サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部－臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

Total number of pages: 36

(electronic 2.0)

目　　次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 1

表 目 次 4

図 目 次 4

略号と用語の定義 5

1 背景及び概観 7

1.1 背景 7

1.2 製剤間の分析的同等性／同質性及び製造工程変更の概要 9

1.3 S1* と S2* の同等性／同質性 10

1.4 S2* と S3* 間の同等性／同質性 10

1.5 S3* と 申請製法* （[redacted]製造工程変更）により製造したデュピルマブ間の同等性／同質性 11

1.6 製剤開発における生物薬剤学的（薬物動態）比較試験の概要 11

1.7 生物学的分析法の概要 12

2 個々の試験結果の要約 14

2.1 分析的同等性／同質性試験 14

2.2 S1* 及び S2* 製造工程の同等性／同質性 14

2.3 [redacted] 間及び S2* から S3* への製造工程変更における同等性／同質性 14

2.4 S3* から 申請製法* への製造工程変更（[redacted]）における同等性／同質性 15

2.5 生物薬剤学的（臨床薬物動態）比較試験 16

2.5.1 PKM12350 試験（第 1 相） 16

2.5.2 PKM14161 試験（第 1 相） 17

2.5.3 PKM14271 試験（第 1 相） 17

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

2.6 生物学的分析法 18
2.6.1 機能性デュピルマブ 19
2.6.1.1 REGN668-AV-[redacted]095-VA-01V2: ヒト血清中の機能性デュピルマブの定量のための生物学的分析法のバリデーション 19
2.6.1.2 REGN668-AV-[redacted]074-VA-01V1: ヒト血清中の機能性デュピルマブの定量のための生物学的分析法のバリデーション 20
2.6.2 抗薬物抗体 21
2.6.2.1 REGN668-AV-[redacted]106-VA-01V2: 電気化学発光法を用いたヒト血清中抗デュピルマブ抗体検出のための生物学的分析法のバリデーション 21
2.6.2.2 REGN668-AV-[redacted]089-VA-01V2: ヒト血清中抗デュピルマブ抗体検出のための生物学的分析法のバリデーション 22
2.6.3 中和抗体 25
2.6.3.1 REGN668-AV-[redacted]112 -VA-01V1：ヒト血清中の中和抗体検出のための競合リガンド結合法のバリデーション 25

3 全試験を通しての結果の比較と解析 27

3.1 全体の結論 29

参 考 文 献 31

4 付録 32

表　目　次

表 1 - 薬物動態比較試験における機能性デュピルマブ曝露量（平均±SD）の概要 - [redacted]、[redacted]及び製剤容器を用いたデュピルマブ 12

表 2 - 臨床試験で使用した[redacted]、[redacted]、[redacted]及び製剤容器の一覧 32

表 3 - 臨床試験で使用したデュピルマブ製造工程、[redacted]、及び製剤組成の比較 33

表 4 -臨床試験で用いられた生物学的分析法の要約 34

表 5 - 臨床試験で実施した incurred samples reanalysis の要約 36

図　目　次

図 1 -デュピルマブ製剤の同等性／同質性を評価した臨床試験の概要 9

略号と用語の定義

略語	英語	日本語
AD	Atopic dermatitis	アトピー性皮膚炎
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
[redacted]	[redacted]	[redacted]
Bio-デュピルマブ	Biotinylated dupilumab	ビオチン化デュピルマブ
BVP	Bioanlytical validation protocol	生物学的分析法バリデーションプロトコール
S1*	[redacted]	[redacted]
S2*	[redacted]	[redacted]
S3*	[redacted]	[redacted]
申請製法*	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
CF	Cut point factor	カットポイント係数
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	Confidence interval	信頼区間
DP	Drug product	製剤
DS	Drug substance	原薬
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HQC	High quality control	-
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IL-13	Interleukin-13	インターロイキン-13
IL-4	Interleukin-4	インターロイキン-4
IL-4Rα	Interleukin-4 receptor alpha subunit	インターロイキン-4 受容体 α サブユニット
ISR	Incurred samples reanalysis	-

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

略語	英語	日本語
LDL	Low-density lipoprotein	低比重リポ蛋白
LLOQ	Lower limit of quantitation	定量下限
LQC	Low quality control	-
MQC	Mid quality control	-
MRD	Minimum required dilution	最小希釈倍率
MSD	Meso scale discovery	-
NAb	Neutralizing anti-drug antibodies	中和抗体
NQC	Negative quality control	-
PFS	Prefilled syringe	プレフィルドシリンジ
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
[redacted]	[redacted]	[redacted]
PQC	Positive Quality Control	-
[redacted]	[redacted]	[redacted]
PS80	Polysorbate 80	ポリソルベート 80
Q2W	Every 2 weeks	隔週 1 回
QW	Once weekly	毎週 1 回
Ru-デュピルマブ	Ruthenium labeled dupilumab	ルテニウム標識したデュピルマブ
SC	Subcutaneous	皮下
UF/DF	Ultrafiltration / diafiltration	濃縮／透析ろ過
ULOQ	Upper limit of quantitation	定量上限

1　背景及び概観

1.1　背景

デュピルマブ（SAR231893/REGN668）は完全ヒトモノクローナル抗体で、ヒトインターロイキン-4受容体αサブユニット（IL-4Rα）に特異的に結合し、ヒトインターロイキン-4（IL-4、I型及びII型）及びヒトインターロイキン-13（IL-13、II型）のシグナル伝達を遮断する。両サイトカインシグナル伝達経路は炎症性アレルギー性疾患の病態生理で重要な役割を担うと考えられるため、デュピルマブはアトピー性皮膚炎（AD）などのアトピー性疾患の有効な治療法となる可能性がある([Oh 2010])。

本モジュールでは、濃度150 mg/mLの液剤である市販予定デュピルマブ製剤（DP）プレフィルドシリンジ（PFS）に対する規制当局の製造販売承認を得るための情報を記載する。本剤は300 mgの用量で隔週1回（Q2W）皮下（SC）投与される予定である。製造方法、処方、製剤容器、投与経路、投与容量、及び注入速度の違いがデュピルマブの薬物動態（PK）や忍容性に及ぼす影響に関して、臨床試験も含めて評価し、デュピルマブDPを開発した。

本モジュールではデュピルマブの製造工程は[redacted]で命名し、[redacted]。[redacted]命名した。[redacted]。デュピルマブの臨床開発全体で4つの製造工程（S1*、S2*、S3*、及び[redacted]）を用いている。臨床試験に用いたこれらの製造工程間の主な違いや変更の理由及び製剤組成の概要を表2及び表3に示す。製造工程開発の詳細は[Module 3.2.S.2.6]に記載する。

Regeneron Pharmaceuticals社独自の技術を利用して、臨床応用された[redacted]を用いて[redacted]を作製した。この[redacted]を用いて初期臨床用デュピルマブを製造し（S1*及びS2*製造工程）、第1相及び第2相臨床試験に用いた。最初に臨床応用されたS1*製造工程の[redacted]したS2*製造工程を開発し、[redacted]とともに[redacted]した。

その後、第3相臨床試験用及び市販予定用のデュピルマブの[redacted]ため、[redacted]し、[redacted]した。この[redacted]とともに、[redacted]し、[redacted]したことが、S3*製造工程に至る重要な変更であった。S3*製造工程によって製造したDP（PFS入り又はバイアル入り）を、本承認申請における有効性及び安全性データを得るための第3相臨床試験に使用した。

臨床開発継続中に、[redacted]、[redacted]

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

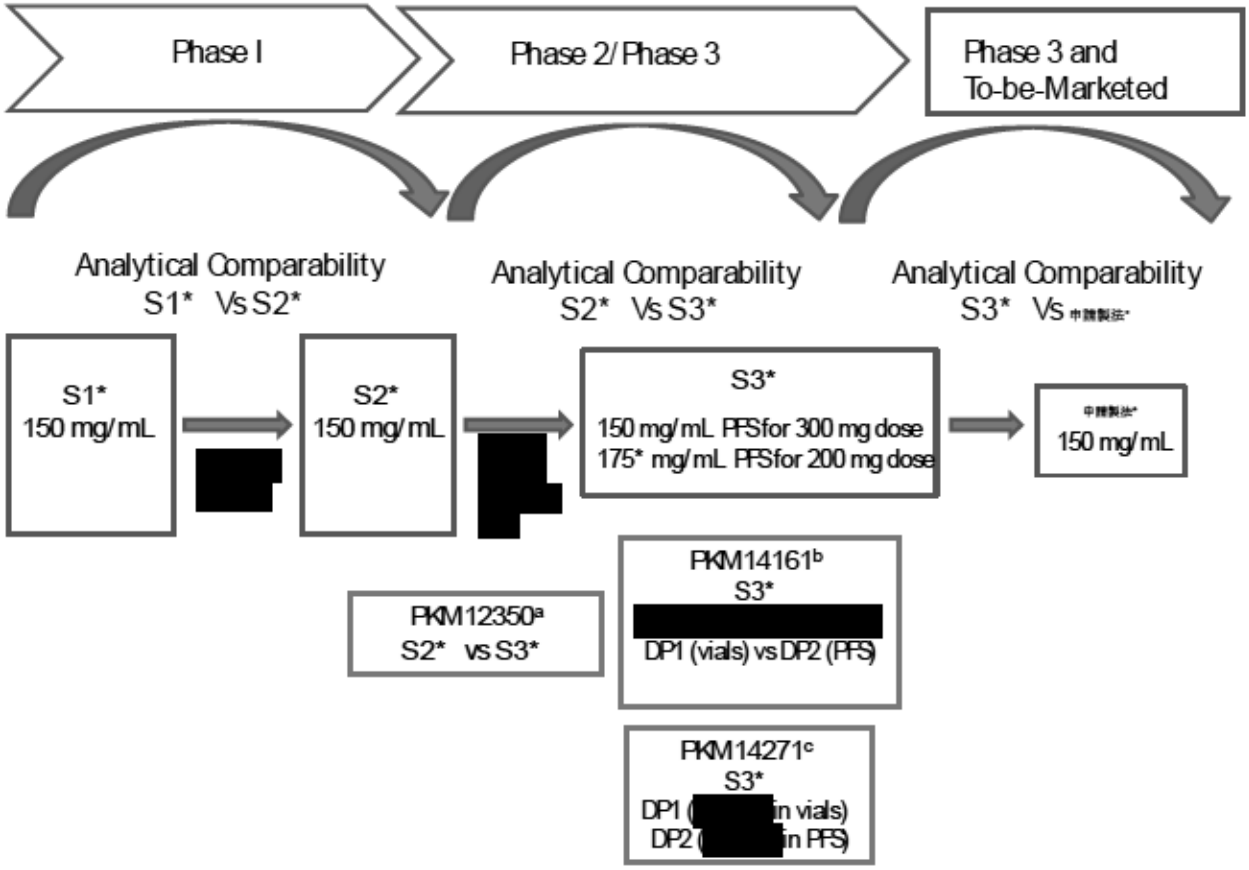
[redacted]

本モジュールでは、デュピルマブの濃度、並びに抗薬物抗体（ADA）と中和抗体（NAb）の測定によるデュピルマブの免疫原性を評価するために開発され、バリデートされた分析法について要約する（2.6項）。臨床開発の各段階で使用された異なるDP間の分析的同等性／同質性及び臨床PK比較データを含むデュピルマブDP開発戦略についても記載する（1.2項～1.6項）。デュピルマブDPのPKを比較検討した臨床試験の概要を図1に、臨床試験で使用した[redacted]、[redacted]、及び製剤容器の概要を表2に示す。

要約すると、これらの臨床PK比較試験及び分析的同等性／同質性試験により、臨床試験に用いた[redacted]と市販予定DPの同等性／同質性が立証された。分析的同等性／同質性試験及び臨床PK比較試験から得られたデータにより、[redacted]、[redacted]、濃度、及び／又は製剤容器を比較すると、第1相から第3相臨床試験で用いられたデュピルマブDPは同様であることが示されている。さらに、市販予定DPである申請製法DPは、第3相臨床試験で用いられたS3*　DPと分析的及び生化学的に同等／同質であることが示されている。

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

図 1 -デュピルマブ製剤の同等性／同質性を評価した臨床試験の概要



DP=Drug product, [redacted] PFS= prefilled syringe

a PK comparability Study PKM12350: S2* DP: 2 mL of 150 mg/mL (reference), S3* DP: 2 mL of 150 mg/mL (test), both as solution with [redacted] in vials

b PK comparability Study PKM 14161: S3* DP1: 2 mL of 150 mg/mL dupilumab in solution with [redacted] in vials. S3* DP2: 2 mL of 150 mg/mL dupilumab in solution with [redacted] in PFS

c PK comparability Study PKM14271: S3* DP1: 2 mL of 100 mg/mL dupilumab in solution with [redacted] in vials; S3* DP2: 1.14 mL of 175 mg/mL dupilumab in solution with [redacted] in PFS

*175 mg/mL formulation for the 200 mg dose is only used in the asthma phase 3 studies and therefore it is not described in any of the AD studies nor will it be an intended formulation for commercialization for AD.

1.2 製剤間の分析的同等性／同質性及び製造工程変更の概要

デュピルマブ臨床開発を通じて[redacted]及び製造工程を変更し、市販予定用の製造工程を決定した。製造過程変更ごとに分析的手法を利用して同等性／同質性を評価し、[redacted]及び製造工程により製造したデュピルマブが先行する[redacted]及び製造工程により製造したデュピルマブと同等／同質であることを確認した。同等性／同質性が実証された変更の概要を本項に示す。これらの分析的同等性／同質性試験の主要な結果の概要は2.1項～2.4項に示し、これらの試験の詳細は[Module 3.2.S.2.6 S3* -申請製法- Comparability Report_REGN668-MX-[redacted]015-SR-01V1-JP QUA-TD-2016-32067]、

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

[Module 3.2.S.2.6 S2* -S3* Comparability Report_REGN668-MX-[redacted]092-JP QUA-TD-2016-32066]、及び[Module 3.2.S.2.6]に示す。

1.3 S1* と S2* の同等性／同質性

S1* 及び S2* により製造した DS を使用して、第 1 相及び第 2 相臨床試験用のデュピルマブを製造した。各製造工程におけるデュピルマブの[redacted]に関して、[redacted]手法による[redacted]を用いて、2 つの[redacted]で製造したデュピルマブ DS ロットを直接比較した。この 2 つの DS はこれらすべての[redacted]に関して同等／同質であることが明らかになった。全体として、S1* 又は S2* 製造工程により製造したデュピルマブは同等／同質であることが明らかになった。これらの試験により、[redacted]デュピルマブの同等性／同質性が立証された。

1.4 S2* と S3* 間の同等性／同質性

S3* 製造工程により製造した DS を使用して、第 1 相、第 2 相及び第 3 相臨床試験用の DP を製造した。3 つの製造工程（S1* 、S2* 及び S3* ）により製造したデュピルマブの同等性／同質性を評価するために、[redacted]手法を用いて、これら 3 つの製造工程から得られたデュピルマブの DS[redacted]の[redacted]を行った。これら 3 つの製造工程により製造した DS[redacted]は、[redacted]に関して同等／同質であることが示された。これらの試験から、[redacted]により製造したデュピルマブの同等性／同質性が示された。これらの分析試験の詳細は報告書（[Module 3.2.S.2.6 S2* -S3* Comparability Report_REGN668-MX-[redacted]092-JP QUA-TD-2016-32066]）に示す。

S2* 製造工程と S3* 製造工程により製造したデュピルマブの同等性／同質性を裏付けるために、PKM12350 試験を実施した。S2* 製造工程と S3* 製造工程により製造したデュピルマブ間で、PK、安全性及び忍容性は同様であることが示された（2.5.1項）。[redacted]。したがって、この臨床 PK 比較試験から、[redacted]がデュピルマブの PK 又は短期安全性及び忍容性に影響しないことが示された。この試験から、[redacted]DS が臨床的に同様であることも立証された。

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

総合すると、この分析的特性解析及び臨床 PK 比較試験の結果から、S1* 、S2* 及び S3* 製造工程により製造した臨床用 DP が同様であることが示された。さらに、S2* DP を患者に投与した第 2a 相臨床試験（[Module 5.3.5.1-2 R668-AD-1117]）及び S3* DP を患者に投与した第 2b 相臨床試験（[Module 5.3.5.1-3 R668-AD-1021]）の有効性及び安全性データの解析からも、S2* 製造工程と S3* 製造工程により製造したデュピルマブが臨床的に同様であることが示唆された（[Module 5.3.5.3-3 Dupilumab Safety Assessment Comparing S2* vs S3*]）。

1.5 S3* と 申請製法*（[redacted]）により製造したデュピルマブ間の同等性／同質性

1.1項で述べたように、[redacted]。S3* 製造工程と 申請製法* 製造工程により製造したデュピルマブ DS の同等性／同質性を評価するために、分析的同等性／同質性試験を実施した。

デュピルマブ 申請製法* DS は、同等性／同質性試験計画書で規定した[redacted]に関する同等性／同質性要件を満たしていた。全体として、2 つの製造工程（S3* 及び 申請製法*）により製造した DS は[redacted]に関して同等／同質であることがデータから示された。デュピルマブ S3* と 申請製法* の同等性／同質性を評価した[redacted]の詳細な結果は[Module 3.2.S.2.6 S3* -申請製法* Comparability Report_REGN668-MX-[redacted]015-SR-01V1-JP QUA-TD-2016-32067]に示す。この[redacted]から、上記 2 つの製造工程により製造したデュピルマブの同等性／同質性が示され、第 2 相及び第 3 相臨床試験に使用した S3* DP と市販予定用 申請製法* DP が分析的に同等／同質であることが立証された。

上述のように、臨床データの解析から、[redacted]初期の製造工程（S2* ）により製造した DP と[redacted] S3* 製造工程により製造した DP が、有効性及び安全性に関して同様であることが確認された。したがって、これらすべての分析的試験（詳細は2.1項～2.4項参照）及び PK 試験（詳細は2.5項参照）から、臨床試験（第 1 相～第 3 相）で投与されたすべてのデュピルマブ DP と市販予定 DP（申請製法*）[redacted]の同等性／同質性が立証された。

1.6 製剤開発における生物薬剤学的（薬物動態）比較試験の概要

[redacted]と異なる 3 つの製造工程（S1* 、S2* 、及び S3* ）により製造したデュピルマブ DS を臨床プログラムに使用した。臨床開発で使用した DP は、表 2に示すように臨床プログラム中に[redacted]及び製剤容器を変更したバイアル入り又は PFS 入り DP である。これらの変更には、[redacted]への変更、濃度の変更（50、75、100 及び 150 mg/mL）、並びにバイアルから PFS への製剤容器の変更が含まれている。これらの変更を施して製造したデュピルマブ DP が互いに同様であることを

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

検証するために、3 つの臨床 PK 比較試験を実施した。これらの臨床 PK 比較試験では、PK の違いを評価した。

- PKM12350 試験では、[redacted]及び 2 つの製造工程（S2* 対 S3* ）により製造した 2 種類のデュピルマブ DP の PK を比較した。
- PKM14161 試験及び PKM14271 試験では、それぞれ用量の異なる 300 mg 及び 200 mg の S3* DP（PFS 入り [redacted] 対バイアル入り [redacted]）の単回投与時の PK を比較した。

臨床 PK 比較試験全 3 試験の結果及び詳細を2.5項に示す。全体として、3 つの臨床 PK 比較試験から、[redacted]又は市販予定用 DP の[redacted]のデュピルマブの PK が同様であること、並びに[redacted]又は製剤容器（PFS 対バイアル）で SC 投与した場合の S3* DP の PK が同様であることが示された（表 1）。PK 比較試験のさらなる詳細及び結果は[Module 2.7.2]に記載する。

表 1 - 薬物動態比較試験における機能性デュピルマブ曝露量（平均±SD）の概要
- [redacted]、[redacted]及び製剤容器を用いたデュピルマブ

Single dose studies – Healthy Volunteers					
Study number	**Dose (mg) (Number of Subjects)**	**Route**	**PK Parameters**		
			C_{max} (mg/L)	**t_{max} (d) median**	**AUC_{last} (mg.d/L)**
PKM12350	300S3* (n=15)	SC	28.9±9.11	7.00	483.3±203.8
	300S2* (n=13)	SC	27.2±9.95	7.00	500.0±179.2[a]
PKM14161	300 S3* DP ([redacted]PFS) (n=19)	SC	34.8±17.5	7.00	587±302
	300 S3* DP ([redacted]vial) (n=19)	SC	34.3±11.6	7.00	575±235
PKM14271	200 S3* DP ([redacted]PFS) (n=19)	SC	23.2±7.82	3.14	339±128
	200 S3* DP ([redacted]vial) (n=19)	SC	22.8±8.92	3.00	323±132

a N = 11 since 2 subjects discontinued from the study
Source: Module 5.3.1.2 PKM12350, Module 5.3.1.2 PKM14161, and Module 5.3.1.2 PKM14271

1.7 生物学的分析法の概要

臨床試験での機能性デュピルマブ（標的分子である IL-4Rα と結合可能な部位が 1 又は 2 ヵ所あるデュピルマブ）の濃度、ADA、及び NAb の有無を評価するために開発され、バリデートされたすべての

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

分析法を要約する（2.6項）。Incurred samples reanalysis（ISR）及び試料安定性に関する詳細についても記載する。すべての分析法の詳細及び各分析法を用いた臨床試験の一覧を表 4に記載する。

ヒト血清中の機能性デュピルマブ濃度を定量するために、分析法を 2 つ開発し、それぞれバリデートした。機能性デュピルマブの分析法は、機能性デュピルマブの遊離体濃度を測定することから、薬理活性がある薬物濃度のデータが得られる。最初にバリデートされた酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）（R668-AV-[redacted]095-VA-01V2、2.6.1.1項参照）は、3 穴で測定して試料分析を行い、初期臨床試験に用いた（表 4）。次に、2 穴で測定してスループットを上げた分析法がバリデートされた（R668-AV-[redacted]074-VA-01V1、2.6.1.2項参照）。

デュピルマブに対する ADA を検出するために 2 つの分析法、NAb を検出するために 1 つの分析法を開発した。まず ADA の検出に、スクリーニング試験、確認試験、及び抗体価測定の 3 段階で免疫原性を評価する電気化学発光法によるブリッジングイムノアッセイを開発した（R668-AV-[redacted]106- VA-01V2、2.6.2.1項参照）。本分析法はその後、drug tolerance（薬物による ADA 検出の妨害）を改善するため、酸解離手順を含むよう変更した（R668-AV-[redacted]089-VA-01V2、2.6.2.2項参照）。ADA 分析で陽性であった第 3 相臨床試験の試料の NAb を検出するために、競合リガンド結合法を開発し、バリデートした（REGN668-AV-[redacted]112-VA-01V1、2.6.3.1項参照）。米国食品医薬品局（FDA）（Division of Dermatology and Dental Products ）との事前相談を受け、競合リガンド結合法を第 3 相臨床試験の中和抗体測定に用いることとした。

2　個々の試験結果の要約

2.1　分析的同等性／同質性試験

臨床試験に用いるデュピルマブは4つの製造工程（S1* 、S2* 、S3* 、及び申請製法）を用いて製造している。これらの製造工程間の主な違いやこれらの変更の理由の概要を1.1項に記載し、臨床試験に用いた製剤組成の概要を表2及び表3にまとめた。製造工程開発の詳細は[Module 3.2.S.2.6]に記載する。本項では、[redacted]から製造されたデュピルマブDP間及び製造工程変更における同等性／同質性を示すために実施された分析的同等性／同質性試験の詳細を記載する。

2.2　S1*　及びS2*　製造工程の同等性／同質性

第1相及び第2相臨床試験でのDPの製造に使用した[redacted]で製造したデュピルマブの同等性／同質性を評価した（表2）。[redacted]を用いて製造されたDSのDPは、S1* 製造工程では[redacted]凍結乾燥製剤であり（溶解後50又は150 mg/mL）、S2* 製造工程では[redacted]150 mg/mLの液剤として処方化された（表2）。

S1* 及びS2* 製造工程によるデュピルマブ[redacted]DSロットについて、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]手法で検討した。この2つのDSは[redacted]、[redacted]により同等／同質であることが示された。[redacted]を用いて、これら2つのDSのロット間のデュピルマブの[redacted]に評価した。これらのロットのいずれにも[redacted]は認められなかった。測定された[redacted]として[redacted]することで、各デュピルマブDSの試験ロット間の同等性／同質性が示された。[redacted]の結果から、2つの製造工程で製造されたデュピルマブのロットは、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、高度に同等／同質であることが示された。[redacted]により、S1* 及びS2* 製造工程で製造されたデュピルマブの[redacted]に違いは認められなかった。

全体として、[redacted]を用いた2つの製法[redacted]で製造したデュピルマブは同等／同質であった。これらの試験から、[redacted]を用いて[redacted]で製造されたデュピルマブの同等性／同質性が示された。また、これらの同等性／同質性試験から、凍結乾燥製剤及び液剤として処方化されたDPの同等性／同質性も立証された（表2）。

2.3　[redacted]間及びS2*　からS3*　への製造工程変更における同等性／同質性

S2* 製造工程により製造したデュピルマブ（第1相及び第2相臨床試験用のDPの製造に使用）と、S3* 製造工程により製造したデュピルマブ（第1相、第2相及び第3相臨床試験用のDPの製造に使用）との同等性／同質性を評価した（表2）。

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]手法を用いて、3 つの製造工程（S1* 、S2* 及び S3* ）から得られたデュピルマブの DS [redacted]を行った。[redacted]手法を用いて、3 つの製造工程から得られたデュピルマブの[redacted]を評価した。いずれの DS [redacted]にも[redacted]ため、[redacted]に基づいて、S1* 、S2* 及び S3* 製造工程により製造した[redacted]が同等／同質であることが示された。[redacted]で実施した[redacted]から、これらの製造工程により製造した DS が、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]に関して、高度に同等／同質であることが示唆された。これらのデュピルマブロットの[redacted]の結果、[redacted]が認められ、全体として[redacted]。これら 3 つの製造工程により製造したデュピルマブの同等性／同質性評価の分析データの詳細は[Module 3.2.S.2.6 S2* -S3* Comparability Report_REGN668-MX-[redacted]092-JP QUA-TD-2016-32066]に示す。

これらの結果から、3 つの製造工程（S1* 、S2* 及び S3* ）から得られたデュピルマブの品質が、[redacted]に関して高度に同様であることが示された。[redacted]、[redacted]。この[redacted]の結果から、S3* 製造工程により製造したデュピルマブが先行する 2 つの製造工程（S1* 及び S2* ）により製造したデュピルマブと同等／同質であることが示され、第 1 相～第 3 相臨床試験に使用した DP の分析的同等性／同質性が立証された。さらに、S2* DP を患者に投与した第 2a 相臨床試験（[Module 5.3.5.1-2 R668-AD-1117]）及び S3* DP を患者に投与した第 2b 相臨床試験（[Module 5.3.5.1-3 R668-AD-1021]）の有効性及び安全性データの解析からも、S2* 製造工程と S3* 製造工程により製造したデュピルマブが臨床的に同様であることが示唆された（[Module 5.3.5.3-3 Dupilumab Safety Assessment Comparing S2* vs S3*]）。

2.4 S3* から 申請製法* への製造工程変更（[redacted]）における同等性／同質性

[redacted]、[redacted]デュピルマブ製造工程である 申請製法* を開発した。デュピルマブ 申請製法* DS は、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]に関する同等性／同質性要件を満たしていた。[redacted]、[redacted]。

S3* 製造工程と 申請製法* 製造工程により製造したデュピルマブ DS 間の同等性／同質性を評価するために、[redacted]を実施した。S3* 製造工程は、第 1 相、第 2 相及び第 3 相臨床試験用 DP の製

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

造に用いられた（表 1）。また、申請製法 製造工程により製造したデュピルマブを使用して進行中の第 3 相臨床試験用 DP 及び市販用 DP を製造する予定である。

試験ロットは、[redacted]、[redacted]に関して要件を満たしていた。2 つの製造工程（S3* 及び 申請製法）により製造したデュピルマブが同等／同質であることが、データから示された。デュピルマブ S3* と 申請製法 の同等性／同質性を評価した[redacted]の詳細な結果は[Module 3.2.S.2.6 S3* -申請製法 Comparability Report_REGN668-MX-[redacted]015-SR-01V1-JP QUA-TD-2016-32067]に示す。

この分析的同等性／同質性試験によって、市販予定用 申請製法 DP が分析的及び生化学的に S3* DP と同等／同質であることが示され、市販予定用 DP（申請製法 製造工程）と臨床安全性及び有効性データを収集する第 3 相臨床試験に使用したデュピルマブ DS の製造に用いた S3* 製造工程間の分析的同等性／同質性が立証された。

2.5 生物薬剤学的（臨床薬物動態）比較試験

第 1 相から第 3 相臨床試験で投与された DP の製造に用いた[redacted]、[redacted]、濃度及び／又は製剤容器を比較して、各デュピルマブ DP が同様であることを立証するために、各 DP の臨床 PK 比較試験を実施した。これらの臨床 PK 比較試験では、PK の違いを評価した。

2.5.1 PKM12350 試験（第 1 相）

PKM12350 試験は、健康被験者を対象とした 2 つの異なるデュピルマブ DP を単回 SC 投与したときの PK、安全性及び忍容性を評価するランダム化、二重盲検、並行群間試験であった（[Module 5.3.1.2-1 PKM12350]）。主要目的は、[redacted]及び製造工程を用いて製造した 2 つの異なるデュピルマブ DP（S3* 及び S2* ）について、300 mg 単回 SC 投与後の PK プロファイルを測定し、比較することであった。

- S3* （試験製剤）：150 mg/mL を 2 mL 投与。
- S2* （標準製剤）：150 mg/mL を 2 mL 投与。

S2* 製造工程により製造した DS は[redacted] 150 mg/mL の液剤として処方化され、一方 S3* 製造工程により製造した DS は[redacted] 150 mg/mL の液剤として処方化された。

30 名の被験者を S3* 投与群（15 名）又は S2* 投与群（15 名）にランダムに割り付けた。規定の時点で薬物濃度測定及び ADA 評価用に採血した。分析法の詳細はそれぞれ2.6.1項及び2.6.2項に要約する。

健康被験者にデュピルマブ 300 mg を単回 SC 投与したときの機能性デュピルマブの曝露量は、試験製剤（S3* ）と標準製剤（S2* ）で同程度であった。幾何平均値の投与群比（S3* /S2* ）及びその 90%信頼区間（CI）は、C_{max} で 1.10（0.89～1.35）、AUC_{last} で 0.89（0.69～1.14）、AUC で 1.05（0.86～1.29）であった。試験を完了した被験者 27 名中 6 名（S3* 投与群：4 名、S2* 投与群：2 名）に

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

ADA 陽性反応が認められた。試験製剤と標準製剤の PK プロファイルに、臨床的に重要な差は認められなかった。S3* と S2* の両製造工程により製造したデュピルマブ DP の忍容性は概ね良好であった。

さらに、2 つの臨床 PK 比較試験（PKM14161 試験及び PKM14271 試験）で、健康被験者に 200 mg 又は 300 mg を SC 投与して[redacted]の DS（S3* ）を比較した。

2.5.2 PKM14161 試験（第 1 相）

PKM14161 試験（[Module 5.3.1.2-2 PKM14161]）は、2 つの異なるデュピルマブ 300 mg DP を単回 SC 投与したときの PK、忍容性及び安全性を検討するランダム化、非盲検、並行群間試験であった。この試験では、2 つの並行群に以下の DP を投与した。

- 投与群 1（標準製剤、DP1）：300 mg、5 mL バイアル入り[redacted] 150 mg/mL S3* デュピルマブ溶液 2 mL。3 mL プラスチックシリンジへ抜き取り使用。
- 投与群 2（試験製剤、DP2）：300 mg、2.25 mL PFS 入り[redacted] 150 mg/mL S3* デュピルマブ溶液 2 mL。

38 名の被験者をこれら 2 つの投与群にランダムに割り付けた（各群 19 名）。規定の時点で薬物濃度測定及び ADA 評価用に採血した。分析法の詳細はそれぞれ2.6.1項及び2.6.2項に要約する。

デュピルマブ 300 mg を単回 SC 投与したときの機能性デュピルマブの曝露量は、2 つの S3* DP である標準製剤（DP1、バイアル入り[redacted]）と試験製剤（DP2、PFS 入り[redacted]）で同程度であった。幾何平均値の投与群比（DP2/DP1）及びその 90% CI は、C_{max} で 0.96（0.74～1.25）及び AUC_{last} で 0.98（0.71～1.37）であった。ADA 分析により、治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応が DP1 群の 8 名及び DP2 群の 9 名に認められた。試験製剤と標準製剤の PK プロファイルに、臨床的に重要な差は認められなかった。両デュピルマブ DP の忍容性は概ね良好であった。

2.5.3 PKM14271 試験（第 1 相）

PKM14271 試験（[Module 5.3.1.2-3 PKM14271]）は、2 つの異なるデュピルマブ 200 mg DP を 単回 SC 投与したときの PK、忍容性及び安全性を検討するランダム化、非盲検、並行群間試験であった。この試験は、喘息を対象とした進行中の第 3 相プログラムに現在使用している 200 mg 用量を検討するために実施した。この用量（200 mg）は AD を対象とした第 3 相臨床試験のいずれにも使用しておらず、成人の AD の適応で販売承認を取得する予定はない。この試験では、2 つの並行群に以下の DP を投与した。

- DP1（標準製剤）：200 mg、5 mL バイアル入り[redacted] 100 mg/mL S3* デュピルマブ溶液 2 mL。3 mL プラスチックシリンジへ抜き取り使用。
- DP2（試験製剤）：200 mg、1 mL PFS 入り[redacted] 175 mg/mL S3* デュピルマブ溶液 1.14 mL。

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

38名の被験者を2つの投与群にランダムに割り付けた（各群19名）。規定の時点で薬物濃度測定及びADA評価用に採血した。分析法の詳細はそれぞれ2.6.1項及び2.6.2項に要約する。

デュピルマブ200 mgを単回SC投与したときの機能性デュピルマブの曝露量は、2つのS3* DPである標準製剤（DP1、バイアル入り[redacted]）と試験製剤（DP2、PFS入り[redacted]）で同程度であった。幾何平均値の投与群比（DP2/DP1）及びその90% CIは、C_{max}で1.03（0.83～1.27）及びAUC_{last}で1.06（0.83～1.35）であった。ADA分析により、治験薬投与下に発現したADA陽性反応が計13名（DP1群9名及びDP2群4名）に認められた。試験製剤と標準製剤のPKプロファイルに、臨床的に重要な差は認められなかった。

これらの3つの臨床PK比較試験から、[redacted]又は市販予定用DPの[redacted]のデュピルマブのPKが同様であること、並びに[redacted]又は製剤容器（PFS対バイアル）でSC投与した場合のS3* DPのPKが同様であることが示された（表1）。PK比較試験の詳細及び結果は[Module 2.7.2]に記載する。全体的にこれらのPK比較試験から得られたデータにより、第1相から第3相臨床試験で用いられたDP間の[redacted]、[redacted]、濃度及び／又は製剤容器を比較したとき、各デュピルマブDPは同様であることが示された。

臨床開発継続中に、[redacted]。S2* DPとS3* DPが臨床的に同様であることが明らかになったため、市販予定用[redacted]DPが分析的及び生化学的にS3* DPと同等／同質であることが裏付けられた。

2.6 生物学的分析法

本項では、ヒト血清試料中の機能性デュピルマブ及びデュピルマブに対するADA及びNAbの分析に用いたすべての生物学的分析法を要約する。これらの分析法を用いて、PK比較試験、臨床薬理試験、並びに第1～3相臨床有効性及び安全性試験に参加した健康被験者及びAD患者から採取した試料を分析した。これらの生物学的分析法を表4に要約する。

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

2.6.1 機能性デュピルマブ

2.6.1.1 REGN668-AV-[redacted]095-VA-01V2：ヒト血清中の機能性デュピルマブの定量のための生物学的分析法のバリデーション

[Module 5.3.1.4-2]

目的及び方法：

標的分子である IL-4Rα と結合できる部位が 1 又は 2 ヵ所ある機能性デュピルマブ濃度を定量するため、ELISA による分析法をバリデートした。本分析法では、組換えヒト IL-4Rα でコーティングしたマイクロタイタープレート及び標準物質としてデュピルマブを使用した。機能性デュピルマブはプレート上の IL-4Rα と結合し、ビオチン化マウス抗ヒト IgG4 モノクローナル抗体、その後ホースラディッシュペルオキシダーゼで標識した NeutrAvidin を用いて検出される。その後、機能性デュピルマブ濃度に比例するシグナル強度が得られるよう、ペルオキシダーゼに特異的なルミノール系化学発光基質を添加した。本分析法により、ヒト血清中の機能性デュピルマブ濃度を定量した。

結果：

2%ヒト血清マトリックスを用いた本分析法における未希釈のヒト血清中機能性デュピルマブ濃度の定量上限（ULOQ）は 5 µg/mL（5 mg/L）、定量下限（LLOQ）は 0.078 µg/mL（78 µg/L）であった。本分析法を検証した結果、バリデーションプロトコール REGN668-AV-[redacted]095 に規定したすべての評価基準を満たした。分析単位内及び分析単位間の真度、精度及び直線性、検出感度、並びに定量範囲は許容できることが確認された。検討した条件下で、本分析法は低濃度（0.078 µg/mL 又は 78 µg/L）でも機能性デュピルマブの定量に選択性があり、ヒト血清マトリックスによる干渉は認められなかった。

希釈回収率の検討において、最小希釈倍率（MRD）以上に試料を希釈することで、高濃度の機能性デュピルマブを正確に測定することができた。本分析法は、分析者及び重要でない試薬ロットなどの変更による影響は受けなかった。本分析法の頑健性及び堅牢性を確認するために検討したすべての評価項目において基準を満たした。

特異性の検討において、本分析法は遊離（標的非結合）機能性デュピルマブを定量し、遊離デュピルマブ及び 1:1 の IL-4Rα／デュピルマブ複合体中のデュピルマブも検出できるが、2 つの IL-4Rα と結合しているデュピルマブは検出しないことが示された。デュピルマブは、室温で少なくとも 4 時間の保存、4°C での一晩冷蔵保存、及び 10 回の凍結／融解サイクル後のいずれの条件においても、ヒト血清中での安定性が確認された。デュピルマブは-80°C 又は-20°C のいずれかで冷凍保存した場合、ヒト血清中で少なくとも 24 ヵ月安定であることが確認された。個々の試験における分析法の性能を、各臨床試験の生体試料分析報告書に示す（[Module 2.7.2 の 1.2 項]）。

5 つの臨床試験（R668-AD-0914 試験、R668-AD-1026 試験、R668-AD-1121 試験、R668-HV-1108 試験、及び TDU12265 試験）で得られた試料について、ISR 又は機能性デュピルマブ分析法を実施した。これらの ISR はすべて評価基準を満たし、本分析法により、これらの各患者集団で頑健なデータが得られることが示された。表 5 に挙げる各試験の生体試料分析報告書に ISR のデータを記載する。

2.6.1.2 REGN668-AV-[redacted]074-VA-01V1：ヒト血清中の機能性デュピルマブの定量のための生物学的分析法のバリデーション

[Module 5.3.1.4-1]

目的及び方法：

上記のバリデートされたELISA（REGN668-AV-[redacted]095-VA-01V2［2.6.1.1項参照］）を、試料スループットを上げるための自動化に対応できるように再最適化した。この再最適化には、当初の分析法の3穴測定から2穴測定への変更が含まれた。

結果：

本分析法を検証した結果、バリデーションプロトコールREGN668-AV-[redacted]074に規定したすべての評価基準を満たした。2%ヒト血清マトリックスを用いた本分析法における未希釈のヒト血清中機能性デュピルマブ濃度のULOQは5 µg/mL（5 mg/L）、LLOQは0.078 µg/mL（78 µg/L）であった。分析単位内の真度、精度、及び線形性は、評価基準を満たした。選択性の検討で、内因性及び試験に特異的ではないマトリックス成分の存在下で機能性デュピルマブが特異的に定量できることを確認した。潜在的マトリックス成分である2 mg/mLのヘモグロビン（溶血試料を擬態）及び高濃度（>130 mg/dL）の低比重リポ蛋白（LDL）の存在下においても、LLOQ濃度の機能性デュピルマブを定量することができた。希釈回収率の検討において、MRD以上に試料を希釈することで、高濃度の機能性デュピルマブを正確に測定することができた。本分析法は、分析者及び重要でない試薬ロットなどの変更による影響は受けなかった。本分析法の頑健性及び堅牢性を確認するために検討したすべての評価項目において基準を満たした。

特異性の検討において、本分析法は遊離（標的非結合）機能性デュピルマブを定量し、1:1のIL-4Rα／デュピルマブ複合体中のデュピルマブも検出できるが、2つのIL-4Rαと結合しているデュピルマブは検出しないことが示された。

本分析法は自動化システムに移行され、バリデーションプロトコールAAV- LOR[redacted]844-PCL3277-P1で規定した評価項目に従って検証された。分析単位内及び分析単位間の真度、精度及び線形性は、評価基準を満たした。臨床試験試料を用いた分析単位内及び分析単位間の精度もすべての評価基準に適合した。希釈回収率の検討ですべての評価基準を満たし、本分析法は高濃度のデュピルマブを含む試料中の機能性デュピルマブも正確に定量することができた（MRD以上に試料を希釈後に分析）。最後に、自動化法と手動法（SOP PCL3277に記載）のクロスバリデーションの結果、臨床試料をいずれの方法で分析した場合も濃度について同様の結果が得られた（バリデーション報告書[Module 5.3.1.4-7 AAV-LOR[redacted]844-PCL3277-R1]）。

臨床PK比較試験であるPKM14161試験、及び第2相臨床試験であるR668-AD-1021試験で分析した試料について、本分析法のISRを実施した。これらのISRはすべて評価基準を満たし、これらの試験の被験者／患者集団に対して、本分析法により頑健なデータが得られることが示された。

2.6.2 抗薬物抗体

2.6.2.1 REGN668-AV-[redacted]106-VA-01V2：電気化学発光法を用いたヒト血清中抗デュピルマブ抗体検出のための生物学的分析法のバリデーション

[Module 5.3.1.4-3]

目的及び方法：

REGN668-AV-[redacted]106-VA-01V2 法がヒト AD 患者由来の血清中 ADA の検出に適した信頼性の高い方法であることを示す目的で、生物学的分析法バリデーションプロトコール（BVP）REGN668-AV-[redacted]106 に規定したバリデーション評価項目に基づき本分析法を検証した。本分析法は、非定量的な抗体価に基づく電気化学発光法によるブリッジングイムノアッセイであり、陽性対照として、マウス抗デュピルマブモノクローナル抗体を、架橋を構成する重要試薬としてビオチン化デュピルマブ（Bio-デュピルマブ）及びルテニウム標識したデュピルマブ（Ru-デュピルマブ）を用いた。

Bio-デュピルマブ及びRu-デュピルマブを含む溶液（マスターミックス）で試料及び対照を希釈した。インキュベーション後、陽性対照又は試料中の ADA が Bio-デュピルマブ及び Ru-デュピルマブの両方と結合して複合体となり、架橋が形成される。次に、試料及び対照をストレプトアビジンでコーティングした meso scale discovery（MSD）マイクロプレートに添加した。Bio-デュピルマブはマイクロプレート表面に捕捉され、複合体（Bio-デュピルマブ／ADA／Ru-デュピルマブ）をマイクロプレート表面に結合させる。次に、アミンを含むリード緩衝液の存在下で MSD プレートリーダーによりマイクロプレートに電圧をかけるとルテニウム標識により発生する電気化学発光シグナルとして、この複合体が検出される。電気化学発光シグナル（カウント）は試料中の陽性対照又は ADA 量と比例している。

本分析法では、最初に ADA 陽性の可能性を特定するスクリーニング試験、スクリーニング試験で認められた陽性反応が非標識デュピルマブと競合するか否かを調べる確認試験、確認試験で ADA 陽性が確定した試料中の ADA の抗体価を調べる抗体価測定の 3 段階で試料を評価する。すべての試料は、最初にスクリーニング試験で評価した。次に、スクリーニング試験で陽性反応が認められた試料は、確認試験により評価した。確認試験では、陽性反応に対する非標識デュピルマブの競合的影響を評価するために 20 µg/mL 非標識デュピルマブ存在下又は非存在下でインキュベートする以外は、上記と同様の手順で分析した。本分析法では、過剰な非標識デュピルマブを添加した場合、ADA 結合に対して Bio-デュピルマブ及び Ru-デュピルマブと競合し、その結果、非標識デュピルマブを添加していない試料と比べてシグナルが減少する。ADA 陽性が確定した試料はその後抗体価測定を行った。抗体価測定では、試料を陰性対照血清で連続希釈を行い、その後、各試料の複数の連続希釈液を分析し、本分析法について設定された抗体価カットポイントを上回る最大の希釈率（抗体価）を求めた。

結果：

本分析法は BVP REGN668-AV-[redacted]106 に規定したバリデーション評価基準を満たした。本分析法のカットポイントは、デュピルマブ未投与の患者又は健康成人の血清試料を分析して得られた値を用い、統計的に計算して設定した。このカットポイントは、対照及び患者試料が ADA 陽性又は陰性かを判

断するのに用いられる。本分析法のカットポイントは、FDA draft guidance Dec 2009及び文献（[Mire-Sluis 2004], [Shankar 2008]）で推奨されている統計的手法に基づいて設定した。

最初のスクリーニング試験では、デュピルマブ未投与の健康被験者から得た56個のヒト血清試料を分析し、スクリーニング試験のカットポイント係数（CF）を求めた。統計的に定義されたスクリーニング試験の変動CFは、偽陽性率が約5%となるように、観測データの95パーセンタイルに基づき、1.81と算出された。確認試験での変動CFの50%は、これまでのADA分析の経験に基づき設定した。これらの変動CFを用いて、その後の各測定におけるプレート特異的なカットポイントを算出した。このスクリーニング試験のカットポイントに基づき、未希釈血清における本分析法のモノクローナル抗体陽性対照に対する感度は、デュピルマブ非存在下で約35.6 ng/mL（35.6 µg/L）であった。本分析法のdrug tolerance limit（ADAのシグナルがカットポイント以下になる最小薬物濃度）は、500 ng/mL（500 µg/L）陽性対照抗体存在下では約122.1 µg/mL（122.1 mg/L）、500 ng/mL（500 µg/L）アフィニティー精製ウサギポリクローナル抗体存在下では約226.7 µg/mL（226.7 mg/L）であった。

抗体価測定では分析者内及び分析者間の精度も評価した。Mid quality control（MQC）希釈液の抗体価は、同じ希釈倍率のMQC抗体価中央値の範囲内であったことから、多段階希釈による抗体価の決定は信頼できることが示された。

MQC試料の連続希釈で得られたシグナルは抗体濃度に比例しており、60 µg/mLまでフック効果は認められず、希釈直線性が示された。ADA検出に対するヒト血清マトリックスの干渉は最小限であった。20個の市販正常血清試料（男女10名ずつ）に陽性対照をlow quality control（LQC）濃度で添加したところ、すべての試料が陽性のシグナルを示し、血清マトリックス成分は本分析法による結果に影響を及ぼさないことが示された。

頑健性及び堅牢性の検討によって、本分析法は重要でない試薬、ストレプトアビジンコーティングプレート、プレートリーダー装置及び分析者が変わっても影響を受けないことが検証された。これらの分析で得られた結果はBVP REGN668-AV-[redacted]106に規定した評価基準を満たしていた。Positive quality control（PQC）の短期安定性は、室温で少なくとも4時間の保存、4°Cでの一晩冷蔵保存、及び10回の凍結／融解サイクル後のいずれの条件においても、影響を受けなかった。QC（PQC及びnegative quality control［NQC］）を用いた長期安定性試験の結果、抗デュピルマブモノクローナル抗体陽性対照は-80°C及び-20°Cで冷凍保存した場合、ヒト血清中でそれぞれ少なくとも24ヵ月及び12ヵ月まで安定であることが確認された。

2.6.2.2 REGN668-AV-[redacted]089-VA-01V2：ヒト血清中抗デュピルマブ抗体検出のための生物学的分析法のバリデーション

[Module 5.3.1.4-5]

目的及び方法：

初期の臨床試験でAD患者に最も高い用法・用量である300 mg毎週1回（QW）で投与したとき、定常状態での血清中デュピルマブ濃度は約160 µg/mLであり、この濃度は、最初のADA分析法のdrug tolerance limitを超えていた。したがって、AD患者由来の血清中に想定されるデュピルマブ濃度が存

在する状況でも、ADA が適切に検出できるように、ADA 分析法を変更した。本分析法は、非定量的な抗体価に基づく電気化学発光法によるブリッジングイムノアッセイであり、陽性対照としてマウス抗デュピルマブモノクローナル抗体を、架橋の重要試薬として Bio-デュピルマブ及び Ru-デュピルマブを用いた。本分析法は、分析前に血清試料の酸処理の過程があり、この処理で血清試料中に存在する抗体と薬物の複合体を解離させることで、デュピルマブ存在下における ADA 検出が改善される。試料及び対照を酢酸で希釈したのち、Bio-デュピルマブ及び Ru-デュピルマブを含む Tris 溶液で中和した。インキュベーション後、陽性対照又は試料中の ADA が Bio-デュピルマブと Ru-デュピルマブの両方と結合して複合体となり、架橋が形成される。次に、試料及び対照をストレプトアビジンでコーティングした MSD マイクロプレートに添加した。Bio-デュピルマブはマイクロプレート表面に捕捉され、複合体（Bio-デュピルマブ／ADA／Ru デュピルマブ）をマイクロプレート表面に結合させる。次に、アミンを含むリード緩衝液の存在下で MSD プレートリーダーによりマイクロプレートに電圧をかけるとルテニウム標識によって発生する電気化学発光シグナルで結合複合体が検出される。電気化学発光シグナル（カウント）は試料中の陽性対照／ADA 量と比例している。

本分析法では、最初に ADA 陽性の可能性を特定するスクリーニング試験、スクリーニング試験で認められた陽性反応が非標識デュピルマブと競合するか否かを調べる確認試験、確認試験で ADA 陽性が確定した試料中の ADA の抗体価を調べる抗体価測定の 3 段階で試料を評価する。すべての試料は、最初にスクリーニング試験で評価した。次に、スクリーニング試験で陽性反応が認められた試料は、確認試験により評価した。確認試験では、陽性反応に対する非標識デュピルマブの競合的影響を評価するために 50 µg/mL（50 mg/L）非標識デュピルマブ存在下又は非存在下でインキュベートする以外は、スクリーニング試験と同様の手順で分析した。本分析法では、過剰な非標識デュピルマブを添加した場合、ADA 結合に対して Bio-デュピルマブ及び Ru-デュピルマブと競合し、その結果、非標識デュピルマブを添加していない試料と比べてシグナルが減少する。ADA 陽性が確定した試料はその後、抗体価測定を行った。抗体価測定では、試料を陰性対照血清で連続希釈してから酸性化した。その後、各試料の多段階連続希釈液を分析し、本分析法で設定された抗体価カットポイントを上回る最大の希釈率（抗体価）を求めた。

結果：

本分析法は BVP REGN668-AV-[redacted]089 に規定したバリデーションの評価基準を満たした。

最初のスクリーニング試験では、デュピルマブの第 2 相臨床試験に参加した AD 患者から得た 54 個のヒト血清試料（デュピルマブが投与されていないベースライン時の試料）を分析し、スクリーニング試験の CF を求めた。統計的に定義された変動 CF は、観測データの 95 パーセンタイルに基づき、1.28 と算出された。次に、この変動 CF を用いて、その後の各測定におけるプレート特異的なカットポイントを算出した。確認試験では、上記と同じ 54 個のベースライン時のヒト血清試料を分析し、確認試験のカットポイントを求めた。これら 54 個の試料中のデュピルマブ 50 µg/mL（50 mg/L）存在下での阻害率の分析から、確認試験のカットポイントは 28.0%と設定された。また同じデータセットを用いて、抗体価測定の変動 CF を設定した。この抗体価測定の CF である 1.47 は、スクリーニング試験

の CF の設定に用いられた S/N 比の 99.9 パーセンタイルのパラメトリックな推定に基づき設定した。スクリーニング試験の CF である 1.28 に基づき、本分析法の未希釈血清におけるモノクローナル抗体陽性対照に対する感度は約 6.9 ng/mL、アフィニティー精製ウサギポリクローナル抗体に対する感度は約 1.0 ng/mL であった。本分析法の drug tolerance limit は 500 ng/mL 陽性対照モノクローナル抗体存在下では約316 µg/mL、500 ng/mLアフィニティー精製ウサギポリクローナル抗体存在下では約763 µg/mL であった。

その後、AD 患者集団に特異的なカットポイントを求めるため、デュピルマブの 2 つの第 3 相臨床試験に参加した AD 患者のベースライン時の血清試料を用いて、スクリーニング試験のカットポイントを再評価した。これらのベースライン時の血清試料のデータの統計的解析に基づき、第 3 相臨床試験の AD 集団のスクリーニング試験の CF は 1.44 と算出された（[Module 5.3.1.4-6 REGN668 MX-[redacted]116-SR-01V1]）。抗体価測定の変動 CF についても、同じデータセットを用いて設定した。この抗体価測定の CF である 1.64 は、スクリーニング試験の CF の設定に用いられた S/N 比の 99.9 パーセンタイルのパラメトリックな推定に基づき設定した。確認試験のカットポイントは 28.0%から変更はなかった。スクリーニング試験の CF の更新値 1.44 に基づき、分析法バリデーション中に得られた感度及び drug tolerance limit を再度評価した。本分析法の再計算された未希釈血清中の感度は、モノクローナル抗体陽性対照では約 9.9 ng/mL、アフィニティー精製ウサギ抗デュピルマブポリクローナル抗体では約 1.6 ng/mL であった。本分析法の drug tolerance limit は 、500 ng/mL のモノクローナル抗体陽性対照を用いた場合は約 251 µg/mL、500 ng/mL のアフィニティー精製ウサギポリクローナル抗体を用いた場合は約 635 µg/mL であった。デュピルマブのすべての第 3 相臨床試験（R668-AD-1334 試験、R668-AD-1416 試験、R668-AD-1224 試験、R668-AD-1225 試験)で得られた ADA データはスクリーニング試験の CF を 1.44、確認試験のカットポイントを 28.0%、抗体価測定の CF を 1.64 として評価した。

抗体価測定では分析者内及び分析者間の精度も評価した。MQC 希釈液の抗体価は、同じ希釈倍率の MQC 抗体価中央値の範囲内であったことから、多段階希釈による抗体価の決定は信頼できることが示された。High quality control（HQC）試料の連続希釈で得られたシグナルは抗体濃度に比例していたため、希釈直線性も示された。60 µg/mL の濃度までフック効果は認められず、得られたシグナルは試料中の陽性対照の抗体濃度と比例していた。マトリックスの分析法への影響について、デュピルマブ未投与患者の 20 個のヒト血清にモノクローナル抗体陽性対照を低濃度 QC の濃度で添加して評価した。すべての試料で ADA の検出に対するマトリックスの影響は認められなかった。さらに、ヘモグロビン（2 mg/mL）又は LDL（>130 mg/dL）を含む血清試料中でも、LQC レベルでの ADA の検出に干渉は認められなかった。重要でない試薬、酸処理インキュベーション時間、プレート、及び分析者の違いによって分析法の性能が影響を受けないことを検証した頑健性及び堅牢性の検討は、BVP REGN668-AV-[redacted]089 プロトコールに規定した評価基準を満たしていた。

PQC の短期安定性は、室温で少なくとも 4 時間の保存、4°C での一晩冷蔵保存、及び 10 回の凍結／融解サイクル後のいずれの条件においても、影響を受けなかった。

QC 試料（HQC、MQC、LQC、及び NQC）を用いて、長期安定性を検証した結果、抗デュピルマブモノクローナル抗体陽性対照は、-20°C 及び-80°C のどちらで冷凍保存した場合も、少なくとも 24 ヵ月までの長期安定性が示された。

ADA 分析の特定の手順を自動化システムに移行し、バリデーションプロトコール AAV-LOR[redacted]577-PCL3400-P1（スクリーニング試験）及びバリデーションプロトコール AAV-LOR[redacted]577-PCL3400-P2（確認試験）の規定に従って検証した。いずれの手順についても許容可能な精度及び再現性が示された。さらに両手順をクロスバリデートした結果、自動化法と手動法による臨床試料の分析で同様の結果が得られた（バリデーション報告書[Module 5.3.1.4-8 AAV-LOR[redacted]577-PCL3400-R1]［スクリーニング試験］及び[Module 5.3.1.4-9 AAV-LOR[redacted]577-PCL3400-R2]［確認試験］）。

2.6.3 中和抗体

2.6.3.1 REGN668-AV-[redacted]112 -VA-01V1：ヒト血清中の中和抗体検出のための競合リガンド結合法のバリデーション

[Module 5.3.1.4-4]

目的及び方法：

ヒト血清試料中の NAb を検出するため、電気化学発光法による競合リガンド結合法を用いた分析法をバリデートした。本分析法は、陽性対照としてマウス抗デュピルマブモノクローナル抗体を、捕捉試薬として Bio-デュピルマブを、検出試薬としてルテニウム標識した IL-4Rα（Ru-REGN560）を用いた。試料及び対照を酢酸で希釈した後、Bio-デュピルマブ及び抗 IL-4Rα モノクローナル抗体（REGN675）を含む Tris 溶液で中和した。酸処理により NAb／薬物及び薬物／標的複合体が解離する。これにより、血清中の過剰な薬物存在下での NAb 検出能が向上する。標的の干渉を軽減するため、REGN675 を用いて、酸処理によって放出される遊離標的と結合させた。

インキュベーション後、陽性対照（REGN2266）又は患者の血清試料中の NAb は Bio-デュピルマブと結合する。次に、酸処理した試料をハイバインドアビジンでコーティングされたマイクロプレートに添加した。マイクロプレート上では、アビジンが Bio-デュピルマブ並びに Bio-デュピルマブと結合した NAb とともに捕捉する。次に、検出試薬として、マイクロプレートに Ru-REGN560 を添加した。NAb 非存在下で、Bio-デュピルマブは Ru-REGN560 と結合し、Bio-デュピルマブ／Ru-REGN560 複合体を形成し、電気化学発光シグナルを発生する。NAb 存在下では、NAb は Bio-デュピルマブと結合し、Bio-デュピルマブ／Ru-REGN560 複合体の生成を阻害する。これにより、電気化学発光シグナルが減少する。このため、電気化学発光測定値（カウント）は試料中の陽性対照／NAb 量と反比例する。

第 3 相臨床試験で ADA 陽性であった試料の中和抗体を本分析法により評価した。

結果：

本分析法を検証した結果、BVP REGN668-AV-[redacted]112 に規定したすべての評価基準を満たした。デュピルマブ未投与の AD 患者から採取した 60 個の血清試料（本剤の対象集団）を分析し、AD 患者に特

異的なカットポイントを求めた。これらのデュピルマブ未投与患者の血清データを統計的に評価した結果、カットポイントは阻害率 22%と算出された。次に、このカットポイントを用いて、対照及び試料が本分析法で NAb 陽性か陰性かを判定した。

陽性対照では、許容可能な精度及び希釈線形性が示され、ヒト血清による干渉は認められなかった。ヘモグロビン値（最大 2 mg/mL）又は高濃度の LDL 値（>130 mg/dL）のヒト血清マトリックス中での NAb の検出においても、干渉は認められなかった。希釈線形性が示された。QC 試料連続希釈液の阻害率は抗体濃度と比例しており、フック効果は 3.2 µg/mL（3.2 mg/L）の濃度まで認められなかった。本分析法は、分析者、重要でない試薬ロット、及びインキュベーション時間の違いなどの変更による影響は受けなかった。これらの検討において、頑健性及び堅牢性を確認するために検討したすべての評価項目が基準を満たした。

PQC の短期安定性は、室温で少なくとも 4 時間の保存、4°C での一晩冷蔵保存、及び 10 回の凍結／融解サイクル後のいずれの条件においても、影響を受けなかった。QC（HQC、MQC、LQC、及び NQC）を用いた長期安定性試験の結果、抗デュピルマブモノクローナル抗体陽性対照は-20°C 又は-80°C のいずれかで冷凍保存した場合、ヒト血清中で少なくとも 24 ヵ月まで安定であることが確認された。本分析法のモノクローナル抗体陽性対照に対する感度は約 144 ng/mL（144 µg/L）、アフィニティー精製ウサギ抗デュピルマブポリクローナル抗体に対する感度は約 135 ng/mL（135 µg/L）であった。未希釈血清中のデュピルマブの drug tolerance limit は、500 ng/mL（500 µg/L）のモノクローナル抗体陽性対照存在下では約 276 ng/mL（276 µg/L）、500 ng/mL（500 µg/L）のアフィニティー精製ウサギ抗デュピルマブポリクローナル抗体存在下では約 498 ng/mL（498 µg/L）であった。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

4つの製造工程を用いて、臨床試験用のデュピルマブが製造されている。S1* 、S2* 、S3* 及び申請製法*の各製造工程間の主な違いやこれらの変更の理由について1.1項で概説し、臨床試験に用いた製剤組成の概要を表2及び表3にまとめた。製造工程の詳細は[Module 3.2.S.2.6]に記載する。

第1相及び第2相臨床試験でのDPの製造に使用した[redacted]を用いて、[redacted]で製造したデュピルマブの同等性／同質性を評価した（表2）。[redacted]を用いて製造されたDSのDPは、S1* 製造工程では[redacted]凍結乾燥製剤であり（溶解後50又は150 mg/mL）、S2* 製造工程では[redacted]150 mg/mLの液剤として処方化された。S1* 及びS2* 製造工程によるデュピルマブ[redacted]DSロットについて、それぞれ様々な手法で同等性／同質性を検討した。[redacted]を用いた2つの製法[redacted]で製造したデュピルマブは同等／同質であった。これらの分析的同等性／同質性試験から、S1* 及びS2* により製造したDPの同等性／同質性が示された（2.2項及び図1）。

S1* 及びS2* 製造工程により製造したデュピルマブとS3* 製造工程により製造したデュピルマブの分析的同等性／同質性を評価した。複数の手法を用いて、これらの製造工程から得られたデュピルマブのDS[redacted]を行った。これらの評価の結果から、S1* 、S2* 及びS3* 製造工程により製造したデュピルマブの品質が、[redacted]に関して高度に同等／同質であることが明らかになった。PKM12350試験から、[redacted]を用いて製造したDS間の臨床のPKが同様であることも示された。この試験は、S2* 製造工程とS3* 製造工程により製造したデュピルマブの同等性／同質性を裏付けるために実施した。S3* 製造工程により製造したデュピルマブ（300 mg）を単回SC投与したときのPKプロファイル、安全性及び忍容性は、S2* 製造工程により製造したデュピルマブと同様であった。この試験から、[redacted]及び製造工程変更（S2* からS3* への変更）が、デュピルマブのPK又は安全性にほとんど影響を及ぼさないことも示された。全体として、分析的同等性／同質性試験からS2* （又はS1* ）とS3* により製造したデュピルマブの同等性／同質性が示され、臨床PK比較試験によってS2* とS3* により製造したDPが同様であることが示された（2.3項及び図1）。

S2* 製造工程によるDSのDPは、[redacted]150 mg/mLの液剤として処方化された。一方、S3* 製造工程によるDSのDPは[redacted]50、75、100又は150 mg/mLの液剤と、[redacted]150 mg/mLの液剤として処方化された。異なる2つの臨床PK比較試験を計画してPKを比較し、第2相及び第3相臨床試験で使用した[redacted]及び製剤容器が異なるDPが同様であることを立証した。

PKM14161試験では、2つの並行群に以下のDPを投与した。

- 投与群1（標準製剤、DP1）：300 mg、5 mLバイアル入り[redacted]150 mg/mL S3* デュピルマブ溶液2 mL。3 mLプラスチックシリンジへ抜き取り使用。

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

- 投与群 2（試験製剤、DP2）：300 mg、2.25 mL PFS 入り [redacted] 150 mg/mL S3* デュピルマブ溶液 2 mL。

PKM14271 試験では、2 つの並行群に以下の DP を投与した。

- DP1（標準製剤）：200 mg、5 mL バイアル入り [redacted] 100 mg/mL S3* デュピルマブ溶液 2 mL。3 mL プラスチックシリンジへ抜き取り使用。
- DP2（試験製剤）：200 mg、1 mL PFS 入り [redacted] 175 mg/mL S3* デュピルマブ溶液 1.14 mL。

これら 2 つの臨床 PK 比較試験（PKM14161 試験及び PKM14271 試験）のデータから、[redacted]、投与容量（2 mL 対 1.14 mL）及び／又は製剤容器（バイアル対 PFS）などの主要な変更が、デュピルマブの PK 及び忍容性に影響を及ぼさないことが示された。これらの試験結果から、第 3 相臨床プログラムに使用したデュピルマブの異なる処方及び製剤容器の DP が互いに同様であることが示された（2.5.2項、2.5.3項及び図 1）。

これらの分析的同等性／同質性試験及び臨床 PK 比較試験から S2*（又は S1*）と S3* の同等性／同質性が示され、第 2 相及び第 3 相臨床試験で投与された様々な処方や製剤容器の S3* DP が互いに同様であることが示された。S1* /S2* と S3* との違いの 1 つは、[redacted]、[redacted]ことである。

[redacted]、[redacted]。[redacted]、[redacted]。[redacted]、[redacted]。S3* 製造工程により製造したデュピルマブ DS（第 1 相、第 2 相及び第 3 相臨床試験用の DP の製造に使用）と、申請製法-製造工程により製造したデュピルマブ DS（進行中の第 3 相臨床試験用の DP 及び市販予定用 DP の製造に使用）との同等性／同質性を評価するために分析的同等性／同質性試験を実施した。S3* 製造工程により製造した DS は、[redacted] 50、75、100 又は 150 mg/mL の液剤若しくは [redacted] 150 mg/mL の液剤とし処方化した。申請製法-製造工程により製造した DS は [redacted] 150 mg/mL の液剤として処方化した。評価した[redacted]に関して、いずれの製造工程の試験ロットも適合し、2 つの製造工程（S3* 及び申請製法-）により製造したデュピルマブが同等／同質であることが示された。これらの分析的同等性／同質性試験によって、第 3 相臨床試験に用いたデュピルマブ DP と市販予定用 DP（申請製法-）の製造に用いた工程が同等／同質であることが確認された。[redacted]、[redacted]。S2* DP と S3* DP が臨床的に同様であることが明らかになったため、市販予定用 申請製法- DP が分析的及び生化学的に S3* DP と同様であることも裏付けられた。

臨床開発プログラムを通して、適切な感度、良好な分析単位内及分析単位間の真度、並びに良好な精度のバリデートされた生物学的分析法を用いて、血清中の機能性デュピルマブ濃度を評価した（2.6.1 項）。血清検体中のデュピルマブの安定性は-80°C で 24 ヶ月まで保証されており、各臨床試験の検体

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

はこの安定性の期間内に分析された。機能性デュピルマブは薬理活性のある薬剤形であり、デュピルマブの PK を評価するため、また、機能性デュピルマブと安全性、薬力学及び有効性の曝露量 - 反応関係を解釈するために、全身循環血中の機能性デュピルマブ濃度を評価した（[Module 2.7.2]）。

臨床開発プログラムを通して、バリデートされたブリッジングイムノアッセイを用いて免疫原性を評価した（2.6.2項）。臨床試験の免疫原性評価の結果は、[Module 2.7.2 の 4.1 項]に記載する。第 1 相及び第 2 相臨床試験では、500 ng/mL（500 µg/L）陽性対照モノクローナル抗体存在下で、未希釈の血清中の分析法の感度は約 35.6 ng/mL（35.6 µg/L）、drug tolerance limit は約 122.1 µg/mL（122.1 mg/L）であった。第 3 相臨床試験では、ADA 分析法の drug tolerance を改善するために酸解離手順を追加して、再バリデートした。本法の陽性対照モノクローナル抗体に対する感度は約 6.9 ng/mL、アフィニティー精製ウサギ抗デュピルマブポリクローナル抗体に対する感度は約 1.0 ng/mL であった。未希釈の血清中の本法の drug tolerance limit は、500 ng/mL の陽性対照モノクローナル抗体存在下及びアフィニティー精製ウサギポリクローナル抗体存在下では、それぞれ約 316 µg/mL 及び約 763 µg/mL であった。

第 3 相臨床試験において、ADA 分析で陽性であった検体を、NAb 分析法を用いて中和活性を評価した。分析法の感度は、陽性対照モノクローナル抗体又はアフィニティー精製ウサギ抗デュピルマブポリクローナル抗体の存在下で、それぞれ約 144 ng/mL（144 µg/L）及び約 135 ng/mL（135 µg/L）であった。未希釈の血清中の本法の drug tolerance limit は、500 ng/mL（500 µg/L）の陽性対照モノクローナル抗体存在下で約 276 ng/mL（276 µg/L）、及び 500 ng/mL（500 µg/L）のアフィニティー精製ウサギ抗デュピルマブポリクローナル抗体存在下で約 498 ng/mL（498 µg/L）であった。

全体として、[redacted]、製造工程（S1* 、S2* 、S3* 又は 申請製法*）、[redacted]、及び製剤容器（バイアル又は PFS）の DP 間の分析的同等性／同質性試験及び臨床 PK 比較試験の結果を比較検討すると、臨床試験で用いられた DP（S1* 、S2* 、及び S3* ）は市販予定の DP（申請製法*）と同等／同質であることが示されている（表 2及び表 3）。

3.1 全体の結論

デュピルマブ製造工程の開発は、臨床プログラムの進捗と同時に進められた。臨床試験用のデュピルマブは、[redacted]、並びに製造工程 S1* 、S2* 、S3* （臨床試験で使用）及び 申請製法*（市販予定）を用いて製造している。S1* 、S2* 又は S3* 製造工程を用いて製造した DP は、in vitro での効力、及び／又は臨床 PK 比較試験の健康被験者での PK、安全性、及び忍容性に関して、同様であった。PK 比較試験のデータから、第 1 相から第 3 相臨床試験で用いられた DP の[redacted]、[redacted]、濃度及び製剤容器間でデュピルマブの PK は同様であることが裏付けられた。さらに、市販予定の 申請製法* DP は、第 3 相臨床試験で用いられた S3* DP と、分析的及び生化学的に同等／同質であることが示されている。

デュピルマブ臨床開発プログラムを通して、バリデートされた分析法を用いて、デュピルマブ投与後の機能性デュピルマブの全身曝露量及び免疫原性（ADA 及び NAb）を評価した。機能性デュピルマ

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

ブ分析法は、血清中の機能性デュピルマブを正確に定量し、検討した条件下で、機能性デュピルマブの定量に対する選択性があると考えられ、ヒト血清マトリックスによる干渉はなかった。

分析的同等性／同質性試験及び臨床 PK 比較試験により、それぞれの[redacted] DP、[redacted]、並びに製造工程間で同等性／同質性が示されたことから、臨床試験で用いられた DP（S1* 、S2* 、及び／又は S3* ）と市販予定 DP（申請製法）との同等性／同質性が示された。

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

参 考 文 献

すべての文献の写しを Module 5.4 に添付する。

Mire-Sluis AR, Barrett YC, Devanarayan V, Koren E, Liu H, Maia M, et al. Recommendations for the design and optimization of immunoassays used in the detection of host antibodies against biotechnology products. J Immunol Methods. 2004; 289(1-2):1-16.

Oh CK, Geba GP, Molfino N. Investigational therapeutics targeting the IL-4/IL-13/STAT-6 pathway for the treatment of asthma. Eur Respir Rev. 2010, 19(115):46-54.

Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, Barrett YC, Bowsher R, Finco-Kent D, et al. Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products. J Pharm Biomed Anal. 2008; 48(5):1267-81.

4 付録

表 2 - 臨床試験で使用した[redacted]、[redacted]、[redacted]及び製剤容器の一覧

Drug Product [redacted]	S1*	S2*	S3*	申請製法*
Formulation	[redacted]			Liquid Formulation (150 mg/mL)
Acetate				12.5 mmol/L
Histidine				20 mmol/L
Arginine				25 mmol/L
[redacted]				-
[redacted]				-
Polysorbate 80 [redacted]				0.2% w/v
Sucrose				5% w/v
pH				5.9
Presentation	Vial			PFS
Clinical Studies	**Phase 1** R668-AS-0907	**Phase 1** R668-HV-1108 R668-AD-0914 R668-AD-1026 PKM12350 **Phase 2a** R668-AD-1117 R668-AD-1121	**Phase 1** PKM12350 PKM14161 PKM14271 TDU12265 **Phase 2** R668-AD-1021 R668-AD-1307 R668-AD-1314 **Phase 3** R668-AD-1225 R668-AD-1224	**Phase 1** PKM14161 PKM14271 **Phase 3** R668-AD-1225 R668-AD-1224 R668-AD-1334 R668-AD-1416	Intended for Phase 3 and commercial production

a TDU12265 and PKM12350 only
Source: Module 3.2.P.2.2 and Module 3.2.P.5.4

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

表 3 - 臨床試験で使用したデュピルマブ製造工程、[redacted]、及び製剤組成の比較

[redacted]	S1* DS	S2* DS	S3* DS	申請製法* DS
[redacted]				
製剤	S1* DP	S2* DP	S3* DP	申請製法* DP
処方	凍結乾燥[redacted]	液剤[redacted]	液剤[redacted]、[redacted]又は[redacted]	液剤[redacted]
[redacted]				
製剤容器	バイアル	バイアル	バイアル、PFS	PFS
臨床試験の相[b]	第 1 相 （ヒトにおける最初の試験）	第 1 相及び第 2a 相	第 1 相、第 2 相及び第 3 相	第 3 相及び市販用に使用予定

[redacted]、[redacted]、DP：製剤、DS：Drug substance、PFS：プレフィルドシリンジ、[redacted]、CHO：チャイニーズハムスター卵巣細胞、[redacted]、GMP：医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準
[redacted]、[redacted]、[redacted]

a 臨床試験で用いた DS 及び DP ロットの詳細は Module 3.2.S.4.4 参照

b 臨床試験で用いた DP の詳細は表 2参照

Sources: based on information from Module 3.2.S.2.6 and Module 3.2.P.2.2.

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

表 4 -臨床試験で用いられた生物学的分析法の要約

Study (method) Study Report Location	Analyte	Matrix (MRD)	Calibration Curve (ng/mL)	LLOQ Sensitivity (ng/mL)	Accuracy (%AR)	Within-run Precision (CV%)	Between-run Precision (CV%)	Long Term Stability at -80°C	Clinical Studies
REGN668-AV-[redacted]095-VA-01V2 SOP PCL2586 [Module 5.3.1.4-2]	functional dupilumab	human serum (1:50)	1.56 - 100	78	93 - 109	≤12	≤16	up to 24 months	R668-AS-0907 PKM12350 TDU12265 R668-HV-1108 R668-AD-0914 R668-AD-1026 R668-AD-1117 R668-AD-1121
REGN668-AV-[redacted]074-VA-01V1 SOP PCL3277 [Module 5.3.1.4-1]	functional dupilumab	human serum (1:50)	1.56 - 100	78	96 - 105	≤9	≤9	up to 24 months	R668-AD-1021 R668-AD-1307 R668-AD-1314 R668-AD-1334 R668-AD-1416 R668-AD-1224 R668-AD-1225 PKM14161 PKM14271
REGN668-AV-[redacted]106-VA-01V2 SOP PCL2712 [Module 5.3.1.4-3]	anti-dupilumab antibodies	human serum (1:30)	NA	35.6	NA	NA	NA	up to 24 months	R668-HV-1108 R668-AS-0907 PKM12350 TDU12265 R668-AD-0914 R668-AD-1026 R668-AD-1121 R668-AD-1117 R668-AD-1021

Study (method) Study Report Location	Analyte	Matrix (MRD)	Calibration Curve (ng/mL)	LLOQ Sensitivity (ng/mL)	Accuracy (%AR)	Within-run Precision (CV%)	Between-run Precision (CV%)	Long Term Stability at -80°C	Clinical Studies
REGN668-AV-[redacted]089-VA-01V2 SOP PCL3400[a] [Module 5.3.1.4-5]	anti-dupilumab antibodies	human serum (1:30)	NA	6.9	NA	NA	NA	up to 24 months	R668-AD-1307 R668-AD-1314 PKM14161 PKM14271
REGN668-AV-[redacted]089-VA-01V2 SOP PCL3400[b] [Module 5.3.1.4-5]	anti-dupilumab antibodies	human serum (1:30)	NA	9.9	NA	NA	NA	up to 24 months	R668-AD-1334 R668-AD-1416 R668-AD-1224 R668-AD-1225
REGN668-AV-[redacted]112-VA-01V1 SOP PCL3604 [Module 5.3.1.4-4]	dupilumab neutralizing antibodies	human serum (1:10)	NA	144	NA	NA	NA	up to 24 months	R668-AD-1225 R668-AD-1224 R668-AD-1334 R668-AD-1416

%AR=%Analyte Recovery, CV%= Coefficient of Variation

a SOP PCL3400 performed using the screening CF and confirmation cut point determined from baseline serum samples from a dupilumab atopic dermatitis clinical study.

b SOP PCL3400 performed using the screening and titer CF determined from baseline serum samples from dupilumab phase 3 atopic dermatitis clinical studies.

表 5 - 臨床試験で実施した incurred samples reanalysis の要約

Study (method)	Analyte	ISR Conducted in Clinical Studies (Study Population)	Study Report Location
REGN668-AV-[redacted]095-VA-01V2 SOP PCL2586	Functional dupilumab	R668-AD-0914 R668-AD-1026 R668-AD-1121 R668-HV-1108 TDU12265	[Module 5.3.1.4-2]
REGN668-AV-[redacted]074-VA-01V1 SOP PCL3277	Functional dupilumab	R668-AD-1021 PKM14161	[Module 5.3.1.4-1]

HV=healthy volunteers, AD=Atopic Dermatitis, PKM=PK comparability
Note: ISR criteria were that 66.7% of the reanalysis results must be within ±30% variability of the original result.

(electronic 2.0)

サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部－臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

Total number of pages: 84

(electronic 2.0)

目　　次

2.7.2 臨床薬理試験 1

表　目　次 5

図　目　次 5

略号と用語の定義 8

1　背景及び概観 11

1.1　背景 11

1.2　薬物動態及び薬力学的試験の概観 12

1.2.1　薬物動態及び薬力学的データの試験 12

1.3　薬物動態データ及び解析の概観 14

1.3.1　生物学的分析法 14

1.3.2　データの収集と解析 14

1.4　母集団薬物動態解析の概観 15

1.4.1　母集団薬物動態解析 15

1.5　薬力学データ及び解析の概観 16

1.6　免疫原性及び解析の概観 18

1.6.1　抗薬物抗体データの試験 18

1.6.2　分析法 18

1.6.3　抗薬物抗体データの収集及び解析 19

1.7　用法・用量の選択 19

2　個々の試験結果の要約 21

2.1　試験の一覧表 21

2.2　健康被験者における薬物動態及び初期忍容性試験 28

2.2.1 R668-AS-0907 試験（第 1 相） 28
2.2.2 R668-HV-1108 試験（第 1 相） 29
2.2.3 TDU12265 試験（第 1 相） 30
2.2.4 PKM12350 試験（第 1 相） 30
2.2.5 PKM14161 試験（第 1 相） 31
2.2.6 PKM14271 試験（第 1 相） 31

2.3 アトピー性皮膚炎患者における試験 32
2.3.1 R668-AD-0914 試験（第 1b 相） 32
2.3.2 R668-AD-1026 試験（第 1b 相） 33
2.3.3 R668-AD-1121 試験（第 2a 相） 33
2.3.4 R668-AD-1117 試験（第 2a 相） 34
2.3.5 R668-AD-1021 試験（第 2b 相） 34
2.3.6 R668-AD-1307 試験（第 2 相） 35
2.3.7 R668-AD-1314 試験（第 2 相） 36
2.3.8 R668-AD-1334 試験（SOLO 1）（第 3 相） 36
2.3.9 R668-AD-1416 試験（SOLO 2）（第 3 相） 37
2.3.10 R668-AD-1224 試験（CHRONOS）（第 3 相） 38
2.3.11 R668-AD-1225 試験（非盲検延長試験）（第 3 相） 38

2.4 併合したデータの母集団薬物動態及び母集団薬物動態／薬力学解析 39
2.4.1 母集団薬物動態解析 39
2.4.2 母集団 PK/PD 解析 43

3 全試験を通しての結果の比較と解析 46

3.1 全試験を通しての薬物動態の比較 46
3.1.1 臨床開発プログラムを通しての薬物動態の概観 46
3.1.2 吸収と分布 46
3.1.3 排泄 47
3.1.4 用量比例性 48
3.1.5 定常状態 49
3.1.5.1 初回用量 51
3.1.5.2 反復投与における蓄積 51

3.1.6 薬物動態の内因性及び外因性変動要因 51
3.1.6.1 健康被験者と AD 患者 52
3.1.6.2 体重 52
3.1.6.3 治験薬投与下に発現した ADA 53
3.1.6.4 人種及び民族 55
3.1.6.5 腎機能障害（クリアチニンクリアランス予測値） 57
3.1.6.6 疾患活動性（EASI スコア） 57
3.1.6.7 年齢 57
3.1.6.8 併用薬（外用ステロイド薬の使用） 57
3.1.6.9 臨床検査値のベースライン 58
3.1.7 結論 59
3.2 試験を通しての薬力学的結果の比較 60
3.2.1 IL-4 及び IL-13 60
3.2.2 血清中 TARC、総 IgE、及び LDH の正常化 63
3.2.3 薬力学の内因性及び外因性変動要因 65
3.2.4 結論 66
3.3 用量反応及び曝露－反応関係 66
3.3.1 緒言 66
3.3.2 解析結果 66
4 特別な試験 73
4.1 免疫原性 73
5 全体を通しての結論 78
参 考 文 献 80
6 付録 82

表　目　次

表 1 - デュピルマブの PK パラメータを評価した試験一覧 22

表 2 - 母集団 PK パラメータ 41

表 3 - 母集団 PK モデルにおける共変量の推定値の要約（共変量の 5、25、75、95 パーセンタイル） 42

表 4 - 共変量の 5、25、75、95 パーセンタイルでの母集団 PK パラメータの要約 42

表 5 - カテゴリー変数の共変量のカテゴリー別の母集団 PK パラメータの要約 42

表 6 - 共変量のカテゴリー別の定常状態における個々の推定曝露量（AUC 及びトラフ値）の概要（平均±SE）（R668-AD-1334 試験、R668-AD-1416 試験及び R668-AD-1224 試験） 58

表 7 - Week 16 及び Week 52 で TARC、IgE 及び LDH の正常化を達成した患者割合（救済治療後のデータは使用しない最終観測値延長法［ULN 評価による最大の解析対象集団］） 64

表 8 - AUC 別の Week 16 までのヘルペス感染／結膜炎に関連した TEAE の要約 （安全性解析対象集団：R668-AD-1334 試験及び R668-AD-1416 試験） 72

表 9 - AUC 別の Week 52 までのヘルペス感染／結膜炎に関連した TEAE の要約 （安全性解析対象集団：R668-AD-1224 試験） 72

表 10 - 投与群別の抗デュピルマブ抗体陽性患者数（R668-AD-1224 試験） 74

表 11 - 中等症から重症の AD 成人患者における投与群別の中和抗体の状態（R668-AD-1224 試験） 74

表 12 - 患者部分集団別の抗デュピルマブ抗体陽性患者数（R668-AD-1225 試験） 76

表 13 - 各試験の機能性デュピルマブ曝露量の概要（平均） 83

表 14 -投与群別の抗デュピルマブ抗体陽性患者数（R668-AD-1334 試験及び R668-AD-1416 試験） 84

図　目　次

図 1 - PK データを収集したアトピー性皮膚炎の成人患者を対象とした臨床試験 15

図 2 - 試験別及び POP PK モデルに含まれるデュピルマブを投与した被験者及び患者の要約 16

図 3 - 健康被験者における単回 IV 投与又は SC 投与時の規定時点の機能性デュピルマブ濃度の平均値 （対数スケール、LLOQ 補完） 29

図 4 - デュピルマブのミカエリス・メンテンモデルの構造 40

図 5 -機能性デュピルマブの平均濃度推移 （R668-HV-1108 試験、R668-AS-0907 試験、PKM12350 試験、PKM14146 試験） 47

図 6 - デュピルマブ 12 mg/kg を単回 IV 投与後の瞬間的な半減期の経時推移 （実線：POP PK モデルにより推定された半減期の経時推移、点線：POP PK モデルにより推定されたデュピルマブ濃度推移） 48

図 7 -規定時点の機能性デュピルマブ平均濃度（±SD） （R668-AD-1021 試験、R668-AD-1334 試験及び R668-AD-1416 試験［投与期間 16 週間］、R668-AD-1224 試験及び R668-AD-1225 試験［投与期間 52 週間以上］） 50

図 8 -初回用量 600 mg を投与した場合（R668-AD-1021 試験）及び投与しなかった場合（R668-AD-1117 試験）において 300 mg QW を 12 週間投与したときの平均トラフ値の推移比較 51

図 9 - 投与群別の Week 16 の機能性デュピルマブの血清中濃度と患者の体重との関係（R668-AD-1334 試験及び R668-AD-1416 試験） 52

図 10 -デュピルマブ又はプラセボ投与を受けた患者における ADA 抗体価別の Day 112 時点のデュピルマブ濃度（上図）及び EASI の変化率（下図）（300 mg Q2W SC 投与、R668-AD-1334 試験及び R668-AD-1416 試験） 54

図 11 - デュピルマブ又はプラセボ投与を受けた患者における ADA 抗体価別の Day 112 時点のデュピルマブ濃度（上図）及び EASI の変化率（下図）（300 mg QW SC 投与、R668-AD-1334 試験及び R668-AD-1416 試験） 55

図 12 - 日本人健康被験者と日本人以外の健康被験者における単回 SC 投与後の機能性デュピルマブの濃度推移の比較（TDU12265 試験及び R668-AS-0907 試験） 56

図 13 - アジア人 AD 患者とアジア人以外の AD 患者における 16 週間反復 SC 投与後の機能性デュピルマブの濃度推移の比較（R668-AD-1334 試験） 57

図 14 - 中等症から重症の AD 患者にデュピルマブ 200 mg QW 又はプラセボを 16 週間投与したときの各時点での血清中 IL-4 値の絶対変化量の中央値（pg/mL）（R668-AD-1307 試験） 61

図 15 - 中等症から重症の AD 患者にデュピルマブ 200 mg QW 又はプラセボを 16 週間投与したときの各時点での血清中 IL-13 値の絶対変化量の中央値（pg/mL）（R668-AD-1307 試験） 61

図 16 - 中等症から重症の AD 患者におけるデュピルマブ 300 mg Q2W 又はプラセボの 16 週間 SC 投与後の各時点での薬力学的バイオマーカーの変化率中央値（R668-AD-1021 試験、R668-AD-1334 試験及び R668-AD-1416 試験） 62

図 17 -中等症から重症の AD 患者におけるデュピルマブ 300 mg QW 又はプラセボの 16 週間 SC 投与後の各時点での薬力学的バイオマーカーの変化率中央値（R668-AD-1021 試験、R668-AD-1334 試験及び R668-AD-1416 試験） 63

図 18 - 用法・用量（300 mg Q2W 及び 300 mg QW）及び体重カテゴリー別の Week 16 での PD バイオマーカーの変化率の箱ひげ図 （R668-AD-1021 試験、 R668-AD-1117 試験、 R668-AD-1334 試験及び R668-AD-1416 試験からの併合データ） 65

図 19 - ベースラインからの変化率の調整平均（R668-AD-1021 試験） A：EASI、B：SCORAD、C：BSA、D：そう痒 NRS（最終観測値延長法） 67

図 20 - 月毎の総用量に対するベースラインから Week 16 までの EASI スコア変化率の調整平均のプラセボとの差（調整平均［95%信頼区間］）（R668-AD-1021 試験） 68

図 21 - デュピルマブ又はプラセボを投与された AD 患者における各時点での EASI のベースラインからの平均変化率（±SE）- デュピルマブ群の患者は各時点での個々の実測濃度に基づく四分位別（R668-AD-1334 試験及び R668-AD-1416 試験） 70

図 22 - デュピルマブ又はプラセボを投与された AD 患者における各時点での IGA スコア 1 又は 0 を達成した患者の割合 - デュピルマブ群の患者は各時点での個々の実測濃度に基づく四分位別 （R668-AD-1334 試験及び R668-AD-1416 試験） 70

図 23 - デュピルマブ 300 mg Q2W 又はプラセボを投与された AD 患者における各時点での EASI のベースラインからの平均変化率（±SE）（R668-AD-1334 試験及び R668-AD-1416 試験） A：300 mg Q2W 投与群のトラフ値に基づく四分位別 B：300 mg QW 投与群のトラフ値の四分位に基づく 4 グループ 71

図 24 - デュピルマブ又はプラセボを投与された AD 患者における各時点での EASI のベースラインからの平均変化率（±SE）-デュピルマブ群の患者は各時点での個々の体重に基づく四分位別 （R668-AD-1334 試験及び R668-AD-1416 試験） 71

図 25 - 300 mg QW 投与で Week 16 に高抗体価の ADA 陽性が認められた患者 2 名のデュピルマブ濃度推移と全時点で ADA が陰性であった患者の平均濃度推移（±SD）との比較（R668-AD-1334 試験） 77

略号と用語の定義

略語	英語	日本語
AD	Atopic dermatitis	アトピー性皮膚炎
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
AE	Adverse event	有害事象
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the serum concentration versus time curve extrapolated to infinity	無限大時間まで外挿した血清中濃度-時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
BSA	Body surface area	体表面積
S1*	[redacted]	[redacted]
S2*	[redacted]	[redacted]
S3*	[redacted]	[redacted]
CCL	Chemokine (C-C motif) ligand	ケモカイン（C-C モチーフ）リガンド
C_{max}	Maximum serum concentration	最高血清中濃度
CI	Confidence interval	信頼区間
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DP	Drug product	製剤
EASI	Eczema area and severity index	-
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
E/R	Exposure-response	曝露ー反応
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
IgG4P	Immunoglobulin G4P	免疫グロブリン G4P
IL	Interleukin	インターロイキン
IL-4	Interleukin-4	インターロイキン-4
IL-4Rα	Interleukin-4 receptor alpha subunit	インターロイキン-4 受容体 α サブユニット

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

略語	英語	日本語
IL-13	Interleukin-13	インターロイキン-13
IV	Intravenous(ly)	静脈内
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限
LTT	Long-term treatment	長期投与
M-M	Michaelis-Menten	ミカエリス・メンテン
NAb	Neutralizing antibody	中和抗体
NRS	Numerical rating scale	数値評価スケール
OLE	Open Label Extension	非盲検延長
PARC	Pulmonary and activation regulated chemokine (CCL18)	肺及び活性化制御ケモカイン
PBMC	Peripheral blood mononuclear cells	末梢血単核細胞
PD	Pharmacodynamic	薬力学
PFS	Prefilled syringe	プレフィルドシリンジ
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
POP PK	Population Pharmacokinetics	母集団薬物動態
[redacted]	[redacted]	[redacted]
PS80	Polysorbate 80	ポリソルベート 80
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
SAF	Safety analysis set	安全性解析対象集団
SC	Subcutaneous	皮下
SCORAD	SCORing Atopic Dermatitis	-
SGOT	Serum glutamic oxaloacetic transaminase	血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
SGPT	Serum glutamic pyruvic transaminase	血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
SE	Standard error	標準誤差
SD	Standard deviation	標準偏差
$t_{1/2}$	Half-life	半減期
TARC	Thymus and activation-regulated chemokine	胸腺及び活性化制御ケモカイン
TCS	Topical corticosteroid	外用ステロイド薬

略語	英語	日本語
TEAE	Treatment-emergent adverse event	治験薬投与下に発現した有害事象
Th2	Type 2 helper T cell	2 型ヘルパーT 細胞
t_{max}	Time to reach maximum serum concentration	最高血清中濃度到達時間
ULN	Upper limit of normal range	基準範囲上限

1　背景及び概観

デュピルマブは、多くの中等症から重症のアトピー性病態に対する治療薬として Regeneron Pharmaceuticals 社と Sanofi 社が開発中の薬剤である。本製造販売承認申請は、これらの病態のうち、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それらの外用療法が推奨されない中等症から重症のアトピー性皮膚炎（AD）を有する成人患者の治療を対象としている。デュピルマブは単独でも外用療法と併用でも用いることができる。米国では、デュピルマブは中等症から重症の AD の治療薬として、米国食品医薬品局（FDA）より画期的治療法（Breakthrough Therapy）の指定を受けている。

1.1　背景

AD は、そう痒、皮膚乾燥、並びに紅斑、浸潤／丘疹形成、痂疲を伴う毛細血管性出血、掻破痕及び苔癬化などの湿疹性病変を特徴とする慢性又は慢性的に再発する炎症性皮膚疾患である。成人の AD 有病率は 2～10%と推定される([Bieber 2008])。AD は喘息やその他のアトピー／アレルギー性病態を伴うことが多く、それらと共通の病態生理学的経路を有する。

AD の病態生理は、遺伝及び環境因子の影響を受け、抗原、皮膚バリア欠損及び免疫調節障害が複雑に関与し、免疫調節障害には 2 型／2 型ヘルパーT 細胞（Th2）系の顕著な活性化によって誘発される偏向した炎症反応が中心的な役割を果たしている([Gittler 2012])。2 型／Th2 炎症経路の開始及び維持には 2 つのサイトカイン、インターロイキン-4（IL-4）及びインターロイキン-13（IL-13）が重要である。IL-4 及び IL-13 の下流効果は、IL-4 受容体 α サブユニット（IL-4Rα）のシグナル伝達を介しており、デュピルマブはそのシグナル伝達を阻害する。

アトピー性の皮膚炎症の発症及び増幅には、皮膚浸潤白血球が中心的役割を担っていると考えられている。IL-4、IL-5 及び IL-13 などの皮膚浸潤白血球が産生する 2 型／Th2 サイトカインは角化細胞や他の種類の細胞に作用し、Th2 細胞及び好酸球に対する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（CCL17、胸腺及び活性化制御ケモカイン［TARC］とも呼ばれる）及び CCL26（エオタキシン-3）などのケモカインの産生を誘発する。In vitro では、デュピルマブはヒト血液中の IL-4 や IL-13 による TARC やエオタキシン-3 の産生を阻害する。さらに、AD を含むアレルギー性疾患の患者では IL-4 と IL-13 の両方の値が上昇している([Humbert 1997], [Tazawa 2004])。IL-4 及び IL-13 シグナル伝達の活性化によって炎症性メディエーターが放出されるため、これらのサイトカインの拮抗作用はアレルギー誘発性反応や他の 2 型反応を軽減し、その結果治療効果が得られる可能性がある。

デュピルマブは、IL-4 受容体及び IL-13 受容体の複合体が共有している IL-4Rα と選択的に結合し、IL-4 及び IL-13 のシグナル伝達活性を遮断することにより 2 型／Th2 炎症経路を阻害する標的免疫調節薬として、AD の臨床症状を軽減し、既存の非選択的全身療法で多くみられる重要な副作用を伴わずに、長期的な疾患管理を可能にすることを目的とした治療薬である。

デュピルマブは、ヒト免疫グロブリンκ型軽鎖とそれぞれジスルフィド結合を介して共有結合しているヒト免疫グロブリンの重鎖2本がジスルフィド結合により結合している共有結合性のヘテロ4量体である。それぞれの重鎖にはN結合型糖鎖付加部位が一箇所あり、分子のFc定常領域のCH2ドメインに位置している。デュピルマブの重鎖は免疫グロブリンG4P（IgG4P）アイソタイプ定常領域を持つ。IgG4Pは、IgG4がヘテロ4量体からヘテロ2量体に切断されないように安定化させるため、IgG1のヒンジ部のアミノ酸配列を再構築するように、IgG4の定常領域内のヒンジ部のアミノ酸配列の一つを置換したものである。抗体内のIL-4Rα結合部位は、重鎖と軽鎖の可変領域の組合せにより形成されている。

1.2 薬物動態及び薬力学的試験の概観

1.2.1 薬物動態及び薬力学的データの試験

健康被験者を対象とした6つの第1a相試験で、デュピルマブの薬物動態（PK）及び／又は薬力学（PD）を評価した。また、AD成人患者を対象とした2つの第1b相試験、5つの第2相試験及び4つの第3相試験でもデュピルマブのPKを評価した。本概要で取り上げる試験を図1に示す。デュピルマブのPDは、第1相、第2相及び第3相試験で評価した。本申請に含まれるすべての試験で免疫原性の評価を実施した。免疫原性の評価については、4項に記載した。また、図2に示すあらかじめ規定した計画に基づき、第1相、第2相及び第3相試験のデータを併合して、母集団PK（POP PK）解析を実施した（[Module 5.3.3.5-2 Population PK Report]）。さらに、デュピルマブの有効性及び安全性における薬物濃度の影響を評価するために、第3相単独療法試験からの併合データを用いて曝露－反応（E/R）解析を行った。R668-AD-1224（長期投与［LTT］）試験については、外用ステロイド薬（TCS）を併用している患者集団として、別に解析を行った（[Module 5.3.3.5-1 Exposure Response Report]）。

健康被験者を対象とした安全性及びPKを評価する単回投与用量漸増試験において、デュピルマブを静脈内（IV）及び皮下（SC）投与した（R668-AS-0907試験）。この試験以降の臨床開発プログラムでは、SC投与のみを用いた。

本臨床開発に用いたデュピルマブ製剤（DP）は、バイアル又はプレフィルドシリンジ（PFS）で提供された（[Module 2.7.1 表3]）。臨床プログラムでは、[redacted]及び3つの異なる製造工程により製造されたデュピルマブ（[redacted]［S1*］、[redacted]［S2*］及び[redacted]［S3*］）が用いられた。これらの異なる[redacted]及び製法により製造されたデュピルマブの比較については[Module 2.7.1の2.5項]に示す。

- S1* はR668-AS-0907試験でのみ用いられた。
- S2* は第1相及び第2a相試験（PKM12350試験、R668-AD-0914試験、R668-AD-1026試験、R668-HV-1108試験、R668-AD-1117試験、及びR668-AD-1121試験）で用いられた。

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

- S3* は、完了した TDU12265 試験、PKM12350 試験、PKM14161 試験、PKM14271 試験、R668-AD-1314 試験、R668-AD-1021 試験、R668-AD-1307 試験、R668-AD-1334 試験、R668-AD-1416 試験、並びに進行中の R668-AD-1224 試験及び R668-AD-1225 試験で用いられている。

臨床プログラムにおける[redacted]及び製剤容器の変更については[Module 2.7.1 の 1 項]に記述した。以下の 3 試験で、[redacted]及び DP の変更による PK への影響を検討した。

- PKM12350 試験で[redacted]及び製造工程により製造されたデュピルマブ DP（S3* 対 S2* ）の PK を比較した。
- PKM14161 試験及び PKM14271 試験で、異なる S3* DP（PFS 入り[redacted]対バイアル入り[redacted]）をそれぞれ 300 mg 及び 200 mg の用量で単回投与したときの PK を比較した。

これまでに AD の開発において 2500 名以上の被験者／患者がデュピルマブ 1～12 mg/kg の IV 投与又は 75～600 mg の SC 投与を受けている。本申請のカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、2526 名の AD 患者及び 202 名の健康被験者がデュピルマブの投与を受けた（[Module 2.7.4 の 1.1.2 項]）。単回投与試験はいずれも健康被験者を対象とした。一方、本モジュールに記載した反復投与試験はいずれも AD 患者を対象とし、投与期間は 4 週間（R668-AD-0914 試験、R668-AD-1026 試験及び R668-AD-1121 試験）から 148 週間（R668-AD-1225 試験）であった。R668-AD-1117 試験の投与期間は 12 週間であり、R668-AD-1021 試験、R668-AD-1307 試験及び R668-AD-1314 試験の投与期間は 16 週間であった。様々な用法（毎週 1 回［QW］、隔週 1 回［Q2W］及び 4 週毎に 1 回［Q4W］）を検討し、第 3 相試験ではデュピルマブ 300 mg の QW 及び Q2W 投与を選択した。R668-AD-1334 試験（SOLO 1）及び R668-AD-1416 試験（SOLO 2）の投与期間は 16 週間であり（300 mg QW 及び 300 mg Q2W）、進行中の R668-AD-1224 試験（LTT）の投与期間は 52 週間であり（300 mg QW 及び 300 mg Q2W）、進行中の R668-AD-1225 試験（非盲検延長［OLE］）の投与期間は 148 週間～3 年間である（300 mg QW）。

モノクローナル抗体であるデュピルマブの代謝は低分子ペプチド及び個々のアミノ酸へのタンパク質分解異化に限られると推定されるため、代謝又は排泄試験は実施しなかった。

モノクローナル抗体であるデュピルマブの分布は腎機能の変化の影響を受けにくいと考えられたため、腎障害患者を対象とした試験は不要と考えられた。同様に、モノクローナル抗体は肝臓中で代謝されず、主に小胞体の網状組織によって低分子ペプチド及びアミノ酸に分解されるため、肝障害患者を対象とした試験は不要と考えられた。また、性別、年齢、又は体重の影響を評価する特定の試験は実施しなかった。これらの影響は POP PK 解析で評価するとともに、その他の潜在的な共変量を探索した（3.1.6項参照）。PK における内因性変動要因としての人種を評価するデータを得るため、日本人健康被験者を対象にデュピルマブの PK を評価する第 1 相試験を実施し、第 2 相及び第 3 相試験にアジア人患者を組み入れた。

モノクローナル抗体であるデュピルマブは、シトクロム P450（CYP）酵素、その他の薬物代謝酵素又は薬物トランスポーターとの直接的な相互作用はないと考えられるため、これらの機序を介したデ

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

ュピルマブと他剤との典型的な薬物間相互作用はないと推定される。ただし、限られた in vitro データから、IL-4 及び IL-13 が一部の CYP アイソフォームの発現を（及びおそらくは活性も）調節することが示唆されている。もし in vivo で IL-4 及び IL-13 がこれらの酵素活性を調節していたとすると、IL-4 及び IL-13 活性が亢進している AD やその他の疾患の患者では薬物代謝の調節異常が起こっており、その結果併用薬剤の曝露量に影響を及ぼしている（「疾患－薬剤相互作用」）可能性が考えられる。デュピルマブは、CYP を介した代謝に及ぼす IL-4 及び IL-13 の影響を軽減させている可能性も考えられる。したがって、進行中の R668-AD-1433 試験で、中等症から重症の AD 成人患者を対象に、一部の CYP 基質の PK に対するデュピルマブの影響を検討している。この試験の結果は、今後の申請において適宜提出される予定である。

1.3 薬物動態データ及び解析の概観

1.3.1 生物学的分析法

バリデートされた酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）を用いて、ヒト血清試料中の機能性デュピルマブ（標的分子である IL-4Rα と結合可能な部位が 1 又は 2 ヵ所あるデュピルマブ）を定量した（[Module 2.7.1 の 2.6.1 項]）。この分析法では、デュピルマブを標準物質とし、捕捉試薬としてヒト IL-4Rα を用いて、機能性デュピルマブの濃度を測定した。未希釈のヒト血清中機能性デュピルマブ濃度の定量下限（LLOQ）は 0.078 mg/L であった。機能性デュピルマブ濃度の測定法の詳細は Module 2.7.1 の 2.6.1 項に要約し、各試験の生体試料分析報告書に記載した。本モジュールにおいて、デュピルマブの濃度とは、あらかじめ規定した時点に採取した血液試料から得た血清において測定された機能性デュピルマブの濃度と規定する。

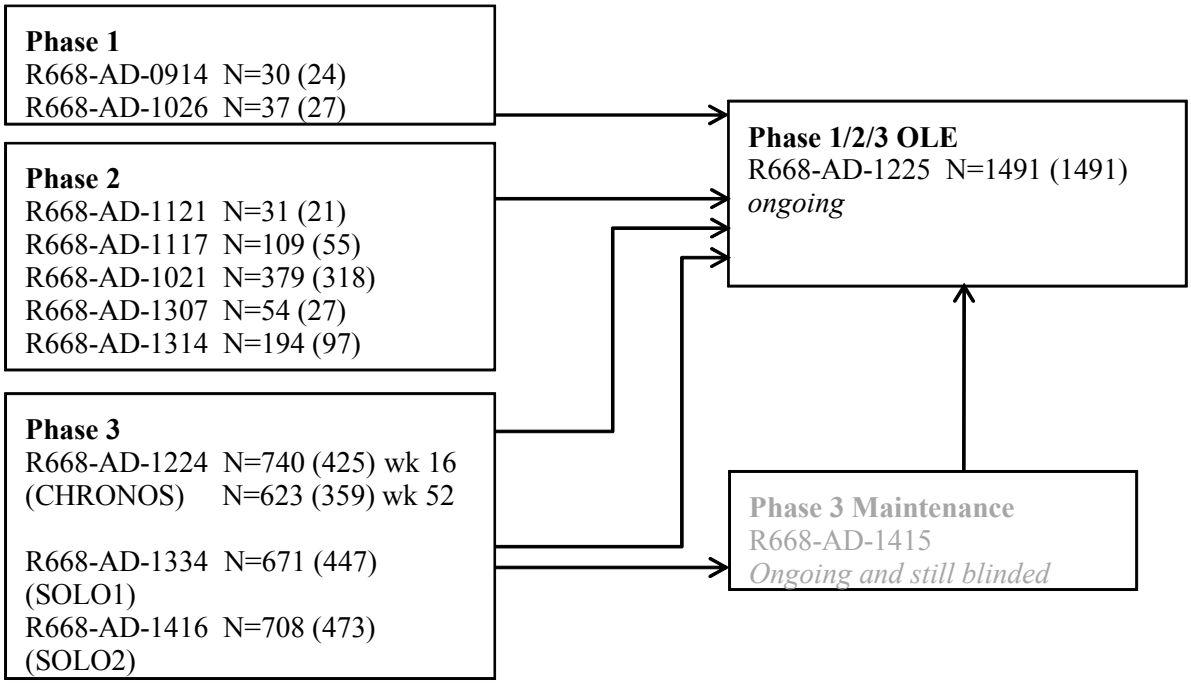
1.3.2 データの収集と解析

デュピルマブの PK を評価するため、第 1 相試験における単回 IV 又は SC 投与後、頻回採血によりデータを収集した。これらの試験で得られたデュピルマブ濃度－時間データを用いて、ノンコンパートメント解析により、PK パラメータを算出した。他の第 1 相試験並びに AD 患者を対象とした安全性、有効性及び PD を検討した第 2 相試験（R668-AD-0914 試験、R668-AD-1026 試験、R668-AD-1121 試験、R668-AD-1117 試験、R668-AD-1021 試験、及び R668-AD-1307 試験）では、少数時点採血によりデータを収集したため、濃度データを要約統計量で記述した。また、これらのデータを POP PK 解析に用いた（2.4項）。

第 3 相検証試験（R668-AD-1334 試験及び R668-AD-1416 試験）並びに SC 投与後のデュピルマブの安全性及び有効性を評価した R668-AD-1224 試験及び R668-AD-1225 試験でも、少数時点採血でトラフ値を測定した。R668-AD-1225 試験を除いたこれらの試験のデータを POP PK 解析に含めた。OLE 試験（R668-AD-1225 試験）に組み入れた患者が当初参加した試験を図 1に示す。

治験薬の投与を受け、治験薬初回投与後の血清中機能性デュピルマブ濃度の測定値が少なくとも 1 つあるすべての患者を PK 解析対象集団に含めた。PK 解析対象集団の患者は、「割り付けられた群（as randomized）」ではなく「投与された群（as treated）」として解析した。

図 1 - PK データを収集したアトピー性皮膚炎の成人患者を対象とした臨床試験



Includes non-responders from studies R668-AD-1334, R668-AD-1416, and patients that completed studies R668- AD-1415, R668-AD-1224, and the phase 1 and phase 2 studies. R668-AD-1415 is not included in this application.
Numbers in parentheses are patients treated with dupilumab. All studies involved multiple dosing with sparse sampling.

1.4 母集団薬物動態解析の概観

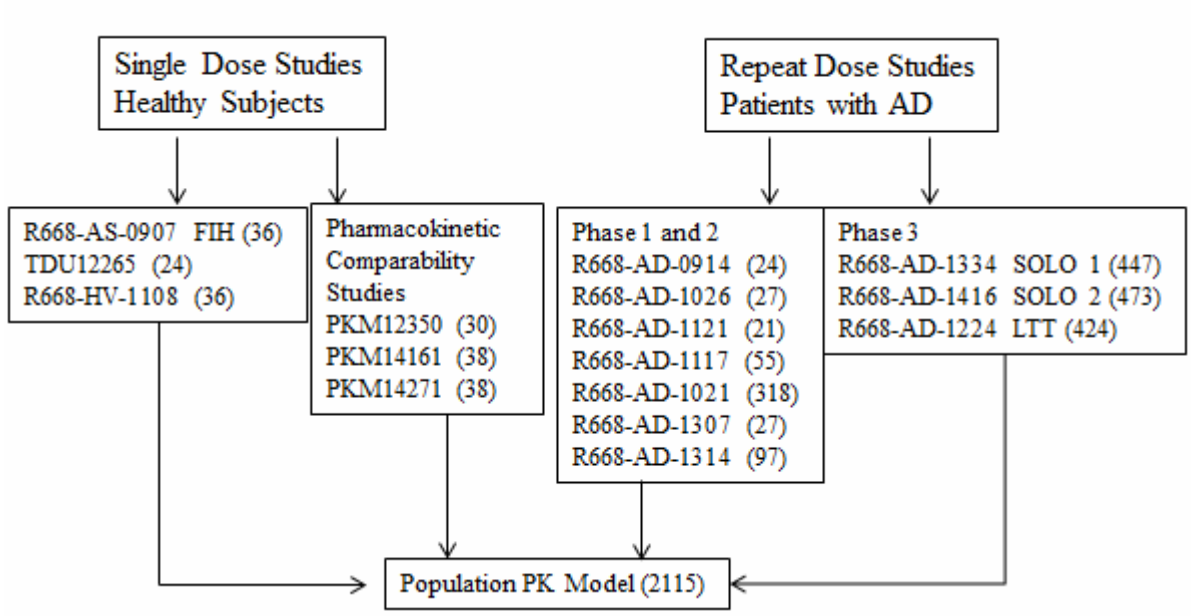
PK パラメータをさらに検討するため、並びに様々な患者集団及び副次集団における変動要因を特定するため、POP PK モデルを開発した。

1.4.1 母集団薬物動態解析

POP PK 解析は、第 1 相及び第 2 相試験 13 試験で得られたデータセット、並びに主要な第 3 相試験 2 試験のすべての患者から得られた少なくとも Week 16 までのデータ、及び Week 52 のデータを有する LTT 試験（R668-AD-1224 試験）の約 97%の患者に基づいて実施した（[Module 5.3.3.5-2 Population PK Report Section 5.2]）。全体として、データセットには 2115 名の PK データが含まれ、そのうち第 3 相試験の 1344 名にはデュピルマブが少なくとも 16 週間投与された（図 2）。申請者は、関連する患者

集団におけるデュピルマブの PK の検討、及び特定の患者集団間の変動要因となる重要な因子の特定のために十分なデータセットのサイズであると考えている。

図 2 - 試験別及び POP PK モデルに含まれるデュピルマブを投与した被験者及び患者の要約



Numbers in parentheses indicate total number of patients exposed to dupilumab. FIH: first in human

線形消失過程及び標的介在性の PK を表すためにミカエリス・メンテン（M-M）モデルを用いて記述した非線形（飽和）消失過程を有する 2-コンパートメント PK モデルを検討した。SC 投与の吸収を表すために、一次速度定数を用いた。デュピルマブの吸収のラグタイムを表すために、トランジットコンパートメントモデルを用いた。一部の患者背景要因（体重、体格指数［BMI］、年齢、性別、人種）、集団（健康被験者、AD 患者）、ベースラインの臨床検査値（クレアチニンクレアランス、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［AST］、アラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］、アルカリフォスファターゼ［ALP］、及びアルブミン）、Eczema Area and Severity Index（EASI）のベースライン値、及び抗薬物抗体（ADA）を共変量モデルで検討した。共変量は、前進法及び後退消去法を用いて検討した。デュピルマブの曝露パラメータ（最高血清中濃度［C_{max}］及び無限大時間まで外挿した血清中濃度-時間曲線下面積［AUC］）を算出し、その後、関連する変動要因カテゴリー毎に曝露量を要約し、PK/PD 解析を行った。

1.5 薬力学データ及び解析の概観

デュピルマブ開発プログラムにおいて、探索的バイオマーカーの評価は CCL17（TARC）及び血清中総免疫グロブリン E（IgE）を対象に行われた。肺及び活性化制御ケモカイン（CCL18［PARC］）、ペリオスチン、IL-4 及び IL-13 などの他の探索的バイオマーカーは、1 試験もしくは複数の試験で測定

された。乳酸脱水素酵素（LDH）もまたPDパラメータとして用いられ、すべての試験で標準的な臨床検査の一部として測定された。

薬物曝露と反応の関係を調べるために、各有効性評価項目（EASI、そう痒数値評価スケール［NRS］、医師による全般評価［IGA］：詳細は[Module 2.7.3 の 1.3.1 項]参照）と曝露との関係は、血清中デュピルマブ濃度及びAUCの両方で評価した。

薬力学的バイオマーカー解析

TARC、PARC及びペリオスチン濃度は、ELISAにより測定した。IgEは、ImmunoCAPにより測定した。IL-4及びIL-13は、Singulex Erennaイムノアッセイにより測定した。LDHは、標準的な臨床検査項目の一部として測定した（詳細は個々の試験報告書を参照）。

TARCは、ADの重症度及び活性と強い相関があることが報告されており、IL-4Rαシグナル伝達活性の副次的な下流マーカーである([Kakinuma 2001], [Hijnen 2004])。TARCの発現はIL-4Rαの活性により調節され、その下流の転写因子であるSTAT6によって制御される([Wirnsberger 2006])。IL-4Rαノックアウトマウスモデルにおいて、in vivoで、IL-4Rαシグナル伝達を介したTARCの調節が確認されている([Lin 2008])。ヒト全血又は末梢血単核細胞（PBMC）のIL-4及びIL-13刺激ex-vivo実験によって、デュピルマブがIL-4及びIL-13依存性のTARC誘導を阻害し得ることが明らかになった([Module 4.2.1.1-3 REGN668-MX-[redacted]025 - REGN668 in vitro and in vivo pharmacology])。これらのデータから、デュピルマブは、AD疾患と相関する2型／Th2介在型の炎症を抑える可能性があることが示唆され、またこれらのバイオマーカーは、デュピルマブの臨床薬理の評価に有用であると考えられる。

さらに、IgE、PARC及びペリオスチンなど、その他の2型／Th2炎症マーカーも疾患の活性及び重症度と相関することが報告されている([Liu 2011], [Hon 2011], [Kou 2014])。したがって、ベースライン時の2型／Th2炎症負荷の指標、ADの活性／重症度の指標及びデュピルマブのPD作用のデータを得るために、TARCに加えてこれらのバイオマーカーが測定された。同様に、LDH濃度上昇もADの活性及び重症度と関連があり([Kou 2012], [Mukai 1990])、総IgE濃度もこれらとある程度の相関が認められている([Liu 2011])。LDHは安全性モニタリングのための標準的な生化学的検査の一環として測定されたが、ADにおける有効性のPDマーカーでもある。

薬力学的な評価項目としての有効性解析

デュピルマブの曝露と有効性に対する影響の関係は、Week 0からWeek 16までのデュピルマブ濃度と、EASI及びそう痒NRSの最高値のベースラインからWeek 16までの変化率で評価した。また、IGAでスコア0又は1を達成した患者の割合に対して、薬物濃度が及ぼす影響も評価した（3.3項）。

有効性評価項目のPD解析は、患者が救済治療を受けた後に収集したデータは使用せずに実施した。

E/R関係は、患者が救済治療を受けた後に収集したデータは使用せずに解析した。

薬力学的な評価項目としての安全性解析

デュピルマブの曝露と有害事象（AE）（狭域の結膜炎事象［詳細は[Module 2.7.4 の 1.1.3.4 項]参照］、単純ヘルペス及び口腔ヘルペス）に対する影響の関係は、Week 0からWeek 16までのデュピルマブ濃

度とベースラインから Week 16 までのこれらの AE 発現頻度を用いて経験的 E/R 解析で評価した（3.3 項）。

1.6 免疫原性及び解析の概観

1.6.1 抗薬物抗体データの試験

すべてのモノクローナル抗体同様、デュピルマブも ADA を誘導する可能性がある。このため、すべての試験において免疫原性評価用血清試料を採取した。

ADA 陽性を示した試料は、さらに 3 つの抗体価カテゴリー（低［< 1,000］、中程度［≥ 1,000～≤ 10,000］及び高［> 10,000］）に分類した。すべての第 3 相試験（R668-AD-1334 試験、R668-AD-1416 試験、R668-AD-1224 試験及び R668-AD-1225 試験）で得られた ADA 陽性試料については、中和活性も評価した。

これらの試験の結果を、現行の ADA の定義に従って要約した（[Module 5.3.5.3-1 iss-Integrated Summary of Safety Section 3.3.6]）。

- ベースライン時に ADA 陽性であり投与後のすべての時点で ADA 陰性、又はベースライン時に ADA 陽性であり初回投与後のすべての時点でベースライン時の 4 倍未満の抗体価を伴う ADA 陽性を、「既存の免疫反応（Pre-existing immunoreactivity）」と定義した。
- ベースライン時の結果が陽性であり、初回投与後の ADA 陽性がベースライン時の 4 倍以上の抗体価を伴う場合、「治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応（Treatment-boosted response）」と定義した。
- ベースライン時の結果が陰性又は欠測の場合、初回投与後の ADA 陽性を「治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応（Treatment-emergent positive response）」と定義した。
  - 12 週間を超えた間隔で 2 つ以上連続した試料が ADA 陽性で、その間に ADA 陰性又は欠測試料がない治験薬投与下に発現した ADA 陽性を「持続性反応（Persistent response）」と定義した。
  - 最終試料のみが陽性であった治験薬投与下に発現した ADA 陽性を「判定不能な反応（Indeterminate response）」と定義した。
  - 判定不能な反応にも持続性反応にも分類されない治験薬投与下に発現した ADA 陽性を「一過性反応（Transient response）」と定義した。

1.6.2 分析法

バリデートされた非定量的な抗体価に基づく電気化学発光ブリッジングイムノアッセイを用いて、血清試料の免疫原性を評価した（[Module 2.7.1 の 2.6.2 項]参照）。ADA アッセイ法の詳細は、各試験の生体試料分析報告書に記載する。

この方法は、ヒト血清試料評価のための、スクリーニング試験、確認試験及び抗体価測定の 3 段階から成る。スクリーニング試験では陽性の可能性がある試料を特定する。スクリーニング試験で陽性反応を示した試料は、その後、確認試験で分析する。スクリーニング試験又は確認試験で陰性であった試料は ADA 陰性とみなす。確認試験で陽性反応を示した試料は ADA 陽性とみなし、抗体価測定により ADA 抗体価を求める。検出可能な最小抗体価は 30 であった。最小の希釈倍率でカットオフ以下となった陽性試料については、30 の値をこの試料の抗体価とした。

第 3 相試験で ADA 陽性を示した試料について、バリデートされた競合リガンド結合法を用いて、ADA 陽性試料中の中和抗体（NAb）の存在を評価した（[Module 2.7.1 の 2.6.3 項]参照）。本分析法の手順は、陽性対照としてマウス抗デュピルマブモノクローナル抗体を、捕捉試薬としてビオチン化デュピルマブを、検出試薬としてルテニウム標識 IL-4Rα を用い、またリガンド干渉を軽減するためにヒト抗 IL-4Rα モノクローナル抗体を用いた。

1.6.3　抗薬物抗体データの収集及び解析

本モジュールでは、主に 300 mg Q2W 及び 300 mg QW で実施したプラセボ対照第 3 相試験である R668-AD-1334 試験、R668-AD-1416 試験、及び R668-AD-1224 試験の結果を取り上げる。これらの試験には、臨床試験全体の患者の大部分が含まれる。ADA 分析による「治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応」の中でも、1.6.1項に定義した 12 週間を超えて陽性反応が持続している「持続性反応」を中心に議論する。この解析のデータセットには、52 週間投与の試験である R668-AD-1224（LTT）試験も含まれており、ADA 反応の期間を適切に評価するのに十分な期間であると考えられる。薬物濃度又は有効性に対する臨床的な影響を評価するためには、「持続性反応」の解析が最も関連していると考えられる。例えば、第 2b 相用量検討試験 R668-AD-1021 試験では、薬物投与による免疫反応が検出された ADA 陽性患者のほとんどは、抗体価が低く、一時的であり、発現時期は早く（概ね Week 4）、Week 16 までには反応が消失した。

さらに、R668-AD-1225（OLE）試験の結果には、先行試験でデュピルマブの投与を受けた患者にデュピルマブを再投与したときと、初めてデュピルマブを投与した患者の ADA の情報が含まれている。

臨床的な安全性、有効性及び PK と ADA との関連性については、3.2.3項及び[Module 2.7.4 の 4.4 項]で評価した。

治験薬の投与を受け、ベースライン後の ADA 測定の結果が少なくとも 1 つあるすべての患者を ADA 解析対象集団に含めた。

免疫原性解析の結果を4.1項に記載する。

1.7　　用法・用量の選択

初回用量

第 2a 相 proof-of-concept 試験（R668-AD-1117 試験）の評価に基づき、第 2b 相用量検討試験（R668-AD-1021 試験）では、初回用量として 300 mg 投与群では 600 mg、100 mg 又は 200 mg 投与群

では 400 mg の投与が行われた。初回用量がある第 2b 相試験と初回用量がない第 2a 相試験の結果を比較評価し、第 3 相試験では初回用量を用いることとした。初回用量はより早く目標とする標的を飽和する濃度及び定常状態に達するために用いられ、患者により早く臨床的ベネフィットをもたらす可能性がある。

用法・用量

主に、用量検討試験として実施した 16 週間のデュピルマブ 300 mg QW、300 mg Q2W、300 mg Q4W、200 mg Q2W 及び 100 mg Q4W 投与とプラセボ毎週投与を比較評価した用量検討試験（R668-AD-1021 試験）の有効性及び安全性の結果に基づいて、用法・用量は選択された（[Module 2.7.3 の 2.4.2 項]）。5 用量すべてで効果が認められたが、100 mg Q4W 投与の有効性は最適なものではないようであった。有効性データから、最高用量（300 mg QW）で数値的に優れた用量-反応性が示唆された。しかしながら、高用量の 2 用法・用量（300 mg QW 及び 300 mg Q2W）間の有効性の平均値の違いは、相対的に小さかった。第 1b 相試験（R668-AD-0914 試験及び R668-AD-1026 試験）でのより低用量における用量に依存した有効性反応と同様に、R668-AD-1117 試験で見られた 300 mg QW の結果との一貫性も考慮して、第 3 相試験の用量選択を検討した。その結果、第 3 相での更なる検討のために 300 mg QW 及び 300 mg Q2W の両用法・用量が選択された。

第 3 相試験での有効性データから、AD 患者において、300 mg QW 及び 300 mg Q2W の用法・用量によって、IGA、EASI 及びそう痒 NRS の評価項目及び疾患のその他の副次評価項目に臨床的に意義のある改善が認められ、許容できる安全性プロファイルも確認された（E/R 解析の詳細は3.3項参照）。主要第 3 相試験である R668-AD-1334 試験及び R668-AD-1416 試験では、両用法・用量で TARC、総 IgE 及び LDH の中央値が同様に減少した。

2　個々の試験結果の要約

下記の試験一覧に、PK、ADA 及び PD の結果を記載する。

本モジュールで示した試験の安全性及び有効性の結果は、それぞれ[Modules 2.7.4]及び[Module 2.7.3]、又は該当する治験総括報告書（CSR）に記載する。これらのデータを用いて、E/R 解析を行った。

大部分の試験で探索的 PD バイオマーカー用試料を採取したが、詳細な結果は、用量検討試験（R668-AD-1021 試験）、バイオマーカー試験（R668-AD-1307 試験）及び第 3 相試験について記載する。

2.1　試験の一覧表

AD 患者を対象にデュピルマブを投与した臨床試験の概要及び健康被験者を対象に実施された試験の要約を表 1に示す。

表 1 - デュピルマブの PK パラメータを評価した試験一覧

試験 添付資料番号 進行状況	試験対象集団 解析対象集団	PK 関連の試験目的	試験デザイン及び期間	投与：用量、投与経路、頻度（割り付けられた被験者／患者数）
健康被験者 - SC 又は IV 投与				
R668-AS-0907 [Module 5.3.3.1-1] 完了	18～65 歳（男性 29 名、女性 19 名）の健康被験者 組み入れた 48 名の被験者すべてを PK 解析対象集団に含めた。	副次目的として PK 及び免疫原性を評価した。 結果は 2.2.1項参照	第 1 相、単施設、12 週間、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増単回投与試験 頻回 PK サンプリング	IV: デュピルマブ 1、3、8、12 mg/kg（各 6 名）又はプラセボ（8 名）を単回投与 SC：デュピルマブ 150、300 mg（各 6 名）又はプラセボ（4 名）を単回投与
R668-HV-1108 [Module 5.3.3.1-2] 完了	18～55 歳（男性 12 名、女性 24 名）の健康被験者 36 名の被験者すべてを PK 解析対象集団に含めた。	副次目的として 2 つの異なる速度で投与されたデュピルマブの PK 及び免疫原性を評価した。 結果は2.2.2項参照	第 1 相、単施設、9 週間、ランダム化、非盲検、並行群間、単回投与試験 頻回 PK サンプリング	SC：2 つの異なる速度での 300 mg 単回投与 30 秒での高速注射（18 名） 10 分での低速注射（18 名）
TDU12265 [Module 5.3.3.1-3] 完了	20～45 歳の日本人健康成人男性被験者 プラセボ群 8 名を除く 24 名を PK 解析対象集団に含めた。	副次目的として日本人男性被験者における PK 及び免疫原性を評価した。 結果は2.2.3項参照	第 1 相、単施設、8 週間、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増単回投与試験 頻回 PK サンプリング	75、150、300、600 mg（各 6 名）又はプラセボ（8 名）を単回 SC 投与

試験 添付資料番号 進行状況	試験対象集団 解析対象集団	PK 関連の試験目的	試験デザイン及び期間	投与：用量、投与経路、頻度（割り付けられた被験者／患者数）
健康被験者 - PK 比較試験				
PKM12350 [Module 5.3.1.2-1] 完了	18～45 歳（男性 22 名、女性 8 名）の健康被験者 S3* の 15 名及び S2* の 13 名を PK 解析対象集団に含めた。	主要目的として 2 つの異なるデュピルマブ製剤の PK プロファイルを評価した。 結果は2.2.4項参照	第 1 相、単施設、8 週間、ランダム化、二重盲検、並行群間、単回投与試験 頻回 PK サンプリング	[redacted] を用いて製造した S2*（標準製剤）又は[redacted] を用いて製造した S3*（試験製剤）300 mg を単回 SC 投与 30 名を割り付け、S2* 及び S3* をそれぞれ 15 名ずつに投与
PKM14161 [Module 5.3.1.2-2] 完了	18～65 歳（男性 16 名、女性 22 名）の健康被験者 38 名の被験者すべてを PK 解析対象集団に含めた。	主要目的として 2 つの異なるデュピルマブ製剤の PK プロファイルを比較した。 結果は2.2.5項参照	第 1 相、2 施設、8 週間、ランダム化、非盲検、並行群間、単回投与試験 頻回 PK サンプリング	いずれかの 300 mg DP を単回 SC 投与 標準製剤（DP1）：バイアル入り [redacted] 150 mg/mL デュピルマブ 2 mL（19 名）又は 試験製剤（DP2）：PFS 入り [redacted] 150 mg/mL デュピルマブ 2 mL（19 名）
PKM14271 [Module 5.3.1.2-3] 完了	18～65 歳（男性 23 名、女性 15 名）の健康被験者 38 名の被験者すべてを PK 解析対象集団に含めた。	主要目的として 2 つの異なるデュピルマブ製剤の PK プロファイルを比較した。 結果は 2.2.6項参照	第 1 相、単施設、8 週間、ランダム化、非盲検、並行群間、単回投与試験 頻回 PK サンプリング	いずれかの 200 mg DP を単回 SC 投与 標準製剤（DP1）：バイアル入り [redacted] 100 mg/mL デュピルマブ 2 mL（19 名）又は 試験製剤（DP2）：PFS 入り [redacted] 175 mg/mL デュピルマブ 1.14 mL（19 名）

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

試験 添付資料番号 進行状況	試験対象集団 解析対象集団	PK 関連の試験目的	試験デザイン及び期間	投与：用量、投与経路、頻度（割り付けられた被験者／患者数）
アトピー性皮膚炎患者 - SC 投与（第 1b 相試験）				
R668-AD-0914 [Module 5.3.3.2-1] 完了	18～60 歳の中等症から重症の AD 患者（男性 16 名、女性 14 名） 30 名の患者すべてを PK 解析対象集団に含めた。	副次目的としてデュピルマブ反復投与の PK プロファイルを評価した。 結果は2.3.1項参照	第 1b 相、多施設共同、12 週間、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増反復投与試験 トラフ値測定用少数時点サンプリング 投与期間 4 週間 追跡 8 週間	デュピルマブ 75、150、300 mg（各 8 名）又はプラセボ（6 名）を毎週 1 回 4 週間 SC 投与
R668-AD-1026 [Module 5.3.3.2-2] 完了	21～79 歳の中等症から重症の AD 患者（男性 23 名、女性 14 名） 37 名の患者すべてを PK 解析対象集団に含めた。	副次目的としてデュピルマブ反復 SC 投与の PK プロファイルを評価した。 結果は2.3.2項参照	第 1b 相、多施設共同、12 週間、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増反復投与試験 トラフ値測定用少数時点サンプリング 投与期間 4 週間 追跡 8 週間	デュピルマブ 150 mg（14 名）、300 mg（13 名）又はプラセボ（10 名）を毎週 1 回 4 週間 SC 投与
アトピー性皮膚炎患者 - SC 投与（第 2 相試験）				
R668-AD-1121 [Module 5.3.5.1-1] 完了	19～66 歳の中等症から重症の AD 患者（男性 13 名、女性 18 名） 31 名の患者すべてを PK 解析対象集団に含めた。	PK 及び免疫原性を評価したが、主要又は探索的目的としてではなかった。 結果は2.3.3項参照	第 2a 相、多施設共同、11 週間、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与試験 トラフ値測定用少数時点サンプリング 投与期間 4 週間 追跡 7 週間	デュピルマブ 300 mg（21 名）又はプラセボ（10 名）を毎週 1 回 4 週間 SC 投与

試験 添付資料番号 進行状況	試験対象集団 解析対象集団	PK 関連の試験目的	試験デザイン及び期間	投与：用量、投与経路、頻度（割り付けられた被験者／患者数）
R668-AD-1117 [Module 5.3.5.1-2] 完了	18～67 歳の中等症から重症の AD 患者（男性 58 名、女性 51 名） 109 名の患者すべてを PK 解析対象集団に含めた。	PK 及び免疫原性を評価したが、主要、副次、又は探索的目的としてではなかった。 結果は2.3.4項参照	第 2a 相、多施設共同、28 週間、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与、proof-of-concept 試験 トラフ値測定用少数時点サンプリング 投与期間 12 週間 追跡 16 週間	デュピルマブ 300 mg（55 名）又はプラセボ（54 名）を毎週 1 回 12 週間 SC 投与
R668-AD-1021 [Module 5.3.5.1-3] 完了	18～75 歳の中等症から重症の AD 患者 379 名（男性 234 名、女性 145 名）の患者を PK 解析対象集団に含めた。	副次目的としてデュピルマブの複数用法・用量の PK 及び免疫反応の発現可能性を評価した。 結果は2.3.5項参照	第 2b 相、多施設共同、32 週間、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、反復投与試験 16 週間のトラフ値測定用少数時点サンプリング 投与期間 16 週間 追跡 16 週間	以下の用法・用量でデュピルマブを SC 投与 初回用量 400 mg 後、100 mg Q4W（65 名） 初回用量 400 mg 後、200 mg Q2W（62 名） 初回用量 600 mg 後、300 mg Q4W（65 名） 初回用量 600 mg 後、300 mg Q2W（64 名） 初回用量 600 mg 後、300 mg QW（63 名） 又はプラセボ（61 名）

試験 添付資料番号 進行状況	試験対象集団 解析対象集団	PK 関連の試験目的	試験デザイン及び期間	投与：用量、投与経路、頻度（割り付けられた被験者／患者数）
R668-AD-1307 [Module 5.3.4.2-2] 完了	18～82 歳の中等症から重症の AD 患者（男性 30 名、女性 24 名） 54 名の患者を PK 及び ADA 解析対象集団に含めた。	副次目的として、血清中機能性デュピルマブを経時的に、及びデュピルマブに対する ADA 反応の免疫応答を検討した。 結果は2.3.6項参照	第 2 相、多施設共同、32 週間、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、反復投与試験 トラフ値測定用少数時点サンプリング 投与期間 16 週間 追跡 16 週間	Day 1 に初回用量 400 mg 投与後デュピルマブ 200 mg（27 名）、又はプラセボ（27 名）を毎週 1 回 15 週間 SC 投与
R668-AD-1314 [Module 5.3.4.2-1] 完了	有効と考えられる外用薬が推奨されない患者を含む、外用薬でコントロール不十分な中等症から重症の AD 成人患者（18～64 歳）	PK 及び免疫原性を評価したが、主要又は副次目的としてではなかった。 結果は2.3.7項参照	第 2 相、多施設共同、32 週間、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、ワクチン応答性検討反復投与試験 トラフ値測定用少数時点サンプリング 投与期間 16 週間 追跡 16 週間	初回用量 600 mg 投与後デュピルマブ 300 mg QW（97 名）、又はプラセボ（97 名）を SC 投与 Week 12 にワクチン投与（Tdap 筋肉内投与及び Menomune® SC 投与）
アトピー性皮膚炎患者 - SC 投与（第 3 相試験）				
R668-AD-1225 [Module 5.3.5.2-1] 進行中	先行するデュピルマブ臨床試験に参加していた、又は R668-AD-1334 試験及び R668-AD-1416 試験参加のためにスクリーニングされたが割り付けられなかった中等症から重症の AD 成人患者（18 歳以上）	副次目的としてデュピルマブを再投与したときの免疫原性を評価した。 結果は2.3.11項参照	第 3 相、多施設共同、116 週間、非盲検、反復投与試験 トラフ値測定用少数時点サンプリング 投与期間 148 週間～3 年間 追跡 16 週間	Day 1 に初回用量 600 mg 投与後デュピルマブ 300 mg を毎週 1 回 147 週間 SC 投与（1491 名）

試験 添付資料番号 進行状況	試験対象集団 解析対象集団	PK 関連の試験目的	試験デザイン及び期間	投与：用量、投与経路、頻度（割り付けられた被験者／患者数）
R668-AD-1224 [Module 5.3.5.1-6] 進行中	Medium 又は high potency の TCS でコントロール不十分な中等症から重症の AD 成人患者（18 歳以上） カットオフ時点で、第 52 週のデータを有する 266 名の患者	PK 及び免疫原性を評価したが、主要又は副次目的としてではなかった。 結果は2.3.10項参照	第 3 相、国際共同、64 週間、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、TCS 併用デュピルマブ反復投与試験 トラフ値測定用少数時点サンプリング 投与期間 52 週間 追跡 12 週間	Day 1 に初回用量 600 mg 投与後、デュピルマブ 300 mg QW（319 名）若しくは 300 mg Q2W（106 名）、又はプラセボ（315 名）を SC 投与 合計 740 名を組入れた。
R668-AD-1334 (SOLO 1) [Module 5.3.5.1-4] 完了	外用薬でコントロール不十分又は外用薬が医学的に推奨されない中等症から重症の AD 成人患者（18 歳以上）	PK 及び免疫原性を評価したが、主要又は副次目的としてではなかった。 結果は2.3.8項参照	第 3 相、国際共同、28 週間、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、反復投与試験 トラフ値測定用少数時点サンプリング 投与期間 16 週間 追跡 12 週間	初回用量 600 mg 投与後、デュピルマブ 300 mg Q2W（224 名）若しくは 300 mg QW（223 名）、又はプラセボ（224 名）を SC 投与 合計 671 名を組入れた。
R668-AD-1416 (SOLO 2) [Module 5.3.5.1-5] 完了	外用薬でコントロール不十分又は外用薬が医学的に推奨されない中等症から重症の AD 成人患者（18 歳以上）	PK 及び免疫原性を評価したが、主要又は副次目的としてではなかった。 結果は2.3.9項参照	第 3 相、国際共同、28 週間、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、反復投与試験 トラフ値測定用少数時点サンプリング 投与期間 16 週間 追跡 12 週間	初回用量 600 mg 投与後、デュピルマブ 300 mg Q2W（233 名）若しくは 300 mg QW（239 名）、又はプラセボ（236 名）を SC 投与 合計 708 名を組入れた。

AD：アトピー性皮膚炎、 ADA：抗薬物抗体、DP：製剤、IV：静脈内、PK：薬物動態、Q2W：隔週 1 回、Q4W：4 週毎に 1 回、QW：毎週 1 回、SC：皮下、TCS：外用ステロイド薬

2.2　健康被験者における薬物動態及び初期忍容性試験

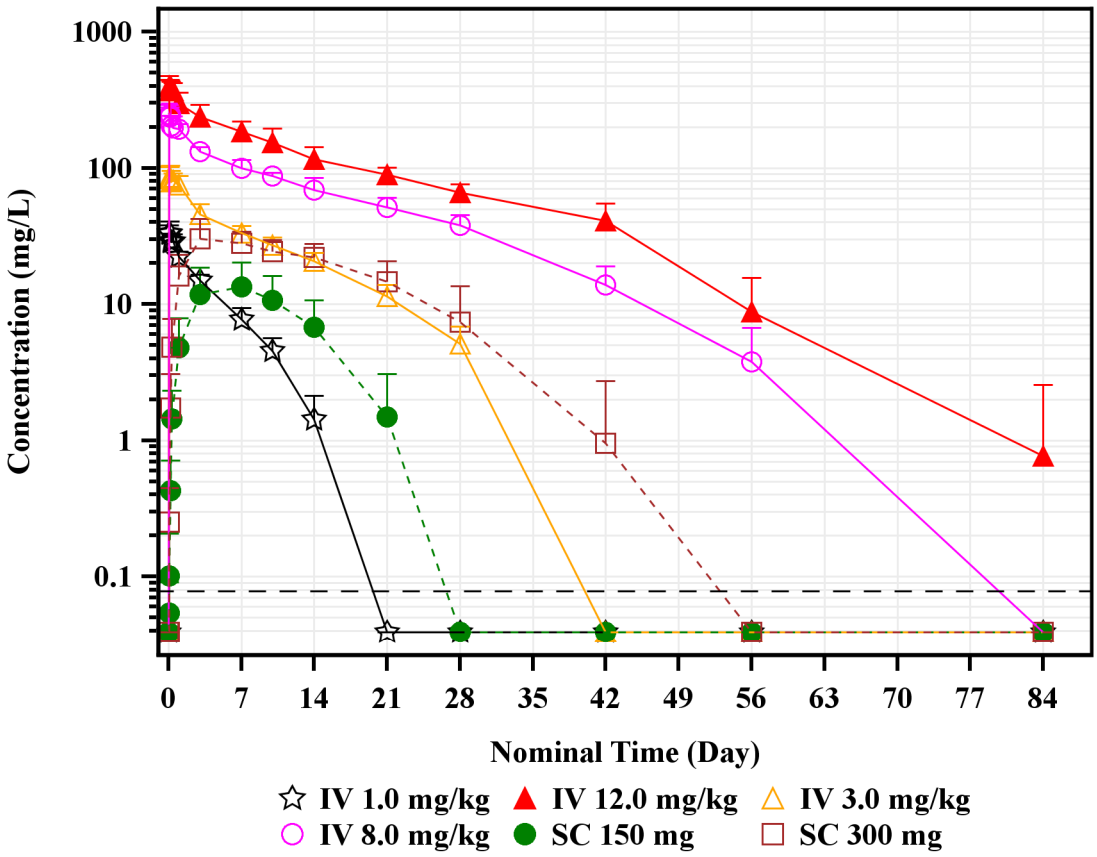
2.2.1　R668-AS-0907 試験（第 1 相）

試験デザイン：R668-AS -0907 試験は、健康被験者 48 名を対象にデュピルマブを IV（2 時間かけて 1、3、8 及び 12 mg/kg を投与）及び SC（150 及び 300 mg）投与したときの安全性及び忍容性を検討するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増単回投与、第 1 相試験であった（[Module 5.3.3.1-1 R668-AS-0907]）。CSR に記載された時点に、血清中の機能性デュピルマブ濃度測定及び ADA 検出用に採血した。

結果：IV 投与と SC 投与のいずれについても、機能性デュピルマブの濃度推移から、初期の分布相（IV）又は吸収相（SC）に続いて、高濃度での線形性の消失とその後の濃度依存的な標的介在性クリアランスによる非線形性の最終消失相からなる二相性の消失が示された（図 3）。

標的介在性クリアランスによる非線形の PK と一致して、総クリアランスの濃度依存性を反映して、IV 投与後の AUC_{last} は用量比例性を上回って増加した。IV 投与時の C_{max} の増加は、初期の分布相が濃度に依存しないことを反映して、概ね用量比例性を示した。

図 3 - 健康被験者における単回 IV 投与又は SC 投与時の規定時点の機能性デュピルマブ濃度の平均値（対数スケール、LLOQ 補完）



Note: Concentrations below the lower limit of quantitation (LLOQ, 0.078 mg/L) are imputed as LLOQ/2.
Source: Module 5.3.3.1 R668-AS-0907 Figure 2

治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応が IV 投与群 24 名中 5 名、SC 投与群 12 名中 4 名、計 9 名に認められた。ADA 陽性反応は低用量の方が高用量よりも多く認められた。

2.2.2 R668-HV-1108 試験（第 1 相）

試験デザイン：R668-HV-1108 試験は、健康被験者 36 名を対象に、2 つの異なる速度（30 秒対 10 分）でデュピルマブ 300 mg/2 mL を単回 SC 投与したときの安全性、忍容性及び PK を評価する非盲検、ランダム化、並行群間、単回投与試験であった（[Module 5.3.3.1-2 R668-HV-1108]）。CSR に記載された時点に、薬物濃度測定及び ADA 用に採血した。

結果：SC 投与後の機能性デュピルマブの濃度推移は、R668-AS-0907 試験と一致して（2.2.1項）、初期の吸収相に続いて、β 消失相及び標的介在性の最終消失相が認められた。デュピルマブの全身曝露量は投与群間で同程度であり、注入速度は PK プロファイルに影響を及ぼさないようであった。

2 つの注入速度間で ADA 陽性反応の発現に顕著な差はみられなかった。

2.2.3 TDU12265 試験（第 1 相）

試験デザイン：TDU12265 試験は、日本人健康男性被験者を対象にデュピルマブの安全性、忍容性及び PK を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、逐次用量漸増単回投与試験であった（[Module 5.3.3.1-3 TDU12265]）。デュピルマブの PD（TARC 及び IgE）の探索的解析も実施した。

計 32 名を 4 つのデュピルマブ群（75、150、300 及び 600 mg）（各 6 名）及びプラセボ群（8 名）にランダムに割り付けた。CSR に記載された時点に、デュピルマブ濃度測定、PK 及び ADA 用に採血した。分析法の詳細は [Module 2.7.1 の 2.6.1 項]及び[Module 2.7.1 の 2.6.2 項]に要約する。

結果：健康日本人成人男性に単回 SC 投与したとき、デュピルマブは最高血清中濃度到達時間（t_{max}）（中央値）7 日間で吸収された。機能性デュピルマブの平均全身曝露量は用量比例性を上回る増加を示し、75 mg から 600 mg に用量が 8 倍増加したとき、C_{max}、AUC_{last} 及び AUC の幾何平均値はそれぞれ 13.1 倍、30.4 倍及び 24.2 倍に増加した。しかしながら、300 mg から 600 mg の 2 倍の用量増加では AUC_{last} の増加は 2.52 倍であり、高濃度域では、ほぼ線形の PK が示されたことから、標的介在性の消失は実質的に飽和していることが示唆された。人種間の PK の比較については、3.1.6.4項に記載する。

ADA 陽性反応が 32 名中 5 名に認められたが、いずれも抗体価は低かった。

デュピルマブ 300 及び 600 mg では、血清中 IgE のベースラインからの減少傾向が認められた。デュピルマブ 75～600 mg で血清中 TARC 濃度のベースラインから同様の減少が見られたが、減少の持続期間は高用量の方が長かった。

2.2.4 PKM12350 試験（第 1 相）

試験デザイン：PKM12350 試験は、健康被験者を対象とした 2 つの異なるデュピルマブ DP を単回 SC 投与したときの PK、安全性及び忍容性を評価するランダム化、二重盲検、並行群間試験であった（[Module 5.3.1.2-1 PKM12350]）。主要目的は、2 つの異なるデュピルマブ DP（S3* 及び S2* ）について、300 mg 単回 SC 投与後の PK プロファイルを測定し、比較することであった。この 2 つの異なる DP は、[redacted]（[redacted]）及び製造工程（S3* 及び S2* ）を用いて製造され、同じ[redacted]で、両 DP とも 5 mL バイアルで提供された。

- S3* （試験製剤）：150 mg/mL を 2 mL 投与。
- S2* （標準製剤）：150 mg/mL を 2 mL 投与。

30 名の被験者を S3* 投与群（15 名）又は S2* 投与群（15 名）にランダムに割り付けた。CSR に記載された時点に、薬物濃度測定、PK 及び ADA 用に採血した。分析法の詳細は Module 2.7.1 の 2.6.1 項及び Module 2.7.1 の 2.6.2 項に要約する。

結果：健康被験者にデュピルマブ 300 mg 単回 SC 投与したときの機能性デュピルマブの曝露量は、試験製剤（S3* ）と標準製剤（S2* ）で同程度であった。幾何平均値の投与群比（S3* ／S2* ）及び 90%信頼区間（CI）は、C_{max} で 1.10（0.89～1.35）、AUC_{last} で 0.89（0.69～1.14）及び AUC で 1.05（0.86～1.29）であった。

試験を完了した 27 名中 6 名（S3* 投与群 4 名及び S2* 投与群 2 名）に ADA 陽性反応が認められた。

試験製剤と標準製剤の PK プロファイルに、臨床的に重要な差は認められなかった。デュピルマブの忍容性は概ね良好であった。

2.2.5 PKM14161 試験（第 1 相）

試験デザイン：PKM14161 試験は 2 つの異なるデュピルマブ DP を単回 SC 投与したときの PK、忍容性及び安全性を検討するランダム化、非盲検、並行群間試験であった（[Module 5.3.1.2-2 PKM14161]）。本試験は以下の DP を並行投与する 2 群から成る。

- 投与群 1（標準製剤、DP1）：300 mg、5 mL バイアル入り [redacted] 150 mg/mL S3* デュピルマブ溶液 2 mL。3 mL プラスチックシリンジへ抜き取り使用。
- 投与群 2（試験製剤、DP2）：300 mg、2.25 mL PFS 入り [redacted] 150 mg/mL S3* デュピルマブ溶液 2 mL。

38 名の被験者を 2 つの投与群にランダムに割り付けた（各群 19 名）。CSR に記載された時点に、デュピルマブ PK 及び ADA 測定用に採血した。分析法の詳細は Module 2.7.1 の 2.6.1 項及び Module 2.7.1 の 2.6.2 項に要約する。

結果：デュピルマブ 300 mg を SC 投与したときの機能性デュピルマブの曝露量は、2 つの S3* DP である標準製剤（DP1、バイアル入り [redacted] ）と試験製剤（DP2、PFS 入り [redacted] ）とで同程度であった。幾何平均値の投与群比（DP2／DP1）及び 90% CI は、C_{max} で 0.96（0.74～1.25）及び AUC_{last} で 0.98（0.71～1.37）であった。

治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応が 17 名（DP1 群 8 名及び DP2 群 9 名）に認められ、投与群間で発現頻度に偏りは見られなかった。機能性デュピルマブの曝露量は、ADA 陰性被験者と治験薬投与下の ADA 陽性被験者で同程度であった。

2.2.6 PKM14271 試験（第 1 相）

試験デザイン：PKM14271 試験は 2 つの異なるデュピルマブ 200 mg DP を単回 SC 投与したときの PK、忍容性及び安全性を検討するランダム化、非盲検、並行群間試験であった（[Module 5.3.1.2-3 PKM14271]）。本試験は以下の DP を並行投与する 2 群から成る。

- DP1（標準製剤）：200 mg、5 mL バイアル入り [redacted] 100 mg/mL S3* デュピルマブ溶液 2 mL。3 mL プラスチックシリンジへ抜き取り使用。

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

- DP2（試験製剤）：200 mg、1 mL PFS 入り [redacted] デュピルマブ 175 mg/mL S3* デュピルマブ溶液 1.14 mL。

38 名の被験者を 2 つの投与群にランダムに割り付けた（各群 19 名）。CSR に記載された時点に、デュピルマブ PK 及び ADA 測定用に採血した。分析法の詳細は Module 2.7.1 の 2.6.1 項及び Module 2.7.1 の 2.6.2 項に要約する。

結果:デュピルマブ 200 mg を SC 投与したときの血清中の機能性デュピルマブ曝露量は、2 つの S3* 製剤である標準製剤（DP1、バイアル入り [redacted]）と試験製剤（DP2、PFS 入り [redacted]）とで同程度であった。幾何平均値の投与群比（DP2／DP1）及び 90% CI は、C_{max} で 1.03（0.83～1.27）及び AUC_{last} で 1.06（0.83～1.35）であった。

治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応が計 13 名（DP1 群 9 名及び DP2 群 4 名）に認められた。血清中の機能性デュピルマブ曝露量は、ADA 陰性被験者と治験薬投与下の ADA 陽性被験者で同程度であった。

2.3 アトピー性皮膚炎患者における試験

2.3.1 R668-AD-0914 試験（第 1b 相）

試験デザイン：R668-AD-0914 試験は、中等症から重症の外因性 AD 成人患者 30 名を対象に、複数用量を SC 投与したときのデュピルマブの安全性及び PK を検討する 12 週間、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、逐次用量漸増、反復投与試験であった（[Module 5.3.3.2-1 R668-AD-0914]）。Day 1（ベースライン）から連続 4 週間にわたり毎週 1 回、治験薬を SC 投与した。試験デザイン及び患者の人口統計学的特性は[Module 2.7.3 の 2.1.1 項]に要約する。CSR に記載された時点に、PK 評価、ADA 及びバイオマーカー用に採血した。

結果：デュピルマブ（75、150 又は 300 mg）を SC 投与したとき、用量増加に伴いトラフ値が増加した。トラフ値の継続的な増加が認められたことから、本試験での 4 回の QW SC 投与では、いずれの用量においても定常状態に達しなかったことが示唆された。

ADA 陽性はデュピルマブの用量増加に伴って減少した。最高用量（300 mg）群で ADA 陽性患者はいなかった。75 mg 群 8 名中 1 名に認められた高抗体価の ADA は全身循環血中濃度に影響を及ぼしているようであり、全身循環血中濃度は Day 15 から Day 22 の間に約 10 mg/L から約 2 mg/L に低下した。75 mg 群及び 150 mg 群に認められた低又は中程度抗体価の ADA は、全身循環血中濃度に有意な影響を及ぼしていないようであった。

75 mg 群及びプラセボ群と比較して、150 及び 300 mg 群では血清中 TARC 濃度がベースラインからより減少した。TARC の抑制の期間は、デュピルマブ 150 mg 群と比較して、デュピルマブ 300 mg 群の方が長かった。血清中総 IgE 濃度の減少は、デュピルマブ 150 mg 及び 300 mg 群の Day 29（治験薬投与終了日）以降が最も顕著で、試験終了時までにベースライン値に戻らなかった。

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

2.3.2 R668-AD-1026 試験（第 1b 相）

試験デザイン：R668-AD-1026 試験は、中等症から重症の AD 成人患者 37 名を対象としたデュピルマブを SC 投与したときの安全性、忍容性及び PK を検討する 12 週間、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、逐次用量漸増、反復投与試験であった（[Module 5.3.3.2-2 R668-AD-1026]）。Day 1（ベースライン）から連続 4 週間にわたり毎週 1 回、治験薬を SC 投与した。試験デザイン及び患者の人口統計学的特性は[Module 2.7.3 の 2.1.1 項]に要約する。CSR に記載された時点に、薬物濃度評価用、ADA 及びバイオマーカー用に採血した。

結果：デュピルマブを SC 投与したとき、デュピルマブ 150 及び 300 mg の両群で逐次投与ごとにトラフ値は増加し、デュピルマブ 150 又は 300 mg の 4 回の QW SC 投与では定常状態に達しないことが示唆された。曝露量は用量に依存して増加した。

ADA 陽性反応は用量に反比例してみられ、デュピルマブ 300 mg 群では頻度が低かった。デュピルマブ 150 mg 群では、ADA 陽性反応は全身循環血中濃度と反比例して、300 mg 群よりも多く認められた。デュピルマブ 300 mg 群では、ADA の薬物濃度への明らかな影響はないようであった。

Day 29 にはプラセボ群と比較して、両デュピルマブ群で TARC 及び総 IgE の減少がみられ、その減少は同様であった。

2.3.3 R668-AD-1121 試験（第 2a 相）

試験デザイン：R668-AD-1121 試験は、中等症から重症の AD 患者を対象とした、TCS と併用してデュピルマブ 300 mg を反復 SC 投与したときの安全性を評価する 11 週間、多施設、ランダム化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照試験であった（[Module 5.3.5.1-1 R668-AD-1121]）。試験デザイン及び患者の人口統計学的特性は[Module 2.7.3 の 2.2.1 項]に要約する。

31 名の患者をデュピルマブ 300 mg 群（21 名）又はプラセボ群（10 名）にランダムに割り付けた。Day 1（ベースライン）から連続 4 週間にわたり毎週 1 回、治験薬を SC 投与した。患者は強力な TCS をコントロールできるまで最長 28 日間毎日、すべての AD 患部に塗布することとした。CSR に記載された時点に、薬物濃度測定、ADA 及びバイオマーカー用に採血した。

結果：各逐次用量投与により継続的にトラフ値が増加したことから、本試験での 4 回の週 1 回デュピルマブ SC 投与では定常状態に達しなかったことが示唆された。投与終了後追跡期間中の機能性デュピルマブの濃度推移は、機能性デュピルマブの全体的な濃度推移の中での標的介在性消失の関与と一致し、その根拠となるものであった。

ADA 陽性反応がデュピルマブ 300 mg 群の計 3 名に認められた。ADA は機能性デュピルマブの全身曝露量に対して臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった。

TARC は両投与群で減少したが、投与終了時（治験実施計画書で規定した Day 29）の抑制の程度はデュピルマブ＋TCS 群の方がプラセボ＋TCS 群に比べて大きかった（ベースラインからの変化率の中央値はそれぞれ-55.2%及び-24.4%）。IgE は両投与群で減少したが、本試験中、投与群間に統計的有意差は認められなかった（Module 5.3.5.1-1 R668-AD-1121 Appendix 6 Table 2）。

2.3.4 R668-AD-1117 試験（第 2a 相）

試験デザイン：R668-AD-1117 試験は、欧州で実施した、中等症から重症の AD 成人患者 109 名（デュピルマブ群 55 名、プラセボ群 54 名）を対象としたデュピルマブを SC 投与したときの有効性、安全性及び忍容性並びに PD を評価する第 2a 相、28 週間、多施設共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、proof-of-concept 試験であった（[Module 5.3.5.1-2 R668 AD-1117]）。Day 1（ベースライン）から連続 12 週間にわたり毎週 1 回、治験薬（300 mg）を SC 投与した。試験デザイン及び患者の人口統計学的特性は[Module 2.7.3 の 2.3.1 項]に要約する。CSR に記載された時点に、機能性デュピルマブ濃度測定、ADA 検出及び PD バイオマーカー（TARC など）用に採血した。LDH は臨床生化学的検査分析の一部として測定した。

結果：デュピルマブの濃度推移はこれまでの試験と一致しており、標的介在性のクリアランスが示唆された。機能性デュピルマブのトラフ値は、毎週 1 回 12 週間の 300 mg SC 投与で定常状態に達した。

デュピルマブ群 55 名中 4 名に、治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応が認められた（Module 5.3.5.1-2 R668 AD-1117 Table 55）。高抗体価がみられた患者 1 名において、最終投与後 8 週間の機能性デュピルマブの全身循環血中濃度は、ADA 陰性患者での平均値と比べて低かった。低い抗体価は機能性デュピルマブの全身曝露量に臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった。

デュピルマブ群で早くも Day 8（TARC）及び Day 15（IgE）には、プラセボに比べて、血清中 TARC 及び総 IgE 濃度を統計的に有意な減少が見られた。同様のバイオマーカー抑制が、LDH にも認められた。

2.3.5 R668-AD-1021 試験（第 2b 相）

試験デザイン：R668-AD-1021 試験は、中等症から重症の AD 成人患者 380 名を対象に、初回用量投与後に複数用法・用量でデュピルマブを SC 投与したときの用量反応性を検討する 32 週間（投与期間 16 週間及び追跡期間 16 週間）、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、用量検討試験であった（[Module 5.3.5.1-3 R668-AD-1021]）。検討した用法・用量群は、100 mg Q4W、300 mg Q4W、200 mg Q2W、300 mg Q2W、300 mg QW 及びプラセボ群であった。試験デザイン及び患者の人口統計学的特性は[Module 2.7.3 の 2.4.1 項]に要約する。

CSR に記載された各投与前の時点に、血清中の機能性デュピルマブ濃度及び ADA 測定用試料を採取した。分析法の詳細は Module 2.7.1 の 2.6.1 項及び Module 2.7.1 の 2.6.2 項に要約する。本試験では、PD バイオマーカーとして、TARC、血清中総 IgE、LDH、抗原特異的 IgE 及びペリオスチン濃度を測定した。また、一部の有効性評価項目について、PK-PD-有効性解析も行った。

結果：検討したすべての用法・用量を通じて、機能性デュピルマブの曝露量は用量比例性を上回って増加したが、最高用量では標的の飽和が見られたようであった。Week 16（定常状態）での機能性デュピルマブの平均トラフ値はそれぞれ 100 mg Q4W 群で 0.398 mg/L、300 mg Q4W 群で 13.8 mg/L であった。これは 1 ヶ月の総用量が 3 倍増加すると、トラフでは 34.7 倍の増加が見られたことを表している。Week 16 での機能性デュピルマブの平均トラフ値は、それぞれ 200 mg Q2W 群で 35.9 mg/L、300 mg Q2W 群で 61.5 mg/L であった。これは 1 ヶ月の総用量が 1.5 倍増加すると、トラフでは 1.71 倍増加す

ることを表し、用量比例性をわずかに逸脱していた。Week 16 での機能性デュピルマブの平均トラフ値は、300 mg QW 群で 168 mg/L であり、300 mg Q2W 群のトラフ値と比べて 2.73 倍の増加であったことから、高濃度域ではほぼ線形の PK を示し、標的介在性クリアランスは実質的に飽和していることが示唆された。

ADA の発現頻度は投与量及び初回用量と反比例しており、投与間隔と直接関連していた。ADA 陽性患者における機能性デュピルマブ濃度は、ADA 陰性患者でみられた濃度の範囲内であった。数回の ADA 陽性反応の発現は、試験期間を通してデュピルマブの PD 作用（EASI のベースラインからの変化率）に影響を及ぼさないようであった。ADA 陽性患者のほとんどは、抗体価が低く、発現時期は早く（概ね Week 4）、Week 16 までには反応が消失したことから、ADA 反応は一過性のものであり、投与継続中に消失することが示唆された。

デュピルマブはプラセボと比較して、TARC、ペリオスチン、LDH 及び総 IgE 並びにいくつかの抗原特異的 IgE を抑制した（探索的バイオマーカーデータは Module 5.3.5.1-3 R668-AD-1021 Appendix 6 に記載）。

2.3.6 R668-AD-1307 試験（第 2 相）

試験デザイン：R668-AD-1307 試験は、中等症から重症の AD 成人患者（デュピルマブ群 27 名、プラセボ群 27 名）を対象に、初回用量投与後にデュピルマブ 200 mg QW を 15 週間連続投与したときの有効性、安全性、血清中機能性デュピルマブ濃度及び免疫原性を検討する 32 週間、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験であった（[Module 5.3.4.2-2 R668-AD-1307]）。試験デザイン及び患者の人口統計学的特性は[Module 2.7.3 の 2.5.1 項]に要約する。本試験には、探索的に RNA 発現プロファイル及び組織学的評価を行うための皮膚生検が含まれている。CSR に記載された時点に、薬物濃度、ADA 及びバイオマーカー用に採血した。

結果：デュピルマブ初回用量 400 mg 投与後に 200 mg QW を SC 投与したときの機能性デュピルマブの濃度推移は、先行する試験（R668-AD-1021 試験）で認められたデュピルマブの PK 特性と一致していた。デュピルマブは概ね Week 12 に定常状態の濃度に達し、このときの機能性デュピルマブの平均濃度は 119 mg/L であった。定常状態での機能性デュピルマブの平均トラフ値は、初回用量 400 mg 投与後 Day 8 に認められた濃度の約 2.8 倍であった。

治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応がデュピルマブ群 8 名、プラセボ群 1 名の計 9 名に認められた。デュピルマブ群の 2 名が高抗体価（≥10,000）を示した。中等度から高抗体価の ADA 陽性反応があり機能性デュピルマブ濃度が比較的低かった患者 1 名を除いて、血清中デュピルマブ濃度は、ADA 陰性患者で認められた濃度の範囲内であった。

プラセボ群に比べてデュピルマブ群では、TARC、CCL18、総 IgE 及びペリオスチンのベースラインから Week 16 までの変化率が大きかった。血清中 IL-4 及び IL-13 濃度はデュピルマブの投与によって増加し、投与期間を通して高値のままであった。デュピルマブ群及びプラセボ群ともに、LDH がベースラインから Week 16 まで徐々に減少し、デュピルマブ群はプラセボ群よりも大きく減少した（変化率中央値はデュピルマブ群が−22.4%に対し、プラセボ群は−13.4%）。

皮膚上の黄色ブドウ球菌の存在量の探索的な解析の結果、デュピルマブ群では減少が認められたのに対し、プラセボ群では増加が認められた。探索的な組織学評価では、プラセボ群と比較してデュピルマブ群では、皮膚病変部から得られた皮膚生体組織において表皮厚の減少が認められた。

2.3.7　R668-AD-1314 試験（第 2 相）

試験デザイン：R668-AD-1314 試験は、16 週間のデュピルマブ SC 投与を受けた中等症から重症の AD 成人患者を対象に、Adacel®（Tdap：破傷風・ジフテリア・無菌体百日咳の三種混合）及び Menomune®（髄膜炎菌多糖体）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性を評価する 32 週間、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験であった（[Module 5.3.4.2-1 R668-AD-1314]）。試験デザイン及び患者の人口統計学的特性は[Module 2.7.3 の 2.6.1 項]に要約する。

CSR に記載された時点に、薬物濃度（投与前）及び ADA 用に採血した。分析法の詳細は Module 2.7.1 の 2.6.1 項及び Module 2.7.1 の 2.6.2 項に要約する。

結果：初回用量 600 mg の SC 投与及びその後の毎週 1 回 300 mg SC 投与後、機能性デュピルマブ平均濃度は、Week 16（Day 113）までに 179 mg/L に達した。機能性デュピルマブ濃度は、最終投与後 16 週間の追跡期間中に LLOQ 未満にまで減少した。

治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応がプラセボ群 97 名中 5 名、デュピルマブ群 97 名中 28 名に認められた。デュピルマブ群の 2 名を除き、これらの患者の抗体価は低かった。早期中止来院時に 1 名が高抗体価（122880）を示し、Week 2 及び Week 4 に 1 名が中程度の抗体価を示した。高抗体価によるデュピルマブ濃度への影響は、この患者から PK 測定用検体が得られなかったため、評価できなかった。他の患者については、ADA の存在による機能性デュピルマブ濃度への影響は認められなかった。

2.3.8　R668-AD-1334 試験（SOLO 1）（第 3 相）

試験デザイン：R668-AD-1334 試験は、中等症から重症の AD 成人患者 671 名を対象に、デュピルマブ単独療法の有効性及び安全性を検討する多施設、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照であった。本試験は、投与期間 16 週間であり、その後患者が維持療法試験（R668-AD-1415 試験）又は継続投与試験（R668-AD-1225 試験）に参加するか否かによって、参加する場合追跡期間 12 週間が追加された。（[Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334]）。患者はプラセボ群、デュピルマブ 300 mg QW 群及びデュピルマブ 300 mg Q2W 群にそれぞれ 1:1:1 にランダムに割り付けられた。試験デザイン及び患者の人口統計学的特性は[Module 2.7.3 の 2.7.1 項]に要約する。CSR に記載された各投与前の時点に、薬物濃度及び ADA 用に採血した。分析法の詳細は Module 2.7.1 の 2.6.1 項及び Module 2.7.1 の 2.6.2 項に要約する。

結果：機能性デュピルマブの平均濃度は Week 2 から Week 16 まで増加し、それぞれ 300 mg Q2W 群で 73.3 mg/L、300 mg QW 群で 173 mg/L に達した。Week 12 の平均トラフ値は、それぞれ 300 mg Q2W 群で 74.3 mg/L、300 mg QW 群で 172 mg/L であり、両用法・用量群において、デュピルマブのトラフ値が Week 12 から Week 16 の間に定常状態に達することが示唆された。初回用量 600 mg の投与により、

300 mg Q2W 群では定常状態により早く達することができるようになり、Week 4 に Week 12 のトラフ値の 81%に達した。300 mg QW 群では Week 4 までに Week 12 のトラフ値の 68%に達した。

治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応がプラセボ群の 1.0%、300 mg Q2W 群の 6.8%及び 300 mg QW 群の 2.9%に認められた。デュピルマブ群の 5 名を除き、ADA 抗体価は低かった。300 mg QW 群の 2 名が高抗体価を示し、これらの患者の機能性デュピルマブ濃度は低かった。多くの患者は、OLE 試験又は維持療法試験に参加するために本試験を早期に終了したことから、これらの患者の陽性反応の持続性は評価できなかった。全体として、NAb の検出率はデュピルマブ投与患者の 2%未満であった。

TARC はいずれの用法・用量（初回用量あり）でも Week 2 までに大幅に減少し、この減少は投与期間を通じて持続した。血清中総 IgE はいずれの用法・用量でも投与期間を通じて安定的に減少し、この減少は最終観察日（Week 28）まで持続した。デュピルマブ群ではプラセボ群に比べて、16 週間の投与期間を通じて LDH の減少が認められた。EASI、IGA 及びそう痒 NRS に対する反応の推移は、検討した用法・用量の間で類似しており、これらの用量で標的がほぼ飽和していることと一致していた。

デュピルマブ群ではプラセボ群に比べて、Week 16 に TARC が正常化した患者の割合が高かった。

2.3.9 R668-AD-1416 試験（SOLO 2）（第 3 相）

試験デザイン：R668-AD-1416 試験は、中等症から重症の AD 成人患者 708 名を対象に、デュピルマブ単独療法の有効性及び安全性を検討する多施設、二重盲検、プラセボ対照試験であった（[Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416]）。本試験デザインは、R668-AD-1334 試験と同じであった。試験デザイン及び患者の人口統計学的特性は[Module 2.7.3 の 2.8.1 項] に要約する。CSR に記載された各投与前の時点に、薬物濃度及び ADA 用に採血した。分析法の詳細は Module 2.7.1 の 2.6.1 項及び Module 2.7.1 の 2.6.2 項に要約する。

結果：機能性デュピルマブの平均濃度は Week 2 から Week 16 まで増加し、Week 16 には 300 mg Q2W 群で 76.6 mg/L、300 mg QW 群で 193 mg/L に達した。Week 12 の平均トラフ値は、それぞれ 300 mg Q2W 群で 71.0 mg/L、300 mg QW 群で 181 mg/L であり、両用法・用量群において、デュピルマブのトラフ値が Week 12 から Week 16 の間に定常状態に達することが示唆された。初回用量 600 mg の投与により、300 mg Q2W 群では 300 mg QW 群と比較して定常状態により早く達することができるようになり、Week 4 までに Week 12 のトラフ値の約 80%に達した。300 mg QW 群では Week 4 までに Week 12 のトラフ値の 67%に達した。

治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応がプラセボ群の 1.8%、300 mg Q2W 群の 8.0%及び 300 mg QW 群の 2.7%に認められた。デュピルマブ群の 4 名を除き、ADA 抗体価は低かった。ADA 陽性患者のデュピルマブ濃度は、ADA 陰性患者で認められた濃度の範囲内であった。多くの患者は、OLE 試験又は維持療法試験に参加するために本試験を早期に終了したことから、これらの患者の陽性反応の持続性は評価できなかった。全体として、NAb の検出率はデュピルマブ投与患者の 2%未満であった。

本試験における血清中 TARC、総 IgE 及び LDH に対するデュピルマブ投与の影響は、同一デザイン試験である R668-AD-1334 試験と同様であった。EASI、IGA 及びそう痒 NRS に対する反応の推移は、

検討した用法・用量の間で類似しており、これらの用法・用量で標的がほぼ飽和していることと一致していた。

2.3.10 R668-AD-1224 試験（CHRONOS）（第 3 相）

試験デザイン：R668-AD-1224 試験は、中等症から重症の AD 成人患者 740 名を対象に、最長 52 週間のデュピルマブと TCS の併用投与の長期有効性及び安全性を検討する、64 週間（投与期間 52 週間及び追跡期間 12 週間）、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験であった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224]）。患者はデュピルマブ 300 mg Q2W 群、プラセボ群及びデュピルマブ 300 mg QW 群にそれぞれ 1:3:3 にランダムに割り付けられた。試験デザイン及び患者の人口統計学的特性は [Module 2.7.3 の 2.9.1 項] に要約する。CSR に記載された時点に、薬物濃度及び ADA 用に採血した。分析法の詳細は Module 2.7.1 の 2.6.1 項及び Module 2.7.1 の 2.6.2 項に要約する。

結果：機能性デュピルマブの平均濃度は Week 2 から Week 16 まで増加し、それぞれ 300 mg Q2W 群で 79.9 mg/L、300 mg QW 群で 185 mg/L に達した。これらの濃度は、52 週間の投与期間の残りの期間も持続した。

治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応がプラセボ群の 6.6%、300 mg Q2W 群の 5.7%及び 300 mg QW 群の 4.5%に認められた。これらの ADA 陽性患者の大部分が低抗体価であった。ADA 陽性患者のデュピルマブ濃度は、ADA 陰性患者で認められた濃度の範囲内であった。持続性反応は、デュピルマブ投与併合群では患者の 2%未満、プラセボ群では 3.0%に見られた。全体として、NAb の検出率はデュピルマブ投与患者の 1.0%未満であった。

両デュピルマブ群ではプラセボ群に比べて、TARC の変化率に大幅な減少が見られた。血清総 IgE の変化率については、両デュピルマブ群では減少が見られた一方、プラセボ群では変化は見られなかった。

デュピルマブ群ではプラセボ群に比べて、Week 16 及び Week 52 に TARC 及び IgE が正常化した患者の割合が高かった。

2.3.11 R668-AD-1225 試験（非盲検延長試験）（第 3 相）

試験デザイン：R668-AD-1225 試験は、先行するデュピルマブ臨床試験に参加していたが第 3 相長期投与試験には適格でなかった AD 成人患者を対象に、デュピルマブ 300 mg QW の長期安全性及び有効性を検討する多施設、非盲検、延長試験である（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225]）。本 OLE 試験は、以前にデュピルマブの比較対照試験に参加したがその後の第 3 相長期投与試験には適格でなかった患者、又は第 3 相試験においてスクリーニングされたが、予定組入れ数に達し、割付けを締め切ったため、割り付けられなかった患者を対象とした。結果は、全患者集団及び 4 つの患者部分集団（「デュピルマブ未投与患者（Naïve）」、デュピルマブを継続して投与した「投与継続患者（Continuous）」、6 週間以上 13 週間以下の期間投与を中断した「投与中断患者（Interrupted）」、13 週間を超えて投与を中断した「再投与患者（Re-treatment）」）に分けて評価した。試験デザイン及び患者の人口統計学的特性は[Module 2.7.3 の 2.10.1 項]に要約する。CSR に記載された時点に、機能性デュピルマブ濃度（PK）

及び ADA 用試料を採取した。分析法の詳細は Module 2.7.1 の 2.6.1 項及び Module 2.7.1 の 2.6.2 項に要約する。

結果：300 mg QW を投与したとき、機能性デュピルマブの定常状態の平均トラフ値は Week 20 で 189 mg/L であり、このレベルは Week 68（204 mg/L）まで持続された。

治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応がデュピルマブ投与患者全体の 2.8%に認められた。ほとんどの患者は低抗体価であり、ベースライン後の ADA が高抗体価を示した患者はいなかった。ADA 陽性患者のデュピルマブ濃度は、ADA 陰性患者で認められた濃度の範囲内であった。OLE 試験の Week 0 で 3.5%の患者が NAb 陽性であったが、ベースライン後のいずれの各測定時点においても NAb が陽性であった患者はいなかった。全体として、いずれの時点においても ADA 解析での陽性反応の発現頻度は、デュピルマブ未投与及び投与継続患者に比べて、投与中断及び再投与患者で高かった。しかしながら、ADA 陽性反応が 12 週間を超えて持続していた患者の割合は、デュピルマブ未投与患者（2 名、0.7%）及び投与継続患者（0 名）に比べて、投与中断及び再投与患者で合わせて 6 名（1.2%）に過ぎなかった。

Week 4 での TARC の中央値は減少しており、Week 52 まで徐々に減少した。Week 4 から Week 76 まで、総 IgE 値の中央値は徐々に減少した。

2.4 併合したデータの母集団薬物動態及び母集団薬物動態／薬力学解析

2.4.1 母集団薬物動態解析

目的及び方法: 健康被験者又は AD 患者を対象とする多くの試験で頻回又は少数時点採血により PK データを収集した。本解析の目的は、データセット全体を表す PK モデルを構築し、機能性デュピルマブの母集団及び個々の PK パラメータを推定し、さらに PK パラメータの変動を推定し、変動を説明する臨床的に重要な共変量を明らかにすることであった。

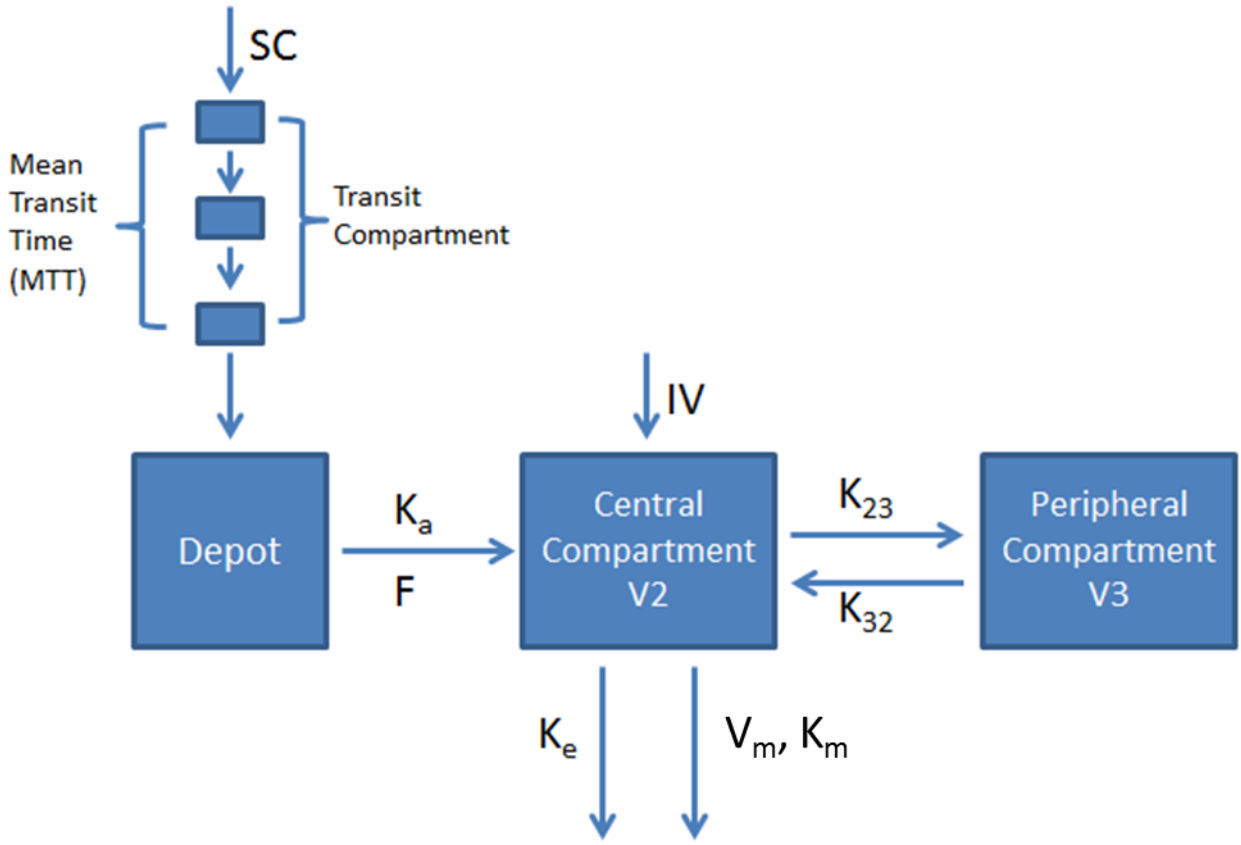
本解析には、16 試験（健康被験者 202 名及び AD 患者 1913 名）から得られた合計 2115 名及び 20809 点の機能性デュピルマブ血清中濃度のデータを用いた。デュピルマブは、単独又は TCS との併用で、IV 投与（1～12 mg/kg の単回投与）又は SC 投与（75～600 mg の単回投与、又は QW、Q2W、Q4W 反復投与）された。POP PK 解析は NONMEM version 7.3 及び Monolix version 4.4.0 を用いて実施された。相互作用を考慮した条件付一次近似法を用いた。線形及び非線形の M-M 消失過程を伴う 2 コンパートメント PK モデル、及び比例又は付加誤差を評価した。一般的な前進法（$p<0.01$）及び後退消去法（$p<0.001$）を用いて、共変量（体重、BMI、いずれかの時点の ADA、デュピルマブ分析法、性別、年齢、人種、集団［健康被験者対 AD 患者］、予測クレアチニンクリアランス、AST/血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（SGOT）、ALT/血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（SGPT）、ALP、アルブミン、及び EASI スコア）を検討した。

結果：機能性デュピルマブの PK は、一次速度定数の吸収過程、及び線形性と非線形性の消失過程を有する 2-コンパートメントで表された。SC 投与の吸収のラグタイムを表すために、トランジットコ

ンパートメントモデルが用いられた。図 4 に示すように、基本モデルは、吸収過程を特徴づける 3 つの連続したトランジットコンパートメント、中央分布容積（V2）で表される中央コンパートメントへの Depot からのバイオアベイラビリティ（F）を有する 2-コンパートメントモデルであった。コンパートメント間の分布を特徴づけるために、コンパートメント間速度定数（k23 及び k32）が用いられた。消失は、ke により表される一次過程及び M-M パラメータ（クリアランスの最大速度［Vm］及びミカエリス定数［Km］）で表される非線形過程で特徴付けられた。

表 2 にパラメータの推定値を示す。表 3に共変量である体重、BMI、EASI スコア及びアルブミンの分布を示す。表 4に ke 及び V2 の推定値に対するこれらの共変量の影響を示す。表 5に ke に対する ADA 及び人種の影響を示す。ADA、アルブミン、人種、BMI 及び EASI スコアは統計的に有意な共変量であったが（表 6）、中央容積に対する体重のみが顕著な影響を及ぼしていた。用量調整の必要がある共変量はないことが示唆された（3.1.6項）。

図 4 - デュピルマブのミカエリス・メンテンモデルの構造



F – bioavailability; Ka – absorption rate constant; MTT - mean transit time for absorption compartment; V2 central compartment volume; V3 – peripheral compartment volume; k23, k32 – intercompartmental rate constants; ke – elimination rate constant; Vm – maximum target-mediated rate of elimination; km-Michaelis Menten constant.
Source: Module 5.3.3.5 Population PK Report Figure 2

表 2 - 母集団 PK パラメータ

Parameter Name	Parameter Estimate (SE)
PK parameter	
V_2 (L)	2.74 (0.021)
k_e (1/d)	0.0477 (0.00078)
k_{23} (1/d)	0.211 (fixed)
k_{32} (1/d)	0.310 (fixed)
k_a (1/d)	0.306 (fixed)
MTT (d)	0.105 (fixed)
V_m (mg/L/d)	1.07 (fixed)
K_m (mg/L)	0.01 (fixed)
F (unitless)	0.642 (fixed)
Covariates	
V_2 ~ weight	0.817 (0.031)
V_2 ~ albumin	-0.653 (0.072)
k_e ~ BMI	0.368 (0.053)
k_e ~ ADA	0.164 (0.029)
k_e ~ EASI	0.143 (0.021)
k_e ~ race (white)	-0.123 (0.018)
Omega	
σ (η(V_2))	0.206 (0.0068)
σ (η(k_e))	0.293 (0.010)
Corr(ke,V_2)	-0.450 (0.035)
Residual SD	
σ proportional (CV%)	12.5 (0.18)
σ additive (mg/L)	6.06 (0.23)
Derived Parameters[a]	
CL (L/d)	0.131
Q (L/d)	0.578
V_3 (L)	1.86

a Parameters are calculated as CL = V2·ke, Q = k23·V2, and V3 = V2·k32/k23.
Source Module 5.3.3.5 Population PK Report Table 16

表 3 - 母集団 PK モデルにおける共変量の推定値の要約（共変量の 5、25、75、95 パーセンタイル）

Parameter / Covariate		Population Estimate of Covariate Parameter	Central Value of Covariate	Percentile of Covariate			
				P5	P25	P75	P95
Ke (1/d)	BMI (kg/m**2)	0.368	25.1	19.3	22.2	28.7	36.2
	EASI (unitless)	0.143	29.5	16.8	21.6	40.8	58.2
V2 (L)	Weight (kg)	0.817	75.0	50.8	63.0	86.0	109
	Albumin (g/L)	-0.653	45.0	39.0	43.0	47.0	50.0

Note: 1) Central values are medians for BMI, EASI, and Albumin and 75 kg for Weight. 2) [Predicted Value of Population PK Parameter] = [Population Estimate of PK Parameter]*([Covariate]/[Central Value of Covariate])**[Population Estimate of Covariate Parameter]. 3) [Percent Change in Population PK Parameter] = ([Predicted Value of Population PK Parameter]-[Population Estimate of PK Parameter])/[Population Estimate of PK Parameter]. 4) All percentiles in the table refer to the percentiles of covariates.
Source: Module 5.3.3.5 Population PK Report Table 19

表 4 - 共変量の 5、25、75、95 パーセンタイルでの母集団 PK パラメータの要約

Parameter / Covariate		Population Estimate of PK Parameter	Predicted Value of Population PK Parameter				Percent Change in Population PK Parameter			
			P5	P25	P75	P95	P5	P25	P75	P95
Ke (1/d)	BMI (kg/m**2)	0.0477	0.0433	0.0456	0.0501	0.0546	-9.29	-4.42	5.01	14.4
	EASI (unitless)	0.0477	0.0440	0.0456	0.0500	0.0526	-7.74	-4.36	4.75	10.2
V2 (L)	Weight (kg)	2.74	1.99	2.38	3.06	3.72	-27.3	-13.3	11.8	35.6
	Albumin (g/L)	2.74	3.01	2.82	2.66	2.56	9.80	3.01	-2.80	-6.65

Note: 1) Central values are medians for BMI, EASI, and Albumin and 75 kg for Weight. 2) [Predicted Value of Population PK Parameter] = [Population Estimate of PK Parameter at Central Value of Covariate]*([Covariate]/[Central Value of Covariate])**[Population Estimate of Covariate Parameter]. 3) [Percent Change in Population PK Parameter] = ([Predicted Value of Population PK Parameter at Central Value of Covariate]-[Population Estimate of PK Parameter])/[Population Estimate of PK Parameter at Central Value of Covariate]. 4) All percentiles in the table refer to the percentiles of covariates.
Source: Module 5.3.3.5 Population PK Report Table 19

表 5 - カテゴリー変数の共変量のカテゴリー別の母集団 PK パラメータの要約

Parameter	Covariate Categories		Predicted Value of Population PK Parameter	Percent Change in Population PK Parameter
	Low ADA Titers	White Race		
Ke (1/d)	No	No	0.0477	0
	Yes	No	0.0562	17.8%
	No	Yes	0.0422	-11.5%
	Yes	Yes	0.0497	4.19%

Note: Percent change is calculated in relation to all “No” category.
Source: Module 5.3.3.5 Population PK Report Table 20

他の検討した共変量であるデュピルマブ分析法、性別、年齢、集団（健康被験者対 AD 患者）、予測クレアチニンクリアランス、AST/SGOT、ALT/SGPT、及び ALP では、機能性デュピルマブの PK に対して、統計的に有意な影響は認められなかった。

2.4.2 母集団 PK/PD 解析

目的：本解析の目的は、第 3 相試験において 300 mg Q2W 及び QW でデュピルマブを投与したときに、AD 患者における機能性デュピルマブの全身循環血中濃度と有効性並びに安全性の PD マーカーとの間のデュピルマブの E/R 関係を明らかにすることであった。また、第 2 相及び第 3 相試験の併合データを用いて、E/R 関係に影響を及ぼす可能性のある共変量因子を調査した（[Module 5.3.3.5-1 Exposure-Response Report]）。

方法：経験的 E/R モデルと記述的解析の両方を用いて、有効性及び安全性に関する E/R 関係を評価した。有効性を評価する経験的 E/R モデルでは、測定された曝露指標（Week 16 までのトラフ値及び AUC）を独立変数として用い、EASI スコアのベースラインからの変化率、IGA スコア 0 又は 1 を達成した患者の割合、及びそう痒 NRS スコアの最高値の減少を応答変数として用いた。デュピルマブの曝露量と有効性の関連付けに、単純 Emax モデルを用いて、デュピルマブの曝露量と反応の関連性を検討した。解析は、R version 3.2.2（[redacted]）及び NONMEM version 7.3 を用いて実施した。

安全性に関する E/R 関係の記述的解析については、第 3 相試験でみられた最も顕著な治験薬投与下に発現した有害事象（TEAE）である結膜炎、単純ヘルペス、及び口腔ヘルペスに対して、Week 16（R668-AD-1334 試験及び R668-AD-1416 試験）及び Week 52（R668-AD-1224 試験）までの四分位別の曝露量との関係性を評価した。

結果：本項の E/R 解析に記載された有効性評価項目に関連する PD 反応は、個々の CSR に記載された有効性の概括評価と一致していた。3 つの第 3 相試験（R668-AD-1334 試験、R668-AD-1416 試験及び R668-AD-1224 試験）すべてにおいて、患者の多くはデュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW 投与のいずれにも良く反応した。Week 16 における主要評価項目を評価すると、PD 有効性反応の平均値は 300 mg Q2W 及び 300 mg QW 投与の間で顕著な差はみられなかった。PD データの平均値に基づいた明らかな用量－反応関係は認められなかったが、2 つのデュピルマブ第 3 相単独療法試験でのデュピルマブ投与群の曝露量を四分位で分けて解析を行ったとき、関係性は低いものの明らかな E/R 関係が認められた。Week 16 でのトラフ値に基づいた場合、曝露が 25%以下の範囲に入る集団（Q1）でのベースラインからの EASI スコアの減少率は曝露が 75%を超える範囲に入る集団（Q4）での減少率と比べて小さく、それぞれの減少率は約 70%及び約 81%であった（[Module 5.3.3.5-1 Exposure-Response Report Section 4]）。

EASI の結果と一貫して、IGA スコア 0 又は 1 を達成した患者の割合は、Day 112 のデュピルマブ濃度が Q1 では 37.1%であり、Q4 では 56.6%と増加した。IGA に対して、Week 16 までの AUC（$AUC_{0\text{-}112}$）の四分位に基づいた解析でも同様な傾向が認められた（[Module 5.3.3.5-1 Exposure-Response Report Section 4.1.4]）。これらの EASI 及び IGA に対して、曝露量の四分位が高いほど、PD 反応が大きくな

る傾向は、第3相試験の間で一貫していた。ロジスティック回帰分析より、曝露量はIGA 0-1及びEASI-75に対して統計的に有意な独立変数であった（p<0.0001）（[Module 5.3.3.5-1 Exposure-Response Report Section 3.1.3.1]）。

デュピルマブの血清中濃度推移は、以前よりばらつきが認められており、この濃度推移のばらつきにより、個々の患者から得られた濃度推移の分布は 300 mg Q2W と 300 mg QW 投与の間で大きく重なり合っていた。E/R 解析でこれらの用法の交差分析を行った結果、300 mg Q2W を投与された患者の大部分（92.5%）は 300 mg QW 投与で定義された Q1 に入り、300 mg QW を投与された患者の 86.9%は 300 mg Q2W で定義された Q4 に入っていた。平均的に、300 mg QW 投与で定義された Q1 に分類された 300 mg Q2W 投与の患者は、EASI スコアのベースラインからの減少率が最も小さかった。同様に IGA スコア 0 又は 1 を達成した患者の割合でみた場合、300 mg QW 投与で定義された Q1 に 300 mg Q2W 投与の患者の 90～92%が入り、一方 300 mg Q2W で定義された Q4 には 300 mg QW 投与の 87%が入っていた。Day 112 のデュピルマブ濃度に基づき、曝露量が Q1 及び 25%を超えて 50 %の範囲に入る集団（Q2）における IGA スコア 0 又は 1 を達成した患者の割合は約 38%であった。300 mg Q2W を投与された患者を 300 mg QW で定義されたデュピルマブ濃度の Q1 及び Q2 に分類したとき、IGA スコア 0 又は 1 を達成した患者の割合はそれぞれ 44%及び 73%に増加し、$AUC_{0\text{-}112}$ で評価した場合も同様の結果であった（[Module 5.3.3.5-1 Exposure-Response Report Section 4.1.2.2]）。

そう痒 NRS に対する E/R 関係は、EASI スコアと比べて関係性は明らかに低く、2 つのデュピルマブ第 3 相単独療法試験を併合してデュピルマブ濃度及び $AUC_{0\text{-}112}$ を四分位で分けて評価したとき、曝露量の Q1 と Q4 の EASI スコアの差は 11%であったのに対し、そう痒 NRS は 5～6%にすぎなかった（[Module 5.3.3.5-1 Exposure-Response Report Section 4.1.3.1]）。四分位別の集団でそう痒 NRS のばらつきの傾向をみたとき、Q2、50%を超えて 75%の範囲に入る集団（Q3）及び Q4 でほぼ重なっており、この平坦に近い NRS の E/R 関係は、TCS を併用した LTT 試験（R668-AD-1224）でも認められ、単独療法試験での結果と同様に E/R 関係のダイナミックレンジは狭いことが示された。

体重は曝露と相関することが知られているが、それだけで、曝露の差、さらに重要な反応の差を十分に説明できなかった。単独療法試験において、患者の体重を四分位で分けて体重と反応の関係を解析したとき、体重が Q1 の患者は Q4 の患者と比べて、多少反応が改善されていたものの、曝露量との解析に比べるとその差は顕著ではなかった。Week 16 の EASI スコアのベースラインからの変化率は、体重の Q1 で 75%、Q4 で 70%であり、Q1 の方が約 5%の改善がみられた（[Module 5.3.3.5-1 Exposure-Response Report Section 1]）。IGA スコア 0 又は 1 を達成した患者の割合についても類似した結果であり、体重での Q1 及び Q4 の間で約 11%の差であったのに対し、曝露量に基づいた Q1 及び Q4 の間の差は約 20%であった。体重の四分位別による有効性の反応を総合的に評価すると、体重は曝露量と相関することが知られているが、デュピルマブによる生物学的反応のばらつきにおいて、デュピルマブ濃度及び体重の効果（曝露に対する体重の影響を介在する形で）は有効性反応に対して部分的にしか作用していなく、また生物学的反応のばらつきは部分的にしか説明できないことが示された（[Module 5.3.3.5-1 Exposure-Response Report Section 4.1.4]）。

経験的 E/R モデルは、EASI のベースラインからの変化率における E/R を記述する 2 つの Emax モデルを構築した。一つは、デュピルマブ濃度に基づくもので、もう一つは AUC に基づいた Emax モデルである。これらの経験的 E/R モデルから、EASI スコアのベースラインからの変化率の EC_{50} は 30 mg/L と推定され、同様に最大効果の半分を達成する曝露量は 5570 mg•day/L と推定された。2 つのモデルの Emax はそれぞれ-71.4%と-64.0%と推定された（[Module 5.3.3.5-1 Exposure-Response Report Section 4.2.1]）。

E_0 及び EC_{50} に対する連続変数の共変量である年齢、体重、身長、BSA、BMI、ベースライン時の EASI 及び NRS スコアについて、中央値で標準化した Power 型で検討した。カテゴリー変数である性別、ADA 陽性反応、ベースラインの IGA、試験については、カテゴリー型で検討した。共変量は前進法及び後退消去法で有意差（$p<0.01$）を検討した。臨床的に関連がある反応のベースライン（E_0）に影響する可能性がある唯一の共変量は体重（BMI）であった。他の統計的に有意な共変量は、その影響度が小さいか、ベースラインの NRS 及び IGA スコア、並びにクレアチニンクリアランス及びアルブミンなどモデルパラメータ（E_0 及び EC_{50}）に影響しても臨床的には関連しないとみなされた。ADA については、有意な共変量と示されなかった（[Module 5.3.3.5-1 Exposure-Response Report Section 4.2.2]）。

安全性に関する E/R について、第 3 相試験でみられた最も顕著な TEAE（結膜炎、単純ヘルペス、及び口腔ヘルペス）に対して Week 16 までの実測曝露量の四分位別に記述的に評価した。安全性の E/R 解析により、第 3 相試験で特定された有害事象（結膜炎、単純ヘルペス、及び口腔ヘルペス）は曝露量の四分位別集団で偏りがみられず、E/R 関係がないことが示された。有害事象の件数が少なく、データは限られているが、この解析からは曝露量の四分位と関連して有害事象の件数が増加しないことが示唆された（[Module 5.3.3.5-1 Exposure-Response Report Section 1]）。

300 mg Q2W 投与は、多くの中等症から重症の AD 患者に適切な用法・用量と考えられた。有効性反応の変数に対して明白な用量－反応は特定できなかったものの、記述的及び経験的なモデルによる E/R 解析から、ランダム化された投与群全体に対して、デュピルマブ濃度及び AUC の曝露量と反応に明らかな関係性があることが示された。共変量の検討においては、体重のみが E/R 関係に影響する可能性がある共変量として特定され、安全性に関しての E/R 関係は認められなかった。有効性の反応に関する E/R 解析の中で、より強力な用法である 300 mg QW 投与で曝露量が増えることによりさらなるベネフィットが得られる可能性がある部分集団の存在が示唆されるが、この解析からは、より強力な用法でベネフィットが得られそうな患者を事前に特定することできない。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

各試験における機能性デュピルマブの曝露量の要約を表 13 に示す。

3.1　全試験を通しての薬物動態の比較

デュピルマブの PK は非線形で、標的介在性のクリアランスを示す。IV 投与と SC 投与のいずれについても、機能性デュピルマブの濃度推移は初期の分布相（IV）又は吸収相（SC）に続く二相性の消失が示された。消失は、高濃度においては線形性で濃度非依存的であり（β 消失相）、その後低濃度においては、標的を介した消失により、非線形性で濃度依存的な速い最終消失相が認められた。第 1 相試験での単回投与後にノンコンパートメント解析で得られた PK パラメータ、並びに POP PK モデルで推定された患者における定常状態での POP PK パラメータを以下の項に示す。

3.1.1　臨床開発プログラムを通しての薬物動態の概観

第 1 相試験におけるデュピルマブの濃度推移は、第 2 相及び第 3 相試験でも評価した用量も含む 1～12 mg/kg の IV 投与及び 75～600 mg の SC 投与で、一貫した PK プロファイルを示した（図 3）。

AD 患者を対象に同様の用法・用量を用いて実施された試験間で機能性デュピルマブの平均濃度推移を比較すると、曝露量はよく一致していた。デュピルマブの分布の変動を説明する最も重要な因子が体重であることが第 2 相試験で示唆され、第 3 相試験及び POP PK 解析で確認された。POP PK 解析から、体重を考慮すると、AD 患者と健康被験者で濃度推移に有意な差はないことが示唆された。さらに、日本人健康被験者と日本人以外の健康被験者との間で機能性デュピルマブの PK に大きな差は認められなかった。

3.1.2　吸収と分布

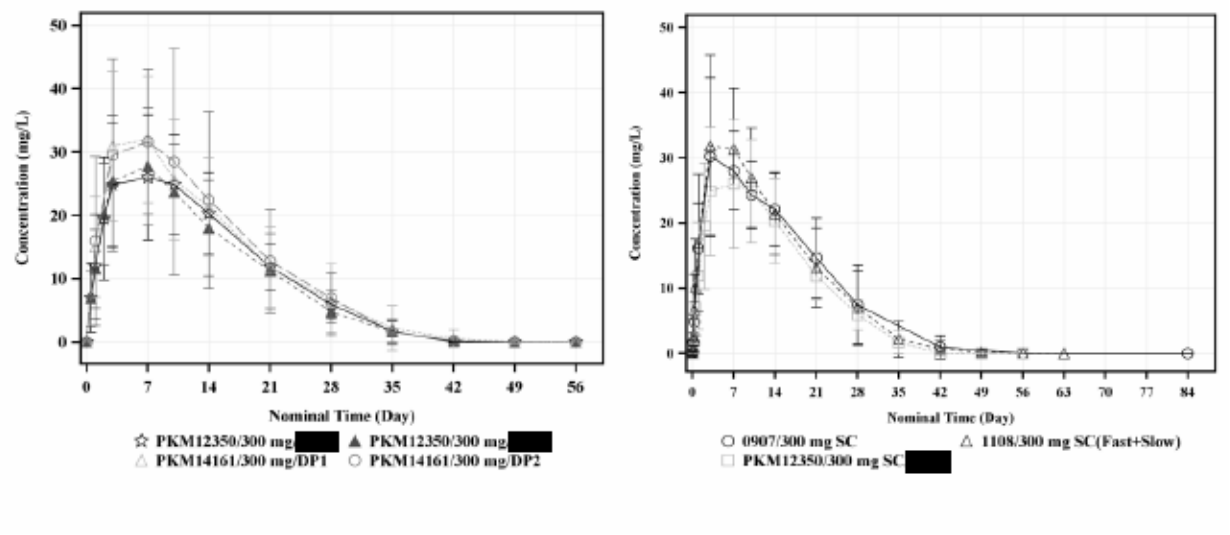
デュピルマブは、POP PK 解析によると SC 投与における絶対バイオアベイラビリティは 64%と、概ねよく吸収された。健康被験者にデュピルマブ 75～600 mg を単回 SC 投与したときの t_{max} の中央値は 3～7 日間であった。

相対的バイオアベイラビリティ試験の結果、デュピルマブの PK は[redacted]及び製造工程の変更前後で類似しており（S2* 対 S3* ；PKM12350 試験）、[redacted]及び容器の変更（バイアル入り [redacted] 対 PFS 入り [redacted] ；PKM14161 試験）は、PK に影響しなかった（図 5）

モノクローナル抗体の特徴として、デュピルマブは主に分布容積の小さい血管内のコンパートメントに分布する。TDU12265 試験では、デュピルマブ 75～600 mg を単回 SC 投与したときの見かけの定常状態での推定分布容積は 6.6～10.7 L であった。POP PK 解析の結果によると、中央分布容積（V2）は 2.74 L 及び末梢分布容積（V3）は 1.86 L であり、合計の分布容積は約 4.6 L であった。

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

図 5 -機能性デュピルマブの平均濃度推移
（R668-HV-1108 試験、R668-AS-0907 試験、PKM12350 試験、PKM14146 試験）



DP1 – [redacted] in vials; DP2 – [redacted] in PFS. Results from "fast" and "slow" administration of dupilumab in study R668-HV-1108 were combined as there was no difference in concentration-time profile for the 2 rates.
Source: Module 5.3.3.1 R668-AS-0907 Figure 2; Module 5.3.3.1 R668-HV-1108 Figure 6; Module 5.3.1.2 PKM12350 Figure 2; Module 5.3.1.2 PKM14161 Figure 2.

S2* DP は第 1 相及び第 2a 相試験で用いられ、S3* DP は第 1 相、第 2 相及び第 3 相試験で用いられた。

3.1.3 排泄

多くの治療用生物製剤と同様に、デュピルマブは腎臓からの排泄又は肝臓での代謝はないと考えられる。デュピルマブの分子サイズは大きいことから、腎臓での排泄は考えられず、またデュピルマブの代謝は、小さなペプチド及び各アミノ酸への代謝に限定されると考えられる。したがって、代謝及び排泄を検討した試験は実施していない。

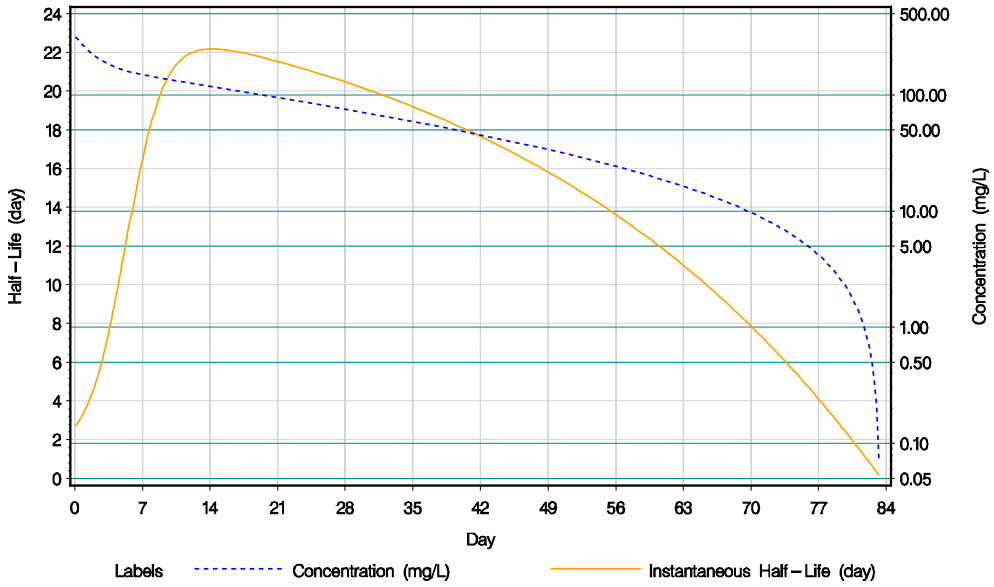
デュピルマブの消失は、健康被験者、AD 患者ともに、濃度依存的クリアランスの結果として非線形の動態を示した。単回 IV 又は SC 投与後の循環血中のデュピルマブ濃度は、線形性と非線形性の経路が介在する二相性の消失を示した。デュピルマブの消失は、高濃度では主に非飽和性かつ線形性のタンパク質分解経路が関与し、一方、低濃度では標的分子である IL-4Rα を介した飽和性かつ非線形性の消失が主体である。

前述のように、最終消失相は、標的介在性クリアランスによる非線形性の消失（濃度低下に伴い最終相の消失速度が速くなる濃度依存性クリアランス）で表される。このように最終相の半減期（$t_{1/2}$）は一定ではなく、その推定値は用法・用量及び投与後の経過時間に依存する。POP PK モデルを用いて、12 mg/kg の用量で単回 IV 投与したときの瞬間的な半減期を推定したところ、図 6のように濃度に依存して半減期が変化することが示される。

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

定常状態での最終 SC 投与後、デュピルマブ濃度が定量下限未満に減少するまでの時間の中央値は、300 mg Q2W 投与で 10 週間、300 mg QW 投与で 13 週間であった。

図 6 - デュピルマブ 12 mg/kg を単回 IV 投与後の瞬間的な半減期の経時推移
（実線：POP PK モデルにより推定された半減期の経時推移、点線：POP PK モデルにより推定されたデュピルマブ濃度推移）



Source: Module 5.3.3.5 Population PK Report Figure 34

3.1.4 用量比例性

モノクローナル抗体が非線形の標的介在性の動態を示すのと同様に、デュピルマブにおいても、用量比例性を上回る曝露量の増加がみられた。この非線形の PK は標的介在性の経路の飽和に必要な濃度未満でみられ、この濃度を超えたときには用量比例性の PK となる。

デュピルマブ単回投与後、全身曝露量は用量比例性を上回って増加した。IV 投与で 1 mg/kg から 12 mg/kg に用量が 12 倍増加すると、AUC_{last} は 38 倍増加した。SC 投与で 75 mg から 600 mg に用量が 8 倍増加すると、AUC_{last} は 30 倍増加した。これらは、標的介在性クリアランスによる非線形の PK と一致する。IV 及び SC 投与後、C_{max} は用量比例性をわずかに上回って増加した。1、3、8 及び 12 mg/kg を IV 投与したときの C_{max}／用量はそれぞれ 25.8、31.3、33.7 及び 35.2 1/L であった。

デュピルマブの用法・用量を検討する上で、様々な用法・用量で到達する定常状態の曝露量を比較するために、異なる用量及び投与頻度を考慮した試験が必要とされた。R668-AD-1021 試験において、Week 16 の定常状態での平均トラフ値を 200 mg Q2W（35.9 mg/L）と 300 mg Q2W（61.5 mg/L）で比較した結果、トラフ値はほぼ用量に比例することが示唆される。同様に、Week 16 のトラフ値を R668-AD-1307 試験の 200 mg QW 投与（118 mg/L）と R668-AD-1021 試験の 300 mg QW 投与（168 mg/L）で比較したところ、ほぼ用量に比例している。これらのデータから、300 mg QW 及び 200 mg QW 投与

の定常状態の濃度を比較したとき、標的が飽和したことによる線形の動態が確認された。これらの単回及び反復投与のデータは、標的を介したクリアランスによる非線形の PK の特徴と一致している。

3.1.5 定常状態

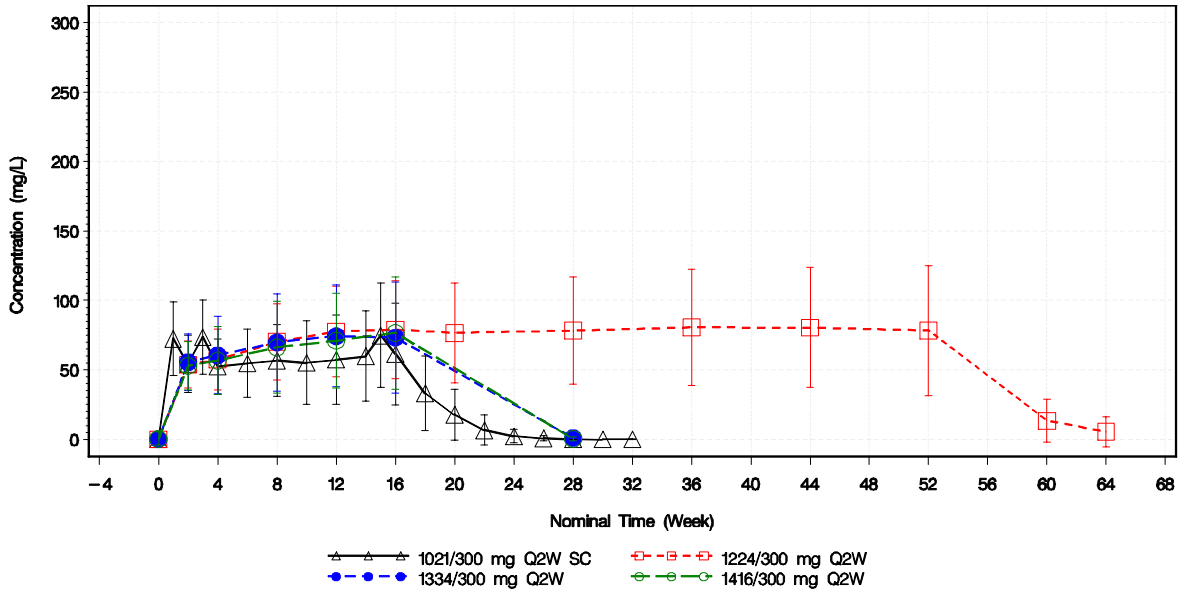
初回用量の投与を行った場合、デュピルマブのトラフ値の比較から、300 mg Q2W 及び 300 mg QW 投与の両方において、概ね Week 12 までに定常状態に達していた。これらの結果は、第 2b 相試験 R668-AD-1021 試験と同様である。さらに、300 mg Q2W 及び 300 mg QW 投与を 52 週間維持した R668-AD-1224 試験及び最長 68 週間の 300 mg QW 投与での平均データが得られた R668-AD-1225 試験における平均濃度推移と比較すると、Week 12 までに到達した定常状態でのトラフ値はその他の試験結果と同様であり、そのトラフ値が最長 1 年間持続することが示唆され、デュピルマブの PK に経時的変化が認められないことが示唆された（図 7）。R668-AD-1224 試験における 52 週間の投与後の平均トラフ値は 300 mg Q2W 投与で 78.6 mg/L、300 mg QW 投与で 188 mg/L であった。初回用量 600 mg の投与により、300 mg Q2W 群では定常状態により早く達することができるようになり、Week 4 に Week 12 のトラフ値の約 75%に達した。300 mg QW 群では Week 4 までに Week 12 のトラフ値の 61%に達した。

初回用量 600 mg の投与後の 300 mg Q2W 投与で、POP PK 解析から典型的な患者が定常状態に達するのは10週間後であり、その時の平均トラフ値は74 mg/Lであった（[Module 5.3.3.5-2 Population PK Report Section 6.5.2]）。

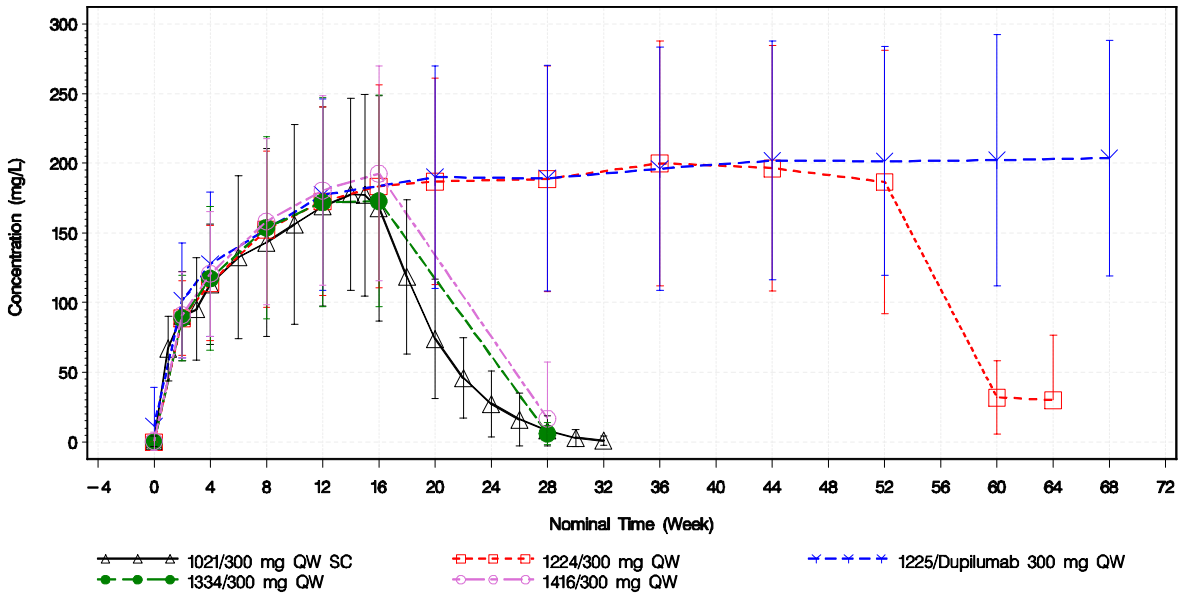
初回用量 600 mg の投与後の 300 mg QW 投与で、POP PK 解析から典型的な患者が定常状態に達するのは12週間後であり、その時の平均トラフ値は189 mg/Lであった（Module 5.3.3.5-2 Population PK Report Section 6.5.2）。

図 7 -規定時点の機能性デュピルマブ平均濃度（±SD）
（R668-AD-1021 試験、R668-AD-1334 試験及び R668-AD-1416 試験［投与期間 16 週間］、R668-AD-1224 試験及び R668-AD-1225 試験［投与期間 52 週間以上］）

300 mg Q2W



300 mg QW

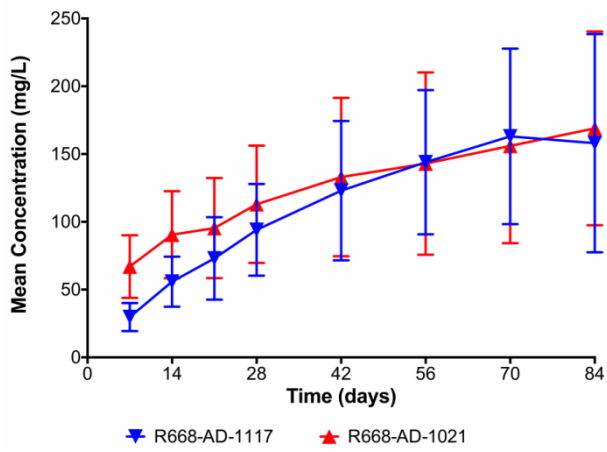


Source: Module 5.3.5.1 R668-AD-1021 Appendix 5 Figure 1; Module 5.3.5.1 R668-AD-1334 Appendix 5 Figure 1; Module 5.3.5.1 R668-AD-1416 Appendix 5 Figure 1; Module 5.3.5.1 R668-AD-1224 Appendix 5 Figure 1;. Module 5.3.5.2 R668-AD-1225 Appendix 5 Figure 1.

3.1.5.1　初回用量

より早く有効血中濃度に到達することでより早い PD 反応を得ることを目的に初回用量を用いた（[Module 2.7.3 の 3.2.1.1 項]及び 3.2.1.2 項の Week 2 の有効性を参照）。例えば、図 8 に初回用量 600 mg を投与した場合（R668-AD-1021 試験）及び投与しなかった場合（R668-AD-1117 試験）において、300 mg QW を 12 週間投与したときの平均トラフ値の推移を示す。初回用量を用いた用法の方が 2 週間早く薬力学的作用がみられる濃度に到達したが、8 週間後には平均濃度は両用法・用量で同程度となった。第 3 相試験では、初回用量 600 mg の投与により、300 mg Q2W 群及び 300 mg QW 群でそれぞれ、Week 4 までに Week 12 のトラフ値の約 80%及び約 67%に達した。

図 8 -初回用量 600 mg を投与した場合（R668-AD-1021 試験）及び投与しなかった場合（R668-AD-1117 試験）において 300 mg QW を 12 週間投与したときの平均トラフ値の推移比較



Source: Module 5.3.5.1 R668-AD-1117 Figure 45; Module 5.3.5.1 R668-AD-1021 Appendix 5 Figure 1.

3.1.5.2　反復投与における蓄積

R668-AD-1334 試験及び R668-AD-1416 試験では、Week 2 から Week 16 への機能性デュピルマブの平均トラフ値の増加は、300 mg Q2W 投与では約 1.4 倍で約 75 mg/L に達し、300 mg QW 投与では約 2 倍で 183 mg/L に達した。R668-AD-1224 試験及び R668-AD-1225 試験でも同様の結果が見られた。

3.1.6　薬物動態の内因性及び外因性変動要因

得られている PK データを併合して母集団解析を行った。本解析では、PK データの変動を説明できる有意な共変量を特定することを主な目的とした。記述的解析と POP PK 解析を併用して、デュピルマブの PK に影響を及ぼす外因性及び内因性要因を明らかにした。

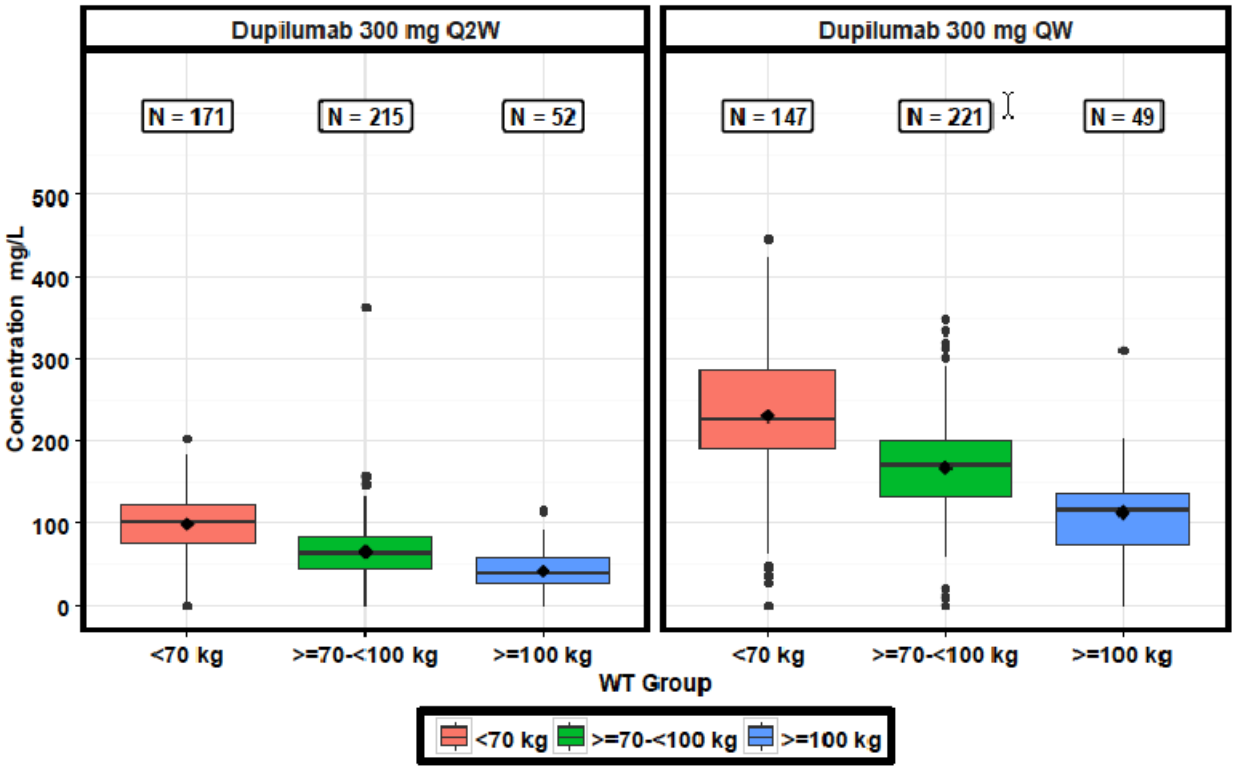
3.1.6.1 健康被験者と AD 患者

POP PK 解析により、AD 患者と健康被験者の間で機能性デュピルマブの PK に意味のある差はなかった。

3.1.6.2 体重

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るモノクローナル抗体及びその他の高分子のタンパク質治療薬の特徴として、薬物曝露量は体重と相関する。R668-AD-1334 試験及び R668-AD-1416 試験において、体重が重い程 Week 16 のトラフ値が低いことから、曝露量と体重が相関することが示されている（図 9）。これらの結果と一致して、POP PK 解析においても、体重は統計的に有意な共変量として特定された（図 9及び2.4.1項）。

図 9 - 投与群別の Week 16 の機能性デュピルマブの血清中濃度と患者の体重との関係（R668-AD-1334 試験及び R668-AD-1416 試験）



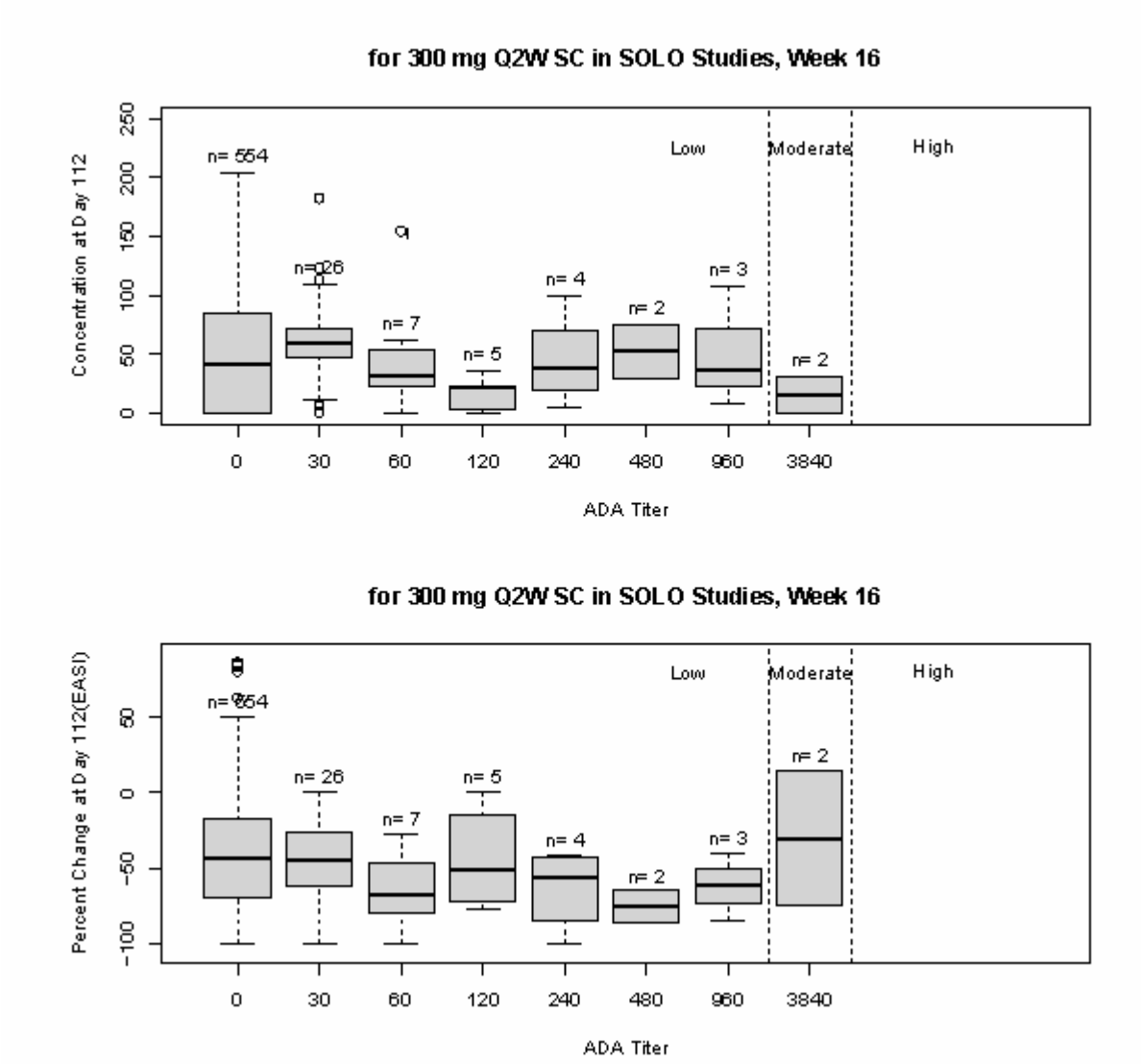
Notes: Includes only patients who received all doses up to Week 16. The bottom and top edges of the box represent the 25th and 75th percentiles of the sample; the horizontal line in the box represents the median (50th percentile); the diamond in the box represents the mean; the vertical lines extending from the top and bottom of the box represent the upper and lower fence, respectively; the circles represent observations that are more extreme than the upper and lower fences.
Source: Module 5.3.5.1 R668-AD-1334 Appendix 5 Table 8; Module 5.3.5.1 R668-AD-1416 Appendix 5 Table 8.

3.1.6.3　治験薬投与下に発現した ADA

ADA 陽性患者では陰性患者に比べて平均デュピルマブ濃度が低いが、個々の濃度推移や、デュピルマブ濃度及び ADA 抗体価が及ぼす影響としての EASI スコアのベースラインからの変化の解析から、高抗体価を示した 2 名の患者を除いて、ADA 発現、デュピルマブ血清中濃度の減少、及び有効性の低下との間に経時的な関係性は認められなかった（[Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Appendix 5 Figure 6]; [Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Appendix 5 Figure 6]; [Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Appendix 5 Figure 6]）。例えば図 10及び図 11に示すように、2 つの第 3 相単独療法試験（R668-AD-1334 試験及び R668-AD-1416 試験）で Day 112（Week 16）のデュピルマブ濃度は、高抗体価（> 10,000）を除き、すべての抗体価で同様であった。

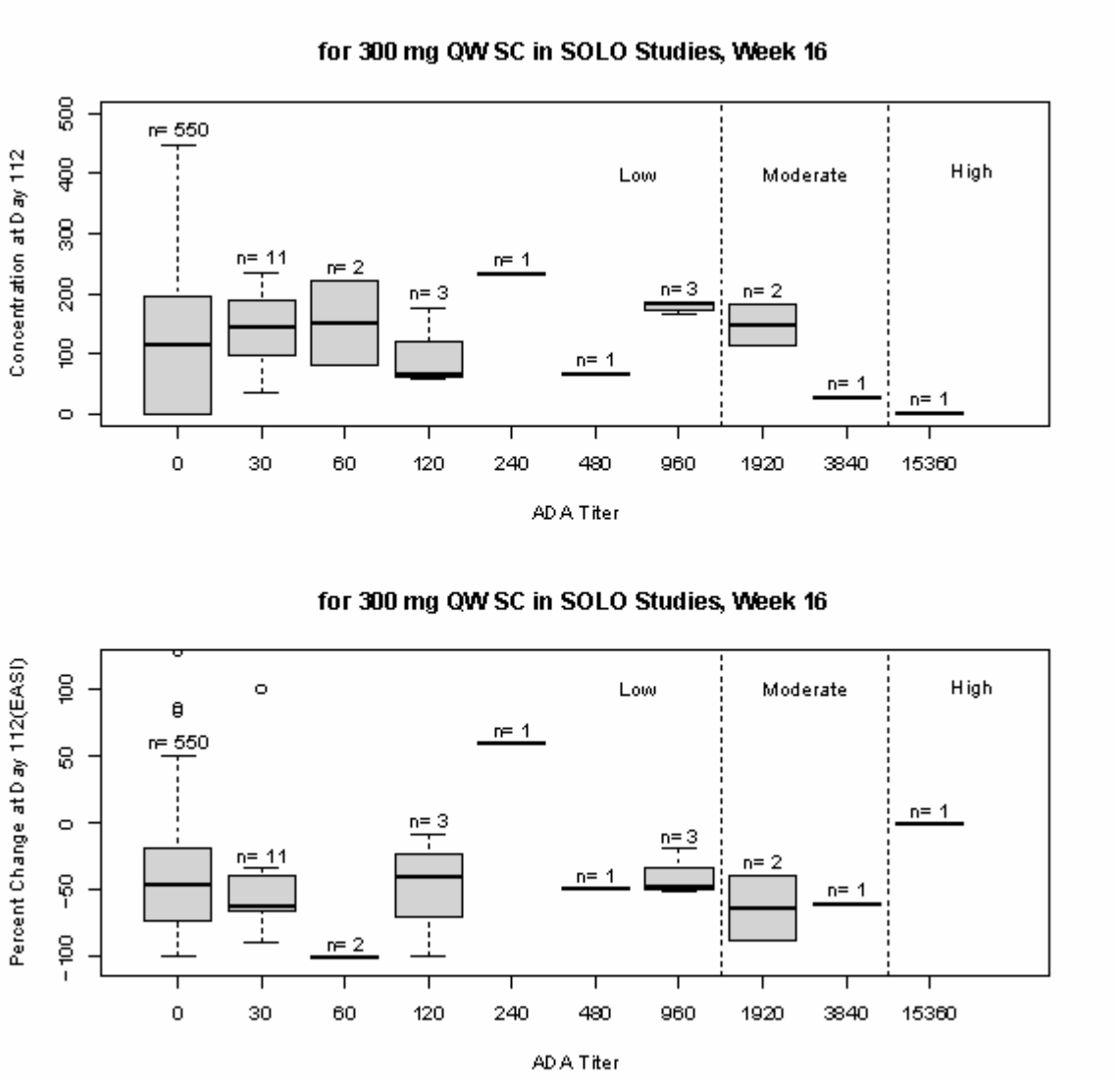
POP PK 解析から、低抗体価の ADA がデュピルマブの消失に顕著な影響を及ぼすことが示唆されている。しかし、この影響の大きさ（17.8%）は、AUC を 50%低下させるのに ke の 2 倍の増加が必要なように、臨床的に意味のあるものではなかった。

図 10 -デュピルマブ又はプラセボ投与を受けた患者における ADA 抗体価別の Day 112 時点のデュピルマブ濃度（上図）及び EASI の変化率（下図）
（300 mg Q2W SC 投与、R668-AD-1334 試験及び R668-AD-1416 試験）



Source: Module 5.3.3.5 Exposure-Response Report Appendix Figure 93

図 11 - デュピルマブ又はプラセボ投与を受けた患者における ADA 抗体価別の Day 112 時点のデュピルマブ濃度（上図）及び EASI の変化率（下図）
（300 mg QW SC 投与、R668-AD-1334 試験及び R668-AD-1416 試験）



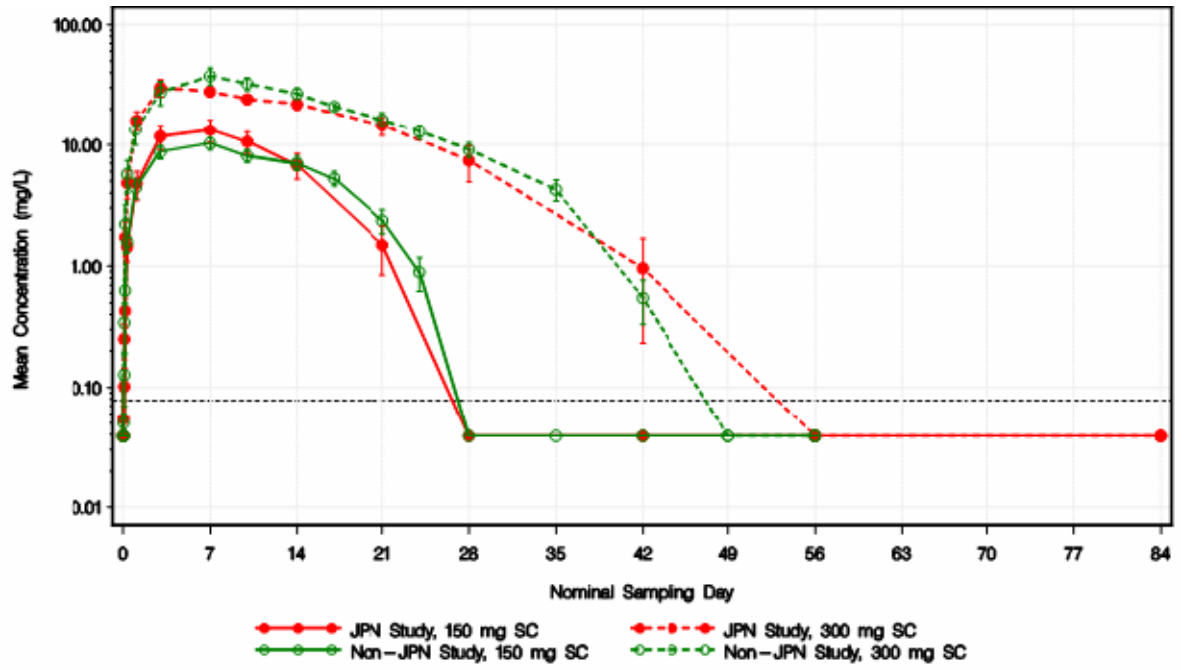
Source: Module 5.3.3.5 Exposure-Response Report Appendix Figure 94

3.1.6.4　人種及び民族

TDU12265 試験では日本人健康男性被験者を対象にデュピルマブの PK を評価し、日本人以外の健康被験者（R668-AS-0907 試験）と比較して、デュピルマブの PK に明らかな差は認められなかった（図 12）。同様に第 3 相試験（R668-AD-1334 試験）の結果からも、アジア人 AD 患者部分集団とアジア人以外の AD 患者集団で、機能性デュピルマブの曝露量は同程度であることが示された（図 13）。これらの結

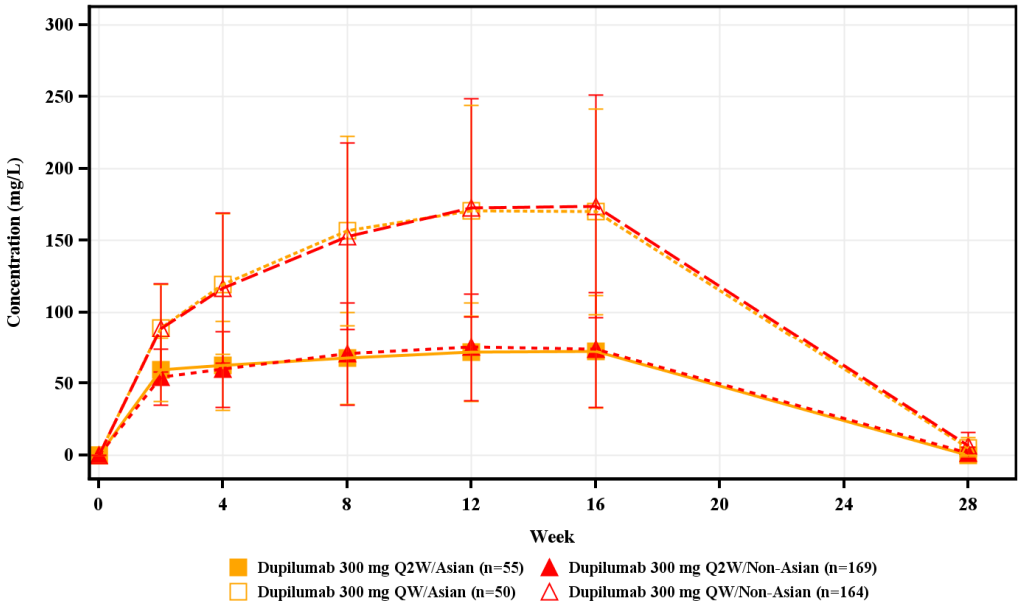
果と一致して、POP PK 解析において、人種及び民族はデュピルマブの PK に明らかな影響を及ぼさなかった。

図 12 - 日本人健康被験者と日本人以外の健康被験者における単回 SC 投与後の機能性デュピルマブの濃度推移の比較（TDU12265 試験及び R668-AS-0907 試験）



Source: Module 5.3.3.1 TDU12265 CSR, Figure 4; Module 5.3.3.1 R668-AS-0907 Figure 2

図 13 - アジア人 AD 患者とアジア人以外の AD 患者における 16 週間反復 SC 投与後の機能性デュピルマブの濃度推移の比較（R668-AD-1334 試験）



Source: Module 5.3.5.1 R668-AD-1334 Appendix 5 Figure 29

3.1.6.5　腎機能障害（クリアチニンクリアランス予測値）

POP PK 解析により、軽度から中等度の腎機能障害（クレアチニンクリアランスの予測値：50～<80 mL/min）は、デュピルマブの PK に影響を与えなかった。

3.1.6.6　疾患活動性（EASI スコア）

POP PK 解析により、ベースライン時の EASI スコアはデュピルマブの PK に有意に影響することが認められたが、臨床的に意味のある差ではないと考えられた。

3.1.6.7　年齢

POP PK 解析により、検討した患者の年齢範囲（18 歳から 88 歳）では、年齢はデュピルマブの PK に影響しなかったことから、高齢者における用量調整は不要と考える。

3.1.6.8　併用薬（外用ステロイド薬の使用）

図 7に示すように、TCS を併用した患者の平均機能性デュピルマブ濃度推移（R668-AD-1224 試験）は、デュピルマブ単独療法の患者の濃度推移と非常に類似していたことから、TCS はデュピルマブの PK に影響しないことが示唆された。

3.1.6.9 臨床検査値のベースライン

POP PK 解析により、アルブミンはデュピルマブの PK に有意に影響することが認められたが、臨床的に意味のある差ではないと考えられた。その他の臨床検査値（ALT、AST 及び ALP）については、デュピルマブの PK に対する有意な共変量として特定されなかった。

表 6 - 共変量のカテゴリー別の定常状態における個々の推定曝露量（AUC 及びトラフ値）の概要（平均±SE）
（R668-AD-1334 試験、R668-AD-1416 試験及び R668-AD-1224 試験）

Covariate	Population Pharmacokinetic Post Hoc Estimates of Exposure					
	300 mg Q2W			300 mg QW		
	N	$AUC_{tau(ss)}$ mg*day/L	$C_{trough(ss)}$ mg/L	N	$AUC_{tau(ss)}$ mg*day/L	$C_{trough(ss)}$ mg/L
Weight (kg)						
<70	223	1670(30.1)	101(2.01)	296	1780(28.3)	242(3.93)
≥70 to <100	270	1130(22.9)	67.1(1.52)	369	1310(19.3)	177(2.68)
≥100	59	729(42.2)	41.8(2.77)	81	872(35.0)	117(4.84)
BMI (kg/m^2)						
≥15 to <25	262	1600(28.0)	97.5(1.85)	359	1720(25.1)	234(3.48)
≥25 to <30	182	1150(29.8)	68.4(1.97)	232	1320(25.9)	179(3.59)
≥30	108	830(31.9)	48.0(2.09)	155	1010(27.2)	135(3.76)
Baseline EASI score						
<21	131	1370(47.9)	82.9(3.12)	160	1590(41.5)	217(5.74)
≥21 to <50	352	1310(26.7)	78.5(1.75)	495	1430(22.9)	194(3.17)
≥50	69	1150(60.0)	67.8(3.91)	90	1280(45.9)	173(6.37)
Albumin (g/L)						
≥30 to <40	35	1020(63.7)	60.5(4.18)	41	1240(73.0)	168(10.1)
≥40 to <50	462	1300(24.4)	77.9(1.59)	634	1440(20.1)	195(2.78)
≥50	55	1520(56.4)	92.7(3.71)	71	1690(60.8)	229(8.38)
Race						
Asian	128	1340(45.9)	80.0(3.02)	182	1490(33.8)	201(4.68)
White	382	1310(26.1)	78.9(1.71)	499	1450(23.2)	197(3.21)
Other	42	1120(80.0)	66.6(5.21)	65	1320(72.8)	178(10.1)
ADA						
Negative	486	1340(22.8)	81.0(1.49)	689	1470(19.3)	199(2.66)
Positive	66	1000(62.2)	57.8(4.03)	57	1230(72.5)	167(10.0)

Covariate	Population Pharmacokinetic Post Hoc Estimates of Exposure					
	300 mg Q2W			300 mg QW		
	N	$AUC_{tau(ss)}$ mg*day/L	$C_{trough(ss)}$ mg/L	N	$AUC_{tau(ss)}$ mg*day/L	$C_{trough(ss)}$ mg/L
Age (years)						
≥18 to <40	314	1370(30.6)	82.3(2.00)	432	1520(24.4)	206(3.37)
≥40 to <65	208	1230(33.1)	73.4(2.18)	283	1360(30.3)	185(4.20)
≥65	30	1150(68.3)	68.9(4.44)	31	1280(81.5)	173(11.3)
Gender						
Female	227	1440(37.2)	87.2(2.44)	294	1580(33.8)	215(4.68)
Male	325	1200(25.4)	72.0(1.66)	452	1360(20.8)	185(2.88)
Site (Country)						
ASIA (Japan, Korea, Hong Kong, Singapore)	90	1380(55.1)	82.1(3.63)	127	1470(40.3)	199(5.58)
Rest of World sites	462	1290(23.9)	77.5(1.56)	619	1450(21.0)	196(2.91)
Renal Function (Creatinine Clearance, mL/min)						
<50	8	1080(175)	64.3(11.4)	7	1760(272)	240(37.5)
≥50 to <80	69	1190(56.3)	71.1(3.73)	98	1420(51.0)	192(7.06)
≥80	474	1320(23.9)	79.4(1.56)	639	1450(20.2)	197(2.79)

Note:
1. Simulation up to week 24.
2. Steady state AUC_{tau} = $AUC_{[week\ 22\text{-}week\ 24]}$ for 300 mg Q2W;
3. Steady state AUC_{tau} = $AUC_{[week\ 23\text{-}week\ 24]}$ for 300 mg QW;
4. Treatment allocation in the simulation was based on the original randomization.
5. Simulation assumed all patients received all planned doses, up to week 24, including a loading dose of 600 mg on day 1.
Source: Module 5.3.3.5 Population PK Report Table 21

3.1.7 結論

デュピルマブの PK は標的介在性の消失により非線形を示す。デュピルマブの消失は、高濃度では主に非飽和性かつ線形性のタンパク質分解経路が関与し、一方、低濃度では標的飽和性かつ非線形性の消失が主体である。デュピルマブの SC 投与の特徴は以下のとおりである。

- 機能性デュピルマブの血清中濃度推移は、臨床開発プログラムの中で一貫していた。
- バイオアベイラビリティは、64%と推定された。
- t_{max}（中央値）は 3～7 日である。

- 分布容積は約 4.6 L である。
- 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の 両用法・用量で、12～16 週間の間に定常状態に達する。
- クリアランスは用量及び濃度依存的である。
- PK の変動要因となる主な共変量は体重である。
- 低～中程度の抗体価の ADA 反応は PK にほとんど影響しない。
- 投与中止後、定量下限未満になるまでの時間（中央値）は、それぞれ 300 mg Q2W 投与で 10 週間及び 300 mg QW 投与で 13 週間である。
- 標的介在性クリアランスのため、デュピルマブの PK は非線形であり最終相 $t_{1/2}$ は一定ではない。

3.2 試験を通しての薬力学的結果の比較

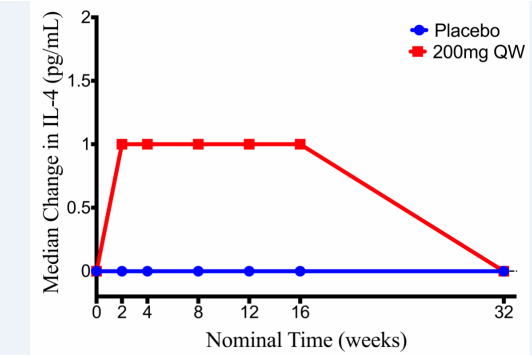
3.2.1 IL-4 及び IL-13

デュピルマブは IL-4 及び IL-13 受容体の複合体が共有している IL-4Rα に結合し、IL-4 及び IL-13 がこれらの受容体に結合するのを阻害する。IL-4 及び IL-13 は受容体と結合することで、これらのサイトカインが循環中から 除去されるため、R668-AD-1307 試験ではデュピルマブ投与後、IL-4 及び IL-13 濃度はベースラインより増加した。本試験では、中等症から重症の AD 患者にデュピルマブ 400 mg を初回用量として投与した後、デュピルマブを 200 mg QW 投与で 15 週間 SC 投与した。Week 12 のデュピルマブの平均トラフ値は 119 mg/L であった。

図 14及び図 15に血清中 IL-4 及び IL-13 の経時的変化を示す。ベースライン中央値は、それぞれ IL-4 が 0 pg/mL、IL-13 が 2 pg/mL であった。プラセボ群ではいずれのバイオマーカーにもほとんど変化はなかった。IL-4、IL-13 共に、デュピルマブ投与後一過性の増加を示したが、IL-4 に対する影響の方がより持続した（Week 16 時点でまだベースラインを超えていた）。Week 16 での IL-13 のベースラインからの変化量の中央値は、200 mg QW 投与及びプラセボ投与の両投与群間で有意な差は見られなかった。IL-4 及び IL-13 の最初の増加は、デュピルマブによる IL-4Rα の阻害の結果、両サイトカインのクリアランスが減少することと一致している。さらに、300 mg Q2W 及び 300 mg QW の用法・用量で、多くの患者においてデュピルマブが IL-4Rα を完全に飽和させると予想されていることから、観察された IL-4 及び IL-13 濃度の増加は、これらによるシグナル伝達経路の活性化を増進させることにはならないと考えられる。

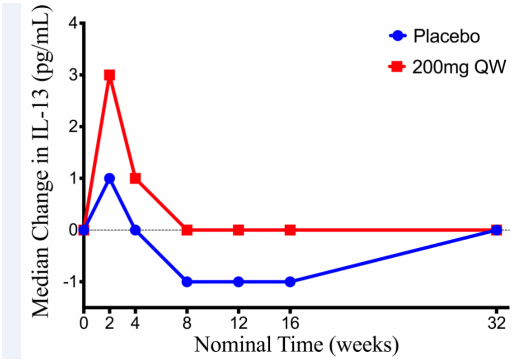
これらの結果から、デュピルマブが IL-4Rα を阻害することにより IL-4 及び IL-13 経路を調節していることが示唆される。

図 14 - 中等症から重症の AD 患者にデュピルマブ 200 mg QW 又はプラセボを 16 週間投与したときの各時点での血清中 IL-4 値の絶対変化量の中央値（pg/mL）（R668-AD-1307 試験）



*Data were from the SAF, with values set to missing after first rescue medication use and no imputation of missing values. Median changes from baseline in pg/mL are shown for the dupilumab group (red line) and the placebo group (blue line). Median baseline values 0 pg/mL for both the placebo and dupilumab groups.
Source: Module 5.3.4.2 R668- AD-1307 table 41

図 15 - 中等症から重症の AD 患者にデュピルマブ 200 mg QW 又はプラセボを 16 週間投与したときの各時点での血清中 IL-13 値の絶対変化量の中央値（pg/mL）（R668-AD-1307 試験）

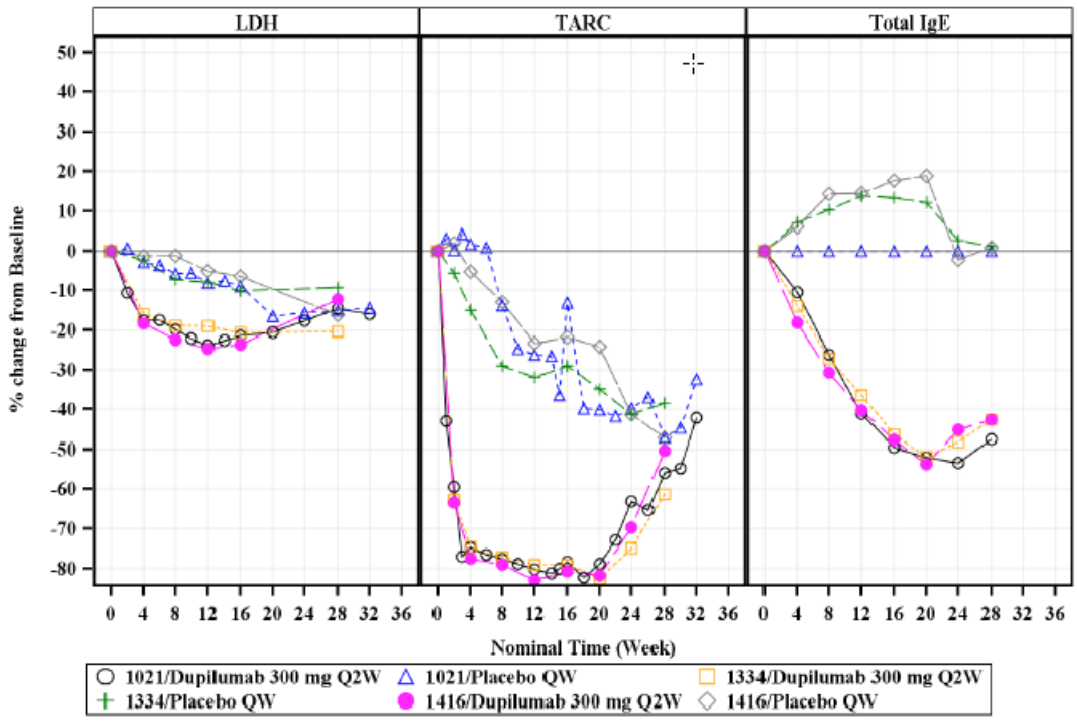


*Data were from the SAF, with values set to missing after first rescue medication use and no imputation of missing values. Median changes from baseline in pg/mL are shown for the dupilumab group (red line) and the placebo group (blue line). Median baseline values were 2 pg/mL for both the placebo and dupilumab groups.
Source: Module 5.3.4.2 R668- AD-1307 table 42

臨床試験の部分集団において、TARC、IgE、及び LDH を中心に、多くのバイオマーカーの循環血中濃度を評価した。TARC、血清中総 IgE 及び血清中のアレルギー特異的な IgE などの 2 型に関連するバイオマーカーの濃度のベースラインからの減少について､デュピルマブ投与との関連性がみられた。デュピルマブはプラセボと比べて、Week 2 の早い段階で TARC を抑制し、Week 12 までに最大かつ持続的に抑制する傾向がみられた。総 IgE の Week 52 までのベースラインからの変化率の中央値は、プラセボ群で 0%であったのに対し、300 mg Q2W 及び 300 mg QW でそれぞれ-74.8%及び-73.9%の減少であった。同様な傾向が、黄色ブドウ球菌特異的なエンテロトキシン A、草木アレルゲンなどに対する

アレルギー特異的な IgE に対してもみられた。これらの結果から、TARC、総 IgE 及び LDH はデュピルマブ投与とともに減少することが示され、デュピルマブ投与により Th2 免疫反応の下流のエフェクター及び AD に伴う炎症が顕著に減少するという結論が裏付けられた。第 2b 相／第 3 相試験（R668-AD-1021 試験、R668-AD-1334 試験及び R668-AD-1416 試験）における、これら 3 つのバイオマーカーのベースラインからの変化率の中央値を図 16及び図 17に示す。300 mg Q2W 及び 300 mg QW の用法・用量の間で、デュピルマブ投与によるこれらのバイオマーカーの反応は類似していた。これらの PD の結果は、PK の結果と一致して、300 mg Q2W 及び 300 mg QW のいずれの用法・用量においても、標的を介した経路が本質的に飽和していることを示している。

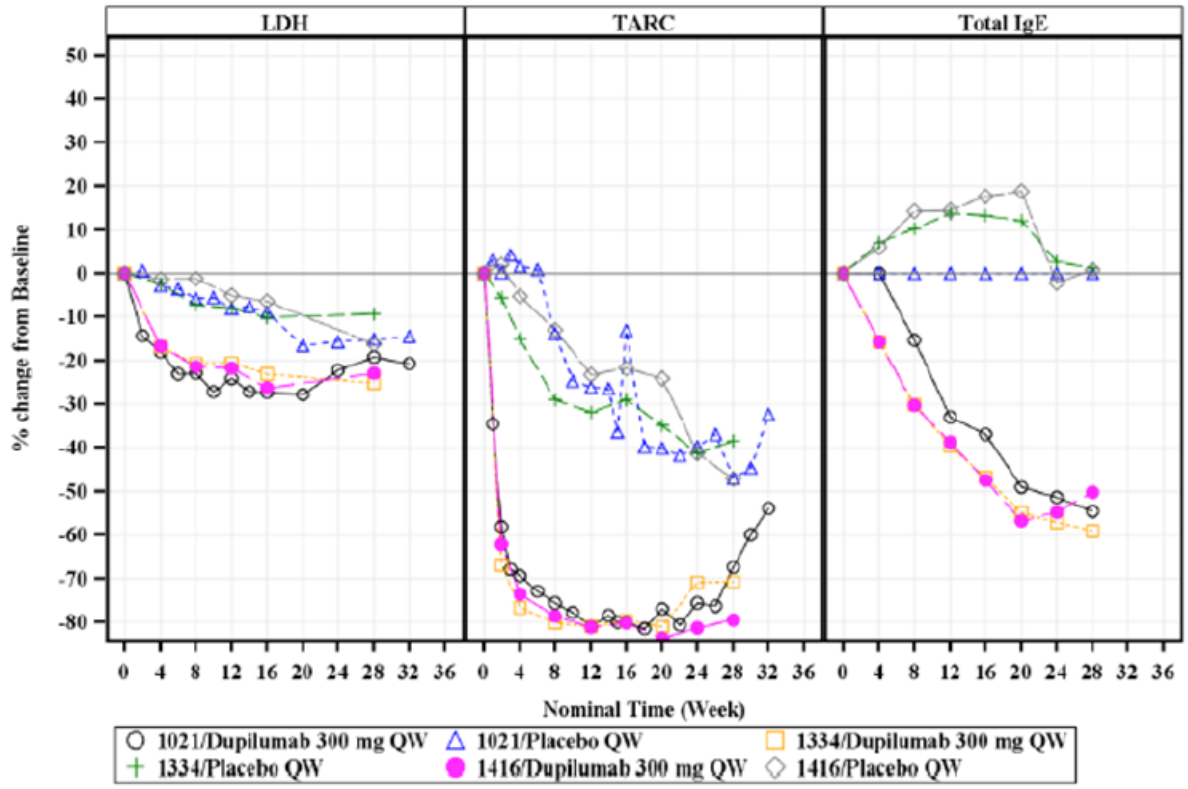
図 16 - 中等症から重症の AD 患者におけるデュピルマブ 300 mg Q2W 又はプラセボの 16 週間 SC 投与後の各時点での薬力学的バイオマーカーの変化率中央値（R668-AD-1021 試験、R668-AD-1334 試験及び R668-AD-1416 試験）



Note: Safety POP and raw data were used for TARC, IGE and LDH.

Program: G:\DATA\Production\PK\R668\R668-INT-0001\ANALYSIS1\PGM\FIGURES\F_PDint.sas
Output: G:\DATA\Production\PK\R668\R668-INT-0001\ANALYSIS1\OUTPUT\TFLS\FIGURES\ 000F_PDmedian Median panel.rtf
Source Data:G:\DATA\Production\PK\R668\R668-INT-0001\ANALYSIS1\data\cdisc
Programmer:Deli.Wang SAS version:9.2 Platform:X64_ESRV08

図 17 -中等症から重症の AD 患者におけるデュピルマブ 300 mg QW 又はプラセボの 16 週間 SC 投与後の各時点での薬力学的バイオマーカーの変化率中央値（R668-AD-1021 試験、R668-AD-1334 試験及び R668-AD-1416 試験）



Program: G:\DATA\Production\PK\R668\R668-INT-0001\ANALYSIS1\PGM\FIGURES\F_PDint.sas
Output: G:\DATA\Production\PK\R668\R668-INT-0001\ANALYSIS1\OUTPUT\TFLS\FIGURES\ 000F_PDmedian Median panel.rtf
Source Data:G:\DATA\Production\PK\R668\R668-INT-0001\ANALYSIS1\data\cdisc
Programmer:Deli.Wang SAS version:9.2 Platform:X64_ESRV08

3.2.2　血清中 TARC、総 IgE、及び LDH の正常化

これまで述べたように、AD 患者では、Th2 免疫反応の下流のマーカーである血清中総 IgE 及び TARC 濃度、並びに炎症マーカーである LDH はしばしば正常範囲を超えている。デュピルマブがこれらのバイオマーカーを正常化するかどうか評価するために、プラセボと比較して、ベースラインでは正常範囲を超えていたがデュピルマブ投与により濃度が正常範囲内に回復した患者の割合を解析対象とした。

TARC に関して正常化（基準範囲上限［ULN］は 1081.5 pg/mL）を達成した患者割合は、Week 16 及び Week 52 の両時点でプラセボ群と比較して、デュピルマブ群で有意に大きかった（表 7）。例えば、R668-AD-1224 試験では、Week 52 でプラセボ群の 20.0%と比較して、デュピルマブ投与群の患者の大部分（300 mg QW 群では 84.9%、300 mg Q2W 群では 87.0%）が TARC レベルの正常化を達成した。

R668-AD-1224 試験では、血清中総 IgE に関して正常化（ULN は 119 kU/L）を達成した患者割合は、Week 16 においてプラセボ群と比較して、デュピルマブ群で大きかった。しかしながら、正常化した患者割合は低かった（プラセボ群での 1.4%と比較して、300 mg QW では 8.2%、300 mg Q2W では 6.7%）。より長い投与期間（52 週間）では、総 IgE が正常化した患者割合はより大きくなった（プラセボ群の 4.4%と比較して、300 mg QW 群では 15.9%、300 mg Q2W 群では 11.7%）。同様の傾向が、黄色ブドウ球菌特異的なエンテロトキシン A、草木アレルゲンなどに対するアレルギー特異的な IgE に対してもみられた。これらのデータから、血清中総 IgE の正常化を達成した患者割合が両デュピルマブ投与群において Week 16 から Week 52 で約 2 倍になったように、より長い投与期間で IgE の抑制がより大きくなる可能性が示唆された。Week 52 で 300 mg Q2W 群と比較して、IgE の正常化を達成した 300 mg QW 群の患者の割合が数値上大きい傾向が見られた。

LDH の正常化については、Week 16 及び Week 52 の両時点でプラセボ群が約 50%であったのに対し、ほぼすべてのデュピルマブ群の患者が LDH の正常化を達成した。

表 7 - Week 16 及び Week 52 で TARC、IgE 及び LDH の正常化を達成した患者割合（救済治療後のデータは使用しない最終観測値延長法［ULN 評価による最大の解析対象集団］）

	Week 16						Week 52	
Study	**R668-AD-1334**		**R668-AD-1416**		**R668-AD-1224**		**R668-AD-1224**	
	N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
TARC								
300 QW	109/148	73.6	120/148	81.1	189/226	83.6	157/185	84.9
300 Q2W	103/137	75.2	129/164	78.7	62/80	77.5	60/69	87.0
Placebo	17/148	11.5	22/165	13.3	47/235	20.0	38/190	20.0
IgE								
300 QW	20/182	11.0	13/206	6.3	23/280	8.2	37/232	15.9
300 Q2W	10/179	5.6	9/202	4.5	6/90	6.7	9/77	11.7
Placebo	2/181	1.1	2/201	1.0	4/276	1.4	10/229	4.4
LDH								
300 QW	52/57	91.2	56/60	93.3	129/143	90.2	105/113	92.9
300 Q2W	47/51	92.2	57/63	90.5	45/56	80.4	40/43	93.0
Placebo	32/58	55.2	24/51	47.1	59/143	41.3	51/95	53.7

Source: Module 5.3.5.1 R668AD-1416 Table 80 for TARC and IgE Table 63 for LDH; Module 5.3.5.1 R668-AD-1334 Table 78 for TARC and IgE Table 61 for LDH; Module 5.3.5.1 R668-AD-1224 CSR Tables 123 and 124 for TARC and IgE at week 16 and week 52, respectively, and table 104 for LDH

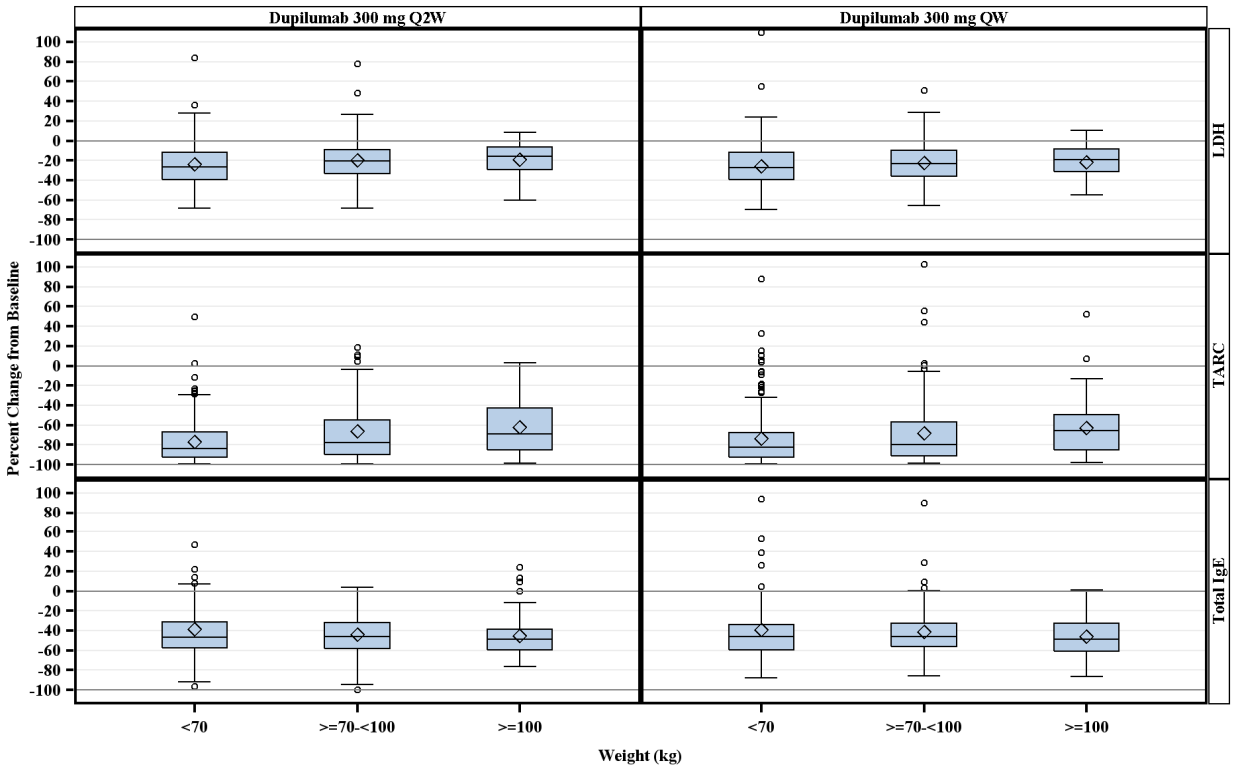
3.2.3　薬力学の内因性及び外因性変動要因

体重

デュピルマブの PD 反応に体重が及ぼす影響を探索的に検討した。300 mg Q2W 及び 300 mg QW 投与の患者の体重別（70 kg 未満、70 kg 以上 100 kg 未満、100 kg 以上）に、Week 16 での LDH、TARC、及び総 IgE のベースラインからの変化率を図 18に示す。最少体重カテゴリーと最大体重カテゴリーの患者間で、LDH 及び TARC では平均 PD 反応にわずかに数値的な違いが見られたのみであり、総 IgE では違いが見られなかった。したがって様々な体重の患者において、両用法・用量がこれらのバイオマーカーに及ぼす影響は同様であり、大多数の患者で標的が本質的に飽和していたことが示唆された。

図 18 - 用法・用量（300 mg Q2W 及び 300 mg QW）及び体重カテゴリー別の Week 16 での PD バイオマーカーの変化率の箱ひげ図

（R668-AD-1021 試験、 R668-AD-1117 試験、 R668-AD-1334 試験及び R668-AD-1416 試験からの併合データ）



抗薬物抗体

ADA 高抗体価が認められた 2 名の患者を除き、ADA 陽性患者と ADA 陰性患者との間で、有効性に意味のある差は認められなかった（[Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Appendix 5] Figure 17, Figure 18, Figure 19, Figure 20, Figure 21, and Figure 22; [Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Appendix 5] Figure 17, Figure 18,

Figure 19, Figure 20, Figure 21, and Figure 22; [Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Appendix 5] Figure 21, Figure 22, Figure 23, Figure 24, Figure 25, and Figure 26）。300 mg QW 投与群（R668-AD-1334 試験）の 2 名の患者で高抗体価の ADA 陽性かつ NAb 陽性であり、ADA 陰性患者の平均値と比較して、Week 4 以降の有効性（EASI 変化率又はそう痒 NRS）の減少がみられた。この結果は、これらの患者において Week 4 以降でデュピルマブ濃度のトラフ値に顕著な低下がみられたことと一致していた（4.1項）。

3.2.4 結論

TARC、総 IgE、及び LDH のデュピルマブ投与による用量依存性の減少は、デュピルマブ投与が Th2 免疫応答の下流効果及び AD に伴う炎症を顕著に減少させることを裏付けるものである。第 3 相試験では、Week 16 及び Week 52 の両時点でプラセボ群と比較して、デュピルマブ群で TARC の正常化を達成した患者割合はより大きかった。より長く投与を継続すると、総 IgE の正常化を達成した患者割合がより大きくなる結果となった。Week 52 で 300 mg Q2W 群で見られた結果と比較して、300 mg QW 群で IgE の正常化を達成した患者割合が数値的により大きい傾向が認められた。

3.3 用量反応及び曝露－反応関係

3.3.1 緒言

主要有効性評価項目の用量－反応関係に基づいて、第 3 相試験で検討すべき用量を選択した。実測トラフ値及び AUC と有効性の関連を検討するために、臨床試験（R668-AD-1334 試験、及び R668-AD-1416 試験）のデータを用いて E/R 解析を実施した。さらに、この解析は、併合解析に含めなかった TCS との併用試験である R668-AD-1224 試験においても別途実施した。

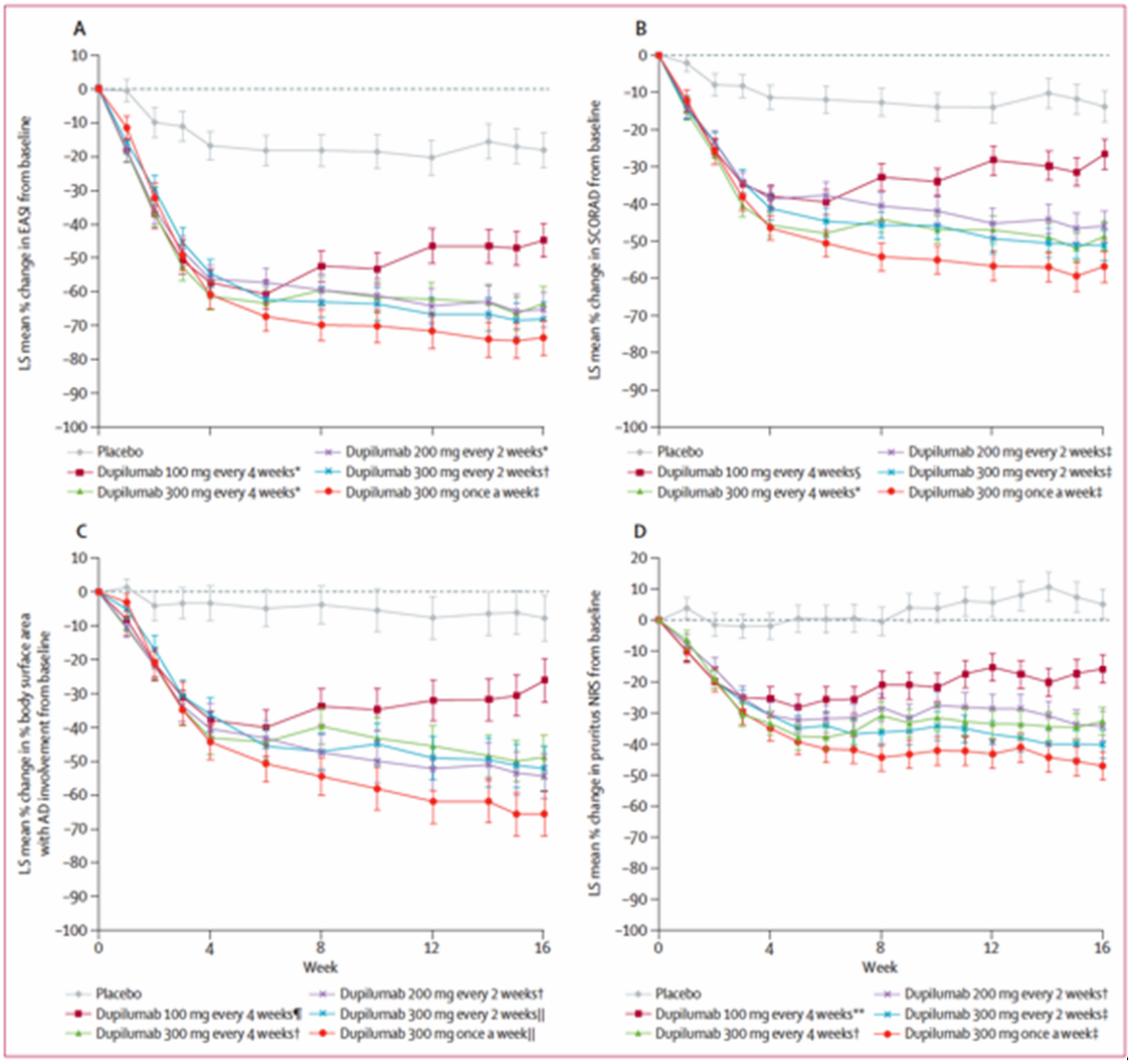
R668-AD-1334 試験、A668-AD-1416 試験及び R668-AD-1224 試験のデータを用いて、結膜炎事象（5 つの用語を含む「狭義の結膜炎」）、単純ヘルペス及び口腔ヘルペスの事象に対して、安全性に関する同様の E/R 解析を行った。

3.3.2 解析結果

R668-AD-1021 試験において、デュピルマブの用量－反応関係が検討された。Week 16 のデュピルマブの平均 PD 効果／有効性（EASI、SCORing Atopic Dermatitis［SCORAD］、体表面積［BSA］及びそう痒 NRS スコアの変化）は、概ね月毎の総用量と関連していたが（図 19 及び図 20 ）、100 mg Q4W 投与（月毎の総投与量：100 mg）は最適な有効性は示さなかった。同様に、200 mg Q2W（月毎の総投与量：400 mg）及び 300 mg Q4W 投与（月毎の総投与量：300 mg ）は良好な有効性を示したが、EASI 及びそう痒 NRS においては、これら両用法・用量は第 3 相試験で選択された用法・用量よりは数値的に劣っていた。100 mg Q4W 投与（月毎の総投与量：100 mg）もまた、これらの指標に関して最適な有効性は示さなかった。これらの結果並びに他の第 2 相試験での同様の結果に基づいて、300 mg Q2W 及び 300 mg QW が第 3 相試験での用法・用量として選択された。多くの患者において、300 mg Q2W 及び 300 mg QW 投与によって、投与間隔の間も標的を飽和する濃度に達していた。標的を飽和する濃

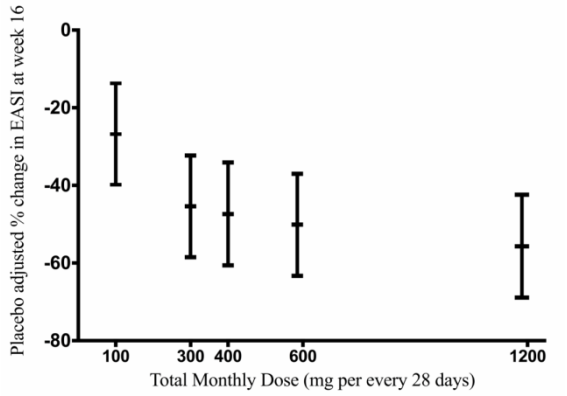
度で最大の効果が得られることを考慮すると、これらのデータから大多数の患者にはより強力な用法・用量を用いる利点はないことが示唆された。

図 19 - ベースラインからの変化率の調整平均（R668-AD-1021 試験）
A：EASI、B：SCORAD、C：BSA、D：そう痒 NRS（最終観測値延長法）



Source: Module 5.3.5.1 R668-AD-1021 Table 17 for EASI Table 28 for SCORAD Post-text Table 2.5.2.1 for BSA Post-text Table 2.3.6.1 for Pruritus NRS.

図 20 - 月毎の総用量に対するベースラインから Week 16 までの EASI スコア変化率の調整平均のプラセボとの差（調整平均［95%信頼区間］）（R668-AD-1021 試験）



Source: Module 5.3.5.1 R668-AD-1021 Table 17

第 3 相試験からのデータは、第 2b 相試験（R668-AD-1021 試験）からの結果をさらに裏付けた。2 つの第 3 相単独療法試験（R668-AD-1334 試験及び R668-AD-1416 試験）の患者での有効性反応解析において、300 mg Q2W 及び 300 mg QW の両群間でデュピルマブのトラフ値が約 2.4 倍違うのにも関わらず、EASI のベースラインからの平均変化率及び IGA スコア 0 又は 1 を達成した患者の割合、又はそう痒 NRS スコアの最高値の経時的変化は同様であった。この結果から、多くの患者において、300 mg Q2W 投与で達成される臨床的ベネフィットは最大か、若しくは最大に近いことが示唆され、多くの患者で 300 mg Q2W 及び 300 mg QW 投与により IL-4Rα への結合が飽和しているという所見と一致していた。

R668-AD-1334 試験及び R668-AD-1416 試験から得られた併合データの E/R 解析により、曝露量が Q1 の患者ではより低い有効性反応（EASI スコアの約 70%の減少）が見られ、一方、曝露量が Q4 の患者では最も高い有効性反応（EASI スコアの約 81%の減少）が見られ、さらに中間の四分位別集団の患者でも有効性反応は Q2、Q3 の順に高くなっていた。つまり、曝露－反応関係が示唆された（図 21）。PK については、300 mg Q2W 及び 300 mg QW の両群間でデュピルマブの全身循環血中濃度に重なりが認められるものの、曝露量が Q4 の患者の 98.9%は 300 mg QW 投与であり、曝露量が Q1 の患者の 91.0%は 300 mg Q2W 投与であった。これらの結果は、R668-AD-1021 試験及び R668-AD-1117 試験の結果を併合したデータでも同様であり、さらに、同じ解析を R668-AD-1224 試験で実施したときも同様であった（[Module 5.3.3.5-1 Exposure-Response Report Section 4.1.1.1]）。これらの結果は、IGA スコア 0 又は 1 を達成した患者の割合についても同様であった（図 22）。300mg Q2W 投与時のデータで定義した四分位別の患者を、300mg QW 投与時のデータで定義した四分位別に再分類し、同じ Q1 で IGA スコア 0 又は 1 を達成した患者の割合を比較すると、37.6%から 43.7%に増加した（[Module 5.3.3.5-1 Exposure-Response Report Section 4.1.2.2]）。

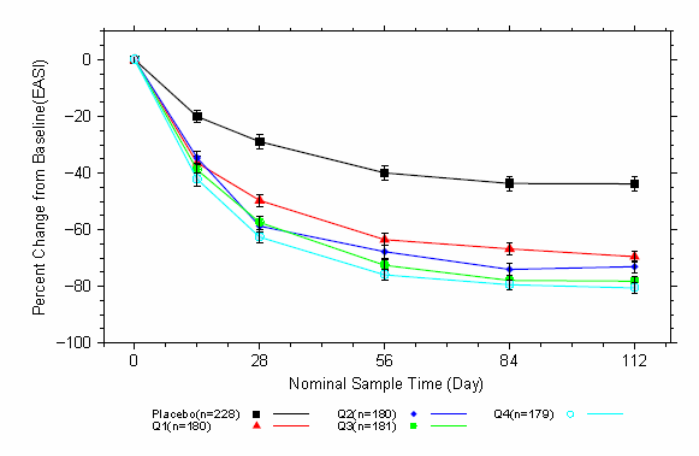
ランダム化された投与群全体の解析で示されたように、中等症から重症の AD 患者の大部分にとって 300 mg Q2W 投与は適切な用法・用量であるが、しかしながら、E/R 解析に基づくと、より強力な毎週投与によって高濃度のデュピルマブ濃度を達成することで、より高い有効性というベネフィットを得られる可能性がある。図 23 で 2 つの単独療法試験（R668-AD-1334 試験及び R668-AD-1416 試験）でのデュピルマブ 300 mg Q2W 又はプラセボを投与された AD 患者における EASI のベースラインからの平均変化率を、300 mg Q2W 投与時のデータに基づく四分位別（パネル A）、及び 300 mg QW 投与時のデータに基づく四分位別（パネル B）で比較した。Week 16 で、Q2W 投与の多くの患者は 300 mg QW 投与時の曝露量で定義した Q1 に含まれており（371 名中 343 名、92.5%）、より高い曝露量の四分位別集団に含まれる患者（Q4 及び Q3 の患者：371 名中 2 名、0.5%）と比較すると、EASI スコアの減少率が小さかった（[Module 5.3.3.5-1 Exposure-Response Report Section 4.1.1.2]）。Q1 の患者は、より強力な用法である毎週投与でより高い濃度を達成することにより、ベネフィットが得られる可能性がある。

体重は曝露と相関することが知られているが（2.4.1項参照）、体重だけでは曝露の差、さらに重要な反応の差を説明できなかった。R668-AD-1334 試験及び R668-AD-1416 試験におけるすべての患者を併合して、体重の四分位別に反応解析を行った。体重が Q1 の患者は Q4 の患者と比べて、反応が多少改善されていたが、E/R の解析によるものよりは顕著ではなかった。曝露量が Q1 の患者の Week 16 での EASI の平均改善率は 69.3%であり、Q4 の患者では 80.1%であった（図 23）。患者全体の 25%にあたる 64.8 kg 以下の患者では、Week 16 での EASI の平均改善率は 76.2%であり、一方患者全体の 25%にあたる 88.5 kg を超える患者では 70.7%であった（図 24）。

ロジスティック回帰分析により、曝露量は反応に対する統計的に有意な独立変数であった[Module 2.7.3 の 4.2 項]。しかしながら、個々の患者がデュピルマブに対して反応するかどうかは曝露量よりも、他の生物学的要因の方がより重要な役割を果たしていると思われる。曝露量が Q1 でも治療効果が最大もしくは最大に近い患者もいることから、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は用いることができない。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ことから、より強力な用法・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。したがって、体重による用量調節は推奨しないこととした。

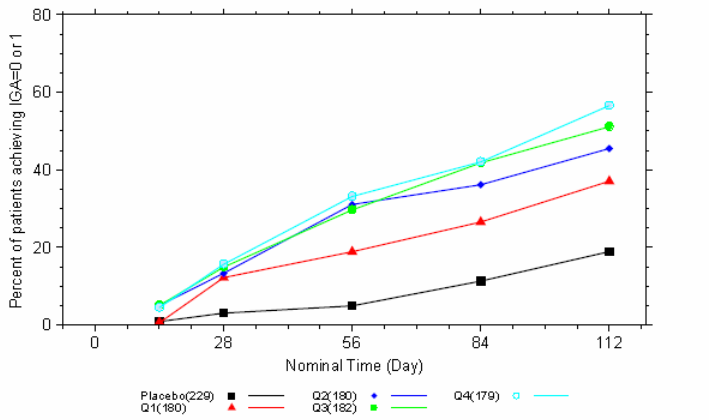
AD の臨床開発プログラムにおいて特定された結膜炎、口腔ヘルペス又は単純ヘルペスの有害事象の発現頻度と曝露量との関係について評価するための解析を行った。データは限定されているものの、解析結果から、曝露量の四分位別集団のいずれにおいても、これらの有害事象の発現頻度の増加は示唆されなかった（表 8及び表 9）。

図 21 - デュピルマブ又はプラセボを投与された AD 患者における各時点での EASI のベースラインからの平均変化率（±SE）- デュピルマブ群の患者は各時点での個々の実測濃度に基づく四分位別（R668-AD-1334 試験及び R668-AD-1416 試験）



Source: Module 5.3.3.5 Exposure-Response Report Figure 4

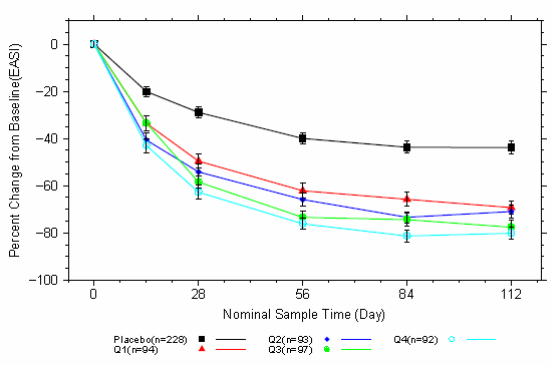
図 22 - デュピルマブ又はプラセボを投与された AD 患者における各時点での IGA スコア 1 又は 0 を達成した患者の割合 - デュピルマブ群の患者は各時点での個々の実測濃度に基づく四分位別（R668-AD-1334 試験及び R668-AD-1416 試験）



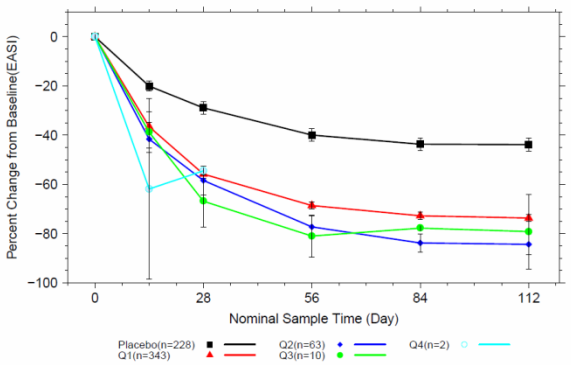
Source: Module 5.3.3.5 Exposure-Response Report Figure 19

図 23 - デュピルマブ 300 mg Q2W 又はプラセボを投与された AD 患者における各時点での EASI のベースラインからの平均変化率（±SE）（R668-AD-1334 試験及び R668-AD-1416 試験）
A：300 mg Q2W 投与群のトラフ値に基づく四分位別
B：300 mg QW 投与群のトラフ値の四分位に基づく 4 グループ

A

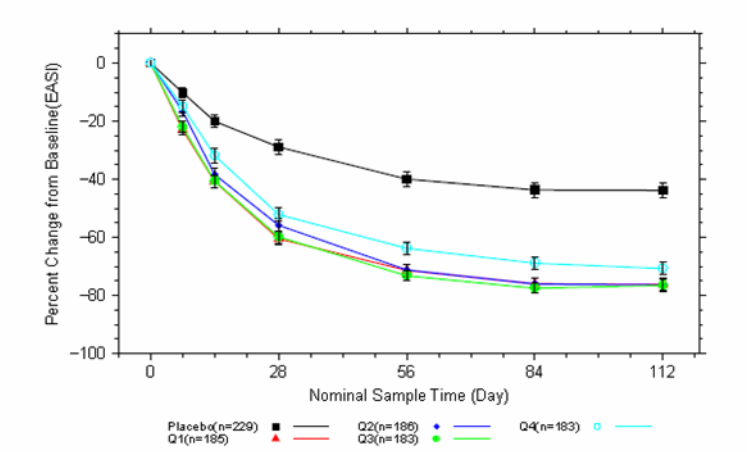


B



Source: Module 5.3.3.5 Exposure-Response Report Figure 9 and Figure 13

図 24 - デュピルマブ又はプラセボを投与された AD 患者における各時点での EASI のベースラインからの平均変化率（±SE）-デュピルマブ群の患者は各時点での個々の体重に基づく四分位別
（R668-AD-1334 試験及び R668-AD-1416 試験）



Quantile	weight range (kg)	percentile
Q1	≤64.8	0-25%
Q2	64.8-75.6	25-50%
Q3	75.6-88.5	50-75%
Q4	>88.5	75-100%

Source: Module 5.3.3.5 Exposure-Response Report Figure 35

表 8 - AUC 別の Week 16 までのヘルペス感染／結膜炎に関連した TEAE の要約
（安全性解析対象集団：R668-AD-1334 試験及び R668-AD-1416 試験）

Preferred Term/MedDRA 18.0	Placebo (N=456)	Dupilumab			
		AUC1 (N=219)	AUC2 (N=219)	AUC3 (N=218)	AUC4 (N=218)
Oral Herpes	8 (1.8%)	8 (3.7%)	7 (3.2%)	7 (3.2%)	8 (3.7%)
Herpes Simplex	4 (0.9%)	2 (0.9%)	4 (1.8%)	1 (0.5%)	3 (1.4%)
Conjunctivitis	10 (2.2%)	24 (11.0%)	20 (9.1%)	17 (7.8%)	15 (6.9%)
Conjunctivitis	3 (0.7%)	12 (5.5%)	7 (3.2%)	8 (3.7%)	7 (3.2%)
Conjunctivitis bacterial	2 (0.4%)	5 (2.3%)	4 (1.8%)	4 (1.8%)	1 (0.5%)
Conjunctivitis viral	1 (0.2%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
Conjunctivitis allergic	4 (0.9%)	5 (2.3%)	7 (3.2%)	5 (2.3%)	7 (3.2%)
Atopic keratoconjunctivitis	0	0	1 (0.5%)	0	0

Source: Module 5.3.3.5 Exposure Response Report Appendix C Table 86

表 9 - AUC 別の Week 52 までのヘルペス感染／結膜炎に関連した TEAE の要約
（安全性解析対象集団：R668-AD-1224 試験）

Preferred Term/MedDRA 18.0	Placebo (N=315)	Dupilumab			
		AUC1 (N=102)	AUC2 (N=101)	AUC3 (N=101)	AUC4 (N=101)
Oral Herpes	9 (2.9%)	3 (2.9%)	4 (4.0%)	3 (3.0%)	9 (8.9%)
Herpes Simplex	2 (0.6%)	2 (2.0%)	2 (2.0%)	2 (2.0%)	2 (2.0%)
Conjunctivitis	25 (7.9%)	24 (23.5%)	11 (10.9%)	23 (22.8%)	18 (17.8%)
Conjunctivitis	2 (0.6%)	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)
Conjunctivitis bacterial	5 (1.6%)	4 (3.9%)	3 (3.0%)	0	4 (4.0%)
Conjunctivitis viral	0	0	0	0	0
Conjunctivitis allergic	19 (6.0%)	21 (20.6%)	9 (8.9%)	22 (21.8%)	14 (13.9%)
Atopic keratoconjunctivitis	1 (0.3%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0

Source: Module 5.3.3.5 Exposure Response Report Appendix C Table 89

4 特別な試験

4.1 免疫原性

すべての臨床試験において、バリデートされた ADA 分析法を用いて、ADA の分析を行うことで、免疫原性の評価及びモニタリングを実施した。抗デュピルマブ抗体の測定方法は[Module 2.7.1 の 2.6.2 項]に記載する。本項では主に、潜在的に臨床的な（薬物濃度、有効性又は安全性に対する）影響と最も関連すると思われる 12 週間を超える治験薬投与下の ADA 反応について考察する。例えば、R668-AD-1021 試験では、ADA 陽性患者の多くの ADA 反応は一過性であり、概ね Week 4 の早い時期に ADA が発現し Week 16 までには ADA が消失していた。R668-AD-1224 試験は持続性の ADA 反応を評価するのに十分な投与期間（52 週間）の試験であり、持続性 ADA 反応を評価する主要データとした。次に長期間の観察期間を有する試験は、OLE 試験である R668-AD-1225 試験であったが、対照群のない試験であるため、この試験で測定した免疫原性が対照群と比べて意味のある差があるかという評価をすることはできない。本申請に含まれる他の試験に関して、R668-AD-1334 試験及び R668-AD-1416 試験の多くの患者は、早期に OLE 試験又は維持療法試験（R668-AD-1415 試験）に移ったため、これらの患者に対する持続性 ADA 反応を評価することはできなかった。表 14に R668-AD-1334 試験及び R668-AD-1416 試験での ADA の発現頻度を示す。

持続性 ADA 反応の発現頻度及び NAb 活性は、分析法の感度及び特異性に大きく依存している。さらに、抗体陽性発現頻度は、測定原理、試料の取扱い、試料採取時期、個々の患者の併用薬や基礎疾患など様々な因子の影響を受ける可能性がある。これらの理由から、抗デュピルマブ抗体とその他のタンパク質をベースとした薬剤に対する抗体の発現頻度の比較によって、適切な評価をすることは難しいと考えられる。

R668-AD-1224 試験では、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%で、12 週間を超えて持続する治験薬投与下の ADA 陽性反応が見られた（表 10）。これらの陽性試料のうち大部分は低抗体価（< 1,000）であり、ADA 陽性患者のデュピルマブ濃度は、ADA 陰性患者で見られた濃度の範囲内であった。R668-AD-1224 試験で高抗体価の ADA は見られなかった。デュピルマブと TCS の併用投与を受けた患者 1 名（0.2%）が NAb 陽性を示し、プラセボ投与を受けた患者 2 名（0.7%）が NAb 陽性を示した（表 11）。高抗体価の ADA がみられた患者を除いて、概ね NAb と有効性の欠如に関連は無かったことから、高抗体価がより関連性のある ADA パラメータであることが示唆された。

表 10 - 投与群別の抗デュピルマブ抗体陽性患者数（R668-AD-1224 試験）

Anti-dupilumab antibody	Placebo + TCS (N=305)	Dupilumab + TCS 300 mg Q2W (N=105)	Dupilumab + TCS 300 mg QW (N=308)	Dupilumab + TCS Combined (N=413)
Number of patients ADA negative available at all visits, n (%)	266 (87.2%)	95 (90.5%)	275 (89.3%)	370 (89.6%)
Number of patients with ADA positive[a], n (%)	39 (12.8%)	10 (9.5%)	33 (10.7%)	43 (10.4%)
Pre-existing ADA[b]	18 (5.9%)	3 (2.9%)	18 (5.8%)	21 (5.1%)
Treatment-emergent ADA positive response[c]	20 (6.6%)	6 (5.7%)	14 (4.5%)	20 (4.8%)
Persistent[d]	9 (3.0%)	2 (1.9%)	4 (1.3%)	6 (1.5%)
Transient[c]	4 (1.3%)	2 (1.9%)	6 (1.9%)	8 (1.9%)
Indeterminate[f]	7 (2.3%)	2 (1.9%)	4 (1.3%)	6 (1.5%)
Treatment-boosted ADA response[g]	1 (0.3%)	1 (1.0%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)

a Patients with positive ADA response at any visit time.
b Patients with positive ADA response at baseline with <4-fold increase in titer in the post-baseline period.
c Patients with no positive ADA response at baseline but with any positive response in the post-baseline period.
d At least 2 or more consecutive post-baseline samples with treatment-emergent positive ADA response separated by at least a 12-week period.
e Any treatment-emergent positive ADA response neither considered persistent nor indeterminate.
f Positive ADA response present only at the last sampling time point.
g Patients with positive ADA response at baseline and at least 4-fold increase in titer in the post-baseline period.
Source: Module 5.3.5.1 R668-AD-1224 Post-text Table 10.2.1.1/1

表 11 - 中等症から重症の AD 成人患者における投与群別の中和抗体の状態（R668-AD-1224 試験）

NAb Status	Placebo QW + TCS N (%)	300 mg Q2W + TCS N (%)	300 mg QW + TCS N (%)	Active Doses N (%)
Total	305 (100%)	105 (100%)	308 (100%)	413 (100%)
NAb Negative	303 (99.3%)	104 (99.0%)	308 (100%)	412 (99.8%)
NAb Positive	2 (0.656%)	1 (0.952%)	0 (0.00%)	1 (0.242%)

Q2W = Every 2 weeks; QW = Weekly; TCS = Topical corticosteroids; N = Number of patients
Note: A patient is considered to be NAb-positive when tested positive in the NAb assay at any time. NAb negative totals include samples that were negative in the ADA assay, and samples positive in the ADA assay that were negative in the NAb assay.
Source: Module 5.3.5.1 R668-AD-1224 Appendix 5 Table 13

OLE 試験（R668-AD-1225 試験）に参加した患者は先行する試験でデュピルマブ又はプラセボのいずれかを投与されており、試験間の期間はさまざまである。これらの交絡因子を検討するために、本試験の患者の ADA 反応を、以下の 4 つの患者部分集団に分けて検討した ; 先行試験でデュピルマブの投与を受けなかった患者（デュピルマブ未投与患者）、試験間で中断することなくデュピルマブの投与を受けた患者（投与継続患者）、デュピルマブ投与間の休薬期間が 6 週間以上 13 週間以下の患者（投与中断患者）、デュピルマブ投与間の休薬期間が 13 週間を超える患者（再投与患者）。

全体として、いずれの時点においてもデュピルマブ未投与又は投与継続患者と比較して、投与中断及び再投与患者で ADA の発現頻度が高かった（表 12）。しかし、ADA の発現頻度に差がみられたものの、抗体価は低いか中程度であり、ベースライン後の ADA が高抗体価を示した患者はいなかった。ADA 陽性患者のデュピルマブ濃度は、ADA 陰性患者でみられた濃度の範囲内であった。12 週間を超えて ADA 陽性が持続したのは、デュピルマブ未投与患者での 2 名（0.7%）及び投与継続患者での 0 名と比較して、投与中断及び再投与患者全体では 6 名（1.2%）のみであった。Week 0 で約 3.5%の患者で NAb が陽性であったが、これ以降に NAb 陽性の患者は認められなかった（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Section 9.2.1.1]）。

表 12 - 患者部分集団別の抗デュピルマブ抗体陽性患者数（R668-AD-1225 試験）

R668-AD-1225	Dupilumab									
	Naive		Re-treatment		Interrupted		Continuous		Total	
	N = 305		N = 308		N = 178		N = 38		N = 830	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Negative at all times	287	94.1	232	75.3	159	89.3	36	94.7	715	86.1
Positive at any time	18	5.9	76	24.7	19	10.7	2	5.3	115	13.9
Pre-existing immunoreactivity[a]	6	2.0	4	1.3	3	1.7	0		13	1.6
Treatment-boosted[b]	1	0.3	0		0		0		1	0.1
Treatment-emergent[c]	3	1.0	16	5.2	4	2.2	0		23	2.8
Persistent[d]	2	0.7	5	1.6	1	0.6	0		8	1.0
Transient[e]	0		8	2.6	0		0		8	1.0
Indeterminate[f]	1	0.3	3	1.0	3	1.7	0		7	0.8

Note: Analysis groups were not randomized and not readily comparable

a Patients with positive ADA response at baseline of parent study with all ADA results negative post-first dose in the current study or a positive response at baseline of the parent study with all ADA results <4-fold baseline titer levels of the parent study post-first dose of the current study. There are patients with pre-existing ADA from the parent study with ADA positive sample at baseline of the current study but no ADA positive samples post-first dose of the current study.

b Patients with a positive response in the ADA assay post first dose that was at least a 4-fold increase over baseline titer levels of the parent study, when baseline results of the parent study were positive.

c Patients with a positive response in the ADA assay post-first dose of when baseline results in the parent study were negative or missing

d At least 2 or more consecutive post-baseline samples with treatment-emergent positive ADA response separated by greater than a 12-week period (>84 days)with no ADA negative samples or missing samples in between

e Any treatment-emergent positive ADA response that is not considered indeterminate or persistent

f Positive ADA response present in only the last collected sample.

Source: Module 5.3.5.2 R668-AD-1225 Post-text table 10.2.1.1/1

さらに、第 2 相及び第 3 相試験（R668-AD-1117 試験、R668-AD-1021 試験、R668-AD-1307 試験、R668-AD-1314 試験、R669-AD-1334 試験、及び R668-AD-1416 試験）のデータを併合して解析を行った。解析結果は、上記の結果とほぼ同様であった（[Module 5.3.5.3-1 iss-Integrated Summary of Safety Tables, Figures for Integrated Summary of Safety - Pool 3 Supportive Safety Table 10.3.1.1/1]）。

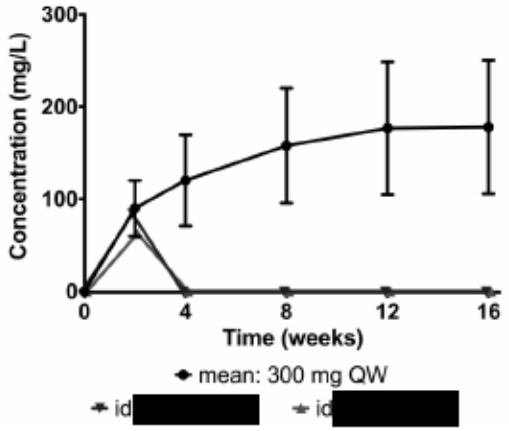
デュピルマブ投与群の患者でみられた ADA 反応は、ほとんどが低抗体価であり、プラセボ群の患者の ADA 反応と意味のある差は認められなかった。しかしながら、デュピルマブの開発プログラム全体を通じて、4 名の患者で臨床的に重要な高抗体価の ADA が認められた。これらの患者のうち 2 名は、血清病又は血清病様反応がみられており、詳細については[Module 2.7.4 の 2.1.4.1 項]に記載する。

R668-AD-1314 試験の 1 名の患者は、デュピルマブの初回投与後 21 日目の来院で高抗体価の ADA が認められ、かつ血清病様反応により治験を中止した。Week 4 の他の患者での平均デュピルマブ濃度は 116 mg/L であったのに対し、治験中止時点でのこの患者のデュピルマブ濃度は 0.227 mg/L であった（[Module 5.3.4.2-1 R668-AD-1314 Appendix 4 Table 5]）。R668-AD-1225 試験のもう 1 名の患者においては、Week 0 での初回用量 600 mg の投与に続きデュピルマブ 300 mg を 2 回投与後、Day 18 に血清病の予測できない重篤な副作用の疑いが報告された。Week 0 では、この患者は低抗体価の ADA 陽性反応を示していた。この患者は、先行する R668-AD-1334 試験ではプラセボ投与群に割り付けられていた。

その他の 2 名については、以下に記載する。

Week 16 に高抗体価の治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応が認められた 2 名は、300 mg QW 投与群の患者であり（R669-AD-1334 試験）、NAb 活性は陽性であった。これらの 2 名の Week 2 のデュピルマブ濃度は ADA 陰性患者の濃度と同程度であったが、Week 4 でトラフ値の明らかな低下が認められた（図 25）。Week 8 以降のデュピルマブ濃度は LLOQ 未満となり、これら 2 名の患者におけるデュピルマブ濃度に対する顕著な ADA の影響が示唆された。

図 25 - 300 mg QW 投与で Week 16 に高抗体価の ADA 陽性が認められた患者 2 名のデュピルマブ濃度推移と全時点で ADA が陰性であった患者の平均濃度推移（±SD）との比較（R668-AD-1334 試験）



Source: Module 5.3.5.1 R668-AD-1334 Appendix 4 Adapted from data presented in Table 5

5　全体を通しての結論

デュピルマブは標的介在性の非線形の PK を示す。単回 SC 投与後良く吸収され（t_{max} は 3～7 日、バイオアベイラビリティは 64%）、分布容積は小さく（約 4.6 L）、主に血管内のコンパートメントに分布していることが示唆され、非線形性経路と並行して線形性経路により消失する。高濃度では線形性で非飽和性のタンパク質分解経路が主に消失に関与し、低濃度では非線形性で飽和性の標的介在性の消失経路が主体となる。定常状態での最終投与後、LLOQ 未満の濃度になるまでの時間（中央値）は、それぞれデュピルマブ 300 mg Q2W 投与で 10 週間及び 300 mg QW 投与で 13 週間である。

POP PK 解析によると、特定された患者の内因性の PK 変動要因は主に体重であった。他の人口統計学的特性（年齢、人種、又は性別）は、デュピルマブの PK に明らかな影響を及ぼさなかった。しかしながら、体重による曝露量の違いは、体重により推奨用量を決められるほど、十分に明らかな E/R 関係の傾向ではなかった。したがって、人口統計学的特性の違いによるデュピルマブの用量調節は必要ないと考えられる。

デュピルマブのような IgG 抗体の体内動態は腎又は肝機能による影響を受けないことが予測されるため、特別な集団（腎障害又は肝障害患者等）を対象とした試験は実施していない。重度の腎障害又は肝障害患者のデータは存在しない。POP PK 解析によると、軽度から中等度の腎障害患者でデュピルマブの曝露量に意味のある影響は見られなかった。したがって、これらの患者集団で用量調節は必要ないと考えられる。

TARC に関して正常化を達成した患者の割合は、Week 16 及び Week 52 の両時点でプラセボ群と比較して、デュピルマブ群でより大きかった。R668-AD-1224 試験では、血清中総 IgE に関して正常化を達成した患者の割合は、Week 16 でプラセボ群と比較して、デュピルマブ群でより大きかった。LDH に関して正常化を達成した患者の割合は、Week 16 及び Week 52 の両時点でプラセボ群の約 50%と比較して、デュピルマブ群ではほぼすべての患者が正常化を達成した。

2 つの第 3 相単独療法試験の患者での有効性反応解析において、300 mg Q2W 及び 300 mg QW の両群間でデュピルマブのトラフ値が約 2.4 倍違うのにも関わらず、EASI のベースラインからの平均変化率及び IGA スコア 0 又は 1 を達成した患者の割合、又はそう痒 NRS スコアで測定した有効性反応の経時的変化は、両投与群間で同様であった。この結果から、多くの患者において、300 mg Q2W 投与で達成される臨床的ベネフィットは最大か、若しくは最大に近く、標的が本質的に飽和していることが示唆される。

第 3 相単独療法試験の E/R 解析により、曝露量が Q1 の患者ではわずかに低い有効性反応（EASI スコアの約 70%の減少）が見られ、一方、曝露量が Q4 の患者では最も高い有効性反応（EASI スコアの約 81%の減少）が見られた。しかし、前述したように、体重の違いだけでは曝露量に見られたすべての変動を説明できなかった。

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%で、12 週間を超えて持続する ADA 陽性反応が見られた。これらの陽性反応のうち大部分は低抗体価（< 1,000）であり、

すべての時点で ADA 陽性患者のデュピルマブ濃度は概ね ADA 陰性患者で見られた濃度の範囲内であった。300 mg QW を投与された 2 名が Week 16 に高抗体価の ADA 陽性、かつ NAb 陽性であり、時間経過に伴い、これらの ADA の影響による血清中デュピルマブ濃度の低下及び有効性の欠如が認められた。高抗体価の ADA 反応を示した患者を除いて、概ね NAb と有効性の欠如に関連は無かった。概ね ADA 陽性反応による曝露量、安全性又は有効性への影響は認められなかった。曝露量及び有効性の低下と関連した高抗体価の ADA が発現した患者の割合は、デュピルマブの曝露を受けた患者全体の 0.1%未満にすぎなかった。

全体として、臨床薬理データにより、中等症から重症の AD 成人患者の大部分において初回用量 600 mg を伴う 300 mg Q2W 投与を臨床用法・用量として選択することの妥当性が裏付けられた。個々の患者の治療効果に応じて 300 mg QW 投与に増量する可能性も示唆されている。

参 考 文 献

すべての文献の写しを Module 5.4 に添付する。

Bieber T. Mechanisms of disease: atopic dermatitis. N Engl J Med 2008; 358:1483-94.

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.

Hijnen D, De Bruin-Weller M, Oosting B, et al. Serum thymus and activation-regulated chemokine (TARC) and cutaneous T cell- attracting chemokine (CTACK) levels in allergic diseases: TARC and CTACK are disease-specific markers for atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2004 Feb;113(2):334-40.

Hon KL, Ching GK, Ng PC, et al. Exploring CCL18, eczema severity and atopy. Pediatr Allergy Immunol. 2011 Nov;22(7):704-7.

Humbert M, Corrigan CJ, Kimmitt P et al. Relationship between IL-4 and IL-5 mRNA expression and disease severity in atopic asthma. Am J Respir Crit Care Med. 1997 Sep;156(3 Pt 1):704-8.

Kakinuma T, Nakamura K, Wakugawa M, et al. Thymus and activation-regulated chemokine in atopic dermatitis: Serum thymus and activation-regulated chemokine level is closely related with disease activity. J Allergy Clin Immunol. 2001 Mar;107(3):535-41.

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. Archives of dermatological research. 2012 May;304(4):305-12.

Kou K, Okawa T, Yamaguchi Y, et al. Periostin levels correlate with disease severity and chronicity in patients with atopic dermatitis. Br J Dermatol 2014 171:283-91.

Lin NJ, Schuh JM, Hogaboam C. Maintenance of Airway Hyperresponsiveness in Chronic Asthma May Be Mediated by Th2-Independent Mechanisms. The Open Allergy Journal, 2008, 1, 12-18.

Liu FT, Goodarzi H, Chen HY. IgE, mast cells, and eosinophils in atopic dermatitis. Clin Rev Allergy Immunol. 2011 Dec;41(3):298-310. doi: 10.1007/s12016-011-8252-4.

Mukai H, Noguchi T, Kamimura K, Nishioka K, Nishiyama S. Significance of elevated serum LDH (lactate dehydrogenase) activity in atopic dermatitis. The Journal of dermatology. 1990 Aug;17(8):477-81.

Tazawa T, Sugiura H, Sugiura Y, et al. Relative importance of IL-4 and IL-13 in lesional skin of atopic dermatitis. Arch Dermatol Res. 2004 Apr;295(11):459-64.

Wirnsberger G, Hebenstreit D, Posselt G, et al. IL-4 induces expression of TARC/CCL17 via two STAT6 binding sites. Eur J Immunol. 2006 Jul;36(7):1882-91.

6　付録

表 13 - 各試験の機能性デュピルマブ曝露量の概要（平均）

Single Dose (SC) Studies – Healthy Subjects							
PK Parameter	**TDU12265**			**R668-AS-0907**		**R668-HV-1108**	
	Dose (mg)			**Dose (mg)**		**Dose (mg)**	
	150	**300**	**600**	**150**	**300**	**300 Slow**	**300 Fast**
Cmax (mg/L)	10.4	38.3	70.1	13.5	32.4	35.0	34.4
t_{max} (d) median	7.01	7.01	7.00	6.42[a]	5.69[a]	5.19[a]	6.25[a]
AUC_{last} (mg.d/L)	150	700	1780	168	594	530	630
	PKM12350		**PKM14161**		**PKM14271**		
	Dose (mg) DP		**Dose (mg) DP**		**Dose (mg) DP**		
	300 S3*	**300 S2***	**300 S3* ([redacted], PFS)**	**300 S3* ([redacted], vial)**	**200 S3* ([redacted], PFS)**	**200 S3* ([redacted], vial)**	
Cmax (mg/L)	28.9	27.2	34.8	34.3	23.2	22.8	
t_{max} (d) median	7	7	7	7	3.14	3.00	
AUC_{last} (mg.d/L)	483.3	500.0	587	575	339	323	

Repeat Dose (SC) Studies Phase 1 and 2 – AD Patients										
PK Parameter	**R668-AD-0914**			**R668-AD-1026**		**R668-AD-1121**	**R668-AD-1117**	**R668-AD-1021**		**R668-AD-1307**
	Dose (mg) x4W			**Dose (mg) x4W**		**Dose (mg) x4W**	**Dose (mg) x12W**	**Dose x 16W**	**Dose x 16W**	**Dose x 16W**
	75 QW	**150 QW**	**300 QW**	**150 QW**	**300 QW**	**300 QW**	**300 QW**	**300 Q2W**	**300 QW**	**200 QW**
C_{trough} (mg/L)	6.74	19.2	69.3	34.0	86.4	95.6	158	61.5	168	118
C_{max} (mg/L)	11.4	26.6	94.8	39.2	102	99.8	NA	NA	NA	NA

Repeat Dose (SC) Studies Phase 3 – AD Patients							
PK Parameter	**R668-AD-1334**		**R668-AD-1416**		**R668-AD-1224**		**R668-AD-1225**
	Dose (mg) x 16W		**Dose (mg) x 16W**		**Dose (mg) x 52W**		**Dose (mg) x 68W**
	300 Q2W	**300 QW**	**300Q2W**	**300 QW**	**300Q2W**	**300QW**	**300 QW**
C_{trough} (mg/L)	73.3	173	76.6	193	78.6	188	204
C_{max} (mg/L)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

a mean

Source: TDU12265 Table 16; PKM12350 Table 15; PKM14161 Table 17; PKM14271 Table 18; Module 5.3.3.1 R668-AS-0907 Table 11; R668-HV-1108 Table 17; Module 5.3.3.2 R668-AD-0914 Table 20 and Appendix 5 Table 10; Module 5.3.3.2 R668-AD-1026 Appendix 5 Table 4 and Table 5; Module 5.3.5.1 R668-AD-1121 Table 26 and Table 27; Module 5.3.5.1 R668-AD-1117 Table 54; Module 5.3.5.1 R668-AD-1021 Table 52; Module 5.3.4.2 R668-AD-1307 Section 9.1; Module 5.3.5.1 R668-AD-1334 Section 9.1; Module 5.3.5.1 R668-AD-1416 Section 9.1; Module 5.3.5.1 R668-AD-1224 CSR Appendix 5 Table 7; Module 5.3.5.2 R668-AD-1225 Appendix 5 Table 7.

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

表 14 -投与群別の抗デュピルマブ抗体陽性患者数（R668-AD-1334 試験及び R668-AD-1416 試験）

Anti-Dupilumab Antibodies			Dupilumab					
	Placebo		300 QW		300 Q2W		Combined	
R668-AD-1334	(N = 209)		(N = 206)		(N = 222)		(N = 428)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Negative at all times	201	96.2	191	92.7	190	85.6	381	89.0
Positive at any time	8	3.8	15	7.3	32	14.4	47	11.0
Pre-existing immunoreactivity[a]	6	2.9	9	4.4	17	7.7	26	6.1
Treatment-boosted[b]	0	0	0	0	0	0	0	0
Treatment-emergent[c]	2	1.0	6	2.9	15	6.8	21	4.9
Persistent[d]	0	0	1	0.5	1	0.5	2	0.5
Transient[e]	0	0	0	0	2	0.9	2	0.5
Indeterminate[f]	2	1.0	5	2.4	12	5.4	17	4.0
R668-AD-1416	(N = 218)		(N = 223)		(N = 225)		(N = 448)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Negative at all times	202	92.7	207	92.8	196	87.1	403	90.0
Positive at any time	16	7.3	16	7.2	29	12.9	45	10.0
Pre-existing immunoreactivity[a]	10	4.6	10	4.5	11	4.9	21	4.7
Treatment-boosted[b]	2	0.9	0	0	0	0	0	0
Treatment-emergent[c]	4	1.8	6	2.7	18	8.0	24	5.4
Persistent[d]	0	0	0	0	0	0	0	0
Transient[e]	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2
Indeterminate[f]	4	1.8	6	2.7	17	7.6	23	5.1

a either a positive response in the ADA assay at baseline with all post treatment ADA results negative OR a positive response in the ADA assay at baseline with all post-first dose ADA positive responses less than 4-fold over baseline titer levels.

b Patients with a positive response in the ADA assay post first dose that was at least a 4-fold increase over baseline titer levels of the parent study, when baseline results of the parent study were positive.

c Patients with a positive response in the ADA assay post-first dose of when baseline results in the parent study were negative or missing

d At least 2 or more consecutive post-baseline samples with treatment-emergent positive ADA response separated by greater than a 12-week period (>84 days)with no ADA negative samples or missing samples in between

e Any treatment-emergent positive ADA response that is not considered indeterminate or persistent

f Positive ADA response present in only the last collected sample.

Source: Module 5.3.5.1 R668-AD-1334 Table 64; Module 5.3.5.1 R668-AD-1416 CSR Table 66.