

2.15 R668-AD-1416（参考資料）－アトピー性皮膚炎患者を対象とした第3相検証的試験
（単剤療法、国際共同試験 [SOLO2]）

[Module 5.3.5.1-5]

2.15.1 概要

表 36 - 概要（R668-AD-1416 試験）

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-1416
治験の標題： A Phase 3 Confirmatory Study Investigating the Efficacy and Safety of Dupilumab Monotherapy Administered to Adult Patients with Moderate to Severe Atopic Dermatitis 中等症から重症のアトピー性皮膚炎の成人患者を対象としたデュピルマブ単独療法の有効性及び安全性を検討する第3相検証的試験
治験責任医師又は治験調整医師：Eric Simpson
治験実施医療機関：136 施設（10 カ国：米国、カナダ、ポーランド、ドイツ、韓国、フランス、イタリア、英国、リトアニア及び香港）
公表文献：該当無し
治験期間：2014年12月3日～2016年1月21日
開発のフェーズ：第3相
目的： 主要目的： 中等症から重症のアトピー性皮膚炎（AD）の成人患者におけるデュピルマブ単独療法の有効性をプラセボと比較して示す。 副次目的： 中等症から重症のADの成人患者におけるデュピルマブ単独療法の安全性をプラセボと比較して評価する。
治験方法： 本治験は、中等症から重症のADを有し、ADの外用薬の投与で効果不十分であった、又は忍容性が見られなかったことが記録されている成人患者におけるデュピルマブの単独療法の有効性及び安全性を検証するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験である。 本治験は16週間の治験薬投与期間、及び12週間の追跡調査期間で構成した。本治験全体の期間は、本治験を完了した患者は28週間であり、16週間の治験薬投与期間後に維持療法試験（適格な場合）又は延長試験に移行した患者は16週間であった。維持療法試験に移行しなかった患者では追跡調査期間を4～12週間とし、4週間後以降は疾患の重症度によって延長試験に移行することができた。 16週間の治験薬投与期間中、患者を毎週来院（一部は電話での対応可）させ、規定した実施スケジュールに従い、安全性の臨床検査、デュピルマブの血清中濃度及び抗薬物抗体（ADA）用の検体の採取、並びに臨床的な評価を行った。

治験実施計画書の識別コード : R668-AD-1416

患者数 :

予定 : 600 名

ランダム化 : 708 名

投与 : 707 名

評価 :

有効性/薬力学 : : 最大の解析対象集団 (FAS) : 708 名、治験実施計画書適合集団 (PPS) : 688 名

安全性 : 707 名

薬物動態 : 698 名

診断及び選択基準 : 中等症から重症の AD の成人患者

治験治療

治験薬 :

デュピルマブ

剤型 : 被験薬 150 mg/mL 液 2.0 mL (300 mg) を投与できる 2.25 mL 単回使用プレフィルドガラスシリンジ

投与経路 : 皮下 (SC)

用法・用量 : 初回用量 600 mg を投与し、引き続き 300 mg を毎週 1 回 (QW)、又は隔週 1 回 (Q2W)。

ロット番号 : [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED]

プラセボ

剤型 : デュピルマブと同じ剤型でタンパク質を含有しない製剤

投与経路 : SC

用法・用量 : デュピルマブと同様のスケジュールで投与した。

ロット番号 : [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED]

治験薬以外 :

基本治療 :

保湿剤 (皮膚軟化剤)

用法・用量 : ランダム化の 7 日以上前から治験期間を通じて 1 日 2 回以上塗布した。

投与期間 : 16 週間

観察期間 : スクリーニング期間 5 週間以内、治験薬投与期間 16 週間、追跡調査期間 4~12 週間

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-1416

評価項目：

主要評価項目：

治験の実施内容は全ての国で同じであったが、一部の規制当局から異なる主要評価項目の設定を求められた。

その結果、米国、及び米国を参照する国では、Week 16 時点で医師による全般評価（IGA）スコアが、0 又は 1（5 段階評価）であり、かつ、ベースラインから 2 点以上減少した患者の割合を主要評価項目とした。

欧州連合（EU）及び EU を参照する国では次のように 2 つの主要評価項目を設定した。

- Week 16 時点で Eczema area and severity index（EASI）-75（ベースラインから 75%以上改善）を達成した患者の割合、及び
- Week 16 時点で IGA スコアが、0 又は 1（5 段階評価）であり、かつ、ベースラインから 2 点以上減少した患者の割合

主要な副次評価項目：

主要な副次評価項目は次のとおりとした。

- Week 16 時点で EASI-75（ベースラインから 75%以上改善）を達成した患者の割合（EU、EU を参照する国、及び日本では 2 つの主要評価項目であり、米国、及び米国を参照する国のみ）
- そう痒数値評価スケール（NRS）の日内最高値の週平均がベースラインから Week 16 までに改善（4 点以上低下）した患者の割合
- そう痒 NRS の日内最高値の週平均がベースラインから Week 16 までに改善（3 点以上低下）した患者の割合
- そう痒 NRS の日内最高値の週平均におけるベースラインから Week 16 への変化率
- そう痒 NRS の日内最高値の週平均がベースラインから Week 4 までに改善（4 点以上低下）した患者の割合
- そう痒 NRS の日内最高値の週平均がベースラインから Week 2 までに改善（4 点以上低下）した患者の割合

手順及び評価：

AD の重症度の IGA、EASI、及びそう痒 NRS の日内最高値の週平均を有効性の主要評価項目及び主要な副次評価項目とした。

有害事象（AE）、身体所見、バイタルサイン、心電図及び臨床検査を安全性の評価項目とした。

統計手法：

有効性の解析

主要有効性解析は FAS で行い、補助的な解析として PPS でも行った。Week 16 時点で IGA スコアが 0 又は 1 であった患者、及び Week 16 時点で EASI-75 を達成した患者の割合は、ランダム化に用いた層別因子（地域、及び疾患の重症度）で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析した。

本治験を中止した患者は、中止時より後の時点で Non-responder として扱った。救済治療が行われた患者も、救済治療以後の時点で Non-responder として扱った。Week 16 のデータが欠測であった患者は、Week 16 時点の Non-responder として扱った。

有効性の副次評価項目の 2 値変数は主要評価項目と同様の方法で解析した。

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-1416

連続変数の評価項目は主要解析として多重代入（MI）法を用いて共分散分析（ANCOVA）モデルで解析した。救済治療後 Week 16 までの患者の有効性データはまず欠測として取り扱い、次に MI 法で補完した。

主要評価項目／2つの主要評価項目及び主要な副次評価項目の解析では、serial gatekeeping 法を用いて、2用法・用量に対する第一種の過誤を全体として 0.05 に制御した。米国、及び米国を参照する国では、各用法・用量内での各検定では、主要評価項目が有意水準 0.025 で有意であった場合、副次評価項目を事前に規定した順に階層検定手順に従って検定した。この方法で、直前の項目の解析において 0.025 の有意水準で統計的に有意であった場合に、次の副次評価項目について検定を行った。EU、EU を参照する国、及び日本では、各用法・用量について、intersection-union 法を 2 つの主要評価項目に適用し、有意水準を両側 0.025 として両方の主要評価項目が統計的に有意であった場合、引き続き、米国、及び米国を参照する国での解析と同じ階層検定手順で副次評価項目の解析を行った。

安全性の解析

安全性は安全性解析対象集団（SAF）で解析を行った。安全性データの解析では記述統計量を算出した。

要約：

集団の特性：

全体で 962 名の患者にスクリーニングを行い、うち 708 名を本治験に組み入れ、ランダム化した（デュピルマブ 300 mg Q2W 群に 233 名、QW 群に 239 名、プラセボ群に 236 名）。

708 名中 630 名は、維持療法試験（229/708 名）又は非盲検延長試験（401/708 名）に移行した。本治験全体で 78 名が他試験に移行せず、うち 16 名（2.3%）は本治験（Week 28 まで）を完了し、62 名（8.8%）は本治験を中止した。治験を中止した患者の割合は、デュピルマブ併合群（8.3%）とプラセボ群（9.7%）で同様であり、本治験の中止理由が多かったものは「患者の申し出」及び「追跡不能」（3.2%及び 2.0%、共にデュピルマブ群とプラセボ群で同様の割合）であった。

治験薬の投与を中止した患者の割合は、デュピルマブ 300 mg Q2W 群（5.6%）、及び QW 群（7.5%）よりプラセボ群（19.5%）が高かった。治験薬の投与中止理由が多かったものは「効果不十分」（3.0%）、「AE」（2.8%）、及び「その他」（3.5%）であり、これらはいずれもデュピルマブ群よりプラセボ群で割合が高かった。

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-1416

有効性の結果：

有効性の主要評価項目／2つの主要評価項目及び主要な副次評価項目の結果の概要を以下に示す。

	Placebo N=236	Dupilumab 300 mg Q2W N=233	Dupilumab 300 mg QW N=239
Primary/Co-primary Endpoints			
Proportion of patients with IGA 0 or 1 and a reduction from baseline of ≥ 2 points at week 16	8.5%	36.1%*	36.4%*
Proportion of patients with EASI-75 at week 16	11.9%	44.2%*	48.1%*
Key Secondary Endpoints			
Proportion of patients with improvement (reduction ≥ 4 points) of weekly average of peak daily pruritus NRS from baseline to week 16	9.5%	36.0%*	39.0%*
Proportion of patients with improvement (reduction ≥ 3 points) of weekly average of peak daily pruritus NRS from baseline to week 16	12.8%	50.6%*	49.1%*
Least squares mean percent change from baseline to week 16 in weekly average of peak daily pruritus NRS	-15.4%	-44.3%*	-48.3%*
Proportion of patients with improvement (reduction ≥ 4 points) of weekly average of peak daily pruritus NRS from baseline to week 4	6.3%	22.7%*	27.6%*
Proportion of patients with improvement (reduction ≥ 4 points) of weekly average of peak daily pruritus NRS from baseline to week 2	0.9%	10.7%*	12.7%*

Results were based on patient considered non-responder after rescue treatment use analysis. Least squares means were based on MI method with censoring after rescue treatment use.

*P-values for comparison < 0.0001

安全性の結果：

本治験では全般的にデュピルマブの忍容性は良好であった。本治験でデュピルマブの投与に関連した重大なリスクは特定されなかった。デュピルマブの2用法・用量のどちらも、安全性プロファイルがプラセボ投与患者のものと全般的に同様であり、容認できるものであった。

- 感染症全般、及び特に注目すべきAEと規定した感染症では、プラセボと比較してデュピルマブでの増加は見られなかった。デュピルマブの投与に起因する過敏症、アナフィラキシー様反応は見られなかった。デュピルマブと関連する注射部位反応（ISR）の発現頻度はプラセボと比較して増加し、タンパク質を含有するバイオ医薬品のSC注射と一貫していた。重要な所見として、ISRで重度の、又は重篤な事象は発現せず、ISRで中止した患者はいなかった。
- 本治験中に2名が死亡した。デュピルマブ300 mg Q2W群では、患者1名（0.4%）が低酸素性虚血性脳症、喘息及び呼吸不全で追跡調査期間中に死亡した。デュピルマブ300 mg QW群では、患者1名（0.4%）が自殺既遂で治験薬投与期間中に死亡した。
- 治験中に治験薬投与下に発現した重篤な有害事象を1件以上発現した患者の割合は全体的に低く、デュピルマブ300 mg Q2W群の患者（2.5%）、及びQW群の患者（3.8%）では、プラセボ群の患者（6.8%）より数値的に低かった。

治験実施計画書の識別コード : R668-AD-1416

- 本治験中の治験薬の投与中止に至った治験薬投与下に発現した AE (TEAE) を 1 件以上発現した患者の割合は全体的に低く、デュピルマブ 300 mg Q2W 群の患者 (0.8%)、QW 群の患者 (1.3%) では、プラセボ群 (2.1%) より数値的に低かった。
- 治験中に TEAE を 1 件以上発現した患者の割合は、デュピルマブ 300 mg Q2W 群 (66.1%)、及び QW 群 (67.1%) でプラセボ群 (73.5%) より数値的に低かった。発現した割合が最も高かった TEAE はアトピー性皮膚炎 (増悪又は悪化) であり、その割合はデュピルマブ 300 mg Q2W 群の患者 (14.4%)、及び QW 群の患者 (16.9%) でプラセボ群 (36.3%) より低かった。
- 治験中の結膜炎の発現率はデュピルマブ群でプラセボ群より高かった (デュピルマブ 300 mg Q2W 群で 4.2%、QW 群で 3.8%、プラセボ群で 0.4%)。これらの事象の重症度はいずれも軽度又は中等度と判定され、結膜炎で治験薬の投与を中止した患者はいなかった。
- 各来院時の生化学検査及び血液学検査の平均値及び中央値は、ベースラインと概ね同様の値、又はベースラインからの軽微な変化が不規則に見られた程度であった。デュピルマブ群では、乳酸脱水素酵素においてベースライン後の経時的な減少が見られたが、ベースラインで高値であったが治験中に正常値となった患者の割合はデュピルマブ群でプラセボ群より高かった。
- デュピルマブ投与患者では一過性の好酸球数の増加が見られたが、好酸球数の増加に伴う臨床上的の変化は見られなかった。

結論 :

比較的早期段階の第 2 相試験では、外用薬で AD を十分にコントロールできない中等症から重症の AD の患者に、デュピルマブ 300 mg を 16 週間 Q2W 又は QW、単独療法として投与したときに臨床的効果が高く、持続性が見られることが示唆され、本治験ではこれを検証した。本治験では、AD 病変の程度及び重症度、そう痒及び他の AD の自覚症状、生活の質、並びに精神面の健康などの臨床上的幅広い評価項目において、デュピルマブを投与した 2 群で同様に臨床的意義のある効果が見られ、プラセボと比べた統計的な優越性が示された。臨床的効果は幅広く、Non-responder の部分集団を区別できるエビデンスは得られなかった。AD の患者の一部では医療上の必要性が満たされておらず、これらの患者にデュピルマブの 2 用法・用量を投与したときの安全性は容認できるものであり、有効性も優れていた。

報告書の日付 : 20 年 月 日

有害事象名 : MedDRA ver. 18.0

2.15.2 安全性の評価

2.15.2.1 死亡及び重篤な有害事象

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

表 37 - 死亡例の一覧 - 安全性解析対象集団 (R668-AD-1416 試験、投与群別)

Treatment Group = Dupilumab 300 mg Q2W

Patient (Age, Sex ^a , Race ^b)	JP or Non-JP	Preferred term	Start date/ Stop date	Study day ^c / Dur (days)/ AE status ^d	Related to IP	Intensity	Perm trt discon.	Serious criteria ^e /Outcome ^f
██████████ (49, F, W)	Non-JP	坐骨神経痛	20███/███/███	52 / . / Y	Not related	Moderate	N	/ UNK
		低酸素性虚血性脳症	20███/███/███	170 / 20 / Y	Not related	Severe	N	DEA/LIF/HOS / FAT
		喘息	20███/███/███	170 / 20 / Y	Not related	Severe	N	DEA/LIF/HOS / FAT
		呼吸不全	20███/███/███	170 / 20 / Y	Not related	Severe	N	DEA/LIF/HOS / FAT

^a M=Male, F=Female. ^b W=Caucasian/White, B=Black, A=Asian/Oriental, O=Other. ^c Relative to first dose date. ^d E=Treatment-emergent.

^e DEA=Death, LIF=Life-threatening, HOS=Hospitalization, INC=Disability/Incapacity, CON=Congenital anomaly/birth defect, OTH=Other.

^f REC=Recovered, SEQ=Recovered with sequela, ING=Recovering, NOT=Not recovered, FAT=Fatal, UNK=Unknown.

MedDRA (Version 18.0) dictionary applied.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/ad1416_ae_death_s_1.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ad1416_ae_death_s_1_j_i.rtf(04AUG2016 - 12:43)

2.7.6 個々の試験のまとめ

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Treatment Group = Dupilumab 300 mg QW

Patient (Age,Sex ^a ,Race ^b)	JP or Non-JP	Preferred term	Start date/ Stop date	Study day ^c / Dur (days)/ AE status ^d	Related to IP	Intensity	Perm trt discon.	Serious criteria ^e /Outcome ^f
[REDACTED] (31,M,W)	Non-JP	上気道感染	20[REDACTED]/ 20[REDACTED]	27 / 3 / Y	Related	Mild	N	/ REC
		結膜炎	20[REDACTED]/ 20[REDACTED]	53 / 18 / Y	Not related	Mild	N	/ REC
		自殺既遂	20[REDACTED]/ 20[REDACTED]	93 / 1 / Y	Not related	Severe	N	DEA / FAT
			20[REDACTED]/ 20[REDACTED]					

^a M=Male, F=Female. ^b W=Caucasian/White, B=Black, A=Asian/Oriental, O=Other. ^c Relative to first dose date. ^d E=Treatment-emergent.

^e DEA=Death, LIF=Life-threatening, HOS=Hospitalization, INC=Disability/Incapacity, CON=Congenital anomaly/birth defect, OTH=Other.

^f REC=Recovered, SEQ=Recovered with sequela, ING=Recovering, NOT=Not recovered, FAT=Fatal, UNK=Unknown.

MedDRA (Version 18.0) dictionary applied.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/ad1416_ae_death_s_1.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ad1416_ae_death_s_1_j_i.rtf (04AUG2016 - 12:43)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

表 38 - SAE の一覧 - 安全性解析対象集団（R668-AD-1416 試験、投与群別）

Treatment group = Placebo QW

Patient (Age[1],Sex,Race[2])	JP or Non-JP	Preferred Term	Start Date/ Stop Date[3]	TEAE?	SAE?/ Type	Related to IMP	Action Taken with IMP	Outcome	Severity
██████████ (40,M,W)	Non-JP	閉塞隅角緑内障	20███(46)/ 20███(75)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Drug withdrawn	Recovered/res olved with sequelae	Severe
██████████ (37,M,W)	Non-JP	滑液包炎	20███(8)/ 20███(189)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/res olved	Mild
██████████ (55,M,W)	Non-JP	敗血症	20███(28)/ 20███(65)	Y	Y/ Life Threatening, Hospitalization	Not relate	Drug withdrawn	Recovered/res olved	Severe
		細菌性心内膜炎	20███(28)/ 20███(185)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Drug withdrawn	Recovered/res olved with sequelae	Severe
		敗血症性塞栓	20███(32)/ 20███(32)	Y	Y/ Life Threatening	Not relate	Drug withdrawn	Recovered/res olved with sequelae	Severe
		脳血管発作	20███(32)/ 20███(185)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Drug withdrawn	Recovered/res olved with sequelae	Severe
		急性腎不全	20███(36)/ 20███(185)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Drug withdrawn	Recovered/res olved	Severe
██████████ (26,F,A)	Non-JP	アトピー性皮膚炎	20███(65)/ 20███(78)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/res olved	Moderate
		アトピー性皮膚炎	20███(81)/ 20███(88)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/res olved	Moderate

2.7.6 個々の試験のまとめ

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Patient (Age[1],Sex,Race[2])	JP or Non-JP	Preferred Term	Start Date/ Stop Date[3]	TEAE?	SAE?/ Type	Related to IMP	Action Taken with IMP	Outcome	Severity
██████████ (46,M,W)	Non-JP	アトピー性皮膚炎	20███(137)/ 20███(146)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Not applicable	Recovered/resolved	Severe
██████████ (39,F,A)	Non-JP	アトピー性皮膚炎	20███(2)/ 20███(22)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Drug withdrawn	Recovered/resolved	Moderate
██████████ (29,F,A)	Non-JP	アトピー性皮膚炎	20███(18)/ 20███(44)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Drug interrupted	Recovered/resolved	Moderate
██████████ (23,F,A)	Non-JP	脳振盪	20███(80)/ 20███(87)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/resolved	Mild
		靱帯捻挫	20███(80)/ 20███(87)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/resolved	Mild
██████████ (30,F,W)	Non-JP	血小板減少症	20███(76)/ 20███(127)	Y	Y/ Other Medically	Not relate	Not applicable	Recovered/resolved	Severe
██████████ (20,M,W)	Non-JP	テタニー	20███(132)/ 20███(135)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Not applicable	Recovered/resolved	Mild
██████████ (50,M,W)	Non-JP	錯乱状態	20███(1)/ 20███(1)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/resolved	Mild
		皮膚感染	20███(1)/ 20███(3)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/resolved	Mild
		アトピー性皮膚炎	20███(47)/ 20███(51)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/resolved	Moderate
██████████ (42,F,W)	Non-JP	アトピー性皮膚炎	20███(8)/ 20███(15)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Drug interrupted	Recovered/resolved	Moderate
		アトピー性皮膚炎	20███(132)/ 20███(139)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Not applicable	Recovered/resolved	Severe

2.7.6 個々の試験のまとめ

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Patient (Age[1],Sex,Race[2])	JP or Non-JP	Preferred Term	Start Date/ Stop Date[3]	TEAE?	SAE?/ Type	Related to IMP	Action Taken with IMP	Outcome	Severity
██████████ (20,M,W)	Non-JP	精神病性障害	20███(103)/ 20███(128)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Drug withdrawn	Recovered/res olved	Severe
		統合失調症、妄想型	20███(128)/ 20███(142)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Not applicable	Recovered/res olved with sequelae	Severe
		急性腎不全	20███(22)/ 20███(26)	Y	Y/ Life Threatening, Hospitalization	Not relate	Drug interrupted	Recovered/res olved with sequelae	Severe
		成長障害	20███(22)/ 20███(31)	Y	Y/ Life Threatening, Hospitalization	Not relate	Drug interrupted	Recovered/res olved	Severe
██████████ (70,M,W)	Non-JP	敗血症	20███(22)/ 20███(45)	Y	Y/ Life Threatening, Hospitalization	Not relate	Drug interrupted	Recovered/res olved	Severe
		自殺念慮	20███(50)/ 20███(55)	Y	Y/ Hospitalization	Related	Drug interrupted	Recovered/res olved	Severe
		自殺企図	20███(123)/ 20███(126)	Y	Y/ Life Threatening, Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/res olved	Severe
		自殺念慮	20███(175)/ 20███(184)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Not applicable	Recovered/res olved	Moderate
██████████ (24,F,W)	Non-JP	自殺企図	20███(186)/ 20███(195)	Y	Y/ Life Threatening, Hospitalization	Not relate	Not applicable	Recovered/res olved	Severe

2.7.6 個々の試験のまとめ

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Patient (Age[1],Sex,Race[2])	JP or Non-JP	Preferred Term	Start Date/ Stop Date[3]	TEAE?	SAE?/ Type	Related to IMP	Action Taken with IMP	Outcome	Severity
[REDACTED] (78,F,W)	Non-JP	表皮内悪性黒色腫	20[REDACTED](118)/ 20[REDACTED](128)	Y	Y/ Other Medically	Not relate	Not applicable	Recovered/res olved	Severe

[1] Age is calculated as an integer value indicating the number of full years passed since birth.

[2] W=Caucasian/White, B=Black, A=Asian/Oriental, O=Other.

[3] If Event Date was before Day 1 (Baseline) Date, Study Day= Event Date - Day 1 Date; If Event Date was on or after Day 1 Date, Study Day= Event Date - Day 1 Date + 1.

TEAE: Treatment emergent adverse event. MedDRA (Version 18.0) dictionary applied.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/ad1416_ae_serious_s_1.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ad1416_ae_serious_s_1_j_i.rtf (04AUG2016 - 12:43)

2.7.6 個々の試験のまとめ

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Treatment group = Dupilumab 300 mg Q2W

Patient (Age[1],Sex,Race[2])	JP or Non-JP	Preferred Term	Start Date/ Stop Date[3]	TEAE?	SAE?/ Type	Related to IMP	Action Taken with IMP	Outcome	Severity
██████████ (38,F,W)	Non-JP	アトピー性皮膚炎	20███-███-███(-11)/ 20███-███-███(1)		Y/ Hospitalization	Not relate	Not applicable	Recovered/resolved	Severe
██████████ (45,M,W)	Non-JP	意識消失	20███-███-███(4)/ 20███-███-███(4)		Y/ Life Threatening	Not relate	Not applicable	Recovered/resolved	Severe
██████████ (36,M,W)	Non-JP	橈骨骨折	20███-███-███(17)/ 20███-███-███(43)	Y	Y/ Disability	Not relate	Dose not changed	Recovered/resolved	Moderate
██████████ (77,F,W)	Non-JP	転倒	20███-███-███(121)/ 20███-███-███(121)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/resolved	Moderate
		くも膜下出血	20███-███-███(121)/ 20███-███-███(143)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/resolved	Moderate
██████████ (43,M,W)	Non-JP	剥脱性皮膚炎	20███-███-███(1)/ 20███-███-███(4)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/resolved	Severe
██████████ (56,F,W)	Non-JP	腎盂腎炎	20███-███-███(183)/ 20███-███-███(194)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Not applicable	Recovered/resolved	Moderate
██████████ (54,F,B)	Non-JP	頭痛	20███-███-███(41)/ 20███-███-███(43)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/resolved	Mild
██████████ (49,F,W)	Non-JP	喘息	20███-███-███(170)/ 20███-███-███(189)	Y	Y/ Death, Life Threatening, Hospitalization	Not relate	Not applicable	Fatal	Severe

2.7.6 個々の試験のまとめ

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Patient (Age[1],Sex,Race[2])	JP or Non-JP	Preferred Term	Start Date/ Stop Date[3]	TEAE?	SAE?/ Type	Related to IMP	Action Taken with IMP	Outcome	Severity
		低酸素性虚血性脳症	20■■■(170)/ 20■■■(189)	Y	Y/ Death, Life Threatening, Hospitalization	Not relate	Not applicable	Fatal	Severe
		呼吸不全	20■■■(170)/ 20■■■(189)	Y	Y/ Death, Life Threatening, Hospitalization	Not relate	Not applicable	Fatal	Severe

[1] Age is calculated as an integer value indicating the number of full years passed since birth.

[2] W=Caucasian/White, B=Black, A=Asian/Oriental, O=Other.

[3] If Event Date was before Day 1 (Baseline) Date, Study Day= Event Date - Day 1 Date; If Event Date was on or after Day 1 Date, Study Day= Event Date - Day 1 Date + 1.

TEAE: Treatment emergent adverse event. MedDRA (Version 18.0) dictionary applied.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/ad1416_ae_serious_s_1.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ad1416_ae_serious_s_1_j_i.rtf (04AUG2016 - 12:43)

2.7.6 個々の試験のまとめ

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Treatment group = Dupilumab 300 mg QW

Patient (Age[1],Sex,Race[2])	JP or Non-JP	Preferred Term	Start Date/ Stop Date[3]	TEAE?	SAE?/ Type	Related to IMP	Action Taken with IMP	Outcome	Severity
██████████ (24,M,W)	Non-JP	腹痛	20███(71)/ 20███(72)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/res olved	Severe
██████████ (18,M,W)	Non-JP	アトピー性皮膚炎	20███(87)/ 20███(99)	Y	Y/ Other Medically	Related	Drug interrupted	Recovered/res olved	Moderate
██████████ (19,M,A)	Non-JP	アトピー性皮膚炎	20███(19)/ 20███(-15)		Y/ Hospitalization	Not relate	Not applicable	Recovered/res olved	Moderate
██████████ (24,M,A)	Non-JP	蜂巣炎	20███(79)/ 20███(132)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/res olved	Mild
██████████ (27,M,A)	Non-JP	アトピー性皮膚炎	20███50(-21)/ 20███(10)		Y/ Hospitalization	Not relate	Not applicable	Recovered/res olved	Mild
██████████ (35,F,W)	Non-JP	自然流産	20███(56)/ 20███(64)	Y	Y/ Other Medically	Related	Drug withdrawn	Recovered/res olved	Severe
██████████ (26,F,W)	Non-JP	ホジキン病	20███(5)/ (.)	Y	Y/ Other Medically	Not relate	Drug withdrawn	Not recovered/no t resolved	Severe
██████████ (62,M,W)	Non-JP	急性心筋梗塞	20███(105)/ 20███(117)	Y	Y/ Hospitalization, Other Medically	Not relate	Drug interrupted	Recovered/res olved	Moderate
		うっ血性心不全	20███(105)/ 20███(117)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Drug interrupted	Recovered/res olved	Moderate
		偽性結腸閉塞	20███(113)/ 20███(117)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Drug interrupted	Recovered/res olved	Moderate

2.7.6 個々の試験のまとめ

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Patient (Age[1],Sex,Race[2])	JP or Non-JP	Preferred Term	Start Date/ Stop Date[3]	TEAE?	SAE?/ Type	Related to IMP	Action Taken with IMP	Outcome	Severity
██████████ (31,M,W)	Non-JP	自殺既遂	20███(93)/ 20███(93)	Y	Y/ Death	Not relate	Not applicable	Fatal	Severe
██████████ (74,F,W)	Non-JP	精神状態変化	20███(161)/ 20███(163)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Not applicable	Recovered/resolved	Severe
██████████ (72,F,W)	Non-JP	譫妄	20███(26)/ 20███(31)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/resolved	Moderate
		丹毒	20███(78)/ 20███(83)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Drug interrupted	Recovered/resolved	Moderate

[1] Age is calculated as an integer value indicating the number of full years passed since birth.

[2] W=Caucasian/White, B=Black, A=Asian/Oriental, O=Other.

[3] If Event Date was before Day 1 (Baseline) Date, Study Day= Event Date - Day 1 Date; If Event Date was on or after Day 1 Date, Study Day= Event Date - Day 1 Date + 1.

TEAE: Treatment emergent adverse event. MedDRA (Version 18.0) dictionary applied.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/ad1416_ae_serious_s_1.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ad1416_ae_serious_s_1_j_i.rtf (04AUG2016 - 12:43)

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-1224

本治験は 64 週間の試験であった（治験薬投与期間 52 週間、及び追跡調査期間 12 週間）。本治験に参加する患者は、遅くともランダム化の 7 日以上前から治験期間を通じて保湿剤（皮膚軟化剤）を 1 日 2 回以上塗布することとした。患者がベースライン時の適格性基準にも適合する場合には、Day 1 / ベースラインの評価を行い、デュピルマブを初回用量 600 mg で Day 1 に皮下（SC）投与し引き続き 300 mg を毎週 1 回（QW）SC 投与する群、若しくは隔週 1 回（Q2W）SC 投与する（デュピルマブを投与しない週にはプラセボを投与する）群、又は初回投与時を含めてプラセボを投与する群のいずれかに 3:1:3 の比率でランダム化した。全ての患者に medium potency の TCS を併用した。ランダム化時には、ベースラインの疾患の重症度（中等症：医師による全般評価 [IGA] が 3、対重症：IGA が 4）、及び地域（詳細は音声応答システム [IVRS] / インターネット Web 登録システム [IWR] の仕様書で規定）で層別化した。AD の外用薬の投与で効果不十分であった記録もある患者を適格とした。

Day 1 / ベースラインから、全ての患者に標準化された方法で TCS の投与を開始し、標準化された方法を治験終了時まで継続することとした。

Week 2 より後では、治験薬の投与を継続しながら救済治療として TCS を投与できることとした。救済治療として、全身性の非ステロイド性免疫抑制薬若しくは全身性ステロイド薬を投与する、又は光線療法を行う患者では、治験薬の投与を中止することとし、これらの救済治療の中止後には治験薬の投与を再開できることとした。なお、外用カルシニューリン阻害薬（TCI）は救済治療とは扱わず、同一部位で TCS と併用しない限り、顔面、間擦部位、外陰部などの問題の起きやすい部位には本治験を通じて使用できることとした。

患者数：

予定：700 名

ランダム化：740 名

投与：740 名

評価：

有効性／薬力学：：最大の解析対象集団（FAS）：740 名、治験実施計画書適合集団（PPS）：710 名

安全性：740 名

薬物動態：735 名

診断及び選択基準：medium potency 又は high potency の TCS（± TCI、必要に応じて）の投与で効果不十分であった中等症から重症の AD の成人患者

治験治療

治験薬：

デュピルマブ

剤型：

被験薬（150 mg/mL）2.5 mL を充填した被験薬 300 mg/2.0 mL が投与できる 5 mL バイアル、及び被験薬 150 mg/mL 液 2.0 mL（300 mg）が投与できる 2.25 mL 単回使用プレフィルドガラスシリンジ。

投与経路：SC

用法・用量：初回用量 600 mg を投与し、引き続き 300 mg を QW、又は Q2W 投与した。

治験実施計画書の識別コード : R668-AD-1224

ロット番号 : [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、
[REDACTED]、及び [REDACTED]

プラセボ

剤型 : デュピルマブと同じ剤型でタンパク質を含有しない製剤

投与経路 : SC

用法・用量 : デュピルマブと同様のスケジュールで投与した。

ロット番号 : [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、
[REDACTED]、及び [REDACTED]

投与期間 : 52 週間

観察期間 : スクリーニング期間 5 週間、治験薬投与期間 52 週間、追跡調査期間 12 週間

評価項目 :

主要評価項目 :

治験の実施内容は全ての国で同じであったが、一部の規制当局から異なる主要評価項目の設定を求められた。

その結果、米国、及び米国を参照する国では次のように主要評価項目を設定した。

- Week 16 時点で IGA スコアが、0 又は 1 (5 段階評価) であり、かつ、ベースラインから 2 点以上減少した患者の割合

欧州連合 (EU)、EU を参照する国、及び日本では次のように 2 つの主要評価項目を設定した。

- Week 16 時点で Eczema Area and Severity Index (EASI) -75 (ベースラインから 75%以上改善) を達成した患者の割合
- Week 16 時点で IGA スコアが、0 又は 1 (5 段階評価) であり、かつ、ベースラインから 2 点以上減少した患者の割合

主要な副次評価項目 :

主要な副次評価項目は次のとおりとした。

- Week 16 時点で EASI-75 (ベースラインから 75%以上減少) を達成した患者の割合 (EU、EU を参照する国、及び日本では 2 つの主要評価項目のうちの 1 つであり、副次評価項目ではない)
 - そう痒数値評価スケール (NRS) の日内最高値の週平均がベースラインから Week 16 までに 4 点以上改善 (低下) した患者の割合
 - そう痒 NRS の日内最高値の週平均がベースラインから Week 16 までに 3 点以上改善 (低下) した患者の割合
 - Week 52 時点で IGA スコアが、0 又は 1 であり、かつ、ベースラインから 2 点以上減少した患者の割合
 - Week 52 時点で EASI-75 を達成した患者の割合
 - そう痒 NRS の日内最高値の週平均におけるベースラインから Week 16 への変化率
-

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-1224

- そう痒 NRS の日内最高値の週平均がベースラインから Week 52 までに 4 点以上改善（低下）した患者の割合
 - そう痒 NRS の日内最高値の週平均がベースラインから Week 52 までに 3 点以上改善（低下）した患者の割合
 - そう痒 NRS の日内最高値の週平均がベースラインから Week 24 までに 4 点以上改善（低下）した患者の割合
 - そう痒 NRS の日内最高値の週平均がベースラインから Week 4 までに 4 点以上改善（低下）した患者の割合
 - そう痒 NRS の日内最高値の週平均がベースラインから Week 2 までに 4 点以上改善（低下）した患者の割合
-

手順及び評価：

AD の重症度の IGA、EASI、及びそう痒 NRS の日内最高値の週平均で、有効性の主要評価及び主要な副次評価を行った。

有害事象（AE）、身体所見（身長及び体重）、バイタルサイン、心電図（ECG）及び臨床検査で、安全性の評価を行った。

統計手法：

主要有効性解析は FAS で行い、補助的な解析として PPS でも行った。Week 16 時点で IGA スコアが 0 又は 1 であった患者の割合、及び Week 16 時点で EASI-75 を達成した患者の割合は、ランダム化に用いた層別因子（地域、及び疾患の重症度）で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いて解析した。

本治験を中止した患者は、中止時より後の時点で Non-responder として扱った。救済治療が行われた患者も、救済治療以後の時点で Non-responder として扱った。Week 16 のデータが欠測であった患者は、Week 16 時点の Non-responder として扱った。

有効性の副次評価項目の 2 値変数は主要評価項目と同様の方法で解析した。ある週のデータが欠測であった患者は、その週では Non-responder として扱った。

連続変数の評価項目は多重代入（MI）法を用いて共分散分析（ANCOVA）モデルで解析した。救済治療後の患者の有効性データはまず欠測として取り扱い、次に MI 法で補完した。

主要評価項目／2 つの主要評価項目及び副次評価項目の解析では、serial gatekeeping 法を用いて、2 用法・用量に対する第一種の過誤を全体として 0.05 に制御した。

米国、及び米国を参照する国では、各用法・用量内での各検定では、主要評価項目が有意水準 0.025 で有意であった場合、副次評価項目を事前に規定した順に階層検定手順に従って検定した。すなわち、直前の項目の解析において 0.025 の有意水準で統計的に有意であった場合に、次の副次評価項目について検定を行った。

EU、EU を参照する国、及び日本では、各用法・用量について、intersection-union 法を 2 つの主要評価項目に適用し、有意水準を両側 0.025 として両方の主要評価項目が統計的に有意であった場合、引き続き、米国、及び米国を参照する国での解析と同じ階層検定手順で副次評価項目の解析を行った。

安全性の解析

安全性は安全性解析対象集団（SAF）で解析を行った。安全性データは記述統計量を用いて解析した。

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-1224

要約：

集団の特性：

全体で 957 名の患者にスクリーニングを行い、うち 740 名を本治験に組み入れ、ランダム化した（プラセボ + TCS 群に 315 名、デュピルマブ 300 mg Q2W + TCS 群に 106 名、QW + TCS 群に 319 名）。全体で 217 名がスクリーニング時に脱落し、その多くが適格性基準に適合しなかったことによるものであった。また、1 施設の 5 名は、スクリーニングを行ったが、IVRS/電子的データ収集システムには登録しなかった。本治験のいずれの解析対象集団にも、これらの患者は含めなかった。

本治験は中間報告書の作成時点で継続中である。そのため、本中間報告書では、ランダム化した全患者 740 名の Week 16 時点における主要評価項目及び Week 2、4、16 及び 24 時点における副次評価項目の主要解析の結果を示す。有効性の Week 52 時点の評価項目については、20██年██月██日までにランダム化し、解析に必要なデータの収集及びバリデーションをカットオフ日（20██年██月██日）までに行えた 623 名のデータのみを示す。安全性の評価項目は、治験薬を投与した全患者 740 名のカットオフ日までに入手しバリデーションした全てのデータの解析を行った。

本中間報告書の作成時点で、387 名が本治験を継続していた。Week 64 までに本治験を中止した患者の割合は、デュピルマブ + TCS 併合群（9.9% [42/425 名]）より、プラセボ + TCS 群（16.5% [52/315 名]）で高かった。本治験の中止理由が多かったものは「患者の申し出」（全体で 5.0% [37/740 名]）、デュピルマブ + TCS 群よりプラセボ + TCS 群で高い割合）、及び「AE」（全体で 2.6% [19/740 名]）、デュピルマブ 300 mg QW + TCS 群とプラセボ + TCS 群で同様の割合、デュピルマブ 300 mg Q2W + TCS 群はこれらより低い割合）であった。他の中止理由はそれぞれ 2%未満の患者で報告された。

カットオフ日の時点で、639 名が治験薬の投与を完了又は中止し、101 名が治験薬の投与を継続していた。639 名中 496 名（77.6%）は Week 52 までの治験薬の投与を完了していた。治験薬の投与を Week 52 まで完了した患者の割合は、デュピルマブ + TCS 群（デュピルマブ 300 mg Q2W + TCS 群で 85.6%、QW + TCS 群で 85.4%）で、プラセボ + TCS 群（67.3%）より高かった。治験薬の投与中止理由が多かったものは「その他」（7.4% [47/639 名]）、及び「AE」（5.5% [35/639 名]）であり、どちらもデュピルマブ + TCS 群よりプラセボ + TCS 群で割合が高かった。他の治験薬の投与中止理由は 5%未満の患者で報告された。

治験実施計画書の識別コード : R668-AD-1224

有効性／薬力学の結果 :

有効性の主要評価項目／2つの主要評価項目及び主要な副次評価項目の結果の概要を以下に示す。

Endpoint	Dupilumab 300 mg Q2W		Dupilumab 300 mg QW	
	Results	P-value	Results	P-value
Proportion of patients with IGA 0 or 1 and a reduction from baseline of ≥ 2 points at week 16 (primary endpoint for US and US reference market countries and co-primary endpoint for EU and EU reference market countries and Japan) (%)	difference vs placebo of 26.3	<0.0001	difference vs placebo of 26.8	<0.0001
Proportion of patients with EASI-75 at week 16 (key secondary endpoint for US and US reference market countries and co-primary endpoint for EU and EU reference market countries and Japan) (%)	difference vs placebo of 45.7	<0.0001	difference vs placebo of 40.8	<0.0001
Proportion of patients with improvement (reduction ≥ 4 points) of weekly average of peak daily Pruritus NRS from baseline to week 16 (%)	difference vs placebo of 39.1	<0.0001	difference vs placebo of 31.1	<0.0001
Proportion of patients with improvement (reduction ≥ 3 points) of weekly average of peak daily Pruritus NRS from baseline to week 16 (%)	difference vs placebo of 37.9	<0.0001	difference vs placebo of 34.7	<0.0001
Proportion of patients with IGA 0 or 1 and a reduction from baseline of ≥ 2 points at week 52 (%)	difference vs placebo of 23.5	<0.0001	difference vs placebo of 27.5	<0.0001
Proportion of patients with EASI-75 at week 52 (%)	difference vs placebo of 43.6	<0.0001	difference vs placebo of 42.5	<0.0001
Percent change from baseline to week 16 in weekly average of peak daily Pruritus NRS	LS mean difference vs placebo of -26.2	<0.0001	LS mean difference vs placebo of -26.8	<0.0001
Proportion of patients with improvement (reduction ≥ 4 points) of weekly average of peak daily Pruritus NRS from baseline to week 52 (%)	difference vs placebo of 38.3	<0.0001	difference vs placebo of 26.1	<0.0001
Proportion of patients with improvement (reduction ≥ 3 points) of weekly average of peak daily Pruritus NRS from baseline to week 52 (%)	difference vs placebo of 40.1	<0.0001	difference vs placebo of 27.3	<0.0001
Proportion of patients with improvement (reduction ≥ 4 points) of weekly average of peak daily Pruritus NRS from baseline to week 24 (%)	difference vs placebo of 37.9	<0.0001	difference vs placebo of 27.7	<0.0001
Proportion of patients with improvement (reduction ≥ 4 points) of weekly average of peak daily Pruritus NRS from baseline to week 4 (%)	difference vs placebo of 20.9	<0.0001	difference vs placebo of 10.7	0.0021
Proportion of patients with improvement (reduction ≥ 4 points) of weekly average of peak daily pruritus NRS from baseline to week 2 (%)	difference vs placebo of 9.6	0.0062	difference vs placebo of 5.5	0.0344 ^a

a Hierarchical testing was broken at this endpoint for dupilumab 300 mg QW + TCS.

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-1224

安全性の結果：

本治験で、TCS 併用下において中等症から重症の AD の成人患者におけるデュピルマブの忍容性を 52 週間検討したところ全般的に良好であった。検討した 2 用法・用量群のどちらも、安全性プロファイルがプラセボ投与患者のものと全般的に同様であり、容認できるものであった。用量依存を示す傾向は見られなかった。

デュピルマブと TCS を 52 週間併用したときの安全性プロファイルは、16 週間併用したときと同様であり、デュピルマブと TCS の長期投与で、新たな安全性上の懸念は見られなかった。

- 感染症全般、及び注目すべき AE (AESI) と規定した感染症では、プラセボと比較してデュピルマブでの増加は見られなかった。デュピルマブの投与に起因する過敏症、アナフィラキシー反応は見られなかった。デュピルマブと関連する注射部位反応 (ISR) の発現頻度はプラセボと比較して増加し、タンパク質を含有するバイオ医薬品の SC 注射と一貫していた。重要な所見として、ISR で重度の、又は重篤な事象は発現せず、ISR で中止した患者はデュピルマブ 300 mg QW + TCS 群の 2 名 (0.6%) であった。
- Week 16 時点及び Week 52 時点の結膜炎や特定の眼障害が発現した割合は、新たに構築した MedDRA 検索式 (CMQ) の広域検索及び狭域検索のどちらにおいても、デュピルマブ + TCS 群でプラセボ + TCS 群より高かった。これらの事象はいずれも非重篤で、治験薬の投与中止に至った事象は 1 件のみであった。これらの事象の多くは本治験の終了時までには回復した。
- デュピルマブ 300 mg QW + TCS 群の 1 名 (0.3%) が交通事故で治験薬投与期間中に死亡した。本件は治験薬との因果関係が否定された。
- 治験期間を通じて、治験中に重篤な有害事象 (SAE) を 1 件以上発現した患者の割合は、デュピルマブ 300 mg Q2W + TCS 群 (3.6%)、及び QW + TCS 群 (3.2%) で、プラセボ + TCS 群 (6.3%) より数値的に低かった。
- 治験中に治験薬の投与中止に至った治験薬投与下に発現した有害事象 (TEAE) を 1 件以上発現した患者の割合は、デュピルマブ 300 mg Q2W + TCS 群 (2.7%)、及び QW + TCS 群 (2.9%) で、プラセボ + TCS 群 (7.9%) より数値的に低かった。
- 治験中に TEAE を 1 件以上発現した患者の割合は、デュピルマブ 300 mg Q2W + TCS 群 (90.9%)、QW + TCS 群 (86.7%)、及びプラセボ + TCS 群 (85.1%) で同様であった。本治験を通じて発現した割合が最も高かった TEAE はアトピー性皮膚炎であり、その割合はデュピルマブ 300 mg Q2W + TCS 群 (36.4%) 及び QW + TCS 群 (28.9%) でプラセボ + TCS 群 (51.1%) より低かった。
- 各来院時の生化学検査及び血液学検査の平均値及び中央値は、ベースラインと概ね同様の値、又はベースラインからの軽微な変化が不規則に見られた程度であった。デュピルマブ + TCS 群では、乳酸脱水素酵素においてベースライン後の経時的な減少が見られた。デュピルマブを投与した患者では一過性の好酸球数の増加が見られたが、好酸球数の増加に伴う臨床上的変化は見られなかった。
- バイタルサイン、12 誘導心電図所見及び身体所見の臨床的に重要な変化や投与群間の差異は見られなかった。部分集団の多くで安全性上の差異は特定されなかった。

結論：

本治験では、medium potency 又は high potency の TCS の投与で AD を十分にコントロールできない中等症から重症の AD の患者に、デュピルマブ 300 mg を最長 52 週間、Q2W 又は QW で、TCS と併用したときに、臨床的効果が高く、持続性が見られることを確認した。本治験では、AD 病変の程度及び重症度、そう痒及び他の AD の自覚症状、生活の質、並びに精神面の健康を含む臨床上的幅広い評価項目において、デュピルマブと TCS を併用した 2 用法・用量群で同様にプラセボ + TCS 群より優れた臨床的意義のある改善が見られた。臨床的効果は幅広く、Non-responder の部分集団を区別できるエビデンスは得られな

治験実施計画書の識別コード : R668-AD-1224

った。TCS の併用下で投与したデュピルマブの 2 用法・用量の安全性は容認できるものであり、有効性も優れており、医療上の必要性が満たされていない AD 患者集団に対して長期間の臨床的なベネフィットをもたらすものであった。

報告書の日付 : 20 年 月 日

有害事象名 : MedDRA ver. 18.0

2.16.2 安全性の評価

2.16.2.1 有害事象

表 40 - 器官別大分類及び基本語別 : TEAE を発現した患者数 (%)
- 安全性解析対象集団 (R668-AD-1224 試験 : 中間報告)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo + TCS (N=315)	Dupilumab + TCS		
		300 mg Q2W (N=110)	300 mg QW (N=315)	Combined (N=425)
Any class	268 (85.1%)	100 (90.9%)	273 (86.7%)	373 (87.8%)
感染症および寄生虫症	184 (58.4%)	66 (60.0%)	173 (54.9%)	239 (56.2%)
鼻咽頭炎	62 (19.7%)	26 (23.6%)	63 (20.0%)	89 (20.9%)
上気道感染	34 (10.8%)	11 (10.0%)	46 (14.6%)	57 (13.4%)
口腔ヘルペス	10 (3.2%)	4 (3.6%)	17 (5.4%)	21 (4.9%)
副鼻腔炎	9 (2.9%)	2 (1.8%)	18 (5.7%)	20 (4.7%)
尿路感染	14 (4.4%)	2 (1.8%)	16 (5.1%)	18 (4.2%)
インフルエンザ	17 (5.4%)	4 (3.6%)	9 (2.9%)	13 (3.1%)
ウイルス性上気道感染	9 (2.9%)	3 (2.7%)	9 (2.9%)	12 (2.8%)
細菌性結膜炎	5 (1.6%)	2 (1.8%)	9 (2.9%)	11 (2.6%)
胃腸炎	9 (2.9%)	4 (3.6%)	5 (1.6%)	9 (2.1%)
単純ヘルペス	2 (0.6%)	3 (2.7%)	6 (1.9%)	9 (2.1%)
咽頭炎	9 (2.9%)	3 (2.7%)	6 (1.9%)	9 (2.1%)
鼻炎	4 (1.3%)	1 (0.9%)	8 (2.5%)	9 (2.1%)
気管支炎	5 (1.6%)	2 (1.8%)	4 (1.3%)	6 (1.4%)
毛包炎	7 (2.2%)	2 (1.8%)	4 (1.3%)	6 (1.4%)
伝染性軟属腫	1 (0.3%)	1 (0.9%)	5 (1.6%)	6 (1.4%)
蜂巣炎	6 (1.9%)	2 (1.8%)	3 (1.0%)	5 (1.2%)
膿痂疹	10 (3.2%)	1 (0.9%)	4 (1.3%)	5 (1.2%)
喉頭炎	4 (1.3%)	1 (0.9%)	4 (1.3%)	5 (1.2%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo + TCS (N=315)	Dupilumab + TCS		
		300 mg Q2W (N=110)	300 mg QW (N=315)	Combined (N=425)
膀胱炎	3 (1.0%)	1 (0.9%)	3 (1.0%)	4 (0.9%)
ウイルス性胃腸炎	3 (1.0%)	1 (0.9%)	3 (1.0%)	4 (0.9%)
扁桃炎	2 (0.6%)	0	4 (1.3%)	4 (0.9%)
結膜炎	2 (0.6%)	0	3 (1.0%)	3 (0.7%)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.3%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)	3 (0.7%)
中耳炎	1 (0.3%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)	3 (0.7%)
肺炎	3 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)	3 (0.7%)
気道感染	3 (1.0%)	0	3 (1.0%)	3 (0.7%)
皮膚細菌感染	4 (1.3%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)	3 (0.7%)
皮下組織膿瘍	1 (0.3%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)	3 (0.7%)
菌感染	0	1 (0.9%)	2 (0.6%)	3 (0.7%)
外陰部腔カンジダ症	1 (0.3%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)	3 (0.7%)
細菌性腔症	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)
慢性副鼻腔炎	0	0	2 (0.6%)	2 (0.5%)
耳感染	3 (1.0%)	1 (0.9%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)
せつ	5 (1.6%)	2 (1.8%)	0	2 (0.5%)
帯状疱疹	5 (1.6%)	1 (0.9%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)
麦粒腫	2 (0.6%)	1 (0.9%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)
感染性皮膚嚢腫	1 (0.3%)	1 (0.9%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)
歯周炎	0	0	2 (0.6%)	2 (0.5%)
ブドウ球菌感染	1 (0.3%)	1 (0.9%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)
ブドウ球菌皮膚感染	4 (1.3%)	1 (0.9%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)
歯膿瘍	0	0	2 (0.6%)	2 (0.5%)
尿道炎	0	0	2 (0.6%)	2 (0.5%)
ウイルス感染	1 (0.3%)	1 (0.9%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)
ダニ皮膚炎	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
虫垂炎	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
アスペルギルス感染	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
ヘルペス性状湿疹	6 (1.9%)	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
感染性湿疹	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
眼感染	2 (0.6%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
細菌性眼感染	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
ブドウ球菌性眼感染	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
消化管感染	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
ウイルス性消化管感染	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
陰部ヘルペス	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo + TCS (N=315)	Dupilumab + TCS		
		300 mg Q2W (N=110)	300 mg QW (N=315)	Combined (N=425)
歯肉炎	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
手足口病	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
ヘルペス眼感染	2 (0.6%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
感染性嚢腫	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
感染性上強膜炎	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
関節膿瘍	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
迷路炎	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
乳頭感染	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
眼部単純ヘルペス	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
外耳炎	5 (1.6%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
急性中耳炎	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
爪囲炎	2 (0.6%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
軟骨膜炎	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
毛巣嚢胞	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
歯髄炎	1 (0.3%)	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
膿尿	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
ウイルス性気道感染	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
卵管炎	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
皮膚感染	7 (2.2%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
細菌重複感染	2 (0.6%)	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
足部白癬	2 (0.6%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
癩風	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
腔感染	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
細菌性腔炎	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
ウイルス性迷路炎	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
外陰腔真菌感染	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
腹壁膿瘍	1 (0.3%)	0	0	0
四肢膿瘍	1 (0.3%)	0	0	0
急性扁桃炎	1 (0.3%)	0	0	0
細菌感染	1 (0.3%)	0	0	0
カンジダ性龟头炎	1 (0.3%)	0	0	0
ウイルス性気管支炎	1 (0.3%)	0	0	0
水疱性膿痂疹	1 (0.3%)	0	0	0
サイトメガロウイルス感染	1 (0.3%)	0	0	0
感染性皮膚炎	1 (0.3%)	0	0	0
皮膚糸状菌症	1 (0.3%)	0	0	0

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo + TCS (N=315)	Dupilumab + TCS		
		300 mg Q2W (N=110)	300 mg QW (N=315)	Combined (N=425)
感染性下痢	1 (0.3%)	0	0	0
憩室炎	1 (0.3%)	0	0	0
膿痂疹性湿疹	4 (1.3%)	0	0	0
丹毒	1 (0.3%)	0	0	0
遊走性紅斑	1 (0.3%)	0	0	0
皮膚真菌感染	1 (0.3%)	0	0	0
感染	1 (0.3%)	0	0	0
下気道感染	5 (1.6%)	0	0	0
マイコプラズマ感染	1 (0.3%)	0	0	0
眼帯状疱疹	1 (0.3%)	0	0	0
口腔カンジダ症	1 (0.3%)	0	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.3%)	0	0	0
股部白癬	1 (0.3%)	0	0	0
白癬感染	1 (0.3%)	0	0	0
細菌性扁桃炎	1 (0.3%)	0	0	0
細菌性上気道感染	1 (0.3%)	0	0	0
ウイルス性下痢	1 (0.3%)	0	0	0
ウイルス性咽頭炎	1 (0.3%)	0	0	0
創傷感染	1 (0.3%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	180 (57.1%)	50 (45.5%)	136 (43.2%)	186 (43.8%)
アトピー性皮膚炎	161 (51.1%)	40 (36.4%)	91 (28.9%)	131 (30.8%)
紅斑	3 (1.0%)	1 (0.9%)	11 (3.5%)	12 (2.8%)
接触性皮膚炎	5 (1.6%)	2 (1.8%)	7 (2.2%)	9 (2.1%)
ざ瘡	7 (2.2%)	0	7 (2.2%)	7 (1.6%)
発疹	2 (0.6%)	2 (1.8%)	5 (1.6%)	7 (1.6%)
そう痒症	8 (2.5%)	1 (0.9%)	5 (1.6%)	6 (1.4%)
脱毛症	2 (0.6%)	1 (0.9%)	4 (1.3%)	5 (1.2%)
全身性そう痒症	1 (0.3%)	1 (0.9%)	3 (1.0%)	4 (0.9%)
皮膚剥脱	0	1 (0.9%)	3 (1.0%)	4 (0.9%)
蕁麻疹	10 (3.2%)	1 (0.9%)	3 (1.0%)	4 (0.9%)
日光角化症	2 (0.6%)	0	3 (1.0%)	3 (0.7%)
皮膚嚢腫	1 (0.3%)	2 (1.8%)	1 (0.3%)	3 (0.7%)
皮膚炎	3 (1.0%)	0	3 (1.0%)	3 (0.7%)
多汗症	0	0	3 (1.0%)	3 (0.7%)
間擦疹	1 (0.3%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)	3 (0.7%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo + TCS (N=315)	Dupilumab + TCS		
		300 mg Q2W (N=110)	300 mg QW (N=315)	Combined (N=425)
汗疹	0	1 (0.9%)	2 (0.6%)	3 (0.7%)
丘疹	1 (0.3%)	0	3 (1.0%)	3 (0.7%)
水疱	2 (0.6%)	0	2 (0.6%)	2 (0.5%)
皮膚乾燥	1 (0.3%)	0	2 (0.6%)	2 (0.5%)
斑状出血	0	0	2 (0.6%)	2 (0.5%)
脂漏性皮膚炎	0	0	2 (0.6%)	2 (0.5%)
血管浮腫	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
頭部批糠疹	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
剥脱性皮膚炎	1 (0.3%)	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
湿疹	2 (0.6%)	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
苔癬様角化症	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
斑	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
機械性蕁麻疹	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
寝汗	1 (0.3%)	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
爪甲離床症	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
皮膚疼痛	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
掌蹠角皮症	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
乾癬	2 (0.6%)	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
紫斑	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
全身性皮疹	2 (0.6%)	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
丘疹性皮疹	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
そう痒性皮疹	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
酒さ	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
皮膚灼熱感	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
皮膚びらん	1 (0.3%)	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
皮膚刺激	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
皮膚腫瘤	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
皮膚感作	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
皮膚線条	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
日光黒子	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
丘疹状蕁麻疹	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
円形脱毛症	1 (0.3%)	0	0	0
寒冷蕁麻疹	1 (0.3%)	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.3%)	0	0	0
びまん性脱毛症	1 (0.3%)	0	0	0

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo + TCS (N=315)	Dupilumab + TCS		
		300 mg Q2W (N=110)	300 mg QW (N=315)	Combined (N=425)
薬疹	1 (0.3%)	0	0	0
異汗性湿疹	2 (0.6%)	0	0	0
稗粒腫	1 (0.3%)	0	0	0
光線過敏性反応	1 (0.3%)	0	0	0
炎症後色素沈着変化	1 (0.3%)	0	0	0
脂漏	1 (0.3%)	0	0	0
皮膚亀裂	3 (1.0%)	0	0	0
皮膚病変	2 (0.6%)	0	0	0
皮膚潰瘍	1 (0.3%)	0	0	0
皮膚しわ	1 (0.3%)	0	0	0
顔面腫脹	1 (0.3%)	0	0	0
眼障害	46 (14.6%)	34 (30.9%)	104 (33.0%)	138 (32.5%)
アレルギー性結膜炎	19 (6.0%)	13 (11.8%)	54 (17.1%)	67 (15.8%)
眼そう痒症	4 (1.3%)	4 (3.6%)	14 (4.4%)	18 (4.2%)
眼瞼炎	3 (1.0%)	6 (5.5%)	11 (3.5%)	17 (4.0%)
眼乾燥	4 (1.3%)	3 (2.7%)	6 (1.9%)	9 (2.1%)
眼刺激	2 (0.6%)	2 (1.8%)	5 (1.6%)	7 (1.6%)
角膜炎	4 (1.3%)	1 (0.9%)	6 (1.9%)	7 (1.6%)
流涙増加	1 (0.3%)	1 (0.9%)	4 (1.3%)	5 (1.2%)
眼充血	1 (0.3%)	2 (1.8%)	3 (1.0%)	5 (1.2%)
アレルギー性角膜炎	0	2 (1.8%)	2 (0.6%)	4 (0.9%)
眼の炎症	0	1 (0.9%)	3 (1.0%)	4 (0.9%)
眼瞼浮腫	3 (1.0%)	1 (0.9%)	3 (1.0%)	4 (0.9%)
アトピー性角結膜炎	1 (0.3%)	0	3 (1.0%)	3 (0.7%)
眼瞼外反	0	1 (0.9%)	2 (0.6%)	3 (0.7%)
眼瞼紅斑	0	1 (0.9%)	2 (0.6%)	3 (0.7%)
羞明	0	1 (0.9%)	2 (0.6%)	3 (0.7%)
霧視	1 (0.3%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)	3 (0.7%)
眼精疲労	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)
霰粒腫	0	0	2 (0.6%)	2 (0.5%)
結膜刺激	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)
後天性涙道狭窄	0	0	2 (0.6%)	2 (0.5%)
巨大乳頭結膜炎	0	0	2 (0.6%)	2 (0.5%)
マイボーム腺機能不全	0	0	2 (0.6%)	2 (0.5%)
白内障	2 (0.6%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo + TCS (N=315)	Dupilumab + TCS		
		300 mg Q2W (N=110)	300 mg QW (N=315)	Combined (N=425)
毛様充血	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
角膜上皮欠損	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
角膜びらん	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
嚢胞様黄斑浮腫	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
眼瞼湿疹	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
眼痛	3 (1.0%)	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
眼部腫脹	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
眼瞼肥厚	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
虹彩炎	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
黄斑浮腫	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
瞼板腺炎	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
非感染性結膜炎	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
眼酒さ	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
眼窩周囲浮腫	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
強膜炎	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
潰瘍性角膜炎	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
視力低下	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
硝子体混濁	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
一過性失明	1 (0.3%)	0	0	0
嚢下白内障	1 (0.3%)	0	0	0
結膜出血	1 (0.3%)	0	0	0
結膜充血	1 (0.3%)	0	0	0
眼出血	1 (0.3%)	0	0	0
眼瞼刺激	1 (0.3%)	0	0	0
緑内障	3 (1.0%)	0	0	0
虹彩障害	1 (0.3%)	0	0	0
兔眼	1 (0.3%)	0	0	0
近視	2 (0.6%)	0	0	0
眼部不快感	1 (0.3%)	0	0	0
硝子体剥離	1 (0.3%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	51 (16.2%)	29 (26.4%)	81 (25.7%)	110 (25.9%)
注射部位反応	24 (7.6%)	16 (14.5%)	60 (19.0%)	76 (17.9%)
疲労	10 (3.2%)	1 (0.9%)	11 (3.5%)	12 (2.8%)
発熱	6 (1.9%)	4 (3.6%)	7 (2.2%)	11 (2.6%)
倦怠感	3 (1.0%)	1 (0.9%)	4 (1.3%)	5 (1.2%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo + TCS (N=315)	Dupilumab + TCS		
		300 mg Q2W (N=110)	300 mg QW (N=315)	Combined (N=425)
インフルエンザ様疾患	2 (0.6%)	2 (1.8%)	2 (0.6%)	4 (0.9%)
医薬品副作用	0	0	2 (0.6%)	2 (0.5%)
無力症	3 (1.0%)	2 (1.8%)	0	2 (0.5%)
注射部位紅斑	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)
末梢性浮腫	1 (0.3%)	0	2 (0.6%)	2 (0.5%)
末梢腫脹	0	0	2 (0.6%)	2 (0.5%)
胸痛	2 (0.6%)	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
悪寒	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
粘膜疹	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
熱感	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
治癒不良	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
注射部位血腫	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
注射部位出血	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
注射部位疼痛	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
注射部位腫脹	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
医療機器関連損傷	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
浮腫	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
疼痛	2 (0.6%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
分泌物分泌	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
口渇	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
胸部不快感	1 (0.3%)	0	0	0
医療機器不具合	1 (0.3%)	0	0	0
不快感	1 (0.3%)	0	0	0
冷感	1 (0.3%)	0	0	0
食物との相互作用	1 (0.3%)	0	0	0
空腹	1 (0.3%)	0	0	0
注射部位発疹	1 (0.3%)	0	0	0
軟部組織の炎症	1 (0.3%)	0	0	0
腫脹	1 (0.3%)	0	0	0
胃腸障害	59 (18.7%)	15 (13.6%)	53 (16.8%)	68 (16.0%)
下痢	13 (4.1%)	1 (0.9%)	12 (3.8%)	13 (3.1%)
悪心	12 (3.8%)	2 (1.8%)	9 (2.9%)	11 (2.6%)
腹痛	4 (1.3%)	0	7 (2.2%)	7 (1.6%)
嘔吐	8 (2.5%)	2 (1.8%)	4 (1.3%)	6 (1.4%)
腹部膨満	1 (0.3%)	1 (0.9%)	4 (1.3%)	5 (1.2%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo + TCS (N=315)	Dupilumab + TCS		
		300 mg Q2W (N=110)	300 mg QW (N=315)	Combined (N=425)
歯痛	9 (2.9%)	1 (0.9%)	4 (1.3%)	5 (1.2%)
齲齒	1 (0.3%)	0	4 (1.3%)	4 (0.9%)
胃炎	2 (0.6%)	1 (0.9%)	3 (1.0%)	4 (0.9%)
上腹部痛	3 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)	3 (0.7%)
口唇炎	0	2 (1.8%)	1 (0.3%)	3 (0.7%)
痔核	2 (0.6%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)	3 (0.7%)
アフタ性口内炎	0	0	2 (0.6%)	2 (0.5%)
便秘	1 (0.3%)	0	2 (0.6%)	2 (0.5%)
消化不良	4 (1.3%)	1 (0.9%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)
胃食道逆流性疾患	2 (0.6%)	1 (0.9%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)
バレット食道	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
食中毒	3 (1.0%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
胃ポリープ	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
胃腸障害	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
血便排泄	3 (1.0%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
裂孔ヘルニア	1 (0.3%)	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
腸管ポリープ	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
粘液便	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
非感染性歯肉炎	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
直腸出血	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
口内炎	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
歯の発育障害	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
腹部不快感	1 (0.3%)	0	0	0
下腹部痛	1 (0.3%)	0	0	0
憩室	2 (0.6%)	0	0	0
腸炎	1 (0.3%)	0	0	0
心窩部不快感	1 (0.3%)	0	0	0
放屁	1 (0.3%)	0	0	0
鼠径ヘルニア	1 (0.3%)	0	0	0
大腸ポリープ	2 (0.6%)	0	0	0
膵炎	1 (0.3%)	0	0	0
慢性膵炎	1 (0.3%)	0	0	0
歯周の炎症	1 (0.3%)	0	0	0
流涎過多	1 (0.3%)	0	0	0
歯の障害	2 (0.6%)	0	0	0

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo + TCS (N=315)	Dupilumab + TCS		
		300 mg Q2W (N=110)	300 mg QW (N=315)	Combined (N=425)
筋骨格系および結合組織障害	50 (15.9%)	20 (18.2%)	47 (14.9%)	67 (15.8%)
関節痛	15 (4.8%)	5 (4.5%)	10 (3.2%)	15 (3.5%)
背部痛	12 (3.8%)	2 (1.8%)	8 (2.5%)	10 (2.4%)
四肢痛	2 (0.6%)	0	8 (2.5%)	8 (1.9%)
筋肉痛	2 (0.6%)	2 (1.8%)	3 (1.0%)	5 (1.2%)
変形性関節症	3 (1.0%)	3 (2.7%)	2 (0.6%)	5 (1.2%)
滑液包炎	4 (1.3%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)	3 (0.7%)
筋骨格痛	1 (0.3%)	0	3 (1.0%)	3 (0.7%)
筋骨格硬直	0	1 (0.9%)	2 (0.6%)	3 (0.7%)
肩回旋筋腱板症候群	0	0	3 (1.0%)	3 (0.7%)
腱炎	1 (0.3%)	0	3 (1.0%)	3 (0.7%)
足変形	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)
椎間板突出	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)
骨減少症	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)
骨痛	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
尾骨痛	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
側腹部痛	1 (0.3%)	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
胤径部痛	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
椎間板障害	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
関節硬直	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
中足骨痛	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
筋痙縮	7 (2.2%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
筋力低下	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
筋骨格系胸痛	1 (0.3%)	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
筋骨格不快感	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
頸部腫瘤	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
頸部痛	1 (0.3%)	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
骨炎	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
関節周囲炎	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
軟部組織障害	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
変形性脊椎症	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
腱鞘炎	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
関節炎	3 (1.0%)	0	0	0
線維筋痛	1 (0.3%)	0	0	0
痛風性関節炎	1 (0.3%)	0	0	0
関節腫脹	3 (1.0%)	0	0	0

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo + TCS (N=315)	Dupilumab + TCS		
		300 mg Q2W (N=110)	300 mg QW (N=315)	Combined (N=425)
四肢不快感	1 (0.3%)	0	0	0
筋緊張	1 (0.3%)	0	0	0
偽関節	1 (0.3%)	0	0	0
脊椎痛	1 (0.3%)	0	0	0
全身性エリテマトーデス	1 (0.3%)	0	0	0
弾発指	1 (0.3%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	53 (16.8%)	14 (12.7%)	50 (15.9%)	64 (15.1%)
咳嗽	8 (2.5%)	4 (3.6%)	10 (3.2%)	14 (3.3%)
口腔咽頭痛	12 (3.8%)	3 (2.7%)	10 (3.2%)	13 (3.1%)
喘息	19 (6.0%)	5 (4.5%)	7 (2.2%)	12 (2.8%)
鼻出血	4 (1.3%)	0	6 (1.9%)	6 (1.4%)
アレルギー性鼻炎	5 (1.6%)	1 (0.9%)	5 (1.6%)	6 (1.4%)
鼻漏	2 (0.6%)	0	4 (1.3%)	4 (0.9%)
カタル	1 (0.3%)	0	3 (1.0%)	3 (0.7%)
呼吸困難	2 (0.6%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)	3 (0.7%)
くしゃみ	0	1 (0.9%)	2 (0.6%)	3 (0.7%)
鼻閉	2 (0.6%)	0	2 (0.6%)	2 (0.5%)
鼻の炎症	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)
気道うっ血	1 (0.3%)	0	2 (0.6%)	2 (0.5%)
副鼻腔うっ血	2 (0.6%)	0	2 (0.6%)	2 (0.5%)
気管支痙攣	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
鼻乾燥	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
鼻潰瘍	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
湿性咳嗽	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
睡眠時無呼吸症候群	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
上気道咳症候群	2 (0.6%)	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
声帯の炎症	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
発声障害	1 (0.3%)	0	0	0
口呼吸	1 (0.3%)	0	0	0
鼻茸	1 (0.3%)	0	0	0
鼻そう痒症	1 (0.3%)	0	0	0
上気道の炎症	2 (0.6%)	0	0	0
喘鳴	1 (0.3%)	0	0	0

2.7.6 個々の試験のまとめ
 SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo + TCS (N=315)	Dupilumab + TCS		
		300 mg Q2W (N=110)	300 mg QW (N=315)	Combined (N=425)
神経系障害	38 (12.1%)	10 (9.1%)	40 (12.7%)	50 (11.8%)
頭痛	19 (6.0%)	5 (4.5%)	24 (7.6%)	29 (6.8%)
浮動性めまい	5 (1.6%)	0	4 (1.3%)	4 (0.9%)
片頭痛	0	1 (0.9%)	3 (1.0%)	4 (0.9%)
感覚鈍麻	2 (0.6%)	1 (0.9%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)
嗜眠	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)
傾眠	2 (0.6%)	0	2 (0.6%)	2 (0.5%)
緊張性頭痛	0	0	2 (0.6%)	2 (0.5%)
脳梗塞	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
顔面神経障害	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
頭部不快感	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
知覚過敏	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
記憶障害	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
末梢性ニューロパチー	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
失神寸前の状態	2 (0.6%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
坐骨神経痛	2 (0.6%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
失神	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
灼熱感	2 (0.6%)	0	0	0
頸動脈狭窄	1 (0.3%)	0	0	0
脳血管発作	1 (0.3%)	0	0	0
異常感覚	1 (0.3%)	0	0	0
顔面不全麻痺	1 (0.3%)	0	0	0
不全片麻痺	1 (0.3%)	0	0	0
肋間神経痛	1 (0.3%)	0	0	0
錯感覚	2 (0.6%)	0	0	0
ヘルペス後神経痛	2 (0.6%)	0	0	0
神経根障害	1 (0.3%)	0	0	0
振戦	1 (0.3%)	0	0	0
第7脳神経麻痺	1 (0.3%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	48 (15.2%)	11 (10.0%)	36 (11.4%)	47 (11.1%)
靱帯捻挫	4 (1.3%)	3 (2.7%)	6 (1.9%)	9 (2.1%)
歯牙破折	1 (0.3%)	1 (0.9%)	3 (1.0%)	4 (0.9%)
転倒	4 (1.3%)	0	3 (1.0%)	3 (0.7%)
関節損傷	2 (0.6%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)	3 (0.7%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo + TCS (N=315)	Dupilumab + TCS		
		300 mg Q2W (N=110)	300 mg QW (N=315)	Combined (N=425)
裂傷	2 (0.6%)	0	3 (1.0%)	3 (0.7%)
四肢損傷	0	1 (0.9%)	2 (0.6%)	3 (0.7%)
肉離れ	6 (1.9%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)	3 (0.7%)
皮膚擦過傷	3 (1.0%)	0	3 (1.0%)	3 (0.7%)
第2度熱傷	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)
上顎炎	0	0	2 (0.6%)	2 (0.5%)
筋損傷	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)
処置による疼痛	2 (0.6%)	0	2 (0.6%)	2 (0.5%)
サンバーン	7 (2.2%)	0	2 (0.6%)	2 (0.5%)
背部損傷	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
擦過傷	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
眼外傷	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
足骨折	2 (0.6%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
手骨折	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
熱射病	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
注射に伴う反応	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
顎の骨折	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
涙器損傷	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
爪損傷	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
頸部損傷	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
外傷後疼痛	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
処置による悪心	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
放射線皮膚損傷	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
交通事故	2 (0.6%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
引っかき傷	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
骨格損傷	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
皮膚損傷	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
軟部組織損傷	3 (1.0%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
脊椎圧迫骨折	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
熱傷	2 (0.6%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
上肢骨折	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
動物による引っかき傷	1 (0.3%)	0	0	0
足関節部骨折	1 (0.3%)	0	0	0
節足動物咬傷	2 (0.6%)	0	0	0
胸部損傷	3 (1.0%)	0	0	0
鎖骨骨折	1 (0.3%)	0	0	0

2.7.6 個々の試験のまとめ
 SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo + TCS (N=315)	Dupilumab + TCS		
		300 mg Q2W (N=110)	300 mg QW (N=315)	Combined (N=425)
脳振盪	1 (0.3%)	0	0	0
挫傷	4 (1.3%)	0	0	0
体内異物	1 (0.3%)	0	0	0
銃創	1 (0.3%)	0	0	0
頭部損傷	1 (0.3%)	0	0	0
靱帯損傷	1 (0.3%)	0	0	0
靱帯断裂	1 (0.3%)	0	0	0
四肢外傷性切断	1 (0.3%)	0	0	0
口唇損傷	1 (0.3%)	0	0	0
処置後挫傷	1 (0.3%)	0	0	0
ストレス骨折	2 (0.6%)	0	0	0
皮下血腫	1 (0.3%)	0	0	0
腱損傷	1 (0.3%)	0	0	0
創傷	1 (0.3%)	0	0	0
創傷出血	1 (0.3%)	0	0	0
臨床検査	39 (12.4%)	12 (10.9%)	31 (9.8%)	43 (10.1%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	10 (3.2%)	3 (2.7%)	11 (3.5%)	14 (3.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.3%)	2 (1.8%)	5 (1.6%)	7 (1.6%)
血中乳酸脱水素酵素増加	6 (1.9%)	4 (3.6%)	1 (0.3%)	5 (1.2%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.3%)	0	4 (1.3%)	4 (0.9%)
血圧上昇	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)
血中尿酸増加	2 (0.6%)	1 (0.9%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)
尿検査異常	1 (0.3%)	1 (0.9%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)
体重増加	2 (0.6%)	1 (0.9%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)
白血球数増加	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)
アレルギー検査陽性	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
血中カルシウム増加	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
血中コレステロール増加	2 (0.6%)	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
血中クレアチニン増加	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
血中ブドウ糖増加	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
血中トリグリセリド増加	3 (1.0%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
尿中血陽性	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
心電図 T 波振幅減少	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo + TCS (N=315)	Dupilumab + TCS		
		300 mg Q2W (N=110)	300 mg QW (N=315)	Combined (N=425)
好酸球数増加	1 (0.3%)	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
肝機能検査異常	2 (0.6%)	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
リンパ球数増加	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
リンパ球形態異常	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
乳房撮影異常	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
好中球数減少	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
好中球数増加	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
血小板数減少	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
尿中蛋白陽性	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
尿中赤血球陽性	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
血清学的検査陽性	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
尿中白血球エステラーゼ	2 (0.6%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
ビタミンD減少	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
体重減少	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
白血球数減少	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
尿中白血球陽性	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
アミラーゼ増加	1 (0.3%)	0	0	0
拡張期血圧上昇	1 (0.3%)	0	0	0
血中テストステロン減少	1 (0.3%)	0	0	0
心雑音	1 (0.3%)	0	0	0
心電図異常	1 (0.3%)	0	0	0
尿中ブドウ糖	1 (0.3%)	0	0	0
B型肝炎コア抗体陽性	1 (0.3%)	0	0	0
リンパ球数減少	2 (0.6%)	0	0	0
子宮頸部スミア異常	2 (0.6%)	0	0	0
尿中白血球エステラーゼ陽性	2 (0.6%)	0	0	0
免疫系障害	12 (3.8%)	6 (5.5%)	20 (6.3%)	26 (6.1%)
季節性アレルギー	6 (1.9%)	3 (2.7%)	10 (3.2%)	13 (3.1%)
薬物過敏症	0	0	3 (1.0%)	3 (0.7%)
食物アレルギー	4 (1.3%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)	3 (0.7%)
過敏症	1 (0.3%)	2 (1.8%)	1 (0.3%)	3 (0.7%)
動物アレルギー	2 (0.6%)	0	2 (0.6%)	2 (0.5%)
節足動物咬傷アレルギー	1 (0.3%)	0	2 (0.6%)	2 (0.5%)
複合アレルギー	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo + TCS (N=315)	Dupilumab + TCS		
		300 mg Q2W (N=110)	300 mg QW (N=315)	Combined (N=425)
代謝および栄養障害	9 (2.9%)	6 (5.5%)	17 (5.4%)	23 (5.4%)
高トリグリセリド血症	1 (0.3%)	1 (0.9%)	3 (1.0%)	4 (0.9%)
痛風	3 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)	3 (0.7%)
高血糖	0	1 (0.9%)	2 (0.6%)	3 (0.7%)
高脂血症	0	0	3 (1.0%)	3 (0.7%)
食欲減退	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)
糖尿病	0	2 (1.8%)	0	2 (0.5%)
食物不耐性	0	0	2 (0.6%)	2 (0.5%)
低カリウム血症	0	0	2 (0.6%)	2 (0.5%)
高カルシウム血症	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
高コレステロール血症	1 (0.3%)	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
高尿酸血症	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
食欲亢進	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
鉄欠乏	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
ラクトース不耐性	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
ビタミンB12欠乏	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
脂質異常症	1 (0.3%)	0	0	0
2型糖尿病	1 (0.3%)	0	0	0
ビタミンD欠乏	2 (0.6%)	0	0	0
精神障害	18 (5.7%)	10 (9.1%)	11 (3.5%)	21 (4.9%)
うつ病	5 (1.6%)	3 (2.7%)	6 (1.9%)	9 (2.1%)
不安	2 (0.6%)	3 (2.7%)	3 (1.0%)	6 (1.4%)
不眠症	6 (1.9%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)	3 (0.7%)
無感情	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
情動障害	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
気分変化	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
気分動揺	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
精神病性障害	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
適応障害	1 (0.3%)	0	0	0
感情不安定	1 (0.3%)	0	0	0
注意欠陥多動性障害	1 (0.3%)	0	0	0
抑うつ気分	1 (0.3%)	0	0	0
易刺激性	1 (0.3%)	0	0	0
リビドー減退	2 (0.6%)	0	0	0
悪夢	1 (0.3%)	0	0	0

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo + TCS (N=315)	Dupilumab + TCS		
		300 mg Q2W (N=110)	300 mg QW (N=315)	Combined (N=425)
身体表現性障害	1 (0.3%)	0	0	0
ストレス	3 (1.0%)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	8 (2.5%)	8 (7.3%)	7 (2.2%)	15 (3.5%)
白血球増加症	1 (0.3%)	2 (1.8%)	1 (0.3%)	3 (0.7%)
リンパ節症	3 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)	3 (0.7%)
好中球減少症	1 (0.3%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)	3 (0.7%)
貧血	1 (0.3%)	2 (1.8%)	0	2 (0.5%)
好酸球増加症	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)
鉄欠乏性貧血	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)
大球性貧血	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
白血球減少症	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
単球減少症	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
血小板減少症	2 (0.6%)	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
低色素性貧血	1 (0.3%)	0	0	0
血管障害	10 (3.2%)	5 (4.5%)	10 (3.2%)	15 (3.5%)
高血圧	6 (1.9%)	1 (0.9%)	4 (1.3%)	5 (1.2%)
潮紅	0	0	2 (0.6%)	2 (0.5%)
血腫	1 (0.3%)	1 (0.9%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)
ほてり	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)
低血圧	1 (0.3%)	1 (0.9%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)
動脈硬化症	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
末梢循環不良	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
レイノー現象	1 (0.3%)	0	0	0
静脈血栓症	1 (0.3%)	0	0	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）	10 (3.2%)	5 (4.5%)	8 (2.5%)	13 (3.1%)
皮膚乳頭腫	2 (0.6%)	0	3 (1.0%)	3 (0.7%)
皮膚有棘細胞癌	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)
棘細胞腫	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
良性腺腫	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
肛門性器疣贅	1 (0.3%)	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
基底細胞癌	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
大腸腺腫	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
血管腫	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo + TCS (N=315)	Dupilumab + TCS		
		300 mg Q2W (N=110)	300 mg QW (N=315)	Combined (N=425)
ケラトアカントーマ	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
脂肪腫	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
結膜乳頭腫	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
脂漏性角化症	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
扁平上皮癌	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
舌扁平上皮癌	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
血管脂肪腫	1 (0.3%)	0	0	0
子宮頸部癌	1 (0.3%)	0	0	0
子宮頸部癌第0期	1 (0.3%)	0	0	0
菌状息肉症	1 (0.3%)	0	0	0
陰茎扁平上皮癌	1 (0.3%)	0	0	0
陰茎疣贅	1 (0.3%)	0	0	0
子宮平滑筋腫	1 (0.3%)	0	0	0
生殖系および乳房障害	8 (2.5%)	8 (7.3%)	5 (1.6%)	13 (3.1%)
乳房嚢胞	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
乳房腫瘍	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
子宮頸管ポリープ	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
月経困難症	2 (0.6%)	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
子宮内膜肥厚	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
閉経期症状	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
不正子宮出血	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
乳頭痛	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
卵巣嚢胞	1 (0.3%)	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
陰嚢腫脹	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
精液変色	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
膣嚢胞	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
膣出血	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
外陰膣そう痒症	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
無月経	1 (0.3%)	0	0	0
子宮頸部上皮異形成	1 (0.3%)	0	0	0
勃起不全	1 (0.3%)	0	0	0
月経過多	1 (0.3%)	0	0	0
精巣腫脹	1 (0.3%)	0	0	0

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo + TCS (N=315)	Dupilumab + TCS		
		300 mg Q2W (N=110)	300 mg QW (N=315)	Combined (N=425)
心臓障害	3 (1.0%)	4 (3.6%)	7 (2.2%)	11 (2.6%)
第一度房室ブロック	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)
上室性頻脈	1 (0.3%)	2 (1.8%)	0	2 (0.5%)
不整脈	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
心房細動	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
心房粗動	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
左室機能不全	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
左室肥大	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
動悸	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
洞性徐脈	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
上室性期外収縮	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
心室性期外収縮	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
急性心筋梗塞	1 (0.3%)	0	0	0
狭心症	1 (0.3%)	0	0	0
心筋虚血	1 (0.3%)	0	0	0
三尖弁閉鎖不全症	1 (0.3%)	0	0	0
腎および尿路障害	6 (1.9%)	5 (4.5%)	4 (1.3%)	9 (2.1%)
血尿	2 (0.6%)	2 (1.8%)	1 (0.3%)	3 (0.7%)
蛋白尿	1 (0.3%)	2 (1.8%)	1 (0.3%)	3 (0.7%)
腎結石症	1 (0.3%)	1 (0.9%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)
糖尿	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
緊張性膀胱	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
腎嚢胞	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
失禁	1 (0.3%)	0	0	0
腎仙痛	2 (0.6%)	0	0	0
耳および迷路障害	8 (2.5%)	2 (1.8%)	4 (1.3%)	6 (1.4%)
回転性めまい	3 (1.0%)	1 (0.9%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)
耳垢栓塞	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
耳痛	4 (1.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
耳部腫脹	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
外耳の炎症	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
聴力低下	1 (0.3%)	0	0	0

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo + TCS (N=315)	Dupilumab + TCS		
		300 mg Q2W (N=110)	300 mg QW (N=315)	Combined (N=425)
肝胆道系障害	1 (0.3%)	1 (0.9%)	3 (1.0%)	4 (0.9%)
脂肪肝	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)
胆道仙痛	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
胆石症	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
外科および内科処置	0	0	2 (0.6%)	2 (0.5%)
皮膚新生物切除	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
抜歯	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
先天性、家族性および遺伝性障害	2 (0.6%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
色素性網膜炎	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
菌原性嚢胞	1 (0.3%)	0	0	0
汗孔角化症	1 (0.3%)	0	0	0
内分泌障害	1 (0.3%)	0	0	0
甲状腺機能低下症	1 (0.3%)	0	0	0
社会環境	1 (0.3%)	0	0	0
死別	1 (0.3%)	0	0	0

TEAE=Treatment Emergent Adverse Events

MedDRA (Version 18.0) dictionary applied.

A subject who reported 2 or more TEAE with the same preferred term was counted only once for that term. A subject who reported 2 or more TEAE with different preferred term within the same system organ class was counted only once in that system organ class.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/ad1224_ae_socpt_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ad1224_ae_socpt_s_t_j_i.rtf (04AUG2016 - 12:48)

表 41 - 器官別大分類及び基本語別：因果関係が否定できない TEAE を発現した患者数（%）
- 安全性解析対象集団（R668-AD-1224 試験：中間報告）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo + TCS (N=315)	Dupilumab + TCS		
		300 mg Q2W (N=110)	300 mg QW (N=315)	Combined (N=425)
Any class	93 (29.5%)	37 (33.6%)	110 (34.9%)	147 (34.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	29 (9.2%)	15 (13.6%)	57 (18.1%)	72 (16.9%)
注射部位反応	22 (7.0%)	12 (10.9%)	54 (17.1%)	66 (15.5%)
注射部位紅斑	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)
発熱	0	2 (1.8%)	0	2 (0.5%)
疲労	4 (1.3%)	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
注射部位疼痛	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
注射部位腫脹	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
末梢性浮腫	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
無力症	2 (0.6%)	0	0	0
不快感	1 (0.3%)	0	0	0
注射部位発疹	1 (0.3%)	0	0	0
倦怠感	1 (0.3%)	0	0	0
疼痛	1 (0.3%)	0	0	0
軟部組織の炎症	1 (0.3%)	0	0	0
眼障害	8 (2.5%)	12 (10.9%)	30 (9.5%)	42 (9.9%)
アレルギー性結膜炎	4 (1.3%)	5 (4.5%)	11 (3.5%)	16 (3.8%)
眼瞼炎	1 (0.3%)	4 (3.6%)	4 (1.3%)	8 (1.9%)
眼乾燥	0	2 (1.8%)	4 (1.3%)	6 (1.4%)
眼そう痒症	1 (0.3%)	0	5 (1.6%)	5 (1.2%)
眼充血	1 (0.3%)	2 (1.8%)	1 (0.3%)	3 (0.7%)
眼瞼外反	0	0	2 (0.6%)	2 (0.5%)
眼の炎症	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)
眼刺激	0	0	2 (0.6%)	2 (0.5%)
流涙増加	0	0	2 (0.6%)	2 (0.5%)
アレルギー性角膜炎	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
アトピー性角結膜炎	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
毛様充血	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
角膜上皮欠損	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
嚢胞様黄斑浮腫	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
眼瞼浮腫	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo + TCS (N=315)	Dupilumab + TCS		
		300 mg Q2W (N=110)	300 mg QW (N=315)	Combined (N=425)
眼瞼肥厚	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
虹彩炎	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
角膜炎	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
マイボーム腺機能不全	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
瞼板腺炎	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
霧視	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
眼痛	1 (0.3%)	0	0	0
虹彩障害	1 (0.3%)	0	0	0
眼部不快感	1 (0.3%)	0	0	0
感染症および寄生虫症	39 (12.4%)	14 (12.7%)	23 (7.3%)	37 (8.7%)
鼻咽頭炎	10 (3.2%)	2 (1.8%)	5 (1.6%)	7 (1.6%)
上気道感染	7 (2.2%)	1 (0.9%)	4 (1.3%)	5 (1.2%)
細菌性結膜炎	0	1 (0.9%)	3 (1.0%)	4 (0.9%)
膀胱炎	0	0	3 (1.0%)	3 (0.7%)
口腔ヘルペス	4 (1.3%)	2 (1.8%)	1 (0.3%)	3 (0.7%)
咽頭炎	0	2 (1.8%)	1 (0.3%)	3 (0.7%)
ウイルス性上気道感染	1 (0.3%)	2 (1.8%)	1 (0.3%)	3 (0.7%)
結膜炎	2 (0.6%)	0	2 (0.6%)	2 (0.5%)
ヘルペスウイルス感染	0	0	2 (0.6%)	2 (0.5%)
インフルエンザ	6 (1.9%)	1 (0.9%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)
喉頭炎	2 (0.6%)	0	2 (0.6%)	2 (0.5%)
慢性副鼻腔炎	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
せつ	1 (0.3%)	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
胃腸炎	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
陰部ヘルペス	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
麦粒腫	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
膿痂疹	2 (0.6%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
伝染性軟属腫	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
中耳炎	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
鼻炎	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
副鼻腔炎	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
扁桃炎	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
外陰部腔カンジダ症	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
ウイルス性気管支炎	1 (0.3%)	0	0	0
水疱性膿痂疹	1 (0.3%)	0	0	0

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo + TCS (N=315)	Dupilumab + TCS		
		300 mg Q2W (N=110)	300 mg QW (N=315)	Combined (N=425)
蜂巣炎	2 (0.6%)	0	0	0
サイトメガロウイルス感染	1 (0.3%)	0	0	0
皮膚糸状菌症	1 (0.3%)	0	0	0
耳感染	2 (0.6%)	0	0	0
ヘルペス性状湿疹	2 (0.6%)	0	0	0
膿痂疹性湿疹	2 (0.6%)	0	0	0
感染性湿疹	1 (0.3%)	0	0	0
眼感染	1 (0.3%)	0	0	0
毛包炎	1 (0.3%)	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	1 (0.3%)	0	0	0
带状疱疹	2 (0.6%)	0	0	0
感染	1 (0.3%)	0	0	0
下気道感染	1 (0.3%)	0	0	0
眼带状疱疹	1 (0.3%)	0	0	0
尿路感染	1 (0.3%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	39 (12.4%)	9 (8.2%)	14 (4.4%)	23 (5.4%)
アトピー性皮膚炎	30 (9.5%)	5 (4.5%)	5 (1.6%)	10 (2.4%)
発疹	1 (0.3%)	0	3 (1.0%)	3 (0.7%)
脱毛症	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)
皮膚剥脱	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)
皮膚乾燥	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
紅斑	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
間擦疹	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
寝汗	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
そう痒症	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
全身性そう痒症	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
全身性皮疹	1 (0.3%)	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
そう痒性皮疹	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
蕁麻疹	3 (1.0%)	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
ざ瘡	1 (0.3%)	0	0	0
血管浮腫	1 (0.3%)	0	0	0
皮膚炎	1 (0.3%)	0	0	0
びまん性脱毛症	1 (0.3%)	0	0	0
異汗性湿疹	1 (0.3%)	0	0	0

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo + TCS (N=315)	Dupilumab + TCS		
		300 mg Q2W (N=110)	300 mg QW (N=315)	Combined (N=425)
湿疹	1 (0.3%)	0	0	0
光線過敏性反応	1 (0.3%)	0	0	0
乾癬	1 (0.3%)	0	0	0
酒さ	1 (0.3%)	0	0	0
皮膚亀裂	1 (0.3%)	0	0	0
皮膚病変	2 (0.6%)	0	0	0
丘疹状蕁麻疹	1 (0.3%)	0	0	0
神経系障害	9 (2.9%)	4 (3.6%)	12 (3.8%)	16 (3.8%)
頭痛	3 (1.0%)	4 (3.6%)	10 (3.2%)	14 (3.3%)
傾眠	1 (0.3%)	0	2 (0.6%)	2 (0.5%)
頭部不快感	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
片頭痛	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
灼熱感	1 (0.3%)	0	0	0
感覚鈍麻	2 (0.6%)	0	0	0
錯感覚	1 (0.3%)	0	0	0
ヘルペス後神経痛	1 (0.3%)	0	0	0
坐骨神経痛	1 (0.3%)	0	0	0
第7脳神経麻痺	1 (0.3%)	0	0	0
胃腸障害	8 (2.5%)	0	6 (1.9%)	6 (1.4%)
腹部膨満	0	0	2 (0.6%)	2 (0.5%)
下痢	2 (0.6%)	0	2 (0.6%)	2 (0.5%)
悪心	3 (1.0%)	0	2 (0.6%)	2 (0.5%)
血便排泄	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
粘液便	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
上腹部痛	1 (0.3%)	0	0	0
胃炎	1 (0.3%)	0	0	0
嘔吐	1 (0.3%)	0	0	0
臨床検査	8 (2.5%)	1 (0.9%)	4 (1.3%)	5 (1.2%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (0.6%)	2 (0.5%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
心電図T波振幅減少	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
好酸球数増加	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo + TCS (N=315)	Dupilumab + TCS		
		300 mg Q2W (N=110)	300 mg QW (N=315)	Combined (N=425)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (0.6%)	0	0	0
血中尿酸増加	2 (0.6%)	0	0	0
肝機能検査異常	1 (0.3%)	0	0	0
リンパ球数減少	1 (0.3%)	0	0	0
体重減少	1 (0.3%)	0	0	0
体重増加	1 (0.3%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	4 (1.3%)	0	4 (1.3%)	4 (0.9%)
関節痛	4 (1.3%)	0	2 (0.6%)	2 (0.5%)
筋痙縮	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
四肢痛	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
免疫系障害	3 (1.0%)	2 (1.8%)	1 (0.3%)	3 (0.7%)
季節性アレルギー	3 (1.0%)	2 (1.8%)	1 (0.3%)	3 (0.7%)
代謝および栄養障害	0	0	3 (1.0%)	3 (0.7%)
高脂血症	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
低カリウム血症	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
食欲亢進	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (1.9%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)	3 (0.7%)
鼻漏	0	0	2 (0.6%)	2 (0.5%)
咳嗽	1 (0.3%)	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
喘息	3 (1.0%)	0	0	0
口腔咽頭痛	1 (0.3%)	0	0	0
副鼻腔うっ血	1 (0.3%)	0	0	0
精神障害	3 (1.0%)	0	2 (0.6%)	2 (0.5%)
不安	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
不眠症	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
気分変化	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
感情不安定	1 (0.3%)	0	0	0
抑うつ気分	1 (0.3%)	0	0	0
易刺激性	1 (0.3%)	0	0	0
血管障害	2 (0.6%)	0	2 (0.6%)	2 (0.5%)
潮紅	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo + TCS (N=315)	Dupilumab + TCS		
		300 mg Q2W (N=110)	300 mg QW (N=315)	Combined (N=425)
ほてり	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
低血圧	1 (0.3%)	0	0	0
レイノー現象	1 (0.3%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (1.0%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
処置による悪心	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
肉離れ	1 (0.3%)	0	0	0
サンバーン	2 (0.6%)	0	0	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）	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
皮膚乳頭腫	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
肛門性器疣贅	1 (0.3%)	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
嚢嚢胞	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
血液およびリンパ系障害	4 (1.3%)	0	0	0
白血球減少症	1 (0.3%)	0	0	0
リンパ節症	2 (0.6%)	0	0	0
好中球減少症	1 (0.3%)	0	0	0
血小板減少症	1 (0.3%)	0	0	0
耳および迷路障害	1 (0.3%)	0	0	0
耳痛	1 (0.3%)	0	0	0

TEAE=Treatment Emergent Adverse Events

MedDRA (Version 18.0) dictionary applied.

A subject who reported 2 or more TEAE with the same preferred term was counted only once for that term. A subject who reported 2 or more TEAE with different preferred term within the same system organ class was counted only once in that system organ class.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/ad1224_ae_socpt_relation_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ad1224_ae_socpt_relation_s_t_j_i.rtf (04AUG2016 - 12:47)

2.16.2.2 死亡及び重篤な有害事象

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

表 42 - 死亡例の一覧 - 安全性解析対象集団 (R668-AD-1224 試験 : 中間報告、投与群別)

Treatment Group = Dupilumab 300 mg QW + TCS

Patient (Age,Sex ^a ,Race ^b)	JP or Non-JP	Preferred term	Start date/ Stop date	Study day ^c / Dur (days)/ AE status ^d	Related to IP	Intensity	Perm trt discon.	Serious criteria ^e /Outcome ^f
[REDACTED] (27,F,W)	Non-JP	高トリグリセリド血症	20███/	29 / . / Y	Not related	Moderate	N	/ UNK
		血小板数減少	20███/	115 / 7 / Y	Not related	Mild	N	/ REC
		白血球増加症	20███/	143 / 13 / Y	Not related	Mild	N	/ REC
		血中クレアチンホスホキナーゼ 増加	20███/	262 / . / Y	Not related	Mild	N	/ UNK
		交通事故	20███/	288 / 1 / Y	Not related	Severe	N	DEA / FAT

^a M=Male, F=Female. ^b W=Caucasian/White, B=Black, A=Asian/Oriental, O=Other. ^c Relative to first dose date. ^d E=Treatment-emergent.

^e DEA=Death, LIF=Life-threatening, HOS=Hospitalization, INC=Disability/Incapacity, CON=Congenital anomaly/birth defect, OTH=Other.

^f REC=Recovered, SEQ=Recovered with sequela, ING=Recovering, NOT=Not recovered, FAT=Fatal, UNK=Unknown.

MedDRA (Version 18.0) dictionary applied.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/ad1224_ae_death_s_1.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ad1224_ae_death_s_1_j_i.rtf(04AUG2016 - 12:43)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

表 43 - SAE の一覧 - 安全性解析対象集団 (R668-AD-1224 試験 : 中間報告、投与群別)

Treatment group = Placebo QW + TCS

Patient (Age[1],Sex,Race[2])	JP or Non-JP	Preferred Term	Start Date/ Stop Date[3]	TEAE?	SAE?/ Type	Related to IMP	Action Taken with IMP	Outcome	Severity
██████████ (37,M,W)	Non-JP	陰茎扁平上皮癌	20███-███-███(225)/ 20███-███-███(284)	Y	Y/ Other Medically	Not relate	Not applicable	Recovered/res olved	Moderate
██████████ (29,M,W)	Non-JP	ヘルペス性状湿疹	20███-███-███(162)/ 20███-███-███(200)	Y	Y/ Other Medically	Not relate	Dose not changed	Recovered/res olved	Moderate
██████████ (63,F,W)	Non-JP	腹壁膿瘍	20███-███-███(396)/ 20███-███-███(407)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Not applicable	Recovered/res olved	Moderate
██████████ (38,M,W)	Non-JP	肺炎	20███-███-███(347)/ 20███-███-███(349)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/res olved	Severe
██████████ (37,M,W)	Non-JP	鎖骨骨折	20███-███-███(353)/ Ongoing	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovering/re solving	Moderate
██████████ (22,M,W)	Non-JP	靭帯断裂	20███-███-███(370)/ 20███-███-███(392)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Drug withdrawn	Recovered/res olved	Mild
██████████ (31,F,W)	Non-JP	気管支炎	20███-███-███(205)/ 20███-███-███(208)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Drug interrupted	Recovered/res olved	Severe
██████████ (20,M,A)	JP	肺炎	20███-███-███(227)/ 20███-███-███(244)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Drug interrupted	Recovered/res olved	Severe
██████████ (49,M,A)	JP	偽関節	20███-███-███(265)/ Ongoing	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Drug interrupted	Recovering/re solving	Severe
██████████	JP	白内障	20███-███-███(62)/ 20███-███-███(89)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/res olved	Moderate
██████████	JP	緑内障	20███-███-███(89)/ 20███-███-███(225)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/res olved	Moderate
██████████ (58,F,W)	Non-JP	アトピー性皮膚炎	20███-███-███(163)/ 20███-███-███(167)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/res olved	Severe
██████████ (31,M,W)	Non-JP	脳振盪	20███-███-███(148)/ 20███-███-███(149)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/res olved	Mild

2.7.6 個々の試験のまとめ

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Patient (Age[1],Sex,Race[2])	JP or Non-JP	Preferred Term	Start Date/ Stop Date[3]	TEAE?	SAE?/ Type	Related to IMP	Action Taken with IMP	Outcome	Severity
		挫傷	20███(148)/	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/res olved	Mild
		挫傷	20███(172)						
		挫傷	20███(148)/	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/res olved	Moderate
			20███(179)						
██████████ (27,F,W)	Non-JP	喘息	20███(-8)/		Y/ Hospitalization	Not relate	Not applicable	Recovered/res olved	Moderate
			20███(-7)						
		高血圧	20███(477)/	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Not applicable		Moderate
			Ongoing						
██████████ (40,F,W)	Non-JP	子宮平滑筋腫	20███(93)/	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/res olved	Severe
			20███(219)						
		肝機能検査異常	20███(112)/	Y	Y/ Other Medically	Related	Drug interrupted	Recovered/res olved	Moderate
			20███(150)						
██████████ (34,M,W)	Non-JP	軟部組織の炎症	20███(33)/	Y	Y/ Hospitalization	Related	Dose not changed	Recovered/res olved	Moderate
			20███(36)						
		脳血管発作	20███(245)/	Y	Y/ Hospitalization, Disability	Not relate	Drug interrupted	Recovered/res olved with sequelae	Severe
			20███(260)						
██████████ (27,M,W)	Non-JP	四肢外傷性切断	20███(15)/	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/res olved with sequelae	Moderate
			20███(20)						
██████████ (27,F,O)	Non-JP	蕁麻疹	20███(2)/	Y	Y/ Other Medically	Related	Drug withdrawn	Recovered/res olved	Moderate
			20███(27)						
██████████ (68,M,W)	Non-JP	急性心筋梗塞	20███(384)/	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Not applicable	Recovered/res olved	Moderate
			20███(387)						
██████████ (66,M,W)	Non-JP	頸動脈狭窄	20███(19)/	Y	Y/ Other Medically	Not relate	Drug interrupted	Recovered/res olved	Severe
			20███(105)						
██████████ (54,F,W)	Non-JP	扁平上皮癌	20███(271)/	Y	Y/ Other Medically	Not relate	Dose not changed	Recovered/res olved	Moderate
			20███(352)						

2.7.6 個々の試験のまとめ

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Patient (Age[1],Sex,Race[2])	JP or Non-JP	Preferred Term	Start Date/ Stop Date[3]	TEAE?	SAE?/ Type	Related to IMP	Action Taken with IMP	Outcome	Severity
██████████ (42,F,B)	Non-JP	子宮頸部癌	20███(148)/ Ongoing	Y	Y/ Other Medically	Not relate	Drug withdrawn	Unknown	Moderate

[1] Age is calculated as an integer value indicating the number of full years passed since birth.

[2] W=Caucasian/White, B=Black, A=Asian/Oriental, O=Other.

[3] If Event Date was before Day 1 (Baseline) Date, Study Day= Event Date - Day 1 Date; If Event Date was on or after Day 1 Date, Study Day= Event Date - Day 1 Date + 1.

TEAE: Treatment emergent adverse event. MedDRA (Version 18.0) dictionary applied.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/ad1224_ae_serious_s_1.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ad1224_ae_serious_s_1_j_i.rtf (04AUG2016 - 12:43)

2.7.6 個々の試験のまとめ

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Treatment group = Dupilumab 300 mg Q2W + TCS

Patient (Age[1],Sex,Race[2])	JP or		Start Date/ Stop Date[3]	TEAE?	SAE?/ Type	Related to IMP	Action Taken		Outcome	Severity
	Non-JP	Preferred Term					with IMP	Severity		
██████████ (23,F,W)	Non-JP	不安	20███/███(85)/ 20███/███(101)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Drug interrupted	Recovered/res olved	Severe	
		不安	20███/███(127)/ Ongoing	Y	Y/ Hospitalization					
		皮膚有棘細胞癌	20███/███(128)/ 20███/███(233)	Y	Y/ Other Medically					
██████████ (50,F,W)	Non-JP	細菌重複感染	20███/███(22)/ 20███/███(26)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/res olved	Moderate	
		脳梗塞	20███/███(57)/ 20███/███(72)	Y	Y/ Hospitalization					
		アトピー性皮膚炎	20███/███(58)/ 20███/███(63)	Y	Y/ Hospitalization					
██████████ (47,M,W)	Non-JP	細菌重複感染	20███/███(22)/ 20███/███(26)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Not applicable	Recovered/res olved with sequelae	Moderate	
██████████ (37,M,O)	Non-JP	アトピー性皮膚炎	20███/███(58)/ 20███/███(63)	Y	Y/ Hospitalization	Related	Drug interrupted	Recovered/res olved	Severe	

[1] Age is calculated as an integer value indicating the number of full years passed since birth.

[2] W=Caucasian/White, B=Black, A=Asian/Oriental, O=Other.

[3] If Event Date was before Day 1 (Baseline) Date, Study Day= Event Date - Day 1 Date; If Event Date was on or after Day 1 Date, Study Day= Event Date - Day 1 Date + 1.

TEAE: Treatment emergent adverse event. MedDRA (Version 18.0) dictionary applied.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/ad1224_ae_serious_s_l_sas OUT=REPORT/OUTPUT/ad1224_ae_serious_s_l_j_i.rtf (04AUG2016 - 12:43)

2.7.6 個々の試験のまとめ

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Treatment group = Dupilumab 300 mg QW + TCS

Patient (Age[1],Sex,Race[2])	JP or Non-JP	Preferred Term	Start Date/ Stop Date[3]	TEAE?	SAE?/ Type	Related to IMP	Action Taken		Outcome	Severity
							with IMP	with IMP		
██████████ (44,M,W)	Non-JP	皮膚有棘細胞癌	20███/███(-19)/ 20███/███(-19)		Y/ Other Medically	Not relate	Not applicable	Recovered/res olved	Mild	
		皮膚有棘細胞癌	20███/███(10)/ 20███/███(24)	Y	Y/ Other Medically					Not relate
██████████ (49,M,W)	Non-JP	脊椎圧迫骨折	20███/███(334)/ 20███/███(345)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/res olved	Severe	
██████████ (33,F,W)	Non-JP	胆石症	20███/███(280)/ 20███/███(284)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Drug interrupted	Recovered/res olved	Mild	
██████████ (18,M,W)	Non-JP	虫垂炎	20███/███(390)/ 20███/███(396)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Not applicable	Recovered/res olved	Moderate	
██████████ (51,F,W)	Non-JP	囊胞様黄斑浮腫	20███/███(114)/ 20███/███(187)	Y	Y/ Other Medically	Related	Drug withdrawn	Recovered/res olved with sequelae	Severe	
██████████ (27,F,W)	Non-JP	交通事故	20███/███(288)/ 20███/███(288)	Y	Y/ Death	Not relate	Dose not changed	Fatal	Severe	
██████████ (20,M,W)	Non-JP	斑状丘疹状皮膚疹	20███/███(22)/ 20███/███(25)	Y	Y/ Other Medically	Related	Drug withdrawn	Recovered/res olved	Moderate	
██████████ (34,M,W)	Non-JP	アトピー性皮膚炎	20███/███(297)/ 20███/███(307)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Not applicable	Recovered/res olved	Moderate	
		アトピー性皮膚炎	20███/███(340)/ 20███/███(348)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Not applicable	Recovered/res olved	Moderate	
██████████ (64,F,W)	Non-JP	扁平上皮癌	20███/███(152)/ 20███/███(318)	Y	Y/ Other Medically	Not relate	Dose not changed	Recovered/res olved	Moderate	
██████████ (68,M,W)	Non-JP	舌扁平上皮癌	20███/███(56)/ 20███/███(98)	Y	Y/ Other Medically	Not relate	Drug withdrawn	Recovered/res olved	Moderate	

[1] Age is calculated as an integer value indicating the number of full years passed since birth.

[2] W=Caucasian/White, B=Black, A=Asian/Oriental, O=Other.

[3] If Event Date was before Day 1 (Baseline) Date, Study Day= Event Date - Day 1 Date; If Event Date was on or after Day 1 Date, Study Day= Event Date - Day 1 Date + 1.

TEAE: Treatment emergent adverse event. MedDRA (Version 18.0) dictionary applied.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/ad1224_ae_serious_s_1_sas OUT=REPORT/OUTPUT/ad1224_ae_serious_s_1_j_i.rtf (04AUG2016 - 12:43)

2.16.2.3 個別症例の詳細

- 死亡

死亡に至った TEAE は、デュピルマブ + TCS 併合群で 425 名中 1 名 (0.2%、300 mg QW + TCS 群) に発現し、プラセボ + TCS 群では発現しなかった。

個別症例の詳細を、[Module 5.3.5.1-6: R668-AD-1224 試験 CSR 14 項 Patient Narratives]に示した。
デュピルマブ + TCS 群で報告された死亡の簡潔な叙述を下記に示す。

被験者番号： [REDACTED]

人種/性別/年齢：白人/女性/27 歳

投与群：デュピルマブ 300 mg QW + TCS 群

有害事象名 (MedDRA/J ver.18.0 基本語)：交通事故

報告者の用語：DEATH DUE TO CAR ACCIDENT

治験薬との因果関係 (治験担当医師判定)：関連無し

経過、治験担当医師及び治験依頼者の見解：

20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日に、治験薬の投与 (SC) を開始した。当該事象が発現する直前の治験薬の投与日は 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 (Day 283) であった。当該事象が発現した時点で QW 投与を行うデュピルマブを 300 mg、計 40 回投与していた。

20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 (Day 288)、治験薬の投与開始から 9 ヶ月以上経過した後に、死亡に至った重篤な有害事象が当該患者に発現した。当該患者は、勤務先から自家用車で帰宅途中に、自動車の事故 (重度) にあった。車中の火事で患者の体は完全燃焼し、剖検は行われなかった。死亡証明書や事故に関する警察の調書は入手できなかった。

治験責任医師は、交通事故と治験薬の因果関係を否定した。事象に対するその他の説明では、他の既知/疑わしい原因として車の事故を挙げた。

治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解：治験薬との因果関係なし。

- 重篤な TEAE

重篤な TEAE は、デュピルマブ + TCS 併合群で 425 名中 14 名 (3.3%、300 mg Q2W + TCS 群 4 名、QW + TCS 群 10 名) に、プラセボ + TCS 群で 315 名中 20 名 (6.3%) に発現した。

個別症例の詳細を、[Module 5.3.5.1-6: R668-AD-1224 試験 CSR 14 項 Patient Narratives]に示した。

デュピルマブ + TCS 群の日本人患者で報告された重篤な TEAE のうち、治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判定された事象はなかった。

2.17 R668-AD-1225 (評価資料) - アトピー性皮膚炎患者を対象とした第3相非盲検延長/再投与試験 (日本を含む国際共同試験) - 中間報告

[Module 5.3.5.2-1]

2.17.1 概要

表 44 - 概要 (R668-AD-1225 試験)

治験実施計画書の識別コード : R668-AD-1225
治験の標題 : AN OPEN-LABEL STUDY OF DUPILUMAB IN PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS WHO PARTICIPATED IN PREVIOUS DUPILUMAB CLINICAL TRIALS デュピルマブの前試験に参加したアトピー性皮膚炎患者を対象としたデュピルマブの非盲検試験
治験責任医師又は治験調整医師 : ██████████ ██████████
治験実施医療機関 : 316 施設 (1名以上のスクリーニング及び組入れを行った施設数)
公表文献 : 該当無し
治験期間 : 本中間報告は、20██年██月██日のカットオフ日までのデータで、事前に規定した第1段階の解析を行った結果に基づいている。
開発のフェーズ : 第3相
目的 : 主要目的 : アトピー性皮膚炎 (AD) の成人患者におけるデュピルマブ投与の長期安全性を評価する。 副次目的 : AD の成人患者におけるデュピルマブの再投与時の免疫原性を評価し、長期投与に関連する有効性パラメータをモニターする。
治験方法 : 本治験は、中等症から重症のADを有し、デュピルマブの対照試験に参加した、又は第3相試験 (R668-AD-1334 又は R668-AD-1416) でスクリーニングを行ったがランダム化の終了によりランダム化できなかった患者にデュピルマブを長期間継続投与したときの安全性及び有効性を検討する第3相、多施設共同、非盲検延長 (OLE) 試験である。 適格性基準に適合した患者にはデュピルマブを初回用量 600 mg で Day 1 に皮下 (SC) 投与し (同日に 300 mg を2回投与、先行するデュピルマブのADの試験での最終投与から本治験での投与開始までが4週間以上の場合。4週間未満の場合は先行するデュピルマブの試験での最終投与から1週間後以降にデュピルマブを初回用量 300 mg で投与した。)、引き続き Day 8 から 300 mg を毎週1回 (QW) SC 投与した。患者は Week 4 まで実施医療機関に毎週来院し、その後1年目は毎月来院し、2年目以降は隔月来院することとした。安全性、臨床検査及び臨床的有効性の評価は既定した来院時に行った。

治験実施計画書の識別コード : R668-AD-1225

先行する試験でのデュピルマブの投与状況に基づいて、本治験で4つの患者部分集団を設定した。これらの部分集団は、デュピルマブ未投与の患者 (Dupilumab Naïve、先行試験でデュピルマブを投与しなかった患者)、再投与の患者 (Re-treatment、先行試験のデュピルマブ群から移行し、先行試験での最終投与から本治験での投与開始までの期間が13週間を上回る患者)、投与中断の患者 (Interrupted Treatment、先行試験のデュピルマブ群から移行し、先行試験での最終投与から本治験での投与開始までの期間が6週間以上13週間以下の患者)、及び投与継続の患者 (Continuous Treatment、先行試験のデュピルマブ群から移行し、先行試験での最終投与から本治験での投与開始までの期間が6週間未満の患者) で構成した。また、今回の解析時点で、移行前の先行試験の盲検性が解除されていない患者の部分集団 (Trt. Blinded in Parent Study) も定義した。

併用禁止薬 (全身性のステロイド薬及び非ステロイド性免疫抑制薬) が投与された患者は、これらの禁止薬の投与期間及び5半減期が経過するまで治験薬の投与を一時的に中止することとした。一時的な中止後に治験薬の投与を再開する場合にはメディカルモニターから書面で承諾を得ることとした。治験薬の投与を一時的に中止している期間も患者に評価の継続を求めた。

個々の患者の治験期間は、全体で最長3年間、又は患者の所在地で市販されるまでの短い方の期間とした。

患者数 :

予定 : 2000 名

登録 : 1492 名

投与 : 1491 名

評価 :

有効性 : 1491 名

安全性 : 1491 名

薬物動態 : 1378 名

診断及び選択基準 : デュピルマブの治験に参加したことがあるADの成人患者。早期の第1b相以降の臨床プログラムの全段階の試験のいずれかに参加した患者の組入れが可能であった。

治験治療

治験薬 :

デュピルマブ

剤型 : 治験開始時は被験薬 (100 mg/mL) 2.5 mL を充填したデュピルマブ 200 mg/2.0 mL が投与できる5 mL バイアルを提供し、治験実施計画書の改訂 (Global Amendment 2) 以降は300 mg が皮下 (SC) 投与できる150 mg/mL 液のプレフィルドシリンジを提供した。

投与経路 : SC

用法・用量 : 過去のデュピルマブの試験データから、本治験の開始時点では、初回用量400 mg のSC投与に続く200 mg のQW SC投与が第3相試験で検討する最高用量となる可能性があった。その後、第2b相用量検討試験であるR668-AD-1021試験のデータから、初回用量600 mg のSC投与に続く300 mg のQW SC投与が第3相試験で検討する最高用量となるであろうことが示唆され、本治験の治験実施計画書を改訂した。

ロット番号 : [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、
[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、及び [REDACTED]

治験実施計画書の識別コード : R668-AD-1225

投与期間 : 148 週間~3 年間

観察期間 : スクリーニング期間 28 日間、治験薬投与期間 148 週間~3 年間、追跡調査期間 16 週間

評価項目 :

主要評価項目 :

最終来院時までの治験薬投与下に発現した有害事象 (TEAE) の発現頻度及び発現率 (患者・年当たりの事象数)

主要な副次評価項目 :

主要な副次評価項目は次のとおりとした。

- 重篤な有害事象 (SAE)、及び特に注目すべき有害事象 (AESI) の発現頻度及び発現率 (患者・年当たりの事象数)
 - 各来院時における医師による全般評価 (IGA) スコアが 0 又は 1 であった患者の割合
 - 各来院時における Eczema Area and Severity Index (EASI) -75 (EASI スコアが先行試験のベースラインから 75%以上減少) を達成した患者の割合
-

手順及び評価 :

主要な副次評価は AD の重症度の IGA、及び EASI とした。

安全性は AE、身体所見、バイタルサイン、心電図 (ECG) 及び臨床検査で評価した。

抗薬物 (デュピルマブ) 抗体 (ADA) は血清検体を電気化学発光法によるブリッジングイムノアッセイを用いて評価した。ADA の分析法は、スクリーニング試験及び確認試験を行い、さらにこれらの試験で ADA 陽性であった検体には抗体価測定を行った。

統計手法 :

デュピルマブの AD の販売承認申請の補助的なデータを示すため第 1 段階の解析を行った。この解析には、カットオフ日 (20██年██月██日) までの全てのデータを含めた。この解析結果を本中間報告の治験総括報告書に示した。

安全性解析対象集団 (SAF) には、いずれかの治験薬を投与した全ての患者を含めた。有効性、治験薬の投与及びその遵守状況、並びに臨床的安全性の変数はいずれも SAF で解析した。

先行する試験でのデュピルマブの投与状況に基づいて、SAF の 4 つの部分解析集団を設定した。

- デュピルマブ未投与 : 先行試験でデュピルマブを投与しなかった患者 (例えば、先行試験でプラセボ群であった患者や、第 3 相試験 [R668-AD-1334 試験又は R668-AD-1416 試験] でスクリーニングを行ったがランダム化の終了によりランダム化できなかった患者)。
 - 再投与 (投与の空白期間が 13 週間を上回る) : 先行試験のデュピルマブ群から移行し、先行試験での最終投与から本治験での投与開始までの期間が 13 週間 (91 日間) を上回る患者。デュピルマブの消失は、この期間で完了していると予測され、再曝露 (再投与) は新たな治療と同様になると考えられた。
 - 投与中断 (空白期間が 6 週間以上 13 週間以下) : 先行試験のデュピルマブ群から移行し、先行試験での最終投与から本治験での投与開始までの期間が 6 週間 (42 日間) 以上 13 週間以下の患者。先行試験での治験薬の投与に関する特定の変数 (例えば、用法・用量、投与期間)、及び個々の薬物の消失の多様性に応じて、この中間的な集団はより均一性がなくなり、初回投与後デュピルマブが完全に消失した患者、デュピルマブが有効性を示す血清中濃度を (部分的に) 維持している患者、これらの中間段階の患者が含まれるものと予想された。
-

治験実施計画書の識別コード : R668-AD-1225

- 投与継続 (空白期間が6週間未満) : 先行試験のデュピルマブ群から移行し、先行試験での最終投与から本治験での投与開始までの期間が6週間 (42日間) 未満の患者。空白期間が6週間未満であれば、デュピルマブが有効性を示す血清中濃度の維持、及びデュピルマブの薬理作用に、通常はほとんど影響を及ぼさないと予想されている。

また、今回の解析時点で、移行前の先行試験の盲検性が解除されていない患者の部分集団も定義した。

臨床的有効性の主な目的は、疾患活動性や投与の中断の有無にかかわらず、デュピルマブの先行する対照試験に参加した患者にデュピルマブを長期投与したときの有効性を検討することである。

有効性の連続変数は、患者数、平均値、標準偏差 (SD)、最小値、中央値、第1四分位数 (Q1)、第3四分位数 (Q3) 及び最大値で要約した。有効性のカテゴリー変数は、患者数及び割合で要約した。正式な仮説検定は行わなかった。連続変数の平均値、又はカテゴリー変数の割合は来院ごとに図示した。

イベント発生までの時間変数 (本治験でのイベント初回発生日 - 本治験での治験薬の初回投与日 + 1日) を算出した。本治験を通じてイベントが発生しなかった患者では、本治験の最終日までのデータを使用した。イベント発生までの時間変数は要約し、Kaplan-Meier 曲線を示した。イベントの発生までの時間の中央値を95%信頼区間とともに示した。

解析には全ての実測値を用いた。欠測値は補完しなかった。

有効性のカテゴリー変数では、来院日ごとにそれぞれの効果が見られた患者の割合を、その来院日に欠測値のない患者数を分母として算出した。

安全性の解析

安全性及び忍容性は SAF の全患者及び部分集団ごとに要約した。安全性の解析は、報告された AE、臨床検査の評価、身体所見、バイタルサイン、及び12誘導 ECGに基づいて行った。事象や異常所見の評価期間は、治験薬の投与開始時から治験終了時 (EOS) までとした。

要約 :

集団の特性 :

本治験全体で1587名の患者にスクリーニングを行い、うち1492名 (94.0%) を本治験に組み入れた。組み入れた患者の1名は、治験実施計画書からの逸脱で治験薬の投与に至らず、SAFから除外した。デュピルマブ未投与 (先行試験でプラセボを投与した患者や、R668-AD-1334試験及びR668-AD-1416試験のスクリーニング期間からOLE試験に組み入れた患者) の患者は606名、先行試験でのデュピルマブ既投与の患者は850名、本中間報告の時点で先行試験での治験薬が盲検下で本治験に組み入れた患者は35名であった。先行試験でのデュピルマブ既投与の患者850名のうち、381名を本OLE試験における再投与 (先行試験でのデュピルマブの最終投与から本治験での投与開始までの期間が13週間を上回る)、409名を投与中断 (先行試験でのデュピルマブの最終投与から本治験での投与開始までの期間が6週間以上13週間以下)、60名を本OLE試験における投与継続 (先行試験でのデュピルマブの最終投与から本治験での投与開始までの期間が6週間未満) とした。

本OLE試験は継続中であり、本中間報告ではデータカットオフ日である20██年██月██日までの全てのデータを用いて第1段階の解析結果を示した。データカットオフの時点で、治験薬の投与、又は本治験を完了していた患者はいなかった。治験薬の投与を継続中の患者は1385/1491名 (92.9%) で、中止した患者は106/1491名 (7.1%) であった。今回の第1段階の解析時点で、本治験のWeek 52の来院を終了している患者は399/1491名 (26.8%)、Week 100の来院を終了している患者は60/1491名 (4.0%) であった。本治験を継続中の患者は全体で1415/1491名 (94.9%) で、中止した患者は76/1491名 (5.1%) であった。

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-1225

有効性／薬力学の結果：

本治験では個々の部分集団の解析を行ったが、部分集団をランダム化しておらず、試験の特性、第1段階の解析であること、先行試験におけるデュピルマブの投与状況（先行試験でのデュピルマブ投与時の効果や、先行試験での治験薬の最終投与からの期間を含む）、及び本治験のベースラインにおける疾患活動性の背景因子に多様性があることから、個々の部分集団の解析結果は交絡していると考えられる。そのため、これらの部分集団から結論を導く際には注意が必要である。一方、本治験の副次目的の1つとして、ADの患者における再投与時のデュピルマブの有効性を評価することとしており、本項では第1段階の解析に含めた試験全体の集団で見られた有効性の結果を、関連する2つの部分集団（本OLE試験に移行したデュピルマブ未投与の患者、及びデュピルマブ再投与〔先行試験での最終投与から本OLE試験での投与開始までの期間が13週間を上回る〕の患者）での結果とともに検討した。

本治験の結果は、ベースラインにおける疾患活動性や、先行試験でのデュピルマブの投与からの中断期間に関わりなく、中等症から重症のADを有し、デュピルマブの対照試験に参加したことがある患者におけるデュピルマブの長期有効性を裏付けるものである。先行試験で投与した治験薬、及び先行試験からの治験薬の投与の空白期間に関わりなく、全ての部分集団で有効性が見られた。有効性のデータから、治験薬を16週間以上投与したときに臨床的なベネフィットが徐々に増加すること、及び52週間以上投与を継続したときに臨床上的効果が持続することが示唆された。

疾患の重症度に関するEASI及びIGAを含む全ての主要な測定項目、症状に関する測定項目（すなわち、そう痒数値評価スケールのスコア、及び患者自身による湿疹評価スコア）、並びに生活の質（QOL、すなわち、皮膚の状態に関するアンケートスコア）において、患者の集団全体で本治験（OLE試験）及び先行試験の両方のベースラインから経時的に大きな改善が見られ、上記の結果が裏付けられた。さらに、Week 52の来院を完了した患者（又はWeek 52の終了を予定していたが、Week 52前に治験を中止した患者）でのcompleter解析で、集団全体で観察された有効性の傾向が裏付けられた。

解析を行った全ての部分集団でデュピルマブの投与による有効性に一貫性が見られた。有効性の評価項目に、疾患の重症度、体重、又は人種での特筆すべき差異はなかった。救済治療薬の全身投与が必要な患者は極めて少数であり、ADの治療のため外用剤（外用ステロイド薬〔TCS〕又は外用カルシニューリン阻害薬〔TCI〕）を併用した患者は半数に満たなかった。

安全性の結果：

本治験の結果は、第3相試験で用いた2用法・用量のうち、高い用法・用量であるデュピルマブ300mgをQW長期投与したときの安全性プロファイルが、対照試験で見られたデュピルマブの既知の安全性プロファイルと同様であることを裏付けるものである。事前に規定した患者部分集団、特にデュピルマブ未投与と再投与の患者部分集団間で安全性のパラメータに大きな違いは特定されず、デュピルマブ再投与の患者で新たな安全性上の問題は見られないことが示唆された。

本治験全体で、デュピルマブの忍容性は良好で、新たな安全性上の懸念は特定されなかった。本治験を通じて死亡した患者はいなかった。

SAEを1件以上発現した患者の割合は、本治験全体で5.0%であった。再投与の部分集団ではSAE全体の発現率がデュピルマブ未投与の部分集団より高かったが、再投与による曝露の増加で補正したところ、SAEの曝露補正後の発現率（EAIR）は部分集団間で同様であった。SAEの多くは患者1名での発現であった。治験薬との因果関係が否定できないSAEは7名（0.5%）の患者に発現し、うち6名で発現した事象は予測できない重篤な副作用の疑い（SUSAR）に該当した。SUSARに該当したこれらの事象は、前立腺癌、ヘルペス眼感染、ヘルペス性状湿疹、てんかん、ホジキン病、血清病、及び腸炎であった。これらの事象はいずれも本中間報告の時点で消失又は軽快した。治験薬との因果関係が否定できないSAEの基本語（PT）で複数の患者に見られたものはなかった。

本治験中の治験薬の投与中止に至ったTEAEを1件以上発現した患者の割合は、本治験全体で低かった

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-1225

（1.8%）。治験薬の投与中止に至った TEAE の器官別大分類（SOC）で発現した割合が高かった事象は、感染症および寄生虫症（0.4%）、及び皮膚および皮下組織障害（0.4%）であった。治験薬の投与中止に至った TEAE で複数の患者に見られた事象は、アトピー性皮膚炎（多くは悪化又は再燃：0.2%）、結膜炎（0.2%）、及び気管支炎（0.1%）であった。

日和見感染に分類される AESI（ヘルペスウイルス感染）を発現した患者の割合は、全体で 1.7% であり、事前に規定した部分集団のいずれにおいても発現した。抗生物質、抗真菌薬、又は抗ウイルス薬の 2 週間より長期の投与が必要な感染症は全体の 1.0% に、非経口抗生物質の投与が必要な感染症は全体の 0.4% に発現した。重度の感染症の発現率は本治験全体で 0.9% であった。アナフィラキシー反応に分類される AESI は、全体で 3 名（0.2%）の患者に発現した。これらのアナフィラキシー反応は既知の食物アレルギーと関連性が見られ、デュピルマブの投与との関連性は否定された。過敏症に分類される AESI が報告された患者の割合は低かった（全体で 2 名 [0.1%]）。過敏症に分類される AESI はいずれもデュピルマブとの関連性が否定された。重度の注射部位反応が 1 名（0.1% 未満）の患者で発現し、治験薬の投与中止に至った。当該事象は 23 日後に回復し、デュピルマブの投与との因果関係が否定できないと判定された。臨床的な内部寄生虫症及び自殺行為に分類される事象を発現した患者はいなかった。

結膜炎及び関連する眼障害を、新たに構築した MedDRA 検索式（CMQ）の広域検索及び狭域検索で追加解析を行ったところ、CMQ の狭域検索では全患者の 10.7% で、広域検索では 13.5% でこれらの事象が報告されていた。CMQ の広域検索では、治験薬の投与中止に至った結膜炎及び関連する眼障害が 4 名（0.3%）の患者で見られた。結膜炎と関連する重篤な事象で外科的処置が必要であったアトピー性角結膜炎が 1 名で報告された。

これらの結果から、他のランダム化対照試験から得られたデュピルマブの安全性プロファイルが裏付けられた。デュピルマブは感染症全体、重篤な若しくは重度の感染症、又は日和見感染症のリスクを増加させなかった。同様に悪性腫瘍、又はヘルペス性状湿疹のリスクも増加させなかった。

各来院時の生化学検査及び血液学検査の平均値及び中央値は、ベースラインと概ね同様の値、又はベースラインからの軽微な変化が不規則に見られた程度であった。乳酸脱水素酵素（LDH）、血小板数、及び好酸球数の平均値の経時的な減少が全体集団で見られ、解析を行った患者部分集団でも同様であった。好酸球数ではベースラインにおける高値からの正常化も本治験を通じて見られたが、ベースラインにおける正常値から高値への変化が Week 8 時点で 158/962 名（16.4%）の患者に見られた。LDH の減少は、ベースラインにおける高値から治験中に正常化した患者による影響の可能性がある。LDH の濃度は AD の重症度と相関することが文献で報告されている。そのため、本治験で見られた AD の重症度の低下が、LDH の減少及び高値からの正常化と関連する可能性がある。本治験で見られた血小板数の減少は、ベースラインが高値で治験中に正常化した患者の割合が高かったことが主に影響している可能性がある。炎症は血小板数の増加と関連することが多い。血小板数の減少、及びその高値からの治験中の正常化はデュピルマブの投与による炎症の低下で生じている可能性がある。血小板数の平均値は本治験を通じて正常範囲内であった。

バイタルサイン、12 誘導心電図の所見、又は身体所見で臨床的に重要な変化はみられなかった。

免疫原性の結果：

ADA 測定から、治験薬投与下に発現した ADA は、抗薬物抗体解析対象集団（AAS）の患者全体の 2.8% に見られた。8 名（1.0%）の患者で本治験中に持続的な ADA が見られ、1 名（0.1%）の患者でベースラインに比べ治験薬投与下で ADA の抗体価が高くなった。先行試験で過去に投与された治験薬に関わらず、治験中に ADA が見られた多くの患者で抗体価は低～中程度であり、ベースライン後の ADA で高い抗体価を示した患者はいなかった。中和抗体は本治験のベースラインで 3.5% の患者に見られたが、その後の各測定時点で中和抗体が見られた患者はいなかった。

ADA 陽性の患者と陰性の患者で SAE や治験薬の投与中止に至った TEAE の発現頻度に特徴的なパターンは見られなかった。中和抗体が見られた患者の安全性プロファイルに特徴的な傾向はなかった。

治験実施計画書の識別コード : R668-AD-1225

また、治験中のいずれかの時点で ADA が見られた、又は ADA と中和抗体が共に見られた少数の患者と、ADA が見られなかった患者の間で、有効性に臨床的意義のある違いはなかった。

結論 :

本治験でデュピルマブ 300 mg を QW 長期投与したときの忍容性は全般的に良好であり、デュピルマブを長期投与したときの安全性プロファイルは、より短期間投与したときのものと類似していることが示唆された。本治験では、ベースラインにおける疾患活動性や、先行試験でのデュピルマブの投与からの中断期間に関わりなく、中等症から重症の AD を有し、デュピルマブの対照試験に参加したことがある患者に、デュピルマブを長期投与したときに大きな臨床的なベネフィットが得られ、効果が持続することが示唆された。デュピルマブの投与で、AD 病変の程度及び重症度、そう痒及び他の AD の自覚症状、並びに QOL の改善などの臨床上の幅広いアウトカムで臨床的意義のある改善が経時的に見られた。本治験全体で、デュピルマブ 300 mg を QW 長期投与したときの安全性は容認できるものであり、医療上の必要性が高い AD の患者集団における有効性の評価で改善がみられることが明らかになった。

報告書の日付 : 20 年 月 日

有害事象名 : MedDRA ver. 18.0

2.17.2 安全性の評価

2.17.2.1 有害事象

表 45 - 器官別大分類及び基本語別：TEAE を発現した患者数（%） - 安全性解析対象集団（R668-AD-1225 試験：中間報告）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Dupilumab Naive (N=606)	Previously Treated with Dupilumab			Total Exposed (N=850)	Trt. Blinded in Parent Study (N=35)	Total (N=1491)
		Re-treatment (N=381)	Interrupted Treatment (N=409)	Continuous Treatment (N=60)			
Any class	426 (70.3%)	295 (77.4%)	275 (67.2%)	43 (71.7%)	613 (72.1%)	15 (42.9%)	1054 (70.7%)
感染症および寄生虫症	268 (44.2%)	238 (62.5%)	180 (44.0%)	35 (58.3%)	453 (53.3%)	6 (17.1%)	727 (48.8%)
鼻咽頭炎	106 (17.5%)	126 (33.1%)	65 (15.9%)	9 (15.0%)	200 (23.5%)	0	306 (20.5%)
上気道感染	55 (9.1%)	38 (10.0%)	35 (8.6%)	13 (21.7%)	86 (10.1%)	1 (2.9%)	142 (9.5%)
結膜炎	30 (5.0%)	26 (6.8%)	21 (5.1%)	1 (1.7%)	48 (5.6%)	0	78 (5.2%)
口腔ヘルペス	12 (2.0%)	29 (7.6%)	18 (4.4%)	5 (8.3%)	52 (6.1%)	0	64 (4.3%)
気管支炎	12 (2.0%)	26 (6.8%)	9 (2.2%)	0	35 (4.1%)	0	47 (3.2%)
ウイルス性上気道感染	9 (1.5%)	19 (5.0%)	8 (2.0%)	2 (3.3%)	29 (3.4%)	0	38 (2.5%)
インフルエンザ	11 (1.8%)	16 (4.2%)	3 (0.7%)	0	19 (2.2%)	1 (2.9%)	31 (2.1%)
鼻炎	12 (2.0%)	10 (2.6%)	6 (1.5%)	0	16 (1.9%)	1 (2.9%)	29 (1.9%)
単純ヘルペス	5 (0.8%)	10 (2.6%)	12 (2.9%)	0	22 (2.6%)	1 (2.9%)	28 (1.9%)
副鼻腔炎	11 (1.8%)	11 (2.9%)	6 (1.5%)	0	17 (2.0%)	0	28 (1.9%)
細菌性結膜炎	16 (2.6%)	4 (1.0%)	5 (1.2%)	1 (1.7%)	10 (1.2%)	1 (2.9%)	27 (1.8%)
尿路感染	11 (1.8%)	7 (1.8%)	7 (1.7%)	0	14 (1.6%)	0	25 (1.7%)
毛包炎	4 (0.7%)	14 (3.7%)	3 (0.7%)	1 (1.7%)	18 (2.1%)	0	22 (1.5%)
胃腸炎	6 (1.0%)	6 (1.6%)	7 (1.7%)	1 (1.7%)	14 (1.6%)	1 (2.9%)	21 (1.4%)
膀胱炎	4 (0.7%)	13 (3.4%)	1 (0.2%)	0	14 (1.6%)	0	18 (1.2%)
帯状疱疹	6 (1.0%)	5 (1.3%)	4 (1.0%)	2 (3.3%)	11 (1.3%)	0	17 (1.1%)
咽頭炎	5 (0.8%)	6 (1.6%)	4 (1.0%)	1 (1.7%)	11 (1.3%)	0	16 (1.1%)
眼感染	5 (0.8%)	4 (1.0%)	2 (0.5%)	0	6 (0.7%)	0	11 (0.7%)
ウイルス性胃腸炎	3 (0.5%)	4 (1.0%)	2 (0.5%)	0	6 (0.7%)	1 (2.9%)	10 (0.7%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Dupilumab Naive (N=606)	Previously Treated with Dupilumab			Total Exposed (N=850)	Trt. Blinded in Parent Study (N=35)	Total (N=1491)
		Re-treatment (N=381)	Interrupted Treatment (N=409)	Continuous Treatment (N=60)			
ヘルペス性状湿疹	3 (0.5%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)	1 (1.7%)	5 (0.6%)	1 (2.9%)	9 (0.6%)
膿痂疹	2 (0.3%)	3 (0.8%)	2 (0.5%)	2 (3.3%)	7 (0.8%)	0	9 (0.6%)
肺炎	7 (1.2%)	0	2 (0.5%)	0	2 (0.2%)	0	9 (0.6%)
耳感染	5 (0.8%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)	0	3 (0.4%)	0	8 (0.5%)
歯感染	5 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (1.7%)	3 (0.4%)	0	8 (0.5%)
中耳炎	2 (0.3%)	3 (0.8%)	2 (0.5%)	0	5 (0.6%)	0	7 (0.5%)
扁桃炎	2 (0.3%)	5 (1.3%)	0	0	5 (0.6%)	0	7 (0.5%)
ウイルス性結膜炎	2 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (0.7%)	0	4 (0.5%)	0	6 (0.4%)
レンサ球菌性咽頭炎	2 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (0.7%)	0	4 (0.5%)	0	6 (0.4%)
皮膚感染	3 (0.5%)	1 (0.3%)	0	2 (3.3%)	3 (0.4%)	0	6 (0.4%)
蜂巣炎	3 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	5 (0.3%)
消化管感染	0	4 (1.0%)	1 (0.2%)	0	5 (0.6%)	0	5 (0.3%)
麦粒腫	2 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)	0	3 (0.4%)	0	5 (0.3%)
癩風	1 (0.2%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	4 (0.5%)	0	5 (0.3%)
丹毒	3 (0.5%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	4 (0.3%)
せつ	2 (0.3%)	0	2 (0.5%)	0	2 (0.2%)	0	4 (0.3%)
ヘルペス眼感染	1 (0.2%)	3 (0.8%)	0	0	3 (0.4%)	0	4 (0.3%)
ヘルペスウイルス感染	3 (0.5%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	4 (0.3%)
眼部単純ヘルペス	1 (0.2%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)	0	3 (0.4%)	0	4 (0.3%)
足部白癬	3 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	4 (0.3%)
歯膿瘍	0	3 (0.8%)	1 (0.2%)	0	4 (0.5%)	0	4 (0.3%)
急性副鼻腔炎	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0	3 (0.4%)	0	3 (0.2%)
急性扁桃炎	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	3 (0.2%)
ウイルス性気管支炎	1 (0.2%)	2 (0.5%)	0	0	2 (0.2%)	0	3 (0.2%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Dupilumab Naive (N=606)	Previously Treated with Dupilumab			Total Exposed (N=850)	Trt. Blinded in Parent Study (N=35)	Total (N=1491)
		Re-treatment (N=381)	Interrupted Treatment (N=409)	Continuous Treatment (N=60)			
憩室炎	1 (0.2%)	0	2 (0.5%)	0	2 (0.2%)	0	3 (0.2%)
眼瞼感染	1 (0.2%)	0	2 (0.5%)	0	2 (0.2%)	0	3 (0.2%)
皮膚真菌感染	1 (0.2%)	0	2 (0.5%)	0	2 (0.2%)	0	3 (0.2%)
ウイルス性消化管感染	0	2 (0.5%)	0	1 (1.7%)	3 (0.4%)	0	3 (0.2%)
陰部ヘルペス	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	3 (0.2%)
喉頭炎	0	3 (0.8%)	0	0	3 (0.4%)	0	3 (0.2%)
下気道感染	3 (0.5%)	0	0	0	0	0	3 (0.2%)
爪真菌症	1 (0.2%)	2 (0.5%)	0	0	2 (0.2%)	0	3 (0.2%)
耳下腺炎	2 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	3 (0.2%)
歯周炎	0	3 (0.8%)	0	0	3 (0.4%)	0	3 (0.2%)
歯髄炎	1 (0.2%)	2 (0.5%)	0	0	2 (0.2%)	0	3 (0.2%)
腔感染	1 (0.2%)	2 (0.5%)	0	0	2 (0.2%)	0	3 (0.2%)
ウイルス感染	0	1 (0.3%)	2 (0.5%)	0	3 (0.4%)	0	3 (0.2%)
外陰部腔カンジダ症	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	3 (0.2%)
膿瘍	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	2 (0.1%)
四肢膿瘍	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
細菌性気管支炎	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
気管支肺炎	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
カンジダ感染	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
膿痂疹性湿疹	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
真菌感染	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
歯肉炎	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
感染性嚢腫	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
感染性皮膚嚢腫	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Dupilumab Naive (N=606)	Previously Treated with Dupilumab			Total Exposed (N=850)	Trt. Blinded in Parent Study (N=35)	Total (N=1491)
		Re-treatment (N=381)	Interrupted Treatment (N=409)	Continuous Treatment (N=60)			
外耳炎	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
急性中耳炎	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
処置後感染	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
膿皮症	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
気道感染	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
ウイルス性気道感染	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
皮膚細菌感染	1 (0.2%)	0	0	1 (1.7%)	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
皮膚カンジダ	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
ブドウ球菌感染	0	0	2 (0.5%)	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
ブドウ球菌性咽頭炎	0	1 (0.3%)	0	1 (1.7%)	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
レンサ球菌感染	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
皮下組織膿瘍	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	2 (0.1%)
気管炎	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
ウイルス性咽頭炎	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
ダニ皮膚炎	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
アデノウイルス感染	0	0	0	1 (1.7%)	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
虫垂炎	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
適用部位膿疱	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
細菌感染	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
細菌尿	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
クラミジア性結膜炎	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
細菌性膀胱炎	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
涙嚢炎	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
ウイルス性眼感染	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
 SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Dupilumab Naive (N=606)	Previously Treated with Dupilumab			Total Exposed (N=850)	Trt. Blinded in Parent Study (N=35)	Total (N=1491)
		Re-treatment (N=381)	Interrupted Treatment (N=409)	Continuous Treatment (N=60)			
ノロウイルス性胃腸炎	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
真菌性性器感染	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
淋疾	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
兪径部膿瘍	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
ヘモフィルス感染	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
ヘリコバクター感染	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
ヘルペス性皮膚炎	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
咬傷感染	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
シラミ寄生	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
限局性感染	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
鼻ヘルペス	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
口腔カンジダ症	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
爪囲炎	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
レンサ球菌性肛門周囲感染	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
歯冠周囲炎	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
眼窩周囲蜂巣炎	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
細菌性肺炎	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
腎盂腎炎	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
膿疱性皮疹	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
副鼻腔気管支炎	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
ブドウ球菌皮膚感染	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
細菌重複感染	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
頭部白癬	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
尿道炎	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Dupilumab Naive (N=606)	Previously Treated with Dupilumab			Total Exposed (N=850)	Trt. Blinded in Parent Study (N=35)	Total (N=1491)
		Re-treatment (N=381)	Interrupted Treatment (N=409)	Continuous Treatment (N=60)			
クラミジア性尿道炎	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
ウイルス性尿路感染	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
ウイルス性角膜潰瘍	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
ウイルス性鼻炎	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
外陰腔真菌感染	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
ブドウ球菌性創感染	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
皮膚および皮下組織障害	88 (14.5%)	72 (18.9%)	80 (19.6%)	15 (25.0%)	167 (19.6%)	1 (2.9%)	256 (17.2%)
アトピー性皮膚炎	42 (6.9%)	26 (6.8%)	47 (11.5%)	7 (11.7%)	80 (9.4%)	1 (2.9%)	123 (8.2%)
紅斑	8 (1.3%)	3 (0.8%)	4 (1.0%)	1 (1.7%)	8 (0.9%)	0	16 (1.1%)
ざ瘡	4 (0.7%)	8 (2.1%)	2 (0.5%)	1 (1.7%)	11 (1.3%)	0	15 (1.0%)
そう痒症	6 (1.0%)	6 (1.6%)	3 (0.7%)	0	9 (1.1%)	0	15 (1.0%)
蕁麻疹	5 (0.8%)	2 (0.5%)	4 (1.0%)	2 (3.3%)	8 (0.9%)	0	13 (0.9%)
接触性皮膚炎	4 (0.7%)	5 (1.3%)	3 (0.7%)	0	8 (0.9%)	0	12 (0.8%)
脱毛症	3 (0.5%)	3 (0.8%)	3 (0.7%)	1 (1.7%)	7 (0.8%)	0	10 (0.7%)
皮膚炎	2 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)	1 (1.7%)	4 (0.5%)	0	6 (0.4%)
嵌入爪	2 (0.3%)	0	3 (0.7%)	0	3 (0.4%)	0	5 (0.3%)
発疹	0	2 (0.5%)	3 (0.7%)	0	5 (0.6%)	0	5 (0.3%)
脂漏性皮膚炎	1 (0.2%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (1.7%)	4 (0.5%)	0	5 (0.3%)
日光角化症	1 (0.2%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)	0	3 (0.4%)	0	4 (0.3%)
円形脱毛症	2 (0.3%)	2 (0.5%)	0	0	2 (0.2%)	0	4 (0.3%)
多汗症	1 (0.2%)	2 (0.5%)	0	1 (1.7%)	3 (0.4%)	0	4 (0.3%)
全身性そう痒症	2 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	4 (0.3%)
皮膚病変	2 (0.3%)	0	2 (0.5%)	0	2 (0.2%)	0	4 (0.3%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Dupilumab Naive (N=606)	Previously Treated with Dupilumab			Total Exposed (N=850)	Trt. Blinded in Parent Study (N=35)	Total (N=1491)
		Re-treatment (N=381)	Interrupted Treatment (N=409)	Continuous Treatment (N=60)			
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	3 (0.2%)
湿疹	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	3 (0.2%)
丘疹	2 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	3 (0.2%)
皮膚剥脱	0	1 (0.3%)	2 (0.5%)	0	3 (0.4%)	0	3 (0.2%)
皮膚嚢腫	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
びまん性脱毛症	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
皮膚乾燥	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
間擦疹	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
機械性蕁麻疹	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
爪破損	0	1 (0.3%)	0	1 (1.7%)	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
紫斑	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	2 (0.1%)
全身性皮疹	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
皮膚びらん	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
日光皮膚炎	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
毛細血管拡張症	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	2 (0.1%)
嚢胞性ざ瘡	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
急性熱性好中球性皮膚症	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
アンドロゲン性脱毛症	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
冷汗	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
頭部靴癩疹	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
剥脱性皮膚炎	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
乾癬様皮膚炎	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
異汗性湿疹	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
貨幣状湿疹	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Dupilumab Naive (N=606)	Previously Treated with Dupilumab			Total Exposed (N=850)	Trt. Blinded in Parent Study (N=35)	Total (N=1491)
		Re-treatment (N=381)	Interrupted Treatment (N=409)	Continuous Treatment (N=60)			
湿潤性湿疹	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
毛髪成長異常	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
扁平苔癬	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
苔癬様角化症	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
稗粒腫	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
爪床の炎症	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
爪ジストロフィー	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
神経皮膚炎	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
寝汗	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
類乾癬	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
光線過敏性反応	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
乾癬	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
丘疹性皮膚疹	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
そう痒性皮膚疹	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
脂腺障害	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
皮膚灼熱感	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
皮膚変色	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
皮膚不快感	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
皮膚過形成	0	0	0	1 (1.7%)	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
皮膚刺激	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
皮膚腫瘤	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
汗腺障害	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
顔面腫脹	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
コリン性蕁麻疹	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
 SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Dupilumab Naive (N=606)	Previously Treated with Dupilumab			Total Exposed (N=850)	Trt. Blinded in Parent Study (N=35)	Total (N=1491)
		Re-treatment (N=381)	Interrupted Treatment (N=409)	Continuous Treatment (N=60)			
丘疹状蕁麻疹	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
一般・全身障害および投与部位の 状態	110 (18.2%)	55 (14.4%)	46 (11.2%)	7 (11.7%)	108 (12.7%)	4 (11.4%)	222 (14.9%)
注射部位反応	44 (7.3%)	9 (2.4%)	22 (5.4%)	6 (10.0%)	37 (4.4%)	1 (2.9%)	82 (5.5%)
注射部位紅斑	20 (3.3%)	9 (2.4%)	5 (1.2%)	0	14 (1.6%)	1 (2.9%)	35 (2.3%)
疲労	14 (2.3%)	7 (1.8%)	2 (0.5%)	1 (1.7%)	10 (1.2%)	1 (2.9%)	25 (1.7%)
発熱	5 (0.8%)	6 (1.6%)	3 (0.7%)	1 (1.7%)	10 (1.2%)	0	15 (1.0%)
注射部位疼痛	6 (1.0%)	4 (1.0%)	2 (0.5%)	0	6 (0.7%)	0	12 (0.8%)
注射部位出血	2 (0.3%)	4 (1.0%)	2 (0.5%)	0	6 (0.7%)	0	8 (0.5%)
倦怠感	3 (0.5%)	3 (0.8%)	2 (0.5%)	0	5 (0.6%)	0	8 (0.5%)
インフルエンザ様疾患	2 (0.3%)	4 (1.0%)	1 (0.2%)	0	5 (0.6%)	0	7 (0.5%)
無力症	3 (0.5%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0	3 (0.4%)	0	6 (0.4%)
注射部位内出血	3 (0.5%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)	0	3 (0.4%)	0	6 (0.4%)
注射部位血腫	1 (0.2%)	5 (1.3%)	0	0	5 (0.6%)	0	6 (0.4%)
注射部位浮腫	5 (0.8%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	6 (0.4%)
注射部位そう痒感	3 (0.5%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0	3 (0.4%)	0	6 (0.4%)
注射部位蕁麻疹	3 (0.5%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0	3 (0.4%)	0	6 (0.4%)
末梢性浮腫	3 (0.5%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0	3 (0.4%)	0	6 (0.4%)
悪寒	2 (0.3%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0	3 (0.4%)	0	5 (0.3%)
注射部位硬結	2 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)	0	3 (0.4%)	0	5 (0.3%)
注射部位腫脹	2 (0.3%)	3 (0.8%)	0	0	3 (0.4%)	0	5 (0.3%)
胸痛	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	1 (2.9%)	3 (0.2%)
顔面浮腫	1 (0.2%)	2 (0.5%)	0	0	2 (0.2%)	0	3 (0.2%)
炎症	2 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	3 (0.2%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Dupilumab Naive (N=606)	Previously Treated with Dupilumab			Total Exposed (N=850)	Trt. Blinded in Parent Study (N=35)	Total (N=1491)
		Re-treatment (N=381)	Interrupted Treatment (N=409)	Continuous Treatment (N=60)			
注射部位発疹	1 (0.2%)	0	2 (0.5%)	0	2 (0.2%)	0	3 (0.2%)
非心臓性胸痛	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	3 (0.2%)
嚢胞	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	2 (0.1%)
治癒不良	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
注射部位炎症	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	2 (0.1%)
疼痛	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	2 (0.1%)
末梢腫脹	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
胸部不快感	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
医療機器位置異常	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
不快感	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
薬剤離脱症候群	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
異常感	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
熱感	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
注射部位変色	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
注射部位不快感	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
注射部位斑	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
医療機器関連損傷	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
局所腫脹	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
限局性浮腫	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
気象病	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
小結節	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
神経系障害	64 (10.6%)	69 (18.1%)	34 (8.3%)	6 (10.0%)	109 (12.8%)	1 (2.9%)	174 (11.7%)
頭痛	40 (6.6%)	42 (11.0%)	18 (4.4%)	5 (8.3%)	65 (7.6%)	1 (2.9%)	106 (7.1%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Dupilumab Naive (N=606)	Previously Treated with Dupilumab			Total Exposed (N=850)	Trt. Blinded in Parent Study (N=35)	Total (N=1491)
		Re-treatment (N=381)	Interrupted Treatment (N=409)	Continuous Treatment (N=60)			
浮動性めまい	6 (1.0%)	4 (1.0%)	5 (1.2%)	0	9 (1.1%)	0	15 (1.0%)
片頭痛	6 (1.0%)	5 (1.3%)	2 (0.5%)	0	7 (0.8%)	0	13 (0.9%)
坐骨神経痛	0	4 (1.0%)	2 (0.5%)	1 (1.7%)	7 (0.8%)	0	7 (0.5%)
錯感覚	1 (0.2%)	1 (0.3%)	3 (0.7%)	0	4 (0.5%)	0	5 (0.3%)
失神	2 (0.3%)	3 (0.8%)	0	0	3 (0.4%)	0	5 (0.3%)
頸腕症候群	1 (0.2%)	2 (0.5%)	0	0	2 (0.2%)	0	3 (0.2%)
感覚鈍麻	2 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	3 (0.2%)
神経圧迫	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
神経痛	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
末梢性ニューロパチー	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
失神寸前の状態	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
痙攣発作	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
健忘	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
手根管症候群	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
頸髄神経根障害	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
異常感覚	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
味覚異常	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
てんかん	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
蟻走感	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
全身性强直性間代性発作	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
知覚過敏	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
筋緊張亢進	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
肋間神経痛	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Dupilumab Naive (N=606)	Previously Treated with Dupilumab			Total Exposed (N=850)	Trt. Blinded in Parent Study (N=35)	Total (N=1491)
		Re-treatment (N=381)	Interrupted Treatment (N=409)	Continuous Treatment (N=60)			
虚血性脳梗塞	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
嗜眠	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
意識消失	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
神経根障害	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
傾眠	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
振戦	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
第7脳神経麻痺	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
眼障害	81 (13.4%)	47 (12.3%)	38 (9.3%)	4 (6.7%)	89 (10.5%)	0	170 (11.4%)
アレルギー性結膜炎	32 (5.3%)	14 (3.7%)	16 (3.9%)	1 (1.7%)	31 (3.6%)	0	63 (4.2%)
眼瞼炎	7 (1.2%)	7 (1.8%)	3 (0.7%)	1 (1.7%)	11 (1.3%)	0	18 (1.2%)
眼乾燥	6 (1.0%)	4 (1.0%)	2 (0.5%)	1 (1.7%)	7 (0.8%)	0	13 (0.9%)
眼そう痒症	7 (1.2%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	4 (0.5%)	0	11 (0.7%)
眼刺激	4 (0.7%)	2 (0.5%)	0	0	2 (0.2%)	0	6 (0.4%)
角膜炎	3 (0.5%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0	3 (0.4%)	0	6 (0.4%)
眼充血	2 (0.3%)	3 (0.8%)	1 (0.2%)	0	4 (0.5%)	0	6 (0.4%)
アレルギー性角膜炎	1 (0.2%)	3 (0.8%)	1 (0.2%)	0	4 (0.5%)	0	5 (0.3%)
白内障	2 (0.3%)	0	2 (0.5%)	0	2 (0.2%)	0	4 (0.3%)
結膜出血	2 (0.3%)	2 (0.5%)	0	0	2 (0.2%)	0	4 (0.3%)
眼の炎症	3 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	4 (0.3%)
霧視	0	1 (0.3%)	3 (0.7%)	0	4 (0.5%)	0	4 (0.3%)
アトピー性角結膜炎	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	3 (0.2%)
霰粒腫	2 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	3 (0.2%)
流涙増加	1 (0.2%)	2 (0.5%)	0	0	2 (0.2%)	0	3 (0.2%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Dupilumab Naive (N=606)	Previously Treated with Dupilumab			Total Exposed (N=850)	Trt. Blinded in Parent Study (N=35)	Total (N=1491)
		Re-treatment (N=381)	Interrupted Treatment (N=409)	Continuous Treatment (N=60)			
結膜充血	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
眼瞼外反	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	2 (0.1%)
眼瞼紅斑	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
眼のアレルギー	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
眼脂	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
眼出血	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
眼痛	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
眼部腫脹	0	0	2 (0.5%)	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
眼瞼浮腫	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	2 (0.1%)
緑内障	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
円錐角膜	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
涙器障害	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
眼酒さ	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
点状角膜炎	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
網膜変性	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
眼精疲労	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
アレルギー性眼瞼炎	0	0	0	1 (1.7%)	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
結膜びらん	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
角膜血管新生	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
角膜穿孔	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
眼瞼湿疹	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
上強膜炎	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
眼の障害	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
眼瞼嚢胞	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Dupilumab Naive (N=606)	Previously Treated with Dupilumab			Total Exposed (N=850)	Trt. Blinded in Parent Study (N=35)	Total (N=1491)
		Re-treatment (N=381)	Interrupted Treatment (N=409)	Continuous Treatment (N=60)			
眼の異物感	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
水晶体混濁	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
夜盲	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
非感染性結膜炎	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
高眼圧症	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
眼傍結合織炎	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
羞明	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
網膜動脈閉塞	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
睫毛乱生	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
潰瘍性角膜炎	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
眼球乾燥症	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
胃腸障害	60 (9.9%)	65 (17.1%)	38 (9.3%)	2 (3.3%)	105 (12.4%)	0	165 (11.1%)
下痢	15 (2.5%)	14 (3.7%)	12 (2.9%)	0	26 (3.1%)	0	41 (2.7%)
悪心	10 (1.7%)	9 (2.4%)	3 (0.7%)	0	12 (1.4%)	0	22 (1.5%)
歯痛	6 (1.0%)	8 (2.1%)	6 (1.5%)	0	14 (1.6%)	0	20 (1.3%)
齲蝕	3 (0.5%)	9 (2.4%)	1 (0.2%)	0	10 (1.2%)	0	13 (0.9%)
嘔吐	3 (0.5%)	4 (1.0%)	5 (1.2%)	1 (1.7%)	10 (1.2%)	0	13 (0.9%)
腹痛	1 (0.2%)	6 (1.6%)	2 (0.5%)	0	8 (0.9%)	0	9 (0.6%)
上腹部痛	2 (0.3%)	3 (0.8%)	4 (1.0%)	0	7 (0.8%)	0	9 (0.6%)
消化不良	3 (0.5%)	1 (0.3%)	5 (1.2%)	0	6 (0.7%)	0	9 (0.6%)
胃食道逆流性疾患	2 (0.3%)	5 (1.3%)	1 (0.2%)	0	6 (0.7%)	0	8 (0.5%)
下腹部痛	3 (0.5%)	3 (0.8%)	1 (0.2%)	0	4 (0.5%)	0	7 (0.5%)
便秘	1 (0.2%)	1 (0.3%)	3 (0.7%)	0	4 (0.5%)	0	5 (0.3%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Dupilumab Naive (N=606)	Previously Treated with Dupilumab			Total Exposed (N=850)	Trt. Blinded in Parent Study (N=35)	Total (N=1491)
		Re-treatment (N=381)	Interrupted Treatment (N=409)	Continuous Treatment (N=60)			
腹部膨満	4 (0.7%)	0	0	0	0	0	4 (0.3%)
痔核	1 (0.2%)	3 (0.8%)	0	0	3 (0.4%)	0	4 (0.3%)
腹部不快感	0	1 (0.3%)	2 (0.5%)	0	3 (0.4%)	0	3 (0.2%)
胃炎	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	3 (0.2%)
口唇炎	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	2 (0.1%)
口内乾燥	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
腸炎	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
放屁	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
食中毒	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
血便排泄	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	2 (0.1%)
裂孔ヘルニア	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	2 (0.1%)
口の感覚鈍麻	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
鼠径ヘルニア	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
口内炎	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
異常便	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
裂肛	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
肛門皮膚垂	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
肛門直腸狭窄	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
アフタ性口内炎	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
腹水	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
大腸炎	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
憩室	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
嚥下障害	0	0	0	1 (1.7%)	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
排便回数増加	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Dupilumab Naive (N=606)	Previously Treated with Dupilumab			Total Exposed (N=850)	Trt. Blinded in Parent Study (N=35)	Total (N=1491)
		Re-treatment (N=381)	Interrupted Treatment (N=409)	Continuous Treatment (N=60)			
胃障害	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
胃腸障害	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
過敏性腸症候群	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
口唇浮腫	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
口腔内潰瘍形成	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
食道炎	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
口内丘疹	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
膵嚢胞	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
急性膵炎	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
消化性潰瘍	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
直腸出血	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
歯の知覚過敏	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
歯の発育障害	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
歯の障害	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
歯の磨耗	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
臍ヘルニア	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
筋骨格系および結合組織障害	53 (8.7%)	53 (13.9%)	32 (7.8%)	4 (6.7%)	89 (10.5%)	3 (8.6%)	145 (9.7%)
背部痛	14 (2.3%)	19 (5.0%)	6 (1.5%)	1 (1.7%)	26 (3.1%)	1 (2.9%)	41 (2.7%)
関節痛	8 (1.3%)	6 (1.6%)	4 (1.0%)	3 (5.0%)	13 (1.5%)	1 (2.9%)	22 (1.5%)
筋肉痛	6 (1.0%)	6 (1.6%)	2 (0.5%)	1 (1.7%)	9 (1.1%)	0	15 (1.0%)
筋骨格痛	7 (1.2%)	6 (1.6%)	1 (0.2%)	0	7 (0.8%)	0	14 (0.9%)
四肢痛	6 (1.0%)	5 (1.3%)	2 (0.5%)	0	7 (0.8%)	0	13 (0.9%)
筋痙縮	1 (0.2%)	4 (1.0%)	2 (0.5%)	0	6 (0.7%)	1 (2.9%)	8 (0.5%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Dupilumab Naive (N=606)	Previously Treated with Dupilumab			Total Exposed (N=850)	Trt. Blinded in Parent Study (N=35)	Total (N=1491)
		Re-treatment (N=381)	Interrupted Treatment (N=409)	Continuous Treatment (N=60)			
頸部痛	3 (0.5%)	3 (0.8%)	2 (0.5%)	0	5 (0.6%)	0	8 (0.5%)
筋骨格系胸痛	6 (1.0%)	0	0	0	0	0	6 (0.4%)
変形性関節症	1 (0.2%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	4 (0.5%)	0	5 (0.3%)
腱炎	0	3 (0.8%)	1 (0.2%)	0	4 (0.5%)	0	4 (0.3%)
椎間板突出	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	3 (0.2%)
滑液嚢腫	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	3 (0.2%)
肋軟骨炎	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
側腹部痛	0	0	2 (0.5%)	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
関節腫脹	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	2 (0.1%)
筋骨格硬直	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
顎痛	0	0	2 (0.5%)	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
足底筋膜炎	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
関節炎	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
骨変形	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
滑液包炎	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
尾骨痛	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
デュピトラン拘縮	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
線維筋痛	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
足変形	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
関節硬直	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
筋緊張	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
筋力低下	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
肋間筋肉痛	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
骨減少症	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Dupilumab Naive (N=606)	Previously Treated with Dupilumab			Total Exposed (N=850)	Trt. Blinded in Parent Study (N=35)	Total (N=1491)
		Re-treatment (N=381)	Interrupted Treatment (N=409)	Continuous Treatment (N=60)			
関節周囲炎	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
シェーグレン症候群	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
変形性脊椎症	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
脊椎すべり症	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
交感神経性後頸部症候群	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
顎関節症候群	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
腱痛	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
腱鞘炎	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
臨床検査	49 (8.1%)	38 (10.0%)	35 (8.6%)	2 (3.3%)	75 (8.8%)	1 (2.9%)	125 (8.4%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	26 (4.3%)	18 (4.7%)	9 (2.2%)	0	27 (3.2%)	0	53 (3.6%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.5%)	5 (1.3%)	4 (1.0%)	1 (1.7%)	10 (1.2%)	1 (2.9%)	14 (0.9%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.3%)	4 (1.0%)	2 (0.5%)	1 (1.7%)	7 (0.8%)	1 (2.9%)	10 (0.7%)
血中トリグリセリド増加	5 (0.8%)	1 (0.3%)	3 (0.7%)	0	4 (0.5%)	0	9 (0.6%)
好酸球数増加	3 (0.5%)	0	3 (0.7%)	0	3 (0.4%)	0	6 (0.4%)
肝酵素上昇	0	2 (0.5%)	4 (1.0%)	0	6 (0.7%)	0	6 (0.4%)
体重増加	4 (0.7%)	2 (0.5%)	0	0	2 (0.2%)	0	6 (0.4%)
血中コレステロール増加	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (1.7%)	3 (0.4%)	0	4 (0.3%)
白血球数増加	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (1.7%)	4 (0.5%)	0	4 (0.3%)
血中ビリルビン増加	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0	3 (0.4%)	0	3 (0.2%)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.2%)	1 (2.9%)	3 (0.2%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Dupilumab Naive (N=606)	Previously Treated with Dupilumab			Total Exposed (N=850)	Trt. Blinded in Parent Study (N=35)	Total (N=1491)
		Re-treatment (N=381)	Interrupted Treatment (N=409)	Continuous Treatment (N=60)			
血中尿酸増加	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	2 (0.2%)	1 (2.9%)	3 (0.2%)
好中球数減少	1 (0.2%)	2 (0.5%)	0	0	2 (0.2%)	0	3 (0.2%)
トランスアミナーゼ上昇	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	3 (0.2%)
白血球数減少	2 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	3 (0.2%)
血中クレアチニン増加	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
血中ブドウ糖増加	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (2.9%)	2 (0.1%)
血圧上昇	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
血中テストステロン減少	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
肝機能検査異常	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
ビタミンD減少	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
尿中ビリルビン	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
血中アルカリホスファターゼ 増加	0	0	0	1 (1.7%)	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
血中ビリルビン減少	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
血中免疫グロブリンG	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
血中カリウム減少	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
血中カリウム増加	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
血中ナトリウム減少	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
体温上昇	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
心電図QT延長	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
尿中ブドウ糖陽性	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
心拍数不整	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
眼圧上昇	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Dupilumab Naive (N=606)	Previously Treated with Dupilumab				Total Exposed (N=850)	Trt. Blinded in Parent Study (N=35)	Total (N=1491)
		Re-treatment (N=381)	Interrupted Treatment (N=409)	Continuous Treatment (N=60)				
低比重リボ蛋白増加	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)	
リンパ球数減少	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)	
リンパ球数増加	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)	
平均赤血球容積減少	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (<0.1%)	
血小板数増加	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)	
前立腺特異性抗原増加	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)	
尿蛋白	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)	
尿中蛋白陽性	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)	
尿検査異常	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)	
尿中白血球エステラーゼ陽性	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)	
体重減少	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)	
尿中白血球陽性	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	48 (7.9%)	38 (10.0%)	31 (7.6%)	4 (6.7%)	73 (8.6%)	1 (2.9%)	122 (8.2%)	
咳嗽	16 (2.6%)	11 (2.9%)	6 (1.5%)	1 (1.7%)	18 (2.1%)	0	34 (2.3%)	
口腔咽頭痛	9 (1.5%)	7 (1.8%)	7 (1.7%)	0	14 (1.6%)	0	23 (1.5%)	
喘息	5 (0.8%)	7 (1.8%)	5 (1.2%)	1 (1.7%)	13 (1.5%)	0	18 (1.2%)	
アレルギー性鼻炎	4 (0.7%)	4 (1.0%)	5 (1.2%)	1 (1.7%)	10 (1.2%)	1 (2.9%)	15 (1.0%)	
鼻漏	2 (0.3%)	5 (1.3%)	4 (1.0%)	0	9 (1.1%)	0	11 (0.7%)	
鼻出血	4 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)	0	3 (0.4%)	0	7 (0.5%)	
鼻閉	4 (0.7%)	1 (0.3%)	0	1 (1.7%)	2 (0.2%)	0	6 (0.4%)	
湿性咳嗽	4 (0.7%)	0	0	0	0	0	4 (0.3%)	
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.2%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)	0	3 (0.4%)	0	4 (0.3%)	
慢性閉塞性肺疾患	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0	3 (0.4%)	0	3 (0.2%)	

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	Dupilumab Naive (N=606)	Previously Treated with Dupilumab			Total Exposed (N=850)	Trt. Blinded in Parent Study (N=35)	Total (N=1491)
		Re-treatment (N=381)	Interrupted Treatment (N=409)	Continuous Treatment (N=60)			
呼吸困難	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
気道うっ血	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
副鼻腔うっ血	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
くしゃみ	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
アレルギー性咽頭炎	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
気管支反応性亢進	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
横隔膜痛	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
労作性呼吸困難	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
喉頭浮腫	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
鼻乾燥	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
鼻中隔弯曲	0	0	0	1 (1.7%)	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
鼻甲介肥大	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
咽頭浮腫	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
胸膜炎	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
肺腫瘍	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
喘息発作重積	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
咽喉刺激感	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
咽喉絞扼感	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
上気道うっ血	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
声帯障害	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
喘鳴	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
傷害、中毒および処置合併症	46 (7.6%)	39 (10.2%)	22 (5.4%)	3 (5.0%)	64 (7.5%)	1 (2.9%)	111 (7.4%)
靱帯捻挫	11 (1.8%)	1 (0.3%)	4 (1.0%)	0	5 (0.6%)	0	16 (1.1%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Dupilumab Naive (N=606)	Previously Treated with Dupilumab			Total Exposed (N=850)	Trt. Blinded in Parent Study (N=35)	Total (N=1491)
		Re-treatment (N=381)	Interrupted Treatment (N=409)	Continuous Treatment (N=60)			
歯牙破折	4 (0.7%)	2 (0.5%)	3 (0.7%)	0	5 (0.6%)	0	9 (0.6%)
挫傷	0	5 (1.3%)	2 (0.5%)	0	7 (0.8%)	0	7 (0.5%)
皮膚擦過傷	1 (0.2%)	2 (0.5%)	3 (0.7%)	0	5 (0.6%)	0	6 (0.4%)
転倒	2 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)	0	3 (0.4%)	0	5 (0.3%)
関節損傷	1 (0.2%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	4 (0.5%)	0	5 (0.3%)
裂傷	3 (0.5%)	1 (0.3%)	0	1 (1.7%)	2 (0.2%)	0	5 (0.3%)
肉離れ	2 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	4 (0.3%)
サンバーン	2 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (1.7%)	2 (0.2%)	0	4 (0.3%)
節足動物咬傷	0	3 (0.8%)	0	0	3 (0.4%)	0	3 (0.2%)
鎖骨骨折	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	3 (0.2%)
足骨折	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0	3 (0.4%)	0	3 (0.2%)
関節脱臼	0	1 (0.3%)	2 (0.5%)	0	3 (0.4%)	0	3 (0.2%)
四肢損傷	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	3 (0.2%)
交通事故	1 (0.2%)	2 (0.5%)	0	0	2 (0.2%)	0	3 (0.2%)
創傷	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	3 (0.2%)
動物咬傷	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
節足動物刺傷	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
脳振盪	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
角膜擦過傷	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
上顎炎	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
擦過傷	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
顔面骨骨折	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
手骨折	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
損傷	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Dupilumab Naive (N=606)	Previously Treated with Dupilumab			Total Exposed (N=850)	Trt. Blinded in Parent Study (N=35)	Total (N=1491)
		Re-treatment (N=381)	Interrupted Treatment (N=409)	Continuous Treatment (N=60)			
靱帯断裂	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
筋損傷	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
処置による疼痛	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	2 (0.1%)
ストレス骨折	1 (0.2%)	0	0	1 (1.7%)	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
熱傷	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
外傷性血腫	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	1 (2.9%)	2 (0.1%)
骨挫傷	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
第2度熱傷	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
頭蓋脳損傷	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
椎骨脱臼	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
眼の貫通性外傷	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
眼内異物	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
凍傷	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
注射に伴う反応	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
半月板損傷	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
筋断裂	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
脳振盪後症候群	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
処置後合併症	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
処置後血尿	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
処置後出血	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
外傷後疼痛	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
肋骨骨折	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
軟部組織損傷	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
スポーツ損傷	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Dupilumab Naive (N=606)	Previously Treated with Dupilumab			Total Exposed (N=850)	Trt. Blinded in Parent Study (N=35)	Total (N=1491)
		Re-treatment (N=381)	Interrupted Treatment (N=409)	Continuous Treatment (N=60)			
腱断裂	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
外傷性関節症	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
外傷性骨折	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
外傷性頭蓋内出血	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
創離開	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
血液およびリンパ系障害	17 (2.8%)	17 (4.5%)	9 (2.2%)	4 (6.7%)	30 (3.5%)	1 (2.9%)	48 (3.2%)
好酸球増加症	5 (0.8%)	2 (0.5%)	3 (0.7%)	1 (1.7%)	6 (0.7%)	0	11 (0.7%)
貧血	3 (0.5%)	1 (0.3%)	4 (1.0%)	0	5 (0.6%)	0	8 (0.5%)
好中球減少症	4 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)	1 (1.7%)	4 (0.5%)	0	8 (0.5%)
リンパ節症	1 (0.2%)	5 (1.3%)	0	1 (1.7%)	6 (0.7%)	0	7 (0.5%)
白血球増加症	1 (0.2%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0	3 (0.4%)	1 (2.9%)	5 (0.3%)
白血球減少症	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (1.7%)	2 (0.2%)	0	4 (0.3%)
リンパ球減少症	0	3 (0.8%)	1 (0.2%)	0	4 (0.5%)	0	4 (0.3%)
リンパ球増加症	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
出血性貧血	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
鉄欠乏性貧血	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
リンパ節炎	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
好中球増加症	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
血小板減少症	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
精神障害	20 (3.3%)	14 (3.7%)	13 (3.2%)	0	27 (3.2%)	0	47 (3.2%)
不安	7 (1.2%)	2 (0.5%)	3 (0.7%)	0	5 (0.6%)	0	12 (0.8%)
うつ病	2 (0.3%)	5 (1.3%)	4 (1.0%)	0	9 (1.1%)	0	11 (0.7%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Dupilumab Naive (N=606)	Previously Treated with Dupilumab			Total Exposed (N=850)	Trt. Blinded in Parent Study (N=35)	Total (N=1491)
		Re-treatment (N=381)	Interrupted Treatment (N=409)	Continuous Treatment (N=60)			
不眠症	4 (0.7%)	2 (0.5%)	3 (0.7%)	0	5 (0.6%)	0	9 (0.6%)
睡眠障害	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	3 (0.2%)
全般性不安障害	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
大うつ病	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
ストレス	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	2 (0.1%)
アルコール症	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
無感情	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
注意欠陥多動性障害	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
抑うつ気分	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
薬物乱用	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
初期不眠症	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
易刺激性	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
気力低下	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
悪夢	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
パニック発作	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
精神病性障害	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
血管障害	20 (3.3%)	10 (2.6%)	13 (3.2%)	2 (3.3%)	25 (2.9%)	0	45 (3.0%)
高血圧	12 (2.0%)	5 (1.3%)	9 (2.2%)	0	14 (1.6%)	0	26 (1.7%)
血腫	1 (0.2%)	3 (0.8%)	1 (0.2%)	1 (1.7%)	5 (0.6%)	0	6 (0.4%)
出血	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
低血圧	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	2 (0.1%)
表在性静脈炎	1 (0.2%)	0	0	1 (1.7%)	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
深部静脈血栓症	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Dupilumab Naive (N=606)	Previously Treated with Dupilumab			Total Exposed (N=850)	Trt. Blinded in Parent Study (N=35)	Total (N=1491)
		Re-treatment (N=381)	Interrupted Treatment (N=409)	Continuous Treatment (N=60)			
本態性高血圧症	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
ほてり	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
充血	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
高血圧クリーゼ	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
腹腔内血腫	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
末梢冷感	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
末梢静脈疾患	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
血栓性静脈炎	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
免疫系障害	18 (3.0%)	11 (2.9%)	7 (1.7%)	1 (1.7%)	19 (2.2%)	1 (2.9%)	38 (2.5%)
季節性アレルギー	6 (1.0%)	3 (0.8%)	2 (0.5%)	0	5 (0.6%)	0	11 (0.7%)
食物アレルギー	3 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	5 (0.3%)
過敏症	4 (0.7%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	5 (0.3%)
アナフィラキシー反応	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	3 (0.2%)
複合アレルギー	2 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	3 (0.2%)
動物アレルギー	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
節足動物咬傷アレルギー	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
薬物過敏症	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
色素に対する反応	0	0	1 (0.2%)	1 (1.7%)	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
化学物質アレルギー	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
金属アレルギー	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
家塵アレルギー	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
サルコイドーシス	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
血清病	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (<0.1%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Dupilumab Naive (N=606)	Previously Treated with Dupilumab			Total Exposed (N=850)	Trt. Blinded in Parent Study (N=35)	Total (N=1491)
		Re-treatment (N=381)	Interrupted Treatment (N=409)	Continuous Treatment (N=60)			
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)	9 (1.5%)	16 (4.2%)	8 (2.0%)	3 (5.0%)	27 (3.2%)	0	36 (2.4%)
皮膚乳頭腫	5 (0.8%)	8 (2.1%)	0	1 (1.7%)	9 (1.1%)	0	14 (0.9%)
基底細胞癌	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (1.7%)	3 (0.4%)	0	4 (0.3%)
脂漏性角化症	1 (0.2%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0	3 (0.4%)	0	4 (0.3%)
肛門性器疣贅	0	3 (0.8%)	0	0	3 (0.4%)	0	3 (0.2%)
皮膚有棘細胞癌	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (1.7%)	3 (0.4%)	0	3 (0.2%)
子宮平滑筋腫	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0	3 (0.4%)	0	3 (0.2%)
良性新生物	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
血管腫	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
ホジキン病	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
メラノサイト性母斑	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
菌状息肉症	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
皮膚の新生物	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
前立腺癌	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
扁平上皮癌	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
代謝および栄養障害	11 (1.8%)	11 (2.9%)	7 (1.7%)	1 (1.7%)	19 (2.2%)	1 (2.9%)	31 (2.1%)
高トリグリセリド血症	2 (0.3%)	2 (0.5%)	0	1 (1.7%)	3 (0.4%)	1 (2.9%)	6 (0.4%)
糖尿病	1 (0.2%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)	0	3 (0.4%)	0	4 (0.3%)
低カリウム血症	2 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	4 (0.3%)
痛風	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	3 (0.2%)
高コレステロール血症	0	1 (0.3%)	2 (0.5%)	0	3 (0.4%)	0	3 (0.2%)
高血糖	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0	3 (0.4%)	0	3 (0.2%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Dupilumab Naive (N=606)	Previously Treated with Dupilumab			Total Exposed (N=850)	Trt. Blinded in Parent Study (N=35)	Total (N=1491)
		Re-treatment (N=381)	Interrupted Treatment (N=409)	Continuous Treatment (N=60)			
高尿酸血症	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	2 (0.1%)
2型糖尿病	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
耐糖能障害	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
ヘモクロマトーシス	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
高脂血症	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
低血糖症	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
空腹時血中ブドウ糖不良	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
ビタミンD欠乏	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
生殖系および乳房障害	11 (1.8%)	11 (2.9%)	4 (1.0%)	1 (1.7%)	16 (1.9%)	0	27 (1.8%)
月経困難症	0	2 (0.5%)	0	1 (1.7%)	3 (0.4%)	0	3 (0.2%)
亀頭包皮炎	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	2 (0.1%)
乳房腫瘍	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
不規則月経	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
骨盤痛	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
精巣痛	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
バルトリン嚢腫	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
乳房嚢胞	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
乳房炎症	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
乳房痛	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
子宮頸部上皮異形成	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
子宮頸外反	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
子宮内膜症	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
精巣上体圧痛	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Dupilumab Naive (N=606)	Previously Treated with Dupilumab			Total Exposed (N=850)	Trt. Blinded in Parent Study (N=35)	Total (N=1491)
		Re-treatment (N=381)	Interrupted Treatment (N=409)	Continuous Treatment (N=60)			
勃起不全	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
過長過多不規則月経	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
月経過多	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
月経障害	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
不正子宮出血	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
卵巣嚢胞	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
卵巣腫瘍	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
骨盤内嚢胞	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
腔の炎症	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
精索静脈瘤	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
耳および迷路障害	10 (1.7%)	7 (1.8%)	5 (1.2%)	0	12 (1.4%)	0	22 (1.5%)
回転性めまい	2 (0.3%)	5 (1.3%)	2 (0.5%)	0	7 (0.8%)	0	9 (0.6%)
耳痛	2 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	3 (0.2%)
耳鳴	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
耳介仮性嚢胞	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
耳介腫脹	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
耳の障害	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
耳管開放	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
中耳滲出液	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
鼓膜穿孔	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
頭位性回転性めまい	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
前庭障害	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Dupilumab Naive (N=606)	Previously Treated with Dupilumab			Total Exposed (N=850)	Trt. Blinded in Parent Study (N=35)	Total (N=1491)
		Re-treatment (N=381)	Interrupted Treatment (N=409)	Continuous Treatment (N=60)			
腎および尿路障害	10 (1.7%)	8 (2.1%)	3 (0.7%)	0	11 (1.3%)	0	21 (1.4%)
腎結石症	4 (0.7%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0	3 (0.4%)	0	7 (0.5%)
血尿	2 (0.3%)	3 (0.8%)	1 (0.2%)	0	4 (0.5%)	0	6 (0.4%)
蛋白尿	1 (0.2%)	3 (0.8%)	0	0	3 (0.4%)	0	4 (0.3%)
尿管結石	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
尿路結石	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
緊張性膀胱	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
腎線維症	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
白血球尿	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
頻尿	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
多尿	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
腎嚢胞	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
肝胆道系障害	7 (1.2%)	3 (0.8%)	3 (0.7%)	0	6 (0.7%)	0	13 (0.9%)
脂肪肝	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	3 (0.2%)
急性肝不全	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
アルコール性肝疾患	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
胆道仙痛	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
慢性胆嚢炎	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
胆石症	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
胆汁うっ滞	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
妊娠時胆汁うっ滞	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
薬物性肝障害	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
肝硬変	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Dupilumab Naive (N=606)	Previously Treated with Dupilumab			Total Exposed (N=850)	Trt. Blinded in Parent Study (N=35)	Total (N=1491)
		Re-treatment (N=381)	Interrupted Treatment (N=409)	Continuous Treatment (N=60)			
肝嚢胞	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
肝腎症候群	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
オッディ括約筋機能不全	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
心臓障害	3 (0.5%)	4 (1.0%)	1 (0.2%)	1 (1.7%)	6 (0.7%)	0	9 (0.6%)
狭心症	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
徐脈	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	2 (0.1%)
頻脈	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
不整脈	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
右脚ブロック	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
冠動脈疾患	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
動悸	0	0	0	1 (1.7%)	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
上室性頻脈	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
外科および内科処置	5 (0.8%)	0	2 (0.5%)	0	2 (0.2%)	0	7 (0.5%)
歯内療法	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	2 (0.1%)
抜歯	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
人工流産	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
爪手術	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
涙点プラグ挿入	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
歯修復	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
内分泌障害	1 (0.2%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0	3 (0.4%)	0	4 (0.3%)
甲状腺機能低下症	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
自己免疫性甲状腺炎	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Dupilumab Naive (N=606)	Previously Treated with Dupilumab			Total Exposed (N=850)	Trt. Blinded in Parent Study (N=35)	Total (N=1491)
		Re-treatment (N=381)	Interrupted Treatment (N=409)	Continuous Treatment (N=60)			
甲状腺機能亢進症	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
原発性性腺機能低下	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
心房中隔欠損症	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
過長結腸	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
妊娠糖尿病	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)

TEAE=Treatment Emergent Adverse Events

MedDRA (Version 18.0) dictionary applied.

A subject who reported 2 or more TEAE with the same preferred term was counted only once for that term. A subject who reported 2 or more TEAE with different preferred term within the same system organ class was counted only once in that system organ class.

Source:

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/ad1225_ae_socpt_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ad1225_ae_socpt_s_t_j_i.rtf (04AUG2016 - 7:45)

表 46 - 器官別大分類及び基本語別：因果関係が否定できない TEAE を発現した患者数（%） - 安全性解析対象集団（R668-AD-1225 試験：中間報告）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Dupilumab Naive (N=606)	Previously Treated with Dupilumab			Total Exposed (N=850)	Trt. Blinded in Parent Study (N=35)	Total (N=1491)
		Re-treatment (N=381)	Interrupted Treatment (N=409)	Continuous Treatment (N=60)			
Any class	165 (27.2%)	115 (30.2%)	104 (25.4%)	20 (33.3%)	239 (28.1%)	4 (11.4%)	408 (27.4%)
感染症および寄生虫症	62 (10.2%)	67 (17.6%)	36 (8.8%)	9 (15.0%)	112 (13.2%)	1 (2.9%)	175 (11.7%)
鼻咽頭炎	14 (2.3%)	33 (8.7%)	6 (1.5%)	1 (1.7%)	40 (4.7%)	0	54 (3.6%)
上気道感染	13 (2.1%)	12 (3.1%)	5 (1.2%)	6 (10.0%)	23 (2.7%)	0	36 (2.4%)
結膜炎	16 (2.6%)	10 (2.6%)	9 (2.2%)	0	19 (2.2%)	0	35 (2.3%)
気管支炎	3 (0.5%)	9 (2.4%)	1 (0.2%)	0	10 (1.2%)	0	13 (0.9%)
単純ヘルペス	2 (0.3%)	3 (0.8%)	7 (1.7%)	0	10 (1.2%)	0	12 (0.8%)
インフルエンザ	1 (0.2%)	4 (1.0%)	2 (0.5%)	0	6 (0.7%)	1 (2.9%)	8 (0.5%)
口腔ヘルペス	3 (0.5%)	1 (0.3%)	4 (1.0%)	0	5 (0.6%)	0	8 (0.5%)
鼻炎	4 (0.7%)	3 (0.8%)	1 (0.2%)	0	4 (0.5%)	0	8 (0.5%)
帯状疱疹	4 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (1.7%)	3 (0.4%)	0	7 (0.5%)
細菌性結膜炎	2 (0.3%)	0	2 (0.5%)	1 (1.7%)	3 (0.4%)	0	5 (0.3%)
毛包炎	0	4 (1.0%)	1 (0.2%)	0	5 (0.6%)	0	5 (0.3%)
眼感染	2 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	4 (0.3%)
耳感染	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
ヘルペス性状湿疹	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
ウイルス性胃腸炎	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
消化管感染	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
陰部ヘルペス	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	2 (0.1%)
歯肉炎	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
眼部単純ヘルペス	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Dupilumab Naive (N=606)	Previously Treated with Dupilumab			Total Exposed (N=850)	Trt. Blinded in Parent Study (N=35)	Total (N=1491)
		Re-treatment (N=381)	Interrupted Treatment (N=409)	Continuous Treatment (N=60)			
副鼻腔炎	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
皮膚感染	1 (0.2%)	0	0	1 (1.7%)	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
ウイルス性上気道感染	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
四肢膿瘍	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
急性副鼻腔炎	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
蜂巣炎	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
ウイルス性結膜炎	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
膀胱炎	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
膿痂疹性湿疹	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
丹毒	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
ウイルス性眼感染	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
眼瞼感染	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
せつ	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
胃腸炎	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
鼠径部膿瘍	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
ヘルペス性皮膚炎	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
ヘルペス眼感染	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
ヘルペスウイルス感染	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
膿痂疹	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
喉頭炎	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
外耳炎	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
急性中耳炎	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
咽頭炎	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
肺炎	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	Dupilumab Naive (N=606)	Previously Treated with Dupilumab			Total Exposed (N=850)	Trt. Blinded in Parent Study (N=35)	Total (N=1491)
		Re-treatment (N=381)	Interrupted Treatment (N=409)	Continuous Treatment (N=60)			
膿皮症	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
膿疱性皮疹	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
副鼻腔気管支炎	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
ブドウ球菌性咽頭炎	0	0	0	1 (1.7%)	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
ブドウ球菌皮膚感染	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
頭部白癬	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
扁桃炎	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
歯感染	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
尿路感染	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
外陰部腔カンジダ症	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
外陰腔真菌感染	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
一般・全身障害および投与部位の 状態	77 (12.7%)	31 (8.1%)	34 (8.3%)	6 (10.0%)	71 (8.4%)	3 (8.6%)	151 (10.1%)
注射部位反応	40 (6.6%)	7 (1.8%)	21 (5.1%)	6 (10.0%)	34 (4.0%)	1 (2.9%)	75 (5.0%)
注射部位紅斑	20 (3.3%)	9 (2.4%)	5 (1.2%)	0	14 (1.6%)	1 (2.9%)	35 (2.3%)
注射部位疼痛	6 (1.0%)	3 (0.8%)	1 (0.2%)	0	4 (0.5%)	0	10 (0.7%)
疲労	5 (0.8%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0	3 (0.4%)	1 (2.9%)	9 (0.6%)
注射部位浮腫	5 (0.8%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	6 (0.4%)
注射部位そう痒感	3 (0.5%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0	3 (0.4%)	0	6 (0.4%)
注射部位蕁麻疹	3 (0.5%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0	3 (0.4%)	0	6 (0.4%)
無力症	2 (0.3%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0	3 (0.4%)	0	5 (0.3%)
注射部位硬結	2 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)	0	3 (0.4%)	0	5 (0.3%)
注射部位腫脹	2 (0.3%)	3 (0.8%)	0	0	3 (0.4%)	0	5 (0.3%)
注射部位内出血	2 (0.3%)	0	2 (0.5%)	0	2 (0.2%)	0	4 (0.3%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Dupilumab Naive (N=606)	Previously Treated with Dupilumab			Total Exposed (N=850)	Trt. Blinded in Parent Study (N=35)	Total (N=1491)
		Re-treatment (N=381)	Interrupted Treatment (N=409)	Continuous Treatment (N=60)			
注射部位血腫	1 (0.2%)	3 (0.8%)	0	0	3 (0.4%)	0	4 (0.3%)
インフルエンザ様疾患	1 (0.2%)	2 (0.5%)	0	0	2 (0.2%)	0	3 (0.2%)
注射部位発疹	1 (0.2%)	0	2 (0.5%)	0	2 (0.2%)	0	3 (0.2%)
悪寒	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
注射部位出血	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
注射部位炎症	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	2 (0.1%)
発熱	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
不快感	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
治癒不良	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
注射部位変色	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
注射部位不快感	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
注射部位斑	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
眼障害	16 (2.6%)	13 (3.4%)	12 (2.9%)	1 (1.7%)	26 (3.1%)	0	42 (2.8%)
アレルギー性結膜炎	5 (0.8%)	4 (1.0%)	4 (1.0%)	1 (1.7%)	9 (1.1%)	0	14 (0.9%)
眼瞼炎	2 (0.3%)	3 (0.8%)	2 (0.5%)	0	5 (0.6%)	0	7 (0.5%)
眼乾燥	0	3 (0.8%)	2 (0.5%)	0	5 (0.6%)	0	5 (0.3%)
眼そう痒症	3 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	4 (0.3%)
角膜炎	1 (0.2%)	2 (0.5%)	0	0	2 (0.2%)	0	3 (0.2%)
眼刺激	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
眼痛	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
眼充血	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
アレルギー性角膜炎	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
アトピー性角結膜炎	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Dupilumab Naive (N=606)	Previously Treated with Dupilumab			Total Exposed (N=850)	Trt. Blinded in Parent Study (N=35)	Total (N=1491)
		Re-treatment (N=381)	Interrupted Treatment (N=409)	Continuous Treatment (N=60)			
結膜充血	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
眼瞼紅斑	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
眼脂	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
眼の炎症	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
円錐角膜	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
涙器障害	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
流涙増加	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
羞明	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
点状角膜炎	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
潰瘍性角膜炎	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
皮膚および皮下組織障害	9 (1.5%)	13 (3.4%)	11 (2.7%)	3 (5.0%)	27 (3.2%)	0	36 (2.4%)
アトピー性皮膚炎	2 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (0.7%)	0	4 (0.5%)	0	6 (0.4%)
そう痒症	1 (0.2%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0	3 (0.4%)	0	4 (0.3%)
脱毛症	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (1.7%)	2 (0.2%)	0	3 (0.2%)
接触性皮膚炎	0	1 (0.3%)	2 (0.5%)	0	3 (0.4%)	0	3 (0.2%)
紅斑	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	3 (0.2%)
円形脱毛症	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
蕁麻疹	0	0	1 (0.2%)	1 (1.7%)	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
ざ瘡	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
冷汗	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
頭部秕糠疹	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
皮膚囊腫	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Dupilumab Naive (N=606)	Previously Treated with Dupilumab			Total Exposed (N=850)	Trt. Blinded in Parent Study (N=35)	Total (N=1491)
		Re-treatment (N=381)	Interrupted Treatment (N=409)	Continuous Treatment (N=60)			
乾癬様皮膚炎	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
びまん性脱毛症	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
湿疹	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
多汗症	0	0	0	1 (1.7%)	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
苔癬様角化症	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
機械性蕁麻疹	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
全身性そう痒症	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
乾癬	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
発疹	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
全身性皮疹	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
丘疹性皮疹	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
脂漏性皮膚炎	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
皮膚剥脱	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
コリン性蕁麻疹	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
神経系障害	17 (2.8%)	11 (2.9%)	5 (1.2%)	2 (3.3%)	18 (2.1%)	0	35 (2.3%)
頭痛	11 (1.8%)	8 (2.1%)	3 (0.7%)	2 (3.3%)	13 (1.5%)	0	24 (1.6%)
浮動性めまい	3 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	5 (0.3%)
錯感覚	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	3 (0.2%)
感覚鈍麻	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
味覚異常	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
てんかん	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
蟻走感	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
傾眠	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Dupilumab Naive (N=606)	Previously Treated with Dupilumab			Total Exposed (N=850)	Trt. Blinded in Parent Study (N=35)	Total (N=1491)
		Re-treatment (N=381)	Interrupted Treatment (N=409)	Continuous Treatment (N=60)			
臨床検査	10 (1.7%)	9 (2.4%)	7 (1.7%)	0	16 (1.9%)	0	26 (1.7%)
血中クレアチンホスホキナー ゼ増加	5 (0.8%)	4 (1.0%)	1 (0.2%)	0	5 (0.6%)	0	10 (0.7%)
肝酵素上昇	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0	3 (0.4%)	0	3 (0.2%)
アラニンアミノトランスフェ ラーゼ増加	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	2 (0.1%)
好中球数減少	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
アスパラギン酸アミノトラン スフェラーゼ増加	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
血中ビリルビン減少	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
血中ビリルビン増加	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
血中コレステロール増加	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
血中ブドウ糖増加	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
血中カリウム増加	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
血中尿酸増加	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
好酸球数増加	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
低比重リポ蛋白増加	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
リンパ球数増加	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
血小板数増加	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
尿中蛋白陽性	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
体重増加	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
白血球数減少	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
 SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Dupilumab Naive (N=606)	Previously Treated with Dupilumab			Total Exposed (N=850)	Trt. Blinded in Parent Study (N=35)	Total (N=1491)
		Re-treatment (N=381)	Interrupted Treatment (N=409)	Continuous Treatment (N=60)			
胃腸障害	6 (1.0%)	12 (3.1%)	3 (0.7%)	0	15 (1.8%)	0	21 (1.4%)
下痢	2 (0.3%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	4 (0.5%)	0	6 (0.4%)
悪心	2 (0.3%)	4 (1.0%)	0	0	4 (0.5%)	0	6 (0.4%)
上腹部痛	1 (0.2%)	2 (0.5%)	0	0	2 (0.2%)	0	3 (0.2%)
腹痛	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
胃食道逆流性疾患	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
口の感覚鈍麻	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
下腹部痛	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
アフタ性口内炎	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
齲歯	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
腸炎	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
放屁	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
胃炎	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
急性膵炎	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
血液およびリンパ系障害	4 (0.7%)	7 (1.8%)	3 (0.7%)	2 (3.3%)	12 (1.4%)	0	16 (1.1%)
好酸球増加症	2 (0.3%)	2 (0.5%)	3 (0.7%)	1 (1.7%)	6 (0.7%)	0	8 (0.5%)
リンパ球減少症	0	3 (0.8%)	0	0	3 (0.4%)	0	3 (0.2%)
好中球減少症	2 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	3 (0.2%)
白血球増加症	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
白血球減少症	1 (0.2%)	0	0	1 (1.7%)	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
好中球増加症	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Dupilumab Naive (N=606)	Previously Treated with Dupilumab			Total Exposed (N=850)	Trt. Blinded in Parent Study (N=35)	Total (N=1491)
		Re-treatment (N=381)	Interrupted Treatment (N=409)	Continuous Treatment (N=60)			
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.3%)	3 (0.8%)	1 (0.2%)	2 (3.3%)	6 (0.7%)	1 (2.9%)	9 (0.6%)
関節痛	1 (0.2%)	0	0	2 (3.3%)	2 (0.2%)	1 (2.9%)	4 (0.3%)
背部痛	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
筋骨格痛	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
筋肉痛	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
シェーグレン症候群	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
腱炎	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
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)	3 (0.5%)	4 (1.0%)	1 (0.2%)	0	5 (0.6%)	0	8 (0.5%)
皮膚乳頭腫	2 (0.3%)	2 (0.5%)	0	0	2 (0.2%)	0	4 (0.3%)
肛門性器疣贅	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
ホジキン病	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
前立腺癌	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
子宮平滑筋腫	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (0.7%)	1 (0.3%)	3 (0.7%)	0	4 (0.5%)	0	8 (0.5%)
口腔咽頭痛	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
鼻漏	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
気管支反応性亢進	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
鼻出血	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
鼻閉	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
アレルギー性鼻炎	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
くしゃみ	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Dupilumab Naive (N=606)	Previously Treated with Dupilumab			Total Exposed (N=850)	Trt. Blinded in Parent Study (N=35)	Total (N=1491)
		Re-treatment (N=381)	Interrupted Treatment (N=409)	Continuous Treatment (N=60)			
精神障害	0	2 (0.5%)	3 (0.7%)	0	5 (0.6%)	0	5 (0.3%)
うつ病	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0	3 (0.4%)	0	3 (0.2%)
不眠症	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
気力低下	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	3 (0.2%)
注射に伴う反応	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
処置後合併症	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
処置による疼痛	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
生殖系および乳房障害	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	3 (0.2%)
亀頭包皮炎	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
子宮頸部上皮異形成	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
精巣痛	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
血管障害	2 (0.3%)	0	0	1 (1.7%)	1 (0.1%)	0	3 (0.2%)
高血圧	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	2 (0.1%)
表在性静脈炎	0	0	0	1 (1.7%)	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
耳および迷路障害	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
回転性めまい	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
免疫系障害	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (2.9%)	2 (0.1%)
過敏症	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
血清病	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (<0.1%)

2.7.6 個々の試験のまとめ
 SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Dupilumab Naive (N=606)	Previously Treated with Dupilumab			Total Exposed (N=850)	Trt. Blinded in Parent Study (N=35)	Total (N=1491)
		Re-treatment (N=381)	Interrupted Treatment (N=409)	Continuous Treatment (N=60)			
心臓障害	0	0	0	1 (1.7%)	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
動悸	0	0	0	1 (1.7%)	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)

TEAE=Treatment Emergent Adverse Events

MedDRA (Version 18.0) dictionary applied.

A subject who reported 2 or more TEAE with the same preferred term was counted only once for that term. A subject who reported 2 or more TEAE with different preferred term within the same system organ class was counted only once in that system organ class.

Source:

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/ad1225_ae_socpt_relation_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ad1225_ae_socpt_relation_s_t_j_i.rtf(04AUG2016 - 7:42)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

2.17.2.2 死亡及び重篤な有害事象

- 治験中に死亡例の報告はなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

表 47 - SAE の一覧 - 安全性解析対象集団 (R668-AD-1225 試験 : 中間報告、投与群別)

Treatment group = Dupilumab Naive

Patient / (Age,Sex,Race[1])	JP or Non-JP	Preferred Term	Start Date/ Stop Date[2]	TEAE?	SAE?/ Type	Related to IMP	Action Taken with IMP	Outcome	Severity
██████ / (52,F,W) Dupilumab 200->300 mg QW (████████████████████)	Non-JP	耳下腺炎	20██-██-██(29)/ 20██-██-██(42)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Drug interrupted	Recovered/ resolved	Moderate
██████ / (71,F,W) Dupilumab 300 mg QW (████████████████████)	Non-JP	失神	20██-██-██(319)/ 20██-██-██(321)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/ resolved	Moderate
		外傷性頭蓋内出血	20██-██-██(319)/ 20██-██-██(321)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/ resolved	Moderate
██████ / (48,M,A) Dupilumab 300 mg QW (████████████████████)	Non-JP	冠動脈疾患	20██-██-██(201)/ 20██-██-██(207)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/ resolved	Severe
██████ / (65,F,W) Dupilumab 300 mg QW (████████████████████)	Non-JP	喘息	20██-██-██(147)/ Ongoing	Y	Y/ Hospitalization, Other Medically	Not relate	Drug interrupted	Recovering /resolving	Moderate
██████ / (48,M,B) Dupilumab 300 mg QW (████████████████████)	Non-JP	非心臓性胸痛	20██-██-██(16)/ 20██-██-██(17)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/ resolved	Moderate
		処置後出血	20██-██-██(284)/ 20██-██-██(285)	Y	Y/ Other Medically	Not relate	Not applicable	Recovered/ resolved	Moderate
		非心臓性胸痛	20██-██-██(293)/ 20██-██-██(295)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Not applicable	Recovered/ resolved	Moderate

2.7.6 個々の試験のまとめ
 SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Patient / (Age,Sex,Race[1])	JP or Non-JP	Preferred Term	Start Date/ Stop Date[2]	TEAE?	SAE?/ Type	Related to IMP	Action Taken with IMP	Outcome	Severity
██████ / (47,M,W) Dupilumab 300 mg QW (██████████)	Non-JP	憩室炎	20██-██-██(290)/ 20██-██-██(294)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/ resolved	Moderate
██████ / (58,M,W) Dupilumab 200->300 mg QW (██████████)	Non-JP	アトピー性皮膚炎	20██-██-██(8)/ 20██-██-██(20)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/ resolved	Severe
██████ / (43,F,W) Dupilumab 200->300 mg QW (██████████)	Non-JP	転倒	20██-██-██(402)/ 20██-██-██(402)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/ resolved	Moderate
		靱帯捻挫	20██-██-██(402)/ 20██-██-██(429)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/ resolved	Moderate
██████ / (25,F,W) Dupilumab 300 mg QW (██████████)	Non-JP	ヘルペス眼感染	20██-██-██(29)/ Ongoing	Y	Y/ Other Medically	Related	Dose not changed	Recovering /resolving	Severe
		ヘルペス性状湿疹	20██-██-██(65)/ 20██-██-██(69)	Y	Y/ Other Medically	Related	Dose not changed	Recovered/ resolved	Moderate
██████ / (25,M,W) Dupilumab 200->300 mg QW (██████████)	Non-JP	鼻甲介肥大	20██-██-██(287)/ 20██-██-██(291)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/ resolved	Moderate
		アレルギー性鼻炎	20██-██-██(287)/ 20██-██-██(291)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/ resolved	Moderate
██████ / (40,F,W) Dupilumab 300 mg QW (██████████)	Non-JP	健忘	20██-██-██(224)/ 20██-██-██(225)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/ resolved	Moderate

2.7.6 個々の試験のまとめ

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Patient / (Age,Sex,Race[1])	JP or Non-JP	Preferred Term	Start Date/ Stop Date[2]	TEAE?	SAE?/ Type	Related to IMP	Action Taken with IMP	Outcome	Severity
		頭蓋脳損傷	20███(224)/ 20███(225)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/ resolved	Moderate
█████ / (35,F,W) Dupilumab 300 mg QW (██████████████████)	Non-JP	人工流産	20███(267)/ 20███(269)	Y	Y/ Other Medically	Not relate	Not applicable	Recovered/ resolved	Mild
█████ / (54,F,W) Dupilumab 300 mg QW (██████████████████)	Non-JP	ストレス	20███(58)/ 20███(79)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/ resolved	Mild
█████ / (43,M,W) Dupilumab 300 mg QW (██████████████████)	Non-JP	角膜穿孔	20███(197)/ Ongoing	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Drug interrupted	Recovering /resolving	Severe
█████ / (44,M,W) Dupilumab 200->300 mg QW (██████████████████)	Non-JP	深部静脈血栓症	20███(448)/ 20███(462)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Drug interrupted	Recovered/ resolved	Severe
█████ / (47,M,W) Dupilumab 300 mg QW (██████████████████)	Non-JP	網膜動脈閉塞	20███(108)/ Ongoing	Y	Y/ Disability	Not relate	Dose not changed	Not recovered /not resolved	Moderate
		心房中隔欠損症	20███(261)/ 20███(262)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/ resolved	Moderate
█████ / (48,F,W) Dupilumab 300 mg QW (██████████████████)	Non-JP	丹毒	20███(-18)/ 20███(-11)		Y/ Hospitalization	Not relate	Not applicable	Recovered/ resolved	Moderate

2.7.6 個々の試験のまとめ

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Patient / (Age,Sex,Race[1])	JP or Non-JP	Preferred Term	Start Date/ Stop Date[2]	TEAE?	SAE?/ Type	Related to IMP	Action Taken with IMP	Outcome	Severity
██████ / (47,F,W) Dupilumab 300 mg QW (████████████████████)	Non-JP	ホジキン病	20██-██-██(103)/ 20██-██-██(337)	Y	Y/ Other Medically	Related	Drug withdrawn	Recovered/ resolved	Severe
██████ / (43,F,W) Dupilumab 300 mg QW (████████████████████)	Non-JP	扁平上皮癌	20██-██-██(14)/ 20██-██-██(65)	Y	Y/ Other Medically	Not relate	Dose not changed	Recovered/ resolved	Mild
██████ / (44,F,B) Dupilumab 300 mg QW (████████████████████)	Non-JP	腸炎	20██-██-██(174)/ 20██-██-██(175)	Y	Y/ Hospitalization	Related	Dose not changed	Recovered/ resolved	Severe
		血便排泄	20██-██-██(174)/ 20██-██-██(175)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/ resolved	Severe
██████ / (18,F,W) Dupilumab 300 mg QW (████████████████████)	Non-JP	過長過多不規則月経	20██-██-██(139)/ 20██-██-██(141)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/ resolved	Severe
██████ / (28,M,W) Dupilumab 300 mg QW (████████████████████)	Non-JP	うつ病	20██-██-██(156)/ Ongoing	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed		Moderate
██████ / (21,M,A) Dupilumab 300 mg QW (████████████████████)	Non-JP	アトピー性皮膚炎	20██-██-██(4)/ 20██-██-██(7)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/ resolved	Severe
		アトピー性皮膚炎	20██-██-██(13)/ 20██-██-██(18)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/ resolved	Severe

2.7.6 個々の試験のまとめ

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Patient / (Age,Sex,Race[1])	JP or Non-JP	Preferred Term	Start Date/ Stop Date[2]	TEAE?	SAE?/ Type	Related to IMP	Action Taken with IMP	Outcome	Severity
██████ / (41,M,A) Dupilumab 300 mg QW (██████████████████)	Non-JP	椎間板突出	20██-██-██(105)/ Ongoing	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovering /resolving	Mild
██████ / (49,M,W) Dupilumab 300 mg QW (██████████████████)	Non-JP	急性肝不全	20██-██-██(136)/ Ongoing	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Drug withdrawn	Not recovered /not resolved	Severe
		腹水	20██-██-██(136)/ Ongoing	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Drug withdrawn	Not recovered /not resolved	Moderate
		肝腎症候群	20██-██-██(136)/ Ongoing	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Drug withdrawn	Not recovered /not resolved	Severe
██████ / (44,M,A) Dupilumab 300 mg QW (██████████████████)	JP	鎖骨骨折	20██-██-██(85)/ 20██-██-██(87)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/ resolved	Severe

[1] W=Caucasian/White, B=Black, A=Asian/Oriental, O=Other.

[2] If Event Date was before Day 1 (Baseline) Date, Study Day= Event Date - Day 1 Date; If Event Date was on or after Day 1 Date, Study Day= Event Date - Day 1 Date + 1.

TEAE: Treatment emergent adverse event. MedDRA (Version 18.0) dictionary applied.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/ad1225_ae_serious_s_1.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ad1225_ae_serious_s_1_j_i.rtf (04AUG2016 - 13:15)

2.7.6 個々の試験のまとめ

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Treatment group = Previously Treated with Dupilumab Re-treatment

Patient / (Age,Sex,Race[1])									
Dose (ID in Pre AD Study)	JP or Non-JP	Preferred Term	Start Date/ Stop Date[2]	TEAE?	SAE?/ Type	Related to IMP	Action Taken with IMP	Outcome	Severity
██████ / (22,F,W) Dupilumab 200->300 mg QW (██████████)	Non-JP	アナフィラキシー反応	20██-██-██(123)/ 20██-██-██(123)	Y	Y/ Life Threatening, Other Medically	Not relate	Dose not changed	Recovered/ resolved	Severe
██████ / (27,F,W) Dupilumab 200->300 mg QW (██████████)	Non-JP	気管支肺炎	20██-██-██(157)/ 20██-██-██(166)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Drug interrupted	Recovered/ resolved	Moderate
██████ / (35,M,W) Dupilumab 200->300 mg QW (██████████)	Non-JP	高血圧	20██-██-██(177)/ 20██-██-██(180)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/ resolved	Moderate
██████ / (64,F,W) Dupilumab 200->300 mg QW (██████████)	Non-JP	足変形	20██-██-██(440)/ 20██-██-██(443)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/ resolved	Moderate
██████ / (50,F,W) Dupilumab 200->300 mg QW (██████████)	Non-JP	精神病性障害	20██-██-██(108)/ 20██-██-██(113)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/ resolved	Moderate
██████ / (40,M,W) Dupilumab 200->300 mg QW (██████████)	Non-JP	うつ病	20██-██-██(705)/ Ongoing	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Not recovered /not resolved	Moderate
██████ / (54,M,W) Dupilumab 200->300 mg QW (██████████)	Non-JP	ウイルス性角膜潰瘍	20██-██-██(549)/ 20██-██-██(575)	Y	Y/ Hospitalization, Other Medically	Not relate	Drug interrupted	Recovered/ resolved with sequelae	Severe

2.7.6 個々の試験のまとめ

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Patient / (Age,Sex,Race[1])	JP or Non-JP	Preferred Term	Start Date/ Stop Date[2]	TEAE?	SAE?/ Type	Related to IMP	Action Taken with IMP	Outcome	Severity
██████ / (30,M,W) Dupilumab 200->300 mg QW (██████)	Non-JP	鼠径ヘルニア	20██-██-██(190)/ 20██-██-██(191)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Drug interrupted	Recovered/ resolved	Moderate
██████ / (51,F,W) Dupilumab 200->300 mg QW (██████)	Non-JP	靱帯断裂	20██-██-██(115)/ 20██-██-██(120)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Drug interrupted	Recovered/ resolved	Moderate
██████ / (21,F,W) Dupilumab 200->300 mg QW (██████)	Non-JP	円形脱毛症	20██-██-██(371)/ 20██-██-██(374)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/ resolved	Mild
██████ / (65,M,W) Dupilumab 300 mg QW (██████)	Non-JP	慢性閉塞性肺疾患	20██-██-██(158)/ Ongoing	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Drug interrupted	Not recovered /not resolved	Severe
██████ / (41,M,W) Dupilumab 200 mg QW (██████)	Non-JP	腎結石症	20██-██-██(176)/ 20██-██-██(252)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Not applicable	Recovered/ resolved	Severe
██████ / (22,M,W) Dupilumab 200->300 mg QW (██████)	Non-JP	鼠径ヘルニア	20██-██-██(572)/ 20██-██-██(574)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/ resolved	Moderate
██████ / (42,M,W) Dupilumab 200->300 mg QW (██████)	Non-JP	失神	20██-██-██(264)/ 20██-██-██(266)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/ resolved	Severe

2.7.6 個々の試験のまとめ
 SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Patient / (Age,Sex,Race[1])	JP or Non-JP	Preferred Term	Start Date/ Stop Date[2]	TEAE?	SAE?/ Type	Related to IMP	Action Taken with IMP	Outcome	Severity
██████ / (28,M,W) Dupilumab 300 mg QW (██████)	Non-JP	アトピー性皮膚炎	20██-██-██(21)/ 20██-██-██(24)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/ resolved	Severe
██████ / (48,F,W) Dupilumab 300 mg QW (██████)	Non-JP	胃腸炎	20██-██-██(186)/ 20██-██-██(188)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/ resolved	Severe
██████ / (55,M,W) Dupilumab 200->300 mg QW (██████)	Non-JP	変形性関節症	20██-██-██(148)/ 20██-██-██(208)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Drug interrupted	Recovered/ resolved	Moderate
██████ / (59,M,W) Dupilumab 200->300 mg QW (██████)	Non-JP	皮膚有棘細胞癌	20██-██-██(8)/ 20██-██-██(22)	Y	Y/ Other Medically	Not relate	Dose not changed	Recovered/ resolved	Moderate
██████ / (50,M,W) Dupilumab 200 mg QW (██████)	Non-JP	湿疹	20██-██-██(118)/ 20██-██-██(253)	Y	Y/ Other Medically	Related	Drug withdrawn	Recovered/ resolved	Mild
██████ / (52,F,B) Dupilumab 200->300 mg QW (██████)	Non-JP	外傷性関節症	20██-██-██(594)/ 20██-██-██(596)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Drug interrupted	Recovered/ resolved	Severe
		創離開	20██-██-██(615)/ 20██-██-██(616)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Drug interrupted	Recovered/ resolved	Severe
		ブドウ球菌性創感染	20██-██-██(615)/ 20██-██-██(638)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Drug interrupted	Recovered/ resolved	Severe

2.7.6 個々の試験のまとめ

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Patient / (Age,Sex,Race[1])	JP or Non-JP	Preferred Term	Start Date/ Stop Date[2]	TEAE?	SAE?/ Type	Related to IMP	Action Taken with IMP	Outcome	Severity
██████ / (57,M,W) Dupilumab 200->300 mg QW (██████████)	Non-JP	慢性閉塞性肺疾患	20██-██-██(513)/ 20██-██-██(533)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/ resolved	Moderate
██████ / (30,F,W) Dupilumab 300 mg QW (██████████)	Non-JP	靭帯断裂	20██-██-██(167)/ Ongoing	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Unknown	Mild
██████ / (53,F,W) Dupilumab 200->300 mg QW (██████████)	Non-JP	アトピー性角結膜炎	20██-██-██(300)/ 20██-██-██(301)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/ resolved	Moderate
		角膜血管新生	20██-██-██(489)/ 20██-██-██(492)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/ resolved	Mild
██████ / (49,M,W) Dupilumab 200->300 mg QW (██████████)	Non-JP	サルコイドーシス	20██-██-██(301)/ Ongoing	Y	Y/ Other Medically	Not relate	Drug interrupted	Recovering /resolving	Moderate
██████ / (19,F,W) Dupilumab 200->300 mg QW (██████████)	Non-JP	妊娠時胆汁うっ滞	20██-██-██(462)/ 20██-██-██(488)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Not applicable	Recovered/ resolved	Moderate
██████ / (32,M,W) Dupilumab 200 mg QW (██████████)	Non-JP	てんかん	20██-██-██(26)/ 20██-██-██(26)	Y	Y/ Hospitalization	Related	Drug withdrawn	Recovered/ resolved	Severe
██████ / (45,F,W) Dupilumab 200->300 mg QW (██████████)	Non-JP	感染性皮膚嚢腫	20██-██-██(403)/ 20██-██-██(441)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/ resolved	Moderate

2.7.6 個々の試験のまとめ

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Patient / (Age,Sex,Race[1])		Dose		JP or	Start Date/	SAE?/	Related	Action		
(ID in Pre AD Study)		Non-JP	Preferred Term	Non-JP	Stop Date[2]	TEAE?	to IMP	with IMP	Outcome	Severity
██████ / (26,M,A)		Non-JP	全身性強直性間代性発作	Non-JP	20██-██-██(477)/	Y	Not relate	Drug withdrawn	Recovered/resolved	Severe
Dupilumab 200->300 mg QW					20██-██-██(478)					
(██████████)										

[1] W=Caucasian/White, B=Black, A=Asian/Oriental, O=Other.

[2] If Event Date was before Day 1 (Baseline) Date, Study Day= Event Date - Day 1 Date; If Event Date was on or after Day 1 Date, Study Day= Event Date - Day 1 Date + 1.

TEAE: Treatment emergent adverse event. MedDRA (Version 18.0) dictionary applied.

Source:

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/ad1225_ae_serious_s_1.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ad1225_ae_serious_s_1_j_i.rtf (04AUG2016 - 13:15)

2.7.6 個々の試験のまとめ
 SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Treatment group = Previously Treated with Dupilumab Interrupted Treatment

Patient / (Age,Sex,Race[1])	Dose (ID in Pre AD Study)	JP or Non-JP	Preferred Term	Start Date/ Stop Date[2]	TEAE?	SAE?/ Type	Related to IMP	Action Taken with IMP	Outcome	Severity
██████ / (58,F,W)	Dupilumab 200->300 mg QW (██████████)	Non-JP	喘息発作重積	20██-██-██(315)/ 20██-██-██(318)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Drug interrupted	Recovered/ resolved	Severe
██████ / (60,M,B)	Dupilumab 300 mg QW (██████████)	Non-JP	前立腺癌	20██-██-██(183)/ Ongoing	Y	Y/ Other Medically	Related	Drug withdrawn	Recovering /resolving	Severe
██████ / (60,M,W)	Dupilumab 300 mg QW (██████████)	Non-JP	薬物性肝障害	20██-██-██(166)/ 20██-██-██(197)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Drug interrupted	Recovered/ resolved	Moderate
██████ / (60,F,B)	Dupilumab 200->300 mg QW (██████████)	Non-JP	変形性関節症	20██-██-██(33)/ 20██-██-██(280)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Drug interrupted	Recovered/ resolved	Severe
██████ / (32,F,W)	Dupilumab 300 mg QW (██████████)	Non-JP	胆石症	20██-██-██(168)/ 20██-██-██(169)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/ resolved	Severe
██████ / (56,M,W)	Dupilumab 300 mg QW (██████████)	Non-JP	虚血性脳梗塞	20██-██-██(135)/ 20██-██-██(142)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/ resolved with sequelae	Moderate
██████ / (53,M,W)	Dupilumab 300 mg QW (██████████)	Non-JP	血尿	20██-██-██(121)/ 20██-██-██(126)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/ resolved	Mild

2.7.6 個々の試験のまとめ

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Patient / (Age,Sex,Race[1])	JP or Non-JP	Preferred Term	Start Date/ Stop Date[2]	TEAE?	SAE?/ Type	Related to IMP	Action Taken with IMP	Outcome	Severity
██████ / (59,F,W) Dupilumab 300 mg QW (██████████)	Non-JP	菌状息肉症	20██-██-██(89)/ Ongoing	Y	Y/ Other Medically	Not relate	Drug withdrawn	Not recovered /not resolved	Severe
██████ / (70,M,W) Dupilumab 300 mg QW (██████████)	Non-JP	皮膚有棘細胞癌	20██-██-██(84)/ 20██-██-██(100)	Y	Y/ Other Medically	Not relate	Dose not changed	Recovered/ resolved	Mild
██████ / (19,F,B) Dupilumab 300 mg QW (██████████)	Non-JP	大うつ病	20██-██-██(102)/ 20██-██-██(109)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/ resolved	Severe
██████ / (80,M,W) Dupilumab 300 mg QW (██████████)	Non-JP	変形性関節症	20██-██-██(108)/ 20██-██-██(111)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Drug interrupted	Recovered/ resolved	Severe
██████ / (21,F,W) Dupilumab 300 mg QW (██████████)	Non-JP	子宮内膜症	20██-██-██(21)/ 20██-██-██(49)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/ resolved	Severe
██████ / (41,F,W) Dupilumab 300 mg QW (██████████)	Non-JP	眼窩周囲蜂巣炎	20██-██-██(148)/ 20██-██-██(152)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/ resolved	Mild
██████ / (29,F,W) Dupilumab 300 mg QW (██████████)	Non-JP	尿管結石	20██-██-██(174)/ 20██-██-██(175)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/ resolved	Severe

2.7.6 個々の試験のまとめ

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Patient / (Age,Sex,Race[1])	JP or Non-JP	Preferred Term	Start Date/ Stop Date[2]	TEAE?	SAE?/ Type	Related to IMP	Action Taken with IMP	Outcome	Severity
██████ / (42,F,W) Dupilumab 300 mg QW (██████████████████)	Non-JP	子宮平滑筋腫	20██-██-██(49)/ 20██-██-██(53)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Drug interrupted	Recovered/ resolved	Severe
██████ / (61,M,W) Dupilumab 300 mg QW (██████████████████)	Non-JP	非心臓性胸痛	20██-██-██(30)/ 20██-██-██(33)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/ resolved	Moderate
██████ / (32,F,W) Dupilumab 300 mg QW (██████████████████)	Non-JP	過長結腸	20██-██-██(67)/ 20██-██-██(73)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Drug interrupted	Recovered/ resolved	Severe
██████ / (26,M,W) Dupilumab 300 mg QW (██████████████████)	Non-JP	大腸炎	20██-██-██(10)/ 20██-██-██(14)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/ resolved	Severe
██████ / (27,M,A) Dupilumab 300 mg QW (██████████████████)	Non-JP	食物アレルギー	20██-██-██(82)/ 20██-██-██(82)	Y	Y/ Other Medically	Not relate	Dose not changed	Recovered/ resolved	Moderate

[1] W=Caucasian/White, B=Black, A=Asian/Oriental, O=Other.

[2] If Event Date was before Day 1 (Baseline) Date, Study Day= Event Date - Day 1 Date; If Event Date was on or after Day 1 Date, Study Day= Event Date - Day 1 Date + 1.

TEAE: Treatment emergent adverse event. MedDRA (Version 18.0) dictionary applied.

Source:

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/ad1225_ae_serious_s_1.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ad1225_ae_serious_s_1_j_i.rtf (04AUG2016 - 13:15)

2.7.6 個々の試験のまとめ

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Treatment group = Previously Treated with Dupilumab Continuous Treatment

Patient / (Age,Sex,Race[1])									
Dose	JP or		Start Date/		SAE?/	Related	Action		
(ID in Pre AD Study)	Non-JP	Preferred Term	Stop Date[2]	TEAE?	Type	to IMP	with IMP	Outcome	Severity
██████ / (44,F,W)	Non-JP	皮膚有棘細胞癌	20██-██-██(10)/	Y	Y/	Not relate	Dose not	Recovered/	Moderate
Dupilumab 300 mg QW			20██-██-██(24)		Other Medically		changed	resolved	

[1] W=Caucasian/White, B=Black, A=Asian/Oriental, O=Other.

[2] If Event Date was before Day 1 (Baseline) Date, Study Day= Event Date - Day 1 Date; If Event Date was on or after Day 1 Date, Study Day= Event Date - Day 1 Date + 1.

TEAE: Treatment emergent adverse event. MedDRA (Version 18.0) dictionary applied.

Source:

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/ad1225_ae_serious_s_1.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ad1225_ae_serious_s_1_j_i.rtf (04AUG2016 - 13:15)

2.7.6 個々の試験のまとめ

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Treatment group = Trt. Blinded in Parent Study

Patient / (Age,Sex,Race[1])		JP or		Start Date/	SAE?/	Related	Action		
Dose	Non-JP	Preferred Term	Stop Date[2]	TEAE?	Type	to IMP	with IMP	Outcome	Severity
(ID in Pre AD Study)	Non-JP	血清病	20███(18)/	Y	Y/	Related	Drug	Recovered/	Moderate
█████ / (30,F,B)	Non-JP	血清病	20███(21)		Hospitalization		withdrawn	resolved	
Dupilumab 300 mg QW									
(████████████████████)									

[1] W=Caucasian/White, B=Black, A=Asian/Oriental, O=Other.

[2] If Event Date was before Day 1 (Baseline) Date, Study Day= Event Date - Day 1 Date; If Event Date was on or after Day 1 Date, Study Day= Event Date - Day 1 Date + 1.

TEAE: Treatment emergent adverse event. MedDRA (Version 18.0) dictionary applied.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/ad1225_ae_serious_s_1.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ad1225_ae_serious_s_1_j_i.rtf (04AUG2016 - 13:15)

2.17.2.3 個別症例の詳細

- 重篤な TEAE

重篤な TEAE は、デュピルマブ未投与群で 606 名中 25 名（4.1%）に、既投与全体全体で 850 名中 48 名（5.6%、再投与群 28 名、投与中断群 19 名、投与継続群 1 名）に、先行試験での治験薬が盲検下で本治験に組み入れた患者で 35 名中 1 名（2.9%）に発現した。

個別症例の詳細を、[[Module 5.3.5.2-1: R668-AD-1225 試験 CSR 14 項 Patient Narratives](#)]に示した。

日本人患者で報告された重篤な TEAE のうち、治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判定された事象はなかった。

2.18 ACT11457 (参考資料) - 喘息患者を対象とした前期第 2 相試験

[Module 5.3.5.4-1]

2.18.1 概要

表 48 - 概要 (ACT11457 試験)

治験実施計画書の識別コード: ACT11457

治験の標題:

A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to assess the efficacy, safety, and tolerability of SAR231893/REGN668 administered subcutaneously (SC) once weekly for 12 weeks in patients with persistent moderate to severe eosinophilic asthma who are partially controlled/uncontrolled by inhaled corticosteroid (ICS) plus long-acting beta₂ agonist (LABA) therapy

吸入ステロイド薬 (ICS) 及び長時間作用性 β₂ 刺激薬 (LABA) 療法でコントロール不十分/コントロール不良の中等症持続型から重症持続型の好酸球性喘息患者を対象とした SAR231893/REGN668 週 1 回 12 週間皮下 (SC) 投与の有効性、安全性、及び忍容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

治験調整医師:

Coordinating Investigator: Dr Sally Wenzel, University of Pittsburgh

治験実施医療機関: 28 施設 (米国、1 名以上がランダム化された実施医療機関数)

公表文献:

Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. N Engl J Med. 2013;368(26):2455-66.

治験期間:

最初の患者の組入れ日: 2011 年 3 月 ■ 日

最後の患者の完了日: 2012 年 10 月 ■ 日

開発のフェーズ: 第 2a 相

目的:

主要目的:

中等症持続型から重症持続型の好酸球性喘息患者を対象に SAR231893/REGN668 (デュピルマブ) 週 1 回 12 週間 SC 投与の喘息増悪の発現の減少に対する有効性をプラセボと比較検討する。

副次目的:

- 中等症持続型から重症持続型の好酸球性喘息患者を対象にデュピルマブ週 1 回 12 週間 SC 投与の安全性及び忍容性を評価する。
 - 中等症持続型から重症持続型の好酸球性喘息患者を対象にデュピルマブ週 1 回 12 週間 SC 投与後の血清中デュピルマブ濃度を評価する。
-

治験方法: ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間

治験実施計画書の識別コード：ACT11457

患者数：

予定：最大約 130 名

ランダム化：104 名

投与：104 名

評価：

有効性：104 名

安全性：104 名

診断及び選択基準：

「国際喘息ガイドライン（GINA）2009」に基づき 12 ヶ月以上の持続性喘息と医師に診断された 18～65 歳の患者で、以下の基準に基づいて気道炎症が好酸球性であると考えられ、喘息が ICS/LABA 併用療法でコントロール不十分又はコントロール不良である。

- フルチカゾン／サルメテロール併用療法（ドライパウダー吸入器 [DPI] 製剤：250／50 µg 1 日 2 回投与 [BID] 又は 500／50 µg BID 若しくは定量噴霧式吸入器 [MDI] 製剤：230／42 µg BID 又は 460／42 µg BID）、ブデソニド／ホルモテロール併用療法（160／9 µg BID 又は 320／9 µg BID）、又はモメタゾン／ホルモテロール併用療法（200／10 µg BID 又は 400／10 µg BID）のいずれかを一定用量でスクリーニング前 1 ヶ月以上投与している患者。
 - スクリーニング期間中の血中好酸球が 300 cells／µL 以上又は喀痰中好酸球が 3%以上の患者（最初のスクリーニング時の血中好酸球数が 200～299 cells／µL の患者は、300 cells／µL 以上の好酸球基準に合致する可能性があるため追加の血液学的評価が 1 回は許容される）。
 - スクリーニング時に Juniper の喘息の管理に関するアンケート（5 項目版）（ACQ-5）スコアが 1.5 以上 3.0 以下の患者。
 - スクリーニング期間中（3 回の測定のうち最高値）及びランダム化の日の最初の治験薬（IMP）投与前（3 回の測定のうち最高値）の 1 秒量（FEV₁）が予測正常値の 50%以上の患者。
 - スクリーニング期間中のサルブタモール（米国一般名：albuterol）200 µg～400 µg（2～4 吸入）投与後の FEV₁に 12%及び 200 mL 以上の可逆性が認められる患者（3 回の測定のうち最高値）、スクリーニング前 12 ヶ月以内に本基準に合致する可逆性試験の記録がある患者、又はスクリーニング前 12 ヶ月以内にメサコリン負荷陽性（FEV₁が 20%低下するまでの累積濃度 [PD20] がメサコリン 8 mg 以下）を示す気道過敏性の記録がある患者。
 - スクリーニング前 2 年以内に以下の事象のいずれかに該当する喘息増悪が 1 回以上あった患者。
 - 喘息悪化により全身（経口及び／又は非経口）ステロイド薬を 1 回以上投与
 - 喘息悪化による入院又は救急外来受診
-

治験治療

治験薬：デュピルマブ又は対応するプラセボ

剤型：

無菌デュピルマブ 150 mg/mL SC用注射液は、5 mL ガラスバイアルで提供された。各バイアルには 1 回 2 mL を投与できる注射液が充填されている。

無菌プラセボは、識別不能な 5 mL ガラスバイアルで提供された。

治験実施計画書の識別コード : ACT11457

投与経路 : SC

用量 :

デュピルマブ (300 mg) は、実施医療機関で 12 週間毎週 1 回朝に SC 投与した。

プラセボは、実施医療機関で 12 週間毎週 1 回朝に SC 投与した。

バッチ番号 : デュピルマブ : ██████████、プラセボ : ██████████

治験薬以外の薬剤 :

剤型 :

患者は、治験期間中必要に応じて、サルブタモール又は levosalbutamol (米国一般名 : levalbuterol) のヒドロフルオロアルカン加圧式 MDI を発作治療薬として投与することができた。基本治療安定期間 (最初の 4 週間) はフルチカゾン/サルメテロール併用療法、その後の基本治療減量期間 (Week 4 から減量が完了するまで) はフルチカゾン (単独療法) を投与した。本治験組入れ前にブデソニド/ホルモテロール併用療法 (160/9 µg BID 又は 320/9 µg BID) 又はモメタゾン/ホルモテロール併用療法 (200/10 µg BID 又は 400/10 µg BID) を投与していた患者では、ランダム化時にフルチカゾン/サルメテロール併用療法に切り替えることとした。

投与経路 :

経口吸入 (サルブタモール、levosalbutamol、フルチカゾン/サルメテロール併用療法、及びフルチカゾン単独療法)

用量 :

サルブタモール又は levosalbutamol : 必要に応じて投与。

基本治療安定期間 : フルチカゾン/サルメテロール併用療法 (DPI 製剤 : 250/50 µg BID 又は 500/50 µg BID 若しくは MDI 製剤 : 230/42 µg BID 又は 460/42 µg BID) をランダム化の日から Week 4 まで投与した。

基本治療減量期間 : フルチカゾン単独療法 (DPI 製剤 : 250 µg BID 又は 500 µg BID、若しくは MDI 製剤 : 220 µg BID 又は 440 µg BID) を Week 4 から Week 6、その後は週に約 50% 減量し、減量が完了するまで投与した。

バッチ番号 : 治験依頼者は IMP 以外の薬剤を提供していないため、本項には該当しない。

投与期間 : 12 週間

観察期間 : 22 週間

評価基準 :

有効性 :

主要評価項目 :

以下のいずれかに該当する喘息増悪を発現した患者の割合

- 朝のピークフロー (PEF) が 2 日連続でベースラインから 30% 以上減少、又は
- サルブタモール又は levosalbutamol による発作治療を (ベースラインと比較して) 24 時間に 6 吸入以上 2 日連続で追加、又は
- 治験担当医師の判断で以下が必要な喘息悪化 :
 - 全身 (経口及び/又は非経口) ステロイド薬投与、又は

治験実施計画書の識別コード：ACT11457

- ICS の治験中止前の最終用量が 4 倍以上に増加、又は
- 入院

副次評価項目：

- ランダム化から喘息増悪までの時間
- 朝の PEF が 2 日連続でベースラインから 30%以上減少に加えて、サルブタモール又は levosalbutamol による発作治療が（ベースラインと比較して）24 時間に 6 吸入以上 2 日連続で追加に該当する複合喘息事象を発現した患者の割合
- FEV₁ のベースラインから Week 12 までの変化量及びベースラインから各来院までの変化量
- 朝及び夕の PEF のベースラインから Week 12 までの変化量及びベースラインから各来院までの変化量
- ACQ-5 スコアのベースラインから Week 12 までの変化量及びベースラインから各来院までの変化量
- 副鼻腔に関する評価質問票（SNOT-22）スコアのベースラインから Week 12 までの変化量
- 朝及び夕の喘息症状スコア、並びに夜間覚醒のベースラインから Week 12 までの変化量及びベースラインから各来院までの変化量
- 症状緩和のためのサルブタモール又は levosalbutamol の吸入数/日のベースラインから Week 12 までの変化量及びベースラインから各来院までの変化量

安全性：

- 患者により報告された又は治験担当医師により認められた有害事象（AE）
- バイタルサイン
- 身体所見
- 心電図（ECG）
- 臨床検査
- 抗薬物抗体（ADA）

薬物動態：

- 血清中デュピルマブ濃度及び薬物動態（PK）パラメータ

薬力学：

- 総免疫グロブリン（IgE）、抗原特異的 IgE（ファディアトープ®）、エオタキシン-3、Tyrosine-Lysine-Leucine-40（YKL-40）、胸腺及び活性化制御ケモカイン（TARC）、胸腺間質性リンパ球新生因子（TSLP）、がん胎児性抗原（CEA）
 - 探索的タンパク質分析用の血清検体
 - リボ核酸（RNA）用の全血検体
 - ゲノム薬理学デオキシリボ核酸（DNA）検体（任意）
 - 誘発喀痰中好酸球及び好中球並びに探索的分析（一部の医療機関で任意の患者）
 - 呼気一酸化窒素濃度
 - 血中好酸球数
-

治験実施計画書の識別コード：ACT11457

薬物動態／薬力学用検体の採取時間及び分析方法：

血清中機能性デュピルマブ濃度の定量及び血清中抗デュピルマブ抗体の測定用の血液検体を、全ての患者から Day 1、並びに Week 1、4、6、8、10、11 及び 12（又は早期投与中止の場合には可能な限り速やかに）、並びに Week 18 及び Week 20（投与後）に採取し、18名の患者では、Day 82、92、99、106 及び 113 の最終投与後に追加検体を採取した。

バイオマーカー分析用の血液検体は、スクリーニング時及び Day 1、並びに Week 1、4、8 及び 12（又は早期中止来院時）に採取した。

統計手法：

喘息増悪を発現した患者の割合の主要解析では、デュピルマブ群をプラセボ群と比較するためにロジスティック回帰モデルを用いた。投与群及び層別因子（以前の ICS/LABA 併用療法の用量）をモデルに含めた。主要解析は、ランダム化され、治験薬（IMP）を 1 回以上投与された全ての患者を含む modified intent-to-treat（mITT）集団に基づき実施した。主要解析を確認するために層別カイニ乗検定も用いた。

喘息増悪までの時間は、ログランク検定を用いて解析した。複合喘息事象を発現した患者の割合は、主要評価項目と類似した要領で解析した。これらの項目、及び SNOT-22 を除く副次有効性評価項目では、ベースラインからの変化量を Mixed-effect model with repeated measures（MMRM）法を用いて解析した。応答変数としてベースラインから Week 12 までの変化量を、投与群、層別因子、来院、投与群-来院の交互作用、ベースライン値、及びベースライン-来院の交互作用の要因（固定効果）をモデルに含めた。ベースラインから Week 12 までの変化量では、群間比較の統計学的推定はこの混合効果モデルから導出した。SNOT-22 のベースラインからの変化量は、共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析した。

AE、臨床検査パラメータ、バイタルサイン、ECG 及び身体所見を含む安全性変数は、記述統計量を用いて要約した。

要約：

集団の特性：

mITT 集団及び安全性解析対象集団は全てのランダム化された患者 104 名（プラセボ群 52 名及びデュピルマブ群 52 名）であった。24 名は試験を完了せず、24 名中 17 名はプラセボ群であった。これは、一部は、患者が喘息増悪を発現した場合は治験実施計画書では中止することとなっていたためである。人口統計学、ベースライン特性、及び疾患に関連する特性は投与群間で類似していた。デュピルマブ群では平均年齢がやや低く、ヒスパニック系の患者の割合が高かった。

有効性の結果：

主要評価項目の喘息増悪を発現した患者の割合では、プラセボ群（44.2%）と比較してデュピルマブ群（5.8%）で投与中に約 87%の相対的減少が認められた。オッズ比は 0.077 であった（ $p < 0.0001$ ）。喘息増悪の発現減少に対するデュピルマブの有効性については、検討した特定のサブグループは独立であった、すなわち、投与群とサブグループに有意な交互作用は見られなかった。

プラセボ群に対してデュピルマブ群が優る有意な差（多重性調整無し）は、FEV₁（ $p = 0.0009$ ）及び朝の PEF（ $p = 0.0051$ ）で測定した肺機能パラメータ、並びに ACQ-5 症状スコア（ $p = 0.0011$ ）及びサルブタモールの使用（ $p < 0.0001$ ）でも見られた。夕の PEF（ $p = 0.0567$ ）及び夜間覚醒（ $p = 0.0518$ ）では改善傾向が見られた。統計的に有意な改善（多重性調整無し）は SNOT-22 スコアでも見られた（ $p = 0.0027$ ）。

治験実施計画書の識別コード：ACT11457

	N	Baseline Mean (SD)	N	Least-Squared Mean Change (SE)	Difference vs Placebo	P value
FEV ₁ (L)						
Placebo	52	2.54 (0.66)	36	-0.22 (0.06)		
Dupilumab 300QW	52	2.47 (0.65)	45	0.05 (0.06)	0.27 (0.11, 0.42)	0.0009
AM PEF (L/min)						
Placebo	52	406.9 (110.7)	36	-20.7 (9.1)		
Dupilumab 300QW	51	393.0 (101.1)	44	13.9 (8.8)	34.6 (10.6, 58.5)	0.0051
PM PEF (L/min)						
Placebo	51	416.6 (116.8)	35	-18.4 (8.9)		
Dupilumab 300QW	52	414.6 (102.3)	45	4.3 (8.5)	22.7 (-0.7, 46.0)	0.0567
Albuterol Use (Puffs/Day)						
Placebo	52	2.0 (1.8)	36	0.7 (0.3)		
Dupilumab 300QW	50	2.2 (2.4)	44	-1.3 (0.3)	-2.0 (-2.9, -1.2)	<.0001
ACQ Score						
Placebo	52	2.08 (0.52)	36	-0.27 (0.16)		
Dupilumab 300QW	52	2.09 (0.46)	44	-1.00 (0.16)	-0.73 (-1.15, -0.30)	0.0011
Night-time Awakenings (No. of times/night)						
Placebo	52	0.2 (0.5)	36	0.1 (0.1)		
Dupilumab 300QW	52	0.4 (0.8)	45	-0.2 (0.1)	-0.2 (-0.5, 0.0)	0.0518
SNOT-22 Average Score						
Placebo	52	26.24 (15.62)	51	0.23 (2.15)		
Dupilumab 300QW	52	30.92 (14.77)	50	-8.26 (2.20)	-8.49 (-13.96, -3.03)	0.0027

300QW = 300 mg every week

デュピルマブ群内では、LABA 及び ICS を減量していたが、全てのパラメータでベースラインに対して治験期間中に持続的な改善が見られた。

安全性の結果：

治験薬投与下に発現した有害事象（TEAE）はプラセボ投与患者の 40 名（76.9%）及びデュピルマブ投与患者の 42 名（80.8%）に同程度で報告された。TEAE は非特異的で、重症度は全体的に軽度から中等度であり、多くは治験終了までに消失した。

次の TEAE は、デュピルマブ群で 3 名（5.8%）を超える患者に発現し、デュピルマブ群でプラセボ群と比較して 2 倍以上の発現頻度で認められた：鼻咽頭炎（それぞれ 13.5% 及び 3.8%）、頭痛（それぞれ 11.5% 及び 5.8%）、注射部位反応（それぞれ 9.6% 及び 0%）、及び悪心（それぞれ 7.7% 及び 1.9%）。

死亡例の報告はなかった。治験薬投与下に発現した重篤な有害事象（SAE）は 4 名に報告され、デュピルマブ群で双極性障害 1 名、プラセボ群で肺炎を伴う喘息、左気胸を伴う銃創、及び右足関節部骨折が各 1

治験実施計画書の識別コード : ACT11457

名 (合計 3 名) であった。これらの SAE のうち IMP との因果関係が否定できないと判断された事象はなく、右足関節部骨折以外は全て治験終了時までには消失した。

6 名が TEAE により治験を中止した。その内訳は、デュピルマブ群 3 名 (双極性障害、喘鳴を伴う喘息、及び血管浮腫)、プラセボ群 3 名 (上気道感染、乾癬、及び喘息) であった。

デュピルマブ群でプラセボ群と比較して高い発現頻度で認められた臨床的に意味がある異常 (PCSA) は、血液学的パラメータではヘモグロビン低値 (それぞれ 5.8% 及び 1.9%) 及び単球高値 (それぞれ 25.0% 及び 9.6%)、生化学パラメータではクレアチンホスホキナーゼ (CPK) 高値 (それぞれ 7.7% 及び 1.9%)、クレアチニン増加 (ベースラインから 30% 以上増加 : それぞれ 7.7% 及び 3.8%)、クレアチニン・クリアランス減少 (それぞれ 19.2% 及び 7.7%)、及び尿酸高値 (それぞれ 26.9% 及び 17.3%) であった。

好酸球の平均値において、プラセボと比較してデュピルマブの作用が見られた。ベースラインから投与中の最終評価までの変化率の平均値はデュピルマブ群で 33.03%、プラセボ群で 5.17% 増加した。

薬物動態の結果 :

デュピルマブ SC 投与後のトラフ血清中濃度 (C_{trough}) 値は投与ごとに増加した。12 回投与により薬物濃度はプラトーとなり、定常状態に達した。初回投与後と 12 回投与後の C_{trough} を比較して評価した蓄積は 300 mg 週 1 回投与で 5.88 であった。多くの患者では最終 PK 検体採取時点 (最終薬物投与後 7~9 週) でも血清中デュピルマブ濃度は定量下限以上であった。デュピルマブ 300 mg 週 1 回 12 週 SC 投与後に得られた濃度から算出された平均半減期 ($t_{1/2}$) は約 19 日であり、これは免疫グロブリン G (IgG) の半減期と一貫していることから、標的介在性クリアランスはデュピルマブの主要な消失経路ではないことが示唆された。

デュピルマブ投与患者 52 名のうち治験薬投与下の持続的な抗薬物抗体 (ADA) が見られたのは 1 名のみであり、抗デュピルマブ抗体が Week 4、6 及び 8 では陽性で、Week 10 までに ADA 陰性となり、残りの治験期間も陰性を維持していた。全体的に、本患者の血清中機能性デュピルマブ濃度は平均値と比較して低かった。本治験での ADA は低い発現頻度であったため、ADA の状態と PK との関連を確認できなかった。

投与に伴うバイオマーカーの変化に関しては、デュピルマブ群では TARC 及びエオタキシン 3 がプラセボ群と比較して早期 (1 週) 及び持続的に投与中の最終評価時点まで低下を示した。好酸球もデュピルマブに反応し、平均血中濃度は Week 6 まで相対的に変化がなく、その後ベースラインから投与中の最終評価時点まで安定して 33.03% まで増加した。IgE 濃度は Week 4 に減少し、投与中の最終評価時点ですらに減少した。呼気一酸化窒素濃度はデュピルマブ投与に反応し、最初の評価時点である Week 4 で減少し、その後 ICS 減量にもかかわらずプラトーであった。

ベースラインのバイオマーカーの予測値では、ベースラインの好酸球は治験終了時の FEV₁ との相関は見られなかった。ベースラインの呼気一酸化窒素値の高い患者では、プラセボ投与時よりデュピルマブ投与時に FEV₁ の安定又は改善を示す傾向が強かった。

結論 :

主要評価項目である喘息増悪の発現頻度の約 87% の相対的な減少 ($p < 0.0001$)、FEV₁ 及び朝の PEF により測定した肺機能の改善、ACQ-5 症状スコア、朝及び夕の患者報告喘息症状スコア、並びに発作治療薬使用の減少による喘息症状の改善で示されたとおり喘息コントロールが有意に改善し、他の副次パラメータ (夕の PEF 及び夜間覚醒) の改善傾向が見られ、デュピルマブの有効性の根拠が頑健であることが示された。

デュピルマブは全体的に安全で忍容性に優れており、鼻咽頭炎、頭痛、注射部位反応、及び悪心が、最も頻度が高く、プラセボと比較してデュピルマブ投与患者で発現頻度が高い TEAE として特定された。

報告書の日付 : 20 年 月 日

有害事象名：MedDRA ver. 15.1

2.18.2 安全性の評価

2.18.2.1 死亡及び重篤な有害事象

- 治験中に死亡例の報告はなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ
 SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

表 49 - SAE の一覧 - 安全性解析対象集団（ACT11457 試験、投与群別）

Treatment group = Placebo

Subject ID	Age/ Gender	Race	JP or Non-JP	Preferred Term	Start Date/ Stop Date[1]	TEAE?	SAE?/ Type	Related to IMP	Action Taken with IMP	Outcome	Severity
████████	52/F	Black	Non-JP	足関節部骨折	20██████(136)/	Y	N/	N	N		Severe
				足関節部骨折	20██████(140)/	Y	Y/ Other Medically	N	N	Recovering	Severe
████████	22/F	Caucasian/ white	Non-JP	喘息	20██████(59)/	Y	Y/	N	N	Recovered	Severe
					20██████(62)		Hospitalization				
				喘息	20██████(80)/	Y	N/	N	N	Severe	
				喘息	20██████(83)/	Y	Y/	N	N	Recovered	Severe
					20██████(87)		Hospitalization				
	肺炎	20██████(83)/	Y	Y/	N	N	Recovered	Mild			
		20██████(87)		Hospitalization							
████████	42/M	Black	Non-JP	銃創	20██████(18)/	Y	Y/	N	N	Recovered	Severe
					20██████(30)		Hospitalization				
				気胸	20██████(18)/	Y	Y/	N	N	Recovered	Severe
					20██████(150)		Hospitalization, Other Medically				

[1] If Event Date was before Day 1 (Baseline) Date, Study Day= Event Date - Day 1 Date; If Event Date was on or after Day 1 Date, Study Day= Event Date - Day 1 Date + 1.

TEAE: Treatment emergent adverse event. MedDRA (Version 15.1) dictionary applied.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/act11457_ae_serious_s_1.sas OUT=REPORT/OUTPUT/act11457_ae_serious_s_1_j_i.rtf (23JUN2016 - 9:30)

2.7.6 個々の試験のまとめ

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Treatment group = SAR231893 300mg Weekly

Subject ID	Age/		JP or		Start Date/ Stop Date[1]	TEAE?	SAE?/ Type	Related to IMP	Action		Outcome	Severity
	Gender	Race	Non-JP	Preferred Term					Taken with IMP			
██████	29/M	Asian/oriental	Non-JP	双極性障害	20███(45)/ 20███(56)	Y	Y/ Hospitalization	N	Y	Recovered	Severe	

[1] If Event Date was before Day 1 (Baseline) Date, Study Day= Event Date - Day 1 Date; If Event Date was on or after Day 1 Date, Study Day= Event Date - Day 1 Date + 1.

TEAE: Treatment emergent adverse event. MedDRA (Version 15.1) dictionary applied.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/act11457_ae_serious_s_1.sas OUT=REPORT/OUTPUT/act11457_ae_serious_s_1_j_i.rtf (23JUN2016 - 9:30)

2.19 DRI12544 (参考資料) 一喘息患者を対象とした後期第 2 相用量検討試験 (日本を含む国際共同試験)

[Module 5.3.5.4-2]

2.19.1 概要

表 50 - 概要 (DRI12544 試験)

治験実施計画書の識別コード : DRI12544
治験の標題 : A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to evaluate dupilumab in patients with moderate to severe, uncontrolled asthma 中等症から重症のコントロール不良喘息患者を対象としたデュピルマブのランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量検討試験
治験責任医師 : Sally E. Wenzel, MD, University of Pittsburgh Asthma Institute, 3459 Fifth Avenue, Pittsburgh, PA 15213, USA
治験実施医療機関 : 174 施設 (15 カ国 : アルゼンチン、オーストラリア、チリ、フランス、イタリア、日本、メキシコ、ポーランド、ロシア、南アフリカ、韓国、スペイン、トルコ、ウクライナ、米国)
公表文献 : 該当無し
治験期間 : 最初の患者の組入れ日 : 2013 年 6 月 ■ 日 (最初の同意・説明文書への署名日) 最後の患者の完了日 : 2015 年 4 月 ■ 日 (最後の患者の最終来院日)
開発のフェーズ : 第 2b 相 (用量検討)
目的 : 主要目的 : 中等症から重症のコントロール不良喘息患者を対象にデュピルマブの異なる用法・用量を投与した場合の有効性を評価する。 副次目的 : <ul style="list-style-type: none">• 中等症から重症のコントロール不良喘息患者を対象にデュピルマブの異なる用法・用量を以下の項目に関して評価する。<ul style="list-style-type: none">- 安全性及び忍容性- デュピルマブの血清中濃度及び抗薬物抗体 (ADA)- 患者報告アウトカム• 治療反応性を予測するための参考値としてベースライン時のバイオマーカーを評価する。• 治療反応性との関連を予測するための参考値として治験薬投与中のバイオマーカーを評価する。• 治療反応性を予測するための参考値として遺伝子プロファイルを評価する。

治験実施計画書の識別コード：DRI12544

治験方法：

本治験は、中等症から重症のコントロール不良喘息患者を対象にデュピルマブの異なる用法・用量を24週間皮下投与により比較することを目的とした、国際共同、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量検討、並行群間試験である。デュピルマブは、吸入ステロイド薬（ICS）と長時間作用性β刺激薬（LABA）の併用療法への追加療法として用いられた。患者は、デュピルマブ300 mg隔週1回（Q2W）（初回用量：600 mg）、200 mg Q2W（初回用量：400 mg）、300 mg 4週毎に1回（Q4W）（初回用量：600 mg）、200 mg Q4W（初回用量：400 mg）、又はプラセボの投与群に1:1:1:1の割り付け比でランダム化された。ランダム化はベースラインの血中好酸球数（血中好酸球数高値 [HEos]：0.3 G/L [300/μL]以上、中程度の血中好酸球数：0.2~0.299 G/L [200~299/μL]、血中好酸球数低値 [LEos]：0.2 G/L [200/μL]未満）ごと及び国ごとに層別化された。

患者数：

予定：750名

ランダム化：776名

投与：769名

評価：

有効性：Intent-to-treat (ITT)：776名、HEos ITT：325名

安全性：769名、HEos 安全性：321名

薬物動態：769名

診断及び選択基準：

「国際喘息ガイドライン（GINA）2009」に基づき、医師によって中等症から重症のコントロール不良喘息との診断を12ヵ月以上前から受けており、かつ以下の基準を満たす患者：

- 既存治療としてVisit 1の1ヵ月以上前から中用量又は高用量の一定用量のICS/LABA（フルチカゾンプロピオン酸エステル250 μg以上1日2回、又は1日量がICS等価量）の合剤を投与されている。
 - Visit 1及びVisit 2の初回治験薬投与前において、1秒量（FEV₁）が予測正常値の40~80%である。
 - Visit 1及びVisit 2において、Juniperの喘息の管理に関するアンケート（ACQ-5）のスコアが1.5以上である。
 - Visit 1において、サルブタモール（米国一般名：albuterol）200~400 μg（2~4吸入）の投与後にFEV₁の改善率が12%以上かつ改善量が200 mL以上の可逆性が認められる。
 - Visit 1の前1年以内に以下のいずれかの事象を経験している患者：
 - 喘息悪化に対してステロイド薬の経口又は非経口による全身投与を1回以上受けた。
 - 喘息悪化により入院又は救急外来を受診した。
-

治験治療

治験薬：デュピルマブ又は対応するプラセボ

剤型：

無菌デュピルマブ150 mg/mL（300 mg/2 mL）注射液又は100 mg/mL（200 mg/2 mL）注射液は、5 mLガラスバイアルで提供された。各バイアル中には1回2 mLを投与できる注射液が充填されている。

投与経路：皮下（SC）注射

治験実施計画書の識別コード : DRI12544

用法・用量 : (以下のいずれかの用法・用量に従って、デュピルマブ又は対応するプラセボを隔週 1回 SC 投与)

- デュピルマブの 600 mg 初回用量を投与した後に 300 mg Q2W 投与
- デュピルマブの 400 mg 初回用量を投与した後に 200 mg Q2W 投与
- デュピルマブの 600 mg 初回用量を投与した後に 300 mg Q4W 投与 (デュピルマブの投与を行わない隔週の投与日はプラセボを投与する)
- デュピルマブの 400 mg 初回用量を投与した後に 200 mg Q4W 投与 (デュピルマブの投与を行わない隔週の投与日はプラセボを投与する)
- プラセボの初回用量を投与した後、プラセボ Q2W 投与

バッチ番号 :

デュピルマブ 300 mg/2 mL : ██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、██████████

デュピルマブ 200 mg/2 mL : ██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、██████████

デュピルマブに対応するプラセボ : ██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、██████████

治験薬以外 :

基本治療

剤型 : ICS/LABA 合剤 ; モメタゾンフランカルボン酸エステル/ホルモテロール、ブデソニド/ホルモテロール、又はフルチカゾンプロピオン酸エステル/サルメテロール。

投与経路 : 経口吸入

用法・用量 : スクリーニング前に、患者は Visit 1 の 1 ヶ月以上前から中用量又は高用量の ICS/LABA (フルチカゾンプロピオン酸エステル 250 µg 以上 1 日 2 回、又は 1 日量が ICS 等価量) の合剤を一定用量で投与している必要があり、ランダム化投与期間を通して ICS/LABA 合剤を用量変更せずに継続投与することとした。

発作治療薬

剤型 : サルブタモール又は levosalbutamol (米国一般名 : levalbuterol) のヒドロフルオロアルカン加圧式定量噴霧式吸入器 (MDI) 又はネブライザー吸入液

投与経路 : 経口吸入

用法・用量 : 必要に応じて

投与期間 : 24 週間

観察期間 : 本治験は、スクリーニング期間 (14~21 日間)、ランダム化投与期間 (24 週間)、及び後観察期間 (16 週間) の 3 期間から構成されており、総観察期間は約 43 週間とした。

治験実施計画書の識別コード：DRI12544

評価基準：

有効性：

主要評価項目：Week 12 時点の FEV₁ のベースラインからの変化量

副次評価項目：

- 治験薬投与期間中の Severe exacerbation イベントの年間発生率
- Week 12 時点の FEV₁ のベースラインからの変化率（%）
- 治験薬投与期間中の Loss of asthma control（LOAC）イベントの年間発生率
- 治験薬投与期間中及び全治験期間中の LOAC イベント発現までの時間
- 治験薬投与期間中及び全治験期間中の Severe exacerbation イベント発現までの時間
- 医療資源の利用
- 以下の各項目の Week 12 時点のベースラインからの変化量：
 - 朝・夕の喘息症状スコア
 - ACQ-5 スコア
 - 喘息患者の QOL に関するアンケート（AQLQ）スコア
 - 朝・夕のピークフロー（PEF）
 - 症状緩和目的のサルブタモール又は levosalbutamol の 1 日当たりの吸入回数
 - 夜間覚醒
- 以下の各項目の Week 12 及び Week 24 時点のベースラインからの変化量：
 - 副鼻腔に関する評価質問票（SNOT-22）
 - 病院における不安と抑うつに関する質問票（HADS）
 - 欧州 QOL ワーキンググループの健康アンケート、5 項目、3 段階（EQ-5D-3L）

安全性：有害事象（AE）、バイタルサイン、心電図パラメータ、臨床検査（血液学、生化学）、ADA

薬力学：バイオマーカーは、好酸球数、好酸球カチオン性蛋白（ECP）、エオタキシン 3、総免疫グロブリン E（IgE）、黄色ブドウ球菌エンテロトキシン特異的 IgE、抗原特異的 IgE、胸腺及び活性化制御ケモカイン（TARC）、及びペリオスチンとした。

薬物動態用検体の採取時間及び分析方法：

血清中デュピルマブ濃度について、Visit 2（Day 1）で投与前値、Week 2、4、8、12、16、20、及び 24 でデュピルマブのトラフ濃度、Week 28、32、36、及び 40 で追跡観察期間中の血清中デュピルマブ濃度を測定した。

抗デュピルマブ抗体（ADA）の状態（陰性又は力価）については、Visit 2（Day 1）、Week 2、4、8、12、16、20、24、及び 40 に測定した。

血清中デュピルマブ濃度は、定量下限を 0.0780 mg/L とし、バリデートされた酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）で測定された。測定は、Regeneron 社（Tarrytown、NY、米国）の Bioanalytical Operations の責任下で実施された。

血清中抗デュピルマブ抗体は、バリデートされた電気化学発光法（REGN668-AV-13089-VA-01V1）で測定された。測定は、Regeneron 社（Tarrytown、NY、米国）の Bioanalytical Operations の責任下で実施された。

治験実施計画書の識別コード：DRI12544

薬力学用検体の採取時間及び分析方法：

ヘパリン添加血漿中エオタキシン3は、バリデートされた酵素免疫測定法 (human eotaxin-3 quantikine ELISA kit; R&D Systems 社) を用いて測定した。

ECP 及び黄色ブドウ球菌エンテロトキシン特異的 IgE 濃度は、quantitative ImmunoCAP assays (Phadia 社) を用いて測定した。

追加的な抗原特異的 IgE は、実施医療機関の地域に適した空中アレルギーパネル (ImmunoCAP; Phadia 社) を用いて検出することとした。

総 IgE は、quantitative ImmunoCAP assay を用いて測定した。TARC は、バリデートされた酵素免疫測定法 (Human TARC Quantikine ELISA kit; R&D Systems 社) を用いて測定した。

ペリオスチンは、初期にはバリデートされた免疫測定法 (Human Periostin DuoSet ELISA Development kit; R&D Systems 社) を用いて測定した。特定の時点からはアトピー性疾患との相関が実証された代替方法である、高感度ペリオスチン (hs-periostin) シノテスト ELISA (シノテスト株式会社、神奈川、日本) もペリオスチンの測定に用いた。

呼気一酸化窒素 (FENO) 濃度は、NIOX 測定器 (Aerocrine AB 社, Solna, スウェーデン) 又は同様の分析器で 50 mL/s の流速を用いて測定し、parts per billion (ppb) 単位で報告した。

統計手法：

解析対象集団：主要有効性評価項目に関する解析は、HEos ITT 集団（治験薬投与の有無にかかわらず、ランダム化により割り付けられた投与群の全ての HEos 患者と定義される。）を対象とした。有効性解析は、患者がランダム化により割り付けられた投与群に従って実施した。有効性評価項目に関する解析は ITT 集団についても実施し、さらに幾つかの有効性評価項目 (FEV₁、severe exacerbation、ACQ-5、及び AQLQ) に関する解析ではベースライン時の好酸球数が 0.3 G/L [300/μL] 未満の患者についても実施した。

安全性解析は、安全性解析対象集団（ランダム化され、治験薬を投与された全ての患者と定義される。）及び HEos 安全性解析対象集団（ベースライン時の血中好酸球数が 0.3 G/L [300/μL] 以上の安全性解析対象集団と定義される。）を対象とした。

薬物動態解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち、少なくとも一つの評価可能な血清中濃度データを有する全ての患者で構成されており、患者が実際に受けた投与群に従って解析した。

ADA 解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち、ADA 測定法を用いて測定された少なくとも一つの投与後の評価可能な ADA 血清検体（陽性又は陰性）を有する全ての患者で構成されており、患者が実際に受けた投与群に従って解析した。

解析：有効性：主要評価項目の解析：主要有効性評価項目は、統計解析ソフトウェア (SAS) の PROC MIXED を用いて Mixed-effect model with repeated measures (MMRM) 法により解析した。本モデルでは、ベースラインから Week 12 までの変化量を応答変数とし、投与群、ベースライン時の好酸球レベルの層、併合した国・地域、来院、来院と投与群の交互作用、ベースライン時の FEV₁ の値、来院とベースラインの交互作用を要因（固定効果）とした。個々の増悪エピソードに対して使用された全身性ステロイド薬の投与開始日から投与終了日+30 日までの期間に収集された FEV₁ の値については、全身性ステロイド薬による交絡の影響を減らすため主要な解析から除外した。主要評価項目についての投与群間比較の統計的推定は、混合効果モデルを用いて導出した。プラセボ群に対するデュピルマブの各用法・用量群の比較では、調整平均の差及びその 95%信頼区間 (CI)、並びに p 値を示した。

副次評価項目の解析：Severe exacerbation イベント及び LOAC イベントの年間発生率は、負の 2 項分布帰帰モデルを用いて解析した。本モデルでは、対応する観察期間（治験薬投与期間又は治験期間）中に発現したイベント総数を応答変数とし、投与群、ベースライン時の好酸球レベルの層、併合した国・地域、治

治験実施計画書の識別コード：DRI12544

試験開始前の喘息イベント数（Visit 1 前 1 年以内の喘息増悪イベント数）を共変量とした。イベント発現までの時間に関する変数は、Cox 回帰モデルを用いて解析し、イベント発現までの時間を応答変数、投与群、ベースライン時の好酸球レベルの層、試験開始前の喘息イベント数、併合した国・地域を共変量とした。Kaplan-Meier 法を用いて、投与群ごとに Week 12 及び Week 24 時点での喘息増悪のあった患者の割合を計算した。連続変数に関する評価項目のベースラインからの変化量については、MMRM 法並びに主要評価項目の主解析モデルで記載されたものと同じ解析方法を用いて解析した。主要評価項目についてのプラセボ群に対するデュピルマブの複数用法・用量群の検定では、第 1 種の過誤の全体のエラー率を制御するため、階層的検定手順を用いた。階層は、300 mg Q2W、200 mg Q2W、300 mg Q4W、及び 200 mg Q4W の順とした。各副次評価項目についても同じ手順を適用した。

安全性：安全性解析は記述的に行った。臨床検査パラメータ、バイタルサイン、及び心電図パラメータについて、試験薬投与中の期間での臨床的に意味がある異常（PCSA）を発現した患者数を示した。

要約：

集団の特性：

各投与群の患者の人口統計学的特性及びベースライン時の特性は、全 ITT、HEos ITT、並びにベースライン時の好酸球数が中等度の値（0.2~0.299 G/L [200~299/ μ L]）及び低値（0.2 G/L [200/ μ L] 未満）の ITT 集団の異なる集団のいずれにおいても、よく均衡していた。

有効性の結果：

ICS/LABA 療法との併用において、HEos ITT 集団では、デュピルマブの三つの高用量群はプラセボ群に比べて Week 12 時点（主要有効性評価項目）で FEV₁ の臨床的に意味のあるかつ統計的に有意な改善を示した。FEV₁ の増加量は、プラセボ群に対する調整平均の差として、300 mg Q4W 群で 0.17 L (p=0.0212)、200 mg Q2W 群で 0.26 L (p=0.0008)、300 mg Q2W 群で 0.21 L (p=0.0063) であった。

全 ITT 集団では、デュピルマブの全ての用法・用量群はプラセボ群に比べて Week 12 時点で FEV₁ の臨床的に意味のあるかつ統計的に有意な改善を示した。FEV₁ の増加量は、プラセボ群に対する調整平均の差として、200 mg Q4W 群で 0.10 L (p=0.0304)、300 mg Q4W 群で 0.12 L (p=0.0048)、200 mg Q2W 群で 0.20 L (p<0.0001)、300 mg Q2W 群で 0.16 L (p=0.0002) であった。

ベースライン時の好酸球数が 0.3 G/L (200~299/ μ L) 未満の患者の部分集団では、デュピルマブの 200 mg Q2W 及び 300 mg Q2W 投与の各用法・用量群は、Week 12 時点でプラセボ群を明白に上回る FEV₁ の改善を示した（プラセボ群に対する調整平均の差はそれぞれ 0.15 L 及び 0.12 L で、名目上の p 値は<0.05 であった）。

主要有効性評価項目の感度分析は、全身性ステロイド薬の使用又は欠測データを考慮に入れた全 ITT 集団で実施し、結果の頑健性を確認した。

HEos ITT 集団及び全 ITT 集団を対象に実施した主要有効性評価項目に関する部分集団解析の結果では、広範な人口統計学的特性及びベースライン時の特性にわたってデュピルマブ群はプラセボ群に比べて一般的に一貫性のある Week 12 時点での FEV₁ のベースラインからの改善を示した。有効性はアトピーの病歴を有する患者とベースライン時に 2 型ヘルパー T 細胞 (Th2) バイオマーカーの上昇を示した患者の部分集団でより良い傾向であった。また、デュピルマブ 300 mg Q2W 群でのプラセボ群を上回る高い有効性は、ICS の中用量を受けた患者に比べて ICS の高用量を受けた患者に見られた。

ベースライン時の血中好酸球レベル (0.3 G/L [300/ μ L] 以上 [HEos]、0.3 G/L [300/ μ L] 未満、全体) で定義される 3 集団全てにおいて、デュピルマブ群のプラセボ群との比較による Week 12 時点での FEV₁ の改善は Week 24 時点でも保たれていた。

治験実施計画書の識別コード：DRI12544

デュピルマブの 200 mg Q2W 及び 300 mg Q2W 投与の各用法・用量群は、3 集団全てにおいて、治験薬投与期間中の Severe exacerbation イベントの年間発生率をプラセボ群に比べて有意に低下させ、Severe exacerbation イベントの初発までの時間を有意に延長させた。300 mg Q4W 群では、ベースライン時の血中好酸球レベルにかかわらず、Severe exacerbation イベントの年間発生率のプラセボ群を上回る統計的に有意な改善までには至らなかった。

全治験期間中（治験薬投与期間終了後の 16 週間の追跡期間を含む）の Severe exacerbation イベントの年間発生率は、全 ITT 集団ではデュピルマブの Q2W 投与の各用法・用量群でプラセボ群に比べて有意に低下したが、HEos ITT 集団では有意な差が示されなかった。これらの結果は、投与終了後に治療反応が消失する傾向と一致しており、リバウンド現象によるものではなかった。

デュピルマブの Q2W 投与の二つの用法・用量群は、治験薬投与期間中の LOAC イベントの年間発生率をプラセボ群に比べて有意に低下させ、LOAC イベントの初発までの時間を延長させた。全治験期間中の LOAC イベントの年間発生率は、全 ITT 集団ではデュピルマブの Q2W 投与の各用法・用量群でプラセボ群に比べて有意に低下したが、HEos ITT 集団では有意な差が示されなかった。これらの結果も投与終了後に治療反応が消失する傾向と一致しており、リバウンド現象によるものではなかった。

ACQ-5 及び AQLQ の結果もデュピルマブの 200 mg Q2W 及び 300 mg Q2W 投与の各用法・用量群の有効性を裏付けるものであったが、Q4W 投与の各用法・用量群とプラセボ群との間に有意な差は認められなかった。

朝・夕の喘息症状スコアについては、全 ITT 集団でのデュピルマブの全ての用法・用量群でプラセボ群に比べて有意な改善が見られた。

デュピルマブの Q2W 投与の二つの用法・用量群は HADS 合計スコアについても HEos ITT 集団で統計的に有意な改善が見られたが、全 ITT 集団では 200 mg Q2W 群のみが有意な効果を示した。

発作治療薬の使用と夜間覚醒については、デュピルマブのいずれの用法・用量群もプラセボ群に比べて有意な改善を示さなかった。

全体として、デュピルマブの 200 mg Q2W 及び 300 mg Q2W 投与は、ICS/LABA 療法との併用において、主要評価項目とほぼ全ての副次評価項目で有意な結果が得られており、中等症から重症のコントロール不良喘息患者での有効性を示した。Q2W 投与の二つの用法・用量の有効性は 3 集団全て（HEos ITT 集団、全 ITT 集団、ベースライン時の好酸球数が 0.3 G/L [300/ μ L] 未満の ITT 集団）に見られたが、その効果の大きさは HEos ITT 集団でより高かった。Q2W 投与の用法・用量は、Q4W 投与の用法・用量に比べてより高い有効性を示した。なお、Q2W 投与の二つの用法・用量の間に有効性に対する明らかな差は見られなかった。

安全性の結果：

治験薬への曝露期間の平均値は、プラセボ群で 162 日に対しデュピルマブの用法・用量群で 159 日から 162 日と各投与群で同様であった。

デュピルマブは全ての用法・用量で忍容性が良く、注射部位反応を除き、特定の治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）と用法・用量との間に明らかな関連は認められなかった。

TEAE は、プラセボ群の患者の 74.7%、デュピルマブ併合群の患者の 79.1%（用法・用量群別では 75.3% から 82.8%）に報告された。最もよく見られた TEAE には、注射部位反応、気道感染とその関連症状、頭痛、及び背部痛が含まれた。

全体として、少なくとも 1 件の治験薬投与下で発現した重篤な有害事象が 54 名の患者に報告され、投与群別の内訳はプラセボ群で 9 名（5.7%）、デュピルマブ併合群で 45 名（7.4%）であった。一部の例外を除き、基本語（PT）別での治験薬投与下で発現した重篤な有害事象は、各 1 名の患者のみに報告され、注目すべき分布のパターンは見られなかった。最もよく見られた治験薬投与下で発現した重篤な有害事象は喘

治験実施計画書の識別コード：DRI12544

息で、この事象は 14 名の患者（プラセボ群で 4 名 [2.5%]）に対しデュピルマブ併合群で 10 名 [1.6%]）に発現し、入院を必要とする重度喘息増悪であった。

デュピルマブの 300 mg Q4W 群の患者 2 名に死亡に至った TEAE（1 名に冠動脈疾患並びに重度のアルコール中毒を伴う急性心血管不全、その他の 1 名に遠隔転移を伴う胃癌、両肺のほぼ全体に及ぶ器質化肺炎、及び急性肺性心）が認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

有害事象による治験薬の投与中止は、全体的に低い頻度であり、各投与群で同様であった（治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した患者の割合は、プラセボ群で 3.2%に対しデュピルマブの各用法・用量群で 2.6%から 6.4%であった）。最もよく見られた治験薬の投与中止に至った TEAE は、注射部位反応であった（デュピルマブ併合群で 5 名に認められ、プラセボ群では認められなかった）。

AESIのうち、治験薬に対するアナフィラキシー又は重度若しくは全身性アレルギー反応の報告はなかった。ブドウに対するアナフィラキシーがデュピルマブの 300 mg Q2W 群の 1 名に見られたが、治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。

24 時間以上続く重度の注射部位反応が 300 mg Q2W 群の 3 名に報告された。いずれの事象も重篤なものではなかったが、2 名が治験薬の投与中止に至った。これら 3 名の患者はいずれも対症治療により回復した。

重度の又は重篤な感染症は、プラセボ群で 2 名（1.3%）に対しデュピルマブ併合群で 13 名（2.1%）に報告された。200 mg Q2W 群に報告された喉頭蓋炎の 1 事象を除き、治験薬の投与中止に至った事象は認められず、全ての患者は回復した。感染症および寄生虫症（SOC）の PT では、インフルエンザ（プラセボ群 3.2%に対しデュピルマブ併合群 6.2%）又は上気道感染（プラセボ群 17.7%に対しデュピルマブ併合群 13.6%）についてプラセボ群とデュピルマブ併合群の間に僅かな不均衡が見られたが、高位語（HLT）の上気道感染（プラセボ群 35.4%に対しデュピルマブ併合群 35.4%）若しくは下気道および肺感染（プラセボ群 10.8%に対しデュピルマブ併合群 10.1%）、又は高位グループ語（HLGT）のウイルス感染症（プラセボ群 9.5%に対しデュピルマブ併合群 9.7%）には不均衡はなく、報告された感染症のいずれについても一貫性のある用量反応は見られなかった。治験期間中に寄生虫感染に関する報告はなかった。

重大な ALT 増加の TEAE がプラセボ群の 1 名（0.6%）、300 mg Q4W 群の 1 名、200 mg Q2W 群の 2 名、300 mg Q2W 群の 2 名に報告された（全ての用法・用量のデュピルマブ併合群の 0.8%）。これらの ALT 増加は総ビリルビンの増加を伴う事象と関連付けられるものではなかった（Hy の法則に合致する可能性のある事象ではなかった）。

6 件の妊娠がデュピルマブ群（200 mg Q4W 群の 1 名、300 mg Q4W 群の 1 名、200 mg Q2W 群の 2 名、300 mg Q2W 群の 2 名）に報告され、1 件は人工妊娠中絶に至ったもの、3 件は自然流産に至ったものであり、残りの 2 件は健康児の分娩に至ったものであった。また、パートナーの妊娠に関する報告がプラセボ群に 1 件報告された。

血中好酸球数の平均値の一時的な増加が Week 4 から Week 12 までの期間において見られたが、中央値には見られなかった。この増加は、用量依存的なものではなく、主としてベースライン時の好酸球数が 0.3 G/L（300/ μ L）以上の患者に見られた。好酸球数増加の PCSA を認めた患者の割合はプラセボ群に比べてデュピルマブ群で高かった。デュピルマブの 300 mg Q2W 群において、長期にわたる過好酸球増加症の複数回の発現のある病歴を有する 1 名に治験薬の投与中止に至った過好酸球増加症の重篤な TEAE が報告され、同時に好酸球数増加の PCSA も認められた。

全体として、評価された血液生化学検査パラメータ、バイタルサイン、又は心電図パラメータのいずれも臨床的に関連のある経時的な増加若しくは減少傾向を示さなかった。

特別な安全性パターンは ADA 陽性患者に見られなかった。

ICS/LABA 併用療法でコントロール不良の中等症から重症の喘息患者集団において、デュピルマブの 200 mg Q4W、300 mg Q4W、200 mg Q2W、及び 300 mg Q2W の用法・用量による追加療法は、概して忍容性が

治験実施計画書の識別コード : DRI12544

良く安全性プロファイルも良好であった。

薬物動態の結果 :

Day 1 でのデュピルマブの初回用量による単回投与は、デュピルマブの SC 投与後における全身曝露量の速やかな増加を導いた。Q4W 投与の各用法・用量では、次回投与以降の血清中トラフ濃度は Week 12 と Week 16 の間で定常状態に安定化するまで経時的に低下した。Day 1 での 400 mg 初回用量の投与に続く 200 mg Q2W 投与の用法・用量では、トラフ濃度が初回用量の投与後に定常状態へ到達した後、治験薬投与期間中を通して一定に保たれた。600 mg 初回用量の投与に続く 300 mg Q2W 投与の用法・用量では、トラフ濃度が Week 12 までに定常状態へ到達するまで徐々に上昇した。Q4W 投与の各用法・用量では、初回用量の投与後 2 週時点で到達したピーク濃度値はその後維持されず、薬物濃度は最初の最大濃度を大きく下回る定常状態へ低下した。

検討した 4 群の全ての用法・用量の範囲において、機能性デュピルマブのトラフ曝露量は用量比例性を上回る増加を示した。200 mg から 300 mg への 1.5 倍の用量増加は、それぞれ Q2W 投与の各用法・用量では定常状態 (Week 12 時点) のトラフ濃度の 2.07 倍 (28.3 mg/L から 58.5 mg/L へ) の増加、Q4W 投与の各用法・用量では 3.36 倍 (4.11 mg/L から 13.8 mg/L へ) の増加を示した。高用量群での非線形性の薬物動態は明白でなく、高い濃度範囲では標的介在性の消失経路の飽和が増加することと整合するものであった。全ての用法・用量群において、Week 24 の治験薬投与終了時より後、デュピルマブ濃度は経時的に低下し、治験終了時 (Week 40) でほぼ定量下限となった。

治験薬投与下の ADA が認められた患者において曝露量が低下する傾向が見られた。曝露量の平均値の低下は中程度のものであり、ADA 陽性患者の個々のデュピルマブの曝露量は概して ADA 陰性患者の曝露量の範囲内であった。

薬力学の結果 :

デュピルマブは、血清中 TARC、血漿中エオタオシン 3、血清中総 IgE、並びに FENO の各濃度の平均値の顕著な減少との関連が見られた。これらの変化は HEos 安全性解析対象集団と全安全性解析対象集団で同様であった。ベースライン時の血中好酸球数が 0.3 G/L (300/μL) 未満の安全性解析対象集団においても血清中 TARC、血漿中エオタオシン 3、血清中総 IgE、並びに FENO 濃度の減少が見られた。

血清中 TARC 及び血漿中エオタオシン 3 の減少は用量依存的であり、そのほぼ最大の応答は Week 4 までに示された。TARC の最大の抑制は、4 群の全ての用法・用量で同程度であったが、Q4W 投与の各用法・用量群では持続性のあるものではなかった。

総 IgE の平均値はデュピルマブの全ての用法・用量群で治験薬投与期間中を通して継続的に低下し、ベースラインからの減少率は Week 24 時点で最大約 50% であり、この効果は Q2W 投与の各用法・用量群及び 300 mg Q4W 群で治験薬最終投与後 18 週間以上持続した。この結果からは治験薬投与によるアレルギー性表現型免疫グロブリンである IgE とは異なる免疫グロブリンへのクラススイッチが示唆された。対照的に、総 IgG、IgG のサブタイプである IgG1、IgG2、IgG3 及び IgG4、IgM、並びに IgA はプラセボに比べて低下しなかった。デュピルマブは、IgG4 抗体として、市販されている IgG4 体外診断検査と完全な交差反応を示したが、その他のタイプの免疫グロブリンの検査と交差反応を示さなかった。これは主に治験薬投与期間中に観察された血清中 IgG4 濃度の増加により説明される。

FENO 濃度値の平均値はデュピルマブの全ての用法・用量群で用量依存的に顕著に低下しており、この結果からは肺の炎症が減少したことが示唆された。

さらに、デュピルマブはシノテスト法を用いた測定結果では Week 12 時点でのペリオスチンの顕著な減少との関連が見られており、この減少は用量依存的なものであった。対照的に、R&D System 法により得られたペリオスチン値では、プラセボとの比較により期待されていた低下が見られず、明白な用量反応性は示されなかった。

治験実施計画書の識別コード : DRI12544

血中好酸球数の一時的な増加が、特にベースライン時の好酸球数が 0.3 G/L (300/ μ L) を超える患者に見られた。好酸球数の一時的な増加は、エオタキシンの低下若しくは血管細胞接着分子 1 (VCAM-1) のダウンレギュレーションにより血中から組織への好酸球の遊走が減少した結果と考えられる。一時的な好酸球増加症にはその他の臨床所見との関連は見られなかった。

全体として、薬力学的なバイオマーカーの結果からは、Q2W 投与の各用法・用量に比べて Q4W 投与の二つの用法・用量は作用が小さいこと、200 mg と 300 mg の Q2W 投与の用法・用量間には明らかな差がないことが示された。

結論 :

全体として、本治験では、中等症から重症のコントロール不良喘息患者での ICS/LABA 併用療法への追加療法として用いたデュピルマブの 200 mg 又は 300 mg の Q2W 投与は、HEos ITT 集団及び全 ITT 集団において、Week 12 及び Week 24 時点での FEV₁ のベースラインからの臨床的に意味のあるかつ統計的に有意な改善、Severe exacerbation イベント数の有意な減少、並びに ACQ-5 及び AQLQ の有意な改善を示した。また、デュピルマブの Q2W 投与の二つの用法・用量は、ベースライン時の好酸球数が 0.3 G/L (300/ μ L) 未満の患者の部分集団において、FEV₁ 及び Severe exacerbation イベントに対する有効性を示したが、ACQ-5 及び AQLQ に対する有意な改善を認めなかった。これらの効果は喘息コントロールのバイオマーカーの改善と関連が見られた。検討した全ての用法・用量において、デュピルマブの投与は治験期間を通して概して忍容性が良く安全性プロファイルも良好であった。Q2W 投与の用法・用量は Q4W 投与の用法・用量と比べて優れた有効性と同等な安全性プロファイルを示したことから、200 mg Q2W 投与と 300 mg Q2W 投与が第 3 相プログラムで更なる評価を行う適切な用法・用量と判断された。

報告書の日付 : 20 年 月 日

有害事象名 : MedDRA ver. 18.0

2.19.2 安全性の評価

2.19.2.1 死亡及び重篤な有害事象

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

表 51 - 死亡例の一覧 - 安全性解析対象集団 (DRI12544 試験、投与群別)

Treatment Group = Dupilumab 300 mg q4w with 600 mg loading dose

Patient (Age, Sex ^a , Race ^b)	JP or Non-JP	Preferred term	Start date/ Stop date	Study day ^c / Dur (days)/ AE status ^d	Related		Perm trt discon./ Correct therapy	Serious criteria ^e /Outcome ^f
					to IP	Intensity		
██████████ (43, M, W)	Non-JP	季節性アレルギー	20███/███	7 / 32 / E	N	Moderate	N / Y	/ REC
		急性心不全	20███/███	62 / . / E	N	Severe	Y / N	DEA / FAT
██████████ (45, M, W)	Non-JP	好中球数増加	20███/███	34 / 23 / E	N	Mild	N / N	/ REC
		呼吸困難	20███/███	45 / 12 / E	N	Mild	N / N	/ REC
		遠隔転移を伴う胃癌	20███/███	280 / . / E	N	Severe	N / N	HOS / FAT
		器質化肺炎	20███/███	280 / . / E	N	Severe	N / N	HOS / FAT
		急性肺性心	20███/███	285 / . / E	N	Severe	N / N	HOS / FAT

^a M=Male, F=Female. ^b W=Caucasian/White, B=Black, A=Asian/Oriental, O=Other. ^c Relative to first dose date. ^d E=Treatment-emergent.

^e DEA=Death, LIF=Life-threatening, HOS=Hospitalization, INC=Disability/Incapacity, CON=Congenital anomaly/birth defect, OTH=Other.

^f REC=Recovered, SEQ=Recovered with sequela, ING=Recovering, NOT=Not recovered, FAT=Fatal, UNK=Unknown.

MedDRA (Version 18.0) dictionary applied.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/dri12544_ae_death_s_1sas OUT=REPORT/OUTPUT/dri12544_ae_death_s_1j_i.rtf (23JUN2016 - 9:30)

2.7.6 個々の試験のまとめ

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

表 52 - SAE の一覧 - 安全性解析対象集団（DRI12544 試験、投与群別）

Treatment group = Placebo q2w with placebo loading dose

Subject ID	Age/ Gender	Race	JP or Non-JP	Preferred Term	Start Date/ Stop Date[1]	TEAE?	SAE?/ Type	Related to IMP	Action Taken with IMP	Outcome	Severity
██████	54/F	Asian	Non-JP	粉碎骨折	20███(171)/ 20███(273)	Y	Y/ Hospitalization	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Mild
██████	48/F	Asian	JP	結腸癌	20███(92)/ 20███(114)	Y	Y/ Hospitalization, Other Medically	N	Drug withdrawn	Recovered/ resolved	Severe
██████	46/F	Asian	JP	大腸ポリープ	20███(128)/ 20███(128)	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/ resolved	Moderate
██████	62/F	White	Non-JP	帯状疱疹	20███(154)/ 20███(195)	Y	Y/ Other Medically	N	Dose not changed	Recovered/ resolved	Moderate
██████	59/F	Black or african american	Non-JP	喘息	20███(19)/ 20███(21)	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/ resolved	Severe
██████	41/F	White	Non-JP	喘息	20███(282)/ 20███(304)	Y	N/	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Severe
				喘息	20███(285)/ 20███(304)	Y	Y/ Hospitalization	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Severe
██████	60/M	White	Non-JP	喘息	20███(177)/ 20███(195)	Y	N/	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Severe
				喘息	20███(180)/ 20███(195)	Y	Y/ Hospitalization	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Severe

2.7.6 個々の試験のまとめ

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Subject ID	Age/ Gender	Race	JP or Non-JP	Preferred Term	Start Date/ Stop Date[1]	TEAE?	SAE?/ Type	Related to IMP	Action Taken with IMP	Outcome	Severity						
██████████	37/F	Black or african american	Non-JP	喘息	20███(24)/	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/ resolved	Severe						
					20███(34)												
					20███(64)/							Y	Y/ Other Medically	N	Drug interrupted	Recovered/ resolved	Severe
					20███(82)												
					20███(68)/							Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/ resolved	Severe
					20███(82)												
					20███(99)/							Y	Y/ Hospitalization	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Severe
					20███(146)												
20███(112)/	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/ resolved	Severe											
20███(146)																	
20███(120)/	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/ resolved	Severe											
20███(146)																	
20███(143)/	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/ resolved	Severe											
20███(146)																	
██████████	34/F	White	Non-JP	虫垂炎	20███(107)/	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/ resolved	Moderate						
					20███(118)												

[1] Relative to first dose date

TEAE: Treatment emergent adverse event. MedDRA (Version 18.0) dictionary applied.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/dri12544_ae_serious_s_1.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dri12544_ae_serious_s_1_j_i.rtf (23JUN2016 - 9:31)

2.7.6 個々の試験のまとめ

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Treatment group = Dupilumab 200 mg q4w with 400 mg loading dose

Subject ID	Age/ Gender	Race	JP or Non-JP	Preferred Term	Start Date/ Stop Date[1]	TEAE?	SAE?/ Type	Related to IMP	Action Taken with IMP	Outcome	Severity
██████	54/M	Asian	JP	上肢骨折	20███(100)/	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Not recovered/ not resolved	Moderate
				関節脱臼	20███(100)/ 20███(345)	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/ resolved	Moderate
██████	52/F	White	Non-JP	完全房室ブロッ ク	20███(27)/ 20███(97)	Y	N/	N	Dose not changed	Recovered/ resolved	Severe
				完全房室ブロッ ク	20███(92)/ 20███(97)	Y	Y/ Life Threatening, Hospitalization	N	Drug withdrawn	Recovered/ resolved	Severe
██████	57/M	White	Non-JP	皮膚囊腫	20███(88)/ 20███(100)	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/ resolved	Moderate
██████	35/F	White	Non-JP	喘息	20███(23)/ 20███(36)	Y	N/	N	Dose not changed	Recovered/ resolved	Moderate
				喘息	20███(30)/ 20███00(36)	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/ resolved	Severe
██████	38/F	White	Non-JP	甲状腺の良性新 生物	20███(105)/ 20███(213)	Y	N/	N	Dose not changed	Recovered/ resolved	Moderate
				甲状腺の良性新 生物	20███(210)/ 20███(213)	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/ resolved	Severe
██████	47/M	Black or african american	Non-JP	喘息	20███(31)/ 20███(45)	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/ resolved	Severe

2.7.6 個々の試験のまとめ

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Subject ID	Age/		JP or		Start Date/ Stop Date[1]	TEAE?	SAE?/ Type	Related to IMP	Action Taken with IMP	Outcome	Severity
	Gender	Race	Non-JP	Preferred Term							
				喘息	20- - - (33)/	Y	Y/	N	Dose not changed	Recovered/ resolved	Severe
					20- - - (45)		Hospitalization				

[1] Relative to first dose date

TEAE: Treatment emergent adverse event. MedDRA (Version 18.0) dictionary applied.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/dri12544_ae_serious_s_1.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dri12544_ae_serious_s_1_j_i.rtf (23JUN2016 - 9:31)

2.7.6 個々の試験のまとめ

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Treatment group = Dupilumab 300 mg q4w with 600 mg loading dose

Subject ID	Age/ Gender	Race	JP or Non-JP	Preferred Term	Start Date/ Stop Date[1]	TEAE?	SAE?/ Type	Related to IMP	Action Taken with IMP	Outcome	Severity
██████	58/M	White	Non-JP	ポーエン病	20███(136)/ 20███(136)	Y	Y/ Other Medically	N	Dose not changed	Recovered/ resolved	Moderate
██████	52/M	White	Non-JP	肺塞栓症	20███(20)/ 20███(33)	Y	Y/ Hospitalization	N	Drug withdrawn	Recovered/ resolved	Severe
██████	51/F	White	Non-JP	憩室炎	20███(135)/ 20███(161)	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/ resolved	Moderate
██████	70/F	White	Non-JP	胆汁うっ滞性肝 炎	20███(279)/ 20███(305)	Y	Y/ Hospitalization	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Severe
██████	58/F	White	Non-JP	失神	20███(239)/ 20███(242)	Y	N/	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Moderate
██████				失神	20███(240)/ 20███(242)	Y	Y/ Hospitalization	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Severe
██████	54/M	White	Non-JP	丹毒	20███(253)/ 20███(277)	Y	N/	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Moderate
██████				丹毒	20███(257)/ 20███(277)	Y	Y/ Hospitalization	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Severe
██████				薬物過敏症	20███(255)/ 20███(265)	Y	Y/ Hospitalization	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Severe
██████	27/F	Asian	JP	喘息	20███(191)/ 20███(209)	Y	Y/ Hospitalization	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Severe
██████	43/M	White	Non-JP	急性心不全	20███(62)/	Y	Y/ Death	N	Drug withdrawn	Fatal	Severe

2.7.6 個々の試験のまとめ

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Subject ID	Age/ Gender	Race	JP or Non-JP	Preferred Term	Start Date/ Stop Date[1]	TEAE?	SAE?/ Type	Related to IMP	Action Taken with IMP	Outcome	Severity
████████	39/M	White	Non-JP	軟部組織損傷	20███(34)/ 20███(52)	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/ resolved	Moderate
				軟部組織損傷	20███(34)/ 20███(52)	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/ resolved with sequelae	Severe
				骨亀裂	20███(45)/ 20███(90)	Y	Y/ Hospitalization	N	Drug interrupted	Recovered/ resolved	Severe
				遠隔転移を伴う 乳癌	20███(69)/	Y	Y/ Other Medically	N	Drug withdrawn	Not recovered /not resolved	Severe
████████	57/F	White	Non-JP	喘息	20███(214)/ 20███(234)	Y	N/	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Moderate
				喘息	20███(217)/ 20███(234)	Y	Y/ Hospitalization	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Severe
				肺炎	20███(26)/ 20███(37)	Y	Y/ Hospitalization	N	Drug interrupted	Recovered/ resolved	Moderate
				遠隔転移を伴う 胃癌	20███(280)/	Y	Y/ Death, Hospitalization	N	Not applicable	Fatal	Severe
████████	45/M	White	Non-JP	器質化肺炎	20███(280)/	Y	Y/ Death, Hospitalization	N	Not applicable	Fatal	Severe
				急性肺性心	20███(285)/	Y	Y/ Death, Hospitalization	N	Not applicable	Fatal	Severe

2.7.6 個々の試験のまとめ

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Subject ID	Age/ Gender	Race	JP or Non-JP	Preferred Term	Start Date/ Stop Date[1]	TEAE?	SAE?/ Type	Related to IMP	Action	Outcome	Severity
									Taken with IMP		
██████	21/F	Black or african american	Non-JP	自殺企図	20██-██-██(180)/ 20██-██-██(183)	Y	Y/ Hospitalization	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Severe
██████	26/F	White	Non-JP	自然流産	20██-██-██(154)/ 20██-██-██(154)	Y	Y/ Other Medically	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Moderate
██████	68/M	Asian	Non-JP	良性単クローン 性高γグロブリン血症	20██-██-██(106)/	Y	N/	N	Dose not changed	Not recovered /not resolved	Mild
				良性単クローン 性高γグロブリン血症	20██-██-██(185)/	Y	Y/ Other Medically	N	Not applicable	Not recovered /not resolved	Mild

[1] Relative to first dose date

TEAE: Treatment emergent adverse event. MedDRA (Version 18.0) dictionary applied.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/dri12544_ae_serious_s_1.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dri12544_ae_serious_s_1_j_i.rtf (23JUN2016 - 9:31)

2.7.6 個々の試験のまとめ

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Treatment group = Dupilumab 200 mg q2w with 400 mg loading dose

Subject ID	Age/ Gender	Race	JP or Non-JP	Preferred Term	Start Date/ Stop Date[1]	TEAE?	SAE?/ Type	Related to IMP	Action Taken with IMP	Outcome	Severity
██████	55/F	White	Non-JP	喘息	20███(149)/ 20███(159)	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/ resolved	Severe
██████	39/F	Asian	Non-JP	喘息	20███(125)/ 20███(140)	Y	N/	N	Dose not changed	Recovered/ resolved	Mild
				喘息	20███(126)/ 20███(140)	Y	N/	N	Dose not changed	Recovered/ resolved	Moderate
				喘息	20███(127)/ 20███(140)	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/ resolved	Severe
██████	53/F	White	Non-JP	副鼻腔炎	20███(31)/ 20███(32)	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/ resolved	Moderate
██████	35/F	Asian	JP	喉頭蓋炎	20███(152)/ 20███(156)	Y	N/	N	Dose not changed	Recovered/ resolved	Mild
				喉頭蓋炎	20███(154)/ 20███(156)	Y	Y/ Hospitalization	N	Drug withdrawn	Recovered/ resolved	Mild
██████	47/M	White	Non-JP	喘息	20███(168)/ 20███(172)	Y	Y/ Hospitalization	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Severe
██████	47/M	Black or african american	Non-JP	処置による疼痛	20███(219)/ 20███(221)	Y	Y/ Hospitalization	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Severe
██████	19/F	White	Non-JP	自然流産	20███(222)/ 20███(222)	Y	Y/ Other Medically	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Moderate
				喘息	20███(255)/ 20███(265)	Y	Y/ Hospitalization	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Severe

2.7.6 個々の試験のまとめ

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Subject ID	Age/ Gender	Race	JP or Non-JP	Preferred Term	Start Date/ Stop Date[1]	TEAE?	SAE?/ Type	Related to IMP	Action Taken with IMP	Outcome	Severity
██████	20/F	Black or african american	Non-JP	自然流産	20-██-██(200)/ 20-██-██(200)	Y	Y/ Other Medically	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Moderate
██████	58/F	White	Non-JP	大腸炎	20-██-██(32)/ 20-██-██(105)	Y	Y/ Hospitalization	Y	Drug withdrawn	Recovered/ resolved	Severe
██████	64/M	White	Non-JP	喘息	20-██-██(240)/ 20-██-██(243)	Y	N/ Hospitalization	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Severe
				喘息	20-██-██(242)/ 20-██-██(243)	Y	Y/ Hospitalization	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Severe
				高血圧	20-██-██(242)/ 20-██-██(243)	Y	Y/ Hospitalization	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Severe

[1] Relative to first dose date

TEAE: Treatment emergent adverse event. MedDRA (Version 18.0) dictionary applied.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/dri12544_ae_serious_s_1.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dri12544_ae_serious_s_1_j_i.rtf (23JUN2016 - 9:31)

2.7.6 個々の試験のまとめ

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Treatment group = Dupilumab 300 mg q2w with 600 mg loading dose

Subject ID	Age/ Gender	Race	JP or Non-JP	Preferred Term	Start Date/ Stop Date[1]	TEAE?	SAE?/ Type	Related to IMP	Action Taken with IMP	Outcome	Severity
██████	63/F	White	Non-JP	胃腸炎	20███(44)/ 20███(57)	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/ resolved	Moderate
██████	56/M	White	Non-JP	好酸球増加症	20███(52)/ 20███(226)	Y	Y/ Hospitalization	Y	Drug withdrawn	Recovered/ resolved	Severe
				好酸球増加症	20███(53)/ 20███(226)	Y	Y/ Hospitalization	Y	Not applicable	Recovered/ resolved	Severe
				処置による腸管 穿孔	20███(108)/ 20███(120)	Y	Y/ Hospitalization	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Severe
██████	37/F	Asian	JP	胃腸炎	20███(239)/ 20███(263)	Y	N/ Hospitalization	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Moderate
				胃腸炎	20███(239)/ 20███(263)	Y	Y/ Hospitalization	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Moderate
██████	54/M	Asian	Non-JP	細菌性肺炎	20███(255)/ 20███(271)	Y	Y/ Hospitalization	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Severe
██████	46/F	Asian	Non-JP	湿疹	20███(196)/ 20███(281)	Y	Y/ Other Medically	Y	Not applicable	Recovered/ resolved	Moderate
██████	59/F	White	Non-JP	子宮脱	20███(231)/ 20███(244)	Y	Y/ Hospitalization	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Moderate
██████	61/F	White	Non-JP	肺炎	20███(128)/ 20███(142)	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/ resolved	Moderate
██████	60/M	White	Non-JP	虫垂炎	20███(128)/ 20███(132)	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/ resolved	Severe

2.7.6 個々の試験のまとめ

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Subject ID	Age/ Gender	Race	JP or Non-JP	Preferred Term	Start Date/ Stop Date[1]	TEAE?	SAE?/ Type	Related to IMP	Action Taken with IMP	Outcome	Severity
				亜イレウス	20███(237)/ 20███(245)	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/ resolved	Severe
█████	44/F	White	Non-JP	喘息	20███(210)/ 20███(217)	Y	N/	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Moderate
				喘息	20███(211)/ 20███(217)	Y	Y/ Hospitalization	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Severe
█████	31/F	White	Non-JP	妊娠	20███(259)/ 20███(472)	Y	Y/ Other Medically	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Moderate
				妊娠	20███(272)/ 20███(472)	Y	Y/ Other Medically	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Severe
█████	25/F	White	Non-JP	アナフィラキシー 反応	20███(277)/ 20███(280)	Y	Y/ Other Medically	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Severe
█████	30/F	White	Non-JP	血圧上昇	20███(90)/ 20███(91)	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/ resolved	Moderate
█████	52/F	White	Non-JP	胆嚢炎	20███(248)/ 20███(249)	Y	Y/ Hospitalization, Other Medically	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Severe

[1] Relative to first dose date

TEAE: Treatment emergent adverse event. MedDRA (Version 18.0) dictionary applied.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/dri12544_ae_serious_s_1.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dri12544_ae_serious_s_1_j_i.rtf (23JUN2016 - 9:31)

治験実施計画書の識別コード：LTS12551

治験方法：

本治験は、前試験で継続的に使用した吸入ステロイド薬（ICS）と長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）併用療法や喘息のコントロールを目的としたその他の許容される治療法による追加治療下で、デュピルマブの 300 mg 隔週 1 回（Q2W）皮下（SC）投与を検討する、国際共同、多施設共同、2 年間、非盲検延長試験である。DRI12544 試験の追跡期間から本治験に移行する患者には、Day 1 に初回用量として 600 mg を投与した。

本治験は次の 3 期で構成とする。

- スクリーニング期間：0～3 週間
- 治験薬投与期間（非盲検）：96 週間
- 後観察期間：16 週間（治験薬 [IMP] を投与しない追跡調査期間）

患者数：

予定：2082 名

ランダム化：該当せず（本治験は非盲検試験である。）

投与：532 名

評価：

有効性／薬力学：該当せず（中間報告は安全性の検討を目的としている。）

安全性：532 名

薬物動態：該当せず（中間報告は安全性の検討を目的としている。）

診断及び選択基準：

デュピルマブの喘息に関する DRI12544 以外の試験（PDY14192、EFC13579 又は EFC13691）で治験薬投与期間を完了した、又は DRI12544 試験で治験薬投与期間及び追跡調査期間を完了した喘息患者のうち、本治験に適格な患者

治験治療

治験薬：

デュピルマブ

剤型：

- プレフィルドシリンジの使用開始前：無菌デュピルマブ 150 mg/mL（300 mg/2 mL）注射液は、5 mL ガラスバイアルで提供した。各バイアル中には 1 回 2 mL を投与できる注射液が充填されていた。
- プレフィルドシリンジの使用開始以降：無菌デュピルマブ 150 mg/mL（300 mg/2 mL）注射液は、2 mL プレフィルドシリンジで提供した。

投与経路：SC

用法・用量：デュピルマブ 300 mg を最長 96 週間 Q2W SC 投与した。DRI12544 試験の追跡調査期間から本治験に移行した患者には、Day 1 に初回用量として 600 mg を投与した。

治験実施計画書の識別コード：LTS12551

バッチ番号：

- パイアル： []、 []、 []、 []、 []、 [] 及び []
 - プレフィルドシリンジ： []、 [] 及び []
-

治験薬以外：

喘息の基本治療（ICS、LABA、ロイコトリエン受容体拮抗薬 [LTRA]、長時間作用性ムスカリン拮抗薬 [LAMA] 及びテオフィリンなどの喘息のコントロールを目的とした治療薬）

投与経路：吸入又は経口

スクリーニング期間：

Visit 1 の 1 ヶ月以上前から一定量の ICS（プロピオン酸フルチカゾン換算 250 µg 以上 1 日 2 回）を使用し、本治験のスクリーニング期間（PDY14192、EFC13579 又は EFC13691 試験から移行する患者では、前試験の期間）もその用量での使用を継続することとした。前試験中に新たに喘息のコントロールを目的とした他の治療薬（LABA、LTRA、テオフィリンなど）による基本治療を開始した患者では、その使用も継続することとした。EFC13691 試験でステロイド経口剤の使用を開始した場合も、本治験で継続することとした。

- 日本人患者における ICS の用法・用量：18 歳以上はプロピオン酸フルチカゾン換算 200 µg 以上 1 日 2 回、12 歳以上 17 歳以下はプロピオン酸フルチカゾン換算 100 µg 以上 1 日 2 回

治験薬投与期間（非盲検）：

治験薬投与期間中、ICS（LABA との併用、又は単独）及び前試験中に使用した喘息のコントロールを目的とした他の基本治療を継続することとした。前試験で基本治療として 2～3 剤の治療薬（LABA、LTRA、テオフィリンなど）を併用していた患者では、これらの基本治療も本治験の治験薬投与期間中に継続することとした。EFC13691 試験でステロイド経口剤の使用を開始した場合は、本治験の治験薬投与期間も継続することとした。

後観察期間：

治験薬投与期間の完了後も、ICS（LABA との併用、又は単独）及び治験薬の投与中に使用した喘息のコントロールを目的とした治療薬の使用を継続することとした（医学的な判断に基づいて治験薬投与期間中にこれらの併用薬の用法・用量を変更した場合も同様）。

発作治療：

本治験を通じて、必要に応じて、発作治療薬としてサルブタモール又はノレボサルブタモールのハイドロフルオロアルカン加圧定量噴霧式吸入器（MDI）を使用できることとした。入手できない場合には、MDI の代わりにサルブタモール又はノレボサルブタモール液のネブライザーを使用できることとした。

投与期間：

96 週間（治験薬投与期間 [非盲検]）

観察期間：

DR112544 試験から移行した患者のスクリーニング期間は 7 日間～3 週間、治験薬投与期間（非盲検）は 96 週間、後観察期間は 16 週間とした。

治験実施計画書の識別コード : LTS12551

評価基準 :

本中間報告では、有効性の結果は示さず、安全性のみ全ての結果を示した。安全性の結果は中間評価に基づいており、最終固定後のデータベースに基づくものではない。

次の安全性の評価項目を検討し、記述統計量で分析した。

安全性の主要評価項目

- 有害事象 (AE) の発現状況

安全性の副次評価項目

- バイタルサイン
- 身体所見
- 心電図 (ECG)
- 臨床検査
 - 血液学検査
 - 生化学検査
 - 尿検査

統計手法 :

統計解析は 20 年 月 日を中間カットオフ日とした安全性の評価に重点を置いた。本中間報告では有効性の解析を行わず、安全性の全評価項目、人口統計学的特性、ベースラインの特性、患者の内訳、治験薬の曝露、及び併用薬の使用状況を、いずれも探索的に解析した。

前試験の結果に基づいて、前試験で実際に投与した治験薬の投与群、及び前試験での治験薬の最終投与から本治験での初回投与までの治験薬の投与の空白期間で分け、次の区分で試験結果を示した。

- 未投与群 (Naïve) : 前試験でのプラセボ群から移行した患者
- 再投与群 (Re-treated、空白期間が 14 週間を上回る) : 前試験でのデュピルマブ群から移行し、前試験での治験薬の最終投与から本治験での初回投与までの治験薬の投与の空白期間が 14 週間を上回った患者
- 再投与群 (Re-treated、空白期間が 14 週間以下) : 前試験でのデュピルマブ群から移行し、前試験での治験薬の最終投与から本治験での初回投与までの治験薬の投与の空白期間が 6 週間を上回り 14 週間以下であった患者
- 投与継続群 (Continuously treated) : 前試験でのデュピルマブ群から移行し、前試験での治験薬の最終投与から本治験での初回投与までの治験薬の投与の空白期間が 6 週間以下であった患者

主要解析 :

主要解析は AE の発現率とし、AE を発現した患者数及び患者の割合 (%) と定義した。AE の発現状況は期間別 (スクリーニング期間、治験薬投与期間及び後観察期間) に記述統計量で要約した。各 AE は解析時点で有効な version の国際医薬用語集 (MedDRA) に従ってコード化した。

副次評価項目の解析 :

副次解析には、バイタルサイン、ECG、及び臨床検査を含めた。各評価項目で記述統計量の算出、又は、必要に応じて統計的推測を行い、患者数、投与群の点推定値、信頼区間を算出した。また、適宜経時推移

治験実施計画書の識別コード : LTS12551

を図示した。

結論 :

本治験では新たな安全性上の懸念は見られなかった。長期投与時の安全性を検討する本治験で、本中間解析の時点で平均 49 週間の治験薬投与期間において、デュピルマブ 300 mg の Q2W SC 投与は、全般的に安全であり、忍容性は良好であった。前試験である DRI12544 試験での治験薬投与期間の平均値は 23 週間であり、本治験の投与期間は DRI12544 試験より長かった。

治験薬投与下に発現した有害事象 (TEAE) の多くは軽度又は中等度であった。よく見られた TEAE は鼻咽頭炎、気管支炎、上気道感染、咽頭炎、インフルエンザ、頭痛及び注射部位反応 (ISR) (注射部位そう痒感及び注射部位疼痛) であった。治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した患者の割合は低く (3.0%)、よく見られた器官別大分類 (SOC) は感染症および寄生虫症、及び皮膚および皮下組織障害であった。治験薬の投与中止に至った TEAE で複数の患者に発現した事象はなかった。本治験の安全性解析対象集団で、治験薬投与下に発現した重篤な有害事象 (SAE) を 1 件以上発現した患者の割合は 5.3% (28/532 名) であったが、DRI12544 試験でのデュピルマブ群の割合 (7.4%) より低かった。

再投与群 (Re-treated、空白期間が 14 週間を上回る) での安全性プロファイルは、未投与群と比べて遜色なかった。再投与群では、未投与群より SAE 及び ISR の発現率が低く、デュピルマブの再投与での新たな安全性上の懸念は見られなかった。これら 2 つの集団の患者はランダム化していないため、2 集団の発現率の差から結論を導く際には注意が必要である。

バイタルサイン、ECG パラメータ、及び臨床検査値に有意な差は見られなかった。

本治験で得られたデュピルマブの安全性プロファイルは、完了済みの喘息患者を対象とした治験で得られたものと同様であった。

報告書の日付 : 20 年 月 日

有害事象名 : MedDRA ver. 18.1

2.20.2 安全性の評価

2.20.2.1 死亡及び重篤な有害事象

2.7.6 個々の試験のまとめ

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

表 54 - 死亡例の一覧 - 安全性解析対象集団 (LTS12551 試験、投与群別)

Treatment Group = Re-treated (gap > 14 weeks) : Dupilumab 300 mg SC

Patient (Age,Sex*,Race ^b)	JP or Non-JP	Preferred term	Start date/ Stop date	Study day ^c / Dur (days)/ AE status ^d	Related		Perm trt discon./ Correct therapy	Serious criteria ^e /Outcome ^f
					to IP	Intensity		
██████████ (64,M,W)	Non-JP	遠隔転移を伴う肺癌	20███/███/███	188 / . / E	Y	Severe	Y / Y	DEA/HOS/OTH / FAT
		中枢神経系転移	20███/███/███	188 / . / E	N	Severe	Y / Y	DEA/HOS/OTH / FAT

^a M=Male, F=Female. ^b W=Caucasian/White, B=Black, A=Asian/Oriental, O=Other. ^c Relative to first dose date. ^d E=Treatment-emergent.

^e DEA=Death, LIF=Life-threatening, HOS=Hospitalization, INC=Disability/Incapacity, CON=Congenital anomaly/birth defect, OTH=Other.

^f REC=Recovered, SEQ=Recovered with sequela, ING=Recovering, NOT=Not recovered, FAT=Fatal, UNK=Unknown.

MedDRA (Version 18.1) dictionary applied.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/lts12551_ae_death_s_1.sas OUT=REPORT/OUTPUT/lts12551_ae_death_s_1_j_i.rtf (23JUN2016 - 9:30)

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

表 55 - SAE の一覧 - 安全性解析対象集団（LTS12551 試験、投与群別）

Treatment group = Naive : Dupilumab 300 mg SC Q2w with a 600 mg loading dose

Patient (Age,Sex,Race[1])	JP or Non-JP	Preferred Term	Start Date/ Stop Date[2]	TEAE?	SAE?/ Type	Related to IMP	Action		Severity
							Taken with IMP	Outcome	
██████████ (56,F,W)	Non-JP	肺炎	20███(443)/ 20███(465)	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/res olved	Mild
██████████ (50,F,W)	Non-JP	子宮頸管炎	20███(13)/ 20███(16)	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/res olved	Severe
		子宮頸管炎	20███(16)/ 20███(16)	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/res olved	Severe
		子宮頸管炎	20███(16)/ 20███(16)	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/res olved	Severe
		子宮頸管炎	20███(16)/ 20███(16)	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/res olved	Severe
██████████ (52,F,W)	Non-JP	上肢骨折	20███(173)/ 20███(187)	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/res olved	Moderate
██████████ (46,F,W)	Non-JP	扁桃炎	20███(236)/ 20███(255)	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/res olved	Moderate
██████████ (49,F,W)	Non-JP	脳血管発作	20███(446)/ 20███(449)	Y	Y/ Life Threatening	N	Dose not changed	Recovered/res olved	Severe
		脳血管発作	20███(446)/ 20███(449)	Y	Y/ Life Threatening	N	Dose not changed	Recovered/res olved	Moderate
		脳血管発作	20███(446)/ 20███(449)	Y	Y/ Life Threatening, Other Medically	N	Dose not changed	Recovered/res olved	Moderate
		脳血管発作	20███(446)/ 20███(449)	Y	Y/ Life Threatening, Other Medically	N	Dose not changed	Recovered/res olved	Moderate
██████████ (40,F,W)	Non-JP	肺炎	20███(263)/ 20███(339)	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/res olved	Moderate

2.7.6 個々の試験のまとめ

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Patient (Age,Sex,Race[1])	JP or Non-JP	Preferred Term	Start Date/ Stop Date[2]	TEAE?	SAE?/ Type	Related to IMP	Action Taken with IMP	Outcome	Severity
██████████ (38,F,W)	Non-JP	甲状腺腫	20██-██-██(232)/	Y	Y/ Other Medically	N	Dose not changed	Recovering/re solving	Moderate
██████████ (48,F,W)	Non-JP	鼻中隔弯曲	20██-██-██(20)/ 20██-██-██(23)	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/res olved	Severe
██████████ (41,F,W)	Non-JP	喘息	20██-██-██(9)/ 20██-██-██(24)	Y	N/	N	Dose not changed	Recovered/res olved	Mild
		喘息	20██-██-██(11)/ 20██-██-██(24)	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/res olved	Severe

[1] W=Caucasian/White, B=Black, A=Asian/Oriental, O=Other.

[2] Relative to first dose date

TEAE: Treatment emergent adverse event. MedDRA (Version 18.1) dictionary applied.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/Its12551_ae_serious_s_l.sas OUT=REPORT/OUTPUT/Its12551_ae_serious_s_l_j_i.rtf (23JUN2016 - 9:30)

2.7.6 個々の試験のまとめ

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Treatment group = Re-treated (gap > 14 weeks) : Dupilumab 300 mg SC Q2w with a 600 mg loading dose

Patient (Age,Sex,Race[1])	JP or Non-JP	Preferred Term	Start Date/ Stop Date[2]	TEAE?	SAE?/ Type	Related to IMP	Action		Severity
							Taken with IMP	Outcome	
██████████ (47,F,W)	Non-JP	子宮平滑筋腫	20███(100)/ 20███(303)	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/res olved	Mild
		子宮平滑筋腫	20███(303)/ 20███(303)						
██████████ (42,M,W)	Non-JP	鼠径ヘルニア	20███(399)/ 20███(399)	Y	Y/ Life Threatening	N	Dose not changed	Recovered/res olved	Mild
██████████ (73,M,W)	Non-JP	一過性脳虚血発作	20███(127)/ 20███(132)	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/res olved	Moderate
██████████ (41,F,W)	Non-JP	臍ヘルニア	20███(178)/ 20███(180)	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/res olved	Severe
		腺筋症	20███(355)/ 20███(355)						
██████████ (49,F,W)	Non-JP	インフルエンザ	20███(37)/ 20███(49)	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/res olved	Moderate
██████████ (73,M,W)	Non-JP	急性腎盂腎炎	20███(220)/ 20███(229)	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/res olved	Moderate
██████████ (51,F,W)	Non-JP	憩室炎	20███(144)/ 20███(156)	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/res olved	Moderate
██████████ (22,F,W)	Non-JP	妊娠	20███(68)/ 20███(155)	Y	Y/ Other Medically	N	Drug withdrawn	Recovered/res olved with sequelae	Moderate

2.7.6 個々の試験のまとめ

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Patient (Age,Sex,Race[1])	JP or Non-JP	Preferred Term	Start Date/ Stop Date[2]	TEAE?	SAE?/ Type	Related to IMP	Action	Outcome	Severity
							Taken with IMP		
		妊娠	20███(155)/ 20███(155)	Y	Y/ Other Medically	Y	Not applicable	Recovered/res olved with sequelae	Severe
		自然流産	20███(155)/ 20███(155)	Y	Y/ Other Medically	Y	Not applicable	Recovered/res olved	Moderate
██████████ (53,F,W)	Non-JP	胃腸炎	20███(76)/ 20███(78)	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/res olved	Moderate
		胃腸炎	20███(77)/ 20███(78)	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/res olved	Severe
██████████ (64,M,W)	Non-JP	手骨折	20███(288)/	Y	Y/ Hospitalization, Other Medically	N	Dose not changed	Recovering/re solving	Severe
██████████ (77,F,A)	JP	肺浸潤	20███(218)/	Y	Y/ Other Medically	Y	Drug withdrawn	Not recovered/no t resolved	Moderate
██████████ (54,M,A)	JP	大腸ポリープ	20███(254)/ 20███(280)	Y	N/	N	Dose not changed	Recovered/res olved	Mild
		大腸ポリープ	20███(279)/ 20███(280)	Y	Y/ Hospitalization	Y	Dose not changed	Recovered/res olved	Mild
██████████ (46,M,A)	JP	肺炎	20███(328)/ 20███(344)	Y	N/	N	Dose not changed	Recovered/res olved	Mild
		肺炎	20███(330)/ 20███(344)	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/res olved	Severe

2.7.6 個々の試験のまとめ

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Patient (Age,Sex,Race[1])	JP or Non-JP	Preferred Term	Start Date/ Stop Date[2]	TEAE?	SAE?/ Type	Related to IMP	Action		Severity
							Taken with IMP	Outcome	
██████████ (64,M,W)	Non-JP	遠隔転移を伴う肺癌	20███-███-███(188)/	Y	Y/ Death, Hospitalization, Other Medically	Y	Drug withdrawn	Fatal	Severe
		中枢神経系転移	20███-███-███(188)/	Y	Y/ Death, Hospitalization, Other Medically	N	Drug withdrawn	Fatal	Severe
██████████ (41,F,W)	Non-JP	マイコバクテリウム・アビ ウムコンプレックス感染	20███-███-███(298)/	Y	Y/ Other Medically	Y	Drug withdrawn	Recovering/re solving	Moderate
██████████ (49,F,W)	Non-JP	乳管内増殖性病変	20███-███-███(8)/	Y	Y/ Other Medically	N	Drug withdrawn	Recovered/res olved	Severe
		関節炎	20███-███-███(279)	N	Y/ Hospitalization	N	Not applicable	Recovered/res olved	Moderate
		気道感染	20███-███-███(210)/	N	Y/ Hospitalization	N	Not applicable	Recovered/res olved	Moderate
			20███-███-███(218)	N	Y/ Hospitalization	N	Not applicable	Recovered/res olved	Moderate
██████████ (44,F,W)	Non-JP	子宮平滑筋腫	20███-███-███(409)/	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/res olved	Severe
			20███-███-███(424)						
██████████ (40,F,W)	Non-JP	子宮平滑筋腫	20███-███-███(357)/	N	Y/ Hospitalization	N	Not applicable	Recovered/res olved	Severe
			20███-███-███(367)						
██████████ (55,F,W)	Non-JP	肺炎	20███-███-███(252)/	Y	Y/ Hospitalization	N	Drug interrupted	Recovered/res olved	Moderate
			20███-███-███(261)						
		肺炎	20███-███-███(253)/	Y	Y/ Hospitalization	N	Drug interrupted	Recovered/res olved	Moderate
			20███-███-███(261)						

2.7.6 個々の試験のまとめ

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Patient (Age,Sex,Race[1])	JP or		Start Date/ Stop Date[2]	TEAE?	SAE?/ Type	Related to IMP	Action Taken with IMP	Outcome	Severity
	Non-JP	Preferred Term							
██████████ (59,F,W)	Non-JP	肺炎	20███-███-███ (305)/	Y	N/	N	Dose not changed	Recovered/res olved	Severe
			20███-███-███ (322)						
		肺炎	20███-███-███ (311)/	Y	Y/	N	Dose not changed	Recovered/res olved	Severe
			20███-███-███ (322)		Hospitalization				

[1] W=Caucasian/White, B=Black, A=Asian/Oriental, O=Other.

[2] Relative to first dose date

TEAE: Treatment emergent adverse event. MedDRA (Version 18.1) dictionary applied.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/Its12551_ae_serious_s_1.sas OUT=REPORT/OUTPUT/Its12551_ae_serious_s_1_j_i.rtf (23JUN2016 - 9:30)

2.21 ACT12340 (参考資料) - 鼻茸患者を対象とした第2相試験 (国際共同試験)

[Module 5.3.5.4-4]

2.21.1 概要

表 56 - 概要 (ACT12340 試験)

治験実施計画書の識別コード: ACT12340

治験の標題:

A randomized, double-blind, phase 2, placebo controlled, 2 arm study to evaluate Dupilumab in patients with bilateral nasal polyposis and chronic symptoms of sinusitis

両側性鼻茸を有する慢性副鼻腔炎患者を対象としたデュピルマブの第2相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、2群試験

治験責任医師:

Prof. Dr. Dr. h.c. Claus Bachert, University Hospital Ghent, Belgium

治験実施医療機関: 14 施設 (ベルギー、スペイン、スウェーデン、米国)

公表文献: Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, Mullol J, Ferguson BJ, Gevaert P, et al. Effect of Subcutaneous Dupilumab on Nasal Polyp Burden in Patients With Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016;315(5):469-79.

治験期間:

最初の患者の組入れ日: 2013年8月 ■ 日

最後の患者の完了日: 2014年11月 ■ 日

開発のフェーズ: 第2相 (ブルーフォブコンセプト)

目的:

主要目的:

内視鏡による鼻茸スコア (NPS) についてプラセボとの比較評価を行い、両側性鼻茸治療におけるデュピルマブの有効性を評価する。

副次目的:

両側性鼻茸を有する患者を対象に以下の各項目についてデュピルマブを評価する:

- 副鼻腔炎の症状
 - コンピューター断層撮影 (CT) スキャンによる変化
 - 喘息を併発する患者集団の NPS
 - 安全性及び忍容性
 - 2型ヘルパーT細胞 (Th2) バイオマーカーの抑制に基づく薬力学的応答
 - 血清中デュピルマブ濃度
-

治験実施計画書の識別コード：ACT12340

- デュピルマブに対する免疫反応（抗薬物抗体 [ADA]）
 - 患者報告アウトカム及び生活の質（QOL）評価スケールでのデュピルマブの効果
-

治験方法：

ACT12340 試験は、デュピルマブ 300 mg を週 1 回 16 週間皮下（SC）投与（Day 1 に 600 mg の初回用量を投与した後に 300 mg を 15 回投与）したときの有効性を評価することを目的とした、国際共同、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間による第 2 相のプルーフオブコンセプト試験である。

本臨床試験は、以下の 3 期間から構成された。

- モメタゾンフランカルボン酸エステル鼻噴霧液を用いた 4 週間のスクリーニング導入期間
- デュピルマブ又はプラセボによるランダム化投与期間（16 週間）
- 薬物動態、免疫原性、安全性、及び有効性を目的とする投与後の追跡観察期間（16 週間）

本治験は、非盲検デザインにより生じるバイアスを回避するため二重盲検とした。患者と治験担当医師の両者は割り当てられた投与群を盲検化された。本治験は、バイアスを最小化しかつ対照群との比較による有効性及び安全性を示せるようにプラセボ対照とした。

患者数：

予定：56 名

ランダム化：60 名

投与：60 名

評価：

有効性：60 名

安全性：60 名

薬物動態：30 名

抗薬物抗体：60 名

診断及び選択基準：

I01. スクリーニング開始前に少なくとも 8 週間の鼻噴霧用ステロイド薬による前治療を受けたにも関わらず、両鼻腔のスコアを合算した両側 NPS が最高 8 点のうち 5 点以上（かつ各鼻腔のスコアが 2 点以上）

I02. スクリーニング開始前に次のうち少なくとも二つの症状を有する：鼻道閉塞・鼻閉塞・鼻閉感又は鼻漏（前・後鼻漏）、顔面痛・圧迫感、若しくは嗅覚の減退又は消失

I03. 同意・説明文書に署名がある

治験治療

治験薬：デュピルマブ又はプラセボ

剤型：

無菌デュピルマブ及び対応するプラセボは、それぞれ 5 mL ガラスバイアルで提供された。各バイアル中には 1 回 2 mL を投与できる注射液が充填されている。

投与経路：投与経路は SC とし、治験担当医師又は指名された者が投与した。

治験実施計画書の識別コード：ACT12340

用量：治験薬は、実施医療機関において 7±2 日の間隔で毎週 1 回（QW）SC 投与された。各治験薬の投与は、過量投与を防ぐため 5 日以上の間隔をあけて行われた。患者は、治験薬投与初日の第 2 来院日に定常状態の濃度へ速やかに到達させるため 600 mg の初回用量となるように 2 回の注射を受けた。それ以降はランダム化投与期間を通して 300 mg QW 投与による単回注射を受けた。患者は、局所注射部位反応又は過敏症反応の徴候・症状を把握するため治験薬投与後の少なくとも 1 時間モニターされた。

バッチ番号： ████████、██████、██████

治験薬以外：モメタゾンフランカルボン酸エステル

剤型：50 µg/噴霧用点鼻液は、市販 18 g（140 噴霧用）ボトルに入っている。

投与経路：点鼻

用量：各鼻腔に 2 噴霧（50 µg/噴霧）ずつ 1 日 2 回投与。

バッチ番号：該当せず

投与期間：16 週間

観察期間：スクリーニング期間（4 週間）＋ランダム化投与期間（16 週間）＋投与後の追跡観察期間（16 週間）＝約 36 週間

評価基準：

有効性：主要評価項目は、Week 16 時点の内視鏡による両側 NPS のベースラインからの変化量であった。副次評価項目は、以下の各項目についての Week 16 時点のベースラインからの変化量であった。

- 患者報告アウトカム
 - 副鼻腔に関する評価質問票（SNOT-22）
 - 患者評価による鼻閉感・鼻閉塞、前鼻漏（鼻水）、後鼻漏（鼻水がのどにまわる）、及び嗅覚消失
 - 夜間覚醒の回数
 - Visual analog scale（VAS）を用いた患者評価による鼻副鼻腔炎の症状の程度
- 最大鼻吸気流量（NPIF）
- 嗅覚検査（University of Pennsylvania Smell Identification Test [UPSIT]）
- NPS の改善を示した患者の割合（NPS の改善は、Week 16 時点の両側 NPS がベースラインから 1.0 以上減少した場合と定義した）
- CT スキャン評価
- NPS の初期反応（1 点以上の改善）が得られるまでの時間

安全性：以下の各安全性項目について評価した。

- 有害事象
- 臨床検査データ（血液学、生化学、及び尿検査）
- バイタルサイン
- 身体所見
- 心電図（ECG）
- 免疫原性

治験実施計画書の識別コード：ACT12340

薬物動態：血清中機能性デュピルマブ濃度について、第2来院日（Day 1）、Week 2、4、8、12、及び16（治験薬投与終了時 [EOT]）の投与前値、Week 20、24、28、及び32（治験終了時 [EOS]）の投与後値を示した。

薬力学：慢性副鼻腔炎及びTh2 偏移に関連する幾つかのバイオマーカーについて、治療反応（又は毒性、必要な場合）の予測や経時的な薬剤反応の立証を行う上での有用性を評価した。

薬物動態／薬力学用検体の採取時間及び分析方法：

血清中機能性デュピルマブ濃度測定用の血液検体を Day 1（V2）、Week 2（V4）、Week 4（V6）、Week 8（V10）、Week 12（V14）、及び Week 16（EOT；V18）の投与前、Week 20（V19）、Week 24（V20）、Week 28（V21）、及び Week 32（EOS；V22）の追跡観察期間来院時に全ての患者から採取した。

以下の各項目は、試験フローチャートどおり血清を用いて測定された。

- 総免疫グロブリン E（IgE）（ImmunoCAP[®] 蛍光酵素免疫測定法 [FEIA] 法又はそれと同等な方法）
- 黄色ブドウ球菌エンテロトキシン A 特異的 IgE 及び黄色ブドウ球菌エンテロトキシン B 特異的 IgE（ImmunoCAP[®] FEIA 法）
- 好酸球カチオン性蛋白（ECP）（ImmunoCAP[®] FEIA 法）
- 胸腺及び活性化制御ケモカイン（TARC）（Human TARC Quantikine ELISA kit; R&D Systems 社）
- ペリオスチン（Human Periostin DuoSet ELISA Development kit; R&D Systems 社）
- アレルゲン特異的 IgE パネル（region-specific ImmunoCAP[®] assays）

エオタキシン3については、ヘパリン添加血漿を用いて測定された。

統計手法：

各解析対象集団は、以下のとおり定義された。

- 有効性：治験薬の使用の有無に関わらずランダム化治療への割付けが行われた二重盲検化及びランダム化された intent-to-treat（ITT）集団
 - ITT：ランダム化により割り付けられた投与群に基づき解析が行われるランダム化された集団
 - 安全性：投与された量に関わらず治験薬に曝露されており、実際に受けた治療に基づき解析が行われるランダム化された集団
 - 薬物動態：安全性解析対象集団のうち、少なくとも一つの欠測として扱われない適格な血清中濃度データを有する全ての患者
 - 抗薬物抗体（ADA）：安全性解析対象集団のうち、少なくとも一つの投与後の評価可能な ADA 測定用検体（陽性、陰性、又は不確定）を有する全ての患者
 - バイオマーカー：ランダム化により割り付けられた投与群に基づき解析が行われるランダム化された集団
-

治験実施計画書の識別コード：ACT12340

有効性：主要有効性評価項目では、プラセボ群とデュピルマブ 300 mg QW 群の主要有効性評価項目に関する反応の平均値に差がないということを統計的な帰無仮説とした。ITT 集団の主要有効性変数について、統計解析ソフトウェア (SAS) の PROC MIXED を用いて Mixed-effect model with repeated measures (MMRM) 法により解析した。加えて、その他の観察時点での NPS のベースラインからの変化量について、記述統計量及びプロットを用いて観察時点別及び投与群別に要約した。感度分析は、第 2 来院日で NPS が欠測した患者を除き、同じ MMRM 統計モデルを用いて実施した。Week 16 時点の NPS がベースラインスコアから 1 点以上改善した患者の割合について、ロジスティック回帰を用いて解析した。Week 16 時点のベースラインからの変化量に関する一連の連続値の評価項目には、喘息を併発する患者の NPS、上顎洞 CT における混濁度の変化率、Lund-Mackay スコア、SNOT-22、患者評価による鼻閉感・鼻閉塞スコア、NPIF、喘息を併発する患者の喘息の管理に関するアンケート (5 項目版) (ACQ-5)、QOL 測定 (36-item short form health survey [SF-36]、欧州 QOL ワーキンググループの健康アンケート、5 項目 [EQ-5D])、及び VAS が含まれた。これらの評価項目は、主要評価項目と同様に MMRM を用いて解析した。患者数、平均値、標準誤差 (SE)、及び調整平均を含む記述統計量で示した。加えて、デュピルマブ群とプラセボ群との各比較では、調整平均の差及びその 95% 信頼区間 (CI)、並びに p 値を示した。EOT 時の上顎洞及び Lund-Mackay スコアのベースラインからの変化量は、共分散分析 (ANCOVA) モデルを用いて左側及び右側のそれぞれについて解析した。上顎洞パラメータは左側及び右側の各平均値、Lund-Mackay スコアは左側及び右側の合計についても解析した。モデルの要因には、投与群、層別因子 (喘息の併発、生検の実施)、共変量としてベースライン値を含めた。数、平均値 (標準偏差 [SD])、調整平均、調整平均の差及びその 95% CI、並びに p 値を示した。

安全性：一覧表及び要約表に含まれる全ての安全性データは安全性解析対象集団に基づくものとした。有害事象を器官別大分類、高位語、及び基本語別に分類した。各パラメータ (全ての臨床検査、バイタルサイン、及び ECG の変数) の結果及びベースラインからの変化量について、投与群ごとにベースライン及びベースライン以降の各時点、エンドポイント、最小値、及び最大値を要約した。要約統計量には、患者数、平均値、SD、中央値、第 1 四分位数 (Q1)、第 3 四分位数 (Q3)、最小値、及び最大値を含めた。

薬物動態：血清中デュピルマブ濃度について、採取時点ごとに算術平均及び幾何平均、SD、平均値の標準誤差 (SEM)、変動係数、最小値、中央値、及び最大値を用いて要約した。

抗薬物抗体解析：抗デュピルマブ抗体の状態 (陰性又は抗体価) を投与群及び採取時点別に一覧表にした。

薬力学：全てのバイオマーカーのパラメータについて、生データ、ベースラインからの変化量、ベースラインからの変化率を、記述統計量を用いて投与群及び時点別に要約した。生データの要約プロット (平均 ± SEM)、ベースラインからの変化量、及びベースラインからの変化率を投与群別に示した。

生活の質/医療経済に関する変数：副次有効性の連続変数については、前述の MMRM 法を用いて、ベースラインからの変化を解析した。患者数、平均値、SE、及び調整平均を含む記述統計量を用いて示した。加えて、デュピルマブ群とプラセボ群との各比較では、調整平均の差及びその 95% CI、並びに p 値を示した。

要約：

集団の特性：

鼻茸患者 60 名がデュピルマブ 300 mg と対応するプラセボのいずれかに均等で投与され、各投与群の曝露期間の平均値はそれぞれ 108.6 日及び 96.2 日であった。全体的に、ほとんどの人口統計学的因子は両投与群で均衡していた。患者のほぼ 75% は欧州からの参加者で、残りの患者は米国からの参加者であった。

60 名中 43 名 (71.7%) の患者は一つ以上のアトピーの病歴を有しており、うち 40 名の状態はベースライン以降も継続していた。病歴は両投与群でよく一致しており、最もよく見られた病歴は両投与群共に同じ患者数で報告されたアレルギー性鼻炎 (56.7%) で、次いでアレルギー性結膜炎及び非ステロイド性抗炎症薬に対する過敏症 (各 28.3%) であった。

ベースライン時の両側 NPS の平均値は、最高 8 点のうち 5.77 であった；本スコアは、両鼻腔のポリープ

治験実施計画書の識別コード：ACT12340

を 0~4 点スケール（1=小ポリープ、4=大ポリープ）により数値化されたもので、喘息を併発する患者の NPS（5.71）と一致する結果であった。SNOT-22 スコアの平均値は 41、範囲は 8~91 で（最高可能得点は 110）、UPSIT の嗅覚検査結果の平均値は 14.20 であった。CT スキャン評価では、ほとんどの患者は副鼻腔の全混濁があり、これは Lund-Mackay の合計スコアの平均値として 18.68 と算定された。全体的に、本治験では主に中等症から重症の鼻茸患者がランダム化された。鼻茸と最初に診断されてからの期間の平均値は 9.52 年、範囲は 0.2~31.8 年であった。発症時の年齢の平均値は 38.90 歳で、大多数の患者は治療に関する既往手術が無し又は 1 回のいずれかであった。ランダム化された患者うち半数を超える者は元喫煙者で、その割合はプラセボ群に比べてデュピルマブ群で僅かに高かったが、それ以外の者は非喫煙者であった。

有効性の結果：

主要有効性評価項目は、Week 16 時点の内視鏡による両側 NPS のベースラインからの変化量であった。Week 16 時点の内視鏡による両側 NPS の平均値において、デュピルマブはプラセボに比べて統計的に有意な改善を示した（ $p=0.0009$ ）。MMRM 解析による Week 16 時点のベースラインからの変化量の調整平均（SE）は、プラセボ群で-0.30（0.34）に対し、デュピルマブ群で-1.85（0.30）であった。最終観測値延長法（LOCF）データでの ANCOVA による感度分析でも同様の結果が得られた。内視鏡による NPS はプラセボ群に比べてデュピルマブ群で顕著な減少を示した。追跡観察期間終了時点において、患者はモメタゾンフランカルボン酸エステル噴霧用点鼻液を継続していたものの、NPS の変化量は保たれていた（ベースラインからの変化量の平均値 [SD] は、プラセボ群で-0.72 [1.43]、デュピルマブ群で-1.68 [1.70] であった）。

主要評価項目について、部分集団解析を、性別、人種、年齢、体重、鼻ポリープ手術の既往、ベースライン NPS、喘息の併発、地域に関して実施した。ほとんどの部分集団解析においてデュピルマブ群で平均値の大幅な低下が示された。喘息を併発する患者集団での Week 16 時点の NPS 減少量の平均値は全集団での結果と一致するものであった。

全ての主要な副次有効性パラメータはプラセボ群と比べてデュピルマブ群に好ましい統計的に有意な差を示しており、Lund-Mackay スコアでのデュピルマブ群に好ましい調整平均の差は-8.84（95%CI：-11.07、-6.61）、 p 値は <0.0001 であった（全ての群間比較における p 値の範囲は <0.0001 から 0.0082 であった）。追跡観察期間終了時点において、主要な副次評価項目でのベースラインと比べた臨床的に意義のある改善は保たれていた。EOS の結果を以下に示す。

治験実施計画書の識別コード：ACT12340

	Mean change from baseline to end of treatment		Mean change from baseline to end of study	
	Placebo + Nasonex®	Dupilumab + Nasonex®	Placebo + Nasonex®	Dupilumab + Nasonex®
OBJECTIVE/FUNCTIONAL				
CT scan: Lund Mackay	-0.23 (3.74)	-9.24 (4.58)	NA	NA
NPIF AM	28.81 (34.26)	61.91 (43.39)	33.03 (33.41)	60.63 (52.01)
(inspiratory flow) PM	26.65 (34.31)	61.25 (45.91)	30.93 (29.37)	64.10 (56.98)
Smell test (UPSIT)	-0.17 (5.10)	15.36 (9.61)	NA	NA
SUBJECTIVE				
SNOT-22	-8.26 (17.63)	-29.10 (19.90)	-9.58 (18.79)	-19.59 (20.44)
ACQ-5	-0.14 (0.64)	-1.28 (0.83)	-0.69 (0.83)	-0.83 (0.98)
VAS rhinosinusitis	-1.84 (3.60)	-4.32 (2.75)	-1.28 (3.09)	-3.03 (3.52)
Nasal congestion: AM	-0.26 (0.70)	-0.95 (0.86)	-0.17 (0.64)	-0.79 (0.90)
PM	-0.23 (0.69)	-0.98 (0.85)	-0.19 (0.65)	-0.78 (0.89)
Runny nose: AM	-0.10 (0.58)	-0.62 (0.90)	-0.14 (0.53)	-0.38 (0.79)
PM	-0.27 (0.66)	-0.59 (0.84)	-0.33 (0.58)	-0.34 (0.77)
Post nasal drip: AM	-0.15 (0.59)	-0.49 (0.78)	-0.16 (0.66)	-0.29 (0.92)
PM	-0.24 (0.60)	-0.50 (0.81)	-0.21 (0.66)	-0.26 (0.92)
Loss of smell: AM	-0.30 (0.60)	-1.36 (1.08)	-0.29 (0.52)	-1.12 (1.06)
PM	-0.29 (0.61)	-1.37 (1.07)	-0.34 (0.53)	-1.16 (1.03)
Nocturnal awakenings	-0.20 (0.62)	-0.59 (0.52)	-0.23 (0.97)	-0.62 (0.73)

治験薬の投与中止に至るまでの時間については、治験薬の投与を中止した患者が比較的少人数であったため、正式な統計解析を実施しなかった。

SF-36の精神的側面のQOLサマリースコア、活力及び心の健康の指標尺度においてデュピルマブ群に好ましい統計的に有意な差が見られた。EQ-5Dスケールではベースラインからの改善がデュピルマブ群及びプラセボ群共に見られたが、Week 16時点においてプラセボ群に対するデュピルマブ群の統計的に有意な差は示されなかった。

血清中TARC、血清中総IgE、及び血漿中エオタキシン3はいずれもデュピルマブの投与中に低下しており、このことから阻害経路がインターロイキン（IL）-4受容体αサブユニットを介したシグナルと関係していることが示唆された。さらに、鼻汁中総IgE、エオタキシン3、ECP、及びペリオスチンはデュピルマブの投与中にプラセボに比べて低下しており、鼻腔組織に対するデュピルマブの直接的な作用が示唆された。

治験実施計画書の識別コード: ACT12340

安全性の結果:

鼻茸患者 60 名がデュピルマブ 300 mg と対応するプラセボのいずれかに均等で投与され、各投与群の曝露期間の平均値はそれぞれ 108.6 日及び 96.2 日であった。

治験薬投与下に発現した有害事象 (TEAE) は、プラセボ群の患者で 25 名 (83.3%)、デュピルマブ群の患者で 30 名 (100%) に同程度で報告された。TEAE は非特異的で、ほとんどの場合重症度が軽度から中等度であり、これらの患者の多くは EOS までに回復した。基本語別での最もよく見られた TEAE (いずれかの群で患者の 10% 以上) は、デュピルマブ群で鼻咽頭炎、上気道感染、頭痛、浮動性めまい、鼻出血、口腔咽頭痛、注射部位反応、及び背部痛、プラセボ群で鼻咽頭炎、頭痛、気管支炎、鼻茸、上気道咳症候群、及び喘息であった。

本治験において重篤な TEAE が 6 名の患者に報告され、その内訳は治療のため入院が 4 件 (プラセボ群 3 名、デュピルマブ群 1 名)、その他の医学的に重要な状態が 2 件 (プラセボ群 1 名、デュピルマブ群 1 名) であった。重篤な TEAE は、鼻茸、喘息、一過性脳虚血発作、子宮癌、帯状疱疹 (特に注目すべき有害事象 [AESI] としても分類される) が各 1 名、不整脈、四肢痛、感覚鈍麻並びに単ニューロパチーの 4 事象が同一の患者 1 名に報告された。

治験薬の投与中止に至った TEAE は、比較的少数の患者 (プラセボ群 5 名及びデュピルマブ群 2 名の計 7 名) に報告された。これらのうち、デュピルマブ群では治験薬との因果関係が否定できない重度の TEAE (便秘) が 1 名及び治験薬との因果関係が否定できない中等度の TEAE (注射部位反応) が 1 名に報告された。プラセボ群では喘息の TEAE が 2 名に報告された (うち 1 事象は重篤な事象)。1 名の治験薬の投与中止は高血圧、頭痛、腹痛、及び気管支炎から成る複数の事象が原因であり、これらの 4 事象のうち 3 事象は対症治療により消失した。投与中止のその他の理由は、過敏症 (1 名) 及び中耳炎 (1 名) であった。

重度の感染症に関する AESI は、デュピルマブ群の患者に報告された右上腕の帯状疱疹 1 件であった。

臨床検査の結果では、重篤な又は関連する血液学的若しくは生化学的障害は報告されなかった。

拡張期血圧又は心拍数にベースラインからの臨床的に意味のある変化は見られなかったが、収縮期血圧の臨床的に意味がある異常 (PCSA) がプラセボ群の 1 名に認められた。低血圧の報告はなかったが、高血圧がプラセボ群の 2 名 (██████、██████) に報告され、それぞれ重症度が中等度及び軽度の事象であった。これらの 2 名に認められた TEAE は、いずれも非重篤と判断され、治験薬との因果関係は否定された。患者 ██████ の高血圧は対症治療により消失した。患者 ██████ では本事象が対症治療により消失する前にプラセボの投与が中止された。ECG の異常は数名の患者に認められ、これらは PR、QRS、及び補正した QT 間隔 (Bazett 法及び Fridericia 法) のパラメータであった。重症度の異なる心臓障害が 5 名 (デュピルマブ群 4 名、プラセボ群 1 名) に認められ、そのうちデュピルマブ群の 2 名は因果関係が否定できない事象 (動悸、心室性期外収縮) を認め、1 名は不整脈の重篤な TEAE のため入院した。

治験薬投与下の ADA 陽性がデュピルマブの投与を受けた 4 名の患者に認められた。ADA 陽性患者は治験期間中に過敏反応を認めなかった。全ての ADA 陽性患者は非アレルギー性の局所注射反応 (紅斑、疼痛、浮腫、及び注射部位刺痛感) を認めた。本治験では、患者数が限られるため、ADA 陽性患者と ADA 陰性患者の間で安全性相関を行うことができなかった。

死亡は、治験薬投与中の期間に報告されなかった。スクリーニング期間に 1 名が死亡し、大動脈瘤破裂 (非 TEAE) に起因するものであった。

薬物動態の結果:

デュピルマブ SC 投与後のトラフ血清中濃度 (C_{trough}) 値は各時点での次の用量の投与に伴って上昇し、Week 12 (12 回目の投与) までに定常状態へ到達していたと考えられた。ADA の薬物動態に及ぼす影響については個々のプロファイルの目視調査により評価した。ADA 陽性患者での薬物動態学的な曝露量は概して ADA 陰性患者での曝露量のばらつきの範囲内であった。ACT12340 試験はサンプルサイズが小さく、治

治験実施計画書の識別コード: ACT12340

験薬投与下の ADA 発現率も限られるため、ADA の薬物動態に及ぼす影響について明確に結論付けることができなかった。

結論:

主要評価項目について統計的に有意な結果が得られた。内視鏡による両側 NPS は、Week 16 時点においてプラセボ群に比べてデュピルマブ群で顕著な減少を示した ($p < 0.0009$)。MMRM 解析によるベースラインから Week 16 までの変化量の調整平均 (SE) は、プラセボ群で -0.30 (0.34)、デュピルマブ群で -1.85 (0.30) であった。Lund-Mackay スコアを含む全ての主要な副次有効性パラメータは、プラセボ群と比べてデュピルマブ群に好ましい統計的に有意な差を示した(全ての群間比較における p 値の範囲は < 0.0001 から 0.0082 であった)。追跡観察期間終了時点において、主要な副次評価項目でのベースラインと比べた臨床的に意義のある改善は保たれていた。

治験薬の投与中止に至るまでの時間については、治験薬の投与を中止した患者が比較的少人数であったため、正式な統計解析を実施しなかった。

SF-36 の精神的側面の QOL サマリースコア、活力及び心の健康の指標尺度においてデュピルマブ群に好ましい統計的に有意な差が見られた。EQ-5D スケールではベースラインからの改善がデュピルマブ群及びプラセボ群共に見られたが、Week 16 時点においてプラセボ群に対するデュピルマブ群の統計的に有意な差は示されなかった。

本治験では 16 週間の追跡観察期間を設けており、この期間中に患者は治験薬の注射を受けないもののモメタゾンフランカルボン酸エステル噴霧用点鼻液を継続し、症状緩和を目的に救済治療を使用することが許された。16 週間の治療到達時点において主要及び副次有効性評価項目に有効性の頭打ちは見られなかった。治験薬投与期間中に観察された治療反応の持続的な上昇からは投与期間が長くなるにつれて鼻噴霧用ステロイド薬で治療されている鼻茸の徴候及び症状に対して付加的な効果をもたらすことが示唆された。内視鏡による NPS の減少として観察された治療効果は、治験薬を投与されていない 16 週間の追跡観察期間を通して安定的に保たれていた。16 週間の追跡観察期間後における疾患の徴候又は症状についての相対的な減少は多くの副次的な臨床評価項目で 50%以上であった。

血清中 TARC、血清中総 IgE、及び血漿中エオタキシン 3 はデュピルマブの投与中に低下しており、このことから阻害経路が IL-4 受容体 α サブユニットを介したシグナルと関係していることが示唆された。

治験薬投与下の ADA は、両投与群に低い発現率で見られた。ADA 反応については、サンプル数が小さく、治験薬投与下の ADA 発現率も限られるため、明確に結論付けることができなかった。

デュピルマブ 300 mg の週 1 回投与は、鼻茸患者において 16 週間を通じて概して安全若しくは忍容であった。安全性の結果においてプラセボ群とデュピルマブ群の間に何らかの意味のある差は示されなかった。本治験において安全性シグナルは検出されなかった。

報告書の日付: 20 年 月 日

有害事象名: MedDRA ver. 17.1

2.21.2 安全性の評価

2.21.2.1 死亡及び重篤な有害事象

- 治験中に死亡例の報告はなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

表 57 - SAE の一覧 - 安全性解析対象集団（ACT12340 試験、投与群別）

Treatment group = Placebo qw with placebo loading dose

Subject ID	Age/ Gender	Race	JP or Non-JP	Preferred Term	Start Date/ Stop Date[1]	TEAE?	SAE?/ Type	Related to IMP	Action Taken with IMP	Outcome	Severity
████████	51/M	White	Non-JP	鼻茸	20███-███-███(33)/ 20███-███-███(140)	Y	N/	N	Dose not changed	Recovered/ resolved	Moderate
				鼻茸	20███-███-███(137)/ 20███-███-███(140)	Y	Y/ Hospitalization	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Severe
				喘息	20███-███-███(32)/	Y	N/	N	Dose not changed	Not recovered /not resolved	Moderate
				喘息	20███-███-███(67)/	Y	N/	N	Dose not changed	Not recovered /not resolved	Severe
████████	37/M	White	Non-JP	喘息	20███-███-███(72)/	Y	Y/ Hospitalization	N	Drug withdrawn	Not recovered /not resolved	Severe
				一過性脳虚血発 作	20███-███-███(38)/ 20███-███-███(38)	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/ resolved	Mild
████████	43/F	White	Non-JP	子宮癌	20███-███-███(116)/	Y	Y/ Life Threatening, Other Medically	N	Dose not changed	Not recovered /not resolved	Moderate

[1] If Event Date was before Day 1 (Baseline) Date, Study Day= Event Date - Day 1 Date; If Event Date was on or after Day 1 Date, Study Day= Event Date - Day 1 Date + 1.

TEAE: Treatment emergent adverse event. MedDRA (Version 17.1) dictionary applied.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/act12340_ae_serious_s_1.sas OUT=REPORT/OUTPUT/act12340_ae_serious_s_1_j_i.rtf (23JUN2016 - 9:30)

2.7.6 個々の試験のまとめ

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Treatment group = Dupilumab 300 mg qw with 600 mg loading dose

Subject ID	Age/ Gender	Race	JP or Non-JP	Preferred Term	Start Date/ Stop Date[1]	TEAE?	SAE?/ Type	Related to IMP	Action Taken with IMP	Outcome	Severity
██████	53/M	White	Non-JP	帯状疱疹	20███(80)/ 20███(153)	Y	Y/ Other Medically	N	Dose not changed	Recovered/ resolved	Severe
██████	34/F	Black or african american	Non-JP	単ニューロパチ ー	20███(122)/ 20███(158)	Y	Y/ Hospitalization	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Severe
				感覚鈍麻	20███(122)/ 20███(158)	Y	Y/ Hospitalization	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Severe
				四肢痛	20███(122)/ 20███(158)	Y	Y/ Hospitalization	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Severe
				不整脈	20███(122)/ 20███(174)	Y	Y/ Hospitalization	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Severe

[1] If Event Date was before Day 1 (Baseline) Date, Study Day= Event Date - Day 1 Date; If Event Date was on or after Day 1 Date, Study Day= Event Date - Day 1 Date + 1.

TEAE: Treatment emergent adverse event. MedDRA (Version 17.1) dictionary applied.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/act12340_ae_serious_s_1.sas OUT=REPORT/OUTPUT/act12340_ae_serious_s_1_j_i.rtf (23JUN2016 - 9:30)