間を超える体重 30 kg 以下の全ての被験者に対して 100 mg q2w 投与を 300 mg q4w 投与に切り替えた。

LTS14424 試験 Japan substudy は、コントロール不良の持続型喘息を有する 6 歳以上 12 歳未満の日本人小児患者を対象に、52 週間の治験薬投与期間でデュピルマブの有効性を評価する進行中の非盲検、単群、1 年間投与試験である。主要有効性評価項目は、Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量であった。副次有効性評価項目は、重度喘息増悪の年間発生率、各評価時点における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量、その他の肺機能パラメータ（FEV_1 の測定値、FVC、$FEF_{25-75\%}$）のベースラインからの変化量、及び ACQ-IA スコアのベースラインからの変化量であった。デュピルマブの用法・用量は、体重が 30 kg 超の被験者には 200 mg q2w の皮下投与、体重が 15 kg 以上 30 kg 以下の被験者には 1：1 の比で 100 mg q2w 又は 300 mg q4w の皮下投与であった。

4.2 試験患者集団の選択

EFC14153 試験は、中用量／高用量 ICS 及び 2 剤目の長期管理薬による併用療法又は高用量 ICS の単独療法を受けても、コントロール不良の中等症から重症の喘息を有する 6 歳以上 12 歳未満の小児を組み入れた（Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.1.1 [Appendix A]）。

本治験では、治験実施計画書初版（作成日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に従い、ベースラインの血中好酸球数又は FeNO の下限値を設けずに被験者を組み入れ、血中好酸球数が 0.15 Giga/L 未満の被験者は全集団の 20%に制限した。成人及び思春期喘息患者を対象とした EFC13579 試験において血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上又は FeNO が 25 ppb 以上の集団で有効性が示されたことに基づき、治験実施計画書改訂第 3 版（作成日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で、主要有効性解析対象集団を、2 型炎症性喘息フェノタイプ集団（ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上又はベースラインの FeNO が 20 ppb 以上）及びベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団の 2 つの集団とする改訂を行った（4.4.1.1 項）。

ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上又はベースラインの FeNO が 20 ppb 以上で特定した集団は、現行の GINA で 2 型炎症性喘息フェノタイプを有する患者と特定されている集団と一致しており、本 Module 全体で「2 型炎症性喘息フェノタイプ集団」と記載している。

LTS14424 試験 main study は、ベースラインのバイオマーカー値に関わらず、EFC14153 試験に参加した被験者を組み入れた。

LTS14424 試験 Japan substudy は、中用量／高用量 ICS 及び 2 剤目の長期管理薬による併用療法又は高用量 ICS の単独療法を受けてもコントロール不良の持続性喘息を有する 6 歳以上 12 歳未満の日本人患者集団を組み入れた。選択基準は EFC14153 試験とほぼ同じであったが、2 型炎症を有する患者（スクリーニング時に血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上又は FeNO が 20 ppb 以上の患者）に限定した。

4.3 治験薬の用法・用量

EFC14153 試験におけるデュピルマブの用法・用量は、小児及び成人の集団における有効性の類似した E-R 関係を支持する総合的な臨床試験データに基づき、6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者における曝露量が、成人及び思春期の喘息患者での有効かつ安全な曝露量の範囲に対応するよう設定した。6 歳

以上 12 歳未満の小児喘息患者集団の体重差を考慮して、体重 30 kg 以下の被験者にはデュピルマブを 100 mg q2w、体重 30 kg 超の被験者には 200 mg q2w とする体重に基づく用法・用量が選択された。

LTS14424 試験 main study では、先行試験の EFC14153 試験での用法・用量に加え、体重が 30 kg 以下の小児に 300 mg q4w を導入した。LTS14424 試験 main study では、各被験者に対する用法・用量は、組入れ時及び治験期間中の被験者の体重によって決定した（体重が 30 kg 以下の被験者：100 mg q2w 又は 300 mg q4w、体重が 30 kg 超の被験者：200 mg q2w）。治験期間中に体重が 30 kg 以下から 30 kg 超に増加した被験者については、残りの治験期間の用法・用量を 200 mg q2w に変更した。投与頻度を減らし、用法・用量の選択を簡素化するために、治験実施計画書改訂第 3 版（作成日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で体重が 30 kg 以下の被験者に対する 300 mg q4w の用法・用量を追加した。体重が 30 kg 以下かつ治験薬投与終了までの予定期間が 8 週間を超える全ての被験者の用法・用量を 100 mg q2w から 300 mg q4w に切り替えた。300 mg q4w 投与の根拠は、6 歳以上 12 歳未満の AD 患者を対象とした R668-AD-1652 試験の結果に基づくものであった。R668-AD-1652 試験では、300 mg q4w の許容可能な忍容性及び安全性プロファイルが認められ、臨床的有効性が示された。

LTS14424 試験 Japan substudy では、6 歳以上 12 歳未満の集団における体重差を考慮して、体重に基づく用法・用量が選択された。デュピルマブの用法・用量は、体重が 30 kg 超の被験者には 200 mg q2w 皮下投与、体重が 15 kg 以上 30 kg 以下の被験者には 100 mg q2w 又は 300 mg q4w の皮下投与とした。

4.4 有効性の評価

EFC14153 試験の主要有効性評価項目は、治験薬投与期間中の重度喘息増悪の年間発生率であった（4.6.2 項）。重要な副次有効性評価項目は、気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合で評価した肺機能のベースラインからの変化量であった（4.6.2.2.1 項）。その他の副次有効性評価項目には、ACQ-7-IA で評価した喘息コントロール（4.6.3 項）、SCS の投与（4.6.2.1.4 項）、PAQLQ(S)-IA で評価した QoL（4.6.4 項）及びその他の患者報告アウトカム（4.6.4.3 項）が含まれた。

治験薬投与期間中の重度喘息増悪の年間発生率(31)(75)(85)は、喘息に対する追加維持療法の効果を評価するための臨床的に最も重要な評価項目である。重度喘息増悪は、「3 日間以上の SCS の使用を必要とする喘息増悪」又は「SCS を必要とする喘息による入院又は救急外来受診」と定義した。両試験で使用した重度喘息増悪の定義は、ATS/ERS の重度喘息に関するガイドライン(31)及び EMA のガイドライン(85)に準拠している。EFC14153 試験の 52 週間の治験薬投与期間は、本評価項目を評価する際に起こり得る季節的な影響を最小限に抑え、長期的な有効性を評価した。本評価項目は、成人及び思春期の患者を対象とした第 3 相 EFC13579 試験でデュピルマブの有効性を評価するために使用した主要評価項目と同じであった。

SCS への曝露は、SCS の総投与日数と SCS 使用の回数をデュピルマブ群とプラセボ群で比較することにより評価した。SCS への曝露は、これらの薬剤の副作用が線形成長、副腎系及び骨の発達に影響を及ぼす可能性がある小児集団にとって特に重要なアウトカムである(45)(47)(48)。

Week 12における気管支拡張薬投与前のFEV_1の予測値に対する割合のベースラインからの変化量は、重要な副次有効性評価項目であり、薬剤が肺機能に及ぼす影響を評価する際に広く受け入れられている評価方法である。FEV_1の予測値に対する割合は、肺機能を年齢、性別、身長及び民族特有の基準値に標準化することで、本小児集団における肺の成長と発達の差を説明することができる(86)。この評価方法により、小児集団における治療又は疾患に関連する変化と正常な成長や発達が区別される。肺機能に関する補足的な評価指標には、気管支拡張薬投与前後のFEV_1、FVC、$FEF_{25-75\%}$を含めた。

喘息コントロールは、7つの質問からなるACQ-7-IAのベースラインからWeek 24及びWeek 52までの変化量、並びにWeek 24及びWeek 52でACQ-7-IAスコアがMCIDである0.5以上改善した被験者の割合で評価した。

副次有効性評価項目として評価した重要な患者報告アウトカムには、疾患特異的なPAQLQ(S)-IA及び7歳以上の被験者の保護者を対象としたPACQLQのスコアを含めた。アレルギー性鼻炎を合併している被験者を対象にPRQLQ-IAを評価した。これらのパラメータのベースラインからWeek 24及びWeek 52までのスコアの変化量を評価した。

成人及び思春期の患者を対象とした喘息に対する臨床開発プログラムでは、気道の2型炎症バイオマーカーのFeNOがデュピルマブに対する反応の適切な予測バイオマーカーであることが示された。2型炎症性喘息フェノタイプを有する小児及び成人・思春期の喘息集団におけるベースラインの人口統計学的特性、主要有効性評価項目及びPDマーカーを記述的に比較した。これにより、小児及び成人・思春期の喘息集団間で、疾患の臨床的特徴、有効性の程度及び2型炎症バイオマーカー（FeNO、血清中の総IgE及びTARC）のPD反応の傾向が類似していることが明らかになった。本解析については4.6.7項に記載した。

さらに、中等症から重症の喘息において、血中好酸球数又はFeNOのいずれかがデュピルマブに対する反応の適切な予測バイオマーカーであることを示すために、追加解析を実施した。これらの追加解析は、EFC14153試験のデータを用いて実施した。また、成人及び思春期の喘息患者を対象としたEFC13579試験のデータを用いて同じ解析を実施し、これらの結果の妥当性を更に裏付けた。本解析については4.6.8項に記載した。

6歳以上12歳未満の日本人小児喘息患者を対象としたデュピルマブの臨床開発プログラムでは、LTS14424試験へ日本人コホートを追加し（LTS14424試験 Japan substudy）、主要有効性評価項目としてWeek 12における気管支拡張薬投与前のFEV_1の予測値に対する割合のベースラインからの変化量、副次有効性評価項目として重度喘息増悪の年間発生率を設定した。LTS14424試験 Japan substudyの結果とEFC14153試験及びLTS14424試験 main studyの結果を記述的に比較し、類似性を確認することを計画した。

4.4.1 統計手法

4.4.1.1 EFC14153 試験

有効性解析対象集団

EFC14153 試験では、事前に定義した 2 つの主要有効性解析対象集団として、ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上又はベースラインの FeNO が 20 ppb 以上の集団（2 型炎症性喘息フェノタイプ集団）及びベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団を評価した。2 型炎症性喘息フェノタイプ集団は、成人及び思春期の第 3 相臨床開発プログラムにおいて観察された有効性に基づき、またデュピルマブの作用機序を反映することから選択された。バイオマーカーの閾値は、GINA 及び ATS/ERS ガイドラインに基づき小児集団における 2 型炎症を特定するために設定した(14)(37)。ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団は、成人及び思春期の喘息患者を対象とした試験（EFC13579 試験）で事前に定義した部分集団であり、多重性を調整した検定手法で最大の有効性が示された集団であったため、主要有効性解析対象集団として選択した。デュピルマブに反応性を示す患者を特定するための 2 型炎症バイオマーカーの使用を支持するために、事前に規定した多重性を調整した解析で、ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上の集団と、それとは別にベースラインの FeNO が 20 ppb 以上の集団を含む個々の 2 型炎症バイオマーカーで特定した集団でも有効性を評価した。

上述のとおり、有効性の評価では 5 つの解析対象集団を事前に定義した。

- 2 つの主要有効性解析対象集団：
  - 2 型炎症性喘息フェノタイプ集団：ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上又はベースラインの FeNO が 20 ppb 以上の 2 型炎症性フェノタイプを有する被験者と定義
  - ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団
- ベースラインの 2 型炎症バイオマーカーで特定した追加の有効性解析対象集団：
  - ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上の集団
  - ベースラインの FeNO が 20 ppb 以上の集団
- ITT 集団：ランダム化された全ての被験者と定義

ベースラインの 2 型炎症バイオマーカーで特定した部分集団及びバイオマーカーの組合せで定義した部分集団（血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上かつ FeNO が 20 ppb 以上、血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上かつ FeNO が 20 ppb 未満、血中好酸球数が 0.15 Giga/L 未満かつ FeNO が 20 ppb 以上、血中好酸球数が 0.15 Giga/L 未満かつ FeNO が 20 ppb 未満）を含めた ITT 集団内の部分集団解析も実施した（4.6.8 項）。

主要有効性評価項目の解析

重度喘息増悪の年間発生率の解析は、上記の複数の有効性解析対象集団で実施した。主要有効性評価項目である重度喘息増悪は、多重性を調整した階層的検定の一部として、各有効性解析対象集団において、試験のベースラインで高用量 ICS を使用していた被験者の部分集団で更に評価した。2 つの主要有効性解析対象集団において、ベースラインの ICS 用量（中用量、高用量）、人口統計学的特性及び疾患特性に基づく部分集団解析も実施した。

プラセボ群と比較したデュピルマブ群の重度喘息増悪の推定年間発生率及びその両側 95% CI は、負の二項回帰モデルで導出し、投与群、年齢、体重（30 kg 以下、30 kg 超）、地域、ベースラインの血中好酸球数（0.3 Giga/L 未満、0.3 Giga/L 以上）、ベースラインの FeNO（20 ppb 未満、20 ppb 以上）、ベースラインの ICS 用量（中用量、高用量）及びスクリーニング来院前 1 年以内の重度喘息増悪の発生回数を共変量とした。ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上又はベースラインの FeNO が 20 ppb 以上の集団で主要有効性評価項目の解析を実施する場合、ベースラインの血中好酸球数又はベースラインの FeNO は、対応するモデルの共変量から除外した（以下の副次有効性評価項目についても同様）。

重要な副次有効性評価項目の解析

EFC14153 試験の重要な副次有効性評価項目は、Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量であった。気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量の解析は、上記の複数の有効性解析対象集団で実施した。2 つの主要有効性解析対象集団において、ベースラインの ICS 用量、人口統計学的特性及び疾患特性に基づく部分集団解析も実施した。

Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量は、MMRM を用いて解析した。モデルの共変量には、投与群、ベースラインの体重（30 kg 以下、30 kg 超）、地域、民族、ベースラインの血中好酸球数（0.3 Giga/L 未満、0.3 Giga/L 以上）、ベースラインの FeNO（20 ppb 未満、20 ppb 以上）、ベースラインの ICS 用量（中用量、高用量）、来院時点、投与群と来院時点の交互作用、ベースラインの FEV_1 の予測値に対する割合、及びベースラインと来院時点の交互作用を含めた。

感度分析

主要有効性評価項目の欠測データに対する感度を評価するために、2 型炎症性喘息フェノタイプ集団及びベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団において、on-treatment 解析、PMM-MI、control-based PMM-MI、及び tipping point 解析を実施した（Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.1.9 [Section 2.4.4.1]）。

重要な副次有効性評価項目の欠測データに対する感度についても、主要有効性評価項目と同じ方法で解析した。On-treatment 解析では、SCS の使用で交絡した気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合を処理するため、2 つの異なる手法による感度分析が実施された。

その他の副次有効性評価項目の解析

その他の副次有効性評価項目である Week 24 における ACQ-7-IA のベースラインからの変化量及び Week 12 における FeNO のベースラインからの変化量は、多重性を調整した階層的検定の一部として上記の複数の有効性解析対象集団で MMRM を用いて解析した。その他の副次有効性評価項目（連続量）は、2 型炎症性喘息フェノタイプ集団及びベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団において、特に指定がない限り MMRM を用いて解析した。その他の副次有効性評価項目の解析モデルについては、Module 2.7.3 [1.2.4.4.1 項]に記載した。

多重性の調整

EFC14153 試験では、有効性評価項目の解析における第一種の過誤確率を制御するために、両側 5%有意水準で階層的検定手順を適用し、各仮説は、前階層の仮説が両側 5%水準で有意であった場合にのみ正式に検定した。

EFC14153 試験では、EU 及び EU 参照国と米国及び米国参照国のそれぞれにおいて成人及び思春期の喘息患者に対して承認されているデュピルマブの適応に基づき、2 つの階層的検定手順を用いた。EU 及び EU 参照国では、階層的検定は、2 型炎症性喘息フェノタイプ集団（ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上又はベースラインの FeNO が 20 ppb 以上の集団）から開始した。米国及び米国参照国では、階層的検定は、ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団から開始した。EU 及び EU 参照国と米国及び米国参照国における評価項目の一覧及び検定の順序を表 2 に示す。両方の階層的検定において同じ評価項目が解析されたが、検定順序は異なった。階層的検定以外で解析された評価項目については、p 値を名目上の値として報告した。

4.4.1.2 LTS14424 試験 main study

全ての有効性解析は、LTS14424 試験 main study で得られたデータに基づく記述統計を用いて評価した。有効性評価項目には、重度喘息増悪の無調整年間発生率及び気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量の平均値を含めた。有効性パラメータのベースライン値は、先行試験（EFC14153 試験）のベースライン値とした。LTS14424 試験 main study では、副次評価項目として有効性評価項目を含めた。

有効性解析対象集団

LTS14424 試験 main study の全ての有効性解析は、治験薬投与を受けた集団に基づき実施した。計画された解析は次の 2 つの解析対象集団で実施した。

1. FAS：本治験で得られた全てのデータ及び検討した全ての用法・用量（ベースラインの体重が 30 kg 以下の小児喘息患者ではデュピルマブ 100 mg q2w 又は 300 mg q4w、ベースラインの体重が 30 kg 超の小児喘息患者ではデュピルマブ 200 mg q2w）を含めた。
2. Modified 解析対象集団：FAS から、本治験の開始時よりデュピルマブ 300 mg q4w を投与された被験者を除外した集団で、治験期間中にデュピルマブ投与を 100 mg q2w から 300 mg q4w に切り替えた被験者については、300 mg q4w の初回投与日までのデータを含め、それ以降のデータを打切りとした。

4.4.1.3 LTS14424 試験 Japan substudy

有効性解析対象集団

有効性評価項目の主要解析対象集団は、組み入れられた全ての被験者と定義した ITT 集団とした。LTS14424 試験 Japan substudy では、全ての被験者は、選択基準に基づき、ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上又は FeNO が 20 ppb 以上（2 型炎症性喘息フェノタイプ集団）であることとされた。

主要有効性評価項目の解析

本治験の主要有効性評価項目は、Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量とした。主要有効性評価項目は ITT 集団で解析した。欠測データの補完は実施しなかった。記述統計（被験者数、平均値、SD、中央値、最小値、最大値）及び平均値の 95% CI（t 分布に基づく）を示した。

副次有効性評価項目の解析

本治験の副次有効性評価項目は以下のとおりであった。

- 治験薬投与期間中の重度喘息増悪の年間発生率
- Week 2、4、8、24、52 及び 64 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量
- Week 2、4、8、12、24、52 及び 64 におけるその他の肺機能パラメータ（FEV_1 の測定値、FVC、$FEF_{25-75\%}$）のベースラインからの変化量
- Week 2、4、8、12、24、36、52 及び 64 における ACQ-IA スコアのベースラインからの変化量

治験期間中の重度喘息増悪は、以下を必要とする喘息増悪と定義した。

- 3 日間以上の SCS の使用、又は、
- SCS を必要とする喘息による入院又は救急外来受診

重度喘息増悪の年間発生率の解析には、組入れ日から Week 52 の来院日又は最終連絡日（いずれか早い日）までの期間における重度喘息増悪の合計発生回数を含め、人年当たりの無調整の重度喘息増悪の発生回数を算出した。治験中止以降に発生する可能性がある観察されていない事象についての補完は実施しなかった。治験薬投与期間中、1 回以上の重度喘息増悪が発生した被験者数（被験者数及び質的変数［Yes、No］）、重度喘息増悪の発生回数（質的変数［0、1、2、3、4 以上］）、重度喘息増悪の合計発生回数、累積曝露期間（人年）、重度喘息増悪の無調整年間発生率、及び治験薬投与期間中に発生した重度喘息増悪 1 回当たりの期間（日数）（発生回数、平均値、SD、中央値、最小値、最大値）を示した。重度喘息増悪の無調整年間発生率は、SCS を 3 日間以上使用した重度喘息増悪に分類された場合のみ、及び入院又は救急外来受診を要する重度喘息増悪に分類された場合のみを対象とした解析も実施した。

気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合、FEV_1 の測定値、FVC 及び $FEF_{25-75\%}$のベースラインからの変化量については、各来院（FEV_1 の予測値に対する割合については Week 2、4、8、24、52、64、その他については Week 2、4、8、12、24、52、64）における記述統計量（被験者数、平均値、SD、中央値、最小値、最大値）、及び平均値の 95% CI（t 分布に基づく）を示した。

ACQ-5-IA 及び ACQ-7-IA の総スコアのベースラインからの変化量については、各来院における記述統計量（被験者数、平均値、SD、中央値、最小値、最大値）及び平均値の 95% CI（t 分布に基づく）を示した。総スコアに対する欠測値の補完は実施しなかった。

4.5　臨床試験プログラムの全ての地域への適用可能性

本承認申請資料に含まれる EFC14153 試験及び LTS14424 試験 main study は、北米（米国、メキシコ、カナダ）、東欧、西欧及び中南米を含む世界 17 か国で実施された。デュピルマブの有効性は複数の地域間（中南米、ヨーロッパ、米国、カナダ、オーストラリア）で一貫していた。したがって、本承認申請資料の臨床試験データは、治験を実施した全ての地域、並びに米国及び EU の参照国で利用可能である。また、LTS14424 試験 Japan substudy は日本のみで実施された。LTS14424 試験 Japan substudy の結果から、EFC14153 試験及び LTS14424 試験 main study の結果との類似性が示され、EFC14153 試験及び LTS14424 試験 main study を含む全ての臨床データは日本での承認申請においても利用可能である。

4.6　有効性の結果

以下に示す有効性の結果には、プラセボを対照とした有効性及び安全性を検討した EFC14153 試験の結果を含めた（4.6.1 項～4.6.4 項）。OLE 試験である LTS14424 試験 main study の長期有効性データは、本治験の副次目的として収集し、4.6.5 項で検討した。また、日本人小児喘息患者を対象に実施した LTS14424 試験 Japan substudy については、4.6.6 項に記載した。

多重性を調整した階層的検定に含まれる全ての集団及び全ての評価項目について有効性が示された。本申請を支持するデータを以下に示す。

- 全ての有効性解析対象集団における重度喘息増悪の年間発生率の低下：ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 未満の被験者では、重度喘息増悪の年間発生率はデュピルマブ群とプラセボ群で同程度であったが、ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 未満かつ FeNO が 20 ppb 以上の被験者の部分集団では有効性が認められた（4.6.2.1 項）。
- 全ての有効性解析対象集団における肺機能の改善（気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合）（4.6.2.2 項）
- 全ての有効性解析対象集団における ACQ-7-IA スコアのベースラインからの変化量及び ACQ-7-IA の responder の割合と定義した喘息コントロールの改善（4.6.3.2 項）
- 主要有効性解析対象集団における PAQLQ(S)-IA のベースラインからの変化量及び PAQLQ(S)-IA の responder の割合と定義した喘息に関する QoL の改善（4.6.4.1 項、4.6.4.2 項）
- 小児（6 歳以上 12 歳未満）及び成人・思春期（12 歳以上）の喘息患者集団間で、治療に対する反応の大きさが同程度であること、また、デュピルマブに反応性を示す患者を選択するために血中好酸球数及び FeNO の閾値が有用であることを示した（4.6.7 項）。
- 血中好酸球数又は FeNO がデュピルマブに対する反応の独立した予測バイオマーカーであること、及び予測バイオマーカーとしての FeNO の付加的な価値を示した（4.6.8 項）。

4.6.1 試験対象集団（EFC14153 試験）

合計 408 名がランダム化され、ITT 集団に含まれた（デュピルマブ群：273 名、プラセボ群：135 名）（Module 2.7.3 [表 3]）。このうち、2 型炎症性喘息フェノタイプ集団は 350 名（ITT 集団の 85.8%）で、デュピルマブ群が 236 名、プラセボ群が 114 名であった。ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団は 259 名（ITT 集団の 63.5%）で、デュピルマブ群が 175 名、プラセボ群が 84 名であった。ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 未満かつ FeNO が 20 ppb 未満の被験者は 56 名で、デュピルマブ群が 35 名、プラセボ群が 21 名であった。

本治験に組み入れられた被験者のベースラインの人口統計学的特性は、ITT 集団及び 2 型炎症バイオマーカーで特定した追加の集団において、投与群間で類似しており、均衡していた（Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 15.1 [Table 1]、[Table 2]）。

2 型炎症性喘息フェノタイプ集団のランダム化された 350 名のベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性を以下に記載した。ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上のランダム化された 259 名のベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は非常に類似していた（表 1）。

2 型炎症性喘息フェノタイプ集団では、被験者の年齢の平均値（SD）は 8.9（1.6）歳であった。合計 120 名（34.3%）が女性で、被験者の多く（310 名［88.6%］）は白人であった。喘息発症時の年齢の平均値（SD）は 3.4（2.6）歳であった（表 1）。被験者の 68.0%はベースラインの体重が 30 kg 超で、32.0%は 30 kg 以下であった。ベースラインでは、被験者の 43.4%が高用量 ICS（2 剤目の長期管理薬

による併用療法の有無を問わない）、被験者の 55.7%が中用量 ICS（2 剤目の長期管理薬による併用療法あり）、被験者の 0.9%が低用量 ICS を使用（治験実施計画書からの逸脱）していた。

喘息特有のベースライン特性は、投与群間でおおむね同様であり、スクリーニング来院前 1 年以内の重度喘息増悪回数の平均値が 2.47 回、ACQ-7-IA 総スコアの平均値が 2.14、肺機能の低下に関する気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合の平均値（SD）が 77.89%（14.40%）、被験者の半数でベースラインの気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合が 80%未満であり、コントロール不良の中等症から重症の喘息の特性と一致していた。ベースラインの FEV_1 による気道可逆性試験の平均値は集団全体で 19.61%であった。多くの被験者（94.0%）がアトピー性疾患を合併しており、アレルギー性鼻炎が最も多く（82.6%）、AD を合併している被験者は 38.9%であった。

2 型炎症バイオマーカーのベースラインの平均値及び中央値は、全ての有効性解析対象集団で高値であった。2 型炎症性喘息フェノタイプ集団では、ベースラインの血中好酸球数の平均値（SD）は 0.57（0.38）Giga/L、FeNO の平均値（SD）は 30.71（24.42）ppb であった。血清中総 IgE の平均は 905.52（1,140.41）IU/mL と高値で、血清中総 IgE の中央値は 483.00 IU/mL であった。

ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団では、ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は類似していたが、注目すべき例外として、ベースラインの 2 型炎症バイオマーカーが比較的高値であった（表 1）。

同様の傾向は、2 型炎症バイオマーカーで特定した追加の集団（ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上の集団及びベースラインの FeNO が 20 ppb 以上の集団）でも認められた（Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 15.1 [Table 4]）。

表 1 - Baseline demographic and disease characteristics - Type 2 inflammatory asthma phenotype and Baseline blood eosinophils >=0.3 Giga/L populations from EFC14153 study

	Type 2 inflammatory asthma phenotype population			Baseline blood eosinophils >=0.3 Giga/L population		
	Placebo (N=114)	**Dupilumab (N=236)**	**All (N=350)**	**Placebo (N=84)**	**Dupilumab (N=175)**	**All (N=259)**
N	114	236	350	84	175	259
Mean Age (SD)	9.0 (1.6)	8.9 (1.6)	8.9 (1.6)	9.0 (1.5)	8.9 (1.6)	9.0 (1.6)
Female [n (%)]	36 (31.6%)	84 (35.6%)	120 (34.3%)	26 (31.0%)	59 (33.7%)	85 (32.8%)
Caucasian/white [n (%)]	102 (89.5%)	208 (88.1%)	310 (88.6%)	75 (89.3%)	151 (86.3%)	226 (87.3%)
Mean BMI (SD)	19.03 (3.94)	18.60 (3.51)	18.74 (3.65)	18.99 (3.96)	18.53 (3.66)	18.67 (3.76)
Number (%) of patients on high dose ICS	50 (43.9%)	102 (43.2%)	152 (43.4%)	41 (48.8%)	74 (42.3%)	115 (44.4%)
Number (%) of patients on medium dose ICS	64 (56.1%)	131 (55.5%)	195 (55.7%)	43 (51.2%)	98 (56.0%)	141 (54.4%)
Mean Age at onset of asthma (SD)	3.8 (2.6)	3.2 (2.5)	3.4 (2.6)	3.5 (2.6)	3.2 (2.6)	3.3 (2.6)
Mean number of severe asthma exacerbations in prior year (SD)	2.18 (1.55)	2.61 (2.58)	2.47 (2.30)	2.37 (1.71)	2.78 (2.90)	2.64 (2.58)
Mean baseline prebronchodilator FEV1pp (SD)	78.36 (14.51)	77.66 (14.38)	77.89 (14.40)	77.87 (15.19)	76.37 (14.60)	76.85 (14.78)
Mean baseline FEV1 reversibility(%) (SD)	15.81 (16.38)	21.47 (21.37)	19.61 (20.03)	16.20 (15.76)	22.94 (23.23)	20.72 (21.27)
Mean baseline ACQ-7 score (SD)	2.12 (0.76)	2.15 (0.70)	2.14 (0.72)	2.15 (0.77)	2.16 (0.73)	2.16 (0.75)
Mean baseline Blood Eosinophil (GIGA/L) (SD)	0.52 (0.36)	0.60 (0.39)	0.57 (0.38)	0.64 (0.35)	0.74 (0.36)	0.71 (0.36)
Mean baseline Total IgE (IU/ML) (SD)	818.50 (1149.31)	948.27 (1136.08)	905.52 (1140.41)	1017.52 (1267.32)	1106.04 (1215.36)	1077.00 (1230.83)

	Type 2 inflammatory asthma phenotype population			Baseline blood eosinophils >=0.3 Giga/L population		
	Placebo (N=114)	Dupilumab (N=236)	All (N=350)	Placebo (N=84)	Dupilumab (N=175)	All (N=259)
Mean baseline TARC (PG/ML) (SD)	567.96 (666.29)	525.58 (511.75)	539.58 (566.86)	579.27 (728.47)	573.85 (573.84)	575.63 (627.34)
Mean baseline FeNO (ppb) (SD)	28.38 (23.44)	31.83 (24.85)	30.71 (24.42)	31.33 (23.52)	34.53 (25.83)	33.50 (25.11)
With ongoing atopic medical condition[a] [n (%)]	103 (90.4%)	226 (95.8%)	329 (94.0%)	79 (94.0%)	171 (97.7%)	250 (96.5%)
With ongoing atopic dermatitis [n (%)]	41 (36.0%)	95 (40.3%)	136 (38.9%)	35 (41.7%)	80 (45.7%)	115 (44.4%)
With ongoing allergic rhinitis [n (%)]	89 (78.1%)	200 (84.7%)	289 (82.6%)	68 (81.0%)	154 (88.0%)	222 (85.7%)
Time since first diagnosis of asthma (years)						
Number	114	236	350	84	175	259
Mean (SD)	5.23 (2.63)	5.78 (2.67)	5.60 (2.66)	5.54 (2.65)	5.78 (2.60)	5.70 (2.62)
Median	5.46	5.83	5.63	5.71	6.00	5.75
Min : Max	1.0 : 11.4	1.2 : 11.9	1.0 : 11.9	1.0 : 11.4	1.2 : 11.3	1.0 : 11.4

For patients from EFC14153, Type 2 inflammatory asthma phenotype population is defined as the randomized patients with baseline blood eosinophils >= 0.15 Giga/L or baseline FeNO >= 20 ppb.

a A patient is considered to have ongoing atopic medical condition if he/she has any of the following ongoing conditions: atopic dermatitis, allergic conjunctivitis, allergic rhinitis, eosinophilic esophagitis, food allergy, hives; or has baseline total IgE >= 100 IU/mL and at least one aeroantigen specific IgE is positive (>= 0.35 IU/mL) at baseline.

Baseline ICS dose group is catigorized according to GINA 2015 guidelines.

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/dem_demo_add_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo_add2_i_t_i.rtf (30NOV2020 - 13:28)

4.6.2　主要有効性評価項目及び重要な副次有効性評価項目の要約（EFC14153 試験）

主要有効性評価項目及び多重性を調整した副次有効性評価項目を含む全ての評価項目、並びに 2 型炎症性喘息フェノタイプ集団及びベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団を含む全ての多重性を調整した集団についての両方の階層的検定手順で、デュピルマブ投与は、プラセボと比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善をもたらした。これには、プラセボ群と比較した重度喘息増悪の有意な減少（相対リスク減少：59.3%～64.7%）、気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合の持続的な改善（4.98%～6.74%）及び ACQ-7-IA スコアの持続的な改善（−0.33～−0.46）が含まれた。FeNO も迅速かつ持続的に低下した。一方、ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 未満かつ FeNO が 20 ppb 未満の集団では、重度喘息増悪の意味のある減少や肺機能の改善は認められなかった。

多重性を調整した評価項目を表 2 に示す。階層的検定の全ての評価項目において全ての数値が有意であり、階層的検定間の差は有効性解析対象集団が評価された順序にのみ関連していた。階層的検定外で評価した全ての評価項目に名目上の p 値が示された。2 つの主要有効性解析対象集団の有効性の結果を表 2 に要約した。2 型炎症バイオマーカーで特定した追加の有効性解析対象集団及び ITT 集団の結果は、Module 5.3.5.1 EFC14153 [Section 10]に記載し、選択された結果は以下に示した。

これらの結果は、血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上又は FeNO が 20 ppb 以上のいずれかを特徴とする 2 型炎症性喘息フェノタイプを有する中等症から重症の小児喘息患者におけるデュピルマブの全体的な有効性を支持するものであった。

表 2 - Summary of the primary and selected secondary endpoints in the hierarchical testing procedure for both EU and US - Study EFC14153

Endpoint	Population	Placebo (N)[a]	Dupilumab (N)[a]	Treatment effect[b] Dupilumab vs. Placebo (p-value)	Hierarchical order for EU and EU reference countries	Hierarchical order for US and US reference countries
Annualized severe exacerbation rate during 52-week treatment period	Type 2 inflammatory asthma phenotype[c]	0.748 (114)	0.305 (236)	0.407 (<.0001)	1	3
Annualized severe exacerbation rate during 52-week treatment period	Baseline blood eosinophil >=0.15 Giga/L	0.816 (108)	0.318 (223)	0.390 (<.0001)	2	2
Annualized severe exacerbation rate during 52-week treatment period	Baseline blood eosinophil >=0.3 Giga/L	0.665 (84)	0.235 (175)	0.353 (<.0001)	3	1
Change from baseline in % predicted FEV1 at Week 12	Type 2 inflammatory asthma phenotype[c]	5.32 (110)	10.53 (229)	5.21 (0.0009)	4	6
Change from baseline in % predicted FEV1 at Week 12	Baseline blood eosinophil >=0.15 Giga/L	5.65 (104)	10.63 (216)	4.98 (0.0020)	5	5
Change from baseline in % predicted FEV1 at Week 12	Baseline blood eosinophil >=0.3 Giga/L	4.83 (80)	10.15 (168)	5.32 (0.0036)	6	4
Change from baseline in ACQ7-IA at Week 24	Type 2 inflammatory asthma phenotype[c]	-1.00 (110)	-1.33 (227)	-0.33 (0.0001)	7	9
Change from baseline in ACQ7-IA at Week 24	Baseline blood eosinophil >=0.15 Giga/L	-0.98 (104)	-1.33 (214)	-0.36 (<.0001)	8	8
Change from baseline in ACQ7-IA at Week 24	Baseline blood eosinophil >=0.3 Giga/L	-0.88 (80)	-1.34 (166)	-0.46 (<.0001)	9	7
Annualized severe exacerbation rate during 52-week treatment period	Baseline FeNO >=20 ppb	0.705 (62)	0.271 (141)	0.384 (0.0004)	10	10
Change from baseline in % predicted FEV1 at Week 12	Baseline FeNO >=20 ppb	4.62 (62)	11.36 (141)	6.74 (0.0018)	11	11
Change from baseline in ACQ7-IA at Week 24	Baseline FeNO >=20 ppb	-0.96 (62)	-1.37 (141)	-0.41 (0.0006)	12	12
Annualized severe exacerbation rate during 52-week treatment period	ITT population	0.608 (135)	0.278 (273)	0.458 (<.0001)	13	13

Endpoint	Population	Placebo (N)[a]	Dupilumab (N)[a]	Treatment effect[b] Dupilumab vs. Placebo (p-value)	Hierarchical order for EU and EU reference countries	Hierarchical order for US and US reference countries
Change from baseline in % predicted FEV1 at Week 12	ITT population	5.17 (131)	9.85 (264)	4.68 (0.0012)	14	14
Annualized severe exacerbation rate during 52-week treatment period	Type 2 inflammatory asthma phenotype and High ICS at baseline	1.145 (50)	0.420 (102)	0.367 (0.0004)	15	17
Annualized severe exacerbation rate during 52-week treatment period	Baseline blood eosinophil >=0.15 Giga/L and High ICS at baseline	1.393 (47)	0.449 (94)	0.322 (0.0001)	16	16
Annualized severe exacerbation rate during 52-week treatment period	Baseline blood eosinophil >=0.3 Giga/L and High ICS at baseline	0.697 (41)	0.251 (74)	0.360 (0.0019)	17	15
Annualized severe exacerbation rate during 52-week treatment period	Baseline FeNO >=20 ppb with High ICS at baseline	1.045 (28)	0.374 (64)	0.358 (0.0060)	18	18
Annualized severe exacerbation rate during 52-week treatment period	Full ITT population with High ICS at baseline	0.844 (60)	0.362 (120)	0.429 (0.0021)	19	19
Change from baseline in FeNO at Week 12	Type 2 inflammatory asthma phenotype[c]	-1.13 (110)	-18.97 (226)	-17.84 (<.0001)	20	22
Change from baseline in FeNO at Week 12	Baseline blood eosinophil >=0.15 Giga/L	-0.88 (104)	-18.76 (213)	-17.88 (<.0001)	21	21
Change from baseline in FeNO at Week 12	Baseline blood eosinophil >=0.3 Giga/L	-0.81 (80)	-21.40 (165)	-20.59 (<.0001)	22	20
Change from baseline in FeNO at Week 12	Baseline FeNO >=20 ppb	-2.49 (62)	-30.50 (140)	-28.00 (<.0001)	23	23
Change from baseline in FeNO at Week 12	ITT population	-1.33 (130)	-16.09 (261)	-14.76 (<.0001)	24	24

a Adjusted annualized event rate for the severe exacerbation endpoints, and LS mean change from baseline for the PP FEV1, and ACQ-7-IA endpoints.

b Treatment effect refers to the relative risk for the severe exacerbation endpoints, and refers to the LS mean difference for the change from baseline in PP FEV1, and ACQ-7-IA endpoints.

c Type 2 inflammatory asthma phenotype population is defined as the randomized patients with baseline blood eosinophils >= 0.15 Giga/L or baseline FeNO >= 20 ppb.

Note: Patients with baseline body weight of <=30 kg at baseline will be assigned dupilumab 100 mg/matching placebo, and patients with weight >30 kg at baseline will be assigned dupilumab 200 mg/matching placebo.

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/eff_hierar_slides_euus_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_hierar_slides_euus_i_t_i.rtf (27NOV2020 - 10:09)

4.6.2.1　2 型炎症バイオマーカーで特定した集団におけるデュピルマブによる重度喘息増悪の年間発生率の低下（EFC14153 試験）

4.6.2.1.1　2 型炎症バイオマーカーで特定した集団における重度喘息増悪の年間発生率

2 型炎症性喘息フェノタイプ集団では、52 週間の治験薬投与期間中の重度喘息増悪の調整年間発生率は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で低かった（デュピルマブ群：0.305、プラセボ群：0.748）。プラセボ群に対する相対リスク減少は 59.3%（p<0.0001）であった（表 3）。52 週間の治験薬投与期間中に重度喘息増悪が発生しなかった被験者の割合は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で高かった（デュピルマブ群：77.1%、プラセボ群：59.6%）。重度喘息増悪が認められた被験者のうち、複数回の重度喘息増悪が認められた被験者の割合は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で低かった（Module 5.3.5.1 EFC14153 [Table 25]）。

ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団では、52 週間の治験薬投与期間中の重度喘息増悪の調整年間発生率は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で低かった（デュピルマブ群：0.235、プラセボ群：0.665）。プラセボ群に対する相対リスク減少は 64.7%（p<0.0001）であった。52 週間の治験薬投与期間中に重度喘息増悪が発生しなかった被験者の割合は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で高かった（デュピルマブ群：78.9%、プラセボ群：58.3%）。重度喘息増悪が認められた被験者のうち、複数回の重度喘息増悪が認められた被験者の割合は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で低かった（表 3、Module 5.3.5.1 EFC14153 [Table 25]）。

2 型炎症バイオマーカーで特定した追加の集団（ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上の集団及びベースラインの FeNO が 20 ppb 以上の集団）（図 1）及び ITT 集団でも同様の傾向が認められた。

これらの集団とは対照的に、ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 未満かつベースラインの FeNO が 20 ppb 未満の 6 歳以上 12 歳未満の集団では、成人及び思春期の喘息患者のデータと一致して、デュピルマブ投与による重度喘息増悪の年間発生率の低下は認められなかった（図 1）。

ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 未満の被験者では、プラセボと比較してデュピルマブによる重度喘息増悪の年間発生率のベネフィットは認められなかった。これは、FeNO が 20 ppb 未満の被験者では十分な治療効果が得られないためである。ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 未満かつ FeNO が 20 ppb 以上の被験者の部分集団では、プラセボと比較してデュピルマブにより重度喘息増悪の年間発生率が低下した。

表 3 - Annualized rate of severe exacerbation events during the 52-week treatment period of EFC14153 study - Efficacy populations defined by type 2 biomarkers

	Placebo (N= 135)	**Dupilumab (N= 273)**
Type 2 inflammatory asthma phenotype population[a]		
Adjusted annualized rate of severe exacerbation events		
Estimate[b] (95% CI)	0.748 (0.542, 1.034)	0.305 (0.223, 0.416)
Relative risk[b] vs. placebo (95% CI)		0.407 (0.274, 0.605)
P-value[b] vs. placebo		<.0001
Risk difference[c] vs. placebo (95% CI)		-0.444 (-0.683, -0.204)
Baseline blood eosinophils >=0.3 Giga/L population		
Adjusted annualized rate of severe exacerbation events		
Estimate[b] (95% CI)	0.665 (0.467, 0.949)	0.235 (0.160, 0.345)
Relative risk[b] vs. placebo (95% CI)		0.353 (0.222, 0.562)
P-value[b] vs. placebo		<.0001
Risk difference[c] vs. placebo (95% CI)		-0.431 (-0.664, -0.197)
Baseline blood eosinophils >=0.15 Giga/L population		
Adjusted annualized rate of severe exacerbation events		
Estimate[b] (95% CI)	0.816 (0.588, 1.133)	0.318 (0.231, 0.438)
Relative risk[b] vs. placebo (95% CI)		0.390 (0.261, 0.583)
P-value[b] vs. placebo		<.0001
Risk difference[c] vs. placebo (95% CI)		-0.498 (-0.762, -0.234)
Baseline FeNO >= 20 ppb population		
Adjusted annualized rate of severe exacerbation events		
Estimate[b] (95% CI)	0.705 (0.421, 1.180)	0.271 (0.170, 0.432)
Relative risk[b] vs. placebo (95% CI)		0.384 (0.227, 0.649)
P-value[b] vs. placebo		0.0004
Risk difference[c] vs. placebo (95% CI)		-0.434 (-0.764, -0.105)

All severe exacerbation events occurred during the 52-week treatment period are included, regardless of whether the patient is on-treatment or not.

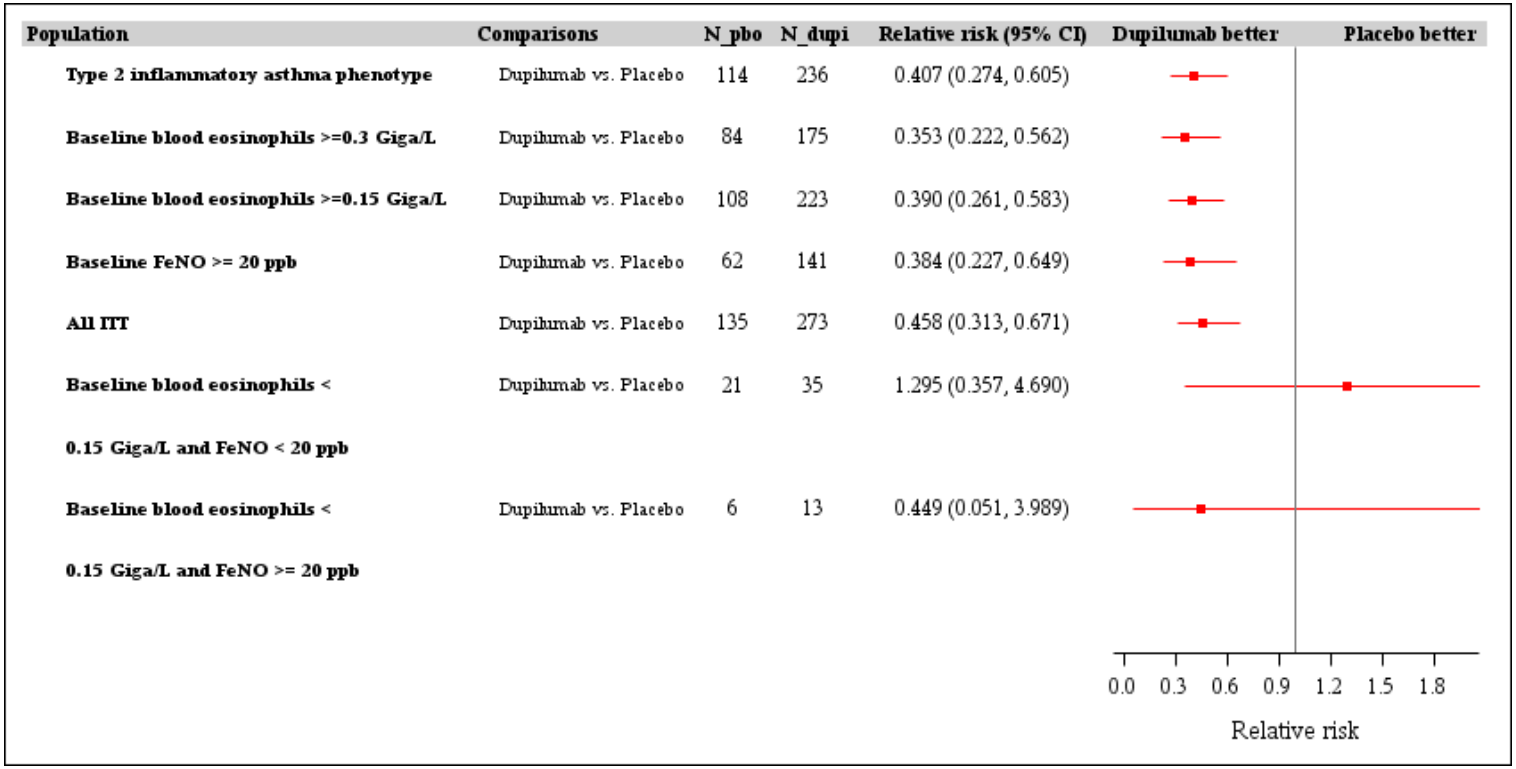
a Type 2 inflammatory asthma phenotype population is defined as the randomized patients with baseline blood eosinophils >= 0.15 Giga/L or baseline FeNO >= 20 ppb.

b Derived using negative binomial model with the total number of events onset from randomization up to Week 52 visit or last contact date (whichever comes earlier) as the response variable, with the treatment group, age, baseline weight group, region, baseline eosinophil level, baseline FeNO level, baseline ICS dose level and number of severe exacerbation events within 1 year prior to the study as covariates, and log-transformed standardized observation duration as an offset variable.

c Derived using delta method

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/eff_event_summary_add_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_event_summary_add_bio_i_t_i.rtf (30NOV2020 - 2:27)

図 1 - Forest plot of relative risk in annualized event rate of severe exacerbation during 52-week treatment by different populations of EFC14153 study

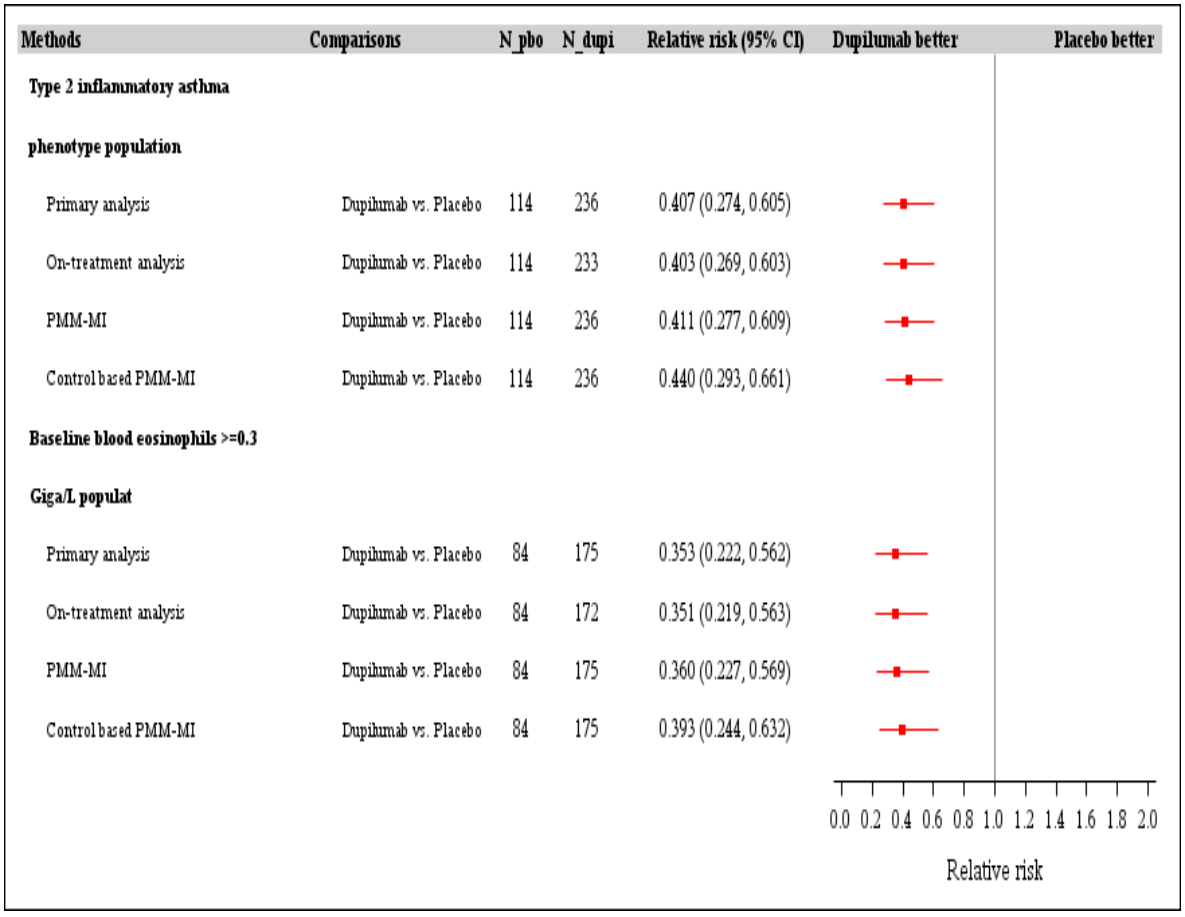


Type 2 inflammatory asthma phenotype population is defined as the randomized patients with baseline blood eosinophils >= 0.15 Giga/L or baseline FeNO >= 20 ppb.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/eff_event_summ_all_add_i_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_event_summ_all_add_i_g_i.rtf (04DEC2020 - 11:36)

4.6.2.1.2 主要解析の感度分析による確認（EFC14153 試験）

On-treatment 期間のデータ及び様々な欠測値の取扱い方法（PMM-MI 及び control-based PMM-MI）を用いた多重代入法に基づく感度分析では、主要解析と同様の結果が示され、結論の頑健性が示された。Tipping point解析では、効果が示される可能性が極めて低い条件の場合でも有意な治療効果が示され、2型炎症性喘息フェノタイプ集団とベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の2つの主要有効性解析対象集団で試験結果の頑健性が確認された（図 2）。

図 2 - Sensitivity analysis: Forest plot of relative risk in annualized event rate of severe exacerbation by analysis methods - Type 2 inflammatory asthma phenotype population and baseline blood eosinophils >=0.3 Giga/L population of EFC14153 study



Type 2 inflammatory asthma phenotype population is defined as the randomized patients with baseline blood eosinophils >= 0.15 Giga/L or baseline FeNO >= 20 ppb.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/eff_event_summ_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_event_summ_rel_t2_g_i.rtf (02DEC2020 - 3:04)

4.6.2.1.3 デュピルマブによる重度喘息増悪の初回発生までの時間延長（EFC14153 試験）

デュピルマブは、2 型炎症バイオマーカーで特定した全ての集団において、プラセボと比較して重度喘息増悪の初回発生までの時間を有意に延長させた（Module 2.7.3 [図 3]）。

4.6.2.1.4 デュピルマブによる SCS 使用の回数減少及び期間短縮（EFC14153 試験）

SCS への曝露に対するデュピルマブの影響は、2 型炎症性喘息フェノタイプ集団及びベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団において評価した。

2 型炎症性喘息フェノタイプ集団では、治験薬投与期間中に喘息増悪により SCS の投与を必要と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低かった（デュピルマブ群：24.2%、プラセボ群：40.4%）。多重性を調整した SCS 使用の年間回数は、プラセボ群に対して 59.3%の名目上有意な相対リスク減少が認められた（デュピルマブ群：0.350［95% CI：0.256, 0.477］、プラセボ群：0.860［95% CI：0.616, 1.200］）（Module 5.3.5.1 EFC14153 [Table 43]）。SCS の投与を受けた被験者において、各被験者が SCS を使用した年間の総投与期間の中央値は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で短かった（デュピルマブ群：5.02 日、プラセボ群：9.89 日）。

ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団では、治験薬投与期間中に喘息増悪による SCS の投与を必要と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低かった（デュピルマブ群：22.3%、プラセボ群：41.7%）。多重性を調整した SCS 使用の年間回数は、プラセボ群に対して 66.0%の名目上有意な相対リスク減少が認められた（デュピルマブ群：0.274［95% CI：0.188, 0.399］、プラセボ群：0.806［95% CI：0.563, 1.154］）（Module 5.3.5.1 EFC14153 [Table 43]）。SCS の投与を受けた被験者において、各被験者が SCS を使用した年間の総投与期間の中央値は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で短かった（デュピルマブ群：5.00 日、プラセボ群：9.82 日）。

4.6.2.1.5 ICS 用量別の部分集団解析：ベースラインで中用量又は高用量 ICS を使用していた被験者におけるデュピルマブによる重度喘息増悪の減少

ベースラインで高用量 ICS を使用していた集団の重度喘息増悪の年間発生率は、2 型炎症バイオマーカーで特定した集団及び ITT 集団の多重性を調整した階層的検定に含めた。2 型炎症性喘息フェノタイプ集団及びベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団のうち、ベースラインで中用量又は高用量 ICS を使用していた被験者を対象とした重度喘息増悪の年間発生率を事前に規定した部分集団解析で評価した。

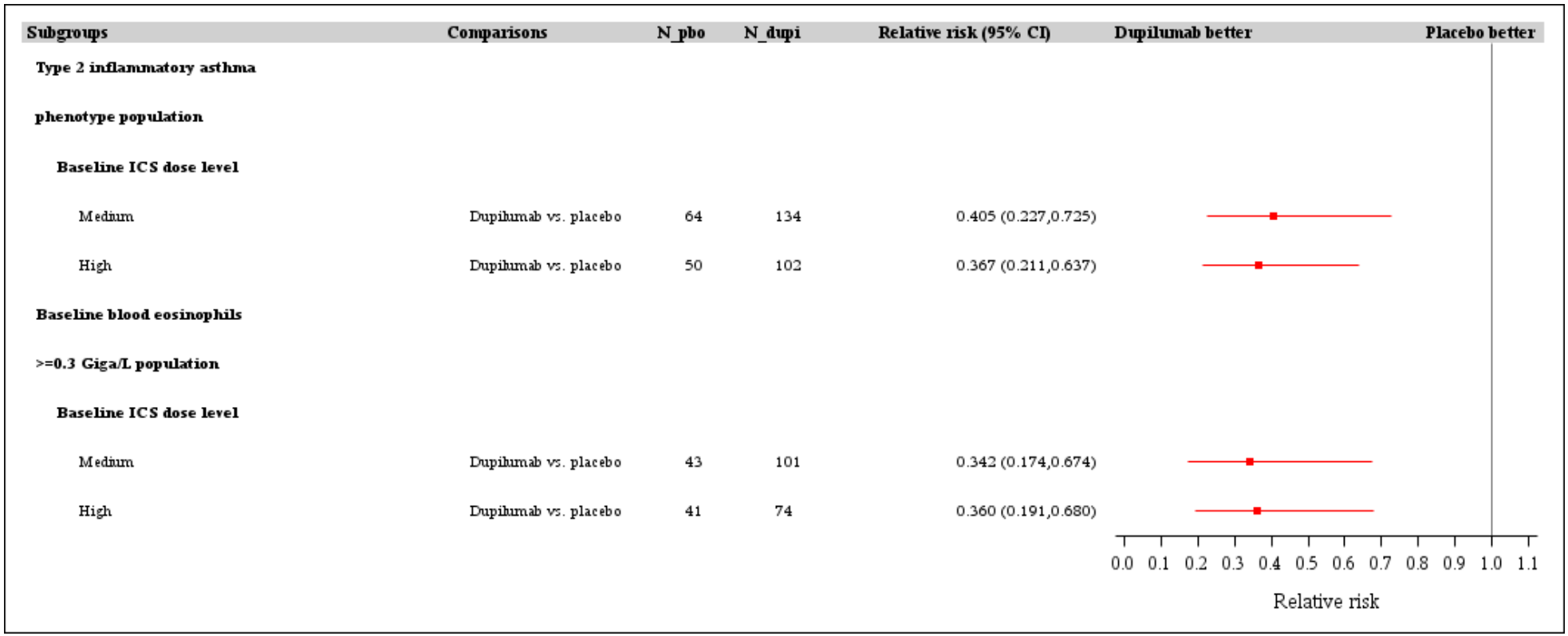
2 型炎症性喘息フェノタイプ集団では、152 名（43.4%）がベースラインで高用量 ICS、195 名（55.7%）が中用量 ICS を使用していた。ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団では、115 名（44.4%）がベースラインで高用量 ICS、141 名（54.4%）が中用量 ICS を使用していた。

2 型炎症性喘息フェノタイプ集団及びベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団においてベースラインで高用量 ICS を使用していた被験者では、デュピルマブ群でプラセボ群と比較して、52 週間の重度喘息増悪の年間発生率がそれぞれ 63.3%（p = 0.0004）及び 64.0%（p = 0.0019）低下した（図 3、Module 2.7.3 [表 26]）。ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上の集団、ベースライ

ンの FeNO が 20 ppb 以上の集団及び ITT 集団において、ベースラインで高用量 ICS を使用していた被験者でも、重度喘息増悪の年間発生率に同様の傾向が認められた（Module 5.3.5.1 EFC14153 [Table 28]）。

2 型炎症性喘息フェノタイプ集団及びベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団においてベースラインで中用量 ICS を使用していた被験者では、デュピルマブ群でプラセボ群と比較して、52 週間の重度喘息増悪の年間発生率がそれぞれ 59.5%（名目上の p = 0.0025）及び 65.8%（名目上の p = 0.0021）低下した（図 3、Module 2.7.3 [表 26]）。

図 3 - Subgroup analysis: forest plot of relative risk in annualized rate of severe exacerbation during the 52-week treatment period by baseline ICS dose level - Type 2 inflammatory asthma phenotype and baseline blood eosinophils >=0.3 Giga/L populations - Study EFC14153



Type 2 inflammatory asthma phenotype population is defined as the randomized patients with baseline blood eosinophils >= 0.15 Giga/L or baseline FeNO >= 20 ppb
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/eff_event_summary_sub_i_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_event_summ_sub_ics1_t2he_g_i.rtf (01DEC2020 - 12:39)

4.6.2.2 デュピルマブによる肺機能の改善（EFC14153 試験）

4.6.2.2.1 重要な副次有効性評価項目：デュピルマブによる Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量の有意な改善（EFC14153 試験）

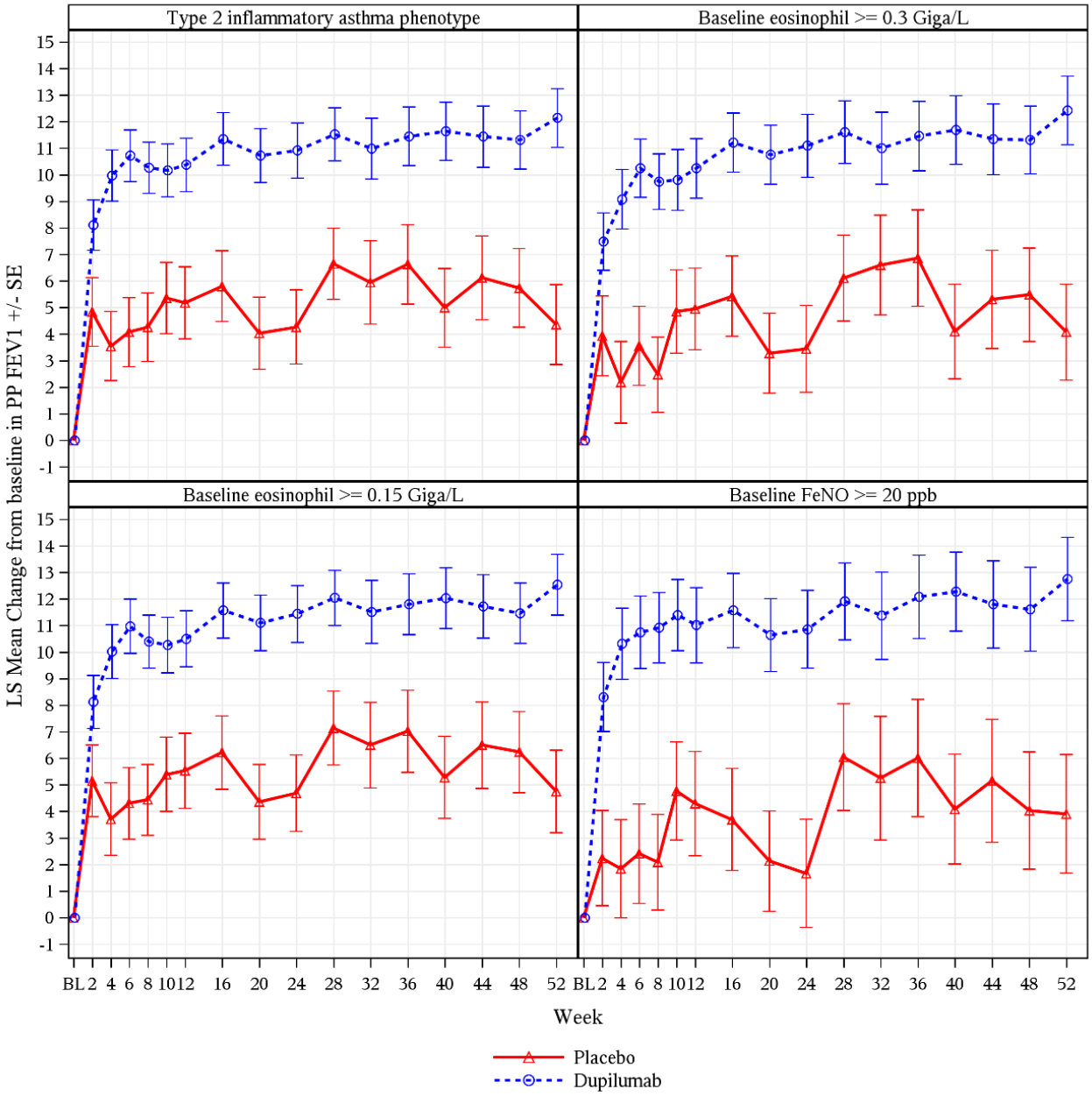
2 型炎症性喘息フェノタイプ集団では、Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、デュピルマブ群で 10.53%、プラセボ群で 5.32%であり、最小二乗平均のプラセボ群との差は 5.21%（95% CI：2.14%, 8.27%、p = 0.0009）であった（表 2）。気管支拡張薬投与前の FEV_1 の改善は迅速で、Week 2（ランダム化後の初回評価時点）という早期に差が認められた。その改善は 52 週間にわたり持続し、気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインから Week 52 までの変化量の最小二乗平均は、デュピルマブ群で 12.15%、プラセボ群で 4.36%であり、最小二乗平均のプラセボ群との差は 7.79%（名目上の p<0.0001）であった（図 4、Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.6 [16.2.6.2.35]）。

ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団では、Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、デュピルマブ群で 10.15%、プラセボ群で 4.83%であり、最小二乗平均のプラセボ群との差は 5.32%（95% CI：1.76%, 8.88%、p = 0.0036）であった（表 2）。気管支拡張薬投与前の FEV_1 の改善は迅速で、Week 2（ランダム化後の最初の評価時点）という早期に差が認められた。その改善は 52 週間にわたり持続し、気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインから Week 52 までの変化量の最小二乗平均は、デュピルマブ群で 12.43%、プラセボ群で 4.08%であり、最小二乗平均のプラセボ群との差は 8.35%（名目上の p = 0.0001）であった（図 4、Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.6 [16.2.6.2.35]）。

個々の 2 型炎症バイオマーカーに基づき特定した他の 2 つの集団でも同じ傾向が認められ、ベースラインの FeNO が 20 ppb 以上の集団及び ITT 集団では、ベースラインとの差が最大であった。

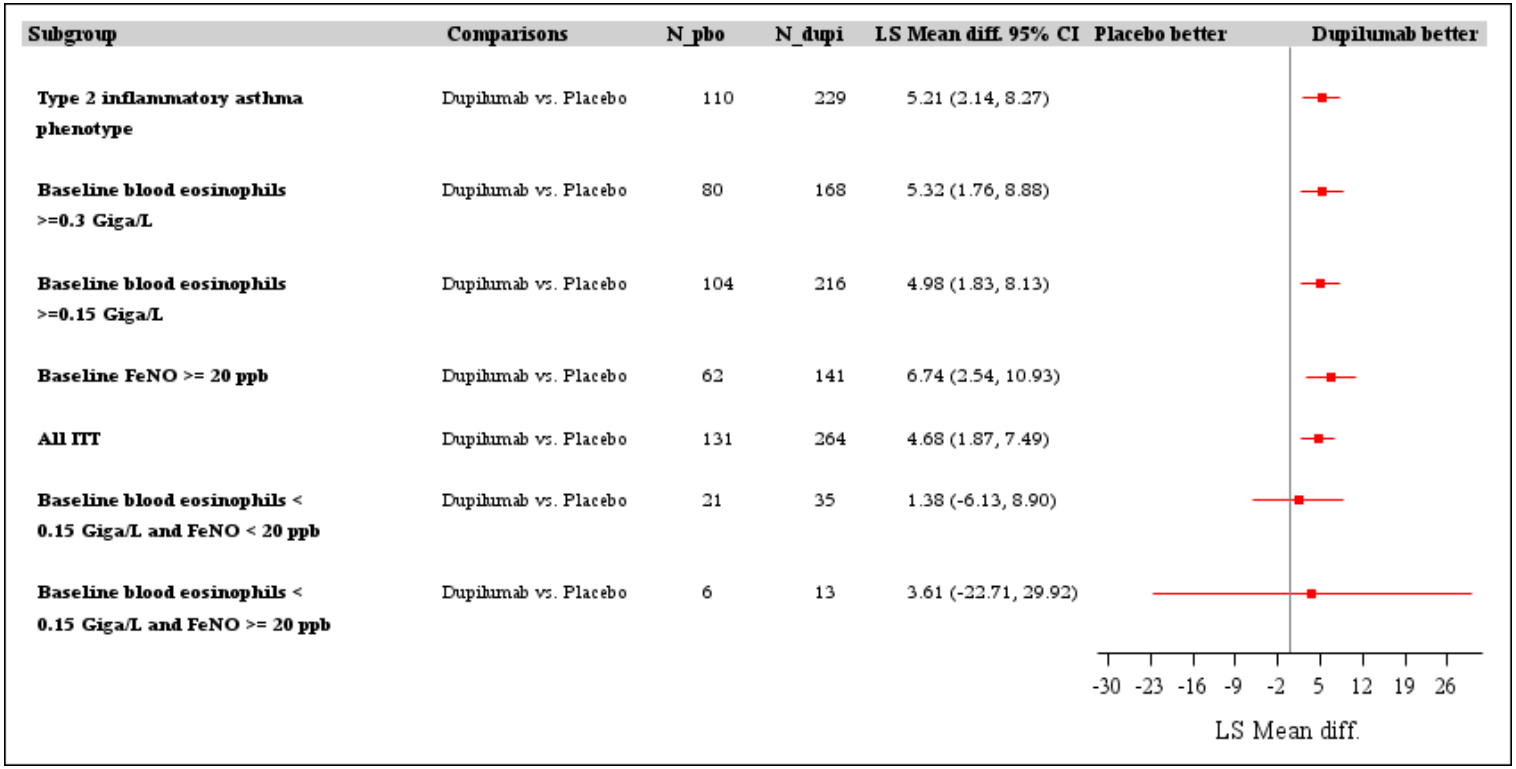
血中好酸球数が 0.15 Giga/L 未満の部分集団において、ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 未満かつベースラインの FeNO が 20 ppb 以上の被験者では、気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量の最小二乗平均の差は、ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 未満かつ FeNO が 20 ppb 未満の集団よりも大きいことが示された（図 5）。この傾向は、コントロール不良の中等症から重症の喘息を有する成人及び思春期の集団で認められた傾向と一致していた（4.6.8.3 項）。

図 4 - Plot of LS mean change from baseline in % predicted pre-BD FEV1 over time (MMRM including measurements up to Week 52) in EFC14153 study - Efficacy populations defined by type 2 biomarkers



Type 2 inflammatory asthma phenotype population is defined as the randomized patients with baseline blood eosinophils >= 0.15 Giga/L or baseline FeNO >= 20 ppb.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/eff_mmrm_pop_bio_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_mm_fev1pp_pre_pop_bio_i_g_i.rtf (27NOV2020 - 2:57)

図 5 - Forest plot of summary of change from baseline in pre-bronchodilator % predicted FEV1 at Week 12 by different populations of EFC14153 study



Type 2 inflammatory asthma phenotype population is defined as the randomized patients with baseline blood eosinophils >= 0.15 Giga/L or baseline FeNO >= 20 ppb.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/eff_forest_fev1pp_pre_pop_i_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_fr_fev1pp_pre_pop_i_g_i.rtf (04DEC2020 - 11:39)

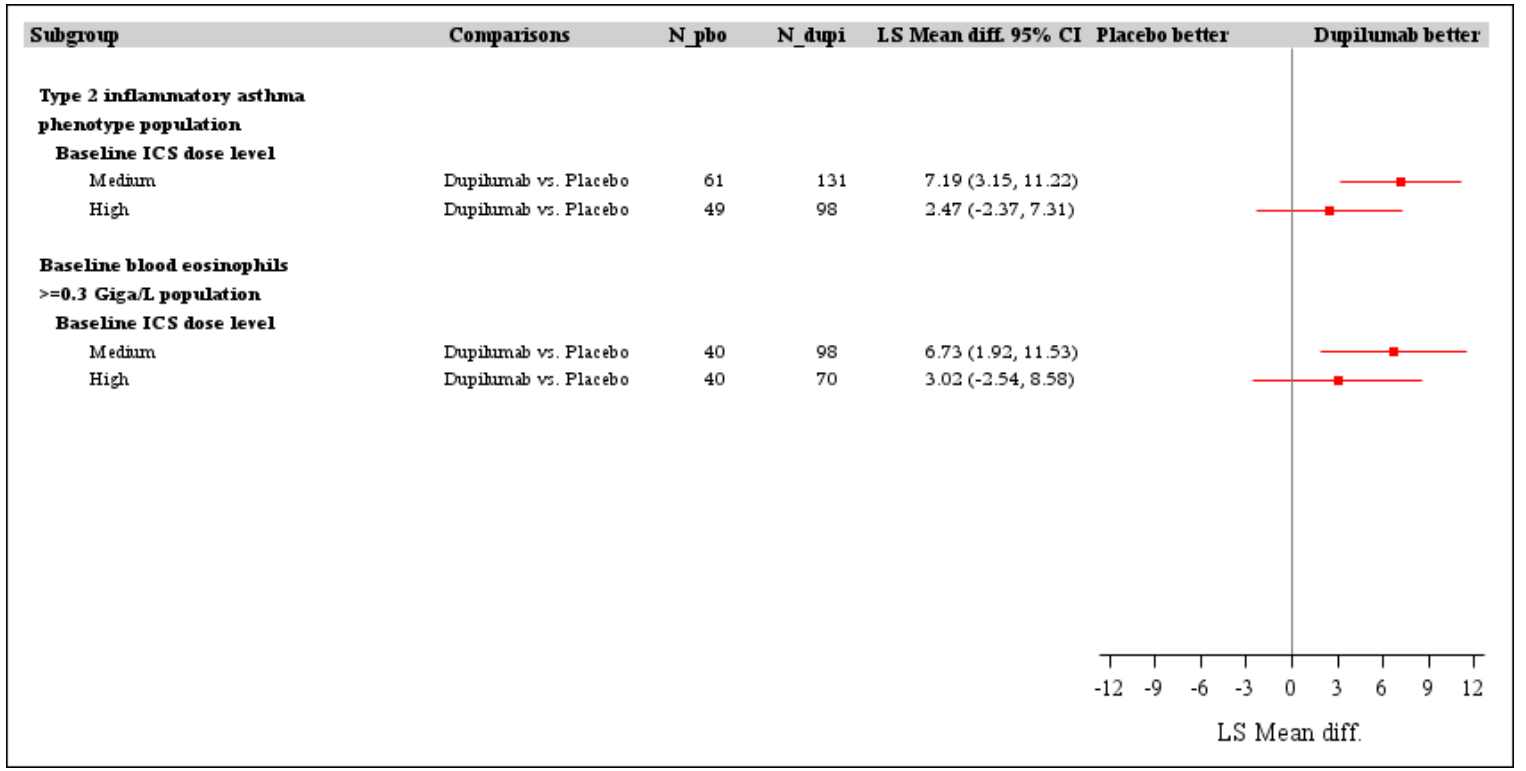
4.6.2.2.2 部分集団解析：ベースラインで中用量又は高用量 ICS を使用していた被験者におけるデュピルマブによる気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合の改善

気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量は、2 型炎症性喘息フェノタイプ集団及びベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団において、ベースラインの ICS 用量別に事前に規定した部分集団解析で評価した。

高用量 ICS の部分集団では、気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合はデュピルマブ群及びプラセボ群ともに経時的に改善し、デュピルマブ群では肺機能が数値的に大きく改善したが、Week 12 ではデュピルマブ群とプラセボ群に有意差は認められなかった。2 型炎症性喘息フェノタイプ集団においてベースラインで高用量 ICS を使用していた被験者では、気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量の最小二乗平均のデュピルマブ群とプラセボ群との差は、Week 12 で 2.47%（名目上の p = 0.3152）、Week 52 で 5.70%（名目上の p = 0.0180）であった。ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団においてベースラインで高用量 ICS を使用していた被験者では、気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量の最小二乗平均のデュピルマブ群とプラセボ群との差は、Week 12 で 3.02%（名目上の p = 0.2843）、Week 52 で 6.48%（名目上の p = 0.0203）であった（図 6、Module 2.7.3 [表 27]、Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.6 [16.2.6.2.42]）。

中用量 ICS の部分集団では、Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合には、デュピルマブ群でプラセボ群に対して名目上有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた。2 型炎症性喘息フェノタイプ集団においてベースラインで中用量 ICS を使用していた被験者では、気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量の最小二乗平均のデュピルマブ群とプラセボ群との差は、Week 12 で 7.19%（名目上の p = 0.0006）であった。ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団においてベースラインで中用量 ICS を使用していた被験者では、気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量の最小二乗平均のデュピルマブ群とプラセボ群との差は、Week 12 で 6.73%（名目上の p = 0.0064）であった（図 6、Module 2.7.3 [表 27]）。

図 6 - Subgroup analysis: Forest plot of summary of change from baseline in pre-bronchodilator % predicted FEV1 at Week 12 by baseline ICS dose level – Type 2 inflammatory asthma phenotype and baseline eosinophils >=0.3 Giga/L population - Study EFC14153



Type 2 inflammatory asthma phenotype population is defined as the randomized patients with baseline blood eosinophils >= 0.15 Giga/L or baseline FeNO >= 20 ppb.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/eff_mmrm_forest_i_g_icst2e3_m.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_fev1pp_chg_pre_ics_t2e3_m_g_i.rtf (10DEC2020 - 7:36)

4.6.2.2.3 デュピルマブによる肺機能に関する複数の指標の改善（EFC14153 試験）

デュピルマブは、2 型炎症性喘息フェノタイプ集団及びベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団において、肺機能に関する複数の指標で、Week 52 までの期間にわたって名目上有意な改善を示した。

2 型炎症性喘息フェノタイプ集団では、ベースラインの気管支拡張薬投与前の FEV_1 の平均値（SD）は、デュピルマブ群とプラセボ群で同程度であった（デュピルマブ群：1.48［0.39］L、プラセボ群：1.53［0.46］L）。Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、デュピルマブ群で 0.22 L、プラセボ群で 0.12 L であり、最小二乗平均のプラセボ群との差は 0.10 L（95% CI：0.04, 0.16 L、名目上の p = 0.0012）であった。治療効果は 52 週間の治験薬投与期間にわたって持続し、Week 52 における最小二乗平均のプラセボ群との差は 0.17 L（95% CI：0.09, 0.24 L、名目上の p<0.0001）であった（Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.6 [16.2.6.7.4]、[16.2.6.7.5]）。

ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団では、ベースラインの気管支拡張薬投与前の FEV_1 の平均値（SD）は、デュピルマブ群とプラセボ群で同程度であった（デュピルマブ群：1.45［0.39］L、プラセボ群：1.52［0.48］L）。Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、デュピルマブ群で 0.22 L、プラセボ群で 0.12 L であり、最小二乗平均のプラセボ群との差は 0.10 L（95% CI：0.03, 0.17 L、名目上の p = 0.0042）であった。治療効果は 52 週間の治験薬投与期間にわたって持続し、Week 52 における最小二乗平均のプラセボ群との差は 0.17 L（95% CI：0.09, 0.26 L、名目上の p = 0.0001）であった（Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.6 [16.2.6.7.4]、[16.2.6.7.6]）。

2 つの主要有効性解析対象集団において、気管支拡張薬投与後の FEV_1 の予測値に対する割合（Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.6 [16.2.6.8.5]、[16.2.6.8.6]）、FVC（Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.6 [16.2.6.9.5]、[16.2.6.9.6]）及び $FEF_{25-75\%}$（Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.6 [16.2.6.11.5]、[16.2.6.11.6]）に迅速かつ持続的な改善が認められた。これらの結果を総合すると、プラセボと比較してデュピルマブが小児の肺機能に対し長期間にわたり重要な影響を及ぼすことが裏付けられており、これには $FEF_{25-75\%}$ の改善によって示されたように末梢気道の改善の可能性も含まれる。

4.6.3 デュピルマブによる喘息コントロールの改善（EFC14153 試験）

4.6.3.1 デュピルマブによる Week 24 における ACQ-7-IA で評価した喘息コントロールの改善（EFC14153 試験）

主要有効性解析対象集団及びその他の多重性を調整した集団の両集団で Week 24 における ACQ-7-IA スコアに統計学的に有意な改善が認められた。

ベースラインの ACQ-7-IA スコアは、2 型炎症性喘息フェノタイプ集団（デュピルマブ群：2.15、プラセボ群：2.12）及びベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団（デュピルマブ群：2.16、プラセボ群：2.15）の両集団において、デュピルマブ群とプラセボ群で同程度であった。

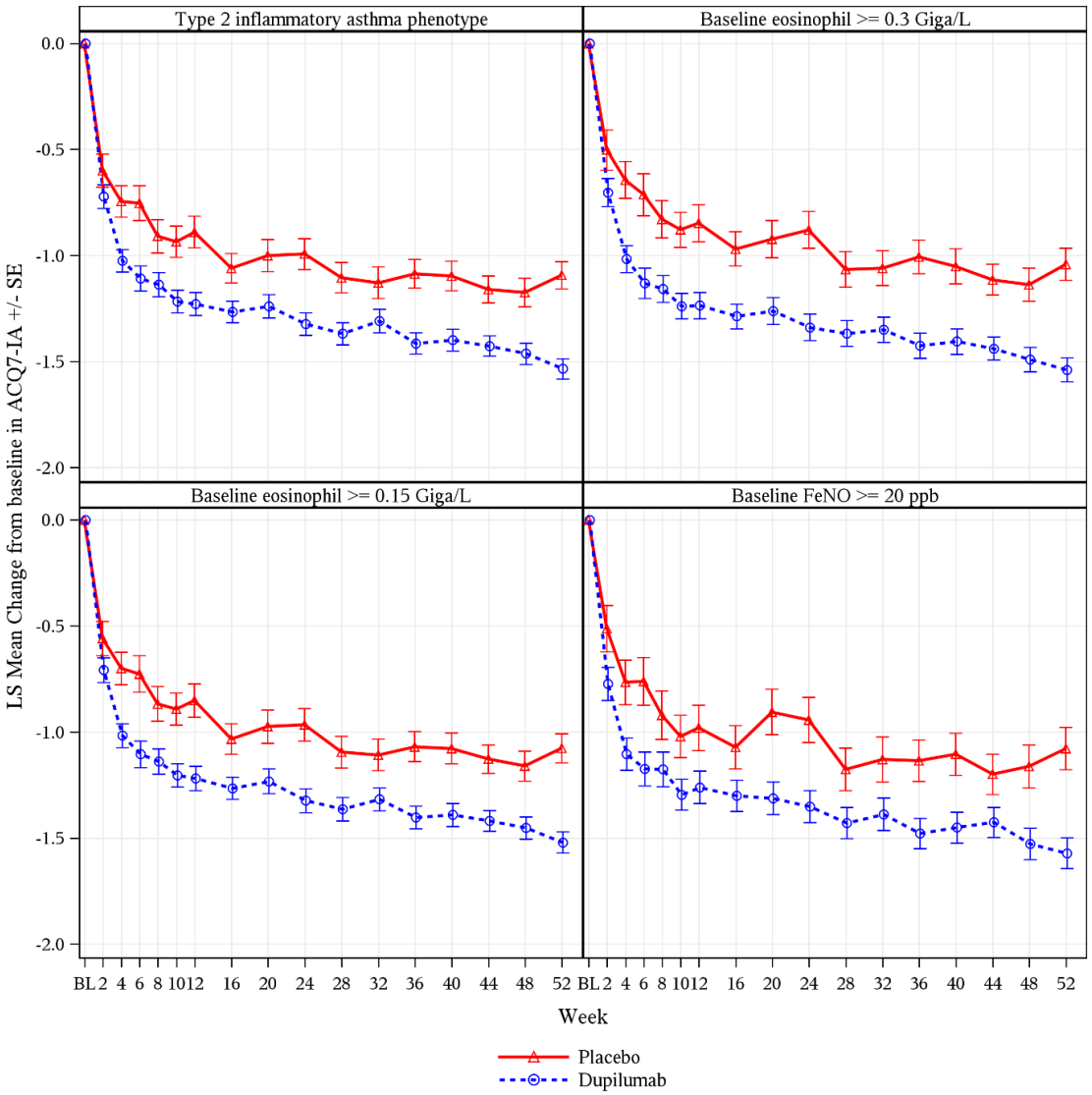
2 型炎症性喘息フェノタイプ集団において、デュピルマブ群ではプラセボ群と比較して Week 24 の ACQ7-IA スコアにベースラインからの有意に大きな低下（改善）が認められ、デュピルマブ群とプラセボ群のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、それぞれ−1.33 及び−1.00、最小二乗平均のプラセボ群との差は−0.33（95% CI：−0.50, −0.16、p = 0.0001）であった。治療効果の発現は迅速で、デュピルマブ群とプラセボ群の差は Week 4 という早期に認められ、Week 52 まで持続した（表 2、図 7）。

ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団において、デュピルマブ群ではプラセボ群と比較して Week 24 の ACQ-7-IA スコアにベースラインからの有意に大きな低下（改善）が認められ、デュピルマブ群とプラセボ群のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、それぞれ−1.34 及び−0.88、最小二乗平均のプラセボ群との差は−0.46（95% CI：−0.67, −0.26、p<0.0001）であった。治療効果の発現は迅速で、デュピルマブ群とプラセボ群の差は Week 4 という早期に認められ、Week 52 まで持続した（表 2、図 7）。

2 型炎症バイオマーカーで特定した追加の有効性解析対象集団（ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上の集団及びベースラインの FeNO が 20 ppb 以上の集団）でも、同じ傾向が認められた。

ACQ-5-IA スコアでも同様の傾向が認められた。2 型炎症性喘息フェノタイプ集団及びベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団において、Week 24 にプラセボ群と比較して名目上の有意な改善がみられ、これらの数値の改善は治験期間を通して持続した（Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.6 [16.2.6.6.5]、[16.2.6.6.6]）。

図 7 - Plot of LS mean change from baseline in ACQ-7-IA over time (MMRM including measurements up to Week 52) in EFC14153 study - Efficacy populations defined by type 2 biomarkers



Type 2 inflammatory asthma phenotype population is defined as the randomized patients with baseline blood eosinophils >= 0.15 Giga/L or baseline FeNO >= 20 ppb.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/eff_mmrm_pop_bio_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_mm_acq7_pop_bio_i_g_i.rtf (27NOV2020 - 2:58)

4.6.3.2 デュピルマブによる ACQ-7-IA の responder の割合の増加（EFC14153 試験）

ACQ-7-IA スコアがベースラインから 0.5 以上低下（患者報告アウトカムの MCID）した被験者を responder と定義した(87)(88)。

2 型炎症性喘息フェノタイプ集団では、Week 24 の ACQ-7-IA スコアの responder の割合は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で高く（デュピルマブ群：79.2%、プラセボ群：69.3%）、プラセボ群

に対する OR は 1.82（95% CI : 1.02, 3.24、名目上の p = 0.0411）であった。同様に、Week 52 の ACQ-7-IA スコアの responder の割合は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で高く（デュピルマブ群 : 86.4%、プラセボ群：74.6%）、プラセボ群に対する OR は 2.57（95% CI：1.33, 4.98、名目上の p = 0.0051）であった（Module 2.7.3 [表 10]、[表 11]）。

ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団では、Week 24 の ACQ-7-IA スコアの responder の割合は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で高く（デュピルマブ群 : 80.6%、プラセボ群 : 64.3%）、プラセボ群に対する OR は 2.79（95% CI : 1.43, 5.44、名目上の p = 0.0027）であった。同様に、Week 52 の ACQ-7-IA スコアの responder の割合は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で高く（デュピルマブ群：86.9%、プラセボ群：70.2%）、プラセボに群に対する OR は 3.67（95% CI：1.70, 7.94、名目上の p = 0.0009）であった（Module 2.7.3 [表 10]、[表 11]）。

ベースラインの FeNO が 20 ppb 以上の集団では、Week 24 の ACQ-7-IA スコアの responder の割合は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で高く（デュピルマブ群：80.9%、プラセボ群：66.1%）、プラセボ群に対する OR は 2.60（95% CI : 1.21, 5.59、名目上の p = 0.0142）であった（Module 2.7.3 [表 10]）。

4.6.3.3 デュピルマブによる 52 週間の治験薬投与期間中の loss of asthma control の年間発生率の低下（EFC14153 試験）

LOAC は、以下のいずれかをもたらす喘息の悪化と定義した。

- サルブタモール又は levosalbutamol の発作治療薬の吸入を 2 日連続で 24 時間内の吸入がベースラインより 6 回以上増加
- ICS 用量をランダム化来院時の 4 倍以上に増量
- 定義された安定性の基準から 2 日連続で朝／夕のピークフローが 30%以上減少。治験薬投与期間の安定性の基準は、ランダム化前 7 日間の朝／夕それぞれのピークフローの平均値と定義した。
- 重度喘息増悪

2 型炎症性喘息フェノタイプ集団及びベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団ともに、デュピルマブ群ではプラセボ群と比較して、52 週間の治験薬投与期間中の LOAC の調整年間発生率が低く、プラセボ群に対する相対リスク減少はそれぞれ 39.5%（名目上の p = 0.0001）及び 41.0%（名目上の p = 0.0003）であった（Module 5.3.5.1 EFC14153 [Table 42]）。両集団において、デュピルマブ群ではプラセボ群と比較して LOAC の初回発生までの時間が延長した（Module 5.3.5.1 EFC14153 [Figure 35]、[Figure 36]）。

4.6.3.4 発作治療薬使用量のベースラインからの変化量（EFC14153 試験）

発作治療薬の使用量は、被験者が日誌に記録した短時間作用性気管支拡張薬の 1 日当たりの吸入回数で評価した。2 型炎症性喘息フェノタイプ集団及びベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の

集団のいずれでも、発作治療薬の 24 時間当たりの使用量は減少したが、投与群間に有意差は認められなかった（Module 5.3.5.1 EFC14153 [Figure 51]、[Figure 52]）。

4.6.4 デュピルマブによる疾患特異的な生活の質の改善（EFC14153 試験）

4.6.4.1 デュピルマブによる Week 24 に PAQLQ(S)-IA で評価した喘息に関する生活の質の改善（EFC14153 試験）

ベースラインの PAQLQ(S)-IA スコアの平均値は、2 型炎症性喘息フェノタイプ集団（デュピルマブ群：4.95、プラセボ群：4.92）及びベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団（デュピルマブ群：4.96、プラセボ群：4.89）において、デュピルマブ群とプラセボ群で同程度であった。

デュピルマブ群では、プラセボ群と比較して PAQLQ(S)-IA スコアのベースラインからの変化量で評価した喘息に関する HRQoL に改善が認められた。両集団において、Week 12 における初回評価から緩徐な改善がみられ、ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団では Week 24、2 型炎症性喘息フェノタイプ集団では Week 36 にプラセボに対する名目上の有意性が認められ、それぞれ Week 52 まで持続した（Module 2.7.3 [2.1.3.4.4 項]）。

4.6.4.2 デュピルマブによる PAQLQ(S)-IA で評価した喘息に関する生活の質で効果が認められた被験者の割合の増加（EFC14153 試験）

2 型炎症性喘息フェノタイプ集団では、Week 24 に PAQLQ(S)-IA スコアが 0.5 以上（MCID 閾値）の改善を達成した被験者（PAQLQ(S)-IA スコアの responder）の割合は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で高く（デュピルマブ群 : 73.0%、プラセボ群 : 65.4%）、プラセボ群に対する OR は 1.57（95% CI : 0.87, 2.84、名目上の p = 0.1370）であった。同様に、Week 52 の PAQLQ(S)-IA スコアの responder の割合は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で高く（デュピルマブ群 : 76.3%、プラセボ群 : 68.2%）、プラセボ群に対する OR は 1.89（95% CI : 1.02, 3.52、名目上の p = 0.0428）であった。ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団でも同様の傾向が認められ、Week 24 の PAQLQ(S)-IA スコアの responder の割合は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で高く（デュピルマブ群 : 72.8%、プラセボ群 : 63.0%）、プラセボ群に対する OR は 1.84（95% CI : 0.92, 3.65、名目上の p = 0.0827）であった。同様に、Week 52 の PAQLQ(S)-IA スコアの responder の割合は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で高く（デュピルマブ群 : 74.7%、プラセボ群 : 66.7%）、プラセボ群に対する OR は 1.83（95% CI : 0.89, 3.75、名目上の p = 0.0993）であった（Module 2.7.3 [表 12]）。

ベースラインの FeNO が 20 ppb 以上の集団でも同様の傾向が認められ、Week 24 の PAQLQ(S)-IA スコアの responder の割合は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で高く（デュピルマブ群 : 75.6%、プラセボ群 : 67.2%）、プラセボ群に対する OR は 2.09（95% CI : 0.95, 4.61、名目上の p = 0.0675）であった。同様に、Week 52 の PAQLQ(S)-IA スコアの responder の割合は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で高く（デュピルマブ群 : 80.2%、プラセボ群 : 68.9%）、プラセボ群に対する OR は 2.58（95% CI : 1.11, 6.03、名目上の p = 0.0285）であった（Module 2.7.3 [表 28]）。

4.6.4.3　その他の患者報告アウトカム（EFC14153 試験）

2 型炎症性喘息フェノタイプ集団及びベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団の両集団において、デュピルマブはプラセボと比較して、PACQLQ 及び EQ-VAS の改善を示した。各集団でアレルギー性鼻炎を合併していた被験者はそれぞれ 289 名（82.6%）及び 222 名（85.7%）であり、これらの集団における PRQLQ-IA による評価では、デュピルマブはプラセボと比較してアレルギー性鼻炎に関連した QoL の改善をもたらした（Module 2.7.3 [2.1.3.4.5.1 項]、[2.1.3.4.6 項]及び[2.1.3.4.7 項]）。

4.6.5　LTS14424 試験 main study におけるデュピルマブによる最長 52 週間の持続的な有効性

安全性解析対象集団である FAS において、先行試験後に最長 1 年間デュピルマブを投与した被験者では、重度喘息増悪の年間発生率が低く、重度喘息増悪の無調整年間発生率は曝露被験者全体で 0.118 であった。FAS の 365 名（デュピルマブへの平均曝露期間：356.8 日）のうち、333 名（91.2%）では重度喘息増悪は認められなかった。先行試験の投与群（先行試験でデュピルマブを投与された被験者［以下、デュピルマブ／デュピルマブ群］又は先行試験でプラセボを投与された被験者［以下、プラセボ／デュピルマブ群］）にかかわらず、重度喘息増悪の年間発生率は低かった。重度喘息増悪が認められた被験者の多くは SCS の投与を受け、3 名は喘息増悪のため入院又は救急外来受診を必要とした。

FAS で確認された重度喘息増悪の年間発生率の低さは、先行試験の 2 つの主要有効性解析対象集団である 2 型炎症性喘息フェノタイプ集団（先行試験のベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上又はベースラインの FeNO が 20 ppb 以上）及び先行試験のベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団を含む 2 型炎症バイオマーカーで特定した複数の部分集団でも認められた（2 つの主要有効性解析対象集団における重度喘息増悪の無調整年間発生率：0.120）。重度喘息増悪の無調整年間発生率は、先行試験のベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上の集団（重度喘息増悪の無調整年間発生率：0.127）及び先行試験のベースラインの FeNO が 20 ppb 以上の集団（重度喘息増悪の無調整年間発生率：0.091）でも同様に低かった。

重度喘息増悪の無調整年間発生率は、先行試験のベースライン時における高用量 ICS（重度喘息増悪の無調整年間発生率：0.148）又は中用量 ICS（重度喘息増悪の無調整年間発生率：0.092）の使用で定義した部分集団でも低かった。

デュピルマブは、先行試験のベースラインと比較して、肺機能も持続的に改善させた。FAS では、Week 2 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合の先行試験のベースラインからの改善の平均値は 10.01%であり、この改善はデュピルマブ／デュピルマブ群において 52 週間の治験薬投与期間全体で維持された。先行試験でデュピルマブを投与された被験者に肺機能の迅速な改善が認められ、本治験のプラセボ／デュピルマブ群の被験者でも同様の改善が認められた。プラセボ／デュピルマブ群における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量の平均値は、Week 0 が 3.64%、Week 2 が 8.06%であり、この改善は 52 週間にわたり持続した。

FAS で認められた気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合の改善は、先行試験の 2 つの主要有効性解析対象集団である 2 型炎症性喘息フェノタイプ集団（Week 2：10.41%）及び先行試験の

ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団（Week 2：10.97%）を含む 2 型炎症バイオマーカーで特定した複数の部分集団でも認められた。先行試験のベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上の集団（Week 2：10.55%）及び先行試験のベースラインの FeNO が 20 ppb 以上の集団（Week 2：11.57%）でも同程度の改善が認められた。

気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合の持続的な改善は、先行試験のベースライン時における高用量 ICS（Week 24：8.89%）又は中用量 ICS（Week 24：11.33%）の使用で定義した部分集団でも認められた。FEV_1 の測定値、FVC の測定値及び予測値に対する割合、並びに $FEF_{25-75\%}$ の予測値に対する割合を含むその他の肺機能パラメータも持続的に改善し、治験期間を通して改善が持続した。

デュピルマブ 300 mg q4w を投与された被験者は 18 名で、累積曝露期間は 10.8 人年であった。これらの被験者に重度喘息増悪は認められず、気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合及び FEV_1 の測定値の傾向は、治験薬投与期間中におけるその他の用法・用量での結果と同様であった。

以上より、本治験の結果、コントロール不良の中等症から重症の喘息を有する 6 歳以上 12 歳未満の小児において、FAS と 2 型炎症バイオマーカーで特定した部分集団又は先行試験のベースライン時に投与されていた ICS 用量で定義した部分集団の両方で、デュピルマブの持続的な長期有効性が支持された。

4.6.6 LTS14424 試験 Japan substudy における日本人被験者での有効性の要約

4.6.6.1 試験対象集団（LTS14424 試験 Japan substudy）

ITT 集団の内訳を表 4 に示す。

合計 13 名の被験者がデュピルマブの投与を受け（デュピルマブ 100 mg q2w 群：3 名、300 mg q4w 群：3 名、200 mg q2w 群：7 名）、ITT 集団を構成した。データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、13 名全員が Week 52 を完了し、そのうち 8 名は 12 週間の後観察期間も完了していた。治験薬投与期間中に 12 歳に到達した 1 名は、治験薬投与期間終了後に既承認薬（市販のデュピルマブ）での治療を希望したため後観察期間には移行せず、Week 52 にて本治験を中止した。残りの 4 名は後観察期間を継続していた。治験薬投与を中止した被験者はいなかった。合計 8 名が治験を完了していた。

本治験に組み入れられた集団のベースラインの人口統計学的特性及び被験者の特性を表 5 に示す。

被験者の年齢の平均値（SD）は 9.69（1.11）歳で、69.2%が男性であった。ベースラインの体重が 30 kg 以下の被験者は 46.2%、30 kg 超の被験者は 53.8%であった。

本治験に組み入れられた被験者のベースラインの疾患特性を表 6 に示す。

喘息発症時の年齢の平均値（SD）は 2.54（1.76）歳（中央値：2.00 歳、範囲：0.0～5.0 歳）で、喘息の初回診断からの期間の平均値は 7.96 年（中央値：7.50 年、範囲：4.4～11.2 年）であった。ベースライン時の基本治療として、3 名（23.1%）の被験者が高用量 ICS、10 名（76.9%）の被験者が中用量 ICS を使用していた。2 剤目の長期管理薬による併用療法として、8 名（61.5%）の被験者が LABA、5 名（38.5%）の被験者が LTRA を使用していた。組入れ前 1 年以内の重度喘息増悪の発生回数の平均値

（SD）は 1.54（0.88）回（中央値：1.00 回、範囲：1.0～4.0 回）であった。気管支拡張薬投与前の FEV_1 の平均値（SD）は 1.59（0.32）L で、気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合の平均値（SD）は 87.00%（8.01%）であった。治験に組み入れられた集団では、ACQ-5-IA 総スコアの平均値（SD）が 2.08（0.65）、ACQ-7-IA 総スコアの平均値（SD）が 1.85（0.48）であり、コントロール不良の喘息のエビデンスが認められた。全ての被験者は、アトピー性疾患を合併しており、AD が 92.3%、アレルギー性結膜炎又はアレルギー性鼻炎が 84.6%であった（Module 5.3.5.2 LTS14424 Japan substudy [Table 10]）。

データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、ITT 集団における治験薬曝露期間の平均値（SD）は 364.8（1.1）日で、累積曝露期間は 13.0 人年であった（Module 5.3.5.2 LTS14424 Japan substudy W52 [Table 11]）。

表 4 - Patients disposition - Study LTS14424 Japan substudy

n (%)	Dupilumab 100mg q2w (N=3)	Dupilumab 300mg q4w (N=3)	Dupilumab 200mg q2w (N=7)	All (N=13)
Exposed but not enrolled	0	0	0	0
Enrolled and not exposed	0	0	0	0
Enrolled and exposed	3 (100)	3 (100)	7 (100)	13 (100)
Still on study intervention	0	0	0	0
Completed the study treatment period	3 (100)	3 (100)	7 (100)	13 (100)
Did not complete the study treatment period	0	0	0	0
Reason for permanent study intervention discontinuation				
Adverse event	0	0	0	0
Lack of efficacy	0	0	0	0
Progressive disease	0	0	0	0
Poor compliance to protocol	0	0	0	0
Withdrawal by subject	0	0	0	0
Other[a]	0	0	0	0
If withdrawal by subject, reason				
Adverse event	0	0	0	0
Study procedure	0	0	0	0
Inconvenience of device use	0	0	0	0
Other[a]	0	0	0	0
Completed the study period	2 (66.7)	3 (100)	3 (42.9)	8 (61.5)
Did not complete the study period	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
Reason for study discontinuation				
Adverse event	0	0	0	0
Poor compliance to protocol	0	0	0	0
Study terminated by sponsor	0	0	0	0

n (%)	Dupilumab 100mg q2w (N=3)	Dupilumab 300mg q4w (N=3)	Dupilumab 200mg q2w (N=7)	All (N=13)
Other[b]	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)

EOT: End of treatment

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

[b] The reason for study discontinuation is to use Dupixent for treatment

Percentages are calculated using the number of participants enrolled as denominator

PGM=PRODOPS/SAR231893/LTS14424/CSR_JP2/REPORT/PGM/dis_dispo_int_r_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dis_dispo_int_r_t_i.rtf (25MAR2025 7:38)

表 5 - Demographics and participant characteristics at baseline - Enrolled population - Study LTS14424 Japan substudy

	Dupilumab 100mg q2w (N=3)	Dupilumab 300mg q4w (N=3)	Dupilumab 200mg q2w (N=7)	All (N=13)
Age (years)				
Number	3	3	7	13
Mean (SD)	8.67 (0.58)	9.33 (1.53)	10.29 (0.76)	9.69 (1.11)
Median	9.00	9.00	10.00	10.00
Q1 ; Q3	8.00 ; 9.00	8.00 ; 11.00	10.00 ; 11.00	9.00 ; 11.00
Min ; Max	8.0 ; 9.0	8.0 ; 11.0	9.0 ; 11.0	8.0 ; 11.0
Age group [n (%)]				
Number	3	3	7	13
From 6 - 8 years	1 (33.3)	1 (33.3)	0	2 (15.4)
From 9 - 11 years	2 (66.7)	2 (66.7)	7 (100)	11 (84.6)
Sex [n (%)]				
Number	3	3	7	13
Male	3 (100)	3 (100)	3 (42.9)	9 (69.2)
Female	0	0	4 (57.1)	4 (30.8)
Baseline height (cm)				
Number	3	3	7	13
Mean (SD)	129.67 (5.86)	128.33 (6.66)	144.71 (5.44)	137.46 (9.73)
Median	132.00	130.00	143.00	138.00
Q1 ; Q3	123.00 ; 134.00	121.00 ; 134.00	142.00 ; 150.00	132.00 ; 143.00
Min ; Max	123.0 ; 134.0	121.0 ; 134.0	138.0 ; 154.0	121.0 ; 154.0
Baseline weight (kg)				
Number	3	3	7	13
Mean (SD)	27.57 (2.41)	26.83 (1.45)	39.87 (7.97)	34.02 (8.74)
Median	28.20	26.10	37.30	31.40
Q1 ; Q3	24.90 ; 29.60	25.90 ; 28.50	35.40 ; 46.50	28.20 ; 37.30
Min ; Max	24.9 ; 29.6	25.9 ; 28.5	31.4 ; 54.7	24.9 ; 54.7

	Dupilumab 100mg q2w (N=3)	Dupilumab 300mg q4w (N=3)	Dupilumab 200mg q2w (N=7)	All (N=13)
Baseline weight by category (kg) [n (%)]				
Number	3	3	7	13
≥15 to ≤30	3 (100)	3 (100)	0	6 (46.2)
>30	0	0	7 (100)	7 (53.8)
Baseline BMI (kg/m^2)				
Number	3	3	7	13
Mean (SD)	16.47 (2.17)	16.44 (2.67)	18.91 (2.51)	17.78 (2.59)
Median	16.48	15.44	18.75	17.56
Q1 ; Q3	14.29 ; 18.64	14.42 ; 19.47	17.36 ; 20.67	15.44 ; 19.47
Min ; Max	14.3 ; 18.6	14.4 ; 19.5	15.4 ; 23.1	14.3 ; 23.1
Baseline BMI by category (kg/m^2) [n (%)]				
Number	3	3	7	13
<20	3 (100)	3 (100)	5 (71.4)	11 (84.6)
≥20	0	0	2 (28.6)	2 (15.4)

BMI: Body mass index
PGM=PRODOPS/SAR231893/LTS14424/CSR_JP/REPORT/PGM/dem_demo_r_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo_r_t_i.rtf (16OCT2024 10:37)

表 6 - Disease and other characteristics at baseline - Enrolled population - Study LTS14424 Japan substudy

	Dupilumab 100mg q2w (N=3)	Dupilumab 300mg q4w (N=3)	Dupilumab 200mg q2w (N=7)	All (N=13)
Baseline ICS dose level [n (%)]				
Number	3	3	7	13
Medium	2 (66.7)	3 (100)	5 (71.4)	10 (76.9)
High	1 (33.3)	0	2 (28.6)	3 (23.1)
Age at asthma onset (years)				
Number	3	3	7	13
Mean (SD)	1.67 (1.15)	2.33 (1.53)	3.00 (2.08)	2.54 (1.76)
Median	1.00	2.00	3.00	2.00
Q1 ; Q3	1.00 ; 3.00	1.00 ; 4.00	1.00 ; 5.00	1.00 ; 4.00
Min ; Max	1.0 ; 3.0	1.0 ; 4.0	0.0 ; 5.0	0.0 ; 5.0
Time since first diagnosis of asthma (years)				
Number	3	3	7	13
Mean (SD)	8.22 (1.93)	7.92 (2.10)	7.87 (2.51)	7.96 (2.13)
Median	9.25	7.33	7.50	7.50
Q1 ; Q3	6.00 ; 9.42	6.17 ; 10.25	5.75 ; 10.83	6.17 ; 9.42
Min ; Max	6.0 ; 9.4	6.2 ; 10.3	4.4 ; 11.2	4.4 ; 11.2
Time since last asthma exacerbation (months)				
Number	3	3	7	13
Mean (SD)	3.33 (1.53)	2.33 (0.58)	4.29 (2.29)	3.62 (1.94)
Median	3.00	2.00	4.00	3.00
Q1 ; Q3	2.00 ; 5.00	2.00 ; 3.00	3.00 ; 6.00	2.00 ; 5.00
Min ; Max	2.0 ; 5.0	2.0 ; 3.0	1.0 ; 8.0	1.0 ; 8.0
Number of asthma exacerbations experienced in previous year before Visit 1				
Number	3	3	7	13
Mean (SD)	2.00 (1.73)	1.67 (0.58)	1.29 (0.49)	1.54 (0.88)
Median	1.00	2.00	1.00	1.00

	Dupilumab 100mg q2w (N=3)	Dupilumab 300mg q4w (N=3)	Dupilumab 200mg q2w (N=7)	All (N=13)
Q1 ; Q3	1.00 ; 4.00	1.00 ; 2.00	1.00 ; 2.00	1.00 ; 2.00
Min ; Max	1.0 ; 4.0	1.0 ; 2.0	1.0 ; 2.0	1.0 ; 4.0
Number of asthma exacerbations experienced in previous year before Visit 1 by category [n (%)]				
Number	3	3	7	13
1	2 (66.7)	1 (33.3)	5 (71.4)	8 (61.5)
2	0	2 (66.7)	2 (28.6)	4 (30.8)
3	0	0	0	0
≥4	1 (33.3)	0	0	1 (7.7)
Number of asthma exacerbations required hospitalization or urgent medical care in previous year before Visit 1				
Number	3	3	7	13
Mean (SD)	0.33 (0.58)	1.33 (1.15)	0.57 (0.98)	0.69 (0.95)
Median	0.00	2.00	0.00	0.00
Q1 ; Q3	0.00 ; 1.00	0.00 ; 2.00	0.00 ; 2.00	0.00 ; 2.00
Min ; Max	0.0 ; 1.0	0.0 ; 2.0	0.0 ; 2.0	0.0 ; 2.0
Number of asthma exacerbations required hospitalization or urgent medical care in previous year before Visit 1 by category [n (%)]				
Number	3	3	7	13
0	2 (66.7)	1 (33.3)	5 (71.4)	8 (61.5)
1	1 (33.3)	0	0	1 (7.7)
2	0	2 (66.7)	2 (28.6)	4 (30.8)
3	0	0	0	0
≥4	0	0	0	0
Baseline pre-bronchodilator FEV1 (L)				
Number	3	3	7	13
Mean (SD)	1.40 (0.05)	1.32 (0.26)	1.78 (0.29)	1.59 (0.32)
Median	1.38	1.41	1.73	1.52
Q1 ; Q3	1.36 ; 1.46	1.02 ; 1.52	1.54 ; 1.98	1.41 ; 1.73
Min ; Max	1.4 ; 1.5	1.0 ; 1.5	1.5 ; 2.3	1.0 ; 2.3

	Dupilumab 100mg q2w (N=3)	Dupilumab 300mg q4w (N=3)	Dupilumab 200mg q2w (N=7)	All (N=13)
Baseline pre-bronchodilator percent predicted FEV1 (%)				
Number	3	3	7	13
Mean (SD)	89.67 (9.02)	83.67 (5.51)	87.29 (9.05)	87.00 (8.01)
Median	89.00	84.00	88.00	88.00
Q1 ; Q3	81.00 ; 99.00	78.00 ; 89.00	82.00 ; 90.00	82.00 ; 89.00
Min ; Max	81.0 ; 99.0	78.0 ; 89.0	73.0 ; 103.0	73.0 ; 103.0
Baseline ACQ-5-IA				
Number	3	3	7	13
Mean (SD)	1.73 (0.12)	2.07 (0.64)	2.23 (0.79)	2.08 (0.65)
Median	1.80	1.80	2.00	1.80
Q1 ; Q3	1.60 ; 1.80	1.60 ; 2.80	1.60 ; 3.00	1.60 ; 2.20
Min ; Max	1.6 ; 1.8	1.6 ; 2.8	1.6 ; 3.6	1.6 ; 3.6
Baseline ACQ-7-IA				
Number	3	3	7	13
Mean (SD)	1.52 (0.16)	1.95 (0.54)	1.94 (0.54)	1.85 (0.48)
Median	1.43	1.71	1.71	1.71
Q1 ; Q3	1.43 ; 1.71	1.57 ; 2.57	1.57 ; 2.29	1.57 ; 1.86
Min ; Max	1.4 ; 1.7	1.6 ; 2.6	1.4 ; 3.0	1.4 ; 3.0

ICS: Inhaled corticosteroid, FEV1: Forced expiratory volume in 1 second.

PGM=PRODOPS/SAR231893/LTS14424/CSR_JP2_W24/REPORT/PGM/dem_disease_r_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_disease_r_t_i.rtf (12MAR2025 4:22)

4.6.6.2　2型炎症を有する被験者におけるデュピルマブによる気管支拡張薬投与前のFEV_1の予測値に対する割合の改善（LTS14424 試験 Japan substudy）

デュピルマブは、2 型炎症性喘息フェノタイプを有する日本人小児喘息患者において、Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合を改善した（図 8）。

ベースラインの気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合の平均値（SD）は、87.00%（8.01%）であった。Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量の平均値は、7.08%であった（表 7、図 8）。気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合の改善は迅速で、Week 2 という早期に差が認められ、52 週間にわたって持続した。

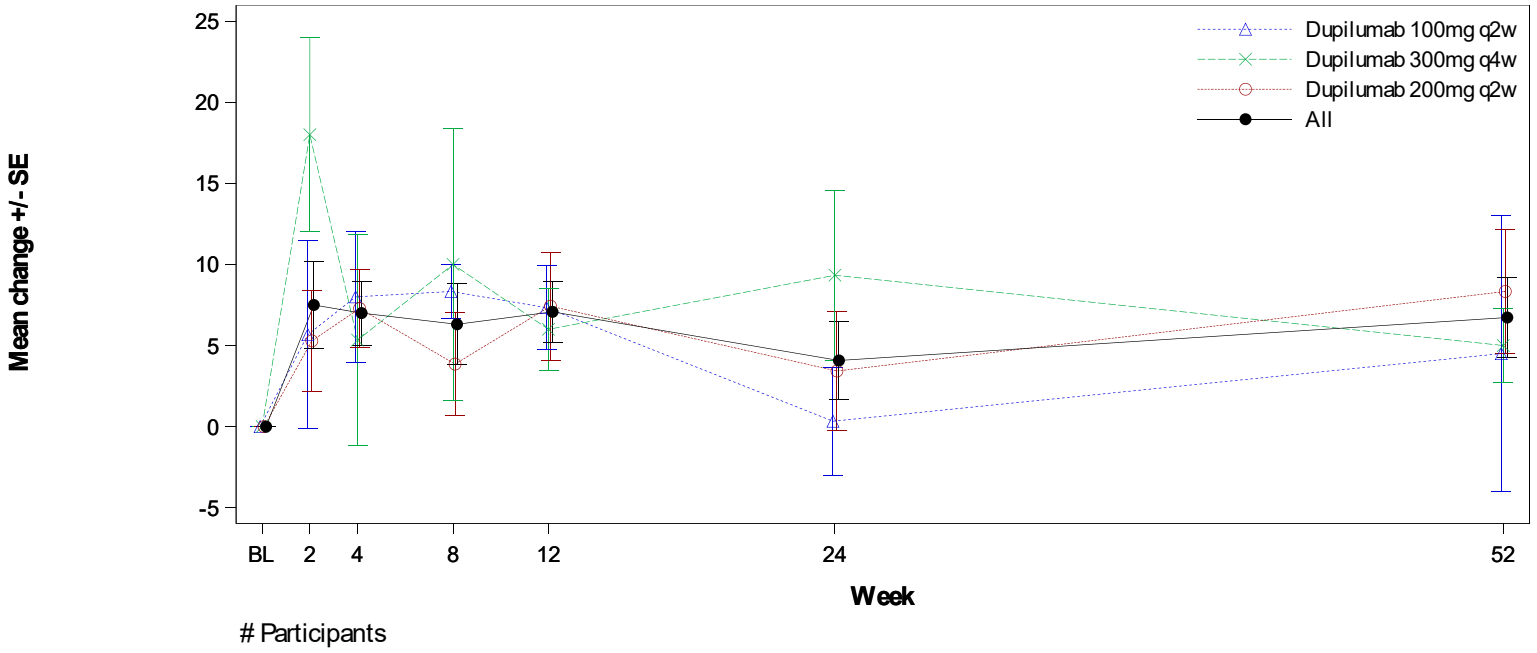
表 7 - Primary analysis: Change from baseline in pre-bronchodilator percent predicted FEV_1 (%) at Week 12 - ITT population - Study LTS14424 Japan substudy

Pre-bronchodilator percent predicted FEV1 (%)	Dupilumab 100mg q2w (N=3)	Dupilumab 300mg q4w (N=3)	Dupilumab 200mg q2w (N=7)	All (N=13)
Baseline				
Number	3	3	7	13
Mean (SD)	89.67 (9.02)	83.67 (5.51)	87.29 (9.05)	87.00 (8.01)
Median	89.00	84.00	88.00	88.00
Q1 ; Q3	81.00 ; 99.00	78.00 ; 89.00	82.00 ; 90.00	82.00 ; 89.00
Min ; Max	81.0 ; 99.0	78.0 ; 89.0	73.0 ; 103.0	73.0 ; 103.0
Week 12				
Number	3	3	7	13
Mean (SD)	97.00 (4.58)	89.67 (2.52)	94.71 (7.52)	94.08 (6.33)
Median	96.00	90.00	95.00	93.00
Q1 ; Q3	93.00 ; 102.00	87.00 ; 92.00	88.00 ; 97.00	90.00 ; 96.00
Min ; Max	93.0 ; 102.0	87.0 ; 92.0	86.0 ; 109.0	86.0 ; 109.0
Change from baseline				
Number	3	3	7	13
Mean (SD)	7.33 (4.51)	6.00 (4.36)	7.43 (8.83)	7.08 (6.78)
95% CI of the mean	(-3.87, 18.53)	(-4.83, 16.83)	(-0.74, 15.59)	(2.98, 11.17)
Median	7.00	8.00	6.00	7.00
Q1 ; Q3	3.00 ; 12.00	1.00 ; 9.00	-2.00 ; 14.00	3.00 ; 11.00
Min ; Max	3.0 ; 12.0	1.0 ; 9.0	-2.0 ; 22.0	-2.0 ; 22.0

FEV1: Forced expiratory volume in one second

PGM=PRODOPS/SAR231893/LTS14424/CSR_JP2_W24/REPORT/PGM/eff_sum_vis_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sum_fev1pp_wk12_i_t_i.rtf (10MAR2025 11:10)

図 8 - Plot of mean change from baseline in pre-bronchodilator percent predicted FEV_1 (%) up to Week 52 - ITT population - Study LTS14424 Japan substudy



# Participants	BL	2	4	8	12	24	52
Dupilumab 100mg q2w	3	3	3	3	3	3	2
Dupilumab 300mg q4w	3	2	3	3	3	3	3
Dupilumab 200mg q2w	7	7	7	7	7	7	6
All	13	12	13	13	13	13	11

BL: Baseline
PGM=PRODOPS/SAR231893/LTS14424/CSR_JP2/REPORT/PGM/eff_sum_vis_i_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sum_fev1pp_vis52_i_g_i.rtf (25MAR2025 7:59)

4.6.6.3　2型炎症バイオマーカーで特定した集団における重度喘息増悪

データカットオフ日は、最後の被験者の Week 52 来院日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）とした。重度喘息増悪の年間発生率は、データカットオフ日時点の観察期間の 13.0 人年を用いて、調整年間発生率を算出した。

本データカットオフ日時点の ITT 集団において、治験薬への曝露期間の平均値（SD）は 364.8（1.1）日、累積曝露期間は 13.0 人年であった（Module 5.3.5.2 LTS14424 Japan substudy W52 [Table 11]）。

日本人小児喘息患者の全員が組入れ前 1 年以内に重度喘息増悪を経験し、4 名（30.8%）に重度喘息増悪が 2 回、1 名（7.7%）に重度喘息増悪が 4 回以上発生し、13 名の重度喘息増悪の発生回数の平均値（SD）は 1.54（0.88）回であった（表 6）。このうち、組入れ前 1 年以内に入院又は救急外来受診を必要とする重度喘息増悪を経験した被験者は 5 名であった（表 6）。

2 型炎症性喘息フェノタイプを有する日本人小児喘息患者集団では、52 週間の治験薬投与期間中の重度喘息増悪の無調整年間発生率は 0.462 であった（表 8）。2 型炎症性喘息フェノタイプを有する日本人小児喘息患者集団における 52 週間の治験薬投与期間中の重度喘息増悪の累積発生率を図 34 に示す。重度喘息増悪は 3 名に発生し、そのうち 2 名は入院又は救急外来受診を必要とした。

表 8 - Analysis of annualized event rate of severe exacerbation during the 52-week treatment period - ITT population - Study LTS14424 Japan substudy

	Dupilumab 100mg q2w (N=3)	Dupilumab 300mg q4w (N=3)	Dupilumab 200mg q2w (N=7)	All (N=13)
Participants with ≥1 events [n (%)]				
Number	3	3	7	13
Yes	0	1 (33.3)	2 (28.6)	3 (23.1)
No	3 (100)	2 (66.7)	5 (71.4)	10 (76.9)
Number of events				
0	3 (100)	2 (66.7)	5 (71.4)	10 (76.9)
1	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
2	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
3	0	1 (33.3)	0	1 (7.7)
≥4	0	0	0	0
Total number of severe exacerbation events	0	3	3	6
Total participant-years followed	3.0	3.0	7.0	13.0
Unadjusted annualized severe exacerbation event rate[a]	0	1.001	0.430	0.462
Duration of a single severe exacerbation (days)				
Number of events	0	3	3	6
Mean (SD)	NC (NC)	8.00 (3.61)	7.33 (2.89)	7.67 (2.94)
Median	NC	7.00	9.00	8.00
Q1 ; Q3	NC ; NC	5.00 ; 12.00	4.00 ; 9.00	5.00 ; 9.00
Min ; Max	NC ; NC	5.0 ; 12.0	4.0 ; 9.0	4.0 ; 12.0

All severe exacerbation events occurred during the 52-week treatment period are included, regardless of whether the participant is on-treatment or not.

[a] The total number of events that occurred during the 52-week treatment period divided by the total number of participant-years followed in the treatment period

PGM=PRODOPS/SAR231893/LTS14424/CSR_JP2/REPORT/PGM/eff_event_summary_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_event_exacerb_i_t_i.rtf (25MAR2025 7:58)

4.6.6.4　デュピルマブによる喘息コントロールの改善（LTS14424 試験 Japan substudy）

デュピルマブ投与により、2型炎症性喘息フェノタイプを有する日本人小児喘息患者において、Week 52 における ACQ-7-IA スコアがベースラインと比較して低下したことから、喘息コントロールの改善が示された。

2 型炎症性喘息フェノタイプを有する日本人小児喘息患者集団において、ACQ-7-IA スコアの平均値（SD）は、ベースラインが 1.85（0.48）であり、Week 2 で 1.19（0.68）に低下し、Week 52 まで経時的な低下が持続し、喘息コントロールの改善が示された（図 9）。ACQ-7-IA スコアのベースラインからの変化量は、Week 12、Week 24 及び Week 52 で改善を示した（変化量の平均値［SD］は、それぞれ−1.03［0.66］、−0.96［0.61］及び−1.21［0.37］）（表 9）。被験者数は少数であるが、ACQ-7-IA スコアの数値的な改善が全ての投与群において認められた。

ACQ-5-IA スコアでも同様の傾向が認められた。2 型炎症性喘息フェノタイプを有する日本人小児喘息患者集団では、経時的な低下が Week 52 まで持続した（図 10、Module 2.7.3 [表 21]）。

表 9 - Change from baseline in ACQ-7-IA up to Week 52 - ITT population - Study LTS14424 Japan substudy

ACQ-7-IA	Dupilumab 100mg q2w (N=3)	Dupilumab 300mg q4w (N=3)	Dupilumab 200mg q2w (N=7)	All (N=13)
Baseline				
Number	3	3	7	13
Mean (SD)	1.52 (0.16)	1.95 (0.54)	1.94 (0.54)	1.85 (0.48)
Median	1.43	1.71	1.71	1.71
Q1 ; Q3	1.43 ; 1.71	1.57 ; 2.57	1.57 ; 2.29	1.57 ; 1.86
Min ; Max	1.4 ; 1.7	1.6 ; 2.6	1.4 ; 3.0	1.4 ; 3.0
Week 2				
Number	3	3	7	13
Mean (SD)	0.76 (0.59)	1.03 (0.64)	1.45 (0.69)	1.19 (0.68)
Median	0.57	1.37	1.29	1.29
Q1 ; Q3	0.29 ; 1.43	0.29 ; 1.43	1.14 ; 1.29	1.00 ; 1.37
Min ; Max	0.3 ; 1.4	0.3 ; 1.4	1.0 ; 3.0	0.3 ; 3.0
Change from baseline				
Number	3	3	7	13
Mean (SD)	-0.76 (0.72)	-0.92 (1.18)	-0.49 (0.34)	-0.65 (0.64)
95% CI of the mean	(-2.55, 1.02)	(-3.86, 2.02)	(-0.80, -0.18)	(-1.04, -0.26)
Median	-0.86	-0.34	-0.57	-0.57
Q1 ; Q3	-1.43 ; 0.00	-2.29 ; -0.14	-0.71 ; -0.14	-0.86 ; -0.14
Min ; Max	-1.4 ; 0.0	-2.3 ; -0.1	-1.0 ; 0.0	-2.3 ; 0.0
Percent change from baseline				
Number	3	3	7	13
Mean (SD)	-47.78 (42.99)	-39.33 (43.27)	-26.70 (16.13)	-34.48 (28.91)
Median	-60.00	-20.00	-33.33	-33.33
Q1 ; Q3	-83.33 ; 0.00	-88.89 ; -9.09	-38.46 ; -10.00	-43.75 ; -10.00
Min ; Max	-83.3 ; 0.0	-88.9 ; -9.1	-43.8 ; 0.0	-88.9 ; 0.0
Week 4				
Number	3	3	7	13

ACQ-7-IA	Dupilumab 100mg q2w (N=3)	Dupilumab 300mg q4w (N=3)	Dupilumab 200mg q2w (N=7)	All (N=13)
Mean (SD)	0.62 (0.95)	1.05 (0.58)	1.45 (0.79)	1.16 (0.80)
Median	0.14	1.14	1.43	1.14
Q1 ; Q3	0.00 ; 1.71	0.43 ; 1.57	1.00 ; 1.57	0.43 ; 1.57
Min ; Max	0.0 ; 1.7	0.4 ; 1.6	0.4 ; 3.0	0.0 ; 3.0
Change from baseline				
Number	3	3	7	13
Mean (SD)	-0.90 (1.03)	-0.90 (1.11)	-0.49 (0.53)	-0.68 (0.75)
95% CI of the mean	(-3.47, 1.66)	(-3.66, 1.85)	(-0.98, 0.00)	(-1.14, -0.23)
Median	-1.43	-0.57	-0.43	-0.57
Q1 ; Q3	-1.57 ; 0.29	-2.14 ; 0.00	-0.71 ; 0.00	-1.43 ; 0.00
Min ; Max	-1.6 ; 0.3	-2.1 ; 0.0	-1.4 ; 0.1	-2.1 ; 0.3
Percent change from baseline				
Number	3	3	7	13
Mean (SD)	-57.22 (67.01)	-38.89 (41.94)	-26.25 (28.65)	-36.32 (40.27)
Median	-91.67	-33.33	-27.27	-31.25
Q1 ; Q3	-100.00 ; 20.00	-83.33 ; 0.00	-41.67 ; 0.00	-76.92 ; 0.00
Min ; Max	-100.0 ; 20.0	-83.3 ; 0.0	-76.9 ; 10.0	-100.0 ; 20.0
Week 8				
Number	3	3	7	13
Mean (SD)	0.71 (0.57)	0.95 (0.30)	1.16 (0.87)	1.01 (0.69)
Median	0.71	0.86	1.00	1.00
Q1 ; Q3	0.14 ; 1.29	0.71 ; 1.29	0.71 ; 1.29	0.71 ; 1.29
Min ; Max	0.1 ; 1.3	0.7 ; 1.3	0.0 ; 2.9	0.0 ; 2.9
Change from baseline				
Number	3	3	7	13
Mean (SD)	-0.81 (0.59)	-1.00 (0.25)	-0.78 (0.73)	-0.84 (0.59)
95% CI of the mean	(-2.29, 0.67)	(-1.61, -0.39)	(-1.45, -0.10)	(-1.19, -0.48)
Median	-1.00	-0.86	-0.71	-0.86
Q1 ; Q3	-1.29 ; -0.14	-1.29 ; -0.86	-0.86 ; -0.14	-1.00 ; -0.43
Min ; Max	-1.3 ; -0.1	-1.3 ; -0.9	-2.3 ; -0.1	-2.3 ; -0.1

ACQ-7-IA	Dupilumab 100mg q2w (N=3)	Dupilumab 300mg q4w (N=3)	Dupilumab 200mg q2w (N=7)	All (N=13)
Percent change from baseline				
Number	3	3	7	13
Mean (SD)	-52.78 (40.29)	-51.52 (2.62)	-40.30 (32.19)	-45.77 (28.77)
Median	-58.33	-50.00	-41.67	-50.00
Q1 ; Q3	-90.00 ; -10.00	-54.55 ; -50.00	-54.55 ; -10.00	-54.55 ; -25.00
Min ; Max	-90.0 ; -10.0	-54.5 ; -50.0	-100.0 ; -4.8	-100.0 ; -4.8
Week 12				
Number	3	3	7	13
Mean (SD)	0.33 (0.46)	0.71 (0.52)	1.06 (0.86)	0.81 (0.74)
Median	0.14	0.86	0.86	0.86
Q1 ; Q3	0.00 ; 0.86	0.14 ; 1.14	0.43 ; 1.71	0.14 ; 1.14
Min ; Max	0.0 ; 0.9	0.1 ; 1.1	0.0 ; 2.6	0.0 ; 2.6
Change from baseline				
Number	3	3	7	13
Mean (SD)	-1.19 (0.58)	-1.24 (0.70)	-0.88 (0.74)	-1.03 (0.66)
95% CI of the mean	(-2.62, 0.24)	(-2.99, 0.51)	(-1.56, -0.20)	(-1.43, -0.63)
Median	-1.29	-1.57	-0.86	-0.86
Q1 ; Q3	-1.71 ; -0.57	-1.71 ; -0.43	-1.29 ; -0.29	-1.57 ; -0.43
Min ; Max	-1.7 ; -0.6	-1.7 ; -0.4	-2.3 ; -0.1	-2.3 ; -0.1
Percent change from baseline				
Number	3	3	7	13
Mean (SD)	-76.67 (32.15)	-61.87 (32.46)	-45.93 (34.14)	-56.70 (33.24)
Median	-90.00	-66.67	-50.00	-54.55
Q1 ; Q3	-100.00 ; -40.00	-91.67 ; -27.27	-75.00 ; -14.29	-90.00 ; -27.27
Min ; Max	-100.0 ; -40.0	-91.7 ; -27.3	-100.0 ; -7.7	-100.0 ; -7.7
Week 24				
Number	3	3	7	13
Mean (SD)	0.71 (0.52)	0.43 (0.14)	1.16 (0.65)	0.89 (0.60)
Median	0.57	0.43	1.00	0.71

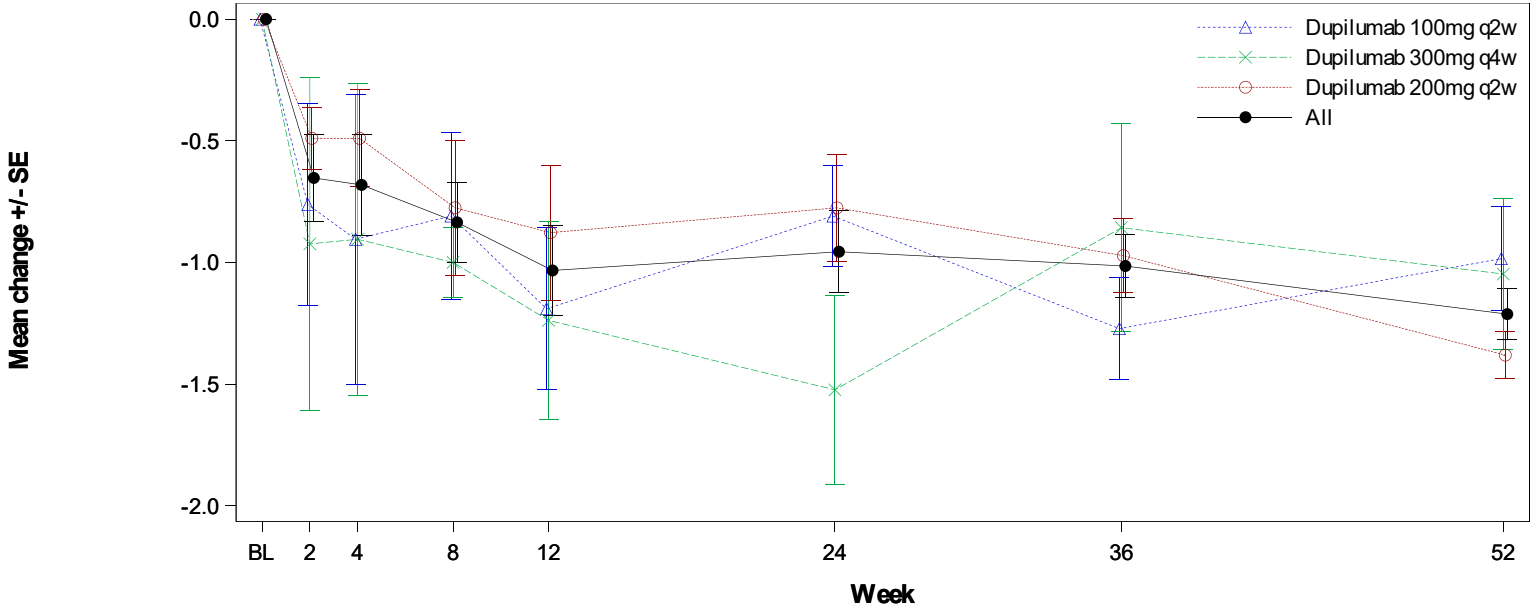
ACQ-7-IA	Dupilumab 100mg q2w (N=3)	Dupilumab 300mg q4w (N=3)	Dupilumab 200mg q2w (N=7)	All (N=13)
Q1 ; Q3	0.29 ; 1.29	0.29 ; 0.57	0.71 ; 1.43	0.43 ; 1.29
Min ; Max	0.3 ; 1.3	0.3 ; 0.6	0.4 ; 2.4	0.3 ; 2.4
Change from baseline				
Number	3	3	7	13
Mean (SD)	-0.81 (0.36)	-1.52 (0.68)	-0.78 (0.58)	-0.96 (0.61)
95% CI of the mean	(-1.70, 0.08)	(-3.20, 0.15)	(-1.31, -0.24)	(-1.32, -0.59)
Median	-0.86	-1.29	-0.86	-1.00
Q1 ; Q3	-1.14 ; -0.43	-2.29 ; -1.00	-1.29 ; -0.43	-1.29 ; -0.43
Min ; Max	-1.1 ; -0.4	-2.3 ; -1.0	-1.6 ; 0.1	-2.3 ; 0.1
Percent change from baseline				
Number	3	3	7	13
Mean (SD)	-55.00 (27.84)	-75.84 (12.65)	-40.65 (26.59)	-52.08 (27.00)
Median	-60.00	-75.00	-52.38	-54.55
Q1 ; Q3	-80.00 ; -25.00	-88.89 ; -63.64	-54.55 ; -25.00	-75.00 ; -30.00
Min ; Max	-80.0 ; -25.0	-88.9 ; -63.6	-75.0 ; 6.3	-88.9 ; 6.3
Week 36				
Number	3	3	7	13
Mean (SD)	0.25 (0.29)	1.10 (0.22)	0.97 (0.53)	0.83 (0.53)
Median	0.18	1.14	1.00	0.86
Q1 ; Q3	0.00 ; 0.57	0.86 ; 1.29	0.57 ; 1.29	0.57 ; 1.29
Min ; Max	0.0 ; 0.6	0.9 ; 1.3	0.1 ; 1.7	0.0 ; 1.7
Change from baseline				
Number	3	3	7	13
Mean (SD)	-1.27 (0.36)	-0.86 (0.74)	-0.97 (0.40)	-1.01 (0.47)
95% CI of the mean	(-2.17, -0.37)	(-2.70, 0.99)	(-1.35, -0.60)	(-1.30, -0.73)
Median	-1.43	-0.43	-1.00	-1.00
Q1 ; Q3	-1.53 ; -0.86	-1.71 ; -0.43	-1.29 ; -0.43	-1.43 ; -0.43
Min ; Max	-1.5 ; -0.9	-1.7 ; -0.4	-1.4 ; -0.4	-1.7 ; -0.4
Percent change from baseline				

ACQ-7-IA	Dupilumab 100mg q2w (N=3)	Dupilumab 300mg q4w (N=3)	Dupilumab 200mg q2w (N=7)	All (N=13)
Number	3	3	7	13
Mean (SD)	-83.10 (20.71)	-39.65 (23.43)	-51.12 (23.16)	-55.85 (26.37)
Median	-89.29	-27.27	-43.75	-57.14
Q1 ; Q3	-100.00 ; -60.00	-66.67 ; -25.00	-69.23 ; -30.00	-69.23 ; -30.00
Min ; Max	-100.0 ; -60.0	-66.7 ; -25.0	-90.9 ; -25.0	-100.0 ; -25.0
Week 52				
Number	3	3	7	13
Mean (SD)	0.54 (0.53)	0.90 (0.54)	0.56 (0.51)	0.63 (0.50)
Median	0.33	1.14	0.33	0.33
Q1 ; Q3	0.14 ; 1.14	0.29 ; 1.29	0.14 ; 1.29	0.29 ; 1.14
Min ; Max	0.1 ; 1.1	0.3 ; 1.3	0.1 ; 1.3	0.1 ; 1.3
Change from baseline				
Number	3	3	7	13
Mean (SD)	-0.98 (0.37)	-1.05 (0.54)	-1.38 (0.25)	-1.21 (0.37)
95% CI of the mean	(-1.90, -0.07)	(-2.39, 0.30)	(-1.61, -1.15)	(-1.44, -0.99)
Median	-1.10	-1.29	-1.43	-1.29
Q1 ; Q3	-1.29 ; -0.57	-1.43 ; -0.43	-1.57 ; -1.10	-1.43 ; -1.10
Min ; Max	-1.3 ; -0.6	-1.4 ; -0.4	-1.7 ; -1.0	-1.7 ; -0.4
Percent change from baseline				
Number	3	3	7	13
Mean (SD)	-66.67 (29.63)	-53.54 (28.20)	-74.34 (17.79)	-67.77 (22.65)
Median	-76.67	-50.00	-76.92	-76.67
Q1 ; Q3	-90.00 ; -33.33	-83.33 ; -27.27	-90.91 ; -57.14	-83.33 ; -50.00
Min ; Max	-90.0 ; -33.3	-83.3 ; -27.3	-91.7 ; -43.8	-91.7 ; -27.3

ACQ-7-IA: The Asthma Control Questionnaire-Interviewer Administered, 7-question version (ACQ-7-IA)

PGM=PRODOPS/SAR231893/LTS14424/CSR_JP2/REPORT/PGM/eff_sum_vis_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sum_acq7_vis52_i_t_i.rtf (25MAR2025 7:59)

図 9 - Plot of mean change from baseline in ACQ-7-IA up to Week 52 - ITT population - Study LTS14424 Japan substudy

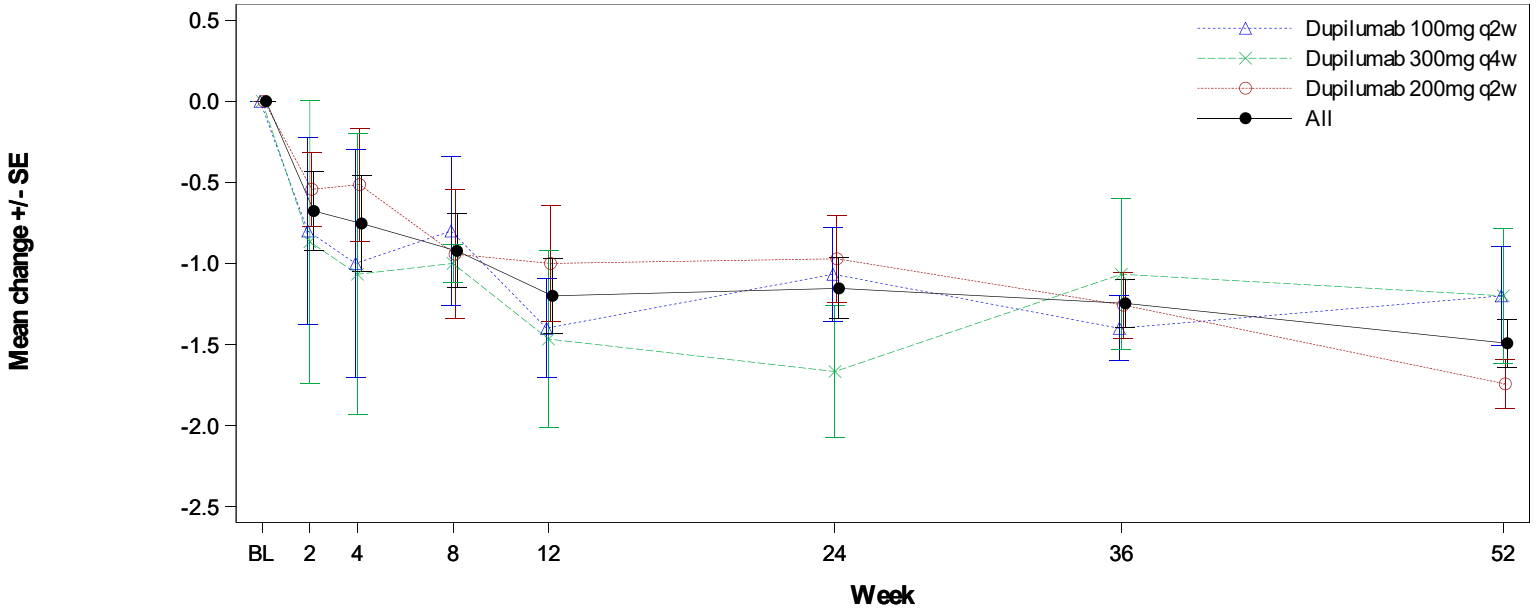


Participants

	BL	2	4	8	12	24	36	52
Dupilumab 100mg q2w	3	3	3	3	3	3	3	3
Dupilumab 300mg q4w	3	3	3	3	3	3	3	3
Dupilumab 200mg q2w	7	7	7	7	7	7	7	7
All	13	13	13	13	13	13	13	13

BL: Baseline
PGM=PRODOPS/SAR231893/LTS14424/CSR_JP2/REPORT/PGM/eff_sum_vis_i_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sum_acq7_vis52_i_g_i.rtf (25MAR2025 7:59)

図 10 - Plot of mean change from baseline in ACQ-5-IA up to Week 52 - ITT population - Study LTS14424 Japan substudy



# Participants								
Dupilumab 100mg q2w	3	3	3	3	3	3	3	3
Dupilumab 300mg q4w	3	3	3	3	3	3	3	3
Dupilumab 200mg q2w	7	7	7	7	7	7	7	7
All	13	13	13	13	13	13	13	13

BL: Baseline

PGM=PRODOPS/SAR231893/LTS14424/CSR_JP2/REPORT/PGM/eff_sum_vis_i_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sum_acq5_vis52_i_g_i.rtf (25MAR2025 7:59)

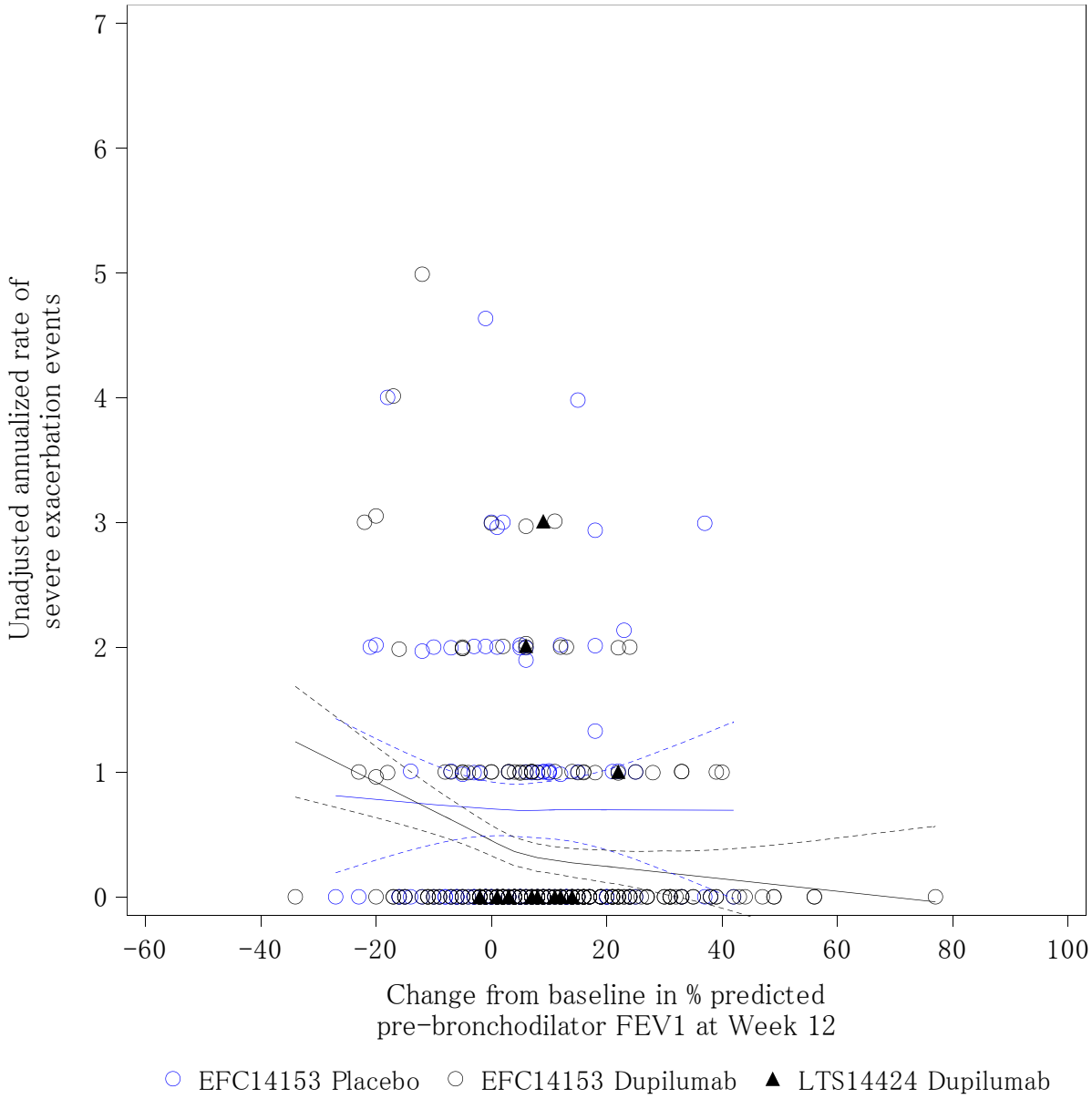
4.6.6.5 重度喘息増悪の年間発生率と気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量との関連性

JPGL では、呼吸機能の低下は喘息増悪の要因の一つとして挙げられている(17)。国内外で成人及び小児の喘息患者を対象とした調査が複数存在し、肺機能の低下と喘息増悪リスクの上昇との関連性が報告されている(70)(89)(90)(91)。

EFC13579 試験及び EFC14153 試験では、52 週間の治験薬投与期間中の重度喘息増悪の年間発生率と Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量との間に単調な関連性が示された（図 35～図 40）。両試験の ITT 集団において、Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合がベースラインから改善するほど、52 週間の治験薬投与期間中の重度喘息増悪の年間発生率が低下する傾向がみられた（図 35、図 37）。ITT 集団をデュピルマブ群及びプラセボ群に分けた場合も、それぞれの群で同様の傾向が認められた（図 36、図 38）。また、52 週間の治験薬投与期間中の重度喘息増悪の年間発生率と Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量との関連性は、ITT 集団ではプラセボ群と比較してデュピルマブ群で僅かに強い傾向がみられ（図 36、図 38）、この傾向は 2 型炎症性喘息フェノタイプを有する集団でも類似していた（図 39、図 40）。

LTS14424 試験 Japan substudy では、52 週間の治験薬投与期間中の重度喘息憎悪の年間発生率と Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量との関連性は、EFC14153 試験の結果の範囲内であった（図 11）。

図 11 - Scatter plot of annualized rate of severe exacerbation events during the 52-week treatment period vs change in % predicted pre-BD FEV_1 at Week 12 by treatment group - Type 2 inflammation population (EFC14153 and LTS14424 Japan substudy)



Spearman's correlation: 0.0227 (Placebo), -0.1720 (Dupilumab); Smoothing parameter: 1.0000 (Placebo), 0.9232 (Dupilumab)
Note: Smoothing parameters are estimated from EFC14153 data and selected based on the AICc criterion.
Type 2 inflammation asthma phenotype population is defined as the randomized participants with baseline blood eosinophils >= 0.15 Giga/L or baseline FeNo >= 20 ppb.
Note: Spearman's correlation and smoothing parameter were estimated from EFC14153 study.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2024_01_3_JPN/REPORT/PGM/feff_scat_fev1wk12_js_i2_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/feff_scat_fev1wk12_js_i2_f_i.rtf (10APR2025 0:41)

4.6.7　成人及び思春期の喘息患者との有効性の比較

小児喘息患者を対象とした EFC14153 試験は、成人及び思春期の喘息患者を対象とした EFC13579 試験で示された血中好酸球数又は FeNO がデュピルマブに反応性を示す 2 型炎症を有する患者の特定に利用可能であることについて、確証的エビデンスが得られるように設計された。両試験のデータを用いる根拠は、2 型炎症が全ての年齢層の喘息患者に存在するという考えに基づいている。これは、2 型炎症性喘息フェノタイプを有する小児集団及び成人・思春期の集団が類似した臨床的特徴を示し、デュピルマブ投与に対する臨床的及び PD 反応の程度が同程度であることによって実証される。

EFC14153 試験の 6 歳以上 12 歳未満の小児集団では、EFC13579 試験の成人及び思春期の患者で認められた治療効果と類似した顕著で一貫した効果が示された。この傾向は、2 型炎症性喘息フェノタイプ集団と個々の 2 型炎症バイオマーカーで特定した集団の間で認められた。FeNO のカットオフ値で定義した集団に関して、効果の傾向において明らかな差が認められた。成人及び思春期の患者集団では、FeNO が 25 ppb 以上の被験者では 25 ppb 未満の被験者と比較して、明確かつ非常に大きな効果が示された。小児患者を対象とした試験では、FeNO が 20 ppb 未満及び FeNO が 20 ppb 以上で定義した部分集団で CI が重なっていた。これは、EFC14153 試験の集団は血中好酸球数が低値の患者の組入れを制限したことにより血中好酸球数が高値の患者に大きく偏っていること、及び EFC13579 試験と比較して EFC14153 試験の全体被験者数が少ないことを反映していると考えられる。しかし、これらの制限にもかかわらず、ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 未満の小児集団では、FeNO が 20 ppb 未満の被験者と比較して FeNO が 20 ppb 以上の被験者において明らかに効果が大きく、成人及び思春期の患者を対象とした試験のベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 未満の被験者では、その傾向は更に顕著であった。以下に、喘息に関する臨床開発プログラムで評価された 2 型炎症バイオマーカーで定義した小児集団と成人・思春期集団の臨床的特徴、有効性及び PD 反応の記述的な比較を示す。

4.6.7.1　小児及び成人・思春期の集団における臨床的特徴

コントロール不良の中等症から重症の喘息患者集団を特定するために、小児を対象とした EFC14153 試験及び成人・思春期を対象とした EFC13579 試験から 2 型炎症性喘息フェノタイプを有する集団を選択した。各試験における 2 型炎症性喘息フェノタイプを有する集団の臨床的特徴は、被験者の年齢、喘息の持続期間及び 2 型炎症バイオマーカー値に関連するいくつかの顕著な例外を除き、両集団で類似していた。

EFC13579 試験では、2 型炎症性喘息フェノタイプを有する集団には 1,519 名が含まれた。EFC14153 試験及び EFC13579 試験に組み入れられた 2 型炎症性喘息フェノタイプを有する小児及び成人・思春期の被験者の臨床的特徴を以下に要約した。

小児及び成人・思春期の両集団はベースラインの疾患特性が類似しており、スクリーニング来院前 1 年以内に重度喘息増悪の発生回数が多く（小児：2.47 回、成人・思春期：2.12 回）、ACQ-5-IA スコアでコントロール不良の喘息を示し（小児 : 2.17、成人及び思春期 : 2.77）、気道可逆性が高かった（小児：19.61%、成人・思春期：26.41%）。両集団ともにアトピー性疾患を合併している被験者の割合が高かった（小児：94.0%、成人及び思春期：83.6%）。ベースラインの 2 型炎症バイオマーカーは、各

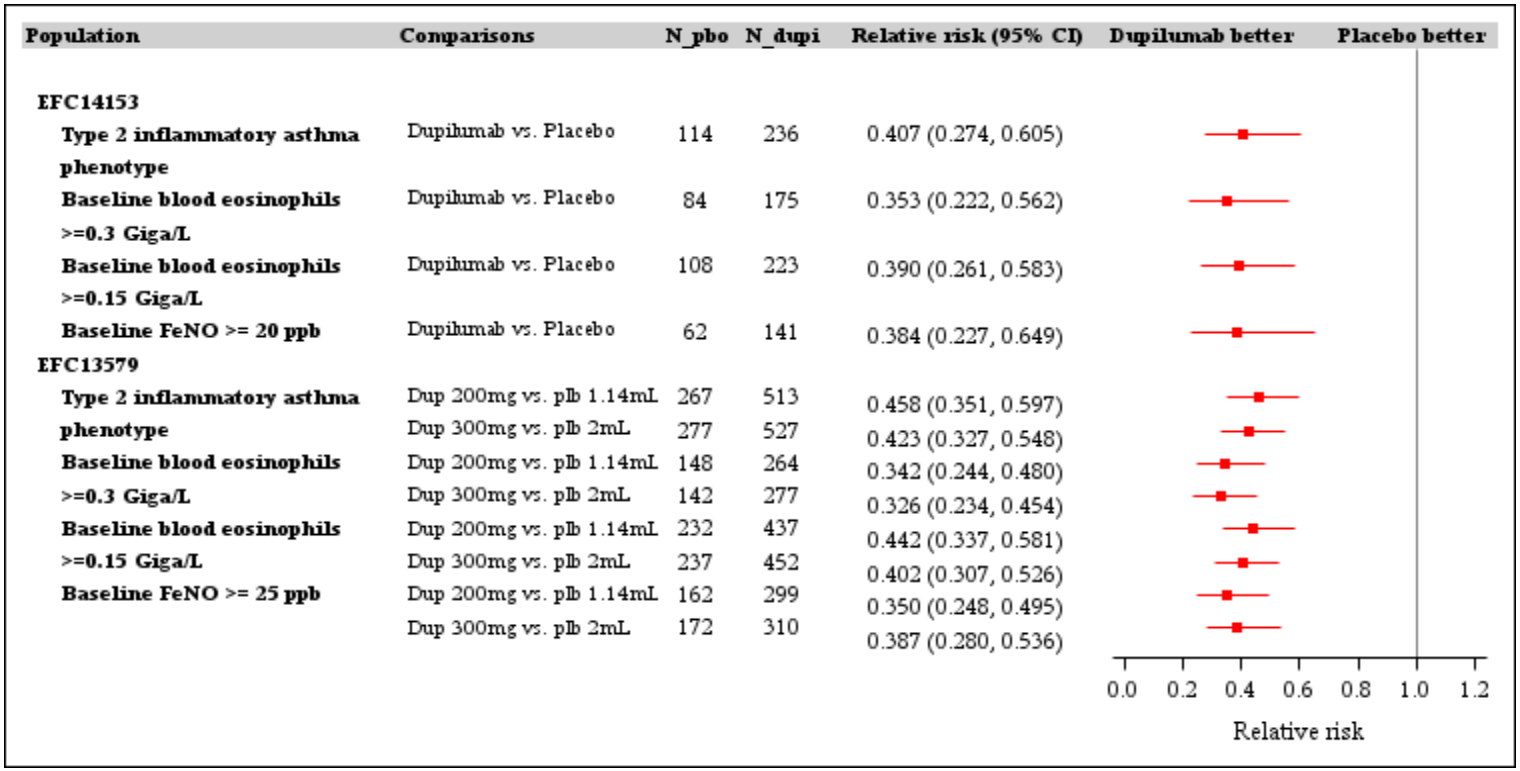
年齢層で高値であり、小児及び成人・思春期の集団における血中好酸球数の平均値はそれぞれ 0.57 Giga/L 及び 0.43 Giga/L、FeNO の平均値はそれぞれ 30.71 ppb 及び 40.20 ppb、血清中総 IgE の平均値はそれぞれ 905.52 IU/mL 及び 471.12 IU/mL であった（Module 2.7.3 [表 23]）。

4.6.7.2　小児及び成人・思春期の集団におけるデュピルマブの有効性

重度喘息増悪の減少

デュピルマブは、小児集団（6 歳以上 12 歳未満）及び成人・思春期集団の両集団で、2 型炎症性喘息フェノタイプを有する集団及び個々の 2 型炎症バイオマーカーで特定した集団において、重度喘息増悪を減少させた。小児集団及び成人・思春期集団における重度喘息増悪の年間発生率の低下は、個々の 2 型炎症バイオマーカーで特定した全ての集団で同程度であった（図 12）。

図 12 - Forest plot of relative risk in annualized rate of severe exacerbation events during the 52-week treatment period of EFC14153 (pediatric) and EFC13579 (adult/adolescent) studies - Efficacy populations defined by type 2 biomarkers

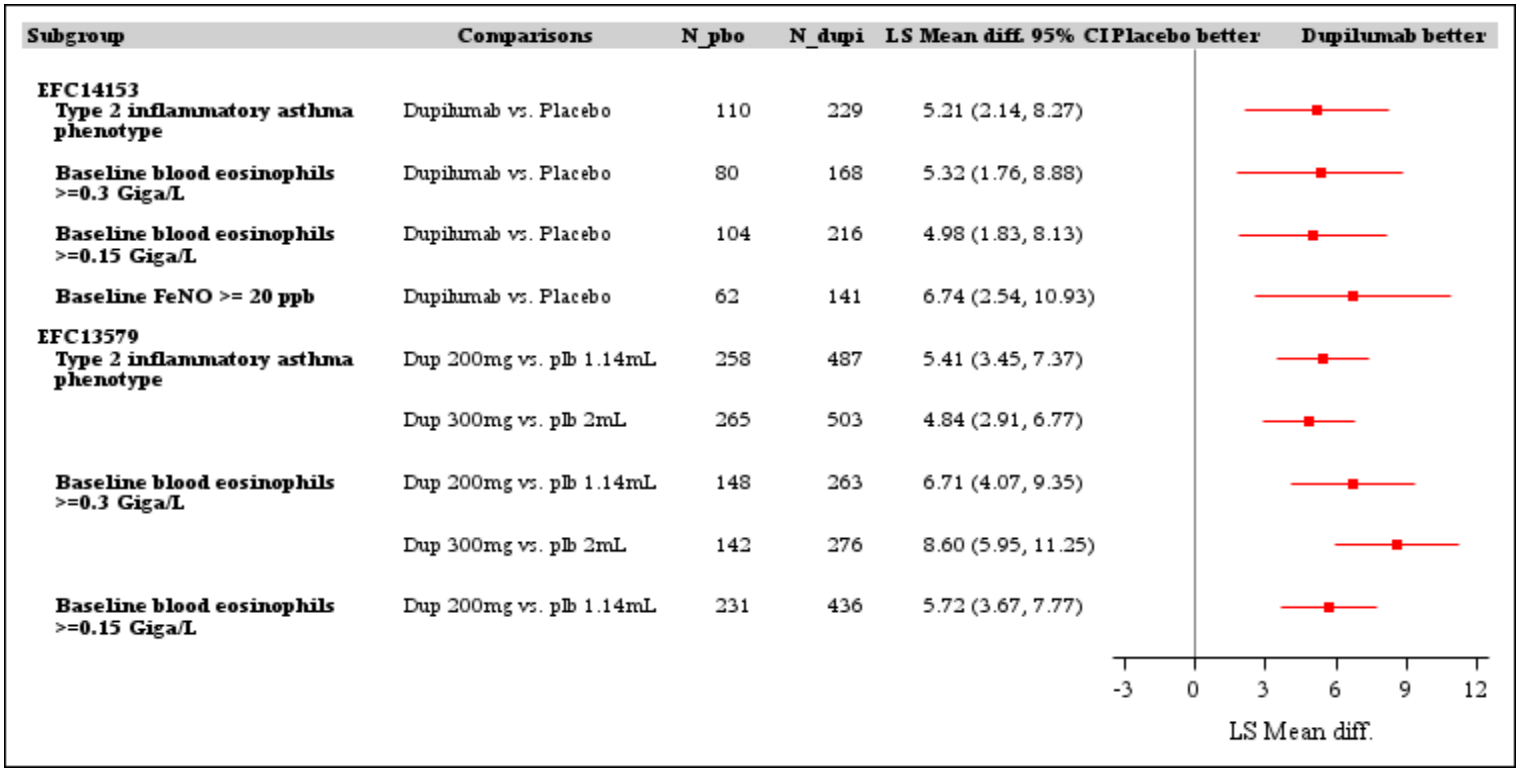


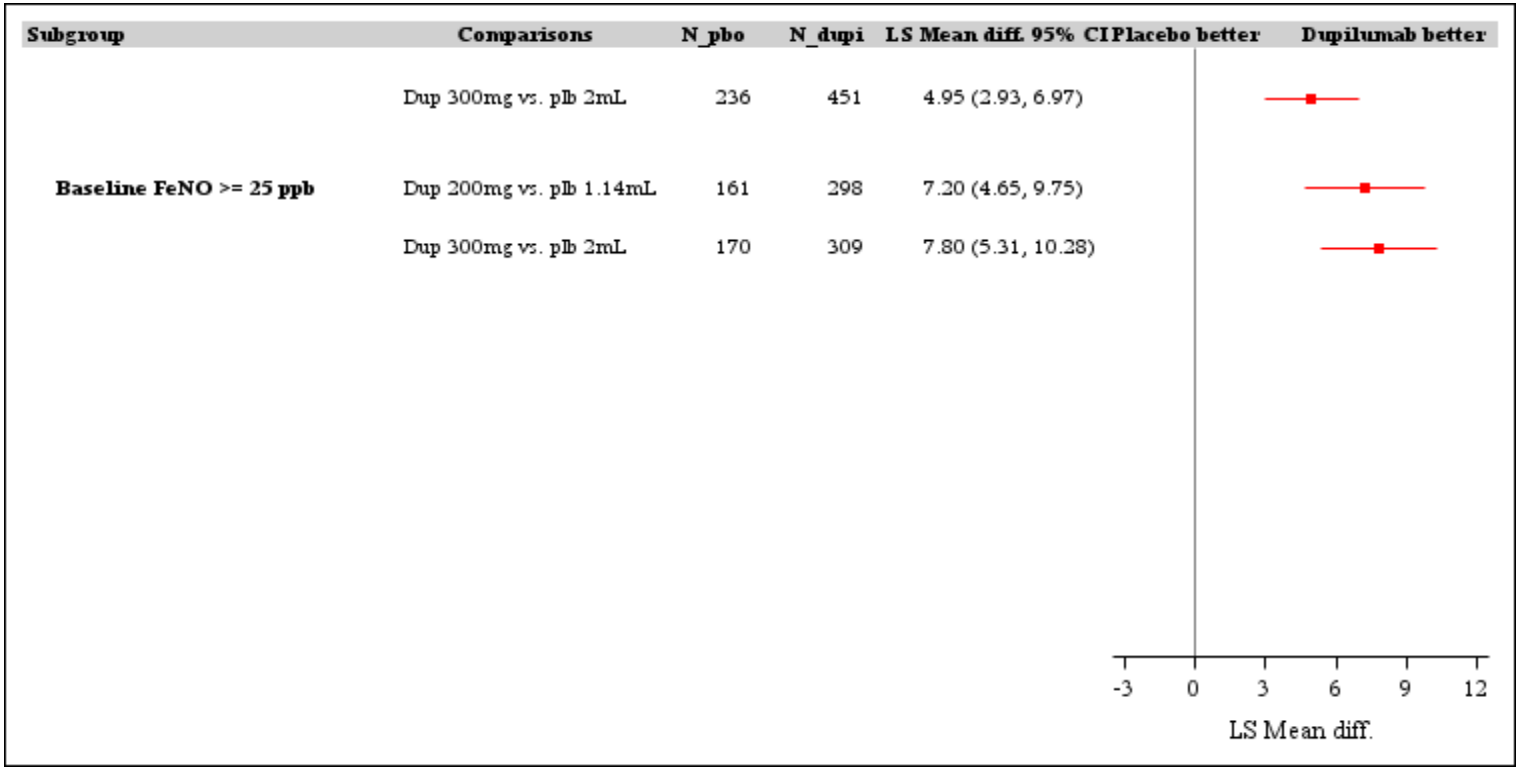
For patients from EFC14153, Type 2 inflammatory asthma phenotype population is defined as the randomized patients with baseline blood eosinophils >= 0.15 Giga/L or baseline FeNO >= 20 ppb.
For patients from EFC13579, Type 2 inflammatory asthma phenotype population is defined as the randomized patients with baseline blood eosinophils >= 0.15 Giga/L or baseline FeNO >= 25 ppb.
Note: according to GINA 2020 guideline.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/eff_event_summ_all_m_i_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_event_summ_all_m_i_g_i.rtf (30NOV2020 - 2:59)

肺機能の改善

小児集団（6 歳以上 12 歳未満）では、気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインの平均値が高かったものの、気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合の改善は成人・思春期集団と比較して同程度であった。2 型炎症性喘息フェノタイプを有する集団において、Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量の最小二乗平均のデュピルマブ群とプラセボ群との差は、成人・思春期集団では 200 mg q2w 群及び 300 mg q2w 群でそれぞれ 5.41%及び 4.84%であり、小児集団では 5.21%であった。ベースラインの血中好酸球数のみ（血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上又は 0.3 Giga/L 以上）又はベースラインの FeNO のみ（小児：20 ppb 以上、成人・思春期：25 ppb 以上）で特定した集団でも同様の傾向が認められた（図 13）。

図 13 - Forest plot of summary of change from baseline in pre-bronchodilator % predicted FEV_1 at Week 12 of EFC14153 (pediatric) and EFC13579 (adult/adolescent) studies - Efficacy populations defined by type 2 biomarkers



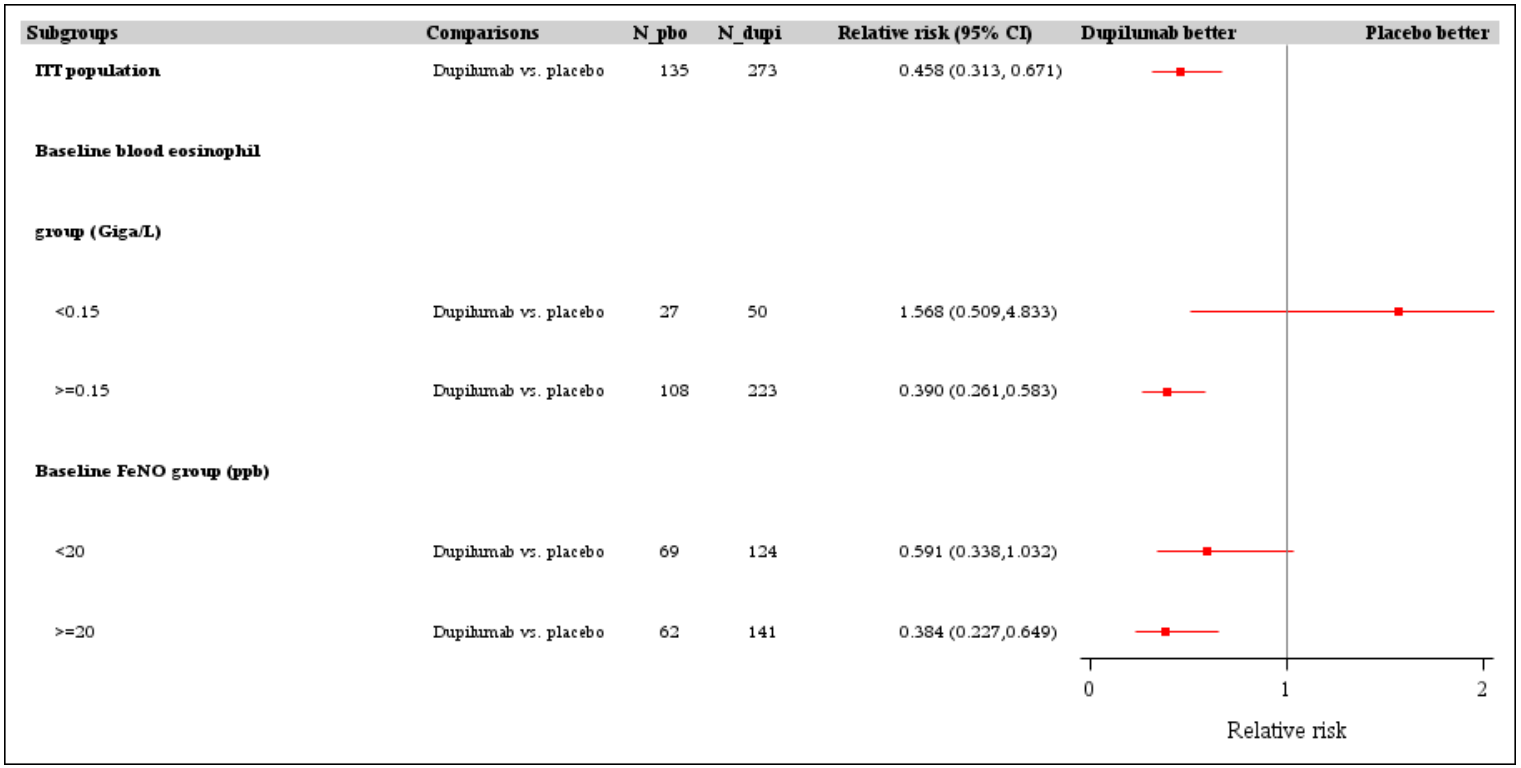


For patients from EFC14153, Type 2 inflammatory asthma phenotype population is defined as the randomized patients with baseline blood eosinophils >= 0.15 Giga/L or baseline FeNO >= 20 ppb.
For patients from EFC13579, Type 2 inflammatory asthma phenotype population is defined as the randomized patients with baseline blood eosinophils >= 0.15 Giga/L or baseline FeNO >= 25 ppb.
Note: according to GINA 2020 guideline.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/eff_forest_fev1pp_pre_quvo_i_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_fr_fev1pp_pre_quvo_i_g_i.rtf (27NOV2020 - 10:02)

小児及び成人・思春期の患者の治療決定におけるバイオマーカーの閾値の有用性

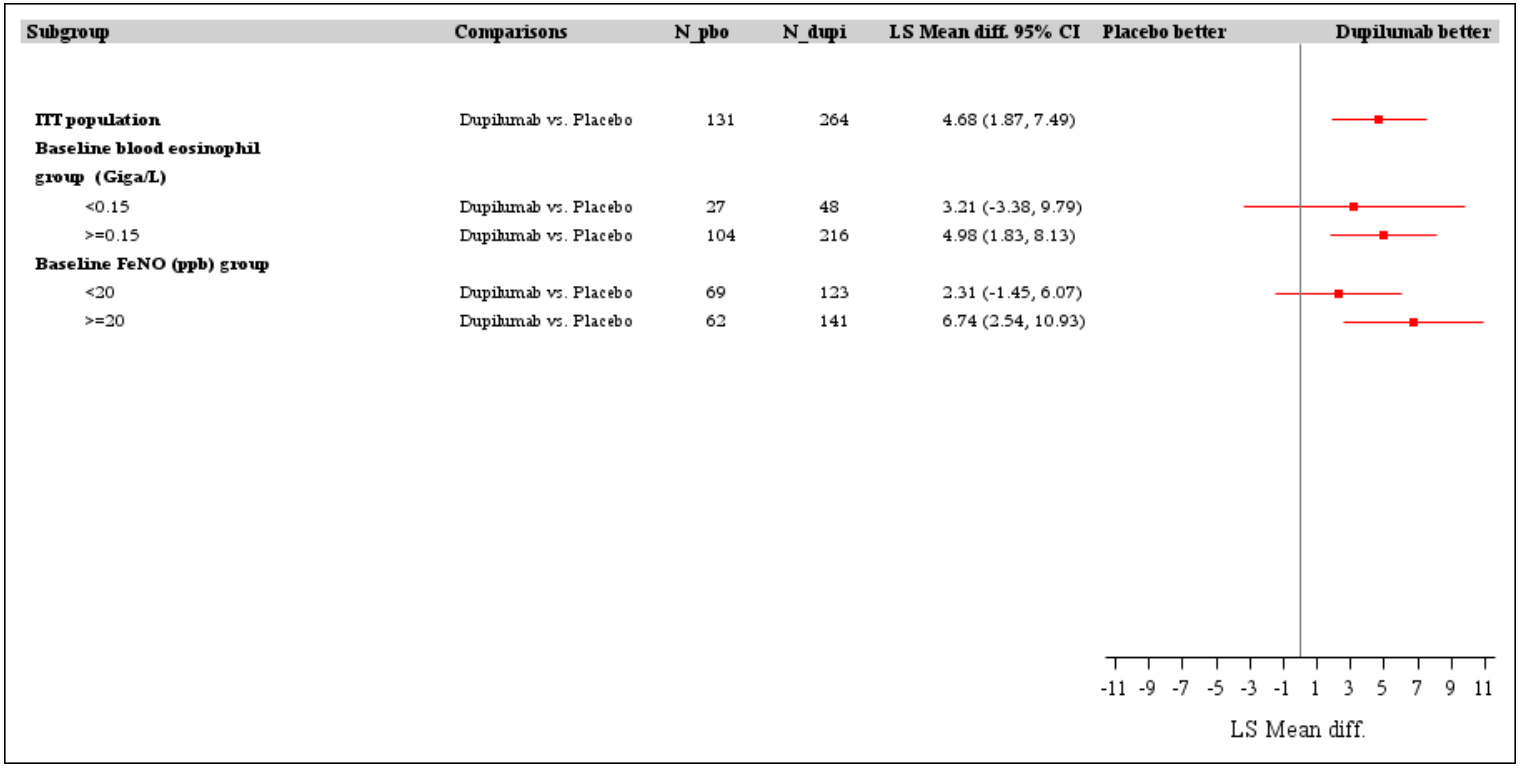
上記の図 12 及び図 13 では、個々の 2 型炎症バイオマーカーで特定した集団において顕著かつ一貫した有効性が示された。デュピルマブに反応性を示す患者を予測するための有用なガイダンスを医療従事者に提供するために、小児集団（図 14、図 15）及び成人・思春期集団（図 16、図 17）において、血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上又は FeNO が 20 ppb 以上（6 歳以上 12 歳未満）若しくは 25 ppb 以上（成人･思春期）の被験者がデュピルマブに対して臨床的に意味のある反応を示すことが確認された。一方、血中好酸球数が 0.15 Giga/L 未満かつ FeNO が 20 ppb 未満の被験者では、デュピルマブ投与への意味のある反応は示されなかった。これらの部分集団については、4.6.8.1 項で詳述する。

図 14 - Subgroup analysis: Forest plot of relative risk in annualized rate of severe exacerbation events during the 52-week treatment period by baseline blood eosinophil (</>=0.15 Giga/L) and FeNO (</>=20 ppb) - ITT Population – Study EFC14153



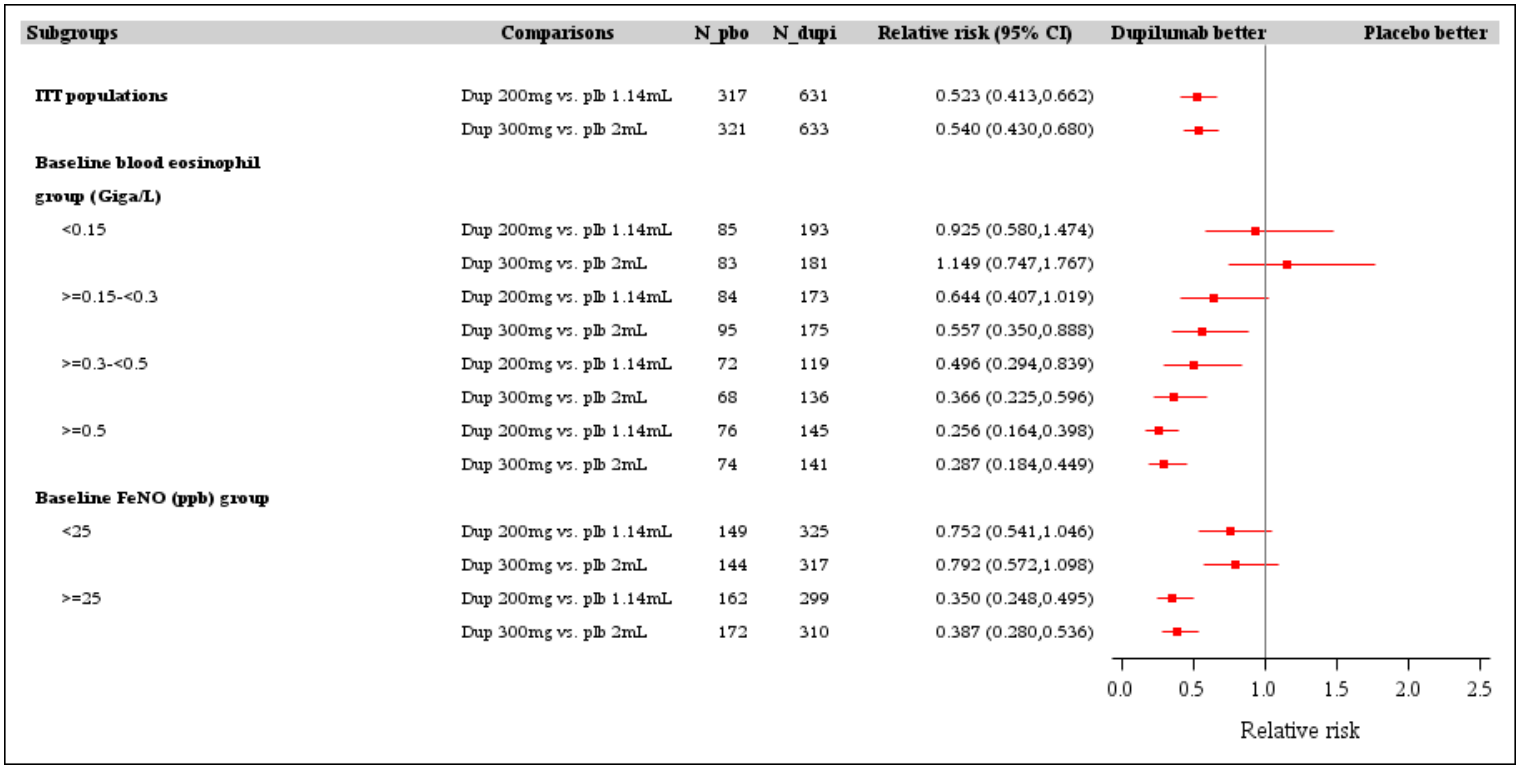
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/eff_event_summary_sub_m_ef_i_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_event_summ_sub_m_ef_i_g_i.rtf (04DEC2020 - 12:04)

図 15 - Subgroup Analysis: Forest plot of summary of change from baseline in pre-bronchodilator % predicted FEV1 at Week 12 by baseline blood eosinophil (</>=0.15 Giga/L) and FeNO (</>=20 ppb) - ITT Population – Study EFC14153



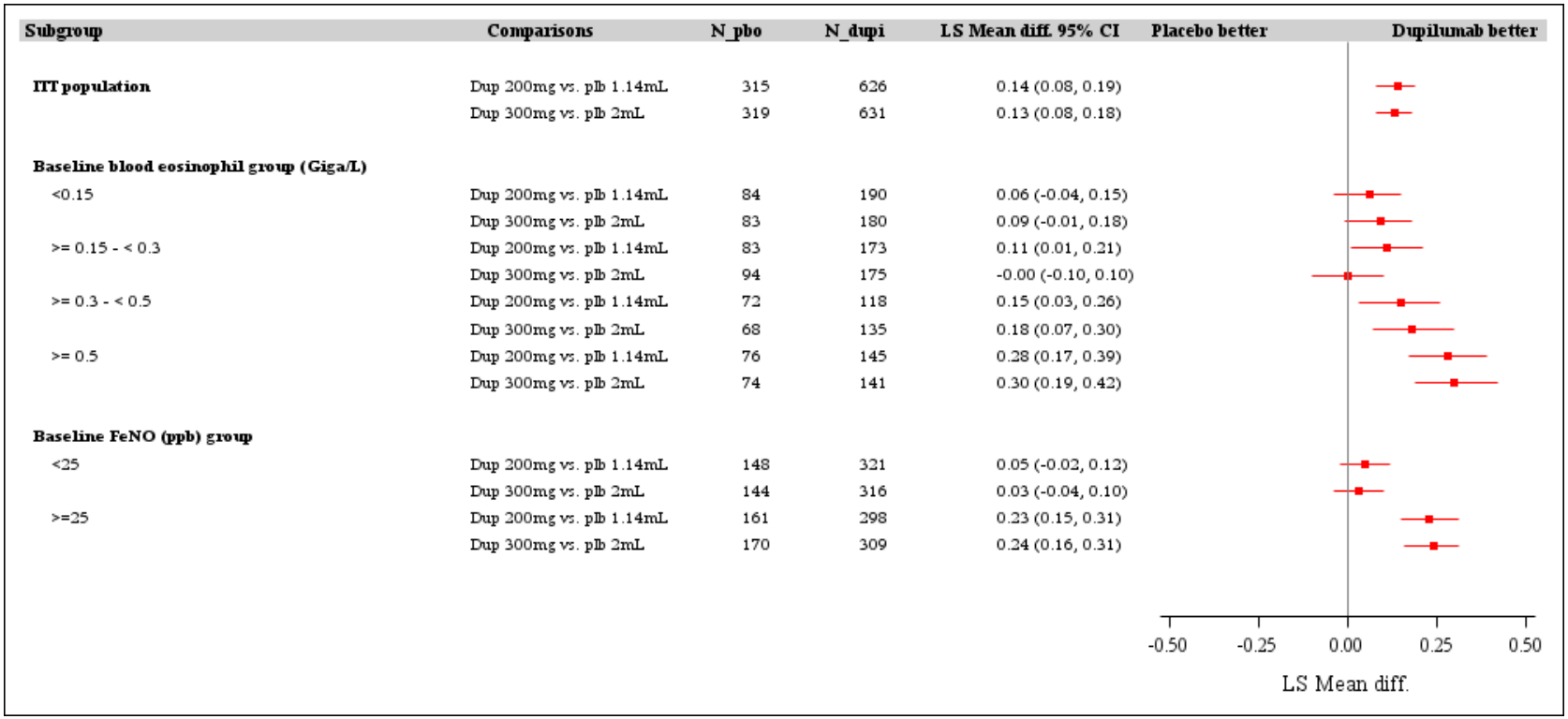
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/eff_mmrm_forest_m1_i_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_fev1pp_chg_pre_bio_m1_i_g_i.rtf (04DEC2020 - 11:39)

図 16 - Subgroup analysis: Forest plot of relative risk in annualized event rate of severe exacerbation by baseline biomarker in EFC13579 (adult/adolescent) study - ITT population



PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC13579/CSR/EXPLO/PGM/eff_event_sub_ef_i_g.sas OUT=EXPLO/OUTPUT/eff_event_sub_ef_i_g_i.rtf (17NOV2020 - 11:44)

図 17 - Subgroup Analysis: Forest plot of summary of change from baseline in pre-bronchodilator FEV_1 (L) at Week 12 by baseline biomarker in EFC13579 study - ITT population

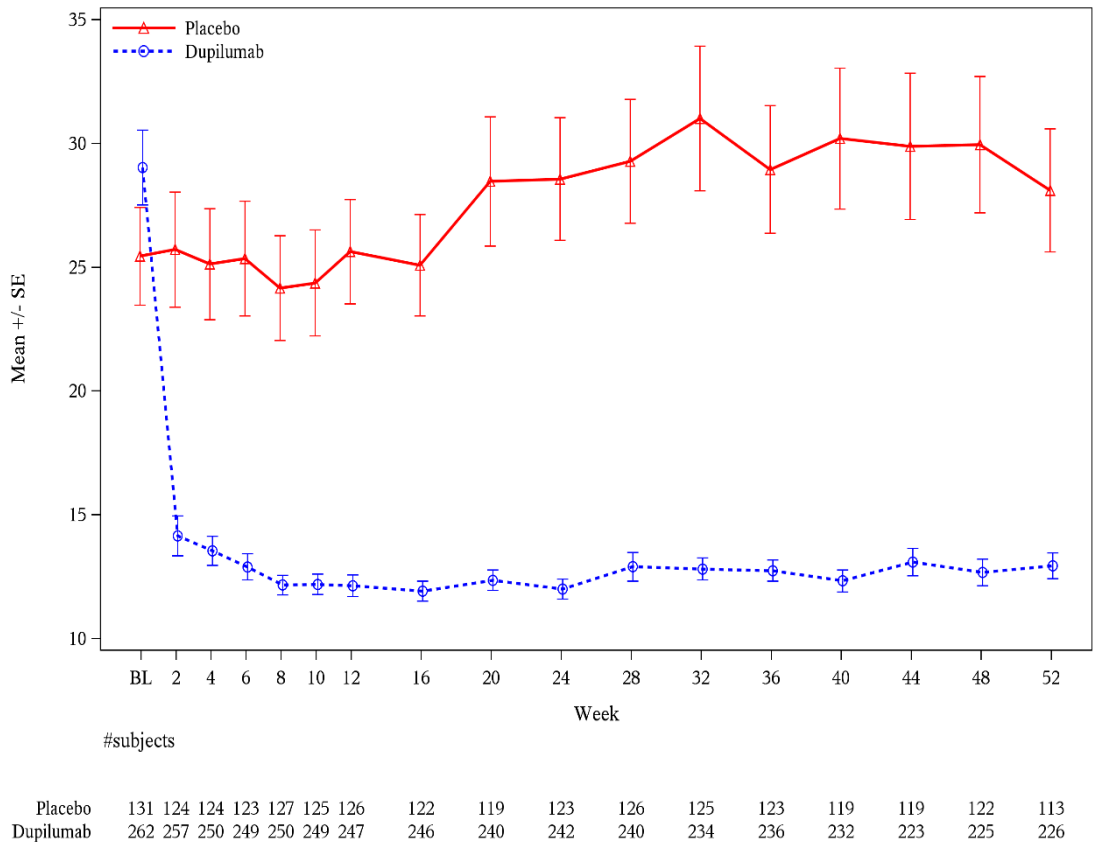


PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC13579/CSR/EXPLO/PGM/a_eff_mm_fev1_chg_wk12_i_t.sas OUT=EXPLO/OUTPUT/eff_fev1_chg_pre_ef_i_g_i.rtf (04DEC2020 - 11:28)

4.6.7.3　デュピルマブによる全年齢層での 2 型炎症バイオマーカー値の低下

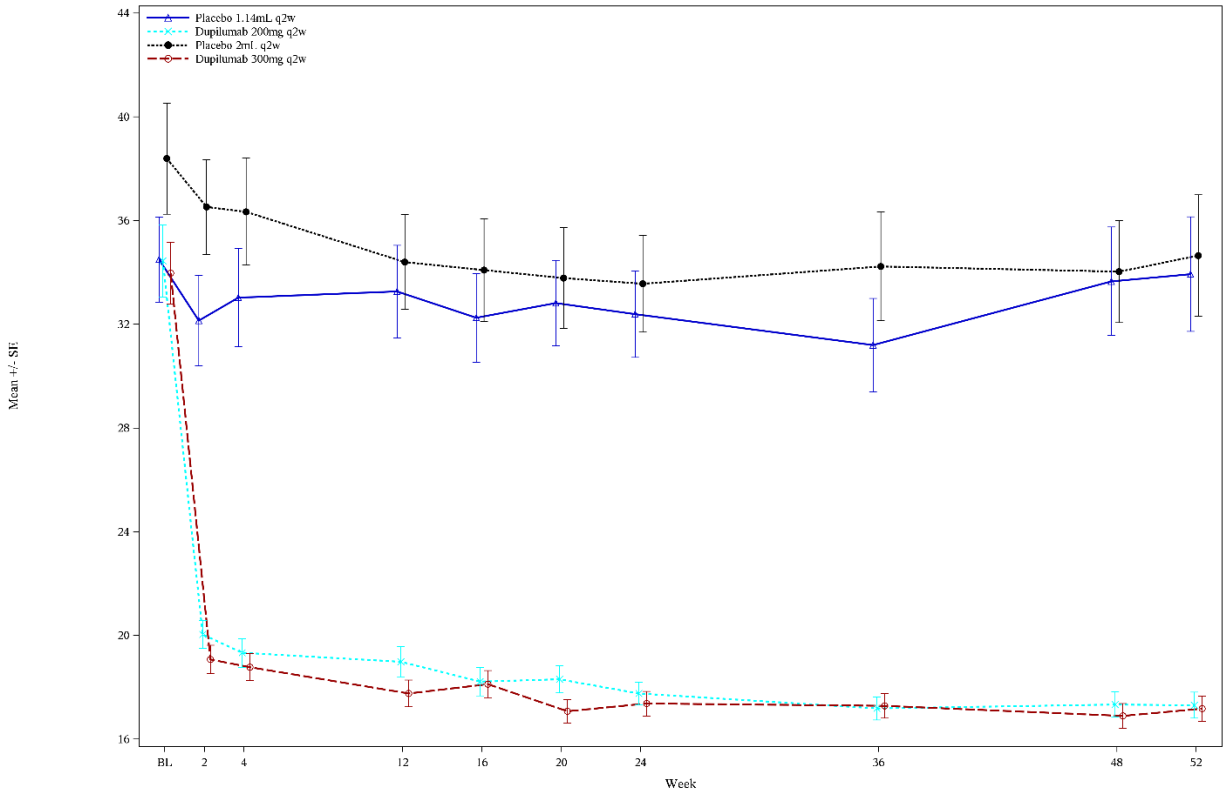
デュピルマブは、小児及び成人・思春期の喘息患者集団の治験薬が投与された集団において、2 型炎症の複数のバイオマーカーにおける迅速かつ持続的な低下をもたらした。これには、FeNO の迅速かつ持続的な低下があり（図 18、図 19）、小児及び成人・思春期の両集団で気道炎症及び血清中 TARC（図 30、図 31）に同様の効果があることが示された。両試験において血清中総 IgE は徐々に低下し、デュピルマブが小児及び成人・思春期の両集団において 2 型炎症を介した IgE への免疫グロブリンのクラススイッチを抑制したことを示唆している（図 32、図 33）。

図 18 - On-treatment analysis: Mean (+/-SE) of FeNO (ppb) over time - Safety population - Study EFC14153



BL=Baseline
Only baseline and on-treatment post-baseline values (from first IMP to end of treatment or last IMP +14 days) are included.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/pk_lab_sum_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pk_lab_sum_feno_aval_trt_s_g_i.rtf (27NOV2020 - 7:16)

図 19 - On-treatment analysis: Mean (+/-SE) of FeNO (ppb) over time - Exposed population – Study EFC13579 (adult/adolescent)



#subjects

Placebo 1.14mL q2w	307	291	297	284	267	271	271	255	232	201
Dupilumab 200mg q2w	624	578	593	579	564	542	549	525	467	422
Placebo 2mL q2w	316	292	303	297	288	285	279	270	235	216
Dupilumab 300mg q2w	626	588	597	564	550	546	541	517	463	409

BL=Baseline
Only baseline and on-treatment post-baseline values (from first IMP to end of treatment or last IMP +14 days) are included.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC13579/CSR/EXPLO/PGM/pk_lab_sum_g.sas
OUT=EXPLO/OUTPUT/pk_lab_sum_feno_aval_trt_s_g_i.rtf (05NOV2020 - 6:48)

4.6.7.4 集団間で比較した有効性の総括

小児の患者を対象とした EFC14153 試験及び成人・思春期の患者を対象とした EFC13579 試験の両試験の結果から、血中好酸球数又は FeNO が、デュピルマブに反応性を示す 2 型炎症を有する患者を選択するための信頼性の高い適切な独立したバイオマーカーであることが明確に示された。両試験では、2 型炎症性喘息フェノタイプを有する集団、及びベースラインの FeNO で特定した集団を含む個々の 2 型炎症バイオマーカーで特定した集団において、デュピルマブは、重度喘息増悪の減少及び肺機能の改善の顕著かつ一貫した有効性を示した。また、小児及び成人・思春期の集団においてデュピル

マブが FeNO に及ぼす顕著な PD 効果は、デュピルマブの作用機序と直接関連する気道炎症バイオマーカーとしての FeNO の使用を更に支持するものであった。成人を対象とした試験の結果を確認するために小児を対象とした試験を使用することは、両集団で認められた同様の臨床的特徴及び治療に対する PD 反応によって支持された。デュピルマブに対する反応の予測バイオマーカーとしての血中好酸球数又は FeNO の独立した効果と付加的なベネフィットを更に支持するために両試験で実施した追加の解析については 4.6.8 項に示した。

4.6.8 バイオマーカーで定義した部分集団解析：血中好酸球数及び FeNO に基づくデュピルマブに反応性を示す集団の独立した特定

EFC14153 試験の多重性を調整した統計による階層的検定手順では、ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上又はベースラインの FeNO が 20 ppb 以上のいずれかで選択した集団は、重度喘息増悪の減少、肺機能の改善及び喘息コントロールの改善を含む統計学的に有意かつ臨床的に意味のあるデュピルマブに対する反応を示した。小児を対象とした EFC14153 試験におけるこれらの解析結果は、血中好酸球数又は FeNO がデュピルマブに反応性を示す患者を特定するための適切な予測バイオマーカーであるという、成人及び思春期の患者を対象とした EFC13579 試験の調査結果を裏付けている。しかし、2 つのバイオマーカーの重複又は追加については確認されていない。これについては、以降に説明する。

血中好酸球数及び FeNO の予測バイオマーカーとしての独立した役割を更に支持するとともに、予測バイオマーカーとしての FeNO の付加的な価値を示すために、6 歳以上 12 歳未満の小児集団を対象に追加解析を実施した。これらの解析には、バイオマーカーで定義した部分集団内での有効性の評価及び交互作用モデルによる独立した効果の評価が含まれた。これらの論点を強化し、バイオマーカーの有用性を成人及び思春期の年齢層にまで拡大させるために、バイオマーカーの下限値を設けずに患者を組み入れた EFC13579 試験でも同様の解析を実施した。

小児及び成人・思春期の試験で実施した解析について以下に示し、詳細は Module 2.7.3 [2.1.4 項]、[3.4 項]に記載した。

- 事前に規定したバイオマーカーの部分集団解析：ベースラインのバイオマーカー値のカテゴリー内で治療効果を評価する（4.6.8.1 項）。
- 事前に規定した投与群とバイオマーカーの交互作用の検定：観察された治療効果の差に対する個々のベースラインのバイオマーカーの独立した役割を支持する統計学的エビデンスの頑健性を評価する（4.6.8.2 項）。
- 事前に規定したベースラインの血中好酸球数及び FeNO の区分に基づき 4 分割した解析（以下、4 分割した解析）：2 型炎症バイオマーカーの高値（血中好酸球数又は FeNO の高値で評価）が有効性を予測することを記述的に示す（4.6.8.3 項）。

- 罰則付きスプライン回帰モデルの事後解析：重度喘息増悪又は気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合と、ベースラインのバイオマーカー値（連続量）との関係性をデュピルマブ群とプラセボ群で検討する（4.6.8.4 項）。
- プラセボ群における血中好酸球数又は FeNO の経時的な相関の事後評価：中等症から重症の喘息患者集団におけるこれらのバイオマーカー値の安定性を検討する（4.6.8.5 項）。

これらの解析の結果は、患者を選択するためのバイオマーカーとして、血中好酸球数又は FeNO のいずれかを使用することを支持するものである。患者は両方のバイオマーカーの基準を満たす必要はないが、2 つのバイオマーカーのうち一方のみを使用すると、本来はベネフィットを受ける可能性のある患者を治療から除外することになる。小児と成人・思春期の患者集団でこれらの結果は一貫しており、同じバイオマーカーを使用することにより、デュピルマブ投与によりベネフィットを受ける可能性のある 2 型炎症性喘息フェノタイプを有する 6 歳以上の患者も特定できることを裏付けている。

4.6.8.1 ベースラインの 2 型炎症バイオマーカー別の治療効果

重度喘息増悪の年間発生率及び Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量に対するデュピルマブの影響は、血中好酸球数（0.15 Giga/L 未満、0.15 Giga/L 以上 0.3 Giga/L 未満、0.3 Giga/L 以上 0.5 Giga/L 未満、0.5 Giga/L 以上）及び FeNO（20 ppb 未満、20 ppb 以上）を含むベースラインの 2 型炎症バイオマーカーで定義した部分集団からなる ITT 集団で解析した。本解析は、EFC14153 試験で事前に規定され、EFC13579 試験での同様の事前に規定した解析（重度喘息増悪の減少）及び事後解析（気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量の最小二乗平均）と比較した。ベースラインの血中好酸球数又は FeNO はいずれも、重度喘息増悪の減少と肺機能の改善の両方についてデュピルマブによる治療効果の大きさを独立して予測するものであった。

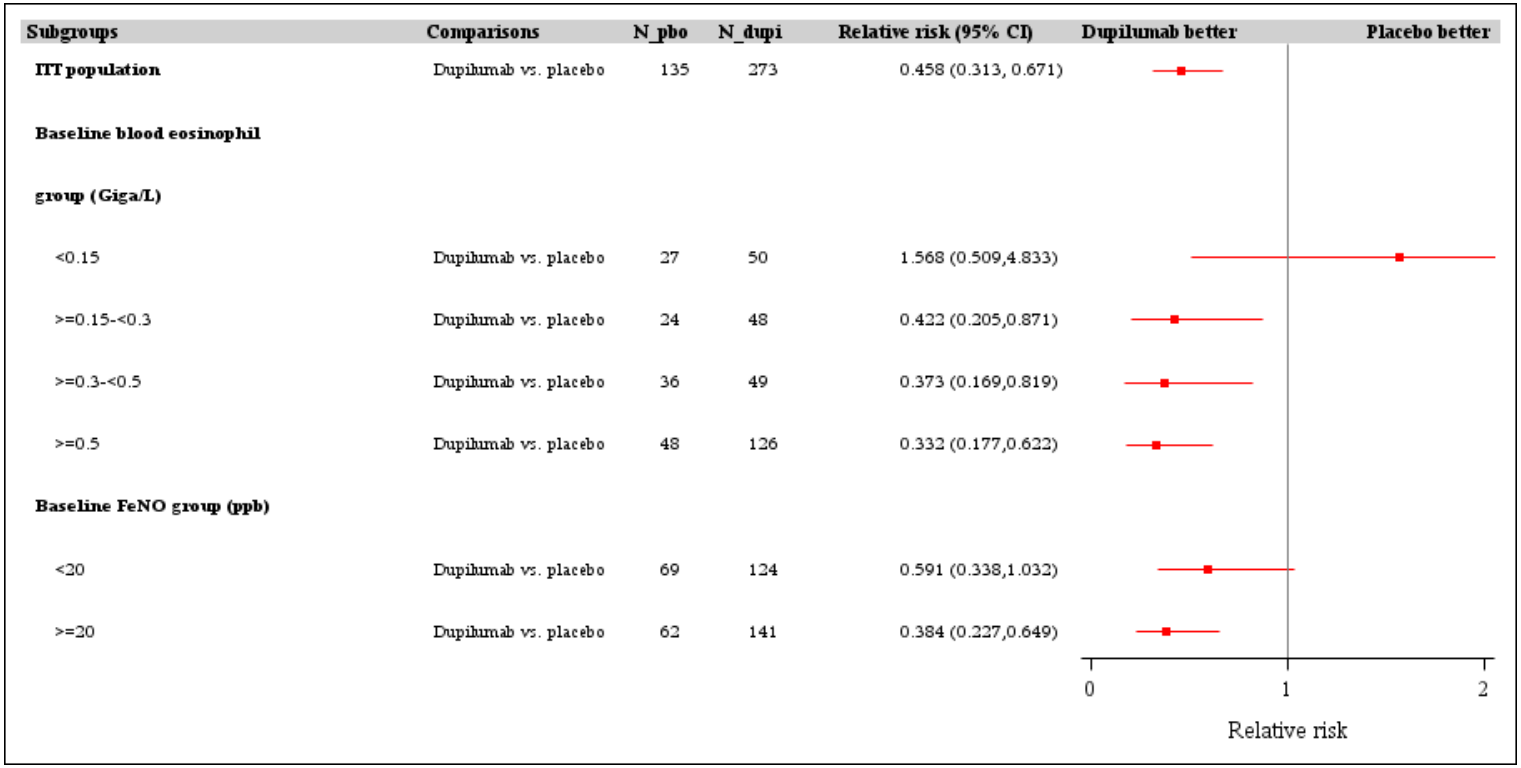
EFC14153 試験では、ベースラインのバイオマーカー別の部分集団解析で、ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上の全ての部分集団及びベースラインの FeNO で定義した部分集団において、プラセボと比較して臨床的に意味のある重度喘息増悪の減少が認められた。ベースラインの血中好酸球数又は FeNO が高値であるほど、治療効果もより大きくなり、ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 未満の部分集団では重度喘息増悪の年間発生率に意味のある治療効果は認められなかった（図 20、Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 15.2 [Table 1]）。ベースラインの FeNO が 20 ppb 未満の集団で認められた有効性は、ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上の被験者によりもたらされた可能性が高かった。これは、ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 未満の被験者の組入れに上限が設けられたため、FeNO が 20 ppb 未満の部分集団の被験者の多くはベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上の被験者であったためである。

EFC14153 試験では、ベースラインの血中好酸球数で定義した全ての部分集団において、デュピルマブはプラセボと比較して、気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合の一貫した改善を示し、ベースラインの血中好酸球数が 0.5 Giga/L 以上の被験者で最大の効果が認められた。ベースライ

ンの FeNO が 20 ppb 以上の集団では肺機能が名目上有意に改善したが、ベースラインの FeNO が 20 ppb 未満の集団では意味のある変化は認められなかった（図 21、Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 15.2 [Table 6]）。

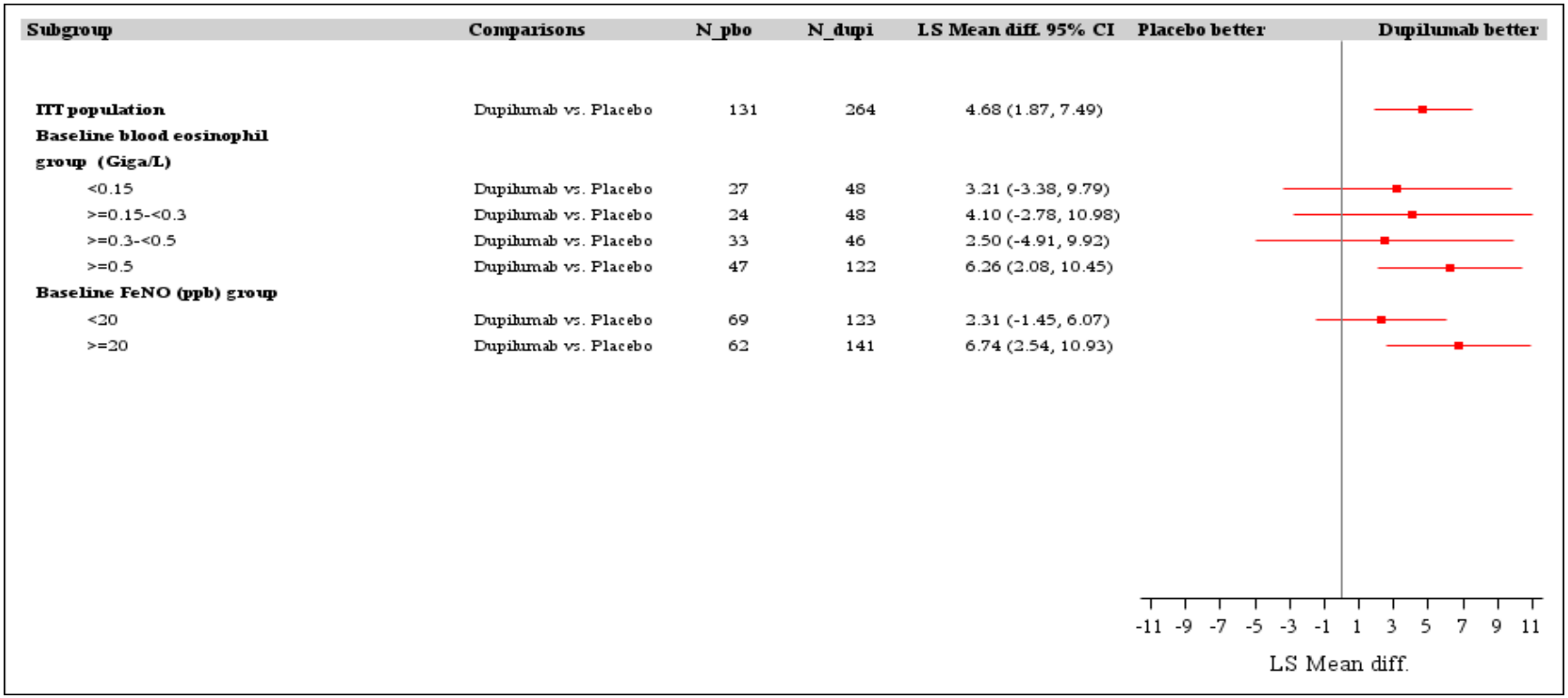
成人及び思春期の患者を対象とした EFC13579 試験は、血中好酸球数の分布をより明確に代表する大規模試験であり、血中好酸球数及び FeNO の両方がデュピルマブに反応性を示す集団を区別する能力があることが示された。成人及び思春期の患者を対象とした EFC13579 試験では、組み入れられた被験者の約 30%はベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 未満であったため、血中好酸球数と FeNO の分布は比較的均等であった。本治験では、ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上のほとんどの部分集団又は FeNO が 25 ppb 以上の全ての部分集団において、デュピルマブによる重度喘息増悪の減少及び肺機能の改善は名目上有意であり、ベースラインのバイオマーカー（血中好酸球数又は FeNO）が高値であるほど治療効果もより大きくなった（ただし、血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上 0.3 Giga/L 未満の部分集団の 300 mg q2w 投与を除く）（図 16、図 22）。

図 20 - Subgroup analysis: Forest plot of relative risk in annualized event rate of severe exacerbation by baseline biomarker- ITT population - Study EFC14153



PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/eff_event_summary_sub_m_i_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_event_summ_sub_m_eos_i_g_i.rtf (04DEC2020 - 12:05)

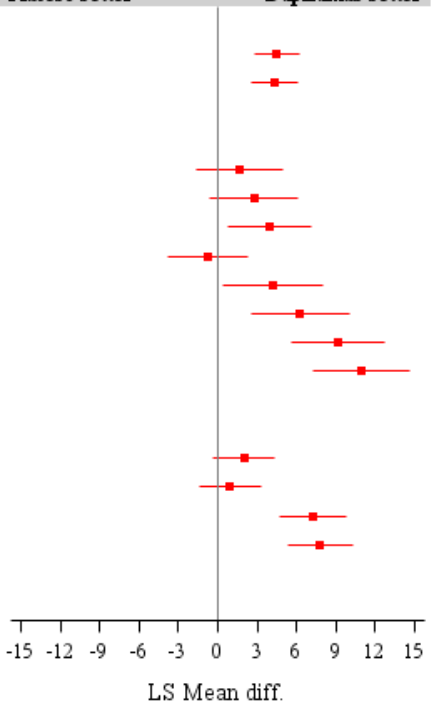
図 21 - Subgroup analysis: Forest plot of summary of change from baseline in pre-bronchodilator % predicted FEV_1 at Week 12 by baseline biomarker- ITT population - Study EFC14153



PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/eff_mmrm_forest_m_i_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_fev1pp_chg_pre_bio_m_i_g_i.rtf (30NOV2020 - 2:49)

図 22 - Subgroup analysis: Forest plot of summary of change from baseline in pre-bronchodilator % predicted FEV_1 at Week 12 by baseline biomarker in EFC13579 (adult/adolescent) study - ITT population

Subgroup	Comparisons	N_pbo	N_dupi	LS Mean diff. 95% CI
ITT population	Dup 200mg vs. plb 1.14mL	315	626	4.49 (2.74, 6.24)
	Dup 300mg vs. plb 2mL	319	631	4.32 (2.59, 6.06)
Baseline blood eosinophil group (Giga/L)				
<0.15	Dup 200mg vs. plb 1.14mL	84	190	1.69 (-1.65, 5.02)
	Dup 300mg vs. plb 2mL	83	180	2.78 (-0.59, 6.14)
>= 0.15 - < 0.3	Dup 200mg vs. plb 1.14mL	83	173	3.98 (0.80, 7.16)
	Dup 300mg vs. plb 2mL	94	175	-0.70 (-3.75, 2.34)
>= 0.3 - < 0.5	Dup 200mg vs. plb 1.14mL	72	118	4.22 (0.44, 8.01)
	Dup 300mg vs. plb 2mL	68	135	6.25 (2.52, 9.99)
>= 0.5	Dup 200mg vs. plb 1.14mL	76	145	9.14 (5.53, 12.75)
	Dup 300mg vs. plb 2mL	74	141	10.91 (7.24, 14.59)
Baseline FeNO (ppb) group				
<25	Dup 200mg vs. plb 1.14mL	148	321	1.98 (-0.36, 4.32)
	Dup 300mg vs. plb 2mL	144	316	0.93 (-1.43, 3.29)
>=25	Dup 200mg vs. plb 1.14mL	161	298	7.20 (4.65, 9.75)
	Dup 300mg vs. plb 2mL	170	309	7.80 (5.31, 10.28)



PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC13579/CSR/EXPLO/PGM/eff_mmrm_forest_i_g_ef.sas OUT=EXPLO/OUTPUT/eff_fev1pp_chg_pre_ef_i_g_i.rtf (17NOV2020 - 11:15)

4.6.8.2　交互作用の検定による血中好酸球数と FeNO の独立した予測能

デュピルマブに反応性を示す患者を特定するための血中好酸球数又は FeNO の独立した予測能を検討するために、EFC14153 試験の ITT 集団において、重度喘息増悪の年間発生率及び気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量について、事前に規定した投与群とバイオマーカーの交互作用の影響を評価した。

- Model 1 及び 2 では、デュピルマブ投与への反応に対する各バイオマーカー（ベースラインの FeNO 又はベースラインの血中好酸球数）の予測能を評価した（投与群とバイオマーカーの交互作用項）。
- Model 3 では、血中好酸球数とは独立して（ベースラインの血中好酸球数で調整）、デュピルマブ投与への反応に対するベースラインの FeNO の予測能を評価した。
- Model 4 では、他のバイオマーカーによる反応の予測能とは独立して（投与群とバイオマーカーの交互作用項で調整）、デュピルマブ投与への反応に対する各バイオマーカー（ベースラインの FeNO 又はベースラインの血中好酸球数）の予測能を評価した（表 10、表 13）。

事後検定は、EFC13579 試験の ITT 集団でも実施した。交互作用の検定は、血中好酸球数及び FeNO を二値変数（血中好酸球数は 0.15 Giga/L、FeNO は 20 ppb を使用）又は連続量として実施した。ITT 集団においてベースラインの血中好酸球数と FeNO の分布が非対称であったことを考慮して、これらの数値は連続モデルで自然対数変換した。交互作用の検定での統計学的関連性を示すために、p 値の閾値として 0.15 を事前に規定した。

EFC14153 試験の特に血中好酸球数が 0.15 Giga/L 未満かつ FeNO が 20 ppb 未満の部分集団は被験者数が少ないことから、本項では、血中好酸球数及び FeNO を連続量とする交互作用モデルを示した。これらのバイオマーカーを二値変数とする交互作用モデルについては、Module 5.3.5.1 EFC14153 [Section 10.2.3.4.1]及び[Section 10.3.3.2.1]に記載した。

EFC14153 試験における重度喘息増悪及び FEV_1 に関する投与群とバイオマーカーの交互作用の検定

交互作用の検定結果から、ベースラインの血中好酸球数は、重度喘息増悪及び肺機能について（特に重度喘息増悪）、デュピルマブへのより大きな反応を独立して予測することが示された。交互作用の検定結果は、重度喘息増悪については表 10、肺機能については表 11 に示した。ベースラインの血中好酸球数（連続量）に対する投与群とバイオマーカーの交互作用は、重度喘息増悪及び肺機能について統計学的関連性が示された（Model 2）。さらに、ベースラインの FeNO（連続量）及び投与群とベースラインの FeNO の交互作用項で調整すると（Model 4）、投与群とベースラインの血中好酸球数の交互作用は、重度喘息増悪については統計学的関連性が維持されたが（表 10）、肺機能については維持されなかった（表 11）。

交互作用の検定結果から、ベースラインの FeNO は、複数の共変量にわたり重度喘息増悪及び肺機能について（特に肺機能）、デュピルマブへのより大きな反応を独立して予測することが示された。

ベースラインの FeNO（連続量）に対する投与群とバイオマーカーの交互作用は、重度喘息増悪及び肺機能について統計学的関連性が示され（Model 1）、さらにベースラインの血中好酸球数（連続量）で調整してもその関連性は維持された（Model 3）。また、さらに投与群とベースラインの血中好酸球数の交互作用項で調整すると（Model 4）、投与群とベースラインの FeNO の交互作用は、肺機能については統計学的関連性が維持されたが（表 11）、重度喘息増悪については維持されなかった（表 10）。これらの結果により、デュピルマブに対する反応についてのベースラインの FeNO の予測能は、ベースラインの血中好酸球数とは独立していることが示唆される。

表 10 - Type 2 biomarker interaction analysis: P values of testing treatment-by-biomarker interaction effect on the annualized rate of severe exacerbation during the 52-week treatment period - ITT population – Study EFC14153

Model specific covariates in addition to the common covariates[a]	**Interaction term**	**P Value for the interaction term**[b]
Continuous[c]:		
Model 1: Baseline FeNO value and Treatment-by-Baseline FeNO value interaction	Treatment-by-Baseline FeNO value interaction	0.0780
Model 2: Baseline eosinophil value and Treatment-by-Baseline eosinophil value interaction	Treatment-by-Baseline eosinophil value interaction	0.0207
Model 3: Baseline eosinophil value, Baseline FeNO value and Treatment-by-Baseline FeNO value interaction	Treatment-by-Baseline FeNO value interaction	0.0894
Model 4: Baseline eosinophil value, Baseline FeNO value, Treatment-by-Baseline eosinophil value interaction and Treatment-by-Baseline FeNO value interaction	Treatment-by-Baseline FeNO value interaction	0.4447
	Treatment-by-Baseline eosinophil value interaction	0.0983

a Common covariates shared across all models: treatment group, age, baseline weight group, region, baseline ICS dose level, number of severe exacerbation events within 1 year prior to the study.

b Derived using negative binomial model with the total number of events onset from randomization up to Week 52 visit or last contact date (whichever comes earlier) as the response variable, with common covariates as specified in footnote a and additional model specific covariates as specified in the table, and log-transformed standardized observation duration as an offset variable.

c The logarithm-transformation was applied to the continuous baseline EOS and FeNO biomarkers, when they were included in the model covariates.

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/eff_event_bio_sub_all_m_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_event_bio_sub_all_m_i_t_i.rtf (30NOV2020 - 2:53)

表 11 - Type 2 biomarker interaction analysis: P values of testing treatment-by-biomarker interaction effect on the change from baseline in pre-bronchodilator % predicted FEV_1 at Week 12 - ITT population – Study EFC14153

Model specific covariates in addition to the common covariates[a]	**Interaction term**	**P Value for the interaction term**[b]
Continuous[c]:		
Model 1: Baseline FeNO value and Treatment-by-Baseline FeNO value interaction	Treatment-by-Baseline FeNO value interaction	0.0195
Model 2: Baseline eosinophil value and Treatment-by-Baseline eosinophil value interaction	Treatment-by-Baseline eosinophil value interaction	0.0645
Model 3: Baseline eosinophil value, Baseline FeNO value and Treatment-by-Baseline FeNO value interaction	Treatment-by-Baseline FeNO value interaction	0.0213
Model 4: Baseline eosinophil value, Baseline FeNO value, Treatment-by-Baseline eosinophil value interaction and Treatment-by-Baseline FeNO value interaction	Treatment-by-Baseline FeNO value interaction	0.1056
	Treatment-by-Baseline eosinophil value interaction	0.2702

a Common covariates shared across all models: treatment group, baseline weight group, region, ethnicity, baseline ICS dose level, visit, treatment by-visit interaction, baseline % predicted FEV1 value and baseline-by-visit interaction

b Derived from MMRM model with change from baseline in Pre-bronchodilator % predicted FEV1 values up to Week 12 as the response variable, and with common covariates as specified in footnote a and additional model specific covariates as specified in the table.

c The logarithm-transformation was applied to the continuous baseline EOS and FeNO biomarkers, when they were included in the model covariates.

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/eff_inter_fev1pp_typ2_m_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_inter_fev1pp_typ2_m_i_t_i.rtf (27NOV2020 - 10:02)

EFC13579 試験における重度喘息増悪と FEV_1 に関する投与群とバイオマーカーの交互作用の検定

成人及び思春期の患者を対象とした EFC13579 試験では、ベースラインの血中好酸球数及び FeNO の両方が、重度喘息増悪及び肺機能についてデュピルマブへのより大きな反応を独立して予測することが示された。交互作用の検定結果は、重度喘息増悪については表 12、肺機能については表 13 に示した。ベースラインの血中好酸球数（連続量）及びベースラインの FeNO（連続量）に対する投与群とバイオマーカーの交互作用は、重度喘息増悪及び肺機能について統計学的関連性が示された（Model 1 及び Model 2）。また、更に投与群とベースラインの FeNO の交互作用項で調整すると（Model 4）、投与群とベースラインの血中好酸球数及び投与群とベースラインの FeNO の交互作用は、重度喘息増悪（表 12）及び肺機能（表 13）について統計学的関連性が維持された。二値変数とした場合も、これらの交互作用項に統計学的関連性が維持された。

表 12 - Type 2 biomarker interaction analysis: P values of testing treatment-by-biomarker interaction effect on the annualized rate of severe exacerbation during the 52-week treatment period - ITT population of EFC13579 study (adult/adolescent)

Model specific covariates in addition to the common covariates[a]	Interaction term	P Value for the interaction term[b] 1.14mL/200mg	P Value for the interaction term[b] 2mL/300mg
Continuous[c]:			
Model 1: Baseline FeNO value and Treatment-by-Baseline FeNO value interaction	Treatment-by-Baseline FeNO value interaction	0.0013	0.0061
Model 2: Baseline eosinophil value and Treatment-by-Baseline eosinophil value interaction	Treatment-by-Baseline eosinophil value interaction	0.0017	<.0001
Model 3: Baseline eosinophil value, Baseline FeNO value and Treatment-by-Baseline FeNO value interaction	Treatment-by-Baseline FeNO value interaction	0.0021	0.0023
Model 4: Baseline eosinophil value, Baseline FeNO value, Treatment-by-Baseline eosinophil value interaction and Treatment-by-Baseline FeNO value interaction	Treatment-by-Baseline FeNO value interaction	0.0541	0.0931
	Treatment-by-Baseline eosinophil value interaction	0.0329	0.0028

a Common covariates shared across all models: treatment group, age, region, baseline ICS dose level, number of severe exacerbation events within 1 year prior to the study.

b Derived using negative binomial model with the total number of events onset from randomization up to Week 52 visit or last contact date (whichever comes earlier) as the response variable, with common covariates as specified in footnote a and additional model specific covariates as specified in the table, and log-transformed standardized observation duration as an offset variable.

c The logarithm transformation was applied to the continuous baseline EOS and FeNO biomarkers when they were included in the model covariates.

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC13579/CSR/EXPLO/PGM/eff_event_sub_inter_bio_i_t.sas
OUT=EXPLO/OUTPUT/eff_event_sub_inter_bio_i_t_i.rtf (17NOV2020 - 11:44)

表 13 - Type 2 biomarker interaction analysis: P values of testing treatment-by-biomarker interaction effect on the change from baseline in pre-bronchodilator % predicted FEV_1 at Week 12 - ITT population of EFC13579 study (adult/adolescent)

		P Value for the interaction term[b]	
Model specific covariates in addition to the common covariates[a]	**Interaction term**	**1.14mL/200mg**	**2mL/300mg**
Continuous[c]:			
Model 1: Baseline FeNO value and Treatment-by-Baseline FeNO value interaction	Treatment-by-Baseline FeNO value interaction	<.0001	<.0001
Model 2: Baseline eosinophil value and Treatment-by-Baseline eosinophil value interaction	Treatment-by-Baseline eosinophil value interaction	<.0001	0.0013
Model 3: Baseline eosinophil value, Baseline FeNO value and Treatment-by-Baseline FeNO value interaction	Treatment-by-Baseline FeNO value interaction	<.0001	<.0001
Model 4: Baseline eosinophil value, Baseline FeNO value, Treatment-by-Baseline eosinophil value interaction and Treatment-by-Baseline FeNO value interaction	Treatment-by-Baseline FeNO value interaction	<.0001	<.0001
	Treatment-by-Baseline eosinophil value interaction	0.0307	0.1479

a Common covariates shared across all models: treatment group, region, baseline ICS dose level, visit, treatment by-visit interaction, baseline % predicted FEV1 value and baseline-by-visit interaction

b Derived from MMRM model with change from baseline in Pre-bronchodilator % predicted FEV1 values up to Week 12 as the response variable, and with common covariates as specified in footnote a and additional model specific covariates as specified in the table.

c The logarithm transformation was applied to the continuous baseline EOS and FeNO biomarkers when they were included in the model covariates.

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC13579/CSR/EXPLO/PGM/eff_inter_fev1pp_typ2_all_i_t.sas
OUT=EXPLO/OUTPUT/eff_inter_fev1pp_typ2_all_i_t_i.rtf (17NOV2020 - 11:11)

小児及び成人・思春期の患者における交互作用の検定の比較

小児及び成人・思春期を対象とした両試験において、血中好酸球数及び FeNO を連続量とした場合、ベースラインのバイオマーカー値又は投与群とバイオマーカーの交互作用のいずれかを調整したモデルにおいて統計学的関連性が示された。これらの結果は、デュピルマブに反応性を示す可能性のある患者を選択する際に、血中好酸球数及び FeNO の両方が独立した役割を果たすという考えを裏付けるものであった。この結果は、これらの交互作用の検定と評価項目との間で観察された統計学的関連性の程度の違いによって強化された。小児を対象とした EFC14153 試験では、血中好酸球数に関する交互作用の検定において、重度喘息増悪についてより大きな統計学的関連性が示され、ベースラインの FeNO で調整した場合でもその関連性が示された。一方、FeNO に関する交互作用の検定では、肺機能の改善により大きな統計学的関連性が示され、ベースラインの血中好酸球数で調整した場合でもその

関連性が示された。EFC14153 試験はより小規模の試験であり、ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上の被験者が多かったが、交互作用の検定では、血中好酸球数又は FeNO は、連続量とした場合、デュピルマブへの反応性を独立して予測できることが示された。成人及び思春期の患者を対象とした EFC13579 試験は大規模試験であり、組み入れられた被験者の約 30%がベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 未満の被験者であり、患者の制限はなかった。本治験では、血中好酸球数又は FeNO を二値変数又は連続量のいずれかとした場合、全てのモデルで投与群とバイオマーカーの交互作用の検定で統計学的関連性が示された。

総じて、小児及び成人・思春期の患者を対象とした両試験から得られたこれらの結果は、血中好酸球数又は FeNO のいずれかが重度喘息増悪の減少及び肺機能の改善に対して独立した予測効果を示すことを裏付けている。

4.6.8.3 ベースラインの血中好酸球数及び FeNO：重度喘息増悪の年間発生率及び肺機能低下の独立したバイオマーカー（ベースラインの血中好酸球数及び FeNO の区分に基づき 4 分割した解析）

ベースラインの血中好酸球数又はベースラインの FeNO がデュピルマブに対する反応を予測するバイオマーカーとして独立した役割を果たしていることを確認するために、4分割した解析を実施した。4 分割した解析には、2 型炎症バイオマーカーの閾値で定義した集団内の有効性の評価を含めた。小児患者を対象とした EFC14153 試験の ITT 集団では、ベースラインの血中好酸球数の閾値 0.15 Giga/L 及びベースラインの FeNO の閾値 20 ppb を用いて事前に規定した解析を実施した。成人及び思春期の患者を対象とした EFC13579 試験の ITT 集団では、ベースラインの血中好酸球数の閾値 0.15 Giga/L 及びベースラインの FeNO の閾値 25 ppb を用いて同様の解析を実施した。これらの閾値は、GINA 2020 及び ATS/ERS による 2 型炎症を定義するためのバイオマーカー閾値を反映しており、各試験で 2 型炎症を定義する閾値であったため選択された。

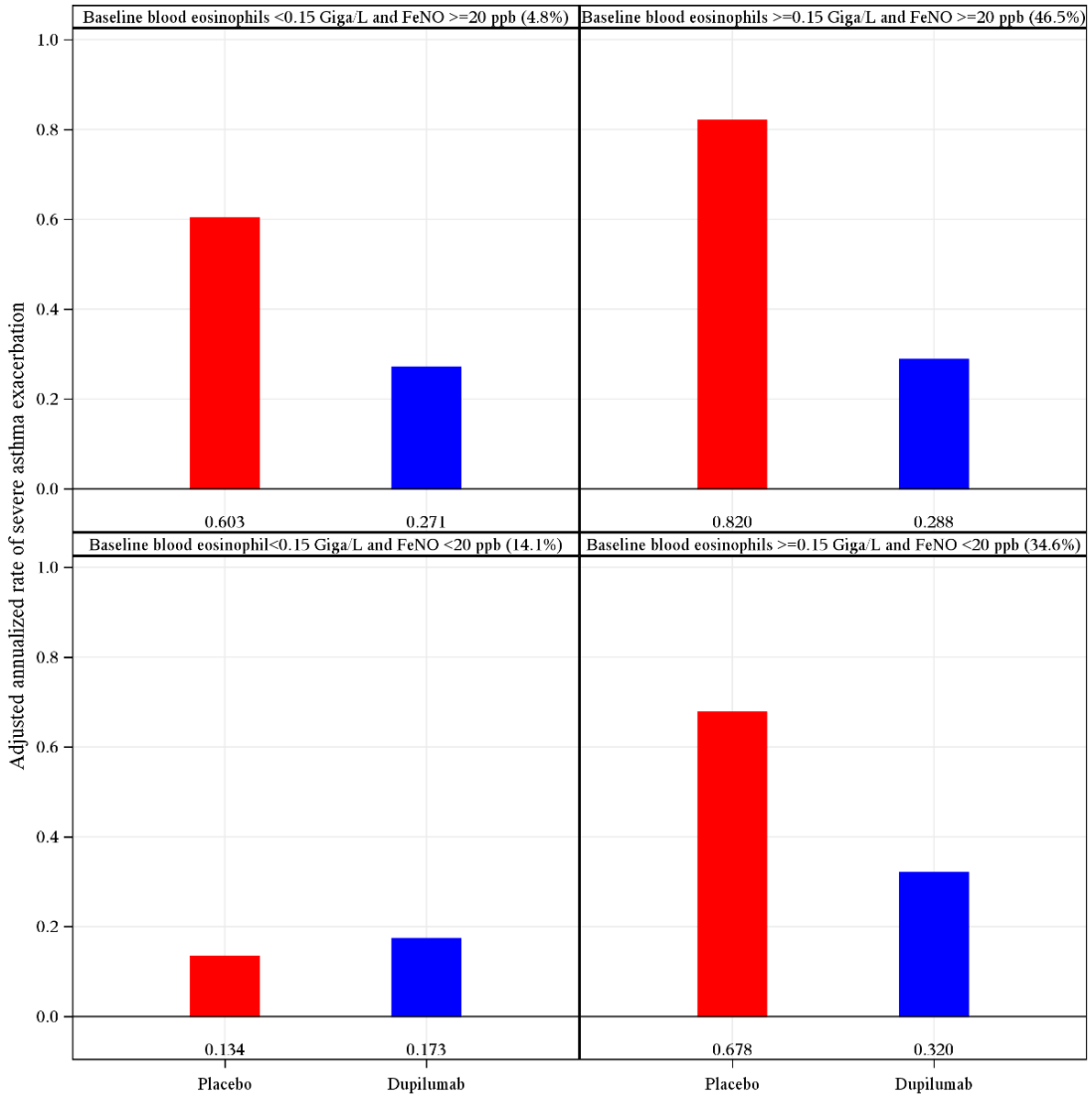
小児患者を対象とした EFC14153 試験では、各部分集団の被験者が少数であったにもかかわらず、ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上若しくは FeNO が 20 ppb 以上、又はその両方に該当する被験者から成る全ての部分集団において、プラセボと比較してデュピルマブ投与により重度喘息増悪の年間発生率が一貫して低下し（図 23）、肺機能が改善した（図 24）。しかし、ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 未満かつ FeNO が 20 ppb 未満の部分集団では、意味のある治療効果は認められなかった。

成人及び思春期の患者を対象とした EFC13579 試験でも同様の傾向が認められた。デュピルマブは、ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上若しくはベースラインの FeNO が 25 ppb 以上、又はその両方に該当する被験者から成る全ての部分集団において、プラセボと比較して重度喘息増悪の減少と肺機能の改善を示した。ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 未満かつ FeNO が 25 ppb 未満の被験者の部分集団では、臨床的有効性は最小であった（Module 2.7.3 [図 45]、[図 46]）。

最も注目すべきは、バイオマーカーに基づき 4 分割した解析において、血中好酸球数が 0.15 Giga/L 未満かつ FeNO が 25 ppb 以上（成人・思春期）又は 20 ppb 以上（小児）の被験者の部分集団は、成人

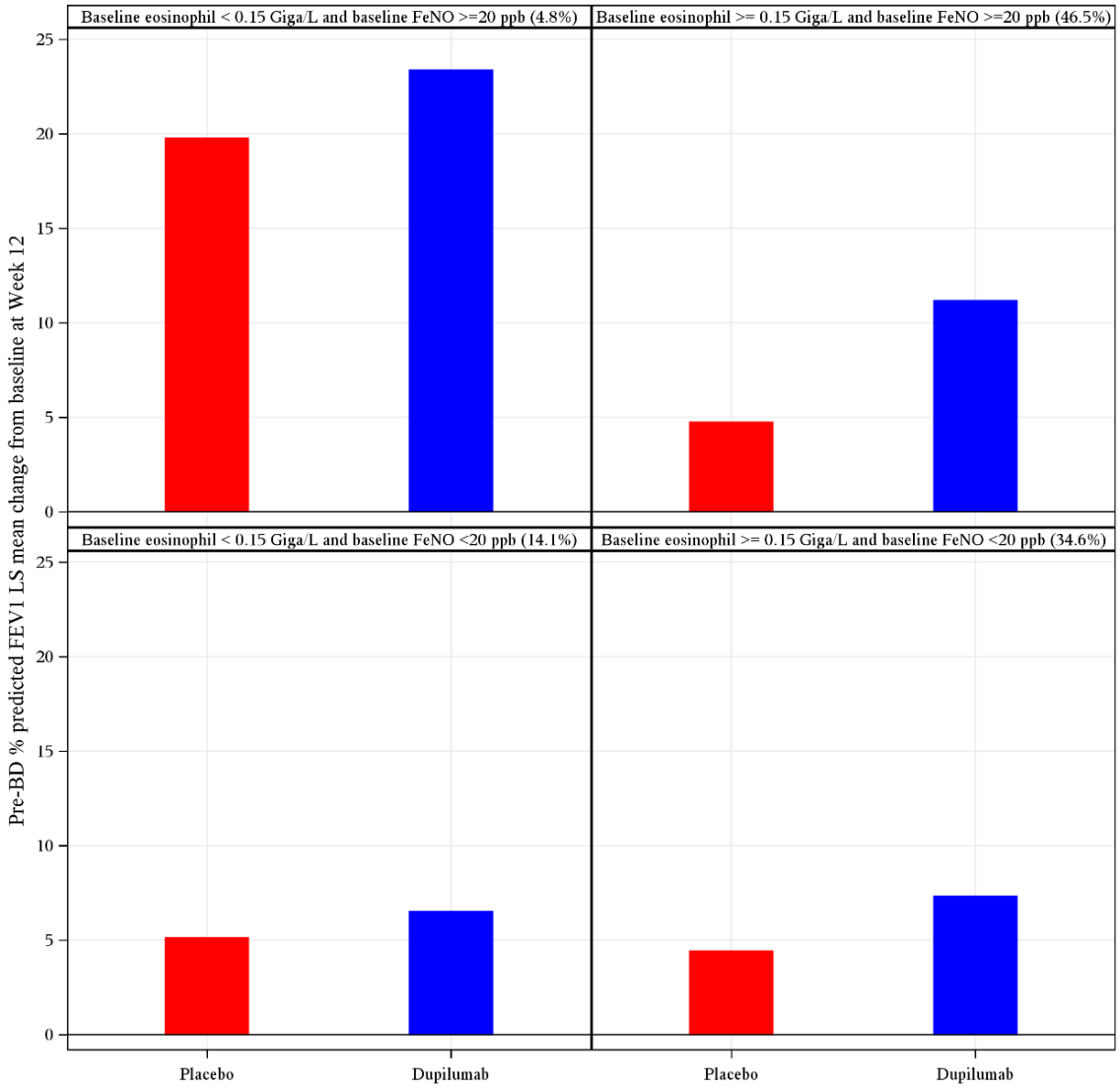
及び思春期の喘息患者を対象とした EFC13579 試験では 8.5%、小児喘息患者を対象とした EFC14153 試験では 4.8%を占めていたことである。両試験において、本集団は重度喘息増悪の減少及び肺機能の改善の両方でデュピルマブに対する反応を示し、デュピルマブ投与によるベネフィットを受ける可能性のある喘息患者を選択するための予測バイオマーカーとしての FeNO の付加的な価値を支持するものであった。しかしながら、適応が好酸球性喘息に限定されていれば、これらの集団はデュピルマブの投与を受けることができなかったと考えられる。

図 23 - Bar plot of annualized event rate of severe exacerbation by quadrant subgroups defined by baseline blood eosinophil (</>=0.15 Giga/L) and FeNO (</>=20 ppb) - ITT population - Study EFC14153



Note: The percentage shown in the parentheses is the proportion of patients in each of the 4 subgroups out of all patients in the ITT population who had both a blood eosinophil count and FeNO value at baseline.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/eff_event_summary_bar_ef_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_event_summary_bar_ef_i_g_i.rtf (30NOV2020 - 2:59)

図 24 - Bar plot of LS mean change from baseline in pre-bronchodilator % predicted FEV_1 at Week 12 by quadrant subgroups defined by baseline blood eosinophil (</>=0.15 Giga/L) and FeNO (</>=20 ppb) - ITT population - Study EFC14153



Note: The percentage shown in the parentheses is the proportion of patients in each of the 4 subgroups out of all patients in the ITT population who had both a blood eosinophil count and FeNO value at baseline.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/eff_fev1pp_chg_pre_bar_ef_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_fev1pp_chg_pre_bar_ef_g_i.rtf (27NOV2020 - 10:02)

4.6.8.4 ベースラインの血中好酸球数及び FeNO の両方によるデュピルマブに反応性を示す患者の特定

ベースラインのバイオマーカー値とデュピルマブの治療効果の大きさとの関係の評価は、罰則付きスプライン回帰モデルを使用し、小児を対象とした EFC14153 試験と成人及び思春期を対象とした EFC13579 試験の両試験の ITT 集団におけるベースラインのバイオマーカー値の関数は、重度喘息増悪又は気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合とした。

小児及び成人・思春期の患者を対象とした両試験において、重度喘息増悪の減少と肺機能の改善の両方で、ベースラインの血中好酸球数又は FeNO が高値であるほど、デュピルマブ群とプラセボ群との差は大きかった（Module 2.7.3 [2.1.4.1.5 項]、[3.4.4 項]）。

これらのモデルは、ベースラインの血中好酸球数又は FeNO によるデュピルマブ投与への反応の予測能を更に支持するものであった。

4.6.8.5 コントロール不良の中等症から重症の喘息患者のプラセボ群における FeNO のバイオマーカーとしての FeNO の 52 週間にわたる安定性

血中好酸球数及び FeNO は、GINA 2020 で患者を選択するためのバイオマーカーとして特定されている(14)。FeNO が 2 型炎症を確実に特定できるという考えを支持するために、安全性解析対象集団のプラセボ群の被験者において、異なる時点での FeNO の平均値とその級内相関係数を評価した。

小児患者を対象とした EFC14153 試験（図 18）及び成人・思春期の患者を対象とした EFC14153 試験（図 19）において、FeNO の平均値はプラセボ群で 52 週間にわたりおおむね安定しており、これらの平均値の標準誤差は 52 週間にわたって小さいままであった。

これらの数値の安定性は、安全性解析対象集団でプラセボを投与した被験者について、52 週間にわたる級内相関係数を解析することにより更に評価した。FeNO は経時的に互いに強い相関を示した。FeNO の全体的な相関係数は、小児を対象とした EFC14153 試験では 0.645（Module 2.7.3 [表 31]）、成人及び思春期の患者を対象とした EFC13579 試験では 0.739（Module 2.7.3 [表 32]）であった。一方、経時的な血中好酸球数の全体的な相関係数は、小児を対象とした試験では 0.596（Module 2.7.3 [表 30]）、成人及び思春期を対象とした試験では 0.558（Module 2.7.3 [表 33]）であった。

これらのデータは、FeNO が 2 型炎症の存在を特定できる信頼性の高い予測バイオマーカーであることを示している。

4.6.8.6 バイオマーカーで定義した解析の総括

EFC14153 試験における評価項目の多重性を調整した階層的検定の解析では、デュピルマブに対する反応を示す喘息患者を特定するための予測バイオマーカーの閾値として、ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上又は FeNO が 20 ppb 以上が明確に示された。一方で、これらいずれかの基準を満たさない被験者がデュピルマブに対する反応を示さないことは明らかになっていない。また、2 つのバイオマーカーが同様の患者集団を特定するのか、それともそれらのバイオマーカーが独立した患

者集団を特定するのかについても明確になっていない。本項で提示した解析により以下の結果が示された。

1. スプライン回帰モデルを用いた解析により、これらのバイオマーカーは小児及び成人・思春期の喘息患者においてデュピルマブに対する反応の予測因子であることが示された。
2. 部分集団解析及び交互作用の検定により、FeNO がデュピルマブに対する反応の独立した予測バイオマーカーであることが示された。
3. 4 分割した解析において、一つのバイオマーカーが閾値以上でもう一つのバイオマーカーが閾値未満の被験者がデュピルマブに反応を示したことにより、一つのバイオマーカーを用いて判断するよりも、これら 2 つのバイオマーカーを合わせて判断することにより、デュピルマブ投与によりベネフィットを受ける患者をより多く特定できることが確認された。

4.7 部分集団及び特別な状況下における有効性

4.7.1 人口統計学及び疾患

人口統計学的特性に基づく部分集団解析

EFC14153 試験では、重度喘息増悪の年間発生率及び気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合を、性別、地域、人種及びベースラインの体重別に解析した。投与群と部分集団に意味のある交互作用は認められなかった。2 型炎症性喘息フェノタイプ集団及びベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団の全ての部分集団において、デュピルマブ群ではプラセボ群と比較して、52 週間の治験薬投与期間中の重度喘息増悪の年間発生率が一貫して低下し、Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合がベースラインから一貫して改善した（Module 2.7.3 [図 25]、[図 26]）。

ベースラインの疾患特性に基づく部分集団解析

EFC14153 試験では、重度喘息増悪の年間発生率（Module 2.7.3 [図 27]）及び気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合（Module 2.7.3 [図 28]）を、ベースラインの FEV_1、ベースラインの ACQ-7-IA スコア、アトピー性疾患、喘息発症年齢及び試験開始前の重度喘息増悪の発生回数を含むベースラインの疾患特性別に解析した。デュピルマブの効果は、ベースラインの疾患特性で定義した部分集団で一貫していた。軽微な差がみられた部分集団もあったが、集団内の被験者数の違いによるものと考えられた。

4.7.1.1 日本人被験者における有効性

LTS14424 試験 Japan substudy で認められた有効性は、EFC14153 試験で認められた有効性とおおむね同様であった。本治験では、デュピルマブはコントロール不良の喘息を有する 6 歳以上 12 歳未満の日本人小児患者集団（13 名）において有効性を示した。

- Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合に改善が認められた。LTS14424 試験 Japan substudy では、Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量の平均値は 7.08%であり、EFC14153 試験における 2 型炎症性喘息フェノタイプ集団のデュピルマブ群での結果（10.26%）と同程度であった。この傾向は、Week 52 までおおむね類似していた。

- 非盲検の LTS14424 試験 Japan substudy では、52 週間の治験薬投与期間中の重度喘息増悪の無調整年間発生率は 0.462 と低かった。EFC14153 試験では、2 型炎症性喘息フェノタイプ集団における 52 週間の治験薬投与期間中の重度喘息増悪の調整年間発生率は、デュピルマブ群で 0.305、プラセボ群で 0.748 であった。LTS14424 試験 Japan substudy に組み入れられた被験者では、全ての被験者に組入れ前 1 年以内の重度喘息増悪が認められた。データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、治験薬投与期間中に 10 名（76.9%）には重度喘息増悪は認められず、3 名（23.1%）には認められた（1 回の重度喘息増悪：1 名［200 mg q2w 群］、2 回の重度喘息増悪：1 名［200 mg q2w 群］、3 回の重度喘息増悪：1 名［300 mg q4w 群］）。

- LTS14424 試験 Japan substudy では、ACQ-5-IA 及び ACQ-7-IA スコアに改善がみられた。ACQ-7-IA スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）は、Week 12 で−1.03（0.66）、Week 24 で−0.96（0.61）、Week 52 で−1.21（0.37）であり、EFC14153 試験と同程度であった。

4.7.2 抗薬物（デュピルマブ）抗体及び有効性

治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応を示した被験者において、ADA と臨床効果（重度喘息増悪の年間発生率及び気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量）の関連性を評価した。重度喘息増悪は非常に変動の大きい評価項目であるため、治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応と重度喘息増悪の年間発生率との間に意味のある関連性は認められなかった。

デュピルマブ群では、Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量の平均値は、ADA 陽性被験者（17 名）で 12.29%、ADA 陰性被験者（248 名）で 10.09%であった（Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.5 [16.2.5.4.1.4.2]）。ADA 陽性被験者の気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合の個々のプロファイルは ADA 陰性被験者で認められた結果の変動範囲内であった（Module 5.3.5.1 EFC14153 [Figure 67]）。この関連性の解析は、ADA 陽性被験者（17 名）、持続性反応を示した被験者（9 名）及び NAb 陽性被験者（6 名）と極めて少数の被験者を対象に実施しているため、免疫原性と有効性への影響（FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量）に関するこれらの個々の変数の間に臨床的に意味のある関連性を導き出すことはできなかった。

4.8 有効性に関する考察と結論

小児喘息患者におけるデュピルマブの有効性及び安全性は、中用量／高用量 ICS と 2 剤目の長期管理薬による併用療法又は高用量 ICS による単独療法を受けている 6 歳以上 12 歳未満の中等症から重症

の喘息患者 408 名を対象とした、52 週間の多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験（EFC14153 試験）で検証した。有効性は、血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上又は FeNO が 20 ppb 以上で定義した 2 型炎症性喘息フェノタイプ集団、血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団、及び 2 型炎症バイオマーカーで特定した追加の集団で評価した。

デュピルマブは、多重性を調整した全ての評価項目及び全ての 2 型炎症を有する集団において、統計学的有意性及び臨床的に意義のある有効性を示した。これには、重度喘息増悪の大幅な減少、肺機能の改善及び喘息コントロールの改善が含まれた。デュピルマブは HRQoL の向上ももたらした。作用機序と一致して、デュピルマブは、気道及び血中の両方における 2 型炎症バイオマーカー（FeNO 及び血清中 TARC）の迅速かつ持続的な低下と、血清中総 IgE のより緩徐で持続的な減少を 52 週間にわたりもたらした。

主要有効性解析対象集団である 2 型炎症性喘息フェノタイプ集団及びベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団、2 型炎症バイオマーカーで特定した追加の集団（ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上の集団及びベースラインの FeNO が 20 ppb 以上の集団）、並びに ITT 集団において有効性が確立された。小児を対象とした試験におけるデュピルマブの有効性は、中等症から重症の喘息及び 2 型炎症のエビデンスを有する成人及び思春期の患者を対象とした試験で過去に示されたデータと一致した。小児患者を対象とした試験ではこれらの結果が確認され、血中好酸球数及び FeNO の両方がデュピルマブに反応性を示す患者を特定するための信頼性の高い効果的な予測バイオマーカーであることが示された。

デュピルマブは52週間にわたって重度喘息増悪の年間発生率に有意かつ臨床的に意味のある低下をもたらした。この効果は、2 つの主要有効性解析対象集団で確認され、重度喘息増悪の年間発生率は 2 型炎症性喘息フェノタイプ集団では 59.3%低下し、ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団では 64.7%低下した。この効果は、2 型炎症バイオマーカーで特定した追加の集団でも確認され、ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上の集団では 61.0%低下し、ベースラインの FeNO が 20 ppb 以上の集団では 61.6%低下した。ITT 集団における重度喘息増悪の年間発生率の低下は 54.2%であった。一方、血中好酸球数が 0.15 Giga/L 未満の集団における重度喘息増悪の年間発生率は、デュピルマブ群とプラセボ群で同程度であった。FeNO の部分集団解析では、閾値とした 20 ppb の使用は、デュピルマブに反応性を示す患者の予測バイオマーカーとしては成立しなかった。その理由の一つは、FeNO が 20 ppb 未満の集団のうち、多くの被験者はベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上であったためである。ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 未満のより小規模な集団では、FeNO が 20 ppb 未満の集団と FeNO が 20 ppb 以上の集団は成人及び思春期の患者集団と同様の傾向を示し、FeNO が予測バイオマーカーとなることが示された。

デュピルマブは、主要有効性解析対象集団において重度喘息増悪の初回発生までの時間を延長させた。重度喘息増悪の累積発生回数の差は Week 4 という早期に認められ、52 週間にわたって持続した。被験者がベースラインで高用量又は中用量 ICS のいずれを使用したかにかかわらず、重度喘息増悪の減少が認められた。感度分析により、これらの結論の頑健性が確認された。

デュピルマブは SCS への曝露を減少させた。2 つの主要有効性解析対象集団において、プラセボと比較した SCS への曝露回数が名目上有意に減少し、2 型炎症性喘息フェノタイプ集団ではプラセボと比較して SCS の調整年間回数が 59.3%減少し、ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団ではプラセボと比較して 66.0%減少した。小児集団では短期間の SCS 使用であっても、とりわけ線形成長、副腎系、睡眠のパターンなどに悪影響を及ぼす可能性があることから SCS への曝露の減少は特に重要である。

デュピルマブは、統計学的及び臨床的に重要な肺機能の改善を示した。2 型炎症性喘息フェノタイプ集団では、Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量の最小二乗平均は 10.53%で、プラセボ群との差は 5.21%であった。ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団では、ベースラインからの変化量の最小二乗平均は 10.15%で、プラセボ群との差は 5.32%であった。ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上の集団では、ベースラインからの変化量の最小二乗平均は 10.63%で、プラセボ群との差は 4.98%であった。また、反応が最も大きかったのは、ベースラインの FeNO が 20 ppb 以上の集団であり、ベースラインからの変化量の最小二乗平均は 11.36%で、プラセボ群との差は 6.74%であった。重度喘息増悪の評価項目の結果と同様に、FeNO の部分集団解析では、閾値とした 20 ppb の使用は、デュピルマブに反応性を示す患者の予測バイオマーカーとしては成立しなかった。その理由の一つは、FeNO が 20 ppb 未満の集団では被験者の偏りがあり、多くの被験者はベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上であったためである。一方で、ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 未満のより小規模な集団では、FeNO が 20 ppb 未満の集団と FeNO が 20 ppb 以上の集団は成人及び思春期の患者集団と同様の傾向を示し、FeNO が予測バイオマーカーとなることが示された。

肺機能の改善は迅速に現れ、プラセボとの差は Week 2 という早期に認められ、52 週間の治験薬投与期間全体にわたって持続した。気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合の改善は、気管支拡張薬投与前の FEV_1 の測定値でも同様に改善が認められ、2 つの主要有効性解析対象集団において、Week 12 における最小二乗平均のプラセボ群との差はいずれも 0.10 L であった。これらの効果は、ベースラインで肺機能が低下していた患者と正常であった患者の両方で認められた。

また、デュピルマブは、気管支拡張薬投与前の FEV_1 の測定値、$FEF_{25-75\%}$ の測定値及び予測値に対する割合、並びに FVC を含む肺機能の他の指標でも有意な改善をもたらし、小気道疾患及び気流閉塞の指標に臨床的に意味のある影響を及ぼすことが示された。

肺機能への影響は小児集団において特に重要である。就学前（6 歳未満）及び学童（6 歳以上 12 歳未満）を含む小児期は、肺の成長と発達にとって重要な時期である。本治験に組み入れられた小児の約半数にみられたように、喘息及び肺機能の低下を有する小児では肺の成長遅延又は肺機能の急速な低下のリスクが高く、これらのリスクを有している小児では閉塞性肺疾患の早期発症につながる可能性がある。

デュピルマブは、ACQ-7-IA で評価した喘息コントロールを改善し、PAQLQ(S)-IA、PACQLQ、及び PRQLQ-IA（アレルギー性鼻炎を合併している患者対象）で評価したところ、プラセボと比較して HRQoL を改善した。EQ-5D-Y の健康状態（VAS）は全体的に改善した。

2 型炎症の複数のメディエータを広範囲に制御する作用機序とともに、デュピルマブは、気道と血清中の両方で 2 型炎症の下流マーカーを大幅に減少させた。気道炎症バイオマーカーである FeNO への影響は多重性を調整した階層的検定の一部で評価され、多重性を調整した集団全てにおいて、デュピルマブはプラセボと比較してベースラインからの FeNO の迅速かつ持続的な減少をもたらした。デュピルマブは、血清中 TARC の迅速かつ持続的な抑制、及び血清中総 IgE のより経時的な低下ももたらした。2 型炎症バイオマーカーの PD 反応は、成人及び思春期の喘息患者を対象とした試験で過去に認められたものと同様であった。また、FeNO の抑制は、2 型炎症の抑制メカニズムを直接反映するため、気道炎症バイオマーカーがデュピルマブに対する反応の予測バイオマーカーとして有用であることを更に支持している。

成人及び思春期の患者を対象とした試験では、血中好酸球数又は FeNO がデュピルマブに反応性を示す患者を選択するための適切なバイオマーカーであることが特定され、その結果に関して、小児を対象とした EFC14153 試験においても確定的なエビデンスが示された。FeNO の予測バイオマーカーとしての付加的な価値は、成人及び思春期の患者を対象とした EFC13579 試験で最初に特定された。本治験では、血中好酸球数（多重性を調整した階層的検定）又は FeNO（事前に規定した解析）のいずれかで選択された被験者が、デュピルマブに対する反応で有効性を示した。重要なこととして、EFC13579 試験では、一つのバイオマーカーが閾値以上でもう一つのバイオマーカーが閾値未満の被験者はデュピルマブに反応を示したのに対し、両方のバイオマーカーが閾値未満の被験者はデュピルマブに反応を示さなかった。小児を対象とした EFC14153 試験では、事前に規定した解析と多重性を調整した解析において、血中好酸球数又は FeNO のいずれかで選択した被験者が、デュピルマブに対して有意な反応を示すことが確認され、これらの結果が裏付けられた。両試験を通して、デュピルマブは、重度喘息増悪の減少及び肺機能の改善について顕著に一貫した有効性を示した。また、小児及び成人・思春期の両集団においてデュピルマブが FeNO に及ぼす重大な PD 作用は、デュピルマブに反応性を示す可能性のある中等症から重症の喘息患者を特定する際に、デュピルマブの作用機序に直接関連する 2 型気道炎症の追加の予測バイオマーカーとしての FeNO の使用を更に支持するものであった。小児を対象とした試験の結果を用いて成人を対象とした試験の結果を確認することは、小児及び成人・思春期の両集団で観察される同様の臨床的特徴と治療に対する PD 反応によって裏付けられた。

さらに、支持的な解析により、血中好酸球数及び FeNO がデュピルマブに反応性を示す患者を独立して区別できることが示され、患者を選択するためのバイオマーカーとして FeNO がもたらす付加的な価値としてのエビデンスが示された。これらの解析で得られたデータは、これら 2 つのバイオマーカーは 2 つの異なる炎症経路を示すため、互換的に使用することはできないという考えを支持するものであった。FeNO は気管支粘膜における局所的な IL-4 及び IL-13 を介した機構にシグナルを送り、血中又は組織中の好酸球増加は主に IL-5 によって促進される。部分集団及び交互作用の検定は、小児

を対象としたEFC14153試験で事前に規定し、EFC13579試験では事前又は事後に規定された。これらの部分集団解析では、ベースラインのバイオマーカーが高値の集団で効果が大きいこと、ベースラインの血中好酸球数が0.15 Giga/L未満の集団では重度喘息増悪に有意な減少が見られないことが示され、血中好酸球数又はFeNOの判別能力が支持された。交互作用の検定では、ベースラインの血中好酸球数又はFeNO及び投与群とバイオマーカーによる効果を調整した場合でも、血中好酸球数及びFeNOは独立して治療効果を予測できることが実証された。これらの結果は4分割した解析で確認され、ベースラインの血中好酸球数が0.15 Giga/L以上若しくはFeNOが20 ppb以上、又はその両方である被験者の全ての部分集団において、プラセボと比較して重度喘息増悪の年間発生率が一貫して低下したことが示された。また、ベースラインの血中好酸球数が0.15 Giga/L未満かつFeNOが20 ppb未満の被験者の部分集団では、治療効果は認められなかった。さらに、スプライン回帰モデルでもベースラインのバイオマーカーが高値であるほど、プラセボ群と比較してより大きな効果が示され、血中好酸球数及びFeNOはいずれも治療への反応を明確に予測することが示された。

LTS14424試験main studyに組み入れられた被験者は、重度喘息増悪の年間発生率の低下や肺機能の改善の維持を含む最長52週間の持続的な有効性を示した。また、先行試験のプラセボ群から組み入れられた被験者は、先行試験と比較して重度喘息増悪が減少し、肺機能が改善した。

LTS14424試験Japan substudyで認められた有効性は、EFC14135試験で認められた有効性とおおむね類似していた。本治験では、デュピルマブはコントロール不良の喘息を有する6歳以上12歳未満の日本人小児集団において有効性を示した。

- Week 12における気管支拡張薬投与前のFEV_1の予測値に対する割合に改善が認められた。LTS14424試験Japan substudyでは、Week 12における気管支拡張薬投与前のFEV_1の予測値に対する割合のベースラインからの変化量の平均値は7.08%であり、EFC14153試験における2型炎症性喘息フェノタイプ集団のデュピルマブ群での結果（10.26%）と同程度であった。この傾向は、Week 52までおおむね類似していた。

- 非盲検のLTS14424試験Japan substudyでは、52週間の治験薬投与期間中の重度喘息増悪の無調整年間発生率は0.462と低かった。EFC14153試験では、2型炎症性喘息フェノタイプ集団における52週間の治験薬投与期間中の重度喘息増悪の無調整年間発生率は、デュピルマブ群で0.305、プラセボ群で0.748であった。LTS14424試験Japan substudyに組み入れられた被験者では、全ての被験者に組入れ前1年以内の重度喘息増悪が認められた。データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、治験薬投与期間中に10名（76.9%）には重度喘息増悪は認められず、3名（23.1%）には認められた（1回の重度喘息増悪：1名［200 mg q2w群］、2回の重度喘息増悪：1名［200 mg q2w群］、3回の重度喘息増悪：1名［300 mg q4w群］）。

- LTS14424試験Japan substudyでは、ACQ-5-IA及びACQ-7-IAスコアに改善がみられた。ACQ-7-IAスコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）は、Week 12で−1.03（0.66）、Week 24で−0.96（0.61）、Week 52で−1.21（0.37）であり、EFC14153試験と同程度であった。

要約すると、根底にある 2 型炎症を標的とすることにより、デュピルマブは、コントロール不良の小児喘息患者に効果的な治療を提供した。小児を対象とした試験では、2 型炎症のエビデンスが認められるコントロール不良の中等症から重症の喘息を有する 6 歳以上 12 歳未満の患者において、重度喘息増悪を減少させ、肺機能（大気道と小気道の両方の機能を含む）、喘息コントロール、喘息症状及び QoL を改善させるデュピルマブの頑健な有効性が示された。これらのデータは、成人及び思春期の患者における結果と一致しており、血中好酸球数又は FeNO のいずれかが、デュピルマブに反応性を示す 2 型炎症性喘息フェノタイプ有する 6 歳以上（成人及び思春期を含む）の中等症から重症の喘息患者を特定するための役割を果たしていることを支持するものであった。

5　安全性の概括評価

5.1　緒言

本 Module では、デュピルマブの 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者を対象とした試験の安全性データを示した。この年齢層の小児喘息患者におけるデュピルマブの安全性の主なエビデンスは、完了したプラセボ対照の 52 週間の試験である EFC14153 試験の結果により示した。長期安全性のエビデンスは、完了した第 3 相、非盲検の 52 週間の試験である LTS14424 試験 main study の結果により示した。また、この年齢層の日本人小児喘息患者におけるデュピルマブの安全性のエビデンスは、進行中の非盲検の 52 週間の試験である LTS14424 試験 Japan substudy の結果（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）により示した。さらに、小児喘息患者におけるデュピルマブの安全性を補足するため、EFC16823 試験における喘息を合併した小児 AD 患者のデュピルマブでの安全性を示した（6.2.1 項参照）。

臨床的安全性データを示した各試験の要約は Module 2.7.4 [2.1.1 項]に示し、詳細は各試験の CSR に示した。また、6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者と成人・思春期の喘息患者の安全性データの比較を 5.12 項に示す。

5.2　安全性評価計画

非臨床の安全性は、成人 AD 承認申請資料の Module 2.4 にて提出した包括的プログラムにおいて評価された。小児喘息に係る本承認申請資料には、新たな非臨床毒性試験は含まれていない。喘息に対する潜在的リスクは特定されていない。

デュピルマブの小児喘息を対象とした臨床試験に組み入れられた被験者の安全性モニタリングは、デュピルマブの作用機序、過去のデュピルマブの臨床試験データ、喘息の臨床症状、並びによく使用される併用薬の潜在的リスク及び副作用に基づきデザインした。EFC14153 試験、LTS14424 試験 main study 及び LTS14424 試験 Japan substudy では、デュピルマブの安全性を AE、SAE、治験薬投与中止に至った AE、AESI、特定 AE グループ事象、血液生化学検査、血液学的検査、バイタルサイン、心電図、及び免疫原性（ADA）に基づき評価した。さらに、治験実施計画書に従って、投与中の好酸球数が 3.0 Giga/L を超えた場合、関連する症状がない場合でも AE として報告することとした。

AE の報告は TEAE に焦点を当てた。

各試験における TEAE 期間は、on-treatment 期間及び residual-treatment 期間で構成された。

- EFC14153 試験：
  - On-treatment 期間：治験薬の初回投与から最終投与後 14 日又は LTS14424 試験 main study への移行のいずれか早い方までの期間と定義した。
  - Residual-treatment 期間：治験薬の最終投与後 15 日から最終投与後 98 日又は LTS14424 試験 main study への移行のいずれか早い方までの期間と定義した。

- LTS14424 試験 main study：
  - On-treatment 期間：治験薬の初回投与から最終投与後 14 日（q2w 投与の場合）又は 28 日（q4w 投与の場合）までと定義した。
  - Residual-treatment 期間：治験薬の最終投与後 15 日（q2w 投与の場合）又は 29 日（q4w 投与の場合）から、最終投与後 98 日（q2w 投与の場合）又は 112 日（q4w 投与の場合）までと定義した。
- LTS14424 試験 Japan substudy：
  - On-treatment 期間：治験薬の初回投与から最終投与後 14 日（q2w 投与の場合）若しくは 28 日（q4w 投与の場合）又はデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）のいずれか早い方までの期間と定義した。
  - Residual-treatment 期間：治験薬の最終投与後 15 日（q2w 投与の場合）又は 29 日（q4w 投与の場合）から、最終投与後 98 日（q2w 投与の場合）若しくは 112 日（q4w 投与の場合）又はデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）のいずれか早い方までの期間と定義した。

全ての AE は、MedDRA を用いて、LLT、PT、HLT、HLGT 及び関連する SOC にコード化された。使用した MedDRA のバージョンを以下に示す。

- EFC14153 試験：バージョン 23.0
- LTS14424 試験 main study：バージョン 24.1
- LTS14424 試験 Japan substudy：バージョン 27.1（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

AESI 及び特定 AE グループ事象は、治験実施計画書及び SAP で事前に定義し、モニタリング、記録、報告及び解析を必須とし、特定の AE の管理に関する手順も規定した（表 14）。

表 14 - 特に注目すべき有害事象及び特定有害事象グループ事象の検索基準

AE グループ	基準
AESI	
アナキフィラシー反応	アナフィラキシー反応のアルゴリズムによるアプローチ（MedDRA SMQ 手引書）：アナフィラキシー反応の狭域 SMQ（20000021）用語、及び複数の症状の発現に基づき組合せの定義により特定したもの。組合せの定義を用いる場合は、それぞれの症状が 24 時間以内に発現し、治験薬との因果関係が否定できないと判断され、治療が必要であったものとした。
過敏症（医学的レビュー済み）	過敏症の狭域 SMQ（20000214）で、AE 対処治療／療法=「Yes」、治験薬に対する措置=「Drug withdrawn」、又は治験薬に対する措置=「Drug interrupted」のいずれかに該当し、関連する全身性過敏症事象を特定するため、盲検下で医学的レビュー（文書化されたプロセス）を行ったもの。
重篤な注射部位反応及び 24 時間以上持続する重度の注射部位反応	注射部位反応（HLT）で、重篤又は重度の状態、かつ AE の発現日時から消失日時までの時間が 24 時間以上持続した又は継続中のもの。
重度又は重篤な感染症	感染症および寄生虫症（プライマリーSOC）で重度又は重篤の状態のもの。
寄生虫感染	EFC14153 試験では eCRF の「Infection defined as AESI Complementary form」ページ、LTS14424 試験 main study 及び LTS14424 試験 Japan substudy では eCRF の「Infection Event Form」ページで、感染型が「Parasitic」にチェックされているもの。
日和見感染	EFC14153 試験では eCRF の「Infection defined as AESI Complementary form」ページで「Opportunistic infection」にチェックされているもの。LTS14424 試験 main study 及び LTS14424 試験 Japan substudy では eCRF の「Infection Event Form」ページで「Has the AE been assessed as opportunistic infection?」の回答が「Yes」であるもの。
潜在的な薬物性肝障害	薬剤に関連する肝障害－包括的検索（狭域 SMQ）（20000006）
妊娠	EFC14153 試験では、プライマリーSOC：産褥および周産期の状態、又は PT：妊娠流産、妊娠反応偽陰性、妊娠反応陽性、尿妊娠反応陽性若しくは異所性妊娠中絶。LTS14424 試験 main study 及び LTS14424 試験 Japan substudy では、eCRF の「Pregnancy」ページで「Pregnancy」にチェックされているもの。
治験薬による症候性の過量投与	EFC14153 試験では、eCRF の「Adverse Event」ページで「Is the event a Symptomatic Overdose with IMP?」の回答が「Yes」であるもの。LTS14424 試験 main study 及び LTS14424 試験 Japan substudy では、eCRF の「Overdose」ページで「Symptomatic Overdose」と「Overdose of SAR231893」の回答がいずれも「Yes」であるもの。
治験薬以外の薬剤による症候性の過量投与	EFC14153 試験では、eCRF の「Adverse Event」ページで「Is the event a Symptomatic Overdose with NIMP?」の回答が「Yes」であるもの。LTS14424 試験 main study 及び LTS14424 試験 Japan substudy では、eCRF の「Overdose」ページで「Symptomatic Overdose」と「Overdose of NIMP」の回答がいずれも「Yes」であるもの。

AE グループ	基準
特定 AE グループ事象	
注射部位反応	注射部位反応（HLT）。
悪性腫瘍	悪性または詳細不明の腫瘍のサブ SMQ（20000091）。
パートナーの妊娠	EFC14153 試験では、PT：パートナーの妊娠又はパートナーの自然流産。LTS14424 試験 main study 及び LTS14424 試験 Japan substudy では、eCRF の「Pregnancy」ページで「Partner Pregnancy」にチェックされているもの。
結膜炎（狭域 CMQ）	PT：結膜炎、アレルギー性結膜炎、細菌性結膜炎、ウイルス性結膜炎、アトピー性角結膜炎。
結膜炎（広域 CMQ）	PT：結膜炎、アレルギー性結膜炎、細菌性結膜炎、ウイルス性結膜炎、アトピー性角結膜炎、眼瞼炎、ドライアイ、眼刺激、眼そう痒症、流涙増加、眼脂、眼の異物感、羞明、眼球乾燥症、眼充血、結膜充血。
好酸球増加症	好酸球障害（HLT）又は好酸球数増加（PT）

AE：有害事象、AESI：特に注目すべき有害事象、CMQ：新たに構築した MedDRA 検索式、eCRF：電子症例報告書、HLT：高位語、MedDRA：国際医薬用語集、IMP：治験薬、NIMP：治験薬以外の薬剤、PT：基本語、SMQ：MedDRA 標準検索式、SOC：器官別大分類

5.3 試験対象集団の定義

安全性解析対象集団の定義は以下のとおりとした。

- EFC14153 試験：治験薬を少なくとも 1 回又は投与量の一部の投与を受けた全ての被験者（実際の投与に基づいて解析）
- LTS14424 試験 main study：投与量に関係なく、LTS14424 試験 main study の期間中に治験薬を少なくとも 1 回又は投与量の一部の投与を受けた全ての被験者（すなわち、曝露集団）
- LTS14424 試験 Japan substudy：投与量に関係なく、少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた全ての被験者（実際の投与に基づいて解析）

LTS14424 試験 main study では、2 つの解析対象集団（FAS 及び Modified 解析対象集団）で計画した解析を実施した。2 つの解析対象集団と対応する観察期間の詳細については、Module 5.3.5.2 LTS14424 main study Appendix 16.1.9 SAP [Section 2]に示した。

5.4 試験における曝露状況

5.4.1 EFC14153 試験

合計 408 名がランダム化され（デュピルマブ群：273 名、プラセボ群：135 名）、ITT 集団に含まれた。デュピルマブ群の 3 名は、ランダム化されたが治験薬の投与を受けなかった。治験薬を投与された 405 名のうち、392 名がランダム化治験薬投与期間を完了した。治験薬投与を中止した被験者は 27 名であった。

治験薬投与期間はデュピルマブ群とプラセボ群で同程度であり、安全性解析対象集団における治験薬投与期間の平均値はデュピルマブ群で 344.5 日、プラセボ群で 357.1 日であった。デュピルマブへの累積曝露（255.6 人年）はプラセボへの累積曝露（131.0 人年）の約 2 倍であり、デュピルマブ群とプラセボ群のランダム化比が 2：1 であることと一致していた（Module 2.7.4 [表 3]）。

5.4.2 LTS14424 試験 main study

EFC14153 試験でランダム化され治験薬の投与を受けた 405 名のうち、365 名が LTS14424 試験 main study に移行した。合計 350 名（プラセボ／デュピルマブ群：122 名、デュピルマブ／デュピルマブ群：228 名）が 52 週間の非盲検投与期間を完了し、15 名（プラセボ／デュピルマブ群：3 名、デュピルマブ／デュピルマブ群：12 名）が治験薬投与を中止した。

安全性解析対象集団における治験薬投与期間の平均値は、デュピルマブ／デュピルマブ群（355.5 日）とプラセボ／デュピルマブ群（359.2 日）で同程度であった。デュピルマブへの累積曝露は 356.5 人年であった（Module 2.7.4 [表 4]）。

5.4.3 LTS14424 試験 Japan substudy

合計 13 名が組み入れられ、デュピルマブの投与を受けた（デュピルマブ 100 mg q2w 群：3 名、デュピルマブ 300 mg q4w 群：3 名、デュピルマブ 200 mg q2w 群：7 名）。データカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点で、13 名全員が Week 52 を完了し、そのうち 8 名は 12 週間の後観察期間も完了していた。治験薬投与期間中に 12 歳に到達した 1 名は、治験薬投与期間終了後に既承認薬（市販のデュピルマブ）での治療を希望したため後観察期間には移行せず、Week 52 にて本治験を中止した。残りの 4 名は後観察期間を継続していた。治験薬投与を中止した被験者はいなかった。合計 8 名が治験を完了していた。

デュピルマブへの累積曝露は、全体で 13.0 人年（デュピルマブ 100 mg q2w 群：3.0 人年、300 mg q4w 群：3.0 人年、200 mg q2w 群：7.0 人年）であった（Module 2.7.4 [表 5]）。

5.5 試験における有害事象

5.5.1 EFC14153 試験

5.5.1.1 治験薬投与下で発現した有害事象の概要

TEAE の発現割合は、デュピルマブ群とプラセボ群で同程度であった（デュピルマブ群：83.0%、プラセボ群：79.9%）。治験期間中に死亡は報告されなかった。治験薬投与下で発現した SAE の発現割合は低く、両群間で同程度であった（デュピルマブ群：4.8%、プラセボ群：4.5%）。治験薬投与中止に至った TEAE の発現割合は、デュピルマブ群で 1.8%、プラセボ群で 1.5%であった（表 15）。

表 15 - Overview of adverse event profile: Treatment-emergent adverse events - Safety population - Study EFC14153

n(%)	Placebo (N=134)	Dupilumab (N=271)
Patients with any TEAE	107 (79.9%)	225 (83.0%)
Patients with any treatment emergent SAE	6 (4.5%)	13 (4.8%)
Patients with any TEAE leading to death	0	0
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	2 (1.5%)	5 (1.8%)

TEAE: Treatment-emergent adverse event, SAE: Serious adverse event
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/ae_overview_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_s_t_i.rtf (26NOV2020 - 3:35)

人口統計学特性及びベースラインの疾患特性に基づき、安全性に対する多くの部分集団解析を実施したが、部分集団間で差が認められる臨床的に重要な安全性所見は特定されなかった。部分集団解析の詳細は 5.7.1 項に記載した。

比較的よく見られる有害事象

プライマリーSOC 別の TEAE の発現被験者数（%）を表 16 に示す。SOC 別で発現割合が比較的高かった TEAE（いずれかの投与群で 10%以上に発現）は、「感染症および寄生虫症」（デュピルマブ群：65.3%、プラセボ群：70.1%、以下同順）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（22.5%、18.7%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（17.7%、26.9%）、「胃腸障害」（14.8%、9.7%）、「皮膚および皮下組織障害」（12.5%、10.4%）、「傷害、中毒および処置合併症」（15.1%、14.2%）であった。

SOC別のTEAEの発現割合は、デュピルマブ群とプラセボ群でおおむね同程度であったが、次のSOCについては、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で TEAE の発現割合が高かった（投与群間の差が 5%以上）。

- 「血液およびリンパ系障害」（デュピルマブ群：8.5%、プラセボ群：3.0%）。この差は好酸球増加症（PT）によるものであった（デュピルマブ群:5.9%、プラセボ群:0.7%）（詳細は5.5.1.7.12 項参照）。
- 「胃腸障害」（デュピルマブ群：14.8%、プラセボ群：9.7%）。この差は、主に PT の腹痛、悪心、便秘によるものであった。「胃腸障害」で報告された全ての事象の重症度は軽度又は中等度であり、重篤な事象はなく、治験薬投与中止に至った事象もなかった。1 件を除き、全ての事象は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。

一方、次の SOC については、デュピルマブ群と比較してプラセボ群で TEAE の発現割合が高かった（投与群間の差が 5%以上）。

- 「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（デュピルマブ群：17.7%、プラセボ群：26.9%）。この差は主にアレルギー性鼻炎（PT）によるものであった（デュピルマブ群：5.9%、プラセボ群：11.9%）。

いずれかの投与群で発現割合が5%以上であったTEAEのプライマリーSOC及びPT別の発現被験者数（%）を表17に示す。

次のTEAEは、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で発現割合が高かった（デュピルマブ群で5%以上かつプラセボ群との差が1%以上のPT）（Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.16]）。

- ウイルス性上気道感染（デュピルマブ群：12.2%、プラセボ群：9.7%）。ただし、HLT別での上気道感染（デュピルマブ群：40.2%、プラセボ群：44.0%）及び下気道感染NEC（デュピルマブ群：7.7%、プラセボ群：11.2%）の発現割合を踏まえると、両群間に差はないと考えられた（Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.19]）。
- 好酸球増加症（デュピルマブ群：5.9%、プラセボ群：0.7%）
- 注射部位紅斑（デュピルマブ群：12.9%、プラセボ群：9.7%）
- 注射部位浮腫（デュピルマブ群：10.3%、プラセボ群：5.2%）
- 注射部位結節（デュピルマブ群：6.3%、プラセボ群：2.2%）

一方、次のTEAEは、デュピルマブ群と比較してプラセボ群で発現割合が高かった（プラセボ群で5%以上かつデュピルマブ群との差が1%以上のPT）。

- 上咽頭炎（デュピルマブ群：18.5%、プラセボ群：21.6%）
- 咽頭炎（デュピルマブ群：8.9%、プラセボ群：10.4%）
- インフルエンザ（デュピルマブ群：7.4%、プラセボ群：9.0%）
- 気管支炎（デュピルマブ群：6.3%、プラセボ群：10.4%）
- アレルギー性鼻炎（デュピルマブ群：5.9%、プラセボ群：11.9%）
- 咳嗽（デュピルマブ群：5.5%、プラセボ群：6.7%）
- 副鼻腔炎（デュピルマブ群：3.3%、プラセボ群：5.2%）
- 偶発的過量投与（デュピルマブ群：1.1%、プラセボ群：5.2%）

なお、注目すべきことに、次の事象では投与群間で不均衡が認められた。

- 寄生虫感染は、デュピルマブ群で7名（2.6%）、プラセボ群で1名（0.7%）（寄生虫性胃腸炎が発現したが、AESIとしては記録されなかった）に認められた。寄生虫感染のうち、蟯虫症はデュピルマブ群のみに5名に認められ、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された（5.5.1.7.5項）。しかしながら、寄生虫感染とデュピルマブとの潜在的な因果関係

は否定することができないため、蟯虫症（PT）は EFC14153 試験の結果から ADR と特定された（5.5.4 項）。

表 16 - Number (%) of patients with TEAE(s) by Primary SOC - Safety population - Study EFC14153

Primary System Organ Class n (%)	Placebo (N=134)	Dupilumab (N=271)
Any class	107 (79.9)	225 (83.0)
感染症および寄生虫症	94 (70.1)	177 (65.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (0.4)
血液およびリンパ系障害	4 (3.0)	23 (8.5)
免疫系障害	5 (3.7)	5 (1.8)
内分泌障害	2 (1.5)	0
代謝および栄養障害	3 (2.2)	2 (0.7)
精神障害	0	3 (1.1)
神経系障害	11 (8.2)	22 (8.1)
眼障害	10 (7.5)	9 (3.3)
耳および迷路障害	2 (1.5)	4 (1.5)
心臓障害	0	3 (1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	36 (26.9)	48 (17.7)
胃腸障害	13 (9.7)	40 (14.8)
肝胆道系障害	1 (0.7)	0
皮膚および皮下組織障害	14 (10.4)	34 (12.5)
筋骨格系および結合組織障害	5 (3.7)	16 (5.9)
腎および尿路障害	1 (0.7)	2 (0.7)
生殖系および乳房障害	0	2 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	25 (18.7)	61 (22.5)
臨床検査	4 (3.0)	6 (2.2)
傷害、中毒および処置合併症	19 (14.2)	41 (15.1)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class
MedDRA/J 23.0
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2024_01_JPN/REPORT/PGM/ae_soc_14153_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_soc_14153_s_t_j_i.rtf (29OCT2024 23:52)

表 17 - Number (%) of patients with TEAE(s) that occurred with a frequency >=5% in any treatment group by primary SOC and PT - Safety population - Study EFC14153

Primary System Organ Class Preferred term n (%)	Placebo (N=134)	Dupilumab (N=271)
感染症および寄生虫症	94 (70.1)	177 (65.3)
上咽頭炎	29 (21.6)	50 (18.5)
上気道感染	18 (13.4)	35 (12.9)
ウイルス性上気道感染	13 (9.7)	33 (12.2)

Primary System Organ Class Preferred term n (%)	Placebo (N=134)	Dupilumab (N=271)
咽頭炎	14 (10.4)	24 (8.9)
インフルエンザ	12 (9.0)	20 (7.4)
気管支炎	14 (10.4)	17 (6.3)
副鼻腔炎	7 (5.2)	9 (3.3)
血液およびリンパ系障害	4 (3.0)	23 (8.5)
好酸球増加症	1 (0.7)	16 (5.9)
神経系障害	11 (8.2)	22 (8.1)
頭痛	10 (7.5)	19 (7.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	36 (26.9)	48 (17.7)
アレルギー性鼻炎	16 (11.9)	16 (5.9)
咳嗽	9 (6.7)	15 (5.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	25 (18.7)	61 (22.5)
注射部位紅斑	13 (9.7)	35 (12.9)
注射部位浮腫	7 (5.2)	28 (10.3)
注射部位結節	3 (2.2)	17 (6.3)
傷害、中毒および処置合併症	19 (14.2)	41 (15.1)
偶発的過量投与	7 (5.2)	3 (1.1)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MedDRA/J 23.0
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing percentage of PT in dupilumab group
Only PT with at least one 5% in at least one group are presented
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2024_01_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_p5_14153_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_p5_14153_s_t_j_i.rtf (29OCT2024 23:52)

5.5.1.2 治験担当医師判定による治験薬との因果関係が否定できない有害事象

TEAE のほとんどは治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE で発現割合が高かった事象（デュピルマブ群で1%以上の PT）は、注射部位紅斑（デュピルマブ群：12.9%、プラセボ群：9.7%、以下同順）、注射部位浮腫（10.3%、5.2%）、注射部位結節（6.3%、2.2%）、注射部位そう痒感（2.2%、2.2%）、注射部位疼痛（1.8%、1.5%）、好酸球増加症（1.8%、0%）、頭痛（1.5%、0.7%）、注射部位炎症（1.5%、0%）、注射部位蕁麻疹（1.1%、1.5%）、及び偶発的過量投与（1.1%、0.7%）であった（Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.22]）。

5.5.1.3 治験薬投与下で発現した有害事象の重症度

TEAE のほとんどは重症度が軽度（デュピルマブ群：38.7%、プラセボ群：38.1%）又は中等度（デュピルマブ群：41.3%、プラセボ群：37.3%）であった。重度の TEAE はデュピルマブ群の 8 名（3.0%）、プラセボ群の 6 名（4.5%）で報告された（Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.21]）。

5.5.1.4 死亡

治験期間中に死亡は報告されなかった。

5.5.1.5 重篤な有害事象

治験薬投与下で発現した SAE の発現割合は低く、両群間で同程度であった（デュピルマブ群：4.8%、プラセボ群：4.5%）（表 18）。喘息増悪（PT：喘息）はデュピルマブ群で 4 名（1.5%）に認められ（プラセボ群は 0 名）、好酸球増加症はデュピルマブ群で 2 名（0.7%）に認められた（プラセボ群は 0 名）（5.5.1.7.12 項）。それ以外の治験薬投与下で発現した SAE は、いずれの事象（PT）も各 1 名のみに発現した。

デュピルマブ群の 271 名中 4 名（1.5%）及びプラセボ群の 134 名中 0 名（デュピルマブとプラセボのランダム化比は 2：1）に入院を必要とする重篤な喘息増悪（PT：喘息）が発現した。重篤な喘息が発現した 4 名中 3 名では、組入れ前 1 年間に 5 回以上の重度喘息増悪が報告されており、当該 3 名において本治験中に認められた重度喘息増悪の発生回数は、組入れ前 1 年間と比較して大幅に減少した。ITT 集団における有効性評価項目である治験期間中に入院又は救急外来受診を必要とする重度喘息増悪の発生率は両群間で同程度であった（デュピルマブ群：9 名［3.3%］、プラセボ群：6 名［4.4%］）。治験実施計画書に従い、重篤度基準を満たす喘息増悪のみが安全性報告の対象となるため、救急外来の滞在時間が 24 時間未満であり、かつ治験担当医師により医学的に重要な事象とみなされなかった喘息増悪は、SAE として報告されなかった。詳細は Module 5.3.5.1 EFC14153 [Section 11.3.2]に示した。

治験薬投与下で発現した SAE のほとんどは、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。治験薬との因果関係が否定できないと判断された治験薬投与下で発現した SAE は、デュピルマブ群の 2 名に認められ、肺炎、並びに頭痛及び霧視を伴う好酸球増加症であった。

SAE についてレビューした結果、治験薬投与下で発現した SAE に特定のパターンは認められず、新たな安全性の懸念も特定されなかった。

表 18 - Number (%) of patients with treatment-emergent SAEs by Primary SOC and PT - Safety population - Study EFC14153

Primary System Organ Class Preferred term n (%)	Placebo (N=134)	Dupilumab (N=271)
Any class	6 (4.5)	13 (4.8)
感染症および寄生虫症	3 (2.2)	3 (1.1)
せつ	0	1 (0.4)
咽頭炎	0	1 (0.4)

Primary System Organ Class Preferred term n (%)	Placebo (N=134)	Dupilumab (N=271)
肺炎	0	1 (0.4)
胃腸炎	1 (0.7)	0
ウイルス性消化管感染	1 (0.7)	0
ウイルス性リンパ節炎	1 (0.7)	0
パラインフルエンザウイルス感染	1 (0.7)	0
血液およびリンパ系障害	1 (0.7)	2 (0.7)
好酸球増加症	0	2 (0.7)
免疫性血小板減少症	1 (0.7)	0
免疫系障害	1 (0.7)	3 (1.1)
化学物質アレルギー	0	1 (0.4)
薬物過敏症	0	1 (0.4)
乳アレルギー	0	1 (0.4)
アナフィラキシー反応	1 (0.7)	0
神経系障害	1 (0.7)	1 (0.4)
頭痛	0	1 (0.4)
部分発作	1 (0.7)	0
眼障害	0	1 (0.4)
霧視	0	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.7)	4 (1.5)
喘息	0	4 (1.5)
無気肺	1 (0.7)	0
気管支痙攣	1 (0.7)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.4)
手骨折	0	1 (0.4)

SAE: Serious adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MedDRA/J 23.0
n (%) = number and percentage of patients with at least one treatment emergent SAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing percentage of PT in dupilumab group
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2024_01_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_ser_14153_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_ser_14153_s_t_j_i.rtf (29OCT2024 23:52)

5.5.1.6 治験薬投与中止に至った有害事象

治験薬投与中止に至ったTEAEの発現割合は低く、両群間で同程度であった（デュピルマブ群:1.8%、プラセボ群：1.5%）（表 19）。

治験薬投与中止に至った TEAE は、以下を除き、いずれかの投与群で各 1 名のみに発現した。

- 注射部位紅斑（PT）及び注射部位浮腫（PT）（デュピルマブ群：2 名、プラセボ群：0 名）。いずれも 24 時間以上持続する重度の注射部位反応であり、AESI 基準に合致していた。

- 好中球減少症（プラセボ群：1 名、デュピルマブ群：1 名）。いずれも非重篤で無症候性の事象であった。いずれの被験者も回復した。

また、デュピルマブ群では、1 名に多形紅斑（詳細は 5.5.1.7.2 項参照）、1 名に好酸球増加症が発現し、治験薬投与中止に至った。

表 19 - Number (%) of patients with TEAE(s) leading to permanent treatment discontinuation by Primary SOC and PT - Safety population - Study EFC14153

Primary System Organ Class Preferred term n (%)	Placebo (N=134)	Dupilumab (N=271)
Any class	2 (1.5)	5 (1.8)
感染症および寄生虫症	1 (0.7)	0
急性副鼻腔炎	1 (0.7)	0
血液およびリンパ系障害	1 (0.7)	2 (0.7)
好酸球増加症	0	1 (0.4)
好中球減少症	1 (0.7)	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.4)
多形紅斑	0	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (0.7)
注射部位紅斑	0	2 (0.7)
注射部位浮腫	0	2 (0.7)
注射部位変色	0	1 (0.4)
注射部位炎症	0	1 (0.4)
注射部位疼痛	0	1 (0.4)
注射部位そう痒感	0	1 (0.4)
注射部位蕁麻疹	0	1 (0.4)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MedDRA/J 23.0
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE leading to permanent treatment discontinuation
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and PT sorted by decreasing frequency in dupilumab group
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2024_01_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_disc_14153_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_disc_14153_s_t_j_i.rtf (29OCT2024 23:52)

5.5.1.7 特に注目すべき有害事象及び特定有害事象グループ事象

5.5.1.7.1 特に注目すべき有害事象及び特定有害事象グループ事象の概要

最も多く認められた治験薬投与下で発現した AESI 又は特定 AE グループ事象は、注射部位反応（デュピルマブ群：48 名［17.7%］、プラセボ群：18 名［13.4%］）であった（表 20）。

プラセボ群と比較してデュピルマブ群で発現割合が高かった AESI 又は特定 AE グループ事象（デュピルマブ群で 2%以上かつプラセボ群の 2 倍以上）は、好酸球増加症（デュピルマブ群：6.6%、プラセボ群：0.7%）及び寄生虫感染（デュピルマブ群：2.6%、プラセボ群：0%）であった。

一方で、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で発現割合が低かった AESI 又は特定 AE グループ事象（プラセボ群で 2%以上かつデュピルマブ群の 2 倍以上）は、過敏症（デュピルマブ群：1.8%、プラセボ群：3.7%）、結膜炎（狭域）（デュピルマブ群：2.6%、プラセボ群：6.7%）及び結膜炎（広域）（デュピルマブ群：3.0%、プラセボ群：7.5%）であった。

日和見感染、悪性腫瘍、妊娠、又は治験薬／治験薬以外の薬剤による症候性の過量投与は認められなかった。

表 20 - Number (%) of patients with treatment-emergent AESIs and other selected AE grouping events by category - Safety population - Study EFC14153

Category n(%)	Placebo (N=134)	Dupilumab (N=271)
AESI		
Anaphylactic reaction	2 (1.5%)	0
Hypersensitivity (medically reviewed)	5 (3.7%)	5 (1.8%)
Serious injection site reactions or severe injection site reactions that last longer than 24 hours	0	2 (0.7%)
Severe or serious infection	3 (2.2%)	4 (1.5%)
Parasitic infection	0	7 (2.6%)
Opportunistic infection	0	0
Potentially drug-related liver disorder	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Pregnancy	0	0
Symptomatic overdose with IMP	0	0
Symptomatic overdose with NIMP	0	0
Other AE grouping event		
Injection site reaction	18 (13.4%)	48 (17.7%)
Malignancy	0	0
Partner pregnancy	0	0
Conjunctivitis (narrow)	9 (6.7%)	7 (2.6%)
Conjunctivitis (broad)	10 (7.5%)	8 (3.0%)
Eosinophilia	1 (0.7%)	18 (6.6%)

AESI: Adverse event of special interest
MEDDRA 23.0
n (%) = number and percentage of patients with at least one TE AESI/other AE grouping event
One additional patient [redacted], in the placebo group, experienced parasitic gastroenteritis but that was erroneously not recorded as 'parasitic infection' in the eCRF page and therefore not identified as an AESI.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/ae_aesi_sum_cat_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_aesi_sum_cat_s_t_i.rtf (26NOV2020 - 3:33)

5.5.1.7.2 アナフィラキシー反応／全身性過敏症

アナフィラキシー反応はプラセボ群の2名に認められた（Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.5.12]）。

全身性過敏症はプラセボ群と比較してデュピルマブ群で発現割合が低かった（デュピルマブ群：5名［1.8%］、プラセボ群：5名［3.7%］）。

2件がSAEとして報告され、デュピルマブ群の薬物過敏症（アレルゲン免疫療法に続いて発現した過敏症）が1件及びプラセボ群のアナフィラキシー反応（ピーナッツ摂取によるもの）が1件であった。

プラセボ群で認められたピーナッツ摂取によるアナフィラキシー反応が重度であったのを除き、全ての過敏症は軽度又は中等度であった。

デュピルマブ群の1名（9～11歳の年齢層）に認められた過敏症（非重篤の多形紅斑［下肢、腕、体幹］）は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。多形紅斑はDay 10に発現し、OCSなどによる治療後、Day 61に消失した。当該被験者はいずれの時点でもADA陰性であった。本事象の発現前にワクチン接種の報告はなかった。本事象は、唯一の治験薬投与中止に至った過敏症であった。

デュピルマブ群の1名では蕁麻疹が認められ、当該被験者では低抗体価の治験薬投与下の持続性ADA反応が認められた。

その他の被験者では、治験薬投与中止に至った過敏症は認められず、その後の治験薬投与で過敏症の再発は認められなかった。

5.5.1.7.3 注射部位反応

重篤又は24時間以上持続する重度の注射部位反応は、デュピルマブ群の2名（0.7%）で認められ、プラセボ群では認められなかった。いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断され、治験薬投与中止に至った。いずれの被験者も回復した（Module 2.7.4 [表 23]）。

特定AEグループ事象：注射部位反応（HLT）

注射部位反応（HLT）の発現割合はプラセボ群（18名［13.4%］）と比較してデュピルマブ群（48名［17.7%］）で高かった。重篤な注射部位反応は認められなかった、上述の24時間以上持続する重度の注射部位反応以外に、重度の注射部位反応は認められなかった。注射部位反応で比較的発現割合が

高かった PT は、注射部位紅斑（デュピルマブ群：12.9%、プラセボ群：9.7%、以下同順）、注射部位浮腫（10.3%、5.2%）及び注射部位結節（6.3%、2.2%）であった（Module 2.7.4 [表 24]）。

5.5.1.7.4 重度又は重篤な感染症

重度又は重篤な感染症の発現割合は低く、デュピルマブ群とプラセボ群で同程度であった（デュピルマブ群：4 名［1.5%］、プラセボ群：3 名［2.2%］）（Module 2.7.4 [表 27]）。重度又は重篤な感染症のうち、デュピルマブ群の 1 名（0.4%）に発現した肺炎は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。治験薬投与中止に至った重度又は重篤な感染症は認められなかった。重度又は重篤な感染症はいずれも消失した。

5.5.1.7.5 寄生虫感染

デュピルマブ群の 7 名（2.6%）及びプラセボ群の 1 名で寄生虫感染が報告された（Module 2.7.4 [3.1.6.5.1 項]）。プラセボ群の 1 名では寄生虫性胃腸炎が発現したが、eCRF で「寄生虫感染」として記録されなかったため、AESI として特定されなかった（したがって、AESI の集計表には含まれていない）。

デュピルマブ群で、蟯虫症が 5 名、回虫症が 1 名、シラミ寄生が 1 名で認められた。重篤な寄生虫感染、治験薬投与中止に至った寄生虫感染は認められなかった。治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された寄生虫感染は認められなかった。蟯虫症／回虫症が認められた 6 名中 4 名は土壌伝播蠕虫感染症が風土病であると考えられている地域の被験者であった(92)(93)。*Enterobius vermicularis*（蟯虫症）は最も一般的なヒトに寄生する蠕虫のひとつであり、小児は最も感染しやすい。蠕虫感染は、いずれも駆虫治療により消失した。

5.5.1.7.6 日和見感染

治験期間中に日和見感染は報告されなかった。

5.5.1.7.7 潜在的な薬物性肝障害（AESI）

潜在的な薬物性肝障害の発現割合は低く、デュピルマブ群の 1 名（0.4%）でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、プラセボ群の 1 名（0.7%）で脂肪肝及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が認められた。治験薬投与下で発現した SAE とみなされた潜在的な薬物性肝障害はなかった。治験薬投与中止に至った事象及び治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された事象はなかった。

Hy's law の基準（ALT が ULN の 3 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超）に合致する肝機能検査値異常は認められなかった。

5.5.1.7.8 妊娠

治験期間中に妊娠は報告されなかった。

5.5.1.7.9 症候性の過量投与

治験期間中に治験薬又は治験薬以外の薬剤による症候性の過量投与は報告されなかった。

5.5.1.7.10 悪性腫瘍

治験期間中に悪性腫瘍の TEAE は報告されなかった。

5.5.1.7.11 結膜炎

狭域 CMQ 検索による結膜炎の TEAE の発現割合は、プラセボ群（9 名［6.7%］）と比較して、デュピルマブ群（7 名［2.6%］）で低かった（Module 2.7.4 [表 29]）。同様に、広域 CMQ 検索による結膜炎の TEAE の発現割合も、プラセボ群（10 名［7.5%］）と比較してデュピルマブ群（8 名［3.0%］）で低かった（Module 2.7.4 [表 30]）。

結膜炎のほとんどはアレルギー性結膜炎として報告された（デュピルマブ群：4 名、プラセボ群：6 名）。アレルギー性結膜炎以外の結膜炎（狭域 CMQ）の発現割合は、プラセボ群（2.2%）と比較してデュピルマブ群（1.5%）で低かった。

重篤又は治験薬投与中止に至った結膜炎（狭域 CMQ 及び広域 CMQ）は認められなかった。結膜炎の重症度は全て軽度又は中等度であった。デュピルマブ群の 1 名（未回復）を除き、全ての被験者は対処治療により回復した。

結膜炎の TEAE（広域 CMQ）が認められた被験者のうち、デュピルマブ群の 8 名中 6 名及びプラセボ群の 10 名中 5 名は、結膜炎のリスクが高いことが知られている AD の既往歴を有していた。結膜炎の既往歴を有していた被験者は 6 名（デュピルマブ群：2 名、プラセボ群：4 名）、アレルギー性鼻炎の既往歴を有していた被験者は 15 名（デュピルマブ群：6 名、プラセボ群：9 名）であった。

非重篤な角膜炎の TEAE が 2 件報告され、いずれの事象も治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。1 件はデュピルマブ群（ウイルス性角結膜炎の合併症を有する被験者に認められたウイルス性角膜炎）で、もう 1 件はプラセボ群（アレルギー性角膜炎）で認められた。

5.5.1.7.12 好酸球増加症

治験実施計画書に従って、on-treatment 期間に好酸球数が 3.0 Giga/L を超えた場合、関連する症状がない場合でも AE として報告することとした。

好酸球増加症の発現割合は、プラセボ群（1 名［0.7%］）と比較してデュピルマブ群（18 名［6.6%］）で高かった（Module 2.7.4 [表 32]）。

好酸球増加症の TEAE のほとんど（デュピルマブ群の 18 名中 16 名）は、関連する症状がなく治療を必要としない臨床検査値の異常であった。2 件の好酸球増加症が SAE と判断され、いずれもデュピルマブ群であった。そのうち 1 件は臨床症状（頭痛及び霧視）を伴い、重度であったため治験薬投与中止に至った。Day 15 以降、被験者の好酸球数は 5.3 Giga/L まで継続的に上昇した。好酸球数を正常化するために OCS を漸減しながら 6 か月間にわたり投与する必要があった。別の 1 件は、寄生虫感染の疑いを除外するために入院したものであり、治験薬投与は継続された。Day 177 に好酸球数の増加

（最高値：3.6 Giga/L）が認められ、臨床症状を伴わない非重篤な中等度の好酸球増加症として報告され、Day 216 に消失した。その後、Day 243 に好酸球数が 0.3 Giga/L となり、重篤な軽度の好酸球増加症として報告された。同日（Day 243）、頭痛（軽度）の AE が報告され、1 日以内に消失した。好酸球数の増加と関連する可能性のある徴候、症状又はその他の AE は報告されなかった。寄生虫感染の臨床症状を示す症状がなく、血清学的検査結果にばらつきがあったため、抗寄生虫治療は行われなかった。Day 246 に当該被験者は好酸球増加症から回復した。当該被験者の好酸球増加症は、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。

また、筋肉痛及び関節痛（イブプロフェンにより治療）の臨床症状を伴う非重篤な好酸球増加症が認められた。好酸球数は、Day 85 の 0.84 Giga/L から 3 か月の間で 5.97 Giga/L に増加したが、その期間中、被験者に全身性の筋肉痛及び関節痛が発現した。これらの事象は観察された好酸球増加症に関連している可能性がある。当該被験者は蟯虫症も発現しており、蟯虫症は好酸球増加症の別の原因である可能性がある。

5.5.2 LTS14424 試験 main study

LTS14424 試験 main study は完了した 1 年間の OLE 試験である。安全性データの要約を以下に示す。詳細は CSR に示した。

先行試験である EFC14153 試験でランダム化治験薬投与期間を完了した 392 名のうち、合計 365 名が LTS14424 試験 main study に移行した（先行試験でデュピルマブを投与された 240 名［デュピルマブ／デュピルマブ群］、先行試験でプラセボを投与された 125 名［デュピルマブ／プラセボ群］）。合計 350 名が非盲検投与期間を完了し、15 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 4 名が AE（TEAE：3 名［回虫症、肺結核及びアレルギー性結膜炎］、pre-treatment AE：1 名）、3 名が同意撤回（安全性に関連しない）、2 名が治験実施計画書の不遵守、6 名が「その他」の理由（治験実施医療機関の閉鎖［理由不明］が 3 名、COVID-19 パンデミックによる中止が 1 名、個人的な理由が 1 名、経口生弱毒化ポリオワクチンの接種［治験実施計画書からの逸脱］が 1 名）であった。「その他」の理由はいずれも安全性に関連するものではなかった。

OLE 試験である LTS14424 試験 main study のデータから、6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者におけるデュピルマブの長期投与時の安全性プロファイルは許容可能であり、先行試験であるプラセボ対照の EFC14153 試験で認められた小児喘息患者における 52 週間投与の安全性プロファイルと一致していることが示された。この 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者におけるデュピルマブの長期投与時の新たな安全性の懸念は認められなかった。

治験期間中に TEAE が認められた被験者は、全体で 232 名（63.6%）であった。曝露で調整した TEAE 発現率（各被験者の観察期間に基づく調整）は、デュピルマブ／デュピルマブ群と比較してプラセボ／デュピルマブ群で高かった（デュピルマブ／デュピルマブ群：93.3 名/100 人年、プラセボ／デュピルマブ群：122.4 名/100 人年）。死亡は報告されなかった。治験薬投与下で発現した SAE の発現割合は低く、治験期間中に全体で 7 名（1.9%）に認められた。

デュピルマブ／デュピルマブ群の 1 名は、肺結核が風土病である中南米の被験者で、デュピルマブ投与開始から約 18 か月後の Day 175 に重篤な肺結核と診断された。過去に、被験者は出生後に必須である BCG ワクチンの接種を受けており、先行試験である EFC14153 試験に参加する前の胸部 X 線検査で異常は認められなかった。Day 177 に、喀痰検体で結核陽性と判定された。治験担当医師により当該事象は治験薬との因果関係が否定できないと判断され、治験薬投与中止に至った。対処治療でリファンピシン、イソニアジド、エタンブトール及びピラジナミドが投与された。治験完了時には、肺結核は軽快していた。なお、当該被験者は 2 つの試験（EFC14153 試験及び LTS14424 試験 main study）の参加中に、喘息増悪に対し、SCS を 7 回（合計 41 日間）投与されていた。SCS 及び ICS への曝露は結核の発症又は潜伏結核感染の再活性化の既知のリスク因子であるため、評価は困難であった。

治験薬投与中止に至った TEAE は、全体で 3 名（1.3%）に認められた（肺結核［上記参照］、アレルギー性結膜炎及び回虫症）。いずれの事象も治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

治験薬投与下で発現した AESI の発現割合は低かった。最も多く認められた AESI／特定 AE グループ事象は注射部位反応（HLT）であり、34 名（9.3%）で認められ、プラセボ／デュピルマブ群とデュピルマブ／デュピルマブ群で発現割合は同程度であった。

過敏症は全体で 10 名（2.7%）に認められた。重篤又は治験薬投与中止に至った過敏症、及び治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された過敏症はなかった。アナフィラキシー反応又は過敏症が認められた被験者で、ADA 陽性の被験者はいなかった。アナフィラキシー反応は 2 件認められ（いずれもデュピルマブ／デュピルマブ群）、いずれも食物アレルギーによるものであり、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。治験薬投与中止には至らず、いずれの被験者も回復した。

重篤又は 24 時間以上持続する重度の注射部位反応は認められなかった。注射部位反応（HLT）は全体で 34 名（9.3%）に認められ、プラセボ／デュピルマブ群では 9.6%［8.74 名/100 人年］、デュピルマブ／デュピルマブ群では 9.2%［8.36 名/100 人年］であった。注射部位反応（PT）の発現割合はデュピルマブ／デュピルマブ群と比較してプラセボ／デュピルマブ群で高く（デュピルマブ／デュピルマブ群：3.3%、プラセボ／デュピルマブ群：7.2%）、注射部位反応はデュピルマブに新たに曝露した被験者で投与開始後初期の数週間で発現頻度が高く、経時的に発現頻度が低下する傾向があるというこれまでの結果と一致していた。重篤な注射部位反応及び治験薬投与中止に至った注射部位反応はなかった。報告された注射部位反応は全て軽度であった。

寄生虫感染は、全体の 6 名（1.6%）で認められた。寄生虫感染（蟯虫症：4 名、回虫症：1 名、トキソカラ症：1 名）はいずれも非重篤であった。治験薬投与中止に至った寄生虫感染は 1 名（0.3%）に認められた。治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された寄生虫感染は 3 名で認められた（Module 2.7.4 [3.1.6.5.2 項]）。寄生虫感染は、土壌伝播蠕虫感染症が風土病であると考えられている中南米、西欧及び東欧の被験者に認められた。

治験薬投与下で発現した結膜炎は16名に認められ、13名がアトピー性疾患を有しており、9名はAD、5名はアレルギー性結膜炎、11名はアレルギー性鼻炎を有しており、4名はAD、アレルギー性結膜炎及びアレルギー性鼻炎の全てを有していた。結膜炎（狭域CMQ及び広域CMQ）はいずれも軽度又は中等度で、非重篤であり、全ての被験者は回復した。3名の結膜炎は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断され、1名は治験薬投与中止に至った。非重篤なアレルギー性角膜炎が1名に発現したが、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定され、軽快した。

好酸球増加症のTEAEは全体の18名（4.9%）に認められ、発現割合はデュピルマブ／デュピルマブ群と比較してプラセボ／デュピルマブ群で高かった（デュピルマブ／デュピルマブ群：3.3%［2.85名/100人年］、プラセボ／デュピルマブ群：8.0%［7.09名/100人年］）。好酸球増加症は全て臨床検査値の異常のみであり、関連する症状を伴う事象ではなかった。

悪性腫瘍は報告されなかった。

デュピルマブ300 mg q4wの投与を受けた18名（曝露期間：10.8人年）のうち5名でTEAEが認められた。TEAEはいずれも非重篤であったが、1名はAESI（PT：回虫症）により治験薬投与中止に至り、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。本事象の詳細はModule 5.3.5.2 LTS14424 main study [Section 5.2]に示した。

5.5.3 LTS14424 試験 Japan substudy

LTS14424試験Japan substudyは、日本人小児喘息患者を対象にデュピルマブを52週間皮下投与する多施設共同、非盲検、単群、1年間投与試験であった。安全性データの要約を以下に示す。詳細はModule 5.3.5.2 [LTS14424 Japan substudy W52]に示した。合計13名が組み入れられ、デュピルマブの投与を受けた（デュピルマブ100 mg q2w群：3名、デュピルマブ300 mg q4w群：3名、デュピルマブ200 mg q2w群：7名）。データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、13名の全ての被験者が治験薬投与期間を完了し、4名が後観察期間を継続していた。治験薬投与を中止した被験者はいなかった。コントロール不良の中等症から重症の喘息を有する6歳以上12歳未満の日本人患者において、デュピルマブの投与は概して忍容性が良好であった。LTS14424試験Japan substudyでは、EFC14153試験又はLTS14424試験main studyと比較して、日本人集団に特有の安全性の懸念は特定されなかった。

全ての被験者（13名［100%］）で治験期間中に1件以上のTEAEが認められた。4名（30.8%）に治験薬投与下で発現したSAEが認められた。データカットオフ日までに、死亡又は治験薬投与中止に至ったTEAEは認められなかった。

治験薬投与下で発現したSAEは全体で4名（30.8%）に認められ、デュピルマブ100 mg q2w群で1名（PT：インフルエンザ）、300 mg q4w群で1名（PT：喘息）、200 mg q2w群で2名（PT：気管支炎及び喘息）であった。治験薬投与中止に至った治験薬投与下で発現したSAEは認められず、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。

認められたAESI及び特定AEグループ事象は、重度又は重篤な感染症（2名［15.4%］）、注射部位反応（HLT）（2名［15.4%］）及び好酸球増加症（1名［7.7%］）であった。これらのうち、注射部位反応（HLT）及び好酸球増加症はデュピルマブ200 mg q2w群のみで認められた。

重度又は重篤な感染症は 2 名（15.4%）で認められ、デュピルマブ 100 mg q2w 群の 1 名で重篤なインフルエンザ、デュピルマブ 200 mg q2w 群の 1 名で重篤な気管支炎が認められた。いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。治験薬投与中止に至った重度又は重篤な感染症は認められなかった。いずれの被験者も回復した。

注射部位反応（HLT）は 2 名（15.4%）に発現し、いずれの被験者もデュピルマブ 200 mg q2w 群であった。重篤な注射部位反応、治験薬投与中止に至った注射部位反応、及び 24 時間以上持続する重度の注射部位反応は認められなかった。全ての注射部位反応は軽度であり消失した。注射部位反応として報告された TEAE の PT は、注射部位紅斑及び注射部位硬結（各 1 名）であった。

デュピルマブ 200 mg q2w 群の 1 名に好酸球増加症の TEAE が認められた。好酸球増加症は臨床的な症状を伴わず、治験薬投与中止に至らなかった。好酸球増加症は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

デュピルマブ 300 mg q4w 群の 3 名全てで 300 mg q4w の投与期間中に TEAE が認められた。1 件の TEAE（PT：喘息）は重篤であったが、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。本事象の詳細は Module 5.3.5.2 LTS14424 Japan substudy W52 [Section 5.2]に示した。

5.5.4 デュピルマブと関連性のある有害事象

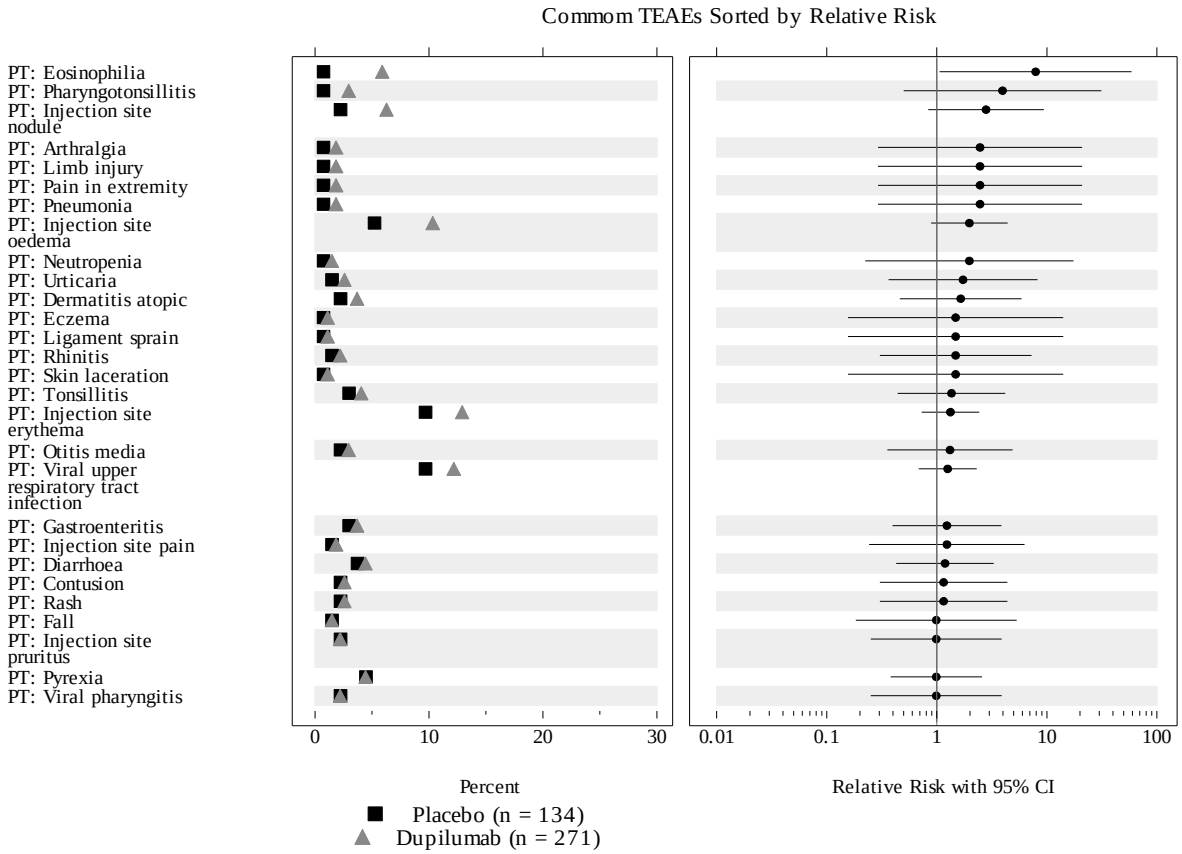
ADR は主にプラセボ対照試験である EFC14153 試験により評価した。ADR の解析は、EFC14153 試験の安全性解析対象集団（405 名）において、個々の PT 及び特定 AE グループ事象（事前に定義した SMQ／CMQ など）に基づき実施した。TEAE の PT から、以下の定量的及び定性的な基準に基づき ADR と特定した。

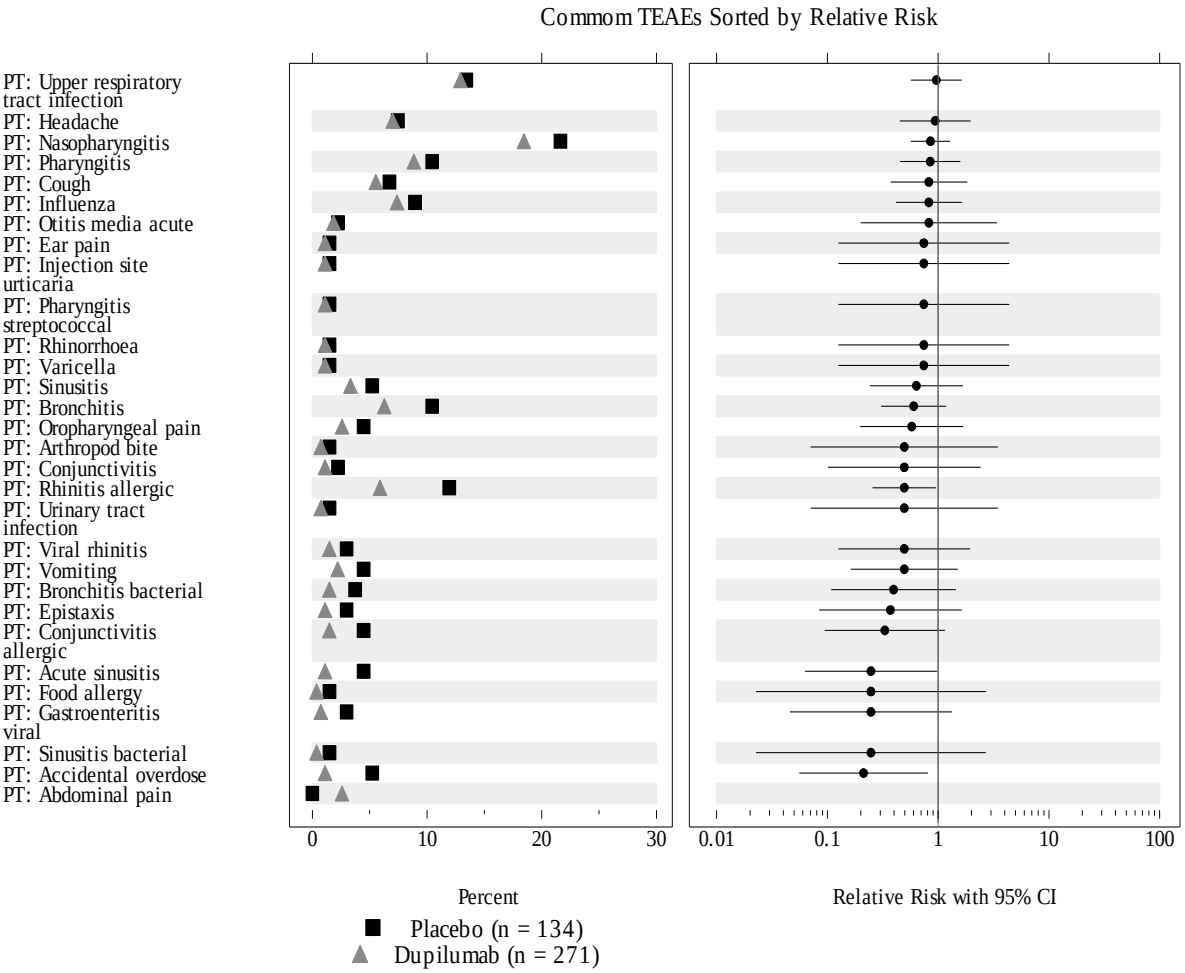
- 定量的基準：発現割合がデュピルマブ群で 1%以上かつプラセボ群との差が 1%以上であり、プラセボ群と比較した相対リスクの 95% CI の下限が 1 を超える PT
- 定性的基準：定量的基準に合致した PT を確認するため、また、定量的閾値に達していないが ADR として特定することが医学的に重要であると考えられる PT を特定するために、医学的判断を適用した。TEAE の重篤度、重症度、転帰及び治験薬投与に対する処置を考慮した。

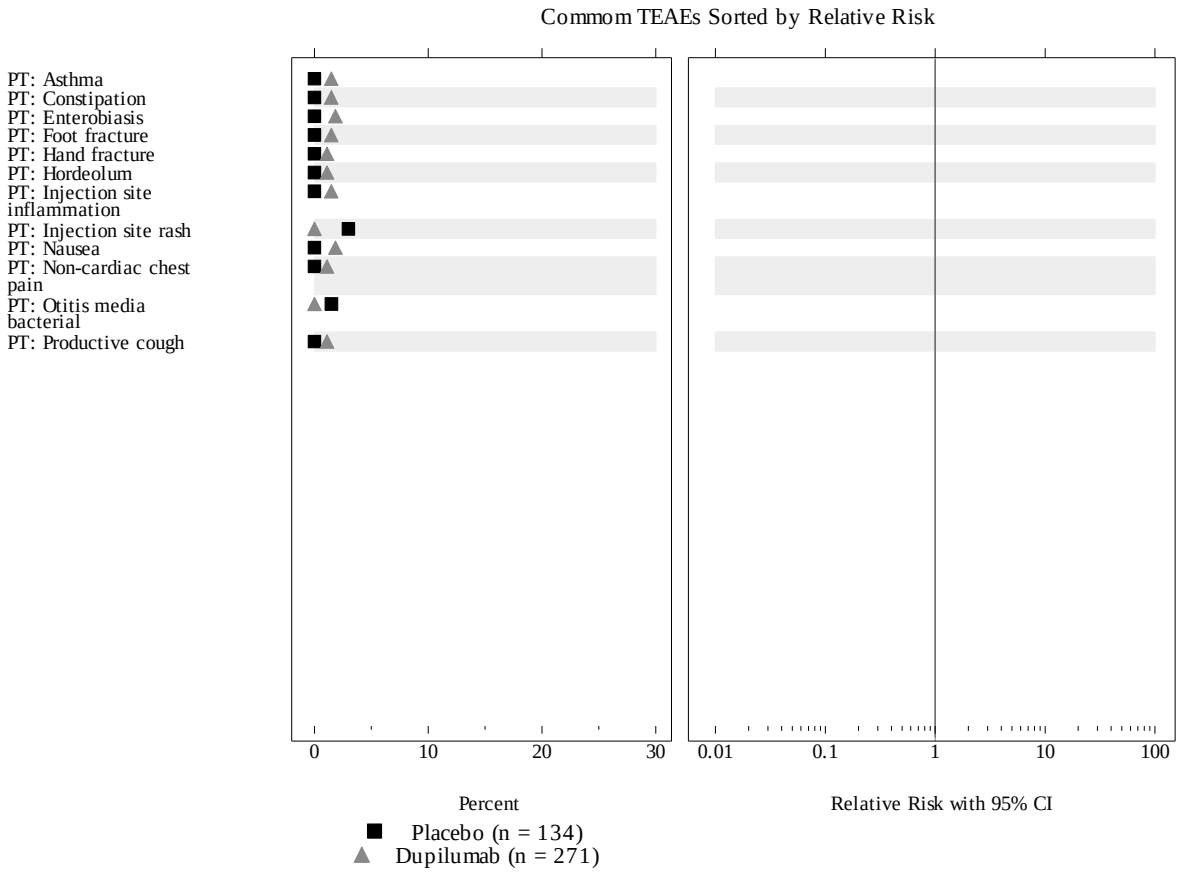
図 25 に示すように、蟯虫症は、ADR の定量的閾値に達しなかったが、投与群間の数値的不均衡（デュピルマブ群：1.8%、プラセボ群：0%）、並びに IL-4 及び IL-13 の抑制が蠕虫感染に対する免疫応答を障害する可能性があるという理論的メカニズム(94)(95)(96)(97)に基づき、ADR と特定した。全ての蟯虫症は駆除治療により消失した。寄生虫感染は、現在の添付文書で既に注意喚起されている。

さらに、好酸球増加症は ADR の定量的基準に合致したため ADR と特定した。注射部位反応は、定量的閾値に達していないが、観察された投与群間の不均衡及び注射部位反応がデュピルマブの適応症全体で ADR と特定されていることから ADR と特定した。

図 25 - Forest plot of relative risk ratio of all common TEAEs (PT >= 1%) - dupilumab versus placebo - Safety population




Commom TEAEs Sorted by Relative Risk
PT: Upper respiratory tract infection
PT: Headache
PT: Nasopharyngitis
PT: Pharyngitis
PT: Cough
PT: Influenza
PT: Otitis media acute
PT: Ear pain
PT: Injection site urticaria
PT: Pharyngitis streptococcal
PT: Rhinorrhoea
PT: Varicella
PT: Sinusitis
PT: Bronchitis
PT: Oropharyngeal pain
PT: Arthropod bite
PT: Conjunctivitis
PT: Rhinitis allergic
PT: Urinary tract infection
PT: Viral rhinitis
PT: Vomiting
PT: Bronchitis bacterial
PT: Epistaxis
PT: Conjunctivitis allergic
PT: Acute sinusitis
PT: Food allergy
PT: Gastroenteritis viral
PT: Sinusitis bacterial
PT: Accidental overdose
PT: Abdominal pain
0
10
20
30
0.01
0.1
1
10
100
Percent
Relative Risk with 95% CI
Placebo (n = 134)
Dupilumab (n = 271)



PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/ae_socpt_incid_pt1_s_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_incid_pt1_s_g_i.rtf

(26NOV2020 - 3:33)

LTS14424 試験 main study 及び LTS14424 試験 Japan substudy では、追加の ADR は特定されなかった。

5.6 臨床検査データ、バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

5.6.1 EFC14153 試験

血液学的パラメータ及び血液生化学パラメータでは、血中好酸球数を除き、デュピルマブ群とプラセボ群で意味のある差又は変化は認められなかった。

ベースラインの血中好酸球数の平均値は両群で高く、プラセボ群と比較してデュピルマブ群でより高かった（平均値［SD］：デュピルマブ群：0.527［0.410］Giga/L、プラセボ群：0.446［0.358］Giga/L）。

ランダム化後 Week 12 までに、すなわち治験薬投与期間の早期において、両群で血中好酸球数の平均値の一時的な増加が認められた。増加量の平均値はプラセボ群と比較してデュピルマブ群で大きく、Week 36 までに徐々にベースライン値まで減少した。血中好酸球数の平均値は Week 52 に再度増加し

たが、これは 1 名の外れ値（12.6 Giga/L への増加）によるものであった。血中好酸球数の平均値は、デュピルマブ群では Week 52 までにベースライン値未満に減少したが、プラセボ群では治験期間を通して比較的安定していた（Module 2.7.4 [図 2]、[図 3]）。

血中好酸球数のベースライン後の最高値が 3 Giga/L 以上であった被験者はデュピルマブ群で多く報告され（デュピルマブ群：6.6%、プラセボ群：0.7%）、血中好酸球数のベースライン後の最高値が 5 Giga/L 以上であった被験者はデュピルマブ群では 6 名（2.2%）で、プラセボ群では認められなかった。

デュピルマブ群では、治験期間を通して SBP、DBP、HR 及び心電図パラメータの平均値に変化は認められなかった。体重の平均値はベースラインから Week 52 まで両群で同様に上昇し（デュピルマブ群：5.00 kg、プラセボ群：5.10 kg）、身長の平均値はベースラインから Week 52 まで両群で同様に上昇した（デュピルマブ群：5.59 cm、プラセボ群：5.48 cm）。

5.6.2 LTS14424 試験 main study

血液学的パラメータ及び血液生化学パラメータでは、デュピルマブ／デュピルマブ群とプラセボ／デュピルマブ群で意味のある差又は変化は認められなかった。

デュピルマブの投与で、治験期間を通して SBP、DBP、HR 及び心電図パラメータの平均値に変化は認められなかった。

5.6.3 LTS14424 試験 Japan substudy

データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、血液学的パラメータ及び血液生化学パラメータに臨床的に意味のある変化や経時的な傾向は認められなかった。しかしながら、デュピルマブ 200 mg q2w 群の 1 名で好酸球増加症（軽度、非重篤）が認められた。当該事象は、関連する臨床症状を伴わず、治験薬投与中止に至らなかった。当該事象は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

バイタルサイン、体重及び心電図パラメータに臨床的に意味のある変化や経時的な傾向は認められなかった。バイタルサイン、体重及び心電図パラメータに関連する TEAE は認められなかった。

5.7 部分集団及び特別な状況下における安全性

5.7.1 人口統計学及び疾患

EFC14153 試験及び LTS14424 試験 main study において、以下の内因性要因が、TEAE、SAE、治験薬投与中止に至った TEAE 及び AESI の発現割合に及ぼす影響を解析した。

- 人種
- 性別
- 民族
- ベースラインの体重

性別及び民族別の部分集団解析では、TEAE の発現割合は部分集団間でおおむね同様であった。

本治験に組み入れられた白人以外の被験者が少なかったため、人種別の部分集団解析で何らかの結論を導き出すことはできなかった。

注射部位反応の発現割合はベースラインの体重が 30 kg 以下の被験者集団と比較してベースラインの体重が 30 kg 超の被験者集団で高かったが、これは体重が 30 kg 超の被験者の 1 回当たりの薬剤注射量が多いことによるものと考えられた（ベースラインの体重が 30 kg 超の被験者：200 mg 投与で 1.14 mL、ベースラインの体重が 30 kg 以下の被験者：100 mg 投与で 0.67 mL）。それ以外にベースラインの体重別の部分集団間で意味のある差は見られなかった。

5.7.1.1 日本人被験者における安全性

LTS14424 試験の Japan substudy の安全性解析対象性集団には 13 名が含まれた。データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに、全ての被験者（13 名［100%］）で 1 件以上の TEAE が認められた。治験薬投与下で発現した SAE は合計で 4 名（30.8%）に認められた。治験薬投与下で発現した SAE の発現割合が高かったが、本治験に組み入れられた日本人小児喘息被験者数が少なかったため、臨床的な意味はないと判断した。治験薬投与下で発現した SAE（喘息：2 名、インフルエンザ：1 名、気管支炎：1 名）は、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。データカットオフ日までに死亡及び治験薬投与中止に至った TEAE は報告されなかった。組み入れられた日本人被験者数が少なかったという限界はあるものの、EFC14153 試験及び LTS14424 main study の全体集団と比較して、LTS14424 Japan substudy で日本人集団に特有の安全性の懸念は特定されなかった。

5.7.2 薬物相互作用

本申請では、薬物相互作用に関する新規データは該当しない。

5.8 過量投与

デュピルマブの小児患者（全適応症）を対象とした臨床開発プログラムのプラセボ対照試験において評価された皮下投与時の最高用法・用量は、初回用量 600 mg 及びその後の 300 mg q4w である。この用法・用量は、プラセボ又はデュピルマブの他の用法・用量と比較して明らかな安全性の懸念は認められず、忍容性が良好であった。

本 Module に記載しているデュピルマブの小児喘息試験では、治験担当医師は症候性の過量投与を AESI として報告することとした。症候性の過量投与は認められなかった。

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

5.9 依存性又は薬物乱用

デュピルマブの分子構造、分子量、既知の作用機序、末梢投与経路及び代謝経路により、中枢神経系活性又は薬物依存性の可能性は示唆されず、薬物乱用の可能性は低い。非臨床データでは、薬物依存又は薬物乱用の懸念を生じる所見は認められなかった。

臨床開発プログラムのデータから、活性化／刺激、鎮静、気分高揚／多幸症、又は精神異常作用などの中枢神経系活性又は薬物探索行動の可能性、薬物乱用又は依存を示唆するTEAEの種類について、包括的にレビューした。報告されたTEAEにより、デュピルマブは、中枢神経系活性への影響及び薬物乱用の徴候との関連がないことが示唆された。

5.10 反跳現象

デュピルマブの投与中止による影響を、治験薬投与中止後の疾患再発の点から評価した。LTS14424試験main studyおいて、治験薬投与期間中に認められたFEV_1の改善は12週間の後観察期間中で減少傾向にあったが、後観察期間終了時でもベースラインを上回ったままであった。投与中止後の反跳現象（ベースラインを上回る原疾患の悪化）は認められなかった。

5.11 市販後の使用経験

5.11.1 世界におけるファーマコビジランスデータ

デュピルマブは、承認された複数の適応症及び年齢層にわたり、ベネフィット・リスクバランス及び忍容性が良好である。現在日本では、デュピルマブは成人及び小児に対し3つの適応症（AD［生後6か月以上］、喘息［12歳以上］及び特発性の慢性蕁麻疹［12歳以上］）並びに成人のみに対し2つの適応症（PN及びCRSwNP）で承認されている。

デュピルマブは、米国では中等症から重症の喘息を有する成人及び6歳以上の小児患者に対する追加維持療法として承認されており、欧州では2型炎症を伴う重症の喘息を有する成人及び思春期（12歳以上）の患者、並びに6歳以上12歳未満の小児患者の追加維持療法として承認されている。

市販後のデュピルマブへの累積曝露は増加しており、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに190万人年に達したと推定されている。最新のPBRER（調査期間：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の市販後データから、新たな安全性の懸念は特定されていない。承認された全ての適応症及び年齢層にわたり、デュピルマブのベネフィット・リスクプロファイルは引き続き良好であった。

5.11.2 日本における成人及び思春期の喘息患者に対する製造販売後調査

日本では、デュピルマブは2019年3月に成人及び思春期（12歳以上）における気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る）に対する追加適応が承認された。製造販売後調査は、2019年6月に開始し、2022年11月に完了した。本製造販売後調査の目的は、デュピルマブを投与した日本人喘息患者を対象として、長期安全性、特に好酸球増加症の発現状況を把握することであった。調査予定患者数は安全性解析対象症例として約300名であった。合

計 390 名の患者が登録された。安全性解析対象症例 376 名のうち、小児患者（15 歳未満）は 25 名であった（年齢範囲：12～14 歳）。この調査におけるデュピルマブの副作用の発現割合は、小児患者（15 歳未満）では 12.00%（3/25 名）、非小児患者（15 歳以上）では 9.69%（34/351 名）であった。小児患者と非小児患者で、デュピルマブの副作用の発現割合に有意差は認められなかった（p=0.725）。

登録された小児患者 25 名における副作用は、倦怠感（2 名）、結膜炎、注射部位痛及び疼痛（各 1 名）であった。小児患者では重篤な副作用は認められなかった。

5.12　安全性に関する考察及び結論

デュピルマブの忍容性は良好であり、コントロール不良の中等症から重症の喘息を有する 6 歳以上 12 歳未満の小児患者において、最長 2 年間の長期投与を含め、安全性プロファイルが許容可能であることが示された。安全性プロファイルは、デュピルマブ投与で認められた蠕虫症の AE の発現割合の違いを除き、成人及び思春期の承認時の喘息患者集団で認められたデュピルマブの既知の安全性プロファイルと一致していた。寄生虫感染の潜在的な安全性の懸念は、現在の添付文書で既に注意喚起されている。

EFC14153 試験では、TEAE 及び治験薬投与下で発現した SAE の発現割合はデュピルマブ群及びプラセボ群で同程度であった。本治験では死亡は認められなかった。治験薬投与中止に至った TEAE の発現割合は低く、両群間で同程度であった。

注射部位反応（注射部位紅斑、注射部位浮腫及び注射部位結節）は発現割合が高かった TEAE であり、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で発現割合が高かった。注射部位反応のほとんどは重症度が軽度又は中等度で、治験薬投与中止に至らなかった。注射部位反応はおおむね治験薬投与開始 24 週間以内に発現し、その後発現割合は経時的に低下した。注射部位反応の発現割合はベースラインの体重が 30 kg 以下の被験者集団と比較してベースラインの体重が 30 kg 超の被験者集団で高かったが、これは体重が 30 kg 超の被験者の 1 回当たりの薬剤注射量が多いことによるものと考えられた（ベースラインの体重が 30 kg 超の被験者：200 mg 投与で 1.14 mL、ベースラインの体重が 30 kg 以下の被験者：100 mg 投与で 0.67 mL）。

寄生虫感染の全体的な発現割合は低かったが、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で高かった。最も多く認められた寄生虫感染は蠕虫症であった。重度の寄生虫感染は認められず、標準治療で対処可能であり、治験薬投与中止に至らなかった。寄生虫感染のほとんどは寄生虫感染が風土病である地域で発現した。蠕虫症の発現割合に群間差が認められたため、6 歳以上 12 歳未満の中等症から重症の喘息患者における新たな ADR と特定された。

好酸球増加症（血中好酸球数が 3 Giga/L 超）の TEAE は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で発現割合が高かった。好酸球増加症の TEAE のほとんどは、重症度が軽度又は中等度の治療を必要としない臨床検査値の異常であり、関連する臨床症状は認められなかった。関連する臨床症状を伴う好酸球増加症は 2 名で認められ、1 名は治験薬投与中止に至った。好酸球性多発血管炎性肉芽腫症は認められなかった。デュピルマブ群では Week 12 に血中好酸球数の平均値の一時的な増加が認められた

が、血中好酸球数の平均値は Week 36 までにベースライン値に回復した。血中好酸球数の平均値で認められた一時的な増加は、中央値では認められなかったことから、血中好酸球数の平均値の増加は一部の患者によって引き起こされたことが示唆された。

結膜炎の発現割合は両群で低く、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で低かった。プラセボ群及びデュピルマブ群のいずれでも、結膜炎（狭域 CMQ 又は広域 CMQ）で発現割合が最も高かった事象はアレルギー性結膜炎であった。結膜炎が認められた被験者のほとんどは、AD、アレルギー性結膜炎又はアレルギー性鼻炎などの他のアトピー性疾患の既往歴を有していた。全ての結膜炎の重症度は軽度又は中等度であり、デュピルマブ群の 1 名（未回復）を除き、後遺症を伴わずに消失した。

日和見感染、悪性腫瘍、妊娠、治験薬又は治験薬以外の薬剤による症候性の過量投与は認められなかった。

潜在的な薬物性肝障害の発現割合は低く、重度の事象は認められず、Hy's law の基準に合致する PCSA は認められなかった。

好酸球増加症を除き、血液学的検査や血液生化学検査、バイタルサイン又は心電図のパラメータに臨床的に意義のある経時的な増加又は減少の傾向は認められなかった。

デュピルマブの投与による免疫原性は低く、ADA の発現状況と安全性所見に明らかな相関は認められなかった。

EFC14153 試験で認められたデュピルマブの安全性プロファイルは、蟯虫症の数値的な不均衡を除き、デュピルマブの既知の安全性プロファイルと一致していた。特に、成人及び思春期の喘息患者と比較して小児喘息患者で注射部位反応及び日和見感染のリスクの増加は認められなかった。

LTS14424 試験 main study では、デュピルマブの長期投与時の安全性プロファイルは忍容性が良好であり、先行試験である EFC14153 試験において 6 歳以上 12 歳未満の喘息患者集団で認められた安全性プロファイルと一致していた。肺結核が風土病である国で BCG ワクチン接種を受けた男児に、重篤な肺結核が認められ、当該事象により治験薬投与中止に至り、被験者は軽快した。当該被験者は 2 つの試験（EFC14153 試験及び LTS14424 試験 main study）の参加中に、喘息増悪に対し、SCS を 7 回（合計 41 日間）投与されていた。SCS 及び ICS への曝露は結核の発症又は潜伏結核感染の再活性化に対する既知のリスク因子であり、評価は困難であった。

長期投与においても、デュピルマブの安全性プロファイルは良好であった。LTS14424 試験 main study において、デュピルマブ 300 mg q4w の投与を受けた体重が 30 kg 以下の被験者（18 名）の累積曝露は 10.8 人年であった。これらの被験者で 5 名に TEAE が認められ、治験薬投与下で発現した SAE は認められなかったが、1 名は 1 件の AESI（PT：回虫症）により治験薬投与中止に至った。6 歳以上 12 歳未満の AD 患者に対する臨床開発プログラムにおいて安全性プロファイルが許容可能であったことから、300 mg q4w を支持する十分な安全性データが得られている。

LTS14424 試験 Japan substudy のデータカットオフ日（20■■年■月■日）時点で、コントロール不良の中等症から重症の喘息を有する 6 歳以上 12 歳未満の日本人小児患者において、デュピルマブの投与は忍容性が良好であった。LTS14424 試験 Japan substudy では、EFC14153 試験又は LTS14424 試験 main

study の全体集団と比較して、日本人集団に特有の安全性の懸念は特定されなかった。治験薬投与下で発現した SAE は 4 名（30.8%）に認められ、デュピルマブ 100 mg q2w 群で 1 名（PT: インフルエンザ）、300 mg q4w 群で 1 名（PT：喘息）、200 mg q2w 群で 2 名（PT：気管支炎及び喘息）であった。治験薬投与中止に至った治験薬投与下で発現した SAE は認められず、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。

コントロール不良の中等症から重症の喘息を有する 6 歳以上 12 歳未満の患者において、好酸球増加症、蠕虫症及び注射部位反応を ADR と特定した。好酸球増加症は ADR の定量的基準を満たした。蠕虫症は投与群間の不均衡及び医学的レビューに基づき ADR と特定した。注射部位反応は、観察された投与群間の不均衡及び注射部位反応がデュピルマブの適応症全体で ADR と特定されていることから ADR と特定した。

6　用法・用量の設定根拠

日本での 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者に対するデュピルマブ皮下投与の申請用法・用量は以下のとおりである。

- 体重が 15 kg 以上 30 kg 未満の小児：300 mg q4w
- 体重が 30 kg 以上の小児：200 mg q2w

上記の申請用法・用量は、日本で既承認の小児 AD 患者に対するデュピルマブの用法・用量（体重 15 kg 以上 30 kg 未満の小児：300 mg q4w、体重 30 kg 以上 60 kg 未満の小児：200 mg q2w［初回用量 400 mg］）に基づいて選択された。LTS14424 試験 Japan substudy では、体重が 15 kg 以上 30 kg 以下の被験者に対して 300 mg q4w 及び 100 mg q2w の 2 つの用法・用量を評価したが、投与頻度の低減により患者の負担を軽減し、同じ年齢層／体重区分の AD 患者に対する承認用法・用量と一致させることで小児喘息患者の用法・用量の選択が複雑になることを回避し、また海外での現在の承認用法・用量と合わせるために、体重が 15 kg 以上 30 kg 未満の小児喘息患者に対する申請用法・用量を 300 mg q4w とした。

本項では、海外での用法・用量の設定根拠を要約し、次に日本での 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者に対する申請用法・用量の設定根拠を記載する。海外の一部の国／地域では、日本での申請用法・用量に加えて、体重が 15 kg 以上 30 kg 未満の小児に対し 100 mg q2w、体重が 30 kg 以上 60 kg 未満の小児に対し 300 mg q4w（米国では未承認）が承認されている。なお、100 mg 製剤は世界全体で販売を中止し、対応する 100 mg q2w の用法・用量も承認を取り下げているが、100 mg q2w の用法・用量に安全性の懸念があったというものではない。

6.1　海外での 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者に対する用法・用量の設定根拠

第 3 相試験の結果、並びにそれを支持する Pop PK 解析及び E-R 解析の結果により、コントロール不良の中等症から重症の喘息を有する 6 歳以上 12 歳未満の小児患者に対する申請用法・用量の設定根拠が示された。デュピルマブ 100 mg q2w 及び 200 mg q2w 投与は、EFC14153 試験及び LTS14424 試験 main study で認められた臨床的有効性及び安全性によって支持された。300 mg q4w 投与は、LTS14424 試験 main study の体重が 30 kg 以下の患者で観察された限られた臨床データ、6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者を対象とした Pop PK 解析及び E-R 解析、及び成人・思春期の喘息患者における PK、PK/PD 関係及び安全性プロファイルとともに、6 歳以上 12 歳未満の小児 AD 患者における 300 mg q4w 投与時の許容可能な安全性プロファイルによって支持された。300 mg q4w は、6 歳以上 12 歳未満の小児 AD 患者集団において許容可能な安全性及び有効性のプロファイルが示されており、AD に対する承認用法・用量に含まれている。

要約すると、モデルに基づく解析（Pop PK 解析及び E-R 解析）は以下の結果を支持していた。

- 体重が 15 kg 以上 30 kg 未満及び 30 kg 以上 60 kg 未満の 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者にデュピルマブ 300 mg q4w を投与したとき、それぞれ 200 mg q2w（体重 30 kg 以上）及び 100 mg q2w（体重 30 kg 未満）を投与したときの実測 C_{trough} と同程度の $C_{trough,ss}$ の予測値が得られた。
- 100 mg q2w、200 mg q2w 及び 300 mg q4w の用法・用量は、6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者において同程度の曝露量を達成し、成人及び思春期の喘息患者に既承認の有効用量を投与したときの曝露量と同程度であった。また、臨床的有効性、並びに許容可能な安全性及び免疫原性のプロファイルが、100 mg q2w 又は 200 mg q2w の用法・用量で示され、300 mg q4w の用法・用量で予測された。

300 mg q4w の用法・用量は、投与頻度の低減を求める患者及び医師に代替案を提供するとともに、体重が 15 kg 以上 30 kg 未満の小児 AD 患者に対する承認用法・用量は 300 mg q4w 皮下投与であることから、AD の合併症を有している小児喘息患者の用法・用量の選択を簡素化することができる。

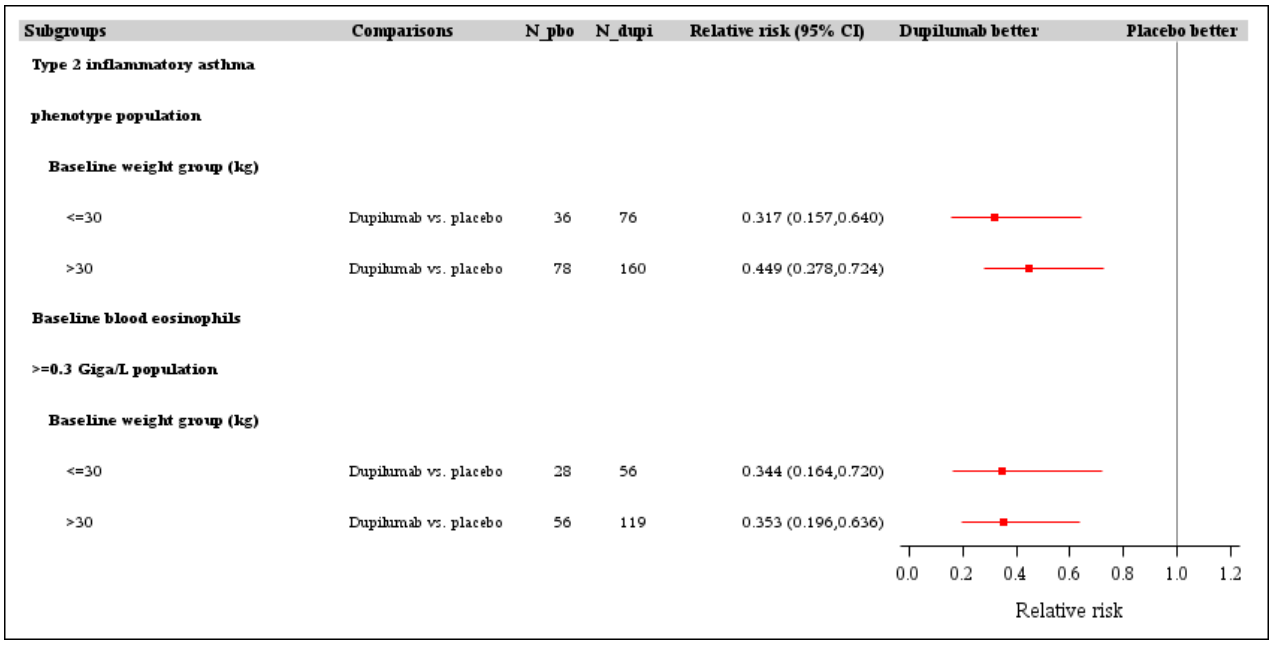
申請用法・用量の臨床的有効性を支持するデータは以下のとおりであった。

- EFC14153 試験及び LTS14424 試験 main study で評価したデュピルマブ 100 mg q2w 及び 200 mg q2w 投与で認められた有効性及び安全性
- 体重が 15 kg 以上 60 kg 未満の小児喘息患者におけるデュピルマブ 300 mg q4w 投与を支持する PK 及び PK/PD 解析（3.3 項）
- LTS14424 試験 main study でデュピルマブ 300 mg q4w を投与された患者のデータ
- 成人及び思春期の喘息患者における PK、PK/PD 関係、並びに安全性及び有効性のプロファイル
- デュピルマブの AD に対する臨床開発プログラムにおける 6 歳以上 12 歳未満の小児 AD 患者から得られた補足的なデータ

6.1.1 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者におけるデュピルマブ 100 mg q2w 及び 200 mg q2w の用法・用量

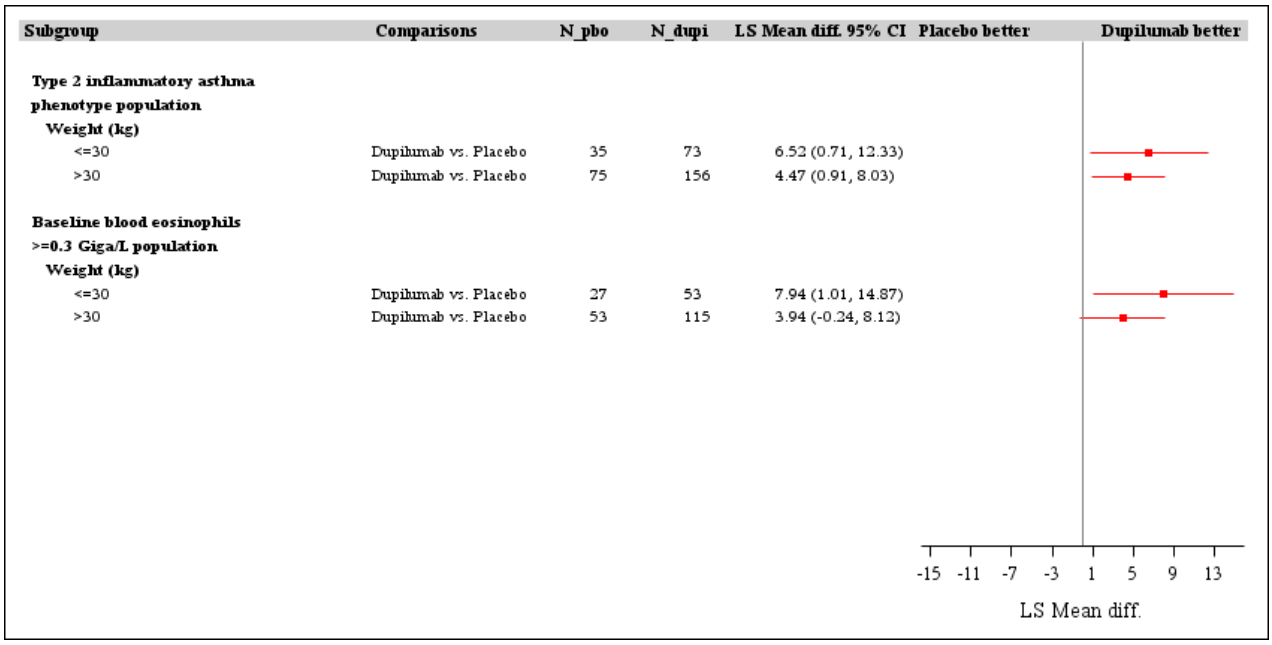
臨床的有効性データは、体重が 30 kg 未満の小児に対するデュピルマブ 100 mg q2w、体重が 30 kg 以上の小児に対するデュピルマブ 200 mg q2w の用法・用量を支持するものであった。100 mg q2w（体重 30 kg 以下）及び 200 mg q2w（体重 30 kg 超）のいずれにおいても、複数の評価項目にわたって顕著かつ臨床的に意味のある改善が認められ、反応の程度は体重区分／用法・用量間で同程度であった。いずれの体重区分の集団でも、重度喘息増悪の減少（図 26）と肺機能の改善（図 27）の両方について同様に有効性が認められた。

図 26 - Subgroup analysis: Forest plot of relative risk in annualized rate of severe exacerbation events during the 52-week treatment period by body weight - Type 2 inflammatory asthma phenotype population and baseline eosinophils >=0.3 Giga/L population - Study EFC14153



FeNO: fractional exhaled nitric oxide.
Type 2 inflammatory asthma phenotype population is defined as the randomized patients with baseline blood eosinophils >= 0.15 Giga/L or baseline FeNO >= 20 ppb.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/eff_event_summary_wtg_t2he_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_event_summary_wtg_t2he_g_i.rtf (30NOV2020 - 11:10)

図 27 - Subgroup analysis: Forest plot of summary of change from baseline in pre-bronchodilator % predicted FEV_1 at Week 12 by baseline weight group - Type 2 inflammatory asthma phenotype population and baseline eosinophils >=0.3 Giga/L population - Study EFC14153



FeNO: fractional exhaled nitric oxide; FEV_1: forced expiratory volume in one second.
Type 2 inflammatory asthma phenotype population is defined as the randomized patients with baseline blood eosinophils >= 0.15 Giga/L or baseline FeNO >= 20 ppb.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/eff_fev1pp_chg_pre_wgt_t2e3_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_fev1pp_chg_pre_wgt_t2e3_g_i.rtf (30NOV2020 - 9:09)

適応症間の用法・用量を簡素化するため、申請用法・用量の体重の区切りは EFC14153 試験で用いた区切りから僅かながら変更し、AD に対する承認用法・用量と一致させた。小児 AD 患者集団に対する承認用法・用量と一致するように、体重の区切りを EFC14153 試験で用いた 16 kg 以上 30 kg 以下から 15 kg 以上 30 kg 未満に僅かながら変更した。これは PK シミュレーション結果によって支持されており、用法・用量の体重の区切りを変更しても、EFC14153 試験で用いた区切りと比較して $C_{trough,ss}$ に意味のある差はないことが示されている（Module 2.7.2 [3.4.1.1 項]）。体重の区切りの僅かな変更が有効性又は安全性に影響を及ぼすことは予測されない。

6.1.2　6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者におけるデュピルマブ 300 mg q4w の用法・用量

EFC14153 試験ではデュピルマブの q2w の用法のみを評価したが、300 mg q4w の用法・用量は投与頻度が少なく、用法・用量を簡素化でき得るもう一つの用法・用量として推奨する。体重が 15 kg 以上 60 kg 未満の小児に対する 300 mg q4w 投与は、これまでに 6 歳以上 12 歳未満の小児 AD 患者を対

象に評価されており、許容可能な安全性プロファイルを示すことが確認され、AD に対する承認用法・用量に含まれている。体重が 15 kg 以上 60 kg 未満の 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者に対する 300 mg q4w の使用は以下のデータ及び解析によって支持され、その詳細を Module 2.7.2 [3.4.1.2 項]に記載した。

- 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者集団において、体重が 15 kg 以上 60 kg 未満の小児に対するデュピルマブ 300 mg q4w 投与時の Pop PK モデルに基づく推定曝露量及び E-R モデルに基づいて予測した有効性を、第 3 相試験で評価した 100 mg q2w 及び 200 mg q2w 投与時に観察された実測曝露量及び有効性と比較した。
- 年齢層全体（6 歳以上 12 歳未満の小児及び成人・思春期）にわたる喘息患者集団において、体重が 15 kg 以上 60 kg 未満の 6 歳以上 12 歳未満の小児におけるデュピルマブ 300 mg q4w 投与時の Pop PK モデルに基づく推定曝露量を、成人及び思春期の喘息患者における海外での承認用法・用量（200 mg q2w 及び 300 mg q2w）で観察された実測曝露量及び有効性、並びに成人喘息患者を対象に評価した最高用法・用量（300 mg qw）の最高曝露量と比較した。この比較は、成人喘息患者集団及び小児喘息患者集団で、年齢層全体にわたる疾患の類似性、体重の違いを考慮した場合の PK の類似性及び重要な有効性評価項目に関する E-R 関係の類似性を考慮すると適切である。
- 疾患集団全体（喘息及び AD）で、体重が 15 kg 以上 60 kg 未満の小児喘息患者に対するデュピルマブ 300 mg q4w 投与時の Pop PK モデルに基づく推定曝露量（$C_{trough,ss}$ 及び $C_{max,ss}$）を、対応する体重区分の小児 AD 患者集団に対して同じ用法・用量で達成された実測曝露量及び成人 AD 患者で評価した最高用法・用量（300 mg qw）で達成された曝露量と比較した。
- 申請用法・用量を支持する追加のデータ（6.1.2.2 項）
  - LTS14424 試験 main study においてデュピルマブ 300 mg q4w を投与された被験者は 18 名で、累積曝露期間 10.8 人年の有効性データが得られた。これらの被験者で重度喘息増悪は認められず、気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合及び FEV_1 の測定値の推移は、治験薬投与期間中の他の用法・用量で認められた結果と同様であった。
  - LTS14424 試験 main study でデュピルマブ 300 mg q4w を投与された被験者の安全性データ及び AD に対する臨床開発プログラムでデュピルマブ 300 mg q4w を投与された被験者の補足的な安全性データを提示する。これらは 300 mg q4w の申請用法・用量の許容可能なプロファイルを支持するデータである。このデータの使用は、疾患間のデュピルマブの PK の類似性及び一般的に年齢特有の安全性の懸念はないことを考慮すると適切である。

モデルにより予測された曝露量及び有効性を、デュピルマブを投与された様々な集団で確立された有効性と比較した結果、C_{trough} の予測値は有効な曝露量の範囲内にあり、C_{max} の予測値は許容可能な安全性プロファイルを示す曝露量の範囲と重なっていることが示された（6.1.2.1 項）。

6.1.2.1 デュピルマブ 300 mg q4w 投与が有効かつ安全な曝露量と重なることを示す薬物動態モデル

Pop PK モデル（POH0766）を用いて、体重が 15 kg 以上 60 kg 未満の 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者にデュピルマブ 300 mg q4w を投与したときのデュピルマブの濃度－時間プロファイルを予測した。定常状態の血清中デュピルマブ曝露量の 90%予測区間（5 パーセンタイル値と 95 パーセンタイル値の間の区間）で示される中心傾向及び変動を評価した用法・用量／集団間の曝露量の比較の結果を以下に記載し、表 21 に要約した。

同程度の曝露量が示された 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者における用法・用量間の比較：

体重が 15 kg 以上 30 kg 未満の小児喘息患者にデュピルマブ 300 mg q4w を投与したときの $C_{trough,ss}$ の分布は体重が 30 kg 超の小児喘息患者に 200 mg q2w を投与したときの分布と同様であり（$C_{trough,ss}$ の平均値は 9%高値）、体重が 30 kg 以上 60 kg 未満の小児喘息患者に 300 mg q4w を投与したときの $C_{trough,ss}$ の分布は体重が 30 kg 以下の小児喘息患者に 100 mg q2w を投与したときの分布と同様であった（$C_{trough,ss}$ の平均値は 21%低値）（図 28）。

体重が 15 kg 以上 30 kg 未満の小児喘息患者にデュピルマブ 300 mg q4w を投与したときの $C_{max,ss}$ の分布は、体重が 30 kg 超の小児喘息患者に 200 mg q2w を投与したときの分布よりも高かった（$C_{max,ss}$ の平均値は 49%高値）。同様に、体重が 30 kg 以上 60 kg 未満の小児喘息患者に 300 mg q4w を投与したときの $C_{max,ss}$ の分布は、体重が 30 kg 以下の小児喘息患者に 100 mg q2w を投与したときの分布よりも高かった（$C_{max,ss}$ の平均値は 32%高値）（図 29）。

同程度の曝露量が示された喘息患者における年齢層別の用法・用量間の比較：

体重が 30 kg 以上 60 kg 未満の小児喘息患者にデュピルマブ 300 mg q4w を投与したときの $C_{trough,ss}$ の平均値（48.0 mg/L）は、思春期の喘息患者に 200 mg q2w を投与したときの実測 $C_{trough,ss}$（50.7 mg/L）と同程度であった。体重が 15 kg 以上 30 kg 未満の小児喘息患者に 300 mg q4w を投与したときの $C_{trough,ss}$ の平均値（98.7 mg/L）は、成人及び思春期の喘息患者に 300 mg q2w を投与したときの実測 $C_{trough,ss}$（成人：69.1 mg/L、思春期：113 mg/L）の範囲内であった（図 28）。

体重が 30 kg 以上 60 kg 未満の小児喘息患者にデュピルマブ 300 mg q4w を投与したときの $C_{max,ss}$ の平均値（102 mg/L）は、成人喘息患者に 300 mg qw を投与したときの実測 $C_{max,ss}$（171 mg/L）よりも 40%低かった。体重が 15 kg 以上 30 kg 未満の小児喘息患者に 300 mg q4w を投与したときの $C_{max,ss}$ の平均値（170 mg/L）は、成人喘息患者に 300 mg qw を投与したときの実測 $C_{max,ss}$（171 mg/L）と同程度であった。なお、300 mg qw の用法・用量はデュピルマブについて評価した最高用法・用量である。（図 29）。

また、体重が 30 kg 以上 60 kg 未満の小児喘息患者にデュピルマブ 300 mg q4w を投与したときの $C_{trough,ss}$ 分布の下限値（5 パーセンタイル値）は、成人喘息患者に 200 mg q2w を投与したときの $C_{trough,ss}$ の分布の下限値を上回った。体重が 15 kg 以上 30 kg 未満の小児喘息患者に 300 mg q4w を投与したときの

$C_{max,ss}$ の分布の上限値（95 パーセンタイル値）は、成人喘息患者に 300 mg qw を投与したときの $C_{max,ss}$ の分布の上限値と同程度であった。

表 21 - Model-predicted and observed steady state exposure in serum of dupilumab in children 6 to <12 years of age, and adults and adolescents with asthma

Population	Study identifier	Dose	Median body weight (kg)	Predicted/Simulated $C_{max,ss}$ (mg/L)			Observed/Simulated $C_{trough,ss}$ (mg/L)		
				N	Mean (SD)	P5-P95	N	Mean (SD)	P5-P95
Adults[a]	ACT11457	300 mg qw	86.8[c]	2000[c]	171 (63.5)[c]	82.2-287[d]	45[c]	173 (75.6)[c]	65.6-291
	EFC13579	300 mg q2w	77.0	696	89.1 (34.0)	34.0-151	669	69.1 (37.0)	16.6-140
		200 mg q2w	78.0	694	50.5 (22.0)	19.3-88.1	673	36.6 (22.4)	6.9-76.9
Adolescents[a]	EFC13579	300 mg q2w	55.0	32	139 (58.6)	61.4-237	33	113 (58.8)	32.1-206
		200 mg q2w	55.5	33	68.9 (28.6)	30.9-129	32	50.7 (25.6)	22.2-93.7
Children 6 to <12 years of age[a]	EFC14153	200 mg q2w (>30 kg)	38.8	167	114 (38.4)	52.6-172	158	90.4 (40.3)	30.5-151
		100 mg q2w (≤30 kg)	25.5	89	77.5 (26.7)	33.2-119	84	60.5 (26.5)	20.4-112
Children 6 to <12 years of age[b]	-	300 mg q4w (≥30 kg to <60 kg)	38.7	655	102 (35.5)	52.8-161	655	48.0 (26.5)	14.6-96.4
		300 mg q4w (≥15 kg to <30 kg)	24.6	546	170 (50.0)	99.7-264	546	98.7 (41.0)	41.9-177

$C_{max,ss}$: maximum concentration at steady state; $C_{trough,ss}$: trough concentration at steady state; N: number of patients; NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey; P5: 5th percentile; P95: 95th percentile; Pop PK: population pharmacokinetic(s); q2w: every 2 weeks; q4w: every 4 weeks; qw: once weekly; SD: standard deviation.

a $C_{max.ss}$ generated from Pop PK model predicted individual post hoc parameters using bayesian approach

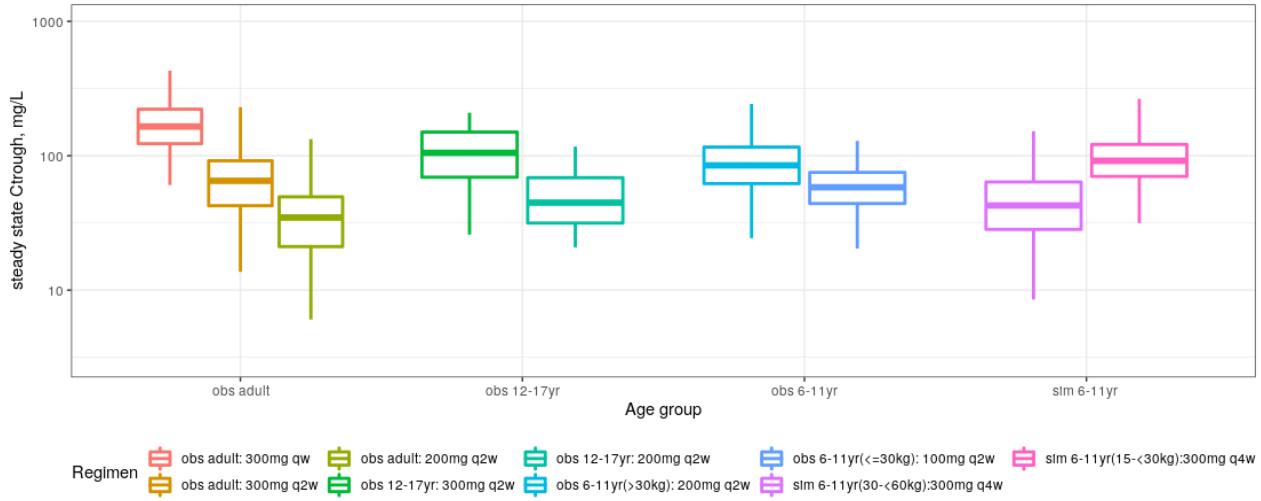
b Exposure ($C_{trough,ss}$ and $C_{max.ss}$) simulated based on Pop PK model for 300 mg q4w using virtual pediatric population from NHANES.

c $C_{max.ss}$ and $C_{trough,ss}$ were similar due to the minimum difference between peak and trough level for 300 mg qw and the small difference of $C_{max.ss}$ and $C_{trough,ss}$ was within the predicted error by the Pop PK model. Observed $C_{trough,ss}$ at 300 mg qw was summarized based on adult patients (N = 45) from study ACT11457 with median body weight of 86.8 kg. $C_{max.ss}$ at 300 mg qw was simulated using asthma adult patient population (N = 2000) with median weight of 77.0 kg.

d Exposure ($C_{max.ss}$) of 300 mg q4w in adults with AD, P5-P95: 108-372 mg/L (5.3.3.5 Study R668-PM-19142-SR-01V1, previously submitted in the marketing application for children with AD)

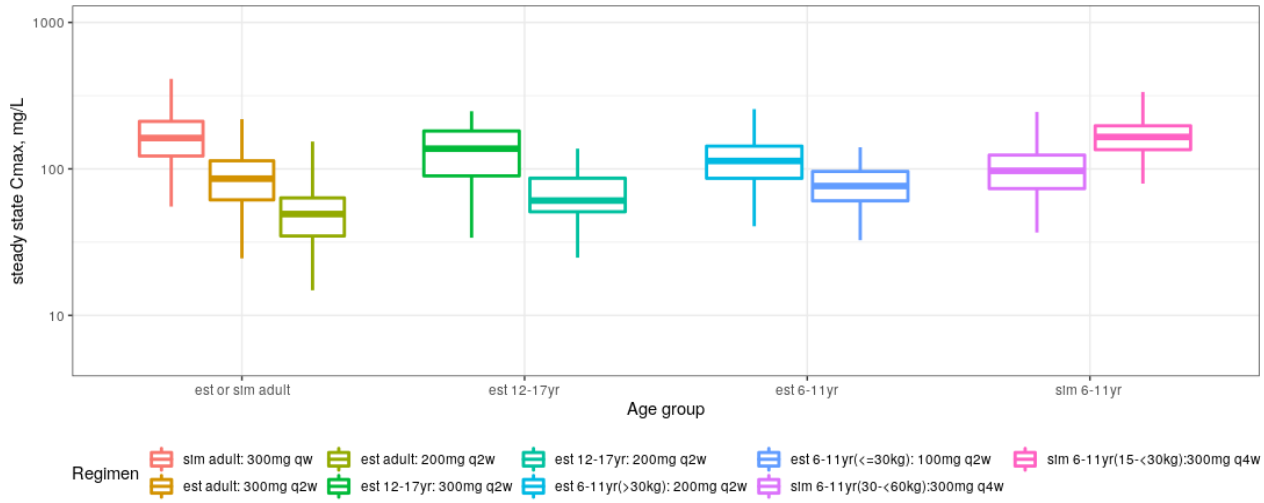
Sources: 5.3.3.5 Study POH0766 of the current submission and 5.3.3.5 Study POH0530, previously submitted in the marketing application for adults and adolescents asthma

図 28 - Box-plot of dupilumab C_{trough} at steady state by age, treatment and body weight groups in children 6 to <12 years of age, adults and adolescents with asthma



C_{trough}: trough concentration; $C_{trough,ss}$: trough concentration at steady state; IQR: interquartile range; NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey; obs: observed; Pop PK: population pharmacokinetic(s); q2w: every 2 weeks; q4w: every 4 weeks; qw; once weekly; sim: simulated based on virtual pediatric population from NHANES; yr: years.
Exposure ($C_{trough,ss}$) simulated based on Pop PK model for 300 mg q4w, Observed $C_{trough,ss}$ for all other regimens.
The boxplot was generated with the whiskers of maximum 1.5 IQR. From above the upper quartile (75%), a distance of 1.5 times the IQR is measured out and a whisker is drawn up to the largest observed point from the dataset that falls within this distance. Similarly, a distance of 1.5 times the IQR is measured out below the lower quartile (25%) and a whisker is drawn up to the lower observed point from the dataset that falls within this distance.
Sources: 5.3.3.5 Study POH0766 of the current submission and 5.3.3.5 Study POH0530, previously submitted in the marketing application for adults and adolescents with asthma

図 29 - Box-plot of dupilumab C_{max} at steady state by age, treatment and body weight groups in children 6 to <12 years of age, adults and adolescents with asthma



C_{max}: maximum concentration; $C_{max.ss}$: maximum concentration at steady state; est: estimated using empirical bayesian approach in post assessment; IQR: interquartile range; NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey; Pop PK: population pharmacokinetic(s); q2w: every 2 weeks; q4w: every 4 weeks; qw; once weekly; sim: simulated based on asthma patient population from POH0530 or virtual pediatric population from NHANES; yr: years.
Exposure ($C_{max.ss}$) simulated based on Pop PK model for 300 mg q4w, $C_{max.ss}$ generated from Pop PK model predicted individual post hoc parameters for all other regimens.
The boxplot was generated with the whiskers of maximum 1.5 IQR. From above the upper quartile (75%), a distance of 1.5 times the IQR is measured out and a whisker is drawn up to the largest observed point from the dataset that falls within this distance. Similarly, a distance of 1.5 times the IQR is measured out below the lower quartile (25%) and a whisker is drawn up to the lower observed point from the dataset that falls within this distance.
Sources: 5.3.3.5 Study POH0766 of the current submission and 5.3.3.5 Study POH0530, previously submitted in the marketing application for adults and adolescents with asthma

同程度の曝露量が示された年齢層及び疾患集団全体での小児における用法・用量間の比較：

6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者にデュピルマブ 100 mg q2w 及び 200 mg q2w を投与したときの実測 $C_{trough,ss}$ の平均値を、6 歳以上 12 歳未満の小児 AD 患者に対応する用法・用量でデュピルマブを投与したときの値と比較した。

体重が 15 kg 以上 30 kg 未満の小児喘息患者にデュピルマブ 300 mg q4w を投与したときの $C_{max,ss}$ の平均値は、体重が 15 kg 以上 30 kg 未満の小児 AD 患者に 300 mg q4w を投与したときの $C_{max,ss}$ の平均値を下回り、成人 AD 患者に 300 mg qw を投与したときの $C_{max,ss}$ の平均値も超えなかった。

また、体重が 15 kg 以上 30 kg 未満の小児喘息患者にデュピルマブ 300 mg q4w を投与したときの $C_{max,ss}$ の分布の上限値（95 パーセンタイル値）は、体重が 15 kg 以上 30 kg 未満の小児 AD 患者に 300 mg q4w を投与したときの上限値を下回り、成人 AD 患者に 300 mg qw を投与したときの上限値も超えなかった（Module 2.7.2 [3.4.1.2.1 項]）。

6.1.2.2 デュピルマブ 100 mg/200 mg q2w 投与と 300 mg q4w 投与で同程度の有効性反応が予測された PK/PD 解析

6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者では、重要な有効性評価項目（気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量及び重度喘息増悪の年間発生率）の PK/PD 解析により、100 mg q2w 及び 200 mg q2w 投与で観察されたデュピルマブ濃度の範囲内で投与効果の E-R 曲線はプラトー付近に達することが示された。体重が 15 kg 以上 30 kg 未満の小児喘息患者にデュピルマブ 300 mg q4w を投与したときの $C_{trough,ss}$ の分布は体重が 30 kg 超の小児喘息患者に 200 mg q2w を投与したときの分布と同様であり、体重が 30 kg 以上 60 kg 未満の小児喘息患者に 300 mg q4w を投与したときの $C_{trough,ss}$ 分布は体重が 30 kg 以下の小児喘息患者に 100 mg q2w を投与したときの分布と同様であったことを踏まえると、6 歳以上 12 歳未満の小児における体重区分全体において、300 mg q4w 投与の有効性反応は 100 mg q2w 及び 200 mg q2w 投与と同程度であることが予測された。E-R モデルに基づく PK/PD シミュレーションでは、300 mg q4w を投与したときの気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量は、体重が 15 kg 以上 30 kg 未満の患者で 4.05%、体重が 30 kg 以上 60 kg 未満の患者で 4.07%と予測され（Week 12 における C_{trough} の中央値はそれぞれ 72.7 mg/L 及び 39.6 mg/L）、重度喘息増悪の年間発生率の予測された相対リスクはそれぞれ 51.0%及び 53.5%であ

った（$C_{average}$の中央値はそれぞれ 110 mg/L 及び 63.6 mg/L）。300 mg q4w 投与で予測された有効性反応は、100 mg q2w 及び 200 mg q2w 投与で観察されたものと同程度であった（Module 2.7.2 [3.4.1.2.2 項]）。

また、体重が 60 kg 以上の 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者にデュピルマブ 300 mg q4w を投与したときのデュピルマブの曝露量を予測した。体重が 60 kg 以上の 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者の小規模な部分集団（約 5%）では、$C_{trough,ss}$の平均値は DRI12544 試験でデュピルマブ 300 mg q4w を投与された成人喘息患者の実測 $C_{trough,ss}$の平均値と同程度であり、200 mg q2w を投与された成人喘息患者で達成された曝露量（望ましい有効曝露量）よりも低かった。なお、300 mg q4w の用法・用量における体重区分の上限（60 kg 未満）は、小児 AD 患者集団に対する承認用法・用量と一致するように設定されている。

6.1.2.3 LTS14424 試験 main study で得られたデュピルマブ 300 mg q4w 投与の安全性及び有効性に関する補足的なデータ

LTS14424 試験 main study では、デュピルマブ 300 mg q4w を投与された 18 名のうち、5 名（デュピルマブ／デュピルマブ群：4 名、プラセボ／デュピルマブ群：1 名）に TEAE が認められた（Module 5.3.5.2 LTS14424 main study Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.7.1.2]）。いずれの TEAE も非重篤であったが、デュピルマブ／デュピルマブ群の 1 名に 1 件の治験薬投与中止に至った AESI（PT：回虫症）が認められ、当該事象は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。曝露期間の平均値（SD）である 218.9（108.6）日（又は累積曝露期間である 10.8 人年）の期間中に喘息増悪は認められず（Module 5.3.5.2 LTS14424 main study Appendix 16.2.5 [16.2.5.1.7.1]）、各評価時点にわたって個々の被験者の FEV_1の予測値に対する割合は一定であった（Module 5.3.5.2 LTS14424 main study Appendix 16.2.6 [16.2.6.8.5]、[16.2.6.8.6]）。

6.1.2.4 6 歳以上 12 歳未満の小児アトピー性皮膚炎患者に対するデュピルマブ 300 mg q4w 投与の安全性に関する補足的情報

300 mg q4w の用法・用量は、米国、EU 及び日本において 6 歳以上 12 歳未満の小児 AD 患者に対する用法・用量の一つとして承認されている。

R668-AD-1652 試験（6 歳以上 12 歳未満の重症 AD 患者を対象とした外用ステロイド薬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）では、外用ステロイド薬併用下でデュピルマブ 300 mg q4w 又は 100 mg / 200 mg q2w を最長 16 週間皮下投与した。R668-AD-1652 試験では、デュピルマブ＋外用ステロイド薬のいずれの投与群でも、6 歳以上 12 歳未満の小児 AD 患者におけるデュピルマブの忍容性は良好であり、安全性プロファイルはデュピルマブに対して既承認の成人患者におけるプロファイルと同様であった（小児 AD 承認申請資料の Module 5.3.5.1 R668-AD-1652）。

R668-AD-1434 試験（OLE 試験）では、デュピルマブ 300 mg q4w を 52 週以上投与された 6 歳以上 12 歳未満の小児 AD 患者は 111 名であり、このうち 55 名は喘息の合併症を有していた。これらの追加データは、6 歳以上 12 歳未満の小児 AD 患者における 300 mg q4w 投与を含む Week 52 までのデュピ

ルマブの長期安全性プロファイルが、R668-AD-1652 試験で Week 16 に観察された安全性プロファイルと同様であり、6 歳以上 12 歳未満の小児 AD 患者で観察されたデュピルマブの長期安全性プロファイルが成人及び思春期の AD 患者で観察されたプロファイルと一致しているという結論を更に支持するものである。

6.2 日本での 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者における申請用法・用量の設定根拠

これまでに実施したデュピルマブの臨床試験（喘息患者を対象とした試験を含む）において、体重の違いを考慮した場合、日本人と日本人以外の成人患者、日本人と日本人以外の小児 AD 患者で PK プロファイルに意味のある違いは認められなかったため、日本人と日本人以外の小児喘息患者でもデュピルマブの PK プロファイルは同様であると考えられた。このため、LTS14424 試験 Japan substudy では、LTS14424 試験 main study と同様の用法・用量を用いることとし、体重が 15 kg 以上 30 kg 以下の小児に対してはデュピルマブ 100 mg q2w 及び 300 mg q4w、体重が 30 kg 超の小児に対してはデュピルマブ 200 mg q2w を検討した。

LTS14424 試験 Japan substudy で 6 歳以上 12 歳未満の日本人小児喘息患者にデュピルマブ 200 mg q2w 及び 300 mg q4w を投与したときの実測 $C_{trough,ss}$ の平均値は、それぞれ 98.3 mg/L 及び 55.2 mg/L であった。これらは EFC13579 試験で成人及び思春期の日本人喘息患者に 200 mg q2w 及び 300 mg q2w を投与したときのデュピルマブ濃度の範囲内であった。EFC14153 試験（日本人以外の集団）及び LTS14424 試験 Japan substudy で観察されたデュピルマブの濃度－時間プロファイルは、同一用法・用量（100 mg q2w 及び 200 mg q2w）内で同様であった。さらに、LTS14424 試験 Japan substudy でデュピルマブ 300 mg q4w を投与された 3 名の実測 $C_{trough,ss}$ は、Pop PK モデル（POH0766）を用いて予測された体重が 15 kg 以上 30 kg 未満の小児に 300 mg q4w を投与したときの $C_{trough,ss}$ の分布の 90%予測区間内にあった（表 21）。LTS14424 試験 Japan substudy では、全体集団において FeNO は顕著に低下した。また、EFC14153 試験での結果と同様に、血清中総 IgE は治験薬投与期間を通して徐々に低下した。

6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者における個々の気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合の反応（Week 12 におけるベースラインからの変化量）と対応する Week 12 における実測 C_{trough} の関係については、LTS14424 試験 Japan substudy の日本人小児喘息患者における C_{trough} に対応する気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合の反応は、EFC14153 試験の日本人以外の小児喘息患者における反応の分布の範囲内にあった。このことより、曝露－気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合の反応の関係は、日本人集団と日本人以外の集団で同様であることが示唆された。

LTS14424 試験 Japan substudy において、6 歳以上 12 歳未満の日本人小児喘息患者は、EFC14153 試験と同様の PK プロファイル、PD バイオマーカー反応（FeNO 及び血清中総 IgE）及び PK/PD 関係（気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合）を示した。このことより、6 歳以上 12 歳未満の日本人小児喘息患者に対する申請用法・用量を裏付けるために日本人以外の患者のデータを使用できることが支持された。

LTS14424 試験 Japan substudy では、デュピルマブ 200 mg q2w 及び 300 mg q4w 投与により、コントロール不良の喘息を有する 6 歳以上 12 歳未満の日本人小児患者において重度喘息増悪の年間発生率の顕著な低下、並びに肺機能及び喘息コントロール（ACQ-7-IA）の改善が示された（Module 2.7.3 [2.3.3 項]）。LTS14424 試験 Japan substudy では、コントロール不良の喘息を有する 6 歳以上 12 歳未満の日本人小児患者におけるデュピルマブ 200 mg q2w 及び 300 mg q4w 投与の忍容性は良好であり、許容可能な安全性プロファイルが示された（Module [2.7.4]）。これは EFC14153 試験での結果とおおむね同様であった。

6.2.1 喘息の合併症を有する日本人小児アトピー性皮膚炎患者から得られた補足的な安全性情報

EFC16823 試験では、合計 62 名の日本人小児 AD 患者がランダム化され、治験薬を投与された（デュピルマブ群：30 名、プラセボ群：32 名）。このうち、20 名（デュピルマブ群：11 名、プラセボ群：9 名）は喘息の合併症を有していた。全ての患者がランダム化治験薬投与期間又は OLE 期間にデュピルマブの投与を受けた。喘息の合併症を有していた 20 名の年齢の範囲は 4～16 歳（デュピルマブ群：5～16 歳、プラセボ群：4～16 歳）であった。喘息の合併症を有していた 20 名におけるデュピルマブの用法・用量は、4 名（体重 15 kg 以上 30 kg 未満）が 300 mg q4w、13 名（体重 30 kg 以上 60 kg 未満）が 200 mg q2w、3 名（体重 60 kg 以上）が 300 mg q2w であった。

デュピルマブ投与期間中の TEAE の発現割合は 95.0%（19/20 名）であった。治験薬投与下で発現した SAE（PT：末端回腸炎及び熱性痙攣）が 2 名、治験薬投与下で発現した AESI（PT：アナフィラキシー様反応）が 1 名に認められた。これらの事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。デュピルマブ投与期間中に死亡又は治験薬投与中止に至った TEAE は認められなかった。

喘息の合併症を有していた小児 AD 患者 20 名では、AD 及び喘息の適応症で特定されたもの以外に新たな安全性所見は認められなかった（Module 2.7.4 [3.3.4 項]）。

6.3 結論

日本での 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者に対するデュピルマブ皮下投与の申請用法・用量は以下のとおりである。

- 体重が 15 kg 以上 30 kg 未満の小児：300 mg q4w
- 体重が 30 kg 以上の小児：200 mg q2w

LTS14424 試験 Japan substudy では、デュピルマブ 200 mg q2w 及び 300 mg q4w 投与により、6 歳以上 12 歳未満の日本人小児喘息患者において有益な投与効果及び許容可能な安全性プロファイルが示された。LTS14424 試験 Japan substudy において、6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者は、EFC14153 試験と同様の PK プロファイル、PD バイオマーカー反応（FeNO 及び血清中総 IgE）及び PK/PD 関係（気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合）を示した。このことより、6 歳以上 12 歳未満の日

本人小児喘息患者に対する申請用法・用量を裏付けるために日本人以外の患者のデータを使用できることが支持された。

海外では、デュピルマブ 300 mg q4w の用法・用量は、6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者及び成人・思春期の喘息患者における PK 及び PK/PD の解析及びシミュレーション、EFC14153 試験及び LTS14424 試験 main study で得られた有効性及び安全性のデータ（LTS14424 試験 main study でデュピルマブ 300 mg q4w を投与された被験者の有効性及び安全性の記述的なデータを含む）並びに第 3 相試験である R688-AD-1652 試験及び R688-AD-1434 試験の 6 歳以上 12 歳未満の小児 AD 患者で得られた補足的な安全性及び PK のデータによって支持されている。また、体重が 15 kg 以上 30 kg 未満の小児に対する 300 mg q4w 投与を含むデュピルマブの安全性は、第 3 相 EFC16823 試験で喘息の合併症を有していた 6 歳以上 12 歳未満の日本人小児 AD 患者において確認された。300 mg q4w の用法・用量は、投与頻度の低減により患者の負担を軽減するとともに、同じ年齢層／体重区分の AD 患者に対する投与量との一貫性を向上させる。これは、喘息と AD を合併する患者の割合が高いため、適切であると考える。

以上より、体重が 15 kg 以上 30 kg 未満の小児に対するデュピルマブ 300 mg q4w 投与により、体重が 30 kg 以上の小児に対する 200 mg q2w 投与と同様のベネフィット／リスク比を達成している。また、日本での 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者に対する用法・用量により、海外の用法・用量と同様のベネフィット・リスクプロファイルを示すことが期待されることから、上記の用法・用量とした。

7　ベネフィットとリスクに関する結論

7.1　治療の背景

7.1.1　疾患又は症状

喘息は小児期によくみられる慢性疾患である。中等症から重症の小児喘息患者は、咳、喘鳴又は息切れなどの症状を日常的に経験している。これらの小児では、SCS による治療を必要とする頻回の喘息増悪など疾病負荷が高く、入院又は救急外来受診が必要となったり、生命が脅かされる可能性がある。喘息の長期的な影響には、COPD と一致する固定性の気流閉塞の早期発症を含む進行性の肺機能障害が含まれる(18)。

喘息は複雑な疾患であることが認識されているが、2 型炎症は小児及び成人における喘息の最も一般的な要因の一つである。2 型炎症は主要なサイトカインである IL-4、IL-5 及び IL-13 の活性化を特徴とし、T 細胞、肥満細胞、好塩基球、好酸球及び IgE 産生形質細胞を含む炎症細胞の活性化及び増殖を引き起こす。これらの炎症過程の下流効果により、気道炎症、呼吸器疾患の増悪及び FEV_1 の変化量で評価される断続的な気流閉塞が引き起こされる。

現行の治療ガイドラインでは、適切な標的治療にふさわしい患者の特定を目的として、治療可能な特性を確認するためのバイオマーカーに基づく治療法が推奨されている。臨床診療で用いるため、治療ガイドラインでは 2 型炎症を特定できる複数のバイオマーカーの使用が推奨されている。最もよく用いられる 2 つのバイオマーカーは、血中好酸球数及び気道炎症のバイオマーカーである FeNO である。これらのバイオマーカーは、2 型炎症過程の様々な分岐に沿った活性を反映する。したがって、喘息患者における 2 型炎症の存在を特定して治療方針を決定させるため、これらのバイオマーカーのうち、いずれか一つ又は両方を用いることができる。

喘息に関する詳細は 1.2.1 項に記載した。

7.1.2　現行の治療

現行の治療ガイドラインでは、治療の副作用を最小限に抑えながら症状の軽減及び全体的な喘息増悪リスクの低下を目的とした段階的治療法が推奨されている(14)。ICS は主要な長期管理薬であり、症状の頻度及び重症度が高い患者には高用量 ICS が用いられる。中等症から重症の小児喘息患者に対して、治療ガイドラインでは中用量 ICS 及び 2 剤目の長期管理薬による併用療法が推奨されている。高用量 ICS を用いることも可能であるが、ICS を中用量から高用量に増量することによる臨床的ベネフィットの付加価値を支持するデータはほとんどなく、特に小児では副作用のリスクが高まる可能性がある。これらの副作用には、線形成長の遅延、並びに骨密度及び視床下部－下垂体－副腎系への悪影響が含まれる。

OCS を含む SCS は、最も強力な標準治療を受けても症状が持続する小児、又は呼吸器疾患の増悪が発生した場合の短期間の使用に限って用いられる。SCS は喘息増悪の減少及び症状の改善に効果的であるが、特に小児集団では成長、副腎系及び気分変化／睡眠障害への影響を含む許容できない長期毒性と関連している。

肺機能が低下した小児喘息患者又は標準治療を受けても喘息増悪が持続する小児喘息患者に対する治療選択肢は限られている。日本では、6 歳以上の小児喘息患者に対して抗 IgE 抗体薬及び抗 IL-5 抗体薬が承認されているが、小児集団におけるプラセボ対照の有効性及び安全性のデータは限られており、成人集団における結果の部分的な外挿に基づいている。特に、6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者における抗 IL-5 抗体薬による治療の有効性を評価するランダム化プラセボ対照臨床試験は実施されておらず、また抗 IgE 抗体薬による治療では肺機能の改善を一貫して持続させる効果は示されていない(98)(99)。抗 IL-5 抗体薬であるメポリズマブ(100)(101)は、小児集団での有効性及び安全性のデータが限られていたため、成人集団における結果の部分的な外挿に基づき、既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の喘息及び好酸球性フェノタイプを有する 6 歳以上 12 歳未満の患者を対象に承認されている。このため、これらの治療法に対するバイオマーカーの基準を満たさない中等症から重症の小児喘息患者が依然として存在している。なお、抗 IgE 抗体薬及び抗 IL-5 抗体薬のいずれにおいても、小児集団において肺機能の改善を持続させる効果は示されていない。

したがって、標準治療を受けてもコントロール不良の難治の喘息患者に対しては、喘息増悪を減少させ､肺機能を改善する安全で効果的な治療法に対するアンメットニーズが依然として存在している。

現在の治療法の詳細は 1.2.2 項に記載した。

7.2　ベネフィット

デュピルマブの小児喘息に対する臨床開発プログラムは、好酸球性フェノタイプ又は FeNO 高値を特徴とする 2 型炎症を伴う中等症から重症の喘息を有する 6 歳以上 12 歳未満の小児患者における有効性を確認する目的で設計した。探索的目的は、EFC13579 試験の結果を検証し、小児及び成人・思春期の集団において血中好酸球数又は FeNO のいずれか一つがデュピルマブに反応する患者を選択するための適切な予測バイオマーカーであることの確認であった。

デュピルマブの臨床的ベネフィットに対するエビデンスは、2 型炎症性喘息のエビデンスを示すコントロール不良の中等症から重症の喘息を有する 6 歳以上 12 歳未満の小児患者における喘息増悪の減少及び肺機能の改善に対するデュピルマブの有効性を確立する頑健なデータによって得られた。デュピルマブは、6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者を対象としたランダム化プラセボ対照試験で肺機能の改善を示した。LTS14424 試験 Japan substudy の結果から、日本人小児喘息患者においても同様の傾向が確認された。

臨床試験の試験対象集団はデュピルマブ投与の対象となる集団を代表するもので、2 型炎症性疾患を合併しており、ベースラインの疾患重症度が高かった。本申請の対象となる標準治療を受けてもコントロール不良の状態が持続する好酸球性フェノタイプ及び FeNO 高値、又はいずれか一方を特徴と

する 2 型炎症を伴う中等症から重症の小児喘息患者においても、試験対象集団で認められたものと同様の臨床的有効性が期待される。

EFC14153 試験では、デュピルマブは 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者において喘息増悪の顕著な減少、並びに肺機能及び喘息コントロールの迅速かつ持続的な改善をもたらした。これらの結果は、2 つの主要有効性解析対象集団（2 型炎症性喘息フェノタイプ集団及びベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団）、その他の事前に規定した多重性を調整した集団（2 型炎症バイオマーカーで特定した追加の集団:ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上の集団及びベースラインの FeNO が 20 ppb 以上の集団）及び ITT 集団で認められた。これらの変化は投与開始後早期に認められ、デュピルマブ群では投与開始後 2 週以内に肺機能が改善し、投与開始後 4 週以内に重度喘息増悪の累積発生件数の明確な差が示された。これらの結果の頑健性は、結果を支持する複数の感度分析で確認された。

デュピルマブにより 2 型炎症性喘息を有する小児患者集団で喘息増悪が減少した。プラセボに対する相対リスク減少は、2 型炎症性喘息フェノタイプ集団で 59.3%、ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団で 64.7%であった。多重性を調整した集団（2 型炎症バイオマーカーで特定した追加の集団）及び ITT 集団全体でも同様の結果が認められた。一方、ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 未満の集団及びベースラインの FeNO が 20 ppb 未満の集団では、喘息増悪の減少は最小限であった。主要有効性解析対象集団のデュピルマブを投与された患者のほとんどにおいて、52 週間にわたって喘息増悪が認められなかった（2 型炎症性喘息フェノタイプ集団及びベースラインの血中好酸球が 0.3 Giga/L 以上の集団における喘息増悪が認められなかった被験者の割合は、デュピルマブ群でそれぞれ 77.1%及び 78.9%、プラセボ群でそれぞれ 59.6%及び 58.3%）。

喘息増悪の減少に対する効果と一致して、デュピルマブはプラセボと比較して SCS への曝露を減少させた。これには、多重性を調整した SCS 使用の年間回数がプラセボと比較して 2 型炎症性喘息フェノタイプ集団で 59.3%、ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団で 66.0%減少した結果が含まれる。小児集団では、線形成長の遅延及び副腎系への影響を含む SCS の有害な作用は生涯にわたって影響を及ぼす可能性があるため、SCS への曝露の減少は、特に小児集団では臨床的に意義がある。

第 3 相試験では、デュピルマブ投与により中等症から重症の喘息を有する 6 歳以上 12 歳未満の小児患者における肺機能が改善した。成長期の小児において肺機能への影響は特に重要であり、コントロール不良の喘息により肺の成長及び発達の重要な側面が妨げられる可能性がある。これらの小児では、肺機能が徐々に低下し、若年期に COPD と診断される固定性の閉塞性肺疾患を発症する可能性がある。デュピルマブは、肺機能を迅速かつ持続的に改善させた。気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合の改善におけるプラセボとの差は Week 2 と早期に認められ、Week 52 の投与終了時まで持続した。2 型炎症性喘息フェノタイプ集団及びベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団では、気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量の最小二乗平均の差は、プラセボと比較して Week 12 でそれぞれ 5.21%及び 5.32%改善し、Week 52 でそれぞれ 7.79%及び 8.35%改善した。Week 12 における FEV_1 の測定値のベースラインからの変化量の最小二乗平均のプラ

セボとの差は、いずれの集団でも 0.10 L であった。同様の傾向は多重性を調整した全ての集団で認められた。

肺機能に対する良好なベネフィットは、複数の更なるスパイロメトリー測定の結果でも示された。プラセボと比較して $FEF_{25-75\%}$のベースラインからの変化量で評価した小気道疾患の迅速かつ持続的な改善、及び FVC の改善が見られた。

喘息増悪の減少及び肺機能の改善は、ベースラインで中用量又は高用量 ICS を投与されていた患者のいずれにおいても認められた。高用量ICSを投与されていた患者における喘息増悪の有意な減少は、2 型炎症バイオマーカーで特定した全ての集団及び ITT 集団全体において多重性を調整した階層的検定で確認された。中用量 ICS を投与されていた集団における喘息増悪の減少は、2 つの主要有効性解析対象集団で確認された。2 つの主要有効性解析対象集団のいずれの ICS 用量による部分集団でも肺機能が数値的に改善し、高用量 ICS を投与されていた患者と比較して中用量 ICS を投与されていた患者で肺機能の改善の程度が大きかった。

2 つの主要有効性解析対象集団で実施した追加の部分集団解析では、ベースラインの体重区分、スクリーニング来院前 1 年以内の重度喘息増悪の回数、又はベースラインにおける FEV_1 の予測値に対する割合に関係なく、デュピルマブの有益な治療効果は一貫していることが確認された。

2 型炎症バイオマーカーで特定した全ての部分集団において、デュピルマブはプラセボと比較して Week 24 における ACQ-7-IA の統計学的に有意な改善をもたらした。2 つの主要有効性解析対象集団のデュピルマブを投与された患者では、Week 24 及び Week 52 における ACQ-7-IA の responder の割合が高かった。デュピルマブは PAQLQ(S)-IA で評価した QoL の改善をもたらした。2 つの主要有効性解析対象集団のデュピルマブを投与された患者では、Week 24 及び Week 52 における PAQLQ(S)-IA の responder の割合が高く、更にプラセボを投与された患者と比較して EQ-VAS の改善も示された。デュピルマブはプラセボと比較して PACQLQ で評価した小児患者の保護者の QoL の改善をもたらした。EFC14153 試験に組み入れられた小児患者の多くはアレルギー性鼻炎を合併しており、これらの患者において、デュピルマブはプラセボと比較して PRQLQ-IA で評価したアレルギー性鼻炎関連の QoL の改善をもたらした。

デュピルマブは、その作用機序と一致して、2 型炎症バイオマーカーを顕著に抑制した。FeNO 及び血清中 TARC は迅速かつ持続的に低下し、血清中総 IgE は 52 週間にわたって徐々に低下した。

7.3 リスク

6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者の安全性データベースは、52 週間のプラセボ対照試験である EFC14153 試験、52 週間の OLE 試験である LTS14424 試験 main study、及び進行中の LTS14424 試験 Japan substudy（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の結果で構成されており、長期使用を目的としたデュピルマブの安全性を適切に示している。中等症から重症の喘息を有する 6 歳以上 12 歳未満の小児患者において、デュピルマブの忍容性はおおむね良好であり、許容可能な安全性プロファイルを示した。この安全性プロファイルは、小児喘息患者集団では蠕虫症の発現割合に差があることを除き、デ

ュピルマブの既知の安全性プロファイルと一致していた。特定された ADR は、好酸球増加症、注射部位反応（PT：注射部位紅斑、注射部位浮腫及び注射部位結節）及び蠕虫症であり、これらはプラセボを投与された患者よりもデュピルマブを投与された患者で発現割合が高かった。長期 OLE 試験である LTS14424 試験 main study では、全体的な安全性プロファイルは先行試験のプラセボ対照試験（EFC14153 試験）と一致しており、小児喘息患者集団におけるデュピルマブの長期投与が支持された。TEAE、SAE 及び治験薬投与中止に至った TEAE の全体的な発現割合は、EFC14153 試験で報告された発現割合と同程度であった。デュピルマブの使用は日和見感染のリスクの上昇と関連していなかった。ただし、デュピルマブを投与された 1 名に発現した肺結核については、当該被験者が ICS に加えて EFC14153 試験及び LTS14424 試験 main study の両治験期間中に SCS を 7 回（合計 41 日間）使用していたため、適切な評価は困難であった。

好酸球増加症

好酸球増加症の発現割合は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で高かったことが報告されており、EFC14153 試験では特定 AE グループの好酸球増加症がデュピルマブ群の 18 名（6.6%）及びプラセボ群の 1 名（0.7%）に認められた。これらの事象は一過性であり、デュピルマブ群の 2 名を除き、臨床症状とは関連していなかった。ベースラインの血中好酸球数の平均値はいずれの投与群でも高く、デュピルマブ群ではプラセボ群と比較してより高かった。デュピルマブ群では、血中好酸球数の平均値の増加量も僅かに大きかった。デュピルマブ群では Week 12 に血中好酸球数の平均値が一時的に増加し、Week 36 までにベースライン値に回復した。血中好酸球数の中央値には一時的な増加は認められなかったため、血中好酸球数の平均値の増加は一部の患者によって引き起こされたことが示唆された。好酸球増加症のほとんどは軽度又は中等度であり、治療又は治験薬の投与中断を必要としなかった。また、LTS14424 試験 Japan substudy では、デュピルマブ 200 mg q2w 群の 1 名に好酸球増加症が認められた。当該事象に関連する臨床症状はなく、治験薬投与中止には至らなかった。

寄生虫感染

寄生虫感染の全体的な発現割合は低く、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で高かった。最も発現割合が高かった蠕虫感染は蠕虫症（PT）であった。蠕虫症は、ADR の定量的閾値に達しなかったが、投与群間の発現割合の数値的な差（デュピルマブ群：1.8%、プラセボ群：0%）並びに IL-4 及び IL-13 の抑制が蠕虫感染に対する免疫応答を障害する可能性があるという理論的メカニズム(94)(95)(96)(97)に基づき、ADR と特定された（図 25）。寄生虫感染の潜在的な安全性の懸念については、現在の添付文書で既に注意喚起されている。

注射部位反応

注射部位反応の全体的な発現割合は、成人及び思春期の喘息患者における発現割合と同程度であった。注射部位反応のほとんどは軽度又は中等度で、大部分は投与後早期に発現し、発現割合は経時的に低下した。治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応の発現状況との関連はなかった。注射部位反応は、体重が 30 kg 以下の患者と比較して、体重が 30 kg 超の患者で発現割合が高かったが、これは 1 回

当たりの薬剤注射量が多いことによるものと考えられた（ベースラインの体重が 30 kg 超の被験者：200 mg 投与で 1.14 mL、ベースラインの体重が 30 kg 以下の被験者：100 mg 投与で 0.67 mL）。

過敏症／アナフィラキシー反応

過敏症の発現割合は低かった。過敏症のほとんどは軽度又は中等度で、投与を再開しても再発せず、デュピルマブ群で治験薬投与中止を必要とした被験者は 1 名のみであった。治験薬投与に関連する過敏症の発現までの時間に傾向は特定されなかった。治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応の発現状況との関連はなかった。

結膜炎

CMQ の狭域又は広域検索を用いた結膜炎の TEAE の発現割合は低かった。結膜炎（CMQ の狭域又は広域検索）はいずれも軽度又は中等度で、ほとんどの被験者は後遺症なく回復した。結膜炎の TEAE は時間の経過によらず均等に発現しており、治験の初期又は後期に発現割合が増加する傾向は認められなかった。結膜炎が発現した小児喘息患者の大多数は AD の合併症を有していた。

7.4 ベネフィット・リスク評価

7.4.1 2 型炎症を伴う小児喘息患者におけるベネフィット・リスク

本 Module に要約した EFC14153 試験、LTS14424 試験 main study 及び LTS14424 試験 Japan substudy で得られたデータは、血中好酸球数又は FeNO のいずれか一つで特定した 2 型炎症及びコントロール不良の中等症から重症の喘息を有する 6 歳以上 12 歳未満の小児患者に対して顕著なベネフィットをもたらすことを示している。2 型炎症は全ての年齢層の喘息の主な要因である。2 型炎症を伴うコントロール不良の中等症から重症の小児喘息は、疾患負荷が高い慢性呼吸器疾患である。軽症の小児喘息患者と比較して、これらの患者では頻回の喘息増悪、長期的な肺機能の低下、合併症及び症状の併発率並びに死亡率のリスクが高い。本承認申請資料で検討したデータは、デュピルマブがこの患者集団における喘息治療の目標、すなわち症状コントロールの達成、喘息増悪リスクの最小化及び肺機能の改善を達成し、かつ SCS への曝露を最小限に抑えたことを支持している。

小児喘息に対する臨床開発プログラムで得られたエビデンスは、重度喘息増悪の減少及び肺機能の改善を含む治療のベネフィットを支持している。これらの効果は、喘息コントロール及び疾患特有の QoL の改善と同時に達成される。デュピルマブ投与による治療効果の発現は迅速で Week 2 と早期に認められ、その治療効果は継続投与により持続した。また、2 型炎症を伴うコントロール不良の中等症から重症の喘息を有する小児患者集団におけるデュピルマブの安全性プロファイルは許容可能であった。

7.4.2 2 型炎症を伴う小児及び成人・思春期の喘息患者集団における有効性

2 型炎症は、全ての年齢層で気道炎症の重要な要因であり、コントロール不良の小児喘息患者の約 80%(30)及び成人喘息患者の過半数(32)に認められる。デュピルマブは、IL-4 及び IL-13 のシグナル伝達経路の両方を阻害することで 2 型炎症を抑制する。小児及び成人・思春期の集団にわたるデータ全

体は、血中好酸球数又は FeNO のいずれか一つを予測バイオマーカーとして用いて定義した 2 型炎症性喘息フェノタイプを有する患者の治療におけるデュピルマブの有効性を支持している。血中好酸球数で特定した集団は小児及び成人・思春期の喘息患者を対象とした 2 つの第 3 相試験で事前に規定され、階層的検定に含まれていた。FeNO で選択した集団は、成人・思春期の患者を対象とした試験では事前に規定されており、小児患者を対象とした試験では事前に規定され、階層的検定にも含まれていた。また、LTS14424 試験 Japan substudy では、スクリーニング時の血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上又は FeNO が 20 ppb 以上のコントロール不良の喘息を有する 6 歳以上 12 歳未満の小児患者が含まれた。

これらの試験全体にわたるデータにより、血中好酸球数又は FeNO のいずれか一つで選択した集団がデュピルマブに対して一貫して臨床的に意味のある反応を示すことが確認された。これは 2 型炎症を抑制するデュピルマブの作用機序と一致している。

EFC14153 試験及び EFC13579 試験の補足的解析により、これらのバイオマーカーの独立した予測性及び患者を選択するためのバイオマーカーとしての FeNO の更なる役割が確認された。部分集団解析により、ベースラインのバイオマーカー値が高い集団でより大きな治療効果が示され、ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 未満の集団、及び成人・思春期の患者を対象とした試験での FeNO が低値の部分集団では意味のある喘息増悪の減少は認められなかったことから、これらのバイオマーカーによる区分が支持された。交互作用検定では、これらのバイオマーカーが独立して治療効果と関連していることが示された。ベースラインの血中好酸球数又は FeNO の区分に基づき 4 分割した解析において、一つのバイオマーカーが閾値以上でもう一つのバイオマーカーが閾値未満の被験者がデュピルマブに反応を示したことにより、一つのバイオマーカーを用いて判断するよりも、これら 2 つのバイオマーカーを合わせて判断することにより、デュピルマブ投与によりベネフィットを受ける患者をより多く特定できることが確認された。

7.4.3 用法・用量の選択を支持するベネフィット・リスク

日本での 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者に対するデュピルマブ皮下投与の申請用法･用量は以下のとおりである。

- 体重が 15 kg 以上 30 kg 未満の小児：300 mg q4w
- 体重が 30 kg 以上の小児：200 mg q2w

上記の申請用法･用量は、EFC14153 試験、LTS14424 試験 main study 及び LTS14424 試験 Japan substudy で得られた有効性及び安全性のデータ、並びに小児及び成人・思春期の喘息患者のデータを用いた Pop PK 解析及び E-R モデルに基づく解析によって支持された。また、AD に対する臨床開発プログラムの 6 歳以上 12 歳未満の小児 AD 患者から得られたデータによって補足的なデータが示された。体重区分に基づく用法・用量の選択は、投与頻度の低減を求める患者及び医師に代替案を提供することができるとともに、体重 15 kg 以上 30 kg 未満の小児 AD 患者に対する承認用法・用量は 300 mg q4w 皮

下投与であることから、AD の合併症を有している小児喘息患者の用法・用量の選択を簡素化できる可能性がある。

体重の違いを考慮した場合、6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者におけるデュピルマブの PK は、成人及び思春期の喘息患者、並びに 6 歳以上 12 歳未満の小児 AD 患者における PK と同様であった。

EFC14153 試験で体重が 30 kg 未満の患者にデュピルマブ 100 mg q2w、体重が 30 kg 以上の患者にデュピルマブ 200 mg q2w を投与したときの安全性プロファイルは許容可能であり、この年齢層でよく見られる蠕虫感染（PT：蟯虫症）の発現割合に差があることを除き、成人及び思春期の集団と比較して新たな安全性の懸念は特定されなかった。LTS14424 試験 main study では、長期にわたって更なる安全性の懸念は特定されなかった。

体重が 15 kg 以上 60 kg 未満の小児に対して 300 mg q4w の用法・用量でデュピルマブ投与を開始することを支持するデータは、小児喘息患者を対象とした PK 及び E-R 解析、及び成人・思春期の喘息患者を対象とした PK 及び PK/PD 関係によって示された。このデータは、LTS14424 試験でデュピルマブ 300 mg q4w を投与された患者から得られた臨床データ及び安全性データ、並びに 6 歳以上 12 歳未満の小児 AD 患者から得られた補足的なデータによって支持された。

300 mg q4w の用法・用量の安全性は、小児喘息患者を対象としたプラセボ対照第 3 相試験（EFC14153 試験）では評価されていないが、成人及び思春期の喘息患者とのシミュレーションデータの比較、並びにデュピルマブ 300 mg q4w を投与された体重が 15 kg 以上の 6 歳以上 12 歳未満の小児 AD 患者から得られたデータによって支持された。喘息患者及び AD 患者の PK の類似性、並びに小児喘息患者集団及び成人喘息患者集団の PK 及び PK/PD の類似性により、この用法・用量の選択が支持された。体重が 15 kg 以上 30 kg 未満の小児にデュピルマブ 300 mg q4w を投与したときの曝露量は、既承認の用法・用量（300 mg q2w）でデュピルマブを投与された成人及び思春期の喘息患者で達成された曝露量の範囲内であることが予測され、喘息又は AD の成人患者を対象に評価した最高用法・用量（300 mg qw）及び 6 歳以上 12 歳未満の小児 AD 患者に 300 mg q4w を投与したときの曝露量を上回らないことが予測された。

体重が 15 kg 以上 30 kg 未満の小児喘息患者にデュピルマブ 300 mg q4w を投与したときの有効性は、体重が 15 kg 以上 30 kg 未満の小児喘息患者にデュピルマブ 100 mg q2w を投与したときに認められた有効性と同程度であることが予測された。

LTS14424 試験 main study では、デュピルマブ 300 mg q4w を投与された被験者は 18 名で、累積曝露期間は 10.8 人年であった。これらの被験者に重度喘息増悪は認められず、肺機能は安定しており、治験薬投与下で発現した SAE は認められなかった。

また、LTS14424 試験 Japan substudy でデュピルマブ 300 mg q4w を投与された日本人小児喘息患者においても、更なる安全性の懸念は特定されなかった。

以上より、PK、有効性及び安全性のデータは、日本でのデュピルマブの申請用法・用量（体重 15 kg 以上 30 kg 未満の小児：300 mg q4w、体重 30 kg 以上の小児：200 mg q2w）を支持するものである。特

定の体重区分に基づく用法・用量の選択は、医師及び患者に柔軟性をもたらし、全体的な小児患者における用法・用量を簡素化することができる。

7.4.4 ベネフィット・リスクに関する追加の検討及び結論

EFC14153 試験では、デュピルマブ群の一部の患者で血中好酸球数の平均値が一時的に増加した。血中好酸球数の平均値は Week 52 までにベースライン値まで回復し、OLE 試験（LTS14424 試験 main study）に移行した患者では血中好酸球数の中央値は段階的な低下が持続した。これは、成人及び思春期の喘息に対する臨床開発プログラムで認められた傾向と同様であった。ほとんどの患者では、血中好酸球数の増加は臨床検査値の異常であり、軽度又は中等度であった。EFC14153 試験では、関連する臨床症状を伴う好酸球増加症がデュピルマブを投与された 2 名に認められたが、LTS14424 試験 main study では関連する臨床症状を伴う好酸球増加症は認められなかった。LTS14424 試験 Japan substudy では、関連する臨床症状を伴わない好酸球増加症が 1 名に認められた。

成人及び思春期の喘息患者で認められたものを超える注射部位反応のリスクの上昇はなかった。注射部位反応のほとんどは軽度から中等度で、治験薬投与中止には至らなかった。重度又は重篤な感染症及び結膜炎の発現割合は、プラセボ群と比較して低かった。LTS14424 試験 Japan substudy では、重度又は重篤な感染症は 2 名（インフルエンザ及び気管支炎）に認められたが、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。結膜炎は認められなかった。小児喘息に対する臨床開発プログラムでは、悪性腫瘍は認められなかった。

なお、6 歳未満の小児喘息患者における安全性、有効性及び PK を評価する試験は実施していない。

以上より、デュピルマブは、血中好酸球数の増加又は FeNO 高値で特定した 2 型炎症を伴うコントロール不良の中等症から重症の喘息を有する 6 歳以上 12 歳未満の小児患者に対して、肺機能の改善とともに頑健な臨床的ベネフィットを示した。標準治療を受けてもコントロール不良の状態が持続する小児喘息患者には、追加の治療選択肢がほとんどない。デュピルマブは、基本治療への追加治療として、小児喘息患者における重度喘息増悪の有意な減少、肺機能の改善及び喘息コントロールを含む複数の評価項目にわたって明確な有効性を示した。

コントロールが困難な喘息の管理を最適化するため、専門学会が作成している治療ガイドライン（GINA/NHLBI/JPGL）では、2 型炎症を伴う喘息患者を特定するために、血液若しくは喀痰中の好酸球数又は FeNO などのバイオマーカーの使用を推奨している。医師が個々の患者にとって最適な治療法を選択するために複数のツールを持つことは有用である。デュピルマブでは、投与で最大のベネフィットが得られる可能性が高い中等症から重症の喘息患者を選択するためのツールとして血中好酸球数又は FeNO の評価が含まれる。患者を選択するためのバイオマーカーとしての血中好酸球数又は FeNO の使用は、EFC13579 試験の成人及び思春期の喘息患者における結果及び EFC14153 試験の 2 型炎症を伴う小児喘息患者における有効性の結果によって支持された。デュピルマブの小児喘息及び成人・思春期の喘息に対する臨床開発プログラムのデータ全体は、これら 2 つのバイオマーカーのうち、いずれか一つがデュピルマブに反応する喘息患者集団の特定に役立つことを一貫して示した。また、2 型

炎症を伴うが好酸球増加症が認められない患者（すなわち、FeNO 高値の患者）には他の治療選択肢がないため、デュピルマブ投与が推奨される。

結論として、基本治療に上乗せする追加治療としてのデュピルマブの使用は、良好なベネフィット・リスクプロファイルを示し、2 型炎症性喘息のエビデンスを示すコントロール不良の中等症から重症の小児喘息患者に対する治療選択肢を大幅に前進させる。

8　参考文献

1. DUPIXENT (dupilumab) injection, for subcutaneous use. Prescribing information [Internet]. Revised: 2024 Sep [cited 2024 Dec 20]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761055s064lbl.pdf
2. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. Asthma statistics United States [Internet]. [cited 2020 Sep 28]. Available from: https://www.aaaai.org/about/news/for-media/asthma-statistics
3. Selroos O, Kupczyk M, Kuna P, Lacwik P, Bousquet J, Brennan D, et al. National and regional asthma programmes in Europe. Eur Respir Rev. 2015;24(137):474-83.
4. Pearce N, Aït-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Thorax. 2007;62(9):758-66.
5. Rabe KF, Adachi M, Lai CK, Soriano JB, Vermeire PA, Weiss KB, et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: The global Asthma Insights and Reality surveys. J Allergy Clin Immunol. 2004;114(1):40-7.
6. 西間三馨、小田嶋博、太田國隆、岡尚記、岡崎薫、金谷正明ら. 西日本小学児童におけるアレルギー疾患有症率調査－1992、2002、2012 年の比較－. 日小ア誌. 2013;27(2):149-69.
7. Morikawa E, Sasaki M, Yoshida K, Adachi Y, Odajima H, Akasawa A. Nationwide survey of the prevalence of wheeze, rhino-conjunctivitis, and eczema among Japanese children in 2015. Allergol Int. 2020;69(1):98-103.
8. 板澤寿子、小田嶋博、飯野晃、荒川浩一、今井孝成、大矢幸弘ら. 喘息重症度分布経年推移に関する多施設検討 2018 年度報告. 日小ア誌. 2020;34(1):166-71.
9. Akinbami LJ, Moorman JE, Liu X. Asthma Prevalence, Health Care Use, and Mortality: United States, 2005-2009. Natl Health Stat Report. 2011;(32):1-14.
10. Koinis-Mitchell D, Kopel SJ, Farrow ML, McQuaid EL, Nassau JH. Asthma and academic performance in urban children. Ann Allergy Asthma Immunol. 2019;122(5):471-7.
11. Liberty KA, Pattemore P, Reid J, Tarren-Sweeney M. Beginning School With Asthma Independently Predicts Low Achievement in a Prospective Cohort of Children. Chest. 2010;138(6):1349-55.
12. Hsu J, Qin X, Beavers SF, Mirabelli MC. Asthma-Related School Absenteeism, Morbidity, and Modifiable Factors. Am J Prev Med. 2016;51(1):23-32.
13. Nurmagambetov T, Kuwahara R, Garbe P. The Economic Burden of Asthma in the United States, 2008-2013. Ann Am Thorac Soc. 2018;15(3):348-56.

14. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention [Internet]. Updated 2020 [cited 2020 Sep 28]. Available from: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final-_wms.pdf
15. Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. Eur Respir J. 2000;16(5):802-7.
16. Kimura Y, Suzukawa M, Jo T, Hashimoto Y, Kumazawa R, Ishimaru M, et al. Epidemiology of severe childhood asthma in Japan: A nationwide descriptive study. Allergy. 2024;79(6):1598-602.
17. 一般社団法人日本小児アレルギー学会. 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2023. 日本:2023.
18. McGeachie MJ, Yates KP, Zhou X, Guo F, Sternberg AL, Van Natta ML, et al. Patterns of Growth and Decline in Lung Function in Persistent Childhood Asthma. N Engl J Med. 2016;374(19):1842-52.
19. Mogensen I, Hallberg J, Ekström S, Bergström A, Melén E, Kull I. Uncontrolled asthma from childhood to young adulthood associates with airflow obstruction. ERJ Open Res. 2021;7(4):00179-2021.
20. van den Bemt L, Kooijman S, Linssen V, Lucassen P, Muris J, Slabbers G, et al. How does asthma influence the daily life of children? Results of focus group interviews [Internet]. Health Qual Life Outcomes 8, 5 (2010) [cited 2020 Sep 29]. Available from: https://doi.org/10.1186/1477-7525-8-5
21. Hossny E, Caraballo L, Casale T, El-Gamal Y, Rosenwasser L. Severe asthma and quality of life. World Allergy Organ J. 2017;10(1):28.
22. Fleming L, Murray C, Bansal AT, Hashimoto S, Bisgaard H, Bush A, et al. The burden of severe asthma in childhood and adolescence: results from the paediatric U-BIOPRED cohorts. Eur Respir J. 2015;46(5):1322-33.
23. Nordlund B, Konradsen JR, Pedroletti C, Kull I, Hedlin G. The clinical benefit of evaluating health-related quality-of-life in children with problematic severe asthma. Acta Paediatr. 2011;100(11):1454-60.
24. Nunes C, Pereira AM, Morais-Almeida M. Asthma costs and social impact. Asthma Res Pract. 2017:3:1.
25. Ferrante G, La Grutta S. The Burden of Pediatric Asthma. Front Pediatr. 2018:6:186.
26. Zahran HS, Bailey CM, Damon SA, Garbe PL, Breysse PN. Vital Signs: Asthma in Children - United States, 2001-2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2018;67(5):149-55.
27. Arbes SJ, Gergen PJ, Vaughn B, Zeldin DC. Asthma cases attributable to atopy: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. J Allergy Clin Immunol. 2007;120(5):1139-45.
28. de Groot EP, Duiverman EJ, Brand PLP. Comorbidities of asthma during childhood: possibly important, yet poorly studied. Eur Respir J. 2010;36(3):671-8.
29. Katon W, Lozano P, Russo J, McCauley E, Richardson L, Bush T. The Prevalence of DSM-IV Anxiety and Depressive Disorders in Youth with Asthma Compared with Controls. J Adolesc Health. 2007;41(5):455-63.
30. Zoratti EM, Krouse RZ, Babineau DC, Pongracic JA, O'Connor GT, Wood RA, et al. Asthma phenotypes in inner-city children. J Allergy Clin Immunol. 2016;138(4):1016-29.

31. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, Diver S, Ferreira DS, Fitzpatrick A et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline [Internet]. Eur Respir J. 2020 Jan;55(1):1900588. Published 2020 [cited 2020 Sep 29]. Available from: https://doi.org/10.1183/13993003.00588-2019
32. Israel E, Reddel HK. Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults. N Engl J Med. 2017;377(10):965-76.
33. Vatrella A, Fabozzi I, Calabrese C, Maselli R, Pelaia G. Dupilumab: a novel treatment for asthma. J Asthma Allergy. 2014;7:123-30.
34. May RD, Fung M. Strategies targeting the IL-4/IL-13 axes in disease. Cytokine. 2015;75(1):89-116.
35. Dhariwal J, Cameron A, Trujillo-Torralbo MB, Del Rosario A, Bakhsoliani E, Paulsen M, et al. Mucosal Type 2 Innate Lymphoid Cells Are a Key Component of the Allergic Response to Aeroallergens. Am J Respir Crit Care Med. 2017;195(12):1586-96.
36. National Heart, Lung, and Blood Institute. 2020 FOCUSED UPDATES TO THE Asthma Management Guidelines: A Report from the National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee Expert Panel Working Group [Internet]. Published 2020 [cited 2024 Dec 02]. Available from:https://www.nhlbi.nih.gov/resources/2020-focused-updates-asthma-management-guidelines
37. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An Official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184(5):602-15.
38. Swain SL, Weinberg AD, English M, Huston G. IL-4 directs the development of Th2-like helper effectors. J Immunol. 1990;145(11):3796-806.
39. Kopf M, Le Gros G, Bachmann M, Lamers MC, Bluethmann H, Köhler G. Disruption of the murine IL-4 gene blocks Th2 cytokine responses. Nature. 1993;362(6417):245-8.
40. Pelaia C, Paoletti G, Puggioni F, Racca F, Pelaia G, Canonica GW, et al. Interleukin-5 in the Pathophysiology of Severe Asthma. Front Physiol. 2019;10:1514.
41. Rael EL, Lockey RF. Interleukin-13 Signaling and Its Role in Asthma. World Allergy Organ J. 2011;4(3):54-64.
42. Gour N, Wills-Karp M. IL-4 and IL-13 signaling in allergic airway disease. Cytokine. 2015;75(1):68-78.
43. Suresh V, Mih JD, George SC. Measurement of IL-13-Induced iNOS-Derived Gas Phase Nitric Oxide in Human Bronchial Epithelial Cells. Am J Respir Cell Mol Biol. 2007;37(1):97-104.
44. Nishima S, Kozawa M, Milligan KL, Papadopoulos NG. Omalizumab and unmet needs in severe asthma and allergic comorbidities in Japanese children. Asia Pac Allergy. 2019;9(1):e7.
45. Fuhlbrigge AL, Kelly HW. Inhaled corticosteroids in children: effects on bone mineral density and growth. Lancet Respir Med. 2014;2(6):487-96.
46. Aljebab F, Choonara I, Conroy S. Systematic review of the toxicity of short-course oral corticosteroids in children. Arch Dis Child. 2016;101(4):365-70.

47. Jackson DJ, Bacharier LB, Mauger DT, Boehmer S, Beigelman A, Chmiel JF, et al. Quintupling Inhaled Glucocorticoids to Prevent Childhood Asthma Exacerbations. N Engl J Med. 2018;378(10):891-901.
48. Kelly HW, Sternberg AL, Lescher R, Fuhlbrigge AL, Williams P, Zeiger RS, et al. Effect of Inhaled Glucocorticoids in Childhood on Adult Height. N Engl J Med. 2012;367(10):904-12.
49. National Institute for Health and Clinical Excellence. Measuring fractional exhaled nitric oxide concentration in asthma: NIOX MINO, NIOX VERO and NObreath [Internet]. Published 2014 [cited 2020 Sep 29]. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/dg12
50. タイプ 2 炎症バイオマーカーの手引き作成委員会、日本呼吸器学会肺生理専門委員会. タイプ 2 炎症バイオマーカーの手引き. 日本:2023.
51. Mansur AH, Srivastava S, Sahal A. Disconnect of type 2 biomarkers in severe asthma; dominated by FeNO as a predictor of exacerbations and periostin as predictor of reduced lung function. Respir Med. 2018:143:31-8.
52. Gelb AF, Flynn Taylor C, Shinar CM, Gutierrez C, Zamel N. Role of Spirometry and Exhaled Nitric Oxide To Predict Exacerbations in Treated Asthmatics. Chest. 2006;129(6):1492-9.
53. Warke TJ, Mairs V, Fitch PS, McGovern V, Ennis M, Shields MD. Exhaled Nitric Oxide in Relation to the Clinical Features of Childhood Asthma. J Asthma. 2004;41(7):751-7.
54. Malinovschi A, Fonseca JA, Jacinto T, Alving K, Janson C. Exhaled nitric oxide levels and blood eosinophil counts independently associate with wheeze and asthma events in National Health and Nutrition Examination Survey subjects. J Allergy Clin Immunol. 2013;132(4):821-7.
55. Heijkenskjöld-Rentzhog C, Nordvall L, Janson C, Borres MP, Alving K, Malinovschi A. Alveolar and exhaled NO in relation to asthma characteristics-effects of correction for axial diffusion. Allergy. 2014;69(8):1102-11.
56. Matsunaga K, Hirano T, Oka A, Ito K, Edakuni N. Persistently high exhaled nitric oxide and loss of lung function in controlled asthma. Allergol Int. 2016;65(3):266-71.
57. van der Valk RJP, Baraldi E, Stern G, Frey U, de Jongste JC. Daily exhaled nitric oxide measurements and asthma exacerbations in children. Allergy. 2012;67(2):265-71.
58. Payne DN, Adcock IM, Wilson NM, Oates T, Scallan M, Bush A. Relationship between Exhaled Nitric Oxide and Mucosal Eosinophilic Inflammation in Children with Difficult Asthma, after Treatment with Oral Prednisolone. Am J Respir Crit Care Med. 2001;164:1376-81.
59. Wagener AH, de Nijs SB, Lutter R, Sousa AR, Weersink EJM, Bel EH, et al. External validation of blood eosinophils, FENO and serum periostin as surrogates for sputum eosinophils in asthma. Thorax. 2015;70(2):115-20.
60. Bastain TM, Islam T, Berhane KT, McConnell RS, Rappaport EB, Salam MT, et al. Exhaled nitric oxide, susceptibility and new-onset asthma in the Children's Health Study. Eur Respir J. 2011;37(3):523-31.

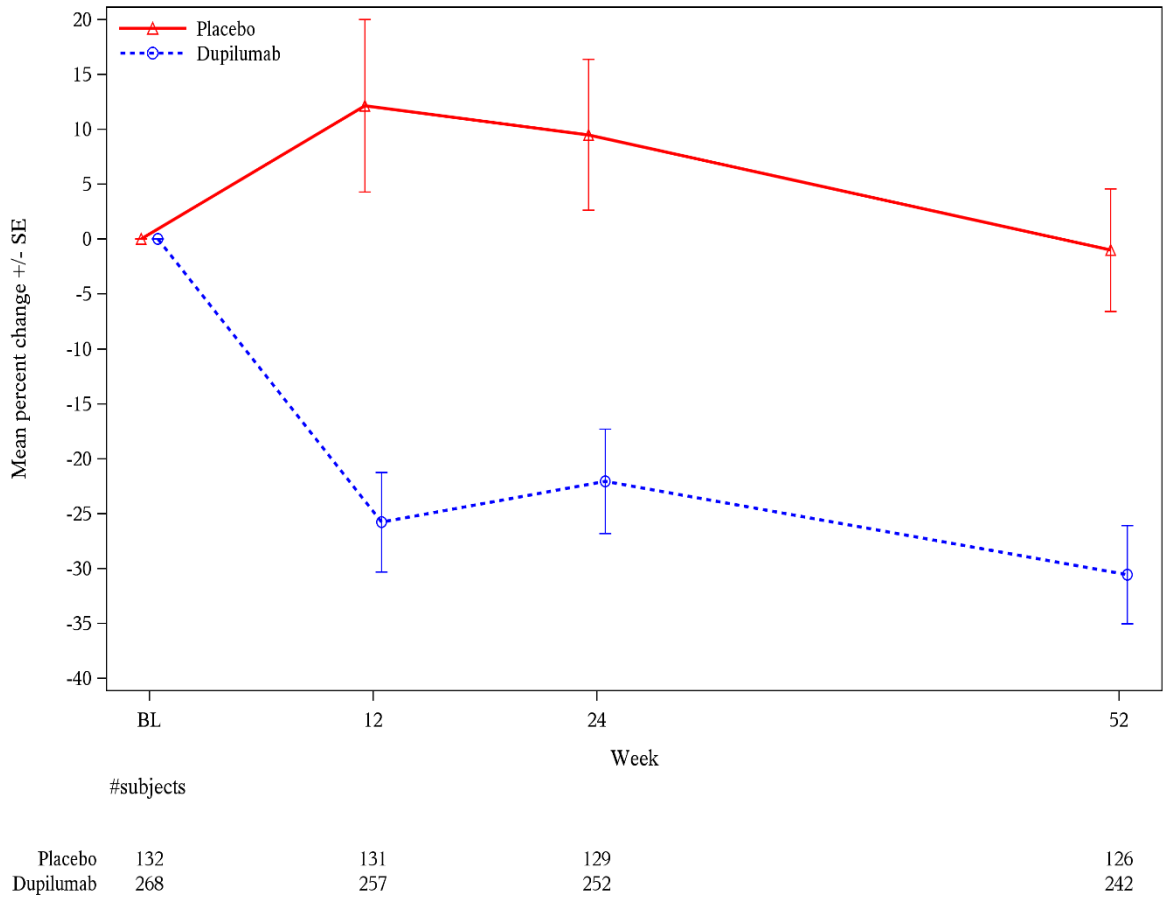
61. Rao DR, Phipatanakul W. An Overview of Fractional Exhaled Nitric Oxide and Children with Asthma. Expert Rev Clin Immunol. 2016;12(5):521-30.
62. Petsky HL, Cates CJ, Kew KM, Chang AB. Tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils): a systematic review and meta-analysis. Thorax. 2018;73(12):1110-9.
63. Vahlkvist S, Sinding M, Skamstrup K, Bisgaard H. Daily home measurements of exhaled nitric oxide in asthmatic children during natural birch pollen exposure. J Allergy Clin Immunol. 2006;117(6):1272-6.
64. Ito Y, Adachi Y, Itazawa T, Okabe Y, Adachi YS, Katsumuma T, et al. Comparison of Exhalation Time Methods (6 sec vs. 10 sec) of a Hand-Held Exhaled Nitric Oxide Analyzer. Pediatr Pulmonol. 2010;45(10):1005-8.
65. Koopman M, Arets HGM, Uiterwaal CSPM, van der Ent CK. Comparing 6 and 10 Sec Exhalation Time in Exhaled Nitric Oxide Measurements in Children. Pediatr Pulmonol. 2009;44(4):340-4.
66. American Thoracic Society; European Respiratory Society. ATS/ERS Recommendations for Standardized Procedures for the Online and Offline Measurement of Exhaled Lower Respiratory Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide, 2005. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171(8):912-30.
67. Kharitonov SA, Gonio F, Kelly C, Meah S, Barnes PJ. Reproducibility of exhaled nitric oxide measurements in healthy and asthmatic adults and children. Eur Respir J. 2003;21(3):433-8.
68. Korevaar DA, Westerhof GA, Wang J, Cohen JF, Spijker R, Sterk PJ, et al. Diagnostic accuracy of minimally invasive markers for detection of airway eosinophilia in asthma: a systematic review and meta-analysis. Lancet Respir Med. 2015;3(4):290-300.
69. Tai A, Tran H, Roberts M, Clarke N, Wilson J, Robertson CF. The association between childhood asthma and adult chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2014;69(9):805-10.
70. Fuhlbrigge AL, Kitch BT, Paltiel AD, Kuntz KM, Neumann PJ, Dockery DW, et al. FEV1 is associated with risk of asthma attacks in a pediatric population. J Allergy Clin Immunol. 2001;107(1):61-7.
71. Khan AH, Gray C, Eckert L, Amand C, Maroni J, Wang Z, et al. Impact of Baseline Lung Function on Future Exacerbations in Patients with Moderate-to-Severe Asthma. J Asthma Allergy. 2022:15:1639-44.
72. Tsuneyoshi S, Kawayama T, Sasaki J, Kinoshita T, Yano C, Tokunaga Y, et al. Poor Asthma Control in Schoolchildren May Lead to Lower Lung Function Trajectory from Childhood to Early Adulthood: A Japanese Cohort Study. J Asthma Allergy. 2022:15:885-96.
73. 板澤寿子、飯野晃、今井孝成、大矢幸弘、田中裕也、長尾みづほら. 喘息重症度分布経年推移に関する多施設検討 2022 年度報告. 日小ア誌. 2024;38(2):250-8.
74. Wu AC, Tantisira K, Li L, Schuemann B, Weiss ST, Fuhlbrigge AL, et al. Predictors of Symptoms Are Different From Predictors of Severe Exacerbations From Asthma in Children. Chest. 2011;140(1):100-7.
75. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. N Engl J Med. 2018;378(26):2486-96.

76. Kitazawa H, Hizawa N, Nishimura Y, Fujisawa T, Iwanaga T, Sano A, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on asthma treatment in Japan: Perspectives based on doctors' views. Respir Investig. 2021;59(5):670-4.
77. 吉原重美. 小児科領域：COVID-19 と小児気管支喘息. アレルギア. 2021;50:11-3.
78. Abe K, Miyawaki A, Nakamura M, Ninomiya H, Kobayashi Y. Trends in hospitalizations for asthma during the COVID-19 outbreak in Japan. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9(1):494-6.e1.
79. 是松聖悟、板澤寿子、手塚純一郎、吉川知伸、吉田幸一、平井康太ら. コロナウイルス感染症 2019 流行期における気管支喘息をもつ 15 歳未満の小児の臨床像の実態調査. 日小ア誌. 2021;35(3):248-55.
80. Yamaguchi H, Nozu K, Ishiko S, Kondo A, Ninchoji T, Nagano C, et al. Impact of the State of Emergency during the COVID-19 Pandemic in 2020 on Asthma Exacerbations among Children in Kobe City, Japan. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(21):11407.
81. Bun S, Kishimoto K, Shin JH, Maekawa T, Takada D, Morishita T, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on asthma exacerbations in children: A multi-center survey using an administrative database in Japan. Allergol Int. 2021;70(4):489-91.
82. Korematsu S, Fujisawa T, Saito N, Tezuka J, Miura K, Kobayashi I, et al. Suppressed pediatric asthma hospitalizations during the COVID-19 pandemic in Japan, from a national survey. Clin Transl Allergy. 2024;14(1):e12330.
83. Fukuda Y, Togashi A, Hirakawa S, Yamamoto M, Fukumura S, Nawa T, et al. Changing Patterns of Infectious Diseases Among Hospitalized Children in Hokkaido, Japan, in the Post-COVID-19 Era, July 2019 to June 2022. Pediatr Infect Dis J. 2023;42(9):766-73.
84. 厚生労働省／国立感染症研究所. 感染症発生動向調査 感染症週報. 2024 年第 40 週（9 月 30 日～10 月 6 日）:通巻第 26 巻第 40 号.
85. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma [Internet]. CHMP/EWP/2922/01 Rev.1. Committee for Medicinal Products for Human Use. 22 October 2015 [cited 2020 Sep 29]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-asthma_en.pdf
86. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. Eur Respir J. 2012;40(6):1324-43.
87. Juniper EF, Svensson K, Mörk AC, Ståhl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. Respir Med. 2005;99(5):553-8.
88. Juniper EF, Gruffydd-Jones K, Ward S, Svensson K. Asthma Control Questionnaire in children: validation, measurement properties, interpretation. Eur Respir J. 2010;36(6):1410-6.

89. Papaioannou AI, Kostikas K, Bakakos P, Papaporfyriou A, Konstantellou E, Hillas G, et al. Predictors of future exacerbation risk in patients with asthma. Postgrad Med. 2016;128(7):687-92.
90. Tanaka A, Uno T, Sato H, Jinno M, Hirai K, Miyata Y, et al. Predicting future risk of exacerbations in Japanese patients with adult asthma: A prospective 1-year follow up study. Allergol Int. 2017;66(4):568-73.
91. Berraies A, Moussa I, Hamdi B, Touil A, Torkmen S, Ammar J, et al. Risk factors of FEV1 instability in asthmatic children. European Respiratory Journal 2016; 48(suppl 60):PA4370.
92. Hotez PJ, Gurwith M. Europe's neglected infections of poverty. Int J Infect Dis. 2011;15(9):e611-9.
93. Socías ME, Fernández A, Gil JF, Krolewiecki AJ. Geohelmintiasis en la Argentina. Una revisión sistemática [Soil transmitted helminthiasis in Argentina. A systematic review]. Medicina (B Aires). 2014;74(1):29-36.
94. Nutman TB. Looking beyond the induction of Th2 responses to explain immunomodulation by helminths. Parasite Immunol. 2015;37(6):304-13.
95. Ng Rebecca. Immunopaedia.org: Helminth protection by innate Type 2 immunity [Internet]. News 2017 [cited 2020 Nov 15]. Available from: https://www.immunopaedia.org.za/breaking-news/2017-articles/helminth-protection-by-innate-type-2-immunity.
96. Anthony RM, Rutitzky LI, Urban JF Jr, Stadecker MJ, Gause WC. Protective immune mechanisms in helminth infection. Nat Rev Immunol. 2007;7(12):975-87.
97. Henry EK, Inclan-Rico JM, Siracusa MC. Type 2 Cytokine Responses: Regulating Immunity to Helminth Parasites and Allergic Inflammation. Curr Pharmacol Rep. 2017;3(6):346-59.
98. Chipps BE, Lanier B, Milgrom H, Deschildre A, Hedlin G, Szefler SJ, et al. Omalizumab in children with uncontrolled allergic asthma: Review of clinical trial and real-world experience. J Allergy Clin Immunol. 2017;139(5):1431-44.
99. 米野翔太、長尾みづほ、松浦有里、星みゆき、鈴木尚史、今給黎亮ら. オマリズマブを投与した小児気管支喘息における呼吸機能の長期経過. 日小ア誌. 2020;34(3):325-33.
100. NUCALA (mepolizumab) for injection, for subcutaneous use. Prescribing information [Internet]. Revised: 2023 Mar [cited 2024 Dec 02]. Available from: https://gsksource.com/pharma/content/dam/GlaxoSmithKline/US/en/Prescribing_Information/Nucala/pdf/NUCALA-PI-PIL-IFU-COMBINED.PDF
101. ヌーカラ皮下注 100mg ペン, ヌーカラ皮下注 100mg シリンジ, 小児用ヌーカラ皮下注 40mg シリンジ. グラクソ・スミスクライン株式会社, 日本: 2024 年 10 月改訂（第 7 版）.

9 補遺

図 30 - On-treatment analysis: Mean percent change (+/-SE) from baseline in TARC (ng/L) over time - Safety population - Study EFC14153

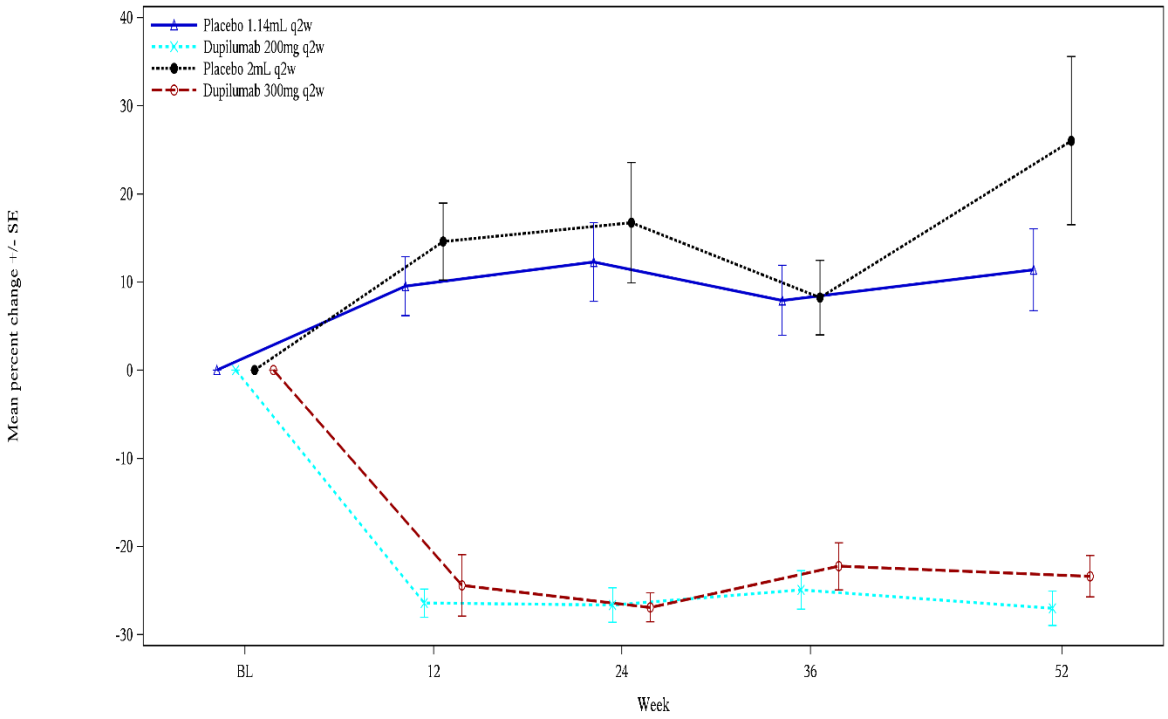


#subjects

Placebo	132	131	129	126
Dupilumab	268	257	252	242

BL=Baseline
Only baseline and on-treatment post-baseline values (from first IMP to end of treatment or last IMP +14 days) are included.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/pk_lab_sum_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pk_lab_sum_ccl17_pchg_trt_s_g_i.rtf (27NOV2020 - 7:17)

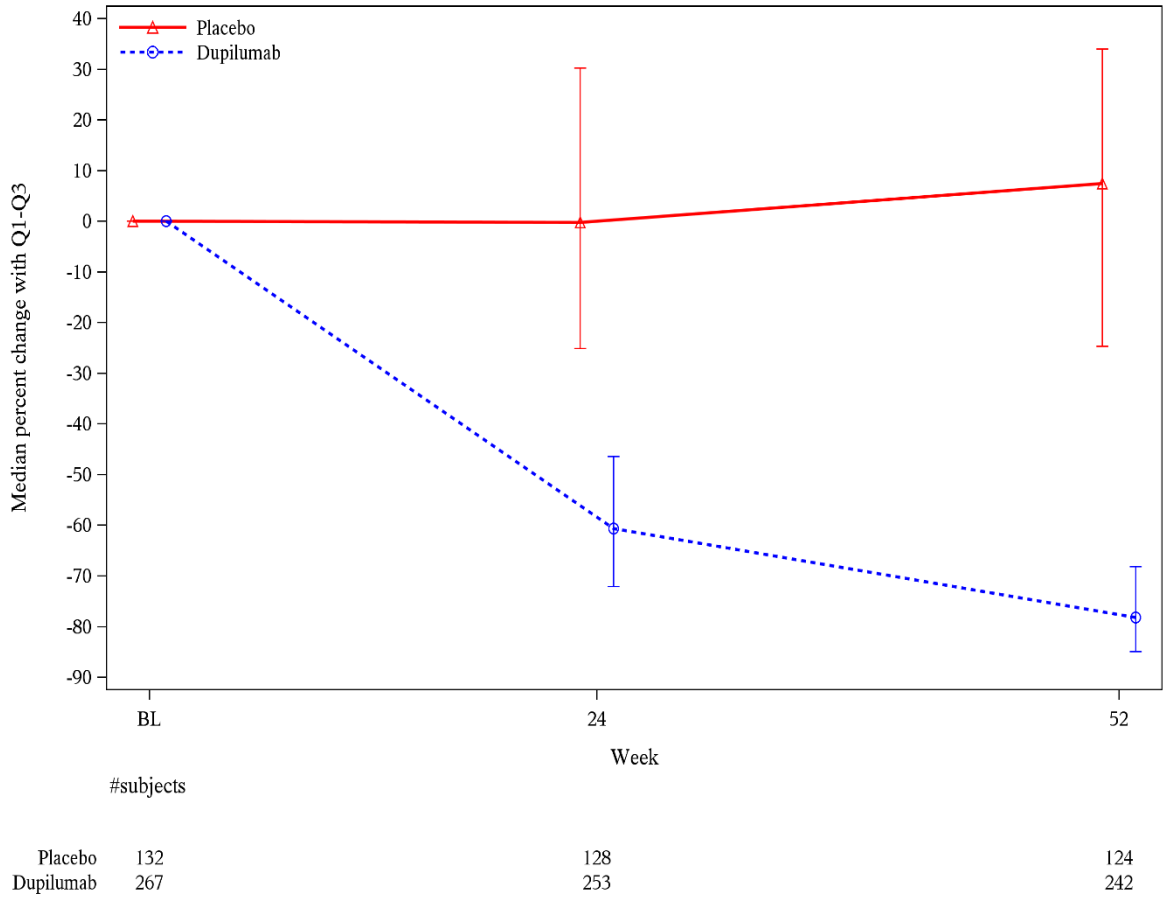
図 31 - On-treatment analysis: Mean percent change (+/-SE) from baseline in TARC over time - Exposed population - Study EFC13579 (adult/adolescent)



#subjects					
Placebo 1.14mL q2w	307	301	285	269	225
Dupilumab 200mg q2w	626	616	574	560	483
Placebo 2mL q2w	319	315	287	290	243
Dupilumab 300mg q2w	622	610	556	540	461

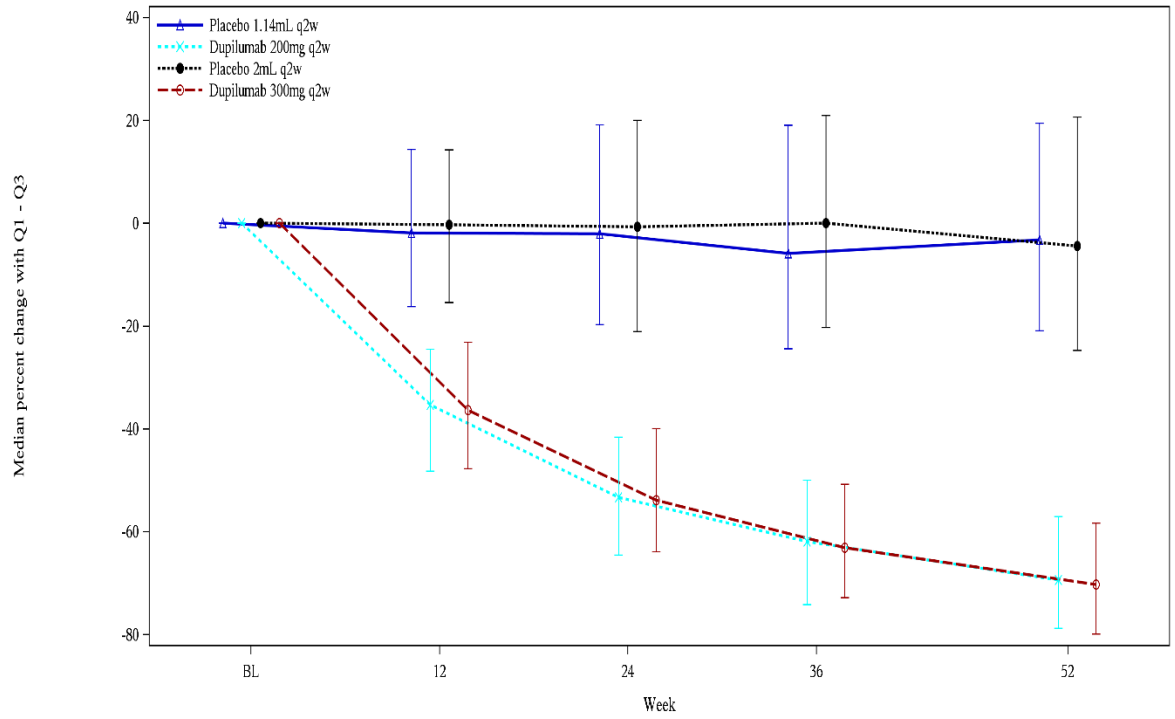
BL=Baseline
Only baseline and on-treatment post-baseline values (from first IMP to end of treatment or last IMP +14 days) are included.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC13579/CSR/EXPLO/PGM/pk_lab_sum_g.sas
OUT=EXPLO/OUTPUT/pk_lab_sum_ccl17_pchg_trt_s_g_i.rtf (10DEC2020 - 7:47)

図 32 - On-treatment analysis: Median percent change (with interquartile range) from baseline in total IgE over time - Safety population - Study EFC14153



BL=Baseline
Only baseline and on-treatment post-baseline values (from first IMP to end of treatment or last IMP +14 days) are included.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/pk_lab_sum_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pk_lab_sumi_ige_pchg_trt_s_g_i.rtf (27NOV2020 - 7:17)

図 33 - On-treatment analysis: Median percent change (with interquartile range) from baseline in total IgE over time - Exposed population - Study EFC13579 (adult/adolescent)



#subjects					
Placebo 1.14mL q2w	312	305	291	271	228
Dupilumab 200mg q2w	626	614	586	555	484
Placebo 2mL q2w	318	313	294	287	245
Dupilumab 300mg q2w	626	613	573	545	466

BL=Baseline
Only baseline and on-treatment post-baseline values (from first IMP to end of treatment or last IMP +14 days) are included.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC13579/CSR/EXPLO/PGM/pk_lab_sumi_g.sas
OUT=EXPLO/OUTPUT/pk_lab_sumi_ige_pchg_trt_s_g_i.rtf (10DEC2020 - 7:47)

表 22 - Subgroup Analysis: Summary of treatment effect on change from baseline in pre-bronchodilator FEV_1 (L) at Week 12 by baseline biomarker in EFC13579 study - ITT population of EFC13579 study

Change from baseline in pre-bronchodilator FEV1 (L) at Week 12	1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
	Placebo (N=317)	Dupilumab (N=631)	Placebo (N=321)	Dupilumab (N=633)
Baseline blood eosinophil group (Giga/L)				
<0.15				
Number	83	185	83	176
Mean (SD)	0.12 (0.35)	0.17 (0.40)	0.11 (0.41)	0.19 (0.37)
Number of patients in the model	84	190	83	180
LS Mean (SE)[a]	0.13 (0.04)	0.19 (0.03)	0.11 (0.04)	0.20 (0.03)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		0.06 (-0.04, 0.15)		0.09 (-0.01, 0.18)
P-value vs. placebo[a]		0.2633		0.0826
>= 0.15 - < 0.3				
Number	80	169	90	168
Mean (SD)	0.13 (0.30)	0.25 (0.45)	0.22 (0.36)	0.22 (0.45)
Number of patients in the model	83	173	94	175
LS Mean (SE)[a]	0.17 (0.04)	0.28 (0.03)	0.25 (0.04)	0.25 (0.03)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		0.11 (0.01, 0.21)		-0.00 (-0.10, 0.10)
P-value vs. placebo[a]		0.0340		0.9938
>= 0.3 - < 0.5				
Number	69	113	66	131
Mean (SD)	0.20 (0.46)	0.32 (0.43)	0.17 (0.39)	0.36 (0.39)
Number of patients in the model	72	118	68	135
LS Mean (SE)[a]	0.23 (0.05)	0.38 (0.04)	0.20 (0.05)	0.39 (0.04)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		0.15 (0.03, 0.26)		0.18 (0.07, 0.30)
P-value vs. placebo[a]		0.0119		0.0016
>= 0.5				
Number	75	143	73	135
Mean (SD)	0.18 (0.32)	0.45 (0.47)	0.22 (0.41)	0.50 (0.45)
Number of patients in the model	76	145	74	141
LS Mean (SE)[a]	0.19 (0.05)	0.47 (0.03)	0.24 (0.05)	0.54 (0.03)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		0.28 (0.17, 0.39)		0.30 (0.19, 0.42)
P-value vs. placebo[a]		<.0001		<.0001

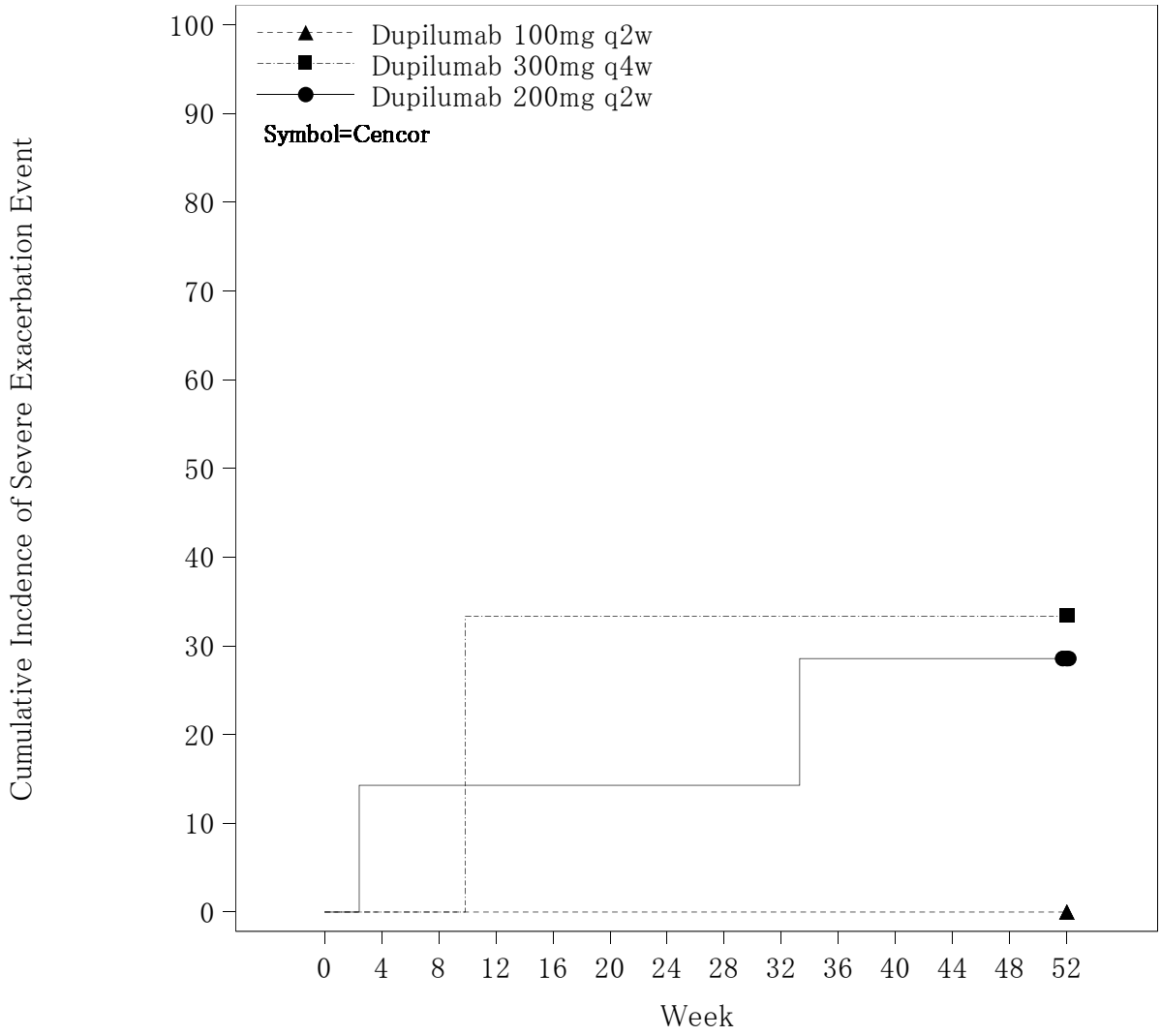
Change from baseline in pre-bronchodilator FEV1 (L) at Week 12	1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w	
	Placebo (N=317)	Dupilumab (N=631)	Placebo (N=321)	Dupilumab (N=633)
Overall p-value for interaction[b]		0.0305		0.0005
Baseline FeNO (ppb) group				
<25				
Number	144	316	141	309
Mean (SD)	0.11 (0.32)	0.16 (0.37)	0.17 (0.36)	0.20 (0.37)
Number of patients in the model	148	321	144	316
LS Mean (SE)[a]	0.15 (0.03)	0.20 (0.02)	0.20 (0.03)	0.23 (0.02)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		0.05 (-0.02, 0.12)		0.03 (-0.04, 0.10)
P-value vs. placebo[a]		0.1356		0.3862
>=25				
Number	157	288	167	295
Mean (SD)	0.20 (0.38)	0.42 (0.48)	0.19 (0.42)	0.42 (0.46)
Number of patients in the model	161	298	170	309
LS Mean (SE) [a]	0.21 (0.03)	0.44 (0.02)	0.21 (0.03)	0.45 (0.02)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		0.23 (0.15, 0.31)		0.24 (0.16, 0.31)
P-value vs. placebo[a]		<.0001		<.0001
Overall p-value for interaction[b]		0.0007		<.0001

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

b Similar MMRM model as mentioned by footnote a, except replacing baseline eosinophil level with corresponding subgroup level when performing relevant subgroup analysis, and additionally including treatment by-subgroup interaction as covariate.

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC13579/CSR/EXPLO/PGM/eff_fev1_chg_pre_ef_i_t.sas
OUT=EXPLO/OUTPUT/eff_fev1_chg_pre_ef_i_t_i.rtf (04DEC2020 - 11:25)

図 34 - Kaplan-Meier plot of time to first severe exacerbation event during the treatment period - ITT population (LTS14424 Japan substudy)

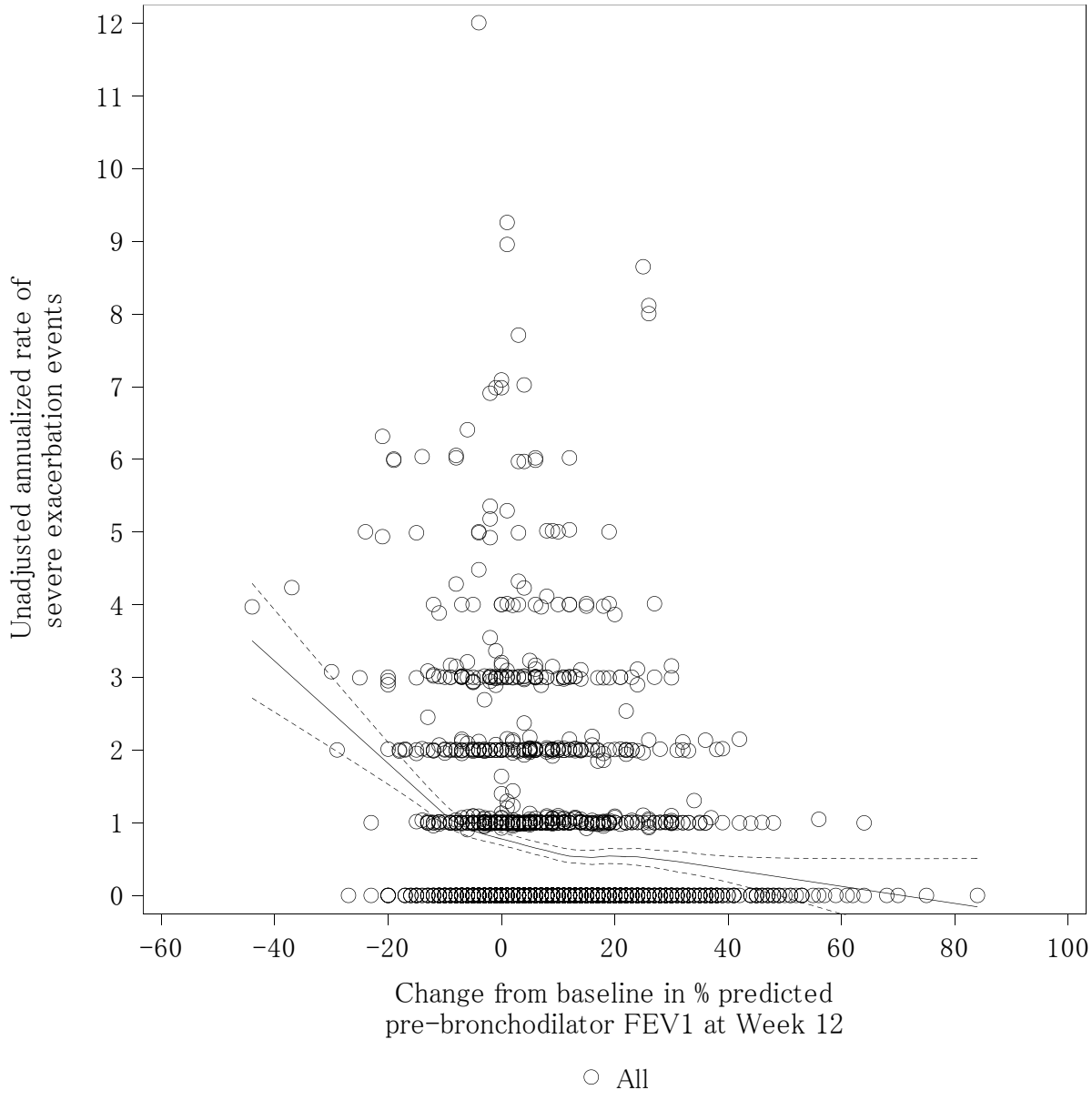


Number of subjects at risk

Dupilumab 100mg q2w	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	0
Dupilumab 300mg q4w	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1
Dupilumab 200mg q2w	7	6	6	6	6	6	6	6	6	5	5	5	5	1

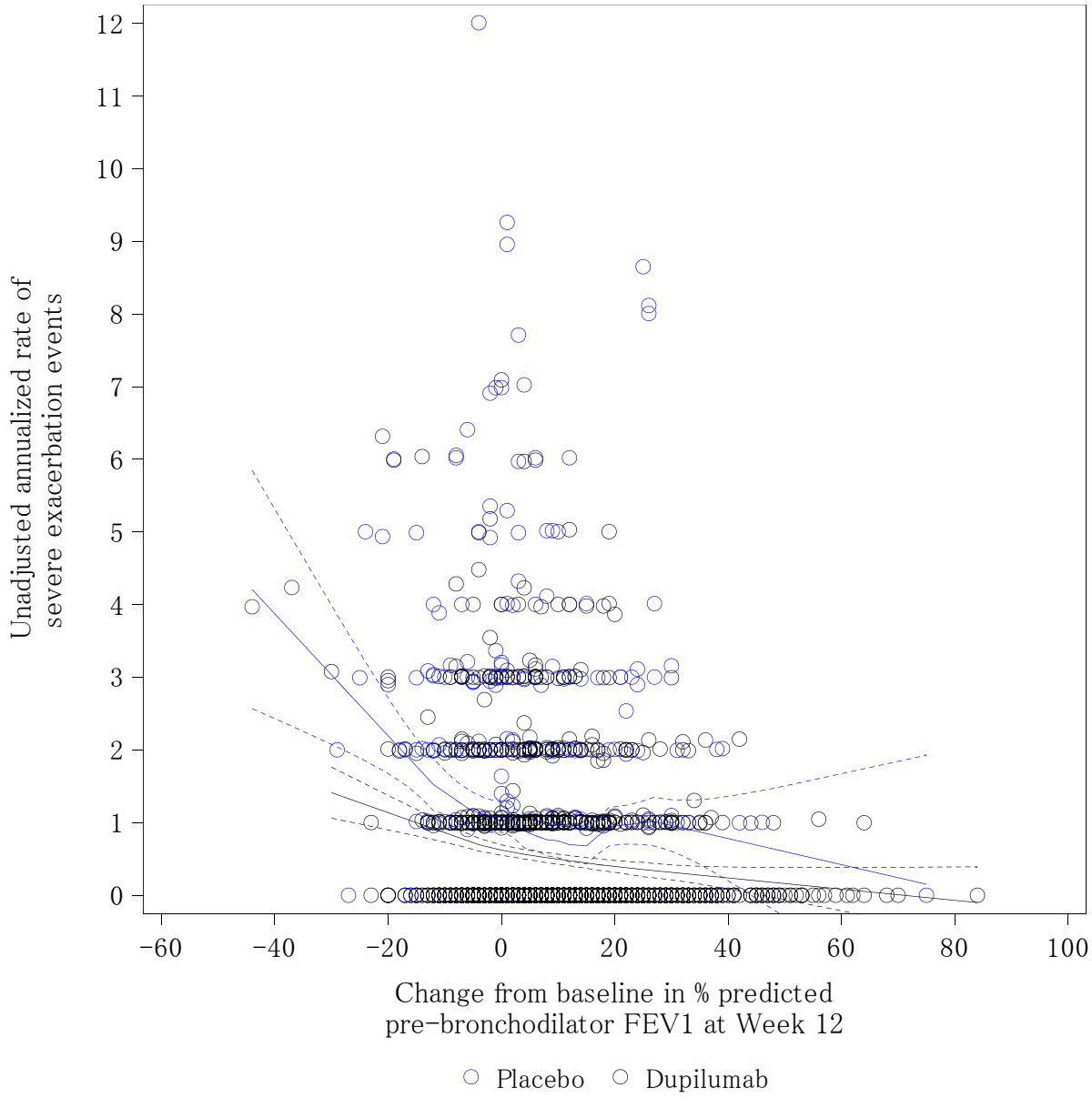
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2024_01_3_JPN/REPORT/PGM/feff_km_exac_w52_14424js_t_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/feff_km_exac_w52_14424js_t_f_i.rtf (10APR2025 0:41)

図 35 - Scatter plot of annualized rate of severe exacerbation events during the 52-week treatment period versus change from baseline in % predicted pre-bronchodilator FEV_1 at Week 12 – ITT population (EFC13579)



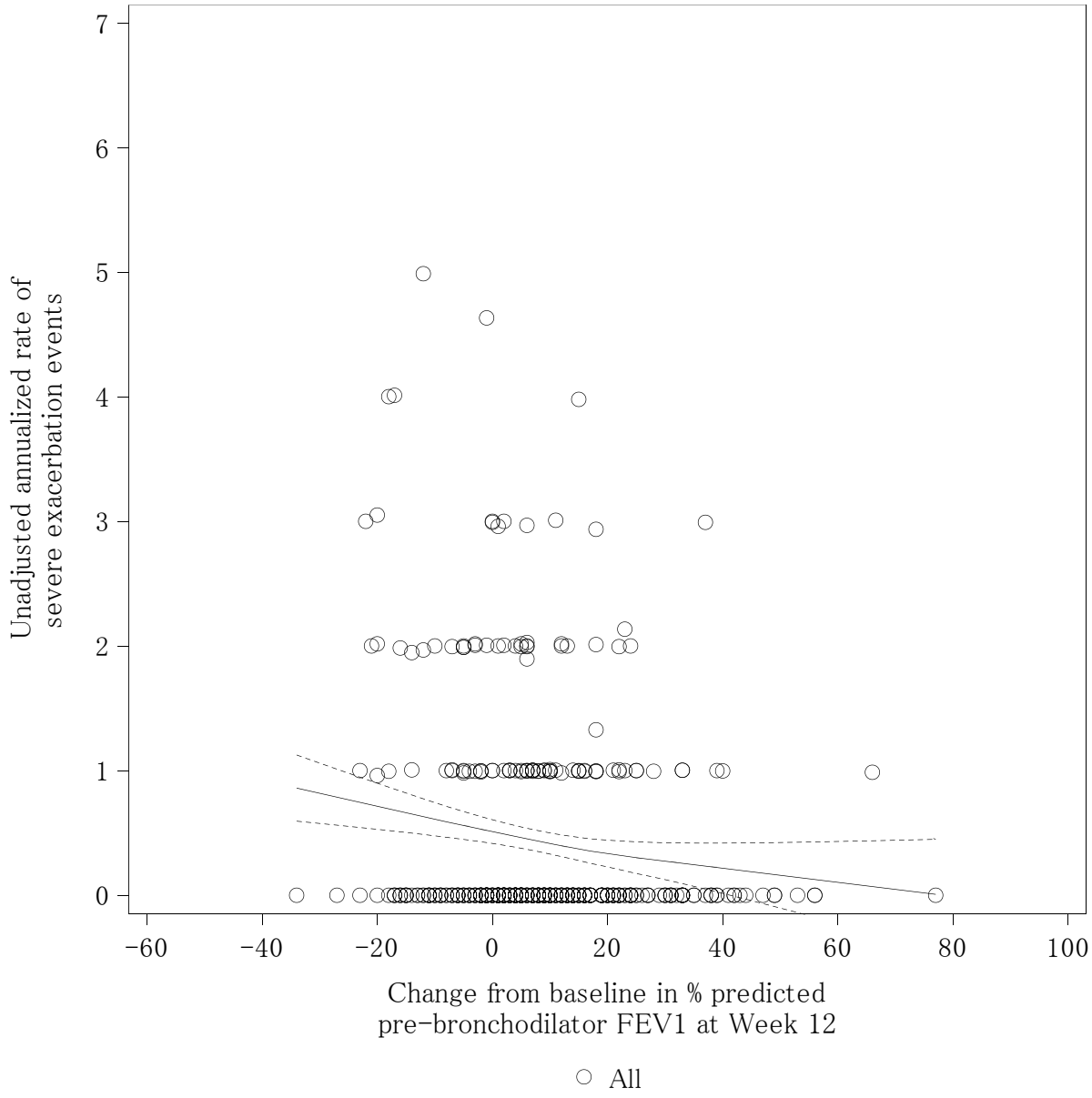
Spearman's correlation: -0.1583; Smoothing parameter: 0.5674
Note: Smoothing parameters are selected based on the AICc criterion.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2024_01_JPN/REPORT/PGM/eff_scata_fev1wk12_13579_i_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_scata_fev1wk12_13579_i_f_i.rtf (22OCT2024 5:56)

図 36 - Scatter plot of annualized rate of severe exacerbation events during the 52-week treatment period versus change from baseline in % predicted pre-bronchodilator FEV_1 at Week 12 by treatment group - ITT population (EFC13579)



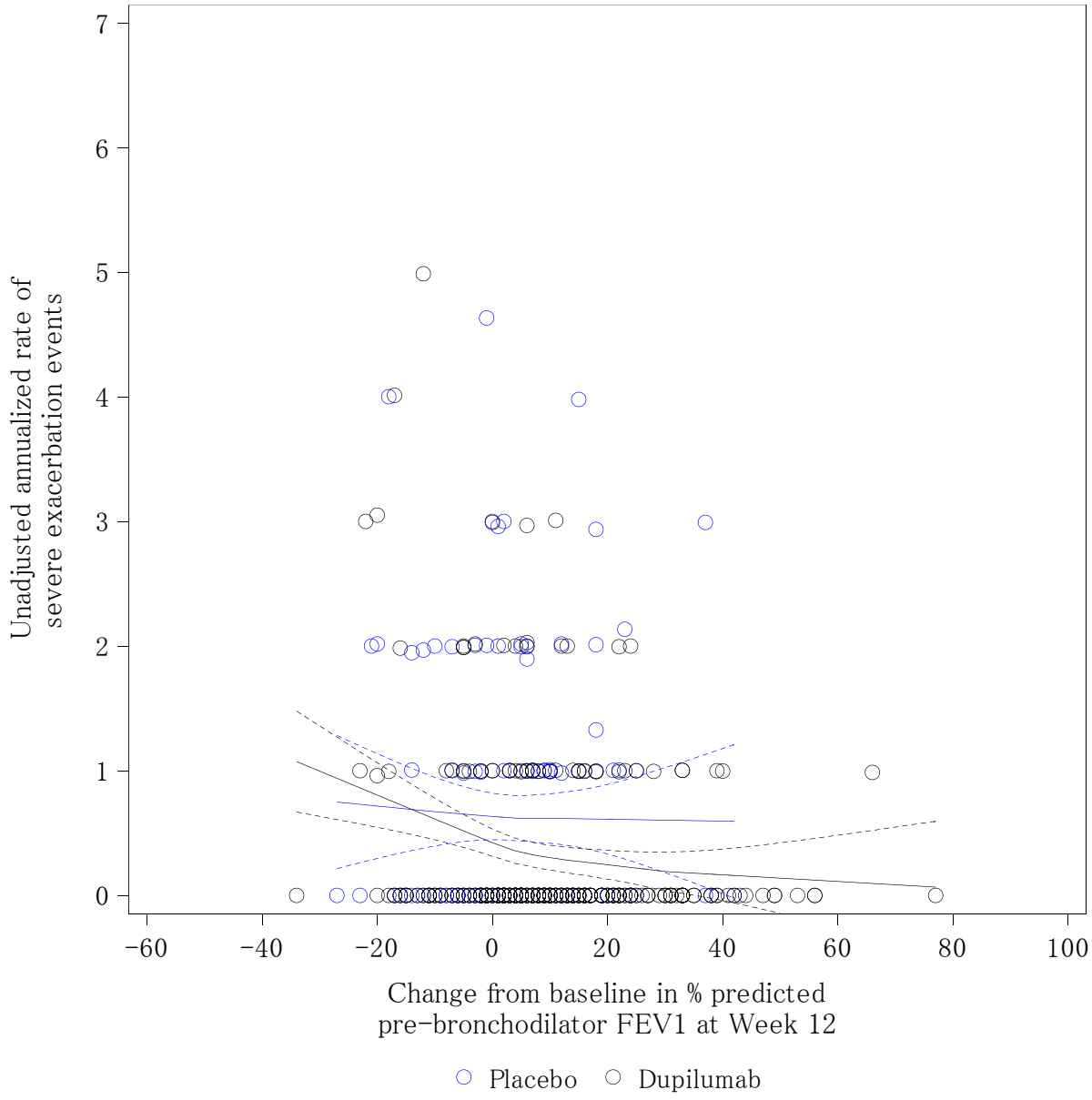
Spearman's correlation: -0.1296 (Placebo), -0.1551 (Dupilumab); Smoothing parameter: 0.4798 (Placebo), 0.8112 (Dupilumab)
Note: Smoothing parameters are selected based on the AICc criterion.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2024_01_JPN/REPORT/PGM/eff_scat_fev1wk12_13579_i_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_scat_fev1wk12_13579_i_f_i.rtf (22OCT2024 5:53)

図 37 - Scatter plot of annualized rate of severe exacerbation events during the 52-week treatment period versus change from baseline in % predicted pre-bronchodilator FEV_1 at Week 12 - ITT population (EFC14153)



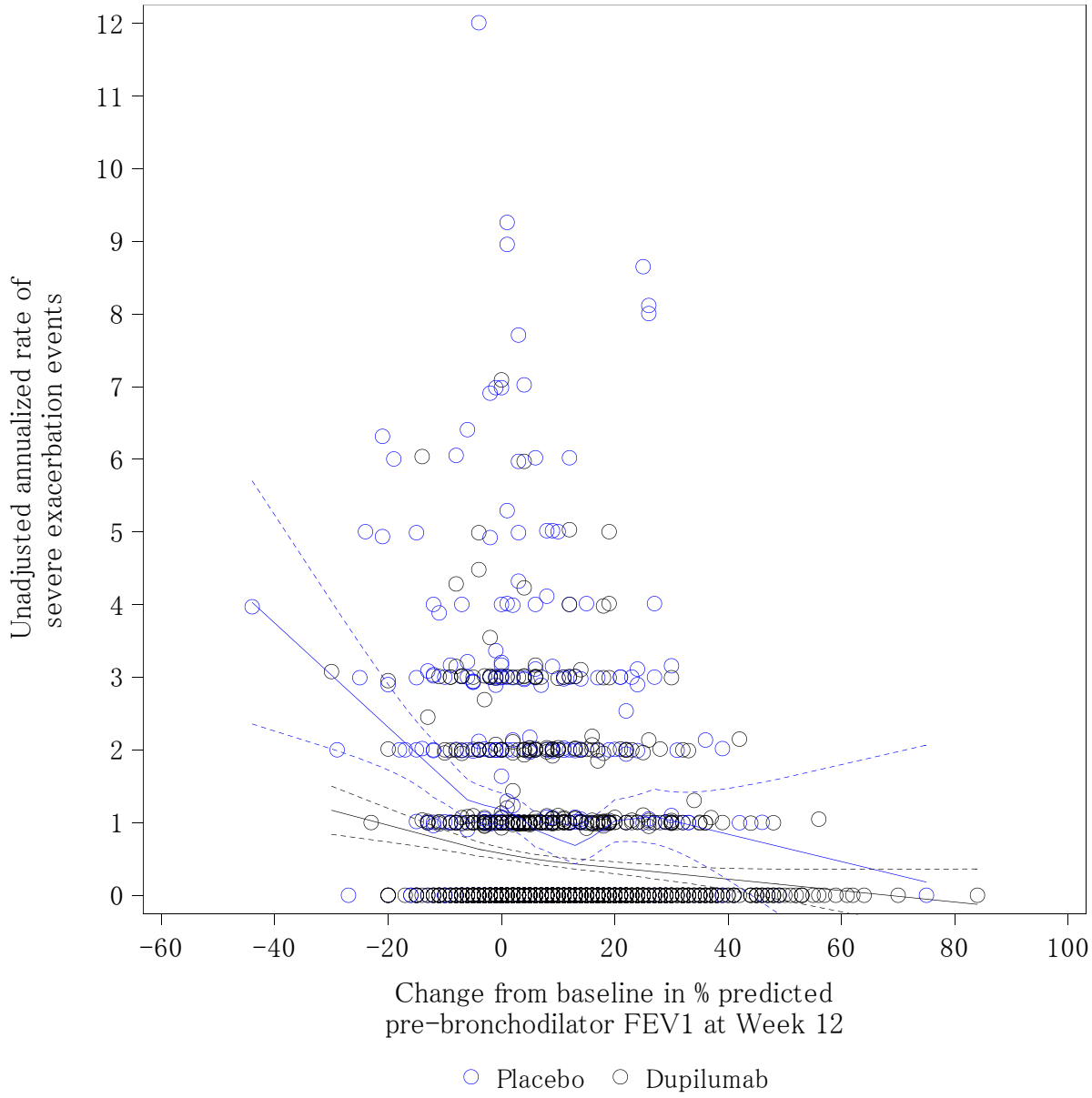
Spearman's correlation: -0.1063; Smoothing parameter: 1.0000
Note: Smoothing parameters are selected based on the AICc criterion.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2024_01_JPN/REPORT/PGM/eff_scata_fev1wk12_14153_i_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_scata_fev1wk12_14153_i_f_i.rtf (22OCT2024 5:57)

図 38 - Scatter plot of annualized rate of severe exacerbation events during the 52-week treatment period versus change from baseline in % predicted pre-bronchodilator FEV_1 at Week 12 by treatment group - ITT population (EFC14153)



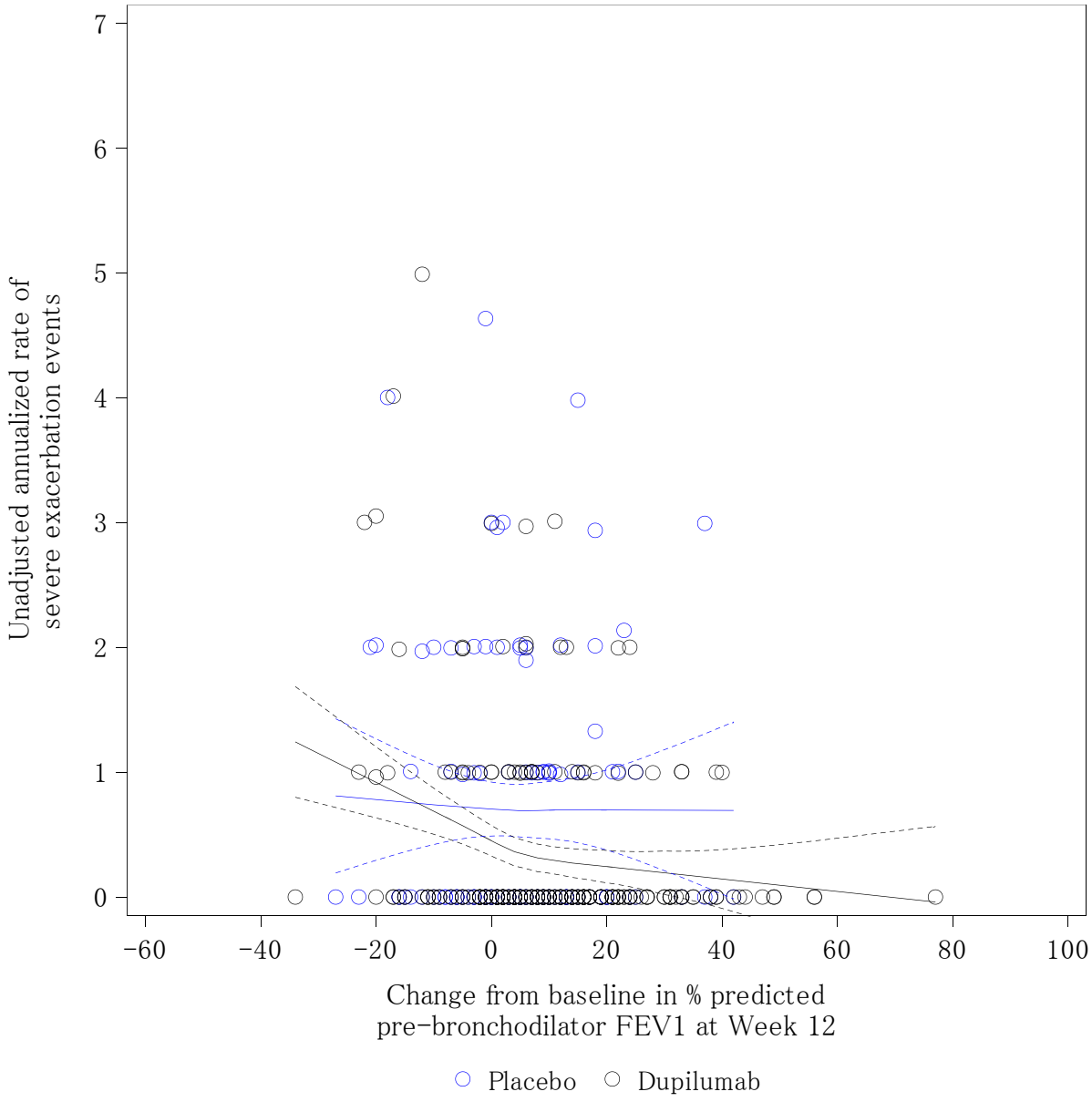
Spearman's correlation: 0.0140 (Placebo), -0.1364 (Dupilumab); Smoothing parameter: 1.0000 (Placebo), 0.9261 (Dupilumab)
Note: Smoothing parameters are selected based on the AICc criterion.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2024_01_JPN/REPORT/PGM/eff_scat_fev1wk12_14153_i_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_scat_fev1wk12_14153_i_f_i.rtf (22OCT2024 5:54)

図 39 - Scatter plot of annualized rate of severe exacerbation events during the 52-week treatment period versus change from baseline in % predicted pre-bronchodilator FEV_1 at Week 12 by treatment group - Type 2 inflammation population (EFC13579)



Spearman's correlation: -0.1543 (Placebo), -0.1277 (Dupilumab); Smoothing parameter: 0.5696 (Placebo), 0.8691 (Dupilumab)
Note: Smoothing parameters are selected based on the AICc criterion.
Type 2 inflammation population is defined as participants with baseline blood eosinophils >= 0.15 Giga/L or baseline FeNO >= 25 ppb in ITT population.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2024_01_JPN/REPORT/PGM/eff_scat_fev1wk12_13579_t2_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_scat_fev1wk12_13579_t2_f_i.rtf (22OCT2024 5:54)

図 40 - Scatter plot of annualized rate of severe exacerbation events during the 52-week treatment period versus change from baseline in % predicted pre-bronchodilator FEV_1 at Week 12 by treatment group - Type 2 inflammation population (EFC14153)



Spearman's correlation: 0.0227 (Placebo), -0.1720 (Dupilumab); Smoothing parameter: 1.0000 (Placebo), 0.9232 (Dupilumab)
Note: Smoothing parameters are selected based on the AICc criterion.
Type 2 inflammation asthma phenotype population is defined as the randomized participants with baseline blood eosinophils >= 0.15 Giga/L or baseline FeNo >= 20 ppb.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2024_01_JPN/REPORT/PGM/eff_scat_fev1wk12_14153_t2_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_scat_fev1wk12_14153_t2_f_i.rtf (22OCT2024 5:54)