サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部ー臨床概要

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要（小児気管支喘息）

Total number of pages: 13

目　　次

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要（小児気管支喘息） **1**

目　　次 **2**

表　目　次 **3**

略号と用語の定義 **4**

1　　背景及び概観 **5**

1.1　　背景 5

1.2　　臨床及び市販製剤の開発の概要 5

1.3　　生物学的分析法の概要 5

2　　個々の試験結果の要約 **7**

2.1　　機能性デュピルマブ濃度定量のための生物学的分析法 7

2.2　　抗デュピルマブ抗体検出のための生物学的分析法 7

2.3　　抗デュピルマブ中和抗体検出のための生物学的分析法 8

3　　全般的な結論 **10**

4　　参考文献 **11**

5　　付録 **12**

表　目　次

表 1 - Summary of Validation Reports Used in Clinical Studies 13

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

略号と用語の定義

AD:	atopic dermatitis／アトピー性皮膚炎
ADA:	anti-drug antibody／抗薬物（デュピルマブ）抗体
CF:	cut point factor／カットポイント係数
DTL:	drug tolerance limit
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
ISR:	incurred sample reanalysis
NAb:	neutralizing antibody／中和抗体
PFP:	pre-filled pen／プレフィルドペン
PFS:	pre-filled syringe／プレフィルドシリンジ
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
q2w:	every 2 weeks／隔週 1 回

1　背景及び概観

1.1　背景

デュピルマブ（遺伝子組換え）（以下、デュピルマブ）は IL-4Rα に特異的に結合し、ヒト IL-4（1 型及び 2 型）及びヒト IL-13（2 型）のシグナル伝達を阻害する完全ヒト型モノクローナル抗体である。デュピルマブは、2 型免疫応答によって引き起こされる複数のアトピー性及びその他の疾患に対する治療薬として、Regeneron Pharmaceuticals 社及びサノフィ社により開発されている。本申請は、デュピルマブの気管支喘息（以下、喘息）に対する適応を 6 歳以上 12 歳未満の小児に拡大することを目的としている。

6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者には、2 つの用量（200 mg 及び 300 mg）のデュピルマブ皮下投与製剤を供給する。デュピルマブ製剤は、濃度が 175 mg/mL 又は 150 mg/mL の注射剤である。175 mg/mL 製剤はデュピルマブ 200 mg（175 mg/mL 1.14 mL）、150 mg/mL 製剤はデュピルマブ 300 mg（150 mg/mL 2 mL）を投与するために用いられる。6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者を対象とした第 3 相試験では、デュピルマブ 100 mg（150 mg/mL 0.67 mL）の製剤も用いられ、その後に海外で承認されたが、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。なお、この取下げは安全性又は有効性の懸念によるものではない。

日本では、これまでのデュピルマブの製造販売承認申請において、デュピルマブ 300 mg（150 mg/mL）PFS-S 製剤又は PFP 製剤及び 200 mg（175 mg/mL）PFS-S 製剤が承認されている。デュピルマブ 200 mg 及び 300 mg の投与に用いる製剤の詳細については、既提出のデュピルマブの承認申請資料に記載した。

1.2　臨床及び市販製剤の開発の概要

6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者を対象とした EFC14153 試験及び LTS14424 試験では、PFS 製剤を用いてデュピルマブ 100 mg、200 mg 及び 300 mg を投与した。臨床試験で用いた PFS 製剤は、対応する市販の PFS-S 製剤と同等のデュピルマブ原薬、製剤処方、一次包装（シリンジ及びプランジャーストッパーを含む）を有する製剤である。第 3 相試験で用いた PFS 製剤と市販製剤の PFS-S 製剤は、皮下投与時の投与方法、機器の取扱い手順、注入深度、注入角度及び注入部位に関して同等である。

デュピルマブ 300 mg PFP 製剤は既承認であり、PFS 及び PFP の機器の同等性も示されている。

1.3　生物学的分析法の概要

PK 評価のための機能性デュピルマブ濃度分析法（REGN668-AV-13074）、デュピルマブ ADA 分析法（REGN668-AV-15153）及びデュピルマブ NAb 分析法（REGN668-AV-13112）は、喘息に対する臨床開発プログラムにおいて成人及び思春期の喘息患者から得られた血清検体の生物学的分析法と同

じ分析法を用いた。REGN668-AV-13074（PK）及び REGN668-AV-13112（NAb）の分析法は AD（成人）に対する初回承認申請資料（以下、成人 AD 承認申請資料）に、REGN668-AV-15153（ADA）の分析法は喘息（成人及び思春期）に対する承認申請資料（以下、成人・思春期喘息承認申請資料）に詳述した。これらの分析法を用いて EFC14153 試験及び LTS14424 試験の 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者から得られた臨床検体を分析した。分析法の特性を表 1 に要約した。これらの分析法はいずれも十分に検証されており、結果は各バリデーション実施計画書に規定した全ての許容基準を満たしていた。

成人及び思春期の喘息患者におけるデュピルマブに対する ADA の評価では、最初のデュピルマブ ADA 分析法（REGN668-AV-13089）で見られた既存の ADA 反応によるデュピルマブに非特異的な干渉を弱めるため、2 種類の ADA 分析法を用いた（2-ADA 分析アプローチ）。2-ADA 分析アプローチについては、成人・思春期喘息承認申請資料の Module 2.7.1 に詳述した。この方法では、最初の ADA 分析法（REGN668-AV-13089）及び改変 ADA 分析法（REGN668-AV-15153）を用いた。改変 ADA 分析法では、ブリッジング複合体の構成要素の一つとして一部を修飾したデュピルマブを用いた。この改変により、一部の喘息患者で見られた既存の ADA 反応による干渉が弱まり、真の治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応の検出が可能となった。その後、2-ADA 分析アプローチを用いて得られた ADA の結果が改変 ADA 分析法（REGN668-AV-15153）のみを用いて得られた結果と同様であることが確認された。このため、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に対する ADA の評価は、改変 ADA 分析法（REGN668-AV-15153）のみを用いて実施した。また、既存の免疫反応の有無は、成人及び思春期の喘息患者におけるデュピルマブの PK プロファイルに影響を及ぼさないことが確認された。

2　個々の試験結果の要約

2.1　機能性デュピルマブ濃度定量のための生物学的分析法

小児喘息患者を対象とした EFC14153 試験及び LTS14424 試験で用いたバリデートされた機能性デュピルマブ濃度分析法（REGN668-AV-13074）については成人 AD 承認申請資料の Module 2.7.1 に記載し、そのバリデーション報告書（REGN668-AV-13074-VA-01V1）を成人 AD 承認申請資料に含めた。

EFC14153 試験で得られた検体を用いて、機能性デュピルマブ濃度分析法の ISR を実施した（表 2）。ISR は許容基準を満たし、本分析法により小児喘息患者集団で頑健なデータが得られることが示された。ISR のデータを EFC14153 試験の生物学的分析報告書（Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.5.2.1 Bioanalytical Report(s) [EFC14153-BA-01V1]）に示した。

2.2　抗デュピルマブ抗体検出のための生物学的分析法

喘息患者の検体の生物学的分析法に用いた ADA の評価方法は、時間の経過とともに改変が行われた。デュピルマブの喘息に対する臨床開発プログラムの初期段階の試験では最初の ADA 分析法（REGN668-AV-13089）を用いたが、一部の患者のベースライン血清検体で高いバックグラウンド値が観察された。このデュピルマブに非特異的なバックグラウンド値が見られる検体においても治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応が検出できるように、最初の ADA 分析法（REGN668-AV-13089）を改変して、改変 ADA 分析法（REGN668-AV-15153）としてバリデートし、新たな報告書（REGN668-AV-15153-VA-01V1）を作成した。本改変分析法は、ブリッジング複合体の構成要素の一つとして一部を修飾したデュピルマブを用いた点を除き、最初の分析法と同じである。この改変により、デュピルマブに非特異的なバックグラウンド反応を弱め、治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応の検出が可能となる。

成人及び思春期の喘息患者を対象とした第 3 相試験では、これら 2 種類の ADA 分析法を用いた 2-ADA 分析アプローチが採用された。2-ADA 分析アプローチでは、最初の ADA 分析法（REGN668-AV-13089）のスクリーニング試験でベースライン検体が陽性反応を示した患者の検体を改変 ADA 分析法（REGN668-AV-15153）で分析した。2-ADA 分析アプローチについては、成人・思春期喘息承認申請資料に詳述した。

その後、最初の ADA 分析法及び改変 ADA 分析法の比較分析を、既存の免疫反応を示さなかった症例の ADA 陰性検体及び ADA 陽性検体の両方を用いて実施した。この比較分析により、両 ADA 分析法が ADA 発現状況（陽性又は陰性）及び ADA の抗体価に関して同様の結果を示すことが確認された。これらの結果は、改変 ADA 分析において一部を修飾したデュピルマブを用いても ADA の検出に影響はなく、改変 ADA 分析法により真の治験薬投与下で発現した ADA 陽性検体が検出可能であることを示している。この結果に基づき、本申請では、EFC14153 試験及び LTS14424 試験におけ

る 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者から得られた検体の生物学的分析に対して、適切な喘息集団に特有のカットポイントが設定された改変 ADA 分析法（REGN668-AV-15153）のみを用いる単一 ADA 分析アプローチを採用した。この分析法が喘息患者の血清中 ADA の検出に適した信頼性の高い方法であることを示す目的で、バリデーション実施計画書に事前に規定した本分析法の一連のバリデーション評価項目について詳細に検討した。改変 ADA 分析法については成人・思春期喘息承認申請資料の Module 2.7.1 に記載し、そのバリデーション報告書（REGN668-AV-15153-VA-01V1）を成人・思春期喘息承認申請資料に含めた。

本項では、喘息患者集団に対する ADA 分析法のカットポイントに関連した分析法の更新、並びにスクリーニング試験における喘息患者集団に特有の ADA の CF を用いた感度及び DTL の評価について記載した。これらの更新を含む改訂したバリデーション報告書（REGN668-AV-15153-VA-01V2）を結節性痒疹に対する承認申請資料に含めた。

喘息患者集団に特有のカットポイントは、デュピルマブの喘息に対する臨床開発プログラムに含まれる第 2b 相試験のベースライン検体を用いて確定した。観測データの 95 パーセンタイルに基づき、統計学的に定義されたスクリーニング試験のノンパラメトリック変動 CF を 1.45（偽陽性率 5%）、確認試験のカットポイントを 35.8%（偽陽性率 1%）、抗体価測定の CF を 1.73（偽陽性率 1%）と算出した。これらのカットポイントは、米国食品医薬品局及び欧州医薬品庁ガイダンス文書(1)(2)、並びに文献(3)(4)で推奨されている統計手法に基づいて設定した。この ADA カットポイントの確認試験で得られた結果を生物学的分析報告書の要約に記載した（Module 5.3.1.4 [REGN668-AV-15153-CP01-SR-01V2]）。6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者を対象とした EFC14153 試験及び LTS14424 試験で得られた臨床検体中の ADA を検出するために、喘息患者集団に特有のカットポイントを用いた。スクリーニング試験における喘息患者集団に特有の CF が 1.45 であることに基づくと、EFC14153 試験で得られたベースラインの血清検体 400 件のうち 25 件がデュピルマブに対する ADA スクリーニング検査で陽性となり、偽陽性率は 6.3%で、目標とする最小偽陽性率 5%を上回った。これは真の ADA 陽性が検出されており、喘息患者集団に特有のカットポイントが 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者集団に対して適切なものであることを示している。

スクリーニング試験の CF 1.45 を用いた場合、未希釈血清における改変 ADA 分析法のモノクローナル抗体陽性対照及びウサギポリクローナル抗体に対する感度は、それぞれ約 13.9 ng/mL 及び 3.0 ng/mL であった（REGN668-AV-15153-VA-01V2）。未希釈血清における改変 ADA 分析法の DTL は、500 ng/mL のモノクローナル抗体陽性対照又はウサギポリクローナル抗体存在下で、それぞれ約 316 µg/mL 及び 616 µg/mL、250 ng/mL のモノクローナル抗体陽性対照又はウサギポリクローナル抗体存在下で、それぞれ約 213 µg/mL 及び 352 µg/mL であった。

2.3　抗デュピルマブ中和抗体検出のための生物学的分析法

バリデートされた NAb 分析法（REGN668-AV-13112-VA-01V1）については、成人 AD 承認申請資料の Module 2.7.1 に記載した。偽陽性率を 1%としたときの NAb 分析法のカットポイントの設定に関

する追加の検討結果については、成人・思春期喘息承認申請資料中の更新したバリデーション報告書（REGN668-AV-13112-VA-01V2）に記載した。EFC14153 試験及び LTS14424 試験の臨床検体の生物学的分析では、成人及び思春期の喘息患者を対象とした試験で用いた偽陽性率 1%に基づき、NAb 分析法のカットポイントを 19%に設定した。NAb 分析法のカットポイントを 19%に設定した場合、EFC14153 試験で得られたベースラインの血清検体 400 件のうち 1 件が NAb 分析法で陽性となり、偽陽性率は 0.25%となる。この値はスクリーニング試験で推奨される偽陽性率 1%を満たしている。

3　全般的な結論

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。

4 参考文献

1. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products — Developing and Validating Assays for Anti-Drug Antibody Detection. 2019.
2. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Immunogenicity assessment of therapeutic proteins. EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006 Rev 1. 2017.
3. Mire-Sluis AR, Barrett YC, Devanarayan V, Koren E, Liu H, Maia M, et al. Recommendations for the design and optimization of immunoassays used in the detection of host antibodies against biotechnology products. J Immunol Methods. 2004;289(1-2):1-16.
4. Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, Barrett YC, Bowsher R, Finco-Kent D, et al. Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products. J Pharm Biomed Anal. 2008;48(5):1267-81.

5　付録

表 1 - Summary of Validation Reports Used in Clinical Studies

Validation (method) Report	Analyte	Matrix (MRD)	Calibration Curve (ng/mL)	LLOQ Sensitivity (ng/mL)	Accuracy (%AR)	Within-run Precision (CV%)	Between-run Precision (CV%)	Long Term Stability at −80°C	Clinical Studies
REGN668-AV-13074-VA-01V1	functional dupilumab	human serum (1:50)	1.56 - 100	78	96 - 105	≤9	≤9	Up to 24 months	EFC14153 and LTS14424
REGN668-AV-15153-VA-01V2	anti-dupilumab antibodies	human serum (1:30)	NA	13.9	NA	NA	NA	Up to 42 months[a]	EFC14153 and LTS14424
REGN668-AV-13112-VA-01V2	dupilumab neutralizing antibodies	human serum (1:10)	NA	125	NA	NA	NA	Up to 24 months	EFC14153 and LTS14424

AD, atopic dermatitis, %AR, %analytical recovery; CV, coefficient variation; LLOQ, lower limit of quantitation; MRD, minimum required dilution; NA, not applicable.

a 42-month stability has been established for the monoclonal antibody positive control used in the REGN668-AV-13089 assay (Table 1 of Module 2.7.1 for the children with AD marketing application). The same positive control is used in the REGN668-AV-15153 assay.

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

Study (method)	Analyte	ISR Conducted in Clinical Studies	Bioanalytical Report Study Report Location
REGN668-AV-13074-VA-01V1	functional dupilumab	EFC14153	EFC14153-BA-01V1 Module 5.3.5.1

ISR, incurred sample reanalysis.

Note: ISR criteria were that 66.7% of the reanalysis results must be within ±30% variability of the original result.

サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部ー臨床概要

2.7.2 臨床薬理の概要（小児気管支喘息）

Total number of pages: 100

目　　次

2.7.2 臨床薬理の概要（小児気管支喘息） **1**

目　　次 **2**

表　目　次 **5**

図　目　次 **7**

略号と用語の定義 **9**

1　　背景及び概観 **11**

1.1　　背景 11

1.1.1　　気管支喘息 11

1.1.1.1　　疫学及び臨床徴候 11

1.1.1.2　　2 型炎症性喘息の病態生理学 11

1.1.2　　デュピルマブの薬理学的分類及び作用機序 12

1.1.3　　デュピルマブの小児喘息に対する臨床開発プログラムにおける臨床薬理データ 12

1.2　　薬物動態及び薬力学データの概観 13

1.2.1　　第 3 相試験の計画時の用法・用量の選択 15

1.2.2　　薬物動態データ及び解析の概観 17

1.2.2.1　　生物学的分析法 17

1.2.2.2　　薬物動態データ及び解析 17

1.2.3　　母集団薬物動態解析の概観 17

1.2.4　　薬力学バイオマーカー解析の概観 18

1.2.5　　薬物動態／薬力学解析の概観 19

1.2.6　　申請用法・用量を支持するデータの概要 19

1.2.7　　免疫原性及び解析の概観 21

1.2.7.1　　抗薬物（デュピルマブ）抗体及び中和抗体を評価した試験 21

1.2.7.2　　生物学的分析法 21

1.2.7.3　　免疫原性データ及び解析 21

2　　個々の試験結果の要約 **23**

2.1 臨床試験に関連する分析法 23

2.2 被験者における薬物動態／母集団薬物動態解析及び有効性／安全性試験 23

2.2.1 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者を対象とした有効性／安全性試験 23

2.2.2 併合データの母集団薬物動態及び母集団薬物動態／薬力学解析 27

2.2.2.1 POH0766 28

2.2.2.2 CTS0077 30

3 全試験を通しての結果の比較と解析 32

3.1 患者における薬物動態 33

3.1.1 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者における薬物動態パラメータの概要 33

3.1.2 吸収、分布及び排泄 35

3.1.3 定常状態及び蓄積 36

3.1.4 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者と成人及び思春期の喘息患者におけるデュピルマブの薬物動態の比較 37

3.1.5 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者と小児アトピー性皮膚炎患者におけるデュピルマブの薬物動態の比較 41

3.1.6 薬物動態の変動要因 42

3.1.6.1 内因性要因 42

3.1.6.2 外因性要因 44

3.1.7 結論 45

3.2 薬力学 45

3.2.1 呼気一酸化窒素 45

3.2.2 血清中の TARC 及び総免疫グロブリン E 48

3.2.3 結論 52

3.3 薬物動態／薬力学の関係 52

3.3.1 気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合の曝露－反応関係 53

3.3.1.1 気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合の記述的解析 53

3.3.1.2 気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のモデルに基づく解析 55

3.3.2 重度喘息増悪の年間発生率の曝露－反応関係 58

3.3.2.1 重度喘息増悪の年間発生率の記述的解析 58

3.3.2.2 重度喘息増悪の年間発生率のモデルに基づく解析 58

3.3.3 有効性評価項目に対する薬物動態／薬力学関係の要約 60

3.4 申請用法・用量 61
3.4.1 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 62
3.4.1.1 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 62
3.4.1.2 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 63
3.4.2 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 74
3.4.3 結論 75

4 特別な試験 —免疫原性データ及び解析 77

5 全体的な結論 85

6 参考文献 88

7 付録 90

表 目 次

表 1 - 臨床試験及び解析におけるデュピルマブの薬物動態及び薬力学評価 14

表 2 - Summary of clinical studies in children 6 to <12 years of age with asthma included in the population PK (Study POH0766) and empirical PK/PD (Study CTS0077) analyses 27

表 3 - Observed and PK/PD model-predicted treatment differences (active versus placebo) in FEV_1pp change from baseline versus C_{trough} at Week 12 (Study CTS0077) 31

表 4 - Observed and PK/PD model-predicted severe exacerbation event ratio (relative risk of active versus placebo) versus $C_{average}$ (Study CTS0077) 31

表 5 - Mean (SD) model-predicted and observed steady state exposure in serum of dupilumab, in children 6 to <12 years of age with asthma (Studies EFC14153 and LTS14424) 34

表 6 - Mean (SD) steady state exposure in serum of dupilumab, in children 6 to <12 years of age, and adults and adolescents with asthma in global studies 39

表 7 - Mean (SD) steady state exposure in serum of dupilumab in adults, adolescents, and children 6 to <12 years of age, in Japanese population with asthma 40

表 8 - Mean (SD) steady state exposure in serum of dupilumab in children 6 to <12 years of age with asthma and AD 41

表 9 - Mean (SD) steady state exposure in serum of dupilumab in Japanese children 6 to <12 years of age with asthma and AD 42

表 10 - FEV_1pp change from baseline by quartiles of observed C_{trough} at Week 12 in children 6 to <12 years of age with asthma in Study EFC14153 (Study CTS0077) 55

表 11 - FEV_1pp change from baseline by subgroup of observed C_{trough} at Week 12 in Japanese children 6 to <12 years of age with asthma in Study LTS14424 Japan substudy 55

表 12 - Annualized rate of severe exacerbation event by quartiles of observed $C_{average}$ in children 6 to <12 years of age with asthma in Study EFC14153 (Study CTS0077) 58

表 13 - Model-predicted and observed steady state exposure of dupilumab in children 6 to <12 years of age, and adults and adolescents with asthma 66

表 14 - PK/PD model-predicted treatment differences (active versus placebo) in FEV_1pp change from baseline versus C_{trough} at Week 12 (Study CTS0077) 72

表 15 - PK/PD model predicted severe exacerbation event ratio (relative risk of active versus placebo) versus $C_{average}$ (Study CTS0077) 73

表 16 - ADA incidence in children 6 to <12 years of age with asthma (Studies EFC14153 and LTS14424) 79

表 17 - ADA incidence in children 6 to <12 years of age with asthma, and adults and adolescents with asthma with 52-week treatment duration (Studies EFC14153 and EFC13579) 82

表 18 - ADA incidence in children 6 to <12 years of age with AD (R668-AD-1652) and with asthma (EFC14153) 83

表 19 - Summary of supportive placebo-controlled Phase 2/3 clinical studies in patients with AD and asthma from previous submissions 91

表 20 - Comparison of Pop PK model estimates of key PK parameters between children 6 to <12 years of age (without a loading dose) and adults and adolescents (with a loading dose) with asthma 94

表 21 - Mean (SD) for post hoc estimates of steady state exposure of dupilumab in children 6 to <12 years of age with asthma from Phase 3 study by covariates tested in Pop PK analysis (POH0766) 95

表 22 - Mean (SD) for post hoc estimates of steady state exposure of dupilumab in children 6 to <12 years of age with asthma from Phase 3 study with or without concomitant medications 96

表 23 - Summary of observed dupilumab trough concentrations in serum in children 6 to <12 years of age with asthma 100

図 目 次

図 1 - Schematic structure of dupilumab global population PK model (Study POH0766) 29

図 2 - Mean (SD) trough concentration-time profile in serum of dupilumab in Japanese or non-Japanese children aged 6-12 years with asthma (Studies EFC14153 and LTS14424 Japan substudy) 35

図 3 - Simulated concentration-time profiles in serum of dupilumab at 100 mg q2w and 200 mg q2w, in children 6 to <12 years of age with asthma 36

図 4 - Mean (SD) trough concentration-time profiles in serum of dupilumab, in children 6 to <12 years of age, and adults and adolescents with asthma 38

図 5 - Median percent change in FeNO over time following dupilumab or placebo in children 6 to <12 years of age with asthma (Studies EFC14153 and LTS14424 Japan substudy; without a loading dose) and adolescents and adults with asthma (Studies DRI12544 and EFC13579; with a loading dose) 46

図 6 - Median percent change in TARC concentrations in serum over time following dupilumab or placebo in children 6 to <12 years of age with asthma (Study EFC14153; without a loading dose) and adolescents and adults with asthma (Studies DRI12544 and EFC13579; with a loading dose) 49

図 7 - Median percent change in IgE concentration in serum over time following dupilumab or placebo in children 6 to <12 years of age with asthma (Studies EFC14153 and LTS14424 Japan substudy; without a loading dose) and adolescents and adults with asthma (Studies DRI12544 and EFC13579; with a loading dose) 50

図 8 - Scatter plot of FEV_1pp change from baseline (%) versus observed C_{trough} (mg/L) at Week 12 in children 6 to <12 years of age with asthma in Studies EFC14153 and LTS14424 Japan substudy 54

図 9 - PK/PD model-predicted FEV_1pp change from baseline versus observed C_{trough} (mg/L) at Week 12 in children 6 to <12 years of age, adolescents and adults with asthma (Study CTS0077) 56

図 10 - PK/PD model predicted severe exacerbation event ratio from placebo (relative risk) for children 6 to <12 years of age, adolescents and adults with asthma (Study CTS0077) 59

図 11 - Observed (Study EFC14153) and simulated (Study POH0766) steady state trough concentration of dupilumab by weight category in children 6 to <12 years of age with asthma 62

図 12 - Comparison of typical concentration-time profiles of dupilumab at 200 mg q2w, 100 mg q2w and 300 mg q4w predicted by Pop PK model 65

図 13 - 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 68

図 14 - 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 69

図 15 - Box-plot of dupilumab C_{trough} at steady state by treatment and body weight groups in children 6 to <12 years of age with asthma or AD 70

図 16 - Box-plot of dupilumab C_{max} at steady state by treatment and body weight groups in children 6 to <12 years of age with asthma and AD 71

図 17 - Spaghetti plot of individual concentration-time profiles of dupilumab by ADA titer category in Phase 3 study (EFC14153) in children 6 to <12 years of age with asthma 84

図 18 - Dupilumab steady state exposure ($AUC_{\tau,ss}$) by covariate category in children 6 to <12 years of age with asthma from Study EFC14153 97

図 19 - Individual FeNO over time following dupilumab in children 6 to <12 years of age with asthma in LTS14424 Japan substudy 99

略号と用語の定義

ACQ-7-IA:	Asthma Control Questionnaire – Interviewer Administered-7-items
AD:	atopic dermatitis／アトピー性皮膚炎
ADA:	anti-drug antibody／抗薬物（デュピルマブ）抗体
AUC:	area under the concentration versus time curve／濃度－時間曲線下面積
$AUC_{\tau,ss}$:	area under the concentration versus time curve over the dosing interval (τ) at steady state／定常状態における投与間の濃度－時間曲線下面積
$C_{average}$:	average concentration over the event observation period／イベント観察期間中の平均濃度
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
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
CV:	coefficient of variation／変動係数
EoE:	eosinophilic esophagitis／好酸球性食道炎
E-R:	exposure-response／曝露－反応
FeNO:	fractional exhaled nitric oxide／呼気一酸化窒素
FEV_1:	forced expiratory volume in one second／1 秒量
HLT:	high level term／高位語
ICS:	inhaled corticosteroid／吸入ステロイド薬
IgE:	immunoglobulin E／免疫グロブリン E
IgG:	immunoglobulin G／免疫グロブリン G
IL-13:	interleukin-13／インターロイキン-13
IL-13Rα1:	interleukin-13 receptor alpha 1 subunit／インターロイキン-13 受容体α1 サブユニット
IL-4:	interleukin-4／インターロイキン-4
IL-4Rα:	interleukin-4 receptor alpha 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
K_{23}:	inter-compartment distribution rate constants from central compartment to peripheral compartment／中央から末梢へのコンパートメント間移行の速度定数
K_{32}:	inter-compartment distribution rate constants from peripheral compartment to central compartment／末梢から中央へのコンパートメント間移行の速度定数
K_a:	absorption rate constant／吸収速度定数
K_e:	elimination rate constant／消失速度定数
K_m:	Michaelis constant／ミカエリス定数

LABA:	long-acting beta2-agonist／長時間作用性 β 2 刺激薬
LLOQ:	lower limit of quantification／定量下限
NAb:	neutralizing antibody／中和抗体
OLE:	open-label extension／非盲検延長
PD:	pharmacodynamic(s)／薬力学
PK:	pharmacokinetic(s)／薬物動態
PN:	prurigo nodularis／結節性痒疹
Pop PK:	population pharmacokinetics／母集団薬物動態
PT:	preferred term／基本語
q2w:	every 2 weeks／隔週 1 回
q4w:	every 4 weeks／4 週毎に 1 回
qw:	once weekly／毎週 1 回
SD:	standard deviation／標準偏差
TARC:	thymus and activation-regulated chemokine／胸腺及び活性化制御ケモカイン
TEAE:	treatment-emergent adverse event／治験薬投与下で発現した有害事象
V_2:	volume of the central compartment／中央分布容積
V_3:	volume of the peripheral compartment／末梢分布容積
V_{max}:	maximum target-mediated rate of elimination／最大速度
γ c:	common gamma chain／共通ガンマ鎖

1　背景及び概観

1.1　背景

1.1.1　気管支喘息

1.1.1.1　疫学及び臨床徴候

気管支喘息（以下、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(1)、欧州では小児の 9%超(2)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(3)。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(4)。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(5)。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(6)。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(7)。

喘息は全ての年齢層に影響を及ぼす可能性のある複雑で多様な疾患である。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(8)。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(9)。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(10)。コントロール不良の中等症から重症の小児喘息患者では、将来的に時には生命を脅かす可能性がある喘息増悪及び進行性の肺機能の低下などの呼吸器系の合併症を引き起こす可能性がある。このような小児では、最大肺機能の低下や早期の肺機能の低下を含む肺機能の成長異常が発生するリスクが高い。進行性の肺機能の低下は、若年期での固定性の気流閉塞又は慢性閉塞性肺疾患の発症につながる可能性がある(11)(12)(13)。

1.1.1.2　2 型炎症性喘息の病態生理学

2 型炎症は喘息の最も一般的な根本原因であり、小児喘息患者の約 80%(14)及び成人喘息患者の過半数(15)に認められる。2 型炎症の過程には、2 型ヘルパーT 細胞及び 2 型自然リンパ球細胞の活性化の両方の下流効果が関与しており、2 型炎症は signature cytokine である IL-4、IL-5 及び IL-13 の放出を特徴とする(16)。IL-4 は T 細胞分化の中心因子であり、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(17)(18)。IL-4 及び IL-13 はいずれも B 細胞での IgG から IgE へのクラススイッチ、並びに肥満細胞、好塩基球及び好酸球の活性化に関与する。IL-13 は杯細胞過形成、粘液産生及び気道過敏性に関与する(19)(20)。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(8)(21)、FeNO の上皮気道炎症の指標としての役割が支持される。IL-5 は好酸球の産生、増殖、活性化及び遊走を促進することで 2 型炎症に関与している(22)。これらの炎症経路が合わさることにより、変動性の気流閉塞、気道過敏性及び粘液産生などの喘息の臨床的特徴が生じる。

1.1.2 デュピルマブの薬理学的分類及び作用機序

デュピルマブ（遺伝子組換え）（以下、デュピルマブ）は、IL-4 及び IL-13 によって引き起こされる複数の 2 型炎症性疾患に対して承認されている（Module 2.5 [1.1 項]）。さらに、Regeneron Pharmaceuticals 社及びサノフィ社は、その他の 2 型炎症性疾患の治療薬としてデュピルマブの臨床試験を継続して実施している。本申請は、デュピルマブの喘息に対する適応を 6 歳以上 12 歳未満の小児に拡大することを目的としている。

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（IL-4Rα/γc）を介して IL-4 のシグナル伝達を阻害し、2 型受容体（IL-4Rα/IL-13Rα1）を介して IL-4 及び IL-13 の両方のシグナル伝達を阻害する。デュピルマブが IL-4Rα を阻害すると、炎症誘発性サイトカイン、ケモカイン、一酸化窒素及び IgE の放出を含む IL-4 及び IL-13 のサイトカイン誘導反応が阻害される。

1.1.3 デュピルマブの小児喘息に対する臨床開発プログラムにおける臨床薬理データ

本 Module 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 解析のデータを提示する。LTS14424 試験は main study（EFC14153 試験に参加した被験者を対象とした OLE 試験）及び Japan substudy（日本人小児喘息患者を対象とした非盲検 52 週投与試験）の 2 つの試験パートで構成された。LTS14424 試験 Japan substudy については、申請時点で Week 24 までのデータ（Early analysis CSR、データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日［最後の被験者の Week 24 来院日］）を提示し、承認申請後に Week 52 までのデータ（Final CSR、データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日［最後の被験者の Week 52 来院日］）を追加提出した。PK 及び ADA のデータカットオフ日は、Early analysis CSR では 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、Final CSR では 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった。

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。また、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 PK 及び安全性データを 1.2.6 項に要約し、3.4 項に詳述した。

6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者における免疫原性（ADA 及び NAb の発現）及び免疫原性とデュピルマブの曝露量の関連性についての考察は 4 項に記載した。また、免疫原性が臨床的有効性及び安全性に及ぼす潜在的な影響については、それぞれ Module 2.7.3 [2.1.6 項]及び Module 2.7.4 [5.3 項]で考察した。

デュピルマブの小児喘息に対する臨床開発プログラムで用いた ADA 及び NAb の生物学的分析法については Module [2.7.1]に、デュピルマブの生物学的分析法（PK 分析法）については AD（成人）に対する承認申請資料（以下、成人 AD 承認申請資料）の Module 2.7.1 に記載した。

1.2 薬物動態及び薬力学データの概観

デュピルマブの PK 及び PD のプロファイルは、第 3 相試験である EFC14153 試験及び LTS14424 試験において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評価した（表 1）。二重盲検プラセボ対照試験である EFC14153 試験では、被験者をデュピルマブ群又はプラセボ群に 2 : 1 の比でランダム化し、それぞれデュピルマブ又は対応するプラセボを皮下投与した。被験者は、最長 52 週間にわたって、デュピルマブ 100 mg（体重 30 kg 以下の被験者）、デュピルマブ 200 mg（体重 30 kg 超の被験者）又はプラセボのいずれかを q2w で投与された。EFC14153 試験のランダム化治験薬投与期間を完了した適格な被験者は 1 年間の長期 OLE 試験である LTS14424 試

験 main study への移行が可能であった。LTS14424 試験 main study では、体重が 30 kg 以下の被験者に対するデュピルマブ 100 mg q2w 又は 300 mg q4w 投与、体重が 30 kg 超の被験者に対するデュピルマブ 200 mg q2w 投与を評価した。進行中の非盲検試験である LTS14424 試験 Japan substudy では、最長 1 年間にわたって、体重が 30 kg 超の被験者にはデュピルマブ 200 mg q2w、体重が 15 kg 以上 30 kg 以下の被験者にはデュピルマブ 100 mg q2w 又は 300 mg q4w を投与した（2.2.1 項）。

LTS14424 試験 Japan substudy の Final CSR のデータカットオフ日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の Week 52 来院日）であった。本 CSR での PK、ADA 及び PD のデータカットオフ日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であり、Week 52 までの 13 名全員の検体が含まれた（ただし、PK 用検体及び FeNO の結果については、Week 24 で 1 名欠測があった）。

本申請に含まれる臨床試験、並びにそれを支持する Pop PK 解析及び E-R 解析の概要を表 1 に示し、Module [5.2]に提示した。本申請における 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の用法・用量を支持するために用いた既提出の承認申請資料（喘息［成人・思春期］に対する承認申請資料［以下、成人・思春期喘息承認申請資料］、成人 AD 承認申請資料、及び AD［生後 6 か月以上 18 歳未満の小児］に対する承認申請資料［以下、小児 AD 承認申請資料］）に含まれる臨床試験の概要を表 19 に示した。

表 1 - 臨床試験及び解析におけるデュピルマブの薬物動態及び薬力学評価

試験又は解析の種類	試験又は解析番号	デュピルマブの用法・用量／投与期間	試験対象集団	デュピルマブを投与された被験者数	デュピルマブの PK 用検体採取
小児喘息患者を対象とした有効性／安全性試験における PK 及び PD 評価					
反復皮下投与、第 3 相試験	EFC14153（VOYAGE）	体重 30 kg 以下の被験者：100 mg q2w ／52 週間 体重 30 kg 超の被験者：200 mg q2w ／52 週間	6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者	270 名	少数時点検体採取 [b]
反復皮下投与、第 3 相 OLE 試験	LTS14424[a]（EXCURSION）Main study	体重 30 kg 以下の被験者：100 mg q2w 又は 300 mg q4w[a] ／52 週間 体重 30 kg 超の被験者：200 mg q2w[a] ／52 週間	6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者	365 名	少数時点検体採取 [b]

試験又は解析の種類	試験又は解析番号	デュピルマブの用法・用量／投与期間	試験対象集団	デュピルマブを投与された被験者数	デュピルマブの PK 用検体採取
反復皮下投与、第 3 相非盲検試験	LTS14424[c]（EXCURSION）Japan substudy	体重 15 kg 以上 30 kg 以下の被験者：100 mg q2w 及び 300 mg q4w ／52 週間 体重 30 kg 超の被験者：200 mg q2w ／52 週間	6 歳以上 12 歳未満の日本人小児喘息患者	13 名	少数時点検体採取 [b]
小児喘息患者を対象とした第 3 相試験の併合データの Pop PK 解析					
Pop PK	POH0766	第 3 相試験（EFC14153 及び LTS14424 main study）の併合データ	6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者	381 名 [d]	―
小児喘息患者を対象とした第 3 相試験データの PK/PD 解析					
重要な有効性評価項目に関する PK/PD	CTS0077	第 3 相試験（EFC14153）のデータ	6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者	405 名 [e]	―

ADA：抗デュピルマブ抗体、OLE：非盲検延長、PD：薬力学、PK：薬物動態、Pop PK：母集団薬物動態、q2w：隔週 1 回、q4w：4 週毎に 1 回

a EFC14153 試験のランダム化治験薬投与期間を完了した適格な被験者が LTS14424 試験 main study に移行した。

b 治験薬投与前（Week 0）、治験薬投与期間中（Week 6［EFC14153 試験のみ］、12、24 及び 52）及び後観察期間中（Week 64）に検体を採取した。

c 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ日（PK/ADA のデータカットオフ日も同日）までのデータを用いて評価した。

d EFC14153 試験では、デュピルマブ 100 mg q2w を 91 名（体重 30 kg 以下）、デュピルマブ 200 mg q2w を 179 名（体重 30 kg 超）に投与した。LTS14424 試験 main study に移行した被験者は、体重 30 kg 以下が 62 名、体重 30 kg 超が 303 名であった。LTS14424 試験 main study の組入れ時にデュピルマブ 100 mg q2w 又は 300 mg q4w を投与された被験者は 63 名、デュピルマブ 200 mg q2w を投与された被験者は 302 名であった。Pop PK の初期データセットには、LTS14424 試験 main study の PK 解析対象集団に含まれた 321 名及び EFC14153 試験の PK 解析対象集団に含まれたが LTS14424 試験 main study に移行しなかった 60 名のデータを含めた。本解析では、LTS14424 試験 main study については 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ日までのデータを含めた。

e プラセボ群の被験者を含む。

1.2.1 第 3 相試験の計画時の用法・用量の選択

EFC14153 試験の計画時における 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の用法・用量は、成人喘息患者を対象とした用量範囲探索試験（第 2b 相 DRI12544 試験）で得られた有効性及び安全性のデータ、6 歳以上 18 歳未満の小児 AD 患者を対象とした第 2a 相試験である R668-AD-1412 試験で得られた安全性及び PK 特性のデータ、並びに成人及び思春期の喘息患者を対象とした第 3 相試験である EFC13579 試験の盲検下での安全性データに基づいて選択された。体重がデュピルマブの PK に影響を及ぼす主な共変量であるというこれまでの結果とともに、これらのデータは小児喘息患者を対象とした EFC14153 試験において体重に基づく用法・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）の選択を支持するものであった。これらの用法・用量は、定常状

態のデュピルマブ曝露量が、成人喘息患者を対象に評価した最高用法・用量（300 mg qw）での C_{max} を超えず、かつ EFC13579 試験で評価した 2 つの用法・用量（200 mg q2w 及び 300 mg q2w）のうち低い方の用法・用量である 200 mg q2w を投与された成人患者での曝露量を上回るものとして選択された。なお、200 mg q2w は、海外で成人及び思春期の喘息患者に対して承認されている 2 つの用法・用量（200 mg q2w 及び 300 mg q2w）のうち低い方の用法・用量である（日本では喘息に対する 200 mg q2w は未承認）。6 歳以上 18 歳未満の小児 AD 患者を対象とした第 2a 相試験、成人及び思春期の AD 患者を対象とした第 3 相試験、並びに成人及び思春期の喘息患者を対象とした第 3 相試験で得られた臨床データより、総じて成人及び 6 歳以上の小児患者集団の E-R 関係の類似性が確認され、成人において有効かつ安全なデュピルマブの用法・用量である 200 mg q2w 及び 300 mg q2w のデュピルマブ曝露量の範囲内となる用法・用量を EFC14153 試験の小児喘息患者集団に対して選択することの妥当性が示された。

LTS14424 試験 main study では、当初、先行試験である EFC14153 試験の用法・用量を用いた。LTS14424 試験 main study の治験期間中に 6 歳以上 12 歳未満の小児 AD 患者を対象とした第 3 相試験である R668-AD-1652 試験が完了した。R668-AD-1652 試験では、体重が 30 kg 未満の被験者にデュピルマブ 300 mg q4w を投与したときの臨床的有効性及びデュピルマブ曝露量は、100 mg q2w を投与したときよりも高く、成人及び思春期の AD 患者に 300 mg q2w を投与したときの有効性及び曝露量と同程度であった。また、小児 AD 患者において、300 mg q4w 投与は 100 mg q2w 及び 200 mg q2w 投与と同様の忍容性及び許容可能な安全性プロファイルを示した。これらのデータより、小児喘息患者においても 300 mg q4w 投与により同程度又は更に改善した有効性及び許容可能な安全性がもたらされる可能性が示唆された。このため、LTS14424 試験 main study では、途中から体重が 30 kg 以下の被験者に対する用法・用量として 300 mg q4w を追加し、当該用法・用量の小児喘息患者に対する適切性を評価するためのデータを得ることとした。300 mg q4w の用法・用量は、様々な集団（健康被験者並びに AD、喘息、CRSwNP、PN、EoE 及び CSU の患者）で確認された PK の類似性によっても支持された。

日本においては、6 歳以上 12 歳未満の日本人小児喘息患者を対象とした LTS14424 試験 Japan substudy を追加で実施し、LTS14424 試験 Japan substudy で得られた日本人集団のデータと EFC14153 試験及び LTS14424 試験 main study の患者集団のデータの記述的な比較により、EFC14153 試験及び LTS14424 試験 main study との有効性及び安全性の類似性を確認した。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。

1.2.2 薬物動態データ及び解析の概観

1.2.2.1 生物学的分析法

バリデートされた酵素結合免疫吸着測定法を用いて、ヒト血清検体中の機能性デュピルマブ（標的分子である IL-4Rα と結合可能な部位が 1 又は 2 か所あるデュピルマブ）を定量した。未希釈のヒト血清中機能性デュピルマブの LLOQ は 0.078 mg/L であった。本測定法の詳細は、成人 AD 承認申請資料 Module 2.7.1 の 2.6 項に記載した。本 Module では、簡略化のため、血清中機能性デュピルマブ濃度をデュピルマブ濃度と表記する。

1.2.2.2 薬物動態データ及び解析

進行中の非盲検試験である LTS14424 試験 Japan substudy の治験期間中に得られたデータとともに、EFC14153 試験及び LTS14424 試験 main study の PK データセットを解析した。LTS14424 試験 main study の被験者は EFC14153 試験から移行した被験者であったのに対し、LTS14424 試験 Japan substudy の被験者は新たに組み入れた被験者であったため、LTS14424 試験 main study と LTS14424 試験 Japan substudy のデータは併合しなかった。これらの試験では、少数時点検体採取法を用いた（検体採取時点：治験薬投与前［Week 0］、治験薬投与期間中［Week 6（EFC14153 試験のみ）、12、24 及び 52］及び後観察期間中［Week 64］）。PK 解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち少なくとも 1 回の欠測ではない治験薬投与後のデュピルマブ濃度の値を有する被験者で構成された。記述統計量（算術平均値、幾何平均値、SD、平均値の標準誤差、CV、最小値、中央値及び最大値）を用いて経時的なデュピルマブ濃度のデータを要約した。治験薬投与後のデュピルマブ濃度の値が LLOQ を下回った場合、LLOQ の半分の値を用いた。これらの試験で得られた 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濃度を、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、小児喘息患者集団に対する用法・用量と成人及び思春期の喘息患者集団に対する用法・用量との曝露量の類似性を示した。また、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濃度を、6 歳以上 12 歳未満の小児 AD 患者におけるデュピルマブ濃度と比較した。この同じ年齢層の AD 患者との比較は、LTS14424 試験の小児喘息患者集団で得られた安全性データを補足する目的で、小児 AD 患者集団の安全性データの使用を可能にするために実施した。さらに、LTS14424 試験 Japan substudy の 6 歳以上 12 歳未満の日本人小児喘息患者におけるデュピルマブ濃度を、成人及び思春期の日本人喘息患者、並びに 6 歳以上 12 歳未満の日本人小児 AD 患者におけるデュピルマブ濃度と比較した。国内外で共通の用法・用量を設定する根拠を得るため、EFC14153 試験及び LTS14424 試験 Japan substudy で得られた 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濃度を、日本人と日本人以外の患者で比較した。

1.2.3 母集団薬物動態解析の概観

デュピルマブの PK を明らかにし、デュピルマブの PK 変動に及ぼす外因性及び内因性要因の影響を評価するため、6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者を対象とした国際共同第 3 相試験である EFC14153 試験及び LTS14424 試験 main study の併合データを用いて Pop PK 解析を実施した（POH0766）。LTS14424

試験 main study のデータ（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を含む本 Pop PK 解析は、海外での承認申請を支持するために実施した。なお、本 Pop PK 解析には日本人患者のデータは含まれていない。

小児喘息患者集団における本 Pop PK モデルでは、これまでに構築した疾患横断的な Pop PK ベースモデル（POH0668：CRSwNP に対する承認申請資料［以下、CRSwNP 承認申請資料］）と同じ構造モデルを用いた。ベースラインの疾患特性及び人口統計学的特性に加えて、これまでに喘息患者の Pop PK モデルで統計学的に有意であると特定された共変量を小児喘息患者集団の Pop PK モデルの共変量として評価した（2.2.2.1 項）。

6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者の Pop PK パラメータ（POH0766）を AD 及び喘息の患者でこれまでに報告されているパラメータと比較し、様々な疾患集団及び異なる年齢層にわたる PK の類似性を確認した。

Pop PK モデル（POH0766）を用いて、データセットに含まれる全ての 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者についてデュピルマブ 100 mg q2w 又は 200 mg q2w を投与したときの被験者ごとの定常状態のデュピルマブ曝露量の事後推定値を算出した。また、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濃度の経時的変化を予測するために本モデルを用いた。次に、血清中の曝露量の指標（$C_{max,ss}$、$AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$）を要約し、6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者にデュピルマブを異なる用法・用量で投与したときの体重区分間での曝露量の類似性、並びに 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者に対する用法・用量と成人及び思春期の喘息患者に対する用法・用量との曝露量の類似性を確認した。

1.2.4 薬力学バイオマーカー解析の概観

2 型炎症は signature cytokines である IL-4、IL-5 及び IL-13 の亢進を特徴とし、それによってケモカイン及び 2 型炎症のその他の下流エフェクターが産生される。これには IL-13 を介して誘導型一酸化窒素合成酵素に応じて呼吸上皮で産生される FeNO が含まれる(21)(23)。また、IL-4 及び IL-13 は B 細胞免疫グロブリンのクラススイッチの制御を調節し、IgE の産生を誘導する。その他の下流ケモカインには、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 発現細胞の既知の走化性因子である TARC が含まれる。IL-4 及び IL-13 のシグナル伝達は、喘息における炎症誘発性メディエータの放出前に起こる。このため、デュピルマブによるこれらのサイトカインのシグナル伝達の拮抗作用は、アレルギー誘発性反応やその他の 2 型炎症反応を低下させ、その結果として治療上のベネフィットをもたらす。

EFC14153 試験では 2 型炎症バイオマーカー（FeNO、血中好酸球数、血清中の総 IgE 及び TARC）を評価した。血中好酸球数及び血清中総 IgE は、LTS14424 試験 main study でも治験期間中の規定来院時に継続して評価した。LTS14424 試験 Japan substudy では血中好酸球数、血清中総 IgE 及び FeNO を評価した。FeNO は一酸化窒素ガス分析装置（NIOX）を用いて測定した。血中好酸球数は血液自動分析装置を用いて測定した。血清中総 IgE は定量的測定法（ImmunoCAP）を用いて測定し、血清中 TARC

はバリデートされた酵素免疫測定法を用いて分析した。記述統計量（実測値、並びにベースラインからの変化量及び変化率）を用いて各バイオマーカー値を経時的に要約した。

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 2 型炎症バイオマーカーに対する経時的な投与効果、並びに 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者と成人喘息患者の投与効果の比較及び日本人と日本人以外の投与効果の比較の考察を 3.2 項に記載した。有効性評価項目に対する PD については Module 2.7.3 [2.1.3 項]及び[2.3.3 項]に詳述し、本 Module の 3.3.1 項及び 3.3.2 項に要約した。

1.2.5 薬物動態／薬力学解析の概観

EFC14153 試験でデュピルマブ 100 mg q2w 又は 200 mg q2w 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重要な有効性評価項目（主要有効性評価項目及び重要な副次有効性評価項目）に関する E-R 関係を、ITT 集団を対象に一変量記述的解析及びモデルに基づく解析を用いて検討した。2 型炎症性喘息フェノタイプを有する部分集団を用いて感度分析を実施した。

一変量記述的解析（3.3.1.1 項、3.3.2.1 項）では、主要有効性評価項目（重度喘息増悪の年間発生率）については 52 週間の治験薬投与期間にわたる平均濃度（$C_{average}$）、重要な副次有効性評価項目（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）については Week 12 の C_{trough} を用いて、四分位群ごとに E-R 関係を検討した。また、前述の有効性評価項目について、経験則的モデルに基づく解析（CTS0077：2.2.2.2 項）を実施した。経験則的モデルに基づく PK/PD 解析では、デュピルマブ投与に対する人口統計学的特性（年齢、体重、人種など）、ベースラインの疾患特性及びベースラインのバイオマーカー値を含む複数の因子の寄与について評価した。本経験則的 E-R モデルを用いて、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 投与の有効性反応を予測した。

さらに、LTS14424 試験 Japan substudy でデュピルマブ 100 mg q2w、200 mg q2w 又は 300 mg q4w を投与された 6 歳以上 12 歳未満の日本人小児喘息患者における主要評価項目（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）に関する E-R 関係を、記述的解析を用いて検討した。

1.2.6 申請用法・用量を支持するデータの概要

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。

海外では、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（現在では承認取下げ）、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）が一部の国／地域で承認されている。本 Module には日本での 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者に対する申請用法・用量の設定根拠だけでなく、開発プログラムの一環として海外で承認された用法・用量の設定根拠も含めた。

本承認申請資料において用法・用量の設定根拠を支持するデータの大部分は、第 3 相試験である EFC14153 試験及び LTS14424 試験 main study でデュピルマブ 100 mg q2w 及び 200 mg q2w を投与された 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者から得られたものである。これらのデータは 100 mg q2w 及び 200 mg q2w の用法・用量を直接的に支持している。また、300 mg q4w の用法・用量については、既提出の成人・思春期喘息承認申請資料、成人 AD 承認申請資料及び小児 AD 承認申請資料のデータとともに、これらの試験で得られた PK、安全性及び有効性のデータを用い、同じ年齢層内及び年齢層間の PK や PK/PD に基づく有効性の外挿を含む以下のデータ及び解析結果を根拠に支持された（詳細は 3.4 項）。

- Pop PK モデルを用いた PK シミュレーションの結果、6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者では、デュピルマブ 300 mg q4w 投与で 100 mg q2w 及び 200 mg q2w 投与と同程度の曝露量を達成することが予測された。
- 重要な有効性評価項目（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）のモデルに基づく E-R 解析の結果、デュピルマブ 100 mg q2w 及び 200 mg q2w 投与で達成されたデュピルマブの濃度範囲において投与効果の E-R 曲線はプラトー付近に達することが示された。PK/PD 解析の結果、デュピルマブ 300 mg q4w を投与したときの有効性は、6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者を対象とした第 3 相試験である EFC14153 試験で評価した 100 mg q2w 及び 200 mg q2w 投与で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 でデュピルマブ 300 mg q4w を投与された体重が 30 kg 以下の 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者の限られたデータでは、300 mg q4w 投与の許容可能な安全性が示された。
- Pop PK モデルを用いた PK シミュレーションの結果、デュピルマブ 300 mg q4w 投与の曝露量は、成人及び思春期の喘息患者において承認用法・用量で得られた曝露量と同程度であることが予測された。

- PK/PD 解析の結果、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おけるデュピルマブ 300 mg q4w 投与の有効性は、成人及び思春期の喘息患者における 200 mg q2w 及び 300 mg q2w 投与で認められた有効性と同程度であることが予測された。
- AD に対する臨床開発プログラムで 6 歳以上 12 歳未満の小児 AD 患者にデュピルマブ 300 mg q4w を投与したときのデータについて、同程度の曝露量を示すという PK シミュレーション結果と安全性データが補足的に利用可能である。

LTS14424 試験 Japan substudy における 6 歳以上 12 歳未満の日本人小児喘息患者のデータは、日本でのデュピルマブの申請用法・用量を支持するものである。さらに、日本人集団と日本人以外の集団の PK 及び PK/PD の類似性は、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が使用できることを支持している。

以上より、これらの臨床薬理データは、第 3 相試験でのデュピルマブの用法・用量の選択及び 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者に対する申請用法・用量を支持するものである（3.4 項）。

1.2.7 免疫原性及び解析の概観

1.2.7.1 抗薬物（デュピルマブ）抗体及び中和抗体を評価した試験

全てのモノクローナル抗体と同様に、デュピルマブも抗薬物抗体（ADA）を誘導する可能性がある。このため、第 3 相試験である EFC14153 試験及び LTS14424 試験でデュピルマブの免疫原性を評価し、ADA 陽性を示した検体については抗体価を測定した。ADA 陽性検体については抗デュピルマブ NAb も測定した。

1.2.7.2 生物学的分析法

バリデートされた非定量的な抗体価に基づく電気化学発光ブリッジング免疫測定法を用いて、第 3 相試験の EFC14153 試験及び LTS14424 試験で得られた血清検体中の ADA を評価した。ADA 陽性が確認された検体は、バリデートされた競合リガンド結合法を用いて NAb 活性を評価した。ADA 及び NAb の測定に用いた生物学的分析法の要約をそれぞれ Module 2.7.1 [2.2 項]及び[2.3 項]に記載した。

1.2.7.3 免疫原性データ及び解析

EFC14153 試験及び LTS14424 試験における ADA 発現割合をそれぞれ要約した（2.2.1 項）。安全性解析対象集団のうち、治験薬の初回投与後に少なくとも 1 回の欠測ではない ADA の結果（「ADA 陰性」又は「ADA 陽性」のいずれか）が得られた被験者を ADA 解析対象集団に含めた。以下の ADA の定義を用いた。

- 既存の免疫反応（pre-existing immunoreactivity）：ベースラインで ADA 陽性かつ初回投与後の全ての時点で ADA 陰性、又はベースラインで ADA 陽性かつ初回投与後の全ての時点でベースラインの 4 倍未満の抗体価を伴う ADA 陽性反応

- 治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応（treatment-emergent response）：ベースラインで ADA 陰性又は欠測、かつ初回投与後の ADA 陽性反応。治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応は、更に以下に示す持続性反応、判定不能な反応又は一過性反応に分類した。
  - 持続性反応（persistent response）：12 週間（84 日間）を超えた間隔で 2 つ以上連続した検体が ADA 陽性で、その間に ADA 陰性がない治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応
  - 判定不能な反応（indeterminate response）：最終検体のみが陽性であった治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応
  - 一過性反応（transient response）：持続性反応にも判定不能な反応にも分類されない治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応
- 治験薬投与下で増強した ADA 陽性反応（treatment-boosted response）：ベースラインで ADA 陽性、かつ初回投与後にベースラインの 4 倍以上の抗体価を伴う ADA 陽性反応
- ADA 陰性：全ての時点で ADA 陰性又は既存の免疫反応
- ADA 陽性：治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応又は治験薬投与下で増強した ADA 陽性反応

ADA 陽性が確認された検体は、抗体価に基づいて更に 3 つの抗体価カテゴリー（低［1,000 未満］、中程度［1,000 以上～10,000 以下］及び高［10,000 超］）に分類した。最低抗体価は 30 であり、抗体価測定で陰性と判定された ADA 陽性検体については最低抗体価で補完した。LTS14424 試験 main study の ADA 発現割合の評価では、先行試験である EFC14153 試験の被験者のベースライン検体の結果を LTS14424 試験 main study のベースラインとみなした。

ADA 解析対象集団のうち、治験薬の初回投与後に少なくとも 1 回の欠測ではない NAb の結果を有する ADA 陰性又は ADA 陽性であった被験者を、NAb 解析対象集団とした。EFC14153 試験及び LTS14424 試験における NAb の発現割合を要約した。

ADA 解析では、薬物濃度、有効性又は安全性に対して臨床的な影響を及ぼす可能性が考えられる持続性反応（12 週間を超える治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応）を示した被験者、高抗体価（10,000 超）を示した ADA 陽性の被験者及び NAb 陽性の被験者について主に考察した。

2　個々の試験結果の要約

2.1　臨床試験に関連する分析法

臨床試験でADA及びNAbの測定に用いたバリデートされた各生物学的分析法の要約をModule 2.7.1 [表 1]に示した。デュピルマブ濃度の測定に用いた分析法（REGN668-AV-13074-VA-01V1）については成人 AD 承認申請資料 Module 2.7.1 の 2.6 項に詳述した。

2.2　被験者における薬物動態／母集団薬物動態解析及び有効性／安全性試験

2.2.1　6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者を対象とした有効性／安全性試験

EFC14153 試験（Module 5.3.5.1 [EFC14153]）：コントロール不良の持続型喘息を有する 6 歳以上 12 歳未満の小児患者を対象としたデュピルマブの有効性及び安全性を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験

目的及び方法：

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 による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 歳未満の小児患者を対象に、追加治療としてデュピルマブを最長 52 週間皮下投与したときのデュピルマブの効果を評価する国際共同、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であった。本第 3 相試験の主要目的は、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評価することであった。被験者をデュピルマブ群又はプラセボ群に 2:1 の比でランダム化し、それぞれデュピルマブ又は対応するプラセボのいずれかを投与した。EFC14153 試験では体重に基づく用法・用量を用いて、体重が 30 kg 以下の被験者にはデュピルマブ 100 mg q2w 又は対応するプラセボ、体重が 30 kg 超の被験者にはデュピルマブ 200 mg q2w 又は対応するプラセボを投与した。本治験では合計 408 名の被験者がランダム化された。このうち、270 名にデュピルマブが投与され（体重 30 kg 以下の 91 名に対しては 100 mg q2w 投与、体重 30 kg 超の 179 名に対しては 200 mg q2w 投与）、135 名にプラセボが投与された。試験デザイン及び被験者の人口統計学的特性を、それぞれ Module 2.7.3 [1.2.2.1 項]及び[2.1.2 項]に要約した。デュピルマブ濃度の測定及び免疫原性の検出のための血液検体、並びにバイオマーカー（FeNO、血中好酸球数、血清中の総 IgE 及び TARC）を治験実施計画書で規定した時点で収集した。

結果：

薬物動態の結果：体重が 30 kg 以下の被験者にデュピルマブ 100 mg q2w、体重が 30 kg 超の被験者にデュピルマブ 200 mg q2w を反復皮下投与したとき、デュピルマブ濃度は Week 12 までに定常状態に達し、治験薬投与期間を通して定常状態の濃度が持続した。Week 24 の C_{trough} の平均値は、体重が 30 kg 以下でデュピルマブ 100 mg q2w を投与された被験者（58.4 mg/L）の方が、体重が 30 kg 超でデュピル

マブ200 mg q2wを投与された被験者（85.1 mg/L）と比較して低かった（図 4）。OLE試験であるLTS14424試験 main studyに移行しなかった被験者においては、いずれの用法・用量についても、デュピルマブのC_{trough}の平均値はWeek 52からWeek 64までの後観察期間中にLLOQ未満に低下した（Module 5.3.5.1 EFC14153 [Figure 65]）。

薬力学の結果：デュピルマブ投与により、PDバイオマーカーであるFeNO及び血清中TARCの値がベースラインから大幅に低下した。最大の投与効果は最初のベースライン後評価時（FeNO：Week 2、TARC：Week 12）と早期に認められ、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。血清中総IgEは、デュピルマブ投与により治験薬投与期間を通して徐々に低下した。複数の2型炎症バイオマーカー値の低下は、プラセボを投与された中等症から重症の喘息患者におけるこれらのバイオマーカー値の経時的な安定性とは対照的な結果であり、デュピルマブの2型炎症経路に対する幅広い活性を支持するものであった（3.2項、Module 5.3.5.1 EFC14153 [Section 12.4]）。

免疫原性の結果：治験薬投与下で発現したADA陽性反応は、デュピルマブ群の17名（6.3%）及びプラセボ群の4名（3.0%）に認められた。NAb陽性反応は、デュピルマブ群の6名（2.2%）及びプラセボ群の1名（0.8%）に認められた。治験薬投与下で増強したADA陽性反応が認められた被験者はいなかった。

持続性ADA反応が認められた被験者数は、デュピルマブ群9名（3.3%）に対して、プラセボ群1名（0.8%）であった。治験薬投与下で発現したADA陽性反応が認められた被験者において、高抗体価のADA反応は認められず、大部分は低抗体価のADA反応であった。デュピルマブの曝露量は、治験薬投与下で発現したADA陽性の被験者とADA陰性の被験者の間で重なっていた（4項）。

LTS14424試験 main study（Module 5.3.5.2 [LTS14424 main study]）：先行するデュピルマブの喘息試験に参加した小児喘息患者を対象としたデュピルマブの長期安全性及び忍容性を評価する1年間試験

目的及び方法：

LTS14424試験 main studyは、52週間にわたるデュピルマブ皮下投与を評価する国際共同、多施設、非盲検、単群、1年間投与試験であった。本第3相試験の主要目的は、先行するデュピルマブの喘息試験であるEFC14153試験に参加した小児喘息患者における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。先行試験からLTS14424試験 main studyに移行した被験者は、体重が30 kg以下の被験者が62名、体重が30 kg超の被験者が303名であった。治験実施計画書改訂第3版（作成日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の発行までは、体重が30 kg以下の被験者に対してはデュピルマブ100 mg q2wを皮下投与した。治験実施計画書改訂第3版の発行後、体重が30 kg以下の全ての被験者に対する用法・用量を300 mg q4w皮下投与に切り替えた。デュピルマブ300 mg q4wを投与された被験者は18名で、その内訳は治験期間中に100 mg q2w投与から300 mg q4w投与に切り替えた被験者が15名、本治験の組入れ時から300 mg q4w投与を開始した被験者が3名（先行試験のデュピルマブ群から移行した被験者［デュピルマブ／デュピルマブ群］：2名、先行試験のプラセボ群から移行した被験者［プラセボ／デュピルマブ群］：1名）であった。全体として、本治験の組入れ時にデュピルマブ100 mg q2w又

は 300 mg q4w を投与された被験者は 63 名、デュピルマブ 200 mg q2w を投与された被験者は 302 名であった。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は、用法・用量を 100 mg q2w 又は 300 mg q4w から 200 mg q2w に切り替え、その後の残りの治験薬投与期間中は体重減少の有無にかかわらず同じ用法・用量を維持した。試験デザイン及び被験者の人口統計学的特性を、それぞれ Module 2.7.3 [1.2.2.2 項]及び Module 5.3.5.2 LTS14424 main study [Section 4.4.1]に要約した。デュピルマブ濃度の測定、免疫原性の検出及びバイオマーカー（血中好酸球数及び血清中総 IgE）測定用の血液検体を治験実施計画書で規定した時点で採取した。

結果：

薬物動態の結果：デュピルマブ／デュピルマブ群では、Week 0 におけるデュピルマブの C_{trough} の平均値は、先行試験でデュピルマブ 100 mg q2w を投与されていた被験者で 57.5 mg/L、デュピルマブ 200 mg q2w を投与されていた被験者で 79.5 mg/L であった。

デュピルマブを反復皮下投与したとき、プラセボ／デュピルマブ群ではデュピルマブの C_{trough} の平均値が上昇し、おおむね Week 24 までに定常状態に達した。なお、この観察は少数時点 PK 用検体採取の評価時点のばらつき及び各来院時に評価可能な被験者数による限界がある。デュピルマブ／デュピルマブ群では、デュピルマブの C_{trough} の平均値は Week 0 から Week 52 まで一定であった。それぞれ対応する用法・用量におけるデュピルマブの $C_{trough,ss}$ の平均値は、デュピルマブ／デュピルマブ群とプラセボ／デュピルマブ群で同程度であった。また、$C_{trough,ss}$ の平均値は、体重が 30 kg 以下でデュピルマブ 100 mg q2w を投与された被験者（64.2 mg/L）の方が、体重が 30 kg 超でデュピルマブ 200 mg q2w を投与された被験者（81.8 mg/L）と比較して低かった。体重が 30 kg 以下でデュピルマブ 300 mg q4w を投与された被験者における $C_{trough,ss}$ の平均値（80.7 mg/L）は、体重が 30 kg 超で 200 mg q2w を投与された被験者と同程度であった。

後観察期間中、デュピルマブの $C_{trough,ss}$ の平均値は Week 64（治験終了時）に 0.185～3.39 mg/L まで低下した。

薬力学の結果：血清中総 IgE は LTS14424 試験 main study で評価された唯一の PD バイオマーカーであった。総 IgE の変化率の中央値は、治験期間を通して持続的かつ大幅に低下した。デュピルマブ／デュピルマブ群では、Week 0 における総 IgE の中央値は先行試験のベースラインよりも低く（Week 0：87.5 IU/mL、先行試験のベースライン：427.0 IU/mL、先行試験のベースラインからの変化率の中央値：−77.8%、先行試験のベースラインからの変化量の中央値：−287.0 IU/mL）、治験薬投与期間を通して更に低下した状態が持続した（Week 52：40.5 IU/mL、先行試験のベースラインからの変化率の中央値：−89.9%、先行試験のベースラインからの変化量の中央値：−339.0 IU/mL）。プラセボ／デュピルマブ群では、Week 0 における総 IgE の中央値は先行試験のベースラインと同程度であり（Week 0：317.0 IU/mL、先行試験のベースライン：348.0 IU/mL）、治験薬投与期間を通して大幅に低下した（Week 52：53.5 IU/mL、先行試験のベースラインからの変化率の中央値：−80.0%、先行試験のベースラインからの変化量の中央値：−278.0 IU/mL）。全体集団での Week 52 における総 IgE の中央値は 44.0 IU/mL で、先行試験のベースラインからの変化率の中央値は−87.5%であった。

免疫原性の結果:治験薬投与下で発現したADA陽性反応の発現割合は低く、被験者の4.7%（17/363名）（デュピルマブ／デュピルマブ群：2.9%［7/239名］、プラセボ／デュピルマブ群：8.1%［10/124名］）に認められた。NAb陽性反応の発現割合は、全体で1.9%（7名）であった。ADA陽性反応のほとんどは低抗体価又は中程度の抗体価のADA反応であり、高抗体価のADA反応の発現割合は0.3%であった。高抗体価のADA反応を示した1名を除き、デュピルマブの曝露量は治験薬投与下で発現したADA陽性の被験者とADA陰性の被験者の間で大きく重なっていた。

ADA陽性の被験者数は限られていたが、ADA発現とデュピルマブのPK、安全性又は有効性の間に明らかな関連は認められなかった（4項）。

LTS14424試験 Japan substudy（Module 5.3.5.2 [LTS14424 Japan substudy W52]）：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としたデュピルマブの有効性及び安全性を評価する非盲検試験

目的及び方法：

LTS14424試験Japan substudyは、52週間にわたるデュピルマブ皮下投与を評価する進行中の非盲検、単群、1年間投与試験である。本第3相試験の主要目的は、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デュピルマブの有効性を評価することであった。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にランダム化した上で、それぞれの用法・用量のデュピルマブを皮下投与した。体重が30 kg超の被験者には、デュピルマブ200 mg q2wを皮下投与した。合計13名の患者をLTS14424試験 Japan substudyに組み入れた。このうち、6名に100 mg q2w又は300 mg q4wを投与し、7名に200 mg q2wを投与した。試験デザインをModule 2.7.3 [1.2.2.3項]に要約した。デュピルマブ濃度の測定及び免疫原性の検出のための血液検体、並びにバイオマーカー（血中好酸球数、FeNO及び血清中総IgE）を治験実施計画書で規定した時点で収集した。

結果：

LTS14424試験 Japan substudyのFinal CSRのPK、ADA及びPD（FeNO、総IgE）のデータカットオフ日は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日であった。

薬物動態の結果：体重が15 kg以上30 kg以下の6歳以上12歳未満の被験者にデュピルマブ100 mg q2w又は300 mg q4w、体重が30 kg超の6歳以上12歳未満の被験者にデュピルマブ200 mg q2wを投与したときのデュピルマブのC_{trough}（平均値［SD］）は、Week 24でそれぞれ41.3（22.1）mg/L（N = 3）、55.2（14.6）mg/L（N = 3）及び98.3（18.1）mg/L（N = 6）、Week 52でそれぞれ41.0（23.2）mg/L（N = 3）、59.3（18.1）mg/L（N = 3）及び91.1（28.7）mg/L（N = 7）であった。

薬力学の結果：ベースラインにおけるFeNOの中央値は33.0 ppbであった。3つの用法・用量の併合解析の結果、FeNOの顕著な低下が認められた。全体集団におけるFeNOのベースラインからWeek 2までの低下率の中央値は44.4%であり、FeNOの中央値は13.0 ppbに低下した。これは推奨カットポイントである20 ppbを下回っており、デュピルマブが気道炎症の抑制に迅速な効果をもたらすことが示された。ほぼ最大の投与効果がWeek 8に達成され、全体集団におけるFeNOのベースラインからの低

下率の中央値は 63.5%であり、FeNO の中央値は 11.0 ppb に低下した。この投与効果は 52 週間の治験薬投与期間にわたって治験薬投与終了まで持続した。血清中総 IgE のベースラインからの低下率の中央値は、Week 24（N = 13）で 61.8%、Week 52（N = 13）で 82.5%であり、デュピルマブの用法・用量間で明らかな差は認められなかった。

免疫原性の結果：ADA 陽性は 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。NAb 陽性反応を示した被験者はいなかった。治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応が認められた被験者におけるデュピルマブの C_{trough} 値は、同じ 100 mg q2w 群の他の 2 名の値よりも低かったが、入手可能なデータが限られているため、ADA がデュピルマブの PK に及ぼす影響は慎重に解釈する必要がある（4 項）。

2.2.2 併合データの母集団薬物動態及び母集団薬物動態／薬力学解析

本項では 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 PK/PD 解析について要約した。

Pop PK モデル（POH0766）については 2.2.2.1 項に要約した。6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者を対象とした重要な有効性評価項目に関する経験則的モデルに基づく PK/PD 解析（CTS0077）の結果を 2.2.2.2 項に記載した。Pop PK 解析及び経験則的 PK/PD 解析に含めたデータを表 2 に示した。PK 曝露量を用いた経験則的モデルにより、投与量のみで評価した場合には明確に示されない可能性がある E-R 関係をより適切に明らかにすることができる。

表 2 - Summary of clinical studies in children 6 to <12 years of age with asthma included in the population PK (Study POH0766) and empirical PK/PD (Study CTS0077) analyses

Analyses	Clinical Studies	Dupilumab Dose Regimens	N
Pop PK (POH0766)	EFC14153, LTS14424 main study[a]	≤30 kg: 100 mg q2w or 300 mg q4w >30 kg: 200 mg q2w	381[b]
PK/PD (CTS0077)[c]	EFC14153	Placebo	135[d]
		≤30 kg: 100 mg q2w	93[d]
		>30 kg: 200 mg q2w	180[d]

FEV_1pp: percent predicted forced expiratory volume in 1 second; ITT: intent-to-treat; PD: pharmacodynamic(s); PK: pharmacokinetic(s); Pop: population; q2w: every 2 weeks; q4w: every 4 weeks.

a Eligible patients from Study EFC14153 rolled over to Study LTS4424 main study; data collected up to the cutoff of [redacted]-20[redacted] in LTS14424 main study included.

b Ninety-one patients and 179 patients were treated with 100 mg q2w and 200 mg q2w, respectively, in Study EFC14153. A total of 62 patients (body weight ≤30 kg) and 303 patients (body weight >30 kg) rolled over to Study LTS14424 main study. Of these, 63 patients were treated with 100 mg q2w or 300 mg q4w, and 302 patients were treated with 200 mg q2w at study start. The Initial Dataset for the Pop PK analysis consisted of 321 patients who were included in the PK population for Study LTS14424 main study and 60 patients who were included in the PK population for Study EFC14153 but did not roll over to Study LTS14424 main study.

c Includes descriptive and model-based analyses for FEV_1pp and severe exacerbations for children 6 to <12 years of age with asthma, as well as model-based analysis for FEV_1pp in adults and adolescents from Studies EFC13579 and DRI12544.

d Randomized ITT population

2.2.2.1 POH0766

POH0766（Module 5.3.3.5 [POH0766]）：6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者を対象とした第 3 相試験の併合データを用いたデュピルマブの母集団薬物動態解析

目的及び方法：

本解析の目的は、国際共同第 3 相試験（日本は不参加）の EFC14153 試験及び LTS14424 試験 main study（20[redacted]年[redacted]月 [redacted]日のデータカットオフ日までに得られたデータを含む）の併合データ（表 2）を用いて、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 Pop PK モデルを開発及び改良すること、デュピルマブの PK 変動に及ぼす内因性及び外因性要因の影響を評価すること、並びにその後の PK/PD 解析（Module 5.3.3.5 [CTS0077]）で用いる個々のデュピルマブの事後曝露量を算出することであった。また、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デュピルマブ濃度の経時的変化を予測するために本 Pop PK モデルを用いた（3.4 項）。

初期データセットには、完了した EFC14153 試験の全てのデータ及び LTS14424 試験 main study のデータカットオフ日である 20[redacted]年[redacted]月 [redacted]日までのデータを含めた。外れ値を除外した後の最終データセットには、体重の範囲が 16.4～67.2 kg の小児喘息患者 377 名から得られた計 1,772 時点でのデュピルマブ濃度を含めた。Pop PK 解析は LINUX クラスター上で NONMEM（version 7.4）により実施した。

健康被験者、成人及び思春期の喘息患者、並びに成人 AD 患者から得られた併合データを用いて、これまでに構築した疾患横断的な Pop PK ベースモデル（POH0668：CRSwNP 承認申請資料）を最終的な Pop PK データに適合させた。いくつかの PK パラメータは疾患横断的な Pop PK ベースモデルで推定された値に固定したが、K_e、V_2及び個体間変動などの主要な PK パラメータ、並びに主要な PK パラメータに対する体重の影響を推定した。次に感度分析を実施し、精度及びモデルの性能を向上させるために固定すべき主要なパラメータを特定した。これまでに実施した AD 患者（REGN668-MX-16103-CP-01V2［成人 AD 承認申請資料］）及び喘息患者（POH0530［成人・思春期喘息承認申請資料］）を対象とした Pop PK モデルで有意であると特定された共変量及び小児喘息患者集団における疾患特有の共変量を潜在的なモデル共変量として、ステップワイズ変数増加法（$p< 0.01$）及び変数減少法（$p< 0.001$）を用いて検定した。

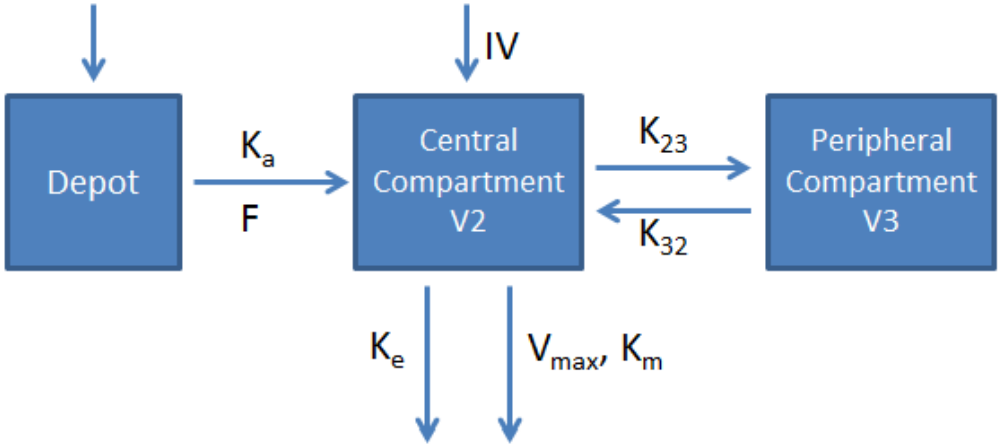
- 人口統計学的特性：年齢、性別、体重、人種
- 臨床検査パラメータ：クレアチニンクリアランス、アルブミン
- ADA 発現状況：被験者レベルにおける ADA 発現状況、検体レベルで経時的に変化する ADA 発現状況（陽性、陰性）
- ベースラインの 2 型炎症バイオマーカー及び疾患特性：血中好酸球数、FeNO、ベースラインにおける気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合

また、PK 曝露量の事後推定値の比較により、併用薬（LABA 及び全身性ステロイド薬）がデュピルマブの曝露量に及ぼす影響を評価した。最終モデルは、視覚的事後予測性能評価及びブートストラップ法を用いてバリデートした。

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の PK は、一次吸収過程の K_a 並びに一次消失過程の K_e 及びミカエリス・メンテンのパラメータ（V_{max} 及び K_m）でそれぞれパラメータ化された線形と非線形の消失過程を有する 2-コンパートメントモデルによって表された（図 1）。2 つのコンパートメントは、V_2 及びコンパートメント間移行の速度定数（K_{23} 及び K_{32}）によって表された。個体間変動は指数分散モデルによってモデル化し、K_e、V_2、V_{max}、K_a 及び皮下投与バイオアベイラビリティについて推定した。付加誤差モデルと比例誤差モデルの組合せにより残差誤差を記述した。

図 1 - Schematic structure of dupilumab global population PK model (Study POH0766)



F: bioavailability; IV: intravenous; K_{23}, K_{32}: inter-compartmental rate constants; K_a: absorption rate constant; K_e: elimination rate constant; K_m: Michaelis constant; PK: pharmacokinetic(s); V_2: central compartment volume; V_3: peripheral compartment volume; V_{max}: maximum target-mediated rate of elimination.

これまでの成人 AD 患者集団、小児 AD 患者集団、及び成人・思春期喘息患者集団における Pop PK モデルと一致して、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 の主要な変動要因は体重であり、体重減少に伴って K_e、V_2 及び V_{max} は減少した。V_2 及び K_e に対して体重の影響を組み入れると、個体間変動は K_e で 34.6%から 25.4%に、V_2 で 25.5%から 16.1%に低下した。検討した他の共変量（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 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 に有意な影響を及ぼさなかった。

2.2.2.2 CTS0077

CTS0077（Module 5.3.3.5 [CTS0077]）：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第 3 相 EFC14153 試験で選択した有効性評価項目に関する経験則的 E-R モデル

目的と方法：

本経験則的 PK/PD 解析の目的は、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デュピルマブの E-R 関係を明らかにし、E-R 関係に影響を及ぼす共変量を特定することであった。EFC14153 試験における ITT 集団のデータを用いて、モデルに基づく解析及び一変量記述的解析を実施した。ベースラインで 2 型炎症性喘息フェノタイプを有する部分集団を用いて、PK/PD 解析の感度分析を実施した。

モデルに基づく解析で評価した重要な有効性評価項目は、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（EFC14153 試験の主要有効性評価項目）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（EFC14153 試験の重要な副次有効性評価項目）であった。曝露量の指標として、気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合の解析では Week 12 の実測 C_{trough}、重度喘息増悪の年間発生率の解析では Pop PK モデルにより予測された $C_{average}$ を用いた。曝露量の指標は、成人及び思春期の喘息患者を対象とした E-R 解析（POH0563）で用いた指標と同一であった。薬理学的観点から、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経験則的 E-R 解析では、その時点での濃度（C_{trough}）が適切な PK の指標である。52 週間の治験薬投与期間にわたる平均濃度（$C_{average}$）は、同じ期間における平均喘息増悪発生率と相関する適切な曝露量の指標である。E-R 関係の 3 つのベースモデルである線形モデル、対数線形モデル及び最大薬物効果モデルを適切な共変量とともに比較し、適合度の基準（サンプルサイズ補正を伴う赤池情報量基準）によって最良のモデルを選択した。成人及び小児喘息患者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 E-R 関係の比較を可能にするため、DRI12544 試験及び EFC13579 試験の成人及び思春期の喘息患者から得られたデータを用いて、当該評価項目に関して同じ解析をそれぞれ実施した。重度喘息増悪の年間発生率については、本解析の結果を、成人・思春期喘息承認申請資料に含めたこれまでに実施した解析（POH0563）の結果と比較した。

一変量記述的解析では、前述した EFC14153 試験の重要な有効性評価項目をデュピルマブの実測 C_{trough} の四分位群ごと又は Pop PK モデルにより予測されたデュピルマブの $C_{average}$ の四分位群ごとに要約した。

結果：

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 Week 12 におけるデュピルマブの C_{trough} の E-R 関係を示すために最も適したモデルは、対数線形モデルであった。傾きに対する最も有意な共変量は、ベースライン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及び喘息発症時の年齢であった。ベースライン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低い患者又は喘息の発症が遅い患者（喘息発症時の年齢が高い患者）では、有効性が高くなることが予測された。表 3 に示すように、モデルにより予測さ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反応は実測値と同程度であった。

表 3 - Observed and PK/PD model-predicted treatment differences (active versus placebo) in FEV_1pp change from baseline versus C_{trough} at Week 12 (Study CTS0077)

Comparison vs placebo	Observed LS mean difference (95% CI)[a]	Model-predicted mean difference (95% CI)[b]	Median C_{trough} at Week 12 (mg/L)
Dupilumab 100 mg q2w	4.396 (-0.598 , 9.39)	3.871 (1.154 , 6.589)	52.3
Dupilumab 200 mg q2w	4.605 (1.141 , 8.069)	4.484 (1.603 , 7.366)	80.6

CI: confidence interval; C_{trough}: trough concentration; FEV_1pp: percent predicted forced expiratory volume in 1 second; LS: least squares; PD: pharmacodynamic(s); PK: pharmacokinetic(s); q2w: every 2 weeks.
a Observed LS mean (95% CI) treatment differences of active versus placebo in Study EFC14153 from analysis of covariance (ANCOVA model)
b Predicted mean (95% CI) treatment differences of active versus placebo at median C_{trough} from PK/PD model
Source: 5.3.3.5 Study CTS0077

重度喘息増悪の年間発生率と $C_{average}$ の E-R 関係を示すために最も適したモデルは、対数線形モデルであった。傾きに対する有意な共変量は、ベースラインの血中好酸球数及び性別であった。ベースラインの血中好酸球数が高値の患者及び男性患者では、有効性が高くなることが予測された。表 4 に示すように、モデルにより予測された重度喘息増悪の年間発生率の低下に対する反応は、200 mg q2w 群では実測値と一致した。なお、100 mg q2w 群の被験者数が比較的少なかったことが、100 mg q2w 群での重度喘息増悪の年間発生率の実測値と予測値との差異の一因となっている可能性がある。

表 4 - Observed and PK/PD model-predicted severe exacerbation event ratio (relative risk of active versus placebo) versus $C_{average}$ (Study CTS0077)

Comparison vs placebo	Observed adjusted ratio (95% CI)[a]	Model-predicted adjusted ratio (95% CI)[b]	Median $C_{average}$[c] (mg/L)
Dupilumab 100 mg q2w	0.358 (0.178 , 0.723)	0.535 (0.313 , 0.758)	62.4
Dupilumab 200 mg q2w	0.504 (0.322 , 0.788)	0.519 (0.292 , 0.745)	90.6

AUC: area under the concentration versus time curve; $C_{average}$: average concentration over the event observation period; CI: confidence interval; PD: pharmacodynamic(s); PK: pharmacokinetic(s); Pop: population; q2w: every 2 weeks.
a Observed adjusted ratio (95% CI) of active versus placebo in Study EFC14153 from analysis of covariance (ANCOVA model)
b Predicted adjusted ratio (95% CI) of active versus placebo from PK/PD model
c $C_{average}$ is the Pop PK model estimated AUC during the event observation period and standardized by observation days.
Source: 5.3.3.5 Study CTS0077

2 型炎症性喘息フェノタイプを有する部分集団における感度分析の結果、ITT 集団で一貫した E-R 関係が示された（Module 5.3.3.5 [CTS0077]）。本経験則的 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を予測した（3.4 項）。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

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、300 mg q4w 及び 200 mg q2w における PK、PD 及び PK/PD の解析結果（3.1 項～3.3.3 項）並びに 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（3.4.1.2 項）を要約した。

実測データの記述的解析及びモデルに基づく解析により以下が示された。

- 予測されたとおり、第 3 相 EFC14153 試験において、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を皮下投与（体重 30 kg 以下の被験者：100 mg q2w、体重 30 kg 超の被験者：200 mg q2w）したときのデュピルマブの曝露量は、成人喘息患者を対象に 300 mg qw を皮下投与したときの曝露量（C_{max}）よりも低く、成人喘息患者を対象に 200 mg q2w を皮下投与したときの曝露量（$C_{trough,ss}$）よりも高かった。曝露量（$C_{trough,ss}$）は、成人及び思春期の喘息患者において海外の承認用法・用量（200 mg q2w 及び 300 mg q2w）で得られた曝露量の範囲内であった。
- 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者は、成人及び思春期の喘息患者と同様の PK（体重の違いを考慮した場合）、PD バイオマーカー反応（FeNO 及び血清中 TARC）及び PK/PD 関係（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）を示した。このことより、成人及び思春期の喘息患者での有効曝露量範囲の達成を目標とした第 3 相 EFC14153 試験でのデュピルマブの用法・用量の設定は適切であることが確認された。また、小児喘息患者集団と成人喘息患者集団での疾患の類似性を踏まえると、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 投与を支持するために、PK 及び PK/PD の結果の外挿が可能と考えられた。
- 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。
- これまでに報告された成人における結果と一致して、6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者は、6 歳以上 12 歳未満の小児 AD 患者と同様の PK を示したことから、これらの患者集団間での曝露量の比較が可能となった。さらに、6 歳以上 12 歳未満の小児 AD 患者における安全性プロファイルは成人及び思春期の AD 患者と同様であった（すなわち、年齢特有の安全性の懸念はない）ことから、体重が 15 kg 以上 60 kg 未満の小児喘息患者に対して 300 mg q4w の用法・用量を追加するための PK 及び PK/PD に基づく有効性の外挿を支持するために、6 歳以上 12 歳未満の小児 AD 患者の安全性データの利用が可能となった。

3.1　患者における薬物動態

健康被験者並びに AD、喘息、CRSwNP、PN、EoE 及び CSU の患者におけるデュピルマブの PK については、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）に詳述した。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。皮下投与後、デュピルマブの濃度－時間プロファイルは、皮下吸収相（最高濃度到達時間の中央値：3～7 日）に続く多次指数関数的な消失相を示した。標的介在性経路が飽和する高い濃度では緩やかな線形の消失相を示し、ほとんどが非特異的な異化過程を介して消失すると考えられる。その後、低い濃度では標的介在性経路により急速な非線形の消失相を示す。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。健康被験者にデュピルマブを単回投与したときの PK、並びに AD 及び喘息の患者集団における Pop PK モデルのパラメータについては、成人 AD 承認申請資料、成人・思春期喘息承認申請資料及び小児 AD 承認申請資料の Module 2.7.2 に要約した。

本項では、EFC14153 試験及び LTS14424 試験 Japan substudy で観察された PK データに基づいた 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者における PK 結果の解析を主な目的とし、両試験間の PK を比較するとともに、これまでに明らかになっている成人・思春期喘息患者集団及び 6 歳以上 12 歳未満の小児 AD 患者集団における PK と比較した。また、LTS14424 試験 Japan substudy の PK データについては、日本人集団内（小児喘息患者と成人・思春期喘息患者、小児喘息患者と小児 AD 患者）の PK を比較した。

3.1.1　6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者における薬物動態パラメータの概要

EFC14153 試験及び LTS14424 試験における 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者での実測 $C_{trough,ss}$ と Pop PK モデルにより予測された定常状態のデュピルマブ曝露量（$C_{max,ss}$、$AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$）の事後推定値を表 5 に要約した。Pop PK モデルによる $C_{trough,ss}$ の推定値は実測値と同程度であり、このモデルが 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者でのデュピルマブの PK を適切に記述していることが示された。

表 5 - Mean (SD) model-predicted and observed steady state exposure in serum of dupilumab, in children 6 to <12 years of age with asthma (Studies EFC14153 and LTS14424)

Study identifier	Dose	Mean body weight (kg)	Predicted				Observed	
			N[a]	$C_{max,ss}$[b] (mg/L)	$AUC_{\tau,ss}$[b] (mg•day/L)	$C_{trough,ss}$[b] (mg/L)	N	$C_{trough,ss}$[c] (mg/L)
EFC14153	200 mg q2w	40.6	167	114 (38.4)	1451 (515)	86.6 (34.0)	173	85.1 (44.9)
	100 mg q2w	25.2	88	77.5 (26.7)	992 (361)	59.8 (23.7)	90	58.4 (28.0)
LTS14424 main study	200 mg q2w	41.7	260	110 (40.7)	1395 (548)	83.1 (36.2)	240	84.0 (43.4)
	100 mg q2w	25.5	37	84.4 (19.2)	1083 (259)	65.7 (17.3)	34	63.6 (23.5)
LTS14424 Japan substudy[d]	200 mg q2w	36.7	-	-	-	-	6	98.3 (18.1)
	100 mg q2w	28.2	-	-	-	-	3	41.3 (22.1)
	300 mg q4w	26.1	-	-	-	-	3	55.2 (14.6)

$AUC_{\tau,ss}$: area under the concentration-time curve over the dosing interval (τ) at steady state; $C_{max,ss}$: maximum concentration at steady state; $C_{trough,ss}$: trough concentration at steady state; N: number of patients; q2w: every 2 weeks; q4w: every 4 weeks; SD: standard deviation.

a Thirteen discontinued patients out of 268 patients (before Week 22) in Study EFC14153 were excluded in this statistical summary table. Out of 319 patients, 16 discontinued patients (before Week 22) and 6 patients with switching dose to 300 mg q4w (before Week 22) in Study LTS14424 main study were excluded in this statistical summary table.

b $AUC_{\tau,ss}$ = AUC[Week 24 – Week 22] for 100 mg q2w and 200 mg q2w in Studies EFC14153 and LTS14424 main study. $C_{max,ss}$ and $C_{trough,ss}$ were calculated over Week 22 and Week 24 for 100 mg q2w and 200 mg q2w in Studies EFC14153 and LTS14424 main study.

c Observed $C_{trough,ss}$ (C_{trough} at Week 24) was from the clinical study reports of Studies EFC14153 and LTS14424.

d Median body weight for LTS14424 Japan substudy.

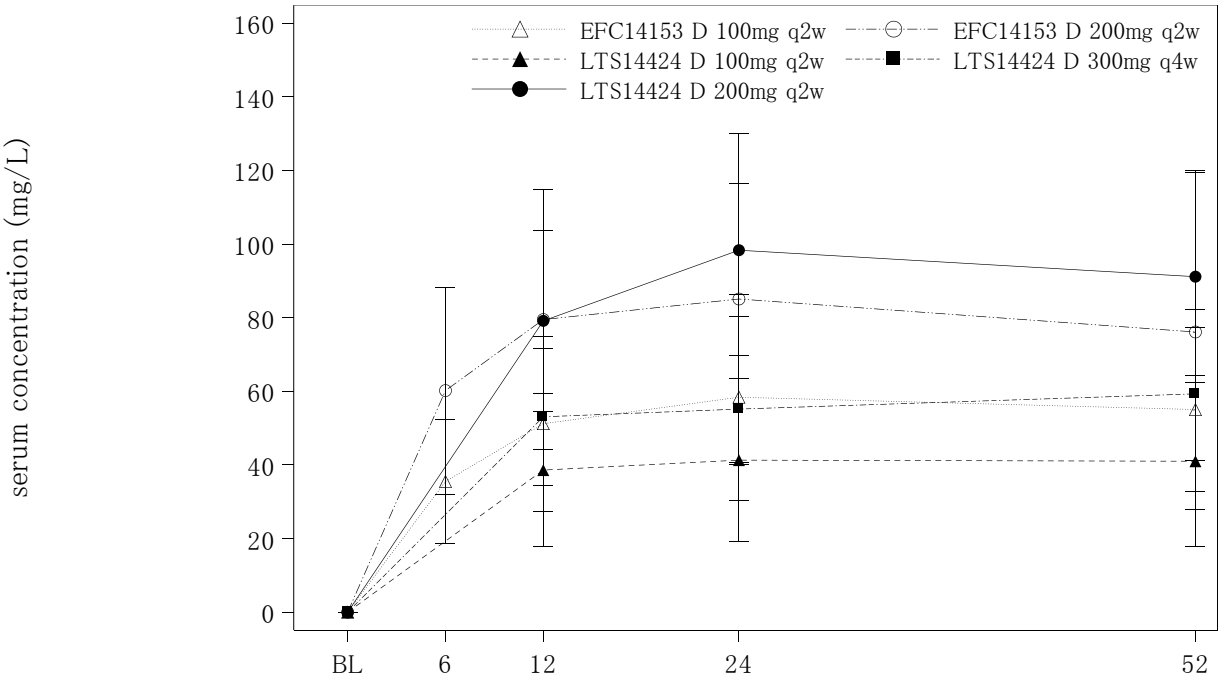
Sources: 5.3.3.5 Study POH0766; 5.3.5.1 Study EFC14153, Appendix 16.2.5 Compliance and drug concentration data 16.2.5.4.1.1; and 5.3.5.2 Study LTS14424 Japan substudy W52, Appendix 16.2.5 Dosing and drug concentration data 16.2.5.4.2.1.1

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2024_01_3_JPN/REPORT/PGM/fdem_wgt_byageg_js_p_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/fdem_wgt_byageg_js_p_t_i.rtf (10APR2025 0:41)

実測 $C_{trough,ss}$ は、EFC14153 試験及び LTS14424 試験 main study で同程度であった。

また、図 2 に示すように、EFC14153 試験及び LTS14424 試験 Japan substudy で観察されたデュピルマブの濃度ー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。

図 2 - Mean (SD) trough concentration-time profile in serum of dupilumab in Japanese or non-Japanese children aged 6-12 years with asthma (Studies EFC14153 and LTS14424 Japan substudy)



#subjects					
EFC14153 D 100mg q2w	90	87	90	90	86
EFC14153 D 200mg q2w	178	172	174	173	171
LTS14424 D 100mg q2w	3	0	3	3	3
LTS14424 D 300mg q4w	3	0	3	3	3
LTS14424 D 200mg q2w	7	0	7	6	7

BL=baseline; D=Dupilumab.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2024_01_3_JPN/REPORT/PGM/fpk_line_cenc_js_p_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/fpk_line_cenc_js_p_f_i.rtf (10APR2025 0:41)

3.1.2 吸収、分布及び排泄

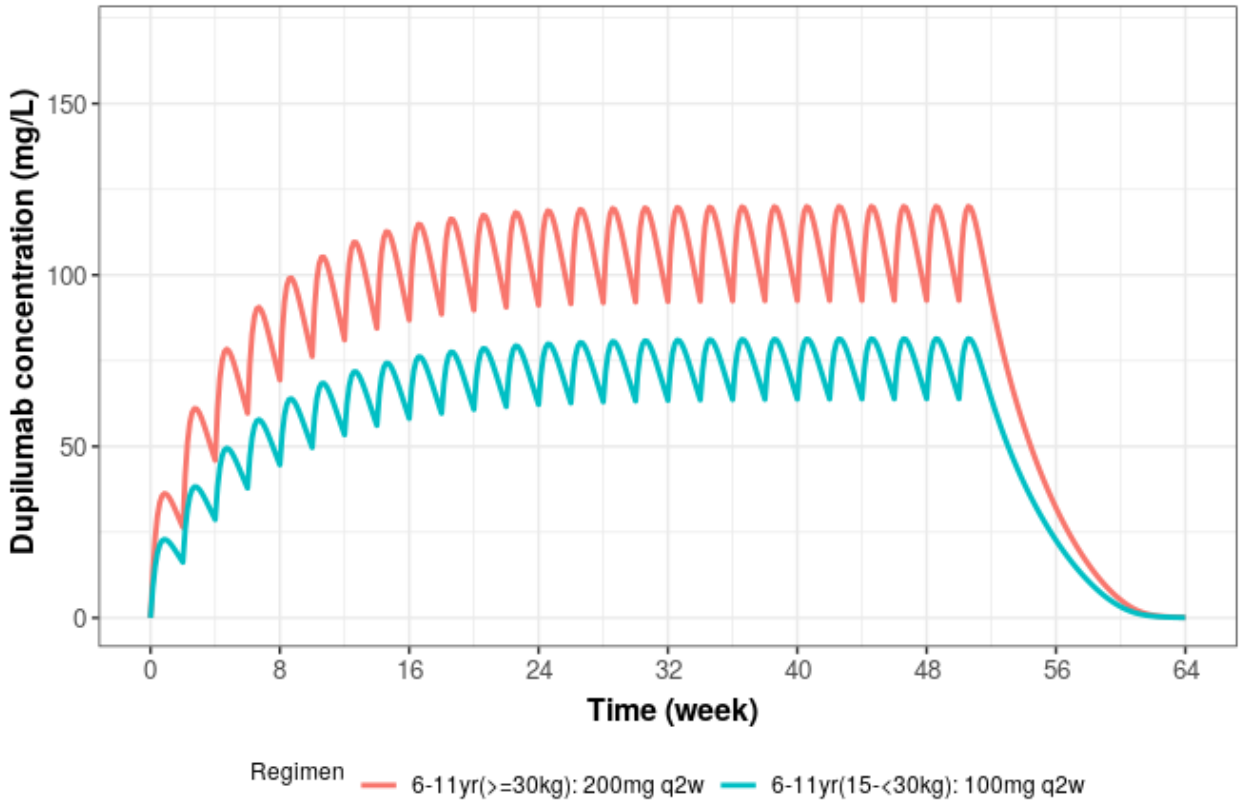
6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者では、デュピルマブはよく吸収され（モデルによる皮下投与時の推定バイオアベイラビリティ：63%）、主に血管内のコンパートメントに分布し（モデルによる推定分布容積：3.7 L）、飽和性を持つ標的介在性消失を示した。6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者における体重が 30 kg 以下の患者に対する 100 mg q2w 及び体重が 30 kg 超の患者に対する 200 mg q2w では、定常状態での最終皮下投与後にデュピルマブ濃度が定常状態から LLOQ（0.078 mg/L）未満に低下するまでの時間の中央値はモデルにより 14 週間と予測された。これらのデュピルマブの体内動態パラメータは、6 歳以上 12 歳未満の小児 AD 患者で報告された値と同程度であった。

3.1.3 定常状態及び蓄積

EFC14153 試験では、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、デュピルマブ濃度は Week 12 までに定常状態に達し、治験薬投与期間を通して定常状態の濃度が Week 52 まで持続した。これらの結果は、他の集団でのこれまでの観察結果と一致して、デュピルマブの PK に時間依存的な変化がないことを示している。

Pop PK モデルに基づくと、6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者に初回用量を投与せずデュピルマブ 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、これは初回用量を投与した成人及び思春期の喘息患者での定常状態に達するまでの時間（8 週間）よりも長かった（表 20）。部分的に PK 用検体採取スケジュールに依存する実測データから得られた結果と比較して、モデルに基づく予測は試験デザインに依存しないことから、定常状態に達するまでの時間をより正確に評価できる。

図 3 - Simulated concentration-time profiles in serum of dupilumab at 100 mg q2w and 200 mg q2w, in children 6 to <12 years of age with asthma



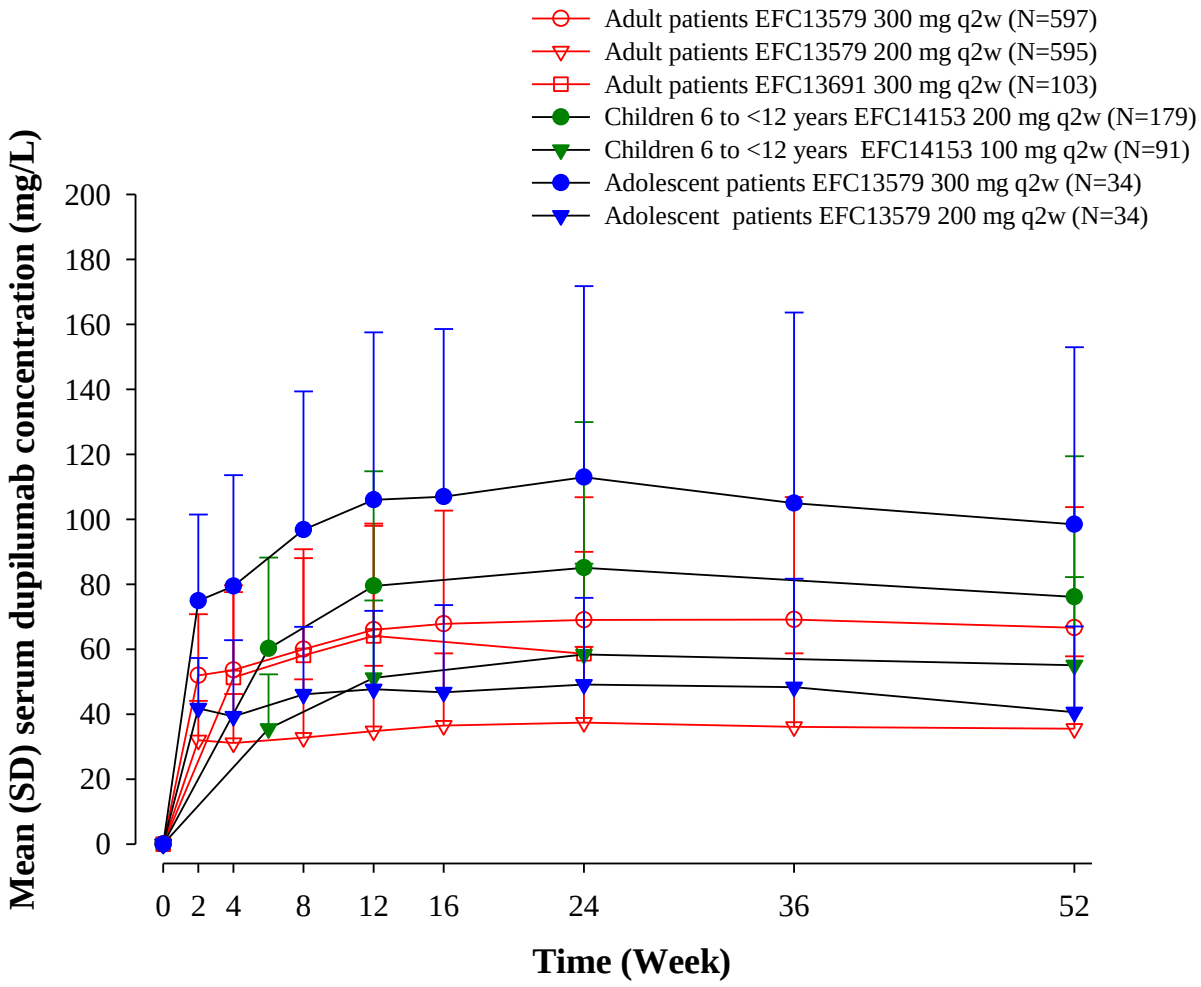
Pop PK: population pharmacokinetic(s); q2w: every 2 weeks; yr: years.
Note: The simulation was conducted using Pop PK model POH0766 for a typical patient with a body weight of 26.0 kg in the <30 kg group and 38.4 kg in the ≥30 kg group.
Source: 5.3.3.5 Study POH0766

3.1.4 6歳以上12歳未満の小児喘息患者と成人及び思春期の喘息患者におけるデュピルマブの薬物動態の比較

本承認申請資料及び既提出の承認申請資料に提示した各 Pop PK 解析（POH0766 及び POH0530）を用いて、6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者と成人及び思春期の喘息患者におけるデュピルマブの PK プロファイルを記述的に比較した。

図 4 に示すように、EFC14153 試験における 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者で観察されたデュピルマブの濃度－時間プロファイルは､成人及び思春期の喘息患者で観察されたものと同様であったが、6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者では初回用量を投与しなかったため、投与開始後最初の数週間でのデュピルマブ濃度の上昇は緩やかであった。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 $C_{trough,ss}$（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（表 5）。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 $C_{trough,ss}$ は、成人及び思春期の喘息患者にデュピルマブ 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（表 6）。

図 4 - Mean (SD) trough concentration-time profiles in serum of dupilumab, in children 6 to <12 years of age, and adults and adolescents with asthma



N: number of patients; q2w: every 2 weeks; SD: standard deviation.
Loading dose of 400 mg and 600 mg for 200 mg q2w and 300 mg q2w, respectively, in adults and adolescents population
Sources: 5.3.5.1 Study EFC14153, Appendix 16.2.5 Compliance and drug concentration data 16.2.5.4.1.1 of the current submission; and 5.3.5.1 Study EFC13579, Appendix 16.2.5 Compliance and drug concentration data 16.2.5.4.1.1 and 5.3.5.1 Study EFC13691, Appendix 16.2.5 Compliance and drug concentration data 16.2.5.4.1.1, previously submitted in the marketing application for adults and adolescents with asthma

表 6 - Mean (SD) steady state exposure in serum of dupilumab, in children 6 to <12 years of age, and adults and adolescents with asthma in global studies

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[b]	2000[b]	171 (63.5)[b]	82.2-287[c]	45[b]	173 (75.6)[b]	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

AD: atopic dermatitis; $C_{max,ss}$: maximum concentration at steady state; $C_{trough,ss}$: trough concentration at steady state; N: number of patients; P5: 5th percentile; P95: 95th percentile; Pop PK: population pharmacokinetic(s); q2w: every 2 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 $C_{max,ss}$ 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.

c Exposure ($C_{max,ss}$) of 300 mg qw 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

6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者と成人及び思春期の喘息患者におけるデュピルマブの PK の類似性は、6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者、並びに成人及び思春期の喘息患者を対象にそれぞれ実施した Pop PK 解析（POH0766 及び POH0530）によって更に支持された（表 20）。いずれの年齢層においてもデュピルマブの PK の主な変動要因は体重であり、その他の統計学的に有意であると特定された共変量は臨床的に意味のある影響を及ぼすものではなかった。

LTS14424 試験 Japan substudy の 6 歳以上 12 歳未満の日本人小児喘息患者において、体重が 15 kg 以上 30 kg 以下の被験者にデュピルマブ 100 mg q2w 又は 300 mg q4w、及び体重が 30 kg 超の被験者にデュピルマブ 200 mg q2w を投与したときの実測 $C_{trough,ss}$（平均値［SD］）は、それぞれ 41.3（22.1）mg/L、55.2（14.6）mg/L 及び 98.3（18.1）mg/L であった。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 300 mg q4w 及び 200 mg q2w を投与したときの実測 $C_{trough,ss}$ の平均値は、成人及び思春期の日本人喘息患者にデュピルマブ 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（表 7）。

表 7 - Mean (SD) steady state exposure in serum of dupilumab in adults, adolescents, and children 6 to <12 years of age, in Japanese population with asthma

Population	Study identifier	Dose	Median body weight (kg)	N	Observed $C_{trough,ss}$ (mg/L)
Adults	EFC13579[a]	200 mg q2w	64.5	34	52.7 (33.0)
		300 mg q2w	61.0	37	101.8 (55.4)
Adolescents	EFC13579[a]	300 mg q2w	40.0	3	184.7 (30.1)
Children 6 to <12 years	LTS14424 Japan substudy	200 mg q2w (>30 kg)	36.7	6	98.3 (18.1)
		100 mg q2w (≥15 to 30 kg)	28.2	3	41.3 (22.1)
		300 mg q4w (≥15 to 30 kg)	26.1	3	55.2 (14.6)

$C_{trough,ss}$: trough concentration at steady state; N: number of patients; q2w: every 2 weeks; q4w: every 4 weeks; SD: standard deviation.

a Dose regimen of 200 mg q2w and 300 mg q2w with a loading dose of 400 mg and 600 mg, respectively, in adults and adolescents population

Sources: 5.3.5.2 Study LTS14424 Japan substudy W52, Appendix 16.2.5 Dosing and drug concentration data 16.2.5.4.2.1 of the current submission and 5.3.5.4 Study EFC13579 Japanese data 1.5.1.1.1, previously submitted in the marketing application for adults and adolescents with asthma
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2024_01_JPN/REPORT/PGM/pk_pksumm_ado_13579_jp_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/pk_pksumm_ado_13579_jp_s_t_i.rtf (22OCT2024 6:00)
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2024_01_3_JPN/REPORT/PGM/fdem_wgt_byageg_js_p_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/fdem_wgt_byageg_js_p_t_i.rtf (10APR2025 0:41)

全体として、体重の違いを考慮した場合、これらのデータは 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者と成人及び思春期の喘息患者におけるデュピルマブの PK が類似していることを支持するものである。

3.1.5 6歳以上12歳未満の小児喘息患者と小児アトピー性皮膚炎患者におけるデュピルマブの薬物動態の比較

EFC14153試験における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実測 $C_{trough,ss}$ は、同じ年齢層の小児AD患者で得られた値と同程度であり（表8）、喘息、AD、CRSwNP、PN、EoE及びCSUの成人患者においてPKの類似性が報告されていることと一致していた。

表8 - Mean (SD) steady state exposure in serum of dupilumab in children 6 to <12 years of age with asthma and AD

Population	Study identifier	Dose	$C_{trough,ss}$ (mg/L)	
			N	Observed
AD	R668-AD-1652	200 mg q2w (≥30 kg)	55	86.0 (34.6)
		100 mg q2w (<30 kg)	60	62.6 (32.3)
		300 mg q4w (≥30 kg)	57	53.9 (25.7)
		300 mg q4w (<30 kg)	57	98.7 (33.2)
Asthma	EFC14153	200 mg q2w (>30 kg)	173	85.1 (44.9)
		100 mg q2w (≤30 kg)	90	58.4 (28.0)

AD: atopic dermatitis; $C_{trough,ss}$: trough concentration at steady state; N: number of patients; q2w: every 2 weeks; q4w: every 4 weeks; SD: standard deviation.
Dose regimen of 200 mg q2w, 100 mg q2w, and 300 mg q4w with a loading dose of 400 mg, 200 mg, and 600 mg, respectively, in AD population
Sources: 5.3.5.1 Study EFC14153, Appendix 16.2.5 Compliance and drug concentration data 16.2.5.4.1.1 of the current submission and 5.3.5.1 Study R668-AD-1652, Appendix 5 Table 6, previously submitted in the marketing application for children with AD

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を投与したときの実測 $C_{trough,ss}$ は、EFC16823試験の日本人小児AD患者で得られた値よりも僅かに高かった（表9）。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300 mg q4wを投与したときの実測 $C_{trough,ss}$ は、EFC16823試験の日本人小児AD患者で得られた値よりも低かった（表9）。なお、部分集団ごとの日本人患者数が少なかったため、用法・用量別の解析結果は慎重に解釈する必要がある。

表 9 - Mean (SD) steady state exposure in serum of dupilumab in Japanese children 6 to <12 years of age with asthma and AD

Population	Study identifier	Dose	N	Observed $C_{trough,ss}$ (mg/L)
AD	EFC16823[a]	200 mg q2w (≥30 to <60 kg)	7	76.6 (48.4)
		300 mg q4w (≥15 to <30 kg)	3	88.7 (7.3)
Asthma	LTS14424 Japan substudy	200 mg q2w (>30 kg)	6	98.3 (18.1)
		100 mg q2w (≥15 to 30 kg)	3	41.3 (22.1)
		300 mg q4w (≥15 to 30 kg)	3	55.2 (14.6)

AD: atopic dermatitis; $C_{trough,ss}$: trough concentration at steady state; N: number of patients; q2w: every 2 weeks; q4w: every 4 weeks; SD: standard deviation.

a Dose regimen of 200 mg q2w and 300 mg q4w with a loading dose of 400 mg and 600 mg, respectively, in AD population.

Sources: 5.3.5.2 Study LTS14424 Japan substudy W52, Appendix 16.2.5 Dosing and drug concentration data 16.2.5.4.2.1 and 5.3.5.4 Study EFC16823, Appendix 16.2.5 Dosing and drug concentration data 16.2.5.4.2.4.2

全体として、これらのデータは、日本人以外の集団及び日本人集団内で 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者と小児 AD 患者におけるデュピルマブの PK が類似していることを支持するものである。

3.1.6 薬物動態の変動要因

EFC14153 試験において、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 又は 200 mg q2w を反復皮下投与したときの $C_{trough,ss}$ で観察された変動（総 CV%）は 47.9%～52.8%の範囲であった。この結果と一致して、Pop PK 解析（POH0766）では PK パラメータの K_e 及び V_2 に中程度の個体間変動が示された（K_e：25.4%、V_2：16.1%）。

Pop PK 解析及び記述的な比較、又はその一方により、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の PK に及ぼす複数の内因性及び外因性要因の影響を評価した。Pop PK モデルの各共変量の統計学的有意性と各共変量がデュピルマブの曝露量に及ぼす影響について以下の項に記載した。第 3 相 EFC14153 試験の 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者を対象とした一変量記述的解析に基づく共変量カテゴリー別に、Pop PK 解析から得られた定常状態のデュピルマブ曝露量の事後推定値（$AUC_{\tau,ss}$）を示した（図 18）。

3.1.6.1 内因性要因

3.1.6.1.1 体重

Pop PK 解析対象集団の 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者（体重の範囲：16.4～67.2 kg）において、体重はデュピルマブの PK に影響を及ぼす主要な共変量であり、これは様々な疾患・年齢層の集団でこれまでに認められた結果と同様であった。6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者では、体重減少に伴って K_e、V_2 及び V_{max} が低下し、それに伴い曝露量は増加した（POH0766）。100 mg q2w が推奨される

体重区分では、デュピルマブ 100 mg q2w を投与したときの $AUC_{\tau,ss}$ が、体重 26.0 kg（中央値）の典型的な患者と比較して、体重 29.8 kg（体重の範囲の 95 パーセンタイル値）の典型的な患者では 14.8%減少し、体重 19.6 kg（同 5 パーセンタイル値）の典型的な患者では 41.7%増加したことで体重の影響が示された。同様に、200 mg q2w が推奨される体重区分では、デュピルマブ 200 mg q2w を投与したときの $AUC_{\tau,ss}$ が、体重 38.6 kg（中央値）の典型的な患者と比較して、体重 59.3 kg（同 95 パーセンタイル値）の典型的な患者では 42.6%減少し、体重 31.0 kg（同 5 パーセンタイル値）の典型的な患者では 32.0%増加したことで体重の影響が示された。EFC14153 試験の体重区分（体重 15 kg 以上 30 kg 以下、体重 30 kg 超）ごとの小児喘息患者での定常状態における共変量カテゴリー別のデュピルマブの曝露量の事後推定値の要約を表 21 及び図 18 に示した。

これまでの Pop PK 解析（POH0530）では、成人及び思春期の喘息患者（体重の範囲：32～186 kg）において、体重がデュピルマブの PK 変動の主要な要因であることが特定された。デュピルマブ 200 mg q2w 又は 300 mg q2w を投与したときの $AUC_{\tau,ss}$ が、体重 78.0 kg（中央値）の典型的な成人及び思春期の患者と比較して、体重 116 kg（体重の範囲の 95 パーセンタイル値）の典型的な患者ではそれぞれ 48.0%又は 40.7%減少し、体重 52.9 kg（同 5 パーセンタイル値）の典型的な患者ではそれぞれ 68.8%又は 56.7%増加したことで体重の影響が示された。

体重が 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者のデュピルマブの PK に及ぼす影響は、喘息、AD、CRSwNP、PN、EoE 及び CSU の成人又は思春期の患者、並びに 6 歳以上 12 歳未満の小児 AD 患者で認められた結果と同様であった。

3.1.6.1.2 年齢

6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者のデータを用いた Pop PK 解析（POH0766）では、年齢はデュピルマブの PK に影響を及ぼす有意な共変量として特定されなかった。体重の違いを考慮した場合、デュピルマブの PK に対する明らかな年齢の影響は見られず、様々な年齢層間の曝露量の範囲は体重区分間で大部分が重なっていた。デュピルマブの PK が年齢の影響を受けないという結果は、成人及び小児の AD 患者、並びに成人及び思春期の喘息患者におけるこれまでの結果とも一致していた。体重に基づく用量調節以外に、年齢に基づく用量調節は推奨されない。

3.1.6.1.3 性別

EFC14153 試験の 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者において、デュピルマブの曝露量の事後推定値に男女間の差は認められなかった（表 21）。男児 242 名（64%）及び女児 135 名（36%）の被験者のデータを用いた Pop PK 解析（POH0766）の結果、成人及び思春期の喘息患者、並びに AD、CRSwNP、PN、EoE 及び CSU の患者でのこれまでの結果と同様に、性別はデュピルマブの PK に影響を及ぼす有意な共変量として特定されなかった。性別に基づく用量調節は推奨されない。

3.1.6.1.4 人種／民族

白人 337 名（89.4%）、アジア人 2 名（0.5%）、黒人 17 名（4.5%）及びその他の人種／民族 21 名（5.6%）から構成されたデータを用いた Pop PK 解析（POH0766）の結果、成人及び思春期の喘息患者でのこれまでの結果と同様に、人種はデュピルマブの PK に影響を及ぼす有意な共変量として特定されなかった。

6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者における日本人以外の集団（EFC14153 試験）及び日本人集団（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様であった（3.1.1 項）。

日本人小児 AD 患者を対象とした EFC16823 試験を含む Pop PK 解析（R668-PK-22088-SR-01V1）に基づくと、日本の試験レベルの影響（日本人対白人）による PK 曝露量の数値的な差は僅かであり、人種に関連した PK の違いを示唆するものではなかったため、人種／民族がデュピルマブの曝露量に意味のある影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

人種又は民族の部分集団間で有効性及び安全性に臨床的に意義のある差は認められなかったため（Module 2.7.3 [2.1.4.3 項]、Module 2.7.4 [6.1 項]）、人種及び民族に基づく用量調節は推奨されない。

3.1.6.1.5 その他の臨床検査パラメータ

6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者において、アルブミンはデュピルマブの PK に統計学的に有意な影響を及ぼさなかった（POH0766）。これまでに実施した AD 患者（REGN668-MX-16103-CP-01V2）及び喘息患者（POH0530）を対象とした Pop PK 解析では、アルブミンは統計学的に有意な共変量であったが、デュピルマブの PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

3.1.6.1.6 ベースラインのバイオマーカー及びベースラインの疾患マーカー

Pop PK 解析（POH0766）に基づくと、ベースラインの血中好酸球数、FeNO はデュピルマブの PK に意義のある影響を及ぼさなかったことから、これらのバイオマーカーは 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 に影響を及ぼす可能性は低いことが示された。

3.1.6.1.7 疾患集団

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実測 $C_{trough,ss}$ は、同じ年齢層の小児 AD 患者で認められた値と同程度であり（3.1.5 項）、これまでに報告されている喘息、AD、CRSwNP、PN、EoE 及び CSU の成人患者における PK の類似性と一致していた。

3.1.6.2 外因性要因

3.1.6.2.1 併用薬

Pop PK モデルにより予測された個々の定常状態におけるデュピルマブ曝露量の事後推定値を比較した結果（POH0766）、併用薬（LABA 及び全身性ステロイド薬）はデュピルマブの PK に明らかな影響を及ぼさなかった（表 22）。

3.1.7 結論

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、体重の違いを考慮した場合、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 試験及び LTS14424 試験 Japan substudy で観察されたデュピルマブの濃度ー時間プロファイルは、同一用法・用量内で同様であった。PK の更なる変動要因は特定されなかった。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濃度の経時的変化を予測するため、Pop PK モデル（POH0766）に基づく解析を実施し、その結果を 3.4.1.2 項に記載した。

3.2 薬力学

デュピルマブは IL-4Rα を阻害することで、この経路を介した炎症誘発性サイトカイン、ケモカイン及び IgE の放出といった IL-4 及び IL-13 の（2 型）サイトカイン誘導性反応を阻害する。EFC14153 試験では血中好酸球数、血清中の総 IgE 及び TARC、並びに気道炎症のバイオマーカーである FeNO を含む 2 型炎症バイオマーカーを評価し、このうち血中好酸球数及び血清中総 IgE は LTS14424 試験 main study でも継続して評価した。LTS14424 試験 Japan substudy では血中好酸球数、血清中総 IgE 及び FeNO を評価した。デュピルマブ投与により、FeNO 及び TARC の迅速かつ持続的な低下、並びに総 IgE の段階的な低下が一貫してもたらされることが示された一方で、血中好酸球数はデュピルマブ投与に対して反応を示す PD バイオマーカーではなかった。したがって、本項ではデュピルマブが PD バイオマーカー（FeNO、血清中の TARC 及び総 IgE）に経時的に及ぼす影響について考察する。有効性評価項目（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）については Module 2.7.3 [2.1.3.1 項]及び[2.3.3.2 項]、並びに[2.1.3.2 項]及び[2.3.3.1 項]で考察した。

3.2.1 呼気一酸化窒素

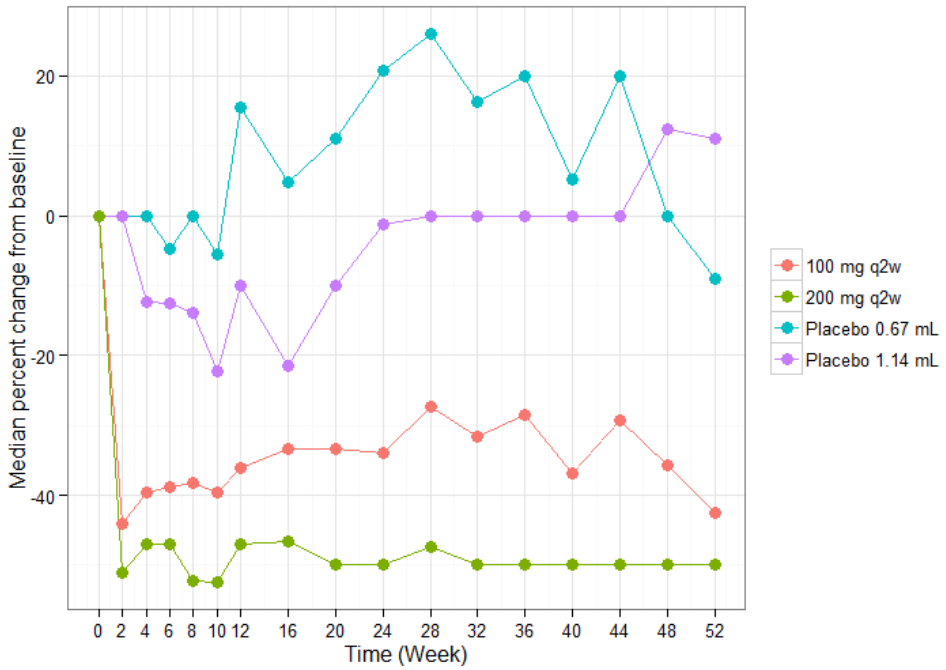
EFC14153 試験では、ベースラインにおける FeNO の中央値はデュピルマブ群で 22.0 ppb 及びプラセボ群で 18.0 ppb であった。6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者にデュピルマブ 200 mg q2w 又は 100 mg q2w を反復皮下投与したとき、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で FeNO の迅速かつ顕著な低下が認められた（図 5）。200 mg q2w 及び 100 mg q2w のいずれでも同様の投与効果（デュピルマブ群と対応するプラセボ群との差）が認められた。2 つの用法・用量の併合解析の結果、ほぼ最大の投与効果が Week 2 に達成され、全体集団における FeNO のベースラインから Week 2 までの低下率の中央値は 45.5%であり、FeNO の中央値は 12.0 ppb に低下した。これは FeNO の臨床的に意義のある上昇を示す推奨カットポイントである 20 ppb を下回っており、デュピルマブが気道炎症の抑制に対して迅速な効果をもたらすことを示している。Week 2 と早期に見られた投与効果は、200 mg q2w 及び 100 mg q2w での投与終了まで 52 週間の治験薬投与期間にわたって持続した。成人及び思春期の喘息患者においても、同様の迅速かつ大幅な FeNO の低下が治験薬投与期間を通して持続した（図 5）。

LTS14424 試験 Japan substudy では、ベースラインにおける FeNO の中央値は 33.0 ppb であった。3 つの用法・用量の併合解析の結果、FeNO の顕著な低下が認められた。全体集団における FeNO のベー

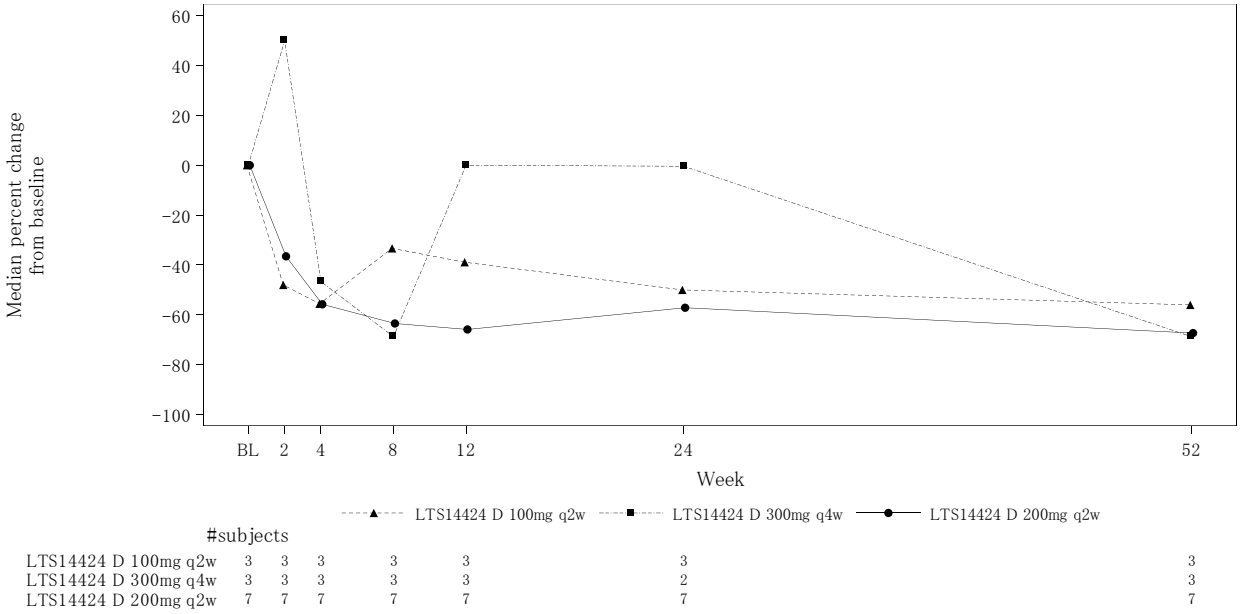
スラインから Week 2 までの低下率の中央値は 44.4%であり、FeNO の中央値は 13.0 ppb に低下した。これは推奨カットポイントである 20 ppb を下回っており、デュピルマブが気道炎症の抑制に迅速な効果をもたらすことを示している。ほぼ最大の投与効果が Week 8 に達成され、全体集団における FeNO のベースラインから Week 8 までの低下率の中央値は 63.5%であり、FeNO の中央値は 11.0 ppb に低下した。300 mg q4w 群（3 名）のうち、2 名はベースラインにおける FeNO 値が低く（8.0 ppb 及び 15.0 ppb）、いずれの被験者も FeNO 値は Week 2 で上昇したが Week 4 で低下した（図 19）。これにより、ベースラインからの変化率の中央値の推移に他の投与群との違いが生じた（図 5）。部分集団内の日本人患者数が少なかったため、用法・用量別の解析結果は慎重に解釈する必要がある。

図 5 - Median percent change in FeNO over time following dupilumab or placebo in children 6 to <12 years of age with asthma (Studies EFC14153 and LTS14424 Japan substudy; without a loading dose) and adolescents and adults with asthma (Studies DRI12544 and EFC13579; with a loading dose)

Children 6 to <12 years of age (Study EFC14153)

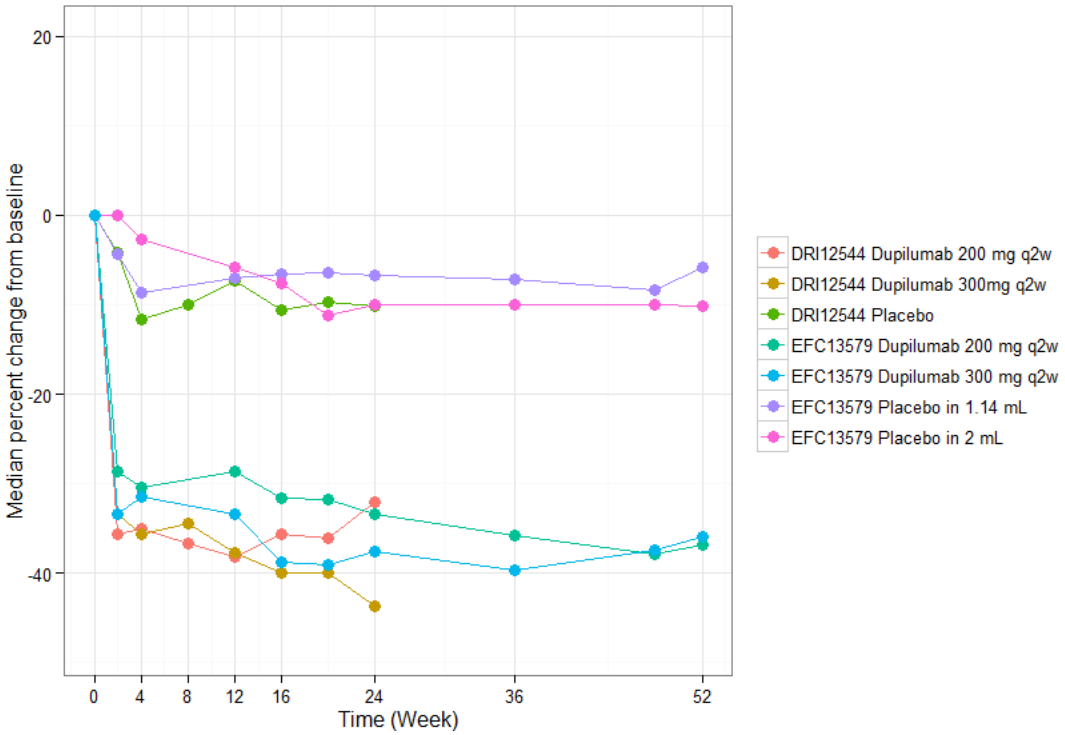


Children 6 to <12 years of age (LTS14424 Japan substudy)



#subjects							
LTS14424 D 100mg q2w	3	3	3	3	3	3	3
LTS14424 D 300mg q4w	3	3	3	3	3	2	3
LTS14424 D 200mg q2w	7	7	7	7	7	7	7

Adults and adolescents (Studies DRI12544 and EFC13579)



BL: baseline; D: Dupilumab; FeNO: fractional exhaled nitric oxide; N: number of patients; q2w: every 2 weeks; q4w: every 4 weeks.

Note: N was as follows: EFC14153 100 mg q2w = 91; EFC14153 200 mg q2w = 180; EFC14153 placebo 0.67 mL = 43; EFC14153 placebo 1.14 mL= 91; LTS14424 Japan substudy 100 mg q2w = 3; LTS14424 Japan substudy 200 mg q2w = 7; LTS14424 Japan substudy 300 mg q4w = 3; DRI12544 200 mg q2w = 148; DRI12544 300 mg q2w = 156; DRI12544 placebo = 158; EFC13579 200 mg q2w = 629; EFC13579 300 mg q2w = 631; EFC13579 placebo 1.14 mL = 315; EFC13579 placebo 2 mL = 321.
EFC14153 Placebo in 0.67 mL: matching placebo for 100 mg q2w; EFC14153 Placebo in 1.14 mL: matching placebo for 200 mg q2w; EFC13579 Placebo in 1.14 mL: matching placebo for 200 mg q2w; EFC13579 Placebo in 2 mL: matching placebo for 300 mg q2w
Sources: 5.3.5.1 Study EFC14153 and 5.3.5.2 Study LTS14424 Japan substudy W52 of the current submission; and 5.3.5.1 Study DRI12544 and 5.3.5.1 Study EFC13579, previously submitted in the marketing application for adults and adolescents with asthma

3.2.2 血清中の TARC 及び総免疫グロブリン E

EFC14153 試験でデュピルマブ 200 mg q2w 及び 100 mg q2w 又は対応するプラセボを 52 週間皮下投与したときの血清中の TARC 及び総 IgE（ベースラインからの変化率の中央値）の経時的な反応をそれぞれ図 6 及び図 7 に示した。LTS14424 試験 Japan substudy でデュピルマブ 200 mg q2w、100 mg q2w 及び 300 mg q4w を 52 週間皮下投与したときの総 IgE の経時的な反応を図 7 に示した。

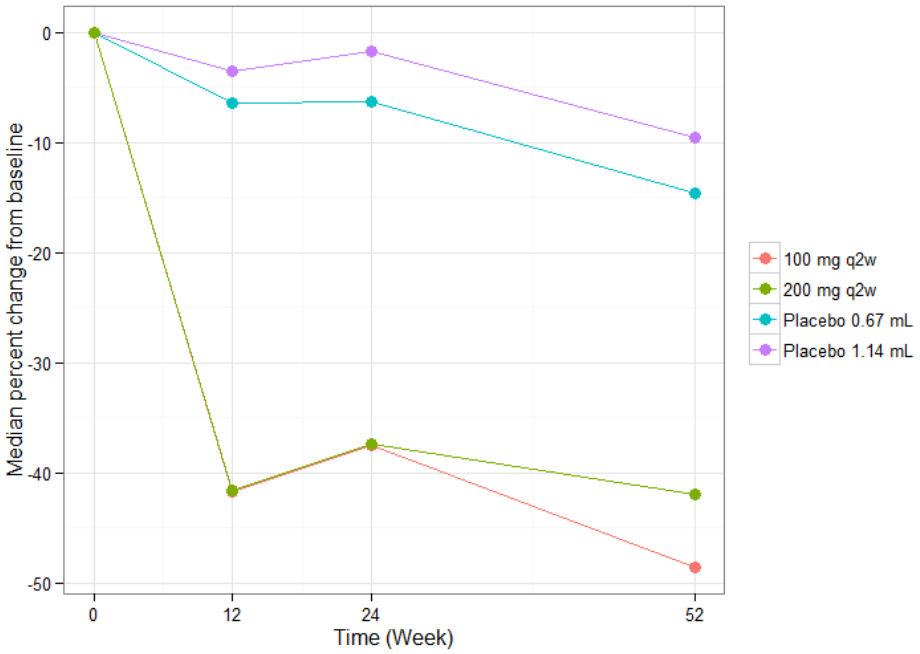
EFC14153 試験の PD プロファイル（図 6）は、デュピルマブ 200 mg q2w 及び 100 mg q2w 投与により、血清中 TARC が迅速かつ持続的に低下したことを示している。ベースラインにおける TARC の中央値は、デュピルマブ群で 379.0 ng/L 及びプラセボ群で 412.0 ng/L であった。TARC は最初のベースライン後評価時である Week 12 でほぼ最大に低下して迅速な投与効果の発現が示され（ベースラインからの低下率の中央値：41.5%）、その投与効果は投与終了まで持続した。経時的な投与効果はおおむね安定しており、200 mg q2w と 100 mg q2w の間で明らかな差は認められなかった。同様に、成人及び思春期の喘息患者においても TARC は迅速かつ大幅に低下し、その投与効果は治験薬投与期間を通して持続した。なお、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 の患者でも同様に認められている（成人・思春期喘息承認申請資料 M2.7.2 の 3.2 項、成人 AD 承認申請資料 Module 2.7.2 の 3.2 項）。TARC の PD プロファイルは、100 mg q2w、200 mg q2w 及び 300 mg q4w の用法・用量に関係なく、6 歳以上 12 歳未満の小児 AD 患者と同様の経時的な投与効果（中央値の程度）を示した。

EFC14153 試験では、血清中総 IgE はデュピルマブ群で治験薬投与期間を通して持続的に低下した一方で、プラセボ群では注目すべき影響は認められなかった（図 7）。 ベースラインにおける総 IgE の中央値は、デュピルマブ群で 441.0 IU/mL 及びプラセボ群で 351.5 IU/mL であった。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%であり、200 mg q2w と 100 mg q2w の間で明らかな差は認められなかった。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。

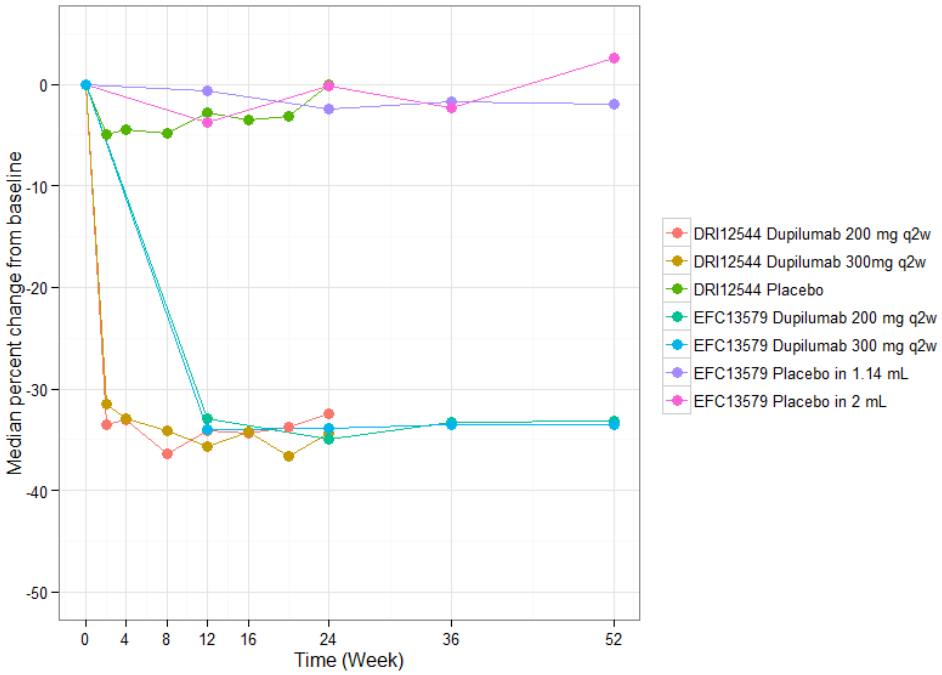
LTS14424 試験 Japan substudy では、ベースラインにおける血清中総 IgE の中央値は 1,661.0 IU/mL であった。総 IgE のベースラインから Week 52 までの低下率の中央値は 82.5%であり、200 mg q2w、100 mg q2w 及び 300 mg q4w の間で明らかな差は認められなかった（図 7）。LTS14424 試験 Japan substudy における総 IgE の推移は、EFC14153 試験で認められた結果と同様であった。

図 6 - Median percent change in TARC concentrations in serum over time following dupilumab or placebo in children 6 to <12 years of age with asthma (Study EFC14153; without a loading dose) and adolescents and adults with asthma (Studies DRI12544 and EFC13579; with a loading dose)

Children 6 to <12 years of age (Study EFC14153)



Adults and adolescents (Studies DRI12544 and EFC13579)

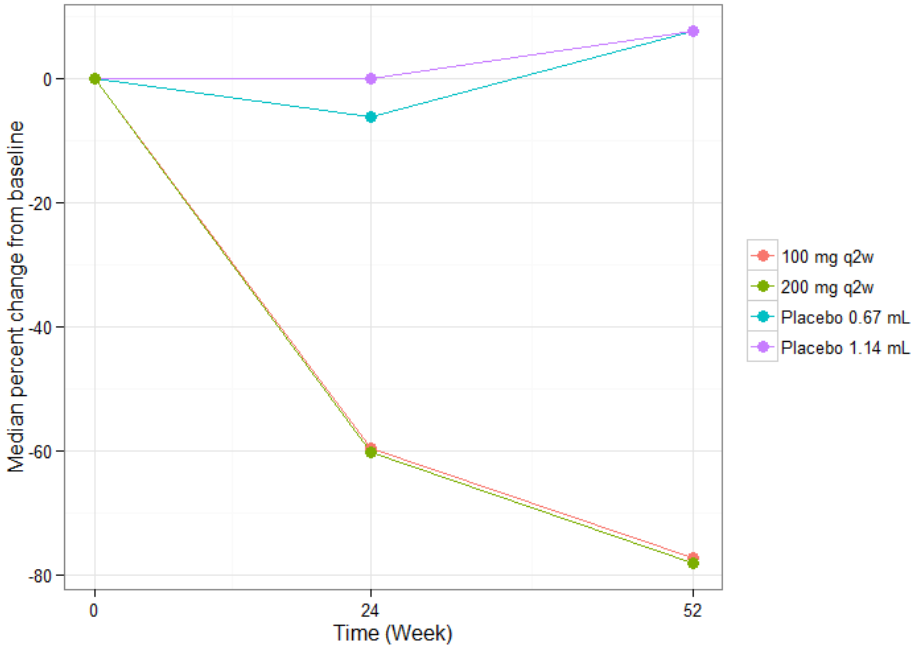


N: number of patients; q2w: every 2 weeks; q4w: every 4 weeks; TARC: thymus and activation-regulated chemokine.

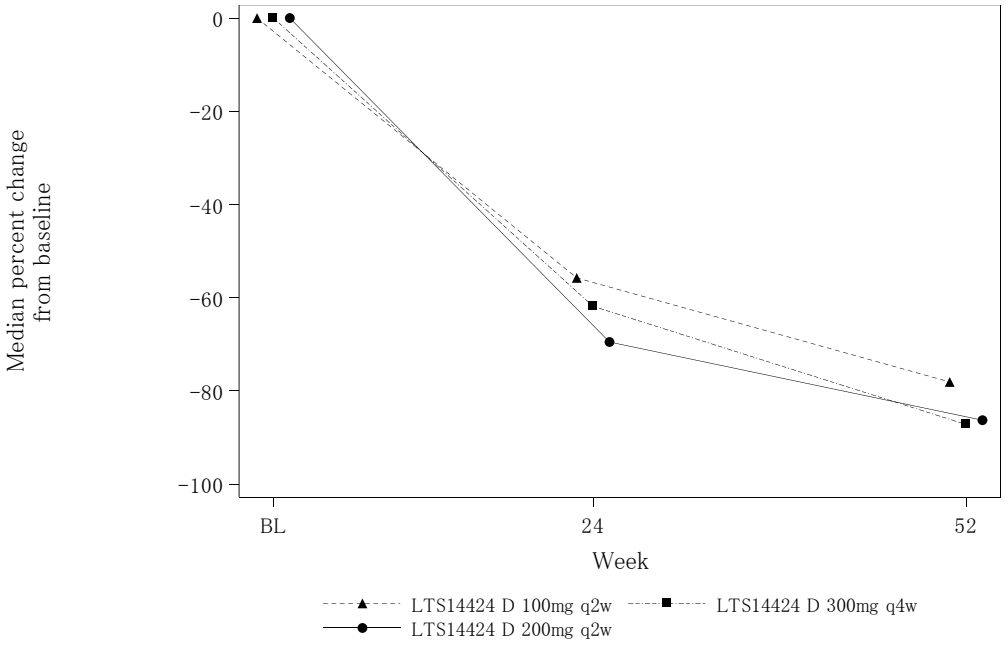
Note: N was as follows: EFC14153 100 mg q2w = 91; EFC14153 200 mg q2w = 180; EFC14153 placebo 0.67 mL = 43; EFC14153 placebo 1.14 mL= 91; DRI12544 200 mg q2w = 148; DRI12544 300 mg q2w = 156; DRI12544 placebo = 158; EFC13579 200 mg q2w = 629; EFC13579 300 mg q2w = 631; EFC13579 placebo 1.14 mL = 315; EFC13579 placebo 2 mL = 321.
EFC14153 Placebo in 0.67 mL: matching placebo for 100 mg q2w; EFC141543 Placebo in 1.14 mL: matching placebo for 200 mg q2w; EFC13579 Placebo in 1.14 mL: matching placebo for 200 mg q2w; EFC13579 Placebo in 2 mL: matching placebo for 300 mg q2w
Sources: 5.3.5.1 Study EFC14153 of the current submission; and 5.3.5.1 Study DRI12544 and 5.3.5.1 Study EFC13579, previously submitted in the marketing application for adults and adolescents with asthma

図 7 - Median percent change in IgE concentration in serum over time following dupilumab or placebo in children 6 to <12 years of age with asthma (Studies EFC14153 and LTS14424 Japan substudy; without a loading dose) and adolescents and adults with asthma (Studies DRI12544 and EFC13579; with a loading dose)

Children 6 to <12 years of age (Study EFC14153)

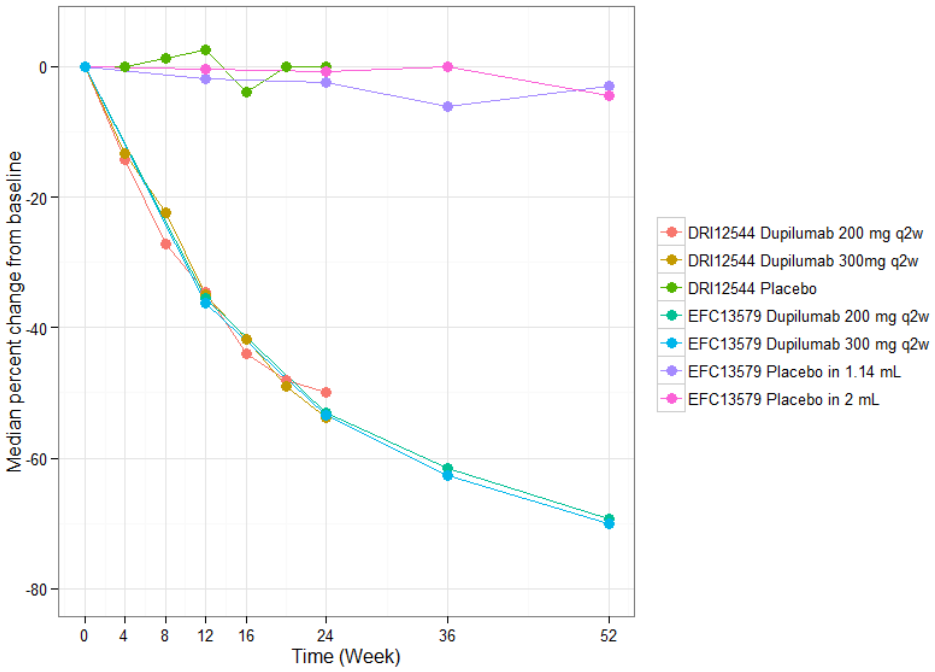


Children 6 to <12 years of age (LTS14424 Japan substudy)



#subjects			
LTS14424 D 100mg q2w	3	3	3
LTS14424 D 300mg q4w	3	3	3
LTS14424 D 200mg q2w	7	7	7

Adults and adolescents (Studies DRI12544 and EFC13579)



BL: baseline; D: Dupilumab; IgE: immunoglobulin E; N: number of patients; q2w: every 2 weeks; q4w: every 4 weeks.

Note: N was as follows: EFC14153 100 mg q2w = 91; EFC14153 200 mg q2w = 180; EFC14153 placebo 0.67 mL = 43; EFC14153 placebo 1.14 mL= 91; LTS14424 Japan substudy 100 mg q2w = 3; LTS14424 Japan substudy 200 mg q2w = 7; LTS14424 Japan substudy 300 mg q4w = 3; DRI12544 200 mg q2w = 148; DRI12544 300 mg q2w = 156; DRI12544 placebo = 158; EFC13579 200 mg q2w = 629; EFC13579 300 mg q2w = 631; EFC13579 placebo 1.14 mL = 315; EFC13579 placebo 2 mL = 321.
EFC14153 Placebo in 0.67 mL: matching placebo for 100 mg q2w; EFC14153 Placebo in 1.14 mL: matching placebo for 200 mg q2w; EFC13579 Placebo in 1.14 mL: matching placebo for 200 mg q2w; EFC13579 Placebo in 2 mL: matching placebo for 300 mg q2w
Sources: 5.3.5.1 Study EFC14153 and 5.3.5.2 Study LTS14424 Japan substudy W52 of the current submission; and 5.3.5.1 Study DRI12544 and 5.3.5.1 Study EFC13579, previously submitted in the marketing application for adults and adolescents with asthma

LTS14424 試験 main study では、EFC14153 試験でデュピルマブを投与された被験者の血清中総 IgE の平均値は治験薬投与期間を通して持続的に低下した。予測されたとおり、EFC14153 試験でプラセボを投与された被験者の総 IgE の平均値は、LTS14424 試験 main study でのデュピルマブ投与開始後に低下した。6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者におけるこれらの総 IgE の推移は、成人及び思春期の喘息患者集団で認められた結果と同様であった。

3.2.3 結論

EFC14153 試験では、デュピルマブ投与により PD バイオマーカーである FeNO 及び血清中 TARC が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 200 mg q2w 及び 100 mg q2w のいずれでも治験薬投与期間を通して持続した。血清中総 IgE は治験薬投与期間を通して徐々に低下した。複数の 2 型炎症バイオマーカー値の低下は、デュピルマブが 2 型炎症経路に対して幅広い活性を有することを支持している。6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者におけるこれらの 2 型炎症バイオマーカー値の推移は、成人及び思春期の喘息患者集団で認められた結果と同様であった。

デュピルマブ投与に対する反応に応じた血清中 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。

LTS14424 試験 Japan substudy では、全体集団において FeNO は Week 2 から顕著に低下して Week 8 でほぼ最大の低下を示した。また、EFC14153 試験での結果と同様に、血清中総 IgE は 200 mg q2w、100 mg q2w 及び 300 mg q4w の 3 つの用法・用量で治験薬投与期間を通して徐々に低下した。

3.3 薬物動態／薬力学の関係

本項では、重要な有効性評価項目（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）に関して、6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者における PK/PD 又は E-R 関係を要約する。以下に示す記述的及び PK/PD モデルに基づく方法を用いた EFC14153 試験のデータの解析により、デュピルマブの申請用法・用量を支持するエビデンスが得られた。

LTS14424 試験 Japan substudy でデュピルマブ 100 mg q2w、200 mg q2w 又は 300 mg q4w を投与された 6 歳以上 12 歳未満の日本人小児喘息患者における E-R 関係は、主要評価項目（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）に関して記述的解析を用いて評価した。

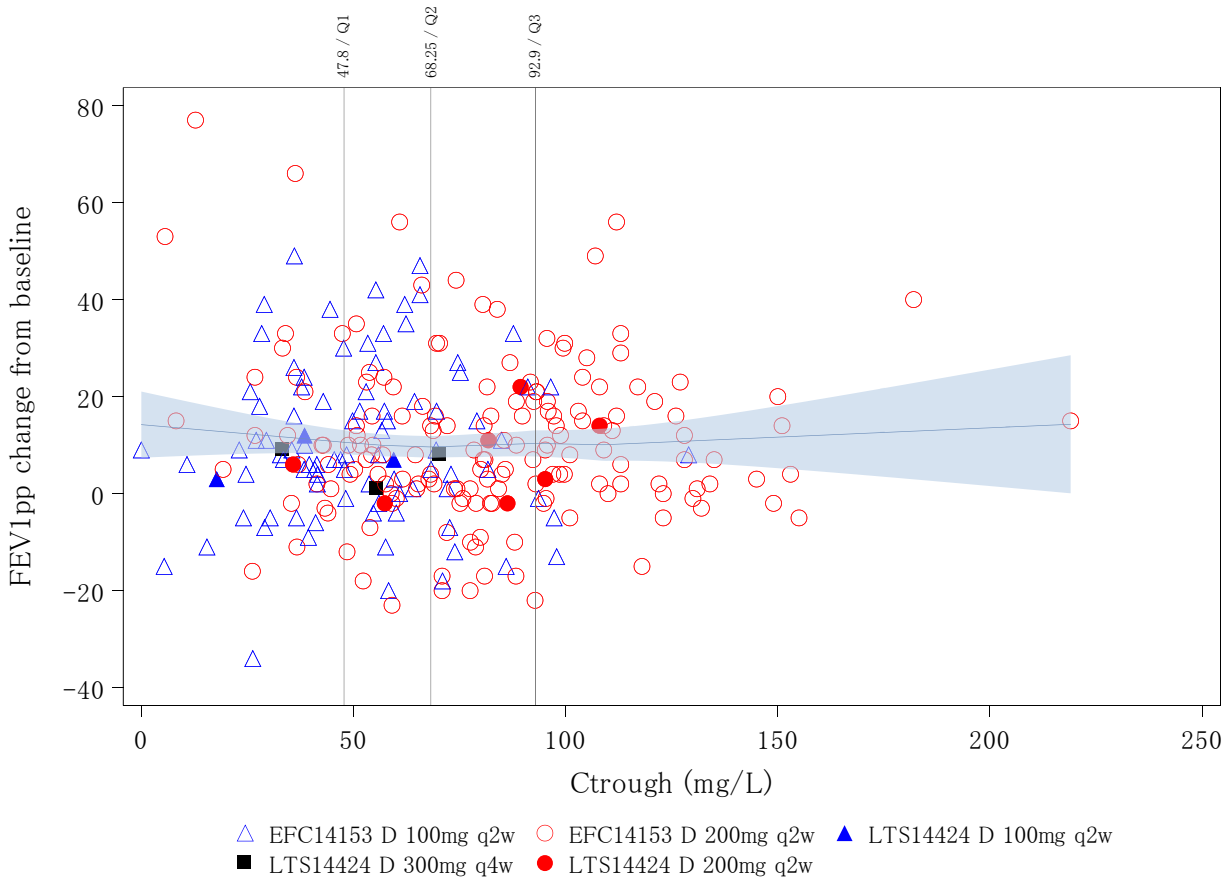
3.3.1 気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合の曝露－反応関係

3.3.1.1 気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合の記述的解析

EFC14153 試験及び LTS14424 試験 Japan substudy の Week 12 における被験者ごと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} を図 8 に示した。LTS14424 試験 Japan substudy の日本人小児喘息患者のプロットは、EFC14153 試験の日本人以外の集団における反応の分布の範囲内にあった。EFC14153 試験における実測 C_{trough} の四分位群ごとの気管支拡張薬投与前の FEV_1 のベースラインからの変化量を表 10 に要約した。その結果、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おおむね平坦な E-R 関係を示した。2 型炎症バイオマーカー（血中好酸球数及び FeNO）のベースライン値及びベースラインにおける気管支拡張薬投与前の FEV_1 の測定値は、曝露量の各四分位群でおおむね同程度であった。

LTS14424 試験 Japan substudy の Week 12 における実測 C_{trough} の中央値によって二分した群ごとに、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を表 11 に要約した。LTS14424 試験 Japan substudy では、低曝露量群の被験者と比較して高曝露量群の被験者において、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が改善する傾向が見られた（平均値：高曝露量群 9.0%、低曝露量群 4.8%；中央値：高曝露量群 8.0%、低曝露量群 4.5%）。

図 8 - Scatter plot of FEV_1pp change from baseline (%) versus observed C_{trough} (mg/L) at Week 12 in children 6 to <12 years of age with asthma in Studies EFC14153 and LTS14424 Japan substudy



CI: confidence interval; C_{trough}: trough concentration; D: Dupilumab; FEV_1pp: percent predicted forced expiratory volume in 1 second; LOESS: locally estimated scattered smoothing; q2w: every 2 weeks; q4w: every 4 weeks.

Note: Vertical lines represent the concentration quartiles cuts for the combined 100, 200 and 300 mg doses of EFC14153 and LTS14424 Japan substudy. Shaded areas are LOESS smooth lines with 95% CI.

Note: LOESS curve was estimated from the pooled data of EFC14153 and LTS14424 Japan substudy.

Note: Smoothing parameter for LOESS curve = 0.9.

Source: 5.3.3.5 Study CTS0077 and 5.3.5.2 Study LTS14424 Japan substudy
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2024_01_2_JPN/REPORT/PGM/eff_scat_fev1ctrowk12js_js_p_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_scat_fev1ctrowk12js_js_p_f_i.rtf (14MAR2025 1:29)

表 10 - FEV_1pp change from baseline by quartiles of observed C_{trough} at Week 12 in children 6 to <12 years of age with asthma in Study EFC14153 (Study CTS0077)

Treatment	C_{trough} quartile	FEV_1pp change mean (%)	FEV_1pp change standard error	C_{trough} mean (mg/L)	C_{trough} standard error	FEV_1pp BL Mean (%)	EOS BL mean (Giga/L)	FeNO BL mean (ppb)	Weight BL mean (kg)
100 mg q2w /200 mg q2w	1	12.1	2.38	33.07	1.40	77.36	0.47	27.15	35.78
	2	11.6	2.04	57.55	0.71	76.03	0.62	31.75	36.11
	3	6.66	1.98	80.01	0.91	78.27	0.45	27.79	35.17
	4	11.8	1.75	116.2	2.92	77.40	0.55	28.53	34.62

BL: baseline; C_{trough}: trough concentration; EOS: eosinophils; FeNO: fractional exhaled nitric oxide; FEV_1pp: percent predicted forced expiratory volume in 1 second; N: number of patients; Q: quartile; q2w: every 2 weeks.
Quartile values: Q1 = 47.9; Q2 = 68.3; Q3 = 93.1 mg/L for combined 100 mg q2w and 200 mg q2w, N = 63 to 64 per quartile
Quartile values: Q1 = 36.35; Q2 = 52.25; Q3 = 65.70 mg/L for 100 mg q2w and Q1 = 56.90; Q2 = 80.60; Q3 = 101.00 mg/L for 200 mg q2w
Source: 5.3.3.5 Study CTS0077

表 11 - FEV_1pp change from baseline by subgroup of observed C_{trough} at Week 12 in Japanese children 6 to <12 years of age with asthma in Study LTS14424 Japan substudy

Treatment	C_{trough} subgroup	FEV_1pp change mean (%)	FEV_1pp change standard error	C_{trough} mean (mg/L)	C_{trough} standard error	FEV_1pp BL Mean (%)	EOS BL mean (Giga/L)	FeNO BL mean (ppb)	Weight BL mean (kg)
100 mg q2w	Low	4.8	2.1	39.7	6.1	89.7	0.8	47.7	35.6
/200 mg q2w /300mg q4w	High	9	2.9	84.4	6	84.7	0.4	26.9	32.7

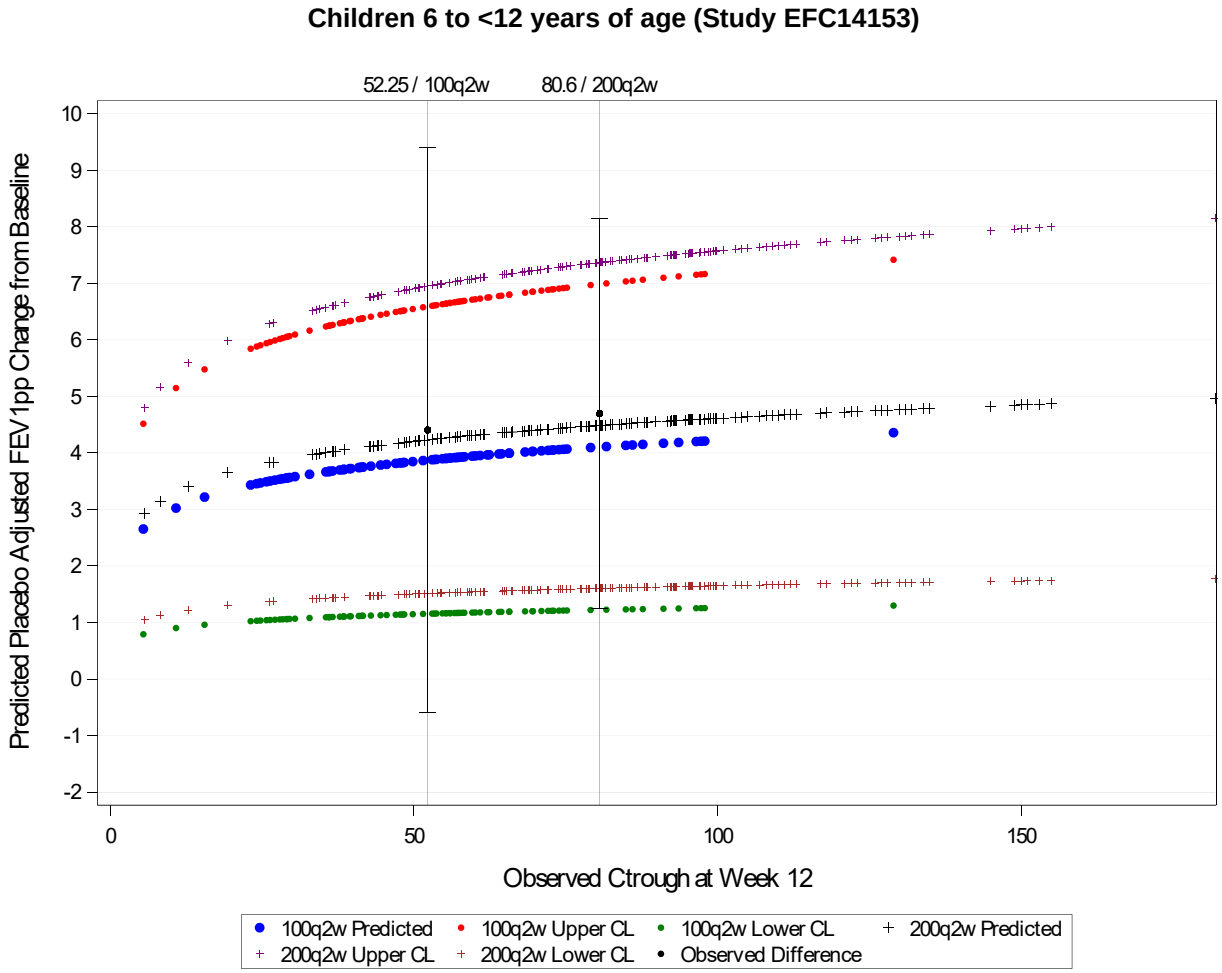
BL: baseline; EOS: eosinophils; FEV_1pp: % predicted forced expiratory volume in 1 second; FeNO: fractional exhaled nitric oxide
C_{trough} median value: 59.5 ng/mL for combined 100 mg q2w ,200 mg q2w, 300 mg q4w;
C_{trough} median values: 38.5 ng/mL for 100 mg q2w, 86.3 ng/mL for 200 mg q2w, 55.5 ng/mL for 300 mg q4w;
N=6 (Low) and 7 (High)
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2024_01_2_JPN/REPORT/PGM/eff_ctrough_byw12med_14424js_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ctrough_byw12med_14424js_i_t_i.rtf (12MAR2025 5:32)

3.3.1.2 気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のモデルに基づく解析

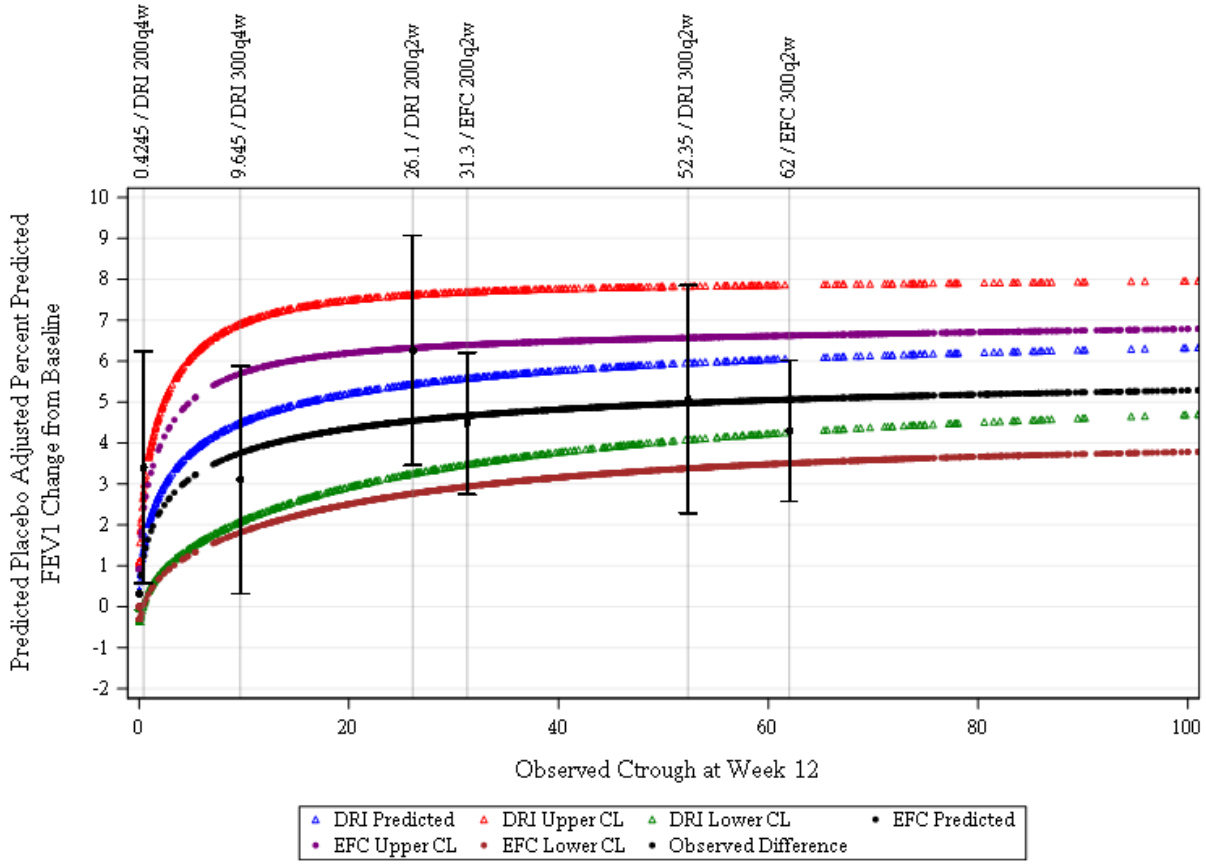
モデルに基づく解析の結果、Week 12 におけるデュピルマブの C_{trough} の上昇に伴って気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量は増加し、200 mg q2w の曝露量でプラトーに達した。100 mg q2w と比較して、200 mg q2w では気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量が僅かに改善することが予測された（100 mg q2w：3.87%、200 mg q2w：4.48%）。この結果は EFC14153 試験の臨床所見と一致した（図 9）。ベースラインにおける気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合が低い患者及び喘息の発症が遅い（喘息発症時の年齢が高い）患者では、より大きな投与効果を示すことが予測された。年齢、体重、ADA 発現状

態及びベースラインの 2 型炎症バイオマーカー（血中好酸球数及び FeNO）が曝露量と有意な交互作用効果を有することは確認されなかった（Module 5.3.3.5 [CTS0077]）。

図 9 - PK/PD model-predicted FEV_1pp change from baseline versus observed C_{trough} (mg/L) at Week 12 in children 6 to <12 years of age, adolescents and adults with asthma (Study CTS0077)



Adults and adolescents (Studies DRI12544 and EFC13579)



CI: confidence interval; CL: confidence limits; C_{trough}: trough concentration; FEV_1pp: percent predicted forced expiratory volume in 1 second; LS: least squares; PD: pharmacodynamic(s); PK: pharmacokinetic(s); q2w: every 2 weeks; q4w: every 4 weeks.
Placebo adjusted percent predicted FEV_1 change from baseline with 95% CI. The vertical lines represented the median values of the observed trough concentration for each dose regimen. Point estimates with error bar represent the LS mean (95% CI) for the observed effects.
Source: 5.3.3.5 Study CTS0077

以上より、記述的及び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 200 mg q2w 及び 100 mg q2w の両方の用法・用量で気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合の臨床的に意義のある改善が予測され、100 mg q2w と比較して 200 mg q2w で数値的に大きな投与効果を示すことが予測されたが、100 mg q2w と 200 mg q2w でのこれらの数値的な差は臨床的に意味があるものではなかった。なお、成人及び思春期の喘息患者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も、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 に増量しても僅かに改善したのみであった（図 9）。

3.3.2 重度喘息増悪の年間発生率の曝露－反応関係

3.3.2.1 重度喘息増悪の年間発生率の記述的解析

EFC14153 試験の 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者における実測 $C_{average}$ の四分位群ごとの重度喘息増悪の年間発生率を要約した（表 12）。デュピルマブ濃度の上昇に伴う反応の推移に一貫した傾向は見られなかった。

表 12 - Annualized rate of severe exacerbation event by quartiles of observed $C_{average}$ in children 6 to <12 years of age with asthma in Study EFC14153 (Study CTS0077)

Treatment	$C_{average}$ quartile	Event rate mean	Event rate standard error	$C_{average}$ mean (mg/L)	$C_{average}$ standard error	EOS BL Mean (Giga/L)	FeNO BL Mean (ppb)	Weight BL mean (kg)
100 mg q2w/ 200 mg q2w	1	0.298	0.085	37.93	1.71	0.51	31.36	37.97
	2	0.418	0.113	66.15	0.74	0.57	31.10	34.48
	3	0.268	0.078	90.10	0.98	0.48	24.67	34.43
	4	0.388	0.085	125.4	2.11	0.54	29.77	35.14

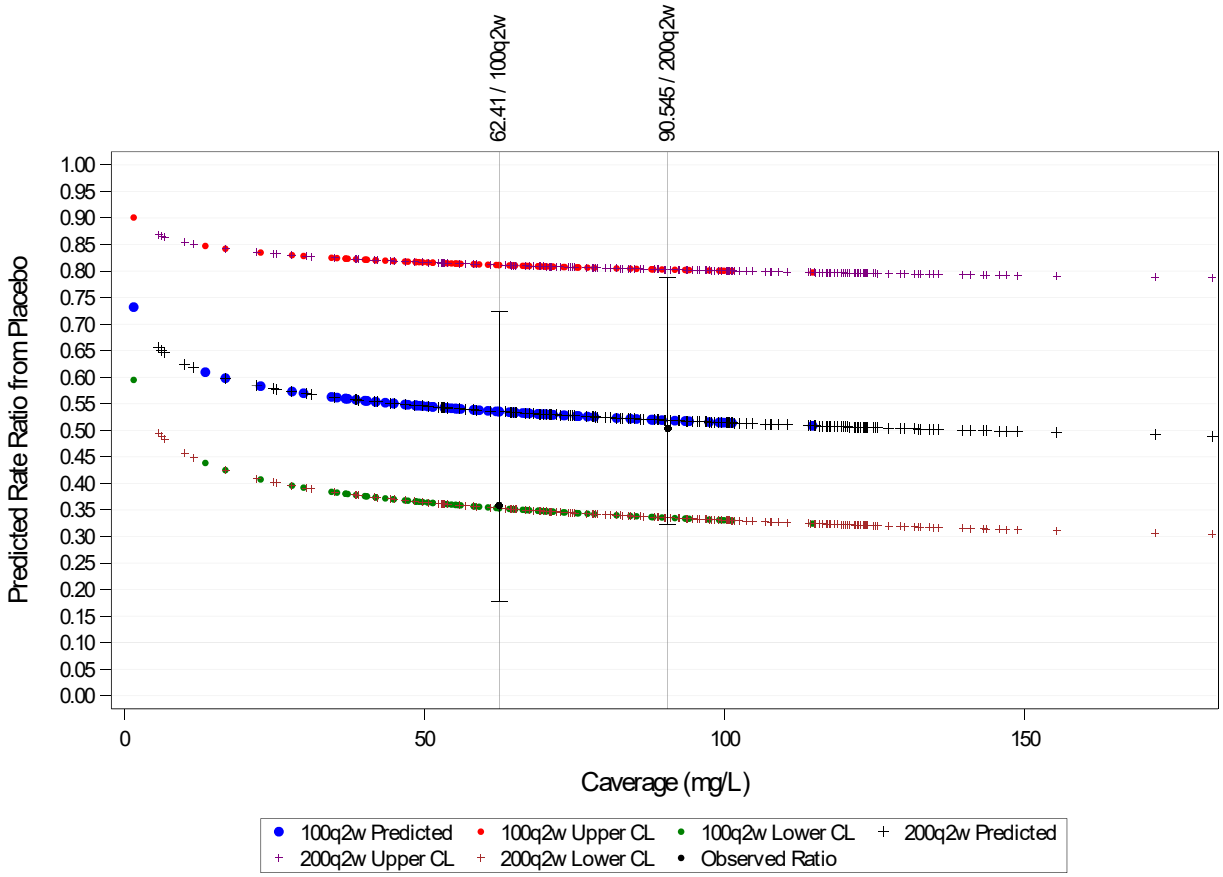
AUC: area under the concentration versus time curve; BL: baseline; $C_{average}$: average concentration over the event observation period; EOS: eosinophils; FeNO: fractional exhaled nitric oxide; ITT: intent-to treat; N: number of patients; Pop PK: population pharmacokinetic(s); Q: quartile; q2w: every 2 weeks.
Severe exacerbation events from ITT analysis were used. $C_{average}$ is calculated by Pop PK model estimated AUC during the ITT period standardized by exposure days.
Quartile values: Q1 = 53.85; Q2 = 75.59; Q3 = 102.06 mg/L for combined 100 mg q2w and 200 mg q2w, N = 67 per quartile
Quartile values: Q1 = 47.24; Q2 = 62.41; Q3 = 75.30 mg/L for 100 mg q2w and Q1 = 65.09; Q2 = 90.55; Q3 = 117.38 mg/L for 200 mg q2w
Source: 5.3.3.5 Study CTS0077

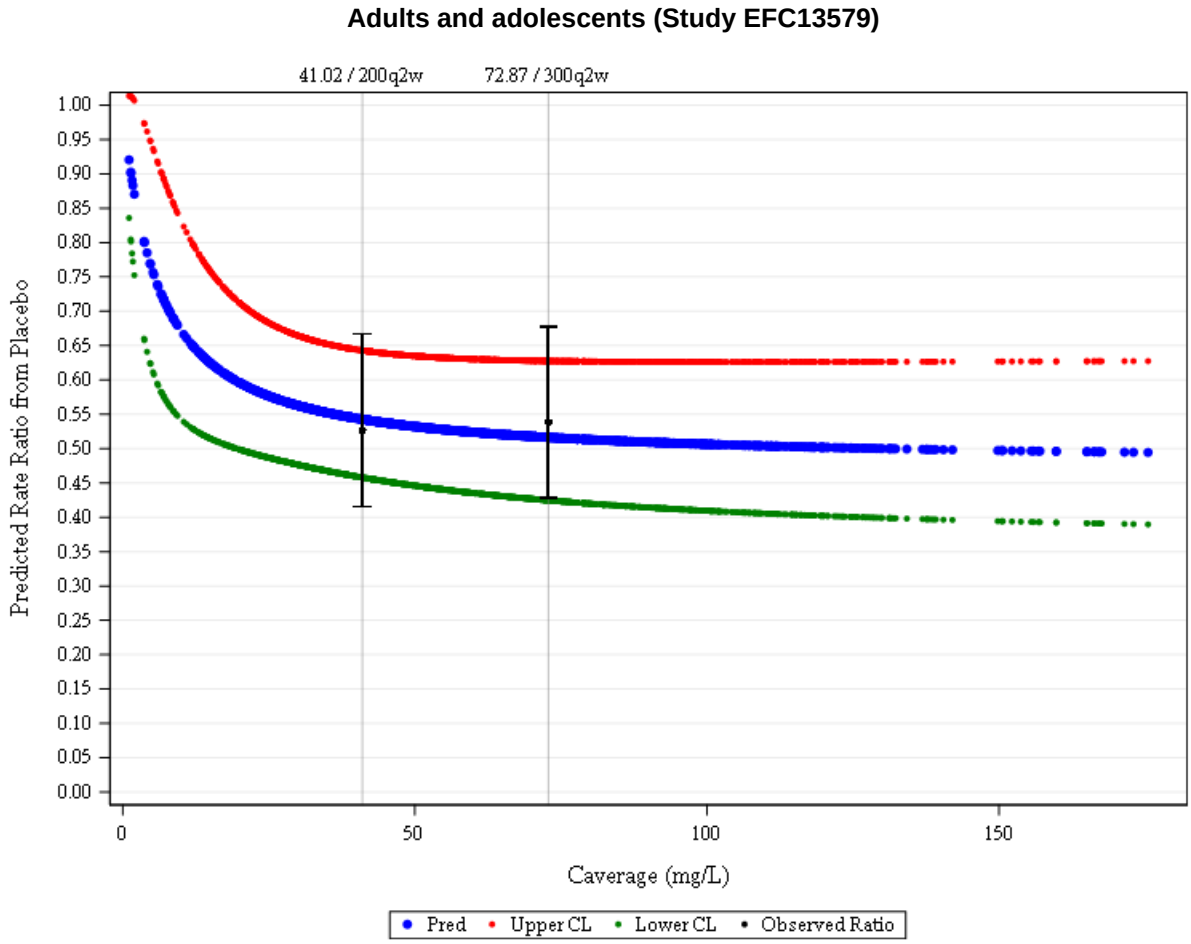
3.3.2.2 重度喘息増悪の年間発生率のモデルに基づく解析

6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者を対象とした EFC14153 試験のデータに基づくと、デュピルマブ濃度の上昇とともに重度喘息増悪の年間発生率が低下し、その効果は 200 mg q2w の曝露量でプラトー付近に達した（図 10）。100 mg q2w から 200 mg q2w に増量した場合、モデルにより予測された相対リスクの差は 1.6%（相対リスクは 53.5%から 51.9%に減少）と僅かであり、これは EFC14153 試験で観察された臨床効果と一致した（図 10）。ベースラインの血中好酸球数及び性別は投与効果に対する有意な共変量であり、ベースラインの血中好酸球数が高値の患者及び男性患者では重度喘息増悪の年間発生率がより低下することが予測された（Module 5.3.3.5 [CTS0077]）。

図 10 - PK/PD model predicted severe exacerbation event ratio from placebo (relative risk) for children 6 to <12 years of age, adolescents and adults with asthma (Study CTS0077)

Children 6 to <12 years of age (Study EFC14153)





AUC: area under the concentration versus time curve; CI: confidence interval; CL: confidence limits; $C_{average}$: average concentration over the event observation period; PD: pharmacodynamic(s); PK: pharmacokinetic(s); Pop: population; q2w: every 2 weeks.
Model predicted relative risk of severe exacerbation with 95% CI. The vertical lines represented the median values of the $C_{average}$ (average exposure estimated by the Pop PK model derived AUC during the event observation period /by observation days) for each dose regimen. Point estimates with error bar represent the relative risk (95% CI) calculated from the observed data.
Source: 5.3.3.5 Study CTS0077

以上より、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意義のある低下が予測され、100 mg q2wと比較して200 mg q2wで数値的に僅かに大きい投与効果を示すことが予測されたが、100 mg q2wと200 mg q2wでのこれらの数値的な差は臨床的に意味があるものではなかった。なお、成人及び思春期の喘息患者における重度喘息増悪の年間発生率も、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に増量しても僅かに改善したのみであった（図10）。

3.3.3 有効性評価項目に対する薬物動態／薬力学関係の要約

PK/PD解析の結果、EFC14153試験の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意義のある低下、

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意義のある改善が確認され、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。6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者、並びに成人及び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、喘息患者集団の年齢層全体にわたって治療用量（第 3 相試験で評価した用法・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。喘息患者集団では、この濃度範囲で標的介在性消失の飽和が達成された。6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者における 300 mg q4w 投与の有効性反応を予測するために経験則的 E-R モデルを用いた解析を実施し、その結果を 3.4 項に記載した。

記述的 PK/PD 解析の結果、LTS14424 試験 Japan substudy の 6 歳以上 12 歳未満の日本人小児喘息患者において、100 mg q2w、300 mg q4w 及び 200 mg q2w のいずれの用法・用量でも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意味のある改善が確認された。6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者における被験者ごと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 申請用法・用量

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。

3.4.1 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

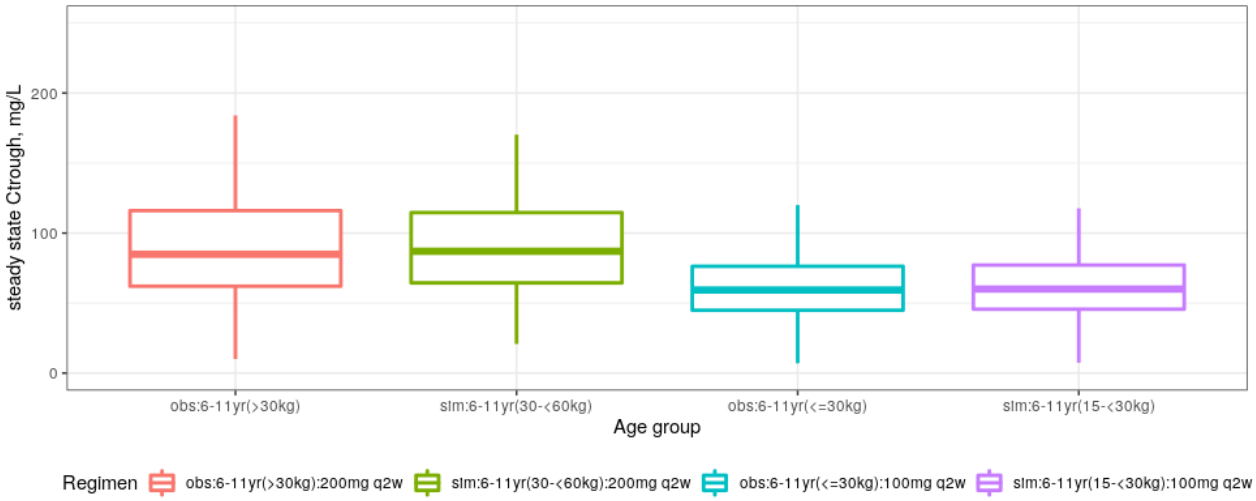
体重に基づく用法・用量である 100 mg q2w 及び 200 mg q2w は、第 3 相試験である EFC14153 試験及び LTS14424 試験 main study で得られたデータに基づいて妥当性が示された（3.4.1.1 項）。体重が 15 kg 以上 60 kg 未満の小児に対する 300 mg q4w の用法・用量は、小児喘息患者集団と小児 AD 患者集団の PK の類似性、並びに小児喘息患者集団と成人喘息患者集団の PK 及び PK/PD の類似性に基づいて妥当性が示された（3.4.1.2 項）。

3.4.1.1 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

海外では 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者に対して、体重が 15 kg 以上 30 kg 未満の小児にデュピルマブ 100 mg q2w、体重が 30 kg 以上の小児にデュピルマブ 200 mg q2w の用法・用量が承認された。用法・用量の選択に用いる体重の区切りは、EFC14153 試験で用いた区切りとは異なる。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。

図 11 に示すように、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 $C_{trough,ss}$ の予測値は実測値と一致しており、海外での承認用法・用量と EFC14153 試験で評価した用法・用量に、体重の区切りの違いによる意味のある差はないことが示された。

図 11 - Observed (Study EFC14153) and simulated (Study POH0766) steady state trough concentration of dupilumab by weight category in children 6 to <12 years of age with asthma



$C_{trough,ss}$: trough concentration at steady state; IQR: interquartile range; Obs: observed; Pop PK: population pharmacokinetic(s); q2w: every 2 weeks, sim: simulated; yr: years.
Exposure ($C_{trough,ss}$) simulated based on Pop PK model
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.
Source: 5.3.3.5 Study POH0766

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、デュピルマブ 100 mg q2w 及び 200 mg q2w 投与により、重度喘息増悪の年間発生率の有意な低下、並びに肺機能及び ACQ-7-IA で評価した喘息コントロールの改善が確認された。また、100 mg q2w 及び 200 mg q2w 投与の忍容性は良好で、コントロール不良の喘息を有する 6 歳以上 12 歳未満の小児における安全性プロファイルは短期的及び長期的にも許容可能であることが確認された。これは既承認の成人及び思春期の喘息患者集団における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。EFC14153 試験で体重が 30 kg 以下の被験者にデュピルマブ 100 mg q2w を投与したときの $C_{trough,ss}$ の平均値（58.4 mg/L）は、体重が 30 kg 超の被験者に 200 mg q2w を投与したときの値（85.1 mg/L）よりも低かった。PK/PD 解析の結果は、6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者での有効性の結果と一致した。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 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意義のある低下、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意義のある改善が予測された。また、これらの用法・用量に関連する曝露量の差と一致して、100 mg q2w と比較して 200 mg q2w で数値的に大きな投与効果を示すことが予測されたが、100 mg q2w と 200 mg q2w でのこれらの数値的な差は臨床的に意味があるものではなく、成人及び思春期の喘息患者に対して海外で承認された 200 mg q2w 及び 300 mg q2w を投与したときに観察された差の範囲内であった。

3.4.1.2　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

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が示され、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 の用法・用量は、以下のデータ及び解析によって支持される。

- 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（3.1.4 項）及び重要な有効性評価項目に関する E-R 関係の類似性（3.3.1 項、3.3.2 項）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
  - 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の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（Module [2.7.4]）を提示する。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（3.1.5 項）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。

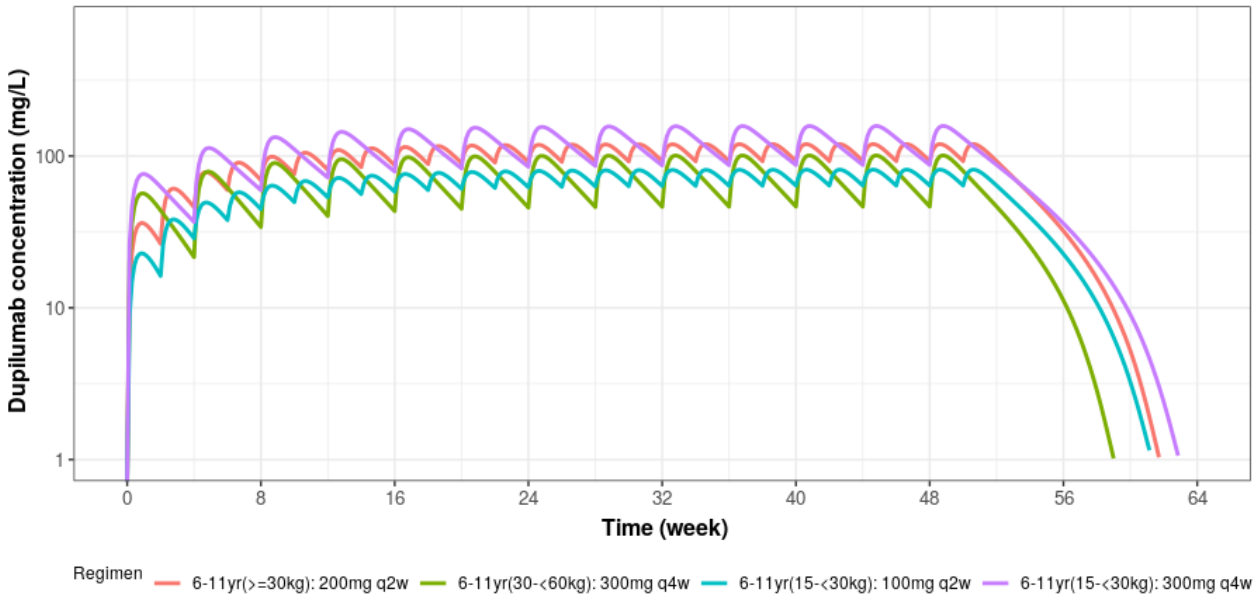
3.4.1.2.1 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者におけるデュピルマブ 300 mg q4w 投与の薬物動態の妥当性

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 300mg 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。体重区分別にデュピルマブ 200 mg q2w、100 mg q2w 及び 300 mg q4w を投与したときの典型的な濃度－時間プロファイルの比較を図 12 に示した。EFC14153 試験及び LTS14424 試験 main study で得られた計 1,772 時点での実測濃度に基づく Pop PK モデルにより、デュピルマブ 100 mg q2w 及び 200 mg q2w の典型的な濃度－時間プロファイルを導出した。さらに、デュピルマブ 300 mg q4w 投与の典型的な濃度－時間プロファイルを予測した。

6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者において、体重が 15 kg 以上 30 kg 未満及び 30 kg 以上 60 kg 未満の小児にデュピルマブ 300 mg q4w を投与したときの典型的な濃度－時間プロファイルは、それぞれ 100 mg q2w（体重 15 kg 以上 30 kg 未満）及び 200 mg q2w（体重 30 kg 以上）を投与したときのプロファイルと重なっていた。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

きの定常状態に達するまでの時間の中央値（16 週間）は、100 mg q2w 及び 200 mg q2w を投与したときの値（14 週間）と同程度であった。

図 12 - Comparison of typical concentration-time profiles of dupilumab at 200 mg q2w, 100 mg q2w and 300 mg q4w predicted by Pop PK model



Pop PK: population pharmacokinetic(s); q2w: every 2 weeks, q4w: every 4 weeks; yr: years.
Note: The typical profile simulation was conducted using Pop PK model for a typical with weight of 26.0 kg in <30 kg group and 38.6 kg in ≥30 kg group.
Source: 5.3.3.5 Study POH0766

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（体重 15 kg 以上 30 kg 未満及び体重 30 kg 以上 60 kg 未満）を投与したときの定常状態のデュピルマブ曝露量（$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$）の予測値を、体重が 30 kg 以下の 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者に 100 mg q2w 又は体重が 30 kg 超の 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者に 200 mg q2w を投与したとき（POH0766）、並びに成人及び思春期の喘息患者に 200 mg q2w 又は 300 mg q2w を投与したとき（POH0530）のモデルに基づき予測された定常状態のデュピルマブ曝露量と比較した（表 13）。

表 13 - Model-predicted and observed steady state exposure 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

用法・用量／集団間の曝露量の比較では、定常状態の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。全体として、6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者における用法・用量に関連する PK 曝露量は、様々な喘息集団において有効性及び許容可能な安全性プロファイルが示されている他の用法・用量に関連する値の範囲内であった。

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 PK 曝露量の比較：

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 13）。

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、LTS14424 試験 main study で 300 mg q4w を投与された体重が 30 kg 以下の 12 名（用法・用量を 100 mg q2w から切り替えた患者を含む）における実測 $C_{trough,ss}$ の平均値（80.7 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 14）。

喘息患者における年齢層別の用法・用量間の PK 曝露量の比較：

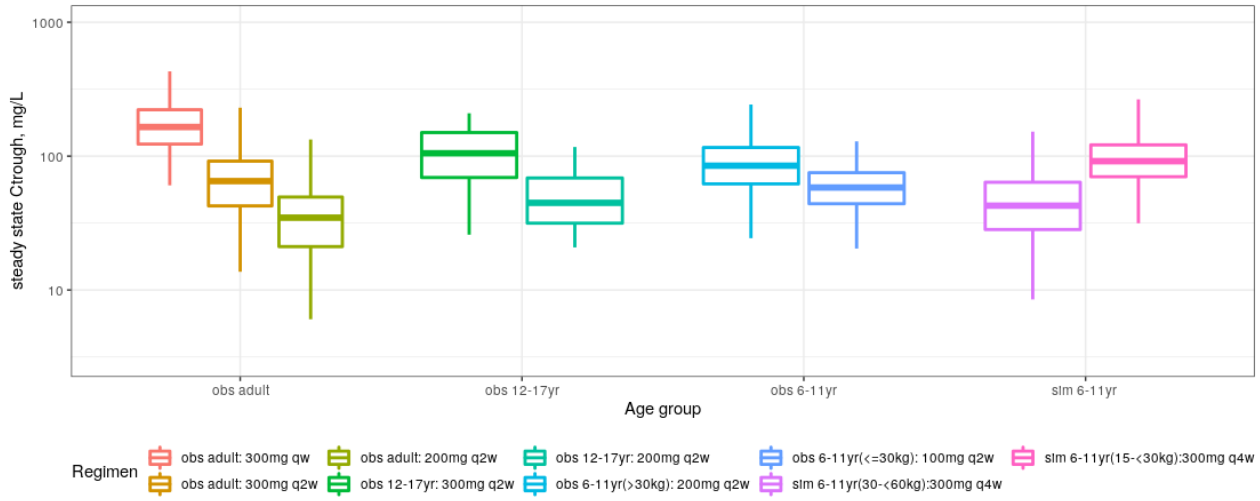
体重が 30 kg 以上 60 kg 未満の小児喘息患者にデュピルマブ 300 mg q4w を投与したときの $C_{trough,ss}$ の平均値（48.0 mg/L）は、思春期の喘息患者に 200 mg q2w を投与したときの実測 $C_{trough,ss}$（50.7 mg/L）と同程度であった。体重が 15 kg 以上 30 kg 未満の小児喘息患者に 300 mg q4w を投与したときの $C_{trough,ss}$ の平均値（98.7 mg/L）は、成人及び思春期の喘息患者に 300 mg q2w を投与したときの実測 $C_{trough,ss}$（成人：69.1 mg/L、思春期：113 mg/L）の範囲内であった（図 13）。

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。

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：14.6 mg/L）は、成人喘息患者に 200 mg q2w を投与したときの $C_{trough,ss}$ 分布の下限値（6.9 mg/L）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

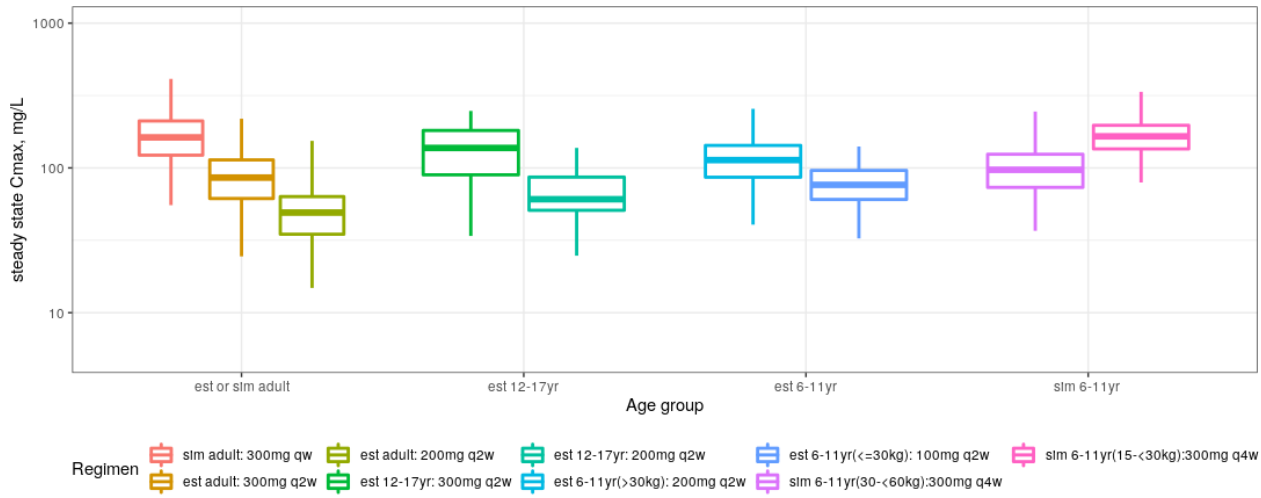
を投与したときの $C_{max,ss}$ の分布の上限値（95 パーセンタイル値：264 mg/L）は、成人喘息患者に 300 mg qw を投与したときの $C_{max,ss}$ の分布の上限値（287 mg/L）と同程度であった（図 14）。

図 13 - 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 14 - 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, $C_{max,ss}$ estimated 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

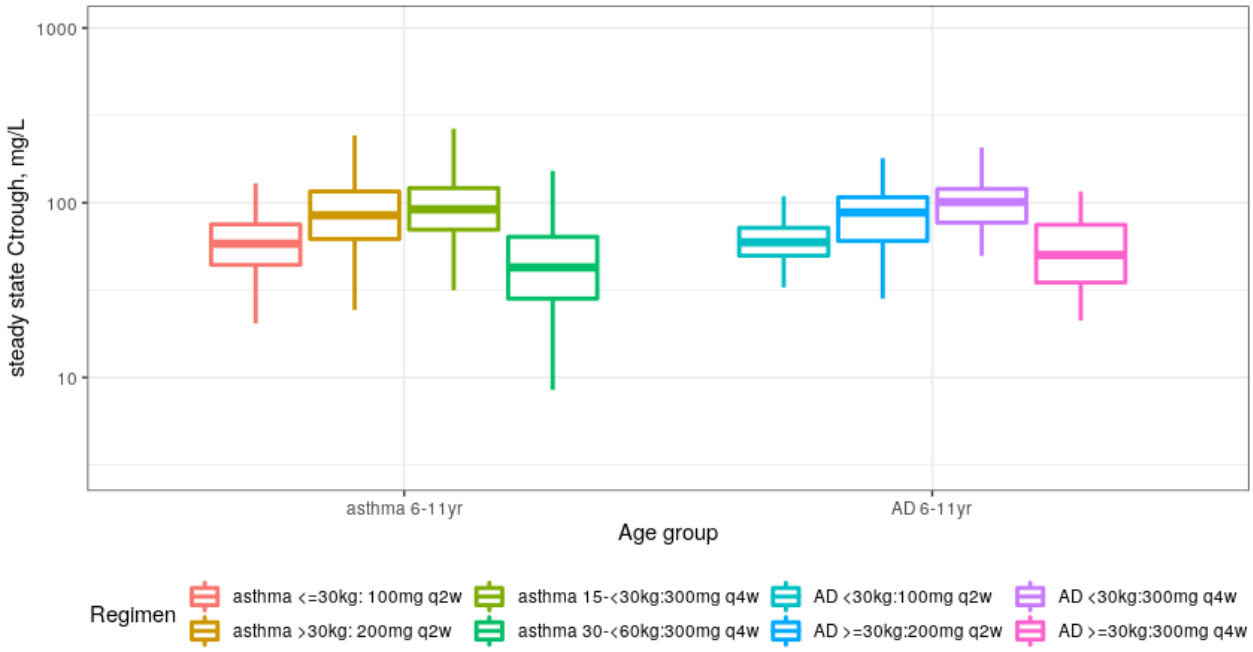
年齢層（小児及び成人）及び疾患集団（AD 及び喘息）全体での小児における用法・用量間の PK 曝露量の比較：

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（表 8、図 15）。

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（図 16）、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。

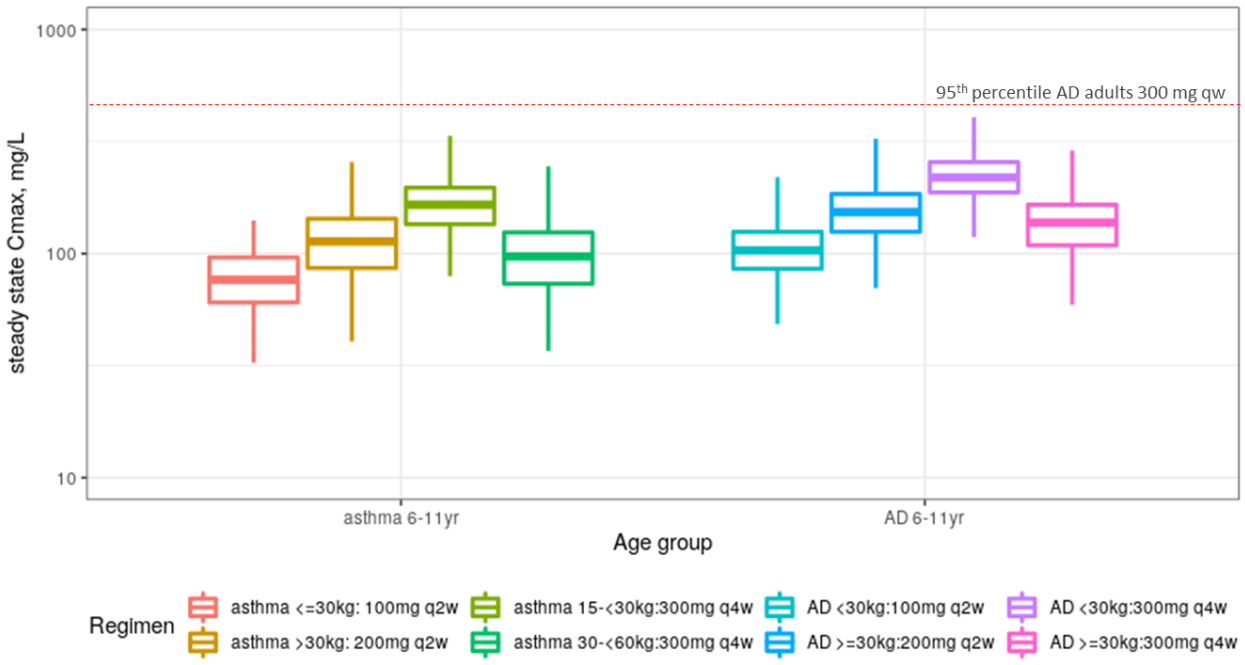
また、体重が 15 kg 以上 30 kg 未満の小児喘息患者にデュピルマブ 300 mg q4w を投与したときの $C_{max,ss}$ の分布の上限値（95 パーセンタイル値）は、体重が 15 kg 以上 30 kg 未満の小児 AD 患者に 300 mg q4w を投与したときの上限値を下回り（図 16）、成人 AD 患者に 300 mg qw を投与したときの上限値も超えなかった。

図 15 - Box-plot of dupilumab C_{trough} at steady state by treatment and body weight groups in children 6 to <12 years of age with asthma or AD



AD: atopic dermatitis; C_{trough}: trough concentration; $C_{trough,ss}$: trough concentration at steady state; IQR: interquartile range; Pop PK: population pharmacokinetic(s); q2w: every 2 weeks; q4w: every 4 weeks; yr: years.
Exposure ($C_{trough,ss}$) simulated based on asthma pediatric Pop PK model for 300 mg q4w in children with asthma; observed $C_{trough,ss}$ for all 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 R668-PM-19142-SR-01V1, previously submitted in the marketing application for children with AD

図 16 - Box-plot of dupilumab C_{max} at steady state by treatment and body weight groups in children 6 to <12 years of age with asthma and AD



AD: atopic dermatitis; C_{max}: maximum concentration; $C_{max,ss}$: maximum concentration at steady state; IQR: interquartile range; Pop PK: population pharmacokinetic(s); q2w: every 2 weeks; q4w: every 4 weeks; qw: once weekly; yr: years.
Exposure ($C_{max,ss}$) simulated based on asthma pediatric Pop PK model for 300 mg q4w in children with asthma, $C_{max,ss}$ estimated from Pop PK model predicted individual post hoc parameters for 100 mg and 200 mg q2w in children with asthma and $C_{max,ss}$ simulated based on AD children Pop PK model for all regimens in children with AD.
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 R668-PM-19142-SR-01V1, previously submitted in the marketing application for children with AD

デュピルマブ 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。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。要約すると、体重が 15 kg 以上 60 kg 未満の小児喘息患者に対する 300 mg q4w 投与は、成人及び思春期の喘息患者に対する海外での承認用法・用量（200 mg q2w 及び 300 mg q2w）と同程度又はそれ以上のデュピルマブの $C_{trough,ss}$ 値が得られる一方で、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）で得られた $C_{max,ss}$ を下回り、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 $C_{max,ss}$ も超えなかった。

3.4.1.2.2 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 投与の薬物動態／薬力学の妥当性

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。喘息患者集団では、この濃度範囲で標的介在性消失の飽和が達成された。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）（表 14）、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）（表 15）。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。

これらの結果は、LTS14424 試験 main study でデュピルマブ 300 mg q4w を投与された 18 名の被験者から得られた有効性データによって支持された。LTS14424 試験 main study では、体重が 30 kg 以下の 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者 18 名に対して合計 10.8 人年にわたってデュピルマブ 300 mg q4w を投与した。これらの被験者に重度の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（Module 2.7.3 [4 項]）。

表 14 - PK/PD model-predicted treatment differences (active versus placebo) in FEV_1pp change from baseline versus C_{trough} at Week 12 (Study CTS0077)

Comparison vs placebo	Model-predicted (95% CI)[a]	Median C_{trough} at Week 12[b] (mg/L)
Dupilumab 100 mg q2w (≤ 30 kg)	3.87 (1.154 , 6.589)	52.3
Dupilumab 200 mg q2w (> 30 kg)	4.48 (1.603 , 7.366)	80.6
Dupilumab 300 mg q4w (15 kg to < 30 kg)	4.05 (1.207 , 6.891)	72.7
Dupilumab 300 mg q4w (30 kg to < 60 kg)	4.07 (1.454 , 6.679)	39.6

CI: confidence interval; C_{trough}: trough concentration; FEV_1pp: percent predicted forced expiratory volume in 1 second; PD: pharmacodynamic(s); PK: pharmacokinetic(s); q2w: every 2 weeks; q4w: every 4 weeks.
a Predicted least square mean (95% CI) treatment difference of active versus placebo at median C_{trough} from analysis of covariance (ANCOVA model)
b Observed median C_{trough} for 100 mg q2w and 200 mg q2w and predicted median C_{trough} for 300 mg q4w
Source: 5.3.3.5 Study CTS0077

表 15 - PK/PD model predicted severe exacerbation event ratio (relative risk of active versus placebo) versus $C_{average}$ (Study CTS0077)

Comparison vs placebo	Model predicted ratio[a] (95% CI)	Dupilumab $C_{average}$[b] (mg/L)
Dupilumab 100 mg q2w (≤ 30 kg)	0.535 (0.313 , 0.758)	62.4
Dupilumab 200 mg q2w (> 30 kg)	0.519 (0.292 , 0.745)	90.6
Dupilumab 300 mg q4w (15 kg to < 30 kg)	0.510 (0.282 , 0.739)	110
Dupilumab 300 mg q4w (30 kg to < 60 kg)	0.535 (0.312 , 0.757)	63.6

AUC: area under the concentration versus time curve; $C_{average}$: average concentration over the event observation period; CI: confidence interval; PD: pharmacodynamic(s); PK: pharmacokinetic(s); Pop: population; q2w: every 2 weeks; q4w: every 4 weeks.
* Ratio: relative risk of dupilumab versus placebo
a Predicted ratio (95% CI) of active versus placebo
b $C_{average}$ is the Pop PK model estimated at observed doses or predicted at 300 mg q4w AUC during the event observation period and standardized by observation days.
Source: 5.3.3.5 Study CTS0077

6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者で観察された E-R 関係と同様に、成人及び思春期の喘息患者における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も、治療用量での曝露量でプラトーに達し、デュピルマブを 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。体重が 15 kg 以上 60 kg 未満の患者にデュピルマブ 300 mg q4w を投与したときの $C_{trough,ss}$ の予測値は、成人喘息患者に 200 mg q2w を投与したときの $C_{trough,ss}$ を上回り、6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者に 300 mg q4w を投与したときと同等の有効性反応が得られるという予測を更に支持する結果であった。

以上より、喘息患者集団の年齢層間（6 歳以上 12 歳未満の小児、及び成人・思春期）での E-R 関係が同様であったため、300 mg q4w と EFC14153 試験で評価した 100 mg q2w 及び 200 mg q2w の用法・用量との間に意味のある違いは予測されない。

3.4.1.2.3 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 投与の安全性を支持するデータ

全体として、EFC14153 試験では、コントロール不良の喘息を有する 6 歳以上 12 歳未満の小児におけるデュピルマブ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。TEAE 及び治験薬投与下で発現した重篤な有害事象の発現割合は、デュピルマブ群とプラセボ群で同程度であった。EFC14153 試験で死亡した被験者はいなかった。治験薬投与中止に至った TEAE の発現割合は全体的に低く、デュピルマブ群とプラセボ群で同程度であった。蟯虫症（PT）の発現割合に差が認められたことを除き、安全性プロファイルは既承認の成人及び思春期の喘息患者集団におけるデュピルマブの既知の安全性プロファイルとほぼ一致していた（Module [2.7.4]）。

EFC14153試験では、1回当たりの薬剤注射量が多い（200 mg投与で1.14 mL、100 mg投与で0.67 mL）200 mg q2w群で注射部位反応（HLT）の発現割合が高かったことを除き、100 mg q2wと200 mg q2wの間で安全性プロファイルに意味のある違いは認められなかった。

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において、10.8人年の累積曝露期間中、5名にTEAEが発現した。いずれのTEAEも非重篤であったが、1名に1件の特に注目すべき有害事象（PT：回虫症）が認められ、治験薬投与中止に至った。2名に特定有害事象グループに属するTEAE（PT：注射部位反応及び結膜炎）が発現した（Module [2.7.4]）。

成人及び思春期の喘息患者において200 mg q2w、300 mg q4w及び300 mg qwの各群で認められた全体的な安全性プロファイルは、1回当たりの薬剤注射量に起因して高用量であるほど注射部位反応（HLT）の発現割合が数値的に高くなったことを除き、一貫して許容可能であった。さらに、300 mg q4wを投与したときのデュピルマブの曝露量は、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（$C_{max,ss}$）を超えないことが予測された。

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6歳以上12歳未満の小児AD患者122名における許容可能な安全性プロファイルは、6歳以上12歳未満の小児喘息患者における300 mg q4w投与を更に支持するものであった。

3.4.2　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

喘息、AD、CRSwNP、PN及びCSUの患者を含むこれまでに実施したデュピルマブの臨床試験において、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300mg 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（SD）は、それぞれ98.3（18.1）mg/L及び55.2（14.6）mg/Lであった。これらの濃度は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ー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13）。

LTS14424試験Japan substudyでは、全体集団でFeNOが顕著に低下し、血清中総IgEはEFC14153試験での結果と同様に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被験者ごと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]）。これは EFC14153 試験での結果とおおむね同様であった。

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]）。これは既承認の成人及び思春期の喘息患者集団における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。また、EFC16823 試験に参加した被験者のうち、喘息を合併している生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人小児 AD 患者 20 名において、AD 及び喘息の適応症で特定されたもの以外の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]）。

3.4.3 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。

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並びに成人及び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 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 R688-AD-1652 試験において 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 試験で喘息を合併している日本人小児 AD 患者において確認された。

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。

4　特別な試験 —免疫原性データ及び解析

免疫原性データは、測定法の感度と特異性に大きく依存している。また、測定された抗体陽性発現割合は、検体の取扱い、検体採取時期、併用薬、基礎疾患などの様々な因子の影響を受ける可能性がある。これらの理由により、デュピルマブの ADA 発現割合とその他の薬剤での ADA 発現割合の比較は誤った解釈を与える可能性がある。

デュピルマブの免疫原性は、Module 2.7.1 [2 項]に記載した ADA 及び NAb 分析法を用いて、6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者を対象とした第 3 相試験である EFC14153 試験及び LTS14424 試験で評価した。ADA の定義は 1.2.7.3 項に記載した。

LTS14424 試験 Japan substudy では、ADA 陽性はデュピルマブ 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（表 16）。治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応が認められた被験者におけるデュピルマブの C_{trough} 値は、同じ 100 mg q2w 群の他の 2 名の値よりも低かった。この ADA 陽性反応による有効性及び安全性への影響はないと考えられた。データカットオフ日時点で、当該被験者に重篤な有害事象は認められず、治験薬投与中止に至った TEAE も認められなかった（Module 2.7.4 [5.3 項]）。被験者数が限られているため、ADA の潜在的な影響に関して意義のある結論を導くことはできなかった。

EFC14153 試験は 52 週間の治験薬投与期間にわたるランダム化プラセボ対照試験であり、ADA の持続性反応を適切に評価可能であるため、200 mg q2w 群及び 100 mg q2w 群のデータを併合し（デュピルマブ 100 mg/200 mg q2w 群）、6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者における免疫原性を評価するための主なデータとした。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（表 16）。ADA の持続性反応は、デュピルマブ 100 mg/200 mg q2w 群の 3.3%及びプラセボ群の 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（表 16）。

LTS14424 試験 main study では、ADA 陽性の被験者を更に長期にわたってモニタリングし、経時的な免疫原性反応を観察した。LTS14424 試験 main study では、プラセボ／デュピルマブ群の治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応の発現割合（8.1%）は、先行試験である EFC14153 試験のデュピルマブ 100 mg/200 mg q2w 群の発現割合（6.3%）と同程度であった。デュピルマブ／デュピルマブ群の治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応の発現割合（2.9%）は、先行試験である EFC14153 試験のデュピルマブ 100 mg/200 mg q2w 群の発現割合（6.3%）よりも低かった（表 16）。LTS14424 試験 main study 全体では、治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応の発現割合は低かった（4.7%）。ADA の持続性反応（1.9%）及び NAb 陽性反応（1.9%）の発現割合は、EFC14153 試験のデュピルマブ 100 mg/200 mg q2w 群の発現割合と同程度であった。LTS14424 試験 main study における体重別の部分集団解析の結果、体

重が 30 kg 以下の被験者と体重が 30 kg 超の被験者の ADA 陽性反応の発現割合及び傾向は一貫していることが示された。

表 16 - ADA incidence in children 6 to <12 years of age with asthma (Studies EFC14153 and LTS14424)

Anti-dupilumab antibodies N (%)	Study EFC14153 (52-week TEAE period)				Study LTS14424 main study			Study LTS14424 Japan substudy[h]			
	Placebo	100 mg q2w (≤ 30 kg)	200 mg q2w (>30 kg)	100 mg/ 200 mg q2w[g]	Placebo-Dupilumab	Dupilumab-Dupilumab	All	100 mg q2w (≥15 kg to ≤ 30 kg)	300 mg q4w (≥15 kg to ≤ 30 kg)	200 mg q2w (>30 kg)	All
	(N=133)	(N=91)	(N=178)	(N=269)	(N=124)	(N=239)	(N=363)	(N=3)	(N=3)	(N=7)	(N=13)
Pre-existing ADA[a]	2 (1.5%)	1 (1.1%)	2 (1.1%)	3 (1.1%)	1 (0.8%)	3 (1.3%)	4 (1.1%)	0	0	0	0
Treatment-emergent response[b]	4 (3.0%)	4 (4.4%)	13 (7.3%)	17 (6.3%)	10 (8.1%)	7 (2.9%)	17 (4.7%)	1 (33.3%)	0	0	1 (7.7%)
Persistent response[c]	1 (0.8%)	3 (3.3%)	6 (3.4%)	9 (3.3%)	4 (3.2%)	3 (1.3%)	7 (1.9%)	0	0	0	0
Indeterminate response[d]	1 (0.8%)	0	3 (1.7%)	3 (1.1%)	1 (0.8%)	2 (0.8)	3 (0.8%)	0	0	0	0
Transient response[e]	2 (1.5%)	1 (1.1%)	4 (2.2%)	5 (1.9%)	5 (4.0%)	2 (0.8%)	7 (1.9%)	1 (33.3%)	0	0	1 (7.7%)
Peak post-baseline titer											
Low (<1,000)	3 (2.3%)	4 (4.4%)	12 (6.7%)	16 (5.9%)	5 (4.0%)	5 (2.1%)	10 (2.8%)	1 (33.3%)	0	0	1 (7.7%)
Moderate (1,000-10,000)	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	1 (0.4%)	4 (3.2%)	2 (0.8%)	6 (1.7%)	0	0	0	0
High (>10,000)	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Treatment-boosted response[f]	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
Neutralizing antibodies	1 (0.8%)	2 (2.2%)	4 (2.2%)	6 (2.2%)	5 (4.0%)	2 (0.8%)	7 (1.9%)	0	0	0	0

ADA: anti-drug antibodies; N: number of patients; q2w: every 2 weeks; q4w: every 4 weeks; TEAE: treatment-emergent adverse event.

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

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

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

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

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

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

g 100 mg q2w and 200 mg q2w treatment pool

h Data collected up to the data cutoff of [redacted] 20[redacted].

Sources: 5.3.5.1 Study EFC14153, Appendix 16.2.5 Compliance and drug concentration data 16.2.5.4.1.2.2 and 16.2.5.4.1.2.6, 5.3.5.2 Study LTS14424 main study, Appendix 16.2.5 Dosing and drug concentration data 16.2.5.4.1.2.3 and 16.2.5.4.1.2.6 and 5.3.5.2 Study LTS14424 Japan substudy W52, Appendix 16.2.5 Dosing and drug concentration data 16.2.5.4.2.2.2 and 16.2.5.4.2.2.3

喘息患者における年齢層別の ADA 及び NAb の発現割合を表 17 に示した。52 週間にわたるデュピルマブ投与後の喘息患者における ADA 発現割合は、治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応（約 5%～6%）、持続性反応（約 2%～3%）及び NAb 陽性（約 2%）に関して年齢層間で同程度であった。

6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者及び小児 AD 患者における ADA 及び NAb の発現割合を表 18 に示した。治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応（約 5%～6%）、持続性反応（約 1%～3%）及び NAb 陽性反応（約 2%～3%）に関して、デュピルマブ 100 mg/200 mg q2w を投与された AD 及び喘息の患者集団全体で ADA 発現割合は同程度であった。

表 17 - ADA incidence in children 6 to <12 years of age with asthma, and adults and adolescents with asthma with 52-week treatment duration

(Studies EFC14153 and EFC13579)

Anti-dupilumab antibodies N (%)	Study EFC13579 (adults and adolescents)		Study EFC14153 (children 6 to <12 years of age)	
	Placebo[g] (N=630)	300 mg q2w (N=626)	Placebo (N=133)	100 mg/200 mg q2w[h] (N=269)
Pre-existing ADA[a]	7 (1.1%)	9 (1.4%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)
Treatment-emergent response[b]	22 (3.5%)	32 (5.1%)	4 (3.0%)	17 (6.3%)
Persistent response[c]	7 (1.1%)	13 (2.1%)	1 (0.8%)	9 (3.3%)
Indeterminate response[d]	13 (2.1%)	9 (1.4%)	1 (0.8%)	3 (1.1%)
Transient response[e]	2 (0.3%)	10 (1.6%)	2 (1.5%)	5 (1.9%)
High Titer	1 (0.2%)	3 (0.5%)	0	0
Treatment-boosted response[f]	3 (0.5%)	1 (0.2%)	0	0
Neutralizing antibodies	10 (1.6%)	14 (2.2%)	1 (0.8%)	6 (2.2%)

ADA: anti-drug antibodies; N: number of patients; q2w: every 2 weeks.

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

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

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

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

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

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

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

h 100 mg q2w and 200 mg q2w treatment pool

Sources: 5.3.5.1 Study EFC14153, Appendix 16.2.5 Compliance and drug concentration data 16.2.5.4.1.2.2 and 16.2.5.4.1.2.6 and 5.3.5.1 Study EFC13579, Appendix 16.2.5 Compliance and drug concentration data 16.2.5.4.1.2.2 and 16.2.5.4.1.2.6, previously submitted in the marketing application for adults and adolescents with asthma

表 18 - ADA incidence in children 6 to <12 years of age with AD (R668-AD-1652) and with asthma (EFC14153)

Anti-dupilumab antibodies N (%)	Study R668-AD-1652, 16-week (children 6 to <12 years of age with AD)				Study EFC14153, 52-week (children 6 to <12 years of age with asthma)	
	Placebo[g] (N=116)	300 mg q4w (N=114)	100 mg/ 200 mg q2w[h] (N=118)	All Active (N=232)	Placebo (N=133)	100 mg/200 mg q2w[h] (N=269)
Pre-existing ADA[a]	3 (2.6%)	4 (3.5%)	2 (1.7%)	6 (2.6%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)
Treatment-emergent response[b]	2 (1.7%)	0	6 (5.1%)	6 (2.6%)	4 (3.0%)	17 (6.3%)
Persistent response[c]	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.8%)	9 (3.3%)
Indeterminate response[d]	1 (0.9%)	0	2 (1.7%)	2 (0.9%)	1 (0.8%)	3 (1.1%)
Transient response[e]	1 (0.9%)	0	3 (2.5%)	3 (1.3%)	2 (1.5%)	5 (1.9%)
High Titer	0	0	0	0	0	0
Treatment-boosted response[f]	0	0	0	0	0	0
Neutralizing antibodies	0	0	3 (2.5%)	3 (1.3%)	1 (0.8%)	6 (2.2%)

AD: atopic dermatitis; ADA: anti-drug antibodies; N: number of patients; q2w: every 2 weeks; q4w: every 4 weeks.

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

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

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

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

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

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

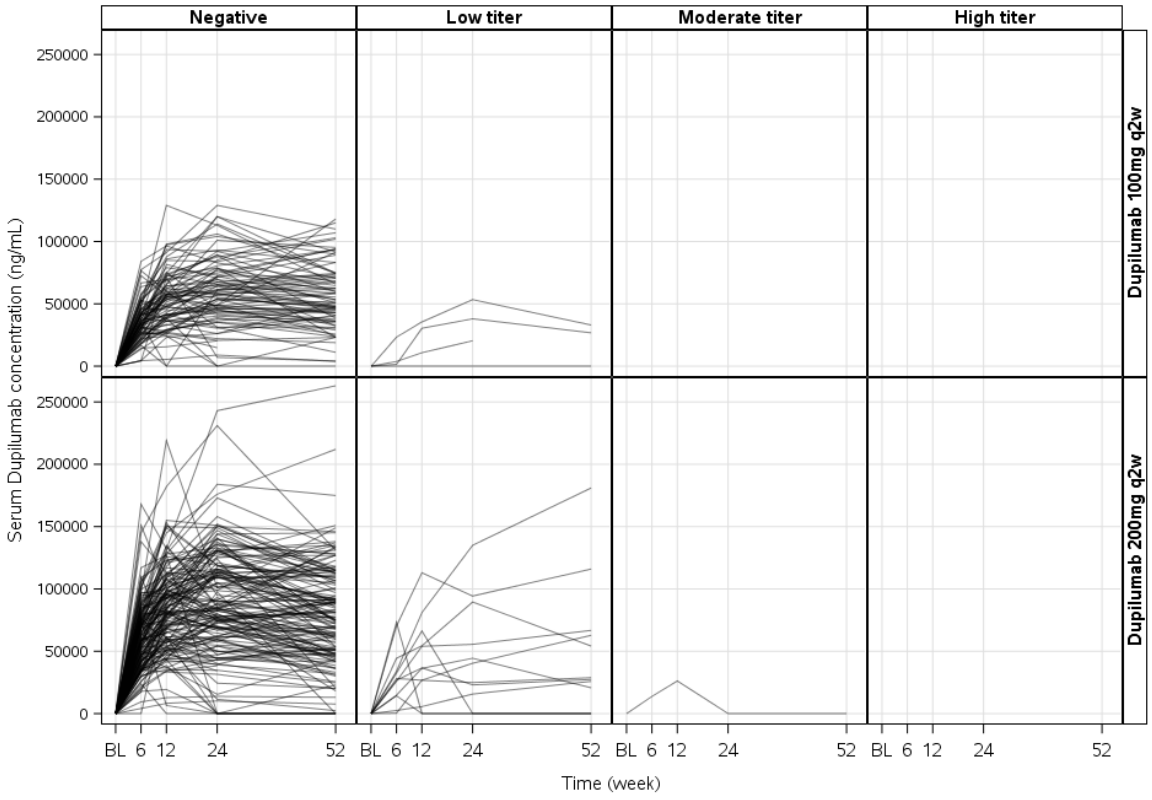
g Combined ADA data from placebo 0.67 mL, 1.14 mL, and placebo 2 mL treatments in Study R668-AD-1652

h 100 mg q2w and 200 mg q2w treatment pool

Sources: 5.3.5.1 Study EFC14153 Appendix 16.2.5 Compliance and drug concentration data 16.2.5.4.1.2.2 and 16.2.5.4.1.2.6, and 5.3.5.1 Study R668-AD-1652 Appendix 5 Table 8, Table 9, and Table 10, previously submitted in the marketing application for children with AD

EFC14153 試験における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（図 17）。低抗体価又は中程度の抗体価の ADA 陽性反応（NAb 陽性反応を含む）を示した被験者において、有効性の欠如又は消失の明確なエビデンスは認められなかった。EFC14153 試験では高抗体価の ADA 反応は認められなかった。なお、ADA 発現状況は Pop PK 解析（POH0766）及び重要な有効性評価項目に関する PK/PD 解析（CTS0077）において有意な共変量ではないことが確認されている。ADA 陽性の被験者の安全性プロファイルは、ADA 陰性の被験者の安全性プロファイルと同様であると考えられた（Module 2.7.4 [5.3 項]）。

図 17 - Spaghetti plot of individual concentration-time profiles of dupilumab by ADA titer category in Phase 3 study (EFC14153) in children 6 to <12 years of age with asthma



Low titer: Peak titer <1000; Moderate titer: 1000 <= Peak titer <= 10000; High titer: Peak titer >10000; Data up to Week 52 are included.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/pk_pksumm_ada_titer_a_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pk_pksumm_ada_titer_a_g_x.rtf (26NOV2020 - 7:04)

以上より、6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者における ADA 発現割合は日本人患者と日本人以外の患者のいずれにおいても低く、同じ用法・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 AD 患者における ADA 発現割合と同程度であり、喘息患者の年齢層全体でも一貫していた。

5　全体的な結論

本 Module 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ことを目的として、デュピルマブ 100 mg q2w、200 mg q2w 及び 300 mg q4w の用法・用量で観察された PK、PD 及び PK/PD の解析結果、並びに 300 mg q4w の用法・用量に関するモデルに基づく解析及びシミュレーションの結果を要約した。

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、体重の違いを考慮した場合、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 プロファイルは、同じ用法・用量で投与された EFC14153 試験の日本人以外の集団と LTS14424 試験 Japan substudy の日本人集団で同様であった。

EFC14153 試験で 6 歳以上 12 歳未満の日本人以外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 $C_{trough,ss}$（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。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 LLOQ 未満に低下するまでの時間の中央値は 14 週間と予測された。

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 及び全身性ステロイド薬）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。

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プラセボと比較して血清中の総 IgE 及び TARC 並びに FeNO 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、200 mg q2w 及び 100 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。6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者におけるこれらの 2 型炎症バイオマーカー値の推移は、成人及び思春期の喘息患者で認められた結果と同様であった。また、LTS14424 試験 Japan substudy では、FeNO は Week 2 から顕著に低下して Week 8 でほぼ最大の低下を示し、総 IgE は EFC14153 試験での結果と同様に治験薬投与期間にわたって徐々に低下した。

6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者における ADA 陽性反応の発現割合は、EFC14153 試験及び LTS14424 試験 Japan substudy のいずれにおいても低く、対応する用法・用量及び治験薬投与期間における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 陽性反応及び ADA の持続性反応は、デュピルマブ 100 mg/200 mg q2w 群でそれぞれ 6.3%及び 3.3%、プラセボ群でそれぞれ 3.0%及び 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。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。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。6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者において、治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応は有効性又は安全性と臨床的に意味のある関連性を示さなかった。LTS14424 試験 Japan substudy では、ADA 陽性は 1 名（7.7%）において Week 12 に 1 回認められ、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。

6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者における被験者ごと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。

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 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意義のある低下、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意義のある改善が予測された。なお、成人及び思春期の喘息患者における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も、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並びに成人及び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、喘息患者集団の年齢層全体にわたって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。

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 300 mg q4w の用法・用量について、小児喘息患者を対象としたプラセボ対照第 3 相試験は実施していないが、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が示されている。小児喘息患者集団及び小

児 AD 患者集団の 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る。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、承認用法・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。

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。

以上より、これらの臨床薬理データは、第 3 相試験でのデュピルマブの用法・用量の選択及び 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者に対する申請用法・用量を支持するものである。

6 参考文献

1. 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
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Israel E, Reddel HK. Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults. N Engl J Med. 2017;377(10):965-76.

16. Vatrella A, Fabozzi I, Calabrese C, Maselli R, Pelaia G. Dupilumab: a novel treatment for asthma. J Asthma Allergy. 2014;7:123-30.
17. 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.
18. 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.
19. Rael EL, Lockey RF. Interleukin-13 Signaling and Its Role in Asthma. World Allergy Organ J. 2011;4(3):54-64.
20. Gour N, Wills-Karp M. IL-4 and IL-13 signaling in allergic airway disease. Cytokine. 2015;75(1):68-78.
21. 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.
22. 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.
23. Chibana K, Trudeau JB, Mustovich AT, Hu H, Zhao J, Balzar S, et al. IL-13 induced increases in nitrite levels are primarily driven by increases in inducible nitric oxide synthase as compared with effects on arginases in human primary bronchial epithelial cells. Clin Exp Allergy. 2008;38(6):936-46.

7　付録

表 19 - Summary of supportive placebo-controlled Phase 2/3 clinical studies in patients with AD and asthma from previous submissions

Protocol number Phase Study location	Study title	Dose (mg/dose)	Total number of patients (included)			Study status
			Placebo	Study drug	All	
Patients with AD						
R668-AD-1334 Phase 3 Global, multicenter	A Phase 3, confirmatory study investigating the efficacy and safety of dupilumab monotherapy administered to adult patients with moderate to severe atopic dermatitis	Randomized in a 1:1:1 ratio. Placebo; Dupilumab 300 mg SC qw following a loading dose of 600 mg on Day 1; Dupilumab 300 mg SC q2w following a loading dose of 600 mg on Day 1 Treatment period: 16 weeks	224	447	671	Completed Included in the original marketing application for adults with AD
R668-AD-1416 Phase 3 Global, multicenter	A Phase 3, confirmatory study investigating the efficacy and safety of dupilumab monotherapy administered to adult patients with moderate to severe atopic dermatitis	Randomized in a 1:1:1 ratio. Placebo; Dupilumab 300 mg SC qw following a loading dose of 600 mg on Day 1; Dupilumab 300 mg SC q2w following a loading dose of 600 mg on Day 1; Treatment period: 16 weeks	236	472	708	Completed Included in the original marketing application for adults with AD
R668-AD-1224 Phase 3 Global, multicenter	A randomized, double-blind, placebo-controlled study to demonstrate the efficacy and long-term safety of dupilumab in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis	Placebo; Dupilumab: 300 mg SC qw with 600 mg loading dose on Day 1 Dupilumab: 300 mg SC q2w with 600 mg loading dose on Day 1 Treatment period: 52 weeks	315	425	740	Completed Included in the original marketing application for adults with AD
R668-AD-1526 Phase 3 Canada and US	A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of dupilumab monotherapy in patients ≥12 to <18 years of age, with moderate-to-severe atopic dermatitis	Placebo; Dupilumab 200 mg SC q2w (<60 kg) or 300 mg q2w (≥60 kg) Dupilumab 300 mg SC q4w (irrespective of weight) Treatment period: 16 weeks	85	200 mg/300 mg q2w: 82 300 mg q4w: 84	251	Completed Included in the subsequent marketing application for children with AD

Protocol number Phase Study location	Study title	Dose (mg/dose)	Total number of patients (included)			Study status
			Placebo	Study drug	All	
R668-AD-1652 Phase 3 Canada, Czech Republic, Germany, Poland, United Kingdom, US	A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of dupilumab administered concomitantly with topical corticosteroids in patients, ≥6 years to <12 years of age, with severe atopic dermatitis	Placebo Dupilumab q2w treatment group: 100 mg with 200 mg loading dose on Day 1 for patients <30 kg or 200 mg with 400 mg loading dose on Day 1 for patients ≥30 kg Dupilumab q4w treatment group: 300 mg with 600 mg loading dose on Day 1 Treatment period: 16 weeks	123	244	367	Completed Included in the subsequent marketing application for children with AD
EFC16823 Phase 3 Japan	A Randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center, parallel-group study to evaluate the efficacy, safety and pharmacokinetics of dupilumab compared to placebo in Japanese patients with atopic dermatitis aged 6 months to <18 years whose disease is not adequately controlled with existing therapies	Patients were randomized to receive either dupilumab (tiered fixed dose by body weight stratum: 200 mg [patients ≥5 to <15 kg] or 300 mg [patients ≥15 to <30 kg]) q4w or placebo q4w, or 200 mg q2w with 400 mg loading dose on Day 1 [≥30 to <60 kg] or 300 mg q2w with 600 mg loading dose on Day 1 [≥60 kg] or placebo q2w with placebo loading dose 16-week treatment period	32	30	62	Completed Included in the subsequent marketing application for children with AD
Patients with asthma						
ACT11457 Phase 2a US	A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to assess the efficacy, safety, and tolerability of SAR231893/REGN668 administered subcutaneously (SC) once weekly for 12 weeks in patients with persistent moderate to severe eosinophilic asthma who are partially controlled/uncontrolled by inhaled corticosteroid (ICS) plus long-acting $beta_2$ agonist (LABA) therapy	Placebo; Dupilumab 300 mg SC qw for a 12-week treatment (The LABA component of the background therapy was withdrawn at Week 4 and then at Weeks 6, 7, 8, and 9, and the corticosteroid was reduced by 50% until withdrawal was complete)	52	52	104	Completed Included in the subsequent marketing application for adults and adolescents with asthma

Protocol number Phase Study location	Study title	Dose (mg/dose)	Total number of patients (included)			Study status
			Placebo	Study drug	All	
DRI12544 Phase 2b Global, multicenter	A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to evaluate dupilumab in patients with moderate to severe uncontrolled asthma	Placebo q2w with placebo loading dose; Dupilumab 300 q2w with 600 mg loading dose on Day 1 Dupilumab 200 mg q2w with 400 mg loading dose on Day 1 Dupilumab 300 mg q4w with 600 mg loading dose on Day 1 Dupilumab 200 mg q4w with 400 mg loading dose on Day 1 24-week treatment period (patients continue ICS/LABA treatment)	158	618 300 mg q2w: 157 300 mg q4w: 157 200 mg q2w: 150 200 mg q4w: 154	776	Completed Included in the subsequent marketing application for adults and adolescents with asthma
EFC13579 Phase 3 Global, multicenter	A randomized, double blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of dupilumab in patients with persistent asthma	Patients randomized 2:2:1:1 to: Dupilumab 300 mg SC q2w with a 600 mg loading dose on Day 1 Dupilumab 200 mg SC q2w with a 400 mg loading dose on Day 1 Placebo SC q2w matching dupilumab 300 mg, with placebo loading dose Placebo SC q2w matching dupilumab 200 mg with placebo loading dose Treatment duration: 52 weeks	638	1264	1902	Completed Included in the subsequent marketing application for adults and adolescents with asthma
EFC13691 Phase 3 Global, multicenter	A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of dupilumab in patients with severe steroid dependent asthma	Patients randomized 1:1 to: Dupilumab 300 mg SC q2w following a loading dose of 600 mg on Day 1, or Placebo SC q2w injections matching dupilumab injection volumes Treatment duration: 24 weeks	107	103	210	Completed Included in the subsequent marketing application for adults and adolescents with asthma

AD: atopic dermatitis; ICS: inhaled corticosteroids; LABA: long-acting beta2-agonist; q2w: every 2 weeks; q4w: every 4 weeks; qw: every week; SC: subcutaneous(ly); US: United States.

表 20 - Comparison of Pop PK model estimates of key PK parameters between children 6 to <12 years of age (without a loading dose) and adults and adolescents (with a loading dose) with asthma

PK Parameters	Adults and adolescents (Study POH0530)	Children 6 to <12 years of age (Study POH0766)	Simulated children 6 to <12 years of age (Study POH0766)
Typical value of F_{sc} (%)	60.9	63	63
Typical value of K_a (1/day)	0.263	0.252	0.252
Typical value of K_e (1/day)	0.0418	0.0564	0.0564
Typical value of V_{ss} (L)	4.34	3.74	3.74
Typical value of CL (L/day)	0.115	0.133	0.133
Typical value of V_{max} (mg/L/day)	1.39	1.48	1.48
Typical value of time to steady state[a]	8 weeks for 300 mg q2w	14 weeks for 100mg q2w and 200 mg q2w	16 weeks 300 mg q4w (both weight groups)
Typical value of wash-out time from last dose at steady state[a]	11 weeks for 300 mg q2w	14 weeks for 100mg q2w and 200 mg q2w	14 weeks for 300 mg q4w (≥30 kg to <60 kg) 18 weeks for 300 mg q4w (≥15 kg to <30 kg)
Typical value of $C_{trough,ss}$[a]	67.8 mg/L for 300 mg q2w	62.2 mg/L for 100 mg q2w 91.2 mg/L for 200 mg q2w	45.7 mg/L for 300 mg q4w (≥30 kg to <60 kg) 85.0 mg/L for 300 mg q4w (≥15 kg to <30 kg)
Typical value of $C_{max,ss}$[a]	85.2 mg/L for 300 mg q2w	79.9 mg/L for 100 mg q2w 119 mg/L for 200 mg q2w	100 mg/L for 300 mg q4w (≥30 kg to <60 kg) 156 mg/L for 300 mg q4w (≥15 kg to <30 kg)

CL: linear clearance; $C_{max,ss}$: maximum concentration at steady state; $C_{trough,ss}$: trough concentration at steady state; F_{sc}: bioavailability; K_a: absorption rate constant; K_e: linear elimination rate constant; PK: pharmacokinetic(s); Pop: population; V_{max}: maximum target-mediated rate of elimination; V_{ss}: volume of distribution at steady state (sum of central and peripheral compartment volume); q2w: every 2 weeks; q4w: every 4 weeks.
a Dose regimen of 300 mg q2w with a loading dose of 600 mg in adults and adolescents populations only.
Source: 5.3.3.5 Study POH0766 in the current submission and 5.3.3.5 Study POH0530, previously submitted in the marketing application for adults and adolescents with asthma

表 21 - Mean (SD) for post hoc estimates of steady state exposure of dupilumab in children 6 to <12 years of age with asthma from Phase 3 study by covariates tested in Pop PK analysis (POH0766)

Study EFC14153						
Tested covariates	**Regimen**	**Group**	**N[a] (mean weight)**	**$AUC_{\tau,ss}$[b] (mg.day/L)**	**$C_{max,ss}$[b] (mg/L)**	**$C_{trough,ss}$[b] (mg/L)**
All	**100 mg q2w**	100 mg	88 (25.2 kg)	992 (361)	77.5 (26.7)	59.8 (23.7)
	200 mg q2w	200 mg	167 (40.6 kg)	1451 (515)	114 (38.4)	86.6 (34.0)
Weight (kg)	**100 mg q2w**	15 - <=30 kg	88 (25.2 kg)	992 (361)	77.5 (26.7)	59.8 (23.7)
	200 mg q2w	>30 kg	167 (40.6 kg)	1451 (515)	114 (38.4)	86.6 (34.0)
AGE (yr)	**100 mg q2w**	6 - <=9 yr	78 (25.0 kg)	1010 (369)	78.8 (27.3)	61.0 (24.3)
		9 - <=12 yr	10 (26.8 kg)	853 (263)	67.4 (19.7)	50.3 (17.4)
	200 mg q2w	6 - <=9 yr	74 (37.9 kg)	1622 (552)	127 (41.1)	97.7 (36.5)
		9 - <=12 yr	93 (42.8 kg)	1315 (441)	104 (32.9)	77.8 (29.1)
Stationary ADA[c]	**100 mg q2w**	Negative ADA	83 (25.5 kg)	1016 (349)	79.4 (25.8)	61.4 (23.0)
		Positive ADA	5 (28.9 kg)	588 (343)	47.2 (25.3)	33.1 (22.5)
	200 mg q2w	Negative ADA	156 (40.1 kg)	1472 (506)	116 (37.7)	87.8 (33.5)
		Positive ADA	11 (46.8 kg)	1163 (575)	92.0 (43.2)	68.6 (37.5)
Stationary ADA[c]	**100 mg q2w**	Negative ADA	83 (25.0 kg)	1016 (349)	79.4 (25.8)	61.4 (23.0)
		Pre-existing ADA	1 (29.6 kg)	1097 (NA)	84.8 (NA)	66.5 (NA)
		Treatment-emergent ADA	4 (28.8 kg)	461 (221)	37.9 (16.4)	24.8 (14.5)
	200 mg q2w	Negative ADA	156 (40.1 kg)	1472 (506)	116 (37.7)	87.8 (33.5)
		Pre-existing ADA	2 (33.9 kg)	1713 (282)	134 (21.2)	103 (18.5)
		Treatment-emergent ADA	9 (49.7 kg)	1040 (558)	82.6 (41.6)	60.9 (36.6)
SEX	**100 mg q2w**	Male	58 (25.2 kg)	1022 (358)	79.7 (26.5)	61.9 (23.6)
		Female	30 (25.3 kg)	933 (365)	73.4 (27.0)	55.9 (23.9)
	200 mg q2w	Male	105 (41.3 kg)	1452 (477)	114 (35.5)	86.8 (31.6)
		Female	62 (39.4 kg)	1451 (578)	114 (43.2)	86.2 (38.0)
RACE[d]	**100 mg q2w**	White	79 (25.1 kg)	1017 (355)	79.4 (26.2)	61.5 (23.4)
		Black	5 (26.1 kg)	827 (434)	65.7 (31.6)	49.0 (27.9)
		Asian	0	0	0	0
		Other	4 (26.8 kg)	705 (291)	56.0 (21.7)	40.9 (19.5)
	200 mg q2w	White	149 (40.4 kg)	1470 (519)	116 (38.6)	87.8 (34.3)
		Black	5 (49.4 kg)	1036 (466)	82.4 (34.9)	60.5 (30.5)
		Asian	1 (36.3 kg)	1585 (NA)	123 (NA)	93.4 (NA)
		Other	12 (39.1 kg)	1386 (465)	110 (34.6)	81.5 (30.5)
ALB (g/L)	**100 mg q2w**	30 - < 40	0	0	0	0
		40 - <50	76 (25.4 kg)	964 (347)	75.5 (25.7)	58.0 (22.9)
		>= 50	12 (24.1 kg)	1166 (412)	90.7 (30.1)	71.2 (27.1)
	200 mg q2w	30 - < 40	2 (45.6 kg)	1055 (310)	88.0 (22.7)	57.6 (21.3)
		40 - <50	133 (41.1 kg)	1408 (526)	111 (39.3)	83.8 (34.7)
		>= 50	32 (38.3 kg)	1656 (419)	129 (31.3)	100 (27.6)
CLCRN (mL/min/1.73 m^2)	**100 mg q2w**	≥ 90	88 (25.2 kg)	992 (361)	77.5 (26.7)	59.8 (23.7)
	200 mg q2w	≥ 90	167 (40.6 kg)	1451 (515)	114 (38.4)	86.6 (34.0)

Study EFC14153						
Tested covariates	**Regimen**	**Group**	**N[a] (mean weight)**	**$AUC_{\tau,ss}$[b] (mg.day/L)**	**$C_{max,ss}$[b] (mg/L)**	**$C_{trough,ss}$[b] (mg/L)**
CLCR (mL/min)	**100 mg q2w**	≥ 90	58 (26.1 kg)	922 (291)	72.3 (21.5)	55.1 (18.9)
		≥ 60 - < 90	30 (23.5 kg)	1128 (443)	87.7 (32.7)	69.0 (29.2)
	200 mg q2w	≥ 90	161 (40.9 kg)	1449 (514)	114 (38.3)	86.4 (33.9)
		≥ 60 - < 90	6 (33.3 kg)	1516 (594)	120 (44.2)	90.1 (39.2)

ADA: antidrug antibody; ALB: albumin; $AUC_{\tau,ss}$: area under the concentration time curve from time 0 to 14 days at steady state; CLCR: creatinine clearance; CLCRN: creatinine clearance normalized by body surface area; $C_{max,ss}$: maximum concentration at steady state; $C_{trough,ss}$: trough concentration at steady state; N: number of patients after excluding the discontinued patients; Pop PK: population pharmacokinetic(s); q2w: every 2 weeks; SD: standard deviation; yr: years.

a Thirteen discontinued patients out of 268 patients (before Week 22) in Study EFC14153 were excluded in this statistical summary table.

b $AUC_{\tau,ss}$ = AUC[Week 24 – Week 22] for 100 mg q2w and 200 mg q2w in Study EFC14153. $C_{max,ss}$ and $C_{trough,ss}$ were calculated over Week 22 and Week 24 for 100 mg q2w and 200 mg q2w in Study EFC14153.

c One patient from Study EFC14153 had missing information for stationary ADA. In Pop PK analysis, any missing ADA value was imputed using the categorical value of the majority of the population (ie, Negative).

d One patient from Study EFC14153 had missing information for race. In Pop PK analysis, any missing race value was imputed using the categorical value of the majority of the population (ie, Caucasian).

Source: 5.3.3.5 Study POH0766

表 22 - Mean (SD) for post hoc estimates of steady state exposure of dupilumab in children 6 to <12 years of age with asthma from Phase 3 study with or without concomitant medications

Study EFC14153						
Covariates	**Regimen**	**Subgroup**	**N[a] (mean weight)**	**$AUC_{\tau,ss}$[b] (mg.day/L)**	**$C_{max,ss}$[b] (mg/L)**	**$C_{min,ss}$[b] (mg/L)**
SCS	100 mg q2w	With	21 (25.8 kg)	992 (319)	77.6 (23.5)	59.8 (20.7)
		Without	67 (25.0 kg)	992 (376)	77.5 (27.8)	59.8 (24.8)
	200 mg q2w	With	51 (38.9 kg)	1612 (590)	127 (44)	97.1 (39.2)
		Without	116 (41.3 kg)	1381 (464)	109 (34.7)	81.9 (30.5)
LABA	100 mg q2w	With	5 (23.1 kg)	1083 (154)	84.3 (11.1)	66.2 (10.2)
		Without	83 (25.3 kg)	986 (370)	77.1 (27.3)	59.4 (24.3)
	200 mg q2w	With	17 (39.8 kg)	1417 (394)	113 (29.8)	83.3 (25.7)
		Without	150 (40.7 kg)	1455 (528)	114 (39.3)	87.0 (34.8)
XANT	100 mg q2w	With	1 (26.5 kg)	659 (NA)	52.7 (NA)	37.9 (NA)
		Without	87 (25.2 kg)	996 (361)	77.8 (26.7)	60.1 (23.8)
	200 mg q2w	With	0	0	0	0
		Without	167 (40.6 kg)	1451 (515)	114 (38.4)	86.6 (34.0)
LTRA	100 mg q2w	With	0	0	0	0
		Without	88 (25.2 kg)	992 (361)	77.5 (26.7)	59.8 (23.7)
	200 mg q2w	With	1 (30.5 kg)	2695 (NA)	207 (NA)	165 (NA)
		Without	166 (40.6 kg)	1444 (507)	114 (37.8)	86.1 (33.5)

Study EFC14153						
Covariates	**Regimen**	**Subgroup**	**N[a] (mean weight)**	**$AUC_{T,ss}$[b] (mg.day/L)**	**$C_{max,ss}$[b] (mg/L)**	**$C_{min,ss}$[b] (mg/L)**
All	100 mg q2w	100 mg q2w	88 (25.2 kg)	992 (361)	77.5 (26.7)	59.8 (23.7)
	200 mg q2w	200 mg q2w	167 (40.6 kg)	1451 (515)	114 (38.4)	86.6 (34.0)

$AUC_{t,ss}$: area under the concentration time curve from time 0 to 14 days at steady state; $C_{max,ss}$: maximum concentration at steady state; $C_{trough,ss}$: trough concentration at steady state; LABA: long-acting beta2-agonist; LTRA: leukotriene receptor antagonist; N: subject number after excluding the discontinued patients; q2w: every 2 weeks; SCS: systemic corticosteroids; SD: standard deviation; XANT: methylxanthines.

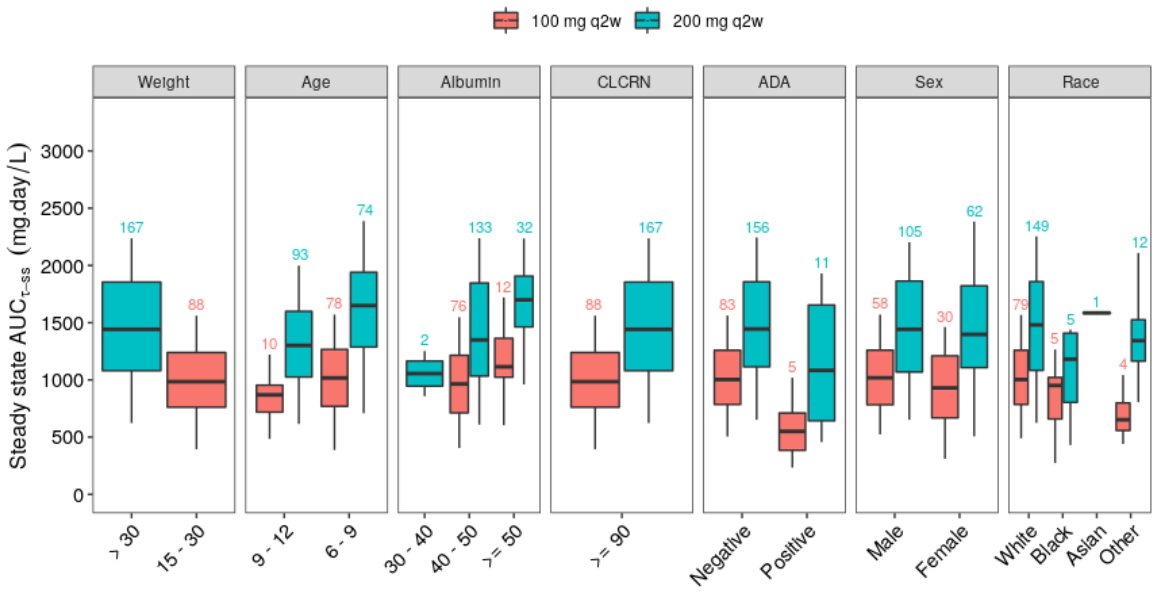
a Thirteen discontinued patients out of 268 patients (before Week 22) in study EFC14153 were excluded in this statistical summary table.

b $AUC_{T,ss}$ = AUC[Week 24 – Week 22] for 100 mg q2w and 200 mg q2w in Study EFC14153. $C_{max,ss}$ and $C_{trough,ss}$ were calculated over Week 22 and Week 24 for 100 mg q2w and 200 mg q2w in Study EFC14153.

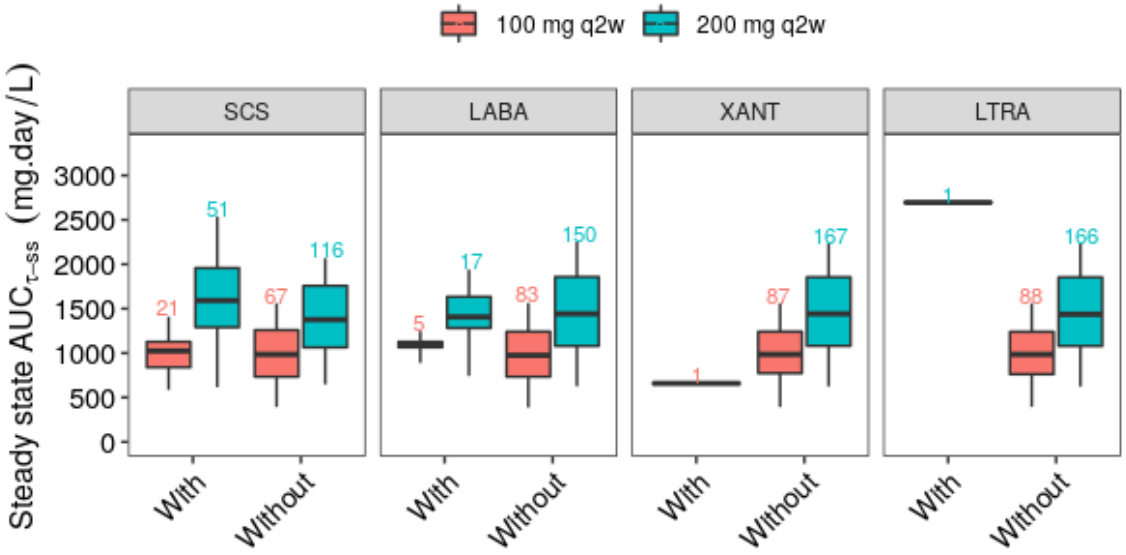
Source: 5.3.3.5 Study POH0766

図 18 - Dupilumab steady state exposure ($AUC_{T,ss}$) by covariate category in children 6 to <12 years of age with asthma from Study EFC14153

By demographic, laboratory parameter, and ADA covariate category

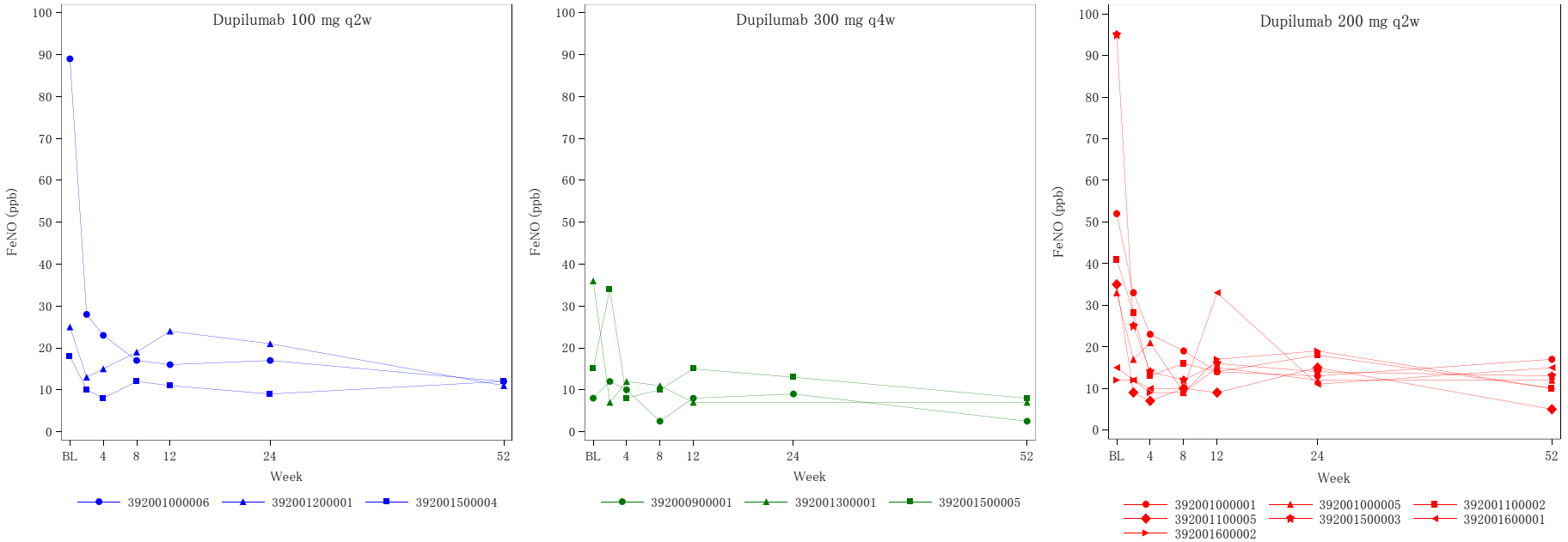


By concomitant medication



ADA: anti-drug antibody; $AUC_{\tau,ss}$: area under the concentration time curve from time 0 to 14 days at steady state; CLCRN: creatinine clearance; $C_{max,ss}$: maximum concentration at steady state; $C_{trough,ss}$: trough concentration at steady state; LABA: long-acting beta2-agonist; LTRA: leukotriene receptor antagonist; q2w: every 2 weeks; SCS: systemic corticosteroids; XANT: methylxanthines.
Note: Lower and upper end of whisker indicate 5th and 95th percentiles of $AUC_{\tau,ss}$, $C_{max,ss}$, and $C_{trough,ss}$ (Week 22 to Week 24). Number inside plot panel indicate the counts of patients in each bin of concomitant medication.

図 19 - Individual FeNO over time following dupilumab in children 6 to <12 years of age with asthma in LTS14424 Japan substudy



BL: Baseline; FeNO: fractional exhaled nitric oxide; q2w: every 2 weeks; q4w: every 4 weeks.
Source: 5.3.5.2 Study LTS14424 Japan substudy W52
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2024_01_3_JPN/REPORT/PGM/feff_line_feno_d100_14424js_s_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/feff_line_feno_d100_14424js_s_f_i.rtf (10APR2025 0:41)
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2024_01_3_JPN/REPORT/PGM/feff_line_feno_d300_14424js_s_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/feff_line_feno_d300_14424js_s_f_i.rtf (10APR2025 0:41)
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2024_01_3_JPN/REPORT/PGM/feff_line_feno_d200_14424js_s_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/feff_line_feno_d200_14424js_s_f_i.rtf (10APR2025 0:41)

表 23 - Summary of observed dupilumab trough concentrations in serum in children 6 to <12 years of age with asthma

Study identifier	Treatment	Dupilumab dose (N)	Mean (SD) C_{trough} (mg/L)					
			Week 0	Week 6	Week 12	Week 24	Week 52	Week 64
EFC14153	Dupilumab	100 mg q2w SC (91)	BLQ (0.00)	35.5 (16.7)	51.2 (23.8)	58.4 (28.0)	55.0 (27.2)	BLQ (0.00)[a]
		200 mg q2w SC (179)	0.00 (0.00)	60.2 (28.1)	79.5 (35.3)	85.1 (44.9)	76.1 (43.4)	BLQ (0.00)[a]
LTS14424 main study	Placebo-Dupilumab[b]	100 mg q2w SC (19)	0.00 (0.00)	-	48.5 (20.9)	69.7 (13.9)	53.5 (15.3)	7.4 (19.5)[a]
		300 mg q4w SC (1)	NA	-	49.3 (7.07)	77.0 (26.5)	93.1 (25.7)	BLQ (0.00)
		200 mg q2w SC (105)	0.00 (0.00)	-	70.6 (35.2)	81.6 (45.8)	73.7 (43.8)	4.20 (16.5)[a]
	Dupilumab-Dupilumab[b]	100 mg q2w SC (41)	57.5 (27.0)	-	65.7 (23.5)	62.7 (24.7)	52.6 (23.7)	BLQ (0.00)[a]
		300 mg q4w SC (2)	NA	-	94.8 (12.2)	84.4 (29.3)	72.1 (34.7)	0.30 (0.78)[a]
		200 mg q2w SC (197)	79.5 (42.5)	-	85.8 (41.3)	82.0 (41.3)	71.0 (41.6)	2.97 (16.1)[a]
LTS14424 Japan substudy[c]	Dupilumab	100 mg q2w SC (3)	0.00 (0.00)	-	38.6 (20.9)	41.3 (22.1)	41.0 (23.2)	BLQ (0.00)
		300 mg q4w SC (3)	0.00 (0.00)	-	53.1 (18.6)	55.2 (14.6)	59.3 (18.1)	BLQ (0.00)
		200 mg q2w SC (7)	0.00 (0.00)	-	79.1 (24.5)	98.3 (18.1)	91.1 (28.7)	BLQ (0.00)

BLQ: below the limit of quantitation (0.078 mg/L); C_{trough}: trough concentration; N: number of patients; NA: not applicable; NC: not calculated; q2w: every 2 weeks, q4w: every 4 weeks; SC: subcutaneous(ly); SD: standard deviation.

a Represents the concentration at follow-up visits where the last dose was at Week 52

b Represents treatment in the parent study EFC14153 followed by the treatment in the LTS14424 main study in which some patients switched dose regimen (100 mg q2w to 300 mg q4w, 100 mg q2w to 200 mg q2w, or 300 mg q4w to 200 mg q2w). N for each dose is the number of patients corresponding to the first dose.

c 100 mg q2w, N=2; 300 mg q4w, N=3; 200 mg q2w, N=3 at Week 64.

Sources: 5.3.5.1 Study EFC14153, Appendix 16.2.5 Compliance and drug concentration data 16.2.5.4.1.1; 5.3.5.2 Study LTS14424 main study, Appendix 16.2.5 Dosing and drug concentration data 16.2.5.4.1.1; and 5.3.5.2 Study LTS14424 Japan substudy W52, Appendix 16.2.5 Dosing and drug concentration data 16.2.5.4.2.1