



サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部－臨床に関する概括評価

2.5 臨床に関する概括評価

Total number of pages: 75

目 次

2.5 臨床に関する概括評価	1
表 目 次	7
図 目 次	7
略語と用語の定義	8
1 製品開発の根拠	12
1.1 申請医薬品の薬理学的分類.....	12
1.2 予定する効能又は効果.....	12
1.3 アトピー性皮膚炎の疾患背景.....	12
1.4 アトピー性皮膚炎の現行の治療.....	14
1.5 医療上の必要性.....	15
1.6 デュピルマブ - アトピー性皮膚炎の新規治療.....	15
1.6.1 アトピー性皮膚炎の治療においてデュピルマブを支持する科学的背景.....	15
1.6.2 臨床開発プログラム	16
1.6.2.1 デュピルマブ臨床開発プログラムの概要.....	16
1.6.2.2 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プログラムの概要	16
1.6.2.3 プログラムの現時点で CTD を提出する根拠	18
1.7 規制当局との対面助言等の経緯	19
2 生物薬剤学に関する概括評価	21
3 臨床薬理に関する概括評価	23
3.1 薬物動態.....	23
3.1.1 吸収.....	23
3.1.1.1 用量線形性.....	23
3.1.2 分布.....	23

2.5 臨床に関する概括評価
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

3.1.3	代謝	23
3.1.4	排泄	24
3.1.5	薬物動態に影響を及ぼす共変量（内因性及び外因性要因）	24
3.1.5.1	健康被験者及びアトピー性皮膚炎患者	24
3.1.5.2	体重	24
3.1.5.3	治験薬投与下に発現した抗薬物抗体	24
3.1.5.4	人種及び民族	24
3.1.5.5	他剤に対する影響	25
3.2	薬力学	25
3.3	用量反応及び曝露-反応関係	26
3.4	臨床薬理の結論	26
4	有効性の概括評価	27
4.1	緒言	27
4.2	デザイン及び方法	27
4.2.1	試験患者集団の選択	27
4.2.2	治験薬の用法・用量	27
4.2.3	対照薬の選択	28
4.2.4	有効性評価項目の選択	28
4.2.5	統計手法	29
4.2.5.1	解析方法	29
4.2.5.2	データ補完及び欠測データの取扱い	29
4.2.5.3	多重性の調整	30
4.2.5.4	データ併合及び部分集団解析	30
4.3	試験集団	30
4.4	単独療法としてのデュピルマブの有効性	31
4.4.1	デュピルマブによるアトピー性皮膚炎病変の程度及び重症度の減少並びにそう痒の緩和	31
4.4.2	デュピルマブによる生活の質の改善及び不安と抑うつスコアの減少	35
4.5	外用ステロイド薬と併用した場合のデュピルマブの有効性	36
4.5.1	デュピルマブによるアトピー性皮膚炎病変の程度及び重症度の減少並びにそう痒の緩和	36
4.5.2	デュピルマブによる生活の質の改善及び不安と抑うつスコアの減少	40

4.6	有効性の持続	40
4.7	投与中止後の有効性パラメータの評価	41
4.8	再投与	41
4.9	交互作用	42
4.10	用量／用法／投与期間と有効性の関係	42
4.10.1	推奨用法・用量	43
4.11	有効性の結論	44
5	安全性の概括評価	46
5.1	緒言	46
5.2	安全性評価計画	46
5.2.1	関連する非臨床データ	46
5.2.2	理論上のリスク	46
5.2.3	臨床安全性モニタリング計画	47
5.2.4	臨床安全性解析計画	48
5.2.4.1	安全性解析対象集団	49
5.2.4.2	解析期間	49
5.2.4.3	解析手法	49
5.3	曝露の程度及び安全性データベース	50
5.4	有害事象	52
5.4.1	有害事象の概要	52
5.4.2	比較的良好とみられる有害事象	52
5.4.2.1	単独療法 - 主要な安全性プール及び補助的な安全性プール	52
5.4.2.2	TCS との併用療法 - CHRONOS R668-AD-1224 試験（16 週間のデータ）	52
5.4.2.3	長期投与 - CHRONOS R668-AD-1224 試験（52 週間デュピルマブと TCS 併用）	53
5.4.2.4	デュピルマブと関連性のある有害事象（ADR）	53
5.4.3	死亡	54
5.4.4	重篤な有害事象	55
5.4.5	治験薬投与中止に至った有害事象	55
5.4.6	特に注目すべき有害事象	55
5.4.7	部分集団の有害事象	57

5.4.8	抗薬物抗体陽性の部分集団における有害事象.....	58
5.4.9	用量に関連する有害事象.....	59
5.4.10	長期曝露時の有害事象.....	59
5.5	臨床検査パラメータ.....	59
5.6	その他の安全性パラメータ.....	60
5.7	離脱症状及び反跳現象.....	60
5.8	依存性及び薬物乱用の可能性.....	60
5.9	過量投与.....	60
5.10	妊娠及び授乳時の使用.....	60
5.11	高齢患者への使用.....	61
5.12	小児患者への使用.....	61
5.13	他のアトピー性疾患患者への使用.....	62
5.14	安全性の考察及び結論.....	62
5.14.1	結論.....	63
6	ベネフィットとリスクに関する結論.....	64
6.1	治療の背景.....	64
6.1.1	疾患又は症状.....	64
6.1.2	現行の治療.....	64
6.2	ベネフィット.....	64
6.3	リスク.....	66
6.3.1	重要な特定されたリスク.....	67
6.3.1.1	全身性過敏症.....	67
6.3.2	重要な潜在的リスク.....	68
6.3.3	不足情報.....	68
6.3.3.1	18歳未満の小児アトピー性皮膚炎患者への使用.....	68
6.3.3.2	妊婦及び授乳婦への使用.....	68
6.3.3.3	薬物相互作用.....	68
6.3.3.4	結膜炎.....	68

2.5 臨床に関する概括評価
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

6.3.3.5	蠕虫感染.....	69
6.4	ベネフィット・リスク評価.....	69
6.5	補遺.....	70
7	参考文献	71
8	付録.....	75

表 目 次

表 1 - 成人アトピー性皮膚炎プログラムの解析プールに含まれる被験者数.....	51
表 2 - デュピルマブ成人アトピー性皮膚炎プログラムで特定された潜在的なデュピルマブと関連性のある有害事象（ADR）	54

図 目 次

図 1 - 成人アトピー性皮膚炎プログラムにおけるデュピルマブの試験.....	17
図 2 - 第 3 相単独療法試験（SOLO 1 R668-AD-1334 試験及び SOLO 2 R668-AD-1416 試験）の主要有効性評価項目 - Week 16 までに IGA が 0 又は 1 かつベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合 - FAS	32
図 3 - 第 3 相単独療法試験（SOLO 1 R668-AD-1334 試験及び SOLO 2 R668-AD-1416 試験）の主な副次有効性評価項目 - ベースラインから Week 16 までにそう痒 NRS の日内最高値の週平均値が 4 点以上の減少を達成した患者の割合 - FAS.....	34
図 4 - 第 3 相併用療法試験（CHRONOS R668-AD-1224 試験）の主要有効性評価項目 - Week 16 までに IGA が 0 又は 1 かつベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合 - FAS.....	37
図 5 - 第 3 相併用療法試験（CHRONOS R668-AD-1224 試験）の主な副次有効性評価項目 - ベースラインから Week 16 までにそう痒 NRS の日内最高値の週平均値が 4 点以上の減少を達成した患者の割合 - FAS.....	39

略語と用語の定義

略語	English	日本語
AD	Atopic dermatitis	アトピー性皮膚炎
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADR	Adverse drug reaction	デュピルマブと関連性のある有害事象
AE	Adverse event	有害事象
AESI	Adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
AUC	Area under the concentration versus time curve	濃度-時間曲線下面積
BLA	Biologics License Application	バイオ医薬品承認申請
BMI	Body mass index	体格指数
BSA	Body surface area	体表面積
S1*		
S2*		
S3*		
中製製法*		
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CHRONOS	Refers to the phase 3, placebo-controlled, long-term study of concomitant treatment of dupilumab with TCS R668-AD-1224	第3相、プラセボ対照、デュピルマブとTCS併用投与、長期試験（R668-AD-1224試験）
Ciclosporin	Cyclosporine, or Cyclosporine A	シクロスポリン
CMC	Chemistry, Manufacturing, and Controls	—
CNS	Central nervous system	中枢神経系
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント（国際共通化資料）
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DLQI	Dermatology Life Quality Index	皮膚の状態に関するアンケート
DP	Drug product	製剤
DS	Drug substance	原薬
EAIR	Exposure-adjusted incidence rate	曝露補正後の発現率

2.5 臨床に関する概括評価
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

略語	English	日本語
EASI	Eczema Area and Severity Index	—
EASI-50	≥ 50% reduction in EASI	EASI が 50%以上減少
EASI-75	≥ 75% reduction in EASI	EASI が 75%以上減少
EASI-90	≥ 90% reduction in EASI	EASI が 90%以上減少
ECG	Electrocardiogram	心電図
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EQ-5D	European quality of life working group health status measure 5 dimensions	欧州 QOL ワーキンググループの健康アンケート 5 項目
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	(United States) Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
■	■ ■ ■	■
GISS	Global Individual Signs Score	全般症状スコア
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale	病院における不安と抑うつに関する質問票
■	■ ■ ■	■
HLT	High Level Term	高位語
IGA	Investigator's Global Assessment	医師による全般評価
IgE	Immunoglobulin E	免疫グロブリン E
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IL	Interleukin	インターロイキン
IL-4Rα	Interleukin-4 receptor alpha (subunit)	インターロイキン-4 受容体 α(サブユニット)
IV	Intravenous	静脈内
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
mAb	Monoclonal antibody	モノクローナル抗体
NAb	Neutralizing antibody	中和抗体
NEPY	Number of events per 100 patient-years	100 患者・年当たりの事象数
NRS	Numerical Rating Scale	数値評価スケール
OLE	Open-label extension; refers to study R668-AD-1225	非盲検延長試験（R668-AD-1225 試験）
PD	Pharmacodynamic	薬力学
PFS	Prefilled syringe	プレフィルドシリンジ
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
■	■ ■ ■	■

2.5 臨床に関する概括評価
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

略語	English	日本語
PMDA	(Japan) Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
POC	Proof of concept	－
POEM	Patient-Oriented Eczema Measure	患者自身による湿疹評価
Pool 1	Also named as the Efficacy Pool	有効性プール
Pool 2	Also named as the Primary Safety Pool	主要な安全性プール
Pool 3	Also named as the Supportive Safety Pool	補助的な安全性プール
Pool 4	Also named as the Exposure Pool	曝露プール
POP PK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PS	Polysorbate	ポリソルベート
PT	(MedDRA) Preferred Term	基本語
Q2W	Every 2 weeks	隔週 1 回
Q4W	Every 4 weeks	4 週毎に 1 回
QW	Once weekly	毎週 1 回
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SAF	Safety analysis set	安全性解析対象集団
SC	Subcutaneous	皮下
SCORAD	SCORing Atopic Dermatitis	－
SOC	(MedDRA) System Organ Class	器官別大分類
SOLO 1	Refers to the phase 3, placebo-controlled monotherapy study R668-AD-1334	第 3 相、プラセボ対照、単独療法試験（R668-AD-1334 試験）
SOLO 2	Refers to the phase 3, placebo-controlled monotherapy study R668-AD-1416	第 3 相、プラセボ対照、単独療法試験（R668-AD-1416 試験）
SUSAR	Suspected unexpected serious adverse reaction	予測できない重篤な副作用の疑い
TARC	Thymus and activation-regulated chemokine	胸腺及び活性化制御ケモカイン
TCI	Topical calcineurin inhibitors	外用カルシニューリン阻害薬
TCS	Topical corticosteroids	外用ステロイド薬
TEAE	Treatment-emergent adverse event	治験薬投与下に発現した有害事象
Th1	T-helper type 1	1 型ヘルパーT
Th2	T-helper type 2	2 型ヘルパーT
Th17	T-helper type 17	17 型ヘルパーT
t _{max}	Time to maximum concentration	最高血清中濃度到達時間

2.5 臨床に関する概括評価
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

略語	English	日本語
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
TSH	Thyroid stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン

1 製品開発の根拠

1.1 申請医薬品の薬理学的分類

デュピルマブ（開発コード：REGN668 及び SAR231893）は、インターロイキン（IL）-4 受容体及び IL-13 受容体複合体に共通の IL-4 受容体アルファ（IL-4R α ）サブユニットに特異的に結合することにより IL-4 及び IL-13 シグナル伝達を阻害する遺伝子組換えヒト免疫グロブリン G（IgG）4モノクローナル抗体（mAb）である。デュピルマブは、1型受容体（IL-4R α / γ c）を介して IL-4 シグナル伝達を阻害し、2型受容体（IL-4R α /IL-13R α ）を介して IL-4 及び IL-13 の両方のシグナル伝達を阻害する。

デュピルマブは薬理学的には免疫調節薬の IL 阻害薬に分類される。

1.2 予定する効能又は効果

デュピルマブの予定する効能又は効果は中等症から重症のアトピー性皮膚炎（AD）であり、医療用医薬品の外用療法では症状のコントロールが十分でない又は外用療法が推奨されない成人患者の治療に用いる。デュピルマブは外用療法の有無にかかわらず使用することができる。

1.3 アトピー性皮膚炎の疾患背景

中等症から重症の AD は、重篤な慢性炎症性皮膚疾患であり、高度な障害による負担を伴うことが十分に認識されていない公衆衛生上の問題である。中等症から重症 AD 患者では、臨床症状として難治性そう痒、乾燥、及び広汎性皮膚病変がみられる。中等症 AD 患者、及び特に重症 AD 患者では、臨床症状は心理学的及び社会的に重大な後遺症に至り、患者の日常の生活機能や健康に多大な悪影響を及ぼす状態となる可能性がある。

AD の病態生理は遺伝及び環境因子（皮膚微生物叢を含む）による影響を受け、抗原、皮膚バリア欠損、及び免疫調節障害が複雑に関与し、2型ヘルパーT（Th2）細胞系の著明な活性化により誘発される偏った炎症反応が中心的な役割を果たしている（[Gittler 2012]）。AD の皮膚病変の特徴は IL-4 及び IL-13 などの炎症性 Th2 サイトカインの発現増強、及び Th2 細胞の皮膚浸潤である。多くの AD 患者でみられる免疫グロブリン E（IgE）反応の亢進及び好酸球増加は Th2 サイトカインである IL-4 及び IL-13 の発現増強を反映している（[Leung 1999]）。IL-4 遺伝子の機能獲得型多型が AD リスクの増加と関連しているという報告は AD における本経路の役割をさらに裏付けている（[Kawashima 1998]）。Th2 細胞関連サイトカインは、表皮の角化及び抗菌タンパク質産生などの重要なバリア関連機能を調節する。これらのサイトカインは、ロリクリン、フィラグリン、インボルクリンなどの主な最終分化タンパク質、並びに抗菌タンパク質であるヒトベータディフェンシン2及び3の産生を阻害する（[Howell 2007]、[Guttman-Yassky 2011a]、[Guttman-Yassky 2011b]）。これらのタンパク質はバリア機能を含む表皮機能の様々な面に関与しており、これらの阻害は AD の発症に至る病態生理学的カスケードの一部と考えられている。Th2 サイトカインは角化細胞にも作用し、Th2 細胞及び好酸球の化学誘引物質

であるケモカイン（C-Cモチーフ）リガンド17（胸腺及び活性化制御ケモカイン [TARC] としても知られる）、及びケモカイン（C-Cモチーフ）リガンド26（エオタキシン-3としても知られる）を含むケモカインの産生を誘導することにより、炎症反応を持続させる。ADは一般に病態生理学的経路が共通である喘息などの他のアトピー性/アレルギー性疾患と関連している（[Gandhi 2016]）。

皮膚感染はADの主要な合併症である。公表データからAD患者は細菌により感染しやすいことが示唆される。黄色ブドウ球菌の皮膚への定着が80%以上のAD患者でみられ（ADに罹患していない場合の5%~30%と比較して）、ADの疾患重症度との相関は十分に立証されてきた（[Breuer 2001]、[Boguniewicz 2011]、[Gong 2006]）。この定着は一部の患者ではADを悪化させ、ブドウ球菌皮膚感染の頻度を増加させる。また、治療が不十分なAD患者の黄色ブドウ球菌キャリアーの層はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌の市中感染を拡大させるリスクがある。皮膚感染は、抗菌ペプチドを含む様々な内因性皮膚ペプチドの発現減少が皮膚バリア機能の易感染性の原因となるためAD患者でより一般的にみられるとも考えられている。AD患者は広汎性単純ヘルペスウイルス感染（ヘルペス性状湿疹）のリスクも増加しており、患者の外観を損なう又は生命を脅かすほど重症となる可能性がある（[Ellis 2012]）。

ADの皮膚症状は幅広く多様であり、症状は疾患の段階（慢性又は急性）及び重症度により異なる可能性がある。したがって、ADの症状は軽症例の一時的な乾燥及び鱗屑斑から、より重症例の衰弱性疾患まで幅があり、重症例では体表面積（BSA）の50%以上に擦過傷（搔破痕及び剥離）、出血、及び感染性病変がみられる。中等症から重症ADの場合は、明らかな皮膚乾燥、並びに紅斑、浸潤/丘疹、痂皮/毛細血管性出血、及び苔癬化（皮膚肥厚）を伴う皮膚病変を特徴とし、病変増悪期間には高度のそう痒、擦過、及び皮膚感染を増加させる皮膚損傷（特発性皮膚亀裂及び擦過傷）を伴う（[Leung 2014]、[Pugliarello 2011]）。疾患経過は長期持続型、又は持続性軽度皮膚炎症が背景にある急性再燃を特徴とする再発寛解型となる場合がある。軽症の疾患と比較して、中等症から重症ADの患者では再燃が高頻度及び長期に再発する。

中等症から重症ADは高度、持続性及び衰弱性のかゆみ（そう痒）を特徴とし、そう痒はADの重要な診断基準の1つとなっている（[Simpson 2016]、[Wahlgren 1999]）。かゆみは患者の生涯を通して期間及び程度の両方の観点から常に存在する可能性があり、疾患がもたらす患者の負担の多くを占める。そう痒はAD患者の著しい睡眠障害の原因となり、日中の眠気や疲労をもたらし、さらに就労、学業及び日常生活の生産性を低下させ（[Murota 2010]）、気分にも悪影響を及ぼす（[Sutton 2014]）。睡眠障害の重要性はISOLATE試験（被験者2002名）で評価されており、AD増悪による患者の睡眠障害は1年当たり平均67日間であることが示された（[Zuberbier 2006]）。重症疾患患者ではAD患者全体と比較して夜間睡眠が影響を受けた日数は有意に多く、より重症の患者では1年当たりの夜間睡眠が影響を受けた日数は162日であった。実際、科学的根拠からADは患者の精神的な健康に深刻な悪影響を及ぼすことが示唆される。AD患者ではうつ病、不安及び自殺念慮の発現頻度が増加していることが多くの試験で示されている（[Kimata 2006]、[Dieris-Hirche 2009-eng]、[Zachariae 2004]）。不安及び抑うつ症状は中等症から重症AD患者の半数近く（43%~46%）に存在し、これらの精神症状

の発現頻度は疾患重症度に伴って増加する（[Simpson 2016]、[Wittkowski 2004]、[Zachariae 2004]）。これは目視可能な AD 皮膚病変に関連するものと疾患再燃が予測不可能であることの両方による精神的苦悩を反映している可能性がある（[Mizara 2012]）。この精神的負担はさらに健康関連の生活の質に悪影響を及ぼす場合がある（[Wittkowski 2004]）。実際に、他の皮膚科疾患と比較した場合、中等症から重症 AD 患者は乾癬、そう痒症、及び慢性蕁麻疹の患者より健康関連の生活の質に対して、より重度の影響があることが報告されている（[Simpson 2016]、[Lewis 2004]）。AD 患者では欲求不満及び困惑などの様々な心理学的症状が頻繁にみられる。それに応じて、自尊心の低下及び自信の喪失、並びに関係を確立及び管理する能力の低下も多く報告されている（[Zuberbier 2006]）。

AD は皮膚症状、不眠、社会心理学的負荷、自殺傾向及びうつ病のリスク増加の原因となり、患者の精神的な健康に悪影響を及ぼし、患者及び家族の生活の質に悪影響を及ぼすのに加え、直接医療費、家族によるサポート、及び欠勤のため家族に重大な経済的負担を課す場合がある（[Su 1997]、[Verboom 2002]、[Williams 2005]）。

1.4 アトピー性皮膚炎の現行の治療

現行の治療による AD 管理は困難であり、特に中等症から重症 AD の患者では、長期使用時に安全性が許容可能で有効な全身療法薬はこれまでに市販されていない。現行の主な AD 治療の目標は皮膚炎症を低減し、症状、特にそう痒を緩和し、皮膚バリア機能を回復させることである。

AD の薬物療法以外の管理は重要な役割を果たしているが、症状の緩和や皮膚炎症の適切なコントロールには不十分であることが多く、環境整備（例：推定される原因抗原及び皮膚刺激物の回避）、スキンケア（例：入浴や保湿剤の使用による皮膚の保湿）、及び光線療法（例：狭帯域紫外線-B、紫外線-A1）が含まれる。

現行の AD の薬物療法による管理は主に外用の非選択的な免疫抑制薬であり、その使用も大きく制限される。外用ステロイド薬（TCS）は AD の第一選択の外用薬として使用されている。TCS は数十年の間 AD の薬物療法の中心であり、一般に軽症 AD のコントロールには有効である。しかし、中等症から重症 AD 患者では有効性は限定的であり、有効で安全な長期治療の代用薬がないために、TCS の過度の使用が起りうる。これは、皮膚萎縮、色素脱失、及びざ瘡様発疹を含む TCS に関連する副作用のリスクをもたらす。TCS、特に中等症から重症 AD に必要なことが多い high potency 以上の薬剤の敏感な皮膚部位（例：眼瞼）又は相当量の全身吸収に至る可能性がある広範囲の BSA への長期塗布は推奨されていない。TCS の全身吸収と関連するリスクには視床下部-下垂体-副腎系抑制、クッシング症候群、高血糖、潜在性糖尿病の露呈、体重増加、骨折のリスク増加を伴う骨粗鬆症、白内障、及び免疫担当細胞の阻害による皮膚感染の促進がある。

一部の国で承認されているタクロリムス及びピメクロリムスなどの外用カルシニューリン阻害薬（TCI）は持続的な短期治療又は間欠的な長期治療として一般に安全で有効（medium potency TCS と同程度の有効性）であるが、皮膚がんの懸念及びリンパ腫のリスク増加のため、一部の規制当局は添付文書中に長期安全性に関する警告（枠で囲んだ警告）を記載するよう要請した。治療ガイドラインでは TCI

を第二選択治療として推奨し、TCIは原則としてTCSで治療できない「問題となる部位」（例：顔面、間擦部位、又は皮膚萎縮部位）に制限される。軽症AD患者の多くは医療用医薬品の外用療法によく反応するが、中等症から重症の患者の多くは外用薬の安全な用量では適切にコントロールできない。副作用のリスクを避けるため、TCSは短期又は間欠的療法としてのみ使用され、AD徴候及び症状の適切なコントロールには至らない場合が多い。

全身療法は外用療法に対する反応が十分でない患者又は外用療法が推奨されない場合に適応となる。既存の全身療法薬は、全身性ステロイド薬などの非選択的で広範に作用する免疫抑制薬を含み、重大な副作用（例：短期使用に伴う緑内障、浮腫、体重増加、血圧上昇、及び気分動揺；長期にわたって投与した場合の白内障、高血糖、骨粗鬆症、皮膚菲薄化、感染のリスク増加、小児の成長への影響）と関連している可能性がある。臓器移植のために開発された強力な非選択的免疫抑制薬であるシクロスポリンは、外用薬だけでは反応しない治療抵抗性AD例に使用される（[Roekvisch 2014]）。シクロスポリンは高血圧、腎及び肝機能障害、易感染性亢進の可能性、並びにがんの免疫監視機構の低下によるがん（特に皮膚がん）などの毒性が一般に認識されていることから、そのADに対する使用は制限されている。アザチオプリン及びメトトレキサートも毒性が確認されており、例えばアザチオプリンでは白血球減少症、メトトレキサートでは骨髄抑制及び肝毒性がみられる。また、これらの全ての薬剤による広範な免疫抑制は細菌、真菌、ウイルス、及びマイコバクテリアの重篤な感染のリスクを増大させる。

結論として、中等症から重症ADは重篤な慢性疾患であり、長期使用時の安全性プロファイルが許容可能かつ有効な治療は現在までに承認されていない。

1.5 医療上の必要性

中等症から重症ADは重篤な、慢性、衰弱性皮膚疾患であり、疾患を有する患者の日常の生活機能及び健康に大きな影響を及ぼす。ADは喘息、アレルギー性鼻炎、及び食物アレルギーのような他のアトピー性／アレルギー性疾患と病態生理学的経路を共有しており、これらの疾患はAD患者によくみられる併発症である。現在利用可能なADの治療は、有効性が不十分であり、重大なリスク及び副作用がみられることから、使用が大きく制限される。これらの制限のため中等症から重症ADの患者の多くが既存治療では疾患を安全にコントロールできない。したがって、特に医療用医薬品の外用療法では疾患を十分にコントロールできない中等症から重症AD患者では、長期使用時に安全で有効な治療については重大かつ満たされていない医療上の必要性がある。

1.6 デュピルマブ - アトピー性皮膚炎の新規治療

1.6.1 アトピー性皮膚炎の治療においてデュピルマブを支持する科学的背景

2型炎症（Th2反応を含む）及びTh2細胞の活性化はAD及び他の関連するアトピー性／アレルギー性疾患の主要な基礎疾患の原因として認識されてきた。上流経路の主要な2型サイトカインであるIL-4

2.5 臨床に関する概括評価

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

及びIL-13を標的とすることは、AD及び他の関連するアトピー性/アレルギー性疾患の病態を治療できる可能性がある。IL-4及びIL-13シグナル伝達経路の活性化は炎症性メディエーターの遊離に先行するので、これらのサイトカインの拮抗作用は、AD及び他の関連するアトピー性/アレルギー性疾患でみられる2型炎症反応を抑制する可能性がある。また、2型/Th2サイトカインは表皮反応の変化を誘導し、最終分化タンパク質を阻害し、ADでは皮膚バリア欠損を引き起こしたり、増大させると考えられている。したがって、IL-4及びIL-13シグナル伝達の拮抗作用はバリア機能を回復させる可能性がある。

デュピルマブはIL-4/IL-13受容体複合体の重要な共通構成成分を遮断することによりIL-4及びIL-13のシグナル伝達を選択的かつ同時に阻害する新規の標的免疫調節薬である。本剤は、既存の非選択的全身性免疫抑制薬で一般にみられる副作用はなく、臨床的ベネフィットを達成するために主要な疾患の原因を阻害することを目的とする。

デュピルマブ臨床開発プログラムの概要を1.6.2項に示す。中等症から重症ADの成人患者を対象としたデュピルマブの薬物動態(PK)/薬力学(PD)、有効性、及び安全性の評価計画及び成績の概要は3項、4項及び5項にそれぞれ示す。本コモン・テクニカル・ドキュメント(国際共通化資料、CTD)の他の臨床Module(Module 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法、Module 2.7.2 臨床薬理試験、Module 2.7.3 臨床の有効性及びModule 2.7.4 臨床的安全性)への参照はModule番号で示す。

1.6.2 臨床開発プログラム

本申請文書に示す臨床試験は、ヘルシンキ宣言に基づき、国際規制調和国際会議ガイドラインの医薬品の臨床試験の実施の基準及び適用される規制要件と一貫した倫理的原則に従って実施した。

1.6.2.1 デュピルマブ臨床開発プログラムの概要

ADは喘息、アレルギー性鼻炎、及び食物アレルギーのような他のアトピー性/アレルギー性疾患と病態生理学的経路を共有しており、アトピー素因を有する患者は広範な重症度で複数の疾患を併発していることが多いため、デュピルマブは複数のアトピー性疾患(本CTDのデータカットオフ日20年 月 日時点の治験の相)、すなわち成人AD(本申請)、小児AD()、成人及び思春期喘息()、成人鼻茸()、及び成人好酸球性食道炎()の治療薬として Regeneron Pharmaceuticals 社及びサノフィ社により開発されている。

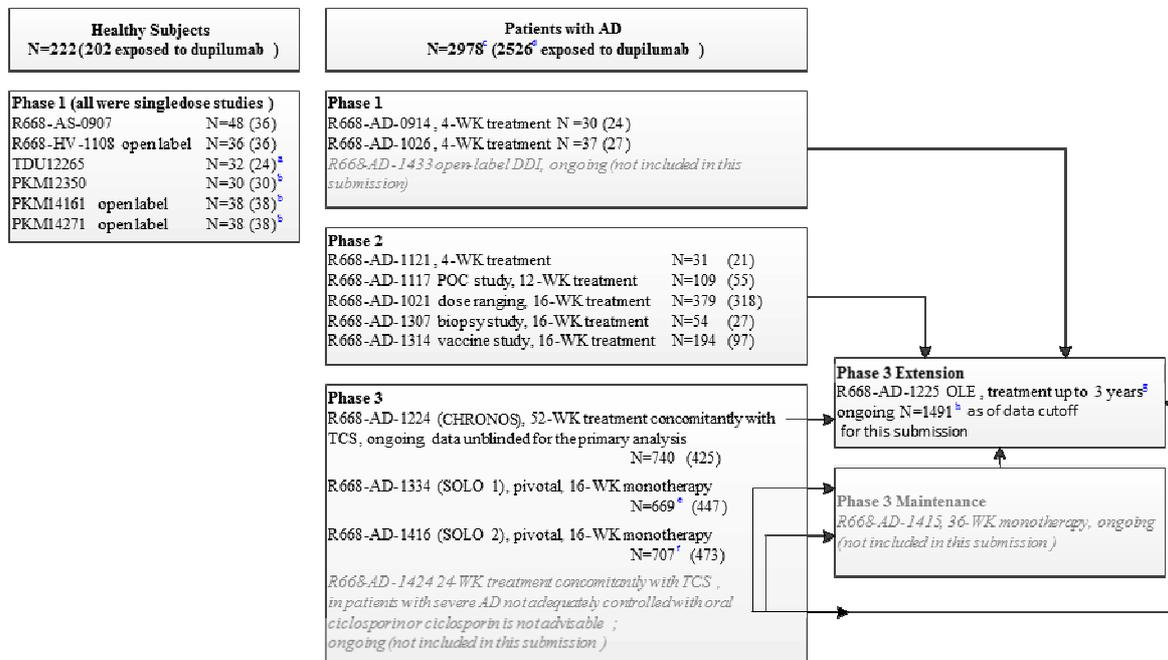
1.6.2.2 アトピー性皮膚炎の成人患者を対象としたデュピルマブプログラムの概要

成人ADプログラムでは、本CTDのための20年 月 日のデータカットオフ日時点で合計20試験を実施し、そのうち17試験を本申請に含める(本申請のデータカットオフ時点でデータが利用可能ではない進行中の試験3試験は含めない)。これらの試験を図1に要約する。また、デュピルマブ喘息及び鼻茸プログラムの完了した試験及び進行中の非盲検延長試験からの補助的な安全性データ、

2.5 臨床に関する概括評価
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

並びに喘息及び好酸球性食道炎プログラムの進行中の試験の予測できない重篤な副作用の疑い（SUSAR）を本申請文書に含める。

図 1 - 成人アトピー性皮膚炎プログラムにおけるデュピルマブの試験



AD=アトピー性皮膚炎；DDI=薬物相互作用；POC=proof of concept；OLE=非盲検延長；TCS=外用ステロイド薬；WK=週
N=ランダム化され投与された患者数（すなわち、安全性解析対象集団 [SAF]）、括弧内の数はデュピルマブに曝露された患者数。
Source データ：別途参照しない場合、個々の治験総括報告書（CSR）の解析対象集団の表

黒矢印は OLE R668-AD-1225 試験又は維持療法試験（R668-AD-1415 試験）への患者の移行を示す。

別途明記した試験以外は全て本申請文書に含まれる。別途明記した試験以外は全て二重盲検プラセボ対照である。別途進行中と明記した試験以外は全て完了している。

a：日本人被験者を対象として実施した臨床薬物動態（PK）試験

b：開発中に使用された異なるデュピルマブ製剤を評価する臨床 PK 比較試験

c：複数の試験に参加した患者は 1 回のみ算出に含めた。患者 3 名は OLE 試験に移行する前に前試験 2 試験に参加した ([Module 5.3.5.3-1 Pool 4 Table 1.1.1/1])。

d：複数の試験でデュピルマブに曝露された患者は 1 回のみ算出に含めた ([Module 5.3.5.3-1 Pool 4 Table 1.1.1/1])。合計数は前試験でプラセボ群の患者 577 名、及び第 3 相単独療法試験（SOLO 1 R668-AD-1334 試験及び SOLO 2 R668-AD-1416 試験）でスクリーニングされたがランダム化されず、OLE 試験でデュピルマブを投与された患者 29 名を含む。

e：患者 2 名はプラセボにランダム化されたが投与されずランダム化された通り最大の解析対象集団（FAS）に含まれ、SAF に含まれない。

f：患者 2 名はプラセボにランダム化され、ランダム化された通り FAS に含まれるが、1 名は投与されず（SAF に含まれない）、1 名はデュピルマブを投与された（SAF でデュピルマブ群に含まれる）。

g：英国の患者は最長 2 年

h：進行中の R668-AD-1433 試験から 2 名及び進行中の R668-AD-1415 試験から 35 名が OLE 試験に移行した。

本申請文書に含めた第 3 相 AD 試験の要約を次に示し、本申請文書に含めた全ての試験の記述は [Module 2.7.3 表 2] 及び [Module 2.7.3 の 2 項]、[Module 2.7.4 の 1.1.5 項]（AD 患者を対象とした試験）並びに [Module 2.7.2 の 2.2 項]（健康被験者を対象とした試験）に示す。

- 外用薬で疾患のコントロールが十分ではない又は外用薬が医学的に推奨されない中等症から重症 AD 患者を対象として有効性及び安全性を評価する、同様の試験計画の第 3 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、検証的、単独療法、16 週間投与の完了した 2 試験（SOLO 1 R668-AD-1334 試験及び SOLO 2 R668-AD-1416 試験）。
- 外用薬で疾患のコントロールが十分ではない中等症から重症 AD 患者を対象として 52 週間 TCS と併用投与し安全性及び有効性を評価する第 3 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照の 1 試験（CHRONOS R668-AD-1224 試験）。本試験は、本申請文書のデータカットオフ日の 20 年 月 日時点で進行中であった。本申請文書に含めた成績は本試験の主要解析であり、ランダム化された全ての患者の Week 16 の主要及び副次有効性評価項目、20 年 月 日までにランダム化され、本申請のデータカットオフ日（20 年 月 日）時点でデータが利用可能な患者の Week 52 の有効性評価項目、及びデータカットオフ日時点でデータが利用可能な全ての投与患者の安全性データを含む。事前に規定した有効性評価項目の全ての解析は最終的なものである。主要な解析結果はいずれの状況においても本試験の残りの部分の実施を変更するために使用しない。全ての患者の完全な安全性データは、本申請の審査中に規制当局に提出した最終的な治験総括報告書（CSR）に示す。
- 進行中の非盲検延長試験 1 試験（OLE R668-AD-1225 試験）。本試験は前試験で既にデュピルマブに曝露された患者及びデュピルマブを投与されたことのない患者（新規患者又は前試験でプラセボを投与された患者）を対象として長期安全性及び有効性データを示す。本試験は継続曝露又は投与中断期間後の再曝露のデュピルマブの免疫原性データも示す。本試験は、本申請文書のためのデータカットオフ日の 20 年 月 日時点で進行中であり、データカットオフ時点で利用可能なデータを本申請文書に含める。

1.6.2.3 プログラムの現時点で CTD を提出する根拠

本プログラムのこの時点での成人 AD のための承認申請は、複数の規制当局との検討及び合意並びに以下に基づいて決定した。

1. 本申請で提出する臨床データは、中等症から重症 AD の患者を対象として適切に計画され、十分に管理された有効性試験（同様の試験計画の単独療法試験 2 試験及び TCS との併用療法の長期投与試験 1 試験）を含み、単独療法又は外用薬との併用療法として、及び長期間デュピルマブを使用することを支持する有効性の十分な科学的根拠を示している。
2. 2500 名を超えるデュピルマブに曝露された AD 患者を含む適切な安全性データベースから、安全性の詳細な評価が可能であり、症例数は規制ガイダンス及び事前の合意の通りである。
3. 本申請文書に含まれる有効性、安全性、PK、及び PD データは市販時の推奨用法・用量を決定するのに十分である。

4. 全対象集団と日本人集団でデュピルマブの PK、有効性及び安全性は一貫しており、日本人以外のデータを本申請文書で使用する事が可能である。
5. 本申請により本薬 (米国: 画期的治療薬 [Breakthrough Therapy] 指定; 英国: 有望な革新的医薬品 [Promising Innovative Medicine] 指定) を必要とする患者ができるだけ早期に使用することが可能となる。

1.7 規制当局との対面助言等の経緯

米国食品医薬品局 (FDA)、欧州医薬品庁 (EMA)、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) 及びカナダ保健省を含む規制当局から複数回にわたり適切な規制当局の助言を得た。PMDA と申請者の間の主要な検討の詳細な薬事的経緯を [Module 1.13.2 治験相談記録 (写)] に示す。本申請に関する FDA 及び PMDA との主要な薬事的合意事項の要約は次の通りである。

- FDA は [REDACTED] に合意した ([REDACTED]、20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日)。
- FDA は [REDACTED] に合意した。FDA は [REDACTED] に合意した。FDA は [REDACTED] に合意した ([REDACTED]、20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日)。
PMDA は [REDACTED] に合意した。PMDA は [REDACTED] に合意した (医薬品 [REDACTED] 相談、20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日)。
- FDA はデュピルマブの AD 適応症を Breakthrough Therapy に指定し (Reference ID [REDACTED])、[REDACTED] に合意した ([REDACTED]、20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日)。
申請者と PMDA は [REDACTED] を確認した (医薬品 [REDACTED] 相談医薬品事前面談、20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日)。
- FDA は [REDACTED] に合意した ([REDACTED]、20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日)。
- FDA は [REDACTED] に合意した ([REDACTED]、20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日)。

2.5 臨床に関する概括評価
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

PMDA は [REDACTED] に合意した（医薬品 [REDACTED] 相談、20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日）。

- FDA は [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] に合意した（ [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] 、20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日）。

PMDA は [REDACTED] [REDACTED] に合意した（医薬品 [REDACTED] 相談、20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日）。

デュピルマブは2017年3月28日に米国で承認された。2017年9月1日時点で、欧州（2016年 [REDACTED] 月申請）にて承認申請中である。

2 生物薬剤学に関する概括評価

デュピルマブの市販予定製剤 (DP) は皮下 (SC) 投与用に 300 mg 投与できる量の濃度 150 mg/mL の液剤をプレフィルドシリンジ (PFS) に充填したものである。デュピルマブの臨床開発プログラム中、PFS (150 mg/mL 及び 175 mg/mL) 及びバイアル (50、75、100 及び 150 mg/mL) が臨床試験で使用された。主要工程の変更 ([REDACTED]、 [REDACTED]、 [REDACTED]、DP 容器及び有効成分の含量の変更) は、健康被験者にデュピルマブを単回 SC 投与した後に評価したとき、PK 及び忍容性に影響を及ぼさなかった。デュピルマブ DP の製造工程及び市販予定の [REDACTED] と臨床試験で使用された [REDACTED] との間の同等性/同質性を以下に要約する。

デュピルマブ DS 製造工程は、完全ヒト mAb であるデュピルマブを発現するように組換え DNA 技術を用いて作製したチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を [REDACTED] 培養で増殖させることから始まる。培養液中に分泌されたデュピルマブは [REDACTED] を用いて分離及び精製される。DS 製造工程は [REDACTED] の形式を用いて指定されており、 [REDACTED]、 [REDACTED]、 [REDACTED]。 [REDACTED] から [REDACTED] ([REDACTED]) へ変更した後の最初の製法は [REDACTED] とした (したがって、S1* [REDACTED] S3* [REDACTED])。 [REDACTED] DS はその製造工程で製造した DS、 [REDACTED] DP はその製造工程で製造した DP (使用した [REDACTED] にかかわらず) を示す。

4 種類の DS 製造工程 (S1* [REDACTED]、S2* [REDACTED]、S3*、及び [REDACTED] 中製法) が臨床試験用デュピルマブを製造するために使用された。DS 製造工程には、 [REDACTED] の変更 ([REDACTED] から [REDACTED])、 [REDACTED] の変更 (S1* の [REDACTED] から S2* の [REDACTED]、及び S3* の [REDACTED])、及び S3* [REDACTED] [REDACTED] S2* [REDACTED] S3* [REDACTED] の [REDACTED] 中製法 製法への [REDACTED] の 3 回の主要な変更があった。その後、 [REDACTED] [REDACTED] S3* [REDACTED] [REDACTED] S1* [REDACTED] S2* [REDACTED] [REDACTED] S3* [REDACTED] 不純物を除去するために [REDACTED] 中製法 [REDACTED] S1* で製造されたデュピルマブは最初のヒトを対象とした試験で静脈内 (IV) 及び SC 投与、S2* で製造したデュピルマブは第 1 相及び第 2a 相臨床試験で SC 投与、S3* で製造したデュピルマブは全ての第 2b 及びこれまでに実施した第 3 相試験で SC 投与で使用された。 [REDACTED] 中製法 で製造したデュピルマブは進行中及び今後実施する第 3 相試験で使用し、市販 DP としても使用される予定である。詳細は [Module 2.7.1 の 4 項表 2] に示す。

デュピルマブ DS は、 [REDACTED] 最終組成に調整し、150 mg/mL の [REDACTED] とする。デュピルマブ [REDACTED] を [REDACTED] に充填した後 [REDACTED] で保管し、本 [REDACTED] を使用して臨床用のバイアル又は PFS に充填した DP を製造する。デュピルマブ DP [REDACTED] の変更及び容器の変更 (バイアルから PFS) は第 2 相から第 3

2.5 臨床に関する概括評価

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

相試験で行った。[REDACTED] 変更には、[REDACTED] の変更及びデュピルマブ濃度の変更 (投与容量の変更) が含まれた。

生物学的分析の同等性/同質性評価では、S2* (第1相及び第2a相試験で使用)、S3* (全ての第2b相及びこれまでの第3相試験で使用) 及び [REDACTED] (進行中及び今後の第3相試験、並びに市販用) で製造されたデュピルマブ DP は生物学的分析及び生化学的に同等/同質であることが示され、相違は [REDACTED] のみで、S2* 及び [REDACTED] の DP では [REDACTED] であった ([Module 2.7.1 の2項])。

また、PK比較試験では、異なる [REDACTED] ([REDACTED] と [REDACTED]) 又は製造工程 (S2* と S3*)、あるいは異なる [REDACTED] ([REDACTED])、注射容量、及び容器 (バイアルと PFS) によって製造された DP の PK 及び忍容性は同様であることが示された ([Module 2.7.1 の2.5項])。

第2a相試験 (R668-AD-1117 試験; S2*) 及び第2b相試験 (R668-AD-1021 試験; S3*) の有効性及び安全性データの解析から S2* 及び S3* 製法で製造されたデュピルマブの同等性/同質性のさらなる科学的根拠が示された ([Module 5.3.5.3-3 Dupilumab Safety Assessment Comparing S2* vs S3*])。S2* 及び S3* DP は臨床的に同様であることが示されたこと、及び市販予定の [REDACTED] DP は分析学的及び生化学的に S3* DP と同等/同質であることから、臨床的にもこれらの DP が同様であることが十分に確認された。進行中の第3相試験は [REDACTED] 製法を用いて製造された DP に切り替えている。

3 臨床薬理に関する概括評価

3.1 薬物動態

デュピルマブの PK は、健康被験者を対象とした第 1 相単回投与試験 6 試験、AD 患者を対象とした第 1 相試験 2 試験、AD 患者を対象とした第 2 相反復投与試験 5 試験及び第 3 相反復投与試験 4 試験で評価した。母集団 PK (POP PK) 解析は、検体採取回数が少ない試験の PK、並びに開発プログラムを通して収集された検体採取回数が少ない又は多いデータの併合から PK の統合した情報を得るために実施した。

3.1.1 吸収

デュピルマブは全体的に SC 投与後よく吸収され、POP PK 解析に基づく絶対バイオアベイラビリティは 64%であった。健康被験者にデュピルマブ 75~600 mg 単回 SC 投与したときの最高血清中濃度到達時間 (t_{max}) の中央値は 3~7 日であった。

初回用量 600 mg で投与を開始し、その後 300 mg を隔週 1 回 (Q2W) 投与した場合、POP PK 解析では、典型的な患者は 10 週間後に定常状態の濃度に達することが示された。定常状態のトラフ濃度の平均値は 74 mg/L であった。

初回用量 600 mg で投与を開始し、その後 300 mg を毎週 1 回 (QW) 投与した場合、POP PK 解析では、典型的な患者は 12 週間後に定常状態の濃度に達することが示された。定常状態のトラフ濃度の平均値は 189 mg/L であった。

3.1.1.1 用量線形性

非線形クリアランスのため、デュピルマブの曝露量 (濃度-時間曲線下面積 [AUC]) は、75~600 mg 単回 SC 投与後に用量比例性を上回って増加した。

3.1.2 分布

デュピルマブの分布容積は POP PK 解析より約 4.6 L と推定され、デュピルマブは主に血管内のコンパートメントに分布することが示された。

3.1.3 代謝

デュピルマブはタンパク質であるため、特異的な代謝試験は実施しなかった。デュピルマブは小ペプチド及び個々のアミノ酸に分解されると考えられる。

3.1.4 排泄

デュピルマブの消失は線形及び非線形の両方の経路を介している。高濃度ではデュピルマブの消失は主に線形性で非飽和性のタンパク質分解経路を介し、低濃度では、非線形で飽和性の標的（IL-4R α ）を介した消失が優位となる。

定常状態での最終投与の後、デュピルマブ濃度が検出下限を下回るまでの時間の中央値は、POP PK 解析では、300 mg Q2W で 10 週間、300 mg QW で 13 週間であった。

3.1.5 薬物動態に影響を及ぼす共変量（内因性及び外因性要因）

POP PK 解析のため、利用可能な PK データを併合した。本解析は PK データの変動を説明する有意な共変量を特定することを目的として実施した。デュピルマブの PK に影響する外因性及び内因性要因の特徴を明らかにするために、記述的解析及び POP PK 解析を行った。

3.1.5.1 健康被験者及びアトピー性皮膚炎患者

POP PK 解析から AD 患者と健康被験者の機能性デュピルマブの PK は同様であることが示された。

3.1.5.2 体重

mAb 及び他の分子が大きいタンパク質医薬品では、中央コンパートメント分布容積が全身分布容積の大部分を占め、薬物の曝露量は体重と相関する。これらの結果と一貫して、POP PK 解析では体重がデュピルマブ PK の統計的に有意な共変量として特定された。

3.1.5.3 治験薬投与下に発現した抗薬物抗体

52 週間プラセボ対照の CHRONOS R668-AD-1224 試験では、デュピルマブ投与患者の 2%未満及びプラセボ投与患者の 3%が 12 週間を超える期間持続する抗薬物抗体(ADA)陽性反応を示した([Module 2.7.2 の 4.1 項])。これらの陽性検体の多くは低抗体価（1000 未満）を示し、ADA 陽性反応を示した患者のデュピルマブ濃度の分布は全ての時点において概ね ADA 陰性の患者でみられた範囲内であった。SOLO 1 R668-AD-1334 試験で 300 mg QW を投与した患者 2 名は Week 16 時に高抗体価の ADA 陽性反応を示し、中和抗体 (NAb) も陽性であった。これらの患者 2 名のデュピルマブ濃度は Week 2 時には ADA 陰性の患者と同様であったが、Week 4 時から持続するトラフ濃度の明らかな減少がみられ、デュピルマブ濃度の測定値に対する高抗体価の ADA の明らかな影響が示された。高抗体価の ADA 反応を示した患者を除き、NAb は全体的に効果の消失とは関連していなかった。

3.1.5.4 人種及び民族

健康日本人男性被験者を対象とした TDU12265 試験でデュピルマブの PK を評価したところ、日本人の健康被験者と R668-AS-0907 試験の日本人以外の健康被験者 ([Module 2.7.2 の 3.1.6.4 項 図 12]) との間にはデュピルマブの PK に明らかな差はみられなかった。同様に、第 3 相試験 (SOLO 1 R668-AD-1334 試験) の成績 ([Module 2.7.2 の 3.1.6.4 項 図 13]) から機能性デュピルマブの曝露量はアジア人 AD 患者とアジア人以外の AD 患者集団で同様であることが示された。

3.1.5.5 他剤に対する影響

シトクロム P450 (CYP) 酵素活性に対するデュピルマブの影響は検討しなかった。公表された *in vitro* 試験から、IL-4 及び IL-13 は CYP 酵素を調節する可能性が示唆されているが、これらのデータの臨床的意義は十分に明らかになっていない。選択された CYP 基質の PK に対するデュピルマブの影響を検討するための薬物相互作用試験 (R668-AD-1433 試験) を中等症から重症 AD の成人患者を対象として実施中である。本試験の結果は必要に応じて次の申請で示す予定である。

デュピルマブ 300 mg QW を SC 投与している中等症から重症 AD 患者のワクチン応答性を検討するためにランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験を実施した (R668-AD-1314 試験)。その結果から、デュピルマブ 300 mg QW 投与は Adacel (Tdap) 及び Menomune に対するワクチン応答性に影響しないことが示され、デュピルマブがワクチンに対する T 細胞依存性又は T 細胞非依存性の免疫応答を障害しないことが確認された。生ワクチンとデュピルマブを併用した試験は実施していない。生ワクチンとデュピルマブは併用すべきではない。

3.2 薬力学

デュピルマブは IL-4 及び IL-13 受容体複合体の IL-4R α サブユニットに特異的に結合し、IL-4 及び IL-13 のシグナル伝達を阻害する。IL-4 及び IL-13 のそれらの受容体への結合は血中からこれらのサイトカインを減らすこととなるため、デュピルマブは IL-4 及び IL-13 の受容体への結合を遮断することにより IL-4 及び IL-13 の血中濃度を増加させる可能性がある。この仮説と一貫して、IL-4 及び IL-13 の血清中濃度を測定した R668-AD-1307 試験ではデュピルマブ投与後に IL-4 及び IL-13 の両方の血清中濃度がベースラインを上回って増加した。

TARC、IgE、及び乳酸脱水素酵素 (LDH) の血中濃度増加は AD 活動性及び重症度と関連することが文献で報告されてきた。用量依存的な TARC、血清中総 IgE、及び LDH の減少は第 2 相及び第 3 相試験のデュピルマブ投与時にみられた。TARC は IL-4 及び IL-13 により誘発されるケモカインであり、AD 患者の血清中で増加していることが知られているため、デュピルマブ存在下でのその速やかな低下から、デュピルマブが IL-4R α を介したシグナル伝達を減弱させた結果として 2 型炎症反応を抑制することが確認された。Th2 細胞の役割の一つは B 細胞の増殖とその後の IgE ヘクラススイッチした抗体産生を誘発することである。総 IgE は Th2 細胞活性化の下流にある主要なマーカーであるため、IgE 濃度の低下は、デュピルマブが IL-4R α を介したシグナル伝達を減弱させた結果として 2 型 (Th2 を含む) 炎症反応を抑制することをさらに支持するものである。黄色ブドウ球菌エンテロトキシン A、草及び樹木アレルゲンに対する IgE を含むアレルゲン特異的 IgE を測定した試験では、デュピルマブ投与の効果は総 IgE でみられた傾向と同様であった。細胞内酵素である LDH の血中濃度の増加は、組織損傷と関連していることが多い。血中 LDH 濃度は AD 疾患の重症度及び活動性と相関していることが報告されてきた。これらの試験でみられた LDH の減少は疾患活動性の改善を反映している。これらの結果はデュピルマブ投与が AD に関連する炎症を著明に低減させるという結論を支持するものである。

3.3 用量反応及び曝露-反応関係

第3相単独療法試験2試験の患者の有効性反応の解析から、有効性反応の経過（Eczema Area and Severity Index [EASI] のベースラインからの変化率の平均値、そう痒数値評価スケール [NRS] スコアの最高値のベースラインからの変化率の平均値、及び医師による全般評価 [IGA] スコア 0 又は 1 を達成した患者の割合）は、デュピルマブのトラフ濃度に約 2.4 倍の差があるにもかかわらずデュピルマブの2用法・用量（300 mg Q2W 及び 300 mg QW）間で同様であることが示された。この結果から、300 mg Q2W の用法・用量で達成した臨床的ベネフィットは多くの患者で最大又は最大に近いことが示唆された。

第3相単独療法試験の曝露-反応解析では、曝露量が 25%以下の範囲に入る患者は有効性反応がやや低く（EASI スコアが約 70%減少）、曝露量が 75%を超える範囲に入る患者は最大の有効性反応を示した（EASI スコアが約 81%減少）。しかし、体重差のみでは曝露量及び反応でみられた変動を十分に説明することはできなかった。体重 64.8 kg 以下の患者（患者の 25%）では Week 16 時の EASI の改善率の平均値が 76.2%、体重が 88.5 kg を超える患者（患者の 25%）では改善は 70.7%であった（[Module 2.7.2 の 3.3.2 項]）。

3.4 臨床薬理の結論

全体として、臨床薬理データは中等症から重症 AD 患者の多くで、初回用量として 600 mg、その後 300 mg Q2W を投与する臨床使用の用法・用量を支持するものであったが、一部の患者では 300 mg QW の用法・用量でさらにベネフィットが得られる可能性がある。

4 有効性の概括評価

4.1 緒言

本申請文書に含めた投与期間 4 週間以上の 11 試験（二重盲検プラセボ対照試験 10 試験及び OLE 試験 1 試験）は有効性評価と関連している。本申請に示す第 3 相プログラムは、16 週間の治験薬投与期間で同様の試験計画のランダム化、二重盲検、プラセボ対照、検証的、単独療法試験 2 試験（SOLO 1 R668-AD-1334 試験及び SOLO 2 R668-AD-1416 試験）、外用薬と併用したデュピルマブの 52 週間長期投与試験 1 試験（CHRONOS R668-AD-1224 試験）及び非盲検延長試験（OLE R668-AD-1225 試験）で構成される。これらの試験の要約は[Module 2.7.3 の 2 項]及び [Module 2.7.3 表 2]に示す。

4.2 デザイン及び方法

4.2.1 試験患者集団の選択

対象患者集団は、現在安全かつ有効な治療が利用可能ではなく、医療上の必要性が高い患者とした。試験患者を選択するために使用された選択／除外基準は、同様の試験計画の第 3 相、検証的、単独療法試験 2 試験（SOLO 1 R668-AD-1334 試験及び SOLO 2 R668-AD-1416 試験）では同一であり、全ての臨床試験で概ね同様とした。慢性 AD（3 年以上継続し、American Academy of Dermatology Consensus Criteria [Eichenfield 2014]に合致している）の成人の男性及び女性で、最近（スクリーニング来院前 6 ヶ月以内）に医療用医薬品の外用薬に対する反応が不十分である、又はそれらの治療が推奨されなかった記録がある患者を選択した。活動性疾患の重症度は、ベースライン AD 重症度スコア IGA が 3 以上、EASI が 16 以上、及び BSA に占める AD 病変の割合が 10%以上の基準に合致する中等症から重症とした。また、かゆみ重症度であるそう痒 NRS の最高値の平均値はベースライン時に 3 以上とした。試験の対象患者は、BSA の広範囲に AD 病変がみられ、そう痒を含む AD 症状の重症度が高く、医療用医薬品の外用療法だけでは症状のコントロールが十分でない患者集団であり、AD の全身療法の対象となる。

除外基準は患者の安全性に影響するか、治験結果と交絡する可能性のある状態を有する患者を除外するために設定した。

4.2.2 治験薬の用法・用量

第 3 相試験では、デュピルマブを初回用量として 600 mg、その後 300 mg Q2W 又は 300 mg QW を SC 投与する 2 用法・用量を評価した。用法・用量は第 2 相試験成績に基づいて選択した。第 2b 相用量検討試験（R668-AD-1021 試験）では、300 mg QW の用法・用量が最大の有効性を示し、安全性パラメータについては他のデュピルマブの用法・用量（300 mg Q2W、300 mg Q4W [4 週毎に 1 回]、

2.5 臨床に関する概括評価 SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

200 mg Q2W、及び 100 mg Q4W）と同様であった。したがって、300 mg QW の用法・用量と、投与頻度が低い 300 mg Q2W を、その後の第 3 相試験で評価するために選択した。

デュピルマブ単独療法は第 3 相、検証的 16 週間投与試験の 2 試験（SOLO 1 R668-AD-1334 試験及び SOLO 2 R668-AD-1416 試験）で検討された。TCS とデュピルマブとの併用療法は第 3 相 52 週間投与試験（CHRONOS R668-AD-1224 試験）で検討された。

4.2.3 対照薬の選択

米国では AD を適応として承認された全身療法薬はなく、それ以外の国でも長期使用時に安全かつ有効な全身療法薬はない。したがって、プラセボ対照は適切であると考えられ、有効性を評価する全ての試験で使用した。CHRONOS R668-AD-1224 試験では全ての患者（実薬及び対照群）に標準的な処方として medium potency TCS（及び必要に応じて TCI）の基本治療を併用した。また、救済治療が利用可能であり、試験患者に必要な応じて提供されるため、プラセボ対照は倫理的にも受入れ可能であると考えられる。また、デュピルマブ AD プログラムでは、治験実施計画書に治験中の救済治療の使用を管理することが明記されている。

4.2.4 有効性評価項目の選択

有効性評価は AD 徴候及び症状の程度及び重症度の直接的な評価、AD 疾患症状の生活の質に対する影響、並びに不安と抑うつスコアを含む。全ての第 3 相プラセボ対照試験のための主要及び主な副次評価項目（[Module 2.7.3 の 3.2.1 項]及び[Module 2.7.3 の 3.2.2 項]）は IGA、EASI 及びそう痒 NRS の最高値の 3 項目に基づく。IGA 及び EASI はいずれも客観的な AD 徴候（すなわち、皮膚病変）の医師による評価項目であり、本適応症の薬剤開発で広く検証されている。そう痒 NRS の最高値は検証されたかゆみ重症度の患者報告アウトカムの評価である。これらの有効性パラメータは、客観的な徴候及び主観的な症状の両方を考慮して AD 重症度を総合的に記録するため、及び患者の疾患の負担に影響する主な AD の側面に対するデュピルマブの効果を示すために選択された。これらの評価の要約は[Module 2.7.3 の 1.3 項]に示す。

デュピルマブの臨床効果は Week 16 までにほとんどの患者でプラトーとなると考えられるため、第 3 相有効性試験では IGA、EASI 及びそう痒 NRS に基づく主要及び副次評価項目を投与 16 週間後に評価した。Week 12 から 16 までは機能性デュピルマブの血清中濃度が定常状態に達する時期に近い。また、これらの評価項目はデュピルマブの効果の発現及び経過を確認するため他の時点（例：Week 2、4 等）でも評価した。1 年までの長期投与効果は、長期投与試験（CHRONOS R668-AD-1224 試験）で評価した。

AD 重症度の評価には、BSA に占める AD 病変の割合、医師が報告する SCORing Atopic Dermatitis（SCORAD）、全般症状スコア（GISS）を含み、患者が報告する AD 症状を評価する多くの患者報告アウトカムの評価、健康関連の生活の質、及び不安及び抑うつの症状も患者自身による湿疹評価（POEM）、皮膚の状態に関するアンケート（DLQI）、及び病院における不安と抑うつに関する質問票（HADS）により評価した。これらのパラメータのベースラインから Week 16（及び CHRONOS R668-AD-1224

試験では Week 52) までの変化量又は変化率は第3相プラセボ対照試験のその他の副次有効性評価項目とした。

第3相試験では、耐え難いAD症状を管理するために、併用禁止薬であるかどうかにかかわらず患者は救済治療を受けることができることとした（詳細は[Module 2.7.3の3.1.9項]参照）。救済治療を使用した患者の取扱い手順は事前に解析計画書に規定した（次の4.2.5項参照）。

4.2.5 統計手法

一貫した統計手法を全ての第3相プラセボ対照試験に適用した。要約を以下に示す。

4.2.5.1 解析方法

全ての有効性変数で、統計解析はデュピルマブの各用法・用量とプラセボ群との比較に基づいて行った。全ての有効性変数の解析は最大の解析対象集団（FAS）で、全てのランダム化した患者を含め、ランダム化時に割り付けられた投与群に基づいて実施した。CHRONOS R668-AD-1224試験ではWeek 52データをFASで解析し、Week 52時点のFASには20■■年■■月■■日時点でランダム化されていた全ての患者を含めた。補助的な解析として、主要評価項目の解析は治験実施計画書適合集団でも行い、重大な有効性に関する治験実施計画書からの逸脱のために除外された患者を除くFASの全ての患者を含めた。

2値変数の有効性評価項目はランダム化時の層別因子（地域及び疾患重症度）で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析した。連続変数の評価項目は多重代入法を用いて共分散分析モデルで解析し、モデルには投与群、ベースライン値及びランダム化時の層別因子を共変量として含めた。

4.2.5.2 データ補完及び欠測データの取扱い

治験を中止した患者、救済治療を使用した患者、又は欠測データを有する患者の取扱い手順は統計解析計画書で事前に規定した。要約すると、2値変数の評価項目では、治験を中止した患者は中止後の時点ではNon-responderとして取り扱った。Week 16(CHRONOS R668-AD-1224試験ではWeek 24又はWeek 52)時に欠測値のある患者は、2値変数の有効性評価項目ではWeek 16(CHRONOS R668-AD-1224試験ではWeek 24又はWeek 52)時にNon-responderとして取り扱った。治験中にAD症状のため救済治療を受けたが治験を継続した患者は（患者が治験薬の投与を継続したかどうかにかかわらず）救済治療を使用した時点からNon-responderとして取り扱った。救済治療使用後に収集されたデータは、連続変数の評価項目では欠測として取り扱った。連続変数の評価項目では、欠測データ（欠測の理由にかかわらず）は多重代入法により補完した。有効性成績が欠測データの取扱い方法の影響を受けないことを確認するために、救済治療後のデータを使用した解析を含む事前に規定した感度分析を全ての試験の主要及び主な副次評価項目で実施した。

4.2.5.3 多重性の調整

第3相プラセボ対照試験では、主要及び副次評価項目の2用法・用量に対する第一種の過誤を全体として0.05（両側）に保つため、多重性の調整として serial gatekeeping 法を用いた。各用法・用量内の各検定では、主要評価項目が有意水準0.025（両側）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、階層検定手順では、前の項目での検定において有意水準0.025で統計的に有意であった場合に、次の項目について検定を行った。

SOLO 1 R668-AD-1334 試験及び SOLO 2 R668-AD-1416 試験の副次評価項目の階層は[Module 2.7.3 表 22]に、CHRONOS R668-AD-1224 試験は[Module 2.7.3 表 23]に示す。

4.2.5.4 データ併合及び部分集団解析

有効性の統合した部分集団解析は同様の試験計画の第3相単独療法試験2試験の併合データセットで実施した。これらの2試験の実施内容は同一であることから、データを併合することで、部分集団解析をより多くの患者数で実施することができる。主要及び主な副次変数については部分集団と投与群の交互作用を検定した。

4.3 試験集団

第3相、プラセボ対照、16週間の単独療法試験の2試験 SOLO 1 R668-AD-1334 試験（671名）及び SOLO 2 R668-AD-1416 試験（708名）、並びに第3相、プラセボ対照、52週間の TCS との併用療法試験 CHRONOS R668-AD-1224 試験（740名）でランダム化された患者を含めて（[Module 2.7.3 表 15]）、全体として、合計2500名を超えるAD患者から有効性解析のデータが得られた。

試験患者の人口統計学的特性は個々の試験内の投与群間及び試験間で不均衡はみられず（[Module 2.7.3 の 3.1.5 項]）、デュピルマブ治療が適応となる成人AD集団を代表するものであった。試験患者の平均年齢は試験により30代及び40代であった。治験薬投与期間が4週間以上のプラセボ対照試験10試験では、110名が治験登録時に65歳以上であった（8項）。男性患者の割合は女性よりやや高かった。第3相試験は北米、西欧、東欧、アジアを含む地域、白人、黒人、アジア人及び他の人種を含む人種で国際的に実施された。

試験患者のベースラインの疾患特性も個々の試験内の投与群間及び試験間で不均衡はみられず（[Module 2.7.3 の 3.1.6 項]）、本剤の適応となる患者集団（医療用医薬品の外用療法では症状のコントロールが十分でない慢性の中等症から重症ADの成人患者）を代表するものである。AD活動性の程度及び重症度を測定する全ての評価のベースライン値の平均値は中等症から重症ADと一貫していた。第3相プラセボ対照試験では、平均罹病期間は27～30年の範囲であった（[Module 2.7.3 表 17]）。ベースライン時に、全ての投与群で患者はIGAが3（中等症）又はIGAが4（重症）、EASIスコア（0～72）の平均値が約32～35、そう痒NRSスコアの最高値（0～10）の平均値が7～8、BSAに占めるAD病変の割合の平均値が約52%～60%の範囲であった。

4.4 単独療法としてのデュピルマブの有効性

中等症から重症 AD 患者を対象とした単独療法としてのデュピルマブの有効性は同様の試験計画の第 3 相、検証的、プラセボ対照、16 週間単独療法試験 2 試験（SOLO 1 R668-AD-1334 試験及び SOLO 2 R668-AD-1416 試験）で AD 皮膚病変、徴候及び症状の程度及び重症度、並びに生活の質に対する AD の影響及び不安と抑うつスコアを評価した全ての主要及び副次評価項目により一貫して示され（[Module 2.7.3 表 22]）、デュピルマブの有効性を評価した全ての第 1 相及び第 2 相試験により支持された（[Module 2.7.3 の 2 項]）。

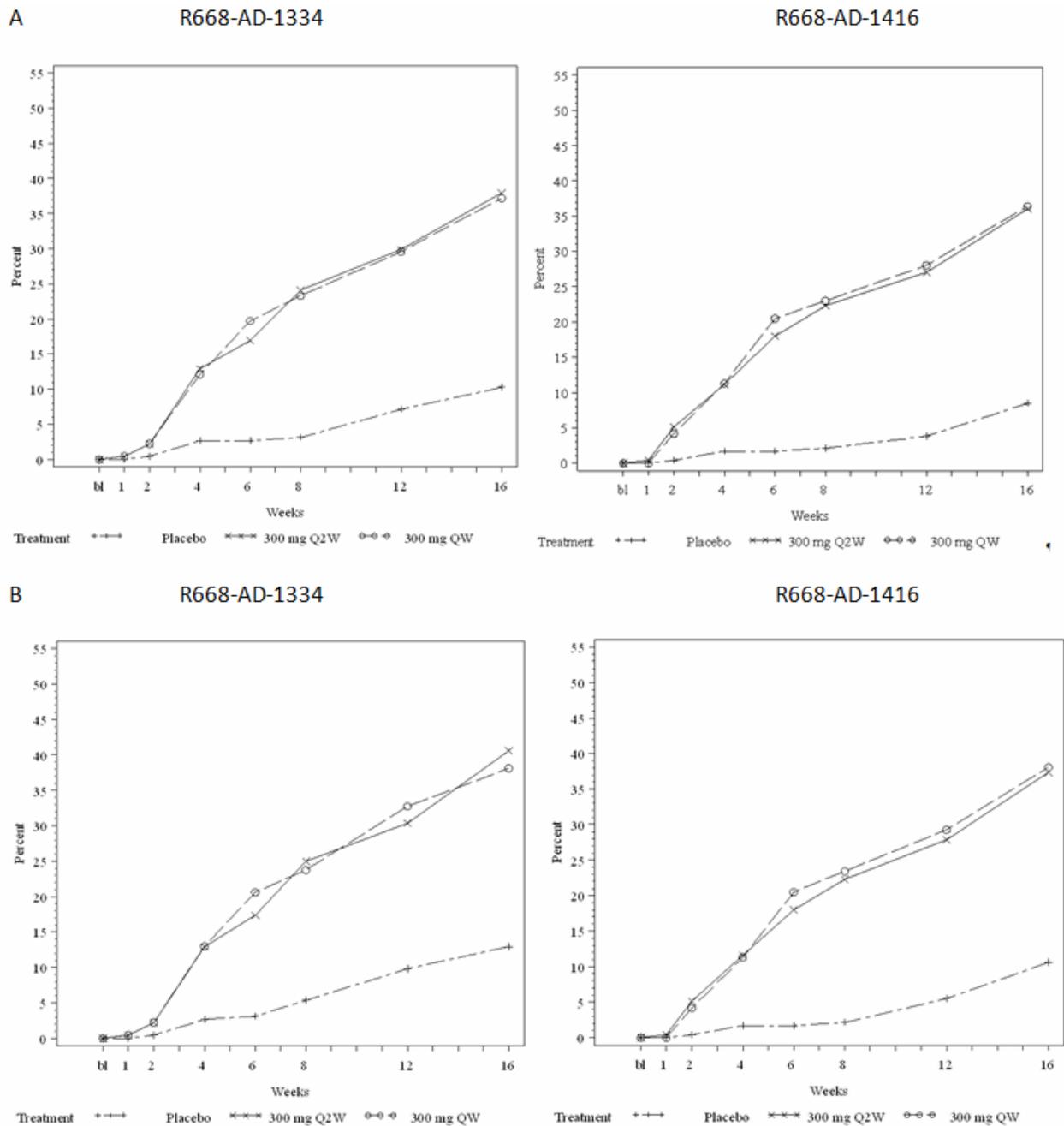
4.4.1 デュピルマブによるアトピー性皮膚炎病変の程度及び重症度の減少並びにそう痒の緩和

AD 皮膚病変の程度及び重症度（医師が報告する IGA 及び EASI 評価）に臨床的に意味のある改善がみられ、デュピルマブ単独療法のプラセボに対する優越性が示された。2 試験における Week 16 時に IGA スコア 0 又は 1 かつベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合は、プラセボ群の約 8%~10%に対して、デュピルマブ投与群では約 36%~38%であった（[Module 2.7.3 の 3.2.1.3 項]）。また、2 試験における Week 16 時に EASI-75（EASI が 75%以上減少）を達成した患者の割合は、プラセボ群の約 12%~15%に対して、デュピルマブ投与群では約 44%~52%であった。疾患活動性の改善は速やかで、デュピルマブ投与 2 週間以内に Responder の割合の増加がみられ、これらの改善は治験薬投与期間中継続した。

感度分析では、主要有効性評価項目の結果は欠測データの取扱い方法又は救済治療使用後のデータの取扱い方法の影響を受けなかった。図 2 の B（下図）は、両方の単独療法試験で、全ての実測値（救済治療を使用した後のデータを含み、欠測値のある患者は Non-responder として取り扱った）を示す。これらの図から、治験薬投与期間に救済治療を受けたプラセボ患者がデュピルマブ患者よりかなり多いにもかかわらず、デュピルマブ投与群でプラセボ群より IGA 0 又は 1 かつベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合が明らかに増加していることが示された。

2.5 臨床に関する概括評価
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

図 2 - 第 3 相単独療法試験（SOLO 1 R668-AD-1334 試験及び SOLO 2 R668-AD-1416 試験）の主要有効性評価項目 - Week 16 までに IGA が 0 又は 1 かつベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合
- FAS



SOLO 1 R668-AD-1334 試験: プラセボ (N=224); デュピルマブ 300 mg Q2W (N=224); デュピルマブ 300 mg QW (N=223)
SOLO 2 R668-AD-1416 試験: プラセボ (N=236); デュピルマブ 300 mg Q2W (N=233); デュピルマブ 300 mg QW (N=239)
A: 主要解析 - 救済治療使用後の患者は Non-responder とした。欠測値のある患者は Non-responder として取り扱った。
B: 感度分析 - 救済治療後の IGA スコアを含む全ての実測データ。欠測値のある患者は Non-responder として取り扱った。

Source : [Module 2.7.3 図 4]

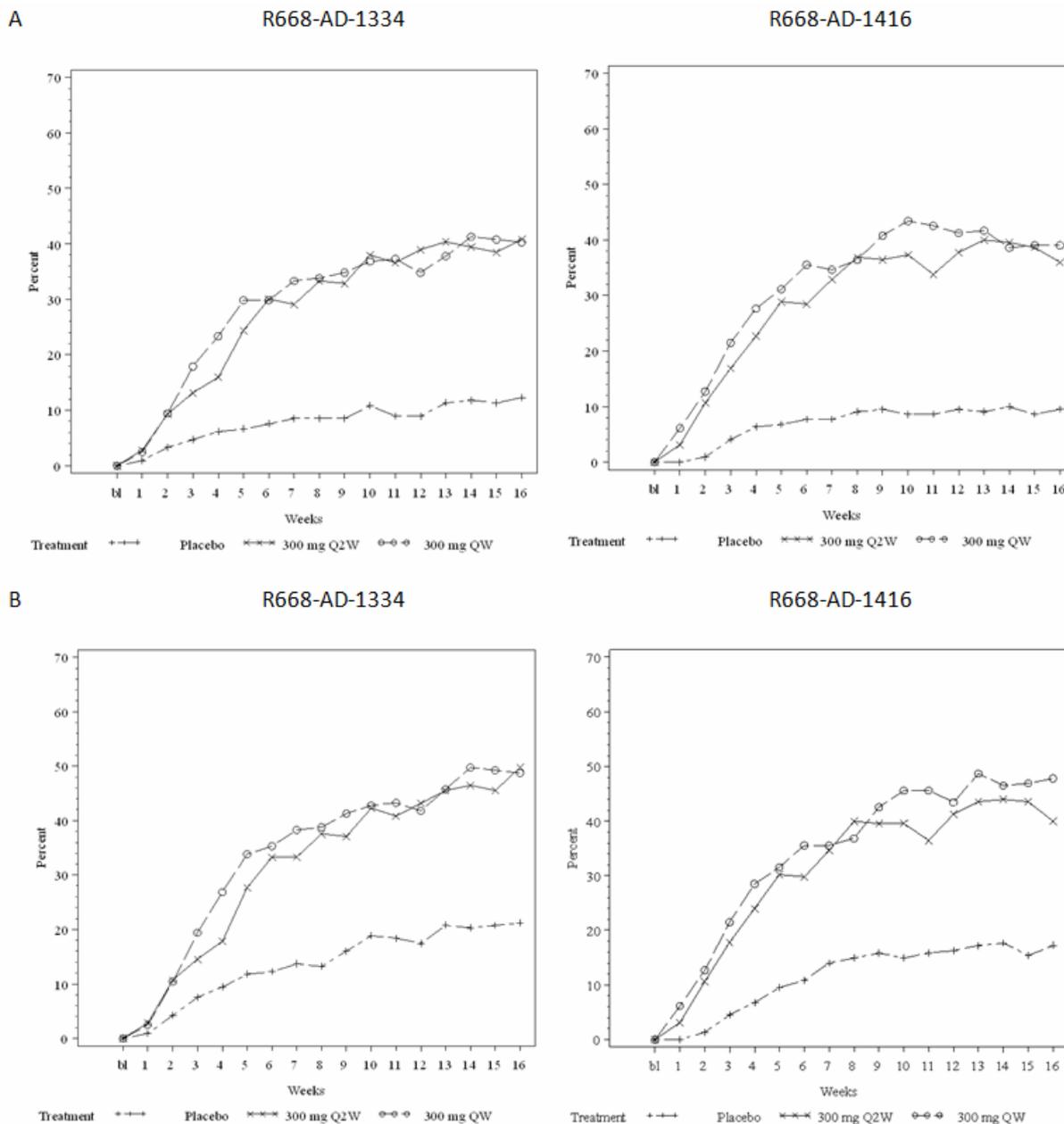
2.5 臨床に関する概括評価 SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

患者が報告するそう痒スコアの最高値の結果から、臨床的に意味のあるそう痒の緩和におけるプラセボを上回る投与効果の優越性が示された。Week 2 の早期にそう痒 NRS に対する速やかな改善を達成した患者の割合は、プラセボと比較してデュピルマブにランダム化された患者で有意に高く、そう痒 NRS に対して反応する患者の割合は治験薬投与期間を通じて引き続き増加した（図 3）。そう痒 NRS は AD の他覚所見の改善に伴って改善した。

2 試験において Week 16 時にそう痒 NRS のベースラインから 4 点以上の減少を達成した患者の割合は、プラセボ群の約 10%~12%に対して、デュピルマブ投与群では約 36%~41%であった（[Module 2.7.3 の 3.2.2.4 項]）。また、Week 2 及び Week 4 時にベースラインから 4 点以上のそう痒 NRS の減少を達成した患者の割合はデュピルマブ群でプラセボ群より統計的に有意に高く、デュピルマブの作用が速やかに発現し、投与開始 2 週間以内にそう痒を軽減させることが示された。2 試験において Week 16 時にそう痒 NRS のベースラインから 3 点以上の減少を達成した患者の割合は、プラセボ群の約 13%~17%に対して、デュピルマブ投与群では約 47%~52%であった。そう痒 NRS スコアのベースラインから Week 16 までの減少率の調整平均値もデュピルマブ群（約 44%~51%）でプラセボ群（約 15%~26%）より統計的に有意に大きかった。

2.5 臨床に関する概括評価
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

図 3 - 第 3 相単独療法試験（SOLO 1 R668-AD-1334 試験及び SOLO 2 R668-AD-1416 試験）の主な副次有効性評価項目- ベースラインから Week 16 までにそう痒 NRS の日内最高値の週平均値が 4 点以上の減少を達成した患者の割合 - FAS



SOLO 1 R668-AD-1334 試験: プラセボ(N=212); デュピルマブ 300 mg Q2W (N=213); デュピルマブ 300 mg QW (N=201)
SOLO 2 R668-AD-1416 試験: プラセボ(N=221); デュピルマブ 300 mg Q2W (N=225); デュピルマブ 300 mg QW (N=228)

A: 主要解析 - 救済治療使用後の患者は Non-responder とした。そう痒 NRS スコアに欠測値のある患者は Non-responder として取り扱った。

B: 感度分析 - 救済治療後のそう痒 NRS スコアを含む全ての実測データ。欠測値のある患者は Non-responder として取り扱った。

解析はベースラインのそう痒 NRS の最高値が 4 以上の患者を対象として実施した。

Source: [Module 2.7.3 図 8].

2.5 臨床に関する概括評価 SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

救済治療使用後のデータも含めて全ての実測値を用いた解析等の複数の感度分析により示された通り、これらの評価項目の結果は頑健であった ([Module 2.7.3 の 3.2.1 項]及び[Module 2.7.3 の 3.2.2 項])。

両方のデュピルマブの用法・用量は有効であり、16 週間の治験薬投与期間中に 300 mg QW の用法・用量と 300 mg Q2W の用法・用量の反応した患者の割合には意味のある差はみられなかった。

主要及び主な副次有効性評価項目の結果を支持するその他の副次評価項目である EASI の解析から、AD の重症度及び程度の両方の改善において、デュピルマブ単独療法のプラセボに対する優越性が示された。SOLO 1 R668-AD-1334 試験及び SOLO 2 R668-AD-1416 試験の両方で、Week 16 時に EASI-50 (EASI が 50%以上減少) 又は EASI-90 (EASI が 90%以上減少) を達成した患者の割合はプラセボ群 (EASI-50 で 22%~25%及び EASI-90 で 7%~8%) よりデュピルマブ 300 mg Q2W (EASI-50 で 65%~69%及び EASI-90 で 30%~36%) 及び 300 mg QW (EASI-50 で各試験 61%及び EASI-90 で 31%~33%) の方が高かった ([Module 2.7.3 表 33])。EASI のベースラインからの変化率の調整平均値の大きさも、プラセボ群 (31%~38%) よりデュピルマブ 300 mg Q2W (67%~72%) 及び 300 mg QW (69%~72%) の方が大きかった。同様に、主要及び主な副次有効性評価項目の結果を支持するその他の副次評価項目であるそう痒 NRS の最高値の結果から、AD 患者のそう痒ピークの低下において、デュピルマブ単独療法のプラセボに対する優越性が示され、投与 2 週間以内に効果がみられた。そう痒 NRS のベースラインからの変化量の大きさは、プラセボ群 (約 1~2 点) よりデュピルマブ 300 mg Q2W (約 3~4 点) 及び 300 mg QW (各試験約 4 点) の方が大きかった ([Module 2.7.3 表 32])。また、その他の副次有効性評価項目である SCORAD、BSA に占める AD 病変の割合、GISS 及び POEM を含む AD 重症度の追加の評価の解析も、主要及び主な副次有効性評価項目の結果をさらに支持するものであった ([Module 2.7.3 表 34])。

4.4.2 デュピルマブによる生活の質の改善及び不安と抑うつスコアの減少

生活の質の改善 (DLQI) においてデュピルマブ単独療法のプラセボに対する優越性が示された。DLQI スコアのベースラインから Week 16 への減少量の調整平均値は、プラセボ群の患者 (約 4~5 点) よりデュピルマブ群の患者 (約 9~10 点) の方が統計的に有意に大きかった ([Module 2.7.3 表 34])。DLQI 合計スコアでベースラインから Week 16 への臨床的に意味のある減少 (4 点以上の減少として定義) がみられたデュピルマブ群の患者の割合は、両方の試験の両方の用法・用量でプラセボ群と比較して高かった。不安と抑うつスコアの減少においてデュピルマブ単独療法のプラセボに対する優越性が示された。HADS 合計スコアのベースラインから Week 16 への減少量の調整平均値はプラセボ群の患者 (約 1~3 点) よりデュピルマブ群の患者 (約 5~6 点) で統計的に有意に大きかった。ベースラインの HADS 不安又は HADS 抑うつのスコアが 8 以上 (不安又は抑うつのカットオフスコア) の患者の部分集団では、Week 16 時に HADS 不安及び HADS 抑うつスコア 8 未満を達成した患者の割合は、両方の試験でプラセボ群と比較してデュピルマブの両方の用法・用量群の方が多かった ([Module 2.7.3 表 35])。

4.5 外用ステロイド薬と併用した場合のデュピルマブの有効性

TCS と併用したときのデュピルマブの有効性を評価した。外用薬は数十年の間 AD の薬物療法の中心であり、TCS は AD の第一選択の外用薬であるため、市販した場合には臨床現場でデュピルマブとの併用が予想される。

第 3 相プラセボ対照試験（CHRONOS R668-AD-1224 試験）では、Day 1 / ベースラインから全ての患者が標準的な用法・用法を用いて TCS を開始し、病変のコントロール又は消失により medium potency TCS を low potency TCS へ変更し、その後に中止することが可能とした。medium potency TCS の使用の下で持続又は悪化した病変への high potency 又は super high potency TCS の使用は救済治療とした（詳細は[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 11-Protocol-global Section 5.2]参照）。

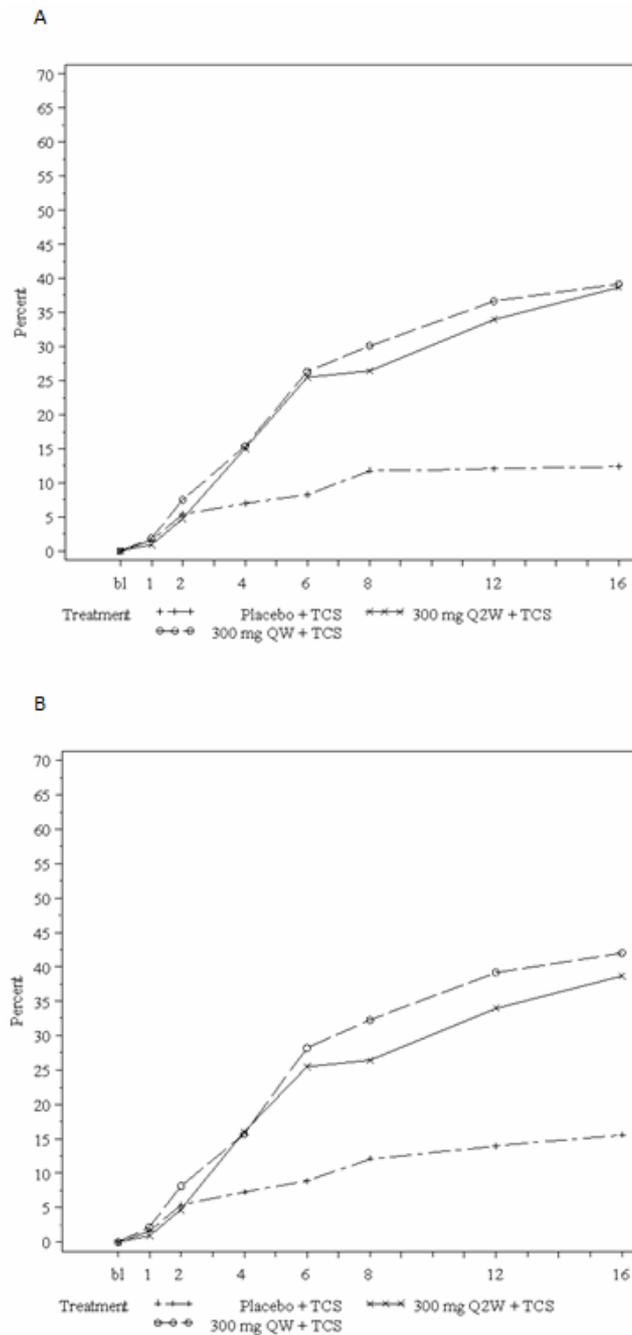
CHRONOS R668-AD-1224 試験の 16 週間投与データの解析から、TCS と併用した場合、AD 皮膚病変の程度及び重症度の改善並びにそれに伴うそう痒の緩和においてデュピルマブ + TCS のプラセボ + TCS に対する優越性が示された。主要及びほぼ全ての主な副次評価項目は統計的に有意であった（[Module 2.7.3 表 23]）。

4.5.1 デュピルマブによるアトピー性皮膚炎病変の程度及び重症度の減少並びにそう痒の緩和

TCS と併用したとき、AD 皮膚病変の程度及び重症度（医師が報告する IGA 及び EASI 評価）の改善においてデュピルマブ + TCS のプラセボ + TCS に対する優越性が示された。Week 16 時に IGA スコア 0 又は 1 かつベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合は、プラセボ + TCS 群の約 12% に対して、各デュピルマブ + TCS 投与群では約 39% であった。また、Week 16 時に EASI-75 を達成した患者の割合は、プラセボ + TCS 群の患者の約 23% に対して、デュピルマブ 300 mg Q2W + TCS 及びデュピルマブ 300 mg QW + TCS 群ではそれぞれ約 69% 及び 64% であった。このように、両方のデュピルマブ用法・用量は TCS と併用したとき有効であり、16 週間の治験薬投与期間で 300 mg QW と 300 mg Q2W の用法・用量でみられた結果は同様であった（[Module 2.7.3 の 3.2.1.3 項]）。

図 4 の B（下図）は、全ての実測値（救済治療が使用された後のデータを含み、欠測値のある患者は Non-responder として取り扱った）を示す。これらの図から、治験薬投与期間に救済治療を受けたプラセボ群の患者はデュピルマブ群の患者と比較してかなり多いにもかかわらず、IGA 0 又は 1 かつベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合は、プラセボ群よりデュピルマブ群で明らかに増加していることが示された。

図 4 - 第 3 相併用療法試験（CHRONOS R668-AD-1224 試験）の主要有効性評価項目 - Week 16 までに IGA が 0 又は 1 かつベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合 - FAS



プラセボ + TCS (N=315) ; デュピルマブ 300 mg Q2W + TCS (N=106) ; デュピルマブ 300 mg QW + TCS (N=319)

A : 主要解析 - 救済治療使用後の患者は Non-responder とした。IGA スコアに欠測値のある患者は Non-responder とし
て取り扱った。

B : 感度分析 - 救済治療後の IGA スコアを含む全ての実測データ。欠測値のある患者は Non-responder とし
て取り扱った。

Source : [Module 2.7.3 図 5]

2.5 臨床に関する概括評価 SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

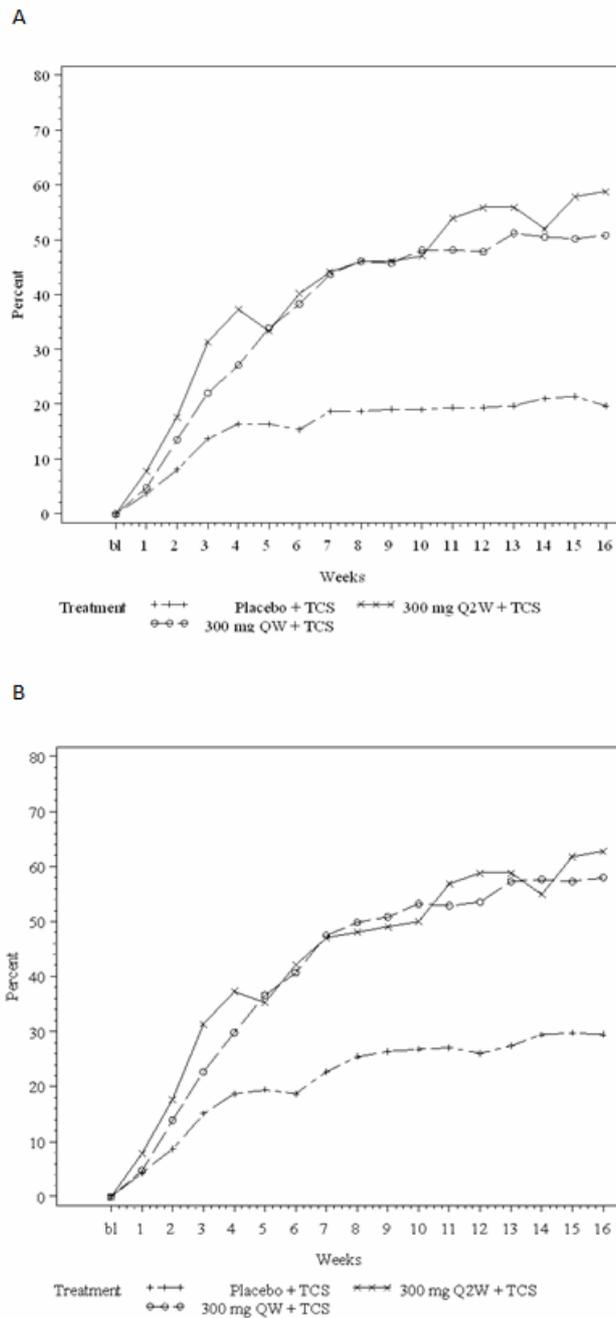
各デュピルマブ + TCS 群で Week 16 時に EASI-75 を達成した患者の割合（64%～69%）は単独療法の対応する群（44%～52%）よりやや高かった（[Module 2.7.3 表 26]）。また、対照群との差は単独療法試験（32%～38%）より TCS 併用試験（41%～46%）の方が数値的には高かった。

TCS と併用したとき、そう痒の最高値（患者が報告するそう痒スコア）の改善においてデュピルマブ + TCS のプラセボ + TCS に対する優越性が示された。Week 2（300 mg QW は Week 3）の早期にそう痒 NRS に対する速やかな改善（4 点以上の改善と定義）を達成した患者の割合は、プラセボ + TCS と比較してデュピルマブ + TCS にランダム化された患者で有意に多く、そう痒 NRS に対して反応する患者の割合は治験薬投与期間を通じて引き続き増加した（図 5）。そう痒 NRS は AD の他覚所見の改善に伴って改善した。

Week 16 時にそう痒 NRS のベースラインから 4 点以上の減少を達成した患者の割合は、プラセボ + TCS 群の約 20% に対して、デュピルマブ 300 mg Q2W + TCS 群及びデュピルマブ 300 mg QW + TCS 群ではそれぞれ約 59% 及び 51% であった（[Module 2.7.3 の 3.2.2.4 項]）。また、Week 2（300 mg Q2W のみ）及び Week 4 時にベースラインから 4 点以上のそう痒 NRS スコアの減少を達成した患者の割合はプラセボ + TCS 群よりデュピルマブ + TCS 群の方が高く、デュピルマブ + TCS のそう痒を軽減する作用が TCS 単独より速やかに発現することが示された。Week 16 時にそう痒 NRS のベースラインから 3 点以上の減少を達成した患者の割合は、プラセボ + TCS 群の約 28% に対して、デュピルマブ 300 mg Q2W + TCS 群及び 300 mg QW + TCS 群ではそれぞれ約 66% 及び 62% であった。そう痒 NRS スコアのベースラインから Week 16 への減少率の調整平均値もプラセボ + TCS 群の患者（約 30%）よりデュピルマブ + TCS 群の患者（両方の用法・用量で約 57%）の方が統計的に有意に大きかった。このように両方のデュピルマブの用法・用量は TCS と併用したときにそう痒の減少に対して有効であり、16 週間の治験薬投与期間中に 300 mg QW と 300 mg Q2W の用法・用量でみられた結果は同様であった。

2.5 臨床に関する概括評価
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

図 5 - 第 3 相併用療法試験（CHRONOS R668-AD-1224 試験）の主な副次有効性評価項目 - ベースラインから Week 16 までにそう痒 NRS の日内最高値の週平均値が 4 点以上の減少を達成した患者の割合 - FAS



プラセボ + TCS (N=299) ; デュピルマブ 300 mg Q2W + TCS (N=102) ; デュピルマブ 300 mg QW + TCS (N=295)
A: 主要解析 - 救済治療使用後の患者は Non-responder とした。そう痒 NRS スコアに欠測値のある患者は Non-responder として取り扱った。

B: 感度分析 - 救済治療後のそう痒 NRS スコアを含む全ての実測データ。欠測値のある患者は Non-responder として取り扱った。

解析はベースラインのそう痒 NRS の最高値が 4 以上の患者を対象として実施した。

Source: [Module 2.7.3 図 9].

デュピルマブ+TCS をデュピルマブ単独療法と比較したとき、Week 16時にそう痒 NRS スコアの最高値がベースラインから4点以上の減少を達成した患者の割合は、各デュピルマブ+TCS 群（約51%～59%）の方が単独療法試験の対応する群（約36%～41%）より数値的には高かった（[Module 2.7.3 表 28]）。同様の傾向が Week 16時にそう痒 NRS スコアの最高値がベースラインから3点以上の減少を達成した患者の割合でもみられた（[Module 2.7.3 表 29]）。

そう痒NRSの最高値のベースラインから Week 16への変化率の調整平均値は、各デュピルマブ+TCS 群の方が単独療法試験の対応する群より大きかった（[Module 2.7.3 表 30]）。しかし、対照群との調整平均値の差は TCS 併用試験（26%～27%）と単独療法試験（23%～33%）で同様であった。

主要及び主な副次有効性評価項目を支持するその他の副次評価項目である EASI の解析から、AD の重症度及び程度の改善について、デュピルマブ+TCS のプラセボ+TCS に対する優越性が示された。Week 16時に EASI-50 及び EASI-90 を達成した患者の割合は、プラセボ+TCS 群（EASI-50 で37%及び EASI-90 で11%）よりデュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群（EASI-50 で80%及び EASI-90 で40%）及び300 mg QW+TCS 群（EASI-50 で78%及び EASI-90 で43%）の方が高かった（[Module 2.7.3 表 33]）。EASIのベースラインからの変化率の大きさも、プラセボ+TCS 群（-48%）よりデュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群（約-81%）及び300 mg QW+TCS 群（約-82%）の方が大きかった。

4.5.2 デュピルマブによる生活の質の改善及び不安と抑うつスコアの減少

プラセボ+TCS 群の患者よりデュピルマブ+TCS 群の患者の方が DLQI 及び HADS のベースラインからの減少が大きく、TCS と併用したデュピルマブは TCS 単独より生活の質を改善し、不安と抑うつスコアを減少させることが示された（[Module 2.7.3 表 34]）。

4.6 有効性の持続

52 週間、二重盲検、プラセボ対照、TCS 併用試験（CHRONOS R668-AD-1224 試験）で 20 年 月 日（データカットオフ日 20 年 月 日の1年前）までにランダム化された患者 623 名の有効性データを Week 52 の評価項目の FAS の解析に含めた。Week 16時にみられたデュピルマブの効果は 52 週の評価期間にわたって十分に維持されていた。

TCS と併用してデュピルマブを 16 週間投与した後にみられた AD 皮膚病変の程度及び重症度の改善並びにそれに伴うそう痒の緩和は、IGA が 0 又は 1 かつ 2 点以上の減少、EASI-75、並びにそう痒 NRS スコアの 4 点以上及び 3 点以上の減少を達成した患者の割合でみられた通り、52 週間の継続長期併用投与でも維持されていた（[Module 2.7.3 図 17]、[Module 2.7.3 図 18]、[Module 2.7.3 図 19]及び[Module 2.7.3 図 20]）。生活の質及び不安と抑うつスコアの改善も 52 週間の継続併用投与で維持されていた

（[Module 2.7.3 表 47]）。また、52 週間の治験薬投与期間に TCS/TCI 又は全身性救済治療を使用していない日の割合は、プラセボ+TCS 群の患者よりデュピルマブ+TCS 群の患者の方が高かった（[Module 2.7.3 表 45]）。したがって、デュピルマブの併用療法により AD 症状のコントロールのために患者が必要とする AD の外用薬の使用量が減少した。また、デュピルマブと TCS の長期併用は TCS+プラセ

ボの使用と比較して再燃（[Module 2.7.3 表 48]）及び全身性治療を要する皮膚感染を含む皮膚感染（[Module 2.7.3 表 49]）の頻度を減少させた。

4.7 投与中止後の有効性パラメータの評価

デュピルマブ投与中止の有効性パラメータに対する影響を第 2b 相用量検討試験（R668-AD-1021 試験）で評価した。16 週間追跡調査期間で患者の有効性パラメータ（EASI 及びそう痒）を評価した。

16 週間単独療法試験の治験薬投与期間終了後の 16 週間の追跡調査期間（Week 17～32）では、明らかに AD 症状がベースラインの方向へ戻る傾向がみられたが、ベースライン値には達しなかった。この傾向はそう痒 NRS スコアの最高値のベースラインから Week 32 までの変化率の調整平均値で示された通り、救済治療使用後の実測データを使用しないとき及び全ての実測データを使用したときの両方で明らかであった（[Module 2.7.3 図 21]）。同様の傾向は EASI スコアなどの AD の他覚所見でもみられた（[Module 5.3.5.1-3 R668-AD-1021 Post-text figures]及び[Module 5.3.5.3-2 Tables and Figures for ISE - Pool 1 Efficacy - Pool 1 ISE Study 1021 Ad-hoc Figures]）。これらの所見から、デュピルマブの臨床的ベネフィットを達成し維持するためには継続治療が必要であることが示された。投与中止後のリバウンド現象（ベースライン値を超える疾患の増悪）はみられなかった。

4.8 再投与

有効性パラメータに対するデュピルマブの再投与の効果は、OLE R668-AD-1225 試験で前試験でのデュピルマブの最終投与と OLE 試験でのデュピルマブの初回投与の投与間隔が 13 週間を超える患者の部分集団を、OLE 試験に組み入れられた時にデュピルマブを投与されたことがなかった患者と比較して評価した。300 mg Q2W 又は 300 mg QW の定常状態での最終投与後にデュピルマブ濃度が検出できなくなるまでの時間の中央値はそれぞれ 10 週間又は 13 週間であった（[Module 2.7.2 の 3.1.3 項]）。したがって、前試験でのデュピルマブの最終投与から 13 週間を超える患者の OLE 試験での投与の再開は再曝露となる。

有効性データの評価から、デュピルマブを再投与した患者の有効性反応は、本治験開始時にデュピルマブを投与されたことがなかった患者の反応と同様であることが示された。本治験中の各来院時に IGA スコア 0 又は 1 を達成した患者の割合はこの 2 つの患者集団間で同様であった（[Module 2.7.3 図 22]）。前試験のベースラインとの比較で EASI-75 を達成した患者の割合はこの 2 つの患者集団間の各来院時で同様であった（[Module 2.7.3 図 23]）。また、OLE 試験のベースラインから（[Module 2.7.3 図 24]）又は前試験のベースラインから（[Module 2.7.3 図 25]）のそう痒 NRS スコアの平均減少率はこの 2 つの患者集団間の各来院時で同様であった。

これらのデータから、投与間隔があいた後のデュピルマブの再投与は有効性反応の減少と関連しないことが示唆された。

4.9 交互作用

主要及び主な副次有効性評価項目の部分集団解析を主要な試験である SOLO 1 R668-AD-1334 試験及び SOLO 2 R668-AD-1416 試験の統合有効性データセット（有効性プール）で実施した。部分集団には年齢、性別、民族、人種、AD 罹病期間、ベースラインの体重、体格指数（BMI）、地域、ベースラインの疾患重症度、ベースラインの EASI スコア、ベースラインのそう痒 NRS の最高値、ベースラインの BSA に占める AD 病変の割合、ベースラインの SCORAD、全身性免疫抑制薬での治療歴（シクロスポリンでの治療歴、アザチオプリンでの治療歴、メトトレキサートでの治療歴）、喘息の既往歴、鼻茸の既往歴、アレルギー性鼻炎の既往歴、及び食物アレルギーの既往歴を含めた。有効性プールのデータセットの有効性解析の部分集団の症例数は投与群別に[Module 2.7.3 表 36]に要約する。

部分集団解析の結果から、デュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の両方で、評価した全ての患者部分集団で一貫して AD 病変の程度及び重症度を改善することが示された。デュピルマブの両方の用法・用量は Week 16 までのそう痒も一貫して改善し、Week 2 及び Week 4 のそう痒 NRS の成績に基づき患者部分集団間で作用の発現時期は同様であった。SOLO 1 R668-AD-1334 試験及び SOLO 2 R668-AD-1416 試験の部分集団（体重、年齢、性別、人種、地域、及び免疫抑制薬での治療歴）の投与効果は、全体的に試験集団全体の結果と一貫していた。

CHRONOS R668-AD-1224 試験の部分集団（体重、年齢、性別、人種、地域、及び免疫抑制薬での治療歴）の投与効果も、全体的に試験集団全体の結果と一貫していた。

用法・用量-反応及び曝露-反応の関係の考察は次の 4.10 項に示す。

また、投与-人口統計学、投与-疾患、及び投与-治療歴のいずれの因子でも交互作用はみられなかった。

なお、日本人を含む SOLO 1 R668-AD-1334 試験及び CHRONOS R668-AD-1224 試験では、全体集団と日本人部分集団の有効性成績に一貫性が認められた（[Module 2.7.3 の 2.7.3 項]及び[Module 2.7.3 の 2.9.3 項]）。

4.10 用量／用法／投与期間と有効性の関係

第 3 相プログラムの有効性データ全体から、デュピルマブの第 3 相プラセボ対照試験での用法・用量（300 mg QW 及び 300 mg Q2W）の両方で、中等症から重症 AD 患者の他覚所見、自覚症状、精神的な健康及び生活の質に対して統計的に有意で、臨床的に意味のある改善がみられることが示された。2 用法・用量の有効性反応の平均値は単独療法として使用したときと TCS と併用したときで非常に類似していた。これらの試験の対照群の患者はより救済治療を受ける傾向が強かった（[Module 2.7.3 の 3.1.9 項]）。感度分析から、救済治療後に得られたデータを含めた場合でもデュピルマブでプラセボ対照を上回る統計的に有意な有効性が示された（図 2 及び図 4）。

第 3 相単独療法試験（SOLO 1 R668-AD-1334 試験及び SOLO 2 R668-AD-1416 試験）及び併用療法試験（CHRONOS R668-AD-1224 試験）の患者の有効性反応の解析からも、有効性反応の経過（主要な有効性パラメータ [IGA、EASI、又はそう痒 NRS スコアの最高値] のベースラインからの変化量又は

変化率及び／又は Week 16 までの Responder の割合）は、デュピルマブ投与群間で同様であることが示された（4.4項及び4.5項）。この成績から、300 mg Q2W の用法・用量で得られた臨床的ベネフィットはほとんどの患者で最大又は最大に近いことが示唆される。

52 週間投与試験（CHRONOS R668-AD-1224 試験）では、IGA（0 又は 1）かつベースラインから 2 点以上の減少を達成した 300 mg QW + TCS 群の患者の割合は 300 mg Q2W + TCS 群よりわずかに高い（40%及び 36%）（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 6.1.1.3/1]）。事後解析では、Week 52 時に完全な消失（IGA 0）を達成した患者の割合（14.4%及び 9%）において顕著であり（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 6.1.9.1/2]）、より厳しい基準の有効性の成績から 300 mg QW の用法・用量が一部の患者にはさらにベネフィットをもたらす可能性があることが示唆された。

曝露-反応解析からも 300 mg QW 及び Q2W の用法・用量間の用量反応性を支持する結果がみられた。PK プロファイルの解析では 2 用法・用量間で機能性デュピルマブの全身濃度の重なりがみられたが、濃度の分布は濃度の 25% 以下の範囲に入る集団で 300 mg QW 群の患者と比べて 300 mg Q2W 群の患者の割合が高く、濃度の 75% を超える範囲に入る集団で 300 mg Q2W 群の患者と比べて 300 mg QW 群の患者の割合が高いことが示された。SOLO 1 R668-AD-1334 試験及び SOLO 2 R668-AD-1416 試験のデータを併合した曝露-反応解析から、曝露量の 75% を超える範囲に入る患者と比較して、25% 以下の範囲に入る患者は全体的に有効性反応がやや低いことが示された（詳細は[Module 2.7.2 の 3.3 項]参照）。

体重は曝露量と相関することが知られているが、体重のみでは曝露量、及びさらに重要な反応の差を十分に説明することができない。ロジスティック回帰分析では、曝露量は統計的に有意な反応の独立変数であった（[Module 2.7.2 の 3.3 項]）。しかし、個々の被験者がデュピルマブに反応するかどうかには、他の生物学的因子が曝露量よりも大きな役割を果たしていると考えられる。有効性反応が最大又は最大に近い患者は曝露量の 25% 以下の範囲に入る集団にもみられ、個々の患者の至適用法・用量を決定するためには体重又はデュピルマブ濃度を用いることはできない。他の人口統計学又はベースラインの因子は患者が反応する可能性、又は投与後に患者が達する薬物への曝露量のいずれの予測因子としても特定されなかった。したがって、より高い用法・用量でベネフィットが得られる患者を事前に特定することはできない。

4.10.1 推奨用法・用量

臨床データから、300 mg Q2W の用法・用量では中等症から重症 AD のほとんどの患者が最大の反応に達し、至適用法・用量であることが示された。デュピルマブは SC 注射により投与される。成人患者のデュピルマブの推奨用法・用量は初回用量 600 mg（異なる 2 ヲ所に 300 mg 注射を続けて 2 回）その後 300 mg を隔週 1 回である。

予定していた時点で投与できなかった場合は、できるだけ速やかに投与する。その後は予定していた時点で投与を再開する。

単回使用の PFS を用いて大腿部に、又は臍周囲 2 インチ（5 センチ）を避けて腹部に SC 注射する。患者が自己投与する場合を除き、上腕にも投与することができる。投与のたびに注射部位を変更する。圧痛、損傷、内出血又は癬痕がみられる部位にはデュピルマブを注射しない。

なお、日本人を含む SOLO 1 R668-AD-1334 試験及び CHRONOS R668-AD-1224 試験では、全体集団の 8 割程度が自己投与を行い、自己投与集団の有効性及び安全性は全体集団と同様であった（[Module 2.7.3 の 2.7.4 項]及び[Module 2.7.3 の 2.9.4 項]、並びに[Module 2.7.4 の 1.1.5.7 項]及び[Module 2.7.4 の 1.1.5.9 項]）。これらの試験の日本人集団では、9 割程度が自己投与を行い、自己投与集団の有効性及び安全性は日本人集団全体と同様であった（[Module 2.7.3 の 2.7.4 項]及び[Module 2.7.3 の 2.9.4 項]、並びに[Module 2.7.4 の 1.1.5.7 項]及び[Module 2.7.4 の 1.1.5.9 項]）。

4.11 有効性の結論

デュピルマブは、医療用医薬品の外用療法では症状のコントロールが十分でない又は外用療法が推奨されない中等症から重症 AD の成人患者の治療において単独療法又は TCS との併用で使用したとき、有効であることが示された。デュピルマブ単独療法 300 mg Q2W 又は 300 mg QW による治療は一貫して、有意に AD 病変を消失あるいは程度及び重症度を減少させ、そう痒を緩和し、臨床的に関連のある多くの評価項目（IGA 0 又は 1 かつベースラインから 2 点以上の減少、EASI-75、EASI-90 及び EASI-50、そう痒 NRS の最高値の 4 点以上の減少及びそう痒 NRS の最高値の 3 点以上の減少などの検証され、よく知られた臨床的に重要な基準を用いた Responder の割合、並びに EASI、そう痒 NRS の最高値、BSA に占める AD 病変の割合、SCORAD 及び POEM の変化量又は変化率の大きさ）において、プラセボに対する治療効果の優越性が示された。デュピルマブ単独療法 300 mg Q2W 又は 300 mg QW は生活の質も有意に改善し、不安と抑うつスコアも有意に減少させた。

TCS と併用したときの投与効果では、デュピルマブ + TCS のプラセボ + TCS に対する臨床的及び統計的な優越性が示され、TCS と併用した患者ではデュピルマブによる追加のベネフィットがみられた。試験間の比較ではデュピルマブに対する TCS の上乘せ効果は相対的に小さかった。Week 16 に IGA 0 又は 1 かつベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合はプラセボ 9.3% に対しプラセボ + TCS 12.4%（[Module 5.3.5.3-2 Tables and Figures for ISE - Pool 1 Efficacy Table 6.1.1.1/1]及び[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 6.1.1.1/1]）、EASI-75 を達成した患者の割合はプラセボ 13.3% に対しプラセボ + TCS 23.2%（[Module 5.3.5.3-2 Tables and Figures for ISE - Pool 1 Efficacy Table 6.2.1.1/1]及び[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 6.2.1.1/1]）、そう痒 NRS が 4 点以上の減少を達成した患者の割合はプラセボ 10.9% に対しプラセボ + TCS 19.7%（[Module 5.3.5.3-2 Tables and Figures for ISE - Pool 1 Efficacy Table 6.2.5.1/1]及び[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 6.2.12.1/1]）であった。TCS と併用したときのプラセボに対する相対的なデュピルマブの効果の大きさはデュピルマブ単独療法と同様であった。

デュピルマブの両方の用法・用量は有効であり、いずれの評価項目でも 16 週間の治験薬投与期間では 300 mg Q2W の用法・用量と 300 mg QW の用法・用量で反応した患者の割合に意味のある差はみられなかった。

2.5 臨床に関する概括評価
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

デュピルマブによる投与効果の発現は速やかであり、デュピルマブ投与開始から2週間以内にみられた。その効果はWeek 16までにプラトーとなり、プラセボ対照試験（CHRONOS R668-AD-1224 試験）ではWeek 52まで、OLE R668-AD-1225 試験ではWeek 52を超える継続投与で維持されていた。

デュピルマブ投与中止後にAD疾患活動性がベースライン方向へ戻る傾向がみられ、これは血清中デュピルマブ濃度の低下と一貫していた。血清中デュピルマブ濃度が検出できなくなるまで（10～13週間）の期間デュピルマブ投与を中断した後に再開した場合、初めて投与したときと比較して、有効性反応は低下しなかった。

投与-人口統計学、投与-疾患、及び投与-治療歴の因子のいずれの部分集団においても、投与と部分集団の交互作用はみられなかった。人口統計学、疾患重症度、及びADの治療歴別の患者部分集団でのデュピルマブの投与効果は試験集団全体と一貫していた。

臨床データから、300 mg Q2Wの用法・用量では中等症から重症ADのほとんどの患者が最大の反応に達し、至適用法・用量であることが示された。しかし、一部の患者は300 mg QWの用法・用量により高いデュピルマブ濃度に達することができ、より優れた有効性を示す可能性があり、さらにベネフィットが得られる可能性がある。

5 安全性の概括評価

5.1 緒言

デュピルマブ成人 AD プログラムの 17 試験 (臨床データベースでは 20 年 月 日、安全性データベースでは 20 年 月 日のカットオフ日時点までに得られたデータ) の安全性データを本申請文書に示す (図 1)。また、喘息患者を対象とした完了した試験 2 試験 (ACT11457 試験及び DRI12544 試験) 及び進行中の非盲検試験 1 試験 (LTS12551 試験)、並びに鼻茸患者を対象とした完了した試験 1 試験 (ACT12340 試験) の補助的な安全性データを本申請文書に含めた。喘息 (LTS12551 試験、EFC13579 試験、EFC13691 試験及び PDY14192 試験) 及び好酸球性食道炎 (R668-EE-1324 試験) プログラムの進行中の試験については、20 年 月 日のカットオフ日までに報告された SUSAR を本申請文書に含めた ([Module 5.3.5.3-1 ISS Additional Appendices])。

5.2 安全性評価計画

5.2.1 関連する非臨床データ

非臨床毒性プログラムでは潜在的リスクは特定されなかった。非臨床安全性は AD の適応症及びデュピルマブの投与経路 SC と一貫しており、ヒトへの長期投与の根拠となる包括的な安全性試験プログラム ([Module 2.4]) で評価された。デュピルマブはヒト IL-4R α への特異性が高いため、デュピルマブのヒト IL-4 α への親和性と同程度の親和性を示すマウス及びカニクイザルそれぞれの種の IL-4R α に結合する代替 mAb を非臨床試験で使用した。全体として、6 ヶ月までの反復投与毒性試験並びに生殖発生毒性試験では、有害な毒性学的影響はいずれの器官でもみられなかった。

5.2.2 理論上のリスク

デュピルマブ成人 AD プログラムの安全性モニタリング及び解析計画のデザインは、デュピルマブが IL-4 及び IL-13 のシグナル伝達を遮断する作用機序、文献から得られた情報、早期臨床試験での関連する所見に基づく潜在的リスクに基づき次に示す「理論上のリスク」を考慮した。

- デュピルマブはタンパク質のバイオ医薬品であるため、免疫原性及び過敏症反応の可能性が理論上の懸念である。しかし、デュピルマブは完全ヒト mAb であるため、また、IgE へのアイソタイプのクラススイッチ及び好酸球の集積 (1 型過敏症反応の重要なメディエーター) の中心的なメディエーターである IL-4 シグナル伝達を遮断するため、デュピルマブに対する過敏症が急性アレルギー反応に至る可能性は一部軽減される可能性がある。
- デュピルマブは SC 注射として投与されるため、SC 投与される全てのバイオ医薬品と同様に、一部の患者では注射部位反応の原因となりうる。

- 他の全ての承認されたバイオ医薬品や低分子免疫調節薬と同様に、免疫抑制の可能性並びに細菌性、ウイルス性及び日和見感染を含む重篤及び生命を脅かす感染症の発現率増加について重大な懸念がある。このリスクの増加は1型ヘルパーT（Th1）及び17型ヘルパーT（Th17）サイトカイン（腫瘍壊死因子 [TNF]、IL-1、IL-6、IL-23/12 及び IL-17）を標的としたバイオ医薬品でみられている。AD患者は様々な皮膚感染のリスクが増加していることが知られているため、論理上はTh2遮断がこれらの感染症を増悪させるリスクがある。したがって、臨床プログラムでは重度の感染症、非経口又は長期の経口による治療を要する感染症、並びに日和見感染は特に注目すべき有害事象（AESI）として取り扱い、モニタリングすることとした。2型炎症反応は蠕虫及び寄生虫感染に対する体内反応に重要である可能性があるため（[Fallon 2007]）、蠕虫及び寄生虫感染に対する防御を低減させる可能性が理論上の安全性の懸念である。デュピルマブ臨床プログラムでは蠕虫及び寄生虫感染のリスクが高い患者を除外した。したがって、デュピルマブの作用機序に関連した安全性の懸念の可能性のある蠕虫及び寄生虫性疾患への易感染性は臨床プログラムでは評価しなかった。しかし、蠕虫及び寄生虫感染は中等症から重症ADが多い地域では一般的ではない（[Bach 2002]）。
- IL-4R α シグナル伝達経路の阻害とこの阻害が腫瘍発生に関連する可能性についての文献の詳細な調査、及び非臨床試験から得られた該当するデータの解析を含めて、発がん性リスク評価を実施した（[Module 2.6.6 毒性試験の概要文 5項]）。IL-4R α 阻害による生物学的影響の可能性に関する公表文献の重要性に基づいた評価（weight of evidence）では、IL-4R α 阻害とがんリスクの増加とのメカニズム及び標的関連の因果関係は裏付けられなかった。反復投与毒性試験データの検討では、デュピルマブの長期投与はがんリスクの増加をもたらすものではないことが示された。特定の非臨床試験（例：動物がん原性試験）の追加は不要であることを複数の規制当局と合意した。

5.2.3 臨床安全性モニタリング計画

デュピルマブ成人ADプログラムの臨床試験での患者の安全性モニタリングは、デュピルマブの作用機序、AD疾患の臨床症状、一般に使用される併用薬の潜在的リスク及び副作用、並びにより早期の臨床試験から新たに得られたデータに基づいて計画された。個々の試験ではそれぞれの独立データモニタリング委員会がデータのレビューを担当し、必要に応じて盲検性を解除した。臨床プログラムで使用された安全性評価は、臨床研究及び/又は実地臨床で一般的に使用されるものであり、有害事象（AE）及び重篤な有害事象（SAE）のモニタリング及び報告、臨床検査評価、身体所見、バイタルサイン評価、並びに心電図（ECG）を含む。安全性モニタリング計画には、デュピルマブの作用機序に基づく「理論上のリスク」及び基礎疾患と関連した潜在的リスクに関連するAESIの迅速報告、並びに併用薬の一般的な潜在的リスクを含めた。デュピルマブのプログラムで評価及び解析されたAESIは次の通りである：

- デュピルマブがSC投与のタンパク質バイオ医薬品であるために予測されるAESI

2.5 臨床に関する概括評価
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

- アナフィラキシー反応
- 治療を要する急性アレルギー反応
- 24時間を超えて持続する重度の注射部位反応
- IL-4 及び IL-13 遮断及びその臨床反応に基づく AESI
 - 重度の感染症
 - 非経口抗菌薬による治療を要する感染症
 - 2週間を超える経口抗菌薬・抗ウイルス薬・抗真菌薬による治療を要する感染症
 - 日和見感染
 - 臨床的な内部寄生虫感染（糸虫感染、蠕虫感染 NEC、線虫感染、及び吸虫感染）
- 基礎疾患に基づく AESI
 - 自殺行為（自殺念慮、自殺行為、希死念慮を有するうつ病、自殺企図、及び自殺既遂）：
米国 FDA からの意見に基づき追加した。
 - 菌状息肉症及びその他の皮膚 T 細胞性リンパ腫の病型：これらの疾患は一般に長期に罹患している AD 患者で診断されることが多い（[Aschebrook-Kilfoy 2014]）。
- 臨床試験で報告された所見に基づく AESI
 - 結膜炎（事後解析）

また、デュピルマブの免疫原性は ADA 反応を測定することによりモニタリングし、ADA の安全性及び有効性に対する潜在的な影響を評価した。

5.2.4 臨床安全性解析計画

臨床安全性解析の目的は安全性の問題を示唆する所見を検出し、単独療法、TCS との併用、及び長期療法として使用したときのデュピルマブの安全性プロファイルを明らかにすることである。安全性データは個々の試験及び併合データで解析し、検討した。次の併合データが解析に含まれる。

- 主要な安全性プール（プール 2）：プラセボ対照、16 週間単独療法試験の 3 試験（SOLO 1 R668-AD-1334 試験、SOLO 2 R668-AD-1416 試験及び R668-AD-1021 試験）のデータを含む。
- 補助的な安全性プール（プール 3）：プラセボ対照、12～16 週間単独療法試験の 6 試験（SOLO 1 R668-AD-1334 試験、SOLO 2 R668-AD-1416 試験、R668-AD-1021 試験、R668-AD-1117 試験、R668-AD-1314 試験、及び R668-AD-1307 試験）のデータを含む。
- 曝露プール（プール 4）：この併合は治験薬投与期間が 4 週間以上の AD 患者を対象とした 11 試験の全体的な曝露データを示す。試験間で曝露期間、観察期間、及び試験デザイン（例：単

独療法及び TCS との併用投与）が異なるため、安全性パラメータの解析は本併合では実施しなかった。

- 注：プール 1 は有効性プールであり、Module 2.7.3 臨床的有効性に示す。

単独療法としてのデュピルマブの安全性プロファイルは主要な安全性プール及び補助的な安全性プールで評価した。TCS と併用したときのデュピルマブの安全性プロファイルの評価ではプラセボ対照試験である CHRONOS R668-AD-1224 試験のデータを解析した。本試験の最初の 16 週間投与のデータは主に主要な安全性プールの単独療法の 16 週間投与のデータと比較する。長期安全性プロファイルはプラセボ対照試験の CHRONOS R668-AD-1224 試験の 52 週間の治験薬投与期間のデータ、及び OLE R668-AD-1225 試験の補助的な長期データで評価した。

5.2.4.1 安全性解析対象集団

個々の試験の安全性解析は安全性解析対象集団（SAF）で実施し、治験薬を 1 回以上投与された全てのランダム化された（非盲検試験では組み入れられた）患者を含め、投与された群として解析した（as treated）。

統合解析の SAF（主要な安全性プール及び補助的な安全性プール）は、治験薬を 1 回以上投与された全ての患者を含め、投与された群として解析した（as treated）。患者が解析される投与群は個々の試験での群と同じとした。

5.2.4.2 解析期間

3 つの解析期間を主要な安全性プール及び補助的な安全性プールの統合解析のために定義した。

- 治験薬投与期間: Day 1 から第 3 相及び第 2b 相試験では Week 16、R668-AD-1117 試験では Week 12 の治験完了日までの期間と定義する。
- 追跡調査期間: 治験薬投与期間終了日の翌日から治験終了時までの期間と定義する。治験薬投与来院の終了が不明の場合は、治験薬投与終了は治験薬初回投与から R668-AD-1117 試験を除く全ての試験では 113 日、R668-AD-1117 試験では 85 日として算出した。
- 全試験期間: Day 1 から治験終了時までと定義し、治験薬投与期間及び追跡調査期間からなる。

5.2.4.3 解析手法

記述統計量を安全性パラメータの解析に使用した。

AE 及び SAE は文書同意取得時点から、その後各来院時、治験終了まで収集した。治験薬投与下に発現した AE（TEAE）は治験薬初回投与日以後に発現又は悪化した AE と定義した。

全ての AE は国際医薬用語集（MedDRA バージョン 18.0）でコード化し、プライマリー器官別大分類（SOC）、高位語（HLT）及び基本語（PT）に従って分類した（[Module 5.3.5.3-1 iSAP Section 3.3]）。

TEAE を発現した患者数及び割合を治験薬投与期間、追跡調査期間、及び全試験期間別に要約した（[Module 5.3.5.3-1 iSAP Section 3.3.1]）。曝露期間が異なることを考慮して、2 種類の観察期間に基づく

2.5 臨床に関する概括評価 SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

曝露補正解析を行った：100 患者・年当たりの事象数（NEPY）、及び 100 患者・年当たりの 1 件以上の事象を発現した患者数（曝露補正後の発現率 [EAIR]）。これらの算出は 16 週間の治験薬投与期間、追跡調査期間、及び全試験期間（両期間からなる）の観察期間で補正した。NEPY 及び EAIR の詳細な方法は[Module 5.3.5.3-1 iSAP Appendix 7.5]に示す。

潜在的なデュピルマブと関連性のある有害事象（ADR）を特定するために、TEAE を次の 4 つの方法を用いて検討した（[Module 2.7.4 の 2.1.7 項]）。

- AESI の評価中に特定された用語を考慮した。これらの AESI を評価するための科学的及び規制上の基準は 5.2.2 項及び 5.2.3 項に示す。
- TEAE は Cox モデルによる ハザード比を用いて検討し、プラセボに対するハザード比の 95% 信頼区間の下限が 1 を上回る TEAE を特定した。
- デュピルマブ投与群のいずれかでプラセボと比較して 1%以上発現率が高い事象を特定して検討した。
- 最後に、デュピルマブのいずれかの群でプラセボと比較して発現頻度が高く、発現頻度の低い TEAE（発現頻度 1%未満）を考慮した。

特定された TEAE は、その後さらに ADR として含める可能性を医学的判断により評価した。

5.3 曝露の程度及び安全性データベース

全体として、本申請を支持する安全性データベースは成人 AD プログラムの第 1 相から第 3 相の完了した試験又は本申請のデータ解析時に盲検性が解除されていた進行中の試験 17 試験で合計 3200 名の被験者（健康被験者及び AD 患者）を含み、そのうちデュピルマブに曝露された被験者は 2728 名であった。これらの被験者 3200 名のうち、合計 2978 名は 4 週間以上の治験薬投与期間の試験の AD 患者であり、このうち 2526 名はデュピルマブを投与された患者であった。表 1 に各解析用のプールに含まれる被験者数を要約する。

表 1 - 成人アトピー性皮膚炎プログラムの解析プールに含まれる被験者数

	Total	Exposed to Dupilumab
Overall from 17 phase 1 to 3 studies in healthy subjects and patients with AD (including studies in the Exposure Pool plus 6 studies in healthy subjects) 図 1	3200	2728
Exposure Pool (including 11 phase 1 to 3 studies in patients with AD with a treatment period of ≥4 weeks: R668-AD-0914, R668-AD-1026, R668-AD-1121, R668-AD-1117, R668-AD-1021, R668-AD-1307, R668-AD-1314, SOLO 1 R668-AD-1334, SOLO 2 R668-AD-1416, CHRONOS R668-AD-1224, R668-AD-1225) [Module 5.3.5.3-1 Pool 4 Table 1.1.1/1] and [Module 5.3.5.3-1 Pool 4 Table 5.2.2/1]		
Received at least 1 dose	2978	2526
Cumulative treatment duration ≥1 year (≥364 days)	NA	739
Cumulative treatment duration ≥18 months (≥546 days)	NA	309
Cumulative treatment duration ≥24 months (≥728 days)	NA	160
Supportive Safety Pool (including 6 monotherapy studies in patients with AD with a treatment period of 12 to 16 weeks: R668-AD-1117, R668-AD-1021, R668-AD-1307, R668-AD-1314, SOLO 1 R668-AD-1334, SOLO 2 R668-AD-1416) [Module 5.3.5.3-1 Pool 3 Table 5.2.1/1]	2047 ^a	1352 ^a
Primary Safety Pool (including 3 studies of 16-week monotherapy in patients with AD: SOLO 1 R668-AD-1334, SOLO 2 R668-AD-1416, and R668-AD-1021) [Module 5.3.5.3-1 Pool 2 Table 5.2.1/1]	1564	1047
CHRONOS R668-AD-1224 (long-term [52-week] concomitant treatment with TCS) [Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 5.2.1/1] and [Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 5.2.1/2]		
Received at least 1 dose	740	425
Cumulative treatment exposure ≥16 weeks	682	400
Cumulative treatment exposure ≥52 weeks	394	254
R668-AD-1225 (long-term OLE study) [Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Post-text Table 5.2.1/2]		
Received at least 1 dose	1491	1491
Cumulative treatment exposure ≥52 weeks	404	404
Cumulative treatment exposure ≥76 weeks	277	277
Cumulative treatment exposure ≥100 weeks	63	63

^a Includes patients exposed to ≥300 mg Monthly Total Dose.

Note: For the pooled count, patients participated in more than 1 study is counted only once.

NA = not available

5.4 有害事象

5.4.1 有害事象の概要

主要な安全性プールでは、TEAEを1件以上発現した患者の割合は、全ての投与群間で同様であった。デュピルマブ群よりプラセボ群で治験薬投与下に発現したSAEを1件以上発現した患者の割合が高かった。重度のTEAEはプラセボ群の方が多かった。治験薬投与中止に至ったTEAEの発現頻度は全ての群間で同様であった。AEの全体的な傾向は補助的な安全性プール及びCHRONOS R668-AD-1224試験でも同様であった。

5.4.2 比較的良好にみられる有害事象

5.4.2.1 単独療法 - 主要な安全性プール及び補助的な安全性プール

デュピルマブ単独療法のTEAEプロファイルは主要な安全性プール及び補助的な安全性プールで同様であった。主要な安全性プールのデータを以下に要約する。

全体的なTEAE発現頻度は投与群間で同様であり、プラセボ群69.4%、デュピルマブ300 mg Q2W群69.2%、及びデュピルマブ300 mg QW群68.9%であった。いずれかの投与群で患者の1%以上に報告されたTEAEを[Module 2.7.4 表 39]に要約する。これらのTEAEのうち、最もよくみられたPT（いずれかの群で5%以上で報告された）は次の通りである。

- 注射部位反応及び頭痛：プラセボ群よりデュピルマブ群の方が発現頻度が高かった。
- アトピー性皮膚炎：デュピルマブ群よりプラセボ群の方が発現頻度が約2倍高かった。
- 鼻咽頭炎：全ての群間で同様の発現頻度であった。

最もよくみられたTEAEのプロファイルは治験薬のSC投与を受けているAD患者集団でみられるものと一貫していた。2つのデュピルマブ群で最もよくみられたTEAEのプロファイルではTEAEの種類は同様であった。注射部位反応の発現頻度はデュピルマブ300 mg QW群の方が300 mg Q2W群より高く、より頻回な実薬の注射と関連していると思われた。

5.4.2.2 TCSとの併用療法 – CHRONOS R668-AD-1224 試験（16週間のデータ）

16週間単独療法データと比較する目的で、TCSと併用投与した長期試験CHRONOS R668-AD-1224試験の16週間投与データを評価した。最初の16週間のプラセボ又はデュピルマブのTCSとの併用投与中にいずれかの投与群で患者の1%以上に報告されたTEAEを[Module 2.7.4 表 40]に要約した。

TEAEのPTの傾向は、単独療法の集団での発現頻度と比較してプラセボを含む全ての投与群でアレルギー性結膜炎の発現頻度が高かったのを除き、単独療法の主要な安全性プールでみられたものとはほぼ同じであった。

2.5 臨床に関する概括評価 SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

アトピー性皮膚炎の発現頻度は全ての投与群で単独療法の主要な安全性プールでの発現頻度と比較して低かった。これは TCS 併用の影響を反映している可能性がある。頭痛の発現頻度は全ての群で単独療法の主要な安全性プールでの発現頻度と比較して低かった。

5.4.2.3 長期投与 - CHRONOS R668-AD-1224 試験（52 週間デュピルマブと TCS 併用）

52 週間の治験薬投与期間の TEAE の結果は、長期の治験薬投与期間から予想されるとおり、AE の発現頻度（補正なし）がより高いことを除き、全般的に 16 週間の治験薬投与期間でみられた結果とほぼ同様であった。観察期間で補正した TEAE 発現率は 16 週間の治験薬投与期間より 52 週間の治験薬投与期間の方が低かった。（それぞれ[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.2.2.2/5]及び[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.2.2.2/6]）。

5.4.2.4 デュピルマブと関連性のある有害事象（ADR）

全ての TEAE の検討から表 2 に示す ADR が特定された（潜在的な ADR を特定するために使用された手順及び方針の詳細な考察は[Module 2.7.4 の 2.1.7 項]参照）。

表 2 - デュピルマブ成人アトピー性皮膚炎プログラムで特定された潜在的なデュピルマブと関連性のある有害事象 (ADR)

Adverse Drug Reaction	Dupilumab Monotherapy (Primary Safety Pool)			Dupilumab + TCS (CHRONOS R668-AD-1224 16-Week Data)		
	Placebo N=517 n (%)	Dupilumab 300 mg Q2W N=529 n (%)	Dupilumab 300 mg QW N=518 n (%)	Placebo + TCS N=315 n (%)	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS N=110 n (%)	Dupilumab 300 mg QW + TCS N=315 n (%)
注射部位反応	28 (5.4%)	51 (9.6%)	72 (13.9%)	18 (5.7%)	11 (10.0%)	50 (15.9%)
アレルギー性結膜炎	5 (1.0%)	16 (3.0%)	12 (2.3%)	10 (3.2%)	7 (6.4%)	22 (7.0%)
眼瞼炎	1 (0.2%)	2 (0.4%)	6 (1.2%)	2 (0.6%)	5 (4.5%)	8 (2.5%)
結膜炎	3 (0.6%)	21 (4.0%)	20 (3.9%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
口腔ヘルペス	8 (1.5%)	20 (3.8%)	13 (2.5%)	5 (1.6%)	3 (2.7%)	8 (2.5%)
眼そう痒症	1 (0.2%)	3 (0.6%)	2 (0.4%)	2 (0.6%)	2 (1.8%)	9 (2.9%)
細菌性結膜炎	2 (0.4%)	7 (1.3%)	8 (1.5%)	2 (0.6%)	1 (0.9%)	6 (1.9%)
眼乾燥	0	1 (0.2%)	6 (1.2%)	1 (0.3%)	2 (1.8%)	3 (1.0%)
単純ヘルペス ^a	4 (0.8%)	9 (1.7%)	4 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.9%)	4 (1.3%)
好酸球増加症	2 (0.4%)	9 (1.7%)	1 (0.2%)	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)

^a 臨床試験では、単純ヘルペスの症例は粘膜皮膚単純ヘルペスではなく、重症度はほとんどが軽度又は中等度で、ヘルペス性状湿疹は含まれていない。ヘルペス性状湿疹の症例は別の基本語として報告され、発現頻度はプラセボを投与された患者と比較して数値的には低かった。

Source: Module 2.7.4 表 66.

5.4.3 死亡

全体として、本申請文書に含まれる成人 AD プログラムの 17 試験でデュピルマブに曝露された被験者 2728 名 (AD 患者 2526 名及び健康被験者 202 名を含む) のうち、治験中に合計 3 件の死亡が発現した ([Module 2.7.4 表 46])。これらの死亡に至った TEAE の発現は以前から存在した状態に起因するか、デュピルマブ投与との時間的な関連性がみられないことから、治験責任医師により治験薬と関連なしと評価された。これらの事象を次に示す。

- 喘息 (報告用語: 喘息発作)、低酸素性虚血性脳症 (無酸素性脳症)、呼吸不全: これらの事象は SOLO 2 R668-AD-1416 試験でデュピルマブ 300 mg Q2W 群の 49 歳の女性患者 (関連する既往歴にはタバコ使用、喘息、AD、及び耐糖能障害を含む) に治験薬の最終投与後 66 日の Day 170 に発現した ([Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Narrative Patient])
- 自殺既遂: 本事象は SOLO 2 R668-AD-1416 試験でデュピルマブ 300 mg QW 群のうつ病の既往歴、自殺念慮の既往歴、うつ病の急性悪化による短期入院歴、並びに自殺の家族歴 (祖母) のある 31 歳男性患者 () に発現した。ベースラインの前に、患者は主治医への来院中

に精神健康相談への紹介を依頼した ([Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Narrative Patient ██████████])。

- 交通事故：本事象は CHRONOS R668-AD-1224 試験でデュピルマブ 300 mg QW + TCS 群の 27 歳女性患者 (██████████) に Day 288 (デュピルマブ初回投与から 9.6 ヶ月) の職場から帰宅するため運転中に発現した ([Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Narrative Patient ██████████])。

5.4.4 重篤な有害事象

主要な安全性プールでは、治験薬投与下に発現した SAE の発現頻度はデュピルマブ群よりプラセボ群の方が高かった。いずれかの投与群で 2 名以上に報告された PT はプラセボ群でのみ発現したか、又はデュピルマブ群に比べてプラセボ群により高い頻度で認められたものであった ([Module 2.7.4 表 47])。デュピルマブ群では個々の治験薬投与下に発現した SAE の明らかな傾向はみられなかった。補助的な安全性プール ([Module 5.3.5.3-1 Pool 3 Table 8.2.1.2/1]) 及び CHRONOS R668-AD-1224 試験 ([Module 2.7.4 表 48]) の結果は主要な安全性プールの結果と同様であった。

5.4.5 治験薬投与中止に至った有害事象

主要な安全性プールでは、治験薬投与中止に至った TEAE を 1 件以上発現した患者の割合は全体的に低く、投与群間で同様で、プラセボ群 1.9% (10/517 名)、デュピルマブ 300 mg Q2W 群 1.9% (10/529 名)、及びデュピルマブ 300 mg QW 群 1.5% (8/518 名) であった ([Module 5.3.5.3-1 Pool 2 Table 8.3.1.1/1])。いずれかの群で発現頻度が 1% 以上の PT はアトピー性皮膚炎のみであり、プラセボ群 1.0% (5/517 名)、デュピルマブ 300 mg Q2W 群 1.3% (7/529 名)、及びデュピルマブ 300 mg QW 群 0.4% (2/518 名) であった。補助的な安全性プールでもほぼ同様の結果が得られた ([Module 5.3.5.3-1 Pool 3 Table 8.3.1.1/1])。

CHRONOS R668-AD-1224 試験の 52 週間の治験薬投与期間では、治験薬投与中止に至った TEAE を 1 件以上発現した患者の割合はプラセボ + TCS 群 (7.6% [24/315 名]) よりデュピルマブ 300 mg Q2W + TCS 群 (1.8% [2/110 名]) 及びデュピルマブ 300 mg QW + TCS 群 (2.9% [9/315 名]) の方が低かった ([Module 2.7.4 表 50])。治験薬投与中止の原因となった最もよくみられた SOC は皮膚および皮下組織障害であり、プラセボ群 (5.1% [16/315 名]) の方がデュピルマブ 300 mg Q2W 群 (1.8% [2/110 名]) 及びデュピルマブ 300 mg QW 群 (0.3% [1/315 名]) より発現頻度が高く、多くの事象がアトピー性皮膚炎であった。治験薬投与中止に至った TEAE を発現したデュピルマブ群の患者が 2 名以上であった SOC 又は PT は、SOC 眼障害 (アレルギー性角膜炎、嚢胞様黄斑浮腫、及び眼そう痒症各 1 件が、全て 300 mg QW 群で報告された) 及び注射部位反応 (300 mg QW 群 2 名) であった。感染症および寄生虫症の中止に至った事象はプラセボ群 3 名に発現し、デュピルマブ群では発現しなかった。

5.4.6 特に注目すべき有害事象

AESI (5.2.3 項参照) として特定された TEAE はデュピルマブ投与と関連する可能性を検討するため包括的に評価した。カテゴリーとして事前に規定した全ての AESI の発現頻度は全体的に低く、臨床的な内部寄生虫感染を除きデュピルマブ群の方がプラセボ群より低かった。

いずれかの投与群でいずれかの事象が1名以上の患者に発現した個々の AESI カテゴリーを次に示す。

- 主要な安全性プールの治験薬投与期間 ([Module 5.3.5.3-1 Pool 2 Table 8.4.3.1/2])
 - 治療を要する急性アレルギー反応: プラセボ群 0.6% (3/517名)、デュピルマブ 300 mg Q2W 群 0.6% (3/529名)、及びデュピルマブ 300 mg QW 群 0.2% (1/518名)
 - 日和見感染: プラセボ群 1.0% (5/517名)、デュピルマブ 300 mg Q2W 群 0.8% (4/529名)、及びデュピルマブ 300 mg QW 群 0.4% (2/518名)
 - 重度の感染症: プラセボ群 1.7% (9/517名)、デュピルマブ 300 mg Q2W 群 0.9% (5/529名)、及びデュピルマブ 300 mg QW 群 0.2% (1/518名)
 - 自殺行為: プラセボ群 0.6% (3/517名)、デュピルマブ 300 mg Q2W 群 0% (0/529名)、及びデュピルマブ 300 mg QW 群 0.2% (1/518名)
 - 結膜炎: 結膜炎は AESI として事前に規定していなかった。第3相試験の結果の評価ではプラセボ群と比較してデュピルマブ群で結膜炎の発現頻度が高かった (表2)。そのため結膜炎、アレルギー性結膜炎、細菌性結膜炎、ウイルス性結膜炎、及びアトピー性角結膜炎の MedDRA PT を含むグループ化した「結膜炎」で事後解析を実施し、Module 2.7.4 で考察した ([Module 2.7.4 の 1.1.3.4.1 項]) : プラセボ群 2.1% (11/517名)、デュピルマブ 300 mg Q2W 群 9.3% (49/529名)、及びデュピルマブ 300 mg QW 群 7.9% (41/518名) ([Module 5.3.5.3-1 Pool 2 Table 7.6.1.1/1])。この結膜炎カテゴリーのいずれかの事象が報告された患者のうち、デュピルマブ 300 mg QW 群の患者1名のみが本事象により治験薬の投与を中止した。主要な安全性プールのデュピルマブ投与患者で治験薬投与期間中に報告された結膜炎の TEAE 103 件のうち、78.6%が治験薬投与期間中に回復又は軽快した ([Module 5.3.5.3-1 Pool 2 Table 7.6.6.1/1])。
- CHRONOS R668-AD-1224 試験 (52 週間データ) [Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 8.4.1.1/3]
 - 治療を要する急性アレルギー反応: プラセボ+TCS 群 0.3% (1/315名)、デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群 0.0% (0/110名)、及びデュピルマブ 300 mg QW + TCS 群 0.0% (0/315名)
 - 非経口抗菌薬による治療を要する感染症: プラセボ+TCS 群 1.0% (3/315名)、デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群 0.9% (1/110名)、及びデュピルマブ 300 mg QW + TCS 群 1.3% (4/315名)
 - 2 週間を超える経口抗菌薬・抗ウイルス薬・抗真菌薬による治療を要する感染症: プラセボ+TCS 群 1.9% (6/315名)、デュピルマブ 300 mg Q2W + TCS 群 0.9% (1/110名)、及びデュピルマブ 300 mg QW + TCS 群 0.6% (2/315名)

2.5 臨床に関する概括評価 SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

- 日和見感染：プラセボ + TCS 群 3.5% (11/315 名)、デュピルマブ 300 mg Q2W + TCS 群 1.8% (2/110 名)、及びデュピルマブ 300 mg QW + TCS 群 0.3% (1/315 名)
- 重度の感染症：プラセボ + TCS 群 1.6% (5/315 名)、デュピルマブ 300 mg Q2W + TCS 群 0.0% (0/110 名)、及びデュピルマブ 300 mg QW + TCS 群 0.3% (1/315 名)
- 臨床的な内部寄生虫感染：プラセボ + TCS 群 0.0% (0/315 名)、デュピルマブ 300 mg Q2W + TCS 群 0.0% (0/110 名)、及びデュピルマブ 300 mg QW + TCS 群 0.3% (1/315 名)
- 菌状息肉症又はその他の皮膚T細胞性リンパ腫の病型:プラセボ + TCS 群 0.3%(1/315 名)、デュピルマブ 300 mg Q2W + TCS 群 0.0% (0/110 名)、及びデュピルマブ 300 mg QW + TCS 群 0.0% (0/315 名)
- 結膜炎 (結膜炎、アレルギー性結膜炎、細菌性結膜炎、ウイルス性結膜炎、及びアトピー性角結膜炎の PT を含むグループの解析) : プラセボ + TCS 群 7.9% (25/315 名)、デュピルマブ 300 mg Q2W + TCS 群 13.6%(15/110 名) 及びデュピルマブ 300 mg QW + TCS 群 19.4% (61/315 名) ([Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.6.2.1/1])。この結膜炎カテゴリーのいずれかの事象が報告された患者では結膜炎の事象のため治験薬投与を中止した患者はいなかった ([Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.6.4.2/1])。52 週間の治験薬投与期間中にデュピルマブ投与患者で報告された結膜炎の TEAE 113 件のうち、89.4% が治験薬投与期間中に回復又は軽快した ([Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.6.6.1/1])。

データからは事前に規定した AESI カテゴリーのいずれにおいても、デュピルマブ投与が全般的に発現を増加させないことが示唆された。Th1 又は Th17 経路を阻害する免疫調節薬とは異なり、デュピルマブは感染症、重篤な感染症、又は日和見感染の発現頻度を増加させなかった。

結膜炎 (5 つの PT を含む) の発現頻度はプラセボ又はプラセボ + TCS を投与した患者よりデュピルマブ又はデュピルマブ + TCS を投与した患者の方が高かった。主要な安全性プール及び長期試験 CHRONOS R668-AD-1224 試験でデュピルマブ又はデュピルマブ + TCS を投与し、結膜炎を発現した患者 166 名のうち、1 名のみが本事象により治験薬投与を中止した。大部分の事象は治験薬投与期間中に回復又は軽快した。デュピルマブを投与した患者での対照と比較した結膜炎の発現頻度の増加は喘息及び鼻茸プログラムのデータではみられなかった ([Module 2.7.4 表 63]及び[Module 5.3.5.4-4 ACT12340 Table 42]参照)。

5.4.7 部分集団の有害事象

TEAE の部分集団解析は単独療法の主要な安全性プール、TCS 併用試験 CHRONOS R668-AD-1224 試験の 16 週間データ及び 52 週間データを用いて実施した。部分集団は事前に規定し、年齢 (18 歳以上 40 歳未満、40 歳以上 65 歳未満、65 歳以上)、性別 (男性、女性)、民族 (ヒスパニック又はラテン、ヒスパニック又はラテン以外)、人種 (白人、黒人、アジア人、その他)、AD 罹病期間 (26 年

未満、26年以上）、ベースライン時の体重（70 kg 未満、70 kg 以上 100 kg 未満、100 kg 以上）、国際申請のための地域（アジア・太平洋、東欧、北米及び南米、西欧）、日本申請のための地域（日本、その他の地域）、ベースライン時の BMI（15 以上 25 kg/m² 未満、25 以上 30 kg/m² 未満、30 kg/m² 以上）を含む（[Module 5.3.5.3-1 iSAP Section 2.1.6]）。

いずれの部分集団でも TEAE プロファイルに臨床的に意味のある差はみられず、いずれの部分集団の結果でも安全性の懸念はみられなかった。

SOLO 1 R668-AD-1334 試験でも、全体集団と日本人部分集団の安全性成績に一貫性が認められた（[Module 2.7.4 の 1.1.5.7 項]及び[Module 2.7.4 の 1.1.5.9 項]）。

5.4.8 抗薬物抗体陽性の部分集団における有害事象

免疫原性の評価は臨床試験のベースライン時及びベースライン後に採取した血清検体で実施した。ADA 分析の結果は ADA 陽性又は陰性のいずれかで報告された。ADA 分析で陽性の検体は ADA 反応の程度を評価するために抗体価を測定した。患者を最高抗体価に基づき低抗体価（1000 未満）、中程度抗体価（1000 以上 10000 以下）高抗体価（10000 を超える）の 3 つの抗体価カテゴリーに分類した（[Module 2.7.2 の 1.6.1 項]）。第 3 相試験では ADA 陽性検体に対して NAb 活性の有無も評価した。

ADA 免疫反応の結果は次の ADA の定義に従って要約した。

- 既存の免疫反応：ベースライン時に ADA 陽性反応がみられ、投与後の ADA の結果は全て陰性、又はベースライン時に ADA 陽性反応がみられ、初回投与後の全ての ADA 陽性反応がベースラインの抗体価の 4 倍未満のいずれかと定義した。
- 治験薬投与下に増強した反応：ベースラインの ADA の結果が陽性で、初回投与後の陽性反応がベースラインの抗体価の 4 倍以上と定義した。
- 治験薬投与下に発現した反応：ベースラインの ADA の結果が陰性又は欠測で、初回投与後に陽性反応がみられることと定義した。治験薬投与下の ADA 反応はさらに次の通り分類した。
 - 持続性反応：治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応のうち、12 週間を超える測定間隔で 2 回以上連続して ADA 陽性の検体があり、その間に ADA 陰性又は欠測の検体がないことと定義した。
 - 判定不能な反応：治験薬投与下に発現した反応のうち、最終採取検体のみが ADA 陽性と定義した。
 - 一過性反応：判定不能又は持続性ではない治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応と定義した。

結果から、治験薬投与下に発現した又は治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応は概ね曝露量、安全性又は有効性への影響と関連するものではないことが示された（[Module 2.7.2 の 3.1.6.3 項]及び [Module 2.7.2 の 4.1 項]）。52 週間プラセボ対照の CHRONOS R668-AD-1224 試験でデュピルマブを投与された患者の 2%未満及びプラセボを投与された患者の 3%が 12 週間を超えて持続する ADA 陽性反

2.5 臨床に関する概括評価 SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

応を示した。これらの陽性検体のうち、大部分は低抗体価（1000未満）を示した。また、ADAが高抗体価の患者2名を除き、ADA反応が陽性の患者ではADA陰性の患者と比較してデュピルマブ曝露量に臨床的に意味のある差はみられなかった。高抗体価の患者2名（血清病1名及び血清病様反応1名）を除きADA反応が陽性の患者ではADA陰性の患者と比較して、安全性データには臨床的に意味のある差はみられなかった（[Module 2.7.4の4.4.2項]）。

5.4.9 用量に関連する有害事象

300 mg Q2W 及び 300 mg QW の用法・用量のいずれも忍容性は良好であった。300 mg QW の用法・用量で発現頻度が高かった注射部位反応を除き、個々の TEAE、重篤な TEAE、又は治験薬投与中止に至った TEAE の発現頻度には用量関連性を示唆する一貫した傾向はみられなかった。

5.4.10 長期曝露時の有害事象

デュピルマブに対する長期曝露の影響は、長期試験（CHRONOS R668-AD-1224 試験）のプラセボ+TCS 群とデュピルマブ+TCS 群の曝露補正後の TEAE 発現率（100 患者・年当たりの TEAE 数及び 100 患者・年当たりの TEAE を発現した患者数）を最初の 16 週間の治験薬投与期間（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.2.2.1/2] 及び [Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.2.2.2/5]）及び 52 週間の治験薬投与期間（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.2.2.1/3] 及び [Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.2.2.2/6]）で検討することにより評価した。100 患者・年当たりの TEAE 数、100 患者・年当たりの TEAE を発現した患者数の両方とも、16 週間の曝露期間から 52 週間の曝露期間まで、経時的に減少する傾向がみられた。長期 OLE 試験（R668-AD-1225 試験）の補助的なデータも短期デュピルマブ投与と同様の安全性プロファイルを示した（[Module 2.7.4の2.1項] 及び [Module 2.7.4の5.3項]）。申請後に提出した CHRONOS R668-AD-1224 試験の最終解析結果でも、デュピルマブの長期投与に曝露された患者で安全性の懸念は特定されなかった（[Module 5.3.5.1-6a]）。

5.5 臨床検査パラメータ

血液学的検査、生化学検査、及び尿検査では血中好酸球と LDH を除く全ての解析パラメータで、プラセボ群とデュピルマブ群の間に臨床的に意味のある差又は変動はみられなかった。血中好酸球のベースラインからの一時的な増加がデュピルマブ群でみられ、Week 16 までにベースライン付近まで低下した（[Module 2.7.4 図 7]）。ベースラインからの平均値の増加量はわずかであり、平均値は正常範囲内を維持していた。好酸球増加症の TEAE はデュピルマブ群の方が高い頻度で報告された。好酸球増加症は ADR として特定された。

LDH の平均値のベースラインからの低下は全ての解析対象集団の治験薬投与期間中でプラセボ群よりデュピルマブ群の方が一貫して大きく、正常範囲を上回るベースラインの平均値から正常範囲内のベースライン後の平均値へのシフトがみられた（例として [Module 2.7.4 図 8] 参照）。これらの結果は LDH 値が AD の疾患活動性及び重症度と関連しているという報告（[Kou 2012]、[Mukai 1990]）と一貫している。

5.6 その他の安全性パラメータ

バイタルサイン、身体所見、及び ECG の結果では、プラセボ群とデュピルマブ群の間に臨床的に意味のある差又は変動はみられなかった。

5.7 離脱症状及び反跳現象

デュピルマブ中止の影響は投与中止後の疾患の再発を検討して評価した。解析及び考察を4.7項に示す。

5.8 依存性及び薬物乱用の可能性

デュピルマブの分子構造、分子量、既知の作用機序、末梢の投与経路、及び代謝経路から、中枢神経系（CNS）活性の可能性又は薬物依存の可能性は示唆されず、薬物乱用の可能性は低いと考えられる。非臨床データから薬物依存又は薬物乱用の懸念を示す事象はみられなかった。臨床安全性データから、活性化／刺激、鎮静、気分高揚／多幸症、又は精神異常作用などの CNS 活動性あるいは薬物探索行動、薬物乱用又は依存の可能性を示唆する可能性のある TEAE の種類を包括的に検討した。報告された TEAE から、デュピルマブが CNS 活動性に影響しない又は薬物乱用の徴候と関連しないことが示唆された。

5.9 過量投与

健康被験者を対象とした第 1 相のヒトで初めて投与する（first-in-human）用量漸増試験（[Module 5.3.3.1-1 R668-AS-0907]）では、検討された単回投与の最高用量は 12 mg/kg IV（体重 75 kg の被験者では 900 mg に相当）であった。検討された SC 投与の最高用量は 600 mg であった。これらの用量は忍容性が良好であった。用量制限毒性はみられず、最高耐量は検討した用量範囲内では特定できなかった。第 2 相及び第 3 相試験では、評価された反復投与の最高用法・用量は初回用量 600 mg の後 300 mg QW であり、Week 12 までに定常状態に達した（[Module 2.7.2 の 3.1.5 項]）。この用法・用量の忍容性も良好であり、プラセボ又は他のデュピルマブの用法・用量と比較して安全性の問題を示唆する所見はみられなかった。

本申請文書に含まれるデュピルマブ AD 試験では、治験責任医師は治験での症候性過量投与の事象を報告することとなっていたが、症候性過量投与の事象は報告されていない。

デュピルマブ過量投与に特異的な治療法はない。過量投与の場合には、副作用の徴候又は症状について患者をモニタリングし、速やかに適切な対症療法を行う。

5.10 妊娠及び授乳時の使用

臨床試験では、妊娠及び授乳中の女性、あるいは治験期間中に妊娠又は授乳を予定している女性は治験から除外した。

20■■年■■月■■日のカットオフ日時点のファーマコビジランスデータベース (全ての開発中の適応症を含む) の症例の検討では、デュピルマブを投与した患者の妊娠 23 件及び男性患者のパートナーの妊娠 17 件が報告された。デュピルマブを投与した試験患者の妊娠 23 件のうち、生児出生は 7 件で健康児 8 名 (双生児 1 組)、人工流産 (妊娠中絶) は 2 件、及び自然流産は 6 件であり、妊娠 5 件は継続中、妊娠 3 件は追跡不能であった。自然流産の試験患者 6 名のうち、2 名は自然流産のリスクを高めることが知られている要因が 1 つ又は複数みられた (甲状腺刺激ホルモン [TSH] 増加、凝固障害、及び不妊症の既往)。男性試験患者のパートナーの妊娠 17 件のうち、生児出生は 5 件 (健康児 5 名)、人工流産 (妊娠中絶) は 1 件、及び自然流産は 2 件であり、妊娠 8 件は継続中、1 件は追跡不能であった。

臨床試験で本薬に曝露された妊娠に関する既存のデータは薬剤に関連するリスクの情報を得るには不十分であるが、デュピルマブが妊娠又は妊娠の結果に影響を及ぼすことを示す科学的根拠はない。

ヒト乳汁中のデュピルマブの存在、授乳児への影響、又は乳汁分泌への影響に関する情報はない。しかしながら、デュピルマブはヒト mAb (IgG4) であり、IgG は乳汁中に少量存在する。多くの薬剤はヒト乳汁中に分泌され、授乳児がデュピルマブによる悪影響を受ける可能性があるため、授乳の中止又は薬剤の継続は、母体のデュピルマブの臨床的な必要性並びに授乳児に対するデュピルマブ又は母体の状態による授乳児への有害な影響の可能性を考慮して決定するべきである。

5.11 高齢患者への使用

プール 3 の治験薬投与期間が 12 週間以上のプラセボ対照試験 6 試験でデュピルマブの総月間投与量が 300 mg 以上の患者及び CHRONOS R668-AD-1224 試験でデュピルマブを投与された患者の合計 1777 名のうち、71 名は治験登録時に 65 歳以上であった ([Module 5.3.5.3-1 Pool 3 Table 4.1.1/1] 及び [Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 4.1.1/2])。治験薬投与期間が 16 週間以上のプラセボ対照試験 4 試験でデュピルマブ 300 mg Q2W 又は QW を投与された患者 1472 名のうち、合計 67 名が治験登録時に 65 歳以上であった ([Module 5.3.5.3-1 Pool 2 Table 4.1.1/1] 及び [Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 4.1.1/2])。主要及び主な副次有効性評価項目の年齢別 (18 歳以上 40 歳未満、40 歳以上 65 歳未満、65 歳以上) の部分集団解析では、デュピルマブの単独療法とデュピルマブ + TCS の併用療法で投与年齢の交互作用はみられなかった ([Module 2.7.3 の 3.3 項] 及び [Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Section 11.1])。TEAE の年齢別の部分集団解析の結果から、年齢の部分集団で臨床的に意味のある差はみられなかった ([Module 2.7.4 の 5.1 項])。

5.12 小児患者への使用

小児患者での有効性及び安全性は確立していない。6 歳以上 18 歳未満の AD 患者を対象としたデュピルマブの安全性、PK、免疫原性、及び探索的有効性を評価する第 2a 相試験 (R668-AD-1412 試験)、及び 6 歳以上 18 歳未満の AD 患者を対象としたデュピルマブの長期安全性及び有効性を評価する非盲検延長試験 (R668-AD-1434 試験) が進行中である。

5.13 他のアトピー性疾患患者への使用

喘息、鼻茸、及び好酸球性食道炎の治療に対するデュピルマブの開発は進行中であり、喘息プログラムでは完了2試験及び進行中4試験、鼻茸では完了1試験、好酸球性食道炎では進行中1試験である。喘息の完了した2試験、20■年■月■日のデータカットオフ日時点で進行中の喘息の非盲検延長試験1試験、及び鼻茸の完了した試験から、ADプログラムと異なる新たな安全性の問題を示唆する所見はみられなかった。ADプログラムのデュピルマブ投与では結膜炎（5つのPTを含む、5.4.6項参照）及び口腔ヘルペスの発現頻度が高かったが、喘息及び鼻茸プログラムのデータでは同様の所見はみられなかった。進行中の試験の20■年■月■日までのSUSARから、新たな安全性の傾向又は問題を示唆する所見はみられなかった（[Module 2.7.4の7項]）。

5.14 安全性の考察及び結論

デュピルマブを中等症から重症AD患者に単独療法又はTCSとの併用療法として使用したとき、忍容性は良好で、概ね安全であった。全体的に、16週間のデュピルマブ単独療法及び16週間のTCSとの併用療法の安全性プロファイルは同様であった。52週間以上の長期投与では新たな安全性の問題を示唆する所見はみられなかった。300 mg Q2W及び300 mg QWの用法・用量のいずれも安全性プロファイルは許容できるものであり、全体的にプラセボの安全性プロファイルと同様であった。主なデュピルマブの安全性プロファイルを以下に要約する。

- TEAEの全体的な発現頻度は全ての投与群間で同様であった。治験薬投与下に発現したSAEの発現頻度はデュピルマブ群よりプラセボ群の方が高かった。治験薬投与中止に至ったTEAEの発現頻度は投与群間で同様であった。
- デュピルマブ投与と関連する死亡に至ったTEAEはなかった。
- デュピルマブ投与は全体的な急性アレルギー反応の発現を増加させないことが示された。デュピルマブ投与と関連するアナフィラキシー反応の報告はなかった。治療を要する急性アレルギー反応の治験薬投与下に発現したAESIの発現頻度はデュピルマブ投与患者では1%未満であり、プラセボ投与患者より低かった。R668-AD-1314試験で300 mg QW用法・用量の患者に中等度の血清病様反応の治験薬投与下に発現したSAE1件、R668-AD-1225試験で300 mg QW用法・用量の患者に中等度の血清病の治験薬投与下に発現したSAE1件が報告され、いずれも治験責任医師により治験薬と関連があると判断され、治験薬投与を中止し、患者は後遺症なく回復した。これらの症例はADA反応の高抗体価と関連していた。これら以外にデュピルマブ投与と関連する全身性過敏症の重篤例はなかった。
- 局所の注射部位反応の発現頻度はプラセボ投与患者よりデュピルマブ投与患者の方が高く、他のタンパク質バイオ医薬品のSC注射と同様であった。重篤な注射部位反応はなく、事象の多くは重度ではなく、治験薬投与中止には至らなかった。

2.5 臨床に関する概括評価 SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

- 一般的な感染症、重篤な感染症、又は AESI の感染症のいずれもプラセボと比較してデュピルマブでの増加はみられなかった。また、重度の感染症及び日和見感染の AESI の発現頻度はデュピルマブ投与患者よりプラセボ投与患者の方が高かった。これは感染症、重篤な感染症、又は日和見感染の懸念がある Th1 又は Th17 経路を阻害する他の免疫調節薬とデュピルマブを差別化するものである。
- 全ての解析対象集団のうち、1 名に臨床的な内部寄生虫感染の事前に規定した AESI の基準（条虫感染、蠕虫感染 NEC、線虫感染、及び吸虫感染の HLT を含む）に合致する無症候性の糞線虫血清学的検査陽性（治験責任医師の用語）の事象がみられた。
- デュピルマブ投与による菌状息肉症又は皮膚 T 細胞性皮膚疾患を含む悪性腫瘍の事象の全体的な発現の増加はみられなかった。
- デュピルマブ投与による自殺行為の全体的な発現の増加はみられなかった。
- 16 週間単独療法のデュピルマブ群で好酸球のベースラインからの一時的でわずかな増加がみられた。
- 血液学的検査、生化学検査、及び尿検査の解析パラメータ、バイタルサイン、身体所見並びに ECG では、プラセボ群とデュピルマブ群の間で異常所見の明らかな差はみられなかった。デュピルマブ投与患者では、LDH の正常範囲を上回るベースライン平均値からの減少がみられた。
- 特定された ADR は、注射部位反応、結膜炎、口腔ヘルペス、アレルギー性結膜炎、細菌性結膜炎、単純ヘルペス、眼瞼炎、眼そう痒症、眼乾燥、及び好酸球増加症である。

5.14.1 結論

デュピルマブの安全性データベースは全ての適応症で 3000 名を超えるデュピルマブに曝露された被験者で構成され、2500 名を超える AD 患者を含む。AD 患者の安全性データベースはデュピルマブ 300 mg QW 又は 300 mg Q2W を 52 週間以上投与された 700 名を超える患者を含む。第 3 相臨床プログラムの大規模臨床データベースでデュピルマブの忍容性は良好であった。単独療法又は併用療法で投与した患者の安全性プロファイルに重要な差はなく、安全性データベースから長期投与の安全性が確認された。

注射部位反応を除き、用法・用量と関連する副作用はなかった。したがって、デュピルマブ 300 mg Q2W 又は 300 mg QW の安全性プロファイルは、中等症から重症 AD の成人患者の治療のために単独療法又は TCS との併用療法としていずれかの用法・用量を使用することを支持するものである。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景

6.1.1 疾患又は症状

中等症から重症 AD は重篤な慢性炎症性皮膚疾患であり、高度な障害による負担を伴うことが十分に認識されていない公衆衛生上の問題である。AD の詳細な考察は1.3項に示す。

6.1.2 現行の治療

AD の現行の治療は1.4項で詳細を考察する。要約すると、中等症から重症 AD の現行の薬物療法には、医療用医薬品の TCS があり、TCS を投与できない顔面又は皮膚萎縮部位などの「問題となる」部位には補助的に TCI を使用してもよい。外用薬への反応が不十分な患者では（すなわち、治療している医師が 2 週間を超える治療後に改善がみられないと判断した場合 [Wollenberg 2016]）、経口ステロイド薬、シクロスポリン、メトトレキサート、又はアザチオプリンが推奨されるが、これらの全ての薬剤が各規制当局で AD の治療薬として承認されているわけではない（例：米国及び日本）。これらの薬剤の有効性にはばらつきがあり、特に長期使用では、重要な毒性及び副作用と関連しているため、これらの使用は短期及び／又は間欠療法に限定される。また、これらの薬剤（特にステロイド薬）を中止した場合、急速な再発がみられることが多く、リバウンドもみられることがある ([Schmitt 2009]、[Schram 2012]、[Akhavan 2008])。したがって、医療用医薬品の外用療法に対する反応がみられない中等症から重症 AD 患者の安全で有効な治療については重大かつ満たされていない医療上の必要性がある。

6.2 ベネフィット

臨床試験で検討された集団は、人口統計学及び疾患特性について、デュピルマブの目標適応症を有する集団を代表するものである。第 3 相試験は北米、西欧、東欧、及びアジアの国を含む地域で国際的に実施され、人口統計学的分布に不均衡はみられず、白人、黒人、アジア人、及び他の人種を含む。試験集団でみられた有効性は、本剤の適応として予定している、外用療法では症状のコントロールが十分でない又は外用療法が推奨されない中等症から重症 AD を有する成人患者集団でも同様に期待できる。

臨床試験では、デュピルマブは、疾患活動性を評価する AD 他覚所見（IGA、EASI、SCORAD）及び自覚症状（例：そう痒 NRS、POEM）、精神及び情緒の健康状態（HADS）、並びに生活の質（DLQI、EQ-5D）に対して急速で、頑健かつ持続的な改善を示した。これらの評価方法は包括的に AD 患者の疾患による負担を反映している。

2.5 臨床に関する概括評価 SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

初回用量 600 mg の後に 300 mg Q2W 又は 300 mg QW のいずれかを SC 投与する用法・用量は、単独療法及び外用薬との併用の両方で大部分の患者が反応を示すのに十分であった。多くの患者でデュピルマブ投与開始から 1~2 週間以内に治療のベネフィットが認められた。

単独療法又は TCS との併用として使用した場合、医療用医薬品の外用療法では症状のコントロールが十分でない中等症から重症の AD 患者においてデュピルマブ（又はデュピルマブ + TCS）の対照薬（それぞれプラセボ又はプラセボ + TCS）に対する臨床的に意味があり、統計的に有意な優越性が示された。デュピルマブは疾患活動性を減少させ、ベースラインから Week 16 への EASI スコアの減少率の調整平均値は、対照群では約 31%~48%であったのに対してデュピルマブでは用法・用量及び TCS との併用の有無により約 67%~82%であった（[Module 2.7.3 表 33]）。

第 3 相試験で組み入れる患者は、ベースラインの EASI スコアを 16 以上とし、ベースライン EASI の平均値は約 32~35 であった。したがって、EASI スコアの 50%減少は臨床的に意味のある反応である（最小の臨床的に重要な差 6.6 よりも大きい[Schram 2012]）。これらの試験でデュピルマブを投与された患者の大部分（61%~80%）は Week 16 までに EASI-50 を達成し、対照群では 22%~37%であった（[Module 2.7.3 表 33]）。

IGA（0 又は 1）のより厳しい有効性の基準を用いて、中等症から重症 AD 患者において Week 16 までに皮疹の消失又はほぼ消失を達成した患者の割合は、対照群では 8%~12%であったのに対してデュピルマブ投与患者では 36%~39%であった（全ての第 3 相プラセボ対照試験 3 試験の両方の用法・用量の範囲、[Module 2.7.3 表 24]）。同様に、EASI-75 反応を達成した患者の割合は、プラセボ群に対して、デュピルマブ投与患者では 32%~46%の増加（プラセボに対する差）がみられた（デュピルマブ投与患者 44%~69%対対照群 12%~23%、[Module 2.7.3 表 26]）。

AD の他覚所見の改善と共に、患者が報告するそう痒 NRS も Week 2 の早期に改善し、Week 16 までのベースラインからの減少率の調整平均値は対照群の患者では 15%~30%であったのに対してデュピルマブ投与患者では 44%~57%であった（[Module 2.7.3 表 30]）。同様に、Week 16 時のそう痒 NRS スコアの 4 点以上の改善は、対照群の患者では 10%~20%であったのに対してデュピルマブ投与患者では 36%~59%で報告され、デュピルマブと対照の差は約 27%~39%であった（[Module 2.7.3 表 28]）。

他覚所見である AD 病変の改善と自覚症状の緩和の主要なベネフィットに加えて、単独療法として使用したとき及び TCS と併用したときの両方で DLQI の有意な改善により生活の質の改善に対するデュピルマブのベネフィットが示された。デュピルマブを投与した患者での不安と抑うつスコアの減少から、症状緩和が機能及び精神的な健康の改善と関連することが示された。

デュピルマブの効果は発現が早く、投与開始 2 週間以内にみられた。効果は Week 16 までにほぼ最大となり、継続投与により維持された。

投与後の追跡調査期間が十分に長い（12~16 週間）試験では、投与中止後に症状がベースライン方向へ戻る傾向がみられたが、疾患のリバウンド（ベースライン値を超える疾患の悪化）はみられなかった。利用可能なデータから、デュピルマブの休薬後の再投与は有効性反応の減少又は再投与に関連する安全性の懸念とは関連しないことが示唆された。

2.5 臨床に関する概括評価 SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

検討した部分集団間での有効性は一貫していた。試験間及び人口統計学、ベースライン疾患重症度、AD 治療歴、及び地域別の部分集団間で臨床的に意味のある変動はなかった。

臨床的ベネフィットの科学的根拠は中等症から重症 AD 患者の治療のためにデュピルマブを使用することを支持する十分な根拠を提供する頑健なデータセットに基づいている。

- 多くのランダム化され、適切に計画され、よく管理された試験（主要な単独療法試験 2 試験、主要な TCS 併用試験 1 試験を含む 10 試験）及び第 3 相 OLE 試験から科学的根拠が得られた。全ての試験の成績から中等症から重症 AD 患者に対して一貫して有意で臨床的に意味のある有効性が示された。
- 試験成績は複数の試験内及び試験間の多くの評価項目間で、医師が報告する評価項目及び患者が報告する評価項目間（AD の他覚所見及び自覚症状を評価する）で一貫していた。
- 全ての事前に規定した感度分析の結果は主要な解析を支持するものであった。以下の感度分析においても、AD のための救済治療の使用が対照群の患者でかなり多かったという事実にもかかわらず、デュピルマブのベネフィットの優越性を支持するものであった。
 - 救済治療使用後の実測データを使用せず、最も悪い実測値で補完した。
 - 救済治療後に収集されたデータかどうかにかかわらず全ての实測データを使用し、欠測値のある患者はその時点で Non-responder として取り扱った。
 - 救済治療後に収集されたデータかどうかにかかわらず全ての实測データを使用し、欠測値は補完しなかった。

臨床データから、300 mg Q2W の用法・用量では中等症から重症 AD の多くの患者が最大の反応に達し、至適用法・用量であることが示された。しかし、一部の患者は 300 mg QW の用法・用量により高いデュピルマブ濃度に達することができ、より優れた有効性を示す可能性があり、さらにベネフィットが得られる可能性がある（事後の曝露-反応解析の要約は4.10項、詳細は[Module 2.7.2 の 3.3 項]参照）。

6.3 リスク

安全性データベースは適切な症例数であり、単独療法又は TCS との併用としてのデュピルマブの長期使用時の安全性を評価するために適切な曝露量及び投与期間である。合計 2500 名を超える AD 患者がデュピルマブに曝露され、そのうち 700 名を超える患者が 52 週間以上投与され、300 名を超える患者が 76 週間以上投与された（表 1）。データから、中等症から重症 AD の患者に単独療法又は TCS との併用療法としてデュピルマブを使用したときの忍容性は良好であり安全であることが示された。デュピルマブの 2 つの用法・用量の安全性プロファイルは同様であった。デュピルマブ投与と関連する死亡に至った TEAE はなかった。重篤な感染症を含むデュピルマブの治験薬投与下に発現した SAE の全体的な発現頻度はプラセボより低く、デュピルマブの投与中止に至った TEAE の全体的な発現頻

度は対照群と同様であった。特定された潜在的な ADR は注射部位反応、結膜炎、口腔ヘルペス、アレルギー性結膜炎、細菌性結膜炎、単純ヘルペス、眼瞼炎、眼乾燥、眼そう痒症、及び好酸球増加症であった。これらの ADR は注射部位反応を除き一般に AD 患者集団にみられるものである。注射部位反応（16%まで）及びアレルギー性結膜炎（7%まで）を除き、投与開始から 16 週間の発現頻度は全て 5%未満であり（表 2）、投与 52 週間の安全性プロファイルと同様であった。多くの事象は重症度が軽度及び中等度であり、一過性で、投与中止は不要であった。

デュピルマブ投与により感染症のリスクは増加しない：

感染症の TEAE はプラセボと比較してデュピルマブ投与により増加しなかった。重度の感染症及び日和見感染の AESI の発現頻度はデュピルマブ投与患者よりプラセボ投与患者の方が高かった。感染症のリスク増加がないこと、特に重篤な感染症のリスクがないことは、重篤な感染症のリスク増加と関連する警告が必要な他の免疫調節薬のバイオ医薬品の安全性プロファイルとデュピルマブの安全性プロファイルを差別化するものである。

悪性腫瘍のリスクは増加しない：

菌状息肉症及びその他の皮膚 T 細胞性リンパ腫の病型を含む悪性腫瘍の TEAE はプラセボと比較してデュピルマブ投与により増加しなかった。

自殺行為のリスクは増加しない：

プラセボと比較してデュピルマブ投与による自殺行為の発現頻度の増加はなかった。自殺念慮の発現頻度はデュピルマブ投与患者よりプラセボ投与患者の方が高かった。

高齢者への使用：

治験薬投与期間が 16 週間以上のプラセボ対照試験 4 試験でデュピルマブに曝露された AD 患者 1472 名のうち、合計 67 名が 65 歳以上であった（5.11 項）。高齢者と高齢者以外の間に安全性又は有効性の差はみられなかった。

6.3.1 重要な特定されたリスク

6.3.1.1 全身性過敏症

過敏症は mAb を含む全ての薬剤に共通のリスクである（[Cox 2011]、[Corominas 2014]）。タンパク質医薬品である mAb は免疫原性がある可能性がある。1 型過敏症反応（すなわち、即時型過敏症）は一般に IgE を介した好塩基球及び肥満細胞からのヒスタミン、ロイコトリエン、トリプターゼ、プロスタグランジンの遊離と関連していると考えられている。IgE を介さない経路も即時型以外の過敏症反応に關与する可能性がある（[Maggi 2011]）。

本申請文書に示した安全性データから、デュピルマブ投与は全身性過敏症の発現を増加させないことが示された。デュピルマブ投与と関連するアナフィラキシー反応の報告はなかった。治療を要する急性アレルギー反応の治験薬投与下に発現した AESI の発現頻度はデュピルマブ投与患者では 1%未満であり、プラセボ投与患者より低かった。しかし、R668-AD-1314 試験で 300 mg QW の用法・用量を投与している患者に重症度が中等度の治験薬投与下に発現した SAE「血清病様反応」1 件がみられ、

R668-AD-1225 試験で 300 mg QW の用法・用量を投与している患者に治験薬投与下に発現した SAE「血清病」が報告された。いずれも治験責任医師により治験薬と関連があると判断され、治験薬投与を中止し、患者は後遺症なく回復した。これらの症例は ADA 反応の高抗体価と関連していた。これら以外にデュピルマブ投与と関連する全身性過敏症の重篤例はなかった。

全体として、治療を要する急性アレルギー反応の発現頻度はプラセボよりデュピルマブの方が低かった。しかし、治験薬投与下に発現した SAE を発現した患者 2 名が報告されているため、全身性過敏症を重要な特定されたリスクとした。

6.3.2 重要な潜在的リスク

重要な潜在的リスクは特定されていない。

6.3.3 不足情報

6.3.3.1 18 歳未満の小児アトピー性皮膚炎患者への使用

小児患者でのデュピルマブの安全性及び有効性は確立していない。

6.3.3.2 妊婦及び授乳婦への使用

妊娠時の使用：妊婦を対象とし、適切でよく管理されたデュピルマブの試験はない。ベネフィットが胎児へのリスクを上回る場合にのみ、妊娠中にデュピルマブを使用すべきである。

授乳時の使用：ヒト乳汁中のデュピルマブの存在、授乳児への影響、又は乳汁分泌への影響に関する情報はない。多くの薬剤はヒト乳汁中に分泌されるため、授乳の発達及び健康上のベネフィットと、デュピルマブの母体への臨床的な必要性、並びにデュピルマブ又は母体の基礎疾患による授乳児への有害な影響の可能性を併せて考慮すべきである。

6.3.3.3 薬物相互作用

CYP 酵素活性に対するデュピルマブの影響は検討しなかった。公表された *in vitro* 試験から、IL-4 及び IL-13 は CYP 酵素を調節する可能性が示唆されているが、これらのデータの臨床的意義は十分に明らかになっていない。選択された CYP 基質の PK に対するデュピルマブの影響を検討するための薬物相互作用試験（R668-AD-1433 試験）を中等症から重症 AD の成人患者を対象として実施中である。本試験の結果は必要に応じて次の申請で示す予定である。

6.3.3.4 結膜炎

AD を対象とした臨床試験では、デュピルマブ投与患者の結膜炎の発現頻度はプラセボ投与患者より高かった。これは別途実施している喘息及び鼻茸を対象とした試験ではみられず、疾患特異的な発現である可能性が示唆される。結膜炎に関連する TEAE は結膜炎の既往歴のある患者でより多く報告された。発症機序は不明である。多くの症例は重症度が軽度又は中等度であった。治験薬投与中止に

至った症例は少なく、多くは投与中に消失した。デュピルマブ投与継続に伴って新規症例の発現は減少する傾向がみられた。

6.3.3.5 蠕虫感染

蠕虫感染がみられる患者は臨床試験の参加から除外した。デュピルマブが蠕虫感染に対する免疫応答に影響するかどうかは不明である。

6.4 ベネフィット・リスク評価

中等症から重症 AD は高度な障害による負担を伴う重篤な慢性炎症性皮膚疾患である。外用療法では症状のコントロールが十分でない又は外用療法が推奨されない AD 患者の多くは、現在安全で有効な治療が利用できない。AD に使用される全身性免疫抑制薬は毒性及び長期副作用と関連しているため、その使用は短期及び／又は間欠療法に限定され、治療中止時に再発又はリバウンドを引き起こすことがある。

デュピルマブはこの数十年の間で最初の AD に対する新規全身性療法薬であり、選択的に Th2 経路を阻害する標的薬として、有意にかつ臨床的に意味のあるベネフィットを示し、既存の非選択的全身性免疫抑制薬でよくみられる毒性及び副作用がなく、安全性プロファイルは良好であった。

デュピルマブのベネフィットは AD プログラムから得られた十分な科学的根拠により支持される。ベネフィットとしては、皮膚病変の消失、又は少なくとも病変の程度及び重症度の十分な改善、並びに特にそう痒を含む自覚症状の緩和がある。そう痒は AD の特徴であり不眠及び関連する障害などの二次症状の原因となる。AD 徴候及び症状の改善に伴い、生活の質の改善、不安と抑うつスコアの低下がみられ、日常の生活機能及び全般的な患者の健康も改善した。これらのベネフィットはデュピルマブ投与開始後速やかに 1～2 週間以内にみられ、継続投与により維持される。

安全性の観点から、デュピルマブは全般的に忍容性が良好であり、安全性プロファイルはほぼプラセボと同様であった。デュピルマブでこれまでに特定された ADR の発現頻度は相対的に低く、ほとんどが軽度及び中等度で、一過性で管理可能であった。より意義のある重篤なアレルギー反応は非常に発現頻度が低かった。他の利用可能な全ての全身性免疫調節薬と異なり、デュピルマブを投与した患者では全般的な感染症のリスク増加がみられないことは重要である。また、AD のような慢性疾患で問題となる長期投与時の新たな安全性の懸念はデュピルマブではみられなかった。デュピルマブは即効性で臨床効果が明確であるため、デュピルマブ投与開始後に速やかに目的とする効果を示すかどうかを患者及び医療従事者が簡単に確認することができ、デュピルマブに反応しない患者の投与を中止することにより適切なリスク低減が可能である。デュピルマブ投与中止後に疾患のリバウンドを示す根拠はみられなかった。

以上より、デュピルマブは中等症から重症 AD 患者に対して概ね安全で有効な新規標的薬の選択肢となる。長期使用又は投与中止と関連する安全性の懸念がなく有効に長期投与ができる他の治療がないため、デュピルマブは外用療法では症状のコントロールが十分でない又は外用療法が推奨されない

2.5 臨床に関する概括評価
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

中等症から重症の AD 患者にとって重要な治療の選択肢となる。外用療法を使用している患者にとっては、デュピルマブの併用投与により適切な疾患コントロールを長期に達成する臨床的ベネフィットが得られる。

6.5 補遺

本申請には該当しない。

7 参考文献

- Akhavan A, Rudikoff D. Atopic dermatitis: systemic immunosuppressive therapy. *Semin Cutan Med Surg.* 2008 Jun;27(2):151-5.
- Aschebrook-Kilfoy B, Cocco P, La Vecchia C, Chang ET, Vajdic CM, Kadin ME, et al. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for mycosis fungoides and sézary syndrome: The InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2014;48:98–105.
- Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med.* 2002 Sep 19;347(12):911-20.
- Boguniewicz M, Leung DY. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev.* 2011 Jul;242(1):233-46.
- Breuer K, Kapp A, Werfel T. Bacterial infections and atopic dermatitis. *Allergy.* 2001;56:1034-41.
- Corominas M, Gastaminza G, Lobera T. Hypersensitivity reactions to biological drugs. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2014; 24(4):212-25.
- Cox L, Lieberman P, Wallace D, Simons FE, Finegold I, Platts-Mills T, et al. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/American College of Allergy, Asthma & Immunology Omalizumab-Associated Anaphylaxis Joint Task Force follow-up report. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Jul;128(1):210-2.
- Dieris-Hirche J, Gieler U, Kupfer JP, Milch WE. Suicidal ideation, anxiety and depression in adult patients with atopic dermatitis. *Hautarzt.* 2009 Aug;60(8):641-6.
- Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(2):338-351.
- Ellis CN, Mancini AJ, Paller AS, Simpson EL, Eichenfield LF. Understanding and managing atopic dermatitis in adult patients. *Semin Cutan Med Surg.* 2012 Sep;31(3 Suppl):S18-22.
- Fallon PG, Mangan NE. Suppression of TH2-type allergic reactions by helminth infection. *Nat Rev Immunol.* 2007 Mar;7(3):220-30.
- Gandhi NA, Bennett BL, Graham NM, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nature Reviews / Drug Discovery.* 2016 Jan; 15(1):35-50.

- Gittler JK, Shemer A, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, Gulewicz KJ, Wang CQ, et al. Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Dec;130(6):1344-54.
- Gong JQ, Lin L, Lin T, Hao F, Zeng FQ, Bi ZG, et al. Skin colonization by *Staphylococcus aureus* in patients with eczema and atopic dermatitis and relevant combined topical therapy: a double-blind multicentre randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2006 Oct;155(4):680-7.
- Guttman-Yassky E, Nograles KE, Krueger JG. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis--part I: clinical and pathologic concepts. *J Allergy Clin Immunol.* 2011a May;127(5):1110-8.
- Guttman-Yassky E, Nograles KE, Krueger JG. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis--part II: immune cell subsets and therapeutic concepts. *J Allergy Clin Immunol.* 2011b Jun;127(6):1420-32.
- Howell MD. The role of human beta defensins and cathelicidins in atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2007 Oct;7(5):413-7.
- Kawashima T, Noguchi E, Arinami T, Yamakawa-Kobayashi K, Nakagawa H, Otsuka F, et al. Linkage and association of an interleukin 4 gene polymorphism with atopic dermatitis in Japanese families. *J Med Genet.* 1998 Jun;35(6):502-4.
- Kimata H. Prevalence of suicidal ideation in patients with atopic dermatitis. *Suicide Life Threat Behav.* 2006 Feb;36(1):120-4.
- Kou K, Aihara M, Matsunaga T, Chen H, Taguri M, Morita S, et al. Association of serum interleukin-18 and other biomarkers with disease severity in adults with atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res.* 2012 May;304(4):305-12.
- Leung DY. Pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1999 Sep;104(3 Pt 2):S99-108.
- Leung DY, Guttman-Yassky E. Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Oct;134(4):769-79.
- Lewis V, Finlay AY. 10 years experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI). *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2004 Mar;9(2):169-80.
- Maggi E, Vultaggio A, Matucci A. Acute infusion reactions induced by monoclonal antibody therapy. *Expert Rev Clin Immunol.* 2011 Jan;7(1):55-63.
- Mizara A, Papadopoulos L, McBride SR. Core beliefs and psychological distress in patients with psoriasis and atopic eczema attending secondary care: the role of schemas in chronic skin disease. *Br J Dermatol.* 2012 May;166(5):986-93.

- Mukai H, Noguchi T, Kamimura K, Nishioka K, Nishiyama S. Significance of elevated serum LDH (lactate dehydrogenase) activity in atopic dermatitis. *J Dermatol.* 1990 Aug;17(8):477-81.
- Murota H, Kitaba S, Tani M, Wataya-Kaneda M, Azukizawa H, Tanemura A, et al. Impact of sedative and non-sedative antihistamines on the impaired productivity and quality of life in patients with pruritic skin diseases. *Allergol Int* 2010 Dec;59(4):345-54.
- Pugliarello S, Cozzi A, Gisoni P, Girolomoni G. Phenotypes of atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011 Jan; 9(1):12-20.
- Roekevisch E, Spuls PI, Kuester D, Limpens J, Schmitt J. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Feb;133(2):429-38.
- Schmitt J, Schmitt NM, Kirch W, Meurer M. Outpatient care and medical treatment of children and adults with atopic eczema. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009 Apr;7(4):345-51.
- Schram ME, Spuls PI, Leeftang MM, Lindeboom R, Bos JD, Schmitt J. EASI, (objective) SCORAD and POEM for atopic eczema: responsiveness and minimal clinically important difference. *Allergy.* 2012 Jan;67(1):99-106.
- Simpson EL, Bieber T, Eckert L, Wu R, Ardeleanu M, Graham NM, et al. Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults. *J Am Acad Dermatol.* 2016 Mar;74(3):491-8.
- Su JC, Kemp AS, Varigos GA, Nolan TM. Atopic eczema: its impact on the family and financial cost. *Arch Dis Child.* 1997 Feb;76(2):159-62.
- Sutton EL. Psychiatric disorders and sleep issues. *Med Clin North Am.* 2014 Sep;98(5):1123-43.
- Verboom P, Roijen LH, Sturkenboom M, De Zeeuw R, Menke H, Rutten F. The cost of atopic dermatitis in the Netherlands: an international comparison. *Br J Dermatol.* 2002 Oct;147(4):716-24.
- Wahlgren CF. Itch and atopic dermatitis: an overview. *J Dermatol* 1999 Nov;26(11):770-9.
- Williams HC. Clinical practice. Atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2005 Jun 2;352(22):2314-24.
- Wittkowski A, Richards HL, Griffiths CE, Main CJ. The impact of psychological and clinical factors on quality of life in individuals with atopic dermatitis. *J Psychosom Res.* 2004 Aug;57(2):195-200.
- Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, Simon D, Szalai Z, Kunz B, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016 May;30(5):729-47.

2.5 臨床に関する概括評価

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

- Zachariae R, Zachariae C, Ibsen HH, Mortensen JT, Wulf HC. Psychological symptoms and quality of life of dermatology outpatients and hospitalized dermatology patients. *Acta Derm Venereol.* 2004;84(3):205-12.
- Zuberbier T, Orlow SJ, Paller AS, Taieb A, Allen R, Hernanz-Hermosa JM, et al. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006 Jul;118(1):226-32.

8 付録

付録 1. 投与期間 4 週間以上のプラセボ対照試験 10 試験で治験登録時に年齢が 65 歳以上の患者数の根拠資料（SAF）

Studies	Number of Patients ≥65 Years		Source
	Total	Exposed to Dupilumab	
Supportive Safety Pool (Pool 3), including 6 studies ^a : R668-AD-1117 R668-AD-1021 R668-AD-1307 R668-AD-1314 SOLO 1 R668-AD-1334 SOLO 2 R668-AD-1416	78	53	[Module 5.3.5.3-1 Pool 3 Table 4.1.1/1]
CHRONOS R668-AD-1224	27	18	[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 4.1.1/2]
R668-AD-0914	0	0	[Module 5.3.3.2-1 R668-AD-0914 Post-text Table 2-1]
R668-AD-1026	4	3	[Module 5.3.3.2-2 R668-AD-1026 Appendix 2.4 List demographic data Listing 7.1]
R668-AD-1121	1	0	[Module 5.3.5.1-1 R668-AD-1121 Appendix 2.4 List demographic data Listing 7.1]
Total	110	74	

^a Dupilumab ≥ 300 mg total monthly dose