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

2.7.3 臨床的有効性の概要（小児気管支喘息）

Total number of pages: 234

目　　次

2.7.3 臨床的有効性の概要（小児気管支喘息） **1**

目　　次 **2**

表　目　次 **6**

図　目　次 **9**

略号と用語の定義 **13**

1　　背景及び概観 **15**

1.1　　緒言 15

1.1.1　　喘息疾患 15

1.1.1.1　　疫学及び臨床徴候 15

1.1.1.2　　2 型炎症性喘息の病態生理学 15

1.1.2　　現行の治療ガイドライン及び治療状況 16

1.1.3　　アンメットメディカルニーズ 17

1.1.4　　デュピルマブの薬理学的分類及び作用機序 18

1.1.5　　小児気管支喘息に対する臨床開発の経緯 18

1.2　　試験の方法 20

1.2.1　　試験の目的 21

1.2.1.1　　EFC14153 試験 21

1.2.1.2　　LTS14424 試験 main study 21

1.2.1.3　　LTS14424 試験 Japan substudy 21

1.2.2　　試験のデザイン 21

1.2.2.1　　EFC14153 試験 21

1.2.2.2　　LTS14424 試験 main study 22

1.2.2.3　　LTS14424 試験 Japan substudy 23

1.2.3　　有効性評価及びパラメータ 24

1.2.3.1　　主要有効性評価項目、重要な副次有効性評価項目及び評価期間の定義 24

1.2.4　　データ解析の考察 25

1.2.4.1　　解析対象集団 25

1.2.4.2 主要評価項目の解析 27
1.2.4.3 感度分析（主要評価項目） 28
1.2.4.4 副次評価項目の解析 28
1.2.4.5 多重性の調整 30

2 個々の試験結果の要約 32

2.1 EFC14153 試験 32
2.1.1 試験対象集団 32
2.1.1.1 被験者の内訳 32
2.1.2 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 37
2.1.2.1 人口統計学的特性 37
2.1.2.2 ベースラインの疾患特性及びバイオマーカー特性 41
2.1.2.3 治験薬への曝露 49
2.1.3 有効性の結果 50
2.1.3.1 主要有効性評価項目 — 重度喘息増悪の年間発生率 54
2.1.3.2 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 63
2.1.3.3 ベースラインの ICS 用量で定義した部分集団の有効性 69
2.1.3.4 その他の副次有効性評価項目 73
2.1.4 2 型炎症バイオマーカーで特定した部分集団の結果の比較 89
2.1.4.1 2 型炎症バイオマーカーによるデュピルマブに反応性を示す患者の特定 89
2.1.4.2 ベースラインの血清中総 IgE 値に基づく部分集団解析 105
2.1.4.3 ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性による有効性 108
2.1.5 薬力学的効果 122
2.1.6 抗薬物（デュピルマブ）抗体及び有効性 122
2.1.7 COVID-19 パンデミック 122

2.2 LTS14424 試験 main study 123

2.3 LTS14424 試験 Japan substudy 123
2.3.1 試験対象集団 123
2.3.1.1 被験者の内訳 123
2.3.2 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 126
2.3.2.1 人口統計学的特性 126
2.3.2.2 治験薬への曝露 133
2.3.3 有効性の結果 133

2.3.3.1 主要有効性評価項目－Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量 133
2.3.3.2 副次有効性評価項目－重度喘息増悪の年間発生率 137
2.3.3.3 その他の副次有効性評価項目 140
2.3.4 薬力学的評価 160
2.3.5 抗薬物（デュピルマブ）抗体及び有効性 160
2.3.6 COVID-19 パンデミック 160
2.4 追加の探索的解析 162
2.4.1 重度喘息増悪の年間発生率と気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量との関連性 162
3 全試験を通しての結果の比較と解析 170
3.1 2 型炎症性喘息フェノタイプを有する集団の人口統計学的特性及び臨床的特徴 170
3.2 小児患者と成人・思春期患者での治療効果の類似性 173
3.2.1 重度喘息増悪の減少 173
3.2.2 肺機能の改善 175
3.3 薬力学的反応 178
3.4 小児患者及び成人・思春期の患者でデュピルマブに反応性を示す患者を選択するための独立したバイオマーカーとしての血中好酸球数及び FeNO 178
3.4.1 EFC13579 試験におけるバイオマーカーによる部分集団解析 178
3.4.2 EFC13579 試験における投与群とバイオマーカーの交互作用の検定 182
3.4.3 EFC13579 試験のベースラインの血中好酸球数及び FeNO の区分に基づき 4 分割した解析 184
3.4.4 EFC13579 試験におけるベースラインの血中好酸球数及び FeNO の両方によるデュピルマブに反応性を示す患者の特定 187
3.4.5 EFC13579 試験におけるコントロール不良の中等症から重症の喘息患者のプラセボ群におけるバイオマーカーとしての FeNO の 52 週間にわたる安定性 192
3.4.6 小児患者と成人・思春期患者を対象とした試験間の比較の総括 194
3.5 日本人と日本人以外の小児喘息患者の比較の要約 195
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 196
5 効果の持続、耐薬性 199
5.1 LTS14424 試験 main study（第 3 相非盲検延長試験） 199

5.1.1 試験デザイン及び統計学的考察 199
5.1.2 試験対象集団の内訳及び特性 199
5.1.3 有効性の結果 200
5.1.4 COVID-19 パンデミック 201
6 総合的な有効性の結論 202
7 参考文献 208
8 付録 213
8.1 ベースラインの ICS 用量で定義した部分集団の有効性 213
8.2 PAQLQ(S)-IA のレスポンダー解析 216
8.3 FeNO 218
8.4 薬力学的反応 221
8.5 血中好酸球数と FeNO の相関係数 225
8.6 2 型炎症バイオマーカーによる解析 232

表 目 次

表 1 - 臨床的有効性の概要で評価した小児喘息患者を対象とした第 3 相試験及び試験の状況 20

表 2 - 階層的検定手順ーEU 及び EU 参照国並びに米国及び米国参照国ーEFC14153 試験 30

表 3 - Patients disposition - Type 2 inflammatory asthma phenotype population, Baseline blood eosinophils >=0.3 Giga/L population, and ITT Population - Study EFC14153 34

表 4 - Demographics and patient characteristics at baseline - Type 2 inflammatory asthma phenotype population and baseline blood eosinophils >=0.3 Giga/L population - Study EFC14153 38

表 5 - Disease characteristics at baseline - Type 2 inflammatory asthma phenotype population and baseline blood eosinophils >=0.3 Giga/L population - Study EFC14153 42

表 6 - Summary of the primary and selected secondary endpoints in the hierarchical testing procedure for both EU and US - EFC14153 study 51

表 7 - Annualized rate of severe exacerbation events during the 52-week treatment period of EFC14153 study - Efficacy populations defined by Type 2 Biomarkers 55

表 8 - Change from baseline in % predicted pre-bronchodilator FEV_1 at Week 12 of EFC14153 study - Efficacy populations defined by Type 2 Biomarkers 64

表 9 - Change from baseline in ACQ-7-IA at Week 24 of EFC14153 study - Efficacy populations defined by Type 2 Biomarkers 74

表 10 - Responder analysis for change from baseline in ACQ-7-IA at Week 24 of EFC14153 study - Effcacy populations defined by Type 2 Biomarkers 77

表 11 - Responder analysis for change from baseline in ACQ-7-IA at Week 52 - Type 2 inflammatory asthma phenotype population and baseline blood eosinophils >= 0.3 Giga/L population - Study EFC14153 78

表 12 - Responder analysis for change from baseline in PAQLQ(S)-IA global score - Type 2 inflammatory asthma phenotype population and baseline blood eosinophils >=0.3 Giga/L population - Study EFC1415385

表 13 - Type 2 biomarker interaction analysis: P values of testing treatment-by-biomarker interaction effect on the annualized rate of severe exacerbation during the 52-week treatment period - ITT population - Study EFC14153 95

表 14 - Type 2 biomarker interaction analysis: P values of testing treatment-by-biomarker interaction effect on the change from baseline in pre-bronchodilator % predicted FEV_1 at Week 12 - ITT population - Study EFC14153 95

表 15 - Patients disposition - Study LTS14424 Japan substudy 124

表 16 - Demographics and participant characteristics at baseline - Enrolled population 127

表 17 - Disease and other characteristics at baseline - Enrolled population 130

表 18 - Primary analysis: Change from baseline in pre-bronchodilator percent predicted FEV_1 (%) at Week 12 - ITT population 135

表 19 - Analysis of annualized event rate of severe exacerbation during the 52-week treatment period - ITT population 138

表 20 - Change from baseline in ACQ-7-IA up to Week 52 - ITT population 141

表 21 - Change from baseline in ACQ-5-IA up to Week 52 - ITT population 147

表 22 - Summary of FeNO (ppb) over time in LTS14424 Japan substudy - Safety population 154

表 23 - Baseline demographic and disease characteristics - Type 2 inflammatory asthma phenotype population from EFC14153 and EFC13579 studies 171

表 24 - Type 2 biomarker interaction analysis: P values of testing treatment-by-biomarker interaction effect on the annualized rate of severe exacerbation during the 52-week treatment period - ITT population of EFC13579 study 182

表 25 - Type 2 biomarker interaction analysis: P values of testing treatment-by-biomarker interaction effect on the change from baseline in pre-bronchodilator % predicted FEV_1 at Week 12 - ITT population of EFC13579 study 183

表 26 - Annualized rate of severe exacerbation events during the 52-week treatment period of EFC14153 study - Efficacy populations defined by Type 2 Biomarkers by ICS dose level at baseline 213

表 27 - Change from baseline in % predicted pre-bronchodilator FEV_1 at Week 12 of EFC14153 study - Efficacy populations defined by Type 2 Biomarkers by ICS dose level at baseline 214

表 28 - Responder analysis for change from baseline in PAQLQ(S)-IA global score - Baseline blood eosinophils >=0.15 Giga/L population, Baseline FeNO >= 20 ppb population, and ITT population - Study EFC14153 216

表 29 - Change from baseline in FeNO (ppb) at Week 12 of EFC14153 study - Efficacy populations defined by Type 2 Biomarkers 218

表 30 - Correlation coefficents of observed eosinophil value between different visits - Placebo patients from Safety population of EFC14153 study 225

表 31 - Correlation coefficents of observed FeNO value between different visits - Placebo patients from Safety population of EFC14153 study 226

表 32 - Correlation coefficents of observed FeNO value between different visits - Placebo patients from Safety population of EFC13579 study 229

表 33 - Correlation coefficents of observed eosinophil value between different visits - Placebo patients from Safety population of EFC13579 study 230

表 34 - Type 2 biomarker interaction analysis: P values of testing treatment-by-biomarker (continuous and categorical) interaction effect on the annualized rate of severe exacerbation during the 52-week treatment period - ITT population of EFC13579 study 232

表 35 - Type 2 biomarker interaction analysis: P values of testing treatment-by-biomarker interaction (continuous and categorical) effect on the change from baseline in pre-bronchodilator % predicted FEV_1 at Week 12 - ITT population of EFC13579 study 233

図 目 次

図 1 - Forest plot of relative risk in annualized rate of severe exacerbation events during the 52-week treatment period by different populations of EFC14153 study 57

図 2 - Plot of cumulative mean function for the number of severe exacerbation events during the 52 week treatment period - Efficacy populations defined by Type 2 Biomarkers - Study EFC14153 58

図 3 - Kaplan-Meier plot of time to first severe exacerbation event during the 52-week treatment period of EFC14153 study - Efficacy populations defined by Type 2 Biomarkers 60

図 4 - Sensitivity analysis: Forest plot of relative risk in annualized event rate of severe exacerbation by analysis methods - Type 2 inflammatory asthma phenotype population and baseline blood eosinophils >=0.3 Giga/L population - Study EFC14153 62

図 5 - Forest plot of summary of change from baseline in Pre-bronchodilator % predicted FEV_1 at Week 12 different populations of EFC14153 study 66

図 6 - Plot of LS mean change from baseline in Pre-bronchodilator % predicted FEV_1 over time (MMRM including measurements up to Week 52) in EFC14153 study - Efficacy populations defined by Type 2 Biomarkers 67

図 7 - Subgroup analysis: Forest plot of relative risk in annualized rate of severe exacerbation during the 52-week treatment period by baseline ICS dose level -Type 2 inflammatory asthma phenotype and baseline blood eosinophils >=0.3 Giga/L populations - Study EFC14153 70

図 8 - Subgroup Analysis: Forest plot of summary of change from baseline in pre-bronchodilator % predicted FEV_1 at Week 12 by Baseline ICS dose level -Type 2 inflammatory asthma phenotype and Baseline eosinophils >=0.3 Giga/L populations - Study EFC14153 72

図 9 - Plot of LS mean change from baseline in ACQ-7-IA over time (MMRM including measurements up to Week 52) in EFC14153 study - Efficacy populations defined by Type 2 Biomarkers 76

図 10 - Plot of LS mean change from baseline in FeNO (ppb) over time (MMRM including measurements up to Week 52) in EFC14153 study - Efficacy populations defined by Type 2 Biomarkers 81

図 11 - Plot of LS mean change from baseline in PAQLQ(S)-IA global score over time (MMRM including measurements up to Week 52) - Type 2 inflammatory asthma phenotype population - Study EFC14153 . 83

図 12 - Plot of LS mean change from baseline in PAQLQ(S)-IA global score over time (MMRM including measurements up to Week 52) - Baseline blood eosinophils >=0.3 Giga/L population - Study EFC14153 84

図 13 - Plot of LS mean change from baseline in EQ VAS over time (MMRM including measurements up to Week 52) - Type 2 inflammatory asthma phenotype population - Study EFC14153 87

図 14 - Plot of LS mean change from baseline in EQ VAS over time (MMRM including measurements up to Week 52) - Baseline blood eosinophils >=0.3 Giga/L population - Study EFC14153 88

図 15 - Subgroup analysis: Forest plot of relative risk in annualized event rate of severe exacerbation by baseline biomarker- ITT population - Study EFC14153 92

図 16 - Subgroup Analysis: Forest plot of summary of change from baseline in pre-bronchodilator % predicted FEV_1 at Week 12 by baseline biomarker - ITT population - Study EFC14153 93

図 17 - Bar plot of annualized event rate of severe exacerbation by quadrant subgroups defined by baseline blood eosinophil (</>=0.15 Giga/L) and FeNO (</>=20 ppb) - ITT population - Study EFC14153 97

図 18 - Bar plot of LS mean change from baseline in pre-bronchodilator % predicted FEV_1 at Week 12 by quadrant subgroups defined by baseline blood eosinophil (</>=0.15 Giga/L) and FeNO (</>=20 ppb) - ITT population - Study EFC14153 98

図 19 - Estimated annualized event rate of severe exacerbation during 52-week treatment period by baseline blood eosinophil (Giga/L) based on a penalized negative binomial spline regression model - ITT population - Study EFC14153 100

図 20 - LS mean change from baseline in pre-bronchodilator % predicted FEV_1 (%) at Week 12 by baseline blood eosinophil (Giga/L) based on a penalized spline regression model - ITT population - Study EFC14153 101

図 21 - Estimated annualized event rate of severe exacerbation during 52-week treatment period by baseline FeNO (ppb) based on a penalized negative binomial spline regression model - ITT population - Study EFC14153 102

図 22 - LS mean change from baseline in pre-bronchodilator % predicted FEV_1 (%) at Week 12 by baseline FeNO (ppb) based on a penalized spline regression model - ITT population - Study EFC14153 103

図 23 - Subgroup analysis: Forest plot of relative risk in annualized rate of severe exacerbation events during the 52-week treatment period by baseline Total IgE - Study EFC14153 106

図 24 - Subgroup Analysis: Forest plot of summary of change from baseline in pre-bronchodilator % predicted FEV_1 at Week 12 by baseline Total IgE - Study EFC14153 107

図 25 - Subgroup analysis: Forest plot of relative risk in annualized rate of severe exacerbation events during the 52-week treatment period by demographics -Type 2 inflammatory asthma phenotype population and baseline eosinophils >=0.3 Giga/L population - Study EFC14153 109

図 26 - Subgroup Analysis: Forest plot of summary of change from baseline in pre-bronchodilator % predicted FEV_1 at Week 12 by demographics -Type 2 inflammatory asthma phenotype population and baseline eosinophils >=0.3 Giga/L population - Study EFC14153 111

図 27 - Subgroup analysis: Forest plot of relative risk in annualized event rate of severe exacerbation by baseline characteristics -Type 2 inflammatory asthma phenotype population and baseline blood eosinophils >=0.3 Giga/L population - Study EFC14153 114

図 28 - Subgroup Analysis: Forest plot of summary of change from baseline in pre-bronchodilator % predicted FEV_1 at Week 12 by baseline characteristics- Type 2 inflammatory asthma phenotype population and baseline eosinophils >= 0.3 Giga/L population - Study EFC14153 119

図 29 - Plot of mean change from baseline in pre-bronchodilator percent predicted FEV_1 (%) up to Week 52 - ITT population 136

図 30 - Kaplan-Meier plot of time to first severe exacerbation event during the treatment period - ITT population (LTS14424 Japan substudy) 139

図 31 - Plot of mean change from baseline in ACQ-7-IA up to Week 52 - ITT population 146

図 32 - Plot of mean change from baseline in ACQ-5-IA up to Week 52 - ITT population 152

図 33 - Mean change (+/-SE) from baseline in FeNO (ppb) over time - Safety population 159

図 34 - Scatter plot of annualized rate of severe exacerbation events during the 52-week treatment period versus change from baseline in % predicted pre-bronchodilator FEV_1 at Week 12 - ITT population (EFC13579) 163

図 35 - Scatter plot of annualized rate of severe exacerbation events during the 52-week treatment period versus change from baseline in % predicted pre-bronchodilator FEV_1 at Week 12 by treatment group - ITT population (EFC13579) 164

図 36 - Scatter plot of annualized rate of severe exacerbation events during the 52-week treatment period versus change from baseline in % predicted pre-bronchodilator FEV_1 at Week 12 - ITT population (EFC14153) 165

図 37 - Scatter plot of annualized rate of severe exacerbation events during the 52-week treatment period versus change from baseline in % predicted pre-bronchodilator FEV_1 at Week 12 by treatment group - ITT population (EFC14153) 166

図 38 - Scatter plot of annualized rate of severe exacerbation events during the 52-week treatment period versus change from baseline in % predicted pre-bronchodilator FEV_1 at Week 12 by treatment group - Type 2 inflammation population (EFC13579) 167

図 39 - Scatter plot of annualized rate of severe exacerbation events during the 52-week treatment period versus change from baseline in % predicted pre-bronchodilator FEV_1 at Week 12 by treatment group - Type 2 inflammation population (EFC14153) 168

図 40 - Scatter plot of annualized rate of severe exacerbation events during the 52-week treatment period vs change in % predicted pre-BD FEV_1 at Week 12 by treatment group - Type 2 inflammation population (EFC14153 and LTS14424 Japan substudy) 169

図 41 - Forest plot of relative risk in annualized rate of severe exacerbation events during the 52-week treatment period of EFC14153 and EFC13579 studies - Efficacy populations defined by Type 2 Biomarkers 174

図 42 - Forest plot of summary of change from baseline in Pre-bronchodilator % predicted FEV_1 at Week 12 of EFC14153 and EFC13579 studies - Efficacy populations defined by Type 2 Biomarkers 176

図 43 - Subgroup analysis: Forest plot of relative risk in annualized event rate of severe exacerbation by baseline biomarker in EFC13579 study - ITT population of EFC13579 study 180

図 44 - Subgroup Analysis: Forest plot of summary of change from baseline in pre-bronchodilator % predicted FEV_1 at Week 12 by baseline biomarker in EFC13579 study - ITT population of EFC13579 study 181

図 45 - Bar plot of annualized event rate of severe exacerbation by quadrant subgroups defined by baseline blood eosinophil (</>=0.15 Giga/L) and FeNO (</>=25 ppb) - ITT population of EFC13579 study 185

図 46 - Bar plot of LS mean change from baseline in pre-bronchodilator % predicted FEV_1 at Week 12 by quadrant subgroups defined by baseline blood eosinophil (</>=0.15 Giga/L) and FeNO (</>=25 ppb) - ITT population of EFC13579 study 186

図 47 - Estimated annualized event rate of severe exacerbation during 52-week treatment period by baseline blood eosinophil (Giga/L) based on a penalized negative binomial regression spline model - ITT population - Study EFC13579 188

図 48 - LS mean change from baseline in pre-bronchodilator FEV_1 (L) at Week 12 by baseline blood eosinophil (Giga/L) based on a penalized regression spline model - ITT population - Study EFC13579 .. 189

図 49 - Estimated annualized event rate of severe exacerbation during 52-week treatment period by baseline FeNO (ppb) based on a penalized negative binomial regression spline model - ITT population - Study EFC13579 190

図 50 - LS mean change from baseline in pre-bronchodilator FEV1 (L) at Week 12 by baseline FeNO (ppb) based on a penalized regression spline model - ITT population - Study EFC13579 191

図 51 - On-treatment analysis: Mean (±SE) of FeNO (ppb) over time - Exposed population - Study EFC13579 193

図 52 - On-treatment analysis: Mean (±SE) of blood eosinophil (Giga/L) over time - Exposed population - Study EFC13579 194

図 53 - On-treatment analysis: Mean (±SE) of FeNO (ppb) over time - Safety population - Study EFC14153220

図 54 - On-treatment analysis: Mean percent change (±SE) from baseline in TARC (ng/L) over time - Safety population - Study EFC14153 221

図 55 - On-treatment analysis: Mean percent change (±SE) from baseline in TARC over time - Exposed population - Study EFC13579 222

図 56 - On-treatment analysis: Median percent change (with interquartile range) from baseline in total IgE over time - Safety population - Study EFC14153 223

図 57 - On-treatment analysis: Median percent change (with interquartile range) from baseline in total IgE over time - Exposed population - Study EFC13579 224

略号と用語の定義

ACQ-5-IA:	Asthma Control Questionnaire – Interviewer Administered-5-items
ACQ-7-IA:	Asthma Control Questionnaire – Interviewer Administered-7-items
ACQ-IA:	Asthma Control Questionnaire – Interviewer Administered
AD:	atopic dermatitis／アトピー性皮膚炎
ADA:	anti-drug antibody／抗薬物（デュピルマブ）抗体
ATS:	American Thoracic Society／米国胸部学会
CCL17:	chemokine (C-C motif) ligand 17／ケモカイン（C-C モチーフ）リガンド 17
CCR4:	C-C chemokine receptor type 4／CC ケモカイン受容体 4
CI:	confidence interval／信頼区間
COPD:	chronic obstructive pulmonary disease／慢性閉塞性肺疾患
COVID-19:	Coronavirus disease 2019／2019 年新型コロナウイルス感染症
CRSwNP:	chronic rhinosinusitis with nasal polyposis／鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎
CSR:	clinical study report／治験総括報告書
EQ-VAS:	EuroQol visual analogue scale EuroQol／グループのビジュアルアナログスケール
E-R:	exposure-response／曝露－反応
ERS:	European Respiratory Society／欧州呼吸器学会
EU:	European Union／欧州連合
FEF:	forced expiratory flow／努力呼気流量
FeNO:	fractional exhaled nitric oxide／呼気一酸化窒素
FEV_1:	forced expiratory volume 1 second／1 秒量
FVC:	forced vital capacity／努力肺活量
GINA:	Global Initiative for Asthma／国際喘息ガイドライン
HR:	hazard ratio／ハザード比
ICS:	inhaled corticosteroid／吸入ステロイド薬
IgE:	immunoglobulin E／免疫グロブリン E
IgG:	immunoglobulin G／免疫グロブリン G
IL-13:	interleukin-13／インターロイキン-13
IL-4:	interleukin-4／インターロイキン-4
IL-4Rα:	interleukin-4 receptor alpha subunit／インターロイキン-4 受容体αサブユニット
IL-5:	interleukin-5／インターロイキン-5
ITT:	intent-to-treat
IVRS:	interactive voice response system／双方向音声応答システム
IWRS:	interactive web response system／双方向ウェブ応答システム
JPGL:	Japanese Pediatric Guideline for the Treatment and Management of Asthma／小児気管支喘息治療・管理ガイドライン
LABA:	long-acting beta2-agonist／長時間作用性β2 刺激薬
LAMA:	long-acting muscarinic antagonist／長時間作用性抗コリン薬

LOAC:	loss of asthma control
LTRA:	leukotriene receptor antagonist／ロイコトリエン受容体拮抗薬
MCID:	minimal clinically important difference／臨床的に重要な最小変化量
MMRM:	mixed-effect model with repeated measures
OCS:	oral corticosteroid／経口ステロイド薬
OLE:	open-label extension／非盲検延長
PACQLQ:	Pediatric Asthma Caregiver's Quality of Life Questionnaire
PAQLQ(S)-IA:	Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire with Standardised Activities-Interviewer Administered
PD:	pharmacodynamic(s)／薬力学
PK:	pharmacokinetic(s)／薬物動態
PMM:	pattern mixture modeling
PRQLQ-IA:	Pediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire-Interviewer Administered
q2w:	every 2 weeks／隔週 1 回
q4w:	every 4 weeks／4 週毎に 1 回
QoL:	quality of life／生活の質
RSV:	respiratory syncytial virus／RS ウイルス
SAP:	statistical analysis plan／統計解析計画書
SCS:	systemic corticosteroid／全身性ステロイド薬
SD:	standard deviation／標準偏差
SE:	standard error／標準誤差
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
Th2:	type 2 helper T／2 型ヘルパーT

1　背景及び概観

1.1　緒言

1.1.1　喘息疾患

1.1.1.1　疫学及び臨床徴候

喘息は小児期によくみられる慢性疾患で、米国では小児の 8%超(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)。

小児期の喘息は、慢性疾患に関連する学校欠席の主な原因の一つであり(8)、標準学力テストの成績を含む学業成績の低下と関連している(9)(10)。さらに、小児期の喘息は保護者の欠勤日数や賃金に関係するため(11)(12)、保護者の仕事の生産性に影響を与える可能性がある。

喘息は慢性気道炎症と多くの場合は可逆性の気流制限を特徴とする複雑で多様な疾患である(13)。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(14)。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(15)。喘息増悪は喘息に関連する合併症及び症状の併発率や死亡率の上昇の主な原因であり、急性気管支収縮の発作を特徴とする。小児期は肺の成長と発達にとって重要な時期であり、コントロール不良の喘息は肺機能の成長と低下における異常を発生させ、若年期での固定性の気流閉塞又は COPD の発症につながる可能性がある(16)(17)(18)。

1.1.1.2　2 型炎症性喘息の病態生理学

喘息は様々な環境的及び内因性要因を伴う複雑な疾患であるが、小児における最も一般的な要因は 2 型炎症である(19)。

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%(19)及び成人喘息患者の過半数(20)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(21)。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)。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(23)(24)。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、好酸球及び IgE 産生形質細胞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している(25)(26)。さらに、IL-13 は誘導型一酸化窒素合成酵素の遺伝子発現を亢進させ、それによって呼吸上皮からの一酸化窒素の放出が増加することから、FeNO の上皮気道炎症の指標としての役割が支持される(13)(27)。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 現行の治療ガイドライン及び治療状況

現行の治療ガイドライン

小児における喘息管理の主な目標は、治療に伴う副作用の可能性とのバランスを取りながら、症状のコントロール、肺機能の最適化、及び喘息増悪の減少又は消失を達成することである。また、小児期の喘息の治療は、コントロール不良の状態が持続する場合に不可逆性の気流制限につながり得る慢性的な炎症の軽減を目的としている。6 歳以上 12 歳未満の小児における喘息の管理について、GINA では、基礎的な症状の頻度と程度を反映して各ステップ（ステップ 1～5）で長期管理薬を段階的に調整して使用する段階的治療法に重点を置いている。主要な長期管理薬は ICS であり、追加の長期管理薬には LABA、LTRA 又は LAMA が含まれる。短時間作用性 β2 刺激薬は、必要に応じて発作治療薬として用いる。ステップ 4 及び 5 の治療基準を満たす小児は、喘息症状を日常的に経験している。GINA 2020 のステップ 4 の基本治療には中用量 ICS と LABA の併用療法、他の治療の選択肢には高用量 ICS による単独療法又は基本治療と 2 剤目の長期管理薬の併用療法が含まれ、ステップ 5 の基本治療には高用量 ICS と LABA の併用療法が含まれる。これらの治療法でも喘息のコントロール不良が続く小児に対しては、ステップ 5 で追加の併用療法の選択肢として、SCS、中等症から重症の持続型喘息患者又は IgE 高値のアレルギー性喘息患者に対する抗 IgE 抗体薬（オマリズマブ）、血中好酸球数の増加が認められる患者に対する抗 IL-5 抗体薬（メポリズマブ及びベンラリズマブ）がある(13)。

日本では、6 歳以上 15 歳以下の喘息患者に対する薬物療法計画は、喘息の重症度に基づく 4 つの治療ステップに分類されている。治療ステップ 1 では、長期管理薬による基本治療は含まれない。喘息の基本治療として治療ステップ 2 から低用量 ICS を投与する。治療ステップ 3 は重症度が中等症持続型に該当する喘息の治療であり、6 歳以上では低用量 ICS と LABA の併用療法又は中用量 ICS による単独療法を基本治療とする。治療ステップ 4 は重症度が重症持続型に該当する喘息の治療であり、6 歳以上では中用量 ICS と LABA の併用療法又は高用量 ICS による単独療法を基本治療とする。また、LTRA 及びテオフィリン徐放製剤の併用を考慮する。基本治療でコントロール良好とならない場合、治療ステップ内の別の治療への変更又は次の治療ステップに進むことが考慮される(17)(28)。日本では、6 歳以上の喘息患者に対して抗 IgE 抗体薬（オマリズマブ）及び抗 IL-5 抗体薬（メポリズマブ及びベンラリズマブ）が承認されており、それぞれ IgE 値の上昇又は血中好酸球数の増加が認められる患者において中用量 ICS と LABA の併用療法又は高用量 ICS による基本治療と併用する追加治療として用いることができる。

高用量 ICS 及び SCS は全身性の副作用や身長抑制が知られているため、日本及び海外のガイドラインでは喘息コントロールを維持するための ICS 及び SCS は最小有効量で用いることを推奨している(13)(17)。ICS によって喘息増悪の予防ができ、肺機能を維持できるという強固なエビデンスがある一方で、小児において ICS を中用量から高用量に増量することによる臨床的ベネフィットの付加価値を支持するデータはほとんどなく(29)(30)、線形成長に悪影響を与える可能性がある(31)(32)。小児における高用量 ICS の長期使用は、成長への影響に加えて、骨代謝や副腎機能にも悪影響を与える可能性がある(29)。これらの有害な作用に加えて、SCS の短期間の使用は急性の気分変化や睡眠障害と関連している(30)。したがって、特に小児では薬剤関連の副作用が生涯にわたって影響を及ぼす可能性があることから、喘息治療は患者にとってのリスクとベネフィットのバランスを取る必要がある。

バイオマーカーによる治療方針

治療への反応の予測バイオマーカーは喘息の診断だけでなく、適切な患者に対する適切な治療法の選択にも役立つ。喘息の管理に関する GINA では、標準治療に反応を示さない重症の 2 型炎症性喘息患者に対して、血中若しくは喀痰中の好酸球数、FeNO、又はその他の臨床的特性を用いて適切な生物学的製剤による治療を選択することを推奨している(13)。FeNO は IL-13 活性化の直接的な結果として呼吸上皮から放出されるため、気道における 2 型炎症の程度を特異的に反映する。FeNO は喘息増悪の発生頻度(33)(34)(35)(36)、肺機能(37)(38)(39)及び粘膜気道炎症(40)(41)を含む疾患の重症度に関連している。FeNO は小児(42)及び成人における喘息の診断を補助することが示されており、ICS 治療に反応する可能性が高い患者を効果的に特定できる(43)(44)。FeNO 検査は簡便で、重度の気流閉塞患者(45)においても安全かつ忍容性が良好で、小児でも簡単に実施できる(46)(47)(48)。GINA によると、小児及び成人の喘息患者における 2 型炎症を特徴づける FeNO のカットオフ値は 20 ppb 以上である(13)。ATS/ERS では、FeNO の「正常」値の上限として、小児では 20 ppb（成人では 25 ppb）を推奨している(49)。また、JPGL では従来の気道過敏性検査や呼吸機能検査に加えて、喘息の病態生理及び評価のための検査として 2 型炎症バイオマーカー検査が推奨されている(17)。実施すべき 2 型炎症バイオマーカー検査には、血清中総 IgE、末梢血好酸球数及び血清中特異的 IgE が含まれる。JPGL でも FeNO が 2 型気道炎症のマーカーとして治療効果の判定及び評価に有用であることも言及されている。また、FeNO は日常診療における主要な 2 型炎症バイオマーカーとしても特定されている(50)。

1.1.3 アンメットメディカルニーズ

コントロール不良の難治の喘息を有する 6 歳以上 12 歳未満の小児患者に対しては、基本治療に上乗せする追加治療の選択肢が限られている。標的治療としていくつかの生物学的製剤が使用可能であるが、これらの薬剤の対象となる患者集団は限られているか、ランダム化比較試験で臨床効果がまだ示されていない。日本では、6 歳以上の小児喘息患者に対して抗 IgE 抗体薬及び抗 IL-5 抗体薬が承認されているが、小児集団におけるプラセボ対照の有効性及び安全性のデータは限られており、成人集団における結果の部分的な外挿に基づいている。肺機能障害を有する小児は、成人になると固定性の気流閉塞のリスクが高くなることが知られているが、抗 IgE 抗体薬及び抗 IL-5 抗体薬はいずれも小児集団において肺機能の改善、又は肺機能の改善を持続させる効果は示されていない。したがって、標準

治療を受けてもコントロール不良の難治の喘息患者に対しては、喘息増悪を減少させ、肺機能を改善する安全で効果的な治療法に対するアンメットニーズが依然として存在している。

また、近年では小児期の重度な喘息症状が成人期の喘息寛解率や呼吸機能低下に影響を及ぼし得ることが報告されており(16)(51)(52)(53)(54)、小児期の喘息コントロールの重要性が高まっている(55)(56)。良好な症状コントロールを達成し、QoL を向上させるとともに、保護者や社会の負担を軽減することが求められている。

1.1.4　デュピルマブの薬理学的分類及び作用機序

デュピルマブは、IL-4 ヘテロ二量体 1 型受容体（IL-4 リガンドのみ）及び 2 型受容体（IL-4 及び IL-13 リガンドの両方）の構成要素である IL-4Rα を標的としたヒトモノクローナル抗体である。デュピルマブが IL-4Rα に結合すると、IL-4 及び IL-13 の両方によって開始される下流シグナル伝達が阻害される。

デュピルマブは、米国／EU では 6 歳以上の中等症から重症の喘息患者に対する追加維持療法として、日本では 12 歳以上の気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る）に対する治療薬として承認されている。

デュピルマブは、Module 2.5 [1.3 項]に記載したとおり、2 型免疫応答を選択的に阻害する。日本では、成人及び思春期の喘息患者における適応と同様に、中用量／高用量 ICS 及び 2 剤目の長期管理薬による併用療法又は高用量 ICS による単独療法を受けてもコントロール不良の持続型喘息を有する 6 歳以上 12 歳未満の小児患者に対する追加治療として治療選択肢になり得る。デュピルマブは高用量 ICS でコントロール不良の患者だけでなく、高用量 ICS に増量する前の患者にも投与できるため、高用量 ICS により副作用が生じるリスクを抑えることができる。デュピルマブは、中用量／高用量 ICS 及び 2 剤目の長期管理薬による併用療法又は高用量 ICS による単独療法を受けてもコントロール不良の喘息を有する 6 歳以上 12 歳未満の小児患者に対する新たな追加治療の選択肢を提供し、重要なアンメットメディカルニーズを満たすことが期待される。

上記に加え、デュピルマブは複数の適応症で承認されている（Module 2.5 [1.1 項]）。

1.1.5　小児気管支喘息に対する臨床開発の経緯

小児喘息に対する臨床開発プログラムは、6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者の治療において、中用量／高用量 ICS 及び 2 剤目の長期管理薬による併用療法又は高用量 ICS による単独療法への追加治療として、デュピルマブが有効な治療法であることを示すために設計された。本臨床開発プログラムのもう一つの目的は、6 歳以上の中等症から重症の喘息患者において、血中好酸球数又は FeNO が、2 型炎症を特定し、デュピルマブに反応性を示す患者を選択するために適切なバイオマーカーであることを示すことであった。

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としたデュピルマブの臨床開発プログラムは、2 つの臨床試験で構成された。EFC14153（VOYAGE）試験は、デュピルマブの有効性及び安全性を評価する 52 週間の二重盲検、プラセボ対照試験であった。本治験のランダム化治療期間

を完了した適格な被験者には、52 週間の OLE 試験である LTS14424（EXCURSION）試験 main study に参加する機会が与えられた。

EFC14153 試験及び LTS14424 試験 main study は、北米（米国、メキシコ、カナダ）、東欧、西欧及び中南米を含む世界 17 か国で実施された。

デュピルマブは、特に 2 型炎症を標的とする全身治療薬として、既存治療と比較して中等症から重症の喘息のコントロールを改善させる可能性がある。成人及び思春期の喘息患者を対象とした EFC13579 試験では、ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上と定義した 2 型炎症のエビデンスを有する患者において、多重性を調整した解析で臨床的に意味のある喘息増悪リスクの低下及び肺機能の改善が示された。また、気道における 2 型炎症バイオマーカーとして FeNO の上昇との関連性が知られていることから、ベースラインの FeNO が 25 ppb 以上の成人及び思春期の患者を対象とした事前に規定した解析でも有効性が確認された。デュピルマブの小児喘息に対する臨床開発プログラムは、これらの結果に基づき、血中好酸球数又は FeNO で特定した 2 型炎症性喘息フェノタイプを有するコントロール不良の中等症から重症の喘息を有する 6 歳以上 12 歳未満の小児患者集団において、デュピルマブが重度喘息増悪のコントロール及び肺機能の改善に有効であることを確認する目的で設計した。

EFC14153 試験では、事前に定義した 2 つの主要有効性解析対象集団として、ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上又はベースラインの FeNO が 20 ppb 以上の集団（2 型炎症性喘息フェノタイプ集団）及びベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団を評価した。2 型炎症性喘息フェノタイプ集団は、成人及び思春期の第 3 相臨床開発プログラムにおいて観察された有効性に基づき、またデュピルマブの作用機序を反映することから選択された。バイオマーカーの閾値は、GINA 及び ATS/ERS ガイドラインに基づき小児集団における 2 型炎症を特定するために設定した(13)(49)。ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団は、成人及び思春期の患者で事前に定義した部分集団であり、多重性を調整した検定手法で最大の有効性が示された集団であった。デュピルマブに反応性を示す患者を特定するための 2 型炎症バイオマーカーの使用を支持するために、事前に規定した多重性を調整した解析で、ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上の集団と、それとは別にベースラインの FeNO が 20 ppb 以上の集団を含む個々の 2 型炎症バイオマーカーで特定した各集団でも有効性を評価した。有効性は ITT 集団でも評価した。

LTS14424 試験 main study は、過去に EFC14153 試験に参加した全ての被験者においてデュピルマブの長期安全性及び忍容性を確認するために設計した。

日本は、EFC14153 試験には参加しなかったが、LTS14424 試験に 6 歳以上 12 歳未満の日本人小児喘息患者を対象とした Japan substudy を追加し、EFC14153 試験及び LTS14424 試験 main study の患者集団と記述的に比較することにより、これらの試験で認められた有効性及び安全性との類似性を確認した。本申請を支持する LTS14424 試験 Japan substudy の CSR は、全ての被験者が Week 24 の来院を完了した 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び全ての被験者が Week 52 の来院を完了した 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日をデータカットオフ日とし、主要有効性評価項目（Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量）の最終解析結果が含まれている。

全体として、EFC14153試験のデータ、LTS14424 main studyの長期データ、LTS14424試験Japan substudyの有効性及び安全性データ、並びにEFC13579試験の補助的なバイオマーカー解析により、OCS非依存性の喘息患者において、血中好酸球数又はFeNOが2型炎症性喘息を特定し、デュピルマブに反応性を示す患者を選択するための指標としての役割を果たすことが確認された。

1.2 試験の方法

本Moduleに示した6歳以上12歳未満の小児喘息患者を対象とした試験の主なデザインの要約を表1に示す。デュピルマブの6歳以上12歳未満の小児喘息に対する臨床開発プログラムに含まれる全ての臨床試験をModule [5.2]に表で示し、詳細を各試験のCSRに記載した。

表1 - 臨床的有効性の概要で評価した小児喘息患者を対象とした第3相試験及び試験の状況

試験番号／試験の状況	試験の目的	治験薬投与期間／後観察期間	被験者数
第3相試験			
EFC14153 (VOYAGE) 完了 (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のプラセボとの比較（主要有効性評価項目：52週間のランダム化治験薬投与期間中の重度喘息増悪の年間発生率、重要な副次評価項目：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）	52週間／12週間 [c]	ランダム化／治験薬投与：408名／405名（デュピルマブ：270名 [b]、プラセボ：135名 [b]）
LTS14424 (EXCURSION) main study 非盲検 完了 (Module 5.3.5.2 [LTS14424 main study])	先行するデュピルマブの喘息試験（EFC14153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（主要有効性評価項目：TEAEが認められた被験者数及びその割合と定義したTEAEの発現）	52週間／12週間	治験に組み入れられ、治験薬を投与された被験者：365名
LTS14424 (EXCURSION) Japan substudy[a] 非盲検 進行中 (Module 5.3.5.2 [LTS14424 Japan substudy], [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（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、重要な副次評価項目：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）	52週間／12週間	治験に組み入れられ、治験薬を投与された被験者：13名

FEV$_1$：1 秒量、TEAE：治験薬投与下で発現した有害事象

a データカットオフ日（LTS14424 試験 Japan substudy：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［最後の被験者の Week 24 来院日］及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［最後の被験者の Week 52 来院日］）までの全データを含む

b 実際に受けた治療に基づく

c 長期継続投与試験（LTS14424 試験 main study）に移行した被験者は、治験薬投与終了後の後観察期間には参加しなかった。

1.2.1 試験の目的

1.2.1.1 EFC14153 試験

EFC14153 試験の主要目的は、コントロール不良の中等症から重症の喘息を有する 6 歳以上 12 歳未満の小児患者を対象に、デュピルマブの有効性をプラセボと比較評価することであった。

1.2.1.2 LTS14424 試験 main study

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

1.2.1.3 LTS14424 試験 Japan substudy

LTS14424 試験 Japan substudy 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。

1.2.2 試験のデザイン

1.2.2.1 EFC14153 試験

EFC14153 試験は、GINA 2015 (57)に基づき、医師によりスクリーニング前に 12 か月以上にわたるコントロール不良の持続型喘息と診断された 6 歳以上 12 歳未満の小児を対象とした、52 週間のランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であった。本治験の患者は、少なくとも 3 か月間にわたり、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 による単独療法を含む標準治療を受けても、スクリーニング期間中に ACQ-5-IA スコアが 1.5 以上又はその他の臨床的特徴で特定したコントロール不良の喘息を有していた（Module 5.3.5.1 EFC14153 [Section 8.3.1]、[Section 8.3.2]）。ベースラインのバイオマーカー値に関わらず被験者の組入れは可能であったが、ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 未満の被験者の組入れには上限を設けた。被験者は、ベースラインの体重に基づく用法・用量のデュピルマブ又は対応するプラセボのいずれかにランダム化され（体重が 30 kg 以下の小児にはデュピルマブ 100 mg q2w、体重が 30 kg 超の小児にはデュピルマブ 200 mg q2w）、全ての被験者が基本治療として中用量／高用量 ICS 及び 2 剤目の長期管理薬（LABA、LTRA、LAMA 又はメチルキサンチン）による併用療法、又は高用量 ICS による単独療法を受けた。

本治験は、スクリーニング期間（4±1 週間）、ランダム化治験薬投与期間（最長 52 週間）及び治験薬投与後の後観察期間（12 週間）の 3 つの期間で構成され、被験者ごとの治験参加期間は合計で最長 69 週間であった。EFC14153 試験の投与終了来院時に LTS14424 試験 main study に移行した被験者では、EFC14153 試験の治験薬投与後の後観察期間は設定されなかった。

1.2.2.1.1 ランダム化及び盲検化

EFC14153 試験では、IVRS 又は IWRS を用いて、被験者を体重に基づく用法・用量のデュピルマブ又はプラセボにランダム化した。被験者は 2 : 1 の比でランダム化され、デュピルマブ（ランダム化時の体重が 30 kg 以下の小児には 100 mg q2w、ランダム化時の体重が 30 kg 超の小児にはデュピルマブ 200 mg q2w）又は対応するプラセボ（デュピルマブ 100 mg 製剤に対応する 0.67 mL の q2w、又はデュピルマブ 200 mg 製剤に対応する 1.14 mL の q2w）のいずれかを投与された。ランダム化は、スクリーニング時の ICS の用量（中用量、高用量）、ベースラインの血中好酸球数（0.3 Giga/L 未満、0.3 Giga/L 以上）及び地域で層別化した。

1.2.2.1.2 対照群及び追加治療

EFC14153 試験はプラセボ対照試験であり、有効性及び安全性を比較するために標準治療である基本治療薬を投与する対照群を設定した。

スクリーニング前及びスクリーニング期間中、被験者は一定の中用量／高用量 ICS 及び 2 剤目の長期管理薬（LABA、LAMA、LTRA 又はメチルキサンチン）による併用療法、又は一定の高用量 ICS による単独療法のいずれかを受けている必要があった。喘息増悪が認められた被験者は、治験担当医師の判断により、基本治療薬の ICS の用量を最大 4 倍まで増量し、最大 10 日間使用することが可能であった。2 回以上の重度喘息増悪が認められた被験者は、基本治療薬の ICS を増量し、その用量を継続的に使用することが可能であった。

治験期間中、抗ヒスタミン薬、皮膚用、眼科用又は鼻腔内用の副腎皮質ステロイド薬の使用は許可されていた。

1.2.2.2 LTS14424 試験 main study

LTS14424 試験 main study は、先行するデュピルマブの喘息試験（EFC14153 試験）に参加し、EFC14153 参加時に 6 歳以上 12 歳未満であった小児喘息患者を対象に、デュピルマブの長期安全性、忍容性、長期有効性、PK 及び免疫原性を評価するために設計された単群、1 年間投与試験である。本治験は、組入れ日、治験薬投与期間（52 週間）及び治験薬投与後の後観察期間（12 週間）の 3 つの期間で構成され、被験者ごとの治験参加期間は合計で最長 64 週間であった。

LTS14424 試験 main study では、被験者は、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 による単独療法に加え、体重に基づく用法・用量のデュピルマブ（体重が 30 kg 以下の小児には 100 mg q2w［治験実施計画書改訂第 3 版承認以降は 300 mg q4w］、又は体重が 30 kg 超の小児には 200 mg q2w）の投与を受けた（Module 5.3.5.2 LTS14424 main study [Section 3.1]）。治験

実施計画書改訂第3版（作成日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）では、体重が30 kg以下の被験者に対しては、治験薬投与期間の終了までの期間が8週間を超える場合、100 mg q2wの代わりに300 mg q4wが導入された。この用法・用量は、中等症から重症の喘息を有する小児への投与頻度を減らし、投与の負担を軽減するための代替案として導入された。治験実施計画書改訂第3版は、体重が15 kg以上30 kg未満の被験者において100 mg q2w及び300 mg q4wの両方を評価した6歳以上12歳未満の小児AD患者を対象とした試験（R668-AD-1652）の結果に基づいた。R668-AD-1652試験では、いずれの用法・用量でも、許容可能な忍容性及び安全性プロファイルとともに、臨床的有効性が示された。デュピルマブのPKは、デュピルマブの適応疾患（AD、喘息及びCRSwNP）間で類似していることから、体重が30 kg以下の小児喘息患者に対して300 mg q4wも安全かつ有効であると考えられた。

1.2.2.2.1 対照群及び追加治療

LTS14424試験main studyへの組入れ時に、被験者は先行試験の投与終了来院時に使用した基本治療（ICSの単独療法又はICS及び2剤目の長期管理薬による併用療法）を受けている必要があった。

喘息増悪が認められた被験者では、ICSの用量調整が可能であった。喘息増悪後、被験者は必要に応じてSCSの投与、ICSを元の用量に戻すこと、又は変更したICSの用量を維持することが可能であった。

1.2.2.3 LTS14424試験 Japan substudy

LTS14424試験Japan substudyは、コントロール不良の持続型喘息を有する日本人小児患者を対象に52週間のデュピルマブの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。デュピルマブの用法・用量は、体重が30 kg超の被験者には200 mg q2w、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であった。本治験の予定被験者数は16名であり、本治験はスクリーニング期間（4±1週間）、治験薬投与期間（52週間）及び治験薬投与後の後観察期間（12週間）の3つの期間で構成され、被験者ごとの治験参加期間は合計で約68週間であった。

1.2.2.3.1 体重15 kg以上30 kg以下の被験者のランダム化

体重15 kg以上30 kg以下の被験者は、デュピルマブ100 mg q2w又は300 mg q4wに1：1の比でランダム化され、それぞれの投与を受けた。ランダム化時に決定した用法・用量は維持され、治験薬投与期間中に体重の増減に応じた調整はしなかった。

1.2.2.3.2 対照群及び追加治療

LTS14424試験Japan substudyは、標準治療である基本治療（ICSの単独療法又はICS及び2剤目の長期管理薬による併用療法）にデュピルマブを追加投与する非盲検試験である。

スクリーニング前及びスクリーニング期間中、被験者は一定の中用量／高用量ICS及び2剤目の長期管理薬（LABA、LAMA、LTRA又はメチルキサンチン）による併用療法、又は一定の高用量ICSによる単独療法のいずれかを受けている必要があった。喘息増悪が認められた被験者は、治験担当医

師の判断により、基本治療薬の ICS の用量を最大 4 倍まで増量し、最長 10 日間使用することが可能であった。2 回以上の重度喘息増悪が認められた被験者は、基本治療薬の ICS を増量し、その用量を継続的に使用することが可能であった。

治験期間中、抗ヒスタミン薬、皮膚用、眼科用又は鼻腔内用の副腎皮質ステロイド薬の使用は許可されていた。

1.2.3 有効性評価及びパラメータ

1.2.3.1 主要有効性評価項目、重要な副次有効性評価項目及び評価期間の定義

1.2.3.1.1 EFC14153 試験

主要有効性評価項目は、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であった。

重度喘息増悪は、以下を必要とする喘息の増悪と定義した。

- SCS を 3 日間以上使用した場合、又は、
- SCS を必要とする喘息による入院又は救急外来受診

2 つの重度喘息増悪の開始日の間隔が 28 日以上開いている場合、これらは異なる喘息増悪エピソードと考えた。

52 週間の治験薬投与期間中の重度喘息増悪の年間発生率は、人年当たりの 52 週間の投与期間中に発生した重度喘息増悪の発生回数と定義した。

重要な副次有効性評価項目は、Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量とした。

1.2.3.1.2 LTS14424 試験 main study

本治験の主要目的は、6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者を対象にデュピルマブの長期安全性を評価することであった。長期有効性も副次目的の一つとして評価し、52 週間の治験薬投与期間中に認められた重度喘息増悪の無調整年間発生率及び 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評価に含めた。

1.2.3.1.3 LTS14424 試験 Japan substudy

本治験の主要有効性評価項目は、Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量であった。

本治験の副次有効性評価項目は以下のとおりであった。

- 治験薬投与期間中の重度喘息増悪の年間発生率
- Week 2、4、8、24、52 及び 64 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量

- Week 2、4、8、12、24、52 及び 64 におけるその他の肺機能パラメータ（FEV_1 の測定値、FVC、$FEF_{25-75\%}$）のベースラインからの変化量
- Week 2、4、8、12、24、36、52 及び 64 における ACQ-IA スコアのベースラインからの変化量

1.2.4 データ解析の考察

統計手法の簡潔な説明を以下に示す。解析及び症例数の決定に関する詳細な説明は各試験の SAP に示した（Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.1.9 [Statistical analysis plan]、Module 5.3.5.2 LTS14424 main study Appendix 16.1.9 [Statistical analysis plan]、Module 5.3.5.2 LTS14424 Japan substudy Appendix 16.1.9 [Statistical analysis plan]）。

EFC14153 試験では、米国及び米国参照国と EU 及び EU 参照国のそれぞれにおいて成人及び思春期の喘息患者に対して承認されているデュピルマブの適応に基づき、2 つの階層的検定手順を用いた。米国及び米国参照国では、成人及び思春期の喘息患者に対して承認された適応に、好酸球性フェノタイプを有する患者が含まれているため、階層的検定手順はベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団から開始した。一方、EU 及び EU 参照国では、成人及び思春期の喘息患者に対して承認された適応に、ベースラインの血中好酸球数又は FeNO のいずれかの上昇で特定した 2 型炎症を有する患者が含まれているため、階層的検定手順は 2 型炎症性喘息フェノタイプ集団（ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上又はベースラインの FeNO が 20 ppb 以上）から開始した。

LTS14424 試験 main study は、第 3 相 EFC14153 試験に組み入れられた 6 歳以上 12 歳未満の小児患者を対象とした完了した OLE 試験であった。全ての有効性評価項目は観察されたデータのみを用いて記述統計で示された。

LTS14424 試験 Japan substudy は、日本人小児患者を対象に、デュピルマブの 52 週間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。重要な有効性データ（24 週間、主要有効性評価項目及び一部の副次有効性評価項目を含む）は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の Week 24 来院日）、長期有効性及び安全性のデータ（52 週間）は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の投与終了［Week 52］来院日）をデータカットオフ日として評価を行った。

1.2.4.1 解析対象集団

1.2.4.1.1 EFC14153 試験

2 つの主要有効性解析対象集団（治験実施計画書改訂第 3 版に基づく）は以下のとおりである。

- 2 型炎症性喘息フェノタイプ集団：ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上又はベースラインの FeNO が 20 ppb 以上のランダム化された被験者と定義
- ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団：ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上のランダム化された被験者と定義

その他の有効性解析対象集団は以下のとおりである。

- ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上の集団：ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上のランダム化された被験者と定義
- ベースラインの FeNO が 20 ppb 以上の集団:ベースラインの FeNO が 20 ppb 以上のランダム化された被験者と定義
- ITT 集団：ランダム化された全ての被験者と定義

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

1.2.4.1.2 LTS14424 試験 main study

主要解析対象集団は安全性解析対象集団であり、LTS14424 試験 main study の治験期間中に、投与量に関わらず、デュピルマブを少なくとも 1 回又は一部でも投与された全ての被験者と定義した。治験薬を投与したか否か不明な組入れ患者は安全性解析対象集団に含めた。

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

1. 最大の解析対象集団：本治験で得られた全てのデータ及び検討した全ての用法・用量（ベースラインの体重が 15 kg 超 30 kg 以下の小児喘息患者ではデュピルマブ 100 mg q2w 又は 300 mg q4w、ベースラインの体重が 30 kg 超の小児ではデュピルマブ 200 mg q2w）を含めた。
2. Modified 解析対象集団:最大の解析対象集団から、本治験の開始時よりデュピルマブ 300 mg q4w を投与された被験者を除外した集団で、治験期間中にデュピルマブ投与を 100 mg q2w から 300 mg q4w に切り替えた被験者については、300 mg q4w の初回投与日までのデータを含め、それ以降のデータを打切りとした。

1.2.4.1.3 LTS14424 試験 Japan substudy

有効性評価項目の主要解析対象集団は、組み入れられた全ての被験者から成る ITT 集団であった。

被験者は組入れ時の用法・用量に従い解析された。全ての解析は各用法・用量及び全体で実施することとした。体重 30 kg 超の被験者の用法・用量は 200 mg q2w である。体重 15 kg 以上 30 kg 以下の被験者は、100 mg q2w 又は 300 mg q4w のいずれかの用法・用量に 1：1 の比でランダム化された。ランダム化時の用法・用量は維持され、治験薬投与期間中に体重の増減に応じた調整はしなかった。

1.2.4.2 主要評価項目の解析

1.2.4.2.1 EFC14153 試験

EFC14153 試験では、重度喘息増悪の年間発生率は負の二項回帰モデルを用いて解析した。重度喘息増悪の年間発生率の解析は、2 つの主要解析対象集団（2 型炎症性喘息フェノタイプ集団［ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上又はベースラインの FeNO が 20 ppb 以上の集団］、ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団）で実施した。主要有効性評価項目は、2 型炎症バイオマーカーで特定した追加の集団（ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上の集団及びベースラインの FeNO が 20 ppb 以上の集団）及び ITT 集団において、多重性を調整した手法で評価した。

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

主要統計モデル及び共変量の調整、治験薬遵守状況においてプラセボと比較したデュピルマブの臨床的有効性の estimand、欠測値の取扱い並びに部分集団解析の詳細については、Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.1.9 [Section 2.4.4.1]に示す。

1.2.4.2.2 LTS14424 試験 main study

LTS14424 試験 main study の主要目的は、先行するデュピルマブの喘息試験（EFC14153 試験）に参加した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である。長期安全性プロファイルは Module [2.7.4]に示す。

1.2.4.2.3 LTS14424 試験 Japan substudy

主要有効性評価項目は、Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量とした。主要有効性評価項目は、ITT 集団で解析した。中間事象の取扱いは、以下のとおりとした。

- Week 12 前の治験薬投与中止の中間事象は、治療方針ストラテジーに従って処理した。この中間事象以降に収集されたデータは含めることとした。

1.2.4.3 感度分析（主要評価項目）

1.2.4.3.1 EFC14153 試験

EFC14153 試験の主要解析では、欠測値に対する主要解析の結論の頑健性を評価するために、on-treatment 解析、PMM、control-based PMM 及び tipping point 解析などの異なる手法を用いた欠測値に対する感度分析を実施した。

1.2.4.4 副次評価項目の解析

1.2.4.4.1 EFC14153 試験

重要な副次有効性評価項目

EFC14153 試験の重要な副次有効性評価項目は、Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量であり、MMRM を用いて解析した。気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量の解析は、2 型炎症性喘息フェノタイプ集団（ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上又はベースラインの FeNO が 20 ppb 以上の集団）及びベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団で実施した。重要な副次有効性評価項目は、2 型炎症バイオマーカーで特定した追加の集団（ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上の集団及びベースラインの FeNO が 20 ppb 以上の集団）及び ITT 集団において多重性を調整した手法で評価した。

モデルの共変量には、投与群、ベースラインの体重（30 kg 以下、30 kg 超）、地域、民族、ベースラインの血中好酸球数（0.3 Giga/L 未満、0.3 Giga/L 以上）、ベースラインの FeNO（20 ppb 未満、20 ppb 以上）、ベースラインの ICS 用量（中用量、高用量）、来院時点、投与群と来院時点の交互作用、ベースラインの FEV_1 の予測値に対する割合、ベースラインと来院時点の交互作用を含めた。

その他の副次有効性評価項目

ACQ-7-IA のベースラインから Week 24 までの変化量は、ベースラインから Week 24 までの変化量を応答変数として含めた MMRM を用いて解析した。

FeNO のベースラインから Week 12 までの変化量は、ベースラインから Week 12 までの変化量を応答変数として含めた MMRM を用いて解析した。

副次有効性評価項目の ACQ-7-IA 及び FeNO の解析は、2 型炎症性喘息フェノタイプ集団、ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団、2 型炎症バイオマーカーで特定した追加の集団（ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上の集団及びベースラインの FeNO が 20 ppb 以上の集団）及び ITT 集団において実施した。

LOAC の年間発生率は、2 型炎症性喘息フェノタイプ集団及びベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団において負の二項回帰モデルを用いて解析した。

PAQLQ(S)-IA スコア、追加の肺機能及びその他の副次評価項目（連続量）を含む追加の副次評価項目は、ベースラインからの変化量を応答変数として含めた MMRM を用いて解析した。

1.2.4.4.2 LTS14424 試験 main study

LTS14424 試験 main study では、有効性評価項目（重度喘息増悪の年間発生率及び 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）を副次評価項目に含めた。有効性解析は、曝露集団の各解析対象集団に対して実施した。

重度喘息増悪及びスパイロメトリーによる有効性変数は記述統計を用いて評価した。

先行試験（EFC14153 試験）における最初のベースライン値を有効性解析のベースライン値とした。

1.2.4.4.3 LTS14424 試験 Japan substudy

LTS14424 試験 Japan substudy の副次有効性評価項目は、重度喘息増悪の年間発生率とした。治験期間中の重度喘息増悪は、以下を必要とする喘息増悪と定義した。

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

重度喘息増悪の年間発生率は、組入れ日から Week 52 の来院日又は最終連絡日（いずれか早い日）までの期間における人年当たりの重症喘息増悪の合計発生回数と定義した。治験薬投与中止の中間事象は、治療方針ストラテジーに従って処理した。この中間事象以降に収集されたデータは含めることとした。Week 52 より前の治験中止の中間事象については、治験中止までに認められた全ての事象を含めることとし、観察期間は組入れ日から治験中止日までと定義した。治験中止以降に発生する可能性がある観察されていない事象についての補完は実施しなかった。

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

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

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

1.2.4.5 多重性の調整

1.2.4.5.1 EFC14153 試験

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

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

表 2 - 階層的検定手順－EU 及び EU 参照国並びに米国及び米国参照国－EFC14153 試験

Endpoints	Population	Test order EU	Test order US
Annualized rate of severe exacerbation events during the 52-week placebo-controlled treatment period	Type 2 inflammatory asthma phenotype (Baseline blood eosinophils ≥0.15 Giga/L or Baseline FeNO ≥20 ppb)	1st	3rd
Annualized rate of severe exacerbation events during the 52-week placebo-controlled treatment period	Patients with baseline blood eosinophils ≥0.15 Giga/L	2nd	2nd
Annualized rate of severe exacerbation events during the 52-week placebo-controlled treatment period	Patients with baseline blood eosinophils ≥0.3 Giga/L	3rd	1st
Change from baseline in pre-bronchodilator % predicted FEV_1 at Week 12.	Type 2 inflammatory asthma phenotype (Baseline blood eosinophils ≥0.15 Giga/L or Baseline FeNO ≥20 ppb)	4th	6th
Change from baseline in pre-bronchodilator % predicted FEV_1 at Week 12.	Patients with baseline blood eosinophils ≥0.15 Giga/L	5th	5th
Change from baseline in pre-bronchodilator % predicted FEV_1 at Week 12.	Patients with baseline blood eosinophils ≥0.3 Giga/L	6th	4th
Change in ACQ-7-IA at Week 24	Type 2 inflammatory asthma phenotype (Baseline blood eosinophils ≥0.15 Giga/L or Baseline FeNO ≥20 ppb)	7th	9th
Change in ACQ-7-IA at Week 24	Patients with baseline blood eosinophils ≥0.15 Giga/L	8th	8th
Change in ACQ-7-IA at Week 24	Patients with baseline blood eosinophils ≥0.3 Giga/L	9th	7th
Annualized rate of severe exacerbation events during the 52-week placebo-controlled treatment period	Baseline FeNO ≥20 ppb	10th	10th
Change from baseline in pre-bronchodilator % predicted FEV_1 at Week 12	Baseline FeNO ≥20 ppb	11th	11th
Change in ACQ-7-IA at Week 24	Baseline FeNO ≥20 ppb	12th	12th

Endpoints	Population	Test order EU	Test order US
Annualized rate of severe exacerbation events during the 52-week placebo-controlled treatment period	Full ITT	13th	13th
Change from baseline in pre-bronchodilator % predicted FEV_1 at Week 12.	Full ITT	14th	14th
Annualized rate of severe exacerbation events during the 52-week placebo-controlled treatment period	Type 2 inflammatory asthma phenotype (Baseline blood eosinophils ≥0.15 Giga/L or Baseline FeNO ≥20 ppb) with High ICS at baseline	15th	17th
Annualized rate of severe exacerbation events during the 52-week placebo-controlled treatment period	Patients with baseline blood eosinophils ≥0.15 Giga/L and High ICS at baseline	16th	16th
Annualized rate of severe exacerbation events during the 52-week placebo-controlled treatment period	Patients with baseline blood eosinophils ≥0.3 Giga/L and High ICS at baseline	17th	15th
Annualized rate of severe exacerbation events during the 52-week placebo-controlled treatment period	Baseline FeNO ≥20 ppb and High ICS at baseline	18th	18th
Annualized rate of severe exacerbation events during the 52-week placebo-controlled treatment period	Full ITT and High ICS at baseline	19th	19th
Change from baseline in FeNO at Week 12	Type 2 inflammatory asthma phenotype (Baseline blood eosinophils ≥0.15 Giga/L or Baseline FeNO ≥20 ppb)	20th	22nd
Change from baseline in FeNO at Week 12	Patients with baseline blood eosinophils ≥0.15 Giga/L	21st	21st
Change from baseline in FeNO at Week 12	Patients with baseline blood eosinophils ≥0.3 Giga/L	22nd	20th
Change from baseline in FeNO at Week 12	Baseline FeNO ≥20 ppb	23rd	23rd
Change from baseline in FeNO at Week 12	Full ITT	24th	24th

2　個々の試験結果の要約

2.1　EFC14153 試験

EFC14153 試験は、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第 3 相、52 週間、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であった（Module 5.3.5.1 [EFC14153]）。

本項では、2 つの主要有効性解析対象集団（2 型炎症性喘息フェノタイプ集団及びベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団）について記載する。2 型炎症バイオマーカーで特定した追加の集団（ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上の集団及びベースラインの FeNO が 20 ppb 以上の集団）は、2 型炎症性喘息フェノタイプ集団の部分集団である。これらの集団の人口統計学的特性、疾患特性及び有効性の結果は、2 型炎症性喘息フェノタイプ集団とおおむね一致している。これらの集団及び ITT 集団での結果は CSR（Module 5.3.5.1 EFC14153 [Section 9]、[Section 10]）に示し、選択した一部の結果については以下に示す。

2.1.1　試験対象集団

2.1.1.1　被験者の内訳

2 つの主要有効性解析対象集団及び ITT 集団の内訳を Module 5.3.5.1 EFC14153 [Table 14]に示す。

合計 408 名の被験者が各投与群（デュピルマブ群 : 273 名、プラセボ群 : 135 名）にランダム化され、ITT 集団に含まれた。デュピルマブ群の 3 名はランダム化されたが、治験薬の投与を受けなかった。治験薬投与を中止した被験者の割合は、デュピルマブ群でプラセボ群と比較して高かった（デュピルマブ群：22 名［8.1%］、プラセボ群：5 名［3.7%］）（表 3）。

2 型炎症性喘息フェノタイプ集団は 350 名（デュピルマブ群 : 236 名、プラセボ群 : 114 名）で、ITT 集団の 85.8%を占めた。デュピルマブ群の 3 名は治験薬の投与を受けなかった。合計 324 名（92.6%）が予定された 52 週間の治験薬投与を完了し、23 名（6.6%）は治験薬投与を中止した（表 3）。

ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団は 259 名（デュピルマブ群 : 175 名、プラセボ群：84 名）で、ITT 集団の 63.5%、2 型炎症性喘息フェノタイプ集団の 74.0%を占めた。デュピルマブ群の 3 名は治験薬の投与を受けなかった。合計 239 名（92.3%）が予定された 52 週間の治験薬投与を完了し、17 名（6.6%）は治験薬投与を中止した（表 3）。

ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上の集団は 331 名で、2 型炎症性喘息フェノタイプ集団の 94.6%を占めた。ベースラインの FeNO が 20 ppb 以上の集団は 203 名で、2 型炎症性喘息フェノタイプ集団の 58.0%を占め、被験者の内訳は ITT 集団と類似していた（Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.1 [16.2.1.1.4]）。

なお、ITT 集団でベースラインの FeNO が欠測であった 12 名（2 型炎症性喘息フェノタイプ集団では 10 名）（Module 5.3.5.1 EFC14153 [Section 9.5.3]）は、モデルに基づく全ての有効性解析（モデルの共変量としてベースラインの FeNO を使用）による有効性の推定に含めていない。

ベースラインの 2 型炎症バイオマーカーで特定した 4 つの集団全てにおいて、治験薬投与を中止した被験者の割合は同程度であった。

EFC14153 試験で 52 週間の投与期間を終了した 365 名（93.1%）が、OLE 試験の LTS14424 試験 main study に移行し、試験を継続した。LTS14424 試験 main study に移行しなかった被験者のうち、23 名（デュピルマブ群：19 名［7.0%］、プラセボ群：4 名［3.0%］）が後観察期間を完了し、17 名（デュピルマブ群：12 名［4.4%］、プラセボ群：5 名［3.7%］）が後観察期間を中止した。

試験期間は、2 型炎症性喘息フェノタイプ集団、ベースライン血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団及び ITT 集団の各投与群間で同程度であった。

表 3 - Patients disposition - Type 2 inflammatory asthma phenotype population, Baseline blood eosinophils >=0.3 Giga/L population, and ITT Population - Study EFC14153

	Type 2 inflammatory asthma phenotype population		Baseline blood eosinophils ≥0.3 Giga/L population		ITT population	
	Placebo (N=114)	Dupilumab (N=236)	Placebo (N=84)	Dupilumab (N=175)	Placebo (N=135)	Dupilumab (N=273)
Randomized and not treated	0	3 (1.3%)	0	3 (1.7%)	0	3 (1.1%)
Not treated per patient's request	0	1 (0.4%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)
Reason for not treated						
Adverse event	0	0	0	0	0	0
Lack of efficacy	0	0	0	0	0	0
Poor compliance to protocol	0	0	0	0	0	0
Other reason	0	3 (1.3%)	0	3 (1.7%)	0	3 (1.1%)
Randomized and treated	114 (100%)	233 (98.7%)	84 (100%)	172 (98.3%)	135 (100%)	270 (98.9%)
Completed study treatment during the randomized treatment period	110 (96.5%)	214 (90.7%)	81 (96.4%)	158 (90.3%)	130 (96.3%)	248 (90.8%)
Discontinued study treatment during the randomized treatment period	4 (3.5%)	19 (8.1%)	3 (3.6%)	14 (8.0%)	5 (3.7%)	22 (8.1%)
Study treatment discontinuation per patient's request	2 (1.8%)	5 (2.1%)	2 (2.4%)	5 (2.9%)	2 (1.5%)	5 (1.8%)
Reason for treatment discontinuation						
Adverse event	2 (1.8%)	5 (2.1%)	1 (1.2%)	2 (1.1%)	2 (1.5%)	5 (1.8%)
Lack of efficacy	0	0	0	0	0	0
Poor compliance to protocol	0	2 (0.8%)	0	2 (1.1%)	0	2 (0.7%)
Other reason	2 (1.8%)	12 (5.1%)	2 (2.4%)	10 (5.7%)	3 (2.2%)	15 (5.5%)
Due to COVID-19	0	0	0	0	0	0

	Type 2 inflammatory asthma phenotype population		Baseline blood eosinophils ≥0.3 Giga/L population		ITT population	
	Placebo (N=114)	Dupilumab (N=236)	Placebo (N=84)	Dupilumab (N=175)	Placebo (N=135)	Dupilumab (N=273)
Completed the randomized treatment period (regardless if on treatment or not)	111 (97.4%)	224 (94.9%)	81 (96.4%)	165 (94.3%)	132 (97.8%)	260 (95.2%)
Discontinued from the study prior to Week 52	3 (2.6%)	12 (5.1%)	3 (3.6%)	10 (5.7%)	3 (2.2%)	13 (4.8%)
Study discontinuation prior to Week 52 per patient's request	2 (1.8%)	6 (2.5%)	2 (2.4%)	5 (2.9%)	2 (1.5%)	6 (2.2%)
Reason for study discontinuation prior to Week 52						
Adverse event	0	2 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	2 (0.7%)
Lack of efficacy	0	0	0	0	0	0
Poor compliance to protocol	0	1 (0.4%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)
Other reason	3 (2.6%)	9 (3.8%)	3 (3.6%)	8 (4.6%)	3 (2.2%)	10 (3.7%)
Due to COVID-19	0	0	0	0	0	0
Continued into LTS14424 study	107 (93.9%)	208 (88.1%)	77 (91.7%)	154 (88.0%)	126 (93.3%)	239 (87.5%)
Patients who did not continue into LTS14424 study						
Completed the follow-up period	2 (1.8%)	14 (5.9%)	2 (2.4%)	9 (5.1%)	4 (3.0%)	19 (7.0%)
Discontinued from the follow-up period	5 (4.4%)	11 (4.7%)	5 (6.0%)	9 (5.1%)	5 (3.7%)	12 (4.4%)
Study discontinuation per patient's request	4 (3.5%)	5 (2.1%)	4 (4.8%)	4 (2.3%)	4 (3.0%)	5 (1.8%)
Reason for study discontinuation						
Adverse event	0	2 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	2 (0.7%)
Poor compliance to protocol	1 (0.9%)	2 (0.8%)	1 (1.2%)	2 (1.1%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Other reason	4 (3.5%)	7 (3.0%)	4 (4.8%)	6 (3.4%)	4 (3.0%)	8 (2.9%)
Due to COVID-19	0	0	0	0	0	0

	Type 2 inflammatory asthma phenotype population		Baseline blood eosinophils ≥0.3 Giga/L population		ITT population	
	Placebo (N=114)	**Dupilumab (N=236)**	**Placebo (N=84)**	**Dupilumab (N=175)**	**Placebo (N=135)**	**Dupilumab (N=273)**
Status at last study contact						
Dead	0	0	0	0	0	0

Note: % calculated using the number of patients randomized as denominator
Subject's request for treatment or study discontinuation is a separate category and is not additive with the reasons for discontinuation.
Type 2 inflammatory asthma phenotype population is defined as the randomized patients with baseline blood eosinophils >= 0.15 Giga/L or baseline FeNO >= 20 ppb.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/dis_dispo_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dis_dispo_i_t_i.rtf (26NOV2020 - 2:35)

2.1.2　試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.1.2.1　人口統計学的特性

ベースラインの人口統計学的特性及び被験者の特性は投与群間で均衡しており、ベースラインの2型炎症バイオマーカーで特定した4つの集団全て及びITT集団で類似していた（Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 15.1 [Table 1]、[Table 2]）。

2型炎症性喘息フェノタイプ集団では、被験者の年齢の平均値（SD）は8.9（1.6）歳、男性が65.7%で、白人が多かった（88.6%）。ベースラインの体重が30 kg以下の被験者は32.0%、30 kg超の被験者は68.0%であった（表4）。

ベースラインの血中好酸球数が0.3 Giga/L以上の集団では、被験者の年齢の平均値（SD）は9.0（1.6）歳、男性が67.2%で、白人が多かった（87.3%）。ベースラインの体重が30 kg以下の被験者は32.4%、30 kg超の被験者は67.6%であった（表4）。

表 4 - Demographics and patient characteristics at baseline - Type 2 inflammatory asthma phenotype population and baseline blood eosinophils >=0.3 Giga/L population - Study EFC14153

	Type 2 inflammatory asthma phenotype population			Baseline blood eosinophils >=0.3 Giga/L population		
	Placebo (N=114)	**Dupilumab (N=236)**	**All (N=350)**	**Placebo (N=84)**	**Dupilumab (N=175)**	**All (N=259)**
Age (years)						
Number	114	236	350	84	175	259
Mean (SD)	9.0 (1.6)	8.9 (1.6)	8.9 (1.6)	9.0 (1.5)	8.9 (1.6)	9.0 (1.6)
Median	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0
Min : Max	6 : 11	6 : 11	6 : 11	6 : 11	6 : 11	6 : 11
Sex [n (%)]						
Number	114	236	350	84	175	259
Male	78 (68.4%)	152 (64.4%)	230 (65.7%)	58 (69.0%)	116 (66.3%)	174 (67.2%)
Female	36 (31.6%)	84 (35.6%)	120 (34.3%)	26 (31.0%)	59 (33.7%)	85 (32.8%)
Race [n (%)]						
Number	114	236	350	84	175	259
Caucasian/White	102 (89.5%)	208 (88.1%)	310 (88.6%)	75 (89.3%)	151 (86.3%)	226 (87.3%)
Black/of African descent	5 (4.4%)	9 (3.8%)	14 (4.0%)	5 (6.0%)	8 (4.6%)	13 (5.0%)
Asian/Oriental	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)	0	2 (1.1%)	2 (0.8%)
American Indian or Alaska Native	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)	0	1 (0.6%)	1 (0.4%)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0	0
Other	7 (6.1%)	16 (6.8%)	23 (6.6%)	4 (4.8%)	13 (7.4%)	17 (6.6%)

	Type 2 inflammatory asthma phenotype population			Baseline blood eosinophils >=0.3 Giga/L population		
	Placebo (N=114)	**Dupilumab (N=236)**	**All (N=350)**	**Placebo (N=84)**	**Dupilumab (N=175)**	**All (N=259)**
Ethnicity [n (%)]						
Number	114	236	350	84	175	259
Hispanic or Latino	51 (44.7%)	104 (44.1%)	155 (44.3%)	35 (41.7%)	76 (43.4%)	111 (42.9%)
Not Hispanic or Latino	63 (55.3%)	132 (55.9%)	195 (55.7%)	49 (58.3%)	99 (56.6%)	148 (57.1%)
Height (cm)						
Number	114	236	350	84	175	259
Mean (SD)	138.34 (11.49)	137.28 (10.87)	137.63 (11.07)	138.27 (11.33)	137.38 (10.96)	137.67 (11.07)
Median	138.00	137.00	137.00	137.00	137.00	137.00
Min : Max	113.0 : 166.0	112.0 : 165.0	112.0 : 166.0	115.5 : 166.0	113.0 : 165.0	113.0 : 166.0
Weight (kg)						
Number	114	236	350	84	175	259
Mean (SD)	37.08 (11.61)	35.60 (10.00)	36.09 (10.56)	36.97 (11.70)	35.45 (9.98)	35.94 (10.57)
Median	36.50	35.00	35.00	36.20	34.80	35.00
Min : Max	20.0 : 84.0	16.4 : 66.7	16.4 : 84.0	20.0 : 84.0	16.4 : 66.7	16.4 : 84.0
Weight group (kg) [n (%)]						
Number	114	236	350	84	175	259
<=30	36 (31.6%)	76 (32.2%)	112 (32.0%)	28 (33.3%)	56 (32.0%)	84 (32.4%)
>30	78 (68.4%)	160 (67.8%)	238 (68.0%)	56 (66.7%)	119 (68.0%)	175 (67.6%)
Body mass index (BMI)(kg/m^2)						
Number	114	236	350	84	175	259
Mean (SD)	19.03 (3.94)	18.60 (3.51)	18.74 (3.65)	18.99 (3.96)	18.53 (3.66)	18.67 (3.76)
Median	17.87	18.04	18.02	17.91	17.77	17.81
Min : Max	12.8 : 34.5	12.0 : 29.9	12.0 : 34.5	13.2 : 34.5	12.0 : 29.9	12.0 : 34.5

	Type 2 inflammatory asthma phenotype population			Baseline blood eosinophils >=0.3 Giga/L population		
	Placebo (N=114)	**Dupilumab (N=236)**	**All (N=350)**	**Placebo (N=84)**	**Dupilumab (N=175)**	**All (N=259)**
BMI group (kg/m^2) [n (%)]						
Number	114	236	350	84	175	259
<20	76 (66.7%)	173 (73.3%)	249 (71.1%)	56 (66.7%)	130 (74.3%)	186 (71.8%)
>=20	38 (33.3%)	63 (26.7%)	101 (28.9%)	28 (33.3%)	45 (25.7%)	73 (28.2%)
Region[a] [n (%)]						
Number	114	236	350	84	175	259
East Europe	43 (37.7%)	78 (33.1%)	121 (34.6%)	32 (38.1%)	59 (33.7%)	91 (35.1%)
Latin America	51 (44.7%)	106 (44.9%)	157 (44.9%)	34 (40.5%)	74 (42.3%)	108 (41.7%)
Western countries	20 (17.5%)	52 (22.0%)	72 (20.6%)	18 (21.4%)	42 (24.0%)	60 (23.2%)

Note: Number = Number of patients assessed. Percentages are calculated using number of patients assessed as denominator.

a Latin America: Argentina, Brazil, Colombia, Chile and Mexico; Eastern Europe: Poland, Hungary, Romania, Lithuania, Russia, Ukraine and Turkey; Western Countries: Australia, Canada, Italy, South Africa, Spain, and USA.

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

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/dem_demo_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo2_i_t_i.rtf (26NOV2020 - 4:27)

2.1.2.2 ベースラインの疾患特性及びバイオマーカー特性

2.1.2.2.1 ベースラインの疾患特性

2 つの主要有効性解析対象集団（2 型炎症性喘息フェノタイプ集団及びベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団）のベースラインの疾患特性を表 5 に示す。2 型炎症バイオマーカーで特定した追加の集団及び ITT 集団の疾患特性は、全体的に主要有効性解析対象集団と類似していた（表 5、Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 15.1 [Table 3]、[Table 4]）。

2 型炎症性喘息フェノタイプ集団では、ベースラインの疾患特性は投与群間で均衡していた。喘息発症時の年齢の平均値（SD）は 3.4（2.6）歳であった。ベースラインでは、被験者の 43.4%が高用量 ICS、55.7%が中用量 ICS、0.9%が低用量 ICS（治験実施計画書からの逸脱）を使用していた。前年の重度喘息増悪の回数の平均値は 2.47 回であった。気管支拡張薬投与前の FEV_1 の平均値は 1.49 L、気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合の平均値は 77.89%であり、被験者の 50.0%が気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合が 80%未満であった。ベースラインの FEV_1 による気道可逆性試験の平均値は集団全体で 19.61%であり、デュピルマブ群ではプラセボ群と比較して数値的に高かった（デュピルマブ群：21.47%、プラセボ群：15.81%）。組み入れられた集団はコントロール不良の喘息のエビデンスを有しており、ACQ-7-IA 総スコアの平均値は 2.14 であった（表 5）。本集団では、多くの被験者（94.0%）がアトピー性疾患を合併しており、82.6%がアレルギー性鼻炎、38.9%が AD を合併していた（Module 5.3.5.1 EFC14153 [Table 18]）。

ベースラインの疾患特性は、ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団でも同様であった（表 5、Module 5.3.5.1 EFC14153 [Table 18]）。

表 5 - Disease characteristics at baseline - Type 2 inflammatory asthma phenotype population and baseline blood eosinophils >=0.3 Giga/L population - Study EFC14153

	Type 2 inflammatory asthma phenotype population			Baseline blood eosinophils >=0.3 Giga/L population		
	Placebo (N=114)	**Dupilumab (N=236)**	**All (N=350)**	**Placebo (N=84)**	**Dupilumab (N=175)**	**All (N=259)**
ICS dose level at baseline						
Number	114	236	350	84	175	259
High	50 (43.9%)	102 (43.2%)	152 (43.4%)	41 (48.8%)	74 (42.3%)	115 (44.4%)
Medium	64 (56.1%)	131 (55.5%)	195 (55.7%)	43 (51.2%)	98 (56.0%)	141 (54.4%)
Low	0	3 (1.3%)	3 (0.9%)	0	3 (1.7%)	3 (1.2%)
Age at onset of asthma (years)						
Number	114	236	350	84	175	259
Mean (SD)	3.8 (2.6)	3.2 (2.5)	3.4 (2.6)	3.5 (2.6)	3.2 (2.6)	3.3 (2.6)
Median	4.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Min : Max	0 : 10	0 : 10	0 : 10	0 : 10	0 : 10	0 : 10
Time since first diagnosis of asthma (years)						
Number	114	236	350	84	175	259
Mean (SD)	5.23 (2.63)	5.78 (2.67)	5.60 (2.66)	5.54 (2.65)	5.78 (2.60)	5.70 (2.62)
Median	5.46	5.83	5.63	5.71	6.00	5.75
Min : Max	1.0 : 11.4	1.2 : 11.9	1.0 : 11.9	1.0 : 11.4	1.2 : 11.3	1.0 : 11.4

	Type 2 inflammatory asthma phenotype population			Baseline blood eosinophils >=0.3 Giga/L population		
	Placebo (N=114)	**Dupilumab (N=236)**	**All (N=350)**	**Placebo (N=84)**	**Dupilumab (N=175)**	**All (N=259)**
Time since last severe asthma exacerbation[a] (months)						
Number	114	236	350	84	175	259
Mean (SD)	5.61 (3.03)	5.00 (2.69)	5.19 (2.82)	5.69 (3.19)	5.03 (2.78)	5.24 (2.93)
Median	5.00	4.00	5.00	5.00	4.00	5.00
Min : Max	1.0 : 13.0	1.0 : 13.0	1.0 : 13.0	1.0 : 13.0	1.0 : 12.0	1.0 : 13.0
Number of severe asthma exacerbation[a] experienced in the past year						
Number	114	236	350	84	175	259
Mean (SD)	2.18 (1.55)	2.61 (2.58)	2.47 (2.30)	2.37 (1.71)	2.78 (2.90)	2.64 (2.58)
Median	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
Min : Max	1.0 : 12.0	1.0 : 24.0	1.0 : 24.0	1.0 : 12.0	1.0 : 24.0	1.0 : 24.0
1	47 (41.2%)	85 (36.0%)	132 (37.7%)	32 (38.1%)	64 (36.6%)	96 (37.1%)
2	32 (28.1%)	75 (31.8%)	107 (30.6%)	20 (23.8%)	53 (30.3%)	73 (28.2%)
3	21 (18.4%)	29 (12.3%)	50 (14.3%)	19 (22.6%)	17 (9.7%)	36 (13.9%)
>=4	14 (12.3%)	47 (19.9%)	61 (17.4%)	13 (15.5%)	41 (23.4%)	54 (20.8%)
Number of severe asthma exacerbation[a] experienced requiring hospitalization or urgent medical care past year						
Number	114	236	350	84	175	259
Mean (SD)	1.14 (1.20)	1.38 (1.60)	1.30 (1.49)	1.24 (1.30)	1.39 (1.74)	1.34 (1.61)
Median	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Min : Max	0.0 : 6.0	0.0 : 12.0	0.0 : 12.0	0.0 : 6.0	0.0 : 12.0	0.0 : 12.0

	Type 2 inflammatory asthma phenotype population			Baseline blood eosinophils >=0.3 Giga/L population		
	Placebo (N=114)	**Dupilumab (N=236)**	**All (N=350)**	**Placebo (N=84)**	**Dupilumab (N=175)**	**All (N=259)**
0	35 (30.7%)	66 (28.0%)	101 (28.9%)	24 (28.6%)	52 (29.7%)	76 (29.3%)
1	51 (44.7%)	92 (39.0%)	143 (40.9%)	38 (45.2%)	69 (39.4%)	107 (41.3%)
2	15 (13.2%)	45 (19.1%)	60 (17.1%)	10 (11.9%)	29 (16.6%)	39 (15.1%)
3	8 (7.0%)	16 (6.8%)	24 (6.9%)	7 (8.3%)	11 (6.3%)	18 (6.9%)
>=4	5 (4.4%)	17 (7.2%)	22 (6.3%)	5 (6.0%)	14 (8.0%)	19 (7.3%)
Baseline pre-bronchodilator FEV_1 (L)						
Number	114	236	350	84	175	259
Mean (SD)	1.53 (0.46)	1.48 (0.39)	1.49 (0.41)	1.52 (0.48)	1.45 (0.39)	1.47 (0.42)
Median	1.50	1.46	1.47	1.50	1.45	1.46
Min : Max	0.6 : 3.1	0.4 : 2.5	0.4 : 3.1	0.6 : 3.1	0.4 : 2.5	0.4 : 3.1
Baseline pre-bronchodilator FEV_1 percent predicted (%)						
Number	114	236	350	84	175	259
Mean (SD)	78.36 (14.51)	77.66 (14.38)	77.89 (14.40)	77.87 (15.19)	76.37 (14.60)	76.85 (14.78)
Median	79.00	80.00	79.50	78.00	79.00	79.00
Min : Max	31.0 : 110.0	30.0 : 112.0	30.0 : 112.0	31.0 : 110.0	30.0 : 108.0	30.0 : 110.0
Baseline pre-bronchodilator FEV_1 percent predicted (%) group n (%)						
<80%	59 (51.8%)	116 (49.2%)	175 (50.0%)	45 (53.6%)	93 (53.1%)	138 (53.3%)
>=80%	55 (48.2%)	120 (50.8%)	175 (50.0%)	39 (46.4%)	82 (46.9%)	121 (46.7%)

	Type 2 inflammatory asthma phenotype population			Baseline blood eosinophils >=0.3 Giga/L population		
	Placebo (N=114)	**Dupilumab (N=236)**	**All (N=350)**	**Placebo (N=84)**	**Dupilumab (N=175)**	**All (N=259)**
Baseline post-bronchodilator FEV_1 (L)						
Number	113	232	345	84	171	255
Mean (SD)	1.74 (0.49)	1.75 (0.43)	1.75 (0.45)	1.75 (0.53)	1.74 (0.44)	1.74 (0.47)
Median	1.73	1.71	1.72	1.74	1.69	1.69
Min : Max	0.7 : 3.3	0.6 : 3.1	0.6 : 3.3	0.7 : 3.3	0.6 : 3.1	0.6 : 3.3
Baseline FEV_1 reversibility (%)						
Number	113	232	345	84	171	255
Mean (SD)	15.81 (16.38)	21.47 (21.37)	19.61 (20.03)	16.20 (15.76)	22.94 (23.23)	20.72 (21.27)
Median	13.00	16.50	15.00	14.00	17.00	16.00
Min : Max	-12.0 : 95.0	-9.0 : 140.0	-12.0 : 140.0	-12.0 : 95.0	-9.0 : 140.0	-12.0 : 140.0
Baseline AM PEF (L/min)						
Number	114	236	350	84	175	259
Mean (SD)	187.96 (57.49)	196.35 (67.63)	193.62 (64.54)	185.87 (59.12)	192.32 (67.62)	190.23 (64.95)
Median	188.42	191.88	189.77	182.57	183.86	183.86
Min : Max	80.1 : 329.3	71.1 : 389.3	71.1 : 389.3	80.1 : 322.4	71.1 : 387.5	71.1 : 387.5
Baseline PM PEF (L/min)						
Number	114	236	350	84	175	259
Mean (SD)	198.72 (57.53)	203.27 (65.78)	201.79 (63.17)	197.06 (59.70)	199.97 (65.44)	199.02 (63.53)
Median	198.43	195.14	197.79	197.21	193.00	194.00
Min : Max	95.6 : 329.7	79.4 : 420.0	79.4 : 420.0	95.6 : 329.7	79.4 : 420.0	79.4 : 420.0

	Type 2 inflammatory asthma phenotype population			Baseline blood eosinophils >=0.3 Giga/L population		
	Placebo (N=114)	**Dupilumab (N=236)**	**All (N=350)**	**Placebo (N=84)**	**Dupilumab (N=175)**	**All (N=259)**
Baseline AM symptom score						
Number	114	236	350	84	175	259
Mean (SD)	0.90 (0.72)	0.90 (0.78)	0.90 (0.76)	0.93 (0.73)	0.84 (0.79)	0.87 (0.77)
Median	0.86	0.86	0.86	0.86	0.67	0.83
Min : Max	0.0 : 2.7	0.0 : 3.0	0.0 : 3.0	0.0 : 2.7	0.0 : 3.0	0.0 : 3.0
Baseline PM symptom score						
Number	114	236	350	84	175	259
Mean (SD)	0.92 (0.72)	0.92 (0.77)	0.92 (0.75)	0.91 (0.72)	0.88 (0.79)	0.89 (0.77)
Median	0.93	1.00	1.00	0.86	0.71	0.83
Min : Max	0.0 : 2.6	0.0 : 3.0	0.0 : 3.0	0.0 : 2.6	0.0 : 3.0	0.0 : 3.0
Baseline number of nocturnal awakenings/night						
Number	114	236	350	84	175	259
Mean (SD)	0.32 (0.45)	0.39 (0.68)	0.37 (0.62)	0.34 (0.47)	0.37 (0.68)	0.36 (0.62)
Median	0.14	0.14	0.14	0.14	0.00	0.14
Min : Max	0.0 : 2.5	0.0 : 4.4	0.0 : 4.4	0.0 : 2.5	0.0 : 4.4	0.0 : 4.4
Baseline ACQ-5-IA score						
Number	114	236	350	84	175	259
Mean (SD)	2.15 (0.84)	2.18 (0.79)	2.17 (0.81)	2.17 (0.86)	2.18 (0.83)	2.18 (0.84)
Median	2.20	2.00	2.20	2.20	2.20	2.20
Min : Max	0.0 : 5.0	0.0 : 5.6	0.0 : 5.6	0.2 : 5.0	0.0 : 5.6	0.0 : 5.6

	Type 2 inflammatory asthma phenotype population			Baseline blood eosinophils >=0.3 Giga/L population		
	Placebo (N=114)	**Dupilumab (N=236)**	**All (N=350)**	**Placebo (N=84)**	**Dupilumab (N=175)**	**All (N=259)**
Baseline ACQ-7-IA score						
Number	114	236	350	84	175	259
Mean (SD)	2.12 (0.76)	2.15 (0.70)	2.14 (0.72)	2.15 (0.77)	2.16 (0.73)	2.16 (0.75)
Median	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
Min : Max	0.1 : 4.6	0.0 : 5.1	0.0 : 5.1	0.1 : 4.6	0.0 : 5.1	0.0 : 5.1
Baseline Global PAQLQ-IA score						
Number	104	203	307	78	152	230
Mean (SD)	4.92 (1.13)	4.95 (1.08)	4.94 (1.10)	4.89 (1.09)	4.96 (1.13)	4.93 (1.12)
Median	5.11	5.13	5.13	5.04	5.13	5.11
Min : Max	1.8 : 6.9	1.3 : 6.8	1.3 : 6.9	2.3 : 6.9	1.3 : 6.8	1.3 : 6.9
Baseline number of inhalations of salbutamol/albuterol and levosalbutamol/levalbuterol/ 24 hrs						
Number	114	236	350	84	175	259
Mean (SD)	2.64 (3.39)	2.37 (2.60)	2.46 (2.88)	2.53 (3.61)	2.34 (2.75)	2.40 (3.05)
Median	1.63	1.62	1.63	1.29	1.33	1.29
Min : Max	0.0 : 23.7	0.0 : 14.3	0.0 : 23.7	0.0 : 23.7	0.0 : 14.3	0.0 : 23.7

	Type 2 inflammatory asthma phenotype population			Baseline blood eosinophils >=0.3 Giga/L population		
	Placebo (N=114)	**Dupilumab (N=236)**	**All (N=350)**	**Placebo (N=84)**	**Dupilumab (N=175)**	**All (N=259)**
With hypersensitivity to aspirin or other NSAID [n (%)]						
Number	114	236	350	84	175	259
Yes	2 (1.8%)	3 (1.3%)	5 (1.4%)	2 (2.4%)	2 (1.1%)	4 (1.5%)
Ongoing condition	2 (1.8%)	3 (1.3%)	5 (1.4%)	2 (2.4%)	2 (1.1%)	4 (1.5%)

a Severe asthma exacerbation prior to the study is defined as any treatment with 1 systemic (oral or parenteral) steroid bursts or more for worsening asthma or hospitalization or an emergency/urgent medical care visit for worsening asthma.

ICS: inhaled corticosteroid

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

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/dem_basdisease_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_basdisease2_i_t_i.rtf (26NOV2020 - 4:29)

2.1.2.2.2 ベースラインのバイオマーカー

2 型炎症性喘息フェノタイプ集団では、血中好酸球数、血清中総 IgE、血清中 TARC 及び FeNO を含むバイオマーカーのベースラインでの平均値は、投与群間で同程度であり、高値を示した。ベースラインの血中好酸球数の平均値は 0.57 Giga/L（中央値：0.49 Giga/L）、FeNO の平均値は 30.71 ppb（中央値：24.00 ppb）、総 IgE の平均値は 905.52 IU/mL（中央値：483.00 IU/mL）であった。全体として、ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の被験者は 259 名（74.0%）、ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上の被験者は 331 名（94.6%）、ベースラインの FeNO が 20 ppb 以上の被験者は 203 名（58.0%）であった（Module 5.3.5.1 EFC14153 [Table 17]）。

ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団では、ベースラインの 2 型炎症バイオマーカーは、2 型炎症性喘息フェノタイプ集団と比較して予想どおり数値的に高かった。ベースラインの血中好酸球数の平均値は 0.71 Giga/L（中央値：0.62 Giga/L）、FeNO の平均値は 33.50 ppb（中央値：27.00 ppb）及び総 IgE の平均値は 1,077.00 IU/mL（中央値：586.00 IU/mL）であった。全体として、ベースラインの FeNO が 20 ppb 以上の被験者は 166 名（64.1%）であった（Module 5.3.5.1 EFC14153 [Table 17]）。

ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上の集団及びベースラインの FeNO が 20 ppb 以上の集団におけるベースラインのバイオマーカーについては Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.4 [16.2.4.2.3]に要約した。

2.1.2.2.3 基本治療

全ての被験者は治験組入れ時に基本治療として喘息に対する長期管理薬を一定用量で使用しており、治験期間を通してこれらの薬剤を継続した。2 型炎症性喘息フェノタイプ集団のうち、高用量 ICS を使用していた被験者は 43.4%、中用量 ICS を使用していた被験者は 55.7%であった。ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団のうち、高用量 ICS を使用していた被験者は 44.4%、中用量 ICS を使用していた被験者は 54.4%であった。被験者の多くは ICS と LABA の併用療法を受け（2 型炎症性喘息フェノタイプ集団：84.9%、ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団：83.8%、以下同順）、少数の被験者は高用量 ICS による単独療法を受けていた（2.6%、2.3%）（Module 5.3.5.1 EFC14153 [Table 19]）。

被験者は基本治療としての ICS と 2 剤目の長期管理薬の一定用量の投与をおおむね遵守していた（Module 5.3.5.1 EFC14153 [Section 9.6]）。

2.1.2.3 治験薬への曝露

2 型炎症性喘息フェノタイプ集団及びベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団における治験薬への曝露期間は投与群間で同様であり、曝露日数の平均値はデュピルマブ群でそれぞれ 344.67 日及び 346.84 日であったのに対し、プラセボ群ではそれぞれ 357.65 日及び 355.18 日であった。これらの集団において、デュピルマブへの累積曝露期間（それぞれ 220.8 人年及び 164.3 人年）は、プ

ラセボ（それぞれ 110.6 人年及び 80.7 人年）の約 2 倍であり、デュピルマブとプラセボのランダム化の比（2：1）と一致していた（Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.5 [16.2.5.1.2]）。

2 型炎症性喘息フェノタイプ集団における治験薬（デュピルマブ及びプラセボ）の投与遵守率の平均値は高く（98%超）、投与遵守率が 80%未満であった被験者はプラセボ群の 2 名（1.8%）のみであった。ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団では、投与遵守率が 80%未満であった被験者はプラセボ群の 1 名（1.2%）のみであった（Module 5.3.5.1 EFC14153 [Table 20]）。

2.1.3　有効性の結果

2.1.3.1 項に主要有効性評価項目、2.1.3.2 項に重要な副次有効性評価項目、2.1.3.3 項にベースラインの ICS 用量で定義した部分集団の有効性、2.1.3.4 項にその他の副次有効性評価項目について示す。有効性の結果は、2 つの主要有効性解析対象集団について要約する。2 型炎症バイオマーカーで特定した追加の有効性解析対象集団の結果は、Module 5.3.5.1 EFC14153 [Section 10]に示すとともに、以下に選択した結果を示す。

主要有効性評価項目である重度喘息増悪の減少について、2 つの主要有効性解析対象集団（2 型炎症性喘息フェノタイプ集団及びベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団）で統計学的に有意な結果が得られ、更に階層的検定手順により全ての多重性を調整した評価項目及び対応する集団で統計学的有意性が達成された。これには、プラセボと比較した重度喘息増悪の有意な減少、気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合の持続的な改善及び ACQ-7-IA の持続的な改善が含まれた。また、FeNO の迅速かつ持続的な低下も認められた。これらの結果から、標準治療に加えてデュピルマブを投与することにより、標準治療のみと比較して重度喘息増悪が減少し、肺機能及び喘息コントロールが改善されることが示された。

多重性を調整した評価項目を表 6 に示す。階層的検定手順に含まれる全ての評価項目の検定結果は統計学的に有意であり、EU 及び EU 参照国と米国及び米国参照国での階層的検定手順の違いは、主要有効性解析対象集団で評価した順序のみである。階層的検定手順以外で評価した全ての評価項目の名目上の p 値については後述した。これらの結果は、中等症から重症の喘息を有する 6 歳以上 12 歳未満の被験者のうち、ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上又はベースラインの FeNO が 20 ppb 以上のいずれかを特徴とする 2 型炎症性喘息フェノタイプ集団におけるデュピルマブの全体的な有効性を支持するものである。

表 6 - Summary of the primary and selected secondary endpoints in the hierarchical testing procedure for both EU and US - EFC14153 study

Endpoint	Population	Placebo (N)[a]	Dupilumab (N)[a]	Treatment effect[b] Dupilumab vs. Placebo (p-value)	Hierarchical order for EU and EU reference countries	Hierarchical order for US and US reference countries
Annualized severe exacerbation rate during 52-week treatment period	Type 2 inflammatory asthma phenotype[c]	0.748 (114)	0.305 (236)	0.407 (<.0001)	1	3
Annualized severe exacerbation rate during 52-week treatment period	Baseline blood eosinophil >=0.15 Giga/L	0.816 (108)	0.318 (223)	0.390 (<.0001)	2	2
Annualized severe exacerbation rate during 52-week treatment period	Baseline blood eosinophil >=0.3 Giga/L	0.665 (84)	0.235 (175)	0.353 (<.0001)	3	1
Change from baseline in % predicted FEV_1 at Week 12	Type 2 inflammatory asthma phenotype[c]	5.32 (110)	10.53 (229)	5.21 (0.0009)	4	6
Change from baseline in % predicted FEV_1 at Week 12	Baseline blood eosinophil >=0.15 Giga/L	5.65 (104)	10.63 (216)	4.98 (0.0020)	5	5
Change from baseline in % predicted FEV_1 at Week 12	Baseline blood eosinophil >=0.3 Giga/L	4.83 (80)	10.15 (168)	5.32 (0.0036)	6	4
Change from baseline in ACQ7-IA at Week 24	Type 2 inflammatory asthma phenotype[c]	-1.00 (110)	-1.33 (227)	-0.33 (0.0001)	7	9
Change from baseline in ACQ7-IA at Week 24	Baseline blood eosinophil >=0.15 Giga/L	-0.98 (104)	-1.33 (214)	-0.36 (<.0001)	8	8
Change from baseline in ACQ7-IA at Week 24	Baseline blood eosinophil >=0.3 Giga/L	-0.88 (80)	-1.34 (166)	-0.46 (<.0001)	9	7
Annualized severe exacerbation rate during 52-week treatment period	Baseline FeNO >=20 ppb	0.705 (62)	0.271 (141)	0.384 (0.0004)	10	10
Change from baseline in % predicted FEV_1 at Week 12	Baseline FeNO >=20 ppb	4.62 (62)	11.36 (141)	6.74 (0.0018)	11	11
Change from baseline in ACQ7-IA at Week 24	Baseline FeNO >=20 ppb	-0.96 (62)	-1.37 (141)	-0.41 (0.0006)	12	12
Annualized severe exacerbation rate during 52-week treatment period	ITT population	0.608 (135)	0.278 (273)	0.458 (<.0001)	13	13

Endpoint	Population	Placebo (N)[a]	Dupilumab (N)[a]	Treatment effect[b] Dupilumab vs. Placebo (p-value)	Hierarchical order for EU and EU reference countries	Hierarchical order for US and US reference countries
Change from baseline in % predicted FEV_1 at Week 12	ITT population	5.17 (131)	9.85 (264)	4.68 (0.0012)	14	14
Annualized severe exacerbation rate during 52-week treatment period	Type 2 inflammatory asthma phenotype and High ICS at baseline	1.145 (50)	0.420 (102)	0.367 (0.0004)	15	17
Annualized severe exacerbation rate during 52-week treatment period	Baseline blood eosinophil >=0.15 Giga/L and High ICS at baseline	1.393 (47)	0.449 (94)	0.322 (0.0001)	16	16
Annualized severe exacerbation rate during 52-week treatment period	Baseline blood eosinophil >=0.3 Giga/L and High ICS at baseline	0.697 (41)	0.251 (74)	0.360 (0.0019)	17	15
Annualized severe exacerbation rate during 52-week treatment period	Baseline FeNO >=20 ppb with High ICS at baseline	1.045 (28)	0.374 (64)	0.358 (0.0060)	18	18
Annualized severe exacerbation rate during 52-week treatment period	Full ITT population with High ICS at baseline	0.844 (60)	0.362 (120)	0.429 (0.0021)	19	19
Change from baseline in FeNO at Week 12	Type 2 inflammatory asthma phenotype[c]	-1.13 (110)	-18.97 (226)	-17.84 (<.0001)	20	22
Change from baseline in FeNO at Week 12	Baseline blood eosinophil >=0.15 Giga/L	-0.88 (104)	-18.76 (213)	-17.88 (<.0001)	21	21
Change from baseline in FeNO at Week 12	Baseline blood eosinophil >=0.3 Giga/L	-0.81 (80)	-21.40 (165)	-20.59 (<.0001)	22	20
Change from baseline in FeNO at Week 12	Baseline FeNO >=20 ppb	-2.49 (62)	-30.50 (140)	-28.00 (<.0001)	23	23

Endpoint	Population	Placebo (N)[a]	Dupilumab (N)[a]	Treatment effect[b] Dupilumab vs. Placebo (p-value)	Hierarchical order for EU and EU reference countries	Hierarchical order for US and US reference countries
Change from baseline in FeNO at Week 12	ITT population	-1.33 (130)	-16.09 (261)	-14.76 (<.0001)	24	24

a Adjusted annualized event rate for the severe exacerbation endpoints, and LS mean change from baseline for the PP FEV_1, and ACQ-7-IA endpoints.

b Treatment effect refers to the relative risk for the severe exacerbation endpoints, and refers to the LS mean difference for the change from baseline in PP FEV_1, and ACQ-7-IA endpoints.

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

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

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

2.1.3.1 主要有効性評価項目 — 重度喘息増悪の年間発生率

2.1.3.1.1 2型炎症バイオマーカーで特定した集団におけるデュピルマブによる重度喘息増悪の減少

デュピルマブは、2 型炎症性喘息フェノタイプ集団において、プラセボと比較して 52 週間の治験薬投与期間中の重度喘息増悪の年間発生率を有意に低下させた。さらに、ベースラインの血中好酸球数（0.3 Giga/L 以上又は 0.15 Giga/L 以上）又はベースラインの FeNO（20 ppb 以上）で特定した集団及び ITT 集団でも、同様の傾向が認められた。

2 型炎症性喘息フェノタイプ集団では、52 週間の治験薬投与期間中の重度喘息増悪の調整年間発生率は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で低かった（デュピルマブ群：0.305、プラセボ群：0.748）。プラセボ群に対する相対リスク減少は 59.3%（p<0.0001）であった。52 週間の治験薬投与期間中に重度喘息増悪が発生しなかった被験者の割合は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で高かった（デュピルマブ群：77.1%、プラセボ群：59.6%）。重度喘息増悪が認められた被験者のうち、複数回の重度喘息増悪が認められた被験者の割合は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で低かった（表 7、Module 5.3.5.1 EFC14153 [Table 25]）。

ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団では、52 週間の治験薬投与期間中の重度喘息増悪の調整年間発生率は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で低かった（デュピルマブ群：0.235、プラセボ群：0.665）。プラセボ群に対する相対リスク減少は 64.7%（p<0.0001）であった。52 週間の治験薬投与期間中に重度喘息増悪が発生しなかった被験者の割合は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で高かった（デュピルマブ群：78.9%、プラセボ群：58.3%）。重度喘息増悪が認められた被験者のうち、複数回の重度喘息増悪が認められた被験者の割合は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で低かった（表 7、Module 5.3.5.1 EFC14153 [Table 25]）。

2 型炎症バイオマーカーで特定した追加の集団でも同様の傾向が認められた。デュピルマブ群におけるプラセボ群と比較した治験薬投与期間中の重度喘息増悪の調整年間発生率に基づく重度喘息増悪の相対リスク減少は、ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上の集団では 61.0%（p<0.0001）、ベースラインの FeNO が 20 ppb 以上の集団では 61.6%（p = 0.0004）であった（表 7）。対照的に、ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 未満かつベースラインの FeNO が 20 ppb 未満の集団では、投与群別の重度喘息増悪に有意差はみられなかった（相対リスク：1.295［95% CI：0.357, 4.690］）（図 1）。これらの結果は、EFC13579 試験にて確認された成人及び思春期の喘息患者の結果と一致していた（3.2.1 項）。

2 型炎症性喘息フェノタイプ集団及び 2 型炎症バイオマーカーで特定した追加の集団における 52 週間の治験薬投与期間中の重度喘息増悪の発生件数に対する累積平均関数を図 2 に示す。デュピルマブ群では、プラセボ群と比較して Week 4 という早期に重度喘息増悪の累積発生回数が低下し、その有効性は治験薬投与期間全体を通して持続した。

表 7 - Annualized rate of severe exacerbation events during the 52-week treatment period of EFC14153 study - Efficacy populations defined by Type 2 Biomarkers

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

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

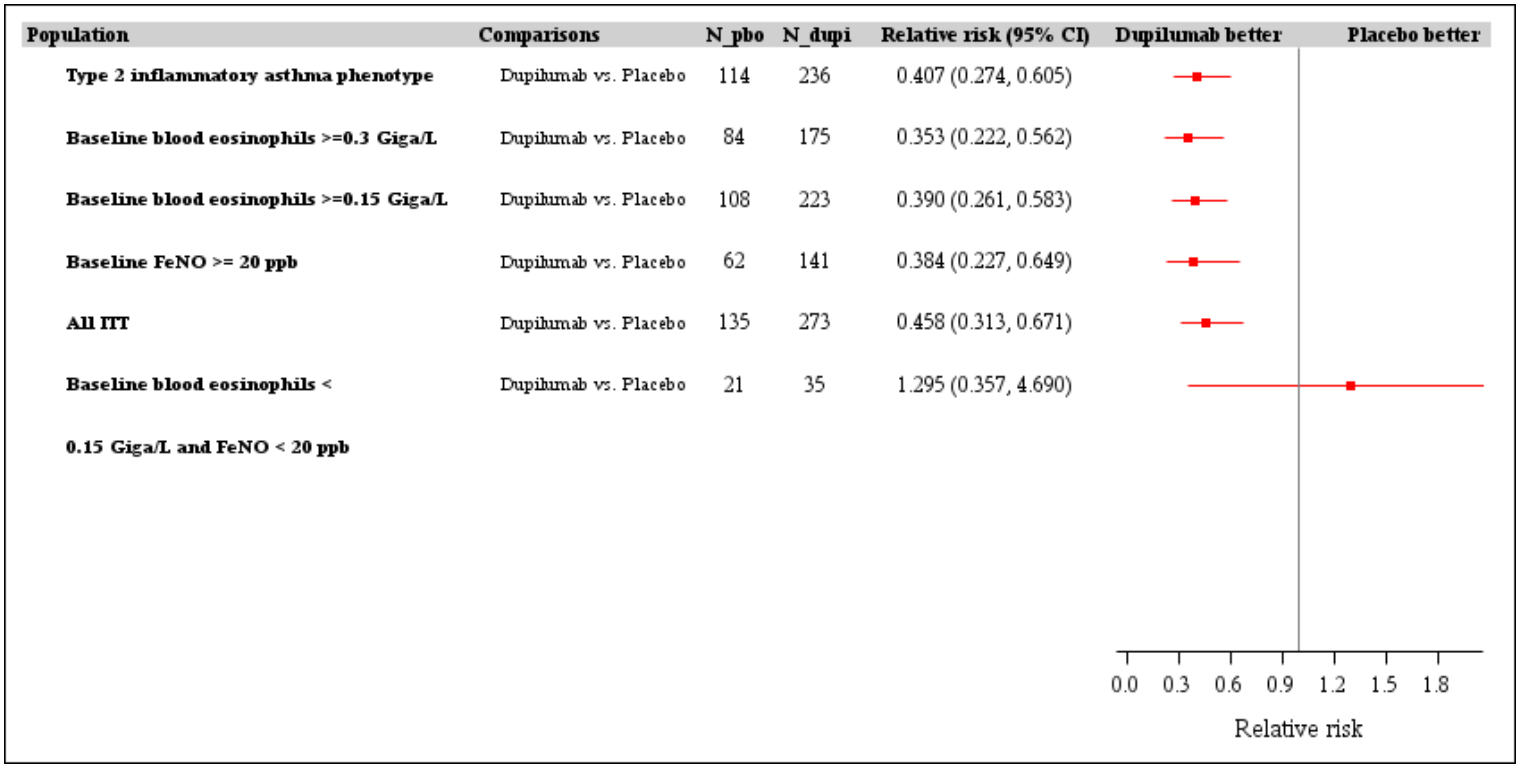
a Type 2 inflammatory asthma phenotype population is defined as the randomized patients with baseline blood eosinophils >= 0.15 Giga/L or baseline FeNO >= 20 ppb.

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

c Derived using delta method.

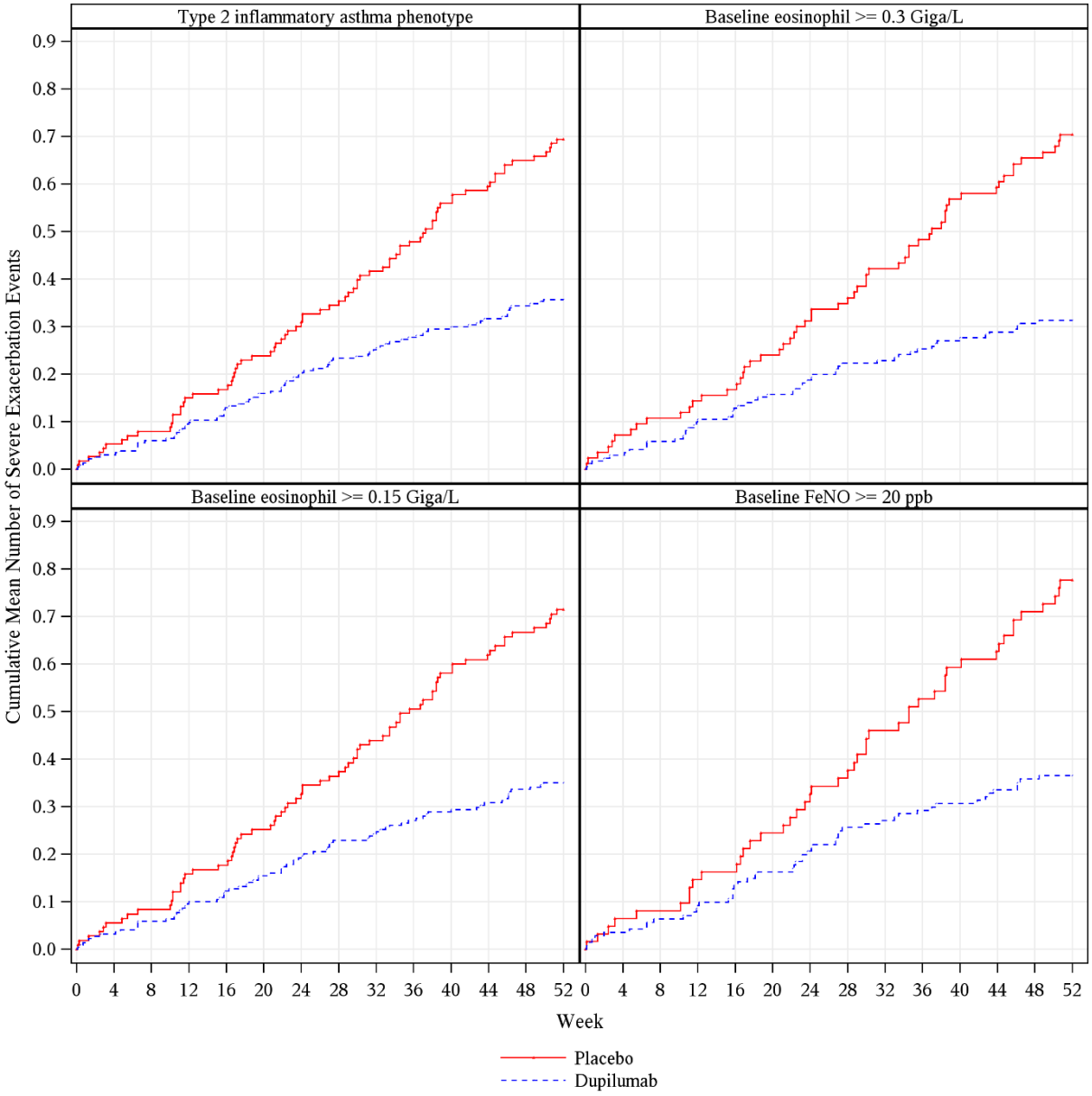
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/eff_event_summary_add_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_event_summary_add_bio_i_t_i.rtf (30NOV2020 - 2:27)

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



Type 2 inflammatory asthma phenotype population is defined as the randomized patients with baseline blood eosinophils >= 0.15 Giga/L or baseline FeNO >= 20 ppb.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/eff_event_summ_all_add1_i_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_event_summ_all_add1_i_g_i.rtf (08DEC2020 - 8:55)

図 2 - Plot of cumulative mean function for the number of severe exacerbation events during the 52 week treatment period - Efficacy populations defined by Type 2 Biomarkers - Study EFC14153

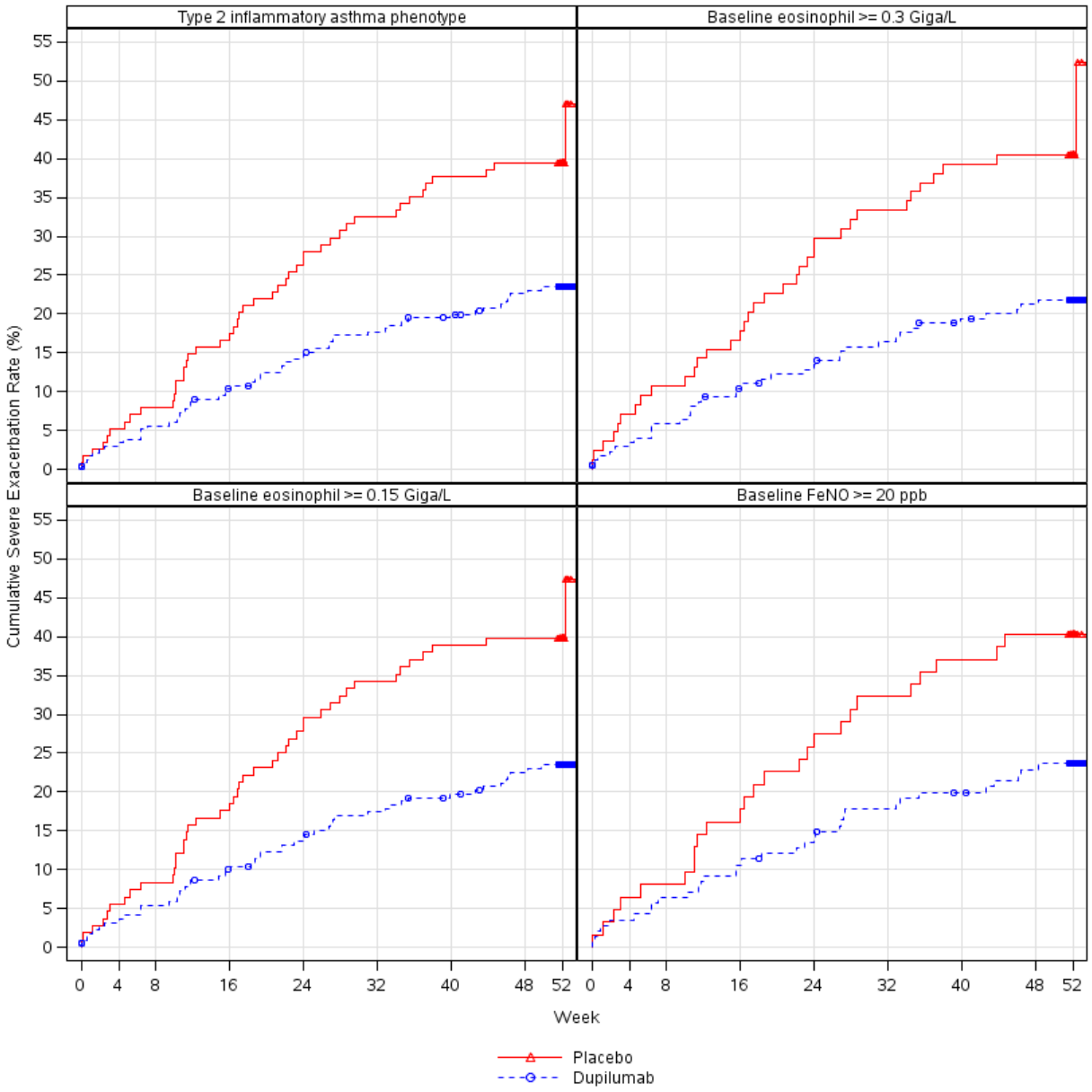


Type 2 inflammatory asthma phenotype population is defined as the randomized patients with baseline blood eosinophils >= 0.15 Giga/L or baseline FeNO >= 20 ppb.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/eff_cmf_add_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_cmf_add_bio_i_g_i.rtf (30NOV2020 - 2:32)

2.1.3.1.2 主要評価項目の補足的解析：重度喘息増悪の初回発生までの時間

デュピルマブは、2 型炎症性喘息フェノタイプ集団（HR：0.443［95% CI：0.293, 0.670］、名目上の p = 0.0001）及びベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団（HR：0.382［95% CI：0.233, 0.629］、名目上の p = 0.0002）の 2 つの主要有効性解析対象集団、並びに 2 型炎症バイオマーカーで特定した追加の集団において、プラセボと比較して重度喘息増悪の初回発生までの時間を有意に延長させた（図 3、Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.6 [16.2.6.1.40]）。

図 3 - Kaplan-Meier plot of time to first severe exacerbation event during the 52-week treatment period of EFC14153 study - Efficacy populations defined by Type 2 Biomarkers

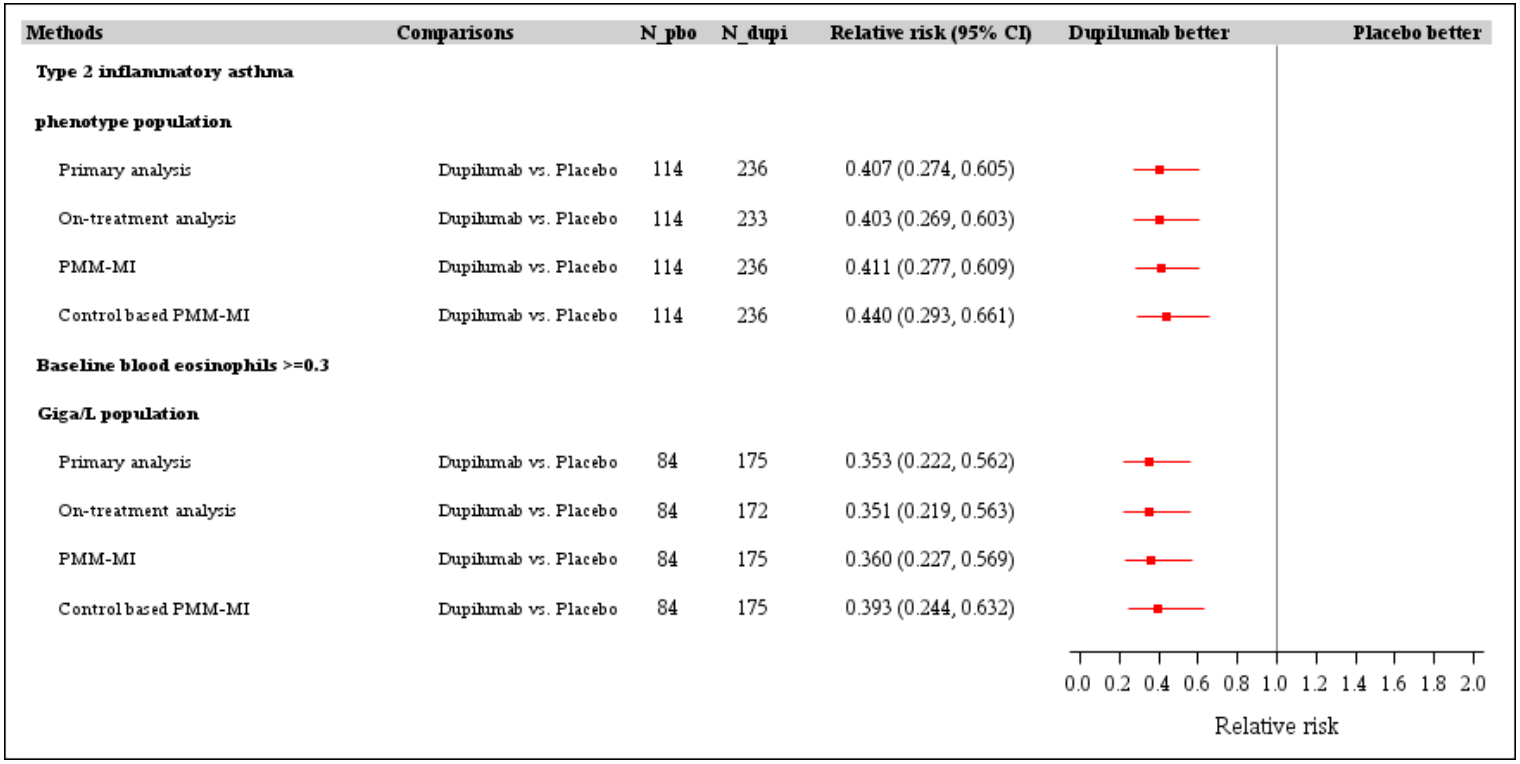


Type 2 inflammatory asthma phenotype population is defined as the randomized patients with baseline blood eosinophils >= 0.15 Giga/L or baseline FeNO >= 20 ppb.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/eff_event_km_add_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_event_km_add_bio_i_g_i.rtf (30NOV2020 - 2:31)

2.1.3.1.3 感度分析

2 型炎症性喘息フェノタイプ集団及びベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団において、様々な欠測値の取扱い方法を用いて重度喘息増悪の年間発生率の感度分析を実施した。これらの解析には、on-treatment 解析（Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.1.9 [Section 2.4.4.1]）及び Week 52 前に治験を中止した被験者の欠測値を処理するための解析（PMM、control-based PMM、tipping point 解析）を含めた（図 4）。これらの解析により、結果の頑健性が確認された（Module 5.3.5.1 EFC14153 [Section 10.2.3.1]）。

図 4 - Sensitivity analysis: Forest plot of relative risk in annualized event rate of severe exacerbation by analysis methods - Type 2 inflammatory asthma phenotype population and baseline blood eosinophils >=0.3 Giga/L population - Study EFC14153



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

2.1.3.2 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

2.1.3.2.1 2型炎症バイオマーカーで特定した集団におけるデュピルマブによる気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合の改善

デュピルマブは、2 型炎症性喘息フェノタイプ集団において、プラセボと比較して、Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合について迅速かつ臨床的に意義のある改善を示した。気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合の改善は、Week 2 という早期に差が認められ、Week 52 まで持続した（図 6）。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改善は、ベースラインの血中好酸球数（0.3 Giga/L 以上又は 0.15 Giga/L 以上）又はベースラインの FeNO（20 ppb 以上）で特定した集団でも同様に認められた。

2 型炎症性喘息フェノタイプ集団では、Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、デュピルマブ群で 10.53%、プラセボ群で 5.32%であり、その差は統計学的に有意であった（最小二乗平均のプラセボ群との差 : 5.21% ［95% CI : 2.14%, 8.27%］、p = 0.0009）（表 8、図 5）。気管支拡張薬投与前の FEV_1 の改善は迅速で、Week 2 という早期に差が認められ、52 週間にわたり持続した。気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインから Week 52 までの変化量の最小二乗平均は、デュピルマブ群で 12.15%、プラセボ群で4.36%であり、最小二乗平均のプラセボ群との差は7.79%（名目上のp<0.0001）であった（図 6、Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.6 [16.2.6.2.35]）。

ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団では、Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、デュピルマブ群で 10.15%、プラセボ群で 4.83%であり、その差は統計学的に有意であった（最小二乗平均のプラセボ群との差 : 5.32% ［95% CI : 1.76%, 8.88%］、p = 0.0036）（表 8、図 5）。気管支拡張薬投与前の FEV_1 の改善は迅速で、Week 2 という早期に差が認められ、52 週間にわたり持続した。気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインから Week 52 までの変化量の最小二乗平均は、デュピルマブ群で 12.43%、プラセボ群で4.08%であり、最小二乗平均のプラセボ群との差は8.35%（名目上の p = 0.0001）であった（図 6、Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.6 [16.2.6.2.35]）。

一方、ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 未満かつベースラインの FeNO が 20 ppb 未満の集団では、Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量の最小二乗平均のデュピルマブ群とプラセボ群との差に、臨床的な意味は認められなかった（最小二乗平均のプラセボ群との差 : 1.38% ［95% CI : −6.13%, 8.90%］）（図 5）。

表 8 - Change from baseline in % predicted pre-bronchodilator FEV_1 at Week 12 of EFC14153 study - Efficacy populations defined by Type 2 Biomarkers

Pre-bronchodilator % predicted FEV_1	**Placebo**	**Dupilumab**
Type 2 inflammatory asthma phenotype population		
Baseline		
Number	114	236
Mean (SD)	78.36 (14.51)	77.66 (14.38)
Change from baseline		
Number	111	228
Mean (SD)	4.68 (13.13)	10.26 (16.07)
Number of patients in the model	110	229
LS Mean (SE)[a]	5.32 (1.36)	10.53 (1.01)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		5.21 (2.14, 8.27)
P-value vs. placebo[a]		0.0009
Baseline blood eosinophils >=0.3 Giga/L population		
Baseline		
Number	84	175
Mean (SD)	77.87 (15.19)	76.37 (14.60)
Change from baseline		
Number	81	168
Mean (SD)	4.44 (13.72)	11.07 (15.95)
Number of patients in the model	80	168
LS Mean (SE)[a]	4.83 (1.54)	10.15 (1.12)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		5.32 (1.76, 8.88)
P-value vs. placebo[a]		0.0036
Baseline blood eosinophils >=0.15 Giga/L population		
Baseline		
Number	108	223
Mean (SD)	78.97 (14.38)	77.79 (14.50)
Change from baseline		
Number	105	216
Mean (SD)	4.62 (13.42)	10.30 (15.97)
Number of patients in the model	104	216
LS Mean (SE)[a]	5.65 (1.42)	10.63 (1.05)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		4.98 (1.83, 8.13)
P-value vs. placebo[a]		0.0020

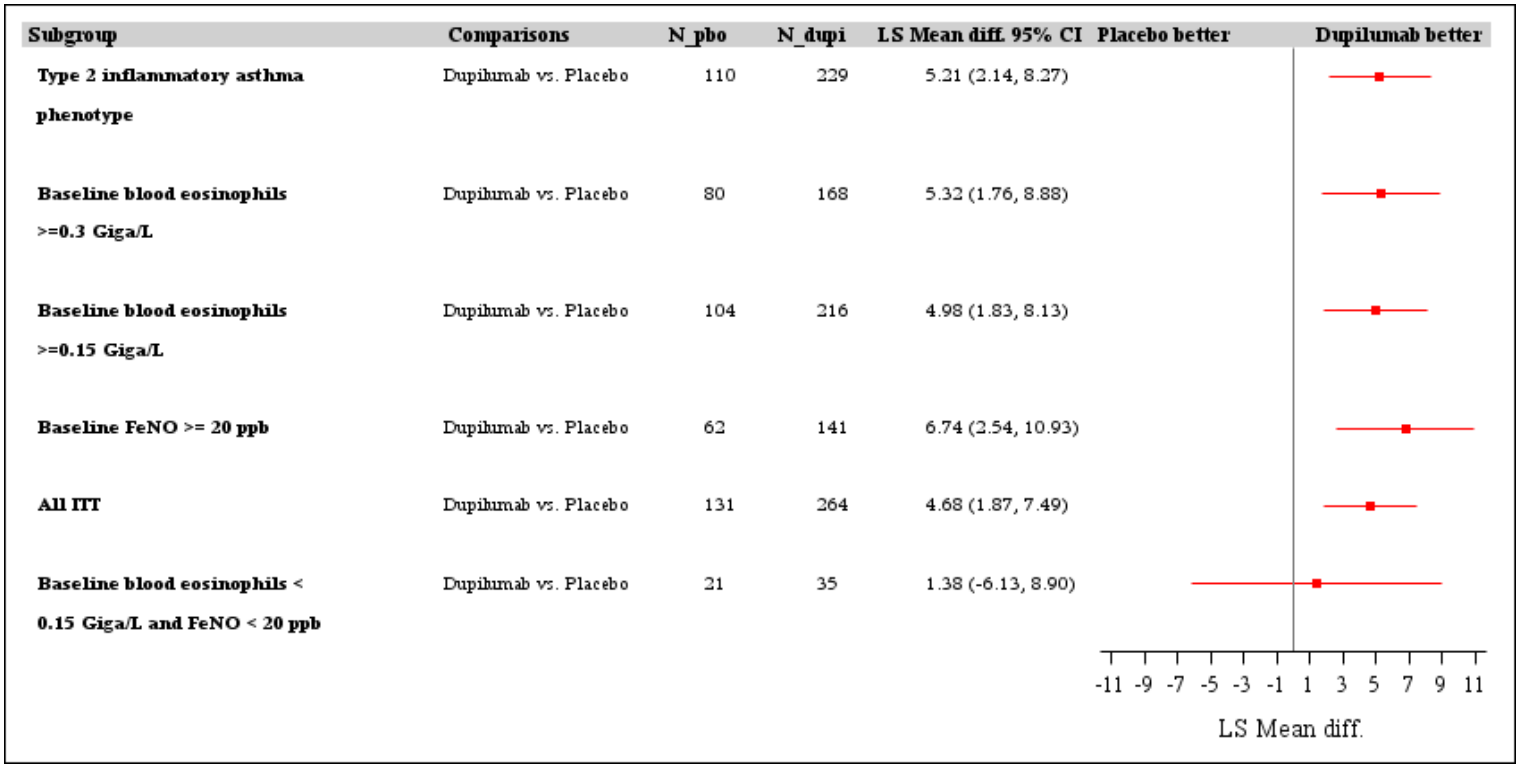
Pre-bronchodilator % predicted FEV_1	**Placebo**	**Dupilumab**
Baseline FeNO >= 20 ppb population		
Baseline		
Number	62	141
Mean (SD)	77.05 (15.35)	75.50 (14.74)
Change from baseline		
Number	59	139
Mean (SD)	4.37 (12.86)	11.81 (16.70)
Number of patients in the model	62	141
LS Mean (SE)[a]	4.62 (1.97)	11.36 (1.41)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		6.74 (2.54, 10.93)
P-value vs. placebo[a]		0.0018

a Derived from MMRM model with change from baseline in Pre-bronchodilator % predicted FEV_1 values up to Week 12 as the response variable, and treatment, baseline weight group, region, ethnicity, baseline eosinophil level, baseline FeNO level, baseline ICS dose level, visit, treatment by-visit interaction, baseline % predicted FEV_1 value and baseline-by-visit interaction as covariates.

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

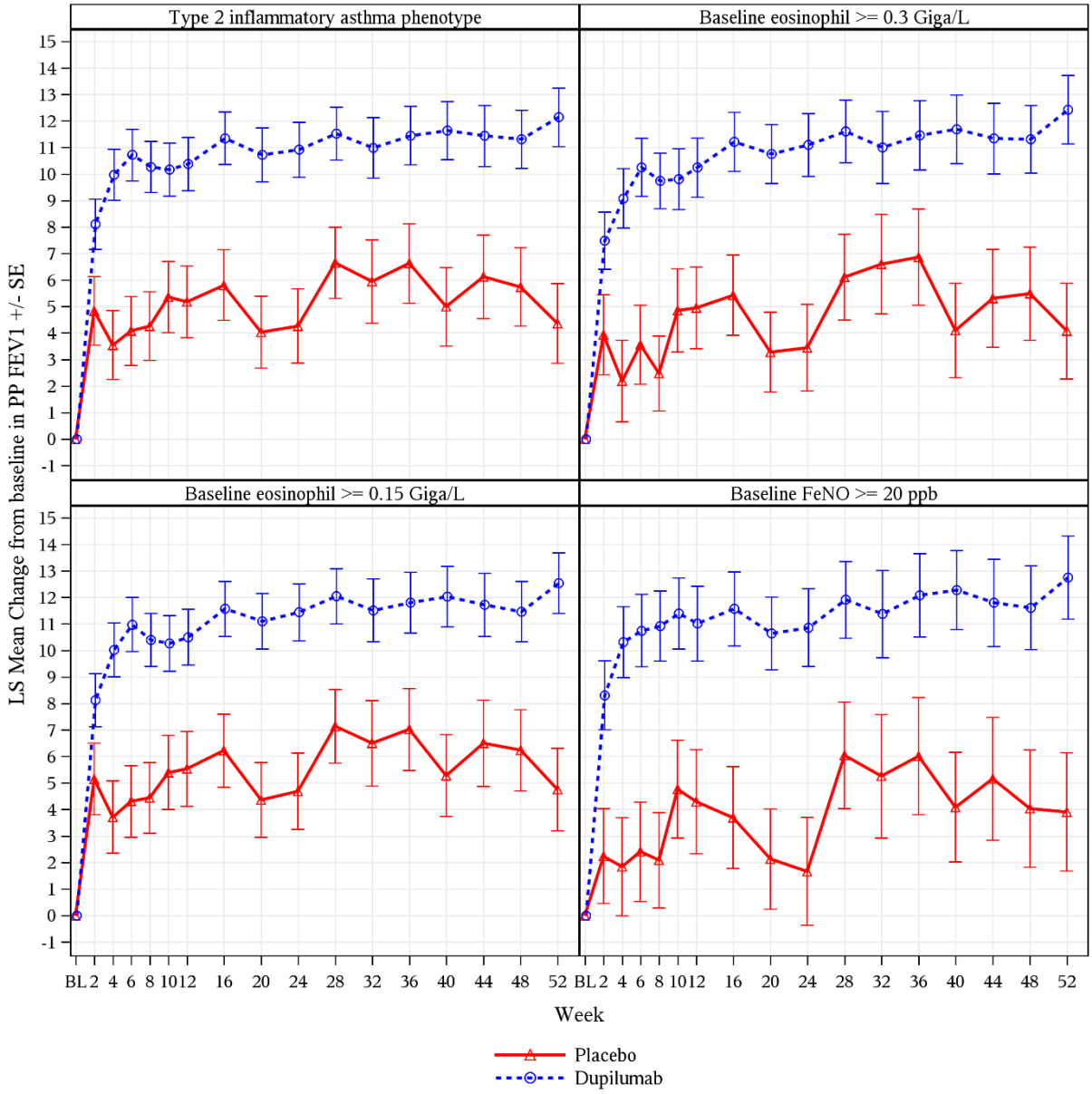
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/eff_mmrm_pop_bio_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_mm_fev1pp_pre_pop_bio_i_t_i.rtf (27NOV2020 - 2:54)

図 5 - Forest plot of summary of change from baseline in Pre-bronchodilator % predicted FEV_1 at Week 12 different populations of EFC14153 study



Type 2 inflammatory asthma phenotype population is defined as the randomized patients with baseline blood eosinophils >= 0.15 Giga/L or baseline FeNO >= 20 ppb.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/eff_forest_fev1pp_pre_pop1_i_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_fr_fev1pp_pre_pop1_i_g_i.rtf (08DEC2020 - 9:32)

図 6 - Plot of LS mean change from baseline in Pre-bronchodilator % predicted FEV_1 over time (MMRM including measurements up to Week 52) in EFC14153 study - Efficacy populations defined by Type 2 Biomarkers



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

2.1.3.2.2 感度分析

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感度分析を、様々な欠測値の取扱い方法を用いて2つの主要有効性解析対象集団で実施した。これらの解析には、on-treatment解析、PMM、control-based PMM及びtipping point解析を含め、結果の頑健性を確認した（Module 5.3.5.1 EFC14153 [Section 10.3.3.1]）。

2.1.3.2.3 重要な副次有効性評価項目の補足的解析：その他の肺機能パラメータ

デュピルマブは、2型炎症性喘息フェノタイプ集団及びベースラインの血中好酸球数が0.3 Giga/L以上の集団において、肺機能に関する複数の評価項目で、Week 52までの期間にわたって名目上有意かつ臨床的に意味のある改善を示した。

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

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

2つの主要有効性解析対象集団において、気管支拡張薬投与後のFEV_1の予測値に対する割合（Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.6 [16.2.6.8.5]、[16.2.6.8.6]）、FVC（Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.6 [16.2.6.9.5]、[16.2.6.9.6]）及び$FEF_{25-75\%}$（Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.6 [16.2.6.11.5]、[16.2.6.11.6]）に迅速かつ持続的な改善が認められた。これらの集団において、FVCのベースラインからの変化量の評価項目、及び朝又は夕方の経時的なピークフローでは、プラセボ群に対する差は持続的にはみられなかった（Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.6 [16.2.6.13.5]、[16.2.6.13.6]、[16.2.6.14.5]、[16.2.6.14.6]）。これらの結果を総合すると、デュピルマブが小児の肺機能に対し長期間にわたり重要な影響を及ぼすことが裏付けられており、これには$FEF_{25-75\%}$の改善によって示されたように末梢気道の改善の可能性も含まれる。

2.1.3.3 ベースラインの ICS 用量で定義した部分集団の有効性

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

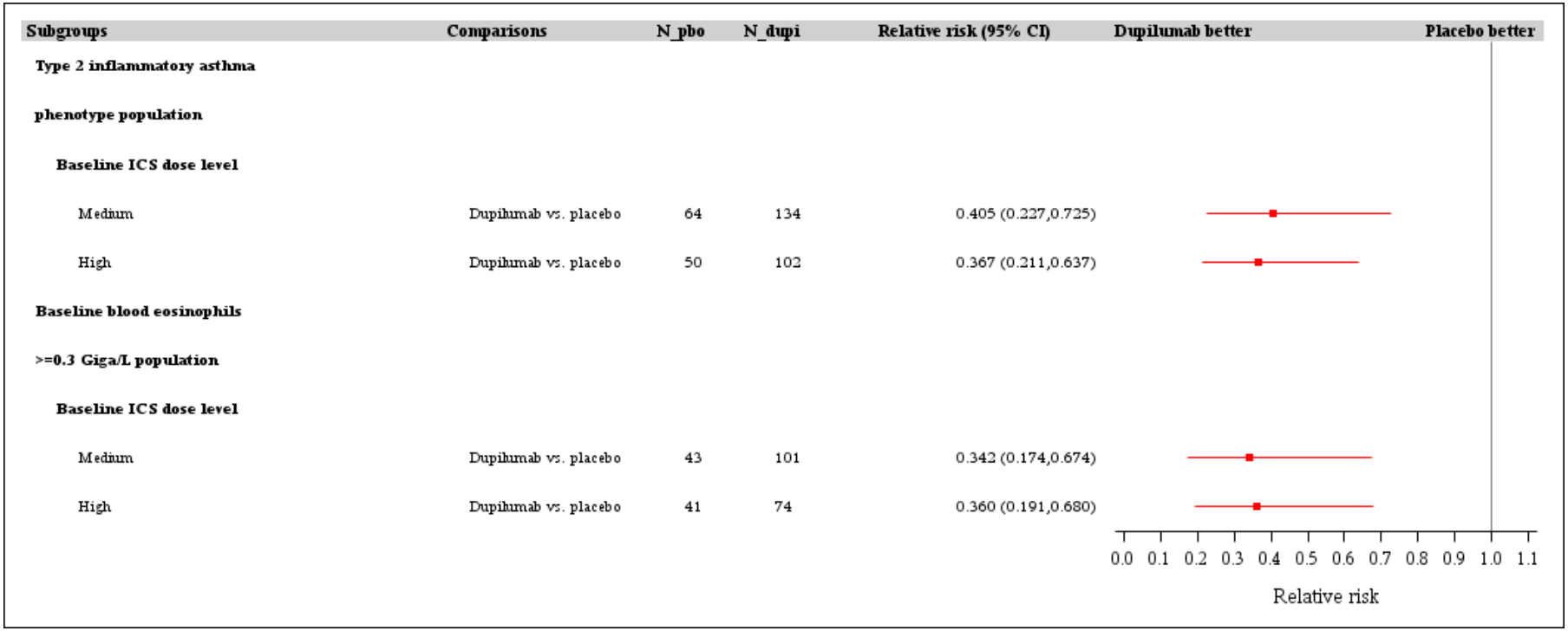
ベースラインで高用量 ICS を使用していた集団の重度喘息増悪の年間発生率は、2 型炎症バイオマーカーで特定した集団及び ITT 集団の多重性を調整した階層的検定に含めた。2 型炎症性喘息フェノタイプ集団及びベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団のうち、ベースラインで中用量又は高用量 ICS（Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.1.1 [Appendix A]で定義）を使用していた被験者を対象とした重度喘息増悪の年間発生率を事前に規定した解析で評価した。

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

2 型炎症性喘息フェノタイプ集団及びベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団においてベースラインで高用量 ICS を使用していた被験者では、デュピルマブ群でプラセボ群と比較して、Week 52 の重度喘息増悪の年間発生率がそれぞれ 63.3%（p = 0.0004）及び 64.0%（p = 0.0019）低下した（図 7、表 26）。ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上の集団、ベースラインの FeNO が 20 ppb 以上の集団及び ITT 集団においてベースラインで高用量 ICS を使用していた被験者でも、重度喘息増悪の年間発生率に同程度の減少が認められた（Module 5.3.5.1 EFC14153 [Table 28]）。

2 型炎症性喘息フェノタイプ集団及びベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団においてベースラインで中用量 ICS を使用していた被験者では、デュピルマブ群でプラセボ群と比較して、Week 52 の重度喘息増悪の年間発生率がそれぞれ 59.5%（名目上の p = 0.0025）及び 65.8%（名目上の p = 0.0021）低下した（図 7、表 26）。

図 7 - Subgroup analysis: Forest plot of relative risk in annualized rate of severe exacerbation during the 52-week treatment period by baseline ICS dose level -Type 2 inflammatory asthma phenotype and baseline blood eosinophils >=0.3 Giga/L populations - Study EFC14153



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

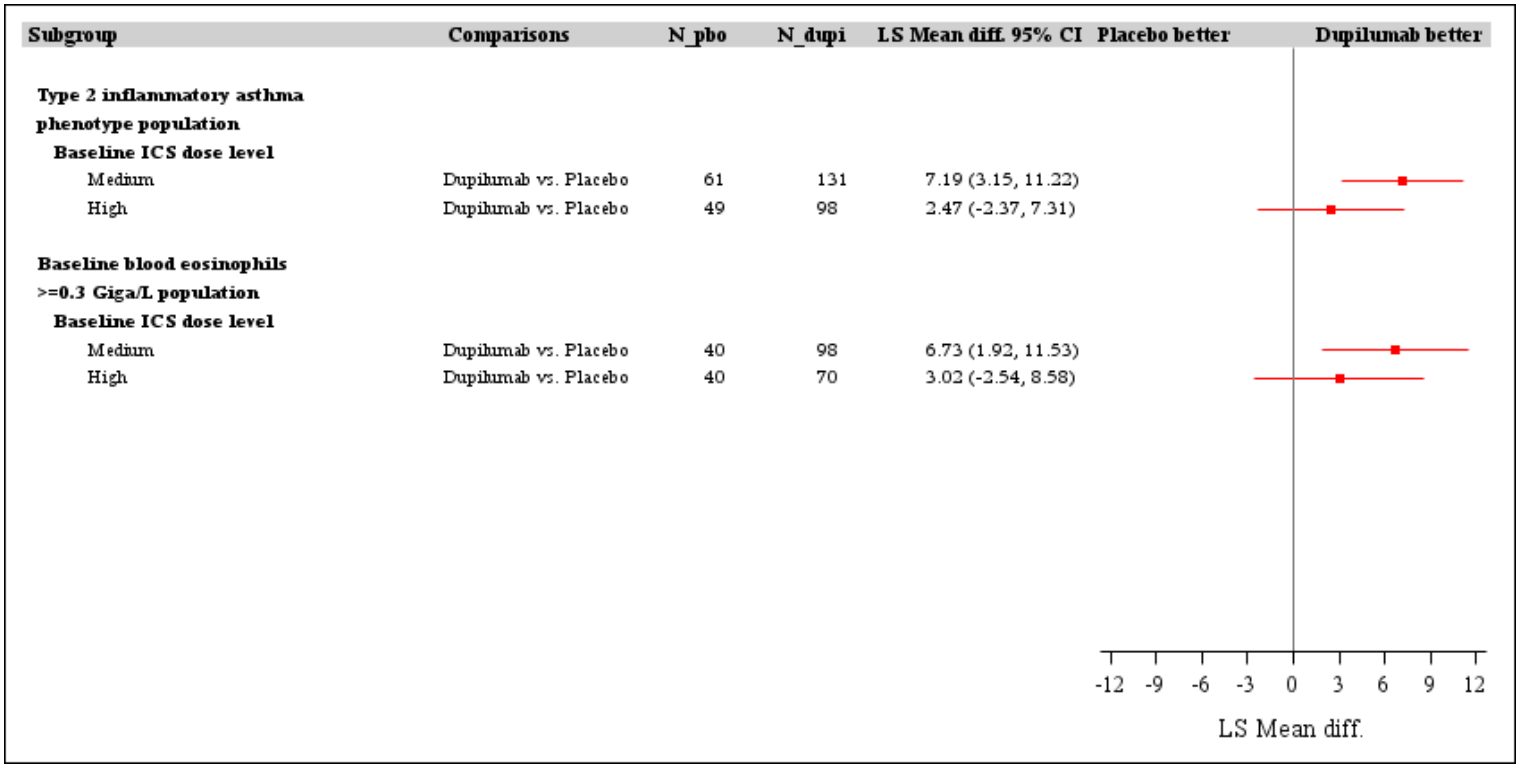
2.1.3.3.2 ベースラインで中用量又は高用量 ICS を使用していた被験者におけるデュピルマブによる気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合の改善

2 型炎症性喘息フェノタイプ集団及びベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団において、ベースラインの ICS 用量ごと（中用量又は高用量）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事前に規定した解析で評価した。

高用量 ICS の部分集団では、気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合はデュピルマブ群及びプラセボ群ともに経時的に改善し、デュピルマブ群では肺機能が数値的に大きく改善したが、Week 12 ではデュピルマブ群とプラセボ群に有意差は認められなかった。2 型炎症性喘息フェノタイプ集団においてベースラインで高用量 ICS を使用していた被験者では、気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量の最小二乗平均のデュピルマブ群とプラセボ群との差は、Week 12 で 2.47%（名目上の p = 0.3152）、Week 52 で 5.70%（名目上の p = 0.0180）であった。ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団においてベースラインで高用量 ICS を使用していた被験者では、気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量の最小二乗平均のデュピルマブ群とプラセボ群との差は、Week 12 に 3.02%（名目上の p = 0.2843）、Week 52 で 6.48%（名目上の p = 0.0203）であった（図 8、表 27、Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.6 [16.2.6.2.42]）。

中用量 ICS の部分集団では、気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合は、デュピルマブ群でプラセボ群に対して名目上有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた。2 型炎症性喘息フェノタイプ集団においてベースラインで中用量 ICS を使用していた被験者では、気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量の最小二乗平均のデュピルマブ群とプラセボ群との差は、Week 12 で 7.19%（名目上の p = 0.0006）であった。ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団においてベースラインで中用量 ICS を使用していた被験者では、気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量の最小二乗平均のデュピルマブ群とプラセボ群との差は、Week 12 で 6.73%（名目上の p = 0.0064）であった（図 8、表 27）。

図 8 - Subgroup Analysis: Forest plot of summary of change from baseline in pre-bronchodilator % predicted FEV_1 at Week 12 by Baseline ICS dose level -Type 2 inflammatory asthma phenotype and Baseline eosinophils >=0.3 Giga/L populations - Study EFC14153



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

2.1.3.4 その他の副次有効性評価項目

2.1.3.4.1 デュピルマブによる喘息コントロールの改善

2.1.3.4.1.1 デュピルマブによる ACQ-7-IA スコアで評価した喘息コントロールの改善

デュピルマブ投与により、Week 24 の ACQ-7-IA スコアがベースラインから大幅に低下し、プラセボと比較して統計学的に有意な喘息コントロールの改善が示された。この改善は、2 型炎症性喘息フェノタイプ集団、ベースラインの血中好酸球数（0.3 Giga/L 以上又は 0.15 Giga/L 以上）又はベースラインの FeNO（20 ppb 以上）で特定した集団でも認められた（図 9）。ベースラインからの変化量は臨床的に意味があり、これら全ての集団における変化量の平均値は MCID の 0.5 を超えていた。

2 型炎症性喘息フェノタイプ集団において、デュピルマブ群ではプラセボ群と比較して Week 24 の ACQ-7-IA スコアに統計学的に有意な低下が認められ、喘息コントロールが良好であることが示された。ACQ-7-IA スコアは、デュピルマブ群及びプラセボ群ともに Week 24 でベースラインからの改善を示し（最小二乗平均［SE］：デュピルマブ群−1.33［0.05］、プラセボ群−1.00［0.07］）、最小二乗平均のプラセボ群との差は−0.33（95% CI：−0.50, −0.16、p = 0.0001）であった（表 9）。ACQ-7-IA スコアの低下は迅速で、デュピルマブ群とプラセボ群の差は Week 4 という早期に認められ、Week 52 まで持続した（図 9）。

ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団において、デュピルマブ群ではプラセボ群と比較して Week 24 の ACQ-7-IA スコアに統計学的に有意な低下が認められ、喘息コントロールが良好であることが示された。ACQ-7-IA スコアは、デュピルマブ群とプラセボ群ともに、Week 24 でベースラインからの改善を示し（最小二乗平均［SE］：デュピルマブ群−1.34［0.06］、プラセボ群−0.88［0.09］）、最小二乗平均のプラセボ群との差は−0.46（95% CI：−0.67, −0.26、p<0.0001）であった（表 9）。ACQ-7-IA スコアの低下は迅速で、デュピルマブ群とプラセボ群の差は Week 4 という早期に認められ、Week 52 まで持続した（図 9）。

2 型炎症バイオマーカーで特定した集団全てにおいて、52 週間にわたり ACQ-7-IA スコアは一定して改善した（図 9）。

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

表 9 - Change from baseline in ACQ-7-IA at Week 24 of EFC14153 study - Efficacy populations defined by Type 2 Biomarkers

AaCQ-7-IA	**Placebo**	**Dupilumab**
Type 2 inflammatory asthma phenotype population		
Baseline		
Number	114	236
Mean (SD)	2.12 (0.76)	2.15 (0.70)
Change from baseline		
Number	112	228
Mean (SD)	-1.03 (0.99)	-1.39 (0.98)
Number of patients in the model	110	227
LS Mean (SE)[a]	-1.00 (0.07)	-1.33 (0.05)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		-0.33 (-0.50, -0.16)
P-value vs. placebo[a]		0.0001
Baseline blood eosinophils >=0.3 Giga/L population		
Baseline		
Number	84	175
Mean (SD)	2.15 (0.77)	2.16 (0.73)
Change from baseline		
Number	82	168
Mean (SD)	-0.92 (1.01)	-1.41 (0.95)
Number of patients in the model	80	166
LS Mean (SE)[a]	-0.88 (0.09)	-1.34 (0.06)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		-0.46 (-0.67, -0.26)
P-value vs. placebo[a]		<.0001
Baseline blood eosinophils >=0.15 Giga/L population		
Baseline		
Number	108	223
Mean (SD)	2.10 (0.75)	2.15 (0.71)
Change from baseline		
Number	106	216
Mean (SD)	-1.00 (0.97)	-1.40 (0.98)
Number of patients in the model	104	214
LS Mean (SE)[a]	-0.98 (0.08)	-1.33 (0.06)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		-0.36 (-0.53, -0.18)
P-value vs. placebo[a]		<.0001

AaCQ-7-IA	Placebo	Dupilumab
Baseline FeNO >= 20 ppb population		
Baseline		
Number	62	141
Mean (SD)	2.20 (0.76)	2.19 (0.79)
Change from baseline		
Number	61	139
Mean (SD)	-0.98 (1.07)	-1.38 (0.99)
Number of patients in the model	62	141
LS Mean (SE)[a]	-0.96 (0.11)	-1.37 (0.08)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		-0.41 (-0.64, -0.18)
P-value vs. placebo[a]		0.0006

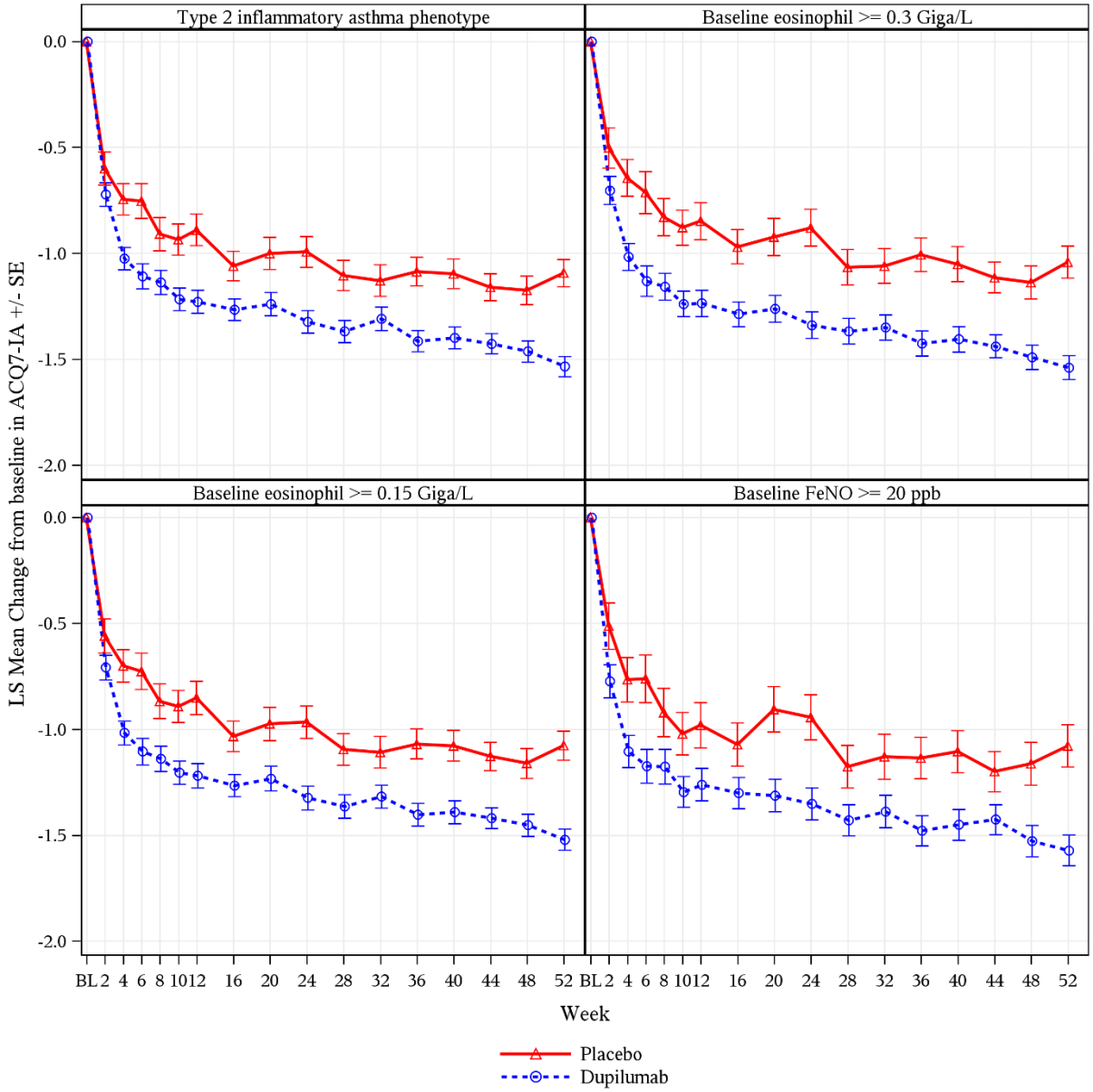
a Derived from MMRM model with change from baseline in ACQ-7-IA up to Week 24 as the response variable, and treatment, age, weight group, region, baseline eosinophil level, baseline FeNO level, baseline ICS dose level, visit, treatment by-visit interaction, ACQ-7-IA baseline and baseline-by-visit interaction as covariates.

ACQ-7-IA score is between 0 (totally controlled) and 6 (severely uncontrolled).

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

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/eff_mmrm_pop_bio_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_mm_acq7_pop_bio_i_t_i.rtf (27NOV2020 - 10:02)

図 9 - Plot of LS mean change from baseline in ACQ-7-IA over time (MMRM including measurements up to Week 52) in EFC14153 study - Efficacy populations defined by Type 2 Biomarkers



ACQ-7-IA score is between 0 (totally controlled) and 6 (severely uncontrolled).
Type 2 inflammatory asthma phenotype population is defined as the randomized patients with baseline blood eosinophils >= 0.15 Giga/L or baseline FeNO >= 20 ppb.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/eff_mmrm_pop_bio_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_mm_acq7_pop_bio_i_g_i.rtf (27NOV2020 - 2:58)

ACQ-7-IA のレスポンダー解析

ACQ-7-IA スコアがベースラインから MCID の 0.5 以上低下した被験者を responder と定義した(58)(59)。2 型炎症性喘息フェノタイプ集団及びベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団において、デュピルマブ群ではプラセボ群と比較して、Week 24（表 10）及び Week 52（表 11）で responder に分類された被験者の割合が高かった。ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上の集団及びベースラインの FeNO が 20 ppb 以上の集団でも Week 24 で同様の結果が認められた（表 10）。2 型炎症性喘息フェノタイプ集団及びベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団において、デュピルマブ群ではプラセボ群と比較して、Week 52 で ACQ-7-IA スコア 0.75 以下を達成した被験者の割合が高かった（2 型炎症性喘息フェノタイプ集団：デュピルマブ群 69.5%及びプラセボ群 45.6%、ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団：デュピルマブ群 67.4%及びプラセボ群 40.5%）（表 11）。

表 10 - Responder analysis for change from baseline in ACQ-7-IA at Week 24 of EFC14153 study - Effcacy populations defined by Type 2 Biomarkers

Response defined by improvement from baseline in ACQ-7-IA >=0.5	**Placebo**	**Dupilumab**
Type 2 inflammatory asthma phenotype population		
Responder[a]	79/114 (69.3%)	187/236 (79.2%)
Non-responder[a]	35/114 (30.7%)	49/236 (20.8%)
OR vs. placebo (95% CI)[b]		1.82 (1.02, 3.24)
P-value vs. placebo[b]		0.0411
Baseline blood eosinophils >=0.3 Giga/L population		
Responder[a]	54/84 (64.3%)	141/175 (80.6%)
Non-responder[a]	30/84 (35.7%)	34/175 (19.4%)
OR vs. placebo (95% CI)[b]		2.79 (1.43, 5.44)
P-value vs. placebo[b]		0.0027
Baseline blood eosinophils >=0.15 Giga/L population		
Responder[a]	74/108 (68.5%)	178/223 (79.8%)
Non-responder[a]	34/108 (31.5%)	45/223 (20.2%)
OR vs. placebo (95% CI)[b]		1.94 (1.07, 3.51)
P-value vs. placebo[b]		0.0280

Response defined by improvement from baseline in ACQ-7-IA >=0.5	**Placebo**	**Dupilumab**
Baseline FeNO >= 20 ppb population		
Responder[a]	41/62 (66.1%)	114/141 (80.9%)
Non-responder[a]	21/62 (33.9%)	27/141 (19.1%)
OR vs. placebo (95% CI)[b]		2.60 (1.21, 5.59)
P-value vs. placebo[b]		0.0142

a Patients who met the corresponding criterion are considered as responders. Patients who did not meet the criterion or had missing value are considered as non-responders.

b Derived from logistic regression model with treatment, age, weight group, region, baseline eosinophil level, baseline FeNO level, baseline ICS dose level, and baseline ACQ-7-IA score as covariates.

ACQ-7-IA score is between 0 (totally controlled) and 6 (severely uncontrolled).

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

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/eff_resp_acq7_pop_bio_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_acq7_pop_bio_i_t_i.rtf (27NOV2020 - 6:30)

表 11 - Responder analysis for change from baseline in ACQ-7-IA at Week 52 - Type 2 inflammatory asthma phenotype population and baseline blood eosinophils >= 0.3 Giga/L population - Study EFC14153

	Type 2 inflammatory asthma phenotype population		**Baseline blood eosinophils >=0.3 Giga/L population**	
	Placebo (N=114)	**Dupilumab (N=236)**	**Placebo (N=84)**	**Dupilumab (N=175)**
Response defined by improvement from baseline in ACQ-7-IA >=0.5				
Responder[a]	85/114 (74.6%)	204/236 (86.4%)	59/84 (70.2%)	152/175 (86.9%)
Non-responder[a]	29/114 (25.4%)	32/236 (13.6%)	25/84 (29.8%)	23/175 (13.1%)
OR vs. placebo (95% CI)[b]		2.57 (1.33, 4.98)		3.67 (1.70, 7.94)
P-value vs. placebo[b]		0.0051		0.0009
Response defined by improvement from baseline in ACQ-7-IA >=1				
Responder[a]	72/114 (63.2%)	178/236 (75.4%)	52/84 (61.9%)	133/175 (76.0%)
Non-responder[a]	42/114 (36.8%)	58/236 (24.6%)	32/84 (38.1%)	42/175 (24.0%)
OR vs. placebo (95% CI)[b]		2.05 (1.15, 3.63)		2.25 (1.15, 4.40)
P-value vs. placebo[b]		0.0146		0.0179

	Type 2 inflammatory asthma phenotype population		Baseline blood eosinophils >=0.3 Giga/L population	
	Placebo (N=114)	Dupilumab (N=236)	Placebo (N=84)	Dupilumab (N=175)
Response defined by improvement from baseline in ACQ-7-IA >=1.5				
Responder[a]	39/114 (34.2%)	130/236 (55.1%)	31/84 (36.9%)	94/175 (53.7%)
Non-responder[a]	75/114 (65.8%)	106/236 (44.9%)	53/84 (63.1%)	81/175 (46.3%)
OR vs. placebo (95% CI)[b]		3.11 (1.72, 5.64)		2.15 (1.10, 4.17)
P-value vs. placebo[b]		0.0002		0.0243
Response defined by ACQ-7-IA <=1.5				
Responder[a]	83/114 (72.8%)	201/236 (85.2%)	57/84 (67.9%)	148/175 (84.6%)
Non-responder[a]	31/114 (27.2%)	35/236 (14.8%)	27/84 (32.1%)	27/175 (15.4%)
OR vs. placebo (95% CI)[b]		2.10 (1.17, 3.78)		2.63 (1.33, 5.18)
P-value vs. placebo[b]		0.0136		0.0053
Response defined by ACQ-7-IA <=0.75				
Responder[a]	52/114 (45.6%)	164/236 (69.5%)	34/84 (40.5%)	118/175 (67.4%)
Non-responder[a]	62/114 (54.4%)	72/236 (30.5%)	50/84 (59.5%)	57/175 (32.6%)
OR vs. placebo (95% CI)[b]		3.00 (1.79, 5.01)		3.29 (1.78, 6.07)
P-value vs. placebo[b]		<.0001		0.0001

a Patients who met the corresponding criterion are considered as responders. Patients who did not meet the criterion or had missing value are considered as non-responders.

b Derived from logistic regression model with treatment, age, weight group, region, baseline eosinophil level, baseline FeNO level, baseline ICS dose level, and baseline ACQ-7-IA score as covariates.

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

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/eff_resp_acq7_i_t_w52.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_acq7_w52_t2e3_t_i.rtf (27NOV2020 - 10:02)

2.1.3.4.1.2 デュピルマブによる LOAC の減少

2 つの主要有効性解析対象集団において、デュピルマブは、評価項目である LOAC で評価した喘息コントロールに有意かつ臨床的に意味のある改善をもたらした。

LOAC の年間発生率

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

LOAC の初回発生までの時間

デュピルマブは、2 型炎症性喘息フェノタイプ集団（Module 5.3.5.1 EFC14153 [Figure 35]）及びベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団（Module 5.3.5.1 EFC14153 [Figure 36]）において、プラセボと比較して LOAC の初回発生までの時間を有意に延長させた。

2.1.3.4.2 デュピルマブによる 2 型気道炎症の抑制

Week 12 における FeNO のベースラインからの変化量の最小二乗平均のデュピルマブ群とプラセボ群との差は、2 型炎症性喘息フェノタイプ集団、2 型炎症バイオマーカーで特定した追加の集団、及び ITT 集団に対する多重性を調整した評価項目であった。デュピルマブは、これら全ての集団において、プラセボと比較して Week 12 で FeNO の低下をもたらした。FeNO の低下は迅速で、Week 2 という早期に認められ、この効果は 52 週間にわたり持続した。

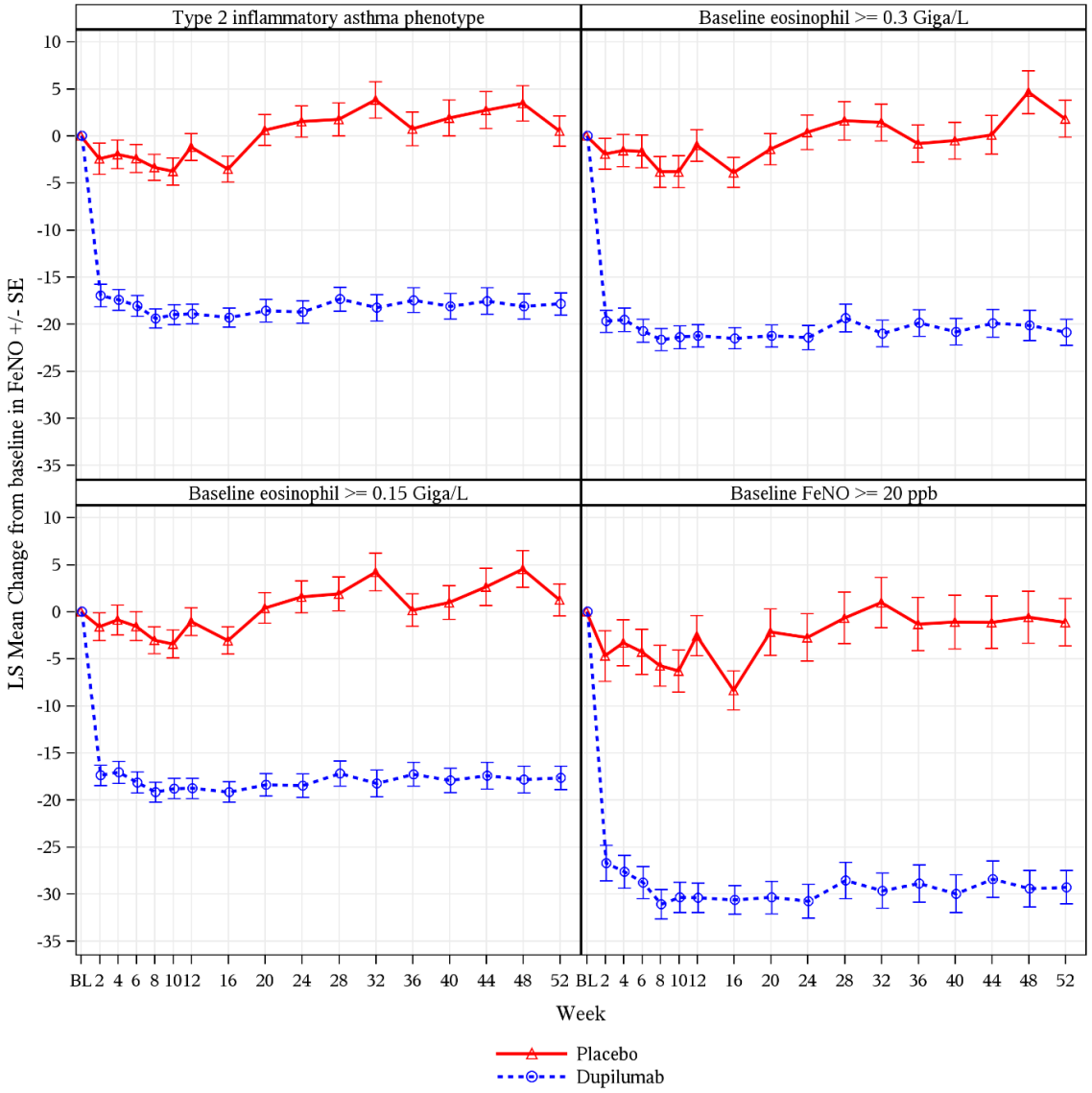
2 型炎症性喘息フェノタイプ集団において、ベースラインの FeNO の平均値はデュピルマブ群で 31.83 ppb、プラセボ群で 28.38 ppb であった。Week 12 における FeNO の平均値は、デュピルマブ群で大幅に低下したのに対し、プラセボ群での変化量は最小限であった。Week 12 における FeNO のベースラインからの変化量の平均値（SD）は、デュピルマブ群で−18.94（23.64）ppb であったのに対し、プラセボ群で 0.98（18.71）ppb であり、最小二乗平均のプラセボ群との差は−17.84 ppb（p<0.0001）であった（表 29）。デュピルマブ群の FeNO の低下は迅速で、デュピルマブ群とプラセボ群の差は Week 2 という早期に認められ、52 週間にわたり持続した。ベースラインから Week 52 までの FeNO の変化量の最小二乗平均のデュピルマブ群とプラセボ群との差は−18.38 ppb（名目上の p<0.0001）であった（図 10、Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.6 [16.2.6.4.17]）。

ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団において、ベースラインの FeNO の平均値はデュピルマブ群で 34.53 ppb、プラセボ群で 31.33 ppb であった。Week 12 における FeNO の平均値は、デュピルマブ群で大幅に低下したのに対し、プラセボ群での変化量は最小限であった。Week 12 における FeNO のベースラインからの変化量の平均値は、デュピルマブ群で−21.85（24.84）ppb であったのに対し、プラセボ群で 0.89（20.82）ppb であり、最小二乗平均のプラセボ群との差は−20.59 ppb（p<0.0001）であった（表 29）。デュピルマブ群の FeNO の低下は迅速で、デュピルマブ群とプラセボ群の差は Week 2 という早期に認められ、52 週間にわたり持続した。ベースラインから Week 52 までの FeNO の

変化量の最小二乗平均のデュピルマブ群とプラセボ群との差は−22.68 ppb（名目上の p<0.0001）であった（図 10、Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.6 [16.2.6.4.17]）。

同様の傾向がベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上の集団及びベースラインの FeNO が 20 ppb 以上の集団において認められた。ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上の集団において、ベースラインの FeNO の平均値はデュピルマブ群で 31.40 ppb、プラセボ群で 28.58 ppb であった。ベースラインの FeNO の平均値はデュピルマブ群で 45.02 ppb、プラセボ群で 41.18 ppb であった（表 29、図 10）。

図 10 - Plot of LS mean change from baseline in FeNO (ppb) over time (MMRM including measurements up to Week 52) in EFC14153 study - Efficacy populations defined by Type 2 Biomarkers



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

2.1.3.4.3 デュピルマブによる全身性ステロイド薬への曝露の減少

2.1.3.4.3.1 全身性ステロイド薬

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

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

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

2.1.3.4.3.2 発作治療薬

発作治療薬の 1 日の使用量は、被験者が日誌に記録した短時間作用性気管支拡張薬の 1 日当たりの吸入回数で評価した。発作治療薬の 1 日の使用量は、2 つの主要有効性解析対象集団のいずれでもデュピルマブ群及びプラセボ群の両投与群で減少し、投与群間に有意差は認められなかった（Module 5.3.5.1 EFC14153 [Figure 51]、[Figure 52]）。

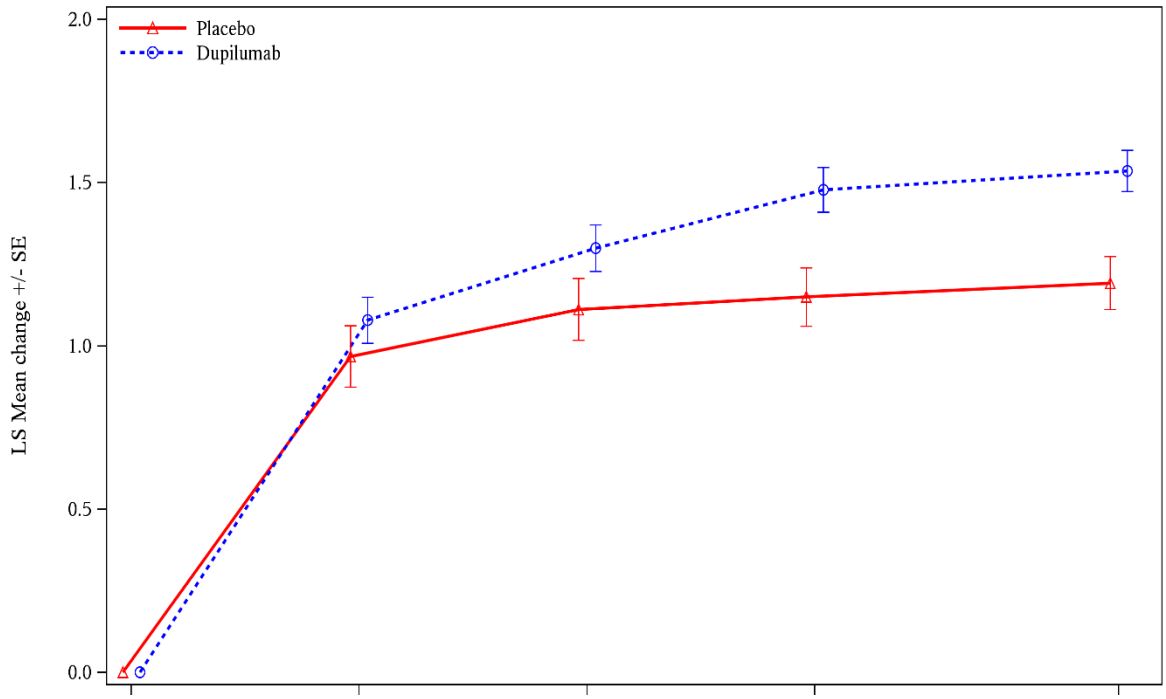
2.1.3.4.4 デュピルマブによる疾患特異的な健康関連の生活の質の改善

2 型炎症性喘息フェノタイプ集団及びベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団の 2 つの主要有効性解析対象集団において、ランダム化時に 7 歳以上であった被験者における健康関連の QoL を PAQLQ(S)-IA を用いて評価した。デュピルマブが QoL に及ぼす影響は、ランダム化時に 7 歳以上 12 歳以下の小児を対象として、PAQLQ(S)-IA スコア（スコア範囲：1～7、スコアが高いほど QoL が改善されていることを示す）の経時的な変化量の最小二乗平均により評価した。

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

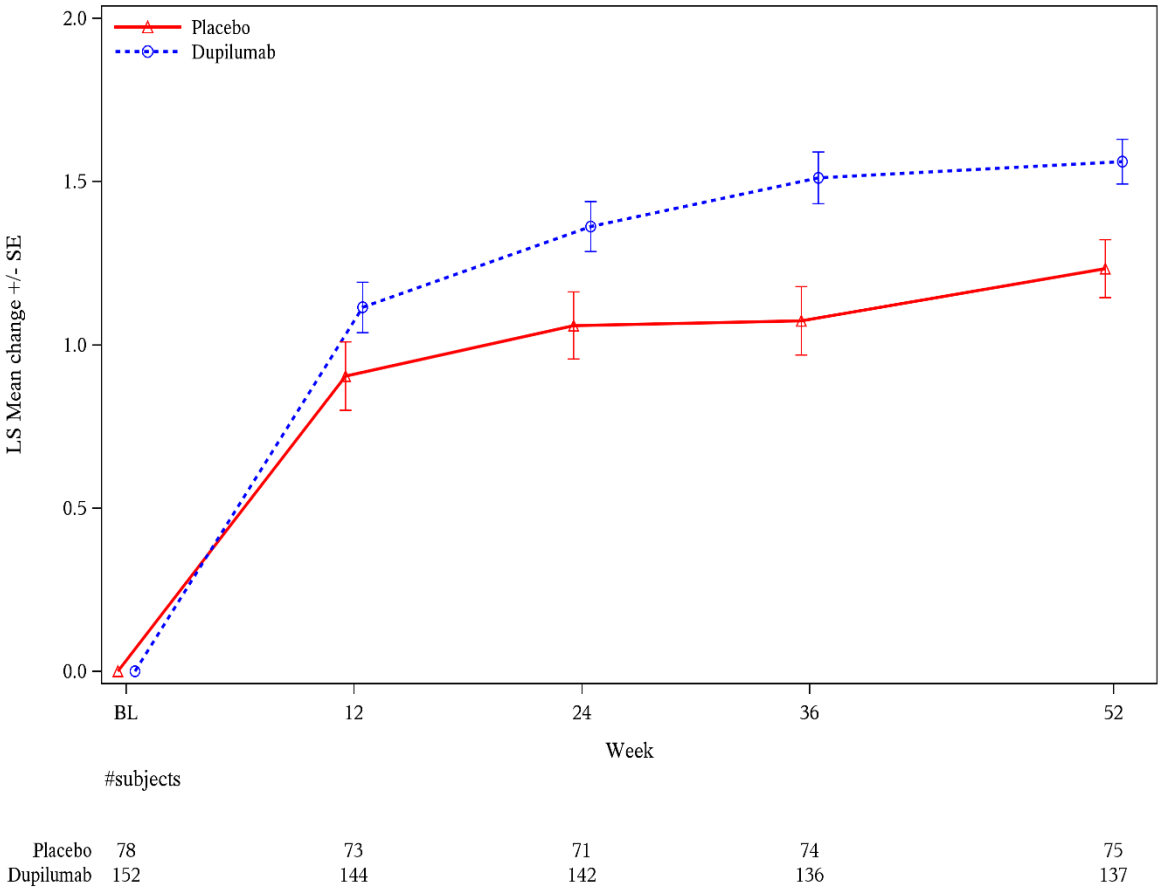
デュピルマブ群では、プラセボ群と比較して PAQLQ(S)-IA スコアのベースラインからの変化量で評価した喘息に関する健康関連の QoL に改善が認められた。両集団において、Week 12 における初回評価から緩徐な改善がみられ、ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団では Week 24、2 型炎症性喘息フェノタイプ集団では Week 36 にプラセボに対する名目上の有意性が認められ、それぞれ Week 52 まで持続した（図 11、図 12、Module 5.3.5.1 EFC14153[Table 46]）。

図 11 - Plot of LS mean change from baseline in PAQLQ(S)-IA global score over time (MMRM including measurements up to Week 52) - Type 2 inflammatory asthma phenotype population - Study EFC14153



BL=Baseline
Type 2 inflammatory asthma phenotype population is defined as the randomized patients with baseline blood eosinophils >= 0.15 Giga/L or baseline FeNO >= 20 ppb.
Only patients of age >=7 years old at randomization are included in the analysis.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/eff_mmrm_i_g_intext_adqs.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_aqlq_chg_a52_t2_g_i.rtf (27NOV2020 - 3:25)

図 12 - Plot of LS mean change from baseline in PAQLQ(S)-IA global score over time (MMRM including measurements up to Week 52) - Baseline blood eosinophils >=0.3 Giga/L population - Study EFC14153



BL=Baseline
Only patients of age >=7 years old at randomization are included in the analysis.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/eff_mmrm_i_g_intext_adqs.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_aqlq_chg_a52_e3_g_i.rtf (27NOV2020 - 3:26)

PAQLQ(S)-IA のレスポンダー解析

PAQLQ(S)-IA の総スコアがベースラインから 0.5 以上増加（本質問票の MCID を満たす）した被験者を responder と定義した(60)。

2 型炎症性喘息フェノタイプ集団では、Week 24 の PAQLQ(S)-IA スコアの responder の割合は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で高く（デュピルマブ群：73.0%、プラセボ群：65.4%）、プラセボ群に対する OR は 1.57（名目上の p = 0.1370）であった。同様に、Week 52 の PAQLQ(S)-IA スコアの responder の割合は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で高く（デュピルマブ群：76.3%、プラセボ群：68.2%）、プラセボ群に対する OR は 1.89（名目上の p = 0.0428）であった。ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団でも同様の傾向が認められ、Week 24 の PAQLQ(S)-IA スコアの responder の割合は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で高く（デュピルマブ群：72.8%、プラセ

ボ群：63.0%）、プラセボ群に対する OR は 1.84（名目上の p = 0.0827）であった。同様に、Week 52 の PAQLQ(S)-IA スコアの responder の割合は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で高く（デュピルマブ群：74.7%、プラセボ群：66.7%）、プラセボ群に対する OR は 1.83（名目上の p = 0.0993）であった（表 12）。

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

表 12 - Responder analysis for change from baseline in PAQLQ(S)-IA global score - Type 2 inflammatory asthma phenotype population and baseline blood eosinophils >=0.3 Giga/L population - Study EFC14153

	Type 2 inflammatory asthma phenotype population		**Baseline blood eosinophils >=0.3 Giga/L population**	
	Placebo (N=107)	**Dupilumab (N=211)**	**Placebo (N=81)**	**Dupilumab (N=158)**
Week 12				
Responder[a]	67/107 (62.6%)	140/211 (66.4%)	49/81 (60.5%)	101/158 (63.9%)
Non-responder[a]	40/107 (37.4%)	71/211 (33.6%)	32/81 (39.5%)	57/158 (36.1%)
OR vs. placebo (95% CI)[b]		1.38 (0.79, 2.41)		1.42 (0.74, 2.73)
P-value vs. placebo[b]		0.2511		0.2920
Week 24				
Responder[a]	70/107 (65.4%)	154/211 (73.0%)	51/81 (63.0%)	115/158 (72.8%)
Non-responder[a]	37/107 (34.6%)	57/211 (27.0%)	30/81 (37.0%)	43/158 (27.2%)
OR vs. placebo (95% CI)[b]		1.57 (0.87, 2.84)		1.84 (0.92, 3.65)
P-value vs. placebo[b]		0.1370		0.0827
Week 36				
Responder[a]	72/107 (67.3%)	157/211 (74.4%)	52/81 (64.2%)	112/158 (70.9%)
Non-responder[a]	35/107 (32.7%)	54/211 (25.6%)	29/81 (35.8%)	46/158 (29.1%)
OR vs. placebo (95% CI)[b]		1.98 (1.06, 3.71)		1.87 (0.92, 3.80)
P-value vs. placebo[b]		0.0317		0.0851
Week 52				
Responder[a]	73/107 (68.2%)	161/211 (76.3%)	54/81 (66.7%)	118/158 (74.7%)
Non-responder[a]	34/107 (31.8%)	50/211 (23.7%)	27/81 (33.3%)	40/158 (25.3%)
OR vs. placebo (95% CI)[b]		1.89 (1.02, 3.52)		1.83 (0.89, 3.75)

	Type 2 inflammatory asthma phenotype population		Baseline blood eosinophils >=0.3 Giga/L population	
	Placebo (N=107)	Dupilumab (N=211)	Placebo (N=81)	Dupilumab (N=158)
P-value vs. placebo[b]		0.0428		0.0993

a A responder is defined as a patient with improvement from baseline in PAQLQ(S)-IA global score >= 0.5. Patients with improvement <0.5 or with missing value are considered as non-responder.

b Derived from a logistic regression model with treatment, age, baseline weight group, region, baseline eosinophil level, baseline FeNO level, baseline ICS dose level, and baseline PAQLQ(S)-IA global score as covariates.

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

Only patients of age >=7 years old at randomization are included in the analysis.

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/eff_resp_aqlq_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_aqlq_t2e3_t_i.rtf (27NOV2020 - 6:31)

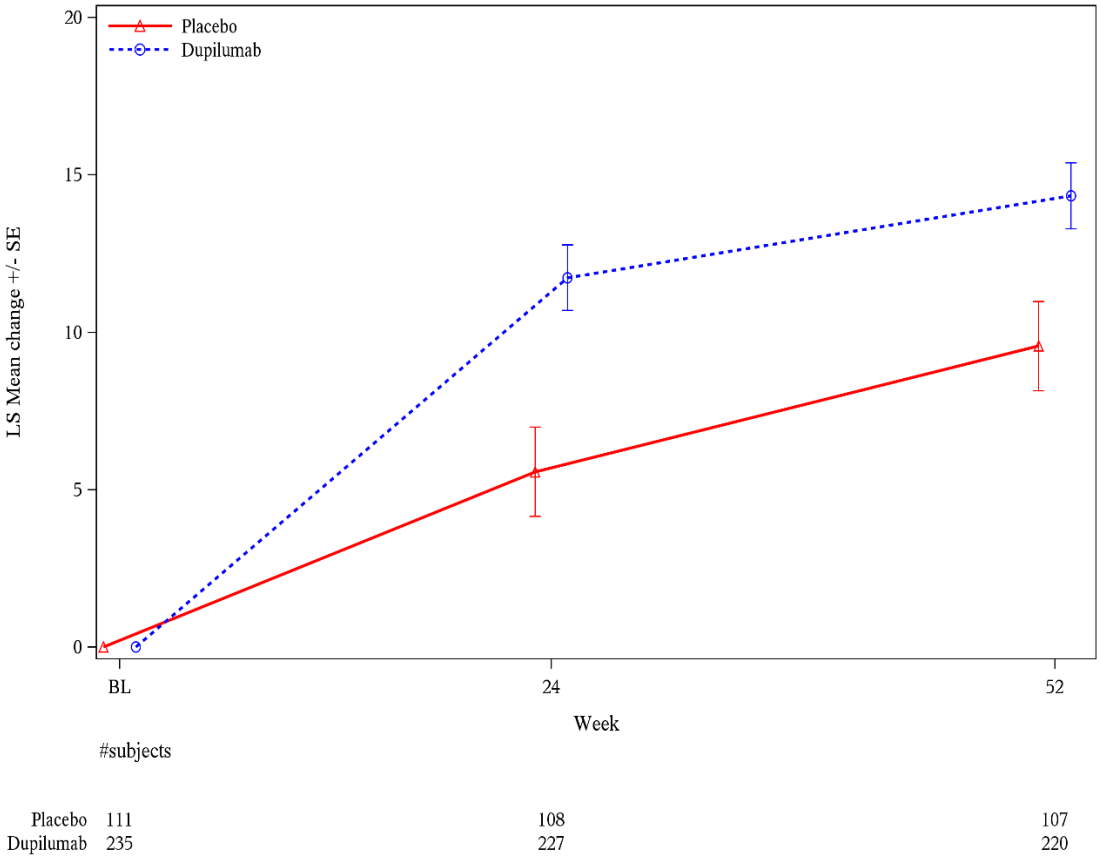
2.1.3.4.5 デュピルマブによる全般的な健康状態の改善

2.1.3.4.5.1 EuroQol グループのビジュアルアナログスケール：8 歳以上の被験者の全般的な健康状態

8 歳以上の小児におけるベースラインの EQ-VAS の平均値は、2 型炎症性喘息フェノタイプ集団（デュピルマブ群：73.36、プラセボ群：73.52）及びベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団（デュピルマブ群：73.72、プラセボ群：71.99）の 2 つの主要有効性解析対象集団において、デュピルマブ群とプラセボ群で同程度であった。

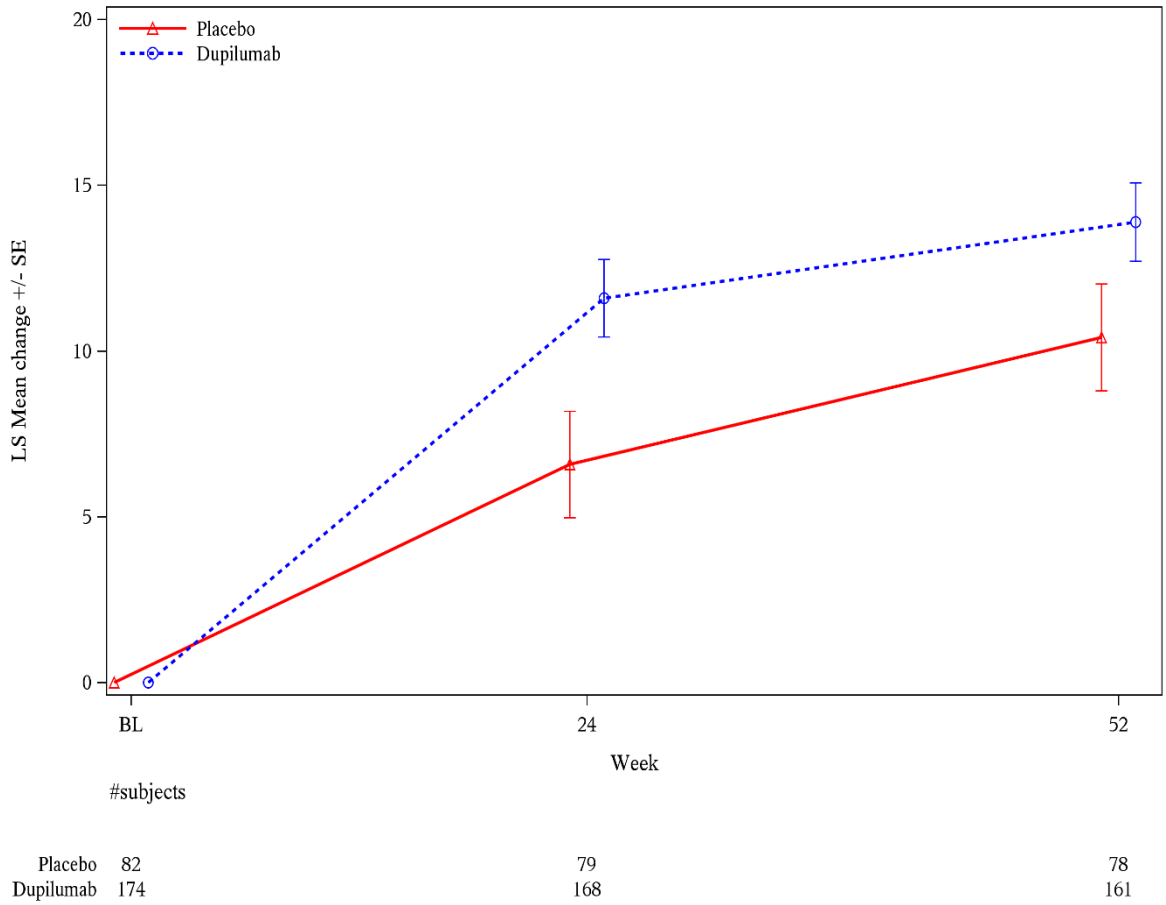
2 型炎症性喘息フェノタイプ集団及びベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団において、EQ-VAS はデュピルマブ群とプラセボ群ともに改善したが、改善の程度はプラセボ群と比較してデュピルマブ群で大きかった。Week 52 における最小二乗平均のデュピルマブ群とプラセボ群との差は、それぞれ 4.78（95% CI：1.61, 7.95、名目上の p = 0.0032）及び 3.48（95% CI: −0.26, 7.22、名目上の p = 0.0678）であった（図 13、図 14）。

図 13 - Plot of LS mean change from baseline in EQ VAS over time (MMRM including measurements up to Week 52) - Type 2 inflammatory asthma phenotype population - Study EFC14153



BL=Baseline
Type 2 inflammatory asthma phenotype population is defined as the randomized patients with baseline blood eosinophils >= 0.15 Giga/L or baseline FeNO >= 20 ppb.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/eff_mmrm_i_g_adqs.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_eqvs_chg_a52_t2_g_i.rtf (27NOV2020 - 2:41)

図 14 - Plot of LS mean change from baseline in EQ VAS over time (MMRM including measurements up to Week 52) - Baseline blood eosinophils >=0.3 Giga/L population - Study EFC14153



BL=Baseline
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/eff_mmrm_i_g_adqs.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_eqvs_chg_a52_e3_g_i.rtf (27NOV2020 - 2:41)

2.1.3.4.5.2 喘息日誌（朝のスコア、夕方のスコア、夜間覚醒回数）

喘息日誌では、夜間の睡眠（朝のスコア）、日中の症状（夕方のスコア）及び夜間覚醒回数に対する喘息の影響を評価した。2 型炎症性喘息フェノタイプ集団及びベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団の 2 つの主要有効性解析対象集団において、朝のスコア、夕方のスコア及び夜間覚醒回数の減少についてベースラインからの漸次的な改善が 52 週間の治験薬投与期間中に認められ、デュピルマブ群に好ましい傾向がみられた（Module 5.3.5.1 EFC14153 [Figure 45]、[Figure 46]、[Figure 47]、[Figure 48]、[Figure 49]、[Figure 50]）。

2.1.3.4.6 アレルギー性鼻炎を合併していた被験者におけるデュピルマブによるアレルギー性鼻炎特有の健康関連の生活の質の改善

2 型炎症性喘息フェノタイプ集団及びベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団において、アレルギー性鼻炎を合併していた被験者は、それぞれ 289 名（82.6%）及び 222 名（85.7%）であ

った。これらの集団において、デュピルマブはプラセボと比較して PRQLQ-IA のベースラインからの変化量で評価したアレルギー性鼻炎に関連する QoL を改善した。

ベースラインの PRQLQ-IA 総スコアの平均値は、2 型炎症性喘息フェノタイプ集団（デュピルマブ群：2.00、プラセボ群：2.17）及びベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団（デュピルマブ群：1.96、プラセボ群：2.24）の 2 つの主要有効性解析対象集団において、デュピルマブ群とプラセボ群で同程度であった。

Week 52 における PRQLQ-IA の最小二乗平均のデュピルマブ群とプラセボ群との差は、2 型炎症性喘息フェノタイプ集団で−0.47（95% CI： −0.73, −0.20、名目上の p = 0.0006）、ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団で−0.38（95% CI：−0.68, −0.09、名目上の p = 0.0116）であった（Module 5.3.5.1 EFC14153 [Figure 59]、[Figure 60]）。

2.1.3.4.7 デュピルマブによる 7 歳以上の被験者の保護者の健康関連の生活の質の改善

2 型炎症性喘息フェノタイプ集団及びベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団において、デュピルマブはプラセボと比較して、PACQLQ 総スコアのベースラインからの増加で評価した被験者の保護者の健康関連の QoL を改善した。

ベースラインの PACQLQ 総スコアの平均値は、2 型炎症性喘息フェノタイプの集団（デュピルマブ群：4.45、プラセボ群：4.35）及びベースラインの血中好酸球が 0.3 Giga/L 以上の集団（デュピルマブ群：4.47、プラセボ群：4.33）の 2 つの主要有効性解析対象集団において、デュピルマブ群とプラセボ群で同程度であった。

Wee 52 の PACQLQ 総スコアの最小二乗平均のデュピルマブ群とプラセボ群との差は、2 型炎症性喘息フェノタイプ集団及びベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団において、それぞれ 0.47（95% CI：0.22, 0.72、名目上の p = 0.0003）及び 0.50（95% CI：0.21, 0.79、名目上の p = 0.0007）であった（Module 5.3.5.1 EFC14153 [Figure 61]、[Figure 62]）。

2.1.4 2 型炎症バイオマーカーで特定した部分集団の結果の比較

2.1.4.1 2 型炎症バイオマーカーによるデュピルマブに反応性を示す患者の特定

多重性を調整した統計による階層的検定手順では、ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上の集団及びベースラインの FeNO が 20 ppb 以上の集団は、重度喘息増悪の減少、肺機能の改善及び喘息コントロールの改善などの統計学的に有意かつ臨床的に意味のあるデュピルマブに対する反応を示した。デュピルマブに反応性を示す可能性のある 6 歳以上 12 歳未満の患者を適切に選択するための各バイオマーカーの独立した役割を評価するために、追加の部分集団解析を実施した。

2.1.4.1.1 バイオマーカーによる部分集団解析

血中好酸球数又は FeNO が確実に独立してデュピルマブに反応性を示す患者を特定することが可能であることを更に裏付けるため、以下の解析を実施した。

- 事前に規定したバイオマーカーの部分集団解析：ベースラインのバイオマーカー値のカテゴリー内で治療効果を評価する（2.1.4.1.2 項）。
- 事前に規定した投与群とバイオマーカーの交互作用の検定：観察された治療効果の差に対する個々のベースラインのバイオマーカーの独立した役割を支持する統計学的エビデンスの頑健性を評価する（2.1.4.1.3 項）。
- 事前に規定したベースラインの血中好酸球数及びFeNOの区分に基づき4分割した解析（以下、4 分割した解析）：2 型炎症バイオマーカーの高値（血中好酸球数又は FeNO の高値で評価）が有効性を予測することを記述的に示す（2.1.4.1.4 項）。
- 罰則付きスプライン回帰モデルの事後解析：重度喘息増悪又は気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合と、ベースラインのバイオマーカー値（連続量）との関係性をデュピルマブ群とプラセボ群で検討する（2.1.4.1.5 項）。
- プラセボ群における血中好酸球数又は FeNO の経時的な相関の事後評価：中等症から重症の喘息患者集団におけるこれらのバイオマーカーの安定性を検討する（2.1.4.1.6 項）。

これらの解析の結果は、患者を選択するためのバイオマーカーとして、血中好酸球数又は FeNO のいずれかを使用することを支持するものである。患者は両方のバイオマーカーの基準を満たす必要はないが、2 つのバイオマーカーのうち一方のみを使用すると、本来はベネフィットを受ける可能性のある患者を治療から除外することになる。これらと同様の解析を成人・思春期患者集団でも実施した（3.4 項）。小児と成人・思春期の患者集団でこれらの結果は一貫しており、同じバイオマーカーを使用することにより、デュピルマブ投与によりベネフィットを受ける可能性のある 2 型炎症性喘息フェノタイプを有する 6 歳以上の患者も特定できることを裏付けている。

2.1.4.1.2 ベースラインの 2 型炎症バイオマーカー別の治療効果

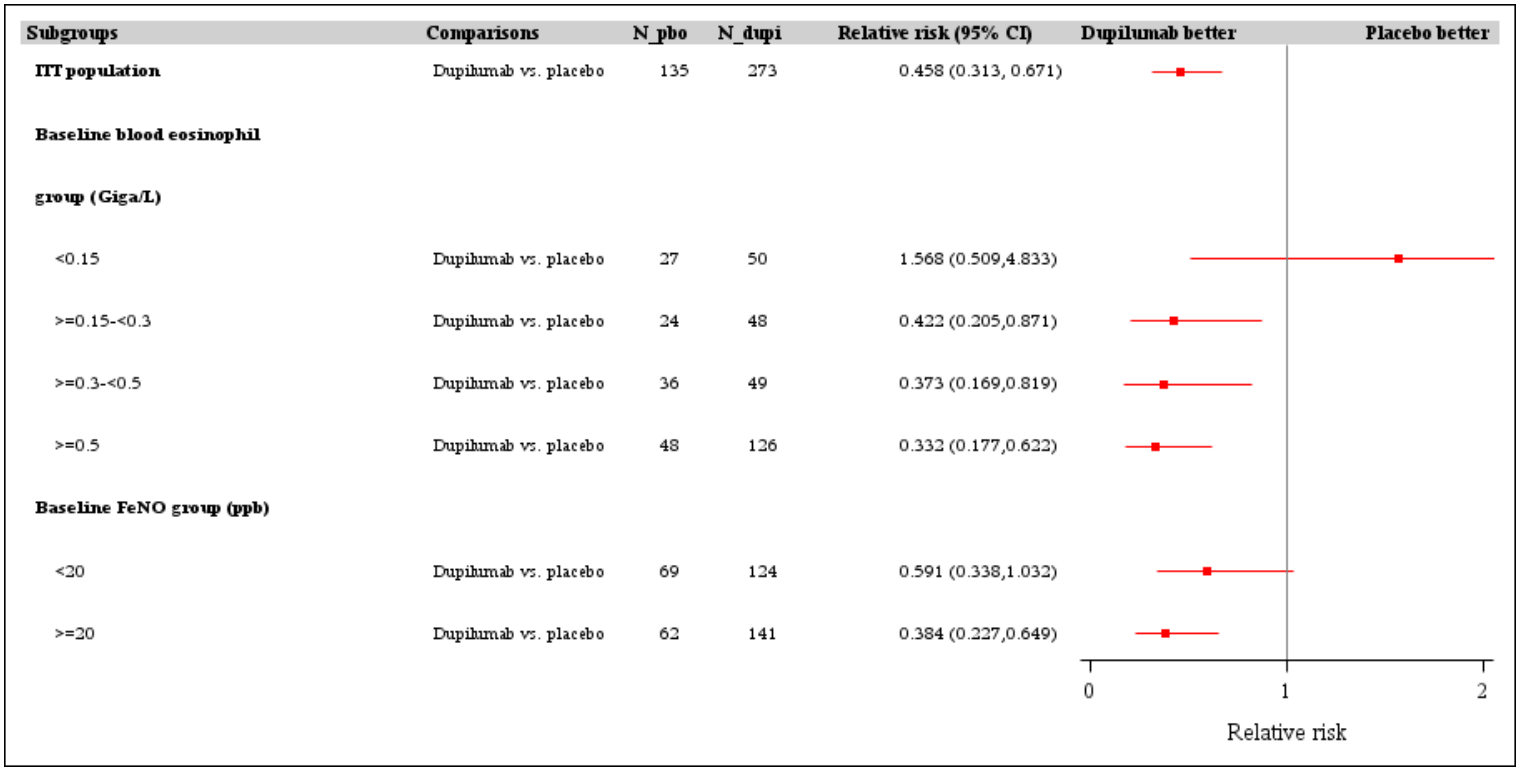
重度喘息増悪の年間発生率及び Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量に対するデュピルマブの影響は、血中好酸球数（0.15 Giga/L 未満、0.15 Giga/L 以上 0.3 Giga/L 未満、0.3 Giga/L 以上 0.5 Giga/L 未満、0.5 Giga/L 以上）及び FeNO（20 ppb 未満、20 ppb 以上）を含むベースラインの 2 型炎症バイオマーカーで定義した部分集団からなる ITT 集団で解析した。ベースラインの血中好酸球数又は FeNO はいずれも、重度喘息増悪の減少と肺機能の改善の両方につ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

喘息増悪の減少については、ベースラインの血中好酸球数による部分集団解析で、ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上の全ての部分集団及びベースラインの FeNO で定義した部分集団において、プラセボと比較して臨床的に意味のある重度喘息増悪の減少が認められた。ベースラインの血中好酸球数又は FeNO が高値であるほど、治療効果もより大きくなった。ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 未満の部分集団では、重度喘息増悪の年間発生率に意味のある治療効果は認められなかった（図 15、Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 15.2 [Table 1]）。ベースラインの FeNO が 20 ppb 未

満の集団で認められた有効性は、ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上の被験者によってもたらされた可能性が高かった。これは、ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 未満の被験者の組入れに上限が設けられたため、FeNO が 20 ppb 未満の部分集団の被験者の多くはベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上の被験者であったからである。

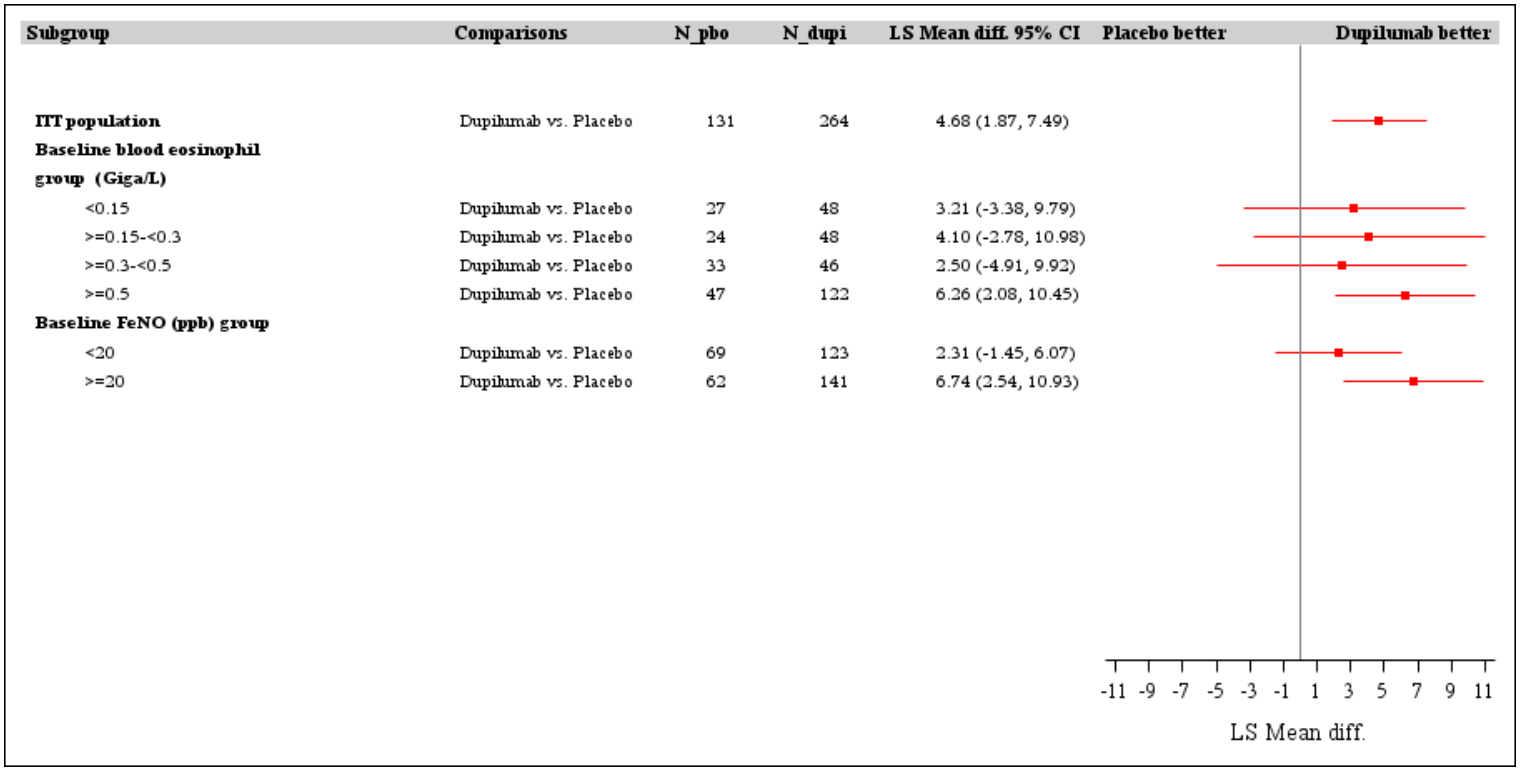
肺機能の改善については、ベースラインの血中好酸球数で定義した全ての部分集団において、デュピルマブはプラセボと比較して、気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合の一貫した改善を示し、ベースラインの血中好酸球数が 0.5 Giga/L 以上の被験者で最大の効果が認められた。ベースラインの FeNO が 20 ppb 以上の集団では肺機能が名目上有意に改善したが、ベースラインの FeNO が 20 ppb 未満の集団では意味のある変化は認められなかった（図 16、Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 15.2 [Table 6]）。

図 15 - Subgroup analysis: Forest plot of relative risk in annualized event rate of severe exacerbation by baseline biomarker- ITT population - Study EFC14153



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

図 16 - Subgroup Analysis: Forest plot of summary of change from baseline in pre-bronchodilator % predicted FEV_1 at Week 12 by baseline biomarker - ITT population - Study EFC14153



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

2.1.4.1.3 投与群とバイオマーカーの交互作用の検定

デュピルマブに反応性を示す患者を特定するための血中好酸球数又は FeNO の独立した予測能を検討するために、ITT 集団において、重度喘息増悪の年間発生率及び気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量について、事前に規定した投与群とバイオマーカーの交互作用の影響を評価した（Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.1.9 [Section 2.4.4.1]、[Section 2.4.4.2]）。

交互作用の検定は、血中好酸球数及び FeNO を二値変数（血中好酸球数は 0.15 Giga/L、FeNO は 20 ppb を使用）又は連続量として実施した。ITT 集団においてベースラインの血中好酸球数と FeNO の分布が非対称であったことを考慮して、これらの数値は連続モデルで自然対数変換した。交互作用の検定での統計学的関連性を示すために、p 値の閾値として 0.15 を事前に規定した。特に血中好酸球数が 0.15 Giga/L 未満かつ FeNO が 20 ppb 未満の部分集団は被験者数が少ないことから、本項では、血中好酸球数及び FeNO を連続量とする交互作用モデルを示した。これらのバイオマーカーを二値変数とする交互作用モデルについては、Module 5.3.5.1 EFC14153 [Section 10.2.3.4.1]及び[Section 10.3.3.2.1]に記載した。

ベースラインの血中好酸球数（連続量）に対する投与群とバイオマーカーの交互作用は、重度喘息増悪及び肺機能について統計学的関連性が示された（Model 2）。さらに、ベースラインの FeNO（連続量）及び投与群とベースラインの FeNO の交互作用項で調整すると（Model 4）、投与群とベースラインの血中好酸球数の交互作用は、重度喘息増悪については統計学的関連性が維持されたが（表 13）、肺機能については維持されなかった（表 14）。

ベースラインの FeNO（連続量）に対する投与群とバイオマーカーの交互作用は、重度喘息増悪及び肺機能について統計学的関連性が示され（Model 1）、さらにベースラインの血中好酸球数（連続量）で調整してもその関連性は維持された（Model 3）。また、さらに投与群とベースラインの血中好酸球数の交互作用項で調整すると（Model 4）、投与群とベースラインの FeNO の交互作用は、肺機能については統計学的関連性が維持されたが（表 14）、重度喘息増悪については維持されなかった（表 13）。これらの結果により、デュピルマブに対する反応についてのベースラインの FeNO の予測能は、ベースラインの血中好酸球数とは独立していることが示唆される。

ベースラインのバイオマーカー及び投与群とバイオマーカーの交互作用の効果を調整した複数のモデルで実施した交互作用の検定は、ベースラインの血中好酸球数又は FeNO がデュピルマブに対する反応に独立した影響を及ぼすことを裏付けている。

表 13 - Type 2 biomarker interaction analysis: P values of testing treatment-by-biomarker interaction effect on the annualized rate of severe exacerbation during the 52-week treatment period - ITT population - Study EFC14153

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

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

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

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

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

表 14 - Type 2 biomarker interaction analysis: P values of testing treatment-by-biomarker interaction effect on the change from baseline in pre-bronchodilator % predicted FEV_1 at Week 12 - ITT population - Study EFC14153

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

Model specific covariates in addition to the common covariates[a]	Interaction term	P Value for the interaction term[b]
Model 4: Baseline eosinophil value, Baseline FeNO value, Treatment-by-Baseline eosinophil value interaction and Treatment-by-Baseline FeNO value interaction	Treatment-by-Baseline FeNO value interaction	0.1056
	Treatment-by-Baseline eosinophil value interaction	0.2702

a Common covariates shared across all models: treatment group, baseline weight group, region, ethnicity, baseline ICS dose level, visit, treatment by-visit interaction, baseline % predicted FEV_1 value and baseline-by-visit interaction.
b Derived from MMRM model with change from baseline in Pre-bronchodilator % predicted FEV_1 values up to Week 12 as the response variable, and with common covariates as specified in footnote a and additional model specific covariates as specified in the table.
c The logarithm-transformation was applied to the continuous baseline EOS and FeNO biomarkers, when they were included in the model covariates.

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

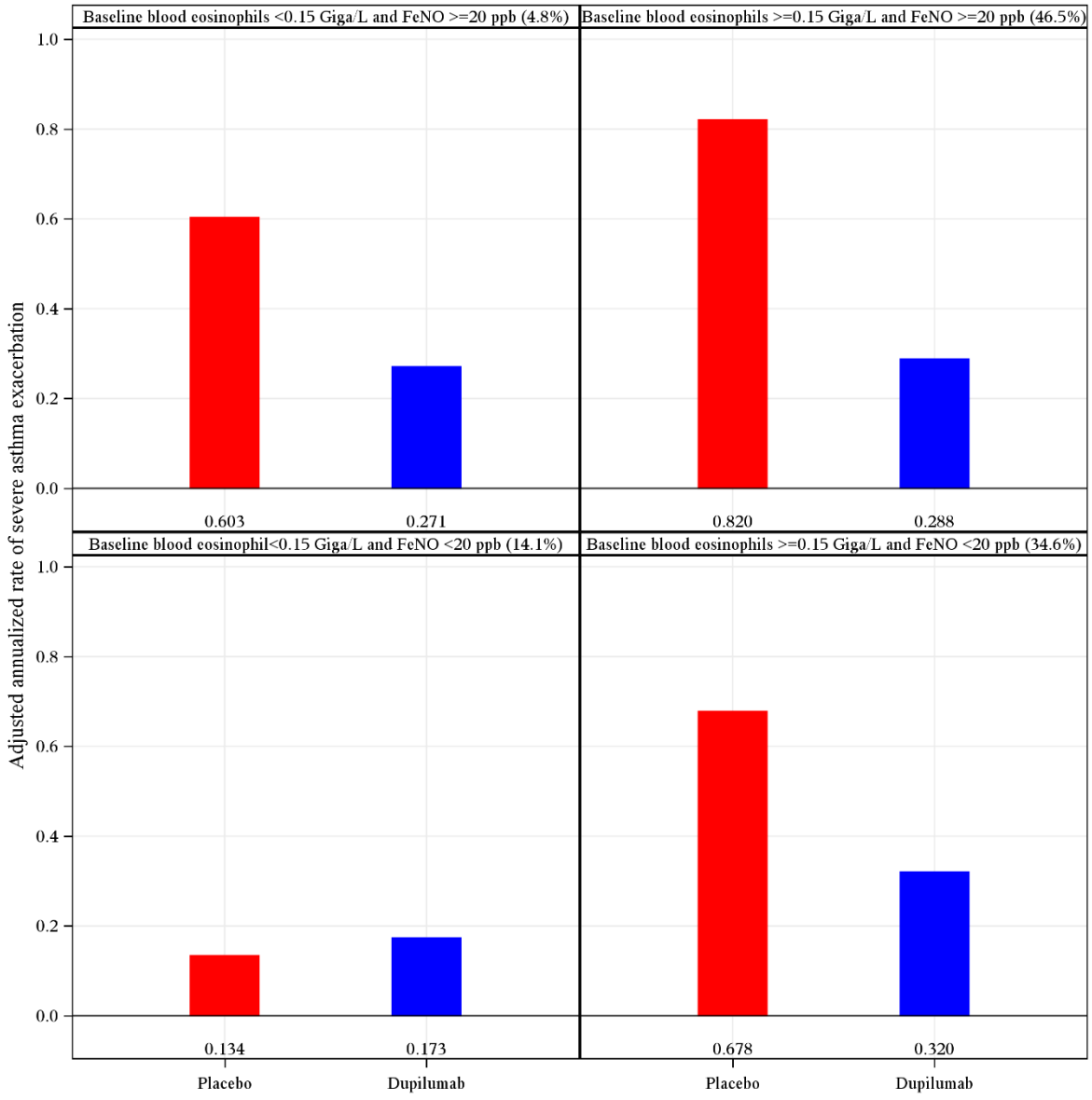
2.1.4.1.4 ベースラインの血中好酸球数及び FeNO の区分に基づき 4 分割した解析

ベースラインの血中好酸球数及びベースラインの FeNO がデュピルマブの治療効果に及ぼす独立した影響を調べるために 4 分割した解析を実施した。4 分割した解析には、2 型炎症バイオマーカーの閾値で定義した集団内の有効性の評価を含めた。ベースラインの血中好酸球数の閾値 0.15 Giga/L 及びベースラインの FeNO の閾値 20 ppb を用いた重度喘息増悪の減少及び肺機能の改善に関する解析結果を図 17 及び図 18 に示す。この閾値は、GINA 2020 (13)による 2 型炎症、及び本治験の 2 型炎症性喘息の有効性解析対象集団を定義するために用いたバイオマーカー閾値を反映するものとして選択された。

部分集団の被験者数は少なかったものの、ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上若しくは FeNO が 20 ppb 以上、又はその両方に該当する被験者から成る全ての部分集団において、プラセボと比較してデュピルマブ投与により重度喘息増悪の年間発生率が一貫して低下し、肺機能が改善した。ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 未満かつ FeNO が 20 ppb 未満の部分集団では、意味のある治療効果は認められなかった。

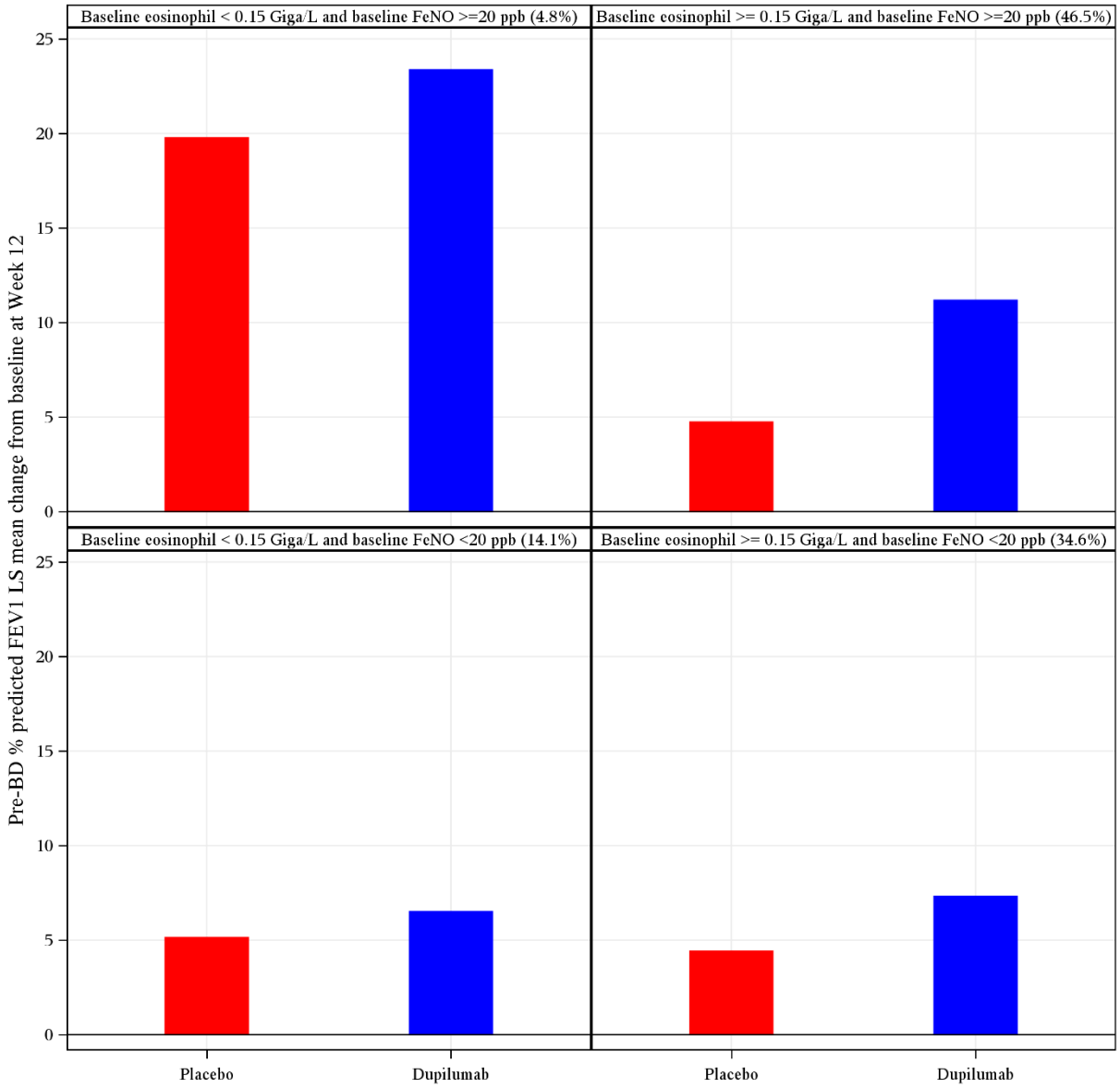
これらの解析により、2 つのバイオマーカーを両方又は個別に使用して、デュピルマブに反応性を示す被験者を特定できることが裏付けられた。患者を選択するためのバイオマーカーとしての FeNO の付加的な価値は、ITT 集団の 4.8%を占めるベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 未満かつ FeNO が 20 ppb 以上の集団で認められた有効性によって支持された。本集団では、ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上かつ FeNO が 20 ppb 未満の集団と同程度の治療効果が示された。

図 17 - Bar plot of annualized event rate of severe exacerbation by quadrant subgroups defined by baseline blood eosinophil (</>=0.15 Giga/L) and FeNO (</>=20 ppb) - ITT population - Study EFC14153



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

図 18 - Bar plot of LS mean change from baseline in pre-bronchodilator % predicted FEV_1 at Week 12 by quadrant subgroups defined by baseline blood eosinophil (</>=0.15 Giga/L) and FeNO (</>=20 ppb) - ITT population - Study EFC14153



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

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

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に対するデュピルマブの効果は、ITT 集団において、ベースラインの血中好酸球数（Giga/L）又はベースラインの FeNO 値（ppb）の関数として、罰則付きスプライン回帰モデルを用いて評価した。スプライン回帰モデルにより、ベースラインのバイオマーカー値が血中好酸球数及び FeNO の両方が高値であるほど、デュピルマブの治療効果はプラセボと比較してより大きいことが示され、各バイオマーカーがデュピルマブに対する反応を特定する指標となることが支持された。

ベースラインの血中好酸球数別の治療効果は、重度喘息増悪の減少（図 19）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（図 20）で評価した。両図より、ベースラインの血中好酸球数が高値であるほど、プラセボと比較して治療効果がより大きくなることが示された。ベースラインの血中好酸球数が高値であるほど、プラセボと比較してデュピルマブ群では重度喘息増悪の減少の程度がより大きくなり、肺機能の改善の程度がより大きくなった。

ベースラインの FeNO 値別の治療効果は、重度喘息増悪の減少（図 21）及び Week 12 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（図 22）で評価した。両図より、ベースラインの FeNO が高値であるほど、重度喘息増悪の減少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改善における、プラセボと比較した治療効果がより大きくなることが示された。注目すべき点として、本集団にはベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上の被験者が多かったが、ベースラインの FeNO 値と治療効果との関連性は継続した。

これらのデータにより、デュピルマブに対する反応を予測する血中好酸球数と FeNO の両方の役割が支持された。

図 19 - Estimated annualized event rate of severe exacerbation during 52-week treatment period by baseline blood eosinophil (Giga/L) based on a penalized negative binomial spline regression model - ITT population - Study EFC14153

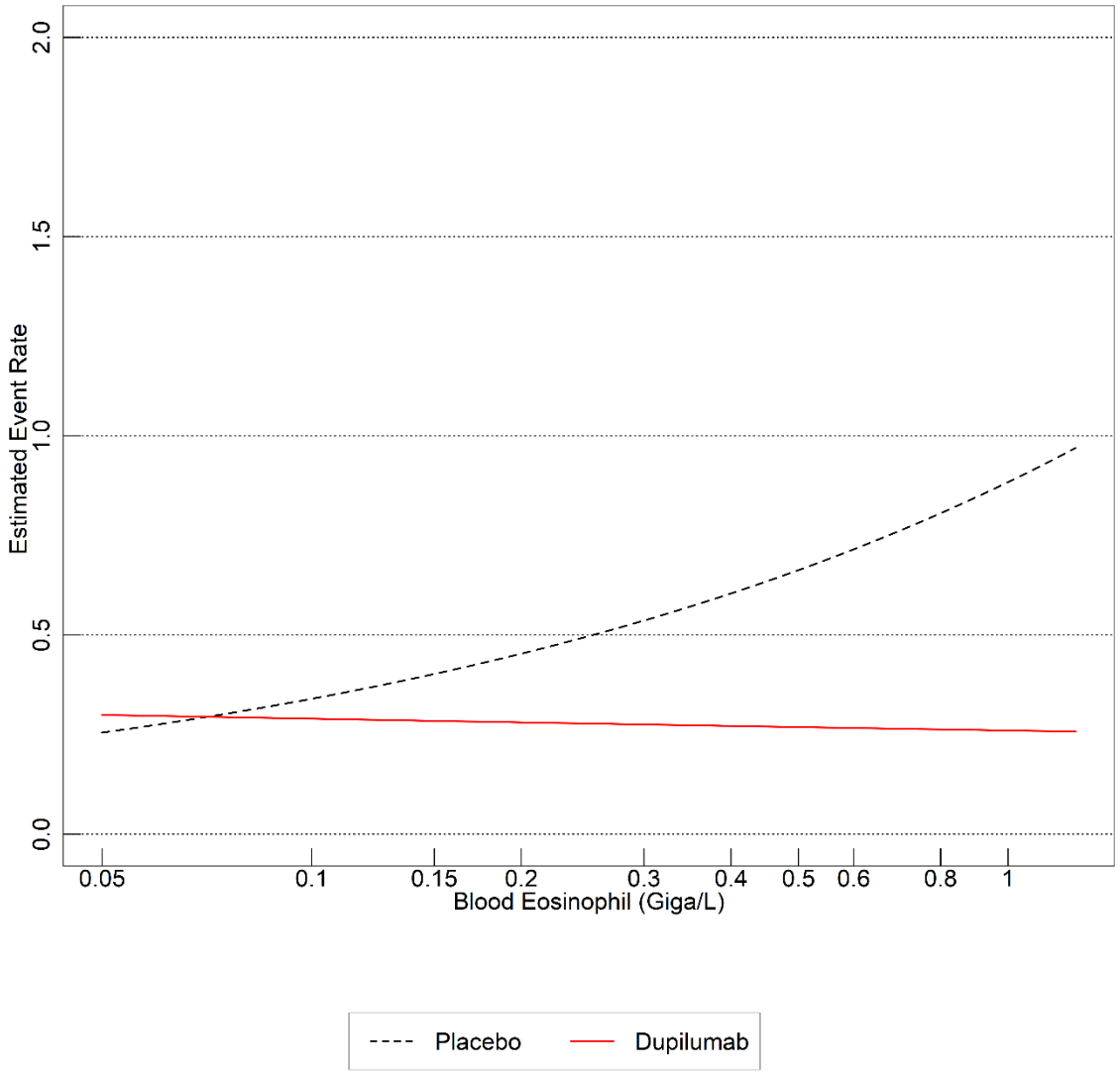


図 20 - LS mean change from baseline in pre-bronchodilator % predicted FEV_1 (%) at Week 12 by baseline blood eosinophil (Giga/L) based on a penalized spline regression model - ITT population - Study EFC14153

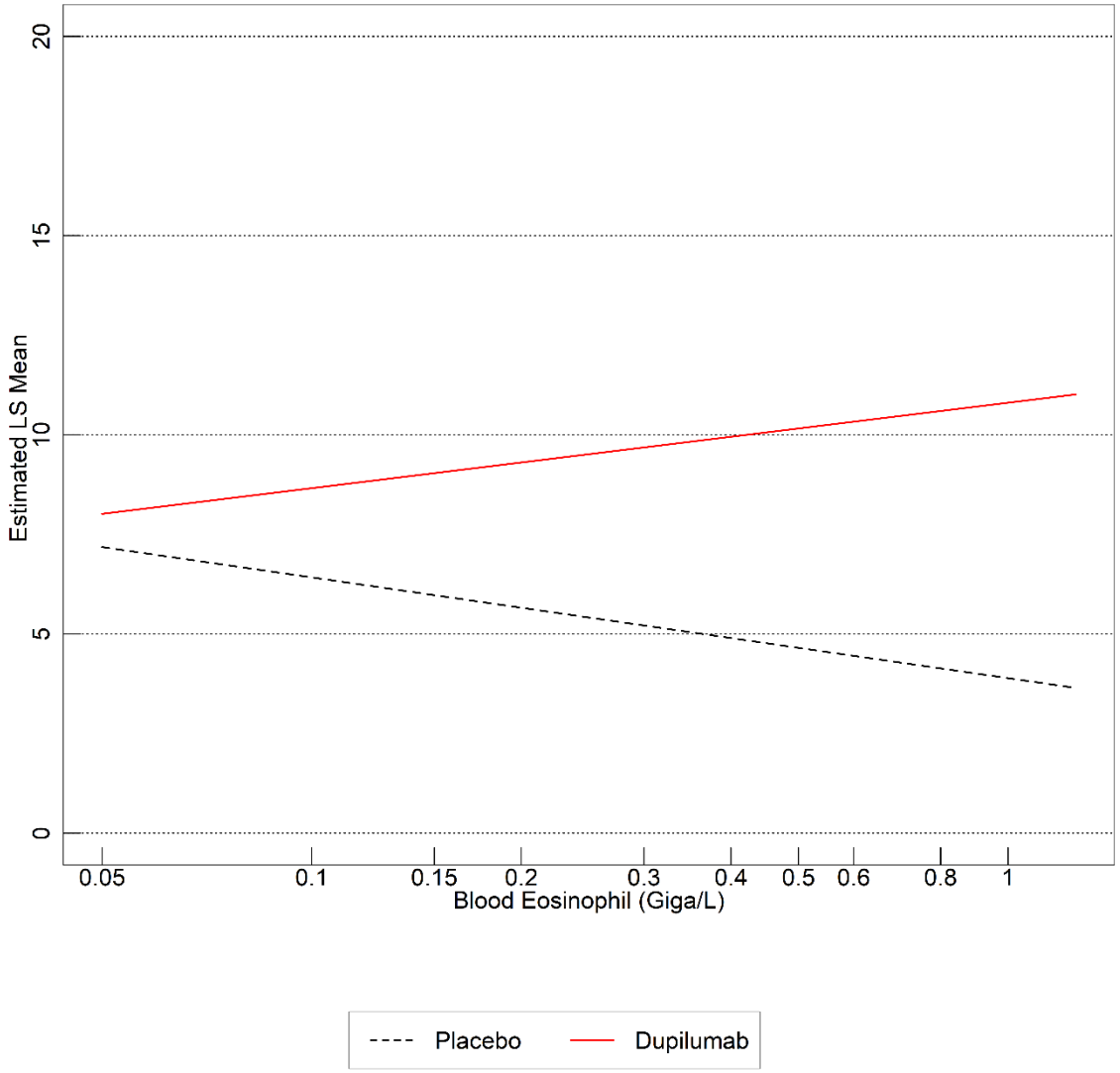


図 21 - Estimated annualized event rate of severe exacerbation during 52-week treatment period by baseline FeNO (ppb) based on a penalized negative binomial spline regression model - ITT population - Study EFC14153

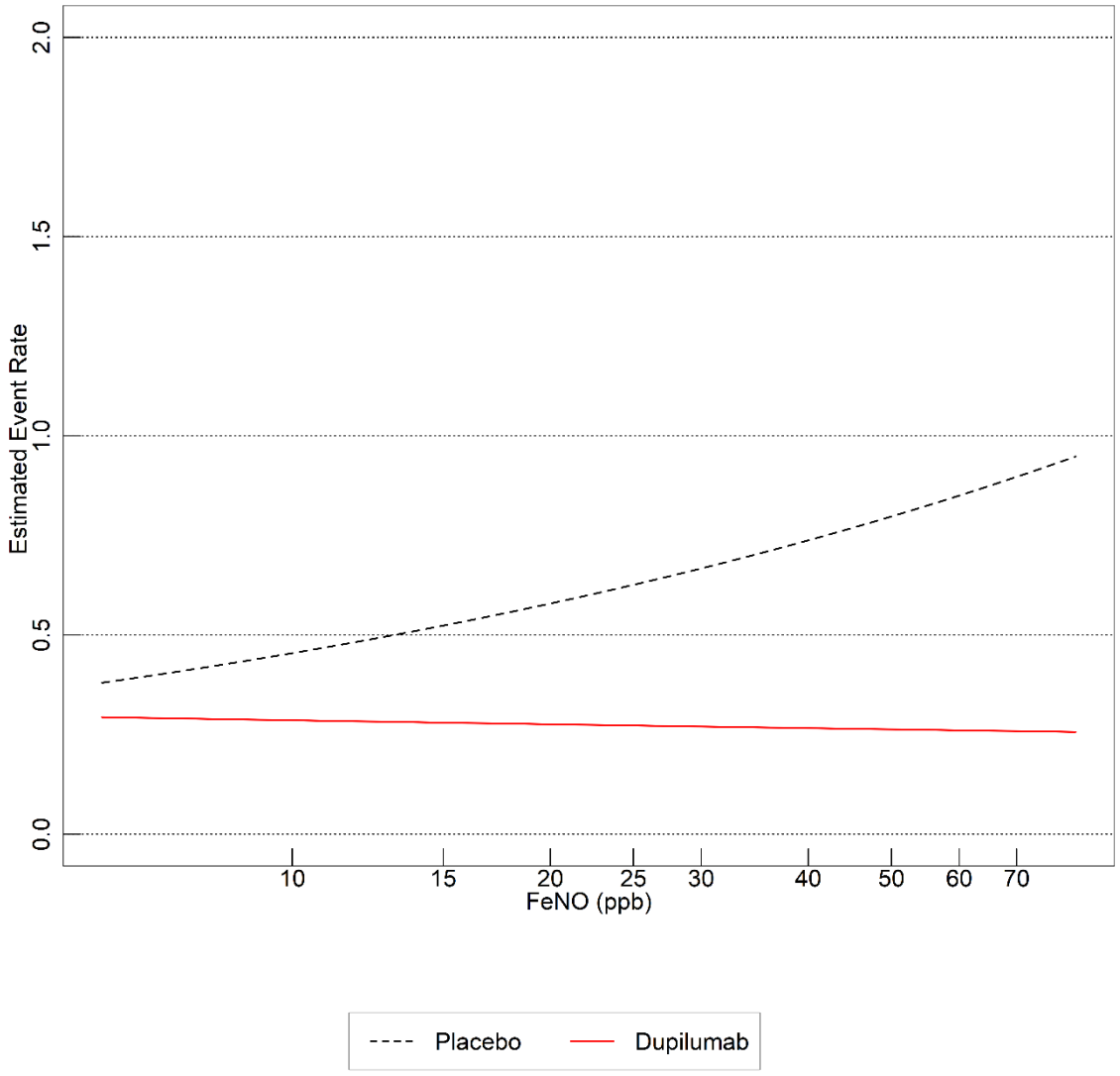
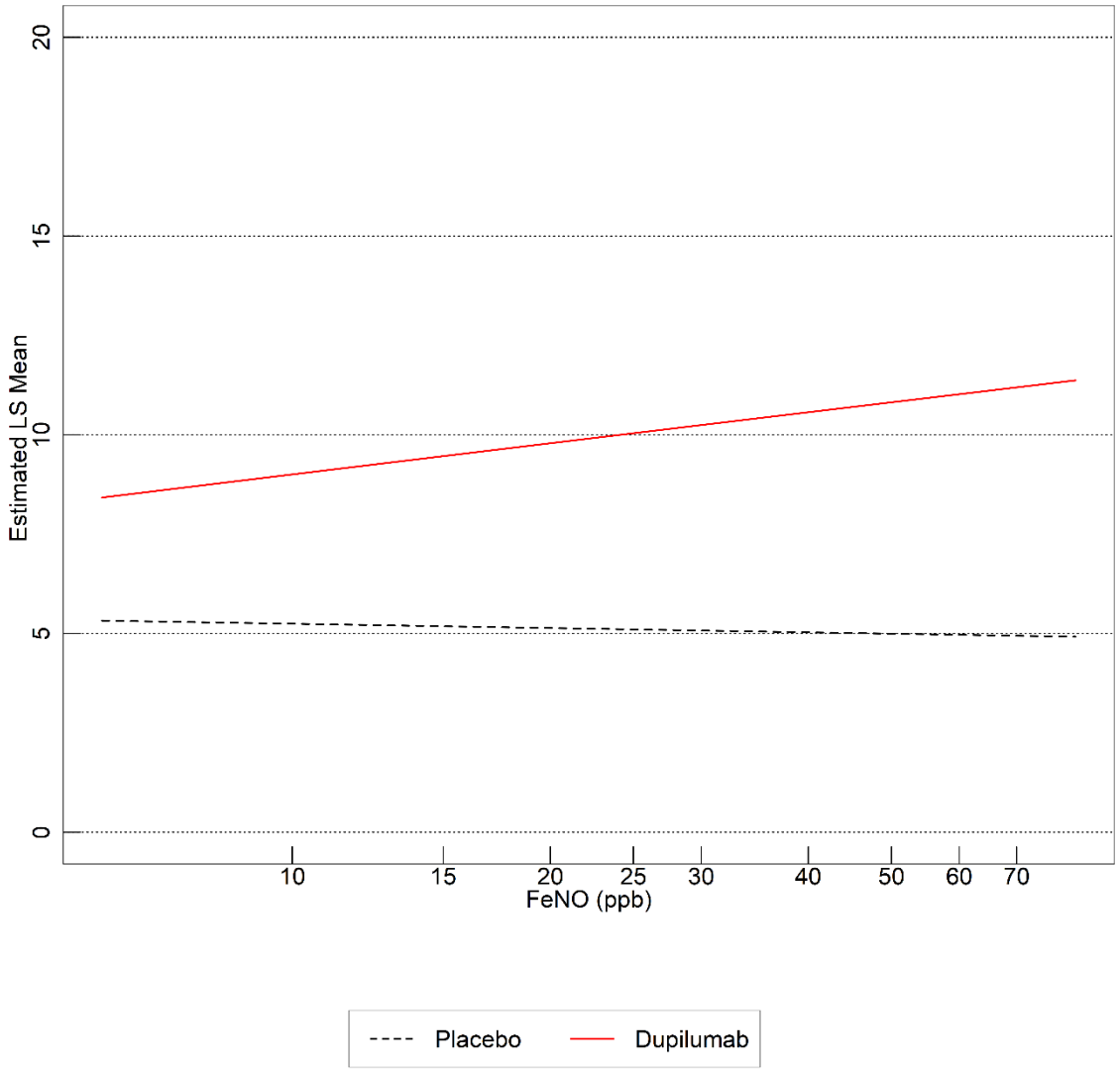


図 22 - LS mean change from baseline in pre-bronchodilator % predicted FEV_1 (%) at Week 12 by baseline FeNO (ppb) based on a penalized spline regression model - ITT population - Study EFC14153



2.1.4.1.6 コントロール不良の中等症から重症の喘息を有するプラセボ群の被験者における血中好酸球数及び FeNO の 52 週間にわたる安定性

血中好酸球数及び FeNO は、GINA 2020 (13)で患者を選択するためのバイオマーカーとして特定されている。血中好酸球数及び FeNO はいずれも経時的に安定しており、潜在的な内因性因子に関わらず 2 型炎症を確実に検出できるバイオマーカーであることを示すために、安全性解析集団のプラセボ群の被験者において、これらのバイオマーカーの平均値及び異なる時点間の相関を評価した。本解析により、標準的な検査方法で測定した場合、これらのバイオマーカーは全般的に経時的な安定性を示し、FeNO は血中好酸球数と比較して経時的な安定性が僅かに高いことが示された。

安全性解析対象集団では、プラセボ群の血中好酸球数の平均値及び FeNO の平均値はともに 52 週間を通して安定しており、これらの数値の SE もこの期間にわたって小さいままであった。

これらの数値の安定性は、EFC14153 試験の安全性解析対象集団においてプラセボを投与した被験者について、52 週間にわたる隣接値間の相関をピアソンの相関係数を用いて解析することにより更に評価した。EFC14153 試験のプラセボ群の被験者における 52 週間の異なる時点間の血中好酸球数及び FeNO の経時的な相関は、ピアソン相関係数を用いて評価した。52 週間にわたるプラセボ群の被験者内の各バイオマーカーの全体的な相関は、複合対称性（compound-symmetry）構造を仮定した MMRM を用いて推定した。

プラセボ群の被験者の血中好酸球数は経時的に強い相関を示し、ピアソンの相関係数の多くは 0.500 超であり、複合対称性を仮定した MMRM で得られた全体的な相関係数は 0.596 であった（表 30）。プラセボ群の被験者の FeNO も経時的に強い相関を示し、ピアソンの相関係数の多くは 0.600 超であり、全体的な相関係数は 0.645 であった（表 31）。

これらのデータにより、コントロール不良の中等症から重症の喘息を有する小児患者における血中好酸球数と FeNO はいずれも経時的に安定していることが支持された。

2.1.4.1.7 2 型炎症バイオマーカーによる有効性の総括

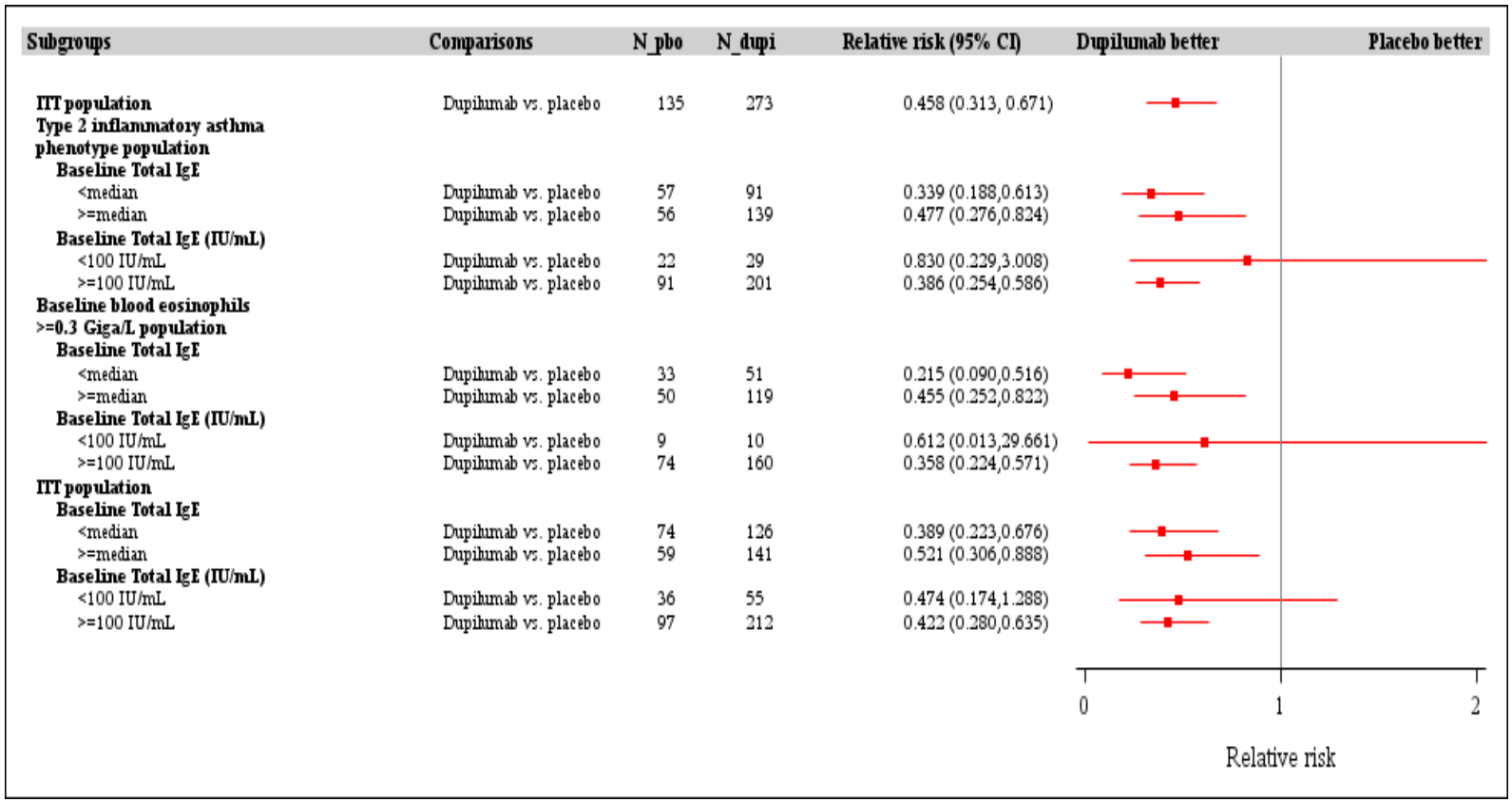
一連の解析結果を総合すると、血中好酸球数及び FeNO が患者を選択するための独立したバイオマーカーとしての役割を果たしていることが支持された。部分集団解析では、ベースラインのバイオマーカーが高値の部分集団でより大きな反応が認められ、ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 未満の集団では意味のある重度喘息増悪の減少は認められなかった。小児集団の組入れでは、ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 未満の患者の割合が制限されたにもかかわらず、FeNO の閾値により、デュピルマブに対する反応がより大きい部分集団を特定することができた。交互作用の検定では、ベースラインのバイオマーカー及び投与群とバイオマーカーの交互作用を調整しても、これらのバイオマーカーの独立した予測能が支持された。また、4 分割した解析により、ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上若しくは FeNO が 20 ppb 以上、又はその両方で特定した複数の集団にわたり同程度の治療効果が示され、ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 未満かつ FeNO が 20 ppb 未満の集団では治療効果が最小であったことから、これらのバイオマーカーの独立した予測能は更に支持された。この結果の解釈は、スプライン回帰モデルによって更に視覚化され、ベースラインの血中好酸球数及び FeNO がデュピルマブに対する反応を独立して予測することが示された。最後に、血中好酸球数及び FeNO は本集団の安定したバイオマーカーであることが確認され、血中好酸球数と比較して FeNO の方が安定性が高い可能性があることが示された。

総じて、これらのデータは、血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上又は FeNO が 20 ppb 以上のいずれかで特定した集団において、主要解析により有意かつ臨床的に意味のある治療効果が示されたことを支持するものであった。

2.1.4.2 ベースラインの血清中総 IgE 値に基づく部分集団解析

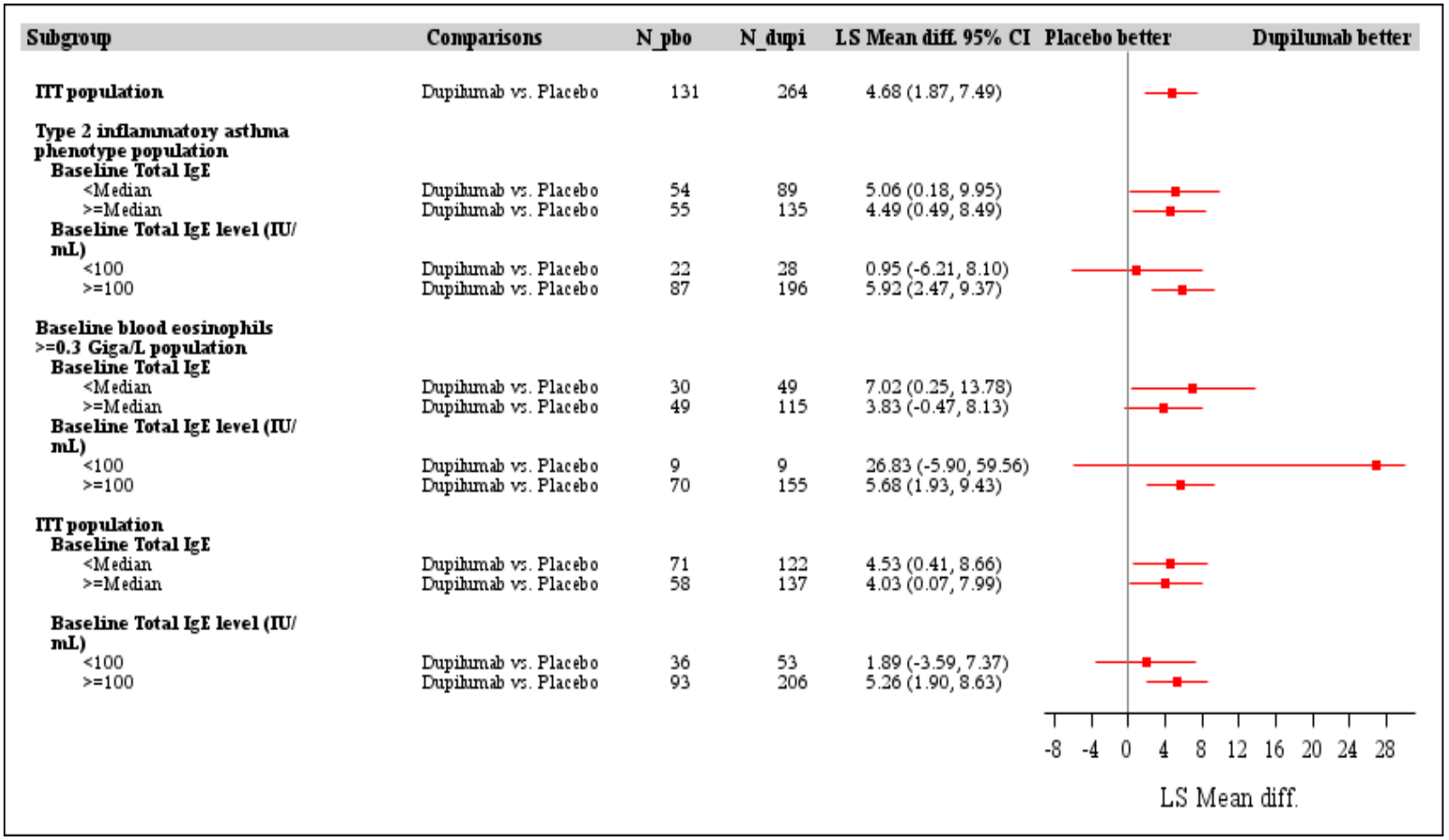
主要解析対象集団におけるベースライン血清中総 IgE 値別（中央値未満、中央値以上）の重度喘息増悪の年間発生率及び気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合の部分集団解析の結果を、それぞれ図 23 及び図 24 に示した。投与群と部分集団の交互作用は認められなかった。ベースラインの血清中総 IgE 値の両カテゴリーにおいて、デュピルマブ群では、プラセボ群と比較して、重度喘息増悪の発生率の一貫した減少及び気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合の一貫した改善が認められた。

図 23 - Subgroup analysis: Forest plot of relative risk in annualized rate of severe exacerbation events during the 52-week treatment period by baseline Total IgE - Study EFC14153



Type 2 inflammatory asthma phenotype population is defined as the randomized patients with baseline blood eosinophils >= 0.15 Giga/L or baseline FeNO >= 20 ppb.
For total IgE <100 IU/mL subcategory, the model only includes treatment, baseline eosinophil level, baseline FeNO level for type 2 inflammatory asthma phenotype and treatment, baseline FeNO level for baseline eosinophils >=0.3 Giga/L population.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/eff_event_summary_sub_i_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_event_summ_sub_ige1_t2he_g_i.rtf (30NOV2020 - 3:01)

図 24 - Subgroup Analysis: Forest plot of summary of change from baseline in pre-bronchodilator % predicted FEV_1 at Week 12 by baseline Total IgE - Study EFC14153



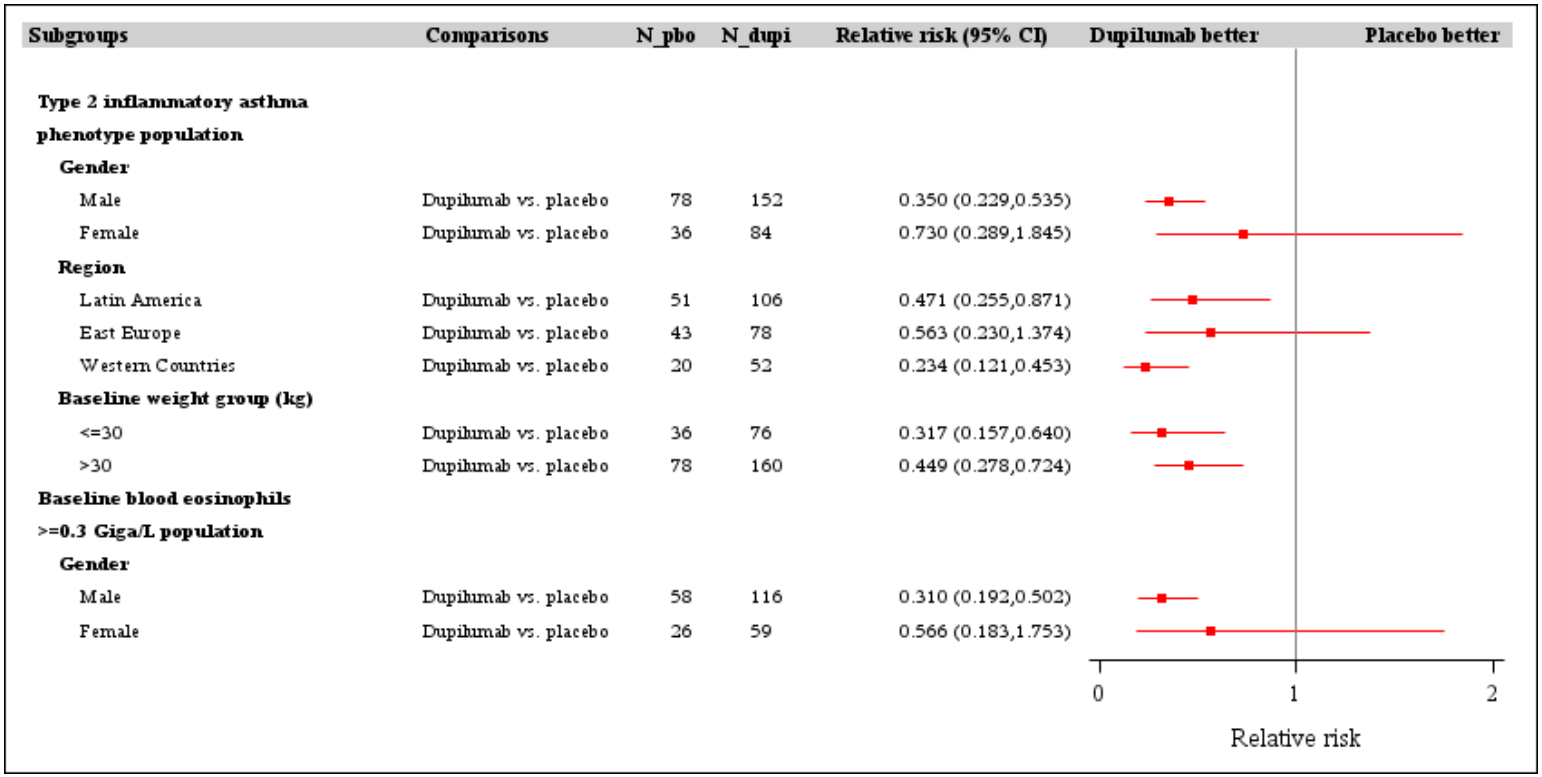
Type 2 inflammatory asthma phenotype population is defined as the randomized patients with baseline blood eosinophils >= 0.15 Giga/L or baseline FeNO >= 20 ppb.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/eff_mmrm_forest_i_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_fev1pp_chg_pre_ige_t2e3_g_i.rtf (27NOV2020 - 10:02)

2.1.4.3 ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性による有効性

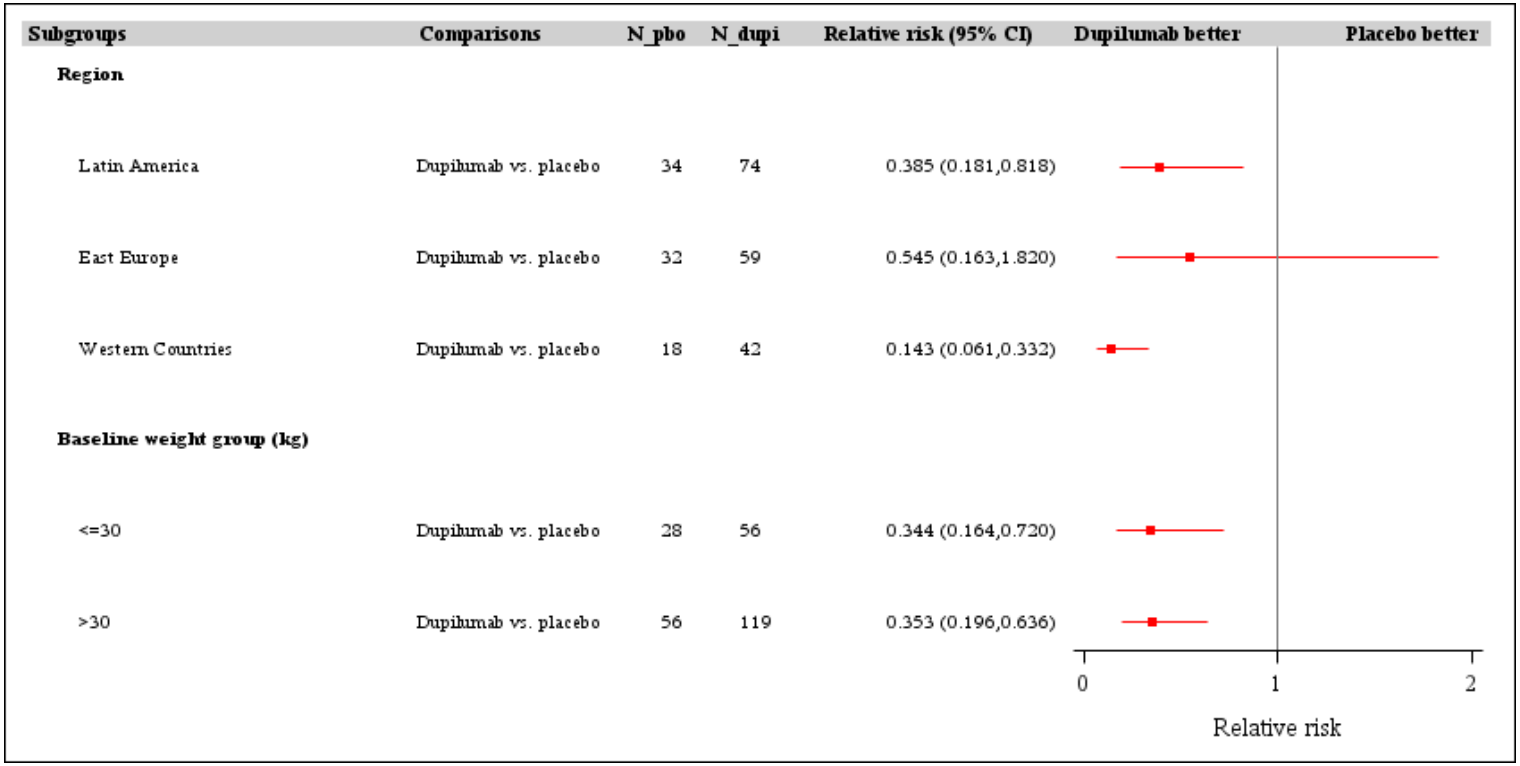
2.1.4.3.1 人口統計学的特性に基づく部分集団解析

重度喘息増悪の年間発生率及び気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合を、性別、地域、人種及びベースラインの体重別に解析した。投与群と部分集団に意味のある交互作用は認められなかった。2 型炎症性喘息フェノタイプ集団及びベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団の全ての部分集団において、デュピルマブ群ではプラセボ群と比較して、52 週間の治験薬投与期間中の重度喘息増悪の年間発生率が一貫して低下し、Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合がベースラインから一貫して改善した（図 25、図 26）。本部分集団における治療効果について意味のある解釈を行うには、白人以外の被験者数が不十分であった。

図 25 - Subgroup analysis: Forest plot of relative risk in annualized rate of severe exacerbation events during the 52-week treatment period by demographics -Type 2 inflammatory asthma phenotype population and baseline eosinophils >=0.3 Giga/L population - Study EFC14153

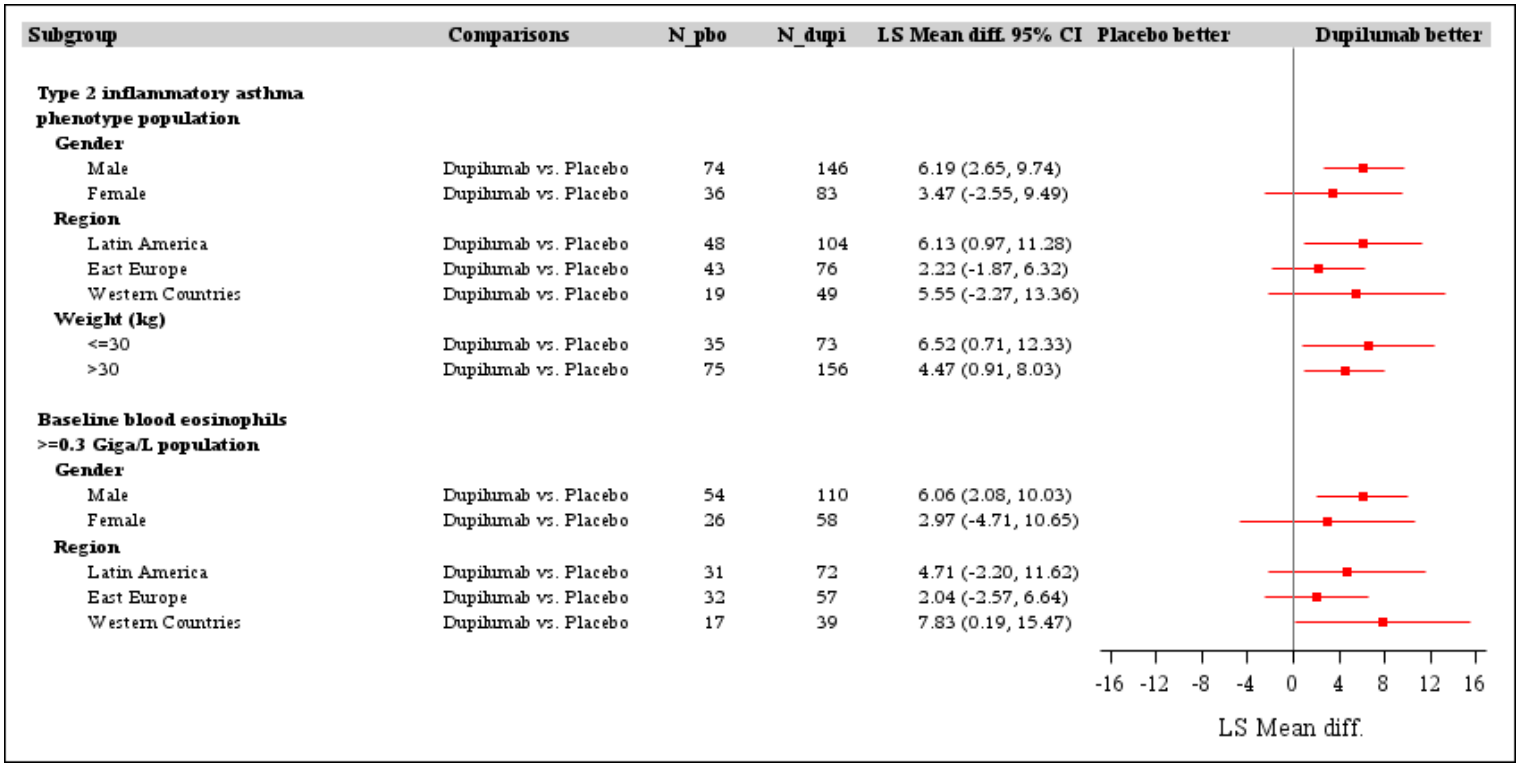


Type 2 inflammatory asthma phenotype population is defined as the randomized patients with baseline blood eosinophils >= 0.15 Giga/L or baseline FeNO >= 20 ppb.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/eff_event_summary_sub_i_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_event_summ_sub_dem1_t2he_g_i.rtf (30NOV2020 - 2:25)

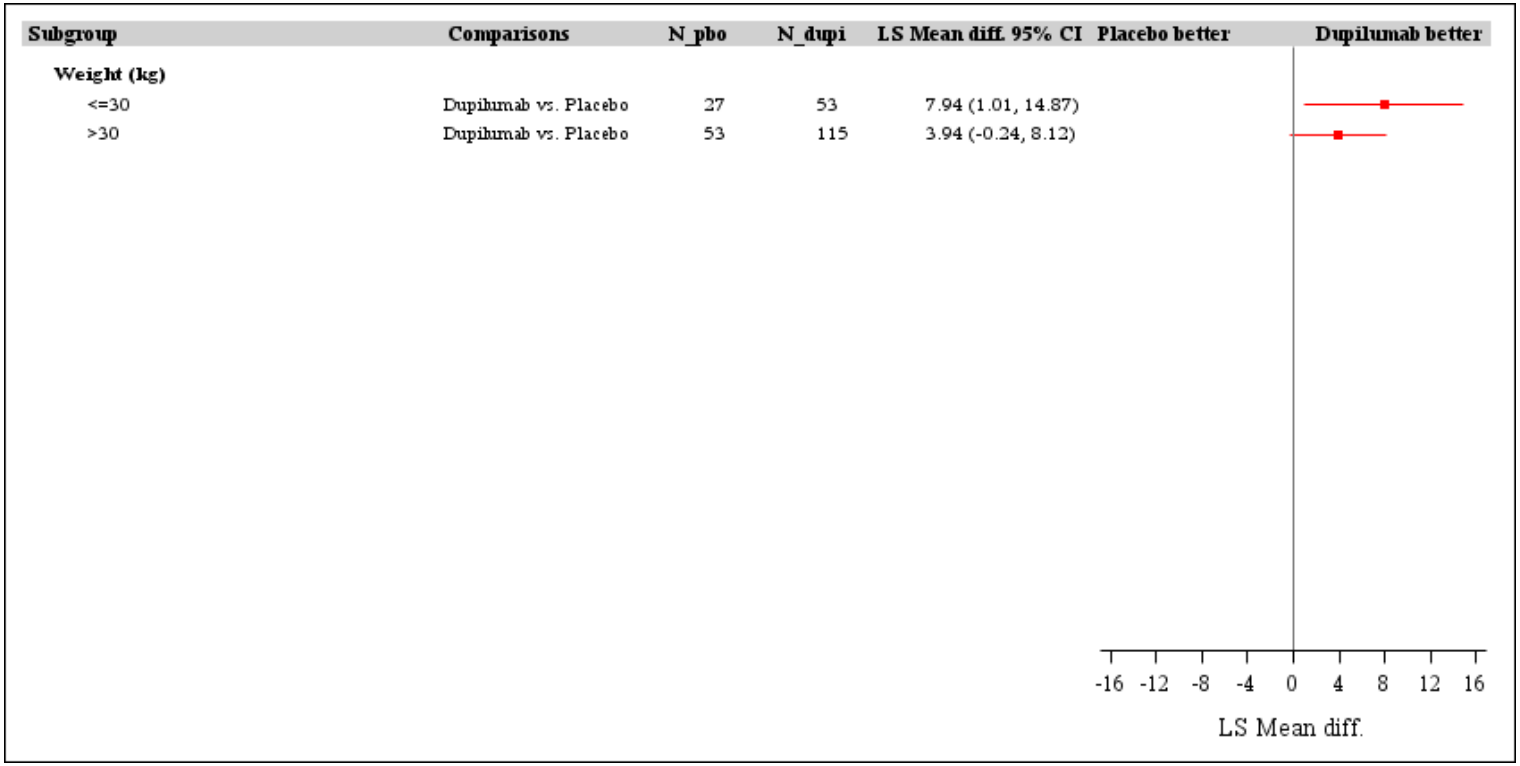


Type 2 inflammatory asthma phenotype population is defined as the randomized patients with baseline blood eosinophils >= 0.15 Giga/L or baseline FeNO >= 20 ppb.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/eff_event_summary_sub_i_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_event_summ_sub_dem1_t2he_g_i.rtf (30NOV2020 - 2:25)

図 26 - Subgroup Analysis: Forest plot of summary of change from baseline in pre-bronchodilator % predicted FEV_1 at Week 12 by demographics -Type 2 inflammatory asthma phenotype population and baseline eosinophils >=0.3 Giga/L population - Study EFC14153



Type 2 inflammatory asthma phenotype population is defined as the randomized patients with baseline blood eosinophils >= 0.15 Giga/L or baseline FeNO >= 20 ppb.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/eff_mmrm_forest_i_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_fev1pp_chg_pre_dem_t2e3_g_i.rtf (27NOV2020 - 10:02)



Type 2 inflammatory asthma phenotype population is defined as the randomized patients with baseline blood eosinophils >= 0.15 Giga/L or baseline FeNO >= 20 ppb.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/eff_mmrm_forest_i_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_fev1pp_chg_pre_dem_t2e3_g_i.rtf (27NOV2020 - 10:02)

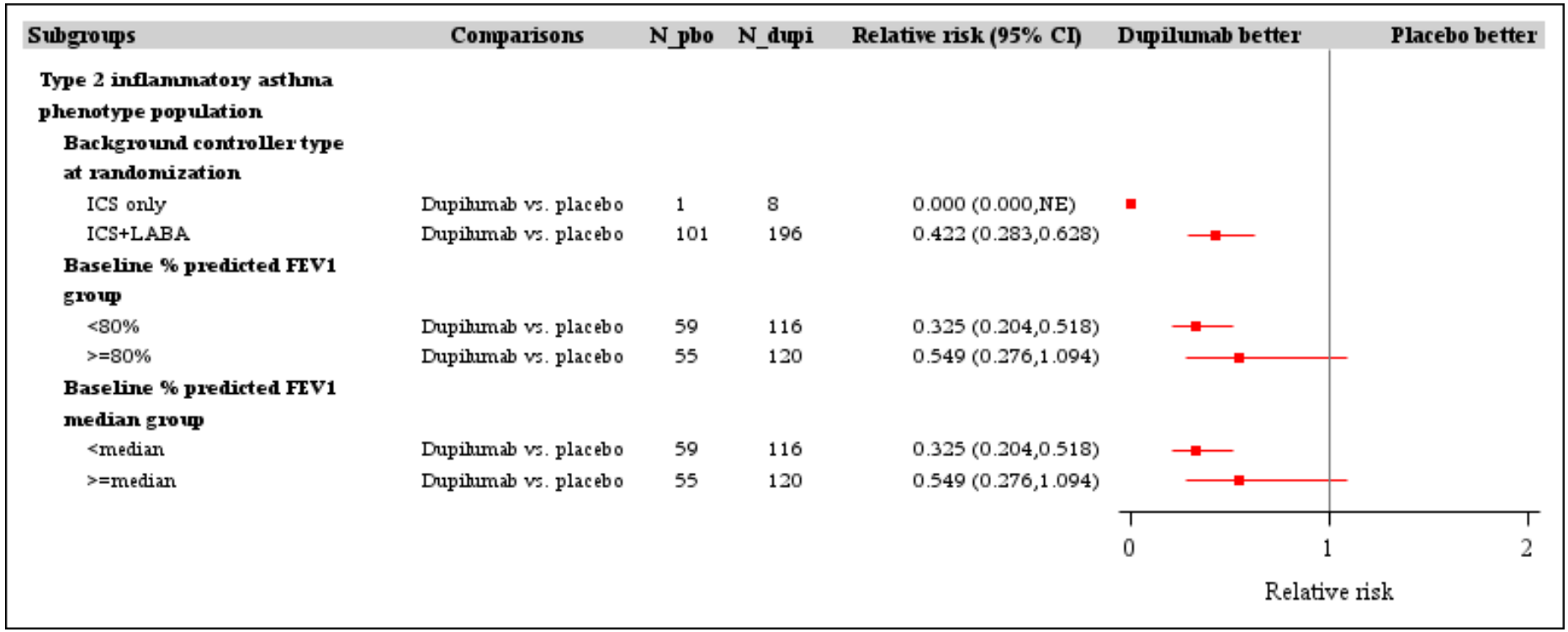
2.1.4.3.2 ベースラインの疾患特性に基づく部分集団解析

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、2 型炎症性喘息フェノタイプ集団及びベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団の両集団において、ベースラインの FEV_1、ベースラインの ACQ-7-IA スコア、アトピー性疾患、喘息発症年齢及び治験開始前の重度喘息増悪の発生回数を含むベースラインの疾患特性別に解析した（図 27、図 28）。

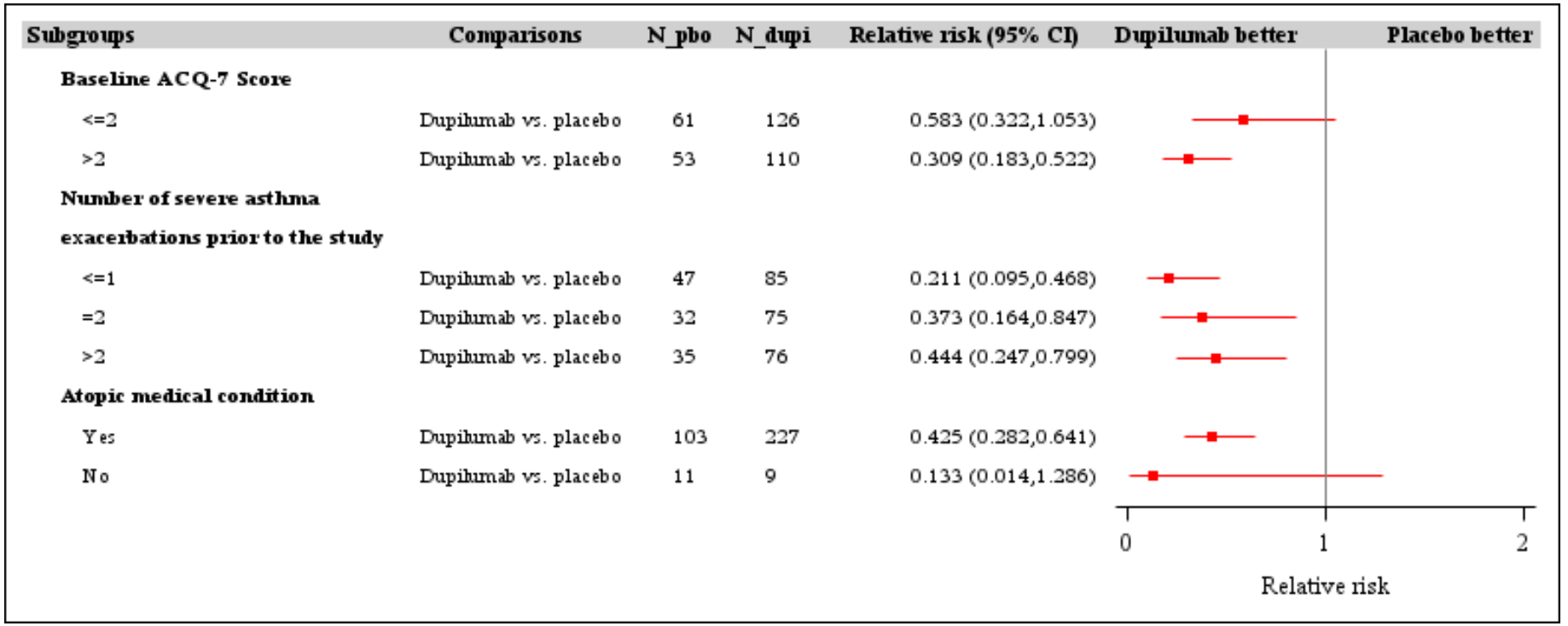
プラセボ群と比較してデュピルマブ群では、ベースラインの気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合が 80%未満及び 80%以上の部分集団、並びにベースラインの気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合が中央値（80%）未満及び中央値以上の部分集団において、重度喘息増悪の発生率が一貫して低かった。治療効果は、治験開始前の重度喘息増悪の発生回数、アトピー性疾患の存在及び喘息発症時の患者の年齢に関係なく一貫していた。2型炎症性喘息フェノタイプ集団において、ACQ-7-IA スコアが 2 以下及び 2 超の被験者の部分集団で一貫した治療効果が認められた。しかし、ベースラインで喘息コントロールが不良であった被験者では、効果の程度がより大きいことが示された（ACQ-7-IA スコアが 2 超と 2 以下の比較）。ベースラインの血中好酸球が 0.3 Giga/L 以上の集団では、投与群と ACQ-7-IA スコアの閾値に基づく部分集団に有意で定量的な交互作用が検出され（名目上の $p = 0.0090$）、ACQ-7-IA スコアが 2 以下の部分集団と比較して ACQ-7-IA スコアが 2 超の部分集団では、治療効果の程度が大きかった。

デュピルマブ投与により、全ての部分集団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一貫した改善が認められた。2 型炎症性喘息フェノタイプ集団では、投与群とアトピー性疾患に基づく部分集団に有意な交互作用が検出された（名目上の $p = 0.0244$）。アトピー性疾患の既往歴がない被験者では、気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で低かった。ただし、アトピー性疾患の既往歴がない被験者はデュピルマブ群で 9 名のみであったため、意味のある比較を実施するにはデータが限られていた。

図 27 - Subgroup analysis: Forest plot of relative risk in annualized event rate of severe exacerbation by baseline characteristics -Type 2 inflammatory asthma phenotype population and baseline blood eosinophils >=0.3 Giga/L population - Study EFC14153

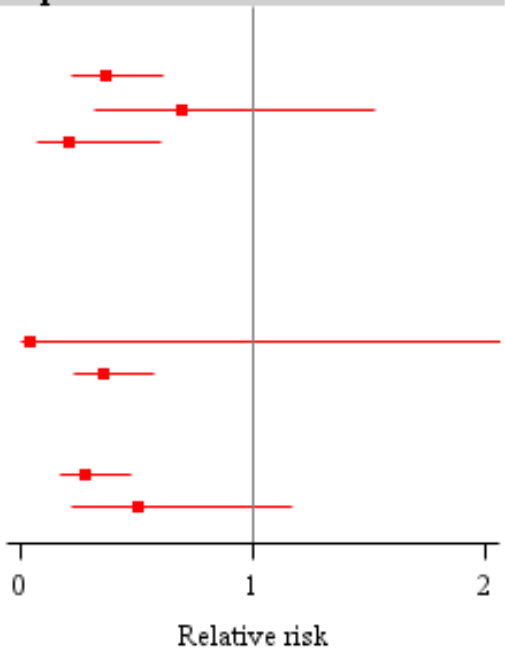


Type 2 inflammatory asthma phenotype population is defined as the randomized patients with baseline blood eosinophils >= 0.15 Giga/L or baseline FeNO >= 20 ppb.
Due to small size in some subcategories, the model covariate list is adjusted as below:
For ICS only subcategory, the model only includes treatment, baseline eosinophil level, baseline FeNO level for type 2 inflammatory asthma phenotype population and treatment, baseline FeNO level for baseline eosinophils >=0.3 Giga/L population.
For atopic medical condition = N subcategory, the model only includes treatment, baseline eosinophil level for type 2 inflammatory asthma phenotype population and treatment group for baseline eosinophils >=0.3 Giga/L population.
'Median of baseline Pre-BD % predicted FEV_1 is 80% which refer to the median value of Pre-BD % predicted FEV_1 of all randomized patients.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/eff_event_summary_sub_i_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_event_summ_sub_bas1_t2he_g_i.rtf (01DEC2020 - 12:39)



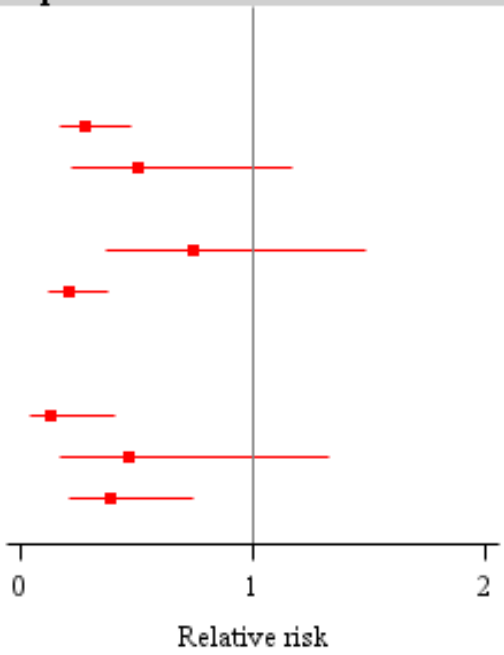
Type 2 inflammatory asthma phenotype population is defined as the randomized patients with baseline blood eosinophils >= 0.15 Giga/L or baseline FeNO >= 20 ppb.
Due to small size in some subcategories, the model covariate list is adjusted as below:
For ICS only subcategory, the model only includes treatment, baseline eosinophil level, baseline FeNO level for type 2 inflammatory asthma phenotype population and treatment, baseline FeNO level for baseline eosinophils >=0.3 Giga/L population.
For atopic medical condition = N subcategory, the model only includes treatment, baseline eosinophil level for type 2 inflammatory asthma phenotype population and treatment group for baseline eosinophils >=0.3 Giga/L population.
'Median of baseline Pre-BD % predicted FEV_1 is 80% which refer to the median value of Pre-BD % predicted FEV_1 of all randomized patients.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/eff_event_summary_sub_i_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_event_summ_sub_bas1_t2he_g_i.rtf (01DEC2020 - 12:39)

Subgroups	Comparisons	N_pbo	N_dupi	Relative risk (95% CI)
Age at onset of asthma				
0-2 years	Dupilumab vs. placebo	40	105	0.363 (0.214,0.617)
3-5 years	Dupilumab vs. placebo	39	86	0.698 (0.319,1.526)
>=6 years	Dupilumab vs. placebo	35	45	0.204 (0.069,0.602)
Baseline blood eosinophils >=0.3 Giga/L population				
Background controller type at randomization				
ICS only	Dupilumab vs. placebo	1	5	0.040 (0.000,322.517)
ICS+LABA	Dupilumab vs. placebo	72	145	0.359 (0.225,0.574)
Baseline % predicted FEV1 group				
<80%	Dupilumab vs. placebo	45	93	0.282 (0.165,0.480)
>=80%	Dupilumab vs. placebo	39	82	0.505 (0.218,1.165)

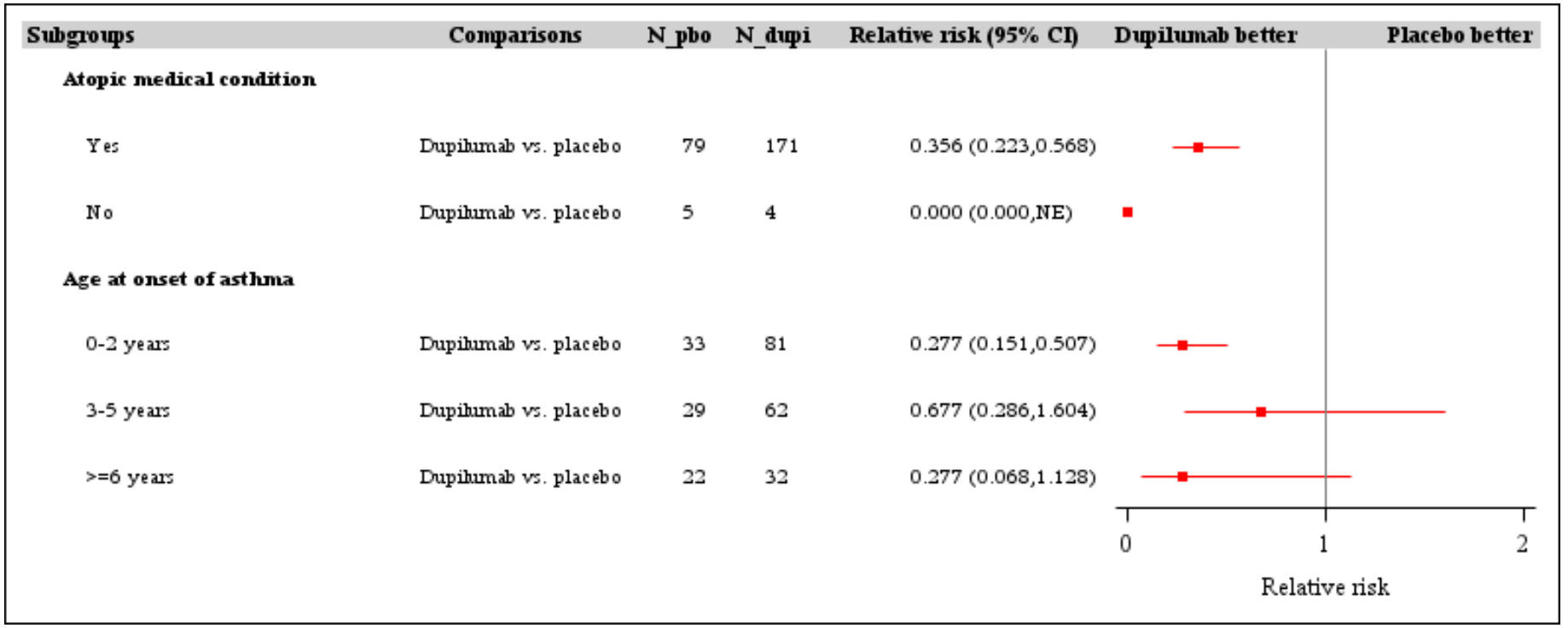


Type 2 inflammatory asthma phenotype population is defined as the randomized patients with baseline blood eosinophils >= 0.15 Giga/L or baseline FeNO >= 20 ppb.
Due to small size in some subcategories, the model covariate list is adjusted as below:
For ICS only subcategory, the model only includes treatment, baseline eosinophil level, baseline FeNO level for type 2 inflammatory asthma phenotype population and treatment, baseline FeNO level for baseline eosinophils >=0.3 Giga/L population.
For atopic medical condition = N subcategory, the model only includes treatment, baseline eosinophil level for type 2 inflammatory asthma phenotype population and treatment group for baseline eosinophils >=0.3 Giga/L population.
'Median of baseline Pre-BD % predicted FEV_1 is 80% which refer to the median value of Pre-BD % predicted FEV_1 of all randomized patients.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/eff_event_summary_sub_i_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_event_summ_sub_bas1_t2he_g_i.rtf (01DEC2020 - 12:39)

Subgroups	Comparisons	N_pbo	N_dupi	Relative risk (95% CI)
Baseline % predicted FEV1 median group				
<median	Dupilumab vs. placebo	45	93	0.282 (0.165,0.480)
>=median	Dupilumab vs. placebo	39	82	0.505 (0.218,1.165)
Baseline ACQ-7 Score				
<=2	Dupilumab vs. placebo	44	91	0.740 (0.368,1.487)
>2	Dupilumab vs. placebo	40	84	0.210 (0.116,0.379)
Number of severe asthma exacerbations prior to the study				
<=1	Dupilumab vs. placebo	32	64	0.129 (0.041,0.407)
=2	Dupilumab vs. placebo	20	53	0.470 (0.166,1.330)
>2	Dupilumab vs. placebo	32	58	0.391 (0.206,0.740)



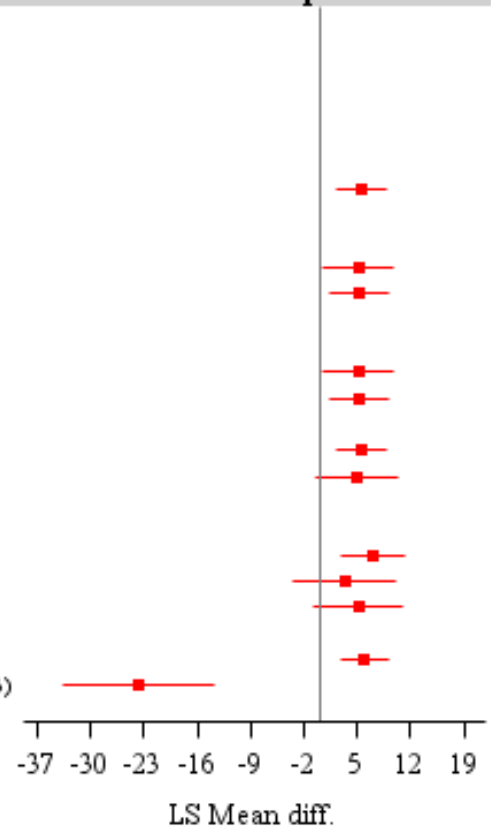
Type 2 inflammatory asthma phenotype population is defined as the randomized patients with baseline blood eosinophils >= 0.15 Giga/L or baseline FeNO >= 20 ppb.
Due to small size in some subcategories, the model covariate list is adjusted as below:
For ICS only subcategory, the model only includes treatment, baseline eosinophil level, baseline FeNO level for type 2 inflammatory asthma phenotype population and treatment, baseline FeNO level for baseline eosinophils >=0.3 Giga/L population.
For atopic medical condition = N subcategory, the model only includes treatment, baseline eosinophil level for type 2 inflammatory asthma phenotype population and treatment group for baseline eosinophils >=0.3 Giga/L population.
'Median of baseline Pre-BD % predicted FEV_1 is 80% which refer to the median value of Pre-BD % predicted FEV_1 of all randomized patients.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/eff_event_summary_sub_i_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_event_summ_sub_bas1_t2he_g_i.rtf (01DEC2020 - 12:39)



Type 2 inflammatory asthma phenotype population is defined as the randomized patients with baseline blood eosinophils >= 0.15 Giga/L or baseline FeNO >= 20 ppb.
Due to small size in some subcategories, the model covariate list is adjusted as below:
For ICS only subcategory, the model only includes treatment, baseline eosinophil level, baseline FeNO level for type 2 inflammatory asthma phenotype population and treatment, baseline FeNO level for baseline eosinophils >=0.3 Giga/L population.
For atopic medical condition = N subcategory, the model only includes treatment, baseline eosinophil level for type 2 inflammatory asthma phenotype population and treatment group for baseline eosinophils >=0.3 Giga/L population.
'Median of baseline Pre-BD % predicted FEV_1 is 80% which refer to the median value of Pre-BD % predicted FEV_1 of all randomized patients.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/eff_event_summary_sub_i_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_event_summ_sub_bas1_t2he_g_i.rtf (01DEC2020 - 12:39)

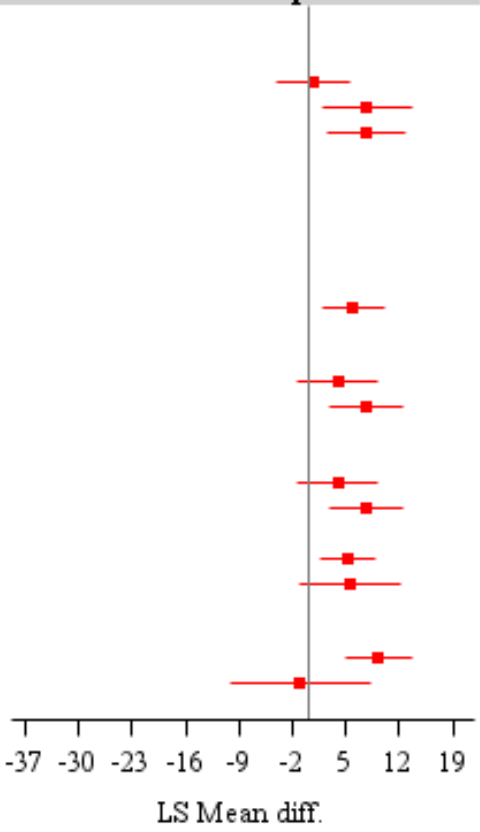
図 28 - Subgroup Analysis: Forest plot of summary of change from baseline in pre-bronchodilator % predicted FEV_1 at Week 12 by baseline characteristics- Type 2 inflammatory asthma phenotype population and baseline eosinophils >= 0.3 Giga/L population - Study EFC14153

Subgroup	Comparisons	N_pbo	N_dupi	LS Mean diff. 95% CI Placebo better	Dupilumab better
Type 2 inflammatory asthma phenotype population					
Background controller type at randomization					
ICS only	Dupilumab vs. Placebo	1	8	NE (NE, NE)	
ICS+LABA	Dupilumab vs. Placebo	98	191	5.57 (2.19, 8.94)	
Baseline % predicted FEV1 group					
<80%	Dupilumab vs. Placebo	56	115	5.17 (0.54, 9.81)	
>=80%	Dupilumab vs. Placebo	54	114	5.21 (1.16, 9.26)	
Baseline % predicted FEV1 median group					
<median	Dupilumab vs. Placebo	56	115	5.17 (0.54, 9.81)	
>=median	Dupilumab vs. Placebo	54	114	5.21 (1.16, 9.26)	
Baseline ACQ-7-IA Score					
<=2	Dupilumab vs. Placebo	60	124	5.48 (2.08, 8.88)	
>2	Dupilumab vs. Placebo	50	105	4.84 (-0.64, 10.32)	
Number of severe asthma exacerbations prior to the study					
<=1	Dupilumab vs. Placebo	46	84	7.13 (2.93, 11.34)	
=2	Dupilumab vs. Placebo	31	71	3.35 (-3.42, 10.11)	
>2	Dupilumab vs. Placebo	33	74	5.07 (-0.76, 10.89)	
Atopic medical condition					
Yes	Dupilumab vs. Placebo	99	220	5.93 (2.73, 9.12)	
No	Dupilumab vs. Placebo	11	9	-23.68 (-33.54, -13.83)	

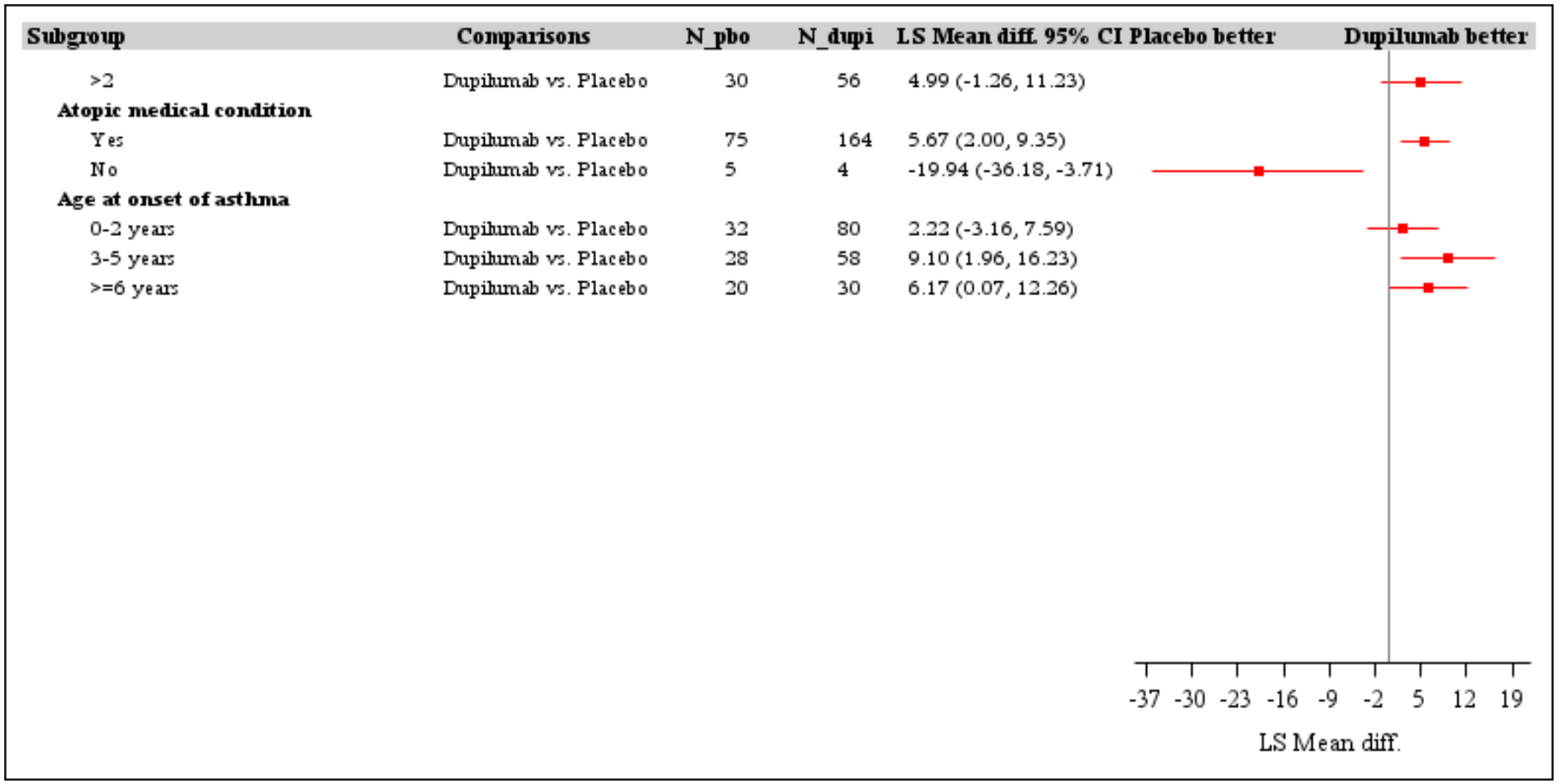


Type 2 inflammatory asthma phenotype population is defined as the randomized patients with baseline blood eosinophils >= 0.15 Giga/L or baseline FeNO >= 20 ppb.
Median of baseline Pre-BD % predicted FEV_1 is 80% which refer to the median value of Pre-BD % predicted FEV_1 of all randomized patients.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/eff_mmrm_forest_i_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_fev1pp_chg_pre_dis_t2e3_g_i.rtf (27NOV2020 - 10:02)

Subgroup	Comparisons	N_pbo	N_dupi	LS Mean diff. 95% CI Placebo better	Dupilumab better
Age at onset of asthma					
0-2 years	Dupihumab vs. Placebo	39	104	0.66 (-4.22, 5.55)	
3-5 years	Dupihumab vs. Placebo	38	82	7.73 (1.80, 13.65)	
>=6 years	Dupihumab vs. Placebo	33	43	7.52 (2.37, 12.67)	
Baseline blood eosinophils >=0.3 Giga/L population					
Background controller type at randomization					
ICS only	Dupihumab vs. Placebo	1	5	NE (NE, NE)	
ICS+LABA	Dupihumab vs. Placebo	69	140	5.95 (1.93, 9.97)	
Baseline % predicted FEV1 group					
<80%	Dupihumab vs. Placebo	42	92	3.89 (-1.32, 9.10)	
>=80%	Dupihumab vs. Placebo	38	76	7.60 (2.70, 12.49)	
Baseline % predicted FEV1 median group					
<median	Dupihumab vs. Placebo	42	92	3.89 (-1.32, 9.10)	
>=median	Dupihumab vs. Placebo	38	76	7.60 (2.70, 12.49)	
Baseline ACQ-7-IA Score					
<=2	Dupihumab vs. Placebo	43	89	5.26 (1.59, 8.94)	
>2	Dupihumab vs. Placebo	37	79	5.48 (-1.06, 12.01)	
Number of severe asthma exacerbations prior to the study					
<=1	Dupihumab vs. Placebo	31	63	9.17 (4.80, 13.54)	
=2	Dupihumab vs. Placebo	19	49	-0.99 (-10.27, 8.28)	



Type 2 inflammatory asthma phenotype population is defined as the randomized patients with baseline blood eosinophils >= 0.15 Giga/L or baseline FeNO >= 20 ppb.
Median of baseline Pre-BD % predicted FEV_1 is 80% which refer to the median value of Pre-BD % predicted FEV_1 of all randomized patients.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/eff_mmrm_forest_i_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_fev1pp_chg_pre_dis_t2e3_g_i.rtf (27NOV2020 - 10:02)



Type 2 inflammatory asthma phenotype population is defined as the randomized patients with baseline blood eosinophils >= 0.15 Giga/L or baseline FeNO >= 20 ppb.
Median of baseline Pre-BD % predicted FEV_1 is 80% which refer to the median value of Pre-BD % predicted FEV_1 of all randomized patients.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/eff_mmrm_forest_i_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_fev1pp_chg_pre_dis_t2e3_g_i.rtf (27NOV2020 - 10:02)

2.1.5 薬力学的効果

デュピルマブ投与により、2 型炎症バイオマーカー、特に FeNO（気道炎症の指標）、血清中総 IgE 及び TARC/CCL17（Th2 細胞及び他の CCR4 発現細胞を引き寄せる）の濃度が低下した。PD のバイオマーカーの低下はベースライン後の最初の評価（FeNO は Week 2、TARC は Week 12）でほぼ最大の効果に達したと考えられたが、血清中総 IgE は治験薬投与期間にわたって継続的に低下した（Module 2.7.2 [3.2 項]）。

2.1.6 抗薬物（デュピルマブ）抗体及び有効性

治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応を示した被験者において、ADA と臨床効果（重度喘息増悪の年間発生率及び気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量）との関連性を評価した。

重度喘息増悪は非常に変動の大きい評価項目であるため、ADA と重度喘息増悪の年間発生率との関連性の評価では、意味のある結果は得られなかった（Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.5 [16.2.5.4.1.4.1]）。

治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応と Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量との関連性の評価は、少数の被験者（デュピルマブ群：17 名、プラセボ群：4 名）に基づいている。そのため、比較するデータは限られている。

デュピルマブ群では、Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量の平均値は、ADA 陽性被験者（17 名）で 12.29%、ADA 陰性被験者（248 名）で 10.09%であった（Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.5 [16.2.5.4.1.4.2]）。ADA 陽性被験者の気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合の個々のプロファイルは ADA 陰性被験者で認められた結果の変動範囲内であった（Module 5.3.5.1 EFC14153 [Figure 67]）。

2.1.7 COVID-19 パンデミック

EFC14153 試験は、世界的な COVID-19 パンデミックが発生した時点で進行中であった。パンデミックによる被験者への試験実施への影響は最小限であり、被験者の治験薬へのアクセス、治験来院の完了、有効性評価項目を支持するデータの収集、又は安全性モニタリングの実施に対する影響はほとんどなかった。

COVID-19 パンデミックに関連した重大な逸脱があった被験者は 6 名のみ（デュピルマブ群：5 名、プラセボ群：1 名）で、全ての逸脱は評価／手順の未実施に関連するものであった。COVID-19 パンデミックによる治験実施計画書からの重大な逸脱の頻度や性質への影響はなく、治験の全体的な質や治験結果への影響もなかったと考えられる。

2.2 LTS14424 試験 main study

LTS14424 試験 main study に関する詳細情報（試験デザイン及び統計学的考察、試験対象集団の内訳及び特性、有効性の結果並びに COVID-19 パンデミック）は 5 項に記載した。

2.3 LTS14424 試験 Japan substudy

2.3.1 試験対象集団

2.3.1.1 被験者の内訳

ITT 集団の内訳を表 15 に示す。

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

表 15 - Patients disposition - Study LTS14424 Japan substudy

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

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

EOT: End of treatment

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

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

Percentages are calculated using the number of participants enrolled as denominator

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

2.3.2 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.3.2.1 人口統計学的特性

本治験に組み入れられた集団のベースラインの人口統計学的特性及び被験者の特性を表 16に示した。

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

表 16 - Demographics and participant characteristics at baseline - Enrolled population

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

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

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

2.3.2.1.1 ベースラインの疾患特性

本治験に組み入れられた被験者のベースラインの疾患特性を表 17 に示す。

喘息発症時の年齢の平均値（SD）は 2.54（1.76）歳（中央値：2.00 歳、範囲：0.0～5.0 歳）で、喘息の初回診断からの期間の平均値は 7.96 年（中央値：7.50 年、範囲：4.4～11.2 年）であった。ベースライン時の基本治療として、3 名（23.1%）の被験者が高用量 ICS、10 名（76.9%）の被験者が中用量 ICS を使用していた。2 剤目の長期管理薬による併用療法として、8 名（61.5%）の被験者が LABA、5 名（38.5%）の被験者が LTRA を使用していた。組入れ前 1 年以内の重度喘息増悪の発生回数の平均値（SD）は 1.54（0.88）回（中央値：1.00 回、範囲：1.0～4.0 回）であった。

ベースラインでの喘息に特異的な特性は次のとおりであった。気管支拡張薬投与前の FEV_1 の平均値（SD）は 1.59（0.32）L で、気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合の平均値（SD）は 87.00%（8.01%）であった。治験に組み入れられた集団では、ACQ-5-IA 総スコアの平均値（SD）が 2.08（0.65）、ACQ-7-IA 総スコアの平均値（SD）が 1.85（0.48）であり、コントロール不良の喘息のエビデンスが認められた。

全ての被験者は、アトピー性疾患を合併しており、AD が 92.3%、アレルギー性結膜炎又はアレルギー性鼻炎が 84.6%であった（Module 5.3.5.2 LTS14424 Japan substudy [Table 10]）。

表 17 - Disease and other characteristics at baseline - Enrolled population

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

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

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

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

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

2.3.2.1.2 ベースラインのバイオマーカー

ITT 集団では、血中好酸球数、血清中総 IgE 及び FeNO を含むバイオマーカーのベースラインの平均値を評価した。ベースラインの血中好酸球数の平均値は 0.61 Giga/L（中央値：0.40 Giga/L）、FeNO の平均値は 36.46 ppb（中央値：33.00 ppb）及び血清中総 IgE の平均値は 2,151.77 IU/mL（中央値：1,661.00 IU/mL）であった（Module 5.3.5.2 LTS14424 Japan substudy [Table 9]）。

2.3.2.1.3 基本治療

全ての被験者は治験組入れ時に基本治療として喘息に対する長期管理薬を一定用量で使用しており、治験期間を通してこれらの薬剤を継続した。ITT 集団では、ベースライン時に 10 名（76.9%）の被験者が中用量 ICS、3 名（23.1%）が高用量 ICS を使用していた。加えて 8 名（61.5%）の被験者は LABA を併用し、5 名（38.5%）は LTRA を併用していた。ICS 単独療法の被験者はいなかった（Module 5.3.5.2 LTS14424 Japan substudy 16.2.4 [16.2.4.4.2]）。

2.3.2.2 治験薬への曝露

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

ITT 集団における治験薬（デュピルマブ）の投与遵守率の平均値は高く（99%超）、投与遵守率が 80%未満の被験者はいなかった（Module 5.3.5.2 LTS14424 Japan substudy W52 [Table 12]）。

2.3.3 有効性の結果

2.3.3.1 項に主要有効性評価項目、2.3.3.2 項に副次有効性評価項目（重度喘息増悪の年間発生率）、2.3.3.3 項にその他の副次有効性副次評価項目を示す。有効性の結果は、ITT 集団について要約した。ITT 集団の全ての被験者は、2 型炎症性喘息フェノタイプの選択基準（ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上の集団又はベースラインの FeNO が 20 ppb 以上の集団と定義）に合致した被験者であった。

2.3.3.1 主要有効性評価項目－Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量

2.3.3.1.1 2 型炎症を有する被験者におけるデュピルマブによる気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合の改善

デュピルマブは、2 型炎症性喘息フェノタイプを有する日本人小児喘息患者において、Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合を改善した（図 29）。

ベースラインの気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合の平均値（SD）は、87.00（8.01）%であった。Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの

変化量の平均値は、7.08%であった（表 18、図 29）。気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合の改善は迅速で、Week 2 という早期に差が認められ、52 週間にわたって持続した。

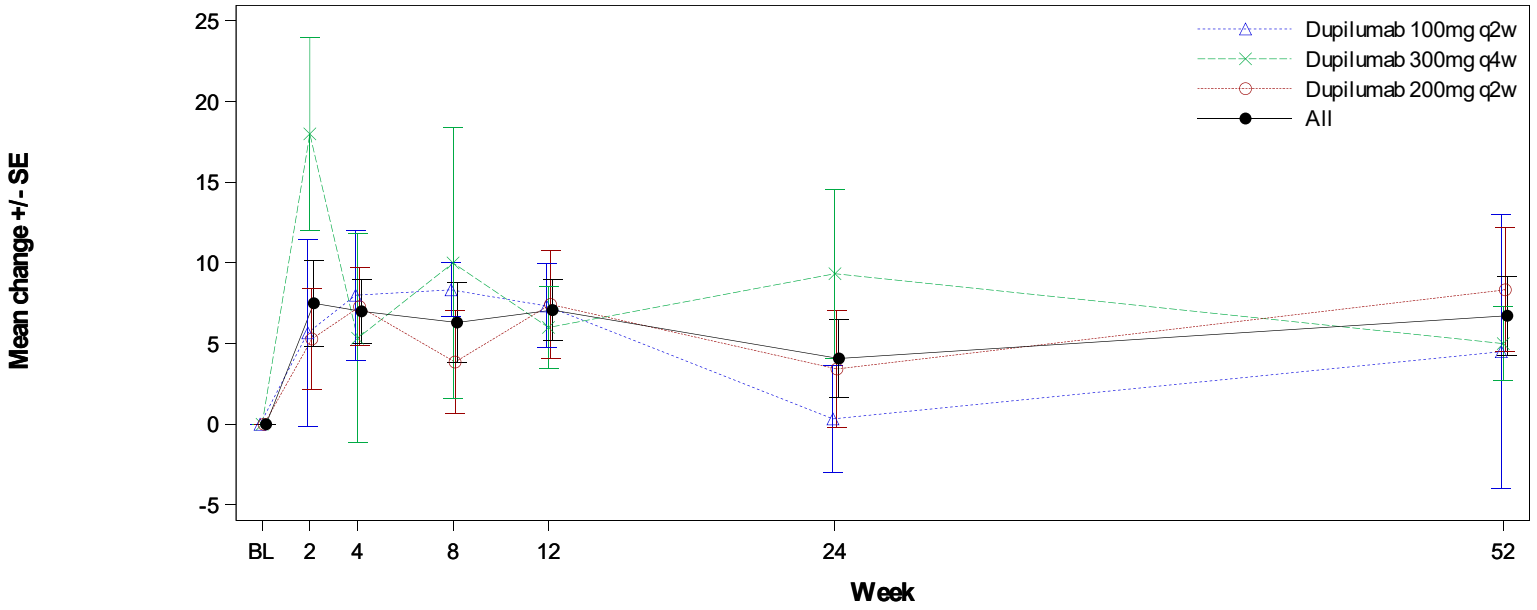
表 18 - Primary analysis: Change from baseline in pre-bronchodilator percent predicted FEV_1 (%) at Week 12 - ITT population

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

FEV1: Forced expiratory volume in one second

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

図 29 - Plot of mean change from baseline in pre-bronchodilator percent predicted FEV_1 (%) up to Week 52 - ITT population



Participants

Dupilumab 100mg q2w	3	3	3	3	3	3	2
Dupilumab 300mg q4w	3	2	3	3	3	3	3
Dupilumab 200mg q2w	7	7	7	7	7	7	6
All	13	12	13	13	13	13	11

BL: Baseline

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

2.3.3.2 副次有効性評価項目－重度喘息増悪の年間発生率

2.3.3.2.1 2型炎症バイオマーカーで特定した集団における重度喘息増悪

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

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

日本人小児喘息患者の全員が組入れ前 1 年以内に重度喘息増悪を経験し、4 名（30.8%）に重度喘息増悪が 2 回、1 名（7.7%）に重度喘息増悪が 4 回以上発生し、13 名の重度喘息増悪の発生回数の平均値（SD）は 1.54（0.88）回であった（表 17）。このうち、組入れ前 1 年以内に入院又は救急外来受診を必要とする重度喘息増悪を経験した被験者は 5 名であった（表 17）

2 型炎症性喘息フェノタイプを有する日本人小児喘息患者集団では、52 週間の治験薬投与期間中の重度喘息増悪の無調整年間発生率は 0.462 であった（表 19）。2 型炎症性喘息フェノタイプを有する日本人小児喘息患者集団における 52 週間の治験薬投与期間中の重度喘息増悪の累積発生率を図 30 に示す。重度喘息増悪は 3 名に発生し、そのうち 2 名は入院又は救急外来受診を必要とした。

表 19 - Analysis of annualized event rate of severe exacerbation during the 52-week treatment period - ITT population

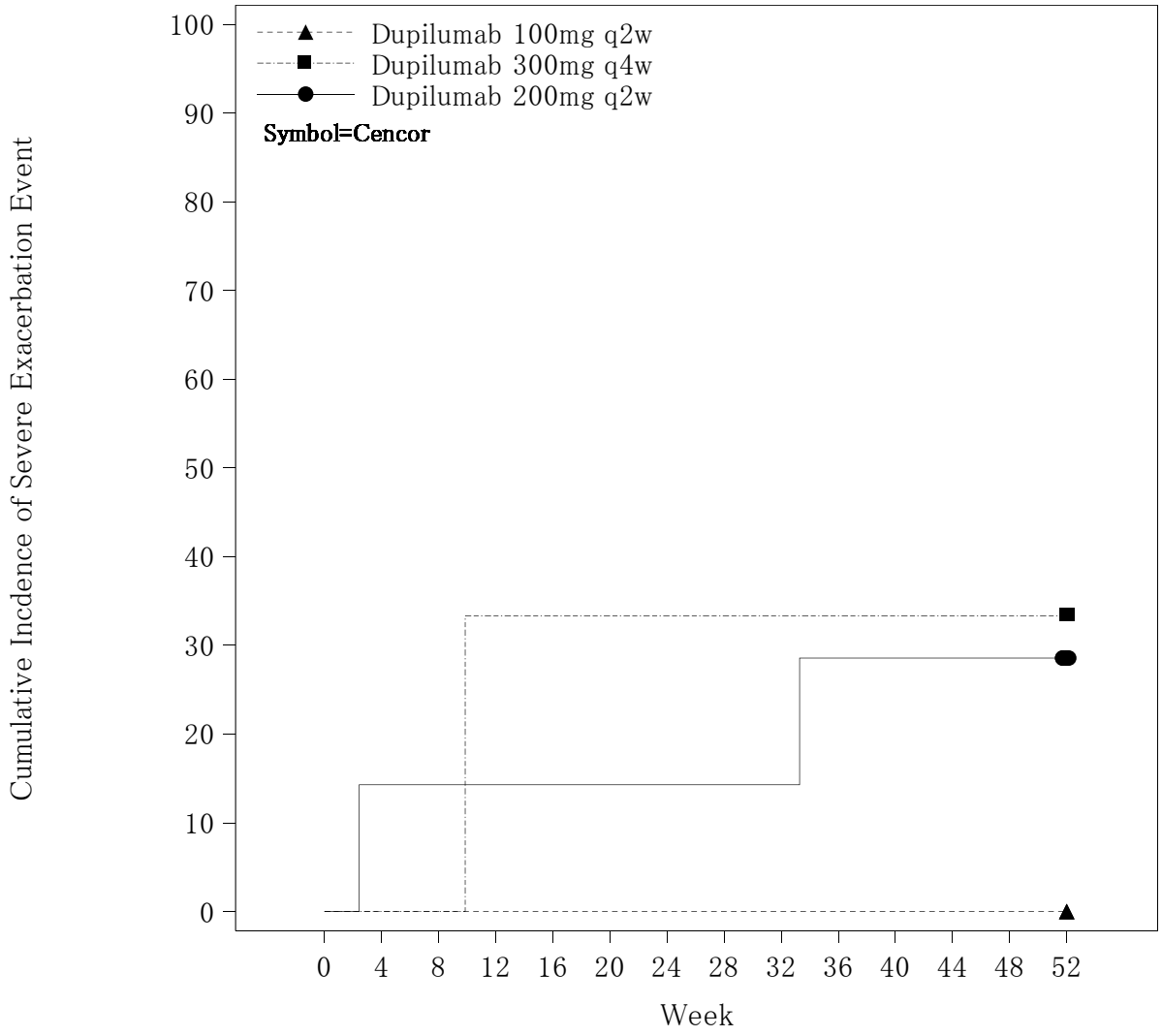
	Dupilumab 100mg q2w (N=3)	Dupilumab 300mg q4w (N=3)	Dupilumab 200mg q2w (N=7)	All (N=13)
Participants with ≥1 events [n (%)]				
Number	3	3	7	13
Yes	0	1 (33.3)	2 (28.6)	3 (23.1)
No	3 (100)	2 (66.7)	5 (71.4)	10 (76.9)
Number of events				
0	3 (100)	2 (66.7)	5 (71.4)	10 (76.9)
1	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
2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

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

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

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

図 30 - Kaplan-Meier plot of time to first severe exacerbation event during the treatment period - ITT population (LTS14424 Japan substudy)



Number of subjects at risk

Dupilumab 100mg q2w	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	0
Dupilumab 300mg q4w	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1
Dupilumab 200mg q2w	7	6	6	6	6	6	6	6	6	5	5	5	5	1

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2024_01_3_JPN/REPORT/PGM/feff_km_exac_w52_14424js_t_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/feff_km_exac_w52_14424js_t_f_i.rtf (10APR2025 0:41)

2.3.3.3 その他の副次有効性評価項目

2.3.3.3.1 デュピルマブによる喘息コントロールの改善

2.3.3.3.1.1 デュピルマブによる ACQ-7-IA スコアで評価した喘息コントロールの改善

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

2 型炎症性喘息フェノタイプを有する日本人小児喘息患者集団において、ACQ-7-IA スコアの平均値（SD）は、ベースラインが 1.85（0.48）であり、Week 2 で 1.19（0.68）に低下し、Week 52 まで経時的な低下が持続し、喘息コントロールの改善が示された（図 31）。ACQ-7-IA スコアのベースラインからの変化量は、Week 12、Week 24 及び Week 52 で改善を示した（変化量の平均値［SD］は、それぞれ−1.03［0.66］、−0.96［0.61］及び−1.21［0.37］）（表 20）。被験者数は少数であるが、ACQ-7-IA スコアの数値的な改善が全ての投与群において認められた。

ACQ-5-IA スコアでも同様の傾向が認められた。2 型炎症性喘息フェノタイプを有する日本人小児喘息患者集団では、経時的な低下が Week 52 まで持続した（表 21、図 32）。

表 20 - Change from baseline in ACQ-7-IA up to Week 52 - ITT population

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

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

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

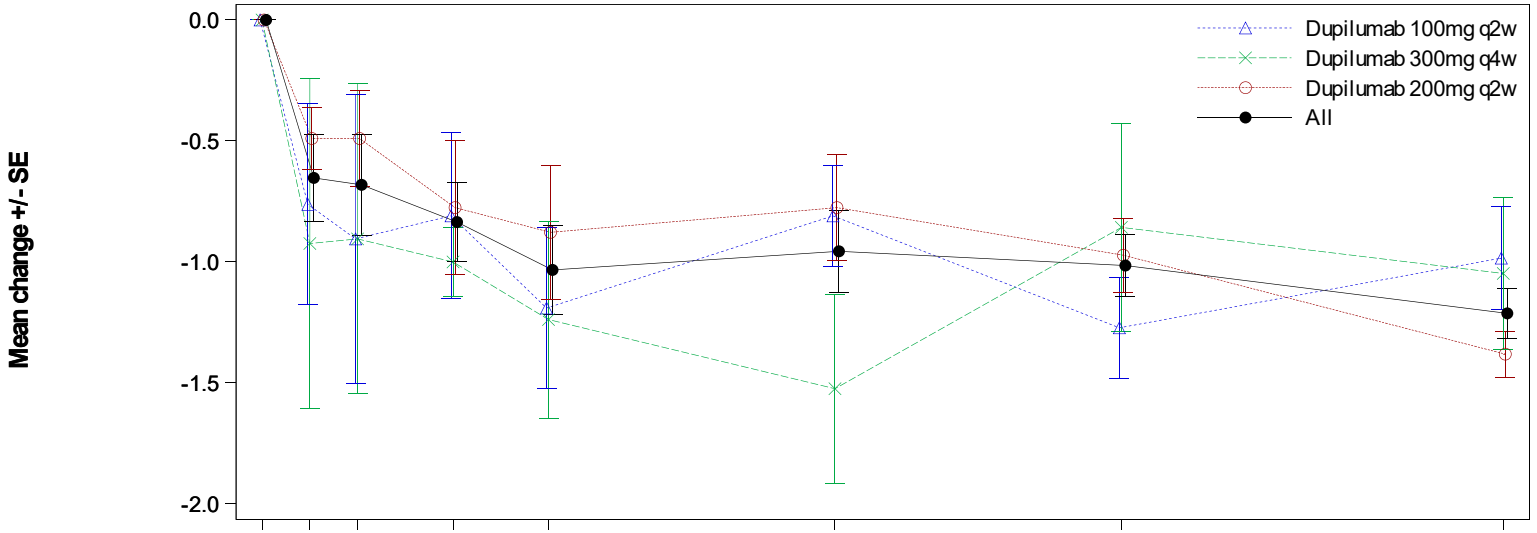
ACQ-7-IA	Dupilumab 100mg q2w (N=3)	Dupilumab 300mg q4w (N=3)	Dupilumab 200mg q2w (N=7)	All (N=13)
Q1 ; Q3	0.29 ; 1.29	0.29 ; 0.57	0.71 ; 1.43	0.43 ; 1.29
Min ; Max	0.3 ; 1.3	0.3 ; 0.6	0.4 ; 2.4	0.3 ; 2.4
Change from baseline				
Number	3	3	7	13
Mean (SD)	-0.81 (0.36)	-1.52 (0.68)	-0.78 (0.58)	-0.96 (0.61)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

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

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

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

図 31 - Plot of mean change from baseline in ACQ-7-IA up to Week 52 - ITT population



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

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

表 21 - Change from baseline in ACQ-5-IA up to Week 52 - ITT population

ACQ-5-IA	Dupilumab 100mg q2w (N=3)	Dupilumab 300mg q4w (N=3)	Dupilumab 200mg q2w (N=7)	All (N=13)
Baseline				
Number	3	3	7	13
Mean (SD)	1.73 (0.12)	2.07 (0.64)	2.23 (0.79)	2.08 (0.65)
Median	1.80	1.80	2.00	1.80
Q1 ; Q3	1.60 ; 1.80	1.60 ; 2.80	1.60 ; 3.00	1.60 ; 2.20
Min ; Max	1.6 ; 1.8	1.6 ; 2.8	1.6 ; 3.6	1.6 ; 3.6
Week 2				
Number	3	3	7	13
Mean (SD)	0.93 (1.01)	1.20 (0.87)	1.69 (1.05)	1.40 (0.98)
Median	0.80	1.60	1.40	1.40
Q1 ; Q3	0.00 ; 2.00	0.20 ; 1.80	1.00 ; 1.60	1.00 ; 1.60
Min ; Max	0.0 ; 2.0	0.2 ; 1.8	1.0 ; 4.0	0.0 ; 4.0
Change from baseline				
Number	3	3	7	13
Mean (SD)	-0.80 (1.00)	-0.87 (1.51)	-0.54 (0.61)	-0.68 (0.87)
95% CI of the mean	(-3.28, 1.68)	(-4.63, 2.90)	(-1.11, 0.02)	(-1.20, -0.15)
Median	-0.80	-0.20	-0.40	-0.40
Q1 ; Q3	-1.80 ; 0.20	-2.60 ; 0.20	-1.20 ; -0.20	-1.20 ; -0.20
Min ; Max	-1.8 ; 0.2	-2.6 ; 0.2	-1.4 ; 0.4	-2.6 ; 0.4
Percent change from baseline				
Number	3	3	7	13
Mean (SD)	-46.30 (55.65)	-30.49 (55.29)	-26.44 (22.25)	-31.96 (36.64)
Median	-50.00	-11.11	-25.00	-25.00
Q1 ; Q3	-100.00 ; 11.11	-92.86 ; 12.50	-46.67 ; -12.50	-50.00 ; -11.11
Min ; Max	-100.0 ; 11.1	-92.9 ; 12.5	-54.5 ; 11.1	-100.0 ; 12.5

ACQ-5-IA	Dupilumab 100mg q2w (N=3)	Dupilumab 300mg q4w (N=3)	Dupilumab 200mg q2w (N=7)	All (N=13)
Week 4				
Number	3	3	7	13
Mean (SD)	0.73 (1.27)	1.00 (0.92)	1.71 (1.22)	1.32 (1.16)
Median	0.00	0.80	1.60	1.20
Q1 ; Q3	0.00 ; 2.20	0.20 ; 2.00	1.20 ; 2.00	0.20 ; 2.00
Min ; Max	0.0 ; 2.2	0.2 ; 2.0	0.0 ; 4.0	0.0 ; 4.0
Change from baseline				
Number	3	3	7	13
Mean (SD)	-1.00 (1.22)	-1.07 (1.50)	-0.51 (0.92)	-0.75 (1.06)
95% CI of the mean	(-4.02, 2.02)	(-4.80, 2.66)	(-1.37, 0.34)	(-1.39, -0.11)
Median	-1.60	-1.00	-0.40	-0.80
Q1 ; Q3	-1.80 ; 0.40	-2.60 ; 0.40	-1.00 ; 0.40	-1.60 ; 0.40
Min ; Max	-1.8 ; 0.4	-2.6 ; 0.4	-2.2 ; 0.4	-2.6 ; 0.4
Percent change from baseline				
Number	3	3	7	13
Mean (SD)	-59.26 (70.57)	-41.14 (60.24)	-23.17 (41.48)	-35.65 (50.33)
Median	-100.00	-55.56	-25.00	-33.33
Q1 ; Q3	-100.00 ; 22.22	-92.86 ; 25.00	-40.00 ; 11.11	-92.86 ; 11.11
Min ; Max	-100.0 ; 22.2	-92.9 ; 25.0	-100.0 ; 25.0	-100.0 ; 25.0
Week 8				
Number	3	3	7	13
Mean (SD)	0.93 (0.90)	1.07 (0.46)	1.29 (1.14)	1.15 (0.92)
Median	1.00	0.80	1.20	1.00
Q1 ; Q3	0.00 ; 1.80	0.80 ; 1.60	0.60 ; 1.40	0.80 ; 1.40
Min ; Max	0.0 ; 1.8	0.8 ; 1.6	0.0 ; 3.6	0.0 ; 3.6
Change from baseline				
Number	3	3	7	13
Mean (SD)	-0.80 (0.80)	-1.00 (0.20)	-0.94 (1.06)	-0.92 (0.82)
95% CI of the mean	(-2.79, 1.19)	(-1.50, -0.50)	(-1.92, 0.03)	(-1.42, -0.43)
Median	-0.80	-1.00	-0.80	-0.80

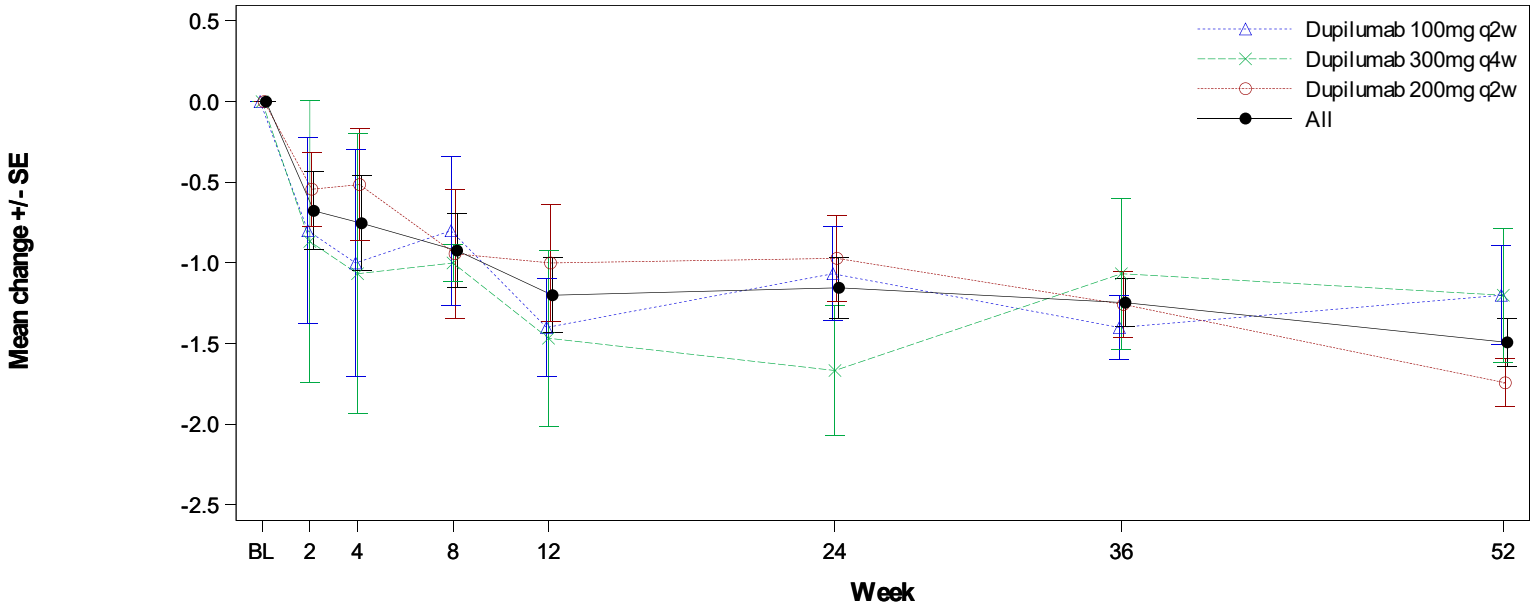
ACQ-5-IA	Dupilumab 100mg q2w (N=3)	Dupilumab 300mg q4w (N=3)	Dupilumab 200mg q2w (N=7)	All (N=13)
Q1 ; Q3	-1.60 ; 0.00	-1.20 ; -0.80	-1.60 ; -0.20	-1.20 ; -0.20
Min ; Max	-1.6 ; 0.0	-1.2 ; -0.8	-3.0 ; 0.0	-3.0 ; 0.0
Percent change from baseline				
Number	3	3	7	13
Mean (SD)	-48.15 (50.10)	-49.47 (6.37)	-41.10 (36.23)	-44.66 (33.13)
Median	-44.44	-50.00	-40.00	-44.44
Q1 ; Q3	-100.00 ; 0.00	-55.56 ; -42.86	-72.73 ; -12.50	-55.56 ; -12.50
Min ; Max	-100.0 ; 0.0	-55.6 ; -42.9	-100.0 ; 0.0	-100.0 ; 0.0
Week 12				
Number	3	3	7	13
Mean (SD)	0.33 (0.58)	0.60 (0.60)	1.23 (1.13)	0.88 (0.96)
Median	0.00	0.60	1.20	0.60
Q1 ; Q3	0.00 ; 1.00	0.00 ; 1.20	0.40 ; 1.80	0.00 ; 1.20
Min ; Max	0.0 ; 1.0	0.0 ; 1.2	0.0 ; 3.4	0.0 ; 3.4
Change from baseline				
Number	3	3	7	13
Mean (SD)	-1.40 (0.53)	-1.47 (0.95)	-1.00 (0.95)	-1.20 (0.84)
95% CI of the mean	(-2.71, -0.09)	(-3.81, 0.88)	(-1.88, -0.12)	(-1.71, -0.69)
Median	-1.60	-1.80	-0.80	-1.00
Q1 ; Q3	-1.80 ; -0.80	-2.20 ; -0.40	-1.20 ; -0.40	-1.80 ; -0.40
Min ; Max	-1.8 ; -0.8	-2.2 ; -0.4	-3.0 ; -0.2	-3.0 ; -0.2
Percent change from baseline				
Number	3	3	7	13
Mean (SD)	-81.48 (32.08)	-67.86 (38.63)	-46.61 (33.94)	-59.56 (35.09)
Median	-100.00	-78.57	-40.00	-62.50
Q1 ; Q3	-100.00 ; -44.44	-100.00 ; -25.00	-75.00 ; -18.18	-100.00 ; -25.00
Min ; Max	-100.0 ; -44.4	-100.0 ; -25.0	-100.0 ; -5.6	-100.0 ; -5.6
Week 24				
Number	3	3	7	13

ACQ-5-IA	Dupilumab 100mg q2w (N=3)	Dupilumab 300mg q4w (N=3)	Dupilumab 200mg q2w (N=7)	All (N=13)
Mean (SD)	0.67 (0.61)	0.40 (0.20)	1.26 (0.98)	0.92 (0.84)
Median	0.80	0.40	1.00	0.80
Q1 ; Q3	0.00 ; 1.20	0.20 ; 0.60	0.40 ; 1.80	0.40 ; 1.20
Min ; Max	0.0 ; 1.2	0.2 ; 0.6	0.4 ; 3.2	0.0 ; 3.2
Change from baseline				
Number	3	3	7	13
Mean (SD)	-1.07 (0.50)	-1.67 (0.70)	-0.97 (0.71)	-1.15 (0.68)
95% CI of the mean	(-2.32, 0.18)	(-3.41, 0.08)	(-1.62, -0.32)	(-1.56, -0.74)
Median	-1.00	-1.60	-0.80	-1.00
Q1 ; Q3	-1.60 ; -0.60	-2.40 ; -1.00	-1.80 ; -0.60	-1.60 ; -0.80
Min ; Max	-1.6 ; -0.6	-2.4 ; -1.0	-1.8 ; 0.2	-2.4 ; 0.2
Percent change from baseline				
Number	3	3	7	13
Mean (SD)	-62.96 (33.95)	-79.03 (14.41)	-46.81 (28.96)	-57.97 (28.91)
Median	-55.56	-85.71	-50.00	-55.56
Q1 ; Q3	-100.00 ; -33.33	-88.89 ; -62.50	-75.00 ; -37.50	-81.82 ; -40.00
Min ; Max	-100.0 ; -33.3	-88.9 ; -62.5	-81.8 ; 6.7	-100.0 ; 6.7
Week 36				
Number	3	3	7	13
Mean (SD)	0.33 (0.42)	1.00 (0.40)	0.97 (0.70)	0.83 (0.62)
Median	0.20	1.00	1.00	0.80
Q1 ; Q3	0.00 ; 0.80	0.60 ; 1.40	0.40 ; 1.60	0.40 ; 1.20
Min ; Max	0.0 ; 0.8	0.6 ; 1.4	0.0 ; 2.0	0.0 ; 2.0
Change from baseline				
Number	3	3	7	13
Mean (SD)	-1.40 (0.35)	-1.07 (0.81)	-1.26 (0.54)	-1.25 (0.54)
95% CI of the mean	(-2.26, -0.54)	(-3.07, 0.94)	(-1.75, -0.76)	(-1.57, -0.92)
Median	-1.60	-1.20	-1.40	-1.40
Q1 ; Q3	-1.60 ; -1.00	-1.80 ; -0.20	-1.60 ; -0.60	-1.60 ; -1.00
Min ; Max	-1.6 ; -1.0	-1.8 ; -0.2	-1.8 ; -0.4	-1.8 ; -0.2

ACQ-5-IA	Dupilumab 100mg q2w (N=3)	Dupilumab 300mg q4w (N=3)	Dupilumab 200mg q2w (N=7)	All (N=13)
Percent change from baseline				
Number	3	3	7	13
Mean (SD)	-81.48 (23.13)	-47.82 (30.61)	-57.92 (26.76)	-61.03 (27.52)
Median	-88.89	-64.29	-46.67	-64.29
Q1 ; Q3	-100.00 ; -55.56	-66.67 ; -12.50	-81.82 ; -37.50	-81.82 ; -44.44
Min ; Max	-100.0 ; -55.6	-66.7 ; -12.5	-100.0 ; -25.0	-100.0 ; -12.5
Week 52				
Number	3	3	7	13
Mean (SD)	0.53 (0.61)	0.87 (0.76)	0.49 (0.71)	0.58 (0.66)
Median	0.40	1.20	0.00	0.40
Q1 ; Q3	0.00 ; 1.20	0.00 ; 1.40	0.00 ; 1.40	0.00 ; 1.20
Min ; Max	0.0 ; 1.2	0.0 ; 1.4	0.0 ; 1.6	0.0 ; 1.6
Change from baseline				
Number	3	3	7	13
Mean (SD)	-1.20 (0.53)	-1.20 (0.72)	-1.74 (0.40)	-1.49 (0.54)
95% CI of the mean	(-2.51, 0.11)	(-2.99, 0.59)	(-2.11, -1.38)	(-1.82, -1.17)
Median	-1.40	-1.40	-1.60	-1.60
Q1 ; Q3	-1.60 ; -0.60	-1.80 ; -0.40	-2.20 ; -1.40	-1.80 ; -1.40
Min ; Max	-1.6 ; -0.6	-1.8 ; -0.4	-2.2 ; -1.2	-2.2 ; -0.4
Percent change from baseline				
Number	3	3	7	13
Mean (SD)	-70.37 (33.95)	-58.33 (38.19)	-83.25 (22.43)	-74.53 (28.30)
Median	-77.78	-50.00	-100.00	-77.78
Q1 ; Q3	-100.00 ; -33.33	-100.00 ; -25.00	-100.00 ; -61.11	-100.00 ; -50.00
Min ; Max	-100.0 ; -33.3	-100.0 ; -25.0	-100.0 ; -46.7	-100.0 ; -25.0

ACQ-5-IA: The Asthma Control Questionnaire-Interviewer Administered, 5-question version (ACQ-5-IA)
PGM=PRODOPS/SAR231893/LTS14424/CSR_JP2/REPORT/PGM/eff_sum_vis_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sum_acq5_vis52_i_t_i.rtf (25MAR2025 7:59)

図 32 - Plot of mean change from baseline in ACQ-5-IA up to Week 52 - ITT population



Participants

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

BL: Baseline

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

2.3.3.3.2 デュピルマブによる 2 型気道炎症の抑制

デュピルマブ投与により､2型炎症性喘息フェノタイプを有する日本人小児喘息患者集団において、FeNO の経時的かつ緩徐な低下が Week 52 まで持続した。

2 型炎症性喘息フェノタイプを有する日本人小児喘息患者集団において、ベースラインの FeNO の平均値（SD）は 36.5（27.8）ppb であった。デュピルマブ投与での Week 24 及び Week 52 における FeNO のベースラインからの変化量の平均値（SD）はそれぞれ−22.3（28.4）ppb 及び−26.1（26.6）ppb であった（表 22）。後観察期間中（Week 52 から Week 64）、FeNO は上昇し、ベースライン値に近づいた。

表 22 - Summary of FeNO (ppb) over time in LTS14424 Japan substudy - Safety population

	Body weight ≥15kg to ≤30kg			Body weight >30kg	All
Total FeNO (ppb)	**Dupilumab 100mg q2w (N=3)**	**Dupilumab 300mg q4w (N=3)**	**All (N=6)**	**Dupilumab 200mg q2w (N=7)**	**All (N=13)**
Baseline					
Number	3	3	6	7	13
Mean (SD)	44.0 (39.1)	19.7 (14.6)	31.8 (29.6)	40.4 (27.8)	36.5 (27.8)
Median	25.0	15.0	21.5	35.0	33.0
Q1 ; Q3	18.0 ; 89.0	8.0 ; 36.0	15.0 ; 36.0	15.0 ; 52.0	15.0 ; 41.0
Min ; Max	18 ; 89	8 ; 36	8 ; 89	12 ; 95	8 ; 95
Week 2					
Number	3	3	6	7	13
Mean (SD)	17.0 (9.6)	17.7 (14.4)	17.3 (10.9)	19.4 (9.3)	18.5 (9.7)
Median	13.0	12.0	12.5	17.0	13.0
Q1 ; Q3	10.0 ; 28.0	7.0 ; 34.0	10.0 ; 28.0	12.0 ; 28.0	12.0 ; 28.0
Min ; Max	10 ; 28	7 ; 34	7 ; 34	9 ; 33	7 ; 34
Change from baseline					
Number	3	3	6	7	13
Mean (SD)	-27.0 (29.5)	-2.0 (24.6)	-14.5 (27.9)	-21.0 (23.4)	-18.0 (24.7)
Median	-12.0	4.0	-10.0	-16.0	-13.0
Q1 ; Q3	-61.0 ; -8.0	-29.0 ; 19.0	-29.0 ; 4.0	-26.0 ; -3.0	-26.0 ; -3.0
Min ; Max	-61 ; -8	-29 ; 19	-61 ; 19	-70 ; 0	-70 ; 19
Percentage change from baseline					
Number	3	3	6	7	13
Mean (SD)	-53.7 (13.0)	32.0 (104.8)	-10.8 (81.6)	-40.7 (27.3)	-26.9 (58.2)
Median	-48.0	50.0	-46.2	-36.5	-44.4
Q1 ; Q3	-68.5 ; -44.4	-80.6 ; 126.7	-68.5 ; 50.0	-73.7 ; -20.0	-68.5 ; -20.0
Min ; Max	-69 ; -44	-81 ; 127	-81 ; 127	-74 ; 0	-81 ; 127

Total FeNO (ppb)	Body weight ≥15kg to ≤30kg			Body weight >30kg	All
	Dupilumab 100mg q2w (N=3)	Dupilumab 300mg q4w (N=3)	All (N=6)	Dupilumab 200mg q2w (N=7)	All (N=13)
Week 4					
Number	3	3	6	7	13
Mean (SD)	15.3 (7.5)	10.0 (2.0)	12.7 (5.7)	13.9 (6.1)	13.3 (5.7)
Median	15.0	10.0	11.0	13.0	12.0
Q1 ; Q3	8.0 ; 23.0	8.0 ; 12.0	8.0 ; 15.0	9.0 ; 21.0	9.0 ; 15.0
Min ; Max	8 ; 23	8 ; 12	8 ; 23	7 ; 23	7 ; 23
Change from baseline					
Number	3	3	6	7	13
Mean (SD)	-28.7 (32.3)	-9.7 (13.2)	-19.2 (24.4)	-26.6 (26.5)	-23.2 (24.8)
Median	-10.0	-7.0	-10.0	-28.0	-12.0
Q1 ; Q3	-66.0 ; -10.0	-24.0 ; 2.0	-24.0 ; -7.0	-29.0 ; -5.0	-28.0 ; -7.0
Min ; Max	-66 ; -10	-24 ; 2	-66 ; 2	-81 ; -3	-81 ; 2
Percentage change from baseline					
Number	3	3	6	7	13
Mean (SD)	-56.6 (17.1)	-29.4 (48.2)	-43.0 (35.6)	-54.9 (23.9)	-49.4 (29.2)
Median	-55.6	-46.7	-51.1	-55.8	-55.6
Q1 ; Q3	-74.2 ; -40.0	-66.7 ; 25.0	-66.7 ; -40.0	-80.0 ; -33.3	-68.3 ; -36.4
Min ; Max	-74 ; -40	-67 ; 25	-74 ; 25	-85 ; -25	-85 ; 25
Week 8					
Number	3	3	6	7	13
Mean (SD)	16.0 (3.6)	7.8 (4.6)	11.9 (5.8)	12.1 (3.9)	12.0 (4.7)
Median	17.0	10.0	11.5	10.0	11.0
Q1 ; Q3	12.0 ; 19.0	2.5 ; 11.0	10.0 ; 17.0	9.0 ; 16.0	10.0 ; 16.0
Min ; Max	12 ; 19	3 ; 11	3 ; 19	9 ; 19	3 ; 19
Change from baseline					
Number	3	3	6	7	13
Mean (SD)	-28.0 (38.1)	-11.8 (11.4)	-19.9 (26.7)	-28.3 (26.6)	-24.4 (25.9)
Median	-6.0	-5.5	-6.0	-25.0	-24.0
Q1 ; Q3	-72.0 ; -6.0	-25.0 ; -5.0	-25.0 ; -5.5	-33.0 ; -5.0	-25.0 ; -5.5

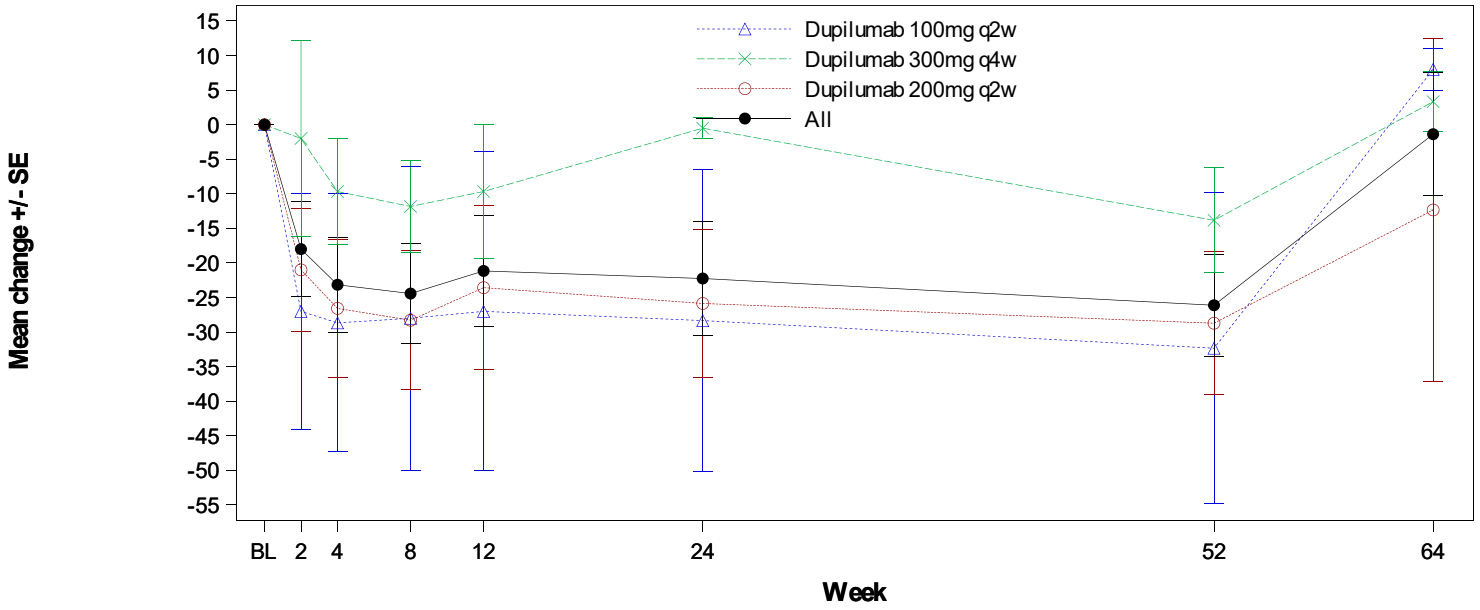
Total FeNO (ppb)	Body weight ≥15kg to ≤30kg			Body weight >30kg	All
	Dupilumab 100mg q2w (N=3)	Dupilumab 300mg q4w (N=3)	All (N=6)	Dupilumab 200mg q2w (N=7)	All (N=13)
Min ; Max	-72 ; -6	-25 ; -5	-72 ; -5	-83 ; -3	-83 ; -3
Percentage change from baseline					
Number	3	3	6	7	13
Mean (SD)	-46.1 (30.5)	-57.2 (20.7)	-51.6 (24.1)	-59.2 (22.3)	-55.7 (22.5)
Median	-33.3	-68.8	-51.0	-63.5	-63.5
Q1 ; Q3	-80.9 ; -24.0	-69.4 ; -33.3	-69.4 ; -33.3	-72.7 ; -33.3	-71.4 ; -33.3
Min ; Max	-81 ; -24	-69 ; -33	-81 ; -24	-87 ; -25	-87 ; -24
Week 12					
Number	3	3	6	7	13
Mean (SD)	17.0 (6.6)	10.0 (4.4)	13.5 (6.3)	16.9 (7.6)	15.3 (6.9)
Median	16.0	8.0	13.0	15.0	15.0
Q1 ; Q3	11.0 ; 24.0	7.0 ; 15.0	8.0 ; 16.0	14.0 ; 17.0	11.0 ; 16.0
Min ; Max	11 ; 24	7 ; 15	7 ; 24	9 ; 33	7 ; 33
Change from baseline					
Number	3	3	6	7	13
Mean (SD)	-27.0 (39.9)	-9.7 (16.7)	-18.3 (29.0)	-23.6 (31.3)	-21.2 (29.1)
Median	-7.0	0.0	-4.0	-26.0	-18.0
Q1 ; Q3	-73.0 ; -1.0	-29.0 ; 0.0	-29.0 ; 0.0	-38.0 ; 5.0	-29.0 ; 0.0
Min ; Max	-73 ; -1	-29 ; 0	-73 ; 0	-79 ; 18	-79 ; 18
Percentage change from baseline					
Number	3	3	6	7	13
Mean (SD)	-41.6 (39.1)	-26.9 (46.5)	-34.2 (39.3)	-27.0 (77.6)	-30.4 (60.5)
Median	-38.9	0.0	-21.4	-65.9	-54.5
Q1 ; Q3	-82.0 ; -4.0	-80.6 ; 0.0	-80.6 ; 0.0	-74.3 ; 41.7	-74.3 ; 0.0
Min ; Max	-82 ; -4	-81 ; 0	-82 ; 0	-83 ; 120	-83 ; 120
Week 24					
Number	3	2	5	7	12
Mean (SD)	15.7 (6.1)	11.0 (2.8)	13.8 (5.2)	14.6 (3.0)	14.3 (3.9)

Total FeNO (ppb)	Body weight ≥15kg to ≤30kg			Body weight >30kg	All
	Dupilumab 100mg q2w (N=3)	Dupilumab 300mg q4w (N=3)	All (N=6)	Dupilumab 200mg q2w (N=7)	All (N=13)
Median	17.0	11.0	13.0	14.0	13.5
Q1 ; Q3	9.0 ; 21.0	9.0 ; 13.0	9.0 ; 17.0	12.0 ; 18.0	11.5 ; 17.5
Min ; Max	9 ; 21	9 ; 13	9 ; 21	11 ; 19	9 ; 21
Change from baseline					
Number	3	2	5	7	12
Mean (SD)	-28.3 (37.9)	-0.5 (2.1)	-17.2 (30.8)	-25.9 (28.4)	-22.3 (28.4)
Median	-9.0	-0.5	-4.0	-21.0	-14.5
Q1 ; Q3	-72.0 ; -4.0	-2.0 ; 1.0	-9.0 ; -2.0	-39.0 ; -4.0	-31.0 ; -3.0
Min ; Max	-72 ; -4	-2 ; 1	-72 ; 1	-81 ; 7	-81 ; 7
Percentage change from baseline					
Number	3	2	5	7	12
Mean (SD)	-49.0 (32.5)	-0.4 (18.3)	-29.5 (36.3)	-43.6 (48.5)	-37.8 (42.6)
Median	-50.0	-0.4	-16.0	-57.1	-53.0
Q1 ; Q3	-80.9 ; -16.0	-13.3 ; 12.5	-50.0 ; -13.3	-75.0 ; -26.7	-69.3 ; -14.7
Min ; Max	-81 ; -16	-13 ; 13	-81 ; 13	-85 ; 58	-85 ; 58
Week 52					
Number	3	3	6	7	13
Mean (SD)	11.7 (0.6)	5.8 (2.9)	8.8 (3.7)	11.7 (3.9)	10.3 (4.0)
Median	12.0	7.0	9.5	12.0	11.0
Q1 ; Q3	11.0 ; 12.0	2.5 ; 8.0	7.0 ; 12.0	10.0 ; 15.0	8.0 ; 12.0
Min ; Max	11 ; 12	3 ; 8	3 ; 12	5 ; 17	3 ; 17
Change from baseline					
Number	3	3	6	7	13
Mean (SD)	-32.3 (38.9)	-13.8 (13.2)	-23.1 (27.9)	-28.7 (27.3)	-26.1 (26.6)
Median	-14.0	-7.0	-10.5	-30.0	-21.0
Q1 ; Q3	-77.0 ; -6.0	-29.0 ; -5.5	-29.0 ; -6.0	-35.0 ; -2.0	-31.0 ; -6.0
Min ; Max	-77 ; -6	-29 ; -6	-77 ; -6	-82 ; 0	-82 ; 0

Total FeNO (ppb)	Body weight ≥15kg to ≤30kg			Body weight >30kg	All
	Dupilumab 100mg q2w (N=3)	Dupilumab 300mg q4w (N=3)	All (N=6)	Dupilumab 200mg q2w (N=7)	All (N=13)
Percentage change from baseline					
Number	3	3	6	7	13
Mean (SD)	-58.6 (26.7)	-65.3 (17.2)	-62.0 (20.4)	-56.5 (34.3)	-59.0 (27.7)
Median	-56.0	-68.8	-62.4	-67.3	-67.3
Q1 ; Q3	-86.5 ; -33.3	-80.6 ; -46.7	-80.6 ; -46.7	-85.7 ; -16.7	-80.6 ; -46.7
Min ; Max	-87 ; -33	-81 ; -47	-87 ; -33	-86 ; 0	-87 ; 0
Week 64					
Number	2	3	5	3	8
Mean (SD)	29.5 (9.2)	23.0 (13.5)	25.6 (11.1)	44.7 (11.9)	32.8 (14.5)
Median	29.5	27.0	27.0	41.0	34.5
Q1 ; Q3	23.0 ; 36.0	8.0 ; 34.0	23.0 ; 34.0	35.0 ; 58.0	25.0 ; 38.5
Min ; Max	23 ; 36	8 ; 34	8 ; 36	35 ; 58	8 ; 58
Change from baseline					
Number	2	3	5	3	8
Mean (SD)	8.0 (4.2)	3.3 (7.6)	5.2 (6.3)	-12.3 (42.9)	-1.4 (25.1)
Median	8.0	0.0	5.0	0.0	2.5
Q1 ; Q3	5.0 ; 11.0	-2.0 ; 12.0	0.0 ; 11.0	-60.0 ; 23.0	-1.0 ; 11.5
Min ; Max	5 ; 11	-2 ; 12	-2 ; 12	-60 ; 23	-60 ; 23
Percentage change from baseline					
Number	2	3	5	3	8
Mean (SD)	35.9 (11.5)	24.8 (47.9)	29.2 (34.9)	0.9 (64.4)	18.6 (45.8)
Median	35.9	0.0	27.8	0.0	13.9
Q1 ; Q3	27.8 ; 44.0	-5.6 ; 80.0	0.0 ; 44.0	-63.2 ; 65.7	-2.8 ; 54.9
Min ; Max	28 ; 44	-6 ; 80	-6 ; 80	-63 ; 66	-63 ; 80

FeNO: Fractional exhaled nitric oxide
PGM=PRODOPS/SAR231893/LTS14424/CSR_JP2/REPORT/PGM/pk_lab_sum_vis_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/pk_lab_sum_feno_s_t_i.rtf (25MAR2025 8:01)

図 33 - Mean change (+/-SE) from baseline in FeNO (ppb) over time - Safety population



Participants

	BL	2	4	8	12	24	52	64
Dupilumab 100mg q2w	3	3	3	3	3	3	3	2
Dupilumab 300mg q4w	3	3	3	3	3	2	3	3
Dupilumab 200mg q2w	7	7	7	7	7	7	7	3
All	13	13	13	13	13	12	13	8

BL: Baseline

PGM=PRODOPS/SAR231893/LTS14424/CSR_JP2/REPORT/PGM/pk_lab_sum_vis_s_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/pk_lab_sum_feno_mchg_s_g_i.rtf (25MAR2025 8:00)

2.3.4 薬力学的評価

デュピルマブ投与により、2 型炎症バイオマーカー、特に FeNO（気道炎症の指標）及び血清中総 IgE の濃度が顕著に低下した。

全体集団における FeNO の顕著な低下は Week 2 から認められ、Week 8 にほぼ最大の抑制を示した。200 mg q2w、100 mg q2w 及び 300 mg q4w の 3 つの用法・用量では、治験薬投与期間を通して血清中総 IgE の段階的な低下が一貫して示された（Module 2.7.2 [3.2 項]）。

2.3.5 抗薬物（デュピルマブ）抗体及び有効性

デュピルマブ 100 mg q2w 群の 1 名（7.7%）が低抗体価の治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応を示したが、有効性に影響を及ぼすとは考えられなかった。当該被験者は Week 12 に ADA 陽性反応を示したが、データカットオフ時点での気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合への影響は小さかった。

2.3.6 COVID-19 パンデミック

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

LTS14424 試験 Japan substudy の対象集団は、6 歳以上 12 歳未満の日本人小児喘息患者であった。COVID-19 に対する抗ウイルス薬、ワクチンなどといった手段がなかった初期においては、COVID-19 対策の基本方針の一つとして感染の流行を早期に終息させるためにはクラスターが次のクラスターを生み出すことを防止することが極めて重要とされ、日本政府より上記の小児患者及びその保護者を含む日本に在住する全ての人々に対して、緊急事態宣言及びまん延防止等重点措置による行動制限が要請された。緊急事態宣言の期間は、2020 年が約 2 か月（2020 年 4～5 月）、2021 年が約 9 か月（2021 年 1～9 月）であった。この期間中、COVID-19 やその他のウイルス感染の伝播を防ぐために、人々の行動や生活様式が変化した。この期間、小児患者及びその保護者は医療機関への受診自粛や受診しても肺機能検査ができないなどの制限を受けていた(61)。小児喘息の急性増悪の約 90%に何らかのウイルスが上気道で検出されることから、ウイルス感染は喘息の重要な増悪要因であると考えられている。ヒトライノウイルス及び RSV は急性喘息増悪に関連する主な感染源であると報告されている。2020 年の冬季には RSV 感染の流行が全国的に起きなかったことなどが報告されており、COVID-19 パンデミック中の日本人の行動様式の変化は、ウイルス感染の減少と関連した。このウイルス感染の減少は、喘息増悪の減少に寄与していたことが報告されている(62)(63)(64)(65)(66)。LTS14424 試験 Japan substudy においても、治験担当医師から、この期間での喘息増悪が減少したことにより組入れ前 1 年以内での喘息増悪の経験を有する候補患者数が大幅に減少したと報告を受けていた。

以上の状況を踏まえ、実施医療機関の追加及び治験への組入れ期間の延長を 2 回実施するなど、可能な限り多くの患者を組み入れるための様々な努力がなされたが、目標症例数としていた 16 名の患者を組み入れることは極めて困難であった。更なる組入れ期間の延長を行った場合、スパイロメトリー

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

上述のように COVID-19 パンデミックは LTS14424 試験 Japan substudy の選択基準であった組入れ前 1 年以内での喘息増悪経験に関連するウイルス感染発生に影響を与えたが、LTS14424 試験 Japan substudy に最初の患者が組み入れられた 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点では、公共での人々の行動様式は COVID-19 パンデミック前の状態に戻っていた。2021 年 8 月以降はライノウイルスの流行が全国に広がったという報告もされており、気道感染症に罹患する頻度は COVID-19 パンデミック前を大きく下回るものではなかった(67)(68)(69)。この時期には実施医療機関でも喘息増悪を経験した患者数が増加しており、小児喘息患者の臨床現場は COVID-19 パンデミック前の状況に戻りつつあったことから、LTS14424 試験 Japan substudy の副次有効性評価項目である重度喘息増悪の年間発生率に対する COVID-19 パンデミックの影響は小さいと考えられる。また、LTS14424 試験 Japan substudy では治験期間中に COVID-19 パンデミックに関連した治験薬の投与中止又は投与中断は認められておらず、COVID-19 の流行は有効性及び安全性データの収集にほとんど影響を及ぼさなかった。

2.4 追加の探索的解析

成人及び思春期喘息患者を対象としたEFC13579試験及び6歳以上12歳未満の小児喘息患者を対象としたEFC14153試験の喘息患者において、Week 12における複数の有効性評価項目の変化量が重度喘息増悪の年間発生率に与える影響を記述的に評価するために、追加の探索的解析を実施した。LTS14424試験 Japan substudyにおいて、同様の関連性及びEFC14153試験との結果の類似性も評価した。

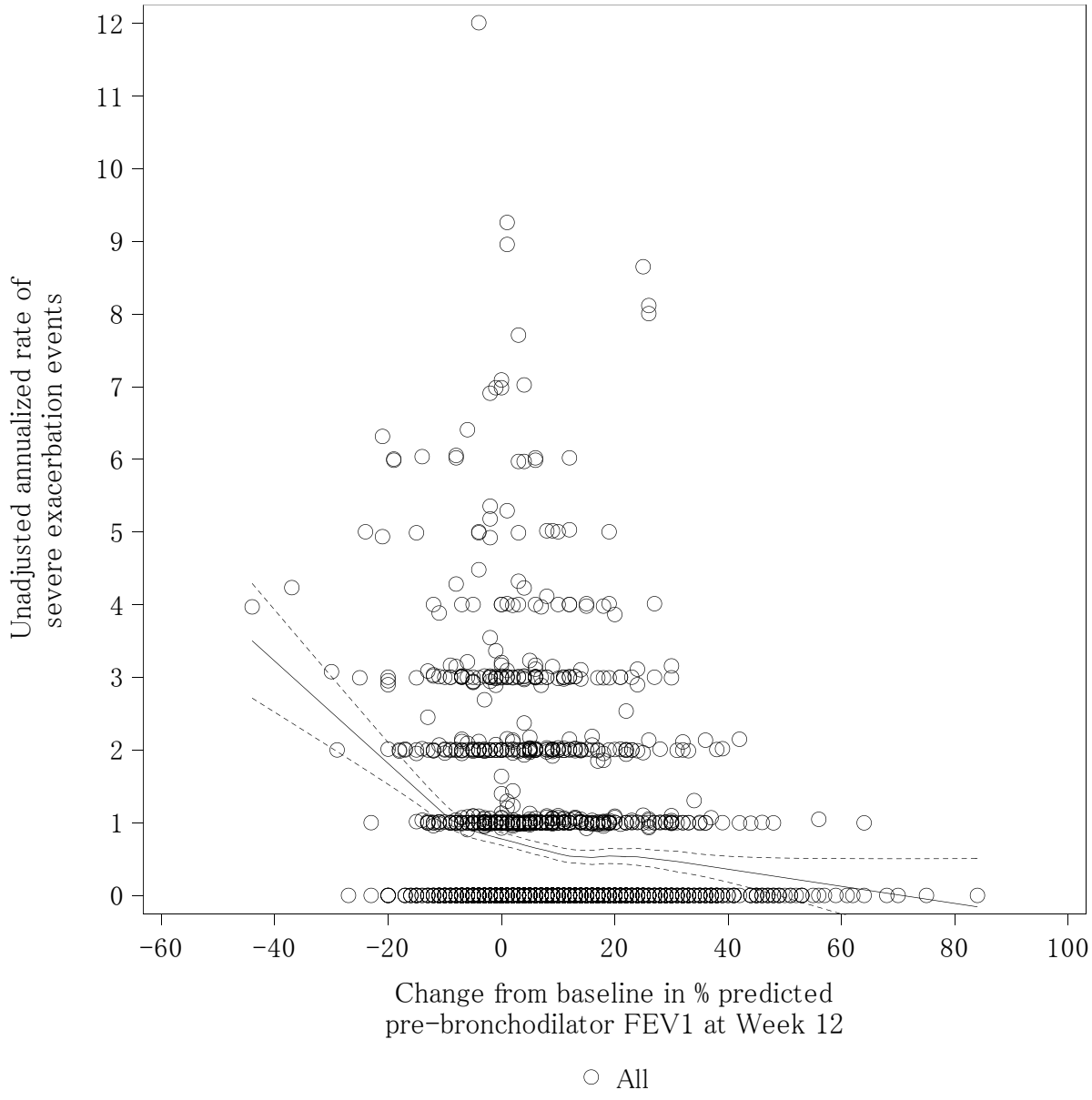
2.4.1 重度喘息増悪の年間発生率と気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量との関連性

JPGLでは、呼吸機能の低下は喘息増悪の要因の一つとして挙げられている(17)。国内外で成人及び小児の喘息患者を対象とした調査が複数存在し、肺機能の低下と喘息増悪リスクの上昇との関係が報告されている(52)(70)(71)(72)。

EFC13579試験及びEFC14153試験では、52週間の治験薬投与期間中の重度喘息増悪の年間発生率とWeek 12における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量との間に単調な関連性が示された（図34～図39）。両試験のITT集団において、Week 12における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合がベースラインから改善するほど、52週間の治験薬投与期間中の重度喘息増悪の年間発生率が低下する傾向がみられた（図34、図36）。ITT集団をデュピルマブ群及びプラセボ群に分けた場合も、それぞれの群で同様の傾向が認められた（図35、図37）。また、52週間の治験薬投与期間中の重度喘息増悪の年間発生率とWeek 12における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量との関連性は、ITT集団ではプラセボ群と比較してデュピルマブ群で僅かに強い傾向がみられ（図35、図37）、この傾向は2型炎症性喘息フェノタイプを有する集団でも類似していた（図38、図39）。

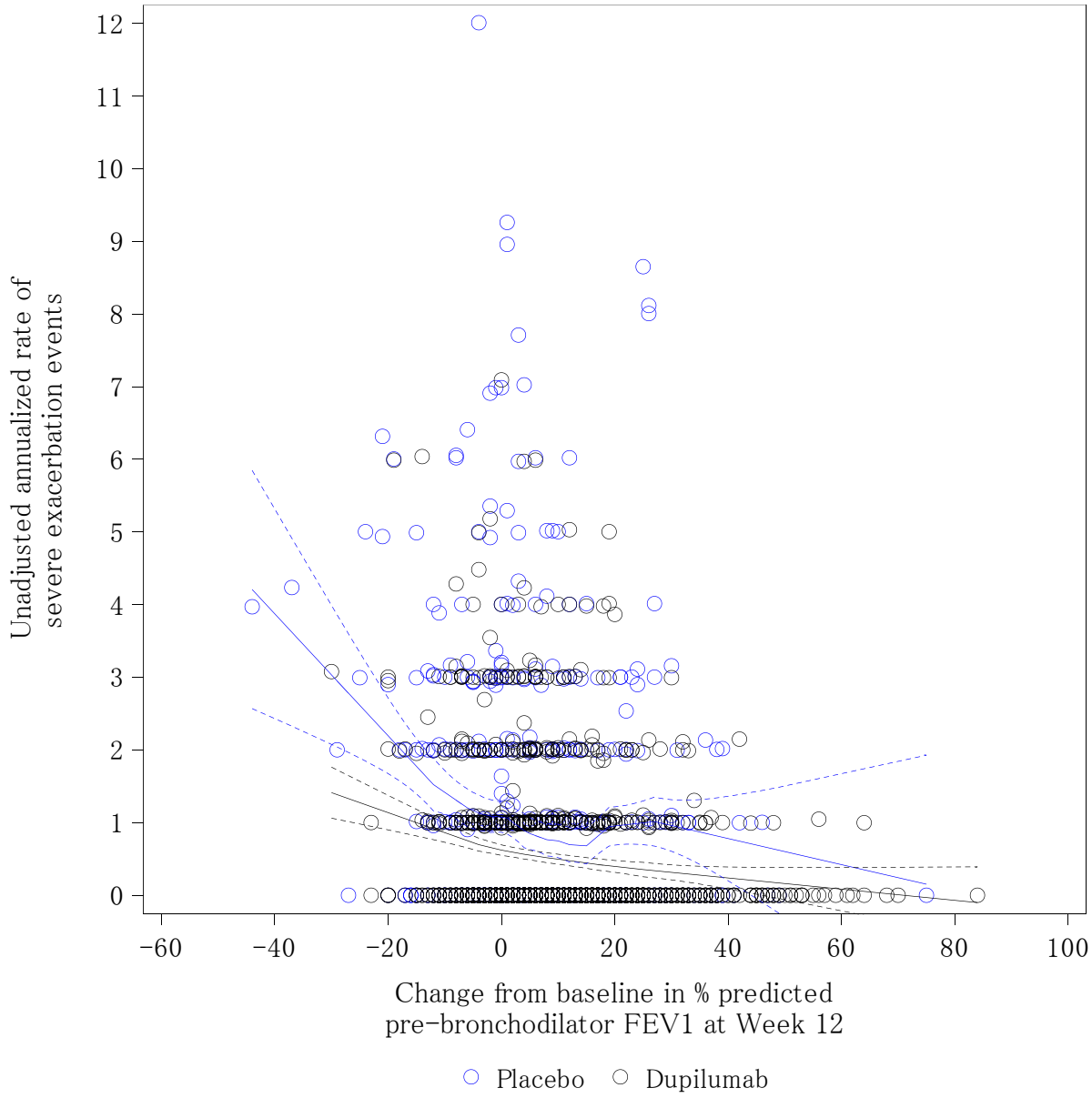
LTS14424試験 Japan substudyでは、52週間の治験薬投与期間中の重度喘息増悪の年間発生率とWeek 12における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量との関連性は、EFC14153試験の結果の範囲内であった（図40）。

図 34 - Scatter plot of annualized rate of severe exacerbation events during the 52-week treatment period versus change from baseline in % predicted pre-bronchodilator FEV_1 at Week 12
- ITT population (EFC13579)



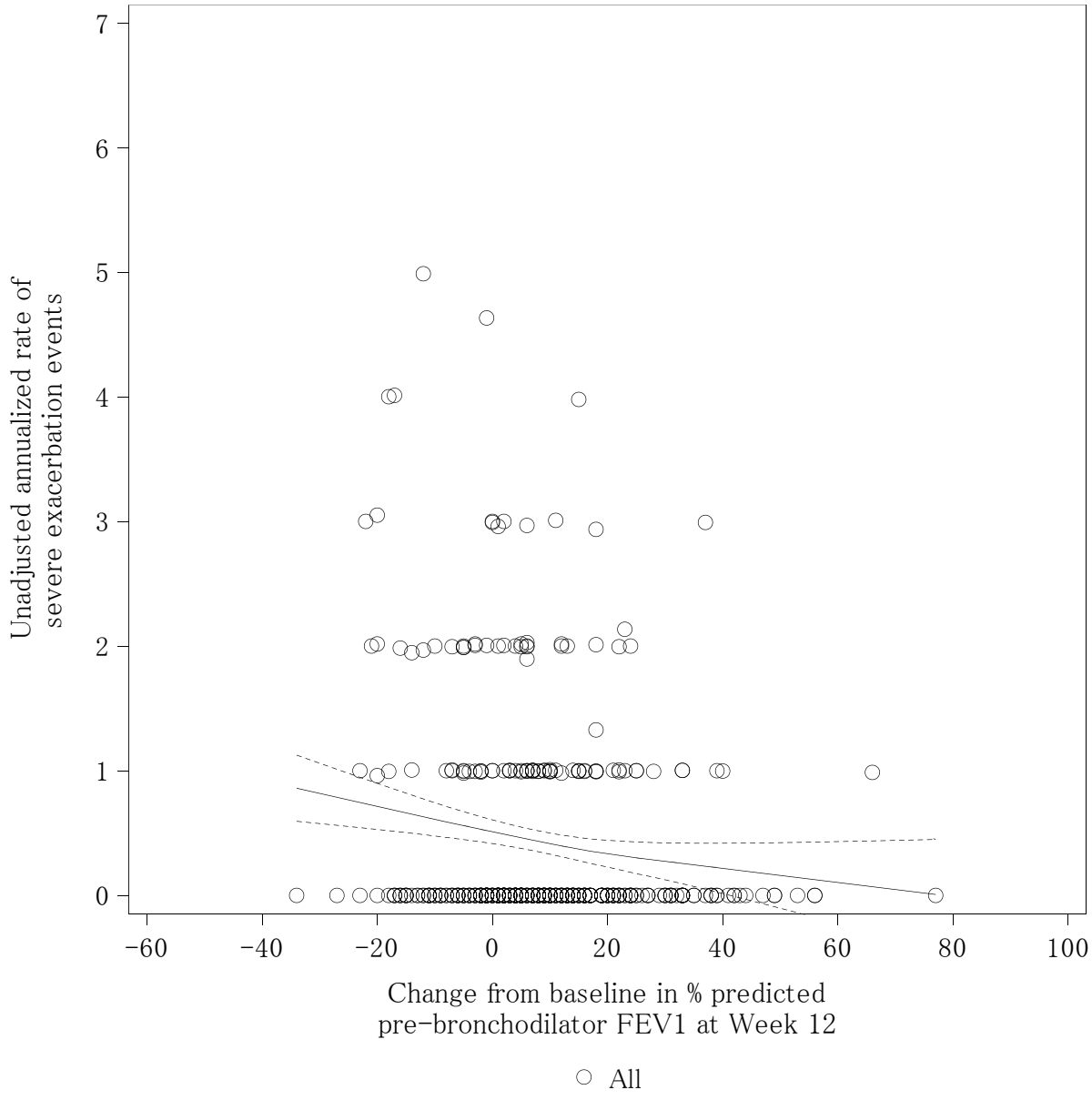
Spearman's correlation: -0.1583; Smoothing parameter: 0.5674
Note: Smoothing parameters are selected based on the AICc criterion.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2024_01_JPN/REPORT/PGM/eff_scata_fev1wk12_13579_i_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_scata_fev1wk12_13579_i_f_i.rtf (22OCT2024 5:56)

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



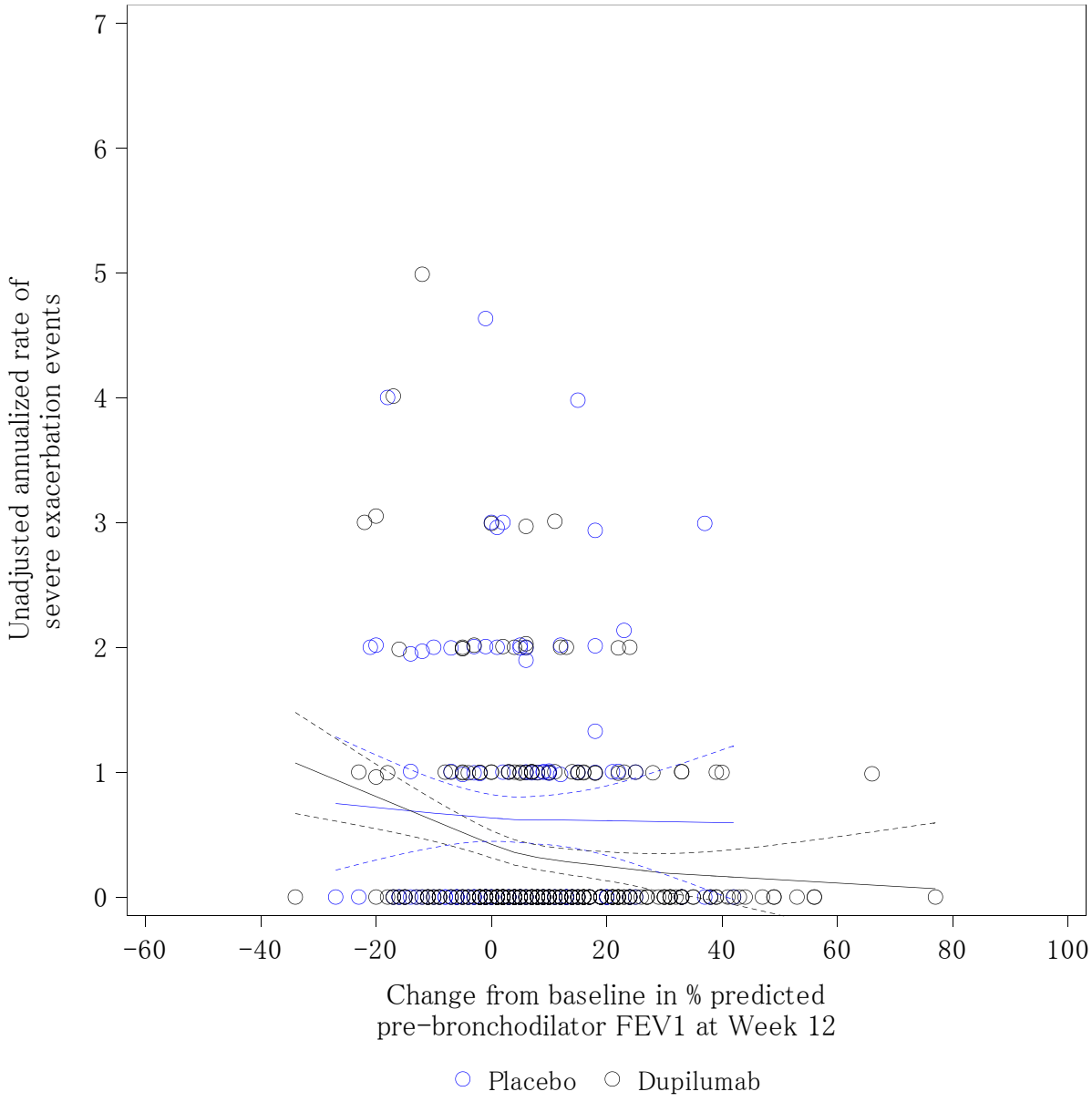
Spearman's correlation: -0.1296 (Placebo), -0.1551 (Dupilumab); Smoothing parameter: 0.4798 (Placebo), 0.8112 (Dupilumab)
Note: Smoothing parameters are selected based on the AICc criterion.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2024_01_JPN/REPORT/PGM/eff_scat_fev1wk12_13579_i_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_scat_fev1wk12_13579_i_f_i.rtf (22OCT2024 5:53)

図 36 - Scatter plot of annualized rate of severe exacerbation events during the 52-week treatment period versus change from baseline in % predicted pre-bronchodilator FEV_1 at Week 12
- ITT population (EFC14153)



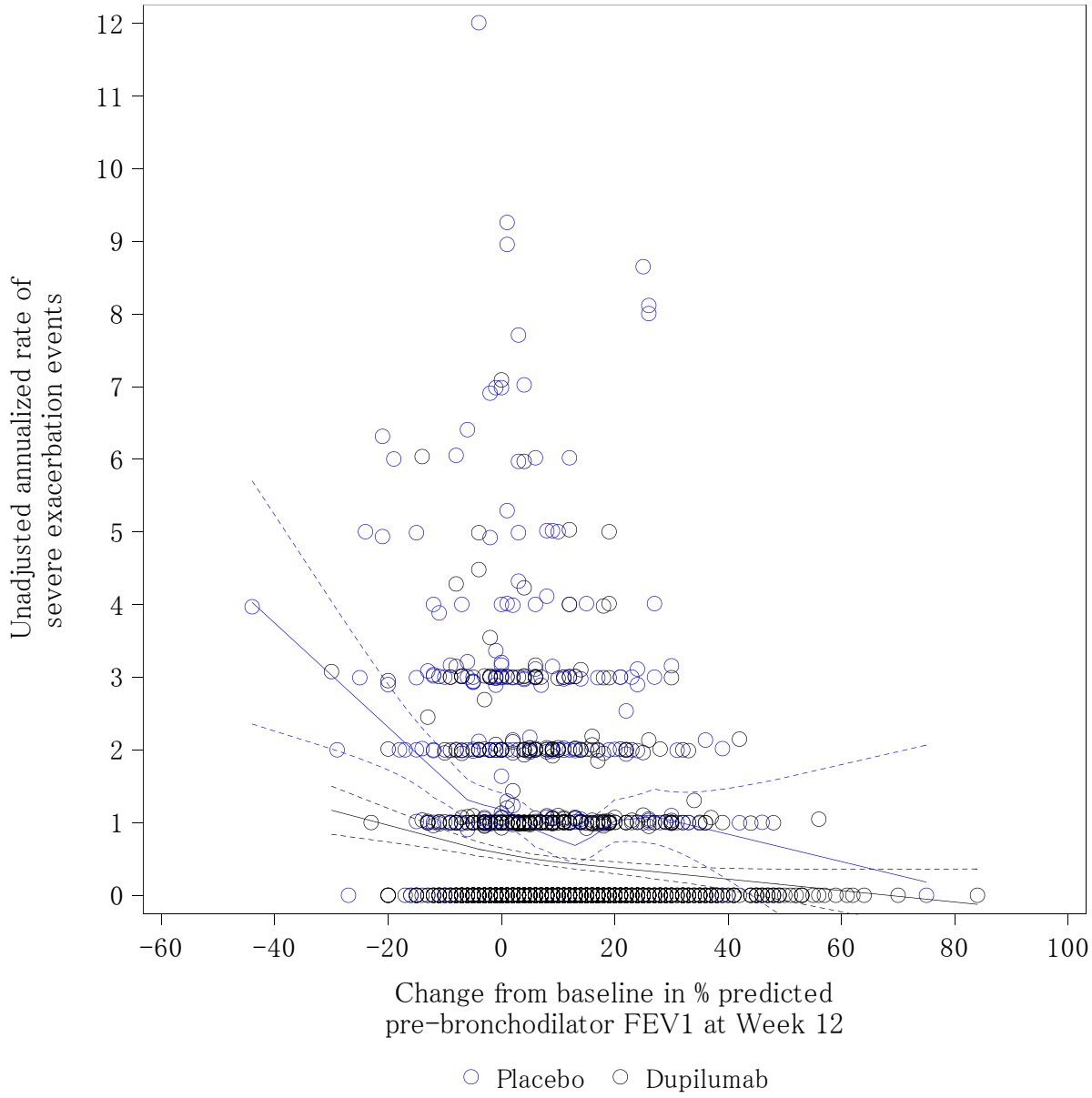
Spearman's correlation: -0.1063; Smoothing parameter: 1.0000
Note: Smoothing parameters are selected based on the AICc criterion.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2024_01_JPN/REPORT/PGM/eff_scata_fev1wk12_14153_i_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_scata_fev1wk12_14153_i_f_i.rtf (22OCT2024 5:57)

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



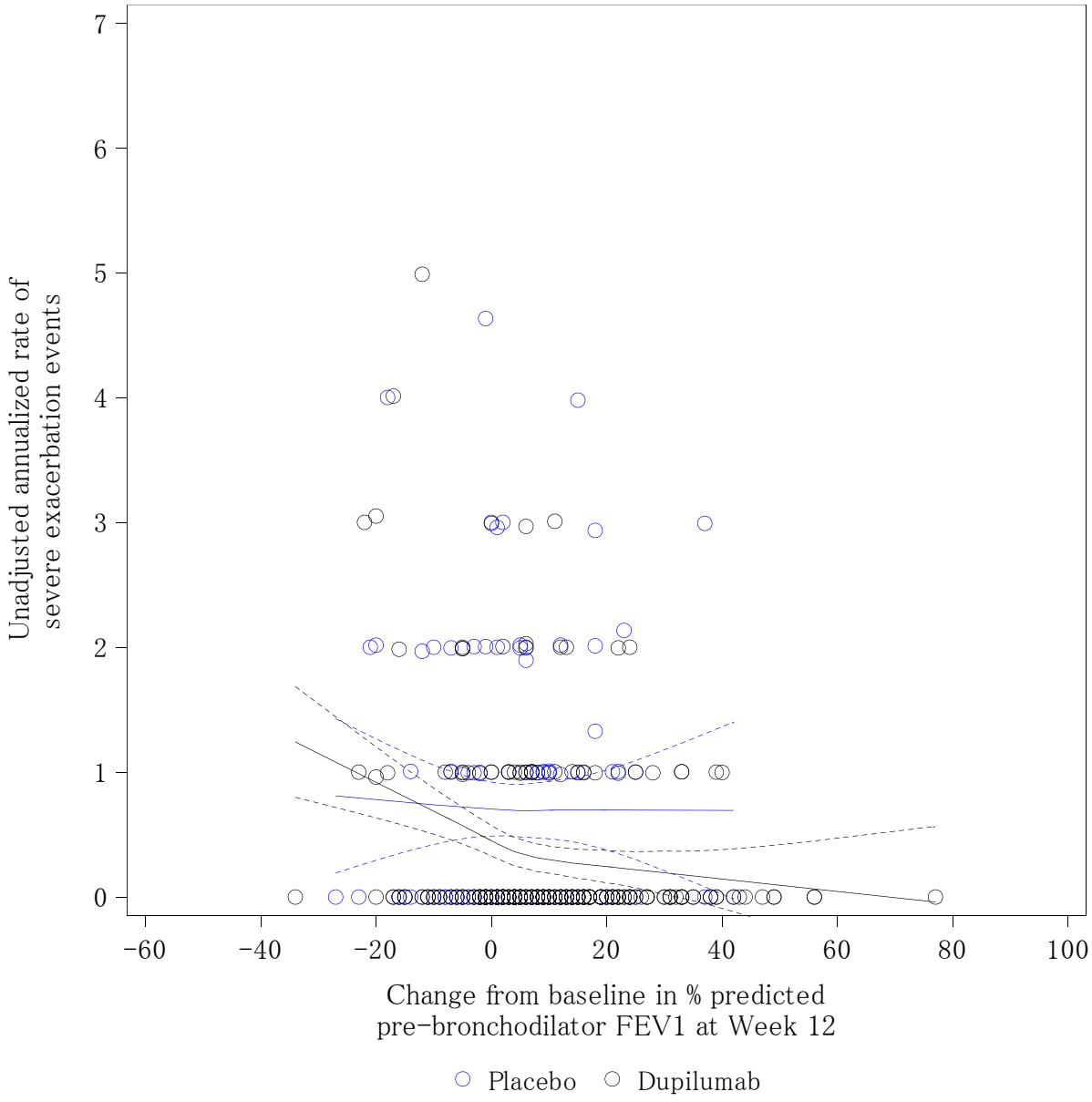
Spearman's correlation: 0.0140 (Placebo), -0.1364 (Dupilumab); Smoothing parameter: 1.0000 (Placebo), 0.9261 (Dupilumab)
Note: Smoothing parameters are selected based on the AICc criterion.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2024_01_JPN/REPORT/PGM/eff_scat_fev1wk12_14153_i_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_scat_fev1wk12_14153_i_f_i.rtf (22OCT2024 5:54)

図 38 - Scatter plot of annualized rate of severe exacerbation events during the 52-week treatment period versus change from baseline in % predicted pre-bronchodilator FEV_1 at Week 12 by treatment group - Type 2 inflammation population (EFC13579)



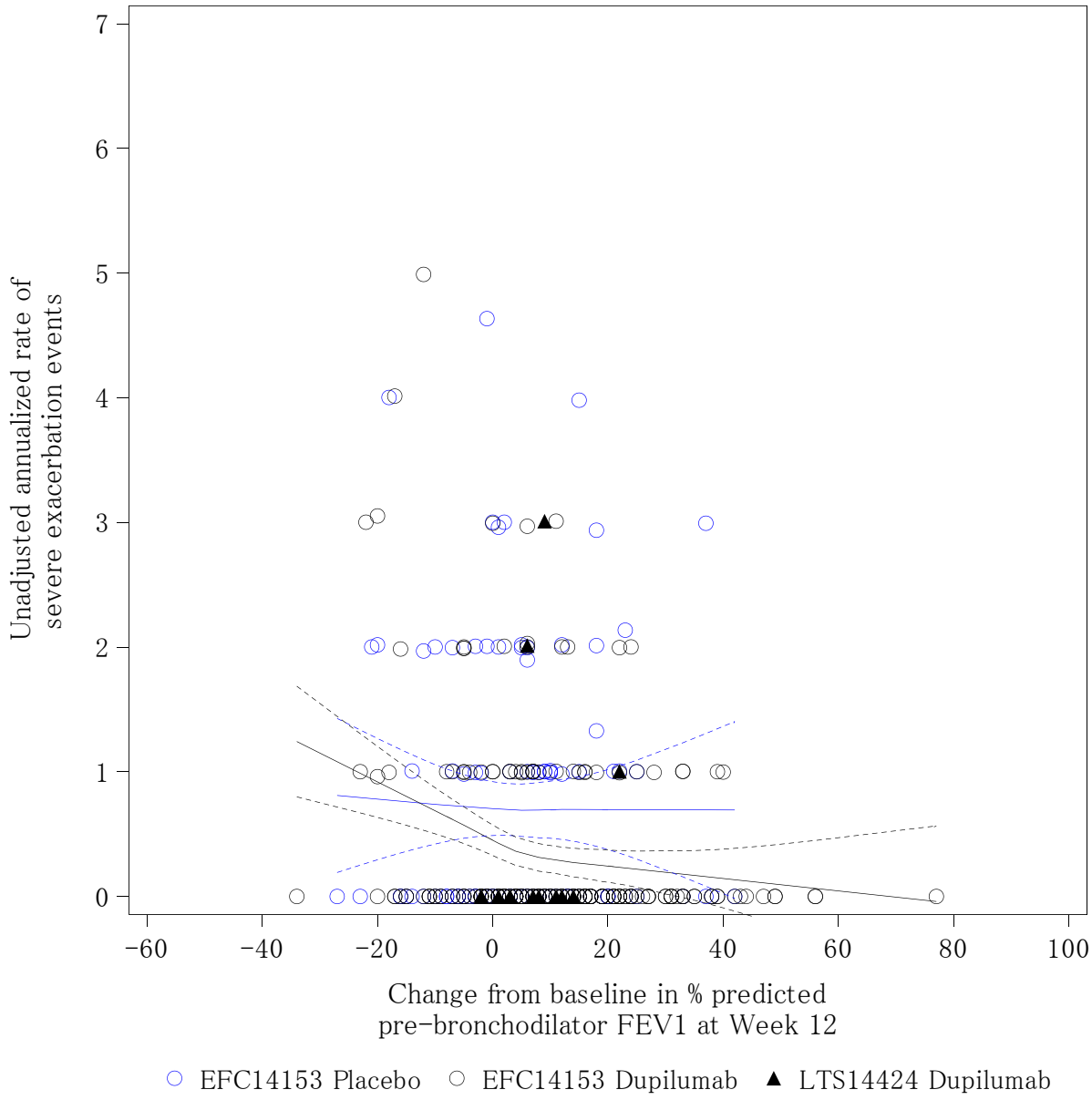
Spearman's correlation: -0.1543 (Placebo), -0.1277 (Dupilumab); Smoothing parameter: 0.5696 (Placebo), 0.8691 (Dupilumab)
Note: Smoothing parameters are selected based on the AICc criterion.
Type 2 inflammation population is defined as participants with baseline blood eosinophils >= 0.15 Giga/L or baseline FeNO >= 25 ppb in ITT population.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2024_01_JPN/REPORT/PGM/eff_scat_fev1wk12_13579_t2_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_scat_fev1wk12_13579_t2_f_i.rtf (22OCT2024 5:54)

図 39 - Scatter plot of annualized rate of severe exacerbation events during the 52-week treatment period versus change from baseline in % predicted pre-bronchodilator FEV_1 at Week 12 by treatment group - Type 2 inflammation population (EFC14153)



Spearman's correlation: 0.0227 (Placebo), -0.1720 (Dupilumab); Smoothing parameter: 1.0000 (Placebo), 0.9232 (Dupilumab)
Note: Smoothing parameters are selected based on the AICc criterion.
Type 2 inflammation asthma phenotype population is defined as the randomized participants with baseline blood eosinophils >= 0.15 Giga/L or baseline FeNo >= 20 ppb.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2024_01_JPN/REPORT/PGM/eff_scat_fev1wk12_14153_t2_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_scat_fev1wk12_14153_t2_f_i.rtf (22OCT2024 5:54)

図 40 - Scatter plot of annualized rate of severe exacerbation events during the 52-week treatment period vs change in % predicted pre-BD FEV_1 at Week 12 by treatment group - Type 2 inflammation population (EFC14153 and LTS14424 Japan substudy)



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

3　全試験を通しての結果の比較と解析

EFC13579 試験は、ベースラインの血中好酸球数又はその他の 2 型炎症バイオマーカーの下限値を設けずに、コントロール不良の中等症から重症の喘息を有する成人及び思春期の患者を組み入れた第 3 相試験であった。本治験では、事前に規定された解析において、階層的検定の一部であるベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上の患者又はベースラインの FeNO が 25 ppb 以上の患者を含む、2 型炎症を有する中等症から重症の喘息患者における有効性が示された。

小児喘息患者を対象とした EFC14153 試験は、血中好酸球数及び FeNO の両方が、デュピルマブに反応性を示す 2 型炎症を有する患者の特定に利用可能であることについて、確証的エビデンスが得られるように設計された。小児及び成人・思春期の集団における FeNO の使用を支持するために両試験のデータを用いる根拠は、全ての年齢層の喘息患者に 2 型炎症が存在するという考えに基づいている。2 型炎症性喘息フェノタイプを有する小児集団と成人・思春期集団における臨床的特徴及びデュピルマブに対する反応の程度に関する記述的な比較を以下に示した。

主要有効性の評価に加えて、患者を選択するためのバイオマーカーとしての FeNO の独立した役割及び付加的な価値を示すために、EFC14153 試験のデータを用いて追加解析を実施した（2.1.4.1 項）。これらの結果の妥当性を更に支持するために、成人・思春期喘息患者のデータで同様の解析を実施し、その結果を以下に示した。

また、日本人と日本人以外の小児喘息患者の比較の要約を 3.5 項に記載した。

3.1　2 型炎症性喘息フェノタイプを有する集団の人口統計学的特性及び臨床的特徴

小児及び成人・思春期の両試験対象集団に共通して認められた 2 型炎症の特徴

コントロール不良の中等症から重症の喘息を有する集団を特定するため、小児を対象とした EFC14153 試験及び成人・思春期を対象とした EFC13579 試験から 2 型炎症性喘息フェノタイプを有する集団を選択した。2 型炎症性喘息フェノタイプを有する集団の臨床的特徴は、両集団で類似していた。

EFC13579 試験では、2 型炎症性喘息フェノタイプを有する集団（ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上又はベースラインの FeNO が 25 ppb 以上）には 1,519 名が含まれた。小児及び成人・思春期の集団ともに、スクリーニング来院前 1 年以内に重度喘息増悪の発生回数が多く（小児 : 2.47 回、成人・思春期 : 2.12 回）、コントロール不良の喘息を示し（ACQ-5-IA スコアによる評価 ; 小児 : 2.17、成人・思春期 : 2.77）、気道可逆性が高かった（小児 : 19.61%、成人・思春期 : 26.41%）。両集団ともにアトピー性疾患を合併している患者の割合が高かった（小児 : 94.0%、成人・思春期 : 83.6%）。両集団ともにベースラインの 2 型炎症バイオマーカーは基準範囲より高く、小児及び成人・思春期の集団における血中好酸球数の平均値はそれぞれ 0.57 Giga/L 及び 0.43 Giga/L、FeNO の平均値はそれぞれ 30.71 ppb 及び 40.20 ppb、血清中総 IgE の平均値はそれぞれ 905.52 IU/mL 及び 471.12 IU/mL であった（表 23）。

表 23 - Baseline demographic and disease characteristics - Type 2 inflammatory asthma phenotype population from EFC14153 and EFC13579 studies

	Patients from EFC14153 study (children 6 to <12 years) All	**Patients from EFC13579 study (adults and adolescents >=12 years) All**
N	350	1519
Mean Age (SD)	8.9 (1.6)	47.6 (15.3)
Female [n (%)]	120 (34.3%)	928 (61.1%)
Caucasian/white [n (%)]	310 (88.6%)	1267 (83.4%)
Mean BMI (SD)	18.74 (3.65)	29.07 (6.69)
Number (%) of patients on high dose ICS	152 (43.4%)	785 (51.7%)
Number (%) of patients on medium dose ICS	195 (55.7%)	720 (47.4%)
Mean Age at onset of asthma (SD)	3.4 (2.6)	27.2 (19.1)
Mean number of severe asthma exacerbations in prior year (SD)	2.47 (2.30)	2.12 (2.22)
Mean baseline prebronchodilator FEV_1pp (SD)	77.89 (14.40)	58.31 (13.48)
Mean baseline FEV_1 reversibility(%) (SD)	19.61 (20.03)	26.41 (20.62)
Mean baseline ACQ-5 score (SD)	2.17 (0.81)	2.77 (0.78)
Mean baseline Blood Eosinophil (GIGA/L) (SD)	0.57 (0.38)	0.43 (0.38)
Mean baseline Total IgE (IU/ML) (SD)	905.52 (1140.41)	471.12 (776.61)
Mean baseline TARC (PG/ML) (SD)	539.58 (566.86)	398.72 (387.75)
Mean baseline FeNO (ppb) (SD)	30.71 (24.42)	40.20 (34.71)
With ongoing atopic medical condition[a] [n (%)]	329 (94.0%)	1270 (83.6%)
With ongoing atopic dermatitis [n (%)]	136 (38.9%)	171 (11.3%)

	Patients from EFC14153 study (children 6 to <12 years) All	Patients from EFC13579 study (adults and adolescents >=12 years) All
Time since first diagnosis of asthma (years)		
Number	350	1519
Mean (SD)	5.60 (2.66)	20.42 (14.88)
Median	5.63	16.58
Min : Max	1.0 : 11.9	1.1 : 76.4

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

For patients from EFC13579, Type 2 inflammatory asthma phenotype population is defined as the randomized patients with baseline blood eosinophils >= 0.15 Giga/L or baseline FeNO >= 25 ppb.

Note: according to GINA 2020 guideline.

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

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/dem_demo_add_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo_add_i_t_i.rtf (30NOV2020 - 13:57)

3.2　小児患者と成人・思春期患者での治療効果の類似性

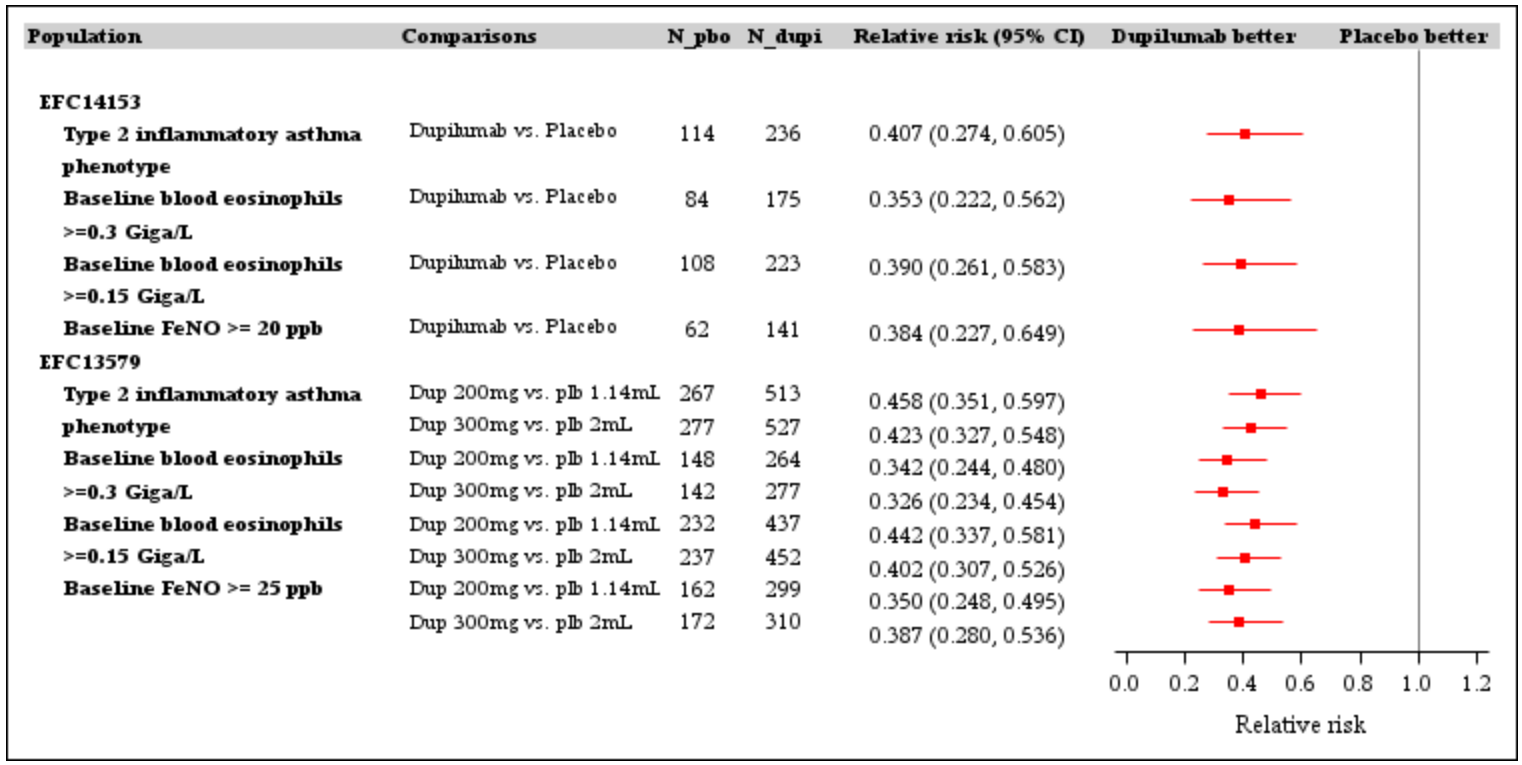
EFC14153 試験における 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者では、EFC13579 試験における成人・思春期の喘息患者で認められた治療効果と同様に、顕著で一貫したデュピルマブの効果が示された。この傾向は、2 型炎症性喘息フェノタイプ集団や個々の 2 型炎症のバイオマーカーで特定した集団の比較でも認められた。以下に、喘息に対する臨床開発プログラムで評価した 2 型炎症バイオマーカーで定義した小児集団と成人・思春期集団の記述的な比較を示す。

2 型炎症バイオマーカーで特定した集団は、ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上、ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上、並びにベースラインの FeNO が小児集団では 20 ppb 以上又は成人・思春期集団では 25 ppb 以上とした。FeNO 高値の定義は、ATS/ERS ガイドラインに基づいた（小児：20 ppb 以上、成人・思春期：25 ppb 以上）(49)。

3.2.1　重度喘息増悪の減少

デュピルマブは、両試験の 2 型炎症性喘息フェノタイプを有する小児集団（6 歳以上 12 歳未満）及び成人・思春期集団で、重度喘息増悪を減少させた。両集団において認められた効果は同程度であった。重度喘息増悪の減少は、成人・思春期集団では 200 mg q2w 群及び 300 mg q2w 群でそれぞれ 54.2%及び 57.7%であり、小児集団では 59.3%であった。同様の傾向が、ベースラインの血中好酸球数のみ（血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上又は 0.3 Giga/L 以上）又はベースラインの FeNO のみ（小児 : 20 ppb 以上、成人・思春期：25 ppb 以上）を含む個々の 2 型炎症バイオマーカーで特定した集団にわたって認められた（図 41）。

図 41 - Forest plot of relative risk in annualized rate of severe exacerbation events during the 52-week treatment period of EFC14153 and EFC13579 studies - Efficacy populations defined by Type 2 Biomarkers

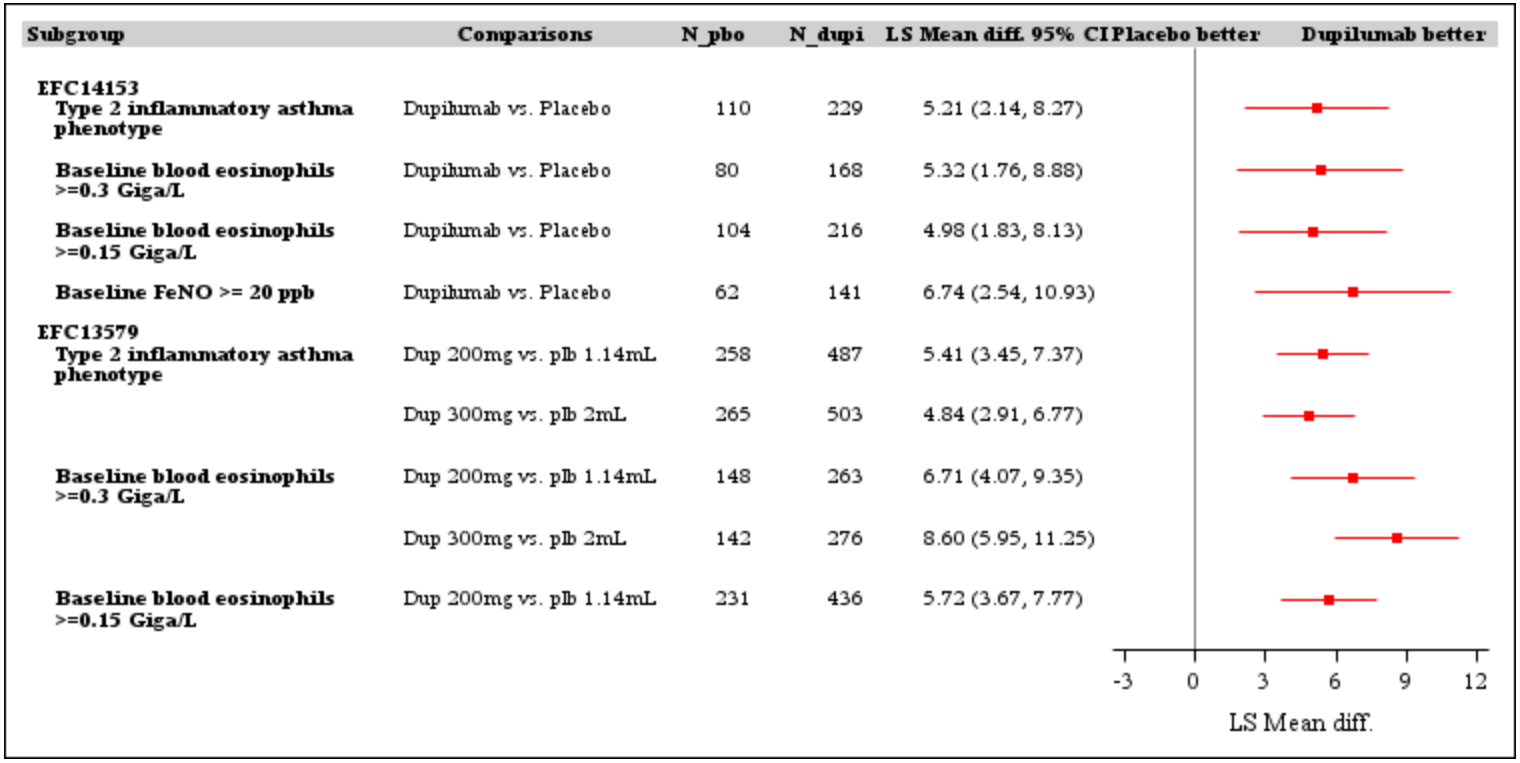


For patients from EFC14153, Type 2 inflammatory asthma phenotype population is defined as the randomized patients with baseline blood eosinophils >= 0.15 Giga/L or baseline FeNO >= 20 ppb.
For patients from EFC13579, Type 2 inflammatory asthma phenotype population is defined as the randomized patients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

3.2.2 肺機能の改善

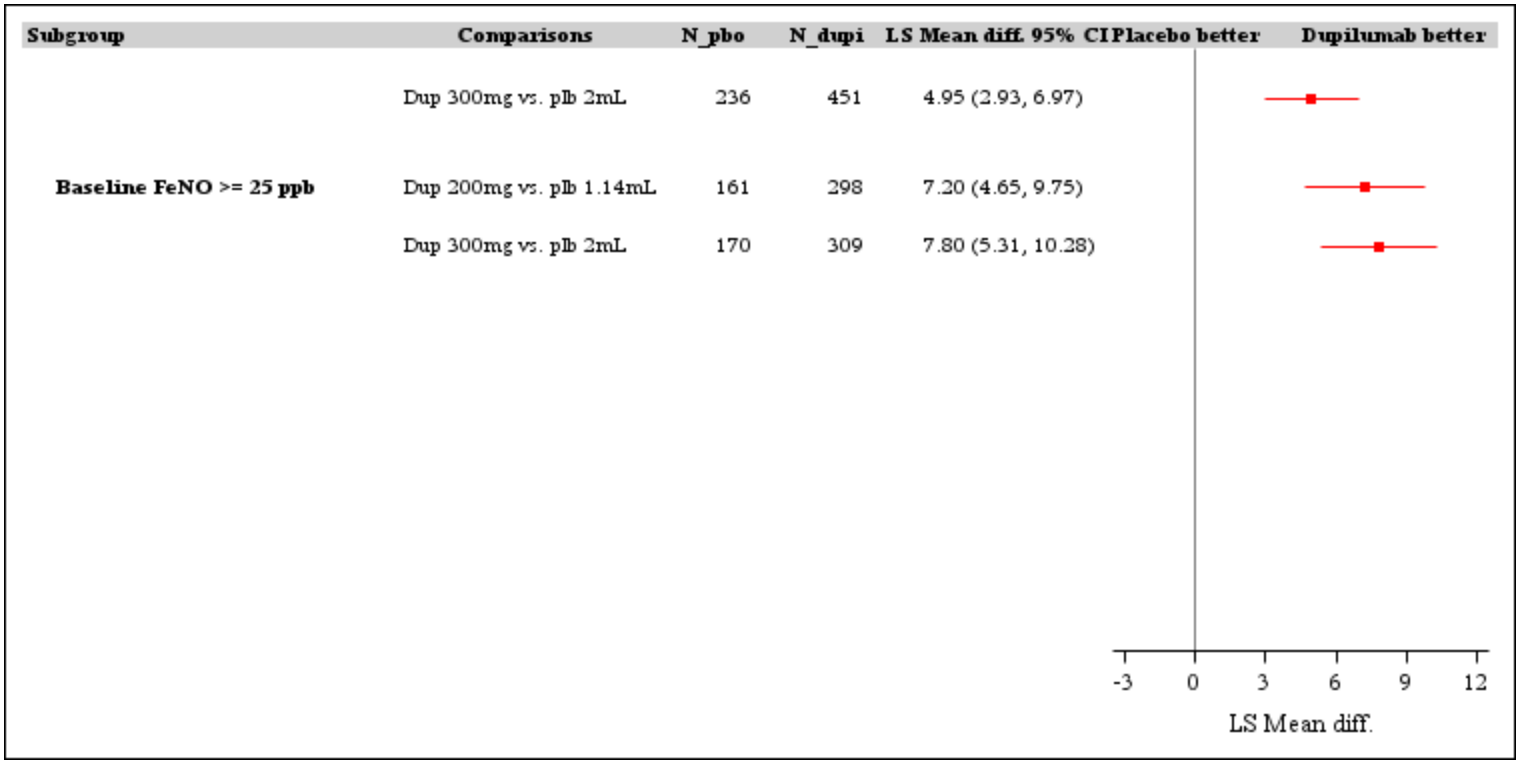
デュピルマブは、両試験の 2 型炎症性喘息フェノタイプを有する小児集団（6 歳以上 12 歳未満）及び成人・思春期集団で肺機能を改善させた。小児集団において気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインの平均値が高かったが、改善の程度は両集団で同程度であった。Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量の最小二乗平均のデュピルマブ群とプラセボ群との差は、成人・思春期集団では 200 mg q2w 群及び 300 mg q2w 群でそれぞれ 5.41%及び 4.84%であり、小児集団では 5.21%であった。ベースラインの血中好酸球数のみ（血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上又は 0.3 Giga/L 以上）又はベースラインの FeNO のみ（小児：20 ppb 以上、成人・思春期：25 ppb 以上）で特定した集団でも同様の傾向が認められた（図 42）。

図 42 - Forest plot of summary of change from baseline in Pre-bronchodilator % predicted FEV_1 at Week 12 of EFC14153 and EFC13579 studies - Efficacy populations defined by Type 2 Biomarkers



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

図 42 - Forest plot of summary of change from baseline in Pre-bronchodilator % predicted FEV_1 at Week 12 of EFC14153 and EFC13579 studies - Efficacy populations defined by Type 2 Biomarkers (Continued)



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

3.3 薬力学的反応

デュピルマブに対する反応について複数の 2 型炎症バイオマーカーにわたる薬力学的反応を、小児及び成人・思春期の集団間で比較した。デュピルマブは、両集団において、FeNO 及び TARC の迅速かつ一貫した抑制をもたらし、総 IgE の抑制は比較的緩徐であった。

52 週間を通した FeNO の変化

デュピルマブは、小児及び成人・思春期の集団において FeNO の迅速かつ持続的な低下をもたらした。プラセボ群では FeNO の経時的に意味のある変化は認められなかった（図 51、図 53）。

52 週間を通した総 IgE 及び TARC の変化

FeNO への迅速かつ持続的な効果に加えて、小児及び成人・思春期の集団では、TARC の迅速かつ持続的な低下（図 54、図 55）及び総 IgE の比較的緩徐な低下（図 56、図 57）を含むその他の 2 型炎症バイオマーカーに同様の低下が認められた。

3.4 小児患者及び成人・思春期の患者でデュピルマブに反応性を示す患者を選択するための独立したバイオマーカーとしての血中好酸球数及び FeNO

デュピルマブに反応性を示す患者を選択するためのバイオマーカーとしての血中好酸球数及び FeNO の独立した役割を調べるための補足的解析が、EFC14153 試験の 6 歳以上 12 歳未満の喘息患者を対象に実施された（2.1.4.1.5 項）。これらの解析結果は、EFC14153 試験の主要有効性評価項目の解析で得られた、血中好酸球数又は FeNO が独立してデュピルマブに反応性を示す 2 型炎症を有する患者を特定することができるという結果を強く支持するものであった。この議論を更に支持し、これらのバイオマーカーの使用を成人及び思春期の患者に拡大するために、ベースラインのバイオマーカーの下限値を設けずに成人及び思春期の喘息患者を組み入れた EFC13579 試験において、同様の解析を実施した。成人及び思春期の患者における解析結果は、いずれかのバイオマーカーの独立した役割を更に支持するものであり、両試験の解析結果を合わせると、デュピルマブに反応性を示す 2 型炎症を有する喘息患者の選択には、血中好酸球数又は FeNO が有用であることが明示された。

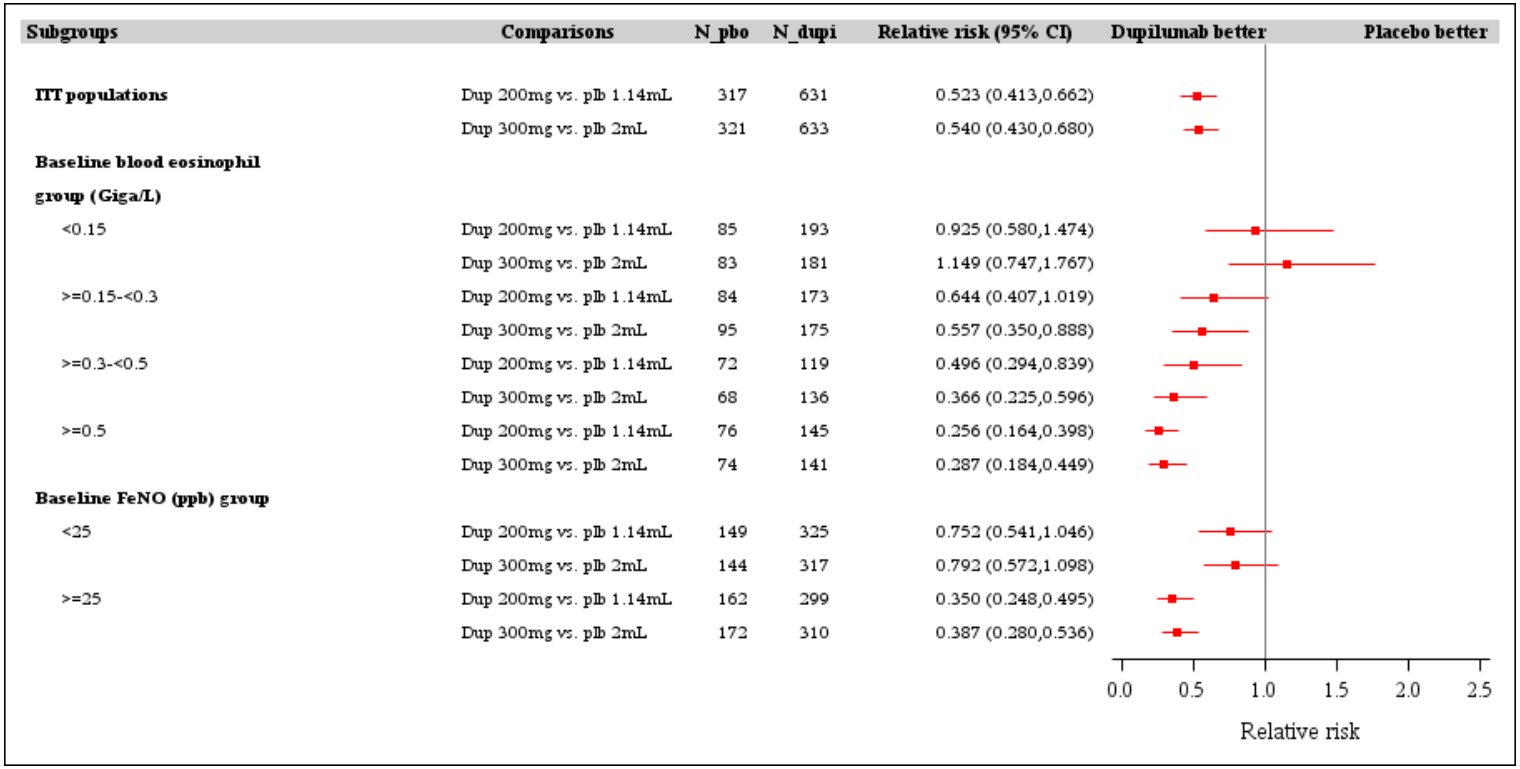
3.4.1 EFC13579 試験におけるバイオマーカーによる部分集団解析

EFC13579 試験の ITT 集団において、ベースラインの 2 型炎症バイオマーカーで特定した部分集団（ベースラインの血中好酸球数：0.15 Giga/L 未満、0.15 Giga/L 以上 0.3 Giga/L 未満、0.3 Giga/L 以上 0.5 Giga/L 未満、0.5 Giga/L 以上、FeNO：25 ppb 未満、25 ppb 以上）を対象に部分集団解析を行い、これらの集団間で喘息増悪の減少及び肺機能の改善の程度を比較した。

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ついて、ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上のほとんどの部分集団又は FeNO が 25 ppb 以上の全ての部分集団でデュピルマブはプラセボに対して有意な改善を示し（ただし、血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上 0.3 Giga/L 未満の部分集団の 300 mg q2w 投与での 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を除

く）、ベースラインのバイオマーカーが高値であるほどデュピルマブに対する反応は大きかった（図 43、図 44）。

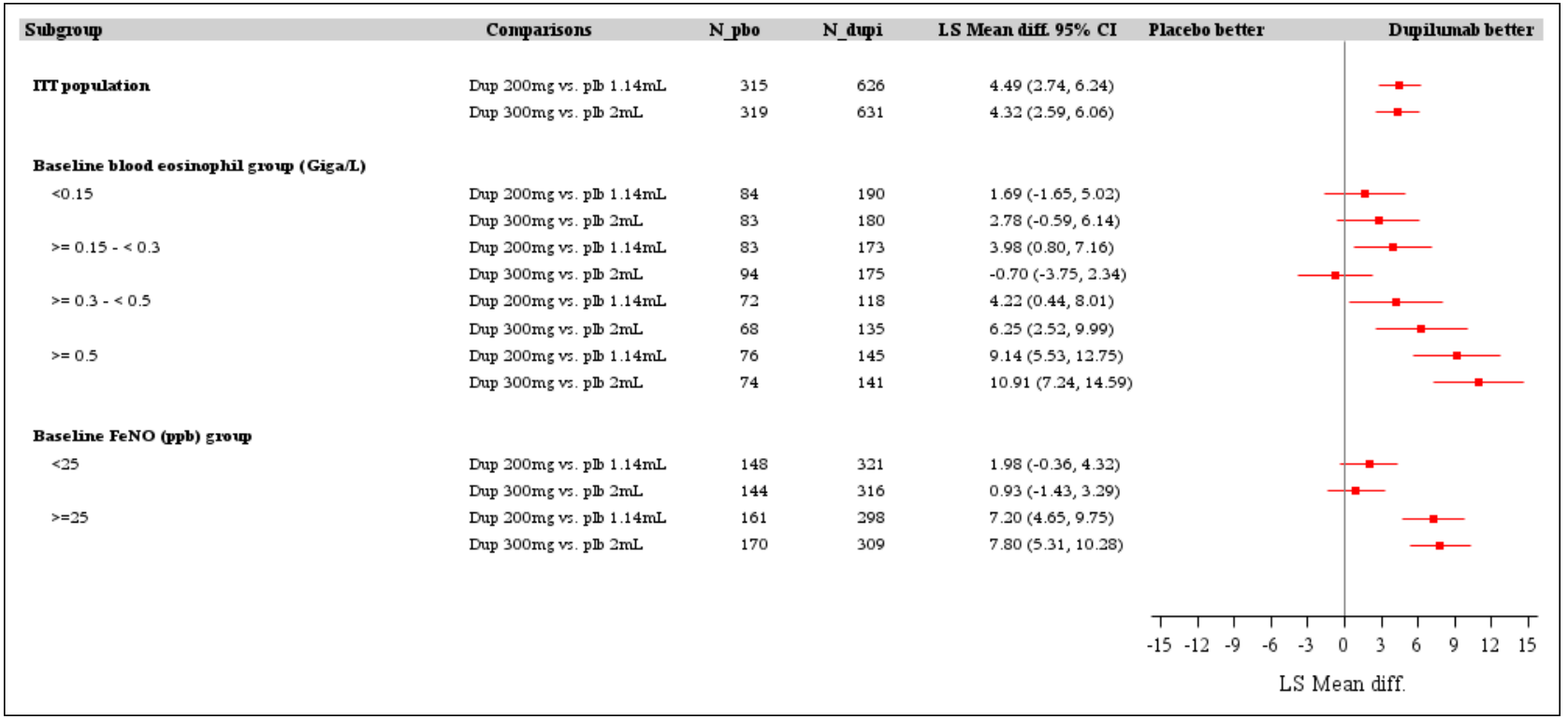
図 43 - Subgroup analysis: Forest plot of relative risk in annualized event rate of severe exacerbation by baseline biomarker in EFC13579 study - ITT population of EFC13579 study



Subgroups	Comparisons	N_pbo	N_dupi	Relative risk (95% CI)
ITT populations	Dup 200mg vs. plb 1.14mL	317	631	0.523 (0.413,0.662)
	Dup 300mg vs. plb 2mL	321	633	0.540 (0.430,0.680)
Baseline blood eosinophil group (Giga/L)				
<0.15	Dup 200mg vs. plb 1.14mL	85	193	0.925 (0.580,1.474)
	Dup 300mg vs. plb 2mL	83	181	1.149 (0.747,1.767)
>=0.15-<0.3	Dup 200mg vs. plb 1.14mL	84	173	0.644 (0.407,1.019)
	Dup 300mg vs. plb 2mL	95	175	0.557 (0.350,0.888)
>=0.3-<0.5	Dup 200mg vs. plb 1.14mL	72	119	0.496 (0.294,0.839)
	Dup 300mg vs. plb 2mL	68	136	0.366 (0.225,0.596)
>=0.5	Dup 200mg vs. plb 1.14mL	76	145	0.256 (0.164,0.398)
	Dup 300mg vs. plb 2mL	74	141	0.287 (0.184,0.449)
Baseline FeNO (ppb) group				
<25	Dup 200mg vs. plb 1.14mL	149	325	0.752 (0.541,1.046)
	Dup 300mg vs. plb 2mL	144	317	0.792 (0.572,1.098)
>=25	Dup 200mg vs. plb 1.14mL	162	299	0.350 (0.248,0.495)
	Dup 300mg vs. plb 2mL	172	310	0.387 (0.280,0.536)

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

図 44 - Subgroup Analysis: Forest plot of summary of change from baseline in pre-bronchodilator % predicted FEV_1 at Week 12 by baseline biomarker in EFC13579 study - ITT population of EFC13579 study



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

3.4.2 EFC13579 試験における投与群とバイオマーカーの交互作用の検定

EFC14153試験では､交互作用モデルによりデュピルマブの治療効果に対する血中好酸球数及びFeNOの独立した予測能が示された（2.1.4.1.3 項）。EFC13579 試験の ITT 集団において、同様の解析を用いて評価した。

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、血中好酸球数及び FeNO の両方に対する投与群とバイオマーカーの交互作用を評価した。小児集団の試験で使用した手法と合わせるため、これらのモデルでは血中好酸球数及び FeNO を自然対数変換して連続変数とした。交互作用の検定での統計学的関連性を示すために、p 値の閾値として 0.15 を事前に規定した。

EFC13579 試験の ITT 集団では、血中好酸球数又は FeNO の連続量を用いた場合、投与群とベースラインの血中好酸球数の交互作用（Model 2）及び投与群とベースラインの FeNO の交互作用（Model 1）に統計学的関連性が示され、この統計学的関連性はいずれかのベースラインのバイオマーカー（連続量）及び投与群といずれかのバイオマーカーの交互作用項で更に調整した場合（Model 4）にも示された（表 24、表 25）。これらの変数を二値変数とした場合も統計学的関連性が示された（表 34、表 35）。

これらの結果は、小児集団における交互作用の検定結果を補強するものであり、複数のモデルで投与群とベースラインの FeNO の交互作用は､統計学的関連性があることを示している｡小児集団では、治験組入れ時におけるベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 未満の患者の割合が少なく、デュピルマブの治療効果に対するベースラインの FeNO の独立した予測能が制限された可能性がある。それにもかかわらず、小児集団のモデルでは、喘息増悪の減少と肺機能の改善の両方において、投与群とベースラインの FeNO の交互作用に統計学的関連性が示された。

表 24 - Type 2 biomarker interaction analysis: P values of testing treatment-by-biomarker interaction effect on the annualized rate of severe exacerbation during the 52-week treatment period - ITT population of EFC13579 study

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

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

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

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

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

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

表 25 - Type 2 biomarker interaction analysis: P values of testing treatment-by-biomarker interaction effect on the change from baseline in pre-bronchodilator % predicted FEV_1 at Week 12 - ITT population of EFC13579 study

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

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

a Common covariates shared across all models: treatment group, region, baseline ICS dose level, visit, treatment by-visit interaction, baseline % predicted FEV_1 value and baseline-by-visit interaction.

b Derived from MMRM model with change from baseline in Pre-bronchodilator % predicted FEV_1 values up to Week 12 as the response variable, and with common covariates as specified in footnote a and additional model specific covariates as specified in the table.

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

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

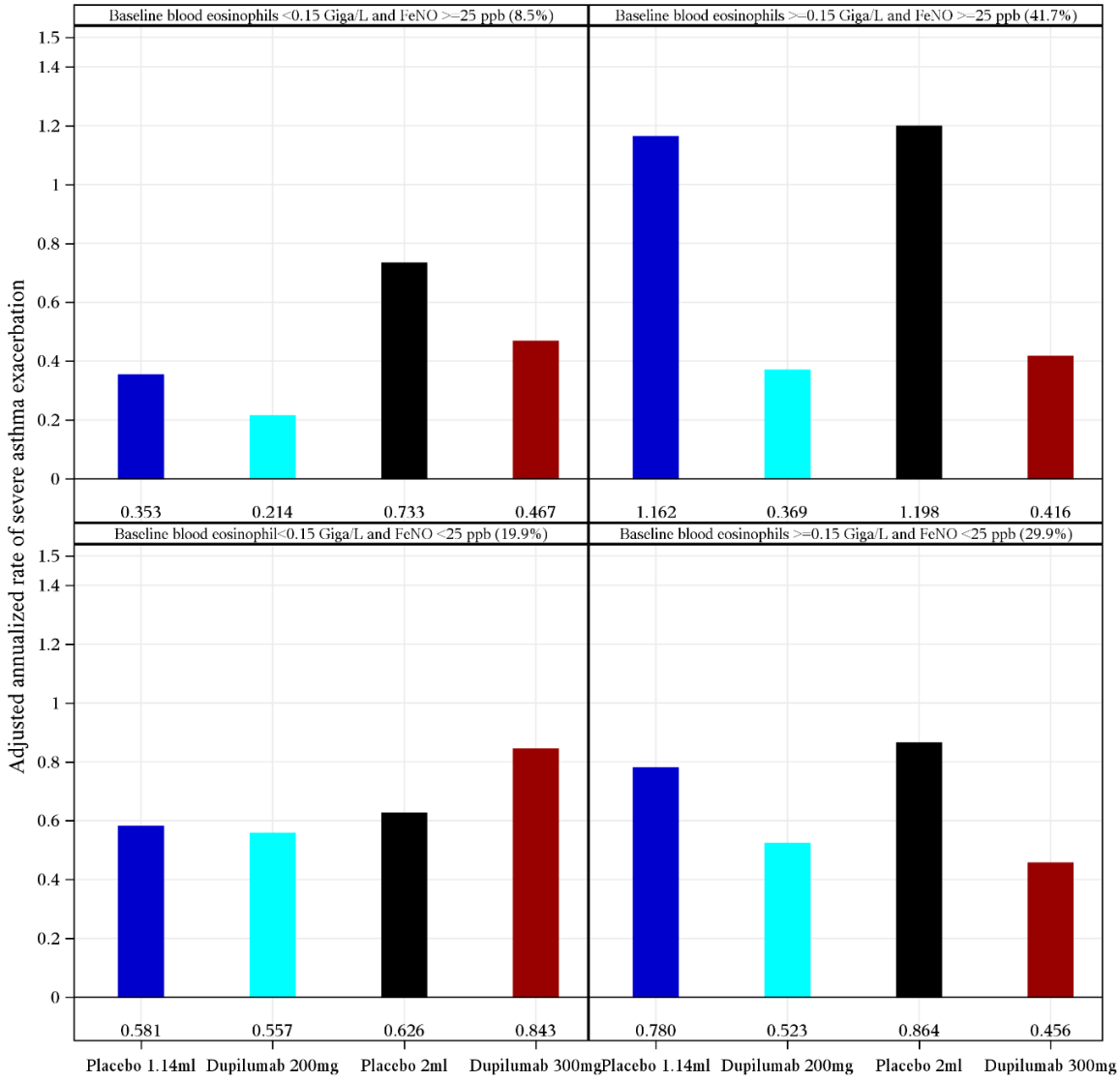
3.4.3 EFC13579 試験のベースラインの血中好酸球数及び FeNO の区分に基づき 4 分割した解析

小児患者を対象とした EFC14153 試験の ITT 集団において 4 分割した解析を実施し、患者を選択するためのバイオマーカーとしての血中好酸球数又は FeNO の独立性を検証した（2.1.4.1.4 項）。これらの解析では、ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上又は FeNO が 20 ppb 以上のいずれかで特定した集団が、デュピルマブに対して臨床的に意味のある反応を示した。これらの結果を更に確認するために、EFC13579 試験の ITT 集団で同様の解析を実施した。

EFC13579 試験では、小児を対象とした試験の結果と同様に、ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上若しくはベースラインの FeNO が 25 ppb 以上、又はその両方に該当する被験者から成る全ての部分集団において、デュピルマブ群でプラセボ群と比較して喘息増悪の減少及び肺機能の改善が示された。ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 未満かつベースラインの FeNO が 25 ppb 未満の被験者の部分集団では、臨床的有効性は最小であった（図 45、図 46）。

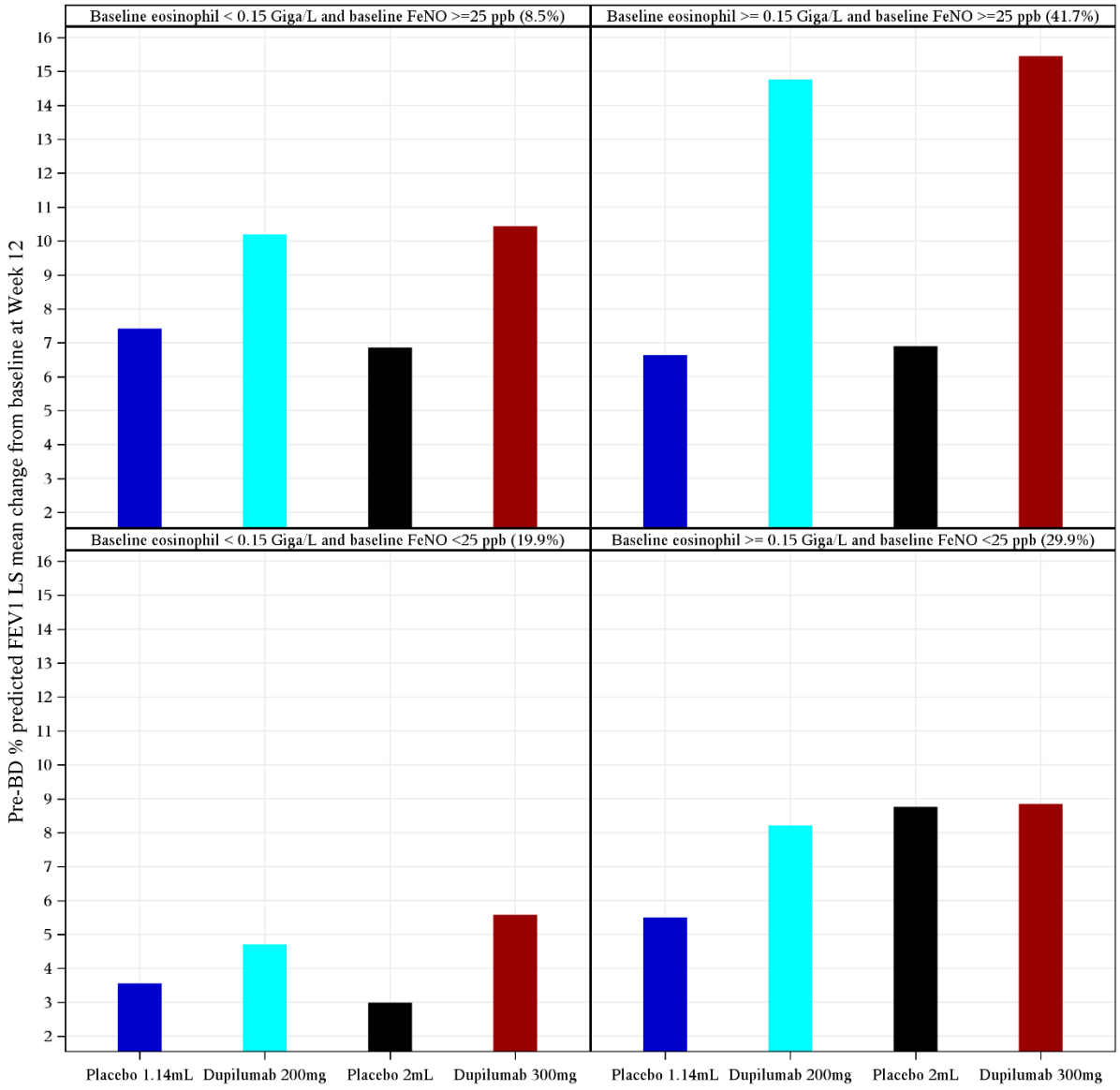
最も注目すべきは、バイオマーカーに基づき 4 分割した解析において、血中好酸球数が 0.15 Giga/L 未満かつ FeNO が 25 ppb 以上（成人・思春期）又は 20 ppb 以上（小児）の被験者の部分集団は、成人及び思春期の喘息患者を対象とした EFC13579 試験では 8.5%、小児喘息患者を対象とした EFC14153 試験では 4.8%を占めていたことである。両試験において、本集団は重度喘息増悪の減少及び肺機能の改善の両方でデュピルマブに対する反応を示し、デュピルマブ投与によるベネフィットを受ける可能性のある喘息患者を選択するための予測バイオマーカーとしての FeNO の付加的な価値を支持するものであった。

図 45 - Bar plot of annualized event rate of severe exacerbation by quadrant subgroups defined by baseline blood eosinophil (</>=0.15 Giga/L) and FeNO (</>=25 ppb) - ITT population of EFC13579 study



Note: The percentage shown in the parentheses is the proportion of patients in each of the 4 subgroups out of all patients in the ITT population who had both a blood eosinophil count and FeNO value at baseline.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC13579/CSR/EXPLO/PGM/eff_event_summary_bar_ef_i_g.sas
OUT=EXPLO/OUTPUT/eff_event_summary_bar_ef_i_g_i.rtf (20NOV2020 - 3:05)

図 46 - Bar plot of LS mean change from baseline in pre-bronchodilator % predicted FEV_1 at Week 12 by quadrant subgroups defined by baseline blood eosinophil (</>=0.15 Giga/L) and FeNO (</>=25 ppb) - ITT population of EFC13579 study



Note: The percentage shown in the parentheses is the proportion of patients in each of the 4 subgroups out of all patients in the ITT population who had both a blood eosinophil count and FeNO value at baseline.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC13579/CSR/EXPLO/PGM/eff_fev1pp_chg_pre_bar_qua_g.sas
OUT=EXPLO/OUTPUT/eff_fev1pp_chg_pre_bar_qua_g_i.rtf (20NOV2020 - 4:03)

3.4.4 EFC13579 試験におけるベースラインの血中好酸球数及び FeNO の両方によるデュピルマブに反応性を示す患者の特定

EFC14153 試験の ITT 集団を用いたスプライン回帰モデルでは、プラセボと比較したデュピルマブの治療効果は、ベースラインの血中好酸球数又は FeNO が高値であるほど、喘息増悪が減少し、肺機能が改善することが示された（2.1.4.1.5 項）。EFC13579 試験の ITT 集団でも同じモデルで検討した。本スプライン回帰モデルは、プラセボと比較したベースラインのバイオマーカーが高値であるほど、治療効果がより大きくなり、評価したバイオマーカーが最低値であれば、治療効果が最小であるという小児を対象とした試験で得られた結果を確認するものであった。

EFC13579 試験のベースラインの血中好酸球数と喘息増悪の減少に関するスプライン回帰モデルを図 47 に示し、EFC13579 試験のベースラインの血中好酸球数と肺機能の改善に関するスプライン回帰モデルを図 48 に示す。結果として、デュピルマブの両用量群において、ベースラインの血中好酸球数が高値であるほど、プラセボ群と比較して喘息増悪の減少又は肺機能の改善の程度がより大きくなることが示された。

EFC13579 試験のベースラインの FeNO と喘息増悪の減少に関するスプライン回帰モデルを図 49 に示し、EFC13579 試験のベースラインの FeNO と肺機能の改善に関するスプライン回帰モデルを図 50 に示す。結果として、デュピルマブの両用量群において、ベースラインの FeNO が高値であるほど、プラセボ群と比較して喘息増悪の減少又は肺機能の改善の程度がより大きくなることが示された。

図 47 - Estimated annualized event rate of severe exacerbation during 52-week treatment period by baseline blood eosinophil (Giga/L) based on a penalized negative binomial regression spline model - ITT population - Study EFC13579

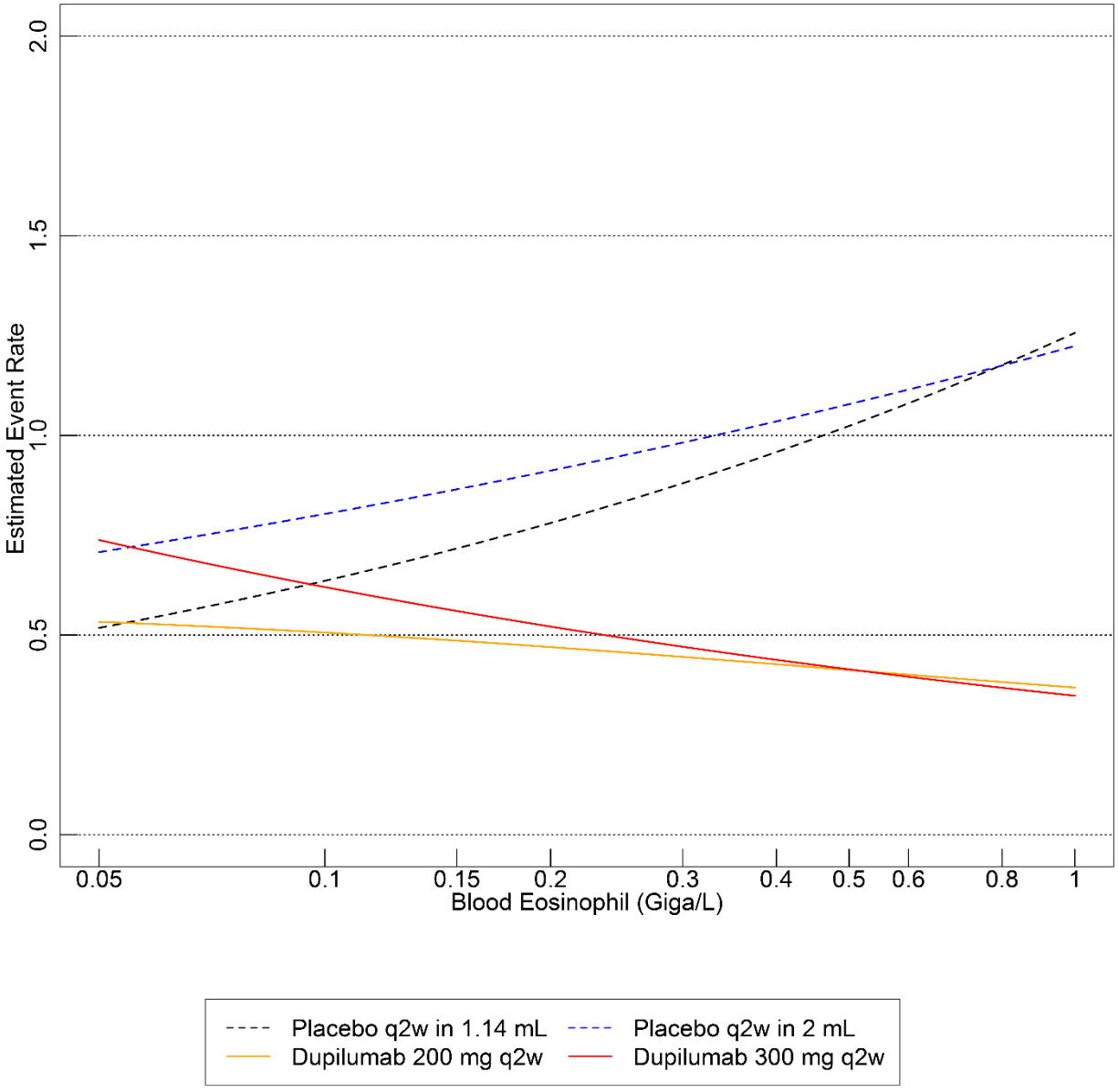


図 48 - LS mean change from baseline in pre-bronchodilator FEV_1 (L) at Week 12 by baseline blood eosinophil (Giga/L) based on a penalized regression spline model - ITT population - Study EFC13579

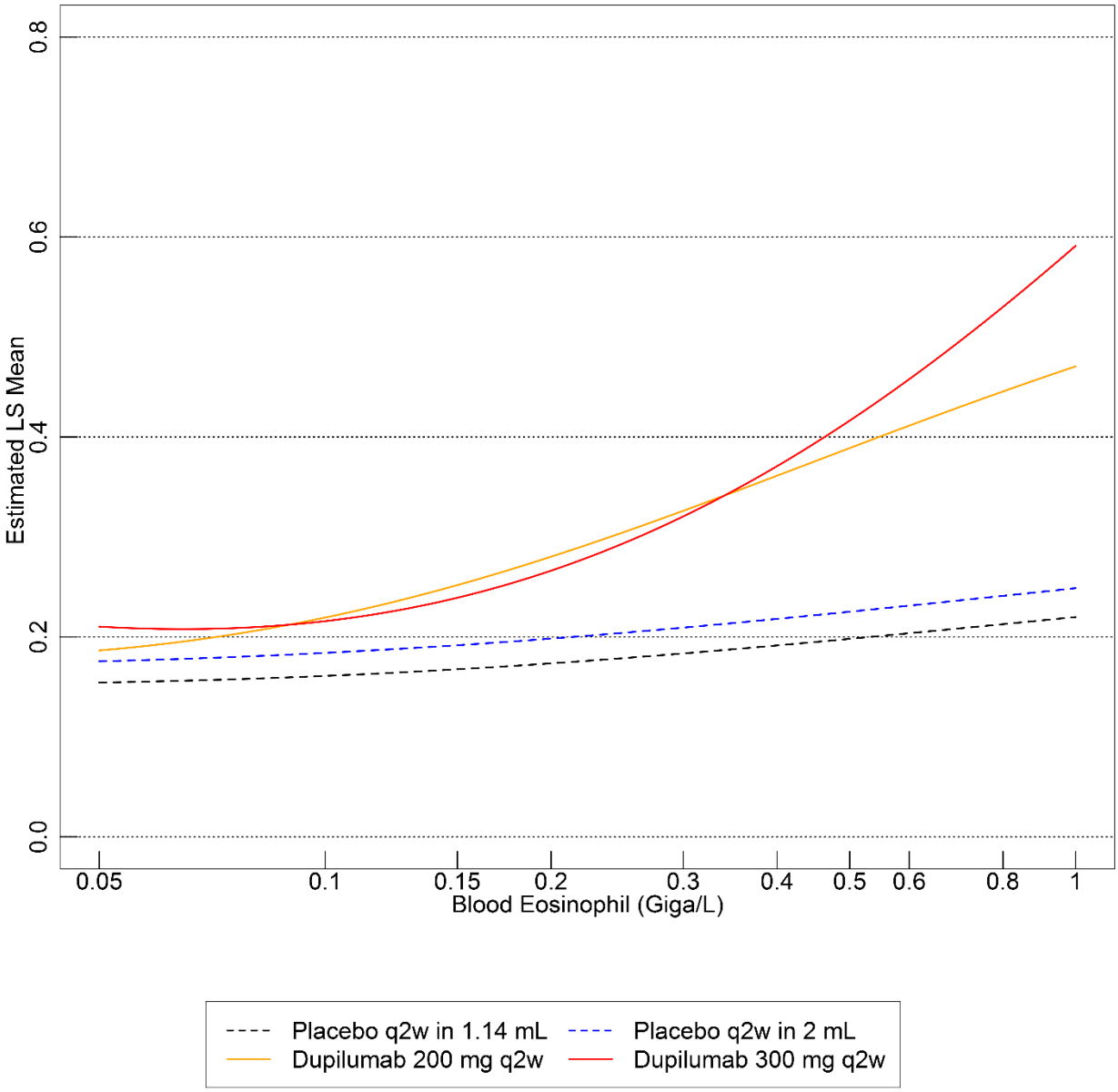


図 49 - Estimated annualized event rate of severe exacerbation during 52-week treatment period by baseline FeNO (ppb) based on a penalized negative binomial regression spline model - ITT population - Study EFC13579

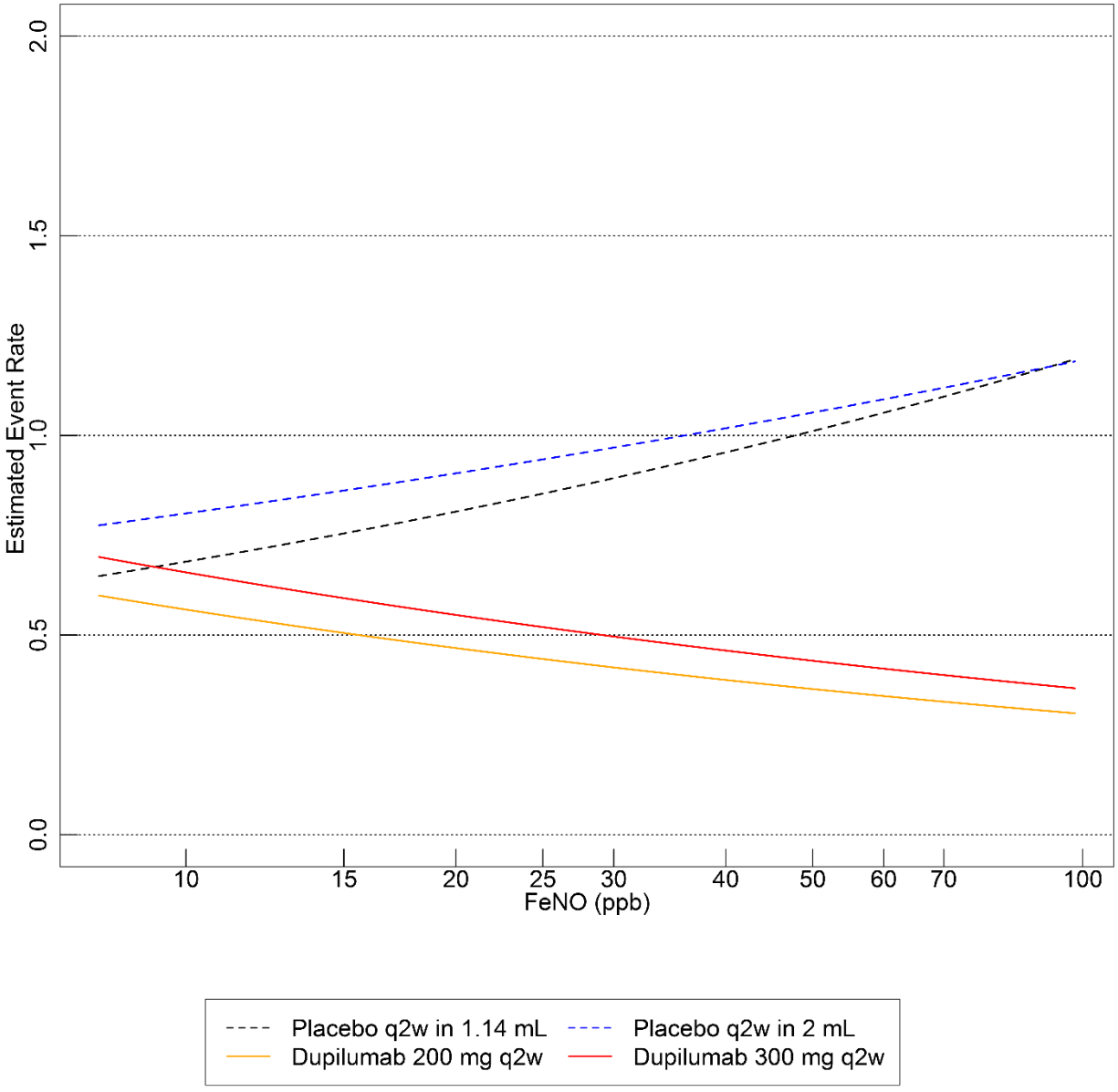
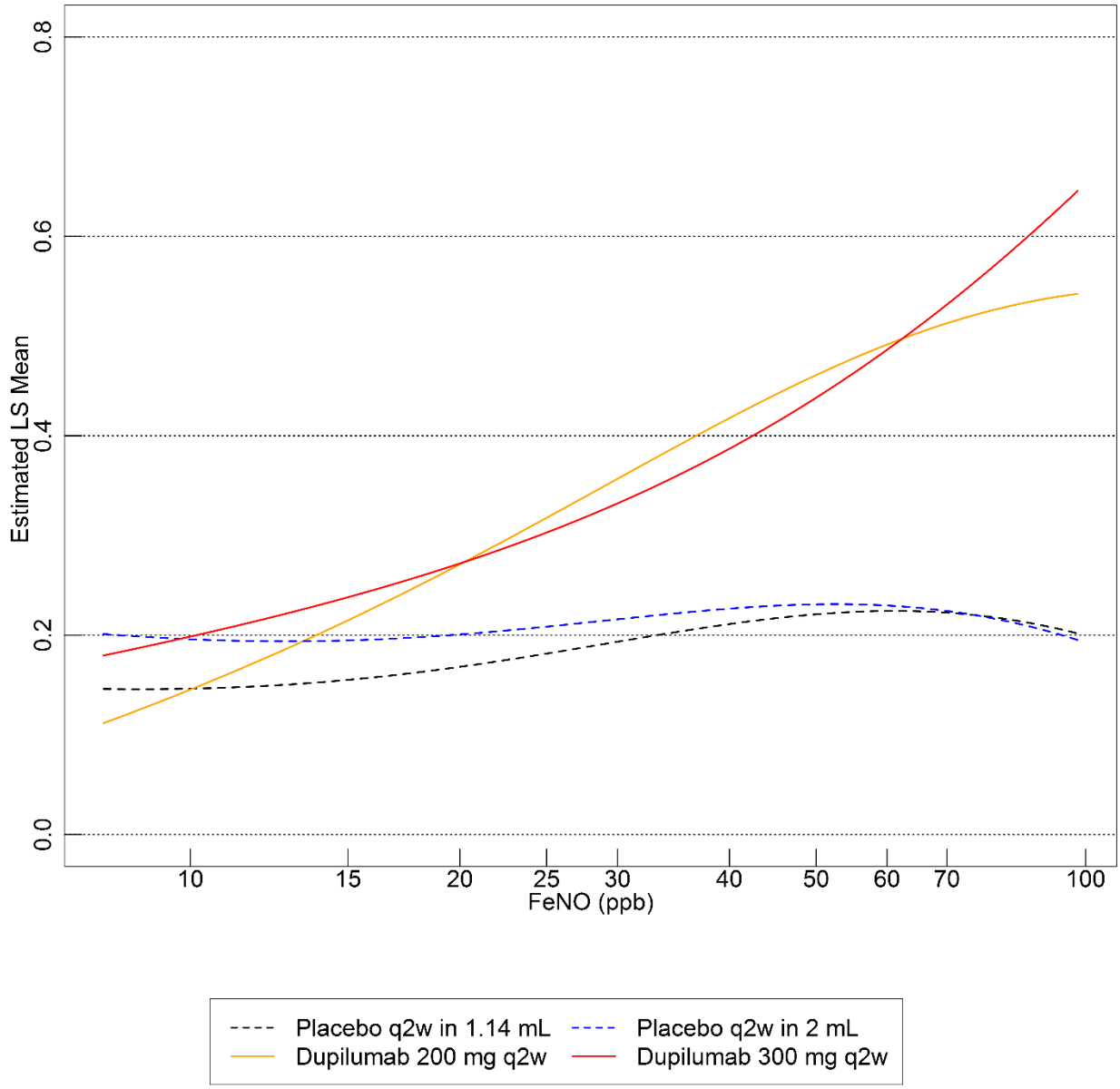


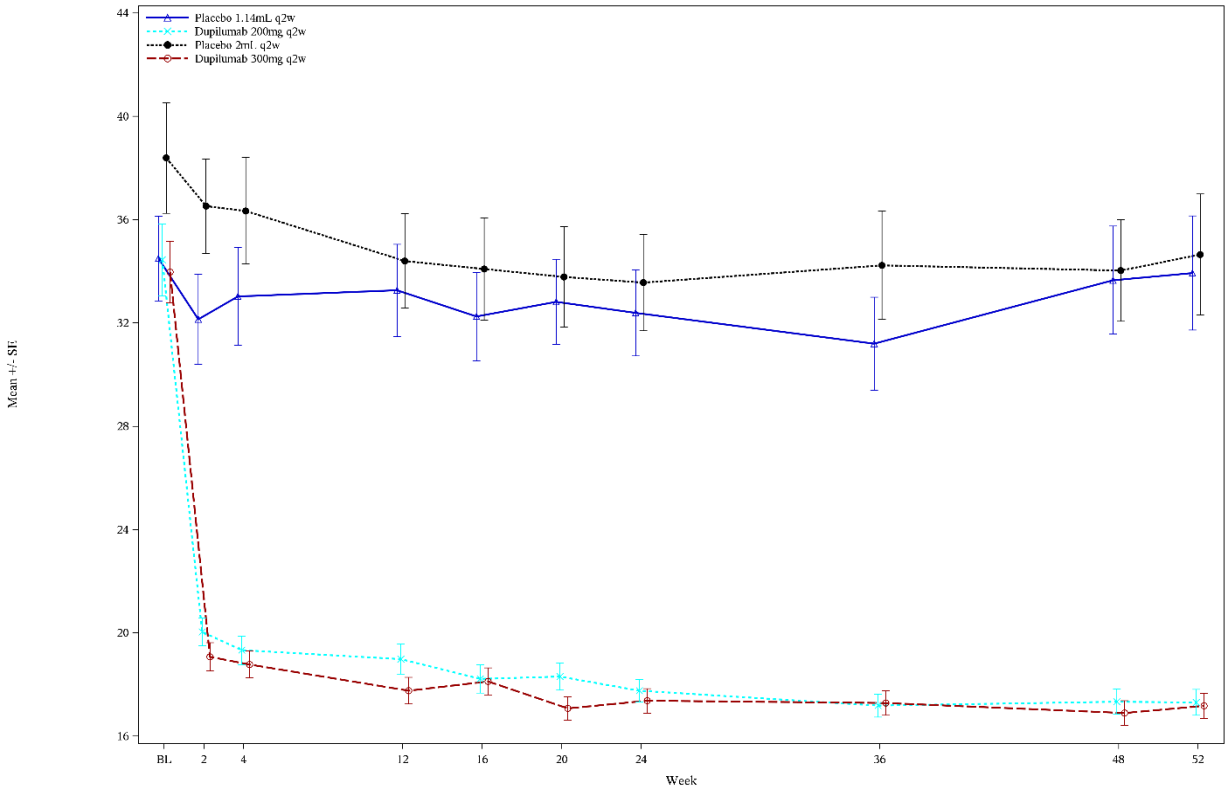
図 50 - LS mean change from baseline in pre-bronchodilator FEV1 (L) at Week 12 by baseline FeNO (ppb) based on a penalized regression spline model - ITT population - Study EFC13579



3.4.5 EFC13579 試験におけるコントロール不良の中等症から重症の喘息患者のプラセボ群におけるバイオマーカーとしての FeNO の 52 週間にわたる安定性

FeNO が 2 型炎症を確実に特定できるバイオマーカーであることを支持するために、成人及び思春期の患者を対象とした試験のプラセボ群において本バイオマーカーの経時的な安定性を評価した。EFC13579 試験の曝露集団におけるプラセボ群の FeNO は、52 週間を通しておおむね安定しており（図 51）、全体的な相関係数は 0.739 であった（表 32）。この結果は、小児集団における 52 週間を通した FeNO の結果と一致していた（図 53）。比較として、成人及び思春期の集団における血中好酸球数では（図 52）、全体的な相関係数は 0.558 であり（表 33）、この結果は、小児集団における血中好酸球数の結果と一致している（表 30）。これらのデータから、小児及び成人・思春期の集団において FeNO が経時的に信頼できるバイオマーカーであることが示された。

図 51 - On-treatment analysis: Mean (±SE) of FeNO (ppb) over time - Exposed population - Study EFC13579

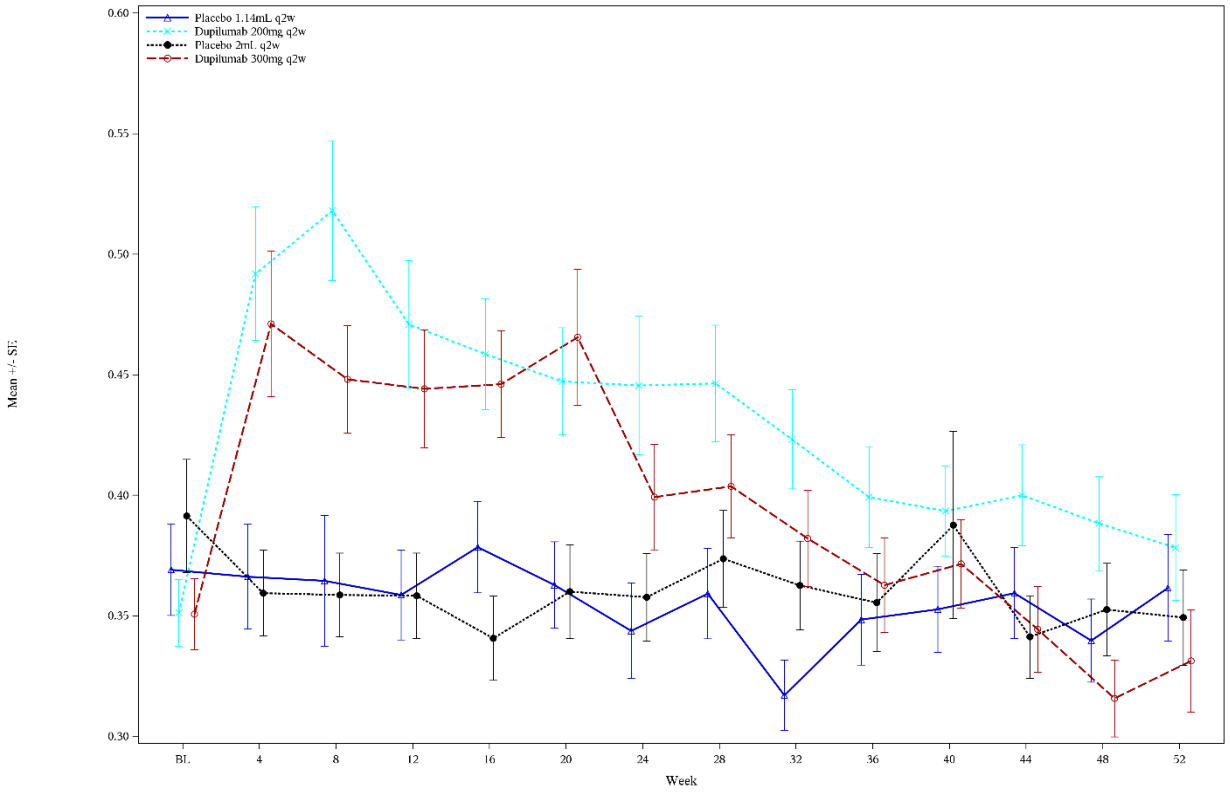


#subjects

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

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

図 52 - On-treatment analysis: Mean (±SE) of blood eosinophil (Giga/L) over time - Exposed population - Study EFC13579



#subjects

Placebo 1.14mL q2w	313	300	299	296	288	281	284	275	273	273	267	266	260	223
Dupilumab 200mg q2w	630	609	594	590	581	568	565	564	555	561	555	553	542	452
Placebo 2mL q2w	320	307	304	301	300	290	284	290	290	282	284	278	271	241
Dupilumab 300mg q2w	632	616	580	581	582	565	555	557	540	542	539	532	522	450

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

3.4.6 小児患者と成人・思春期患者を対象とした試験間の比較の総括

両試験の解析から次の結論が示された。

1. EFC14153 試験の主要有効性評価項目の結果は、血中好酸球数に加えて FeNO が適切な予測バイオマーカーであるという EFC13579 試験で認められた結果を裏付けるものである。

2. EFC13579 試験の部分集団解析及び交互作用の検定の結果は、EFC14153 試験で同様の解析から得られた、FeNO はデュピルマブに対する反応の独立した予測バイオマーカーであり、血中好酸球数に加えて付加的な価値を提供するという結論を補強するものである。

3.5 日本人と日本人以外の小児喘息患者の比較の要約

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

- Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合に改善が認められた。LTS14424 試験 Japan substudy では、Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量の平均値は 7.08%であり、EFC14153 試験における 2 型炎症性喘息フェノタイプ集団のデュピルマブ群での結果（10.26%）と同程度であった。この傾向は、Week 52 までおおむね類似していた。
- 非盲検の LTS14424 試験 Japan substudy では、52 週間の治験薬投与期間中の重度喘息増悪の無調整年間発生率は 0.462 と低かった。EFC14153 試験では、2 型炎症性喘息フェノタイプ集団における 52 週間の治験薬投与期間中の重度喘息増悪の調整年間発生率は、デュピルマブ群で 0.305、プラセボ群で 0.748 であった。LTS14424 試験 Japan substudy に組み入れられた被験者では、全ての被験者に組入れ前 1 年以内の重度喘息増悪が認められた。データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、治験薬投与期間中に 10 名（76.9%）には重度喘息増悪は認められず、3 名（23.1%）には認められた（1 回の重度喘息増悪：1 名［200 mg q2w 群］、2 回の重度喘息増悪：1 名［200 mg q2w 群］、3 回の重度喘息増悪：1 名［300 mg q4w 群］）。
- LTS14424 試験 Japan substudy では、ACQ-5-IA 及び ACQ-7-IA スコアに改善がみられた。ACQ-7-IA スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）は、Week 12 で−1.03（0.66）、Week 24 で−0.96（0.61）、Week 52 で−1.21（0.37）であり、EFC14153 試験と同程度であった。

4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

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 2w［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。

第 3 相試験の結果は、PK 及び E-R 解析とともに、コントロール不良の中等症から重症の喘息を有する 6 歳以上 12 歳未満の小児に対する申請用法・用量の設定根拠となっている。100 mg q2w 及び 200 mg q2w の用法・用量は、観察された臨床的有効性及び安全性の結果によって裏付けられた。300 mg q4w の用法・用量は、LTS14424 試験 main study における体重が 30 kg 以下の小児喘息患者の限られた臨床データ、6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者における Pop PK 解析及び E-R 解析、成人及び思春期の喘息患者における PK、PK/PD 関係及び安全性プロファイル、並びに 6 歳以上 12 歳未満の小児 AD 患者における本用法・用量の許容可能な安全性プロファイルにより裏付けられた。300 mg q4w の用法・用量は、小児 AD 患者集団（6 歳以上 12 歳未満）において許容可能な安全性及び有効性プロファイルを有することが示され、小児 AD 患者に対する既承認の用法・用量に含まれている。

適応症間の用法・用量を簡素化するために、申請用法・用量の体重の区切りは、小児 AD 患者に対する承認用法･用量と一致するように、EFC14153 試験で用いた区切りから僅かながら変更している。体重の区切りの僅かな変更（EFC14153 試験で用いた 16 kg 以上 30 kg 以下から申請用法･用量では 15 kg 以上 30 kg 未満に変更）は、小児 AD 患者集団に対する承認用法・用量と一致させるためである。これは PK シミュレーション結果によって支持されており、用法・用量の体重の区切りを変更しても、

EFC14153 試験で用いた区切りと比較して定常状態のトラフ濃度に意味のある差はないことが示されている（Module 2.7.2 [3.4.1.1 項]）。体重の区切りの僅かな変更が、有効性及び安全性に何らかの影響を及ぼすとは考えられない。

EFC14153 試験では、体重が 30 kg 以下の小児に対する 100 mg q2w と、体重が 30 kg 超の小児に対する 200 mg q2w の両用法・用量において、複数の評価項目にわたり有意かつ臨床的に意味のある改善が認められ、効果の程度は体重／用量群間で同程度であった（2.1.4.3.1 項）。2 型炎症性喘息フェノタイプ集団では、重度喘息増悪の調整年間発生率のプラセボに対する相対リスクは、体重が 30 kg 以下の部分集団及び 30 kg 超の部分集団において、それぞれ 0.317（95% CI : 0.157, 0.640）及び 0.449（95% CI : 0.278, 0.724）であった。ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団では、重度喘息増悪の調整年間発生率のプラセボに対する相対リスクは、体重が 30 kg 以下の部分集団及び 30 kg 超の部分集団において、それぞれ 0.344（95% CI：0.164, 0.720）及び 0.353（95% CI：0.196, 0.636）であった（Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 15.2 [Table 3]）。2 型炎症性喘息フェノタイプ集団では、Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差は、体重が 30 kg 以下の部分集団及び 30 kg 超の部分集団において、それぞれ 6.52%（95% CI：0.71%, 12.33%）及び 4.47%（95% CI：0.91%, 8.03%）であった。ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団では、Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差は、体重が 30 kg 以下の部分集団及び 30 kg 超の部分集団において、それぞれ 7.94%（95% CI : 1.01%, 14.87%）及び 3.94%（95% CI : −0.24%, 8.12%）であった（Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.6 [16.2.6.2.53]）。

300 mg q4w の用法・用量の導入は、6 歳以上 12 歳未満の小児及び成人・思春期の喘息患者における、PK（Module 2.7.2 [3.4.1.2.1 項]）、PK/PD（Module 2.7.2 [3.4.1.2.2 項]）解析及びシミュレーションによって支持されている。その他に、LTS14424 試験 main study で 300 mg q4w を投与された被験者の記述的有効性のデータが得られている。本治験には、合計 10.8 人年にわたって 300 mg q4w を投与された 6 歳以上 12 歳未満の体重 30 kg 以下の被験者 18 名が含まれた。評価期間中に、これらの 18 名に重度喘息増悪は認められず（Module 5.3.5.2 LTS14424 main study Appendix 16.2.6 [16.2.6.8.1]）、肺機能は安定していた（Module 5.3.5.2 LTS14424 main study Appendix 16.2.6 [16.2.6.8.5]）。これらの被験者の安全性に関する記述データは Module 2.7.4 [3.3.2 項]に記載した。

コントロール不良の喘息を有する 6 歳以上 12 歳未満の日本人小児集団では、LTS14424 試験 Japan substudy の結果、体重が 15 kg 以上 30 kg 以下の小児に対する 300 mg q4w 及び体重が 30 kg 超の小児に対する 200 mg q2w の 2 つの用法・用量で、主要評価項目及び副次評価項目に関して EFC14153 試験及び LTS14424 試験 main study と同様の有効性が示された。少数の日本人被験者の限られたデータに基づくものの、EFC14153 試験及び LTS14424 試験 main study と比較して、LTS14424 試験 Japan substudy では日本人集団に特有の安全性の懸念は認められなかった。

以上より、小児喘息患者を対象とした試験の結果と PK 及び E-R 解析の結果より、コントロール不良の中等症から重症の喘息を有し、2 型炎症のエビデンスが認められる 6 歳以上 12 歳未満の小児に対

して推奨される体重に基づく用法・用量として、体重が 15 kg 以上 30 kg 未満の小児には 300 mg q4w、体重が 30 kg 以上の小児には 200 mg q2w が支持された。

5　効果の持続、耐薬性

5.1　LTS14424 試験 main study（第 3 相非盲検延長試験）

5.1.1　試験デザイン及び統計学的考察

LTS14424 試験 main study は、非盲検、単群、1 年間投与試験であった。本治験の主要目的は、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 6 歳以上 12 歳未満（先行試験である EFC14153 試験の組入れ時）の小児喘息患者において、デュピルマブの長期安全性及び忍容性を評価することであった。副次目的は、これらの患者におけるデュピルマブの長期有効性を評価することであった。本治験には、EFC14153 試験に参加した喘息患者が、EFC14153 試験の投与終了来院日若しくは治験終了来院日、又は EFC14153 試験完了後 12 週間以内のいずれかの時点で組み入れられた（Module 5.3.5.2 [LTS14424 main study]）。

LTS14424 試験 main study の開始時に、患者のベースラインの体重による用法・用量を再評価した。EFC14153 試験の開始時に体重が 30 kg 以下であったが、LTS14424 試験 main study の開始時に体重が 30 kg 超となった被験者は、デュピルマブの用法・用量を 200 mg q2w に増量した。LTS14424 試験 main study では治験期間中に体重が 30 kg 超となった場合も同様に、デュピルマブの用法・用量を 200 mg q2w に増量した。

5.1.2　試験対象集団の内訳及び特性

被験者の内訳

合計 365 名の被験者が LTS14424 試験 main study に組み入れられ（先行試験の EFC14153 試験から移行）、試験で規定された投与基準に基づき、非盲検でデュピルマブ投与（100 mg q2w、200 mg q2w、又は 300 mg q4w）を受けた（Module 5.3.5.2 LTS14424 main study [Section 3.4.1]）。COVID-19 パンデミックの影響により、LTS14424 試験 main study への組入れが遅延した（EFC14153 試験の投与終了来院日より後になった）被験者はいなかった。しかし、治験期間中に予定された全ての来院日に、被験者全員が来院できたわけではなかった（Module 5.3.5.2 LTS14424 main study [Section 4.1]）。

365 名の被験者のうち、先行試験でデュピルマブを投与された 240 名（デュピルマブ／デュピルマブ群）は、更に最長 52 週間（合計で最長 104 週間）デュピルマブ投与を継続し、先行試験でプラセボを投与された 125 名（プラセボ／デュピルマブ群）は、最長 52 週間のデュピルマブ投与を受けた。全体で 350 名（95.9%）が 52 週間の治験薬投与期間を完了した。治験期間中に治験薬投与を中止した被験者は 15 名（4.1%）であった（プラセボ／デュピルマブ群：3 名［2.4%］、デュピルマブ／デュピルマブ群：12 名［5.0%］）（Module 5.3.5.2 LTS14424 main study [Section 4.1]）。

治験薬への累積曝露期間は 356.5 人年であった（Module 5.3.5.2 LTS14424 main study [Section 4.6.1]）。

試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

LTS14424 試験 main study のベースライン値は、先行試験の EFC14153 試験のベースラインで測定されたものを用いた。EFC14153 試験の被験者の約 89.5%が LTS14424 試験 main study に移行したため、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は先行試験の集団全体と類似していた（Module 5.3.5.2 LTS14424 main study [Section 4.4.1]、[Section 4.4.2]）。

5.1.3 有効性の結果

安全性解析対象集団である最大の解析対象集団において、先行試験後に最長 1 年間デュピルマブを投与した被験者では、重度喘息増悪の年間発生率が低く、重度喘息増悪の無調整年間発生率は曝露被験者全体で 0.118 であった。最大の解析対象集団の 365 名（デュピルマブへの平均曝露期間：356.8 日）のうち、333 名（91.2%）では重度喘息増悪は認められなかった。先行試験の投与群（デュピルマブ／デュピルマブ群又はプラセボ／デュピルマブ群）にかかわらず、重度喘息増悪の年間発生率は低かった。3 名の被験者は重度喘息増悪のため入院又は救急外来受診を必要とした。

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

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

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

最大の解析対象集団で認められた気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合の改善は、先行試験の 2 つの主要有効性解析対象集団である 2 型炎症性喘息フェノタイプ集団（Week 2：10.41%）及び先行試験のベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団（Week 2：10.97%）を含む 2 型炎症バイオマーカーで特定した複数の部分集団でも認められた。先行試験のベースラインの血中好酸

球数が 0.15 Giga/L 以上の集団及び先行試験のベースラインの FeNO が 20 ppb 以上の集団でも同程度の改善が認められた。

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

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

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

5.1.4 COVID-19 パンデミック

LTS14424 試験 main study において COVID-19 パンデミックによる被験者への試験実施への影響は最小限であり、被験者の治験薬へのアクセス、治験来院の完了、有効性評価項目を支持するデータの収集や安全性モニタリングの実施に対する影響はほとんどなかった。COVID-19 に関連する治験実施計画書からの逸脱について詳細なモニタリングが実施され、データが収集された（Module 5.3.5.2 LTS14424 main study [Section 4.2.1]）。

6　総合的な有効性の結論

デュピルマブは、コントロール不良の喘息かつ 2 型炎症のエビデンスを有する 6 歳以上 12 歳未満の小児集団において、統計学的に有意かつ実質的な有効性を示した。コントロール不良の中等症から重症の喘息を有する成人及び思春期の患者において過去に示されているように、デュピルマブは、IL-4 及び IL-13 の活性を阻害することにより、非常に多くの小児における中等症から重症の喘息を引き起こす根本的な 2 型炎症過程を効果的に治療した。EFC14153 試験は、2 つの主要有効性解析対象集団、2 型炎症バイオマーカーで特定した追加の集団及び ITT 集団において、主要評価項目及び多重性を調整した全ての副次評価項目を達成した。デュピルマブは、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 歳未満の小児において、重度喘息増悪を有意に減少させ、肺機能を改善させ、喘息コントロール及び健康関連の QoL の結果を改善させた。デュピルマブにより気道炎症に大きな効果がもたらされ、デュピルマブ投与により多重性を調整した解析において FeNO が有意かつ持続的に低下した。デュピルマブは、複数の有効性評価項目において迅速な作用発現を示し、投与開始後 2 週間という早期に肺機能、喘息症状及び気道炎症においてプラセボとの大きな差を示した。LTS14424 試験 Japan substudy では、スクリーニング時に血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上又は FeNO が 20 ppb 以上の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を 13 名組み入れた。被験者数は限られていたものの、有効性評価項目の解析結果は、EFC14153 試験及び LTS14424 試験 main study で認められた結果とおおむね類似していた。2 型炎症バイオマーカーで特定した集団全体で認められたこの確定的な有効性は、デュピルマブに反応性を示す 2 型炎症を有する患者を特定するために血中好酸球数又は FeNO を用いることを強く支持するものであった。

EFC14153 試験では、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 による単独療法による最も強力な標準治療を受けても、重度喘息増悪及び肺機能低下のリスクが高い、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 歳未満の小児集団を対象に評価した。主要有効性解析対象集団は、2 型炎症性喘息フェノタイプ集団及びベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団であり、本治験に組み入れられた被験者のそれぞれ 85.8%及び 63.5%を占めた。適切な患者を選択するためのバイオマーカーとしての血中好酸球数又は FeNO の役割を更に支持するために、ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上の集団及びベースラインの FeNO が 20 ppb 以上の集団（本治験に組み入れられた被験者のそれぞれ 81.1%及び 49.8%）でも有効性を評価した。

EFC14153 試験に組み入れられた集団は、コントロール不良の中等症から重症の喘息を有する患者を代表しており、臨床的特徴は進行中の 2 型炎症と一致していた。2 型炎症性喘息フェノタイプ集団では、年齢が低いにもかかわらず、組入れ時に肺機能が低下している患者が多かった。 ベースラインの気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合の平均値（SD）は 77.89%（14.40%）であった。これらの患者の喘息はコントロール不良で、組入れ時の ACQ-7-IA スコアの平均値（SD）は 2.14（0.72）、スクリーニング来院前 1 年以内の重度喘息増悪の発生回数の平均値（SD）は 2.47（2.30）であった。本集団では 2 型炎症バイオマーカー値が高く、その理由の一部は患者の選択基準によるものであり、

ベースラインの血中好酸球数の中央値は 0.49 Giga/L、ベースラインの FeNO の中央値は 24.00 ppb、ベースラインの血清中総 IgE の中央値は 483.00 IU/mL であった。アトピー性疾患を合併している患者の割合は高く、本集団の 94.0%で報告されており、82.6%がアレルギー性鼻炎、38.9%が AD の合併であった。個々の 2 型炎症バイオマーカーで特定した集団は、より広範な集団の一部であり、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性において類似した傾向を示した。

デュピルマブは 2 型炎症のエビデンスを有する全ての集団及び ITT 集団において重度喘息増悪及び SCS 投与を減少させた

EFC14153 試験では、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 による単独療法にデュピルマブを追加したところ、2 型炎症バイオマーカーで特定した全ての集団及び ITT 集団において、主要評価項目である重度喘息増悪の年間発生率に、プラセボと比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある減少が示された。デュピルマブは重度喘息増悪の年間発生率を、2 型炎症性喘息フェノタイプ集団では 59.3%、ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団では 64.7%、ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上の集団では 61.0%、ベースラインの FeNO が 20 ppb 以上の集団では 61.6%低下させた。デュピルマブ群の多くの被験者では、52 週間の治験薬投与期間中に重度喘息増悪は認められなかった。2 型炎症性喘息フェノタイプ集団において重度喘息増悪が認められなかった被験者は、デュピルマブ群で 77.1%、プラセボ群で 59.6%であった。デュピルマブは、52 週間の治験薬投与期間中にプラセボと比較して LOAC の年間発生率も低下させ、かつ LOAC の初回発生までの時間を延長させた。喘息増悪の減少とともに、デュピルマブはプラセボと比較して喘息に対する SCS 投与を減少させ、2 型炎症性喘息フェノタイプ集団では多重性を調整した SCS による治療の年間回数が 59.3%減少し、ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団では多重性を調整した SCS による治療の年間回数が 66.0%減少した。

デュピルマブは 2 型炎症のエビデンスを有する全ての集団及び ITT 集団において肺機能を改善させた

EFC14153 試験では、2 型炎症バイオマーカーで特定した全ての集団及び ITT 集団において、デュピルマブは、Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合に、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善をもたらした。2 型炎症性喘息フェノタイプ集団では、Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量の最小二乗平均は 10.53%で、最小二乗平均のプラセボ群との差は 5.21%であった。ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団では、Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量の最小二乗平均は 10.15%で、最小二乗平均のプラセボ群との差は 5.32%であった。ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上の集団では、Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量の最小二乗平均は 10.63%で、最小二乗平均のプラセボ群との差は 4.98%であった。また、ベースラインの FeNO が 20 ppb 以上の集団では、反応の程度が最も大きく、Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインか

らの変化量の最小二乗平均は 11.36%で、最小二乗平均のプラセボ群との差は 6.74%であった。気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合へのデュピルマブの効果は、全ての集団で迅速に現れ、Week 2 という早期に認められ、Week 52 まで改善が持続した。これらの気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合の改善は、気管支拡張薬投与前の FEV_1 の測定値の同様の改善と並行して認められ、Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の測定値のベースラインからの変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差は 2 つの主要有効性解析対象集団のいずれにおいても 0.10 L であった。

6 歳以上 12 歳未満の喘息患者を対象としたランダム化比較対照試験において、デュピルマブは、肺機能の有意な改善を示した。小児集団において、コントロール不良の喘息及び肺機能の障害は、閉塞性肺疾患や COPD の将来のリスク要因であるという点から特に重要である。

さらに、デュピルマブは、気管支拡張薬投与前の FEV_1 の測定値、$FEF_{25-75\%}$ の測定値及び予測値に対する割合、並びに FVC のベースラインからの変化量を含むその他の肺機能パラメータに有意な改善をもたらし、末梢気道病変及び気流閉塞のパラメータに臨床的に意味のある影響を及ぼすことが示された。

デュピルマブは喘息コントロールに持続的な改善をもたらした

EFC14153 試験の全ての集団において、デュピルマブはプラセボと比較して、ACQ-7-IA で評価した喘息コントロールを迅速かつ持続的に改善させた。デュピルマブ群ではプラセボ群と比較して、ベースラインから Week 24 までの ACQ-7-IA スコアの有意に大きな低下（改善）が示され、2 型炎症性喘息フェノタイプ集団での Week 24 における ACQ-7-IA スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差は−0.33（95% CI：−0.50, −0.16, p = 0.0001）で、ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団での Week 24 における ACQ-7-IA スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差は−0.46（95% CI：−0.66, −0.26、p<0.0001）であった。

また、デュピルマブ群ではプラセボ群と比較して、より多くの被験者が ACQ-7-IA スコア改善の MCID 閾値を達成した。2 型炎症性喘息フェノタイプ集団において、Week 24 での ACQ-7-IA の responder の割合は、デュピルマブ群で 79.2%、プラセボ群で 69.3%であり、プラセボ群に対する OR は 1.82（95% CI: 1.02, 3.24）であった。Week 52 での ACQ-7-IA の responder の割合はそれぞれ 86.4%、74.6%であり、プラセボ群に対する OR は 2.57（95% CI : 1.33, 4.98）であった。ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団において、Week 24 での ACQ-7-IA の responder の割合は、デュピルマブ群で 80.6%、プラセボ群で 64.3%であり、プラセボ群に対する OR は 2.79（95% CI：1.43, 5.44）であった。Week 52 時点での ACQ-7 の responder の割合はそれぞれ 86.9%、70.2%であり、プラセボ群に対する OR は 3.67（95% CI：1.70, 7.94）であった。

デュピルマブは生活の質及びその他の患者報告アウトカム（PRO）の持続的な改善をもたらした

EFC14153試験では、2型炎症性喘息フェノタイプ集団及びベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団のいずれにおいても、デュピルマブはプラセボと比較して、PAQLQ(S)-IA 総スコアのベー

スラインからの変化量で評価した喘息に関する健康関連の QoL に名目上有意な改善を示した。PRQLQ-IA で評価した小児の鼻炎結膜炎の QoL は、プラセボ群と比較してベースラインから改善し、PACQLQ で評価した介護者の QoL も同様に改善した。2 つの主要有効性解析対象集団において、EQ-VAS が全体的に改善した。

小児及び成人・思春期の患者の両集団のデータから血中好酸球数又は FeNO を適切な患者を選択するためのバイオマーカーとして使用することが支持された

成人及び思春期の患者を対象とした試験では、血中好酸球数又は FeNO がデュピルマブに反応性を示す患者を選択するための適切なバイオマーカーであることが特定され、小児患者を対象とした EFC14153 試験においても、その結果に対する確定的なエビデンスが示された。EFC14153 試験及び EFC13579 試験において補足的解析が実施され、これらのバイオマーカーはデュピルマブに反応性を示す患者の選択に独立して使用できることが確認され、患者を選択するためのバイオマーカーとしての FeNO の付加的な価値が明確に示された。

部分集団解析では、ベースラインのバイオマーカーが高値の集団であるほど効果がより大きくなり、ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 未満の集団において、重度喘息増悪に意味のある減少は認められなかったことから、これらのバイオマーカーによる区分が支持された。交互作用モデルでは、両方のバイオマーカーが、喘息増悪及び肺機能に対するデュピルマブの治療効果の独立した予測バイオマーカーとして統計学的関連性を有することが示された。この関連性はベースラインの血中好酸球数又は FeNO、及び投与群とバイオマーカーの交互作用の効果で調整した場合でも示された。独立したこれらのバイオマーカーによる区分は更に 4 分割した解析でも示され、ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上若しくはベースラインの FeNO が 20 ppb 以上、又はその両方を満たす被験者の全ての部分集団において、プラセボと比較して重度喘息増悪の年間発生率が一貫して低くなり、ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 未満かつベースラインの FeNO が 20 ppb 未満の被験者の部分集団では、意味のある治療効果は認められなかった。スプラインモデルでもベースラインのバイオマーカーが高値であるほど、プラセボ群と比較してより大きな効果が示され、血中好酸球数及び FeNO はいずれも治療への反応を明確に予測することが示された。

全体的に、これらの解析結果は、デュピルマブに反応性を示す 6 歳以上の 2 型炎症を有する患者を選択するために、血中好酸球数又は FeNO のいずれかを使用することを広く支持している。

臨床的有効性は申請用法・用量を支持するものであった

小児喘息患者を対象とした試験の結果と PK 及び E-R 解析の結果を踏まえると、コントロール不良の中等症から重症の喘息を有し、2 型炎症のエビデンスが認められる 6 歳以上 12 歳未満の小児に対して推奨される体重に基づく用法・用量として、体重が 15 kg 以上 30 kg 未満の小児には 300 mg q4w、体重が 30 kg 以上の小児には 200 mg q2w が支持された。

LTS14424 試験 main study において有効性は 52 週間まで持続した

LTS14424 試験 main study には、EFC14153 試験から 365 名の被験者が組み入れられ、95.9%が治験薬投与期間を完了し、治験薬への累積曝露期間は 356.5 人年であった。本治験では、全体的に重度喘息増悪の年間発生率が低く、肺機能の改善が持続するという点で、デュピルマブの長期的な有効性を支持するものであった。

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における有効性は、EFC14153 試験及び LTS14424 試験 main study の有効性とおおむね類似していた

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

- Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合に改善が認められた。LTS14424 試験 Japan substudy では、Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量の平均値は 7.08%であり、EFC14153 試験における 2 型炎症性喘息フェノタイプ集団のデュピルマブ群での結果（10.26%）と同程度であった。この傾向は、Week 52 までおおむね類似していた。
- 非盲検の LTS14424 試験 Japan substudy では、52 週間の治験薬投与期間中の重度喘息増悪の無調整年間発生率は 0.462 と低かった。EFC14153 試験では、2 型炎症性喘息フェノタイプ集団における 52 週間の治験薬投与期間中の重度喘息増悪の調整年間発生率は、デュピルマブ群で 0.305、プラセボ群で 0.748 であった。LTS14424 試験 Japan substudy に組み入れられた被験者では、全ての被験者に組入れ前 1 年以内の重度喘息増悪が認められた。データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、治験薬投与期間中に 10 名（76.9%）には重度喘息増悪は認められず、3 名（23.1%）には認められた（1 回の重度喘息増悪：1 名［200 mg q2w］、2 回の重度喘息増悪：1 名［200 mg q2w］、3 回の重度喘息増悪：1 名［300 mg q4w］）。
- LTS14424 試験 Japan substudy では、ACQ-5-IA 及び ACQ-7-IA スコアに改善がみられた。ACQ-7-IA スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）は、Week 12 で−1.03（0.66）、Week 24 で−0.96（0.61）、Week 52 で−1.21（0.37）であり、EFC14153 試験と同程度であった。

また、Week 12 に、デュピルマブ 100 mg q2w 群の 1 名（7.7%）が、低抗体価の治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応を示したが、当該 ADA 陽性反応は有効性に影響を及ぼしたとは考えられなかった。

要約及び結論

デュピルマブは、IL-4 及び IL-13 の活性を阻害し、2 型炎症の根底にある複数の側面を標的とすることにより、コントロール不良の中等症から重症の小児喘息患者に対して効果的な治療を提供可能なことが示唆された。ベースラインの血中好酸球数又は FeNO の高値で特定した 2 型炎症のエビデンスが

認められるコントロール不良の中等症から重症の喘息を有する6歳以上12歳未満の小児患者において、標準治療に加えてデュピルマブを投与することで、重度喘息増悪が減少し、臨床的に意味のある肺機能の改善が認められ、頑健な有効性が示された。本患者集団では、デュピルマブにより喘息コントロール、喘息症状及びQoLも改善した。これらのデータは成人及び思春期の患者における結果と一致しており、血中好酸球数又はFeNOが、デュピルマブに反応性を示す2型炎症を有する小児及び成人の患者を特定するための予測的かつ信頼性の高いバイオマーカーとしての役割を果たすことを支持するものであった。

7 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. Akinbami LJ, Moorman JE, Liu X. Asthma Prevalence, Health Care Use, and Mortality: United States, 2005-2009. Natl Health Stat Report. 2011;(32):1-14.
9. Koinis-Mitchell D, Kopel SJ, Farrow ML, McQuaid EL, Nassau JH. Asthma and academic performance in urban children. Ann Allergy Asthma Immunol. 2019;122(5):471-7.
10. Liberty KA, Pattemore P, Reid J, Tarren-Sweeney M. Beginning School With Asthma Independently Predicts Low Achievement in a Prospective Cohort of Children. Chest. 2010;138(6):1349-55.
11. Hsu J, Qin X, Beavers SF, Mirabelli MC. Asthma-Related School Absenteeism, Morbidity, and Modifiable Factors. Am J Prev Med. 2016;51(1):23-32.
12. Nurmagambetov T, Kuwahara R, Garbe P. The Economic Burden of Asthma in the United States, 2008-2013. Ann Am Thorac Soc. 2018;15(3):348-56.
13. 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
14. 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.

15. 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.
16. 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.
17. 一般社団法人日本小児アレルギー学会. 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2023. 日本:2023.
18. 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.
19. 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.
20. Israel E, Reddel HK. Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults. N Engl J Med. 2017;377(10):965-76.
21. Vatrella A, Fabozzi I, Calabrese C, Maselli R, Pelaia G. Dupilumab: a novel treatment for asthma. J Asthma Allergy. 2014;7:123-30.
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. 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.
24. 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.
25. Rael EL, Lockey RF. Interleukin-13 Signaling and Its Role in Asthma. World Allergy Organ J. 2011;4(3):54-64.
26. Gour N, Wills-Karp M. IL-4 and IL-13 signaling in allergic airway disease. Cytokine. 2015;75(1):68-78.
27. 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.
28. Nishima S, Kozawa M, Milligan KL, Papadopoulos NG. Omalizumab and unmet needs in severe asthma and allergic comorbidities in Japanese children. Asia Pac Allergy. 2019;9(1):e7.
29. Fuhlbrigge AL, Kelly HW. Inhaled corticosteroids in children: effects on bone mineral density and growth. Lancet Respir Med. 2014;2(6):487-96.
30. Aljebab F, Choonara I, Conroy S. Systematic review of the toxicity of short-course oral corticosteroids in children. Arch Dis Child. 2016;101(4):365-70.
31. Jackson DJ, Bacharier LB, Mauger DT, Boehmer S, Beigelman A, Chmiel JF, et al. Quintupling Inhaled Glucocorticoids to Prevent Childhood Asthma Exacerbations. N Engl J Med. 2018;378(10):891-901.
32. Kelly HW, Sternberg AL, Lescher R, Fuhlbrigge AL, Williams P, Zeiger RS, et al. Effect of Inhaled Glucocorticoids in Childhood on Adult Height. N Engl J Med. 2012;367(10):904-12.

33. Mansur AH, Srivastava S, Sahal A. Disconnect of type 2 biomarkers in severe asthma; dominated by FeNO as a predictor of exacerbations and periostin as predictor of reduced lung function. Respir Med. 2018:143:31-8.
34. Gelb AF, Flynn Taylor C, Shinar CM, Gutierrez C, Zamel N. Role of Spirometry and Exhaled Nitric Oxide To Predict Exacerbations in Treated Asthmatics. Chest. 2006;129(6):1492-9.
35. Warke TJ, Mairs V, Fitch PS, McGovern V, Ennis M, Shields MD. Exhaled Nitric Oxide in Relation to the Clinical Features of Childhood Asthma. J Asthma. 2004;41(7):751-7.
36. Malinovschi A, Fonseca JA, Jacinto T, Alving K, Janson C. Exhaled nitric oxide levels and blood eosinophil counts independently associate with wheeze and asthma events in National Health and Nutrition Examination Survey subjects. J Allergy Clin Immunol. 2013;132(4):821-7.
37. Heijkenskjöld-Rentzhog C, Nordvall L, Janson C, Borres MP, Alving K, Malinovschi A. Alveolar and exhaled NO in relation to asthma characteristics-effects of correction for axial diffusion. Allergy. 2014;69(8):1102-11.
38. Matsunaga K, Hirano T, Oka A, Ito K, Edakuni N. Persistently high exhaled nitric oxide and loss of lung function in controlled asthma. Allergol Int. 2016;65(3):266-71.
39. van der Valk RJP, Baraldi E, Stern G, Frey U, de Jongste JC. Daily exhaled nitric oxide measurements and asthma exacerbations in children. Allergy. 2012;67(2):265-71.
40. Payne DN, Adcock IM, Wilson NM, Oates T, Scallan M, Bush A. Relationship between Exhaled Nitric Oxide and Mucosal Eosinophilic Inflammation in Children with Difficult Asthma, after Treatment with Oral Prednisolone. Am J Respir Crit Care Med. 2001;164:1376-81.
41. Wagener AH, de Nijs SB, Lutter R, Sousa AR, Weersink EJM, Bel EH, et al. External validation of blood eosinophils, FENO and serum periostin as surrogates for sputum eosinophils in asthma. Thorax. 2015;70(2):115-20.
42. Bastain TM, Islam T, Berhane KT, McConnell RS, Rappaport EB, Salam MT, et al. Exhaled nitric oxide, susceptibility and new-onset asthma in the Children's Health Study. Eur Respir J. 2011;37(3):523-31.
43. Rao DR, Phipatanakul W. An Overview of Fractional Exhaled Nitric Oxide and Children with Asthma. Expert Rev Clin Immunol. 2016;12(5):521-30.
44. Petsky HL, Cates CJ, Kew KM, Chang AB. Tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils): a systematic review and meta-analysis. Thorax. 2018;73(12):1110-9.
45. Harnan SE, Tappenden P, Essat M, Gomersall T, Minton J, Wong R, et al. Measurement of exhaled nitric oxide concentration in asthma: a systematic review and economic evaluation of NIOX MINO, NIOX VERO and NObreath. Health Technol Assess. 2015;19(82):1-330.
46. Vahlkvist S, Sinding M, Skamstrup K, Bisgaard H. Daily home measurements of exhaled nitric oxide in asthmatic children during natural birch pollen exposure. J Allergy Clin Immunol. 2006;117(6):1272-6.

47. Ito Y, Adachi Y, Itazawa T, Okabe Y, Adachi YS, Katsumuma T, et al. Comparison of Exhalation Time Methods (6 sec vs. 10 sec) of a Hand-Held Exhaled Nitric Oxide Analyzer. Pediatr Pulmonol. 2010;45(10):1005-8.
48. Koopman M, Arets HGM, Uiterwaal CSPM, van der Ent CK. Comparing 6 and 10 Sec Exhalation Time in Exhaled Nitric Oxide Measurements in Children. Pediatr Pulmonol. 2009;44(4):340-4.
49. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An Official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184(5):602-15.
50. タイプ 2 炎症バイオマーカーの手引き作成委員会、日本呼吸器学会肺生理専門委員会. タイプ 2 炎症バイオマーカーの手引き. 日本:2023.
51. Tai A, Tran H, Roberts M, Clarke N, Wilson J, Robertson CF. The association between childhood asthma and adult chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2014;69(9):805-10.
52. Fuhlbrigge AL, Kitch BT, Paltiel AD, Kuntz KM, Neumann PJ, Dockery DW, et al. FEV1 is associated with risk of asthma attacks in a pediatric population. J Allergy Clin Immunol. 2001;107(1):61-7.
53. Khan AH, Gray C, Eckert L, Amand C, Maroni J, Wang Z, et al. Impact of Baseline Lung Function on Future Exacerbations in Patients with Moderate-to-Severe Asthma. J Asthma Allergy. 2022:15:1639-44.
54. Tsuneyoshi S, Kawayama T, Sasaki J, Kinoshita T, Yano C, Tokunaga Y, et al. Poor Asthma Control in Schoolchildren May Lead to Lower Lung Function Trajectory from Childhood to Early Adulthood: A Japanese Cohort Study. J Asthma Allergy. 2022:15:885-96.
55. 板澤寿子、飯野晃、今井孝成、大矢幸弘、田中裕也、長尾みづほら. 喘息重症度分布経年推移に関する多施設検討 2022 年度報告. 日小ア誌. 2024;38(2):250-8.
56. Wu AC, Tantisira K, Li L, Schuemann B, Weiss ST, Fuhlbrigge AL, et al. Predictors of Symptoms Are Different From Predictors of Severe Exacerbations From Asthma in Children. Chest. 2011;140(1):100-7.
57. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2015.
58. Juniper EF, Svensson K, Mörk AC, Ståhl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. Respir Med. 2005;99(5):553-8.
59. Juniper EF, Gruffydd-Jones K, Ward S, Svensson K. Asthma Control Questionnaire in children: validation, measurement properties, interpretation. Eur Respir J. 2010;36(6):1410-6.
60. Juniper EF, Guyatt GH, Feeny DH, Ferrie PJ, Griffith LE, Townsend M. Measuring quality of life in children with asthma. Qual Life Res. 1996;5(1):35-46.
61. Kitazawa H, Hizawa N, Nishimura Y, Fujisawa T, Iwanaga T, Sano A, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on asthma treatment in Japan: Perspectives based on doctors' views. Respir Investig. 2021;59(5):670-4.
62. 吉原重美. 小児科領域：COVID-19 と小児気管支喘息. アレルギア. 2021;50:11-3.

63. Abe K, Miyawaki A, Nakamura M, Ninomiya H, Kobayashi Y. Trends in hospitalizations for asthma during the COVID-19 outbreak in Japan. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9(1):494-6.e1.
64. 是松聖悟、板澤寿子、手塚純一郎、吉川知伸、吉田幸一、平井康太ら. コロナウイルス感染症2019流行期における気管支喘息をもつ15歳未満の小児の臨床像の実態調査. 日小ア誌. 2021;35(3):248-55.
65. Yamaguchi H, Nozu K, Ishiko S, Kondo A, Ninchoji T, Nagano C, et al. Impact of the State of Emergency during the COVID-19 Pandemic in 2020 on Asthma Exacerbations among Children in Kobe City, Japan. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(21):11407.
66. Bun S, Kishimoto K, Shin JH, Maekawa T, Takada D, Morishita T, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on asthma exacerbations in children: A multi-center survey using an administrative database in Japan. Allergol Int. 2021;70(4):489-91.
67. Korematsu S, Fujisawa T, Saito N, Tezuka J, Miura K, Kobayashi I, et al. Suppressed pediatric asthma hospitalizations during the COVID-19 pandemic in Japan, from a national survey. Clin Transl Allergy. 2024;14(1):e12330.
68. Fukuda Y, Togashi A, Hirakawa S, Yamamoto M, Fukumura S, Nawa T, et al. Changing Patterns of Infectious Diseases Among Hospitalized Children in Hokkaido, Japan, in the Post-COVID-19 Era, July 2019 to June 2022. Pediatr Infect Dis J. 2023;42(9):766-73.
69. 厚生労働省／国立感染症研究所. 感染症発生動向調査 感染症週報. 2024年第40週（9月30日～10月6日）:通巻第26巻第40号.
70. Papaioannou AI, Kostikas K, Bakakos P, Papaporfyriou A, Konstantellou E, Hillas G, et al. Predictors of future exacerbation risk in patients with asthma. Postgrad Med. 2016;128(7):687-92.
71. Tanaka A, Uno T, Sato H, Jinno M, Hirai K, Miyata Y, et al. Predicting future risk of exacerbations in Japanese patients with adult asthma: A prospective 1-year follow up study. Allergol Int. 2017;66(4):568-73.
72. Berraies A, Moussa I, Hamdi B, Touil A, Torkmen S, Ammar J, et al. Risk factors of FEV1 instability in asthmatic children. European Respiratory Journal 2016; 48(suppl 60):PA4370.

8 付録

8.1 ベースラインの ICS 用量で定義した部分集団の有効性

表 26 - Annualized rate of severe exacerbation events during the 52-week treatment period of EFC14153 study - Efficacy populations defined by Type 2 Biomarkers by ICS dose level at baseline

	Placebo (N=135)	**Dupilumab (N=273)**
Type 2 inflammatory asthma phenotype population[a] with High ICS dose at baseline		
Adjusted annualized rate of severe exacerbation events		
Estimate[b] (95% CI)	1.145 (0.736, 1.780)	0.420 (0.280, 0.630)
Relative risk[b] vs. placebo (95% CI)		0.367 (0.211, 0.637)
P-value[b] vs. placebo		0.0004
Risk difference[c] vs. placebo (95% CI)		-0.725 (-1.232, -0.217)
Baseline blood eosinophils >=0.3 Giga/L population with High ICS dose at baseline		
Adjusted annualized rate of severe exacerbation events		
Estimate[b] (95% CI)	0.697 (0.423, 1.146)	0.251 (0.141, 0.446)
Relative risk[b] vs. placebo (95% CI)		0.360 (0.191, 0.680)
P-value[b] vs. placebo		0.0019
Risk difference[c] vs. placebo (95% CI)		-0.446 (-0.778, -0.113)
Type 2 inflammatory asthma phenotype population[a] with Medium ICS dose at baseline		
Adjusted annualized rate of severe exacerbation events		
Estimate[b] (95% CI)	0.479 (0.289, 0.794)	0.194 (0.116, 0.323)
Relative risk[b] vs. placebo (95% CI)		0.405 (0.227, 0.725)
P-value[b] vs. placebo		0.0025
Risk difference[c] vs. placebo (95% CI)		-0.285 (-0.512, -0.057)

	Placebo (N=135)	Dupilumab (N=273)
Baseline blood eosinophils >=0.3 Giga/L population with Medium ICS dose at baseline		
Adjusted annualized rate of severe exacerbation events		
Estimate[b] (95% CI)	0.570 (0.330, 0.987)	0.195 (0.113, 0.337)
Relative risk[b] vs. placebo (95% CI)		0.342 (0.174, 0.674)
P-value[b] vs. placebo		0.0021
Risk difference[c] vs. placebo (95% CI)		-0.375 (-0.681, -0.070)

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

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

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

c Derived using delta method.

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/eff_event_summary_add_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_event_summary_add_bc_i_t_i.rtf (30NOV2020 - 2:28)

表 27 - Change from baseline in % predicted pre-bronchodilator FEV_1 at Week 12 of EFC14153 study - Efficacy populations defined by Type 2 Biomarkers by ICS dose level at baseline

Pre-bronchodilator % predicted FEV_1	Placebo	Dupilumab
Type 2 inflammatory asthma phenotype population with High ICS dose at baseline		
Baseline		
Number	50	102
Mean (SD)	75.80 (12.76)	77.93 (12.99)
Change from baseline at Week 12		
Number	48	99
Mean (SD)	6.52 (14.69)	7.62 (15.66)
Number of patients in the model	49	98
LS Mean (SE)[a]	6.14 (2.13)	8.61 (1.55)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		2.47 (-2.37, 7.31)
P-value vs. placebo[a]		0.3152

Pre-bronchodilator % predicted FEV_1	**Placebo**	**Dupilumab**
Baseline blood eosinophils >=0.3 Giga/L population with High ICS dose at baseline		
Baseline		
Number	41	74
Mean (SD)	75.15 (12.32)	76.51 (12.94)
Change from baseline at Week 12		
Number	39	71
Mean (SD)	5.97 (15.79)	8.45 (15.27)
Number of patients in the model	40	70
LS Mean (SE)[a]	5.32 (2.29)	8.34 (1.82)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		3.02 (-2.54, 8.58)
P-value vs. placebo[a]		0.2843
Type 2 inflammatory asthma phenotype population with Medium ICS dose at baseline		
Baseline		
Number	64	134
Mean (SD)	80.36 (15.55)	77.46 (15.40)
Change from baseline at Week 12		
Number	63	129
Mean (SD)	3.27 (11.74)	12.29 (16.15)
Number of patients in the model	61	131
LS Mean (SE)[a]	4.60 (1.83)	11.78 (1.37)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		7.19 (3.15, 11.22)
P-value vs. placebo[a]		0.0006
Baseline blood eosinophils >=0.3 Giga/L population with Medium ICS dose at baseline		
Baseline		
Number	43	101
Mean (SD)	80.47 (17.24)	76.26 (15.76)
Change from baseline at Week 12		
Number	42	97
Mean (SD)	3.02 (11.50)	12.98 (16.24)
Number of patients in the model	40	98
LS Mean (SE)[a]	4.43 (2.16)	11.15 (1.49)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		6.73 (1.92, 11.53)
P-value vs. placebo[a]		0.0064

a Derived from MMRM model with change from baseline in Pre-bronchodilator % predicted FEV_1 values up to Week 12 as the response variable, and treatment, baseline weight group, region, ethnicity, baseline eosinophil level, baseline FeNO level, visit, treatment by-visit interaction, baseline % predicted FEV_1 value and baseline-by-visit interaction as covariates.

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

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/eff_mmrm_pop_bio_ics_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_mm_fev1pp_pre_pop_bc_i_t_i.rtf (27NOV2020 - 10:01)

8.2 PAQLQ(S)-IA のレスポンダー解析

表 28 - Responder analysis for change from baseline in PAQLQ(S)-IA global score - Baseline blood eosinophils >=0.15 Giga/L population, Baseline FeNO >= 20 ppb population, and ITT population - Study EFC14153

	Baseline blood eosinophils >=0.15 Giga/L population		**Baseline FeNO >= 20 ppb population**		**ITT Population**	
	Placebo (N=101)	**Dupilumab (N=199)**	**Placebo (N=61)**	**Dupilumab (N=131)**	**Placebo (N=124)**	**Dupilumab (N=243)**
Week 12						
Responder[a]	61/101 (60.4%)	133/199 (66.8%)	37/61 (60.7%)	88/131 (67.2%)	78/124 (62.9%)	161/243 (66.3%)
Non-responder[a]	40/101 (39.6%)	66/199 (33.2%)	24/61 (39.3%)	43/131 (32.8%)	46/124 (37.1%)	82/243 (33.7%)
OR vs. placebo (95% CI)[b]		1.55 (0.87, 2.74)		1.52 (0.74, 3.11)		1.40 (0.83, 2.36)
P-value vs. placebo[b]		0.1344		0.2550		0.2079
Week 24						
Responder[a]	65/101 (64.4%)	147/199 (73.9%)	41/61 (67.2%)	99/131 (75.6%)	84/124 (67.7%)	174/243 (71.6%)
Non-responder[a]	36/101 (35.6%)	52/199 (26.1%)	20/61 (32.8%)	32/131 (24.4%)	40/124 (32.3%)	69/243 (28.4%)
OR vs. placebo (95% CI)[b]		1.69 (0.92, 3.10)		2.09 (0.95, 4.61)		1.38 (0.79, 2.40)
P-value vs. placebo[b]		0.0930		0.0675		0.2618
Week 36						
Responder[a]	68/101 (67.3%)	149/199 (74.9%)	42/61 (68.9%)	100/131 (76.3%)	86/124 (69.4%)	178/243 (73.3%)
Non-responder[a]	33/101 (32.7%)	50/199 (25.1%)	19/61 (31.1%)	31/131 (23.7%)	38/124 (30.6%)	65/243 (26.7%)
OR vs. placebo (95% CI)[b]		2.00 (1.04, 3.86)		1.94 (0.85, 4.44)		1.66 (0.92, 2.99)

	Baseline blood eosinophils >=0.15 Giga/L population		Baseline FeNO >= 20 ppb population		ITT Population	
	Placebo (N=101)	**Dupilumab (N=199)**	**Placebo (N=61)**	**Dupilumab (N=131)**	**Placebo (N=124)**	**Dupilumab (N=243)**
P-value vs. placebo[b]		0.0388		0.1178		0.0934
Week 52						
Responder[a]	69/101 (68.3%)	151/199 (75.9%)	42/61 (68.9%)	105/131 (80.2%)	87/124 (70.2%)	178/243 (73.3%)
Non-responder[a]	32/101 (31.7%)	48/199 (24.1%)	19/61 (31.1%)	26/131 (19.8%)	37/124 (29.8%)	65/243 (26.7%)
OR vs. placebo (95% CI)[b]		1.75 (0.93, 3.30)		2.58 (1.11, 6.03)		1.35 (0.76, 2.38)
P-value vs. placebo[b]		0.0848		0.0285		0.3023

a A responder is defined as a patient with improvement from baseline in PAQLQ(S)-IA global score >= 0.5. Patients with improvement < 0.5 or with missing value are considered as non-responder.

b Derived from a logistic regression model with treatment, age, baseline weight group, region, baseline eosinophil level, baseline FeNO level, baseline ICS dose level, and baseline PAQLQ(S)-IA global score as covariates.

Only patients of age >=7 years old at randomization are included in the analysis.

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/eff_resp_aqlq_e1f2i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_aqlq_e1f2i_t_i.rtf (27NOV2020 - 10:02)

8.3 FeNO

表 29 - Change from baseline in FeNO (ppb) at Week 12 of EFC14153 study - Efficacy populations defined by Type 2 Biomarkers

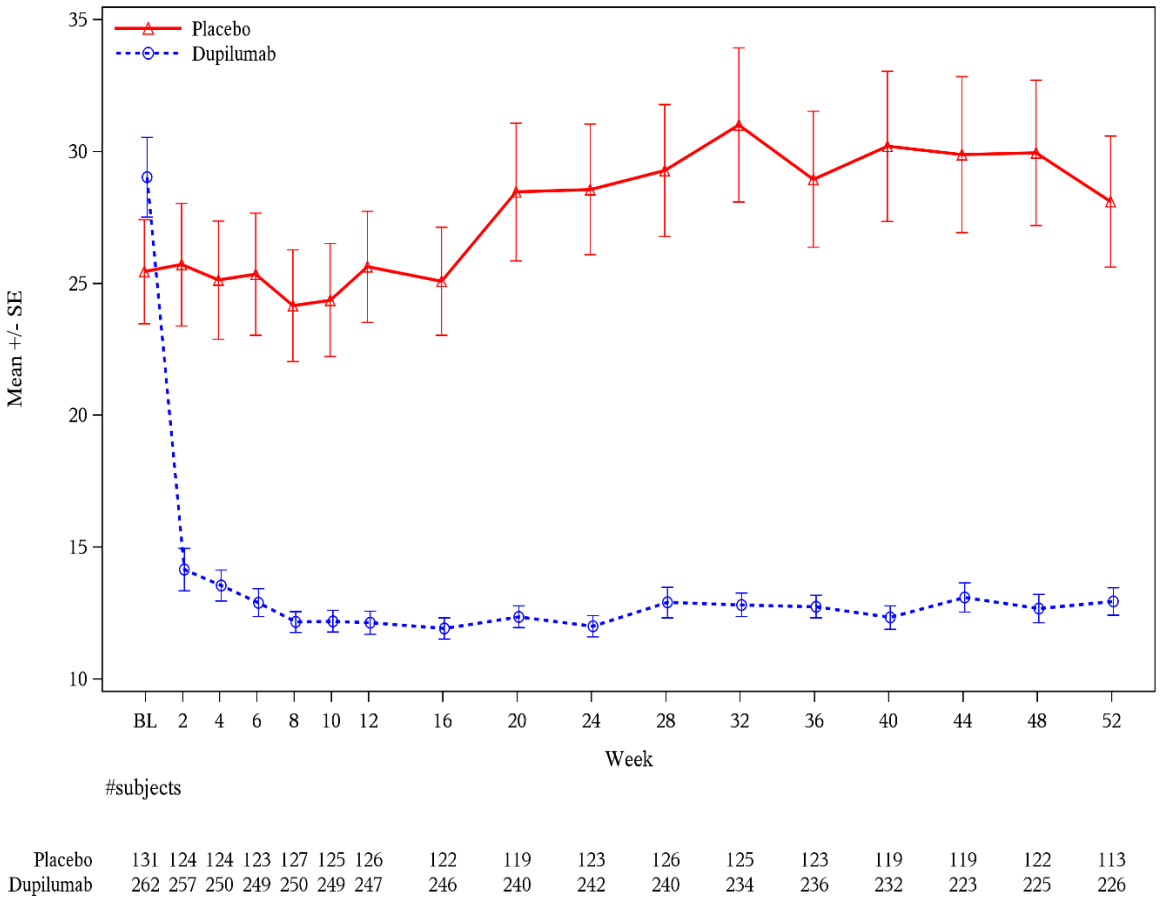
FeNO(ppb)	Placebo	Dupilumab
Type 2 inflammatory asthma phenotype population		
Baseline		
Number	110	230
Mean (SD)	28.38 (23.44)	31.83 (24.85)
Change from baseline		
Number	103	216
Mean (SD)	0.98 (18.71)	-18.94 (23.64)
Number of patients in the model	110	226
LS Mean (SE)[a]	-1.13 (1.43)	-18.97 (1.04)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		-17.84 (-21.05, -14.63)
P-value vs. placebo[a]		<.0001
Baseline blood eosinophils >=0.3 Giga/L population		
Baseline		
Number	80	169
Mean (SD)	31.33 (23.52)	34.53 (25.83)
Change from baseline		
Number	75	156
Mean (SD)	0.89 (20.82)	-21.85 (24.84)
Number of patients in the model	80	165
LS Mean (SE)[a]	-0.81 (1.69)	-21.40 (1.21)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		-20.59 (-24.60, -16.59)
P-value vs. placebo[a]		<.0001
Baseline blood eosinophils >=0.15 Giga/L population		
Baseline		
Number	104	217
Mean (SD)	28.58 (24.07)	31.40 (25.11)
Change from baseline		
Number	97	204
Mean (SD)	0.79 (18.85)	-18.82 (23.91)
Number of patients in the model	104	213
LS Mean (SE)[a]	-0.88 (1.48)	-18.76 (1.10)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		-17.88 (-21.19, -14.57)
P-value vs. placebo[a]		<.0001

FeNO(ppb)	Placebo	Dupilumab
Baseline FeNO >= 20 ppb population		
Baseline		
Number	62	141
Mean (SD)	41.18 (24.18)	45.02 (23.37)
Change from baseline		
Number	59	133
Mean (SD)	-0.49 (23.00)	-30.56 (22.90)
Number of patients in the model	62	140
LS Mean (SE)[a]	-2.49 (2.14)	-30.50 (1.56)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		-28.00 (-32.55, -23.46)
P-value vs. placebo[a]		<.0001

a Derived from MMRM model with change from baseline in FeNO up to Week 12 as the response variable, and treatment, age, weight group, region, baseline eosinophil level, baseline ICS dose level, visit, treatment by-visit interaction, baseline FeNO value and baseline-by-visit interaction as covariates.

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/eff_mmrm_pop_bio_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_mm_feno_pop_bio_i_t_i.rtf (27NOV2020 - 2:54)

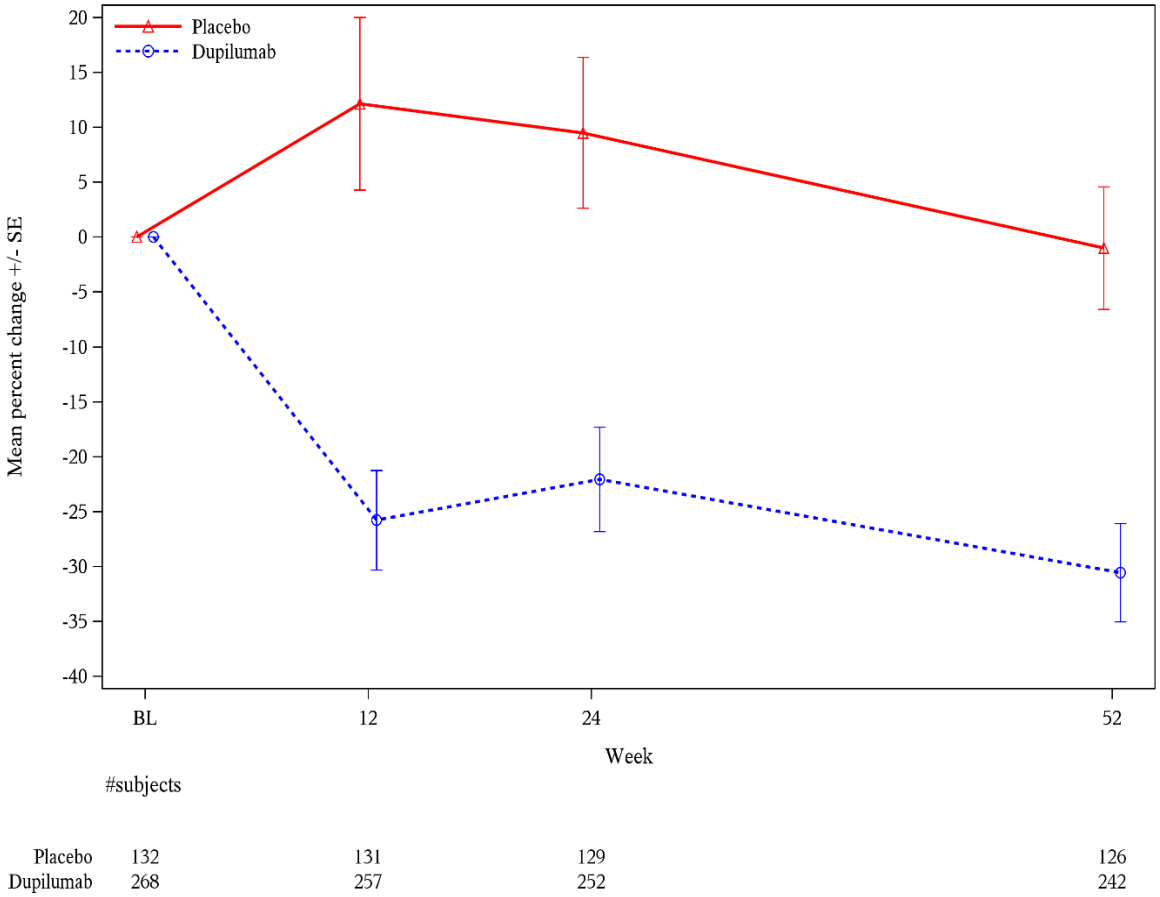
図 53 - On-treatment analysis: Mean (±SE) of FeNO (ppb) over time - Safety population - Study EFC14153



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

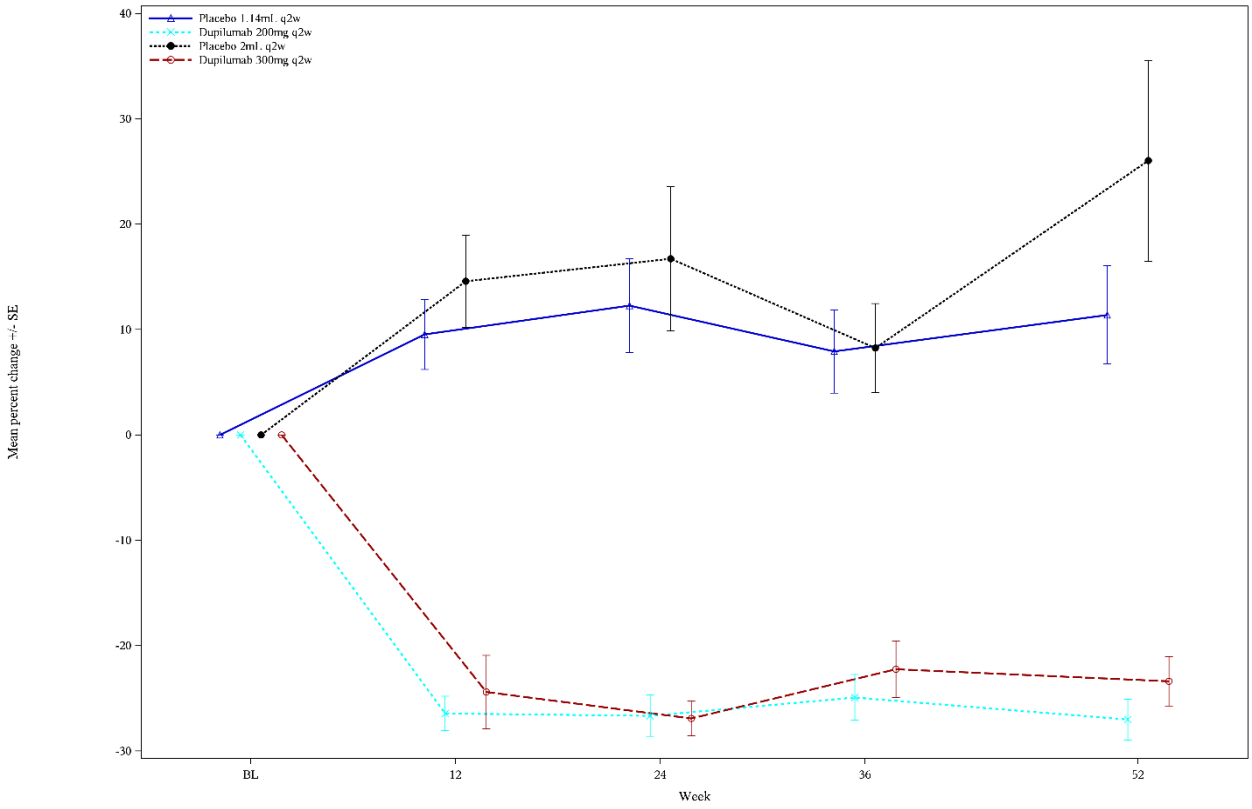
8.4 薬力学的反応

図 54 - On-treatment analysis: Mean percent change (±SE) from baseline in TARC (ng/L) over time - Safety population - Study EFC14153



BL=Baseline
Only baseline and on-treatment post-baseline values (from first IMP to end of treatment or last IMP +14 days) are included.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/pk_lab_sum_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pk_lab_sum_ccl17_pchg_trt_s_g_i.rtf (27NOV2020 - 7:17)

図 55 - On-treatment analysis: Mean percent change (±SE) from baseline in TARC over time - Exposed population - Study EFC13579

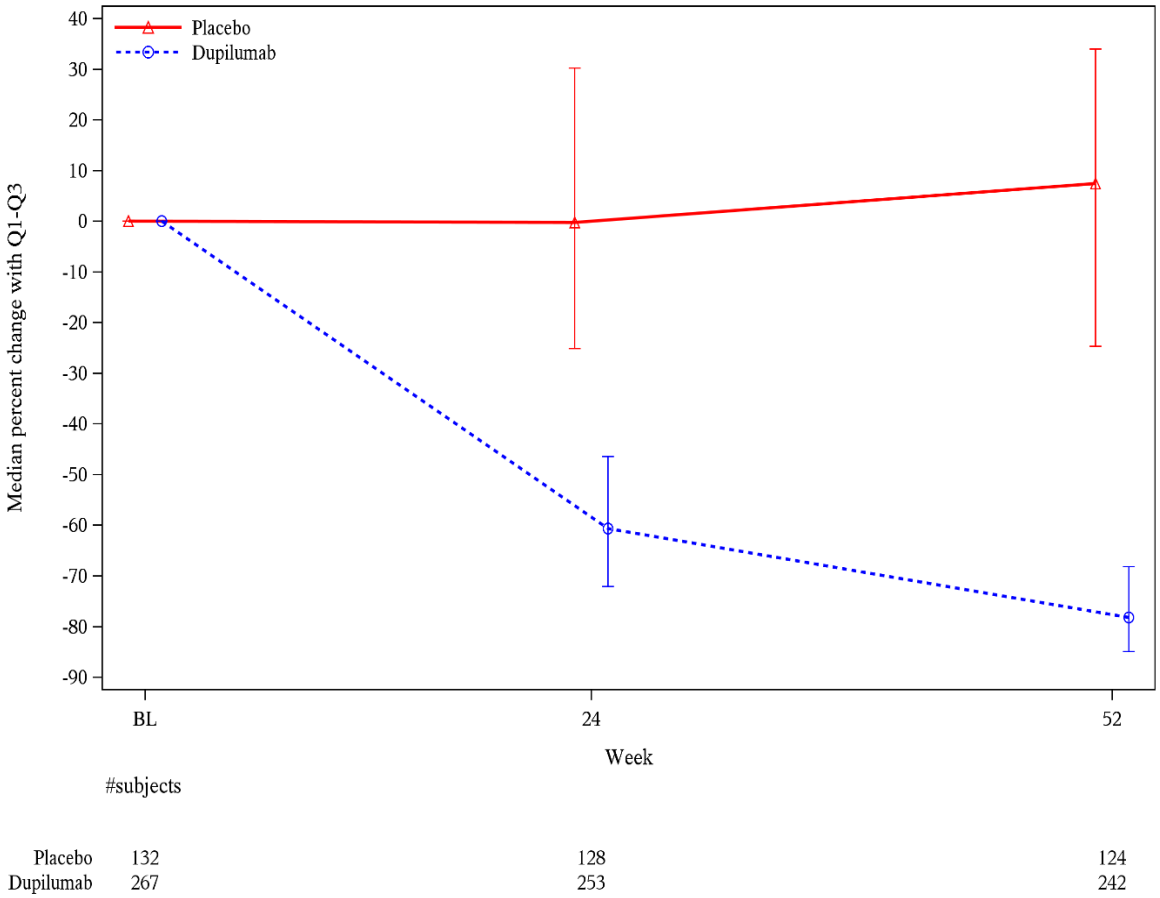


#subjects

Placebo 1.14mL q2w	307	301	285	269	225
Dupilumab 200mg q2w	626	616	574	560	483
Placebo 2mL q2w	319	315	287	290	243
Dupilumab 300mg q2w	622	610	556	540	461

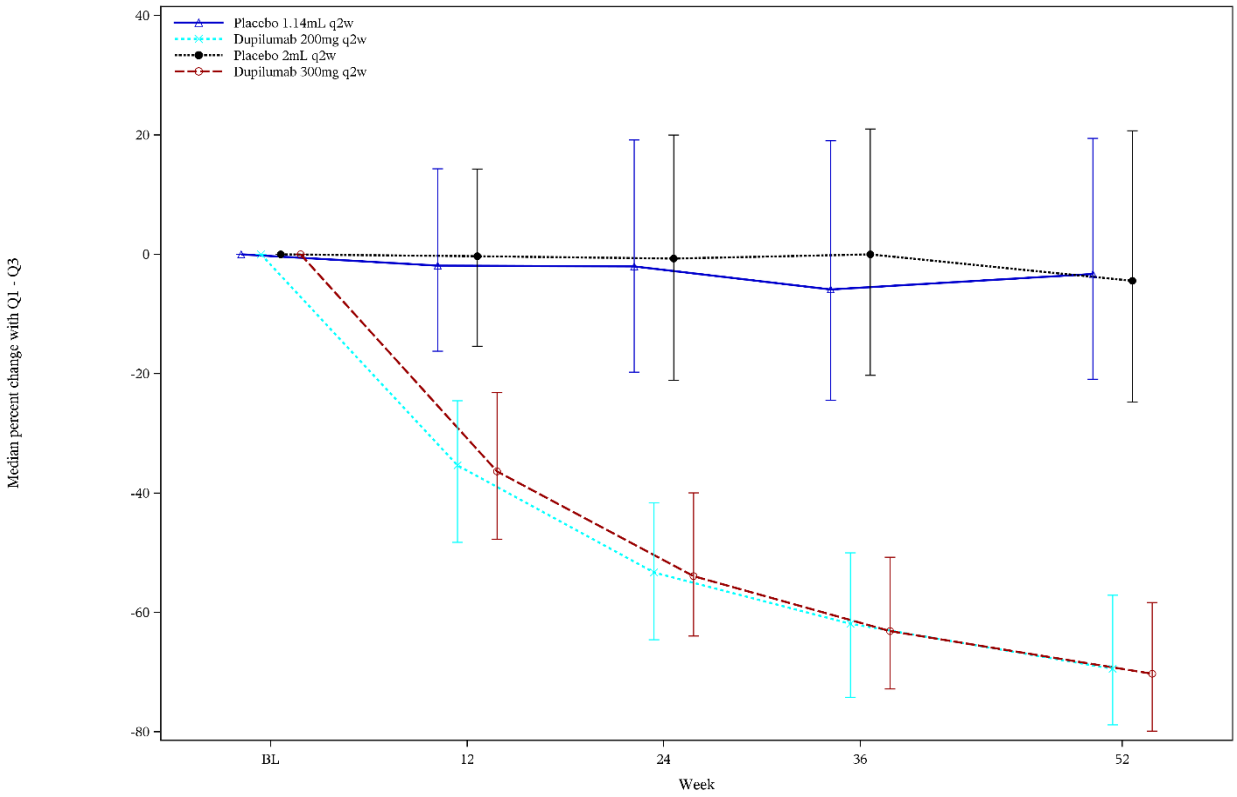
BL=Baseline
Only baseline and on-treatment post-baseline values (from first IMP to end of treatment or last IMP +14 days) are included.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC13579/CSR/EXPLO/PGM/pk_lab_sum_g.sas
OUT=EXPLO/OUTPUT/pk_lab_sum_ccl17_pchg_trt_s_g_i.rtf (10DEC2020 - 7:47)

図 56 - On-treatment analysis: Median percent change (with interquartile range) from baseline in total IgE over time - Safety population - Study EFC14153



BL=Baseline
Only baseline and on-treatment post-baseline values (from first IMP to end of treatment or last IMP +14 days) are included.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/pk_lab_sum_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pk_lab_sumi_ige_pchg_trt_s_g_i.rtf (27NOV2020 - 7:17)

図 57 - On-treatment analysis: Median percent change (with interquartile range) from baseline in total IgE over time - Exposed population - Study EFC13579



#subjects					
Placebo 1.14mL q2w	312	305	291	271	228
Dupilumab 200mg q2w	626	614	586	555	484
Placebo 2mL q2w	318	313	294	287	245
Dupilumab 300mg q2w	626	613	573	545	466

BL=Baseline
Only baseline and on-treatment post-baseline values (from first IMP to end of treatment or last IMP +14 days) are included.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC13579/CSR/EXPLO/PGM/pk_lab_sumi_g.sas
OUT=EXPLO/OUTPUT/pk_lab_sumi_ige_pchg_trt_s_g_i.rtf (10DEC2020 - 7:47)

8.5 血中好酸球数と FeNO の相関係数

表 30 - Correlation coefficents of observed eosinophil value between different visits - Placebo patients from Safety population of EFC14153 study

Pearson correlation coefficent					
	Week				
	Baseline	12	24	36	52
Baseline	1	0.679	0.553	0.455	0.552
Week 12		1	0.635	0.634	0.650
Week 24			1	0.553	0.586
Week 36				1	0.709
Week 52					1
Overall correlation coeffiient estimated from MMRM model[a]: 0.596					

a The correlation coefficient of observed eosinophil values between scheduled visits will be estimated based on MMRM model assuming a compound symmetry (CS) variance-covariance structure, including eosinophil values as the response variable, and visit as the fixed effect and subject as the random effect.

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/pk_lab_coeff_eos_s_t_i.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pk_lab_coeff_eos_s_t_i.rtf (27NOV2020 - 7:28)

表 31 - Correlation coefficents of observed FeNO value between different visits - Placebo patients from Safety population of EFC14153 study

Pearson correlation coefficent									
	Week								
	Baseline	2	4	6	8	10	12	16	20
Baseline	1	0.762	0.696	0.708	0.765	0.647	0.719	0.500	0.609
Week 2		1	0.709	0.660	0.713	0.585	0.502	0.571	0.555
Week 4			1	0.844	0.784	0.703	0.597	0.737	0.657
Week 6				1	0.827	0.627	0.590	0.724	0.635
Week 8					1	0.696	0.618	0.666	0.735
Week 10						1	0.792	0.658	0.749
Week 12							1	0.653	0.711
Week 16								1	0.720
Week 20									1

a The correlation coefficient of observed FeNO values between scheduled visits will be estimated based on MMRM model assuming a compound symmetry (CS) variance-covariance structure, including FeNO values as the response variable, and visit as the fixed effect and subject as the random effect.

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/pk_lab_coeff_feno_s_t_i.sas OUT=REPORT/OUTPUT/pk_lab_coeff_feno_s_t_i.rtf (27NOV2020 - 7:27)

表 31 − Correlation coefficents of observed FeNO value between different visits - Placebo patients from Safety population of EFC14153 study (Continued)

	Week 24	28	32	36	40	44	48	52
Baseline	0.561	0.656	0.516	0.508	0.394	0.569	0.602	0.640
Week 2	0.578	0.648	0.474	0.515	0.447	0.612	0.751	0.751
Week 4	0.722	0.728	0.568	0.617	0.554	0.517	0.666	0.703
Week 6	0.730	0.647	0.564	0.568	0.530	0.445	0.637	0.600
Week 8	0.726	0.797	0.627	0.571	0.593	0.567	0.706	0.709
Week 10	0.742	0.781	0.642	0.746	0.627	0.502	0.624	0.693
Week 12	0.615	0.693	0.592	0.693	0.595	0.484	0.533	0.561
Week 16	0.756	0.703	0.680	0.681	0.691	0.585	0.663	0.725
Week 20	0.858	0.836	0.832	0.783	0.795	0.693	0.656	0.626

a The correlation coefficient of observed FeNO values between scheduled visits will be estimated based on MMRM model assuming a compound symmetry (CS) variance-covariance structure, including FeNO values as the response variable, and visit as the fixed effect and subject as the random effect.

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/pk_lab_coeff_feno_s_t_i.sas OUT=REPORT/OUTPUT/pk_lab_coeff_feno_s_t_i.rtf (27NOV2020 - 7:27)

表 31 – Correlation coefficents of observed FeNO value between different visits - Placebo patients from Safety population of EFC14153 study (Continued)

	Week							
	24	28	32	36	40	44	48	52
Week 24	1	0.801	0.821	0.760	0.811	0.631	0.707	0.700
Week 28		1	0.780	0.755	0.713	0.627	0.707	0.760
Week 32			1	0.724	0.791	0.732	0.618	0.631
Week 36				1	0.823	0.633	0.572	0.649
Week 40					1	0.691	0.577	0.620
Week 44						1	0.754	0.730
Week 48							1	0.862
Week 52								1
Overall correlation coeffiient estimated from MMRM model[a]: 0.645								

a The correlation coefficient of observed FeNO values between scheduled visits will be estimated based on MMRM model assuming a compound symmetry (CS) variance-covariance structure, including FeNO values as the response variable, and visit as the fixed effect and subject as the random effect.

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/pk_lab_coeff_feno_s_t_i.sas OUT=REPORT/OUTPUT/pk_lab_coeff_feno_s_t_i.rtf (27NOV2020 - 7:27)

表 32 - Correlation coefficents of observed FeNO value between different visits - Placebo patients from Safety population of EFC13579 study

Pearson correlation coefficent										
	Week									
	Baseline	2	4	12	16	20	24	36	48	52
Baseline	1	0.788	0.797	0.688	0.730	0.648	0.671	0.570	0.670	0.640
Week 2		1	0.813	0.788	0.757	0.699	0.731	0.670	0.736	0.684
Week 4			1	0.812	0.789	0.732	0.763	0.639	0.767	0.675
Week 12				1	0.817	0.796	0.809	0.744	0.794	0.747
Week 16					1	0.833	0.779	0.744	0.759	0.671
Week 20						1	0.832	0.750	0.758	0.745
Week 24							1	0.754	0.783	0.757
Week 36								1	0.729	0.791
Week 48									1	0.810
Week 52										1
Overall correlation coeffiient estimated from MMRM model[a]: 0.739										

a The correlation coefficient of observed FeNO values between scheduled visits will be estimated based on MMRM model assuming a compound symmetry (CS) variance-covariance structure, including FeNO values as the response variable, and visit as the fixed effect and subject as the random effect.

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC13579/CSR/EXPLO/PGM/pk_lab_coeff_feno_s_t_i.sas OUT=EXPLO/OUTPUT/pk_lab_coeff_feno_s_t_i.rtf (04NOV2020 - 2:32)

表 33 - Correlation coefficents of observed eosinophil value between different visits - Placebo patients from Safety population of EFC13579 study

Pearson correlation coefficent							
	Week						
	Baseline	4	8	12	16	20	24
Baseline	1	0.630	0.530	0.617	0.588	0.644	0.493
Week 4		1	0.729	0.680	0.652	0.623	0.552
Week 8			1	0.590	0.616	0.598	0.472
Week 12				1	0.693	0.635	0.579
Week 16					1	0.708	0.632
Week 20						1	0.675
Week 24							1

a The correlation coefficient of observed eosinophil values between scheduled visits will be estimated based on MMRM model assuming a compound symmetry (CS) variance-covariance structure, including eosinophil values as the response variable, and visit as the fixed effect and subject as the random effect.

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC13579/CSR/EXPLO/PGM/pk_lab_coeff_eos_s_t_i.sas OUT=EXPLO/OUTPUT/pk_lab_coeff_eos_s_t_i.rtf (04NOV2020 - 2:32)

表 33 – Correlation coefficents of observed eosinophil value between different visits - Placebo patients from Safety population of EFC13579 study (Continued)

	Week						
	28	32	36	40	44	48	52
Baseline	0.574	0.544	0.569	0.349	0.548	0.616	0.593
Week 4	0.568	0.555	0.592	0.374	0.535	0.576	0.660
Week 8	0.582	0.580	0.516	0.372	0.563	0.612	0.559
Week 12	0.688	0.596	0.621	0.413	0.614	0.624	0.610
Week 16	0.617	0.601	0.626	0.362	0.542	0.609	0.549
Week 20	0.639	0.631	0.570	0.330	0.573	0.599	0.577
Week 24	0.614	0.624	0.583	0.329	0.531	0.542	0.478

a The correlation coefficient of observed eosinophil values between scheduled visits will be estimated based on MMRM model assuming a compound symmetry (CS) variance-covariance structure, including eosinophil values as the response variable, and visit as the fixed effect and subject as the random effect.

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC13579/CSR/EXPLO/PGM/pk_lab_coeff_eos_s_t_i.sas OUT=EXPLO/OUTPUT/pk_lab_coeff_eos_s_t_i.rtf (04NOV2020 - 2:32)

表 33 – Correlation coefficents of observed eosinophil value between different visits - Placebo patients from Safety population of EFC13579 study (Continued)

	Week						
	28	32	36	40	44	48	52
Week 28	1	0.639	0.562	0.381	0.627	0.652	0.551
Week 32		1	0.651	0.476	0.568	0.654	0.590
Week 36			1	0.366	0.568	0.569	0.564
Week 40				1	0.417	0.419	0.552
Week 44					1	0.627	0.524
Week 48						1	0.593
Week 52							1
Overall correlation coeffiient estimated from MMRM model[a]: 0.558							

a The correlation coefficient of observed eosinophil values between scheduled visits will be estimated based on MMRM model assuming a compound symmetry (CS) variance-covariance structure, including eosinophil values as the response variable, and visit as the fixed effect and subject as the random effect.

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC13579/CSR/EXPLO/PGM/pk_lab_coeff_eos_s_t_i.sas OUT=EXPLO/OUTPUT/pk_lab_coeff_eos_s_t_i.rtf (04NOV2020 - 2:32)

8.6　2 型炎症バイオマーカーによる解析

表 34 - Type 2 biomarker interaction analysis: P values of testing treatment-by-biomarker (continuous and categorical) interaction effect on the annualized rate of severe exacerbation during the 52-week treatment period - ITT population of EFC13579 study

		P Value for the interaction term[b]	
Model specific covariates in addition to the common covariates[a]	**Interaction term**	**1.14mL/200mg**	**2mL/300mg**
Continuous[c]:			
Model 1: Baseline FeNO value and Treatment-by-Baseline FeNO value interaction	Treatment-by-Baseline FeNO value interaction	0.0013	0.0061
Model 2: Baseline eosinophil value and Treatment-by-Baseline eosinophil value interaction	Treatment-by-Baseline eosinophil value interaction	0.0017	<.0001
Model 3: Baseline eosinophil value, Baseline FeNO value and Treatment-by-Baseline FeNO value interaction	Treatment-by-Baseline FeNO value interaction	0.0021	0.0023
Model 4: Baseline eosinophil value, Baseline FeNO value, Treatment-by-Baseline eosinophil value interaction and Treatment-by-Baseline FeNO value interaction	Treatment-by-Baseline FeNO value interaction	0.0541	0.0931
	Treatment-by-Baseline eosinophil value interaction	0.0329	0.0028
Categorical:			
Model 5: Baseline FeNO group (</>=25 ppb) and Treatment-by-Baseline FeNO group interaction	Treatment-by-Baseline FeNO group interaction	0.0009	0.0019
Model 6: Baseline eosinophil group (</>=0.15 Giga/L) and Treatment-by-Baseline eosinophil group interaction	Treatment-by-Baseline eosinophil group interaction	0.0070	0.0001
Model 7: Baseline eosinophil group (</>=0.15 Giga/L), Baseline FeNO group (</>=25 ppb) and Treatment-by-Baseline FeNO group interaction	Treatment-by-Baseline FeNO group interaction	0.0009	0.0017

Model specific covariates in addition to the common covariates[a]	Interaction term	P Value for the interaction term[b] 1.14mL/200mg	P Value for the interaction term[b] 2mL/300mg
Model 8: Baseline eosinophil group (</>=0.15 Giga/L), Baseline FeNO group (</>=25 ppb), Treatment-by-Baseline eosinophil group interaction and Treatment-by-Baseline FeNO group interaction	Treatment-by-Baseline FeNO group interaction	0.0058	0.0301
	Treatment-by-Baseline eosinophil group interaction	0.0618	0.0019

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

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

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

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC13579/CSR/EXPLO/PGM/eff_event_sub_inter_all_i_t.sas
OUT=EXPLO/OUTPUT/eff_event_sub_inter_all_i_t_i.rtf (30NOV2020 - 6:40)

表 35 - Type 2 biomarker interaction analysis: P values of testing treatment-by-biomarker interaction (continuous and categorical) effect on the change from baseline in pre-bronchodilator % predicted FEV_1 at Week 12 - ITT population of EFC13579 study

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

Model specific covariates in addition to the common covariates[a]	Interaction term	P Value for the interaction term[b] 1.14mL/200mg	P Value for the interaction term[b] 2mL/300mg
	Treatment-by-Baseline eosinophil value interaction	0.0307	0.1479
Categorical:			
Model 5: Baseline FeNO group (</>=25 ppb) and Treatment-by-Baseline FeNO group interaction	Treatment-by-Baseline FeNO group interaction	<.0001	<.0001
Model 6: Baseline eosinophil group (</>=0.15 Giga/L) and Treatment-by-Baseline eosinophil group interaction	Treatment-by-Baseline eosinophil group interaction	0.0047	0.0465
Model 7: Baseline eosinophil group (</>=0.15 Giga/L), Baseline FeNO group (</>=25 ppb) and Treatment-by-Baseline FeNO group interaction	Treatment-by-Baseline FeNO group interaction	<.0001	<.0001
Model 8: Baseline eosinophil group (</>=0.15 Giga/L), Baseline FeNO group (</>=25 ppb), Treatment-by-Baseline eosinophil group interaction and Treatment-by-Baseline FeNO group interaction	Treatment-by-Baseline FeNO group interaction	0.0002	<.0001
	Treatment-by-Baseline eosinophil group interaction	0.0917	0.2458

a Common covariates shared across all models: treatment group, region, baseline ICS dose level, visit, treatment by-visit interaction, baseline % predicted FEV_1 value and baseline-by-visit interaction.

b Derived from MMRM model with change from baseline in Pre-bronchodilator % predicted FEV_1 values up to Week 12 as the response variable, and with common covariates as specified in footnote a and additional model specific covariates as specified in the table.

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

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC13579/CSR/EXPLO/PGM/eff_inter_fev1pp_typ2_caco_i_t.sas
OUT=EXPLO/OUTPUT/eff_inter_fev1pp_typ2_caco_i_t_i.rtf (24NOV2020 - 8:53)