サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部－臨床概要

2.7.4 臨床的安全性の概要（小児気管支喘息）

Total number of pages: 132

目　　次

2.7.4 臨床的安全性の概要（小児気管支喘息） **1**

目　　次 **2**

表　目　次 **7**

図　目　次 **9**

略号と用語の定義 **10**

1　　背景及び根拠 **12**

1.1　　緒言 12

1.1.1　　6 歳以上 12 歳未満の小児における喘息の疾患背景 12

1.1.2　　デュピルマブ 13

1.1.2.1　　他の関連するデュピルマブ臨床開発プログラムにおける安全性情報の概要 14

1.1.2.2　　デュピルマブの小児喘息に対する臨床開発プログラム 15

1.2　　類薬の安全性情報 16

1.3　　非臨床データに関連して安全性上問題となる可能性のある事項 16

2　　医薬品への曝露 **17**

2.1　　総括的安全性評価計画 17

2.1.1　　臨床試験データ 17

2.1.1.1　　EFC14153 試験の概要 18

2.1.1.2　　LTS14424 試験 main study の概要 19

2.1.1.3　　LTS14424 試験 Japan substudy の概要 20

2.1.2　　市販後データ 21

2.1.3　　評価方法 21

2.1.3.1　　安全性評価項目及びその定義 21

2.1.3.2　　データ解析の考慮事項 26

2.2　　全般的な曝露状況 28

2.2.1　　曝露状況 28

2.2.1.1 EFC14153 試験 28
2.2.1.2 LTS14424 試験 main study 32
2.2.1.3 LTS14424 試験 Japan substudy 33

2.3 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 37
2.3.1 人口統計学 37
2.3.2 既往歴及びベースラインの疾患特性 37
2.3.2.1 ベースラインの疾患特性 37
2.3.2.2 既往歴／手術歴 38
2.3.3 前治療薬又は併用薬 39

3 有害事象 41

3.1 有害事象の解析 41
3.1.1 被験者の内訳 41
3.1.1.1 EFC14153 試験 41
3.1.1.2 LTS14424 試験 main study 42
3.1.1.3 LTS14424 試験 Japan substudy 42
3.1.2 比較的よく見られる有害事象 42
3.1.2.1 EFC14153 試験 42
3.1.2.2 LTS14424 試験 main study 47
3.1.2.3 LTS14424 試験 Japan substudy 50
3.1.3 死亡 54
3.1.4 その他の重篤な有害事象 54
3.1.4.1 EFC14153 試験 54
3.1.4.2 LTS14424 試験 main study 55
3.1.4.3 LTS14424 試験 Japan substudy 57
3.1.5 治験薬投与中止に至った有害事象 58
3.1.5.1 EFC14153 試験 58
3.1.5.2 LTS14424 試験 main study 59
3.1.5.3 LTS14424 試験 Japan substudy 60
3.1.6 特に注目すべき有害事象及び特定有害事象グループ事象 60
3.1.6.1 特に注目すべき有害事象及び特定有害事象グループ事象の概要 60
3.1.6.2 アナフィラキシー反応／全身性過敏症（AESI） 68
3.1.6.3 注射部位反応 73
3.1.6.4 重度又は重篤な感染症（AESI） 79
3.1.6.5 寄生虫感染（AESI） 82

3.1.6.6 日和見感染（AESI） 85
3.1.6.7 潜在的な薬物性肝障害（AESI） 85
3.1.6.8 妊娠（AESI） 86
3.1.6.9 症候性の過量投与（AESI） 86
3.1.6.10 悪性腫瘍（特定有害事象グループ事象） 86
3.1.6.11 結膜炎（特定有害事象グループ事象） 87
3.1.6.12 好酸球増加症（特定有害事象グループ事象） 92
3.1.7 デュピルマブと関連性のある有害事象 97
3.1.7.1 EFC14153 試験 97
3.1.7.2 LTS14424 試験 main study 100
3.1.7.3 LTS14424 試験 Japan substudy 100
3.2 個別有害事象の文章による説明 101
3.3 推奨用法・用量に関連する情報の概要 102
3.3.1 EFC14153 試験、LTS14424 試験 main study 及び LTS14424 試験 Japan substudy で 100 mg q2w 又は 200 mg q2w 投与を受けた被験者の安全性 103
3.3.2 LTS14424 試験（main study 及び Japan substudy）で 300 mg q4w 投与を受けた被験者の安全性 103
3.3.3 6 歳以上 12 歳未満のアトピー性皮膚炎患者における補足的安全性情報 104
3.3.4 日本人小児アトピー性皮膚炎患者における補足的安全性情報 104
4 臨床検査値の評価 106
4.1 血液学的検査 106
4.1.1 EFC14153 試験 106
4.1.1.1 経時的な臨床検査値推移 106
4.1.1.2 個々の被験者の変化 108
4.1.1.3 個々の臨床的に意義のある異常 109
4.1.2 LTS14424 試験 main study 109
4.1.3 LTS14424 試験 Japan substudy 110
4.2 血液生化学検査 110
4.2.1 電解質パラメータ 110
4.2.1.1 EFC14153 試験 110
4.2.1.2 LTS14424 試験 main study 110
4.2.1.3 LTS14424 試験 Japan substudy 111
4.2.2 代謝機能パラメータ 111

4.2.2.1 EFC14153 試験 111
4.2.2.2 LTS14424 試験 main study 111
4.2.2.3 LTS14424 試験 Japan substudy 112

4.3 肝機能検査 112

4.3.1 EFC14153 試験 112
4.3.1.1 経時的な臨床検査値推移 112
4.3.1.2 個々の被験者の変化 112
4.3.1.3 個々の臨床的に意義のある異常 112

4.3.2 LTS14424 試験 main study 112

4.3.3 LTS14424 試験 Japan substudy 112

4.4 腎機能検査 113

4.4.1 EFC14153 試験 113
4.4.1.1 経時的な臨床検査値推移 113
4.4.1.2 個々の被験者の変化 113
4.4.1.3 個々の臨床的に意義のある異常 113

4.4.2 LTS14424 試験 main study 113

4.4.3 LTS14424 試験 Japan substudy 113

5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 114

5.1 バイタルサイン及び体重 114

5.1.1 EFC14153 試験 114
5.1.1.1 経時的なパラメータ値推移 114
5.1.1.2 個々の被験者の変化 114
5.1.1.3 個々の臨床的に意義のある異常 114

5.1.2 LTS14424 試験 main study 114

5.1.3 LTS14424 試験 Japan substudy 115

5.2 心電図 115

5.2.1 EFC14153 試験 115
5.2.1.1 経時的なパラメータ値推移 115
5.2.1.2 個々の被験者の変化 115
5.2.1.3 個々の臨床的に意義のある異常 115

5.2.2 LTS14424 試験 main study 115

5.2.3 LTS14424 試験 Japan substudy 115

5.3 免疫原性 115
5.3.1 EFC14153 試験 118
5.3.1.1 ADA の発現状況別のアナフィラキシー反応の解析 118
5.3.1.2 ADA の発現状況別の過敏症反応の解析 119
5.3.1.3 ADA の発現状況別の重篤／重度の注射部位反応の解析 119
5.3.2 LTS14424 試験 main study 119
5.3.3 LTS14424 試験 Japan substudy 119
6 特別な患者集団及び状況下における安全性 120
6.1 内因性要因 120
6.1.1 日本人被験者における安全性 120
6.2 外因性要因 121
6.3 薬物相互作用 121
6.4 妊娠及び授乳時の使用 121
6.5 過量投与 121
6.6 薬物乱用 121
6.7 離脱症状及び反跳現象 122
6.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 122
7 市販後データ 123
7.1 世界におけるファーマコビジランスデータ 123
7.2 日本における成人及び思春期の喘息患者に対する製造販売後調査 123
8 安全性に関する総括 124
9 参考文献 127
10 付録 129
10.1 発現割合が高かった TEAE の発現割合及び相対リスク比 129
10.2 EFC14153 試験における入院又は救急外来受診に至った重症喘息増悪の年間発生率 130

表 目 次

表 1 - 臨床的安全性の概要で評価した 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息に対する適応拡大に係る第 3 相試験及び試験の状況 17

表 2 - 特に注目すべき有害事象及び特定有害事象グループ事象の検索基準 24

表 3 - Exposure to investigational product in Study EFC14153 - Safety population 29

表 4 - Extent of exposure to investigational medicinal product in Study LTS14424 main study - Exposed population - Full analysis set 32

表 5 - Extent of exposure to investigational medicinal product in Study LTS14424 Japan substudy - Safety population 35

表 6 - Overview of adverse event profile: Treatment-emergent adverse events in Study EFC14153 – Safety population 43

表 7 - Number (%) of patients with TEAE(s) by Primary SOC in Study EFC14153 - Safety population 44

表 8 - Number (%) of patients with TEAE(s) that occurred with a frequency >=5% in any treatment group by primary SOC and PT in Study EFC14153 - Safety population 46

表 9 - Overview of adverse event profile: Treatment-emergent adverse events in LTS14424 main study - Exposed population - Full analysis set 47

表 10 - Number (%) of patients with TEAE(s) by Primary SOC in Study LTS14424 main study - Exposed population - Full analysis set 48

表 11 - Number (%) of patients with TEAE(s) that occurred with a frequency >=5% in any treatment category by Primary SOC and PT - Exposed population in Study LTS14424 main study – Full analysis set 49

表 12 - Overview of adverse event profile: Treatment-emergent adverse events in Study LTS14424 Japan substudy – Safety population 51

表 13 - Number (%) of patients with TEAE(s) by Primary SOC and PT in Study LTS14424 Japan substudy - Safety population 52

表 14 - Number (%) of patients with treatment-emergent SAEs by Primary SOC and PT in Study EFC14153 - Safety population 54

表 15 - Number of patients with treatment-emergent SAEs by primary SOC and PT in LTS14424 Japan substudy - Safety population 58

表 16 - Number (%) of patients with TEAE(s) leading to permanent treatment discontinuation by Primary SOC and PT in Study EFC14153 - Safety population 59

表 17 - Number (%) of patients with treatment-emergent AESIs and other selected AE grouping events by category in Study EFC14153 - Safety population 61

表 18 - Subgroup analysis - Baseline weight: Number (%) of patients with treatment-emergent AESIs and other selected AE grouping events by category in Study EFC14153 - Safety population 62

表 19 - Number (%) of patients with treatment-emergent AESIs and other selected AE grouping events by category - Exposed population in Study LTS14424 main study - Full analysis set 64

表 20 - Number (%) of patients with treatment-emergent AESIs and other selected AE grouping events by category and PT in Study LTS14424 Japan substudy – Safety population 66

表 21 - Summary of patients with treatment-emergent hypersensitivity (medically reviewed) in Study EFC14153 - Safety population 69

表 22 - Summary of patients with treatment-emergent hypersensitivity (medically reviewed) - Exposed population in Study LTS14424 main study – Full analysis set 71

表 23 - Summary of injection site reactions in Study EFC14153 - Safety population 74

表 24 - Number (%) of patients with ISRs by PT in Study EFC14153 - Safety population 75

表 25 - Summary of injection site reactions in Study LTS14424 main study – Exposed population – Full analysis set 77

表 26 - Number (%) of patients with injection site reactions by PT in Study LTS14424 main study – Exposed population – Full analysis set 78

表 27 - Summary of patients with severe or serious infections in Study EFC14153 - Safety population 80

表 28 - Summary of patients with treatment-emergent parasitic infections in Study EFC14153 - Safety population 82

表 29 - Summary of patients with treatment-emergent conjunctivitis (narrow) in EFC14153 - Safety population 87

表 30 - Summary of patients with treatment-emergent conjunctivitis (broad) in Study EFC14153 - Safety population 89

表 31 - Summary of patients with treatment-emergent conjunctivitis (broad) in Study LTS14424 main study - Exposed population - Full analysis set 91

表 32 - Summary of patients with treatment-emergent eosinophilia in Study EFC14153 - Safety population 94

表 33 - Summary of patients with treatment-emergent eosinophilia in Study LTS14424 main study - Exposed population - Full analysis set 95

表 34 - Listing of clinical studies with links to safety narratives 101

表 35 - ADA incidence in children 6 to <12 years of age with asthma (Studies EFC14153 and LTS14424) 116

表 36 - Incidence rate of all common TEAEs (PT >= 1%) with relative risk ratio (95% CI) for dupilumab group versus placebo by PT in Study EFC14153 - Safety population 129

表 37 - Annualized event rate of severe exacerbation resulting in hospitalization or emergency room visits during the 52-week treatment period in Study EFC14153 - ITT population 131

図　目　次

図 1 - Forest plot of relative risk ratio of all common TEAEs (PT >= 1%) in Study EFC14153 - dupilumab versus placebo - Safety population 98

図 2 - On-treatment analysis: Mean (+/-SE) of blood eosinophil (Giga/L) over time in Study EFC14153 - Safety population 107

図 3 - On-treatment analysis: Median percent change (with Interquartile range) from baseline in blood eosinophil over time in Study EFC14153 - Safety population 108

略号と用語の定義

ACQ-7-IA:	Asthma Control Questionnaire – Interviewer Administered-7-items
AD:	atopic dermatitis／アトピー性皮膚炎
ADA:	anti-drug antibody／抗薬物（デュピルマブ）抗体
ADR:	adverse drug reaction／デュピルマブと関連性のある有害事象
AE:	adverse event／有害事象
AESI:	adverse event of special interest／特に注目すべき有害事象
ALP:	alkaline phosphatase／アルカリホスファターゼ
ALT:	alanine aminotransferase／アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST:	aspartate aminotransferase／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BCG:	Bacillus Calmette-Guérin
BMI:	body mass index／体格指数
CI:	confidence interval／信頼区間
CMQ:	custom MedDRA query／新たに構築した MedDRA 検索式
COPD:	chronic obstructive pulmonary disease／慢性閉塞性肺疾患
COVID-19:	Coronavirus disease 2019／2019 年新型コロナウイルス感染症
CPK:	creatine phosphokinase／クレアチンホスホキナーゼ
CRSwNP:	chronic rhinosinusitis with nasal polyposis／鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎
CSR:	clinical study report／治験総括報告書
C_{trough}:	trough concentration／トラフ濃度
DBP:	diastolic blood pressure／拡張期血圧
eCRF:	electronic case report form／電子症例報告書
EU:	European Union／欧州連合
FAS:	Full Analysis Set／最大の解析対象集団
FEV_1:	forced expiratory volume 1 second／1 秒量
GFR:	glomerular filtration rate／糸球体濾過量
GINA:	Global Initiative for Asthma／国際喘息ガイドライン
HLGT:	high level group term／高位グループ語
HLT:	high level term／高位語
HR:	heart rate／心拍数
ICS:	inhaled corticosteroid／吸入ステロイド薬
Ig:	immunoglobulin／免疫グロブリン
IgE:	immunoglobulin E／免疫グロブリン E
IL-13:	interleukin-13／インターロイキン-13
IL-4:	interleukin-4／インターロイキン-4
IL-4Rα:	interleukin-4 receptor alpha 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

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
LDH:	lactate dehydrogenase／乳酸脱水素酵素
LLT:	lowest level term／下層語
LTRA:	leukotriene receptor antagonist／ロイコトリエン受容体拮抗薬
MedDRA:	Medical Dictionary for Regulatory Activities／国際医薬用語集
MMR:	Measles-Mumps-Rubella／麻しん、おたふく風邪、風疹（混合ワクチン）
NAb:	neutralizing antibody／中和抗体
NEC:	not elsewhere classified
NSAID:	non-steroid anti-inflammatory drug／非ステロイド性抗炎症薬
OCS:	oral corticosteroid／経口ステロイド薬
OLE:	open-label extension／非盲検延長
PAQLQ(S)-IA:	Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire with Standardized Activities-Interviewer Administered
PBRER:	Periodic Benefit Risk Evaluation Report
PCSA:	potentially clinical significant abnormality
PK:	pharmacokinetic(s)／薬物動態
PT:	preferred term／基本語
q2w:	every 2 weeks／隔週 1 回
q4w:	every 4 weeks／4 週毎に 1 回
SAE:	serious adverse event／重篤な有害事象
SAP:	statistical analysis plan／統計解析計画書
SBP:	systolic blood pressure／収縮期血圧
SCS:	systemic corticosteroid／全身性ステロイド薬
SD:	standard deviation／標準偏差
SMQ:	standardized MedDRA query／MedDRA 標準検索式
SOC:	system organ class／器官別大分類
TEAE:	treatment-emergent adverse event／治験薬投与下で発現した有害事象
ULN:	upper limit of normal／基準範囲上限

1　背景及び根拠

デュピルマブ（遺伝子組換え）（以下、デュピルマブ）は、IL-4 及び IL-13 によって引き起こされる複数の 2 型炎症性疾患に対して承認されている。さらに、Regeneron Pharmaceuticals 社とサノフィ社は、デュピルマブがその他の 2 型炎症性疾患に対する治療薬となる可能性について引き続き検討している。日本では、デュピルマブは 2019 年 3 月に成人及び思春期（12 歳以上）における気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る）に対する適応で承認された。本申請は、デュピルマブの気管支喘息（以下、喘息）に対する適応を 6 歳以上 12 歳未満の小児に拡大することを目的としている。

1.1　緒言

1.1.1　6 歳以上 12 歳未満の小児における喘息の疾患背景

喘息は小児期によくみられる慢性疾患で、米国では小児の 8%超(1)、欧州では小児の 9%超(2)が喘息に罹患していると報告されており、世界全体での有症率は約 12%と推定されている(3)。米国及び西欧では、喘息患者の 3 分の 1 超が中等症から重症と判定されており、約 20%が中等症、約 19%が重症と判定されている(4)。日本で実施された小児を対象とした大規模調査結果として、2012 年の西日本小学児童を対象とした調査では、6～12 歳の喘息有症率は 4.7%であった(5)。2015 年の全国学校調査では、6～8 歳の喘息（喘鳴）の有症率は 10.2%であった(6)。日本小児アレルギー学会疫学委員会により 2 年ごとに実施されている喘息重症度分布経年推移に関する多施設検討（2018 年度報告）では、小児喘息患者の内訳は中等症持続型喘息が約 10%～20%、重症持続型喘息が 10%未満と報告されている(7)。

喘息は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(8)。症状には喘鳴、息切れ、胸苦しさ及び咳などがあり、これらの症状は時間とともに変化し、その強度も変化する。ほとんどの小児喘息患者は症状が十分にコントロールされた軽症喘息であるが、西欧の小児喘息患者の 3 分の 1 超はコントロール不良の喘息である(9)。日本では、小児喘息患者の約 15%～50%がコントロール不良の症状を有していると報告されている(10)。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(11)(12)(13)。

小児における喘息管理の主な目標は、治療に伴う副作用の可能性とのバランスを取りながら、症状のコントロール、肺機能の最適化、及び喘息増悪の減少又は消失を達成することである。また、小児期の喘息の治療は、コントロール不良の状態が持続する場合に不可逆性の気流制限につながり得る慢性的な炎症の軽減を目的としている。6 歳以上 12 歳未満の小児における喘息の管理について、GINA では、基礎的な症状の頻度と程度を反映して各ステップ（ステップ 1～5）で長期管理薬を段階的に調整して使用する段階的治療法に重点を置いている。主要な長期管理薬は ICS であり、追加の長期管理

薬にはLABA、LTRA又はLAMAが含まれる。短時間作用性β2刺激薬は、必要に応じて発作治療薬として用いる。ステップ4及び5の治療基準を満たす小児は、喘息症状を日常的に経験している。GINA 2020のステップ4の基本治療には中用量ICSとLABAの併用療法、他の治療の選択肢には高用量ICSによる単独療法又は基本治療と2剤目の長期管理薬の併用療法が含まれ、ステップ5の基本治療には高用量ICSとLABAの併用療法が含まれる。これらの治療法でも喘息のコントロール不良が続く小児に対しては、ステップ5で追加の併用療法の選択肢として、SCS、通年性吸入抗原に対して陽性（皮膚検査又はin vitro反応が陽性）を示す中等症から重症（米国）又は重症（EU）の持続型喘息の患者に対する抗IgE抗体薬（オマリズマブ）、血中好酸球数の増加が認められる患者に対する抗IL-5抗体薬（メポリズマブ及びベンラリズマブ）がある(8)。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(12)(14)。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(8)(12)。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(15)(16)、線形成長に悪影響を与える可能性がある(17)(18)。小児における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(15)。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(16)。したがって、特に小児では薬剤関連の副作用が生涯にわたって影響を及ぼす可能性があることから、喘息治療は患者にとってのリスクとベネフィットのバランスを取る必要がある。

1.1.2 デュピルマブ

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。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]）。

1.1.2.1 他の関連するデュピルマブ臨床開発プログラムにおける安全性情報の概要

1.1.2.1.1 中等症から重症の喘息を有する成人及び思春期（12 歳以上）の患者における安全性

成人及び思春期の喘息に対するデュピルマブの臨床開発プログラムの一環として、中等症から重症の喘息を有する 12 歳以上の患者 2,888 名におけるデュピルマブの安全性を、24 又は 52 週間のランダム化、プラセボ対照、多施設共同試験の 3 試験（DRI12544 試験、EFC13579 試験及び EFC13691 試験）で評価した。さらに、デュピルマブの長期安全性を、先行するデュピルマブの喘息試験に参加した中等症から重症の喘息を有する 12 歳以上の患者 2,282 名を対象とした最長 96 週間の OLE 試験である LTS12551 試験により評価した。

OCS 依存性の喘息を含む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デュピルマブを投与したとき、忍容性はおおむね良好で、安全性プロファイルは許容可能であった。注射部位反応の発現割合が、デュピルマブ 200 mg q2w 投与と比較して、300 mg q2w 投与で高かったことを除き、デュピルマブの 200 mg q2w 投与と 300 mg q2w 投与で安全性プロファイルに違いは認められなかった。思春期患者の安全性プロファイルは成人患者と同様であった。また、OLE 試験における長期投与でも、安全性プロファイルはプラセボ対照試験と同様に許容可能であった。

1.1.2.1.2 アトピー性皮膚炎を有する 6 歳以上 12 歳未満の患者における安全性

6 歳以上 12 歳未満の小児 AD 患者集団におけるデュピルマブの安全性を、R668-AD-1652 試験（6 歳以上 12 歳未満の重症 AD 患者を対象とした外用ステロイド薬併用下でデュピルマブを投与したときの有効性及び安全性を検討するランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験）及び R668-AD-1434 試験（生後 6 か月以上 18 歳未満の AD 患者を対象としたデュピルマブの長期安全性及び有効性を評価する OLE 試験）により評価した。R668-AD-1434 試験には、先行試験に参加した 6 歳以上 12 歳未満の重症 AD 患者 368 名が組み入れられ、デュピルマブの投与を受けた。この患者集団におけるデュピルマブの忍容性は良好で、安全性プロファイルは中等症から重症の AD を有する成人及び思春期の患者における安全性プロファイルと同様で許容可能であった。

1.1.2.1.3 日本人小児アトピー性皮膚炎患者における安全性

日本では、生後 6 か月以上 18 歳未満の小児 AD 患者集団におけるデュピルマブの安全性を、EFC16823 試験（既存治療で効果不十分な AD を有する生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人患者を対象としたデュピルマブの有効性、安全性及び PK をプラセボと比較評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、並行群間試験）により評価した。合計 62 名（プラセボ群 : 32 名、デュピルマブ群 : 30 名）の小児 AD 患者がランダム化され、治験薬の投与を受けた。そのうち 20 名（プラセボ群 : 9 名、デュピルマブ群 : 11 名）は喘息の合併症を有していた。全ての被験者が、ランダム化投与期間又は OLE

期間にデュピルマブの投与を受けた。喘息の合併症を有していた20名の患者の年齢の範囲は4～16歳（プラセボ群：4～16歳、デュピルマブ群：5～16歳）であった。生後6か月以上18歳未満の小児AD患者（喘息の合併症を有していた20名を含む）において、デュピルマブの忍容性は良好であり、安全性プロファイルは中等症から重症の成人AD患者における安全性プロファイルと同様で許容可能であった。

1.1.2.2 デュピルマブの小児喘息に対する臨床開発プログラム

デュピルマブの6歳以上12歳未満の小児喘息患者を対象とした臨床開発プログラムは、2つの第3相試験、すなわち、EFC14153試験（ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、52週間投与試験）及びLTS14424試験から成る。LTS14424試験は、main study（EFC14153試験に参加した患者を対象としたOLE試験）及びJapan substudy（日本人小児喘息患者を対象とした非盲検52週間投与試験［進行中］）の2つのパートで構成された。

EFC14153試験及びLTS14424試験main studyは、北米（米国、メキシコ及びカナダ）、東欧、西欧及び中南米を含む世界17か国で実施され、デュピルマブの中等症から重症の小児喘息に対する適応での承認申請の基盤となっている。LTS14424試験Japan substudyは日本国内のみで実施され、EFC14153試験、LTS14424試験main study及びLTS14424試験Japan substudyは、日本におけるデュピルマブの6歳以上12歳未満の小児喘息に対する適応での承認申請の基盤となっている。

本Moduleには、以下の安全性データを含めた。

- EFC14153試験（2020年8月26日完了）：コントロール不良の中等症から重症の喘息を有する6歳以上12歳未満の小児患者を対象に、デュピルマブを200 mg q2w（体重が30 kg超の場合）又は100 mg q2w（体重が30 kg以下の場合）で投与したときの最終安全性データ
- LTS14424試験main study（20■年■月■日完了）：EFC14153試験に参加した小児喘息患者を対象に、デュピルマブを200 mg q2w（体重が30 kg超の場合）又は100 mg q2w若しくは300 mg q4w（体重が30 kg以下の場合）で投与したときの最終安全性データ
- LTS14424試験Japan substudy（進行中）：6歳以上12歳未満の日本人小児喘息患者を対象に、デュピルマブを200 mg q2w（体重が30 kg超の場合）又は100 mg q2w若しくは300 mg q4w（体重が15 kg以上30 kg以下の場合）で投与したときの52週間の安全性データ（データカットオフ日：20■■年■月■日）

本申請における6歳以上12歳未満の小児喘息患者に対するデュピルマブの推奨用法・用量は、体重15 kg以上30 kg未満の小児患者には300 mg q4w、体重30 kg以上の小児患者には200 mg q2wである。300 mg q4wの用法・用量は、喘息患者集団におけるモデル解析（母集団PK解析及び曝露－反応解析）、LTS14424試験における300 mg q4w投与の限定的な観察データ、及びデュピルマブ開発プログラム全体における300 mg q4w投与のデータにより支持されている。本Moduleでは、LTS14424試験main study及びLTS14424試験Japan substudyで導入された300 mg q4w投与の安全性情報も要約した（LTS14424試験main studyでは、小児AD患者[6歳以上12歳未満]を対象としたR668-AD-1652試験の300 mg q4w

投与で認められた全般的な有効性、安全性及び忍容性のデータに基づき、治験実施計画書改訂第 3 版［作成日：20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日］で 300 mg q4w の用法・用量を適用した。2.1.1.2 項参照）。6 歳以上 12 歳未満の AD 患者における補足的情報は 3.3.3 項に示した。

本 Module のデータカットオフ日は、EFC14153 試験が 2020 年 8 月 26 日（最後の被験者の最終来院日）、LTS14424 試験 main study が 20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日（最後の被験者の最終来院日）である。また、LTS14424 試験 Japan substudy については、Early analysis のデータカットオフ日が 20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日（最後の被験者の Week 24 来院日）、長期（52 週間）安全性データのデータカットオフ日が 20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日（最後の被験者の投与終了［Week 52］来院日）である。

1.2 類薬の安全性情報

IL-4 及び IL-13 を共に阻害する既承認の治療薬は、デュピルマブ以外にない。

1.3 非臨床データに関連して安全性上問題となる可能性のある事項

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

2　医薬品への曝露

2.1　総括的安全性評価計画

2.1.1　臨床試験データ

本 Module は、EFC14153 試験（2020 年 8 月 26 日完了）、LTS14424 試験 main study（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日完了）及び LTS14424 試験 Japan substudy（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［最後の被験者の Week 24 来院日］及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［最後の被験者の Week 52 来院日］）から得られた安全性の結果に基づいている。各試験の概略を表 1 に示す。各試験の詳細な結果はそれぞれの CSR に記載した（Module 5.3.5.1 [EFC14153]、Module 5.3.5.2 [LTS14424 main study]、[LTS14424 Japan substudy]及び[LTS14424 Japan substudy W52]）。

さらに、小児喘息患者におけるデュピルマブの安全性を補足するため、小児 AD 患者を対象とした EFC16823 試験で喘息を合併していた被験者のデュピルマブの安全性についても本 Module に記載する。

表 1－臨床的安全性の概要で評価した 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息に対する適応拡大に係る第 3 相試験及び試験の状況

試験番号／試験の状況	試験デザイン	投与期間	安全性評価対象患者数
EFC14153／完了	コントロール不良の持続型喘息を有する 6 歳以上 12 歳未満の小児患者を対象としたデュピルマブの有効性及び安全性を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験 用法・用量 • 体重 30 kg 以下：100 mg q2w • 体重 30 kg 超：200 mg q2w	52 週間	405 名
LTS14424 main study／完了	先行するデュピルマブの喘息試験に参加した小児喘息患者を対象とした非盲検、国際共同、多施設共同、単群、1 年間投与試験 用法・用量 • 体重 30 kg 以下：100 mg q2w 又は 300 mg q4w • 体重 30 kg 超：200 mg q2w	52 週間	365 名

試験番号／試験の状況	試験デザイン	投与期間	安全性評価対象患者数
LTS14424 Japan substudy／進行中	コントロール不良の持続型喘息を有する 6 歳以上 12 歳未満の日本人小児患者を対象としたデュピルマブの有効性及び安全性を評価する非盲検、多施設共同、単群、1 年間投与試験 用法・用量 • 体重 15 kg 以上 30 kg 以下：100 mg q2w 又は 300 mg q4w • 体重 30 kg 超：200 mg q2w	52 週間	13 名
EFC16823／完了	既存治療で効果不十分な AD を有する生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人患者を対象としたデュピルマブの有効性、安全性及び PK を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、並行群間試験 用法・用量 • 体重 5 kg 以上 15 kg 未満：200 mg q4w • 体重 15 kg 以上 30 kg 未満：300 mg q4w • 体重 30 kg 以上 60 kg 未満：初回用量 400 mg、その後 200 mg q2w • 体重 60 kg 以上：初回用量 600 mg、その後 300 mg q2w	16 週間（ランダム化投与期間）+日本での本適応の承認又は 3 年間のいずれか早い方までの期間（OLE 期間）	62 名（20 名：喘息の合併症を有する患者）

AD：アトピー性皮膚炎、OLE：非盲検延長、PK：薬物動態、q2w：隔週 1 回、q4w：4 週毎に 1 回

2.1.1.1 EFC14153 試験の概要

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に、デュピルマブの有効性及び安全性を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験であった。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 による単独療法を少なくとも 3 か月間、スクリーニング来院前の 1 か月以上は一定用量で投与されている被験者を対象とした。

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

本治験の副次目的は、プラセボと比較したデュピルマブの安全性及び忍容性、健康関連の生活の質を含む患者報告アウトカムの改善におけるデュピルマブの効果、デュピルマブの全身曝露量並びに ADA の発現割合を評価することであった。さらに、ワクチン（破傷風、ジフテリア、百日咳、又は三価／四価の季節性インフルエンザワクチン）に対する免疫応答を評価し、その結果を Module 5.3.5.1 EFC14153 [Section 12.3]に示した。

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 による単独療法に対する追加治療として、デュピルマブ又は対応するプラセボを、体重が 30 kg 超の小児には 200 mg q2w、体重が 30 kg 以下の小児には 100 mg q2w で 52 週間皮下投与した。

本治験は以下の期間から成り、被験者ごとの治験参加期間は合計 68±1 週間であった。

- スクリーニング期間（4±1 週間）：患者の治験参加への適格性及びランダム化前の喘息コントロールのレベルを判定した。スクリーニング期間中には治験薬は投与されなかった。
- ランダム化治験薬投与期間（最長 52 週間）：被験者にデュピルマブ又は対応するプラセボを q2w で投与した。被験者を 2：1 の比でデュピルマブ群又はプラセボ群にランダム化した。
- 後観察期間（12 週間）：1 年間の OLE 試験（LTS14424 試験 main study）に移行しなかった被験者に対して後観察を行った。

本治験のランダム化治験薬投与期間を完了し、適格性を満たす被験者は、1 年間の OLE 試験（LTS14424 試験 main study）への移行が可能であった。EFC14153 試験終了前に COVID-19 パンデミックの影響により治験薬投与を完了できなかった被験者、又は実施医療機関に来院できなかった被験者は、投与終了来院日、治験終了来院日、又は EFC14153 試験の治験終了来院後 12 週まで、LTS14424 試験 main study に移行することが許容された。

2.1.1.2 LTS14424 試験 main study の概要

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、長期有効性、PK 及び免疫原性を評価する、非盲検、単群、1 年間投与試験であった。

LTS14424 試験 main study の主要目的は、先行試験である EFC14153 試験に参加した小児喘息患者におけるデュピルマブの長期安全性及び忍容性を評価することであった。

LTS14424 試験 main study の副次目的は、長期有効性の評価、並びに全身曝露量、ADA 及びバイオマーカーに対するデュピルマブの影響の評価であった。さらに、本治験は、体重が 30 kg 以下の喘息患者にデュピルマブ 300 mg q4w を投与したときの PK、安全性及び臨床反応に関する情報を収集できるようにデザインされた。

EFC14153 試験と同様に、LTS14424 試験 main study でも体重に基づく用法・用量を用いた。LTS14424 試験 main study の組入れ時の体重が 30 kg 超の小児にはデュピルマブ 200 mg q2w を、LTS14424 試験 main study の組入れ時の体重が 30 kg 以下の小児にはデュピルマブ 100 mg q2w を投与した。

LTS14424 試験の治験実施計画書改訂第 3 版で、体重が 30 kg 以下の小児に対するデュピルマブの用法・用量が 100 mg q2w から 300 mg q4w に変更された（Module 5.3.5.2 LTS14424 main study [Section 3.1]）。LTS14424 試験 main study でデュピルマブの投与を受け、予定された投与終了来院までの期間が 8 週間を超える体重 30 kg 以下の全ての小児は、治験実施計画書改訂第 3 版の承認後に、300 mg q4w に切り替えた。新たに LTS14424 試験 main study に組み入れられた体重が 30 kg 以下の全ての小児は、組入れ

時からデュピルマブ300 mg q4wを投与された。治験薬投与期間中の来院時に体重が30 kg以下から30 kg超に増加した被験者は、デュピルマブの用法・用量を100 mg q2w又は300 mg q4wから200 mg q2wに変更し、以降の期間はデュピルマブ200 mg q2w投与が維持された。

本治験は以下の3つの期間から成り、被験者ごとの治験参加期間は64週間であった。

- 組入れ：先行試験であるEFC14153試験からの適格な被験者はEFC14153試験の投与終了来院日と同日にLTS14424試験main studyに移行した。COVID-19パンデミックの特別な状況下で、実施医療機関で投与終了来院を実施できなかった被験者は、EFC14153試験の治験終了来院日と同日又はEFC14153試験の治験終了来院後12週まで、LTS14424試験に移行可能とした。
- 投与期間：52週間（1年間）の非盲検投与で、最終投与はq2w投与の場合がWeek 50、q4w投与の場合がWeek 48であった。
- 後観察期間：12週間。

2.1.1.3 LTS14424 試験 Japan substudy の概要

LTS14424試験Japan substudyは、日本人小児喘息患者を対象にデュピルマブを52週間皮下投与する多施設共同、非盲検、単群、1年間投与試験であった。

LTS14424試験Japan substudyの主要目的は、コントロール不良の持続性喘息を有する6歳以上12歳未満の日本人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。

LTS14424試験Japan substudyの副次目的は、日本の小児喘息患者を対象にデュピルマブの安全性、忍容性、全身曝露量、ADA及びバイオマーカーを評価することであった。

EFC14153試験及びLTS14424試験main studyと同様に、LTS14424 Japan substudyでも体重に基づく用法・用量を用いた。組入れ時の体重が30 kg超の小児にはデュピルマブ200 mg q2wを、組入れ時の体重が15 kg以上30 kg以下の小児にはデュピルマブ100 mg q2w又は300 mg q4wを投与した。体重が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、治験薬の投与を受けた。割り付けられた用法・用量は投与期間中維持され、体重の増減による用法・用量の変更は行わなかった。3つの用法・用量に各3名以上を割り付けることを目標とした。

治験は以下の3つの期間から成り、被験者ごとの治験参加期間は68週間であった。

- スクリーニング期間：4±1週間。
- 投与期間：52週間（1年間）の非盲検投与で、最終投与はq2w投与の場合がWeek 50、q4w投与の場合がWeek 48であった。
- 後観察期間：12週間。

データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、13名が組み入れられ、デュピルマブが投与された（100 mg q2w群：3名、300 mg q4w群：3名、200 mg q2w群：7名）。13名の全ての被験者（100%）が治験薬投与期間を完了し、そのうち8名（61.5%）が治験期間を完了した。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。

2.1.2 市販後データ

詳細を 7 項に示した。

2.1.3 評価方法

安全性解析は、EFC14153 試験、LTS14424 試験 main study 及び LTS14424 試験 Japan substudy の SAP に従い実施された。これらの試験の統計学的手法の概要は各 CSR に示した。

EFC14153 試験及び LTS14424 試験 main study では、組み入れられた被験者の保護と安全性、及び治験実施中の治験結果の完全性を確保するため独立データモニタリング委員会を設置した。

2.1.3.1 安全性評価項目及びその定義

EFC14153 試験、LTS14424 試験 main study 及び LTS14424 試験 Japan substudy では、デュピルマブの安全性を AE、SAE、治験薬投与中止に至った AE、AESI、特定 AE グループ事象、血液生化学検査、血液学的検査、バイタルサイン、心電図、及び免疫原性（ADA）に基づき評価した。さらに、治験実施計画書に従って、投与中の好酸球数が 3.0 Giga/L を超えた場合、関連する症状がない場合でも AE として報告することとした。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図の PCSA は、治験依頼者が文献レビューに基づいて事前に定義した基準又は閾値に基づき、治験依頼者が医学的に重要であると判断した異常値と定義した。小児及び思春期の患者の異常値の基準を、Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.1.9 SAP [Appendix A]及び Module 5.3.5.2 LTS14424 main study Appendix 16.1.9 SAP [Appendix A]に示した。

2.1.3.1.1 安全性の観察期間

観察期間の詳細は、Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.1.9 SAP [Section 2.1.4]、Module 5.3.5.2 LTS14424 main study Appendix 16.1.9 SAP [Section 2.1.4]、及び Module 5.3.5.2 LTS14424 Japan substudy Appendix 16.1.9 SAP [Section 3.1]に示した。

AE の報告は TEAE に焦点を当てた。

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

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

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

2.1.3.1.2 有害事象

AE は以下のとおり分類した。

- Pre-treatment AE：同意文書への署名日から治験薬の初回投与までに発現、悪化又は重篤化した AE とした。LTS14424 試験 main study では、先行試験である EFC14153 試験から継続していた AE（すなわち、LTS14424 試験 main study の組入れ前に発現した AE）については、TEAE の基準を満たさなかった場合は pre-treatment AE として報告した。
- TEAE：TEAE 期間に発現、悪化又は重篤化した AE とした。TEAE 期間は、前述のとおり on-treatment 期間及び residual-treatment 期間で構成された（2.1.3.1.1 項）。
- Post-treatment AE：TEAE 期間終了の翌日から治験終了までに発現、悪化又は重篤化した AE とした。

喘息増悪については、治験実施計画書で定義した重度喘息増悪及び loss of asthma control が有効性評価項目として収集されたため、治験担当医師の医学的判断及び適用される国内／国際喘息管理ガイドラインに基づき重篤度基準を満たす喘息増悪のみを AE（SAE）として報告した。

表 2 に要約した事前に定義した検索基準に基づき特定した AESI 及び特定 AE グループ事象の解析を行った。治験担当医師の報告に基づき特定した AESI は、別途示した。

AESI はデュピルマブの薬理学的特性と作用機序に基づきあらかじめ治験依頼者により定義され、治験担当医師による継続的なモニタリングと治験依頼者への速やかな報告を行うこととした。治療用タンパク質の投与は、皮下投与による局所注射部位反応のほか、急性アレルギー反応やアナフィラキシー反応、ADA の発現などの全身性反応のリスクを伴う。さらに、小児喘息患者では食物アレルギーや

環境アレルギーを含むアトピー性疾患の併存が報告されている(19)。デュピルマブは完全ヒト型モノクローナル抗体であるため、ヒト化抗体やキメラ抗体と比較して急性アレルギー反応を引き起こす可能性は低いと考えられるが、本申請に含まれる試験では全ての全身性反応をモニタリング、記録、評価することに最大限努めた。また、本申請に含まれる試験に組み入れられた被験者は中用量又は高用量 ICS を使用しており、喘息に対して短期間の OCS を必要とすることが多かったため、重度又は重篤な感染症及び日和見感染症についても詳しく調査した。

アナフィラキシー反応は、SMQ 手引書で定義されたアルゴリズムによるアプローチに基づき特定した。具体的には、アルゴリズムにより次の事象を含む場合にアナフィラキシー反応と特定した：アナフィラキシー反応の狭域検索に属する用語、カテゴリーB に属する用語（上気道／呼吸性）かつカテゴリーC に属する用語（血管浮腫／蕁麻疹／そう痒症／潮紅）、カテゴリーD に属する用語（心血管性／低血圧）かつカテゴリーB に属する用語、又はカテゴリーD に属する用語かつカテゴリーC に属する用語。組合せの定義では、それぞれの症状が 24 時間以内に発現していることとした。最大の組合せを使用し、1 つの組合せに含まれる複数の症状は 1 つの事象として集計した。

過敏症の AESI の解析は、過敏症の狭域 SMQ によって特定され、対処治療又は治験薬に対する措置が必要であったものを対象とし、医学的レビューによって関連する全身性過敏症を特定した。関連する全身性過敏症の特定は、治験薬との因果関係の有無にかかわらず実施した。したがって、治験期間中に被験者がデュピルマブ投与を受けている場合、食物に対するアナフィラキシーは医学的レビューでは全身性過敏症の AESI として分類され、全身性過敏症の集計表ではデュピルマブ群の 1 件として含めた。また、留意すべき点として、皮膚反応（発疹や皮膚炎など）が注射部位から離れた部位に発現した場合、又は発現部位が特定されていない場合は、全身性反応として分類した。

薬物性肝障害は、デュピルマブの安全性上の懸念事項ではないが、治験依頼者は標準的な AESI の一部として解析した。

悪性腫瘍及び結膜炎は、喘息の試験では AESI とみなしていなかったが、以前に AD の試験では AESI として特定しており、本申請においては完全性を保つため評価し、解析した。さらに、デュピルマブ投与は一部の患者において末梢血中好酸球数の一時的な増加と関連していたため、特定 AE グループ事象として好酸球増加症に関連する事象を特定し、評価した。

表 2 – 特に注目すべき有害事象及び特定有害事象グループ事象の検索基準

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

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

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

2.1.3.1.3 死亡

死亡は、発現した観察期間別に集計することとした（観察期間の定義については 2.1.3.1.1 項参照）。

2.1.3.1.4 臨床検査値

治験期間を通して、標準的な血液学的パラメータ及び血液生化学パラメータを測定した。さらに、次の検査値パラメータを測定した：CPK、クレアチニン、血中尿素窒素、尿酸、クレアチニンクリアランス（ベッドサイド Schwartz GFR 式により算出）、ALT、AST、ALP、LDH、総ビリルビン（基準範囲を超える場合は、直接ビリルビン及び間接ビリルビンを区別）、アルブミン、及び血清 Ig。

また、治験期間を通して、尿試験紙による尿検査を実施した（尿試験紙による尿検査結果が異常であった場合は、治験担当医師の判断により、より詳細な尿検査を実施した）。

LTS14424 試験 main study では、臨床検査値パラメータのベースライン値は、先行試験（EFC14153 試験）のベースライン値とした。

2.1.3.1.5 バイタルサイン

バイタルサインは、治験期間を通して、血圧（mmHg）、HR（bpm）、呼吸数（1 分間の呼吸数）、体温（摂氏［℃］）、身長（cm）及び体重（kg）を評価した。バイタルサインは各来院時の治験薬投与前に座位で、同じ腕を用いて測定した。

LTS14424 試験 main study では、バイタルサインパラメータのベースライン値は、先行試験（EFC14153 試験）のベースライン値とした。

2.1.3.1.6 心電図

標準 12 誘導心電図を、EFC14153 試験、LTS14424 試験 main study 及び LTS14424 試験 Japan substudy の各治験実施計画書で規定された来院時に測定した。LTS14424 試験 main study では、心電図パラメータのベースライン値は、先行試験（EFC14153 試験）のベースライン値とした。

2.1.3.1.7 身体所見

EFC14153 試験、LTS14424 試験 main study 及び LTS14424 試験 Japan substudy で実施された身体所見は、一般所見、皮膚、眼、耳／鼻／咽喉、心臓、胸部、腹部、反射、リンパ節、脊椎及び四肢の評価、並びに女児については月経の状態の評価であった。

2.1.3.1.8 抗薬物抗体

ADA 分析用の血清検体を、EFC14153 試験、LTS14424 試験 main study 及び LTS14424 試験 Japan substudy の治験期間を通して採取した。ADA の発現割合及び抗体価、並びに治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応の発現状況、及び NAb について評価した。

ADA の変数の定義を、Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.1.9 SAP [Section 2.1.6]、Module 5.3.5.2 LTS14424 main study Appendix 16.1.9 SAP [Section 2.1.6]、及び Module 5.3.5.2 LTS14424 Japan substudy Appendix 16.1.9 SAP [Section 3.6.1.2]に示した。

2.1.3.2 データ解析の考慮事項

全ての安全性解析は記述的に実施し、2.1.3.2.1 項で定義する安全性解析対象集団を対象に実施した。

2.1.3.2.1 解析対象集団

安全性の解析は安全性解析対象集団を対象に実施した。LTS14424 試験 main study では、デュピルマブ 300 mg q4w を投与した被験者のデータも提示した。

安全性解析対象集団の定義は以下のとおりとした。

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

加えて、安全性解析対象集団に対する取扱いを以下のとおり設定した。

- EFC14153 試験：
  - ランダム化された被験者で治験薬の投与の有無が不明の場合は、当該被験者がランダム化された群として安全性解析対象集団に含めた。

- 誤ってデュピルマブの曝露を受けたプラセボ群の被験者は、実際の投与に基づく解析（as-treated）では、デュピルマブ群とみなした。
- 治験期間中に被験者の盲検化が解除された場合、盲検化解除の前後にかかわらず、当該被験者の全ての安全性データは、盲検化解除前の実際の投与に基づいて安全性解析対象集団に含めた。

- LTS14424 試験 main study 及び LTS14424 試験 Japan substudy：組み入れられた被験者のうち、治験薬の投与の有無が不明の場合は、当該被験者の組入れに従って安全性解析対象集団に含めた。

さらに、LTS14424 試験 main study では、以下の 2 つの解析対象集団で計画した解析を実施した。

- FAS：検討された全ての用量・用法（ベースラインの体重が 30 kg 以下の被験者：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 超の被験者：デュピルマブ 200 mg q2w）を対象とし、観察された全てのデータを含めた。
- Modified 解析対象集団：FAS から本治験の開始時からデュピルマブ 300 mg q4w を投与された被験者を除外した集団。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。デュピルマブ 300 mg q4w 投与を受けた被験者は、治験期間中に 100 mg q2w から 300 mg q4w に切り替えた 15 名、及び Day 1 に 300 mg q4w で投与を開始した 3 名の合計 18 名であった。

2 つの解析対象集団と対応する観察期間の詳細については、Module 5.3.5.2 LTS14424 main study Appendix 16.1.9 SAP [Section 2]に示した。

2.1.3.2.2 有害事象の解析

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

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

AE の報告は TEAE に焦点を当てた。Pre-treatment AE は別途集計した。

以下の解析の詳細について、EFC14153 試験については Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.1.9 SAP [Section 2.4.5]、LTS14424 試験 main study については Module 5.3.5.2 LTS14424 main study Appendix 16.1.9 SAP [Section 2.4.5]、LTS14424 Japan substudy については Module 5.3.5.2 LTS14424 Japan substudy Appendix 16.1.9 SAP [Section 3.5]に示した。

- 全ての TEAE、死亡、治験薬投与下で発現した SAE、治験薬投与中止に至った TEAE、治験薬投与中断に至った TEAE、AESI、特定 AE グループ事象及び pre-treatment AE
- 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図：PCSA の発現割合、実測値、ベースラインからの変化量について投与群別に要約した。

EFC14153 試験及び LTS14424 試験 main study では、各安全性解析対象集団において、主要な安全性評価項目（TEAE、治験薬投与下で発現した SAE、AESI、治験薬投与中止に至った TEAE）に関するベースラインの体重、性別、人種、民族、及びベースラインの ICS 用量別の部分集団解析を実施した。

2.2 全般的な曝露状況

2.2.1 曝露状況

2.2.1.1 EFC14153 試験

安全性解析対象集団における治験薬への曝露状況を表 3 に示す。

治験薬投与期間は両群間で同程度であり、安全性解析対象集団における治験薬投与期間の平均値はデュピルマブ群で 344.54 日、プラセボ群で 357.11 日であった。

EFC14153 試験におけるデュピルマブへの累積曝露（255.6 人年）はプラセボへの累積曝露（131.0 人年）の約 2 倍であり、デュピルマブ群とプラセボ群のランダム化比が 2:1 であることと一致していた。

表 3 − Exposure to investigational product in Study EFC14153 - Safety population

	Placebo (N=134)	**Dupilumab (N=271)**
Cumulative exposure to study treatment (patient years)	131.0	255.6
Duration of study treatment (Days)		
Number	134	271
Mean (SD)	357.11 (42.63)	344.54 (73.12)
Median	364.00	364.00
Min : Max	55.0 : 386.0	14.0 : 384.0
Duration of study treatment by category [n(%)]		
>0 and ≤2 weeks	0	2 (0.7%)
>2 and ≤4 weeks	0	2 (0.7%)
>4 and ≤8 weeks	1 (0.7%)	5 (1.8%)
>8 and ≤12 weeks	0	3 (1.1%)
>12 and ≤16 weeks	1 (0.7%)	2 (0.7%)
>16 and ≤20 weeks	0	0
>20 and ≤24 weeks	1 (0.7%)	1 (0.4%)
>24 and ≤28 weeks	1 (0.7%)	2 (0.7%)
>28 and ≤32 weeks	0	1 (0.4%)
>32 and ≤36 weeks	0	1 (0.4%)
>36 and ≤40 weeks	0	1 (0.4%)
>40 and ≤44 weeks	0	0
>44 and ≤48 weeks	0	0
>48 and ≤52 weeks	88 (65.7%)	158 (58.3%)
>52 weeks	42 (31.3%)	93 (34.3%)

	Placebo (N=134)	Dupilumab (N=271)
Number of patients with duration of study treatment by category [n(%)]		
> 0 week	134 (100%)	271 (100%)
> 2 weeks	134 (100%)	269 (99.3%)
> 4 weeks	134 (100%)	267 (98.5%)
> 8 weeks	133 (99.3%)	262 (96.7%)
> 12 weeks	133 (99.3%)	259 (95.6%)
> 16 weeks	132 (98.5%)	257 (94.8%)
> 20 weeks	132 (98.5%)	257 (94.8%)
> 24 weeks	131 (97.8%)	256 (94.5%)
> 28 weeks	130 (97.0%)	254 (93.7%)
> 32 weeks	130 (97.0%)	253 (93.4%)
> 36 weeks	130 (97.0%)	252 (93.0%)
> 40 weeks	130 (97.0%)	251 (92.6%)
> 44 weeks	130 (97.0%)	251 (92.6%)
> 48 weeks	130 (97.0%)	251 (92.6%)
> 52 weeks	42 (31.3%)	93 (34.3%)
Number of injections [n(%)]		
1 injection	0	2 (0.7%)
2 injections	0	4 (1.5%)
3 injections	1 (0.7%)	3 (1.1%)
4 injections	0	0
5 injections	0	1 (0.4%)
6 injections	0	3 (1.1%)
7 injections	1 (0.7%)	1 (0.4%)
8 injections	0	0
9 injections	0	0

	Placebo (N=134)		Dupilumab (N=271)	
10 injections	0		0	
11 injections	1	(0.7%)	1	(0.4%)
12 injections	1	(0.7%)	0	
13 injections	0		2	(0.7%)
14 injections	0		1	(0.4%)
15 injections	0		0	
16 injections	0		1	(0.4%)
17 injections	0		1	(0.4%)
18 injections	0		0	
19 injections	0		0	
20 injections	1	(0.7%)	2	(0.7%)
21 injections	0		1	(0.4%)
22 injections	0		1	(0.4%)
23 injections	0		2	(0.7%)
24 injections	5	(3.7%)	11	(4.1%)
25 injections	16	(11.9%)	35	(12.9%)
26 injections	108	(80.6%)	199	(73.4%)

Note: Patients are considered in the treatment group they actually received
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/cdc_exposure_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_exposure_s_t_i.rtf (26NOV2020 - 2:45)

2.2.1.2 LTS14424 試験 main study

安全性解析対象集団におけるデュピルマブへの曝露状況を表 4 に示す。

安全性解析対象集団における治験薬投与期間の平均値は、先行試験である EFC14153 試験でデュピルマブを投与された被験者（以下、デュピルマブ／デュピルマブ群）（355.5 日）と先行試験でプラセボを投与された被験者（以下、プラセボ／デュピルマブ群）（359.2 日）で同程度であった。

LTS14424 試験 main study におけるデュピルマブへの累積曝露は、デュピルマブ／デュピルマブ群（233.6 人年）はプラセボ／デュピルマブ群（122.9 人年）の約 2 倍であり、EFC14153 試験におけるデュピルマブ群とプラセボ群のランダム化比が 2：1 であることと一致していた。

表 4 − Extent of exposure to investigational medicinal product in Study LTS14424 main study - Exposed population - Full analysis set

	Placebo-Dupilumab (N=125)	**Dupilumab-Dupilumab (N=240)**	**All (N=365)**
Cumulative exposure to treatment (patient years)	122.9	233.6	356.5
Duration of study treatment (Days)			
Number	125	240	365
Mean (SD)	359.2 (45.3)	355.5 (50.9)	356.8 (49.0)
Median	365.0	365.0	365.0
Min : Max	15 : 394	15 : 387	15 : 394
Duration of study treatment by category [n(%)]			
>0 and ≤2 weeks	0	0	0
>2 and ≤4 weeks	1 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.5%)
>4 and ≤8 weeks	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
>8 and ≤12 weeks	1 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.5%)
>12 and ≤16 weeks	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
>16 and ≤20 weeks	0	3 (1.3%)	3 (0.8%)
>20 and ≤24 weeks	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
>24 and ≤28 weeks	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
>28 and ≤32 weeks	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
>32 and ≤36 weeks	0	0	0
>36 and ≤40 weeks	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
>40 and ≤44 weeks	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
>44 and ≤48 weeks	0	0	0
>48 and ≤52 weeks	27 (21.6%)	62 (25.8%)	89 (24.4%)

	Placebo-Dupilumab (N=125)	Dupilumab-Dupilumab (N=240)	All (N=365)
>52 weeks	95 (76.0%)	167 (69.6%)	262 (71.8%)
Cumulative duration of study treatment by category [n(%)]			
> 0 week	125 (100%)	240 (100%)	365 (100%)
> 2 weeks	125 (100%)	240 (100%)	365 (100%)
> 4 weeks	124 (99.2%)	239 (99.6%)	363 (99.5%)
> 8 weeks	124 (99.2%)	238 (99.2%)	362 (99.2%)
> 12 weeks	123 (98.4%)	237 (98.8%)	360 (98.6%)
> 16 weeks	123 (98.4%)	236 (98.3%)	359 (98.4%)
> 20 weeks	123 (98.4%)	233 (97.1%)	356 (97.5%)
> 24 weeks	122 (97.6%)	233 (97.1%)	355 (97.3%)
> 28 weeks	122 (97.6%)	232 (96.7%)	354 (97.0%)
> 32 weeks	122 (97.6%)	231 (96.3%)	353 (96.7%)
> 36 weeks	122 (97.6%)	231 (96.3%)	353 (96.7%)
> 40 weeks	122 (97.6%)	230 (95.8%)	352 (96.4%)
> 44 weeks	122 (97.6%)	229 (95.4%)	351 (96.2%)
> 48 weeks	122 (97.6%)	229 (95.4%)	351 (96.2%)
> 52 weeks	95 (76.0%)	167 (69.6%)	262 (71.8%)
Number of injections [n(%)]			
1-4 injections	1 (0.8%)	2 (0.8%)	3 (0.8%)
5-8 injections	1 (0.8%)	3 (1.3%)	4 (1.1%)
9-12 injections	1 (0.8%)	3 (1.3%)	4 (1.1%)
13-16 injections	3 (2.4%)	5 (2.1%)	8 (2.2%)
17-20 injections	3 (2.4%)	3 (1.3%)	6 (1.6%)
21-26 injections	116 (92.8%)	223 (92.9%)	339 (92.9%)
>26 injections	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)

IMP: Investigational medicinal product
Note: Duration of study treatment is defined as Date of last IMP injection - Date of first IMP injection + 1 dose interval (14 days for last IMP as 100/200 mg q2w and 28 days for last IMP as 300 mg q4w), regardless of unplanned intermittent discontinuations
PGM=PRODOPS/SAR231893/LTS14424/CSR/REPORT/PGM/cdc_exposure_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_exposure_ful_s_t_i.rtf (26JAN2022 - 5:09)

2.2.1.3 LTS14424 試験 Japan substudy

安全性解析対象集団におけるデュピルマブへの曝露状況を表 5 に示す。

データカットオフ日（20■年■月■日）時点で、全体集団における投与期間の平均値（SD）は 364.8（1.1）日（デュピルマブ 100 mg q2w 群：365.0［0.0］日、300 mg q4w 群：364.0［1.0］日、200 mg q2w

群 : 365.1［1.3］日）であった。全ての被験者は 48 週間にわたってデュピルマブを投与されており、9 名（69.2%）は 52 週間超にわたってデュピルマブを投与されていた。

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

表 5 − Extent of exposure to investigational medicinal product in Study LTS14424 Japan substudy - Safety population

	Dupilumab 100mg q2w (N=3)	Dupilumab 300mg q4w (N=3)	Dupilumab 200mg q2w (N=7)	All (N=13)
Cumulative duration of IMP exposure (participant years)	3.0	3.0	7.0	13.0
Duration of IMP exposure (Days)				
Number	3	3	7	13
Mean (SD)	365.0 (0.0)	364.0 (1.0)	365.1 (1.3)	364.8 (1.1)
Median	365.0	364.0	365.0	365.0
Min ; Max	365 ; 365	363 ; 365	363 ; 367	363 ; 367
Duration of IMP exposure by category [n (%)]				
Missing duration	0	0	0	0
>0 and ≤2 weeks	0	0	0	0
>2 and ≤4 weeks	0	0	0	0
>4 and ≤8 weeks	0	0	0	0
>8 and ≤12 weeks	0	0	0	0
>12 and ≤16 weeks	0	0	0	0
>16 and ≤20 weeks	0	0	0	0
>20 and ≤24 weeks	0	0	0	0
>24 and ≤28 weeks	0	0	0	0
>28 and ≤32 weeks	0	0	0	0
>32 and ≤36 weeks	0	0	0	0
>36 and ≤40 weeks	0	0	0	0
>40 and ≤44 weeks	0	0	0	0
>44 and ≤48 weeks	0	0	0	0
>48 and ≤52 weeks	0	2 (66.7)	2 (28.6)	4 (30.8)
>52 weeks	3 (100)	1 (33.3)	5 (71.4)	9 (69.2)
Cumulative duration of IMP exposure by category [n (%)]				
>0 week	3 (100)	3 (100)	7 (100)	13 (100)
>2 weeks	3 (100)	3 (100)	7 (100)	13 (100)
>4 weeks	3 (100)	3 (100)	7 (100)	13 (100)
>8 weeks	3 (100)	3 (100)	7 (100)	13 (100)

	Dupilumab 100mg q2w (N=3)	Dupilumab 300mg q4w (N=3)	Dupilumab 200mg q2w (N=7)	All (N=13)
>12 weeks	3 (100)	3 (100)	7 (100)	13 (100)
>16 weeks	3 (100)	3 (100)	7 (100)	13 (100)
>20 weeks	3 (100)	3 (100)	7 (100)	13 (100)
>24 weeks	3 (100)	3 (100)	7 (100)	13 (100)
>28 weeks	3 (100)	3 (100)	7 (100)	13 (100)
>32 weeks	3 (100)	3 (100)	7 (100)	13 (100)
>36 weeks	3 (100)	3 (100)	7 (100)	13 (100)
>40 weeks	3 (100)	3 (100)	7 (100)	13 (100)
>44 weeks	3 (100)	3 (100)	7 (100)	13 (100)
>48 weeks	3 (100)	3 (100)	7 (100)	13 (100)
>52 weeks	3 (100)	1 (33.3)	5 (71.4)	9 (69.2)

IMP: Investigational medicinal product

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

Duration of IMP exposure is defined as last administration date - first IMP administration date + 15 days for the q2w regimens or + 29 days for the q4w regimen, regardless of unplanned intermittent discontinuations.

PGM=PRODOPS/SAR231893/LTS14424/CSR_JP2/REPORT/PGM/dos_exposure_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dos_exposure_s_t_i.rtf (25MAR2025 7:40)

2.3　試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.3.1　人口統計学

EFC14153 試験

ベースラインの人口統計学的特性及びベースライン特性は、デュピルマブ群とプラセボ群でおおむね同様であった。平均年齢（いずれの群も 8.9 歳）、性別（いずれの群も男児が約 64%）、及び 2 つの体重区分の被験者の割合（30 kg 以下［デュピルマブ群：34.1%、プラセボ群：32.6%］及び 30 kg 超［デュピルマブ群：65.9%、プラセボ群：67.4%］）は、両群間で均衡していた（Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 15.1 [Table 1]）。

LTS14424 試験 main study

組み入れられた被験者の人口統計学的特徴は、先行試験（EFC14153 試験）のベースライン及び LTS14424 試験 main study の組入れ時の両方において、プラセボ／デュピルマブ群とデュピルマブ／デュピルマブ群でおおむね同様であった（Module 5.3.5.2 LTS14424 main study [Table 7]）。

曝露集団の LTS14424 試験 main study の組入れ時における年齢の平均値（SD）は、全体で 9.9（1.6）歳であった。被験者の 64.1%が男児、35.9%が女児であった。ほとんどの被験者（89.3%）は白人であった。

LTS14424 試験 main study の組入れ時での体重の中央値は、全体で 39.00 kg（範囲：20.6～100.0 kg）で、先行試験（EFC14153 試験）のベースライン（35.00 kg、範囲：16.4～89.0 kg）と同程度であった。LTS14424 試験 main study の組入れ時で体重が 30 kg 以下であった被験者の割合は、全体で 17.0%（62/365 名、プラセボ／デュピルマブ群：15.2%、デュピルマブ／デュピルマブ群：17.9%）、30 kg 超であった被験者の割合は 83.0%（303/365 名、プラセボ／デュピルマブ群：84.8%、デュピルマブ／デュピルマブ群：82.1%）であった。

LTS14424 試験 Japan substudy

曝露集団のベースラインにおける年齢の平均値（SD）は、全体で 9.69（1.11）歳（範囲：8.0～11.0 歳であった）。13 名のうち、9 名（69.2%）が男児、4 名（30.8%）が女児であった。ベースラインの体重が 15 kg 以上 30 kg 以下の被験者は 6 名（46.2%）、30 kg 超の被験者は 7 名（53.8%）であった（Module 5.3.5.2 LTS14424 Japan substudy [Table 7]）。

2.3.2　既往歴及びベースラインの疾患特性

2.3.2.1　ベースラインの疾患特性

EFC14153 試験

ITT 集団における被験者のベースラインの疾患特性は、デュピルマブ群とプラセボ群で一致していた。ベースラインで被験者全体の 44.1%が高用量 ICS、55.1%が中用量 ICS（及び 2 剤目の長期管理薬）、0.7%（全例がデュピルマブ群）が低用量 ICS（治験実施計画書からの逸脱に該当）を使用していた。

スクリーニング前 1 年間の重度喘息増悪の発生回数の平均値は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群でわずかに多かったが（デュピルマブ群：2.56、プラセボ群：2.19）、中央値は両群間で同じであった（いずれの群も 2.0）。その他の喘息に関するベースラインの疾患特性は両群間で同様であり、組み入れられた集団が中等症から重症のコントロール不良の喘息患者で構成されていることを示していた。気管支拡張薬投与前の FEV_1 の平均値は 1.48 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 78.07%、FEV_1 による気道可逆性試験の平均値は 19.58%、ACQ-7-IA の総スコアの平均値は 2.13、PAQLQ(S)-IA の全体スコアの平均値は 4.91 であった（Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 15.1 [Table 3]）。

LTS14424 試験 main study

LTS14424 試験 main study に組み入れられた被験者において、先行試験である EFC14153 試験のベースラインの疾患特性は、デュピルマブ／デュピルマブ群とプラセボ／デュピルマブ群で同様であった（Module 5.3.5.2 LTS14424 main study [Table 8]）。

先行試験のスクリーニング前 1 年間における重度喘息増悪の発生回数の平均値（SD）は全体で 2.40（2.15）であった。有効性／安全性解析対象集団である FAS（全ての曝露被験者）では、先行試験のベースラインにおいて、被験者の 44.7%が高用量 ICS、55.3%が中用量 ICS を使用していた。LTS14424 試験 main study の組入れ時、被験者の 43.6%が高用量 ICS を、53.4%が中用量 ICS を、3.0%が低用量 ICS を使用していた（LTS14424 試験 main study では治験実施計画書にて低用量 ICS の使用が許容されていた）。

先行試験のベースラインにおける喘息特有の特性は両群で同様であり、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、全体で 77.68%（14.68%）であった。LTS14424 試験 main study の組入れ時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平均値は、プラセボ／デュピルマブ群（82.97%）と比較してデュピルマブ／デュピルマブ群（89.16%）で高く、先行試験におけるプラセボと比較したデュピルマブの治療効果を反映していた。

LTS14424 試験 Japan substudy

全体 13 名のうち 10 名（76.9%）の被験者がベースラインで中用量 ICS、3 名（23.1%）の被験者が高用量 ICS を使用していた。スクリーニング前 1 年以内の重度喘息増悪の発生回数の平均値（SD）は、全体で 1.54（0.88）であった。全体で、ベースラインの気管支拡張薬投与前の FEV_1 の平均値（SD）は 1.59（0.32）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（SD）は 87.00%（8.01%）、ACQ-7-IA の総合スコアの平均値（SD）は 1.85（0.48）であった（Module 2.7.3 [表 17]）。

2.3.2.2 既往歴／手術歴

EFC14153 試験

AD、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、好酸球性食道炎、食物アレルギー若しくは蕁麻疹の合併症を有する、又はベースラインの総 IgE の濃度が 100 IU/mL 以上かつベースラインで環境抗原特異的 IgE が陽性（0.35 IU/mL 以上）である被験者は、アトピー性の病態（ongoing atopic medical condition）を有する被験者とした。

AD、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、慢性副鼻腔炎、鼻茸、好酸球性食道炎、食物アレルギー又は蕁麻疹を有する被験者は、アトピー性の合併症（atopic comorbidity history）を有する被験者とした。

ベースラインでアトピー性の病態を有していた被験者の割合は高く、デュピルマブ群とプラセボ群で同程度であった。被験者の大部分（92.4%）はアトピー性の病態を有しており、アトピー性の合併症はアレルギー性鼻炎が最も多く報告された（81.9%）。ADは36.3%の被験者で報告された（Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 15.1 [Table 6]）。

LTS14424 試験 main study

LTS14424 試験 main study に組み入れられた被験者における、先行試験である EFC14153 試験のベースラインでの既往歴／手術歴を Module 5.3.5.2 LTS14424 main study [Table 10]に示した。既往歴／手術歴のプロファイルは、EFC14153 試験のランダム化集団と LTS14424 試験 main study に移行した集団で同様であった。

LTS14424 試験 Japan substudy

AD、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、好酸球性食道炎、食物アレルギー若しくは蕁麻疹の合併症を有する、又はベースラインの総 IgE の濃度が 100 IU/mL 以上かつベースラインで抗原特異的 IgE が陽性（0.35 IU/mL 以上）である被験者は、アトピー性の病態（ongoing atopic medical condition）を有する被験者とした。

全ての被験者（13 名）が、アトピー性の病態を有していた。AD は 12 名（92.3%）、アレルギー性結膜炎又はアレルギー性鼻炎は 11 名（84.6%）の被験者で報告された（Module 5.3.5.2 LTS14424 Japan substudy [Table 10]）。

2.3.3　前治療薬又は併用薬

EFC14153 試験

全ての被験者は、組入れ時に一定用量の喘息コンロールのための基本治療を受けており（Module 5.3.5.1 EFC14153 [Section 8.4.3]）、治験期間を通してこれらの治療が継続された。治験期間中に基本治療薬の投与量を増量した被験者はいなかった。

スクリーニング前 30 日以内に使用された全ての薬剤を、解剖学的分類及び標準薬剤名を用いて、Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.4 [16.2.4.5.4]に投与群別に要約した。

投与期間中に使用された併用薬は、Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.4 [16.2.4.6.8]に要約した。

ランダム化時に使用されていた喘息の長期管理薬を、Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 15.1 [Table 7]に要約した。ほとんどの被験者（デュピルマブ群：84.6%、プラセボ群：88.1%）は ICS と LABA の併用投与を受けており、デュピルマブ群の 8 名（2.9%）及びプラセボ群の 1 名（0.7%）は ICS のみの投与を受けていた。

LTS14424 試験 main study

前治療薬又は併用薬を使用した被験者の割合及び薬剤クラスは、LTS14424 試験 main study に組み入れられた集団と EFC14153 試験のランダム化集団で顕著な違いは認められなかった（Module 5.3.5.2 LTS14424 main study [Section 4.5]）。

LTS14424 試験 Japan substudy

全ての被験者は、組入れ時に一定用量の喘息コンロールのための基本治療を受けており、治験期間を通してこれらの治療が継続された。

スクリーニング前 30 日以内に使用された全ての薬剤を、解剖学的分類及び治療分類を用いて、Module 5.3.5.2 LTS14424 Japan substudy W52 Appendix 16.2.4 [16.2.4.3.1]に投与群別に要約した。

投与期間中に使用された併用薬は、Module 5.3.5.2 LTS14424 Japan substudy W52 Appendix 16.2.4 [16.2.4.4.1]に要約した。

組入れ時に使用されていた喘息の長期管理薬を、Module 5.3.5.2 LTS14424 Japan substudy W52 Appendix 16.2.4 [16.2.4.4.2]に要約した。13 名の全ての被験者が ICS の投与を受けており、そのうち 10 名（76.9%）がベースラインで中用量 ICS、3 名（23.1%）が高用量 ICS の投与を受けていた。8 名（61.5%）は ICS と LABA の併用投与を受けており、ICS のみの投与を受けていた被験者はいなかった。

3　有害事象

EFC14153試験では、合計408名がランダム化され、そのうち405名が治験薬の投与を受けた。EFC14153試験のランダム化治験薬投与期間を完了した 392 名のうち、365 名が LTS14424 試験 main study に移行した。LTS14424 試験 Japan substudy では、合計 13 名が組み入れられ、デュピルマブの投与を受けた。

AE に関する詳細な情報は、Module 5.3.5.1 EFC14153 [Section 11]、Module 5.3.5.2 LTS14424 main study [Section 5.2]、及び Module 5.3.5.2 LTS14424 Japan substudy W52 [Section 5.2]に示した。各試験の個別症例の詳細の記載箇所は 3.2 項に示した。

3.1　有害事象の解析

3.1.1　被験者の内訳

3.1.1.1　EFC14153 試験

合計 408 名がランダム化された（デュピルマブ群 : 273 名、プラセボ群 : 135 名）。そのうち、405 名に治験薬が投与された。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（2 名は選択／除外基準への不適合、1 名は被験者の意思）。治験薬を投与された 405 名のうち、392 名がランダム化治験薬投与期間を完了した。27 名が治験薬投与を中止し、そ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 : 22 名［8.1%］、プラセボ群 : 5 名［3.7%］）。治験薬投与中止の主な理由は、AE（デュピルマブ群 : 1.8%、プラセボ群 : 1.5%）及び治験実施計画書で禁止されているワクチンの接種（黄熱病ワクチン、MMR ワクチンを含む）（デュピルマブ群 : 6 名、プラセボ群 : 1 名）であった。

先行試験である EFC14153 試験でランダム化治験薬投与期間を完了した 392 名のうち、合計 365 名が LTS14424 試験 main study に移行した（先行試験でデュピルマブを投与された 240 名［デュピルマブ／デュピルマブ群］、先行試験でプラセボを投与された 125 名［プラセボ／デュピルマブ群］）。LTS14424 試験 main study に移行しなかった被験者のうち、デュピルマブ群の 19 名及びプラセボ群の 4 名が後観察期間を完了し、デュピルマブ群の 12 名及びプラセボ群の 5 名が後観察期間を中止した。

治験期間はプラセボ群とデュピルマブ群で同程度であり、中央値は各投与群で 365 日、平均値はプラセボ群で 364.93 日、デュピルマブ群で 361.75 日であった。

被験者の内訳の詳細は CSR（Module 5.3.5.1 EFC14153 [Section 9.1]）に示した。

3.1.1.2 LTS14424 試験 main study

EFC14153 試験でランダム化され治験薬の投与を受けた 405 名のうち、365 名が LTS14424 試験 main study に移行し、全ての被験者が非盲検でデュピルマブ（2.1.1.2 項に規定した用法・用量の基準に基づき 100 mg q2w、200 mg q2w 又は 300 mg q4w のいずれか）の投与を受けた。

合計 350 名（プラセボ／デュピルマブ群：122 名、デュピルマブ／デュピルマブ群：228 名）が 52 週間の非盲検投与期間を完了し、15 名（プラセボ／デュピルマブ群：3 名、デュピルマブ／デュピルマブ群：12 名）が治験薬投与を中止した。治験薬投与中止の主な理由は 4 名が AE（TEAE：3 名［回虫症、肺結核及びアレルギー性結膜炎］、pre-treatment AE：1 名）であった（3.1.5.2 項）。3 名が同意撤回（安全性に関連しない）、2 名が治験実施計画書の不遵守、6 名が「その他」の理由（治験実施医療機関の閉鎖［理由不明］が 3 名、COVID-19 パンデミックによる中止が 1 名、個人的な理由が 1 名、経口弱毒生ポリオワクチンの接種［治験実施計画書からの逸脱］が 1 名）であった。「その他」の理由はいずれも安全性に関連するものではなかった。

治験期間はプラセボ／デュピルマブ群とデュピルマブ／デュピルマブ群で同程度であり、中央値はプラセボ／デュピルマブ群で 450.0 日、デュピルマブ／デュピルマブ群で 449.0 日、平均値はプラセボ／デュピルマブ群で 446.5 日、デュピルマブ／デュピルマブ群で 442.2 日であった。

被験者の内訳の詳細は CSR（Module 5.3.5.2 LTS14424 main study [Section 4.1]）に示した。

3.1.1.3 LTS14424 試験 Japan substudy

合計 13 名が組み入れられ、デュピルマブの投与を受けた（デュピルマブ 100 mg q2w 群：3 名、デュピルマブ 300 mg q4w 群：3 名、デュピルマブ 200 mg q2w 群：7 名）。データカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日）時点で、13 名の全ての被験者が治験薬投与期間を完了し、そのうち 8 名（61.5%）が治験期間を完了した。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。

全体で、治験薬の曝露期間の中央値は 365.0 日、平均値は 364.8 日であった。

被験者の内訳の詳細は CSR（Module 5.3.5.2 LTS14424 Japan substudy W52 [Section 4.1]）に示した。

3.1.2 比較的よく見られる有害事象

3.1.2.1 EFC14153 試験

TEAE の発現割合は、デュピルマブ群とプラセボ群で同程度であった（デュピルマブ群：83.0%、プラセボ群：79.9%）。治験期間中に死亡は報告されなかった。治験薬投与下で発現した SAE の発現割合は低く、両群間で同程度であった（デュピルマブ群：4.8%、プラセボ群：4.5%）（3.1.4.1 項）。治験薬投与中止に至った TEAE の発現割合は、デュピルマブ群で 1.8%、プラセボ群で 1.5%であった（表 6）。

表 6－Overview of adverse event profile: Treatment-emergent adverse events in Study EFC14153 - Safety population

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

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

プライマリーSOC 別の TEAE の発現被験者数（%）を表 7 に示す。SOC 別で発現割合が比較的高かった TEAE（いずれかの投与群で 10%以上に発現）は、「感染症および寄生虫症」（デュピルマブ群：65.3%、プラセボ群 : 70.1%、以下同順）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（22.5%、18.7%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（17.7%、26.9%）、「胃腸障害」（14.8%、9.7%）、「皮膚および皮下組織障害」（12.5%、10.4%）、「傷害、中毒および処置合併症」（15.1%、14.2%）であった。

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

- 「血液およびリンパ系障害」（デュピルマブ群：8.5%、プラセボ群：3.0%）。この差は好酸球増加症（PT）によるものであった（デュピルマブ群：5.9%、プラセボ群：0.7%）。好酸球増加症の詳細については 3.1.6.12.1 項に示した。
- 「胃腸障害」（デュピルマブ群：14.8%、プラセボ群：9.7%）。この差は、PT の主に腹痛、悪心、便秘によるものであった。「胃腸障害」で報告された全ての事象の重症度は軽度又は中等度であり、重篤な事象はなく、治験薬投与中止に至った事象もなかった。デュピルマブ投与当日に報告され 1 日間持続した 1 件の悪心を除き、全ての事象は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された（Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.22]）。

一方、SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」で報告された TEAE は、デュピルマブ群と比較してプラセボ群で発現割合が高かった（デュピルマブ群：17.7%、プラセボ群：26.9%）。この差は主にアレルギー性鼻炎（PT）によるものであった（デュピルマブ群：5.9%、プラセボ群：11.9%）。

表 7 − Number (%) of patients with TEAE(s) by Primary SOC in Study EFC14153 - Safety population

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

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

いずれかの投与群で発現割合が 5%以上であった TEAE のプライマリーSOC 及び PT 別の発現被験者数（%）を表 8 に示す。いずれかの投与群で発現割合が 2%以上であった TEAE のプライマリーSOC 及び PT 別の発現被験者数(%)を Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.34]に示す。

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

- ウイルス性上気道感染（デュピルマブ群：12.2%、プラセボ群：9.7%）。ただし、HLT 別での上気道感染（デュピルマブ群：40.2%、プラセボ群：44.0%）及び下気道感染 NEC（デュピル

マブ群：7.7%、プラセボ群：11.2%）の発現割合を踏まえると、両群間に差はないと考えられた（Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.19]）。

- 好酸球増加症（デュピルマブ群：5.9%、プラセボ群：0.7%）
- 注射部位紅斑（デュピルマブ群：12.9%、プラセボ群：9.7%）
- 注射部位浮腫（デュピルマブ群：10.3%、プラセボ群：5.2%）
- 注射部位結節（デュピルマブ群：6.3%、プラセボ群：2.2%）

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

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

寄生虫感染は投与群間で不均衡が認められ、デュピルマブ群で 7 名（2.6%）、プラセボ群で 1 名（0.7%）（寄生虫性胃腸炎が発現したが、AESI としては記録されなかった）に認められた。寄生虫感染のうち、蟯虫症はデュピルマブ群のみに 5 名に認められ、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。しかしながら、寄生虫感染とデュピルマブとの潜在的な因果関係は否定することができないため、蟯虫症（PT）は EFC14153 試験の結果から ADR と特定された（この PT が ADR と特定された根拠の詳細については 3.1.7.1 項参照）。

好酸球増加症及び注射部位反応の詳細については、それぞれ 3.1.6.12.1 項及び 3.1.6.3.1.1 項に示した。

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

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

0%）、注射部位蕁麻疹（1.1%、1.5%）、及び偶発的過量投与（1.1%、0.7%）であった（Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.22]）。

表 8 − Number (%) of patients with TEAE(s) that occurred with a frequency >=5% in any treatment group by primary SOC and PT in Study EFC14153 - Safety population

Primary System Organ Class Preferred term n (%)	Placebo (N=134)	Dupilumab (N=271)
感染症および寄生虫症	94 (70.1)	177 (65.3)
上咽頭炎	29 (21.6)	50 (18.5)
上気道感染	18 (13.4)	35 (12.9)
ウイルス性上気道感染	13 (9.7)	33 (12.2)
咽頭炎	14 (10.4)	24 (8.9)
インフルエンザ	12 (9.0)	20 (7.4)
気管支炎	14 (10.4)	17 (6.3)
副鼻腔炎	7 (5.2)	9 (3.3)
血液およびリンパ系障害	4 (3.0)	23 (8.5)
好酸球増加症	1 (0.7)	16 (5.9)
神経系障害	11 (8.2)	22 (8.1)
頭痛	10 (7.5)	19 (7.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	36 (26.9)	48 (17.7)
アレルギー性鼻炎	16 (11.9)	16 (5.9)
咳嗽	9 (6.7)	15 (5.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	25 (18.7)	61 (22.5)
注射部位紅斑	13 (9.7)	35 (12.9)
注射部位浮腫	7 (5.2)	28 (10.3)
注射部位結節	3 (2.2)	17 (6.3)
傷害、中毒および処置合併症	19 (14.2)	41 (15.1)
偶発的過量投与	7 (5.2)	3 (1.1)

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

AE の部分集団解析

TEAE の発現割合は、性別、民族、ベースラインの ICS 用量別の部分集団間でおおむね同様であった。

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

注射部位反応の発現割合はベースラインの体重が 30 kg 超の被験者集団で高かったが、これは当該被験者集団では 1 回当たりの薬剤注射量が多いことによるものと考えられた（3.1.6.1.1 項）。それ以外にベースラインの体重別の部分集団間で臨床的に意味のある差は見られなかった。

ADA の発現状況別の TEAE については 5.3.1 項に示す。

3.1.2.2 LTS14424 試験 main study

治験期間中に TEAE が認められた被験者は、全体で 232 名（63.6%）（プラセボ／デュピルマブ群：85 名［68.0%］、デュピルマブ／デュピルマブ群：147 名［61.3%］）であった。治験期間中に死亡は報告されず、治験薬投与下で発現した SAE の発現割合は両群で低かった（デュピルマブ／デュピルマブ群：6 名［2.5%］、プラセボ／デュピルマブ群：1 名［0.8%］）。治験薬投与中止に至った TEAE はデュピルマブ／デュピルマブ群の 3 名（1.3%）で認められ、プラセボ／デュピルマブ群では認められなかった（表 9）。

表 9 − Overview of adverse event profile: Treatment-emergent adverse events in LTS14424 main study - Exposed population - Full analysis set

n (%)	Placebo-Dupilumab (N=125, PY=150.3)	Dupilumab-Dupilumab (N=240, PY=286.8)	All (N=365, PY=437.1)
Patients with any TEAE	85 (68.0%)	147 (61.3%)	232 (63.6%)
Patients with any treatment emergent SAE	1 (0.8%)	6 (2.5%)	7 (1.9%)
Patients with any TEAE leading to death	0	0	0
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	0	3 (1.3%)	3 (0.8%)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SAE: Serious adverse event
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE, PY = total patient-years in the corresponding observational period
PGM=PRODOPS/SAR231893/LTS14424/CSR/REPORT/PGM/ae_overview_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_ful_s_t_i.rtf (26JAN2022 - 5:20)

プライマリーSOC 別の TEAE の発現被験者数（%）を表 10 に示す。SOC 別で発現割合が最も高かった TEAE は、「感染症及および寄生虫症」（47.9%、プラセボ／デュピルマブ群：50.4%、デュピルマブ／デュピルマブ群：46.7%）であった。その他の SOC 別で発現割合が高かった TEAE（5%超に発現）の発現割合は、「皮膚および皮下組織障害」で 12.6%（プラセボ／デュピルマブ群：11.2%、デュピルマブ／デュピルマブ群：13.3%、以下同順）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」で 12.3%（12.8%、12.1%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」で 12.1%（12.8%、11.7%）、「胃腸障害」で 11.5%

（13.6%、10.4%）、「傷害、中毒および処置合併症」で 10.1%（10.4%、10.0%）及び「血液およびリンパ系障害」で 5.2%（7.2%、4.2%）であり、いずれもプラセボ／デュピルマブ群とデュピルマブ／デュピルマブ群で発現割合は同程度であった。

曝露で調整した TEAE 発現率（各被験者の観察期間に基づく調整）は、デュピルマブ／デュピルマブ群と比較してプラセボ／デュピルマブ群で高かった（デュピルマブ／デュピルマブ群：93.3 名/100 人年、プラセボ／デュピルマブ群 : 122.4 名/100 人年）（Module 5.3.5.2 LTS14424 main study [Table 19]）。

曝露で調整した TEAE 発現率は、EFC14153 試験のデュピルマブ群（220.2 名/100 人年）と比較して LTS14424 試験 main study 全体（102.2 名/100 人年）で低かった（Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.2]、Module 5.3.5.2 LTS14424 main study Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.5]）。

表 10 − Number (%) of patients with TEAE(s) by Primary SOC in Study LTS14424 main study - Exposed population - Full analysis set

Primary System Organ Class n (%)	Placebo-Dupilumab (N=125, PY=150.3)	Dupilumab-Dupilumab (N=240, PY=286.8)	All (N=365, PY=437.1)
Any class	85 (68.0)	147 (61.3)	232 (63.6)
感染症および寄生虫症	63 (50.4)	112 (46.7)	175 (47.9)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	2 (0.8)	2 (0.5)
血液およびリンパ系障害	9 (7.2)	10 (4.2)	19 (5.2)
免疫系障害	1 (0.8)	3 (1.3)	4 (1.1)
代謝および栄養障害	2 (1.6)	0	2 (0.5)
精神障害	0	7 (2.9)	7 (1.9)
神経系障害	5 (4.0)	10 (4.2)	15 (4.1)
眼障害	2 (1.6)	5 (2.1)	7 (1.9)
耳および迷路障害	2 (1.6)	6 (2.5)	8 (2.2)
心臓障害	0	1 (0.4)	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16 (12.8)	29 (12.1)	45 (12.3)
胃腸障害	17 (13.6)	25 (10.4)	42 (11.5)
肝胆道系障害	1 (0.8)	0	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	14 (11.2)	32 (13.3)	46 (12.6)
筋骨格系および結合組織障害	5 (4.0)	9 (3.8)	14 (3.8)
腎および尿路障害	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
生殖系および乳房障害	1 (0.8)	2 (0.8)	3 (0.8)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (0.4)	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (12.8)	28 (11.7)	44 (12.1)
臨床検査	5 (4.0)	2 (0.8)	7 (1.9)
傷害、中毒および処置合併症	13 (10.4)	24 (10.0)	37 (10.1)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class
MedDRA/J 24.1
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE, PY = total patient-years in the corresponding observational period
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2024_01_JPN/REPORT/PGM/ae_soc_14424_f_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_soc_14424_f_t_j_i.rtf (29OCT2024 23:52)

プライマリーSOC 及び PT 別の TEAE 発現被験者数（%）（いずれかの投与群で発現割合が 5%以上）を表 11 に示す。発現割合が最も高かった TEAE は上咽頭炎（PT）であり、プラセボ／デュピルマブ群とデュピルマブ／デュピルマブ群で発現割合は同程度であった（プラセボ／デュピルマブ群：9.6%、デュピルマブ／デュピルマブ群：8.8%）。投与群間で発現割合に顕著な不均衡が認められた TEAE は、アレルギー性鼻炎（PT）及び注射部位反応（PT）であった。これらの TEAE の発現割合は、デュピルマブ／デュピルマブ群と比較してプラセボ／デュピルマブ群（新たにデュピルマブが投与された被験者）で高かった（アレルギー性鼻炎：プラセボ／デュピルマブ群 7.2%［6.3 名/100 人年］、デュピルマブ／デュピルマブ群 2.9%［2.5 名/100 人年］、注射部位反応：プラセボ／デュピルマブ群 7.2%［6.4 名/100 人年］、デュピルマブ／デュピルマブ群 3.3%［2.9 名/100 人年］）（Module 5.3.5.2 LTS14424 main study Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.34]）。

ほとんどの TEAE の重症度は、軽度（プラセボ／デュピルマブ群：33.6%、デュピルマブ／デュピルマブ群：32.1%）又は中等度（プラセボ／デュピルマブ群：31.2%、デュピルマブ／デュピルマブ群：25.4%）であった。重度の TEAE は、デュピルマブ／デュピルマブ群の 6 名（2.5%）、プラセボ／デュピルマブ群の 2 名（1.6%）で認められた（Module 5.3.5.2 LTS14424 main study Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.20]）。

治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE は、52 名（14.2%）で認められた（Module 5.3.5.2 LTS14424 main study Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.18]）。治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE で発現割合が高かった事象（発現割合が 2%以上の PT）は、注射部位反応（4.7%）及び注射部位紅斑（2.5%）であった。

表 11 – Number (%) of patients with TEAE(s) that occurred with a frequency >=5% in any treatment category by Primary SOC and PT - Exposed population in Study LTS14424 main study – Full analysis set

Primary System Organ Class Preferred term n (%)	Placebo-Dupilumab (N=125, PY=150.3)	Dupilumab-Dupilumab (N=240, PY=286.8)	All (N=365, PY=437.1)
感染症および寄生虫症			
上咽頭炎	12 (9.6)	21 (8.8)	33 (9.0)
咽頭炎	12 (9.6)	15 (6.3)	27 (7.4)
上気道感染	5 (4.0)	19 (7.9)	24 (6.6)
インフルエンザ	7 (5.6)	13 (5.4)	20 (5.5)
血液およびリンパ系障害			
好酸球増加症	7 (5.6)	8 (3.3)	15 (4.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
アレルギー性鼻炎	9 (7.2)	7 (2.9)	16 (4.4)
胃腸障害			
下痢	7 (5.6)	10 (4.2)	17 (4.7)

Primary System Organ Class Preferred term n (%)	Placebo-Dupilumab (N=125, PY=150.3)	Dupilumab-Dupilumab (N=240, PY=286.8)	All (N=365, PY=437.1)
一般・全身障害および投与部位の状態			
注射部位反応	9 (7.2)	8 (3.3)	17 (4.7)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MedDRA/J 24.1
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE, PY = total patient-years in the corresponding observational period
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT in the overall category
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2024_01_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_p5_14424_f_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_p5_14424_f_t_j_i.rtf (29OCT2024 23:52)

300 mg q4w 投与を受けた被験者

デュピルマブ 300 mg q4w での投与を受けた 18 名のうち、5 名（プラセボ／デュピルマブ群：1 名、デュピルマブ／デュピルマブ群:4名）において300 mg q4w投与中にTEAEが認められた（Module 5.3.5.2 LTS14424 main study16.2.7 AE data [16.2.7.7.1.2]）。300 mg q4w 投与中に認められた TEAE に重篤な事象はなかった。1 名における TEAE（PT：回虫症）は治験薬投与中止に至り、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

3.1.2.3 LTS14424 試験 Japan substudy

データカットオフ日（20■年■月■日）までに、全ての被験者（13 名［100%］）で 1 件以上の TEAE が認められた。4 名（30.8%）に治験薬投与下で発現した SAE が認められた。データカットオフ日までに死亡又は治験薬投与中止に至った TEAE は認められなかった（表 12）。

表 12 – Overview of adverse event profile: Treatment-emergent adverse events in Study LTS14424 Japan substudy – Safety population

n (%)	Dupilumab 100mg q2w (N=3)	Dupilumab 300mg q4w (N=3)	Dupilumab 200mg q2w (N=7)	All (N=13)
Participants with any TEAE	3 (100)	3 (100)	7 (100)	13 (100)
Participants with any severe TEAE	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (14.3)	3 (23.1)
Participants with any treatment emergent SAE	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (28.6)	4 (30.8)
Participants with any TEAE leading to death	0	0	0	0
Participants with any TEAE leading to permanent study intervention discontinuation	0	0	0	0
Participants with any treatment emergent AESI	1 (33.3)	0	1 (14.3)	2 (15.4)
Participants with any treatment emergent other selected AE grouping	0	0	3 (42.9)	3 (23.1)
Participants with any TEAE related to IMP	1 (33.3)	0	3 (42.9)	4 (30.8)

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

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

PGM=PRODOPS/SAR231893/LTS14424/CSR_JP2/REPORT/PGM/ae_overview_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_s_t_i.rtf (25MAR2025 8:54)

プライマリーSOC及びPT別のTEAE発現被験者数（%）を表13に示す。SOC別で発現割合が最も高かったTEAEは、「感染症および寄生虫症」であり（13名［100%］）、次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」（7名［53.8%］）、「傷害、中毒および処置合併症」（5名［38.5%］）及び「皮膚および皮下組織障害」（5名［38.5%］）であった。

PT別で発現割合が高かったTEAE（発現割合が10%以上、すなわち2名以上に発現）は、インフルエンザ（6名［46.2%］）、発熱（6名［46.2%］）、上咽頭炎（5名［38.5%］）、咽頭炎（5名［38.5%］）、気管支炎（3名［23.1%］）、COVID-19（2名［15.4%］）、上気道感染（2名［15.4%］）、喘息（2名［15.4%］）、下痢（2名［15.4%］）、湿疹（2名［15.4%］）及び関節痛（2名［15.4%］）であった。

治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断されたTEAEは、4名（30.8%）で認められた。治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断されたTEAE（PT）は、発熱（2名）、並びに口腔ヘルペス、好酸球増加症、注射部位紅斑及び注射部位硬結（各1名）であった（Module 5.3.5.2 LTS14424 Japan substudy W52 Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.4]）。

表 13 − Number (%) of patients with TEAE(s) by Primary SOC and PT in Study LTS14424 Japan substudy - Safety population

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred term n (%)	Dupilumab 100mg q2w (N=3)	Dupilumab 300mg q4w (N=3)	Dupilumab 200mg q2w (N=7)	All (N=13)
Any event	3 (100)	3 (100)	7 (100)	13 (100)
感染症および寄生虫症	3 (100)	3 (100)	7 (100)	13 (100)
インフルエンザ	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (42.9)	6 (46.2)
上咽頭炎	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (42.9)	5 (38.5)
咽頭炎	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (42.9)	5 (38.5)
気管支炎	0	0	3 (42.9)	3 (23.1)
ＣＯＶＩＤ－１９	0	0	2 (28.6)	2 (15.4)
上気道感染	1 (33.3)	0	1 (14.3)	2 (15.4)
帯状疱疹	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
麦粒腫	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
下気道感染	0	1 (33.3)	0	1 (7.7)
口腔ヘルペス	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
副鼻腔炎	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
扁桃炎	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
ウイルス性上気道感染	1 (33.3)	0	0	1 (7.7)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
好酸球増加症	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
精神障害	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
不眠症	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred term n (%)	Dupilumab 100mg q2w (N=3)	Dupilumab 300mg q4w (N=3)	Dupilumab 200mg q2w (N=7)	All (N=13)
神経系障害	1 (33.3)	1 (33.3)	0	2 (15.4)
頭痛	1 (33.3)	0	0	1 (7.7)
緊張性頭痛	0	1 (33.3)	0	1 (7.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (33.3)	1 (14.3)	2 (15.4)
喘息	0	1 (33.3)	1 (14.3)	2 (15.4)
胃腸障害	2 (66.7)	0	2 (28.6)	4 (30.8)
下痢	1 (33.3)	0	1 (14.3)	2 (15.4)
便秘	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
齲歯	1 (33.3)	0	0	1 (7.7)
腸炎	1 (33.3)	0	0	1 (7.7)
嘔吐	1 (33.3)	0	0	1 (7.7)
皮膚および皮下組織障害	2 (66.7)	1 (33.3)	2 (28.6)	5 (38.5)
湿疹	1 (33.3)	1 (33.3)	0	2 (15.4)
ざ瘡	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
接触皮膚炎	1 (33.3)	0	0	1 (7.7)
汗疹	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	3 (42.9)	3 (23.1)
関節痛	0	0	2 (28.6)	2 (15.4)
骨端症	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (66.7)	1 (33.3)	4 (57.1)	7 (53.8)
発熱	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (42.9)	6 (46.2)
注射部位紅斑	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
注射部位硬結	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
傷害、中毒および処置合併症	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (42.9)	5 (38.5)
偶発的過量投与	0	1 (33.3)	0	1 (7.7)
挫傷	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
眼瞼損傷	0	1 (33.3)	0	1 (7.7)
靭帯捻挫	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
引っかき傷	1 (33.3)	0	0	1 (7.7)
手首関節骨折	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MedDRA/J 27.1
n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT in the overall group.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2024_01_3_JPN/REPORT/PGM/fae_socpt_14424js_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/fae_socpt_14424js_s_t_j_i.rtf (10APR2025 0:41)

3.1.3 死亡

EFC14153 試験、LTS14424 試験 main study 及び LTS14424 試験 Japan substudy の治験期間中（LTS14424 試験 Japan substudy はデータカットオフ日である 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで）に死亡は報告されなかった。

3.1.4 その他の重篤な有害事象

3.1.4.1 EFC14153 試験

治験薬投与下で発現した SAE の発現割合は低く、両群間で同程度であった（表 14）。

喘息増悪（PT：喘息）はデュピルマブ群で 4 名（1.5%）に認められ（プラセボ群は 0 名）、好酸球増加症はデュピルマブ群で 2 名（0.7%）に認められた（プラセボ群は 0 名）。それ以外の治験薬投与下で発現した SAE は、いずれの事象（PT）も各 1 名のみに発現した。治験薬投与下で発現した重篤な好酸球増加症については 3.1.6.12.1 項に記載した。

デュピルマブ群の 271 名中 4 名（1.5%）及びプラセボ群の 134 名中 0 名（デュピルマブとプラセボのランダム化比は 2：1）に入院を必要とする重篤な喘息増悪（PT：喘息）が発現した。重篤な喘息が発現した 4 名中 3 名では、組入れ前 1 年間に 5 回以上の重度喘息増悪が報告されており、当該 3 名において本治験中に認められた重度喘息増悪の発生回数は、組入れ前 1 年間と比較して大幅に減少した。詳細は Module 5.3.5.1 EFC14153 [Section 11.3.2]及び個別症例の詳細（Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 15.3.3 [Safety narratives - SAE]）に示した。ITT 集団における有効性評価項目である治験期間中に入院又は救急外来受診を必要とする重度喘息増悪の発生率は、両群間で同程度であった（デュピルマブ群：9 名［3.3%］、プラセボ群：6 名［4.4%］、表 37）。治験実施計画書に従い、重篤度基準を満たす喘息増悪のみが安全性報告の対象となるため、救急外来の滞在時間が 24 時間未満であり、かつ治験担当医師により医学的に重要な事象とみなされなかった喘息増悪は、SAE として報告されなかった。デュピルマブ群の 1 名は、アレルゲン免疫療法に対するアレルギー反応の SAE（PT：薬物過敏症）の発現中に喘息増悪が認められた（3.1.6.2.1 項）。

治験薬投与下で発現した SAE のほとんどは、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された治験薬投与下で発現した SAE は、デュピルマブ群の 2 名に認められた（肺炎［詳細は 3.1.6.4 項参照］、並びに頭痛及び霧視を伴う好酸球増加症［詳細は 3.1.6.12 項参照］）。

表 14 – Number (%) of patients with treatment-emergent SAEs by Primary SOC and PT in Study EFC14153 - Safety population

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

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

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

治験薬投与下で発現した SAE の発現割合は、ベースラインの体重、性別、人種、民族、及びベースラインの ICS 用量別の部分集団間でおおむね同程度であった（Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.2.5]～[16.2.7.2.10]）。

3.1.4.2 LTS14424 試験 main study

治験薬投与下で発現した SAE の発現割合は低かった（表 9）。治験薬投与下で発現した SAE は全体で 7 名（1.9%）に認められ、プラセボ／デュピルマブ群で 1 名（0.8%）（肺炎）、デュピルマブ／デ

ュピルマブ群で 6 名（2.5%）（合併症を伴う虫垂炎、肺結核、上気道感染、橈骨骨折、便秘及び無気肺が各 1 名）であった。2 件以上の治験薬投与下で発現した SAE が認められた被験者はいなかった。7 件の治験薬投与下で発現した SAE のうち、1 件（肺結核）は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断され、治験薬投与中止に至った（Module 5.3.5.2 LTS14424 main study Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.2.21]）。曝露で調整した治験薬投与下で発現した SAE の発現率は、プラセボ／デュピルマブ群では 0.7 名/100 人年、デュピルマブ／デュピルマブ群では 2.1 名/100 人年であった（Module 5.3.5.2 LTS14424 main study Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.5]）。

曝露で調整した治験薬投与下で発現した SAE の発現率は、LTS14424 試験 main study 全体では 1.6 名/100 人年、EFC14153 試験のデュピルマブ群では 5.1 名/100 人年であった（Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.2]、Module 5.3.5.2 LTS14424 main study Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.5]）。

喘息増悪の SAE が認められた被験者はいなかった。

- デュピルマブ／デュピルマブ群の 1 名は、肺結核が風土病である中南米の男児（先行試験である EFC14153 試験のベースライン時の年齢層は 9～11 歳）で、AD 及びアレルギー性鼻炎以外に関連する併存疾患はなかった。この被験者は、Day 175 に肺結核と診断され、SAE（重症度：中等度）として報告された。過去に、被験者は出生後に必須である BCG ワクチンの接種を受けており、先行試験である EFC14153 試験に参加する 2 か月前の胸部 X 線検査で異常は認められなかった。しかしながら、被験者の接触歴に関する情報は入手できなかった。本治験の Day 166 に、被験者に全般的な健康状態の悪化、咳嗽及び喀出が発現した。Day 175 の身体検査では、発熱、気管支閉塞及び低換気が認められた。胸部 X 線検査では、右肺野に空洞を伴う「浸潤影」が認められた。Day 177 に、喀痰検体で結核陽性と判定された。Genexpert の検査では、リファンピシン感受性の *Mycobacterium tuberculosis* が陽性であった。対処治療でリファンピシン、イソニアジド、エタンブトール及びピラジナミドが投与された。治験薬投与中止に至り、Day 158 が最終投与日となった。Day 224 に被験者は解熱し状態が安定した。治験完了時に当該事象は軽快していた。治験担当医師は、当該事象は治験薬との因果関係が否定できないと判断した。なお、当該被験者は 2 つの試験（EFC14153 試験及び LTS14424 試験 main study）の参加中に、喘息増悪に対し、SCS を 7 回（合計 41 日間）投与されていた。SCS 及び ICS への曝露は結核の発症又は潜伏結核感染の再活性化の既知のリスク因子であるため、評価は困難であった。詳細は Module 5.3.5.2 LTS14424 main study Appendix 8.3.3 [Safety narratives - SAE]に示した。

その他の治験薬投与下で発現した SAE（合併症を伴う虫垂炎、肺炎、上気道感染、無気肺、橈骨骨折及び便秘）は治験薬投与中止に至らず、対処治療により消失し、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された（Module 5.3.5.2 LTS14424 main study Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.2.21]）。

デュピルマブ 300 mg q4w 投与を受けた被験者では、治験薬投与下で発現した SAE は認められなかった。

3.1.4.3 LTS14424 試験 Japan substudy

データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに、治験薬投与下で発現した SAE は 4 名（30.8%）に認められ、デュピルマブ 100 mg q2w 群で 1 名（PT：インフルエンザ）、300 mg q4w 群で 1 名（PT：喘息）、200 mg q2w 群で 2 名（PT：気管支炎及び喘息）であった。治験薬投与中止に至った治験薬投与下で発現した SAE は認められず、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。

全体で 2 名（15.4%）に、治験薬投与下で発現した SAE として入院を必要とする重度の喘息増悪（PT：喘息）が認められた。喘息の治験薬投与下で発現した SAE が認められた 2 名のうち 1 名（デュピルマブ 300 mg q4w 群）では、デュピルマブ投与期間中に重度の喘息増悪が 3 件報告された。

- 当該被験者は 6～8 歳の年齢層の男児で、ベースラインの体重は 28.5 kg（BMI 19.5）、本治験組入れの 7 年 4 か月前に喘息と診断された。被験者は組入れ前 1 年以内に入院を必要とする喘息増悪が 2 回認められた。本治験組入れ前最後の喘息増悪は、組入れの 1 か月 27 日前に認められた。当該被験者は喘息の管理薬／発作治療薬としてフルチカゾンプロピオン酸塩の吸入とホルモテロールの吸入の処方薬を使用し、本治験中も使用を継続した。被験者はアトピー性の合併症として食物アレルギー及び AD（本治験組入れの 6 年 5 か月前に診断された）を有していた。被験者は塵ダニに対する舌下免疫療法中であった。ベースラインで、血清中総 IgE は 5000 IU/mL、血中好酸球数は 1.42 Giga/L、気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合は 78%であった。被験者は、喘息増悪が 52 週間の治験薬投与期間中に 3 回、後観察期間中に 1 回認められた。Day 68 に、AE として喘息（重症度：重度）が報告された。当該事象は入院を必要としたため重篤と判断された。対処治療でサルブタモール硫酸塩及びプレドニゾロンが投与された。SCS であるプレドニゾロン（点滴静注）10 mg/日が 4 日間使用された。デュピルマブに対する措置はなかった。Day 74 に被験者は当該事象から回復し、退院した。Day 230 に、AE として喘息（重症度：重度）が報告された。Day 232 に、当該事象は入院が必要となったため重篤と判断された。Day 232 から Day 235 に行われた治療でプレドニゾロンの点滴静注及びサルブタモール硫酸塩の吸入が投与された。デュピルマブに対する措置はなかった。Day 236 に被験者は退院し、Day 238 に当該事象は消失した。当該事象の症状は、感冒及び気候変動によるものと報告された。Day 330 に AE として喘息（重症度：重度）が報告された。Day 331 に、当該事象は入院を必要としたため重篤と判断された。Day 331 から Day 336 に行われた治療でプレドニゾロンの点滴静注及びサルブタモール硫酸塩の吸入が投与された。デュピルマブに対する措置はなかった。Day 336 に被験者は当該事象から回復し、退院した。当該事象はアレルギーによるものと報告された。本治験の後観察期間中（デュピルマブの最終投与：Day 336）である Day 399 に、AE として喘息（重症度：中等度）が報告された。Day 406 に、当該事象は入院を必要としたため重篤と判断された。当該事象に対する治療内容は報告されなかった。Day 409 に被験者は退院し、Day 410 に当該事象は消失した。これら 4 件の事象はいずれも治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。

詳細は Module 5.3.5.2 LTS14424 Japan substudy W52 [Section 5.2.2.2]及び個別症例の詳細（Module 5.3.5.2 LTS14424 Japan substudy W52 Appendix 8.3.3 [Safety narratives – SAE]）に示した。

表 15 – Number of patients with treatment-emergent SAEs by primary SOC and PT in LTS14424 Japan substudy - Safety population

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred term n (%)	Dupilumab 100mg q2w (N=3)	Dupilumab 300mg q4w (N=3)	Dupilumab 200mg q2w (N=7)	All (N=13)
Any event	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (28.6)	4 (30.8)
感染症および寄生虫症	1 (33.3)	0	1 (14.3)	2 (15.4)
気管支炎	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
インフルエンザ	1 (33.3)	0	0	1 (7.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (33.3)	1 (14.3)	2 (15.4)
喘息	0	1 (33.3)	1 (14.3)	2 (15.4)

SAE: Serious adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term.
MedDRA/J 27.1
n (%) = number and percentage of participants with at least one treatment emergent SAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT in the overall group.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2024_01_3_JPN/REPORT/PGM/fae_socpt_ser_14424js_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/fae_socpt_ser_14424js_s_t_j_i.rtf (10APR2025 0:41)

3.1.5 治験薬投与中止に至った有害事象

3.1.5.1 EFC14153 試験

治験薬投与中止に至った TEAE の発現割合は低く、両群間で同程度であった（デュピルマブ群：1.8%、プラセボ群：1.5%）（表 16）。

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

- 注射部位紅斑（PT）及び注射部位浮腫（PT）（デュピルマブ群：2 名、プラセボ群：0 名）。いずれも 24 時間以上持続する重度の注射部位反応であり、AESI 基準に合致していた。詳細は 3.1.6.3.1 項に示す。
- 好中球減少症（プラセボ群：1 名、デュピルマブ群：1 名）
  - 1 名（デュピルマブ 200 mg q2w）は、長期にわたり一定用量のリスペリドン（併用薬）の投与を受けており、Day 175 に中等度の無症候性の好中球減少症を発現した（好中球絶対数は 0.98 Giga/L、ベースラインは 2.75 Giga/L）。治験薬投与が中止され、被験者は 77 日以内に回復した（好中球絶対数：1.57 Giga/L）。当該事象は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

- 1名（プラセボ群）は、好中球減少症の既往歴（本治験の約5年前）があり、ベースラインでの好中球数が減少していた（0.98 Giga/L）。被験者は、Day 86に軽度の無症候性の好中球減少症を発現した（0.55 Giga/L）。好中球減少症は既存の病状の悪化として報告された。当該事象発現前であるDay 38に、被験者は急性副鼻腔炎を発現し、アモキシシリン及びクラブラン酸による治療を受けた。治験薬投与が中止され、好中球減少症は対処治療なしで70日後に消失した。当該事象は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。

また、デュピルマブ群では、1名に多形紅斑（3.1.6.2.1項）、1名に好酸球増加症が発現し（3.1.6.12.1 項）、治験薬投与中止に至った。

表 16 − Number (%) of patients with TEAE(s) leading to permanent treatment discontinuation by Primary SOC and PT in Study EFC14153 - Safety population

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

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

3.1.5.2 LTS14424 試験 main study

治験薬投与中止に至ったTEAEは少なかった（表9）。

LTS14424 試験 main study では、3 名（1.3%）で治験薬投与中止に至った TEAE が認められた。この 3 名はいずれも先行試験である EFC14153 試験でデュピルマブを投与された被験者（デュピルマブ／デュピルマブ群）であり、認められた事象は肺結核（3.1.4.2 項）、アレルギー性結膜炎及び回虫症であった。いずれの事象も治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された（Module 5.3.5.2 LTS14424 main study Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.58]）。曝露で調整した治験薬投与中止に至った TEAE の発現率は、プラセボ／デュピルマブ群では 0.0 名/100 人年、デュピルマブ／デュピルマブ群では 1.0 名/100 人年であった（Module 5.3.5.2 LTS14424 main study Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.5]）。

曝露で調整した治験薬投与中止に至った TEAE の発現率は、LTS14424 試験 main study 全体では 0.7 名/100 人年、EFC14153 試験のデュピルマブ群では 1.9 名/100 人年であった（Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.2]、Module 5.3.5.2 LTS14424 main study Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.5]）。

デュピルマブ 300 mg q4w での投与を受けた被験者で、デュピルマブ／デュピルマブ群の 1 名で治験薬投与中止に至った TEAE（回虫症）が認められた。

3.1.5.3 LTS14424 試験 Japan substudy

データカットオフ日（20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日）時点で、治験薬投与中止に至った TEAE は認められなかった（表 12）。

3.1.6 特に注目すべき有害事象及び特定有害事象グループ事象

3.1.6.1 特に注目すべき有害事象及び特定有害事象グループ事象の概要

AESI は治験依頼者に速やか（すなわち治験担当医師が知り得てから 24 時間以内）に報告された。包括的な安全性評価を行うために、AESI 又は特定 AE グループ事象に該当する AE の特定には特別な検索基準（MedDRA SMQ、SOC など）を用いた。全ての潜在的なリスクを十分に評価するため、一部の AESI 及び関連する検索基準は、治験実施計画書での規定よりも広範囲となっている。全身性過敏症については、選択した SMQ には注目すべき臨床イベントを正しく反映しない可能性のある MedDRA PT が含まれているため、SMQ に基づく発現割合は全身性過敏症の真の発現割合を正確に反映しない可能性がある。したがって、臨床的に意義のある全身性過敏症の発現割合を提示するために、医学的判断（盲検下での医学的レビュー）を適用した（詳細は 2.1.3.1.2 項を参照）。また、前述のとおり、治験担当医師は、臨床症状の有無にかかわらず、血中好酸球数が 3.0 Giga/L を超える場合 AE として報告することとした。

3.1.6.1.1 EFC14153 試験

治験薬投与下で発現した AESI 及び特定 AE グループ事象の発現被験者数（%）の概要を、カテゴリー及び PT 別に表 17 に示す。

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

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

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

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

表 17 - Number (%) of patients with treatment-emergent AESIs and other selected AE grouping events by category in Study EFC14153 - Safety population

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

Category n(%)	Placebo (N=134)	Dupilumab (N=271)
Eosinophilia	1 (0.7%)	18 (6.6%)

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

AESI の部分集団解析

治験薬投与下で発現した AESI 及び特定 AE グループ事象の発現割合は、性別、人種、民族、ベースラインの ICS 用量別の部分集団間でおおむね同様であった。

注射部位反応の発現割合はベースラインの体重が 30 kg以下の被験者集団と比較して30 kg超の被験者集団で高かったが、これは体重が 30 kg 超の被験者での 1 回当たりの薬剤注射量が多いことによるものと考えられた（ベースラインの体重が 30 kg 超の被験者：200 mg 投与で 1.14 mL、ベースラインの体重が 30 kg 以下の被験者：100 mg 投与で 0.67 mL）。それ以外にベースラインの体重別の部分集団間で臨床的に意味のある差は見られなかった（表 18）。

表 18 - Subgroup analysis - Baseline weight: Number (%) of patients with treatment-emergent AESIs and other selected AE grouping events by category in Study EFC14153 - Safety population

	Baseline weight (≤ 30 kg)		Baseline weight (> 30 kg)	
Category n(%)	Placebo (N=44)	Dupilumab (N=91)	Placebo (N=90)	Dupilumab (N=180)
AESI				
Anaphylactic reaction	1 (2.3%)	0	1 (1.1%)	0
Hypersensitivity (medically reviewed)	1 (2.3%)	0	4 (4.4%)	5 (2.8%)
Serious injection site reactions or severe injection site reactions that last longer than 24 hours	0	0	0	2 (1.1%)
Severe or serious infection	1 (2.3%)	1 (1.1%)	2 (2.2%)	3 (1.7%)
Parasitic infection	0	5 (5.5%)	0	2 (1.1%)
Opportunistic infection	0	0	0	0
Potentially drug-related liver disorder	0	0	1 (1.1%)	1 (0.6%)
Pregnancy	0	0	0	0
Symptomatic overdose with IMP	0	0	0	0
Symptomatic overdose with NIMP	0	0	0	0

Category n(%)	Baseline weight (≤ 30 kg) Placebo (N=44)	Baseline weight (≤ 30 kg) Dupilumab (N=91)	Baseline weight (> 30 kg) Placebo (N=90)	Baseline weight (> 30 kg) Dupilumab (N=180)
Other AE grouping event				
Injection site reaction	1 (2.3%)	12 (13.2%)	17 (18.9%)	36 (20.0%)
Malignancy	0	0	0	0
Partner pregnancy	0	0	0	0
Conjunctivitis (narrow)	2 (4.5%)	2 (2.2%)	7 (7.8%)	5 (2.8%)
Conjunctivitis (broad)	3 (6.8%)	3 (3.3%)	7 (7.8%)	5 (2.8%)
Eosinophilia	0	9 (9.9%)	1 (1.1%)	9 (5.0%)

AESI: Adverse event of special interest
n (%) = number and percentage of patients with at least one TE AESI/other AE grouping event
One additional patient [redacted], in the placebo >30 kg group, experienced parasitic gastroenteritis but that was erroneously not recorded as 'parasitic infection' in the eCRF page and therefore not identified as an AESI.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/ae_aesi_sum_cat_sub_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_aesi_sum_cat_weight_s_t_i.rtf (26NOV2020 - 4:05)

3.1.6.1.2 LTS14424 試験 main study

治験薬投与下で発現した AESI 及び特定 AE グループ事象の発現被験者数（%）を、カテゴリー及び PT 別に表 19 に示した。曝露で調整した AESI 及び特定 AE グループ事象の発現率（各被験者の観察期間に基づく調整）は、Module 5.3.5.2 LTS14424 main study Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.6.1.21]に示した。

最も多く認められた AESI は過敏症（医学的レビュー済み）であり、10 名（2.7%）（プラセボ／デュピルマブ群：2 名、デュピルマブ／デュピルマブ群：8 名）で認められ、そのうち 2 名ではアナフィラキシー反応が認められた（Module 5.3.5.2 LTS14424 main study [Section 5.2.2.6]）。

最も多く認められた特定 AE グループ事象は注射部位反応（HLT）であり、34 名（9.3%）で認められ、両群間で発現割合は同程度であった。

デュピルマブ 300 mg q4w 投与を受けた被験者（18 名）では、AESI が 1 名（寄生虫感染［回虫症］）、特定 AE グループ事象に該当する TEAE が 2 名（注射部位反応及び結膜炎）で認められた。

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

表 19 - Number (%) of patients with treatment-emergent AESIs and other selected AE grouping events by category - Exposed population in Study LTS14424 main study - Full analysis set

Category n (%)	Placebo-Dupilumab (N=125, PY=150.3)	Dupilumab-Dupilumab (N=240, PY=286.8)	All (N=365, PY=437.1)
AESI			
Anaphylactic reaction	0	2 (0.8%)	2 (0.5%)
Hypersensitivity (medically reviewed)	2 (1.6%)	8 (3.3%)	10 (2.7%)
Serious injection site reactions or severe injection site reactions that last longer than 24 hours	0	0	0
Severe or serious infection	1 (0.8%)	3 (1.3%)	4 (1.1%)
Parasitic infection	2 (1.6%)	4 (1.7%)	6 (1.6%)
Opportunistic infection	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Potentially drug-related liver disorder	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Pregnancy	0	0	0
Symptomatic overdose with IMP	0	0	0
Symptomatic overdose with NIMP	0	0	0
Other AE grouping event			
Injection site reaction	12 (9.6%)	22 (9.2%)	34 (9.3%)
Malignancy	0	0	0
Partner pregnancy	0	0	0
Conjunctivitis (narrow)	6 (4.8%)	10 (4.2%)	16 (4.4%)
Conjunctivitis (broad)	6 (4.8%)	10 (4.2%)	16 (4.4%)
Eosinophilia	10 (8.0%)	8 (3.3%)	18 (4.9%)

AE: Adverse event, AESI: Adverse event of special interest

MedDRA 24.1

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE, PY = total patient-years in the corresponding observational period

One additional patient [redacted], in the placebo-dupilumab group, experienced two events of infection parasitic but that was erroneously not recorded as 'parasitic infection' in the eCRF page and therefore not identified as an AESI.

PGM=PRODOPS/SAR231893/LTS14424/CSR/REPORT/PGM/ae_aesi_sum_cat_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_aesi_sum_cat_ful_s_t_i.rtf (15AUG2022 - 7:38)

3.1.6.1.3 LTS14424 試験 Japan substudy

データカットオフ日（20■■年■月■日）時点での、治験薬投与下で発現した AESI 及び特定 AE グループ事象の発現被験者数（%）を、カテゴリー及び PT 別に表 20 に示した。

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

表 20 - Number (%) of patients with treatment-emergent AESIs and other selected AE grouping events by category and PT in Study LTS14424 Japan substudy – Safety population

Category Preferred Term n (%)	Dupilumab 100mg q2w (N=3)	Dupilumab 300mg q4w (N=3)	Dupilumab 200mg q2w (N=7)	All (N=13)
AESI				
Anaphylactic reactions	0	0	0	0
Hypersensitivity (medically reviewed)	0	0	0	0
Severe injection site reactions that last longer than 24 hours or serious injection site reaction	0	0	0	0
Severe or serious infection	1 (33.3)	0	1 (14.3)	2 (15.4)
気管支炎	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
インフルエンザ	1 (33.3)	0	0	1 (7.7)
Parasitic infection	0	0	0	0
Opportunistic infection	0	0	0	0
Drug-related hepatic disorder	0	0	0	0
Pregnancy	0	0	0	0
Symptomatic overdose with IMP	0	0	0	0
Symptomatic overdose with noninvestigational medicinal product (NIMP)	0	0	0	0
Other AE grouping event				
Injection site reaction	0	0	2 (28.6)	2 (15.4)

Category Preferred Term n (%)	Dupilumab 100mg q2w (N=3)	Dupilumab 300mg q4w (N=3)	Dupilumab 200mg q2w (N=7)	All (N=13)
注射部位紅斑	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
注射部位硬結	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
Malignancy	0	0	0	0
Partner pregnancy	0	0	0	0
Conjunctivitis (narrow)	0	0	0	0
Conjunctivitis (broad)	0	0	0	0
Eosinophilia	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
好酸球増加症	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
Keratitis	0	0	0	0

AE: Adverse event, AESI: Adverse event of special interest, PT: Preferred term
MedDRA/J 27.1
n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE
Note: Table sorted by AESI/other selected AE grouping category and by decreasing frequency of PT in the overall group within each category.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2024_01_3_JPN/REPORT/PGM/fae_aesi_catpt_14424js_s_t_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/fae_aesi_catpt_14424js_s_t_j_i.rtf (10APR2025 0:41)

3.1.6.2 アナフィラキシー反応／全身性過敏症（AESI）

3.1.6.2.1 EFC14153 試験

アナフィラキシー反応

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

ピーナッツアレルギーの合併症を有していたプラセボ群の 1 名に、アナフィラキシー反応の治験薬投与下で発現した SAE が認められた。本事象はピーナッツ摂取によって引き起こされ、治験薬との因果関係が否定され、治験薬投与中止には至らなかった。もう 1 名はプラセボ群で、Day 109（8 回目の治験薬投与後 12 日）に非重篤のアナフィラキシー様反応（耳及び瞼の浮腫、並びに身体の発赤）が認められた。本事象は発現同日に消失し、治験薬投与継続中に再発は認められなかった。詳細は Module 5.3.5.1 EFC14153 [Section 11.3.4.1]に示した。

全身性過敏症（医学的レビュー済み）

過敏症の AESI の解析は、過敏症の狭域 SMQ によって特定され、医学的レビューによって特定した関連する全身性過敏症に基づき行った。関連する全身性過敏症の特定は、治験薬との因果関係の有無にかかわらず実施した。したがって、食物に対するアナフィラキシーは医学的レビューでは全身性過敏症の AESI として分類され、全身性過敏症の集計表では 1 件として含めた。また、留意すべき点として、皮膚反応（発疹や皮膚炎など）が注射部位から離れた部位に発現した場合、又は発現場所が特定されていない場合は、全身性反応として分類した。

概して過敏症はプラセボ群と比較してデュピルマブ群で発現割合が低かった（デュピルマブ群 : 5 名［1.8%］、プラセボ群 : 5 名［3.7%］）（表 21）。

プラセボ群で認められたピーナッツ摂取によるアナフィラキシー反応（重篤かつ重度であったが、治験薬投与中止には至らなかった）以外の全ての過敏症は軽度又は中等度であった。デュピルマブ群で中等度の薬剤過敏症が 1 件報告され、重篤と判断された（下記参照）。過敏症の発現までの時間に、治験薬投与との関連性は確認されなかった（Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.5.15]）。

デュピルマブ群の 1 名に認められた過敏症（多形紅斑［下肢、腕、体幹］）は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。多形紅斑は Day 10 に発現し、OCS などによる治療後に消失した。当該被験者はいずれの時点でも ADA 陰性であった。本事象の発現前にワクチン接種の報告はなかった。本事象は、唯一の治験薬投与中止に至った過敏症であった。詳細は Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 15.3.3 [Safety narratives - withdrawal due to AE]に示した。

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

重篤な過敏症は 2 件認められた。プラセボ群の 1 名では、ピーナッツ摂取によるアナフィラキシー反応が認められ、エピネフリン及び OCS により治療された。もう 1 名はデュピルマブ群の被験者で薬物過敏症が認められた。概要を以下に示す。

- デュピルマブ群の 1 名は、蕁麻疹、AD、アレルギー性鼻炎及びアレルギー性結膜炎の合併症を有する 9～11 歳の年齢層の男児であった。Day 29 に、薬物過敏症（医学的に重要）が認められ、治験担当医師により重症度は中等度と判断され、治験薬との因果関係が否定された。本事象は、アレルゲン免疫療法の皮下投与に続いて発現した。アレルゲン免疫療法はアレルギー性鼻炎に対して行われ、治験組入れの 1 年以上前に開始されたものであった。当該被験者は呼吸器症状（喘息増悪）が認められ、経口抗ヒスタミン薬と短時間作用型気管支拡張薬による対処治療後、発現同日に回復した。治験薬投与中止には至らなかった。詳細は Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 15.3.3 [Safety narratives - SAE]に示した。

さらに、デュピルマブ群の 1 名で血管浮腫が Day 157 に認められた。血管浮腫は、市販後のデータに基づき ADR と特定されている。当該被験者は 9～11 歳の年齢層の男児で、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、NSAID に対する過敏症、並びに複数のアレルギー（食物、環境要因、及び複数の薬剤）の合併症を有していた。血管浮腫の原因は不明であった。当該事象は非重篤であり、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定され、治験薬投与中止には至らなかった。当該被験者は回復した。

デュピルマブ群の 1 名では蕁麻疹が認められ、当該被験者では治験期間中に ADA 陽性が認められた（5.3.1.2 項）。

表 21 - Summary of patients with treatment-emergent hypersensitivity (medically reviewed) in Study EFC14153 - Safety population

Hypersensitivity (medically reviewed)	**Placebo (N=134)**	**Dupilumab (N=271)**
Patients with any TEAE	5 (3.7)	5 (1.8)
Patients with any SAE	1 (0.7)	1 (0.4)
Patients with any treatment-emergent SAE	1 (0.7)	1 (0.4)
Patients with any AE leading to death	0	0
Patients with any TEAE leading to death	0	0
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	0	1 (0.4)
Patients with any TEAE related to IMP reported by investigator	0	1 (0.4)
Exposure adjusted TEAE summary		
Total time at risk[a] (in 100 PY)	1.30	2.60
Number of patients with any TEAE per 100 PY[b]	3.84	1.92
Number of TEAEs	5	6
Number of TEAE per 100 PY[c]	3.76	2.28

Hypersensitivity (medically reviewed)	Placebo (N=134)	Dupilumab (N=271)
Maximal intensity		
Mild	2 (1.5)	1 (0.4)
Moderate	2 (1.5)	4 (1.5)
Severe	1 (0.7)	0
Corrective treatment		
Yes	5 (3.7)	5 (1.8)
Outcome		
Fatal	0	0
Not recovered/Not resolved	0	0
Recovered	5 (3.7)	5 (1.8)
Recovered with sequelae	0	0
Recovering	0	0
Unknown	0	0
Kaplan-Meier estimates for probability of a patient with >=1 TEAE (95% CI) up to		
12 weeks	0.007 (0.001 ; 0.037)	0.015 (0.005 ; 0.035)
24 weeks	0.030 (0.010 ; 0.070)	0.019 (0.007 ; 0.041)
36 weeks	0.030 (0.010 ; 0.070)	0.019 (0.007 ; 0.041)
52 weeks	0.038 (0.014 ; 0.080)	0.019 (0.007 ; 0.041)
Primary System Organ Class		
Preferred Term n (%)		
免疫系障害	2 (1.5)	1 (0.4)
薬物過敏症	0	1 (0.4)
アナフィラキシー反応	1 (0.7)	0
アナフィラキシー様反応	1 (0.7)	0
眼障害	1 (0.7)	0
眼瞼浮腫	1 (0.7)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (1.5)	4 (1.5)
蕁麻疹	2 (1.5)	2 (0.7)
血管浮腫	0	1 (0.4)
多形紅斑	0	1 (0.4)
発疹	0	1 (0.4)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SAE: Serious adverse event, IMP: Investigational medicinal product, AESI: Adverse event of special interest
MedDRA/J 23.0
n (%) = number and percentage of patients with at least one AESI, PY = total patient-years in the corresponding observational period
Note: This table is based on MedDRA SMQ hypersensitivity (20000214) narrow search and with condition of (AE corrective treatment/therapy='Y' or Action taken with IMP='Drug withdrawn' or Action taken with IMP='Drug interrupted') followed by blinded medical review (documented process) for selection of relevant events.
[a] Sum of total time-to-first TEAE and total time-to-censoring.
[b] Number of patients with any TEAE divided by total time at risk in 100 PY
[c] Number of TEAEs divided by total patient-years of the corresponding observational period in 100 PY
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2024_01_JPN/REPORT/PGM/ae_aesi_hyper_14153_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_aesi_hyper_14153_s_t_j_i.rtf (29OCT2024 23:52)

3.1.6.2.2 LTS14424 試験 main study

アナフィラキシー反応

LTS14424 試験 main study では、デュピルマブ／デュピルマブ群の 2 名で、食物アレルギーによるものと考えられる非重篤なアナフィラキシー反応が認められ、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。重症度は、1 名が中等度、他の 1 名が重度と報告された。治験薬投与中止には至らず、いずれの被験者も回復した。

全身性過敏症（医学的レビュー済み）

概して過敏症は少なく、プラセボ／デュピルマブ群では 2 名（1.6%）、デュピルマブ／デュピルマブ群では 8 名（3.3%）に認められた（表 22）。曝露で調整した過敏症の発現率は、プラセボ／デュピルマブ群では 1.3 名/100 人年、デュピルマブ／デュピルマブ群では 2.8 名/100 人年であった（Module 5.3.5.2 LTS14424 main study Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.6.1.21]）。

曝露で調整した過敏症の発現率は、LTS14424 試験 main study 全体では 2.3 名/100 人年、EFC14153 試験のデュピルマブ群では 1.9 名/100 人年であった（Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.5.9]、Module 5.3.5.2 LTS14424 main study Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.6.1.21]）。

重篤又は治験薬投与中止に至った事象、及び治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された事象はなかった。ほとんどの被験者（10 名中 9 名）は過敏症から回復した。過敏症の発現までの時間に、治験薬投与との関連性は確認されなかった。

過敏症には、蕁麻疹（3 名）、アナフィラキシー反応（2 名）、コリン性蕁麻疹（2 名）、血管浮腫（2 名）及び発疹（1 名）が含まれた。

過敏症の AESI が認められた被験者は、いずれも治験期間を通して ADA 陰性であった（5.3.2 項）。

表 22 - Summary of patients with treatment-emergent hypersensitivity (medically reviewed) - Exposed population in Study LTS14424 main study – Full analysis set

Hypersensitivity (medically reviewed)	**Placebo-Dupilumab (N=125, PY=150.3)**	**Dupilumab-Dupilumab (N=240, PY=286.8)**	**All (N=365, PY=437.1)**
Patients with any TEAE	2 (1.6)	8 (3.3)	10 (2.7)
Patients with any SAE	0	0	0
Patients with any treatment-emergent SAE	0	0	0
Patients with any AE leading to death	0	0	0
Patients with any TEAE leading to death	0	0	0
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	0	0	0
Patients with any TEAE related to IMP reported by investigator	0	0	0
Exposure adjusted TEAE summary			
Total time at risk[a] (in 100 PY)	1.50	2.82	4.31
Number of patients with any TEAE per 100 PY[b]	1.34	2.84	2.32
Number of TEAEs	2	9	11

Hypersensitivity (medically reviewed)	Placebo-Dupilumab (N=125, PY=150.3)	Dupilumab-Dupilumab (N=240, PY=286.8)	All (N=365, PY=437.1)
Number of TEAE per 100 PY[c]	1.33	3.14	2.52
Kaplan-Meier estimates for probability of a patient with >=1 TEAE (95% CI) up to			
4 weeks	0.000 (0.000 ; 0.000)	0.004 (0.000 ; 0.022)	0.003 (0.000 ; 0.014)
12 weeks	0.000 (0.000 ; 0.000)	0.004 (0.000 ; 0.022)	0.003 (0.000 ; 0.014)
24 weeks	0.000 (0.000 ; 0.000)	0.013 (0.003 ; 0.034)	0.008 (0.002 ; 0.023)
36 weeks	0.008 (0.001 ; 0.041)	0.030 (0.013 ; 0.057)	0.022 (0.011 ; 0.042)
52 weeks	0.008 (0.001 ; 0.041)	0.030 (0.013 ; 0.057)	0.022 (0.011 ; 0.042)
64 weeks	0.017 (0.003 ; 0.053)	0.037 (0.017 ; 0.070)	0.030 (0.015 ; 0.053)
Maximal intensity			
Mild	1 (0.8)	4 (1.7)	5 (1.4)
Moderate	1 (0.8)	3 (1.3)	4 (1.1)
Severe	0	1 (0.4)	1 (0.3)
Corrective treatment			
Yes	2 (1.6)	8 (3.3)	10 (2.7)
Outcome			
Fatal	0	0	0
Not recovered/Not resolved	1 (0.8)	0	1 (0.3)
Recovered	1 (0.8)	8 (3.3)	9 (2.5)
Recovered with sequelae	0	0	0
Recovering	0	0	0
Unknown	0	0	0
Primary System Organ Class			
Preferred Term n (%)			
免疫系障害	0	2 (0.8)	2 (0.5)
アナフィラキシー反応	0	2 (0.8)	2 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	2 (1.6)	6 (2.5)	8 (2.2)
蕁麻疹	1 (0.8)	2 (0.8)	3 (0.8)
血管浮腫	0	2 (0.8)	2 (0.5)
コリン性蕁麻疹	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
発疹	0	1 (0.4)	1 (0.3)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SAE: Serious adverse event, AESI: Adverse event of special interest
MedDRA/J 24.1
n (%) = number and percentage of patients with at least one AESI, PY = total patient-years in the corresponding observational period
Note: This table is based on MedDRA SMQ hypersensitivity narrow search (20000214) and [AE corrective treatment/therapy='Y' or Action taken with IMP='Drug withdrawn' or Action taken with IMP='Drug interrupted'] followed by medical review (documented process) for selection of relevant systemic hypersensitivity events
[a] Sum of total time-to-first TEAE and total time-to-censoring
[b] Number of patients with any TEAE divided by total time at risk in 100 PY
[c] Number of TEAEs divided by total patient-years of the corresponding observational period in 100 PY
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2024_01_JPN/REPORT/PGM/ae_aesi_hyper_14424_e_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_aesi_hyper_14424_e_t_j_i.rtf (29OCT2024 23:52)

3.1.6.2.3 LTS14424 試験 Japan substudy

データカットオフ日（20■年■月■日）時点で、アナフィラキシー反応及び全身性過敏症は報告されていない（表 20）。

3.1.6.3 注射部位反応

3.1.6.3.1 注射部位反応（重篤又は 24 時間以上持続する重度の注射部位反応）（AESI）

3.1.6.3.1.1 EFC14153 試験

「重篤又は 24 時間以上持続する重度」の基準を満たす注射部位反応は、デュピルマブ群（いずれも 200 mg q2w 投与）の 2 名（0.7%）で認められ、プラセボ群では認められなかった（表 23）。重篤な事象はなかった。いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断され、治験薬投与中止に至った。いずれの被験者も回復した。

- デュピルマブ群（200 mg q2w）の 1 名は、9～11 歳の年齢層の女児で、重度の注射部位紅斑、注射部位炎症、注射部位浮腫及び注射部位蕁麻疹（「注射部位丘疹」として記載された）の非重篤 TEAE が、Day 30 の 3 回目の治験薬投与の直後に認められた。レボセチリジンによる対処治療が行われ、いずれの事象も 3 日以内に消失した。治験薬投与が中止された。当該被験者は治験期間を通して ADA 陰性であった。いずれの事象も治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。詳細は Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 15.3.3 [Safety narratives - withdrawal due to AE]に示した。
- デュピルマブ群（200 mg q2w）の 1 名は、9～11 歳の年齢層の男児で、重度の注射部位変色、注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位浮腫及び注射部位そう痒感の非重篤 TEAE が、Day 16、すなわち治験薬投与後 1 日に認められた。プレドニゾンとデスロラタジンによる対処治療が行われ、いずれの事象も 2 日以内に消失した。治験薬投与が中止された。注射部位反応の発現日前後は ADA 陰性であったが、Day 170 に一過性で低抗体価（30）の ADA 反応が認められた。いずれの事象も治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。詳細は Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 15.3.3 [Safety narratives - SAE]に示した。

3.1.6.3.1.2 LTS14424 試験 main study

「重篤又は 24 時間以上持続する重度」の基準を満たす注射部位反応は認められなかった（表 19）。

3.1.6.3.1.3 LTS14424 試験 Japan substudy

データカットオフ日（20■年■月■日）時点で、「重篤又は 24 時間以上持続する重度」の基準を満たす注射部位反応は認められなかった（表 20）。

3.1.6.3.2 注射部位反応（HLT）（特定 AE グループ事象）

3.1.6.3.2.1 EFC14153 試験

注射部位反応（HLT）の発現割合はプラセボ群（18 名［13.4%］）と比較してデュピルマブ群（48 名［17.7%］）で高かった（表 23）。

重篤な注射部位反応は認められず、デュピルマブ群の 2 名は注射部位反応により治験薬投与中止に至った。注射部位反応のほとんどは軽度又は中等度であった。デュピルマブ群の 2 名のみで 24 時間以上持続する重度の注射部位反応が認められ AESI の基準に合致した（3.1.6.3.1.1 項）。

注射部位反応の初回発現はおおむね早期（Week 24 以前）に認められ、その後経時的に減少した（Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.5.18]）。全ての注射部位反応は消失し、ほとんどは自然治癒した。

注射部位反応で比較的発現割合が高かった PT は、注射部位紅斑（デュピルマブ群：12.9%、プラセボ群：9.7%、以下同順）、注射部位浮腫（10.3%、5.2%）及び注射部位結節（6.3%、2.2%）であった（表 24）。

部分集団解析では、ベースラインの体重が 30 kg 超の被験者集団（200 mg/1.14 mL q2w 投与）では、体重が 30 kg 以下の被験者集団（100 mg/0.67 mL q2w 投与）と比較して、注射部位反応の発現割合が高かった（表 18）。

表 23 - Summary of injection site reactions in Study EFC14153 - Safety population

Injection site reactions	**Placebo (N=134)**	**Dupilumab (N=271)**
Patients with any TEAE	18 (13.4%)	48 (17.7%)
Patients with any SAE	0	0
Patients with any treatment-emergent SAE	0	0
Patients with any AE leading to death	0	0
Patients with any TEAE leading to death	0	0
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	0	2 (0.7%)
Patients with any TEAE related to IMP reported by investigator	18 (13.4%)	48 (17.7%)
Number of patients who have ISR associated with / Number of patients who have		
Week 0 injection	6/134 (4.5%)	13/271 (4.8%)
Week 2 injection	4/131 (3.1%)	19/266 (7.1%)
Week 4 injection	4/131 (3.1%)	16/262 (6.1%)
Week 6 injection	4/133 (3.0%)	13/258 (5.0%)
Week 8 injection	7/131 (5.3%)	16/258 (6.2%)
Week 10 injection	5/133 (3.8%)	9/259 (3.5%)
Week 12 injection	3/133 (2.3%)	9/257 (3.5%)
Week 14 injection	5/132 (3.8%)	11/254 (4.3%)
Week 16 injection	4/130 (3.1%)	9/255 (3.5%)

Injection site reactions	Placebo (N=134)	Dupilumab (N=271)
Week 18 injection	4/129 (3.1%)	12/256 (4.7%)
Week 20 injection	5/130 (3.8%)	7/253 (2.8%)
Week 22 injection	5/128 (3.9%)	7/248 (2.8%)
Week 24 injection	5/129 (3.9%)	6/251 (2.4%)
Week 26 injection	3/128 (2.3%)	6/252 (2.4%)
Week 28 injection	4/130 (3.1%)	6/248 (2.4%)
Week 30 injection	5/130 (3.8%)	5/251 (2.0%)
Week 32 injection	4/130 (3.1%)	3/249 (1.2%)
Week 34 injection	5/129 (3.9%)	5/248 (2.0%)
Week 36 injection	4/130 (3.1%)	8/246 (3.3%)
Week 38 injection	3/129 (2.3%)	8/247 (3.2%)
Week 40 injection	3/128 (2.3%)	6/248 (2.4%)
Week 42 injection	6/128 (4.7%)	4/247 (1.6%)
Week 44 injection	4/127 (3.1%)	3/250 (1.2%)
Week 46 injection	3/128 (2.3%)	9/249 (3.6%)
Week 48 injection	3/130 (2.3%)	5/243 (2.1%)
Week 50 injection	5/129 (3.9%)	7/249 (2.8%)
Patients with		
1 episode of ISR	5/18 (27.8%)	15/48 (31.3%)
2 episodes of ISRs	5/18 (27.8%)	10/48 (20.8%)
3 episodes of ISRs	1/18 (5.6%)	7/48 (14.6%)
>=4 episodes of ISRs	7/18 (38.9%)	16/48 (33.3%)
Number of ISRs with duration		
<24 hours	61/116 (52.6%)	142/225 (63.1%)
>=24-<72 hours	51/116 (44.0%)	72/225 (32.0%)
>=72 hours	4/116 (3.4%)	11/225 (4.9%)
Patients with ISR(s) meeting AESI criterion[a]	0	2 (0.7%)

Note: Injection site reaction are identified as AE with HLT as injection site reaction.
MEDDRA 23.0
a Serious injection site reaction or severe injection site reactions that last longer than 24 hours
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/ae_isr_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_isr_s_t_i.rtf (26NOV2020 - 3:52)

表 24 - Number (%) of patients with ISRs by PT in Study EFC14153 - Safety population

Preferred term n (%)	Placebo (N=134)	Dupilumab (N=271)
Any class	18 (13.4)	48 (17.7)
注射部位紅斑	13 (9.7)	35 (12.9)
注射部位浮腫	7 (5.2)	28 (10.3)

Preferred term n (%)	Placebo (N=134)	Dupilumab (N=271)
注射部位結節	3 (2.2)	17 (6.3)
注射部位そう痒感	3 (2.2)	6 (2.2)
注射部位疼痛	2 (1.5)	5 (1.8)
注射部位炎症	0	4 (1.5)
注射部位蕁麻疹	2 (1.5)	3 (1.1)
注射部位硬結	1 (0.7)	2 (0.7)
注射部位斑	1 (0.7)	2 (0.7)
注射部位変色	0	1 (0.4)
注射部位出血	0	1 (0.4)
注射部位反応	1 (0.7)	1 (0.4)
注射部位小水疱	0	1 (0.4)
注射部位血腫	1 (0.7)	0
注射部位発疹	4 (3.0)	0

PT: Preferred term, ISR: Injection site reaction
MedDRA/J 23.0
Note: Injection site reaction are identified as AE with HLT as injection site reaction.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2024_01_JPN/REPORT/PGM/ae_ss_isr_14153_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_ss_isr_14153_s_t_j_i.rtf (29OCT2024 23:52)

3.1.6.3.2.2 LTS14424 試験 main study

注射部位反応（HTL）（注射部位反応［PT］及びその他の注射部位症状に関する PT を含む）の発現割合は、プラセボ／デュピルマブ群とデュピルマブ／デュピルマブ群で同程度であった（プラセボ／デュピルマブ群：9.6%、デュピルマブ／デュピルマブ群：9.2%）（表 25）。曝露で調整した注射部位反応の発現率は、プラセボ／デュピルマブ群では 8.74 名/100 人年、デュピルマブ／デュピルマブ群では 8.36 名/100 人年であった（Module 5.3.5.2 LTS14424 main study [Table 28]）。

曝露で調整した注射部位反応の発現率は、LTS14424 試験 main study 全体では 8.5 名/100 人年、EFC14153 試験のデュピルマブ群では 21.2 名/100 人年であった（Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.5.9]、Module 5.3.5.2 LTS14424 main study Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.6.1.21]）。

注射部位反応（HLT）で最も発現割合が高かった PT は注射部位反応であり、その発現割合はデュピルマブ／デュピルマブ群と比較してプラセボ／デュピルマブ群で著しく高かった（デュピルマブ／デュピルマブ群：3.3%、プラセボ／デュピルマブ群：7.2%）（表 26）。Module 5.3.5.2 LTS14424 main study [Figure 6]に示されているように、プラセボ／デュピルマブ群での発現割合が高いことは、注射部位反応はデュピルマブに新たに曝露した被験者で投与開始後初期の数週間で発現割合が高く、経時的に発現割合が低下する傾向があるというこれまでの結果と一致している。

いずれの注射部位反応も、非重篤で、治験薬投与中止に至る事象ではなく、重度かつ 24 時間以上持続する事象でもなかった。報告された注射部位反応は全て軽度であり、消失した。

注射部位反応のほとんどは治験薬投与開始後の 12 週間に発現し（Kaplan-Meier 推定値に基づく）、注射部位反応の発現割合は経時的に低下した。治験薬投与開始の 12 週間に発現した注射部位反応は全て消失し、ほとんどは自然治癒した。

デュピルマブ300 mg q4w投与を受けた被験者（18名）のうち、1名で300 mg q4w初回投与当日（Day 141、100 mg q2wからの切替え）に注射部位反応（PT）が発現した。当該被験者では、デュピルマブ100 mg q2w投与中（Day 32）にも注射部位反応が認められていた。

表 25 - Summary of injection site reactions in Study LTS14424 main study – Exposed population – Full analysis set

Injection site reactions	Placebo-Dupilumab (N=125, PY=150.3)	Dupilumab-Dupilumab (N=240, PY=286.8)	All (N=365, PY=437.1)
Patients with any TEAE	12 (9.6%)	22 (9.2%)	34 (9.3%)
Patients with any SAE	0	0	0
Patients with any treatment-emergent SAE	0	0	0
Patients with any AE leading to death	0	0	0
Patients with any TEAE leading to death	0	0	0
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	0	0	0
Patients with any TEAE related to IMP reported by investigator	12 (9.6%)	20 (8.3%)	32 (8.8%)
Number of patients who have ISR associated with / Number of patients who have			
Week 0-4 injections	9/125 (7.2%)	12/240 (5.0%)	21/365 (5.8%)
Week 6-12 injections	9/124 (7.3%)	10/238 (4.2%)	19/362 (5.2%)
Week 14-24 injections	8/123 (6.5%)	12/236 (5.1%)	20/359 (5.6%)
Week 26-50 injections	6/122 (4.9%)	11/232 (4.7%)	17/354 (4.8%)
Patients with			
1 episode of ISR	2/12 (16.7%)	8/22 (36.4%)	10/34 (29.4%)
2 episodes of ISRs	2/12 (16.7%)	4/22 (18.2%)	6/34 (17.6%)
3 episodes of ISRs	2/12 (16.7%)	5/22 (22.7%)	7/34 (20.6%)
≥4 episodes of ISRs	6/12 (50.0%)	5/22 (22.7%)	11/34 (32.4%)
Number of ISRs with duration			
<24 hours	39/88 (44.3%)	69/92 (75.0%)	108/180 (60.0%)
≥24-<72 hours	49/88 (55.7%)	23/92 (25.0%)	72/180 (40.0%)
Patients with ISR(s) meeting AESI criterion[a]	0	0	0

Injection site reactions	Placebo-Dupilumab (N=125, PY=150.3)	Dupilumab-Dupilumab (N=240, PY=286.8)	All (N=365, PY=437.1)
Exposure adjusted summary			
Number of patients with any ISR	12 (9.6%)	22 (9.2%)	34 (9.3%)
Total time at risk[b] (in 100 PY)	1.37	2.63	4.00
Number of patients with any ISR per 100 PY[c]	8.74	8.36	8.49
Number of ISR	88	92	180
Number of ISR per 100 PY[d]	58.56	32.07	41.18
Kaplan-Meier estimates for probability of a patient with >=1 ISRs (95% CI) up to			
4 weeks	0.072 (0.035 , 0.126)	0.046 (0.024 , 0.078)	0.055 (0.035 , 0.081)
12 weeks	0.080 (0.041 , 0.136)	0.067 (0.040 , 0.103)	0.071 (0.048 , 0.101)
24 weeks	0.088 (0.047 , 0.146)	0.084 (0.053 , 0.123)	0.085 (0.059 , 0.117)
36 weeks	0.088 (0.047 , 0.146)	0.092 (0.060 , 0.133)	0.091 (0.064 , 0.123)
52 weeks	0.096 (0.053 , 0.156)	0.092 (0.060 , 0.133)	0.094 (0.067 , 0.126)
64 weeks	0.096 (0.053 , 0.156)	0.092 (0.060 , 0.133)	0.094 (0.067 , 0.126)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SAE: Serious adverse event, AESI: Adverse event of special interest
MedDRA 24.1
Note: Injection site reaction is identified as AE with HLT as injection site reaction; PY = total patient-years in the corresponding observational period
[a] Severe injection site reactions that last longer than 24 hours or Serious injection site reactions
[b] Sum of total time-to-first ISR and total time-to-censoring
[c] Number of patients with any ISR divided by total time at risk in 100 PY
[d] Number of ISRs divided by total patient-years of the corresponding observational period in 100 PY
PGM=PRODOPS/SAR231893/LTS14424/CSR/REPORT/PGM/ae_isr_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_isr_ful_s_t_i.rtf (26JAN2022 - 5:37)

表 26 - Number (%) of patients with injection site reactions by PT in Study LTS14424 main study – Exposed population – Full analysis set

Preferred term n (%)	Placebo-Dupilumab (N=125, PY=150.3)	Dupilumab-Dupilumab (N=240, PY=286.8)	All (N=365, PY=437.1)
Any class	12 (9.6)	22 (9.2)	34 (9.3)
注射部位反応	9 (7.2)	8 (3.3)	17 (4.7)
注射部位紅斑	3 (2.4)	7 (2.9)	10 (2.7)
注射部位結節	1 (0.8)	4 (1.7)	5 (1.4)
注射部位疼痛	0	3 (1.3)	3 (0.8)
注射部位発疹	2 (1.6)	1 (0.4)	3 (0.8)
注射部位蕁麻疹	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
注射部位硬結	0	1 (0.4)	1 (0.3)
注射部位浮腫	0	1 (0.4)	1 (0.3)

PT: Preferred term

Preferred term n (%)	Placebo-Dupilumab (N=125, PY=150.3)	Dupilumab-Dupilumab (N=240, PY=286.8)	All (N=365, PY=437.1)

MedDRA/J 24.1
Note: Injection site reaction is identified as AE with HLT as injection site reaction; PY = total patient-years in the corresponding observational period
Note: Table sorted by decreasing frequency of PT in the overall category
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2024_01_JPN/REPORT/PGM/ae_ss_isr_14424_f_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_ss_isr_14424_f_t_j_i.rtf (29OCT2024 23:52)

3.1.6.3.2.3 LTS14424 試験 Japan substudy

データカットオフ日（20■年 ■月 ■日）までに、注射部位反応に分類される 2 件の事象が 2 名（15.4%）に発現した。いずれの被験者もデュピルマブ 200 mg q2w 群であった。いずれの注射部位反応も、非重篤で、治験薬投与中止に至る事象ではなく、重度かつ 24 時間以上持続する事象でもなかった。全ての注射部位反応は軽度であり消失した。注射部位反応として報告された TEAE の PT は、注射部位紅斑及び注射部位硬結（各 1 名）であった（表 20）。

3.1.6.4 重度又は重篤な感染症（AESI）

3.1.6.4.1 EFC14153 試験

重度又は重篤な感染症の発現割合は低く、デュピルマブ群とプラセボ群で同程度であった（デュピルマブ群：4 名［1.5%］、プラセボ群：3 名［2.2%］）（表 27）。

重度又は重篤な感染症に分類された各事象は、いずれも各投与群で各 1 名のみに発現した。治験薬投与中止に至った重度又は重篤な感染症は認められなかった。重度又は重篤な感染症はいずれも消失した。重度又は重篤な感染症のうち、デュピルマブ群の 1 名に発現した肺炎は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

- デュピルマブ群（200 mg q2w）の 1 名は、6～8 歳の年齢層の男児で、Day 267 に入院を必要とする肺炎の SAE（重症度：重度）が発現した。本事象発現前である Day 257 に上気道感染（重症度：軽度）が認められ、Day 259 に消失した。Day 274 に喘息増悪が認められた。Day 281 に、被験者は肺炎及び喘息と診断され入院した。対処治療でアンピシリン／スルバクタム、経口オセルタミビルリン酸、セフォタキシムナトリウム、リン酸クリンダマイシン、メロペネム三水和物、バンコマイシン塩酸塩及びアモキシシリン／クラブラン酸が投与された。本事象により、20 回目の投与（Day 267）後に治験薬投与が一時的に中断され、Day 295 に再開された。Day 313 に被験者は当該事象から回復した。当該事象は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。詳細は Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 15.3.3 [Safety narratives - SAE] に示した。

日和見感染として報告された重度及び／又は重篤な感染症はなかった。

表 27 - Summary of patients with severe or serious infections in Study EFC14153 - Safety population

Severe or serious infection	**Placebo (N=134)**	**Dupilumab (N=271)**
Patients with any TEAE	3 (2.2)	4 (1.5)
Patients with any SAE	3 (2.2)	3 (1.1)
Patients with any treatment-emergent SAE	3 (2.2)	3 (1.1)
Patients with any AE leading to death	0	0
Patients with any TEAE leading to death	0	0
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	0	0
Patients with any TEAE related to IMP reported by investigator	0	1 (0.4)
Exposure adjusted TEAE summary		
Total time at risk[a] (in 100 PY)	1.31	2.61
Number of patients with any TEAE per 100 PY[b]	2.29	1.53
Number of TEAEs	4	4
Number of TEAE per 100 PY[c]	3.01	1.52
Maximal intensity		
Moderate	2 (1.5)	2 (0.7)
Severe	1 (0.7)	2 (0.7)
Corrective treatment		
No	0	1 (0.4)
Yes	3 (2.2)	3 (1.1)
Outcome		
Fatal	0	0
Not recovered/Not resolved	0	0
Recovered	3 (2.2)	4 (1.5)
Recovered with sequelae	0	0
Recovering	0	0
Unknown	0	0
Kaplan-Meier estimates for probability of a patient with >=1 TEAE (95% CI) up to		
12 weeks	0.015 (0.003 ; 0.048)	0.011 (0.003 ; 0.030)
24 weeks	0.015 (0.003 ; 0.048)	0.011 (0.003 ; 0.030)
36 weeks	0.015 (0.003 ; 0.048)	0.011 (0.003 ; 0.030)
52 weeks	0.015 (0.003 ; 0.048)	0.015 (0.005 ; 0.036)
Primary System Organ Class		
Preferred Term n (%)		
感染症および寄生虫症	3 (2.2)	4 (1.5)
せつ	0	1 (0.4)
インフルエンザ	0	1 (0.4)
咽頭炎	0	1 (0.4)
肺炎	0	1 (0.4)
胃腸炎	1 (0.7)	0

Severe or serious infection	Placebo (N=134)	Dupilumab (N=271)
ウイルス性消化管感染	1 (0.7)	0
ウイルス性リンパ節炎	1 (0.7)	0
パラインフルエンザウイルス感染	1 (0.7)	0

TEAE: Treatment emergent adverse event, SAE: Serious adverse event, IMP: Investigational medicinal product
MedDRA/J 23.0
n (%) = number and percentage of patients with at least one AE, PY = total patient-years in the corresponding observational period
Note: This table is based on search criteria: AE with Primary SOC as infections and infestations and severe or serious status
[a] Sum of total time-to-first TEAE and total time-to-censoring.
[b] Number of patients with any TEAE divided by total time at risk in 100 PY
[c] Number of TEAEs divided by total patient-years of the corresponding observational period in 100 PY
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD 2024 01 JPN/REPORT/PGM/ae aesi inf 14153 s t j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_aesi_inf_14153_s_t_j_i.rtf (29OCT2024 23:52)

3.1.6.4.2 LTS14424 試験 main study

概して重度又は重篤な感染症は少なく、デュピルマブ／デュピルマブ群では 3 名（1.3%）、プラセボ／デュピルマブ群では 1 名（0.8%）に認められた（Module 5.3.5.2 LTS14424 main study [Table 30]）。曝露で調整した重度又は重篤な感染症の発現率は、プラセボ／デュピルマブ群では 0.7 名/100 人年、デュピルマブ／デュピルマブ群では 1.1 名/100 人年であった（Module 5.3.5.2 LTS14424 main study Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.6.1.21]）。

曝露で調整した重度又は重篤な感染症の発現率は、LTS14424 試験 main study 全体では 0.9 名/100 人年、EFC14153 試験のデュピルマブ群では 1.5 名/100 人年であった（Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.5.9]、Module 5.3.5.2 LTS14424 main study Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.6.1.21]）。

重度又は重篤な感染症は 4 件（合併症を伴う虫垂炎、肺炎、肺結核及び上気道感染）認められ、いずれも重篤であり、4 件中 3 件は治験薬投与中止に至らず消失し、治験薬との因果関係が否定された。1 件の SAE（デュピルマブ／デュピルマブ群の肺結核）は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断され、治験薬投与中止に至った（3.1.4.2 項）。

3.1.6.4.3 LTS14424 試験 Japan substudy

データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに、重度又は重篤な感染症は 2 名（15.4%）で認められた（表 20）。デュピルマブ 100 mg q2w 群の 1 名では重篤なインフルエンザが認められ、デュピルマブ 200 mg q2w 群の 1 名では重篤な気管支炎が認められた。いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。治験薬投与中止に至った重度又は重篤な感染症は認められなかった。いずれの被験者も回復した。

3.1.6.5 寄生虫感染（AESI）

3.1.6.5.1 EFC14153 試験

デュピルマブ群の 7 名（2.6%）で寄生虫感染が報告された（表 28）。プラセボ群の 1 名では寄生虫性胃腸炎が発現したが、eCRF で「寄生虫感染」として記録されなかったため、AESI として特定されなかった。

治験薬投与下で発現した重篤な寄生虫感染、治験薬投与中止に至った寄生虫感染、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された寄生虫感染は認められなかった。いずれの被験者も駆虫治療後に回復した。

最も多く認められた寄生虫感染は蟯虫症であった（デュピルマブ群で寄生虫感染が認められた 7 名中 5 名に発現）。また、回虫症が 1 名、シラミ寄生が 1 名で認められた。蠕虫症／回虫症が認められた 6 名中 4 名はアルゼンチン又はポーランドの被験者で、両国とも土壌伝播蠕虫感染症が風土病であると考えられている(20)(21)。蟯虫症は、EFC14153 試験の結果から ADR と特定された（この PT が ADR と特定された根拠の詳細については 3.1.7.1 項を参照）。

詳細は Module 5.3.5.1 EFC14153 [Section 11.3.4.4]に示した。

表 28 - Summary of patients with treatment-emergent parasitic infections in Study EFC14153 - Safety population

Parasitic infection	**Placebo (N=134)**	**Dupilumab (N=271)**
Patients with any TEAE	0	7 (2.6)
Patients with any SAE	0	0
Patients with any treatment-emergent SAE	0	0
Patients with any AE leading to death	0	0
Patients with any TEAE leading to death	0	0
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	0	0
Patients with any TEAE related to IMP reported by investigator	0	0
Exposure adjusted TEAE summary		
Total time at risk[a] (in 100 PY)	1.33	2.61
Number of patients with any TEAE per 100 PY[b]	0.00	2.68
Number of TEAEs	0	7
Number of TEAE per 100 PY[c]	0.00	2.65
Maximal intensity		
Mild	0	3 (1.1)
Moderate	0	4 (1.5)
Corrective treatment		
Yes	0	7 (2.6)

Parasitic infection	Placebo (N=134)	Dupilumab (N=271)
Outcome		
Fatal	0	0
Not recovered/Not resolved	0	0
Recovered	0	7 (2.6)
Recovered with sequelae	0	0
Recovering	0	0
Unknown	0	0
Kaplan-Meier estimates for probability of a patient with >=1 TEAE (95% CI) up to		
12 weeks	0.000 (0.000 ; 0.000)	0.000 (0.000 ; 0.000)
24 weeks	0.000 (0.000 ; 0.000)	0.004 (0.000 ; 0.019)
36 weeks	0.000 (0.000 ; 0.000)	0.015 (0.005 ; 0.037)
52 weeks	0.000 (0.000 ; 0.000)	0.019 (0.007 ; 0.042)
Primary System Organ Class		
Preferred Term n (%)		
感染症および寄生虫症	0	7 (2.6)
蟯虫症	0	5 (1.8)
回虫症	0	1 (0.4)
シラミ寄生	0	1 (0.4)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SAE: Serious adverse event, IMP: Investigational medicinal product
MedDRA/J 23.0
n (%) = number and percentage of patients with at least one AE, PY = total patient-years in the corresponding observational period
Note: This table is based on search criteria: Infection Type 'Parasitic' checked on eCRF Infection Defined as AESI Complementary Form. One additional patient [redacted], in the placebo group, experienced parasitic gastroenteritis but that was erroneously not recorded as 'parasitic infection' in the eCRF page and therefore not identified as an AESI.
[a] Sum of total time-to-first TEAE and total time-to-censoring.
[b] Number of patients with any TEAE divided by total time at risk in 100 PY
[c] Number of TEAEs divided by total patient-years of the corresponding observational period in 100 PY
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD 2024 01 JPN/REPORT/PGM/ae aesi para 14153 s t j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_aesi_para_14153_s_t_j_i.rtf (29OCT2024 23:52)

3.1.6.5.2 LTS14424 試験 main study

寄生虫感染は、全体の 6 名（1.6%）で認められ、プラセボ／デュピルマブ群では 2 名（1.6%）、デュピルマブ／デュピルマブ群では 4 名（1.7%）に認められた（表 19）。曝露で調整した寄生虫感染の発現率は、プラセボ／デュピルマブ群では 1.3 名/100 人年、デュピルマブ／デュピルマブ群では 1.4 名/100 人年であった（Module 5.3.5.2 LTS14424 main study Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.6.1.21]）。

曝露で調整した寄生虫感染の発現率は、LTS14424 試験 main study 全体では 1.4 名/100 人年、EFC14153 試験のデュピルマブ群では 2.7 名/100 人年であった（Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.5.9]、Module 5.3.5.2 LTS14424 main study Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.6.1.21]）。

寄生虫感染の AESI が認められた 6 名のうち、1 名は先行試験である EFC14153 試験でも寄生虫感染（PT：蟯虫症）が認められていた。

寄生虫感染（蟯虫症：4名、回虫症：1名、トキソカラ症：1名）はいずれも非重篤であった。治験薬投与中止に至った寄生虫感染は1名（0.3%）に認められた。寄生虫感染は、土壌伝播蠕虫感染症が風土病であると考えられている中南米、西欧及び東欧の被験者に認められた。

治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された寄生虫感染は、次の3名で認められた。

- デュピルマブ／デュピルマブ群の1名は、LTS14424試験main studyの組入れ時で7～9歳の年齢層であった中南米の女児で、Day 1に好酸球増加症（重症度：中等度）（好酸球数の最高値［事象発現時］：12.62 Giga/L、白血球数の最高値［事象発現時］：22.9 Giga/L）が認められた。Day 35に、非重篤の蟯虫症（重症度：中等度）が認められた。蟯虫症は無症候性であった。便検査により、Enterobius vermicularisの虫卵を含む寄生虫学的な便所見を伴う蟯虫症が確認された。診断当日の好中球数、白血球数及び好酸球数は報告されなかった。蟯虫症に対する対処治療でメベンダゾールが投与された。好酸球増加症に対する対処治療は行われなかった。好酸球増加症及び蟯虫症により治験薬投与は一時的に中断され、最終投与日はDay 1であった。当該被験者は、Day 50に蟯虫症から回復し、Day 51に好酸球増加症から回復した。Day 57に治験薬投与が再開された。蟯虫症は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。詳細はModule 5.3.5.2 LTS14424 main study Appendix 8.3.3 [Safety narratives - AESI]に示した。
- デュピルマブ／デュピルマブ群の1名は、LTS14424試験main studyの組入れ時で7～9歳の年齢層であった東欧の男児で、Day 253に好酸球増加症（重症度：中等度）が発現し、好中球数の最高値は9.31 Giga/L（基準範囲：0～0.7 Giga/L、ベースライン値：0.98 Giga/L［基準範囲：0～0.5 Giga/L］）、白血球数の最高値は15.7 Giga/L（基準範囲：4.5～13.5 Giga/L、ベースライン値：8.3 Giga/L［基準範囲：4.3～11.0 Giga/L］）であった。好酸球増加症に対する対処治療は行われず、治験薬に対する措置も行われなかった。Day 288（治験薬［デュピルマブ300 mg 2qw］の最終投与後9日）に、回虫症（重症度：中等度）が認められた。便検査（日付不明）では、虫卵／寄生虫は陰性であった。回虫症による臨床症状は認められなかった。Day 288に抗体／免疫学的検査により回虫症が確認された。対処治療でアルベンダゾールが投与された。回虫症により治験薬投与中止に至った。被験者は回虫症からは回復したが、好酸球増加症からは回復しなかった。好酸球数の最終報告値は0.37 Giga/Lであった。いずれの事象も治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。詳細はModule 5.3.5.2 LTS14424 main studyのAppendix 8.3.3 [Safety narratives - AEs leading to discontinuation]に示した。
- デュピルマブ／デュピルマブ群の1名は、LTS14424試験main studyの組入れ時で7～9歳の年齢層であった中南米の女児で、Day 253（治験薬［デュピルマブ200 mg q2w］投与予定日と同日）に好酸球増加症及び蟯虫症（重症度：いずれも中等度）が発現し、好酸球数は10.24 Giga/Lであった。Day 261からDay 291に、寄生虫学的便培養検査によりEnterobius vermicularisの虫

卵が確認された（日付不明）。蟯虫症に対する対処治療でメベンダゾールが投与された。好酸球増加症に対する対処治療は行われなかった。これらの事象により治験薬投与は一時的に中断され、Day 283 に再開された。被験者は好酸球増加症及蟯虫症から回復し、いずれの事象も治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。詳細は Module 5.3.5.2 LTS14424 main study Appendix 8.3.3 [Safety narratives - AESI]に示した。

3.1.6.5.3 LTS14424 試験 Japan substudy

データカットオフ日（20■年■月■日）時点で、寄生虫感染は報告されていない（表 20）。

3.1.6.6 日和見感染（AESI）

3.1.6.6.1 EFC14153 試験

治験期間中に日和見感染は報告されなかった。

3.1.6.6.2 LTS14424 試験 main study

全体で、デュピルマブ／デュピルマブ群の 1 名（0.3%）に重篤な肺結核が発現し、当該事象により治験薬投与中止に至り、治験薬との因果関係が否定できないと判断された（3.1.4.2 項）。プラセボ／デュピルマブ群では日和見感染は報告されなかった。曝露で調整した日和見感染の発現率は、プラセボ／デュピルマブ群では 0.0 名/100 人年、デュピルマブ／デュピルマブ群では 0.3 名/100 人年であった（Module 5.3.5.2 LTS14424 main study Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.6.1.21]）。

曝露で調整した日和見感染の発現率は、LTS14424 試験 main study 全体では 0.2 名/100 人年、EFC14153 試験デュピルマブ群では 0.0 名/100 人年であった（Module 5.3.5.1 EFC14153Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.5.9]、Module 5.3.5.2 LTS14424 main study Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.6.1.21]）。

3.1.6.6.3 LTS14424 試験 Japan substudy

データカットオフ日（20■年■月■日）時点で、日和見感染は報告されていない（表 20）。

3.1.6.7 潜在的な薬物性肝障害（AESI）

3.1.6.7.1 EFC14153 試験

潜在的な薬物性肝障害の発現割合は低く、デュピルマブ群の 1 名（0.4%）でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（最高値：2.12 x ULN［Day 255］、基準範囲：11～41 IU/L、ベースライン値：26 IU/L）、プラセボ群の 1 名（0.7%）で脂肪肝及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（Day 168：3.74 x ULN、ベースライン値：2.86 x ULN）が認められた（詳細は Module 5.3.5.1 EFC14153 [Section 11.3.4.6]に示した）。

いずれの事象も非重篤で、重症度は軽度、対処治療を必要とせずに消失した。治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された事象はなかった。

Hy's law の基準に合致する肝機能検査値異常は認められなかった（4.3.1.2 項）。

3.1.6.7.2 LTS14424 試験 main study

LTS14424 試験 main study では、プラセボ／デュピルマブ群（200 mg q2w 投与）の 1 名（0.8%）で潜在的な薬物性肝障害が認められた（表 19）。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（99 IU/L、基準範囲：5～45 IU/L）は軽度で非重篤であり、治験薬投与中止に至らなかった。治験担当医師により当該事象は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。被験者は当該事象から回復しなかったが、治験終了時に状態は安定していた。Day 442（治験薬最終投与後 89 日）の、ALT の最終報告値は 1.09 x ULN（49 IU/L）であった。曝露で調整した潜在的な薬物性肝障害の発現率は、プラセボ／デュピルマブ群では 0.7 名/100 人年、デュピルマブ／デュピルマブ群では 0.0 名/100 人年であった（Module 5.3.5.2 LTS14424 main study Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.6.1.21]）。

曝露で調整した潜在的な薬物性肝障害の発現率は、EFC14153 試験のデュピルマブ群（0.4 名/100 人年）と比較して LTS14424 試験 main study 全体（0.2 名/100 人年）で低かった（Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.5.9]、Module 5.3.5.2 LTS14424 main study Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.6.1.21]）。

Hy's law の基準（ALT が ULN の 3 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超）に合致する肝機能検査値異常は認められなかった（4.3.2 項）。

3.1.6.7.3 LTS14424 試験 Japan substudy

データカットオフ日（20■年■月 ■日）時点で、潜在的な薬物性肝障害は報告されていない（表 20）。

3.1.6.8 妊娠（AESI）

EFC14153 試験、LTS14424 試験 main study 及び LTS14424 試験 Japan substudy で、被験者又はパートナーの妊娠は報告されなかった。

3.1.6.9 症候性の過量投与（AESI）

EFC14153 試験、LTS14424 試験 main study 及び LTS14424 試験 Japan substudy で、治験薬又は治験薬以外の薬剤による症候性の過量投与は報告されなかった。

3.1.6.10 悪性腫瘍（特定有害事象グループ事象）

EFC14153 試験、LTS14424 試験 main study 及び LTS14424 試験 Japan substudy で、悪性腫瘍は報告されなかった。

3.1.6.11 結膜炎（特定有害事象グループ事象）

3.1.6.11.1 EFC14153 試験

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

結膜炎のほとんどはアレルギー性結膜炎として報告された（デュピルマブ群の 4 名中 2 名、プラセボ群の 6 名中 4 名は、アレルギー性結膜炎の既往歴を有していた）。アレルギー性結膜炎以外の結膜炎（狭域 CMQ）の発現割合は、プラセボ群（2.2%）と比較してデュピルマブ群（1.5%）で低かった。

重篤又は治験薬投与中止に至った結膜炎（狭域 CMQ 及び広域 CMQ）は認められなかった。結膜炎の重症度は全て軽度又は中等度であった。デュピルマブ群の 1 名（未回復）を除き、全ての被験者は対処治療により回復した。デュピルマブ群の 2 件の TEAE 及びプラセボ群の 1 件の TEAE が治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

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

結膜炎の TEAE の経時的な発現割合は均等に分布しており、治験の早期又は後期に発現割合が高い傾向は認められなかった（Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.5.36]）。

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

表 29 - Summary of patients with treatment-emergent conjunctivitis (narrow) in EFC14153 - Safety population

Conjunctivitis (narrow)	**Placebo (N=134)**	**Dupilumab (N=271)**
Patients with any TEAE	9 (6.7)	7 (2.6)
Patients with any SAE	0	0
Patients with any treatment-emergent SAE	0	0
Patients with any AE leading to death	0	0
Patients with any TEAE leading to death	0	0
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	0	0
Patients with any TEAE related to IMP reported by investigator	1 (0.7)	2 (0.7)

Exposure adjusted TEAE summary

Conjunctivitis (narrow)	**Placebo (N=134)**	**Dupilumab (N=271)**
Total time at risk[a] (in 100 PY)	1.29	2.59
Number of patients with any TEAE per 100 PY[b]	6.96	2.70
Number of TEAEs	11	11
Number of TEAE per 100 PY[c]	8.27	4.17
Maximal intensity		
Mild	5 (3.7)	5 (1.8)
Moderate	4 (3.0)	2 (0.7)
Corrective treatment		
No	2 (1.5)	0
Yes	7 (5.2)	7 (2.6)
Outcome		
Fatal	0	0
Not recovered/Not resolved	0	0
Recovered	9 (6.7)	7 (2.6)
Recovered with sequelae	0	0
Recovering	0	0
Unknown	0	0
Kaplan-Meier estimates for probability of a patient with >=1 TEAE (95% CI) up to		
12 weeks	0.008 (0.001 ; 0.038)	0.019 (0.007 ; 0.040)
24 weeks	0.030 (0.010 ; 0.070)	0.022 (0.009 ; 0.046)
36 weeks	0.038 (0.014 ; 0.080)	0.022 (0.009 ; 0.046)
52 weeks	0.069 (0.034 ; 0.120)	0.026 (0.012 ; 0.051)
Primary System Organ Class		
Preferred Term n (%)		
感染症および寄生虫症	3 (2.2)	4 (1.5)
結膜炎	3 (2.2)	3 (1.1)
細菌性結膜炎	0	1 (0.4)
眼障害	6 (4.5)	4 (1.5)
アレルギー性結膜炎	6 (4.5)	4 (1.5)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SAE: Serious adverse event, IMP: Investigational medicinal product
MedDRA/J 23.0
n (%) = number and percentage of patients with at least one AE, PY = total patient-years in the corresponding observational period
Note: Conjunctivitis (narrow) are identified as AE with PT: conjunctivitis, conjunctivitis allergic, conjunctivitis bacterial, conjunctivitis viral, atopic keratoconjunctivitis.
[a] Sum of total time-to-first TEAE and total time-to-censoring.
[b] Number of patients with any TEAE divided by total time at risk in 100 PY
[c] Number of TEAEs divided by total patient-years of the corresponding observational period in 100 PY
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2024_01_JPN/REPORT/PGM/ae_aesi_conn_14153_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_aesi_conn_14153_s_t_j_i.rtf (29OCT2024 23:52)

表 30 - Summary of patients with treatment-emergent conjunctivitis (broad) in Study EFC14153 - Safety population

Conjunctivitis (broad)	**Placebo (N=134)**	**Dupilumab (N=271)**
Patients with any TEAE	10 (7.5)	8 (3.0)
Patients with any SAE	0	0
Patients with any treatment-emergent SAE	0	0
Patients with any AE leading to death	0	0
Patients with any TEAE leading to death	0	0
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	0	0
Patients with any TEAE related to IMP reported by investigator	1 (0.7)	2 (0.7)
Exposure adjusted TEAE summary		
Total time at risk[a] (in 100 PY)	1.29	2.58
Number of patients with any TEAE per 100 PY[b]	7.76	3.10
Number of TEAEs	12	12
Number of TEAE per 100 PY[c]	9.02	4.55
Maximal intensity		
Mild	6 (4.5)	6 (2.2)
Moderate	4 (3.0)	2 (0.7)
Corrective treatment		
No	2 (1.5)	0
Yes	8 (6.0)	8 (3.0)
Outcome		
Fatal	0	0
Not recovered/Not resolved	0	1 (0.4)
Recovered	10 (7.5)	7 (2.6)
Recovered with sequelae	0	0
Recovering	0	0
Unknown	0	0
Kaplan-Meier estimates for probability of a patient with >=1 TEAE (95% CI) up to		
12 weeks	0.008 (0.001 ; 0.038)	0.019 (0.007 ; 0.040)
24 weeks	0.030 (0.010 ; 0.070)	0.026 (0.012 ; 0.051)
36 weeks	0.045 (0.019 ; 0.090)	0.026 (0.012 ; 0.051)
52 weeks	0.076 (0.039 ; 0.130)	0.030 (0.014 ; 0.056)
Primary System Organ Class		
Preferred Term n (%)		
感染症および寄生虫症	3 (2.2)	4 (1.5)
結膜炎	3 (2.2)	3 (1.1)
細菌性結膜炎	0	1 (0.4)
眼障害	7 (5.2)	5 (1.8)

Conjunctivitis (broad)	Placebo (N=134)	Dupilumab (N=271)
アレルギー性結膜炎	6 (4.5)	4 (1.5)
結膜充血	0	1 (0.4)
眼瞼炎	1 (0.7)	0

TEAE: Treatment emergent adverse event, SAE: Serious adverse event, IMP: Investigational medicinal product
MedDRA/J 23.0
n (%) = number and percentage of patients with at least one AE, PY = total patient-years in the corresponding observational period
Note: Conjunctivitis (broad) are identified as AE with PT: conjunctivitis, conjunctivitis allergic, conjunctivitis bacterial, conjunctivitis viral, atopic keratoconjunctivitis, blepharitis, dry eye, eye irritation, eye pruritus, lacrimation increased, eye discharge, foreign body sensation in eyes, photophobia, xerophthalmia, ocular hyperaemia, conjunctival hyperaemia.
[a] Sum of total time-to-first TEAE and total time-to-censoring.
[b] Number of patients with any TEAE divided by total time at risk in 100 PY
[c] Number of TEAEs divided by total patient-years of the corresponding observational period in 100 PY
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2024_01_JPN/REPORT/PGM/ae_aesi_conb_14153_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_aesi_conb_14153_s_t_j_i.rtf (29OCT2024 23:52)

3.1.6.11.2 LTS14424 試験 main study

治験薬投与下で発現した結膜炎の発現割合は低かった。狭域 CMQ 検索又は広域 CMQ 検索により特定された結膜炎は、全体で 16 名（4.4%）に認められた（Module 5.3.5.2 LTS14424 main study Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.6.3.51]、表 31）。結膜炎（広域 CMQ）の発現割合は、デュピルマブ／デュピルマブ群と比較してプラセボ／デュピルマブ群でわずかに高かった（プラセボ／デュピルマブ群：6 名［4.8%］、デュピルマブ／デュピルマブ群：10 名［4.2%］）（表 31）。曝露で調整した結膜炎（広域 CMQ）の発現率は、プラセボ／デュピルマブ群では 4.1 名/100 人年であり、デュピルマブ／デュピルマブ群では 3.6 名/100 人年であった（Module 5.3.5.2 LTS14424 main study Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.6.1.21]）。

曝露で調整した結膜炎の発現率は、LTS14424 試験 main study 全体では 3.8 名/100 人年、EFC14153 試験のデュピルマブ群では 3.1 名/100 人年であった（Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.5.9]、Module 5.3.5.2 LTS14424 main study Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.6.1.21]）。

なお、治験薬投与下で発現した結膜炎が認められた 16 名のうち 13 名は LTS14424 試験 main study のベースラインでアトピー性疾患を有しており、9 名は AD、5 名はアレルギー性結膜炎、11 名はアレルギー性鼻炎を有しており、4 名は AD、アレルギー性結膜炎及びアレルギー性鼻炎の全てを有していた。また、16 名のうち 6 名は、先行試験である EFC14153 試験で結膜炎（広域 CMQ）を発現していた。

重篤又は重度の結膜炎は認められず、全ての被験者は後遺症なく回復した。デュピルマブ／デュピルマブ群の 3 名の結膜炎は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断され、1 名は治験薬投与中止に至った。プラセボ／デュピルマブ群の 1 名で非重篤なアレルギー性角膜炎（角膜炎は、市販後データに基づき ADR と特定されている）が発現したが、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定され、軽快した（Module 5.3.5.2 LTS14424 main study Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.37]）。

表 31 - Summary of patients with treatment-emergent conjunctivitis (broad) in Study LTS14424 main study - Exposed population - Full analysis set

Conjunctivitis (broad)	**Placebo-Dupilumab (N=125, PY=150.3)**	**Dupilumab-Dupilumab (N=240, PY=286.8)**	**All (N=365, PY=437.1)**
Patients with any TEAE	6 (4.8)	10 (4.2)	16 (4.4)
Patients with any SAE	0	0	0
Patients with any treatment-emergent SAE	0	0	0
Patients with any AE leading to death	0	0	0
Patients with any TEAE leading to death	0	0	0
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	0	1 (0.4)	1 (0.3)
Patients with any TEAE related to IMP reported by investigator	0	3 (1.3)	3 (0.8)
Exposure adjusted TEAE summary			
Total time at risk[a] (in 100 PY)	1.46	2.80	4.26
Number of patients with any TEAE per 100 PY[b]	4.12	3.57	3.76
Number of TEAEs	9	15	24
Number of TEAE per 100 PY[c]	5.99	5.23	5.49
Kaplan-Meier estimates for probability of a patient with >=1 TEAE (95% CI) up to			
4 weeks	0.008 (0.001 ; 0.040)	0.000 (0.000 ; 0.000)	0.003 (0.000 ; 0.014)
12 weeks	0.024 (0.007 ; 0.063)	0.013 (0.003 ; 0.034)	0.016 (0.007 ; 0.034)
24 weeks	0.032 (0.011 ; 0.074)	0.025 (0.010 ; 0.051)	0.028 (0.014 ; 0.048)
36 weeks	0.032 (0.011 ; 0.074)	0.025 (0.010 ; 0.051)	0.028 (0.014 ; 0.048)
52 weeks	0.040 (0.015 ; 0.086)	0.043 (0.022 ; 0.074)	0.042 (0.024 ; 0.066)
64 weeks	0.049 (0.020 ; 0.097)	0.043 (0.022 ; 0.074)	0.045 (0.027 ; 0.070)
Maximal intensity			
Mild	4 (3.2)	8 (3.3)	12 (3.3)
Moderate	2 (1.6)	2 (0.8)	4 (1.1)
Corrective treatment			
No	0	2 (0.8)	2 (0.5)
Yes	6 (4.8)	8 (3.3)	14 (3.8)
Outcome			
Fatal	0	0	0
Not recovered/Not resolved	0	0	0
Recovered	6 (4.8)	10 (4.2)	16 (4.4)
Recovered with sequelae	0	0	0
Recovering	0	0	0
Unknown	0	0	0
Primary System Organ Class			
Preferred Term n (%)			
感染症および寄生虫症	4 (3.2)	7 (2.9)	11 (3.0)
結膜炎	3 (2.4)	6 (2.5)	9 (2.5)
細菌性結膜炎	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)

Conjunctivitis (broad)	Placebo-Dupilumab (N=125, PY=150.3)	Dupilumab-Dupilumab (N=240, PY=286.8)	All (N=365, PY=437.1)
眼障害	2 (1.6)	5 (2.1)	7 (1.9)
アレルギー性結膜炎	2 (1.6)	5 (2.1)	7 (1.9)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SAE: Serious adverse event, IMP: Investigational medicinal product
MedDRA/J 24.1
n (%) = number and percentage of patients with at least one AE, PY = total patient-years in the corresponding observational period
Note: This table is based on search criteria: PT in (Conjunctivitis, Conjunctivitis allergic, Conjunctivitis bacterial, Conjunctivitis viral, Atopic keratoconjunctivitis, Blepharitis, Dry eye, Eye irritation, Eye pruritus, Lacrimation increased, Eye discharge, Foreign body sensation in eyes, Photophobia, Xerophthalmia, Ocular hyperaemia, Conjunctival hyperaemia)
[a] Sum of total time-to-first TEAE and total time-to-censoring
[b] Number of patients with any TEAE divided by total time at risk in 100 PY
[c] Number of TEAEs divided by total patient-years of the corresponding observational period in 100 PY
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2024_01_JPN/REPORT/PGM/ae_aesi_conb_14424_e_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_aesi_conb_14424_e_t_j_i.rtf (29OCT2024 23:52)

3.1.6.11.3LTS14424 試験 Japan substudy

データカットオフ日（20■年■月■日）時点で、治験薬投与下で発現した結膜炎は報告されていない（表 20）。

3.1.6.12 好酸球増加症（特定有害事象グループ事象）

治験実施計画書に従って、on-treatment 期間に好酸球数が 3.0 Giga/L を超えた場合、関連する症状がない場合でも AE として報告することとした。好酸球障害（HLT）又は好酸球数増加（PT）を含む「好酸球増加症」の特定 AE グループ事象に対する解析を実施した（表 2）。

3.1.6.12.1EFC14153 試験

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

好酸球増加症の TEAE のほとんど（デュピルマブ群の 18 名中 16 名）は、関連する症状がなく治療を必要としない臨床検査値の異常であった。デュピルマブ群の 2 名では対処治療が必要であった。軽快の 1 名を除き、全ての被験者が回復した。1 名が重篤かつ重度の好酸球増加症により治験薬投与中止に至ったが、それ以外の事象はいずれも軽度又は中等度であり、治験薬投与中止を必要としなかった。

2 件の好酸球増加症が SAE と判断され、いずれもデュピルマブ群であった。そのうち 1 件は臨床症状（頭痛及び霧視）を伴い、重度であったため治験薬投与中止に至った。Day 15 以降、被験者の好酸球数は 5.3 Giga/L まで継続的に上昇した。好酸球数を正常化するために OCS を漸減しながら 6 か月間にわたり投与する必要があった。別の 1 件は、寄生虫感染の疑いを除外するために入院したものであり、治験薬投与は継続された。Day 177 に好酸球数の増加（最高値：3.6 Giga/L）が認められ、臨床症状を伴わない非重篤な中等度の好酸球増加症として報告され、Day 216 に消失した。その後、Day 243 に好酸球数が 0.3 Giga/L となり、重篤な軽度の好酸球増加症として報告された。同日（Day 243）、頭

痛（軽度）の AE が報告され、1 日以内に消失した。好酸球数の増加と関連する可能性のある徴候、症状又はその他の AE は報告されなかった。寄生虫感染の臨床症状を示す症状がなく、血清学的検査結果にばらつきがあったため、抗寄生虫治療は行われなかった。Day 246 に当該被験者は好酸球増加症から回復した。当該被験者の好酸球増加症は、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。

デュピルマブ群の 2 名で、以下の臨床症状を伴う好酸球増加症が認められた。

- デュピルマブ群（200 mg q2w）の 1 名は、9～11 歳の年齢層の女児であり、当該被験者はランダム化の約 1 か月前に最後の喘息増悪があり、9 日間の OCS による治療を受けていた。Day 15 に無症候性の好酸球増加症が認められ、重症度は中等度で、SAE と判断された。好酸球数は、Day -28 に 0.01 Giga/L、Day 15 に 3.09 Giga/L、Day 45 に 4.61 Giga/L、Day 72 に 5.34 Giga/L であった。Day 73 に、被験者は数秒間続く霧視及び前頭部の持続性で NSAID で緩和する頭痛を訴えた。Day 74、すなわち 6 回目の治験薬投与後 2 日に、好酸球増加症は重度かつ重篤となった（入院に至った）。心電図、経胸壁心エコー、脳 MRI、腰椎穿刺（脳脊髄液）の結果は全て正常であったことから、好酸球増加症候群の診断は除外された。盲検が解除され、治験薬投与中止に至った。被験者は全ての症状から回復した。治験担当医師は、頭痛、霧視及び好酸球増加症は治験薬との因果関係が否定できないと判断した。詳細は Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 15.3.3 [Safety narratives - SAE]に示した。
  会社見解：被験者の血中好酸球数のベースライン値が 0.01 Giga/L であったことは、ランダム化前の 1 か月以内の喘息増悪に対する 9 日間の OCS による治療の影響と考えられる。Day 15 以降、被験者の好酸球数は継続的に上昇し、好酸球数を正常化するためは OCS を漸減しながら 6 か月間にわたり投与する必要があった。当該被験者が好酸球増加の基礎状態を有していたことは否定できず、ベースラインで好酸球数が正常であったことは OCS による影響と考えられる。頭痛、霧視の症状に至る好酸球数増加とデュピルマブとの因果関係は否定できない。
- デュピルマブ群（100 mg q2w）の 1 名は、6～8 歳の年齢層の男児で、ランダム化の約 8 か月前に最後の喘息増悪があり、20 日間の OCS による治療を受けていた。Day 169 に好酸球増加症（5.97 Giga/L、Day -12 では 0.87 Giga/L）が認められ、同時に認められた AE として、Day 127 に全身性の筋肉痛、Day 151 に関節痛（イブプロフェンにより治療）が認められた。Day 186 に蟯虫症と診断された。詳細は Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 15.3.3 [Safety narratives - AESI] に示した。治験担当医師により、好酸球増加症は治験薬との因果関係が否定された。
  会社見解：好酸球数は、Day 85 の 0.84 Giga/L から 3 か月間で 5.97 Giga/L に増加し、その期間中、被験者に全身性の筋肉痛及び関節痛を発現したが、これらの事象は観察された好酸球増加症に関連している可能性がある。当該被験者は蟯虫症も発現しており、蟯虫症は好酸球増加症の別の原因である可能性がある。

表 32 - Summary of patients with treatment-emergent eosinophilia in Study EFC14153 - Safety population

Eosinophilia	**Placebo (N=134)**	**Dupilumab (N=271)**
Patients with any TEAE	1 (0.7)	18 (6.6)
Patients with any SAE	0	2 (0.7)
Patients with any treatment-emergent SAE	0	2 (0.7)
Patients with any AE leading to death	0	0
Patients with any TEAE leading to death	0	0
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	0	1 (0.4)
Patients with any TEAE related to IMP reported by investigator	0	6 (2.2)
Exposure adjusted TEAE summary		
Total time at risk[a] (in 100 PY)	1.32	2.55
Number of patients with any TEAE per 100 PY[b]	0.76	7.06
Number of TEAEs	1	19
Number of TEAE per 100 PY[c]	0.75	7.20
Maximal intensity		
Mild	1 (0.7)	9 (3.3)
Moderate	0	8 (3.0)
Severe	0	1 (0.4)
Corrective treatment		
No	1 (0.7)	16 (5.9)
Yes	0	2 (0.7)
Outcome		
Fatal	0	0
Not recovered/Not resolved	0	0
Recovered	1 (0.7)	17 (6.3)
Recovered with sequelae	0	0
Recovering	0	1 (0.4)
Unknown	0	0
Kaplan-Meier estimates for probability of a patient with >=1 TEAE (95% CI) up to		
12 weeks	0.000 (0.000 ; 0.000)	0.026 (0.012 ; 0.050)
24 weeks	0.008 (0.001 ; 0.038)	0.037 (0.019 ; 0.065)
36 weeks	0.008 (0.001 ; 0.038)	0.053 (0.030 ; 0.085)
52 weeks	0.008 (0.001 ; 0.038)	0.067 (0.041 ; 0.103)
Primary System Organ Class		
Preferred Term n (%)		
血液およびリンパ系障害	1 (0.7)	16 (5.9)
好酸球増加症	1 (0.7)	16 (5.9)
臨床検査	0	2 (0.7)
好酸球数増加	0	2 (0.7)

Eosinophilia	Placebo (N=134)	Dupilumab (N=271)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SAE: Serious adverse event, IMP: Investigational medicinal product
MedDRA/J 23.0
n (%) = number and percentage of patients with at least one AE, PY = total patient-years in the corresponding observational period
Note: Eosinophilia is identified as AE with HLT as Eosinophilic disorders or PT as Eosinophil count increased.
[a] Sum of total time-to-first TEAE and total time-to-censoring.
[b] Number of patients with any TEAE divided by total time at risk in 100 PY
[c] Number of TEAEs divided by total patient-years of the corresponding observational period in 100 PY
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2024_01_JPN/REPORT/PGM/ae_aesi_eos_14153_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_aesi_eos_14153_s_t_j_i.rtf (29OCT2024 23:52)

3.1.6.12.2 LTS14424 試験 main study

全体で好酸球増加症は少なく、デュピルマブ／デュピルマブ群では 8 名（3.3%）、プラセボ／デュピルマブ群では 10 名（8.0%）に認められた（表 33）。曝露で調整した好酸球増加症の発現率は、デュピルマブ／デュピルマブ群（2.85 名/100 人年）と比較してプラセボ／デュピルマブ群（7.09 名/100 人年）で高かった（Module 5.3.5.2 LTS14424 main study [Table 33]）。

曝露で調整した好酸球増加症の発現率は、LTS14424 試験 main study 全体では 4.3 名/100 人年、EFC14153 試験のデュピルマブ群では 7.1 名/100 人年であった（Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.5.9]、Module 5.3.5.2 LTS14424 main study Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.6.1.21]）。

好酸球増加症は全て一過性であり、全体集団においてデュピルマブ投与の継続に伴い血中好酸球数は徐々に減少した（詳細は 4.1.2 項参照）。プラセボ／デュピルマブ群で発現割合が高かったが、好酸球増加症の多くは一過性であり、デュピルマブ投与の継続に伴い改善するというこれまでに確認された所見と一致していた。好酸球増加症の全ての TEAE は、治療を必要としない臨床検査値の異常であった。関連する症状を伴う好酸球増加症の TEAE は認められなかった。重篤な好酸球増加症及び治験薬投与中止に至った好酸球増加症は認められなかった。好酸球増加症が発現した 18 名中 7 名では、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

ほとんどの被験者（18 名中 16 名）で重症度は軽度又は中等度であり、2 名では重度であった（表 33）。被験者のほとんど（18 名中 17 名）は好酸球増加症に対する対処治療を受けなかった。被験者のほとんど（18 名中 16 名）は回復し、1 名は軽快、1 名は未回復であった。

表 33 - Summary of patients with treatment-emergent eosinophilia in Study LTS14424 main study - Exposed population - Full analysis set

Eosinophilia	Placebo-Dupilumab (N=125, PY=150.3)	Dupilumab-Dupilumab (N=240, PY=286.8)	All (N=365, PY=437.1)
Patients with any TEAE	10 (8.0)	8 (3.3)	18 (4.9)
Patients with any SAE	0	0	0
Patients with any treatment-emergent SAE	0	0	0
Patients with any AE leading to death	0	0	0
Patients with any TEAE leading to death	0	0	0
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	0	0	0

Eosinophilia	Placebo-Dupilumab (N=125, PY=150.3)	Dupilumab-Dupilumab (N=240, PY=286.8)	All (N=365, PY=437.1)
Patients with any TEAE related to IMP reported by investigator	3 (2.4)	4 (1.7)	7 (1.9)
Exposure adjusted TEAE summary			
Total time at risk[a] (in 100 PY)	1.41	2.81	4.22
Number of patients with any TEAE per 100 PY[b]	7.09	2.85	4.26
Number of TEAEs	11	8	19
Number of TEAE per 100 PY[c]	7.32	2.79	4.35
Kaplan-Meier estimates for probability of a patient with >=1 TEAE (95% CI) up to			
4 weeks	0.032 (0.011 ; 0.074)	0.004 (0.000 ; 0.022)	0.014 (0.005 ; 0.030)
12 weeks	0.040 (0.015 ; 0.085)	0.008 (0.002 ; 0.028)	0.019 (0.009 ; 0.038)
24 weeks	0.064 (0.030 ; 0.117)	0.013 (0.003 ; 0.034)	0.030 (0.016 ; 0.052)
36 weeks	0.073 (0.036 ; 0.127)	0.034 (0.016 ; 0.063)	0.047 (0.029 ; 0.073)
52 weeks	0.081 (0.041 ; 0.137)	0.034 (0.016 ; 0.063)	0.050 (0.031 ; 0.076)
64 weeks	0.081 (0.041 ; 0.137)	0.034 (0.016 ; 0.063)	0.050 (0.031 ; 0.076)
Maximal intensity			
Mild	6 (4.8)	3 (1.3)	9 (2.5)
Moderate	3 (2.4)	4 (1.7)	7 (1.9)
Severe	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
Corrective treatment			
No	10 (8.0)	7 (2.9)	17 (4.7)
Yes	0	1 (0.4)	1 (0.3)
Outcome			
Fatal	0	0	0
Not recovered/Not resolved	0	1 (0.4)	1 (0.3)
Recovered	10 (8.0)	6 (2.5)	16 (4.4)
Recovered with sequelae	0	0	0
Recovering	0	1 (0.4)	1 (0.3)
Unknown	0	0	0
Primary System Organ Class			
Preferred Term n (%)			
血液およびリンパ系障害	8 (6.4)	8 (3.3)	16 (4.4)
好酸球増加症	7 (5.6)	8 (3.3)	15 (4.1)
アレルギー性好酸球増加症	1 (0.8)	0	1 (0.3)
臨床検査	2 (1.6)	0	2 (0.5)
好酸球数増加	2 (1.6)	0	2 (0.5)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SAE: Serious adverse event
MedDRA/J 24.1
n (%) = number and percentage of patients with at least one AE, PY = total patient-years in the corresponding observational period
Note: This table is based on search criteria: HLT = 'Eosinophilic disorders' or PT = 'Eosinophil count increased'
[a] Sum of total time-to-first TEAE and total time-to-censoring
[b] Number of patients with any TEAE divided by total time at risk in 100 PY
[c] Number of TEAEs divided by total patient-years of the corresponding observational period in 100 PY

Eosinophilia	Placebo-Dupilumab (N=125, PY=150.3)	Dupilumab-Dupilumab (N=240, PY=286.8)	All (N=365, PY=437.1)

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD 2024 01 JPN/REPORT/PGM/ae aesi eos 14424 e t j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_aesi_eos_14424_e_t_j_i.rtf (29OCT2024 23:52)

3.1.6.12.3LTS14424 試験 Japan substudy

データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、デュピルマブ 200 mg q2w 群の 1 名に好酸球増加症の TEAE が認められた（表 20）。

好酸球増加症（軽度、非重篤）は臨床的な症状を伴わず、治験薬投与中止に至らなかった。当該事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

3.1.7 デュピルマブと関連性のある有害事象

3.1.7.1 EFC14153 試験

ADR は主にプラセボ対照試験である EFC14153 試験により評価した。ADR の解析は、EFC14153 試験の安全性解析対象集団（405 名）において、個々の PT 及び特定 AE グループ事象（事前に定義した SMQ／CMQ など）に基づき実施した。

TEAE の PT から、以下の定量的及び定性的な基準に基づき ADR と特定した。

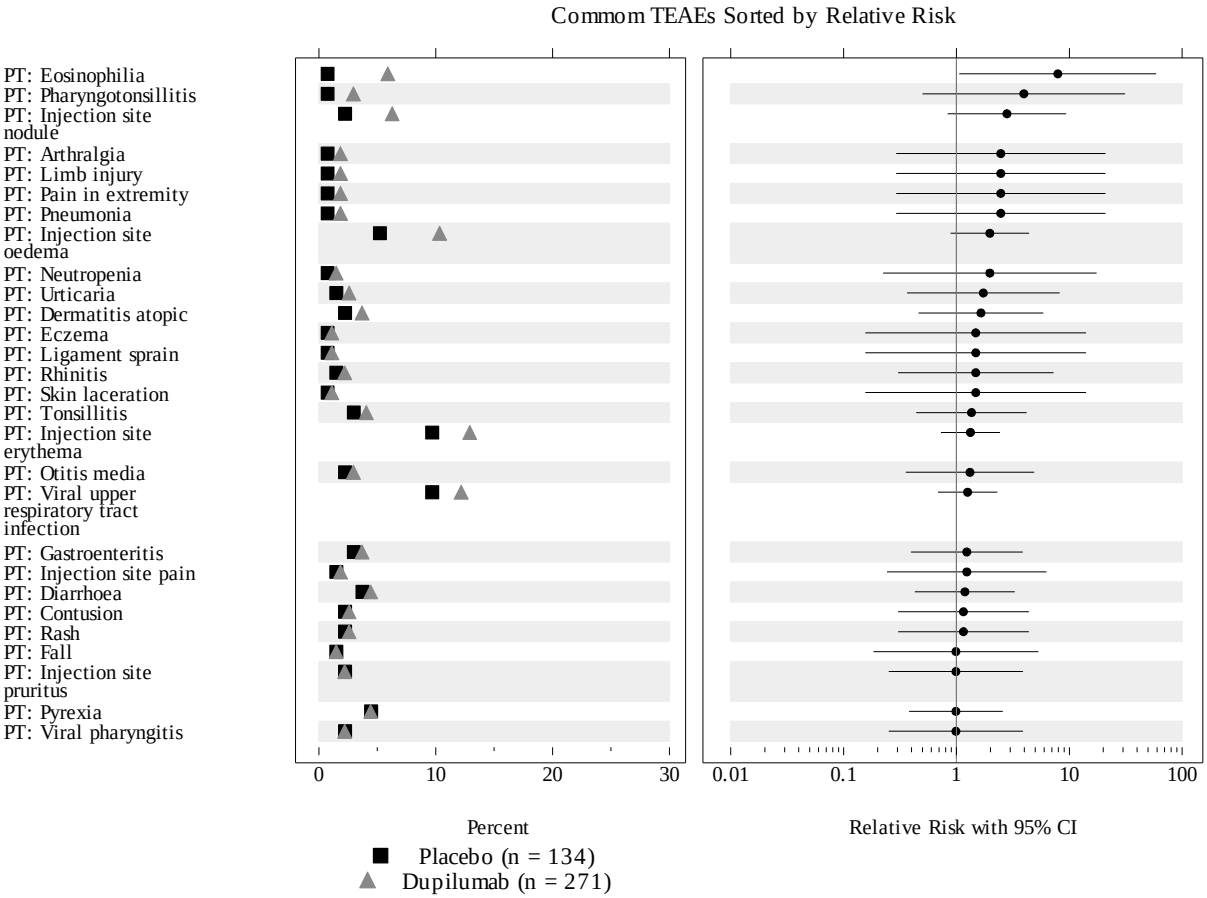
- 定量的基準：発現割合がデュピルマブ群で 1%以上かつプラセボ群との差が 1%以上であり、プラセボ群と比較した相対リスクの 95% CI の下限が 1 を超える PT
- 定性的基準：定量的基準に合致した PT を確認するため、また、定量的閾値に達していないが ADR として特定することが医学的に重要であると考えられる PT を特定するために、医学的判断を適用した。TEAE の重篤度、重症度、転帰及び治験薬投与に対する処置を考慮した。

好酸球増加症は、図 1 に示すように ADR の定量的基準（発現割合が 1%以上かつ群間差が 1%以上、かつ相対リスクの 95% CI の下限が 1 を超える）に合致し、発現割合のプラセボ群との定量的な差が示唆されたため、ADR と特定した。

蠕虫症は、ADR の定量的閾値に達しなかったが、投与群間の数値的不均衡（デュピルマブ群：1.8%、プラセボ群：0%）、並びに IL-4 及び IL-13 の抑制が蠕虫感染に対する免疫応答を障害する可能性があるという理論的メカニズム(22)(23)(24)(25)に基づき、ADR と特定した。全ての蠕虫症は駆除治療により消失した。寄生虫感染は、現在の添付文書で既に注意喚起されている。

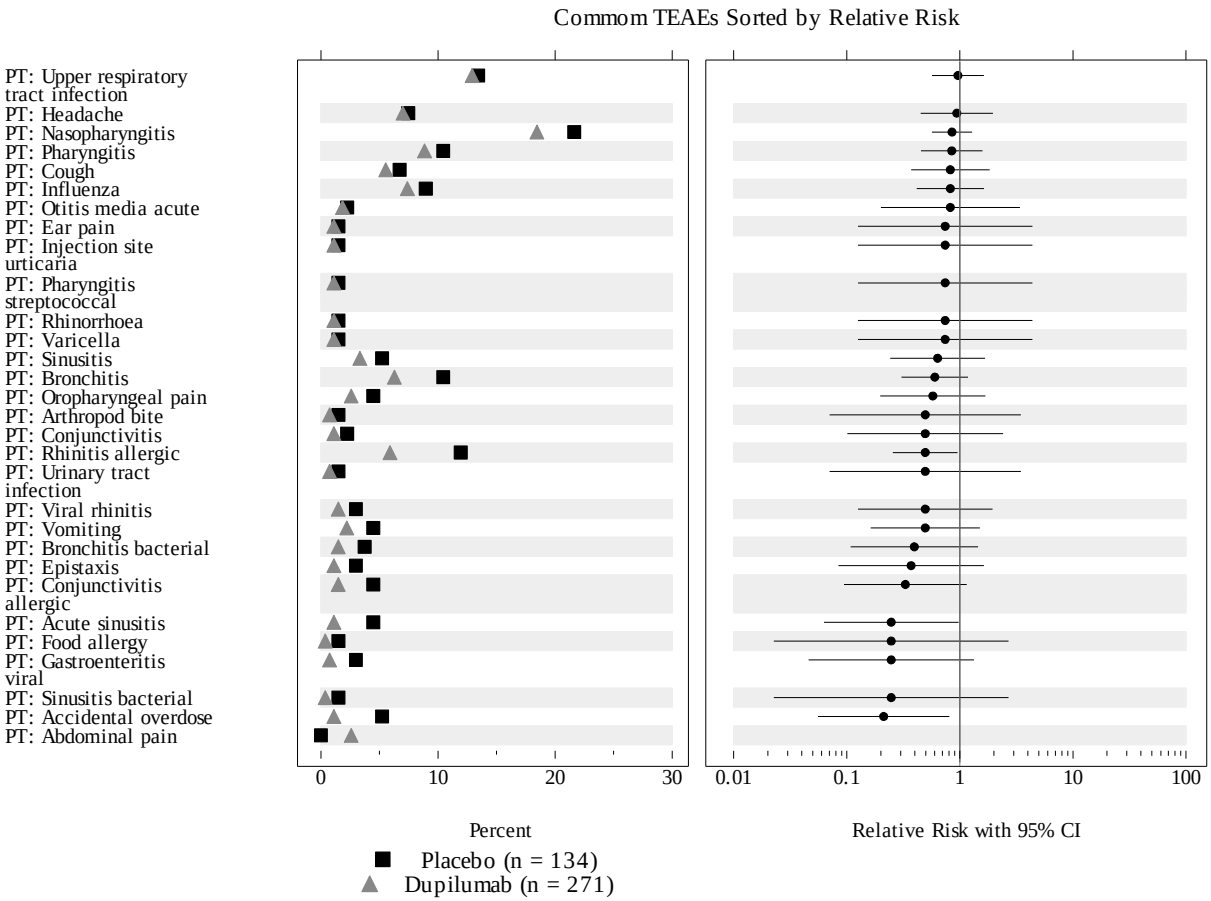
さらに、注射部位反応は、定量的閾値に達していないが、観察された投与群間の不均衡及び注射部位反応がデュピルマブの適応症全体で ADR と特定されていることから ADR と特定した。

図 1 - Forest plot of relative risk ratio of all common TEAEs (PT >= 1%) in Study EFC14153 - dupilumab versus placebo - Safety population



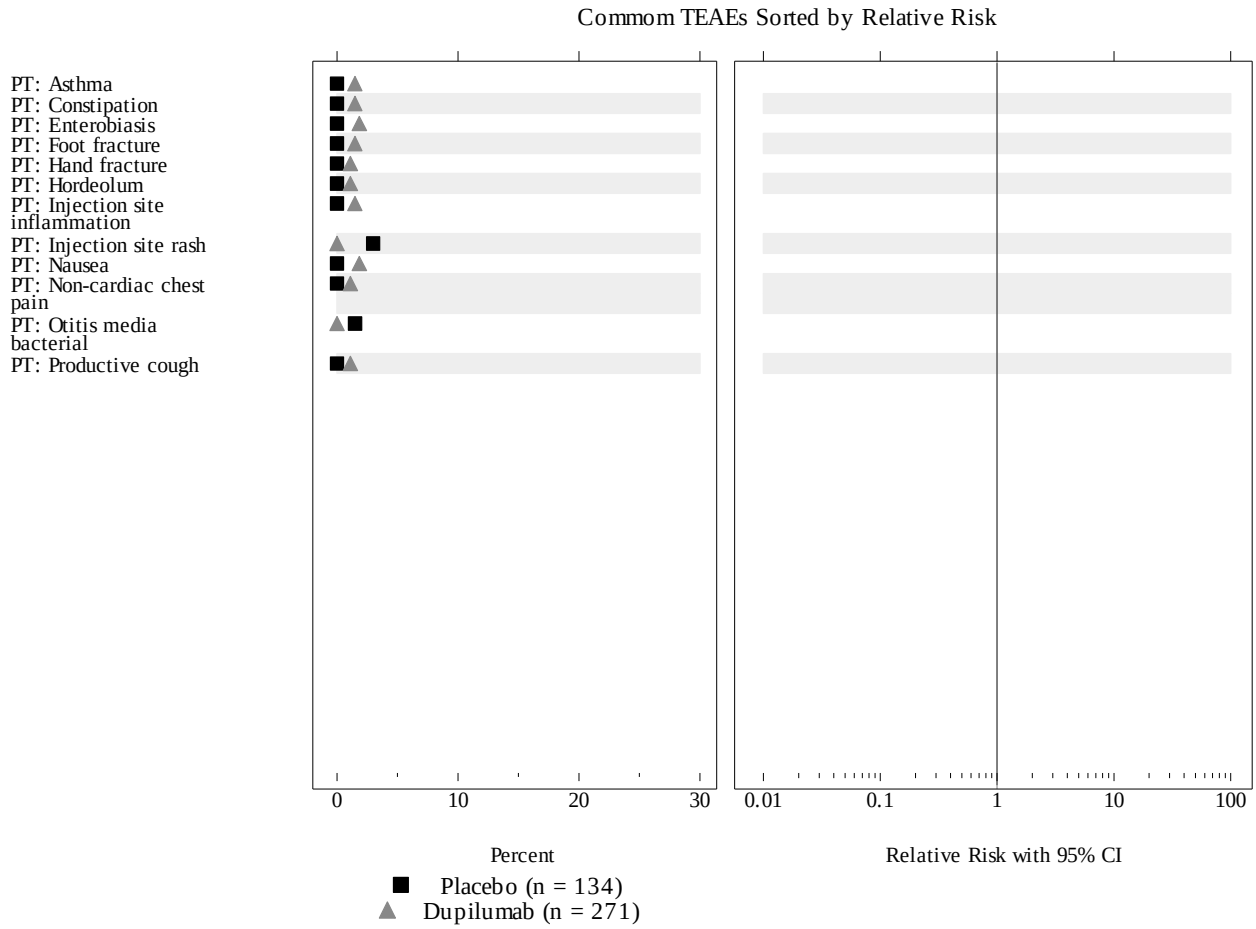
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14153/CSR/REPORT/PGM/ae_socpt_incid_pt1_s_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_incid_pt1_s_g_i.rtf

(26NOV2020 - 3:33)



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

(26NOV2020 - 3:33)



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

(26NOV2020 - 3:33)

3.1.7.2 LTS14424 試験 main study

LTS14424 試験 main study では追加の ADR は特定されなかった。

3.1.7.3 LTS14424 試験 Japan substudy

LTS14424 試験 Japan substudy では追加の ADR は特定されなかった。

3.2 個別有害事象の文章による説明

SAE、治験薬投与中止に至った AE、AESI 及びその他の関連する事象が認められた被験者の個別症例の詳細を、各試験の CSR に示した（Module 5.3.5.1 EFC14153 [Section 15.3.3]、Module 5.3.5.2 LTS14424 main study [Section 8.3.3]、及び Module 5.3.5.2 LTS14424 Japan substudy W52 [Section 8.3.3]）。

被験者の個別症例の詳細の記載箇所を表 34 に示す。

表 34 - Listing of clinical studies with links to safety narratives

Section	Study Number	Safety narrative appendices
Section 5.3.5.1	EFC14153	5.3.5.1 Study EFC14153 [15.3.3 Comprehensive list of all patient number/narratives] [15.3.3 Safety narratives – SAE] [15.3.3 Safety narratives – Withdrawals due to AE] [15.3.3 Safety narratives – AESI] [15.3.3 Safety narratives – Other significant events]
Section 5.3.5.2	LTS14424 main study	5.3.5.2 Study LTS14424 main study [8.3.3 Comprehensive list of all participant number/narratives] [8.3.3 Safety narratives – SAE] [8.3.3 Safety narratives – AEs leading to discontinuation] [8.3.3 Safety narratives – AESI] [8.3.3 Safety narratives – Other significant event]
Section 5.3.5.2	LTS14424 Japan substudy	5.3.5.2 Study LTS14424 Japan substudy W52 [8.3.3 Comprehensive list of all participant number/narratives] [8.3.3 Safety narratives – SAE] [8.3.3 Safety narratives – Other significant event]

3.3　推奨用法・用量に関連する情報の概要

日本における 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者に対するデュピルマブの推奨用法・用量（案）は以下のとおりである。

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

先行試験である EFC14153 試験における用法・用量（すなわち、体重が 30 kg 以下の小児には 100 mg q2w、体重が 30 kg 超の小児には 200 mg q2w）が採用された LTS14424 試験 main study の実施中に、6 歳以上 12 歳未満の小児 AD 患者を対象とした第 3 相 R668-AD-1652 試験が完了した。R668-AD-1652 試験では、体重が 30 kg 未満の被験者に 300 mg q4w を投与したところ、有意な臨床効果及び許容可能な安全性プロファイルが得られた。R668-AD-1652 試験では、体重が 30 kg 未満の小児 AD 患者における 300 mg q4w 投与でのデュピルマブの曝露量は、100 mg q2w 投与時よりも高く、300 mg q2w を投与した成人及び思春期の AD 患者で観察された曝露量と同程度であった。

LTS14424 試験の治験実施計画書改訂第 3 版で、体重が 30 kg 以下の小児に対するデュピルマブの用法・用量が 100 mg q2w から 300 mg q4w に変更された（Module 5.3.5.2 LTS14424 main study [Section 3.1]）。LTS14424 試験 main study でデュピルマブの投与を受け、予定された投与終了来院までの期間が 8 週間を超える体重 30 kg 以下の全ての小児は、治験実施計画書改訂第 3 版の承認後に、300 mg q4w に切り替えた。新たに LTS14424 試験 main study に組み入れられた体重が 30 kg 以下の全ての小児は、組入れ時からデュピルマブ 300 mg q4w を投与された。治験薬投与期間中の来院時に体重が 30 kg 以下から 30 kg 超に増加した被験者は、デュピルマブの用法・用量を 100 mg q2w 又は 300 mg q4w から 200 mg q2w に変更し、以降の期間はデュピルマブ 200 mg q2w 投与が維持された。

LTS14424 試験 Japan substudy の用法・用量は、体重が 30 kg 超の小児は 200 mg q2w、体重が 15 kg 以上 30 kg 以下の小児は 100 mg q2w 又は 300 mg q4w であった。6 歳以上 12 歳未満の年齢層における体重の範囲を考慮して、体重に基づく用法・用量を選択した。

上記の用法・用量（案）は、小児 AD 患者に対して日本で現在承認されている用法・用量（15 kg 以上 30 kg 未満：300 mg q4w、30 kg 以上 60 kg 未満：初回に 400 mg、その後は 200 mg q2w）に基づいている。LTS14424 試験 Japan substudy では、体重が 15 kg 以上 30 kg 以下の被験者において 300 mg q4w と 100 mg q2w の両方を評価したが、投与頻度を減らすことで患者の負担を軽減し、同じ年齢／体重の AD 患者に対する用法・用量と一致させることで簡素化し、海外で利用可能な用量に合わせるため、15 kg 以上 30 kg 未満の被験者に対する用法・用量（案）を 300 mg q4w のみとした。

3.3.1 EFC14153 試験、LTS14424 試験 main study 及び LTS14424 試験 Japan substudy で 100 mg q2w 又は 200 mg q2w 投与を受けた被験者の安全性

EFC14153 試験、LTS14424 試験 main study 及び LTS14424 試験 Japan substudy におけるデュピルマブ 100 mg q2w 及び 200 mg q2w の全体的な安全性プロファイルは許容可能であった（8 項）。

注射部位反応の発現割合は 200 mg q2w 投与の被験者で高かったが、これは 200 mg q2w の 1 回当たりの薬剤注射量が多いことによるものと考えられた（200 mg 投与で 1.14 mL、100 mg 投与で 0.67 mL）。それ以外にデュピルマブ 100 mg q2w を投与した被験者と 200 mg q2w を投与した被験者で安全性プロファイルに意味のある差は認められなかった。

LTS14424 試験 Japan substudy では、デュピルマブ 100 mg q2w 群の 3 名全て及びデュピルマブ 200 mg q2w 群の 7 名全ての被験者で、データカットオフ日までに 1 件以上の TEAE が認められた。治験薬投与中止に至った TEAE は認められなかった。治験薬投与下で発現した SAE はデュピルマブ 100 mg q2w 群の 1 名及び 200 mg q2w 群の 2 名で認められたが、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。注射部位反応（HLT）は、デュピルマブ 200 mg q2w 群の 2 名のみに認められたが、いずれも重症度は軽度で消失した。

3.3.2 LTS14424 試験（main study 及び Japan substudy）で 300 mg q4w 投与を受けた被験者の安全性

Module 2.7.2 [3.4.1.2.1 項]に記載したように、体重が 30 kg 以下の被験者におけるデュピルマブ 100 mg q2w 投与の C_{trough} は、体重が 30 kg 以上 60 kg 未満の被験者における 300 mg q4w 投与の C_{trough} と同程度であった。また、体重が 30 kg 超の被験者における 200 mg q2w 投与の C_{trough} は、体重が 15 kg 以上 30 kg 未満の被験者における 300 mg q4w 投与の C_{trough} と同程度であった。したがって、シミュレートされたデュピルマブ 300 mg q4w の曝露量（C_{trough}）は、EFC14153 試験で 6 歳以上 12 歳未満の小児で確認された 100 mg/200 mg q2w の曝露量と同程度であった。

LTS14424 試験 main study では、デュピルマブ 300 mg q4w 投与を受けた 18 名（曝露期間 : 10.8 人年）のうち 5 名で TEAE が認められ、このうち 1 名はプラセボ／デュピルマブ群、4 名はデュピルマブ／デュピルマブ群であった（Module 5.3.5.2 LTS14424 main study Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.7.1.2]）。これらの TEAE はいずれも非重篤であったが、デュピルマブ／デュピルマブ群の 1 名は AESI（PT : 回虫症）により治験薬投与中止に至り、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

LTS14424 試験 Japan substudy では、デュピルマブ 300 mg q4w 群の 3 名全てで 300 mg q4w の投与期間中に TEAE が認められた。デュピルマブ 300 mg q4w の投与期間中に報告された TEAE はいずれも治験薬投与中止に至らなかった。1 件の TEAE（PT : 喘息）は重篤であったが、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。

3.3.3 6 歳以上 12 歳未満のアトピー性皮膚炎患者における補足的安全性情報

300 mg q4w の用法・用量は、米国、欧州及び日本で、6 歳以上 12 歳未満の AD 患者に対する用法・用量の 1 つとして承認されている。

R668-AD-1652 試験（重症の AD を有する 6 歳以上 12 歳未満の患者を対象に、外用ステロイド薬併用下でデュピルマブを投与したときの有効性及び安全性を検討するランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験）では、外用ステロイド薬と併用して、デュピルマブ 300 mg q4w 又は 100 mg / 200 mg q2w を最大 16 週間投与した。本治験では、外用ステロイド薬併用下においてデュピルマブの 2 つ用法・用量の両群で、6 歳以上 12 歳未満の小児患者における忍容性が良好であり、安全性プロファイルはデュピルマブの既承認の適応症である成人 AD 患者と同様であることが確認された（小児 AD に対する承認申請資料 Module 5.3.5.1 R668-AD-1652 参照）。

R668-AD-1434 試験（OLE 試験）では、6 歳以上 12 歳未満の AD 患者 111 名がデュピルマブ 300 mg q4w 投与を受け、そのうち 55 名は喘息の合併症を有していた。この追加データは、6 歳以上 12 歳未満の AD 患者にデュピルマブ 300 mg q4w を Week 52 まで継続投与した長期安全性プロファイルが、R668-AD-1652 試験の Week 16 に認められた安全性プロファイルと同様であり、成人及び思春期 AD 患者で認められた長期安全性プロファイルと一致しているという結論をさらに裏付けている（小児 AD に対する承認申請資料 Module 5.3.5.2 R668-AD-1434 Second-step analysis CSR 参照）。

6 歳以上 12 歳未満の AD 患者を対象としたこれらの試験では、111 名中 55 名が喘息の合併症を有しており、AD 及び喘息の適応症で特定されたもの以外に新たな安全性所見は認められなかった。

3.3.4 日本人小児アトピー性皮膚炎患者における補足的安全性情報

EFC16823 試験は、既存治療で効果不十分な AD を有する生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人患者を対象としたデュピルマブの有効性、安全性及び PK をプラセボと比較評価する第 3 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、並行群間試験であり、既に完了している。本治験はデュピルマブ又はプラセボを投与する 16 週間のランダム化投与期間、及び日本での本適応症の承認又は 3 年間のいずれか早い方までデュピルマブを投与する OLE 期間から成る。本治験では、デュピルマブ 200 mg q4w（体重 5 kg 以上 15 kg 未満）、300 mg q4w（体重 15 kg 以上 30 kg 未満）、初回用量 400 mg、その後 200 mg q2w（体重 30 kg 以上 60 kg 未満）、又は初回用量 600 mg、その後 300 mg q2w（体重 60 kg 以上）を、外用ステロイド薬併用下で投与した。合計 62 名（プラセボ群 : 32 名、デュピルマブ群 : 30 名）の AD 患者がランダム化され、治験薬の投与を受けた。そのうち 20 名（プラセボ群：9 名、デュピルマブ群：11 名）は喘息の合併症を有していた。全ての被験者が、ランダム化投与期間又は OLE 期間にデュピルマブの投与を受けた。喘息の合併症を有していた 20 名の患者の年齢の範囲は 4～16 歳（プラセボ群：4～16 歳、デュピルマブ群：5～16 歳）であった。喘息の合併症を有していた 20 名のデュピルマブの用法・用量は、4 名（体重 15 kg 以上 30 kg 未満）が 300 mg q4w、13 名（体重 30 kg 以上 60 kg 未満）が 200 mg q2w、3 名（体重 60 kg 以上）が 300 mg q2w であった。

デュピルマブ投与期間中の TEAE の発現割合は 95.0%（19/20 名）であった。発現割合が最も高かった TEAE は鼻咽頭炎（プラセボ／デュピルマブ群：7 名［77.8%］、デュピルマブ／デュピルマブ群：

6名［54.5%］）であった。治験薬投与下で発現したSAEは2名（10.0%、PT：末端回腸炎及び熱性痙攣）、治験薬投与下で発現したAESIは1名（5.0%、PT：アナフィラキシー様反応）で報告された。これらの事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。デュピルマブ投与期間中に死亡又は治験薬投与中止に至ったTEAEは認められなかった。

以上から、喘息の合併症を有するAD患者20名では、AD及び喘息の適応症で特定されたもの以外に新たな安全性所見は認められなかった。なお、EFC16823試験全体では、小児AD患者でのデュピルマブの忍容性が良好であり、安全性プロファイルが既承認の適応症である成人AD患者と同様であることが確認されている。

EFC16823試験で喘息の合併症を有していた被験者の一覧をModule 5.3.5.4 AE Listing [1.4.3]に示した。

4　臨床検査値の評価

4.1　血液学的検査

4.1.1　EFC14153 試験

4.1.1.1　経時的な臨床検査値推移

各評価時点の赤血球、血小板、白血球及び血液凝固パラメータの記述統計量を、Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.8 [16.2.8.1.6]及び[16.2.8.1.18]に示した。治験期間を通して、赤血球、血小板、白血球の平均値に意味のある変化は認められなかった。

血中好酸球数

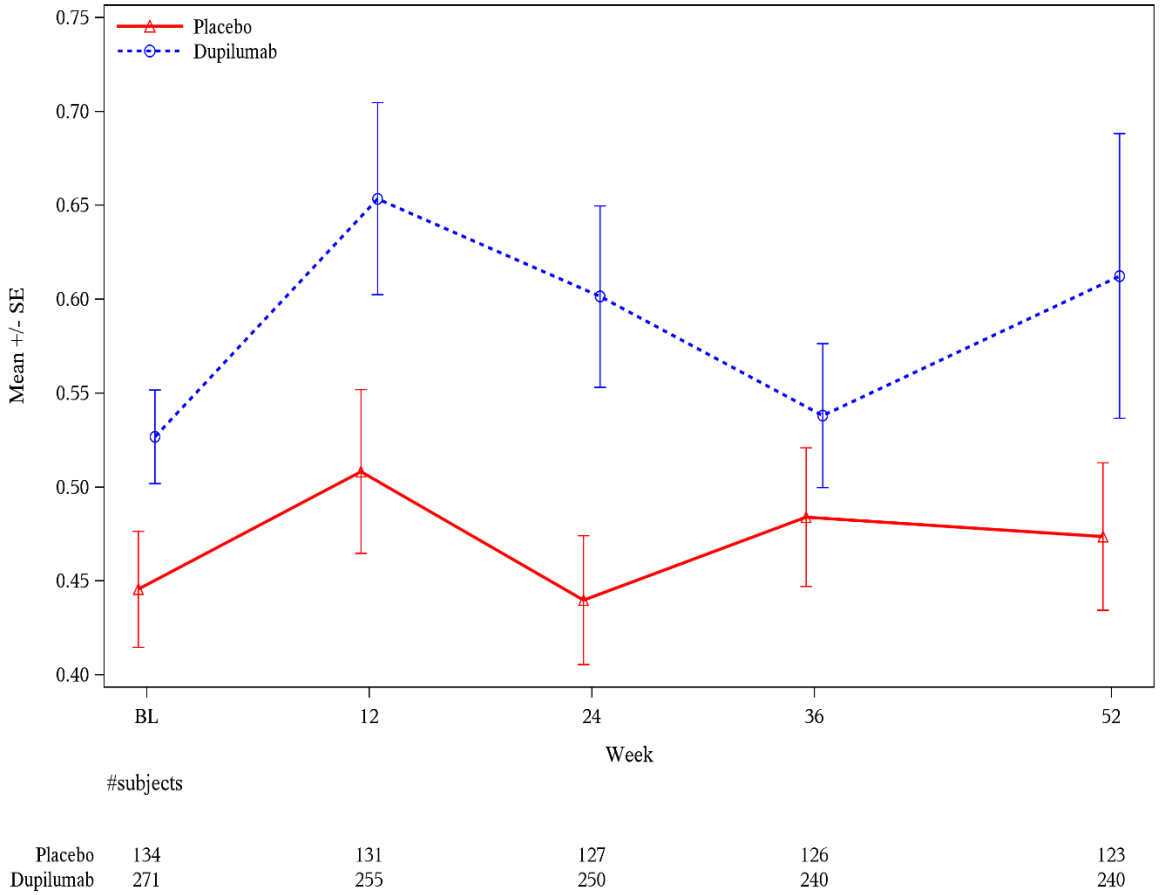
経時的な血中好酸球数の概要を、Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 15.3.4 [Table 1]に示した。

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

デュピルマブ群では、ベースライン後の初回評価時点である Week 12 に血中好酸球数の平均値の一時的な増加が認められたが、血中好酸球数の平均値は Week 36 までにベースライン値に回復した（0.538［0.593］Giga/L、図 2）。その後 Week 52 に増加傾向が認められたが、これは 1 名の外れ値によるものであった。当該被験者は、血中好酸球数が Week 52 に 12.6 Giga/L に増加し（ベースライン：0.11 Giga/L、Week 36：0.15 Giga/L）、無症候性の好酸球増加症の TEAE として報告された。血中好酸球数の平均値で認められた一時的な増加は、中央値では認められなかったことから、血中好酸球数の平均値の増加は一部の患者によって引き起こされたことが示唆された（図 3）。

プラセボ群では、血中好酸球数の中央値は治験期間を通して比較的安定していた。

図 2 - On-treatment analysis: Mean (+/-SE) of blood eosinophil (Giga/L) over time in Study EFC14153 - Safety population

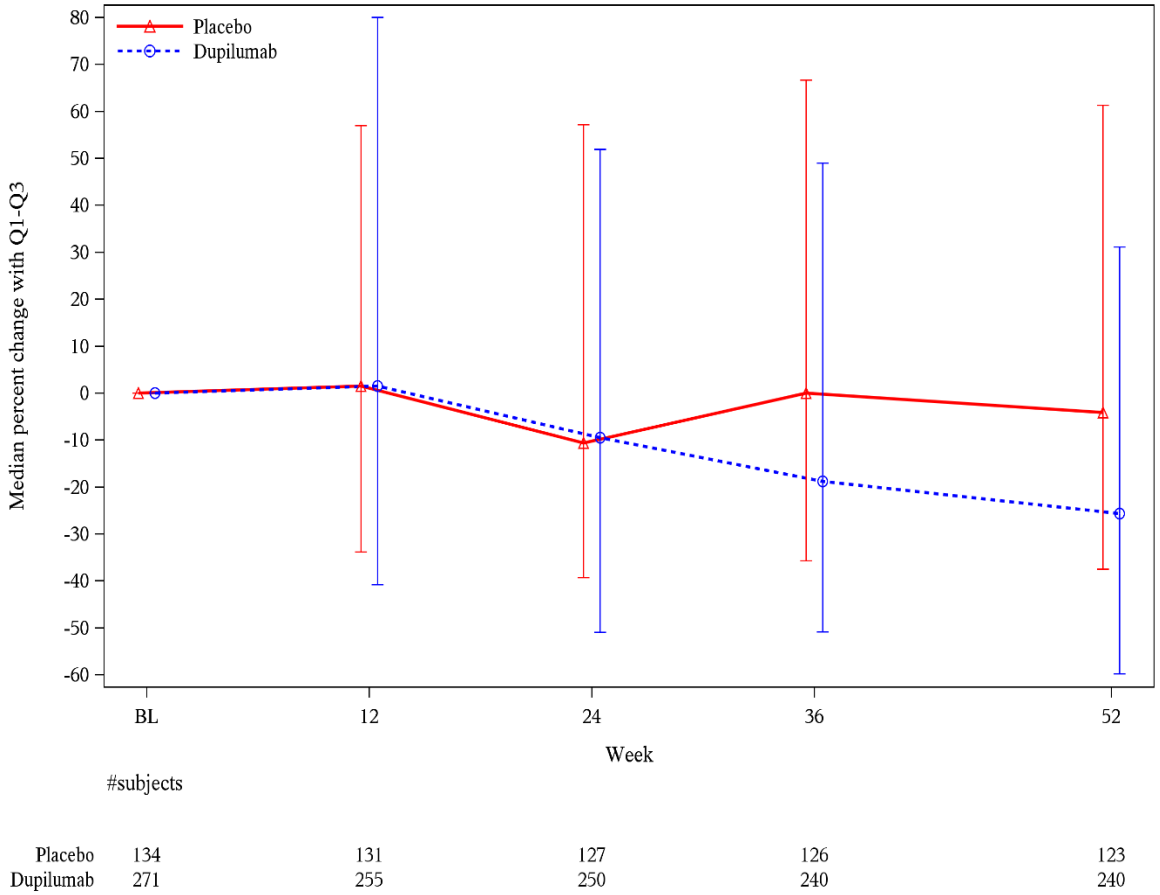


BL=Baseline

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_eos_aval_trt_s_g_i.rtf (27NOV2020 - 7:16)

図 3 - On-treatment analysis: Median percent change (with Interquartile range) from baseline in blood eosinophil over time in Study EFC14153 - Safety population



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_eos_pchg_trt_s_g_i.rtf (27NOV2020 - 7:16)

4.1.1.2 個々の被験者の変化

ベースライン状態別の TEAE 期間に血液学的パラメータの PCSA が認められた被験者は全体的に少なく、両群間で臨床的に意味のある差は認められなかった（Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.8 [16.2.8.3.1]、Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.8 [16.2.8.3.2]）。

ベースライン値が基準範囲内又は欠測であった被験者のうち血液学的パラメータの PCSA が認められた被験者の割合は、ヘマトクリット増加の PCSA がプラセボ群と比較してデュピルマブ群で低かったこと（デュピルマブ群：2.7%、プラセボ群：7.0%）を除き、両群間で同程度であり臨床的に意味のある差は認められなかった。詳細は Module 5.3.5.1 EFC14153 [Section 11.4.1.2]に示した。

血中好酸球数

ベースライン値が基準範囲内又は欠測であった被験者のうち、血中好酸球数が 0.5 Giga/L 超（又は ULN が 0.5 Giga/L 以上の場合は ULN 超）の PCSA が認められた被験者の割合は、両群間で同程度であった（デュピルマブ群：37.2%、プラセボ群：43.8%）。

血中好酸球数のベースライン後の最高値が 1 Giga/L 以上であった被験者の割合（ベースライン値を問わない）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：31.7%、プラセボ群：26.9%）。血中好酸球数のベースライン後の最高値が 3 Giga/L 以上であった被験者はデュピルマブ群で多く報告され（デュピルマブ群：6.6%、プラセボ群 0.7%）、血中好酸球数のベースライン後の最高値が 5 Giga/L 以上であった被験者はデュピルマブ群では 2.2%で、プラセボ群では認められなかった。血中好酸球数のベースライン後の最高値が 5 Giga/L 以上であったデュピルマブ群のうち 4 名はベースライン値が 0.5 Giga/L 以上であった（Module 5.3.5.1 EFC14153 [Table 66]）。

白血球（血中好酸球数を含む）が基準範囲外又は PCSA に該当した被験者の一覧は、Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.8 [16.2.8.5.2]に示した。

4.1.1.3　個々の臨床的に意義のある異常

デュピルマブ群の 2 名で、SAE 及び AESI として報告された血液学的な異常（いずれも好酸球増加症）が認められた。このうち 1 名は好酸球増加症により治験薬投与中止に至り、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。別の 1 名での好酸球増加症は、治験薬との因果関係が否定された。いずれの被験者も回復した（詳細は 3.1.6.12.1 項参照）。プラセボ群の 1 名で血小板の PCSA が認められ、関連する SAE として免疫性血小板減少症が報告された。免疫性血小板減少症は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。

全体として、好酸球増加症はデュピルマブ群の 18 名及びプラセボ群の 1 名で TEAE して報告され、関連する症状がなく治療を必要としない臨床検査値の異常が多かった。関連する臨床症状を伴う好酸球増加症は少なかった（デュピルマブ群：2 名、プラセボ群：0 名）。これらについて 3.1.6.12.1 項に詳述した。

デュピルマブ群の 2 名及びプラセボ群の 1 名に、治験薬投与中止に至った血液学的な異常が認められた。デュピルマブ群の 1 名に重篤な好酸球増加症が認められ（3.1.6.12.1 項）、2 名に好中球減少症が認められた（プラセボ群 1 名、デュピルマブ群 1 名、3.1.5.1 項）。

4.1.2　LTS14424 試験 main study

LTS14424 試験 main study の血中好酸球の平均値又は中央値のベースラインからの変化は、先行試験（EFC14153 試験）のデュピルマブ群と同様であった。その他の血液学的パラメータは、ベースライ

ンでヘマトクリット値が正常又は欠測であった被験者におけるヘマトクリット値が 0.47 v/v 超の PCSA（40.5%）を除き、投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった（Module 5.3.5.2 LTS14424 main study [Section 5.2.3.1.1.1]、[Section 5.2.3.1.1.2]及び[Section 5.2.3.1.2.1]）。ヘマトクリットの PCSA が認められた被験者で、ヘマトクリット値異常に関連する TEAE は報告されなかった。

4.1.3 LTS14424 試験 Japan substudy

データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、血液学的パラメータに臨床的に意味のある変化や経時的な傾向は認められなかった（Module 5.3.5.2 LTS14424 Japan substudy W52 [Section 5.2.3.1.1]及び[Section 5.2.3.1.2]）。デュピルマブ 200 mg q2w 群の 1 名が好酸球増加症（軽度、非重篤）の特定 AE グループ事象を発現した。当該事象は関連する臨床症状を伴わず、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

4.2 血液生化学検査

4.2.1 電解質パラメータ

4.2.1.1 EFC14153 試験

4.2.1.1.1 経時的な臨床検査値推移

デュピルマブ群では、治験期間を通して電解質パラメータ（ナトリウム、カリウム、重炭酸塩、クロール及びカルシウム）に変化は認められなかった。On-treatment 期間最終評価時（Week 52）では、両群間で違いは認められなかった（Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.8 [16.2.8.1.40]）。

4.2.1.1.2 個々の被験者の変化

ベースライン状態別の TEAE 期間中に電解質パラメータの PCSA が認められた被験者数を Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.8 [16.2.8.3.4]に示した。電解質パラメータの PCSA が認められた被験者は少なく、両群間で同程度であった。

電解質パラメータが基準範囲外又は PCSA に該当した被験者の一覧は、Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.8 [16.2.8.5.4]に示した。

4.2.1.1.3 個々の臨床的に意義のある異常

重篤又は治験薬投与中止に至った電解質パラメータ異常に関連する TEAE は認められなかった。

4.2.1.2 LTS14424 試験 main study

投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった（Module 5.3.5.2 LTS14424 main study [Section 5.2.3.2.1]）。

4.2.1.3 LTS14424 試験 Japan substudy

データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、電解質パラメータに臨床的に意味のある変化や経時的な傾向は認められなかった。電解質パラメータ異常に関連する TEAE は認められなかった（Module 5.3.5.2 LTS14424 Japan substudy W52 [Section 5.2.3.2.1]）。

4.2.2 代謝機能パラメータ

4.2.2.1 EFC14153 試験

4.2.2.1.1 経時的な臨床検査値推移

デュピルマブ群では、治験期間を通して代謝機能パラメータ（グルコース、総コレステロール、総タンパク質及び CPK）に変化は認められなかった。On-treatment 期間最終評価時（Week 52）では、両群間で違いは認められなかった（Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.8 [16.2.8.1.30]）。デュピルマブ群では、Week 12 に総タンパク質のベースラインからの低下（変化量の平均値：-0.8 g/L）が認められたが、臨床的に意味のある変化ではなかった。プラセボ群ではベースラインからの変化は認められなかった。

4.2.2.1.2 個々の被験者の変化

ベースライン状態別の TEAE 期間中に代謝機能パラメータの PCSA が認められた被験者数を Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.8 [16.2.8.3.3]に示した。ベースライン値が基準範囲内又は欠測であった被験者のうちグルコース上昇の PCSA 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（デュピルマブ群：1.9%、プラセボ群：5.4%）。それ以外の代謝機能パラメータでは、ベースライン値が基準範囲内又は欠測であった被験者で PCSA が認められた被験者数は両群間で同程度であった。

代謝機能パラメータが基準範囲外又は PCSA に該当した被験者の一覧は、Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.8 [16.2.8.5.3]に示した。

4.2.2.1.3 個々の臨床的に意義のある異常

重篤又は治験薬投与中止に至った代謝機能パラメータ異常に関連する TEAE は認められなかった。

4.2.2.2 LTS14424 試験 main study

投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった（Module 5.3.5.2 LTS14424 main study [Section 5.2.3.2.2]）。

4.2.2.3 LTS14424 試験 Japan substudy

データカットオフ日（20■年■月■日）時点で、代謝機能パラメータに臨床的に意味のある変化や経時的な傾向は認められなかった。代謝機能パラメータ異常に関連する TEAE は認められなかった（Module 5.3.5.2 LTS14424 Japan substudy W52 [Section 5.2.3.2.2]）。

4.3 肝機能検査

4.3.1 EFC14153 試験

4.3.1.1 経時的な臨床検査値推移

デュピルマブ群では、治験期間を通して肝機能パラメータ（ALT、AST、ALP、LDH、総ビリルビン及びアルブミン）に変化は認められなかった。On-treatment 期間最終評価時（Week 52）では、両群間で違いは認められなかった（Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.8 [16.2.8.1.63]）。

4.3.1.2 個々の被験者の変化

ベースライン状態別の TEAE 期間中に肝機能パラメータの PCSA が認められた被験者数を Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.8 [16.2.8.3.6]に示した。肝機能パラメータの PCSA が認められた被験者は少なく、両群間で同程度であった。潜在的な Hy's law の基準（ALT が ULN の 3 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超）に該当する PCSA が認められた被験者はいなかった。

肝機能パラメータが基準範囲外又は PCSA に該当した被験者の一覧は、Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.8 [16.2.8.5.6]に示した。

4.3.1.3 個々の臨床的に意義のある異常

重篤又は治験薬投与中止に至った肝機能パラメータ異常に関連する TEAE は認められなかった。

AESI の基準（3.1.6.7.1 項）では、非重篤な潜在的な薬物性肝障害の AESI が 2 名で認められた（デュピルマブ群ではアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、プラセボ群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び脂肪肝の悪化）。いずれの事象も重症度は軽度、対処治療を必要とせずに消失した。いずれの事象も治験薬との因果関係が否定された。

4.3.2 LTS14424 試験 main study

投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった（Module 5.3.5.2 LTS14424 main study [Section 5.2.3.2.4]）。

4.3.3 LTS14424 試験 Japan substudy

データカットオフ日（20■年■月■日）時点で、肝機能パラメータに臨床的に意味のある変化や経時的な傾向は認められなかった。肝機能パラメータ異常に関連する TEAE は認められなかった（Module 5.3.5.2 LTS14424 Japan substudy W52 [Section 5.2.3.2.4]）。

4.4 腎機能検査

4.4.1 EFC14153 試験

4.4.1.1 経時的な臨床検査値推移

デュピルマブ群では、治験期間を通して腎機能パラメータ（クレアチニン、クレアチニンクリアランス、血中尿素窒素及び尿酸）に変化は認められなかった。On-treatment 期間最終評価時（Week 52）では、両群間で違いは認められなかった（Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.8 [16.2.8.1.50]）。

4.4.1.2 個々の被験者の変化

ベースライン状態別の TEAE 期間中に腎機能パラメータの PCSA が認められた被験者数を Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.8 [16.2.8.3.5]に示した。腎機能パラメータの PCSA が認められた被験者数は両群間で同程度であった。

腎機能パラメータが基準範囲外又は PCSA に該当した被験者の一覧は、Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.8 [16.2.8.5.5]に示した。

4.4.1.3 個々の臨床的に意義のある異常

重篤又は治験薬投与中止に至った腎機能パラメータ異常に関連する TEAE は認められなかった。

4.4.2 LTS14424 試験 main study

投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった（Module 5.3.5.2 LTS14424 main study [Section 5.2.3.2.3]）。

4.4.3 LTS14424 試験 Japan substudy

データカットオフ日（20■年■月■日）時点で、腎機能パラメータに臨床的に意味のある変化や経時的な傾向は認められなかった。腎機能パラメータ異常に関連する TEAE は認められなかった（Module 5.3.5.2 LTS14424 Japan substudy W52 [Section 5.2.3.2.3]）。

5　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

5.1　バイタルサイン及び体重

5.1.1　EFC14153 試験

5.1.1.1　経時的なパラメータ値推移

On-treatment 期間中のバイタルサイン（SBP、DBP、HR を含む）及び体重などの記述統計量を Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.7 Other safety [16.2.7.1.10]に示した。

デュピルマブ群では、治験期間を通して SBP、DBP 及び HR の平均値に変化は認められなかった。On-treatment 期間最終評価時（Week 52）では、両群間で違いは認められなかった。

体重の平均値は、ベースラインから Week 52 まで両群で同様に上昇した（デュピルマブ群：5.00 kg、プラセボ群：5.10 kg）（Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.7 Other safety [16.2.7.1.15]）。

身長の平均値は、ベースラインから Week 52 まで両群で同様に上昇した（デュピルマブ群：5.59 cm、プラセボ群：5.48 cm）（Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.7 Other safety [16.2.7.1.17]）。

5.1.1.2　個々の被験者の変化

TEAE 期間中にバイタルサインパラメータの PCSA が認められた被験者数を Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.7 Other safety [16.2.7.1.20]に示した。

バイタルサインパラメータの PCSA が認められた被験者数は、両群間でおおむね同程度であった。ベースライン値が基準範囲内又は欠測であった被験者のうち、SBP 上昇の PCSA 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く（デュピルマブ群：23.9%、プラセボ群：35.6%）、DBP 低下の PCSA 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高かった（デュピルマブ群：15.9%、プラセボ群：10.9%）。

バイタルサインパラメータが PCSA に該当した被験者の一覧は、Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.7 Other safety [16.2.7.2.1]に示した。

5.1.1.3　個々の臨床的に意義のある異常

重篤又は治験薬投与中止に至ったバイタルサインパラメータ異常に関連する TEAE は認められなかった。

5.1.2　LTS14424 試験 main study

投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった（Module 5.3.5.2 LTS14424 main study [Section 5.2.4.1]）。

5.1.3 LTS14424 試験 Japan substudy

データカットオフ日（20■■年■月■日）時点で、バイタルサイン及び体重に臨床的に意味のある変化や経時的な傾向は認められなかった。バイタルサイン及び体重に関連する TEAE は認められなかった（Module 5.3.5.2 LTS14424 Japan substudy W52 [Section 5.2.4.1]）。

5.2 心電図

5.2.1 EFC14153 試験

5.2.1.1 経時的なパラメータ値推移

On-treatment 期間中の心電図パラメータの記述統計量を Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.7 Other safety [16.2.7.3.8]に示した。各心電図パラメータのベースラインからの変化量の平均値は両群間で同程度であった。

5.2.1.2 個々の被験者の変化

TEAE 期間中に心電図パラメータの PCSA が認められた被験者数は、Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.7 Other safety [16.2.7.3.16]に示した。心電図パラメータの PCSA が認められた被験者数は、両群間で意味のある差は認められなかった。

心電図パラメータが PCSA に該当した被験者の一覧は、Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.7 Other safety [16.2.7.4.1]に示した。

5.2.1.3 個々の臨床的に意義のある異常

重篤又は治験薬投与中止に至った心電図パラメータ異常に関連する TEAE は認められなかった。

5.2.2 LTS14424 試験 main study

投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった（Module 5.3.5.2 LTS14424 main study [Section 5.2.4.2]）。

5.2.3 LTS14424 試験 Japan substudy

データカットオフ日（20■■年■月■日）時点で、心電図パラメータに臨床的に意味のある変化や経時的な傾向は認められなかった。心電図パラメータに関連する TEAE は認められなかった（Module 5.3.5.2 LTS14424 Japan substudy W52 [Section 5.2.4.2]）。

5.3 免疫原性

EFC14153 試験、LTS14424 試験 main study 及び LTS14424 試験 Japan substudy における ADA の発現割合を表 35 に示す。

表 35 - ADA incidence in children 6 to <12 years of age with asthma (Studies EFC14153 and LTS14424)

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

Anti-dupilumab antibodies N (%)	Study EFC14153 (52-week TEAE period)				Study LTS14424 main study			Study LTS14424 Japan substudy[h]			
	Placebo	100 mg q2w (≤ 30 kg)	200 mg q2w (>30 kg)	100/ 200 mg q2w[g]	Placebo-Dupilumab	Dupilumab-Dupilumab	All	100 mg q2w (≥15 kg to ≤ 30 kg)	300 mg q4w (≥15 kg to ≤ 30 kg)	200 mg q2w (>30 kg)	All
	(N=133)	(N=91)	(N=178)	(N=269)	(N=124)	(N=239)	(N=363)	(N=3)	(N=3)	(N=7)	(N=13)
Neutralizing antibodies	1 (0.8%)	2 (2.2%)	4 (2.2%)	6 (2.2%)	5 (4.0%)	2 (0.8%)	7 (1.9%)	0	0	0	0

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

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

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

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

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

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

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

g 100 mg q2w and 200 mg q2w treatment pool

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

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

5.3.1 EFC14153 試験

ADA の発現割合及びその発現状況は Module 5.3.5.1 EFC14153 [Section 12.2.1]に、ADA と AE との潜在的な関連性の解析については[Section 12.2.2.2]に示した。

治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応が認められた被験者は、デュピルマブ群では 17 名（6.3%）であったのに対し、プラセボ群では 4 名（3.0%）であった。持続性 ADA 反応が認められた被験者は、デュピルマブ群では 9 名（3.3%）であったのに対し、プラセボ群では 1 名（0.8%）であった。治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応のほとんどは低抗体価であった。高抗体価（10,000 超）の ADA 反応は認められなかった。NAb 陽性の被験者は、デュピルマブ群では 6 名（2.2%）であったのに対し、プラセボ群では 1 名（0.8%）であった（表 35）。

ADA の発現状況別の TEAE の概要

デュピルマブ群で治験期間中に TEAE が発現した被験者は、ADA 陽性被験者 17 名では 14 名（82.4%）、ADA 陰性被験者 252 名では 210 名（83.3%）であった。ADA 陽性被験者では、ADA 陰性被験者と比較して、TEAE 発現に明らかなパターンや増加は認められなかった。治験薬投与後に初めて ADA 陽性反応が認められた時点以降に発現した TEAE のうち、治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応が認められなかった被験者又はプラセボ群と比較して、デュピルマブ群の治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応が認められた被験者で発現割合が高かった TEAE は（発現割合の差が 10%以上）、咽頭炎、頭痛及び嘔吐であり、これらは、通常 ADA 陽性反応に関連しない AE である（Module 5.3.5.1 EFC14153 Appendix 16.2.5 [16.2.5.4.1.5.15]）。しかしながら、ADA 陰性被験者数（252 名）と比較して ADA 陽性被験者数（17 名）が少なかったため、治験薬投与下で発現した ADA 反応が TEAE の発現割合に及ぼす潜在的な影響について、明確な結論を導き出すことは困難である。治験薬投与下で発現した ADA 反応が認められた被験者のうち、SAE が発現した被験者はいなかったが、1 名で治験薬投与中止に至った TEAE が認められた（注射部位反応、3.1.6.3.1.1 項）。当該被験者は、注射部位反応の発現当時は ADA 陰性であったが、約 5 か月後に一過性で低抗体価（30）の治験薬投与下で発現した ADA 反応が認められた。

NAb 陽性被験者における TEAE の発現頻度について評価した。NAb 陽性被験者数が少なかった（6 名）ため、NAb が TEAE に与える影響について意味のある解釈を行うことはできなかった。NAb 陽性被験者では、アナフィラキシー反応、過敏症又は注射部位反応は認められなかった。NAb 陰性被験者 2 名で注射部位反応が認められ、そのうち 1 名に認められた注射部位反応は重度であり、治験薬投与中止に至った（5.3.1.3 項）。また、中等度の蕁麻疹が発現した被験者も 1 名認められた（5.3.1.2 項）。

持続性 ADA 反応が認められた被験者は 10 名（デュピルマブ群：9 名、プラセボ群：1 名）で、デュピルマブ群の 9 名中 7 名及びプラセボ群の 1 名で TEAE が認められた。TEAE の特定のパターンは認められなかった。

5.3.1.1 ADA の発現状況別のアナフィラキシー反応の解析

ADA 陽性被験者では、アナフィラキシー反応は認められなかった。

5.3.1.2 ADA の発現状況別の過敏症反応の解析

デュピルマブ群では、ADA 陽性被験者 17 名中 1 名及び ADA 陰性被験者 252 名中 4 名で過敏症が認められた。

- ADA 陽性被験者の 1 名は、低抗体価の治験薬投与下の持続性 ADA 反応（Day 87 : 抗体価 240、Day 170 : 抗体価 240、Day 370 : 抗体価 30）が認められ、NAb は陰性であった。当該被験者は Day 31 に蕁麻疹（中等度）を発現した。蕁麻疹は非重篤で、治験薬投与中止には至らなかった。被験者は発現同日に回復した。蕁麻疹は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。

5.3.1.3 ADA の発現状況別の重篤／重度の注射部位反応の解析

デュピルマブ群では、ADA 陽性被験者 17 名中 1 名及び ADA 陰性被験者 252 名中 1 名で、重篤又は 24 時間以上持続する重度の注射部位反応が認められた（3.1.6.3.1.1 項）。

5.3.2 LTS14424 試験 main study

LTS14424 試験 main study のプラセボ／デュピルマブ群における治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応の発現割合（8.1%［10 名］）は、先行試験である EFC14153 試験のデュピルマブ群における発現割合（6.3%［17 名］）と同程度であった。LTS14424 試験 main study のデュピルマブ／デュピルマブ群における治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応の発現割合は 2.9%（7 名）で、先行試験である EFC14153 試験のデュピルマブ群における発現割合（6.3%［17 名］）と比較して低かった（表 35）。プラセボ／デュピルマブ群とデュピルマブ／デュピルマブ群の全体では、LTS14224 試験 main study の治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応の発現割合は 4.7%（17 名）と低かった。

ADA の発現状況別の AE の部分集団解析の結果を検討したところ、ADA の発現はアナフィラキシー反応、過敏症及び注射部位反応を含む安全性所見と関連しないことが示された（Module 5.3.5.2 LTS14424 main study Appendix 16.2.5 [16.2.5.4.1.3]）。

5.3.3 LTS14424 試験 Japan substudy

LTS14424 試験 Japan substudy の Week 52 までに、デュピルマブ 100 mg q2w 群の 1 名（7.7%）に治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応が認められた。当該反応は低抗体価（1,000 未満）の治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応であり、一過性反応と分類された。当該 ADA 陽性反応は安全性に臨床的に意味のある影響を与えるものではなかった。カットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点で、治験薬投与下で発現した ADA 反応が認められた当該被験者において TEAE は 5 件（PT : 上気道感染［2 件］、下痢、嘔吐及び発熱）が認められたが、SAE 及び治験薬投与中止に至った TEAE は認められなかった。

6　特別な患者集団及び状況下における安全性

6.1　内因性要因

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

- 人種
- 性別
- 民族
- ベースラインの体重

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

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

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

6.1.1　日本人被験者における安全性

LTS14424 試験の Japan substudy の安全性解析対象性集団には 13 名が含まれた。データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに、全ての被験者（13 名［100%］）で 1 件以上の TEAE が認められた。治験薬投与下で発現した SAE は合計で 4 名（30.8%）に認められた。治験薬投与下で発現した SAE の発現割合が高かったが、本治験に組み入れられた日本人小児喘息被験者数が少なかったため、臨床的な意味はないと判断した。治験薬投与下で発現した SAE（喘息：2 名、インフルエンザ：1 名、気管支炎：1 名）は、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された（3.1.4.3 項）。データカットオフ日までに死亡及び治験薬投与中止に至った TEAE は報告されなかった。組み入れられた日本人被験者数が少なかったという限界はあるものの、EFC14153 試験及び LTS14424 試験 main study の全体集団と比較して、LTS14424 Japan substudy で日本人集団に特有の安全性の懸念は特定されなかった。

6.2 外因性要因

以下の外因性要因が、TEAE、SAE、治験薬投与中止に至った TEAE 及び AESI の発現割合に及ぼす影響を解析した。

- ベースラインの ICS 用量（中用量又は高用量）

TEAE の発現割合は、ベースラインの ICS 用量別の部分集団間でおおむね同様であった。

EFC14153 試験において、ブラジルで黄熱病の流行が発生した際に、3 名の被験者が治験薬投与を中止しその後黄熱病弱毒生ワクチンを接種した。この 3 名の TEAE をレビューしたところ、ワクチンに関連する可能性のある AE は確認されなかった。また、アルゼンチンの 1 名の被験者は黄熱病弱毒生ワクチンを接種し、別の 1 名の被験者は MMR 弱毒生ワクチンを接種した。これらの 2 名の被験者では、ワクチン接種直後に発現しワクチン接種と関連する可能性のある TEAE は認められなかった。

6.3 薬物相互作用

本申請では、薬物相互作用に関する新規データは該当しない。

6.4 妊娠及び授乳時の使用

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とした試験（EFC14153 試験、LTS14424 試験 main study 及び LTS14424 試験 Japan substudy）では、妊娠は報告されなかった。

デュピルマブを投与された成人及び思春期の患者の妊娠に関する情報は、AD の CRSwNP 及び喘息（成人・思春期）に対する承認申請資料に記載されている。

6.5 過量投与

本 Module に記載しているデュピルマブの小児喘息試験では、治験担当医師は症候性の過量投与を AESI として報告することとした。治験期間中（LTS14424 試験 Japan substudy はデータカットオフ日［20■ 年 ■月 ■日］まで）に治験薬又は治験薬以外の薬剤による症候性の過量投与は認められなかった。

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

6.6 薬物乱用

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

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

6.7 離脱症状及び反跳現象

LTS14424試験main studyおいて、治験薬投与期間中に認められたFEV_1の改善は12週間の後観察期間中で減少傾向にあったが、後観察期間終了時でもベースラインを上回ったままであった。

EFC14153試験、LTS14424試験main study及びLTS14424試験Japan substudyでは、投与中止後の反跳現象（ベースラインを上回る原疾患の悪化）は認められなかった。

6.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

TEAEについて、臨床安全性データベースにおいて、協調運動障害（例：傾眠状態）又は精神的能力障害（例：意識障害）の可能性があるAEの種類について検討した。全体的に、これらの事象が発現した被験者は少なく、デュピルマブ群とプラセボ群で顕著な差は認められなかった。

7　市販後データ

7.1　世界におけるファーマコビジランスデータ

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

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

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

7.2　日本における成人及び思春期の喘息患者に対する製造販売後調査

日本では、デュピルマブは2019年3月に成人及び思春期（12歳以上）における気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る）に対する追加適応が承認された。製造販売後調査は、2019年6月に開始し、2022年11月に完了した。本製造販売後調査の目的は、デュピルマブを投与した日本人喘息患者を対象として、長期安全性、特に好酸球増加症の発現状況を把握することであった。調査予定患者数は安全性解析対象症例として約300名であった。合計390名の患者が登録された。安全性解析対象症例376名のうち、小児患者（15歳未満）は25名であった（年齢範囲：12～14歳）。この調査におけるデュピルマブの副作用の発現割合は、小児患者（15歳未満）では12.00%（3/25名）、非小児患者（15歳以上）では9.69%（34/351名）であった。小児患者と非小児患者で、デュピルマブの副作用の発現割合に有意差は認められなかった（p=0.725）。

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

8　安全性に関する総括

6 歳以上 12 歳未満の患者を対象とした小児喘息臨床プログラムの安全性データは、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験である EFC14153 試験に組み入れられ、治験薬を投与された 405 名から得られた。長期安全性に関する補足的データは、OLE 試験である LTS14424 試験 main study から得られた。また、6 歳以上 12 歳未満の日本人喘息患者における安全性データは、LTS14424 試験 Japan substudy でデュピルマブを投与された 13 名から得られた。これらのデータにより、コントロール不良の持続型喘息を有する小児患者に対する治療薬としてのデュピルマブの申請に関する安全性プロファイルの包括的な評価を行った。

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

EFC14153 試験では、TEAE 及び治験薬投与下で発現した SAE の発現割合はデュピルマブ群及びプラセボ群で同程度であった。本治験では死亡は認められなかった。治験薬投与中止に至った TEAE の発現割合は低く、両群間で同程度であった。発現割合が最も高かった治験薬投与中止に至った TEAE は注射部位反応であった。SOC 別で発現割合が最も高かった TEAE は「感染症および寄生虫症」で、その発現割合は両群間で同程度であった。注射部位反応は発現割合が高かった TEAE の 1 つであり、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で発現割合が高かった。注射部位反応のほとんどは重症度が軽度又は中等度で、治験薬投与開始 24 週間以内に発現し、その後発現割合は経時的に低下した。寄生虫感染の全体的な発現割合は低かったが、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で高かった。重度の寄生虫感染は認められず、標準治療で対処可能であり、治験薬投与中止に至らなかった。寄生虫感染のほとんどは寄生虫感染が風土病である地域で発現した。蟯虫症の発現割合に群間差が認められたため、6 歳以上 12 歳未満の中等症から重症の喘息患者における新たな ADR と特定された。好酸球増加症（血中好酸球数が 3 Giga/L 超）の TEAE は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で発現割合が高かった。好酸球増加症の TEAE のほとんどは、重症度が軽度又は中等度の治療を必要としない臨床検査値の異常であり、関連する臨床症状は認められなかった。関連する臨床症状を伴う好酸球増加症は 2 名で認められ、1 名は治験薬投与中止に至った。デュピルマブ群では、ベースライン後の初回評価時点である Week 12 に血中好酸球数の平均値の一時的な増加が認められたが、血中好酸球数の平均値は Week 36 までにベースライン値に回復した。血中好酸球数の平均値で認められた一時的な増加は、中央値では認められなかったことから、血中好酸球数の平均値の増加は一部の患者によって引き起こされたことが示唆された。結膜炎の発現割合は低く、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で低かった。プラセボ群及びデュピルマブ群のいずれでも、結膜炎（狭域 CMQ 又は広域 CMQ）で発現割合が最も高かった事象はアレルギー性結膜炎であった。結膜炎が認められた被験者のほとんどは、AD、アレルギー性

結膜炎又はアレルギー性鼻炎などの他のアトピー性疾患の既往歴を有していた。全ての結膜炎の重症度は軽度又は中等度であり、デュピルマブ群の 1 名（未回復）を除き、後遺症を伴わずに消失した。潜在的な薬物性肝障害の発現割合は低く、重度の事象は認められず、薬物性肝障害が疑われる事象は認められなかった。

ベースラインの体重、性別、民族及びベースラインの ICS 用量別の解析では、体重が 30 kg 超で 1 回当たりの薬剤注射量が多かった被験者集団（200 mg 投与で 1.14 mL）で、体重が 30 kg 以下の被験者集団（100 mg 投与で 0.67 mL）と比較して注射部位反応の発現割合が高かったことを除き、部分集団間で明らかな差は認められなかった。本治験に組み入れられた白人以外の被験者が少なかったため、人種別の部分集団解析で何らかの結論を導き出すことはできなかった。

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

LTS14424 試験 main study では、コントロール不良の中等症から重症の喘息を有する 6 歳以上 12 歳未満の小児患者において、デュピルマブの長期投与は概して忍容性が良好であり、観察された安全性プロファイルは、先行試験である EFC14153 試験で観察された安全性プロファイルと一致していた。治験薬投与下で発現した SAE の発現割合は低く、全体で 7 名（1.9%）に認められた。7 件の治験薬投与下で発現した SAE のうち、1 件（肺結核）は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断され、治験薬投与中止に至った。重篤な肺結核は、肺結核が風土病である国で BCG ワクチン接種を受けた男児に認められ、治験完了時に当該事象は軽快していた。当該被験者は 2 つの試験（EFC14153 試験及び LTS14424 試験 main study）の参加中に、喘息増悪に対し、SCS を 7 回（合計 41 日間）投与されていた。SCS 及び ICS への曝露は結核の発症又は潜伏結核感染の再活性化に対する既知のリスク因子であり、評価は困難であった。

LTS14424 試験 Japan substudy のデータカットオフ日（20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日）時点で、コントロール不良の中等症から重症の喘息を有する 6 歳以上 12 歳未満の日本人小児患者において、デュピルマブの投与は概して忍容性が良好であった。LTS14424 試験 Japan substudy では、EFC14153 試験又は LTS14424 試験 main study の全体集団と比較して、日本人集団に特有の安全性の懸念は特定されなかった。治験薬投与下で発現した SAE は 4 名（30.8%）に認められ、デュピルマブ 100 mg q2w 群で 1 名（PT：インフルエンザ）、300 mg q4w 群で 1 名（PT：喘息）、200 mg q2w 群で 2 名（PT：気管支炎及び喘息）であった。治験薬投与中止に至った治験薬投与下で発現した SAE は認められず、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。

デュピルマブ 300 mg q4w の用法・用量は、LTS14424 試験の main study 及び Japan substudy で評価した。LTS14424 試験 main study では、デュピルマブ 300 mg q4w 投与を受けた被験者（18 名）のうち、5 名に TEAE が認められた（累積曝露期間：10.8 人年）。治験薬投与下で発現した SAE は認められなかった。1 名は 1 件の AESI（PT：回虫症）により治験薬投与中止に至ったが、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。LTS14424 試験 Japan substudy では、デュピルマブ 300 mg q4w 群の 3 名全例に 300 mg q4w の投与期間中に TEAE が認められた。デュピルマブ 300 mg q4w の投与期

間中に報告された TEAE はいずれも治験薬投与中止に至らなかった。1 件の TEAE（PT：喘息）は重篤であったが、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。

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対するデュピルマブ 300 mg q4w 投与の安全性プロファイルが良好で許容可能であることは、6 歳以上 12 歳未満の AD 患者における 300 mg q4w 投与の追加の安全性データ（R668-AD-1434 試験で 300 mg q4w 投与を受けた被験者 111 名、そのうち喘息の合併症を有している被験者 55 名、及び EFC16823 試験で喘息の合併症を有している被験者 20 名のデータ）によって支持された。

6 歳以上 12 歳未満の喘息患者におけるデュピルマブの免疫原性は低く、治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応の発現割合は EFC14153 試験（6.3%）、LTS14424 試験 main study（4.7%）、LTS14424 試験 Japan substudy（7.7%）で低かった。ADA の発現と安全性所見との関連性は認められなかった。

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

PBRER（調査期間：20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日）の市販後データから、新たな安全性の懸念は特定されていない。承認された全ての適応症及び年齢層にわたり、デュピルマブのベネフィット・リスクプロファイルは引き続き良好であった。

要約すると、体重が 15 kg 以上 30 kg 以下の患者に対するデュピルマブ 300 mg q4w 投与又は体重が 30 kg 以上の患者に対する 200 mg q2w 投与は、中用量又は高用量 ICS と追加の長期管理薬でコントロール不良の中等症から重症の喘息を有する 6 歳以上 12 歳未満の患者の治療において、忍容性が良好で許容可能な安全性プロファイルを示した。小児喘息患者における安全性プロファイルは、デュピルマブの既知の安全性プロファイルと同様であった。特定された ADR は注射部位反応、好酸球増加症及び蠕虫症であり、これらはプラセボを投与した被験者よりもデュピルマブが投与された被験者で多く認められた。長期継続投与試験で観察されたデュピルマブの全体的な安全性プロファイルは、プラセボ対照試験で観察されたものと一致しており、新たな安全性の懸念は特定されず、デュピルマブの長期投与が支持された。

9 参考文献

1. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. Asthma statistics United States [Internet]. [cited 2020 Sep 28]. Available from: https://www.aaaai.org/about/news/for-media/asthma-statistics
2. Selroos O, Kupczyk M, Kuna P, Lacwik P, Bousquet J, Brennan D, et al. National and regional asthma programmes in Europe. Eur Respir Rev. 2015;24(137):474-83.
3. Pearce N, Aït-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Thorax. 2007;62(9):758-66.
4. Rabe KF, Adachi M, Lai CK, Soriano JB, Vermeire PA, Weiss KB, et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: The global Asthma Insights and Reality surveys. J Allergy Clin Immunol. 2004;114(1):40-7.
5. 西間三馨、小田嶋博、太田國隆、岡尚記、岡崎薫、金谷正明ら. 西日本小学児童におけるアレルギー疾患有症率調査－1992、2002、2012 年の比較－. 日小ア誌. 2013;27(2):149-69.
6. Morikawa E, Sasaki M, Yoshida K, Adachi Y, Odajima H, Akasawa A. Nationwide survey of the prevalence of wheeze, rhino-conjunctivitis, and eczema among Japanese children in 2015. Allergol Int. 2020;69(1):98-103.
7. 板澤寿子、小田嶋博、飯野晃、荒川浩一、今井孝成、大矢幸弘ら. 喘息重症度分布経年推移に関する多施設検討 2018 年度報告. 日小ア誌. 2020;34(1):166-71.
8. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention [Internet]. Updated 2020 [cited 2020 Sep 28]. Available from: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final-_wms.pdf
9. Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. Eur Respir J. 2000;16(5):802-7.
10. Kimura Y, Suzukawa M, Jo T, Hashimoto Y, Kumazawa R, Ishimaru M, et al. Epidemiology of severe childhood asthma in Japan: A nationwide descriptive study. Allergy. 2024;79(6):1598-602.
11. 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.
12. 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.
13. Mogensen I, Hallberg J, Ekström S, Bergström A, Melén E, Kull I. Uncontrolled asthma from childhood to young adulthood associates with airflow obstruction. ERJ Open Res. 2021;7(4):00179-2021.
14. 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.
15. Fuhlbrigge AL, Kelly HW. Inhaled corticosteroids in children: effects on bone mineral density and growth. Lancet Respir Med. 2014;2(6):487-96.

16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. de Groot EP, Duiverman EJ, Brand PLP. Comorbidities of asthma during childhood: possibly important, yet poorly studied. Eur Respir J. 2010;36(3):671-8.
20. Socías ME, Fernández A, Gil JF, Krolewiecki AJ. Geohelmintiasis en la Argentina. Una revisión sistemática [Soil transmitted helminthiasis in Argentina. A systematic review]. Medicina (B Aires). 2014;74(1):29-36.
21. Hotez PJ, Gurwith M. Europe's neglected infections of poverty. Int J Infect Dis. 2011;15(9):e611-9.
22. Nutman TB. Looking beyond the induction of Th2 responses to explain immunomodulation by helminths. Parasite Immunol. 2015;37(6):304-13.
23. Ng Rebecca. Immunopaedia.org: Helminth protection by innate Type 2 immunity [Internet]. News 2017 [cited 2020 Nov 15]. Available from: https://www.immunopaedia.org.za/breaking-news/2017-articles/helminth-protection-by-innate-type-2-immunity.
24. Anthony RM, Rutitzky LI, Urban JF Jr, Stadecker MJ, Gause WC. Protective immune mechanisms in helminth infection. Nat Rev Immunol. 2007;7(12):975-87.
25. Henry EK, Inclan-Rico JM, Siracusa MC. Type 2 Cytokine Responses: Regulating Immunity to Helminth Parasites and Allergic Inflammation. Curr Pharmacol Rep. 2017;3(6):346-59.

10　付録

10.1　発現割合が高かった TEAE の発現割合及び相対リスク比

表 36 - Incidence rate of all common TEAEs (PT >= 1%) with relative risk ratio (95% CI) for dupilumab group versus placebo by PT in Study EFC14153 - Safety population

Preferred term n (%)	Placebo (N=134)	Dupilumab (N=271)	Dupilumab vs placebo Relative risk ratio (95% CI)
好酸球増加症	1 (0.7)	16 (5.9)	7.91 (1.06-59.03)
注射部位浮腫	7 (5.2)	28 (10.3)	1.98 (0.89-4.41)
注射部位結節	3 (2.2)	17 (6.3)	2.80 (0.84-9.39)
注射部位紅斑	13 (9.7)	35 (12.9)	1.33 (0.73-2.43)
ウイルス性上気道感染	13 (9.7)	33 (12.2)	1.26 (0.68-2.30)
上咽頭炎	29 (21.6)	50 (18.5)	0.85 (0.57-1.28)
上気道感染	18 (13.4)	35 (12.9)	0.96 (0.57-1.63)
咽頭扁桃炎	1 (0.7)	8 (3.0)	3.96 (0.50-31.30)
アトピー性皮膚炎	3 (2.2)	10 (3.7)	1.65 (0.46-5.89)
咽頭炎	14 (10.4)	24 (8.9)	0.85 (0.45-1.58)
頭痛	10 (7.5)	19 (7.0)	0.94 (0.45-1.96)
扁桃炎	4 (3.0)	11 (4.1)	1.36 (0.44-4.19)
下痢	5 (3.7)	12 (4.4)	1.19 (0.43-3.30)
インフルエンザ	12 (9.0)	20 (7.4)	0.82 (0.42-1.63)
胃腸炎	4 (3.0)	10 (3.7)	1.24 (0.39-3.87)
発熱	6 (4.5)	12 (4.4)	0.99 (0.38-2.58)
咳嗽	9 (6.7)	15 (5.5)	0.82 (0.37-1.83)
蕁麻疹	2 (1.5)	7 (2.6)	1.73 (0.36-8.22)
中耳炎	3 (2.2)	8 (3.0)	1.32 (0.36-4.89)
気管支炎	14 (10.4)	17 (6.3)	0.60 (0.31-1.18)
鼻炎	2 (1.5)	6 (2.2)	1.48 (0.30-7.25)
挫傷	3 (2.2)	7 (2.6)	1.15 (0.30-4.39)
発疹	3 (2.2)	7 (2.6)	1.15 (0.30-4.39)
関節痛	1 (0.7)	5 (1.8)	2.47 (0.29-20.95)
四肢損傷	1 (0.7)	5 (1.8)	2.47 (0.29-20.95)
四肢痛	1 (0.7)	5 (1.8)	2.47 (0.29-20.95)
肺炎	1 (0.7)	5 (1.8)	2.47 (0.29-20.95)
アレルギー性鼻炎	16 (11.9)	16 (5.9)	0.49 (0.26-0.96)
注射部位そう痒感	3 (2.2)	6 (2.2)	0.99 (0.25-3.89)
ウイルス性咽頭炎	3 (2.2)	6 (2.2)	0.99 (0.25-3.89)
注射部位疼痛	2 (1.5)	5 (1.8)	1.24 (0.24-6.29)
副鼻腔炎	7 (5.2)	9 (3.3)	0.64 (0.24-1.67)
好中球減少症	1 (0.7)	4 (1.5)	1.98 (0.22-17.52)
急性中耳炎	3 (2.2)	5 (1.8)	0.82 (0.20-3.40)
口腔咽頭痛	6 (4.5)	7 (2.6)	0.58 (0.20-1.68)

Preferred term n (%)	Placebo (N=134)	Dupilumab (N=271)	Dupilumab vs placebo Relative risk ratio (95% CI)
転倒	2 (1.5)	4 (1.5)	0.99 (0.18-5.33)
嘔吐	6 (4.5)	6 (2.2)	0.49 (0.16-1.50)
湿疹	1 (0.7)	3 (1.1)	1.48 (0.16-14.13)
靱帯捻挫	1 (0.7)	3 (1.1)	1.48 (0.16-14.13)
皮膚裂傷	1 (0.7)	3 (1.1)	1.48 (0.16-14.13)
ウイルス性鼻炎	4 (3.0)	4 (1.5)	0.49 (0.13-1.95)
耳痛	2 (1.5)	3 (1.1)	0.74 (0.13-4.39)
注射部位蕁麻疹	2 (1.5)	3 (1.1)	0.74 (0.13-4.39)
レンサ球菌性咽頭炎	2 (1.5)	3 (1.1)	0.74 (0.13-4.39)
鼻漏	2 (1.5)	3 (1.1)	0.74 (0.13-4.39)
水痘	2 (1.5)	3 (1.1)	0.74 (0.13-4.39)
細菌性気管支炎	5 (3.7)	4 (1.5)	0.40 (0.11-1.45)
結膜炎	3 (2.2)	3 (1.1)	0.49 (0.10-2.42)
アレルギー性結膜炎	6 (4.5)	4 (1.5)	0.33 (0.09-1.15)
鼻出血	4 (3.0)	3 (1.1)	0.37 (0.08-1.63)
節足動物咬傷	2 (1.5)	2 (0.7)	0.49 (0.07-3.47)
尿路感染	2 (1.5)	2 (0.7)	0.49 (0.07-3.47)
急性副鼻腔炎	6 (4.5)	3 (1.1)	0.25 (0.06-0.97)
偶発的過量投与	7 (5.2)	3 (1.1)	0.21 (0.06-0.81)
ウイルス性胃腸炎	4 (3.0)	2 (0.7)	0.25 (0.05-1.33)
食物アレルギー	2 (1.5)	1 (0.4)	0.25 (0.02-2.70)
細菌性副鼻腔炎	2 (1.5)	1 (0.4)	0.25 (0.02-2.70)
腹痛	0	7 (2.6)	NC
喘息	0	4 (1.5)	NC
便秘	0	4 (1.5)	NC
蟯虫症	0	5 (1.8)	NC
足骨折	0	4 (1.5)	NC
手骨折	0	3 (1.1)	NC
麦粒腫	0	3 (1.1)	NC
注射部位炎症	0	4 (1.5)	NC
注射部位発疹	4 (3.0)	0	NC
悪心	0	5 (1.8)	NC
非心臓性胸痛	0	3 (1.1)	NC
細菌性中耳炎	2 (1.5)	0	NC
湿性咳嗽	0	3 (1.1)	NC

NC: Not calculated; The asymptotic CIs for the relative risk ratio are provided
MedDRA/J 23.0
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE
Note: Table sorted by descending order of the lower CI bound of RR.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2024_01_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_incid_p1_14153_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_incid_p1_14153_s_t_j_i.rtf (29OCT2024 23:52)

10.2　EFC14153 試験における入院又は救急外来受診に至った重症喘息増悪の年間発生率

表 37 - Annualized event rate of severe exacerbation resulting in hospitalization or emergency room visits during the 52-week treatment period in Study EFC14153 - ITT population

	Placebo (N=135)	**Dupilumab (N=273)**
Number of patients with >=1 severe exacerbation events requiring hospitalization or emergency room visit [n(%)]		
Number	135	273
No	129 (95.6%)	264 (96.7%)
Yes	6 (4.4%)	9 (3.3%)
Number of severe exacerbation events requiring hospitalization or emergency room visit		
0	129 (95.6%)	264 (96.7%)
1	6 (4.4%)	8 (2.9%)
2	0	1 (0.4%)
3	0	0
>=4	0	0
Total number of severe exacerbation events requiring hospitalization or emergency room visit	6	10
Total patient-years followed	133.9	266.0
Unadjusted annualized rate of severe exacerbation events requiring hospitalization or emergency room visit[a]	0.045	0.038

	Placebo (N=135)	Dupilumab (N=273)
Adjusted annualized rate of severe exacerbation events requiring hospitalization or emergency room visit		
Estimate[b] (95% CI)	0.019 (0.006, 0.064)	0.011 (0.003, 0.038)
Relative risk[b] vs. placebo (95% CI)		0.561 (0.184, 1.709)
P-value[b] vs. placebo		0.3079
Risk difference[c] vs. placebo (95% CI)		-0.009 (-0.027, 0.010)

All severe exacerbation events resulting in hospitalization or emergency room visits occurred during the 52-week treatment period are included, regardless of whether the patient is on-treatment or not

a The total number of event that occurred during the 52-week treatment period divided by the total number of patient-years followed in the 52-week treatment period.

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, 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_hos_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_event_rate_hoerc_i_t_i.rtf (30NOV2020 - 2:54)

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

2.7.5 参考文献（小児気管支喘息）

Total number of pages: 2

参考文献は、Module 2.7.1、Module 2.7.2、Module 2.7.3 及び Module 2.7.4 の参考文献の項にそれぞれ示した。

サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部－臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ（小児気管支喘息）

Total number of pages: 78

目　　次

2.7.6 個々の試験のまとめ（小児気管支喘息） **1**

目　　次 **2**

表　目　次 **4**

1　　臨床試験報告書一覧表 **5**

2　　個々の試験の概要 **6**

2.1　EFC14153（VOYAGE）：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 相試験（Final CSR、海外試験／評価資料） 6

2.1.1　概要 6

2.1.2　有害事象 17

2.1.3　個別症例の詳細 25

2.2　LTS14424（EXCURSION）main study：先行するデュピルマブの喘息試験に参加した小児喘息患者を対象としたデュピルマブの長期安全性及び忍容性を評価する 1 年間試験（Final CSR、国際共同試験の海外メインスタディ／評価資料） 26

2.2.1　概要 26

2.2.2　有害事象 36

2.2.3　個別症例の詳細 43

2.3　LTS14424（EXCURSION）Japan substudy：先行するデュピルマブの喘息試験に参加した小児喘息患者を対象としたデュピルマブの長期安全性及び忍容性を評価する 1 年間試験（Early analysis CSR、国際共同試験の日本人対象サブスタディ／評価資料） 44

2.3.1　概要 44

2.3.2　有害事象 50

2.3.3　個別症例の詳細 52

2.4 LTS14424（EXCURSION）Japan substudy：先行するデュピルマブの喘息試験に参加した小児喘息患者を対象としたデュピルマブの長期安全性及び忍容性を評価する 1 年間試験（Final CSR、国際共同試験の日本人対象サブスタディ／評価資料） 53

2.4.1 概要 53

2.4.2 有害事象 59

2.4.3 個別症例の詳細 61

2.5 EFC16823：生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 3 相試験（Final analysis CSR、国内試験／参考資料） 62

2.5.1 概要 62

2.5.2 有害事象 78

表　目　次

表 1 - 全ての TEAE の発現被験者数及び割合（プライマリーSOC 及び PT 別）- 安全性解析対象集団（EFC14153 試験）.....17

表 2 - 治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現被験者数及び割合（プライマリーSOC 及び PT 別）- 安全性解析対象集団（EFC14153 試験）.....24

表 3 - 全ての TEAE の発現被験者数及び割合（プライマリーSOC 及び PT 別）- 安全性解析対象集団（LTS14424 試験 main study）.....36

表 4 - 治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現被験者数及び割合（プライマリーSOC 及び PT 別）- 安全性解析対象集団（LTS14424 試験 main study）.....42

表 5 - 全ての TEAE の発現被験者数及び割合（プライマリーSOC 及び PT 別）- 安全性解析対象集団（LTS14424 試験 Japan substudy Early analysis CSR）.....50

表 6 - 治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現被験者数及び割合（プライマリーSOC 及び PT 別）- 安全性解析対象集団（LTS14424 試験 Japan substudy Early analysis CSR）.....51

表 7 - 全ての TEAE の発現被験者数及び割合（プライマリーSOC 及び PT 別）- 安全性解析対象集団（LTS14424 試験 Japan substudy Final CSR）.....59

表 8 - 治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現被験者数及び割合（プライマリーSOC 及び PT 別）- 安全性解析対象集団（LTS14424 試験 Japan substudy Final CSR）.....60

1　臨床試験報告書一覧表

Module [5.2]に示す。

2 個々の試験の概要

2.1 EFC14153（VOYAGE）：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 相試験（Final CSR、海外試験／評価資料）

Module [5.3.5.1-1]

2.1.1 概要

治験実施計画書の識別コード：EFC14153

治験の標題：

A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of dupilumab in children 6 to <12 years of age with uncontrolled persistent asthma (EFC14153/LIBERTY ASTHMA VOYAGE).

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

治験責任医師又は治験調整医師：[redacted], MD
[redacted], USA

治験実施医療機関：17 か国（アルゼンチン、オーストラリア、ブラジル、カナダ、チリ、コロンビア、ハンガリー、イタリア、リトアニア、メキシコ、ポーランド、ロシア、南アフリカ、スペイン、トルコ、ウクライナ及び米国）の 90 施設（1 名以上スクリーニングした施設）で実施した。このうち 74 施設で 1 名以上の被験者がランダム化された。

公表文献：本治験総括報告書作成の時点で該当なし

治験期間：

最初の被験者の組入れ日：2017 年 4 月 21 日（最初の被験者の同意説明文書への署名日）

最後の被験者の完了日：2020 年 8 月 26 日（最後の被験者の最終来院日）

開発のフェーズ：第 3 相

目的：

主要目的

- コントロール不良の持続型喘息を有する 6 歳以上 12 歳未満の小児におけるデュピルマブの有効性を評価する。

副次目的

- デュピルマブの安全性及び忍容性を評価する。
- 健康関連の生活の質（HRQoL）を含む患者報告アウトカムの改善におけるデュピルマブの効果を評価する。

治験実施計画書の識別コード：EFC14153

- デュピルマブの全身曝露量及び抗デュピルマブ抗体（ADA）の発現割合を評価する。
- デュピルマブ投与とワクチン（破傷風、ジフテリア、百日咳、又は三価／四価の季節性インフルエンザワクチン）に対する小児の免疫応答の関連性を評価する。

治験方法：

本治験は、コントロール不良の持続型喘息を有する 6 歳以上 12 歳未満の小児を対象にデュピルマブを最長 52 週間皮下投与したときのデュピルマブの効果を評価する国際共同、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験である。

被験者数：

予定：402 名

ランダム化：408 名（デュピルマブ群：273 名、プラセボ群：135 名）

投与：405 名（デュピルマブ群：271 名、プラセボ群：134 名）

評価：

	プラセボ群 (135 名)	デュピルマブ群 (273 名)	計 (408 名)
有効性解析対象集団			
2 型炎症性喘息フェノタイプ集団	114 (84.4%)	236 (86.4%)	350 (85.8%)
ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団	84 (62.2%)	175 (64.1%)	259 (63.5%)
ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上の集団	108 (80.0%)	223 (81.7%)	331 (81.1%)
ベースラインの呼気一酸化窒素（FeNO）が 20 ppb 以上の集団	62 (45.9%)	141 (51.6%)	203 (49.8%)
Intent-to-treat（ITT）集団	135 (100%)	273 (100%)	408 (100%)
安全性解析対象集団	134	271	405
薬物動態解析対象集団	0	270	270
ADA 解析対象集団	133	269	402

診断及び選択基準：

国際喘息ガイドライン（GINA）2015 年版に従って、病歴及び検査、並びに肺機能パラメータに基づき、医師によりスクリーニング来院前 12 か月以上にわたる持続型喘息と診断された 6 歳以上 12 歳未満の小児

治験実施計画書の識別コード：EFC14153

治験治療

治験薬：デュピルマブ及び対応するプラセボ

剤形：

滅菌されたデュピルマブは、100 mg（150 mg/mL 溶液 0.67 mL）又は 200 mg（175 mg/mL 溶液 1.14 mL）が皮下投与可能なプレフィルドシリンジで供給された。対応するプラセボは、隔週 1 回（q2w）で 0.67 mL 又は 1.14 mL のプラセボが皮下投与可能なプレフィルドシリンジで供給された。

投与経路：皮下投与

用法・用量：

ランダム化時の体重が 30 kg 以下の被験者：デュピルマブ 100 mg q2w 又は対応するプラセボ

ランダム化時の体重が 30 kg 超の被験者：デュピルマブ 200 mg q2w 又は対応するプラセボ

治験薬以外の薬剤：

基本治療薬（吸入ステロイド薬［ICS］及び 2 剤目の長期管理薬）及び発作治療薬は治験依頼者により提供されなかった。

基本治療薬

薬剤：

ICS 及び 2 剤目の長期管理薬（長時間作用性 β2 刺激薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、長時間作用性抗コリン薬又はメチルキサンチン）の併用

投与経路：経口吸入又は経口

用法・用量：

中用量 ICS 及び 2 剤目の長期管理薬による併用療法、高用量 ICS による単独療法、又は高用量 ICS 及び 2 剤目の長期管理薬による併用療法

発作治療薬

薬剤：

サルブタモール、levosalbutamol

投与経路：経口吸入

用法・用量：

必要に応じて使用

投与期間：52 週間

観察期間：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 1 年間の非盲検延長（OLE）試験（LTS14424 試験）に移行しなかった被験者に対する後観察期間（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 68±1 週間であった。

治験実施計画書の識別コード：EFC14153

評価基準：

有効性：

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

副次有効性評価項目：

- 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 1 秒量（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、24、36 及び 52、並びに他の評価時点における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量
- 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初回発生までの期間
- 52 週間のランダム化治験薬投与期間中の loss of asthma control（LOAC）の初回発生までの期間
- Week 2、4、8、12、24、36 及び 52、並びに他の評価時点におけるその他の肺機能パラメータ（FEV_1 の測定値及び相対値、朝／夕のピークフロー、努力肺活量［FVC］、最大中間呼気流速［$FEF_{25-75\%}$］並びに気管支拡張薬投与後の 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
- デュピルマブの医療資源利用に対する影響
- Week 2、4、8、12、24、36 及び 52、並びに他の評価時点における朝／夕の喘息症状スコア（電子日誌）、Asthma Control Questionnaire – Interviewer Administered-7-items（ACQ-7-IA）及び Asthma Control Questionnaire – Interviewer Administered-5-items（ACQ-5-IA）、発作治療薬及び全身性ステロイド薬の使用、並びに発作治療薬の使用を必要とする喘息症状による夜間覚醒回数のベースラインからの変化量
- ランダム化時（Visit 2）に 7 歳以上 12 歳未満の小児のみ：Week 12、24、36、52 及び 64 における Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire with Standardized Activities-Interviewer Administered（PAQLQ(S)-IA）スコアのベースラインからの変化量

安全性：治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）、一般的な血液学的検査及び血液生化学検査、バイタルサイン並びに心電図パラメータ

薬物動態：血清中デュピルマブ濃度及び ADA

薬力学：FeNO、血清中の総免疫グロブリン E（IgE）並びに胸腺及び活性化制御ケモカイン（TARC）を含むバイオマーカー

薬物動態／薬力学用検体の採取時間及び生物学的分析法：

血清中デュピルマブ濃度は、米国 Regeneron Pharmaceuticals 社のバイオ分析部門の責任の下、定量下限 0.078 mg/L のバリデートされた酵素結合免疫吸着測定法を用いて測定された。

ADA はバリデートされた方法を用いて測定され、ADA 陽性検体は中和抗体（NAb）発現の有無及び発現した ADA の抗体価（低：1,000 未満、中程度：1,000 以上 10,000 以下、高：10,000 超）によって更に分類した。ADA 分析は、米国 Regeneron Pharmaceuticals 社で実施された。

治験実施計画書の識別コード：EFC14153

統計手法：

被験者をデュピルマブ群又はプラセボ群に 2：1 の比でランダム化し、それぞれデュピルマブ又はプラセボを q2w で皮下投与した。スクリーニング時の ICS 用量（中用量、高用量）、スクリーニング時の血中好酸球数（0.3 Giga/L 未満、0.3 Giga/L 以上）及び地域で層別した上でランダム化した。

解析対象集団

主要有効性解析対象集団は 2 つあり、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）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（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）とした。その他の有効性解析対象集団には、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）及び ITT 集団（全てのランダム化された被験者と定義）が含まれた。安全性解析対象集団は、治験薬を少なくとも 1 回又は一部でも実際に投与された全ての被験者から構成され、被験者が実際に受けた治療に従って解析を実施した。薬物動態解析対象集団は、少なくとも 1 回の欠測ではない血清中機能性デュピルマブ濃度の結果が得られた安全性解析対象集団の被験者から構成された。ADA 解析対象集団は、治験薬の初回投与後の ADA 分析で少なくとも 1 回の欠測ではない ADA の結果が得られた安全性解析対象集団の被験者から構成され、被験者が実際に受けた治療に従って解析を実施した。薬力学バイオマーカーは、安全性解析対象集団の被験者から構成される曝露集団を用いて解析した。

有効性

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。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解析では、治験薬遵守状況に関係なくデュピルマブの有効性評価を実施した。Week 12 における FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量は、mixed-effect model with repeated measures を用いて解析した。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た。成人及び思春期の喘息に対して米国及び米国参照国、並びに欧州連合（EU）及び EU 参照国のそれぞれで承認されている適応に基づき、2 つの階層的検定手順を用いた。

安全性

記述統計を用いて解析した。

要約：

集団の特性：

組み入れられた被験者は、標準治療で最も強力な中用量 ICS 及び 2 剤目の長期管理薬による併用療法、高用量 ICS の単独療法、又は高用量 ICS 及び 2 剤目の長期管理薬による併用療法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 歳未満の小児集団であった。2 型炎症性喘息フェノタイプ集団では、低年齢であるにもかかわらず、ほとんどの被験者が組入れ時に肺機能障害を有しており、ベースラインにおける気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合の平均値は 77.89%であった。当該集団の被験者はコントロール不良の喘息を有しており、組入れ時の ACQ-7-IA スコアの平均値は 2.14 で、疾病負荷が高い状態であった（PAQLQ(S)-IA スコアの平均値は 4.94）。FEV_1 による気道可逆性試験の平均値は 19.61%であり、ベースラインにおける 1 日当たりの発作治療薬の使用の平均は 2.46 回、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は 2.47 回であった。スクリーニング来院前 1 年以内に 1 回以上の入院又は救急外来受診を必要とする喘息増悪は、被験者の約 70%に認められた。ベースラインの血清中総 IgE の平

治験実施計画書の識別コード：EFC14153

均値は高く（905.52 IU/mL）、被験者の 83.4%が 100 IU/mL 以上であった。被験者の大部分（94.0%）はアトピー性疾患を併発していた。血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団におけるベースラインの疾患特性は、2 型炎症性喘息フェノタイプ集団と同様であった。

有効性の結果：

標準治療に加えてデュピルマブを投与した場合、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顕著なベネフィットがもたらされた。デュピルマブ投与により、重度喘息増悪の発生率が一貫して低下し、肺機能及び ACO-7-IA の評価による喘息コントロールも改善した。これらの改善はいずれも臨床的に意味があり、多重性を調整した解析において統計学的に有意であった。デュピルマブは複数の有効性評価項目にわたって迅速な作用を示し、多くの場合、投与開始後 2 週間という早期にプラセボとの大きな差を示した。また、多重性を調整した解析においてデュピルマブは迅速かつ持続的な FeNO の大幅な低下をもたらし、気道炎症が大幅に抑制されることが示された。

多重性を調整した階層的検定手順では、全ての評価項目で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善を達成した。これには主要評価項目である重度喘息増悪の減少、重要な副次有効性評価項目である Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合の改善、その他の副次評価項目である Week 24 における ACQ-7-IA スコアの改善、及び Week 12 における FeNO の改善が含まれている。

有効性は、2 つの主要有効性解析対象集団（2 型炎症性喘息フェノタイプ集団及びベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団）、2 型炎症バイオマーカーで特定した追加の集団（ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上の集団及びベースラインの FeNO が 20 ppb 以上の集団）及び ITT 集団で確認された。これらの結果は、2 型炎症を標的とする薬剤としてのデュピルマブの効果及び患者を選択するバイオマーカーとしての血中好酸球数又は FeNO の使用を支持するものである。

<u>重度喘息増悪</u>

多重性を調整した全ての集団において、デュピルマブは主要評価項目である重度喘息増悪の年間発生率をプラセボと比較して有意に低下させた。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 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は、デュピルマブ群で 0.305、プラセボ群で 0.748 であり、プラセボに対する相対リスク減少は 59.3%であった（p<0.0001）。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 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は、デュピルマブ群で 0.235、プラセボ群で 0.665 であり、プラセボに対する相対リスク減少は 64.7%であった（p<0.0001）。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）における重度喘息増悪の発生が認められなかった被験者の割合は、プラセボ群でそれぞれ 59.6%及び 58.3%であったのに対し、デュピルマブ群でそれぞれ 77.1%及び 78.9%であった。2 型炎症バイオマーカーで特定した追加の集団（ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上の集団及びベースラインの FeNO が 20 ppb 以上の集団）でも同様の結果が得られた。デュピルマブは重度喘息増悪の年間発生率をプラセボと比較して有意に低下させ、プラセボに対する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 61.0%（p<0.0001）、ベースラインの FeNO が 20 ppb 以上の集団で 61.6%（p = 0.0004）であった。ITT 集団（85.8%は 2 型炎症喘息フェノタイプ集団の被験者）でも、デュピルマブは重度喘息増悪の年間発生率を有意に低下させた。

プラセボと比較して、デュピルマブは 2 つの主要有効性解析対象集団のいずれにおいても 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初回発生までの期間及び LOAC の初回発生までの期間を遅延させ、LOAC の年間発生率を低下させた。

デュピルマブは、52 週間のランダム化治験薬投与期間中の喘息増悪による全身性ステロイド薬の使

治験実施計画書の識別コード：EFC14153

用を名目上有意に減少させ、全身性ステロイド薬による治療の年間回数は、プラセボと比較して、2 型炎症性喘息フェノタイプ集団で 59.3%、ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団で 66.0%減少した。

主要評価項目に対する複数の感度分析の結果は一貫しており、これらの結果の頑健性が支持された。

肺機能

デュピルマブは、2 つの主要有効性解析対象集団のいずれにおいても、重要な副次有効性評価項目である Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合について、プラセボと比較して臨床的に意味があり、かつ統計学的に有意な改善を示し、最小二乗平均の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 5.21%（95%信頼区間［CI］：2.14%, 8.27%、p = 0.0009）、ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団で 5.32%（95% CI：1.76%, 8.88%、p = 0.0036）であった。肺機能の改善は迅速で、気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合への効果は投与開始後の最初の評価時点である Week 2 という早期に見られ、52 週間のランダム化治験薬投与期間を通して持続した。2 型炎症バイオマーカーで特定した追加の集団でも一貫した結果が示された。肺機能の最も大きな改善は、ベースラインの FeNO が 20 ppb 以上の集団で見られた（最小二乗平均のプラセボ群との差：6.74%［95% CI：2.54%, 10.93%］、p = 0.0018）。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、肺機能が有意に改善した（最小二乗平均のプラセボ群との差：4.98%［95% CI：1.83%, 8.13%］、p = 0.0020）。ITT 集団でも肺機能は有意に改善した。気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合でのこれらの改善と同時に、FEV_1 の測定値も同様に改善しており、2 つの主要有効性解析対象集団における Week 12 での 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いずれも 0.10 L であった。重要な副次有効性評価項目に対する複数の感度分析の結果は一貫しており、これらの結果の頑健性が支持された。

その他の肺機能パラメータでも幅広く改善が示された。FEV_1 の測定値、FVC 及び $FEF_{25-75\%}$はベースラインから改善し、FEV_1 の測定値及び $FEF_{25-75\%}$では 2 つの主要有効性解析対象集団でプラセボ群との名目上有意な差が示され、FVC では 2 型炎症性喘息フェノタイプ集団で Week 52 に名目上有意な改善及びベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団で改善傾向が示された。

喘息コントロール

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 の評価による喘息コントロールの迅速かつ持続的な改善をもたらした。デュピルマブ群では、プラセボ群と比較して、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が有意に減少（改善）し、最小二乗平均の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−0.33（95% CI：−0.50, −0.16、p = 0.0001）、ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団で−0.46（95% CI：−0.67, −0.26、p<0.0001）であった。また、2 型炎症性喘息フェノタイプ集団では、デュピルマブ群でプラセボ群と比較して ACQ-7 の改善を示す臨床的に重要な最小変化量（MCID）の閾値である 0.5 を達成した被験者の割合が Week 24（デュピルマブ群：79.2%、プラセボ群：69.3%、プラセボ群に対するオッズ比：1.82［95% CI：1.02, 3.24］）及び Week 52（デュピルマブ群：86.4%、プラセボ群：74.6%、プラセボ群に対するオッズ比：2.57［95% CI：1.33, 4.98］）で高かった。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、デュピルマブ群でプラセボ群と比較して ACQ-7-IA の改善を示す MCID の閾値である 0.5 を達成した被験者の割合が Week 24（デュピルマブ群：80.6%、プラセボ群：64.3%、プラセボ群に対するオッズ比：2.79［95% CI：1.43, 5.44］）及び Week 52（デュピルマブ群：86.9%、プラセボ群：70.2%、プラセボ群に対するオッズ比：3.67［95% CI：1.70, 7.94］）で高かった。ACQ-5-IA でも同様の傾向があり、2 つの主要有効性解析対象集団で治験期間にわたる持続的な改善が示された。

治験実施計画書の識別コード：EFC14153

部分集団における結果

2 型炎症バイオマーカーの解析：

ベースラインの血中好酸球数及び FeNO 値を用いることにより、デュピルマブに対して顕著かつ臨床的に意味のある喘息増悪の減少及び肺機能の改善を示す患者を独立して選択できることが確認された。部分集団解析では、ベースラインのバイオマーカー値が高い集団でより効果が大きいことが確認され、これらのバイオマーカーによる区分が支持された。交互作用の検定では、ベースラインの血中好酸球数又は FeNO 値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場合でも、いずれのバイオマーカーも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確認され、部分集団解析で確認された血中好酸球数及び FeNO による区分が支持された。これらの所見はベースラインの血中好酸球数及び FeNO の区分に基づき 4 分割した解析でも見られ、ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上の部分集団、ベースラインの FeNO が 20 ppb 以上の部分集団、又はその両方に合致する被験者の部分集団では、デュピルマブ群でプラセボ群と比較して重度喘息増悪の年間発生率が一貫して低下したことが確認されたが、ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 未満かつ FeNO が 20 ppb 未満の被験者の部分集団ではデュピルマブの治療効果は示されなかった。さらに、スプラインモデルにより、ベースラインのバイオマーカー値が高い被験者では、プラセボ群と比較してデュピルマブ群でより大きな効果が示され、血中好酸球数及び FeNO がいずれもデュピルマブによる治療に対する反応を明確に予測するものであることが確認された。

ベースラインでの ICS 用量及びその他の部分集団による有効性：

基本治療薬である ICS の用量で定義した集団でも解析を実施し、基本治療薬として中用量又は高用量の ICS を投与されていた集団で一貫した効果が示された。多重性を調整した全ての集団のうち、ベースラインで高用量 ICS を投与されていた被験者では、デュピルマブにより重度喘息増悪の年間発生率が統計学的に有意に低下した。それぞれの集団におけるベースラインで高用量 ICS を投与されていた被験者でのプラセボに対する相対リスク減少は、2 型炎症性喘息フェノタイプ集団で 63.3%（p = 0.0004）、ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団で 64.0%（p = 0.0019）、ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上の集団で 67.8%（p = 0.0001）、ベースラインの FeNO が 20 ppb 以上の集団で 64.2%（p = 0.0060）であった。それぞれの集団におけるベースラインで中用量 ICS を投与されていた被験者でのプラセボに対する相対リスク減少は、2 型炎症性喘息フェノタイプ集団及びベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団でそれぞれ 59.5%及び 65.8%であった。また、高用量及び中用量の ICS を投与されていた部分集団のいずれにおいても肺機能が数値的に改善し、ベースラインで中用量 ICS を投与されていた被験者では、デュピルマブ群とプラセボ群の間に名目上の有意差が認められた。

ベースラインでの血清中総 IgE の区分（中央値未満、中央値以上）及び体重（30 kg 以下、30 kg 超）を含む人口統計学的特性、並びにベースラインの疾患特性で定義した複数の部分集団のいずれにおいても、プラセボと比較してデュピルマブによる重度喘息増悪の年間発生率の一貫した低下及び気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合の改善が示された。

生活の質（QoL）

プラセボと比較して、デュピルマブは PAQLQ(S)-IA スコアのベースラインからの変化量の評価による喘息の HRQoL において名目上有意な改善を示し、その改善は Week 52 まで持続した。Pediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire – Interviewer Administered（PRQLQ-IA）を含む疾患特異的な QoL 及び Pediatric Asthma Caregiver’s Quality of Life Questionnaire（PACQLQ）の評価による介護者の QoL でも更なる改善が示された。2 つの主要有効性解析対象集団において、EuroQol グループのビジュアルアナログスケールは全体的に改善した。

治験実施計画書の識別コード：EFC14153

以上の結果より、2 型炎症性喘息フェノタイプを有し、ベースラインの血中好酸球数又は FeNO 値が高い 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者に対する喘息の影響の様々な側面を測定する複数の評価項目にわたって、デュピルマブの顕著で臨床的に意味のある有効性が示された。これらの複数の評価項目にわたる結果の一貫性、これらの効果の発現の迅速性、並びに実施された複数の感度分析及び部分集団解析によって示された結果の頑健性は、血中好酸球数又は FeNO のいずれかの 2 型炎症バイオマーカーで特定したコントロール不良の小児喘息患者における有効性のエビデンスを与えるものである。

安全性の結果：

6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者において、デュピルマブの忍容性は良好であり、許容可能な安全性プロファイルが示された。

治験薬投与期間は両群間で同程度であり、安全性解析対象集団における治験薬投与期間の平均値は、デュピルマブ群で 344.54 日、プラセボ群で 357.11 日であった。デュピルマブ群とプラセボ群のランダム化の比が 2：1 であったため、デュピルマブへの累積曝露（255.6 人年）はプラセボ（131.0 人年）の約 2 倍であった。

全体として、TEAE の発現割合はデュピルマブ群とプラセボ群で同程度であった（デュピルマブ群：83.0%、プラセボ群：79.9%）。基本語（PT）別の TEAE の発現割合は両群間でおおむね同程度であったが、ウイルス性上気道感染（デュピルマブ群：12.2%、プラセボ群：9.7%、以下同順）、好酸球増加症（5.9%、0.7%）、注射部位紅斑（12.9%、9.7%）、注射部位浮腫（10.3%、5.2%）及び注射部位結節（6.3%、2.2%）の発現割合はプラセボ群と比較してデュピルマブ群で高かった（デュピルマブ群で発現割合が 5%以上かつプラセボ群との TEAE 発現割合の差が 1%以上の事象）。ウイルス性上気道感染（PT）の発現割合にはデュピルマブ群とプラセボ群で差が認められたものの、TEAE の上気道感染（高位語［HLT］）（40.2%、44.0%）及び下気道感染 NEC（HLT）（7.7%、11.2%）の発現割合を踏まえると、両群間に差はないと考えられた。

全体として、治験薬投与下で発現した重篤な有害事象（SAE）の発現割合はデュピルマブ群とプラセボ群で同程度であった（デュピルマブ群：4.8%、プラセボ群：4.5%）。本治験では、死亡した被験者はいなかった。SAE の大部分は各 1 名に認められた。最も発現割合が高かった SAE は、4 名に認められた入院を必要とする喘息増悪（PT：喘息）で、4 名はいずれもデュピルマブ群であった。一方で、ITT 集団における有効性評価項目である入院又は救急外来受診を必要とする喘息増悪が認められた被験者数は、両群間で同程度であった（デュピルマブ群：273 名中 9 名、プラセボ群：135 名中 6 名）。喘息増悪（PT：喘息）が認められた 4 名中 3 名はスクリーニング来院前 1 年以内に 5 回以上の重度喘息増悪を報告しており、当該 3 名において本治験中に認められた重度喘息増悪の発生回数は、スクリーニング来院前 1 年以内と比較して大幅に減少した。

治験薬投与中止に至った TEAE の発現割合は全体的に低く、デュピルマブ群とプラセボ群で同程度であった（デュピルマブ群：1.8%、プラセボ群：1.5%）。最も発現割合が高かった治験薬投与中止に至った TEAE は注射部位反応（HLT）であった。

アナフィラキシー反応はプラセボ群の 2 名に認められたが、デュピルマブ群では認められなかった。全身性の過敏症の発現割合は全体的に低く、デュピルマブ群でプラセボ群と比較して低かった（デュピルマブ群：1.8%、プラセボ群：3.7%）。ほとんどの事象は軽度又は中等度で、その後の治験薬の再投与による再発は認められなかった。デュピルマブ群の 1 名は過敏症（PT：多形紅斑）により治験薬投与中止に至ったが、その後、当該被験者は回復した。

注射部位反応（HLT）の発現割合は、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：17.7%、プラセボ群：13.4%）。デュピルマブ群では、特に注目すべき有害事象（AESI）の基準を満たす 24 時間以上持続する重度の注射部位反応が 2 名に認められた。いずれの被験者も治験薬投与中止後に回復した。その他の注射部位反応は軽度又は中等度で、治験薬投与中止に至ることなく

治験実施計画書の識別コード：EFC14153

いずれも消失した。注射部位反応のほとんどは投与開始後 24 週以内に発現し、発現割合は時間の経過とともに低下した。

重篤又は重度の感染症の発現割合は低く、デュピルマブ群（1.5%）とプラセボ群（2.2%）で同程度であったことから、小児集団におけるリスクの上昇は示唆されない。

寄生虫感染は、デュピルマブ群の 7 名（2.6%）及びプラセボ群の 1 名（0.7%）に認められた（ただし、プラセボ群の 1 名は症例報告書への記載漏れのため AESI に含まれなかった）。デュピルマブ群で認められた寄生虫感染は、蟯虫症（5 名［1.8%］）、回虫症（1 名［0.4%］）及びシラミ寄生（1 名［0.4%］）であった。プラセボ群の 1 名に寄生虫性胃腸炎が認められた。いずれの事象も軽度又は中等度で、重篤又は治験薬投与中止に至った事象はなかった。いずれの寄生虫感染も治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。全ての被験者が回復した。これらの被験者のうち 5 名（デュピルマブ群の 6 名中 4 名及びプラセボ群の 1 名）は、土壌伝播蠕虫感染症の流行地域に居住していた。蟯虫（enterobius vermicularis［pinworm］）は最もよくみられるヒト寄生蠕虫類の一つであり、小児は最も感染しやすい集団であることに留意すべきである。

日和見感染又は悪性腫瘍が認められた被験者はいなかった。本治験では、治験薬又は治験薬以外の薬剤の症候性の過量投与は認められなかった。

TEAE の結膜炎の発現割合は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で低かった（新たに構築した国際医薬用語集検索式［CMQ］の狭域検索に基づく結膜炎：デュピルマブ群 2.6%、プラセボ群 6.7%；CMQ の広域検索に基づく結膜炎：デュピルマブ群 3.0%、プラセボ群 7.5%）。いずれの結膜炎も軽度又は中等度で、治験薬投与中止には至らず、重篤な事象はなかった。デュピルマブ群の 1 名（未回復）を除き、いずれの被験者も後遺症なく回復した。結膜炎のほとんどはアレルギー性結膜炎（PT）であった（デュピルマブ群：4 名、プラセボ群：6 名）。TEAE の結膜炎（CMQ の広域検索に基づく）が認められた被験者のうち、デュピルマブ群の 8 名中 6 名及びプラセボ群の 10 名中 5 名はアトピー性皮膚炎の既往歴を有していた。デュピルマブ群ではウイルス性角膜炎が 1 名に認められ、プラセボ群ではアレルギー性角膜炎が 1 名に認められた。

本治験では、治験実施計画書の規定に従い、on-treatment 期間に血中好酸球数が 3.0 Giga/L を超えた場合に好酸球増加症の有害事象として報告することとした。TEAE の好酸球増加症の発現割合は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で高かった（デュピルマブ群：18 名［6.6%］、プラセボ群：1 名［0.7%］）。ほとんどの事象は、軽度又は中等度で、好酸球増加症に対する治療又は治験薬投与中止を必要としなかった。好酸球増加症の TEAE のほとんどは、関連する症状がなく、治療を必要としない臨床検査値の異常であった。好酸球増加症が認められたデュピルマブ群の 18 名中 4 名は、寄生虫感染を併発した。デュピルマブ群の 2 名に臨床症状を伴う好酸球増加症が認められ、1 名は治験薬投与中止に至った霧視及び頭痛を併発し、1 名は治験薬投与中止を必要としなかった筋肉痛及び関節痛を併発した。

デュピルマブ群では、ベースライン後の最初の評価時点である Week 12 に血中好酸球数の平均値がベースラインから一時的に増加したが、Week 36 までにベースライン値に回復した。Week 52 での明らかな増加傾向は、1 名の被験者の外れ値によるものであった。血中好酸球数の平均値で認められた一過性の増加は、中央値では認められなかったため、血中好酸球数の平均値の増加は一部の被験者によって引き起こされたものであることが示唆された。プラセボ群では、血中好酸球数の中央値は全体的に治験期間を通して一定であった。血中好酸球数のベースライン値が基準範囲内又は欠測であった被験者では、治験薬投与下で血中好酸球数が 0.5 Giga/L 超に増加した被験者の割合は両群間で同程度であったが（デュピルマブ群：37.2%、プラセボ群：43.8%、以下同順）、血中好酸球数が 3 Giga/L 以上（6.6%、0.7%）及び 5 Giga/L 以上（2.2%、0%）に増加した被験者の割合はデュピルマブ群ではプラセボ群と比較して高かった。

潜在的な薬物性肝障害の発現割合は低かった（デュピルマブ群：1 名［0.4%］、プラセボ群：1 名

治験実施計画書の識別コード：EFC14153

［0.7%］）。いずれも重度とはみなされず、Hy's Law 基準（アラニンアミノトランスフェラーゼが基準値上限の 3 倍超かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超）を満たす potentially clinically significant abnormality が認められた被験者はいなかった。

全体として、その他の血液学的検査値、血液生化学検査値、バイタルサイン又は心電図パラメータに臨床的に意味のある傾向は示されなかった。

以上より、コントロール不良の中等症から重症の喘息を有する 6 歳以上 12 歳未満の小児患者において、デュピルマブの忍容性は良好であり、許容可能な安全性プロファイルが示された。

薬物動態の結果：

体重が 30 kg 以下の被験者にデュピルマブ 100 mg q2w、体重が 30 kg 超の被験者にデュピルマブ 200 mg q2w を投与した後、デュピルマブ濃度は Week 12 までに定常状態に達し、治験薬投与期間を通して定常状態の濃度が持続した。Week 24 におけるデュピルマブ濃度の平均値は、体重が 30 kg 超でデュピルマブ 200 mg q2w を投与された被験者よりも体重が 30 kg 以下でデュピルマブ 100 mg q2w を投与された被験者で低かった。OLE 試験に移行しなかった被験者においては、Week 52 の治験薬投与終了後、Week 64 にデュピルマブ濃度の平均値が定量下限未満に低下した。

免疫原性の結果：

治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応は、デュピルマブ群の 17 名（6.3%）及びプラセボ群の 4 名（3.0%）に認められた。NAb 陽性反応は、デュピルマブ群の 6 名（2.2%）及びプラセボ群の 1 名（0.8%）に認められた。持続性 ADA 反応が認められた被験者数は、デュピルマブ群の 9 名（3.3%）に対して、プラセボ群では 1 名（0.8%）であった。治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応が認められた被験者において、高抗体価の ADA 反応は認められず、大部分は低抗体価の ADA 反応であった。デュピルマブの曝露量は、治験薬投与下で発現した ADA 陽性の被験者と ADA 陰性の被験者で大部分が重なっていた。気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量で評価した場合、ADA 陽性反応が認められた被験者において有効性への影響を示すエビデンスは概して認められなかった。ADA の発現はいずれの安全性所見とも相関していなかった。

結論：

本治験の結果、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対する喘息の影響の様々な側面を測定する複数の評価項目にわたって、デュピルマブの有意な有効性が示された。多重性を調整した複数の評価項目にわたる有意な治療効果は、2 型炎症バイオマーカーで特定した全ての有効性解析対象集団において一貫して確認された。結果の頑健性は、複数の感度分析によって支持された。成人及び思春期の喘息に対する臨床開発プログラムでの知見及びデュピルマブの作用機序と一致して、ベースラインの血中好酸球数又はベースラインの FeNO 値によってデュピルマブに反応を示す患者集団が特定できる。また、本治験の小児集団において、デュピルマブの忍容性はおおむね良好であり、許容可能な安全性プロファイルが示された。

2.1.2 有害事象

安全性解析対象集団における全ての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE の集計表を表 1 及び表 2 に示す。

本治験中に死亡例の報告はなかった。SAE の一覧を Module 5.3.5.4 AE Listing [1.1.2]に示す。

表 1 - 全ての TEAE の発現被験者数及び割合（プライマリーSOC 及び PT 別）- 安全性解析対象集団（EFC14153 試験）

Primary System Organ Class Preffered term n (%)	Placebo (N=134)	Dupilumab (N=271)
Any class	107 (79.9)	225 (83.0)
感染症および寄生虫症	94 (70.1)	177 (65.3)
上咽頭炎	29 (21.6)	50 (18.5)
上気道感染	18 (13.4)	35 (12.9)
ウイルス性上気道感染	13 (9.7)	33 (12.2)
咽頭炎	14 (10.4)	24 (8.9)
インフルエンザ	12 (9.0)	20 (7.4)
気管支炎	14 (10.4)	17 (6.3)
扁桃炎	4 (3.0)	11 (4.1)
胃腸炎	4 (3.0)	10 (3.7)
副鼻腔炎	7 (5.2)	9 (3.3)
中耳炎	3 (2.2)	8 (3.0)
咽頭扁桃炎	1 (0.7)	8 (3.0)
鼻炎	2 (1.5)	6 (2.2)
ウイルス性咽頭炎	3 (2.2)	6 (2.2)
蟯虫症	0	5 (1.8)
急性中耳炎	3 (2.2)	5 (1.8)
肺炎	1 (0.7)	5 (1.8)
細菌性気管支炎	5 (3.7)	4 (1.5)
ウイルス性鼻炎	4 (3.0)	4 (1.5)
急性副鼻腔炎	6 (4.5)	3 (1.1)
結膜炎	3 (2.2)	3 (1.1)
麦粒腫	0	3 (1.1)
レンサ球菌性咽頭炎	2 (1.5)	3 (1.1)
水痘	2 (1.5)	3 (1.1)
慢性扁桃炎	0	2 (0.7)
耳感染	1 (0.7)	2 (0.7)
ウイルス性胃炎	0	2 (0.7)
ウイルス性胃腸炎	4 (3.0)	2 (0.7)
喉頭炎	1 (0.7)	2 (0.7)
ウイルス性下気道感染	0	2 (0.7)
細菌性咽頭炎	0	2 (0.7)
尿路感染	2 (1.5)	2 (0.7)

Primary System Organ Class Preffered term n (%)	Placebo (N=134)	Dupilumab (N=271)
回虫症	0	1 (0.4)
細菌性鼻炎	0	1 (0.4)
細菌性結膜炎	0	1 (0.4)
膀胱炎	0	1 (0.4)
皮膚真菌感染	0	1 (0.4)
せつ	0	1 (0.4)
膿痂疹	0	1 (0.4)
ウイルス性角膜炎	0	1 (0.4)
ウイルス性喉頭炎	1 (0.7)	1 (0.4)
シラミ寄生	0	1 (0.4)
下気道感染	1 (0.7)	1 (0.4)
伝染性軟属腫	0	1 (0.4)
口腔ヘルペス	0	1 (0.4)
気道感染	0	1 (0.4)
細菌性副鼻腔炎	2 (1.5)	1 (0.4)
皮膚カンジダ	0	1 (0.4)
細菌性扁桃炎	0	1 (0.4)
レンサ球菌性扁桃炎	0	1 (0.4)
気管炎	0	1 (0.4)
細菌性上気道感染	1 (0.7)	1 (0.4)
水痘帯状疱疹ウイルス感染	0	1 (0.4)
ウイルス感染	0	1 (0.4)
ウイルス性発疹	0	1 (0.4)
ウイルス性扁桃炎	0	1 (0.4)
ウイルス性気管支炎	1 (0.7)	0
感染性皮膚炎	1 (0.7)	0
感染性下痢	1 (0.7)	0
伝染性紅斑	1 (0.7)	0
ウイルス性消化管感染	1 (0.7)	0
ウイルス性リンパ節炎	1 (0.7)	0
ムンプス	1 (0.7)	0
鼻ヘルペス	1 (0.7)	0
外耳炎	1 (0.7)	0
細菌性中耳炎	2 (1.5)	0
パラインフルエンザウイルス感染	1 (0.7)	0
寄生虫性胃腸炎	1 (0.7)	0
膿皮症	1 (0.7)	0
歯膿瘍	1 (0.7)	0
ウイルス性副鼻腔炎	1 (0.7)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (0.4)
皮膚乳頭腫	0	1 (0.4)
血液およびリンパ系障害	4 (3.0)	23 (8.5)

Primary System Organ Class Preffered term n (%)	Placebo (N=134)	Dupilumab (N=271)
好酸球増加症	1 (0.7)	16 (5.9)
好中球減少症	1 (0.7)	4 (1.5)
鉄欠乏性貧血	1 (0.7)	1 (0.4)
リンパ節炎	0	1 (0.4)
リンパ節症	0	1 (0.4)
免疫性血小板減少症	1 (0.7)	0
免疫系障害	5 (3.7)	5 (1.8)
動物アレルギー	0	1 (0.4)
化学物質アレルギー	0	1 (0.4)
薬物過敏症	1 (0.7)	1 (0.4)
食物アレルギー	2 (1.5)	1 (0.4)
乳アレルギー	0	1 (0.4)
アナフィラキシー反応	1 (0.7)	0
アナフィラキシー様反応	1 (0.7)	0
季節性アレルギー	1 (0.7)	0
内分泌障害	2 (1.5)	0
脂肪性器性ジストロフィー	1 (0.7)	0
甲状腺腫	1 (0.7)	0
思春期早発症	1 (0.7)	0
代謝および栄養障害	3 (2.2)	2 (0.7)
食欲減退	0	2 (0.7)
肥満	1 (0.7)	0
過体重	1 (0.7)	0
ビタミンD欠乏	1 (0.7)	0
精神障害	0	3 (1.1)
激越	0	1 (0.4)
注意欠如・多動性障害	0	1 (0.4)
遺尿	0	1 (0.4)
神経系障害	11 (8.2)	22 (8.1)
頭痛	10 (7.5)	19 (7.0)
片頭痛	0	2 (0.7)
浮動性めまい	1 (0.7)	1 (0.4)
失神寸前の状態	0	1 (0.4)
傾眠	0	1 (0.4)
失神	0	1 (0.4)
部分発作	1 (0.7)	0
眼障害	10 (7.5)	9 (3.3)
アレルギー性結膜炎	6 (4.5)	4 (1.5)
近視	0	2 (0.7)

Primary System Organ Class Preffered term n (%)	Placebo (N=134)	Dupilumab (N=271)
結膜充血	0	1 (0.4)
眼瞼浮腫	1 (0.7)	1 (0.4)
霧視	0	1 (0.4)
アレルギー性角膜炎	1 (0.7)	0
眼瞼炎	1 (0.7)	0
霰粒腫	1 (0.7)	0
眼瞼紅斑	1 (0.7)	0
耳および迷路障害	2 (1.5)	4 (1.5)
耳痛	2 (1.5)	3 (1.1)
耳垢分泌過多	0	1 (0.4)
心臓障害	0	3 (1.1)
頻脈	0	2 (0.7)
動悸	0	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	36 (26.9)	48 (17.7)
アレルギー性鼻炎	16 (11.9)	16 (5.9)
咳嗽	9 (6.7)	15 (5.5)
口腔咽頭痛	6 (4.5)	7 (2.6)
喘息	0	4 (1.5)
鼻出血	4 (3.0)	3 (1.1)
湿性咳嗽	0	3 (1.1)
鼻漏	2 (1.5)	3 (1.1)
上気道の炎症	0	2 (0.7)
アデノイド肥大	0	1 (0.4)
無気肺	1 (0.7)	1 (0.4)
発声障害	0	1 (0.4)
労作性呼吸困難	0	1 (0.4)
鼻そう痒症	0	1 (0.4)
気管支痙攣	1 (0.7)	0
カタル	1 (0.7)	0
呼吸困難	1 (0.7)	0
くしゃみ	1 (0.7)	0
咽喉絞扼感	1 (0.7)	0
喘鳴	1 (0.7)	0
胃腸障害	13 (9.7)	40 (14.8)
下痢	5 (3.7)	12 (4.4)
腹痛	0	7 (2.6)
嘔吐	6 (4.5)	6 (2.2)
悪心	0	5 (1.8)
便秘	0	4 (1.5)
上腹部痛	1 (0.7)	2 (0.7)
アフタ性潰瘍	0	2 (0.7)

Primary System Organ Class Preffered term n (%)	Placebo (N=134)	Dupilumab (N=271)
小腸炎	0	2 (0.7)
胃炎	1 (0.7)	2 (0.7)
嚥下痛	0	2 (0.7)
大腸炎	0	1 (0.4)
消化不良	0	1 (0.4)
腸炎	0	1 (0.4)
心窩部不快感	1 (0.7)	0
食中毒	1 (0.7)	0
吐血	1 (0.7)	0
口唇変色	1 (0.7)	0
歯痛	1 (0.7)	0
肝胆道系障害	1 (0.7)	0
脂肪肝	1 (0.7)	0
皮膚および皮下組織障害	14 (10.4)	34 (12.5)
アトピー性皮膚炎	3 (2.2)	10 (3.7)
発疹	3 (2.2)	7 (2.6)
蕁麻疹	2 (1.5)	7 (2.6)
湿疹	1 (0.7)	3 (1.1)
ざ瘡	0	2 (0.7)
血管浮腫	0	2 (0.7)
口囲皮膚炎	0	2 (0.7)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.4)
多形紅斑	0	1 (0.4)
ばら色粃糠疹	0	1 (0.4)
丘疹性皮疹	0	1 (0.4)
皮膚病変	0	1 (0.4)
紅斑	1 (0.7)	0
嵌入爪	1 (0.7)	0
毛孔性角化症	1 (0.7)	0
斑	1 (0.7)	0
痒疹	1 (0.7)	0
皮膚色素減少	1 (0.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	5 (3.7)	16 (5.9)
関節痛	1 (0.7)	5 (1.8)
四肢痛	1 (0.7)	5 (1.8)
筋肉痛	1 (0.7)	2 (0.7)
背部痛	0	1 (0.4)
肋軟骨炎	0	1 (0.4)
過剰可動性症候群	0	1 (0.4)
筋力低下	0	1 (0.4)
筋骨格硬直	0	1 (0.4)
頚部痛	0	1 (0.4)

Primary System Organ Class Preffered term n (%)	Placebo (N=134)	Dupilumab (N=271)
顎痛	0	1 (0.4)
筋骨格系胸痛	1 (0.7)	0
筋骨格痛	1 (0.7)	0
腎および尿路障害	1 (0.7)	2 (0.7)
排尿困難	0	1 (0.4)
血尿	1 (0.7)	1 (0.4)
蛋白尿	0	1 (0.4)
生殖系および乳房障害	0	2 (0.7)
月経困難症	0	1 (0.4)
乳頭痛	0	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	25 (18.7)	61 (22.5)
注射部位紅斑	13 (9.7)	35 (12.9)
注射部位浮腫	7 (5.2)	28 (10.3)
注射部位結節	3 (2.2)	17 (6.3)
発熱	6 (4.5)	12 (4.4)
注射部位そう痒感	3 (2.2)	6 (2.2)
注射部位疼痛	2 (1.5)	5 (1.8)
注射部位炎症	0	4 (1.5)
注射部位蕁麻疹	2 (1.5)	3 (1.1)
非心臓性胸痛	0	3 (1.1)
注射部位硬結	1 (0.7)	2 (0.7)
注射部位斑	1 (0.7)	2 (0.7)
疼痛	0	2 (0.7)
適用部位疼痛	0	1 (0.4)
胸部不快感	0	1 (0.4)
高体温症	0	1 (0.4)
注射部位変色	0	1 (0.4)
注射部位出血	0	1 (0.4)
注射部位反応	1 (0.7)	1 (0.4)
注射部位小水疱	0	1 (0.4)
ワクチン接種部位刺激感	0	1 (0.4)
疲労	1 (0.7)	0
インフルエンザ様疾患	1 (0.7)	0
注射部位血腫	1 (0.7)	0
注射部位発疹	4 (3.0)	0
顔面腫脹	1 (0.7)	0
乾燥症	1 (0.7)	0
臨床検査	4 (3.0)	6 (2.2)
好酸球数増加	0	2 (0.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.4)

Primary System Organ Class Preffered term n (%)	Placebo (N=134)	Dupilumab (N=271)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.4)
好中球数減少	0	1 (0.4)
体重減少	0	1 (0.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.7)	0
血圧上昇	1 (0.7)	0
尿検査異常	1 (0.7)	0
傷害、中毒および処置合併症	19 (14.2)	41 (15.1)
挫傷	3 (2.2)	7 (2.6)
四肢損傷	1 (0.7)	5 (1.8)
転倒	2 (1.5)	4 (1.5)
足骨折	0	4 (1.5)
偶発的過量投与	7 (5.2)	3 (1.1)
手骨折	0	3 (1.1)
靱帯捻挫	1 (0.7)	3 (1.1)
皮膚裂傷	1 (0.7)	3 (1.1)
節足動物咬傷	2 (1.5)	2 (0.7)
顔面損傷	0	2 (0.7)
動物咬傷	0	1 (0.4)
第２度熱傷	0	1 (0.4)
鎖骨骨折	0	1 (0.4)
眼挫傷	0	1 (0.4)
眼瞼損傷	0	1 (0.4)
頭部損傷	0	1 (0.4)
企図的過量投与	0	1 (0.4)
肉離れ	0	1 (0.4)
爪損傷	0	1 (0.4)
頚部損傷	0	1 (0.4)
皮膚擦過傷	0	1 (0.4)
表在性異物	0	1 (0.4)
サンバーン	1 (0.7)	1 (0.4)
隆起骨折	0	1 (0.4)
手首関節骨折	0	1 (0.4)
脳振盪	1 (0.7)	0
眼内異物	1 (0.7)	0
熱射病	1 (0.7)	0
上腕骨骨折	1 (0.7)	0
靱帯断裂	1 (0.7)	0
引っかき傷	1 (0.7)	0
軟部組織損傷	1 (0.7)	0

TEAE: Treatment-emergent adverse event, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC: System organ class, PT: Preferred term.
MedDRA/J 23.0
n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE

Primary System Organ Class Preffered term n (%)	Placebo (N=134)	Dupilumab (N=271)

Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT in dupilumab group.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2024_01_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_te_14153_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_te_14153_s_t_j_i.rtf (22OCT2024 6:05)

表 2 - 治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現被験者数及び割合（プライマリーSOC 及び PT 別）- 安全性解析対象集団（EFC14153 試験）

Primary System Organ Class Preffered term n (%)	Placebo (N=134)	Dupilumab (N=271)
Any class	21 (15.7)	59 (21.8)
感染症および寄生虫症	1 (0.7)	3 (1.1)
結膜炎	0	1 (0.4)
麦粒腫	0	1 (0.4)
肺炎	0	1 (0.4)
感染性皮膚炎	1 (0.7)	0
血液およびリンパ系障害	0	6 (2.2)
好酸球増加症	0	5 (1.8)
好中球減少症	0	1 (0.4)
神経系障害	1 (0.7)	4 (1.5)
頭痛	1 (0.7)	4 (1.5)
眼障害	1 (0.7)	2 (0.7)
アレルギー性結膜炎	1 (0.7)	1 (0.4)
霧視	0	1 (0.4)
心臓障害	0	2 (0.7)
頻脈	0	2 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.7)	1 (0.4)
口腔咽頭痛	1 (0.7)	1 (0.4)
胃腸障害	0	1 (0.4)
悪心	0	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.7)	3 (1.1)
アトピー性皮膚炎	0	1 (0.4)
多形紅斑	0	1 (0.4)
丘疹性皮疹	0	1 (0.4)
発疹	1 (0.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (0.7)
関節痛	0	1 (0.4)

Primary System Organ Class Preffered term n (%)	Placebo (N=134)	Dupilumab (N=271)
四肢痛	0	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (13.4)	48 (17.7)
注射部位紅斑	13 (9.7)	35 (12.9)
注射部位浮腫	7 (5.2)	28 (10.3)
注射部位結節	3 (2.2)	17 (6.3)
注射部位そう痒感	3 (2.2)	6 (2.2)
注射部位疼痛	2 (1.5)	5 (1.8)
注射部位炎症	0	4 (1.5)
注射部位蕁麻疹	2 (1.5)	3 (1.1)
注射部位硬結	1 (0.7)	2 (0.7)
注射部位斑	1 (0.7)	2 (0.7)
適用部位疼痛	0	1 (0.4)
注射部位変色	0	1 (0.4)
注射部位出血	0	1 (0.4)
注射部位小水疱	0	1 (0.4)
非心臓性胸痛	0	1 (0.4)
発熱	0	1 (0.4)
注射部位発疹	4 (3.0)	0
顔面腫脹	1 (0.7)	0
臨床検査	0	1 (0.4)
好酸球数増加	0	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.7)	4 (1.5)
偶発的過量投与	1 (0.7)	3 (1.1)
企図的過量投与	0	1 (0.4)

TEAE: Treatment-emergent adverse event, IMP: Investigational medicinal product, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC: System organ class.
MedDRA/J 23.0
n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE related to IMP
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT in dupilumab group.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2024_01_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_rel_14153_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_rel_14153_s_t_j_i.rtf (22OCT2024 6:05)

2.1.3 個別症例の詳細

SAE の個別症例の詳細を Module 5.3.5.1-1 EFC14153 [Section 15.3.3]に示す。

2.2 LTS14424（EXCURSION）main study：先行するデュピルマブの喘息試験に参加した小児喘息患者を対象としたデュピルマブの長期安全性及び忍容性を評価する 1 年間試験（Final CSR、国際共同試験の海外メインスタディ／評価資料）

Module [5.3.5.2-1]

2.2.1 概要

治験の標題：

One year study to evaluate the long-term safety and tolerability of dupilumab in pediatric patients with asthma who participated in a previous dupilumab asthma clinical study

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

治験実施計画書番号：LTS14424

開発のフェーズ：第 3 相

治験実施医療機関及び実施国の数：

LTS14424 試験 main study は、1 名以上の被験者を組み入れた 17 か国（アルゼンチン、オーストラリア、ブラジル、カナダ、チリ、コロンビア、ハンガリー、イタリア、リトアニア、メキシコ、ポーランド、ロシア、南アフリカ、スペイン、トルコ、ウクライナ及び米国）の 70 施設で実施した。日本は main study には参加していない（別途、Japan substudy を実施しており、その結果は別の報告書に示す）。

公表文献：

本治験総括報告書作成の時点で該当なし

治験期間：

治験開始日：2018 年 6 月 21 日（LTS14424 試験 main study の最初の被験者の組入れ日）

治験終了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（LTS14424 試験 main study の最後の被験者の最終来院日）

本治験総括報告書は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータベース固定日に基づく、LTS14424 試験 main study の解析結果を示す。

本治験の実施根拠：

喘息は小児期によくみられる慢性疾患で、気道の炎症と多くの場合は可逆的な変動性をもつ気流制限を特徴とする複雑で多様な疾患である。小児の多くは症状が十分にコントロールされた軽症の喘息を有するが、小児喘息患者の半数は中等症から頻回の入院や救急外来受診を含むコントロール不良の喘息を有する。コントロール不良の喘息の長期的な影響には、成人期まで持続する可能性のある進行性の気流閉塞が含まれる。現行の標準治療を受けてもコントロール不良の小児喘息患者には、利用可能な治療選択肢が限られている。さらに、小児集団における慢性的な吸入ステロイド薬（ICS）の使用や短期間の経口ステロイド薬の使用は、既知の副作用を伴う可能性がある。

2 型炎症は最も一般的な喘息の根本要因であり、小児喘息患者の最大 80%及び成人喘息患者の 50%に認められる。デュピルマブは、インターロイキン（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）の構成要素であるインターロイキン-4 受容体 α サブユニット（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。

LTS14424（EXCURSION）試験は、先行するデュピルマブの喘息対象の第 3 相試験（EFC14153［VOYAGE］試験）に参加した小児喘息患者を対象に、デュピルマブの長期安全性、忍容性及び長期有効性を評価する 1 年間の非盲検延長試験として設計された。EFC14153 試験は、52 週間のランダム化、二重盲検、プラセボ対照、第 3 相試験で、コントロール不良の中等症から重症の喘息を有する 6 歳以上 12 歳未満の小児 408 名が組み入れられた。

目的及び評価項目：

本治験の目的及び評価項目は以下のとおりである。

目的	評価項目
主要	
• 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を評価する。	• 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）が認められた被験者数（n）及びその割合（%）
副次	
• 先行するデュピルマブの喘息試験に参加した小児喘息患者におけるデュピルマブの長期有効性を評価する。	• 治験薬投与期間中の重度喘息増悪の年間発生率 • 各評価時点における気管支拡張薬投与前の 1 秒量（FEV_1）の予測値に対する割合（%）及びその他の肺機能パラメータ（FEV_1の測定値、努力肺活量［FVC］及び最大中間呼気流速［$FEF_{25-75\%}$］）のベースラインからの変化量
• 先行するデュピルマブの喘息試験に参加した小児喘息患者において、以下に対するデュピルマブの影響を評価する。 - 全身曝露量 - 抗デュピルマブ抗体（ADA） - バイオマーカー	• デュピルマブの全身曝露量及び免疫原性 - 血清中デュピルマブ濃度 - ADA の抗体価 • バイオマーカー - 血液：好酸球数 - 血清：総免疫グロブリン E（IgE）

治験方法：

本治験は、国際共同、多施設、非盲検、単群、1 年間投与試験である。本治験では、52 週間にわたるデュピルマブ皮下投与の安全性及び有効性を評価した。

本治験には、EFC14153 試験でデュピルマブ投与を完了した小児喘息患者が組み入れられた。

EFC14153 試験では、中用量 ICS 及び 2 剤目の長期管理薬による併用療法、高用量 ICS による単独療

法、又は高用量 ICS 及び 2 剤目の長期管理薬による併用療法を受けてもコントロール不良の中等症から重症の喘息を有する 6 歳以上 12 歳未満の小児が組み入れられた。全ての患者が、EFC14153 試験のスクリーニング期間中にコントロール不良の喘息のエビデンスを示し、スクリーニング来院前 1 年以内に全身性ステロイド薬、入院又は救急外来受診を必要とする喘息増悪を 1 回以上経験していた。喘息以外の肺機能を低下させる可能性のある慢性肺疾患を有する患者は、本治験から除外された。
被験者ごとの本治験への参加予定期間は約 64 週間であった。本治験は、組入れ日（EFC14153 試験から移行した被験者は投与終了来院日、ただし 2019 年新型コロナウイルス感染症［COVID-19］のパンデミックの影響を受けた被験者は治験終了来院日±12 週間）、治験薬投与期間（52 週間）及び後観察期間（12 週間）の 3 つの期間で構成された。

被験者数（計画及び解析）：

本治験には約 354 名を組み入れる予定であった。
合計 365 名が本治験に組み入れられ（EFC14153 試験から移行）、非盲検下でデュピルマブ（治験実施計画書で規定した投与基準に基づき、100 mg を隔週 1 回［q2w］、200 mg q2w 又は 300 mg を 4 週毎に 1 回［q4w］のいずれか）を投与された。365 名のうち、EFC14153 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、本治験で更に最長 52 週間（累計最長 104 週間）のデュピルマブ投与を継続し、EFC14153 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）は本治験で最長 52 週間のデュピルマブ投与を開始した。

診断並びに主な選択及び除外基準：

本治験には、先行するデュピルマブの喘息試験（EFC14153 試験）で治験薬投与を完了した小児喘息患者を組み入れた。喘息以外の肺機能を低下させる可能性のある慢性肺疾患を有する患者は、本治験から除外された。

治験治療、用量及び投与方法：

デュピルマブを以下のとおり投与した。

- 体重 30 kg 以下の小児
  - 150 mg/mL 溶液 0.67 mL 含有プレフィルドシリンジ製剤を用いて、100 mg q2w で皮下投与

  又は

  - 150 mg/mL 溶液 2 mL 含有プレフィルドシリンジ製剤を用いて、300 mg q4w で皮下投与
- 体重 30 kg 超の小児
  - 175 mg/mL 溶液 1.14 mL 含有プレフィルドシリンジ製剤を用いて、200 mg q2w で皮下投与

治験実施計画書改訂第 3 版に従い、デュピルマブ 100 mg q2w を投与されていた体重が 30 kg 以下の小児に対しては、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、規定又は規定外の来院時

にデュピルマブの用法・用量を 300 mg q4w に変更した（Week 0 又は Week 4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44 の来院時に q4w 投与に切り替えた）。それ以外の場合、これらの被験者は 100 mg q2w 投与を継続した。また、治験実施計画書改訂第 3 版では、体重が 30 kg 以下の新たに組み入れる全ての小児に対してデュピルマブ 300 mg q4w を投与することとした。
組入れ来院時及び以降の来院時に体重が 30 kg 以下から 30 kg 超に増加した被験者は、デュピルマブの用法・用量を 100 mg q2w 又は 300 mg q4w から 200 mg q2w に変更し、その後の残りの治験薬投与期間中は体重減少の有無にかかわらず同じ用法・用量を維持した。

治験期間：

被験者ごとの予定された治験薬投与期間は 52 週間であった。

統計手法：

安全性解析

TEAE の発現割合は、各 TEAE が認められた被験者数（n）及びその割合（%）を器官別大分類（SOC）、高位グループ語、高位語（HLT）及び基本語（PT）別に表で示した。同一の被験者に同一の事象が複数回発現した場合、表では 1 名として集計した。安全性解析対象集団（最大の解析対象集団及び 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からデュピルマブ 300 mg q4w を投与された被験者を除外した集団、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］）に含まれる被験者の総数を分母とした。
TEAE、治験薬投与下で発現した重篤な有害事象（SAE）及び治験薬投与中止に至った TEAE の発現割合を表に示した。また、TEAE を最大重症度及び治験薬との因果関係に基づき集計した。TEAE 期間以外で発現した有害事象は別途要約した。
特に注目すべき有害事象（AESI）、死亡及び臨床検査値異常の発現割合、並びにバイタルサイン及び心電図の結果を要約した。

有効性解析

有効性に関する副次評価項目には、重度喘息増悪の年間発生率、気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合及びその他の肺機能パラメータが含まれた。これらの解析は、安全性解析対象集団（最大の解析対象集団及び modified 解析対象集団）に加えて、2 型炎症バイオマーカーに基づきあらかじめ定義した部分集団でも実施し、更に人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性による部分集団解析も実施した。
有効性の連続変数については、各来院でのパラメータの測定値及びベースラインからの変化量を記述統計量（平均値、標準偏差［SD］、中央値、最小値及び最大値）で示した。さらに、各来院でのベースラインからの変化量の平均値を標準誤差とともに図示した。有効性の連続変数のベースラインからの変化量に関する主要な解析では、ベースラインとして先行試験（EFC14153 試験）のベースラインを用いた。

有効性のカテゴリー変数については、その時点で利用可能なデータを有する全ての被験者を対象に、該当する被験者数及びその割合を経時的に示した。
重度喘息増悪イベントについては、治験薬投与期間中の重度喘息増悪の発生回数の合計、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個々の被験者における重度喘息増悪の年間発生率（被験者数、平均値、SD、中央値、最小値及び最大値）を要約した。

結果の概要及び結論：

人口統計学的特性及びその他のベースライン特性：

本治験に組み入れられた被験者の人口統計学的特性は、先行試験のベースライン及び本治験の Week 0 の両方において、先行試験でデュピルマブを投与されていた被験者（デュピルマブ／デュピルマブ群）と先行試験でプラセボを投与されていた被験者（プラセボ／デュピルマブ群）でおおむね同様であった。本治験の Week 0 における曝露集団の年齢の平均値（SD）は 9.9（1.6）歳であった。被験者の 64.1%が男児、35.9%が女児であった。ほとんどの被験者（89.3%）は白人であった。
全体として、疾患特性は投与群間（デュピルマブ／デュピルマブ群及びプラセボ／デュピルマブ群）で同様であった。先行試験のスクリーニング前 1 年以内における重度喘息増悪の発生回数の平均値（SD）は全体で 2.40（2.15）回であった。本治験の Week 0 では、被験者の 43.6%が高用量 ICS、53.4%が中用量 ICS、3.0%が低用量 ICS を使用していた（本治験では、治験実施計画書にて低用量 ICS の使用が許容されていた）。先行試験のベースラインにおける喘息特有の疾患特性は投与群間で同様であり、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）は全体で 77.68%（14.68%）であった。本治験の Week 0 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平均値は、プラセボ／デュピルマブ群（82.97%）よりもデュピルマブ／デュピルマブ群（89.16%）で高かった。
先行試験のベースラインにおける血中好酸球数、呼気一酸化窒素（FeNO）、血清中の総 IgE 並びに胸腺及び活性化制御ケモカイン（TARC）を含む 2 型炎症に関連するバイオマーカーのベースライン値は、投与群間でおおむね同程度であった。本治験の Week 0 における FeNO の平均値は、プラセボ／デュピルマブ群（28.95 ppb）よりもデュピルマブ／デュピルマブ群（12.78 ppb）で低かった。同様に、本治験の Week 0 における血清中総 IgE の平均値は、プラセボ／デュピルマブ群（748.43 IU/mL）よりもデュピルマブ／デュピルマブ群（233.53 IU/mL）で低かった。

治験薬への曝露：

本治験では、EFC14153 試験に組み入れられた合計 365 名の被験者にデュピルマブが投与された。治験薬への累積曝露は 356.5 人年であった。両投与群の被験者の大多数がデュピルマブを 52 週超投与された。投与期間の平均値は、デュピルマブ／デュピルマブ群（355.5 日）とプラセボ／デュピルマブ群（359.2 日）で同程度であった。
全体として、デュピルマブ 300 mg q4w を投与された被験者は 18 名（デュピルマブ／デュピルマブ群：10 名、プラセボ／デュピルマブ群：8 名）であった（3 名は Day 1 に 300 mg q4w 投与を開始し、15 名は治験期間中に 100 mg q2w 投与から 300 mg q4w 投与に切り替えた）。これらの被験者におけ

るデュピルマブ 300 mg q4w への累積曝露は 10.8 人年（曝露期間の平均値［SD］：218.9［108.6］日）であった。

有効性の結果：

本治験における有効性評価項目はいずれも副次評価項目であった。

安全性解析対象集団（最大の解析対象集団）では、先行試験の完了後に最長 1 年間デュピルマブを継続投与された被験者における重度喘息増悪の発生率は低いことが示され、曝露集団における重度喘息増悪の無調整年間発生率は 0.118 であった。最大の解析対象集団 365 名のうち、333 名（91.2%）ではデュピルマブへの平均曝露期間である 356.8 日にわたって重度喘息増悪が認められなかった。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）に関係なく、重度喘息増悪の発生率は低かった。重度喘息増悪の大部分は、全身性の経口ステロイド薬による治療を必要とし、入院又は救急外来受診を必要とした被験者は 3 名のみであった。

最大の解析対象集団での結果と同様に、2 型炎症バイオマーカーに基づきあらかじめ定義した複数の部分集団でも重度喘息増悪の発生率は低かった。この部分集団には、先行試験での 2 つの主要な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で血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上又は FeNO 値が 20 ppb 以上）及び先行試験のベースラインで血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団が含まれた（両集団における重度喘息増悪の無調整年間発生率は 0.120）。同様に、先行試験のベースラインで血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上の部分集団及び先行試験のベースラインで FeNO 値が 20 ppb 以上の部分集団でも重度喘息増悪の無調整年間発生率は低かった。

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における高用量又は中用量の ICS の使用で定義した部分集団でも低かった（高用量 ICS を使用していた部分集団：0.148、中用量 ICS を使用していた部分集団：0.092）。

デュピルマブ投与により、先行試験のベースラインと比較して肺機能の持続的な改善も示された。最大の解析対象集団では、先行試験の Week 2 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平均値がベースラインから＋10.01%改善し、デュピルマブ／デュピルマブ群ではその改善が 52 週間の治験薬投与期間にわたって持続した。先行試験でデュピルマブを投与された被験者では肺機能が迅速に改善し、本治験のプラセボ／デュピルマブ群でも同様の改善が再現された。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先行試験のベースラインからの変化量の平均値は、Week 0 で＋3.64%、Week 2 で＋8.06%であり、この改善は 52 週間にわたって持続した。

最大の解析対象集団での結果と同様に、先行試験での 2 つの主要な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 で＋10.41%）及び先行試験のベースラインで血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団（Week 2 で＋10.97%）を含む 2 型炎症バイオマーカーに基づきあらかじめ定義した複数の部分集団でも気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合は改善した。同様に、先行試験のベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上の部分集団及び先行試験のベースラインの FeNO 値が 20 ppb 以上の部分集団でも気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合は改善した。

気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合は、先行試験のベースラインにおける高用量又は中用量の ICS の使用で定義した部分集団でも持続的に改善した（高用量 ICS を使用していた部分集団：Week 24 で＋8.89%、中用量 ICS を使用していた部分集団：Week 24 で＋11.33%）。
FEV_1 の測定値、FVC の測定値及び予測値に対する割合、並びに $FEF_{25-75\%}$ の測定値及び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、治験期間を通してそれらの改善が持続した。
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 の測定値の推移は治験薬投与期間における他の用法・用量での結果と同様であった。
以上より、本治験の最大の解析対象集団、2 型炎症バイオマーカーに基づきあらかじめ定義した部分集団及び先行試験のベースラインにおける高用量又は中用量の ICS の使用で定義した部分集団での結果から、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 歳未満の小児におけるデュピルマブの長期投与による効果の持続が支持された。

安全性の結果：

全体として、治験期間中に 232 名（63.6%）（デュピルマブ／デュピルマブ群：147 名［61.3%］、プラセボ／デュピルマブ群：85 名［68.0%］）に 1 件以上の TEAE が認められた。TEAE のほとんどは軽度又は中等度で、重度の TEAE は 8 名（2.2%）に認められた。TEAE が認められた 232 名（63.6%）のうち、52 名（14.2%）に治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE が認められた。発現割合が高かった治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE は、注射部位反応（PT）及び注射部位紅斑（PT）であった。
曝露で調整した TEAE 発現率（被験者ごとの観察期間に基づく調整）は、デュピルマブ／デュピルマブ群よりもプラセボ／デュピルマブ群で高かった（デュピルマブ／デュピルマブ群：93.3 名/100 人年、プラセボ／デュピルマブ群：122.4 名/100 人年）。投与群間で見られた TEAE 発現率の差の一因は、アレルギー性鼻炎（PT）及び注射部位反応（PT）の TEAE の発現割合の差によるものであった。
SOC 及び PT に基づく評価では、部分集団（性別、人種別、民族別、ベースラインの体重区分別及びベースラインの ICS 用量別）での特定の安全性の傾向は認められなかった。
死亡に至った TEAE が認められた被験者はいなかった。
治験薬投与下で発現した SAE の発現割合は低く、全体で 7 名（1.9%）に認められた。7 件の治験薬投与下で発現した SAE のうち、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断され、治験薬投与中止に至った事象は 1 件（肺結核）のみであった。当該事象は、肺結核が風土病である国において BCG ワクチン接種済みの男性被験者に認められた。当該事象に対する治療にはリファンピシン、イソニアジド、エタンブトール及びピラジナミドが含まれた。本治験総括報告書作成の時点で、当該事象の転帰は軽快であった。先行試験及び本治験期間中、喘息増悪の治療のため、当該被験者は全身性ステロイド薬を 7 コース計 41 日間投与された。全身性ステロイド薬及び ICS への曝露は結核の発症又は潜伏結核感染の再活性化の既知のリスク因子であるため、評価は困難であった。

治験薬投与中止に至った TEAE の発現割合は低く、全体で 3 名（0.8%）（いずれもデュピルマブ／デュピルマブ群）に認められた。
本治験では、AESI に分類された TEAE の発現割合は低く、全体で 21 名（5.8%）（デュピルマブ／デュピルマブ群：15 名［6.3%］、プラセボ／デュピルマブ群：6 名［4.8%］）に認められた。最も発現割合が高かった AESI の分類は「過敏症反応（医学的レビュー済み）」であった。特定有害事象グループ（注射部位反応、結膜炎［新たに構築した国際医薬用語集（MedDRA）検索式（CMQ）の狭域及び広域検索］及び好酸球増加症を含む）に属する TEAE は、60 名（16.4%）（デュピルマブ／デュピルマブ群：35 名［14.6%］、プラセボ／デュピルマブ群：25 名［20.0%］）に認められた。最も発現割合が高かった特定有害事象グループ事象は「注射部位反応」であり、その発現割合は投与群間で同程度であった。
治験薬投与下で発現した AESI の「アナフィラキシー反応」（MedDRA 標準検索式の狭域検索）は 2 名（0.5%）に 2 件認められた（いずれもデュピルマブ／デュピルマブ群）。いずれの事象もデュピルマブとの因果関係が否定され、食物アレルギー反応に関連している可能性が高いと評価された。治験薬投与下で発現した「過敏症反応（医学的レビュー済み）」は 10 名（2.7%）に認められ、その発現割合はプラセボ／デュピルマブ群よりもデュピルマブ／デュピルマブ群で高かった（デュピルマブ／デュピルマブ群：8 名［3.3%］、プラセボ／デュピルマブ群：2 名［1.6%］）。「アナフィラキシー反応」及び「過敏症反応（医学的レビュー済み）」はいずれも非重篤で、治験薬投与中止には至らなかった。「アナフィラキシー反応」又は「過敏症反応（医学的レビュー済み）」が認められた被験者に ADA 陽性反応を示した被験者はいなかった。
注射部位反応（HLT：注射部位反応［PT］及び他の注射部位症状の PT を含む）は 34 名（9.3%）に認められた。その発現割合及び曝露で調整した発現率は、デュピルマブ／デュピルマブ群でそれぞれ 9.2%及び 8.36 名/100 人年、プラセボ／デュピルマブ群でそれぞれ 9.6%及び 8.74 名/100 人年であった。注射部位反応（PT）の発現割合は、デュピルマブ／デュピルマブ群よりもプラセボ／デュピルマブ群で高かった（デュピルマブ／デュピルマブ群：3.3%、プラセボ／デュピルマブ群：7.2%）。これは、新たにデュピルマブを投与された被験者では投与後の最初の数週間はより頻回に注射部位反応が発現しやすく、その発現頻度は経時的に減少する傾向があるというこれまでの結果と一致した。注射部位反応（HLT）はいずれも非重篤で、治験薬投与中止には至らなかった。注射部位反応（HLT）が認められた被験者に ADA 陽性反応を示した被験者はいなかった。
治験薬投与下で発現した AESI の「重度又は重篤な感染症」の発現割合は低く、全体で 4 名（1.1%）に認められた。1 件（本治験で認められた唯一の日和見感染症である前述の肺結核）は治験薬投与中止に至った TEAE であった。
治験薬投与下で発現した寄生虫感染は 7 名（1.9%）に認められた（症例報告書への記載漏れのため AESI に含まれなかったプラセボ／デュピルマブ群の 1 名を含む）。いずれの事象も非重篤であったが、1 名は寄生虫感染（PT：回虫症）により治験薬投与中止に至った。治験薬投与中止に至った事象

を含め、いずれの事象も治療により消失又は軽快した。3 名に発現した「寄生虫感染」は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（PT）の TEAE が 1 名（0.3%）に認められたが、当該事象は軽度で非重篤であり、治験薬投与中止には至らなかった。当該事象に対する治療は行われず、当該事象による治験治療の変更はなかった。当該被験者の転帰は未回復であったが、治験終了時には状態が安定していた。当該事象は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。
Hy's Law 基準を満たす被験者はいなかった。
TEAE の結膜炎（CMQ の狭域又は広域検索）は 16 名（4.4%）に認められ、その発現割合及び曝露で調整した発現率は、デュピルマブ／デュピルマブ群でそれぞれ 4.2%及び 3.57 名/100 人年、プラセボ／デュピルマブ群でそれぞれ 4.8%及び 4.12 名/100 人年であった。TEAE の結膜炎が認められた 16 名のうち、13 名はアトピー性疾患の既往歴を有しており、内訳は、アトピー性皮膚炎 9 名、アレルギー性結膜炎 5 名、アレルギー性鼻炎 11 名で、4 名はこれら 3 つの疾患全ての既往歴を有していた。
16 名のうち 6 名は、先行試験で結膜炎（CMQ の広域検索）が発現していた。いずれの事象も軽度又は中等度で非重篤であり、後遺症なく消失した。治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された結膜炎は 3 名（いずれもデュピルマブ／デュピルマブ群）に 3 件認められ、このうち 1 件は治験薬投与中止に至った。
TEAE の好酸球増加症（好酸球障害［HLT］又は好酸球数増加［PT］）は 18 名（4.9%）に認められ、その発現割合及び曝露で調整した発現率はデュピルマブ／デュピルマブ群よりもプラセボ／デュピルマブ群で高かった（デュピルマブ／デュピルマブ群：それぞれ 3.3%及び 2.85 名/100 人年、プラセボ／デュピルマブ群：それぞれ 8.0%及び 7.09 名/100 人年）。TEAE の好酸球増加症のほとんどは治療を必要としない臨床検査値の異常であった。これらの TEAE に関連する症状はなく、いずれも一過性であった。デュピルマブ 300 mg q4w を投与された被験者に TEAE の好酸球増加症は認められなかった。本治験で認められた TEAE の好酸球増加症はいずれも非重篤で、治験薬投与中止には至らなかった。
TEAE として、COVID-19（PT）が 3 名（0.8%）、無症候性 COVID-19（PT）が 1 名（0.3%）、COVID-19 の疑い（PT）が 1 名（0.3%）に認められた。本治験で認められたこれらの COVID-19 に関連する TEAE はいずれも非重篤で、治験薬投与中止には至らなかった。COVID-19 に関連する TEAE による治験治療の変更はなかった。5 名全員が回復し、いずれの事象も治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。
デュピルマブ 300 mg q4w を投与された 18 名では、10.8 人年の累積曝露期間中に TEAE が 5 名に発現した。いずれの TEAE も非重篤であったが、1 名は AESI（PT：回虫症）により治験薬投与中止に至った。2 名に特定有害事象グループに属する TEAE（注射部位反応及び結膜炎）が発現した。
臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学検査）、バイタルサイン及び心電図の結果において、安全性の懸念は認められなかった。

以上より、本治験の結果から、先行試験のベースラインで 6 歳以上 12 歳未満であった小児喘息患者において、デュピルマブが良好な長期安全性プロファイルを有することが支持された。本治験におけるデュピルマブの長期安全性プロファイルは、先行試験である EFC14153 試験の安全性プロファイルと一致しており、新たな安全性シグナルは同定されなかった。

薬物動態の結果：

デュピルマブの反復投与後、プラセボ／デュピルマブ群では血清中機能性デュピルマブのトラフ濃度の平均値が上昇し、Week 24 までに定常状態に達した。デュピルマブ／デュピルマブ群では、トラフ濃度の平均値は Week 0 から Week 52 まで一定であった。それぞれ対応するデュピルマブの用法・用量における定常状態でのトラフ濃度の平均値は、デュピルマブ／デュピルマブ群とプラセボ／デュピルマブ群で同程度であった。

薬力学の結果：

血清中総 IgE の変化率の中央値は、治験期間を通して持続的に低下した。

その他の結果：

免疫原性

治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応の発現割合は低く、全体で 4.7%であった（デュピルマブ／デュピルマブ群：2.9%、プラセボ／デュピルマブ群：8.1%）。中和抗体陽性反応の発現割合は、全体で 1.9%であった。ADA 陽性反応のほとんどは低抗体価又は中程度の抗体価の ADA 反応であり、高抗体価の ADA 反応の発現割合は 0.3%であった。高抗体価の ADA 反応を示した 1 名を除き、デュピルマブの曝露量は治験薬投与下で発現した ADA 陽性の被験者と ADA 陰性の被験者の間で大部分が重なっていた。

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

結論：

本治験の結果、中等症から重症の小児喘息患者集団におけるデュピルマブの長期安全性、忍容性及び有効性が支持された。本治験では、喘息増悪の発生率の持続的な低下及び肺機能の持続的な改善を含む先行試験で示された臨床的有効性が、デュピルマブの長期投与によって持続することが確認された。また、中等症から重症の喘息を有する 6 歳以上 12 歳未満の小児患者において、デュピルマブの忍容性はおおむね良好であり、許容可能な安全性プロファイルが示された。先行試験の EFC14153 試験と本治験の両方でデュピルマブを投与された被験者において、デュピルマブの長期投与による新たな安全性シグナルは同定されなかった。

2.2.2 有害事象

安全性解析対象集団における全ての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE の集計表を表 3 及び表 4 に示す。

本治験中に死亡例の報告はなかった。SAE の一覧を Module 5.3.5.4 AE Listing [1.2.2]に示す。

表 3 - 全ての TEAE の発現被験者数及び割合（プライマリーSOC 及び PT 別）- 安全性解析対象集団（LTS14424 試験 main study）

Primary System Organ Class Preffered term n (%)	Placebo-Dupilumab (N=125, PY=150.3)	Dupilumab-Dupilumab (N=240, PY=286.8)	All (N=365, PY=437.1)
Any class	85 (68.0)	147 (61.3)	232 (63.6)
感染症および寄生虫症	63 (50.4)	112 (46.7)	175 (47.9)
上咽頭炎	12 (9.6)	21 (8.8)	33 (9.0)
咽頭炎	12 (9.6)	15 (6.3)	27 (7.4)
上気道感染	5 (4.0)	19 (7.9)	24 (6.6)
インフルエンザ	7 (5.6)	13 (5.4)	20 (5.5)
ウイルス性上気道感染	6 (4.8)	9 (3.8)	15 (4.1)
気管支炎	5 (4.0)	7 (2.9)	12 (3.3)
胃腸炎	4 (3.2)	8 (3.3)	12 (3.3)
結膜炎	3 (2.4)	6 (2.5)	9 (2.5)
扁桃炎	3 (2.4)	6 (2.5)	9 (2.5)
副鼻腔炎	3 (2.4)	5 (2.1)	8 (2.2)
急性副鼻腔炎	3 (2.4)	3 (1.3)	6 (1.6)
ウイルス性気道感染	3 (2.4)	3 (1.3)	6 (1.6)
鼻炎	3 (2.4)	3 (1.3)	6 (1.6)
尿路感染	3 (2.4)	3 (1.3)	6 (1.6)
肺炎	2 (1.6)	3 (1.3)	5 (1.4)
蟯虫症	1 (0.8)	3 (1.3)	4 (1.1)
急性中耳炎	1 (0.8)	3 (1.3)	4 (1.1)
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (0.8)	2 (0.8)	3 (0.8)
蜂巣炎	1 (0.8)	2 (0.8)	3 (0.8)
耳感染	2 (1.6)	1 (0.4)	3 (0.8)
中耳炎	1 (0.8)	2 (0.8)	3 (0.8)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.8)	2 (0.8)	3 (0.8)
咽頭扁桃炎	1 (0.8)	2 (0.8)	3 (0.8)
ウイルス性咽頭炎	0	3 (1.3)	3 (0.8)
細菌性気管支炎	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
細菌性結膜炎	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
感染性クループ	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
麦粒腫	0	2 (0.8)	2 (0.5)
喉頭炎	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
外耳炎	0	2 (0.8)	2 (0.5)
皮膚感染	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)

Primary System Organ Class Preffered term n (%)	Placebo-Dupilumab (N=125, PY=150.3)	Dupilumab-Dupilumab (N=240, PY=286.8)	All (N=365, PY=437.1)
気管炎	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
水痘	0	2 (0.8)	2 (0.5)
ウイルス性鼻炎	0	2 (0.8)	2 (0.5)
回虫症	0	1 (0.4)	1 (0.3)
無症候性ＣＯＶＩＤ－１９	0	1 (0.4)	1 (0.3)
体部白癬	0	1 (0.4)	1 (0.3)
合併症を伴う虫垂炎	0	1 (0.4)	1 (0.3)
膀胱炎	1 (0.8)	0	1 (0.3)
感染性皮膚炎	0	1 (0.4)	1 (0.3)
細菌性耳感染	1 (0.8)	0	1 (0.3)
膿瘡	1 (0.8)	0	1 (0.3)
伝染性紅斑	0	1 (0.4)	1 (0.3)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.8)	0	1 (0.3)
ウイルス性消化管感染	1 (0.8)	0	1 (0.3)
ヘルペスウイルス感染	0	1 (0.4)	1 (0.3)
膿痂疹	0	1 (0.4)	1 (0.3)
寄生虫感染	1 (0.8)	0	1 (0.3)
口腔ヘルペス	1 (0.8)	0	1 (0.3)
口腔感染	1 (0.8)	0	1 (0.3)
細菌性咽頭炎	0	1 (0.4)	1 (0.3)
肺結核	0	1 (0.4)	1 (0.3)
気道感染	0	1 (0.4)	1 (0.3)
細菌性副鼻腔炎	1 (0.8)	0	1 (0.3)
ＣＯＶＩＤ－１９の疑い	1 (0.8)	0	1 (0.3)
細菌性扁桃炎	0	1 (0.4)	1 (0.3)
トキソカラ症	1 (0.8)	0	1 (0.3)
ウイルス感染	0	1 (0.4)	1 (0.3)
ウイルス性発疹	1 (0.8)	0	1 (0.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	2 (0.8)	2 (0.5)
皮膚乳頭腫	0	2 (0.8)	2 (0.5)
血液およびリンパ系障害	9 (7.2)	10 (4.2)	19 (5.2)
好酸球増加症	7 (5.6)	8 (3.3)	15 (4.1)
アレルギー性好酸球増加症	1 (0.8)	0	1 (0.3)
欠乏性貧血	0	1 (0.4)	1 (0.3)
白血球減少症	0	1 (0.4)	1 (0.3)
リンパ節炎	1 (0.8)	0	1 (0.3)
免疫系障害	1 (0.8)	3 (1.3)	4 (1.1)
アナフィラキシー反応	0	2 (0.8)	2 (0.5)
節足動物咬傷アレルギー	0	1 (0.4)	1 (0.3)
ダニアレルギー	1 (0.8)	0	1 (0.3)
季節性アレルギー	1 (0.8)	0	1 (0.3)

Primary System Organ Class Preffered term n (%)	Placebo-Dupilumab (N=125, PY=150.3)	Dupilumab-Dupilumab (N=240, PY=286.8)	All (N=365, PY=437.1)
代謝および栄養障害	2 (1.6)	0	2 (0.5)
高血糖	1 (0.8)	0	1 (0.3)
高トリグリセリド血症	1 (0.8)	0	1 (0.3)
過体重	1 (0.8)	0	1 (0.3)
精神障害	0	7 (2.9)	7 (1.9)
激越	0	2 (0.8)	2 (0.5)
うつ病	0	2 (0.8)	2 (0.5)
感情障害	0	1 (0.4)	1 (0.3)
不安	0	1 (0.4)	1 (0.3)
注意欠如・多動性障害	0	1 (0.4)	1 (0.3)
不眠症	0	1 (0.4)	1 (0.3)
神経系障害	5 (4.0)	10 (4.2)	15 (4.1)
頭痛	3 (2.4)	8 (3.3)	11 (3.0)
浮動性めまい	0	2 (0.8)	2 (0.5)
片頭痛	1 (0.8)	0	1 (0.3)
痙攣発作	0	1 (0.4)	1 (0.3)
傾眠	0	1 (0.4)	1 (0.3)
失神	1 (0.8)	0	1 (0.3)
眼障害	2 (1.6)	5 (2.1)	7 (1.9)
アレルギー性結膜炎	2 (1.6)	5 (2.1)	7 (1.9)
耳および迷路障害	2 (1.6)	6 (2.5)	8 (2.2)
耳痛	0	3 (1.3)	3 (0.8)
聴力低下	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
乗物酔い	1 (0.8)	0	1 (0.3)
耳鳴	0	1 (0.4)	1 (0.3)
回転性めまい	0	1 (0.4)	1 (0.3)
心臓障害	0	1 (0.4)	1 (0.3)
徐脈	0	1 (0.4)	1 (0.3)
僧帽弁逸脱	0	1 (0.4)	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16 (12.8)	29 (12.1)	45 (12.3)
アレルギー性鼻炎	9 (7.2)	7 (2.9)	16 (4.4)
咳嗽	3 (2.4)	9 (3.8)	12 (3.3)
鼻出血	2 (1.6)	8 (3.3)	10 (2.7)
上気道の炎症	2 (1.6)	2 (0.8)	4 (1.1)
口腔咽頭痛	0	3 (1.3)	3 (0.8)
鼻潰瘍	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
喘息	0	1 (0.4)	1 (0.3)
無気肺	0	1 (0.4)	1 (0.3)
鼻中隔弯曲	0	1 (0.4)	1 (0.3)

Primary System Organ Class Preffered term n (%)	Placebo-Dupilumab (N=125, PY=150.3)	Dupilumab-Dupilumab (N=240, PY=286.8)	All (N=365, PY=437.1)
胸膜炎	0	1 (0.4)	1 (0.3)
鼻漏	0	1 (0.4)	1 (0.3)
上気道うっ血	1 (0.8)	0	1 (0.3)
胃腸障害	17 (13.6)	25 (10.4)	42 (11.5)
下痢	7 (5.6)	10 (4.2)	17 (4.7)
嘔吐	1 (0.8)	5 (2.1)	6 (1.6)
腹痛	1 (0.8)	4 (1.7)	5 (1.4)
過敏性腸症候群	3 (2.4)	1 (0.4)	4 (1.1)
悪心	0	3 (1.3)	3 (0.8)
便秘	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
消化不良	0	2 (0.8)	2 (0.5)
胃炎	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
上腹部痛	0	1 (0.4)	1 (0.3)
口角口唇炎	1 (0.8)	0	1 (0.3)
慢性胃炎	1 (0.8)	0	1 (0.3)
大腸炎	0	1 (0.4)	1 (0.3)
齲歯	0	1 (0.4)	1 (0.3)
小腸炎	0	1 (0.4)	1 (0.3)
食中毒	1 (0.8)	0	1 (0.3)
胃食道逆流性疾患	1 (0.8)	0	1 (0.3)
吐血	1 (0.8)	0	1 (0.3)
痔核	1 (0.8)	0	1 (0.3)
口唇血腫	1 (0.8)	0	1 (0.3)
嚥下痛	0	1 (0.4)	1 (0.3)
口腔内痛	0	1 (0.4)	1 (0.3)
肝胆道系障害	1 (0.8)	0	1 (0.3)
胆道ジスキネジア	1 (0.8)	0	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	14 (11.2)	32 (13.3)	46 (12.6)
アトピー性皮膚炎	4 (3.2)	8 (3.3)	12 (3.3)
発疹	3 (2.4)	4 (1.7)	7 (1.9)
接触皮膚炎	2 (1.6)	3 (1.3)	5 (1.4)
蕁麻疹	2 (1.6)	3 (1.3)	5 (1.4)
ざ瘡	0	3 (1.3)	3 (0.8)
痒疹	2 (1.6)	1 (0.4)	3 (0.8)
血管浮腫	0	2 (0.8)	2 (0.5)
皮膚炎	0	2 (0.8)	2 (0.5)
コリン性蕁麻疹	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
円形脱毛症	0	1 (0.4)	1 (0.3)
頭部粃糠疹	0	1 (0.4)	1 (0.3)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.4)	1 (0.3)
貨幣状湿疹	0	1 (0.4)	1 (0.3)
紅斑	0	1 (0.4)	1 (0.3)

Primary System Organ Class Preffered term n (%)	Placebo-Dupilumab (N=125, PY=150.3)	Dupilumab-Dupilumab (N=240, PY=286.8)	All (N=365, PY=437.1)
間擦疹	0	1 (0.4)	1 (0.3)
毛孔性角化症	0	1 (0.4)	1 (0.3)
汗疹	0	1 (0.4)	1 (0.3)
白色粃糠疹	1 (0.8)	0	1 (0.3)
ばら色粃糠疹	0	1 (0.4)	1 (0.3)
そう痒症	1 (0.8)	0	1 (0.3)
丘疹性皮疹	0	1 (0.4)	1 (0.3)
酒さ	1 (0.8)	0	1 (0.3)
日光黒子	1 (0.8)	0	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	5 (4.0)	9 (3.8)	14 (3.8)
関節痛	1 (0.8)	2 (0.8)	3 (0.8)
背部痛	0	1 (0.4)	1 (0.3)
肋軟骨炎	1 (0.8)	0	1 (0.3)
過剰可動性症候群	0	1 (0.4)	1 (0.3)
筋肉疲労	1 (0.8)	0	1 (0.3)
筋緊張	0	1 (0.4)	1 (0.3)
筋骨格硬直	0	1 (0.4)	1 (0.3)
筋炎	1 (0.8)	0	1 (0.3)
頚部痛	0	1 (0.4)	1 (0.3)
四肢痛	1 (0.8)	0	1 (0.3)
足底筋膜炎	1 (0.8)	0	1 (0.3)
側弯症	0	1 (0.4)	1 (0.3)
シーバー病	0	1 (0.4)	1 (0.3)
顎関節症候群	0	1 (0.4)	1 (0.3)
腎および尿路障害	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
血尿	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
生殖系および乳房障害	1 (0.8)	2 (0.8)	3 (0.8)
乳房痛	0	1 (0.4)	1 (0.3)
月経困難症	0	1 (0.4)	1 (0.3)
腟出血	1 (0.8)	0	1 (0.3)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (0.4)	1 (0.3)
停留精巣	0	1 (0.4)	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (12.8)	28 (11.7)	44 (12.1)
注射部位反応	9 (7.2)	8 (3.3)	17 (4.7)
注射部位紅斑	3 (2.4)	7 (2.9)	10 (2.7)
発熱	3 (2.4)	5 (2.1)	8 (2.2)
注射部位結節	1 (0.8)	4 (1.7)	5 (1.4)
注射部位疼痛	0	3 (1.3)	3 (0.8)
注射部位発疹	2 (1.6)	1 (0.4)	3 (0.8)
注射部位蕁麻疹	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)

Primary System Organ Class Preffered term n (%)	Placebo-Dupilumab (N=125, PY=150.3)	Dupilumab-Dupilumab (N=240, PY=286.8)	All (N=365, PY=437.1)
適用部位発疹	1 (0.8)	0	1 (0.3)
胸部不快感	1 (0.8)	0	1 (0.3)
胸痛	1 (0.8)	0	1 (0.3)
疲労	0	1 (0.4)	1 (0.3)
インフルエンザ様疾患	0	1 (0.4)	1 (0.3)
注射部位硬結	0	1 (0.4)	1 (0.3)
注射部位浮腫	0	1 (0.4)	1 (0.3)
臨床検査	5 (4.0)	2 (0.8)	7 (1.9)
好酸球数増加	2 (1.6)	0	2 (0.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	0	1 (0.3)
好塩基球数増加	0	1 (0.4)	1 (0.3)
グリコヘモグロビン増加	1 (0.8)	0	1 (0.3)
ヘモグロビン減少	1 (0.8)	0	1 (0.3)
尿中蛋白陽性	0	1 (0.4)	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	13 (10.4)	24 (10.0)	37 (10.1)
皮膚裂傷	3 (2.4)	7 (2.9)	10 (2.7)
偶発的過量投与	2 (1.6)	5 (2.1)	7 (1.9)
靭帯捻挫	2 (1.6)	3 (1.3)	5 (1.4)
挫傷	2 (1.6)	2 (0.8)	4 (1.1)
手骨折	1 (0.8)	2 (0.8)	3 (0.8)
節足動物咬傷	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
節足動物刺傷	0	2 (0.8)	2 (0.5)
橈骨骨折	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
引っかき傷	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
人工皮膚炎	0	1 (0.4)	1 (0.3)
転倒	0	1 (0.4)	1 (0.3)
企図的過量投与	0	1 (0.4)	1 (0.3)
四肢損傷	0	1 (0.4)	1 (0.3)
口唇損傷	1 (0.8)	0	1 (0.3)
爪損傷	1 (0.8)	0	1 (0.3)
皮膚擦過傷	0	1 (0.4)	1 (0.3)
皮膚損傷	0	1 (0.4)	1 (0.3)
サンバーン	0	1 (0.4)	1 (0.3)
熱傷	0	1 (0.4)	1 (0.3)
上肢骨折	0	1 (0.4)	1 (0.3)
外陰腟損傷	0	1 (0.4)	1 (0.3)

TEAE: Treatment-emergent adverse event, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC: System organ class, PT: Preferred term.
MedDRA/J 24.1
n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT in the overall category.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2024_01_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_te_14424_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_te_14424_s_t_j_i.rtf (22OCT2024 6:05)

表 4 - 治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現被験者数及び割合（プライマリーSOC 及び PT 別）- 安全性解析対象集団（LTS14424 試験 main study）

Primary System Organ Class Preffered term n (%)	Placebo-Dupilumab (N=125, PY=150.3)	Dupilumab-Dupilumab (N=240, PY=286.8)	All (N=365, PY=437.1)
Any class	20 (16.0)	32 (13.3)	52 (14.2)
感染症および寄生虫症	0	5 (2.1)	5 (1.4)
蟯虫症	0	2 (0.8)	2 (0.5)
回虫症	0	1 (0.4)	1 (0.3)
結膜炎	0	1 (0.4)	1 (0.3)
麦粒腫	0	1 (0.4)	1 (0.3)
肺結核	0	1 (0.4)	1 (0.3)
血液およびリンパ系障害	3 (2.4)	4 (1.7)	7 (1.9)
好酸球増加症	3 (2.4)	4 (1.7)	7 (1.9)
神経系障害	0	2 (0.8)	2 (0.5)
頭痛	0	2 (0.8)	2 (0.5)
眼障害	0	2 (0.8)	2 (0.5)
アレルギー性結膜炎	0	2 (0.8)	2 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.8)	0	1 (0.3)
発疹	1 (0.8)	0	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (10.4)	20 (8.3)	33 (9.0)
注射部位反応	9 (7.2)	8 (3.3)	17 (4.7)
注射部位紅斑	3 (2.4)	6 (2.5)	9 (2.5)
注射部位結節	1 (0.8)	4 (1.7)	5 (1.4)
注射部位発疹	2 (1.6)	1 (0.4)	3 (0.8)
注射部位蕁麻疹	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
適用部位発疹	1 (0.8)	0	1 (0.3)
疲労	0	1 (0.4)	1 (0.3)
注射部位硬結	0	1 (0.4)	1 (0.3)
注射部位浮腫	0	1 (0.4)	1 (0.3)
注射部位疼痛	0	1 (0.4)	1 (0.3)
臨床検査	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	0	1 (0.3)
好塩基球数増加	0	1 (0.4)	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.6)	5 (2.1)	7 (1.9)
偶発的過量投与	2 (1.6)	4 (1.7)	6 (1.6)
企図的過量投与	0	1 (0.4)	1 (0.3)

TEAE: Treatment-emergent adverse event, IMP: Investigational medicinal product, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC: System organ class.
MedDRA/J 24.1

Primary System Organ Class Preffered term n (%)	Placebo-Dupilumab (N=125, PY=150.3)	Dupilumab-Dupilumab (N=240, PY=286.8)	All (N=365, PY=437.1)

n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE related to IMP
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT in the overall category.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2024_01_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_rel_14424_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_rel_14424_s_t_j_i.rtf (22OCT2024 6:05)

2.2.3 個別症例の詳細

SAE の個別症例の詳細を Module 5.3.5.2-1 LTS14424 main study [Section 8.3.3]に示す。

2.3 LTS14424（EXCURSION）Japan substudy：先行するデュピルマブの喘息試験に参加した小児喘息患者を対象としたデュピルマブの長期安全性及び忍容性を評価する 1 年間試験（Early analysis CSR、国際共同試験の日本人対象サブスタディ／評価資料）

Module [5.3.5.2-2]

2.3.1 概要

治験の標題：

One year study to evaluate the long-term safety and tolerability of dupilumab in pediatric patients with asthma who participated in a previous dupilumab asthma clinical study

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

治験実施計画書番号：LTS14424

開発のフェーズ：第 3 相

治験実施医療機関及び実施国の数：

LTS14424 試験 Japan substudy は、日本の 7 施設（1 名以上の被験者を組み入れた施設）で実施した。

公表文献：

本治験総括報告書作成の時点で該当なし

治験期間：

治験開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（LTS14424 試験 Japan substudy の最初の被験者の組入れ日）

一次完了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（LTS14424 試験 Japan substudy の最後の被験者の Week 24 来院日）

本治験総括報告書は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータベース固定日に基づく、LTS14424 試験 Japan substudy の解析結果を示す。

本治験の実施根拠：

喘息は小児期によくみられる慢性疾患で、気道の炎症と多くの場合は可逆的な変動性をもつ気流制限を特徴とする複雑で多様な疾患である。小児の多くは症状が十分にコントロールされた軽症の喘息を有するが、小児喘息患者の半数は中等症から頻回の入院や救急外来受診を含むコントロール不良の喘息を有する。コントロール不良の喘息の長期的な影響には、成人期まで持続する可能性のある進行性の気流閉塞が含まれる。現行の標準治療を受けてもコントロール不良の小児喘息患者には、利用可能な治療選択肢が限られている。さらに、慢性的な吸入ステロイド薬（ICS）及び経口ステロイド薬の使用は、小児集団でよく知られているリスクと関連している。

2 型炎症は最も一般的な喘息の根本要因であり、小児喘息患者の最大 80%及び成人喘息患者の 50%に認められる。デュピルマブは、インターロイキン（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）の構成要素であるインターロイキン-4 受容体 α サブユニット（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。

LTS14424 試験 Japan substudy 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、デュピルマブの長期安全性、忍容性及び長期有効性を評価する 1 年間の非盲検試験として設計された。

目的及び評価項目：

本治験の目的及び評価項目は以下のとおりである。

目的	評価項目
主要	
• 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におけるデュピルマブの有効性を評価する。	• Week 12 における気管支拡張薬投与前の 1 秒量（FEV_1）の予測値に対する割合のベースラインからの変化量
副次	
• 日本人小児喘息患者におけるデュピルマブの安全性及び忍容性を評価する。	• 安全性： - 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）が認められた被験者数（n）及びその割合（%） • 有効性： - 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、努力肺活量［FVC］及び最大中間呼気流速［$FEF_{25-75\%}$］）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 Asthma Control Questionnaire – Interviewer Administered（ACQ-IA）のベースラインからの変化量
• 日本人小児喘息患者において、以下に対するデュピルマブの影響を評価する。 - 全身曝露量 - 抗デュピルマブ抗体（ADA） - バイオマーカー	• デュピルマブの全身曝露量及び免疫原性 - 血清中デュピルマブ濃度 - ADA • バイオマーカー - 血清：総免疫グロブリン E（IgE） - 呼気一酸化窒素（FeNO）

治験方法：

本治験は、6 歳以上 12 歳未満の日本人小児喘息患者を対象に、52 週間にわたるデュピルマブ皮下投与を評価する進行中の多施設、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 を隔週 1 回（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 を 4 週毎に 1 回（q4w）である。
被験者ごとの本治験への参加予定期間は約 68 週間であった。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）及び後観察期間（12 週間）の 3 つの期間で構成された。

被験者数（計画及び解析）：

本治験には約 16 名を組み入れる予定であった。
合計 13 名が本治験に組み入れられ、非盲検下でデュピルマブ（治験実施計画書で規定した投与基準に基づき、100 mg q2w、200 mg q2w 又は 300 mg q4w のいずれか）を投与された。

診断並びに主な選択及び除外基準：

本治験には、国際喘息ガイドライン（GINA）2015 年版に従って、病歴及び検査、並びに肺機能パラメータに基づき、医師によりスクリーニング来院前 12 か月以上にわたる持続型喘息と診断された 6 歳以上 12 歳未満の日本人小児患者を組み入れた。喘息以外の肺機能を低下させる可能性のある慢性肺疾患を有する患者は、本治験から除外された。

治験治療、用量及び投与方法：

デュピルマブを以下のとおり投与した。

- 体重 15 kg 以上 30 kg 以下の小児
  - 150 mg/mL 溶液 0.67 mL 含有プレフィルドシリンジ製剤を用いて、100 mg q2w で皮下投与

  又は

  - 150 mg/mL 溶液 2 mL 含有プレフィルドシリンジ製剤を用いて、300 mg q4w で皮下投与
- 体重 30 kg 超の小児
  - 175 mg/mL 溶液 1.14 mL 含有プレフィルドシリンジ製剤を用いて、200 mg q2w で皮下投与

治験期間：

被験者ごとの予定された治験薬投与期間は 52 週間であった。

統計手法：

<u>有効性解析</u>

主要評価項目は 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、intent-to-treat（ITT）集団を用いて解析し、記述統計量（被験者数、平均値、標準偏差［SD］、中央値、最小値及び最大値）及び平均値の 95%信頼区間を示した。
有効性に関する副次評価項目には、重度喘息増悪の年間発生率、各評価時点における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合、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、並びに ACQ-IA のベースラインからの変化量が含まれた。これらは ITT 集団を用いて解析した。

有効性の連続変数については、各来院でのパラメータの測定値及びベースラインからの変化量を記述統計量（平均値、SD、中央値、最小値及び最大値）で示した。さらに、各来院でのベースラインからの変化量の平均値を標準誤差とともに図示した。

安全性解析

TEAE の発現割合は、器官別大分類、高位グループ語、高位語及び基本語別に表で示した。TEAE が認められた被験者数（n）及びその割合（%）を要約した。

TEAE、治験薬投与下で発現した重篤な有害事象（SAE）及び治験薬投与中止に至った TEAE の発現割合を表に示した。また、TEAE を最大重症度及び治験薬との因果関係に基づき集計した。

特に注目すべき有害事象（AESI）、死亡及び臨床検査値異常の発現割合、並びにバイタルサイン及び心電図の結果を要約した。

結果の概要及び結論：

人口統計学的特性及びその他のベースライン特性：

合計 13 名の被験者が本治験に組み入れられた。組み入れられた被験者の年齢の平均値（SD）は 9.69（1.11）歳（範囲：8.0～11.0 歳）で、年齢層別では、6 歳以上 8 歳以下が 2 名（15.4%）、9 歳以上 11 歳以下が 11 名（84.6%）であった。性別の内訳は、男児が 9 名（69.2%）及び女児が 4 名（30.8%）であった。体重の中央値は 31.40 kg（範囲：24.9～54.7 kg）で、体重区分別では、15 kg 以上 30 kg 以下が 6 名（46.2%）、30 kg 超が 7 名（53.8%）であった。

喘息発症時の年齢の中央値は 2.00 歳（範囲：0.0～5.0 歳）で、喘息の初回診断から経過した時間の中央値は 7.50 年（範囲：4.4～11.2 年）であった。組入れ前 1 年以内における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。ベースラインで中用量 ICS を使用していた被験者は 10 名（76.9%）、高用量 ICS を使用していた被験者は 3 名（23.1%）であった。

全体として、ベースラインにおける気管支拡張薬投与前の FEV_1 の測定値の平均値（SD）は 1.59（0.32）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（SD）は 87.00%（8.01%）であった。組み入れられた被験者における Asthma Control Questionnaire – Interviewer Administered-5-items（ACQ-5-IA）の総スコアの平均値（SD）は 2.08（0.65）、Asthma Control Questionnaire – Interviewer Administered-7-items（ACQ-7-IA）の総スコアの平均値（SD）は 1.85（0.48）で、コントロール不良の喘息を有するエビデンスが示された。

ベースラインにおける血中好酸球数の平均値（SD）は 0.61（0.40）$\times 10^9$/L（中央値：0.40$\times 10^9$/L）、FeNO の平均値（SD）は 36.46（27.79）ppb（中央値：33.00 ppb）、血清中総 IgE の平均値（SD）は 2,151.77（1,774.12）IU/mL（中央値：1,661.00 IU/mL）であった。

治験薬への曝露：

全体として、治験薬への累積曝露は 10.7 人年（100 mg q2w 群：2.5 人年、300 mg q4w 群：2.9 人年、200 mg q2w 群：5.4 人年）であった。投与期間の平均値（SD）は 300.3（85.9）日（100 mg q2w 群：299.0［112.6］日、300 mg q4w 群：347.3［23.1］日、200 mg q2w 群：280.7［93.9］日）であった。

本治験総括報告書のデータカットオフ日時点で、全ての被験者（100%）が 24 週間にわたってデュピルマブを投与されており、デュピルマブへの累積曝露期間は 44 週超が 9 名（69.2%）、48 週超が 7 名（53.8%）及び 52 週超が 3 名（23.1%）であった。

有効性の結果：

デュピルマブを投与された被験者は 13 名で、デュピルマブへの累積曝露は 10.7 人年であった。

デュピルマブ投与により、ベースラインと比較して肺機能が持続的に改善した。全体として、Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量の平均値は＋7.08%であり、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ベースラインからの変化量の改善は Week 2 と早期に認められ、その改善は 24 週間にわたって持続した。

Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量（平均値［SD］）の改善は、ベースラインで高用量 ICS を投与されていた部分集団（＋6.67%［4.04%］）及びベースラインで中用量 ICS を投与されていた部分集団（＋7.20%［7.58%］）でも同様に認められた。

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改善は、ベースラインの血中好酸球数が 0.3×10^9/L 以上の集団（＋8.27%）及びベースラインの FeNO が 20 ppb 以上の集団（＋9.38%）を含む特定の 2 型炎症バイオマーカーの区分で定義した部分集団でも認められた。

その他の肺機能パラメータ（FEV_1 の測定値、FVC 及び $FEF_{25-75\%}$）でも持続的な改善が認められ、その改善は 24 週間にわたって持続した。

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 0.556 であった。本治験総括報告書のデータカットオフ日時点で、重度喘息増悪が認められなかった被験者は 10 名（76.9%）であった。

安全性の結果：

治験期間中に全ての被験者（13 名）（100 mg q2w 群：3 名、300 mg q4w 群：3 名、200 mg q2w 群：7 名）に 1 件以上の TEAE が認められた。治験薬投与下で発現した SAE は 4 名（30.8%）（100 mg q2w 群：1 名、300 mg q4w 群：1 名、200 mg q2w 群：2 名）に認められた。治験薬投与中止に至った TEAE 又は死亡に至った TEAE が認められた被験者はいなかった。治験薬投与下で発現した AESI の発現割合は低く、2 名（15.4%）（100 mg q2w 群：1 名、200 mg q2w 群：1 名）に認められた。

薬物動態の結果：

デュピルマブの反復投与後、治験薬投与期間中の機能性デュピルマブ濃度の平均値はおおむね上昇し、デュピルマブ投与終了後、後観察期間中に低下した。体重が 15 kg 以上 30 kg 以下の被験者に 300 mg q4w を投与したときの Week 24 における定常状態の濃度の平均値（55.2 mg/L）と体重が 15 kg 以上 30 kg 以下の被験者に 100 mg q2w を投与したときの値（48.9 mg/L）は同程度であったが、体重が 30 kg 超の被験者に 200 mg q2w を投与したときの値（102.3 mg/L）より低かった。

薬力学の結果：

ベースラインから Week 24 までに血清中総 IgE の中央値は大幅に低下した。ベースラインにおける血清中総 IgE の中央値は 1,661.0 IU/mL であった。Week 24（N = 13）における血清中総 IgE のベースラインからの低下率の中央値は 61.8%であり、100 mg q2w 群、300 mg q4w 群及び 200 mg q2w 群で同様の傾向が認められた。

その他の結果：

免疫原性

治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応の発現割合は低く、全体で 1 名（7.7%）に認められた（100 mg q2w 群：1 名［33.3%］）。1 名に認められた ADA 陽性反応は、低抗体価（1,000 未満）の ADA 反応で、判定不能な反応であった。この ADA 陽性反応による有効性又は安全性への影響はなかった。本治験では、治験薬投与下で増強した ADA 陽性反応が認められた被験者はいなかった。また、中和抗体陽性反応を示した被験者はいなかった。

結論：

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日本人小児患者集団におけるデュピルマブの有効性、安全性及び忍容性が支持された。本治験では、デュピルマブ投与による肺機能の改善及び喘息増悪の発生率の低下を含む臨床的有効性が確認された。また、本非盲検日本人対象サブスタディに組み入れられた中等症から重症の喘息を有する 6 歳以上 12 歳未満の日本人小児患者において、デュピルマブの忍容性は良好であり、安全性の懸念は認められなかった。

2.3.2 有害事象

安全性解析対象集団における全ての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE の集計表を表 5 及び表 6 に示す。

本治験中に死亡例の報告はなかった。SAE の一覧を Module 5.3.5.4 AE Listing [1.3.2]に示す。

表 5 - 全ての TEAE の発現被験者数及び割合（プライマリーSOC 及び PT 別）- 安全性解析対象集団

（LTS14424 試験 Japan substudy Early analysis CSR）

Primary System Organ Class Preffered term n (%)	Dupilumab 100mg q2w (N=3)	Dupilumab 300mg q4w (N=3)	Dupilumab 200mg q2w (N=7)	All (N=13)
Any event	3 (100)	3 (100)	7 (100)	13 (100)
感染症および寄生虫症	3 (100)	3 (100)	7 (100)	13 (100)
インフルエンザ	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (42.9)	6 (46.2)
上咽頭炎	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (42.9)	5 (38.5)
咽頭炎	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (28.6)	4 (30.8)
気管支炎	0	0	2 (28.6)	2 (15.4)
上気道感染	1 (33.3)	0	1 (14.3)	2 (15.4)
ＣＯＶＩＤ－１９	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
麦粒腫	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
下気道感染	0	1 (33.3)	0	1 (7.7)
口腔ヘルペス	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
副鼻腔炎	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
ウイルス性上気道感染	1 (33.3)	0	0	1 (7.7)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
好酸球増加症	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
精神障害	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
不眠症	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
神経系障害	0	1 (33.3)	0	1 (7.7)
緊張性頭痛	0	1 (33.3)	0	1 (7.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (33.3)	1 (14.3)	2 (15.4)
喘息	0	1 (33.3)	1 (14.3)	2 (15.4)
胃腸障害	2 (66.7)	0	0	2 (15.4)
齲歯	1 (33.3)	0	0	1 (7.7)
下痢	1 (33.3)	0	0	1 (7.7)
腸炎	1 (33.3)	0	0	1 (7.7)
嘔吐	1 (33.3)	0	0	1 (7.7)
皮膚および皮下組織障害	2 (66.7)	1 (33.3)	1 (14.3)	4 (30.8)

Primary System Organ Class Preffered term n (%)	Dupilumab 100mg q2w (N=3)	Dupilumab 300mg q4w (N=3)	Dupilumab 200mg q2w (N=7)	All (N=13)
湿疹	1 (33.3)	1 (33.3)	0	2 (15.4)
接触皮膚炎	1 (33.3)	0	0	1 (7.7)
汗疹	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	2 (28.6)	2 (15.4)
関節痛	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
骨端症	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (66.7)	1 (33.3)	4 (57.1)	7 (53.8)
発熱	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (42.9)	6 (46.2)
注射部位紅斑	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
注射部位硬結	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
傷害、中毒および処置合併症	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (42.9)	5 (38.5)
挫傷	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
眼瞼損傷	0	1 (33.3)	0	1 (7.7)
靱帯捻挫	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
引っかき傷	1 (33.3)	0	0	1 (7.7)
手首関節骨折	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)

TEAE: Treatment-emergent adverse event, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC: System organ class, PT: Preferred term.
MedDRA/J 27.0
n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT in the overall category.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2024_01_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_te_14424js_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_te_14424js_s_t_j_i.rtf (22OCT2024 6:05)

表 6 - 治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現被験者数及び割合（プライマリーSOC 及び PT 別）- 安全性解析対象集団（LTS14424 試験 Japan substudy Early analysis CSR）

Primary System Organ Class Preffered term n (%)	Dupilumab 100mg q2w (N=3)	Dupilumab 300mg q4w (N=3)	Dupilumab 200mg q2w (N=7)	All (N=13)
Any event	1 (33.3)	0	3 (42.9)	4 (30.8)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
口腔ヘルペス	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
好酸球増加症	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (33.3)	0	2 (28.6)	3 (23.1)
発熱	1 (33.3)	0	1 (14.3)	2 (15.4)
注射部位紅斑	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
注射部位硬結	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)

Primary System Organ Class Preffered term n (%)	Dupilumab 100mg q2w (N=3)	Dupilumab 300mg q4w (N=3)	Dupilumab 200mg q2w (N=7)	All (N=13)

TEAE: Treatment-emergent adverse event, IMP: Investigational medicinal product, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC: System organ class.
MedDRA/J 27.0
n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE related to IMP
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT in the overall category.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2024_01_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_rel_14424js_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_rel_14424js_s_t_j_i.rtf (22OCT2024 6:05)

2.3.3 個別症例の詳細

SAE の個別症例の詳細を Module 5.3.5.2-2 LTS14424 Japan substudy [Section 8.3.3]に示す。

2.4 LTS14424（EXCURSION）Japan substudy：先行するデュピルマブの喘息試験に参加した小児喘息患者を対象としたデュピルマブの長期安全性及び忍容性を評価する 1 年間試験（Final CSR、国際共同試験の日本人対象サブスタディ／評価資料）

Module [5.3.5.2-2a]

2.4.1 概要

治験の標題：

One year study to evaluate the long-term safety and tolerability of dupilumab in pediatric patients with asthma who participated in a previous dupilumab asthma clinical study

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

治験実施計画書番号：LTS14424

開発のフェーズ：第 3 相

治験実施医療機関及び実施国の数：

LTS14424 試験 Japan substudy は、日本の 7 施設（1 名以上の被験者を組み入れた施設）で実施した。

公表文献：

本治験総括報告書作成の時点で該当なし

治験期間：

治験開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（LTS14424 試験 Japan substudy の最初の被験者の組入れ日）

一次完了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（LTS14424 試験 Japan substudy の最後の被験者の投与終了来院日）

本治験総括報告書は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータベース固定日に基づく、LTS14424 試験 Japan substudy の解析結果を示す。

本治験の実施根拠：

喘息は小児期によくみられる慢性疾患で、気道の炎症と多くの場合は可逆的な変動性をもつ気流制限を特徴とする複雑で多様な疾患である。小児の多くは症状が十分にコントロールされた軽症の喘息を有するが、小児喘息患者の半数は中等症から頻回の入院や救急外来受診を含むコントロール不良の喘息を有する。コントロール不良の喘息の長期的な影響には、成人期まで持続する可能性のある進行性の気流閉塞が含まれる。現行の標準治療を受けてもコントロール不良の小児喘息患者には、利用可能な治療選択肢が限られている。さらに、慢性的な吸入ステロイド薬（ICS）及び経口ステロイド薬の使用は、小児集団でよく知られているリスクと関連している。

2 型炎症は最も一般的な喘息の根本要因であり、小児喘息患者の最大 80%及び成人喘息患者の 50%に認められる。デュピルマブは、インターロイキン（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）の構成要素であるインターロイキン-4 受容体 α サブユニット（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。

LTS14424 試験 Japan substudy 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、デュピルマブの長期安全性、忍容性及び長期有効性を評価する 1 年間の非盲検試験として設計された。

目的及び評価項目：

本治験の目的及び評価項目は以下のとおりである。

目的	評価項目
主要	
• 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におけるデュピルマブの有効性を評価する。	• Week 12 における気管支拡張薬投与前の 1 秒量（FEV_1）の予測値に対する割合のベースラインからの変化量
副次	
• 日本人小児喘息患者におけるデュピルマブの安全性及び忍容性を評価する。	• 安全性： - 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）が認められた被験者数（n）及びその割合（%） • 有効性： - 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、努力肺活量［FVC］及び最大中間呼気流速［$FEF_{25-75\%}$］）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 Asthma Control Questionnaire – Interviewer Administered（ACQ-IA）のベースラインからの変化量
• 日本人小児喘息患者において、以下に対するデュピルマブの影響を評価する。 - 全身曝露量 - 抗デュピルマブ抗体（ADA） - バイオマーカー	• デュピルマブの全身曝露量及び免疫原性 - 血清中デュピルマブ濃度 - ADA • バイオマーカー - 血清：総免疫グロブリン E（IgE） - 呼気一酸化窒素（FeNO）

治験方法：

本治験は、6 歳以上 12 歳未満の日本人小児喘息患者を対象に、52 週間にわたるデュピルマブ皮下投与を評価する進行中の多施設、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 を隔週 1 回（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 を 4 週毎に 1 回（q4w）である。
被験者ごとの本治験への参加予定期間は約 68 週間であった。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）及び後観察期間（12 週間）の 3 つの期間で構成された。

被験者数（計画及び解析）：

本治験には約 16 名を組み入れる予定であった。
合計 13 名が本治験に組み入れられ、非盲検下でデュピルマブ（治験実施計画書で規定した投与基準に基づき、100 mg q2w、200 mg q2w 又は 300 mg q4w のいずれか）を投与された。

診断並びに主な選択及び除外基準：

本治験には、国際喘息ガイドライン（GINA）2015 年版に従って、病歴及び検査、並びに肺機能パラメータに基づき、医師によりスクリーニング来院前 12 か月以上にわたる持続型喘息と診断された 6 歳以上 12 歳未満の日本人小児患者を組み入れた。喘息以外の肺機能を低下させる可能性のある慢性肺疾患を有する患者は、本治験から除外された。

治験治療、用量及び投与方法：

デュピルマブを以下のとおり投与した。

- 体重 15 kg 以上 30 kg 以下の小児
  - 150 mg/mL 溶液 0.67 mL 含有プレフィルドシリンジ製剤を用いて、100 mg q2w で皮下投与

  又は

  - 150 mg/mL 溶液 2 mL 含有プレフィルドシリンジ製剤を用いて、300 mg q4w で皮下投与
- 体重 30 kg 超の小児
  - 175 mg/mL 溶液 1.14 mL 含有プレフィルドシリンジ製剤を用いて、200 mg q2w で皮下投与

治験期間：

被験者ごとの予定された治験薬投与期間は 52 週間であった。

統計手法：

<u>有効性解析</u>

主要評価項目は 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、intent-to-treat（ITT）集団を用いて解析し、記述統計量（被験者数、平均値、標準偏差［SD］、中央値、最小値及び最大値）及び平均値の 95%信頼区間を示した。
有効性に関する副次評価項目には、重度喘息増悪の年間発生率、各評価時点における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合、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、並びに ACQ-IA のベースラインからの変化量が含まれた。これらは ITT 集団を用いて解析した。

有効性の連続変数については、各来院でのパラメータの測定値及びベースラインからの変化量を記述統計量（平均値、SD、中央値、最小値及び最大値）で示した。さらに、各来院でのベースラインからの変化量の平均値を標準誤差とともに図示した。

安全性解析

TEAE の発現割合は、器官別大分類、高位グループ語、高位語及び基本語別に表で示した。TEAE が認められた被験者数（n）及びその割合（%）を要約した。

TEAE、治験薬投与下で発現した重篤な有害事象（SAE）及び治験薬投与中止に至った TEAE の発現割合を表に示した。また、TEAE を最大重症度及び治験薬との因果関係に基づき集計した。

特に注目すべき有害事象（AESI）、死亡及び臨床検査値異常の発現割合、並びにバイタルサイン及び心電図の結果を要約した。

結果の概要及び結論：

人口統計学的特性及びその他のベースライン特性：

合計 13 名の被験者が本治験に組み入れられた。組み入れられた被験者の年齢の平均値（SD）は 9.69（1.11）歳（範囲：8.0～11.0 歳）で、年齢層別では、6 歳以上 8 歳以下が 2 名（15.4%）、9 歳以上 11 歳以下が 11 名（84.6%）であった。性別の内訳は、男児が 9 名（69.2%）及び女児が 4 名（30.8%）であった。体重の中央値は 31.40 kg（範囲：24.9～54.7 kg）で、体重区分別では、15 kg 以上 30 kg 以下が 6 名（46.2%）、30 kg 超が 7 名（53.8%）であった。

喘息発症時の年齢の中央値は 2.00 歳（範囲：0.0～5.0 歳）で、喘息の初回診断から経過した時間の中央値は 7.50 年（範囲：4.4～11.2 年）であった。組入れ前 1 年以内における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。ベースラインで中用量 ICS を使用していた被験者は 10 名（76.9%）、高用量 ICS を使用していた被験者は 3 名（23.1%）であった。

全体として、ベースラインにおける気管支拡張薬投与前の FEV_1 の測定値の平均値（SD）は 1.59（0.32）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（SD）は 87.00%（8.01%）であった。組み入れられた被験者における Asthma Control Questionnaire – Interviewer Administered-5-items（ACQ-5-IA）の総スコアの平均値（SD）は 2.08（0.65）、Asthma Control Questionnaire – Interviewer Administered-7-items（ACQ-7-IA）の総スコアの平均値（SD）は 1.85（0.48）で、コントロール不良の喘息を有するエビデンスが示された。

ベースラインにおける血中好酸球数の平均値（SD）は 0.61（0.40）$\times 10^9$/L（中央値：0.40$\times 10^9$/L）、FeNO の平均値（SD）は 36.46（27.79）ppb（中央値：33.00 ppb）、血清中総 IgE の平均値（SD）は 2,151.77（1,774.12）IU/mL（中央値：1,661.00 IU/mL）であった。

治験薬への曝露：

全体として、治験薬への累積曝露は 13.0 人年（100 mg q2w 群：3.0 人年、300 mg q4w 群：3.0 人年、200 mg q2w 群：7.0 人年）であった。投与期間の平均値（SD）は 364.8（1.1）日（100 mg q2w 群：365.0［0.0］日、300 mg q4w 群：364.0［1.0］日、200 mg q2w 群：365.1［1.3］日）であった。

本治験総括報告書のデータカットオフ日時点で、全ての被験者（100%）が 48 週間にわたってデュピルマブを投与されており、9 名（69.2%）は 52 週超にわたってデュピルマブを投与されていた。

有効性の結果：

デュピルマブを投与された被験者は 13 名で、デュピルマブへの累積曝露は 13.0 人年であった。

デュピルマブ投与により、ベースラインと比較して肺機能が持続的に改善した。全体として、Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量の平均値は＋7.08%であり、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ベースラインからの変化量の改善は Week 2 と早期に認められ、その改善は 52 週間にわたって持続した。

Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合のベースラインからの変化量（平均値［SD］）の改善は、ベースラインで高用量 ICS を投与されていた部分集団（＋6.67%［4.04%］）及びベースラインで中用量 ICS を投与されていた部分集団（＋7.20%［7.58%］）でも同様に認められた。

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改善は、ベースラインの血中好酸球数が 0.3×10^9/L 以上の集団（＋8.27%）及びベースラインの FeNO が 20 ppb 以上の集団（＋9.38%）を含む特定の 2 型炎症バイオマーカーの区分で定義した部分集団でも認められた。

その他の肺機能パラメータ（FEV_1 の測定値、FVC 及び $FEF_{25-75\%}$）でも持続的な改善が認められ、その改善は 52 週間にわたって持続した。

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。52 週間の治験薬投与期間中に、重度喘息増悪が認められなかった被験者は 10 名（76.9%）であった。

安全性の結果：

治験期間中に全ての被験者（13 名）（100 mg q2w 群：3 名、300 mg q4w 群：3 名、200 mg q2w 群：7 名）に 1 件以上の TEAE が認められた。治験薬投与下で発現した SAE は 4 名（30.8%）（100 mg q2w 群：1 名、300 mg q4w 群：1 名、200 mg q2w 群：2 名）に認められた。治験薬投与中止に至った TEAE 又は死亡に至った TEAE が認められた被験者はいなかった。治験薬投与下で発現した AESI の発現割合は低く、2 名（15.4%）（100 mg q2w 群：1 名、200 mg q2w 群：1 名）に認められた。

薬物動態の結果：

デュピルマブの反復投与後、治験薬投与期間中の機能性デュピルマブ濃度の平均値はおおむね上昇し、デュピルマブ投与終了後、後観察期間中に低下した。機能性デュピルマブ濃度は Week 24 までに定常状態に達した。

薬力学の結果：

ベースラインから Week 52 までに血清中総 IgE の中央値は大幅に低下した。ベースラインにおける血清中総 IgE の中央値は 1,661.0 IU/mL であった。血清中総 IgE のベースラインからの低下率の中央値は、Week 24（N = 13）で 61.8%、Week 52（N = 13）で 82.5%であり、100 mg q2w 群、300 mg q4w 群及び 200 mg q2w 群で同様の傾向が認められた。

その他の結果：

免疫原性

治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応の発現割合は低く、全体で 1 名（7.7%）に認められた（100 mg q2w 群：1 名［33.3%］）。1 名に認められた ADA 陽性反応は、低抗体価（1,000 未満）の ADA 反応で、一過性反応であった。この ADA 陽性反応による有効性又は安全性への影響はなかった。本治験では、治験薬投与下で増強した ADA 陽性反応が認められた被験者はいなかった。また、中和抗体陽性反応を示した被験者はいなかった。

結論：

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日本人小児患者集団におけるデュピルマブの有効性、安全性及び忍容性が支持された。本治験では、デュピルマブ投与による肺機能の改善及び喘息増悪の発生率の低下を含む臨床的有効性が確認された。また、本非盲検日本人対象サブスタディに組み入れられた中等症から重症の喘息を有する 6 歳以上 12 歳未満の日本人小児患者において、デュピルマブの忍容性は良好であり、安全性の懸念は認められなかった。

2.4.2 有害事象

安全性解析対象集団における全ての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE の集計表を表 7 及び表 8 に示す。

本治験中に死亡例の報告はなかった。SAE の一覧を Module 5.3.5.4 AE Listing (52-week data) [1.1.2] に示す。

表 7 - 全ての TEAE の発現被験者数及び割合（プライマリーSOC 及び PT 別）- 安全性解析対象集団
（LTS14424 試験 Japan substudy Final CSR）

Primary System Organ Class Preferred term n (%)	Dupilumab 100mg q2w (N=3)	Dupilumab 300mg q4w (N=3)	Dupilumab 200mg q2w (N=7)	All (N=13)
Any event	3 (100)	3 (100)	7 (100)	13 (100)
感染症および寄生虫症	3 (100)	3 (100)	7 (100)	13 (100)
インフルエンザ	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (42.9)	6 (46.2)
上咽頭炎	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (42.9)	5 (38.5)
咽頭炎	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (42.9)	5 (38.5)
気管支炎	0	0	3 (42.9)	3 (23.1)
ＣＯＶＩＤ－１９	0	0	2 (28.6)	2 (15.4)
上気道感染	1 (33.3)	0	1 (14.3)	2 (15.4)
帯状疱疹	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
麦粒腫	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
下気道感染	0	1 (33.3)	0	1 (7.7)
口腔ヘルペス	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
副鼻腔炎	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
扁桃炎	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
ウイルス性上気道感染	1 (33.3)	0	0	1 (7.7)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
好酸球増加症	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
精神障害	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
不眠症	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
神経系障害	1 (33.3)	1 (33.3)	0	2 (15.4)
頭痛	1 (33.3)	0	0	1 (7.7)
緊張性頭痛	0	1 (33.3)	0	1 (7.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (33.3)	1 (14.3)	2 (15.4)
喘息	0	1 (33.3)	1 (14.3)	2 (15.4)
胃腸障害	2 (66.7)	0	2 (28.6)	4 (30.8)
下痢	1 (33.3)	0	1 (14.3)	2 (15.4)
便秘	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)

Primary System Organ Class Preferred term n (%)	Dupilumab 100mg q2w (N=3)	Dupilumab 300mg q4w (N=3)	Dupilumab 200mg q2w (N=7)	All (N=13)
齲歯	1 (33.3)	0	0	1 (7.7)
腸炎	1 (33.3)	0	0	1 (7.7)
嘔吐	1 (33.3)	0	0	1 (7.7)
皮膚および皮下組織障害	2 (66.7)	1 (33.3)	2 (28.6)	5 (38.5)
湿疹	1 (33.3)	1 (33.3)	0	2 (15.4)
ざ瘡	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
接触皮膚炎	1 (33.3)	0	0	1 (7.7)
汗疹	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	3 (42.9)	3 (23.1)
関節痛	0	0	2 (28.6)	2 (15.4)
骨端症	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (66.7)	1 (33.3)	4 (57.1)	7 (53.8)
発熱	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (42.9)	6 (46.2)
注射部位紅斑	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
注射部位硬結	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
傷害、中毒および処置合併症	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (42.9)	5 (38.5)
偶発的過量投与	0	1 (33.3)	0	1 (7.7)
挫傷	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
眼瞼損傷	0	1 (33.3)	0	1 (7.7)
靱帯捻挫	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
引っかき傷	1 (33.3)	0	0	1 (7.7)
手首関節骨折	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)

TEAE: Treatment-emergent adverse event, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC: System organ class, PT: Preferred term.
MedDRA/J 27.1
n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT in the overall category.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2024_01_3_JPN/REPORT/PGM/fae_socpt_te_14424js_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/fae_socpt_te_14424js_s_t_j_i.rtf (10APR2025 0:41)

表 8 - 治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現被験者数及び割合（プライマリーSOC 及び PT 別）- 安全性解析対象集団（LTS14424 試験 Japan substudy Final CSR）

Primary System Organ Class Preferred term n (%)	Dupilumab 100mg q2w (N=3)	Dupilumab 300mg q4w (N=3)	Dupilumab 200mg q2w (N=7)	All (N=13)
Any event	1 (33.3)	0	3 (42.9)	4 (30.8)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
口腔ヘルペス	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)

Primary System Organ Class Preferred term n (%)	Dupilumab 100mg q2w (N=3)	Dupilumab 300mg q4w (N=3)	Dupilumab 200mg q2w (N=7)	All (N=13)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
好酸球増加症	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (33.3)	0	2 (28.6)	3 (23.1)
発熱	1 (33.3)	0	1 (14.3)	2 (15.4)
注射部位紅斑	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
注射部位硬結	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)

TEAE: Treatment-emergent adverse event, IMP: Investigational medicinal product, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC: System organ class.
MedDRA/J 27.1
n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE related to IMP
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT in the overall category.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2024_01_3_JPN/REPORT/PGM/fae_socpt_rel_14424js_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/fae_socpt_rel_14424js_s_t_j_i.rtf (10APR2025 0:41)

2.4.3 個別症例の詳細

SAE の個別症例の詳細を Module 5.3.5.2-2a LTS14424 Japan substudy W52 [Section 8.3.3]に示す。

2.5 EFC16823：生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 3 相試験（Final analysis CSR、国内試験／参考資料）

Module [5.3.5.4-1]

2.5.1 概要

治験の標題：

A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center, parallel-group study to evaluate the efficacy, safety and pharmacokinetics of dupilumab compared to placebo in Japanese patients with atopic dermatitis aged 6 months to <18 years whose disease is not adequately controlled with existing therapies

既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎を有する生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人患者を対象としたデュピルマブの有効性、安全性及び薬物動態をプラセボと比較評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、並行群間比較試験

治験実施計画書番号：EFC16823

開発のフェーズ：第 3 相

治験実施医療機関及び実施国の数：

本治験は、日本の 19 施設（1 名以上スクリーニングした施設）で実施した。19 施設全てにおいて少なくとも 1 名の被験者がランダム化された。

公表文献：

本治験総括報告書作成の時点で該当なし

治験期間：

治験開始日：2021 年 1 月 15 日（最初の被験者の初回来院日）

治験終了日：2023 年 10 月 28 日（最後の被験者の最終来院日）

本治験総括報告書は、薬物動態（PK）及び抗デュピルマブ抗体（ADA）以外の全てのデータについては 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータベース固定日、並びに PK 及び ADA のデータについては 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータベース固定日に基づく解析の結果を示す。

本治験の実施根拠：

アトピー性皮膚炎（AD）はアトピー性湿疹としても知られ、慢性的な炎症性皮膚病変の再発、皮膚の免疫変化に関連する表皮バリア機能の障害、並びに食物及び環境アレルゲンに対する感作を介した免疫グロブリン（Ig）E の増加により特徴付けられるそう痒性の皮膚疾患である。AD は小児で最も一般的な皮膚障害の 1 つであり、多くの先進国では 20%を超える小児が AD に罹患している。AD の全症例のうち、45%が生後 6 か月以内、60%が生後 1 年以内、85%が 5 歳までに発症したという報告がある。日本で実施された全国規模の調査では、AD の有症率は年齢とともに低下することが示された（小学 1 年生［6～7 歳］：11.8%、小学 6 年生［11～12 歳］：10.5%、大学生：8.2%）。

小児 AD 患者に利用可能な療法には、外用ステロイド薬（TCS）、並びに中等症から重症の AD に対して日本で一般的に使用される光線療法及び全身性治療薬（シクロスポリン、メトトレキサートな

ど）があるが、不十分な効果や重大なリスク及び副作用、並びに実臨床の指針となるランダム化プラセボ対照試験からの十分なデータを得られていないことなどを含む重要な制限がある。これらの制限により、既存療法では安全に疾患管理が行えない中等症から重症の AD 患者が多く存在している。したがって、特に局所治療で効果不十分な中等症及び重症の AD を有する小児患者において、長期使用で安全かつ有効な治療法に対する大きなアンメットメディカルニーズが存在する。

デュピルマブは、インターロイキン（IL）-4（IL-4）及び IL-13 受容体の複合体が共有している IL-4 受容体 α サブユニットに特異的に結合することにより、IL-4 及び IL-13 の両シグナル伝達を阻害するヒト IgG4 モノクローナル抗体である。IL-4 及び IL-13 のアップレギュレーションは、AD 疾患進行の重要な炎症性因子として考えられている。デュピルマブ投与は、中等症から重症の AD を有する成人患者及び日本人以外の 6 歳以上 18 歳未満の小児患者に対して臨床的に有効で望ましい安全性プロファイルを有することが示されている。

本治験は、日本人の小児 AD 患者を対象としたデュピルマブの臨床開発プログラムの一部である。本治験の目的は、既存治療で効果不十分な中等症から重症の AD を有する生後 6 か月以上 18 歳未満の小児の日本人患者を対象に、TCS 併用下でデュピルマブを投与したときの有効性、安全性及び PK データを評価することである。

目的及び評価項目：

本治験の目的及び評価項目は以下のとおりである。

目的	評価項目
主要	
• TCS 併用下でデュピルマブを投与したときの有効性を評価する。	• Week 16 で Eczema Area and Severity Index（EASI）-75（EASI スコアのベースラインから 75%以上減少）を達成した被験者の割合
副次	
• TCS 併用下でデュピルマブを投与したときの有効性を評価する。	重要な副次評価項目 • ベースラインから Week 16 までの EASI スコアの変化率 • 6 歳以上 12 歳未満の被験者：ベースラインから Week 16 までのかゆみ数値評価スケール（NRS）スコアの日内最悪値の週平均の変化率 • Week 16 で医師による全般評価（IGA）スコアが 0 又は 1（5 段階評価）を達成した被験者の割合 その他の副次評価項目 • 12 歳以上 18 歳未満の被験者：ベースラインから Week 16 までのそう痒 NRS スコアの日内最大値の週平均の変化率 • 生後 6 か月以上 6 歳未満の被験者：ベースラインから Week 16 までの掻破／かゆみ

目的	評価項目
	NRS スコアの日内最悪値の週平均の変化率 • ベースラインから Week 16 までのそう痒の日内最悪値の週平均の変化率（12 歳以上 18 歳未満の被験者：最大のそう痒 NRS スコア、6 歳以上 12 歳未満の被験者：最悪のかゆみ NRS スコア、生後 6 か月以上 6 歳未満の被験者：最悪の掻破／かゆみ NRS スコア［保護者が入力］） • Week 16 で EASI-50（EASI スコアのベースラインから 50%以上減少）を達成した被験者の割合 • Week 16 で EASI-90（EASI スコアのベースラインから 90%以上減少）を達成した被験者の割合 • ベースラインから Week 16 までの体表面積（BSA）に占める AD 病変の割合の変化量 • 4 歳以上の被験者：ベースラインから Week 16 までの Children's Dermatology Life Quality Index（CDLQI）スコアの変化量 • 4 歳未満の被験者：ベースラインから Week 16 までの Infants' Dermatitis Quality of Life Index（IDQOL）スコアの変化量 • ベースラインから Week 16 までの患者自身による湿疹評価（POEM）スコアの変化量 • 12 歳以上 18 歳未満の被験者：ベースラインから Week 16 までのそう痒 NRS スコアの日内最大値の週平均の変化量 • 6 歳以上 12 歳未満の被験者：ベースラインから Week 16 までのかゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均の変化量 • 生後 6 か月以上 6 歳未満の被験者：ベースラインから Week 16 までの掻破／かゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均の変化量
• TCS 併用下で 16 週間を超えてデュピルマブを投与したときの安全性を評価する。	• ベースラインから Week 16（Visit 13）までの治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）、重篤な有害事象（SAE）及び特に注目すべき有害事象（AESI）の発現割合

目的	評価項目
	• ベースラインから Week 16（Visit 13）までの皮膚感染 TEAE（ヘルペス感染を除く）の発現割合 • ベースラインから Week 16（Visit 13）までの治験薬投与下で発現した SAE の発現割合 • 非盲検延長（OLE）期間のベースライン（Visit 13）から最終来院までの TEAE、SAE 及び AESI の発現割合
• 生後 6 か月以上 18 歳未満の小児 AD 患者における治験薬投与下で発現した ADA の経時的な発現割合、抗体価及び臨床的影響によって判定される免疫原性を評価する。	• 生後 6 か月以上 18 歳未満の小児 AD 患者における治験薬投与下で発現した ADA の経時的な発現割合、抗体価及び臨床的影響
• TCS 併用下でデュピルマブを投与したときの血清中デュピルマブ濃度を評価する。	• 血清中機能性デュピルマブの経時的な濃度及び PK パラメータ（トラフ濃度［C_{trough}］）
三次／探索的	
• TCS 併用下でデュピルマブを投与したときの長期有効性を評価する。	• OLE 期間について、各来院の主要有効性評価項目及び副次有効性評価項目をそれぞれ記述統計及び頻度表を用いて要約する。

治験方法：

本治験は、既存治療で効果不十分な中等症から重症の AD を有する生後 6 か月以上 18 歳未満の小児の日本人患者を対象に、TCS 併用下でデュピルマブを投与したときの有効性、安全性及び PK を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、第 3 相試験である。被験者を 3 つの年齢層（生後 6 か月以上 6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満、12 歳以上）で層別した上でランダム化した。6 歳以上 12 歳未満の年齢層では、ベースラインの IGA スコア（3 又は 4）で更に層別した上でランダム化した。

本治験は、以下の 3 つの期間で構成された。

- 以下を含むスクリーニング期間（最長 5 週間）：
  - TCS 標準化期間（2 週間）
- 治験薬投与期間：
  - ランダム化治験薬投与期間（16 週間）
  - OLE 期間（日本での本適応症の承認取得又は最長 3 年間のいずれか早い時点まで）：全ての被験者は 16 週間のランダム化治験薬投与期間後にデュピルマブ投与に切り替えた。
- 後観察期間（12 週間）：OLE 期間への移行を希望しない被験者のみ実施。

本治験は、世界的な 2019 年新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のパンデミックの中で実施された。

被験者数（計画及び解析）：

本治験には約 60 名の患者を組み入れ、いずれかの治験薬（デュピルマブ又はプラセボに 1：1）にランダム化する計画とした。

各解析対象集団の実際の被験者数は以下のとおりであった。

- ランダム化集団：62 名（デュピルマブ群：30 名、プラセボ群：32 名）
- 有効性解析対象集団（intent-to-treat［ITT］）：62 名（デュピルマブ群：30 名、プラセボ群：32 名）
- 安全性解析対象集団（ランダム化治験薬投与期間及びデュピルマブ曝露期間）：62 名（デュピルマブ群：30 名、プラセボ群：32 名）
- PK 解析対象集団：62 名（デュピルマブ群：30 名、プラセボ群：32 名）
- ADA 解析対象集団：62 名（デュピルマブ群：30 名、プラセボ群：32 名）
- COVID-19 による臨床試験への影響のない集団：61 名（デュピルマブ群：30 名、プラセボ群：31 名）

診断並びに主な選択及び除外基準：

スクリーニング来院時に米国皮膚科学会統一診断基準に従って AD と診断されている生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人で、スクリーニング来院の 1 年以上前に AD に持続的に罹患している（生後 6 か月以上 1 歳未満の被験者では、3 か月間 AD に持続的に罹患している）と診断され、AD に対する外用薬による治療効果が不十分であった旨の直近の記録があり、スクリーニング及びベースライン来院時の IGA スコアが 3 以上かつ EASI スコアが 16 以上、ベースラインにおけるそう痒 NRS スコア（最大のかゆみ強度）の日内最大値の週平均が 4 以上（12 歳以上 18 歳未満の被験者の場合）、ベースラインにおけるかゆみ NRS スコア（最大のかゆみ強度）の日内最悪値の週平均が 4 以上（6 歳以上 12 歳未満の被験者の場合）又は掻破／かゆみ NRS スコア（最大の掻破／かゆみ強度）の日内最悪値の週平均が 4 以上（生後 6 か月以上 6 歳未満の被験者の場合）、並びにスクリーニング及びベースライン来院時の BSA に占める AD 病変の割合が 10%超の基準を満たす、親又は法的保護者（代諾者）による同意文書への署名が可能な患者とした。ただし、6 歳以上の患者（又は治験審査委員会により決定された年齢を超える患者）については、本人のアセント文書への署名及び親又は法的保護者（代諾者）による同意文書への署名の両方の取得を必要とした。

治験治療、用量及び投与方法：

<u>治験治療</u>

ランダム化治験薬投与期間：適格性基準を満たした被験者を二重盲検のランダム化治験薬投与期間中に以下のいずれかの治験薬を投与する群（デュピルマブ群：プラセボ群＝1：1）にランダム化した。

- デュピルマブ群
  - ベースラインの体重が 60 kg 以上の被験者：初回用量として 600 mg を投与し、その後は 300 mg を隔週 1 回（q2w）投与
  - ベースラインの体重が 30 kg 以上 60 kg 未満の被験者：初回用量として 400 mg を投与し、その後は 200 mg q2w 投与
  - ベースラインの体重が 15 kg 以上 30 kg 未満の被験者：300 mg を 4 週毎に 1 回（q4w）投与
  - ベースラインの体重が 5 kg 以上 15 kg 未満の被験者：200 mg q4w 投与
- 対応するプラセボ群

OLE 期間：16 週間のランダム化治験薬投与期間のデュピルマブ群にランダム化された被験者は、OLE 期間もデュピルマブ投与を継続した。ランダム化治験薬投与期間のプラセボ群にランダム化された被験者には、OLE 期間は体重に基づく固定用量（体重 30 kg 以上の被験者は初回用量の投与を含む）のデュピルマブを投与した。

治験薬

デュピルマブ 300 mg 製剤とそれに対応するプラセボ製剤は、外観上識別不能なプレフィルドシリンジで供給された。
デュピルマブ 200 mg 製剤とそれに対応するプラセボ製剤は、外観上識別不能なプレフィルドシリンジで供給された。
剤形：
デュピルマブ：

- デュピルマブ 300 mg 製剤：デュピルマブ 300 mg（150 mg/mL 溶液 2 mL）を投与可能なプレフィルドシリンジ
- デュピルマブ 200 mg 製剤：デュピルマブ 200 mg（175 mg/mL 溶液 1.14 mL）を投与可能なプレフィルドシリンジ

プラセボ：

- デュピルマブ 300 mg 製剤に対応するプラセボ製剤：デュピルマブ 300 mg 製剤と剤形が同一のデュピルマブを含有しないプラセボ 2 mL を投与可能なプレフィルドシリンジ
- デュピルマブ 200 mg 製剤に対応するプラセボ製剤：デュピルマブ 200 mg 製剤と剤形が同一のデュピルマブを含有しないプラセボ 1.14 mL を投与可能なプレフィルドシリンジ

投与経路：皮下投与

用法・用量

デュピルマブ：

- 体重 60 kg 以上の被験者：Day 1 に初回用量として 600 mg（300 mg を 2 回）投与し、その後は 300 mg q2w 投与
- 体重 30 kg 以上 60 kg 未満の被験者：Day 1 に初回用量として 400 mg（200 mg を 2 回）投与し、その後は 200 mg q2w 投与
- 体重 15 kg 以上 30 kg 未満の被験者：300 mg q4w 投与
- 体重 5 kg 以上 15 kg 未満の被験者：200 mg q4w 投与

プラセボ：

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

注：ランダム化治験薬投与期間中は用法・用量を変更しなかった。OLE 期間移行時及び Week 32 以降において被験者の体重が前回来院時点で特定の体重（15 kg、30 kg 又は 60 kg）を超えていた場合は、用法・用量を調整した。被験者の高体重区分から低体重区分への移行（体重減少）に伴う用法・用量の変更に際しては、連続する 2 回の来院でいずれも低体重区分となった場合に限り用法・用量を調整することとした。

治験薬以外の薬剤

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

全ての被験者は、以下の指針に従って、Day –14 に TCS を標準化された用法・用量で投与開始した。

- Medium（Class IV）potency TCS を 1 日 1 回、活動性病変部位に塗布した。治験担当医師の判断に基づき、皮膚の薄い部位（顔面、首、間擦部、陰部、皮膚萎縮部位など）又は medium

（Class IV）potency TCS の継続使用が安全ではないと考えられる部位に対しては、外用カルシニューリン阻害薬（TCI）を 1 日 1 回使用した。

- 被験者の IGA スコアが 2 以下になった場合は medium（Class IV）potency TCS の使用頻度を週 3 回に減らし、その後は病変が消失（IGA スコアが 0）した時点で中止することとした。被験者には活動性病変にのみ TCS を使用するよう指示し、次回の来院までの間に病変が完全に消失した場合は TCS の使用を中止するよう指示した。
- 病変が再発した場合は medium（Class IV）potency TCS の使用を再開し、病変が消失した場合には上記と同様の段階的に減らす方法をとることとした。
- Medium（Class IV）potency TCS の使用で局所（皮膚萎縮の徴候）又は全身性の TCS 毒性の徴候を認めた被験者は、TCI の使用に切り替えることとした。
- Medium（Class IV）potency TCS の連日使用で持続又は悪化した病変については、strong（Class III）以上の TCS が安全ではないと判断された場合を除き、strong（Class III）又は very strong（Class II）potency TCS による救済治療を可とした。救済治療であっても strongest（Class I）potency TCS の使用は許容されなかった。通常、強力な TCS は、皮膚の薄い部位（顔面、屈曲部及び鼠径部）以外での使用に限定され、皮膚萎縮及び副腎系の抑制の発症を防ぐため、長期使用は禁止されている。皮膚の薄い部位（顔面、屈折部及び鼠径部）で病変が再燃している間は、通常、TCI が使用された。
- TCS による救済治療が必要な場合、被験者には very strong（Class II）potency TCS としてモメタゾンフランカルボン酸エステル 0.1%軟膏の使用が推奨された。
- 該当する場合、皮膚軟化剤と TCS は 60 分間の間隔をあけて塗布することを推奨した。
- 治験期間を通して使用した外用薬の種類、量及び強度を記録した。使用した TCS 又は TCI の量は、治験終了までの各来院時にチューブの重さを計量して決定した。
- Week 32 以降の OLE 期間では、日本の AD に関するガイドラインを考慮して、治験担当医師の判断でいずれの強力な TCS 及び TCI も使用可能とした。

治験期間：

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

OLE 期間中に治験薬投与を中止した被験者には、治験薬最終投与後 1～2 か月の投与中止来院時に安全性後観察を実施した。2023 年 9 月 25 日に日本においてデュピルマブの小児 AD に対する追加適応が承認された時点で治験薬投与を継続していた被験者は、それ以降の治験薬投与を止める必要があり、

2023 年 10 月末までに臨床検査（中央検査ではない）による安全性の後観察を実施した後に治験を完了した。

統計手法：

主要評価項目は、Week 16 で EASI-75 を達成した被験者の割合とした。有効性評価項目の解析対象集団は、ITT 集団（治験薬投与の有無にかかわらず、ランダム化された全ての被験者と定義され、ランダム化された投与群に従って解析）とした。Responder の評価項目は、ランダム化に用いた層別因子（ベースラインで生後 6 か月以上 6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満かつ IGA スコアが 3、6 歳以上 12 歳未満かつ IGA スコアが 4、12 歳以上）で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析した。デュピルマブ群とプラセボ群間の responder の割合の差を算出した。Week 16 以前に治験薬投与を中止した被験者については、Week 16 までに評価した治験薬投与中止後の値（評価前に併用禁止薬・療法及び救済治療を受けていない場合）を解析に含めた。Week 16 以前に特定の併用禁止薬・療法若しくは救済治療を受けた被験者、有害事象により治験を中止した被験者、又は被験者若しくは親又は法的保護者（代諾者）により同意撤回した被験者は、Week 16 の解析で non-responder とみなした。
重要な副次有効性評価項目は、ベースラインから Week 16 までの EASI スコアの変化率、ベースラインから Week 16 までのかゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均の変化率（6 歳以上 12 歳未満の被験者）及び Week 16 で IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合とした。

- ベースラインから Week 16 までの EASI スコアの変化率は、worst-observation carried forward（WOCF）法及び多重代入法（MI）を合わせた混成手法により解析した。特定の併用禁止薬・療法又は救済治療を受けた被験者のデータは、併用禁止薬・療法又は救済治療の使用後のデータを欠測とし、併用禁止薬・療法又は救済治療の使用以前のベースライン後の最悪値を用いて Week 16 の欠測値を補完した。治験薬投与を中止した被験者には、Week 16 までの治験実施計画書で規定された来院を促し、特定の併用禁止薬・療法又は救済治療を受けなかった被験者については、投与中止後の全てのデータを解析に用いた。有効性の欠如により治験薬投与を中止した被験者については、投与中止後に収集した全てのデータを解析に使用し、WOCF 法を用いて Week 16 の欠測値を補完した。有効性の欠如以外の理由で治験薬投与を中止した被験者については、MI を用いて Week 16 の欠測値を補完した。Week 16 以前に特定の併用禁止薬・療法又は救済治療を受けた被験者及び Week 16 以前に有効性の欠如により治験を中止した被験者を除き、全ての被験者のデータについて MI を用いた。
- ベースラインから Week 16 までのかゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均の変化率（6 歳以上 12 歳未満の被験者）は、ベースラインから Week 16 までの EASI スコアの変化率と同じ方法を用いて解析した。特定の併用禁止薬・療法又は救済治療を受けた被験者及び欠測値の補完の取扱いには、WOCF 法及び MI の混成手法を用いた。補完された各完全データについて、投与群（デュピルマブ群及びプラセボ群）、IGA スコア（3 又は 4）及びベースラインの NRS スコアを共変量として共分散分析モデルを用いて解析した。全ての補完データから得られた統計学的推定を Rubin’s rule を用いて統合した。

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

連続変数については、被験者数、平均値、標準偏差（SD）、変化量又は変化率の最小二乗平均とその標準誤差などの記述統計量を示した。さらに、プラセボ群に対するデュピルマブ群の最小二乗平均の差及び対応する 95%信頼区間（CI）を p 値とともに示した。
連続変数及びカテゴリー変数の副次評価項目は、それぞれ主要評価項目及び重要な副次評価項目と同じ方法を用いて解析した。
全ての安全性解析は、安全性解析対象集団を対象として記述的に解析した。ベースラインは一般的に治験薬投与前の利用可能な最終の測定値と定義した。
有害事象の報告は、主に TEAE に焦点を当てた。TEAE は、treatment-emergent 期間に発現、悪化又は重篤となった有害事象と定義した。
ランダム化治験薬投与期間（treatment-emergent placebo-controlled period）は、以下のとおり定義した。

- OLE 期間に移行した被験者については、治験薬初回投与から OLE 期間のデュピルマブ投与前までの期間
- ランダム化治験薬投与期間中に治験薬投与を中止した被験者については、治験薬初回投与から最終投与日＋98 日（q2w 群）又は最終投与日＋112 日（q4w 群）までの期間

デュピルマブ曝露期間（treatment-emergent dupilumab exposure period）は、デュピルマブの初回投与から最終投与日＋98 日（q2w 群）又は最終投与日＋112 日（q4w）までの期間と定義した。

結果の概要及び結論：

First-step analysis CSR（作成日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）では、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の中間データのカットオフ日）時点での各被験者の 24 週間の治験薬投与期間（16 週間のランダム化治験薬投与期間及びその後の OLE 期間）に関する全ての解析結果を示し、16 週間のランダム化治験薬投与期間におけるプラセボと比較したデュピルマブの主要有効性の最終解析結果及び Week 24 までのデュピルマブ投与の安全性を報告した。Second-step analysis CSR（作成日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）では、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（2 回目の中間データのカットオフ日）時点での各被験者の 52 週間の治験薬投与期間に関する全ての解析結果を示した。
本 final analysis CSR では、first-step analysis CSR で提示したランダム化治験薬投与期間における主要有効性評価項目及び副次有効性評価項目の結果に加えて、治験薬投与期間（16 週間のランダム化治験薬投与期間及び OLE 期間）及びその後の安全性の後観察期間における全ての解析結果を報告する。
有効性の解析は評価項目に応じて最長 116 週間まで実施した。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性：

合計 62 名の被験者が 16 週間のランダム化治験薬投与期間中にデュピルマブ又はプラセボのいずれかの治験薬に 1：1 の比でランダム化され、治験薬の投与を受けた（デュピルマブ群：30 名、プラセボ群：32 名）。全体で、60 名（96.8%）が治験実施計画書の規定に従いランダム化治験薬投与期間を完

了し（デュピルマブ群：28 名、プラセボ群：32 名）、OLE 期間に移行してデュピルマブを継続又は新たに投与された。
全体で、6 名が治験期間中に治験薬投与を中止した。2 名（デュピルマブ群：2 名）がランダム化治験薬投与期間中に治験薬投与を中止し、4 名（デュピルマブ／デュピルマブ群：2 名、プラセボ／デュピルマブ群：2 名）が OLE 期間中に治験薬投与を中止した。
ベースラインの人口統計学的特性及び被験者の特性は、投与群間で均衡していた。ランダム化集団の年齢別内訳は、生後 6 か月以上 2 歳未満が 1 名（1.6%）、2 歳以上 6 歳未満が 9 名（14.5%）、6 歳以上 12 歳未満が 35 名（56.5%）及び 12 歳以上 18 歳未満が 17 名（27.4%）であった。ランダム化集団の年齢の平均値（SD）は、9.8（4.1）歳（範囲：1～17 歳）であった。
全体として、39 名（62.9%）が男児、23 名（37.1%）が女児で、いずれもアジア人（日本人）であった。ベースラインの体重の平均値（SD）は 36.2（17.4）kg で、被験者の 8.1%が 5 kg 以上 15 kg 未満、35.5%が 15 kg 以上 30 kg 未満、46.8%が 30 kg 以上 60 kg 未満、9.7%が 60 kg 以上であった。ベースラインの体格指数の平均値（SD）は 18.3（3.5）kg/m^2 で、被験者の 72.6%が 20 kg/m^2 未満、27.4%が 20 kg/m^2 以上であった。
ベースラインの EASI スコアの平均値（SD）は 25.2（6.8）で、被験者の 45.2%は EASI スコアが 25 以上であった。被験者の 74.2%はベースラインの IGA スコアが 3（中等度）、25.8%はベースラインの IGA スコアが 4（重度）であった。ベースラインの BSA に占める AD 病変の割合の平均値（SD）は 49.8%（16.7%）で、被験者の 45.2%は BSA に占める AD 病変の割合が 30%以上 50%未満、43.5%は BSA に占める AD 病変の割合が 50%以上であった。6 歳以上 12 歳未満の被験者におけるベースラインのかゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均の平均値（SD）は 7.5（1.4）であった。ベースラインの POEM スコアの平均値（SD）は 16.3（7.2）、4 歳以上の被験者におけるベースラインの CDLQI スコアの平均値（SD）は 6.3（3.6）であった。
ベースラインの好酸球数の平均値（SD）は 0.5（0.3）Giga/L で、被験者の大多数（75.8%）はベースラインで 0.3 Giga/L 以上であった。ベースラインの血清中総 IgE の平均値（SD）は 5,542.2（7,899.7）IU/mL、ベースラインの血清中胸腺及び活性化制御ケモカイン（TARC）／ケモカイン（C-C モチーフ）リガンド 17（CCL17）の平均値（SD）は 1,770.0（2,427.9）pg/mL であった。

治験薬への曝露：

安全性解析対象集団におけるランダム化治験薬投与期間中の治験薬曝露期間の平均値（SD）は、投与群間で同程度であった（デュピルマブ群：107.4［21.3］日、プラセボ群：112.1［5.0］日）。各投与群の被験者の大多数（86.7%以上）が治験薬を 16 週以上投与された。
安全性解析対象集団におけるデュピルマブ曝露期間中のデュピルマブへの曝露期間の平均値は、全体で 777.9 日（デュピルマブ／デュピルマブ群：794.6 日、プラセボ／デュピルマブ群：762.3 日）であり、曝露期間は最長 954 日であった。全体として、47 名（75.8%）はデュピルマブを 104 週以上投与され（デュピルマブ／デュピルマブ群：27 名、プラセボ／デュピルマブ群：20 名）、33 名

（53.2%）は 116 週間以上投与された（デュピルマブ／デュピルマブ群：20 名、プラセボ／デュピルマブ群：13 名）。

有効性の結果：

本治験においてデュピルマブ投与は、中等症から重症の AD を有する生後 6 か月以上 18 歳未満の小児の日本人被験者に対して、客観的な AD の徴候の重症度及び範囲（EASI スコア及び BSA に占める AD 病変の割合による評価）、主観的な AD の症状の重症度（そう痒に関する NRS スコア及び POEM スコアによる評価）並びに生活の質（4 歳以上の被験者における CDLQI スコアによる評価）などの AD の様々な指標で実質的な臨床的ベネフィットを示した。

- 本治験では、first-step-analysis に基づき、有効性の主要評価項目を達成した。デュピルマブ投与により、Week 16 で EASI-75 を達成した被験者の割合は、プラセボと比較して統計学的に有意に上昇した（デュピルマブ群：43.3%、プラセボ群：18.8%、p = 0.0304）。この主要な有効性解析の頑健性は、as-observed 解析（併用禁止薬・療法又は救済治療の実施の有無にかかわらず観察された全データを用いた解析）及び last observation carried forward 法による複数の補足的解析によって示された。
- 本治験では、2 つの重要な副次有効性評価項目で統計学的有意差が認められた。デュピルマブ投与により、ベースラインから Week 16 までの EASI スコアの変化率（最小二乗平均のプラセボ群との差：–39.38%［95% CI：–60.57, –18.19］、p = 0.0003）及びベースラインから Week 16 までのかゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均の変化率（6 歳以上 12 歳未満の被験者）（最小二乗平均のプラセボ群との差：–33.28%［95% CI：–59.15, –7.42］、p = 0.0117）は、プラセボと比較して統計学的に有意に低下した。Week 16 で IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合については、本治験では当該評価項目が群間差を示すための十分な検出力がなかったため、意義のある群間差は認められなかった。
- 主要評価項目（EASI-75 を達成した被験者の割合）及び重要な副次有効性評価項目（EASI スコアのベースラインからの変化率の平均値及びかゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均のベースラインからの変化率の平均値［6 歳以上 12 歳未満の被験者］）に対する経時的な効果に基づく評価では、デュピルマブ投与の効果の発現は投与開始後 1 か月以内と速やかであった。
- その他の副次有効性評価項目の結果は、主要評価項目及び重要な副次有効性評価項目の結果を更に支持するものであった。その他の副次有効性評価項目については、連続変数の解析（ベースラインから Week 16 までの 3 つの年齢層ごとのそう痒に関する NRS スコアを併合したそう痒の日内最悪値の週平均の変化率、ベースラインから Week 16 までのかゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均の変化量［6 歳以上 12 歳未満の被験者］、ベースラインから Week 16 までの BSA に占める AD 病変の割合の変化量、ベースラインから Week 16 までの CDLQI スコア［4 歳以上の被験者］及び POEM スコアの変化量）及びレスポンダー解析

（Week 16 で EASI-50 を達成した被験者の割合）において、プラセボと比較してデュピルマブ投与で臨床的に意義のある名目上の統計学的に有意な改善が示された。

- ベースラインから Week 16 までの 3 つの年齢層ごとのそう痒に関する NRS スコアを併合したそう痒の日内最悪値の週平均の変化率（最小二乗平均のプラセボ群との差：–21.47%［95% CI：–37.50, –5.43］、p = 0.0087）
- 6 歳以上 12 歳未満の被験者におけるベースラインから Week 16 までのかゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均の変化量（最小二乗平均のプラセボ群との差：–2.18［95% CI：–4.01, –0.35］、p = 0.0194）
- ベースラインから Week 16 までの BSA に占める AD 病変の割合の変化量（最小二乗平均のプラセボ群との差：–18.73［95% CI：–29.23, –8.22］、p = 0.0005）
- 4 歳以上の被験者におけるベースラインから Week 16 までの CDLQI スコアの変化量（最小二乗平均のプラセボ群との差：–3.25［95% CI：–5.28, –1.22］、p = 0.0017）
- ベースラインから Week 16 までの POEM スコアの変化量（最小二乗平均のプラセボ群との差：–7.56［95% CI：–11.10, –4.03］、p < 0.0001）
- Week 16 で EASI-50 を達成した被験者の割合（デュピルマブ群：73.3%、プラセボ群：31.3%、p = 0.0014）

- ランダム化治験薬投与期間に有効性に影響を及ぼす可能性のある救済治療を使用した被験者の割合は、プラセボ群（25.0%［8/32 名］）と比較して、デュピルマブ群（10.0%［3/30 名］）で低かった。
- デュピルマブ／デュピルマブ群では、主要有効性評価項目及び重要な副次有効性評価項目に設定した評価項目の経時的な結果から、以下の時点までのデュピルマブの効果の持続が示された。
  - 治験終了（Week 116 まで）：EASI-75 を達成した被験者の割合（Week 16：40.0%、Week 32：50.0%、Week 52：60.0%、Week 104：50.0%、Week 116：51.6%）、EASI スコアのベースラインからの変化率の平均値（Week 16：−60.03%、Week 32：−66.40%、Week 52：−67.30%、Week 104：−59.22%、Week 116：−52.84%）
  - Week 32（当該項目の治験実施計画書で規定された最後の評価時点）：かゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均のベースラインからの変化率の平均値（Week 16：−48.12%、Week 32：−48.71%）
- デュピルマブ／デュピルマブ群における IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合は、Week 16 と比較すると Week 40 まで経時的に上昇し、その後は治験終了（Week 116）まで一

定していた（IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合：Week 16 で 10.0%、Week 32 で 26.7%、Week 40 で 38.3%、Week 52 で 36.7%、Week 104 で 33.3%、Week 116 で 36.1%）。

- その他の副次的有効性評価項目として設定した評価項目の経時的な有効性の結果は、おおむね維持されたか又は以下の時点まで更に改善した。
  - 治験終了（Week 116 まで）：EASI-50 及び EASI-90 を達成した被験者の割合、並びに BSA に占める AD 病変の割合の変化量（responder の割合は経時的に変動する可能性がある）
  - Week 32（当該項目の治験実施計画書で規定された最後の評価時点）：最大のそう痒 NRS スコア、最悪の掻破／かゆみ NRS スコア、CDLQI スコア及び IDQOL スコアのベースラインからの変化量
- デュピルマブの有効性は、OLE 期間中にプラセボ／デュピルマブ群でデュピルマブを投与された被験者の結果によっても支持された。
  - EASI-75 を達成した被験者の割合は、Week 16 の 18.8%から Week 32（プラセボからデュピルマブへの切替え後 16 週）で 50.0%、Week 68（プラセボからデュピルマブへの切替え後 52 週）で 62.5%、Week 104 で 50.0%、Week 116 で 42.7%に上昇した。
  - EASI スコアのベースラインからの変化率の平均値は、Week 16 で−24.78%、Week 32 で−52.48%、Week 68 で−54.60%、Week 104 で−47.59%、Week 116 で−32.97%であった。
  - 6 歳以上 12 歳未満の被験者におけるかゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均のベースラインからの変化率の平均値は、Week 16 で−12.78%、Week 32 で−28.37%であった。
  - IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合は、Week 16 の 9.4%から Week 32 で 31.3%、Week 68 で 43.8%、Week 104 で 28.1%、Week 116 で 31.1%に上昇した。

安全性の結果：

デュピルマブの忍容性は良好であり、許容可能な安全性プロファイルが示された。安全性の結果は、過去のデュピルマブの試験の結果と一致していた。本治験では、デュピルマブの長期投与による新たな安全性の所見は認められなかった。

- ランダム化治験薬投与期間では、TEAE の発現割合（デュピルマブ群：63.3%［19/30 名］、プラセボ群：59.4%［19/32 名］）及び治験薬投与下で発現した SAE の発現割合（デュピルマブ群：3.3%［1/30 名］、プラセボ群：3.1%［1/32 名］）は投与群間で同程度であった。OLE 期間を含むデュピルマブ曝露期間では、全体での TEAE の発現割合及び治験薬投与下で発現した SAE の発現割合は、それぞれ 93.5%（58/62 名）及び 6.5%（4/62 名）であった。治験期間中に死亡した被験者はいなかった。治験期間中に TEAE により治験薬投与を中止した被験者はいなかった。

- ランダム化治験薬投与期間では、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE の発現割合は、プラセボ群（9.4%［3/32 名］）と比較して、デュピルマブ群（16.7%［5/30 名］）で高かった。2 名以上に認められた治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE は、アレルギー性結膜炎（基本語［PT］）（2 名、いずれもデュピルマブ群）のみであった。OLE 期間を含むデュピルマブ曝露期間では、治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE の発現割合は、全体で 27.4%（17/62 名）であり、最も多く報告された治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE はアレルギー性結膜炎（PT）（11.3%［7/62 名］）であった。
- ランダム化治験薬投与期間に、治験薬投与下で発現した AESI は認められなかった。デュピルマブ曝露期間に、全体集団で 1 名（1.6%）にアナフィラキシー反応の AESI（PT：アナフィラキシー様反応、中等度）が認められた。このアナフィラキシー様反応（咳嗽）はアセトアミノフェン負荷試験後に認められ、対処治療により発現日と同日に消失し、治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。重度、重篤又は治験薬投与中止に至った事象は認められなかった。
- ランダム化治験薬投与期間に、プラセボ群の 1 名（3.1%）に重篤な感染症（PT：COVID-19、軽度）が認められた。デュピルマブ曝露期間では、全体集団の 1 名（1.6%）に重度の感染症（PT：ウイルス感染）が認められた。治験薬投与中止に至った重度又は重篤な感染症は認められなかった。
- ランダム化治験薬投与期間に、デュピルマブ群の 1 名（3.3%）に帯状疱疹（PT）が認められた。当該事象は軽度で、治験薬投与中止には至らなかった。デュピルマブ曝露期間に、帯状疱疹は全体集団の 2 名（3.2%）に認められた。当該事象は軽度で、治験薬との因果関係が否定され、治験期間中に消失した。
- 「結膜炎」（新たに構築した国際医薬用語集［MedDRA］検索式［CMQ］の狭域及び広域検索に基づく）は、ランダム化治験薬投与期間にデュピルマブ群では狭域検索で 4 名（13.3%）及び広域検索で 5 名（16.7%）に認められたが、プラセボ群では認められなかった。デュピルマブ曝露期間では、CMQ の狭域及び広域検索に基づく「結膜炎」は、全体では狭域検索で 17 名（27.4%）及び広域検索で 20 名（32.3%）に認められた。重度、重篤又は治験薬投与中止に至った事象は認められなかった。
- 「薬物性肝障害」（MedDRA 標準検索式に基づく）は、ランダム化治験薬投与期間に認められなかった。デュピルマブ曝露期間に、全体で 1 名（1.6%）に TEAE の脂肪肝が認められた。当該事象は軽度、非重篤で、治験薬投与中止には至らなかった。
- 注射部位反応（高位語［HLT］）は、ランダム化治験薬投与期間にプラセボ群の 1 名（3.1%）のみに認められた。デュピルマブ曝露期間では、注射部位反応（HLT）は全体で 4

名（6.5%）に認められた。いずれの事象も軽度であった。重度、重篤又は治験薬投与中止に至った事象は認められなかった。

- 皮膚感染（ヘルペス感染を除く）は、ランダム化治験薬投与期間にデュピルマブ群 2 名（6.7%）、プラセボ群 2 名（6.3%）に認められた。デュピルマブ曝露期間では、皮膚感染（ヘルペス感染を除く）は、全体で 14 名（22.6%）に認められた。重度、重篤又は治験薬投与中止に至った事象は認められなかった。

ランダム化治験薬投与期間に COVID-19 関連の TEAE がプラセボ群の 1 名（3.1%）のみに認められた。当該事象は軽度であったが、入院したために重篤と報告された。デュピルマブ曝露期間に COVID-19 関連の TEAE は全体で 29 名（46.8%）に認められた。全ての事象が軽度又は中等度であった。治験薬投与中止に至った COVID-19 関連の TEAE は認められなかった。

薬物動態の結果：

デュピルマブ／デュピルマブ群において、デュピルマブを初回用量として 600 mg 投与後に 300 mg q2w（体重 60 kg 以上の被験者）、初回用量として 400 mg 投与後に 200 mg q2w（体重 30 kg 以上 60 kg 未満の被験者）、300 mg q4w（体重 15 kg 以上 30 kg 未満の被験者）又は 200 mg q4w（体重 5 kg 以上 15 kg 未満の被験者）で投与したとき、OLE 期間に被験者の体重変化に基づきデュピルマブの用量を調整したときを含めて、血清中機能性デュピルマブのトラフ濃度の平均値は経時的に上昇し、200 mg q4w を除いて Week 16 から Week 24 の間で定常状態に達し、その定常状態の濃度が Week 116 まで持続した。

バイオマーカーの結果：

デュピルマブ群では、プラセボ群と比較して血清中 TARC／CCL17 の顕著な低下が最初の評価時点である Week 4 で認められ、デュピルマブ群での血清中 TARC の低値は投与後 Week 16（治験実施計画書で規定された最後の評価時点）まで持続した。Week 4 及び Week 16 における血清中 TARC のベースラインからの変化率の中央値は、デュピルマブ群でそれぞれ−62.26%及び−54.05%、プラセボ群でそれぞれ 9.42%及び 0.00%であった。

16 週間のランダム化治験薬投与期間を通して、デュピルマブ群で血清中総 IgE の持続的かつ顕著な低下が見られたが、プラセボ群では明らかな投与効果は認められなかった。治験終了（Week 116）まで、血清中総 IgE の更なる経時的な低下がデュピルマブ／デュピルマブ群で認められた。Week 16 に治験薬をプラセボからデュピルマブに切り替えた後は、プラセボ／デュピルマブ群でも血清中総 IgE の顕著な低下が見られた。

- Week 16 における血清中総 IgE のベースラインからの変化率の中央値は、デュピルマブ群で−57.34%、プラセボ群で−12.04%であった。
- デュピルマブ／デュピルマブ群では、血清中総 IgE のベースラインからの変化率の中央値は、Week 32、Week 52、Week 92 及び Week 116 で、それぞれ−78.68%、−84.73%、−92.53%及び−90.18%であった。プラセボ／デュピルマブ群では、血清中総 IgE のベースラインからの変化

率の中央値は、Week 32（プラセボからデュピルマブへの切替え後 16 週）、Week 68（プラセボからデュピルマブへの切替え後 52 週）、Week 92 及び Week 116 で、それぞれ−60.45%、−86.33%、−90.22%及び−82.96%であった。

免疫原性の結果：

ランダム化治験薬投与期間において、治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応は、デュピルマブ群 2 名（6.7%）、プラセボ群 2 名（6.3%）に認められた。デュピルマブ群の治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応は、いずれも低抗体価（1,000 未満）で判定不能な ADA 反応であり、プラセボ群の治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応はいずれも低抗体価で一過性の ADA 反応であった。中和抗体陽性反応は、これら ADA 陽性反応を示した被験者のうちデュピルマブ群の 1 名（3.3%）に認められ、プラセボ群では認められなかった。

Week 16 から Week 116 までの間に、プラセボ／デュピルマブ群では治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応が 1 名（3.1%）に認められたが、デュピルマブ／デュピルマブ群では認められなかった。

全体として、治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応が認められた被験者は少なく、ADA の潜在的な影響に関する意味のある結論を導くことはできなかった。

結論：

本治験の結果から、中等症から重症の AD を有する生後 6 か月以上 18 歳未満の小児の日本人被験者において、デュピルマブ投与により、客観的な AD の徴候の重症度及び範囲（EASI スコア及び BSA に占める AD 病変の割合による評価）、主観的な AD の症状の重症度（そう痒に関する NRS スコア及び POEM スコアによる評価）並びに生活の質（4 歳以上の被験者における CDLQI スコアによる評価）などの AD の様々な指標で実質的な臨床的ベネフィットが、ランダム化治験薬投与期間及び OLE 期間にわたって示された。中等症から重症の AD を有する生後 6 か月以上 18 歳未満の日本人小児被験者集団において、デュピルマブは忍容性が良好であり、許容可能な安全性プロファイルを示した。また、本治験の安全性の結果は、デュピルマブの過去の試験の結果と一致していた。本治験では、デュピルマブの長期投与による新たな安全性の所見は認められなかった。

2.5.2 有害事象

本治験中に死亡例の報告はなかった。SAE の一覧を Module 5.3.5.4 AE Listing [1.4.2]に示す。